Licencia: D01-0237625-0752269

FARRERAS | ROZMAN

Cortesía:
Mezhitin® (Memantina)

Incluye CONTENIDO DIGITAL

MEDICINA INTERNA

XIX EDICIÓN

DIRECTORES:
C. Rozman y F. Cardellach

SUBDIRECTORES:
J. M.ª Nicolás y R. Cervera

ELSEVIER

Instrucciones para el acceso en línea

Gracias por su compra. Este libro electrónico de Elsevier incluye el acceso a contenido online complementario. Por favor, haga clic aquí (o vaya a http://ebooks.elsevier.com) para solicitar un código de activación y siga las instrucciones de registro para acceder al contenido en línea.

Dedicatoria

Al alumnado y a los profesionales de la Medicina cuya primera voluntad es la atención integral del enfermo desde un punto de vista biopsicosocial, a través de un proceder inteligente, técnicamente idóneo y moralmente correcto de su ejercicio profesional que garantice al paciente los principios que deberían presidir la práctica médica: bienestar, autonomía y justicia social.

Farreras Rozman. Medicina Interna

DECIMONOVENA EDICIÓN

Volumen I

FUNDADO POR

A. von Domarus

CONTINUADO POR

P. Farreras

DIRECTORES

C. Rozman

F. Cardellach

SUBDIRECTORES

J.M.ª Nicolás

R. Cervera

CONSEJO EDITORIAL

A. Agust

J. Brugada

J. M.ª Campistol

R. Carmena

A. Carreres

A. Castells

J. Dalmau

A. De La Sierra

J.C. Duró

M. Esteller

C. Ferrándiz

J.M.ª Gatell

P. Ginés

R. Gomis

F. Graus

S. Nogué

A. Prat

R. Pujol-Borrell

C. Rey-Joly

V. Riambau

J.M.ª Ribera

Á. Urbano

E. Vieta

M. Vilardell

SECRETARIOS DE REDACCIÓN

A. Selva

P. Castro

ELSEVIER

Índice de capítulos

Instrucciones para el acceso en línea

Cubierta

Dedicatoria

Portada

Página de créditos

Prólogo a la XIX edición

Coordinadores de sección

Colaboradores

Volumen I

Sección I: Fundamentos de la práctica médica

1: Fundamentos de la práctica médica

Introducción

Principios generales del diagnóstico

2: Conceptos básicos en epidemiología

Introducción

Diseños de estudios observacionales y experimentales

Medidas epidemiológicas

Métodos analíticos para evaluar asociaciones

Métodos de análisis epidemiológico

Resumen y conclusiones

3: Prevención en la práctica médica

Introducción

Métodos de prevención en el ámbito clínico. Medicina clínica preventiva

Estrategias de prevención sanitaria en la Unión Europea y España

4: Pronóstico

Introducción

Concepto

Supervivencia de un proceso

Pronóstico individual

5: Tratamiento

Principios generales

Principios del tratamiento farmacológico

6: Ética médica

Raíz biológica de la ética

Método de la bioética clínica

Relación clínica

Confines de la vida humana

Comités de ética

7: Seguridad del paciente y de la práctica médica

Introducción: calidad sanitaria como actividad sistemática

Inicios de la seguridad del paciente

Seguridad del paciente en España

Metodologías específicas en seguridad del paciente: cultura de seguridad del paciente

Concepto de víctima en la seguridad del paciente

Prácticas de riesgo y actuaciones seguras

Revisión permanente de la calidad y seguridad del paciente

Conclusiones

8: Aspectos médicos del paciente quirúrgico

Introducción

Evaluación preoperatoria

Problemas perioperatorios seleccionados

Complicaciones postoperatorias

9: Atención paliativa

Definiciones y conceptos evolutivos de la atención paliativa

Epidemiología de las necesidades de atención paliativa

Identificación de personas con condiciones crónicas evolutivas y pronóstico de vida limitado en los servicios de salud y sociales

Principios, instrumentos y aspectos esenciales en atención paliativa: modelos de atención, intervención y organización

Principios del tratamiento del dolor y otros síntomas en pacientes con enfermedades avanzadas

Atención a la situación de agonía o situación de los últimos días y sedación paliativa

Organización de la atención paliativa: medidas generales, servicios y programas de cuidados paliativos. Importancia del trabajo en equipo

10: Enfermedades médicas durante el embarazo

Introducción

Enfermedades pulmonares

Enfermedades endocrinológicas

Enfermedades digestivas y hepáticas

Enfermedades neurológicas

Enfermedades hematológicas

Enfermedades infecciosas

Enfermedades cardiovasculares

Enfermedades autoinmunes

Enfermedades dermatológicas

Neoplasias

11: Fundamentos en la atención al enfermo crítico

Enfoque histórico de los cuidados intensivos y sus avances tecnológicos

Enfermo crítico y unidad de cuidados intensivos

Competencias del médico en la atención a un enfermo crítico

Historia clínica en un enfermo crítico

Síndrome de cuidados intensivos

12: Información científica en medicina interna

Introducción

Fuentes de información y sesgos

Tipos de artículos

Niveles de evidencia

Recursos preevaluados y estrategias de búsqueda bibliográfica

Presente y futuro

Sección II: Enfermedades del aparato digestivo

Parte I: Gastroenterología

13: Enfermedades de la boca

Introducción

Patología lingual y gingival

Manifestaciones orales de las genodermatosis

Infecciones

Enfermedades inflamatorias

Precáncer y cáncer

14: Enfermedades de las glándulas salivales

Concepto

Etiología

Cuadro clínico

Exploraciones complementarias

Diagnóstico

Diagnóstico diferencial

Tratamiento

15: Enfermedades del esófago

Síntomas. Pruebas diagnósticas

Enfermedad por reflujo gastroesofágico

Trastornos motores del esófago

Cáncer de esófago

Tumores benignos del esófago

Esofagitis eosinofílica. Otras enfermedades esofágicas

16: Enfermedades del estómago y del duodeno

Métodos de exploración gastroduodenal

Dispepsia

Infección por Helicobacter pylori

Gastritis y gastropatías

Úlcera péptica

Síndrome de Zollinger-Ellison

Gastropatía por antiinflamatorios no esteroideos

Tumores gástricos y del duodeno

Otras enfermedades y anomalías de estómago y del duodeno

17: Enfermedades del intestino delgado y del colon. Generalidades, pruebas diagnósticas y anomalías del desarrollo

Introducción

Pruebas diagnósticas

Biomarcadores

Malformaciones congénitas

18: Abdomen agudo

Generalidades

Apendicitis aguda

Obstrucción intestinal

Isquemia intestinal

19: Trastornos de la motilidad intestinal

Introducción

Íleo adinámico

Seudoobstrucción intestinal crónica

Síndrome de Ogilvie

Síndrome del intestino irritable y afines

Estreñimiento

Megacolon

Diverticulosis del colon

20: Diarrea

Concepto y clasificación

Cuadro clínico

Diagnóstico

Tratamiento

21: Malabsorción intestinal

Concepto

Evaluación de la absorción y de la función del páncreas y del intestino delgado

Malabsorción en situaciones específicas

Síndrome de sobrecrecimiento bacteriano intestinal

Síndrome del intestino corto

Enfermedad de Whipple

Esprúe tropical

Enfermedad celíaca

Abetalipoproteinemia

Linfangiectasia intestinal

Amiloidosis

Alteraciones vasculares

Enfermedades endocrinas

Malabsorción de hidratos de carbono

Otras causas de malabsorción

22: Enfermedad inflamatoria del intestino

Concepto

Epidemiología

Etiología

Anatomía patológica

Patogenia

Cuadro clínico

Diagnóstico

Pronóstico

Tratamiento

23: Tumores del intestino

Tumores del intestino delgado

Pólipos intestinales

Síndromes de poliposis intestinal

Cáncer colorrectal

Otros tumores del colon

24: Otras enfermedades intestinales

Gastroenteritis eosinófila

Alergia alimentaria

Úlceras aisladas y difusas del intestino delgado

Endometriosis intestinal

Neumatosis intestinal

Malacoplaquia

Úlceras inespecíficas de colon y recto

Melanosis coli

Enteritis y colitis por radiación

Colitis colágena y linfocítica

25: Enfermedades del recto y del ano

Consideraciones generales

Exploración de la región anorrectal

Enfermedades del ano benignas

Enfermedades de transmisión sexual

Trastornos del suelo pélvico

Síndromes anorrectales dolorosos

Tumores anales

26: Enfermedades del páncreas

Métodos de exploración

Pancreatitis aguda

Pancreatitis crónica

Cáncer de páncreas y otros tumores del páncreas exocrino

Fibrosis quística y otras alteraciones congénitas

27: Hemorragia gastrointestinal

Concepto

Hemorragia digestiva alta

Hemorragia digestiva baja

Hemorragia gastrointestinal oculta

28: Enfermedades del peritoneo, del mesenterio y del epiplón

Enfermedades del peritoneo

Enfermedades del mesenterio y del epiplón

Parte II: Hepatología

29: Generalidades

Generalidades

Evaluación clínica de las enfermedades hepáticas

Aproximación al diagnóstico de las hepatopatías

30: Ictericias y enfermedades de las vías biliares

Metabolismo de la bilirrubina

Clasificación de las ictericias

Alteraciones hereditarias del metabolismo y de la excreción de la bilirrubina

Diagnóstico diferencial de las ictericias

Colestasis

Enfermedades de las vías biliares

31: Cirrosis hepática

Concepto

Etiología

Patogenia

Cuadro clínico

Exploraciones complementarias

Diagnóstico

Pronóstico

Tratamiento

Causas específicas de cirrosis hepática

32: Cirrosis hepática descompensada

Fisiopatología de la cirrosis descompensada

Evaluación de la hipertensión portal

Hemorragia digestiva por hipertensión portal

Hemorragia por gastropatía de la hipertensión portal

Hemorragia por varices ectópicas

Ascitis

Hiponatremia dilucional

Síndrome hepatorrenal

Peritonitis bacteriana espontánea

Encefalopatía hepática

33: Hipertensión portal no cirrótica

Trombosis del eje esplenoportal

Síndrome de Budd-Chiari

Síndrome de obstrucción sinusoidal

Hipertensión portal idiopática

Hígado cardíaco o de estasis

Hígado de shock o isquémico

Oclusión de la arteria hepática

Aneurisma de la arteria hepática

Aneurisma de la vena porta

Fístulas arteriovenosas en el territorio portal

34: Hepatitis vírica aguda

Concepto

Virus de la hepatitis

Respuesta serológica a la infección

Epidemiología

Anatomía patológica

Cuadro clínico

Alteraciones bioquímicas

Diagnóstico

Otras formas clínicas de hepatitis

Manifestaciones extrahepáticas

Pronóstico

Tratamiento

Prevención

35: Hepatitis vírica crónica

Concepto

Etiología

Cuadro clínico

Exploraciones complementarias

Características específicas según el tipo de hepatitis crónica

36: Hepatopatías por tóxicos y medicamentos

Concepto

Patogenia

Cuadro clínico

Diagnóstico

Pronóstico

Tratamiento

37: Insuficiencia hepática aguda

Concepto

Definición y presentación

Etiología

Fisiopatología

Cuadro clínico

Exploraciones complementarias

Diagnóstico

Pronóstico

Tratamiento y prevención

38: Hepatopatías autoinmunes y colestasis crónicas

Hepatitis autoinmune

Colangitis biliar primaria

Colangitis esclerosante primaria

Ductopenia idiopática del adulto

Colestasis crónica infantil y juvenil y alteraciones de los transportadores canaliculares

Colestasis recurrente benigna

Síndrome de colelitiasis asociada a baja excreción de fosfolípidos

Displasia arteriohepática o enfermedad de Alagille

Atresia biliar extrahepática

39: Enfermedad hepática alcohólica

Concepto

Epidemiología e historia natural

Patogenia

Hepatopatía alcohólica precoz compensada

Hepatitis alcohólica

Cirrosis hepática alcohólica

40: Enfermedad hepática por depósito de grasa

Introducción

Epidemiología

Etiopatogenia

Anatomía patológica

Cuadro clínico

Historia natural y pronóstico

Diagnóstico

Diagnóstico diferencial

Tratamiento

41: Enfermedades genéticas del hígado

Enfermedad de Wilson

Hemocromatosis hereditaria

42: Tumores del hígado

Carcinoma hepatocelular

Colangiocarcinoma

Cistoadenocarcinoma

Angiosarcoma

Hemangioendotelioma epitelioide

Hepatoblastoma

Metástasis hepáticas

Hemangioma

Adenoma

Hiperplasia nodular focal

43: Trasplante hepático

Período pretrasplante

Aspectos quirúrgicos más relevantes

Período postoperatorio

Resultados

Perspectivas futuras

44: Hígado y enfermedades sistémicas e infecciosas

Introducción

Enfermedades gastrointestinales

Enfermedades endocrinas

Enfermedades reumatológicas y del tejido conectivo

Enfermedades de la sangre

Enfermedades cardiovasculares

Otras enfermedades sistémicas

Enfermedades infecciosas

45: Hígado y embarazo

Introducción

Enfermedades hepáticas propias del embarazo

Enfermedades hepáticas preexistentes al embarazo

Enfermedades hepáticas concomitantes con el embarazo

Embarazo y trasplante hepático

Conclusiones

Sección III: Cardiología

46: Examen clínico del sistema cardiovascular

Anamnesis y exploración física

Examen radiológico

Electrocardiografía

47: Métodos incruentos de exploración cardíaca

Ecocardiografía Doppler

Aplicaciones cardíacas de la resonancia magnética y la tomografía computarizada

Cardiología nuclear

Prueba de esfuerzo

Monitorización ambulatoria con Holter

Prueba de la tabla basculante

48: Cateterismo cardíaco

Concepto

Técnica

Cateterismo Cardíaco diagnóstico

Tratamiento percutáneo de revascularización coronaria

Tratamiento percutáneo de las valvulopatías

Tratamiento percutáneo de las cardiopatías congénitas

Otros tratamientos percutáneos cardíacos

49: Insuficiencia cardíaca

Concepto

Etiopatogenia

Fisiopatología

Cuadro clínico

Clasificación funcional de la insuficiencia cardíaca

Clasificación según el grado evolutivo de la insuficiencia cardíaca

Exploraciones complementarias

Tratamiento

50: *Shock* cardiogénico

Concepto

Etiología

Patogenia

Fisiopatología y cuadro clínico

Diagnóstico

Pronóstico

Tratamiento

51: Arritmias cardíacas

Concepto

Fisiopatología

Diagnóstico

Clasificación

Bradiarritmias

Taquiarritmias supraventriculares

Taquiarritmias ventriculares

Tratamiento

Muerte súbita

Enfermedades de los canales iónicos

Maniobras de reanimación cardiopulmonar

52: Síncope cardiovascular

Concepto

Fisiopatología

Etiología

Cuadro clínico

Diagnóstico

Pronóstico

Tratamiento

53: Aterosclerosis coronaria

Bases fisiopatológicas

Epidemiología

Factores de riesgo vascular

Prevención de las enfermedades cardiovasculares en sujetos con riesgo vascular elevado

54: Cardiopatía isquémica

Isquemia miocárdica

Enfermedad coronaria crónica estable

Síndromes coronarios agudos

Síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST: angina inestable e infarto de miocardio sin elevación del ST

Infarto de miocardio sin lesiones coronarias obstructivas

Angina variante

Infarto de miocardio con elevación del segmento ST

55: Valvulopatías

Introducción

Valvulopatía mitral

Valvulopatía aórtica

Otras valvulopatías

56: Miocardiopatías

Miocardiopatía dilatada

Miocardiopatía hipertrófica

Miocardiopatía restrictiva

Miocardiopatía arritmogénica

Miocardiopatía no compactada

57: Hipertensión arterial

Definición y clasificación

Epidemiología

Etiopatogenia y fisiopatología de la hipertensión arterial esencial

Etiopatogenia de la hipertensión arterial secundaria

Cuadro clínico y complicaciones

Evaluación del paciente hipertenso

Tratamiento de la hipertensión arterial

Seguimiento de los pacientes con hipertensión arterial

58: Enfermedades del pericardio

Pericarditis aguda

Derrame pericárdico y taponamiento cardíaco

Pericarditis constrictiva o constricción pericárdica

Algunas causas específicas de enfermedad pericárdica

59: Enfermedades cardiovasculares de origen genético

Introducción

Enfermedades genéticas

60: Cardiopatías congénitas

Epidemiología

Etiología

Anomalías del desarrollo embriológico

Cardiopatías congénitas acianóticas

Cardiopatías congénitas cianóticas

61: Endocarditis infecciosa

Concepto

Patogenia

Anatomía patológica

Etiología

Cuadro clínico

Exploraciones complementarias

Diagnóstico

Pronóstico

Tratamiento

62: Tumores cardíacos

Concepto

Cuadro clínico

Tipos

Diagnóstico

Pronóstico y tratamiento

63: Cardiopatía y embarazo

Introducción

Riesgo materno y fetal

Evaluación inicial y estudios complementarios

Arritmias

Valvulopatías

Aortopatías

Cardiopatías congénitas

Enfermedad tromboembólica venosa

Hipertensión pulmonar

Miocardiopatías e insuficiencia cardíaca

Enfermedad coronaria

Hipertensión arterial

Fármacos cardiovasculares y embarazo

Conclusión

64: Valoración del riesgo quirúrgico del paciente con cardiopatía

Valoración del riesgo quirúrgico cardiovascular

Determinación de la capacidad funcional

Estimación del riesgo cardiovascular

Biomarcadores cardíacos, pruebas no invasivas y cinecoronariografía preoperatoria

Estrategias para reducir el riesgo cardiovascular perioperatorio

Enfermedades específicas

Anestesia y controles perioperatorios

Sección IV: Angiología

65: Introducción

66: Exploración del paciente vascular

Anamnesis

Exploración física

Exploración hemodinámica. laboratorio de diagnóstico vascular

Angiotomografía axial computarizada (angio-TC)

Angiorresonancia magnética (angio-RM)

Angiografía

Otras exploraciones

67: Enfermedades arteriales de las extremidades

Isquemia crónica

Isquemia aguda

68: Aneurismas periféricos

Concepto

Etiología

Aneurismas poplíteos

Aneurismas femorales

Aneurismas de las arterias ilíacas

Aneurismas de los troncos supraaórticos

69: Enfermedades de la aorta

Introducción

Aterosclerosis de la aorta

Aneurisma de aorta torácica

Aneurisma de aorta abdominal

Aneurismas toracoabdominales

Aneurismas de las ramas viscerales de la aorta

Disección aórtica

Hematoma aórtico intramural y úlcera penetrante

70: Arteriopatías funcionales

Fenómeno de Raynaud

Acrocianosis

Eritema pernio

Livedo reticularis y livedo racemosa

Eritermalgia o eritromelalgia

Síndrome del desfiladero torácico

71: Enfermedades de los troncos supraaórticos

Concepto

Etiopatogenia

Cuadro clínico

Diagnóstico

Tratamiento

72: Enfermedad vasculorrenal

Concepto

Etiología

Fisiopatología

Cuadro clínico

Diagnóstico

Tratamiento

73: Insuficiencia venosa crónica

Concepto

Etiopatogenia

Cuadro clínico

Diagnóstico

Tratamiento

74: Trombosis venosa

Concepto

Etiología

Anatomía patológica

Fisiopatología

Cuadro clínico

Diagnóstico

Diagnóstico diferencial

Pronóstico

Tratamiento

Profilaxis

75: Enfermedades de las grandes venas

Malformaciones congénitas

Síndrome de la vena cava superior

Síndrome de la vena cava inferior

76: Linfedema

Concepto

Etiología

Cuadro clínico

Diagnóstico

Diagnóstico diferencial

Tratamiento

77: Malformaciones vasculares y tumores vasculares

Concepto

Embriología

Etiología y patogenia

Clasificación

Fisiopatología

Cuadro clínico

Diagnóstico

Diagnóstico diferencial

Tratamiento

Tumores vasculares

Sección V: Neumología

78: Manifestaciones clínicas de las enfermedades respiratorias

Síntomas

Signos

Anamnesis

Exploración física

79: Métodos diagnósticos

Diagnóstico por imagen

Exploración de la función respiratoria

Otras exploraciones complementarias

80: Enfermo respiratorio crítico

Insuficiencia respiratoria

Síndrome de distrés respiratorio agudo

Ventilación mecánica

81: Enfermedades de las vías aéreas

Rinitis y poliposis nasal

Asma bronquial

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Bronquiectasias

Bronquiolitis

Bronquiolitis obliterante

Enfermedades obstructivas de las vías aéreas superiores, Hiperclaridad pulmonar unilateral Y Enfisema bulloso

Hiperclaridad pulmonar unilateral

Enfisema bulloso

82: Malformaciones broncopulmonares

Introducción

Malformaciones del árbol traqueobronquial

Malformaciones pulmonares

Malformaciones vasculares

Malformaciones combinadas

83: Enfermedades difusas del pulmón

Enfermedades intersticiales difusas del pulmón

Neumonitis por hipersensibilidad y Neumonía organizativa

Eosinofilias pulmonares

Enfermedades pulmonares de origen ocupacional

84: Infecciones respiratorias

Bronquitis aguda

Neumonía extrahospitalaria

Neumonía intrahospitalaria

Absceso de pulmón y neumonía necrosante

85: Enfermedades vasculares del pulmón

Hipertensión pulmonar

Síndrome hepatopulmonar

Tromboembolia pulmonar

Vasculitis pulmonares

Hemorragias pulmonares difusas

86: Tumores broncopulmonares

Cáncer de pulmón

Otros tumores broncopulmonares malignos

Tumores broncopulmonares benignos

Metástasis pulmonares

Linfangitis carcinomatosa

Nódulo pulmonar solitario

87: Enfermedades de la pleura

Derrame pleural

Enfermedades infecciosas de la pleura

Enfermedades tumorales de la pleura

Otras enfermedades pleurales

Neumotórax

88: Enfermedades del mediastino

Concepto

Etiología

Cuadro clínico

Diagnóstico

Diagnóstico diferencial

89: Trastornos ventilatorios

Síndrome de apneas-hipopneas del sueño

Apnea central y respiración de Cheyne-Stokes

Síndrome de hipoventilación alveolar secundaria a obesidad y otras enfermedades de la caja torácica

Enfermedades del diafragma y de los músculos respiratorios

90: Trasplante de pulmón

Selección del receptor

Complicaciones postoperatorias más relevantes

Resultados

Sección VI: Nefrología

91: Exploración y principales síndromes del aparato excretor

Introducción

Análisis de orina

Análisis de sangre

Pruebas de funcionalismo renal

Técnicas de imagen

Exploraciones isotópicas

Biopsia renal

Principales síndromes del aparato excretor

92: Alteraciones del metabolismo hidrosalino

Introducción

Compartimentos corporales

Balance hidrosalino y regulación renal

Alteraciones del metabolismo del agua (variaciones en el volumen)

Alteraciones del metabolismo del sodio (variaciones en la osmolalidad)

93: Alteraciones del metabolismo del potasio

Consideraciones fisiológicas

Hipopotasemia

Hiperpotasemia

94: Alteraciones del metabolismo del calcio, del fósforo y del magnesio

Regulación hormonal del balance calcio-fósforo

Hipercalcemia

Hipocalcemia

Hiperfosforemia

Hipofosforemia

Hipermagnesemia

Hipomagnesemia

95: Alteraciones del equilibrio acidobásico

Consideraciones fisiológicas

Elementos del equilibrio acidobásico

Trastornos acidobásicos primarios

Acidosis metabólica

Alcalosis metabólica

Acidosis respiratoria

Alcalosis respiratoria

96: Síndrome nefrótico

Concepto

Etiología

Fisiopatología y cuadro clínico

Diagnóstico

Tratamiento

97: Insuficiencia renal aguda

Concepto

Etiología

Fisiopatología

Cuadro clínico

Exploraciones complementarias

Complicaciones

Tratamiento

Prevención

Pronóstico

98: Enfermedad renal crónica

Concepto

Frecuencia y etiología

Fisiopatología

Cuadro clínico

Diagnóstico

Tratamiento

99: Hemodiálisis y diálisis peritoneal

Introducción

Hemodiálisis

Diálisis peritoneal

100: Trasplante renal

Histocompatibilidad

Reacción frente al injerto

Donante y receptor

Tratamiento inmunodepresor

Pautas inmunodepresoras

Cuadro clínico del trasplante renal

Pronóstico

101: Nefropatías glomerulares primarias

Concepto

Cuadro clínico

Diagnóstico, clasificación y tratamiento general

Enfermedades glomerulares que cursan con síndrome nefrótico

Glomerulonefritis primarias con presentación clínica variable

Glomerulonefritis primarias que se presentan con síndrome nefrítico o deterioro de la función renal

Otras glomerulonefritis

102: Nefropatías glomerulares secundarias

Concepto

Enfermedades autoinmunes

Enfermedades asociadas a depósito glomerular de inmunoglobulinas monoclonales

Glomerulonefritis asociadas a infecciones

Enfermedades hereditarias

103: Nefropatía diabética

Concepto y epidemiología

Fisiopatología y anatomía patológica

Cuadro clínico

Pronóstico

Tratamiento y prevención

104: Nefropatías de origen vascular

Concepto

Trastornos de los vasos renales principales

Enfermedades vasculares de la microcirculación renal

Riñón y embarazo

105: Infecciones de las vías urinarias

Introducción

Cistitis y pielonefritis

Infección urinaria en situaciones especiales

Prostatitis

106: Nefropatía obstructiva y nefropatía del reflujo

Nefropatía obstructiva

Nefropatía del reflujo

107: Nefropatías intersticiales

Concepto

Nefropatías intersticiales agudas

Nefropatías intersticiales crónicas

108: Nefropatías tóxicas

Concepto

Etiopatogenia

Cuadro clínico

Nefrotoxicidad por fármacos

109: Enfermedades del túbulo renal

Concepto

Glucosuria renal

Hiperfosfaturias

Hipouricemia de origen renal

Hiperaminoacidurias

Enfermedad de Dent

Cistinosis

Síndrome oculocerebrorrenal o síndrome de Lowe

Acidosis tubular renal

Síndrome de Bartter

Síndrome de Gitelman

Síndrome de Liddle

Hipomagnesemia con hipercalciuria y nefrocalcinosis

Diabetes insípida nefrogénica

110: Malformaciones congénitas y enfermedades quísticas del riñón

Malformaciones congénitas del riñón

Enfermedades quísticas del riñón

111: Litiasis renal

Concepto

Epidemiología

Etiología y composición

Patogenia

Cuadro clínico

Diagnóstico

Exploraciones complementarias

Tipos de litiasis

Tratamiento

112: Tumores del riñón y del urotelio

Concepto

Tumores benignos del riñón

Tumores malignos del riñón

113: Enfermedades de las vías urinarias de interés en medicina interna

Fibrosis retroperitoneal

Obstrucción urinaria

Hiperplasia benigna de próstata

Enuresis nocturna

Vejiga neurógena

Incontinencia urinaria

114: Uso de fármacos en la insuficiencia renal

Introducción

Alteración de los procesos farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia renal

Estimación del grado de funcionalidad renal

Dosificación de fármacos en insuficiencia renal

Dosificación de fármacos en pacientes sometidos a técnicas de reemplazo renal

Sección VII: Reumatología y enfermedades sistémicas

Parte I: Reumatología

115: Introducción

Aproximación al diagnóstico del paciente con enfermedad reumática

Principios generales del tratamiento del paciente con enfermedad reumática

116: Exploración y diagnóstico del paciente con enfermedad reumática

Anamnesis

Exploración física del aparato locomotor

Exploraciones complementarias

Diagnóstico del paciente con enfermedad reumática

117: Artritis crónicas

Artritis reumatoide

Artritis idiopática juvenil

Enfermedad de Still del adulto

118: Espondiloartritis

Concepto y clasificación

Espondilitis anquilosante

Artritis psoriásica

Artritis reactiva

Artritis asociada a la enfermedad inflamatoria del intestino

Espondiloartritis indiferenciada

Síndrome SAPHO

119: Artrosis

Artrosis de los miembros

Artrosis vertebral

120: Infección osteoarticular

Artritis infecciosa

Espondilodiscitis infecciosas

121: Artropatías microcristalinas

Gota

Enfermedad por depósito de cristales de pirofosfato cálcico

Enfermedad por depósito de cristales de hidroxiapatita

Enfermedad por depósito de cristales de oxalato cálcico

122: Enfermedades hereditarias del tejido conectivo

Osteogénesis imperfecta

Síndrome de Marfan

Síndromes de Ehlers-Danlos

123: Formas misceláneas de artritis

Artropatía neuropática

Osteoartropatía hipertrofiante

Poliartritis paraneoplásica

Síndrome de fascitis palmar y poliartritis

Reticulohistiocitosis multicéntrica

Reumatismo palindrómico y otros reumatismos intermitentes

Sinovitis vellosonodular pigmentada

Síndrome de Tietze

124: Fibromialgia

Concepto

Epidemiología

Etiología

Patogenia

Cuadro clínico

Exploraciones complementarias

Diagnóstico

Pronóstico

Tratamiento

125: Reumatismos de partes blandas

Concepto

Hombro

Codo

Mano y muñeca

Cadera

Rodilla

Pie

126: Dolor raquídeo

Concepto

Diagnóstico y exploraciones complementarias

Tratamiento

127: Hiperostosis anquilosante vertebral

Concepto

Etiopatogenia

Anatomía patológica

Cuadro clínico

Estudio radiológico

Tratamiento

128: Enfermedades óseas

Generalidades

Osteoporosis

Osteomalacia

Enfermedad de Paget

Displasia fibrosa

Osteosclerosis

Osteonecrosis

Distrofia simpático-refleja

Parte II: Enfermedades sistémicas

129: Introducción

130: Lupus eritematoso sistémico

- Concepto
- Etiopatogenia
- Anatomía patológica
- Cuadro clínico
- Situaciones clínicas especiales
- Exploraciones complementarias
- Diagnóstico
- Pronóstico
- Tratamiento

131: Esclerodermia

- Esclerosis sistémica (esclerodermia)
- Fascitis eosinofílica
- Cuadros clínicos esclerodérmicos inducidos por sustancias químicas
- Síndromes seudoesclerodermiformes

132: Síndrome de Sjögren

Concepto

Etiopatogenia

Cuadro clínico

Exploraciones complementarias

Diagnóstico

Tratamiento

133: Enfermedad mixta del tejido conectivo y síndromes de solapamiento

Enfermedad mixta del tejido conectivo

Síndrome similar al lupus (lupus-like) o lupus probable

Síndrome antisintetasa

Síndromes de solapamiento

134: Síndrome antifosfolipídico

Concepto

Patogenia

Cuadro clínico

Exploraciones complementarias

Diagnóstico

Tratamiento

135: Vasculitis

Generalidades

Vasculitis de grandes vasos

Vasculitis de vaso mediano

Vasculitis de vaso pequeño

Vasculitis de vaso variable

Tromboangitis obliterante (enfermedad de Buerger)

Vasculitis de órgano aislado

Otras vasculitis

136: Paniculitis y otros trastornos de la grasa subcutánea

Paniculitis

Lipodistrofias

137: Policondritis recidivante

Concepto

Anatomía patológica

Cuadro clínico

Diagnóstico

Pronóstico

Tratamiento

138: Fiebre mediterránea familiar y otras enfermedades autoinflamatorias monogénicas

Enfermedades autoinflamatorias

139: Enfermedad relacionada con IgG4 y otras fibrosis sistémicas

Concepto

Etiopatogenia

Anatomía patológica

Cuadro clínico

Diagnóstico

Tratamiento

Otras fibrosis sistémicas

140: Sarcoidosis

Concepto

Epidemiología

Etiología

Patogenia

Cuadro clínico

Exploraciones complementarias

Diagnóstico

Pronóstico y Tratamiento

141: Amiloidosis

Concepto

Formas sistémicas

Formas localizadas

Patogenia

Cuadro clínico

Diagnóstico

Tratamiento

Sección VIII: Oncología médica

142: Introducción a la oncología médica

143: Epidemiología y prevención del cáncer

Epidemiología

Prevención

144: Tratamientos médicos en oncología

Tratamiento hormonal

Tratamiento citotóxico

Tratamiento antidiana

Tratamiento inmunológico

Ensayos clínicos

145: Diagnóstico y tratamiento de los principales tumores

Cáncer de mama

Cáncer de cabeza y cuello

Cáncer de pulmón

Cáncer digestivo

Cáncer genitourinario

Melanoma

Cáncer ginecológico

Cáncer de origen desconocido

146: Tratamiento de soporte y cuidados paliativos en el paciente oncológico

Tratamiento de soporte

Tratamiento paliativo

Atención integral y calidad de vida en el enfermo con cáncer

Sección IX: Genética médica

147: Bases moleculares de la herencia

Introducción a la genética

Material genético

Ciclo celular

Modelos de herencia y enfermedad

148: Genoma humano: métodos de análisis

Principios del análisis genético

Métodos de análisis genómico

Complejidad del genoma humano

149: Bioinformática médica

Principios de bioinformática

Herramientas bioinformáticas

Aplicaciones clínicas

150: Genética clínica y dismorfología

Conceptos en genética clínica

Anamnesis personal y familiar

Exploración dismorfológica

Herramientas de apoyo al diagnóstico de enfermedades raras

151: Anomalías cromosómicas

Mecanismos de las anomalías cromosómicas

Anomalías cromosómicas numéricas

Anomalías cromosómicas estructurales

152: Epigenética y enfermedad

Regulación epigenética del genoma

Impronta genómica

Epigenética del cáncer

Otras enfermedades con componente epigenético

153: Enfermedades monogénicas raras

Enfermedades raras

Enfermedades autosómicas recesivas

Enfermedades autosómicas dominantes

Enfermedades ligadas al cromosoma X

Anticipación genética: del córtex cerebral al músculo

Herencia mitocondrial

154: Genética de las enfermedades complejas

Herencia multifactorial

Enfermedades mediadas por mecanismos inmunológicos

Enfermedades cardiovasculares

Enfermedades mentales

155: Genes, herencia y cáncer

Mutaciones genéticas y cáncer

Genes y vías de señalización implicadas en tumores sólidos esporádicos

Control de la proliferación celular

Regulación del proceso de apoptosis

Otros aspectos relevantes de la patogénesis y progresión del cáncer

Herencia y cáncer

156: Diagnóstico y asesoramiento genético

Consejo o asesoramiento genético

Diagnóstico genético y Medicina Genómica

Detección de portadores

Diagnóstico presintomático

Cribado y diagnóstico genético preimplantacional

Diagnóstico genético prenatal

Cribado genético neonatal

Análisis genéticos directos al consumidor

157: Farmacogenética

Farmacogenética y farmacogenómica: introducción y concepto

Farmacología y variabilidad en la respuesta a fármacos

Polimorfismos en proteínas transportadoras y enzimas metabolizadoras

Aplicaciones de la farmacogenética

Técnicas de análisis

Futuro de la farmacogenética: papel de las agencias reguladoras

158: Tratamiento de enfermedades genéticas y modelos de enfermedad

Medicamentos huérfanos

Terapia génica

Estudios clínicos de terapia génica con medicamentos huérfanos

Terapia génica germinal y somática

Modelos animales de enfermedades humanas

Sección X: Geriatría

159: Introducción

Conceptos

Aspectos demográficos

Asistencia geriátrica

Envejecimiento

160: Fragilidad y valoración geriátrica integral

Concepto de fragilidad

Diagnóstico y evaluación global de la fragilidad

Consecuencias de la fragilidad

Prevención y reversibilidad de la fragilidad

Aspectos diagnósticos y terapéuticos en la atención a pacientes ancianos

Necesidad de atención a aspectos del estado general del anciano

Valoración geriátrica integral

Geriatría, cronicidad y complejidad clínica

161: Problemas clínicos más relevantes en el paciente geriátrico

Introducción

Síndromes geriátricos

Alteración de la movilidad

Caídas

Úlceras por presión

Incontinencia urinaria

162: Aspectos éticos de la asistencia en geriatría

Introducción

Aplicabilidad de la «alta tecnología» a la población anciana

Consentimiento informado

Abuso y maltrato del anciano

«Antienvejecimiento» (antiaging)

Atención al paciente al final de la vida

Otros aspectos relevantes

Sección XI: Dermatología en medicina interna

163: Procesos dermatológicos frecuentes y reacciones cutáneas graves por medicamentos

Dermatosis papuloescamosas

Eccemas

Otros eccemas

Dermatosis reactivas frecuentes

Reacciones cutáneas graves por medicamentos

164: Enfermedades ampollares de etiología autoinmune

Introducción

Pénfigos (enfermedades ampollares intraepidérmicas)

Penfigoides (enfermedades ampollares subepidérmicas)

165: Manifestaciones dermatológicas de las enfermedades sistémicas

Introducción

Púrpura, petequias, equimosis

Livedo reticularis, púrpura retiforme, cianosis, necrosis/gangrena

Telangiectasias

Angioqueratomas

Flushing (sofocaciones)

Erupciones eritematosas

Vesículas y ampollas

Úlceras

Esclerosis de la piel

Hiperpigmentación

Hipopigmentación

Nódulos

Lesiones psoriasiformes e hiperqueratosis

Prurito

166: Dermatosis paraneoplásicas

Introducción

Dermatosis asociadas a neoplasias digestivas y a otros tumores sólidos

Dermatosis normalmente asociadas a neoplasias hematológicas

Otras dermatosis paraneoplásicas

Volumen II

Sección XII: Neurología

167: Anamnesis y exploración del paciente con sintomatología del sistema nervioso

Estudio clínico del paciente con sintomatología neurológica

Trastornos motores

Trastornos sensitivos

Vértigo

Trastornos del olfato

Trastornos del gusto

Trastornos de la visión

Trastornos oculomotores

Movimientos oculares anormales

Trastornos de las pupilas

Trastornos de las funciones cerebrales superiores

Deterioro cognitivo y demencia

Trastornos de la consciencia

168: Exploraciones complementarias en neurología

Electrodiagnóstico del sistema nervioso

Neuroimagen del sistema nervioso central

169: Trastornos del sistema nervioso autónomo

Introducción

Clasificación y etiología

Exploración del sistema nervioso autónomo

Cuadro clínico

170: Trastornos del sueño

Sueño normal

Trastornos del sueño

171: Cefaleas y algias faciales

Concepto

Patogenia

Diagnóstico

Cefaleas primarias

Cefaleas secundarias

Algias faciales

172: Epilepsias

Introducción

Concepto y definiciones

Epidemiología

Etiología

Genética

Patogenia

Anatomía patológica

Cuadro clínico

Diagnóstico

Diagnóstico diferencial

Pronóstico

Tratamiento

Otros trastornos asociados

173: Infecciones del sistema nervioso central

Infecciones no víricas

Infecciones víricas

174: Accidentes vasculares cerebrales

Concepto y clasificación

AVC de tipo isquémico

Trombosis de los senos venosos

Hemorragia intracerebral

Hemorragia subaracnoidea

175: Tumores intracraneales. Complicaciones neurológicas del cáncer

Tumores intracraneales

Complicaciones neurológicas del cáncer

176: Enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso central

Concepto y clasificación

Esclerosis múltiple

Encefalomielitis aguda diseminada

Neuromielitis óptica y espectro clínico relacionado

177: Encefalitis autoinmunes

Concepto

Patogenia

Cuadro clínico y diagnóstico

Tratamiento

178: Enfermedad de Parkinson y otros trastornos del movimiento

Enfermedad de Parkinson

Parkinsonismos secundarios o sintomáticos

Parkinsonismos atípicos

Enfermedad de Huntington

Síndromes distónicos

Síndrome de Gilles de la Tourette

Temblor esencial

Síndromes asociados a neurodegeneración con acumulación cerebral de hierro

179: Ataxias y paraparesias espásticas. Enfermedades de la neurona motora

Síndromes atáxicos

Paraparesias espásticas

Enfermedades de la neurona motora

180: Enfermedad de Alzheimer y otras demencias degenerativas

Enfermedad de Alzheimer

Otras demencias neurodegenerativas

Enfermedades por priones

181: Enfermedades no degenerativas de la médula espinal

Introducción

Principales síndromes medulares

Mielopatías por agentes físicos

Mielopatías inflamatorias e infecciosas

Mielopatías vasculares

Mielopatías compresivas

Mielopatías de origen tóxico o metabólico

Siringomielia

182: Traumatismo craneoencefálico y raquimedular

Traumatismo craneoencefálico

Traumatismo raquimedular

183: Anomalías del desarrollo del sistema nervioso central y enfermedades neurocutáneas

Anomalías del desarrollo del sistema nervioso central

Enfermedades neurocutáneas

184: Enfermedades metabólicas y carenciales del sistema nervioso

Introducción

Encefalopatía isquémica y anóxica

Encefalopatía secundaria a septicemia

Encefalopatía hepática

Encefalopatía urémica y complicaciones neurológicas de la diálisis

Encefalopatías endocrinas y metabólicas

Encefalopatías carenciales

Alcohol y sistema nervioso

185: Aproximación clínica al paciente con sintomatología del sistema nervioso periférico y muscular

Introducción

Anamnesis y exploración física

Exploraciones complementarias

186: Mononeuropatías

Concepto y clasificación

Neuropatías craneales

Mononeuropatías del miembro superior

Mononeuropatías del miembro inferior

187: Enfermedades de los nervios periféricos

Neuropatías adquiridas

Neuropatías hereditarias

188: Enfermedades musculares

Miopatías inflamatorias idiopáticas: dermatomiositis, polimiositis, miositis con cuerpos de inclusión y miopatía necrosante inmunomediada

Otras formas de miopatía inflamatoria idiopática

Miopatías de causa infecciosa

Distrofias musculares

Miotonías

Miopatías congénitas

Miopatías tóxicas

Miopatías metabólicas

Miopatías endocrinas

Síndrome de rabdomiólisis con mioglobinuria

Miopatías mitocondriales

189: Enfermedades de la unión neuromuscular: miastenia *gravis* y síndromes miasténicos

Miastenia gravis

Formas especiales de miastenia

Síndromes miasténicos

Sección XIII: Psiquiatría

190: Fundamentos para el diagnóstico y tratamiento en psiquiatría

Psiquiatría y medicina

Etiología de las enfermedades mentales

Anamnesis y exploración del estado mental

Exploraciones complementarias

Diagnóstico

Tratamiento y prevención

191: Trastornos de la personalidad

Introducción

Dimensiones básicas de la personalidad normal y patológica

Personalidades trastornadas

Trastornos facticios con síntomas físicos

192: Esquizofrenia y trastornos relacionados

Esquizofrenia

Otros trastornos psicóticos relacionados con la esquizofrenia

193: Trastornos depresivos y bipolares

Introducción

Trastornos depresivos

Trastornos bipolares

194: Trastornos de ansiedad

Introducción

Tipos de trastornos de ansiedad

195: Sexo y género

Introducción

Disforia de género o trastornos de la identidad de género

Disfunciones sexuales

Trastornos parafílicos

196: Consumo de sustancias adictivas

Introducción

Concepto

Epidemiología

Etiología y patogenia

Cuadro clínico

Diagnóstico

Tratamiento

197: Trastornos de la conducta alimentaria

Introducción

Anorexia nerviosa

Bulimia nerviosa

Otros trastornos de la alimentación

198: Psiquiatría de enlace

Introducción

Ámbito de acción y proceso de interconsulta

Principales trastornos en el ámbito de la psiquiatría de enlace

199: Trastornos neurocognitivos y conducta

Introducción

Delírium

Trastorno neurocognitivo mayor: síntomas psicológicos y conductuales

200: Psiquiatría perinatal

Introducción

Depresión perinatal

Trastorno bipolar en la etapa perinatal

Psicosis posparto

Sección XIV: Hematología

201: Fundamentos del diagnóstico hematológico

Introducción

Anamnesis y exploración física

Hematimetría básica

Morfología de sangre periférica y médula ósea

Estudio inmunofenotípico

Estudios citogenéticos

Estudios genéticos. Biología molecular

Evaluación de la enfermedad residual mínima

Otras exploraciones complementarias

202: Enfermedades de la serie roja: anemias

Anemia: aspectos generales

Anemia posthemorrágica aguda

Anemia ferropénica

Anemia asociada a las enfermedades crónicas

Anemias sideroblásticas

Anemias diseritropoyéticas congénitas

Anemias megaloblásticas

Anemias hemolíticas: aspectos generales

Anemias hemolíticas congénitas

Anemias hemolíticas adquiridas

203: Enfermedades del sistema leucocitario

Trastornos cuantitativos

Alteraciones morfológicas hereditarias

Trastornos del funcionalismo granulocitario

Inmunodeficiencias secundarias

204: Insuficiencias medulares

Aplasia medular

Aplasias congénitas o constitucionales

Insuficiencias medulares selectivas

Hemoglobinuria paroxística nocturna

205: Biología y clasificación de las neoplasias hematológicas

Introducción

Neoplasias mieloides

Neoplasias linfoides

206: Neoplasias mieloproliferativas crónicas

Generalidades

Leucemia mieloide crónica

Policitemia vera

Trombocitemia esencial

Mielofibrosis primaria

Otras neoplasias mieloproliferativas crónicas

207: Mastocitosis sistémicas

Concepto

Etiopatogenia

Diagnóstico y clasificación

Anatomía patológica

Cuadro clínico

Diagnóstico y Diagnóstico diferencial

Pronóstico

Tratamiento

208: Síndromes mielodisplásicos y neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas

Síndromes mielodisplásicos

Neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas

209: Leucemias agudas

Aspectos generales

Leucemia aguda linfoblástica

Leucemia mieloide aguda

Aspectos especiales del tratamiento de las leucemias agudas

210: Síndromes linfoproliferativos crónicos de expresión leucémica

Introducción

Síndromes linfoproliferativos crónicos de estirpe B

Síndromes linfoproliferativos crónicos de estirpe T

211: Linfomas y otras enfermedades ganglionares

Linfomas malignos: aspectos generales

Linfoma de Hodgkin

Linfomas no hodgkinianos de línea B

Linfomas no hodgkinianos de línea T y NK

Linfomas cutáneos

Linfomas asociados a inmunodeficiencia

Síndromes linfoproliferativos de malignidad incierta

Enfermedades ganglionares no neoplásicas

212: Gammapatías monoclonales

Introducción

Mieloma múltiple

Macroglobulinemia de Waldenström

Enfermedades de las cadenas pesadas

Gammapatía monoclonal de significado incierto

Amiloidosis primaria

213: Enfermedades del sistema mononuclear fagocítico

Introducción

Histiocitosis no neoplásicas

Histiocitosis proliferativas e inflamatorias

Enfermedades malignas de los histiocitos

214: Enfermedades del bazo

Introducción

Hipoesplenismo

hiperesplenismo

215: Enfermedades de la hemostasia

Fisiología y exploración de la hemostasia

Púrpuras angiopáticas

Trombocitopenias

Trombocitopatías

Trastornos congénitos de la coagulación

Trastornos adquiridos de la coagulación

Trombosis

Tratamiento antitrombótico

216: Grupos sanguíneos e inmunohematología

Introducción

Sistema ABO

Sistema Rh

Otros sistemas antigénicos de los hematíes

Grupos sanguíneos plaquetarios

Grupos sanguíneos granulocitarios

Pruebas de laboratorio en inmunohematología

Pruebas de compatibilidad transfusional

217: Hemoterapia

Introducción

Transfusión de hematíes

Transfusión de plaquetas

Transfusión de plasma o componentes del plasma

Alternativas a la transfusión de sangre homóloga

Recambio plasmático masivo

Citaféresis terapéutica

Efectos adversos de la transfusión

Transfusión masiva

218: Trasplante de progenitores hematopoyéticos

Principios generales

Complicaciones del trasplante de progenitores hematopoyéticos

Modalidades especiales de trasplante de progenitores hematopoyéticos

Nuevas aplicaciones de la terapia celular

Sección XV: Metabolismo y nutrición

219: Introducción. Generalidades

220: Alteraciones del metabolismo de los aminoácidos y de los ácidos orgánicos

Introducción

Trastornos del ciclo de la urea

Hiperornitinemias

Trastornos del metabolismo de la fenilalanina y de la tirosina

Trastornos del metabolismo de los aminoácidos sulfurados

Hiperglicinemia no cetósica

Trastornos genéticos del transporte de aminoácidos en la membrana celular

Otros trastornos del metabolismo de los aminoácidos

Acidurias orgánicas en el metabolismo de los aminoácidos ramificados

Deficiencia múltiple de carboxilasas

Aciduria glutárica de tipo I

Otras acidurias orgánicas

Deficiencias de la β-oxidación mitocondrial de los ácidos grasos

221: Alteraciones del metabolismo de las purinas y las pirimidinas

Introducción

Presentación clínica

Pruebas de laboratorio

Síntesis y degradación de los nucleótidos purínicos

Síntesis y degradación de los nucleótidos pirimidínicos

Síndromes debidos a alteraciones del ácido desoxirribonucleico mitocondrial

222: Porfirias

Biosíntesis del hemo

Fisiopatología de la excreción de porfirinas

Clasificación de las porfirias

Porfiria eritropoyética congénita o de Günther (MIM 263700)

Protoporfiria eritropoyética (MIM 177000)

Protoporfiria dominante ligada al cromosoma X (MIM 300752)

Porfiria aguda intermitente (MIM 176000)

Porfiria por deficiencia en aminolevulínico-deshidratasa (MIM 125270)

Coproporfiria hereditaria (MIM 121300)

Porfiria variegata (MIM 176200)

Porfiria cutánea tarda (MIM 176100)

223: Enfermedades por depósito en los lisosomas

Concepto

Clasificación

Cuadro clínico

Diagnóstico y exploraciones complementarias

Tratamiento y prevención

224: Enfermedades por alteración de los peroxisomas

Concepto y clasificación

Etiología y patogenia

Diagnóstico

Cuadros clínicos principales

225: Trastornos congénitos de la glicosilación

Concepto y clasificación

Diagnóstico y Estudios de laboratorio

Cuadro clínico

226: Alteraciones del tejido adiposo

Lipomas

Lipomatosis simétrica múltiple

Lipodistrofias

227: Alteraciones del metabolismo de las lipoproteínas

Lipoproteínas plasmáticas

Metabolismo de las lipoproteínas

Clasificación de los trastornos del metabolismo de las lipoproteínas

Hipercolesterolemias primarias

Hipertrigliceridemias primarias

Hiperlipemias mixtas primarias

Otras hiperlipoproteinemias

Hipolipoproteinemias primarias

Hiperlipoproteinemias secundarias

Diagnóstico y tratamiento de las hiperlipemias

228: Glucogenosis y otras alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono

Introducción

Trastornos del metabolismo del glucógeno

Trastornos del metabolismo de la galactosa

Trastornos del metabolismo de la fructosa

Otras alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono: deficiencia de l-xilulosa-reductasa o pentosuria esencial

229: Diabetes mellitus

Concepto

Clasificación

Prediabetes

Prevalencia de la diabetes

Patogenia

Diagnóstico

Cuadro clínico

Complicaciones agudas

Tratamiento de la diabetes mellitus

Complicaciones crónicas

230: Hipoglucemia

Concepto

Regulación de la glucemia

Clasificación y etiología

Cuadro clínico

Diagnóstico

Tratamiento

231: Obesidad y síndrome metabólico

Obesidad

Síndrome metabólico

232: Nutrición

Requerimientos nutricionales

Objetivos nutricionales. Impacto de la dieta mediterránea

Malnutrición proteico-energética

Deficiencia y exceso de vitaminas

Trastornos del metabolismo de los oligoelementos

Diagnóstico nutricional

Tratamiento nutricional (soporte nutricional)

Sección XVI: Endocrinología

233: Características generales del sistema endocrino

Concepto de hormona

Unión hormona-receptor

Regulación por retroalimentación (feedback) negativa

Clasificación de las endocrinopatías

Concepto temporal de las endocrinopatías. Curación o control

234: Enfermedades del hipotálamo y de la adenohipófisis

Ejes hormonales hipotálamo-adenohipofisarios

Tumores hipotálamo-hipofisarios. Características generales

Enfermedades por hiperfunción adenohipofisaria

Adenomas hipofisarios no funcionantes

Panhipopituitarismos

235: Enfermedades de la neurohipófisis

Introducción

Déficit de hormona arginina-vasopresina: diabetes insípida central, neurogénica, hipotalámica o neurohipofisaria

Síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética

236: Enfermedades de la epífisis o glándula pineal

Introducción

Tumores pineales

237: Enfermedades de la glándula tiroides

Semiología y pruebas diagnósticas

Síndrome del enfermo eutiroideo

Bocio

Trastornos por déficit de yodo

Hipotiroidismo

Hipertiroidismo

Diagnóstico y tratamiento de la disfunción tiroidea en el embarazo

Tiroiditis

Neoplasias de la glándula tiroides

238: Enfermedades de las glándulas paratiroides

Exploración de las glándulas paratiroides

Hiperparatiroidismo primario

Hiperparatiroidismo secundario

Hipoparatiroidismo

Seudohipoparatiroidismo. Trastornos inactivadores de la señalización PTH/PTHrP

239: Enfermedades de las glándulas suprarrenales

Enfermedades de la corteza suprarrenal

Enfermedades de la médula suprarrenal

Incidentalomas suprarrenales

240: Enfermedades de las gónadas

Enfermedades del ovario

Enfermedades del testículo

Desarrollo sexual diferente

Hirsutismo

Patología de la pubertad

241: Patología mamaria

Ginecomastia

Galactorrea

Hipoplasia e hiperplasia mamarias

242: Síndrome carcinoide

Concepto

Anatomía patológica

Cuadro clínico

Diagnóstico

Tratamiento

Prevención y pronóstico

243: Tumores endocrinos múltiples de base hereditaria

Neoplasia endocrina múltiple de tipo 1 (MEN1 o síndrome de Wermer, OMIM 131100)

MEN4 (OMIM 610755)

Neoplasia endocrina múltiple de tipo 2

244: Síndromes pluriglandulares de naturaleza autoinmunitaria

Introducción

Síndrome pluriglandular autoinmunitario de tipo 1

Síndrome pluriglandular autoinmunitario de tipo 2

Síndrome de inmunodeficiencia, poliendocrinopatía y enteropatía ligada al cromosoma X (IPEX)

245: Endocrinopatías paraneoplásicas

Síndrome de secreción inapropiada o ectópica de hormona corticotropa

Síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética

Secreción inapropiada de otras hormonas hipofisarias por tumores no hipotálamo-hipofisarios

Hipercalcemia asociada a neoplasias malignas

Hipoglucemia asociada a neoplasias

Producción ectópica o inapropiada de otras hormonas o factores humorales por neoplasias

Sección XVII: Enfermedades infecciosas

Parte I: Infecciones bacterianas

246: Enfermedades infecciosas

247: Infecciones bacterianas

Diagnóstico de las enfermedades infecciosas

Principios generales del tratamiento. Fármacos antibacterianos

248: Infecciones estafilocócicas

Infecciones por Staphylococcus aureus

Infección por estafilococos coagulasa negativos

249: Infecciones causadas por estreptococos, enterococos y otros cocos grampositivos

Infecciones causadas por estreptococos

Infecciones por enterococos

Infecciones causadas por otros cocos grampositivos

250: Infecciones neumocócicas

Etiología

Epidemiología

Patogenia

Cuadro clínico

Tratamiento

Profilaxis

251: Infecciones meningocócicas

Etiología

Epidemiología

Patogenia

Cuadro clínico

Diagnóstico y tratamiento

Profilaxis

252: Infecciones gonocócicas

Etiopatogenia

Epidemiología

Cuadro clínico

Diagnóstico

Tratamiento

Profilaxis

253: Infecciones causadas por enterobacterias

Etiopatogenia y epidemiología

Infecciones producidas por enterobacterias patógenas primarias

Infecciones producidas por enterobacterias oportunistas

254: Infecciones causadas por *Pseudomonas*, *Acinetobacter* y otros bacilos gramnegativos no fermentadores (*Burkholderia*, *Stenotrophomonas*, *Moraxella*, *Achromobacter*, *Alcaligenes*, *Comamonas* y otros)

Infecciones causadas por Pseudomonas aeruginosa

Infecciones causadas por Acinetobacter

Infecciones causadas por Burkholderia spp.

Infecciones causadas por Stenotrophomonas maltophilia

Infecciones causadas por Moraxella

Infecciones causadas por Achromobacter y Alcaligenes

Infecciones causadas por otros bacilos gramnegativos no fermentadores

255: Infecciones causadas por vibrionáceas y otras especies relacionadas

Infecciones causadas por Vibrio

Infecciones causadas por Aeromonas

Infecciones causadas por Plesiomonas

Infecciones causadas por Campylobacter

Infección por Helicobacter pylori

256: Infecciones causadas por *Haemophilus* y otros bacilos gramnegativos

Infecciones causadas por Haemophilus

257: Brucelosis

Etiología

Epidemiología

Patogenia

Cuadro clínico

Diagnóstico

Pronóstico

Tratamiento

Profilaxis

258: Infecciones causadas por *Legionella*

Concepto

Etiología

Epidemiología

Patogenia

Cuadro clínico

Diagnóstico

Pronóstico

Tratamiento

Profilaxis

259: Infecciones causadas por bacilos grampositivos. *Listeria*, *Erysipelothrix*, *Bacillus*, *Corynebacterium* y bacterias difteromórficas, *Rhodococcus*, *Gardnerella*

Listeriosis

Infecciones por Erysipelothrix rhusiopathiae

Infecciones por Bacillus

Infecciones por Corynebacterium spp.

Infecciones por Rhodococcus spp.

Infecciones por Gardnerella vaginalis

260: Infecciones causadas por bacterias anaerobias no esporuladas

Etiología

Clasificación

Patogenia

Cuadro clínico

Diagnóstico

Tratamiento

261: Infecciones causadas por clostridios

Generalidades

Infecciones causadas por Clostridioides difficile

Tétanos

Botulismo

Otras infecciones por clostridios

262: Infecciones causadas por *Actinomyces* y *Nocardia*

Infecciones causadas por Actinomyces

Infecciones causadas por Nocardia

263: Tuberculosis y otras infecciones causadas por micobacterias no tuberculosas

Tuberculosis

Infecciones causadas por micobacterias no tuberculosas

264: Lepra

Concepto

Etiopatogenia

Anatomía patológica

Epidemiología

Cuadro clínico

Formas clínicas

Diagnóstico

Pronóstico

Tratamiento

Profilaxis

265: Sífilis. Treponematosis no venéreas

Sífilis o lúes

Treponematosis no venéreas

266: Leptospirosis

Concepto

Etiología

Epidemiología

Patogenia

Cuadro clínico

Diagnóstico

Tratamiento

Profilaxis

267: Enfermedad de Lyme y otras borreliosis

Enfermedad de Lyme

Fiebre recurrente endémica o transmitida por garrapatas

Fiebre recurrente epidémica (urbana) o transmitida por piojos

268: Infecciones causadas por micoplasmas y ureaplasmas

Etiología y patogenia

Cuadro clínico

Diagnóstico

Tratamiento

269: Infecciones causadas por clamidias

Etiología

Cuadro clínico

Diagnóstico

Tratamiento

270: Fiebre botonosa mediterránea y otras infecciones causadas por rickettsias. Fiebre Q

Concepto

Etiología

Patogenia

Diagnóstico

Grupo de las fiebres manchadas

Fiebres tíficas

Otras infecciones causadas por rickettsias

Fiebre Q

271: Infecciones causadas por *Bartonella* y *Ehrlichia*. Donovanosis

Infecciones causadas por Bartonella

Infecciones por Ehrlichia y Anaplasma

Donovanosis

Parte II: Infecciones causadas por hongos

272: Infecciones causadas por hongos

Etiología

Patogenia

Epidemiología

Diagnóstico

Tratamiento

273: Histoplasmosis. Blastomicosis, coccidioidomicosis y otras micosis profundas causadas por hongos patógenos primarios

Histoplasmosis

Blastomicosis

Coccidioidomicosis

Paracoccidioidomicosis

274: Aspergilosis

Etiología

Epidemiología y patogenia

Anatomía patológica

Cuadro clínico

Diagnóstico

Tratamiento

275: Mucormicosis

Etiología

Patogenia

Epidemiología

Anatomía patológica

Cuadro clínico

Diagnóstico

Tratamiento

276: Criptococosis

Etiología

Epidemiología y patogenia

Cuadro clínico

Diagnóstico

Pronóstico

Tratamiento

Profilaxis

277: Candidosis

Etiología

Epidemiología

Patogenia

Cuadro clínico

Pronóstico

Tratamiento

Profilaxis

278: Infecciones causadas por *Pneumocystis jirovecii*

Etiología

Epidemiología y patogenia

Cuadro clínico

Diagnóstico

Pronóstico

Tratamiento

Profilaxis

279: Micosis cutáneas. Micosis subcutáneas. Otras infecciones invasoras causadas por hongos y algas

Micosis cutáneas

Micosis subcutáneas

Otras micosis invasivas por levaduras, algas y hongos filamentosos

Parte III: Infecciones causadas por parásitos

280: Infecciones causadas por protozoos, helmintos y ectoparásitos

Etiología

Epidemiología

Patogenia

Diagnóstico

Tratamiento

281: Amebiasis. Infecciones causadas por amebas de vida libre

Amebiasis

Infecciones por amebas de vida libre

282: Infecciones intestinales causadas por protozoos y tricomoniasis

Infecciones por Dientamoeba fragilis

Infecciones por Balantidium coli

Infecciones por Giardia

Infecciones causadas por Cryptosporidium

Infecciones causadas por Cystoisospora

Infecciones causadas por Cyclospora

Infecciones causadas por Blastocystis

Infecciones causadas por Sarcocystis

Infecciones causadas por microsporidios

Infecciones por Trichomonas vaginalis

283: Leishmaniasis

Concepto

Etiología

Epidemiología

Cuadro clínico

Diagnóstico

Pronóstico y tratamiento

Profilaxis

284: Tripanosomiasis

Tripanosomiasis humana africana (enfermedad del sueño)

Tripanosomiasis americana o enfermedad de Chagas

285: Toxoplasmosis

Concepto

Etiología

Epidemiología

Cuadro clínico

Diagnóstico

Tratamiento

Profilaxis

286: Malaria y babesiosis

Malaria

Babesiosis

287: Infecciones causadas por nematodos intestinales y cestodos

Infecciones causadas por nematodos intestinales

Infecciones causadas por cestodos

288: Esquistosomiasis y otras infecciones causadas por trematodos

Esquistosomiasis o bilharziasis

Otras enfermedades causadas por trematodos

289: Filariasis e infecciones relacionadas. Otras infecciones causadas por nematodos tisulares

Filariasis

Triquinosis o triquinelosis

Toxocariasis

Larva cutánea migrans

Angiostrongiloidiasis

Gnatostomiasis

Anisakiasis

Otros nematodos tisulares de interés

290: Sarna, pediculosis y otras infecciones causadas por artrópodos

Sarna o escabiosis

Pediculosis y pitiriasis

Miasis

Papel vectorial de los artrópodos

Parte IV: Infecciones causadas por virus

291: Infecciones víricas

Concepto

Ciclo biológico

Patogenia

Diagnóstico

Tratamiento

292: Infecciones causadas por papilomavirus y poliomavirus

Infecciones causadas por papilomavirus

Infecciones causadas por poliomavirus

293: Infecciones causadas por adenovirus

Etiología

Epidemiología

Cuadro clínico

Diagnóstico

Tratamiento

Profilaxis

294: Infecciones causadas por los virus del herpes simple y de la varicela-zóster

Infecciones causadas por los virus del herpes simple

Infecciones causadas por el virus de la varicela-zóster

295: Infecciones causadas por el citomegalovirus y los virus del herpes humano de tipos 6, 7 y 8

Infección por citomegalovirus

Infección por el virus del herpes humano de tipo 6

Infección por el virus del herpes humano de tipo 7

Infección por el virus del herpes humano de tipo 8

296: Infecciones causadas por el virus de Epstein-Barr

Concepto

Etiología

Epidemiología

Patogenia

Enfermedades asociadas al virus de Epstein-Barr

297: Infecciones causadas por poxvirus

Viruela (smallpox)

Viruela de las vacas (cowpox)

Viruela del mono (monkeypox)

Viruela del camello (camelpox)

Virus orf

Tanapox

Molusco contagioso

298: Infecciones causadas por parvovirus

Infecciones causadas por parvovirus B19

299: Poliomielitis y otras infecciones causadas por enterovirus

Etiología

Clasificación

Epidemiología

Respuesta inmunitaria

Tratamiento

Profilaxis

Infecciones causadas por poliovirus: poliomielitis

Infecciones causadas por enterovirus no poliomielitis

Infecciones causadas por parechovirus

300: Gastroenteritis víricas

Concepto

Etiología

Epidemiología

Patogenia

Cuadro clínico

Diagnóstico

Tratamiento y profilaxis

301: Gripe

Concepto

Etiología

Epidemiología

Patogenia

Cuadro clínico

Diagnóstico

Pronóstico

Profilaxis

Tratamiento y quimioprofilaxis

302: Otras viriasis respiratorias

Concepto

Cuadro clínico

Diagnóstico

Infecciones por Rinovirus y Enterovirus

Infecciones por Metapneumovirus

Infecciones por Coronavirus

Infecciones por el virus respiratorio sincitial

Infecciones por el virus de la parainfluenza

Infecciones por Adenovirus

Infecciones por Bocavirus

Infecciones por Redondovirus

303: Sarampión, rubéola y otras viriasis exantemáticas

Sarampión

Rubéola

Megaeritema epidémico

Infección por el virus del herpes de tipos 6 y 7

304: Parotiditis

Etiología

Cuadro clínico

Diagnóstico

Pronóstico

Tratamiento

Profilaxis

305: Infecciones víricas emergentes: fiebre amarilla, dengue, chikungunya, zika, fiebre hemorrágica de Crimea-Congo, enfermedad por el virus del Ébola y otras virosis. Rabia

Fiebre amarilla

Dengue

Chikungunya

Enfermedad por el virus del Zika

Fiebre hemorrágica de Crimea-Congo

Fiebre de Marburg y enfermedad por el virus del Ébola

Otras fiebres hemorrágicas o con exantema

Otras encefalitis víricas

Rabia

306: Infecciones causadas por los virus de la inmunodeficiencia humana de tipos 1 y 2

Concepto

Etiología

Historia natural de la infección por el HIV-1

Epidemiología de la infección por el HIV-1 y del sida

Cuadro clínico de la infección por el HIV-1 y del sida

Mortalidad

Diagnóstico de la infección por el HIV y monitorización de la respuesta terapéutica

Aproximación clínica al paciente infectado por el HIV o con sida

Tratamiento

Profilaxis de la infección por el HIV-1

Estrategias terapéuticas

Infección por el HIV-2

307: Infección por otros retrovirus humanos: virus linfotrópicos de células T de tipos 1, 2, 3 y 4

Concepto

Anatomía patológica

Etiología y patogenia

Epidemiología

Cuadro clínico

Diagnóstico

Pronóstico y tratamiento

Profilaxis

Parte V: Miscelánea

308: Fiebre aguda y fiebre de origen desconocido

Fiebre aguda

Fiebre de origen desconocido

309: Sepsis y *shock* séptico

Concepto

Epidemiología

Etiología

Etiopatogenia

Cuadro clínico

Exploraciones complementarias

Diagnóstico

Pronóstico

Tratamiento

310: Infecciones de la piel y las partes blandas

Concepto

Etiopatogenia

Cuadro clínico

Diagnóstico

Tratamiento

311: Infecciones de transmisión sexual

Concepto y etiología

Epidemiología

Diagnóstico

Cuadro clínico y tratamiento

Profilaxis y control

312: Infecciones de la esfera otorrinolaringológica

Resfriado común

Faringitis

Epiglotitis o supraglotitis

Laringitis

Infecciones del pabellón auditivo

Otitis externa

Otitis media

Mastoiditis

Sinusitis

Infección de los espacios profundos del cuello

313: Infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria: medidas de prevención y control

Concepto

Etiología y patogenia

Localizaciones principales

Profilaxis y control

Infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria y el diseño, las obras y el mantenimiento de las instalaciones sanitarias

Revisión del empleo de los agentes antimicrobianos y valoración de sus patrones de resistencia

Brotes y epidemias de infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria

314: Infecciones relacionadas con el uso médico de material protésico

Etiopatogenia

Implicaciones diagnósticas y terapéuticas

Infecciones asociadas a catéteres intravasculares

Infecciones de otros dispositivos intravasculares

Infecciones asociadas a dispositivos ortopédicos

Infecciones asociadas a sistemas de derivación de líquido cefalorraquídeo

Infecciones asociadas a sondas urinarias

Infecciones asociadas a otros dispositivos

Profilaxis

315: Infecciones en el paciente con cáncer y/o inmunodeprimido

Concepto

Defectos adquiridos de los mecanismos de defensa e infecciones asociadas

Infecciones en pacientes con neoplasias sólidas y hematológicas

Infecciones en el paciente sometido a un trasplante de órgano sólido

Infecciones en pacientes sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos

316: Consejos médicos para viajeros

Estimación de riesgos

Enfermedades prevenibles mediante vacunación

Vacunas de uso sistemático

Vacunas indicadas según el viaje

317: Riesgo biológico en los profesionales sanitarios

Estrategias de prevención y control

318: Prevención de las enfermedades transmisibles: vacunación e inmunización pasiva

Inmunización activa: vacunaciones

Inmunización pasiva: sueros e inmunoglobulinas

Sección XVIII: Toxicología clínica

319: Generalidades y toxíndromes

Generalidades

Toxíndromes

320: Intoxicaciones por fármacos

Psicofármacos

Analgésicos y antiinflamatorios

Antiepilépticos

Otros fármacos

321: Intoxicaciones por drogas de abuso

Cocaína

Cannabis

Anfetaminas y derivados anfetamínicos

Gammahidroxibutirato (éxtasis líquido)

Opioides y opiáceos

Alucinógenos

Poppers

Research chemicals

Bebidas energizantes

322: Intoxicaciones por productos domésticos

Gases domésticos

Monóxido de carbono

Pilas

Termómetros de mercurio

Cáusticos

323: Intoxicaciones por productos agrícolas

Insecticidas

Herbicidas

Rodenticidas

324: Intoxicaciones por productos industriales

Metales

Intoxicaciones por gases, disolventes y sus vapores

325: Intoxicación por plantas y setas

Intoxicaciones por plantas

Intoxicaciones por setas

326: Intoxicaciones por picadura, mordedura o contacto con animales venenosos

Introducción

Animales terrestres

Animales marinos

327: Intoxicaciones por armas químicas

Concepto

Patogenia

Tipos de armas químicas

Principios generales de actuación

328: Otros procesos asociados a la exposición ambiental a productos químicos

Introducción

Epidemiología

Etiología

Cuadro clínico

Diagnóstico

Tratamiento

Pronóstico

Sección XIX: Enfermedades causadas por agentes físicos

329: Introducción

330: Trastornos causados por la contaminación ambiental

Contaminación atmosférica

Contaminación del agua

Contaminación acústica

Contaminación electromagnética

Cambio climático

Cancerígenos ambientales

331: Trastornos en los medios acuático y subacuático

Introducción

Modificaciones ambientales en el medio acuático

Cuadro clínico de los accidentes de buceo

Diagnóstico y diagnóstico diferencial

Tratamiento

Pronóstico

Prevención

332: Trastornos por el calor y el frío

Alteraciones por altas temperaturas

Alteraciones por bajas temperaturas

333: Efectos clínicos y biológicos por radiación

Introducción

Radiaciones ionizantes

Radiaciones no ionizantes

334: Lesiones provocadas por la electricidad

Concepto

Etiopatogenia

Fisiopatología

Cuadro clínico y diagnóstico

Tratamiento

Prevención

Pronóstico

335: Ahogamiento y lesiones por sumersión

Concepto

Epidemiología y etiología

Patogenia

Cuadro clínico

Diagnóstico y exploraciones complementarias

Tratamiento

Pronóstico

Prevención

336: Efectos nocivos de la altitud

Mal de montaña

Edema cerebral de alta altitud

Edema pulmonar de alta altitud

Edema periférico de alta altitud

Retinopatía de alta altitud

Deterioro psicoorgánico de extrema altitud

Grupos de riesgo para una ascensión a alta altitud

337: Trastornos relacionados con actividades propias de la sociedad actual

Riesgos deportivos

Trastornos relacionados con la actividad laboral

Problemas que plantean los viajes aéreos

Cinetosis

Síndrome del edificio enfermo

Lipoatrofia semicircular

338: Lesiones derivadas de los incendios: quemados e intoxicación por humo

Concepto

Clasificación de las lesiones

Patogenia

Cuadro clínico

Diagnóstico

Exploraciones complementarias

Tratamiento

Pronóstico

Sección XX: Inmunología

339: Sistema inmunitario: introducción, principales elementos y respuesta inmunitaria

Conceptos generales y definiciones

Órganos y células del sistema inmunitario

Receptores del sistema inmunitario

Respuesta inmunitaria innata

Respuesta inmunitaria adaptativa

340: Inmunopatología en la respuesta inmune a la infección

Enfermedades del sistema inmunitario: la respuesta a los microorganismos como paradigma

Infecciones y respuesta inmunitaria

Inmunodeficiencias primarias y secundarias

Enfermedades autoinflamatorias

341: Alergia. Autoinmunidad

Enfermedades por hipersensibilidad e inmunoalérgicas

342: Tratamiento de la enfermedad a través del sistema inmunitario

Respuesta inmunitaria frente a tumores

Trasplante y respuesta inmunitaria

Inmunoterapias y biomarcadores

Inmunoterapia celular y génica, viroterapia y nanoterapia

343: Pruebas inmunológicas de interés diagnóstico

Inmunoanálisis e inmunodetección molecular

Inmunoanálisis revelados por complemento

Pruebas diagnósticas de inmunidad innata

Pruebas diagnósticas de inmunidad adaptativa

Diagnóstico y seguimiento de enfermedades inmunitarias

Apéndices

Apéndice A: Tablas de referencia y valores normales de las pruebas de laboratorio más habituales

I. Parámetros generales

II. Parámetros hematológicos

III. Parámetros bioquímicos

IV. Parámetros inmunológicos

V. Pruebas especiales en gastroenterología

VI. Pruebas especiales en la función cardiovascular

VII. Pruebas especiales del aparato respiratorio

VIII. Pruebas especiales en nefrología

IX Miscelánea

Apéndice B: Glosario de abreviaturas

Índice alfabético

Página de créditos

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

© 2020 Elsevier España, S.L.U. *Farreras-Rozman. Medicina Interna*, 19.ª ed., de Ciril Rozman y Francesc Cardellach López.

Primera edición 1929
Segunda edición 1940
Tercera edición 1949
Cuarta edición 1953
Quinta edición 1956
Sexta edición 1960
Séptima edición 1967
Octava edición 1972
Novena edición 1978
Décima edición 1982
Undécima edición 1988
Duodécima edición 1992
Decimotercera edición 1995
Decimocuarta edición 2000
Decimoquinta edición 2004
Decimosexta edición 2009
Decimoséptima edición 2012
Decimooctava edición 2016

ISBN Obra completa: 978-84-9113-545-6
ISBN Volumen I: 978-84-9113-543-2
ISBN Volumen II: 978-84-9113-544-9
eISBN: 978-84-9113-836-5

Todos los derechos reservados.

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

Advertencia

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

Servicios editoriales: *GEA* CONSULTORÍA EDITORIAL S.L.
Depósito legal: B 8.747-2020
Impreso en España

Prólogo a la XIX edición

Cuatro años después de la publicación de la última edición de *Farreras-Rozman. Medicina Interna*, este año 2020 ve la luz, puntualmente, la XIX edición. En el prólogo de cualquier tratado como el nuestro, con una clara voluntad de publicación periódica y de regularidad, la aparición de cada nueva edición es un hecho a destacar por la propia necesidad de compromiso personal y colectivo que conlleva su elaboración, por la presión de los cambios y avances estructurales del entorno, por el riesgo que representa para cualquier editorial un proyecto de este tipo y por la incertidumbre del grado de aceptación del resultado final por parte de los lectores, entre otros motivos. En cualquier caso, la superación de todas estas dificultades constituye por sí misma un reto que, cuando la nueva edición de la obra ve la luz, merece una sentida celebración. Pero es que, además, en esta ocasión desde la Dirección de la obra queremos destacar varios aspectos novedosos que, por su significado, imprimen un especial valor e interés a un texto clásico de la Medicina Interna en el ámbito de habla hispana, como es el tratado *Farreras-Rozman*.

Ante todo, es necesario poner un especial énfasis en el hecho de la aparición por primera vez de dos Directores de la obra. En efecto, la consolidación de la figura del Subdirector en las dos últimas ediciones (XVII y XVIII) constituía una avanzadilla de lo que inexorablemente el paso del tiempo aconsejaba para asegurar la continuidad de un texto de Medicina Interna modélico en el entorno español y latinoamericano. La asunción progresiva de responsabilidades por parte del Subdirector, en estrecha colaboración con el Director de la obra, ha constituido una realidad que ha demostrado ser no sólo efectiva, sino también muy aconsejable. Por este motivo, en esta XIX edición la Dirección es compartida por quien la ha liderado durante más de 50 años de la dilatada e ininterrumpida historia del tratado y por quien ha ocupado la Subdirección en las últimas cuatro ediciones. Por consiguiente, de nuevo se repite el clásico binomio en la Dirección del tratado, pero en esta ocasión compartiendo ambos

responsabilidades al máximo nivel. A ojos ajenos podría interpretarse como una novedad, y en cierto modo así es, a juzgar por la historia del texto, pero en realidad para nosotros es un motivo de orgullo al reafirmarnos en la consolidación de este logro personal, fruto de una colaboración entre maestro y discípulo que arrancó en el año 1969. Dicho de otra manera, es la consecuencia lógica de compartir prácticamente toda una trayectoria profesional a la que se añade, más adelante, una perfecta conjunción de convicciones y objetivos entre ambos en lo que se refiere a cómo entender la asistencia, la docencia y la investigación. Esta absoluta coincidencia en el ejercicio profesional ha permitido también sumar esfuerzos en pro de una obra ejemplar en el ámbito de la Medicina Interna como es el tratado *Farreras-Rozman*, bajo un prisma de futuro. El resultado final, gracias a los lectores, a los colaboradores y al apoyo indiscutible de la editorial Elsevier, ha significado un proyecto de éxito por su regularidad y por su capacidad de sobreponerse a las dificultades económicas de los últimos 10 años. El texto *Farreras-Rozman. Medicina Interna* sigue siendo único en su ámbito, y el segundo en antigüedad si se incluyen los publicados en lengua anglosajona.

También merece ser destacada, y de nuevo con la mirada puesta en el futuro, la profunda remodelación del resto del equipo de Dirección de la obra. En efecto, la Subdirección está a cargo de dos profesionales de la Medicina Interna de gran prestigio nacional e internacional, con amplia experiencia asistencial, investigadora, docente y académica en sus áreas específicas: Cuidados Intensivos (J. M.ª Nicolás) y Enfermedades Autoinmunes (R. Cervera). Asimismo, su experiencia editorial está ampliamente avalada y consolidada por el conocimiento y la implicación de estos profesionales en el ámbito de la publicación biomédica, tanto en revistas como en prestigiosos libros de sus respectivas áreas de conocimiento; tal conjunción de cualidades, nada frecuente, constituye una garantía de futuro para una obra como el *Farreras-Rozman*. Este modelo en la Subdirección se repite, en nuestra opinión con gran acierto por el valor de las personas, en el caso de la Secretaría de Redacción, donde A. Selva y P. Castro comparten una enorme responsabilidad en el complejo proceso editorial y también en algunas partes muy relevantes de la obra que más adelante se detallan. En cualquier caso, todos ellos tienen una larga experiencia también como colaboradores del tratado y, en algún caso, como Coordinador de Sección. Agradecemos profundamente a la editorial

Elsevier, y muy especialmente a su Directora de Contenido Académico, la Sra. Alicia Pérez, la confianza depositada en todos nosotros y el esfuerzo realizado para materializar la incorporación de estos profesionales de prestigio. Sin duda, esta confianza refleja un grado de compromiso que redundará en beneficio de la calidad y el futuro de la obra.

En la presente edición ha habido también un evidente relevo de algunos Coordinadores de Sección, a los que la Dirección agradece su manifiesta implicación y eficacia en anteriores ediciones. Al mismo tiempo, queremos reconocer el compromiso de los nuevos profesionales que asumen esta responsabilidad, todos ellos colaboradores de la obra con un profundo conocimiento de las fortalezas y amenazas de un tratado en el que una de las características más sobresalientes es, sin duda, la participación de 481 expertos en sus respectivas especialidades. La coordinación de todos ellos y la homogeneización de contenidos, así como la revisión de los textos, no es tarea fácil cuando el objetivo final son alumnado, internistas y médicos de familia, fundamentalmente, pero también aquellos especialistas con una visión integral del paciente. En esta edición se ha producido también un obligado relevo de numerosos colaboradores que han sido la base y el orgullo de la obra a lo largo de muchos años de forma ininterrumpida. Algunos de ellos han constituido una referencia en su ámbito de conocimiento, y es de rigor reconocerles el mérito de haberlo transmitido a través del tratado *Farreras-Rozman*. Por otro lado, es también un mérito suyo, si cabe todavía mayor, haber tenido la visión y el acierto de escoger a sus discípulos más aventajados para proseguir en su prestigiosa línea asistencial, docente e investigadora, lo cual ha beneficiado y enriquecido enormemente esta XIX edición. Este necesario relevo en un momento de transición, en el marco de una línea continuista del diseño científico del tratado, justifica el mínimo aumento de colaboradores que se comenta más adelante.

Por lo que respecta a la obra en sí, nos mantenemos convencidos de que la estructura inicial que ha perdurado en toda la trayectoria del tratado, es decir, la sistematización de los procesos morbosos en sus diversos apartados, sigue siendo válida y muy adecuada para la docencia del alumnado y para la consulta por parte de cualquier profesional interesado. Esta sistematización es una característica diferencial del tratado *Farreras-Rozman* que ha sido puesta en valor por parte de todos los colectivos que lo

utilizan. Obviamente, además de la actualización obligada de todos los capítulos, el lector podrá hallar aspectos muy novedosos en diversas secciones, fruto de los avances que se producen en el conocimiento científico, de los cambios en la prevalencia de determinados procesos morbosos e, incluso, de las modificaciones en el concepto de temas específicos que obligan a resituar y contextualizar algunas partes de la obra. En estas labores, los Coordinadores y Coordinadoras de Sección han tenido un papel relevante a la hora de ordenar y homogeneizar contenidos, así como de velar por el obligado cumplimiento de la extensión de los capítulos dadas las ineludibles limitaciones de espacio que configuran el margen de los dos volúmenes de la obra.

Nuestros colaboradores merecen una mención especial. En primer lugar cabe destacar que el número total en esta XIX edición (481) se ha incrementado muy ligeramente respecto al de la anterior (461) con el fin de asegurar un recambio generacional previsible y necesario. Muchos de ellos son ya experimentados participantes en la obra, mientras que otros se han incorporado por primera vez. Unos y otros son prestigiosos profesionales con una gran reputación en sus ámbitos respectivos y han tenido que llevar a cabo su labor en un estrecho margen de tiempo. En efecto, desde hace algunas ediciones decidimos conceder un período muy limitado para la revisión de manuscritos o para la redacción de aquellos que eran elaborados por primera vez. En nuestra experiencia, un período demasiado dilatado no favorece la calidad de las aportaciones ni permite una mejor distribución de las múltiples tareas de los colaboradores; en cambio, ocasiona un retraso en el proceso editorial que, además, perjudica los tiempos en la etapa de producción. Nuestro objetivo es no hacer buena la ampliamente conocida sentencia de: «Cuando un libro sale a la luz, su contenido ya es caduco». Y, para ello, en nuestra opinión, una obra de las características del tratado *Farreras-Rozman* debe renovarse en un espacio de tiempo restringido (el menor posible) y con una cadencia necesariamente regular (cada cuatro años) para no perder actualidad y mantener su prestigio, que son la base de su futura aceptación. La observancia de estos dos aspectos, así como la inexcusable extensión de la obra a dos volúmenes, son la garantía de un resultado editorial y contenido excelentes. Este rigor, sin embargo, exige una profunda e intensa dedicación de nuestros colaboradores durante un período de tiempo muy limitado, tarea no siempre fácil puesto que a

menudo se hallan comprometidos también en otros y variados menesteres consecuencia de su prestigio científico y profesional. Por ello, una vez más, les pedimos disculpas por nuestra insistencia a través de este reconocimiento sincero a su exquisita labor. Y este reconocimiento se extiende muy especialmente a los colaboradores de Latinoamérica, cuya contribución, ya consolidada, ha ido en aumento las últimas ediciones y la consideramos particularmente relevante en un texto de Medicina Interna de gran aceptación en muchos países de este entorno.

Más allá de la clásica versión en papel, de nuevo en esta XIX edición se pretende potenciar el formato electrónico de la obra, puesto que no hay que olvidar que un gran número de lectores, alumnado y profesionales, ya forman parte de las generaciones nacidas o formadas en la llamada «era digital». El acceso a la información se produce fundamentalmente a través de medios electrónicos, ya sea desde el aula, el domicilio particular, una sala de estudios, el laboratorio o en cualquier biblioteca. Ignorar este hecho sería negar una realidad que cada vez más se impone en el mundo editorial, lo que podría acarrear consecuencias muy negativas para nuestro tratado. En este sentido, es de agradecer enormemente la voluntad de Elsevier de impulsar en cada edición, desde hace ya muchos años, el formato electrónico junto al libro en papel. Con todo, no se puede soslayar el riesgo que ello acarrea en un entorno donde los avances tecnológicos permiten casi de forma impune obtener aquello que se desea prácticamente sin coste alguno, lesionando gravemente los legítimos intereses de la editorial y de los mismos colaboradores. Sin embargo, renunciar a este formato equivaldría a situar a Elsevier en una posición de desventaja respecto a otras obras similares y además perjudicaría sin ninguna duda el aprendizaje o la consulta de los lectores interesados.

Como en anteriores ediciones, la obra impresa se acompaña de contenido online, disponible en StudentConsult.es, consistente en la galería de imágenes y en las tablas de referencia. Paralelamente, las ya clásicas preguntas de Autoevaluación, cuidadosamente elaboradas por J. M.ª Ribera, en esta edición se han integrado en la plataforma ClinicalKey Student Assessment, una nueva herramienta docente de acceso institucional desarrollada por Elsevier que permite a los estudiantes una autoevaluación más dinámica e interactiva.

No es posible redactar un Prólogo del tratado *Farreras-Rozman* sin aludir, aunque sea brevemente, al índice alfabético, del cual nos sentimos enormemente orgullosos. Desde hace ya muchos años decidimos que un índice de estas características sólo puede llevarse a cabo pensando como lector y, por consiguiente, la forma más objetiva de conseguirlo es a través de un laborioso trabajo manual muy bien planificado al mismo tiempo que se realiza una lectura minuciosa del texto en el momento final del proceso editorial. En este sentido, los Secretarios de Redacción, A. Selva y P. Castro, han invertido horas de esfuerzo, y en un tiempo necesariamente muy limitado, en identificar unas entradas claras y precisas, informativas y útiles a través de las cuales el lector será dirigido a la página correspondiente (a menudo más de una), donde encontrará aquello que realmente busca.

En este apartado casi final corresponde agradecer en gran medida la importante labor, quizás escasamente reconocible a simple vista, de los miembros del Consejo Editorial. Algunos ya forman parte de él desde hace varias ediciones, mientras que otros se han incorporado en esta. Cada uno de ellos ha sido escogido muy cuidadosamente en función de su trayectoria y prestigio en su ámbito particular. Su contribución, siempre en colaboración con los Coordinadores y Coordinadoras de Sección, constituye una doble garantía de calidad en una obra de estas características. El amplio y variado contenido del tratado *Farreras-Rozman* precisa de una relación muy especial entre estas dos figuras (consejeros editoriales y coordinadores de sección) para debatir contenidos, tomar decisiones y conseguir un resultado final de la calidad y prestigio de la obra. Nuestro agradecimiento, una vez más, a estos profesionales que, tras cada edición, pueden garantizar una obra homogénea y pensada especialmente para alumnos y profesionales de la Medicina, pero también para todos aquellos que deseen disponer del libro para la consulta de cualquier aspecto relacionado con la Medicina Interna y sus especialidades.

Finalmente, ahora sí, un agradecimiento muy especial a la dirección de la editorial Elsevier, en particular a Mónica Rebollo y Alicia Pérez, por la confianza depositada en la obra y en nuestras personas; la siempre minuciosa y rigurosa planificación editorial del proyecto es mérito suyo, y todos, Dirección y colaboradores, hemos procurado cumplir con los objetivos planteados en cada momento. También es justo reconocer el

inmenso trabajo de todo su equipo de profesionales, Neus Pérez, Raúl Crespo y Lluís Lega, dentro del cual, muy especialmente, Raúl Crespo ha tenido un papel muy relevante y exquisito tanto en la interacción con los colaboradores y con el equipo de Dirección como en la coordinación del proceso editorial y en la esmerada presentación de contenidos (texto, tablas, cuadros y figuras). Todos ellos, una vez más, han demostrado una implicación que va más allá de lo que exige su labor meramente profesional, que por otro lado ejercen con absoluta eficacia y perfección. Una obra como el tratado *Farreras-Rozman* únicamente puede perdurar manteniendo una calidad fuera de toda duda, y ello tan sólo es posible con el compromiso, casi enfermizo, de todos aquellos que están involucrados en su preparación. Y, precisamente, el proceso editorial bajo la responsabilidad de Elsevier es un ejemplo de cómo completar de forma exitosa un proyecto pensado fundamentalmente para unos lectores con un elevadísimo nivel de exigencia y en un contexto profesional y tecnológico altamente competitivo. Ello requiere un enorme cuidado en lo relacionado con el diseño de la portada, la selección del grafismo y la combinación de colores del interior de la obra (de nuevo, es de destacar la acertada combinación de estilos, colores y tipografías que ya se implantó en la edición anterior y que facilita enormemente la lectura), el prurito en la correcta redacción, y la calidad y la ubicación de las tablas, cuadros y figuras. El resultado, en los dos clásicos volúmenes con sus secciones correspondientes, constituye un buen ejemplo de la habitual pulcritud editorial de Elsevier en todos sus productos.

Llegados a este punto, sólo queda lo más importante: el deseo de que esta XIX edición del tratado *Farreras-Rozman. Medicina Interna* cumpla, una vez más, con las expectativas de los lectores.

Ciril Rozman

Francesc Cardellach

Coordinadores de sección

SECCIÓN		COORDINADOR
I	Fundamentos de la práctica médica	A. de la Sierra Iserte
II	Enfermedades del aparato digestivo	
	Parte I. Gastroenterología	A. Castells Garangou
	Parte II. Hepatología	X. Forns Bernhardt
III	Cardiología	L. Mont Girbau
IV	Angiología	V. Riambau Alonso
V	Neumología	J. R. Badia Jobal
VI	Nefrología	E. Poch López de Briñas
VII	Reumatología y enfermedades sistémicas	
	Parte I. Reumatología	J. M. Nolla Solé
	Parte II. Enfermedades sistémicas	A. Selva O'Callaghan
VIII	Oncología médica	M. Muñoz Mateu
IX	Genética médica	M. Berdasco Menéndez
X	Geriatría	R. Cristòfol Allué
XI	Dermatología en medicina interna	J. M. Mascaró Galy
XII	Neurología	Y. Compta Hirnyj
XIII	Psiquiatría	I. Grande i Fullana
XIV	Hematología	A. López Guillermo
XV	Metabolismo y nutrición	R. Estruch Riba
XVI	Endocrinología	M. Mora Porta
XVII	Enfermedades infecciosas	J. M.ª Miró Meda
	Parte I. Infecciones bacterianas	
	Parte II. Infecciones causadas por hongos	
	Parte III. Infecciones causadas por parásitos	
	Parte IV. Infecciones causadas por virus	
	Parte V. Miscelánea	
XVIII	Toxicología clínica	E. Salgado García
XIX	Enfermedades causadas por agentes físicos	P. Tudela Hita
XX	Inmunología	M. Juan Otero

Colaboradores

Marcos S. Abalovich
Jefe de Servicio de Tiroides, División de Endocrinología, Hospital Carlos G. Durand, Buenos Aires, Argentina
Profesor Titular de Medicina, Universidad Favaloro, Buenos Aires, Argentina

Bárbara Adamo
Médico Especialista, Servicio de Oncología Médica, Hospital Clínic de Barcelona
Profesora Colaboradora de Oncología Médica, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universitat de Barcelona

Alvar Agustí García-Navarro
Director, Instituto Clínico Respiratorio, Hospital Clínic de Barcelona
Catedrático de Medicina, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universitat de Barcelona

Carlos Agustí García-Navarro, Consultor Sénior, Servicio de Neumología, Hospital Clínic de Barcelona

Luis Alcalá Hernández, Adjunto, Servicio de Microbiología y Enfermedades Infecciosas, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid

Antonio Alcaraz Asensio
Jefe de Servicio de Urología, Hospital Clínic de Barcelona
Catedrático de Urología, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universitat de Barcelona

Roberto Alcázar Arroyo

Jefe de la Sección de Nefrología, Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid
Profesor Asociado de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid

Víctor Alegre de Miquel
Jefe Clínico, Servicio de Dermatología, Hospital General Universitario de Valencia
Profesor Titular de Dermatología, Facultad de Medicina y Odontología, Universitat de València

Benito Almirante Gragera
Jefe de Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona
Profesor Titular de Medicina, Facultad de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona

Pedro Luis Alonso Fernández
Director del Programa Mundial de Malaria, Organización Mundial de la Salud
Catedrático de Salud Internacional, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universitat de Barcelona

Manuel Alonso Pérez
Jefe de Servicio de Angiología y Cirugía Vascular, Hospital Universitario de Asturias
Profesor Asociado de Cirugía, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad de Oviedo

Carles Alonso Tarrés
Jefe de Microbiología y Responsable de Control de Infecciones, Fundació Puigvert, Barcelona
Profesor Asociado de Biología Humana, Genética y Microbiología, Universitat Pompeu Fabra, Universitat Autònoma de Barcelona

Mercè Alsina Gibert
Consultora Sénior, Servicio de Dermatología, Hospital Clínic de Barcelona

Profesora Asociada Médica, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universitat de Barcelona

Laia Alsina Manrique de Lara
Jefa de Unidad de Inmunología Clínica e Inmunodeficiencias Primarias, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona
Coordinadora de Unidad de Inmunología Clínica, Hospital Sant Joan de Déu, Hospital Clínic de Barcelona
Profesora Asociada Médica, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universitat de Barcelona

Miriam José Álvarez Martínez
Médico Especialista Sénior, Servicio de Microbiología, Hospital Clínic de Barcelona
Profesora Asociada Médica, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universitat de Barcelona

José Luis Álvarez-Sala Walther
Jefe de Servicio de Neumología, Hospital Clínico San Carlos, Madrid
Catedrático de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid

Iván Álvarez Twose, Coordinador del CLMAST-CSUR Mastocitosis, Instituto de Estudios de Mastocitosis de Castilla-La Mancha (CLMast), Toledo

Juan Ambrosioni Czyrko
Médico Especialista, Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Clínic de Barcelona
Profesor Asociado Médico, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universitat de Barcelona

Julio Ancochea Bermúdez
Jefe de Servicio de Neumología, Hospital Universitario La Princesa, Madrid
Profesor Titular, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid

Raúl J. Andrade Bellido
Jefe de Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga
Catedrático de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Málaga

Jordi Antón López
Jefe de Sección, Servicio de Reumatología Pediátrica, Hospital Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat
Profesor Asociado Médico, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universitat de Barcelona

Esperanza Antón Nieto
Médico Adjunto, Hospital Universitari Parc Taulí, Sabadell
Profesora Asociada de Medicina, Facultad de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona

Josep Maria Aran Perramon, Investigador, Jefe de Grupo de Procesos Inmunoinflamatorios y Terapia Génica, Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge (IDIBELL), L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona

Ana Arance Fernández
Consultora, Servicio de Oncología Médica, Hospital Clínic de Barcelona
Profesora Asistente de Oncología Médica, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universitat de Barcelona

Luis Arboleya Rodríguez, Médico Adjunto de Reumatología, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo

Manuel Arias Gómez
Jefe de Sección de Neurología, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela
Profesor de Medicina y Neurología, Facultad de Medicina y Odontología, Universidad de Santiago de Compostela

Xavier Ariza Cardenal
Consultor Sénior, Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat

Catedrático de Medicina, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universitat de Barcelona

Lluís Armengol Dulcet, CSO & CEO, Quantitative Genomic Medicine Laboratories, Esplugues de Llobregat, Barcelona

Juan Ignacio Aróstegui Gorospe
Consultor de Inmunología, Hospital Clínic de Barcelona
Profesor Médico Asociado, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universitat de Barcelona

José Antonio Arranz Amo
Bioquímico Especialista Adjunto, Laboratorio de Metabolopatías, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona
Tutor de Residentes de Bioquímica Clínica, Servicio de Bioquímica, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona

Marco Arrese
Jefe del Departamento de Gastroenterología, Red de Salud UC Christus, Santiago de Chile, Chile
Profesor Titular de Medicina, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago de Chile, Chile

José Ramón Arribas López
Jefe de Sección, Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario La Paz, Madrid
Profesor Asociado, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid

Laura Audí Parera, Especialista en Análisis y Bioquímica Clínica, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona

Anna Aulinas Masó, Facultativa Especialista en Endocrinología, Unidad de Endocrinología, Hospital Universitari de Vic

Fernando Azpiroz Vidaur

Jefe de Servicio, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona
Profesor Agregado, Facultad de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona

Joan Ramon Badia Jobal
Médico Consultor, Unidad de Vigilancia Intensiva Respiratoria, Servicio de Neumología y Alergia Respiratoria, Hospital Clínic de Barcelona
Profesor Asociado Médico, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universitat de Barcelona

Lina Badimon Maestro, Directora del Programa de Investigación Cardiovascular, Centro de Investigación Cardiovascular, Institut Català de Ciències Cardiovasculars, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona

Jacinto Baena Caparrós, Médico Adjunto, Medicina Intensiva, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona

Jaume Baldirà Martínez de Irujo
Médico Adjunto, Servicio de Medicina Intensiva, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona
Profesor Asociado Clínico, Facultad de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona

Ferran Barbé Illa
Director Clínico, Servicio de Respiratorio, Hospital Universitari Arnau de Vilanova (Lleida)
Profesor Agregado de Medicina, Facultad de Medicina, Universitat de Lleida

Juan Albert Barberà Mir
Jefe de Servicio de Neumología y Alergia Respiratoria, Hospital Clínic de Barcelona
Profesor Titular de Medicina, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universitat de Barcelona

José Barberán López

Jefe de Servicio de Medicina Interna y Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario HM Montepríncipe, Madrid
Profesor Titular de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad CEU San Pablo, Madrid

Leonor Barile Fabrís
Reumatóloga, Hospital Ángeles del Pedregal, Ciudad de México
Coordinadora del Subcomité Académico de Reumatología, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México

Joan Bartra Tomás
Consultor, Sección de Alergología, Servicio de Neumología y Alergia Respiratoria, Hospital Clínic de Barcelona
Profesor Asociado Médico, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universitat de Barcelona

Lluís Bassas Arnau, Jefe de Sección, Servicio de Andrología, Fundació Puigvert, Barcelona

Quique Bassat
Pediatra, Unidad de Infecciones Pediátricas, Hospital Sant Joan de Déu de Barcelona
Hospital Clínic de Barcelona
Instituto de Salud Global (ISGLobal), Barcelona
Profesor ICREA de Investigación, Universitat de Barcelona

Luis Bataller Alberola
Jefe Clínico de Sección de Neurología, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia
Profesor Asociado de Neurología, Facultad de Medicina y Odontología, Universitat de València

Ramon Bataller Alberola
Jefe de Hepatología, University of Pittsburgh Medicine Center, Pittsburgh, Estados Unidos
Catedrático, Division of Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, University of Pittsburgh, Pittsburgh, Estados Unidos

Mónica Bayés Colomer, Programme Manager, Centro Nacional de Análisis Genómico – Centre for Genomic Regulation, Barcelona

María Berdasco Menéndez, Investigadora, Jefa de Grupo, Grupo de Terapias Epigenéticas, Instituto de Investigación contra la Leucemia Josep Carreras, Barcelona

Ignacio Bernabeu Morón
Facultativo Especialista de Área, Servicio de Endocrinología y Nutrición, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela
Profesor Asociado de Ciencias de la Salud, Facultad de Medicina y Odontología, Universidad de Santiago de Compostela

Miquel Bernardo Arroyo
Consultor Sénior, Institut Clínic de Neurociències, Hospital Clínic de Barcelona
Catedrático de Psiquiatría, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universitat de Barcelona

Pedro Berraondo López
Investigador, Programa de Inmunología e Inmunoterapia, Centro de Investigación Médica Aplicada y Clínica, Universidad de Navarra
Clínica Universidad de Navarra, Pamplona
Profesor Colaborador, Facultad de Medicina, Universidad de Navarra

Annalisa Berzigotti
Consultor Sénior (Leitendeärztin), University Clinic for Visceral Surgery and Medicine, Inselspital, Universitätsspital Bern, Suiza
Associate Professor of Hepatoloy, Universität Bern, Berna, Suiza

Isabel Bielsa Marsol
Jefa Clínica, Servicio de Dermatología, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona
Profesora Titular de Dermatología, Facultad de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona

Joan Bladé Creixenti, Consultor Sénior, Servicio de Hematología, Hospital Clínic de Barcelona

José Luis Blanco Arévalo, Especialista Sénior, Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Clínic de Barcelona

Francisco Javier Blanco García
Médico Adjunto, Servicio de Reumatología, Instituto de Investigación Biomédica (INIBIC), Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña
Profesor Titular, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidade da Coruña

Isabel Blanco Vich
Especialista Sénior, Servicio de Neumología y Alergia Respiratoria, Hospital Clínic de Barcelona
Profesora Asociada Médica, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universitat de Barcelona

Miquel Blasco Pelicano
Especialista Sénior, Servicio de Nefrología y Trasplante Renal, Hospital Clínic de Barcelona
Colaborador Docente, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universitat de Barcelona

Rafael Blesa González
Director del Servicio de Neurología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona
Profesor Agregado Interino, Unidad Docente de Sant Pau, Facultad de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona

Andrés Ignacio Bodegas Cañas
Jefe de Sección de Electrofisiología y Arritmias, Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Cruces, Barakaldo
Profesor Asociado de Patología Médica, Universidad del País Vasco

Marta Bodro Marimont
Facultativa Especialista, Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Clínic de Barcelona

Profesora Asociada Médica, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universitat de Barcelona

Susana Boronat Guerrero
Directora, Servicio de Pediatría, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona
Profesora Asociada de Pediatría, Facultad de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona

Josep Maria Borràs Andrés
Director del Plan Director de Oncología
Catedrático de Medicina, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universitat de Barcelona

Francisco Borrego Rabasco, Profesor de Investigación Ikerbasque, Instituto de Investigación Sanitaria Biocruces Bizkaia, Barakaldo

Xavier Bosch Genover
Consultor Sénior, Unidad de Cuidados Cardíacos Agudos, Servicio de Cardiología, Hospital Clínic de Barcelona
Profesor Asociado Médico, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universitat de Barcelona

Jordi Bosch Mestres
Consultor, Servicio de Microbiología, Hospital Clínic de Barcelona
Profesor Asociado Médico, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universitat de Barcelona

Albert Botey Puig
Consultor, Servicio de Nefrología, Hospital Clínic de Barcelona
Profesor Titular de Nefrología, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universitat de Barcelona

Emilio Bouza Santiago
Emérito Asistencial, Servicio de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid

Catedrático Emérito, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid

Josep Brugada Terradellas
Director de la Unidad de Arritmias Pediátricas, Servicio de Cardiología, Hospital Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat
Catedrático de Medicina, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universitat de Barcelona

Ramon Brugada Terradellas
Jefe de Servicio de Cardiología, Hospital Universitari de Girona Doctor Josep Trueta
Profesor de Medicina, Facultad de Medicina, Universitat de Girona

Jordi Bruix Tudó
Consultor Sénior, Servicio de Hepatología, Hospital Clínic de Barcelona
Catedrático de Medicina, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universitat de Barcelona

Jordi Bruna Escuer
Adjunto de Servicio, Coordinador, Unidad de Neuroncología, Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat
Profesor Asociado, Facultad de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona

Segundo Buján Rivas, Médico Especialista Adjunto de Medicina Interna, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona

Luis Bujanda Fernández de Piérola
Jefe del Área de Enfermedades Hepáticas y Gastrointestinales, Instituto Biodonostia, San Sebastián
Catedrático de Medicina, Facultad de Medicina y Enfermería, Universidad del País Vasco, San Sebastián

Felip Burgos Rincón
Enfermero, Centro Diagnóstico Respiratorio, Hospital Clínic de Barcelona

Profesor Asociado Médico, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universitat de Barcelona

María Buti Ferret
Jefa Clínica, Sección de Medicina Interna, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona
Catedrática de Medicina Interna-Hepatología, Facultad de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona

Joan Caballería Rovira, Consultor Sénior, Servicio de Hepatología, Hospital Clínic de Barcelona

Carmen Cabellos Mínguez
Médica Adjunta, Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat
Profesora Asociada Médica, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universitat de Barcelona

Pedro Cahn
Director Científico, Fundación Huésped, Buenos Aires, Argentina
Profesor Titular de Infectología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Argentina

Xavier Calvet Calvo
Médico Especialista, Servicio de Aparato Digestivo, Corporació Sanitària Universitària Parc Taulí, Sabadell
Catedrático de Medicina, Facultad de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona

Magda Campins Martí
Jefa de Servicio de Medicina Preventiva y Epidemiología, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona
Profesora Agregada de Medicina Preventiva y Salud Pública, Facultad de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona

Josep M.ª Campistol Plana

Director General, Jefe del Servicio de Nefrología y Trasplante Renal, Hospital Clínic de Barcelona
Catedrático de Medicina, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universitat de Barcelona

Elías Campo Güerri
Consultor Sénior, Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Clínic de Barcelona
Catedrático de Anatomía Patológica, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universitat de Barcelona

Óscar Campuzano Larrea
Especialista Sénior, Servicio de Bioquímica y Genética Molecular, Hospital Clínic de Barcelona
Profesor Lector, Facultad de Medicina, Universitat de Girona

Victoria Campuzano Uceda, Serra Hunter Tenure Track Lector, Departamento de Biomedicina, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universitat de Barcelona

Francesc Cardellach López
Consultor Sénior, Servicio de Medicina Interna, Hospital Clínic de Barcelona
Catedrático de Medicina, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universitat de Barcelona

Rafael Carmena Rodríguez, Catedrático Emérito de Medicina, Facultad de Medicina y Odontología, Universitat de València

Francisco Carmona Herrera
Jefe de Servicio de Ginecología, Hospital Clínic de Barcelona
Profesor Titular de Obstetricia y Ginecología, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universitat de Barcelona

Ángel Carracedo Álvarez
Departamento de Ciencias Forenses, Anatomía Patológica, Ginecología y Obstetricia y Pediatría, Fundación Pública Galega de Medicina Xenómica,

Santiago de Compostela
Catedrático de Medicina Legal, Facultad de Medicina y Odontología, Universidad de Santiago de Compostela

Arkaitz Carracedo Pérez
Profesor de Investigación Ikerbasque, Señalización Celular y Metabolismo en Enfermedad, CIC bioGUNE, Derio, Bizkaia
Profesor Asociado de Bioquímica y Biología Molecular, Universidad del País Vasco

Anna Carreres Molas
Coordinadora del Servicio de Urgencias, Jefa de Servicio, Área Médica de Urgencias, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona
Profesora Asociada de Medicina, Facultad de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona

Jordi Casabona i Barbarà
Director Científic, Centre d'Estudis Epidemiològics sobre les ITS i Sida de Catalunya (CEEISCAT), Agència de Salut Pública de Catalunya
Institut de Recerca Biomèdica Germans Trias i Pujol
Profesor Asociado, Facultad de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona

Jordi Casademont Pou
Jefe de Servicio, Medicina Interna, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona
Profesor Titular, Facultad de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona

Felipe F. Casanueva Freijo
Médico Facultativo Emérito, Servicio Gallego de Salud (SERGAS), Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela
Catedrático de Endocrinología, Facultad de Medicina y Odontología, Universidad de Santiago de Compostela

Aleix Cases Amenós
Consultor Sénior, Servicio de Nefrología y Trasplante Renal, Hospital Clínic de Barcelona

Profesor Asociado Médico, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universitat de Barcelona

Antoni Castells Garangou
Consultor Sénior, Servicio de Gastroenterología, Hospital Clínic de Barcelona
Catedrático de Gastroenterología, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universitat de Barcelona

Camil Castelo-Branco
Consultor Sénior, Institut Clínic de Ginecología, Obstetrícia i Neonatología, Hospital Clínic de Barcelona
Profesor Titular de Obstetricia y Ginecología, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universitat de Barcelona

Juan José Castón Osorio
Facultativo Especialista de Área, Unidad de Gestión Clínica de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba
Colaborador Honorario, Facultad de Medicina y Enfermería, Universidad de Córdoba

Josefina Castro Fornieles
Directora del Instituto de Neurociencias, Institut Clínic de Neurociències, Servicio de Psiquiatría y Psicología Infanto-Juvenil, Hospital Clínic de Barcelona
Catedrática de Psiquiatría, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universitat de Barcelona

Pedro Castro Rebollo
Jefe de Sección, Área de Vigilancia Intensiva, Hospital Clínic de Barcelona
Profesor Asociado Médico, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universitat de Barcelona

Beatriz Catalán Eraso, Médica Adjunta, Medicina Intensiva, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona

Joan A. Caylà Buqueras, Presidente, Fundació de la Unitat d'Investigació en Tuberculosi de Barcelona (FUITB)

Francisco Cervantes Requena
Consultor Sénior, Servicio de Hematología, Hospital Clínic de Barcelona
Profesor Asociado Médico, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universitat de Barcelona

Carlos Cervera Álvarez, Assistant Professor, Department of Medicine, Division of Infectious Diseases, University of Alberta, Canadá

Ricard Cervera Segura
Jefe de Servicio de Enfermedades Autoinmunes, Hospital Clínic de Barcelona
Profesor Agregado de Medicina, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universitat de Barcelona

Ángel Chamorro Sánchez
Jefe de la Unidad Funcional de Patología Vascular Cerebral, Hospital Clínic de Barcelona
Profesor Titular de Neurología, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universitat de Barcelona

María Cinta Cid Xutglà
Consultora Sénior del Servicio de Enfermedades Autoinmunes, Hospital Clínic de Barcelona
Profesora Asociada Médica, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universitat de Barcelona

Juan María Cinca Cuscullola
Consultor Sénior Emérito, Servicio de Cardiología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona
Catedrático de Cardiología, Facultad de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona

Joaquim Coll Daroca
Jefe de Sección de Medicina Interna, Hospital del Mar, Barcelona

Catedrático de Medicina, Facultad de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona

M.ª José Coll Rosell, Consultora, Sección de Errores Congénitos, Servicio de Bioquímica y Genética Molecular, Centre de Diagnòstic Biomèdic, Hospital Clínic de Barcelona

Jordi Colmenero Arroyo
Consultor, Unidad de Trasplante Hepático, Servicio de Hepatología, Hospital Clínic de Barcelona
Profesor Asociado Médico, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universitat de Barcelona

Yaroslau Compta Hirnyi
Especialista en Neurología, Servicio de Neurología, Hospital Clínic de Barcelona
Profesor Asociado Médico, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universitat de Barcelona

Gerardo Conesa Bertrán
Jefe de Servicio de Neurociencia, Hospital del Mar, Barcelona; Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona
Profesor Asociado de Cirugía, Facultad de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona

Alfredo Corell Almuzara, Profesor Titular de Inmunología, Departamento de Pediatría e Inmunología, Facultad de Medicina, Universidad de Valladolid

Manuel Crespo Casal
Jefe de Servicio de Medicina Interna, Complejo Hospitalario Universitario de Vigo
Profesor Colaborador, Facultad de Medicina y Odontología, Universidad de Santiago de Compostela

Gonzalo Crespo Conde, Especialista Sénior, Servicio de Hepatología, Hospital Clínic de Barcelona

Javier Crespo García
Jefe de Servicio, Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander
Profesor Titular, Facultad de Medicina, Universidad de Santander

Ramon Cristòfol Allué, Director del Ámbito Sociosanitario, Jefe del Servicio de Geriatría, Consorci Sanitari del Maresme/Hospital de Mataró, Barcelona

Juan Cruz Cigudosa, Jefe de Unidad de Citogenética, Departamento de Genética Clínica, NIMGenetics, Madrid

Joaquín Cubiella Fernández, Facultativo Especialista de Área de Aparato Digestivo, Complejo Hospitalario Universitario de Ourense

Manuel Cuenca Estrella, Subdirector General y Profesor de Investigación, Instituto de Salud Carlos III, Madrid

Jorge Cuevas Esteban
Adjunto Psiquiatría, Coordinador Hospitalización y Urgencias Psiquiatría, Psiquiatría, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona
Profesor Asociado Médico, Facultad de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona

Josep Dalmau Obrador
Investigador ICREA, Hospital Clínic de Barcelona, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona
Profesor Adjunto de Neurología, Department of Neurology, University of Pennsylvania, Philadelphia, Estados Unidos

Ester Davant Llauradó, Adjunta, Área Médica de Urgencias, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona

Alejandro de la Sierra Iserte
Jefe de Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitari Mútua Terrassa
Catedrático de Medicina, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universitat de Barcelona

Enrique de Madaria Pascual, Médico Adjunto, Unidad de Patología Pancreática, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital General Universitario de Alicante

Joan de Pablo Rabassó
Jefe de Servicio de Psiquiatría, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona
Profesor Agregado, Facultad de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona

Eduardo de Teresa Galván
Jefe de Servicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria, Málaga
Catedrático de Cardiología, Facultad de Medicina, Universidad de Málaga

Miguel del Campo Casanelles
Professor of Clinical Pediatrics, Department of Pediatrics, Rady Children's Hospital and University of California San Diego Healthcare Centers, San Diego, Estados Unidos
Professor of Clinical Pediatrics, Division of Clinical Genetics, Division of Dysmorphology and Teratology, University of California San Diego, San Diego, Estados Unidos

Ana del Río Bueno, Consultora, Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Clínic de Barcelona

Julio Delgado González, Médico Consultor, Servicio de Hematología, Hospital Clínic de Barcelona

Fritz Diekmann
Jefe de la Unidad de Trasplante Renal, Servicio de Nefrología y Trasplante Renal, Hospital Clínic de Barcelona
Profesor Asociado Médico, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universitat de Barcelona

José Antonio Domínguez Benítez

Institut d'Investigació en Ciències de la Salut Germans Trias i Pujol, Badalona
Profesor Asociado de Microbiología, Facultad de Biociencias, Universitat Autònoma de Barcelona

Ángela Domínguez García
Subdirectora Científica, Centro de Investigación Biomédica en Red de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Instituto de Salud Carlos III, Madrid
Catedrática de Medicina Preventiva y Salud Pública, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universitat de Barcelona

Carmen Domínguez Luengo, Investigadora Sénior, Centro de Investigaciones en Bioquímica y Biología Molecular-Nanomedicina, Centro de Investigación en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona

M.ª Ángeles Domínguez Luzón
Jefa de Servicio de Microbiología, Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat
Profesora Asociada Médica, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universitat de Barcelona

M.ª Jesús Domínguez Tordable, Médica Adjunta, Área Médica de Urgencias, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona

Joaquín Dopazo Blázquez, Jefe de Área, Servicio de Bioinformática, Fundación Progreso y Salud, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla

Antonio Dueñas Laita
Jefe de Unidad de Toxicología Clínica, Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid
Catedrático de Toxicología Clínica, Facultad de Medicina, Universidad de Valladolid

Carlos Eduardo Durán Rebolledo

Especialista en Nefrología-Medicina Interna, Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia
Coordinador del Programa de Posgrado Clínico de Medicina Interna, Universidad ICESI, Cali
Universidad CES, Medellín, Colombia

Joan Carles Duró Pujol, Consultor Sénior, Servicio de Reumatología, Hospital El Pilar, Barcelona

Juan Emilio Echevarría Mayo, Investigador Científico, Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III, Madrid

José M.ª Eiros Bouza
Jefe de Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid
Catedrático de Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina, Universidad de Valladolid

J. Ignaci Elizalde Frez
Consultor Sénior, Servicio de Gastroenterología, Hospital Clínic de Barcelona
Profesor Asociado Médico, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universitat de Barcelona

Cristina Embid López
Consultora, Servicio de Neumología, Hospital Clínic de Barcelona
Profesora Asociada Médica, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universitat de Barcelona

Pablo Engel Rocamora, Profesor Titular de Inmunología, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universitat de Barcelona

Rafael Enríquez de Salamanca Lorente
Investigador Consultor de Medicina Interna, Instituto de Investigación Hospital 12 de Octubre, Madrid
Catedrático Emérito de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid

Àngels Escorsell Mañosa
Consultora Sénior, UCI-Institut Clínic de Malalties Digestives i Metabòliques (ICMDM), Hospital Clínic de Barcelona
Profesora Contratada, Servicio de Hepatología, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universitat de Barcelona

Agustín España Alonso
Director del Departamento de Dermatología, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona
Catedrático de Dermatología, Facultad de Medicina, Universidad de Navarra, Pamplona

Rafael Esteban Mur
Consultor Sénior, Servicio de Hepatología-Medicina Interna, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona
Catedrático, Facultad de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona

Manel Esteller Badosa
Investigador, Grupo de Epigenética del Cáncer, Institució Catalana de Recerca i Estudis Avançats, Instituto de Investigación contra la Leucemia Josep Carreras, Barcelona
Catedrático de Medicina, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universitat de Barcelona

María Esteve Comas
Jefa de Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitari Mútua Terrassa
Profesora Asociada Médica, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universitat de Barcelona

María Esteve Pardo
Jefa de Sección de Medicina Preventiva, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona
Profesora Titular de Medicina Preventiva y Salud Pública, Facultad de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona

Jordi Esteve Reyner
Consultor, Jefe de Servicio de Hematología, Hospital Clínic de Barcelona

Profesor Asociado Médico, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universitat de Barcelona

Ramón Estruch Riba
Consultor Sénior, Servicio de Medicina Interna, Hospital Clínic de Barcelona
Profesor Asociado Médico, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universitat de Barcelona

Leonardo Fainboim
Jefe de Servicio de Inmunogenética, Hospital de Clínicas José de San Martín, Buenos Aires, Argentina
Profesor Titular Consulto, Departamento de Microbiología e Inmunología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Argentina

Evarist Feliu Frasnedo
Consultor Honorario, Institut Català d'Oncologia
Catedrático Emérito de Medicina-Hematología, Facultad de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona

Fernando Fernández Bañares, Cap Clínic, Servicio de Digestivo, Hospital Universitari Mútua Terrassa

Óscar Fernández Fernández
Investigador Sénior, Instituto de Investigación Biomédica de Málaga, Hospital Regional Universitario de Málaga
Profesor Honorario de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Málaga

Javier Fernández Gómez
Jefe de Sección UCI Hepática, Servicio de Hepatología, IMIM, Hospital Clínic de Barcelona
Profesor Asociado Médico, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universitat de Barcelona

Patricia Fernández Llama

Médica Adjunta, Unidad de HTA y Prevención de Daño Renal, Servicio de Nefrología, Fundació Puigvert, Barcelona
Profesora Asociada, Facultad de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona

Carlos Ferrándiz Foraster
Jefe de Servicio de Dermatología, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona
Catedrático de Dermatología, Facultad de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona

Miguel Ferrer Monreal
Consultor Sénior, Servicio de Neumología y Alergia Respiratoria, Instituto Clínico del Tórax, Hospital Clínic de Barcelona
Profesor Asociado Médico, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universitat de Barcelona

Daniel Figuerola Pino, Director de la Fundació Rossend Carrasco i Formiguera, Barcelona

Cristina Fillat Fonts
Investigadora, Jefa de Grupo, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona
Profesora Asociada Médica, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universitat de Barcelona

Vicent Fonollosa Pla
Consultor Sénior, Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona
Catedrático de Medicina, Facultad de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona

Antonio Fontanellas Romá
Investigador, Centro de Investigación Médica Aplicada, Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra (IDISNA), Pamplona
Profesor Contratado Doctor, Facultad de Medicina, Universidad de Navarra, Pamplona

Carme Forcada Vega, Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria, Centro de Atención Primaria, Vilassar de Dalt, Barcelona

Alejandro Forner González
Especialista Sénior, Servicio de Hepatología, Hospital Clínic de Barcelona
Profesor Clínico, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universitat de Barcelona

Xavier Forns Bernhardt
Consultor Sénior en Hepatología, Jefe de la Unidad de Hepatitis, Servicio de Hepatología
Profesor Asociado Médico, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universitat de Barcelona

Claudia Fortuny Guasch
Jefa de Sección, Unidad de Infecciones, Área de Pediatría, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona
Profesora Agregada de Pediatría, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universitat de Barcelona

Agustín Franco de Castro
Médico Consultor, Servicio de Urología, Hospital Clínic de Barcelona
Profesor Asociado Médico, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universitat de Barcelona

Manuel Fresno Escudero, Catedrático de Microbiología, Departamento de Biología Molecular, Facultad de Ciencias, Universidad Autónoma de Madrid

Miquel A. Fullana Rivas, Especialista en Psicología Clínica, Servicio de Psiquiatría y Psicología, Hospital Clínic de Barcelona

Lydia Gaba García
Oncóloga, Servicio de Oncología Médica, Hospital Clínic de Barcelona
Profesora Colaboradora de Oncología Médica, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universitat de Barcelona

Carles Gaig Ventura, Neurólogo, Servicio de Neurología, Hospital Clínic de Barcelona

Dionicio Ángel Galarza Delgado
Jefe de Servicio de Reumatología e Inmunología Clínica, Centro de Especialistas en Artritis y Reumatismo, Monterrey, Nuevo León, México
Profesor de Reumatología e Inmunología, Universidad Autónoma de Nuevo León, México

Miguel Galicia Paredes, Médico Adjunto, Servicio de Urgencias, Hospital Clínic de Barcelona

Montserrat Gállego Culleré, Profesora Titular de Parasitología, Facultad de Farmacia y Ciencias de la Alimentación, Universitat de Barcelona

Pastora Gallego García de Vinuesa, Jefe de Sección de Cardiología, Unidad de Cardiopatías Congénitas del Adulto, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla

Lluïsa Garcia-Esteve, Psiquiatra Consultora Sénior, Unidad de Salud Mental Perinatal, Hospital Clínic de Barcelona

Manuel García Lareo, Médico Adjunto de Área Básica, especialista en Medicina Familiar y Comunitaria, Centro de Atención Primaria La Marina, Institut Català de la Salut, Barcelona

Juan Carlos García-Moncó
Jefe de Servicio de Neurología, Hospital Universitario de Basurto, Bilbao
Profesor Asociado de Neurociencias, Facultad de Medicina y Enfermería, Universidad del País Vasco, Leioa, Bizkaia

Víctor García Nieto, Sección de Nefrología Pediátrica, Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife

Juan Carlos García-Pagán
Jefe de Sección, Departamento de Medicina, Hospital Clínic de Barcelona

Profesor Asociado Médico, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universitat de Barcelona

José Elías García Sánchez
Ex-Jefe del Servicio de Microbiología, Hospital Universitario de Salamanca
Catedrático Emérito de Microbiología, Universidad de Salamanca

Eduardo Garrido Marín
Investigador Sénior, Hipobaria y Fisiología Biomédica, Universitat de Barcelona
Profesor Colaborador, Ciencias Básicas, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universitat Internacional de Catalunya

Joaquim Gascón Brustenga, Director de Iniciativa Chagas y Enfermedades Parasitarias e Importadas, Instituto de Salud Global (ISGLobal), Barcelona

Josep M.ª Gatell Artigas
Senior Global Medical Director, ViiV Healthcare España, Madrid
Profesor Honorario, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universitat de Barcelona

Sonia Gaztambide Sáenz
Jefa de Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Cruces, Barakaldo, Bizkaia
Profesora Titular de Medicina, Facultad de Medicina y Enfermería, Universidad del País Vasco, Leioa, Bizkaia

Joan Genescà Ferrer
Jefe de Servicio de Hepatología, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona
Catedrático de Medicina, Facultad de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona

Pedro Giavina-Bianchi, Professor Livre Docente Associado de Imunologia Clínica e Alergia, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, Brasil

Blas Gil de Extremera
Jefe de Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario San Cecilio, Granada
Catedrático de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de Granada

Montserrat Giménez Pérez
Jefa de Sección, Servicio de Microbiología, Laboratorio Metropolitana Nord, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona
Profesora Asociada Médica, Facultad de Biociencias, Universitat Autònoma de Barcelona

Eva Giné Soca, Médica Consultora, Servicio de Hematología, Hospital Clínic de Barcelona

Pere Ginès Gibert
Jefe de Servicio de Hepatología, Instituto de Enfermedades Digestivas, Hospital Clínic de Barcelona
Catedrático de Medicina, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universitat de Barcelona

Albert Goday Arnó
Jefe de la Sección de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitari del Mar, Parc de Salut Mar, Barcelona
Profesor Titular de Medicina, Facultad de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona

Xavier Gómez-Batiste Alentorn, Director del Observatorio QUALY/Centro Colaborador de la Organización Mundial de la Salud para Programas Públicos de Cuidados Paliativos, Institut Català d'Oncologia, Facultad de Medicina, Universitat de Vic-Universitat Central de Catalunya, Vic, Barcelona

Héctor Gómez Dantés, Médico Epidemiólogo, Instituto Nacional de Salud Pública de México

Esther Gómez Gil, Psiquiatra Consultora Sénior, Servicio de Psiquiatría y Psicología, Hospital Clínic de Barcelona

Fernando Gomollón García
Jefe de Sección, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Clínico Lozano Blesa IIS Aragón, Zaragoza
Profesor Titular, Facultad de Medicina, Universidad de Zaragoza

F. Xavier González Argenté
Jefe de Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo, Medicina, Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca
Profesor Asociado, Facultad de Medicina, Universitat de les Illes Balears

José Ramón González Juanatey
Jefe de Servicio de Cardiología y Unidad de Cuidados Coronarios, Cardiología, Hospital Clínico Universitario de Santiago, Santiago de Compostela
Catedrático de Cardiología, Facultad de Medicina y Odontología, Universidad de Santiago de Compostela

Jesús González Macías, Catedrático Emérito de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Cantabria, Santander

Julià González Martín
Consultor Sénior, Servicio de Microbiología, Hospital Clínic de Barcelona
Instituto de Salud Global (ISGLobal), Barcelona
Profesor Agregado de Microbiología, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universitat de Barcelona

Matías González Tugas
Jefe del Programa de Formación en Psiquiatría de Enlace y Medicina Psicosomática, Director Magister de Educación Médica, Red de Salud UC Christus, Santiago de Chile, Chile
Profesor Asociado, Unidad de Psiquiatría de Enlace y Medicina Psicosomática, Departamento de Psiquiatría, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago de Chile, Chile

Diego Gracia Guillén, Catedrático Emérito, Universidad Complutense de Madrid

Iria Grande i Fullana
Especialista, Servicio de Psiquiatría y Psicología, Hospital Clínic de Barcelona
Profesora Asociada Médica, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universitat de Barcelona

Juan José Grau de Castro, Médico Consultor, Servicio de Oncología Médica, Hospital Clínic de Barcelona

Josep M.ª Grau Junyent
Consultor Sénior, Servicio de Medicina Interna, Hospital Clínic de Barcelona
Catedrático de Medicina, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universitat de Barcelona

Isabel Graupera García-Milà, Hepatóloga, Servicio de Hepatología, Hospital Clínic de Barcelona

Francesc Graus Ribas, Investigador Emérito, Área de Neurociencias, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona

Antoni Gual Solé
Jefe de la Unidad de Conductas Adictivas, Servicio de Psiquiatría y Psicología, Hospital Clínic de Barcelona
Profesor Asociado Médico, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universitat de Barcelona

Nuria Guañabens Gay
Consultora Sénior, Servicio de Reumatología, Hospital Clínic de Barcelona
Catedrática de Medicina, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universitat de Barcelona

Mercè Gurguí Ferrer

Directora de Unidad de Enfermedades Infecciosas, Servicio de Medicina Interna, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona
Profesora Titular de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona

Fernando Gutiérrez Ponce de León, Psicólogo Clínico Consultor, Servicio de Psiquiatría y Psicología, Hospital Clínic de Barcelona

Irene Halperin Rabinovich, Consultora, Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Clínic de Barcelona

Felicia Alexandra Hanzu
Especialista Sénior, Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Clínic de Barcelona
Profesora Asociada Médica, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universitat de Barcelona

Federico G. Hawkins Carranza
Jefe de Grupo, Instituto de Investigación I+12, Hospital 12 de Octubre, Madrid
Catedrático de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid

Miguel Teodoro Hernández García
Jefe de Servicio de Hematología, Hospital Universitario de Canarias, Santa Cruz de Tenerife
Profesor Asociado, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de La Laguna, Santa Cruz de Tenerife

Virginia Hernández Gea
Médico Especialista, Sección de Hemodinámica Hepática, Servicio de Hepatología, Hospital Clínic de Barcelona
Profesora Asociada y Profesora Colaboradora, Universitat Oberta de Catalunya y Universitat de Barcelona

José Hernández Rodríguez
Consultor del Servicio de Enfermedades Autoinmunes, Hospital Clínic de Barcelona

Profesor Asociado Médico, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universitat de Barcelona

José Ignacio Herrero Santos
Consultor, Unidad de Hepatología, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona
Profesor Titular, Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de Navarra, Pamplona

Lourdes Ibáñez Toda
Coordinadora de Investigación Clínica, Hospital Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat
Profesora Titular de Pediatría, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universitat de Barcelona

Isabel Illa Sendra
Jefa de la Unidad de Patología Neuromuscular, Servicio de Neurología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona
Catedrática de Neurología, Facultad de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona

Alejandro Iranzo de Riquer
Consultor Sénior, Jefe de Sección de Pruebas Funcionales del Sistema Nervioso, Servicio de Neurología, Hospital Clínic de Barcelona
Profesor Asociado de Medicina, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universitat de Barcelona

Dolores Jaraquemada Pérez de Guzmán, Catedrática de Inmunología, Facultad de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona

David Jiménez Castro
Jefe de Servicio de Neumología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid
Profesor Asociado de Medicina, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad de Alcalá, Madrid

Manuel Juan Otero

Jefe de Sección de Inmunoterapia, Hospital Clínic de Barcelona
Profesor Asociado Médico, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universitat de Barcelona

Xavier Juanola Roura
Jefe de Sección, Servicio de Reumatología, Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat
Profesor Asociado Médico, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universitat de Barcelona

Jorge Kalil, Professor and Head of Division of Clinical Immunology and Allergy, Department of Medicine, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, Brasil

Munther A. Khamashta
London Lupus Centre, London Bridge Hospital
Professor of Medicine, Kings College London, Londres, Reino Unido

Jaime Labarca Labarca, Profesor Titular, Departamento de Enfermedades Infecciosas, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago de Chile, Chile

Amalia Laborde
Directora del Departamento de Toxicología, Centro de Información y Asesoramiento Toxicológico, Hospital de Clínicas, Montevideo, Uruguay
Profesora Titular de Toxicología Clínica, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay

Ángel Lanas Arbeloa
Jefe de Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza
Catedrático de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Zaragoza

Pedro Landete Rodríguez
Facultativo Especialista de Área, Hospital Universitario La Princesa, Madrid
Profesor Asociado, Universidad Autónoma de Madrid

Nieves Larrosa Escartín
Jefa de Sección de Bacteriología y Micología, Servicio de Microbiología, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona
Profesora Asociada, Facultad de Biociencias, Universitat Autònoma de Barcelona

Sabela Lens García, Especialista Sénior en Hepatología, Unidad de Hepatitis, Servicio de Hepatología, Hospital Clínic de Barcelona

Maria Carlota Londoño
Especialista Sénior, Servicio de Hepatología, Hospital Clínic de Barcelona
Colaboradora Docente, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universitat de Barcelona

Juan Carlos López Bernaldo de Quirós, Médico Especialista Sénior, Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid

Esteban López de Sá
Jefe de la Unidad de Cuidados Intensivos Cardiológicos, Servicio de Cardiología, Hospital Universitario La Paz, Madrid
Profesor Asociado de Cardiología, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid

Armando López Guillermo, Consultor Sénior, Servicio de Hematología, Hospital Clínic de Barcelona

José López-Sendón
Jefe del Servicio de Cardiología, Hospital Universitario La Paz, Madrid
Profesor Titular de Cardiología, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid

Rogelio López-Vélez Pérez
Jefe de Unidad de Referencia Nacional para Enfermedades Tropicales, Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid

Profesor Asociado de Medicina, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad de Alcalá, Madrid

Francisco S. Lozano Sánchez
Jefe de Servicio, Cirugía Vascular, Hospital Universitario de Salamanca
Catedrático de Cirugía y Jefe del Departamento de Cirugía, Facultad de Medicina, Universidad de Salamanca

Francisco Lozano Soto
Consultor Sénior, Servicio de Inmunología, Hospital Clínic de Barcelona
Profesor Titular de Inmunología, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universitat de Barcelona

Carlos Lumbreras Bermejo
Jefe de Servicio de Medicina Interna, Hospital 12 de Octubre, Madrid
Profesor Titular, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid

Josep Mallolas Masferrer
Jefe de la Unidad de VIH-SIDA, Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Clínic de Barcelona
Profesor Asociado Médico, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universitat de Barcelona

Rafael Manzanera López
Director de Calidad Sanitaria, Presentaciones Sanitarias y Económicas, MC Mutual, Barcelona
Profesor Colaborador, Universitat Pompeu Fabra, Barcelona

Juan Mañá Rey
Especialista en Medicina Interna, Consultor en Enfermedades Autoinmunes Sistémicas, Instituto Médico Privado
Clínica Corachán, Barcelona
Instituto Médico Dr. Asmarats, Barcelona
Clínica Sagrada Família, Barcelona

Francesc Marco Reverté

Consultor Sénior, Servicio de Microbiología y Parasitología, Hospital Clínic de Barcelona
Profesor Asociado, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universitat de Barcelona

M.ª Ángeles Marcos Maeso
Consultora, Jefa de Sección de Virología, Servicio de Microbiología y Parasitología, Hospital Clínic de Barcelona
Profesora Asociada Médica, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universitat de Barcelona

José María Marimón Ortiz de Zarate, Jefe de Sección de Microbiología, Hospital Universitario Donostia – OSI Donostialdea, San Sebastián

Zoe Mariño Méndez
Especialista, Servicio de Hepatología, Hospital Clínic de Barcelona
Profesora Asociada Médica, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universitat de Barcelona

Olalla Maroñas Amigo, Investigadora, Departamento de Medicina Genómica, Fundación Pública Galega de Medicina Xenómica, Santiago de Compostela

Ramon M.ª Marrades Sicart, Consultor Sénior, Servicio de Neumología y Alergia Respiratoria, Hospital Clínic de Barcelona

Jaume Marrugat de la Iglesia, Coordinador de Programa de Epidemiología y Salud Pública, Instituto Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques (IMIM), Barcelona

María Josep Martí Domènech
Directora de la Unidad de Parkinson y Trastornos del Movimiento, Servicio de Neurología, Hospital Clínic de Barcelona
Profesora Asociada Médica, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universitat de Barcelona

Francesc Xavier Martí Mestre, Director del Laboratorio de Diagnóstico Vascular, Angiología y Cirugía Vascular, Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat

Mercè Martí Ripoll, Profesora Titular de Inmunología, Facultad de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona

M.ª Cristina Martín Sierra
Inspectora Médica, Departamento de Sanidad, Servicio Provincial de Teruel
Docencia MIR, Departamento de Sanidad, Teruel

Guillermo Martínez Díaz-Guerra
Jefe de Sección de Endocrinología, Hospital 12 de Octubre, Madrid
Profesor Asociado, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid

Manuel Martínez-Lavín
Jefe de Departamento de Reumatología, Instituto Nacional de Cardiología de México, Ciudad de México
Profesor Titular del Curso de Especialización en Reumatología, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México

José Antonio Martínez Martínez
Consultor Sénior, Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Clínic de Barcelona
Profesor Asociado Médico, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universitat de Barcelona

Fernando Martínez Valle
Jefe Clínico del Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitari Vall d'Hebron
Consultor, Servicio de Enfermedades Autoinmunes, Hospital Clínic de Barcelona

Alberto Martínez Vea
Facultativo Especialista, Servicio de Nefrología, Hospital Universitari de Tarragona Joan XXIII

Catedrático de Medicina y Cirugía, Universitat Rovira i Virgili, Tarragona

Miguel Julián Martínez Yoldi
Especialista Sénior, Centro de Diagnóstico Biomédico, Microbiología, Hospital Clínic de Barcelona
Profesor Asociado Médico, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universitat de Barcelona

Jaume Martorell Pons, Consultor Sénior, Servicio de Inmunología, Hospital Clínic de Barcelona

Jordi Mas Capó, Profesor Honorífico, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universitat de Barcelona

Lluís Masana Marín
Director de la Unidad de Medicina Vascular y Metabolismo, Hospital Universitari Sant Joan de Reus
Catedrático de Medicina, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universitat Rovira i Virgili, Tarragona

Guillem Masana Montejo, Especialista en Psiquiatría, Servicio de Psiquiatría y Psicología, Hospital Clínic de Barcelona

José Manuel Mascaró Galy
Consultor, Servicio de Dermatología, Hospital Clínic de Barcelona
Profesor Titular de Dermatología, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universitat de Barcelona

Lurdes Matas Andreu
Jefa de Servicio de Microbiología, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona
Profesora Titular, Facultad de Biociencias, Universitat Autònoma de Barcelona

Joan Maurel Santasusana, Consultor Sénior, Servicio de Oncología Médica, Hospital Clínic de Barcelona

Ignacio Melero Bermejo
Investigador y Consultor, Departamento de Oncología, Codirector del Departamento de Inmunología e Inmunoterapia, Centro de Investigación Médica Aplicada y Clínica, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona
Catedrático de Inmunología, Universidad de Navarra, Pamplona

Marcelo José Melero Maseda, Profesor Consultor Titular de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Argentina

Begoña Mellado González
Consultora Sénior, Servicio de Oncología Médica, Hospital Clínic de Barcelona
Profesora Asociada de Oncología Médica, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universitat de Barcelona

José Mensa Pueyo, Investigador Emérito, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Clínic de Barcelona

Jorge Mercé Klein, Médico Adjunto de Cardiología, Hospital de Barcelona

Gaspar Mestres Alomar
Médico Adjunto, Especialista Sénior, Sección de Cirugía Vascular, Servicio de Cirugía Cardiovascular, Hospital Clínic de Barcelona
Profesor Clínico, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universitat de Barcelona

Montserrat Milà Recasens, Consultora Sénior, Servicio de Bioquímica y Genética Molecular, Hospital Clínic de Barcelona

Jorge H. Milone
Jefe de Área de Hematología y Trasplante de Médula Ósea, Hospital Italiano La Plata, Buenos Aires, Argentina
Director de Carrera de Posgrado de Hematología, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de la Plata, Buenos Aires, Argentina

Ramón Miralles Basseda
Director Técnico Territorial de Cronicidad Área Metropolitana Norte, Institut Català de la Salut, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona
Profesor Titular, Facultad de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona

Manuel Miralles Hernández
Jefe de Servicio, Angiología y Cirugía Vascular, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia
Profesor Titular de Cirugía, Facultad de Medicina y Odontología, Universitat de València

José María Miró Meda
Médico Especialista Sénior, Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Clínic de Barcelona
Profesor Titular de Medicina, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universitat de Barcelona

Josep M.ª Mòdol Deltell
Director Médico, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona
Profesor Asociado Clínico, Facultad de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona

Xavier Molero Richard, Médico Adjunto, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona

Javier Molina Infante, Médico Adjunto, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Cáceres

María Molina Molina
Coordinadora de la Unidad Funcional de Intersticio Pulmonar, Servicio de Neumología, Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat
Profesora Asociada Médica, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universitat de Barcelona

Laureano Molins López-Rodó
Jefe de Servicio de Cirugía Torácica, Hospital Clínic de Barcelona

Profesor Agregado de Cirugía Torácica, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universitat de Barcelona

Lluís Mont Girbau
Jefe de Sección de Electrofisiología y Arritmias, Servicio de Cardiología, Hospital Clínic de Barcelona
Profesor Titular de Cardiología, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universitat de Barcelona

Miguel Ángel Montoro Huguet
Jefe de Sección, Unidad de Gastroenterología y Hepatología, Hospital General San Jorge, Huesca
Tutor Prácticum del Grado de Nutrición, Facultad de Ciencias de la Salud y del Deporte, Universidad de Zaragoza

Josep Maria Montserrat Canal
Consultor Sénior, Servicio de Respiratorio, Hospital Clínic de Barcelona
Profesor Agregado de Medicina, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universitat de Barcelona

Elvira Mora Casterá
Facultativa Especialista, Servicio de Hematología y Hemoterapia, Instituto de Investigación Sanitaria La Fe, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia
Colaboradora Docente de Medicina, Facultad de Medicina y Odontología, Universitat de València

Mireia Mora Porta
Especialista Sénior, Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Clínic de Barcelona
Profesora Asociada Médica, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universitat de Barcelona

Francisco Morales-Olivas, Catedrático de Farmacología, Facultad de Medicina y Odontología, Universitat de València

Blai Morales Romero, Facultativo Especialista, Servicio de Bioquímica y Genética Molecular, Hospital Clínic de Barcelona

Indalecio Morán Chorro
Médico Adjunto, Especialista Sénior, Servicio de Medicina Intensiva, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona
Profesor Asociado de Medicina Intensiva, Facultad de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona

Laura Morata Ruiz
Especialista en Enfermedades Infecciosas, Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Clínic de Barcelona
Profesora Asociada Médica, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universitat de Barcelona

M.ª Asunción Moreno Camacho
Consultora Sénior, Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Clínic de Barcelona
Profesora Agregada de Medicina, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universitat de Barcelona

Rosa María Moreno Carriles
Jefa de Servicio de Angiología y Cirugía Vascular, Hospital Universitario La Princesa, Madrid
Profesora Colaboradora, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid

Roberto Muga Bustamante
Facultativo Especialista, Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona
Profesor Titular de Medicina, Facultad de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona

Carmen Muñoz Almagro
Consultora Sénior, Servicio de Microbiología, Hospital Universitari Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat, Barcelona

Profesora Agregada de Medicina, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universitat Internacional de Catalunya

Rosana Muñoz Bermúdez, Médica Adjunta, Servicio de Medicina Intensiva, Hospital del Mar, Barcelona

José Esteban Muñoz García
Consultor, Servicio de Neurología, Hospital Clínic de Barcelona
Profesor Asociado Médico, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universitat de Barcelona

Patricia Muñoz García-Paredes
Jefa de Sección, Servicio de Microbiología y Enfermedades Infecciosas, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid;
Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón
Catedrática de Microbiología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid

José Muñoz Gutiérrez, Consultor, Servicio de Salud Internacional, Hospital Clínic de Barcelona

Montserrat Muñoz Mateu
Consultora Sénior, Servicio de Oncología Médica, Hospital Clínic de Barcelona
Profesora Asociada Médica, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universitat de Barcelona

Álvaro Muñoz Villegas, Catedrático de Epidemiología, Departamento de Epidemiología, Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, Baltimore, Maryland, Estados Unidos

María África Muxí Pradas
Consultora Sénior de Medicina Nuclear, Centro de Diagnóstico por la Imagen, Servicio de Medicina Nuclear, Hospital Clínic de Barcelona
Colaboradora Docente, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universitat de Barcelona

Xavier Navarro Acebes, Catedrático de Fisiología, Departamento de Biología Celular, Fisiología e Inmunología, Facultad de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona

Miquel Navasa Anadón
Jefe de Sección de Trasplante Hepático, Servicio de Hepatología, Hospital Clínic de Barcelona
Profesor Asociado Médico, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universitat de Barcelona

José María Nicolás Arfelis
Director, Instituto de Medicina y Dermatología, Hospital Clínic de Barcelona
Profesor Agregado de Medicina, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universitat de Barcelona

Joan Miquel Nolla Solé
Jefe de Servicio de Reumatología, Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat
Catedrático de Medicina, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universitat de Barcelona

Francesca F. Norman
Médica Adjunta, Unidad de Referencia Nacional para Enfermedades Tropicales, Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid
Profesora Clínica, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad de Alcalá, Madrid

Víctor Obach Baurier
Consultor, Servicio de Neurología, Hospital Clínic de Barcelona
Profesor Asociado Médico, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universitat de Barcelona

Gregorio Tomás Obrador Vera
Nefrólogo, Centro Médico Dalinde, Ciudad de México, México

Director y Profesor Titular de Nefrología, Facultad de Ciencias de la Salud y Escuela de Medicina de la Universidad Panamericana, Ciudad de México, México

Elena Oliva Dámaso
Facultativa Especialista de Área, Servicio de Nefrología, Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín, Las Palmas de Gran Canaria
Colaboradora Docente, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Las Palmas de Gran Canaria

Alejandro Olivé Marqués
Jefe de Servicio de Reumatología, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona
Profesor Asociado, Facultad de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona

Josep Oriola Ambròs
Consultor Sénior, Servicio de Bioquímica y Genética Molecular, Hospital Clínic de Barcelona
Profesor Agregado de Medicina, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universitat de Barcelona

Alberto Ortiz Arduan
Jefe del Servicio de Nefrología e Hipertensión, Fundación Jiménez Díaz, Madrid
Profesor Titular de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid

Raúl Ortiz de Lejarazu Leonardo
Jefe de Servicio de Microbiología e Inmunología, Hospital Clínico Universitario de Valladolid
Profesor Titular de Microbiología, Universidad de Valladolid

José Antonio Oteo Revuelta
Jefe de Departamento de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario San Pedro, Logroño

Profesor Colaborador de Fisiología Humana, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de La Rioja, Logroño

Francesc Palau Martínez
Jefe de Servicio de Medicina, Instituto Pediátrico de Enfermedades Raras, Hospital Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat, Barcelona
Consultor, Hospital Clínic de Barcelona, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER)
Profesor de Investigación del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC)
Profesor Asociado Médico, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universitat de Barcelona

Román Pallarés Giner
Consultor Sénior, Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat
Catedrático de Medicina, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universitat de Barcelona

Eduardo Palou Rivera, Consultor, Jefe de Sección de Inmunología del Trasplante, Servicio de Inmunología, Hospital Clínic de Barcelona

Julián Panés Díaz
Jefe de Unidad Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Gastroenterología, Hospital Clínic de Barcelona
Profesor Asociado Médico, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universitat de Barcelona

Albert Parés Darnaculleta
Consultor Sénior, Servicio de Hepatología, Hospital Clínic de Barcelona
Profesor Titular de Medicina, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universitat de Barcelona

Mariona Pascal Capdevila, Jefa de Sección de Inmunología Clínica, Centro de Diagnóstico Biomédico, Hospital Clínic de Barcelona

Eliseo Pascual Gómez

Ex-Jefe de Sección de Reumatología, Hospital General Universitario de Alicante
Profesor Emérito de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Miguel Hernández, Elche

Julio Pascual Gómez
Jefe de Servicio de Neurología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander
Profesor Titular de Medicina/Neurología, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Oviedo
Profesor Titular, Universidad de Cantabria, Santander

Juan Carlos Pascual Mateos
Psiquiatra, Servicio de Psiquiatría y Psicología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona
Profesor Asociado, Facultad de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona

Juan Pedro-Botet Montoya
Jefe de Sección, Responsable de la Unidad de Lípidos y Riesgo Vascular, Endocrinología y Nutrición, Hospital del Mar, Barcelona
Catedrático de Medicina, Facultad de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona

M.ª Luisa Pedro-Botet Montoya
Jefa de Sección, Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona
Profesora Titular de Medicina, Facultad de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona

Arturo Pereira Saavedra, Consultor Sénior, Servicio de Hemoterapia y Hemostasia, Hospital Clínic de Barcelona

Javier Pérez Gisbert
Jefe de Sección de Aparato Digestivo, Hospital Universitario La Princesa, Madrid
Profesor Titular, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid

Luis Alberto Pérez-Jurado
Jefe de Unidad Genética, Departamento de Ciencias Experimentales y de Salud (CEXS)
Catedrático de Genética, Universitat Pompeu Fabra, Barcelona

José Luis Pérez Sáenz, Jefe de Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca

Albert Picado de Puig, Senior Scientific Officer, Neglected Tropical Diseases, Foundation for Innovative New Diagnostics (FIND), Ginebra, Suiza

César Picado Valles, Catedrático Emérito de Medicina, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universitat de Barcelona

Antonio Picó Alfonso
Jefe de la Sección de Endocrinología y Nutrición, Hospital General Universitario de Alicante
Profesor Titular de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Miguel Hernández, Elche

Carlos Pigrau Serrallach
Jefe Clínico del Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona
Profesor Titular de Medicina, Facultad de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona

M.ª Jesús Pinazo Delgado
Especialista Sénior, Servicio de Salud Internacional, Hospital Clínic de Barcelona
Profesora Asociada Médica, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universitat de Barcelona

Vicente Pintado García
Facultativo Especialista, Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid

Profesor Clínico de Medicina/Enfermedades Infecciosas, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad de Alcalá, Madrid

Guillem Pintos Morell
Director Clínico, Servicio de Enfermedades Metabólicas Hereditarias, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona
Profesor Agregado de Pediatría, Facultad de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona

Daniel José Piñeiro Ibáñez, Profesor Regular Titular de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Argentina

Josep Piqueras Carrasco
Colaborador del Grupo de Toxicología Aguda de la Societat Catalana de Medicina d'Urgències i Emergències
Colaborador Externo del Laboratorio de Hematología, Hospital de Barcelona

Esteban Poch López de Briñas
Jefe del Servicio de Nefrología y Trasplante Renal, Hospital Clínic de Barcelona
Profesor Agregado de Nefrología, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universitat de Barcelona

Bernardo A. Pons-Estel, Director, Grupo Oroño-Centro Regional de Enfermedades Autoinmunes y Reumáticas (GO-CREAR), Sanatorio Parque, Rosario, Argentina

Guillermo J. Pons-Estel, Consultor Sénior, Grupo Oroño-Centro Regional de Enfermedades Autoinmunes y Reumáticas (GO-CREAR), Sanatorio Parque, Rosario, Argentina

Guillem Pons Lladó, Director Emérito, Unidad de Imagen Cardíaca, Servicio de Cardiología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona

José Manuel Porcel Pérez

Jefe de Servicio, Medicina Interna, Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Lleida
Profesor Titular de Medicina, Facultad de Medicina, Universitat de Lleida

Margarita Portela Hernández
Médica Adscrita, Departamento de Reumatología, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México
Profesora Ayudante, Curso de Especialización en Reumatología, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México

Manuel Praga Terente
Jefe del Servicio de Nefrología, Hospital 12 de Octubre, Madrid
Catedrático de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid

Aleix Prat Aparicio
Jefe de Servicio de Oncología Médica, Hospital Clínic de Barcelona
Profesor Agregado de Oncología Médica, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universitat de Barcelona

Manuel Puig Domingo
Director, Instituto de Investigación Germans Trias i Pujol, Jefe de Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona
Profesor Visitante de Endocrinología y Nutrición, University of California, Estados Unidos
Profesor Titular de Medicina, Facultad de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona

Ricardo Pujol-Borrell
Facultativo Especialista, Servicio de Inmunología, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona
Catedrático, Facultad de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona

Marta Pulido Mestre, Consultora de Edición Médica, Hospital del Mar de Investigaciones Biomédicas (IMIM), Barcelona

Tomàs Pumarola Suñé
Jefe de Servicio de Microbiología, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona
Catedrático, Departamento de Genética y Microbiología, Facultad de Biociencias, Universitat Autònoma de Barcelona

Enrique Puras Mallagray
Jefe de Servicio de Cirugía Vascular, Servicio de Angiología y Cirugía Vascular, Hospital Universitario Quirón, Madrid
Profesor Asociado, Universidad Europea de Madrid

Luis F. Quintana Porras
Especialista Sénior, Servicio de Nefrología y Trasplante Renal, Hospital Clínic de Barcelona
Profesor Asociado Médico, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universitat de Barcelona

Enrique Quintero Carrión
Jefe de Servicio de Gastroenterología, Hospital Universitario de Canarias, Santa Cruz de Tenerife
Catedrático, Medicina, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de La Laguna, Santa Cruz de Tenerife

Gabriel Adrián Rabinovich
Investigador Superior, Laboratorio de Inmunopatología, Instituto de Biología y Medicina Experimental, Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas
Profesor Titular, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires, Argentina

Raquel Rabionet Janssen, Profesor Lector, Departamento de Genética, Microbiología y Estadística, Facultad de Biología, Universitat de Barcelona

Manuel Ramos Casals
Consultor, Servicio de Enfermedades Autoinmunes, Instituto Clínico de Medicina y Dermatología, Hospital Clínic de Barcelona

Profesor Asociado Médico, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universitat de Barcelona

José María Raya Sánchez
Jefe de Sección de Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario de Canarias, Santa Cruz de Tenerife
Profesor Asociado de Patología de la Sangre y de la Hematopoyesis, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de La Laguna, Santa Cruz de Tenerife

Maria José Rego Castro, Adjunta, Área Médica de Urgencias, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona

Noemí Reguart Aransay
Médica Consultora, Servicio de Oncología Médica, Hospital Clínic de Barcelona
Profesora Asociada Médica, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universitat de Barcelona

Joan Carles Reverter Calatayud, Jefe de Servicio de Hemoterapia y Hemostasia, Hospital Clínic de Barcelona

Jorge Luis Reverter Calatayud
Médico Adjunto, Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona
Profesor Asociado de Medicina, Facultad de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona

José Reyes Moreno
Jefe de Sección de Aparato Digestivo, Hospital Comarcal de Inca, Mallorca
Profesor Asociado, Facultad de Medicina, Universitat de les Illes Balears

Vicente Riambau Alonso
Jefe de Cirugía Vascular, Instituto Clínico Cardiovascular, Hospital Clínic de Barcelona
Profesor Asociado Médico, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universitat de Barcelona

José Manuel Ribera Casado
Académico de Número de la Real Academia Nacional de Medicina
Catedrático Emérito de Geriatría, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid

Josep M.ª Ribera Santasusana
Jefe de Servicio de Hematología Clínica, Institut Català d'Oncologia, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona
Profesor Titular de Medicina, Facultad de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona

Antonia Ribes Rubió
Consultora Sénior, Servicio de Bioquímica y Genética Molecular
Coordinadora de Genética Biomédica en el Máster de Asesoramiento Genético, Universitat Autònoma de Barcelona

Neus Robert Boter, Médica Adjunta, Área Médica de Urgencias, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona

Alba Roca Lecumberri, Especialista, Unidad de Salud Mental Perinatal, Hospital Clínic de Barcelona

Josep Roca Torrent
Consultor Sénior, Servicio de Neumología, Hospital Clínic de Barcelona
Profesor Titular de Medicina, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universitat de Barcelona

Enric Roche Rebollo
Jefe de Servicio, Angiología y Cirugía Vascular, Hospital Universitari Sagrat Cor, Barcelona
Profesor Asociado Médico, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universitat de Barcelona

Carlos Rodrigo Gonzalo de Liria
Director Clínico y Jefe de Servicio de Pediatría, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona
Profesor Titular de Pediatría, Universitat Autònoma de Barcelona

Jesús Rodríguez Baño
Jefe de Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla
Profesor Titular de Medicina, Universidad de Sevilla

Felipe Rodríguez de Castro
Jefe de Servicio de Neumología, Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín, Las Palmas de Gran Canaria
Catedrático de Medicina, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Las Palmas de Gran Canaria

Francisco Rodríguez Panadero
Emérito, Unidad Médico-Quirúrgica de Enfermedades Respiratorias (UMQER), Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla
Investigador Honorífico, Laboratorio de Enfermedades Respiratorias, Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS)

José Carlos Rodríguez Pérez
Jefe de Servicio de Nefrología, Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín, Las Palmas de Gran Canaria
Catedrático de Medicina, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Las Palmas de Gran Canaria

Roberto Rodríguez-Roisin, Catedrático de Medicina, Profesor Emérito, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universitat de Barcelona

Natalia Rodríguez Valero, Especialista en Medicina Tropical y Salud Internacional, Hospital Clínic de Barcelona

Eulàlia Roig Minguell
Directora de la Unidad de Insuficiencia Cardíaca, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona
Profesora Docente de Cardiología, Facultad de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona

Ricardo Rojas García, Adjunto, Servicio de Neurología, Unidad de Enfermedades Vasculares, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona

Antonio Roman Broto
Neumólogo, Servicio de Neumología, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona
Profesor Asociado de Medicina, Facultad de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona

Manuel Romero Gómez
Director de Unidad de Gestión Clínica de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla
Catedrático de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Sevilla

Cristina Ros Cerro
Consultora Sénior, Instituto Clínico de Obstetricia, Ginecología y Neonatología, Hospital Clínic de Barcelona
Profesora Asociada Médica, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universitat de Barcelona

Àlex Rovira Cañellas
Jefe de Neurorradiología, Servicio de Radiología, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona
Profesor de Radiología, Facultad de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona

Ciril Rozman, Catedrático de Medicina Interna, Profesor Emérito, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universitat de Barcelona

María Rozman Jurado
Consultora Sénior, Sección de Hematopatología, Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Clínic de Barcelona
Colaboradora Docente de Hematología, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universitat de Barcelona

Guillermo José Ruiz-Argüelles
Director General de la Clínica Ruiz, Centro de Hematología y Medicina Interna, Puebla, México
Profesor, Departamento de Hematología y Medicina Interna, Universidad Popular Autónoma del Estado de Puebla, México

Ricardo Ruiz Granell, Jefe de Sección de Electrofisiología y Cardioestimulación, Servicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario de Valencia

Juan Ruiz Manzano, Director de Servicio de Neumología, Centro Médico Teknon, Barcelona

Javier Ruiz Moreno
Coordinador, Servicio de Urgencias, Hospital Universitari Sagrat Cor, Barcelona
Profesor Asociado Médico, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universitat de Barcelona

Manel Sabaté Tenas
Jefe de Sección de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista, Instituto Clínico Cardiovascular, Hospital Clínic de Barcelona
Profesor Asociado Médico, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universitat de Barcelona

Albert Saiz Hinajeros
Consultor Sénior, Jefe de la Unidad de Neuroinmunología-Esclerosis Múltiple, Servicio de Neurología, Hospital Clínic de Barcelona
Profesor Agregado de Medicina, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universitat de Barcelona

Joan Sala Sanjaume
Especialista en Medicina de la Educación Física y el Deporte, Máster en Medicina Subacuática e Hiperbárica de la Universitat de Barcelona
Director Territorial HM Hospitales en Catalunya

Emilio Salgado García
Especialista Sénior, Unidad de Toxicología, Área de Urgencias, Hospital Clínic de Barcelona
Profesor Asociado Médico, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universitat de Barcelona

Isabel Salinas Vert, Médica Adjunta, Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona

Jesús F. San Miguel Izquierdo
Director, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona
Vicedecano, Director de Medicina Clínica y Traslacional, Facultad de Medicina, Universidad de Navarra, Pamplona

Raquel Sánchez del Valle Díaz
Jefa del Servicio de Neurología, Hospital Clínic de Barcelona
Profesora Asociada Médica, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universitat de Barcelona

Marcelo Sánchez González
Jefe de Sección de Radiología Torácica, Servicio de Radiodiagnóstico CDIC, Hospital Clínic de Barcelona
Profesor Asociado Médico, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universitat de Barcelona

Ángel Sánchez Rodríguez, Catedrático de Medicina Interna, Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Salamanca

Raimon Sanmartí Sala
Consultor Sénior, Servicio de Reumatología, Hospital Clínic de Barcelona
Profesor Asociado Médico, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universitat de Barcelona

Miguel Ángel Sanz Alonso
Investigador Emérito, Servicio de Hematología, Instituto de Investigación Sanitaria La Fe, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia
Catedrático de Medicina, Profesor Honorario, Facultad de Medicina y Odontología, Universitat de València

Guillermo F. Sanz Santillana
Jefe de Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario y Politécnico La fe, Valencia

Profesor Asociado Asistencial, Facultad de Medicina y Odontología, Universitat de València

Esteban Saperas Franch
Jefe de Servicio de Digestivo y Endoscopia, Hospital Universitari General de Catalunya
Profesor Agregado, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universitat Internacional de Catalunya

Tamara Saurí Nadal, Especialista, Servicio de Oncología Médica, Hospital Clínic de Barcelona

Diego Schwarzstein, Director, Servicio de Endocrinología, CIR, Rosario, Argentina

Antònia Segura Egea, Jefa Clínica, Área Médica de Urgencias, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona

Ferrán Segura Porta, Profesor Emérito de Medicina, Facultad de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona

Jacobo Sellarés Torres
Consultor, Servicio de Neumología y Alergia Respiratoria, Clínic de Barcelona
Profesor Clínico, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universitat de Barcelona

Albert Selva O'Callaghan
Coordinador Médico de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona
Profesor Titular de Medicina, Facultad de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona

Lluís Serra Majem
Director del Instituto Universitario de Investigaciones Biomédicas y Sanitarias, Universidad de Las Palmas de Gran Canaria

Facultativo Especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública, Servicio de Medicina Preventiva, Complejo Hospitalario Universitario Materno Insular de Gran Canaria
Catedrático de Universidad Vinculado, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Las Palmas de Gran Canaria

Mercedes Serrano Gimaré, Facultativo Especialista Sénior, Servicio de Neurología Pediátrica, Hospital Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat

Oriol Sibila Vidal
Especialista, Servicio de Neumología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona
Profesor Asociado Médico, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universitat de Barcelona

Jorge Sierra Gil
Jefe de Servicio de Hematología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona
Catedrático de Hematología y Hemoterapia, Facultad de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona

Gustavo Adolfo Sierra Romero, Profesor Asociado, Doenças Infecciosas e Parasitárias, Faculdade de Medicina, Universidade de Brasília, Brasil

Marta Sitges Carreño
Consultora Sénior, Directora del Instituto Clínico Cardiovascular, Hospital Clínic de Barcelona
Profesora Agregada de Medicina, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universitat de Barcelona

Elsa Solà Vergés
Especialista Sénior, Servicio de Hepatología, Hospital Clínic de Barcelona
Profesora Asociada Médica, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universitat de Barcelona

Rafael Solana Lara

Inmunólogo, Departamento de Alergia e Inmunología, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba
Catedrático de Inmunología, Facultad de Medicina y Enfermería, Universidad de Córdoba

Roser Solans Laqué
Consultora Sénior del Servicio de Medicina, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona
Profesora Agregada de Medicina, Facultad de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona

M.ª Gloria Soldevila Melgarejo, Investigadora Titular, Departamento de Inmunología, Instituto de Investigaciones Biomédicas, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México

Néstor Soler Porcar
Médico Consultor, Neumología y Alergia Respiratoria, Hospital Clínic de Barcelona
Profesor Asociado Médico, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universitat de Barcelona

Nieves Sopena Galindo
Facultativa Especialista en Medicina Interna, Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona
Profesora Asociada Médica, Facultad de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona

Álex Soriano Viladomiu
Consultor de Enfermedades Infecciosas, Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Clínic de Barcelona
Profesor Asociado Médico, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universitat de Barcelona

Dolors Soy Muner
Consultora Sénior, Servicio de Farmacia, Hospital Clínic de Barcelona
Profesora Asociada Médica, Facultad de Farmacia y Ciencias de la Alimentación, Universitat de Barcelona

Ricardo Suárez Fernández
Jefe de Servicio de Dermatología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid
Profesor, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid

Javier Suela Rubio, Jefe de Unidad de Diagnóstico Prenatal, Departamento de Genética Clínica, NIMGenetics, Madrid

Eduardo M.ª Targarona Soler
Jefe de la Unidad de Cirugía Gastrointestinal y Hematológica, Servicio de Cirugía, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona
Profesor Titular de Cirugía, Facultad de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona

Alberto Tejedor Jorge
Jefe de Sección, Servicio de Nefrología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid
Catedrático de Nefrología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid

Eduardo Tolosa Sarró, Catedrático de Neurología, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universitat de Barcelona

Jesús Tornero Molina
Jefe de Sección de Reumatología, Hospital General Universitario de Guadalajara
Profesor Asociado de Medicina y Especialidades Médicas, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad de Alcalá, Madrid

Pilar Tornos Mas, Jefa de Servicio de Cardiología, Hospital Quirónsalud, Barcelona

Roser Torra Balcells
Adjunta, Servicio de Nefrología, Fundació Puigvert, Barcelona
Profesora Agregada de Medicina, Facultad de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona

José Vicente Torregrosa Prats
Especialista, Servicio de Nefrología y Trasplante Renal, Hospital Clínic de Barcelona
Profesor Asociado Médico, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universitat de Barcelona

Montserrat Torres Hortal, Unidad de Infecciones y Cáncer, Programa de Investigación de Epidemiología del Cáncer, Institut Català d'Oncologia

Antoni Torres Martí
Jefe de Servicio, Unidad de Vigilancia Intensiva Respiratoria, Hospital Clínic de Barcelona
Catedrático de Medicina, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universitat de Barcelona

Armando Torres Ramírez
Jefe Clínico, Unidad de Investigación y Servicio de Nefrología, Hospital Universitario de La Laguna, Santa Cruz de Tenerife
Catedrático de Medicina, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de La Laguna, Santa Cruz de Tenerife

Faustino Torrico
Presidente de la Fundación CEADES (Ciencia y Estudios Aplicados para el Desarrollo en Salud y Medio Ambiente)
Profesor de Parasitología e Infectología, Facultad de Medicina, Universidad Mayor de San Simón, Cochabamba, Bolivia

Antoni Trilla García
Jefe de Servicio de Medicina Preventiva y Epidemiología, Hospital Clínic de Barcelona
Catedrático de Medicina Preventiva y Salud Pública, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universitat de Barcelona

Albert Tuca Rodríguez, Consultor, Coordinador del Dispositivo de Soporte y Cuidados Paliativos en Cáncer, Institut Clínic de Malalties Hematològiques i Oncològiques, Barcelona

Pere Tudela Hita
Especialista en Medicina Interna, Jefe de Sección de Observación y Corta Estancia, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona
Profesor Asociado, Facultad de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona

Álvaro Urbano Ispizua
Director, Instituto de Hematología y Oncología, Hospital Clínic de Barcelona
Catedrático de Medicina, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universitat de Barcelona

Agustín Urrutia de Diego
Jefe de Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona
Profesor Asociado de Medicina, Facultad de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona

Antonio Luis Valero Santiago
Jefe de Sección de Alergología, Servicio de Neumología y Alergia, Hospital Clínic de Barcelona
Profesor Coordinador de Asignatura de Máster, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universitat de Barcelona

Laura Valle Velasco, Investigadora Principal, Programa de Cáncer Hereditario, Institut Català d'Oncologia, Institut d'Investigació Biomédica de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona

M.ª Eugenia Valls Lolla, Especialista Sénior, Servicio de Microbiología, Hospital Clínic de Barcelona

Josep Valls Solé, Investigador Emérito, Área de Neurociencias, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona

Eva C. Vaquero Raya
Médica Adjunta, Gastroenterología, Hospital Clínic de Barcelona

Profesora Clínica, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universitat de Barcelona

Mariela Varsavsky, Médica Asociada, Servicio de Endocrinología, Metabolismo y Medicina Nuclear, Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina

Clotilde Vázquez Martínez
Jefa del Departamento de Endocrinología y Nutrición, Fundación Jiménez Díaz, Madrid
Profesora Asociada de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid

Federico Vázquez San Miguel, Médico Adjunto, Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona

Miguel Ángel Vázquez Zaragoza, Reumatólogo, Médico Adscrito de Reumatología, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México

Vicente Vicente García
Jefe de Servicio de Hematología y Oncología Médica, Hospital General Universitario Morales Meseguer, Murcia
Catedrático de Hematología, Facultad de Medicina, Universidad de Murcia

José Ernesto Vidal Bermúdez, Médico Infectólogo, Servicio de Neurologia, Instituto de Infectologia Emílio Ribas, São Paulo, Brasil; Mólestias Infecciosas e Parasitárias, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Brasil

Maria Vidal Losada
Médica Especialista, Servicio de Oncología Médica, Hospital Clínic de Barcelona
Profesora Colaboradora de Oncología Médica, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universitat de Barcelona

Antonio Vidal-Puig
Consultant on Metabolic Medicine, Clinical Biochemistry, Addenbrooke's Hospital, Cambridge, Reino Unido
Professor of Molecular Nutrition and Metabolism, University of Cambridge, Reino Unido

Eduard Vieta Pascual
Jefe de Servicio de Psiquiatría y Psicología Clínica, Hospital Clínic de Barcelona
Catedrático de Psiquiatría, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universitat de Barcelona

Jordi Vila Estapé
Jefe de Servicio de Microbiología Clínica, Hospital Clínic de Barcelona
Catedrático de Microbiología, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universitat de Barcelona

Miquel Vilardell Tarrés
Consultor Sénior, Hospital Universitari Quirón-Dexeus, Barcelona
Catedrático Emérito de Medicina, Facultad de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona

Isabel Vilaseca González
Jefa de Servicio de Otorrinolaringología, Hospital Clínic de Barcelona
Profesora Titular de Otorrinolaringología, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universitat de Barcelona

Anna Vilella i Morató
Consultora Sénior, Servicio de Medicina Preventiva y Epidemiología, Hospital Clínic de Barcelona
Profesora Asociada Médica, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universitat de Barcelona

Salvador Villà i Freixa
Jefe de Servicio, Oncología Radioterápica, Institut Català d'Oncologia, Badalona

Profesor Asociado, Oncología Radioterápica, Universitat Autònoma de Barcelona

Carles Villabona Artero
Adjunto, Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat
Profesor Asociado Médico, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universitat de Barcelona

Neus Villamor Casas, Consultora Sénior de Hematología y Hemoterapia, Unidad de Hematopatología y Anatomía Patológica, Hospital Clínic de Barcelona

Teresa Vinuesa Aumedes
Especialista en Microbiología y Parasitología
Profesora Titular, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universitat de Barcelona

Nuria Viñolas Segarra, Consultora Sénior, Servicio de Oncología Médica, Hospital Clínic de Barcelona

Joan Lluís Vives Corrons
Jefe de Unidad de Investigación de Eritropatología y Anemias Raras, Instituto de Investigación contra la Leucemia Josep Carreras, Barcelona
Profesor Emérito de Medicina, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universitat de Barcelona

Veronica Inés Volberg Vincent
Jefa de Consultorio de Cardiología, Hospital de Clínicas José de San Martín, Buenos Aires, Argentina
Ayudante Primera de Cátedra de Medicina Interna, Departamento de Cardiología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Argentina

Ivan Vollmer Torrubiano
Especialista Sénior, Servicio de Radiología, Hospital Clínic de Barcelona

Profesor Clínico, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universitat de Barcelona

Susan M. Webb Youdale
Consultora Sénior, Departamento de Medicina/Servicio de Endocrinología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona
Catedrática de Medicina, Facultad de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona

Jordi Yagüe Ribes
Jefe del Servicio de Inmunología, Hospital Clínic de Barcelona
Profesor Asociado Médico, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universitat de Barcelona

Xavier Yugeros Castellnou
Especialista en Angiología y Cirugía Vascular, Servicio de Cirugía Cardiovascular, Hospital Clínic de Barcelona
Profesor Clínico, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universitat de Barcelona

Juan José Zarranz Imirizaldu
Instituto de Investigación Sanitaria Biocruces Bizkaia, Barakaldo
Catedrático Emérito, Facultad de Medicina y Enfermería, Universidad del País Vasco

VOLUMEN I

Sección I: Fundamentos de la práctica médica
Sección II: Enfermedades del aparato digestivo
Sección III: Cardiología
Sección IV: Angiología
Sección V: Neumología
Sección VI: Nefrología
Sección VII: Reumatología y enfermedades sistémicas
Sección VIII: Oncología médica
Sección IX: Genética médica
Sección X: Geriatría
Sección XI: Dermatología en medicina interna

SECCIÓN I
Fundamentos de la práctica médica

A. de la Sierra Iserte

F. Cardellach López
F. Carmona Herrera
J. Casademont Pou
A. de la Sierra Iserte
X. Gómez-Batiste Alentorn
D. Gracia Guillén
R. Manzanera López
F. Morales-Olivas
R. Muga Bustamante
Á. Muñoz Villegas
J.M.ª Nicolás Arfelis
J. M. Porcel Pérez
M. Pulido Mestre
C. Rozman
J. Ruiz Moreno
Á. Sánchez Rodríguez
A. Trilla García

Capítulo 1: Fundamentos de la práctica médica
Capítulo 2: Conceptos básicos en epidemiología
Capítulo 3: Prevención en la práctica médica
Capítulo 4: Pronóstico
Capítulo 5: Tratamiento
Capítulo 6: Ética médica
Capítulo 7: Seguridad del paciente y de la práctica médica

Capítulo 8: Aspectos médicos del paciente quirúrgico
Capítulo 9: Atención paliativa
Capítulo 10: Enfermedades médicas durante el embarazo
Capítulo 11: Fundamentos en la atención al enfermo crítico
Capítulo 12: Información científica en medicina interna

1

Fundamentos de la práctica médica

C. Rozman

F. Cardellach López

Introducción

La práctica médica está experimentando numerosos cambios a los que debe adaptarse cualquier profesional del ámbito sanitario. Una breve reflexión sobre la realidad actual nos indica que se están implantando conceptos y modalidades que hacen nuestra actividad muy diferente de la que era habitual durante el siglo pasado. La época más reciente se ha venido a llamar «era de la revolución informática», por lo mucho que los recursos de esta índole han invadido todas las actividades humanas, incluidos los ámbitos de nuestra profesión. Los ordenadores y dispositivos móviles personales se han instalado en las aulas de la enseñanza. Internet con sus redes sociales es capaz de impulsar movimientos de revuelta política en numerosas partes del mundo. A diferencia de las épocas anteriores en las que dominaba la medicina terapéutica o sanadora, actualmente se hace cada vez mayor énfasis en los aspectos médicos de tipo epidemiológico y preventivo. Están surgiendo numerosas modalidades sanitarias apenas conocidas en el siglo anterior, tales como la cirugía ambulatoria, la hospitalización a domicilio o la asistencia domiciliaria a través de sistemas computarizados (telemedicina). La utilización de la *inteligencia artificial* (IA) es cada vez mayor en nuestro ámbito y está revolucionando todos los campos del conocimiento. Los trasplantes se han consolidado como algo normal y la intervención sobre el sistema inmunológico se ha convertido en un mecanismo terapéutico actual y de futuro. Se está haciendo énfasis sobre la calidad de vida y, en consecuencia, sobre el tratamiento del dolor y los cuidados paliativos. Cada vez adquieren mayor importancia numerosas vertientes de la bioética, los informes específicos de consentimiento, así como la intervención de la justicia en relación con la práctica médica. La insuficiencia de recursos obliga a su utilización racional, lo cual ha generado los nuevos modelos de gestión sanitaria y la creciente intervención de factores económicos en nuestra práctica. Por otro lado, parece conveniente que las actuaciones médicas se fundamenten en datos objetivos, lo que ha generado un refuerzo del movimiento de «medicina basada en la evidencia» frente a otras terapéuticas denominadas «no convencionales» o «complementarias», reclamadas por buena parte de la sociedad occidental. La actividad asistencial no puede dar la espalda a los progresos que se

obtienen con la investigación, tanto básica como clínica. Para acceder al conocimiento profesional son de gran trascendencia las fuentes bibliográficas. En la difusión pública de los progresos son muy importantes los medios de comunicación general. Sin embargo, como contraste con todos estos conceptos, existen principios inmodificados que denominamos fundamentos de la práctica médica, los cuales se mencionan brevemente a continuación. Con ellos debería familiarizarse lo más pronto posible el estudiante de medicina, y a ellos debería atender cualquier médico en ejercicio. Tales principios, en nuestra opinión, van a conservar siempre su validez.

La profesión médica la ejerce el ser humano, es decir, un ser dotado de capacidades para una actuación inteligente, técnicamente idónea y, además, moralmente correcta. Durante su actividad profesional atiende a otro ser humano, caracterizado por una triple complejidad biopsicosocial. Ni el médico debe actuar como un robot ni el paciente debe recibir por parte de él la consideración de un simple organismo enfermo. El primer contacto entre el médico y el paciente es la realización de la historia clínica. Este acto debe ser esencialmente *humano,* durante el cual un ser *humano,* el paciente, refiere sus problemas, motivo de consulta, a otro ser *humano,* el médico. Es muy difícil que este proceso pueda ser efectuado, como pretenden algunos, fundamentalmente mediante el ordenador, aunque la IA pueda tener un papel relevante como elemento de ayuda y de evitación de errores. La realización de la historia clínica es mucho más que una fría recogida de los datos anamnésicos. Constituye un primer contacto entre dos seres humanos, es decir, el establecimiento de la relación paciente-médico, cuya calidad determinará en gran medida la eficacia del acto profesional. El médico no sólo recoge los síntomas subjetivos del enfermo, sino que se orienta acerca de en qué punto influye en dichas molestias el psiquismo del paciente, así como de sus circunstancias sociales, es decir, del entorno familiar, laboral y otros. Al igual que la realización de la historia clínica, en todos los cuidados de su paciente el médico intentará ejercer la atención integral, es decir, en las tres vertientes: biológica, psíquica y social.

¿Cómo debe ser la educación médica pregraduada para que el futuro profesional pueda actuar de acuerdo con estos principios? Es evidente que sin unos conocimientos teóricos sólidos no se puede ejercer correctamente nuestra profesión. En el caso de la medicina interna, estos consisten en el

estudio sistematizado de las entidades nosológicas en sus diversos apartados: a) concepto; b) etiología; c) fundamentos lesionales y fisiopatológicos; d) cuadro clínico o estudio de síntomas y signos; e) exploración física; f) exploración complementaria (de laboratorio y otras); g) diagnóstico; h) diagnóstico diferencial; i) pronóstico; j) tratamiento, y k) prevención. El objetivo del presente texto es precisamente este estudio sistematizado de las entidades nosológicas más importantes. No obstante, debe quedar claro que ni conociendo de memoria la presente obra se puede estar en posesión de una buena capacitación clínica si no se atiende adecuadamente a las otras dos facetas del proceso educativo, es decir, adquisición de *habilidades* y formación de *actitudes.* Entre las habilidades, las más importantes son las que se refieren a la capacidad de realizar una correcta exploración física, es decir, obtener los datos semiológicos más relevantes. Pero para la práctica clínica se requieren también otras habilidades, tales como la capacidad de comunicación, la pericia en algunas técnicas elementales de laboratorio e incluso el aprendizaje de determinadas maniobras terapéuticas. Por último, la competencia clínica será completa sólo cuando junto con los conocimientos y habilidades, el estudiante adquiere la formación idónea en actitudes, para que su actuación se ajuste a los principios éticos. El objetivo del médico es el cuidado de los enfermos. Estos deben ser los protagonistas de nuestra profesión. Toda la actividad del clínico debe estar presidida por un pensamiento central: el bienestar de nuestros pacientes. El ejercicio médico emplea obviamente métodos científicos para resolver sus problemas, pero es evidente también que la práctica clínica no ha de ser tan sólo científicamente perfecta, sino que es preciso que esté impregnada de comprensión humana, madurez y sabiduría para determinar en cada momento qué camino es el más beneficioso para cada paciente.

Debido a una serie de desafíos impuestos por causas externas derivadas de los cambios que está experimentando la sociedad actual, algunas grandes organizaciones de medicina interna han sentado los principios que deberían presidir la práctica médica en el nuevo milenio y que de alguna forma representan los fundamentos perennes de nuestra profesión. Son tres:

1. *Principio de primacía del bienestar del paciente.* Este principio plantea la necesidad de que exista una dedicación absoluta a servir los intereses del paciente. El altruismo contribuye a consolidar la

confianza clave que debe existir en toda relación entre médico y paciente. Las fuerzas del mercado, las presiones sociales y las exigencias administrativas no deben poner en peligro este principio.

2. *Principio de autonomía del paciente.* Todo médico debe mostrar respeto por la autonomía de sus pacientes. Los facultativos han de ser honestos con sus pacientes y proporcionarles la información necesaria para que adopten decisiones ponderadas sobre su tratamiento. No se puede prescindir, sin embargo, del consejo del médico para que el paciente pueda decidir con conocimiento de causa.
3. *Principio de justicia social.* La profesión médica debe promover la justicia en el sistema de atención primaria, incluida la distribución justa de los recursos existentes. Es esencial que los médicos participen activamente en la supresión de la discriminación en la asistencia médica, ya se atenga a motivos raciales, sexuales, socioeconómicos, étnicos, religiosos o de cualquier otra índole social.

Principios generales del diagnóstico

Una de las facetas más importantes y difíciles del quehacer médico diario es el diagnóstico, razón por la cual le dedicamos un estudio especial. Dicho proceso (tabla 1-1) comienza por una cuidadosa recogida de la anamnesis o *historia clínica*, en la que, junto a numerosos detalles que puedan ser de interés, ocuparán un lugar destacado las molestias subjetivas o *síntomas* que manifieste el paciente. Con frecuencia, una vez finalizada la anamnesis cabe ya aventurar un diagnóstico de sospecha. Inmediatamente se procede a la *exploración física*, es decir, a la recogida mediante los sentidos (vista-inspección, tacto-palpación, oído-auscultación y olfato-olfacción) de los *signos* o datos objetivos, tanto patológicos como normales, que permitan ir configurando el cuadro clínico del enfermo. En el momento en que dicha exploración ha terminado, a menudo la sospecha se ha convertido ya en diagnóstico de presunción o provisional. La fase siguiente consiste en la práctica de un conjunto de *exploraciones complementarias* (datos de laboratorio y técnicas de diagnóstico por imagen, como radiografías, ecografías, TC, PET, RM, pero también técnicas diversas realizables en gabinetes especiales, como el ECG, el EEG, la espirometría, la laparoscopia, etc.). El resultado de dichas exploraciones de laboratorio e instrumentales podrá confirmar o no los diagnósticos previamente presumidos, y habitualmente proporcionar el *diagnóstico clínico definitivo.* La inclusión de datos en un programa elaborado con fines diagnósticos en base a la IA puede ser de ayuda. Con todo, no rara vez este diagnóstico, aunque considerado definitivo, es sólo parcial o incompleto. La fase del diagnóstico o diagnósticos definitivos —y aun dentro de las limitaciones de nuestros conocimientos actuales— se consigue tras el examen *post mortem*, es decir, con el *diagnóstico anatomopatológico.*

Tabla 1-1

Fases del proceso diagnóstico

Fase	Tipo de diagnóstico
Molestias subjetivas: síntomas	Diagnóstico de sospecha
Alteraciones objetivas: signos	Diagnóstico de presunción o provisional
Datos procedentes de exploraciones complementarias	Diagnóstico definitivo
Examen necrópsico	Diagnóstico o diagnósticos anatómicos

En suma, pues, en la elaboración del diagnóstico se siguen los pasos del denominado método clínico. De los *síntomas* que expone el paciente se pasa a la comprobación objetiva de datos, o a la recogida de los *signos*, mediante la exploración física. Los distintos síntomas y signos se agrupan en los *síndromes* (conjunto de síntomas y signos que orientan de modo específico sobre el trastorno anatomofuncional de un órgano o sistema concretos). Por último, entre las distintas causas capaces de originar un síndrome concreto se llega a precisar con las exploraciones complementarias una posibilidad etiológica y se establece el diagnóstico de *enfermedad* o *entidad nosológica*.

El *proceso diagnóstico* sigue una serie de pasos lógicos con los datos obtenidos a partir del paciente. El médico debe poseer una mente abierta, dispuesta siempre a recibir o detectar cualquier nueva información, la cual, mediante un concatenado proceso de análisis y síntesis, se intentará incluir en el esquema diagnóstico que se está elaborando. Existe una gran similitud entre el método clínico y el método científico. En ambos, a partir de un conjunto de observaciones se elaboran una o varias hipótesis, con lo cual se logra formular en el método científico una teoría, y en el método clínico, un diagnóstico provisional.

La naturaleza del razonamiento diagnóstico se ha ido conociendo mejor merced a las investigaciones en ciencias cognitivas, en ciencias relativas a la toma de decisiones y a los estudios sobre la llamada IA. Así, se reconocen diferentes estrategias de razonamiento, como la probabilística (basada en relaciones estadísticas entre las variables clínicas y la verosimilitud diagnóstica), la causal (consistente en construir un modelo fisiológico y verificar hasta qué punto los hallazgos de un paciente determinado pueden

ser explicados mediante él) o la determinística (basada en el empleo de sencillas reglas clínicas, derivadas de la práctica). Con todo, el proceso diagnóstico suele ser complejo, pues emplea partes de diferentes estrategias de razonamiento.

Conviene conocer y atender a un conjunto de *principios*, algunos aparentemente triviales, *que deben presidir la realización de cualquier proceso diagnóstico.* Una condición absolutamente esencial para que el médico pueda percatarse de los problemas de su paciente es *dedicarle el tiempo suficiente.* Aunque con la práctica el tiempo necesario para realizar una buena anamnesis y exploración física puede reducirse notablemente, si se compara con el que consume el inexperto, dicha reducción no puede quedar por debajo de un mínimo imprescindible (muy variable según la urgencia de la situación).

Otra condición que parece superfluo citar pero que se olvida en demasía es que durante el tiempo dedicado al enfermo hay que prestarle la *suficiente atención*, no sólo para escucharlo, sino para tratar de entenderlo e interpretar sus palabras. A menudo, los pacientes utilizan expresiones que tienen para ellos un significado distinto que para el médico o para la población general. Dicho de otro modo: cuando el médico habla con su paciente, debe estar constantemente cerciorándose de que le está entendiendo.

Si no basta con escuchar al enfermo, sino que es preciso entenderle, tampoco es suficiente con mirarlo, sino que es imprescindible intentar ver en él cualquier detalle que pueda conducir al diagnóstico. Con ello no se pretende limitar el quehacer diagnóstico únicamente al ejercicio visual. Sería peligroso renunciar a otros muchos métodos que coadyuvan a perfilar mejor el diagnóstico o los diagnósticos de nuestros pacientes. Pero es preciso destacar la gran importancia que encierra una atenta inspección. Es obvio que la capacidad de transformar el simple mirar en la habilidad de ver depende de algunas características innatas. Pero resulta innegable que la *capacidad de observación*, de fijarse en los detalles aparentemente nimios, se puede adquirir, por lo menos en parte, en virtud del ejercicio y de una adecuada disposición.

Y prosiguiendo con la capacidad sensorial del explorador, no basta con palpar, sino que es preciso *percibir* o *reconocer* a través del tacto. En relación con este sentido, existen asimismo notables diferencias innatas, pero vale también aquí lo dicho a propósito de la inspección: si el estudiante (y el

profesional) se ejercitan adecuadamente, podrán alcanzar un nivel suficiente de adiestramiento.

Uno de los principios esenciales de la práctica clínica estriba en *dudar de todo*, es decir, tener consciencia sobre la gran dosis de incertidumbre que suele asociarse al ejercicio clínico. Es preciso que todas las hipótesis diagnósticas que el médico vaya elaborando las considere siempre como provisionales o parciales. Conviene que esté siempre dispuesto a modificar su diagnóstico, sea de modo parcial o total. De hecho, el buen clínico comienza a establecer la primera aproximación al diagnóstico apenas entra en contacto con el paciente, puesto que la edad, el sexo y la apariencia externa ya producen en el buen observador una primera impresión. Estas hipótesis diagnósticas iniciales, evidentemente muy poco concretas, se van modulando con confirmaciones y rechazos, a lo largo de la recogida de la anamnesis, y se siguen elaborando en la mente del clínico durante la exploración física. Pero, tras ella —y una vez acabadas las exploraciones complementarias pertinentes y establecido el diagnóstico definitivo—, el buen clínico sigue albergando respecto a este la convicción de que se trata de una conclusión provisional o parcial. Sólo cuando la respuesta a la terapéutica es la esperada, acaba por aceptar que el diagnóstico clínico ha sido correcto. En cualquier caso, el médico debe siempre asumir la responsabilidad de una decisión y no traspasar cómodamente la incertidumbre al paciente.

Un principio de sentido común que debe presidir la actuación diagnóstica del clínico es atender a la *noción de frecuencia* de las enfermedades. No rara vez el estudiante o el médico joven propende a sospechar la existencia del último síndrome o la última rareza clínica que haya leído en una revista científica o a pensar en la eventualidad etiológica más rara ante un síndrome clínico. Ello no quiere decir que deba cerrarse a las posibilidades diagnósticas raras. Es más, sólo grandes clínicos son capaces de reconocer en su práctica entidades nosológicas que sólo conocen por la bibliografía, sin haber tenido ocasión de observarlas previamente. Pero es absolutamente esencial que el ejercicio clínico sea presidido por el sentido común, y pensar en primer lugar en lo más corriente, para sólo después, una vez descartadas con certeza las entidades más frecuentes, considerar lo raro o incluso lo previamente ignoto.

En no pocas ocasiones, la certeza diagnóstica se consigue únicamente mediante la práctica de *exploraciones complementarias,* cuyo uso debe ser presidido también por una serie de normas. En primer lugar, es preciso *que las exploraciones complementarias merezcan este calificativo* y no constituyan la actividad fundamental del quehacer médico, sino sólo el complemento de un proceso diagnóstico perfectamente estructurado en virtud de la anamnesis y exploración física. Sólo cumplirán estas condiciones cuando tengan intencionalidad, es decir, cuando vayan dirigidas a comprobar o descartar un diagnóstico provisional previamente formulado. Solamente se encuentra lo que se busca; dar palos de ciego solicitando una amplísima batería analítica, radiológica o isotópica sólo suele conducir a que la medicina sea cada vez más cara y a que el número de accidentes debidos a las pruebas diagnósticas sea progresivamente más alto.

En los tiempos actuales, y dados los costes crecientes de la medicina, es preciso que el médico se acostumbre a valorar el precio de sus decisiones, y así, ante dos pruebas complementarias de rendimiento similar, se decida siempre por la más económica, principio que seguirá igualmente con respecto a las prescripciones terapéuticas. Pero, aparte de las cuestiones económicas, evidentemente importantes, hay otras consideraciones de trascendencia aún mayor. Al decidir las exploraciones complementarias, el médico debe atender, por encima de todo, al interés del enfermo. Así, es preciso tener en cuenta que el paciente experimenta ya un considerable grado de incomodidad física y psíquica por el hecho de estar enfermo y, por tanto, es imprescindible que el médico no añada nuevas incomodidades con la práctica de exploraciones complementarias que no sean estrictamente necesarias.

Asimismo, es muy importante tener en cuenta las cualidades diagnósticas de diversas pruebas, en especial su sensibilidad y especificidad (tabla 1-2).

Tabla 1-2

Tabla de contingencia para la evaluación de las cualidades diagnósticas de un síntoma o una prueba

	ENFERMEDAD		
Síntomas o prueba	Sí	No	Total
Sí	VP	FP	VP + FP
No	FN	VN	FN + VN
Total	VP + FN	FP + VN	
$Se = \frac{VP}{VP+FN}$	$Sp = \frac{VN}{FP+VN}$	$Pr+ = \frac{VP}{VP+FF}$	$Pr- = \frac{VN}{FN+VN}$

La sensibilidad representa la probabilidad de presentar una prueba positiva estando enfermo. La especificidad, la de presentar una prueba negativa estando sano. Las predictividades ofrecen la medida adecuada de la capacidad diagnóstica; así, la predictividad positiva es la probabilidad de estar enfermo teniendo una prueba positiva, y la predictividad negativa es la probabilidad de estar sano con una prueba negativa.

FN: falsos negativos; FP: falsos positivos; Pr+: predictividad positiva; Pr–: predictividad negativa; Se: sensibilidad; Sp: especificidad; VN: verdaderos negativos; VP: verdaderos positivos.

Una cuestión a menudo olvidada y que en cierto modo guarda relación con lo que se acaba de exponer es la noción de la *jerarquía en las pruebas complementarias.* Es preciso que en todo momento del proceso diagnóstico el médico tenga una clara noción jerárquica de las citadas pruebas, solicitándolas en un orden lógico, de acuerdo con su rendimiento, coste y riesgo. Asimismo, es útil que dentro de lo posible sepa interpretar personalmente los resultados de dichas exploraciones y acudir al dictamen del experto siempre que sea necesario. En suma, el médico responsable del paciente cuidará con esmero que las exploraciones complementarias constituyan un escalón coherente con el proceso intelectual que ha de presidir todo el ejercicio clínico.

Tras haber completado las citadas fases del método clínico, se llega a establecer el *diagnóstico definitivo.* No pocas veces son varios los diagnósticos que se formulan. El buen clínico —que siempre duda de todo y está lejos de la autosuficiencia— sabe perfectamente que en medicina nada es definitivo y que sus conclusiones son siempre sólo parciales. Únicamente el examen necrópsico llega a aproximarse al diagnóstico definitivo, aunque incluso esta fase tiene evidentes limitaciones, derivadas del hecho de que el

proceso del conocimiento biológico, y por tanto médico, sigue estando lejos de su final.

Hoy en día, cuando está tan de moda propugnar la «medicina basada en la evidencia», es preciso subrayar justamente su contrapunto, la incertidumbre. Nunca habrá un número suficiente de estudios epidemiológicos o aleatorizados para que todas las decisiones clínicas puedan basarse en constataciones matemáticas. Nuestra verdad es sólo parcial. En consecuencia, el ejercicio práctico —y este es el componente del arte clínico — es preciso llevarlo a cabo con una notable dosis de incertidumbre. Por tanto, la medicina basada en la evidencia se ha de ampliar con el concepto de medicina basada en la complejidad e incertidumbre. Y, es más, dentro del clima de la nueva relación médico-enfermo, madura y adulta, es necesario que los médicos aprendamos a compartir la incertidumbre con nuestros pacientes, sin que falte jamás, a pesar de ello, el consejo del médico.

En enero de 2009, la Fundación Educación Médica publicó un precioso opúsculo bajo el título *El médico del futuro.* A la pregunta: ¿qué tipo de médicos queremos? los autores responden describiendo para el médico deseable en el futuro las 10 características siguientes:

1. Un médico que trate pacientes, no enfermedades, es decir, que adapte las entidades nosológicas al contexto individual del paciente y haga a este partícipe en las decisiones relativas al tratamiento de sus enfermedades.
2. Un médico que adopte una aproximación crítica y sea capaz de ejercer su profesión en circunstancias de ambigüedad e incertidumbre.
3. Un médico comunicativo y empático, capaz de establecer una excelente relación con su enfermo y ganar su confianza.
4. Un médico responsable individual y socialmente, consciente de los límites de la medicina y capaz de comunicar a sus pacientes lo inevitable de la enfermedad y de la muerte.
5. Un médico capaz de tomar buenas decisiones tanto para el enfermo como para el sistema sanitario, es decir, que sepa conciliar los costes y los beneficios.
6. Un médico capaz de liderar un equipo médico y que evite la fragmentación de la atención sanitaria.

7. Un médico competente, capaz y seguro.
8. Un médico honesto y digno de confianza quien mediante la adecuada transparencia resuelva los conflictos de intereses derivados de las influencias externas.
9. Un médico comprometido, tanto con los pacientes como con las organizaciones sanitarias.
10. Un médico que sea ejemplo de profesionalismo, o sea, que sin renunciar a los derechos de disfrutar del merecido descanso y de una vida familiar digna, asuma su profesión con sentido vocacional que impregne todas las facetas de su vida.

Se trata de un bello decálogo que es preciso asumir con absoluta convicción.

Bibliografía especial

Anónimo La profesión médica en el nuevo milenio: estatutos para la regulación de la práctica médica. Un proyecto de la Fundación ABIM, la Fundación ACP-ASIM y la Federación Europea de Medicina Interna. *Med Clin (Barc)*. 2002;118:704–706.

Cardellach F, Grau JM, Rozman C. *Compendio de anamnesis y exploración física*. Barcelona: Elsevier; 2014.

Fundación Educación Médica *El Médico del Futuro*. Barcelona: Fundación Educación Médica; 2009.

Oriol Bosch A, Pardell Alenta H. *La profesión médica: los retos del Milenio. Monografías Humanitas, n.°7*. Barcelona: Fundación Medicina y Humanidades Médicas; 2004.

Topol EJ. High-performance medicine: the convergence of human and artificial intelligence. *Nature Med*. 2019;25:44–56.

2

Conceptos básicos en epidemiología

R. Muga Bustamante

Á. Muñoz Villegas

Introducción

La epidemiología estudia la distribución de la enfermedad en la población y los factores que están relacionados con su aparición. Para deducir los elementos clave en el desarrollo de la enfermedad, se compara su presencia en subgrupos de población con distintas características. Por ejemplo, comparar la presencia de cáncer de pulmón en población fumadora y en población no fumadora. Habitualmente, se comparan dos subgrupos de individuos que se diferencian por: 1) estar o no estar expuestos a una condición que, se sospecha, puede estar implicada en el origen de la enfermedad o modificar su evolución (p. ej., un parámetro sanguíneo alterado, un factor ambiental, una determinada conducta, una intervención quirúrgica o un fármaco), o 2) tener o no tener la enfermedad que se investiga, en cuyo caso se estudian distintas exposiciones que podrían explicar la aparición de dicha enfermedad. Cuando una determinada exposición eleva la probabilidad de presentar la enfermedad, se considera un factor de riesgo; si la reduce, se entiende como un factor de protección. Esta forma de proceder define, básicamente, el método epidemiológico.

En la medicina clínica, el método epidemiológico ha sido decisivo para caracterizar la historia natural de numerosas enfermedades y los factores que influyen en cada una de ellas, permitiendo al clínico mejorar su capacidad de prevenir, diagnosticar y tratar. Por ejemplo, para evaluar si el tabaco era un factor de riesgo para el cáncer de pulmón, se diseñaron dos tipos de estudios. En uno se partía de dos grupos de individuos con características similares, uno formado por pacientes con cáncer de pulmón (casos) y otro por personas sin el cáncer (controles). Esta clase de procedimiento se denomina estudio de casos y controles. Se observó que fumar tabaco había sido más frecuente en los casos que en los controles, lo que sugería que fumar podía estar relacionado con la aparición de la enfermedad. Otros estudios partieron de un conjunto de individuos fumadores (grupo expuesto al tabaco) y no fumadores (grupo no expuesto). Ambos grupos se siguieron durante varios años, y se observó que la frecuencia de aparición de la enfermedad en el primer grupo era mayor que

en el segundo. A partir de estos estudios epidemiológicos se documentó el efecto nocivo del tabaco en la aparición del cáncer de pulmón.

En este capítulo se presentan los conceptos epidemiológicos básicos implicados en el diseño y análisis de estudios.

Diseños de estudios observacionales y experimentales

En un estudio observacional, el investigador observa cómo se comporta la población de estudio, que suele estar sujeta a múltiples exposiciones. Si existe alguna exposición de especial interés (p. ej., fumar tabaco), el investigador debe aplicar métodos analíticos que permitan comparar grupos lo más similares posible (p. ej., misma edad, sexo, ocupación), excepto en el factor de interés.

Los estudios observacionales son básicamente de tres tipos: de casos y controles, transversales y de cohortes. En todos ellos, un *caso* es un individuo que presenta o desarrolla la enfermedad de interés. Los datos más simples de estos estudios conforman lo que se ha denominado *tabla 2 × 2*, presentada en la figura 2-1. En los estudios de casos y controles, se selecciona un número determinado de casos (que se representan por n_{E+}) y un número similar de controles (individuos similares a los casos, sin la enfermedad y que se representan por n_{E-}), y se compara la frecuencia de una determinada exposición en los casos (a/n_{E+}) con la frecuencia observada en los controles (b/n_{E-}). En un estudio *transversal*, se seleccionan individuos de la población y se observa cuáles de ellos están expuestos (n_{X+}) y cuáles no (n_{X-}), y quiénes presentan (n_{E+}) o no presentan (n_{E-}) la enfermedad; con este tipo de diseño se puede estimar la frecuencia *(prevalencia)* de una enfermedad o de una exposición. En los estudios de cohortes, se seleccionan individuos sin la enfermedad de interés y, entre ellos, se determina los que están expuestos a un determinado factor (n_{X+}) y los que no (n_{X-}); si la proporción de individuos que desarrollan la enfermedad es mayor entre los expuestos (a/n_{X+}) que entre los no expuestos (c/n_{X-}), y los grupos son comparables, se podrá inferir que la exposición es un factor de riesgo para desarrollar la enfermedad. Los estudios de cohortes (p. ej., Estudio *Framingham*) permiten estimar la *incidencia* de una enfermedad en la población, la cual es una medida fundamental para caracterizar la epidemiología de las enfermedades.

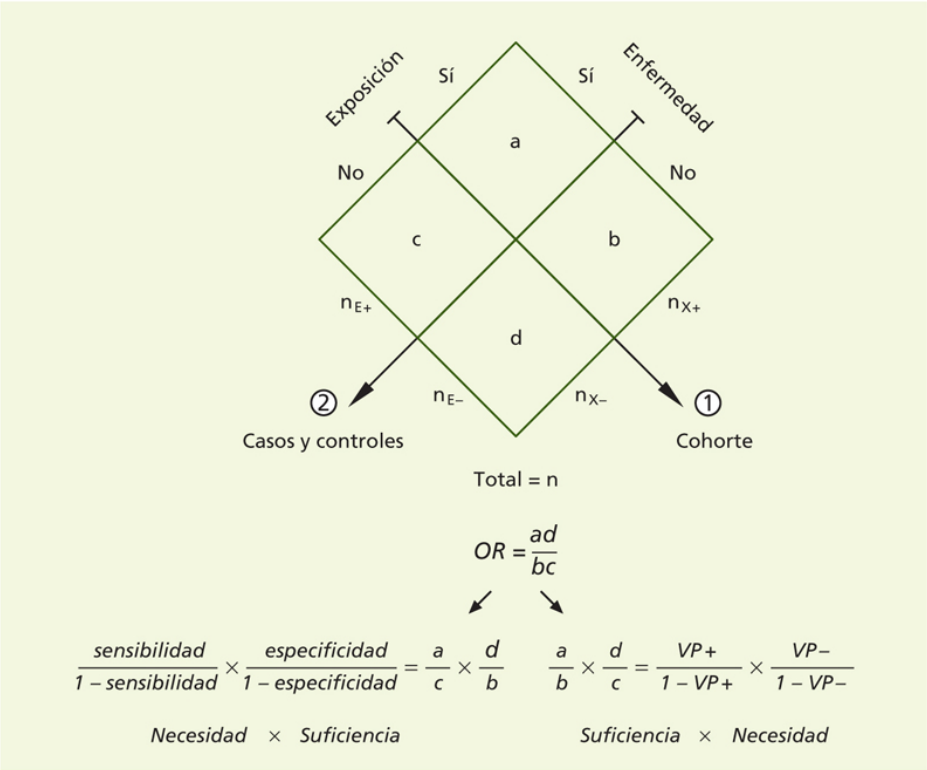


FIGURA 2-1 Tabla 2 × 2 que resume los datos de un estudio epidemiológico y las dos posibilidades de análisis. Comparando la enfermedad en los expuestos (n_{X+}) y los no expuestos (n_{X-}), como en un estudio de *cohortes* (dirección de la *flecha 1*) y comparando la exposición en los enfermos (n_{E+}) y los no enfermos (n_{E-}), como en un estudio de *casos y controles* (dirección de la *flecha 2*). El valor numérico de la *OR* es el mismo, independientemente del tipo de abordaje, pero su interpretación es diferente. OR: *odds ratio;* VP: valor predictivo.

En otras palabras, en un estudio de casos y controles, el criterio de selección de la población es la enfermedad; en uno transversal, la población se selecciona sin tener en cuenta su estado con respecto a la enfermedad o a la exposición, y en uno de cohortes, el criterio de selección es la exposición en ausencia de la enfermedad en el momento de reclutarse la cohorte.

El ensayo clínico es el prototipo de estudio experimental y proporciona el máximo nivel de evidencia científica. En este tipo de estudios, el investigador selecciona una serie de individuos e interviene con una exposición (típicamente administrando un nuevo fármaco). La característica más importante de un ensayo clínico es que la decisión de quién recibirá la intervención (fármaco) y quién no (placebo) es aleatoria. Los ensayos

clínicos aleatorizados se realizan en condiciones de estricto control y protocolo, lo que incrementa el cumplimiento terapéutico y la fiabilidad del resultado (describir la eficacia del nuevo fármaco). Es deseable que los ensayos clínicos sobre eficacia sean complementados con evaluaciones de la efectividad. Para ello, los estudios observacionales permiten determinar la efectividad de un fármaco mediante el análisis de su utilización en la práctica médica habitual, es decir, en condiciones reales de uso.

Diseño de estudios de casos y controles

En este tipo de estudio, se seleccionan individuos con la enfermedad de interés (casos) y un grupo similar, sin la enfermedad (controles), y se comparan las frecuencias de determinadas exposiciones en cada grupo. Si los dos grupos difieren en una o más exposiciones, se concluirá que estas guardan relación con la enfermedad, siempre que el estudio presente el menor número de sesgos posible (v. Precisión y exactitud) y que se controlen las posibles variables de confusión (v. Confusión).

El diseño de casos y controles es muy útil para estudiar los determinantes de enfermedades poco frecuentes. Sin embargo, hay que ser muy cuidadoso en tres aspectos: 1) selección de los casos; 2) selección de los controles, y 3) medición retrospectiva de la exposición. Si estos aspectos no se llevan a cabo correctamente, la estimación resultante de la relación entre exposición y enfermedad puede ser errónea. Conviene seleccionar como casos a individuos con un diagnóstico reciente de la enfermedad (casos incidentes), para garantizar que la exposición fue anterior a la enfermedad y evitar que, en la muestra, estén infrarrepresentados los casos que fallecen poco después de contraer la enfermedad. Si se utilizan casos *prevalentes* (de larga evolución de la enfermedad) y la exposición estudiada es un factor de riesgo de enfermar y/o de muerte, sólo se estarían incluyendo en el estudio aquellos que han sobrevivido durante más tiempo. En este caso, la asociación entre exposición y enfermedad sería menor que la real (sesgo de supervivencia).

En los estudios de casos y controles, los individuos sin la enfermedad de interés, o controles, tienen que ser comparables a los casos. Para ello, una estrategia útil consiste en identificar la población que ha generado los casos y seleccionar, como controles, a individuos no enfermos de la misma

población. De esta forma, se garantiza que cualquier individuo seleccionado como control, que hubiera podido desarrollar la enfermedad, habría sido candidato para su inclusión como caso. Por otro lado, al tratarse de individuos de una misma población, también se garantiza que las exposiciones no relacionadas con la enfermedad se distribuyan de forma similar entre casos y controles. Habitualmente, este objetivo se consigue seleccionando los controles entre la población de la que proceden los casos.

Una vez definido el origen de los controles, existen dos formas de seleccionarlos: *no apareados* y *apareados.* En un estudio *no apareado,* los controles se seleccionan sin restricciones. Por el contrario, en un estudio *apareado,* para cada caso se buscan uno o varios controles que deben ser similares en variables relevantes como la edad, el sexo y exposiciones muy relacionadas con la enfermedad. Para garantizar que casos y controles sólo se diferencian en la enfermedad y en las exposiciones relacionadas con la misma, existen técnicas y métodos estadísticos como el *apareamiento* en la fase de diseño del estudio, o la *estratificación* y los *modelos de regresión* en el momento del análisis estadístico.

El tercer punto clave en el diseño de estudios de casos y controles es la estimación retrospectiva de la exposición. Es necesario extremar las precauciones para garantizar su validez y, en lo posible, no debe basarse únicamente en la memoria de los participantes.

Diseño de estudios transversales

Este tipo de diseño epidemiológico permite estimar la frecuencia de una enfermedad o de una exposición y, en determinadas condiciones, establecer asociaciones entre exposición y enfermedad. En comparación con el diseño de cohortes, este es relativamente simple y rápido, y resulta especialmente útil en las fases iniciales de una investigación. Sin embargo, los estudios transversales presentan el inconveniente de que, al medir simultáneamente la enfermedad y la exposición, puede ser difícil establecer la relación temporal entre ambas. En otras palabras, los hallazgos de un estudio transversal resultan, en ocasiones, difíciles de interpretar y no son útiles para establecer *causalidad.*

Supongamos que se mide la concentración plasmática de tirotropina (exposición) en todos los pacientes ingresados en un hospital durante 1 año

y, paralelamente, se determina qué pacientes tienen esteatohepatitis (enfermedad). Si los pacientes con esteatohepatitis presentan concentraciones menores de tirotropina respecto a los demás, caben dos interpretaciones: 1) que la tirotropina sea un factor protector de la esteatohepatitis, o 2) que la esteatohepatitis reduzca los niveles de tirotropina. Los resultados son compatibles con ambas conclusiones y, por tanto, no resultan útiles para tomar decisiones o guiar políticas de actuación.

Diseño de estudios de cohortes

En los estudios de cohortes, se seleccionan individuos a riesgo de desarrollar una determinada enfermedad y se les realiza un seguimiento, registrando quién y cuándo desarrolla la enfermedad de interés. El objetivo principal de este diseño epidemiológico es identificar, no sólo la incidencia de la enfermedad, sino también los factores asociados a la aparición de la misma para así guiar la elucidación de intervenciones terapéuticas. Según el momento de la recogida de los datos, cabe diferenciar dos tipos de estudios de cohortes: *prospectivos*, en los que el investigador registra los eventos a medida que se van produciendo, y *retrospectivos* (o históricos), en los que se recogen datos de eventos que ya se han producido.

A diferencia de otros diseños epidemiológicos, los estudios de cohortes permiten analizar la probabilidad de que una persona desarrolle la enfermedad o evento de interés en el tiempo y, por ello, estimar la supervivencia. En contraposición a los estudios de casos y controles, los estudios de cohortes son más costosos, dado que debe seguirse a todos los individuos durante el tiempo de duración del estudio. Aun cuando los estudios de cohortes sean rigurosos, es prácticamente imposible evitar que se pierda de vista a algunos individuos en estudio, o que otros se retiren voluntariamente. Además, puede ocurrir que, al finalizar el estudio, muchos de los participantes no hayan desarrollado la enfermedad o el evento de interés. Los que abandonan el estudio antes de su conclusión y aquellos que permanecen libres de la enfermedad, o del evento de interés al final del seguimiento, aportan información incompleta pero deben conservarse en el análisis porque, si se descartan, se subestimaría la supervivencia.

Partiendo de un estudio de cohorte existe un tipo de diseño híbrido, especialmente útil en situaciones en que la incidencia de la enfermedad de

interés es baja. Se trata del diseño de *casos y controles anidados en cohortes.* En este tipo de estudio, se parte habitualmente de una cohorte ya establecida, en la que se implementa un estudio de casos y controles con el fin de reducir el número de pacientes y variables con las que trabajar. De esta forma, cuando un individuo desarrolla la enfermedad de interés se le define como caso y se seleccionan, de forma aleatoria, uno o más individuos de la misma cohorte, que actúan como controles al no haber desarrollado la enfermedad, al menos durante el tiempo en que el caso la desarrolló; es decir, los controles seleccionados hubieran podido igualar el tiempo que el caso tardó en aparecer como tal. En este tipo de diseño, no es necesario comparar los casos con todos los controles, sino con un subconjunto de ellos, y este enfoque resulta útil, especialmente, cuando se trata de realizar mediciones muy costosas, por ejemplo un estudio genético.

Diseño de ensayos clínicos

Un ensayo clínico es una modalidad de estudio de cohorte en el que el investigador controla la exposición, de forma análoga al diseño de un experimento. Se trata del método más fiable para establecer la eficacia de una terapia. En su forma más simple, el investigador *aleatoriza* quién será expuesto (tratado con un fármaco) y quién no. Al ser el investigador el que decide, al azar, el tipo de exposición y sus receptores, estos estudios sólo están justificados, éticamente, para exposiciones posiblemente beneficiosas para el individuo y de las que se desconoce su eficacia.

Para evitar sesgos, el ensayo clínico es deseable que sea *doblemente ciego*, es decir, los pacientes e investigadores desconocen si cada individuo participante recibe el fármaco o el placebo. Por otro lado, la asignación de los participantes a un grupo u otro debe realizarse al azar, para evitar que en alguno de los grupos se incluya a los individuos con mayor o menor susceptibilidad de respuesta al tratamiento. El método empleado tiene que ser reproducible, estar documentado y garantizar que todos los pacientes tienen la misma probabilidad de ser asignados a un grupo u otro. El objetivo de la asignación aleatoria es evitar *sesgos* derivados de la forma en que se distribuyen los individuos, pero no garantiza que los grupos sean comparables con respecto a las variables que pudieran influir en el

resultado. Finalmente, es necesario promover el cumplimiento del tratamiento y realizar un análisis de la adhesión al protocolo.

Medidas epidemiológicas

Medidas de frecuencia

Las medidas de frecuencia de una enfermedad incluyen la *prevalencia* y la *incidencia.* La prevalencia cuantifica los casos de enfermedad que existen en un determinado momento en una población, y la incidencia se refiere a la aparición de nuevos casos de una enfermedad entre aquellos que no la tenían en el momento de entrar en estudio.

Medidas de frecuencia en estudios de casos y controles

En estos estudios se compara la frecuencia de los antecedentes de exposición entre los casos y los controles. La medida de frecuencia que se utiliza es la llamada *oportunidad de exposición*, que expresa la probabilidad de haber estado expuesto respecto a la probabilidad de no haberlo estado. Si se utiliza la notación de la figura 2-1, la oportunidad de exposición entre los casos (n_{E+}) es la probabilidad de haber estado expuesto (a/n_{E+}) dividida por la probabilidad de no haber estado expuesto (c/n_{E+}), es decir, $(a/n_{E+})/(c/n_{E+})$ = a/c. De manera similar, la oportunidad de exposición entre los controles es b/d. En un estudio sobre la asociación entre la infección por el virus del papiloma humano (HPV, del inglés *human papillomavirus*) y el cáncer de cérvix en 1.356 mujeres (casos), 1.310 estaban infectadas por el HPV y 46 no (tabla 2-1). La oportunidad de infección en los casos fue de 1.310/46 = 28,5. Es decir, para cada caso no infectado, existían 29 casos infectados. En cambio, de los 1.292 controles, sólo 202 presentaban antecedente de infección. La oportunidad de exposición fue de 202/1.090 = 0,185, es decir, para cada 100 controles no infectados por HPV existían 19 infectados.

Tabla 2-1

Odds ratio* de la asociación entre la presencia del virus del papiloma humano y el cáncer de cérvix y los dos componentes de esta *OR

	CÁNCER DE CÉRVIX INVASIVO	
	Sí (casos)	**No (controles)**
HPV+	1.310	202
HPV−	46	1.090
Total	1.356	1.292
OR	$OR = \frac{1.310/46}{202/1.090} = \frac{28,5}{0,185} = 154$	
Componentes de la *OR*	Necesidad = 1.310/46 = 28,5	Suficiencia = 1.090/202 = 5,4

HPV: virus del papiloma humano; OR: *odds ratio.*

Datos conjuntos de 11 estudios de *casos y controles*. Muñoz N et al. N Engl J Med 2003;348:518-27.

Medidas de frecuencia en estudios transversales

La medida de frecuencia utilizada en este tipo de estudios es la *prevalencia (P)*, es decir, la proporción de personas de una muestra de la población que presentan la enfermedad en un determinado momento. La prevalencia estima la probabilidad de que un individuo de la población, escogido al azar, presente la enfermedad de interés en ese momento. Por ejemplo, en el Estudio Multicéntrico de Cohortes sobre el Sida (MACS, del inglés *Multicenter AIDS Cohort Study*), descrito por Kaslow et al. en 1987, se incluyeron 4.943 varones homosexuales de EE. UU. entre 1984 y 1985, en los que se pudo determinar la presencia de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV), 1.880 eran seropositivos en el momento de entrar en el estudio (casos prevalentes); la prevalencia de infección fue *P* = 1.880/4.943 = 0,38 (el 38% de la población estudiada estaba infectada por el HIV). La prevalencia, por tanto, se estima dividiendo el número de casos prevalentes (enfermos) por el tamaño de la población estudiada.

Medidas de frecuencia en estudios de cohortes

En este tipo de estudio, se estima la frecuencia de la enfermedad u otro evento de interés (como la recidiva de una enfermedad o la defunción) en expuestos y no expuestos a un determinado factor de riesgo o condición. Las medidas de frecuencia de la enfermedad utilizadas son la *proporción de incidencia (PI)*, la *oportunidad de enfermedad (OE)*, la *tasa de incidencia (TI)* y los *percentiles del tiempo hasta la enfermedad.*

La *proporción de incidencia* es la proporción de personas de una población determinada que, al inicio del estudio, no presentan el evento de interés y que lo desarrollan durante un período de tiempo. En el estudio MACS, y con el objetivo de describir la incidencia de una enfermedad oportunista (neumonía por *Pneumocystis jirovecii*), se siguieron 1.665 individuos que presentaban infección por el HIV. De ellos, 168 presentaron un primer episodio de *P. jirovecii* durante los primeros 4 años de seguimiento. La *PI* o probabilidad de presentar una neumonía por *P. jirovecii* a los 4 años era de:

$$\text{PI a los 4 años} = \frac{\text{Número de casos nuevos de enfermedad durante el período de estudio}}{\text{Personas sin la enfermedad al inicio del estudio}} = \frac{168}{1.665} = 0{,}10 \qquad \textbf{(1)}$$

La *PI* a los 4 años fue del 10%: de cada 100 individuos sin la enfermedad durante el período de estudio, 10 desarrollaron una neumonía por *P. jirovecii*. La *PI anual* sería del 2,5% (0,1/4 años = 0,025). El numerador de la *PI* son los casos incidentes durante un tiempo especificado, y el denominador las personas que al inicio del estudio estaban a riesgo de desarrollar el evento de interés, en este caso *P. jirovecii*. Como la fórmula no incluye la duración del tiempo en el que han aparecido los casos, esta se tiene que especificar al enunciar una *PI;* por ejemplo, una *PI* del 10% al año. La *PI* estima el riesgo promedio de una persona de desarrollar el evento de interés. El *riesgo* es la probabilidad de que un individuo sin la enfermedad, la desarrolle durante un período de tiempo dado. A menudo la *PI* recibe simplemente el nombre de *riesgo.*

Una forma alternativa de expresar el *riesgo* es mediante una *oportunidad (odds).* La *oportunidad de enfermar (OE)* es la probabilidad de presentar la enfermedad con respecto a la probabilidad de no presentarla. Para el ejemplo anterior, la probabilidad de presentar una neumonía por *P. jirovecii*

a los 4 años era de 168/1.665; al no haber enfermado 1.665 − 168 = 1.497 individuos, la probabilidad de no presentar la enfermedad era de 1.497/1.665. Por tanto, la oportunidad de enfermar a los 4 años se expresaba como:

$$\text{OE a los 4 años} = \frac{\text{Probabilidad de neumonía}}{\text{Probabilidad de no presentar neumonía}} = \frac{168/1.665}{1.497/1.665} = \frac{168}{1.497} = 0{,}11 \qquad \textbf{(2)}$$

De igual forma que en el caso de la *PI*, hay que especificar la duración del tiempo en el que han aparecido los eventos de interés, ya que el tiempo no está implícito en el cociente. Como puede observarse, el valor de la proporción de incidencia a los 4 años (0,10) y el de la oportunidad de enfermedad (0,11) son muy similares. De hecho, cuanto menor sea el riesgo de enfermar, más se asemejarán la *PI* y la oportunidad.

La *tasa de incidencia* es el número de casos nuevos de una enfermedad, por persona y por unidad de tiempo, que ocurren en una población durante un período de tiempo determinado. Para el propósito de este capítulo, será suficiente definirla como la rapidez con que aparece una enfermedad determinada en una población. Si se somete a seguimiento durante un período de *t* años a un número (N) de individuos sin la enfermedad al inicio y, al final del período, cierto número de ellos (n) continúa sin la enfermedad, la tasa de incidencia (TI) de la enfermedad en esta población se estima como:

$$\text{TI} = \frac{\text{Número de casos nuevos de enfermedad durante el período de estudio}}{\frac{N+n}{2} \times t} \qquad \textbf{(3)}$$

El denominador es el promedio del tamaño de la población no enferma durante el período de estudio ([N + n]/2), multiplicado por la duración del estudio (t). Este denominador, fruto de multiplicar las personas a riesgo por el tiempo de observación, se expresa en unas unidades denominadas *personas-tiempo* (habitualmente en personas-año). El denominador de la tasa es las *personas-tiempo* del estudio, y la tasa de incidencia es el número de eventos que se producen por *personas-tiempo*. Para el ejemplo anterior, las personas-año fueron 6.324 ([1.665 + 1.497]/2 × 4 años = 6.324). El

número de casos incidentes a los 4 años era de 168. Por tanto, la tasa de incidencia de *P. jirovecii* fue de 168/6.324 = 0,027 casos por persona-año, cifra muy similar a la *proporción de incidencia* anual (2,5%).

En los estudios con un seguimiento clínico de cada uno de los participantes, es posible conocer el tiempo que ha estado cada individuo sin presentar el evento de interés (el denominado *tiempo a riesgo*). En este caso, la *TI* se estima dividiendo el número de eventos aparecidos durante el seguimiento por la suma de los tiempos a riesgo de enfermar de cada individuo:

$$TI = \frac{\text{Número de casos nuevos de enfermedad durante el período de estudio}}{t_1 + t_2 + \ldots + t_N} \qquad \textbf{(4)}$$

El numerador es el mismo que en la ecuación (3). El denominador se calcula sumando, para cada participante, el tiempo a riesgo de desarrollar la enfermedad. Por ejemplo, si el primer sujeto presentó la enfermedad a los 3 años de entrar en el estudio, t_1 vale 3; si el segundo dejó de acudir a las visitas después del cuarto año, t_2 vale 4, y así sucesivamente. Esta ecuación sólo se diferencia de la (3) por el denominador. El denominador de (3) es una buena aproximación del de la ecuación (4) si los casos se distribuyen de forma uniforme durante el tiempo de estudio.

Generalmente, una tasa de incidencia se expresa mediante una cifra que tenga al menos un número entero, y para ello puede ser necesario multiplicarla por 100 u otra potencia de 10 más elevada. Si hubiera que multiplicar por 1.000, la tasa indicaría el número de casos incidentes por cada 1.000 personas sin la enfermedad durante 1 año. Para el ejemplo anterior, la tasa se expresaría como 27 casos por 1.000 personas-año.

La diferencia entre *PI* y *TI* consiste en que la primera estima la probabilidad de que un individuo de la población presente la enfermedad en un período determinado, mientras que la segunda mide la rapidez con que aparece la enfermedad entre la población estudiada. Si se parte de una población sin la enfermedad de interés y en 10 años el 5% de los individuos la presenta, la *PI* resultante será la misma si todos los casos aparecen durante el primer año o si todos los casos aparecen durante el último, dato de gran relevancia en función de la enfermedad que se investigue; sin

embargo, la *TI* en el primer caso será mayor, ya que la enfermedad aparece con mayor rapidez (durante el primer año).

En muchos estudios clínicos se somete a seguimiento a un grupo de individuos en los que se determinan, para cada uno de ellos, el tiempo de seguimiento y la presencia o no del evento de interés al finalizar el seguimiento (p. ej., aparición de la enfermedad, curación o defunción). En los individuos *perdidos*, se desconoce el momento en que se desarrolla o no la enfermedad: son los llamados *casos censurados*, ya que la pérdida del seguimiento *censura* al investigador la posibilidad de observar el momento en que el sujeto la desarrolla. Una de las funciones más importantes de los métodos estadísticos aplicados a la epidemiología es la utilización adecuada de los *datos censurados*, la cual se lleva a cabo completando los datos que faltan a partir de la representatividad de los datos observados.

La estimación del riesgo en presencia de individuos *perdidos* para el seguimiento (datos censurados) se realiza con métodos de análisis de supervivencia, como el de Kaplan-Meier. La clave de este método reside en estimar la tasa de incidencia para cada tiempo en el que se produce un evento, asumiendo que los eventos observados representan aquellos previamente censurados. Estas tasas de incidencia estimadas son válidas para toda la cohorte y así se deriva la función de supervivencia que se esperaría en ausencia de censuras. Los métodos de análisis de supervivencia se emplean para analizar *el tiempo hasta un evento*. Por ejemplo, el tiempo desde el diagnóstico de un cáncer hasta la aparición de una recidiva (o hasta la defunción), o el transcurrido desde el inicio de una terapia hasta la curación. Estos métodos permiten analizar datos con *casos censurados* y tasas que pueden variar en el tiempo.

Por ejemplo, en la figura 2-2 se representan varias curvas de supervivencia que indican las probabilidades (eje vertical) de no haber desarrollado sida a diferentes tiempos (eje horizontal) transcurridos desde que al paciente se le determinaron los linfocitos CD4 y la carga vírica del HIV. Las curvas se inician a tiempo cero y sin que ningún miembro de la cohorte haya desarrollado sida (la probabilidad de mantenerse sin la enfermedad es de «1», que corresponde a una *PI* inicial de cero). A medida que transcurre el tiempo, la probabilidad de no haber desarrollado sida disminuye y la curva va descendiendo.

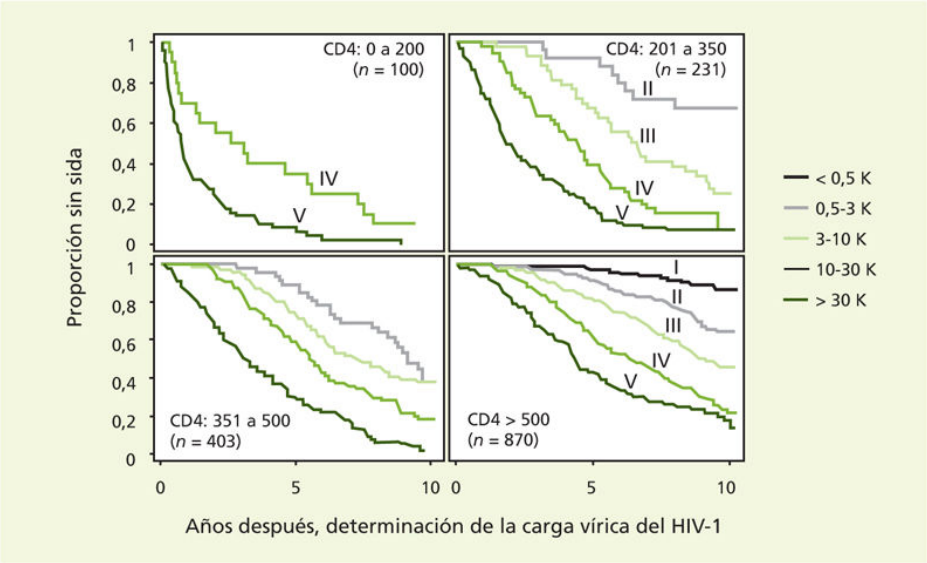


FIGURA 2-2 Efecto de la carga vírica del HIV (bDNA) según el valor de los linfocitos CD4 en una cohorte de 1.604 enfermos. Las curvas de Kaplan-Meier muestran el tiempo sin sida, en función de diferentes niveles de carga vírica, en cuatro grupos definidos por el número de linfocitos CD4 (10^6/L) al inicio del estudio. Las cinco categorías de la carga vírica fueron las siguientes: I, 0-500 copias/µL; II, 501-3.000 copias/µL; III, 3.001-10.000 copias/µL; IV, 10.001-30.000 copias/µL, y V > 30.000 copias/µL. Los números entre paréntesis son los tamaños muestrales de cada grupo al inicio. Se han omitido los grupos que eran demasiado pequeños para proporcionar una estimación. (Reproducido de Mellors JW et al. Ann Intern Med 1997;126:950.)

En la figura 2-3 se presenta otro ejemplo de curvas de supervivencia. En esta figura se muestra el tiempo de incubación del sida en diferentes períodos de calendario para reflejar la mejora de la historia natural de la enfermedad a partir de la segunda mitad de los años noventa, momento en el que se introdujeron los fármacos antirretrovirales de alta eficacia. Por ejemplo, partiendo de la curva superior, que corresponde al período más reciente, se puede deducir que a los 8 años de adquirir la infección por el HIV, aproximadamente un 84% de los sujetos permanecían libres de sida; es decir, la *PI* a los 8 años era del 16%. Esta curva está por encima de las que corresponden a otros períodos, lo que indica que el riesgo de desarrollar sida era menor en el período más reciente. De las curvas inferiores se puede deducir que, transcurridos 8 años, alrededor del 60% de los pacientes permanecían libres de sida; es decir, que el 40% (100 – 60 = 40) de los

pacientes ya había desarrollado la enfermedad. Por tanto, a partir de las curvas de supervivencia pueden estimarse las *PI* para diferentes períodos de tiempo, ya que la supervivencia y el riesgo están íntimamente relacionados. La curva de supervivencia representa la proporción de sujetos que no han presentado el evento de interés durante un determinado período de tiempo (permanecer libre de sida, en nuestro ejemplo). La *PI* es justo lo contrario, es decir, la proporción de individuos que presentan el evento durante un período determinado. Las curvas de supervivencia estiman la probabilidad de no presentar el evento después de un período determinado y permiten estimar el riesgo en presencia de individuos perdidos.

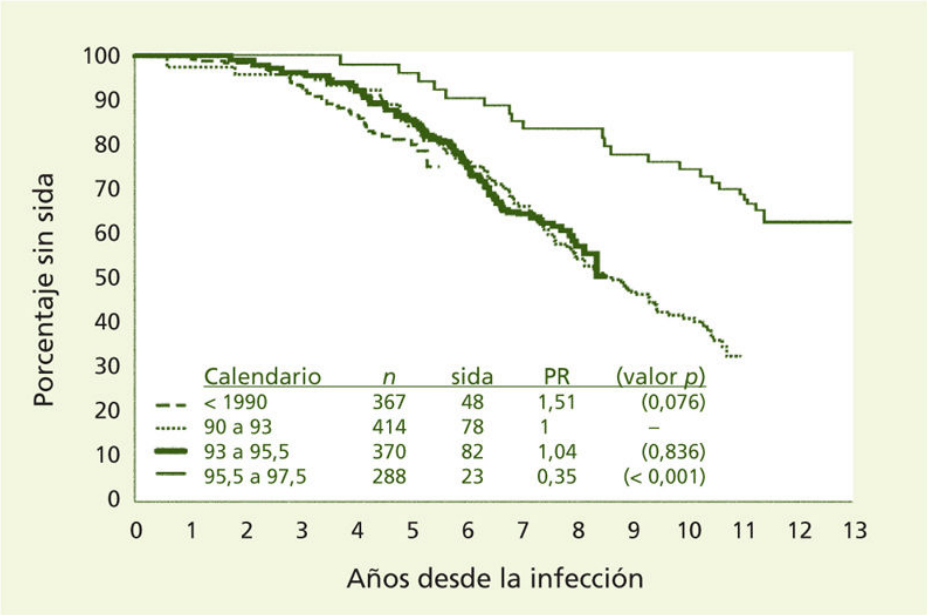


FIGURA 2-3 Tiempo de incubación del sida en una cohorte de 536 sujetos, según el período. Se presenta la estimación de Kaplan-Meier del tiempo de incubación, según el uso de diferentes terapias antirretrovirales (período como variable instrumental). En el eje horizontal se representan los años desde la infección, y en el vertical, la probabilidad (en porcentaje) de estar libre de sida. Las curvas representan el porcentaje de sujetos que aún no han desarrollado el sida para diferentes tiempos desde que se adquiere la infección. La curva superior corresponde al período de la terapia potente. Las dos curvas centrales corresponden a períodos en que había terapia combinada y monoterapia. En la tabla se presentan los peligros relativos (PR) y sus correspondientes valores de *p,* estimados mediante una regresión de Cox. (Reproducido de Detels R et al. JAMA 1998;280: 500.)

Las curvas de supervivencia de las figuras 2-2 y 2-3 también permiten deducir otra medida de frecuencia, el *percentil del tiempo hasta la enfermedad.* Esta medida de frecuencia se define como el tiempo que tarda una cohorte para que un determinado porcentaje *(percentil)* de individuos desarrolle la enfermedad. El percentil más usado es la mediana, que corresponde al tiempo necesario para que el 50% de los sujetos de la cohorte desarrollen la enfermedad. Como se comentará más adelante (v. Medidas de la magnitud de la asociación en estudios de cohortes), estos valores se utilizan para estimar una medida de asociación denominada *tiempo relativo.*

Los métodos habituales de análisis de supervivencia (p. ej., curvas de Kaplan-Meier o regresión de Cox) requieren que los individuos *perdidos* sean parecidos a los individuos que permanecen en el estudio. En estas condiciones, se puede completar la información que falta en los *perdidos*, con la de los que se han seguido durante todo el estudio. Cuando el número de individuos *perdidos* es elevado, la precisión del estudio queda comprometida. Además, si los *perdidos* constituyen un grupo con características diferentes al resto (p. ej., que desarrollen de forma más rápida la enfermedad), se puede incurrir en errores en las estimaciones. En estas situaciones, hay que utilizar métodos que controlen los factores de selección de los participantes en el estudio.

Medidas de la magnitud de la asociación

Medidas de la magnitud de la asociación en estudios de casos y controles

La fuerza de la asociación estadística entre exposición y enfermedad se estima con la *odds ratio (OR)* de exposición. Esta *OR* se calcula de la misma forma que la *OR* de enfermedad, utilizando la oportunidad de exposición en lugar de la oportunidad de enfermar (v. fig. 2-1, flecha 2). Como ya se ha indicado, la oportunidad de exposición es la probabilidad de haber estado expuesto con respecto a la probabilidad de no haberlo estado. Si se emplea la notación de la figura 2-1, la oportunidad de exposición entre los casos es a/c y entre los controles es b/d (v. Medidas de frecuencia en estudios de casos y controles). Por tanto, la *OR* de exposición es:

$$\text{OR de exposición} = \frac{\text{Oportunidad de exposición en casos}}{\text{Oportunidad de exposición en controles}} = \frac{a/c}{b/d} = \frac{a \times d}{b \times c} \quad \textbf{(5)}$$

La *OR* indica el factor por el cual hay que multiplicar la oportunidad de exposición en los controles para obtener la oportunidad de exposición en los casos. Si la exposición y la enfermedad no están asociadas, la *OR* será 1. La asociación será positiva cuando la *OR* es mayor que 1 y si resulta inferior a 1, la asociación será negativa. Cuanto más fuerte sea la asociación entre la enfermedad y la exposición, más alejado de 1 estará el valor de la *OR*.

En estudios de casos y controles sobre la asociación entre infección por el HPV y cáncer de cérvix (v. tabla 2-1), 1.310 de los casos estaban infectados por el HPV y 46 no. Entre los controles, estas cifras fueron 202 y 1.090, respectivamente. La *OR* resultante es:

$$\mathrm{OR} = \frac{\text{Oportunidad de exposición en casos}}{\text{Oportunidad de exposición en controles}} = \frac{1.310/46}{202/1.090} = 154 \qquad \textbf{(6)}$$

Es decir, la oportunidad de exposición en los casos fue 154 veces la de los controles.

Los fundamentos matemáticos de la *OR* motivaron el desarrollo de la regresión logística, que es un método enormemente útil para el análisis de las asociaciones entre exposición y enfermedad.

Medidas de la magnitud de la asociación en estudios transversales

Para cuantificar la relación entre exposición y enfermedad se utiliza la prevalencia relativa, que es el cociente de la prevalencia de la enfermedad en expuestos (P_{X+}) y la prevalencia de enfermedad en los no expuestos (P_{X-}). La prevalencia relativa permite determinar el número de veces en que la prevalencia de la enfermedad es mayor, o menor si la exposición tiene efecto protector, en los individuos expuestos con respecto a los individuos no expuestos. Cuanto más estrecha sea la asociación entre enfermedad y exposición, más alejado de 1 estará el valor de prevalencia relativa.

Medidas de la magnitud de la asociación en estudios de cohortes

La medida utilizada en los estudios de cohortes para determinar la magnitud de la asociación entre exposición y enfermedad es el *riesgo relativo (RR)*, que se obtiene a partir de la incidencia en expuestos y en no expuestos. Aunque la incidencia puede estimarse con la proporción de incidencia y con la tasa de incidencia, en este apartado, y para simplificar, sólo se considerará la proporción de incidencia *(PI)*. Según la notación de la figura 2-1, la *PI* en expuestos es a/n_{X+}, y en no expuestos, c/n_{X-}. El *RR* es:

$$RR = \frac{\text{Incidencia en expuestos}}{\text{Incidencia en no expuestos}} = \frac{PI_{X+}}{PI_{X-}} = \frac{a / n_{X+}}{a / n_{X-}} \quad \textbf{(7)}$$

El *RR* indica el número de veces que la enfermedad es más frecuente, o menos si es una exposición que confiere protección, en los individuos expuestos en comparación con los no expuestos. Si la exposición y la enfermedad no están relacionadas, la *PI* en los expuestos será la misma que en los no expuestos, y el valor de *RR* será 1. Si la *PI* es mayor en los expuestos (es decir, la exposición es un factor de riesgo o de mal pronóstico), el *RR* será mayor que 1 *(asociación positiva)* y en caso contrario, inferior a 1 *(asociación negativa).* Cuanto más asociadas (positiva o negativamente) estén la exposición y la enfermedad, más alejado de 1 estará el valor del *RR*.

En el estudio sobre la neumonía por *P. jirovecii* en sujetos infectados por el HIV, la *PI* de neumonía a los 6 meses, entre sujetos con linfocitos CD4 menores de 200/µL (grupo expuesto), fue del 8,4%, y entre los que tenían CD4 de 201-350/µL (grupo no expuesto) fue del 0,5%. El *RR* fue de 8,4/0,5 = 16,8. Por tanto, el *RR* del grupo expuesto, en comparación con el grupo no expuesto, fue de 16,8.

Otra medida de la magnitud de la asociación utilizada en los estudios de cohortes es la *OR* de enfermedad. Esta se estima dividiendo la *oportunidad de enfermar* en expuestos, $(a/n_{X+})/(b/n_{X+}) = a/b$, por la de los no expuestos $(c/n_{X-})/(d/n_{X-}) = c/d$ (v. fig. 2-1):

$$\text{OR de la enfermedad} = \frac{\text{Oportunidad de enfermar en expuestos}}{\text{Oportunidad de enfermar en no expuestos}} = \frac{a / b}{c / d} = \frac{a \times d}{b \times c} \quad \textbf{(8)}$$

La *OR de enfermedad* indica el número de veces en que la exposición incrementa la *oportunidad de enfermar*.

Si se compara la ecuación anterior con la (5), se observa que la *OR de enfermedad*, estimada en un estudio de *cohortes* (ad/bc), es idéntica a la *OR* de exposición estimada en un estudio de *casos y controles* (ad/bc). Es decir, no existe una *OR de enfermedad* y otra *OR de exposición*, sino una única *OR* con el mismo valor si se utilizan las *oportunidades de enfermedad* o las *oportunidades de exposición*. Por tanto, si se desea estimar la *OR de enfermedad* asociada a una exposición determinada, no siempre será

necesario realizar un estudio de *cohortes*, ya que uno de *casos y controles* puede proporcionar el mismo resultado de forma más rápida.

En los estudios de *cohortes*, si de cada participante se conoce su *tiempo en riesgo* (incluidas las censuras debidas a pérdidas de seguimiento o a individuos que en el momento de realizar el análisis no han desarrollado el evento), los métodos de análisis de supervivencia (p. ej., curvas de Kaplan-Meier o regresión de Cox) permiten estimar otras medidas de asociación, por ejemplo, el *tiempo relativo.*

La regresión de Cox está intrínsecamente ligada a evaluar el efecto de las exposiciones utilizando *peligro (hazard) relativo PR* (*HR*, del inglés *hazard ratio*), como se ilustra en la figura 2-3. Una limitación de este *PR* es que no permite cuantificar directamente en qué medida una exposición recorta (si es un factor de riesgo) o alarga (si es factor de protección) los tiempos hasta la enfermedad. En investigación clínica, es mucho más relevante comunicar que un nuevo fármaco, por ejemplo, duplica el tiempo sin que aparezca la enfermedad, que indicar que el *PR* es 0,6. Para cuantificar el efecto del tiempo hasta la aparición de enfermedad debida a determinadas exposiciones, se utiliza el denominado *tiempo relativo*, que se obtiene de los percentiles del tiempo hasta el evento (tiempo que tarda un determinado porcentaje de individuos hasta desarrollar el evento de interés). Simplificando, el tiempo relativo se estima dividiendo el percentil del tiempo hasta la enfermedad, o evento de interés, del grupo expuesto por el correspondiente percentil del grupo no expuesto. Si, por ejemplo, en un estudio de cohorte, para que el 25% de los individuos desarrollen el evento de interés, tienen que transcurrir 6 meses en el grupo expuesto y 10 meses en el grupo no expuesto, el tiempo relativo es de 6/10 = 0,6. Es decir, la exposición acorta en 0,6 veces el tiempo hasta la enfermedad (o el tiempo es un 40% más corto: [0,6 – 1] = –0,4). El tiempo relativo es una medida del decremento o incremento de los percentiles del tiempo en el grupo expuesto en relación con el no expuesto.

Habitualmente, los resultados de los análisis de supervivencia se presentan en términos de PR, que expresan la medida de la variación del riesgo en el grupo expuesto en relación con el no expuesto. Es decir, el efecto de la exposición se describe como cambios en el eje vertical en un gráfico de supervivencia, por ejemplo el de la figura 2-3. En contraposición, si se usa el tiempo relativo, el impacto de la exposición se expresa como

cambios en el eje horizontal (tiempo). Lo que se está estimando es la distancia horizontal (escala de tiempo) entre la función de supervivencia del grupo expuesto y la del no expuesto. Así, para la figura 2-3, se estimaría la distancia horizontal entre la curva del período 1995 a 1997 y la del grupo de referencia (antes de 1990). En efecto, como fue reportado en 1998 por Detels et al., los tiempos a sida se alargaron en un 68% en el período comprendido entre julio de 1995 y julio de 1997, cuando se introdujeron nuevos fármacos antirretrovirales, en comparación con los tiempos a sida observados entre 1990 y 1993, cuando no se disponía de terapias efectivas.

Los tiempos relativos se estiman mediante los métodos paramétricos para el análisis de datos de supervivencia, que son una atractiva alternativa a la regresión de Cox y producen resúmenes más ricos y congruentes con la dinámica de las interacciones biológicas, como ha sido descrito por Cox et al., en 2007.

Medidas de la magnitud de la asociación en ensayos clínicos

En los ensayos clínicos, el efecto de un fármaco en la población de estudio puede estimarse del mismo modo que en los estudios de *cohortes* (con *PR* u *OR*). Una forma alternativa de cuantificar el efecto consiste en calcular el número de casos que es necesario tratar (NNT) para prevenir una defunción o una complicación de la salud. Se calcula a partir de la incidencia del evento en los no tratados (I_{X-}) y en los tratados (I_{X+}), o a partir de *RR* e I_{X-}:

$$\mathrm{NNT} = \frac{1}{I_{X-} - I_{X+}} = \frac{1}{I_{X-} \times (1 - \mathrm{RR})} \qquad \textbf{(9)}$$

Si en un ensayo clínico en el que el evento que se quiere prevenir es la muerte, el *NNT* es, por ejemplo, de 20, esta cifra indica que es necesario tratar a 20 enfermos para evitar una defunción. Tal medida presenta la ventaja de que estima el esfuerzo a realizar para prevenir un evento.

Métodos analíticos para evaluar asociaciones

Precisión y exactitud

En los estudios epidemiológicos se suele comparar una proporción de incidencia, una tasa o una oportunidad entre dos grupos de individuos, expuestos o no expuestos a una determinada condición. Para que la diferencia entre las tasas pueda interpretarse como un efecto de la exposición, el estudio debe ser preciso (con un error aleatorio reducido) y exacto, es decir, con el menor número de sesgos posible.

La precisión depende de la variabilidad biológica, aunque también de la imprecisión de las medidas. La precisión es consecuencia de que, en los fenómenos biológicos, influyen numerosos factores, en su mayoría incontrolables, y se traduce, por ejemplo, en que no todos los fumadores desarrollarán cáncer de pulmón. La susceptibilidad a una exposición varía de un individuo a otro, y esta variabilidad interindividual debe incluirse en el análisis a través de modelos de probabilidades. La variabilidad biológica no puede eliminarse, pero debe cuantificarse; si se concluye que existe una asociación entre la exposición y la enfermedad, es necesario estimar la probabilidad de que esta no exista en la población y que las diferencias encontradas sean por azar.

La estadística permite estimar esta probabilidad. Es posible calcular un valor de *p* mediante una prueba estadística o un intervalo de confianza del parámetro estimado (p. ej., *RR* u *OR*). El valor de *p* determina la probabilidad de observar diferencias entre expuestos y no expuestos, en el supuesto de que la exposición y la enfermedad no estén asociadas (en términos estadísticos, si la hipótesis nula es cierta). Valores de *p* bajos (inferiores a 0,05, o el 5%) indican que, si en la población, la exposición no varía el riesgo de enfermar, es poco probable que la magnitud de la diferencia encontrada en expuestos y no expuestos sea debida al azar. En este caso, se concluye que la diferencia es estadísticamente significativa y que existe una asociación estadística entre la exposición y la enfermedad.

La prueba estadística idónea para calcular el valor de *p* depende del tipo de variables que se analizan y de los objetivos del estudio.

En un estudio con poca precisión (pequeño tamaño muestral), el investigador puede caer en el error de no identificar una asociación estadística entre la exposición y la enfermedad en su estudio, cuando en realidad sí existe en la población. La precisión de un estudio aumenta si se selecciona una muestra mayor de individuos y, en consecuencia, aumenta la *potencia estadística*.

Un *sesgo* es una estimación incorrecta del efecto de una exposición debida, fundamentalmente, a un error en el diseño o en la realización del estudio. Básicamente, el sesgo se produce porque en la selección de los individuos influye la exposición o la enfermedad estudiada *(sesgo de selección);* también se puede producir un *sesgo* si se recoge de forma deficiente, o se determina de forma incorrecta, la exposición o la enfermedad en una parte de los participantes *(sesgo de información).* Conocer los principales *sesgos* en epidemiología es relevante, ya que un diseño o realización inadecuados no pueden corregirse en fases avanzadas del estudio.

Confusión

Si se encuentra una asociación estadísticamente significativa entre una exposición y una enfermedad, debe descartarse que esta no esté provocada o distorsionada por la intervención de una tercera variable o factor de confusión. Por ejemplo, si se observa una asociación estadística entre la exposición a un producto químico y el cáncer de pulmón, será preciso descartar que la asociación no se deba a que los expuestos al producto químico sean más fumadores de tabaco que los no expuestos.

Para que un tercer factor o variable confunda, la relación entre la exposición y la enfermedad debe cumplir dos condiciones: 1) tiene que ser un factor de riesgo de la enfermedad, y 2) debe distribuirse de forma desigual entre expuestos y no expuestos y no ser producto de la propia exposición. Habitualmente, cualquier factor de riesgo o de protección que, en la población estudiada, se distribuya de forma desigual entre expuestos y no expuestos, distorsionará la asociación existente entre la exposición y la enfermedad, disminuyéndola o aumentándola.

En epidemiología, la confusión no se debe a la variabilidad biológica de los individuos que participan en un estudio ni a un diseño o recogida de datos inadecuados (sesgo). Es un fenómeno inherente a los datos, independiente del tamaño de la muestra o del diseño del estudio. Es un problema de los estudios observacionales que hay que tener en cuenta al diseñarlos. No obstante, si en el estudio se incorporan aquellas variables que pueden actuar como factores de confusión, es posible controlar su efecto con un análisis estratificado, modelos de regresión o métodos basados en marcadores de propensión *(propensity scores).* Sin embargo, si el estudio es pobre en variables, no se podrá verificar si *confunde* o no la relación entre exposición y enfermedad. En este sentido, en el momento de diseñar un estudio, es crucial tener en cuenta todos los factores de riesgo de la enfermedad estudiada, ya que pueden actuar como factores de confusión.

Interacción o modificación del efecto

El fenómeno de la interacción o modificación del efecto se produce cuando un factor de riesgo actúa, de forma diferente, según esté presente o no un tercer factor. En este caso, se deduce que el tercer factor modifica el efecto de la exposición. Ejemplos de *interacción* son el tabaco y el asbesto en el riesgo de cáncer de pulmón o el de las aflatoxinas y el virus de la hepatitis B en el riesgo de cáncer de hígado. Las aflatoxinas (factor de riesgo) producen carcinoma hepatocelular, pero este efecto es distinto según la persona tenga, o no, una infección crónica por el virus de la hepatitis B (tercer factor). Como fue descrito por Ross et al., en 1992, en los individuos HBsAg negativos, el riesgo de presentar un cáncer de hígado en aquellos expuestos a las aflatoxinas es 1,9 veces mayor que en los no expuestos. Sin embargo, entre los individuos HBsAg positivos este riesgo es 12,5 veces mayor. Por tanto, la infección por el virus de la hepatitis B modifica la asociación entre las aflatoxinas y el cáncer de hígado. La asociación es mucho más fuerte en los individuos HBsAg positivos (RR = 12,5) que entre los HBsAg negativos (RR = 1,9). La existencia de una modificación del efecto implica que no es posible predecir la magnitud del efecto de una exposición para un individuo determinado si no se conoce el valor que adopta en él el modificador del efecto. Es decir, para predecir el efecto de

las aflatoxinas sobre un individuo hay que conocer si este es HBsAg positivo o negativo.

Cuando existe una interacción y no se tiene en cuenta, el investigador puede llegar a reportar una fuerte asociación estadística entre una exposición y una enfermedad, y esta puede deberse a que la asociación se ha estudiado en una población que posee un tercer factor que interacciona con la exposición. En el caso de las aflatoxinas, inicialmente se comunicó una fuerte asociación entre su consumo y el carcinoma hepatocelular, cuando se debía, en parte, a que la asociación se había medido en poblaciones con una elevada prevalencia de HBsAg.

La interacción, en epidemiología, no es ningún error del estudio. Es un fenómeno natural que se debe identificar y describir. Al analizar los datos de un estudio, es necesario determinar si existe alguna variable o factor que modifique el efecto de la exposición estudiada.

Evaluación etiológica

Una exposición puede tener diferentes tipos de relación con el riesgo de enfermar. La exposición puede ser, en mayor o menor grado, un factor necesario, suficiente o ambas cosas a la vez. Una exposición es *necesaria* si a todo cambio en la enfermedad siempre le antecede un cambio en la exposición (pero un cambio en la exposición no provoca, forzosamente, un cambio en la enfermedad); por otro lado, una exposición es *suficiente* cuando a todo cambio en la exposición le sigue un cambio en la enfermedad, y finalmente, es *necesaria y suficiente* si a todo cambio en la exposición le sigue, siempre, un cambio en la enfermedad y viceversa. Estos conceptos pueden reflejarse en la tabla 2 × 2 de la figura 2-1. Si la exposición es un factor necesario de la enfermedad, esta sólo aparecerá en presencia de la exposición y el número de enfermos entre los no expuestos será cero (v. fig. 2-1, $c = 0$). Si la exposición es un factor suficiente, toda persona expuesta desarrollará la enfermedad y no existirá ningún individuo expuesto sin la misma (v. fig. 2-1, $b = 0$). Si la exposición es a la vez un factor necesario y suficiente para enfermar, tanto c como b de la figura 2-1 valdrán cero.

La *OR* estima la magnitud de la asociación estadística entre una exposición y una enfermedad. Esta *OR* se puede dividir en dos términos (v.

fig. 2-1), uno que cuantifique hasta qué punto la exposición es *necesaria* y otro que cuantifique hasta qué punto es suficiente. Tanto en los estudios de *cohortes* (v. fig. 2-1, flecha 1) como en los de casos y controles (v. fig. 2-1, flecha 2), la *OR* es el producto de la necesidad y la suficiencia de la exposición en relación con la enfermedad. Esta descomposición de la *OR* permite cuantificar la necesidad y la suficiencia de una exposición. En concreto, en los estudios de cohortes, la suficiencia corresponde a la *oportunidad del valor predictivo positivo (VP+)* (= a/b) y la necesidad corresponde a la *oportunidad del valor predictivo negativo (VP–)* (= d/c). En los estudios de casos y controles, la necesidad corresponde a la *oportunidad de la sensibilidad* (= a/c) y la suficiencia, a la *oportunidad de la especificidad* (= d/b). Esta división permite refinar la información proporcionada por la *OR*.

La importancia de realizar esta división de la *OR* es evidente al analizar la asociación entre el HPV y el cáncer de cérvix. La magnitud de esta asociación es muy elevada (*OR* = 154; v. tabla 2-1). No obstante, cuando se analizan los componentes de la *OR*, se observa que este valor tan elevado lo proporciona, casi exclusivamente, el hecho de que el HPV es una causa necesaria para la enfermedad, pero en absoluto es suficiente. En la tabla 2-1 puede observarse que el valor de la necesidad es de 28,5 y el de la suficiencia de sólo 5,4. Además, muy probablemente, los 46 casos en los que no se detectó el HPV fueron falsos negativos y, en realidad, estaban infectados. Así, un reanálisis posterior de las muestras negativas para HPV, con métodos más sensibles, permitió observar que la prevalencia de la infección en los casos era del 99,7%. Por tanto, el número de casos no infectados (v. fig. 2-1, *c*) sería cero, y la necesidad (a/c) infinita. El valor elevado de la *OR* refleja esta elevada necesidad. Así pues, aunque los valores de las casillas *c* o *b* de la tabla 2 × 2 sean pequeños, el valor de la *OR* puede ser elevado, pero los mecanismos de necesidad y suficiencia pueden ser muy diferentes.

Métodos de análisis epidemiológico

Se comentarán tres métodos de análisis epidemiológico utilizados para controlar los factores de confusión y para identificar interacciones: la estratificación, los modelos de regresión y los métodos de inferencia causales.

Análisis estratificado

Estratificar consiste en estudiar la asociación entre la exposición y la enfermedad para distintos subgrupos (o estratos) de la población estudiada, definidos según los valores de la variable de confusión. El análisis estratificado también permite evaluar si existe interacción, es decir, si una tercera variable modifica el efecto de la exposición. Se concluye que esta existe si las *OR*, calculadas en cada uno de los subgrupos de la tercera variable, son diferentes (existen pruebas estadísticas para evaluar si son o no diferentes).

Si al realizarse el análisis estratificado se concluye que no existe interacción (las *OR* de los diferentes estratos son similares), el denominado método de Mantel-Haenszel permite calcular una *OR* global que está ajustada por la variable de confusión. Esta medida global es un tipo de promedio (un promedio *ponderado*) de las *OR* de cada subgrupo y, por tanto, su cálculo sólo tiene sentido si las *OR* de los diferentes subgrupos son homogéneas en ausencia de interacción.

En epidemiología, la estratificación es muy útil para estimar el efecto de la exposición cuando existe únicamente una variable de confusión. Si existen varias, la estimación del efecto debe realizarse con los métodos de regresión.

Modelos de regresión

Los modelos de regresión permiten establecer la influencia de cada una de las exposiciones estudiadas (variables *independientes*) sobre la variable de interés, habitualmente la enfermedad (variable *dependiente*), *ajustada* por el

efecto de varias variables de confusión. Por ejemplo, en el estudio de cohortes de *Framingham* para caracterizar el riesgo cardiovascular, se quería determinar la magnitud de la asociación entre los niveles de colesterol y la enfermedad coronaria. Sin embargo, existían otros factores de riesgo que, tal vez, podían actuar como factores de confusión, por su posible asociación con niveles elevados de colesterol (la exposición); en concreto, la edad, la hipertensión arterial, la obesidad, la concentración de hemoglobina, el consumo de tabaco y los signos de hipertrofia ventricular izquierda en el ECG. Para estimar el efecto de los niveles de colesterol sobre el riesgo de enfermedad coronaria, ajustado por estos seis posibles factores de confusión, se utilizó un modelo de regresión logística.

Los métodos de regresión permiten estimar el efecto de cada una de las variables citadas, ajustado por el efecto de las demás. En otras palabras, hacen posible valorar el efecto *independiente* de cada una de las variables sobre el riesgo de presentar enfermedad coronaria. En el ejemplo citado, este método de regresión también permitió cuantificar el efecto de la hipertensión arterial sobre el riesgo de presentar una enfermedad coronaria, ajustado por el efecto de los niveles de colesterol y de las restantes variables. Existen diversos tipos de análisis de regresión, que se elegirán según el tipo de variable de interés que se desee estimar (o variable dependiente).

Métodos causales

El gran desafío en los estudios observacionales es tratar de imitar un ensayo clínico, de tal forma que grupos expuestos y no expuestos a un factor de interés sean comparables en todo, excepto en lo relativo al factor de interés. En los ensayos clínicos esto se consigue a través de la asignación aleatoria a la exposición (tratamiento) de interés. En el caso de los estudios observacionales, se han desarrollado técnicas para aparear los casos según la probabilidad de recibir la exposición de interés. Estas técnicas se basan en *ponderar* «por el inverso de la probabilidad de tratamiento», y de esta forma se crean poblaciones que son potencialmente comparables. Los métodos causales (p. ej., métodos estructurales marginales y método de estimación G) son más complejos que la estratificación y la regresión, pero

ofrecen una mayor garantía de comparabilidad y así pueden elevar las inferencias de simplemente asociaciones a causalidad.

Resumen y conclusiones

En este capítulo se han presentado los conceptos y los métodos básicos de la epidemiología. Los estudios epidemiológicos contrastan hipótesis específicas con respecto a la asociación entre exposición y enfermedad. Los métodos estadísticos utilizados resumen los datos obtenidos a través de los estimadores, que miden la frecuencia relativa de la enfermedad entre expuestos y no expuestos y permiten establecer si existe una asociación estadística entre la exposición y la enfermedad. Debe descartarse que esta asociación estadística y su magnitud puedan estar causadas por la presencia de algún sesgo o algún factor de confusión; además, deben caracterizarse las interacciones para describir apropiadamente la dinámica de las exposiciones múltiples en el desarrollo de enfermedades. El análisis estratificado permite evaluar la presencia de confusión o interacción. Los modelos de regresión hacen posible determinar el efecto simultáneo, e independiente, de varios factores de riesgo o exposiciones que determinan la aparición de la enfermedad en la población. Los métodos causales permiten determinar el efecto causal de una exposición de interés.

El método epidemiológico ha permitido ampliar la comprensión de la enfermedad y proponer acciones concretas para mejorar el estado de salud, tanto individual como de la comunidad. Para conseguir mejoras en el cuidado de pacientes y en la salud de la población en general, es deseable que se mantenga una estrecha colaboración entre investigadores clínicos con conocimiento directo de las enfermedades y epidemiólogos con conocimiento de los métodos.

Bibliografía especial

Checkley W, Brower RG, Muñoz A. Inference for mutually exclusive competing events through a mixture of generalized gamma distributions. *Epidemiology*. 2010;21:557–565.

Cox C, Chu H, Schneider MF, Muñoz A. Parametric survival analysis and taxonomy of hazard functions for the generalized gamma distribution. *Stat Med*. 2007;26:4352–4374.

Detels R, Muñoz A, McFarlane G, Kingsley LA, Margolick JB, Giorgi J. Effectiveness of potent antiretroviral therapy on time to AIDS and death in men with known HIV infection duration. *JAMA*. 1998;280:1497–1503.

Mellors JW, Margolick JB, Phair JP, Rinaldo CR, Detels R, Jacobson LP, et al. Prognostic Value of HIV-1 RNA, CD4 Cell Count, and CD4 Cell Count Slope for Progression to AIDS and Death in Untreated HIV-1 Infection. *JAMA*. 2007;297:2349–2350.

Ross RK, Yuan JM, Yu M, Wogan GN, Qian GS, Tu JT, et al. Urinary aflatoxin biomarkers and risk of hepatocellular carcinoma. *Lancet*. 1992;339:943–946.

3

Prevención en la práctica médica

A. Trilla García

Introducción

La palabra *prevención* se define como aquella intervención que se lleva a cabo para evitar un riesgo. Médicamente, el término se emplea para definir las actividades que tienen como objetivo evitar las enfermedades, por contraposición al término *tratamiento.* Técnicamente, prevención son todas aquellas acciones encaminadas a erradicar, eliminar, reducir o minimizar el impacto de las enfermedades y sus consecuencias (discapacidades, otras).

El concepto de prevención se define mejor si se consideran distintos niveles de la misma. Estos son, básicamente, la prevención primaria, secundaria y terciaria. Algunos autores consideran también un nivel adicional, denominado *prevención primordial.* Los resultados de varias actividades y estrategias preventivas en salud pública han contribuido a que la esperanza de vida de las personas residentes en países de renta alta haya aumentado más de 30 años, de los que entre 20 y 25 se consideran atribuibles a alguna de las mejoras preventivas citadas (cuadro 3-1).

Cuadro 3-1 Estrategias de mayor éxito en salud pública desarrolladas a lo largo del siglo XX

Vacunas
Seguridad en los vehículos de motor
Seguridad laboral
Control de las enfermedades infecciosas
Reducción de la mortalidad por enfermedades cardiovasculares
Mejora de la salud materno-infantil
Seguridad alimentaria
Planificación familiar
Fluoración del agua potable
Reconocimiento del tabaco como un riesgo para la salud

La *prevención primaria* se dirige a la reducción de la incidencia de una enfermedad: por ejemplo, campañas de vacunación para evitar la aparición de casos de poliomielitis. Los esfuerzos son tanto individuales como

comunitarios. Suelen distinguirse dos tipos básicos de actividades de prevención primaria: las de *protección de la salud*, que se ejercen sobre el medio ambiente (aire limpio, agua potable, etc.), y las de *promoción de la salud y prevención de la enfermedad* (ejercicio físico, dieta saludable, vacunas), que se llevan a cabo sobre las personas.

La *prevención secundaria* se dirige a reducir la prevalencia de una enfermedad mediante su detección precoz y la reducción de su duración e impacto. En este caso, el agente o estímulo causante de la enfermedad ya ha aparecido o actuado, por lo que el objetivo básico es interrumpir su progresión, idealmente en etapas presintomáticas, si esta situación mejora el pronóstico de la enfermedad y los resultados en salud. Un ejemplo de este tipo de prevención se encuentra en los programas de detección precoz del cáncer de mama o de colon.

La *prevención terciaria* se dirige a la reducción del número o impacto de las complicaciones y la discapacidad producida por una enfermedad, una vez que esta ya ha aparecido.

La *prevención primordial* consiste en un conjunto de acciones o medidas que tratan de inhibir o evitar la aparición y el mantenimiento de condiciones ambientales, económicas, sociales y conductuales que pueden aumentar el riesgo de enfermedad.

Existen medidas de prevención que no son médicas (p. ej., uso de cinturones de seguridad en vehículos a motor), motivo por el que la prevención puede definirse como el conjunto de medidas que tienen como objetivo impedir el inicio o el progreso de una enfermedad o discapacidad en cualquier momento de su desarrollo o como cualquier medida que permita reducir la probabilidad de aparición de un trastorno o enfermedad, o bien interrumpir o retrasar su progresión.

Se reconoce también la existencia de la denominada *paradoja de la prevención:* una medida preventiva que comporta grandes beneficios para la comunidad puede no ofrecer ninguna ventaja especial para la mayoría de individuos. Para prevenir una muerte por accidente de tráfico, miles de personas deben llevar puesto el cinturón de seguridad; para reducir la tasa de mortalidad por cáncer de pulmón, miles de personas deben dejar de fumar, aunque solamente algunas de ellas, expuestas al tabaco, habrían desarrollado una enfermedad que las conduciría a una muerte prematura. La medicina configura así dos grandes ramas conceptuales, la medicina

preventiva y la medicina asistencial. Ambas tienen entre sí una relación muy estrecha y están incluidas dentro de la práctica totalidad de sistemas sanitarios públicos y privados.

El concepto de *riesgo* es fundamental para entender la prevención. Riesgo indica la probabilidad de que un evento suceda, por ejemplo, la probabilidad que una persona sufra un infarto de miocardio en un período de tiempo definido (1 año) o a una edad determinada (a los 50 años). Un *factor de riesgo* es cualquier aspecto de nuestra conducta personal o estilos de vida, exposición a agentes medioambientales o una característica innata o heredada que, de acuerdo con la evidencia epidemiológica, puede asociarse significativamente a una condición relacionada con la salud o a una enfermedad que se considera importante prevenir o evitar. En esta situación se realizan *evaluaciones del riesgo.* Se estima entonces, cualitativa o cuantitativamente, la probabilidad de un efecto adverso que pueda producirse como consecuencia de la exposición a determinados factores de riesgo (p. ej., exposición al virus del papiloma humano y desarrollo de cáncer de útero) o de la ausencia de determinadas influencias beneficiosas (p. ej., sedentarismo y enfermedad cardiovascular). Finalmente, se analiza la *relación riesgo/beneficio*, en la que se comparan en una misma escala de medida los resultados positivos esperables (beneficios) y los negativos (riesgos, costes) como resultado de una acción o falta de esta acción relacionada con la salud.

Métodos de prevención en el ámbito clínico. Medicina clínica preventiva

La *medicina clínica preventiva*, es decir, la promoción de la salud y la prevención de la enfermedad mediante acciones que inciden sobre las personas, ejecutadas en el ámbito clínico, se lleva a cabo mediante cuatro grandes tipos de acciones preventivas: tres estarían dentro de la prevención primaria (inmunizaciones preventivas, quimioprofilaxis y educación sanitaria) y una estaría dentro de la prevención secundaria (cribados).

Inmunizaciones preventivas: vacunas

Las inmunizaciones (básicamente, vacunas) son el instrumento más clásico de la medicina preventiva en la prevención y el control de las enfermedades transmisibles (v. sección XVII, Enfermedades infecciosas). Las vacunas suponen, junto con la potabilización del agua y los sistemas de saneamiento de residuos, uno de los avances más importantes en la historia de la humanidad para mejorar nuestra salud y esperanza de vida. Se estima que gracias a la vacunación sistemática se evitan cada año más de 4 millones de muertes, se ahorra la pérdida de más de 400 millones de años de vida y se evitan más de 750.000 casos de complicaciones en niños. A pesar de estos datos, en el siglo XXI mueren todavía 3 millones de niños cada año, la mayoría de ellos en países de renta baja, por enfermedades que en el resto del mundo se pueden prevenir fácilmente con vacunas.

La vacunación sistemática de los niños de muchas generaciones, iniciada a mediados del siglo XX, ha permitido en todos los países de la Unión Europea (UE) y de América el control y la eliminación de enfermedades que causaban muerte y discapacidad a millones de personas. En 1980 se declaró oficialmente erradicada la viruela. Es probable que se pueda eliminar la poliomielitis en el mundo gracias al esfuerzo específico realizado dentro del programa ampliado de vacunaciones (*Expanded Program of Immunization*, EPI). El sarampión, la difteria, el tétanos, las paperas y la rubéola están relativamente controlados (fig. 3-1). Sin embargo, y valga como ejemplo el sarampión, en los últimos años, y por

diversas razones de origen (conflictos bélicos, deterioro de los sistemas sanitarios, crisis sociales y, notablemente, por un aumento del fenómeno de la reticencia a la vacunación) que condicionan todas ellas una caída en las tasas de vacunación, se han multiplicado los casos de sarampión en la UE y en muchos otros países del mundo. Una gran mayoría de ciudadanos de la UE reconocen y aprecian el beneficio de las vacunas y aceptan la información y las recomendaciones relativas a estas que efectúan las autoridades sanitarias, los científicos y los profesionales sanitarios. Mantener y fortalecer esta confianza de los ciudadanos en esta medida preventiva es un reto, especialmente ahora, en un entorno en el que las posibles consecuencias de no vacunarse han perdido una buena dosis de objetividad. La OMS ha considerado que la reticencia a la vacunación es una de las 10 principales amenazas a la salud mundial en el año 2019. Dado el éxito de muchas vacunas, las enfermedades frente a las que nos protegen (ya sea individualmente o por la inmunidad de grupo) son ahora casi desconocidas. Entre los padres y entre muchos profesionales sanitarios no existe consciencia del riesgo que supone, por ejemplo, el sarampión o la tos ferina para un niño europeo en pleno siglo XXI, por lo que se trivializan los beneficios de la vacunación (efecto denominado *fatiga por la vacunación rutinaria*). Algunos colectivos (religiosos o sociales) y personas o grupos radicalmente contrarios a la vacunación aprovechan estas circunstancias (buen control de la enfermedad, existencia de inmunidad de grupo) para rechazar las vacunas por «innecesarias». Además, suelen esgrimir la amenaza de supuestos efectos adversos graves de las vacunas (p. ej., autismo, intoxicación por mercurio) o su supuesta asociación con enfermedades crónicas (p. ej., diabetes, esclerosis múltiple, enfermedades autoinmunes). Frente a todas estas argumentaciones se ha demostrado, repetida y contundentemente, la inexistencia de base científica y la ausencia de evidencias para considerarlas. Al contrario, las evidencias a favor de la seguridad y eficacia de las vacunas son múltiples, repetidas, reproducibles y abrumadoras. Las vacunas, como toda intervención sanitaria, no están exentas de riesgos. Estos pueden ser efectos secundarios habitualmente leves y de corta duración, como dolor en el punto de inyección, inflamación, ligero malestar o febrícula, y algunos efectos adversos inesperados, que pueden ser graves, pero que son muy poco frecuentes. En la práctica totalidad de vacunas sistemáticas, el balance riesgo/beneficio de

la vacunación es extraordinariamente favorable para esta intervención sanitaria, una herramienta básica para la salud pública. El mayor riesgo de las vacunas es, simplemente, el que entraña no vacunarse. Las vacunas son, además, una de las intervenciones más eficientes de las que disponemos: sus índices de coste-efectividad son muy favorables. El campo de la investigación en la vacunación se está extendiendo a enfermedades no transmisibles (p. ej., tabaquismo), a la vez que se ensaya también con la *vacunoterapia*, estrategia en la que no se intenta prevenir la enfermedad sino contribuir a su tratamiento y control (p. ej., vacunas terapéuticas frente al HIV o algunos tipos de cáncer).

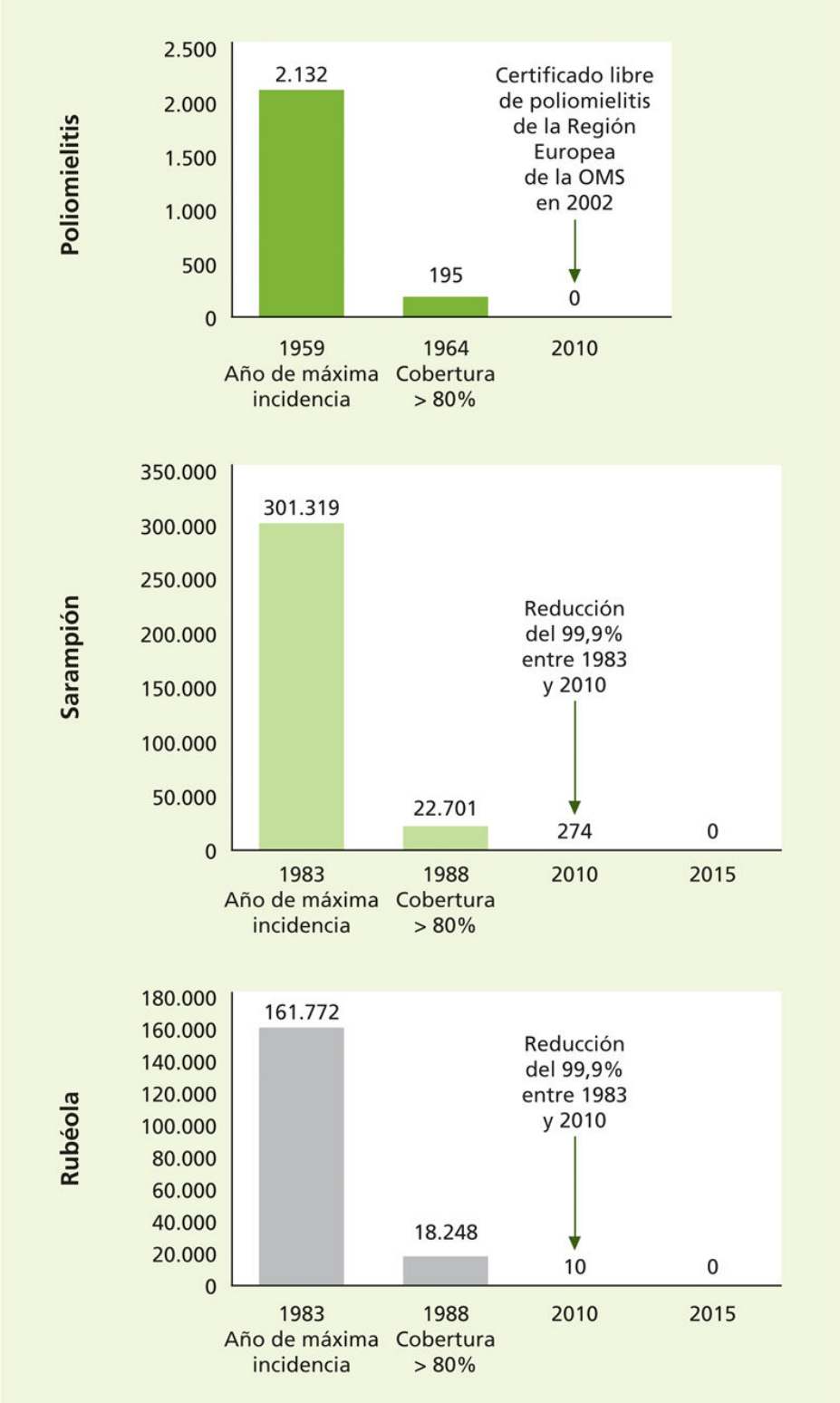


FIGURA 3-1 Evolución temporal del número de casos de poliomielitis, sarampión y rubéola en España tras la introducción de la vacunación sistemática.

Quimioprofilaxis y quimioprevención

Este método de prevención se basa en la administración de fármacos (p. ej., antibióticos, AAS) o productos biológicos (p. ej., estrógenos, antiestrógenos) a personas asintomáticas como prevención primaria para intentar reducir el riesgo de desarrollar una enfermedad. En general, el término *quimioprofilaxis* se utiliza cuando el objetivo es la prevención de una enfermedad infecciosa, y *quimioprevención*, si se trata de prevenir una enfermedad crónica. La quimioprofilaxis se estudia en la sección XVII, Enfermedades infecciosas. La quimioprevención tiene su campo de aplicación en la prevención de enfermedades crónicas no transmisibles (p. ej., AAS para la prevención del infarto de miocardio o del ictus en individuos que han padecido un primer episodio). En los últimos años se han efectuado, o están en curso, numerosos ensayos controlados para evaluar la eficacia y la seguridad de diversos fármacos en la prevención primaria de diferentes tipos de cáncer, con resultados prometedores (p. ej., dosis bajas de AAS para prevención del cáncer de colon).

Educación sanitaria

La educación sanitaria es el instrumento con mayor potencial en medicina clínica preventiva. Los denominados hábitos y estilos de vida constituyen en la actualidad uno de los principales determinantes de la salud. La promoción de la salud es principalmente una cuestión de comportamientos (p. ej., alimentación, ejercicio físico, sueño). Los estilos de vida representan una de las causas más importantes de numerosas enfermedades crónicas (cardiovasculares, cáncer), de los accidentes (de tráfico o domésticos) y de otros muchos problemas de salud (p. ej., enfermedades de transmisión sexual, drogodependencias). La escuela, los medios de comunicación sociales y los servicios clínicos asistenciales, en especial los de atención primaria, son los ámbitos principales en los que se desarrollan actividades de educación sanitaria. Los responsables de su aplicación son los profesionales sanitarios que, además de su papel activo, tienen un importante papel pasivo o ejemplar como modelos positivos en el caso de hábitos que están extendidos entre la población (p. ej., consumo de tabaco o alcohol).

Entre las medidas preventivas disponibles, las más importantes son las dirigidas a modificar los estilos de vida inadecuados o poco saludables. La prevención primaria mediante el consejo sanitario sobre factores de riesgo tan importantes como el consumo de tabaco, la falta de actividad física, la alimentación desequilibrada, el consumo de alcohol, el consumo de drogas o la falta de uso del cinturón de seguridad en los vehículos, entre otros, tiene mucha importancia para la promoción de la salud y la prevención de las enfermedades y discapacidades.

Cribados

En su concepto más amplio, un programa de cribado *(screening)* se puede definir como la oferta para la aplicación sistemática y voluntaria de uno o varios procedimientos de selección rápida (cuestionario, examen físico, pruebas diagnósticas) a poblaciones de individuos aparentemente sanos (es decir, que no se saben enfermos) al objeto de identificar en fases tempranas o subclínicas a aquellos individuos que pueden estar enfermos o que tienen un mayor riesgo de sufrir una enfermedad determinada. Una condición básica es que la enfermedad objeto del programa de cribado tenga una medida de prevención o un tratamiento efectivos. Una prueba de cribado no tiene intención diagnóstica, simplemente intenta separar a aquellos individuos que probablemente tengan la enfermedad de aquellos que probablemente no la padezcan.

Cuando la prueba de cribado se aplica a grandes poblaciones no seleccionadas, el proceso se denomina *cribado masivo (mass screening)* o *cribado poblacional.* Actualmente, los programas más efectivos de cribado poblacional se dirigen a grupos específicos (p. ej., cribados de cáncer de mama o colon en individuos mayores de 50 años de edad).

La medicina clínica emplea las pruebas de cribado en un contexto diferente. Su interés son los pacientes individuales. Cuando un médico busca activamente una enfermedad o un factor de riesgo mediante pruebas de cribado en un paciente que acude a consulta por motivos que no tienen nada que ver con la enfermedad o condición investigada, está llevando a cabo una *búsqueda activa de casos (case finding)* o *cribado oportunista.*

El supuesto básico de los cribados consiste en la afirmación según la cual la detección precoz de una enfermedad crónica en una etapa presintomática

mejora el pronóstico de la misma, al incrementar la expectativa de vida y reducir la mortalidad. Esta condición no siempre se ha podido demostrar cuando la eficacia de la detección y la intervención precoces se han evaluado mediante estudios experimentales bien diseñados, minimizando la existencia de sesgos. Los conceptos de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de la prueba de cribado son muy importantes para evaluar y entender estos programas. Un resultado falso positivo genera a menudo angustia innecesaria en cribados de enfermedades de pronóstico grave, como el cáncer. También es muy importante el riesgo de *sobrediagnóstico:* detectar alteraciones que razonablemente no van a progresar y a causar enfermedad a largo plazo. Los costes del desarrollo de los programas de cribado, tanto poblacional como oportunista, son habitualmente elevados, por lo que se pueden plantear también problemas o dudas de su eficiencia en el uso de recursos sanitarios.

El cribado neonatal (alteraciones congénitas del metabolismo), el del cáncer de mama en las mujeres mayores de 50 años, el del cáncer de cuello uterino en mujeres sexualmente activas, el del cáncer colorrectal en varones y mujeres de más de 50 años, el de la hipertensión arterial y el del nivel de colesterol en sangre son ejemplos de programas de cribado efectivos y con buena relación coste/efectividad. El cribado poblacional (en población de riesgo) del cáncer de pulmón está en fase de desarrollo e implantación en varios países. Otros, como el cribado poblacional del cáncer de próstata, no han demostrado, hasta el presente, su efectividad o una buena relación coste-efectividad.

Estrategias de prevención sanitaria en la Unión Europea y España

La prevención se lleva a cabo en la UE tanto en la atención primaria como en la atención especializada. La medicina comunitaria contempla el proceso salud-enfermedad desde una perspectiva colectiva, engloba tanto las actividades curativas como las de promoción de la salud. La información y la educación sanitaria resultan imprescindibles para que los ciudadanos contribuyan de forma activa a las acciones de protección, promoción y recuperación de la salud. El objetivo de la medicina clínica preventiva es la constitución y prestación de servicios clínicos en los que se desarrollen acciones preventivas y de promoción de la salud, enfocadas a individuos y a grupos con riesgo elevado de presentar determinadas enfermedades. La medicina clínica preventiva la integran aquellos servicios personales de salud proporcionados en un contexto de atención especializada, cuyo objetivo es el mantenimiento de la salud y la reducción del riesgo de enfermedad y, en definitiva, de discapacidad o muerte.

Los rápidos avances tecnológicos alcanzados gracias a la biología molecular y la genética hacen posible identificar a individuos portadores de genes anómalos con una especial susceptibilidad a sufrir determinadas enfermedades (p. ej., Alzheimer, cáncer de mama, cáncer de pulmón, esquizofrenia, etc.). Este hecho comportará necesariamente avances en el desarrollo de estrategias y medidas de prevención cada vez más personalizadas.

En las últimas décadas, los países de la UE han logrado controlar numerosas enfermedades transmisibles gracias a la prevención. El número de casos de enfermedades infecciosas se ha reducido drásticamente. Debemos sin embargo hacer frente a nuevos retos, como la resistencia creciente de los microorganismos a los antibióticos o la amenaza que puede suponer la introducción de infecciones importadas. En respuesta a esta amenaza real y presente, la política de la UE se ha centrado en la vigilancia, la detección y la respuesta rápida, acciones que coordina el Centro Europeo de Prevención y Control de Enfermedades (ECDC, *European Centre for Disease Prevention and Control*). La mayoría de los fallecimientos que se

producen hoy en los países de la UE se deben a enfermedades no transmisibles. Las enfermedades crónicas y de alta prevalencia (definidas como aquellas que afectan como mínimo a 50 de cada 100.000 personas) son en conjunto responsables del 85% de las muertes en la UE. Entre ellas figuran las enfermedades cardiovasculares, el cáncer, los problemas de salud mental, la diabetes, la enfermedad crónica respiratoria y las afecciones musculoesqueléticas. Muchas de estas enfermedades comparten los mismos factores de riesgo y son potencialmente evitables. La UE impulsa un planteamiento global en materia de enfermedades crónicas y de alta prevalencia cuyos objetivos son velar por disponer de estadísticas nacionales fiables y comparables, apoyar campañas de información y prevención dirigidas de forma activa a los grupos y personas de alto riesgo e integrar sistemáticamente las políticas y actuaciones con vistas a reducir las desigualdades sanitarias. Son importantes todos los esfuerzos dirigidos a fortalecer los sistemas sanitarios y su accesibilidad y equidad para lograr la mejor prevención y control posibles.

Hoy en día, seis de los siete principales factores de riesgo de mortalidad prematura en la UE (hipertensión arterial, hipercolesterolemia, índice de masa corporal elevado, ingesta insuficiente de fruta y verdura, inactividad física y abuso del alcohol) están relacionados con nuestra forma de comer, beber y movernos. El aumento del sobrepeso y la obesidad en toda la UE es preocupante. Los daños relacionados con el alcohol son responsables de más del 7% de los problemas de salud y de las muertes prematuras en la UE. El consumo de alcohol aumenta el riesgo a largo plazo de enfermedades cardiovasculares, hepáticas y cáncer, y el consumo frecuente de grandes cantidades puede dar lugar a dependencia. Cualquier cantidad de alcohol puede ser peligrosa durante el embarazo y cuando se conduce. Los jóvenes están especialmente expuestos a los efectos a corto plazo de la intoxicación etílica, entre los que se incluyen los accidentes. Respecto al tabaco, aunque el número de fumadores en la UE ha disminuido, aún fuma el 5%-30% de los europeos. Una proporción significativa de cánceres y enfermedades cardiovasculares y respiratorias se relaciona con el tabaco, que es el riesgo para la salud más importante entre los evitables en la UE. Más de 500.000 ciudadanos europeos mueren prematuramente cada año a causa del consumo de tabaco. Las pérdidas económicas que ello implica son enormes. La legislación activa es la base de la política de control del tabaco

de la UE (Directiva sobre productos del tabaco y Directiva sobre publicidad del tabaco). El consumo de drogas es también un problema sanitario y social de primer orden en la UE. Muchas formas de consumo se están reduciendo, pero siguen contabilizándose más de 8.000 muertes al año relacionadas con las drogas en la UE. La incidencia y el tipo de enfermedades de transmisión sexual, que están aumentando significativamente, varían mucho entre los distintos estados de la UE. Finalmente, además de los beneficios obvios para las personas, una buena salud mental es cada vez más importante para el crecimiento económico y el desarrollo social de Europa. La actuación en materia de salud mental se aborda siguiendo las recomendaciones del *Libro Verde: Mejorar la salud mental de la población. Hacia una estrategia de la Unión Europea en materia de salud mental*, como primera respuesta a la declaración de la OMS sobre salud mental en Europa.

En España, la Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria impulsó el desarrollo del Programa de Actividades Preventivas y de Promoción de la Salud (PAPPS), que es actualmente el más arraigado en el ámbito de la atención primaria. Mediante la búsqueda activa de casos, los profesionales de los equipos de atención primaria intentan detectar, por medio de la historia clínica, la exploración física y las pruebas pertinentes, enfermedades o factores de riesgo (tabaquismo, consumo excesivo de alcohol, alimentación desequilibrada, falta de ejercicio físico, hipertensión arterial, hipercolesterolemia, exceso de peso) no relacionados con los signos y síntomas que han llevado al paciente a su consulta. Según un calendario y un esquema de trabajo preestablecido, en función de los problemas de salud existentes en la comunidad y de la efectividad de las intervenciones disponibles para su prevención, investigan la posible presencia de un factor de riesgo o enfermedades en su paciente y, si se encuentran, el médico procede a recomendar las medidas oportunas para su corrección.

En la actualidad, la mayoría de los países de renta alta realiza intervenciones preventivas escalonadas, programadas según un calendario y un paquete de intervenciones preestablecidas, de acuerdo con los problemas de salud prevalentes en la comunidad y la edad y sexo del ciudadano. Se han abandonado los denominados chequeos preventivos o revisiones rutinarias periódicas, que no presentan una adecuada relación coste-efectividad.

En las tablas 3-1 y 3-2 se exponen algunas de las recomendaciones relativas a los cribados y la educación sanitaria que se llevan a cabo en España. Dado que casi toda la población contacta por algún motivo con alguno de los servicios médicos asistenciales en un período de 5 años, se recomienda aprovechar estas visitas para realizar las acciones preventivas. Sin embargo, este modelo tiene el riesgo de que se produzca la denominada *ley de atención inversa:* las personas de edad avanzada y los más enfermos son quienes más acuden a consulta y, por tanto, es posible que también sean estos los que reciban más acciones preventivas, mientras que los más jóvenes y sanos, que posiblemente serían los más beneficiados por estas medidas, quedan menos cubiertos por el hecho de frecuentar poco las consultas.

Tabla 3-1

Intervenciones preventivas escalonadas en personas sanas. Cribados

Condición	Técnica	Edad (años)	Sexo	Frecuencia recomendada
Metabolopatías congénitas	Prueba bioquímica	3-5 (días)	V/M	Única
Hipertensión arterial	Determinación de la presión arterial	14-40	V/M	Cada 5 años
		> 40	V/M	Cada 2 años
Hipercolesterolemia	Colesterol sérico	35-75	V	Cada 5 años
		45-75	M	Cada 5 años
Diabetes	Glucemia	45	V/M	Cada 5 años*
Cáncer de mama	Mamografía	50-70	M	Cada 2 años
Cáncer de cérvix uterino	Citología vaginal (Pap)	25-65	M	Cada 3-5 años
Cáncer de colon y recto	SOH + colonoscopia	50-70	V/M	Cada 2 años

M: mujeres; Pap: Papanicolaou; SOH: prueba de sangre oculta en heces; V: varones.

* Si el riesgo vascular es elevado, se recomienda cribado anual.

Tabla 3-2

Intervenciones preventivas escalonadas en adultos sanos. Educación sanitaria

Consejo	Edad (años)	Frecuencia recomendada
Dieta saludable	14	Cada 2 años
Ejercicio físico	14	Cada 2 años
Tabaco	10	Cada 2 años
Alcohol	14	Cada 2 años
Accidentes	14	Cada 2 años
ETS	14	Cada 2 años
Higiene bucodental	14	Anual
Vacunas sistemáticas	0	Según calendario vacunal

ETS: enfermedades de transmisión sexual.

Existen todavía amplias zonas, especialmente en África subsahariana, que presentan niveles de enfermedad y muerte totalmente inaceptables y muy superiores a los del resto del mundo. Las causas principales de este exceso de morbididad, discapacidad y muerte son todavía las enfermedades transmisibles. En algunos casos, a pesar de la existencia de instrumentos de prevención y control adecuados (vacunas, mosquiteras, etc.), los países no disponen de medios ni tienen la capacidad de aplicarlos. En otros casos, sencillamente no disponemos aún de buenos instrumentos o intervenciones preventivas. El resultado es que la enfermedad es a la vez causa y consecuencia de la pobreza y de la falta de desarrollo económico suficiente para muchos seres humanos. Enfermedades como el sida, la malaria o la tuberculosis suponen un peso demasiado elevado para muchos países de renta baja con sistemas sanitarios muy débiles, hecho que provoca una relación bilateral causa-efecto entre enfermedad y pobreza. Este círculo sólo podrá romperse cuando se alcance un control y prevención efectivo de estas enfermedades.

La salud del mundo está globalizada. La máxima de la OMS *«Pensar globalmente y actuar localmente»* tiene plena vigencia, especialmente en la prevención de las enfermedades, como la tiene el concepto de *«Un mundo, una salud»*, que relaciona además la salud humana con la salud animal y

ambiental. Invertir en nuestra salud, individual y colectivamente, es el mejor método para envejecer de forma saludable y añadir vida a los años.

Bibliografía especial

Comisión Europea. Public Health. Alcohol. Disponible en: https://ec.europa.eu/health/alcohol/overview_en (Acceso el 18 de abril de 2019.)

Comisión Europea. Public Health. Nutrition and physical activity. Disponible en: https://ec.europa.eu/health/nutrition_physical_activity/overview_en (Acceso el 18 de abril de 2019.)

Comisión Europea. Public Health. Social Determinants. Disponible en: https://ec.europa.eu/health/social_determinants/overview_en (Acceso el 18 de abril de 2019.)

Comisión Europea. Public Health. Tobacco. Disponible en: https://ec.europa.eu/health/tobacco/overview_en (Acceso el 18 de abril de 2019.)

US Preventive Services Task Force. Disponible en: https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/ (Acceso el 18 de abril de 2019.)

4

Pronóstico

Á. Sánchez Rodríguez

Introducción

La actividad clínica diaria del médico está fundamentada en tres elementos básicos: diagnóstico, pronóstico y tratamiento. Estas tres actividades se basan en estudios probabilísticos e interrelacionados entre sí. Mientras el médico clínico pone su máxima concentración en el diagnóstico, al paciente le importan tanto su diagnóstico como su tratamiento, sobre todo porque ambos son determinantes del pronóstico. El interés se centra en lo que ha de suceder, cuándo y de qué modo, y en la curación, los posibles riesgos y la tolerancia al tratamiento prescrito.

Aunque el médico deba introducir reservas y limitaciones propias de cada entidad nosológica, una aproximación lo más precisa posible a la evolución y el desenlace de un proceso tiene un impacto en el paciente y su familia. El Código de Ética y Deontología Médica de la Organización Médica Colegial Española (1990, art. 11,1) se propone el pronóstico como exigencia ética y legal.

Concepto

El concepto de *pronóstico* implica los intentos de formular las previsiones respecto a la evolución futura de un proceso patológico que afecta a un individuo enfermo. Es una actividad científica practicada por quienes, dotados del conocimiento preciso y conscientes de sus limitaciones, suponen y justifican una evolución lógica posterior.

El interés que ofrece el pronóstico es múltiple. Resulta útil para el paciente de cara a planificar una estrategia terapéutica, variable según los diferentes grupos pronósticos. Es conveniente para el paciente y sus familiares a la hora de tomar decisiones y es necesario para la investigación, en los ensayos clínicos de intervención aleatorizados, ya que las conclusiones sobre nuevos productos serán válidas si se ha procedido a una estratificación pronóstica adecuada de los diversos grupos analizados para que estos sean comparables entre sí.

El establecimiento de un pronóstico es un acto científico basado en el análisis de una serie de variables que reciben el nombre de *factores pronósticos*, unos vinculados al paciente y otros al proceso patológico. Para aplicar a una variable el concepto de factor pronóstico debe cumplir como mínimo los requisitos de guardar una relación estrecha con el pronóstico de la enfermedad y aportar una información adicional en relación con la que suministran los factores pronósticos conocidos y el método usado para su definición debe ser totalmente reproducible.

Es preciso distinguir entre factores pronósticos y *factores de riesgo*. Los primeros predicen el curso clínico de un proceso una vez que la enfermedad está presente. Los factores de riesgo condicionan la probabilidad de presentar una enfermedad determinada, pueden estar presentes en población sana y aumentan el riesgo de sufrir la enfermedad. Los factores pronósticos facilitan el posible conocimiento de los mecanismos de la enfermedad (etiopatogenia), permiten clasificar a los pacientes en grupos homogéneos, lo que favorece la comparación de pautas terapéuticas (estratificación), facilitan la comparación de resultados terapéuticos entre grupos de pacientes con diferente pronóstico y la selección de la terapéutica más

apropiada para cada paciente (terapéutica), y ayudan a determinar las acciones preventivas que se llevarán a cabo (prevención).

Se consideran factores pronósticos la herencia, la edad, el nivel socioeconómico, el nivel de educación formal, el estado mental, la comorbilidad, la gravedad, la curva evolutiva del paciente, la calidad asistencial, la intervención terapéutica médica o quirúrgica, las tasas de supervivencia, la letalidad, la respuesta, la remisión y la recurrencia. Respecto a la herencia, en la actualidad cada vez más se usan perfiles de expresión genética para orientar el tratamiento y conocer el pronóstico de diversas enfermedades, pero los genotipos suelen depender no sólo de los genes sino también de la interrelación entre factores genéticos y ambientales (epigenética).

Es posible distinguir dos grandes tipos de actividad pronóstica: desde la perspectiva clínica *(parámetros evolutivos)* y en función del objeto de valoración pronóstica *(parámetros selectivos).* Entre los parámetros evolutivos de mayor interés, que deben ser claros y concretos, adquiere especial importancia la *supervivencia,* o probabilidad de sobrevivir a la enfermedad o a una pauta farmacológica, radioterápica o quirúrgica. A ella se añaden la calidad de vida y la probabilidad de recuperación completa o parcial y el tipo de limitación condicionada por el proceso.

El *pronóstico vital* intenta predecir el estado vital de supervivencia o muerte, inmediato o remoto, y la esperanza de vida del paciente. Si la enfermedad es aguda, procede preguntarse si curará espontáneamente (enfermedad autolimitada) o bajo la influencia del tratamiento, si dejará secuelas o se hará crónica. Cuando la enfermedad es crónica, se valorará su evolución progresiva o si tiene exacerbaciones o remisiones espontáneas y hasta qué punto son controlables. Si se trata de un proceso neoplásico, debe establecerse la posibilidad de control, extensión, recaída o remisión.

Es preciso conocer las limitaciones funcionales impuestas por la enfermedad, la carga social (contagio posible y consecuencias económicas) y el impacto familiar (transmisión hereditaria o contagio, carga emocional, consecuencias económicas).

El pronóstico se clasifica según su formulación y, por la importancia estimada, se denomina leve, moderado, grave, muy grave y fatal o, más brevemente, buen y mal pronóstico. Si el pronóstico se manifiesta

abiertamente, se habla de pronóstico explícito, y si se omite o condiciona a contingencias imprevisibles, se considera pronóstico reservado.

Los tipos de actividad pronóstica, según el objeto de la valoración pronóstica, se pueden clasificar en tres grupos: 1) pronóstico respecto a la *población general* de un país; 2) el referido a un *grupo de individuos* afectados por una enfermedad, y 3) el que afecta a un *individuo concreto* (pronóstico individual).

Respecto a *la población general*, se valora selectivamente la *esperanza de vida*, entendida como la expectativa promedio de supervivencia de un individuo de sexo y edad determinados. Su valor ha aumentado de forma espectacular en los países más desarrollados, a lo que han contribuido medidas económicas, formativas, higiénico-dietéticas, preventivas, terapéuticas, farmacológicas y quirúrgicas. La esperanza de vida prevista para 2025 es mayor en el sexo femenino (87 años) que en el masculino (82 años).

La información sobre la supervivencia general española está disponible a partir de las tablas de mortalidad que periódicamente publica el Instituto Nacional de Estadística. El objetivo fundamental de los servicios sanitarios es mejorar la salud con referencia a la cantidad y la calidad de vida («más años a la vida y más vida a los años»), pero el papel de la medicina para realizar este objetivo es relativo.

Predisposición genética, factores ambientales, estilo de vida y opciones terapéuticas contribuyen decisivamente a los cambios positivos y negativos de la salud. En la actualidad, se analiza la relación coste-efectividad en la aplicación de los recursos frente a los resultados, con el objetivo de mejorar la salud, que puede tipificarse en medidas de efectividad (años de vida ganados, casos evitados, remisión de síntomas, etc.) o de utilidad para los pacientes, sus familiares o para la sociedad en su conjunto («años de vida ajustados por calidad», conocidos como QALY, del inglés *Quality Adjusted Life Years*). El análisis más completo es el que compara costes y beneficios mediante la valoración de todos los efectos de las alternativas (análisis coste-beneficio, ACB).

Supervivencia de un proceso

Para analizar la historia natural de la enfermedad y su vinculación con el pronóstico se analiza la supervivencia de un proceso (curvas de supervivencia). Mediante análisis comparativos, en la enfermedad se pueden deducir datos evolutivos, pronósticos y eficacia terapéutica, así como caracterizar el modelo de mortalidad de una enfermedad.

Para evitar todos los inconvenientes que supone el análisis completo del grupo total de estudio, se recurre a los *métodos actuariales*, de los cuales los más usados en el presente son el modelo de Kaplan-Meier y las «tablas de vida». Estos modelos permiten valorar la probabilidad de supervivencia de un grupo de individuos, una vez finalizada la fase total de observación (objetivo final del estudio) o su análisis antes del final del estudio.

El cálculo de la supervivencia actuarial y su representación gráfica (curva de supervivencia) tienen suma importancia en la caracterización del pronóstico global de una enfermedad, pues aportan una serie de datos cualitativos y cuantitativos. Entre ellos, el más expresivo es la denominada *supervivencia mediana* (percentil 50 de la supervivencia), que caracteriza perfectamente la supervivencia global de un grupo si se obvian los valores extremos.

A partir del análisis de las curvas antes referidas es posible obtener la *función de riesgo*, que es la proporción de pacientes que mueren o sufren otra variable, susceptible de estudio mediante ese método, en un intervalo de tiempo sin haber sufrido antes el evento en estudio. Cuando la función de riesgo es constante, se demuestra mejor si se representa la curva en una escala logarítmica en la cual el decremento exponencial queda representado como una línea recta. Se obtiene así información de las variaciones de la función de riesgo en la observación de un grupo de individuos. Si la función de riesgo no se modifica a lo largo de la curva porque la mortalidad es constante, es posible establecer relaciones matemáticas entre los parámetros implicados (supervivencia media, supervivencia mediana y función de riesgo).

Para valorar factores pronósticos entre pacientes de distinto sexo, entre diferentes grupos de edad y entre grupos de diversas características clínicas,

se han desarrollado métodos matemáticos. Entre ellos, el más conocido es el *log-rank test*, mediante el que se puede determinar si existen diferencias significativas entre dos o más curvas de supervivencia entre grupos.

Una predicción pronóstica, lo más exacta posible, es interesante no sólo como método para conocer la historia natural de la enfermedad sino porque permite estratificar a los pacientes e individualizar su tratamiento. Para ello se distinguen las variables iniciales, obtenidas en el momento del diagnóstico, y las de tipo evolutivo o dependientes del tiempo, que surgen o se registran en el curso del proceso. Esta apreciación es muy útil para comparar, en los ensayos clínicos, la supervivencia de los pacientes que responden al tratamiento frente a los que no lo hacen.

Cuando se procede al análisis de la supervivencia, en función de las variables dependientes del tiempo, existen dos métodos alternativos: del mojón *(landmark)* y de Mantel-Byar. El primero es aplicable al análisis de la respuesta al tratamiento consistente en seleccionar, en el momento de diseñar el ensayo, un plazo fijo para realizar el análisis después del comienzo de la terapéutica. El análisis se realiza según los métodos actuariales corrientes. El segundo método es aplicable no sólo al análisis de la respuesta al tratamiento, sino también a la valoración de otras variables dependientes del tiempo cuyo plazo no está predeterminado.

Pronóstico individual

El *pronóstico individual* es el más importante en la práctica clínica. En la actualidad existen parámetros pronósticos conocidos que permiten precisar las probabilidades de evolución de cada individuo en relación con distintas situaciones agudas a través de índices pronósticos:

- El paciente crítico, agudo o crónico con patología aguda y las variables predictoras de supervivencia y de calidad al alta son: edad, estado previo de salud, gravedad del proceso actual evaluado en conjunto y experiencia cotejada de la medicina basada en la evidencia. Así, han surgido índices pronósticos dentro de sistemas de estratificación de la gravedad: *Acute Physiology And Chronic Health Evaluation* (APACHE), *Simplified Acute Physiology Score* (SAPS) y *Therapeutic Intervention Scoring System* (TISS).
- Los procesos oncológicos comprometen gravemente el pronóstico vital y es muy importante la precisión evolutiva. El sistema TNM (Tumor, Nódulo o adenopatía, Metástasis) es de gran utilidad clínica y se aplica a la evolución y el pronóstico clínico y terapéutico de muchas neoplasias sólidas y numerosos procesos hematológicos.
- Los modelos de predicción clínica de riesgo (puesta al día, validación externa y valoración de impacto) son cada día más frecuentes en la medicina moderna y en el área cardiovascular en particular. Todo modelo pronóstico debería ser validado y definir su impacto clínico.

En los últimos tiempos ha resurgido de manera notoria el interés por el *pronóstico individual*, debido en parte a la prevalencia creciente de las enfermedades crónicas, los cambios en el concepto de salud y su prevención, la autointervención de los pacientes en sus cuidados médicos y la atención a los costes sanitarios (relación coste-efectividad). Los esfuerzos actuales para individualizar el pronóstico se fundamentan en los *modelos estadísticos* resultantes de la aplicación estricta del modelo científico-

matemático. En el desarrollo y evaluación de un sistema de pronóstico, con base matemática, se distinguen tres factores: desarrollo de un modelo predictivo, evaluación de la calidad de la información aportada y descubrimiento de las consecuencias prácticas.

Los predictores potenciales o variables predictoras candidatas se someten a procesos sucesivos de eliminación mediante análisis univariante (con un examen, una por una, de las variables potencialmente asociadas), junto con las variables predictoras, que muestran asociación significativa. Estas variables se incluyen en técnicas multivariantes para la confirmación de la asociación y se eliminan aquellas que no alcanzan significación independiente. Los métodos multivariantes más utilizados son el análisis de regresión logística múltiple para puntos finales binarios y el de regresión múltiple de riesgos proporcional. La significación de la diferencia entre las curvas de distintos grupos se estudia mediante el procedimiento estadístico chi-cuadrado de Mantel o la prueba de *log-rank.* La aplicación de una técnica de inteligencia artificial a diversos campos de la medicina (sobre todo en reconocimiento de patrones y predicción de resultados) permite trasladar la inteligencia artificial a los ordenadores personales de los médicos y ayudarles a generar una amplia gama de decisiones.

En la evaluación de la calidad de la información se expone el análisis de la calidad de los datos y las propiedades psicométricas de una medida. Lo que interesa en estudios pronósticos es el coeficiente de correlación intraclase para los datos cuantitativos y el índice de concordancia kappa para los categóricos. Se analizan técnicas de valoración de la capacidad predictiva (test de Hosmer) para la calibración y curvas ROC (*receiver operating characteristic*, «curva del receptor operante») para la discriminación. Seleccionadas las variables, se analiza cuantitativamente la importancia pronóstica de cada una de ellas y se aíslan las variables que caracterizan a grupos pronósticos concretos.

Así, es posible obtener modelos matemáticos que, una vez comprobada su validez, puedan aplicarse, con eficacia y precisión cada vez mayor, a la determinación del pronóstico individual. Sin embargo, muchos modelos adolecen de falta de credibilidad clínica, precisión, generabilidad y eficacia. La mala aplicación de la estadística puede crear pobres modelos si no se seleccionan adecuadamente los mejores predictores.

El pronóstico es un elemento básico tras la formulación de un diagnóstico y antecede a la toma de decisiones. Debe tener rigor científico mediante parámetros objetivos y mensurables, comprobados en la medicina basada en la evidencia. No obstante, hay que tener presente que los análisis matemático-estadísticos no eclipsan siempre el arte de la medicina (combinación de conocimientos, intuición, experiencia clínica y buen criterio) que, en un pronóstico individual, puede aportar matices y observaciones que escapan al análisis estadístico más riguroso.

Bibliografía especial

Collins GS, Reitsma JB, Altman DG, Moons KG. Transparent reporting of a multivariable prediction model for individual prognosis and diagnosis (TRIPOD): The TRIPOD statement. *Ann Intern Med*. 2015;162:55–63.

Croft P, Altman DG, Deeks JJ, Dunn KM, Hay AD, Hemingway H, et al. The science of clinical practice: disease diagnosis or patient prognosis? Evidence about “what is likely to happen” should shape clinical practice. *BMC Medicine*. 2015;13:20.

Hemingway H, Riley RD, Altman DG. Ten steps towards improving prognosis research. *BMJ*. 2009;339:b4184.

Moons KG, Royston P, Vergouwe Y, Grobbee DE, Altman DG. Prognostic and prognostic research; what, why and how? *BMJ*. 2009;338:b375.

5

Tratamiento

Á. Sánchez Rodríguez

F. Morales-Olivas

Principios generales

Á. Sánchez Rodríguez

Después de realizar el diagnóstico y el pronóstico, que tendrán en cuenta la realidad individual y social completa del paciente, se programa la toma de decisiones y el tratamiento. El tratamiento supone que el médico ha comprendido los efectos globales de un proceso sobre la persona enferma, tanto físicos como psíquicos, económicos, sociales, y es sensible ante los mismos. Este enfoque clínico del problema requiere una capacidad de comunicación eficaz con el paciente, con su familia y su entorno social.

El médico debe poseer los conocimientos suficientes de los factores que pueden intervenir en el beneficio de los pacientes en los campos de la prevención, del diagnóstico o de la curación de una enfermedad, definir su pronóstico y establecer una pauta de tratamiento que se inicia en la modificación y el control del estilo de vida: ejercicio físico, alimentación, supresión de sustancias tóxicas, etc. Además, les procurará un apoyo psicológico para el que es necesaria, y fundamental, una perfecta interrelación médico-paciente, y prescribirá posteriormente un tratamiento farmacológico selectivo que implica conocer la acción, la indicación y los efectos colaterales de la medicación y facilitar una buena adherencia. El modo ideal de desarrollar correctamente la actividad terapéutica consiste en establecer una terapia integral que aplique todos los remedios posibles de forma meditada, ordenada, sucesiva y operativa.

En el entorno actual, el medicamento se ha convertido en el elemento terapéutico más valorado en la interacción médico-paciente y la prescripción de un medicamento es o puede ser una pieza, en muchos casos, muy importante del complejo y humano acto médico.

Aunque este aspecto se trata en extenso más adelante, se exponen brevemente tres aspectos terapéuticos complementarios como son el tratamiento dietético, el tratamiento físico y el apoyo psicológico.

Tratamiento dietético

La alimentación es uno de los factores que condicionan con más seguridad e importancia no sólo el desarrollo y el bienestar físico, sino también la salud, el rendimiento, la productividad, el desarrollo de las colectividades y sus posibilidades de mejora en el futuro. La dietética puede definirse como la interpretación o la aplicación de los principios científicos de la nutrición al ser humano en la salud y en la enfermedad. En este último caso debería hablarse con más propiedad de dietoterapia. Alimentación, nutrición y dietética están sometidas a continua controversia. En otras partes de esta obra se especifican los detalles correspondientes a numerosos aspectos de la dietética, tanto en los conocimientos básicos (tipo de alimentos, contenido calórico, composición, etc.) como en su aplicación en situaciones específicas.

Los nutrientes son sustancias que no se sintetizan en el cuerpo y tienen que ser suministradas a través de la dieta. Para mantener una buena salud, el ser humano necesita nutrientes que le proporcionen energía (hidratos de carbono, grasas y proteínas), vitaminas, minerales y agua.

La nutrición suficiente es esencial para la buena salud y para combatir las enfermedades y exige un equilibrio entre aporte y consumo. No está claro cuál es la mejor alimentación, porque obligaría a conocer la composición cualitativa y cuantitativa de los alimentos una vez sometidos a distintos procesos culinarios. Tampoco se ha definido perfectamente si los llamados nutrientes esenciales son los únicos verdaderamente esenciales, ni se ha determinado la cantidad necesaria de vitaminas, las bases de la evaluación del estado nutricional y otros aspectos relacionados. Las necesidades nutricionales dependen de factores como la edad, el sexo, la velocidad de crecimiento, el tamaño y composición corporal, el grado de ejercicio, el clima, la composición de la dieta, el embarazo o lactancia, las enfermedades concomitantes, el tipo y forma de alimentación, el consumo de fármacos, etc.

En la prevención, el tratamiento y la evolución de muchas enfermedades, y para facilitar la calidad de vida, es necesario conocer una orientación alimentaria o dietética programada (normas de alimentación). Numerosas enfermedades alteran las necesidades nutricionales y la tolerancia a los nutrientes por diversos mecanismos: mayor utilización y consumo (malnutrición, fiebre, infección), malabsorción (celiaquía, poscirugía), pérdidas (diarrea crónica, quemaduras), absorción excesiva

(hemocromatosis, hipercalcemia), aumento de consumo (hipertiroidismo), alteraciones de metabolización o excreción (enfermedades hepáticas y nefrológicas), etc.

Una valoración nutricional incluye: detección de desnutrición; valoración del régimen alimentario para establecer la presencia o ausencia de desnutrición y sus posibles causas; planificación del tratamiento nutricional más adecuado, y revaloración para asegurar que el plan seleccionado es idóneo.

El médico debe conocer las situaciones clínicas que requieren una atención más selectiva, como las ventajas e indicaciones de una dieta hiposódica en la insuficiencia cardíaca o en la hipertensión arterial; las normas orientativas básicas para un paciente con enfermedad por reflujo gastroesofágico, úlcera gastroduodenal o patología biliar; las cualidades de una dieta rica en fibra y las normas elementales aconsejables para un paciente con estreñimiento funcional crónico. Las pautas de alimentación de un paciente diabético en distintas situaciones y en el paciente dislipémico o gotoso o con insuficiencia renal crónica, y los riesgos que se asocian a determinados tipos de alimentación en la enfermedad cardiovascular. Además, debe conocer y difundir los valores de una dieta mediterránea.

Actualmente, en la práctica clínica del médico, sea cual sea su especialidad, influirán notablemente las necesidades asistenciales de las personas mayores de 65 años, población que irá en aumento. Es esencial conocer los factores que afectan al estado nutricional de las personas de edad avanzada: defectos bucales, factores fisiológicos (gusto, olfato, secreciones digestivas, etc.), estreñimiento y, a veces, malabsorción, factores carenciales (hierro, vitamina B_{12}) y comorbilidad asociada, junto con los factores socioeconómicos y culturales.

Es importante conocer y comentar los múltiples problemas de la relación alimentación-obesidad y su repercusión clínica y biológica para incorporar al paciente a unas normas constantes de regulación alimentaria y programa físico. Finalmente, sería aconsejable que el médico conozca consensos o programas de información (no de publicidad) y participe periódicamente en actividades docentes de Servicios de Dietética y Nutrición centrados en

problemas relacionados con la alimentación, en el marco de la prevención y el control de la enfermedad.

Tratamiento físico

Se define rehabilitación, según la Organización Mundial de la Salud, como un conjunto coordinado de medidas médicas, sociales, educativas y profesionales destinadas a mejorar una incapacidad o limitación transitoria o crónica de un paciente para facilitar la mayor capacidad e independencia posible y, en consecuencia, mayor calidad de vida. En su aplicación más absoluta exigiría un equipo coordinado multidisciplinar. En este apartado nos centramos en la terapia física (rehabilitación física), que tiene como objetivo mejorar y restaurar la capacidad funcional y la calidad de vida de aquellas personas cuyas condiciones de salud, lesiones o enfermedades limitan su capacidad, para realizar actividades funcionales y para las actividades de la vida diaria.

El médico debe ser práctico y conocer medidas básicas y fácilmente realizables por el paciente en su domicilio, aunque en ocasiones precise la colaboración familiar. Procesos tan comunes como una lumbalgia, una contractura muscular paravertebral o una periartritis escapulohumeral tienen una mejor respuesta (al menos, complementaria) a una pauta reglada sencilla de medidas físicas que con dosis importantes de medicación antiinflamatoria, con los riesgos inherentes a la misma.

La indicación del momento en que puede ser útil una cama articulada, los cambios posturales para facilitar la expectoración en pacientes con bronquiectasias y una fisioterapia ventilatoria básica son medidas que un médico generalista debe saber aconsejar. También ha de conocer la pauta progresiva de adaptación física de un infarto de miocardio o de un ictus y las medidas básicas para un paciente con una polineuropatía.

En muchas circunstancias se precisa la indicación de un tratamiento reglado por un médico rehabilitador para establecer, dirigir, coordinar y controlar un problema de rehabilitación adaptándolo al momento evolutivo. Un médico con espíritu integrador debe saber aconsejar a su paciente las situaciones que requieren un cumplimiento reglado de terapia física por un profesional especializado, como en caso de una hemiplejía, enfermedades desmielinizantes, enfermedad de Parkinson, artritis reumatoide una fractura

vertebral o periférica, o una polineuropatía y en otras ocasiones orientar a una terapia más sencilla pero igualmente necesaria, como la fisioterapia ventilatoria de una enfermedad pulmonar obstructiva crónica, de una fibrosis pulmonar o de una intervención torácica. Por otra parte, el médico deberá conocer los posibles efectos colaterales de los tratamientos y determinar hasta cuándo es prudente y/o rentable mantener una pauta de rehabilitación.

El médico ha de informar al rehabilitador de la edad, la enfermedad básica, la comorbilidad, el tratamiento farmacológico del paciente, etc., para que la programación sea adecuada e individualizada y evitar problemas colaterales. En relación con la posible aplicación de otras técnicas (electroterapia, magnetoterapia, termoterapia, crioterapia, hidroterapia, etc.) facilitará información relativa a la enfermedad del paciente e indicará si es portador de elementos biomecánicos (p. ej., marcapasos). Frecuentemente, el arte terapéutico no puede prescindir del eficaz concurso y de los efectos terapéuticos del tratamiento físico.

Apoyo psicológico

En toda actuación médica, ya sea diagnóstica o, sobre todo, terapéutica, es de gran importancia el apoyo psicológico. En primer lugar, el médico debe intentar curar; si no es posible, se concentrará en aliviar las molestias y mejorar la calidad de vida del paciente y, en su caso, prestará apoyo psicológico (orientar y consolar), para hacer buenas las palabras del profesor Laín Entralgo: «El consuelo del médico, si no cura, al menos alivia».

El concepto de enfermedad ha de tener en cuenta que la persona no es un simple organismo biológico, sino que engloba el conjunto de sentimientos y actividades simbólicas del pensamiento, la vida y el lenguaje. En un enfoque global de la enfermedad, reconocida la influencia de los estados emocionales en ella y en su evolución, se recomienda el abordaje indisoluble orgánico y psicológico.

La forma en la que una persona se ve afectada por su enfermedad depende de la propia afección, pero también de otras variables como su gravedad, la repercusión sobre su cuerpo, el tipo de tratamiento requerido en sus diversas formas, y la personalidad y el ambiente (familiar y social)

del paciente. El objetivo del apoyo psicológico es facilitar el proceso de cambio que supone padecer una enfermedad e intentar reducir o minimizar ese impacto emocional, disminuir el riesgo de consecuencias psicopatológicas y promover que la persona afectada y su familia se hagan corresponsables de su propio bienestar. El mecanismo de afrontamiento y su disponibilidad se asocian a una mejor adaptación a la enfermedad aguda o crónica, a sus formas de tratamiento y a una mejor calidad de vida. Aceptar y adaptarse a la realidad exige del médico tiempo, estrés, constancia y calidad humana. De este modo facilitará al paciente mayor estabilidad psíquica y física, equilibrio y mejor adherencia terapéutica.

En el apoyo psicológico se plantean distintos niveles de atención, si bien «la psicoterapia verbal» diaria, una interrelación mutua y la vinculación interpersonal médico-paciente no es monopolio del psiquiatra ni de los psicoterapeutas; al contrario, debe ser administrada sabiamente por el médico general durante el ejercicio diario de su profesión. Para casos de mayor complejidad tal vez se requiera la intervención de un profesional de la psicología o de la psiquiatría.

Es necesario conocer con cierta precisión metodológica cuáles son las variables psicológicas principales que pueden facilitar, en circunstancias tan estresantes como se dan en muchas enfermedades, una calidad de vida digna. Las situaciones tal vez difieran notablemente, pero la necesidad de sentir bienestar es inherente al hecho de estar vivos. Una vez más conviene recordar que la acción terapéutica debe ser integral y, por tanto, dirigida al paciente en toda su dimensión como persona.

Bibliografía especial

Allulander C. Generalized anxiety disorder: between new and DSM-5. Psychiatr Clin North Am 2009;32:611-28.

Bhangle SD, Sapru S, Panush RS. Back pain made simple: an approach based on principles and evidence. Cleve Clin J Med 2009;76:393-9.

King JC, Garza C. Harmonization of nutrient intake values. Food Nutr Bull 2007;28:55.

Llorca G. La dignidad de vivir con la enfermedad. La cronicidad como destino. Salamanca: Real Academia de Medicina de Salamanca; 2010.

Otten JJ, Hellwig JP, Meyers LD. The dietary reference intakes: the essential guide to nutrient requeriments. Washington, DC: National Academy Press; 2006.

Principios del tratamiento farmacológico

F. Morales-Olivas

El tratamiento farmacológico es una de las posibilidades de la terapéutica, la parte de la medicina que se encarga del tratamiento de las enfermedades. Para comprender los principios del tratamiento farmacológico se deben conocer los aspectos básicos de la farmacología. Esta es la ciencia que estudia los efectos de los fármacos sobre los organismos vivos. Dentro de la farmacología se distingue la *farmacodinamia*, que se ocupa del mecanismo de acción de los fármacos, y la *farmacocinética*, cuyo objetivo es el análisis de los procesos implicados en el paso de los fármacos por el organismo: absorción, distribución, metabolismo o biotransformación y excreción.

Farmacodinamia y farmacocinética

Farmacodinamia

Los efectos de los diversos medicamentos se basan en un principio común, la llegada del fármaco a un sistema biológico con el que interacciona. El fármaco se une a una estructura biológica y produce en ella modificaciones que, una vez amplificadas, dan lugar a los efectos visibles. Los mecanismos de amplificación explican que cantidades muy pequeñas de un fármaco puedan dar lugar a efectos sistémicos. Los sitios de unión de los fármacos son componentes de la membrana, el citosol o el núcleo de la célula. Los principales son: receptores de membrana o nucleares, canales iónicos, enzimas o DNA. Se suele utilizar el término «receptor farmacológico» para referirse a todos ellos. El estudio de las relaciones entre fármaco y receptor mediante el análisis de las curvas dosis-respuesta es uno de los primeros pasos en el estudio de las moléculas que pueden convertirse en medicamentos.

Un fármaco se caracteriza por dos propiedades: afinidad y actividad intrínseca. La afinidad es la capacidad de unión al receptor, y la actividad

intrínseca es la capacidad para estimularlo. La afinidad define la potencia de un fármaco (potencia = 1/afinidad), y la actividad intrínseca, la eficacia. A veces estos conceptos se confunden y se habla de potencia para referirse a eficacia, un fármaco es más potente que otro cuando produce el mismo efecto con una dosis menor, mientras que es más eficaz que otro si produce mayor efecto con independencia de la dosis utilizada. Muchos fármacos pueden actuar sobre más de un receptor, y se denomina *selectividad* su preferencia por uno de ellos. Por ejemplo, una molécula que puede actuar sobre los receptores A y B y tiene 100 veces más afinidad por el A que por el B es selectiva para A.

Todos los fármacos tienen afinidad, pero sólo algunos pueden estimular al receptor: son los *agonistas*, mientras que los que se unen pero no estimulan son *antagonistas*. Los medicamentos pertenecen a una de estas dos categorías y muchos de ellos imitan la acción de sustancias endógenas (opiáceos utilizados como analgésicos, agonistas adrenérgicos empleados en el tratamiento del asma, etc.) o se oponen a la acción de las mismas (antihistamínicos, antagonistas del receptor de la angiotensina II, etc.).

Farmacocinética

Para que un fármaco se una a su receptor y produzca efectos debe llegar al tejido donde debe ejercerlos. En ocasiones es posible aplicar directamente el fármaco en el lugar de acción, como sucede con los medicamentos tópicos. No obstante, lo más frecuente es que el fármaco se administre por vía oral y se absorba en el intestino, desde donde se desplaza al lugar de acción. Se llama *absorción* al proceso de ingreso del fármaco en el organismo que permite su llegada al plasma sanguíneo, y *distribución* al reparto del mismo; el proceso terminará con la eliminación del fármaco que se puede excretar sin modificar, después de su desactivación metabólica o como consecuencia de una combinación de ambos procesos (fig. 5-1).

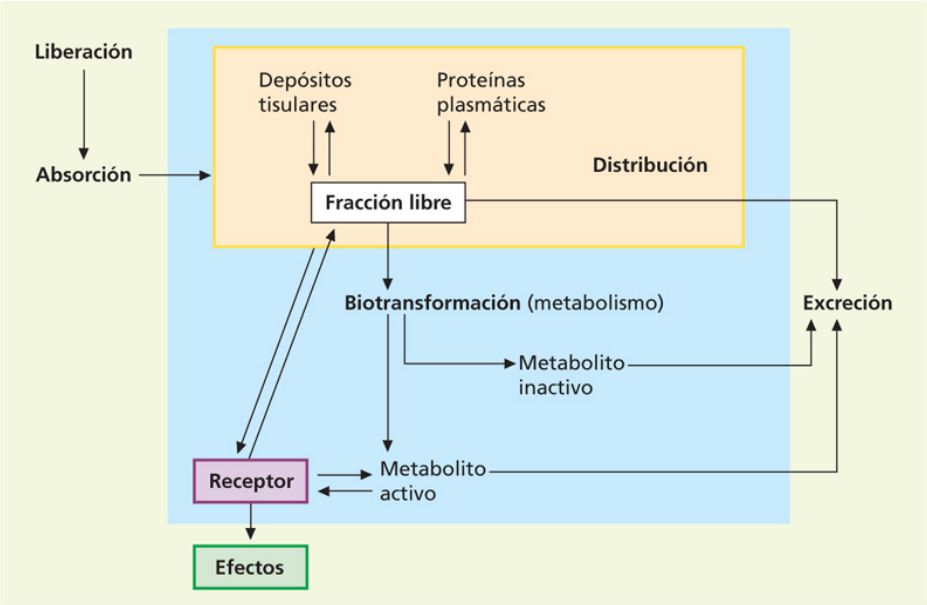


FIGURA 5-1 Representación gráfica de los procesos farmacocinéticos y farmacodinámicos que dan lugar a la aparición de efectos farmacológicos.

Farmacocinética clínica

La farmacocinética clínica estudia la relación entre el efecto y la concentración plasmática de un fármaco y proporciona los datos para hacer una dosificación adecuada. No obstante, en muchos fármacos no existe una clara relación entre concentración y efecto, y en otros la medida de las concentraciones plasmáticas presenta dificultades técnicas. Suele existir relación entre efecto y concentración en el lugar de acción, pero no se puede medir.

El objetivo del tratamiento farmacológico, sobre todo cuando es de duración prolongada, es conseguir concentraciones plasmáticas estables del fármaco, que deben quedar dentro de la *ventana* o *rango terapéutico*, entre la concentración mínima eficaz y la mínima tóxica. Esta situación se denomina *equilibrio estacionario* y su consecución depende de una adecuada *pauta posológica* (fig. 5-2). Las pautas posológicas recomendadas por los fabricantes y aprobadas por las autoridades sanitarias se obtienen por medio de cálculos basados en los parámetros farmacocinéticos obtenidos de estudios en voluntarios sanos. Cuando el medicamento se emplea en condiciones reales hay situaciones fisiológicas o patológicas (p.

ej., edad, sexo, embarazo, insuficiencia renal o hepática, etc.) que pueden producir modificaciones farmacocinéticas y obligan a ajustar la pauta.

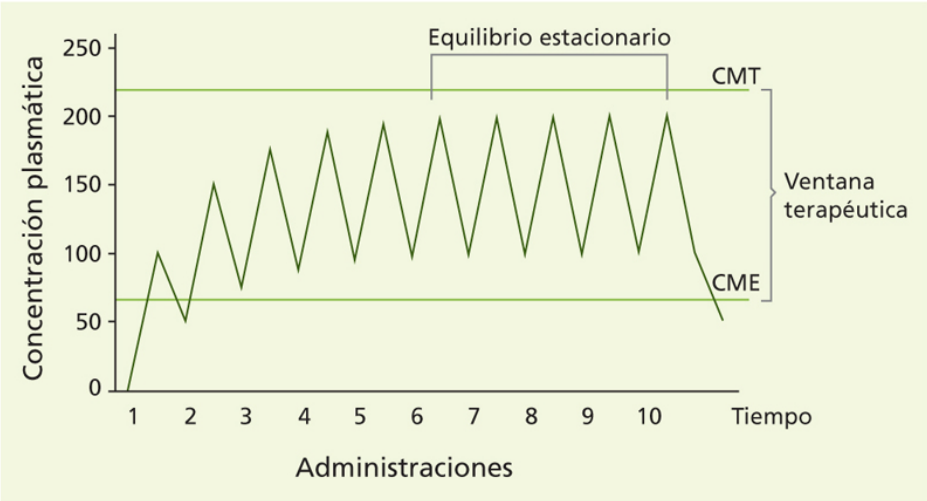


FIGURA 5-2 Curva de concentraciones plasmáticas en función del tiempo y tras administración repetida por vía no vascular. CME: concentración mínima eficaz; CMT: concentración mínima tóxica.

Hay cuatro parámetros farmacocinéticos fundamentales: el aclaramiento, que mide la cantidad de fármaco que se elimina por unidad de tiempo; el volumen de distribución, que determina el volumen de líquido en el que se repartiría el fármaco una vez absorbido; la vida media de eliminación, que valora el ritmo con el que un fármaco se elimina, y la biodisponibilidad, que mide la cantidad de fármaco en condiciones de ejercer efecto. Los cuatro se pueden determinar a partir de las concentraciones de fármaco en plasma o en otros líquidos biológicos:

1. *Aclaramiento (CL).* Valora el ritmo de eliminación del fármaco y es el concepto más importante para diseñar pautas posológicas en tratamientos de larga duración. Se define como la cantidad de plasma o de otro líquido biológico que se libera de una sustancia por unidad de tiempo. Lo habitual es valorar el aclaramiento renal que se expresa en mililitros por minuto (mL/min). El aclaramiento total mide la cantidad de fármaco eliminado por todas las vías (intestino, riñón, hígado y otros órganos). Aceptando que la totalidad del fármaco administrado es absorbido, el equilibrio

estacionario se obtendrá cuando la tasa de eliminación sea idéntica a la de absorción. La tasa de eliminación suele ser una función lineal, es decir, una fracción constante de la concentración plasmática (cinética de orden 1), pero en situaciones en que las enzimas metabolizadoras o los transportadores implicados en los procesos farmacocinéticos se saturan, la tasa de eliminación se convierte en constante y se elimina la misma cantidad por unidad de tiempo, es decir, la cantidad eliminada no depende de la concentración en el organismo (cinética de orden 0).

2. *Volumen de distribución (V_d).* Es el volumen hipotético de líquido necesario para contener el fármaco administrado con una concentración igual a la plasmática. Es un volumen aparente que no se identifica con ningún compartimento fisiológico. Se calcula dividiendo la dosis administrada por la concentración plasmática obtenida, ya que se considera que todo el organismo es un único compartimento hídrico. Se expresa en litros por kilogramo de peso (L/kg de peso), aunque a veces se da el valor en litros, que hay que entender como referido a un adulto de 70 kg. El volumen de distribución refleja el modo en que se reparte el fármaco en el organismo y hasta qué punto queda en el plasma o llega al agua extracelular e intracelular. Volúmenes inferiores o iguales a 0,07 L/kg (5 L) indican que el fármaco permanece en el plasma, mientras que si son superiores a 0,6 L/kg (42 L), volumen máximo de agua en el adulto joven, indican que el fármaco se fija en los tejidos.
3. *Vida media ($t_{1/2}$).* Es el tiempo necesario para que la concentración plasmática del fármaco se reduzca al 50%. Es útil para calcular el intervalo entre dosis y el tiempo necesario para alcanzar el equilibrio estacionario (en pautas de administración repetida se logra después de 5 vidas medias). Es una función del aclaramiento y del volumen de distribución ($t_{1/2} = 0{,}693 \times V_d/CL$). El valor de la vida media de un fármaco orienta sobre el tiempo durante el cual este permanece en el organismo, pero la información es poco precisa para fármacos con elevado volumen de distribución que desaparecen del plasma para desplazarse a otros compartimentos.

Además, cuando el aclaramiento disminuye, por ejemplo por insuficiencia renal, la vida media se alarga. Sólo se puede utilizar el valor de la vida media para predecir la duración del efecto farmacológico en fármacos con relación lineal entre concentración plasmática y efecto, y siempre que se tenga en cuenta también el valor del volumen de distribución.

4. *Biodisponibilidad.* Se define como la cantidad de fármaco que llega a la circulación y está en condiciones de ejercer sus efectos. La administración por vía intravenosa produce una biodisponibilidad del 100%. La obtenida por otras vías se expresa como porcentaje de esta. La biodisponibilidad es un parámetro que depende de las características del fármaco y no guarda relación con la dosis, sino que expresa el porcentaje de la misma que llega al plasma tras escapar de los fenómenos de aclaramiento presistémico (eliminación antes de la absorción) y de metabolismo de primer paso (desactivación metabólica por enzimas intestinales o hepáticas). Al medir la biodisponibilidad se diferencia entre cantidad de fármaco que llega al plasma y velocidad con que esto sucede. La primera se determina con el área bajo la curva (ABC, o AUC en inglés) de las concentraciones plasmáticas en función del tiempo, y la segunda, con el tiempo necesario para alcanzar la concentración máxima ($C_{máx}$) o $t_{máx}$ (fig. 5-3). El valor de la biodisponibilidad influye también en la pauta posológica, pero sobre todo es decisivo en el cálculo de la *bioequivalencia*. Se dice que dos fármacos son bioequivalentes cuando tienen la misma biodisponibilidad en velocidad y en magnitud. Los medicamentos genéricos deben demostrar que son bioequivalentes con los medicamentos de marca que contienen el mismo principio activo. La bioequivalencia se valora mediante ensayos en voluntarios sanos; como existe variabilidad interindividual se utilizan los valores medios obtenidos en grupos de entre 8 y 20 sujetos, a los que se administra el fármaco en estudio o el control. Se calcula el cociente entre los valores de biodisponibilidad obtenidos en ambos grupos y su intervalo de confianza al 90%, y se consideran

bioequivalentes los medicamentos en los que el intervalo de confianza está comprendido entre 0,8 y 1,25.

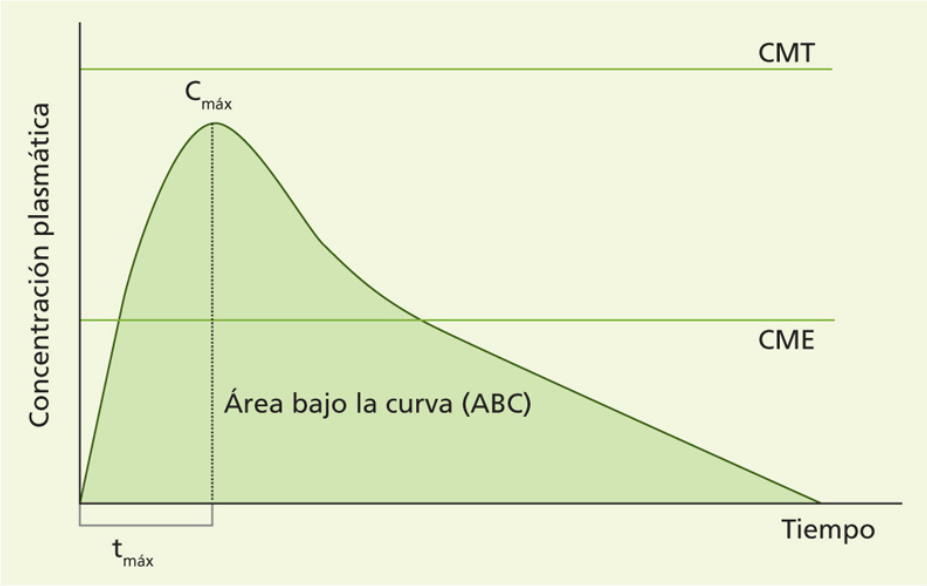


FIGURA 5-3 Curva de concentración plasmática en función del tiempo tras administración única no vascular. $C_{máx}$: concentración máxima alcanzada; CME: concentración mínima eficaz; CMT: concentración mínima tóxica; $t_{máx}$: tiempo necesario para alcanzar la $C_{máx}$.

Monitorización de las concentraciones plasmáticas

La determinación de la concentración plasmática puede ser útil para ajustar la pauta posológica de fármacos con ventana terapéutica estrecha cuando existe una buena relación entre concentración y efecto y este no es evaluable fácilmente por otros métodos. Se utiliza con frecuencia para litio, aminoglucósidos, antiepilépticos y antiarrítmicos.

El objetivo es comprobar que la concentración se encuentra dentro del rango terapéutico. Es importante el momento en que se efectúa la medida. Debería realizarse una vez que el fármaco ha alcanzado el equilibrio estacionario y proceder a la extracción de sangre en el momento anterior a la administración de una dosis para obtener concentraciones mínimas, aunque en ocasiones se buscan los valores máximo y mínimo. Los valores con que se compara proceden de estudios poblacionales, por lo que para

fármacos con gran variabilidad de respuesta pueden ser poco útiles. Otras veces, la técnica se utiliza para evaluar la evolución de los niveles en un mismo paciente y relacionarla con el curso clínico. También puede ser útil en el diagnóstico de intoxicaciones o para investigar posibles reacciones adversas.

Individualización del tratamiento farmacológico

Para iniciar el tratamiento farmacológico se debe seleccionar el fármaco más adecuado para la enfermedad a tratar y establecer su pauta posológica (dosis, intervalo entre dosis, vía de administración y duración del tratamiento) de acuerdo con las peculiaridades del paciente. Más tarde debe valorarse la respuesta y, en su caso, ajustar la pauta.

Las condiciones de uso de los medicamentos son aprobadas por las autoridades sanitarias y la información para su manejo correcto se recoge en la ficha técnica. Un medicamento sólo debería utilizarse de acuerdo con la información contenida en la misma. Cuando se usan los medicamentos en condiciones distintas de las autorizadas *(uso off-label)* se debe solicitar el consentimiento informado del paciente. El Real Decreto 1015/2009 (BOE 20/7/2009) regula la utilización de medicamentos en condiciones especiales, entre las que se encuentra la prescripción en indicaciones no autorizadas. Las fichas técnicas de los medicamentos autorizados en España se pueden consultar en la página web de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios.

El paciente debe ser siempre informado de las decisiones terapéuticas, porque tiene derecho a ello y porque así se fomenta el cumplimiento, especialmente en enfermedades crónicas y en tratamientos prolongados. Se le informará del objetivo del tratamiento, la respuesta que se espera y las posibles reacciones adversas que pueden aparecer, con instrucciones concretas sobre lo que debe hacer si sospecha su existencia.

Variabilidad en la respuesta farmacológica

En la respuesta al tratamiento farmacológico pueden influir factores que dependen del medicamento, del paciente o incluso del ambiente (fig. 5-4).

Estos factores pueden modificar los procesos farmacocinéticos y los farmacodinámicos y obligar a introducir cambios en la pauta posológica. Las diferencias interindividuales pueden ser de origen genético. Así, la existencia de polimorfismos en los genes que regulan enzimas y transportadores implicados en los procesos farmacocinéticos lleva a que estos puedan ser diferentes en distintos individuos y dar lugar a modificaciones en la intensidad y la duración del efecto farmacológico. También existen diferencias interindividuales en aspectos relacionados con el mecanismo de acción, como la densidad o la sensibilidad de los receptores o la existencia de receptores anómalos.

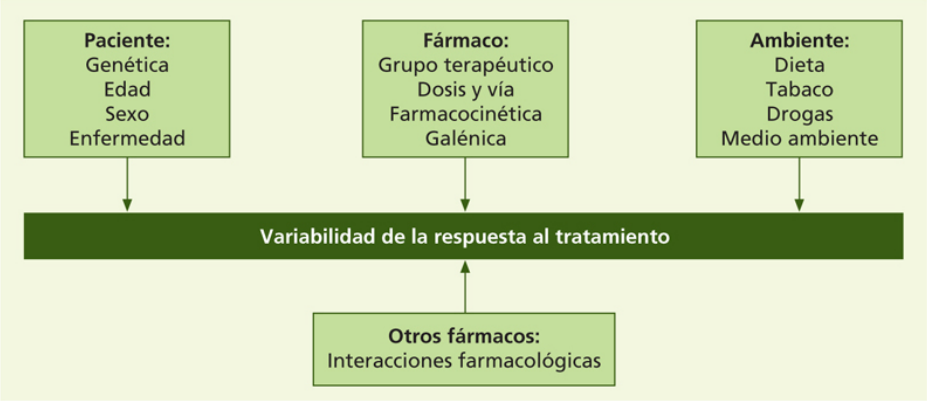


FIGURA 5-4 Factores que pueden modificar la respuesta al tratamiento farmacológico.

Factores que pueden modificar la respuesta a los fármacos

Factores fisiológicos

Edad

Las diferencias en el funcionamiento de los distintos órganos y sistemas que se dan a lo largo de la vida pueden influir en los procesos farmacocinéticos.

Niños

Las respuestas de los niños a los medicamentos pueden diferir de las de los adultos, fundamentalmente por diferencias en los procesos farmacocinéticos. La absorción oral puede verse modificada porque el pH gástrico es más alto hasta los 3 meses de edad y el vaciado gástrico, más lento hasta los 6. Además, la superficie de absorción intestinal es proporcionalmente mayor que la de adulto. La absorción después de administración intramuscular es lenta y errática debido a diferencias en el flujo muscular y a una menor proporción de masa muscular y grasa subcutánea que en los adultos. La absorción percutánea está aumentada en neonatos y lactantes.

En el neonato, el contenido de agua corporal es muy alto (hasta el 75% para el recién nacido) y disminuye progresivamente durante el primer año de vida para alcanzar valores similares a los del adulto en la adolescencia. El mayor contenido de agua se traduce en una disminución de la concentración plasmática de algunos fármacos, lo que obliga a aumentar su dosis. En el niño, sobre todo en el neonato, hay una menor proporción de proteínas plasmáticas lo que, unido a la presencia de sustancias endógenas libres (bilirrubina y ácidos grasos) que compiten por los sitios de unión de los fármacos, eleva la fracción libre de estos. La proporción de proteínas plasmáticas se iguala a la del adulto al año de vida.

Los procesos de desactivación metabólica por conjugación con ácido glucurónico, cisteína y glutatión maduran lentamente y se normalizan hacia los 3 años. La capacidad metabolizadora de algunas enzimas es baja durante el primer año de vida, pero después se hace incluso mayor que la del adulto, por lo que son necesarias dosis proporcionalmente más altas. La función renal tarda entre 3 y 12 meses en alcanzar la capacidad del adulto; la filtración glomerular madura antes que la secreción tubular. La vida media se incrementa en los recién nacidos, lo que es muy importante para fármacos con margen terapéutico estrecho.

Ancianos

En los sujetos de edad avanzada disminuye la producción de saliva y el peristaltismo esofágico, lo que facilita que los medicamentos se adhieran a la mucosa y puedan causar lesiones locales. La atrofia de la mucosa y la disminución del flujo sanguíneo y del peristaltismo intestinal pueden

reducir la velocidad y la magnitud de la absorción. La pérdida de masa muscular y de agua corporal junto con el aumento de tejido adiposo modifican la distribución de los fármacos para reducir su concentración en unos órganos y aumentarla en otros, según sean lipo- o hidrosolubles.

La masa y el flujo sanguíneo hepáticos disminuyen, por lo que se reduce el aclaramiento y se deteriora el metabolismo oxidativo y el de conjugación, lo que tal vez eleve la concentración plasmática de algunos fármacos (propranolol, verapamilo, lidocaína) y disminuya el efecto de medicamentos que se administran como profármacos. La función renal se reduce y, con ello, la filtración glomerular y la función tubular, para generar menor excreción renal. Los fármacos que se eliminan inalterados por esta vía pueden acumularse y aumentar sus niveles plasmáticos hasta producir efectos tóxicos. Además, puede haber modificaciones de la sensibilidad o la densidad de algunos receptores. En los ancianos, el efecto de los β-bloqueantes es menor que en adultos jóvenes, pero son más susceptibles a los efectos sedantes de las benzodiazepinas y los anticoagulantes orales tienen en ellos un mayor efecto.

Debido a las modificaciones descritas, las dosis del paciente de edad avanzada deberían ser menores que las del adulto joven. Se debería iniciar el tratamiento con la mitad de la dosis recomendada, para ajustarla según la respuesta.

Sexo

Hasta hace unos años la mayoría de los ensayos clínicos con medicamentos se realizaron casi exclusivamente en varones, y después los resultados se extrapolaron a las mujeres. Sin embargo, la mujer presenta características biológicas y un modo de enfermar diferentes, por lo que puede necesitar pautas posológicas distintas. Los cambios hormonales marcan diferencias en la absorción y la metabolización de los medicamentos. En las mujeres, la proporción de grasa corporal es mayor y la de agua menor, por lo cual los fármacos liposolubles tendrán vida media más larga y concentraciones plasmáticas más elevadas. Al contrario, la retención de líquidos durante la fase terminal del ciclo menstrual puede provocar la dilución de algunos fármacos, con disminución de las concentraciones plasmáticas.

Se ha observado que las mujeres presentan respuesta aumentada a los antipsicóticos, lo que tal vez se deba a un menor aclaramiento hepático y al efecto antidopaminérgico de los estrógenos. Sin embargo, fármacos como el diazepam, que se metaboliza por oxidación, tienen mayor aclaramiento en mujeres, por lo que podrían ser necesarias dosis más elevadas.

También existen diferencias en la sensibilidad de los receptores. Así, la discinesia tardía por neurolépticos o metoclopramida es más frecuente en mujeres posmenopáusicas porque los receptores dopamínicos son más sensibles. Existe una expresión más acusada de receptores serotoninérgicos y un mayor efecto de los antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

Embarazo

Aunque un importante porcentaje de mujeres embarazadas recibe fármacos y se sabe que durante la gestación, sobre todo en el primer trimestre, los medicamentos deben ser utilizados con precaución, no existen ensayos clínicos en este grupo de población, por lo que se desconocen los efectos reales de los medicamentos sobre la madre y el feto. En un informe reciente, diferentes sociedades científicas de EE. UU. ponen de manifiesto la necesidad de realizar estos estudios para conseguir que las mujeres embarazadas o lactantes sean tratadas de forma eficaz y segura.

La gestación supone cambios que pueden modificar la respuesta farmacológica. Disminuye la motilidad intestinal y aumenta el tiempo de vaciado gástrico por acción de las hormonas sexuales y por la presión ejercida por el útero sobre el intestino. La secreción ácida disminuye durante los dos primeros trimestres para después aumentar y alcanzar un máximo durante la lactancia. Se produce un aumento de flujo sanguíneo muscular que puede dar lugar a una mayor absorción de fármacos administrados por vía intramuscular. La hiperventilación provoca incremento en la velocidad de transporte a través de la membrana alveolar, lo que debe tenerse en cuenta al administrar medicamentos por vía inhalatoria. Se produce un incremento del volumen plasmático que se hace más significativo a las 30-40 semanas de gestación, un aumento del flujo sanguíneo renal, pulmonar y uterino y un mayor contenido de agua corporal total. Las altas concentraciones de progestágenos y estrógenos pueden

inducir las enzimas microsómicas hepáticas, lo que rebajaría las concentraciones plasmáticas de algunos fármacos y sus efectos. El aumento del flujo renal incrementa la velocidad de filtración glomerular, con un posible aumento de la excreción de medicamentos como la digoxina, o los antiepilépticos. El pH urinario se alcaliniza, con el incremento consiguiente de la excreción de medicamentos ácidos y una disminución de la de los básicos.

No obstante, durante el embarazo también se producen cambios en la respuesta a los fármacos que no son explicables por modificaciones farmacocinéticas.

Genética

La variabilidad individual en la respuesta a fármacos se debe en parte a la existencia de polimorfismos genéticos que influyen en el metabolismo, el transporte de sustancias y la activación de los receptores. El metabolismo de los fármacos se produce a través de reacciones de tipo I (oxidación, reducción e hidrólisis) y de tipo II (conjugación). En las primeras, el citocromo P450 (CYP450) desempeña un papel fundamental. Las familias más importantes, relacionadas con la biotransformación de fármacos, son: CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4. De ellas sólo algunas presentan polimorfismos.

El CYP2C9 se encarga de la biotransformación de AINE, anticoagulantes, antiepilépticos, antidiabéticos orales y antagonistas de los receptores de leucotrienos. Entre el 2% y el 13% de la población presenta polimorfismos con reducción de la actividad enzimática, lo que puede dar lugar a una mayor frecuencia de reacciones adversas a sustancias con estrecho margen terapéutico.

El CYP2C19 presenta polimorfismos que se traducen en una menor actividad metabolizadora para fármacos como imipramina, diazepam, inhibidores de la bomba de protones e inhibidores de la proteasa.

El CYP2D6 presenta gran cantidad de variantes genéticas que permiten la clasificación de la población en metabolizadores lentos, intermedios, rápidos y ultrarrápidos. Los lentos presentan con mayor frecuencia alteraciones en la respuesta farmacológica por incremento de las concentraciones plasmáticas de antiarrítmicos, antidepresivos,

antimuscarínicos o antipsicóticos. Por el contrario, los metabolizadores ultrarrápidos necesitan dosis más elevadas para obtener efecto farmacológico.

El CYP3A4 representa el 30% del total de CYP450 hepático y es prácticamente la única isoenzima presente en el intestino; con frecuencia interviene en interacciones farmacológicas. Metaboliza más de la mitad de los fármacos que sufren biotransformación hepática, entre los que se incluyen antiarrítmicos, antifúngicos azólicos, inhibidores de la proteasa y de la transcriptasa inversa, macrólidos, hormonas esteroideas, inmunodepresores, calcioantagonistas y estatinas. Aunque no se han descrito polimorfismos, la actividad de esta enzima es muy variable, con diferencias de hasta 20 veces entre la población general.

De entre las enzimas implicadas en las reacciones metabólicas de tipo II, las más afectadas por polimorfismos son las metiltransferasas. Por ejemplo, para las S-metiltransferasas que actúan sobre sustancias con grupos sulfhidrilo, como las tiopurinas, existen metabolizadores lentos susceptibles de sufrir reacciones adversas a azatioprina, tioguanina o 6-mercaptopurina.

Los polimorfismos en los transportadores están menos estudiados. El transportador mejor conocido es el sistema de la P-glucoproteína (Pgp), una bomba que participa en el aclaramiento presistémico y hace que parte del fármaco administrado se elimine antes de pasar a la circulación general, lo que resulta determinante en la magnitud de la biodisponibilidad. La Pgp no interviene sólo en la absorción; en el SNC puede disminuir la entrada de fármacos al LCR y modificar la distribución, y en el túbulo renal aumenta la excreción, aunque el sentido de su actuación es siempre la disminución de la cantidad de fármaco en condiciones de actuar. La mayor parte de las sustancias sustrato para la Pgp lo son también para el CYP3A4. La Pgp o MDR-1 fue descubierta inicialmente en células tumorales y permite explicar la multirresistencia a antineoplásicos. Según la expresión del gen responsable de la Pgp, que podría ser el mismo que regula el CYP3A4, la excreción de fármacos mediante este sistema será mayor o menor y podría determinar falta de eficacia o toxicidad. Otros transportadores de fármacos, como la familia de polipéptidos transportadores de aniones orgánicos (OATP), están menos estudiados.

Las variaciones genéticas con repercusión en los receptores y otros sitios de acción farmacológica también dan lugar a respuestas distintas a las

esperadas. Por ejemplo, fármacos como la primaquina o la nitrofurantoína pueden originar anemia hemolítica como consecuencia de un déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. También hay polimorfismos en los genes responsables de los receptores acoplados a proteínas G, como los β-adrenérgicos o los dopaminérgicos. Los últimos pueden explicar diferencias en los efectos observados con antipsicóticos como la clozapina o la predisposición a sufrir reacciones adversas por el uso de antagonistas dopaminérgicos. Las variantes genéticas en canales iónicos, en particular de potasio, pueden explicar arritmias inducidas por ciertos fármacos. Se ha demostrado que la resistencia a la warfarina se encuentra ligada a una mayor sensibilidad hepática, de base genética, hacia la vitamina K o que la hipertermia maligna por fármacos se presenta de forma autosómica dominante.

Las variantes genéticas no afectan por igual a todos los grupos de población. Se ha descrito que hasta el 5% de los japoneses presentan variaciones que afectan al CYP1A2 para reducir su actividad. El 10% de la población caucásica y el 2% de los orientales tienen reducida la actividad del CYP2C9. El 4% de los caucásicos y más del 20% de los orientales presentan polimorfismos del CYP2C19. Los metabolizadores lentos a través del CYP2D6 suponen un 7% de la población caucásica y sólo un 1% de los orientales, mientras que los metabolizadores ultrarrápidos son en torno al 20% en cualquier población.

La mitad de los asiáticos tienen menor capacidad para metabolizar el alcohol debido a una variante genética de una isoforma de la aldehído-deshidrogenasa, por lo que sufren una reacción de tipo disulfiram con sofocos y palpitaciones. La hidrólisis de la succinilcolina (suxametonio) se produce por la colinesterasa, pero en una pequeña proporción de individuos existe una seudocolinesterasa, incapaz de hidrolizarla. Esta alteración no se ha detectado ni en esquimales ni en nativos americanos.

En cuanto a la farmacodinamia, los pacientes de raza negra tienen menor sensibilidad a los efectos de los bloqueantes β-adrenérgicos o de los antagonistas del sistema renina-angiotensina y mayor sensibilidad para la anemia hemolítica producida por primaquina. Los pacientes originarios de África y Asia son más susceptibles a los efectos taquicardizantes de la atropina.

Alimentación y otros agentes ambientales

La presencia de alimentos en el tubo digestivo puede aumentar la absorción intestinal de sustancias como diazepam, fenitoína o griseofulvina y disminuir la de amoxicilina, teofilina o tetraciclinas. La dieta hiperproteínica incrementa el metabolismo oxidativo, ya que aumenta la actividad del CYP450, mientras que los hidratos de carbono la reducen. Algunas verduras pueden aumentar el metabolismo oxidativo y las reacciones inactivadoras de glucuronización. Las metilxantinas provocan inducción enzimática del CYP1A2. El zumo de pomelo es responsable de interacciones clínicamente relevantes por inhibir la acción del CYP3A4 intestinal. La carne y los quesos pueden aumentar la excreción renal de sustancias básicas porque acidifican la orina, mientras que la leche y algunos vegetales la alcalinizan y favorecen la eliminación de ácidos.

Los alimentos también pueden modificar la farmacodinamia. Los alimentos ricos en vitamina K pueden reducir el efecto de los anticoagulantes y los ricos en vitamina D, incrementar la toxicidad de la digoxina.

El tabaco y muchos contaminantes ambientales provocan inducción enzimática por acción sobre el CYP1A2, lo que disminuye la respuesta a propranolol, algunos antidepresivos y algunas benzodiazepinas. El alcohol se comporta como inductor o inhibidor enzimático en función de la cantidad consumida y de que el consumo sea agudo o crónico. En ingesta aguda se comporta como inhibidor enzimático para aumentar los niveles plasmáticos de diazepam, fenitoína o warfarina, mientras que el consumo crónico produce inducción enzimática con reducción de las concentraciones de paracetamol, fenitoína o warfarina.

Trastornos orgánicos

Insuficiencia renal

Al ser el riñón el órgano excretor por excelencia, la pérdida de función renal influye en la farmacocinética de numerosas sustancias. La influencia depende del grado de afección, suele ser mínima con aclaramientos de creatinina superiores a 60 mL/min e importante cuando el aclaramiento es inferior a 30 mL/min. Sin embargo, no sólo resultan afectados los procesos

de excreción. Con cierta frecuencia, en la insuficiencia renal suelen aparecer náuseas, vómitos o diarrea que disminuyen la absorción oral de fármacos como furosemida, hierro o cloxacilina y aumentan la de propranolol o dihidrocodeína. Se reduce la absorción de calcio al hacerlo los metabolitos de la vitamina D. La unión a proteínas, especialmente a la albúmina, puede estar reducida, aunque tal vez aumente la unión a la α_1-glucoproteína para el fentanilo o la morfina. El riñón es también un órgano con actividad biotransformadora, que está disminuida para sustancias como la vitamina D, la morfina, la insulina, la isoniazida o anestésicos locales de tipo amida. Además, pueden observarse aumentos en la respuesta a fármacos que se metabolizan en el hígado pero cuyos metabolitos activos se excretan por vía renal.

El proceso que más se modifica es la filtración glomerular y las manifestaciones clínicas se observan sobre todo con fármacos que se excretan de forma inalterada y tienen un estrecho margen terapéutico porque aumenta su vida media y el tiempo necesario para obtener el estado de equilibrio. Puede producirse acumulación del fármaco original y de metabolitos activos, por lo que es imprescindible ajustar las dosis. La toxicidad renal de algunos medicamentos puede exacerbarse. Se incrementa el efecto de los anticoagulantes orales y se favorecen las hemorragias digestivas inducidas por AINE.

Los efectos depresores centrales del alcohol, las benzodiazepinas o los opioides aumentan, posiblemente por incremento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica. También se incrementa la incidencia de efectos anticolinérgicos de fármacos como los neurolépticos, los antihistamínicos H_1 y los antidepresivos tricíclicos.

Insuficiencia hepática

El déficit de función hepática modifica los procesos farmacocinéticos, lo que obliga a reducir las dosis o incluso a contraindicar determinados medicamentos en este tipo de pacientes. Además, hay menor concentración de albúmina y de α_1-glucoproteína, lo que disminuye el grado de unión a proteínas plasmáticas. En cuanto al metabolismo, se ven más afectadas las reacciones de tipo I que las de tipo II.

Los fármacos que se eliminan primordialmente por biotransformación hepática pueden ver incrementadas las concentraciones plasmáticas tanto del producto original como de alguno de sus metabolitos que, en ocasiones, pueden ser tóxicos. También puede aumentar la vida media, lo que prolongaría la duración de los efectos. Todo ello obliga a modificar la pauta de administración para evitar acumulación del fármaco. La mayoría de los fármacos que se excretan por vía biliar sólo ven afectada su eliminación en casos de hepatopatías con gran componente colestásico. La excreción renal se ve alterada en pacientes con cirrosis grave porque se reduce el aclaramiento total de los fármacos que se metabolizan en el hígado y se excretan por vía renal.

Por lo que respecta a los aspectos farmacodinámicos, se observa un mayor efecto de los depresores centrales, como benzodiazepinas u opioides, que se ha relacionado con aumento de la sensibilidad del receptor. Existe mayor riesgo hemorrágico con los anticoagulantes orales por reducción de la síntesis de factores de coagulación; también se ha observado una reducción de los efectos de los diuréticos.

Insuficiencia cardíaca

En la insuficiencia cardíaca se produce una reducción de flujo sanguíneo y de la motilidad intestinal, que reduce a su vez la absorción de sustancias como hidroclorotiazida, antiarrítmicos o diuréticos de asa. La absorción de fármacos que sufren metabolismo de primer paso hepático como opioides, hormonas o β-bloqueantes puede estar aumentada. La formación de edemas da lugar a un aumento del volumen de distribución de fármacos hidrosolubles. La reducción del flujo sanguíneo hepático junto con la de la función microsómica disminuye la biotransformación. La excreción renal está reducida por disminución del flujo renal, lo que hace necesario ajustar las dosis, sobre todo de los fármacos que se eliminan de forma inalterada.

La respuesta a digoxina puede estar aumentada por la presencia de un tono simpático elevado. Se incrementa el efecto de los anticoagulantes orales y se desarrolla tolerancia a los β-bloqueantes por disminución del número y la sensibilidad de los receptores. El hiperaldosteronismo que acompaña a la insuficiencia cardíaca puede incrementar el efecto de los diuréticos ahorradores de potasio y reducir la de los diuréticos de asa.

Insuficiencia respiratoria

En general, la absorción se mantiene, incluida la inhalatoria. El metabolismo hepático está disminuido por un menor flujo sanguíneo que se traduce en una capacidad reducida para realizar reacciones de tipo I, especialmente las oxidativas. La capacidad eliminadora de los pulmones para sustancias volátiles está reducida. La función renal disminuye como consecuencia de la reducción del gasto cardíaco y, por tanto, la excreción de fármacos por filtración glomerular es menor. La respuesta a depresores centrales está aumentada por sensibilización de los receptores.

Enfermedades endocrinas

El hipertiroidismo promueve la motilidad gastrointestinal con reducción de la absorción de sustancias como la digoxina, mientras que otras, como el paracetamol, tienen absorción aumentada. Hay incremento del flujo hepático que puede producir un aumento de la metabolización. La excreción biliar de digoxina está aumentada. En la diabetes puede potenciarse la absorción de sustancias administradas por vía subcutánea y reducirse la de las administradas por vía intramuscular, ya que el flujo sanguíneo muscular está reducido y el subcutáneo aumentado. Hay reducción de proteínas plasmáticas, por lo que en fármacos como diazepam, warfarina, y antiepilépticos puede haber un aumento de la fracción libre. La excreción renal puede estar disminuida.

Enfermedades oncológicas

En pacientes neoplásicos se han descrito modificaciones en la farmacocinética que afectan fundamentalmente al volumen de distribución y al aclaramiento. Muchos de estos pacientes tienen hipoproteinemia con disminución de la unión a proteínas e incremento en el volumen de distribución. Se ha descrito incremento del aclaramiento en pacientes con leucemia mieloblástica aguda.

Interacciones farmacológicas

Una interacción farmacológica es la modificación del efecto de un fármaco causada por la administración simultánea o sucesiva de otro fármaco, una hierba medicinal, un alimento o incluso un agente ambiental. Para poder

hablar de interacción deben aparecer manifestaciones clínicas que evidencien que la respuesta de uno de los fármacos se ha modificado. Se debe distinguir entre *interacción potencial* (la que puede producirse por las características de fármacos que se administran conjuntamente) e *interacción clínicamente relevante,* que es la que ocurre entre dos fármacos utilizados frecuentemente y obliga a modificar la dosificación de alguno de ellos o a otro tipo de intervención médica.

Se ha descrito que entre el 3% y el 20% de los pacientes polimedicados sufren interacciones y que el 10% de los ingresos hospitalarios por reacciones adversas a medicamentos se deben a ellas. Existe un perfil de paciente de riesgo para la aparición de interacciones. El riesgo aumenta con el número de medicamentos administrados, con la edad y con la gravedad de la enfermedad. Tienen mayor riesgo las mujeres y los pacientes con insuficiencia renal o hepática. Además, los fármacos que intervienen más frecuentemente en interacciones farmacológicas tienen también características definidas: biotransformación por una vía metabólica única, elevado aclaramiento presistémico, baja biodisponibilidad, ventana terapéutica estrecha y reacciones adversas dosis-dependientes.

Las interacciones farmacológicas se pueden clasificar según diferentes criterios. Por el resultado, se habla de sinergia cuando se produce un aumento del efecto y de antagonismo en caso contrario. Por el mecanismo de producción pueden ser farmacocinéticas o farmacodinámicas, y por sus consecuencias las hay de utilidad terapéutica, causa de fracaso terapéutico o responsables de reacciones adversas. Las interacciones farmacocinéticas causantes de reacciones adversas son las más interesantes desde el punto de vista clínico.

Aunque se pueden realizar estudios específicos para la detección de interacciones, lo más frecuente es que se conozcan mediante la descripción de casos clínicos. Se debe pensar en la posibilidad de que exista una interacción cuando aparece un cambio evolutivo en un paciente polimedicado al que se ha prescrito un nuevo fármaco. Un buen conocimiento de los medicamentos que se prescriben y de los perfiles de riesgo de pacientes y fármacos ayudan al diagnóstico de interacciones.

En los últimos años ha mejorado el conocimiento de procesos implicados en la producción de interacciones, como el papel de la genética en la biotransformación de los fármacos a través del CYP450 y la importancia de

los sistemas de transporte tanto en la absorción como en la excreción, con especial mención a la Pgp y a los OATP (fig. 5-5).

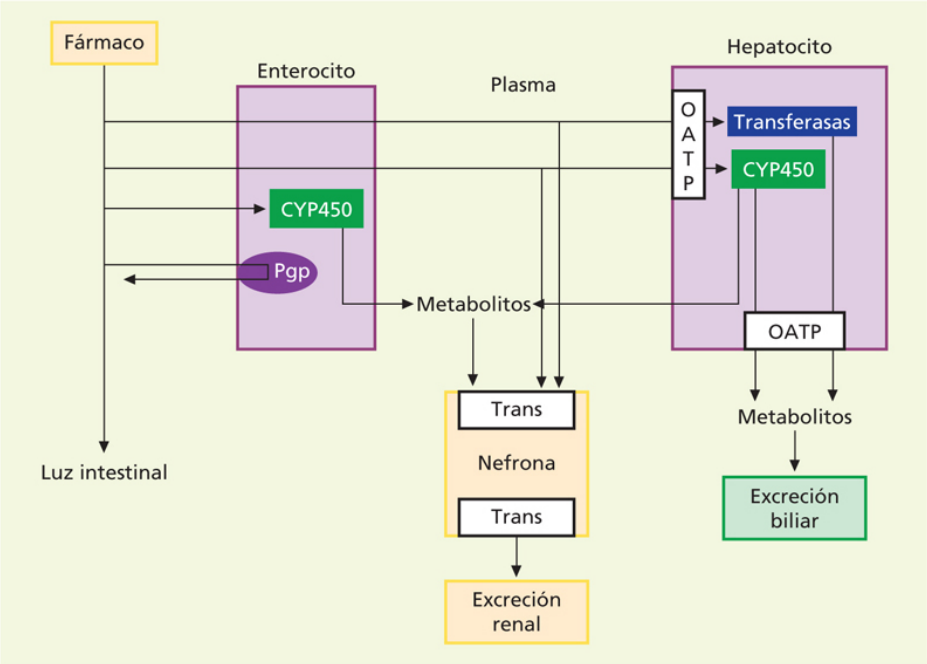


FIGURA 5-5 Representación esquemática de los lugares donde pueden producirse interacciones farmacológicas de tipo farmacocinético. CYP450: citocromo P450; OATP: polipéptidos transportadores de aniones orgánicos; Pgp: P-glucoproteína; Trans: transportadores (Pgp, OATP u otros).

Las mejor estudiadas son las relacionadas con el metabolismo a través del CYP450. El fármaco que se ha de metabolizar es el sustrato para la enzima y cuando otro agente actúa como inductor o inhibidor de esta, se produce la interacción. Los inhibidores reducen la actividad enzimática y elevan la concentración del fármaco, lo que facilita la aparición de reacciones adversas. Los inductores aumentan la actividad del sistema enzimático y reducen la concentración del fármaco activo y la eficacia del mismo. Sin embargo, algunos medicamentos utilizan el sistema CYP450 de los enterocitos para convertirse en metabolitos activos responsables del efecto farmacológico; si la interacción se produce en este paso, los inhibidores impedirán la formación de metabolitos activos y disminuirán el efecto farmacológico mientras que los inductores tendrán efecto contrario.

Muchas de las interacciones farmacológicas con relevancia clínica tienen lugar entre fármacos que se metabolizan por la isoforma CYP3A4. La lista de fármacos que pueden ser sustrato o inhibidores es larga. Entre los inductores se encuentran la rifampicina, los glucocorticoides, la carbamazepina y una hierba medicinal, el hipérico o hierba de San Juan. Entre los inhibidores figuran antifúngicos imidazólicos, antibióticos macrólidos (en especial, claritromicina), inhibidores de la proteasa, diltiazem y cimetidina. Uno de los grupos farmacológicos más afectados por este tipo de interacción es el de las estatinas. La administración conjunta, sobre todo de atorvastatina, lovastatina o simvastatina, con inhibidores potentes favorece la aparición de miopatía.

Las interacciones también se pueden producir por competencia entre dos fármacos por los transportadores. Cuando dos sustancias compiten por la Pgp pueden producirse modificaciones en la absorción o la excreción de alguna de ellas o de ambas. Entre los fármacos que la utilizan se encuentran digoxina, ciclosporina, quinidina, verapamilo y algunas estatinas. Si, por ejemplo, se administra una estatina que es sustrato para la Pgp (atorvastatina, lovastatina y simvastatina) junto con otro fármaco que compite con ella por el transportador disminuirá el aclaramiento presistémico de la estatina y aumentarán sus concentraciones plasmáticas y el riesgo de toxicidad.

Los transportadores también juegan un papel importante en la excreción renal y hepática de fármacos. En el riñón participan en el proceso de secreción-reabsorción tubular, mientras que en el hepatocito regulan la entrada de sustancias al mismo y su posterior excreción biliar, generalmente después de ser metabolizadas. El hecho de que varios fármacos utilicen el mismo sistema puede dar lugar a interacciones entre ellos. El OATP1B1 se encuentra en la membrana de los hepatocitos y permite la captación de las estatinas en el hígado. Todas las estatinas son sustrato para este transportador, aunque la fluvastatina lo es en menor medida. La inhibición del transportador disminuye la concentración de la estatina en el hígado y, por tanto, su efecto hipolipemiante; con ello aumenta la concentración plasmática y el riesgo de miopatía. Desde el punto de vista clínico, estas interacciones pueden ser más importantes que las producidas a través del CYP3A4. La ciclosporina, el gemfibrozilo y el ritonavir son inhibidores potentes del OATP1B1.

Una situación curiosa es la que se presenta con la rifampicina. Este fármaco es inductor de CYP3A4 y reduce el efecto de otros fármacos que se metabolizan por esta vía, pero además se comporta como inhibidor de OATP1B1. En general actúa como inductor con dosis repetidas, pero puede inhibir el transportador con una sola dosis. La concentración necesaria para inhibir OATP es 10 veces menor que la que se requiere para inducir CYP.

Aunque en la última década se ha caracterizado un buen número de transportadores en humanos y se conoce cómo son utilizados por algunos fármacos, todavía se ignora cuáles son los transportadores empleados por la mayoría de ellos. Debe tenerse en cuenta que también existen polimorfismos en los genes que regulan los transportadores. La comprensión de las interacciones con participación de transportadores exige un mejor conocimiento de su fisiología. La ficha técnica de los medicamentos incluye información sobre las interacciones más frecuentes. Existen también bases de datos accesibles de forma gratuita en Internet con información actualizada sobre el tema, como *Medscape* y *Drugs.com.*

Farmacología clínica

La farmacología clínica es una especialidad médica que, sobre una base científica, combina la experiencia farmacológica y la experiencia clínica para mejorar la eficacia y la seguridad en el manejo de los medicamentos. Su objetivo fundamental es la evaluación de los efectos de los medicamentos sobre grupos de población para obtener información que permita la individualización del tratamiento.

Valoración de la respuesta al tratamiento farmacológico

Véase también Diseños de estudios observacionales y experimentales, en el capítulo 2. Si a principios del siglo XX la preocupación era que los medicamentos estuvieran correctamente fabricados, y en los años cincuenta, demostrar su eficacia en enfermedades concretas, a partir de los sesenta y como consecuencia del desastre de la talidomida se hizo patente la necesidad de disponer de procedimientos fiables para investigar la seguridad de los medicamentos antes y después de su comercialización. El triángulo calidad-eficacia-seguridad se ha ampliado para incorporar otro

tipo de estudios como los económicos o los de calidad de vida y, sobre todo, se ha modificado el enfoque de la investigación sobre medicamentos, que ha evolucionado desde una perspectiva individual, clínica, hacia una visión poblacional, epidemiológica.

Al valorar los efectos de los medicamentos deben distinguirse tres conceptos que pueden parecer semejantes, aunque aluden a hechos distintos: eficacia, efectividad y eficiencia. Por *eficacia* se entiende la capacidad de un medicamento para producir el efecto deseado en condiciones ideales (ensayo clínico), la *efectividad* es la capacidad de producir ese efecto en condiciones reales de uso clínico y la *eficiencia* considera además los aspectos económicos del tratamiento.

El estudio de los efectos de los fármacos se inicia con el descubrimiento de una molécula con potencial terapéutico; después se evalúan los efectos sobre animales de experimentación y sobre órganos y tejidos aislados. Si la sustancia produce modificaciones biológicas sin toxicidad inaceptable se inicia la investigación en seres humanos mediante la realización de ensayos clínicos. Una vez demostrada la eficacia frente a una enfermedad concreta, se produce la autorización para la comercialización, pero el estudio de los efectos del fármaco debe continuar para valorar la efectividad y la seguridad en condiciones de uso habitual. Los estudios farmacoeconómicos para valorar la eficiencia se realizan también tras la comercialización.

Evaluación de los efectos beneficiosos. Ensayo clínico

El ensayo clínico, método estándar para valorar la eficacia de los medicamentos, fue definido por *sir* Austin Bradford Hill como «un experimento cuidadosa y éticamente diseñado para responder a una pregunta formulada de forma precisa». Esta breve definición incorpora los elementos fundamentales de este tipo de estudio: es experimental, prospectivo y requiere un objetivo concreto y un diseño basado en el método científico. Además, debe respetar los postulados éticos, puesto que se trata de investigación sobre seres humanos.

Los ensayos clínicos están regulados por las autoridades sanitarias que deben autorizar su realización. De acuerdo con el momento en que son realizados y según sus objetivos se clasifican en fases I, II, III y IV (tabla 5-1). Las tres primeras fases se realizan antes de la comercialización del

medicamento, y los ensayos en fase IV permiten estudiar la efectividad. Los resultados de las fases III y IV constituyen la fuente de información sobre medicamentos más habitual para los médicos.

Tabla 5-1

Fases del ensayo clínico

Fase	Participantes	Número	Objetivos
I	Voluntarios sanos	25-50	Farmacocinética y seguridad
II	Pacientes seleccionados	50-250	Eficacia, farmacocinética y seguridad
III	Pacientes seleccionados	1.500-3.000	Eficacia y seguridad comparada
IV	Pacientes seleccionados	> 2.000	Eficacia y seguridad en condiciones reales de uso

El ensayo en fase III consiste en la comparación de los efectos de dos o más tratamientos en grupos homogéneos de individuos a los que se asigna de forma aleatoria el tratamiento en estudio y el de comparación o control, que puede ser un placebo. Para evitar sesgos, el tratamiento debe ser enmascarado, de forma que ni el investigador ni el paciente sabrán cuál recibe este; es lo que se conoce como *ensayo doble ciego.* La realización de ensayos clínicos supone el diseño previo de un protocolo en el que se prevé el número de individuos que participan, sus características, el modo de valorar los resultados y la conducta que ha de seguirse en caso de aparición de acontecimientos adversos.

En ocasiones se realizan ensayos sin enmascarar el tratamiento, pero no se puede renunciar a la asignación al azar, que es la característica que hace que el estudio sea experimental. El grupo control es imprescindible para poder decidir si los efectos se deben al tratamiento o a la evolución natural de la enfermedad. Los ensayos en esta fase pueden realizarse en grupos paralelos o cruzados; en este último caso, todos los pacientes reciben los diferentes tratamientos de forma sucesiva.

Los ensayos en fase IV tienen un diseño semejante a los de fase III, pero se realizan después de la comercialización, suelen incluir un número elevado de pacientes y tienen una mayor duración, con el objetivo de valorar la efectividad y la seguridad.

Evaluación de los efectos adversos. Farmacovigilancia

La administración de cualquier medicamento puede producir, junto con los efectos beneficiosos deseados, otros indeseados y perjudiciales para el paciente, que se denominan efectos adversos o reacciones adversas. Aunque la definición de la Organización Mundial de la Salud de 1969 consideraba reacciones adversas sólo las aparecidas tras el uso correcto de medicamentos, para diferenciarlas de situaciones como la intoxicación, el abuso o los errores, hoy se definen como *cualquier respuesta nociva y no intencionada a un medicamento* considerando también efectos adversos las respuestas nocivas y no intencionadas que aparecen al utilizar los medicamentos en condiciones diferentes de las autorizadas.

Cuando se comercializa un nuevo medicamento, este se administra a muchas personas de características variadas y, en general, diferentes de las que tenían los pacientes que participaron en los ensayos clínicos antes de la comercialización. Ello propicia la aparición de reacciones adversas hasta entonces no descritas y justifica la necesidad de los estudios después de la comercialización. La farmacovigilancia se ocupa de la realización de estos estudios y se incluye dentro de una disciplina más amplia, llamada *farmacoepidemiología.* En España la farmacovigilancia está regulada por el Real Decreto 577/2013 (BOE 27/7/2013).

Métodos de estudio de las reacciones adversas

Ensayo clínico

El ensayo clínico no es un buen método para detectar reacciones adversas. Aunque valora la aparición de estas, presenta limitaciones: el número de sujetos es reducido; si incluye mujeres no pueden estar embarazadas; se excluyen las edades extremas de la vida y a pacientes con enfermedades concomitantes distintas de la tratada o polimedicados, y suelen tener una duración limitada, en general de pocas semanas. En los ensayos clínicos realizados antes de la comercialización es muy difícil detectar reacciones adversas poco frecuentes (afectan a menos de 1 por cada 1.000 pacientes tratados), las que aparecen tras un tratamiento prolongado o sólo en determinados subgrupos de población y las que tienen un largo período de latencia. A pesar de ello, los ensayos clínicos precomercialización son la única fuente de información sobre reacciones adversas en el momento de

lanzar un nuevo medicamento. La evaluación de la seguridad después de la comercialización se realiza mediante estudios observacionales (cuadro 5-1).

Cuadro 5-1 Métodos para el estudio de los efectos de los fármacos en humanos

Estudios experimentales

Ensayo clínico controlado con asignación aleatoria del tratamiento

Estudios observacionales

Descriptivos

Casos y series de casos
Notificación espontánea
Análisis de series temporales

Analíticos

Cohortes
Casos y controles
Monitorización intensiva de pacientes hospitalizados

Casos y series de casos

Si un profesional sanitario sospecha que un medicamento ha producido una reacción adversa, puede decidir la comunicación del caso o de una serie de casos mediante su publicación en una revista científica. Esto es especialmente importante ante la sospecha de reacciones previamente no descritas. La publicación de casos aislados es útil para generar hipótesis de relación causal entre medicamento y posible efecto adverso. Establecer esta relación es difícil cuando se trata de casos aislados a menos que, como ocurrió con la talidomida, la frecuencia del cuadro clínico sea muy baja y este constituya una auténtica rareza. La principal ventaja del método indicado es la posibilidad de alerta rápida. Entre sus inconvenientes

destacan el sesgo inherente al diagnóstico clínico y la producción de falsas alarmas.

Notificación espontánea

Es el sistema de evaluación de reacciones adversas más utilizado. Nació en Gran Bretaña en 1964 y promueve el empleo de un formulario que, por su color, se conoce como *tarjeta amarilla.* En 1968 se convirtió en un programa internacional coordinado por la OMS, en el que toman parte más de 150 países. España participa desde 1984 con una estructura de centros autonómicos dependientes del Ministerio de Sanidad que son la base del Sistema Español de Farmacovigilancia. Las autoridades sanitarias de cada país tutelan la recogida de notificaciones que, una vez procesadas, se integran en una base de datos gestionada por la OMS que contiene más de 19 millones de notificaciones (http://www.who-umc.org). A lo largo de sus más de 50 años de funcionamiento, el programa ha detectado numerosos casos de reacciones adversas previamente desconocidas.

Los profesionales sanitarios, y en algunos países los pacientes, que sospechan una reacción adversa pueden notificarla mediante la tarjeta amarilla, que contiene la información mínima necesaria para aplicar criterios de imputabilidad. Posteriormente, tras el análisis conjunto de notificaciones coincidentes, se podrá concluir hasta qué punto el medicamento es responsable de las manifestaciones clínicas, e incluso diseñar estudios específicos.

Los estudios de notificación espontánea son muy útiles para detectar reacciones previamente no conocidas o inesperadas, pero sólo se notifica un pequeño porcentaje de las reacciones que se producen. La notificación permite también elaborar el perfil de reacciones adversas de un fármaco. Es el método de farmacovigilancia menos costoso y más eficaz, ya que está abierto a todos los medicamentos comercializados y al alcance de todos los profesionales sanitarios, lo que permite la rápida generación de alertas sobre seguridad.

Estudio de cohortes

Los estudios de cohortes se basan en la identificación de un grupo de personas (cohorte) tratadas con un medicamento que es supervisado durante

un período de tiempo prolongado. Los resultados se obtienen mediante comparación de las tasas de incidencia de las distintas enfermedades con las obtenidas en un grupo no tratado o que recibe otro tratamiento. Suelen ser prospectivos, pero se pueden realizar de forma retrospectiva. Los resultados se suelen expresar con valores de riesgo absoluto y relativo. Un estudio de este tipo, realizado con las primeras mujeres usuarias de anticonceptivos orales, permitió establecer su perfil de seguridad y modificar su composición.

Como caso especial de los estudios de cohortes cabe citar los de monitorización intensiva realizados en pacientes hospitalizados. En ellos se recogen de forma sistemática los datos clínicos y farmacológicos de pacientes hospitalizados a partir de las historias clínicas y de entrevistas con cuestionarios diseñados específicamente. El programa más conocido es el *Boston Collaborative Drug Surveillance Program* (BCDSP) (www.bcdsp.org), fundado en 1966. Actualmente el BCDSP realiza estudios utilizando grandes bases de datos de pacientes, incluida la base de investigación de práctica clínica del Reino Unido (CPRD). Desde su creación ha publicado más de 400 estudios farmacoepidemiológicos.

Estudios de casos y controles

En estos estudios se compara la exposición a medicamentos de pacientes con la enfermedad objeto de estudio (casos) y pacientes que no la padecen (controles). Se aplican al estudio de los factores de riesgo asociados a enfermedades poco frecuentes y la información se obtiene mediante entrevistas estructuradas, realizadas a casos y controles para investigar la exposición a medicamentos antes de la aparición de la enfermedad. Los resultados se expresan mediante el valor de *odds ratio (OR)*, una forma especial de cálculo del riesgo relativo. Un estudio de este tipo sirvió para confirmar la relación entre focomelia y talidomida.

Estudios farmacoeconómicos

Los nuevos medicamentos suelen ser al menos tan eficaces como los existentes, pero generalmente más caros. Si sustituyen completamente al tratamiento habitual incrementan el gasto sanitario, por lo cual todo nuevo medicamento debería valorarse desde el punto de vista farmacoeconómico

para establecer su eficiencia. La realización de estos estudios antes de la comercialización es muy difícil, ya que se desconoce su efectividad. Lo deseable es hacerlos cuando el medicamento ha sido utilizado en un grupo amplio de pacientes.

Estos estudios evalúan la relación entre el coste del medicamento y los resultados sobre la salud que se obtienen con su uso. Consideran el coste directo, que es el valor monetario del medicamento, y el indirecto, que incluye el valor de la productividad perdida como consecuencia de la morbilidad y la mortalidad ligada a la enfermedad que se trata y el valor de las exploraciones necesarias para evaluar la respuesta farmacológica. Deberían considerarse también los costes intangibles, aunque son de valoración monetaria difícil.

Existen diferentes tipos de estudios farmacoeconómicos. El más útil es el de coste-efectividad, que permite comparaciones entre opciones diferentes con un mismo indicador de efectividad. El coste se evalúa en unidades monetarias y la efectividad, en unidades naturales como el número de muertes evitadas, de días libres de enfermedad o de hospitalizaciones evitadas. Los estudios de coste-utilidad también evalúan el coste en unidades monetarias, pero los efectos sobre la salud (utilidad) lo hacen en términos de años de vida ajustados por calidad (AVAC o QALY, del inglés *Quality Adjusted Life Years*). Los estudios de coste-beneficio dan valor económico al medicamento y a las consecuencias sobre la salud, ofrecen la ventaja de que comparan magnitudes iguales y tienen el inconveniente de tener que atribuir valor económico a los problemas de salud. Por último, el estudio más sencillo es el llamado *de minimización de costes*, que evalúa el coste de los diferentes medicamentos, suponiendo que los efectos sobre la salud son semejantes para todas las opciones.

Bibliografía especial

Detector de interacciones farmacológicas. Disponible en: https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker y https://www.drugs.com/interaction/list/ (Acceso el 3 de mayo de 2019.)

Gessner A, König J, Fromm MF. Clinical Aspects of Transporter-Mediated Drug-Drug Interactions. *Clin Pharmacol Ther*. 2019;105(6):1386–1394.

Sahu RK, Yadav R, Prasad P, Roy A, Chandrakar S. Adverse drug reactions monitoring: prospects and impending challenges for pharmacovigilance. *Springerplus*. 2014;3:695.

Task Force on Research Specific to Pregnant Women and Lactating Women. Report to Secretary, Health and Human Services, Congress. Washington, DC: National Institute of Child Health and Human Development, September 2018. Disponible en: https://www.nichd.nih.gov/sites/default/files/2018-09/PRGLAC_Report.pdf (Acceso el 3 de mayo de 2019.)

Weinshilboum RM, Wang L. Pharmacogenomics: Precision Medicine and Drug Response. *Mayo Clin Proc*. 2017;92:1711–1722.

6

Ética médica

D. Gracia Guillén

Raíz biológica de la ética

La vida moral pende de la propia condición biológica del ser humano. Toda realidad biológica busca por necesidad su propia subsistencia. Para ello necesita vivir adaptada al medio. En la evolución animal, esto se consigue mediante el proceso que Darwin denominó *selección natural*. Esta selección la realiza el medio, al penalizar a todos los seres con rasgos poco propicios para la supervivencia en él y seleccionar, por tanto, a los más aptos.

La especie humana es una más dentro del frondoso árbol de la evolución biológica. No obstante, parece extremadamente deficitaria en rasgos fenotípicos sobresalientes: no corre mucho ni tiene gran vista, ni tampoco una enorme potencia muscular. Además, nace sorprendentemente inmadura. El único rasgo fenotípico sobresaliente en ella es la inteligencia, cualitativamente distinta de la llamada inteligencia animal, hasta el punto de modificar el mecanismo evolutivo. Si la *adaptación al medio* selecciona en las especies animales a los mejor adaptados, con la inteligencia humana ese proceso cambia para transformarse en *adaptación del medio,* ya que la inteligencia permite al ser humano alterar el medio y adaptarlo a sus fines. Vía inteligencia, el ser humano transforma la *naturaleza* en *cultura.*

Hechos y valores

La transformación del medio consiste en *añadir valor* a las cosas. El ser humano sólo puede interactuar con las cosas valorándolas, y su transformación tiene por objeto hacerlas más valiosas. El mundo de la cultura es el mundo de los valores. Los *hechos* son a la naturaleza lo que los *valores* a la cultura. No hay hechos sin valores, ni valores sin hechos. Los hechos sirven de asiento a los valores. Un hecho es un lienzo pintado por Goya, y un valor la sensación estética que nos produce. Los valores son muchos, y tienen su propia lógica. Los hechos se perciben y los valores se estiman. La estimación es una capacidad mental, como la percepción, la memoria, la imaginación o el pensamiento. Todo ser humano estima y no puede no estimar.

Los profesionales de la medicina son personas muy expertas en la identificación de los hechos clínicos, pero ignorantes en el manejo de los valores implicados en la relación clínica. Tendemos a pensar que los valores, a diferencia de los hechos, son puramente subjetivos, motivo por el cual no queda sino respetar los de cada cual, por más que nos parezcan erróneos. Las dos actitudes más frecuentes a propósito de los valores a lo largo de la historia han sido la *impositiva* y la *neutral.* Ambas coinciden en un mismo supuesto: sobre los valores no cabe debate racional posible. Pues bien, la bioética parte de la tesis contraria: sobre los valores cabe deliberar a fin de que las decisiones sean lo más razonables y prudentes posible. Frente a la imposición y a la inhibición, la deliberación.

Los valores no se dan nunca puros en las cosas. La justicia, por ejemplo, no encuentra una plasmación completa en este mundo, ni tampoco la belleza. Las cosas son más o menos valiosas, pero no se identifican con los valores. ¿En qué nos basamos para decir, por ejemplo, que una situación es injusta? ¿Por qué consideramos que la justicia es un valor, que la belleza es otro, y la amistad, y la salud, y la vida?

La manera más sencilla de definir lo que es un valor consiste en realizar un pequeño ejercicio mental para ver si debería o no estar presente en una sociedad de seres humanos bien ordenada. Como las nuestras están mal ordenadas, no existe la justicia, al menos de modo total. Pero parece claro que en una sociedad bien ordenada la justicia debería estar presente, así como la paz, la belleza, la amistad o la salud. Si cualquiera de esas cosas desapareciera de tal sociedad, esta no sería ya la mejor y creeríamos haber perdido algo importante, es decir, algo valioso. Por tanto, esos son valores.

Si todos coincidimos en que en una sociedad bien ordenada deben reinar la paz, la justicia, la belleza, etc., entonces los valores no son tan subjetivos como suele darse por supuesto. De hecho, compartimos los fundamentales. Hay otros en los que, ciertamente, no todo el mundo está de acuerdo. Los primeros pueden elevarse a la categoría de valores exigibles a todos por igual, pero no es posible convertir los otros en normas universales.

Deberes y ética

Por más que existan dos mundos, el de los hechos y el de los valores, ambos van siempre unidos, de tal forma que no es posible separarlos de modo

completo. Los hechos ofrecen a los valores un soporte natural. Ahora bien, dado que los valores nunca se hallan plenamente realizados en las cosas, *son ya* en alguna medida, pero *aún no son* lo que *deben ser.* De ahí que el objetivo de la ética, el deber, consista siempre en realizar valores, en hacer que en este mundo se realicen todos ellos lo más posible, la justicia, la paz, la belleza, la salud, la vida.

La ética clínica se ocupa de los deberes del profesional sanitario, pero para ello tiene que partir de los hechos y continuar con el análisis de los valores. Existen tres pasos rigurosamente necesarios en el estudio de cualquier problema ético: la determinación de los hechos, el análisis de los valores implicados y la deliberación sobre los deberes. Este es el orden que debe seguirse en la deliberación de cualquier conflicto ético.

El objetivo de la ética es eminentemente práctico: tomar decisiones correctas. Las decisiones son siempre *concretas,* por lo que han de tener en cuenta no sólo los hechos y los valores involucrados, sino también las circunstancias del caso y las consecuencias previsibles. Esto significa que las normas genéricas no coinciden necesariamente con los deberes concretos. Siempre es posible que el análisis de las circunstancias y la previsión de las consecuencias obliguen a no seguir la regla general. Un ejemplo es el de la mentira llamada piadosa, tan bien conocida por los médicos. Todos estaríamos de acuerdo en defender la verdad como valor positivo y en afirmar que *debería* decirse siempre la verdad; pero también somos conscientes de que, en ciertas situaciones, no es posible realizar ese valor, porque puede entrar en conflicto grave con otros; por tanto, no siempre *debe* decirse la verdad, a pesar de que se *debería.*

Prudencia

El hecho de que las decisiones morales sean concretas plantea otro problema. Nunca es posible analizar completamente una situación determinada, ni tener en cuenta todos los factores que pueden resultar relevantes en la decisión. Cuando un conductor de automóvil piensa en adelantar a un camión, ha de tener en cuenta los factores que pueden influir en el éxito o fracaso de su decisión: la prisa que lleva, la velocidad del camión, su longitud, la distancia del que viene de frente, etc. Aun así, nunca tendrá en cuenta todos los factores relevantes. Por ejemplo, no sabrá si el

otro conductor va a sufrir un infarto o una pérdida de conocimiento, si se va a dormir, si va a estallar alguna rueda, o tantas cosas más. Esto significa que las decisiones, por definición, no son nunca *ciertas,* sino sólo *probables.*

Las decisiones morales, como las propias decisiones clínicas, están siempre amenazadas por la incertidumbre. De ahí que no sea posible decir que son *verdaderas,* sino sólo *prudentes.* La obligación moral no consiste en no equivocarse, sino en actuar prudentemente. La virtud moral por antonomasia es la *prudencia.* Se puede adelantar un camión imprudentemente y no tener un accidente, y a la inversa, sufrirlo a pesar de haber actuado con prudencia.

Deliberación

El procedimiento para la toma de decisiones prudentes se llama *deliberación.* Todos deliberamos, al menos con nosotros mismos, antes de decidir. La deliberación es un procedimiento complejo que exige conocimientos específicos, habilidades precisas y ciertas actitudes. En la mayoría de las ocasiones, la deliberación obliga al intercambio de opiniones entre personas. No podrá hacerlo quien se crea desde el principio en posesión de la verdad, de la solución acertada, o quien piense que los demás no pueden tener razón más que cuando coincidan con él. La deliberación exige humildad intelectual, además de capacidad de escucha y disposición para asumir que los otros pueden ayudarnos a ser más tanto más prudentes cuanto más difieran en sus opiniones de las nuestras. Por otra parte, como ejercicio intelectual, la deliberación exige que todos los participantes aporten razones de sus valores, por más que estos no sean, como ya hemos dicho, completamente racionales. Todo ello exige un entrenamiento específico que debería llevarse a cabo durante los años de formación.

La prudencia no exige actuar sólo cuando se tiene certeza sobre algo; muy al contrario, lo prudente es tomar decisiones con incertidumbre. Esto se debe a que un elemento fundamental en la prudencia es la gestión del tiempo. Si un médico de urgencias decidiera no tratar a sus pacientes hasta no disponer de todos los datos de laboratorio y las pruebas complementarias a fin de no equivocarse, no hay duda de que muchos de ellos morirían, y aunque esto último no sucediera, todos juzgaríamos su actuación como imprudente. No es el más prudente quien, para no asumir riesgos, decide no

adelantar al camión e ir tras él hasta llegar al destino. Ahora bien, por más que las decisiones prudentes sean por definición inciertas, en ellas ha de reducirse la incertidumbre en la mayor medida posible y un período de tiempo razonable, al objeto de disminuir el riesgo de error, lo cual sólo puede conseguirse si se aplican procedimientos que organicen el proceso de toma de decisiones y fijen los pasos que deben darse para evitar omisiones graves. Esta es la razón por la que en la ética, al igual que en la clínica, es necesario seguir algunas pautas en el análisis de los casos. De igual modo que la entrevista clínica está estructurada en fases que todo profesional ha de seguir, el análisis de los problemas éticos exige atenerse a unas pautas. Así como en medicina nos enseñan a desconfiar del *ojo clínico*, es decir, de las decisiones que se toman con precipitación y sin haber seguido los pasos de la entrevista clínica, también en ética es preciso recelar del *olfato moral*, propio de quienes basan sus decisiones más en la intuición personal que en el resultado del procedimiento.

Método de la bioética clínica

En el cuadro 6-1 se señalan los pasos de que debe constar el análisis de un problema moral. Es obvio que no resulta necesario recorrerlos uno por uno antes de tomar cualquier decisión, pero sí es conveniente en problemas graves o ante decisiones conflictivas. En los casos más graves es aconsejable, además, que varias personas participen en el análisis. Las diferentes formaciones y experiencias de estas personas enriquecerán el proceso de deliberación, lo que a su vez permitirá que la decisión sea más prudente. Esa es la función de los Comités de Ética Asistencial.

Cuadro 6-1 Procedimiento de toma de decisiones en la ética clínica

- Primera parte: deliberación sobre los *hechos*
  - Presentación del caso clínico
  - Análisis de los aspectos clínicos del caso (diagnóstico, pronóstico, tratamiento)
- Segunda parte: deliberación sobre los *valores*
  - Identificación de los problemas éticos que plantea
  - Elección del problema ético sobre el que se ha de deliberar
  - Identificación de los valores en conflicto en ese problema
- Tercera parte: deliberación sobre los *deberes*
  - Identificación de los cursos extremos de acción
  - Búsqueda de los cursos intermedios
  - Elección del curso o de los cursos óptimos de acción
- Cuarta parte: pruebas de consistencia de los *cursos óptimos*
  - Prueba de la legalidad: «¿Es legal el curso que has elegido?»
  - Prueba de la publicidad: «¿Estarías dispuesto a defender públicamente el curso que has elegido?»
  - Prueba del tiempo: «¿Tomarías la misma decisión si pudieras retrasarla unas horas o unos días?»
- Decisión final

Así como los valores están sustentados en los hechos, los deberes lo están en los valores, ya que consisten en la realización de estos. De ahí que sea necesario partir de los hechos, después analizar los valores y, finalmente, determinar los deberes. Es conveniente respetar siempre estas tres fases, porque cualquier error en el orden de los hechos clínicos implicará un juicio de hecho (diagnóstico, pronóstico o terapéutico) incorrecto, que se arrastrará durante todo el ulterior análisis de los valores. De igual modo, una identificación defectuosa de los valores sesgará y repercutirá negativamente en la determinación de los deberes.

Historia clínica

El punto de partida es, naturalmente, un caso concreto, que en la práctica clínica asistencial será generalmente un caso clínico y, por tanto, una historia clínica. De ahí la importancia de una buena historia clínica, resultado de una mejor entrevista clínica. Es conveniente utilizar un modelo de historia clínica suficientemente amplio que dé cabida a los problemas morales. Uno muy recomendable es la *historia clínica por problemas* de Weed, que permite identificar los distintos problemas clínicos de un paciente y, a la vez, incluir la llamada *historia de valores*, fundamental para la ulterior deliberación sobre los deberes. La experiencia demuestra que no es posible abordar el análisis de los problemas éticos de una historia clínica si antes no se han estudiado bien los biológicos. Así, por ejemplo, no tiene sentido plantearse si a un sujeto se le pueden extraer órganos impares para trasplante si antes no hay certeza de que se halla en muerte encefálica, ni discutir los problemas éticos del estado vegetativo permanente si no se ha procedido antes a un cuidadoso diagnóstico del caso. Tampoco puede obtenerse un análisis ético correcto sin explorar adecuadamente los valores del paciente.

Deliberación sobre hechos y valores

Los dos primeros pasos del procedimiento, ambos relativos a los *hechos*, son idénticos a los de cualquier sesión clínica. Se plantea un caso clínico (primer paso) y se discuten sus problemas diagnósticos, pronósticos y terapéuticos. En el punto tercero comienza lo específico del análisis ético,

precisamente porque es ahí donde abandonamos el nivel de los hechos y pasamos al de los *valores.* El objetivo del tercer punto es identificar todos los problemas morales que existan en el caso o que seamos capaces de ver. El término *problema moral* se utiliza aquí en el sentido más amplio posible, entendido como lo que para alguien es problema moral o que alguien considera como tal. Basta con que sea problema para él para que merezca consideración, ya que al menos será problema moral para él, y sólo por ello es digno de atención.

En el paso siguiente, el cuarto, se elige el problema moral que será objeto de análisis. Este ha de ser siempre el de la persona que haya presentado el caso. Es preciso deliberar sobre el problema que ella considere fundamental. Cabría pensar entonces que la identificación de los otros problemas ha sido superflua. Pero la experiencia demuestra lo contrario. Esa identificación sirve cuando menos para que el análisis se centre en un problema sin mezclarse con los demás, salvo en aquello en que se encuentren relacionados. Cuando no se procede así, es frecuente que en el debate cada uno hable de un problema distinto, lo cual hace difícil, si no imposible, llegar a una solución.

Conflictos de valor

Los problemas son siempre concretos y deben expresarse en lenguaje concreto. Existe un problema cuando alguien se niega a una operación quirúrgica o cuando rehúsa alimentarse. En el paso quinto intentamos identificar los valores en conflicto, es decir, pasamos del lenguaje concreto de los problemas al más abstracto de los valores. Un problema moral se debe siempre a un conflicto de valores. Los valores exigen su realización, y eso es lo que llamamos deberes. Los valores entran en conflicto entre sí, de modo que si optamos por realizar uno será a costa de lesionar otro u otros. En este paso nos limitamos a identificar los valores presentes en el caso y que dan lugar al conflicto. En el ejemplo anterior se trataría de un conflicto entre un primer valor, el respeto de la decisión de un paciente, y un segundo, la protección de la vida y la salud.

Cursos de acción

La identificación de los valores en conflicto pone fin a la segunda parte del análisis, la dedicada a los valores. Ahora tenemos que ver qué salidas tiene ese conflicto. Ello nos exige identificar los *cursos de acción* del caso para iniciar la tercera parte del procedimiento, la relativa a los *deberes.*

Si una situación no tiene salida, o tiene sólo una, no hay ninguna decisión que tomar. La cuestión surge cuando hay más de un curso de acción posible. La experiencia demuestra que en los conflictos de valores suele haber varios cursos de acción. De ellos, los que la mente ve con mayor facilidad son los cursos extremos. Por eso son los que deben identificarse en primer lugar. En general, los cursos extremos coinciden con la opción por uno de los valores hallados en el paso anterior, con la negación del otro o su lesión completa. Eso hace que, por lo general, no sean prudentes, ya que en ellos se pierde por completo un valor. Como estableció Aristóteles, los cursos más prudentes suelen ser intermedios, lo cual ha pasado a la sabiduría popular en el dicho que afirma que *la virtud está en el medio.*

Una vez identificados los cursos extremos, es necesario buscar todos los posibles cursos intermedios. No es tarea fácil, porque los cursos intermedios son menos intuitivos que los extremos, y en ello debe ocuparse todo el tiempo que sea necesario. Por pereza mental se tiende a no identificar los cursos intermedios y a convertir la decisión en dicotómica entre los dos cursos extremos. Siempre conviene evitar este peligro. Los conflictos no suelen ser *dilemáticos* (un conflicto con sólo dos salidas, que además son opuestas entre sí) sino *problemáticos* (un conflicto con varias salidas que es preciso analizar).

Curso óptimo

Una vez identificados los cursos intermedios, hay que deliberar sobre cuál es el curso moralmente óptimo. Conviene tener en cuenta que la ética no trata de lo bueno, sino de lo óptimo. Toda decisión que no busque el óptimo será inadecuada. No es correcta la decisión de un médico que no administra a su paciente el tratamiento que considera óptimo, ni la de un juez que no dicta la sentencia óptima. Pues bien, en ética sucede lo mismo: cualquier decisión distinta de la óptima es moralmente incorrecta. Lo cual no quiere decir que todo el mundo deba considerar óptima una misma respuesta o un curso de acción idéntico. Es posible que dos personas distintas identifiquen

como óptimos cursos de acción diferentes. El procedimiento de toma de decisiones no tiene por objeto lograr la unanimidad o el consenso, sino asegurar que todas las decisiones, aunque no coincidan entre sí, sean prudentes.

Pruebas de consistencia

Una vez elegido el curso óptimo, debe someterse a unas pruebas de consistencia, antes de elevarse a definitivo. La primera es la prueba de la legalidad. Lo que hemos descrito es un procedimiento para el análisis ético de los problemas, no para su enjuiciamiento legal. Por eso la ley aparece sólo al final. Pero suele ser imprudente tomar decisiones ilegales o antijurídicas. Lo mismo sucede con el segundo test, la prueba de la publicidad: ¿se estaría dispuesto a defender la decisión elegida públicamente? Todos estamos dispuestos a adoptar ciertas decisiones con la condición de que no se entere nadie más. Tales decisiones suelen ser imprudentes. Finalmente, la última prueba es la de la temporalidad. Si pensamos que la decisión sería distinta en caso de que pudiéramos retrasarla unas horas o unos días, entonces debe revisarse, ya que probablemente esté motivada por el miedo, la rabia, la ira, etc. Si, por el contrario, el curso elegido como óptimo supera las tres pruebas, puede elevarse a la categoría de definitivo.

Relación clínica

El procedimiento descrito es el que debe seguir todo profesional sanitario en su práctica clínica. Esta tiene por objeto tomar decisiones (diagnósticas, pronósticas y terapéuticas) que merezcan el calificativo de prudentes, y el procedimiento para ello es la deliberación. Frente al viejo paternalismo y a la tesis hoy frecuente de que las decisiones clínicas se toman sólo con datos objetivos o hechos, el profesional tiene que incluir en sus decisiones también valores y deberes, lo que le exige deliberar sobre cada uno de esos elementos.

Como al clínico se le entrena durante sus años de formación en la deliberación sobre los hechos, aquí conviene insistir en la deliberación sobre valores y sobre deberes. No es fácil, porque la dificultan ciertos sesgos psicológicos de tipo inconsciente. El principal sesgo en el orden de los valores está en que la valoraciones directas o inmediatas suelen ser más emocionales que racionales y resultan, por lo general, poco prudentes. Esto tiene enorme importancia en medicina. Es bien conocido el sesgo que consiste en que las personas sanas valoran la situación de las enfermas, o de las ancianas, o de los discapacitados, muy negativamente, desde luego mucho más negativamente de lo que esas personas se valoran a sí mismas. Es el origen de lo que hoy en día se conoce con el nombre de *disability paradox*, habida cuenta de que las personas sanas cambian su propia valoración de las enfermas cuando ellas llegan a esa situación. El único modo de evitar esto, o de reducirlo, es madurar y deliberar sobre los valores en juego en cada situación, algo que el profesional sanitario tiene que hacer con sus pacientes en el proceso de la relación clínica.

La deliberación sobre los deberes y, por tanto, sobre los cursos de acción también exige superar sesgos inconscientes, el principal de los cuales es la tendencia del ser humano a reducir todos los cursos de acción a los dos extremos, de forma que niega inconscientemente la existencia de cursos intermedios y, en consecuencia, reduce los problemas a dilemas. El profesional debe deliberar con el paciente hasta que el curso elegido como óptimo resulte razonable y prudente.

Planificación anticipada de la asistencia médica

El resultado de todo lo anterior es la planificación anticipada de la atención, el nuevo estilo de relación clínica. Se trata de que los profesionales planifiquen con el paciente la atención sanitaria previendo las situaciones futuras y tomando decisiones sobre cómo proceder ante sucesos que puedan acaecer. Así pues, se trata de ver la atención sanitaria como algo no ocasional, esporádico o fortuito, sino como un continuo planificado. Por atención sanitaria se entiende hoy el cuidado integral y continuado de la salud de una persona.

La planificación anticipada no consiste en el mero cumplimiento de unos requisitos o en la cumplimentación de unos documentos. En las últimas décadas han ido apareciendo diversos documentos de estructura y valor jurídico, como son los formularios de consentimiento informado, las instrucciones previas, el nombramiento de representantes, etc. Esto ha hecho pensar que la planificación anticipada es el nombre que se ha dado al conjunto de esos documentos que recogen de la voluntad de las personas, con el fin de tener esta en cuenta en la toma de decisiones. Pero la planificación anticipada de la atención no consiste en cumplimentar un conjunto de documentos con valor legal, sino en cambiar el estilo de la relación clínica. Logrado ese cambio, tales documentos darán todo su fruto; sin él, resultarán de muy escasa utilidad.

Consentimiento informado

El consentimiento informado constituye el primer requisito y la base imprescindible de la planificación anticipada de la atención. De hecho, ha sido el primer paso en este proceso. Por ello tiene sentido que, al menos desde el punto de vista ético, se incluya dentro de ese concepto más general. El consentimiento informado no debe entenderse como un simple requisito legal que obliga a cubrir unos mínimos y a cumplimentar unos formularios, sino como el punto central de la nueva ética de la relación clínica, aquella que, abandonando el paternalismo, busca deliberar con el paciente a fin de que este tome decisiones autónomas y maduras. En tal sentido, el consentimiento informado es el proceso deliberativo entre los profesionales

clínicos y los pacientes para que estos, si son capaces y se hallan debidamente informados, puedan decidir de forma libre, voluntaria y prudente sobre las actuaciones referidas a sus cuerpos o su salud.

La expresión *consentimiento informado* indica que una decisión no puede considerarse jurídicamente correcta si no se ha proporcionado la información necesaria a la persona capaz de tomar la decisión o si se le ha coaccionado. Todas las legislaciones exigen que, además, quede constancia escrita, a través de la cumplimentación de unos documentos específicos. La legislación española contempla el consentimiento informado como un requisito indispensable para el libre ejercicio del derecho a la integridad física y moral protegido por el artículo 15 de la Constitución Española, de tal modo que *«el consentimiento del paciente a cualquier intervención sobre su persona es algo inherente, entre otros, a su derecho fundamental a la integridad física»* (Sentencia 37/2011, de 28 de marzo de 2011, del Tribunal Constitucional).

Durante los años ochenta se comprobó que esos requisitos establecidos por el Derecho son condición necesaria de toda decisión autónoma, pero no condición suficiente; dicho de otro modo, una decisión que cumple todos esos requisitos podría ser considerada autónoma desde el punto de vista legal, pero no necesariamente desde la perspectiva ética. Ello se debe a varios factores. Uno, que puso en evidencia la psiquiatría, es que además de la coacción externa hay que tener en cuenta la coacción interna, que puede privar de autonomía tanto o más que la externa. Eso hizo que empezara a hablarse de *consentimiento válido,* de modo que no todo consentimiento informado puede calificarse sin más de válido, al menos desde el punto de vista moral.

No se trata sólo de que las personas podemos sufrir alteraciones psicopatológicas, sino también de que ante cualquier amenaza grave el psiquismo humano dispara los llamados mecanismos de defensa del yo, que impiden tomar decisiones verdaderamente autónomas, razonables o prudentes. De ahí la necesidad de acompañar al paciente en las fases de negación, ira o depresión que le han producido la mala noticia de la enfermedad, hasta conseguir que alcance la llamada fase de aceptación, que es sin duda la más madura desde el punto de vista humano. Toda mala noticia es siempre consecuencia de una pérdida, y la pérdida desencadena el proceso de duelo. Sólo a su término, cuando la persona haya sido capaz de

aceptar la pérdida y de restablecer su equilibrio psíquico, la decisión podrá considerarse válida.

Evaluación de la capacidad

Con relativa frecuencia, los profesionales sospechan que los pacientes no están capacitados para decidir sobre cuestiones tan graves como las que se ventilan en la relación clínica. Por eso conviene utilizar alguna escala de evaluación de su competencia (cuadro 6-2). Los médicos han tenido tradicionalmente por incapaces a quienes se oponían a lo que la ciencia médica consideraba indicado. Eso hoy no es correcto. La evaluación de la capacidad debe llevarse a cabo siguiendo el *criterio funcional*, que busca proporcionalidad entre la decisión que se toma y la capacidad que se tiene. Se trata de responder a la pregunta «¿Capaz para qué?».

Cuadro 6-2 Modelo de evaluación de la competencia

Categoría 1: pacientes con nivel de capacidad mínimo

Criterios de capacidad

Consciencia elemental de la propia situación
Asentimiento explícito o implícito a las opciones que se le imponen

Son capaces en esta categoría

Niños, discapacidad mental grave, demencia senil grave

Son incapaces en esta categoría

Inconscientes, comatosos, individuos en estado vegetativo persistente

Decisiones médicas que pueden tomar

Consentir tratamientos eficaces

Rechazar tratamientos ineficaces

Categoría 2: pacientes con nivel de capacidad mediano

Criterios de capacidad

Comprensión de la situación médica y del tratamiento médico
Capacidad de elección basada en opciones personales libremente asumidas

Son capaces en esta categoría

Adolescentes (> 12 años), discapacidad mental leve, ciertos trastornos de personalidad, algunas neurosis

Son incapaces en esta categoría

Trastornos emocionales graves, fobia al tratamiento, alteraciones cognitivas, psicosis

Decisiones médicas que pueden tomar

Consentir tratamientos de eficacia dudosa
Rechazar tratamientos de eficacia dudosa

Categoría 3: pacientes con nivel de competencia elevado

Criterios de capacidad

Comprensión reflexiva y crítica de la enfermedad y el tratamiento
Decisión racional basada en consideraciones relevantes que incluyen creencias y valores sistematizados

Son capaces en esta categoría

Adultos con mayoría de edad legal, enfermos reflexivos y autocríticos, poseedores de mecanismos maduros de compensación

Son incapaces en esta categoría

Enfermos indecisos, cambiantes o ambivalentes, pacientes con histerias y defensas neuróticas

Decisiones médicas que pueden tomar

Consentir tratamientos ineficaces
Rechazar tratamientos eficaces

Nadie es completamente incapaz, salvo que se halle inconsciente o en coma. Un niño pequeño tiene capacidad, aunque muy reducida. Las personas adultas gozan de una capacidad mucho mayor pero no la tienen absoluta, aunque sólo sea porque tienen sus manías, fobias, filias, etc. De ahí que no pueda pedirse una capacidad total a las personas, sino sólo aquella que sea proporcional a la decisión que toman. La capacidad no es un concepto binario, que se tiene o no se tiene, sino algo que se posee en mayor o menor medida y cuyo disfrute es proporcional al tipo de decisiones que uno puede tomar. Al aumentar la capacidad lo hace también el poder de decidir, y viceversa. Cuando un paciente no tiene capacidad para decidir, deben hacerlo sus representantes, o sus familiares y allegados y, en último término, el juez. El médico nunca debe tomar la decisión por el paciente, salvo en casos de extrema urgencia, peligro para la salud pública e imperativo legal.

Historia de valores

Los pacientes necesitan articular sus valores personales con los hechos que les transmiten los profesionales. El clínico ha de saber explorar y deliberar no sólo sobre los hechos clínicos sino también sobre los valores en juego, algo para lo que suele carecer de formación.

Las actitudes clásicas ante el mundo del valor han sido dos: imposición e inhibición. La táctica más frecuente a lo largo de la historia occidental ha

sido la primera, en la que los valores se consideran objetivos y autoevidentes, y la función de las autoridades el imponérselos a los demás, a fin de conseguir la homogeneidad que exige el buen orden social. Este modo de pensar ha tenido una dilatada y profunda influencia en medicina. Tal fue siempre la justificación del paternalismo. Los valores objetivos o auténticos son, por supuesto, los del médico, que para eso es la persona formada en la gestión de la enfermedad, de modo que son los únicos a tener en cuenta. Los valores del paciente carecen de relevancia, porque o bien coinciden con los del profesional, en cuyo caso son superfluos, o se oponen a ellos y entonces deben considerarse erróneos y no deben tenerse en cuenta.

La actitud neutral o de inhibición, opuesta a la anterior, ha sido la propia del pensamiento liberal a ultranza. Considera que, a diferencia de los hechos, los valores son completamente subjetivos, carecen de racionalidad y no cabe deliberación sobre ellos. Frente a la beligerancia de la posición anterior, aquí se impone la estricta tolerancia. El respeto a la diversidad, es decir, al llamado pluralismo de valores, no tiene otro límite que el establecido por el consenso social, más allá del cual se incurre en el fanatismo, el fundamentalismo o el sectarismo.

Frente a las dos actitudes descritas, cabe una tercera vía en la gestión de los valores. En vez de imposición o de inhibición, deliberación. Los valores no son totalmente racionales, pero estamos obligados a que sean razonables, y razonar sobre ellos es un deber moral de todo ser humano.

Las decisiones en materia de salud no dependen únicamente de criterios clínicos, sino que están condicionadas por las creencias, valores, preferencias y expectativas de vida de las personas. La historia de valores *(values history)* es un documento en el que se deja constancia de las preferencias y valores de los pacientes en materia de salud, para que sean tenidas en cuenta y respetadas a lo largo de todo el proceso. Ese documento incluirá la actitud general del paciente ante la vida, la salud, la enfermedad, el dolor y la muerte, sus opciones a propósito de la autonomía, la independencia y el control de sí mismo, sus creencias religiosas, el destino del cuerpo tras la muerte, etc.

Mediante la historia de valores el paciente orienta el proceso de toma de decisiones de los profesionales, lo que elimina posibles conflictos y disminuye la incertidumbre y la ansiedad de quienes le tratan. Es

recomendable pedir al paciente permiso para comentar y transmitir la historia de valores a los médicos y a los familiares o amigos más cercanos, que presumiblemente le acompañarán durante el proceso asistencial. La historia de valores debe recogerse a raíz del proceso de deliberación con el paciente sobre los valores en juego. Aun así, será preciso revisarla y actualizarla periódicamente. Asimismo, para garantizar su conocimiento y su aplicabilidad conviene incorporar la historia de valores a la historia clínica, como parte del proceso de planificación anticipada de la atención.

Instrucciones previas

Las llamadas instrucciones previas son un elemento esencial en proceso de planificación anticipada de la atención. Tienen por objeto la toma de decisiones por parte del paciente sobre su asistencia sanitaria, previendo que más adelante puede no hallarse capacitado para ello. Como en el caso del consentimiento informado, el Derecho establece ciertos requisitos para asegurar la corrección del procedimiento y la salvaguarda de los derechos del paciente.

El hecho de que estas decisiones se tomen con antelación al momento en que tienen que ser aplicadas las convierte en particularmente problemáticas. Recuérdese lo ya dicho a propósito de la *disability paradox.* Cuando el tiempo transcurrido entre la expresión de la voluntad y su aplicación práctica es amplio, surge la duda de si, en la nueva situación, el paciente seguiría queriendo lo mismo que entonces decidió. Esta incertidumbre puede controlarse o atenuarse con la deliberación periódica sobre el contenido de este documento. Aun así, pocas veces la situación real del paciente se corresponderá exactamente con lo previsto en la instrucción previa. Cuando esto ocurre, el profesional tendrá serias dudas sobre si debe o no atenerse a lo establecido en el documento. De ahí la necesidad de completar tales documentos con una figura nueva, la del representante.

Nombramiento de representantes

Para dotar de eficacia a las instrucciones previas y completar la planificación anticipada, es usual que el paciente designe a una o varias personas de su confianza como representantes e incluya, por tanto, sus datos

en el mencionado documento. El representante no tiene facultad de decisión sobre las situaciones previstas expresamente en el documento de instrucciones previas. Su función es actuar como interlocutor ante el equipo asistencial, garantizando el respeto de los valores del paciente y el cumplimiento de las instrucciones previas. En el ámbito anglosajón, el representante puede tener un mandato general (*power of attorney, enduring power of attorney* o *lasting power of attorney*) o limitado al ámbito sanitario (*health care power of attorney, durable power of attorney for healthcare* o *health care proxy*). La función del representante es tomar decisiones de acuerdo con los valores y preferencias de su representado, según lo que este hubiera decidido en ese momento. El representante ha de llevar a cabo un *juicio sustitutorio (substituted judgment),* poniéndose en el lugar del paciente y respetando en lo posible sus valores y preferencias. Ni que decir tiene que en la deliberación que el profesional ha de llevar a cabo con el paciente antes de que este firme sus instrucciones previas, debe tomar parte también el representante.

Cuando los pacientes no se hallan capacitados para tomar decisiones y prestar su consentimiento informado, y además no existen instrucciones previas ni han nombrado representantes, las decisiones han de adoptarlas otras personas. En el ámbito de la salud las han tomado tradicionalmente los profesionales sanitarios y los familiares o allegados. El Código Civil concede esa facultad a los familiares y otorga prioridad a los más próximos. En este caso, el criterio ya no es el del *juicio sustitutorio* sino el del *mayor beneficio* o *mayor interés* del paciente *(best interest).*

Confines de la vida humana

No todo lo técnicamente posible es éticamente correcto. Esto es particularmente claro en los confines de la vida, donde se concentra la mayor cantidad de problemas éticos y los más complejos. De ahí la necesidad de plantearse las dimensiones éticas de las actuaciones médico-sanitarias en cada uno de los confines, el origen y el final de la vida.

Es frecuente pensar que, en las situaciones en que está en riesgo la vida, los criterios han de ser tan estrictos que, ante cualquier duda, el profesional opte siempre por protegerla, incluso contra la voluntad del paciente. Por más que este haya sido el modo clásico de resolver estos problemas, hoy tal forma de actuar no puede considerarse correcta. En primer lugar, porque una cierta incertidumbre es inherente no sólo a los juicios clínicos sino también a los morales. En segundo lugar, la manera de resolver esa incertidumbre no ha ser siempre actuar a favor de la vida, incluso en contra de la voluntad del interesado, sino que es preciso tener en cuenta sus valores y deliberar con él sobre dichos valores en el curso de la relación clínica, a fin de integrarlos en el proceso de toma de decisiones.

Problemas éticos del origen de la vida

Los problemas en torno al inicio de la vida han existido siempre. Las que hoy denominamos *malformaciones congénitas* fueron conocidas en la Antigüedad como *monstruosidades.*

Los avances de la biología molecular, la genética y la biología del desarrollo han permitido conocer como nunca antes las fases iniciales de la vida, hasta hacer posible su manipulación. Así sucede con las técnicas de reproducción asistida, la transferencia de embriones, los diagnósticos preimplantatorio y prenatal, la ingeniería genética, la clonación, etc. Por otra parte, sexualidad y reproducción se han disociado como nunca antes, a consecuencia del uso general de los métodos anticonceptivos. A esto puede añadirse que nuestras sociedades han establecido plazos e indicaciones para la interrupción voluntaria del embarazo. Finalmente, los progresos de la neonatología han hecho viable la vida de fetos muy prematuros. El

panorama puede completarse con los progresos en la llamada medicina fetal.

Estatuto del embrión

Todos los problemas éticos del origen de la vida confluyen en uno, generalmente conocido con el nombre *estatuto del embrión.* Se trata de saber si el embrión es ya desde el comienzo un ser humano plenamente constituido o si, por el contrario, hay un período constituyente, que muchas veces se interrumpe por causas naturales, y en otras ocasiones puede serlo por decisiones humanas. Los primeros descubrimientos de la genética molecular, a mediados del siglo XX, hicieron pensar que en el genoma se hallaba contenida toda la información necesaria y suficiente para constituir un nuevo ser, de modo que la embriogénesis era un mero proceso de expresión y desarrollo. No obstante, los descubrimientos posteriores han hecho ver que si bien la información genética es necesaria, no resulta suficiente para constituir un nuevo ser, ya que precisa del concurso de otras informaciones, epigenéticas y extragenéticas, procedentes del medio. Esto hace cada vez más verosímil la tesis de la existencia de un período constituyente, sólo tras el cual cabe hablar de un ser humano constituido.

A lo anterior suelen plantearse dos tipos de objeciones. La primera es que, si bien el embrión no es un ser humano en acto, lo es en potencia, ya que tiene la posibilidad de llegar a serlo. Ciertamente, el embrión humano tiene la posibilidad de convertirse en un ser humano, pero eso no significa que tenga la potencia para serlo. La potencia lo es siempre de una sustancia, es decir, de una realidad ya constituida, en tanto que la posibilidad es propia del proceso constituyente. El hecho de que el embrión tenga la posibilidad de convertirse en un ser humano no significa que lo sea potencialmente. La segunda objeción procede de atribuir teleología o finalidad al cigoto. La teleología es el modo como se interpretó el dinamismo de la naturaleza, y en especial el dinamismo de la vida, desde la Antigüedad hasta la época moderna. Sin embargo, la teleología desapareció de la ciencia física cuando Newton fue capaz de interpretar el movimiento de los astros mediante leyes puramente mecánicas, y algo similar sucedió en el XIX en el orden de las ciencias biológicas a consecuencia de la teoría de la evolución de Darwin. De hecho, el genoma no parece ser el resultado de ningún designio

teleológico sino del proceso de selección natural de los caracteres biológicos llevado a cabo por el medio sobre los seres vivos.

El debate en torno al estatuto del embrión se ha convertido, en palabras de Dworkin, en *la guerra de religión del siglo XX*. Ello se debe a que, como siempre sucede, se han polarizado las posturas, optando por los cursos extremos, generalmente conocidos con los nombres de *pro-life* y *pro-choice*, en detrimento de los cursos intermedios, que son los óptimos, dado que buscan no lesionar, o hacerlo en la menor cuantía posible, los valores en juego. En los conflictos referentes al inicio de la vida, el curso óptimo suele consistir en la promoción de la responsabilidad en el ejercicio de la sexualidad y el respeto a los embriones, frente a las dos actitudes hoy más frecuentes, la trivialización, por una parte, y la criminalización, por la otra.

Problemas éticos del final de la vida

El desarrollo vertiginoso de la medicina en el último medio siglo ha llevado a un cambio radical en el modo de manejar las fases finales de la vida. En el caso de las situaciones agudas y críticas, esto ha dado lugar al nacimiento de la llamada *medicina crítica* o *medicina intensiva*, que busca la recuperación de los pacientes con fallo de algún órgano vital, mediante el manejo de las llamadas *técnicas de soporte vital*. Cuando, por el contrario, se trata de la fase terminal de procesos crónicos, lo que se busca es la provisión del máximo confort y calidad de los pacientes. Tal ha sido la razón del nacimiento de los *cuidados paliativos*. Los cuidados intensivos y los cuidados paliativos son las dos grandes novedades introducidas en medicina en el manejo de las fases finales de la vida de las personas.

La proximidad de la muerte genera siempre angustia, no sólo en los enfermos sino también en sus cuidadores. La angustia, que es un sentimiento inconsciente e irracional, provoca reacciones de pánico. Una es la llamada *reacción de sobrecogimiento*, en la cual el individuo sufre una inhibición total que le impide llevar a cabo cualquier actividad. En el polo opuesto se sitúa la *reacción de sobresalto*, que se caracteriza por una tempestad de movimientos incoherentes e injustificados. En las fases finales de la vida, sobre todo entre los profesionales, es frecuente esta última reacción, que lleva con frecuencia a agredir al paciente con procedimientos que no van a serle de utilidad y que, sin embargo, le infieren daño o

disconfort. La angustia impide actuar con prudencia, porque no deja ver los cursos intermedios de acción y absolutiza los cursos extremos.

Cuidados paliativos

Véase también el capítulo 9, Atención paliativa.

Cuando la ética del final de la vida se hace girar en torno al tema de la eutanasia, se está primando un curso extremo en detrimento de los intermedios. Estos han de consistir siempre en la búsqueda de la máxima calidad técnica y humana en la atención a las personas que se hallan en trance de morir. Esto exige, en primer lugar, el control adecuado de sus síntomas; en segundo lugar, darles toda la información necesaria y estar siempre abiertos a la comunicación con el paciente; y en tercer lugar, prestarles apoyo emocional adecuado. Toda persona que expresa su deseo de morir está diciendo que vive su situación como peor que la muerte. De ahí que la primera obligación moral no sea atender su deseo, sino hacer lo posible por mejorar su estado, aumentando el confort y la calidad de su vida. Esto obliga a un control adecuado de los síntomas físicos, algo que la medicina no ha desarrollado de modo suficiente en épocas pasadas, y también de los síntomas psíquicos y espirituales, mediante el apoyo psicológico y espiritual.

Cuando los síntomas resultan refractarios cabe, como último recurso, la disminución del nivel de consciencia, si el paciente ha hecho alguna manifestación explícita en tal sentido. Este es el objeto de la llamada sedación paliativa. El hecho de que tal sedación pueda acortar la vida no debe verse como un obstáculo a su uso, a no ser que el paciente haya expresado de modo explícito lo contrario.

La sedación terminal puede utilizarse en enfermos que se hallan cerca del fallecimiento, no sólo ante síntomas físicos refractarios al tratamiento sino también ante otros de carácter psicológico o existencial, siempre que los pacientes consientan en ello o lo pidan de modo explícito. Esto convierte en excepcional el recurso al suicidio asistido y la eutanasia, que deben verse como lo que son, cursos extremos.

Suicidio asistido y eutanasia

No es frecuente que quienes gozan de salud o tienen ante sí una esperanza de vida prolongada deseen ponerles fin. De ahí que la mayor parte de los suicidios se deban a razones patológicas, sobre todo a depresiones graves. Ni que decir tiene que, en tales casos, la primera obligación del profesional es ayudar a esas personas a salir de su estado depresivo, ya que en él carecen de capacidad para tomar tal tipo de decisión. Sin embargo, hay un cierto número de suicidios que cabe considerar *lúcidos* o *filosóficos.* Fueron frecuentes en la Antigüedad, y en nuestra época se dan sobre todo en personas cultivadas intelectualmente.

El suicidio es, por definición, una conducta individual e intransitiva, razón por la que en principio no debe involucrar a nadie más. Hay veces en las que, por su propia minusvalía física, los pacientes necesitan el concurso parcial de otras personas, de tal modo que estas les ayuden a preparar el acto, por más que sean ellos solos quienes lo lleven a cabo. Esto es lo que se conoce con el nombre de *suicidio asistido*. Cuando, por el contrario, es otra persona la que pone directa y activamente fin a la vida de un ser humano a petición expresa de este se habla de *eutanasia*. La causa más frecuente de petición de suicidio asistido y eutanasia es la pérdida crónica de funciones del sistema nervioso periférico, bien por accidentes o a consecuencia de enfermedades neurodegenerativas. Tales pacientes no suelen sufrir dolor físico, pero su dolor psíquico y espiritual puede alcanzar niveles extremos. Como, por otra parte, no se trata de enfermos terminales o en proceso de morir, no cabe hablar en estos casos de sedación terminal o paliativa. Por más que la cuestión de lo que debe hacerse sea objeto de amplio debate, hay consenso en aceptar que se trata de situaciones extraordinarias y que, por tanto, la eutanasia y el suicidio asistido deben verse como excepciones al principio general de respeto a la vida y de promoción de su máxima calidad.

Comités de ética

Comités de ética asistencial

Es muy probable que los actos médico-sanitarios sean hoy de mayor calidad que los de cualquier otra época anterior, no sólo desde el punto de vista técnico, sino también desde el moral. Sin embargo son también, como hemos visto, mucho más conflictivos. En el marco de la relación clínica, a veces el conflicto es tan agudo que ya no hay posibilidad de resolverlo desde dentro de la propia relación. Por ello conviene que las instituciones sanitarias tengan instancias específicas de resolución de conflictos morales, que además eviten que estos traspasen los límites del ámbito sanitario y lleguen a los tribunales. A tal efecto se han creado los llamados Comités de Ética Asistencial (CEA), compuestos por representantes de los diferentes estamentos sanitarios y por algunos miembros de la comunidad. La función de tales comités que, por lo general, tienen carácter consultivo, no decisorio, es mediar en los conflictos éticos y ayudar a la toma de decisiones en aquellos casos en los que se les pida consejo. La razón de que no estén compuestos únicamente por médicos, ni sólo por personal sanitario, sino que incluyan también a representantes de los usuarios es porque las decisiones éticas son más correctas si tienen en cuenta los puntos de vista de todos y no sólo de algunos. No hay duda de que, en principio, los comités abiertos y plurales son más adecuados para tomar decisiones éticas que los que no lo son. Por eso el problema de los CEA no es que sean plurales, sino que no lo sean suficientemente. Por muy amplios que se hagan, nunca podrán estar compuestos más que por un pequeño grupo de personas. De ahí el peligro de que estas actúen teniendo en cuenta sólo los valores de unos pocos (los grupos a los que pertenecen), y no los valores de todos los afectados por la decisión. Para evitarlo, es necesario que procedan siempre de forma metódica en el análisis de los casos, conforme al procedimiento ya expuesto, a fin de que sus decisiones sean razonables y prudentes. Este modo de actuación sirve, además, para educar al personal sanitario en la toma de decisiones morales, evitando el incremento de los conflictos y su derivación a los tribunales de justicia, así como para

protegerle cuando los casos llegan a los juzgados. Cuando un CEA, tras madura reflexión y teniendo en cuenta las diferentes perspectivas de los hechos y valores, toma una decisión, es muy difícil que el juez no la asuma como propia. Los métodos de la ética clínica y los CEA ayudan a incrementar la calidad de la asistencia sanitaria, tanto subjetiva como objetiva, y contribuyen al logro de una medicina mejor.

Ética de la investigación clínica

Por investigación clínica se entiende aquella llevada a cabo en seres humanos, sanos o enfermos, o en órganos, tejidos o muestras que proceden de ellos. En ello se diferencia de la investigación llamada básica o preclínica, que se realiza en animales, cultivos celulares o de tejidos, diseños de ordenador, etc. La ética médica clásica ha defendido tradicionalmente que el médico sólo puede actuar en el cuerpo del paciente con el objetivo de mejorar su condición o promover su beneficio, y no para aumentar nuestro conocimiento sobre una sustancia o una técnica. De ahí que la investigación clínica prospectiva se considerara inmoral, ya que no cumplía con el único principio ético que entonces se tenía en cuenta, el de *beneficencia.* Esto explica el lentísimo progreso de la medicina durante todos esos siglos.

Las cosas no comenzaron a cambiar hasta comienzos del siglo XX. Ello fue debido a la evidencia cada vez mayor de que la eficacia y seguridad de los procedimientos diagnósticos y terapéuticos no podía asegurarse si estos no se ensayaban previamente en seres humanos. Ello llevó a establecer una diferencia clara entre investigación clínica y práctica clínica. Empezaron a considerarse *procedimientos clínicos* diagnósticos o terapéuticos aquellos que habían probado su eficacia y seguridad a través de la investigación clínica. Por el contrario, se denominan *procedimientos experimentales* los que están en fase de validar su eficacia y seguridad. Los no validados ni en proceso de validación se denominan *procedimientos empíricos.* La necesidad de validación de las prácticas médicas ha dado origen a la *medicina basada en la evidencia.* Como ningún producto se encuentra nunca completamente validado, cada vez adquiere más cuerpo la idea de que todo acto clínico debería ser a la vez un acto de investigación, de modo que la información alcanzada en la práctica clínica sirviera para rectificar

los conocimientos existentes y mejorar la seguridad y eficacia de las intervenciones futuras.

Para justificar éticamente la investigación clínica hubo que recurrir a un principio ético distinto del clásico de beneficencia, como es el de *autonomía*. En las primeras décadas del siglo XX se impuso la tesis de que el riesgo para la salud o la vida de los participantes en la investigación era éticamente justificable si estaban adecuadamente informados de él y lo asumían de forma voluntaria. Así se procedió durante la primera mitad del siglo XX. Con posterioridad a la segunda guerra mundial, y sobre todo a partir de los años setenta, el escándalo provocado por ciertas investigaciones injustificables desde el punto de vista ético llevó a replantear el tema de la ética de la investigación clínica. El documento fundamental en este proceso fue el *Informe Belmont*, hecho público en 1978 y que exigía el respeto de tres principios éticos: 1) el de autonomía, que se hace operativo a través del consentimiento informado; 2) el de beneficencia, que analiza la razón riesgo/beneficio, y 3) el de equidad, que selecciona la muestra entre sujetos adultos y competentes, y con exclusión de todos los grupos de riesgo o pertenecientes a minorías marginales (niños, ancianos, fetos, embarazadas, presos, pobres, etc.).

Comités de ética de la investigación

Una de las consecuencias de los nuevos y más exigentes criterios introducidos durante los años setenta fue la generalización de los comités de control de la investigación, denominados en EE. UU. *Institutional Review Boards* (IRB) y, en España, Comités de Ética de la Investigación (CEI). Su principal objetivo es proteger a los sujetos en los que se investigan los posibles abusos procedentes tanto de promotores como de investigadores. El dictamen de estos comités es preceptivo para llevar a cabo cualquier tipo de investigación clínica, razón por la cual tienen que revisar los aspectos técnicos y éticos de la investigación y aprobar el protocolo antes de que el proyecto se desarrolle en el centro a que pertenezca el Comité. Además, deben hacer el seguimiento del ensayo, para evitar cualquier conducta incorrecta. Es importante advertir que, a diferencia de los dictámenes de los CEA, los de los CEI tienen carácter preceptivo y vinculante.

Bibliografía especial

Gracia D. *Bioética mínima*. Madrid: Triacastela; 2019.

Gracia D. *Fundamentos de bioética*. Madrid: Triacastela; 2008.

Gracia D, Júdez J. *Bioética en la práctica clínica*. Madrid: Triacastela; 2004.

Gracia D, Rodríguez-Sendín JJ. Guías de ética en la práctica clínica. Vols. 1 a 7. Madrid: Fundación de Ciencias de la Salud; 2005-2014. Disponible en: http://www.fcs.es/publicaciones (Acceso el 6 de octubre de 2019.)

Simón P. *El consentimiento informado*. Madrid: Triacastela; 2000.

7

Seguridad del paciente y de la práctica médica

R. Manzanera López

Introducción: calidad sanitaria como actividad sistemática

El médico libanés Avedis Donabedian se incorporó en los años sesenta al equipo de salud pública de la escuela de Harvard, donde se encargó de estudiar la calidad asistencial y su aplicación en algunos hospitales de Boston. Así nació su artículo «Evaluando la calidad de la atención médica», que se considera el punto de partida de la noción moderna de la calidad asistencial. Donabedian crea un nuevo paradigma científico en la manera de entender la calidad en los servicios y prácticas asistenciales. Crea el concepto de proceso asistencial, como un continuo que desagrega estructura, proceso y resultados. Este nuevo concepto formaliza la actuación sanitaria permitiendo una revisión sistemática de sus distintos componentes. La actuación sanitaria entendida como arte da paso a la actividad sanitaria como un proceso sistemático y generalizable, con componentes que pueden ser protocolizados (años setenta), pautas que deben ser consensuadas (años ochenta) y actuaciones que deben basarse en la mejor evidencia disponible (años noventa). Con el cambio de siglo nace el concepto actual de seguridad del paciente.

Así pues, lo que se entiende por calidad sanitaria evoluciona a lo largo del tiempo, ofreciéndose sucesivas aproximaciones dirigidas a solucionar los problemas tradicionales y los nuevos que se van produciendo.

La seguridad del paciente es una de las dimensiones que configuran la noción de calidad asistencial, pero es tan importante y tan prioritaria en relación a las otras dimensiones, además de relevante al considerar las necesidades y experiencia del paciente, que se utiliza frecuentemente la expresión calidad asistencial y seguridad del paciente como un concepto integrado.

Inicios de la seguridad del paciente

Con el cambio del siglo nace un nuevo paradigma en calidad sanitaria: la seguridad del paciente. La yatrogenia y el error profesional son temas que preocupan a los médicos desde muy antiguo *(primum non nocere)* en relación a la posibilidad de que las actuaciones médicas, sea por sus riesgos o por los errores médicos producidos, provoquen daños en los pacientes. Los cambios sociodemográficos, que implican pacientes más frágiles y la irrupción de técnicas más invasivas, hacen pensar que la problemática de seguridad del paciente tenderá a crecer. El Instituto Americano de Medicina replantea el enfoque individual tradicional (un paciente y un médico) hacia una visión más sistémica (grupos de pacientes y múltiples profesionales/organizaciones/condiciones). El informe *To Err Is Human* (1999) del mencionado instituto impulsó a que varios gobiernos y organizaciones sanitarias internacionales situaran la seguridad del paciente entre sus prioridades de política sanitaria. Este informe, basado en diferentes estudios norteamericanos realizados hasta entonces, concluía que entre 44.000 y 98.000 personas morían cada año en EE. UU. por errores médicos prevenibles, y situaba el error médico como la octava causa de mortalidad en aquel país. También se relataban importantes costes económicos (15% de los costes hospitalarios) y pérdidas de años de vida ajustados por discapacidad, tan importantes como los debidos a accidentes de tráfico. Este enfoque de la seguridad del paciente, con una gran fuerza comunicativa, consiguió el objetivo de atraer la atención de países y de organizaciones profesionales y de pacientes hacia la puesta en marcha de grupos de acción en favor de la seguridad del paciente.

La Organización Mundial de la Salud lanzó en 2004 la Alianza por la Seguridad del Paciente, promoviendo acciones, herramientas y recomendaciones para mejorar la seguridad en la asistencia sanitaria en todos los países del mundo. Dos de sus acciones iniciales fueron el compromiso de formular taxonomías de seguridad del paciente, útiles para notificar sucesos adversos, y la elaboración de sistemas de notificación y aprendizaje para facilitar el análisis de las causas que originan errores y prevenirlos. Se inicia pues la implantación de un sistema de gestión de los

riesgos para la seguridad del paciente que plantea un ámbito preventivo (evitar que se produzcan los incidentes gracias al análisis o mapa de riesgos y tratamiento de los mismos) y un ámbito reactivo (sistemas de declaración de eventos adversos) una vez producido el incidente.

No existe un criterio único y plenamente objetivo para identificar, y con ello cuantificar, los eventos relacionados con la seguridad del paciente. En este sentido, se han desarrollado diversos estudios epidemiológicos frente al problema de la seguridad del paciente, con metodología dispar y con resultados difíciles de comparar, aunque todos ellos muestran datos que ponen de manifiesto un problema hospitalario de dimensiones importantes y en todos los países del mundo en los que se ha estudiado.

Seguridad del paciente en España

En España, en consonancia con las recomendaciones internacionales, se inicia en el año 2005 el desarrollo de una estrategia de seguridad del paciente para el Sistema Nacional de Salud en colaboración con las comunidades autónomas, administraciones responsables de la gestión de los servicios sanitarios. Los objetivos iniciales de dicha estrategia se orientaron a mejorar la cultura de la seguridad y la gestión del riesgo sanitario, la formación de los profesionales, la implantación de prácticas seguras, la implicación de los pacientes y ciudadanos y la participación/intercambio en el ámbito internacional.

En España se realizaron dos estudios básicos y se formalizaron distintas prácticas seguras. En el año 2006, el estudio ENEAS (Estudio Nacional sobre los Eventos Adversos ligados a la Hospitalización) mostró una incidencia de pacientes con eventos adversos relacionados con la asistencia hospitalaria del 9,3% y, más importante, que hasta el 43% de dichos eventos adversos podían haber sido evitados. En el estudio APEAS (Estudio de Efectos Adversos en Atención Primaria) se describe, 2 años más tarde, una prevalencia del 1% de pacientes que han sufrido un evento adverso, de los que podrían haberse evitado el 70%. La tabla 7-1 resume los principales hallazgos de ambos estudios.

Tabla 7-1

Principales resultados de los estudios ENEAS (2006) y APEAS (2008) sobre seguridad en hospitales o en atención primaria

Conclusiones del estudio ENEAS	Conclusiones del estudio APEAS
Entre el 7% y el 10% de los pacientes ingresados en los hospitales sufren un evento adverso derivado de la atención sanitaria	El 1% de los pacientes atendidos en atención primaria sufre un evento adverso derivado de la atención sanitaria
Las causas más frecuentes son:	Las causas, que pueden ser múltiples, son:
37% medicación	48% medicación
25% infecciones nosocomiales	30% cuidados
25% relacionados con procedimientos	17% comunicación
13% otros	17% diagnóstico
El 16% de los eventos adversos son graves y el 43%, evitables	El 7% de los eventos adversos son graves y el 70%, evitables

Puede observarse que la frecuencia de incidentes es 10 veces mayor en los hospitales que en la atención primaria, con mayor gravedad y menor posibilidad de ser evitados.

Metodologías específicas en seguridad del paciente: cultura de seguridad del paciente

Las actuaciones en seguridad del paciente se agrupan en preventivas y reactivas, con metodologías específicas. Las actuaciones preventivas se basan en la identificación de los riesgos que pueden existir en un episodio asistencial e incorporan acciones para su reducción y prevención. La identificación de los riesgos se basa esencialmente en el método de análisis modal de fallos y efectos (AMFE), que además de identificar los posibles riesgos de error, los prioriza en función de su frecuencia, gravedad y facilidad de detección.

Grupos de expertos clínicos, con la ayuda de metodólogos, elaboran las distintas fases por las que un paciente transita por un dispositivo asistencial. En cada una de dichas fases pueden suceder problemas o eventos adversos de diversa naturaleza. Así, el paciente puede padecer una caída al entrar al centro, se le puede identificar incorrectamente en la recepción o puede desarrollar una alergia al tomar un medicamento. Cada uno de estos eventos adversos tiene unas determinadas causas (denominadas también riesgos), como el suelo mojado (por falta de cuidado en días lluviosos o durante la limpieza), una técnica de identificación incorrecta (por técnicas de entrevista inadecuadas) o la realización de una conciliación de medicamentos deficiente (por falta de revisión combinada de los medicamentos ya prescritos y los nuevos). Para evitar que se produzcan estos eventos adversos, producidos por los errores considerados, se trata de actuar preventivamente, vigilando los días de lluvia o momentos de limpieza, la forma de pedir datos al paciente y la revisión exhaustiva de los medicamentos que toma el paciente, como ejemplos.

En un dispositivo asistencial pueden detectarse cientos de riesgos, con lo que es imposible manejarlos todos en la práctica clínica cotidiana. Por ello, estos riesgos se priorizan y se agrupan en lo que se denomina mapa de riesgos. La priorización la realiza el mismo grupo de expertos que ha iniciado el proyecto AMFE y en trabajo de grupo se definen los índices de

prioridad del riesgo (IPR) en base al producto entre incidencia, gravedad y facilidad de detección de cada uno de los riesgos. Esta priorización permite definir los riesgos principales que se van a afrontar porque son extremos (el decil con IPR más alto) o graves (el segundo y tercer decil de IPR). Una vez priorizados frecuentemente se agrupan en planes de tratamiento, en general dirigidos al uso seguro del medicamento, prevención de infecciones, cumplimiento de protocolos, correcta identificación del paciente y prevención de caídas, entre otros. Estos planes de tratamiento, con sentido clínico y de la forma más cercana a la práctica médica habitual, agrupan las acciones que responden a la prevención de los riesgos priorizados. Ello permite hacer el seguimiento del programa de seguridad del paciente supervisando el cumplimiento de las acciones definidas.

Por muy bien que se hagan las cosas, algún evento adverso se producirá, por lo que habrá que poner en marcha las actuaciones reactivas que se basan en los sistemas de notificación de eventos adversos (SNEA) y permiten declarar eventualidades no previstas y aprender a partir de ellas. Plataformas accesibles a todos los profesionales con capacidad de notificación (profesionales sanitarios y, en muchas ocasiones, también personal administrativo) garantizan la notificación estandarizada, anónima o no, con los datos esenciales que permiten analizar la naturaleza del evento adverso ocurrido y, lo más importante, su utilización para el aprendizaje e incorporación de medidas protectoras adicionales. Estas medidas pueden ser informativas, formativas, estructurales, tecnológicas u organizativas; en ningún caso pueden ser punitivas. El análisis de estos sucesos notificados lo realizan grupos profesionales, que se denominan unidades funcionales de gestión del riesgo (UFGR), formados en metodología de calidad y con conocimientos adecuados para decidir o recabar información experta para dictaminar en cada uno de los eventos considerados. Se desarrollan a partir de aquí informes periódicos de las notificaciones recibidas, número y naturaleza, y de las actuaciones desarrolladas a partir de su análisis. El objetivo de estos informes periódicos es generar confianza en los profesionales, estimular que declaren y que puedan reconocer la utilidad práctica de su esfuerzo.

La cultura de los profesionales sanitarios no es tan sólo una característica individual. Ciertamente los profesionales sanitarios son heterogéneos en relación a la importancia que dan a la seguridad clínica o a la consideración

del protagonismo de los pacientes, diferentes en formación o en su forma de trabajar y cumplir protocolos y procedimientos. No obstante, es muy importante considerar que la cultura de seguridad se da en el conjunto de una organización. Tienen buena cultura de seguridad del paciente las organizaciones que fomentan la percepción del riesgo de las actuaciones sanitarias, la importancia de que se persiga la realización de actuaciones seguras, de que no se genere un ambiente de culpabilidad, de que se colabore entre grupos profesionales y que la organización manifieste su compromiso con todo ello y a todos los niveles. La cultura organizativa muchas veces responde a «la forma en que hacemos las cosas aquí», y el aquí puede ser una consulta, una unidad, un servicio o un hospital. Conviene medir la cultura, con las metodologías existentes, porque su buen nivel se asocia fuertemente con los buenos indicadores en seguridad del paciente.

Concepto de víctima en la seguridad del paciente

Se consideran víctimas de los problemas de seguridad del paciente generados por una actuación sanitaria el propio paciente que recibe el daño o el riesgo elevado de padecerlo (primera víctima); el profesional que ha protagonizado la práctica asistencial (segunda víctima); y la organización responsable de la atención del paciente y de la habilitación del profesional (tercera víctima).

Inicialmente era el paciente la víctima fundamental del evento adverso considerado, y en la persona afectada se concentraban las actuaciones curativas y de prevención. Con el aumento en el número de víctimas consideradas se pretende mejorar la visión sistémica del problema, en ningún caso diluir la importancia de la primera víctima. Los profesionales sanitarios que han cometido un error, han omitido una actuación o han estado próximos a un evento adverso que ha producido daño a un paciente, experimentarán síntomas diversos de malestar psicológico.

Con la misma intención de mejorar la visión global del problema se habla de la atención centrada en las personas como la provisión de servicios sanitarios que responde a las preferencias, necesidades y valores de las personas, y que se mantiene a lo largo del tiempo. Al considerar un daño, es esencial el cómo este ha impactado en el paciente, cómo lo ha vivido, cuál ha sido su experiencia, así como el impacto sobre el profesional implicado. Cuando se habla de atención centrada en el paciente es porque el sistema sanitario debe responsabilizarse de la percepción y experiencia del paciente. Para facilitar este acercamiento es esencial escuchar, comprender y compartir las decisiones con los pacientes. La decisión compartida es una manera de ajustar la práctica clínica a la manera de ser de cada persona.

Prácticas de riesgo y actuaciones seguras

Tras más de 10 años de actuaciones coordinadas en todo el mundo para hacer frente a los problemas de seguridad del paciente, la Organización Mundial de la Salud destaca la presencia de problemas relacionados con algunas prácticas médicas y problemas de atención de especial riesgo, como indica el cuadro 7-1.

Cuadro 7-1 Prácticas médicas y problemas de atención de especial riesgo

Errores de medicación
Infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria
Atención quirúrgica
Uso de inyectables
Errores de diagnóstico
Actividad transfusional
Radiaciones ionizantes
Riesgo de sepsis
Atención en salud mental
Tromboembolia venosa

Estos riesgos se afrontan con una serie de prácticas seguras como la higiene de manos (como denominador común de todas las prácticas seguras restantes), la identificación de pacientes, la comunicación efectiva, el uso seguro de medicamentos y la cirugía/anestesia segura, como se indica en la tabla 7-2. Han adquirido especial relevancia algunas prácticas seguras relacionadas con la transfusión sanguínea, el uso de catéteres y la cirugía segura de colon.

Tabla 7-2

Prácticas seguras de mayor difusión en España, 2018

Prácticas seguras	Actuaciones
Higiene de manos	Comunicación, información, formación y supervisión continuadas. Es una práctica comodín que se acopla en todas las demás, especialmente en las infecciones
Uso seguro de la medicación	Evitar prescripciones verbales; fomentar la dispensación a dosis unitarias y la prescripción electrónica, instaurar sistemas de farmacovigilancia y notificación de errores; uso restrictivo de bombas de flujo libre; prevenir errores en la conexión de catéteres; validación de prescripciones e incorporación de profesionales farmacéuticos al equipo asistencial
Prevención de las infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria	Higiene de manos, cuidado de heridas, cuidado de catéteres en las unidades de críticos (bacteriemia cero y neumonía cero)
Cirugía segura	Lista de verificación quirúrgica (*checklist* quirúrgico)
Anestesia segura	Etiquetado de fármacos con isoapariencia y listado de verificación anestésica
Otros programas	Úlceras por presión (UPP), identificación inequívoca de pacientes, prevención de caídas y comunicación efectiva

Se definen como críticos algunos dispositivos asistenciales como las unidades de cuidados intensivos o urgencias. En el año 2007 el estudio de incidentes y eventos adversos en medicina intensiva, realizado por 79 equipos de dichas unidades, mostró una incidencia de eventos adversos en el 33% de los pacientes. Durante el año 2009 se realizó un estudio similar por parte de equipos de 21 servicios de urgencias que mostró una incidencia de eventos adversos en el 7,2% de los pacientes.

Revisión permanente de la calidad y seguridad del paciente

Son diversas las modalidades en las que los profesionales sanitarios revisan la calidad y seguridad de sus actuaciones. Lo pueden hacer en la revisión de casos que se produce en las comisiones clínicas de los hospitales que se constituyen en función de los temas relevantes de la práctica clínica (farmacia, infecciones, mortalidad, evaluación de la actividad asistencial, dolor, documentación clínica y enfermería), todas ellas existentes en la mayoría de hospitales. En todas ellas están presentes los problemas relacionados con la seguridad del paciente, aunque también se tratan específicamente en la comisión de seguridad del paciente. Las discusiones de casos, las consultas formales e informales, los comités de tumores u otros que se establecen de manera funcional, son instrumentos esenciales en la práctica de la actividad sanitaria de calidad. Otras actividades científicas o académicas asumen la calidad y seguridad de las actuaciones sanitarias como uno de los ejes de sus debates y congresos. Hay que destacar que la calidad sanitaria se dirime frecuentemente en el contacto clínico, en la sala de exploraciones, en la consulta, en el diálogo ocasional en un pasillo, en la sala de reuniones de trabajo interdisciplinarias, en el análisis de problemas de salud y en la decisión de qué acciones emprender. Los protagonistas fundamentales de la calidad sanitaria son los profesionales sanitarios, que deben recibir el máximo soporte formativo, organizativo, estructural y tecnológico para actuar en las mejores condiciones posibles, reforzando sus comportamientos éticos, personales y profesionales. Todos estos elementos son también parte esencial de la calidad sanitaria y seguridad del paciente.

Existen distintos modelos de certificación y acreditación externa en materia de calidad y seguridad del paciente, desarrollados por las agencias evaluadoras y con sistemas de auditoría externa. Destacan la ISO 9001/2015, la UNE 179003, modelo de gestión de excelencia EFQM y modelos de acreditación (autoridades sanitarias, *Joint Commission International* y modelo *Quality Healthcare*).

Conclusiones

La noción de calidad sanitaria, en su largo recorrido histórico, expresa una voluntad de mejora continua que ha ido produciéndose desde los inicios de la práctica médica. La seguridad del paciente en las actuaciones médicas es un elemento necesario en el marco de la visión actual de la gestión clínica. Las actuaciones sanitarias deben orientarse a la mejora del valor de la práctica clínica, teniendo en cuenta la historia natural de la enfermedad, los riesgos y beneficios de las actuaciones médicas y la promoción de las decisiones compartidas con los pacientes.

Siguen existiendo tareas pendientes en la seguridad del paciente. Hace falta una visión más amplia de la seguridad del paciente, mejorando los conocimientos sobre la extensión del problema y su medición apropiada, el diseño de estrategias y de los equipos de formación e implantación. La seguridad del paciente no es una materia aparte: es parte consustancial de las organizaciones sanitarias y debe estar presente en todos los programas. El problema es más frecuente y crítico en el ámbito hospitalario, pero también una realidad significativa en la atención primaria. No hay que olvidar la implicación de pacientes y familiares, la identificación permanente de grupos vulnerables, prácticas de riesgo y prácticas seguras. El uso de sistemas de información y el aprovechamiento de los instrumentos digitales abre expectativas enormes para resolver los problemas aún pendientes.

Bibliografía especial

Committee on Improving the Quality of Health Care Globally *National Academy of Sciences. Crossing the Global Quality Chasm. Improving Health Care Worlwide*. Washington, DC: The National Academies Press; 2018.

Institute of Medicine (US) Committee on Quality of Health Care in America *To Err is Human: Building a Safer Health System*. Washington, DC: National Academies Press; 2000.

Nuño-Solinis R. *La transformación hacia una sanidad basada en valor*. Madrid: Deusto Business School; 2019.

Varela J. *5 × 1. Cinco intensidades de provisión para una sanidad más valiosa*. Publicación independiente; 2019.

WHO. *Patient safety. Global action on patient safety. Report by the Director-General*. Geneva: WHO; 2018.

8

Aspectos médicos del paciente quirúrgico

J. Casademont Pou

J.M. Porcel Pérez

Introducción

El objetivo de la medicina perioperatoria es conseguir que los pacientes sometidos a una intervención quirúrgica no se descompensen a causa de problemas médicos preexistentes, no desarrollen complicaciones intrahospitalarias y se recuperen cuanto antes del acto quirúrgico. Debido al incremento de la edad de los pacientes sometidos a cirugía y al aumento de enfermedades crónicas y la pluripatología, se hace necesaria la figura del consultor médico. Su misión será detectar y tratar los problemas médicos relacionados con la cirugía, establecer una gradación del riesgo quirúrgico, optimizar las medicaciones en el período perioperatorio, controlar las complicaciones postoperatorias y comunicarse con el paciente y el resto de especialistas implicados en su cuidado. Decisiones como la conveniencia de proceder con la cirugía o el tipo de anestesia (regional o general) recaen sobre el cirujano y el anestesista.

Evaluación preoperatoria

Exploraciones complementarias

Las pruebas preoperatorias sólo serán necesarias en sujetos seleccionados en los que la historia o la exploración física prevean anomalías, ya que el riesgo de complicaciones médicas graves derivadas de la cirugía en población sana es inferior al 0,1%. No se recomiendan en pacientes sin comorbilidad que vayan a someterse a una intervención quirúrgica de riesgo bajo (cuadro 8-1). Disponer de evaluaciones previas realizadas en el propio hospital o en el ámbito de la atención primaria o la empresa puede ser de gran ayuda, ya que una prueba que resultó normal en los 6 meses anteriores no debe repetirse. Aunque no hay un consenso absoluto, en la tabla 8-1 se sugieren unas recomendaciones en función de las circunstancias de cada paciente y del tipo de intervención quirúrgica.

Cuadro 8-1 Estratificación del tipo de intervención quirúrgica según el riesgo cardíaco*

Riesgo alto (> 5%)

Intervenciones sobre la aorta y otros vasos grandes
Operaciones sobre los vasos periféricos
Esofagectomía
Neumonectomía
Trasplante de pulmón, hígado o páncreas
Suprarrenalectomía

Riesgo intermedio (1%-5%)

Endarterectomía o dispositivos *(stent)* carotídeos o reparación endovascular de aneurismas
Intervenciones sobre cabeza y cuello
Cirugía intraperitoneal (esplenectomía, colecistectomía)
Cirugía torácica no mayor

Operaciones ortopédicas (cadera), neurológicas (columna), urológicas o ginecológicas mayores
Trasplante renal

Riesgo bajo (< 1%)

Endoscopias
Operaciones de mama
Operaciones superficiales
Operaciones de cataratas
Operaciones dentales
Operaciones de tiroides
Cirugía ortopédica, ginecológica o urológica (resecciones transuretrales) menores
Reparación de hernias
Reconstrucciones cosméticas

---

* Riesgo de muerte de causa cardíaca o de infarto de miocardio no fatal.

Tabla 8-1

Indicaciones de las exploraciones complementarias preoperatorias más comunes

Exploración complementaria	Indicaciones
Hemograma	Intervención quirúrgica potencialmente hemorrágica (> 500 mL) Historia o síntomas de anemia Síntomas de infección, historia de neoplasia mieloproliferativa crónica, medicaciones mielotóxicas
Pruebas de coagulación	Historia personal o familiar de diátesis hemorrágica Hemostasia quirúrgica previsiblemente difícil en cirugía mayor Enfermedad hepática Tratamiento anticoagulante Previsión de anestesia regional neuroaxial
Perfil bioquímico básico (electrólitos, creatinina, glucosa)	Cirugías de riesgo intermedio o alto (v. cuadro 8-1) Diabetes mellitus, hipertensión arterial u obesidad Antecedentes de enfermedad cardíaca o renal Toma de fármacos que alteran la función renal
Prueba de embarazo	Cirugía electiva en mujeres de edad fértil
Rx de tórax	Enfermedad pulmonar o cardíaca conocidas, o síntomas o signos de enfermedad cardiorrespiratoria Cirugía torácica, abdominal superior o reparación de aneurisma de aorta abdominal Inmigrantes de países en vías de desarrollo sin Rx de tórax en los últimos 12 meses (para descartar tuberculosis)
ECG	Intervención considerada de alto riesgo cardíaco (v. cuadro 8-1) Pacientes con enfermedad cardiovascular establecida que requieran un procedimiento quirúrgico de riesgo intermedio (v. cuadro 8-1)

Exploración complementaria	Indicaciones
Pruebas de función respiratoria	Sospecha de enfermedad pulmonar obstructiva crónica no diagnosticada Cirugía torácica
Otras (gasometría arterial, análisis de orina, pruebas de función hepática)	Según el tipo de intervención quirúrgica y los antecedentes y síntomas encontrados (v. texto)

ECG: electrocardiograma; Rx: radiografía.

Medicación

Es fundamental la obtención de un listado completo de las medicaciones del paciente para decidir cuáles pueden continuarse o han de modificarse o suspenderse antes de la operación. En el segundo supuesto se encuentran los anticoagulantes, los antiagregantes plaquetarios y los antidiabéticos (tabla 8-2). No obstante, puede proseguirse con la mayor parte de las medicaciones que se prescriben por problemas médicos crónicos hasta el día de la intervención, administradas ya sea con una pequeña cantidad de agua o mediante una formulación parenteral. El ayuno preoperatorio mínimo es de 2 h para los líquidos (agua, zumo sin pulpa, té, café), de 6 h para una comida ligera (líquidos y tostadas) y de 8 h para una comida regular.

Tabla 8-2

Medicación en el perioperatorio*

Medicación	Recomendación
Antivitamina K	Continuar en procedimientos quirúrgicos menores. Suspender los compuestos antivitamina K 5 días antes de una operación mayor electiva y reiniciarlos 12-24 h después de la intervención; los sujetos con alto riesgo de tromboembolia deben recibir HBPM por vía subcutánea como terapia puente (iniciar 36 h después de la última dosis de antivitamina K, administrar la última dosis de HBPM 24 h antes y reiniciarla 24 h después del procedimiento)
Anticoagulantes orales de acción directa	Los fármacos antitrombina (dabigatrán) o antifactor Xa (rivaroxabán, apixabán, edoxabán) se suspenden la mañana del procedimiento (si este tiene riesgo hemorrágico mínimo), o bien 1 día (riesgo hemorrágico moderado) o 2-3 días (riesgo hemorrágico elevado) antes del mismo, pudiéndose reanudar, respectivamente, a las 6, 24 y 48-72 h de la cirugía. No se precisa terapia puente con heparina, salvo que el paciente no pueda utilizar la vía oral por un período prolongado después de la cirugía
Antiagregantes	Suspender AAS 5 días antes de la cirugía (14 días en neurocirugía) si se toma como prevención primaria o secundaria cardiovascular (en ausencia de *stent* coronario)
AINE	Suspender 3 días antes de la operación
β-bloqueantes	Continuar si el paciente los utilizaba; usar la vía i.v. si el estado de ayunas va a ser prolongado. En pacientes con un índice de riesgo cardíaco elevado (≥ 3) que se van a someter a intervención quirúrgica vascular se pueden administrar profilácticamente β-bloqueantes (p. ej., bisoprolol o atenolol), iniciándose 2-7 días antes de la cirugía (nunca en las 24 h previas)
Otras medicaciones cardiovasculares	Continuar los antagonistas del calcio, nitratos, IECA/ARA-II (salvo hipotensión basal) y antiarrítmicos (digoxina, amiodarona). Suspender diuréticos la mañana de la operación para evitar hipotensión y reintroducirlos según el estado volémico
Hipolipemiantes	Continuar estatinas. Suspender otras medicaciones hipolipemiantes el día antes de la cirugía

Medicación	Recomendación
Antidiabéticos	Antidiabéticos orales: suspender 12-72 h antes de la cirugía según la vida media del fármaco (p. ej., metformina 48 h antes) y el riesgo de hipoglucemia. Insulinas: pautas diversas según la duración del procedimiento; en el caso de insulinas intermedias utilizar el 50%-75% de la dosis usual la noche previa a la intervención y la mañana de la operación; continuar la insulina basal
Glucocorticoides	En pacientes que han tomado > 5 mg/día de prednisona durante ≥ 3 semanas en los 3 meses previos a la cirugía o bien que estén en tratamiento con dosis altas de glucocorticoides inhalados, administrar dosis de estrés suplementarias si la cirugía es mayor (cardiotorácica, oncológica, abdominal): hidrocortisona 75-100 mg i.v. antes de la cirugía, 50 mg i.v./8 h durante 24-48 h y retomar dosis habitual en casos no complicados. Para cirugías ortopédicas y urológicas: hidrocortisona 50 mg i.v. antes de la cirugía, y 25 mg/8 h durante 24 h
Tiroidea	Continuar levotiroxina y antitiroideos
Gastrointestinal	Continuar los antisecretores (antihistamínicos o inhibidores de la bomba de protones)
Neurológica	Continuar los anticonvulsionantes, antiparkinsonianos e inhibidores de la acetilcolinesterasa
Psicotrópicos	Continuar las benzodiazepinas, antipsicóticos y antidepresivos tricíclicos. Los inhibidores de la recaptación de la serotonina se suspenden 3 semanas antes de una operación neuroquirúrgica; en el resto de casos se pueden continuar
Inmunomoduladores	Continuar la hidroxicloroquina. Última dosis de colquicina o alopurinol la noche anterior a la operación. Individualizar la suspensión de metotrexato, azatioprina o leflunomida. Las terapias biológicas se deben suspender 1-2 semanas antes y reinstaurar 1-2 semanas después de la operación
Antirretrovirales	Suspender el día de la operación y reiniciar posteriormente
Anticonceptivos orales	Continuar en procedimientos con riesgo bajo o moderado de tromboembolia (con profilaxis de ETV). Suspender 4-6 semanas antes de la operación si el riesgo tromboembólico del procedimiento es alto y recomendar métodos anticonceptivos alternativos

Medicación	Recomendación
Hierbas	Suspender 1 semana (hierba de San Juan [hipérico], ajo, equinácea, ginseng, sabal *[saw palmetto]*, efedra) o 24-48 h (*Ginkgo biloba*, kava) antes de la intervención. La valeriana se puede continuar hasta el día de la operación en pacientes dependientes

AAS: ácido acetilsalicílico; AINE: antiinflamatorios no esteroideos; ETV: enfermedad tromboembólica venosa; HBPM: heparina de bajo peso molecular; IECA/ARA-II: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina/antagonistas de los receptores de la angiotensina.

* Si no se indica lo contrario, las medicaciones que se continúan incluyen la mañana de la intervención quirúrgica y se retoman en el postoperatorio coincidiendo con la ingesta oral.

La mayoría de los pacientes quirúrgicos anticoagulados lo están por una fibrilación auricular o una prótesis cardíaca mecánica. Algunos procedimientos de cirugía menor (p. ej., extracción de cataratas, cirugía dental o dermatológica menor, endoscopias sin biopsia, aspiración de cavidades serosas) se pueden realizar sin necesidad de suspender los compuestos antivitamina K. Por el contrario, en pacientes con alto riesgo de tromboembolia, la suspensión de los anticoagulantes orales 5 días antes de una operación electiva se debe acompañar de una terapia puente con dosis terapéuticas de heparina de bajo peso molecular (HBPM) por vía subcutánea. Se consideran de alto riesgo los pacientes con prótesis mecánica en posición mitral, prótesis aórtica de modelo antiguo, fibrilación auricular reumática o con una puntuación $CHADS_2$ (insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión arterial, edad mayor de 75 años, diabetes, ictus) de 5-6, enfermedad tromboembólica venosa (ETV) o ictus en los últimos 3 meses, o algunos estados trombofílicos. La terapia puente con HBPM sería innecesaria cuando el riesgo de tromboembolia es bajo (prótesis aórticas modernas sin fibrilación auricular asociada, fibrilación auricular no valvular con puntuación $CHADS_2$ de 0-2 y ausencia de antecedentes de ictus, o un único episodio de ETV acontecido 12 meses antes o más). En situaciones de riesgo moderado de tromboembolia se puede optar por una terapia puente de manera individual. Debido a su vida media corta, los anticoagulantes orales de acción directa (no antivitamina K) se suspenderán 2-3 días antes de la cirugía en caso necesario. En los pacientes que acaban de sufrir un

episodio tromboembólico arterial o venoso, cualquier operación electiva se debe posponer al menos 1 mes e idealmente más allá de los 3 meses.

La profilaxis antibiótica para reducir el riesgo de infección de la herida quirúrgica se realiza comúnmente con cefazolina 2 g i.v. administrada 1 h antes de la incisión cutánea.

Evaluación del riesgo cardiovascular

Entre el 1% y el 6% de los sujetos que se someten a una operación no cardíaca sufren un evento cardíaco mayor en el postoperatorio. Las recomendaciones del *American College of Cardiology/American Heart Association* (ACC/AHA) para la evaluación preoperatoria del riesgo coronario (fig. 8-1) tienen en consideración la urgencia de la operación, la presencia de un síndrome coronario agudo, el tipo de intervención (v. cuadro 8-1), la capacidad funcional del paciente expresada en equivalentes metabólicos (MET) y la presencia de otros predictores de riesgo definidos por el índice de riesgo cardíaco revisado (IRCR). Si la capacidad funcional es igual o superior a 4 MET (subir un piso de escaleras sin parar, caminar en llano a ritmo ligero), es innecesario realizar pruebas cardíacas. El IRCR comprende seis ítems y a cada uno se le asigna un punto (www.mdcalc.com/revised-cardiac-risk-index-pre-operative-risk). Las complicaciones cardíacas se dan en menos del 1% de los pacientes que puntúan 0 o 1, pero esta cifra se eleva al 5,4% si la puntuación es de 3 o superior.

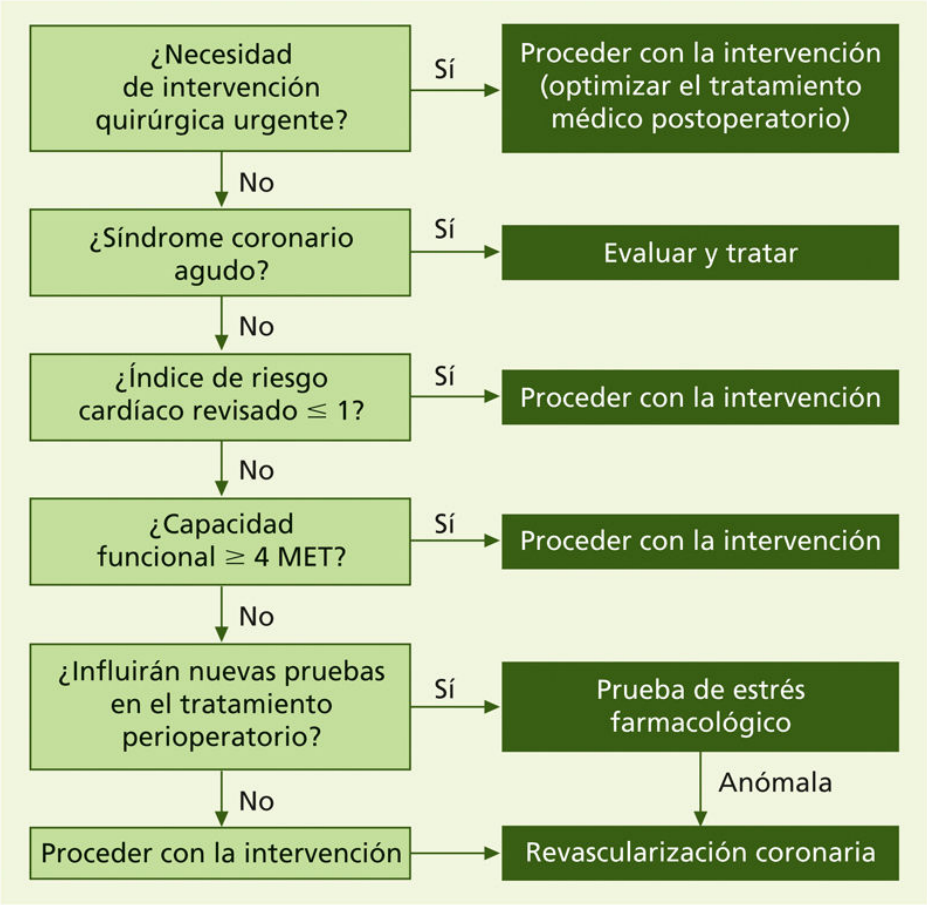


FIGURA 8-1 Algoritmo de evaluación del riesgo de enfermedad coronaria en intervenciones quirúrgicas no cardíacas. MET: equivalentes metabólicos.

Se mantendrá la administración de β-bloqueantes en los pacientes que ya los consumían. Opcionalmente se podrían prescribir de forma profiláctica en pacientes de alto riesgo (IRCR igual o superior a 3) o que demuestren isquemia miocárdica en pruebas de esfuerzo, siempre que se disponga de tiempo para su correcta titulación antes de la intervención. Las estatinas tampoco deben suspenderse y su inicio perioperatorio es razonable en pacientes que se someten a cirugía vascular.

Evaluación del riesgo respiratorio

Las complicaciones pulmonares postoperatorias ocurren en el 7% de los pacientes que se someten a una intervención quirúrgica mayor no cardíaca. Consisten en infecciones respiratorias (bronquitis o neumonía), atelectasias,

broncoespasmo, embolia pulmonar, exacerbación de una enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y ventilación mecánica prolongada. Las intervenciones que comportan mayor riesgo son las torácicas, las de abdomen superior y la reparación abierta de aneurismas de aorta abdominal. Por lo que respecta al paciente, son factores predictivos de este tipo de complicaciones la edad avanzada, EPOC, el asma no controlado, hipertensión pulmonar, insuficiencia cardíaca, dependencia funcional, tabaquismo, abuso de alcohol y síndrome de apneas-hipopneas del sueño (SAHS).

La obtención sistemática en el preoperatorio de una espirometría, radiografía de tórax o gasometría arterial para intentar predecir el riesgo de complicaciones pulmonares es innecesaria, ya que no ofrece información adicional a la obtenida a través de la exploración clínica. No obstante, se debe realizar una espirometría en los candidatos a una resección pulmonar para estimar la función pulmonar postoperatoria. Los pacientes con un volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV_1) superior al 80% o con un FEV_1 o transferencia de monóxido de carbono postoperatorios previstos superiores al 60% son operables. En caso contrario, se puede requerir una prueba de caminata en tapiz rodante, una ergometría cardiorrespiratoria o una gammagrafía de perfusión para decidir la operabilidad.

Los pacientes con EPOC deben optimizar su tratamiento antes de la operación. La intervención debe retrasarse si hay una infección respiratoria. El cese del hábito tabáquico al menos 1 mes antes de una intervención electiva y las maniobras de expansión pulmonar (ejercicios de respiración profunda, espirometría incentivada) después de la misma reducen el riesgo de complicaciones pulmonares.

Problemas perioperatorios seleccionados

Enfermedades cardiovasculares

La hipertensión arterial grado 3 incrementa el riesgo de episodios cardiovasculares en el perioperatorio y cualquier intervención electiva se retrasará en los pacientes con presión arterial basal igual o superior a 180/110 mm Hg. Sin embargo, los sujetos con hipertensión arterial controlada pueden presentar presiones arteriales elevadas el día de la operación por la ansiedad y el estrés, que se pueden controlar con ansiolíticos y que no contraindican el acto quirúrgico. Si se modifican o aumentan las dosis de antihipertensivos, debe procederse con sumo cuidado para no favorecer la hipotensión intraoperatoria. Los pacientes con hipertensión arterial secundaria están expuestos a riesgos concretos que requieren acciones perioperatorias específicas, como es el caso del feocromocitoma, la tirotoxicosis o la insuficiencia renal. Cualquier cirugía electiva se debe retrasar en un paciente con insuficiencia cardíaca descompensada.

La fibrilación auricular es una complicación frecuente, particularmente de las intervenciones cardiotorácicas (30%-50%), que suele aparecer entre el segundo y el cuarto día. Por ello, en este tipo de cirugías se podría considerar el uso prequirúrgico de β-bloqueantes o amiodarona. En la mayoría de los sujetos, la fibrilación auricular revierte espontáneamente en 24 h. En los pacientes muy sintomáticos, se indicará cardioversión farmacológica (amiodarona) o eléctrica, que tiene éxito en la mayoría de los casos. Cuando la fibrilación dura más de 48 h, se debe indicar anticoagulación con heparina antes de la cardioversión y anticoagulación oral durante 4 semanas después.

La cardiopatía isquémica representa un factor de riesgo de complicaciones perioperatorias, si bien la revascularización profiláctica antes de una cirugía no cardíaca no ha demostrado beneficios superiores al tratamiento médico. Cualquier cirugía electiva no cardíaca se debería retrasar 2 semanas después de una angioplastia con balón, 1 mes después de

la implantación de un dispositivo *(stent)* metálico y 3-6 meses después de un *stent* farmacoactivo. Cuando sea imprescindible proceder a una intervención antes de estos lapsos de tiempo, es recomendable mantener la doble antiagregación que llevan estos pacientes para evitar la trombosis del *stent* y, si es imposible por el riesgo de hemorragia, se mantendrá la administración del AAS durante todo el perioperatorio, mientras que el segundo antiagregante se suspenderá antes de la intervención para reanudarse el día después. La excepción son las intervenciones neuroquirúrgicas, las oculares posteriores, las de oído medio o las prostatectomías transuretrales, en las que es obligada la completa suspensión previa de antiagregantes 2 semanas antes, la reintroducción del AAS 5 días después y la del clopidogrel o equivalente entre 10 y 14 días después.

En el infarto de miocardio (IM) con revascularización, los tiempos en los que será posible una intervención quirúrgica serán los mismos. Si tras un IM no se realiza revascularización, se sugiere un tiempo de demora de 6 meses para una operación programada. El 1-5% de los pacientes que se someten a una intervención no cardíaca sufren IM. En el 75% de los casos el IM se desarrolla en las primeras 48 h de la operación y muchos pacientes manifiestan síntomas atípicos (*delirium*, hiperglucemia, fluctuaciones de la presión arterial). Se debe obtener un electrocardiograma y medir las troponinas séricas si hay signos o síntomas sugestivos de isquemia miocárdica.

En el caso de valvulopatía aórtica con estenosis importante que sea sintomática o que se asocie con una fracción de eyección del ventrículo izquierdo inferior al 50%, está indicado un recambio valvular aórtico antes de cualquier operación electiva.

Enfermedades endocrinas

El estrés de la anestesia y la intervención quirúrgica inducen con frecuencia hiperglucemia en pacientes no diabéticos. La medición de la hemoglobina A_{1c} ayudará a diferenciar una hiperglucemia de estrés de una diabetes previa no diagnosticada. En los pacientes diabéticos sería razonable mantener las glucemias perioperatorias entre 140 y 180 mg/dL. Las pautas

perioperatorias de insulina pueden ser variables en función del grado de control de la diabetes, el tiempo de ayuno previsto, el uso concomitante de perfusiones glucosadas y los valores obtenidos con la monitorización frecuente de la glucemia.

La obesidad comporta un mayor riesgo de complicaciones postoperatorias como ETV, infección de la herida quirúrgica, reflujo gástrico con aspiración, complicaciones pulmonares y rabdomiólisis.

El hipertiroidismo no diagnosticado o infratratado puede precipitar una crisis tirotóxica, que se manifiesta habitualmente en el período intraoperatorio o en las primeras 24 h del postoperatorio. Si se conoce el antecedente, se debe evitar el empleo de anestésicos de acción simpaticomimética. El hipotiroidismo ligero o moderado (tirotropina < 10 μU/mL) no comporta ningún riesgo quirúrgico significativo.

Los pacientes que toman glucocorticoides tienen riesgo de una supresión del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal que impida una respuesta adecuada al estrés de la cirugía. En estas circunstancias se puede desarrollar una insuficiencia suprarrenal que se manifiesta por hipotensión o por síntomas inespecíficos como dolor abdominal, náuseas y vómitos. Las recomendaciones sobre el uso perioperatorio de dosis suplementarias de glucocorticoides (dosis de estrés) se señalan en la tabla 8-2.

Síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño

En los pacientes con SAHS (v. cap. 89, Trastornos ventilatorios), la intubación endotraqueal y la ventilación son más difíciles y se pueden presentar numerosas complicaciones postoperatorias, como obstrucción de la vía aérea, atelectasias, hipoxemia, hipercapnia, neumonías, taquiarritmias, isquemia miocárdica y hospitalizaciones prolongadas. Cabe destacar que la mayoría de estos sujetos llegan a la operación sin un diagnóstico previo de SAHS. De ahí la importancia de identificarlos en el preoperatorio mediante una historia clínica, un examen físico y un cuestionario dirigido como el STOP-Bang (www.sleepassociation.org/sleep-disorders/sleep-apnea/sleep-apnea-screening-questionnaire-stop-bang/).

Antes de una intervención programada a un paciente con SAHS se le debe recomendar que pierda peso y se optimizará el tratamiento de su enfermedad mediante la ventilación no invasiva tipo CPAP y de las comorbilidades asociadas. Los pacientes deben llevar su aparato de CPAP al hospital el día de la operación para su empleo en el postoperatorio inmediato. Se ha de reducir al mínimo el uso de sedantes y analgésicos opiáceos y, siempre que sea posible, el paciente adoptará una posición lateral o incorporada, ya que el decúbito supino empeora el SAHS.

Cirrosis hepática

La morbimortalidad de las intervenciones abdominales en pacientes con cirrosis avanzada es elevada. La estratificación del riesgo quirúrgico puede estimarse mediante la puntuación Child-Pugh o MELD (más precisa). La intervención electiva estaría contraindicada en cirróticos con Child-Pugh C o MELD superior a 15. Por el contrario, una puntuación Child-Pugh A, MELD inferior a 10, o determinados tipos de intervención (herniorrafia, colecistectomía laparoscópica) implican un riesgo relativamente bajo de mortalidad. Para llegar a la cirugía en las mejores condiciones posibles, se debe mejorar el estado nutricional preoperatorio, utilizar diuréticos y paracentesis evacuadoras si hay ascitis, y tratar una eventual encefalopatía hepática con lactulosa y rifaximina.

Es particularmente relevante corregir las alteraciones de la coagulación. Se recomienda administrar 10 mg de vitamina K antes de la operación si el INR está elevado. Muchos pacientes necesitarán plasma fresco congelado inmediatamente antes y durante la intervención y, ocasionalmente, transfusión de plaquetas si los recuentos son inferiores a 50×10^9/L. El isoflurano es el anestésico volátil de elección; deben evitarse fármacos simpaticomiméticos o con metabolismo hepático (p. ej., benzodiazepinas), y no sobrepasar los 2 g/24 h de paracetamol. Aunque el paciente se recupere bien, permanecerá durante la primera noche después de la intervención en una unidad de vigilancia intensiva. Dos complicaciones postoperatorias específicas son la fuga de ascitis a través de la cicatriz de laparotomía y la ictericia por disfunción hepatocelular.

En consumidores de alcohol se recomendará abstinencia al menos 1 mes antes de una intervención programada. Además, se debe considerar la

administración de tiamina (100 mg/24 h p.o. o i.v.) en el período postoperatorio inmediato para prevenir el síndrome de Wernicke-Kórsakov. Los síntomas de abstinencia alcohólica se tratan con benzodiazepinas (p. ej., lorazepam) o clometiazol.

Enfermedad cerebrovascular

El riesgo de sufrir un ictus después de una intervención cardiovascular es de alrededor del 3,5%, aunque se reduce a menos del 1% en otro tipo de operaciones. Los procedimientos que conllevan mayor riesgo son la intervención de revascularización coronaria y valvular combinadas y la resección de tumores de cabeza y cuello. No obstante, el factor predictivo más importante es la historia previa de ictus. Aproximadamente un tercio de los ictus postoperatorios son embólicos (fibrilación auricular) y suelen acontecer entre el segundo y el décimo día de la operación. Los pacientes con estenosis carotídea sintomática deberían someterse a una endarterectomía antes de cualquier intervención electiva.

Por otra parte, la presencia de soplos carotídeos asintomáticos no tiene ningún impacto en la evolución de una cirugía general por lo que, salvo que el paciente tenga una historia previa de ictus o se vaya a realizar una cirugía de revascularización coronaria (en esta situación, se podría combinar con una endarterectomía carotídea), no está indicada la realización de una eco-Doppler de troncos supraaórticos. Se recomienda demorar toda operación programada varias semanas desde que se produce un accidente cerebrovascular agudo, para permitir que se recuperen los mecanismos de autorregulación cerebral. En los pacientes con ictus es fundamental mantener la presión arterial perioperatoria lo más cercana posible a la presión basal, para evitar una hipoperfusión cerebral que condicione nuevos episodios de isquemia. En el ictus postoperatorio los trombolíticos estarían contraindicados y en su lugar se deberían considerar procedimientos neurointervencionistas.

Enfermedad renal crónica

Los objetivos en un paciente con enfermedad renal crónica (ERC) que se somete a una intervención quirúrgica son mantener la euvolemia y la

perfusión renal (minimizar la hipotensión intraoperatoria) y evitar agentes nefrotóxicos (antiinflamatorios no esteroideos y contrastes radiológicos). Es frecuente que estos sujetos se tengan que someter a una operación cardiovascular o a un trasplante renal. En particular, la reparación urgente de aneurismas de aorta abdominal se complica con lesión renal aguda o necesidad de terapia sustitutiva renal en casi la mitad de los casos. La morbimortalidad perioperatoria de pacientes con ERC se debe a enfermedad cardiovascular.

En los individuos con hemodiálisis crónica intermitente se aconseja realizar una sesión dentro de las 24 h previas a la intervención. En aquellos en que no fuera posible por tratarse de una operación urgente, se debe vigilar especialmente la hiperpotasemia en el postoperatorio. El riesgo de sangrado por disfunción plaquetaria en esta población es elevado. Como en el caso de la enfermedad hepática crónica, el fentanilo sería el narcótico de elección en sujetos con ERC, en sustitución de morfina o meperidina.

Complicaciones postoperatorias

Entre las complicaciones postoperatorias comunes se encuentran la retención urinaria, el íleo y las náuseas y vómitos. El tratamiento del íleo postoperatorio incluye evitar o minimizar el uso de opiáceos, reposo intestinal, repleción hidroelectrolítica, movilización precoz y uso de chicles. Las infecciones postoperatorias y la profilaxis de la endocarditis se desarrollan en otros capítulos.

Enfermedad tromboembólica venosa

Los procedimientos quirúrgicos se asocian a menudo con estasis venosa, lesión de la íntima vascular y activación de la coagulación. Además, el período postoperatorio suele condicionar una inmovilidad significativa. El riesgo de ETV aumenta según las características del paciente (edad avanzada, historia previa de ETV, neoplasia, obesidad o estados de hipercoagulabilidad) y de la intervención quirúrgica (tipo y duración de la anestesia, necesidad de inmovilización). Excepto en los pacientes de bajo riesgo que se someten a procedimientos menores, la tromboprofilaxis farmacológica está indicada en la mayoría de las ocasiones. Se inicia HBPM 12 h o más antes de la operación y la primera dosis postoperatoria se administra 12 h después de la misma. Los anticoagulantes orales de acción directa son una alternativa a la HBPM.

La duración mínima de la profilaxis farmacológica en cirugía ortopédica es de 10-14 días, pero si no hay riesgo de sangrado es preferible prolongarla hasta 4 semanas (el tiempo recomendado después de una cirugía oncológica). La profilaxis de la ETV postoperatoria con medidas mecánicas (medias de compresión elástica, compresión neumática intermitente) se indica en intervenciones de alto riesgo hemorrágico (operaciones neuroquirúrgicas, prostatectomía radical, traumatismo mayor). Si se desarrolla una ETV en el postoperatorio y la anticoagulación se considera inaceptable por el riesgo de sangrado, se colocará temporalmente un filtro de vena cava inferior.

Anemia

La anemia es un problema común en el perioperatorio, que se relaciona con una mayor mortalidad a corto plazo y morbilidad cardiovascular. Por otro lado, las transfusiones no están exentas de riesgos, como la sobrecarga de volumen en sujetos de edad avanzada o con cardiopatía. La decisión de transfundir depende de factores como el grado y la rapidez de instauración de la anemia o la existencia de enfermedades cardíacas o pulmonares subyacentes que dificulten los mecanismos de compensación. Una hemoglobina de 7 g/dL en pacientes estables, asintomáticos y sin cardiopatía isquémica constituye el umbral por debajo del cual se debe plantear una transfusión. En casos de cirugía cardíaca u ortopédica y en sujetos con historia de enfermedad coronaria, este punto de corte se eleva a 8 g/dL. Una unidad o concentrado de hematíes eleva la hemoglobina 1 g/dL. Las autotransfusiones (donación autóloga preoperatoria) representan una estrategia para evitar las transfusiones alogénicas en operaciones electivas donde se anticipen pérdidas sanguíneas importantes.

Fiebre

La fiebre postoperatoria es un problema común. La anamnesis, la exploración física y el tiempo de aparición de la fiebre en relación con el acto quirúrgico son elementos clave para conocer su etiología. La fiebre se puede clasificar en inmediata, precoz (antes de 48 h), tardía (más allá de 48 h) y retardada (más de 1 mes). La fiebre que aparece de forma inmediata a la operación suele relacionarse con la exposición a fármacos o transfusiones y, más raramente, con una hipertermia maligna inducida por el anestésico.

La fiebre postoperatoria precoz se debe a la respuesta inflamatoria a la intervención o a fármacos y suele resolverse en 2 o 3 días. La fiebre tardía se relaciona comúnmente con infecciones de la herida quirúrgica o abscesos, otras infecciones nosocomiales (orina, catéteres, neumonía, *Clostridium difficile*) o ETV. Finalmente, la fiebre que se desarrolla después de 1 mes del procedimiento puede relacionarse con la infección de productos sanguíneos que ha recibido el paciente (p. ej., citomegalovirus) o con la infección de cuerpos extraños o material protésico por gérmenes indolentes como los estafilococos coagulasa-negativos.

Delirium

Los pacientes mayores, especialmente si tienen un deterioro cognitivo previo, múltiples comorbilidades o utilizan fármacos psicótropos, son muy vulnerables al desarrollo de *delirium* en el postoperatorio. El uso de benzodiazepinas de acción prolongada o de meperidina, la abstinencia alcohólica y la suspensión brusca de los inhibidores de la acetilcolinesterasa en pacientes con enfermedad de Alzheimer favorecen la aparición de *delirium*. El tratamiento del *delirium* postoperatorio incluye el control de los factores precipitantes (p. ej., dolor postoperatorio, deshidratación, anemia, infecciones, privación sensorial) junto a determinadas medidas no farmacológicas (p. ej., movilización precoz, reorientación, mantener el ciclo vigilia-sueño). Si esto fracasa y la agitación sitúa al paciente en riesgo de daño adicional, se utilizarán dosis bajas de haloperidol (0,5-1 mg p.o., i.m. o i.v. al acostarse o cada 4-6 h según necesidades), risperidona (0,50 mg p.o. una o dos veces al día) o quetiapina (25 mg p.o. una o dos veces al día).

Bibliografía especial

Berg SM, Bittner EA. *Postoperative care handbook of the Massachusetts General Hospital*. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2018.

Casademont J, Porcel JM, Capdevila JA, Selva A, Montero E. *Medicina perioperatoria*. Barcelona: Elsevier; 2013.

Fleisher LA, Fleischmann KE, Auerbach AD, Barnason SA, Beckman JA, Bozkurt B, et al. 2014 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery: executive summary. *Circulation*. 2014;130:2215–2245.

Jackson MB, Huang R, Kaplan E, Mookherjee S. *The perioperative medicine consult handbook*. 3rd ed. New York: Springer; 2019.

Zafirova Z, Urman RD. Preoperative patient evaluation. *Anesthesiology Clin*. 2018;36:479–714.

9

Atención paliativa

X. Gómez-Batiste Alentorn

Definiciones y conceptos evolutivos de la atención paliativa

El envejecimiento de la población y los avances obtenidos en la supervivencia de los pacientes con enfermedades crónicas evolutivas han elevado de manera exponencial la prevalencia de estas personas en nuestro sistema de salud. En los últimos años se han desarrollado conceptos como el de cronicidad adaptados a enfermedades que, en otros tiempos, se consideraban de aparición aguda (tabla 9-1). Asimismo, es cada vez más frecuente la coexistencia de varias enfermedades crónicas que afectan a un mismo sujeto, también conocida como multimorbilidad, todas ellas frecuentemente asociadas al concepto de dependencia (limitación de la autonomía personal para las actividades básicas o instrumentales de la vida diaria). Recientemente ha tomado cada vez más importancia el concepto de *enfermedad o condición crónica avanzada con pronóstico de vida limitado (CCA)*. Este término, más amplio, describe a los pacientes aquejados de una o varias enfermedades o condiciones (multimorbilidad, fragilidad, demencia, dependencia, etc.) crónicas evolutivas que responden de manera limitada a los tratamientos específicos, progresan gradualmente y con frecuentes crisis en la evolución hasta fases o situaciones de enfermedad avanzada y terminal (SEAT), con pronóstico limitado y deterioro progresivo, asociado a impacto físico, emocional, social y espiritual, y mueren a causa de la progresión de la enfermedad. Estos pacientes y sus familias tienen elevadas necesidades y demandas de atención, con frecuentes crisis y dilemas ético-clínicos en la toma de decisiones, alto consumo de fármacos y recursos (especialmente los urgentes) y un elevado coste de su atención sanitaria en los últimos meses de vida.

Tabla 9-1

Evoluciones conceptuales de los cuidados paliativos del siglo XX al siglo XXI

Conceptos	Siglo XX	Siglo XXI
Conceptos básicos	Enfermedad terminal	Enfermedad crónica avanzada evolutiva
	Pronóstico de días/semanas/3 m +/–	Pronóstico de vida limitado
	Cáncer	Todas las enfermedades crónicas evolutivas
	Enfermedad específica	Condición: fragilidad, dependencia, multimorbilidad
Modelos de intervención	Dicotomía curativa frente a paliativa	Atención sincrónica, compartida y combinada
	Intervención rígida	Intervención flexible
	Tratamiento específico frente a paliativo	Tratamiento específico combinado con el paliativo
	Pronóstico como ítem central	Complejidad de criterio de intervención de servicios de CP
Modelos de organización	Cuidados paliativos	Atención paliativa
	Servicios específicos	Mejora de todos los servicios de los sistemas de salud
	Atención fragmentada	Atención coordinada e integrada
	Paciente institucionalizado	Paciente en la comunidad
	Servicios	Población/distrito/salud pública

La atención paliativa se define como «el conjunto de medidas que hay que adoptar para responder a sus necesidades, mejorar su calidad de vida y promover la adaptación de personas con CCA y sus familias, con una atención integral (que tenga en cuenta todas sus necesidades, físicas, emocionales, sociales, espirituales…) e integrada (con medidas en todos los servicios actuando de manera integrada)».

Epidemiología de las necesidades de atención paliativa

En países de nuestro entorno, con expectativas de vida de 78-82 años y tasas de envejecimiento de alrededor del 20% (con tendencia a crecer a medio plazo) de la población y con una tasa de mortalidad de 0,9%, las *causas más frecuentes de mortalidad* (del 75% de la población) son las enfermedades crónicas evolutivas, muy especialmente las neurológicas degenerativas asociadas al envejecimiento y la fragilidad (deterioro cognitivo y demencia), el cáncer, las insuficiencias orgánicas (respiratoria, cardíaca, hepática, renal) y sus complicaciones respectivas. La proporción de cáncer/no cáncer es de 1 a 2. En España mueren cada año unas 300.000 personas por causa de enfermedades crónicas, y en un sector de 100.000 habitantes, 670 personas fallecerán cada año por estas causas.

La *prevalencia* consiste en el número de personas afectadas simultáneamente por esta condición en un período de tiempo y depende de la mortalidad y del tiempo de duración de la SEAT. Al prolongarse la duración habrá más enfermos prevalentes. La prevalencia poblacional para este tipo de pacientes es del 1,4% (1,2%-1,6%) de la población general, o 1.400/100.000 habitantes. El 60% de esta población tiene edades medias superiores a los 80 años, con predominio femenino, padece multimorbilidad, fragilidad, y con altas tasas de demencia. El 30%-40% restante corresponde a personas de edades en torno a los 70 años, predominio de varones, y con insuficiencias orgánicas (cardíaca, respiratoria, renal, etc.) y cáncer. La prevalencia en los distintos ámbitos del sistema muestra el carácter sistémico de las necesidades: más del 20% para médicos de familia, 35%-45% de las camas en hospitales, 60%-70% de las de residencias de personas mayores.

Identificación de personas con condiciones crónicas evolutivas y pronóstico de vida limitado en los servicios de salud y sociales

Para el cribado de personas con CCA entre aquellas que tienen enfermedades crónicas se dispone del instrumento NECPAL-CCOMS©, que identifica a aquellas con necesidades paliativas y pronóstico de vida limitado, que requieren la instauración progresiva de medidas orientadas a mejorar su calidad de vida, o a introducir gradualmente un *enfoque paliativo y pronóstico* en su atención.

Los enfermos con CCA cursan con una evolución progresiva y crisis frecuentes. El concepto de *trayectoria clínica* se refiere al curso evolutivo de la enfermedad avanzada, y tiene varios patrones según el tipo de enfermedad (fig. 9-1) y sus fases evolutivas (fig. 9-2). La consecuencia más relevante de la enfermedad avanzada con pronóstico de vida limitado es el *sufrimiento*, debido a la incertidumbre, la difícil adaptación a la progresión y la presencia explícita o implícita de la muerte previsible. Las necesidades de los enfermos y sus familias se incluyen en *10 dimensiones* (fig. 9-3), y cada una de ellas requiere una atención específica. Otra de las características consiste en la presencia de *síntomas múltiples* (cuadro 9-1) (con una media de 8-10), multifactoriales, intensos y cambiantes, cuya frecuencia está determinada por el tipo de enfermedad. La evolución progresiva genera también impacto (físico, psicológico y de otros tipos) en pacientes y familiares, además de en los profesionales de los equipos que les atienden.

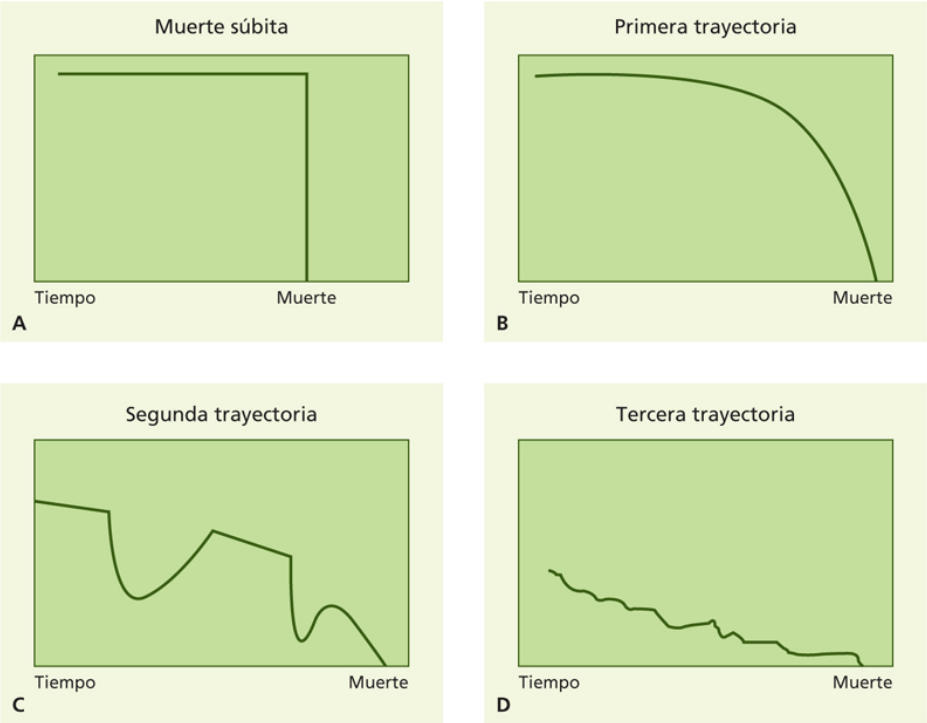


FIGURA 9-1 Trayectorias evolutivas en la enfermedad avanzada: súbita **(A),** cáncer **(B),** insuficiencia orgánica **(C),** fragilidad y demencia **(D).**

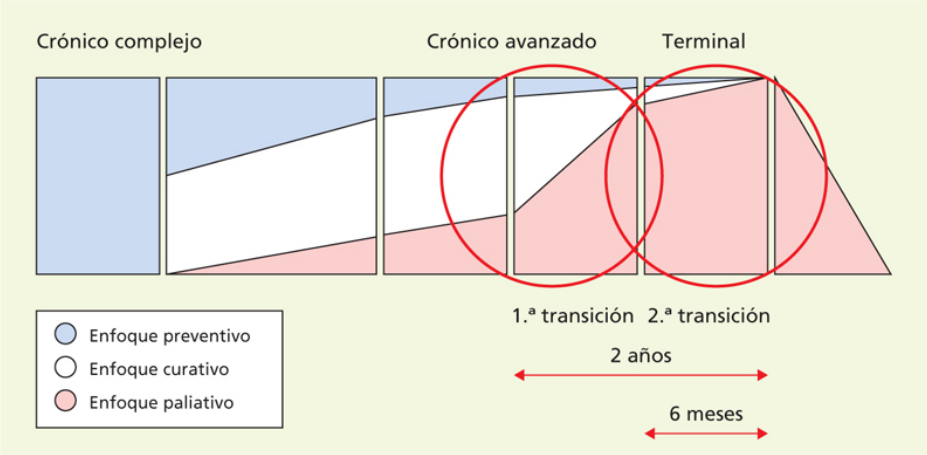


FIGURA 9-2 Fases evolutivas de la cronicidad.

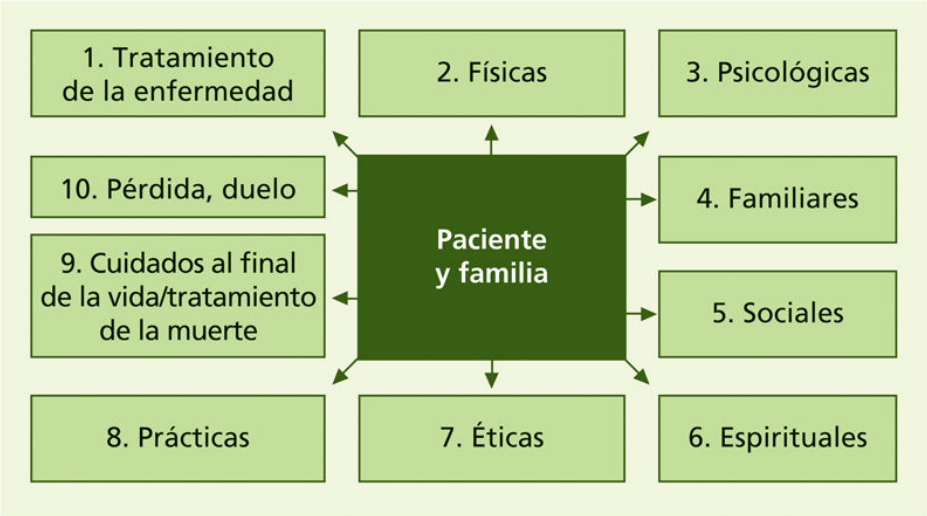


FIGURA 9-3 Dimensiones de las necesidades de atención paliativa.

Cuadro 9-1 Características de los síntomas de la enfermedad avanzada

Múltiples
Intensos
Multifactoriales
Cambiantes
Evolutivos

Las necesidades de los pacientes pueden clasificarse en elementales o básicas (las que permiten las actividades básicas e instrumentales de la vida diaria, como la alimentación, la movilización o la higiene) o las que permiten llevarlas a cabo, así como mantener las relaciones sociales básicas. Las necesidades esenciales son aquellas que nos distinguen como personas, y se pueden resumir en las de carácter espiritual- trascendente: espiritualidad, dignidad, autonomía, afecto y esperanza. Estas últimas se acentúan en los pacientes a medida que avanzan y deben ser identificadas y atendidas para una adecuada adaptación a la situación. Las demandas de los pacientes y familiares son sus expresiones de la necesidad, y deben ser también consideradas y atendidas.

Mención especial requiere la situación de agonía, caracterizada por un deterioro sostenido, gradual o posterior a una crisis aguda, la pérdida progresiva de actividad y de interés por el entorno y el deterioro gradual de la consciencia; es el estado que precede a la muerte, en horas o días. Los síntomas más frecuentes en la situación de agonía son: debilidad extrema, ausencia de apetito, disminución del interés por el entorno y la actividad, trastornos de orientación y de consciencia, distintas formas de delirio (hipo- o hiperactivo), boca seca y disnea. Son relativamente frecuentes la constipación (con posible fecaloma) y la retención urinaria (a veces, combinadas y causantes de delirio o agitación).

Principios, instrumentos y aspectos esenciales en atención paliativa: modelos de atención, intervención y organización

Los conceptos clave en la atención integral e integrada de personas con condiciones crónicas avanzadas incluyen los del tratamiento específico, que está dedicado al control de la enfermedad (p. ej., quimioterapia antineoplásica); el tratamiento de soporte, que permite el tratamiento específico y limita sus efectos secundarios (p. ej., antieméticos o transfusiones), y el tratamiento paliativo o de atención paliativa, orientado a mejorar la calidad de vida, muy especialmente en las fases avanzadas. Estos tratamientos deben aplicarse de una manera integrada, en la que las medidas paliativas aumentan su proporción e intensidad a medida que avanza la enfermedad. Los cuidados al final de la vida se aplican en fases terminales de la enfermedad (semanas).

La atención paliativa puede definirse como la *evaluación y abordaje sistemáticos* de *necesidades multidimensionales* de pacientes con enfermedades avanzadas practicado por un equipo interdisciplinar competente, con la ética clínica y la planificación de decisiones anticipadas, así como la atención continuada y la gestión de casos como metodologías de trabajo. La *planificación de decisiones anticipadas* consiste en explorar e identificar los valores, preferencias y objetivos del paciente y establecer objetivos y medidas adecuadas a estos, con prevención de escenarios, crisis, o situaciones evolutivas previsibles. La *gestión de casos* consiste en añadir a la planificación terapéutica la indicación de recursos idóneos, así como el seguimiento y la atención continuada y urgente.

Los objetivos fundamentales de la atención paliativa son ofrecer el confort y la seguridad que permitan morir en paz, de acuerdo con los valores y preferencias personales de los pacientes, aliviando el sufrimiento y promoviendo la adaptación emocional de pacientes y familias al proceso de enfermedad progresiva.

Los objetivos generales de la atención paliativa consisten en la promoción de calidad de vida, la autonomía y la máxima adaptación al proceso evolutivo, del paciente y sus familiares, de manera que mejore la experiencia, sin precipitar la muerte de forma deliberada ni alargar la vida innecesariamente.

Las *competencias básicas fundamentales* de los profesionales son las de la evaluación y manejo proporcionado de la enfermedad y de su tratamiento, el control de los síntomas y el uso de fármacos, la información y la comunicación, la ética clínica y la planificación de decisiones anticipadas y la metodología de gestión de casos, con la adaptación de la propia organización a sus necesidades, promoviendo la atención continuada, coordinada o integrada de los servicios. A las competencias básicas deben añadirse las actitudes y comportamientos que promueven la atención de excelencia a personas en situación de vulnerabilidad y sufrimiento y que están basadas en los valores y actitudes nucleares de un profesional competente y comprometido, tales como empatía, compasión, compromiso, respeto, confianza, honestidad o congruencia, que son fruto de la aplicación de los valores humanistas de la medicina y que son muy reconocidos por los pacientes y familias.

El modelo de atención y de intervención consiste en el abordaje sistemático de las necesidades multidimensionales, lo que incluye la evaluación, seguida de la elaboración compartida de objetivos, la planificación y realización de las acciones y la monitorización y actualización.

Los pasos de la atención paliativa se basan en los siguientes puntos (cuadro 9-2): identificar necesidades multidimensionales, practicar un modelo de atención impecable (integral), revisar la situación de la enfermedad y tratamientos, elaborar un plan terapéutico multidimensional y sistemático (cuadro de cuidados) (fig. 9-4), identificar valores y preferencias del enfermo (ética clínica y proceso de decisiones anticipadas), trabajar en equipo, involucrar a la familia y al cuidador principal y realizar gestión de caso, seguimiento, atención continuada y urgente, coordinación y acciones integradas de servicios. Se deben considerar los criterios de intensidad/gravedad y los criterios de progresión. Algunas propuestas de evaluación incluyen el estado funcional (Karnofsky, Barthel, evolución en el tiempo de la pérdida de las actividades de la vida diaria), el estado

nutricional (pérdida de peso en el tiempo), el estado cognitivo (*minimental status*, test de Pfeiffer) y el estado de ánimo (escala numérico-verbal del estado de ánimo, ENV 0-10). Para la evaluación de las necesidades psicosociales y espirituales, están validadas las escalas DME, DME-c, y ENP (PSICPAL).

Cuadro 9-2 Acciones a iniciar tras identificar a personas con necesidades de atención paliativa

Evaluación multidimensional e inicio de una atención impecable
Explorar valores, preferencias, preocupaciones de pacientes y familiares e iniciar la planificación de decisiones anticipadas
Revisar el estado de la enfermedad y condición
Revisar el tratamiento
Identificar, evaluar y atender al cuidador principal
Involucrar al equipo e identificar al responsable de la atención
Definir, compartir e iniciar un plan terapéutico integral multidimensional
Organizar una atención integrada con definición del rol de los distintos servicios
Registrar y compartir la información
Evaluar, revisar, monitorizar

		Proceso de cuidar (habilidades)					
		1. Evaluación	2. Compartir información	3. Decisiones	4. Plan de cuidado	5. Cuidado	6. Confirmar
Dimensiones de pacientes y familiares (conocimientos)	A. Manejo de la enfermedad						
	B. Físico						
	C. Psicológico						
	D. Sociales						
	E. Espirituales						
	F. Prácticos						
	G. Cuidados al final de la vida/manejo de la muerte						
	H. Pérdidas, duelo						

FIGURA 9-4 Proceso sistemático de atención paliativa (cuadro de cuidados).

Un elemento esencial es la evaluación y control de los síntomas. Para ello se han desarrollado varios instrumentos, entre los que el más utilizado es el cuestionario de evaluación de síntomas de Edmonton (*Edmonton Symptom Assessment Scale*, ESAS). El *apoyo emocional* tiene como objetivos fundamentales los de promover la adaptación a la situación y desarrollar los recursos propios del paciente, mediante el *counselling*, la escucha activa, la presencia, los distintos métodos específicos de intervención (terapia del sentido, terapia dignidad, desmoralización, psicología positiva, *mindfulness*, etc.). Además, algunas preguntas básicas permiten identificar percepciones y preocupaciones de los pacientes. Deben aplicarse en el contexto de una relación terapéutica de confianza. Algunos ejemplos serían: «¿cómo ve la enfermedad y su evolución?» (información y comprensión de la situación); «de lo que hemos hablado de la evolución y el futuro, ¿qué cosas le preocupan más?» (preocupaciones); «de lo que hemos hablado, ¿tiene alguna duda?» (dudas y temas pendientes), y «¿qué le gustaría que hiciéramos por usted?» (expectativas y demandas). El abordaje de las necesidades esenciales (espiritualidad, dignidad, afecto, autonomía, esperanza) es un elemento fundamental para promover la adaptación y la aceptación de la situación. La planificación de decisiones anticipadas consiste en identificar valores y preferencias del paciente y situaciones previsibles que permitan anticipar decisiones, ajustadas a los objetivos evolutivos. La atención de la familia está basada en la concepción sistémica del abordaje integral, y consiste en evaluar su capacidad cuidadora, identificar al cuidador principal, y promover su adaptación, la capacidad práctica y emocional de cuidar, y la prevención y atención del duelo complicado.

Principios del tratamiento del dolor y otros síntomas en pacientes con enfermedades avanzadas

Los principios generales del control de síntomas están descritos en el cuadro 9-3.

Cuadro 9-3 Principios generales del control de síntomas

Evaluar antes de tratar
Definir los objetivos terapéuticos
Elaborar un plan terapéutico global
Informar apropiadamente a paciente y familia
Ofrecer apoyo emocional
Monitorización, revisión, accesibilidad y disponibilidad
Trabajar en equipo y cooperar con otros equipos

El dolor puede definirse como una experiencia desagradable, sensorial y emocional, asociada a una lesión tisular real o potencial. También se puede definir como una percepción somatopsíquica modulada por el ánimo, el estado emocional y el significado. Existen diversas maneras de describir y clasificar el dolor: agudo o crónico, nociceptivo, neuropático o mixto, continuo o intermitente. El dolor oncológico es uno de los paradigmas de las necesidades de los pacientes. En pacientes con enfermedades avanzadas distintas del cáncer la prevalencia de dolor es similar, aunque por causas distintas.

La estrategia general terapéutica del dolor debe incluir el uso de fármacos (analgésicos y coadyuvantes), las medidas generales y todas aquellas otras que reduzcan su impacto (soporte emocional, comunicación, descanso, etc.). Para indicar un tratamiento analgésico, deberíamos evaluar las características del dolor, determinar sus causas, definir los objetivos terapéuticos graduales, instaurar medidas farmacológicas mediante la

combinación de pautas fijas preventivas con las de rescate de las crisis y revisar frecuentemente la evolución.

Uso de fármacos para el control del dolor oncológico

La elección del analgésico depende de la causa (analgésicos o coanalgésicos específicos) y la intensidad (escala de la OMS) del dolor. Los fármacos del primer escalón de la OMS son los llamados analgésicos no opioides, tales como los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), el paracetamol, el metamizol u otros. El segundo escalón de la OMS está constituido por los opioides débiles, como el tramadol o la codeína. Los opioides potentes son los fármacos de elección para el dolor crónico intenso. Entre ellos, la morfina oral (de acción rápida o de liberación prolongada) es el más adecuado para el inicio de la analgesia, por su efectividad y manejo. Es aconsejable iniciar el tratamiento con dosis bajas, que se aumentarán progresivamente de acuerdo con la respuesta y la tolerancia, prescribiendo una pauta fija regular (cada 4, 8 o 12 h según el preparado), con atención al tratamiento de las crisis y prevención siempre de las yatrogenias más comunes (boca seca, somnolencia, estreñimiento). Es importante destacar que el uso adecuado de morfina y otros opioides potentes para el control del dolor crónico intenso no causa adicción ni precipita la muerte, ni está necesariamente contraindicado en pacientes con insuficiencia respiratoria.

En caso de falta de respuesta existen alternativas a la morfina oral, tales como la vía subcutánea continua o el uso de otros opioides como fentanilo transdérmico (muy útil para el tratamiento prolongado del dolor estable), metadona, hidromorfona u oxicodona, todas ellas de uso bajo supervisión de un equipo experimentado. Si se produce toxicidad pronunciada (delirio, mioclonías, náuseas o vómitos persistentes) es aconsejable reducir las dosis, asegurar la hidratación y valorar el cambio de fármaco, lo que se conoce como rotación de opioides. Por su parte, para la prevención de las crisis de dolor se deben identificar las causas desencadenantes y, para su tratamiento, los fármacos de elección son la morfina de acción rápida oral o subcutánea

o los preparados de fentanilo de absorción a través de la mucosa bucal o intranasal.

Los coanalgésicos son fármacos indicados para tratar el dolor crónico de manera más específica por su causa. Los más utilizados son los antidepresivos, como amitriptilina para el dolor disestésico continuo; los anticonvulsionantes, como gabapentina, pregabalina o carbamazepina, entre otros, para el dolor neuropático; los anestésicos locales, como mexiletina o lidocaína para el dolor distestésico continuo refractario; los agonistas GABA, como baclofeno para el dolor lancinante refractario, y los antagonistas NMDA, como ketamina, utilizados como fármacos de segunda línea en el dolor neuropático. Otros coanalgésicos de uso corriente son los glucocorticoides, como la dexametasona o la prednisona, que se emplean en el dolor por compresión neurológica, obstrucción intestinal o fenómenos inflamatorios intensos acompañantes; los bisfosfonatos, como zoledronato o pamidronato en las metástasis óseas líticas; los psicoestimulantes, como el metilfenidato cuando se asocia somnolencia o síntomas depresivos, y las benzodiazepinas, como el diazepam, el clonazepam o el midazolam, entre otros, como ansiolíticos o para el dolor neuropático.

Medidas intervencionistas para el control del dolor

Alrededor del 5%-10% de los pacientes con cáncer avanzado pueden requerir alguna técnica intervencionista para el control del dolor a lo largo de la evolución de la enfermedad. Estas técnicas resultan especialmente útiles en el dolor incidental o irruptivo de características nociceptivas somáticas, viscerales o con componente neuropático. Su indicación más frecuente se da en el paciente cuya escalada terapéutica previa no consigue controlar el dolor o sus efectos secundarios resultan intolerables. Las más frecuentes son la vía espinal intradural o epidural, los bloqueos neurolíticos de ganglios o plexos nerviosos, las infiltraciones, la cementoplastia vertebral o las técnicas de neuromodulación.

Atención a la situación de agonía o situación de los últimos días y sedación paliativa

La atención a la situación de agonía requiere una evaluación concienzuda, la revisión muy frecuente de los objetivos terapéuticos (orientados al confort) y del tratamiento farmacológico y la participación implícita o explícita del paciente y activa de la familia. Es fundamental definir explícitamente los objetivos terapéuticos, simplificándolos y evitando tratamientos innecesarios, así como respetar los valores y preferencias de los pacientes y de su familia. En el caso de la atención hospitalaria es aconsejable disponer de habitación individual que favorezca la intimidad, y promover el acceso y la intervención de la familia. En la atención domiciliaria es fundamental incrementar la frecuencia e intensidad de los cuidados, ofrecer soporte y educación a la familia para los cuidados y la prevención y respuesta a las crisis, y la atención continuada telefónica o presencial. En el momento de la muerte, resulta esencial prever y facilitar un cuidado respetuoso del cuerpo, respetar las reacciones de la familia y facilitar los trámites administrativos (certificados de defunción, etc.).

Los objetivos esenciales de la atención en esta situación están determinados para promover el confort, definido como una percepción subjetiva de bienestar. La mejor forma de promover confort en el enfermo es averiguar, en la medida de lo posible, lo que genera malestar, ya se trate de síntomas determinados, miedos, ciertas informaciones, algunas visitas, etc. La mejor forma de facilitar el confort de la familia es averiguar las necesidades ante la situación y las posibilidades de resolución de las mismas. Otro de los objetivos consiste en la prevención de las crisis. En los últimos días, el margen de maniobra es escaso, por lo que es importante prevenir, en lo posible, síntomas que puedan acontecer. Siempre es aconsejable tener previsto lo que hay que hacer si se producen convulsiones, hemorragia, estertores, etc., así como iniciar el tratamiento de los síntomas lo más precozmente posible. Lo anterior es aplicable tanto a los síntomas físicos como a otros de ámbito psicológico que pueda

presentar la familia (agotamiento físico, angustia, claudicación emocional, etc.). Es igualmente importante prevenir el «recuerdo doloroso», entendido como aquella imagen, sonido, comentario, olor u otro estímulo instalado en la memoria de un familiar de un paciente en situación de últimos días que puede evocar tras el fallecimiento del paciente alteraciones en el estado de ánimo. Ocasionalmente, la persistencia de este recuerdo doloroso puede desencadenar un duelo patológico.

La *sedación paliativa* consiste en la disminución deliberada de la consciencia que se practica con el objetivo de responder a síntomas refractarios o a angustia existencial acusada que no hayan podido ser controlados por métodos convencionales. La sedación paliativa tiene por objeto reducir el sufrimiento, sin tener como objetivo acortar la vida, y debe practicarse de manera protocolizada, gradual y con la participación explícita o implícita del paciente. Es aconsejable que sea indicada por un equipo especializado de acuerdo con protocolos institucionales. En casos de duda es recomendable la intervención de comités de ética asistencial.

La sedación puede ser superficial o profunda, continua o intermitente. Cuando la indicación responde a un procedimiento diagnóstico o terapéutico (p. ej., extracción manual de fecaloma o cura de úlceras) o a una crisis ocasional (p. ej., hemorragia), se denomina sedación transitoria. Cuando la indicación se produce ante un síntoma o problema refractario, se denomina sedación paliativa, y si el paciente se halla en situación agónica o de últimos días se habla de sedación paliativa terminal en la agonía o, sencillamente, sedación en la agonía.

La sedación es una maniobra terapéutica indicada para prevenir y tratar el disconfort producido por una maniobra diagnóstica o terapéutica (sedación transitoria) o por las circunstancias propias de una enfermedad en fase avanzada o terminal, especialmente en situaciones de agonía, o bien para el tratamiento de un síntoma físico o psicológico que se muestra refractario a otras terapias (p. ej., sedación terminal en casos refractarios de disnea, delirio o angustia extrema). Es importante tener en cuenta que sedación no es sinónimo de coma farmacológico y no tiene nada que ver con una práctica eutanásica. Además, no debe constituir la respuesta al disconfort familiar. Así, antes de indicar una sedación es preciso que se cumplan ciertas garantías éticas, entre las que se incluye la existencia de un síntoma refractario, bien porque las tentativas terapéuticas previas han fracasado o

porque no son apropiadas en el contexto del paciente, o acaso porque el tiempo real de maniobra para tratarlos es insuficiente para garantizar el bienestar del paciente. El objetivo es aliviar el sufrimiento y no se debe disminuir el nivel de consciencia más allá de lo necesario para garantizar el confort del paciente. Requiere el consentimiento explícito o implícito del mismo. Si ello no es posible, se debe intentar que la familia o el cuidador principal informe sobre los valores o deseos que explícita o implícitamente pudo manifestar el paciente ante situaciones parecidas a las actuales.

Para finalizar, todo ello debe quedar consignado en la historia clínica (curso clínico, hojas de enfermería, etc.), de forma que sea siempre posible reconstruir el proceso de toma de decisiones y el tratamiento utilizado. Además ha de garantizarse, por escrito y verbalmente, que la información de la nueva estrategia terapéutica llega a todos los que van a atender al paciente (todos los servicios implicados, turnos y médicos de guardia).

Organización de la atención paliativa: medidas generales, servicios y programas de cuidados paliativos. Importancia del trabajo en equipo

Las medidas de atención paliativa se desarrollan gradualmente y de manera creciente en la evolución de la enfermedad, con el objetivo de mejorar la calidad de vida y el ajuste emocional de paciente y familia. Pueden aplicarse con distinta intensidad y complejidad en todos los servicios de salud en los que se atienda a personas con enfermedades crónicas avanzadas y a sus familias.

Se denominan *medidas generales de atención paliativa* a las que deben practicarse en todos los servicios para garantizar una atención paliativa de calidad. Las más relevantes consisten en la identificación precoz de los pacientes que requieren atención paliativa, la formación de los profesionales (dolor, síntomas, comunicación, ética y atención planificada, gestión de caso, criterios de derivación), los referentes profesionales de la atención paliativa, la protocolización de situaciones prevalentes, la atención de la familia y el duelo, la planificación de decisiones anticipadas, la gestión de caso, la atención continuada y la accesibilidad, la promoción de la atención domiciliaria y la atención coordinada de recursos. Los *servicios específicos de cuidados paliativos* son aquellos que atienden fundamentalmente a pacientes avanzados-terminales, con un equipo interdisciplinar competente con formación avanzada, que realizan el proceso de atención a pacientes y familias, y que son reconocidos por pacientes y demás servicios, que pueden disponer de uno o varios dispositivos y actuar en distintos lugares del sistema. Pueden ser equipos de soporte (equipos interdisciplinares que actúan para dar apoyo a servicios convencionales) hospitalarios, domiciliarios o transversales en un sector, unidades de cuidados paliativos (camas específicas en hospitales, centros sociosanitarios o residenciales), consultas externas y hospitales de día o

sistemas integrales de cuidados paliativos, si intervienen en todos los recursos de un sector.

Recientemente, se han implementado equipos de atención psicosocial (EAPS) en una iniciativa de la Obra Social de La Caixa. Estos equipos (actualmente, 42 en España, 10 en Portugal, 5 en México, y 7 en Hong Kong) tienen una estructura de 2-3 psicólogos y 1 trabajador social, y actúan como soporte de equipos existentes para la atención psicosocial y espiritual de personas con situaciones complejas. Han atendido a más de 350.000 personas, y demostrado efectividad, eficiencia y alta satisfacción.

Las diferentes modalidades de equipos y servicios de cuidados paliativos han demostrado efectividad en la mejora de los síntomas, adaptación emocional y otros parámetros de calidad de vida de pacientes y familias, eficiencia en la provisión (con reducción de costes a expensas de la disminución de ingresos y estancias medias en hospitales, el aumento de la atención domiciliaria y el menor coste de las unidades comparadas con las convencionales de agudos) y satisfacción de pacientes y familias, al mejorar su experiencia de adaptación a la situación. Los *programas públicos de cuidados paliativos* conforman el conjunto de medidas que adopta un gobierno nacional, regional o de sector para desarrollar políticas públicas de cuidados paliativos, con principios de salud pública, visión poblacional y orientación comunitaria, con el objetivo de asegurar la cobertura, equidad, accesibilidad y calidad de los cuidados paliativos, con la implementación conjunta de servicios, medidas generales, accesibilidad de los opioides y formación sistematizada.

Es necesario resaltar que la práctica del *trabajo en equipo interdisciplinar* es fundamental para una atención paliativa de calidad. Los componentes aconsejables de equipos interdisciplinares para la atención paliativa son médicos, enfermeras, psicólogos, trabajadores sociales, terapeutas ocupacionales, fisioterapeutas, consejeros espirituales y otros que tengan participación específica (especialistas consultores, nutricionistas, farmacéuticos, etc.).

Las razones que hacen imprescindible el trabajo interdisciplinar en la atención paliativa incluyen la multidimensionalidad de las necesidades, la evaluación de todas las necesidades, la elaboración de planes terapéuticos multidimensionales y la complejidad de las intervenciones. Otro factor

relevante consiste en la prevención del *burnout* profesional, cuya frecuencia disminuye con la práctica del equipo interdisciplinar.

Los factores más relevantes de la efectividad de un equipo son la competencia profesional (formación adecuada) para responder a necesidades y demandas de pacientes y familias, el liderazgo adecuado, la definición de la misión, los valores y objetivos compartidos y la práctica cotidiana del trabajo interdisciplinar, con definición de funciones, respeto y comunicación y soporte adecuados. Las reuniones interdisciplinares, la documentación compartida, la protocolización, la definición común de los objetivos terapéuticos y la evaluación de resultados son las actividades más relevantes de los equipos.

Bibliografía especial

Cherny N, Fallon M, Kaasa S, Portenoy R, Currow D. *Oxford Textbook of Palliative Medicine*. New York: Oxford University Books; 2015.

Gómez-Batiste X, Martínez-Muñoz M, Blay C, Amblàs J, Vila L, Costa X. Identificación de personas con enfermedades crónicas avanzadas y necesidad de atención paliativa: elaboración del Instrumento NECPAL CCOMS-ICO. *MedClin (Barc)*. 2013;140:241–245.

Gómez-Batiste X, Murray SA, Keri T. Comprehensive and integrated palliative care for people with advanced chronic conditions: an update from several European initiatives and recommendations for policy. *J Pain Symptom Manage*. 2017;53(3):509–517.

González Barboteo J, Juliá J, Serrano G, Porta J. *Manual ICO de Rotación de opioides*. 2. ª ed. Madrid: Grunenthal Pharma; 2019.

Juliá J, Serrano G. *Manual Control de síntomas en pacientes con cáncer avanzado y terminal*. 4. ª ed. Madrid: ARAN Ediciones; 2019.

10

Enfermedades médicas durante el embarazo

F. Carmona Herrera

Introducción

Cuando tratamos a una embarazada hay que tener en cuenta a dos pacientes a la vez: la madre y el feto, y por ello debemos tener siempre en consideración cuatro principios básicos:

1. *El embarazo afecta al curso de la enfermedad.* Los cambios hemodinámicos de la gestación pueden agravar una cardiopatía. El embarazo puede producir diabetes gestacional o aumentar los requerimientos de insulina en diabéticas. Otras enfermedades pueden afectarse por diversos mecanismos. Estos cambios pueden tener lugar también durante el puerperio.
2. *La enfermedad afecta al curso del embarazo.* El mecanismo por el cual las enfermedades afectan al curso del embarazo puede variar. Aunque este puede ser importante para entender el proceso individual de una enfermedad, el simple reconocimiento de su existencia es suficiente para mejorar los resultados perinatales.
3. *El embarazo afecta al diagnóstico.* El embarazo predispone a la paciente a diagnósticos erróneos de enfermedades médicas debido a diversos factores: 1) el embarazo causa signos y síntomas no habituales fuera del embarazo, lo que hace que la diferenciación pueda ser difícil (cuadro 10-1); 2) la evaluación de los resultados de laboratorio puede ser también compleja: algunas pruebas están alteradas por el embarazo y, de otras, no hay definición de normalidad durante el embarazo. Algunas pruebas pueden ser falsamente positivas durante la gestación.
4. *El embarazo afecta al tratamiento.* La terapéutica médica durante el embarazo puede diferir de la utilizada en la paciente no embarazada tanto en los fármacos utilizados como en las dosis. La tabla 10-1 resume la clasificación de la *Food and Drug Administration* (FDA) sobre los efectos teratogénicos de los medicamentos en el embarazo.

Cuadro 10-1 Signos y síntomas, y hallazgos de laboratorio normales durante el embarazo pero anómalos fuera de este

Signos y síntomas

Náuseas y vómitos
Incremento de peso
Aumento del perímetro abdominal
Cambios en el hábito intestinal
Cambios en la frecuencia urinaria
Palpitaciones
Disnea
Modificación del foco cardíaco apical
Desdoblamiento de los ruidos cardíacos
Edema
Taquicardia

Hallazgos de laboratorio

Leucocitosis
Incremento de la VSG
Incremento de la fosfatasa alcalina
Determinaciones falsamente positivas de factor reumatoide, VDRL, células LE

LE: lupus eritematoso; VDRL: prueba de serología luética; VSG: velocidad de sedimentación globular.

Tabla 10-1

Definición de la *Food and Drug Administration* (FDA) de las categorías de medicamentos utilizables durante el embarazo

Categoría	Definición
A	Estudios controlados en mujeres no han demostrado riesgo para el feto en el primer trimestre y la posibilidad de daño fetal parece remota
B	Estudios en animales no indican riesgo para el feto, y no hay estudios controlados en humanos. Los estudios en animales muestran efectos adversos sobre el feto, pero estudios bien controlados no han demostrado riesgo para el feto
C	Algunos estudios han mostrado que el fármaco ejerce efectos teratogénicos o letales para embriones animales pero no hay estudios controlados en mujeres, o no se dispone de estudios ni en animales ni en mujeres
D	Existe evidencia positiva de riesgo fetal humano, pero los beneficios en ciertas situaciones pueden hacer aceptable el uso del fármaco
X	Algunos estudios en animales o en humanos han demostrado anomalías fetales o hay evidencia de riesgo fetal basada en experiencia humana, y el riesgo con la administración del fármaco excede claramente cualquier posible beneficio

Enfermedades pulmonares

Asma bronquial

Es la enfermedad pulmonar más frecuente de la embarazada. Afecta al 7%-10% de las mujeres en edad fértil. El asma es un factor de riesgo para el embarazo, con incremento de los malos resultados fetales como bajo peso al nacer, retraso de crecimiento intrauterino (RCIU), parto prematuro (PP), etc. Es bien conocido el compromiso de la oxigenación fetal cuando la de la madre está muy comprometida o la hipoxemia crónica presentada por los fetos de madres con compromiso crónico de su ventilación. El objetivo terapéutico será mantener la PaO_2 fetal, manteniendo la PaO_2 materna por encima de 60 mm Hg y la saturación arterial de oxígeno (SaO_2) igual o superior al 95%.

El esquema de tratamiento debe ser el mismo que en la mujer no gestante, sin olvidar que los glucocorticoides por vía oral se han asociado con incremento de riesgo de PP. No existe experiencia con los fármacos que, como el tiotropio, el reslizumab o el mepolizumab, han sido introducidos más recientemente.

Tromboembolia pulmonar

La tromboembolia pulmonar es cinco veces más frecuente en la embarazada. Es una de las causas principales de mortalidad materna en los países desarrollados. Este incremento es debido a cambios protrombóticos de la gestación, al aumento de capacitancia venosa, a la compresión de la vena cava y a otros factores.

El diagnóstico resulta difícil, toda vez que muchos síntomas ya están presentes durante el embarazo. La concentración de dímero D aumenta gradualmente a lo largo del embarazo y su capacidad discriminatoria es baja. La ecografía de las extremidades inferiores es útil para el diagnóstico de la trombosis venosa profunda. La radiografía de tórax es válida para excluir otros procesos. La tomografía computarizada (TC) helicoidal es la

prueba de elección. Es segura para el feto, sobre todo si se realiza con protección abdominal.

El tratamiento se basa en la anticoagulación con heparina (no fraccionada o de bajo peso molecular). Este fármaco es seguro para el feto y los riesgos hemorrágicos son similares a los de la población no gestante. Debe ser administrada a dosis plenas e idealmente se interrumpirá 24 h antes del parto.

Neumonía

La incidencia de neumonía comunitaria es algo superior entre las embarazadas. Los gérmenes más frecuentes son el neumococo, *Haemophilus*, clamidia y micoplasma. El tratamiento antibiótico es empírico y en general penicilinas, cefalosporinas o macrólidos. El ácido clavulánico no está contraindicado. La vacuna antineumocócica está indicada en embarazadas inmunocomprometidas.

La gravedad de la neumonía gripal es mayor en la mujer embarazada y las hospitalizaciones por influenza aumentan cerca de cinco veces durante el tercer trimestre. Es posible la afección transplacentaria del feto con consecuencias variables (aborto, PP, RCIU, etc.), en general más graves cuando la infección es precoz. Se debe vacunar a todas las embarazadas después del primer trimestre de la gestación.

Tuberculosis

Su mortalidad es cuatro veces superior durante la gestación que fuera de ella; la tasa de complicaciones obstétricas se multiplica por nueve. El tratamiento es necesario en la mujer con infección confirmada. Es posible la infección transplacentaria. Se debe iniciar el tratamiento en cuanto se conozca el diagnóstico. Los principios del tratamiento son los mismos que para la no gestante, aunque la isoniazida puede ser especialmente hepatotóxica durante la gestación. La rifampicina y la isoniazida no son teratogénicas, pero la rifampicina puede provocar hemorragias en el recién nacido, siendo imprescindible la administración de vitamina K, así como la de piridoxina durante el tratamiento con isoniazida. El etambutol y la pirazinamida son seguros durante la gestación. Los aminoglucósidos se han

asociado a anomalías fetales y deben reservarse para casos de multirresistencia. La etionamida y la protionamida son teratogénicos.

La infección congénita fetal puede ocasionar la muerte del recién nacido si no es tratada adecuadamente. Se puede adquirir por vía hematógena o durante el paso por el canal del parto.

Hipertensión pulmonar

Debe evitarse el embarazo por las altas tasas de mortalidad materna observadas (30%-50%), sobre todo en mujeres con presión arterial pulmonar superior a 60 mm Hg. Los efectos fetales también son importantes; la tasa de PP es superior al 50%. Con respecto al tratamiento, el óxido nítrico en la etapa periparto puede ser beneficioso. El tratamiento con epoprostenol o iloprost se ha mostrado útil cuando se decide seguir adelante con el embarazo. El bosentán está contraindicado.

Enfermedades endocrinológicas

Diabetes y embarazo

La diabetes mellitus (DM) es la endocrinopatía que se asocia con más frecuencia al embarazo, siendo la forma más frecuente la DM gestacional. La gestación es un estado prodiabetógeno caracterizado por resistencia progresiva a la insulina que es máxima a término. Esto facilita una mayor cantidad de glucosa circulante para su transferencia al feto. Para la detección de la DM gestacional se debe realizar la prueba de O'Sullivan a todas las gestantes como mínimo entre las semanas 24 y 28 de gestación.

Un mal control glicémico durante el embarazo y el período preconcepcional se asocia a aumento en las tasas de anomalías congénitas y de morbimortalidad perinatal. Así, una concentración de hemoglobina A_{1c} superior al 10% en el primer trimestre se relaciona con alta frecuencia de malformaciones fetales graves. Por ello, se debe aconsejar a las mujeres que planifiquen su gestación y que sólo queden gestantes con glicadas inferiores al 7%, después de una evaluación cuidadosa de su estado cardiovascular y renal.

Las gestantes con DM presentan un riesgo elevado de complicaciones obstétricas como preeclampsia, polihidramnios, macrosomía o muerte intrauterina, que se reducen con un control metabólico adecuado. Se debe recomendar el autocontrol glicémico frecuente (cuatro veces al día). Idealmente, la glicemia preprandial debe ser inferior a 5,5 mmol/L (100 mg/dL) y a las 2 h de la ingesta no debe superar los 7 mmol/L (126 mg/dL). Si no se presentan complicaciones y la glucemia es normal, se puede continuar con el embarazo hasta el término y permitir el parto espontáneo.

El tratamiento ideal para las gestantes con DM pregestacional es la insulina, ajustando las dosis individualmente. No se aconseja el uso de los análogos de insulina durante la gestación, pero el uso de los hipoglucemiantes orales es seguro durante el embarazo y en grupos seleccionados de pacientes alcanzan la misma eficacia que la insulina. El tratamiento inicial para las pacientes con DM gestacional es la dieta (30-35

kcal/kg de peso y día) con una composición que incluya un 40%-50% de hidratos de carbono, un 20% de proteínas y un 30%-40% de grasas.

Durante el parto, deben mantenerse concentraciones euglucémicas, lo que es más fácil de conseguir con infusiones continuas de glucosa e insulina.

Hipertiroidismo

El embarazo puede provocar o agravar esta situación, ya que existe una gran similitud entre las cadenas α de la TSH y de la hCG. De hecho, cuando aparece en las primeras fases del embarazo hay que descartar la presencia de una mola. El hipertiroidismo aumenta la morbilidad neonatal y la tasa de preeclampsia, pero no la de otras complicaciones maternas. El tratamiento se realiza mediante la administración de tionamidas (mejor propiltiouracilo) que inhiben la síntesis de hormonas tiroideas. El objetivo es mantener las concentraciones de T_4 en los límites altos de la normalidad. Es posible que durante el posparto sea necesario incrementar la dosis. Las tionamidas atraviesan la placenta y provocan hipotiroidismo en el 1% al 5% de los fetos que, en algunos casos, se acompaña de desarrollo de bocio. No se han descrito efectos a largo plazo sobre la descendencia.

En algunos casos de hipertiroidismo no diagnosticado, el estímulo del parto u otras circunstancias pueden desencadenar una tormenta tiroidea con mortalidad superior al 25%. Es necesario el tratamiento urgente e intensivo con rehidratación, dosis altas de propiltiouracilo y yoduro sódico. Otros medicamentos que pueden estar indicados son el litio, el propranolol o la dexametasona.

Tiroiditis posparto

Aparece en el primer año posparto en el 5% de las puérperas, inicialmente con síntomas leves de hipertiroidismo que suelen durar de 1 a 3 meses y se siguen de síntomas, también transitorios, de hipotiroidismo. La etiología parece ser una infiltración linfocítica del tiroides asociada a elevación de anticuerpos antitiroideos. La recuperación espontánea es la norma, aunque son frecuentes las recurrencias en gestaciones posteriores.

Enfermedades digestivas y hepáticas

Náuseas y vómitos

La incidencia de náuseas y/o vómitos supera el 50%, durante el primer trimestre. En general es leve y el tratamiento consiste en medidas de soporte con hidratación, comidas frecuentes, poco abundantes, y evitación de alimentos que precipiten o agraven la clínica. Es útil una combinación de piridoxina y doxilamina.

La hiperémesis gravídica es una entidad grave y poco frecuente asociada con náuseas y vómitos intensos de difícil tratamiento y que ocasiona pérdida de peso, alteraciones hidroelectrolíticas, cetonemia y cetonuria, con deshidratación, hiperpirexia e ictericia. En los casos más graves es necesaria la hospitalización con tratamiento adecuado con metoclopramida u ondansetrón.

Reflujo gastroesofágico

Muy frecuente durante la gestación. Ocurre en más del 70% de las gestantes. El 25% lo experimentan diariamente. Es más frecuente después de las comidas y se agrava en decúbito. Es típico del tercer trimestre y mejora después del parto. El tratamiento es sintomático, con medidas dietéticas, antiácidos e inhibidores de la bomba de protones cuando sean necesarios.

Apendicitis

Es la causa más frecuente de abdomen agudo de causa no obstétrica durante el embarazo (1/1.500 embarazos), sin que presente diferencias de frecuencia en cualquiera de los tres trimestres o el puerperio. La clínica en la embarazada es similar a la de la no gestante, pero hay que remarcar que los signos de peritonitis pueden no aparecer hasta fases avanzadas. El dolor no siempre se presenta en el punto de McBurney ya que, al avanzar el embarazo, el apéndice se desplaza en dirección craneal, posterior y lateral.

El tratamiento no debe demorarse: el retraso hace que la tasa de perforación sea más alta que fuera del embarazo, lo que incrementa la morbimortalidad materno-fetal. La intervención quirúrgica no entraña un riesgo especial y no está indicado el tratamiento tocolítico profiláctico ni tampoco la cesárea concomitante.

Pancreatitis

La asociación con el embarazo es rara, pero cuando aparece en mujeres de menos de 30 años, la mitad de ellas son gestantes. El cuadro es similar al de fuera del embarazo e incluye dolor súbito en mesogastrio, que puede irradiar al tórax y la espalda y que se puede acompañar de náuseas, vómitos, íleo paralítico y fiebre. El diagnóstico debe basarse en la determinación de lipasas o amilasas en suero y en la ecografía, que permitirá, además, explorar la vía biliar. El tratamiento es similar al de la no embarazada. El pronóstico es bueno cuando el diagnóstico y el tratamiento son tempranos, aunque si la pancreatitis aparece en el tercer trimestre la tasa de PP puede superar el 50%, sobre todo en casos graves.

Hepatopatías ligadas a la gestación

Véase también el capítulo 45, Hígado y embarazo.

Colestasis intrahepática del embarazo

Es la más frecuente y se caracteriza por prurito intenso e ictericia ocasional. Suele iniciarse en el tercer trimestre. El tratamiento es ácido ursodesoxicólico en los casos graves. Tiene tendencia a recurrir en embarazos posteriores y con el uso de anticonceptivos hormonales.

Esteatosis hepática aguda

Su frecuencia es mayor y su gravedad menor de lo que se pensaba, ya que se reconocen formas leves que antes no eran diagnosticadas. Suele aparecer en el tercer trimestre, con náuseas, vómitos, malestar y debilidad. Es frecuente la aparición de ictericia, así como dolor en hipocondrio o epigastrio. Si la enfermedad progresa, la paciente puede mostrar fallo

hepático grave, con coma y coagulopatía. Los análisis de laboratorio muestran alargamiento del tiempo de protrombina, descenso del fibrinógeno, hipoglucemia, elevación de las transaminasas e hiperbilirrubinemia. La ecografía y la TC ayudan a realizar el diagnóstico, ya que los hallazgos son típicos en ambas exploraciones. La biopsia hepática sólo está indicada en casos dudosos y es definitiva al observarse una infiltración grasa microvesicular de los hepatocitos. El curso característico es hacia la recuperación total después del parto, por lo que el tratamiento consistirá en medidas de sostén y en la finalización de la gestación. El pronóstico fetal depende de la prematuridad. La enfermedad no recurre en otras gestaciones.

Síndrome HELLP

El síndrome HELLP (del inglés *Hemolysis, Elevated Liver enzymes and Low Platelets*) es una complicación de la preeclampsia, con síntomas hepáticos secundarios a depósitos de fibrina en los sinusoides periportales que originan necrosis hepatocítica y hemorragia intrahepática. El cuadro clínico consiste en una elevación de las enzimas hepáticas, hemólisis y plaquetopenia, y debe ser diferenciado de la esteatosis hepática y del síndrome hemolítico urémico. El tratamiento es el de la preeclampsia discutiéndose el papel de los glucocorticoides.

Enfermedades neurológicas

Epilepsia

Es la segunda enfermedad neurológica más frecuente durante el embarazo. El efecto de este es impredecible, siendo el mejor indicador el estado antes de la gestación: las pacientes con convulsiones muy frecuentes suelen empeorar durante la gestación. Por el contrario, si la mujer ha permanecido sin crisis durante los 9 meses anteriores, la probabilidad de empeorar es del 25%; si el período libre de ataques es de más de 2 años, el porcentaje se reduce al 10%. Una convulsión aislada no incrementa significativamente el riesgo para la madre o el feto; sin embargo, el *status epilepticus* es una amenaza real para la vida de la madre y del feto.

Los hijos de madres epilépticas tienen un riesgo elevado de presentar malformaciones si la madre está siendo tratada. El riesgo se incrementa con la gravedad de la enfermedad materna y con el número y tipo de fármacos usados. El riesgo de labio leporino está multiplicado por cinco. El de anomalías cardíacas está incrementado en pacientes expuestas a la trimetadiona, y el de defectos abiertos del sistema nervioso central está asociado al uso de ácido valproico, aunque también se ha observado con fenitoína o barbitúricos.

Durante el embarazo debe usarse el mínimo número de fármacos. Es necesaria la suplementación con ácido fólico (0,5 a 4 mg/24 h desde el momento en que la mujer suspende las medidas anticonceptivas) sobre todo en mujeres que toman ácido valproico. Asimismo, se ha de tener en cuenta que los hijos de las madres que toman fenitoína, barbitúricos o primidona pueden tener una alteración de la coagulación vitamina K dependiente, por lo que es preciso administrar un suplemento de 20 mg/24 h de vitamina K durante las 2-3 últimas semanas del embarazo.

Miastenia gravis

El embarazo afecta el curso de la miastenia de manera impredecible, pero la timectomía previa reduce el riesgo de presentar crisis durante el embarazo. Si estas se presentan, deben tratarse como fuera del embarazo. Dado que el

miometrio no está afectado, el parto es de curso normal, aunque la paciente puede tener dificultades para pujar. La anestesia epidural no está contraindicada. El sulfato de magnesio, indicado en casos de preeclampsia, puede precipitar crisis de miastenia. El feto no se afecta por la enfermedad, pero, debido al paso transplacentario de anticuerpos, algunos fetos pueden presentar artrogriposis y un 12% de los recién nacidos pueden presentar miastenia neonatal. La remisión espontánea es la norma y ocurre en 2-4 semanas, cuando desaparecen los anticuerpos de la circulación neonatal.

Enfermedades hematológicas

Anemia

Es la enfermedad hematológica más frecuente e importante durante la gestación. Se define como un valor de hemoglobina por debajo de 110 g/L durante el primer y tercer trimestre del embarazo y de 105 g/L durante el segundo. Durante el embarazo se producen cambios que deben tenerse en cuenta para evaluar los diferentes estudios diagnósticos. El volumen sanguíneo y el número total de hematíes se elevan durante la gestación, pero el aumento del primero es mucho más marcado, por lo que se produce un descenso por dilución de la hemoglobina, del hematocrito y del recuento de hematíes. Sin embargo, ni el volumen corpuscular medio ni la concentración corpuscular media de hemoglobina se modifican; por ello, su evaluación conjunta ayuda a diferenciar la hemodilución gestacional de la ferropenia. Las demandas de hierro se incrementan durante el embarazo, y dado que muchas mujeres tienen depósitos escasos de hierro es frecuente que muchas desarrollen ferropenia. Los requerimientos de folato se incrementan de manera notable, pasando de 50 a 1.000 µg/24 h.

Anemia ferropénica

Es la causa más común de anemia en el embarazo. El laboratorio muestra anemia microcítica e hipocroma con depleción de los depósitos de hierro. El tratamiento es sulfato ferroso por vía oral. La respuesta, en forma de reticulocitosis, debería ser observada en 7 a 10 días; la hemoglobina debería aumentar 1 g por semana en las pacientes gravemente afectadas. El tratamiento debe mantenerse durante 4-6 meses para reemplazar los depósitos de hierro.

Anemia megaloblástica

Su etiología más frecuente es el déficit de folatos, aunque debe descartarse el de vitamina B_{12}. En el hemograma existe anemia macrocítica típicamente asociada a hipersegmentación de los neutrófilos. Los reticulocitos están normales o disminuidos; puede existir plaquetopenia. El tratamiento

consiste en ácido fólico por vía oral, aunque la vía parenteral puede ser necesaria si existe malabsorción. Se debe esperar una respuesta en 48 a 72 h. Si la causa es un déficit de vitamina B_{12}, esta se debe administrar parenteralmente.

Púrpura trombocitopénica autoinmune

Se define como una cantidad de plaquetas inferior a 150×10^9/L con presencia de anticuerpos antiplaquetarios circulantes. Estos anticuerpos son de tipo IgG y pueden atravesar la placenta y provocar plaquetopenia fetal. No existe correlación entre los títulos de anticuerpos maternos y la afección fetal ni ningún factor que permita predecirla. Los neonatos presentan ocasionalmente episodios leves y transitorios de hemorragia que desaparecen de 1 a 4 semanas después del parto, si bien un 10% de los fetos afectados pueden presentar hemorragias intracraneales, producidas durante el paso por el canal. Si el recuento de sangre de cordón o de muestra fetal en el momento del parto es superior a 50×10^9/L, se puede permitir el parto vaginal. En caso contrario, la cesárea es obligada.

Enfermedades infecciosas

Infecciones urinarias

La estasis provocada por el embarazo hace que las infecciones de este tracto sean las más frecuentes en la gestante. Entre los cambios que provoca el embarazo y que influyen en la aparición de estasis se cuentan: 1) relajación de la fibra muscular lisa ureteral y vesical; 2) compresión de las porciones distales de los uréteres que provocan hidronefrosis derecha en el 75% de las embarazadas e izquierda en el 30%; 3) expansión de las pelvis y los cálices renales; 4) incremento de la capacidad vesical, y 5) aumento del filtrado glomerular, lo que hace que se incremente el aporte de orina al sistema excretor. Por todo ello aumenta la frecuencia de infecciones urinarias en la gestante.

El 2%-10% de las gestantes presentan bacteriuria asintomática; de ellas, hasta el 30% pueden desarrollar pielonefritis a lo largo del embarazo. Más del 80% de estas se hubieran evitado con la detección y tratamiento adecuados de la bacteriuria. Por ello se debe practicar un urocultivo a todas las gestantes durante el primer trimestre. Además, en mujeres con otros factores de riesgo se debe practicar un cultivo trimestralmente. El tratamiento dependerá del antibiograma, aunque un antiséptico como la fosfomicina suele ser útil en la mayoría de ocasiones.

Enfermedades de transmisión sexual

Gonorrea y clamidiasis

Durante el embarazo, ambas enfermedades se asocian a mayor riesgo de complicaciones obstétricas y puerperales, incluyendo artritis. El recién nacido puede presentar conjuntivitis, neumonitis intersticial, bronquitis, meningitis, endocarditis y septicemia, menos graves en el caso de la clamidiasis. El tratamiento de ambas es el mismo que fuera del embarazo y debe incluir la profilaxis ocular del recién nacido.

Herpes genital

Aunque la primoinfección se puede asociar a complicaciones obstétricas, la infección neonatal, con una morbimortalidad elevada, es su manifestación más acusada ya que, aunque la infección transplacentaria es posible (1/3.500 embarazos), es mucho más fácil durante el paso por el canal del parto cuando hay lesiones activas (50% de los casos). El tratamiento es obligado en casos de primoinfección en cualquier momento del embarazo, pero sobre todo cuando se produce a término. Debe ser el mismo que el de la mujer no gestante y practicar una cesárea si existen lesiones activas en el momento del parto. Los recién nacidos expuestos deben ser aislados.

Sífilis

Durante el embarazo puede provocar abortos, PP, muerte fetal y el desarrollo de la enfermedad en el recién nacido (sífilis congénita). La enfermedad es transmisible, si no se trata, durante gestaciones sucesivas. Las manifestaciones clínicas en el recién nacido varían según el momento del embarazo en que tiene lugar la transmisión al feto. Cuando se produce en el primer trimestre, existen muchas posibilidades de que el recién nacido esté asintomático. La sífilis congénita tiene sintomatología variable, con rinitis hemorrágica, erupción eritematosa papular, condiloma plano, fisuras radiales periorificiales, pénfigo sifilítico, microadenopatías, hepatoesplenomegalia y plaquetopenia. Otras manifestaciones más o menos frecuentes son tibia en sable, gomas, alteraciones articulares y queratitis. Algunas manifestaciones tardías son los dientes de Hutchinson (incisivos cónicos, pequeños con muescas en la superficie masticadora), los nódulos de Parrot, la nariz en silla de montar, y otras.

El tratamiento se basa en el empleo de penicilina G benzatina. Otros no son adecuados para la prevención de la sífilis congénita. Por ello, las embarazadas alérgicas deben ser desensibilizadas. Cuando el tratamiento se realiza en la fase secundaria de la enfermedad existe alta probabilidad de que se desarrolle una reacción de Jarisch-Herxheimer debida a la liberación masiva de treponemas a la circulación.

Virus del Zika

La enfermedad en adultos es leve y la principal preocupación es el llamado síndrome del Zika congénito, que incluye anomalías del SNC (microcefalia y otras malformaciones), anomalías oculares y olfativas, aunque se desconoce su riesgo real. Se consideran criterios de estudio para el virus del Zika y tributarias de seguimiento aquellas pacientes que: hayan viajado a zonas endémicas durante el embarazo o en las 8 semanas previas; hayan mantenido cualquier relación sexual sin protección durante el embarazo o en las 8 semanas previas, con un hombre o mujer que haya regresado, menos de 8 semanas antes, de zonas endémicas. Está indicado realizar el estudio diagnóstico en todas las gestantes con antecedente de exposición de riesgo. La detección de RNA vírico mediante técnicas de PCR en sangre u orina confirma el diagnóstico de infección materna. La serología es menos específica, porque puede presentar reacciones cruzadas con otras infecciones por flavivirus.

Virus de la inmunodeficiencia humana

La mitad de las personas portadoras del virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) son mujeres, muchas en edad reproductiva. La infección por el HIV se asocia a incremento en las tasas de aborto espontáneo, RCIU, PP, corioamnionitis, muerte intraútero y mortalidad neonatal e infantil. Se conoce con seguridad que el embarazo no acelera la progresión de la enfermedad y, en los países desarrollados, la infección por el HIV no es una causa relevante de mortalidad materna como lo es en países subdesarrollados. La transmisión vertical en ausencia de profilaxis se produce en un 14%-25% de los casos, sobre todo durante el parto o durante la lactancia materna.

El riesgo de transmisión es mayor en función de la gravedad de la infección materna, la carga vírica, el tiempo de ruptura de membranas, el tipo de parto y otros factores como el PP o la coexistencia de otras infecciones. Las visitas gestacionales constituyen una oportunidad excelente de ofrecer la determinación del HIV. En mujeres con HIV conocido, la programación adecuada de la gestación ayudará a minimizar los efectos adversos. La terapia antirretroviral debe utilizarse durante el embarazo como tratamiento materno y para prevenir y reducir la tasa de transmisión vertical. Los principales regímenes y recomendaciones actuales

se basan en el uso de tratamiento antirretroviral de gran actividad y en la implementación de medidas preventivas de la transmisión vertical (cesárea electiva en casos seleccionados, lactancia artificial, profilaxis intraparto, tratamiento del recién nacido…), lo que ha reducido la tasa de transmisión vertical del HIV a cifras inferiores al 2%, e inferior al 0,5%-1% si se aplican las distintas medidas de forma óptima.

Enfermedades cardiovasculares

El embarazo causa cambios en el sistema cardiovascular a los que la gestante sana se adapta sin dificultad; sin embargo, en casos de enfermedad cardíaca grave, el embarazo representa un riesgo que puede llegar a ser inasumible, existiendo diferentes clasificaciones de dicho riesgo. La tabla 10-2 muestra la clasificación de riesgo modificada de la OMS, que es la que mejor se correlaciona con las complicaciones maternas durante la gestación y es la que se recomienda usar para valorar el riesgo del embarazo. Se divide en cuatro grupos, de menor a mayor riesgo de morbimortalidad materna. Una clase IV supone un riesgo extremadamente alto de mortalidad materna o morbilidad grave, estando el embarazo contraindicado. Si este tiene lugar, podría plantearse su interrupción. El riesgo de descompensación es máximo en tres momentos: al final del segundo trimestre (28-32 semanas); durante el trabajo de parto y el parto (durante las contracciones, la sangre fluye desde la circulación uteroplacentaria hacia la cava); y en el puerperio inmediato (después del alumbramiento e iniciada la involución uterina, se libera la obstrucción mecánica de la vena cava aumentando el retorno venoso).

Tabla 10-2

Riesgo de mortalidad por enfermedades cardiovasculares asociado al embarazo

Escala	Riesgo	Condiciones
OMS I	No ↑ mortalidad materna Leve ↑ morbilidad	No complicada, leve o moderada: Estenosis pulmonar Persistencia de *ductus* arterioso Prolapso de la válvula mitral Lesiones simples correctamente corregidas (CIA, CIV, DAP, drenaje venoso anómalo) Focos aislados ectópicos auriculares o ventriculares
OMS II	Leve ↑ mortalidad materna Moderado ↑ morbilidad	Defecto septal auricular o ventricular no reparado Tetralogía de Fallot reparada Arritmias (la mayoría)
OMS II/III		Disfunción ventricular izquierda leve Miocardiopatía hipertrófica Valvulopatía que no se considera OMS I u OMS IV Síndrome de Marfan sin dilatación aórtica Coartación reparada Válvula aórtica bicúspide con aorta < 45 mm
OMS III	Moderado ↑ mortalidad materna Gran ↑ morbilidad	Válvula mecánica Ventrículo derecho sistémico Circulación de Fontan Cardiopatía cianótica no reparada (si SaO_2 > 85%, buena función ventricular y asintomático) Otras cardiopatías congénitas complejas Síndrome de Marfan con dilatación aorta de 40-45 mm Válvula aórtica bicúspide con aorta de 45-50 mm

Escala	Riesgo	Condiciones
OMS IV	Gran ↑ mortalidad materna Gran ↑ morbilidad	Hipertensión arterial pulmonar Disfunción ventricular grave (FEVE < 30%, NYHA III-IV) Estenosis mitral grave Estenosis aórtica grave sintomática, con disfunción ventricular, con prueba de esfuerzo anormal o con hipertrofia ventricular Antecedente de miocardiopatía periparto con disfunción ventricular Síndrome de Marfan con aorta > 45 mm Válvula aórtica bicúspide con aorta > 50 mm Coartación grave Cardiopatía cianótica no reparada con $SaO_2 \leq 85\%$

La indicación de profilaxis antibiótica en las pacientes gestantes con alto riesgo de endocarditis (válvula protésica o material protésico, antecedentes de endocarditis y pacientes con cardiopatía congénita cianótica no reparada o reparada parcialmente) es la misma que en las no gestantes. En la actualidad no se recomienda la profilaxis antibiótica de la endocarditis durante el parto, ya sea vaginal o cesárea. Sí está indicada la profilaxis intraoperatoria habitual a la que se realiza en cualquier cesárea.

El resultado perinatal está en relación con la clase funcional, de tal manera que, en clases avanzadas, el PP es del 20% al 30%, y el RCIU, del 10%, mientras que en clases I o II el riesgo es igual al de la población general. Existe además un mayor riesgo de abortos y muertes perinatales, también a expensas de la clase funcional. Si existe insuficiencia cardíaca, el riesgo de muerte fetal o de alteraciones del desarrollo alcanza el 50% en algunas series, debido a la alteración del flujo uteroplacentario.

Defectos septales

Son las lesiones asociadas con más frecuencia al embarazo; en general son asintomáticas. El factor pronóstico más importante es el tamaño del defecto. Si es pequeño, no suele provocar problemas, pero los de mayor diámetro se asocian a fallo cardíaco, arritmias e incluso hipertensión pulmonar. Se deben evitar las sobrecargas hídricas durante el parto.

Valvulopatías

Estenosis pulmonar

El principal factor pronóstico es el grado de obstrucción, más que el lugar exacto de la misma. Se suele tolerar bien durante la gestación y la mortalidad materna no está incrementada.

Insuficiencia tricuspídea y pulmonar

Su frecuencia ha aumentado debido a la prevalencia de la endocarditis bacteriana en usuarias de drogas por vía parenteral. El embarazo y el parto están bien tolerados. Hay que ser cuidadoso con la administración de fluidos durante el parto.

Estenosis mitral

Es la lesión valvular más frecuente durante el embarazo. Produce dificultad en el llenado del ventrículo izquierdo, lo que dificulta la adaptación a las modificaciones hemodinámicas de la gestación y puede desencadenar edema pulmonar. La aparición de taquiarritmias incrementa el riesgo de descompensación. Las pacientes con estenosis mitral suelen llegar al parto ya al máximo de su capacidad de adaptación al aumento del gasto y no pueden acomodarse al incremento de volumen que acontece en el puerperio inmediato, por lo que este es uno de los períodos de máximo riesgo para estas mujeres. Si la paciente llega al embarazo en clase funcional III o IV, son válidas las mismas consideraciones que se han hecho para las pacientes con hipertensión pulmonar.

Estenosis aórtica

Al contrario que en la estenosis de la válvula mitral, estas pacientes no desarrollan alteraciones hemodinámicas hasta que el diámetro valvular está muy disminuido; el principal problema de estas pacientes es la resistencia al aumento del gasto, aunque la relativa hipervolemia de la gestación ayuda a minimizarlo. En estas pacientes, el parto es el momento de máximo riesgo y hay que ser especialmente cuidadoso para mantener el gasto cardíaco. La hipotensión secundaria a sangrado excesivo, el bloqueo simpático secundario a la anestesia peridural o el síndrome de compresión de la vena

cava pueden ser fatales. Las tasas de mortalidad alcanzan el 17%, y empeoran al aumentar el gradiente de presión.

Insuficiencia mitral y aórtica

Generalmente son bien toleradas. El riesgo principal es la aparición o empeoramiento de hipertrofia auricular izquierda que puede asociarse a fibrilación. El prolapso congénito de la válvula mitral es mucho más frecuente y no supone riesgos para la madre o el feto, incluso cuando ocasiona algún grado de insuficiencia.

Hipertensión arterial (v. también cap. 57)

Es un problema relevante por su frecuencia (alrededor del 8% de gestaciones) y su gravedad, ya que se asocia a un buen número de complicaciones maternas y fetales. Se diagnostica cuando la embarazada presenta cifras de presión arterial superiores a 140/90 mm Hg en dos ocasiones diferentes. Durante el embarazo se clasifica en: 1) hipertensión crónica; 2) hipertensión gestacional; 3) preeclampsia, y 4) hipertensión crónica con preeclampsia sobreañadida.

La preeclampsia y la hipertensión gestacionales son estados hipertensivos aparecidos después de la semana 20 de gestación; en la primera se produce proteinuria superior a 300 mg/24 h. En algunas mujeres puede complicar una hipertensión crónica preexistente. En ambos casos desaparece después del parto, y los valores tensionales suelen volver a la normalidad en las primeras 2 semanas del puerperio. Esto es especialmente relevante cuando existe preeclampsia, ya que esta enfermedad compromete de manera grave el pronóstico fetal y materno y, en muchas ocasiones, es necesario finalizar la gestación.

Entre el 1% y el 5% de las embarazadas de los países desarrollados presenta hipertensión crónica, generalmente esencial. Se asocia con peores resultados neonatales, aunque nunca llegan a ser tan desfavorables como en la preeclampsia. El tratamiento, cuando está indicado en función de las cifras arteriales, se prefiere realizar con fármacos α- y β-bloqueantes, con bloqueantes de los canales del calcio, con hidralazina o con α-metildopa. Es importante la vigilancia de estas pacientes para detectar precozmente la

aparición de una preeclampsia, que empeora notablemente el pronóstico. Las mujeres con cifras más altas de presión y las de mayor tiempo de evolución de la hipertensión son las que tienen mayor riesgo de desarrollar una preeclampsia sobreañadida.

Enfermedades autoinmunes

El embarazo en mujeres con enfermedades autoinmunes debe planificarse idealmente en un período de remisión de la enfermedad, mientras la paciente necesita poca o ninguna medicación.

Lupus eritematoso sistémico

El pronóstico de las gestantes con lupus eritematoso sistémico (LES) ha mejorado considerablemente durante los últimos años, de tal manera que la tasa de recién nacidos vivos es prácticamente la misma que en mujeres sanas y la tasa de recurrencias de la enfermedad durante la gestación es equivalente a la observada en pacientes no embarazadas. Sin embargo, las tasas de PP, RCIU y otras complicaciones son significativamente más altas, por lo que se ha de seguir considerando un embarazo de alto riesgo.

La tasa de brotes en aquellas mujeres que se embarazan en fases de remisión de la enfermedad de al menos 6 meses de duración y que no suspenden la medicación necesaria para mantener el LES inactivo es la misma que en mujeres no gestantes. El beneficio de programar la gestación es doble: mejora la salud de la madre y disminuye las tasas de PP, aumentando la probabilidad de dar a luz un recién nacido sano. El PP es la complicación más frecuente de las embarazadas con LES, sobre todo en aquellas con nefritis lúpica activa al inicio de la gestación. Estas pacientes se exponen más a sufrir brotes y experimentar deterioro de su función renal aunque, de nuevo, si la gestación se produce en fase de remisión, los brotes son leves y la función renal se recupera tras el embarazo.

La presencia de anticuerpos anti-SSA o anti-SSB (20%-30% de mujeres con LES) es otro importante factor pronóstico fetal, ya que su presencia se asocia con el denominado lupus neonatal, que puede incluir bloqueo cardíaco congénito (BCC), erupción cutánea y anomalías hematológicas. Estas dos últimas manifestaciones son transitorias, mientras que el BCC es permanente y, si es de aparición precoz, puede provocar la muerte fetal o requerir la implantación de un marcapasos en la etapa neonatal inmediata. No se conocen los mecanismos exactos por los que se produce el daño

cardíaco fetal. La prevalencia del BCC en los hijos de madres portadoras de anti-SSA o anti-SSB es del 1%-2%, pero el riesgo de recurrencia es mucho más alto (alrededor del 20%) y no está influido por ningún factor, aunque el nacimiento de un feto con erupción cutánea multiplica por 6-10 veces el riesgo de aparición de BCC en gestaciones posteriores. Asimismo, niveles más altos de anti-SSA (superior a 50 U/mL) parecen asociarse a riesgo mayor de BCC, aunque esto no sucede con los niveles de anti-SSB. No existe tratamiento para estos fetos. La única recomendación es la monitorización ecocardiográfica fetal para detectar precozmente la alteración al objeto de intentar frenar la progresión de bloqueo de grado I o II a bloqueo completo mediante el uso de glucocorticoides fluorados como la dexametasona o las inmunoglobulinas i.v., aunque su efectividad es discutible. La administración rutinaria a madres portadoras no reduce la incidencia de aparición de BCC.

Síndrome antifosfolipídico

La presencia de anticuerpos antifosfolipídicos (AAF) se asocia a un incremento en las tasas de aborto espontáneo y muerte fetal, lo que forma parte de los criterios diagnósticos del síndrome. A pesar de lo alta que sigue siendo la tasa de complicaciones obstétricas, la gran mayoría de las gestaciones en pacientes con síndrome antifosfolipídico (SAF) acaba con un recién nacido sano si la mujer recibe el tratamiento adecuado.

Entre las complicaciones observadas se encuentran no sólo los abortos y las muertes fetales recurrentes, sino también tasas más altas de RCIU, preeclampsia y PP, así como trombosis y otras complicaciones médicas. El mecanismo último por el que se producen estas complicaciones no está bien dilucidado, pero parece relacionado con la reactividad de los AAF con la β_2-glucoproteína I expresada por la membrana celular.

El tratamiento se efectúa con AAS en dosis bajas, heparina de bajo peso molecular, cumarínicos, glucocorticoides e inmunoglobulinas en combinaciones individualizadas para cada paciente en función de la historia obstétrica y de las circunstancias de la gestación actual.

Enfermedades dermatológicas

Durante la gestación ocurren numerosos cambios en la piel debido a las modificaciones hormonales, metabólicas e inmunológicas propias de esa época. Entre ellas se cuentan alteraciones pigmentarias (hiperpigmentación, cloasma, estrías), del pelo (efluvio telógeno, hirsutismo), uñas (líneas de Beau, onicólisis), glándulas (hiperhidrosis, hipertrofia glándulas sebáceas), vasculares (arañas vasculares, eritema palmar, edema, alteraciones gingivales) y otros (molusco fibroso del embarazo). Asimismo, existen algunas alteraciones cutáneas específicas de la gestación.

Herpes gestacional

Es una erupción pruriginosa, ampollosa, poco frecuente (1/50.000 embarazos) que aparece durante el segundo o el tercer trimestre o justo después del parto, aunque puede hacerlo desde la semana nueve. Tiene tendencia a recurrir en gestaciones ulteriores siempre más precozmente que en las previas y también con los anticonceptivos hormonales. El aspecto de las lesiones es variable y puede incluir, en la misma paciente, pápulas y placas de urticaria, vesículas, ampollas y excoriaciones; son más frecuentes las ampollas. Las lesiones suelen empezar alrededor del ombligo y se extienden simétricamente al abdomen, primero, y al resto del cuerpo después. Pueden resultar afectadas las palmas y las plantas. Al tratarse de lesiones muy pruriginosas son frecuentes las excoriaciones. Curan sin cicatrices, excepto si ha habido infección bacteriana sobreañadida, aunque las zonas afectadas exhiben a veces una hiperpigmentación que desaparece con el tiempo. Puede mejorar al avanzar el embarazo, aunque aparecen brotes periparto; las lesiones desaparecen durante los primeros 3 meses del posparto. La tasa de PP aumenta y los recién nacidos pueden presentar una erupción parecida a la de la madre que se resuelve espontáneamente en pocos días. El tratamiento consiste en glucocorticoides tópicos, aunque en ocasiones es necesario su uso sistémico.

Pápulas y placas urticariales del embarazo

Su incidencia no se conoce bien, pero es relativamente alta; la más frecuente es la dermatosis del embarazo. Se caracteriza por la aparición de una erupción abdominal muy pruriginosa que se inicia típicamente en zonas donde hay estrías. Es más frecuente en primigestas y en embarazos múltiples. No se conoce su etiología y no se asocia a complicaciones maternas o fetales. No suele recurrir en nuevas gestaciones. El tratamiento consiste en antihistamínicos o glucocorticoides tópicos. Desaparece 1 o 2 semanas después del parto.

Neoplasias

El diagnóstico de cáncer durante la gestación acontece en 1 de cada 1.000 gestaciones; los tumores diagnosticados con más frecuencia son los de mama y cérvix uterino, seguidos por melanomas, leucemias y linfomas, pero, con la tendencia actual a retrasar la edad del embarazo, es posible que tanto la frecuencia como la distribución de los diferentes tipos de cáncer varíen.

Aunque los síntomas iniciales de los diferentes tipos de tumores no varían con el embarazo, es posible que estos síntomas se confundan con manifestaciones propias de la gestación. La mayoría de las exploraciones y técnicas diagnósticas pueden practicarse con seguridad, ya que representan un riesgo limitado tanto para la madre como para el feto. La tabla 10-3 presenta la dosis de radiación recibida por el feto después de ser sometido a diferentes exploraciones radiológicas. Las dosis inferiores a 50 cGy son seguras para el feto.

Tabla 10-3

Dosis de radiación recibida por el feto tras diferentes pruebas diagnósticas

Prueba diagnóstica	Radiación fetal (cGy)
Rx de tórax	0,006
Rx de abdomen	0,15-0,25
Rx de columna lumbar	0,65
Rx de pelvis	0,2-0,35
Rx de cadera	0,13-0,2
Pielografía intravenosa	0,5-0,8
Gastrografía, tránsito intestinal	0,2-0,5
Enema de bario	0,8-1,15
TC craneal	< 0,05
TC torácica	0,6
TC abdominal	0,4
TC pélvica	2,5
Mamografía bilateral	< 0,01
Gammagrafía ósea	0,15
Gammagrafía de ventilación/perfusión	0,35
Angiografía pulmonar con TC helicoidal	0,2

Rx: radiografía; TC: tomografía computarizada.

Durante años se creyó que cualquier tipo de tratamiento de una neoplasia durante la gestación era incompatible con un resultado normal del embarazo. Sin embargo, la experiencia disponible en la actualidad confirma que esto no es cierto y que muchos cánceres pueden ser curados durante la gestación. La tabla 10-4 resume las consideraciones generales de tratamiento de la embarazada con cáncer, y la tabla 10-5 las acciones específicas de los quimioterapéuticos sobre el feto.

Tabla 10-4

Consideraciones generales para el tratamiento de la embarazada con cáncer

Tratamiento	Consideraciones
Intervención quirúrgica	Se puede practicar en cualquier momento del embarazo, aunque deben intentar posponerse las operaciones muy agresivas para la madre, valorando la posibilidad de interrumpir la gestación en caso de urgencia de la intervención
Radioterapia	La regla general es posponerla hasta después de la gestación. Sin embargo, es posible administrarla en las regiones torácica y craneal con protección fetal adecuada. Sólo debe practicarse en centros con experiencia
Quimioterapia	Evitarla durante el primer trimestre de la gestación. El fraccionamiento en dosis semanales permite un control adecuado de la gestación y la interrupción fácil del tratamiento si es necesario. Se deben elegir agentes con la menor toxicidad posible
Agentes hormonales	Deben intentar evitarse
Parto	Debe intentar posponerse hasta que se haya demostrado la viabilidad fetal

Tabla 10-5

Acciones tóxicas específicas de los agentes quimioterápicos sobre el feto

Agente	Toxicidad fetal
Alquilantes	14% de malformaciones en el primer trimestre: síndrome de aplasia renal por clorambucilo, paladar hendido, anomalías esqueléticas
Antibióticos antitumorales	Ninguno descrito
Antimetabólicos	Múltiples anomalías: disostosis craneal, hipertelorismo, micrognatia, paladar hendido Contraindicados en el embarazo
Taxanos	Sin datos en el embarazo
Agentes biológicos	Contraindicados en el embarazo
Hormonas	Contraindicadas en el embarazo

Bibliografía especial

Azizi F, Amouzegar A. Management of hyperthyroidism during pregnancy and lactation. *Eur J Endocrinol*. 2011;164:871–876.

Carmona F, Font J, Cervera R, Muñoz F, Cararach V, Balasch J. Obstetrical outcome of pregnancy in patients with systemic Lupus erythematosus. A study of 60 cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1999;83:137–142.

Castorino K, Jovanovi L. Pregnancy and diabetes management: advances and controversies. *Clin Chem*. 2011;57:221–230.

Lishner M. Cancer in pregnancy. *Ann Oncol*. 2003;14(Suppl 3):31–36.

Stek AM. Antiretroviral medications during pregnancy for therapy or prophylaxis. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2009;6:68–76.

11

Fundamentos en la atención al enfermo crítico

J.M.ª Nicolás Arfelis

J. Ruiz Moreno

Enfoque histórico de los cuidados intensivos y sus avances tecnológicos

El inicio de la atención del enfermo crítico puede situarse en la guerra de Crimea (1854-1856), gracias a la iniciativa de la enfermera F. Nightingale. Con la finalidad de atender mejor a los enfermos críticos quirúrgicos por causa bélica, agrupó a estos enfermos en determinadas salas, que se caracterizaban por concentrar más recursos que el resto de las salas del hospital y estar atendidas por un grupo de profesionales especialmente preparados.

La creación de la primera unidad de cuidados intensivos (UCI) data de 1923, en el Hospital Johns Hopkins (Baltimore, Maryland, EE. UU.), donde se puso en marcha la primera sala de recuperación de enfermos neuroquirúrgicos. También es de resaltar que el incendio acaecido en 1942 en la sala de fiestas Coconut Grove, en las afueras de Boston (Massachusetts, EE. UU.), promovió la habilitación de una sala hospitalaria del Massachusetts General Hospital para atender a 39 víctimas por quemaduras; se creó un banco de sangre y un protocolo para atender a enfermos críticos quemados, y además se diseñó un plan para emergencias extrahospitalarias. Bajo esta influencia, en dicha década se crearon otras unidades en hospitales de referencia americanos. En 1958, P. Safar acuñó el término *unidad de cuidados intensivos*. En ese año, el 25% de los hospitales de EE. UU. con más de 300 camas disponían ya de una UCI. La primera UCI en España se creó en 1966, en la Clínica de la Concepción de Madrid, gracias a la iniciativa de C. Jiménez Díaz.

El desarrollo de las UCI va paralelo a diversos avances tecnológicos y su aplicación clínica. A finales del siglo XIX, H. Dräger (1899) diseñó el primer manorreductor de presión de oxígeno, y el mismo autor, en 1911, desarrolló el primer dispositivo de ventilación a presión positiva intermitente, el Pulmotor, que incorporaba un cilindro de oxígeno o aire comprimido, aplicado al enfermo mediante una mascarilla nasobucal. En 1950, V. R. Bennett diseñó la primera válvula de demanda de oxígeno capaz

de elevar la presión durante la inspiración y caer a cero durante la espiración. En otras palabras, se inventó la ventilación a presión positiva intermitente (VPPI). En los años posteriores acaeció la epidemia de poliomielitis, y precisamente el reciente invento de Bennett inspiró a B. Ibsen, quien demostró la efectividad de la VPPI, aplicando la ventilación mediante un balón manual a través de una traqueostomía a enfermos con parálisis bulbar, con un descenso de la mortalidad (el 84% al inicio de la epidemia; el 44% tras el uso del balón); y todo ello gracias a la tan famosa como loable colaboración de estudiantes de medicina que se turnaban para insuflar el balón manual de ventilación a los enfermos. Unos años después, C. G. Engström (1954) diseñó el primer ventilador mecánico tal como lo conocemos hoy en día. Entre otros hitos técnicos acaecidos en la misma década destacan la aportación del desarrollo de la cirugía extracorpórea, la hipotermia en la cirugía cardíaca y la desfibrilación eléctrica en un paro cardiorrespiratorio. Por otro lado, se realizaron avances históricos tecnológicos relacionados con el desarrollo del cateterismo venoso central. S. I. Seldinger (1953) desarrolló la *técnica de Seldinger*, ampliamente usada en la actualidad, en que la colocación de un catéter se realiza a través de un fiador. En 1966, J. Swan y W. Ganz desarrollaron un catéter para ser insertado en la arteria pulmonar, con un globo en su extremo distal que permitía conocer la presión de enclavamiento. Es de resaltar que, en 1966, la Academia Nacional de Ciencias y el Consejo Nacional de Investigación de EE. UU. realizaron la primera conferencia sobre reanimación cardiopulmonar (RCP), y 2 años después, P. Safar estableció y protocolizó las bases de la RCP, de posterior aceptación internacional.

Enfermo crítico y unidad de cuidados intensivos

Un estado crítico es una condición caracterizada por la pérdida aguda de la reserva fisiológica, en la cual la vida no puede sostenerse sin intervenciones terapéuticas invasivas. Así, se considera enfermo crítico aquel que se halla en riesgo vital inmediato o potencial, cuya situación clínica es reversible, y que requiere una asistencia especializada y continuada en un área tecnificada. La población de pacientes críticos puede mostrar una gran variedad de patologías, tanto médicas como quirúrgicas, que requieran ser admitidos en la UCI para su diagnóstico y monitorización, y/o el soporte orgánico. Por el contrario, los pacientes en etapas finales de enfermedades incurables no suelen ser admitidos en la UCI, excepto que por la necesidad de cuidados paliativos se requieran medidas de cuidados intensivos, o que se prevea su evolución a muerte cerebral y puedan ser considerados potenciales donantes de órganos.

Más de 5 millones de pacientes son admitidos anualmente en las UCI de EE. UU. Los cinco motivos de ingreso más frecuentes son, en orden decreciente: insuficiencia respiratoria, atención de la patología quirúrgica compleja postoperatoria, síndrome séptico, trastorno de la cardiopatía isquémica e insuficiencia cardíaca. De los pacientes diagnosticados con sepsis grave o *shock* séptico, el 51% van a desarrollar insuficiencia renal aguda, el 18% tendrán insuficiencia respiratoria aguda y el 80% desarrollarán una miopatía o una polineuropatía, lo que suele motivar la atención del paciente en la UCI. Aunque los pacientes en la UCI reciben atención para una gran variedad de estados de enfermedad, las principales causas de muerte en la UCI son la disfunción orgánica múltiple, la insuficiencia cardiovascular y la sepsis (segunda causa principal de muerte en la UCI no coronaria). Las tasas de mortalidad general en los pacientes ingresados en la UCI de adultos se sitúan entre el 10% y el 29%, particularmente elevadas en casos de *shock* séptico con fracaso multiorgánico.

En España, la ocupación por enfermos críticos representa hasta el 5% de las camas en funcionamiento en los hospitales de agudos, mientras que en

los países anglosajones alcanza el 10% en los hospitales de alta complejidad. De ese total, el 77% se corresponde con camas ubicadas en UCI, distribuyéndose el resto entre camas en unidades de cuidados coronarios (10%), cuidados intensivos neonatales (11%) y quemados (2%).

Se proponen diversos niveles de atención y cuidado a un enfermo crítico:

- *Nivel III* (el más alto), que representa a los pacientes con disfunción de dos o más órganos, que dependen de fármacos y/o dispositivos para soporte hemodinámico, asistencia respiratoria o terapia de reemplazo renal.
- *Nivel II*, que representa a los pacientes que requieren observación frecuente o intervención, incluido el soporte a un órgano, cuidados postoperatorios o los que provienen de niveles más altos de cuidados.
- *Nivel I* (el más bajo), que incluye a los pacientes en riesgo de que su condición se deteriore, o que provienen de un nivel más alto de cuidados, o cuyas necesidades de cuidados pueden ser satisfechas en hospitalización convencional con asesoramiento y apoyo del equipo de cuidados críticos.

Así entonces, la UCI es una unidad o departamento independiente en el hospital que funciona generalmente como una unidad intermedia (no da altas salvo *exitus letalis*), que presta servicios a pacientes que proceden de y/o son dados de alta a los servicios clínicos finales, médicos o quirúrgicos, y para cuyo correcto funcionamiento precisa la integración y coordinación con prácticamente la totalidad de las restantes unidades del hospital. El abordaje clínico a los enfermos críticos es multidisciplinar, pero suele estar bajo la responsabilidad del especialista en medicina intensiva. La UCI tiene una ubicación geográfica delimitada que concentra al personal asistencial y los recursos técnicos, con una conexión espacial y funcional directa con otros servicios del hospital, como el bloque quirúrgico, urgencias, radiodiagnóstico o gabinetes de exploraciones funcionales centrales (hemodinámica, electrofisiología, etc.). Además, la movilización oportuna del equipo de la UCI juega un papel importante para el reconocimiento preciso del deterioro de la condición clínica y la atención a los enfermos agudos en el resto del hospital (extensión del servicio de medicina intensiva

con equipos de respuesta rápida). Se ha demostrado que cuando se adoptan protocolos compartidos entre la UCI y otros departamentos del hospital (p. ej., el servicio de urgencias) mejora el rendimiento y disminuye la mortalidad global hospitalaria de pacientes en estado crítico.

Uno de los aspectos inherentes a la medicina intensiva es la utilización de herramientas de gestión clínica, y particularmente indicadores de pronóstico (mortalidad hospitalaria), disfunción orgánica y escalas de intensidad de tratamiento. Tales medidas son útiles para la toma de decisiones clínicas, la estandarización de la investigación y la comparación de la calidad de la atención al paciente a través de UCI. Los cuatro sistemas predictivos comúnmente utilizados, en una enfermedad grave sobrevenida, son el *Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation* (APACHE), el *Simplified Acute Physiologic Score* (SAPS), el *Mortality Prediction Model* (MPM) y el *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA). Asimismo, numerosos aspectos de calidad asistencial son evaluados de forma continuada, y en particular diversas medidas destinadas a la prevención y control de las infecciones, tromboprofilaxis, control glucémico, nutrición adecuada y tratamientos básicos de las enfermedades.

Durante las últimas décadas, numerosos estudios han documentado los beneficios para el cuidado y la evolución de los pacientes críticos cuando los especialistas en cuidados intensivos están dedicados de manera integral a la atención de dichos pacientes. Además del beneficio clínico, la presencia de un médico intensivista dedicado en la UCI ayuda a reducir la estancia del paciente y obtener un uso eficiente de los recursos. Conviene señalar que los costes monetarios de la atención de un enfermo crítico se han estimado como tres veces los costes de la atención de un paciente de sala general, por lo que la supervisión del rendimiento de la UCI es importante para controlar los costes de hospitalización.

Competencias del médico en la atención a un enfermo crítico

La atención a un enfermo crítico requiere conocimientos, habilidades, comportamientos y actitudes. En este ámbito, con el fin de armonizar la formación en medicina intensiva, la *European Society of Intensive Care Medicine* elaboró el programa de *Competence Based Training programme in Intensive Care medicine for Europe* (CoBaTrICE), que agrupa en 12 dominios las 102 competencias relacionadas con la medicina intensiva, que abarcan, particularmente, aspectos relacionados con la reanimación y el manejo inicial del enfermo grave, la evaluación y el manejo de la enfermedad, intervenciones terapéuticas y de soporte orgánico, procedimientos prácticos, la atención perioperatoria del enfermo crítico, la atención pediátrica, la atención a pacientes terminales, el transporte del enfermo crítico y aspectos relacionados con el profesionalismo. Los objetivos finales de CoBaTrICE serían: a) asegurar un nivel de educación de alta calidad en medicina intensiva; b) armonizar la capacitación en medicina intensiva sin interferir en las regulaciones y normativas específicas de cada país, y c) permitir la libre circulación de profesionales del enfermo crítico en Europa.

El médico que atienda a un enfermo crítico debería ser competente en el abordaje de las enfermedades que puedan conducir a una situación de amenaza vital, así como diagnosticar y tratar enfermedades críticas médicas, postoperatorias y traumáticas específicamente referidas: cardiovasculares, respiratorias, neurológicas, renales, gastrointestinales, hematológicas y oncológicas, endocrinas y obstétricas, las cuales se detallan en el resto de secciones de este tratado. Es de particular importancia el manejo del soporte vital avanzado en pacientes adultos, pediatría y traumatología, así como los cuidados posreanimación, sedación y analgesia del paciente; igualmente, el reconocimiento, la evaluación y el tratamiento de las causas, el tipo y la gravedad de la disfunción o el fallo múltiple de órganos, así como el diagnóstico, el control y el tratamiento de las alteraciones agudas del medio interno. Debe conocerse el abordaje diagnóstico y terapéutico del *shock* (en todos sus tipos, cardiogénico y no

cardiogénico), síndrome coronario agudo, insuficiencia respiratoria aguda, fallo renal agudo, fallo hepático grave, alteraciones graves de la coagulación y toxicología clínica. En la UCI es relevante, asimismo, el conocimiento de los mecanismos de acción de la sepsis, sus efectos sobre los sistemas orgánicos, el uso de antimicrobianos, las resistencias bacterianas y la política antibiótica.

Por otro lado, el médico intensivista ha de poseer habilidades técnicas en el manejo de la vía aérea, fibrobroncoscopia, ventilación mecánica, monitorización, cateterización arterial y venosa, desfibrilación y cardioversión, estimulación cardíaca con marcapasos, asistencias circulatorias y cardiorrespiratorias, ecografía, centesis, drenajes y sondajes, técnicas de reemplazo renal, etc. Finalmente, ha de desempeñar habilidades relacionales que le permitan afrontar situaciones de crisis, comunicar y saber trabajar en equipo.

Historia clínica en un enfermo crítico

Como norma, se considera que la historia clínica debe ser única y compartida entre los profesionales, centros y niveles asistenciales. En lo relativo al diseño, al contenido mínimo, a las garantías y a los usos de la historia clínica, se atenderá a la autonomía del paciente y a los derechos y obligaciones legales en materia de información y de documentación clínica.

Cuando se realiza una historia clínica a un enfermo crítico en la UCI, aparte de los aspectos convencionales, la anamnesis hará hincapié en los siguientes aspectos:

- ¿Cuál es la tipología del paciente admitido? Los pacientes quirúrgicos electivos son generalmente admitidos para su monitorización (vigilancia de aparición de complicaciones) o en espera de reversión de la fisiología perioperatoria anormal. Por contra, los pacientes médicos suelen tener problemas crónicos multisistémicos, que precisan de soporte orgánico. Asimismo, los pacientes intervenidos de urgencia suelen mostrar disfunción orgánica rápidamente progresiva e insuficiencia hemodinámica que requieren esfuerzos de reanimación agresivos.
- ¿Cuál es el motivo de consulta (diagnóstico principal)? ¿Qué comorbilidades padece? ¿Qué complicaciones presenta (diagnósticos secundarios)? Hay que tener en cuenta que la disfunción crónica de órganos vitales (como la EPOC, fibrosis pulmonar, insuficiencia cardíaca con fracción de eyección disminuida) confiere una menor reserva fisiológica que condiciona un peor pronóstico del enfermo. Además, una estancia prolongada en la UCI es un factor de riesgo de presentar complicaciones relacionadas con la asistencia sanitaria que generan más disfunción orgánica.
- ¿Qué mantiene al paciente en la UCI? El paciente puede permanecer por un problema no relacionado con el motivo de consulta original, como dificultad de destete y miopatía.

- ¿Qué objetivos fisiológicos y clínicos se han fijado? La evaluación diaria de cada paciente y la comunicación entre los miembros del equipo (p. ej., estableciendo objetivos comunes) permiten la evaluación de los riesgos del paciente y centran la atención en los cambios que pueden ser preocupantes.

Respecto al examen físico, además de la evaluación del paciente, debe abarcar el entorno y la tecnología que se le aplica. Así, deberemos también observar:

- ¿Se han establecido precauciones de aislamiento de contacto o respiratorio? ¿Qué tipo de monitores o dispositivos están en la habitación (p. ej., ventilador mecánico, máquina para hemodiálisis, balón de contrapulsación intraaórtico)?
- ¿El paciente se mueve, está agitado o está en estado de coma? ¿Tiene el paciente dolor? Hay que determinar el nivel de consciencia (apertura de ojos, respuesta verbal, respuesta a estímulos dolorosos).
- Examinar la cabeza del paciente: ¿están los ojos edematosos, lo que impide su cierre (riesgo de ulceración de la córnea)? ¿Son las pupilas isocóricas y reaccionan a la luz? ¿El paciente tiene un tubo de alimentación? ¿Está el paciente intubado (intubación oral, nasal o traqueal)? Hay que dar un vistazo rápido a la boca para asegurarse de que el tubo endotraqueal no está causando úlcera por presión.
- Examinar el cuello: ¿el paciente tiene una traqueostomía o un collar cervical bien ajustado? Hay que determinar si hay crepitación en la zona supraclavicular (lo que se asocia con neumotórax). ¿Muestra ingurgitación yugular? ¿Tiene colocada una vía central y el aspecto del punto de inserción está infectado?
- Examinar el pecho: ¿muestra apósito o cicatriz de esternotomía o toracotomía? ¿Tiene colocado algún drenaje torácico y muestra salida de líquido o fuga de aire? ¿Se expande el pecho de manera uniforme? ¿Cuál es su mecánica pulmonar? ¿Está el paciente adaptado al ventilador?

- Auscultar los ruidos cardíacos: ¿hay murmullos o evidencia de un roce pericárdico? Auscultar los campos pulmonares en busca de la entrada de aire, crepitaciones y respiración bronquial.
- Examinar los brazos: ¿son de igual tamaño o muestran edema unilateral (sugestivo de trombosis de la vena axilar)? ¿El paciente tiene insertado un catéter arterial? Debe mirarse cuidadosamente la perfusión de los dedos.
- Examinar el abdomen: ¿está distendido, muestra alguna herida y qué aspecto tiene (inflamada, pus)? Y los drenajes: ¿cuál es su débito, características del líquido (seroso, hemático, purulento, bilioso)? Palpar y percutir el abdomen en busca de masas y hepatoesplenomegalia y/o presencia de ascitis.
- Examinar el área de la ingle: ¿existen catéteres femorales? ¿Hay cualquier material que rezume a lo largo del catéter urinario desde el meato uretral, o evidencia de infección por hongos en la zona genital o en los pliegues inguinales? ¿Cuál es el débito urinario y las características de la orina?
- Examinar las extremidades inferiores: ¿tiene el paciente medias de compresión para la tromboprofilaxis? ¿Hay alguna evidencia de trombosis venosa profunda? ¿Muestra edemas en tobillos? ¿Están los dedos moteados o isquémicos?
- Girar al paciente: ¿presenta úlceras por presión? ¿Hay alguna evidencia de infección de piel o tejidos profundos? ¿Se ha colocado una sonda rectal?
- Observar el monitor: ¿cuál es la frecuencia respiratoria? ¿Tiene una saturación arterial de oxígeno normal? ¿Cuál es la frecuencia cardíaca? ¿Qué ritmo cardíaco presenta? ¿Cuál es la presión arterial? ¿Coincide la presión arterial invasiva con la medida de forma no invasiva? ¿Cuál es la presión venosa central? ¿Cuál es el gasto cardíaco?
- Observar el ventilador: ¿qué modalidad ventilatoria está aplicada y qué ajustes tiene? ¿Respira el paciente espontáneamente? ¿Hay respiraciones asincrónicas?
- Repasar el funcionamiento de los dispositivos de neuromonitorización y aquellos que realizan depuración

extrarrenal. Mirar todas las bombas de infusión: ¿qué fármacos están pautados? ¿Están funcionando y a qué ritmo?

- Revisar los estudios analíticos que se realizan a pie de cama: gases sanguíneos, glucosa, hematocrito, iones. Consultar el resto de estudios analíticos y microbiológicos.

Tras lo anterior, se procede a la interpretación sistemática de datos y a establecer una lista de problemas, al igual que una historia clínica convencional. Se recomienda elaborar un informe de traslado del paciente cuando este se derive desde la UCI a la sala de hospitalización.

Síndrome de cuidados intensivos

Muchos de los pacientes que han sobrevivido a la UCI muestran un cuadro de deterioro cognitivo, de salud mental y de función física, conocido como *síndrome de cuidados intensivos.* Se estima una prevalencia de entre una cuarta parte y la mitad de los pacientes dados de alta de la UCI. Entre los factores de riesgo figuran situaciones clínicas preexistentes (p. ej., trastornos neuromusculares, demencia, enfermedad psiquiátrica, condiciones comórbidas) y factores específicos de la UCI (p. ej., ventilación mecánica, *delirium*, sepsis, síndrome de distrés respiratorio agudo). No está claro si factores relacionados con la estancia en la UCI desenmascaran una enfermedad preexistente o si se acelera la enfermedad neuropsicológica preexistente. Los síntomas comunes incluyen debilidad muscular, falta de movilidad, falta de concentración, fatiga, ansiedad y estado de ánimo depresivo. Aunque la recuperación es posible, muchos de los signos y síntomas pueden durar meses o años.

Bibliografía especial

CoBaTrICE. Competence Based Training programme in Intensive Care medicine for Europe. Disponible en: http://www.cobatrice.org (Acceso el 8 de mayo de 2019.)

Greenberg S, Bittner E. *Current Concepts in Adult Critical Care*. Society of Critical Care Medicine; 2015.

Herridge MS, Tansey CM, Matté A, Tomlinson G, Diaz-Granados N, Cooper, Canadian Critical Care Trials Groupet al. Functional disability 5 years after acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2011;364:1293–1304.

Joint Commission Resources. *Improving Care in the ICU*. Oakbrook Terrace: Joint Commission Resources; 2004.

Valentin A, Ferdinande P. ESICM Working Group on Quality Improvement Recommendations on basic requirements for intensive care units: structural and organisational aspects. *Intensive Care Med*. 2011;37:1575–1587.

12

Información científica en medicina interna

M. Pulido Mestre

Introducción

La competencia profesional del especialista de medicina interna está basada en los conocimientos médicos adquiridos y en la idoneidad de su aplicación en la práctica clínica. Esta situación, sin embargo, está sujeta a un cambio continuado por el avance de la medicina y la transitoriedad de la información científica. Algunas realidades ilustran este hecho; por ejemplo, cada día se publican 75 ensayos clínicos aleatorizados y 11 revisiones sistemáticas, y cada semana se registran más de 200 ensayos clínicos. En este sentido, la información científica actual no sólo es enorme y de proporciones inalcanzables en su totalidad, sino que presenta un crecimiento cada vez más rápido, lo que determina la obsolescencia del conocimiento previo. Para tomar una decisión diagnóstica o terapéutica correcta, el médico debe estar previamente bien informado, lo que incluye tener acceso puntual a la información científica y estar capacitado para poder seleccionar aquellos estudios que sean fiables, metodológicamente válidos y útiles. Sólo a partir del desarrollo de criterios individuales explícitos de búsquedas bibliográficas y lectura crítica, combinado con el conocimiento y accesibilidad a las bases de datos de revistas médicas, es posible acceder a la información que se necesita en cada momento, ya sea para dar respuesta a una pregunta clínica o para planificar y diseñar un estudio de investigación.

Fuentes de información y sesgos

Las fuentes de información científica en medicina interna se clasifican en dos tipos: primarias y secundarias. Las *fuentes primarias* se refieren a los documentos que recogen conocimientos originales, es decir, expuestos por primera vez y procedentes directamente de la actividad científica. Es un amplio epígrafe que incluye, entre otros, artículos de revistas, libros, monografías, informes, folletos, tesinas y memorias que recopilan la actividad clínica e investigadora. Las *fuentes secundarias* están representadas fundamentalmente por las bases de datos bibliográficos y proporcionan acceso a la información contenida en las fuentes primarias. Esta información ha sido ordenada, clasificada y codificada informáticamente para que el usuario pueda seleccionar y recuperar de forma instantánea las fuentes primarias de su interés. La existencia de las fuentes secundarias es indispensable, ya que sin ellas es imposible tener acceso al enorme volumen de nueva información contenida en las fuentes primarias.

Algunos sesgos relacionados con la información derivada de la producción científica merecen ser conocidos. El *sesgo de publicación* se refiere a que tanto los investigadores como las revistas favorecen la publicación de estudios con resultados positivos (se acepta la hipótesis alternativa). Está ampliamente reconocido que esta situación distorsiona la situación real del estado del conocimiento, con un efecto notorio en los resultados y conclusiones de las revisiones sistemáticas, metaanálisis y metaanálisis en red. A pesar de que se insiste en la necesidad de publicar estudios con resultados negativos, aún es difícil vencer la inercia del atractivo de la significación estadística en favor del grupo experimental. Estas consideraciones también se aplican al volumen de investigaciones que se presentan en los congresos de las sociedades de medicina interna, ya que solamente un 40% de las comunicaciones orales y pósteres se siguen de la publicación completa del trabajo en una revista científica. Los factores que favorecen la publicación incluyen el hallazgo de diferencias significativas en favor del grupo experimental, que el estudio sea un ensayo clínico, la pertenencia de los autores a centros académicos, que el trabajo haya sido

presentado en inglés y que los autores sean anglosajones. Hay que destacar que los estudios efectuados en países de habla no inglesa están infrarrepresentados.

El *sesgo de informar o reportar* se refiere a la omisión selectiva de información a la hora de publicar los hallazgos de un estudio. La Red EQUATOR *(Enhancing the QUAlity and Transparency Of health Research)* (www.equator-network.org) es una organización que reúne a investigadores, editores de revistas médicas, revisores y organismos de financiación de investigación para la mejora de la calidad de las publicaciones y de la investigación en sí misma. Esta iniciativa surgió precisamente para asegurar la transparencia, veracidad y la publicación completa de los resultados de la investigación, así como para mejorar la confiabilidad y la calidad de los informes de las investigaciones en salud. Las pautas para la redacción de manuscritos en función del diseño del trabajo están dirigidas básicamente a los autores, pero también pueden utilizarse como guías para la lectura crítica y, de hecho, muchas revistas biomédicas las han incorporado a su sistemática editorial y aconsejan a los revisores (expertos) que las utilicen a la hora de evaluar los trabajos.

El *sesgo de las bases de datos* se relaciona con el número reducido de revistas indexadas en estos repertorios (alrededor de un 20%) respecto a la totalidad de la producción científica mundial (anualmente se publican unas 25.000 revistas biomédicas), afectando de manera especial a las revistas que no están publicadas en inglés. Como ejemplo, de las 5.284 revistas de Ciencias de la Salud incluidas en 2019 en MEDLINE/PubMed, un 2% (107 revistas) estaban publicadas en español, incluyendo las editadas en países de América Latina. Esta realidad explica el *sesgo del idioma* en relación con el inglés como lengua prácticamente universal. En un análisis efectuado en 2018 por la Fundación para la Innovación y la Prospectiva en Salud en España (FIPSE) de los 10 países con mayor producción científica del mundo en el área de Medicina de 1996 a 2016, EE. UU. y el Reino Unido ocupaban las dos primeras posiciones. Por otra parte, los estudios de indicadores de producción científica han demostrado que aproximadamente un 10%-15% de los científicos más destacados producen alrededor del 50% de las publicaciones. Este hecho se explica por la ley bibliométrica de Alfred Lotka de la productividad desigual de los autores, enunciada en 1962, de modo que independientemente de la especialidad, la mayoría de

los autores publican el menor número de trabajos, mientras que un porcentaje reducido de autores constituyen el grupo más prolífico, publicando la mayor parte de la bibliografía relevante sobre un tema determinado. Desde otra perspectiva, un 20% de las revistas son las productoras del 80% de las citaciones.

Tipos de artículos

Los artículos que se publican en las fuentes primarias (p. ej., las revistas de medicina interna) son de diversos tipos y es importante que el médico general conozca las diferencias y valore las características de cada uno de ellos. Los *artículos originales* recogen los trabajos de investigación inéditos clínicos o experimentales en los que se establece una hipótesis, se escoge un diseño y una metodología apropiada, se obtienen unos resultados y se establecen unas conclusiones de acuerdo con la interpretación de los hallazgos. Muy brevemente, la introducción (planteamiento del problema, hipótesis y objetivos), el método (criterios metodológicos utilizados), los resultados (hallazgos) y la discusión (interpretación de los resultados) son las partes que componen el artículo original. El encuadre conceptual del estudio en el marco actual del conocimiento científico es una exigencia irrevocable. De la misma forma, el método o procedimiento escogido para llevar a cabo la investigación es un aspecto clave para la jerarquización de los estudios en niveles de evidencia. La fuerza de las conclusiones, las inferencias de causalidad y el grado de la evidencia dependen directamente del diseño epidemiológico. Asimismo, las recomendaciones de lectura crítica se han desarrollado en función del diseño y, además, son específicas para cada tipo de artículo.

Los *originales breves* y las *cartas científicas* también publican trabajos de investigación originales que, por sus peculiaridades, son susceptibles de ser presentados en documentos de menor extensión (límite de palabras). Las *revisiones sistemáticas, metaanálisis* y *metaanálisis en red*, son tipos documentales que proporcionan un alto grado de evidencia y son de gran utilidad para disponer de información concluyente sobre un tema determinado. La importancia de estos artículos radica en que son trabajos que analizan, evalúan y sintetizan los resultados de estudios individuales, generalmente con tamaño muestral reducido y potencia estadística limitada. Las revisiones sistemáticas y los metaanálisis permiten comparaciones directas, por ejemplo, de alternativas terapéuticas frente a un tratamiento comparador (control). A diferencia de ellos, los *metaanálisis en red* utilizan

técnicas de análisis para resultados procedentes de una red de estudios, lo que permite efectuar comparaciones directas e indirectas entre ellos.

Las *recomendaciones de expertos* y *documentos de consenso* proporcionan directrices para el correcto abordaje de un problema médico. En este sentido, es importante que se describa la metodología de trabajo, incluidos los criterios para la revisión bibliográfica, la síntesis de la evidencia, el método de consenso y la fuerza de las recomendaciones. Por otra parte, ponen de manifiesto las líneas de trabajo para futuras investigaciones y alertan al médico general sobre ciertas prácticas (a veces bien establecidas o de uso habitual) que no se fundamentan en datos de calidad. Otros tipos documentales proporcionan información de alerta, como la *carta al director*, la *nota clínica*, el *editorial*, la *revisión descriptiva* o el *artículo de opinión*.

Niveles de evidencia

La medicina basada en la evidencia (MBE) postula que la práctica clínica se debe adecuar a la investigación médica disponible de modo que, una vez localizada y evaluada por el médico, sea aplicada para mejorar su práctica y, con ello, el cuidado dispensado a sus pacientes. De hecho, David Sackett, uno de los más prestigiosos investigadores de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad de McMaster (Ontario, Canadá), definía la MBE como «el uso juicioso, consciente y explícito de la mejor evidencia científica en la toma de decisiones médicas para el cuidado de pacientes individuales». El desarrollo de la MBE a partir de 1980 supone un replanteamiento sociosanitario acerca de los conocimientos teórico-prácticos del médico, pasando del paradigma basado en el conocimiento fisiopatológico, la experiencia clínica no sistemática y la intuición (el arte de la Medicina), al actual modelo que, sin desestimar lo anterior, pone énfasis en el análisis de las evidencias (pruebas) aportadas por la investigación (la Ciencia del arte de la Medicina). Los niveles de evidencia y los grados de su aplicación en la práctica clínica se basan fundamentalmente en el diseño de los estudios, con ausencia o presencia de sesgos metodológicos, y en su fuerza o solidez para efectuar inferencias (p. ej., de causalidad) a partir de los resultados obtenidos. Actualmente, existen numerosos sistemas de clasificación para valorar la calidad de la evidencia entre los que cabe destacar los desarrollados por los siguientes organismos: *Canadian Task Force on Preventive Health Care* (https://canadiantaskforce.ca/), *Agency for Healthcare Research and Quality* (AHRQ) (https://www.ahrq.gov/index.html) (tabla 12-1), *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SING) (https://www.sign.ac.uk), *Oxford Centre for Evidence-Based Medicine* (CEBM) (https://cebm.net/) y *National Institute for Clinical Excellence* (NICE) (https://www.nice.org.uk/).

Tabla 12-1

Clasificación de los niveles de evidencia y recomendaciones en función de estos de la *Agency for Healthcare Research and Quality*

Nivel	Evidencia científica
Ia	La evidencia científica procede de metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados y controlados
Ib	La evidencia científica procede al menos de un ensayo clínico aleatorizado y controlado
IIa	La evidencia científica procede al menos de un estudio prospectivo controlado, bien diseñado y sin aleatorización
IIb	La evidencia científica procede de al menos un estudio casi experimental, bien diseñado
III	La evidencia científica procede de estudios descriptivos no experimentales bien diseñados, como estudios comparativos, de correlación o de casos y controles
IV	La evidencia científica procede de documentos u opiniones de expertos y/o experiencias clínicas de autoridades de prestigio
Grado	**Grados de recomendación**
A	Existe buena evidencia en base a la investigación para apoyar la recomendación. Recoge niveles de evidencia Ia y Ib
B	Existe moderada evidencia en base a la investigación para apoyar la recomendación. Recoge niveles de evidencia IIa, IIb y III
C	La recomendación se basa en la opinión de expertos o de un panel de consenso. Recoge el nivel de evidencia IV

Disponible en: https://www.ahrq.gov/index.html.

No obstante, se ha reconocido que muchas clasificaciones están desarrolladas para considerar únicamente los estudios de intervenciones terapéuticas, por lo que es necesario incorporar aquellas relacionadas con el diagnóstico, los factores de riesgo, el pronóstico o las evaluaciones económicas. Con el propósito de paliar las deficiencias existentes, en el año 2000, el grupo de trabajo *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) (http://www.gradeworkinggroup.org/) desarrolló el sistema GRADE. Las diferencias más relevantes entre los sistemas previos y el sistema GRADE incluyen: a) la evaluación de la calidad de la evidencia centrada en el análisis por separado para cada desenlace de interés; b) se amplía la

evaluación del riesgo de sesgo a otros factores como la consistencia de los resultados o su precisión, lo que supone aumentar o disminuir la calidad de la evidencia; c) la separación explícita entre calidad de la evidencia y graduación de fuerza de la recomendación, y d) la consideración de los valores preferenciales de los pacientes en la formulación de las recomendaciones. El sistema GRADE presta una importancia especial al planteamiento de los desenlaces de interés (clasificados en una escala de nueve puntos) y la evaluación de la calidad (clasificada en cuatro categorías). Esta herramienta es una de las más coherentes y de uso estándar en la elaboración de las *guías de práctica clínica*. Estas constituyen un conjunto de instrucciones, directrices, afirmaciones o recomendaciones desarrolladas de forma sistemática cuyo propósito es ayudar en la toma de decisiones sobre la modalidad de la asistencia sanitaria apropiada en escenarios clínicos concretos. En España, el portal de Guías de Práctica Clínica del Sistema Nacional de Salud (http://www.guiasalud.es) ofrece información de calidad para apoyar las decisiones en salud.

Una de las primeras etapas al desarrollar una guía de práctica clínica, también extensiva al diseño de una investigación y a la búsqueda bibliográfica de información, consiste en la definición de la pregunta, planteada en una forma estructurada, habitualmente utilizando un formato PICO (del inglés *Population*, *Intervention*, *Control*, *Outcome*, «población, intervención, control o comparador, desenlace de interés»). La elaboración de la pregunta PICO implica definir de forma más precisa la cuestión clínica, los criterios de inclusión y exclusión de los pacientes, el estadio de la enfermedad, las características del grupo control y las variables principales de respuesta.

Recursos preevaluados y estrategias de búsqueda bibliográfica

En la última década se han desarrollado herramientas para el acceso a recursos preevaluados, es decir, bases de datos que posibilitan acceder a estudios de alta calidad tras un proceso de análisis metodológico y filtrado. En 2001, R. Brian Haynes desarrolló un modelo piramidal con varias «S», por ser la inicial en inglés de cada uno de los escalones. La pirámide, inicialmente limitada a cuatro «S», se ha ampliado actualmente a seis: *Studies* (estudios), *Synopsis of studies* (sinopsis de estudios, p. ej., MEDLINE/PubMed), *Synthesis* (síntesis, p. ej., base de datos de la biblioteca Cochrane), *Synopsis of synthesis* (sinopsis de síntesis, p. ej., bases de datos Bandolier o Dynamed Plus), *Summaries* (sumarios, p. ej., base de datos Epistemonikos) y *Systems* (sistemas, se trata de sistemas informatizados de apoyo a la toma de decisiones que enlazan la historia clínica digital con las mejores evidencias disponibles. Relacionan las características individuales del paciente con las evidencias más adecuadas. Estos sistemas están siendo desarrollados y actualmente todavía no están muy extendidos). Para una estrategia eficiente, es aconsejable iniciar la búsqueda bibliográfica por niveles superiores, bajando de nivel progresivamente en tanto en cuanto la búsqueda no sea provechosa. Sería deseable que las bibliotecas incorporaran estos recursos tan útiles.

Recientemente han proliferado las aplicaciones para móviles que proporcionan gran variedad de información relacionada con la salud, así como herramientas asistenciales (p. ej., algoritmos interactivos) útiles en la cabecera del paciente y en situaciones de urgencia. Muchas revistas de medicina interna también han incorporado la descarga de artículos a teléfonos inteligentes y otros dispositivos electrónicos.

No obstante, cuando se trata de hacer una búsqueda de información científica orientada por problemas médicos o cuando conviene acotar los conocimientos actuales para diseñar un estudio de investigación, hay que proceder a la consulta de las bases de datos, teniendo en cuenta: a) el área de cobertura; b) el interés temático; c) la disponibilidad de acceso, y d) la gratuidad de la consulta. Algunas bases de datos generales, así como otros

portales de interés para el especialista de medicina interna, se reseñan en la tabla 12-2.

Tabla 12-2

Portales de Internet de utilidad para la búsqueda de información científica en medicina interna

Nombre	Dirección URL	Característica sobresaliente
PubMed/MEDLINE	http://www.ncbi.nlm.nih.gov	Referencias de originales y otros tipos documentales publicados en unas 5.300 revistas biomédicas (un 80% con resúmenes)
PubMed Central	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/	Archivo digital de libre acceso y texto completo de unas 2.200 revistas biomédicas
ISI Web of Knowledge	http://www.accesowork.fecyt.es Accesible en España a través del convenio con la Fundación Española para la Ciencia y la Tecnología (FECYT)	Incluye varias bases de datos, como *Current Contents Connect*, *Science Citation Index Expanded*, *Web of Science* y *Journal Citation Reports* (factores de impacto de las revistas)

Nombre	Dirección URL	Característica sobresaliente
Biblioteca Cochrane	http://www.cochrane.es	Revisiones sistemáticas con las actualizaciones pertinentes de múltiples temas médicos que pueden ser de interés para el especialista de medicina interna
Medscape Internal Medicine	http://www.medscape.com/internalmedicine	Actualizaciones, revisiones y múltiples recursos. Muy útil para la formación médica continuada. Se pueden crear perfiles por áreas de interés para recibir *newsletters* por correo electrónico
Raymon H. Mulford Library, Universidad de Toledo, Ohio (EE. UU.)	http://mulford.utoledo.edu/instr/	Esta biblioteca, entre otros recursos, ofrece un enlace para acceder a los portales de 6.000 revistas de salud y ciencias de la vida donde se encuentran las instrucciones para autores

Nombre	Dirección URL	Característica sobresaliente
Vademecum	http://www.vademecum.es	Información sobre fármacos e industria farmacéutica
The Physician's Desk Reference	http://www.pdr.net	Guía de terapia farmacológica americana
MedTerms Medical Dictionary	http://www.medicinet.com	Diccionario médico en inglés con más de 19.000 términos médicos
Merriam-Webster Dictionary	https://www.merriam-webster.com/	Diccionario inglés general, con un apartado de medicina y de español-inglés
Bibliotecas de hospitales y universidades españolas	Ir a los portales específicos (pueden estar interconectados)	Acceso a muchas revistas electrónicas, porque están suscritas. Múltiples recursos: bases de datos específicas, libros electrónicos, tesis, glosarios, diccionarios y enciclopedias, etc.

La recuperación de documentos pertinentes depende de las características de la búsqueda bibliográfica, especialmente del uso de estrategias que definan y limiten el perfil de la búsqueda. En primer lugar, es un error usar

términos libres, ya que se recuperarán todos aquellos registros (pueden ser miles) que incluyan el término seleccionado en cualquiera de los campos de la base de datos y es muy probable que, en un alto porcentaje de documentos recuperados, dicha palabra no sea representativa del contenido del artículo. Por ello, es indispensable familiarizarse con los límites disponibles y el uso de operadores booleanos *(AND, NOT, OR)* que establecen la relación entre los términos de búsqueda. Se denominan así por las relaciones lógicas del sistema algebraico definido por primera vez por el matemático inglés George Boole (1815-1864). Se utiliza el operador *AND* (Y) para localizar registros que contengan todos los términos de búsqueda especificados (p. ej., «mitocondrias *AND* tabaco»), el operador *OR* (O) para localizar los registros que contengan cualquiera o todos los registros con los términos especificados (p. ej., «fraude *OR* autoría») y el operador *NOT* (NO) para localizar registros que contengan el primer término de la búsqueda pero no el segundo (p. ej., «endotelio *NOT* hipertensión»).

Además de los operadores booleanos es necesario conocer el lenguaje propio de cada base de datos, es decir, las palabras clave *(key words)* o términos descriptores asignados a cada registro documental cuando se indiza en la base de datos. Concretamente, en el PubMed (portal de la base de datos MEDLINE desarrollado por el *National Center for Biotechnology Information*) se llaman *Medical Subject Headings* (MeSH) y consisten en uno o varios (generalmente dos) términos principales que pueden combinarse con más de una treintena de «calificadores» *(subheadings)* que permiten agrupar aquellas citas que hacen referencia a un aspecto concreto de un tema determinado. Por ejemplo, si se combinan la palabra clave *«Hypertension, Malignant»* (hipertensión maligna) y el calificador *«prevention & control»* (prevención y control) se recuperarían todos aquellos registros que hicieran referencia a cómo prevenir y controlar la hipertensión maligna. Asimismo, es fácil acotar por campos. En PubMed, por ejemplo, si se activa la pestaña *Title* (título) o *Title/Abstract* (título/resumen), la búsqueda se circunscribe a los registros que contengan el o los términos seleccionados en el campo del título o del título/resumen. Existen múltiples opciones para hacer que la búsqueda sea lo más eficiente y específica posible, tales como limitar un tipo documental (ensayo clínico, revisión, editorial, carta, metaanálisis, etc.), fechas, idiomas, edades, sexo, autor, páginas, volumen, revista, etc. La posibilidad de reducir la búsqueda

por opciones de texto (texto completo y texto completo de acceso libre) es muy interesante. En la opción *Clinical Queries* es posible seleccionar artículos correspondientes a revisiones sistemáticas.

Presente y futuro

El manejo riguroso y eficaz de la información científica requiere un gran esfuerzo de formación en aspectos metodológicos sin los cuales la indefensión del médico general frente al ingente volumen de conocimientos puede ser enorme. En España, la organización *Critical Appraisal Skills Programme Español* (CASPe) (http://www.redcaspe.org) pone a disposición del usuario, gratuitamente, una lista de herramientas sencillas para la lectura crítica de estudios de diferentes diseños epidemiológicos que son de gran utilidad. Por otra parte, no es posible buscar y seleccionar la información científica de interés sin que el especialista en medicina interna domine el inglés, tenga pericia en habilidades informáticas, posea conocimientos de bioestadística y adquiera competencia en metodología epidemiológica y lectura crítica. Sin embargo, los datos científicos, aunque rigurosos y válidos, no deberían reemplazar a la intuición y a la experiencia del médico, sino al contrario: la información científica debe servir como instrumento en la toma de decisiones en práctica clínica en beneficio del mejor cuidado para el paciente.

Bibliografía especial

Alonso-Coello P, Rigau D, Sanabria AJ, Plaza V, Miravitlles M, Martínez L. Calidad y fuerza: el sistema GRADE para la formulación de recomendaciones en las guías de práctica clínica. *Arch Bronconeumol*. 2013;49:261–267.

Cardellach F, Ribera JM, Pulido M. Proceso de revisión por expertos. Deberes, derechos y conflictos de intereses con los autores y editores. In: Dal-Ré R, Carné X, Gracia D, eds. *Luces y sombras en la investigación clínica*. Madrid: Tricastela; 2013:479–496.

Pulido M. *Cómo publicar artículos en revistas biomédicas de impacto. Una guía fácil y práctica para evitar los rechazos*. Madrid: Sanidad y Ediciones; 2016.

Pulido M. Nuevas formas de publicación. ¿Dónde van las revistas en papel? *Med Clin (Barc)*. 2015;145:115–117.

Urrutia G, Bonfill X. Revisiones sistemáticas, una herramienta clave para la toma de decisiones clínicas y sanitarias. *Rev Esp Salud Pública*. 2014;88:1–3.

Bibliografía general

Abalos E, Duley L, Steyn DW. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2: CD002252.

Altman RB, Flockhart D, Goldstein DB. *Principles of pharmacogenetics and pharmacogenomics*. Cambridge: University Press; 2012.

Aronson JK. *Meyler's side effects of drugs. The international encyclopedia of adverse drug reactions and interactions*. 15th ed. Amsterdam: Elsevier; 2015.

Barbero Gutiérrez J, Gómez Batiste X, Maté Méndez J, Mateo Ortega D. *Manual para la atención psicosocial y espiritual a personas con enfermedades avanzadas*. Barcelona: Obra Social La Caixa; 2016.

Bope ET, Kellerman RD. *Conn's current therapy 2016*. Philadelphia: Elsevier; 2015.

Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC. *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. 12th ed. New York: McGraw-Hill; 2011.

Chelmow D, Huh WK, Isaacs C, Karjane NW, Lucidi RS, Ramus RM, et al. Medical problems in pregnancy. Disponible en: http://emedicine.medscape.com/obstetrics_gynecology#medical (Acceso el 5 de septiembre de 2015.)

Cook D, Rocker G. Dying with dignity in the intensive care unit. *N Engl J Med*. 2014;370:2506–2514.

Couceiro A. *Bioética para clínicos*. Madrid: Triacastela; 1999.

Czeizel AE, Bánhidy F. Chronic hypertension in pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2011;23:76–81.

Flórez Beledo J, Armijo Simón JA, Mediavilla Martínez A. *Farmacología humana*. 6. ª ed. Barcelona: Masson-Elsevier; 2013.

Gómez-Batiste X, Amblàs J, Lasmarías C, Calsina A. *Manual de atención integral de personas con enfermedades crónicas avanzadas. Aspectos clínicos*. Barcelona: Elsevier; 2017.

Gómez-Batiste X, Blay C, Roca J, Fontanals MD. *Manual de atención integral de personas con enfermedades crónicas avanzadas. Aspectos generales*. Barcelona: Elsevier; 2015.

Gómez-Batiste X, Connor S. Building Integrated Palliative Care Programs and Services; 2017. Disponible en: http://mon.uvic.cat/catedra-atencion-cuidados-paliativos/es/publicacions/ (Acceso el 7 de octubre de 2019.)

Gómez-Batiste X, Amblàs J, Costa X, Espaulella J, Lasmarías C, Ela S, et al. NECPAL-CCOMS. Disponible en: http://mon.uvic.cat/catedra-atencion-cuidados-paliativos/es/publicacions/ (Acceso el 7 de octubre de 2019.)

Gordis L. *Epidemiology*. 5th ed. Philadelphia: Elsevier-Saunders; 2014.

Greer IA, Nelson-Piercy C, Walters B. *Maternal medicine: medical problems in pregnancy*. Philadelphia: Churchill-Livingstone Elsevier; 2007.

Jackson MB, Mookherjee S, Hamlin NP. *The perioperative medicine consult handbook*. 2nd ed. New York: Springer; 2015.

Jones SS, Rudin RS, Perry T, Shekelle PG. Health information technology: an updated systematic review with a focus on meaningful use. *Ann Intern Med*. 2014;160:48–54.

Joshi D, James A, Quaglia A, Westbrook RH, Heneghan MA. Liver disease in pregnancy. *Lancet*. 2010;375:594–605.

Kelley AS, Morrison RS. Palliative Care for the Seriously Ill. *N Engl J Med*. 2015;373:747–755.

Kourtis AP, Read JS, Jamieson DJ. Pregnancy and infection. *N Engl J Med*. 2014;370:2211–2218.

Krickeberg K, Pham VT, Pham TMH. *Epidemiology key to prevention*. New York: Springer-Verlag; 2012.

Kroenke K. A practical and evidence-based approach to common symptoms: a narrative review. *Ann Intern Med*. 2014;161:579–586.

Laín Entralgo P. *El médico y el enfermo*. Madrid: Triacastela; 2003.

Loftsson T. *Essential pharmacokinetics: a primer for pharmaceutical scientists*. Amsterdam: Academic Press; 2015.

Maartens G, Celum C, Lewin SR. HIV infection: epidemiology, pathogenesis, treatment, and prevention. *Lancet*. 2014;384:258–271.

Mattison D. *Clinical pharmacology during pregnancy*. Philadelphia: Elsevier; 2013.

McKean SC, Ross JJ, Dressler DD, Scheurer DB. *Principles and practice of Hospital Medicine*. New York: McGraw-Hill; 2017.

Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Estrategia de Promoción de la Salud y Prevención en el Sistema Nacional de Salud. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/Estrategia/estrategiaPromocionyPrevencion.htm (Acceso el 18 de abril de 2019.)

Morales-Olivas FJ, Estañ L. Interacciones medicamentosas. Nuevos aspectos. *Med Clin (Barc)*. 2006;127:269–275.

Murray CJ, Lopez AD. Measuring the global burden of disease. *N Engl J Med*. 2013;369:448–457.

Nicolás JM, Ruiz J, Jiménez X, Net A. *Enfermo crítico y emergencias*. Barcelona: Elsevier; 2011.

Oresanya LB, Lyons WL, Finlayson E. Preoperative assessment of the older patient: a narrative review. *JAMA*. 2014;311:2110–2120.

Porcel JM, Casademont J, Capdevila JA, Selva-O'Callaghan A. *Medicina consultiva. Problemas médicos del paciente quirúrgico*. Lleida: Edicions de la Universitat de Lleida; 2009.

Porcel JM, Casademont J, Conthe P, Pinilla B, Pujol R, García-Alegría J. Core competencies in internal medicine. *Eur J Intern Med*. 2012;23:338–341.

Powrie RO, Greene MF, Camann W. *De Swiet's Medical Disorders in Obstetric Practice*. 5th ed. Hoboken: Wiley and Blackwell; 2010.

Rivera RA, Nguyen MT, Martinez-Osorio JI, McNeill MF, Ali SK, Mansi IA. Preoperative medical consultation: maximizing its benefits. *Am J Surg*. 2012;204:787–797.

Roberts JA, Abdul-Aziz MH, Lipman J, Mouton JW, Vinks AA, Felton TW, et al. Individualised antibiotic dosing for patients who are critically ill: challenges and potential solutions. *Lancet Infect Dis*. 2014;14:498–509.

Rosene-Montella K, Keeky E, Barbour LA, Lee RV. *Medical care of the pregnant patient*. Philadelphia: ACP Press; 2008.

Rothman K, Greenland S, Lash TL. *Modern Epidemiology*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2012.

Rozman C. Bases semiológicas generales. In: Rozman C, ed. *Semiología y métodos de exploración en Medicina*. Barcelona: Salvat Editores; 1986.

Seymour CW, Rosengart MR. Septic shock: advances in diagnosis and treatment. *JAMA*. 2015;314:708–717.

Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria. Programa de Actividades Preventivas y de Promoción de la Salud. (PAPPS). Disponible en: https://www.semfyc.es/actualizacion-del-programa-de-actividades-preventivas-y-de-promocion-de-la-salud-2018/ (Acceso el 18 de abril de 2019.)

Solano JP, Gomes B, Higginson IG. A Comparison of Symptom prevalence in Far Advanced Cancer, AIDS, Heart Disease, Chronic Obstructive Pulmonary Disease, and Renal Disease. *J Pain Symptom Manage*. 2006;31(1):58–69.

SECCIÓN II
Enfermedades del aparato digestivo

Parte I: Gastroenterología
Parte II: Hepatología

PARTE I
Gastroenterología

A. Castells Garangou

V. Alegre de Miquel
F. Azpiroz Vidaur
L. Bujanda Fernández de Piérola
X. Calvet Calvo
A. Castells Garangou
J. Coll Daroca
J. Cubiella Fernández
E. de Madaria Pascual
J. I. Elizalde Frez
M. Esteve Comas
F. Fernández Bañares
F. Gomollón García
F. X. González Argenté
Á. Lanas Arbeloa
X. Molero Richard
J. Molina Infante
M. Á. Montoro Huguet
J. Panés Díaz
J. Pérez Gisbert
E. Quintero Carrión
M. Ramos Casals
J. Reyes Moreno
E. Saperas Franch
E. M.ª Targarona Soler
E. C. Vaquero Raya

Capítulo 13: Enfermedades de la boca
Capítulo 14: Enfermedades de las glándulas salivales
Capítulo 15: Enfermedades del esófago
Capítulo 16: Enfermedades del estómago y del duodeno
Capítulo 17: Enfermedades del intestino delgado y del colon. Generalidades, pruebas diagnósticas y anomalías del desarrollo
Capítulo 18: Abdomen agudo
Capítulo 19: Trastornos de la motilidad intestinal
Capítulo 20: Diarrea
Capítulo 21: Malabsorción intestinal
Capítulo 22: Enfermedad inflamatoria del intestino
Capítulo 23: Tumores del intestino
Capítulo 24: Otras enfermedades intestinales
Capítulo 25: Enfermedades del recto y del ano
Capítulo 26: Enfermedades del páncreas
Capítulo 27: Hemorragia gastrointestinal
Capítulo 28: Enfermedades del peritoneo, del mesenterio y del epiplón

13

Enfermedades de la boca

V. Alegre de Miquel

Introducción

La mucosa oral forma parte del tracto digestivo superior y en ella pueden manifestarse enfermedades locales o sistémicas. Para la detección y el diagnóstico de la patología oral, debe procederse a un examen visual y manual de todas las áreas de la mucosa, las encías, el paladar y la lengua.

Patología lingual y gingival

Glositis migratoria benigna

La glositis migratoria o lengua geográfica se caracteriza por la presencia de una o más placas eritematosas, localizadas en la porción central y lateral de la lengua, de bordes elevados, que reflejan áreas con descamación de las papilas linguales. Suele presentar un patrón cambiante que da una imagen geográfica y migratoria. Puede ser una manifestación oral de la psoriasis. Existe una estrecha relación entre la lengua geográfica y la lengua fisurada, caracterizada por la presencia de un mayor número de canales o pliegues en el dorso de la lengua.

Condición de Fordyce

Representa una variación de la normalidad. Se caracteriza por la localización ectópica de glándulas sebáceas. Las glándulas sebáceas aparecen como pequeñas lesiones amarillentas que pueden verse aisladas o en grupos localizados en las áreas mucosas del labio.

Hiperplasia gingival

Consiste en el aumento del tamaño de las encías que, en las formas moderadas, puede afectar a las papilas interdentales y, en las graves, consiste en un engrosamiento difuso de toda la encía. La mayor parte de los casos se deben a factores locales, como la mala alineación dental y una deficiente higiene dental. La hiperplasia gingival se relaciona especialmente con tres grupos de medicaciones: anticonvulsivantes, antagonistas del calcio y ciclosporina, que favorecen la proliferación fibroblástica. Existen formas hereditarias, como la fibromatosis gingival hereditaria, que se manifiestan en los primeros años de vida con el desarrollo de áreas fibrosas no hemorrágicas semejantes a las inducidas por medicación.

Lengua negra vellosa

Consiste en una hiperplasia benigna de las papilas filiformes del dorso de la lengua. Clínicamente se observa un área pigmentada y vellosa donde se retienen restos alimentarios, hongos y bacterias cromógenas responsables de la pigmentación. Se relaciona principalmente con la toma de antibióticos y antiácidos, sustancias oxidantes y el consumo de tabaco. Se trata de una condición benigna y su tratamiento incluye la retirada de los factores desencadenantes y una higiene lingual adecuada mediante el uso de un cepillo dental.

Glositis atrófica

Se caracteriza por la presencia de una lengua depapilada, sonrosada y brillante, con frecuencia asociada a queilitis angular. Se acompaña de sensación de quemazón o dolor de la lengua. Puede estar asociada a diversos déficits, que incluyen la anemia ferropénica (síndrome de Plummer-Vinson), la anemia megaloblástica y otros déficits nutricionales.

Macroglosia

Consiste en el aumento del tamaño de la lengua con respecto a la cavidad bucal. Se caracteriza por una lengua grande en la cual se observan lateralmente las improntas dentales, así como áreas de hemorragia producidas por la masticación. Se observa asociada a tumoraciones linguales, como malformaciones vasculares, linfangiomas, neurofibromas o diferentes patologías, como síndrome de Down, amiloidosis e hipotiroidismo. El 40% de los pacientes con amiloidosis sistémica desarrollan macroglosia, así como lesiones purpúricas que aparecen tras esfuerzos tanto en la mucosa oral como periorbitales.

Abscesos periodontales y periodontitis

Los abscesos periodontales son resultado de la infección aguda de la bolsa periodontal. Son de inicio rápido, dolorosos y drenan pus. Las formas profundas, o periodontitis apical aguda, afectan al ápex dental, cursan con destrucción y reabsorción del hueso, y pueden drenar a través de fistulas y alcanzar la superficie cutánea (párulis). La periodontitis consiste en la

inflamación de los tejidos gingivales y es la causa más frecuente de pérdida de dientes.

Pérdida focal del esmalte

Se observa en la bulimia y en la anorexia nerviosa. Existe una pérdida focal del esmalte en la cara posterior de los dientes, producida por los ácidos de los vómitos. Suele coexistir con numerosas caries dentarias.

Halitosis

La halitosis o mal aliento se debe en el 85% de los casos a alteraciones de la cavidad oral o nasofaríngea. Se debe a la liberación de componentes sulfúricos a partir de acumulación bacteriana o de detritus alimentarios. El tratamiento incluye la realización de higiene oral, cepillado dental y tratamiento de los focos infecciosos. Algunas enfermedades sistémicas se relacionan con un olor característico, como la insuficiencia renal (amoníaco) o hepática (pescado), o la cetoacidosis (afrutado).

Xerostomía

Consiste en la sensación subjetiva de sequedad oral, que puede provocar disfagia, disgeusia y dificultad en la masticación. En su aparición influyen el grado de hidratación del paciente, la presencia de enfermedades orales y el funcionamiento correcto de las glándulas salivales. Diversas patologías de las glándulas salivales, entre ellas sialolitiasis, sialoadenitis o sialoadenosis secundaria a cirrosis, malnutrición, diabetes o sarcoidosis, pueden ser origen de la xerostomía. Otras causas son la radioterapia para el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello, enfermedades autoinmunes como el síndrome de Sjögren y situaciones de ansiedad. El tratamiento incluye la ingesta frecuente de agua, la higiene oral, y evitar el tabaco, el alcohol y las medicaciones antihistamínicas y anticolinérgicas.

Lesiones blancas de la mucosa

La observación clínica de una lesión blanca en la mucosa oral es frecuente y debe plantear diversos diagnósticos diferenciales entre las lesiones hereditarias (leucoedema, nevo blanco espongiforme), reactivas (línea alba, hiperqueratosis friccional, estomatitis nicotínica), inflamatorias (lengua geográfica, liquen plano, lupus), infecciosas (candidiasis, papilomas, sífilis, leucoplasia vellosa) o neoplásicas (leucoplasia, carcinoma escamoso). El leucoedema es una variación frecuente de la mucosa oral en la que existe afección bilateral con una opacidad de toda ella. El *nevo blanco espongiforme* es de herencia autosómica dominante y se presenta a modo de placas blancas edematosas bilaterales y simétricas, de consistencia esponjosa. La línea alba es una alteración benigna de la mucosa oral que se presenta como una lesión lineal, bilateral, que aparece en la línea de oclusión dental. Las *hiperqueratosis friccionales* se observan como manchas blancas en respuesta a traumatismos repetidos y pueden localizarse en los labios, la cara lateral de la lengua y, con frecuencia, la línea de oclusión dentaria. También pueden aparecer frente a agentes tóxicos, como en la estomatitis nicotínica, que se manifiesta como una decoloración blanquecina del paladar superior en la que es fácil visualizar los orificios de excreción de las glándulas salivales menores.

Manifestaciones orales de las genodermatosis

Un gran número de enfermedades genéticas presentan afección de la mucosa oral. Muchas de ellas tienen, además, complicaciones a largo plazo que pueden afectar a la vida de los pacientes.

Síndrome de neuromas mucosos múltiples

El síndrome de neoplasias endocrinas múltiples de tipo III, o síndrome de neuromas mucosos múltiples, producido por una mutación del protooncogén *RET* y transmitido por herencia autosómica recesiva, asocia carcinoma medular de tiroides, feocromocitoma y neuromas mucosos múltiples, que suelen ser el primer signo de la enfermedad. Los pacientes muestran un fenotipo característico, con presencia de labios muy gruesos (macroqueilia), nódulos tumorales en el tercio anterior de la lengua, paladar ojival y caries frecuentes. El estudio histológico de los labios o de las tumoraciones del tercio distal de la lengua demuestra la existencia de neuromas verdaderos.

Lentiginosis familiar

Constituyen un grupo amplio de síndromes que se manifiestan con lentiginosis orofacial y afectación sistémica, e incluyen el síndrome de Peutz-Jeghers y otros síndromes asociados a mutaciones en *PTEN* (síndrome de Cowden, síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba y síndrome de Proteus) (v. Síndromes de poliposis intestinal, en cap. 23). El síndrome de Peutz-Jeghers se caracteriza por melanosis mucocutánea, poliposis del tracto digestivo y un riesgo aumentado de neoplasias malignas del tubo digestivo. El síndrome de Laugier-Hunziker (pigmentación mucocutánea lenticular idiopática) muestra hallazgos superponibles al síndrome de Peutz-Jeghers, con pigmentación lineal ungueal y sin afectación digestiva.

Epidermólisis ampollosa hereditaria

Conforman un grupo de enfermedades hereditarias debidas a mutaciones en los genes que codifican las proteínas involucradas en las estructuras de unión epidérmicas, y se caracterizan por el desarrollo de ampollas tras pequeños traumatismos mecánicos. Se clasifican en cuatro grupos en relación con la localización de la ampolla: simple (intraepidérmica), juntural (a nivel de la lámina lúcida), distrófica (ampolla por debajo de la lámina densa) y síndrome de Kindler, caracterizado por fotosensibilidad y desarrollo de ampollas en diversos niveles de la unión dermoepidérmica. Las manifestaciones orales son frecuentes, con el desarrollo de úlceras dolorosas que van dejando cicatrices con evolución hacia la microstomía y anquiloglosia.

Infecciones

Virus del herpes simple

La infección del VHS se adquiere por contacto mucocutáneo directo. Las manifestaciones clínicas van a depender de la zona afectada, de la edad del paciente y de su estado inmunológico, y se pueden observar primoinfecciones, e infecciones latentes, recurrentes y crónicas. En el 90% de los casos, esta primoinfección es asintomática. El 10% de los pacientes desarrollan gingivoestomatitis herpética, con múltiples lesiones vesiculares y ulceradas. Tras la primoinfección, el VHS migra hacia el ganglio trigeminal, donde se localiza la infección latente. La infección herpética recurrente representa la reactivación del virus acantonado en el ganglio sensitivo. Se desencadena por estímulos como la radiación solar, el estrés, las manipulaciones dentales y el ciclo menstrual. Se caracteriza por una sintomatología prodrómica de dolor o quemazón y la aparición a las 24-48 h de vesículas agrupadas en racimo, para evolucionar hacia la formación de costras y la curación espontánea en un período de 7-10 días. En pacientes con enfermedad dermatológica de base, como la dermatitis atópica extensa, el VHS puede presentar una diseminación que se conoce como *eccema herpeticum.* En los pacientes inmunodeprimidos, la infección por VHS puede desarrollar mucositis extensas. En los pacientes con sida es frecuente el desarrollo de ulceraciones de curso crónico. La primoinfección herpética sintomática debe tratarse con aciclovir por vía sistémica. La aplicación tópica de penciclovir en las formas recurrentes acorta su duración.

Virus de la varicela-zóster

La *varicela* se acompaña de lesiones orales con el desarrollo de vesículas dolorosas que afectan a las mucosas oral, palatal o faríngea. Tras la primoinfección, el virus se acantona en estado latente en un ganglio sensitivo y varios años después puede producir el herpes zóster, que se caracteriza por la afección del nervio sensitivo, con marcada neuralgia, y cutánea, con desarrollo de vesículas de distribución metamérica. El herpes zóster trigeminal puede acompañarse de afección oral con vesículas y

úlceras en la cavidad oral precedidas de odontalgia. El síndrome de Ramsay-Hunt, que asocia herpes zóster de los pares craneales VII y VIII, puede acompañarse de vesículas en el paladar y la lengua.

Virus de Epstein-Barr

El EBV, un virus del herpes linfótropo, es el agente causal de la mononucleosis infecciosa, la leucoplasia vellosa oral y varios tipos de neoplasias. La leucoplasia vellosa oral consiste en el desarrollo de placas blanquecinas, aterciopeladas, que afectan predominantemente a la cara lateral de la lengua. Aparece más frecuentemente con niveles de CD4 inferiores a 300/µL.

Virus del herpes de tipo 8

La infección por este virus se ha asociado con el sarcoma de Kaposi, una neoplasia vascular que tiene cuatro variantes clínicas: clásica, endémica, yatrógena y epidémica relacionada con la infección por el HIV. En pacientes con HIV, el SK puede desarrollarse en cualquier estadio de evolución. Se presenta en forma de máculas, pápulas o nódulos violáceos con afectación cutánea y/o mucosa.

Enfermedad pie-mano-boca

Es una enfermedad contagiosa producida mayoritariamente por la infección por el virus de Coxsackie A16 o enterovirus 71, que se adquiere por vía respiratoria o fecal-oral. Afecta especialmente a niños menores de 5 años que, tras un período prodrómico de 4-6 días, desarrollan fiebre moderada y adenopatías. Se acompaña de vesículas que evolucionan hacia úlceras y lesiones papulovesiculares que afectan a la región palmoplantar y la mucosa. Tiene un curso benigno y remite espontáneamente en 2 semanas.

Virus del papiloma humano

Las lesiones orales inducidas por la infección por HPV incluyen la verruga vulgar, el papiloma escamoso, el condiloma acuminado y la hiperplasia

epitelial focal. Las verrugas vulgares son las más frecuentes. Consisten en lesiones verrugosas que afectan predominantemente al labio y el paladar. El papiloma escamoso son lesiones más papilomatosas. Los condilomas acuminados se observan en la mucosa genital, pero pueden transmitirse a la mucosa oral, y se presentan como múltiples pápulas exofíticas agrupadas. La hiperplasia epitelial focal *(enfermedad de Heck)* es una lesión benigna de la mucosa oral que afecta a niños (frecuentemente latinoamericanos), con presencia de múltiples pápulas verrugosas blanquecinas en el labio y la cara lateral de la lengua.

Noma *(cancrum oris)*

Es una enfermedad polimicrobiana de progresión rápida que evoluciona hacia necrosis orofacial extensa. Se observa en áreas de extrema pobreza del África subsahariana, donde coinciden factores de malnutrición e higiene deficiente, y, por lo general, se desarrolla tras una infección desencadenante (sarampión, herpes simple, varicela o malaria). Pacientes jóvenes con alteración en la quimiotaxis y pacientes con sida pueden desarrollar infecciones periodontales de curso agresivo similares a la gingivitis ulcerativa necrosante aguda.

Sífilis

La infección por *Treponema pallidum* puede afectar a la mucosa oral en el período prenatal (sífilis congénita) y durante la primoinfección *(chancro sifilítico)*, así como en los estadios secundarios y terciarios de la afección. La sífilis primaria oral se caracteriza por el desarrollo, tras 3 semanas de incubación, de una úlcera no dolorosa, acompañada de una adenopatía cervical que involuciona en 3-8 semanas, seguida de la sífilis secundaria, que puede manifestarse a nivel oral como placas eritematoblanquecinas en el paladar y las comisuras. Las lesiones de la sífilis terciaria oral se caracterizan por infiltración granulomatosa de la lengua y el paladar, que cursan con destrucción. que involuciona en 3-8 semanas. El diagnóstico debe confirmarse mediante estudios serológicos. El tratamiento de primera elección es la administración de penicilina G.

Tuberculosis

La tuberculosis oral puede ser primaria o secundaria. La forma primaria es infrecuente y se caracteriza por una úlcera indolora de crecimiento progresivo asociada a adenopatías. Las lesiones secundarias, asociadas a una tuberculosis pulmonar, se caracterizan por úlceras tórpidas indoloras que afectan al labio o la lengua. El diagnóstico debe confirmarse mediante estudios analíticos, microscópicos y moleculares. El tratamiento incluye la administración combinada de tuberculostáticos (rifampicina, isoniazida, pirazinamida y etambutol).

Actinomicosis

La actinomicosis cervicofacial es la forma de infección más frecuente. Causada especialmente por *Actinomyces israelii*, un comensal de la orofaringe, produce la infección cuando se altera la integridad de la mucosa oral.

Candidiasis

Entre el 30% y el 60% de los adultos sanos son portadores de *Candida* spp. comensales en la cavidad oral. La diferencia entre el comportamiento como comensal o patógeno está relacionado con diversos factores, que incluyen edades extremas, malnutrición, enfermedades metabólicas, tratamiento antibiótico, inmunosupresión, radioterapia, hipofunción de las glándulas salivales y tratamiento esteroideo a largo plazo. Las formas clínicas son: seudomembranosa o muguet, atrófica, hiperplásica, epidérmica perioral o perleche, estomatitis subprotésica dental y forma mucocutánea crónica. La forma seudomembranosa se caracteriza por el desarrollo de placas que se desprenden fácilmente con el rascado. La forma atrófica se distingue por un eritema con atrofia papilar que afecta especialmente al dorso de la lengua. En la forma hiperplásica se desarrollan placas blanquecinas, hiperqueratósicas, que no se desprenden con facilidad y afectan a la cara lateral de la lengua. La forma epidérmica perioral se caracteriza por el desarrollo de erosiones superficiales y fisuración, y afecta a las comisuras labiales. La estomatitis subprotésica dental afecta especialmente al paladar

superior con prótesis muy ajustadas y se caracteriza por máculas eritematosas bien delimitadas en las zonas de oclusión. El tratamiento incluye enjuagues de nistatina (100.000 unidades/mL cuatro veces al día) o la administración sistémica de antifúngicos (fluconazol o itraconazol).

La candidiasis mucocutánea crónica se caracteriza por infecciones persistentes o recurrentes de la cavidad oral, el esófago, la mucosa digestiva y la genital. Se observa en el contexto de inmunodeficiencias adquiridas (infección por el HIV, diabetes, inmunodepresión) o inmunodeficiencias hereditarias.

Enfermedades inflamatorias

Aftas y estomatitis aftosa recurrente

Las aftas consisten en la presencia de úlceras dolorosas, solitarias o múltiples, de tamaño variable, con un centro friable y amarillento, rodeadas de un halo eritematoso. Pueden presentarse como un proceso agudo, de menos de 6 semanas de evolución, o tener un carácter persistente. Cuando las aftas cursan en brotes, se habla de *estomatitis aftosa recurrente*, que se clasifica morfológicamente en tres tipos: *minor*, *maior* y herpetiforme. La forma *minor* es la más frecuente. Consiste en ulceraciones dolorosas, únicas o múltiples, menores de 1 cm de diámetro, que curan en menos de 10 días. En la forma *maior* (úlceras de Sutton), las úlceras pueden ser de varios centímetros de diámetro, profundas, y afectan a cualquier zona de la mucosa oral. Suelen tener un curso crónico de varias semanas de duración y se acompañan de adenopatías inflamatorias. La forma herpetiforme, menos frecuente, se caracteriza por el desarrollo de pequeñas vesículas agrupadas. En los pacientes con estomatitis aftosa recurrente debe descartarse su asociación a alimentos, medicaciones tópicas o sistémicas, déficits nutricionales o enfermedad sistémica subyacente.

La estomatitis aftosa recurrente puede presentarse con dos patrones clínicos diferentes: formas simples y complejas. Las formas simples, las más frecuentes, consisten en brotes de úlceras solitarias o en pequeño número (< 10), de pequeño tamaño (< 1 cm), que curan en 1-2 semanas y con baja tendencia a la recurrencia. La forma compleja presenta aftas *maiores* múltiples, de curso tórpido, con frecuente asociación de úlceras genitales, pero sin afección sistémica. Su presencia debe plantear el diagnóstico diferencial con enfermedades sistémicas que puedan asociar aftas, como síndrome de Reiter, enteropatía por gluten, déficits hematológicos, infección por el HIV y, especialmente, enfermedad de Behçet.

La primera línea de tratamiento es la aplicación de glucocorticoides sistémicos. Las formas complejas pueden requerir glucocorticoides sistémicos o inmunosupresores.

Enfermedad de Behçet

Es una enfermedad multisistémica caracterizada por la presencia de aftas orales, genitales, afección ocular (hipopión, uveítis y trombosis) y lesiones cutáneas. La manifestación inicial suele ser el desarrollo de aftas orales *minores* con un patrón de presentación compleja. Las lesiones genitales suelen ser similares y afectan al pene y al escroto en el varón, y a la vulva en la mujer. Es característico el desarrollo de patergia. Puede asociarse a lesiones articulares, digestivas, neurológicas (meningitis, déficits motores y alteraciones psiquiátricas) y vasculares, como aneurismas y trombosis.

Liquen plano

Es una enfermedad inflamatoria mediada por linfocitos T que puede afectar a la piel y las mucosas. Un tercio de los enfermos desarrollan lesiones orales que pueden ser el único hallazgo. Existen tres formas clínicas de liquen plano oral: reticular, erosivo y atrófico. La forma reticular se caracteriza por el desarrollo de lesiones blanquecinas, reticulares, que, por lo general, afectan de forma simétrica a ambas caras de la mucosa yugal, con posible afección del borde bermellón de los labios. La forma erosiva es la que produce más síntomas. Se caracteriza por áreas erosivas o úlceras superficiales de tamaño variable. La forma atrófica de liquen plano oral desarrolla placas atróficas que producen síntomas tras el contacto con ciertos alimentos y en la limpieza oral. Diversas enfermedades sistémicas pueden manifestarse con lesiones de tipo liquen plano oral, incluyendo la enfermedad del injerto contra el receptor, el lupus eritematoso y enfermedades ampollosas autoinmunes, por lo que para el diagnóstico es necesaria la realización de estudios histológicos y de inmunofluorescencia.

Mucositis oral

La mucositis oral consiste en cambios inflamatorios y ulceraciones de la mucosa oral, el esófago y el tracto gastrointestinal en pacientes en tratamiento con quimioterapia o radioterapia. Aparece entre 7 y 10 días tras el inicio del tratamiento quimioterápico. Dada la asociación a neutropenia,

la mucositis puede complicarse con infecciones bacterianas o víricas agudas, o con la reactivación de infecciones latentes.

Enfermedad del injerto contra el receptor

La cavidad bucal es una de las localizaciones más frecuentes de la enfermedad del injerto contra el receptor (EIRC), y afecta a más del 80% de los pacientes. Los pacientes con EICR oral padecen disfagia, xerostomía, disgeusia o hipogeusia, lo que puede provocar anorexia. En la fase aguda se manifiesta como una mucositis oral semejante a la observada en tratamientos del cáncer, y es necesaria la realización de una biopsia oral para su diferenciación. La afectación en la fase crónica es más frecuente y suele simular otras enfermedades, como el liquen plano. Es frecuente la inflamación de glándulas salivales, con manifestaciones de tipo síndrome de Sjögren. Los cambios esclerodermiformes periorales pueden limitar la movilidad y la apertura oral.

Osteonecrosis mandibular

La osteonecrosis mandibular puede observarse tras un procedimiento dental con exposición del hueso y en pacientes con cáncer metastásico en tratamiento con bisfosfonatos.

Enfermedades ampollosas autoinmunes

Diversas enfermedades ampollosas autoinmunes afectan a la mucosa oral, incluyendo el pénfigo vulgar, el penfigoide de mucosas, la epidermólisis ampollosa adquirida y el pénfigo paraneoplásico. Las manifestaciones clínicas consisten en el desarrollo de vesículas, ampollas y erosiones en la cavidad oral, con afectación de la orofaringe, la nasofaringe y la mucosa nasal. El diagnóstico se basa en estudios histológicos y de inmunofluorescencia.

El pénfigo vulgar debuta en más del 25% de los casos con afectación oral con erosiones y ampollas, y en su evolución suele desarrollar lesiones cutáneas extensas. Histológicamente son ampollas intraepidérmicas por acantólisis suprabasal, debida a la presencia de Ac dirigidos contra la

desmogleína 3, constituyente de los desmosomas. La inmunofluorescencia directa muestra depósitos de IgG en el espacio intercelular. La inmunofluorescencia indirecta muestra Ac circulantes contra la sustancia intercelular en el 80%-90% de los casos, que pueden confirmarse mediante estudios de ELISA con la detección de Ac antidesmogleína 3.

El penfigoide cicatricial o de mucosas es una variante de penfigoide en la que existe predilección por la afectación de las mucosas y por la tendencia a la curación con cicatriz, lo que ocasiona eventualmente la obstrucción de las vías aéreas y ceguera. La mucosa oral presenta lesiones erosivas extensas que, a menudo, se extienden a las encías. La afectación de la mucosa conjuntival consiste en una conjuntivitis inespecífica que, en su evolución, puede dar lugar a sinequias, simbléfaron, anquilobléfaron y ceguera.

El pénfigo paraneoplásico se observa casi exclusivamente en pacientes con neoplasia maligna de origen hematopoyético, y la más frecuente es el LNH. El hallazgo clínico más constante es una estomatitis resistente al tratamiento con erosiones que afectan a la lengua y al labio.

El tratamiento de las enfermedades ampollosas autoinmunes depende de la extensión de sus manifestaciones. El pénfigo vulgar requiere tratamiento con glucocorticoides sistémicos, inmunosupresores o rituximab. El penfigoide de mucosas puede responder a glucocorticoides tópicos. En los casos de pénfigo paraneoplásico debe tratarse la enfermedad de base y aplicar un tratamiento sistémico agresivo para evitar complicaciones sistémicas.

Estomatitis y queilitis de contacto

La estomatitis de contacto comprende las reacciones inflamatorias causadas por la acción de sustancias externas. Las estomatitis de contacto pueden ser irritativas o alérgicas. Las irritativas son reacciones inflamatorias causadas por el efecto tóxico directo de la sustancia sin que se desarrolle una reacción inmune; suele existir una buena relación entre el contacto y el desarrollo de la reacción inflamatoria. La forma alérgica es el resultado de una reacción de hipersensibilidad celular de tipo IV y sólo la desarrollan pacientes previamente sensibilizados al alérgeno determinado. Tras la sensibilización, la reexposición al alérgeno desarrollará la reacción

inflamatoria en un plazo hasta de 48 h, con una mala relación temporal entre el contacto y la respuesta inflamatoria.

La sintomatología de las estomatitis de contacto incluye sensación urente, pérdida del sentido del gusto y, con menor frecuencia, prurito. Clínicamente puede observarse el desarrollo de placas de eritema, erosiones y ulceraciones, así como áreas de leucoplaquia. Los agentes responsables de la estomatitis irritativa pueden ser físicos, como el calor (alimentos calientes), o químicos, como el AAS, los peróxidos o las soluciones de higiene bucal. Como posibles causas de las estomatitis alérgicas se incluyen los componentes de dentífricos, los antisépticos orales y materiales dentales como metales y productos acrílicos. La amalgama que se utiliza en odontología puede contener metales, como mercurio, oro, níquel, cromo o cobalto. La sensibilización al mercurio contenido en la amalgama de plata es el origen más frecuente de sensibilización a este metal y puede provocar lesiones locales en forma de úlceras o erosiones, o bien lesiones liquenoides de la mucosa localizadas especialmente alrededor de la amalgama.

Las queilitis de contacto se manifiestan en forma de áreas secas y fisuradas en el labio, con edema variable. La causa irritativa más frecuente es el hábito de succión de los labios y, dentro de las formas alérgicas, puede existir sensibilización a dentífricos, cosméticos, alimentos y metales (níquel).

La estomatitis por prótesis es un proceso inflamatorio localizado en la mucosa en contacto con una prótesis movible dental. Afecta al 70% de los portadores y se caracteriza por una mucosa atrófica con eritema y áreas petequiales. Está relacionada con una mala adaptación a la prótesis, colonización por *C. albicans* y tabaquismo.

Eritema multiforme

El eritema multiforme es una dermatosis que se observa como complicación de la infección de herpes simple y como reacción a ciertas medicaciones (antibióticos y AINE). Puede manifestarse como formas limitadas *(minor)*, formas extensas *(maior)* y síndrome de Stevens-Johnson. Las formas *minor* y *maior* se caracterizan por el desarrollo de brotes de pápulas y placas violáceas, en forma de diana, con una distribución preferentemente acral. En la forma más grave, o síndrome de Stevens-Johnson, existe, además del

desarrollo de ampollas cutáneas extensas, marcada afección de mucosas, con lesiones ampollosas, erosivas y muy dolorosas que afectan preferentemente a la mucosa oral y labial. Existen formas de eritema multiforme *maior* asociadas a infección por *Mycoplasma*.

Síndrome de quemazón de la boca

Consiste en la sensación urente de la mucosa oral, con una mucosa clínicamente normal. Es un diagnóstico de exclusión. Afecta predominantemente a mujeres de mediana edad. Existen varios factores implicados en su aparición, que incluyen trastornos psicológicos o psiquiátricos, xerostomía, déficits nutricionales, estomatitis de contacto, candidiasis, diabetes y defectos en las prótesis dentales. El tratamiento consiste en la utilización de benzodiazepinas y antidepresivos tricíclicos.

Granulomatosis orofacial

Es un término utilizado para describir la inflamación granulomatosa de tejidos orofaciales que puede ser resultado de procesos diferentes, incluyendo la enfermedad de Crohn, la sarcoidosis, infecciones fúngicas o por micobacterias, y la inyección de materiales de relleno.

El síndrome de Melkersson-Rosenthal consiste en la tríada de edema orofacial, parálisis facial y lengua fisurada. La parálisis facial es el signo de presentación más frecuente en pacientes con la tríada completa. La queilitis granulomatosa es una variante monosintomática del síndrome. Se caracteriza por un edema difuso y duro de uno o los dos labios.

Pioestomatitis vegetante

Es una manifestación mucosa rara caracterizada por la presencia de múltiples pústulas miliares que afectan a la mucosa labial y gingival que evolucionan hacia la ulceración. Su hallazgo es muy específico de enfermedad inflamatoria intestinal.

Lupus eritematoso

La afección mucosa en los pacientes con lupus puede producirse tanto en la forma sistémica (el 20% de los casos) como en la cutánea. Las lesiones que se pueden observar son úlceras orales, placas y queilitis. Las úlceras, más frecuentes en el lupus sistémico, se dan más frecuentemente en las formas iniciales de lupus sistémico y su presencia se considera un criterio diagnóstico. Las placas orales son más propias del lupus crónico discoide. Se trata de placas blanquecinas bien delimitadas, rodeadas de un patrón reticular.

Síndrome de Sjögren

El síndrome de Sjögren es una enfermedad autoinmune sistémica caracterizada por la infiltración linfocítica de las glándulas exocrinas y que cursa con sequedad ocular (queratoconjuntivitis *sicca*) y xerostomía. Puede ser primario o secundario a otra enfermedad autoinmune, especialmente artritis reumatoide y lupus eritematoso. Para establecer el diagnóstico debe objetivarse disminución de la salivación y positividad para autoanticuerpos Ro/SS-A y/o La/SS-B, y realizarse una biopsia de glándula salival menor. Los pacientes con síndrome de Sjögren tienen un riesgo de alrededor del 6% de desarrollar linfomas.

Eritema necrolítico migratorio

Es una dermatosis rara que se observa en pacientes con tumores de páncreas productores de glucagón. Se caracteriza por la presencia de dermatitis transitoria, vesicular, con áreas descamativas de distribución simétrica, y afecta predominantemente a los pliegues. La afección de la mucosa oral es característica, con eritema difuso de la lengua y los labios y dermatitis perioral.

Histiocitosis de células de Langerhans

Se caracteriza por la proliferación de células mieloides con marcadores de células de Langerhans (CD1a y langerina). La HCL tiene una presentación clínica muy variable, que va desde lesiones indolentes únicas hasta enfermedad multisistémica. La afección de la mucosa oral puede observarse

en cualquier forma clínica. Se presenta como un nódulo ulcerado, de consistencia friable, localizado en los labios o las encías. El 50% de los casos presentan la mutación V600E en el gen *BRAF,* que se relaciona con formas de alto riesgo y resistencia al tratamiento.

Toro

El toro palatino o exostosis está entre las lesiones orales más frecuentes. Consiste en una protuberancia ósea en la mandíbula o el paladar, de consistencia dura y cubierta de mucosa normal.

Mucocele

Son tumores quísticos que aparecen en la porción mucosa del labio inferior. Son secundarios a pequeños traumatismos de las glándulas mucosas. Clínicamente son pequeñas tumoraciones de consistencia quística y color azulado. Cuando afectan a la mucosa sublingual, pueden ser de mayor tamaño, en cuyo caso reciben el nombre de *ránula.*

Lago venoso

Es un hallazgo frecuente caracterizado por un nódulo azulado, blando y depresible, localizado preferentemente en el labio de personas de edad avanzada.

Épulis

Es un tumor fibroso que se presenta como un nódulo de menos de 1 cm de diámetro, cubierto de mucosa normal, sésil o discretamente pediculado. Puede aparecer en cualquier área de la mucosa oral, aunque es más frecuente en zonas de irritación crónica.

Tumor de células granulares

Es un tumor benigno de origen neural, localizado preferentemente en la lengua, caracterizado por la proliferación dérmica de células poligonales

con un citoplasma granular. El tratamiento debe ser quirúrgico.

Lesiones pigmentadas de la mucosa oral

La pigmentación fisiológica o racial se debe a un aumento de la producción de melanina, que afecta de forma difusa a las encías de personas con fototipo oscuro. Las personas con hábito tabáquico desarrollan con frecuencia pigmentación en la encía anterior. La enfermedad de Addison puede presentar máculas pigmentadas de la mucosa debidas a la actividad de la ACTH. Ciertas medicaciones son responsables de pigmentación difusa de la mucosa oral, como las tetraciclinas, que pueden producir pigmentación mucosa y de piezas dentales permanente si se administran en edades tempranas.

La mácula melanótica labial se presenta como una mácula pigmentada homogénea que afecta al labio inferior. El tatuaje por amalgama se debe a la implantación de partículas de amalgama en la mucosa durante los procedimientos dentales.

La proliferación de melanocitos o de células névicas da lugar a un amplio espectro de lesiones tumorales benignas (nevos) y al melanoma. El melanoma oral es infrecuente y se caracteriza por lesiones grandes e irregulares de pigmentación heterogénea que suelen tener un mal pronóstico por el retraso en su diagnóstico.

Malformaciones y tumores vasculares

Los hemangiomas son tumores vasculares benignos que presentan una fase de crecimiento que dura entre 6 y 8 meses seguidos de una fase lenta de involución. Se presentan como placas eritematosas, que evolucionan hacia nódulos de tamaño variable. Los hemangiomas extensos de la cara y el cuello pueden estar asociados con múltiples alteraciones que se incluyen bajo el acrónimo de síndrome *PHACE* (malformaciones de la fosa posterior, hemangiomas cervicofaciales, alteraciones arteriales, cardíacas, oculares y hendiduras esternales o abdominales, o ectopia *cordis*). La administración de β-bloqueantes orales o tópicos es muy eficaz.

El granuloma piógeno (hemangioma capilar lobular) es una proliferación vascular reactiva causada por traumatismos, cambios hormonales o

medicaciones. Suele aparecer en la mucosa oral, especialmente en las encías, como una lesión de crecimiento rápido, exofítica, polipoidea, ulcerada, que sangra con facilidad. Su extirpación simple es el tratamiento de elección.

Las malformaciones vasculares son resultado de alteraciones en el desarrollo vascular en la etapa fetal. Generalmente son esporádicas, están presentes en el nacimiento y muestran un crecimiento proporcional al del paciente. Las malformaciones vasculares pueden ser clasificadas en relación con el origen endotelial y las características del flujo vascular en lesiones de alto flujo, que tienen un componente arterial, y de bajo flujo, las cuales se clasifican en capilares, venosas o linfáticas. Las malformaciones vasculares se localizan preferentemente en la cabeza y el cuello. Las malformaciones linfáticas afectan especialmente a la lengua, y se conocen como higroma quístico.

Precáncer y cáncer

Los factores más importantes en el desarrollo de cáncer oral son el tabaquismo y el alcohol. Existen otros factores que pueden estar involucrados, como factores dietéticos, infecciones víricas y traumatismos repetidos. En los carcinomas de labio, la radiación ultravioleta tiene un papel relevante.

El *carcinoma oral* puede estar precedido por lesiones que tienen el potencial de desarrollo de un cáncer oral, entre ellas leucoplasia, leucoplasia verrugosa, eritroplasia y queilitis actínica.

La *leucoplasia* se define como una lesión blanca, homogénea, que no se desprende al rascado. Las formas no homogéneas —eritroleucoplasia— tienen un mayor riesgo de transformación maligna. Las formas de leucoplasia verrugosa proliferativa se manifiestan como placas blancas no homogéneas de superficie verrugosa, con frecuencia multifocales, que afectan a las encías y presentan un comportamiento más agresivo.

La *eritroplasia* es otra lesión premaligna de la mucosa oral que se manifiesta como una mácula o una placa aterciopelada de base eritematosa. Presenta un riesgo de transformación maligna superior al 50%. Alrededor del 90% de los carcinomas de la mucosa oral se manifiestan inicialmente como eritroplasias.

La *queilitis actínica* consiste en los cambios labiales como resultado de la exposición excesiva y prolongada a la luz solar. Afecta predominantemente al labio inferior. Clínicamente, la mucosa labial adopta un aspecto blanco-plateado, descamativo, con áreas atróficas.

Carcinoma escamoso

Es la tumoración maligna más frecuente de la mucosa oral. Los factores de riesgo más importantes son tabaco, alcohol, mala higiene bucal e infección por el HPV. Tiene una supervivencia del 50%. Este mal pronóstico se relaciona especialmente con un diagnóstico tardío.

Se presenta como una placa de leucoplasia o eritroleucoplasia que, en su evolución, puede desarrollar un nódulo indurado y doloroso, a menudo

ulcerado, de crecimiento lento y progresivo. Se localiza principalmente en la lengua y afecta a la cara ventral y los bordes laterales. También pueden estar afectados el suelo de la boca y el paladar blando. Los carcinomas de labio se manifiestan clínicamente como un nódulo ulcerado que se desarrolla sobre una queilitis actínica.

El tratamiento y el pronóstico dependen del tamaño de la tumoración, el grado de diferenciación e invasión, y la localización; por lo general, tienen peor pronóstico los localizados en las porciones posteriores de la mucosa oral, mayores de 2 cm, con menor grado de diferenciación y en los casos en que existe invasión perineural. Con frecuencia, los carcinomas orales son multicéntricos, por lo que los pacientes afectados deben someterse a vigilancia continua.

Bibliografía especial

Maymone MBC, Greer RO, Burdine LK. Benign Oral Mucosal Lesions: Clinical and Pathological Findings. *J Am Acad Dermatol*. 2019: 81:43-56.

Maymone MBC, Greer RO, Kesecker J. Premalignant and Malignant Mucosal lesions: Clinical and Pathological Findings. *J Am Acad Dermatol*. 2019: 81:59-71.

14

Enfermedades de las glándulas salivales

M. Ramos Casals

J. Coll Daroca

Concepto

Las glándulas salivales están constituidas por tres pares de glándulas mayores (parótidas, submaxilares y sublinguales) y un grupo de 450 a 700 glándulas menores localizadas en la mucosa oral. Su función fundamental es producir y secretar saliva (1-1,5 L en 24 h). La secreción salival parotídea llega a la cavidad oral a través del conducto de Stenon, y la secreción maxilar lo hace a través del conducto de Wharton. Las glándulas parotídeas, de tipo seroso, participan con el 25% del total de dicha secreción; las submaxilares, de tipo seromucoso, con el 71%; las sublinguales, de tipo mucoso, con el 3%-4%, y las glándulas salivales menores, de tipo seromucoso y mucoso, con una cantidad condicionada por la estimulación alimentaria. La saliva tiene un pH de 6,0-7,0, sus electrólitos más importantes son sodio, potasio y cloro y su principal enzima es la α-amilasa. La saliva es el medio en el que se desarrolla la flora bacteriana, y contribuye a la lubricación y a la protección de la mucosa oral.

Etiología

Las enfermedades de las glándulas salivales están relacionadas con una gran variedad de procesos que incluyen alteraciones congénitas, noxas externas, litiasis, enfermedades sistémicas (infecciosas, metabólicas, autoinmunes) o neoplasias. Aunque el número se ha reducido considerablemente, aún persisten algunas patologías de etiología idiopática.

Cuadro clínico

Anomalías anatómicas

Las anomalías en el desarrollo de las glándulas salivales incluyen glándulas aberrantes, conductos excretores accesorios, agenesias, hipoplasia, hiperplasias y fístulas relacionadas con anomalías del desarrollo de los arcos branquiales. Se han descrito glándulas ectópicas en las regiones cervical y mandibular y en los ganglios linfáticos. Existe una forma congénita de fístula cervical debida a una anomalía en los dos primeros arcos branquiales. También pueden presentarse alteraciones congénitas en la vasculatura glandular.

Las principales alteraciones anatómicas adquiridas son el mucocele y la ránula. El mucocele es una lesión benigna, relativamente frecuente (el 0,25% de la población), causada por una retención de mucosidad en las glándulas salivales menores de la cavidad oral, principalmente a nivel del labio inferior. La ránula es una formación quística de paredes gruesas localizada en la porción anterior del suelo de la boca.

Agentes físicos, tóxicos y ambientales

En la afectación de las glándulas salivales por agentes externos, la sialoadenitis por irradiación es la más conocida. El grado de afección glandular depende de la extensión y de la dosis de irradiación, aunque la glándula parotídea es más sensible que la submaxilar. A partir de una dosis de 40-50 Gy se pueden producir lesiones irreversibles, con atrofia de la glándula y xerostomía.

El traumatismo de las glándulas salivales es infrecuente; debido a su localización anatómica, las lesiones parotídeas son más comunes que las lesiones en las glándulas submandibulares y sublinguales. Pueden causar fístulas salivales cutáneas, también originadas tras lesiones inflamatorias o intervenciones quirúrgicas. En algunos casos se han involucrado factores ambientales, como alérgenos a productos alimentarios y fármacos (fenilbutazona, nitrofurantoína o clorhexidina).

Patología obstructiva ductal

La enfermedad obstructiva de las glándulas salivales por cálculos (sialolitiasis) causa la mayoría de las patologías relacionadas con el conducto salival (los tapones de moco y las estenosis son menos frecuentes). Los sialolitos se localizan con más frecuencia en la glándula submandibular (más del 80%) que en las glándulas parótidas y sublinguales. La mayoría de las litiasis submandibulares se localizan en el conducto de Wharton (90%), mientras que las litiasis parotídeas son más frecuentes en el propio parénquima. Las litiasis salivales contienen un núcleo mineralizado amorfo, rodeado de capas laminadas concéntricas de sustancias orgánicas e inorgánicas, principalmente carbonatos cálcicos. No se conoce exactamente la etiología en la formación de los cálculos, pero podría estar relacionada con una estasis salival y la precipitación de sales. La sialolitiasis es excepcional antes de los 15 años y su frecuencia aumenta con la edad. El cuadro clínico consiste en una tumefacción aguda y muy dolorosa que suele ser unilateral y recurrente, que aparece en el momento de la comida, seguido por una disminución gradual de la inflamación. En el examen, la palpación bimanual a lo largo del curso del conducto de Wharton puede identificar la litiasis. En ocasiones, la sialolitiasis provoca un absceso glandular que requiere desbridamiento.

Enfermedades infecciosas

Sialoadenitis bacteriana

Por lo general, afecta a una glándula salival mayor, principalmente la parótida. Los principales factores predisponentes incluyen a pacientes médicamente debilitados, hospitalizados o postoperatorios, personas ancianas deshidratadas, diabetes mellitus, hipotiroidismo, insuficiencia renal, sialolitiasis de repetición y síndrome de Sjögren. La principal hipótesis etiopatogénica es la contaminación bacteriana retrógrada de la cavidad oral, facilitada por los factores predisponentes que condicionan una estasis del flujo salival que permite la migración bacteriana hacia el parénquima de la glándula; se ha implicado también el menor efecto bacteriostático de la saliva parotídea frente a la producida por el resto de las glándulas. La causa bacteriana más común de la sialoadenitis aguda es

Staphylococcus aureus (el 50%-90% de los casos), seguido por bacterias anaeróbicas que incluyen bacilos gramnegativos anaerobios, *Fusobacterium* y *Peptostreptococcus* spp. Los bacilos gramnegativos aerobios se aíslan a menudo en pacientes hospitalizados. Los pacientes con sialoadenitis aguda suelen presentar inflamación glandular y dolor agudo, habitualmente unilateral. Las secuelas incluyen la formación de abscesos y fistulización. El examen físico puede revelar induración, eritema cutáneo, edema y sensibilidad extrema localizada. El masaje de la glándula puede objetivar secreción purulenta desde el orificio intraoral respectivo. Algunas infecciones pueden causar inflamaciones crónicas poco sintomáticas, principalmente *Mycobacterium tuberculosis*, micobacterias atípicas, sífilis o gonococia.

Sialoadenitis vírica

La etiología vírica más conocida es la infección por el virus de la parotiditis (paperas), que afecta fundamentalmente a niños en edad escolar. Sin embargo, tras la introducción de la vacunación, su incidencia ha disminuido hasta la práctica desaparición de casos, aunque datos recientes sugieren un repunte de casos, especialmente en personas mayores de 15 años. La parotiditis vírica generalmente se presenta con un pródromo de cefalea, fiebre, fatiga, anorexia y malestar general, seguido en 1-3 días de la característica principal de la enfermedad, la inflamación bilateral de las parótidas, cuadro que se autolimita en menos de 1 semana hasta una recuperación completa. Las complicaciones graves, aunque raras, tienden a ocurrir con mayor frecuencia en adultos que en niños.

La enfermedad de las glándulas salivales es una manifestación común de la infección por el HIV. Las afecciones asociadas incluyen xerostomía o hipofunción de la glándula salival, quistes linfoepiteliales benignos (hiperplasia linfoide quística), ránula y el síndrome de infiltración difusa linfocitaria (DILS, del inglés *diffuse infiltrative lymphocytosis syndrome*), un síndrome multisistémico poco frecuente que se caracteriza por la infiltración de células T de CD8 (+) en múltiples órganos y puede presentarse como una enfermedad similar al síndrome de Sjögren con sequedad, parotiditis bilateral, linfadenopatía y afectación de órganos extraglandulares, como los pulmones (neumonía intersticial linfocítica), el

sistema nervioso (meningitis aséptica, polineuropatía), el hígado, los riñones (nefropatía intersticial linfocítica) y el tracto digestivo. Los pacientes infectados por el VHC pueden desarrollar una sialoadenitis focal linfocitaria parecida a la observada en el síndrome de Sjögren, con autoanticuerpos Ro/La habitualmente negativos.

Enfermedades endocrinas y metabólicas

El término *sialoadenosis* se asocia a diversas alteraciones metabólicas y endocrinas que cursan con una inflamación generalizada de las glándulas causada por la hipertrofia del componente acinar. Las enfermedades son diversas, y el mecanismo etiopatogénico implicado se desconoce, aunque se ha planteado que no sea una alteración de las glándulas salivales *per se*, sino un problema relacionado con su inervación. La sialoadenosis generalmente se presenta como un aumento gradual y bilateral de las glándulas, mal definido en la palpación. La anatomía patológica definitoria consiste en: a) un aumento de los ácinos y de la concentración intracitoplasmática de gránulos secretores; b) cambios atróficos de las células mioepiteliales, y c) degeneración del sistema nervioso autónomo. Entre las enfermedades endocrinas que afectan a las glándulas tiroideas o adrenales, a la disfunción gonadal y especialmente a la diabetes mellitus de tipo II, la presencia de xerostomía se observa en el 10%-50% de pacientes con diabetes, pero la parotidomegalia es excepcional. La sialoadenosis se ha asociado también a hipovitaminosis y malnutrición (*kwashiorkor*, beriberi y pelagra), incluyendo el alcoholismo crónico, en el que se produce infiltración grasa de las glándulas salivales. La sialoadenosis se ha asociado también con enfermedad hepática crónica y cirrosis en un 10% de los pacientes (en casi la mitad relacionadas con alcoholismo crónico). Finalmente, los tumores lipomatosos presentan un amplio espectro histológico, que varía desde los lipomas puros hasta lesiones lipoepiteliales mixtas, con una edad media de presentación ≥ 50 años y predilección por los varones.

Enfermedades autoinmunes sistémicas

Síndrome de Sjögren

La inflamación crónica o episódica de las glándulas salivales mayores se producen en un 10%-20% de los pacientes con síndrome de Sjögren primario (v. cap. 132, Síndrome de Sjögren). Aunque puede presentarse de manera unilateral, a menudo es bilateral, y afecta principalmente a las parótidas. La afectación aislada de la glándula submandibular es un hallazgo atípico en el síndrome de Sjögren y obliga a considerar otros trastornos, principalmente la enfermedad relacionada con IgG4. Las glándulas salivales son generalmente firmes en la palpación, de tamaño simétrico o asimétrico, y mínimamente sintomáticas. Aunque en casi el 90% de los pacientes con síndrome de Sjögren primario con parotidomegalia la etiología es inflamatoria y benigna, siempre se debe sospechar un linfoma de células B, especialmente en los pacientes con un crecimiento glandular crónico y progresivo. El 70% de los linfomas diagnosticados en pacientes con síndrome de Sjögren aparecen en las glándulas salivales (mayoritariamente en las glándulas parótidas).

Sarcoidosis

En la sarcoidosis (v. cap. 140, Sarcoidosis), la frecuencia de afectación de las glándulas salivales varía de un 1% a un 5% en las principales series internacionales. Algunos pacientes, presentan una afectación asintomática, con agrandamiento glandular limitado que no requiere terapia, ya que suele remitir espontáneamente. Otros pacientes se presentan con nódulos o masas parotídeas. La afectación de las glándulas salivales puede acompañarse de otras manifestaciones, como fiebre, afectación de las glándulas lagrimales e inflamación ocular en forma de uveítis (el denominado síndrome de Heerfordt, o fiebre uveoparotídea).

Enfermedad relacionada con IgG4

La afectación de las glándulas salivales mayores es una de las principales manifestaciones clínicas de la enfermedad relacionada con IgG4 (v. cap. 139, Enfermedad relacionada con IgG4 y otras fibrosis sistémicas), y afecta a un 40% de los pacientes que presentan enfermedad sistémica. La sialoadenitis relacionada con IgG4 se corresponde sindrómicamente con otras entidades que se consideraban de etiología desconocida, como la enfermedad de Mikulicz (definida como la inflamación bilateral de al

menos dos glándulas salivales o lagrimales principales) o la enfermedad de Küttner (también conocida como sialoadenitis esclerosante crónica, que afecta especialmente a las glándulas submandibulares). La inflamación glandular, a menudo subaguda, es el signo clave de la sialoadenitis relacionada con IgG4. Las glándulas submandibulares se afectan en un 95% de casos, las glándulas parótidas en un 30% y las glándulas sublinguales en menos del 5%.

Granulomatosis con poliangitis

Se han descrito cerca de 40 casos de afectación de las glándulas salivales mayores por una granulomatosis con poliangitis (v. cap. 135, Vasculitis), principalmente de las parótidas, y es el signo de presentación de la enfermedad en menos del 20% de estos casos. La afectación parotídea es unilateral en el 80% de casos. La granulomatosis eosinofílica con poliangitis también afecta excepcionalmente las parótidas.

Amiloidosis

La afectación clínica de las glándulas mayores es excepcional, aunque la afectación frecuente de las glándulas salivales menores hace que la biopsia de dichas glándulas se considere una excelente aproximación diagnóstica al paciente con sospecha de amiloidosis.

Otras enfermedades sistémicas

De forma excepcional, se ha descrito la afectación de las glándulas salivales en enfermedades digestivas (celiaquía, enfermedad de Crohn), enfermedad del injerto contra el huésped, síndrome de Melkersson-Rosenthal, queilitis granulomatosa de Miescher, sialoadenitis xantogranulomatosa, granuloma eosinofílico, enfermedad de Kimura, hiperplasia angiolinfoide con eosinofilia, granulomatosis linfomatosa o enfermedad de Rosai-Dorfman.

Enfermedades neurológicas y psiquiátricas

En la anorexia nerviosa y en tratamientos con hipotensores o psicofármacos, la tumefacción glandular se atribuye a una sialoadenosis

neurógena. En pacientes con bulimia, los vómitos autoinducidos frecuentes pueden estimular la sobreproducción de saliva e incluso causar una sialoadenosis. La sialorrea es un problema frecuente en niños con parálisis cerebral, síndrome de Down y adultos con trastornos neurodegenerativos, como la esclerosis lateral amiotrófica. El síndrome de Frey (síndrome auriculotemporal) se caracteriza por sudoración y enrojecimiento de la piel de la mejilla tras la estimulación gustativa o con la masticación, producido sobre todo después de intervenciones quirúrgicas en la parótida.

Enfermedades tumorales

Neoplasias benignas

La mayoría de las neoplasias salivales son benignas (65%-70%). Dentro de la glándula parótida, casi el 80% de los tumores son benignos. Existen más de 20 tipos de neoplasias benignas o malignas de las glándulas salivales. El adenoma pleomorfo o tumor mixto benigno es el tumor de glándulas salivales más común y se caracteriza por una gran diversidad citomorfológica. Se manifiesta clínicamente en forma de nódulo indoloro, situado la mayoría de las veces en el lóbulo superficial de la glándula, debajo de la piel normal, sin ocasionar molestias importantes.

Si predominan los componentes epiteliales y el estroma mixoide, el nódulo es blando, simulando un quiste, mientras que, cuando predominan las partes condroides, su consistencia es dura.

Neoplasias malignas

Los cánceres de cabeza y cuello representan aproximadamente el 3% de todos los cánceres, con una incidencia global de aproximadamente 700.000 nuevos casos al año. La proporción de tumores malignos aumenta a medida que disminuye el tamaño de la glándula (el 40% de las neoplasias en la glándula submandibular, el 50% de las neoplasias de las glándulas menores salivales y el 90% de las neoplasias de las glándulas sublinguales). Se han descrito numerosos tipos histológicos, pero la mayoría son variantes histológicas de adenocarcinoma. Las metástasis en las glándulas salivales son excepcionales y, cuando se producen, en el 45% de los casos corresponden a metástasis de melanomas, y en el 38%, a carcinomas

escamosos. También es importante considerar la metástasis de los ganglios linfáticos para- e intraparotídeos, especialmente de cánceres de piel (carcinoma de células escamosas y melanoma maligno). Los linfomas pueden afectar de forma primaria o secundaria a las glándulas salivales, especialmente el linfoma de zona marginal extranodal o linfoma MALT.

Parotiditis idiopáticas

Parotiditis recurrente de la infancia

La parotiditis recurrente o idiopática de la infancia es una afección inflamatoria de la glándula parótida caracterizada por episodios recurrentes de inflamación y dolor. La causa de este trastorno no se conoce, y la edad de presentación más frecuente se sitúa entre los 5 y los 7 años. Los niños suelen presentar episodios recurrentes de inflamación de la glándula parótida aguda o subaguda (habitualmente unilateral) con fiebre, malestar y dolor. Los episodios pueden durar de días a semanas y repetir cada pocos meses, y van disminuyendo a partir de la pubertad hasta desaparecer a partir de los 20 años en más del 90% de casos.

Sialoadenitis necrosante subaguda

La sialoadenitis necrosante subaguda es una afección inflamatoria rara que afecta principalmente a las glándulas salivales menores de la región palatina. Los pacientes suelen presentar una hinchazón palatina localizada, a menudo eritematosa, acompañada de un inicio repentino de dolor. La enfermedad generalmente se resuelve en pocos días.

Sialodoquitis fibrinosa

La sialodoquitis fibrinosa es una enfermedad rara que se caracteriza por episodios recurrentes de dolor e hinchazón de las glándulas salivales debido a la formación de tapones mucofibrinosos. Los estudios analíticos determinan niveles elevados de eosinófilos e inmunoglobulina E. Los estudios de imagen, como la RM y la sialografía, revelan la dilatación del conducto salival principal (ectasia del conducto).

Exploraciones complementarias

Imagen ductal salival

La arquitectura de los sistemas ductal parotídeo y submandibular se puede evaluar mediante sialografía de contraste, que permite una evaluación detallada de las estenosis ductales y la presencia de cálculos. Esta modalidad de imagen se puede combinar con procedimientos terapéuticos de intervención salival (p. ej., remoción de cálculos, ductoplastia con globo de estenosis) en centros especializados. La sialografía mediante RM es un método alternativo más reciente.

Ecografía de alta resolución

La ecografía de alta resolución es la modalidad de imagen de primera línea. Es una prueba no invasiva con una excelente resolución espacial, lo que facilita la evaluación detallada de las lesiones tumorales. El procedimiento puede detectar características sugestivas de malignidad, como la infiltración de márgenes, la afectación de la piel y la presencia de linfadenopatía regional. Sin embargo, entre sus limitaciones se incluye la superposición considerable entre lesiones benignas y malignas de bajo grado, o la escasa capacidad para detectar características específicas para diferenciar entre las neoplasias malignas más comunes. La ecografía también es útil en el estudio de enfermedades no neoplásicas. El aspecto homogéneo difuso de la sialoadenosis permite su diferenciación de la neoplasia. Los cambios parenquimatosos detectados en el síndrome de Sjögren y la enfermedad de las glándulas salivales asociada al HIV tienen aspectos característicos, pero necesitan correlación con la historia clínica apropiada, ya que aún no están estandarizados. La ecografía también puede identificar y guiar el drenaje de un absceso en infecciones complicadas.

Resonancia magnética

Toda lesión glandular que muestre características sugestivas de malignidad en el examen clínico o ultrasonográfico precisa imágenes de corte

transversal, al igual que las masas sublinguales y de las glándulas salivales menores, con independencia de sus características, debido a su alta probabilidad de malignidad. La RM tiene una mejor resolución de contraste que la TC, ya que permite una mejor delimitación de los márgenes tumorales y estadificación local. El procedimiento también proporciona información anatómica útil sobre la posición del tumor antes de la cirugía. La afectación perineural del tumor, que con mayor frecuencia afecta al nervio facial y está particularmente asociada con el carcinoma quístico adenoide, también se puede detectar en imágenes de RM.

Tomografía por emisión de positrones

La PET con ^{18}F-fluorodesoxiglucosa (*18*F-FDG) es captada por el parénquima salival normal, con captación focal observada tanto en tumores parotídeos benignos como malignos; por lo tanto, la PET/TC no es útil en la caracterización de las lesiones glandulares. Sí es útil para detectar recurrencias y metástasis.

Diagnóstico

En la anamnesis se debe preguntar sobre la existencia de tumefacción glandular y su forma de presentación, unilateral o bilateral, así como sobre la existencia de fiebre, la administración previa de medicamentos y la presencia de otras enfermedades, como diabetes mellitus o el abuso de alcohol. Además de la existencia de síntomas locales relacionados con el aumento de tamaño de las glándulas salivales, la existencia o no de manifestaciones extraglandulares orienta a enfermedades sistémicas. La afectación de las glándulas salivales puede ocasionar una disfunción secretora que se puede manifestar en exceso o en defecto. La xerostomía, o sensación de sequedad bucal, aparece cuando se hallan disminuidas la producción o la secreción de saliva. Puede ser fisiológica en personas de edad avanzada o un síntoma atribuible a una enfermedad de las glándulas salivales. Los fármacos con acción anticolinérgica (fundamentalmente, los psicofármacos) provocan una xerostomía que desaparece al retirar la sustancia implicada. La xerostomía puede observarse también en situaciones de ansiedad y deshidratación. Por el contrario, la hipersialorrea o ptialismo se ha relacionado con determinadas alteraciones bucales, como estomatitis, aftas, dolor dentario y trastornos neurológicos que alteren la normal deglución, y puede condicionar un aumento en la secreción de la saliva.

En la exploración física debe objetivarse la existencia o no de asimetrías. En la palpación parotídea se compara el tamaño y la consistencia de las dos glándulas, y se termina con una palpación bimanual o bidigital mediante la colocación de una mano dentro de la cavidad bucal. Esta última maniobra es indispensable para la exploración de las glándulas submaxilares y sublinguales. Mediante la expresión de los conductos de Stenon o de Wharton es posible observar las características de la saliva producida por las distintas glándulas. La exploración se completa con una inspección de la cavidad bucal. La realización de los estudios de imagen y de las exploraciones complementarias dirigidas a descartar las principales etiologías de sospecha completarán la aproximación diagnóstica. La citología de aspiración con aguja fina guiada por ecografía puede ser una

herramienta de diagnóstico útil para identificar malignidad, aunque en numerosas ocasiones es necesario el estudio histopatológico completo que permita el análisis estructural y la realización de estudios inmunohistoquímicos.

Diagnóstico diferencial

Debido a su posición anatómica, las inflamaciones de las glándulas parótidas y submandibulares se suelen confundir con adenopatías cervicales. Diversas características pueden sugerir la invasión de estructuras vecinas y elevar el índice de sospecha de malignidad, como el crecimiento rápido de la tumoración, la presencia de ulceración o induración de la mucosa o la piel, la parestesia o la anestesia de los nervios sensoriales locales, la afectación del nervio facial, la presencia de dolor intermitente que aumenta progresivamente o la existencia de antecedentes como cáncer de piel, síndrome de Sjögren o irradiación previa de la cabeza y el cuello. Sin embargo, dado que muchas neoplasias malignas de las glándulas salivales se pueden presentar sin signos de alerta, toda tumoración que afecte a las glándulas salivales precisa un estudio completo que identifique la causa.

Tratamiento

El tratamiento de las enfermedades de las glándulas salivales se debe realizar idealmente en centros que ofrezcan un abordaje multidisciplinario de estas, generalmente coordinados por ORL y/o cirugía maxilofacial, y con un importante papel de la medicina interna debido a la gran diversidad de etiologías sistémicas implicadas. El abordaje de la sialolitiasis se inicia de forma conservadora mediante el masaje de la glándula y el uso de estimulación glandular, y, si no hay respuesta, se requiere la extracción del cálculo. La sialendoscopia es la mejor opción para establecer el diagnóstico final y caracterizar la estenosis para planificar un tratamiento preciso. El cálculo parotídeo suele expulsarse de forma espontánea o tras la práctica de sialografía, mientras que el submaxilar suele requerir una exéresis intraoral del cálculo situado en la porción distal del conducto de Wharton. En el cálculo de la glándula submaxilar debe valorarse la cirugía.

El tratamiento de la afectación glandular en las enfermedades sistémicas es el de la enfermedad subyacente. El tratamiento de las parotiditis víricas y de la parotiditis idiopática infantil es conservador, con medidas de soporte con hidratación adecuada, masaje de las glándulas, compresas tibias y estimulación glandular; en la parotiditis idiopática infantil, la sialendoscopia disminuye la frecuencia y la gravedad de los episodios. Las neoplasias salivales necesitan escisión quirúrgica con un margen apropiado, teniendo cuidado de no lesionar ni romper la cápsula del tumor. El tratamiento del adenoma pleomórfico siempre es quirúrgico, dada la posibilidad de malignización.

Bibliografía especial

Mandel L. Salivary gland disorders. *Med Clin North Am*. 2014;98(6):1407–1449.

Mehanna H, McQueen A, Robinson M, Paleri V. Salivary gland swellings. *BMJ*. 2012;345:e6794.

Wilson KF, Meier JD, Ward PD. Salivary gland disorders. *Am Fam Physician*. 2014;89(11):882–888.

15

Enfermedades del esófago

J. Molina Infante

J.I. Elizalde Frez

Síntomas. Pruebas diagnósticas

J. Molina Infante

Síntomas esofágicos

Pirosis

Es el síntoma esofágico más frecuente y el más común en la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE). Se caracteriza por una sensación de malestar/quemazón retroesternal, que tiene su origen en el epigastrio y que puede irradiarse al cuello. Es un síntoma intermitente que se agrava tras las comidas y el ejercicio físico (aumento contenido gástrico y de la presión intraabdominal), con el decúbito supino (pérdida del efecto compensador de la gravedad) y con ciertos alimentos, como café, chocolate, grasas, cítricos, especias, alcohol y bebidas gaseosas, mientras que mejora con la ingesta de alcalinos y antiácidos. Aunque la pirosis es el síntoma capital de la ERGE, puede aparecer también en otras patologías, como la úlcera péptica y la obstrucción del vaciamiento gástrico. En ocasiones, puede haber pirosis sin evidencia de reflujo esofagogástrico patológico. Esta situación se ha atribuido a hipersensibilidad esofágica y se denomina *pirosis funcional.*

Regurgitación

Es el retorno del contenido esofágico a la cavidad orofaríngea y la boca, en ausencia de náuseas y/o vómitos precedentes. La regurgitación sólo ocurre cuando hay material gástrico refluido en el cuerpo esofágico que puede atravesar anómalamente el esfínter esofágico superior. La flexión, el decúbito, los eructos y cualquier maniobra que incremente la presión intraabdominal pueden provocar este síntoma. El material regurgitado puede ser deglutido de nuevo o expulsado por boca y/o coanas; infrecuentemente, se produce el paso a vía aérea, con consiguiente tos, crisis asfícticas o procesos infecciosos pulmonares. La rumiación consiste en una conducta patológica donde, de manera voluntaria o inadvertida, el contenido gástrico se regurgita y deglute de manera repetitiva en el período posprandial.

Dolor torácico de origen esofágico

El dolor torácico, localizado en la región retroesternal, puede obedecer a múltiples causas no esofágicas, incluidas cardíacas y pulmonares. La relación del dolor con el esfuerzo, la ausencia de otros síntomas esofágicos o la resolución inmediata tras la administración de nitritos deben hacer sospechar origen coronario, que es el primero que siempre se debe descartar mediante exploraciones complementarias. Entre las causas esofágicas de dolor torácico, la ERGE es la causa más común, siendo menos frecuentes la esofagitis eosinofílica, las esofagitis infecciosas o tóxicas, los tumores esofágicos y los trastornos motores esofágicos hipercontráctiles.

Disfagia esofágica

Es una sensación subjetiva de dificultad para el paso del bolo alimenticio a lo largo del esófago y/o del esfínter esofágico inferior, que se produce segundos después de la deglución. La disfagia de reciente aparición, continua y/o progresiva, asociada a pérdida ponderal y/o anemia, es un síntoma de alarma y obliga a la realización temprana de una endoscopia digestiva. Cualquier patología (intrínseca o extrínseca) que disminuya el calibre esofágico (disfagia mecánica) o que altere el peristaltismo y/o la relajación deglutoria del esfínter esofágico inferior (disfagia motora) puede condicionar disfagia. La disfagia mecánica se caracteriza por ser mayor a sólidos y progresiva, no existe dificultad deglutoria para líquidos hasta estadios muy avanzados y la pérdida ponderal corre paralela a la gravedad y etiología de la disfagia. La disfagia motora, en cambio, se caracteriza por ser intermitente, no progresiva e igual para sólidos y líquidos, con pérdida ponderal mínima o nula, excepto en estadios avanzados.

Disfagia orofaríngea o disfagia de transferencia

Se define por la dificultad de trasladar el alimento desde la cavidad oral hasta el esófago proximal, que el paciente suele localizar en la garganta y que se produce de forma inmediata o en el primer segundo de inicio de la deglución. En los casos más graves, se acompaña de regurgitación oral y/o nasal de los alimentos e incluso tos, crisis asfícticas o neumonías por broncoaspiración. La causa más frecuente (80%) son las enfermedades

neuromusculares. Su diagnóstico se puede confirmar mediante videofluoroscopia dinámica.

Odinofagia

Se caracteriza por la aparición de dolor cervical con el inicio del acto deglutorio, y la causa más frecuente es la faringoamigdalitis. Las causas esofágicas son debidas a lesiones inflamatorias graves de la mucosa esofágica (cáustica, radiación, lesiones por píldoras, esofagitis infecciosas, ERGE) y a neoplasias esofágicas altas.

Globo esofágico

Se define como una sensación de nudo o cuerpo extraño en la garganta, no dolorosa, no relacionada con la ingesta de alimentos, que frecuentemente mejora con la deglución, sin disfagia ni odinofagia. En la actualidad, se considera como un trastorno funcional esofágico y puede estar asociado a la ERGE.

Pruebas diagnósticas

Tratamiento empírico con inhibidores de la bomba de protones

En la actualidad, el diagnóstico de ERGE se puede realizar con síntomas típicos (pirosis y regurgitación) y atípicos (tos, disfonía) y su resolución ulterior tras tratamiento empírico con inhibidores de la bomba de protones (IBP), sin necesidad de realizar exploraciones complementarias. Si estos síntomas se asocian a datos de alarma (disfagia, anemia, pérdida de peso, vómitos), se debe realizar siempre endoscopia precoz para descartar patología maligna o complicaciones de la ERGE.

Endoscopia

Es el mejor método para el diagnóstico de la gran mayoría de las enfermedades esofágicas. De manera diferencial, la endoscopia permite valorar la presencia de lesiones mucosas mínimas o cambios en la coloración de la misma (esófago de Barrett), además de poder tomar

biopsias o realizar terapéutica endoscópica (mucosectomía, radiofrecuencia, dilatación de estenosis, tratamiento de lesiones sangrantes).

Radiología con contraste baritado

Esta técnica ha sido reemplazada por la endoscopia y su uso ha quedado restringido al estudio morfológico de los divertículos esofágicos, hernias hiatales antes de la cirugía antirreflujo, así como en la acalasia y las estenosis esofágicas complejas.

Manometría esofágica

La manometría esofágica consiste en la colocación intraesofágica de un catéter sensor de presión con realización de degluciones líquidas de prueba. Los esfínteres esofágicos superior e inferior se observan como regiones de alta presión que se relajan durante la deglución, mientras que el esófago muestra contracciones peristálticas (fig. 15-1). Es la técnica de elección para el diagnóstico de los trastornos de la motilidad esofágica, valorar la integridad peristáltica antes de la cirugía de la ERGE y evaluar causas motoras de dolor torácico de origen esofágico. Además, permite localizar los límites anatómicos del esfínter esofágico inferior, lo cual ayudará a situar adecuadamente los electrodos de registro de pH o impedancia.

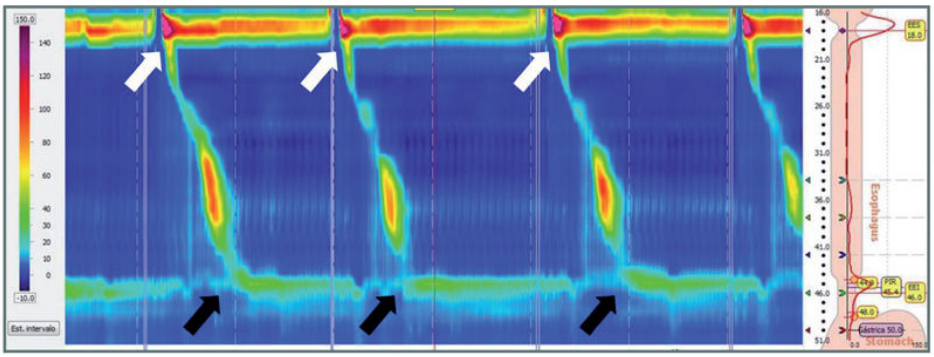


FIGURA 15-1 Manometría esofágica de alta resolución en la que se observa la respuesta motora normal durante la deglución, que permite el transporte del bolo desde la faringe hasta el estómago. Con la deglución se produce una secuencia coordinada que incluye la contracción faríngea acompañada de la relajación del esfínter esofágico superior (EES) *(flechas blancas),* seguida de una onda peristáltica que se propaga a lo largo del cuerpo esofágico mientras el esfínter esofágico inferior (EEI) permanece relajado *(flechas negras).*

pH-metría esofágica

La pH-metría esofágica ambulatoria se utiliza para medir el reflujo gastroesofágico ácido. La monitorización continua del pH durante 24 h o más permite investigar el número de episodios de reflujo ácido (pH inferior a 4), su duración, el momento en que aparecen y su correlación con los síntomas (fig. 15-2). Puede realizarse mediante una sonda transnasal con electrodos incorporados o un sistema telemático en el que el electrodo se fija a la mucosa esofágica mediante endoscopia. La pH-metría esofágica no es útil para el diagnóstico de reflujo alcalino patológico.

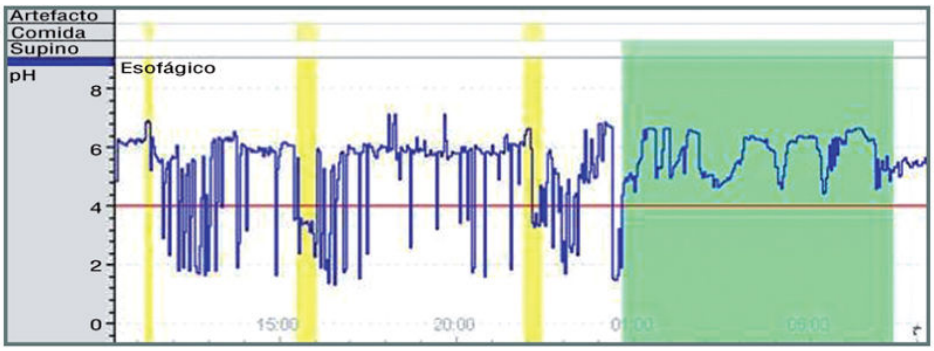


FIGURA 15-2 pH-metría esofágica de 24 h. Medición continua del pH esofágico con un electrodo situado 5 cm por encima del esfínter esofágico inferior. Se considera reflujo gastroesofágico ácido una caída del pH por debajo de 4. Se aprecian múltiples episodios autolimitados de reflujo gastroesofágico ácido tras las comidas *(franjas amarillas),* que no están presentes durante el decúbito nocturno *(fondo verde).*

Impedanciometría esofágica

La impedanciometría mide los cambios de impedancia (inverso de la conductancia) eléctrica a través de los diversos electrodos de una sonda esofágica. Los contenidos luminales del esófago que entran en contacto con los electrodos disminuyen (líquido) o aumentan (aire) la señal de impedancia y permite determinar la dirección (anterógrado o retrógrado) del bolo esofágico. La combinación de pH-metría e impedanciometría en una única sonda mejora la sensibilidad diagnóstica en el estudio de la ERGE, ya que permite detectar reflujo ácido, débilmente ácido y no ácido (fig. 15-3).

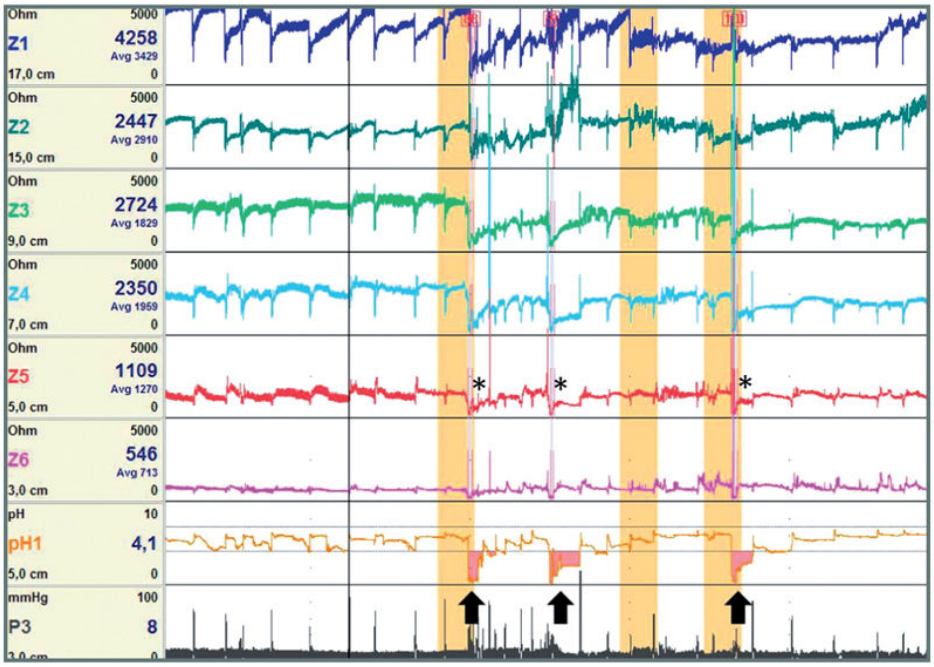


FIGURA 15-3 Registro mediante pH-metría/impedanciometría. Se observan tres episodios de reflujo ácido (sensor de pH inferior; *flechas negras*) después de las comidas *(franjas naranjas).* De ellos, el segundo y el tercero son episodios de reflujo mixto, gaseoso y líquido, ya que la caída de impedancia *(asteriscos)* va precedida de un pico inducido por el gas.

Ecografía endoscópica

Consiste en la realización mediante endoscopia de una ecografía transmural esofágica y de los órganos que lo rodean. Es útil para valorar la capa de la que dependen los tumores submucosos, así como para la estadificación locorregional del cáncer esofágico. Adicionalmente, se pueden realizar punciones dirigidas de lesiones esofágicas y yuxtaesofágicas para su análisis histológico.

Bibliografía especial

Frazzoni M, de Bortoli N, Frazzoni L, Tolone S, Savarino V, Savarino E. Impedance-pH Monitoring for Diagnosis of Reflux Disease: New Perspectives. Dig Dis Sci 2017;62(8):1881-1889.

Serra Pueyo J, Marín Fernández I. Manometría esofágica de alta resolución con impedancia. En: Lacima G, Serra J, Mínguez M, Accarino A, eds. Tratado de neurogastroenterología y motilidad digestiva: técnicas para el estudio de la función motora y sensorial del tubo digestivo. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2014. p. 67-74.

Enfermedad por reflujo gastroesofágico

J. Molina Infante

Definición y epidemiología

El reflujo o migración retrógrada del contenido gástrico al esófago es un fenómeno fisiológico que acontece en todos los individuos. Por tanto, la ERGE se define como la condición patológica que aparece cuando el reflujo del contenido del estómago produce síntomas molestos y/o complicaciones. Esta definición engloba a todos los pacientes sintomáticos, independientemente de la existencia de lesiones endoscópicas o de la naturaleza del material refluido (ácido/débilmente ácido/alcalino, líquido/sólido/gaseoso). La ERGE es un problema de salud frecuente (15% de la población general), que típicamente aparece en hombres a partir de la tercera o cuarta década de la vida. Cabe destacar que los síntomas son leves y poco frecuentes (≤ dos veces a la semana) en el 70% de los pacientes.

Fisiopatología

El reflujo gastroesofágico es un fenómeno fisiológico que acontece principalmente en los períodos posprandiales por relajación del esfínter esofágico inferior (EEI), inducida por la distensión de la cámara gástrica. El reflujo ácido fisiológico es compensado por el pH básico de la saliva deglutida y por el peristaltismo distal esofágico, que acelera el aclaramiento del material refluido, sin producir síntomas ni lesiones.

La fisiopatología de la ERGE es multifactorial, pero en términos generales el problema esencial reside en la incontinencia de la barrera de la unión esofagogástrica, que puede estar provocada por diversos motivos: 1) exceso de relajaciones transitorias del EEI. El EEI presenta una contracción tónica sostenida que impide el reflujo y se relaja transitoriamente con la deglución para permitir el paso del bolo alimenticio al estómago. Este es el mecanismo más frecuente en pacientes con esofagitis por reflujo; 2)

alteraciones del EEI: hipotonía basal (> 10 mm Hg), acortamiento (< 2 cm) o situación inadecuada (intratorácico por una hernia de hiato), y 3) incremento de la presión intraabdominal, de especial relevancia en pacientes con obesidad central y con determinados movimientos, como agacharse o levantar peso.

Una vez refluido retrógradamente el material gástrico, suele haber una disminución de la motilidad del cuerpo esofágico, lo cual aumenta el tiempo de contacto del material refluido y reduce la resistencia mucosa del esófago. Igualmente, se ha descrito una hipersensibilidad esofágica al reflujo en pacientes con ERGE. La presencia de una hernia de hiato (protrusión del estómago a través de hiato diafragmático) es un factor que puede favorecer la ERGE, ya que condiciona la pérdida del refuerzo de los pilares diafragmáticos, crea un reservorio gástrico supradiafragmático y se asocia a una disminución del tono basal del EEI. Otros factores gástricos que pueden promover la ERGE son la hipersecreción ácida, la disminución del vaciamiento gástrico o la creación de una pequeña cámara supragástrica *(acid pocket)* que se relaciona con la ERGE posprandial. De igual manera, existen factores externos que pueden incrementar el reflujo al disminuir la presión del EEI, como alimentos (comidas grasas, tabaco, alcohol, chocolate, picantes) y fármacos (antagonistas de los canales del calcio, anticolinérgicos, xantinas y benzodiazepinas).

Síntomas

Los síntomas principales del reflujo gastroesofágico son la pirosis retroesternal, la regurgitación ácida y la disfagia. Sin embargo, hay pacientes que presentan síntomas poco característicos, como dolor torácico de origen no cardiológico, laringitis (por reflujo faringoesofágico), tos crónica (debida a microaspiraciones y broncoconstricción mediada por reflejo vagal) y alteraciones del esmalte dental (por reflujo faringoesofágico). Sin embargo, la correlación entre los síntomas y las lesiones mucosas no es uniforme, ya que puede haber pirosis intensa sin lesiones y, a la inversa, lesiones mucosas graves sin síntomas. Es importante recordar que el 25%-50% de los pacientes con ERGE pueden tener síntomas dispépticos concomitantes (epigastralgia, distrés posprandial).

Diagnóstico

El diagnóstico de la ERGE es fundamentalmente clínico. Se puede establecer a partir de la presencia de síntomas compatibles (pirosis y/o regurgitación ácida), para los que se pautará un tratamiento empírico con antiácidos o IBP. Si los síntomas remiten bajo tratamiento médico, no es necesaria la realización de pruebas complementarias. La remisión de síntomas presumiblemente relacionados con ERGE (pirosis, tos, disfonía) con IBP constituye en la actualidad un criterio diagnóstico de ERGE. Las exploraciones complementarias, realizando siempre una endoscopia como primera prueba, deben quedar reservadas para determinadas circunstancias clínicas (cuadro 15-1). La endoscopia es la técnica más útil para investigar si existe daño mucoso, establecer su gravedad y objetivar las lesiones de mucosas derivadas de la ERGE (fig. 15-4), además de permitir tomar biopsias endoscópicas (confirmación de esófago de Barrett, despistaje de esofagitis eosinofílica) y realizar tratamiento endoscópico (dilatación de estenosis péptica, mucosectomía o radiofrecuencia en el esófago de Barrett). No obstante, es importante destacar que la endoscopia es normal en más del 50% de los pacientes con síntomas típicos de ERGE.

Cuadro 15-1 Indicaciones para la realización de endoscopia digestiva alta, pH-metría ambulatoria de 24 h y pH-metría combinada con impedanciometría en pacientes con síntomas sugestivos de enfermedad por reflujo gastroesofágico

Endoscopia digestiva alta

- Presencia de síntomas de alarma (disfagia, anemia, pérdida de peso, vómitos)
- Ausencia de respuesta a tratamiento con dosis plenas de IBP
- Estudio previo a cirugía antirreflujo

pH-metría ambulatoria 24 h

Documentar la existencia de reflujo ácido patológico en pacientes con *síntomas típicos de ERGE y endoscopia normal, que no responden a tratamiento con IBP*
Documentar la existencia de reflujo ácido patológico en pacientes con *síntomas típicos de ERGE y endoscopia normal respondedores a IBP, en el estudio previo a cirugía antirreflujo*
Documentar la existencia de reflujo ácido patológico en pacientes con *síntomas típicos de ERGE después de una cirugía antirreflujo*
Documentar la existencia de reflujo ácido patológico en pacientes con *síntomas atípicos de ERGE (dolor torácico, asma, tos) que no responden a tratamiento con IBP*
Documentar la eficacia del tratamiento con IBP en pacientes con *lesiones por ERGE (esofagitis por reflujo grave, esófago de Barrett)*

pH-metría e impedanciometría

Documentar la existencia de reflujo patológico no ácido y su correlación con los síntomas, en pacientes con *síntomas atribuidos a ERGE y pH-metría normal o mínimamente alterada*

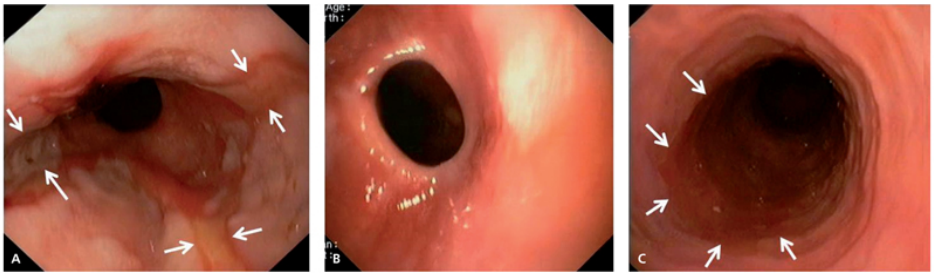


FIGURA 15-4 Lesiones esofágicas producidas por la enfermedad por reflujo gastroesofágico. **A.** Esofagitis erosiva por reflujo con úlcera esofágica asociada. **B.** Estenosis esofágica por reflujo. **C.** Esófago de Barrett.

El mejor método para documentar la existencia de reflujo ácido patológico y cuantificarlo es la pH-metría esofágica ambulatoria de 24 h. Las principales indicaciones para su realización se encuentran desglosadas en el cuadro 15-1. La manometría esofágica no es útil para el diagnóstico de la ERGE, pero permite localizar el EEI para colocar adecuadamente la

sonda de pH-metría, evaluar el tono contráctil del EEI y la capacidad propulsiva del cuerpo esofágico. La combinación de pH-metría con impedanciometría permite el estudio del reflujo gastroesofágico no ácido, dado que la pH-metría ambulatoria sólo cuantifica el reflujo ácido. Esta técnica debe ser reservada para pacientes seleccionados no respondedores al tratamiento con IBP, permitiendo subclasificar a los pacientes en distintos fenotipos de ERGE, con estrategias terapéuticas diferentes bien definidas (fig. 15-5).

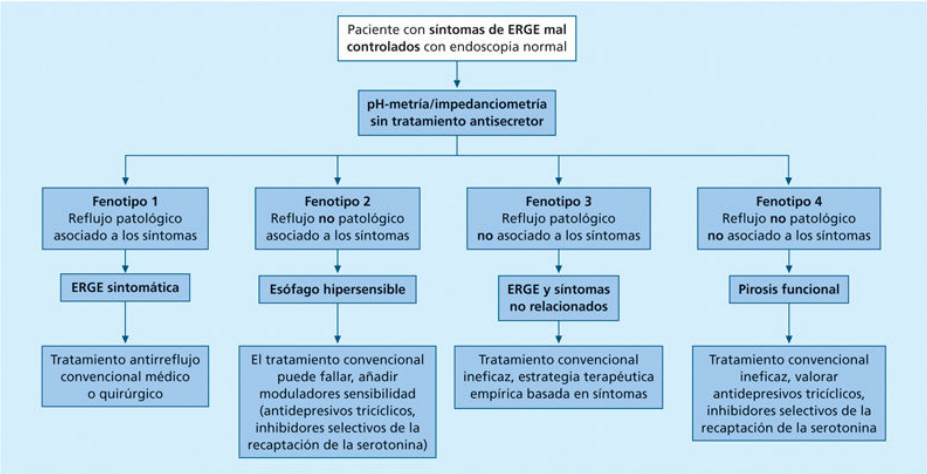


FIGURA 15-5 Subclasificación diagnóstica y terapéutica de los pacientes con síntomas atribuidos a ERGE en función de los hallazgos de la pH-metría/impedanciometría.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de la ERGE incluye múltiples entidades dependiendo del cuál sea el síntoma principal:

- *Disfagia.* Se deben descartar esofagitis eosinofílica (disfagia intermitente e impactaciones en pacientes jóvenes y atópicos, con infiltración eosinofílica en las biopsias), esofagitis por reflujo y/o estenosis esofágica, cáncer esofágico y trastornos motores.
- *Dolor torácico.* Se deben descartar enfermedad coronaria, esofagitis eosinofílica, esofagitis por medicamentos y trastornos motores.

- *Regurgitación.* Se deben descartar divertículo de Zenker (hombres > 60 años de edad, disfagia concomitante) y trastornos motores específicos (rumiación, eructos supragástricos, aerofagia) con pH-metría asociada a impedanciometría.
- *Pirosis.* Se deben descartar hipersensibilidad esofágica (pirosis asociada a reflujo ácido no patológico) y pirosis funcional (pirosis sin asociación con reflujo) mediante pH-metría asociada a impedanciometría.

Tratamiento

Los objetivos principales del tratamiento son la remisión de los síntomas, la curación de las lesiones esofágicas y el control ulterior de la exposición ácida esofágica en pacientes con ERGE complicada (esofagitis péptica, estenosis esofágica, esófago de Barrett).

Medidas higiénicas, dietéticas y posturales

Existen unas recomendaciones de estilo de vida que pueden reducir considerablemente los síntomas y la necesidad de IBP, especialmente la pérdida de peso. Debe aconsejarse al paciente que evite los alimentos y los fármacos que favorezcan la incompetencia del EEI, así como abstenerse de tabaco y bebidas alcohólicas/gaseosas. Es fundamental que los individuos obesos y con sobrepeso, especialmente aquellos con ganancia ponderal reciente, reduzcan su peso al menos un 10%. Es necesario corregir también los factores mecánicos que favorecen el reflujo gastroesofágico: evitar comidas copiosas (es mejor repartir la alimentación en cinco comidas poco abundantes) y prendas que compriman el abdomen. En pacientes con síntomas predominantemente nocturnos, se debe evitar la ingesta de alimentos en las 3 h previas a acostarse, dormir sobre el lado izquierdo y elevar el cabecero de la cama con tacos de 15-20 cm.

Tratamiento farmacológico

La piedra angular del tratamiento farmacológico de la ERGE son los IBP, con una eficacia hoy en día comparable a la de la cirugía antirreflujo. Los antiácidos pueden ser de utilidad en pacientes con síntomas leves y

ocasionales, dada su rápida acción. Los alginatos nuevos tienen capacidad de mejorar el reflujo ácido posprandial inmediato, al distanciar la cámara ácida supragástrica *(acid pocket)* del esófago, y pueden ser útiles en monoterapia o combinados con IBP en pacientes con respuesta parcial a los mismos. Los procinéticos no han demostrado su utilidad en el tratamiento de la ERGE, y otros fármacos con eficacia antirreflujo (baclofeno) deben restringirse a pacientes seleccionados, no candidatos a cirugía, tras un estudio especializado.

Es importante destacar que los IBP son fármacos eficaces pero imperfectos, dado que reducen, pero no eliminan, la secreción ácida del estómago y no de manera continua durante 24 h. Además, no influyen sobre la barrera esofagogástrica, por lo que puede haber, bajo tratamiento con IBP, reflujo mantenido de contenido gástrico débilmente ácido (pH > 4) o alcalino que puede condicionar síntomas. Los IBP se deben administrar en ayunas, al menos 30-60 min antes de la primera comida del día, para una mayor eficacia en la supresión de secreción ácida gástrica, pudiendo fraccionarse la dosis antes de desayuno y cena si los síntomas son diurnos y nocturnos e incluso antes de la cena si son síntomas exclusivamente nocturnos.

Ante un paciente con sospecha clínica de ERGE y sin datos de alarma, se debe indicar un IBP a dosis convencional y evaluar la remisión sintomática a las 4 semanas. En caso de conseguirse, se debe reducir progresivamente la dosis del IBP hasta su eliminación, si es posible, o un tratamiento a demanda según los síntomas. En caso de no haberse conseguido la remisión de los síntomas con dosis estándar de IBP, se puede doblar la dosis o cambiar a un IBP con mayor potencia antisecretora, como esomeprazol. En todos los pacientes no respondedores a IBP deben realizarse exploraciones complementarias (endoscopia digestiva alta +/– pH-metría/impedanciometría de 24 h).

Dado que la ERGE es una enfermedad crónica con tendencia natural a la recidiva, el tratamiento de mantenimiento con IBP suele ser necesario en la mayoría de los pacientes y es imperativo en aquellos pacientes con ERGE complicada (esofagitis por reflujo, estenosis esofágica, esófago de Barrett). La manera de administrar este tratamiento de mantenimiento no está bien establecida (a demanda, en ciclos con descansos periódicos o con la dosis mínima diaria que controle los síntomas). La administración crónica de IBP

es considerada segura hoy en día, aunque se deben vigilar los niveles de vitamina B_{12}, magnesio, calcio y vitamina D.

Tratamiento quirúrgico

El tratamiento consiste en restaurar la función antirreflujo de la unión gastroesofágica, lo que implica mantener un segmento del esófago en situación intraabdominal (con reducción de la hernia hiatal si existe) y enrollar el *fundus* gástrico alrededor de la porción inferior del esófago. La funduplicatura quirúrgica es un tratamiento con una eficacia comparable a los IBP para el tratamiento de la ERGE, pudiendo realizarse en la mayoría de los pacientes por vía laparoscópica. Tras la cirugía puede aparecer cierto grado de disfagia, habitualmente transitoria; aunque si la funduplicatura queda excesivamente fruncida, se pueden producir efectos secundarios como disfagia persistente, distensión epigástrica (por dificultad de eructar el aire deglutido) e imposibilidad de vomitar.

La funduplicatura quirúrgica está indicada en pacientes con ERGE sintomática que no desean tomar IBP de manera crónica, en los que desarrollan efectos secundarios al tratamiento médico y en aquellos con síntomas nocturnos derivados de un alto volumen de regurgitación que no se controlan ni responden adecuadamente al tratamiento médico. Es importante reseñar que un porcentaje significativo de pacientes (20%-50%) siguen tomando IBP después de la cirugía. Existen múltiples técnicas terapéuticas mínimamente invasivas laparoscópicas (LINX o brazalete magnético cardial, estimulación eléctrica del esfínter esofágico inferior) y endoscópicas (radiofrecuencia, sutura, funduplicatura endoscópica, mucosectomía cardial antirreflujo) con datos preliminares muy esperanzadores como tratamientos menos agresivos para la ERGE.

Complicaciones

Las principales complicaciones son la esofagitis por reflujo (incluyendo la úlcera esofágica), la estenosis péptica, el esófago de Barrett y el adenocarcinoma esofágico.

Todo paciente con esofagitis erosiva por reflujo debe realizar tratamiento con dosis altas del IBP durante 8 semanas. Se recomienda control

endoscópico para comprobar cicatrización y despistaje de esófago de Barrett en las formas más graves.

Las estenosis esofágicas por ERGE se asocian a reflujo grave y prolongado que, mantenido de manera crónica, induce inflamación submucosa que conduce a desarrollo de estenosis anular por fibrosis. Se presentan clínicamente con disfagia a sólidos, que suele coincidir con una mejoría de la pirosis porque la estenosis actúa como barrera antirreflujo. El tratamiento consiste en resolver la estenosis, con dilatación endoscópica, e impedir el reflujo ácido, habitualmente con IBP de mantenimiento.

El esófago de Barrett consiste en la sustitución del epitelio escamoso normal del esófago por epitelio cilíndrico (característico del estómago) con metaplasia intestinal. Para su diagnóstico es imprescindible la realización de endoscopia con toma de múltiples biopsias para la confirmación histológica. La importancia clínica del esófago de Barrett estriba en su carácter premaligno, con el riesgo potencial de que pueda desarrollarse adenocarcinoma de esófago a partir de la secuencia metaplasia-displasia-adenocarcinoma. Ello hace pertinente un plan de vigilancia y tratamiento especializado (fig. 15-6).

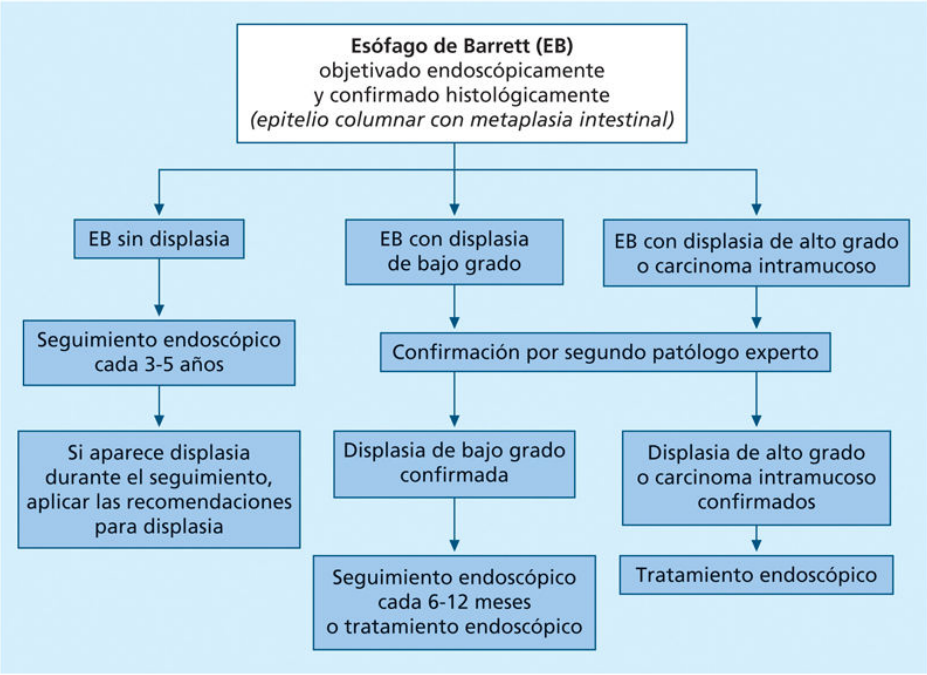


FIGURA 15-6 Algoritmo para el seguimiento y el tratamiento del esófago de Barrett.

Todo paciente con esófago de Barrett debe tener un control adecuado de la exposición ácida esofágica, ya sea mediante IBP a dosis doble, preferiblemente fraccionada, o mediante cirugía antirreflujo. Actualmente, no es necesario tratamiento endoscópico en pacientes sin displasia, y en pacientes con displasia de bajo grado confirmada se puede optar por tratamiento endoscópico o seguimiento estrecho con biopsias de control cada 6-12 meses. En paciente con displasia de alto grado y/o carcinoma intramucoso confirmados debe realizarse tratamiento endoscópico (mucosectomía, ablación mediante radiofrecuencia). La esofagectomía debe quedar reservada para pacientes con sospecha de enfermedad extramucosa y en aquellos no respondedores al tratamiento ablativo.

Bibliografía especial

Boeckxstaens G, El-Serag HB, Smout AJ, Kahrilas PJ. Symptomatic reflux disease: the present, the past and the future. Gut 2014;63:1185-93.

Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the diagnosis and management of gatroesophageal reflux disease. Am J Gastroenterol 2013;108:308-28.

Trastornos motores del esófago

J. I. Elizalde Frez

El esófago tiene como labor fundamental propulsar la comida, la bebida y la saliva desde la faringe hasta el estómago, así como *aclarar* de forma rápida y completa el contenido que pueda refluir del estómago. Desde un punto de vista anatómico, en las alteraciones de la motilidad esofágica se pueden diferenciar las que afectan al esfínter esofágico superior (EES) y la hipofaringe de las localizadas en el cuerpo esofágico y la unión esofagogástrica (UEG) —compuesta por el esfínter esofágico inferior (EEI) y el diafragma crural—. En cuanto a la clasificación patogénica, los trastornos motores esofágicos pueden ser primarios o idiopáticos (sin causa conocida) o secundarios a otras enfermedades.

Trastornos motores del esfínter esofágico superior y la hipofaringe

Las alteraciones motoras caracterizadas a este nivel son: a) hipomotilidad faríngea; b) hipertensión del EES; c) relajación incompleta del EES, y d) incoordinación faringoesfinteriana.

Estas alteraciones ponen en riesgo la eficacia y seguridad del proceso deglutorio. Si la deglución no es eficaz se produce disfagia orofaríngea: dificultad de transferir el contenido faríngeo al esófago a través del músculo cricofaríngeo, principal componente del EES. Las causas más frecuentes de disfagia orofaríngea se recogen en el cuadro 15-2. Si la deglución no es segura se puede producir aspiración respiratoria. Ambas condicionan la calidad de vida y pueden ser causa de complicaciones respiratorias y desnutrición.

Cuadro 15-2 **Causas de disfagia motora orofaríngea**

Afecciones del sistema nervioso central

Accidentes cerebrovasculares
Enfermedad de Parkinson
Esclerosis múltiple y esclerosis lateral amiotrófica
Poliomielitis bulbar
Disautonomía familiar
Tumores con afectación del suelo del IV ventrículo

Afecciones del sistema nervioso autónomo

Difteria, tétanos, botulismo
Polineuritis (alcohólica, diabética)
Parálisis del nervio recurrente (yatrógena o tumor mediastínico)

Afecciones de la placa motora

Miastenia grave

Afecciones musculares

Dermatopolimiositis
Distrofia miotónica y otras afecciones musculares degenerativas
Miopatías endocrinas y metabólicas
Causa yatrógena (glucocorticoides, diuréticos, calcitonina)

Origen no bien conocido

Disfunción del músculo cricofaríngeo

Trastornos motores del cuerpo esofágico y de la unión esofagogástrica

Trastornos motores del esófago de tipo primario

Reciben este nombre las alteraciones de la motilidad de los dos tercios inferiores del esófago (con musculatura lisa) de etiología desconocida, no secundarias a otras enfermedades. Las manifestaciones clínicas

fundamentales son disfagia y dolor torácico. En la actualidad, su diagnóstico se confirma mediante manometría esofágica de alta resolución y se clasifican dependiendo de los hallazgos obtenidos en el esófago y la UEG (cuadro 15-3).

Cuadro 15-3 Clasificación de los trastornos motores esofágicos primarios (clasificación de Chicago)

- Acalasia
  - Tipo I
  - Tipo II
  - Tipo III
- Obstrucción al flujo de la unión gastroesofágica
- Espasmo esofágico distal
- Esófago hipercontráctil
- Aperistalsis esofágica
- Alteraciones menores de la peristalsis esofágica

Acalasia

La acalasia es una enfermedad de etiología desconocida, cuya incidencia es de alrededor de 1,5 casos por cada 100.000 habitantes y año. Afecta por igual a varones y a mujeres, y puede presentarse a cualquier edad. Su etiología se desconoce, pero podrían intervenir factores genéticos, infecciosos y autoinmunes. Se ha supuesto la implicación de factores genéticos debido a que, en ocasiones, la acalasia aparece en la primera infancia, puede presentar agregación familiar, se asocia a ciertos determinantes antigénicos HLA o aparece en trastornos genéticos como el síndrome de Allgrove. Por su parte, se especula sobre un posible origen infeccioso debido a su gran similitud con la enfermedad de Chagas (producida por *Trypanosoma cruzi*) y a una supuesta relación con virus de la familia *Herpesviridae*. En cuanto a la importancia de los factores autoinmunes, esta se basa en la presencia de anticuerpos antiplexo mientérico en suero, de infiltrados linfocitarios en tejido, así como en la asociación con enfermedades de clara etiología inmune.

Desde el punto de vista morfológico, existe degeneración y disminución de las células ganglionares del plexo de Auerbach, así como depleción de las células intersticiales de Cajal. La repercusión fisiopatológica es una alteración funcional por disminución de los mecanismos inhibidores de la contracción muscular. De hecho, los neurotransmisores que median la relajación del EEI, péptido intestinal vasoactivo (VIP) y óxido nítrico están ausentes en los pacientes con acalasia. Esta alteración en la inervación del músculo liso esofágico se traduce en una respuesta exagerada frente a los estímulos excitatorios de tipo colinérgico (hipersensibilidad por denervación).

Cuadro clínico

El síntoma fundamental en la mayoría de los casos es la disfagia, tanto para los líquidos como para los sólidos, habitualmente de larga evolución. Algunos pacientes describen que la disfagia empeora cuando existe un estado de tensión emocional o si beben líquidos fríos o con gas. La presencia de dolor torácico opresivo y transfixiante, muy parecido al dolor coronario, es también frecuente. Otro síntoma típico es la regurgitación de alimentos retenidos en el esófago, que puede ser inmediata o tardía, y de saliva, en especial por la noche en decúbito. Los pacientes con acalasia también pueden referir síntomas respiratorios, en particular episodios nocturnos de tos, o neumonías recurrentes, debido a la broncoaspiración del contenido esofágico regurgitado. La disfagia puede conducir a una pérdida de peso y, en casos avanzados, puede comportar anemia, malnutrición y deficiencias vitamínicas.

Diagnóstico

La manometría esofágica de alta resolución es el procedimiento más sensible y específico para el diagnóstico de acalasia (fig. 15-7). Las dos alteraciones motoras fundamentales que caracterizan a la acalasia son: a) relajación incompleta de la UEG tras la deglución (que aumenta la resistencia al flujo esofagogástrico), y b) ausencia de peristaltismo en el cuerpo esofágico (que disminuye la capacidad propulsiva del esófago). Según el patrón de presurización esofágica, además, la manometría de alta resolución permite subclasificar la acalasia en tres tipos (v. cuadro 15-3).

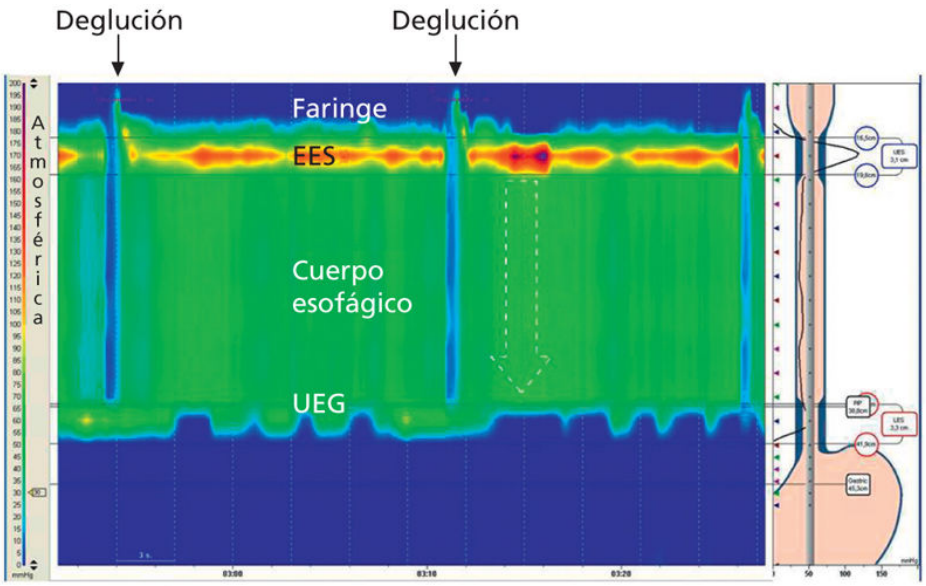


FIGURA 15-7 Manometría esofágica de alta resolución en la que se observa la respuesta motora en un paciente con acalasia. El eje de ordenadas corresponde, de arriba abajo, a las distintas zonas anatómicas: faringe, esfínter esofágico superior (EES), cuerpo esofágico y unión esofagogástrica (UEG). El eje de abscisas corresponde al tiempo. Con la deglución se produce la contracción faríngea, acompañada de la relajación del EES; en el cuerpo esofágico no aparece una contracción peristáltica, sino un aumento simultáneo de la presión; además, la UEG no se relaja. Todo ello dificulta el transporte del bolo desde la faringe hasta el estómago *(flecha blanca).*

La endoscopia digestiva alta es útil para descartar la presencia de lesiones orgánicas, en particular el carcinoma esofágico, que puedan producir obstrucción del esófago distal y simular una acalasia *(seudoacalasia).* En la acalasia, la UEG no ofrece resistencia franca al paso del endoscopio u otro tipo de sonda, al contrario de lo que ocurre en casos de carcinoma o estenosis secundaria a esofagitis. Al practicar la endoscopia en pacientes con acalasia es importante introducir el instrumento en el estómago y, mediante retroflexión del endoscopio, observar la región del cardias, ya que el adenocarcinoma del cardias puede infiltrar la pared del esófago y dar una imagen radiológica y unos hallazgos manométricos indistinguibles de la acalasia idiopática. En caso de duda deben tomarse biopsias, así como realizar una ecografía endoscópica para confirmar o descartar la sospecha de neoplasia.

En el examen con papilla baritada el esófago aparece dilatado y termina, en el diafragma, en forma cónica semejante a un pico de ave, cola de ratón o punta de lápiz; esta zona estrecha corresponde a la UEG (fig. 15-8). En los estadios iniciales la radiografía puede ser completamente normal, mientras que en los muy avanzados el esófago está dilatado y tortuoso y presenta un aspecto sigmoide. En esos casos, la acalasia puede sospecharse en una radiografía simple de tórax, que demuestra la dilatación esofágica (reflejada por un ensanchamiento del mediastino) con un nivel líquido de retención esofágica.

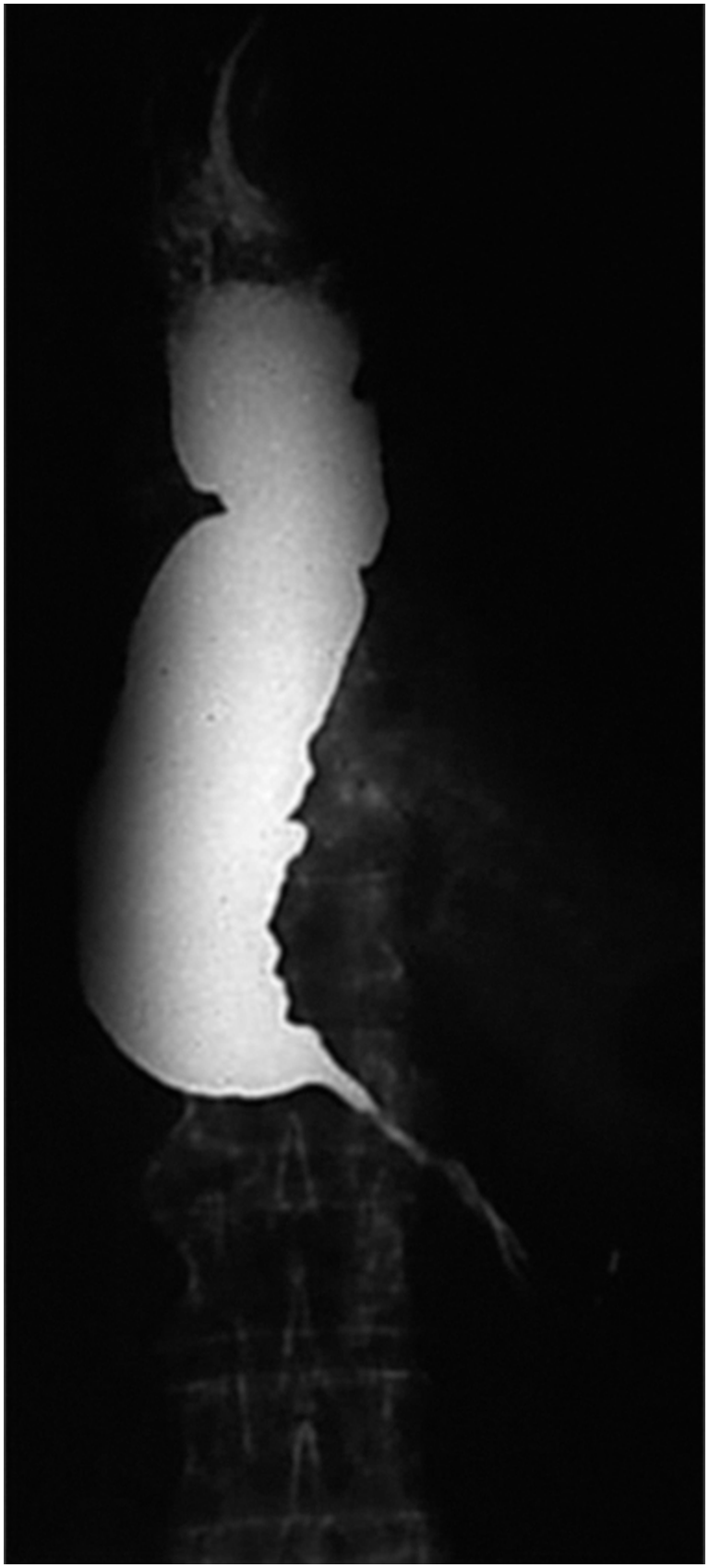


FIGURA 15-8 Radiografía con contraste en un caso de acalasia en la que se observa un esófago muy dilatado de aspecto sigmoide y afilamiento de la zona cardial.

El diagnóstico diferencial debe establecerse con la acalasia tumoral o *seudoacalasia.* Esta sospecha debe extremarse en pacientes mayores de 60 años, con una evolución clínica inferior a 6 meses o con una importante pérdida de peso.

Tratamiento

En la actualidad no existe ningún tratamiento que restaure la actividad motora normal del esófago en los pacientes con acalasia. La finalidad de los tratamientos disponibles es disminuir la presión de la UEG para permitir el paso del bolo alimenticio al estómago. Existen diversos métodos que permiten, en mayor o menor grado, disminuir la resistencia de la UEG.

Los *agentes farmacológicos*, como los nitratos y los bloqueantes de los canales del calcio, disminuyen la presión del EEI y pueden mejorar la disfagia, aunque de forma leve, transitoria y asociada a efectos secundarios. Su uso debe limitarse a pacientes en espera de la realización de otro procedimiento o a los escasos individuos cuyo estado general desaconseje otros tratamientos.

La inyección endoscópica de *toxina botulínica* en el EEI de pacientes con acalasia disminuye su presión y mejora los síntomas. Este efecto se basa en su capacidad de inhibir la liberación de acetilcolina de las terminaciones nerviosas y, por tanto, anular el estímulo colinérgico. Esta técnica no tiene prácticamente ningún riesgo, pero su principal inconveniente es que el efecto es transitorio, lo que obliga a repetir las inyecciones intraesfinterianas cada 6-24 meses. Su empleo debe restringirse a pacientes (ancianos, con mal estado general) en los que otras alternativas terapéuticas estén contraindicadas.

La *dilatación neumática* se practica mediante la utilización de sondas provistas de un balón que se distiende una vez se ha situado en la UEG bajo control endoscópico o radiológico. Debido al riesgo de provocar un desgarro esofágico con perforación (aproximadamente en el 2%-4% de las dilataciones), esta técnica debe practicarse en pacientes hospitalizados, en ayunas y previa aspiración del residuo alimentario y de las secreciones

retenidas en el esófago. En la mayoría de los centros se contemplan protocolos de dilatación gradual (balones de diámetro creciente) que incluyen de dos a tres sesiones.

La *miotomía de Heller*, operación descrita en 1913 aunque actualmente efectuada por vía laparoscópica, es la técnica quirúrgica de elección. Consiste en la sección longitudinal del EEI. Suele asociarse a una funduplicatura parcial para prevenir el reflujo gastroesofágico. Sus resultados son similares a los obtenidos mediante dilatación endoscópica, con una eficacia a los 5 años superior al 80%.

Recientemente se ha descrito la *miotomía endoscópica peroral* (POEM, del inglés *peroral endoscopic myotomy*), una alternativa endoscópica a la miotomía quirúrgica con resultados muy prometedores, aunque su complejidad técnica ha limitado hasta ahora su difusión a centros altamente especializados.

Obstrucción al flujo de la unión gastroesofágica

Esta entidad recientemente descrita se caracteriza por relajación incompleta del EEI con peristaltismo parcial o totalmente conservado. Cuando no se debe a una causa mecánica (hernia hiatal, estenosis esofágica, esofagitis eosinofílica, etc.), suele tratarse de pacientes con fenotipo incompleto de acalasia.

Espasmo esofágico distal

El espasmo esofágico es un trastorno de la motilidad esofágica que cursa clínicamente con disfagia y/o dolor torácico y se manifiesta en la manometría esofágica por ondas simultáneas que alternan con ondas de propagación normal durante las degluciones líquidas. Afecta de forma semejante a varones y mujeres y es más frecuente después de los 50 años.

La etiopatogenia del espasmo esofágico es desconocida, al igual que en la acalasia; sin embargo, guarda cierta relación con esta por varias razones. En primer lugar, algunos casos comparten criterios diagnósticos de espasmo esofágico y de acalasia. En segundo lugar, se ha observado que determinados pacientes con manifestaciones clínicas y manométricas de espasmo esofágico evolucionan ulteriormente hacia la acalasia. En tercer lugar, el esófago afecto de espasmo también puede ser hipersensible (como

en la acalasia) a los agentes colinérgicos. En un 30%-50% de los casos puede demostrase la existencia de un reflujo gastroesofágico ácido patológico.

Cuadro clínico

Es muy variable y puede desde producir síntomas graves a pasar completamente inadvertido (en este último caso, el espasmo suele descubrirse de forma casual al practicar, por otro motivo, un examen radiológico con papilla baritada). El dolor retroesternal es una de sus consecuencias clínicas; a veces se irradia a la espalda o hacia los brazos, con una distribución semejante a la de la angina de pecho. El dolor puede aparecer espontáneamente o desencadenarse tras la ingestión de bebidas frías o durante períodos de tensión emocional. El carácter constrictivo del dolor y su localización retroesternal determinan que pueda confundirse a veces con el dolor anginoso. El dolor del espasmo, como el de la angina, puede desaparecer con la administración de nitroglicerina, por lo que este dato es de escaso valor para el diagnóstico diferencial. El otro síntoma característico del espasmo es la disfagia, que puede coincidir o no con el dolor. Suele ser episódica e igual para sólidos y líquidos.

Diagnóstico

La imagen radiológica *en sacacorchos o tirabuzón*, que sugiere contracciones enérgicas y simultáneas en el cuerpo esofágico, es muy característica pero sólo se observa en una minoría de los casos (fig. 15-9). El diagnóstico definitivo del espasmo esofágico se establece mediante el estudio manométrico, que revela más del 20% de las contracciones prematuras. A estos hallazgos pueden asociarse un aumento de la presión y duración de las contracciones del cuerpo esofágico. Al igual que en la acalasia, la utilidad de la endoscopia consiste en descartar procesos orgánicos (neoplasias, esofagitis, anillos) que produzcan secundariamente alteraciones motoras del esófago.

FIGURA 15-9 Radiografía con contraste en un caso de espasmo esofágico difuso que muestra un esófago con imagen en «sacacorchos».

Tratamiento

Varía según la gravedad de los síntomas. En los casos leves puede ser suficiente explicar al paciente el origen de sus molestias y asegurarle que la enfermedad no es peligrosa. Al mismo tiempo se le debe aconsejar que mastique cuidadosamente y evite tragar deprisa. En casos más graves se han utilizado diversos agentes farmacológicos, en particular anticolinérgicos, nitritos y antagonistas del calcio, con resultados variables. En los pacientes que continúan presentando síntomas puede realizarse una dilatación forzada, que puede aliviar la disfagia y mucho menos el dolor, aunque suele ser temporal y, en todo caso, inferior al que se obtiene en la acalasia. Con el mismo objetivo se ha ensayado la inyección de toxina botulínica en la parte distal del esófago y la UEG. Por último, en los casos muy graves se ha realizado una miotomía larga, que es básicamente una miotomía de Heller extendida desde el EEI hasta el punto en que se observan manométricamente signos de espasmo; este procedimiento se completa con una técnica antirreflujo. Los resultados del tratamiento quirúrgico son muy variables, y este debe restringirse a pacientes con buen estado general y síntomas verdaderamente incapacitantes.

Esófago hipercontráctil

Antes se denominaba *esófago en cascanueces* o *peristaltismo esofágico sintomático.* El diagnóstico es manométrico, al registrar sus alteraciones características: las ondas son peristálticas pero de gran amplitud y, además, pueden ser de duración prolongada. El EEI puede estar afecto, a veces de forma aislada. La manifestación clínica más frecuente es el dolor torácico, aunque también puede asociarse a disfagia. Generalmente es de origen primario, pero también puede ser secundario a la existencia de reflujo gastroesofágico. Su tratamiento es farmacológico, similar al del espasmo esofágico difuso. En alguna ocasión mejora con la dilatación endoscópica o la inyección de toxina botulínica. La esofagomiotomía no debe realizarse prácticamente nunca. Cuando el trastorno se presenta en un paciente con ERGE debe ensayarse tratamiento con IBP, solo o asociado a nitritos o antagonistas del calcio.

Aperistalsis esofágica

Se caracteriza por un peristaltismo ausente con presiones residuales adecuadas del EEI. Suelen predominar los síntomas relacionados con el reflujo gastroesofágico, por lo que el tratamiento se basa en la inhibición de la secreción ácida a la que pueden asociarse fármacos procinéticos como metoclopramida o cinitaprida.

Alteraciones menores de la peristalsis esofágica

Entre estas alteraciones, que pueden estar presentes en individuos asintomáticos, se encuentran la motilidad esofágica ineficaz (cuando > 50% de las degluciones son débiles) o el peristaltismo fragmentado. Su significado clínico es todavía incierto.

Trastornos motores del esófago de tipo secundario

Son alteraciones de la motilidad esofágica que tienen como origen enfermedades extraesofágicas (colagenopatías, neuropatías, miopatías) o que se producen como consecuencia de lesiones orgánicas del esófago (esofagitis, estenosis, poscirugía).

Esclerodermia

La esclerosis sistémica progresiva, así como otras colagenopatías, puede afectar al esófago. En el caso de la esclerodermia, esta afección se produce en el 75% de los pacientes a lo largo de su evolución y, de forma característica, compromete la musculatura lisa del órgano. La alteración consiste en hipotensión de la UEG e hipomotilidad de los dos tercios inferiores del esófago. Por tanto, se favorece el reflujo gastroesofágico y se dificulta el tránsito esofágico, lo cual provoca pirosis y disfagia. En los casos graves, la disfagia se intensifica por la existencia de esofagitis, ulceraciones o estenosis secundarias al reflujo.

El diagnóstico es fundamentalmente clínico y las exploraciones diagnósticas (cuando son necesarias) deben dirigirse a establecer la presencia de reflujo gastroesofágico y sus complicaciones, así como las alteraciones motoras secundarias a la esclerodermia. La endoscopia permite comprobar la posible existencia de esofagitis, estenosis o úlceras esofágicas. Con la manometría esofágica se valora la capacidad funcional

del esófago y con la pH-metría esofágica ambulatoria de 24 h se investiga la existencia de reflujo gastroesofágico. La identificación de alteraciones esofágicas en el curso de una esclerodermia es importante desde dos puntos de vista. En primer lugar, ayuda a establecer la posible afección visceral por colagenopatía. En segundo lugar, ante la presencia de una esofagitis por reflujo y la sospecha de esclerodermia, es imprescindible valorar la capacidad funcional del esófago; esto reviste especial importancia si se indica un tratamiento quirúrgico. Por lo demás, el tratamiento es similar al del reflujo gastroesofágico ácido primario, si bien es frecuente la necesidad de una inhibición intensa de la secreción ácida gástrica con dosis doble de IBP debido a la gravedad del reflujo y la alteración del aclaramiento esofágico.

Polimiositis y dermatomiositis

Dado que la polimiositis y la dermatomiositis son unas enfermedades que afectan a la musculatura estriada, las alteraciones que producen en el esófago se manifiestan fundamentalmente en su tercio superior. Consisten en hipomotilidad esofágica junto con hipomotilidad faríngea y disminución de la presión del EES. Sin embargo, en ocasiones la afección se extiende a los dos tercios inferiores del esófago compuestos por musculatura lisa. El cuadro clínico consiste en disfagia orofaríngea, regurgitación nasofaríngea y episodios de aspiración respiratoria.

Enfermedades endocrinas y metabólicas

La *diabetes mellitus* puede producir trastornos motores del esófago, en particular cuando se acompaña de alteraciones del sistema nervioso autónomo. Dichos trastornos se manifiestan en la manometría como una disminución del número de ondas primarias, un aumento de la actividad motora espontánea y una morfología aberrante de las ondas deglutorias. Rara vez estas alteraciones tienen una manifestación clínica relevante.

Se ha descrito que, en ocasiones, las *enfermedades tiroideas* también pueden afectar secundariamente el esófago. En el hipertiroidismo la actividad motora del esófago es excesiva, mientras que en el hipotiroidismo está disminuida. Estas alteraciones revierten tras la normalización de la función tiroidea.

La *amiloidosis* afecta a la capacidad funcional del esófago en aproximadamente el 60% de los pacientes. Su mecanismo patogénico es el depósito de sustancia amiloide en los nervios y músculos esofágicos. Su traducción clínica es variable.

En el *alcoholismo* se ha descrito hipotonía del EEI, hipocontractilidad del cuerpo esofágico tras la deglución y aumento de la actividad motora espontánea.

Enfermedad de Chagas

La enfermedad de Chagas es producida por la infección de *Trypanosoma cruzi*. Es propia de América del Sur pero, debido a las actuales corrientes migratorias, puede observarse en cualquier latitud. En su fase aguda produce fiebre, adenopatías generalizadas y hepatoesplenomegalia; las manifestaciones tardías más frecuentes son insuficiencia cardíaca congestiva y existencia de megacolon y megaesófago. La afección esofágica se debe a la lesión del plexo mientérico. Sus manifestaciones clínicas y el abordaje diagnóstico y terapéutico son semejantes a los de la acalasia.

Bibliografía especial

Boeckxstaens GE, Annese V, Bruley S, Chaussade S, Costantini M, Cuttitta A, et al. Pneumatic dilatation versus laparoscopic Heller's myotomy for idiopathic achalasia. N Engl J Med 2011;364:1807-16.

Kahrilas PJ, Bredenoord AJ, Fox M, Gyawali CP, Roman S, Smout AJPM, Pandolfino JE. The Chicago classification of esophageal motility disorders, v3.0. Neurogastroenterol Motil 2015;27:160-74.

Pandolfino JE, Fox MR, Bredenoord AJ, Kahrilas PJ. High resolution manometry in clinical practice: utilizing pressure topography to classify oesophageal motility disorders. Neurogastroenterol Motil 2009;21:796-806.

Walzer N, Hirano I. Achalasia. Gastroenterol Clin North Am 2008;37:807-25.

Cáncer de esófago

J. I. Elizalde Frez

Incidencia y epidemiología

El cáncer de esófago ocupa el noveno lugar, por orden de frecuencia, entre las neoplasias malignas, si bien en los países en vías de desarrollo alcanza el quinto lugar. Una característica epidemiológica de estos tumores es su gran variabilidad geográfica. Su incidencia en Europa Occidental es aproximadamente de 5 casos por cada 100.000 habitantes. En el sudeste de África y en áreas de Irán y China las tasas de incidencia superan los 100 casos por cada 100.000 habitantes. Predomina en varones, con una relación varón/mujer de 4:1, aunque en las zonas de muy elevada incidencia esta relación se reduce. En cuanto al tipo histológico, la incidencia de la variedad escamosa se mantiene estable, mientras que la del adenocarcinoma de esófago y de cardias ha aumentado sustancialmente, tanto en EE. UU. como en Europa Occidental, desde los años ochenta.

El desarrollo de cáncer de esófago es más elevado en pacientes con esofagitis cáustica, esófago de Barrett, acalasia o disfagia sideropénica *(síndrome de Plummer-Vinson)*. También se asocian con el desarrollo de neoplasias de esófago algunas enfermedades sistémicas como la queratosis palmoplantar y la enfermedad celíaca. Los pacientes con tumores de cabeza y cuello, especialmente de la cavidad oral y la faringe, constituyen asimismo un grupo de elevado riesgo para el desarrollo de cáncer de esófago. El consumo de alcohol y tabaco son los factores de riesgo más importantes para el carcinoma escamoso de esófago. En cuanto al adenocarcinoma, diversos estudios han revelado su asociación con la ERGE, el tabaco y la obesidad. Se ha constatado, además, una asociación negativa con la infección por *H. pylori.* Las dietas pobres en verdura fresca y en frutas, la ingesta de bebidas y alimentos excesivamente calientes y la presencia de nitrosaminas en determinados alimentos son también factores de riesgo para ambas variedades histológicas, especialmente en las áreas de mayor incidencia.

Anatomía patológica

El carcinoma escamoso es globalmente la variedad histológica más frecuente. Se postula que el adenocarcinoma, cuyo porcentaje va en aumento, tiene su origen en el esófago de Barrett a través de la secuencia histológica metaplasia intestinal-displasia-adenocarcinoma. Cuando se suman los adenocarcinomas del esófago a los de la unión esofagogástrica (cardias), la proporción de carcinomas escamosos y adenocarcinomas es semejante. Respecto a su localización, el 50% de los cánceres esofágicos se desarrollan en el tercio medio; el 35%, en el tercio distal, y el 15% restante, en el tercio proximal.

La propagación tumoral se hace principalmente por contigüidad y por vía linfática y, en menor grado, por vía hemática. Este comportamiento invasivo se debe a las características anatómicas del esófago, en estrecho contacto con los órganos vecinos, desprovisto de serosa y en posesión de una rica red linfática que alcanza incluso hasta la lámina propia de la mucosa, a diferencia del resto del tubo digestivo. El cáncer de esófago puede afectar por contigüidad al árbol traqueobronquial, la aorta, el pericardio, los nervios recurrentes e incluso el hígado. La diseminación linfática se demuestra en más del 70% de los pacientes, produciendo metástasis en los ganglios mediastínicos, abdominales y cervicales. Se describe como clásica la afección ganglionar localizada en la fosa supraclavicular izquierda *(ganglio de Virchow).* Cuando el tumor infiltra la mucosa o la submucosa, la prevalencia de metástasis ganglionares es del 2% y del 20%, respectivamente, para superar el 50% cuando alcanza o sobrepasa la capa muscular propia. La propagación linfática, junto con la invasión submucosa, es también responsable de la extensión intraparietal del tumor. La diseminación hemática es más tardía y menos frecuente; sus localizaciones principales son el hígado y el pulmón. Como carcinoma precoz de esófago se considera aquel tumor que infiltra la mucosa o submucosa sin que exista afección ganglionar. El cuadro 15-4 muestra la clasificación TNM del cáncer de esófago y la tabla 15-1, la supervivencia de estos pacientes en función del estadio.

Cuadro 15-4 Clasificación TNM en el cáncer de esófago (2017)

T. Tumor primario

TX. No evaluado
T0. Sin evidencia de tumor primario
Tis. Displasia de alto grado
T1a. El tumor invade la lámina propia o la *muscularis mucosae*
T1b. El tumor invade la submucosa
T2. El tumor invade la muscular propia
T3. El tumor invade la adventicia
T4a. Tumor resecable que invade la pleura, el pericardio o el diafragma
T4b. Tumor irresecable por invasión de otras estructuras (aorta, tráquea, cuerpos vertebrales)

N. Ganglios linfáticos regionales

NX. No evaluado
N0. No se observan metástasis linfáticas regionales
N1. Metástasis en uno o dos ganglios regionales
N2. Metástasis en tres a seis ganglios regionales
N3. Metástasis en siete o más ganglios regionales

M. Metástasis a distancia

M0. No se observan metástasis a distancia
M1. Metástasis a distancia

Tabla 15-1

Clasificación TNM del cáncer de esófago según el tipo histológico y supervivencia a 5 años

	CARCINOMA ESCAMOSO				Supervivencia a 5 años (%)
	T	**N**	**M**	**Grado**	
Estadio 0	Tis	N0	M0	1, X	70
Estadio IA	T1a	N0	M0	1, X	70
Estadio IB	T1b	N0	M0	1, X	60
	T1	N0	M0	2,3	
	T2	N0	M0	1	
Estadio IIA	T2	N0	M0	2,3, X	50-55
	T3	N0	M0	1 (superior- medio); 1-3 (tercio distal)	
Estadio IIB	T3	N0	M0	2, 3 (superior- medio)	40
	T1	N1	M0	—	
Estadio IIIA	T1	N2	M0	—	25
	T2	N1	M0	—	
Estadio IIIB	T4a	N0-1	M0	—	17
	T3	N1	M0		
	T2-3	N2	M0		
Estadio IVA	T4a	N2	M0	—	10
	T4b	N0-2	M0		
	T1-4	N3	M0		
Estadio IVB	T1-4	N0-3	M1		<5
	ADENOCARCINOMA				Supervivencia a 5 años (%)
	T	**N**	**M**	**Grado**	
Estadio 0	Tis	N0	M0	1, X	82
Estadio IA	T1a	N0	M0	1, X	78
Estadio IB	T1a	N0	M0	2	65
	T1b	N0	M0	1-2, X	
Estadio IC	T1	N0	M0	3	60
	T2	N0	M0	1,2	
Estadio IIA	T2	N0	M0	3	50
Estadio IIB	T3	N0	M0	—	40
	T1	N1	M0	—	
Estadio IIIA	T1	N2	M0	—	25
	T2	N1	M0	—	
Estadio IIIB	T3	N1	M0	—	17
	T4a	N0-1	M0		
Estadio IV	T4a	N2	M0	—	< 10
	T4b	N0-2	M0	—	
	T1-4	N3	M0	—	
	T1-4	N0-3	M1	—	

Cuadro clínico

El síntoma inicial y fundamental para el diagnóstico del cáncer de esófago es la disfagia. Sin embargo, cuando esta aparece, la neoplasia ya suele estar en fase avanzada. La disfagia es de tipo mecánico, progresiva, al principio para los sólidos y luego también para los líquidos. Muchos pacientes refieren sensación de enclavamiento tras la ingesta de alimentos. Otros síntomas que pueden aparecer en la evolución del tumor son odinofagia, dolor torácico, regurgitación, sialorrea, anorexia y pérdida de peso.

Los tumores en fases avanzadas pueden provocar melena, hematemesis y tos secundaria al desarrollo de una fístula traqueoesofágica. La afección de los nervios recurrentes produce disfonía y la invasión de los nervios simpáticos cervicodorsales origina el *síndrome de Bernard-Horner*. Por otra parte, pueden producirse fístulas aórticas con hemorragia cataclísmica, perforación mediastínica, derrame pleural, ictericia por metástasis, hipercalcemia por metástasis óseas, etc.

Diagnóstico

Para alcanzar el diagnóstico es necesario realizar una esofagogastroscopia con toma de múltiples biopsias y, en casos de estenosis infranqueables, citología por el método del cepillado. La combinación de estas técnicas logra un rendimiento diagnóstico próximo al 100%. La mucosectomía endoscópica se consolida como una técnica fundamental en el diagnóstico diferencial entre la displasia de alto grado y el adenocarcinoma precoz de esófago ya que, a diferencia de una biopsia, ofrece al patólogo una pieza de resección adecuada para establecer con exactitud el grado de infiltración neoplásica. Tras el diagnóstico es fundamental determinar con precisión la extensión de la enfermedad mediante técnicas de imagen con el objetivo de seleccionar la opción terapéutica más apropiada en cada caso y establecer el pronóstico. El punto clave en este proceso es distinguir entre pacientes con enfermedad locorregional y aquellos con extensión sistémica, en los que únicamente se plantearán tratamientos paliativos. La TC multidetector de cuello, tórax y abdomen sigue siendo la mejor técnica de imagen para detectar metástasis a distancia (estadio M). La ecografía endoscópica es, en

la actualidad, el método diagnóstico más preciso para establecer el grado de penetración del tumor a través de la pared esofágica (estadio T) y la presencia de adenopatías regionales (estadio N) (fig. 15-10). La punción aspirativa con aguja fina (PAAF) de los ganglios linfáticos guiada por ecografía endoscópica permite obtener material citológico e incrementa la precisión diagnóstica de esta técnica desde el 74%-90% al 87%-100%. En más de un 20% de los casos, la exploración ecoendoscópica puede ser incompleta debido a la existencia de una importante estenosis que impide el paso del endoscopio. Sin embargo, se sabe que en esos casos más del 90% de los tumores ya han sobrepasado la adventicia esofágica (T3, T4) y presentan metástasis ganglionares (N1). La PET con el análogo de la glucosa ^{18}F-fluorodesoxiglucosa (*18*F-FDG) se ha convertido en una exploración importante en el estudio de extensión del cáncer de esófago ya que permite detectar metástasis a distancia no diagnosticadas previamente por la TC y de esta forma puede llegar a modificar el estadio clínico y el planteamiento terapéutico subsiguiente en alrededor del 4%-28% de los pacientes (fig. 15-11). Las localizaciones más frecuentes de las metástasis detectadas por PET están en el esqueleto, el hígado y los ganglios cervicales. La laparoscopia puede aportar datos diagnósticos adicionales en un 15% de los pacientes con adenocarcinomas del esófago y de la unión esofagogástrica, en especial la presencia de pequeñas metástasis hepáticas o de carcinomatosis peritoneal que habrían pasado inadvertidas en la TC. En tumores del tercio superior y medio del esófago es indispensable realizar una broncoscopia para descartar invasión del árbol traqueobronquial.

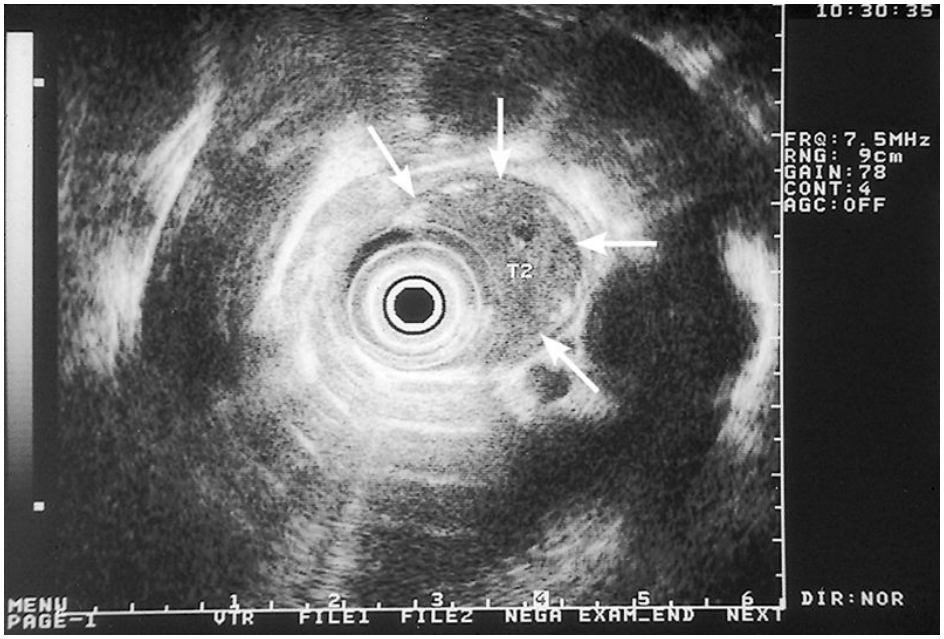


FIGURA 15-10 Ecografía endoscópica. Cáncer de esófago en estadio T2. Obsérvese el engrosamiento hipoecoico *(flechas)* de la pared del esófago que contacta con la capa hipoecoica más externa *(muscularis propria)* sin sobrepasarla.

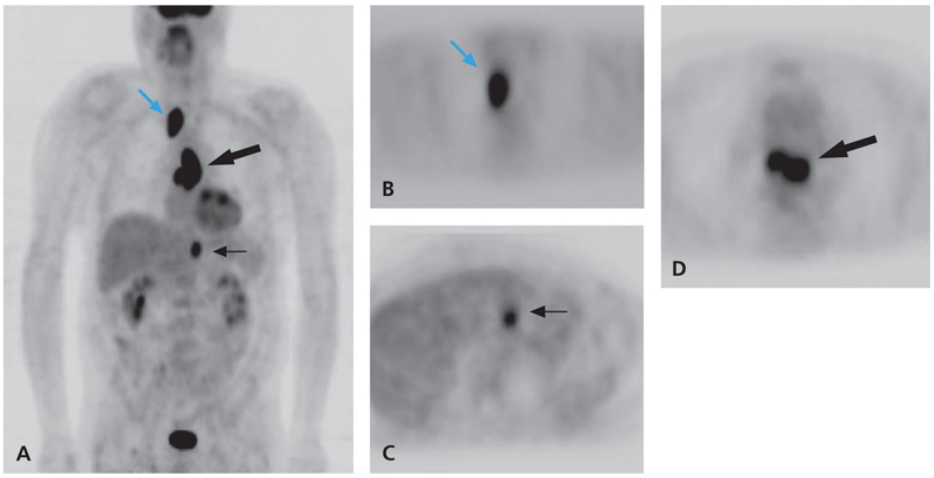


FIGURA 15-11 Proyecciones coronal **(A)** y axiales **(B-D)** de PET en un paciente con un carcinoma escamoso del tercio medio del esófago *(flechas gruesas negras)* con adenopatía paratraqueal derecha *(flechas finas azules)* ya detectada por TC y adenopatía en el ligamento gastrohepático *(flechas azules)* no identificada previamente.

El diagnóstico diferencial del cáncer de esófago debe hacerse principalmente con la estenosis por reflujo gastroesofágico, la estenosis cáustica, el adenocarcinoma gástrico que infiltra el esófago y la acalasia. Ante una disfagia de corta evolución en un paciente mayor de 65 años y pérdida de peso superior a 5 kg en los últimos 6 meses debe dudarse del diagnóstico de acalasia primaria y descartar fehacientemente la presencia de un tumor.

Tratamiento

La indicación terapéutica dependerá del tipo histológico, la localización del tumor, el estadio tumoral y el estado general del paciente. En la mayoría de los casos, el cáncer de esófago es, en el momento de su diagnóstico, una enfermedad sistémica. Esto explica el hecho de que menos del 40% de los cánceres de esófago puedan ser resecados quirúrgicamente. La cirugía es el tratamiento de elección en pacientes con tumores en estadios iniciales (T1N0-T2N0), mientras que existe controversia sobre la necesidad o no de añadir quimioterapia o quimiorradioterapia neoadyuvante (preoperatoria) cuando existe afección ganglionar. En pacientes con carcinomas de esófago localmente avanzados (T3-T4N1), el tratamiento quirúrgico únicamente cumple un papel paliativo al aliviar la disfagia, pero sin lograr la curación del paciente (supervivencia a los 5 años > 20%). En estos casos es importante considerar protocolos de tratamiento multimodal, que consisten en la administración de quimioterapia o quimioterapia asociada a radioterapia de forma concomitante, seguida (o no) de esofagectomía. El objetivo buscado es reducir el tamaño del tumor y eliminar las células tumorales de los ganglios linfáticos regionales. Si se cumple este objetivo, podría realizarse una exéresis con pretensión curativa. Diversos protocolos han logrado un porcentaje de respuesta completa (eliminación de todo el tumor) entre el 25% y el 30% de los casos. Es precisamente en este subgrupo de pacientes en el que se ha observado una mejoría significativa de la supervivencia.

Las pautas de quimioterapia pueden incluir platinos, paclitaxel, 5-fluorouracilo (5-FU) o etopósido, entre otros fármacos. Las técnicas quirúrgicas más utilizadas son esofagectomía total o subtotal por vía transtorácica o transhiatal asociada a linfadenectomía del compartimento

abdominal y mediastínico, seguida de reconstrucción del tránsito digestivo con el estómago (gastroplastia) o con el colon (coloplastia). Una exéresis quirúrgica con márgenes libres (resección R0) y el número de ganglios afectados incluidos en la pieza quirúrgica constituyen dos de los principales factores pronósticos en pacientes intervenidos quirúrgicamente con pretensión curativa.

En pacientes con un diagnóstico fiable conseguido mediante mucosectomía endoscópica de carcinoma intramucoso sobre esófago de Barrett, la propia mucosectomía diagnóstica puede ser al mismo tiempo terapéutica en casos seleccionados, dado que la posibilidad de afección ganglionar es muy baja (2%). En esta situación debe completarse la erradicación del epitelio metaplásico mediante alguna técnica de ablación endoscópica, entre las que conviene destacar la radiofrecuencia.

A los pacientes con metástasis, con tumores irresecables y también a los que, con neoplasias potencialmente resecables, presentan un estado general deficiente o enfermedades asociadas (cirrosis, cardiopatías graves) se les debe ofrecer un tratamiento paliativo. En algunos casos, la quimioterapia sistémica puede mantener la calidad de vida con un discreto efecto sobre la supervivencia. En otros, el objetivo se centra en controlar los síntomas. La colocación de prótesis metálicas expansibles alivia precozmente la disfagia y mejora la calidad de vida, si bien este procedimiento no está libre de complicaciones. Entre estas destacan la migración de la prótesis, el reflujo gastroesofágico y el sobrecrecimiento tumoral a través de la prótesis con riesgo de ocluirla. Las prótesis expansibles recubiertas evitan esta última complicación y, además, son útiles en los casos de fístulas traqueoesofágicas. El tratamiento con láser Nd-YAG permite labrar un túnel en la zona tumoral, obteniéndose los mejores resultados en pacientes con un *performance status* conservado, estenosis cortas (< 5-8 cm) y tumores de crecimiento más intraluminal que infiltrante.

La terapéutica fotodinámica consiste en la aplicación de láser tras la administración de una sustancia química fotosensibilizadora que se concentra en la masa tumoral. Al iluminar la zona tumoral con láser se generan radicales libres de oxígeno que destruyen el tejido tumoral. Otros tratamientos paliativos como quimiorradioterapia, braquiterapia (asociada o no a radioterapia externa) y quimioterapia se utilizan cada vez con mayor frecuencia. La elección de cualquiera de estas opciones debe establecerse de

forma multidisciplinaria; se tendrá siempre en cuenta la previsible supervivencia del paciente y su calidad de vida. La mediana de supervivencia tras estos tratamientos paliativos es de 3-6 meses.

Tumores benignos del esófago

Los *leiomiomas* son, con gran diferencia, los tumores más frecuentes del esófago. Son tumores submucosos que crecen a partir de la capa muscular circular del esófago y que, habitualmente, no provocan síntomas. A veces se manifiestan con disfagia y dolor torácico, sobre todo aquellos con un tamaño superior a 5 cm. En el 80% de los casos se sitúan en el esófago distal. El diagnóstico se realiza mediante examen radiológico y endoscopia. La TC y, sobre todo, la ecografía endoscópica pueden ser de utilidad. La mayoría de estos tumores benignos no precisan tratamiento; la intervención quirúrgica es necesaria cuando la disfagia es intensa. El tratamiento quirúrgico consiste en la enucleación de la tumoración a través de una toracoscopia, laparoscopia o toracotomía, según su localización.

Bibliografía especial

Amin MB, Edge SB, Greene FL, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, et al. AJCC Cancer Staging Manual, 8th ed. New York: Springer; 2017.

Mariette C, Piessen G, Thiboulet JP. Therapeutic strategies in oesophageal carcinoma: role of surgery and other modalities. Lancet Oncol 2007;8: 545-53.

Plukker JTh, van Westreenen HL. Staging in oesophageal cancer. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2006;20:877-91.

Esofagitis eosinofílica. Otras enfermedades esofágicas

J. Molina Infante

Esofagitis eosinofílica

La esofagitis eosinofílica (EEo) es una enfermedad inflamatoria inmunoalérgica, limitada al esófago, provocada principalmente por alérgenos alimentarios, y caracterizada por la presencia de síntomas esofágicos e infiltración eosinofílica (> 15 eosinófilos por campo de gran aumento) del epitelio esofágico. La EEo característicamente afecta a niños y adultos jóvenes, de sexo masculino (razón 3:1), de raza caucásica y con enfermedades atópicas concomitantes en el 90% de los casos. Su prevalencia actual es de 1 caso por cada 1.000 habitantes, siendo la primera causa de disfagia e impactación alimentaria en niños y adultos jóvenes.

La EEo es una enfermedad crónica y progresiva, en la que la presencia de inflamación mantenida por retraso diagnóstico o ausencia de tratamiento incrementa el riesgo de estenosis y complicaciones fibroestenóticas del esófago (esófago de calibre estrecho). Dada su cronopatología, los síntomas dependen de la edad de presentación: en niños menores de 3 años, los síntomas serán rechazo al alimento, vómitos y regurgitación; entre los 3 y 10 años, las manifestaciones clínicas remedan a las de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) (pirosis, epigastralgia, regurgitación, dolor torácico); a partir de la adolescencia, los síntomas cardinales serán la disfagia y la impactación del bolo alimenticio. La endoscopia suele evidenciar en el 80%-90% de los casos de hallazgos característicos (no patognomónicos) de la EEo (fig. 15-12): anillos, surcos longitudinales, exudados blanquecinos, edema mucoso, fragilidad, esófago de calibre estrecho (< 13 mm de diámetro) y estenosis. Independientemente de los hallazgos endoscópicos, siempre se deben tomar biopsias ante la sospecha clínica de EEo o durante la monitorización de la enfermedad.

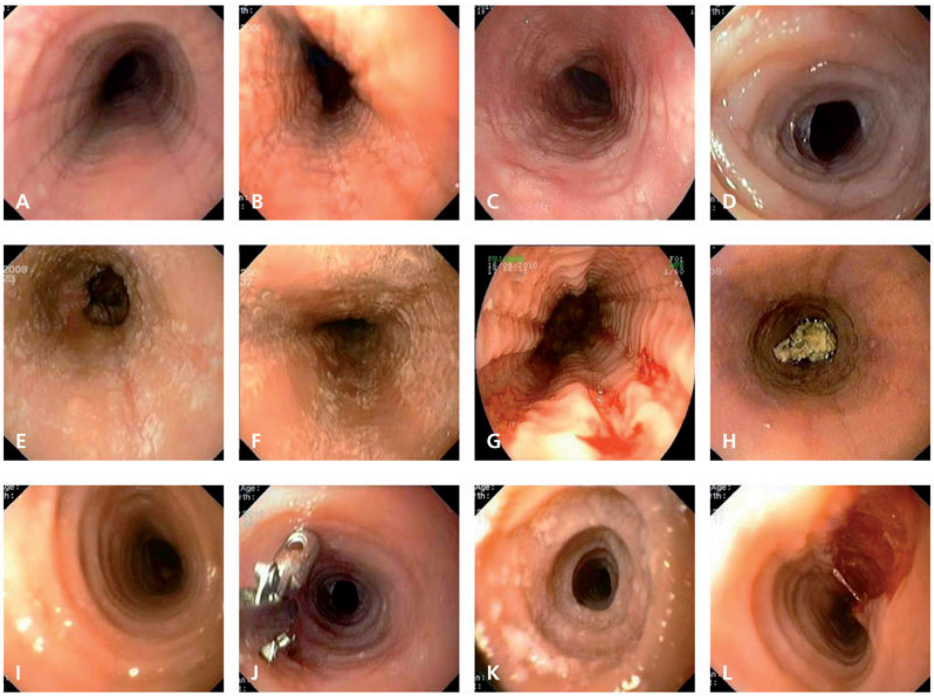


FIGURA 15-12 Hallazgos endoscópicos característicos de la esofagitis eosinofílica: 1) inflamatorios: fisuras longitudinales **(A),** fisuras profundas con exudados blanquecinos **(B),** mucosa «en empedrado» edematosa **(C),** edema mucoso **(D),** exudados blanquecinos y eritema **(E)** y exudados **(F),** y 2) fibroestenosantes: esófago corrugado **(G),** impactación de bolo cárnico **(H),** esófago anillado o traquealizado **(I),** esófago de calibre estrecho **(J),** estenosis esofágica **(K)** y desgarro longitudinal espontáneo **(L).**

El diagnóstico de la EEo se basa en la conjunción de datos clínicos e histológicos. La endoscopia es imprescindible para la obtención de biopsias (seis biopsias parcheadas, principalmente en exudados y fisuras). Con la intención de descartar gastroenteritis eosinofílica, se deben tomar biopsias gástricas y duodenales de manera sistemática en niños y ante la existencia de síntomas gastrointestinales en adultos. Actualmente, no es necesaria la pH-metría o un test de prueba con inhibidores de la bomba de protones (IBP) para el diagnóstico.

Los principales objetivos terapéuticos en la EEo son eliminar los síntomas, la inflamación y las alteraciones fibroestenóticas del esófago. En la figura 15-13 se describe el algoritmo terapéutico para la EEo, aceptado recientemente en las guías clínicas europeas actualizadas. La dilatación endoscópica, con balones o bujías/dilatadores rígidos, incrementa el calibre de la luz esofágica mediante la rotura mecánica de la mucosa y submucosa,

pero no actúa sobre la inflamación subyacente. Por tanto, este tratamiento siempre se debe combinar con un tratamiento antiinflamatorio, bien farmacológico o dietético. Todo paciente con criterios clínicos e histológicos de EEo debe ser tratado y reevaluado endoscópicamente tras un mínimo de 8-8 semanas con cualquiera de los tres tratamientos antiinflamatorios disponibles (IBP, glucocorticoides tópicos o dietas de eliminación). Los tratamientos pueden ser intercambiables en caso de efectos adversos o pérdida de eficacia. Los IBP inducen la remisión histológica en el 50% de los pacientes y las nuevas formulaciones deglutidas de glucocorticoides en el 80%-90%. Respecto a las dietas de eliminación, el estándar de tratamiento son las dietas escalonadas de eliminación empírica de dos alimentos (leche de vaca y trigo), de cuatro alimentos (leche de vaca, trigo, huevo y legumbres), y de seis alimentos (dieta de cuatro alimentos permitiendo frutos secos y pescado/marisco), con una eficacia del 40%, 55% y 70%, respectivamente. En pacientes respondedores a dietas de eliminación, siempre se debe realizar reintroducción individualizada de los alimentos retirados, seguida de endoscopia a las 6 semanas, para identificar los alimentos que causan la inflamación y retirarlos permanentemente. La mejor estrategia terapéutica a largo plazo con cada uno de estos tratamientos se encuentra en estudio actualmente.

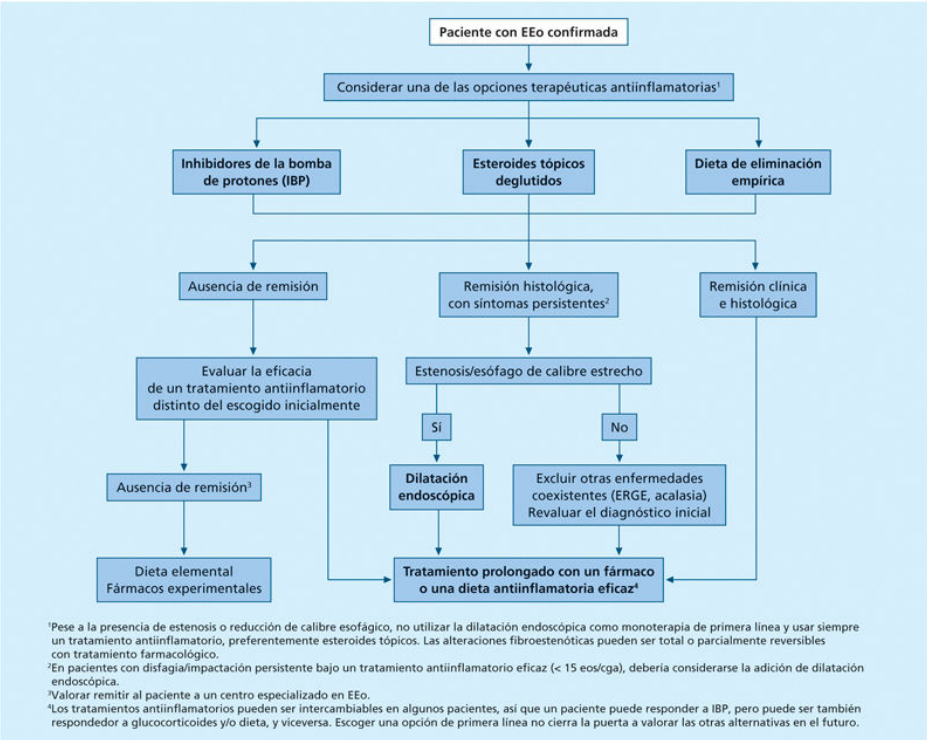


FIGURA 15-13 Algoritmo terapéutico actualizado de la esofagitis eosinofílica (EEo).

Esofagitis infecciosas

Suelen diagnosticarse en pacientes inmunodeprimidos, si bien ocasionalmente pueden observarse en pacientes inmunocompetentes o con alteraciones funcionales/estructurales del esófago (acalasia, esclerodermia, estenosis) que predispongan a la retención alimentaria. Las causas más frecuentes de esofagitis infecciosas son *Candida*, *citomegalovirus* (CMV) y *virus del herpes simple* (VHS) de tipo 1.

Candidiasis esofágica

Candida albicans es la especie más frecuentemente implicada en esta esofagitis. La enfermedad se asocia casi siempre a candidiasis oral u orofaríngea, pero su ausencia no la descarta. Acontece en pacientes inmunodeprimidos, en tratamiento con esteroides inhalados/deglutidos o con trastornos graves de la motilidad, siendo los síntomas cardinales la odinofagia y el dolor retroesternal a la deglución. El diagnóstico se basa en

el aspecto endoscópico del esófago (placas blanquecinas difusas que se desprenden de una mucosa friable) y en la detección de levaduras en las biopsias y/o citología. Aparte de corregir los factores predisponentes, el tratamiento de elección será fluconazol en dosis de 200-400 mg/día durante 2-3 semanas.

Esofagitis herpética

Ocurre mayoritariamente en pacientes inmunocomprometidos (trasplantados de médula y órganos sólidos), aunque se ha descrito ocasionalmente en pacientes sanos. La gran mayoría de las infecciones están provocadas por el VHS de tipo 1, bien tras reactivación de una infección previa o bien por primoinfección vírica. Sus manifestaciones clínicas principales son odinofagia, disfagia y fiebre. El aspecto endoscópico característico son úlceras profundas en sacabocados, difusas, entre parches de mucosa sana. El diagnóstico se confirma por biopsia o citología, y el tratamiento de elección es aciclovir 400 mg/8 h durante 7-10 días en pacientes inmunocompetentes y 400 mg/6 h durante 14-21 días en caso de inmunodepresión.

Esofagitis por citomegalovirus

La esofagitis por CMV únicamente acontece en pacientes inmunodeprimidos y sus síntomas principales son fiebre, disfagia/odinofagia e intolerancia oral. Las lesiones en la endoscopia son úlceras longitudinales superficiales, preferencialmente en el tercio esofágico distal. El diagnóstico se confirma por histología, y el tratamiento de elección es valganciclovir oral (900 mg/día) o ganciclovir intravenoso (5 mg/kg de peso al día) durante 3-6 semanas.

Otras esofagitis infecciosas

Se han descrito de manera ocasional otras esofagitis víricas (virus de la varicela-zóster, rubéola, HIV) y bacterianas (sifilítica, tuberculosa y por *Actinomyces*). Estas últimas son excepcionales, en el contexto de infecciones sistémicas en pacientes inmunodeprimidos, y pueden producir úlceras profundas y/o estenosis esofágicas. La enfermedad de Chagas, producida por *Trypanosoma cruzi*, un parásito endémico en Sudamérica, se

produce por la destrucción progresiva de todos los tejidos mesenquimatosos y las neuronas ganglionares a nivel esofágico, cardíaco e intestinal. Esta enfermedad produce una seudoacalasia esofágica y megaesófago, con disfagia, regurgitaciones y aspiraciones nocturnas frecuentes.

Esofagitis medicamentosa

Suele ser provocada por un efecto irritante directo tras un tiempo de contacto anormalmente prolongado del medicamento con la mucosa esofágica, aunque existen fármacos que pueden causar causticación ácida directa (tetraciclina, doxiciclina, sulfato ferroso) o reducir la barrera citoprotectora del esófago (AAS/AINE). Se han descrito como factores clave el tamaño de la pastilla, la cantidad de agua ingerida, la postura (si se traga el medicamento inmediatamente antes del decúbito nocturno) y la edad mayor de 50 años (aumento de los trastornos del peristaltismo esofágico). Los fármacos más frecuentemente implicados son antibióticos (tetraciclinas, doxiciclina, clindamicina), AAS/AINE, bisfosfonatos, quimioterápicos, quinidina, teofilina, cloruro potásico y sulfato ferroso. Los síntomas son dolor torácico agudo, disfagia, odinofagia y sialorrea. En la endoscopia se pueden objetivar úlceras de pequeño tamaño en lugares de estrechamiento fisiológico (impronta del arco aórtico [70%], impronta de la aurícula izquierda o la unión esofagogástrica). La clave del tratamiento es su prevención mediante una adecuada ingesta de agua con el fármaco y favorecer su progresión, mediante alimento y sedestación, en los 30-60 min posteriores a su ingesta.

Divertículos esofágicos

Divertículo de Zenker

Se debe a protrusión de la mucosa y submucosa (seudodivertículo) a través del triángulo de Killian, un área de debilidad muscular entre el músculo cricofaríngeo y el constrictor de la faringe. Suele aparecer en hombres entre la séptima y octava década de la vida. Su etiología es desconocida, aunque se ha relacionado con incoordinación entre la prensa muscular faríngea y la relajación del esfínter esofágico superior. La manifestación clínica más

precoz es la disfagia orofaríngea y, dependiendo del tamaño y del volumen de saliva, moco y alimento retenido en el mismo, puede condicionar regurgitación, halitosis, aspiraciones broncopulmonares o pérdida de peso/malnutrición en casos de larga evolución. El diagnóstico se realiza con un tránsito baritado. El tratamiento debe ser preferiblemente endoscópico (diverticulotomía o sección de tabique central) en un centro de referencia con experiencia, dado que es mínimamente invasivo y eficaz, si bien se debe valorar la cirugía (miotomía y diverticulectomía) en pacientes con divertículos de gran tamaño, por mala respuesta al tratamiento endoscópico.

Otros divertículos esofágicos

El resto de los divertículos en el esófago suelen estar asociados con trastornos motores del esófago (divertículos por pulsión). Los divertículos epifrénicos suelen situarse en esófago distal y ser asintomáticos, aunque si alcanzan un gran tamaño pueden ocasionar síntomas como disfagia compresiva y regurgitaciones. La seudodiverticulosis intramural esofágica es una anomalía excepcional caracterizada por la presencia de múltiples evaginaciones milimétricas, en «botón de camisa», en la pared esofágica. Es más frecuente en hombres mayores de 60 años y se cree que son la secuela tardía de una esofagitis crónica. La manifestación más frecuente es la disfagia leve e intermitente y carece de tratamiento específico.

Anillos y membranas esofágicos

Las membranas esofágicas son estructuras adelgazadas que ocluyen parcial o completamente la luz esofágica, más frecuentes en esófago proximal, condicionando disfagia a sólidos y que pueden ser resueltas mediante tratamiento endoscópico en la gran mayoría de los casos. El *síndrome de Plummer-Vinson* o disfagia sideropénica se presenta preferencialmente en mujeres posmenopáusicas y se caracteriza por membranas en esófago superior, glositis, coiloniquia y anemia microcítica e hipocroma. Constituye una condición premaligna para carcinoma escamoso faríngeo/esofágico y es necesario un programa de seguimiento endoscópico. Las membranas también pueden aparecer asociadas a enfermedades dermatológicas (liquen plano, epidermólisis bullosa). El *anillo de Schatzki* es una protrusión

mucosa y submucosa, circular y única de la unión esofagogástrica, formada por epitelio escamoso en su porción superior y columnar en la inferior. Se presenta en sujetos de más de 40 años, mayoritariamente hombres y asociado a la ERGE. Condiciona disfagia a sólidos cuando su calibre es menor de 13 mm.

Esofagitis por radioterapia

La exposición del esófago a radioterapia dirigida a tratar tumores cervicales o torácicos puede causar lesiones agudas, consistentes en denudación de la capa mucosa, que aparece a las 2 semanas del inicio de la radioterapia y puede provocar dolor torácico o disfagia y complicaciones tardías (úlceras esofágicas o estenosis complejas), que aparecen al menos 6 meses tras la radioterapia, por remodelación fibrosa de la submucosa y muscular, que condicionan disfagia grave y suelen requerir dilatación endoscópica.

Compresiones extrínsecas del esófago

El esófago puede verse comprimido por tumores primarios (broncopulmonares, tiroideos, linfáticos, neurogénicos, mediastínicos), metástasis de cualquier origen, crecimiento auricular izquierdo (enfermedad mitral o cardiomegalia masiva) y aneurisma aórtico. Las compresiones por malformaciones vasculares son infrecuentes. La disfagia aórtica se produce por compresión de un gran aneurisma de la aorta torácica, mientras que la disfagia lusoria es la compresión por un nacimiento aberrante de la arteria subclavia derecha en el lado izquierdo del arco aórtico (arteria lusoria). El tratamiento quirúrgico se debe plantear exclusivamente en pacientes con síntomas intratables.

Lesiones traumáticas del esófago

Síndrome de Mallory-Weiss

Se caracteriza por laceraciones longitudinales de la unión esofagogástrica, tanto de mucosa esofágica distal como gástrica proximal, producidas por arcadas forzadas y vómitos repetidos. Constituye el 5% de las hemorragias digestivas altas, debido al desgarro traumático de arterias en la capa

submucosa. Esta entidad es más común en pacientes alcohólicos, con hernia de hiato y con edad mayor de 50 años. El diagnóstico requiere endoscopia precoz, que además permite la intervención terapéutica en caso de sangrado activo.

Hematoma esofágico intramural

Puede ocurrir de forma espontánea en pacientes con trastornos de la hemostasia (cirrosis hepática, toma de anticoagulantes orales) o por impactación de cuerpo extraño, esofagitis medicamentosa o escleroterapia de varices esofágicas. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son dolor retroesternal y hematemesis, y en la endoscopia se pueden observar hematomas submucosos de gran tamaño que protruyen en la luz. Se resuelve de manera espontánea en 1 semana, debiendo suspender los fármacos antiagregantes y anticoagulantes y corregir los trastornos de la hemostasia.

Síndrome de Boerhaave o rotura esofágica de esfuerzo

El síndrome de Boerhaave es una perforación espontánea del esófago causada por un incremento brusco de la presión intraesofágica combinada con una presión intratorácica negativa (p. ej., tras vómitos o arcadas, tos, convulsiones). Suele ocurrir en pacientes sanos, aunque se han descrito casos en pacientes con EEo. La localización más frecuente de la rotura es la cara posterolateral del tercio esofágico distal. El síntoma característico es el dolor torácico retroesternal, si bien las manifestaciones clínicas dependerán de la localización de la perforación, del grado de fuga de contenido al mediastino y del tiempo transcurrido desde el inicio del cuadro. El diagnóstico se basa en las técnicas de imagen, principalmente TC con contraste hidrosoluble, y requiere medidas precoces universales (dieta absoluta, nutrición parenteral, IBP, antibioterapia de amplio espectro), debiendo optar posteriormente por tratamiento conservador, endoscópico o quirúrgico según la situación del paciente, la experiencia y los medios disponibles.

Necrosis esofágica aguda («esófago negro»)

Se trata de un síndrome raro caracterizado por una coloración negra circunferencial del esófago, predominantemente a nivel distal, que se detiene en la unión gastroesofágica. Aparece de forma característica en hombres mayores de 65 años y se ha relacionado con isquemia y obstrucción del vaciamiento gástrico en pacientes con enfermedades graves. La manifestación clínica principal es la hemorragia digestiva alta (hematemesis y/o melenas) y suele cursar con buen pronóstico tras dieta absoluta, nutrición parenteral y antibioterapia de amplio espectro, así como el tratamiento de las enfermedades subyacentes.

Mucosa gástrica heterotópica

Consiste en un pequeño islote (0,5-2 cm) de mucosa gástrica ectópica, que recuerda al esófago de Barrett, inmediatamente por debajo del esfínter esofágico superior. Es mayoritariamente asintomática, pero en algunos casos puede producir síntomas (globo, disfagia) y complicaciones (membranas, estenosis, úlceras), dado que conserva la capacidad de producir ácido. El tratamiento consiste en IBP, ablación endoscópica de la lesión y despistaje y erradicación de la infección por *H. pylori*.

Bibliografía especial

Katzka DA. Esophageal diseases caused by medications, trauma and infections. In: Sleisenger MH, Fordtran JS, eds. *Gastrointestinal and Liver Disease*. 8th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2008:937–948.

Lucendo AJ, Molina-Infante J, Arias Á, von Arnim U, Bredenoord AJ, Bussmann C, et al. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. *United European Gastroenterol J*. 2017;5:335–358.

16

Enfermedades del estómago y del duodeno

J. Pérez Gisbert

X. Calvet Calvo

Á. Lanas Arbeloa

J.I. Elizalde Frez

L. Bujanda Fernández de Piérola

Métodos de exploración gastroduodenal

J. Pérez Gisbert

En la actualidad se dispone de una gran variedad de métodos complementarios que ayudan en el diagnóstico y la investigación de las enfermedades gastroduodenales (cuadro 16-1). Estos métodos están basados en la detección de anomalías estructurales o funcionales. La utilización adecuada de dichos métodos debe perseguir el objetivo de conseguir el mayor número de diagnósticos correctos sin someter al paciente a riesgos o molestias innecesarios y, si es posible, con un coste económico mínimo.

Cuadro 16-1 Exploraciones complementarias en las enfermedades gastroduodenales

- Gastroduodenoscopia (biopsia, citología, microbiología)
- Ecografía endoscópica
- Radiología
  - Radiología simple
  - Radiología con contraste baritado
  - Radiología de doble contraste
  - Duodenografía hipotónica
  - Radiología con contraste hidrosoluble
- Ecografía
- Tomografía computarizada
- Gammagrafía con tecnecio
- Arteriografía
- Manometría gástrica y duodenal
- Métodos de estudio del vaciamiento gástrico
  - Gammagrafía con radionúclidos
- Métodos de estudio de la secreción ácida gástrica
  - Quimismo gástrico

- pH-metría gastroduodenal
- Comida ficticia
- Determinación del pepsinógeno
  - Pepsinógeno basal
  - Pepsinógeno tras estímulo
- Determinación de péptidos gastrointestinales
  - Gastrina basal
  - Prueba de secretina
  - Prueba de perfusión de calcio
  - Comida de prueba

Exploración física

La exploración física debe formar parte de la evaluación diagnóstica de todos los pacientes. Ha de ser cuidadosa y general, puesto que algunos de los signos más orientativos (p. ej., un *ganglio de Virchow-Troisier* en el adenocarcinoma gástrico) pueden encontrarse a distancia del estómago o del duodeno. No obstante, las enfermedades gastroduodenales no son especialmente ricas en semiología y, de hecho, en la mayoría de los casos, si se exceptúan presentaciones agudas (como la perforación gastroduodenal o la hemorragia digestiva), la exploración física del enfermo suele ser normal. Sin embargo, algunos hallazgos infrecuentes, como una masa epigástrica, chapoteo gástrico, adenopatías periféricas, hepatomegalia, manchas melánicas alrededor de los orificios de las mucosas, etc., pueden ser muy orientativos. En cada una de las entidades se describen los hallazgos más típicos en la exploración física.

Análisis y determinaciones generales

En la mayoría de los casos, las alteraciones analíticas suelen reflejar las consecuencias o complicaciones de la afección gastroduodenal, pero son demasiado inespecíficas para orientar hacia un diagnóstico determinado. Además, la mayoría de los enfermos con trastornos del estómago o del duodeno presentan determinaciones analíticas normales. Sin embargo, la analítica general se practica habitualmente como parte integrante del primer estudio del paciente. No es infrecuente detectar una anemia microcítica e

hipocroma como consecuencia de un sangrado imperceptible por úlcera o neoplasia. También es posible observar una anemia macrocítica secundaria a atrofia gástrica.

En la sangre periférica también se pueden estudiar diversos marcadores tumorales (v. Adenocarcinoma gástrico). Sin embargo, la limitada sensibilidad y especificidad de los marcadores disponibles hasta ahora limita mucho su aplicación práctica. Pueden encontrarse anticuerpos antifactor intrínseco y anticuerpos anticélulas parietales en la anemia perniciosa.

Endoscopia (biopsia, citología)

Por su alto rendimiento y disponibilidad, la endoscopia es el método de elección ante la sospecha de patología orgánica del estómago y del duodeno. Además, permite la obtención de biopsias y muestras citológicas que optimizan su sensibilidad y especificidad. Actualmente, la endoscopia digestiva abarca numerosos procedimientos diagnósticos y terapéuticos (cuadro 16-2).

Cuadro 16-2 Principales usos terapéuticos de la endoscopia en las enfermedades gastroduodenales

- Tratamiento endoscópico de lesiones hemorrágicas
  - Esclerosis de varices
  - Colocación de bandas elásticas
- Úlceras hemorrágicas
  - Esclerosis
  - Fotocoagulación
  - Láser
  - Sonda de calor
- Colocación de tubos de gastrostomía
- Colocación de prótesis autoexpandibles
- Dilatación de estenosis
- Polipectomía
- Extracción de cuerpos extraños

- Métodos terapéuticos asociados a la CPRE
  - Esfinterotomía
  - Extracción de cálculos
  - Colocación de sondas nasobiliares
  - Colocación de prótesis
- Diversas técnicas antirreflujo

CPRE: colangiopancreatografía retrógrada endoscópica.

Técnica

La técnica estándar es la gastroduodenoscopia, que se realiza en un solo tiempo diagnóstico que no suele superar los 15 min. Los viejos aparatos de fibra óptica han sido sustituidos por videoendoscopios que permiten la transmisión de imágenes digitalizadas que son visualizadas en un monitor. Tras introducir el aparato de visión axial por la boca, se hace avanzar lentamente explorando de forma sistemática el esófago, el cardias, el cuerpo gástrico, el antro, el canal pilórico, el bulbo y el duodeno, habitualmente hasta la rodilla inferior del mismo, aunque en circunstancias especiales es posible hacer progresar más el aparato. El endoscopista debe prestar atención a la morfología, la coloración de la mucosa y la presencia de lesiones. Posteriormente, se extrae lentamente el aparato y se vuelven a examinar las áreas citadas, sin olvidar realizar las maniobras de anteroversión y retroversión de la cavidad gástrica. Si está indicada por los hallazgos macroscópicos o por la sospecha clínica, es preceptiva la toma de muestras de tejido o contenido gastroduodenal para su análisis histológico, citológico y microbiológico; todo ello se puede efectuar a través del canal de instrumentación del aparato.

Rendimiento teórico

La gastroduodenoscopia es una técnica con una sensibilidad y una especificidad altas en el diagnóstico de las enfermedades gastroduodenales en las que la mucosa presenta lesiones macroscópicas, como ulceraciones, tumores, etc. Su rendimiento es menor en la patología inflamatoria del estómago, donde es decisiva la información histológica.

Riesgos y tolerancia

El riesgo de perforación es mínimo con los instrumentos actuales (< 0,05%) y es de importancia sólo en circunstancias clínicas muy concretas (lesiones por cáusticos, divertículo de Zenker) o bien al practicar técnicas terapéuticas. La frecuencia de complicaciones cardiorrespiratorias significativas no supera el 0,1% de los casos.

Indicaciones

Además de sus indicaciones terapéuticas, que se tratan en los apartados correspondientes, la gastroduodenoscopia es una técnica de primera elección en la evaluación diagnóstica de los pacientes con enfermedades gastroduodenales. Dado el alto rendimiento diagnóstico de esta exploración, la gastroscopia ha sustituido a la radiología prácticamente en todas las circunstancias. De hecho, actualmente se considera que la endoscopia es la técnica inicial de elección en el proceso diagnóstico de las enfermedades gastroduodenales, en particular si se trata de pacientes mayores de 55 años. La experiencia del clínico en cada medio matizará la decisión inicial en cuanto al procedimiento diagnóstico de elección. No obstante, existen algunas circunstancias en las que la realización de una endoscopia alta estaría indicada: a) presencia de síntomas o signos de alarma (como pérdida de peso significativa no intencionada, vómitos intensos y recurrentes, disfagia, odinofagia, signos de sangrado digestivo, masa abdominal palpable, etc.); b) evaluación de un paciente con síntomas persistentes, en particular si es mayor de 55 años; c) evaluación de síntomas en un paciente con cirugía gástrica previa, y d) control y diagnóstico de la úlcera gástrica (en este caso, la gran ventaja de la endoscopia estriba en la posibilidad de obtener muestras histológicas).

Contraindicaciones

La única contraindicación absoluta es la presencia de signos de perforación esofágica, gástrica o duodenal. Debe posponerse la realización de la exploración si la situación cardiorrespiratoria del paciente es muy inestable.

Es preferible evitar la gastroduodenoscopia en los pacientes con una intervención quirúrgica del tracto digestivo alto muy reciente y en los que hayan sufrido episodios de cardiopatía isquémica grave en los días previos.

La insuficiencia respiratoria grave puede dificultar la exploración y, en ocasiones, el enfermo debe ser intubado previamente.

La endoscopia alta debe efectuarse con precaución en los enfermos que presenten disfagia, y algunos clínicos opinan que sería recomendable disponer primero de un estudio radiológico, especialmente si la disfagia es orofaríngea. Si se sospecha un divertículo de Zenker, el aparato debe introducirse con gran precaución y bajo visión directa. La gastroscopia es la técnica ideal para evaluar las lesiones por cáusticos, incluso en su fase aguda, pero debe llevarse a cabo con precaución, una vez descartada la perforación, e interrumpirse si se observan lesiones gangrenosas.

Ecografía endoscópica

Es una técnica que emplea transductores ultrasonográficos instalados en el extremo distal del endoscopio. Permite obtener datos sobre las características de la pared gástrica, y su utilización está indicada en el diagnóstico de tumores y, muy especialmente, en el estudio de extensión de los tumores malignos. Al igual que la endoscopia convencional, permite la obtención de muestras para el análisis citológico y anatomopatológico.

Radiografía con contraste baritado

El estudio radiográfico sin contraste tiene escasa utilidad en la valoración de las afecciones gastroduodenales, con excepción de algunos cuadros infrecuentes, como la gastritis enfisematosa. Por ello, siempre se hará referencia a la utilización de contraste baritado.

Técnica

La radiología convencional del estómago y el duodeno se basa en la radioscopia, tras administrar al paciente contraste radiopaco por vía oral, habitualmente sulfato de bario, con la posterior obtención de varias imágenes estáticas para el registro de las lesiones. Primero, el paciente toma sólo unos sorbos de la papilla, con lo cual se obtienen imágenes del relieve gástrico, y luego ingiere toda la papilla con el fin de obtener imágenes sucesivas del estómago y del duodeno.

Rendimiento teórico

Para las lesiones de gran tamaño o que han originado una gran distorsión del patrón mucoso normal, la radiología convencional tiene una buena sensibilidad. Sin embargo, la radiología convencional es significativamente menos sensible que la endoscopia en la detección de úlceras gástricas y duodenales y, por supuesto, de carcinomas gástricos precoces.

Riesgos y tolerancia

En general es una técnica bien tolerada y, si se exceptúa su contraindicación evidente en el embarazo, el riesgo debido a la radiación es escaso.

Indicaciones

La radiología ha sido sustituida por la endoscopia en el estudio inicial de la práctica totalidad de las enfermedades gastroduodenales, aunque proporcione en algunos casos datos definitivos para el diagnóstico (p. ej., nicho ulceroso en el bulbo duodenal) y, en otros, orientativos (deformidad bulbar). De forma excepcional, podría resultar útil en el seguimiento de algunos procesos o en pacientes que rechazan la endoscopia (incluso con sedación).

Contraindicaciones

Sólo existe una contraindicación relativa si se sospecha una perforación gastroduodenal, en cuyo caso se llevará a cabo radiología simple y, si luego es necesario, radiología con contraste hidrosoluble. No debe realizarse como técnica inicial en el diagnóstico de la hemorragia digestiva alta, puesto que, además de su bajo rendimiento diagnóstico, dificulta la endoscopia.

Estudio de la secreción gástrica

Quimismo gástrico

Esta exploración mide los miliequivalentes presentes en el jugo gástrico en un período basal (secreción ácida basal, BAO) y la secreción ácida máxima (MAO) después de estimular la secreción gástrica mediante una inyección

subcutánea de pentagastrina (6 mg/kg/h). El quimismo gástrico se utiliza esencialmente para el estudio de la aclorhidria, propia de la gastritis atrófica, y para descartar el síndrome de Zollinger-Ellison, aunque hoy en día este diagnóstico suele hacerse mediante otros métodos (v. Síndrome de Zollinger-Ellison).

En controles sanos, las cifras de BAO son muy variables y oscilan entre 0 y 10 mEq/h. Los valores de MAO oscilan entre 15 y 40 mEq/h en los varones, y entre 12 y 30 mEq/h en las mujeres.

En la *aclorhidria*, las cifras de acidez son casi inexistentes tanto en condiciones basales como tras el estímulo con pentagastrina, y el pH siempre es superior a 6. Esta situación se produce en la atrofia de la mucosa fúndica.

En el *síndrome de Zollinger-Ellison*, los valores de BAO suelen ser superiores a 15 mEq/h y, si el paciente ha sufrido alguna intervención quirúrgica por úlcera péptica, superiores a 5 mEq/h. La relación BAO/MAO es mayor de 0,6. Por debajo de 0,4, el diagnóstico de gastrinoma es muy improbable.

Pepsinógeno

Las fracciones del pepsinógeno (I y II) pueden determinarse mediante radioinmunoanálisis. La relación pepsinógeno I/pepsinógeno II se halla disminuida en las atrofias del *fundus* gástrico. Existe una correlación significativa entre el valor del pepsinógeno I en el suero y la secreción ácida. El pepsinógeno puede medirse en condiciones basales o bajo estímulo con pentagastrina, comida ficticia u otros fármacos. Dada la incomodidad del estudio de la secreción gástrica, que requiere la colocación de una sonda nasogástrica, es frecuente utilizar la determinación del pepsinógeno I, que es mucho más cómoda para el paciente, ya que sólo requiere la obtención de una muestra de sangre.

La determinación del pepsinógeno I puede estar indicada como técnica no invasiva para confirmar una aquilia gástrica por gastritis atrófica fúndica cuando su valor sea inferior a 20 ng/mL (20 µg/L) y coexista una hipergastrinemia.

Estudio de la motilidad gastrointestinal

Para el estudio de la motilidad gastrointestinal se han utilizado la radiología, la gammagrafía, la ecografía, la manometría y la electrogastrografía. Al no estar bien definidos los patrones de normalidad ni de alteración, estos métodos no están estandarizados, con lo que su utilidad queda relegada al campo de la investigación, con excepción de los estudios de vaciado gástrico.

Estudio de la infección por *Helicobacter pylori*

Véase Infección por *Helicobacter pylori*.

Bibliografía especial

Evans JA, Chandrasekhara V, Chathadi KV, Decker GA, Early DS, Fisher DA, et al.; ASGE Standards of Practice Committee. The role of endoscopy in the management of premalignant and malignant conditions of the stomach. Gastrointest Endosc 2015;82:1-8.

Gisbert JP, Boixeda D, Vila T, Martín de Argila C, Bermejo F, Al-Mostafa A, et al. Estudio global de la secreción gástrica en ulcerosos duodenales. Gastrina, pepsinógeno y secreción ácida. Rev Esp Enferm Dig 1995;87:491-7.

Gisbert JP, Calvet X, Ferrándiz J, Mascort J, Alonso-Coello P, Marzo M. Clinical practice guideline on the management of patients with dyspepsia. Update 2012. Gastroenterol Hepatol 2012;35:725.e1-38.

Mocellin S, Pasquali S. Diagnostic accuracy of endoscopic ultrasonography (EUS) for the preoperative locoregional staging of primary gastric cancer. Cochrane Database Syst Rev 2015;2:CD009944.

Dispepsia

Concepto y clasificación

Se entiende por *dispepsia* un conjunto de síntomas que se considera que tienen su origen en el tracto digestivo superior. Cuando se identifica una causa que justifica los síntomas, la dispepsia se denomina *orgánica* y, en caso contrario, *funcional.* Solamente en una minoría de sujetos con dispepsia que son investigados se identifica una causa orgánica y, por tanto, es razonable asumir que la mayoría tendrían dispepsia funcional.

Los trastornos funcionales digestivos, y, en concreto, la dispepsia funcional, representan un problema sanitario de primera magnitud, fundamentalmente por su elevada prevalencia y el notable consumo de recursos sanitarios que producen. Baste señalar que se ha calculado que, aproximadamente, entre el 20% y el 30% de la población general padece síntomas dispépticos recurrentes. Cerca de la mitad de los pacientes no acude a consulta con su médico, y muchos de ellos optan por la automedicación con antiácidos o antisecretores. Sin embargo, dada su elevada prevalencia, la dispepsia es un motivo de consulta frecuente tanto en atención primaria como en atención especializada.

Las definiciones de dispepsia son heterogéneas, y no existe una totalmente aceptada. La localización del dolor o malestar en la parte central del abdomen superior o que los síntomas sean atribuidos al tracto gastrointestinal superior forman parte de todas las definiciones de *dispepsia.* El dolor localizado en los hipocondrios no se considera característico de la dispepsia.

Algunas guías de práctica clínica hacen una distinción clara entre *dispepsia* y *enfermedad por reflujo gastroesofágico* (ERGE). Sin embargo, otras guías relevantes consideran que esta distinción no es posible en la práctica clínica y prefieren utilizar la definición clásica propuesta en 1988 por Colin-Jones, donde la *dispepsia* se define como «cualquier síntoma que sea atribuible al tracto gastrointestinal superior, incluyendo dolor abdominal o retroesternal, disconfort, pirosis, náuseas y vómitos». La guía de práctica clínica sobre el manejo del paciente con dispepsia elaborada conjuntamente

por la Asociación Española de Gastroenterología y la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria se posiciona en esta última línea, con una definición de *dispepsia* más amplia.

Para la definición de *dispepsia funcional*, la mencionada guía asume los criterios de Roma, porque son los más utilizados en la actualidad: síntoma o conjunto de síntomas que la mayoría de los médicos consideran que tienen su origen en la región gastroduodenal, siendo estos síntomas la pesadez posprandial, la saciedad precoz, el dolor y el ardor epigástrico (tabla 16-1).

Tabla 16-1

Síntomas de dispepsia funcional y su definición

Síntoma	Definición
Dolor epigástrico	Epigástrico se refiere a la región entre el ombligo y la parte baja del esternón y marcado por las líneas medioclaviculares. Dolor se refiere a una sensación subjetiva desagradable
Ardor epigástrico	Epigástrico se refiere a la región entre el ombligo y la parte baja del esternón y marcado por las líneas medioclaviculares. Ardor se refiere a una sensación subjetiva desagradable de calor
Plenitud posprandial	Una sensación desagradable, o molestia, de presencia prolongada de comida en el estómago
Saciedad precoz	Una sensación de que el estómago se llena demasiado pronto después de empezar a ingerir alimentos, desproporcionada con la cantidad de comida que se está ingiriendo, de forma que no se puede terminar de comer

La diferenciación de la dispepsia funcional en dos variantes (basada en la creencia de que la distinción entre los síntomas inducidos por la comida y los no relacionados con esta es relevante tanto fisiopatológicamente como clínicamente) cobra de nuevo actualidad en la clasificación de Roma; actualmente se denomina a dichas variantes *síndrome de dolor epigástrico* y *síndrome de distrés* o *malestar posprandial.* No obstante, esta subclasificación ha sido criticada por la falta de estabilidad de los síntomas incluso en cortos períodos de tiempo y por la escasa correlación entre los patrones mencionados y los mecanismos fisiopatológicos subyacentes.

En muchos pacientes con síntomas dispépticos, el diagnóstico es sindrómico, al no considerarse necesario realizar exploraciones diagnósticas

complementarias. Esta situación clínica se conoce como *dispepsia no investigada*. En cambio, se denomina *dispepsia orgánica* cuando se indican exploraciones diagnósticas, en particular endoscopia digestiva alta, para investigar la etiología, y se identifica alguna causa que justifica los síntomas. Las causas de dispepsia orgánica son múltiples (cuadro 16-3); entre las benignas, las más frecuentes son la úlcera péptica y la enfermedad por reflujo gastroesofágico, y entre las malignas, el adenocarcinoma gástrico. La dispepsia funcional es, por tanto, un diagnóstico al que se llega por exclusión de otras enfermedades; exige la existencia de un síndrome clínico compatible y haber excluido una enfermedad orgánica, incluida la exploración mediante endoscopia digestiva alta.

Cuadro 16-3 Causas de dispepsia orgánica

Causas digestivas

Más frecuentes

Úlcera péptica gástrica o duodenal
Enfermedad por reflujo gastroesofágico

Menos frecuentes

Cáncer de esófago o de estómago
Gastroparesia diabética
Enfermedad biliar
Pancreatitis crónica
Cáncer de páncreas
Hepatopatías
Malabsorción intestinal
Lesiones inflamatorias u obstructivas del intestino

Causas extradigestivas

Hipocalcemia
Hipotiroidismo, hipertiroidismo

Diabetes
Procesos de la pared abdominal
Fármacos (AINE, hierro, digoxina, etc.)
Alcohol

Dispepsia funcional

Epidemiología

La importancia epidemiológica de la dispepsia funcional ha sido difícil de precisar debido fundamentalmente a la variabilidad en el concepto de la misma a lo largo del tiempo. La prevalencia de dispepsia funcional es alta, y se estima que aproximadamente el 20%-30% de la población general refiere haber sufrido síntomas dispépticos en los últimos 6 meses. Es, por tanto, una enfermedad frecuente, con gran impacto social, económico y sanitario.

Etiopatogenia

El concepto de *dispepsia funcional* ya expresa que su etiopatogenia no se conoce bien. Tradicionalmente se ha dado más importancia a los factores psicológicos y a las alteraciones de la motilidad gástrica, y más recientemente se ha implicado la hipersensibilidad visceral.

Se ha encontrado cierta asociación entre determinados problemas de salud mental, como ansiedad y depresión, y la dispepsia funcional. Algunos síntomas dispépticos, como la saciedad precoz o la plenitud posprandial, sugieren la existencia de alteraciones de la motilidad gastrointestinal; en este sentido, aproximadamente un 30% de los pacientes con dispepsia funcional tienen un vaciamiento gástrico enlentecido demostrable mediante estudios isotópicos. También es posible detectar en algunos casos hipomotilidad antral, fracaso de la relajación del *fundus* gástrico tras la ingesta o, menos frecuentemente, alteraciones en la motilidad intestinal. Sin embargo, no hay evidencia de que las alteraciones de la motilidad gastrointestinal sean los factores patogénicos en la aparición de los síntomas. Así, las características, la frecuencia y la intensidad de los síntomas no guardan relación con la presencia o ausencia de este trastorno motor.

Hoy en día, se estima que el trastorno de la percepción visceral es un factor de importancia en la génesis de los síntomas dispépticos. La percepción visceral exagerada que se demuestra en estos pacientes podría justificar la existencia de síntomas abdominales en ausencia de hallazgos patológicos. En concreto, existe un aumento de la sensibilidad gástrica a diferentes estímulos, como la distensión, que originarían una percepción anormal.

No está bien establecido el papel de la infección por *Helicobacter pylori* en la génesis de los síntomas de la dispepsia funcional, aunque su importancia parece ser, en todo caso, escasa. A pesar de ello, actualmente se considera que debe haberse descartado la presencia de infección por *H. pylori* para poder etiquetar una dispepsia como funcional.

Diagnóstico

Como se ha mencionado, el diagnóstico de dispepsia funcional se basa en la presencia de un síndrome clínico compatible que, según los criterios de Roma, consiste en la presencia de dolor o ardor epigástrico, saciedad precoz o plenitud posprandial, en ausencia de enfermedad orgánica (descartada por endoscopia digestiva alta) que explique los síntomas. Estos criterios deben cumplirse durante los últimos 3 meses, y los síntomas deben haber comenzado al menos 6 meses antes del diagnóstico.

En la dispepsia funcional, a diferencia del síndrome de intestino irritable, los síntomas no mejoran con la defecación ni se asocian a cambios en la frecuencia de las deposiciones y de la consistencia de las heces.

Historia clínica

Una anamnesis cuidadosa permitirá excluir algunas enfermedades en las que pueden existir síntomas característicos de la dispepsia, como el síndrome del intestino irritable. La anamnesis también permitirá orientar el diagnóstico hacia algunas causas de dispepsia orgánica al recoger información acerca de antecedentes personales de úlcera péptica, ingesta de fármacos, consumo de alcohol, síntomas extradigestivos o cirugía gástrica previa. Es importante investigar la presencia de síntomas o signos de alarma en el momento de la evaluación inicial, como pérdida de peso, vómitos recurrentes, disfagia o hemorragia digestiva (hematemesis, melenas,

anemia). Sin embargo, la precisión del diagnóstico clínico de presunción a partir de la historia clínica es baja, por lo que no es un método fiable para seleccionar a los pacientes con sospecha de enfermedad orgánica. Los pacientes con síntomas de alarma deberán ser estudiados obligatoriamente mediante endoscopia digestiva alta.

La exploración física es normal y, aunque en ocasiones se detecta dolor epigástrico en la palpación, sus características no permiten orientar el diagnóstico. La identificación de una masa abdominal en la exploración física hace imperativa la indicación de exploraciones complementarias para descartar una enfermedad orgánica.

Estrategia inicial

Ante un paciente que cumple los criterios sintomáticos de dispepsia, el clínico se plantea dos opciones: una intervencionista, para investigar la posible existencia de una causa orgánica que justifique los síntomas, y otra más conservadora, consistente en indicar directamente un tratamiento empírico. Así, las tres aproximaciones a la dispepsia no investigada que se han empleado son la realización de una endoscopia, el tratamiento empírico antisecretor y la estrategia *test and treat* (que consiste en la realización de una prueba que no requiera gastroscopia, para evaluar la presencia de *H. pylori*, y administrar tratamiento erradicador si procede). A continuación se revisan dichas estrategias diagnóstico-terapéuticas.

Endoscopia

La realización de una endoscopia alta de inicio es obligada cuando existen síntomas de alarma. También es recomendable en los pacientes que inician los síntomas a una edad superior a los 55 años (aunque el punto de corte de edad no se basa en datos concluyentes), así como en los enfermos en quienes ha fracasado el tratamiento empírico o en los que no acepten la incertidumbre diagnóstica.

Tratamiento empírico con antisecretores

Es una estrategia utilizada frecuentemente y tiene un coste bajo. En muchos casos permite un rápido alivio de los síntomas y reduce el número de exploraciones endoscópicas. Tiene la desventaja de retrasar el diagnóstico

de enfermedad orgánica en un pequeño grupo de pacientes, si bien las consecuencias perniciosas de dicho retraso no se han establecido claramente. El tratamiento empírico con inhibidores de la bomba de protones (IBP) tiene una eficacia superior al tratamiento con antagonistas de los receptores H_2 y al obtenido con antiácidos. La terapia empírica con IBP es el tratamiento que presenta una mejor relación coste-efectividad cuando la prevalencia de infección por *H. pylori* es muy baja (del 10% o menos).

El problema con la terapia antisecretora empírica en la dispepsia no investigada es que puede promover la curación de úlceras pépticas no diagnosticadas, lo que deja al paciente expuesto al riesgo de la recidiva de la úlcera y complicaciones en el futuro una vez se detenga la supresión de ácido (puesto que la infección por *H. pylori* no habrá sido investigada ni, por tanto, eventualmente tratada). Por otra parte, la reaparición de los síntomas tras la supresión del tratamiento antisecretor es la norma, por lo que el beneficio inicial obtenido con estos fármacos se pierde habitualmente con el tiempo.

Investigar la infección por *Helicobacter pylori*

La estrategia *test and treat* consiste en realizar, como aproximación inicial al paciente con dispepsia no investigada, una prueba de detección de *H. pylori* (idealmente un test del aliento con urea marcada con ^{13}C o también un test monoclonal de antígeno en las heces) y tratamiento erradicador en caso de que se demuestre la infección (fig. 16-1). Esta estrategia ha sido recomendada por la mayoría de las guías de práctica clínica y conferencias de consenso en pacientes dispépticos jóvenes y sin síntomas de alarma. La edad de corte es variable, en parte en dependencia del riesgo basal que tenga la población donde se aplique esta estrategia de padecer un cáncer gástrico.

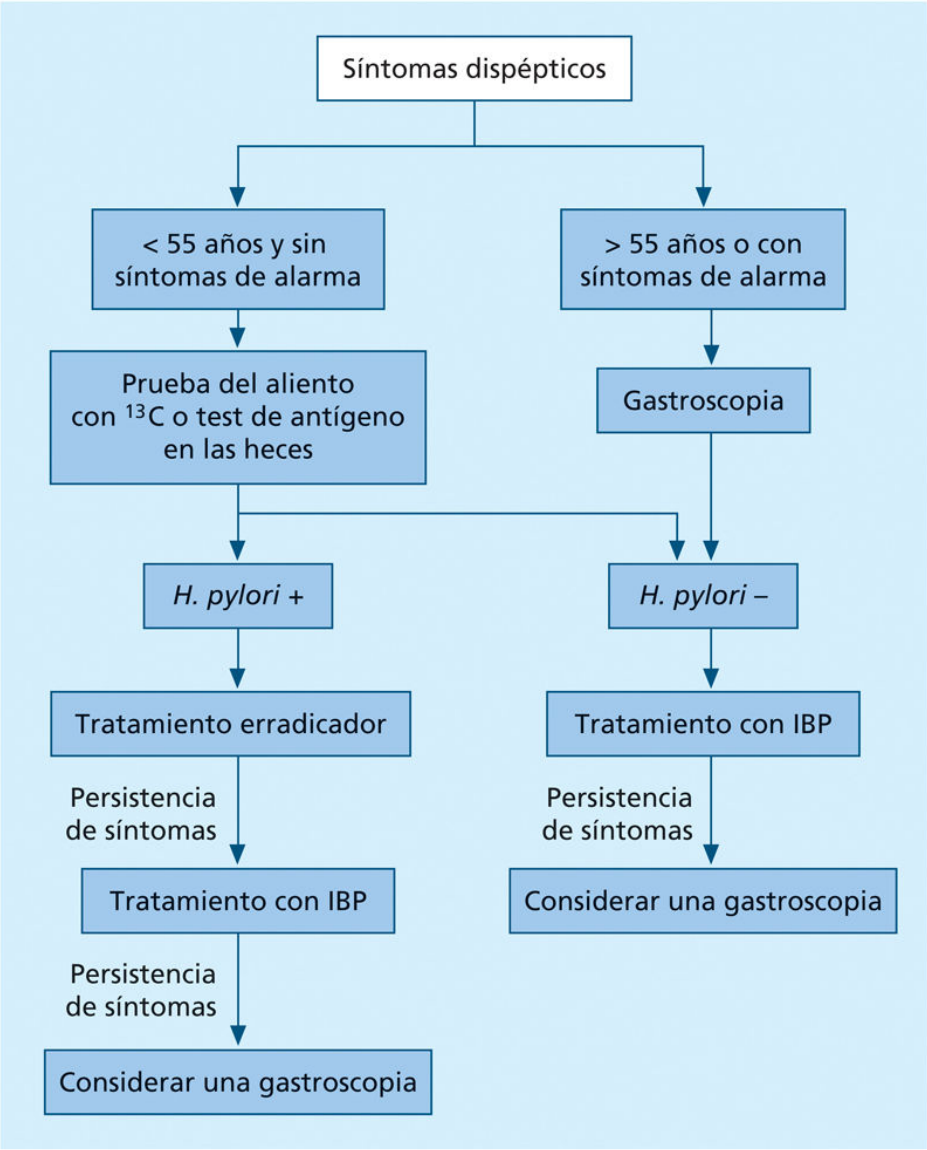


FIGURA 16-1 Estrategia *test and treat* (diagnosticar y tratar la infección por *H. pylori*) en el paciente con dispepsia. IBP: inhibidores de la bomba de protones.

La aproximación *test and treat* curará la mayoría de las enfermedades ulcerosas pépticas subyacentes y prevendrá futuras enfermedades duodenales y gástricas (incluida probablemente una proporción relevante de adenocarcinomas gástricos), aunque la mayoría de los pacientes infectados con dispepsia funcional no obtendrán ningún beneficio sintomático. En los que fracase el tratamiento a pesar de la erradicación de *H. pylori*, es razonable administrar un tratamiento con IBP como siguiente paso y, sólo si este último fracasa, valorar la realización de una gastroscopia.

La estrategia *test and treat* se ha mostrado tan efectiva como la endoscopia inicial en el manejo de la dispepsia no investigada. *Test and treat* reduce la utilización de la endoscopia y se compara favorablemente con la gastroscopia inicial en los estudios de coste-efectividad. Comparada con el tratamiento empírico antisecretor, resulta más eficaz y también más coste-efectiva, siempre que la prevalencia de la infección por *H. pylori* en pacientes dispépticos no descienda por debajo del 15%-20%. Las condiciones de alta prevalencia de la infección en nuestro medio son especialmente favorables para la utilización de esta alternativa diagnóstico-terapéutica.

La prueba «indirecta» (que no precisa la realización de una endoscopia) para diagnosticar la infección por *H. pylori* debería ser un test del aliento realizado en condiciones óptimas, es decir, con suspensión de los IBP 2 semanas antes de la prueba (con la intención de evitar la inducción de resultados falsos negativos). También podría realizarse un test monoclonal de detección de antígeno en las heces.

Pronóstico

La dispepsia funcional es una enfermedad crónica con síntomas persistentes y recidivantes a lo largo de la vida. Es una enfermedad benigna, sin repercusión sobre la esperanza de vida, pero que puede interferir en las actividades de la vida diaria, lo que se traduce en un notable deterioro de la calidad de vida de estos pacientes.

Tratamiento

No todos los pacientes con dispepsia funcional precisan una intervención terapéutica tras el diagnóstico. En ocasiones, una cuidadosa explicación del significado de los síntomas y de la naturaleza benigna de la enfermedad y un mensaje tranquilizador para el paciente acerca de su buen pronóstico vital inducen una mejoría o incluso una remisión de los síntomas dispépticos.

El desconocimiento de la etiología y de la fisiopatología hace que el tratamiento médico de esta enfermedad se sustente en bases poco sólidas; en general es poco efectivo. Una de las características más destacables de la dispepsia funcional es su elevada respuesta al placebo, en ocasiones

superior al 50%, lo que hace imprescindible la inclusión de un grupo control en los ensayos clínicos.

Medidas dietéticas

El rendimiento de las modificaciones dietéticas no está bien establecido. De cualquier modo, los pacientes con dispepsia funcional deben recibir orientación para que intenten identificar y eviten los alimentos que desencadenan (repetidamente) los síntomas. En los casos con síntomas posprandiales, parece razonable recomendar ingestas poco voluminosas y más frecuentes, así como evitar los alimentos ricos en grasa. Igualmente, parece lógico aconsejar que se eviten el alcohol, el tabaco y la toma de fármacos potencialmente lesivos para el estómago, como los AINE.

Fármacos antisecretores

Aunque no parece existir relación entre la secreción ácida gástrica y la frecuencia e intensidad de los síntomas, los fármacos antisecretores se han utilizado con cierta efectividad en los pacientes con dispepsia funcional; en concreto, los IBP en dosis estándar (p. ej., omeprazol 20 mg/día) son más efectivos que el placebo en el tratamiento de la dispepsia funcional.

Aunque la eficacia terapéutica de los IBP ha sido demostrada en diversos ensayos clínicos (que, a su vez, han sido compendiados en varios metaanálisis), es probable que gran parte de este beneficio se explique por la existencia no reconocida de ERGE en algunos pacientes. Además, el dolor epigástrico, pero no los síntomas relacionados con la ingesta alimentaria, son los que parecen responder mejor a los IBP, lo que supone una limitación adicional del tratamiento antisecretor.

Fármacos procinéticos

La utilización de estos fármacos se fundamenta en el papel que se atribuye a las alteraciones de la motilidad en la génesis de los síntomas dispépticos. Existe una menor evidencia científica acerca de su eficacia que con los antisecretores; no obstante, los procinéticos también han demostrado mayor efectividad que el placebo en el tratamiento de la dispepsia funcional, si bien los resultados han sido heterogéneos.

Entre los diferentes fármacos procinéticos, la cisaprida aumenta el tono del esfínter esofágico inferior, acelera el vaciamiento gástrico y el tránsito del intestino delgado y, probablemente, mejora la acomodación del *fundus* gástrico. A pesar de la amplia experiencia existente con la cisaprida, actualmente su uso está estrictamente limitado por sus potenciales efectos secundarios cardiovasculares, fundamentalmente por la aparición de raras taquiarritmias fatales.

Otros agentes procinéticos, como la domperidona, la metoclopramida o la cinitaprida, aunque menos estudiados que la cisaprida, también parecen tener cierta utilidad en los pacientes con dispepsia funcional. Sin embargo, la metoclopramida atraviesa la barrera hematoencefálica y puede inducir efectos adversos en el sistema nervioso central (SNC). La domperidona es un antagonista de la dopamina que actúa periféricamente, por lo que se asocia con menos efectos secundarios.

Fármacos antidepresivos

Una alternativa en caso de fracaso del tratamiento con los fármacos antes descritos consiste en indicar antidepresivos tricíclicos (p. ej., amitriptilina) en dosis bajas (no antidepresivas, sino antinociceptivas), aunque la eficacia de esta terapia no ha sido suficientemente evaluada.

Por otra parte, las actuaciones terapéuticas que incluyen una intervención psicosocial, como la terapia psicodinámica y la de comportamiento cognitivo, podrían ser útiles como alternativa a otros tratamientos en algunos pacientes con dispepsia funcional.

Tratamiento erradicador de *Helicobacter pylori*

El beneficio del tratamiento erradicador en los pacientes con dispepsia funcional es aún objeto de debate. En este sentido, un metaanálisis realizado por la Colaboración Cochrane ha demostrado únicamente un 10%, aproximadamente, de reducción relativa del riesgo tras la erradicación de *H. pylori* (comparado con placebo) en los pacientes con dispepsia funcional a los 12 meses de seguimiento, lo que se traduce en un «número necesario de tratar» de, aproximadamente, 15. No obstante, puesto que la desaparición de *H. pylori* puede inducir una remisión sostenida en algunos pacientes con dispepsia funcional, la estrategia de erradicar la infección parece ser coste-

efectiva. El tratamiento erradicador, cuando se indica, es idéntico al que se aplica en la úlcera péptica (v. Infección por *Helicobacter pylori*).

Bibliografía especial

Gisbert JP, Calvet X, Ferrándiz J, Mascort J, Alonso-Coello P, Marzo M. Clinical practice guideline on the management of patients with dyspepsia. Update 2012. Gastroenterol Hepatol 2012;35:725e.e1-38.

Gisbert JP, Molina-Infante J, Amador J, Bermejo F, Bujanda L, Calvet X, et al. IV Spanish Consensus Conference on Helicobacter pylori infection treatment. Gastroenterol Hepatol 2016;39(10):697-721.

Moayyedi P, Soo S, Deeks J, Delaney B, Harris A, Innes M, et al. Eradication of Helicobacter pylori for non-ulcer dyspepsia. Cochrane Database Syst Rev 2006;2:CD002096.

Moayyedi P, Soo S, Deeks J, Delaney B, Innes M, Forman D. Pharmacological interventions for non-ulcer dyspepsia. Cochrane Database Syst Rev 2006; 4:CD001960.

Stanghellini V, Chan FK, Hasler WL, Malagelada JR, Suzuki H, Tack J, et al. Gastroduodenal Disorders Gastroenterology 2016;150(6):1380-92.

Infección por *Helicobacter pylori*

X. Calvet Calvo

La infección crónica gástrica por *Helicobacter pylori (H. pylori)* es la principal causa de úlcera péptica, tanto gástrica como duodenal. *H. pylori* es también el factor etiológico más importante del adenocarcinoma y el linfoma MALT (del inglés *Mucosal Associated Lymphoid Tissue*, «tejido linfoide asociado a mucosa») gástricos. *H. pylori* fue cultivado a partir de biopsias gástricas y descrito por primera vez en 1983 por Robin Warren y Barry Marshall. Este descubrimiento fue galardonado con el premio Nobel de Medicina en el año 2005.

H. pylori es una bacteria gramnegativa de forma espiral, de 3,5 µm de longitud y 0,5 µm de grosor, y dotada de flagelos unipolares (fig. 16-2). Posee una potente actividad ureasa y segrega mucopolisacaridasas y catalasas. Todas estas características le permiten sobrevivir en un ambiente fuertemente ácido como es la luz gástrica.

FIGURA 16-2 Micrografía electrónica de *H. pylori* que muestra múltiples flagelos (tinción negativa). (Autor: Yutaka Tsutsumi, M.D., Professor, Department of Pathology, Fujita Health University School of Medicine. Disponible en: http://info.fujita-hu.ac.jp/~tsutsumi/photo/photo002-6.htm. Copyrighted free use.)

Epidemiología

Prevalencia de la infección

H. pylori es uno de los patógenos humanos más prevalentes y afecta aproximadamente al 60% de la población mundial. En los países en desarrollo su prevalencia es superior al 80%, mientras que en el norte de Europa o en la población anglosajona de EE. UU. se han descrito prevalencias poblacionales inferiores al 20%. En los países del sur de Europa, entre ellos España, las tasas de infección varían entre el 40% y el 60% (fig. 16-3).

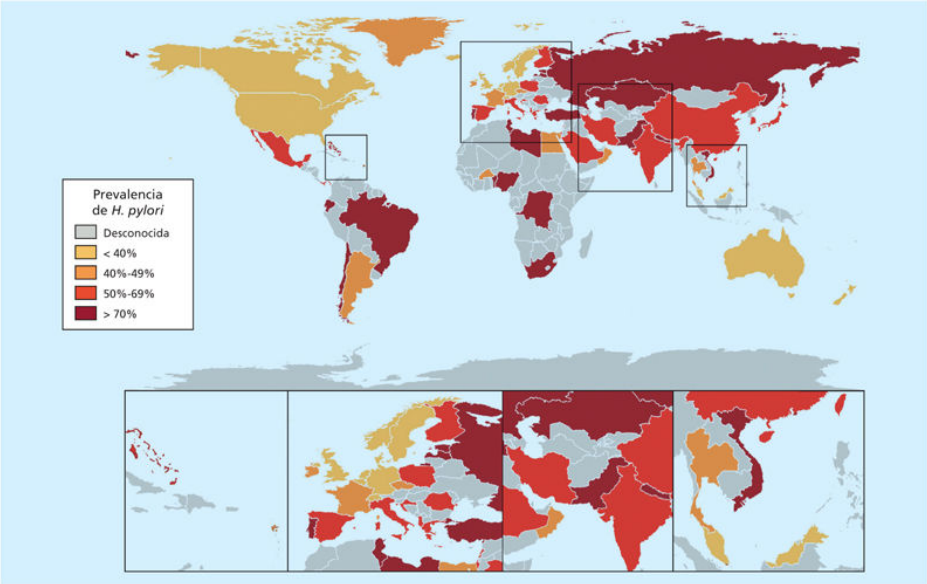


FIGURA 16-3 Prevalencia mundial de *H. pylori*. (Tomado de Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, Suen MMY, Underwood FE, Tanyingoh D, et al. Global Prevalence of Helicobacter pylori Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. Gastroenterology 2017;153(2):420-9. Publicada con permiso. © 2017 AGA Institute. Published by Elsevier Inc.)

La prevalencia de la infección es mayor en individuos con un nivel socioeconómico bajo y peores condiciones sanitarias. De este modo, aun en los países desarrollados, la prevalencia de la infección entre los grupos sociales menos favorecidos, incluida la población inmigrante, es muy alta.

La infección se adquiere habitualmente en la infancia. En los países desarrollados, la infección aguda en adultos es muy infrecuente, entre el 0,2% y el 1% anual. La curación espontánea es también infrecuente en la edad adulta. Por ello, la infección generalmente persiste de por vida. La incidencia de infección durante la infancia ha disminuido al mejorar las condiciones sociales y sanitarias, por lo que la prevalencia de *H. pylori* es menor en individuos jóvenes y niños.

Mecanismo de transmisión

El único reservorio conocido de *H. pylori* es el estómago humano. La infección se transmite tanto por vía fecal-oral como por vía oral-oral o gástrica-oral. Se desconoce el mecanismo exacto de transmisión. En los países desarrollados, la vía de transmisión más importante es de persona a

persona, en la mayoría de los casos de madres a hijos o entre hermanos. En los países en desarrollo, el mecanismo principal de infección es la transmisión fecal-oral a través de aguas contaminadas. Sin embargo, hasta ahora no ha sido posible cultivar *H. pylori* viable a partir de muestras ambientales. Finalmente, se han publicado casos aislados de transmisión nosocomial a través de sondas de pH-metría o endoscopios incorrectamente desinfectados.

Patogenia

H. pylori posee mecanismos que le permiten sobrevivir al ácido gástrico, proliferar en dicho medio y causar enfermedad gastroduodenal. La infección induce una lesión celular que aumenta la permeabilidad de la mucosa y desencadena una potente reacción inflamatoria local. La infección por *H. pylori* es predominantemente extracelular y afecta a la superficie mucosa y a la capa de moco gástrica. Sin embargo, se ha demostrado la presencia de bacterias viables en el espacio intracelular, intercelular y en el tejido subyacente a la mucosa gástrica.

Las manifestaciones de la infección pueden ser muy diversas y dependen de la mayor o menor patogenicidad de la cepa de *H. pylori*, de las características genéticas del individuo y de factores ambientales. Así, solamente un 10%-25% de los individuos infectados desarrollarán manifestaciones clínicas, y la más frecuente es la úlcera péptica.

Factores bacterianos patogénicos y de colonización

La forma espiral de *H. pylori* y la presencia de flagelos en uno de sus polos le permite moverse desde la luz gástrica al interior de la capa de moco y a la superficie de la mucosa, donde el pH casi neutro es óptimo para su crecimiento. *H. pylori* se adhiere al epitelio gástrico a través de moléculas de adhesión. Se han descrito tres proteínas: BAbA *(Blood group Antigen binding Adhesin)*, OipA *(Outer inflammatory protein Adhesin)* y SabA *(Sialic acid binding Adhesin).* Dichas adhesinas fijan la bacteria a la célula y evitan que sea arrastrada con el moco o el contenido gástrico; además, poseen potencial citotóxico, y se ha relacionado su presencia con la aparición de úlcera duodenal y cáncer gástrico.

H. pylori posee también un cierto número de enzimas que contribuyen a su resistencia al medio externo. Entre ellas destaca una potente ureasa que transforma la urea en dióxido de carbono y amonio. Este amonio produce un microclima alcalino alrededor de la bacteria que le confiere protección ante la acidez gástrica. Las fosfolipasas y las proteasas bacterianas propician la desintegración del moco gástrico. *H. pylori* también produce catalasa y superóxido dismutasa, que constituyen una línea de defensa de la bacteria ante la acción de los leucocitos polimorfonucleares.

Los factores citotóxicos se consideran especialmente importantes en la patogenia de las manifestaciones clínicas asociadas a la infección por *H. pylori*. CagA es el factor citotóxico más importante y mejor estudiado. La infección por una cepa que exprese la proteína CagA aumenta el grado de inflamación mucosa y el riesgo de úlcera y de cáncer gástrico. Esta proteína presenta una secuencia de cinco aminoácidos en el extremo C-terminal denominados *motivos EPIYA*. La presencia de múltiples repeticiones de EPIYA aumenta la actividad biológica de la proteína. La infección por cepas de *H. pylori* CagA+ con múltiples repeticiones de EPIYA parece ser uno de los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de cáncer gástrico.

La segunda citotoxina en importancia es la proteína vacuolizante (VacA). Todas las cepas de *H. pylori* poseen el gen *VacA* que codifica para VacA; sin embargo, sólo la mitad de las cepas produce la proteína. Las cepas que contienen los alelos s2/m2 producen poca o ninguna citotoxina. Por el contrario, los alelos s1/m1 de VacA se han asociado a la expresión tanto de VacA como de CagA, y se asocian a un riesgo elevado de lesiones clínicamente relevantes. Se cree que actúan principalmente induciendo la secreción de factores citotóxicos, específicamente el factor de necrosis tumoral α (TNF-α) y la interleucina 8 (IL-8).

Respuesta inflamatoria y funcionalismo gastroduodenal

H. pylori desencadena una respuesta inflamatoria e inmune muy potente y compleja. La unión de la bacteria al epitelio induce la secreción de citocinas proinflamatorias, más específicamente IL-1, IL-6, TNF-α y, sobre todo, IL-8, que estimulan el reclutamiento de neutrófilos. También en respuesta a la infección por *H. pylori* se produce una respuesta linfoide B local y

sistémica, con síntesis de anticuerpos específicos contra la bacteria. En la mucosa gástrica se acumulan células linfoides de tipo B que forman folículos linfoides. Dichos folículos linfoides —que no se observan en el estómago normal— son el sustrato sobre el que se desarrolla el linfoma MALT gástrico.

El efecto de *H. pylori* sobre la secreción ácida gástrica es también muy complejo. Así, la IL-1β y el TNF-α inhiben la secreción de ácido. Por otro lado, las citocinas proinflamatorias estimulan la secreción de gastrina e inhiben la de somatostatina, de modo que es frecuente la hipergastrinemia. En función del efecto predominante, la secreción ácida puede aumentar, disminuir o ser normal. Se ha sugerido que en los pacientes en los que se produce hipersecreción de ácido aumentaría el riesgo de úlcera duodenal. Por el contrario, en los que tienen una disminución de la secreción ácida se incrementaría el riesgo de úlcera gástrica y cáncer gástrico.

Anatomía patológica

La infección por *H. pylori* se asocia a una reacción inflamatoria en la mucosa gástrica. La respuesta inflamatoria puede adoptar dos patrones distintos: la gastritis crónica activa, también denominada *gastritis de tipo B*, y la gastritis atrófica multifocal.

Gastritis crónica activa

Se caracteriza por la presencia de un infiltrado inflamatorio crónico por linfocitos y plasmocitos de predominio antral, asociado a un infiltrado inflamatorio por polimorfonucleares. Dicho infiltrado polimorfonuclear es signo de una reacción inflamatoria aguda, pero, dado el carácter crónico de la lesión, es más correcto denominarlo *gastritis activa.* Puede observarse también lesión del epitelio foveolar y depleción de moco, y es muy característica la aparición de folículos linfoides. Generalmente se observa *H. pylori* en la superficie epitelial y en el interior de las glándulas gástricas.

El componente activo de la gastritis desaparece rápidamente con la curación de la infección. Sin embargo, el infiltrado inflamatorio crónico y los folículos linfoides pueden persistir durante años.

Gastritis atrófica multifocal

Se relaciona con una infección por *H. pylori* de larga evolución. El infiltrado inflamatorio es difuso y afecta al cuerpo y el antro. Además, se observa atrofia glandular y puede aparecer metaplasia de mucosa de tipo intestinal, con vellosidades, células con ribete en cepillo y células de Paneth. La metaplasia intestinal extensa y la metaplasia intestinal incompleta aumentan el riesgo de adenocarcinoma gástrico. El riesgo de cáncer gástrico en estos pacientes es, sin embargo, bajo (un 0,2%-0,5% anual). La erradicación de la infección puede producir una mejoría de la atrofia y, en ocasiones, también de la metaplasia intestinal, aunque la desaparición de esta última es menos frecuente. La existencia de cambios histológicos irreversibles podría explicar por qué la curación de la infección por *H. pylori* previene de manera efectiva el cáncer gástrico en los pacientes con gastritis crónica, pero, en cambio, tiene un efecto más limitado en los pacientes con lesiones histológicas avanzadas, como atrofia extensa o metaplasia intestinal.

La erradicación de *H. pylori* en los pacientes con metaplasia es parcialmente efectiva para prevenir el desarrollo de cáncer gástrico. Actualmente se discute si, además del tratamiento de *H. pylori*, es necesario hacer un cribado mediante endoscopia en los pacientes con metaplasia intestinal que afecta extensamente al cuerpo y al antro o en los pacientes con metaplasia incompleta. En todo caso, actualmente no existe ninguna evidencia de que el cribado mediante endoscopia pueda puede reducir la mortalidad por cáncer gástrico.

Cuadro clínico

La infección por *H. pylori* es, en general, asintomática. El síntoma más frecuente es la dispepsia, que a menudo se debe a la aparición de enfermedades relacionadas, especialmente la úlcera péptica y sus complicaciones o, más raramente, la neoplasia gástrica. Las manifestaciones clínicas de las distintas entidades se describen en los diferentes apartados de este capítulo.

Se ha sugerido también que la infección por *H. pylori* podría relacionarse con múltiples enfermedades extradigestivas, desde la enfermedad de

Parkinson a la rosácea o la urticaria crónica. De todas las asociaciones descritas, únicamente existe un nivel de evidencia adecuado en el caso de la púrpura trombocitopénica idiopática y en algunos casos de anemia ferropénica refractaria al tratamiento con hierro.

Diagnóstico

Los métodos diagnósticos para la infección por *H. pylori* se dividen en invasivos, que requieren la realización de una gastroscopia, y no invasivos.

Preparación para las pruebas diagnósticas para *Helicobacter pylori*

El tratamiento con inhibidores de la secreción ácida gástrica disminuye la sensibilidad de las pruebas diagnósticas para *H. pylori*. Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) causan hasta el 30% de los resultados falsos negativos; el efecto de los antagonistas H_2 es mucho menor, con una tasa de falsos negativos inferior al 10%. Dichos fármacos, especialmente los IBP, deben suspenderse 2 semanas antes de cualquier prueba diagnóstica. Por el contrario, los antiácidos no afectan a la fiabilidad de las pruebas diagnósticas y pueden utilizarse para el control sintomático del paciente durante este período. Finalmente, los antibióticos también negativizan las pruebas diagnósticas, por lo que deben evitarse durante las 4 semanas previas.

Métodos invasivos

La *prueba rápida de la ureasa* consiste en la utilización de un medio líquido o sólido rico en urea que contiene un marcador de pH en el que se introduce una o más biopsias gástricas. En caso de infección por *H. pylori*, la potente actividad ureasa de la bacteria hidroliza la urea en amonio y CO_2. La liberación de amonio aumenta el pH y en unos minutos produce un cambio del color del marcador de pH. Su precisión diagnóstica global es ligeramente inferior a la de la histología.

El *estudio histopatológico* de la biopsia tiene una sensibilidad y una especificidad muy elevadas. En condiciones de práctica clínica, se considera suficiente el estudio de dos o más biopsias antrales. Sin embargo,

para la estadificación de la atrofia y la metaplasia intestinal es necesario obtener biopsias del cuerpo y el antro en frascos separados. Se recomienda utilizar la tinción de Giemsa para evaluar la presencia de *H. pylori*, ya que la sensibilidad de la tinción con hematoxilina-eosina puede ser menor.

El estudio histopatológico de la biopsia tiene una sensibilidad y especificidad superiores a la prueba rápida de la ureasa; sin embargo, la técnica es más cara y el resultado no es inmediato. Ambas alternativas se consideran adecuadas para el diagnóstico inicial de la infección. En cambio, tras el tratamiento erradicador se recomienda comprobar la curación con pruebas altamente fiables, como la histología o la prueba del aliento, ya que las pruebas menos específicas producen un número elevado de resultados falsos positivos.

En el caso de pacientes con úlcera gástrica se recomienda control mediante gastroscopia y estudio histológico tras el tratamiento. La gastroscopia permite comprobar la cicatrización de la úlcera y tomar nuevas muestras para descartar una neoplasia incipiente.

El *cultivo* tiene una baja sensibilidad para detectar la infección y raramente se utiliza en la práctica clínica. Su mayor ventaja es que permite determinar la susceptibilidad de la bacteria a los distintos antibióticos.

Métodos no invasivos

La *prueba del aliento con urea marcada con* ^{13}C se considera la técnica no invasiva de elección tanto para el diagnóstico inicial como, especialmente, para el control tras el tratamiento de la infección por sus elevadas sensibilidad y especificidad.

Se realiza del siguiente modo: con el paciente en ayunas, se administra pretratamiento con ácido cítrico. El ácido cítrico mejora la fiabilidad de la prueba al estimular la actividad ureasa de *H. pylori*, a la vez que puede inhibir otras bacterias. Posteriormente se administra urea marcada con ^{13}C, un isótopo no radioactivo del carbono. Si el estómago está infectado, *H. pylori* degrada la urea en amonio y CO_2; el CO_2 (marcado con ^{13}C) pasa a la sangre y se elimina a través de la respiración. El incremento del ^{13}C en el aire espirado puede detectarse mediante espectrofotometría, lo que permite el diagnóstico. En caso de que el estómago no esté infectado, la urea no se

degrada, es absorbida y, posteriormente, eliminada por la orina; no se detecta, por tanto, un aumento del ^{13}C en el aire espirado.

La *detección de antígeno de H. pylori en las heces* por métodos inmunológicos permite un diagnóstico rápido y razonablemente fiable de la infección. Los métodos de detección de antígeno fecal mediante ELISA son más eficaces que los métodos inmunocromatográficos rápidos. Asimismo, los *kits* que utilizan anticuerpos monoclonales son más fiables que los que emplean anticuerpos policlonales. Resultan más económicos que la prueba del aliento y pueden considerarse una alternativa diagnóstica válida cuando no puede realizarse esta última. Los estudios comparativos entre la prueba del aliento y los métodos de determinación de antígeno fecal de *H. pylori* sugieren que la fiabilidad de la detección de antígeno en las heces es ligeramente inferior a la de la prueba del aliento.

Finalmente, la *serología* es rápida y barata; sin embargo, su sensibilidad y especificidad son bajas. No se recomienda la utilización de la serología para el diagnóstico clínico de la infección por *H. pylori.* La serología tampoco es útil para el control tras el tratamiento, ya que los anticuerpos circulantes pueden mantenerse positivos durante años tras la curación de la infección.

Tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori*

De acuerdo con las recomendaciones internacionales más recientes, una vez se detecta la infección se debe ofrecer tratamiento al paciente, independientemente de si existe patología asociada o no. La dispepsia no investigada y la úlcera péptica son las indicaciones más frecuentes. Las posibles indicaciones de tratamiento se resumen en el cuadro 16-4.

Cuadro 16-4 Indicaciones del tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori*

Dispepsia no investigada*
Úlcera gastroduodenal*
Duodenitis erosiva

Linfoma de tipo MALT
Resección de un adenocarcinoma gástrico
Familiares de primer grado de pacientes con cáncer gástrico
Pacientes que van a requerir tratamiento prolongado con un IBP
Cualquier paciente con infección conocida*

* Situaciones más frecuentes.
IBP: inhibidores de la bomba de protones; MALT: tejido linfoide asociado a mucosa.

Tratamiento farmacológico

No se dispone de un único tratamiento estándar para la infección por *H. pylori*, y no todas las pautas han sido evaluadas mediante ensayos en todas las posibles situaciones. Las tasas de curación de un mismo tratamiento varían de un estudio a otro. Esta variabilidad se ha atribuido principalmente a la presencia de resistencias a los antibióticos. Desafortunadamente, es difícil y costoso determinar dichas resistencias en un paciente individual; de hecho, raramente se determinan en la práctica clínica. Además de las resistencias antibióticas, la respuesta al tratamiento está influenciada por muchos otros factores que no se pueden medir. En primer lugar, es imposible predecir *a priori* si un paciente desarrollará reacciones adversas al tratamiento. En segundo lugar, las características culturales, creencias y limitaciones económicas de los pacientes pueden influir negativamente en la adherencia al tratamiento. Finalmente, existen factores genéticos que pueden afectar al resultado del tratamiento de *H. pylori*. En este sentido, los individuos metabolizadores lentos presentan una reducción de la actividad del citocromo 2P19. En estos individuos se alcanzan niveles sanguíneos mucho más altos de antibióticos, una inhibición ácida más intensa y, en consecuencia, mejores tasas de curación. En general, no se acostumbra a disponer de ninguna de estas informaciones en el momento de recomendar el tratamiento, por lo que será necesario utilizar empíricamente pautas que puedan superar estas limitaciones.

La infección gástrica por *H. pylori* requiere la combinación de varios fármacos para conseguir su erradicación. La pauta tradicionalmente más utilizada ha sido la llamada *triple terapia*, que combina un IBP con claritromicina y un segundo antibiótico, generalmente amoxicilina o

metronidazol durante 7-10 días. Su eficacia es limitada, con tasas de curación alrededor del 80%, lo que ha obligado a recomendar pautas más efectivas para el tratamiento inicial.

Aunque las recomendaciones de tratamiento de los consensos más recientes difieren notablemente, la mayoría coinciden en incorporar las estrategias básicas que han demostrado aumentar las tasas de curación (cuadro 16-5). El uso de cuatro fármacos, las dosis altas de IBP y el tratamiento prolongado durante 14 días han demostrado aumentar las tasas de curación del tratamiento de *H. pylori*.

Cuadro 16-5 Estrategias básicas para obtener una eficacia óptima del tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori*

1. Utilizar cuatro fármacos
2. Utilizar tratamientos prolongados, preferiblemente 14 días
3. Utilizar dosis altas de IBP
4. No repetir la claritromicina ni el levofloxacino tras el fracaso de un tratamiento que incluya estos antibióticos

Por otro lado, se sabe que *H. pylori* adquiere resistencia —que denominamos secundaria— a la claritromicina, el metronidazol o el levofloxacino en prácticamente todos los casos tras el fracaso con estos antibióticos. Sin embargo, en el caso del metronidazol, el uso de dosis altas durante períodos prolongados puede conseguir la curación, incluso en pacientes con resistencia *in vitro*. Por el contrario, la aparición de resistencias secundarias a la amoxicilina, la tetraciclina o el bismuto es excepcional. Por este motivo, no se debe repetir la claritromicina o el levofloxacino tras el fracaso de una pauta que contenga estos antibióticos, pero sí se puede utilizar repetidamente la amoxicilina, la tetraciclina, el bismuto o el metronidazol.

Las recomendaciones de tratamiento se resumen en la figura 16-4, y las dosis y pautas recomendadas se muestran en el cuadro 16-6.

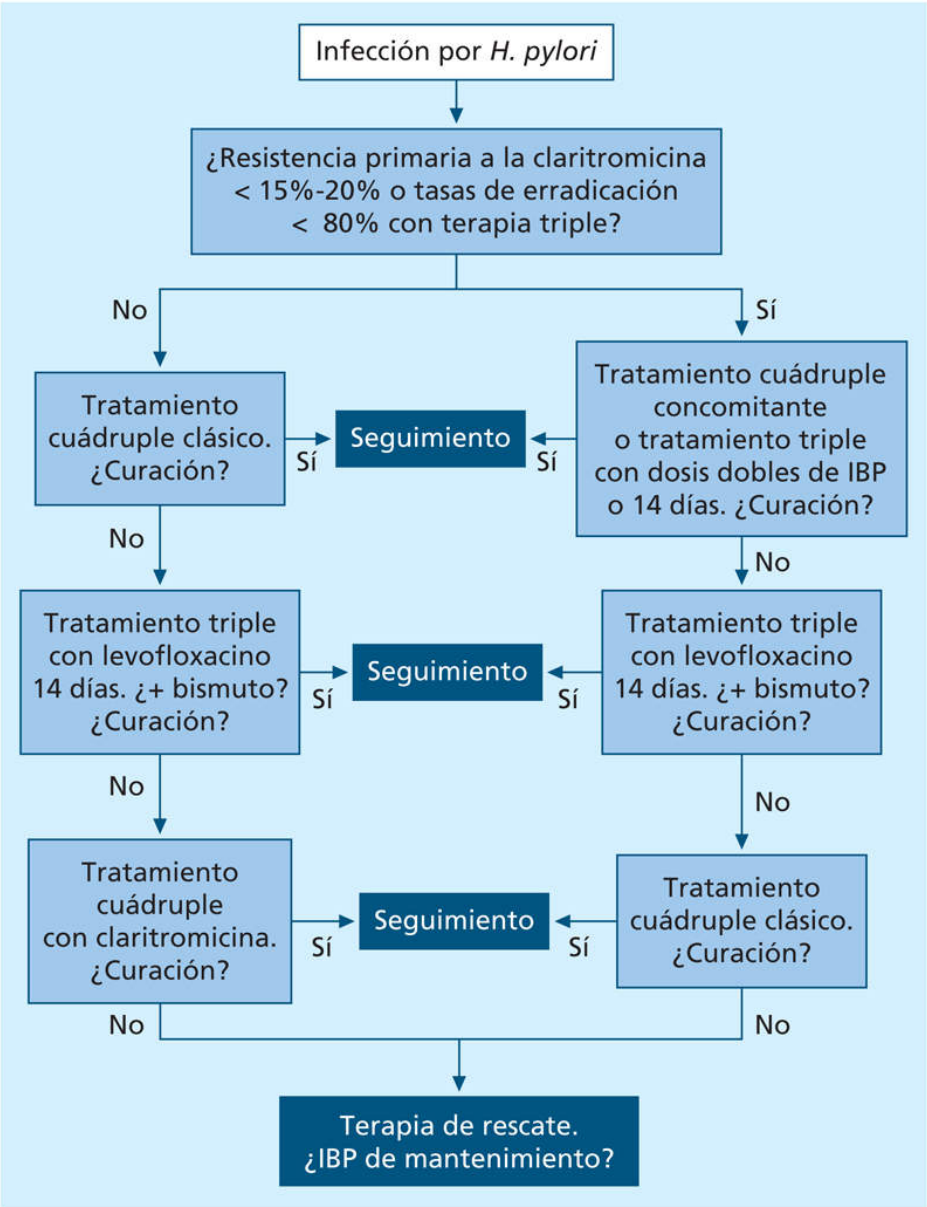


FIGURA 16-4 Algoritmo de tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori.* IBP: inhibidores de la bomba de protones.

Cuadro 16-6 Tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori*

Tratamiento de primera línea

Terapia cuádruple concomitante:

1. IBP (preferiblemente omeprazol 40 mg o esomeprazol 40 mg) cada 12 h
2. Amoxicilina, 1 g/12 h
3. Metronidazol, 500 mg/12 h
4. Claritromicina, 500 mg/12 h

Duración del tratamiento: 14 días
o
Terapia cuádruple «clásica» con bismuto*:

1. IBP (preferiblemente omeprazol 40 mg o esomeprazol 40 mg) cada 12 h
2. Clorhidrato de tetraciclina, 500 mg/6 h
3. Metronidazol, 500 mg/8 h
4. Subcitrato de bismuto, 120 mg/6 h

Duración del tratamiento: 10-14 días

Tratamiento de segunda línea

Pauta cuádruple:

1. IBP en dosis altas cada 12 h
2. Amoxicilina, 1 g/12 h
3. Levofloxacino, 500 mg/24 h
4. Subcitrato de bismuto, 120 mg/12 h

Duración del tratamiento: 14 días
En caso de alergia a la penicilina, podemos sustituir la amoxicilina por el metronidazol, 500 mg/12 h
o
Terapia cuádruple «clásica» con bismuto*:

1. IBP (preferiblemente omeprazol 40 mg o esomeprazol 40 mg) cada 12 h
2. Clorhidrato de tetraciclina, 500 mg/6 h
3. Metronidazol, 500 mg/8 h

4. Subcitrato de bismuto, 120 mg/6 h

Duración del tratamiento: 10-14 días

Tratamiento de tercera línea

Utilizar la pauta no utilizada en las dos tandas previas: cuádruple clásica tras concomitante y cuádruple con levofloxacino

Concomitante tras cuádruple clásica y cuádruple con levofloxacino

Cuádruple con levofloxacino tras concomitante y cuádruple clásica

Tratamiento de rescate

1. IBP en dosis altas cada 12 h
2. Amoxicilina, 1 g/12 h
3. Rifabutina, 150 mg/12 h
4. Subcitrato de bismuto, 120 mg cada 12 h

Duración del tratamiento: 14 días

---

* En muchos países no están disponibles o bien la tetraciclina o bien el bismuto. En general, este tratamiento se administra utilizando un preparado comercial que combina metronidazol, tetraciclina y bismuto en una sola cápsula. A pesar de que la presentación viene formulada para 10 días, la combinación de un IBP más este preparado presenta tasas de curación superiores al 90%. Además, es el tratamiento de elección en los alérgicos a la penicilina.

IBP: inhibidores de la bomba de protones.

Tratamiento de primera línea

Los dos tratamientos recomendados en primera línea son el tratamiento concomitante y la pauta cuádruple «clásica» con bismuto (v. cuadro 16-6). Esta última está disponible en nuestro medio únicamente en forma de un comprimido que combina bismuto, metronidazol y tetraciclina. Los mejores resultados se obtienen utilizando una terapia concomitante optimizada con dosis altas de IBP durante 14 días o la combinación de bismuto, tetraciclina y metronidazol con un IBP durante 10 días (v. cuadro 16-6).

Actualmente se recomienda evaluar sistemáticamente la curación tras el tratamiento erradicador. Las técnicas de elección para confirmar la

erradicación son la prueba del aliento con urea marcada con ^{13}C o el estudio histológico. Las pruebas para confirmar la curación de la infección deben realizarse al menos 4 semanas tras finalizar el tratamiento de erradicación.

Tratamiento de segunda línea

El tratamiento de segunda línea más efectivo y mejor tolerado tras el fracaso de cualquiera de las pautas de tratamiento de primera línea recomendadas es la terapia triple con levofloxacino, amoxicilina y un IBP, asociada a subcitrato de bismuto durante 14 días. Esta pauta obtiene tasas de curación por encima del 90% (v. cuadro 16-6).

Tratamiento de tercera línea

Se administrará como tratamiento de tercera línea una pauta cuádruple que incluya un IBP, tetraciclina, metronidazol y bismuto si las pautas previas incluían claritromicina y levofloxacino, o una pauta cuádruple con claritromicina o levofloxacino en caso de que alguno de estos antibióticos no se hubiera utilizado previamente. Se recomienda utilizar siempre dosis altas de IBP, generalmente omeprazol 40 mg o esomeprazol 40 mg, y de antibióticos, y una duración de 14 días (v. fig. 16-4).

Tratamiento de rescate

Tras un segundo o un tercer intento terapéutico es necesario valorar cuidadosamente la necesidad clínica de un tratamiento adicional, determinar si hay problemas de adherencia al tratamiento y evitar el encarnizamiento terapéutico. Muchos pacientes pueden ser controlados con un IBP de mantenimiento. En caso de que se considere indispensable la erradicación (p. ej., linfoma de tipo MALT o hemorragia digestiva recidivante), se valorará la realización de un tratamiento de rescate. Para este tratamiento erradicador de cuarta línea puede utilizarse una terapia cuádruple con rifabutina (v. cuadro 16-6) junto con un IBP en dosis altas y durante 14 días. Se recomienda restringir este tratamiento al mínimo por el riesgo de efectos adversos graves asociados al tratamiento con rifabutina y porque se trata de un antibiótico de reserva para el tratamiento de micobacterias.

Otra posibilidad es realizar una gastroscopia con cultivo y antibiograma, y plantear la pauta terapéutica en función de los resultados microbiológicos.

Esta opción se utiliza muy raramente y está disponible en muy pocos centros. Además, los datos sobre la correlación de las resistencias *in vivo* e *in vitro* tras varios fracasos terapéuticos son controvertidos. En este sentido, el tratamiento de rescate guiado por cultivo no ha demostrado ser superior a un tratamiento empírico bien diseñado.

Efectos secundarios del tratamiento erradicador

Los efectos secundarios más frecuentes del tratamiento son mal sabor de boca, náuseas y vómitos. El dolor abdominal, la diarrea o las mialgias son más raros. Los tratamientos con levofloxacino pueden causar, de manera excepcional, tendinitis y rotura tendinosa. La rifabutina también se ha relacionado con mielotoxicidad, por lo que este tratamiento debe utilizarse en pacientes muy seleccionados.

A los pacientes a los que se recomiende tratamiento con subcitrato de bismuto se les debe explicar que presentarán heces de color negro. Esta recomendación es especialmente importante en pacientes con antecedentes de hemorragia digestiva.

Además, el alto número de comprimidos requiere una explicación adecuada de las pautas y los potenciales efectos adversos. El objetivo es intentar mejorar la adherencia, que es difícil en tratamientos prolongados y con múltiples fármacos. Asegurar la adherencia al tratamiento es un punto clave en el éxito del tratamiento de la infección por *H. pylori*.

Gastritis y gastropatías

Se denomina *gastritis* la inflamación que se observa durante el estudio histológico de la mucosa gástrica. En consecuencia, el estudio histológico de la mucosa gástrica es indispensable para hacer un diagnóstico de gastritis o gastropatía.

Se emplea el término *gastritis* para referirse a la presencia de respuesta inflamatoria en la mucosa gástrica. Por el contrario, se denomina gastropatía al daño mucoso secundario a agentes físicos (hipovolemia, congestión mucosa) o químicos (fármacos, alcohol, reflujo biliar, etc.) en ausencia de reacción inflamatoria.

La clasificación de las gastritis y las gastropatías es compleja, y se han propuesto múltiples clasificaciones. El sistema de Sydney representa un esfuerzo para estandarizar la descripción de la gastritis y establecer una clasificación, y es especialmente útil para clasificar la extensión y la gravedad de la atrofia o la metaplasia intestinal. Este capítulo ofrece una aproximación en función de la presentación aguda o crónica de los distintos tipos de gastritis, de su prevalencia y de su etiología (cuadro 16-7).

Cuadro 16-7 **Clasificación de los diversos tipos de gastritis**

Gastritis y gastropatías agudas

- Infección aguda por *H. pylori*
- Lesiones mucosas por estrés
- Gastropatía por antiinflamatorios no esteroideos
- Otras gastritis/gastropatías agudas
  - Gastritis aguda
    - Vírica
      - Citomegalovirus
      - Virus del herpes
    - Bacteriana
      - Gastritis flemonosa

- Gastritis aguda necrosante
- *Mycobacterium tuberculosis*
- *Mycobacterium avium-intracellulare*
- *Tropheryma whipplei*
- Actinomicosis
- Sífilis
- Fúngica
  - *Candida* spp.
  - *Histoplasma capsulatum*
- Parásitos
  - Anisaquiasis
  - *Strongyloides stercoralis*
  - *Cryptosporidium*
  - Áscaris
- Gastropatías
  - AAS
  - Alcohol
  - Cocaína
  - Cáusticos
  - Radiación
  - Reflujo biliar
  - Isquemia
  - Bezoar
  - Congestión vascular
  - Gastropatía de la hipertensión portal
  - Insuficiencia cardíaca
  - Traumatismo local
  - Sonda nasogástrica
  - Úlceras de Cameron

Formas comunes de gastritis crónicas

- Gastritis crónicas asociadas a *H. pylori*
  - Gastritis crónica activa
  - Gastritis crónica atrófica multifocal
- Gastritis atrófica corporal difusa

Formas infrecuentes de gastritis crónicas

- Gastritis granulomatosas
  - Enfermedad de Crohn
  - Sarcoidosis
  - Linfoma
  - Enfermedad de Whipple
  - Histiocitosis de células de Langerhans
  - Vasculitis
  - Gastritis xantogranulomatosa
  - Gastritis granulomatosa idiopática
- Gastritis eosinofílica
- Gastritis colágena y gastritis linfocítica

Gastritis hipertróficas

- Enfermedad de Ménétrier
- Gastritis hipertrófica hipersecretora
- Síndrome de Zollinger-Ellison

Gastritis y gastropatías agudas

Infección aguda por *Helicobacter pylori*

En la infección aguda por *H. pylori*, la sintomatología es inespecífica, por lo que raramente se llega al diagnóstico. Se conocen las manifestaciones de la infección aguda a través de los casos de infección accidental o de voluntarios autoinfectados. El cuadro clínico consiste en dolor epigástrico y náuseas. La anatomía patológica muestra una extensa infiltración por neutrófilos y se produce una abolición transitoria de la secreción gástrica, que se recupera en unos 3-4 meses. Tras el episodio agudo, en general, el cuadro evoluciona a la infección crónica por *H. pylori.*

Lesiones mucosas por estrés

Los pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos pueden presentar úlceras o erosiones que, a menudo, son causa de hemorragia. No

presentan inflamación en la histología, por lo que la afección es una gastropatía. Los factores de riesgo para las lesiones agudas por estrés son coagulopatía y la ventilación mecánica prolongada. La etiopatogenia es multifactorial y combina la hipersecreción gástrica de ácido, especialmente en quemados *(úlcera de Curling)* o con traumatismo cerebral *(úlcera de Cushing)*, la isquemia y la pérdida de los mecanismos defensivos de la mucosa. El ácido gástrico tiene un papel relevante, de modo que con la profilaxis sistemática con IBP y la mejora de los cuidados generales ha disminuido de manera significativa la hemorragia por lesiones agudas de la mucosa gástrica en los pacientes críticos.

El tratamiento de la hemorragia por lesiones pépticas en estos pacientes requiere dosis altas de IBP —habitualmente omeprazol o esomeprazol i.v.— asociadas a tratamiento endoscópico. La arteriografía con embolización puede ser útil en caso de fracaso del tratamiento médico y/o endoscópico. La intervención quirúrgica (generalmente una gastrectomía total) tiene una mortalidad muy elevada y debe considerarse como último recurso cuando han fracasado el resto de las opciones terapéuticas.

Gastropatía por antiinflamatorios no esteroideos

Junto con la infección por *H. pylori*, es una de las causas principales de lesión gastroduodenal por lo que merece un apartado específico más adelante (v. Gastropatía por antiinflamatorios no esteroideos).

Otras causas de gastritis o gastropatía agudas

Las infecciones agudas por virus, bacterias o parásitos son una causa infrecuente de sintomatología digestiva asociada a inflamación de la mucosa gástrica. Las infecciones víricas gástricas son muy raras y aparecen en pacientes inmunodeprimidos. Así, las infecciones por citomegalovirus (CMV) o virus del herpes se acompañan de síntomas locales (dolor epigástrico, náuseas y vómitos) y pueden presentar síntomas de infección vírica sistémica (fiebre, malestar general, etc.). La gastroscopia suele mostrar ulceraciones múltiples. El diagnóstico se realiza por citología o anatomía patológica, que pueden mostrar los signos típicos de la infección por CMV —inclusiones citoplasmáticas— o por virus del herpes —núcleos con aspecto de vidrio deslustrado e inclusiones intranucleares—. Las

tinciones específicas mediante inmunohistoquímica confirman el diagnóstico. Se recomienda tratamiento antiviral con ganciclovir o foscarnet para la infección por CMV, y aciclovir para el virus del herpes, aunque la eficacia de dichos tratamientos no ha sido totalmente demostrada.

La infección bacteriana de la mucosa y la submucosa se denomina *gastritis flemonosa.* Una variante extremadamente rara, y a menudo mortal, es la gastritis aguda necrosante o gangrena del estómago. Su tratamiento es la resección o el drenaje quirúrgico asociado a antibióticos en dosis altas. Otras infecciones bacterianas gástricas, todas ellas muy infrecuentes, son la infección por *Mycobacterium tuberculosis* —habitualmente asociada a tuberculosis pulmonar— y la infección por *Mycobacterium avium-intracellulare* en pacientes con sida, la actinomicosis y la sífilis. Dentro de los hongos se ha descrito infección por *Candida* spp. e *Histoplasma capsulatum.*

La infestación gástrica o intestinal aguda por *Anisakis* spp. se produce tras la ingesta de pescado crudo. La infección produce dolor epigástrico agudo que, en ocasiones, puede ser de mucha intensidad. También puede producir náuseas y hematemesis. En la endoscopia se observa inflamación local en la zona donde el nematodo penetra en la mucosa gástrica y, a menudo, se puede ver la larva en el interior de la mucosa. La extracción de la larva es curativa, y el tratamiento con esteroides asociado a albendazol 400 mg/día durante 3 días o mebendazol 200 mg/día durante 5 días ayuda a reducir la reacción inflamatoria y los síntomas de la infección.

Otras causas de gastropatía aguda son la lesión química de la mucosa (incluida la gastropatía por cáusticos) y la radioterapia local. Muy raramente se han descrito infestaciones gástricas por *Strongyloides stercoralis*, *Cryptosporidium* spp. (en pacientes con sida) y áscaris.

Múltiples fármacos y algunos agentes físicos pueden producir gastropatía cuya evolución puede ser tanto aguda como crónica. Entre ellos, además de los AINE, figuran el AAS, el alcohol, la cocaína, el estrés, la radiación, el reflujo biliar —especialmente en pacientes con gastrectomía—, la isquemia, la presencia de un bezoar, la congestión vascular (gastropatía de la hipertensión portal, insuficiencia cardíaca, etc.) y el traumatismo local (p. ej., por sonda nasogástrica).

Por su frecuencia, merecen una mención especial las denominadas *úlceras de Cameron*, que son ulceraciones longitudinales sobre los pliegues

gástricos en pacientes con hernia de hiato gigante y estómago parcialmente intratorácico. Se detectan a menudo en pacientes de edad avanzada, y los síntomas más frecuentes son la anemia ferropénica y los asociados a reflujo gastroesofágico. La etiología de las erosiones se considera traumática, por erosión de la zona apical de los pliegues al rozar entre ellos cuando el estómago se desliza a través del hiato diafragmático con los movimientos respiratorios, la deglución o las maniobras de Valsalva. El tratamiento consiste en la administración de IBP, si es necesario en dosis altas, y suplementos de hierro. La intervención quirúrgica puede ser necesaria en los enfermos que no mejoran con tratamiento médico.

Formas comunes de gastritis crónica

Se distinguen tres tipos principales de gastritis crónica: gastritis crónica activa de predominio antral, gastritis crónica atrófica multifocal que se relaciona con la infección por *H. pylori* (descritas anteriormente) y gastritis atrófica corporal difusa, mucho más rara y de probable etiología autoinmune. La inflamación crónica del estómago suele ser asintomática y, cuando se asocia a síntomas, estos son los de las enfermedades relacionadas: úlcera péptica o neoplasia gástrica en infección por *H. pylori*, y anemia perniciosa en la gastritis atrófica corporal difusa.

Gastritis atrófica corporal difusa

Es una forma poco común y representa menos del 5% de las gastritis. Se caracteriza por la destrucción, por mecanismos autoinmunes, de las glándulas del cuerpo gástrico. *H. pylori* podría tener un papel en su etiología; se ha sugerido que podría desencadenar la respuesta autoinmune que lesiona las células epiteliales para dar lugar finalmente a la atrofia de la mucosa. Así, se ha observado una elevada prevalencia de anticuerpos antimucosa gástrica en pacientes con infección por *H. pylori* sin atrofia mucosa.

El cuadro clínico de la gastritis atrófica corporal difusa incluye la presencia de hipoclorhidria o aclorhidria y niveles elevados de gastrina secundarios al déficit de secreción de ácido. Aproximadamente el 50% de los pacientes desarrollan anemia perniciosa debida al déficit de vitamina

B_{12}. Dicho déficit se atribuye a la abolición de la secreción de factor intrínseco, una proteína que se sintetiza en las células parietales situadas en las glándulas corporales y fúndicas, y es necesaria para la absorción de dicha vitamina. El 50% de los pacientes con gastritis atrófica y el 90% de los que padecen anemia perniciosa presentan anticuerpos anticélula parietal. También se detectan anticuerpos antifactor intrínseco en el 70% de los casos.

La manifestación inicial de la anemia perniciosa es la aparición de una anemia macrocítica. El diagnóstico precoz es importante, ya que un retraso en el diagnóstico y el tratamiento puede dar lugar a complicaciones graves, especialmente secuelas neurológicas irreversibles. La enfermedad se asocia a otros trastornos autoinmunes, como tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Addison, hipoparatiroidismo y diabetes. El diagnóstico se realiza a partir de la detección de anemia macrocítica y/o de las manifestaciones neurológicas de la enfermedad, y se confirma mediante la determinación del valor sanguíneo de vitamina B_{12}, que se encuentra por debajo de lo normal. Pueden ser útiles también la determinación de los anticuerpos anticélula parietal y las cifras elevadas de gastrina. La endoscopia con biopsia permite confirmar la atrofia glandular extensa y descartar la presencia de displasia, adenocarcinoma o tumor de células neuroendocrinas. Aunque estos pacientes presentan un riesgo 2-3 veces superior al de la población general de sufrir dichas neoplasias, la incidencia de neoplasia es muy baja si la endoscopia inicial no muestra displasia. Actualmente se discute si es necesario realizar endoscopias periódicas de seguimiento.

El tratamiento de la anemia perniciosa consiste en la administración de vitamina B_{12} parenteral en forma de inyección mensual, tratamiento que generalmente ha de mantenerse de por vida.

Formas infrecuentes de gastritis crónica

Gastritis granulomatosas

El estómago puede verse afectado por diversas enfermedades granulomatosas. El diagnóstico diferencial incluye enfermedad de Crohn —que es la causa más frecuente—, sarcoidosis, linfoma, enfermedad de

Whipple, histiocitosis de células de Langerhans, vasculitis, gastritis xantogranulomatosa y gastritis granulomatosa idiopática.

La enfermedad de Crohn gástrica aparece generalmente en el contexto de una afección intestinal extensa. Tanto el patrón clínico (dolor epigástrico, náuseas, vómitos) como la imagen endoscópica (úlceras y/o lesiones nodulares) son a menudo inespecíficos. El diagnóstico se realiza mediante la detección de hallazgos histológicos sugestivos de enfermedad de Crohn en la biopsia, y el tratamiento es el mismo que en la enfermedad de Crohn intestinal. Además del tratamiento convencional de la enfermedad de Crohn, en el caso de afección gástrica también son útiles los IBP.

Gastritis eosinofílica

Forma parte de un raro proceso inflamatorio difuso denominado *gastroenteritis eosinófila* y puede asociarse a otras patologías que cursan con aumento de eosinófilos. La histología revela infiltrados eosinófilos en la mucosa, la muscular y la serosa. Los síntomas más comunes son náuseas, vómitos, sensación de plenitud posprandial y, en ocasiones, síntomas de anemia crónica por hemorragia secundaria a ulceraciones de la mucosa. El tratamiento con glucocorticoides suele ser útil en el control de los síntomas.

Gastritis colágena y gastritis linfocitaria

La gastritis colágena es una entidad extremadamente rara de la que se han descrito menos de 10 casos. Como en la colitis colágena o el esprúe colágeno, se caracteriza por la presencia de un depósito colágeno en la región subepitelial de la lámina propia del estómago de 20 a 75 μm de grosor. Se manifiesta como dolor abdominal o hemorragia digestiva. La mucosa puede tener un aspecto nodular en la endoscopia y el diagnóstico se realiza por biopsia. Se desconoce si existe tratamiento efectivo, aunque se han ensayado los glucocorticoides.

La gastritis linfocitaria se caracteriza por un denso infiltrado linfocitario por linfocitos T en la mucosa gástrica, en ocasiones asociado a la presencia de células plasmáticas y linfocitos en la lámina propia. La etiología de esta entidad es múltiple. Puede tratarse de una manifestación gástrica de la celiaquía o asociarse a la infección por *H. pylori.* Además, en pacientes con adenocarcinoma o linfoma gástrico se ha descrito una mayor prevalencia de

gastritis linfocítica en la mucosa no neoplásica. El infiltrado linfocitario suele ser asintomático y, si hay síntomas, estos son los de la enfermedad a la que se asocia. Por endoscopia puede observarse un engrosamiento de pliegues, nodularidad y presencia de erosiones, lo que se ha denominado clásicamente *gastritis varioliforme.* La gastritis linfocítica responde lentamente a la dieta sin gluten en los casos asociados a celiaquía. Cuando se asocia a infección por *H. pylori*, estudios recientes han demostrado que la erradicación de la bacteria resuelve la gastritis en más del 80% de los casos.

Enfermedad de Ménétrier y otras gastritis hipertróficas

La enfermedad de Ménétrier, o gastropatía hipertrófica hipoproteinémica, es un trastorno adquirido raro. Se caracteriza por la presencia de pliegues gástricos gigantes en el cuerpo y el *fundus*, a menudo con preservación antral, disminución de la secreción ácida, aumento de la producción de moco gástrico e hipoalbuminemia secundaria a pérdida de proteínas por la mucosa gástrica. La secreción ácida disminuye debido a la pérdida de células parietales y a la producción masiva de moco secundaria a la hiperplasia foveolar.

La fisiopatología de la enfermedad de Ménétrier no es del todo conocida. Sin embargo, se ha observado que los ratones transgénicos que sobreexpresan el factor de crecimiento transformador α (TGF-α) en el estómago desarrollan cambios gástricos que se asemejan a la enfermedad de Ménétrier, así como una mayor expresión del TGF-α en la mucosa gástrica de los pacientes con esta enfermedad, lo que sugiere la implicación de este factor de crecimiento. El TGF-α parece actuar a través de su unión y activación del receptor para el factor de crecimiento epidérmico (EGFR, del inglés *epidermal growth factor receptor*).

La presentación clínica típica consiste en náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, pérdida de peso, desnutrición y edema periférico debido a la hipoalbuminemia. La enfermedad de Ménétrier presenta generalmente un inicio insidioso y una evolución progresiva, y se asocia con un mayor riesgo de cáncer gástrico. Se han publicado casos de inicio abrupto y remisión

espontánea, generalmente asociados a infección por citomegalovirus (CMV) o *H. pylori*. Los casos asociados con CMV ocurren generalmente en niños, aunque también se han descrito casos en adultos. También se han publicado casos de enfermedad de Ménétrier en pacientes con enfermedades autoinmunes, como enfermedad inflamatoria intestinal, colangitis esclerosante y espondilitis anquilosante.

En la endoscopia se objetiva la presencia de pliegues hipertróficos irregulares en el cuerpo y el *fundus*, con un antro respetado (fig. 16-5). Para confirmar el diagnóstico, a menudo es necesaria una macrobiopsia con asa de polipectomía que incluya todo el grosor de la mucosa en lugar de biopsias superficiales con pinza. El cuadro histológico evidencia una hiperplasia foveolar con dilatación cística, un grado variable de inflamación y, a menudo, una disminución de las células parietales y principales.

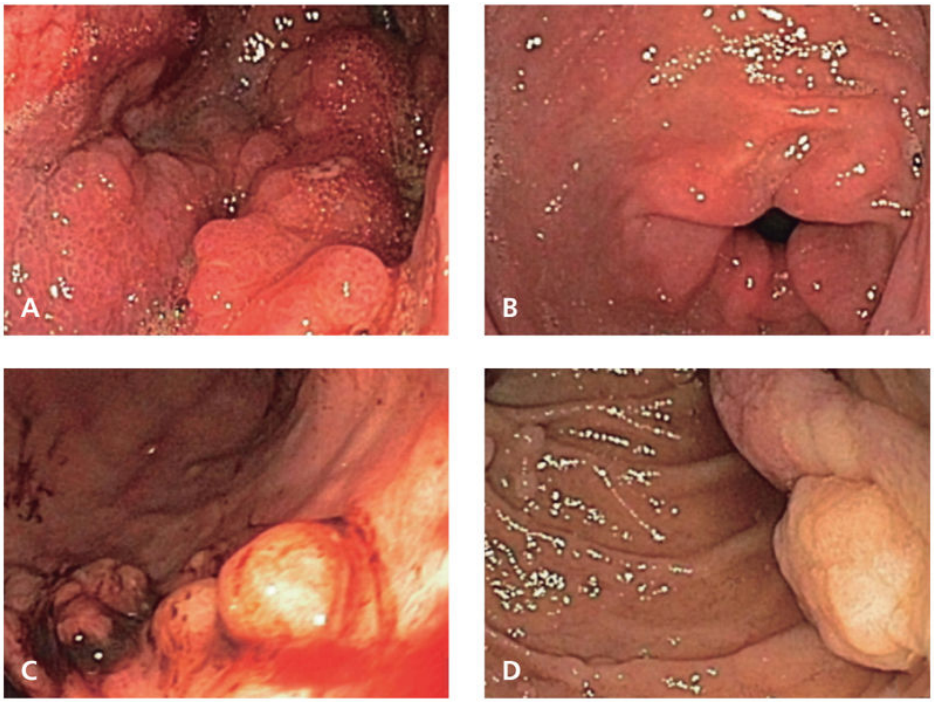


FIGURA 16-5 Imagen endoscópica de la enfermedad de Ménétrier y el síndrome de poliposis juvenil. **A.** Cuerpo gástrico de un paciente de la enfermedad de Ménétrier con pliegues gástricos hipertróficos difusos. **B.** El antro gástrico del mismo paciente no está involucrado. **C.** Cuerpo gástrico de un paciente con síndrome de poliposis juvenil con múltiples pólipos sésiles. **D.** Pólipos juveniles en el duodeno. (Reproducido de Huh WJ, Coffey RJ, Washington MK. Ménétrier's Disease: Its Mimickers and Pathogenesis. J Pathol Transl Med 2015;50(1):10-6.)

El diagnóstico diferencial debe efectuarse con otras enfermedades que presentan pliegues gástricos engrosados. Las enfermedades con gastropatía hipertrófica difusa incluyen la gastritis linfocítica hipertrófica, la gastropatía hipertrófica hipersecretora y el síndrome de Zollinger-Ellison. En la *gastritis linfocítica hipertrófica*, la histología muestra una grave inflamación difusa y linfocitos intraepiteliales muy abundantes. La *gastropatía hipertrófica hipersecretora* se diferencia de enfermedad de Ménétrier en que la hiperplasia se observa tanto en el epitelio foveolar como en las glándulas oxínticas. El *síndrome de Zollinger-Ellison* se caracteriza por secreción ectópica de gastrina, generalmente por un gastrinoma, y aumento de la secreción de ácido gástrico. La endoscopia muestra pliegues gástricos difusamente engrosados y, a menudo, múltiples úlceras pépticas. Las características histológicas incluyen hiperplasia e

hipertrofia de células parietales difusas. Sin embargo, el epitelio foveolar no muestra hiperplasia.

Los pólipos gástricos pueden manifestarse como gastropatía hipertrófica focal y pueden ser numerosos y distribuidos de forma difusa, lo que provoca una apariencia hipertrófica. Los pólipos hiperplásicos gástricos múltiples, o la presencia de pólipos gástricos múltiples en enfermedades de base genética como el síndrome de poliposis juvenil (v. fig. 16-5), el síndrome de Cronkhite-Canada, el síndrome de Peutz-Jeghers, el síndrome de Cowden o el adenocarcinoma gástrico con poliposis proximal del estómago pueden dar una imagen endoscópica similar a la enfermedad de Ménétrier. Otras entidades que también pueden imitar la gastropatía hipertrófica son el carcinoma gástrico difuso, el linfoma gástrico y la amiloidosis.

Las variantes asociadas con la CMV o con *H. pylori* mejoran espontáneamente en semanas o meses. Por otro lado, si existe infección por *H. pylori*, esta debe tratarse. Aparte del tratamiento erradicador, no existe un tratamiento médico estándar para la enfermedad de Ménétrier. Los resultados del tratamiento con esteroides, anticolinérgicos, inhibidores de la secreción ácida y octreótido han sido inconsistentes. El cetuximab, un anticuerpo monoclonal contra EGFR, puede ser una opción; en un ensayo clínico, siete pacientes que completaron 1 mes de tratamiento con cetuximab mostraron una mejoría significativa de la calidad de vida junto con un aumento de la masa celular parietal y de la acidez gástrica, mientras que cuatro de ellos mostraron una resolución histológica casi completa. Por último, se reserva la gastrectomía total o parcial para pacientes con enfermedad intratable o debilitante y para casos con un alto riesgo de cáncer gástrico.

Bibliografía especial

Calvet X. Dealing with uncertainty in the treatment of Helicobacter pylori. Ther Adv Chronic Dis 2018;9:93-102.

Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SF. ACG Clinical Guideline: Treatment of Helicobacter pylori Infection. Am J Gastroenterol 2017; 112:212-39.

Fallone CA, Chiba N, van Zanten SV, et al. The Toronto Consensus for the Treatment of Helicobacter pylori Infection in Adults. Gastroenterology 2016;151:51-69.

Huh WJ, Coffey RJ, Washington MK. Ménétrier's Disease: Its Mimickers and Pathogenesis. J Pathol Transl Med 2015;50(1):10-6.

Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of Helicobacter pylori infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. Gut 2017; 66:6-30.

Úlcera péptica

J. Pérez Gisbert

La úlcera péptica es un defecto de la mucosa gastrointestinal que se extiende a través de la *muscularis mucosae* y que permanece como consecuencia de la actividad de la secreción ácida del jugo gástrico.

Epidemiología

La prevalencia de la úlcera péptica se estima entre el 5% y el 10% de la población general (esta cifra asciende al 10%-20% si se consideran los individuos infectados por *H. pylori*). La incidencia oscila entre el 0,1% y el 0,3%, pero llega hasta el 1% entre las personas *H. pylori* positivas, lo que representa una tasa 6-10 veces más elevada que la descrita en los individuos no infectados. La úlcera gástrica era la forma más común de úlcera péptica en el siglo pasado. Sin embargo, en la actualidad, su incidencia anual es muy inferior a la de la úlcera duodenal, y oscila entre 0,3 y 0,4 por 1.000 habitantes. En Europa y EE. UU., su incidencia es la mitad de la de la úlcera duodenal, mientras que en Japón es 5-10 veces más frecuente. Raras veces se presenta antes de los 40 años de edad y su pico de incidencia se sitúa entre los 55 y los 65 años, similar en ambos sexos. La úlcera duodenal alcanzó su máxima prevalencia en los años setenta, y durante los últimos 30 años descendió tanto en Europa como en EE. UU. Su pico de incidencia ocurre a los 45 años, y, aunque en el pasado la úlcera duodenal era 2-3 veces más frecuente en los varones que en las mujeres, datos epidemiológicos más recientes indican que en la actualidad su incidencia es similar en ambos sexos. Esta tendencia refleja la reducción de su incidencia en los varones jóvenes y su aumento en las mujeres, así como algunos cambios en la exposición a factores de riesgo. La prevalencia de infección por *H. pylori* y el tratamiento con AINE aumentan con la edad, mientras que el hábito de fumar ha descendido en los varones jóvenes y ha aumentado en las mujeres.

Anatomía patológica

La lesión ulcerosa consiste en una pérdida de sustancia localizada de la mucosa y, en grado variable, de las restantes capas de la pared gástrica o duodenal. La úlcera gástrica suele ser única, redondeada u oval, aunque puede ser lineal, y su diámetro es, en general, menor de 3 cm. Puede aparecer en cualquier porción del estómago, pero en más de la mitad de los casos se localiza a lo largo de la curvatura menor, cerca de la incisura angular, en la unión del cuerpo con el antro gástrico. La úlcera gástrica se asocia a úlcera duodenal en el 10% de los casos. La úlcera duodenal suele tener menos de 2 cm de diámetro y en más del 90% de los casos se localiza en el bulbo duodenal, con mayor frecuencia en la pared anterior. En algunos casos aparecen simultáneamente úlceras en las paredes anterior y posterior (las denominadas *kissing ulcers*). Las úlceras posbulbares se observan más a menudo en los estados hipersecretores, como es el caso del síndrome de Zollinger-Ellison.

Histológicamente, las lesiones de la mucosa gastroduodenal se clasifican en:

- *Erosiones.* Son lesiones superficiales y redondeadas, de menos de 5 mm de diámetro, márgenes poco sobreelevados, fondo pardo o enrojecido y, por lo general, múltiples. Histológicamente, la pérdida de sustancia se limita a la mucosa, donde se observan restos necróticos, fibrina, neutrófilos y hematíes con un infiltrado de polimorfonucleares en la periferia. Por lo común, estas erosiones se curan completamente sin dejar cicatriz.
- *Úlcera aguda.* Las úlceras agudas son lesiones únicas o múltiples de aspecto similar, pero de mayor tamaño, que las erosiones. Histológicamente son más profundas que aquellas, y se extienden al menos hasta la *muscularis mucosae.* En el fondo de la úlcera puede observarse algo de tejido de granulación, con escasa reacción fibroblástica. Los epitelios de revestimiento y glandular periférico muestran un aspecto activo debido a que a partir de ellos se produce la regeneración.
- *Úlcera crónica.* El criterio de cronicidad de la úlcera péptica se define por la existencia de fibrosis en su base, que determinará la

cicatrización de la zona. Histológicamente penetra en la mucosa, la submucosa y, por lo general, en mayor o menor grado, en la capa muscular. Presenta cuatro capas muy características que, del interior al exterior, son: una capa superficial de exudado fibrinoleucocitario; una capa de tejido necrótico eosinófilo; un tejido de granulación muy vascularizado con fibroblastos y abundantes células inflamatorias linfoplasmocitarias y polimorfonucleares, y, por último, una capa de fibrosis de grosor muy variable que con frecuencia contiene arterias de distinto diámetro con material trombótico organizado. La mayoría de las úlceras pépticas se asocian a gastritis crónica por *H. pylori*, lo que no ocurre en las úlceras agudas ni en las úlceras crónicas causadas por AINE o por los estados hipersecretores.

Etiopatogenia

El concepto más admitido para explicar la fisiopatología de la úlcera péptica es que es consecuencia de un desequilibrio entre los factores agresivos y defensivos que regulan la función de la mucosa gástrica. Entre los primeros, la hipersecreción de ácido, gastrina y pepsinógeno se ha considerado clásicamente como el trastorno fisiopatológico fundamental de los pacientes con úlcera duodenal. La importancia de la secreción ácida y de la actividad péptica del jugo gástrico en la patogenia de la úlcera péptica es evidente, porque, en ausencia de ácido, no existe úlcera. Asimismo, existe una estrecha correlación entre la eficacia del tratamiento antisecretor (en cuanto a la cicatrización de la úlcera) y la supresión de la acidez gástrica. Hasta hace muy poco tiempo, estas alteraciones fisiopatológicas gástricas se interpretaban como *primarias.* Sin embargo, la demostración de que la infección por *H. pylori* se asocia de forma prácticamente constante con la úlcera duodenal sugiere que las anomalías descritas en la secreción gástrica son, en realidad, *secundarias* en su mayor parte a la infección, más que determinadas genéticamente. Actualmente se reconocen cuatro causas fundamentales de la enfermedad ulcerosa: infección por *H. pylori*, consumo de AINE, hipersecreción gástrica (con el síndrome de Zollinger-Ellison como prototipo) y enfermedades de la propia mucosa gastroduodenal. Aunque las dos primeras son, con mucho, las causas más frecuentes de

úlcera gastroduodenal, existen otras etiologías menos frecuentes que pueden producir una úlcera péptica, como se resume en el cuadro 16-8.

Cuadro 16-8 Etiología de la enfermedad ulcerosa péptica y enfermedades asociadas

Causas más frecuentes

H. pylori
Antiinflamatorios no esteroideos
Úlcera por estrés

Causas más raras

Hipersecreción ácida
Gastrinoma
Mastocitosis sistémica
Síndromes mieloproliferativos con basofilia
Hiperplasia/hiperfunción de las células G antrales
Infecciones víricas: virus del herpes simple de tipo 1, citomegalovirus
Otras posibles infecciones
Obstrucción duodenal (anillo congénito, páncreas anular)
Insuficiencia vascular (cocaína)
Radiación
Quimioterapia (vía arteria hepática)
Amiloidosis de tipo III
Síndrome de Neuhauser (temblor-nistagmo-úlcera)
Porfiria cutánea *tarda* (forma familiar)
Idiopática

Secreción ácida y actividad péptica

Desde hace años se conoce que los pacientes con úlcera duodenal presentan, como grupo, una secreción ácida gástrica basal y estimulada elevada, así como una respuesta secretora a la comida más prolongada que

los individuos sanos. Esta hipersecreción de ácido se ha atribuido a un incremento en la masa de células parietales, a una hipertonía vagal, a una mayor sensibilidad de las células parietales a los secretagogos o a una alteración de los reflejos inhibitorios en la liberación de gastrina y de la secreción ácida. La secreción ácida en la úlcera gástrica prepilórica y en la úlcera gástrica asociada a úlcera duodenal es similar a la de la úlcera duodenal. En la úlcera gástrica del cuerpo gástrico, la secreción ácida es normal, o incluso baja, y guarda relación con la gravedad de la gastritis subyacente.

Mecanismos defensivos de la barrera mucosa

La mucosa gastroduodenal posee una serie de mecanismos defensivos que contribuyen al mantenimiento de la integridad de la mucosa en el medio ácido del estómago. Los factores que participan en este proceso son la secreción de moco y bicarbonato, el flujo sanguíneo de la mucosa gástrica y la capacidad de regeneración celular frente a la lesión de la mucosa.

Factores patogénicos

La infección por *H. pylori* y los AINE son, como se ha mencionado, los factores que más comúnmente comprometen la resistencia de la barrera mucosa frente a la actividad acidopéptica.

Nadie duda hoy en día que *H. pylori* representa el principal agente causal de la úlcera gastroduodenal. Sin embargo, la presencia de *H. pylori* no es suficiente por sí misma para provocar la enfermedad ulcerosa péptica. Es decir, el microorganismo sería un factor necesario (en la gran mayoría de los casos), pero no suficiente. Se desconoce el motivo por el cual algunos sujetos infectados por *H. pylori* padecen una úlcera péptica, mientras que en otros únicamente se desencadena una gastritis.

Más llamativo es el hecho de que un microorganismo que coloniza la mucosa gástrica pueda originar una lesión ulcerosa en el duodeno. Para explicar esta aparente paradoja se ha propuesto una hipótesis basada en la metaplasia gástrica localizada en el duodeno, cuya presencia se ha considerado requisito necesario para la colonización duodenal por *H. pylori*, puesto que, cuando el microorganismo está presente en el bulbo, siempre se localiza sobre islotes de metaplasia gástrica.

Los AINE se tratan con detalle más adelante, en el apartado Gastropatía por antiinflamatorios no esteroideos.

Otros factores

El hábito de fumar retrasa la cicatrización de las úlceras, promueve las recidivas y aumenta el riesgo de complicaciones, pero no es un factor patogénico primario. Los mecanismos implicados en el efecto del tabaquismo sobre la enfermedad ulcerosa se han atribuido al aumento de la secreción ácida basal y estimulada, a alteraciones en el flujo sanguíneo de la mucosa y la motilidad gástrica, y a la reducción de la secreción pancreática de bicarbonato. Aunque el alcohol en altas concentraciones y el estrés pueden provocar el desarrollo de lesiones agudas de la mucosa gastroduodenal, no se ha demostrado que sean factores de riesgo para el desarrollo de úlceras crónicas.

Cuadro clínico

El síntoma más frecuente de la úlcera péptica es el dolor abdominal. El dolor típico se localiza en el epigastrio y suele describirse como ardor, dolor corrosivo o sensación de «hambre dolorosa». El dolor suele presentar un ritmo horario relacionado con la ingesta alimentaria. Raras veces aparece antes del desayuno, sino que suele hacerlo entre 1 y 3 h después de las comidas y, por lo general, cede con la ingesta de alimentos o con alcalinos. El 50%-90% de los pacientes refieren dolor nocturno. En la mayoría de los casos, la úlcera péptica sigue un curso crónico recidivante, con brotes sintomáticos de varias semanas de duración seguidos de remisiones espontáneas con períodos libres de síntomas de meses o años. La anorexia y la pérdida de peso no son infrecuentes. Las náuseas y los vómitos pueden presentarse, aun en ausencia de estenosis pilórica. A menudo los pacientes refieren otros síntomas dispépticos, como eructos, distensión abdominal, intolerancia a las grasas o pirosis. Aunque esta sintomatología puede constituir un cuadro clínico sugestivo, las características del dolor son inespecíficas y muchos pacientes refieren síntomas atípicos. Asimismo, algunos permanecen asintomáticos, y la enfermedad debuta con alguna

complicación, como la hemorragia digestiva, situación que no es infrecuente en los pacientes de edad avanzada y en los tratados con AINE.

La exploración física en los pacientes con úlcera no complicada suele ser normal o puede revelar únicamente dolor en la palpación profunda en el epigastrio, hallazgo que es totalmente inespecífico. Sin embargo, el examen físico puede reflejar la existencia de complicaciones. Así, la presencia de palidez cutáneo-mucosa sugiere una hemorragia, la palpación de un abdomen en tabla con signos de irritación peritoneal refleja la existencia de una perforación y la presencia de bazuqueo gástrico en ayunas hará sospechar una estenosis pilórica.

Respecto a la historia natural de la enfermedad ulcerosa, hay que destacar que se trata de una afección relativamente benigna, de curso crónico recidivante, con remisiones y exacerbaciones espontáneas. El 80% de las úlceras duodenales y el 50% de las gástricas recidivarán en el curso de los 12 meses siguientes a la cicatrización (a no ser que se erradique la infección por *H. pylori*), y aproximadamente el 20% de los pacientes sufrirán alguna complicación en el curso de su enfermedad.

Diagnóstico

El diagnóstico de la enfermedad ulcerosa péptica incluye dos aspectos esenciales: la identificación de la lesión ulcerosa y el diagnóstico etiológico de esta.

Diagnóstico endoscópico

La gastroduodenoscopia permite el acceso directo al esófago, el estómago y la primera porción del intestino delgado, lo que hace posible la visualización de la luz de estas estructuras, la realización de biopsias o la aplicación de medidas terapéuticas. En estudios comparativos, la sensibilidad y la especificidad de la endoscopia han sido superiores a las de la radiología en el diagnóstico de la úlcera péptica, por lo que en la actualidad la gastroscopia se considera la exploración de elección para el diagnóstico de esta enfermedad.

La úlcera gástrica benigna suele tener una forma redondeada u oval, en ocasiones lineal, en relación con su proceso de cicatrización. Los márgenes

son lisos y regulares, algo engrosados, y a menudo demuestran diversos grados de hiperemia y edema. El fondo es liso, regular y recubierto de fibrina. Los pliegues son regulares, radiados desde el borde del cráter, y se borran con la insuflación. Aspectos endoscópicos sugestivos de malignidad incluyen el engrosamiento o la nodularidad de los márgenes de la úlcera y el engrosamiento, la rigidez, la fusión o la terminación brusca de los pliegues. Sin embargo, el examen endoscópico no permite establecer con seguridad su naturaleza, por lo que deben obtenerse biopsias múltiples de los márgenes de todas las úlceras gástricas independientemente de su aspecto endoscópico. El examen histológico tiene un 5%-10% de falsos negativos, atribuibles sobre todo al pequeño tamaño de las biopsias. Por ello, en todas las úlceras gástricas consideradas benignas tras el estudio histológico debe, además, comprobarse endoscópicamente la cicatrización completa a las 8-12 semanas de tratamiento para confirmar de forma definitiva su carácter benigno.

La malignidad de la úlcera duodenal es excepcional, por lo que no está indicada la obtención de biopsias. Sin embargo, en los pacientes de edad avanzada, que presenten una historia atípica o que no respondan al tratamiento médico, hay que considerar la posibilidad de que la úlcera duodenal se deba a un adenocarcinoma del duodeno o de la cabeza del páncreas. En la úlcera duodenal no es necesaria la realización de una endoscopia para comprobar su cicatrización al finalizar el tratamiento.

Diagnóstico radiológico

En la actualidad, la gastroduodenoscopia ha desplazado completamente a la radiología en el diagnóstico de la úlcera gastroduodenal, aunque puede ser de alguna utilidad en casos de difícil accesibilidad a la exploración endoscópica. El diagnóstico radiológico de la úlcera péptica requiere la demostración del nicho ulceroso. La úlcera gástrica benigna se proyecta como una imagen «de adición» que sobresale de la luz del estómago. La «mancha suspendida» es la traducción radiológica de una úlcera de la cara anterior o posterior del estómago observada frontalmente. Signos indirectos observados en el examen radiológico de la úlcera gástrica son la convergencia de pliegues en el cráter ulceroso y las deformidades en la zona secundarias a edema, espasmo o retracciones cicatriciales. La nodularidad

de los márgenes de la úlcera, el cráter intraluminal y los pliegues irregulares que se fusionan o que terminan en un engrosamiento que no alcanza el borde del cráter sugieren malignidad. El nicho ulceroso duodenal se presenta como una mancha suspendida, porque asienta en la cara anterior o posterior del bulbo. Los signos indirectos que pueden sugerir la presencia de úlcera duodenal son la confluencia de pliegues, la excentricidad del píloro y las retracciones cicatriciales con deformidad bulbar seudodiverticular o en forma de trébol.

Análisis de la secreción ácida gástrica

El estudio del quimismo gástrico y la determinación de la gastrinemia y del pepsinógeno se describieron con detalle anteriormente, en el apartado Métodos de exploración gastroduodenal.

En algunos pacientes con úlcera duodenal está indicada la determinación de la gastrinemia para el diagnóstico diferencial de los estados hipersecretores, en especial el síndrome de Zollinger-Ellison. Otras causas de hipergastrinemia son: aquilia gástrica, hiperplasia o hiperfunción de células G, gastropatía hipertrófica hipersecretora, resección intestinal masiva, antro retenido tras intervenciones quirúrgicas sobre el estómago y mastocitosis sistémica.

Diagnóstico de la infección por *Helicobacter pylori*

El diagnóstico se describió con detalle anteriormente, en el apartado Infección por *Helicobacter pylori.*

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de la úlcera péptica ha de establecerse con otras causas de dispepsia o síntomas abdominales que pueden deberse a alteraciones de la porción proximal del tubo digestivo. Muchos pacientes con úlcera duodenal refieren síntomas típicos de ERGE (pirosis y regurgitación ácida), y se debe tener presente que estas dos enfermedades a menudo se hallan asociadas.

La dispepsia por fármacos, como la teofilina, la digoxina o los antibióticos, o la gastritis aguda erosiva por AINE cursan con dolor

abdominal, náuseas y vómitos, y deben considerarse en el diagnóstico diferencial de la úlcera péptica cuando exista el antecedente de ingesta de dichos fármacos. El café, el alcohol o el tabaco también pueden ser la causa de estos síntomas en algunos pacientes.

El carcinoma gástrico puede manifestarse igualmente con una sintomatología similar a la de la úlcera. En general, debe sospecharse su existencia ante un paciente de edad avanzada con una historia corta de epigastralgia de carácter continuo, que empeora con la ingesta de alimentos y se asocia a anorexia y pérdida de peso. Sin embargo, las características clínicas del cáncer gástrico precoz pueden ser indistinguibles de las de la úlcera péptica, con dolor intermitente que calma con la ingesta alimentaria o los antiácidos. Otras infecciones, como tuberculosis, sífilis, CMV o herpes, o enfermedades granulomatosas, como la sarcoidosis o la enfermedad de Crohn, pueden también presentarse con dispepsia y ulceración gastroduodenal. Otras afecciones que deben considerarse en el diagnóstico diferencial son las enfermedades biliares o pancreáticas y la isquemia intestinal.

Por último, existe un elevado porcentaje de pacientes con dispepsia funcional, definida como la dispepsia que no es atribuible a enfermedades orgánicas, alteraciones estructurales y enfermedades metabólicas ni inducida por el alcohol o fármacos, y que se supone relacionada con trastornos de la función del tracto digestivo superior o debida a una percepción anómala del paciente.

En los enfermos con úlcera péptica no relacionada con la infección por *H. pylori* ni el consumo de AINE, ante úlceras refractarias al tratamiento o en pacientes con úlceras recurrentes (a pesar de la eliminación del factor desencadenante) se debe investigar la existencia de otras causas más raras de esta enfermedad.

Complicaciones

Hemorragia digestiva

Es la complicación más frecuente de la úlcera gastroduodenal. Aproximadamente el 10%-20% de los pacientes ulcerosos sufrirán al menos un episodio de hemorragia en la evolución de su enfermedad. La úlcera

gastroduodenal es la causa más común de hemorragia digestiva alta y es responsable de aproximadamente la mitad de los ingresos por esta causa en la mayoría de los hospitales.

Perforación

La perforación aguda de la úlcera a la cavidad peritoneal libre es una complicación menos frecuente que la hemorragia y afecta aproximadamente al 5% de los pacientes ulcerosos. La perforación es más frecuente en el varón que en la mujer, y en la úlcera duodenal que en la gástrica. La localización de la perforación de la úlcera duodenal es generalmente la pared anterior de la primera porción del duodeno. La aparición de esta complicación no suele plantear dificultades diagnósticas; en la mayoría de los casos es evidente que el paciente sufre un cuadro grave de peritonitis. El cuadro se inicia con la aparición brusca de dolor intenso («en puñalada») en el epigastrio o en el hemiabdomen superior, seguido rápidamente de signos de irritación peritoneal. El dolor puede irradiarse al hombro derecho por irritación frénica y rápidamente se generaliza a todo el abdomen. La exploración física revela hipersensibilidad abdominal, especialmente en el epigastrio, con rigidez en tabla por contractura de los músculos de la pared abdominal. Los ruidos abdominales suelen estar disminuidos o ausentes. Los casos en los que no se establece el diagnóstico en esta fase inicial evolucionan a una peritonitis, con distensión abdominal, hipovolemia, hipotensión y fiebre. El diagnóstico de sospecha se confirmará mediante la demostración de neumoperitoneo en la radiografía simple de abdomen en bipedestación o en decúbito lateral. Sin embargo, su ausencia no descarta la existencia de una perforación, ya que el examen radiológico es normal hasta en el 25% de los casos. Esta complicación está gravada con una elevada mortalidad, que oscila entre el 10% y el 40%.

Penetración

Es la perforación de la úlcera confinada a una estructura vecina. Esta complicación, más frecuente en las úlceras de la cara posterior, ocurre cuando la perforación se establece lentamente y la úlcera se exterioriza penetrando en un órgano vecino. Los órganos más comúnmente afectados son, en orden decreciente de frecuencia, el páncreas, el epiplón, la vía biliar,

el hígado, el mesocolon y el colon. La úlcera penetrante puede manifestarse por cambios en los síntomas ulcerosos típicos. El cambio del ritmo del dolor ulceroso con escasa respuesta a la ingesta alimentaria o a los alcalinos, el dolor nocturno y la irradiación a la espalda deben hacer sospechar esta complicación. En general, la úlcera penetrante responde al tratamiento médico. Las complicaciones relacionadas con la penetración de la úlcera son la hemorragia, la anemia, la pérdida de peso y la amilasemia elevada.

Estenosis pilórica

Es una complicación menos frecuente que la hemorragia o la perforación, y su incidencia ha disminuido en los últimos años, probablemente debido a un mejor control terapéutico con los modernos antisecretores y, más recientemente, con el tratamiento erradicador de *H. pylori.* Se presenta en el 2% de todas las úlceras; el 90% de los casos de obstrucción son secundarios a úlcera duodenal o del canal pilórico. En la mayoría de los pacientes con estenosis pilórica existen antecedentes de síntomas ulcerosos de larga evolución. La obstrucción se manifiesta por la aparición de vómitos alimentarios de retención. La exploración física suele revelar pérdida de peso o desnutrición, y la exploración abdominal muestra distensión o bazuqueo gástrico en la cuarta parte de los casos. La obstrucción grave con vómitos importantes puede ocasionar también deshidratación con azoemia prerrenal, hipopotasemia y alcalosis metabólica hipoclorémica. La radiografía simple de abdomen puede mostrar un estómago dilatado con contenido líquido y alimentario. La colocación de una sonda nasogástrica confirmará la retención gástrica cuando el aspirado gástrico sea superior a 300 mL al cabo de 4 h de una comida o mayor de 200 mL después de una noche de ayuno. Una vez aspirado el residuo gástrico, la endoscopia permitirá establecer el diagnóstico etiológico de la obstrucción.

Tratamiento

Los objetivos del tratamiento de la úlcera péptica son el alivio de los síntomas, la cicatrización de la úlcera, y la prevención de las recidivas sintomáticas y de las complicaciones.

Cuidados generales y régimen de vida

En cuanto a la dieta, se recomienda que el paciente prescinda solamente de los alimentos y bebidas que le produzcan síntomas. Debe aconsejarse al paciente que no fume y que evite el consumo de AINE.

Tratamiento médico

Tratamiento de la úlcera péptica positiva para *Helicobacter pylori*

En las úlceras gastroduodenales *H. pylori* positivas, la erradicación del microorganismo se asocia con notables beneficios, como son la aceleración de la cicatrización ulcerosa, la reducción de las recidivas, la prevención de las complicaciones hemorrágicas y la disminución del coste económico. Así, puede lograrse la curación definitiva, y no únicamente la cicatrización temporal, de la enfermedad ulcerosa gastroduodenal. La posibilidad de modificar, por fin, la historia natural de la enfermedad péptica constituye uno de los avances más importantes de la gastroenterología de las últimas décadas. En el apartado Infección por *Helicobacter pylori* se describió con detalle el tratamiento de esta infección.

Tratamiento de la úlcera péptica negativa para *Helicobacter pylori*

Tratamiento de cicatrización

El tratamiento en la fase aguda de las úlceras no asociadas a la infección por *H. pylori* consiste en la administración de antisecretores. Actualmente, las dos familias de fármacos más comúnmente empleadas son los antagonistas de los receptores H_2 y los IBP. Todos estos fármacos actúan bloqueando con mayor o menor eficacia la secreción de HCl por las células parietales gástricas. En el caso de la úlcera duodenal, las dosis diarias recomendadas en la fase aguda, esto es, para lograr la cicatrización de la lesión ulcerosa son las siguientes: cimetidina (800-1.200 mg), ranitidina (300 mg), famotidina (40 mg), nizatidina (300 mg), omeprazol (20 mg), lansoprazol (30 mg), pantoprazol (40 mg), rabeprazol (20 mg) y esomeprazol (20-40 mg). La duración del tratamiento será de 4 semanas

con cualquiera de los fármacos descritos. Aunque las tasas de cicatrización ulcerosa con todos ellos son muy elevadas, los IBP son más eficaces que los antagonistas H_2; por ello, actualmente se recomienda el uso de los primeros. En el caso de la úlcera gástrica, los fármacos y las dosis recomendadas son los mismos que los descritos para la úlcera duodenal; sin embargo, se recomienda prolongar el tratamiento hasta completar 6-8 semanas.

Antagonistas de los receptores H_2 de la histamina.

Los antagonistas de los receptores H_2 de la histamina son sustancias obtenidas a través de modificaciones de la molécula de histamina. Aunque hasta la actualidad se han desarrollado multitud de antagonistas H_2, los que se han utilizado en la práctica clínica son la cimetidina, la ranitidina, la famotidina, la nizatidina y la roxatidina. Los antagonistas H_2 se absorben bien tras su administración oral y sus niveles plasmáticos máximos se detectan al cabo de 1-3,5 h de su ingesta. Se distribuyen ampliamente en todos los tejidos, cruzan la barrera hematoencefálica, atraviesan la placenta y se secretan por la leche. La cimetidina, la ranitidina y la famotidina se metabolizan en el hígado tras su administración oral. Todos se excretan fundamentalmente por la orina.

La ranitidina (150 mg, dos veces al día) es eficaz en la prevención de las úlceras duodenales asociadas al tratamiento con AINE, pero no ofrece protección frente a las úlceras gástricas. El tratamiento de mantenimiento con antagonistas H_2, en una dosis correspondiente a la mitad de la utilizada en el tratamiento de cicatrización, reduce significativamente las recidivas ulcerosas en comparación con el placebo. Sin embargo, el porcentaje de recidivas ulcerosas tras la supresión del tratamiento de mantenimiento es similar al observado en los pacientes tratados con placebo, lo que indica que este tratamiento antisecretor aislado no modifica la historia natural de la enfermedad ulcerosa.

Estos fármacos son en general muy bien tolerados. Los síntomas gastrointestinales, en particular la diarrea (1%), las náuseas y los vómitos (0,8%), son las reacciones adversas más frecuentes. También están bien demostradas las manifestaciones del SNC, que incluyen confusión mental, mareos y cefalea. La edad avanzada y la insuficiencia renal o hepática pueden aumentar su incidencia. Muy raras veces aparecen ginecomastia e

impotencia con la cimetidina en relación con un efecto antiandrogénico. Otras reacciones infrecuentes incluyen nefritis intersticial, fiebre, trombopenia, anemia, leucopenia e hipertransaminasemia. Estas manifestaciones son reversibles tras la supresión del medicamento. La cimetidina y, en menor grado, la ranitidina inhiben el sistema enzimático microsomal citocromo P450 e interfieren, por tanto, en el aclaramiento hepático de medicamentos metabolizados por esta vía. La mayoría de las interacciones farmacológicas originan cambios farmacocinéticos sin repercusión clínica alguna debido al amplio margen terapéutico de estos fármacos. Esta interacción es relevante, debido a su estrecho margen terapéutico, en el caso de la difenilhidantoína, la teofilina, la warfarina y los antidepresivos tricíclicos. A efectos prácticos, sólo en estos casos sería aconsejable la monitorización de los niveles plasmáticos, en especial cuando se realicen cambios en la dosificación de alguno de estos fármacos.

Inhibidores de la bomba de protones

La H^+-K^+-ATPasa es la enzima responsable del paso final de la secreción ácida por la célula parietal. La inhibición de la bomba de protones produce una potente inhibición de la secreción ácida. El grupo de los IBP está integrado por el omeprazol, el lansoprazol, el pantoprazol, el rabeprazol y, más recientemente, el esomeprazol. El omeprazol, el primer IBP que estuvo clínicamente disponible, es un bencimidazol sustituido que se concentra en la célula parietal y se activa en el medio ácido del canalículo secretor. Este metabolito activo es un inhibidor irreversible de la H^+-K^+-ATPasa y produce una potente y prolongada inhibición de la secreción ácida ante cualquier estímulo. Debido a la inhibición enzimática irreversible, su efecto antisecretor persiste hasta que se sintetiza una nueva enzima, proceso que requiere al menos 24 h. Estudios clínicos han demostrado un porcentaje de cicatrización con el omeprazol significativamente superior al conseguido con los antagonistas H_2. Con los demás IBP se han descrito unas tasas de cicatrización similares a las alcanzadas con el omeprazol. El omeprazol administrado en una sola dosis de 40 mg/día consigue la cicatrización de la mayoría de las úlceras refractarias al tratamiento con antagonistas H_2.

La rápida cicatrización de la úlcera por el omeprazol no modifica la evolución de la enfermedad, y el porcentaje de recidivas tras la supresión

del tratamiento es similar al de los antagonistas H_2. Estudios comparativos con placebo o con antagonistas H_2 han demostrado la eficacia del omeprazol a largo plazo en la prevención de las recidivas ulcerosas. La importancia de la hipergastrinemia como consecuencia de la profunda y prolongada inhibición de la secreción gástrica inducida por los IBP ha sido motivo de intensa investigación. Sin embargo, la hipergastrinemia inducida por el omeprazol en el varón es similar a la producida por la vagotomía y permanece estable a largo plazo, a niveles muy inferiores a los descritos en la anemia perniciosa y el síndrome de Zollinger-Ellison. Además, la relevancia clínica de los cambios morfológicos atribuidos a dicho tratamiento (atrofia de la mucosa fúndica y desarrollo de hiperplasia de células endocrinas) no ha sido establecida.

El omeprazol inhibe el citocromo P450 y puede interferir en la disponibilidad de fármacos metabolizados por este sistema, aunque la significación clínica de este efecto farmacocinético ha sido hasta el momento irrelevante.

Fármacos con efecto protector de la mucosa gástrica o con efecto citoprotector y antisecretor

Otros fármacos, como el sucralfato o el acexamato de cinc, se han empleado históricamente por su efecto inhibidor de la secreción ácida gástrica o citoprotector de la mucosa gástrica, pero, debido a la posterior aparición de los potentes IBP y el tratamiento erradicador de *H. pylori*, han caído en desuso. Por último, las prostaglandinas conservan un papel en la profilaxis de las lesiones gástricas y duodenales en los pacientes que reciben AINE, aunque los IBP se consideran actualmente los fármacos de primera elección para la prevención de las lesiones gastroduodenales causadas por AINE.

Tratamiento antisecretor de mantenimiento

A diferencia de lo que ocurre con el tratamiento erradicador de la infección por *H. pylori*, el tratamiento antisecretor «clásico» no cura, sino que únicamente cicatriza, la úlcera gastroduodenal. De este modo, la mayoría de las úlceras recidivan unos meses o años después de haber finalizado el tratamiento antisecretor aislado. Entre los factores de riesgo de recurrencia

ulcerosa péptica se encuentran los siguientes: recidivas ulcerosas frecuentes o especialmente graves, úlceras refractarias, tabaquismo, necesidad de tratamiento continuado con AINE, úlceras gigantes, enfermos que han sufrido complicaciones ulcerosas previas y especialmente recurrentes, necesidad de tratamiento anticoagulante, ancianos y pacientes con enfermedades asociadas graves que pueden hacer peligrosas las complicaciones ulcerosas o el tratamiento quirúrgico. Las indicaciones de tratamiento antisecretor de mantenimiento serían las situaciones en las que, además de existir factores de riesgo de recidiva ulcerosa, se den además las siguientes circunstancias: hasta que se confirme definitivamente la erradicación de *H. pylori* tras haber administrado tratamiento antibiótico, cuando no se logre erradicar la infección tras varios intentos y en los raros casos de pacientes *H. pylori* negativos. Este tratamiento de mantenimiento suele prolongarse durante al menos 1 año y será indefinido en los estados de hipersecreción gástrica. La dosis diaria de los medicamentos para el tratamiento de mantenimiento es, en el caso de los antagonistas de los receptores H_2, la mitad de la empleada para el tratamiento en la fase aguda.

En el caso de los IBP, aunque no está bien establecido, se recomienda utilizar en el tratamiento de mantenimiento las mismas dosis que en la fase aguda.

Tratamiento en situaciones especiales

La terapia de la úlcera por hipersecreción gástrica y por AINE se refiere en el síndrome de Zollinger-Ellison y en las úlceras por AINE, respectivamente.

Tratamiento quirúrgico

El tratamiento quirúrgico de la úlcera péptica ha quedado prácticamente limitado al tratamiento de urgencia ante la presentación de alguna complicación (hemorragia, perforación o estenosis). En la hemorragia, el tratamiento quirúrgico de urgencia se reserva para los casos de hemorragia masiva o cuando esta es persistente o recidiva tras la intervención hemostática endoscópica. Cuando se ha practicado cirugía de urgencia por úlcera gástrica o duodenal complicada, posteriormente debe investigarse si

el paciente está infectado por *H. pylori*, en cuyo caso es conveniente erradicar la infección.

Técnicas quirúrgicas en el tratamiento de la úlcera duodenal

Las técnicas quirúrgicas utilizadas en el tratamiento de la úlcera duodenal son la vagotomía troncular con drenaje, la vagotomía supraselectiva y la vagotomía con antrectomía. La vagotomía troncular altera la motilidad antropilórica y causa estasis gástrica, por lo que debe asociarse siempre a una técnica de drenaje gástrico (piloroplastia o gastroenteroanastomosis). La vagotomía gástrica proximal o supraselectiva consiste en la sección de todas las ramas vagales anteriores y posteriores que inervan el área glandular fúndica del estómago y preservan las ramas antrales (nervios de Latarjet) y las ramas extragástricas (hepáticas y celíacas). La preservación de las ramas antrales garantiza la función motora antropilórica y el correcto vaciamiento gástrico, lo que hace innecesario el procedimiento de drenaje. En el caso de la vagotomía troncular y la antrectomía, la continuidad gastrointestinal se restablece mediante una gastroduodenostomía (Billroth I) o una gastroyeyunostomía (Billroth II).

Selección del procedimiento quirúrgico en la úlcera duodenal

Una vez establecida la indicación quirúrgica, la elección debe realizarse entre la intervención quirúrgica radical o la conservadora. La intervención quirúrgica radical (vagotomía más antrectomía) tiene una mayor eficacia curativa, pero un mayor riesgo quirúrgico y una elevada incidencia de complicaciones crónicas. La operación conservadora (vagotomía supraselectiva) es más fisiológica y su mortalidad operatoria es baja, pero a cambio de una relativamente elevada incidencia de recurrencia de la úlcera. La vagotomía supraselectiva ha demostrado ser un avance quirúrgico en el tratamiento de la úlcera duodenal y, en razón de su mortalidad y morbilidad crónica mínimas, es en la actualidad la intervención de elección para la úlcera duodenal no complicada. Otro argumento a favor de esta técnica es que la úlcera recurrente es una complicación posquirúrgica más fácil de tratar que otras secuelas postoperatorias. La mayoría de las úlceras recurrentes postoperatorias responden al tratamiento médico.

Técnicas quirúrgicas en el tratamiento de la úlcera gástrica

La principal diferencia entre la úlcera gástrica y la duodenal es la dificultad que puede plantearse en la diferenciación entre úlcera gástrica y cáncer gástrico. El riesgo de cáncer gástrico determina una intervención más precoz en la úlcera gástrica. La úlcera gástrica asociada a úlcera duodenal y la úlcera pilórica y prepilórica cursan con secreción ácida normal o aumentada, por lo que, desde un punto de vista fisiopatológico, deben tratarse de igual modo que la úlcera duodenal. La úlcera gástrica localizada en la curvatura menor, en la unión de las mucosas antral y fúndica, cursa con secreción ácida normal o baja, por lo que el tratamiento quirúrgico de elección es la gastrectomía distal, lo que incluye la úlcera, sin vagotomía, para restablecer la continuidad digestiva mediante anastomosis de tipo Billroth I o Billroth II. La mortalidad operatoria es inferior al 2%, la incidencia de secuelas del 10%-15% y el riesgo de recurrencias, inferior al 5%. La resección en cuña de la úlcera (asociada a la vagotomía troncular con piloroplastia) se asocia a un porcentaje de complicaciones crónicas similar al de la gastrectomía, con un mayor riesgo de recurrencias, por lo que debería reservarse para el tratamiento quirúrgico urgente en pacientes de riesgo elevado.

Complicaciones crónicas de las intervenciones quirúrgicas por úlcera gastroduodenal

Debido a la drástica reducción en el número de pacientes con úlcera gastroduodenal que son sometidos a tratamiento quirúrgico, los problemas derivados de este tipo de intervenciones son hoy en día muy infrecuentes.

Úlcera recurrente postoperatoria

La incidencia de recurrencia ulcerosa postoperatoria es 5-10 veces más frecuente en el varón que en la mujer, y en el 95% de los casos ocurre en pacientes intervenidos por úlcera duodenal. Según el tipo de intervención realizada, la incidencia de recurrencia más baja (< 1%) se obtiene cuando se realiza una vagotomía con antrectomía. Con la vagotomía asociada a una técnica de drenaje (piloroplastia o gastroenterostomía) y con la gastrectomía más o menos amplia sin vagotomía, esta incidencia se eleva hasta el 5%-10%, cifra similar a la obtenida con la vagotomía supraselectiva. Las causas más frecuentes de recurrencia ulcerosa son la vagotomía incompleta

y la resección inadecuada. El tratamiento de la úlcera recurrente postoperatoria debe ser inicialmente médico y dependerá de su etiología. Debe investigarse la presencia de infección por *H. pylori* y tratarla. La indicación de reintervención se establecerá sólo ante la presentación de alguna complicación.

Síndrome de vaciamiento rápido *(dumping)*

El síndrome de *dumping* consiste en un conjunto de síntomas posprandiales vasomotores y gastrointestinales debido al vaciamiento rápido del contenido gástrico en el duodeno o en el yeyuno. Es preciso diferenciar el síndrome de *dumping* precoz del tardío, ya que su fisiopatología es distinta. El síndrome de *dumping* tardío se manifiesta por un cuadro idéntico al de la hipoglucemia insulínica, al cabo de 90-180 min de una comida. Los pacientes presentan lasitud, sudoración, confusión mental e, incluso, pérdida transitoria de consciencia. Este síndrome se atribuye a una hipoglucemia reactiva, por hiperinsulinismo secundario a la hiperglucemia posprandial inmediata, provocada por la rápida absorción de hidratos de carbono. El síndrome de *dumping* precoz es mucho más frecuente y se manifiesta con plenitud epigástrica y fenómenos vasomotores (rubor, palidez, palpitaciones, diaforesis, lasitud), que se presentan durante los primeros 30 min posprandiales. Después pueden aparecer también náuseas, vómitos, molestias abdominales y diarrea. El cuadro puede agravarse por la ingesta de hidratos de carbono o de líquidos que aceleran el vaciamiento gástrico. La incidencia de síndrome de *dumpin*g grave y persistente es del 7% después de la vagotomía con antrectomía y del 3% tras la vagotomía con drenaje, mientras que no se ha descrito después de la vagotomía supraselectiva.

La mayoría de los pacientes mejoran con tratamiento conservador. Se recomienda una dieta fraccionada en 5-6 tomas diarias. Debe evitarse la ingesta de líquidos durante las comidas, y la dieta ha de ser pobre en hidratos de carbono. Se han utilizado los antagonistas de la serotonina para prevenir los síntomas vasomotores y anticolinérgicos al objeto de retardar el vaciamiento, pero con pobres resultados. Los hidratos de carbono no absorbibles pueden retardar el tránsito y el tiempo de absorción de los hidratos de carbono. Las posibilidades quirúrgicas en este caso consistirán

en la reconversión de la anastomosis de tipo Billroth II en Billroth I, que recupera el tránsito duodenal. En la anastomosis de tipo Billroth I puede practicarse una reducción de la boca anastomótica o la interposición de un asa yeyunal isoperistáltica.

Síndrome del asa aferente

Se presenta en pacientes sometidos a una gastroyeyunostomía y se debe a la obstrucción parcial del asa aferente con distensión de la misma por retención de las secreciones biliar y pancreática. Clínicamente se manifiesta por dolor y distensión posprandial en el hemiabdomen superior y vómitos biliosos que calman el dolor. El diagnóstico se establece por la demostración radiológica de un asa aferente dilatada o por la identificación endoscópica de la estenosis.

Gastritis y esofagitis por reflujo alcalino

La gastritis por reflujo alcalino puede manifestarse por dolor epigástrico continuo, en ocasiones con ardor, que empeora con la ingesta y que no se alivia con los alcalinos. Se acompaña de vómitos biliosos que, a diferencia del síndrome del asa aferente, son menos intensos, no se relacionan con las comidas y no alivian el dolor. Además del reflujo biliar, se ha sugerido que el sobrecrecimiento bacteriano, secundario a la hipoacidez y la dismotilidad, podría desempeñar un papel en su patogenia. El tratamiento debe ser conservador mediante agentes quelantes de las sales biliares, como la colestiramina, o antiácidos que contienen hidróxido de aluminio. Si no se consigue una mejoría, puede recurrirse a una intervención quirúrgica que evite el reflujo duodenogástrico, como la interposición de un asa isoperistáltica o una Y de Roux. La esofagitis por reflujo alcalino es una complicación poco frecuente. Su sintomatología es similar a la provocada por el reflujo ácido, con pirosis y regurgitación, y las lesiones endoscópicas son idénticas. El antecedente de cirugía gastroduodenal hace sospechar esta posibilidad, que se confirmará mediante pH-metría esofágica.

Diarrea crónica

Puede aparecer después de cualquiera de las técnicas utilizadas para el tratamiento de la úlcera péptica, pero su incidencia es superior en los

pacientes sometidos a vagotomía troncular que en los sometidos a vagotomía supraselectiva. Los principales factores implicados en la patogenia de esta complicación son el vaciamiento gástrico rápido con sobrecarga de líquidos, que sobrepasaría la capacidad de absorción intestinal, y la malabsorción de sales biliares, con el paso excesivo de estas sales al colon, donde, por su efecto catártico, determinarán una diarrea secretora. El tratamiento que ha resultado más eficaz es la asociación de colestiramina e hidróxido de aluminio, por su acción quelante de las sales biliares. Los espasmolíticos, los antidiarreicos opiáceos y la dieta rica en fibra pueden ser también útiles.

Anemia y alteraciones nutricionales

La anemia se presenta en el 30%-50% de los pacientes operados. Suele deberse a déficit de hierro, vitamina B_{12} o ácido fólico. La ferropenia, probablemente multifactorial (ingesta inadecuada, disminución de la absorción, pérdidas ocultas por estomatitis), es la causa más frecuente. La malabsorción de vitamina B_{12} después de la gastrectomía se debe al déficit de factor intrínseco. Otros factores que pueden contribuir son la insuficiencia pancreática secundaria y el sobrecrecimiento bacteriano. El 30%-40% de los pacientes pierden peso después del tratamiento quirúrgico. La ingesta alimentaria inadecuada, por síntomas posprandiales y vómitos, es el principal factor responsable, aunque la maldigestión puede contribuir en algunos casos. Estudios radiológicos y de densitometría ósea han confirmado también una elevada prevalencia de osteodistrofia (osteoporosis y osteomalacia) después del tratamiento quirúrgico de la úlcera péptica. Estas alteraciones pueden deberse a la ingesta inadecuada o a la malabsorción de calcio y vitamina D.

Cáncer del muñón gástrico

Algunos estudios epidemiológicos han demostrado un aumento de la incidencia de adenocarcinoma gástrico después de la intervención quirúrgica por úlcera péptica. El riesgo de cáncer del muñón gástrico parece aumentar a partir de los 15-20 años de la intervención quirúrgica, aunque existen variaciones geográficas en su prevalencia. Esta prevalencia es elevada en Europa, en especial en los países nórdicos, pero no se ha

demostrado en EE. UU. ni en Japón. El seguimiento endoscópico de los pacientes gastrectomizados no es efectivo desde el punto de vista de coste-beneficio y no estaría indicado.

Bibliografía especial

Ford AC, Gurusamy KS, Delaney B, Forman D, Moayyedi P. Eradication therapy for peptic ulcer disease in Helicobacter pylori-positive people. Cochrane Database Syst Rev 2016;4:CD003840.

Gisbert JP, Calvet X. Helicobacter pylori-negative duodenal ulcer disease. Aliment Pharmacol Ther 2009;15:791-815.

Lanas A, Chan FKL. Peptic ulcer disease. Lancet 2017;390:613-24.

Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT, et al; European Helicobacter and Microbiota Study Group and Consensus panel. Management of Helicobacter pylori infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. Gut 2017;66:6-30.

Síndrome de Zollinger-Ellison

Concepto

Es un síndrome caracterizado por la existencia de un tumor productor de gastrina (gastrinoma), en general de origen pancreático, que provoca hipersecreción ácida y enfermedad ulcerosa grave.

Epidemiología

La incidencia de este síndrome es muy baja y se calcula entre 0,2 y 3 nuevos casos por millón de habitantes y año. En un 80% de los pacientes se trata de casos esporádicos sin otras asociaciones, pero en el 20% restante forma parte de un síndrome más amplio, como es el de neoplasia endocrina múltiple de tipo I (MEN-I), en el que los pacientes presentan tumores de localización paratiroidea o hipofisaria e hipercalcemia.

Los gastrinomas suelen localizarse en el páncreas (especialmente en la cabeza) y con menor frecuencia en la segunda porción duodenal, el estómago, el bazo o los ganglios peripancreáticos. Estos tumores comparten propiedades citoquímicas con otros tumores endocrinos pancreáticos, así como con feocromocitomas, carcinoides y carcinomas medulares de tiroides, lo cual ha llevado a agruparlos en una entidad nosológica única denominada *APUD-omas* (del inglés *amine precursor uptake and decarboxylation*). La mitad de los gastrinomas son múltiples y las dos terceras partes son malignos, con posibilidad de metástasis también productoras de gastrina en los ganglios linfáticos regionales, el hígado, el bazo, la médula ósea, el mediastino, el peritoneo y la piel.

Etiopatogenia y anatomía patológica

La patogenia de estos tumores es desconocida. Su característica especial es la producción de grandes cantidades de gastrina que puede detectarse en el citoplasma de los tumores (gastrina G-17) y que eleva considerablemente los valores circulantes de esta hormona en su forma G-34. Como consecuencia de la hipergastrinemia, los pacientes presentan un incremento

de la densidad de las células parietales y una marcada hipersecreción ácida. Ello se asocia a la aparición de úlceras pépticas con tendencia a ser grandes o múltiples o localizadas en sitios atípicos. El 60%-70% de estas úlceras se localiza en el bulbo duodenal; el 15%, en las porciones distales del duodeno; el 10%, en el yeyuno, y el 5%, en el estómago.

Histológicamente, las úlceras son indistinguibles de las lesiones ulcerosas pépticas comunes. En la mucosa gástrica es común hallar hiperplasia de células enterocromafines y eventualmente pequeños tumores carcinoides. En cuanto a los gastrinomas, son tumores compuestos de células pequeñas y redondeadas con núcleos uniformes y con escasas mitosis. En el páncreas, además de los gastrinomas, es común hallar hiperplasia de los islotes pancreáticos.

Cuadro clínico

Los síntomas y los signos producidos por estos tumores son primariamente debidos a la hipersecreción ácida. Así, más del 90% de los pacientes desarrollan úlceras pépticas en el tracto digestivo superior, y el síntoma inicial más frecuente es el dolor abdominal. El cuadro clínico más frecuente es el de un síndrome ulceroso persistente, con alta tendencia a la recidiva y refractariedad al tratamiento convencional. Las úlceras presentan a menudo complicaciones, como perforación o hemorragia y, frecuentemente, se asocian a ERGE.

Otros síntomas frecuentes son diarrea, esteatorrea y pérdida de peso como manifestación de un síndrome de malabsorción-maldigestión debido a la presencia masiva de ácido clorhídrico en el intestino, lo cual precipita los ácidos biliares, inactiva las enzimas pancreáticas y altera la mucosa intestinal. En un 10%-15% de los pacientes la diarrea es la primera manifestación del síndrome en ausencia de enfermedad ulcerosa. Los tumores, al ser de pequeño tamaño, no suelen provocar síntomas, y las manifestaciones neoplásicas sólo aparecen en la fase final de la enfermedad, cuando hay diseminación metastásica. El hígado es la localización más frecuente de las metástasis.

Diagnóstico

La sospecha diagnóstica debe establecerse ante un paciente con una enfermedad ulcerosa grave y resistente al tratamiento médico convencional, una enfermedad ulcerosa que se asocie a diarrea o a hiperparatiroidismo o nefrolitiasis.

El diagnóstico puede realizarse con el quimismo (aunque esta técnica está cayendo en desuso) y con la determinación sérica de gastrina basal y estimulada. Cifras de gastrinemia basal superiores a los 1.000 ng/L prácticamente confirman el diagnóstico de la enfermedad. En casos de hipergastrinemia por debajo de esta cifra debe realizarse un test de estimulación con secretina intravenosa. En los pacientes afectos por este síndrome, la gastrinemia se eleva más de 200 ng/L por encima del valor basal 5-10 min postestimulación. Este dato diferencia el síndrome de Zollinger-Ellison de otros síndromes hipersecretores, como la hiperplasia de células G antrales, la gastritis atrófica con aclorhidria o el antro retenido.

Para el diagnóstico del tumor productor de gastrina puede utilizarse la TC, la RM, la ecografía, la ecografía endoscópica o la angiografía; sin embargo, cada una de estas pruebas diagnósticas no logra identificar más del 30%-35% de los tumores, aunque la suma de todas ellas aumenta el rendimiento diagnóstico. La ecografía endoscópica ofrece un mayor rendimiento, ya que identifica el tumor en el 50%-75% de los casos. Una ventaja adicional de esta última técnica es que permite la obtención de una muestra tumoral para su estudio histológico mediante punción aspirativa con aguja fina. La gammagrafía de receptores de somatostatina (se usa ^{111}In como marcador) ha demostrado ser el método más útil en la detección de gastrinomas de pequeño tamaño, y además es particularmente eficaz en la identificación de metástasis hepáticas y óseas.

Pronóstico

En el síndrome de Zollinger-Ellison aislado, la progresión del tumor suele ser muy lenta y la utilización de los IBP ha disminuido de forma sustancial la mortalidad derivada del síndrome ulceroso, tanto por la reducción de las complicaciones como por la disminución de las indicaciones quirúrgicas. Las supervivencias por encima de los 5 e incluso de los 10 años son frecuentes, y se han descrito casos de supervivencia de 20 y 30 años. Por el

contrario, el pronóstico de los gastrinomas en el contexto de un síndrome de tipo MEN-I es mucho peor.

Tratamiento

Para el control de la enfermedad ulcerosa deben utilizarse fármacos antisecretores en altas dosis. Las dosis consideradas efectivas son las que reducen la secreción ácida por debajo de los 10 mEq/h en el período de 1-2 h previas a la siguiente dosis de medicación. Los fármacos más efectivos son los IBP utilizados en dosis altas. La dosis media de omeprazol que controla la hipersecreción en la mayoría de estos pacientes es de 60-100 mg/día, aunque en algunos enfermos hay que recurrir a dosis de 100-120 mg/día. Cuando se precisan dosis de 120 mg/día se recomienda dividir la dosis total de omeprazol en dos tomas. El empleo de IBP en dosis altas en estos pacientes ha demostrado ser seguro, sin que se hayan demostrado complicaciones relevantes durante seguimientos de más de 10 años; en concreto, estos fármacos no se asocian con un incremento adicional en la concentración de gastrina sérica, ya elevada debido al propio gastrinoma.

Las indicaciones del tratamiento quirúrgico de la úlcera se limitan a los casos poco comunes de pacientes en los que el tratamiento antisecretor no controla la enfermedad ulcerosa, o en aquellos en los que el paciente no acepta o no tolera las altas dosis de medicación. En estos casos, la gastrectomía total es la intervención más definitiva, pero está gravada con una cierta mortalidad y una elevada morbilidad. Una alternativa es la vagotomía gástrica proximal con el fin de poder reducir la dosis de antisecretores. En los pacientes sometidos a laparotomía exploradora en los cuales no se halla el tumor productor de gastrina o en los que la resección no es total, puede aprovecharse la intervención para practicar una vagotomía gástrica proximal con la intención de reducir o eliminar los requerimientos del tratamiento antisecretor.

La diarrea asociada a este síndrome es difícil de tratar. La reducción de la secreción ácida puede mejorarla, pero en algunos casos se trata de una diarrea intratable e invalidante para el paciente. En estos casos puede ser parcialmente útil la administración de somatostatina u octreótido.

En cuanto al tratamiento del gastrinoma, no hay opción para la resección quirúrgica en casos de metástasis diseminadas o tumores en el contexto de

un síndrome de tipo MEN-I. En casos de tumores únicos no diseminados, la resección quirúrgica es el tratamiento de elección, aunque sólo un 20%-25% de los gastrinomas pueden llegar a ser completamente resecados. Para la delimitación del tumor en el páncreas puede ser útil la ecografía intraoperatoria o la monitorización arterial selectiva de la gastrina basal o tras administración de secretina. En casos inoperables, en pacientes con tumor residual posquirúrgico o con metástasis hepáticas pueden administrarse algunos fármacos con efectos parciales. Los más utilizados son el interferón, los análogos de la somatostatina y los agentes quimioterápicos (como estreptozotocina, 5-fluorouracilo o doxorubicina). La quimioembolización de la arteria hepática es una alternativa a la quimioterapia en pacientes con metástasis hepáticas.

Bibliografía especial

Ito T, Igarashi H, Uehara H, Jensen RT. Pharmacotherapy of Zollinger-Ellison syndrome. Expert Opin Pharmacother 2013;14:307-21.

Krampitz GW, Norton JA. Current management of the Zollinger-Ellison syndrome. Adv Surg 2013;47:59-79.

Gastropatía por antiinflamatorios no esteroideos

Á. Lanas Arbeloa

Concepto

El término *gastropatía por antiinflamatorios no esteroideos* (AINE) hace referencia a las lesiones que la utilización de estos fármacos origina en el estómago y en el duodeno. Se debe recordar, no obstante, que los AINE se asocian también a lesiones y complicaciones en el esófago, el intestino delgado y el grueso. La importancia de estos fármacos viene avalada por su amplia utilización, dadas sus propiedades analgésicas, antiinflamatorias y antipiréticas. Los efectos beneficiosos son, además, extensibles al campo de la profilaxis de las enfermedades vasculares oclusivas (AAS en dosis bajas) y a otros más novedosos, como la profilaxis del cáncer de colon e incluso la enfermedad de Alzheimer, si bien no tienen indicación aprobada para ello.

Patogenia

La lesión aguda de la mucosa gástrica parece depender de un efecto tóxico directo sobre la mucosa por efecto del atrapamiento iónico intraepitelial que origina necrosis celular por alteración de la fosforilación oxidativa y, sobre todo, de un efecto sistémico que inhibe la síntesis de prostaglandinas y que origina una lesión vascular mediante la adhesión de los leucocitos al endotelio vascular de la mucosa digestiva. La inhibición de la síntesis de prostaglandinas dependientes de la isoenzima COX-1 afecta a varios componentes de defensa de la mucosa gástrica e incluye la disminución del moco y el bicarbonato, la reducción del flujo sanguíneo de la mucosa gástrica y la reducción de la proliferación epitelial. La inhibición de otra isoenzima, la COX-2, impide la síntesis de prostaglandinas que median fenómenos de inflamación y es el efecto buscado por los nuevos AINE selectivos para la inhibición de esta isoenzima. Si bien esta hipótesis ha sido demostrada en cierta manera a la luz de los estudios disponibles, no es

menos cierto que hay datos experimentales que sugieren un mecanismo de homeostasis más complejo. En las lesiones del intestino por AINE, los mecanismos involucrados incluyen un aumento de la permeabilidad intestinal que permite la entrada de bacterias, bilis y enzimas intestinales que inducen inflamación, y ulteriormente rotura de la barrera mucosa. La circulación enterohepática del fármaco amplifica la lesión.

Los mecanismos por los cuales los AINE inducen complicaciones son todavía poco conocidos. Su actividad antiplaquetaria puede desempeñar un papel relevante una vez que se ha producido la rotura mucosa. Se sospecha que algunos sujetos tienen una especial sensibilidad para este proceso, ya que presentan una prolongación anormal del tiempo de hemorragia tras la toma de AAS. Se ha señalado también la posibilidad de diferencias genéticamente determinadas en el metabolismo hepático de AINE o de otros factores involucrados con los mecanismos de lesión gastrointestinal que pudieran estar asociados a un mayor riesgo de complicaciones gastrointestinales, pero no hay consistencia en los hallazgos y, por tanto, no dejan de ser meras hipótesis a día de hoy.

Factores de riesgo

Desde un punto de vista clínico, los factores de riesgo para sufrir una complicación por úlcera péptica asociados al tratamiento de AINE están bien definidos (tabla 16-2). Una historia ulcerosa previa o su complicación, la edad avanzada (se estima que el riesgo se hace significativo a partir de los 60 años, pero es a partir de los 70 cuando el riesgo aumenta de forma notable), dosis elevadas de AINE, el uso concomitante de varios AINE o combinaciones de AINE (incluidos los inhibidores de COX-2) con AAS en dosis bajas, glucocorticoides, anticoagulantes (clásicos y nuevos) o antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina aumentan de manera significativa el riesgo de tener una complicación ulcerosa. La combinación de varios de ellos potencia aún más el riesgo. El papel de otros factores, como el sexo masculino, el consumo de tabaco, el alcohol o la patología cardiovascular, es menos evidente. La infección por *H. pylori* parece aumentar el riesgo de úlcera y complicación en el paciente que toma AINE o AAS.

Tabla 16-2

Factores de riesgo para el desarrollo de complicaciones asociadas a la toma de AINE

Establecidos	**Riesgo relativo (IC al 95%)**
Historia ulcerosa	13,5 (10,3-17,7)
Edad	60-79 años: 3 (2,2-4)
	> 79 años: 4,2 (2,3-7,6)
Dosis de AINE	Baja: 2,5 (1,7-3,8)
	Intermedia: 4,5 (3,3-6)
	Alta: 8,6 (5,8-12,6)
Tipo de AINE	Celecoxib: 1,0 (0,4-2,1)
	Aceclofenaco: 2,6 (1,5-4,6)
	Diclofenaco: 3,1 (2,3-4,2)
	Ibuprofeno: 4,1 (3,1-3,3)
	Naproxeno: 7,3 (4,7-11,3)
	Piroxicam: 12,6 (7,8-20,3)
	Ketorolaco: 19,4 (5,2-39,9)
Asociado a glucocorticoides	10,6 (3,2-35,1)
Asociado a anticoagulantes	19,3 (8,2-45,3)
Asociado a AAS	12,7 (7,0-23,0)
Asociado a inhibidores de la recaptación de serotonina	15,6 (6,6-36,6)

AAS: ácido acetilsalicílico; AINE: antiinflamatorios no esteroideos; IC: intervalo de confianza.

Es importante señalar que no todos los AINE confieren el mismo riesgo. Así, entre los más tóxicos se encuentran el piroxicam y el ketorolaco; entre los menos tóxicos están el aceclofenaco, el ibuprofeno (en dosis < 1.200 mg), el diclofenaco y el meloxicam en dosis de 7,5 mg/día.

Diversos estudios han señalado que la utilización de los inhibidores de COX-2 se asocia a reducción de un 50% del riesgo de desarrollar complicaciones gastrointestinales altas y úlceras gastroduodenales sintomáticas frente a AINE tradicionales. La reducción del riesgo también parece darse en el tramo digestivo inferior. Así, el celecoxib se asoció a menos eventos clínicamente significativos de todo el tramo gastrointestinal (alto y bajo) que la combinación de un AINE (diclofenaco) y omeprazol, si

se tiene en cuenta la presencia de anemia como el hecho más frecuentemente asociado al consumo de estos fármacos. En cualquier caso, los estudios llevados a cabo con los inhibidores selectivos de COX-2 demostraron que su uso se vincula a incremento de riesgo cardiovascular. Este riesgo cardiovascular aumentado se asocia también al uso de la mayoría de AINE clásicos no selectivos (diclofenaco en dosis estándar e ibuprofeno en dosis altas, por ejemplo), por lo que su uso debe limitarse al máximo en pacientes con esta enfermedad. Sólo el naproxeno en dosis de 500 mg/12 h parece no asociarse a un incremento del riesgo cardiovascular.

Cuadro clínico

La mayor parte de los AINE originan lesiones agudas de la mucosa gastroduodenal, como petequias, equimosis y erosiones, que son habitualmente asintomáticas y que desaparecen con la utilización continuada del fármaco (mecanismo de adaptación). Desde el punto de vista clínico, estas lesiones no son importantes y de ningún modo presuponen el desarrollo ulterior de lesiones más graves, como la aparición de úlceras gástricas o duodenales que pueden complicarse con hemorragia y/o perforación.

No menos del 25% de los pacientes que toman AINE de manera crónica refieren dolor y malestar en el epigastrio, el 10%-30% desarrollan úlceras pépticas que, en su mayoría, son asintomáticas, pero sólo el 4%-8% desarrollan úlceras sintomáticas en un período de 6-12 meses de tratamiento. Finalmente, el 1%-2% de los pacientes sufren complicaciones durante ese período de tiempo. La sensibilidad de los síntomas para predecir la existencia de lesiones en la mucosa gastroduodenal es pobre y se sitúa por debajo del 25%. Así, es frecuente ver a pacientes con síntomas referidos al epigastrio sin lesiones demostrables en la mucosa gastroduodenal, y a otros que presentan lesiones y están asintomáticos.

El riesgo de desarrollar una complicación grave, como hemorragia o perforación, se multiplica aproximadamente por cuatro o cinco entre las personas que toman AINE. En términos absolutos, la magnitud del problema es evidente, pues hasta el 60% de los pacientes que ingresan por hemorragia digestiva han tomado recientemente uno o más AINE o AAS. En la actualidad, los ingresos por complicaciones de úlcera péptica

atribuidas al uso de AINE o AAS, incluida su utilización en dosis bajas para la prevención cardiovascular, han superado a los ingresos por el mismo motivo atribuidos a la infección por *H. pylori*.

La asociación de AINE con perforación gastrointestinal está también bien establecida. El riesgo de esta complicación se potencia por el consumo concomitante de tabaco y alcohol. Como en el caso de la hemorragia, es importante señalar que la utilización de AINE o AAS se asocia no sólo a complicación del tracto digestivo superior, sino también a desarrollo de perforación del tramo digestivo inferior.

Otra entidad en la que los AINE están involucrados es la de las úlceras refractarias al tratamiento médico y quirúrgico. Con el advenimiento de los nuevos tratamientos, esta condición clínica es muy poco frecuente, pero, cuando se da, debe considerarse la existencia de hipergastrinemia, el cumplimiento adecuado del tratamiento o el uso, a veces subrepticio, de AINE o AAS en dosis altas. Otras complicaciones asociadas al tratamiento de AINE o AAS son la estenosis pilórica o del intestino delgado, la anemia y la diverticulitis.

Tratamiento y prevención

La primera medida que se debe tomar es racionalizar el uso de AINE, ya que se estima que casi la mitad de las prescripciones son inadecuadas. Si se busca sólo el efecto analgésico, se deben utilizar fármacos como el paracetamol con o sin codeína o el metamizol, que tienen una capacidad antiinflamatoria escasa o nula. En caso de utilizar fármacos AINE, hay que recurrir a los menos tóxicos, a la menor dosis y a administrarlos durante el menor tiempo posible.

El segundo aspecto de interés se refiere a la población objeto de profilaxis. Desde un punto de vista coste-efectividad, sólo se debe hacer profilaxis en la población de riesgo con fármacos que han demostrado eficacia en la prevención de complicaciones o de lesiones ulcerosas gástricas y duodenales (cuadro 16-9). Los IBP y el misoprostol (200 mg/6-8 h) son los fármacos de elección. La tolerancia es óptima con los antisecretores y menos favorable con el misoprostol, que en dosis de 200 mg/6 h se asocia a un elevado número de efectos secundarios, como diarrea (20%), que pueden obligar a abandonar el tratamiento y es el motivo

fundamental por el cual su uso es casi nulo en la actualidad. La otra alternativa en pacientes de riesgo es la prescripción de inhibidores de la COX-2. En este caso, la prescripción no debe acompañarse de gastroprotectores en la mayoría de los supuestos considerados en la población de riesgo. Actualmente, la decisión de qué estrategia utilizar debe también considerar la existencia de factores de riesgo cardiovascular. En pacientes sin factores de riesgo gastrointestinal o cardiovascular se deben de utilizar AINE tradicionales sin necesidad de gastroprotección. En pacientes con factores de riesgo gastrointestinal y ausencia de factores de riesgo cardiovascular las opciones son AINE tradicionales más gastroprotección con IBP o inhibidores de la COX-2 sin gastroprotección. Sólo en situaciones de alto riesgo (p. ej., pacientes con historia previa de hemorragia por úlcera) se debe considerar la combinación de ambas estrategias (inhibidor de COX-2 asociado a IBP). En pacientes con riesgo elevado cardiovascular, el AINE recomendado es el naproxeno, asociado o no a IBP según el riesgo gastrointestinal (tabla 16-3).

Cuadro 16-9 Estrategias en la prevención de complicaciones en pacientes que precisan AINE

Gastroprotección con AINE

Inhibidor de la bomba de protones: dosis estándar
Anti-H_2 en dosis altas (famotidina): 80 mg/día
Misoprostol: 200 mg/6-8 h (muy poco utilizado)

Prescripción de inhibidores de la COX-2

Celecoxib: 200-400 mg/día
Etoricoxib: ≤ 90 mg/día

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; COX-2: ciclooxigenasa 2.

Tabla 16-3

Recomendaciones en prevención de acuerdo con el riesgo individual

	RIESGO GASTROINTESTINAL		
	Bajo	**Intermedio**	**Alto**
Riesgo cardiovascular alto (toma AAS)	Si toma AAS, el paciente queda excluido de este grupo	Naproxeno + IBP*	Evitar los AINE
Riesgo cardiovascular bajo (no toma AAS)	AINE tradicional	1. AINE tradicional + IBP o misoprostol	Inhibidor de COX-2 + IBP
		2. Inhibidor de la COX-2	Erradicar *H. pylori* si existe historia ulcerosa previa y hay infección

AAS: ácido acetilsalicílico; AINE: antiinflamatorios no esteroideos; COX-2: ciclooxigenasa 2; IBP: inhibidores de la bomba de protones.

* En EE. UU. está aceptado por las autoridades sanitarias el uso de inhibidores de la COX-2 al considerar que el riesgo cardiovascular está también presente con los AINE tradicionales. Como norma, deben utilizarse las dosis más bajas posibles y el tiempo más limitado posible. En Europa, los inhibidores de la COX-2 están contraindicados si ha existido un evento cardiovascular previamente. La *European Medicines Agency* (EMA) también ha elevado las precauciones y limitaciones para el uso de diclofenaco e ibuprofeno (en dosis altas) en pacientes con patología cardiovascular. El ibuprofeno no está recomendado si se toma AAS, por interacciones que anulan el efecto antiagregante del AAS. El naproxeno es el AINE tradicional recomendado en pacientes con riesgo cardiovascular alto.

Una vez que se ha desarrollado una úlcera péptica, la primera medida tomada será retirar el AINE. En estas circunstancias, la úlcera cicatrizará de manera rápida con la terapia antiulcerosa actual. Sin embargo, hasta en un 25% de los casos, el AINE puede tener que mantenerse para controlar la situación inflamatoria-analgésica. En estas circunstancias, la mejor terapia antiulcerosa son los IBP en dosis estándar. En la mayor parte de los casos, la úlcera cicatrizará en 8 semanas. Otras medidas acompañantes pueden incluir, si son factibles, la reducción de la dosis del AINE o el cambio a un AINE menos tóxico, como los nuevos inhibidores selectivos de la COX-2. En casos rebeldes se puede duplicar la dosis de IBP, aunque no está claro

que sea más eficaz. En cualquier caso, en el 10%-20% de los casos la úlcera no cicatrizará, en cuyo caso hay que mantener la terapia con control endoscópico. Si en un plazo de 3 meses la úlcera no ha cicatrizado, la única medida posible es la retirada del AINE.

Existen pacientes que refieren epigastralgia o síntomas dispépticos moderados o intensos asociados a AINE, pero que no tienen lesiones en la endoscopia. Esta situación puede estar presente en el 10% de los enfermos. Los antisecretores, sobre todo los IBP, son beneficiosos al menos en la mitad de ellos, aunque puedan no reducir los síntomas en su totalidad. Otras medidas adicionales son: cambio de AINE por un inhibidor de la COX-2, y reducción de la dosis o del tiempo de su administración. Muchos de estos pacientes abandonan el tratamiento con AINE de manera espontánea.

De manera similar a lo expuesto anteriormente, los pacientes con factores de riesgo gastrointestinal tratados con AAS deben llevar profilaxis con antisecretores, sobre todo IBP, aunque también debe considerarse la famotidina en dosis altas. Se ha señalado la existencia de interacción entre el IBP y el agente antiplaquetario clopidogrel (a menudo coprescrito con AAS) al metabolizarse ambos a través del citocromo P450 hepático. Sin embargo, el único ensayo clínico disponible señala ausencia de incremento de riesgo cardiovascular en pacientes con doble antiagregación (AAS más clopidogrel) con/sin omeprazol y sí un incremento del riesgo gastrointestinal en los pacientes que no toman IBP.

Helicobacter pylori y antiinflamatorios no esteroideos

Se ha sugerido la necesidad de tratar la infección por *H. pylori* en sujetos que toman AINE. Los datos disponibles señalan que esta acción terapéutica debe realizarse al menos en pacientes de alto riesgo, sobre todo si existía lesión ulcerosa previa, pero la erradicación no exime de la necesidad de gastroprotección si esta se halla indicada por la presencia de otros factores de riesgo. Igual consideración debe hacerse con los pacientes tratados con AAS en dosis bajas.

Bibliografía especial

Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, Cohen M, Lanas A, Schnitzer TJ, et al. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. N Engl J Med 2010;363:1909-17.

Lanas A, Chan FKL. Peptic ulcer disease. Lancet 2017;390(10094):613-24.

Lanas A, Dumonceau JM, Hunt RH, Fujishiro M, Scheiman JM, Gralnek IM, et al. Non-variceal upper gastrointestinal bleeding. Nat Rev Dis Primers 2018;4:18020.

Scarpignato C, Lanas A, Blandizzi C, Lems WF, Hermann M, Hunt RH; International NSAID Consensus Group. Safe prescribing of non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with osteoarthritis—an expert consensus addressing benefits as well as gastrointestinal and cardiovascular risks. BMC Med 2015;13:55.

Tumores gástricos y del duodeno

J. I. Elizalde Frez

Tumores malignos del estómago

La mayoría de los tumores gástricos primarios son malignos y están representados casi en su totalidad por el adenocarcinoma gástrico, habitualmente denominado *cáncer gástrico.* El segundo lugar en frecuencia lo ocupan los linfomas, y el resto de neoplasias malignas gástricas corresponden a los carcinoides, tumores mesenquimales y del estroma gastrointestinal (GIST, del inglés *gastrointestinal stromal tumors*). Otros tipos histológicos, como el carcinoma escamoso o el coriocarcinoma, son excepcionales.

Adenocarcinoma gástrico

Concepto y epidemiología

El adenocarcinoma gástrico representa aproximadamente el 90%-95% de todas las neoplasias malignas primarias del estómago. Históricamente, y hasta la primera mitad del siglo XX, el adenocarcinoma gástrico constituía la primera causa de muerte por cáncer, pero a partir de 1950 su incidencia ha experimentado un progresivo descenso en todo el mundo, lo que ha permitido que sea superado, en cuanto a letalidad, por el cáncer de pulmón. A pesar de ello, el cáncer gástrico constituye aún un grave problema sociosanitario y es la segunda neoplasia maligna digestiva en cuanto a frecuencia y la primera en cuanto a causa de muerte. Es importante resaltar que existen dos tipos histológicos de adenocarcinoma gástrico (tipo intestinal y tipo difuso) que presentan diferencias notables en cuanto a su epidemiología, etiología, tratamiento y pronóstico.

Por lo que respecta a su distribución, el cáncer gástrico presenta grandes variaciones geográficas. Se registran zonas de alta incidencia, superior a 70 casos por cada 100.000 habitantes/año, en Chile, China, Japón, Colombia, Costa Rica o países del este de Europa. Por el contrario, su incidencia es

baja (10 casos por cada 100.000 habitantes/año) en países como Canadá, EE. UU., Australia o Tailandia. España, considerada en su conjunto, ocupa un lugar de riesgo intermedio, con tasas de incidencia de 18 casos por cada 100.000 habitantes/año en los varones y 8,4 casos por cada 100.000 habitantes/año en las mujeres. Sin embargo, en algunas áreas de Soria y Burgos se registran hasta 80 casos por cada 100.000 habitantes/año. Estas amplias diferencias de incidencia, incluso dentro de una misma provincia, se deben a los cánceres de tipo intestinal, lo que sugiere la importancia de factores ambientales en su desarrollo. En cuanto al adenocarcinoma gástrico de tipo difuso, es menos frecuente, presenta una distribución menos heterogénea y afecta a individuos una década más jóvenes. En conjunto, el adenocarcinoma gástrico predomina en los varones en una proporción 2:1 y su incidencia aumenta con la edad, de modo que es excepcional antes de los 30 años; la media de edad de diagnóstico se sitúa entre los 65 y los 75 años. En zonas de alta incidencia, la media de edad en el momento del diagnóstico se adelanta hasta 10 años, probablemente debido a la aplicación de programas de cribado poblacional sistemático.

Etiología

No existe un único factor o agente implicado en la etiología del cáncer gástrico, sino que su desarrollo es multifactorial, aunque la infección por *H. pylori* desempeña un papel central en su patogenia. De forma similar a lo que ocurre en la carcinogénesis colónica, se ha descrito un modelo secuencial y progresivo para el desarrollo de adenocarcinoma de tipo intestinal basado en la exposición a agentes nocivos (*H. pylori*, factores dietéticos) que comportarían el desarrollo de lesiones premalignas (gastritis crónica atrófica, metaplasia intestinal), y que, eventualmente, podría culminar en el desarrollo de displasia y adenocarcinoma (fig. 16-6). Este modelo, propuesto por Correa et al., se basa en datos epidemiológicos y experimentales, aunque, a diferencia de la secuencia adenoma-carcinoma colorrectal, no ha podido ser caracterizado a nivel molecular o mutacional. Por lo que respecta al cáncer gástrico de tipo difuso, hasta el momento no se ha postulado un modelo secuencial similar, aunque se han descrito frecuentes alteraciones genéticas, especialmente en el gen de la E-cadherina, que probablemente se hallan implicadas en su patogenia. El

papel del virus de Epstein-Barr en algunos casos de cáncer gástrico es todavía controvertido.

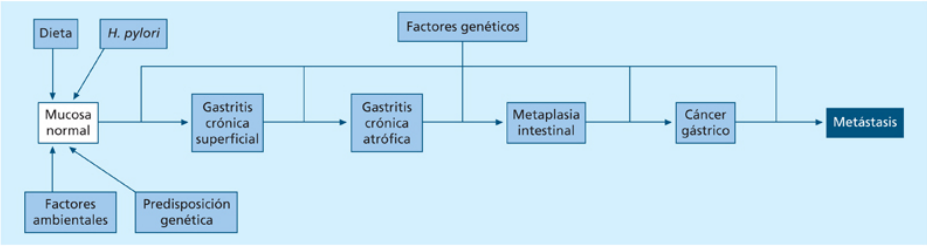


FIGURA 16-6 Hipótesis patogénica de la carcinogénesis gástrica.

Helicobacter pylori

La colonización de la mucosa gástrica por *H. pylori* induce invariablemente una reacción inflamatoria de carácter agudo y difuso en el cuerpo y en el antro que posteriormente evoluciona hacia la cronicidad. Con el tiempo, y a una tasa del 1%-3% anual, la gastritis crónica progresa a atrofia gástrica, a menudo asociada a metaplasia intestinal, que, como veremos más adelante, son lesiones premalignas. Diversos estudios epidemiológicos, histopatológicos transversales y estudios serológicos de casos y controles, efectuados en distintos continentes, establecen una relación entre la infección por *H. pylori* y el desarrollo posterior de cáncer gástrico, sobre todo de tipo intestinal y localización antral.

El riesgo relativo de desarrollar cáncer entre los sujetos infectados por este germen es 3-6 veces superior al de las personas no infectadas. No obstante, se estima que únicamente un 0,5% de los individuos colonizados por *H. pylori* presentarán un carcinoma gástrico. Además, existen evidencias directas que avalan el papel de la erradicación de esta infección en la profilaxis de esta neoplasia.

Factores dietéticos y ambientales

Diversos estudios apoyan la relación entre la incidencia de cáncer gástrico y dietas ricas en sal y pobres en frutas frescas y verduras, con escaso aporte de vitaminas A, C y E y micronutrientes como el selenio. La mayor accesibilidad a los frigoríficos domésticos, que permiten la conservación de frutas y verduras al tiempo que disminuye el consumo de ahumados,

salazones y encurtidos con posible efecto cancerígeno, ha coincidido con el descenso en la incidencia de cáncer gástrico en las últimas décadas.

También se ha postulado una relación entre el cáncer gástrico y la concentración de nitratos en la dieta y en el agua de consumo, a través de su conversión bacteriana en nitrosaminas. Sin embargo, los resultados de estudios prospectivos no han confirmado esta hipótesis.

Otros factores ambientales, como el consumo de alcohol o el empleo de aditivos y conservantes de los alimentos, no se relacionan significativamente con el desarrollo de cáncer gástrico. Tampoco se ha demostrado que la administración prolongada de medicación antisecretora, como antagonistas H_2 o IBP, favorezca el desarrollo de esta neoplasia. Finalmente, los fumadores, especialmente los que iniciaron el hábito a edades jóvenes, presentan un riesgo para desarrollar esta neoplasia que dobla al de la población general.

Mecanismos genéticos

Existe una tendencia a la agrupación familiar de este tumor independiente de la infección por *H. pylori.* Así, los familiares de primer grado de un paciente con neoplasia de estómago presentan un riesgo relativo entre 2 y 3 veces superior al de la población control. También presentan un mayor riesgo de desarrollar cáncer gástrico los pacientes con formas hereditarias de cáncer colorrectal (poliposis adenomatosa familiar, síndrome de Lynch, síndrome de Peutz-Jeghers). Recientemente, se ha descrito el síndrome de cáncer gástrico hereditario difuso asociado a mutaciones en el gen de la E-cadherina y el síndrome GAPPS (del inglés *gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach*), caracterizado por la presencia de pólipos de glándulas fúndicas proximales con displasia. Ambas entidades, con un patrón de herencia autosómica dominante, se presentan, sin embargo, de forma excepcional.

Las alteraciones genéticas más frecuentes en el cáncer gástrico consisten en fenómenos de pérdida de heterocigosidad (60%-70%) y mutaciones (40%-70%) en el gen supresor de tumores *TP53*, también presentes, aunque con menor frecuencia, en lesiones de metaplasia y displasia gástrica. En una tercera parte de los casos también se observa pérdida de función de otros genes supresores, como *APC*, *MCC* o *DCC*, por mecanismos similares.

Entre los genes que se hallan sobreexpresados en el cáncer gástrico destacan *VEGF*, *C-MET* y *COX-2*.

Situaciones premalignas

Gastritis crónica atrófica, metaplasia y displasia. La gastritis crónica atrófica multifocal (gastritis de tipo B) está presente en la casi totalidad de los pacientes con cáncer gástrico de localización no proximal. La gastritis crónica atrófica difusa (tipo A), de etiología autoinmune (anticuerpos frente a célula parietal y factor intrínseco) y asociada a la anemia perniciosa, es mucho menos frecuente y comporta un riesgo menor de malignización. Dentro de la evolución de las gastritis crónicas atróficas, un porcentaje variable de pacientes desarrolla áreas de metaplasia intestinal. Mientras que la metaplasia intestinal completa (tipo I) no aumenta el riesgo de degeneración maligna, la metaplasia intestinal incompleta (tipo II o III), especialmente cuando hay predominio de sulfomucinas (tipo III), se asocia a un riesgo relativo de desarrollar cáncer gástrico de hasta 20. Además del tipo de metaplasia, el riesgo también depende de su extensión. La displasia gástrica es una alteración histológica mucho más infrecuente que la metaplasia. Su clasificación en leve, moderada o grave es, en ocasiones, difícil y poco reproducible. Las formas de displasia leve únicamente requieren confirmación y control evolutivo, que debe ser muy estrecho en las formas moderadas. Las formas de displasia grave se consideran lesiones propiamente neoplásicas que, una vez confirmadas, requieren tratamiento, ya que, de lo contrario, entre el 75% y el 100% progresan a cáncer en un plazo inferior a 2 años.

Enfermedad de Ménétrier. Esta forma de gastritis hipertrófica, probablemente ligada a sobreexpresión de receptores de factores de crecimiento, es muy infrecuente y, aunque se ha descrito evolución hacia cáncer gástrico hasta en un 15% de los casos, no se dispone de información adecuada como para establecer medidas específicas de vigilancia.

Pólipos gástricos. Muy infrecuentes (afectan a < 1% de la población), hasta el 90% de los pólipos gástricos son hiperplásicos y presentan un riesgo de degeneración escaso (< 1%), prácticamente nulo cuando no superan 1 cm de diámetro. Por el contrario, los adenomas suponen un riesgo real de malignización (≤ 10% a los 4 años de seguimiento), por lo que ante

su diagnóstico se aconseja la práctica de polipectomía y vigilancia endoscópica periódica.

Esófago de Barrett. Además del adenocarcinoma de esófago distal, la metaplasia de Barrett se relaciona con la aparición de cáncer en el área cardial y subcardial, cuya frecuencia está aumentando en los países desarrollados.

Antecedentes de intervención quirúrgica del estómago. Los pacientes sometidos a gastrectomía (sobre todo de tipo Billroth II, aunque, con menor intensidad, también Billroth I) presentan un aumento moderado (1,5-2 veces) del riesgo de desarrollar cáncer en el remanente gástrico, sobre todo transcurridos 15-20 años de la cirugía. Se ha postulado que el reflujo biliar podría participar en la patogenia de esta entidad y, aunque suponen cerca del 5% de los adenocarcinomas gástricos, se cree que las posibles estrategias de cribado endoscópico no resultarían coste-efectivas en áreas de baja incidencia.

Inmunodeficiencia común variable. Aunque este proceso sea relativamente raro, entre sus complicaciones digestivas se ha publicado una frecuencia de adenocarcinoma gástrico de hasta un 8%, con aparición en edades tempranas.

Anatomía patológica

Clásicamente, el adenocarcinoma gástrico se localizaba preferentemente en la región antral; en orden de frecuencias, también resultan afectados el cuerpo y la zona subcardial y cardial. En los últimos años se ha registrado en todo el mundo un claro aumento de los cánceres gástricos proximales, cardiales o subcardiales, que actualmente suponen más del 40% del total. Dada su trascendencia a la hora de plantear un tratamiento quirúrgico, debe destacarse el frecuente carácter multicéntrico del cáncer gástrico, que llega a presentarse hasta en un 10%-20% de los pacientes.

El cáncer gástrico se clasifica macroscópicamente en formas vegetantes, ulceradas e infiltrantes (Bormann). En el momento del diagnóstico, la neoplasia presenta una forma vegetante en el 40%-50% de los casos y ulcerada en otro 40%-50%, aunque muchos pacientes presentan formas mixtas. En un 5%-10% adopta la forma infiltrante o de *linitis plástica.* Finalmente, en un porcentaje variable de los casos se encuentra el

carcinoma superficial o precoz. Estas dos últimas formas de presentación, *linitis plástica* y carcinoma precoz, exhiben características microscópicas, biológicas y pronósticas especiales que se comentan más adelante.

Entre las clasificaciones microscópicas, la más utilizada es la de Lauren, que divide los tumores en intestinales y difusos, con un 10%-20% de formas inclasificables. En el cáncer de tipo intestinal, las células epiteliales tienden a formar estructuras glandulares que recuerdan a las neoplasias colónicas. En la forma difusa, las células tumorales se hallan diseminadas individualmente o en forma de pequeños nidos entre el estroma; es frecuente la presencia de células en anillo de sello. Además de las diferencias morfológicas, los tumores intestinales y difusos muestran distintas características en epidemiología, fisiopatología y pronóstico. Así, el tipo intestinal, aunque es aún el más frecuente, está registrando un importante descenso en su incidencia. Dado que su asiento preferente es el antro, este hecho parece explicar el actual descenso de los tumores de esta localización con respecto a los más proximales. La forma intestinal tiene una mayor dependencia de factores ambientales y dietéticos, muestra una mayor relación con la infección por *H. pylori* y se origina sobre lesiones preneoplásicas. Es 2 veces más frecuente en los varones y se diagnostica en edades más avanzadas. Su forma de crecimiento es preferentemente vegetante, citológicamente está mejor diferenciado y su pronóstico es mejor que el tumor difuso.

La *linitis plástica* constituye una forma de crecimiento tumoral infiltrante que ocasionalmente puede afectar a la práctica totalidad del estómago, con propagación a través de la submucosa. Se acompaña de una importante reacción desmoplásica, que produce la típica rigidez de las paredes gástricas. Cursa con rápida producción de metástasis, baja tasa de resecabilidad quirúrgica y mal pronóstico.

El cáncer gástrico superficial o precoz *(early gastric cancer)* se caracteriza por no sobrepasar la submucosa, respetando la capa muscular, y comporta un pronóstico mucho más favorable. Cabe recordar que incluso cuando la neoplasia afecta únicamente a la mucosa y la submucosa puede existir ya diseminación por vía linfática. Según su morfología, la Sociedad Japonesa de Endoscopia Digestiva clasifica estas lesiones en tipo I o protruyente, tipo II o plano y tipo III o excavado. El tipo II se subdivide en a, b o c según se muestre más o menos elevado, plano o deprimido, y

pueden establecerse también formas mixtas. El interés de esta clasificación morfológica radica en la posibilidad de seleccionar buenos candidatos para la aplicación de resecciones locales por vía endoscópica. La proporción de tumores superficiales es muy variable según los distintos países, y varía entre un 5%-20%, con un progresivo aumento en las series más recientes. Esta mayor frecuencia de tumores precoces se considera debida a una mayor accesibilidad a las técnicas endoscópicas que permiten su diagnóstico. Así, en Japón, país con alta incidencia de cáncer de estómago, el empleo masivo de programas de detección precoz ha elevado las tasas de cáncer superficial hasta un 60% del total de casos de adenocarcinoma gástrico.

Estadificación histopatológica

El adenocarcinoma, en su crecimiento, puede rebasar los límites anatómicos del estómago e invadir el esófago distal y, más rara vez, el duodeno. Igualmente, puede propagarse por contigüidad a estructuras vecinas como el epiplón, el diafragma, el colon, el páncreas, etc., y, cuando sobrepasa la serosa, puede existir diseminación de células neoplásicas por la cavidad peritoneal hasta en el 40%-50% de casos, con posible afección ovárica o del fondo de saco de Douglas. Los ganglios linfáticos regionales están afectos en el momento del diagnóstico en cerca del 50% de los casos; puede haber metástasis linfáticas a distancia en los ganglios axilares y supraclavicular izquierdos. Finalmente, se diagnosticará un 20% de los pacientes que presentan ya metástasis por vía hematógena, principalmente en el hígado y menos frecuentemente en el pulmón, la pleura, el hueso y el SNC.

En la figura 16-7 y el cuadro 16-10 se representa la estadificación del adenocarcinoma gástrico propuesta por el American Joint Committee on Cancer. La clasificación se basa en el modelo TNM y permite estratificar las neoplasias en los siguientes estadios tumorales: 0, IA, IB, IIA, IIB, IIIA, IIIB, IIIC y IV (tabla 16-4).

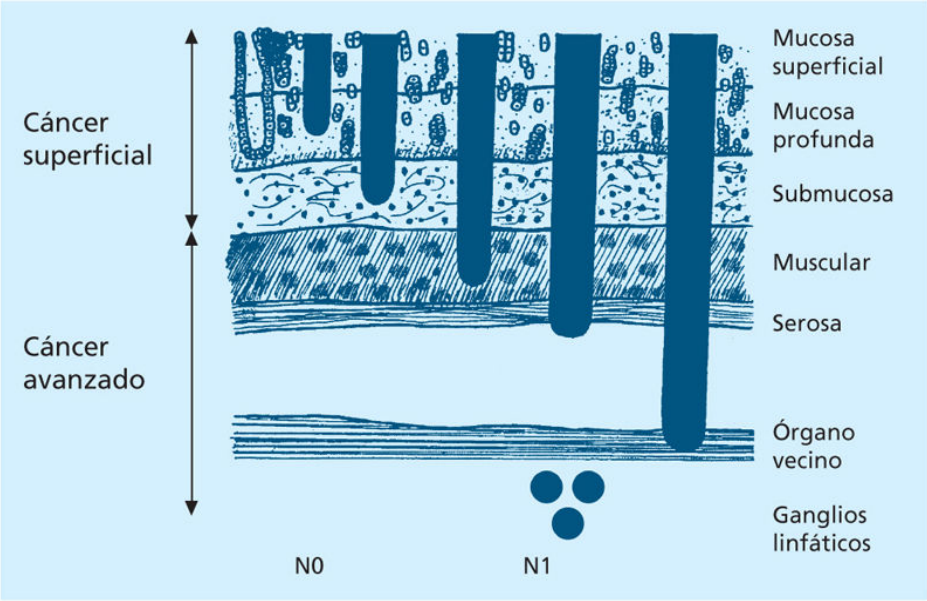


FIGURA 16-7 Estadificación T del cáncer gástrico según el grado de penetración en el espesor de la pared gástrica.

Cuadro 16-10 Clasificación TNM en el cáncer gástrico (2017)

T. Tumor primario

TX. No evaluado
T0. Sin evidencia de tumor primario
Tis. Carcinoma *in situ:* tumor intraepitelial sin invasión de la lámina propia
T1a. El tumor invade la lámina propia o la *muscularis mucosae*
T1b. El tumor invade la submucosa
T2. El tumor invade la muscular propia
T3. El tumor penetra el tejido conectivo subseroso sin invadir el peritoneo visceral ni estructuras adyacentes
T4a. El tumor invade la serosa (peritoneo visceral)
T4b. El tumor invade estructuras adyacentes (bazo, colon, hígado, diafragma, riñón, etc.)

N. Ganglios linfáticos regionales

NX. No evaluado
N0. No se observan metástasis linfáticas regionales
N1. Metástasis en 1-2 ganglios regionales
N2. Metástasis en 3-6 ganglios regionales
N3a. Metástasis en 7-15 ganglios regionales
N3b. Metástasis en > 15 ganglios regionales

M. Metástasis a distancia

M0. No se observan metástasis a distancia
M1. Metástasis a distancia

Tabla 16-4

Estadios en el cáncer gástrico según la clasificación TNM

	T	N	M
Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio IA	T1	N0	M0
Estadio IB	T2	N0	M0
	T1	N1	M0
Estadio IIA	T3	N0	M0
	T2	N1	M0
	T1	N2	M0
Estadio IIB	T4a	N0	M0
	T3	N1	M0
	T2	N2	M0
	T1	N3a	M0
Estadio IIIA	T4a	N1-2	M0
	T4b	N0	M0
	T3	N2	M0
	T2	N3a	M0
Estadio IIIB	T4b	N1-2	M0
	T4a	N3a	M0
	T3	N3a	M0
	T1-2	N3b	M0
Estadio IIIC	T4b	N3	M0
	T4a	N3	M0
	T3	N3b	M0
Estadio IV	T0-4	N0-3	M1

Cuadro clínico

El cáncer gástrico precoz, dado su pequeño tamaño y su invasión superficial, cursa de forma asintomática en más del 80% de casos; los signos de alarma, como anemia, pérdida de peso o anorexia, son muy infrecuentes. Por ello, suele pasar desapercibido y sin diagnosticar a no ser que se descubra de forma casual durante una exploración endoscópica indicada para estudio de dispepsia u otros motivos, o en el contexto de

programas de cribado. Algunos pacientes, preferentemente cuando presentan formas de tipo deprimido o ulcerado (tipo III de la clasificación japonesa), pueden presentar muy infrecuentemente hemorragia digestiva alta. En general, cuando el cáncer gástrico se manifiesta clínicamente suele existir, por lo menos, infiltración de la capa muscular. De hecho, la mayoría de los pacientes sintomáticos se encuentran en fases relativamente avanzadas de su enfermedad.

Los síntomas y signos habituales son, además de la dispepsia, saciedad precoz, anorexia, repugnancia para la carne, pérdida de peso, vómitos y síndrome anémico, habitualmente secundario a pérdidas crónicas. Los tumores ulcerados pueden manifestarse en forma de hemorragia digestiva alta exteriorizada como hematemesis o melenas. Si existe afección del área antropilórica, puede obstaculizarse física o funcionalmente el vaciamiento gástrico, con aparición de los signos típicos de estenosis pilórica (halitosis, vómitos de retención). Los vómitos también pueden aparecer en casos de gastroparesia infiltrativa o por compresión extrínseca en casos de hepatomegalia o carcinomatosis peritoneal. Las lesiones proximales que afectan al área subcardial pueden ocasionar clínica de disfagia por infiltración tumoral (seudoacalasia). Excepcionalmente, una fístula gastrocólica puede dar lugar a diarreas posprandiales o vómitos fecaloideos. La afección ganglionar local no suele causar sintomatología excepto si produce obstrucción de la vía biliar en el hilio hepático. La ictericia también puede ser secundaria a la existencia de metástasis hepáticas. Cuando existe diseminación peritoneal, puede desarrollarse ascitis y, ocasionalmente, dolor abdominal y obstrucción intestinal. Otros síntomas, como disnea, dolores óseos o alteraciones neurológicas, se deben, cuando aparecen, a la presencia de enfermedad diseminada o, menos frecuentemente, a síndromes paraneoplásicos.

En cuanto a la exploración física, el cáncer gástrico superficial no comporta alteraciones significativas. En el cáncer avanzado es habitual encontrarse con un paciente delgado y pálido. Si el tumor está muy desarrollado, se puede apreciar una masa palpable en el epigastrio en un tercio de los casos o signos de diseminación a distancia: adenopatía axilar izquierda *(nódulo de Irish)*, adenopatía supraclavicular izquierda *(nódulo de Virchow)*, infiltración del ombligo *(nódulo de la hermana María José)*, hepatomegalia tumoral, ascitis por siembra peritoneal, presencia de nódulo

en el tacto rectal por implante peritoneal *(nódulo de Blumer)*, masas ováricas por metástasis de Krukenberg y, muy infrecuentemente, manifestaciones paraneoplásicas, como *acantosis nigricans*, queratosis seborreica difusa *(signo de Leser-Trélat)*, dermatomiositis, estados de hipercoagulabilidad *(síndrome de Trousseau)*, neuropatía periférica, anemia hemolítica microangiopática o nefropatía membranosa.

Diagnóstico

La exploración fundamental para el diagnóstico del cáncer de estómago es la endoscopia con toma de biopsias y citología. La mayoría de las guías clínicas recomiendan seleccionar a los pacientes con dispepsia candidatos a estudio endoscópico en función de su edad y la existencia de signos de alarma. Así, los enfermos menores de 45-55 años que presenten dispepsia y no tengan ningún signo de alarma (pérdida de peso, hemorragia digestiva, anemia, alteraciones objetivas en la exploración física, etc.) pueden tratarse de forma empírica por su médico generalista. Cuando los síntomas persisten o recidivan tras el tratamiento, en individuos mayores de 45-55 años y siempre que exista algún signo de alarma debe indicarse una endoscopia.

Endoscopia

El rendimiento diagnóstico ante la sospecha de cáncer gástrico de la exploración visual es superior al 90%. Tras la realización de biopsias, el diagnóstico de certeza supera el 95% (sensibilidad del 96,1% y especificidad del 99,2%), para alcanzar un rendimiento hasta del 99% al añadir un estudio citológico. En el cáncer gástrico superficial, el rendimiento diagnóstico desciende al 90%; pueden alcanzarse tasas del 96% si se repite la exploración en los casos dudosos. Para obtener estos resultados, se debe obtener un mínimo de seis tomas biópsicas, del fondo y los bordes en el caso de lesiones ulceradas. En los tumores vegetantes se aconseja tomar varias muestras de un mismo punto para alcanzar mayor profundidad; en ocasiones se ha de recurrir a efectuar macrobiopsia diatérmica para obtener una mayor cantidad de tejido. El empleo de colorantes, como azul de metileno o índigo carmín, para destacar selectivamente las lesiones tumorales todavía se utiliza poco en la práctica

habitual, y su uso está limitado a pequeñas lesiones sospechosas de cáncer superficial.

Las imágenes observadas por endoscopia se corresponden con la clasificación macroscópica de Bormann, con tumores vegetantes, ulcerados, infiltrantes y formas mixtas. Aunque el diagnóstico de cáncer sólo puede establecerse mediante estudio histocitológico, es un signo endoscópico sugerente de malignidad la presencia de ulceraciones irregulares, que se asientan sobre una masa vegetante o una zona infiltrada. Sus contornos suelen estar mal delimitados, con formación de nódulos, y el fondo aparece necrótico o irregular. Los pliegues periulcerosos son rígidos y no llegan a alcanzar el borde de la úlcera. Al biopsiar la mucosa tumoral es muy frecuente apreciar que ha perdido su elasticidad: el fragmento se desprende en bloque, sin formar previamente la imagen en «tienda de campaña» característica de la mucosa normal. El diagnóstico endoscópico es más difícil en las formas infiltrantes de tipo *linitis*, en las que apenas se altera el relieve de la mucosa. En ellas se observa una rigidez, con falta de distensibilidad a la insuflación y ausencia de peristaltismo local. En la *linitis*, al poder ser la infiltración neoplásica predominantemente submucosa, la toma de biopsias superficiales puede dar resultados falsamente negativos. La ecografía endoscópica y/o una macrobiopsia pueden conducir al diagnóstico. El carcinoma precoz ofrece una mayor dificultad diagnóstica, ya que, incluso en formas con una mayor extensión, la elevación, depresión o infiltración de la mucosa puede ser mínima. En algunos casos, la lesión sólo se manifiesta por un cambio de color o una sensación de rigidez focal. Para llegar al diagnóstico de carcinoma superficial, conviene biopsiar cualquier lesión, por inocente que sea su aspecto y mínimo su tamaño. Finalmente, debe repetirse la exploración siempre que el estudio histológico o citológico no sea concluyente o no confirme el carácter maligno de una lesión que resultó sospechosa para el endoscopista.

Examen radiológico

El estudio radiológico con contraste oral presenta una sensibilidad y una especificidad del 70% y el 90%, respectivamente, para el diagnóstico del adenocarcinoma gástrico avanzado, cifras que disminuyen

considerablemente en casos de cáncer precoz. Además, la distinción entre una lesión ulcerada benigna y otra maligna puede ser difícil y siempre requiere un estudio endoscópico para la confirmación histológica. Por todo ello, en la actualidad, el papel de la radiología debe limitarse a proporcionar información complementaria, como la medición del tamaño y la profundidad de una lesión, la valoración de una estenosis, el vaciamiento gástrico en la *linitis plástica* o el estudio de posibles fístulas tumorales.

Datos de laboratorio

Son poco útiles para el diagnóstico, ya que no existen alteraciones analíticas específicas para el adenocarcinoma gástrico, aunque es frecuente hallar elevación de la VSG y anemia. Puede existir hipoproteinemia en casos avanzados o colestasis cuando existe diseminación hepática. Otras cuantificaciones analíticas, como el descenso del pepsinógeno I y el aumento de la gastrina, son poco específicas y no han demostrado utilidad clínica. Tampoco se han revelado eficaces para el diagnóstico diversos marcadores tumorales como CA 72-4, CEA y CA 19-9, aunque pueden proporcionar información pronóstica y de utilidad para el seguimiento.

Estudio de extensión

Ante el diagnóstico de cáncer gástrico es fundamental efectuar un estudio de extensión adecuado, puesto que las opciones terapéuticas difieren notablemente según el grado de diseminación tumoral. Además, la valoración de la respuesta al tratamiento únicamente podrá efectuarse si se ha caracterizado previamente la situación basal. Las exploraciones complementarias persiguen evaluar con la máxima precisión posible la extensión local, ganglionar y hematógena de la neoplasia. Sin embargo, el estudio de extensión puede limitarse en pacientes con grave afectación del estado general (*performance status* de 3 o 4) en los que los objetivos del tratamiento deben centrarse en el control de los síntomas.

Radiografía de tórax

En algunos casos, esta sencilla técnica permitirá demostrar la existencia de metástasis pulmonares.

Ecografía abdominal

Por su sencillez, inocuidad, disponibilidad y bajo coste, puede emplearse como técnica inicial para el estudio de extensión. Su mayor inconveniente radica en su variabilidad, que depende de la experiencia del ecografista. Aun así, permite valorar la existencia de metástasis hepáticas, adenopatías tumorales en algunas localizaciones o signos de afectación peritoneal. Además, permite la punción guiada de lesiones para su confirmación histológica. En pacientes con enfermedad diseminada y grave afectación del estado general puede aportar datos suficientes para dar por finalizado el estudio.

Tomografía computarizada toracoabdominal

Con esta técnica, la pared gástrica se visualiza en tres capas que corresponden a la mucosa, la submucosa y la muscular-serosa. La presencia de un tumor suele comportar un engrosamiento de la pared mayor de 1 cm, aunque en ocasiones es difícil evaluar adecuadamente su aspecto por falta de distensión gástrica. Su utilidad radica, sobre todo, en la detección de invasión de estructuras adyacentes y metástasis pulmonares, ganglionares, hepáticas y peritoneales, aunque su sensibilidad no supera el 80%; es inferior en lesiones de tamaño inferior a 5-10 mm. Para la evaluación de la afección transmural (T) y ganglionar (N) presenta una precisión inferior, del 30%-50%.

Resonancia magnética

Las ventajas y los inconvenientes de la RM son similares a los de la TC, aunque podría ser discretamente más precisa en la evaluación del parámetro T a costa de una menor sensibilidad en la detección de afección ganglionar. En la actualidad no suele emplearse de forma sistemática por sus escasas aportaciones, mayor coste y menor disponibilidad.

Ecografía endoscópica

Esta técnica es especialmente útil para determinar la profundidad de la penetración tumoral en la pared gástrica (T) y la presencia o no de nódulos locales (N1). Esta exploración divide el espesor de la pared gástrica en cinco capas que alternan hiper- e hipoecogenicidad. Las dos primeras capas

corresponden a la mucosa, la tercera a la submucosa, la cuarta a la muscular, y la quinta a la serosa (fig. 16-8).

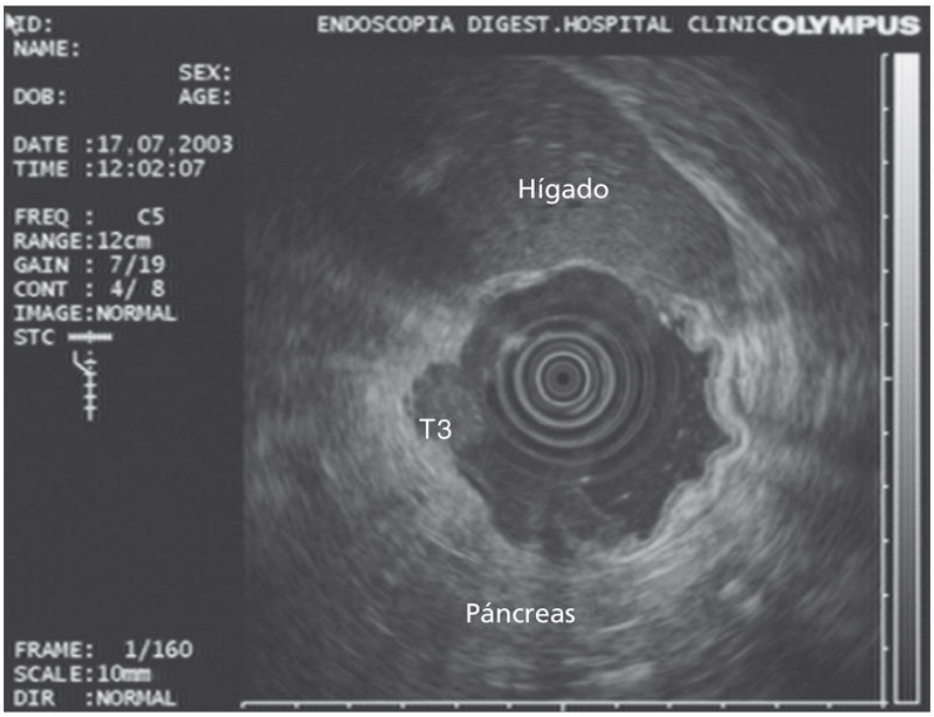


FIGURA 16-8 Ecografía endoscópica en el adenocarcinoma gástrico. La ecoendoscopia permite delimitar con elevada precisión el grado de penetración tumoral en la pared gástrica y evaluar la presencia de adenopatías locorregionales patológicas. T3 es un tumor que penetra hasta la subserosa sin invadir el peritoneo visceral.

La ecografía endoscópica es superior a la TC en la estadificación T y N, con una sensibilidad del 85% y el 80%, respectivamente. Además, permite evaluar la posible invasión del páncreas, el lóbulo hepático izquierdo y adenopatías a distancia (como las paraaórticas o retropancreáticas). Asimismo, es de gran utilidad para confirmar la profundidad de la invasión local en los casos de cáncer superficial (Tis o T1, N0) y de tumores que se propagan a órganos vecinos (T4), que serán difícilmente resecables. También se ha mostrado muy sensible en el diagnóstico de cánceres infiltrativos de tipo *linitis* y en el diagnóstico diferencial con los tumores submucosos. En conjunto, esta técnica es el mejor método para la correcta estadificación prequirúrgica locorregional del cáncer gástrico. Los errores

suelen corresponder a sobrevaloración en casos de tumores ulcerados y a infravaloración en lesiones microinfiltrantes. Además, ofrece la posibilidad de practicar punción aspirativa dirigida, para obtener así material para el estudio anatomopatológico de lesiones submucosas infiltrantes y de adenopatías locorregionales, con alta sensibilidad (90%) para la confirmación de malignidad.

Tomografía por emisión de positrones

Aunque no sirve para definir la profundidad de invasión tumoral, es muy sensible en la detección de afección ganglionar y de metástasis a distancia. Puede tener importancia para valorar la respuesta al tratamiento.

Laparoscopia

Aunque esta técnica se emplea poco en el estudio de extensión, hasta el 30%-40% de los pacientes con cáncer gástrico presentan metástasis que no han sido detectadas por las técnicas convencionales mencionadas anteriormente (usualmente en el hígado o en el peritoneo). Su rendimiento para confirmar la resecabilidad del tumor llega a ser del 98%. Por ello estaría especialmente indicada en tumores localmente avanzados (T3 o superior), sobre todo en los que afectan al cardias y el área subcardial.

Diagnóstico diferencial

Como se ha mencionado, la clínica inicial del cáncer gástrico puede ser totalmente indistinguible de la ocasionada por la dispepsia funcional, por lo que es imperativo indicar una endoscopia.

En las lesiones gástricas, la endoscopia asociada al estudio histológico proporcionará el diagnóstico diferencial frente a tumores benignos y al resto de los tumores malignos gástricos, incluidas las metástasis. La histología también es clave para diagnosticar correctamente otras entidades infrecuentes que pueden causar lesiones gástricas infiltrantes o ulceradas, como la tuberculosis, la sarcoidosis, la amiloidosis o la enfermedad de Crohn.

Por su frecuencia, el principal problema es la diferenciación entre un cáncer ulcerado y una úlcera péptica gástrica. Para evitar errores diagnósticos, y ante toda úlcera gástrica con histología de benignidad, es

obligatorio repetir la endoscopia no más de 2 meses después de finalizar el tratamiento para confirmar su cicatrización y obtener nuevas muestras para biopsia y citología en el caso de persistencia de la lesión.

Pronóstico

En conjunto, el cáncer gástrico aún tiene un mal pronóstico, que no se ha modificado sustancialmente en estos últimos años. Entre los diversos factores pronósticos, el más importante, con valor predictivo independiente, es la estadificación del tumor según la clasificación TNM. Entre los tumores resecables, el factor pronóstico independiente más relevante es el grado de afección ganglionar. En la tabla 16-5 se representan las supervivencias a los 5 años según el estadio tumoral, que oscilan desde más del 90% del estadio 0 hasta el 5% del estadio IV. Además del estadio tumoral, son factores de mal pronóstico la escasa experiencia del equipo quirúrgico, la localización proximal del tumor, la imposibilidad de resección completa y la *linitis plástica.* También se ha atribuido un peor pronóstico a los casos con valores preoperatorios altos de marcadores tumorales, como el CA 72-4, el CEA y el CA 19-9.

Tabla 16-5

Pronóstico del adenocarcinoma gástrico

Estadio TNM	Supervivencia a los 5 años (%)
0	95
IA	95
IB	87
IIA	50
IIB	50
IIIA	38
IIIB	20
IIIC	10
IV	< 5

En los pacientes sometidos a gastrectomía subtotal o total no debe olvidarse la aparición de secuelas como el síndrome del asa aferente, el síndrome de *dumping*, la diarrea por sobrecrecimiento bacteriano, los déficits de hierro o vitamina B_{12} y la pérdida ponderal. En general, estos

pacientes deben recibir aportes adicionales de vitamina B_{12}, así como de enzimas pancreáticas si presentan esteatorrea.

Tratamiento

El tratamiento del cáncer gástrico depende de la situación clínica del paciente *(performance status)*, del estadio evolutivo, del tipo histológico y de la localización del tumor.

Cáncer gástrico precoz (Tis o T1)

Cuando afectan sólo a la mucosa (Tis y T1a), se puede plantear un tratamiento conservador basado en la resección mucosa endoscópica en los tumores de tipo intestinal, elevados y menores de 20 mm de diámetro, y en los deprimidos menores de 10 mm, sin ulceración.

Dado que la incidencia de metástasis ganglionares es del 2%, no parece necesario realizar una linfadenectomía. Si está afecta la submucosa (T1b), la intervención convencional es aún el tratamiento estándar. Hasta en un 20% de casos es posible detectar diseminación ganglionar, por lo que es preciso realizar una linfadenectomía.

Cáncer gástrico localmente avanzado y potencialmente resecable

Cuando no existe diseminación metastásica, el tratamiento de elección es siempre la resección quirúrgica. Se consideran neoplasias localmente avanzadas y potencialmente resecables las que pertenecen a los estadios IB, II, o III, a excepción de las que el tumor primario corresponde a una lesión T4b por invasión de grandes vasos, cabeza pancreática o afección hepática extensa.

La resección quirúrgica representa el único tratamiento potencialmente curativo para el cáncer gástrico. En EE. UU. y Europa, la tasa de resecabilidad media es cercana al 49% y sólo en la mitad de estos casos se puede realizar una gastrectomía con pretensión curativa. Se recomienda la gastrectomía subtotal distal para los adenocarcinomas de tipo intestinal localizados en el tercio distal del estómago, mientras que la gastrectomía total es el procedimiento de elección en tumores del tercio proximal y medio del estómago, así como en pacientes con adenocarcinomas de tipo

difuso. Cuando existe invasión de estructuras adyacentes, puede practicarse una exéresis de los órganos afectados (páncreas, bazo, colon, hígado). A pesar de que puede aumentar la morbilidad postoperatoria, en todos los casos se recomienda una linfadenectomía D2, que incluye las cadenas ganglionares del primer nivel (paracardiales derechas e izquierdas, curvaturas mayor y menor, suprapiloricas e infrapiloricas) y también las del segundo nivel (cadenas de la arteria gástrica izquierda, hepática común, tronco celíaco, hilio esplénico y arteria esplénica). En algunos casos de elevado riesgo puede limitarse la linfadenectomía a la región D1. Es importante señalar que para poder asegurar una correcta estadificación N, la pieza operatoria debe incluir más de 15 ganglios. El abordaje laparoscópico es posible en casos de cáncer gástrico precoz o incluso en tumores más avanzados.

A pesar de realizar una cirugía radical, un elevado porcentaje de casos (35%-50%) presentarán recidiva de la enfermedad, sobre todo peritoneal (34%-46%) o a distancia (26%-31%) y, en menor medida, locorregional (19%-32%). Por ello, suele aconsejarse tratamiento complementario con quimioterapia o radioquimioterapia combinada, que puede aplicarse, respecto de la cirugía, antes (neoadyuvancia), después (adyuvancia) o en ambos períodos (quimioterapia perioperatoria).

Cáncer gástrico localmente avanzado y/o metastásico no resecable

En estos casos no está indicada la cirugía radical, y se debe recurrir a la cirugía paliativa para el tratamiento de algunas complicaciones, como hemorragia u obstrucción, que no puedan solucionarse por métodos endoscópicos (escleroterapia, ablación por láser, terapia fotodinámica, inserción de prótesis autoexpandibles). En estas situaciones debe intentarse la resección siempre que sea posible, ya que las técnicas derivativas no proporcionan buenos resultados. Existe un amplio consenso a favor de efectuar tratamiento quimioterápico si no existen contraindicaciones y el paciente presenta un estado general conservado. No obstante, no existe ningún esquema de tratamiento que pueda considerarse estándar. Cuando se demuestra sobreexpresión de HER2, el tratamiento con trastuzumab ha demostrado capacidad para mejorar la supervivencia. En determinados

casos de enfermedad metastásica avanzada, la radioterapia externa puede paliar alguno de los síntomas, como dolor óseo y hemorragia tumoral.

Prevención

En cuanto a la prevención primaria, existen evidencias sólidas de que las dietas ricas en vegetales y frutas y la refrigeración de la comida pueden prevenir el desarrollo del cáncer gástrico. La vitamina C también parece ser protectora, así como las dietas ricas en cereales integrales, carotenoides, ajo o té verde. Diversos estudios sugieren que el consumo regular de AAS podría reducir a la mitad el riesgo de cáncer gástrico.

En cuanto a la infección por *H. pylori*, de momento no existen vacunas eficaces y tan sólo se aconseja tratamiento erradicador como medida de profilaxis en los familiares de primer grado de pacientes con cáncer gástrico o en individuos con antecedentes personales de cáncer gástrico tratado localmente. Las medidas de cribado poblacional, si bien se han mostrado eficaces, tan sólo son aplicables en países que, como Japón, presentan una alta incidencia de cáncer gástrico y cuentan con recursos suficientes. El papel de la vigilancia endoscópica en pacientes con condiciones preneoplásicas es controvertido. Cuando se sospecha un síndrome de cáncer gástrico difuso hereditario (tres miembros afectados, dos de ellos familiares de primer grado, con afectación de dos generaciones sucesivas y con un caso diagnosticado antes de los 50 años), se debe determinar la presencia de mutaciones en el gen de la E-cadherina en el caso índice y, si se demuestra, se puede ofrecer el análisis genético a sus familiares. Puesto que el riesgo de desarrollar una neoplasia gástrica difusa en los portadores de la mutación supera el 70%, se recomienda plantear una gastrectomía total profiláctica a estos individuos o, alternativamente, seguimiento endoscópico intensivo.

Linfoma gástrico

El linfoma gástrico primario es un tumor poco frecuente, que representa el 10% de todos los linfomas y el 5% del total de neoplasias gástricas. Por el contrario, el tracto gastrointestinal es la localización extranodal más habitual de los linfomas no hodgkinianos diseminados, y el estómago es el órgano más frecuentemente afectado. Suele aparecer en la sexta década de la vida, es más frecuente en los varones que en las mujeres, y se ha

observado un aumento de la incidencia de este linfoma en las últimas décadas. El tipo más habitual de linfoma gástrico primario es el linfoma de tipo MALT, o del tejido linfoide asociado a mucosa, y el linfoma difuso de célula B grande. Con menor frecuencia se describen otros tipos, como el linfoma del manto, el linfoma de Burkitt y el linfoma folicular.

El linfoma gástrico de tipo MALT es un linfoma de células B de la zona marginal, de comportamiento indolente, que presenta unos rasgos clínicos y evolutivos característicos. Con menor frecuencia, también se encuentran en el estómago linfomas difusos de célula B grande, con un comportamiento más agresivo y peor pronóstico que los de tipo MALT. Además, en ocasiones es posible hallar linfomas de tipo MALT con focos de linfoma difuso de célula B grande, lo que sugiere la posible evolución de los linfomas de tipo MALT a linfomas difusos de célula B grande. La localización más frecuente es en el estómago, aunque también se han descrito en el pulmón, las glándulas salivales, el tiroides y la mama. En todas estas localizaciones se puede reconocer un proceso inflamatorio de larga evolución como paso previo a la aparición del linfoma, que provoca la aparición de tejido linfoide en localizaciones donde habitualmente es inexistente. Una característica importante de este tipo de linfoma es la tendencia a permanecer localizado en el órgano afecto durante largos períodos de tiempo, a diferencia de los otros linfomas no hodgkinianos.

En los últimos años se han acumulado numerosas evidencias que muestran una clara relación etiopatogénica entre la infección por *H. pylori* y el desarrollo del linfoma gástrico de tipo MALT. En primer lugar, numerosos estudios epidemiológicos han mostrado la elevada prevalencia de *H. pylori* en pacientes diagnosticados de linfoma de tipo MALT, mientras que otros observan una mayor incidencia de linfoma de tipo MALT en áreas geográficas con elevada prevalencia de infección por *H. pylori.* Por otra parte, estudios experimentales han mostrado el efecto estimulador que ejerce *H. pylori* en la proliferación de células de linfoma gástrico. Finalmente, la erradicación de *H. pylori* se sigue de la regresión completa del linfoma de tipo MALT de bajo grado en el 70%-80% de pacientes.

El mecanismo íntimo por el cual la infección por *H. pylori* puede dar lugar a la aparición de un linfoma de tipo MALT no está bien aclarado, pero es probable que intervengan factores ambientales, factores relacionados con

el huésped y otros relacionados con el propio germen. Si se considera la elevada prevalencia de la infección por *H. pylori* y la escasa incidencia de linfoma gástrico, es evidente que deben coincidir diferentes factores que favorezcan la transformación. Se ha sugerido que la propia infección por *H. pylori* podría ocasionar la aparición de alteraciones genéticas en algunos de los linfocitos B que proliferan como respuesta a la infección por *H. pylori*, lo que daría lugar a la aparición de una proliferación monoclonal de células linfomatosas. Estudios citogenéticos recientes han mostrado la existencia de alteraciones en gran parte de linfomas de tipo MALT, de las que destaca por su mayor frecuencia la traslocación t(11; 18), que está presente en el 30%-40% de linfomas gástricos de tipo MALT y no se identifica en otros tipos de linfoma no hodgkinianos.

Cuadro clínico y diagnóstico

El linfoma gástrico suele ser asintomático en sus fases iniciales, y, cuando ocasiona manifestaciones clínicas, estas suelen ser inespecíficas, propias de una dispepsia; en raras ocasiones, se presenta como hemorragia digestiva alta. La gastroscopia permite observar lesiones de la mucosa gástrica, que pueden ir desde la simple hiperemia hasta la tumoración gástrica evidente, aunque la lesión más característica es la presencia de pliegues gástricos engrosados y úlcera única o múltiple. El diagnóstico definitivo se obtiene tras el estudio histológico e inmunohistoquímico de las muestras de biopsia obtenidas durante la endoscopia, aunque el carácter submucoso de estas lesiones puede requerir la práctica de macrobiopsias para obtener el diagnóstico.

Una de las características de este tipo de linfomas es su confinamiento en el estómago en el momento del diagnóstico, sobre todo en los linfomas de tipo MALT que muestran una baja capacidad de diseminación a distancia. No obstante, se debe realizar un estudio de extensión, que en este caso será de vital importancia para confirmar la localización exclusivamente gástrica y poder planificar el tratamiento. Este estudio debe incluir analítica general sin olvidar parámetros específicos, como la lactato-deshidrogenasa y la β_2-microglobulina sérica, una correcta exploración orofaríngea para descartar afectación del anillo de Waldeyer, biopsia de médula ósea, TC toracoabdominal y PET para descartar la presencia de adenopatías

patológicas o afección de otros órganos. La ecografía endoscópica ha mostrado ser una técnica de gran utilidad en el diagnóstico inicial y el seguimiento del linfoma gástrico, porque proporciona información de la profundidad de la afección de la pared gástrica o la presencia de adenopatías perigástricas, lo cual puede ser útil para establecer el pronóstico y valorar la respuesta al tratamiento. Una vez realizado el estudio de extensión se determinará el estadio evolutivo del linfoma (cuadro 16-11).

Cuadro 16-11 Clasificación evolutiva del linfoma gástrico

I_E. Afección gástrica sin invasión ganglionar
$II1_E$. Afección gástrica y de los ganglios contiguos al estómago
$II2_E$. Afección gástrica y de ganglios distantes del estómago por debajo del diafragma
III_E. Afección gástrica y de ganglios a ambos lados del diafragma
IV_E. Enfermedad diseminada

El pronóstico depende del estadio tumoral, de manera que la supervivencia a los 5 años del linfoma en estadio I_E es del 85%, frente al 20% del estadio IV_E. El linfoma gástrico de tipo MALT de bajo grado suele tener un buen pronóstico, con una supervivencia a los 5 años del 90%.

Tratamiento

Debido a la evidente relación que existe entre el linfoma gástrico de tipo MALT y la infección por *H. pylori*, el tratamiento de primera elección es la erradicación de *H. pylori* con una pauta antibiótica convencional, lo cual también puede ser válido para casos seleccionados de linfoma de alto grado (v. Infección por *Helicobacter pylori*). Tras confirmar la erradicación de *H. pylori*, la regresión completa del tumor puede demorarse hasta 6 meses, durante los cuales no se ha descrito diseminación del tumor en ningún caso, probablemente debido a su lento crecimiento y baja capacidad de diseminación. Con el tratamiento erradicador se consigue la regresión completa del linfoma en un 80% de casos y la regresión parcial en un 10%.

Hay un 10% de pacientes que no responden a este tratamiento, en los cuales pueden concurrir diversos factores, como la presencia de focos de alto grado de malignidad, gran afección de la mucosa gástrica, adenopatías perigástricas patológicas y ciertas mutaciones genéticas de las células linfomatosas. El seguimiento a largo plazo es fundamental en los pacientes con regresión completa del linfoma, porque se han descrito casos de recidiva del linfoma varios años después de su regresión, posiblemente por reinfección por *H. pylori* en algunos casos.

En los pacientes con linfoma de tipo MALT que presentan fracaso del tratamiento erradicador (no se consigue erradicar *H. pylori* o tras la erradicación no se observa la regresión del linfoma) o en los que presentan histología de linfoma difuso de células B grande, y en los otros tipos de linfomas primarios del estómago, está indicada la quimioterapia con clorambucilo o CHOP (ciclofosfamida, adriamicina, vincristina y prednisona) y, más recientemente, la asociación de fármacos como el rituximab. A pesar de los buenos resultados del tratamiento quirúrgico, que consiste en la gastrectomía total, esta opción terapéutica suele utilizarse en pocos casos y sólo cuando han fallado los otros tratamientos.

Tumores mesenquimales. Tumor del estroma gastrointestinal

Los tumores mesenquimales del tracto gastrointestinal son un grupo de neoplasias benignas o malignas de crecimiento submucoso y originadas probablemente a partir de las células intersticiales de Cajal, que se localizan en el estómago en el 70% de casos y a este nivel representan el 2% de los tumores. La terminología de estos tumores ha experimentado recientes revisiones, a partir de las cuales se pueden distinguir tumores de origen muscular (leiomiomas y leiomiosarcomas), tumores de origen neural (schwannomas, neurofibromas, neuroblastomas, ganglioneuromas, paragangliomas), y tumores del estroma gastrointestinal propiamente dichos o GIST, que se distinguen de los otros por sus características inmunohistoquímicas. No hay diferencias en razón del sexo y suelen diagnosticarse en la quinta o la sexta décadas de la vida.

Histológicamente, los GIST pueden mostrar una estirpe muscular o neural o ser indiferenciados. A diferencia del resto de los tumores

mesenquimales, expresan el antígeno CD117 (parte del receptor c-kit), que se puede demostrar por inmunohistoquímica. El grado de malignidad depende fundamentalmente del tamaño (> 5 cm) y de criterios histológicos como un alto nivel de mitosis (> 10 mitosis por campo de gran aumento).

La mayoría de estos tumores cursan de forma asintomática y suelen descubrirse de forma incidental durante una exploración por otra causa, una intervención quirúrgica o la necropsia. Pueden dar lugar a síntomas gastrointestinales diversos, como náuseas, vómitos, dolor abdominal, hemorragia digestiva y obstrucción del vaciado gástrico. En los pacientes sintomáticos, la hemorragia digestiva debida a la ulceración del tumor es la forma de presentación más habitual. En otros casos, el diagnóstico se hace al descubrir las metástasis en el hígado o el peritoneo, y más raramente en los ganglios linfáticos, el hueso y el pulmón. La ecografía endoscópica puede ser de gran utilidad en el diagnóstico y en establecer el pronóstico, porque ofrece una exploración morfológica del tumor y permite realizar una punción aspirativa para el estudio histológico. La TC es útil para la estadificación del tumor.

El tratamiento de elección es la resección quirúrgica sin linfadenectomía, debido a la rareza de la extensión ganglionar. En función de la presencia de datos de elevada malignidad, se puede valorar el tratamiento complementario con quimioterapia y radioterapia. Las tasas de supervivencia a los 5 años son del 60% tras la intervención quirúrgica aparentemente curativa y del 25% con la operación paliativa. Actualmente, en casos de GIST irresecables o metastatizados que expresan CD117 se utiliza el tratamiento con imatinib, un fármaco inhibidor de la tirosín-cinasa, con excelentes resultados en estudios controlados, de manera que se consigue la respuesta parcial o completa en el 60% de casos y la estabilización del tumor en un 20% adicional. En casos de resistencia primaria o secundaria (que puede observarse hasta en el 50% de los pacientes) pueden utilizarse dosis más elevadas de imatinib u otros inhibidores de la tirosín-cinasa como el sunitinib.

Tumor carcinoide

El tumor carcinoide es uno de los tumores neuroendocrinos más frecuentes del tracto digestivo, pero en el estómago sólo asientan un 2%-3% de los

mismos, que representan el 0,5% de los tumores gástricos. La lesión se origina en las células *enterocromaffin-like*, que segregan neuropéptidos como la serotonina, la gastrina, la somatostatina, las catecolaminas, etc. Suelen presentarse entre la sexta y la séptima décadas de la vida y son más frecuentes en la mujer. Se distinguen tres tipos de tumores carcinoides gástricos: los tumores de tipo 1 representan el 70%-80% de los carcinoides gástricos, se localizan en el fórnix y el cuerpo gástrico, y se asocian con la anemia perniciosa y la atrofia gástrica, por lo que van acompañados de hipergastrinemia; los tumores de tipo 2 representan el 5% de los carcinoides gástricos y se originan en el contexto de la hipergastrinemia secundaria al síndrome de Zollinger-Ellison que aparece en pacientes con el síndrome de neoplasia endocrina múltiple de tipo I; finalmente, los tumores de tipo 3 o esporádicos no se asocian a hipergastrinemia y se caracterizan por una lesión única y grande que suele tener un comportamiento agresivo, con presencia de metástasis en el momento del diagnóstico y, por tanto, posibilidad de presentar un síndrome carcinoide clínico.

Los tumores de tipos 1 y 2 suelen caracterizarse por lesiones pequeñas y múltiples, que se diagnostican en el transcurso de exploraciones endoscópicas realizadas por motivos diversos. El tipo 3 es un tumor agresivo que puede dar síntomas, metástasis y síndrome carcinoide. El síndrome carcinoide se presenta en un 5% de los pacientes, sólo en los que tienen metástasis hepáticas, y se caracteriza por aparición de enrojecimiento facial, dolor abdominal y diarrea.

El diagnóstico se efectúa por endoscopia, con aspecto similar al de una úlcera, masa o pólipo, sin rasgos característicos. Pueden estar elevados los niveles en la orina de 5-hidroxiindolacético y serotonina. La gammagrafía para receptores de la serotonina es positiva en el 75% de casos. En la estadificación es útil la ecografía endoscópica para determinar la invasión local, y la TC para identificar metástasis.

Los carcinoides de tipos 1 y 2 de menos de 2 cm pueden ser tratados con resección endoscópica y posterior seguimiento, mientras que los tumores de mayor tamaño y las lesiones invasivas requieren gastrectomía total o parcial. Los carcinoides de tipo 3 son más agresivos, por lo que el tratamiento de elección es la gastrectomía con linfadenectomía. En situaciones de enfermedad avanzada con metástasis, la resección del tumor gástrico puede mejorar el estado y la supervivencia del paciente. Las

metástasis pueden tratarse con poco resultado mediante quimioterapia (5-fluorouracilo y estreptozocina). El síndrome carcinoide puede tratarse mediante la administración de octreótido o ciproheptadina.

Tumores metastásicos en el estómago

El estómago puede ser lugar de asiento de metástasis provenientes de otros tumores, como los cánceres de mama, pulmón, ovario, colon y testículo. Las metástasis de melanoma suelen presentar una ulceración central que les confiere un aspecto característico. Se debe descartar la posibilidad de metástasis gástricas cuando un paciente con tumor primario conocido presente molestias epigástricas. El diagnóstico se obtendrá mediante gastroscopia con biopsia.

Pólipos gástricos

Los pólipos gástricos son lesiones infrecuentes que se diagnostican en el 1-5% de los individuos sometidos a gastroscopia por diferentes motivos. Pueden ser únicos o múltiples, y, en alguna ocasión, están asociados a otros síndromes polipósicos como la poliposis adenomatosa familiar o el síndrome de Peutz-Jeghers. Se pueden distinguir dos tipos: los pólipos hiperplásicos o inflamatorios frecuentemente asociados a la gastritis por *H. pylori*, que representan el 90% de casos y se caracterizan por su mínimo potencial de degeneración maligna (2%); el 10% restante corresponde a los pólipos adenomatosos. Los pólipos hiperplásicos de glándulas fúndicas se asocian con frecuencia a la poliposis adenomatosa familiar del colon, por lo que su hallazgo obliga a explorar el colon; estas lesiones también pueden observarse, sin embargo, en pacientes tratados con IBP.

Los adenomas gástricos constituyen lesiones auténticamente neoplásicas con elevado potencial de malignización; este es mayor si se superan los 2 cm de tamaño. Pueden presentarse de modo aislado o como parte de una adenomatosis cólica familiar.

El tratamiento de los pólipos sintomáticos (hemorragia, obstrucción) o los de tamaño superior a 2 cm es la resección preferentemente por endoscopia, o por cirugía si son de gran tamaño. Los pólipos menores de 2

cm pueden ser biopsiados inicialmente y, si el estudio histológico muestra cambios adenomatosos, deben ser extirpados.

Tumores del duodeno

Los tumores duodenales son mucho menos frecuentes que los de estómago y colon; los más habituales son los carcinomas, los linfomas y los tumores del estroma gastrointestinal. Dado que la mayoría de sus características clínicas y terapéuticas son similares a las de los tumores de yeyuno e íleon, que se tratarán en otro capítulo, destacaremos tan sólo las neoplasias duodenales que muestran rasgos diferenciales: carcinoma duodenal (se excluyen los ampulomas; v. cap. 30, Ictericias y enfermedades de las vías biliares) y pólipos duodenales.

Adenocarcinoma duodenal

El adenocarcinoma primario del intestino delgado es un tumor infrecuente que representa el 2% de los tumores duodenales, y su localización más frecuente es el duodeno en el 55% de casos. Se origina a partir de adenomas o áreas de displasia duodenal y suele diagnosticarse a partir de los 50 años de edad. Los adenomas duodenales pueden encontrarse en el contexto de una poliposis adenomatosa familiar. Dentro del duodeno, el 60% de las lesiones asientan en la región periampular. En sus fases iniciales, el tumor no produce síntomas. Posteriormente puede aparecer dolor de características inespecíficas. Los tumores avanzados se manifiestan por un cuadro de vómitos debido a la estenosis de la luz, hemorragia por sangrado tumoral y un cuadro clínico de ictericia o pancreatitis aguda en las lesiones periampulares.

El aspecto endoscópico del tumor en sus fases precoces y avanzadas es similar al del cáncer gástrico, y el diagnóstico se realiza mediante la obtención de biopsias y el estudio histológico. Tras el estudio de extensión mediante TC y ecografía endoscópica, el tratamiento es quirúrgico, con resección tumoral y limpieza ganglionar. En los tumores de segunda porción, y por imperativos anatómicos, deberá efectuarse una duodenopancreatectomía cefálica o intervención de Whipple. Generalmente se llega al diagnóstico en fases tardías, por lo que la cirugía tiene una

resecabilidad del 60%-75%, con una mortalidad operatoria del 6%-12% y una supervivencia media a los 5 años del 20%-35%, que asciende al 45%-55% para la cirugía aparentemente curativa. Una vez más, el factor pronóstico fundamental es el estadio del tumor, seguido por la localización, con un peor pronóstico para las lesiones periampulares. La resección endoscópica puede estar indicada en casos seleccionados de adenocarcinomas superficiales, menores de 2 cm y no invasivos. En los casos inoperables puede solucionarse la estenosis duodenal mediante la colocación de una prótesis metálica en la luz duodenal o con una gastroenteroanastomosis quirúrgica. El tratamiento paliativo de la ictericia obstructiva puede consistir en la colocación de una prótesis biliar o la realización de una derivación biliodigestiva quirúrgica.

Pólipos duodenales

En la primera porción duodenal son frecuentes los brunneromas o hiperplasia de las glándulas de Brunner, que no deben considerarse como tumores y sólo constituyen un hallazgo exploratorio.

Los pólipos duodenales suelen ser asintomáticos; su manifestación más frecuente es el sangrado. Las lesiones de gran tamaño pueden llegar a dar ocasionalmente un cuadro suboclusivo, y las periampulares, producir ictericia. Los pólipos pueden ser únicos o múltiples, y presentarse aislados o en el seno de un síndrome polipósico: adenomas en la poliposis adenomatosa familiar y hamartomas en el síndrome de Peutz-Jeghers.

En la poliposis adenomatosa familiar se ha comunicado que hasta un 90% de los pacientes pueden llegar a tener adenomas en el duodeno, aunque sólo un 5% de ellos desarrollarán un cáncer. El adenocarcinoma duodenal es la principal causa de muerte por neoplasia en los pacientes con poliposis adenomatosa familiar sometidos a proctocolectomía.

Confirmada también en el duodeno la secuencia de transformación adenoma-carcinoma, está indicada la resección de todos los adenomas duodenales. Esta resección deberá ser quirúrgica en los casos en que el tamaño o la mala accesibilidad a la lesión impidan el tratamiento endoscópico. Posteriormente, los pacientes precisarán seguimiento evolutivo para descartar la aparición de nuevos pólipos.

Bibliografía especial

Ahmad A, Govil Y, Frank B. Gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. Am J Gastroenterol 2003;98:975-86.

Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A. American Joint Committee on Cancer Staging Manual, 7th ed. New York: Springer; 2010.

Ford AC, Forman D, Hunt R, Yuan Y, Moayyedi P. Helicobacter pylori eradication therapy to prevent gastric cancer in healthy asymptomatic infected individuals: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ 2014;348:g3174.

Koh TJ, Wang TC. Tumors of the stomach. En: Sleisenger MH, Fordtran JS, eds. Gastrointestinal and Liver Disease, 7th ed. Philadelphia: Saunders; 2002. p. 829-55.

Leung WK, Ng EKW, Sung JY. Tumors of the stomach. En: Yamada T, ed. Textbook of Gastroenterology, 4th ed. Philadelphia: Lipincott Williams & Wilkins; 2003. p. 1416-40.

Otras enfermedades y anomalías de estómago y del duodeno

L. Bujanda Fernández de Piérola

Vólvulo gástrico

El vólvulo gástrico es una afección poco frecuente que consiste en una torsión del estómago sobre sí mismo, y que aparece generalmente en mayores de 50 años. Pueden distinguirse tres tipos en función del eje de torsión. El más común es el vólvulo organoaxial, que se produce cuando el estómago rota más de 180° sobre el eje imaginario que une el cardias con el píloro. El cardias y la segunda porción del duodeno se encuentran fijos y actúan como puntos de anclaje, para crear una obstrucción en asa ciega. El vólvulo mesentericoaxial o transversal suele ser parcial (< 180°) y recurrente; su eje une transversalmente el punto medio de las curvaturas mayor y menor del estómago. Un tercer tipo sería la forma mixta de las anteriores.

En la *patogenia* de la torsión están implicados factores predisponentes, como la laxitud de los ligamentos en el vólvulo primario. En el secundario (> 60% de los casos) suelen existir hernia diafragmática paraesofágica, elevación o eventración del hemidiafragma izquierdo y cirugía gástrica previa. El 15%-20% de los vólvulos se producen en niños con defectos congénitos del diafragma, como el orificio de Bochdalek. Como factores desencadenantes actúan el hiperperistaltismo, la aerocolia y la presencia de tumores abdominales y procesos que empujan al estómago hacia arriba.

Clínicamente se diferencian el *vólvulo agudo* y el *vólvulo crónico.* El agudo suele ser organoaxial con obstrucción y, en ocasiones, estrangulación vascular. Se presenta de forma súbita con dolor epigástrico o torácico intensísimo asociado a náuseas o arcadas violentas y persistentes que no se acompañan de vómitos con contenido gástrico, sino que arrojan sólo saliva («vómitos secos») y la imposibilidad de pasar el extremo distal del esófago con la sonda nasogástrica (tríada de Borchardt). Pronto aparecen signos de *shock* y de peritonitis por perforación gástrica. La radiología simple de

abdomen y tórax confirma el *diagnóstico* al mostrar el estómago lleno de aire e invertido en la parte superior del abdomen o dentro del tórax en una hernia diafragmática. Ante la sospecha, la TC puede confirmar el diagnóstico. El *tratamiento* es quirúrgico y muy urgente. Diferir la intervención significa una mortalidad que, en algunas series, supera el 30%. Siempre que sea posible, el abordaje debe ser por laparoscopia, en la que se realiza una reducción del vólvulo y una gastropexia a la pared anterior del abdomen. Algunos casos han sido tratados con éxito mediante descompresión con sonda nasogástrica, endoscópica y/o gastrostomía percutánea endoscópica.

El *vólvulo crónico* puede ser asintomático, pero en general produce dolor epigástrico recurrente poco intenso, distensión abdominal, borborigmos posprandiales y cuadros seudoanginosos debido a la compresión del hemidiafragma izquierdo por el estómago distendido. Puede pasar inadvertido o confundirse con un trastorno funcional hasta que se realiza una radiografía durante un episodio de exacerbación de los síntomas y se observan dos niveles hidroaéreos en el hipocondrio izquierdo. Por lo general, el tratamiento es conservador. La desvolvulación puede conseguirse con la sonda nasogástrica o con el fibrogastroscopio, aunque suele recidivar (más del 60% de los pacientes vuelven a presentar síntomas). En los casos con síntomas más intensos debe recurrirse a la cirugía, si es posible laparoscópica, para realizar una gastropexia y corregir los posibles factores predisponentes.

Dilatación aguda del estómago

La dilatación aguda del estómago es una forma de íleo paralítico de aparición brusca, que consiste en la pérdida de actividad motora del estómago con imposibilidad de evacuar su contenido. La acumulación de aire y secreciones conduce a una dilatación progresiva del órgano. Esta afección ha recibido diversas denominaciones, como *dilatación aguda postoperatoria*, *parálisis gástrica* y *gastroplejía.*

Ha sido una complicación clásica de la cirugía abdominal o pelviana bajo anestesia general, pero también se han observado casos en intervenciones extraabdominales o en técnicas de ablación para el tratamiento de la fibrilación auricular. En la actualidad se observa con menor frecuencia,

debido quizá al uso sistemático de la aspiración nasogástrica, el control correcto del equilibrio acidobásico y la manipulación cuidadosa de los tejidos durante las intervenciones. La gastroparesia diabética es otra causa posible de dilatación gástrica como consecuencia de la afección de los plexos autónomos viscerales y del sistema extrínseco de regulación. Algo similar ocurre en la gastroparesia de la amiloidosis primaria, en la hipotensión ortostática y en el síndrome de Shy-Drager (insuficiencia del sistema nervioso autónomo). También se han descrito dilataciones en situaciones de dolor intenso, enfermedades neurológicas, autoinmunes o vasculares, infecciones, politraumatismos, estrés o tras una estimulación laberíntica. La sobredosis de algunos fármacos, como opiáceos o antidepresivos, y la anorexia nerviosa o la bulimia son más raras y a veces no se encuentra una causa aparente.

Todas las circunstancias mencionadas conducen a una inhibición de la motilidad gástrica, ya sea de origen neurógeno o metabólico, que impide, en ausencia de obstrucción mecánica, la evacuación del estómago. La rápida acumulación de aire y secreciones origina una enorme dilatación gástrica que puede provocar un *shock* hipovolémico.

Clínicamente, se presenta en forma más o menos brusca. Al principio el paciente refiere molestias en el epigastrio (pesadez, hinchazón, eructos), que pronto se transforman en dolores violentos, vómitos copiosos por rebosamiento (sin esfuerzo por parte del paciente) muy cuantiosos y frecuentes (aunque a veces no hay vómitos), distensión abdominal con abombamiento del hipocondrio izquierdo y el epigastrio, bazuqueo y disminución de los ruidos peristálticos. El estado general empeora rápidamente y aparecen signos de deshidratación y *shock*.

La confirmación del *diagnóstico* requiere una radiografía simple de abdomen, en la que se aprecia una gran dilatación de la cavidad gástrica con un nivel hidroaéreo. Puede hallarse alcalosis hipoclorémica e hipopotasémica, secundaria a los vómitos, y signos de hemoconcentración por deshidratación. El diagnóstico diferencial obliga a excluir la peritonitis, la obstrucción intestinal alta y la isquemia mesentérica aguda. Ante la duda o la sospecha de estos diagnósticos, se debe realizar una TC. En ocasiones hay que realizar una endoscopia alta para descartar una obstrucción mecánica, como una estenosis de píloro, una neoplasia o una enfermedad ulcerosa.

El *tratamiento* debe aplicarse con urgencia y requiere la aspiración continua por sonda nasogástrica, la reposición hidroelectrolítica, el control de la glucemia y la administración de fármacos procinéticos (metoclopramida, domperidona o eritromicina). En algunos casos se debe recurrir a la gastrostomía, la yeyunostomía o la resección parcial o total del estómago. No debe olvidarse que, aunque se logre descomprimir el estómago, es posible que se hayan producido fenómenos de necrosis, que conducirán a perforación y peritonitis. Un alto porcentaje de los casos no tratados evolucionan a la muerte. En casos de recidiva, la pilorotomía endoscópica ha mostrado buenos resultados. En casos aislados se han utilizado prótesis transpilóricas.

Divertículos gástricos

A diferencia de los divertículos de colon o de duodeno, los de localización gástrica son poco frecuentes, con una prevalencia en estudios autópsicos del 0,01%-0,11%. El 75% se localiza en la cara posterior del cuerpo gástrico (∼2 cm por debajo del cardias), el 15% es prepilórico y el 10% restante se ubica entre estas dos áreas. Histológicamente pueden ser divertículos verdaderos, si contienen todas las capas del estómago, o falsos, cuando la mucosa y la submucosa se hernian a través de la capa muscular. Los primeros suelen ser yuxtacardiales, y los segundos, yuxtapilóricos.

Se clasifican en congénitos y adquiridos. Los yuxtacardiales se consideran congénitos, porque dependen de un punto de menor consistencia muscular en la cara posterior del estómago, donde penetra la arteria gástrica izquierda, que carece de cobertura parietal. El aumento recurrente de la presión intragástrica (tos, vómitos, estenosis pilórica, embarazo o estreñimiento) originará un divertículo por pulsión en el punto de menor resistencia. Los divertículos adquiridos son secundarios a deformidades inflamatorias (úlcera), neoplásicas o cicatriciales del estómago.

En su mayoría, los divertículos gástricos son *clínicamente* asintomáticos. Puede aparecer tras la ingesta dolor o sensación de plenitud, que pueden aliviarse con cambios posturales que faciliten el vaciamiento del divertículo. La complicación más frecuente es la anemia crónica secundaria a hemorragia por erosiones de la mucosa diverticular. También puede producirse una hemorragia masiva, pero es menos frecuente. La

perforación, la torsión del divertículo y el desarrollo de un adenocarcinoma son complicaciones excepcionales y suelen diagnosticarse en la intervención quirúrgica.

El *diagnóstico* se realiza habitualmente con estudios radiológicos con bario o TC, y el diagnóstico diferencial se plantea con la úlcera penetrante, tumores ulcerados (leiomiosarcoma), hernias diafragmáticas paraesofágicas y divertículos esofágicos epifrénicos. La fibrogastroscopia permite el diagnóstico tanto del divertículo como de sus complicaciones.

Como la mayoría de los divertículos gástricos son asintomáticos, el *tratamiento* debe limitarse a casos muy concretos. Los divertículos muy grandes (mayores de 4 cm) tienen más posibilidades de causar molestias o complicaciones que pueden requerir tratamiento quirúrgico, que puede realizarse por laparoscopia.

Divertículos de duodeno

Los divertículos de duodeno son mucho más frecuentes que los de localización gástrica. Su incidencia oscila entre el 6% y el 22% en las series de autopsia. Su tamaño varía entre pocos milímetros y varios centímetros, aunque la mayoría miden entre 1 y 5 cm. Generalmente se localizan en la segunda porción del duodeno próximos a la ampolla de Vater. Con menor frecuencia se localizan en la tercera porción y sólo un 10% se asientan en la cuarta.

Pueden ser extraluminales e intraluminales. Los primeros se adquieren al herniarse la mucosa y la submucosa por lugares de la pared duodenal donde entran vasos sanguíneos. Los intraluminales son congénitos y se desarrollan en la gestación al fallar la recanalización de células epiteliales que conforman la segunda porción del duodeno.

Clínicamente, los divertículos duodenales suelen ser asintomáticos. Sin embargo, se han publicado casos que han cursado con hemorragia digestiva, sobrecrecimiento bacteriano, perforación, absceso retroperitoneal e incluso fistulización al colon. Muy raramente se produce diverticulitis aguda, que cursa con dolor epigástrico o periumbilical irradiado al hipocondrio derecho o la espalda, fiebre, náuseas y leucocitosis. El diagnóstico, rara vez sospechado, suele realizarse al practicar una TC o una RM de la región. Los divertículos yuxtapapilares se han descrito como causa de pancreatitis

aguda y pueden asociarse con cálculos pigmentarios coledocales, y los intraluminales suelen producir obstrucción duodenal.

El *diagnóstico* suele realizarse durante una colangiopancreatografía retrógrada endoscópica o en un estudio radiológico por otro motivo que ofrece una imagen radiológica similar a los divertículos gástricos. Los divertículos intraluminales presentan una imagen radiológica de un fondo de saco ciego lleno de bario cuyo contorno se separa del duodeno por una línea radiotransparente. La endoscopia permite también diagnosticar esta patología, aunque con menor precisión, al pasar desapercibidos los divertículos más pequeños.

La mayoría de los divertículos extraluminales no requieren *tratamiento.* En caso de complicaciones graves está indicada la diverticulectomía quirúrgica por laparoscopia. Los intraluminales pueden resolverse mediante perforación endoscópica de su fondo con un asa o aguja de diatermia.

Bezoar

Los bezoares son cuerpos extraños formados por la concreción de vegetales, alimentos (fitobezoares), pelos (tricobezoares) o medicamentos (farmacobezoares), aunque se han descrito concreciones constituidas por goma de mascar, algodón y otros materiales.

El *fitobezoar* está compuesto por fibras vegetales, hojas, piel y pulpa de frutas. Se consideran factores predisponentes la gastrectomía parcial (sobre todo si se asocia a vagotomía), la gastroparesia diabética y cualquier situación que dificulte el vaciado gástrico. Otros factores que pueden contribuir a su formación son la disminución de la secreción de pepsina, la masticación incompleta de los alimentos y el tratamiento con anticolinérgicos o antagonistas H_2.

Entre los síntomas atribuibles al fitobezoar destacan: dolor epigástrico en el 70% de los casos, saciedad precoz, náuseas, vómitos y pérdida de peso. En la mitad de los pacientes es posible palpar una masa dura y desplazable en el hemiabdomen superior. La complicación más frecuente es la úlcera gástrica, que aparece en el 25% de los casos, y la más grave es la perforación. Cuando el bezoar o un fragmento de él pasan al intestino, pueden provocar un íleo obstructivo.

El *diagnóstico* puede sospecharse con el tránsito baritado, la ecografía abdominal o la TC. La endoscopia confirma el diagnóstico.

El *tratamiento* de elección es la disolución enzimática. Esta consiste en la administración de celulasa en forma de una solución de 5 g en 500 mL de agua (con una actividad de 200 UI/g) que el paciente sorbe a través de una pajita durante 20 min, 3 días consecutivos. La asociación de dosis menores de celulasa y *N*-acetilcisteína, junto con una dieta líquida y un gastrocinético (metoclopramida), logra la disolución de la mayoría de los fitobezoares en menos de 7 días. Otra posibilidad consiste en efectuar lavados gástricos con soluciones salinas, bicarbonatadas o incluso con zumo de piña o bebidas con contenido de cola. Las bebidas de cola resuelven el 50% de los fitobezoares y pueden ayudar al tratamiento endoscópico en el resto de los casos. Se aconseja administrar durante 12 horas 3.000 mL por vía oral o sonda nasogástrica. Su acción parece deberse a su pH bajo, al contenido de bicarbonato sódico y a las burbujas de CO_2. La endoscopia permite la fragmentación del bezoar mediante fórceps, litotriptor, bisturí o láser. También se ha conseguido la succión del bezoar con endoscopios que disponen de un canal auxiliar de gran tamaño. El tratamiento quirúrgico se reserva para las complicaciones, como perforación u obstrucción. La mortalidad producida por bezoares no tratados es alta, para alcanzar en algunas series el 70%. Una vez resuelto el fitobezoar, debe instaurarse un tratamiento profiláctico, que consistirá en modificar la dieta, o administrar procinéticos o enzimas de forma intermitente.

El *tricobezoar* es una concreción de pelos que suele aparecer en mujeres jóvenes que practican la tricofagia. Los tricobezoares son negros, por efecto del ácido gástrico, con independencia del color del pelo. A diferencia del fitobezoar, no requieren factores predisponentes gástricos. La agregación progresiva de pelos origina grandes masas que forman un molde del estómago. La clínica es similar a la del fitobezoar, si bien en estos casos es más evidente la masa abdominal (88%). La úlcera gástrica se asocia en el 10% de los casos y puede causar hipoproteinemia o anemia crónica. Algunas veces el tricobezoar es tan grande que ocupa todo el estómago y se prolonga hacia el intestino delgado e incluso el colon, para ocasionar

cuadros de oclusión intestinal; es lo que se conoce como *síndrome de Rapunzel*.

Los tricobezoares no responden al tratamiento enzimático. Cuando son pequeños puede intentarse la fragmentación endoscópica, pero en la mayoría de los casos la solución es quirúrgica. Además, es necesario el tratamiento psiquiátrico de la tricofagia.

Los *farmacobezoares* están formados por medicamentos. Entre los fármacos descritos están el sucralfato, preparados a base de psilio, geles de hidróxido de aluminio y la goma guar.

Cuerpos extraños gastroesofágicos

Su presencia puede ser por ingesta accidental o con finalidad autolesiva. Es más frecuente en niños, personas mayores con prótesis dentales, cuando existen alteraciones anatómicas, como estenosis, o en pacientes con esofagitis eosinofílica. En los niños, los cuerpos extraños más frecuentes son las monedas.

El *diagnóstico* lo proporciona, en muchas ocasiones, el propio paciente o sus familiares. Otras veces se recogerán síntomas faríngeos o esofágicos previos. Una vez que el cuerpo extraño está en el estómago, son pocos o ninguno los síntomas que ocasiona, salvo complicaciones. La endoscopia es la exploración indicada, ya que, además de confirmar la existencia del cuerpo extraño, permite muchas veces su extracción. Se recomiendan pruebas radiológicas en el caso de ingerir cuerpos radiopacos. La endoscopia se debe realizar en menos de 6 horas cuando el cuerpo extraño se localice en el esófago y produzca obstrucción completa. Si el paciente tiene alto riesgo de aspiración o la extracción se prevé compleja, debería hacerse tras realizar una intubación orotraqueal. Los factores de riesgo que se asocian al desarrollo de complicaciones, úlceras o perforaciones son el tiempo desde la impactación, el tipo de cuerpo extraño y el tamaño.

El *tratamiento* varía según el tipo de objeto ingerido. Si el objeto es romo, debe extraerse con pinzas de biopsia o con redes como la de Roth. Si es menor de 2 cm, abandona el estómago con rapidez y no causa habitualmente problemas en otros tramos. Las pilas de cloruro de mercurio o de dióxido de manganeso son peligrosas si existe alguna lesión estenótica donde puedan detenerse, por su capacidad para necrosar la pared del

esófago o estómago. En ese caso deben extraerse por endoscopia. Si no existen anomalías, puede vigilarse su tránsito digestivo y actuar en caso de detención. Los objetos punzantes o cortantes deben extraerse lo antes posible con ayuda de tubos auxiliares para evitar la lesión del esófago. En caso de ingesta de envoltorios de látex con cocaína u otras drogas no debe utilizarse el endoscopio, ya que su rotura conduciría a lesiones isquémicas o intoxicaciones. Debe vigilarse su progresión (suelen ser radiopacos) y, en caso de detención, se precisa intervención quirúrgica. En los casos de impactación de alimentos en el esófago sin causa aparente se deben tomar biopsias para descartar la esofagitis eosinofílica.

Bibliografía especial

Aghaie Meybodi M, Qumseya BJ, Shakoor D, Lobner K, Vosoughi K, Ichkhanian Y, et al. Efficacy and feasibility of G-POEM in management of patients with refractory gastroparesis: a systematic review and meta-analysis. *Endosc Int Open*. 2019;7:E322–E329.

Birk M, Bauerfeind P, Deprez PH, Häfner M, Hartmann D, Hassan C, et al. Removal of foreign bodies in the upper gastrointestinal tract in adults: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy*. 2016;48(5):489–496.

Iwamuro M, Okada H, Matsueda K, Inaba T, Kusumoto C, Imagawa A, et al. Review of the diagnosis and management of gastrointestinal bezoar. *World J Gastrointest Endosc*. 2015;7:336–345.

Verde F, Hawasli H, Johnson PT, Fishman EK. Gastric volvulus: unraveling the diagnosis with WPRs. *Emerg Radiol*. 2019;26:221–225.

Yeh TC. Laparoscopic resection of perforated duodenal diverticulum - A case report and literature review. *Int J Surg Case Rep*. 2016;28:204–210.

17

Enfermedades del intestino delgado y del colon. Generalidades, pruebas diagnósticas y anomalías del desarrollo

J. Cubiella Fernández

Introducción

Las funciones del intestino delgado y del colon están en relación con la digestión, absorción de nutrientes y eliminación de sustancias de desecho. El intestino presenta una amplia superficie de contacto con el contenido de la luz intestinal. En la luz intestinal se encuentran los nutrientes, las sustancias liberadas por otros órganos para la digestión de los alimentos, residuos del proceso de digestión y absorción y, finalmente, la flora bacteriana. La pared está compuesta por la mucosa, que actúa como barrera y facilitadora de la absorción de nutrientes; por la musculatura lisa, cuya función es propulsar el contenido intestinal hasta su expulsión en forma de heces, y, en muchos tramos, por una serosa que delimita el intestino. Para modular las funciones intestinales, existe una tupida red neurohormonal que regula las funciones intestinales. Asimismo, existen mecanismos inmunitarios en la mucosa que incluyen una población de linfocitos y células plasmáticas en las capas del epitelio y la lámina propia reforzados por cadenas de ganglios linfáticos. Finalmente, la irrigación del intestino se incluye en su mayor parte en la circulación entérica, dirigiéndose el flujo venoso hacia el hígado.

El conjunto de alteraciones en el intestino delgado y el colon provienen de la alteración de la estructura, contenido o función de las diversas partes que los constituyen. Para explorarlos, tenemos a nuestra disposición diversas pruebas que evalúan la estructura (diagnóstico por la imagen, técnicas endoscópicas) o la función (motilidad, absorción) intestinal. Adicionalmente, se pueden detectar biomarcadores en muestras histológicas, sangre o heces.

Pruebas diagnósticas

Pruebas morfológicas

Diagnóstico por la imagen

Estudio de la luz intestinal

La radiografía simple de abdomen permite evaluar la distribución del gas en el intestino delgado y en el colon. Las pruebas baritadas para el estudio de la luz intestinal —tránsito intestinal (enterografía cuando el contraste se administra por vía oral, enteroclisis cuando se administra a través de una sonda nasoduodenal) y enema opaco— han sido desplazadas por la introducción de pruebas multicorte, TC y RM, y los contrastes enterales. Actualmente, la enterografía mediante TC o RM es la prueba de elección para la valoración de las anomalías en la luz y la pared del intestino delgado. Por otra parte, aunque la colonografía por TC o RM permite detectar con exactitud pólipos colónicos mayores de 5 mm, su uso sólo se recomienda como alternativa a la colonoscopia cuando esta es incompleta.

Estudio de la pared intestinal y tejidos circundantes

Los hallazgos más frecuentemente detectados son el engrosamiento de pared, alteraciones en la captación, infiltración de la grasa, ascitis, masas inflamatorias o abscesos, fístulas o adenopatías. Su evaluación se basa en la TC, puesto que la RM requiere de más tiempo, tiene peor resolución espacial, está más sujeta a los artefactos asociados a la peristalsis, y el acceso a la técnica es más limitada. En cambio, estas limitaciones se reducen en la evaluación del recto, por lo que la RM es la técnica de elección en la evaluación de las neoplasias rectales y las complicaciones de la enfermedad de Crohn perianal. Adicionalmente, la introducción de la angiografía por TC o RM ha relegado la arteriografía al abordaje terapéutico del árbol vascular.

La principal limitación de la ecografía abdominal para la valoración de la pared intestinal es la interposición del gas. Sin embargo, los procesos inflamatorios provocan engrosamiento de la pared y disminución del

peristaltismo, reduciendo el contenido de gas. El uso de contrastes ecográficos mejora sensiblemente su utilidad en la evaluación de las lesiones de la pared intestinal, lo que permite rendimientos diagnósticos similares al de la RM. La ecografía endoscópica (USE) permite explorar las distintas capas que conforman la pared del tubo digestivo y las estructuras adyacentes, y realizar estudio citológico de las lesiones mediante punción aspirativa. En el intestino delgado, la USE sólo tiene interés para las lesiones mucosas y submucosas localizadas en la primera y la segunda porción duodenal. En el recto, constituye una técnica fundamental en la evaluación del cáncer de recto y de las complicaciones de la enfermedad de Crohn perianal.

Medicina nuclear

Los procedimientos se basan en la administración de un radiofármaco por vía intravenosa y la cuantificación de la captación en el órgano diana mediante una gammacámara externa. Son exploraciones sencillas con un nivel muy bajo de radiación. Esta técnica tiene diversas indicaciones: hemorragia digestiva baja (hematíes marcados con ^{99m}Tc), evaluación de la actividad y extensión de la enfermedad de Crohn (leucocitos marcados con ^{99m}Tc o ^{111}In), evaluación de abscesos abdominales (^{67}Ga), diagnóstico del divertículo de Meckel (pertecnetato ^{99m}Tc) y de los tumores neuroendocrinos (octreótido). La PET es un procedimiento de diagnóstico por imagen tridimensional que estudia la perfusión y el metabolismo de los órganos. Asociada a una TC multicorte (TC-PET) permite determinar la naturaleza tumoral de las lesiones sólidas. La utilidad en el cáncer digestivo se basa en su capacidad para la detección de la enfermedad a distancia y recidivas.

Endoscopia

Enteroscopia y cápsula endoscópica

La cápsula endoscópica tiene un diámetro pequeño y puede ingerirse con facilidad. Mediante una pequeña cámara de vídeo en color realiza fotografías que transmite a un grabador portátil. Las principales indicaciones son: hemorragia digestiva o anemia ferropénica no filiada,

sospecha de enfermedad de Crohn y de tumores no identificados por otros métodos diagnósticos y seguimiento de pacientes con síndromes hereditarios que predispongan al desarrollo de lesiones en el intestino delgado. El enteroscopio consiste en un endoscopio de 200 cm de longitud, y permite la obtención de muestras histológicas y la realización de terapéutica. La técnica combinada por vía oral y anal consigue la exploración completa del intestino delgado y del colon en casi la totalidad de los casos. El rendimiento diagnóstico es similar al de la cápsula endoscópica. Sin embargo, es una técnica compleja que requiere sedación y se acompaña de un riesgo no desdeñable de perforación. Por este motivo, su uso se reserva a los pacientes con hallazgos patológicos en la cápsula endoscópica que requieran confirmación histológica o sean susceptibles de tratamiento endoscópico.

Colonoscopia

Es la técnica de elección en el diagnóstico y el tratamiento de las enfermedades del colon. De modo habitual, permite examinar con detalle la mucosa y alcanzar en más del 90% de los casos el ciego y el íleon terminal. Las indicaciones de esta técnica son la evaluación de síntomas intestinales, el estudio de la anemia ferropénica, el cribado del cáncer colorrectal y la vigilancia en situaciones de alto riesgo (tras resección de pólipos o en la enfermedad inflamatoria intestinal, entre otras). La resección endoscópica (polipectomía, mucosectomía y disección submucosa) es la técnica terapéutica primordial en la colonoscopia y la responsable última de la prevención del cáncer colorrectal. Diversas técnicas de visualización (cromoendoscopia, magnificación) han mejorado el diagnóstico óptico, permitiendo detectar lesiones planas de difícil visualización con la luz blanca, y la caracterización histológica de las lesiones colónicas basándose en los patrones mucosos y vasculares.

Pruebas funcionales

Motilidad intestinal

La *manometría anorrectal* estudia la actividad motora del intestino y el estado de contracción y relajación de los esfínteres anales. La principal

indicación radica en el estudio del estreñimiento crónico, la incontinencia anal y los trastornos del suelo pélvico. Es útil en el diagnóstico de la aganglionosis colorrectal o enfermedad de Hirschsprung. La *defecografía* es una técnica radiográfica que analiza la dinámica defecatoria mediante la introducción de contraste baritado en el recto y el registro de su expulsión con videorradiografía. En los últimos años se ha sustituido por la defecografía mediante RM. El *tiempo de tránsito colorrectal* se estudia de forma fiable y sencilla con marcadores radiopacos, administrados por vía oral. Es útil en pacientes con estreñimiento crónico. La *electromiografía* es una técnica que evalúa la actividad eléctrica del tubo digestivo, tanto en condiciones basales como tras estímulos de determinadas fibras musculares. Su principal aplicación es el análisis del esfínter anal en pacientes con incontinencia. La *gammagrafía dinámica* consiste en la administración por vía oral de un alimento marcado con un radioisótopo. Analiza el tiempo de tránsito intestinal y requiere administrar material radiactivo, lo que limita el número de exploraciones.

Sensibilidad visceral

Los pacientes con síndrome de intestino irritable asocian con frecuencia hipersensibilidad visceral. Estos pacientes perciben con mucha intensidad estímulos dolorosos o de distensión que apenas capta la población general. Para definir el grado de *hipersensibilidad rectal* se introduce una sonda en el recto con un balón conectado a un barostato electrónico.

Absorción intestinal

Véase el capítulo 20, Diarrea.

Biomarcadores

Un biomarcador es una sustancia fácilmente detectable que permite identificar una condición (diagnóstico), determinar la evolución de dicha enfermedad (pronóstico) o predecir la respuesta a un fármaco (predictivo). Actualmente se utilizan dos biomarcadores diagnósticos: la calprotectina fecal para la detección y monitorización de la EII, y la hemoglobina fecal para el cribado del cáncer colorrectal. Se han establecido biomarcadores pronósticos y predictivos en cáncer digestivo, tanto en tejido como en células tumorales circulantes: expresión de proteínas reparadoras en tejido tumoral y mutaciones en KRAS y BRAF en cáncer colorrectal, expresión de proteínas reparadoras y Her2-neu en cáncer gástrico, y c-kit en GIST.

Malformaciones congénitas

Atresia intestinal

La atresia intestinal es la causa más frecuente de obstrucción intestinal neonatal. Puede presentarse en cualquier nivel del intestino delgado y es excepcional en el colon. Con frecuencia se asocia a otras malformaciones congénitas. Se produce por un defecto de recanalización del tubo digestivo o por trastornos isquémicos segmentarios. Habitualmente se realiza el diagnóstico prenatal mediante ecografía. La clínica variará en función del grado de obstrucción: vómitos de contenido bilioso de aparición más o menos precoces, con un curso constante o intermitente asociado a distensión abdominal. El diagnóstico se establece por la clínica, ecografía y radiografía simple de abdomen. El tratamiento es quirúrgico, teniendo en cuenta que las atresias pueden ser múltiples.

Duplicaciones y anomalías de la rotación intestinal

Se denomina *duplicaciones digestivas* a las estructuras quísticas que se desarrollan en íntimo contacto con la pared intestinal en su cara mesentérica. Contienen epitelio digestivo y secretor, pueden comunicarse directamente con la luz intestinal y se suelen localizar en el íleon. Las manifestaciones clínicas están relacionadas con el tamaño, la conexión o no con la luz del intestino y las características de la mucosa intraquística, pudiendo detectarse como un tumor palpable y provocar vólvulos y obstrucción intestinal. El diagnóstico se establece por los métodos de imagen habituales. El tratamiento es quirúrgico.

Las malrotaciones intestinales se producen por anomalías en la rotación y fijación del intestino durante los 3 primeros meses de la vida fetal. Los síntomas son muy variables y dependen del grado y la localización. En muchas ocasiones son asintomáticas, si bien existe predisposición para la aparición de vólvulos, hernias paraduodenales o mesocólicas, y obstrucción intestinal. Si producen síntomas, el tratamiento es quirúrgico.

Divertículo de Meckel

Es la anomalía congénita más frecuente del tubo digestivo y se presenta en el 1%-3% de la población. Se origina por atresia incompleta del conducto onfalomesentérico. Se localiza en el intestino delgado, a unos 80-90 cm de la válvula ileocecal, y en el borde antimesentérico. En más del 50% de los casos, la mucosa que recubre el divertículo es de tipo ileal, y en el resto de los casos predomina la mucosa gástrica o pancreática. Cuando existe mucosa gástrica, la secreción de ácido o pepsina puede inducir una úlcera y provocar una hemorragia digestiva. El divertículo de Meckel origina síntomas en alrededor del 25% de los casos y lo más frecuente es que se manifieste antes de los 2 años de vida en forma de hemorragia digestiva baja. Además de hemorragia digestiva baja por ulceración del divertículo, se puede expresar clínicamente como diverticulitis aguda, invaginación intestinal, vólvulo y perforación. Su diagnóstico es difícil y se basa en la detección de la mucosa gástrica ectópica mediante la gammagrafía con ^{99m}Tc. El tratamiento de elección es la cirugía, si produce síntomas.

Malformaciones anorrectales

La mayoría de las anomalías congénitas de la región anorrectal se deben a atresias. En casi todos los casos cursan con síntomas obstructivos distales y fístulas enterourinarias o enterocutáneas. En un porcentaje variable de casos se asocian malformaciones del tracto genitourinario.

Bibliografía especial

Aktas H, Mensink PB. Small bowel diagnostics: current place of small bowel endoscopy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2012;26:209–220.

Morris G, Kennedy Jr A, Cochran W. Small Bowel Congenital Anomalies: a Review and Update. *Curr Gastroenterol Rep*. 2016;18(4):16.

Murphy KP, McLaughlin PF, O'Connor OJ, Maher MM. Imaging the small bowel. *Curr Opin Gastroenterol*. 2014;30:134–140.

Pickhardt PJ. Recent developments in colorectal imaging. *Curr Opin Gastroenterol*. 2015;31:76–80.

18

Abdomen agudo

E.M.ª Targarona Soler

M.Á. Montoro Huguet

Generalidades

E. M.ª Targarona Soler

El término *abdomen agudo* se aplica a cualquier cuadro clínico cuyo síntoma primordial es un dolor abdominal de presentación aguda, con o sin otra sintomatología acompañante. No incluye la exacerbación aguda de una afección crónica, por lo que es necesario que el paciente se encuentre previamente bien. Su etiología es múltiple y no siempre de origen abdominal.

Constituye uno de los motivos más frecuentes de consulta en los servicios de urgencia, y corresponde al 8%-12% de causas de visita en el servicio de urgencias. El dolor abdominal agudo puede expresar una situación grave que requiere tratamiento quirúrgico urgente y puede poner en peligro la vida del paciente si no se establece un diagnóstico precoz.

El diagnóstico etiológico de un abdomen agudo puede ser difícil, y en muchas ocasiones se establece únicamente un diagnóstico sindrómico en el que la cuestión más importante es la necesidad de establecer o no la indicación de una exploración quirúrgica. Ello es más evidente en ancianos, lactantes, mujeres en edad fértil, mujeres embarazadas y pacientes inmunodeprimidos.

Es importante, antes de intentar establecer un diagnóstico preciso, poder clasificar el cuadro abdominal en tres situaciones: abdomen agudo de tipo médico, que no necesitará tratamiento quirúrgico, abdomen agudo quirúrgico, y dolor abdominal en el que se puede establecer un período de observación para reevaluarse unas horas después. Ante la duda razonable y en el momento actual, con la disponibilidad de la exploración laparoscópica, es preferible la exploración quirúrgica a la observación.

Etiopatogenia

En el cuadro 18-1 se resumen las posibles etiologías extraabdominales de dolor abdominal, que suponen menos del 10% de los casos. El cuadro 18-2 muestra la clasificación topográfica del abdomen agudo de origen

abdominal. Desde el punto de vista patogénico, el abdomen agudo puede clasificarse como de origen inflamatorio, por obstrucción mecánica, isquémico, traumático y por distensión de superficies viscerales.

Cuadro 18-1 Causas extraabdominales de abdomen agudo

Procesos torácicos

- Neumonía basal
- Infarto pulmonar
- Infarto de miocardio
- Pericarditis
- Perforación esofágica

Procesos neurológicos

- Radiculares
- Herpes zóster
- Tabes dorsal

Procesos metabólicos

- Cetoacidosis diabética
- Uremia
- Saturnismo
- Porfiria aguda

Procesos hematológicos

- Drepanocitosis
- Leucemia aguda
- Púrpura de Schönlein-Henoch

Cuadro 18-2 Clasificación topográfica del abdomen agudo

Apendicular

Apendicitis aguda*

Gastroduodenal

Gastritis aguda
Perforación gastroduodenal*

Intestinal

Enterocolitis
Obstrucción intestinal*
Diverticulitis aguda
Isquemia mesentérica*
Perforación intestinal*
Enfermedad inflamatoria del intestino

Hepatobiliar

Cólico hepático
Colecistitis aguda
Colangitis aguda*
Hepatitis aguda
Rotura hepática*
Rotura de un tumor hepático*

Pancreatoesplénico

Pancreatitis aguda
Rotura esplénica*

Ginecológico

Pelviperitonitis
Ovulación dolorosa
Rotura de un embarazo ectópico*
Torsión anexial*
Endometriosis*
Perforación uterina*

Urológico

Cólico nefrítico
Pielonefritis aguda
Retención aguda de orina

Retroperitoneal

Rotura de un aneurisma aórtico*

De origen en el mesenterio y el epiplón

Linfadenitis mesentérica
Torsión del epiplón*

De origen en la pared abdominal

Hematoma de la vaina de los rectos
Mialgia traumática

---

* Diagnósticos que pueden requerir exploración quirúrgica.

Etiología inflamatoria

Provoca un dolor de tipo somático, por irritación del peritoneo. Es un dolor continuo, bien localizado, y que aumenta con los movimientos y con los

incrementos de presión abdominal (tos, esfuerzos), por lo que el paciente intenta estar inmóvil. Cuando afecta al peritoneo parietal, se produce una contractura muscular refleja de la pared abdominal en la zona afecta cuya intensidad dependerá del tipo, la cantidad y el tiempo de contacto del agente irritante con el peritoneo. La irritación peritoneal puede producirse por diversos agentes:

- *Contenido gastroduodenal, intestinal o biliar.* Ocurre por perforación gastroduodenal, intestinal o de la vesícula biliar. Se produce una peritonitis, inicialmente química, que cursa con dolor muy intenso («en puñalada»), rápidamente seguido de una contractura abdominal difusa («abdomen en tabla»), aunque el estado general puede mantenerse durante algún tiempo.
- *Pus o contenido colónico.* Consecuencia de la gangrena o perforación del apéndice, de una diverticulitis o de una tumoración de colon. En estos casos, la peritonitis es inicialmente bacteriana. La contractura abdominal es menos intensa que en el caso anterior, pero el estado general se afecta más precozmente, con riesgo de *shock* séptico.
- *Sangre u orina.* Como consecuencia de un hemoperitoneo o de la rotura de la vejiga de la orina intraperitoneal. El cuadro de irritación peritoneal es de mucha menor intensidad.

Oclusión mecánica de víscera hueca

En este caso, el dolor es de tipo visceral, mal localizado, en ocasiones cólico. No se modifica con los movimientos ni con los incrementos de presión abdominal, y puede acompañarse de signos vagales (náuseas, vómitos, sudación profusa, hipotensión). Puede originarse por:

- *Obstrucción intestinal.* El dolor suele localizarse en la región periumbilical o ser difuso. Al principio es intenso y se presenta en forma de dolor cólico, pero a medida que progresa la obstrucción, el intestino se dilata, pierde el tono muscular y el dolor se hace menos intenso y más continuo. Cuando existe compromiso vascular por estrangulación u oclusión en asa cerrada, el dolor

abdominal se hace continuo, más localizado, con rápido empeoramiento del estado general como consecuencia de la isquemia intestinal. Las causas más frecuentes son: adherencias y bridas postoperatorias, hernias de la pared abdominal y tumores estenosantes de colon.

- *Obstrucción biliar.* El dolor es cólico, se localiza en el hipocondrio derecho y el epigastrio, e irradia en hemicinturón hacia la espalda. La causa más frecuente es la litiasis biliar. La obstrucción biliar neoplásica no suele provocar dolor, ya que su instauración es lenta.
- *Obstrucción urinaria.* Cuando se obstruye el uréter, el dolor es cólico e intenso, y de forma característica el paciente no encuentra posición que lo alivie. Se localiza a lo largo del trayecto ureteral (fosa lumbar, flanco y fosa ilíaca), irradiado hacia los genitales. En ocasiones, el abdomen agudo de origen digestivo (apendicitis, perforación gastroduodenal) puede confundirse con un cólico nefrítico. La causa más frecuente es la litiasis renal. En cambio, la retención aguda de orina a nivel vesical produce un dolor sordo, localizado en el hipogastrio, y se palpa un globo vesical suprapúbico.

Isquemia intestinal

Puede ser consecuencia de tres situaciones clínicas:

1. *Oclusión vascular mesentérica.* Provoca un dolor abdominal, inicialmente de tipo visceral, localizado de forma poco precisa en la región periumbilical. En estadios iniciales se conserva el peristaltismo, sin defensa o contractura abdominal. Si la isquemia evoluciona con afectación irreversible de la pared intestinal, el dolor se hace somático, con signos de irritación peritoneal, íleo paralítico, rápido empeoramiento del estado general y *shock.* Las causas más frecuentes son de origen tromboembólico y situaciones de bajo gasto cardíaco. Mucho menos frecuente es la trombosis venosa mesentérica, con un cuadro clínico más atenuado y relacionada con estados de hipercoagulabilidad y toma de anticonceptivos orales (v. Isquemia intestinal).

2. *Obstrucción intestinal con estrangulación.* Ocurre como consecuencia de un mecanismo de volvulación del intestino delgado relacionado con bridas o adherencias y en las hernias de la pared abdominal. En la obstrucción de colon con válvula ileocecal competente se puede producir una perforación diastásica del ciego.
3. *Torsión de un órgano intraabdominal.* Las más habituales son: estómago, ovario, trompa y apéndices epiploicos.

Traumatismo

El abdomen agudo traumático puede ser consecuencia de un traumatismo cerrado (contusión con integridad de la pared) o abierto (solución de continuidad por arma blanca o de fuego). Las lesiones intraabdominales y la repercusión general dependerán del foco traumático o del punto de la agresión, y destaca la rotura hepática, esplénica o mesentérica en el caso de contusión cerrada que origina un hemoperitoneo. La clínica se caracteriza por un cuadro de hipovolemia y *shock.* Se pueden asociar a lesiones que afectan a una víscera hueca (tubo digestivo), lo que provoca un cuadro de peritonitis.

Cuadro clínico y orientación diagnóstica

La evaluación inicial de un cuadro de dolor abdominal agudo incluye una valoración rápida del paciente (estado general, respiración, pulso, presión arterial y estado de consciencia), que orientará sobre la gravedad del cuadro y la necesaria rapidez de actuación y resucitación del paciente. El primer paso es realizar una anamnesis y una exploración física meticulosas.

Anamnesis

Dolor abdominal

Es importante valorar la forma de comienzo del dolor, brusca o gradual, su localización e irradiación, su carácter somático o visceral, etc. Un dolor de carácter lancinante localizado en el trayecto de un nervio y acompañado de lesiones cutáneas vesiculosas es característico del herpes zóster. Si sólo aparece con determinadas posiciones o movimientos y aumenta al presionar

la zona dolorosa, sugiere un origen mecánico. El dolor de origen psicógeno se caracteriza por no ajustarse a ningún patrón conocido.

Síntomas y signos acompañantes

Náuseas y vómitos. Unas veces, como ocurre en la apendicitis aguda, el cólico biliar o el cólico ureteral, los síntomas y signos acompañantes son de carácter reflejo y se presentan al poco tiempo de comenzar el dolor, aunque siempre después de este. Son de contenido alimentario, gástrico o biliar, y suelen cesar en cuanto se vacía el estómago. En otras ocasiones se producen por un mecanismo tóxico o inflamatorio (gastroenteritis aguda), que acompañan al dolor abdominal hasta la resolución del proceso. Finalmente, en la obstrucción intestinal constituyen, junto con el cierre intestinal y la distensión abdominal, un síntoma fundamental para su diagnóstico. Además, pueden orientar acerca del lugar de la obstrucción: en las obstrucciones altas son precoces y de contenido gástrico o biliar; en cambio, en las obstrucciones bajas son de presentación tardía y de contenido intestinal o fecaloideo.

Alteraciones del hábito intestinal. El abdomen agudo inflamatorio suele cursar con estreñimiento por íleo paralítico, aunque en algunos casos de apendicitis aguda puede haber diarrea. El cierre intestinal completo es característico de la obstrucción intestinal. La diarrea es característica de las enterocolitis y, si se acompaña de sangre y moco en las heces, puede sugerir una colitis ulcerosa.

Fiebre. La fiebre alta desde el inicio del cuadro, que precede incluso al dolor, debe hacer pensar en un cuadro médico (gastroenteritis aguda, linfadenitis mesentérica o procesos extraabdominales [neumonía]). Aunque posterior al dolor, es un dato clínico precoz en el abdomen agudo infeccioso (apendicitis, diverticulitis, colecistitis, etc.), donde su intensidad se relaciona con el estadio evolutivo del proceso. Otras formas de abdomen agudo inflamatorio (perforación gastroduodenal, pancreatitis aguda, hemoperitoneo, etc.), así como el abdomen agudo por obstrucción visceral o por isquemia, no se suelen iniciar con fiebre, la cual puede aparecer tardíamente relacionada con complicaciones evolutivas. Si se asocia a escalofríos, debe hacer pensar en un origen biliar (colangitis) o urinario (pielonefritis).

Shock. Si se presenta precozmente, posee interés diagnóstico y pronóstico, porque se asocia a situaciones clínicas graves (hemoperitoneo masivo, rotura de aneurisma de aorta abdominal, pancreatitis necrohemorrágica o isquemia intestinal extensa).

Síntomas ginecológicos. La amenorrea con o sin metrorragia debe hacer pensar en la rotura de un embarazo extrauterino. La leucorrea orienta hacia la enfermedad inflamatoria pélvica. Si el dolor ocurre en la mitad del ciclo menstrual, hay que descartar una ovulación dolorosa, que puede producir un pequeño hemoperitoneo.

Síntomas urológicos. El síndrome miccional es muy frecuente en el cólico ureteral, aunque también se presenta en algunas apendicitis agudas.

Exploración física

Inspección

Un paciente inmóvil sugiere dolor somático por irritación peritoneal; en cambio, un paciente agitado que no deja de moverse sugiere dolor visceral por obstrucción de víscera hueca. La palidez intensa debe hacer pensar en un hemoperitoneo. La ictericia orienta hacia la patología hepatobiliar, aunque puede haber subictericia por colestasis intrahepática en sepsis de otro origen.

En el caso de una peritonitis difusa, se observa una mínima movilidad de la pared abdominal durante la respiración, que será fundamentalmente torácica. La distensión abdominal sugiere obstrucción intestinal. Otros signos característicos, aunque poco frecuentes, son la equimosis periumbilical *(signo de Cullen)* y en los flancos *(signo de Gray-Turner)* en los cuadros de pancreatitis necrohemorrágica.

Palpación

En la palpación se puede evidenciar una defensa muscular voluntaria o una contractura de la pared abdominal. Es muy característica la aparición de dolor tras una maniobra de descompresión o *signo de Blumberg*, o la aparición de dolor a nivel apendicular como consecuencia de una compresión del abdomen a distancia *(signo de Rovsing).*

La palpación de una masa abdominal tiene gran valor diagnóstico: plastrón apendicular (fosa ilíaca derecha), colecistitis aguda (hipocondrio derecho), colección pancreática (epimesogastrio), globo vesical (hipogastrio), oclusión intestinal en asa cerrada (centroabdominal), invaginación intestinal (variable, generalmente centroabdominal), rotura de aneurisma de la aorta abdominal (hipomesogastrio y una o ambas fosas ilíacas), hematoma de la vaina de los rectos, etc. La palpación abdominal debe incluir la exploración de los orificios herniarios para descartar hernias complicadas.

Percusión

Con el paciente en decúbito supino, permite detectar la presencia de un neumoperitoneo por la desaparición de la matidez hepática. En los casos de distensión abdominal, permite distinguir si la distensión es por gas o líquido. La matidez cambiante en los flancos sugiere líquido libre intraperitoneal.

Auscultación

En la obstrucción intestinal se aprecia aumento del peristaltismo con ruidos metálicos y chapoteo abdominal. El aumento del peristaltismo también se presenta en la gastroenteritis, cuando existe sangre en la luz intestinal, en la porfiria y en el saturnismo. Con estas excepciones, en la mayoría de los casos de abdomen agudo existe hipoperistaltismo como consecuencia de la irritación peritoneal. Es importante auscultar el tórax para descartar una patología cardiopulmonar (neumonías, pericarditis, neumotórax, etc.), así como investigar la existencia de soplos vasculares abdominales.

Tacto rectal y vaginal

El tacto rectal permite apreciar dolor o abombamiento del fondo de saco de Douglas (apendicitis o abscesos pélvicos). En las mujeres, el tacto vaginal es de gran utilidad para el diagnóstico de la enfermedad inflamatoria pélvica y de masas pélvicas.

Exploraciones complementarias

Análisis de sangre

Tanto en el abdomen agudo inflamatorio como en la obstrucción intestinal y en la isquemia mesentérica suele existir leucocitosis con desviación a la izquierda, aunque no es patognomónica. El descenso del hematocrito puede ser de gran utilidad cuando se sospecha un hemoperitoneo. La amilasa sérica, además de estar aumentada en la pancreatitis aguda, puede estarlo en otras formas de abdomen agudo (apendicitis aguda, perforación ulcerosa, isquemia mesentérica, etc.).

Otras determinaciones de laboratorio que pueden ayudar al diagnóstico son: enzimas hepáticas y bilirrubina (coledocolitiasis, colangitis, hepatitis aguda, etc.), gasometría arterial (hipoxemia en una patología cardiopulmonar, acidosis metabólica en casos de sepsis), troponinas (infarto de miocardio), creatín-cinasa (CK; isquemia intestinal) y proteína C reactiva.

Análisis de orina

Se debe hacer sistemáticamente, con estudio de sedimento y amilasuria. Permite descartar una nefropatía grave, una infección urinaria y una diabetes, así como una pancreatitis aguda. Se debe incluir un test de embarazo.

Electrocardiograma

Permite, junto con unas troponinas normales, descartar un infarto de miocardio.

Exámenes radiológicos

En todos los casos debe hacerse una radiografía de tórax que informará de posible patología cardiopulmonar responsable del cuadro abdominal (neumonía, neumotórax, neumomediastino con derrame pleural en perforaciones esofágicas, fracturas costales, etc.) o de signos indirectos de patología abdominal (elevación de un hemidiafragma con derrame pleural en abscesos subfrénicos, borramiento del hemidiafragma izquierdo en hernias traumáticas de diafragma, etc.).

La radiología simple de abdomen es de especial utilidad, y evalúa de forma sistemática:

- *Patrón aéreo intestinal.* La dilatación moderada de intestino delgado y colon, con aire en la ampolla rectal, sugiere íleo paralítico (peritonitis aguda difusa, cólico ureteral); la dilatación moderada de asas limitada a una zona del abdomen sugiere íleo paralítico regional o asa centinela (apendicitis aguda, pancreatitis aguda, isquemia mesentérica, etc.); la dilatación aislada del colon transverso obliga a descartar el megacolon tóxico; la dilatación del intestino delgado con ausencia de gas en el colon y el recto debe hacer pensar en un íleo mecánico yeyunoileal; la dilatación del marco cólico, sobre todo a expensas del ciego, sin aire en el recto, sugiere obstrucción mecánica distal. Cuando el recto participa de la dilatación de colon, hay que pensar en una seudoobstrucción intestinal, etc.
- *Aire libre extraintestinal (neumoperitoneo).* Confirma la sospecha de perforación de víscera hueca. Se puede observar con una radiografía simple de abdomen en bipedestación. Si ello no es posible, se coloca al paciente en decúbito lateral izquierdo, con el rayo horizontal. La imposibilidad de demostrar el neumoperitoneo no excluye el diagnóstico de perforación. La existencia de aire ectópico puede localizarse en la vía biliar (fístula biliodigestiva), en la pared vesicular (colecistitis enfisematosa), en la pared del intestino (neumatosis quística intestinal), en la vena porta (trombosis mesentérica) o en el seno de un absceso intraabdominal.
- *Calcificaciones patológicas.* Litiasis biliar o urinaria, apendicolitos, calcificaciones pancreáticas, aneurisma aórtico, etc.
- *Fracturas óseas.* En el abdomen agudo traumático, la fractura de los arcos costales se acompaña con frecuencia de lesiones en el hígado o en el bazo. En cambio, la fractura de vértebras lumbares o de pelvis puede producir un hematoma retroperitoneal con íleo paralítico, tendencia al *shock* hipovolémico y posible hemoperitoneo por fisuración del hematoma.
- *Otros hallazgos.* Comprenden efecto de masa (tumores, abscesos), borramiento de la línea del psoas y actitud escoliótica antiálgica, entre otros.

La ecografía abdominal es una de las exploraciones más importantes para el diagnóstico etiológico del abdomen agudo. Es rápida, barata e inocua, proporciona información muy fiable en la valoración de litiasis biliar y urinaria, apendicitis aguda, colecistitis aguda, colecciones líquidas y masas intraabdominales, o existencia de líquido libre intraperitoneal, etc. Su fiabilidad depende mucho de la experiencia del explorador.

La TC abdominal es la exploración que aporta información más precisa, con mayor sensibilidad y especificidad que la ecografía, aunque es más cara y comporta una dosis de radiación. Es muy útil en la valoración de masas intraabdominales y para el diagnóstico de la diverticulitis aguda y la apendicitis aguda. Está especialmente indicada ante la sospecha de rotura de un aneurisma de aorta y para controlar la evolución de una pancreatitis necrohemorrágica y sus complicaciones. Asociada a un enema con Gastrografin®, puede ser de interés en el estudio de oclusión intestinal baja.

La angio-TC está indicada cuando se sospecha una isquemia mesentérica para confirmar el diagnóstico y valorar posibilidades terapéuticas.

La RM puede ser de interés en la evaluación de complicaciones de la enfermedad de Crohn, mientras que la colangio-RM tiene un indudable valor en la patología biliar aguda.

Laparoscopia

Cuando los datos clínicos y de exámenes complementarios no permiten una orientación diagnóstica, está indicada la exploración quirúrgica, la cual implica un porcentaje no despreciable de exploraciones negativas (el 10%-30% ante la sospecha de apendicitis). Una alternativa es la realización de una laparoscopia exploradora, que permite diagnosticar el origen del cuadro entre el 80% y el 99% de los casos, y en muchas ocasiones tratar la afección intraabdominal por laparoscopia.

Bibliografía especial

Natesan S, Lee J, Volkamer H, Thoureen T. Evidence-Based Medicine Approach to Abdominal Pain. Emerg Med Clin North Am 2016;34:165-90.

Navez B, Navez J. Laparoscopy in the acute abdomen. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2014;28:3-17.

Rami Reddy SR, Cappell MS. A Systematic Review of the Clinical Presentation, Diagnosis, and Treatment of Small Bowel Obstruction. Curr Gastroenterol Rep 2017;19:28.

Zachariah SK, Fenn M, Jacob K, Arthungal SA, Zachariah SA. Management of acute abdomen in pregnancy: current perspectives. Int J Womens Health 2019;11:119-34.

Apendicitis aguda

Concepto

La apendicitis aguda es la causa más frecuente de abdomen agudo quirúrgico y constituye el 60%-70% de las intervenciones quirúrgicas abdominales urgentes. Uno de cada 10 individuos puede presentar un cuadro apendicular agudo, y su incidencia se mantiene constante a pesar de los cambios sociales y hábitos alimenticios ocurridos en las últimas décadas, y se observa en 90-100 casos por 100.000 habitantes. Se presenta de forma primordial en la segunda y la tercera décadas de la vida, con una mínima mayor incidencia en los varones.

El tratamiento mejor aceptado es quirúrgico y conlleva una baja morbimortalidad, menor del 0,1%, aunque esta se incrementa especialmente en edades extremas de la vida (lactantes y ancianos) al presentar formas de evolución más insidiosas y diagnóstico más complejo.

Etiopatogenia

El mecanismo patogénico fundamental es la obstrucción de la luz apendicular. Su causa más frecuente es la hiperplasia de los folículos linfoides submucosos. En el adulto, el agente obstructor habitual se relaciona con las concreciones fecales (fecalitos). Otras causas menos frecuentes son los parásitos (oxiuros, áscaris), los cuerpos extraños y los tumores que en su crecimiento obstruyen la luz apendicular (tumor carcinoide). Sin embargo, esta obstrucción sólo es claramente demostrable en el 30%-40% de los casos. La obstrucción de la luz apendicular condiciona un aumento de la presión intraluminal por secreciones, un aumento de la proliferación bacteriana y un compromiso de la irrigación vascular que puede provocar necrosis de la pared y perforación.

También se han propuesto factores genéticos, ambientales e infecciosos. Se ha comprobado un riesgo 3 veces mayor en familias en las que diferentes miembros han desarrollado una apendicitis. Por último, también se observa una aparición estacional.

Anatomía patológica

La evolución progresiva de los mecanismos inflamatorios e infecciosos se traduce en cambios patológicos que se corresponden habitualmente con la expresión clínica. Se distinguen dos situaciones clínicas: la apendicitis no complicada (catarral, flemonosa y purulenta) y las formas complicadas (gangrenosa y perforada).

Apendicitis catarral o mucosa

Se caracteriza por hiperemia, edema y erosiones de la mucosa, junto con un infiltrado inflamatorio en la submucosa. El aspecto macroscópico del apéndice es normal, y se considera que es el estadio en que más fácilmente puede resolverse la apendicitis espontáneamente o con antibioterapia.

Apendicitis fibrinosa

El aumento de presión intraluminal condiciona una isquemia de la pared que favorece la proliferación bacteriana en todas las capas. Se observan ulceraciones en la mucosa, infiltrado inflamatorio en la submucosa y la muscular, y una serosa hiperémica recubierta de un exudado fibrinoso.

Apendicitis purulenta

El exudado de la luz se torna purulento y aparecen microabscesos en el espesor de la pared. El apéndice se muestra muy distendido y rígido. Puede existir exudado purulento periapendicular.

Apendicitis gangrenosa

Aparecen zonas de necrosis que provocan la perforación y la contaminación purulenta de la cavidad abdominal. Una vez que se produce la perforación apendicular, existen distintas posibilidades evolutivas:

- *Peritonitis circunscrita.* Es la más frecuente. El contenido apendicular induce una intensa reacción inflamatoria local que intenta localizar el proceso, por lo que se adhieren las asas intestinales, el epiplón, el peritoneo parietal u otras vísceras vecinas. Este bloqueo visceral favorece el desarrollo de una

colección purulenta o absceso de crecimiento progresivo si no es tratado. En el caso de que la reacción inflamatoria visceral no contenga pus, se delimita una masa fácilmente palpable denominada plastrón apendicular, y que es indicación de tratamiento antibiótico conservador.

- *Peritonitis aguda difusa.* Suele aparecer en personas con defensas generales debilitadas (ancianos o inmunodeprimidos) o locales (niños con epiplón mayor poco desarrollado), así como en los casos de evolución ultrarrápida (apendicitis gangrenosa fulminante) en los que no da tiempo a que se desarrollen adherencias a órganos vecinos.

Cuadro clínico y diagnóstico

Síntomas y signos

El síntoma más importante es el dolor abdominal. Inicialmente es de tipo visceral por distensión apendicular, poco intenso y mal localizado en la región periumbilical. Posteriormente (4-6 h más tarde), cuando el peritoneo visceral participa del proceso inflamatorio, el dolor se localiza en la fosa ilíaca derecha y es de carácter somático, continuo, de mayor intensidad y se agrava con los movimientos o incrementos de presión abdominal. Habitualmente la posición del apéndice es mesocelíaca, aunque existen múltiples variaciones (pélvica, retrocecal) que conllevarán cambios en la presentación clínica.

Además del dolor abdominal, es característica la existencia de una anorexia total. En el 60%-70% de los casos existen náuseas y vómitos en estas primeras horas, aunque siempre posteriores al inicio del dolor. Otros datos menos frecuentes son la diarrea en casos de irritación rectosigmoidea y el síndrome miccional cuando se irrita la vejiga urinaria.

Un porcentaje no despreciable de apendicitis aguda puede tener formas atípicas de presentación clínica, como la oclusión intestinal por adherencia inflamatoria a un asa de intestino.

Exploración física

El paciente suele presentar un buen estado general. La temperatura no suele superar los 37,5 °C-38 °C, y hay que desconfiar de temperaturas más elevadas que deben hacer sospechar otra etiología (enfermedad pélvica) o alguna complicación evolutiva.

En la exploración abdominal destaca la presencia de dolor en la palpación en la fosa ilíaca derecha, sobre todo en el *punto de McBurney*, aunque el área de máximo dolor varía con la posición y la longitud del apéndice. En el apéndice retrocecal o pélvico, la palpación abdominal puede ser normal. En las apendicitis retrocecales es útil la maniobra del psoas (dolor en la flexión del muslo). En las apendicitis pélvicas, el tacto rectal provoca dolor intenso a nivel del fondo de saco de Douglas derecho, y en ocasiones se palpa una sensación de masa en dicho nivel. Son característicos los signos de irritación peritoneal cuando existe contacto con el peritoneo parietal, como el *signo de Blumberg* (descompresión dolorosa en la palpación en la fosa ilíaca derecha) o el *signo de Rovsing* (dolor en la fosa ilíaca derecha cuando se deprime la fosa ilíaca izquierda), así como la existencia de defensa y contractura muscular del abdomen.

En las formas complicadas existe fiebre alta y afectación del estado general. En los casos de absceso o plastrón apendicular es característica la palpación de una masa dolorosa que ocupa la fosa ilíaca derecha. Cuando existe una peritonitis aguda difusa, el estado general está mucho más deteriorado y el dolor es intenso, generalizado y se acompaña de irritación peritoneal difusa, con riesgo de *shock* séptico. Si la sepsis se acompaña de subictericia, hay que descartar una pileflebitis.

Datos de laboratorio

Suele existir leucocitosis moderada con desviación a la izquierda, asociada a elevación de marcadores de inflamación (proteína C reactiva, procalcitonina). El sedimento de la orina suele ser normal. Es recomendable efectuar un test de embarazo en las mujeres en edad fértil.

Radiografía simple

La radiografía de tórax descarta la existencia de afecciones cardiopulmonares. La radiografía simple de abdomen puede ser normal, aunque puede observarse escoliosis antiálgica, íleo paralítico regional (asa

centinela), íleo mecánico por adherencias periapendiculares, efecto de masa en la fosa ilíaca derecha en casos de absceso o plastrón e íleo paralítico generalizado en casos de peritonitis aguda difusa. Excepcionalmente puede apreciarse un apendicolito radiopaco en la fosa ilíaca derecha.

Ecografía abdominal

La accesibilidad a métodos diagnósticos no invasivos ha aumentado la exactitud del diagnóstico preoperatorio y reduce la incidencia de exploraciones quirúrgicas negativas (blancas), especialmente importante en pacientes en edad fértil. La ecografía abdominal se acompaña de una sensibilidad del 86% y una especificidad del 81%. Es especialmente interesante en niños y en mujeres embarazadas, porque evita la necesidad de radiación.

Tomografía computarizada

El uso de la TC está cada vez más extendido por su inmediatez y capacidad diagnóstica. En fases evolucionadas permite visualizar la existencia de colecciones líquidas (absceso) o una masa inflamatoria en la fosa ilíaca derecha (plastrón). A la vez, ofrece opciones terapéuticas en casos de absceso, al facilitar el drenaje percutáneo guiado por TC.

Scores

Con el objetivo de mejorar el rendimiento diagnóstico preoperatorio se han desarrollado *scores* clínicos predictivos, de los que el más conocido es el de Alvarado. Poseen una elevada sensibilidad, aunque menor especificidad, lo que no permite recomendarlos como instrumento diagnóstico único.

Cuadros clínicos especiales

Apendicitis aguda en el anciano

Aunque no es un período en el que exista una mayor incidencia, se acompaña de una mayor morbimortalidad debido a una mayor incidencia de perforación apendicular, ya que no es infrecuente una clínica más insidiosa y un retraso en el diagnóstico.

Embarazo

La apendicitis aguda se presenta en 1 de cada 800-1.000 embarazos, más frecuentemente en el primer y el segundo trimestres. Su incidencia es baja en el anteparto, y puede ocurrir en el posparto en embarazadas mayores de 35 años. En la exploración física, el punto de mayor sensibilidad se suele desplazar del área habitual. La ecografía es la exploración mejor aceptada. Su sensibilidad varía entre el 67% y el 100%, y la especificidad oscila entre el 93% y el 96%. La RM es una exploración alternativa. La perforación apendicular se acompaña de pérdida fetal hasta en el 36% de los casos. Por ello, la indicación quirúrgica es preferible aun con un riesgo de exploración negativa alta (superior al 20%). Se puede efectuar la apendicectomía por laparoscopia, siempre con una menor presión del neumoperitoneo y la paciente colocada con cierto decúbito lateral para reducir la compresión del útero sobre la cava. El tratamiento únicamente antibiótico falla hasta en el 25% de casos.

Diagnóstico diferencial

La apendicitis aguda se puede confundir con cualquier proceso patológico que curse con dolor abdominal agudo. Los cuadros clínicos que plantean problemas de diagnóstico diferencial con más frecuencia son:

- *En niños:* linfadenitis mesentérica, gastroenteritis aguda, invaginación intestinal y neumonía basal derecha.
- *En adolescentes y en adultos jóvenes:* en ambos sexos, linfadenitis mesentérica, enfermedad de Crohn, cólico ureteral derecho o pielonefritis aguda. En mujeres, patología ginecológica (enfermedad inflamatoria pélvica, rotura de embarazo ectópico, ovulación dolorosa, etc.).
- *En adultos mayores y ancianos:* colecistitis aguda, úlcera perforada, diverticulitis, obstrucción intestinal, isquemia mesentérica, pancreatitis aguda, carcinoma de ciego y torsión de quistes o tumores ováricos.

La apendicitis aguda es prácticamente imposible de diferenciar de algunos procesos, como ocurre con la torsión del epiplón, la diverticulitis de Meckel, la enfermedad de Crohn aguda y algunas formas de abdomen agudo ginecológico.

La diverticulitis de Meckel o la que se localiza en un bucle largo de sigma pueden producir un cuadro inflamatorio agudo en la fosa ilíaca derecha que no puede diferenciarse del que origina la apendicitis hasta el momento de la exploración quirúrgica.

La enfermedad de Crohn aguda se parece tanto a la apendicitis que uno de los datos clínicos más constantes en dicha enfermedad es la cicatriz de apendicectomía.

El cólico ureteral derecho puede producir dolor en la fosa ilíaca derecha, aunque este suele irradiarse hacia el flanco y la fosa renal derechos o hacia la región inguinal y los genitales. Por otra parte, el dolor es de tipo visceral y suele acompañarse de náuseas y vómitos intensos y, en ocasiones, un íleo paralítico importante que puede constituirse en el principal protagonista del cuadro clínico, especialmente en los ancianos. Las molestias urinarias (disuria, polaquiuria y tenesmo vesical) son muy frecuentes, así como un examen patológico del sedimento urinario. En los casos dudosos, una ecografía abdominal soluciona el problema diagnóstico.

La enfermedad inflamatoria pélvica cursa con dolor que puede localizarse en el hipogastrio y en una o las dos fosas ilíacas. Suele existir fiebre alta (39 °C-40 °C) en las primeras 24 h. En el examen clínico pueden existir signos de irritación peritoneal. En el examen vaginal se observa con frecuencia leucorrea purulenta, y la movilización del cuello uterino resulta muy dolorosa. La palpación bimanual puede apreciar los anexos engrosados y muy dolorosos.

La ovulación se acompaña a veces de una pequeña hemorragia que irrita el peritoneo, provoca dolor y puede simular una apendicitis. Se presenta hacia la mitad del ciclo menstrual, cede o mejora tras algunas horas de observación y habitualmente existen antecedentes de episodios semejantes.

La rotura de un embarazo ectópico produce un cuadro de inicio brusco caracterizado por dolor intenso en todo el hemiabdomen inferior, aunque en ocasiones es unilateral. El examen clínico evidencia dolor y contractura moderada con descompresión positiva. No suele existir fiebre. La rotura se produce habitualmente entre la 6.ª y la 12.ª semanas del embarazo, por lo

que la paciente puede referir amenorrea. La prueba positiva del embarazo será de gran ayuda diagnóstica. En algunos casos existen signos de *shock* hemorrágico y presencia de hemoperitoneo.

Tratamiento

El tratamiento de la apendicitis aguda es prioritariamente quirúrgico, aunque en algunas ocasiones el tratamiento médico (antibioterapia) puede tener su indicación. La indicación quirúrgica en la apendicitis se considera urgente, una vez establecido el diagnóstico. La instauración de tratamiento antibiótico y la realización de la apendicetomía diferida unas horas para ser intervenida en las mejores condiciones no empeoran el pronóstico. El objetivo es efectuar la apendicetomía y el lavado de la cavidad abdominal en las formas evolucionadas. En caso de hallarse un apéndice normal, además de realizar la apendicectomía, el cirujano debe explorar el resto de vísceras ubicadas en la pelvis.

El abordaje clásico para efectuar la apendicetomía es el abierto, a través de una incisión de McBurney o Rocky (horizontal) en la fosa ilíaca derecha. En la actualidad se ha comprobado que el abordaje laparoscópico ofrece ventajas sobre el abierto, especialmente en el subgrupo de mujeres en edad fértil en las que puedan existir dudas diagnósticas, en pacientes obesos y para completar el lavado de todo el abdomen. Su utilidad en los varones delgados es más controvertida.

En casos de formas complicadas que se manifiestan como un absceso localizado en la fosa ilíaca derecha, el tratamiento de elección es el drenaje percutáneo guiado por ecografía o TC, y, si se desarrolla un absceso de Douglas, se recomienda el drenaje transrectal.

El uso de antibióticos en el manejo de la apendicitis aguda se concreta en cuatro situaciones: 1) como tratamiento inicial con finalidad definitiva, que se ha demostrado eficaz en un elevado porcentaje de casos, pero con necesidad de efectuar la apendicetomía posteriormente hasta en el 25% de los casos, por lo que no es la opción mejor aceptada; 2) como profilaxis antibiótica corta en casos de apendicitis aguda no complicada; 3) como tratamiento complementario en casos de apendicitis complicadas gangrenosas o perforadas, y 4) como tratamiento del plastrón apendicular hasta lograr su resolución, para posteriormente efectuar la apendicetomía

diferida o de intervalo. Los antibióticos mejor aceptados son las cefalosporinas (ceftriaxona) y el metronidazol.

Situaciones especiales

Apendicectomía de intervalo

Clásicamente se ha considerado recomendable la realización de una apendicetomía de intervalo en caso de tratamiento médico (absceso/plastrón). La evidencia demuestra que la recidiva del proceso apendicular tras un plastrón es muy baja (menor del 5%), por lo que no se considera imprescindible en todos los casos. Sin embargo, existe una mayor incidencia de tumores apendiculares en pacientes de mediana edad tratados de forma conservadora, por lo que hay que individualizar la indicación de la apendicetomía electiva recomendándola en pacientes mayores de 40 años o con sospecha radiológica de neoplasia.

Mucocele apendicular

Algunas neoplasias poco frecuentes en las que predomina la fabricación de moco pueden presentarse como una apendicitis aguda. El apéndice se observa dilatado, con aspecto sacular y contenido mucoide, o incluso perforado con implantes mucosos en el peritoneo. Se debe efectuar la apendicetomía con el máximo cuidado para evitar su perforación.

Bibliografía especial

Bhangu A, Søreide K, Di Saverio S, Assarsson JH, Drake FT. Acute appendicitis: modern understanding of pathogenesis, diagnosis, and management. Lancet 2015;386:1278-87.

Gorter RR, Eker HH, Gorter-Stam MA, Abis GS, Acharya A, Ankersmit M. Diagnosis and management of acute appendicitis. EAES consensus development conference 2015. Surg Endosc 2016;30:4668-90.

Poon SHT, Lee JWY, Ng KM, Chiu GWY, Wong BYK, Foo CC, et al. The current management of acute uncomplicated appendicitis: should there be a change in paradigm? A systematic review of the literatures and analysis of treatment performance. World J Emerg Surg 2017;12:46.

Wagner M, Tubre DJ, Asensio JA. Evolution and Current Trends in the Management of Acute Appendicitis. Surg Clin North Am 2018;98:1005-23.

Obstrucción intestinal

E. M.ª Targarona Soler

Concepto

La obstrucción intestinal se define como la dificultad o imposibilidad del paso del contenido intestinal través de la luz del intestino delgado o grueso.

Etiología

La obstrucción intestinal puede ser de origen mecánico, cuando existe una reducción u obliteración total de la luz del intestino, o bien funcional *(íleo paralítico)*, como consecuencia de la paralización de la musculatura de la pared intestinal. El íleo paralítico se describe en otro capítulo (v. cap. 19, Trastornos de la motilidad intestinal).

Obstrucción mecánica

La obstrucción intestinal de tipo mecánico se puede originar por tres causas: la impactación de un cuerpo extraño, una neoformación a nivel de la pared y la compresión extrínseca de cualquier origen. La anatomía del intestino, en sus dos segmentos principales (intestino delgado y colon), condiciona tanto la distribución etiológica como las manifestaciones clínicas de la oclusión.

Cuerpos extraños

La oclusión mecánica por cuerpos extraños es poco habitual, y la localización a nivel del intestino delgado es la más frecuentemente observada. La oclusión suele ocurrir a nivel de íleon distal, donde el diámetro del intestino es menor. La etiología más frecuente es un fitobezoar en pacientes con cirugía gástrica previa o un cálculo de gran tamaño *(íleo biliar)* tras la instauración de una fístula colecistoduodenal. Una situación especial corresponde al síndrome de Bouveret, cuando el duodeno se ocluye por un cálculo de gran tamaño al instaurarse una fistula colecistoduodenal.

A nivel del intestino grueso es menos frecuente y puede ser consecuencia de una impactación fecal.

Lesiones intrínsecas de la pared intestinal

La oclusión intestinal como consecuencia de una lesión intramural puede ser de diferente causa en función del segmento intestinal, y es mucho más frecuente a nivel colónico que en el intestino delgado.

A nivel del intestino delgado, la obstrucción puede ser de origen congénito (atresia, estenosis o duplicación), por lo que es de observación más habitual en la edad pediátrica. Otra etiología es la enfermedad inflamatoria intestinal (en especial, la enfermedad de Crohn) y, menos frecuentemente, la secuela de tratamientos con radioterapia (enteritis actínica). Excepcionalmente es consecuencia de tumores de la pared del intestino delgado (pólipos, adenocarcinoma, tumores del estroma gastrointestinal [GIST, del inglés *gastrointestinal stromal tumors*]) o metastásicos (melanoma, carcinomatosis). Una forma clínica poco frecuente de oclusión mecánica es la invaginación del intestino delgado o ileocolónica. En el niño, la invaginación puede ser idiopática, mientras que en el adulto suele ser consecuencia de una lesión intraluminal que hace de ariete o de cabeza de invaginación (tumor primario o metastásico, divertículo de Meckel).

La causa más frecuente de oclusión intrínseca en el colon es la neoplasia, seguida de la estenosis posdiverticulitis. Habitualmente, la obstrucción colónica es más frecuente en el lado izquierdo, porque el colon es más estrecho y las lesiones suelen ser escirras, aunque puede ocurrir en tumores de ciego que ocluyen la válvula ileocecal.

Lesiones extrínsecas

La causa más frecuente de la oclusión del intestino delgado es la existencia de adherencias intraabdominales en pacientes con antecedentes de cirugía abdominal previa. La oclusión intestinal por adherencias o bridas es prácticamente exclusiva del intestino delgado, y es excepcional a nivel del intestino grueso. Los procedimientos quirúrgicos que con mayor frecuencia producen adherencias son: apendicectomía (23%), colectomía (21%) y procedimientos ginecológicos (12%).

La segunda causa más frecuente de oclusión es la incarceración o estrangulamiento de un asa intestinal a nivel de un orificio herniario, bien sea primario (umbilical, inguinal, crural o obturatriz) o adquirido (hernia incisional).

Otra posible etiología es la rotación organoaxial o volvulointestinal. El vólvulo o torsión es la rotación de un segmento intestinal, habitualmente el sigma (aunque también puede ser el ciego o un asa del intestino delgado), alrededor de un eje vascular, provocando la oclusión de la luz intestinal y, en ocasiones, ocluyendo el flujo sanguíneo y produciendo una isquemia del segmento intestinal. El vólvulo de intestino grueso, habitualmente localizado a nivel del sigma, se presenta en episodios intermitentes provocando cuadros de suboclusión. La aparición de un vólvulo suele estar en relación con una anomalía congénita (malrotación intestinal, mesenterio común, colon excesivamente móvil o redundante).

En resumen, las causas más frecuentes de oclusión del intestino delgado en el adulto son las adherencias (60%), las hernias (25%) y las neoplasias (10%), mientras que, cuando afectan al intestino grueso, son las neoplasias (60%), el vólvulo (20%) y la diverticulitis (10%).

Fisiopatología

La imposibilidad en la progresión del contenido intestinal a nivel de cualquier segmento provoca la acumulación del líquido intestinal y gas en el interior de su luz. Posteriormente se produce un sobrecrecimiento bacteriano con riesgo de traslocación y alteración de la absorción parietal con paso de líquido a luz intestinal, lo que comporta la distensión del intestino y del abdomen. El intestino delgado y el colon permiten acumular una gran cantidad de líquido, que conlleva oliguria y deshidratación por la formación de un tercer espacio. La situación empeora en función del tiempo de evolución y la altura de la oclusión, ya que, cuanto más distal sea la oclusión, mayor es el tercer espacio que induce. La aparición de vómitos empeora la deshidratación, con compromiso vascular del segmento afecto, y se añaden las consecuencias fisiopatológicas de la isquemia intestinal. Una situación especialmente grave se produce cuando existe un segmento totalmente ocluido o en «asa cerrada», como en el caso de una oclusión intestinal por una hernia interna ocasionada en una brida, en el vólvulo de

sigma completo, o en la oclusión de colon con la válvula ileocecal competente, en la que la distensión de la pared puede comportar su isquemia y perforación. Una situación cada vez más frecuente, con la diseminación de la cirugía bariátrica, es la hernia interna a través del espacio creado entre mesos para efectuar un *bypass* gástrico, denominada hernia de Petersen, que obliga a un diagnóstico de sospecha precoz y tratamiento urgente por la inexpresividad clínica del paciente obeso.

Cuadro clínico

La sospecha clínica de oclusión intestinal es relativamente fácil de establecer con unas correctas anamnesis y exploración física. Las exploraciones complementarias permitirán localizar el punto de la obstrucción. La dificultad diagnóstica más importante es la identificación de los casos en los que existe compromiso vascular, en los que la indicación quirúrgica es urgente.

Anamnesis

El cuadro clínico de la oclusión intestinal se caracteriza por la aparición de episodios de dolor abdominal acompañados de náuseas, vómitos, distensión abdominal y cierre intestinal. El dolor habitualmente es de tipo cólico (crisis cada 4-5 min), que en fases tardías puede desaparecer. En el caso de que exista compromiso vascular (estrangulación), el dolor se hace constante con períodos de agudización. La historia clínica debe recoger los antecedentes de cirugía abdominal previa o la existencia de sintomatología asociada (cuadro tóxico, rectorragias, etc.).

Exploración física

Durante la exploración inicial debe descartarse la existencia de signos de deshidratación (taquicardia, hipotensión, sequedad de piel y mucosas). A la vez, es necesaria la exploración de la región inguinocrural, el ombligo y las cicatrices abdominales previas para descartar la existencia de una hernia incarcerada. El grado de distensión abdominal dependerá del nivel de la oclusión. La palpación abdominal suele provocar un cierto dolorimiento, pero la existencia de reacción peritoneal (signo de Blumberg) o la defensa

abdominal sugieren la posibilidad de la estrangulación. La auscultación abdominal se caracteriza por la existencia de hiperperistaltismo y ruidos metálicos. Finalmente, la exploración física debe completarse con un tacto rectal para comprobar la presencia de heces y la ausencia de sangre.

Exploraciones complementarias

Radiografía simple de abdomen

La radiografía simple de abdomen en bipedestación y decúbito supino es la exploración más sencilla con elevado valor diagnóstico. En la radiología simple se puede observar la distensión del intestino delgado con niveles hidroaéreos y el colon vacío. El intestino delgado distendido presenta como características la localización central, además de mostrar las válvulas conniventes. Por el contrario, el colon distendido ocupa las zonas laterales y la parte superior del abdomen. La ausencia de signos característicos se asocia a un valor predictivo muy bajo, por lo que los hallazgos deberán interpretarse en el contexto del cuadro clínico y otras exploraciones complementarias.

Radiografía con contraste

El tránsito gastrointestinal, ya sea con papilla baritada o con contraste soluble, permite identificar el nivel de la obstrucción. Su interés en la evaluación de la obstrucción aguda es limitado, y es de mayor interés en situación de suboclusión crónica.

En caso de sospecha de oclusión intestinal baja (clínica y radiológica), debe procederse a realizar una TC, la cual se puede completar con una colonografía-TC para confirmar el diagnóstico.

Tomografía computarizada

En la actualidad, la TC es la exploración de mayor rentabilidad diagnóstica ante la sospecha de obstrucción intestinal. Se considera que la TC posee una sensibilidad del 70%-80%, una especificidad del 78% y una precisión diagnóstica del 66%. Es una exploración que se puede realizar de forma rápida, es capaz de establecer la etiología de la oclusión en la mayoría de los casos y ofrecer información adicional (nivel de la oclusión, oclusión en

«asa cerrada», estrangulación) (figs. 18-1 y 18-2). La TC permite diferenciar entre una obstrucción mecánica y un íleo paralítico.

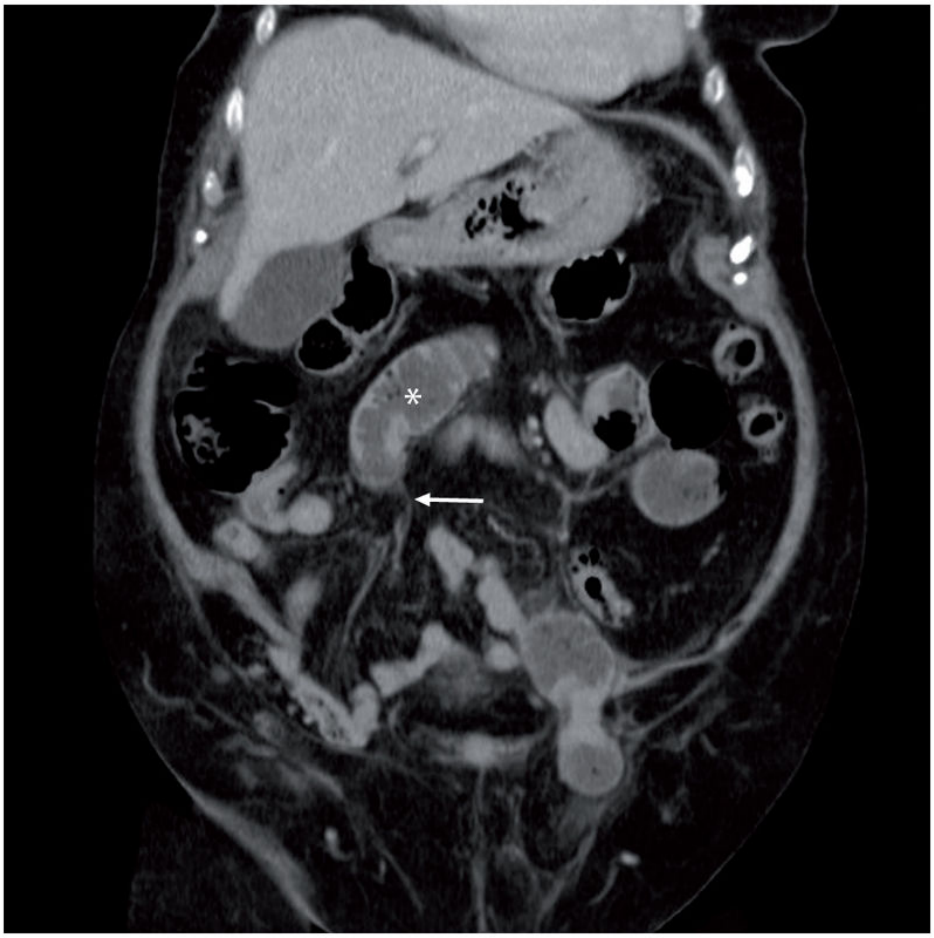


FIGURA 18-1 TC abdominal en un paciente con oclusión intestinal por bridas. Se observa el cambio de calibre abrupto *(asterisco)* con íleon distal no distendido *(flecha).*

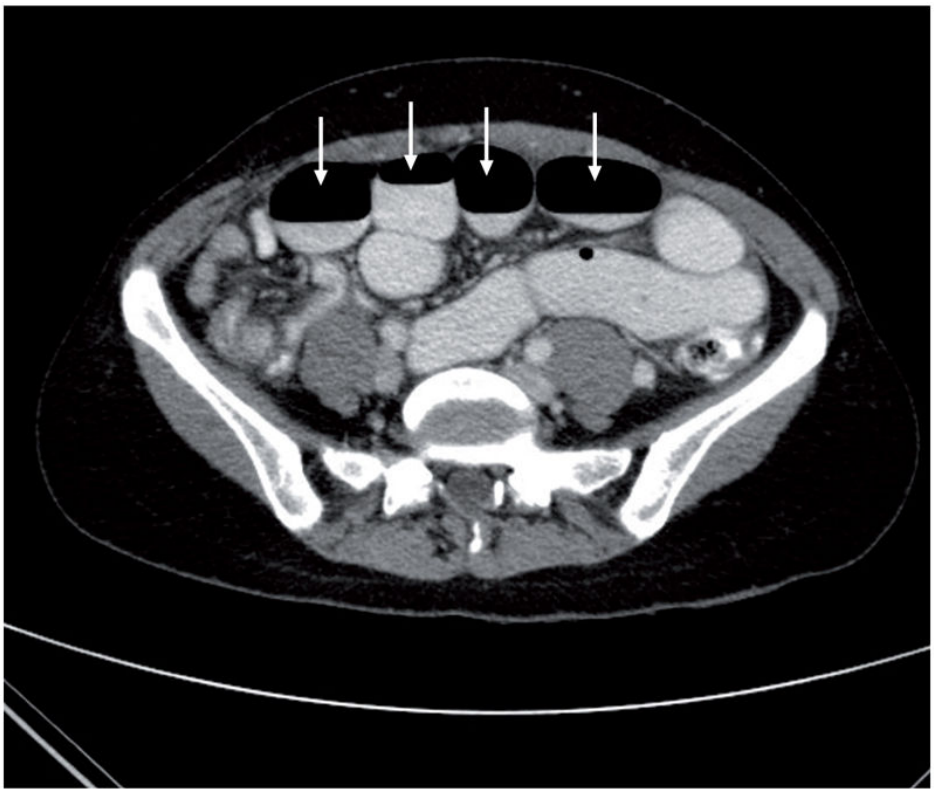


FIGURA 18-2 TC abdominal con contraste. Oclusión intestinal por hernia inguinal estrangulada. Se observa gran dilatación de las asas del intestino delgado con niveles hidroaéreos *(flechas).*

Resonancia magnética

La RM posee un gran interés en la delimitación de las características de la pared abdominal, especialmente en la valoración de la enfermedad de Crohn. Tiene una mayor precisión diagnóstica en la visualización de los diferentes segmentos intestinales, así como en la identificación de hallazgos extraluminales (complicaciones extraluminales, como abscesos o fístulas). Su utilidad en el diagnóstico de la oclusión aguda es menos relevante, y está indicada en casos de alergia al contraste yodado.

Ecografía abdominal

La ecografía abdominal puede ser de interés, pero es una exploración muy dependiente del explorador y de interpretación dificultosa por la interposición de aire. Esta exploración debería ser preferida en las pacientes embarazadas, en quienes la exposición a las radiaciones ha de ser limitada al máximo.

Análisis de sangre

Cualquier paciente con vómitos o evidencia de pérdida de líquidos con sospecha de obstrucción intestinal debe someterse a una analítica que incluya la determinación del hematocrito, recuento de leucocitos, sodio, cloro, potasio, bicarbonato, creatinina, lactato y equilibrio acidobásico. Estas determinaciones deben realizarse de forma seriada para poder evaluar la calidad del tratamiento y detectar los primeros signos de compromiso vascular.

Tratamiento

Una vez establecida la orientación diagnóstica de oclusión intestinal, el tratamiento se deberá establecer en función de diversos aspectos: localización de la lesión, situación clínica del paciente y sospecha de compromiso vascular. Independientemente del tipo de tratamiento, las medidas iniciales estarán dirigidas a mejorar su situación hidroelectrolítica y metabólica.

Recuperación del estado general

La primera medida terapéutica es la colocación de una sonda nasogástrica y la aspiración de su contenido. Ello resuelve o mejora la distensión abdominal, evita el vómito y coloca al intestino en situación de reposo. El paciente obstruido suele estar deshidratado, debido a la disminución de la ingesta, la presencia de vómitos y el secuestro en el tercer espacio de líquido intravascular. Por ello, simultáneamente se debe colocar una vía venosa e iniciar la administración de una solución de suero salino, y una sonda urinaria para monitorizar la diuresis.

Tratamiento médico

En la mayoría de los casos, el tratamiento de la oclusión va a ser quirúrgico. Sin embargo, los pacientes que presentan una oclusión por bridas se pueden beneficiar de un intento de tratamiento conservador. En estos pacientes, la aspiración nasogástrica y el reposo digestivo permiten que el asa ocluida pueda desobstruirse espontáneamente y recuperar el tránsito. La administración de contraste hidrosoluble por vía oral tiene capacidad

pronóstica y terapéutica. La solución de contraste hidrosoluble es hipertónica, lo que reduce el edema parietal y puede favorecer la resolución espontánea. La observación de contraste en el colon a las 24 h de su ingesta se considera un factor pronóstico de buena evolución, sin requerir tratamiento quirúrgico. En el caso de que el paciente no responda al tratamiento conservador tras 24-48 h o tras la administración de contraste hidrosoluble, la indicación es quirúrgica. Obviamente, esta alternativa obliga a un seguimiento estricto para descartar la existencia de compromiso vascular que requerirá tratamiento quirúrgico inmediato.

Tratamiento quirúrgico

El tipo de intervención quirúrgica variará en función de la localización de la oclusión. En las oclusiones de intestino delgado, los hallazgos intraoperatorios indicarán la opción adecuada. En las oclusiones por bridas o adherencias, la simple sección de la brida o la liberación del intestino solucionarán la oclusión. En el caso de una hernia estrangulada, una vez liberada el asa incarcerada y comprobada su viabilidad, se reparará la hernia de forma simultánea. En el caso de que no se pueda asegurar la viabilidad del segmento intestinal o bien sea evidente la necrosis o la perforación, se requerirá la resección del segmento afecto. La evaluación de la viabilidad del intestino afecto está en función de la experiencia del cirujano, aunque es posible valorar la perfusión intestinal usando verde de indocianina bajo una luz ultravioleta.

El abordaje quirúrgico de los pacientes ocluidos puede ser abierto o por laparoscopia. Mediante laparoscopia se puede realizar el tratamiento definitivo hasta en el 70% de los pacientes. Su ventaja es la menor agresión y menos adherencias postoperatorias.

En el caso de que la oclusión intestinal se localice a nivel colorrectal, las opciones terapéuticas son diversas. En la mayoría de las ocasiones se procederá a la colectomía. En el caso de que se trate de una neoplasia, la intervención debe efectuarse con pretensión radical si ello es posible técnicamente. Como regla general, las lesiones localizadas en el colon derecho o transverso se tratan mediante hemicolectomía derecha o derecha ampliada y anastomosis primaria si el estado general del paciente lo permite. Cuando la lesión se ubica en tramos más distales, el tratamiento

más habitual es la resección colónica, el cierre del cabo distal y la implantación de una colostomía terminal *(operación de Hartmann)*, con posterior reinstauración del tránsito. También es posible la resección colónica con lavado intraoperatorio del colon y anastomosis primaria en casos de pacientes con muy buen estado general y con un equipo quirúrgico bien entrenado. En el caso de una oclusión distal con compromiso vascular o lesión diastásica del ciego, es posible efectuar una colectomía subtotal y una ileosigmoidostomía o ileorrectal. La colostomía derivativa simple es una opción de recurso en pacientes en muy mal estado general. También existe la posibilidad de colocar una endoprótesis por vía endoscópica o radiológica a nivel de la estenosis del colon izquierdo. En el caso de vólvulo de sigma, el primer intento terapéutico es la desvolvulación endoscópica, limitándose la cirugía urgente al fracaso de la misma o en caso de compromiso vascular. La recidiva de la volvulación requiere tratamiento quirúrgico electivo. En el caso del vólvulo de ciego, la indicación quirúrgica es prácticamente obligada.

Pronóstico

La evolución postoperatoria dependerá de la etiología de la oclusión y de los hallazgos intraoperatorios. En este sentido, el diagnóstico y reanimación rápida, y la correcta indicación y actuación quirúrgica en el caso de que se sospeche el compromiso vascular del intestino se acompañan de mejores resultados clínicos. Así, cuando existe compromiso vascular, la mortalidad de la obstrucción intestinal se encuentra entre el 5% y el 31%, mientras que, si este componente no existe, la mortalidad se reduce a un 1%.

Bibliografía especial

Bauman ZM, Evans CH. Volvulus. Surg Clin North Am 2018;98:973-93.

Bower KL, Lollar DI, Williams SL, Adkins FC, Luyimbazi DT, Bower CE. Small Bowel Obstruction. Surg Clin North Am 2018;98:945-71.

Hucl T. Acute GI obstruction. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2013;27: 691-707.

Nuño-Guzmán CM, Marín-Contreras ME, Figueroa-Sánchez M, Corona JL. Gallstone ileus, clinical presentation, diagnostic and treatment approach. World J Gastrointest Surg 2016;8:65-76.

Rami Reddy SR, Cappell MS. A Systematic Review of the Clinical Presentation, Diagnosis, and Treatment of Small Bowel Obstruction. Curr Gastroenterol Rep 2017;19:28.

Isquemia intestinal

M. Á. Montoro Huguet

Concepto

La isquemia intestinal es la condición clínica que aparece cuando el flujo sanguíneo del territorio mesentérico resulta insuficiente para satisfacer los requerimientos del intestino. Su prevalencia ha aumentado debido al envejecimiento de la población, y en algunas series representa hasta el 5% de la mortalidad hospitalaria. El presente capítulo describe las tres condiciones reconocidas en la guía de práctica clínica de la *American Gastroenterological Association:* 1) isquemia mesentérica aguda (IMA); 2) isquemia mesentérica crónica (IMC), y 3) colitis isquémica.

Anatomía vascular

El eje celíaco, la arteria mesentérica superior (AMS) y la arteria mesentérica inferior (AMI) se encargan de la irrigación del territorio esplácnico (el 20% del gasto cardíaco).

Del tronco celíaco surgen tres ramas principales: la arteria gástrica izquierda, la hepática común y la esplénica. Estas proporcionan oxígeno y nutrientes al hígado, el estómago, la parte del páncreas y la porción más proximal del duodeno. Su flujo basal es de 800 cc/min, pero después de una comida se incrementa un 30% (1.100 cc/min).

La AMS surge, asimismo, de la aorta anterior, y de ella emergen cinco vasos principales: las ramas pancreatoduodenales anterior y posterior, las arterias cólicas media y derecha, y las arterias ileocólicas, así como diversas ramas yeyunoileales. Este sistema irriga la parte distal del duodeno, el intestino delgado íntegro y el colon derecho. Su flujo es de 500 cc mL/min, pero se incrementa en un 150% tras una comida, y alcanza volúmenes de 1.400 mL/min. Las distintas arcadas vasculares del intestino delgado aseguran la viabilidad de un segmento, a pesar de la oclusión de su rama aferente.

Por su parte, la AMI surge de la aorta, 3-4 cm por encima de su bifurcación, y desde la arteria cólica izquierda se subdivide en una rama ascendente que irriga el colon transverso distal, el ángulo esplénico y el colon descendente, y una rama descendente de donde surgen las ramas sigmoideas y la arteria rectal superior, que irriga el recto proximal. El recto distal es irrigado por ramas de la arteria ilíaca interna.

La AMI posee un calibre inferior al de la AMS. Algunos sistemas anastomóticos, como la arteria marginal de Drummond y el arco de Riolano, conectan la AMS y la AMI, de particular importancia en condiciones de isquemia.

El hígado recibe el flujo de dos sistemas vasculares: la vena porta, que recoge la sangre procedente de las venas esplénica y mesentérica superior (VMS; el 70%-80% del flujo), y la arteria hepática, que aporta el 20%-30% restante. El flujo portal es de 1.200 mL/min, y alcanza hasta 2.000 mL/min tras una comida. Esta doble vascularización hace al hígado relativamente resistente a la isquemia, salvo en situaciones de bajo gasto. Lo mismo ocurre con el duodeno, que recibe un doble soporte vascular, desde la arteria pancreatoduodenal superior (procedente del tronco celíaco) e inferior (procedente de la AMS), configurando la arcada pancreatoduodenal. El recto también recibe un doble soporte vascular, y es menos vulnerable a la isquemia que el resto del colon.

El 70% del flujo mesentérico se dirige a los planos mucoso y submucoso del intestino, mientras que las capas musculares y la serosa reciben el resto. La red capilar, que está controlada por esfínteres precapilares, regula la distribución sanguínea a nivel tisular. Existe un importante plexo venoso que actúa como reservorio y que, en condiciones especiales (ejercicio), es movilizado a la circulación sistémica.

El flujo vascular está regulado por un conjunto de mecanismos de origen metabólico, miogénico y neurohumoral que permiten adaptarse a las demandas de oxígeno. En situaciones de bajo gasto, estos mecanismos derivan sangre del territorio esplácnico a la circulación general (autotransfusión), garantizando la irrigación de los órganos vitales.

Fisiopatología

El tipo de lesiones que aparecen en el curso de una isquemia intestinal dependen de numerosos factores, incluyendo el tipo de vaso afecto, el grado de oclusión, el mecanismo de la isquemia (oclusiva o no oclusiva), su duración y la presencia de circulación colateral. La mucosa y la submucosa son las capas más vulnerables a los efectos de la hipoxia, de ahí que las lesiones iniciales asienten en la mucosa, donde se aprecian áreas de edema y hemorragia submucosa, ulceración y finalmente necrosis. Sólo si la isquemia persiste, la afectación llega a hacerse transmural con posibilidad de perforación, sepsis y peritonitis. Inicialmente, el aporte disminuido de oxígeno causa una depleción del ATP intracelular que altera la homeostasis favoreciendo la retención de agua y electrólitos. Este incremento del volumen intracelular aboca finalmente a un estado de necrosis. Las células necróticas desencadenan una respuesta inflamatoria con liberación de diversas citocinas que, al modificar la permeabilidad de las uniones intercelulares, alteran la función de barrera epitelial, permitiendo la fuga de bacterias a los ganglios linfáticos del mesenterio (traslocación bacteriana). Desde allí se incorporan al torrente circulatorio, y son causa de bacteriemia. Una vez que se restaura el flujo vascular (reperfusión), el oxígeno entra en el tejido isquémico agravando el daño inflamatorio.

Formas clínicas

Isquemia mesentérica aguda

Surge como consecuencia de una interrupción repentina del suministro de sangre dependiente del flujo de la arteria mesentérica superior (AMS), y puede afectar, por tanto, al intestino delgado y al colon derecho. Representa un tercio de todas las formas de isquemia intestinal, y su evolución suele ser dramática debido a que el diagnóstico suele realizarse tarde, cuando el infarto intestinal es irreversible. Se distinguen los siguientes tipos de IMA:

- *Embolia de la arteria mesentérica superior.* Su incidencia ha disminuido en los últimos años debido al empleo de anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios. La mayoría de los émbolos se originan en la aurícula o el ventrículo izquierdos o en una lesión valvular. Las arritmias, la cardioversión y el cateterismo

son los factores precipitantes más comunes. Un dolor abdominal de comienzo súbito en estos contextos debería promover la sospecha. Se dice que la embolia es mayor cuando el émbolo se sitúa por encima de la bifurcación de la arteria ileocólica.

- *Trombosis de la arteria mesentérica superior.* Hoy en día, representa la causa más frecuente de IMA debido a la elevada prevalencia de enfermedad arteriosclerótica. Con frecuencia existe una historia de angina intestinal que precede a la trombosis. Otros factores de riesgo incluyen vasculitis, enfermedades trombogénicas y aneurisma de la aorta. Sus efectos suelen ser devastadores.
- *Isquemia mesentérica no oclusiva.* Es responsable del 20%-30% de los episodios de IMA y surge como consecuencia de la vasoconstricción debida al efecto de sustancias vasoactivas liberadas en respuesta a una situación de bajo gasto (*shock*, arritmias, insuficiencia cardíaca). Es importante conocer que esta complicación puede no ser inmediata y aparecer incluso días después de haber desaparecido el factor causal.
- *Trombosis venosa mesentérica.* Incluye tres variantes: aguda, subaguda y crónica. Sólo la primera se comporta clínicamente como una IMA y representa el 10% de los casos. Las formas subagudas cursan con dolor abdominal, pero la velocidad con que se forma el trombo permite el desarrollo de colaterales que evitan el infarto intestinal. Las formas crónicas suelen ser indoloras y, a menudo, se descubren accidentalmente. La trombosis puede tener su origen en un trastorno de la coagulación o aparecer en el contexto de una pileflebitis debida a apendicitis, diverticulitis o pancreatitis.

Diagnóstico

Sospecha clínica

La sobrevida de un paciente con IMA es aproximadamente del 50% cuando el diagnóstico se establece en las primeras 24 h y desciende a menos del 30% cuando aquel se retrasa. Su reconocimiento adquiere una importancia crucial, especialmente en las primeras 12 h, cuando el paciente presenta un dolor abdominal de intensidad extrema que contrasta con la presencia de

una exploración abdominal sin signos de alarma. Sólo cuando la oclusión se prolonga, aparece un vasoespasmo, que, al agravar la hipoxia, conduce a la gangrena con peritonitis. En pacientes que permanecen intubados en unidades de cuidados intensivos, los únicos signos de isquemia pueden ser la presencia de una distensión abdominal o una hemorragia gastrointestinal inexplicables o el agravamiento de su estado clínico tras haberse recuperado del bajo gasto. El deterioro cognitivo y la menor sensibilidad visceral del anciano comportan una dificultad añadida.

Datos de laboratorio

El 75% de los pacientes con IMA muestran una leucocitosis con desviación izquierda. La elevación del dímero-D refuerza la hipótesis diagnóstica en un contexto apropiado. La elevación de fosfatasa alcalina, lactato-deshidrogenasa y amilasa, así como la acidosis láctica, reflejan la presencia de necrosis.

Radiografía simple de abdomen

Si es normal, no excluye el diagnóstico de IMA. De hecho, el hallazgo de asas dilatadas y/o de *thumbprinting* («huellas digitales») refleja una fase avanzada de la isquemia y una mortalidad > 70%.

Ecografía Doppler

Es útil para identificar signos de trombosis esplenoportal o mesentérica, pero su empleo en las formas arteriales se ve limitado por la variabilidad en el flujo normal de la AMS (300-600 mL/min) y por su dificultad para detectar estenosis más allá de los segmentos proximales de los troncos principales. En las formas graves, la visualización de los vasos mesentéricos a menudo se ve oscurecida por el extenso gas intestinal asociado a la parálisis intestinal.

Tomografía computarizada abdominal

La TC permite obtener imágenes de gran precisión, tanto de los vasos de grueso calibre como de los de pequeño, y ofrece un rendimiento similar al de la angiografía con una sensibilidad y especificidad del 90%-100%. En pacientes con peritonitis avanzada, sépticos e inestables, este debe ser

conducido al quirófano sin dilación, sin esperar a la confirmación diagnóstica obtenida por TC. En algunos hospitales se han diseñado salas híbridas donde el radiólogo intervencionista y el cirujano pueden trabajar de forma simultánea, evitando con ello demoras que ponen en riesgo la vida del paciente. Colocar un catéter en la AMS en el propio acto operatorio permite iniciar la perfusión intraarterial de vasodilatadores o de agentes trombolíticos. El postulado clásico de que la angio-TC está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal (creatinina ≥ 1,5 mg/dL) no es aplicable a la IMA, dado que la información proporcionada por la TC es primordial para salvar la vida del paciente.

Tratamiento

La elevada mortalidad de la IMA (50%-80%) ha comenzado a descender gracias a un manejo multidisciplinar. El éxito del tratamiento depende de la aplicación sistemática de la estrategia de las 4 R, por sus siglas en inglés: *Resuscitation* (reanimación), *Rapid diagnosis* (diagnóstico precoz), *Early Revascularization* (revascularización temprana) y *Reassessment* (reevaluación).

1. *Reanimación.* Medidas generales dirigidas a estabilizar la condición hemodinámica y evitar la traslocación bacteriana: oxígeno endonasal, descompresión nasogástrica, restauración del equilibrio hidroelectrolítico y ácido-base, antibioterapia de amplio espectro y anticoagulación con heparina i.v. (salvo contraindicación).
2. *Diagnóstico precoz.* El tiempo transcurrido desde el comienzo de los síntomas hasta que el paciente es conducido al quirófano supone un factor determinante de mortalidad. Tan importante es la capacidad del médico para sospechar esta patología como evitar dilaciones innecesarias en el procedimiento diagnóstico.
3. *Revascularización.* El tipo de procedimiento depende de la presencia o ausencia de peritonitis, de la condición hemodinámica del paciente y del tipo de vaso ocluido:
    - *Ausencia de peritonitis.* En estos pacientes debe intentarse un procedimiento de terapia endovascular. En el caso de embolia, trombectomía por aspiración mecánica o trombólisis dirigida por catéter; y en el caso de oclusión arteriosclerótica

(trombosis o calcificación), angioplastia transluminal percutánea seguida de un *stent.* Si la terapia endovascular fracasa, debe realizarse de forma abierta.

- *Peritonitis y paciente estable.* La repermeabilización del vaso antes de la cirugía consigue rescatar parte del intestino isquémico evitando una resección extensa. El tipo de revascularización depende de la naturaleza de la oclusión: embolectomía abierta, tromboendarterectomía, reimplantación de la AMS a la aorta infrarrenal, *bypass* o colocación de un *stent* por vía retrógrada abierta (procedimiento híbrido). Después de 15-20 min, el cirujano procede con la resección del intestino claramente no viable.
- *Peritonitis y paciente inestable.* Se refiere al paciente en situación de *shock.* Tales casos son subsidiarios de laparotomía sin más dilación. Al contrario que en el caso anterior, prevalece la necesidad de eliminar rápidamente el intestino isquémico, gris y maloliente, antes de realizar cualquier cirugía vascular. La resección debe limitarse al intestino claramente inviable.

4. *Reevaluación.* Se refiere a la inspección de la cavidad abdominal 48-72 h después de la cirugía inicial y decidir si la resección debe o no ampliarse en función de los resultados de la revascularización. El objetivo es evitar las consecuencias del intestino corto. El *second look* ha reducido la morbimortalidad en este grupo de pacientes, permite realizar la anastomosis definitiva y proceder con el cierre definitivo de la herida operatoria. El cuadro 18-3 expone las condiciones clínicas que más se benefician de esta política («cirugía de control de daños»).

Cuadro 18-3 Principios de la cirugía de control de daños en la isquemia mesentérica aguda

1. Intentar siempre revascularizar antes de resecar.
2. Perfusión intraarterial de agentes vasodilatadores para neutralizar el vasoespasmo concomitante.

3. No realizar una cirugía definitiva después de la revascularización intestinal si se cumple alguna de las siguientes condiciones:
    a. El paciente está hemodinámicamente inestable.
    b. El abdomen se encuentra gravemente contaminado con contenido intestinal.
    c. Se necesita una resección intestinal masiva o varias anastomosis intestinales.
    d. El abdomen no se puede cerrar sin tensión (síndrome compartimental abdominal).
    e. La perfusión de los extremos del intestino todavía está comprometida.

Isquemia mesentérica no oclusiva

El objetivo del tratamiento es restaurar cuanto antes la perfusión del intestino, corrigiendo los factores que han precipitado la situación (insuficiencia cardíaca o sepsis). Los fármacos α-adrenérgicos deben evitarse si es posible. Para combatir el vasoespasmo se ha empleado la infusión intraarterial continua de vasodilatadores directamente en la AMS (prostaglandina E1, bolo de 20 µg seguido de una infusión de 60-80 µg/24 h; papaverina, bolo de 60 mg seguido de una infusión de 30-60 mg/h). La cirugía está indicada ante la aparición de cualquier indicador de alarma: empeoramiento de la acidosis metabólica, anuria o la presencia de un abdomen distendido y dilatado en la TC.

Trombosis venosa mesentérica

En ausencia de peritonitis, el tratamiento consiste en la descoagulación con un bolo inicial de 5.000 UI de heparina seguido de la infusión de 1.000 UI/h, ajustando la dosis para mantener el TTP alargado 2-2,5 veces respecto al control. Esta pauta se mantiene durante 7-14 días. Los no respondedores pueden beneficiarse de una trombectomía mecánica o de una trombólisis dirigida por catéter mediante acceso transhepático o transyugular portosistémico. En presencia de peritonitis o síndrome compartimental, es obligada la laparotomía.

Terapia antitrombótica postoperatoria

Después del tratamiento quirúrgico o endovascular de la IMA, el paciente debe iniciar la administración de HBPM para prevenir complicaciones tromboembólicas adicionales. Los pacientes con IMA causada por enfermedad oclusiva aterosclerótica deben tomar dosis bajas de antiagregantes plaquetarios, mientras que los que han tenido embolismo necesitan anticoagulación de por vida. En la trombosis venosa mesentérica, la anticoagulación tiene que continuarse durante un mínimo de 6 meses después del tratamiento inicial. El riesgo de trombosis recidivante debe sopesarse frente al de complicaciones asociadas con la terapia anticoagulante a largo plazo.

Isquemia mesentérica crónica

Concepto

La IMC surge cuando, en el curso de la digestión, las demandas de oxígeno en el intestino son superiores al flujo real proporcionado por el sistema vascular. Representa menos del 5% de los casos de isquemia intestinal y suele incidir en personas con aterosclerosis. Estos pacientes desarrollan un cuadro clínico característico, denominado *angina intestinal* o *abdominal*, consistente en dolor abdominal posprandial propiciado por el «robo» de flujo vascular procedente del territorio mesentérico hacia el estómago. El dolor aparece precozmente tras la ingesta (< 30 min), y se incrementa de modo gradual hasta llegar a desaparecer completamente en el plazo de 2-3 h. Con el paso de las semanas, la sitofobia (miedo a comer) conduce a un adelgazamiento progresivo. Cuando esta tríada (dolor posprandial, sitofobia y adelgazamiento) incide en un anciano con aterosclerosis o en un joven con historia de vasculitis, debe sospecharse siempre IMC. En fases avanzadas, el dolor llega a hacerse continuo y persistente, una señal inequívoca de que el infarto intestinal está próximo.

Diagnóstico

El diagnóstico exige el cumplimiento de tres criterios: 1) clínica compatible; 2) demostración de obstrucción de los vasos esplácnicos, y 3) exclusión de otras entidades que cursan con dolor posprandial (úlcera

péptica o neoplásica penetrada en órganos vecinos, complicaciones de los cálculos biliares, pancreatitis crónica y cáncer de páncreas).

La ecografía Doppler, la TC y la angio-RM proporcionan una alta fiabilidad para el diagnóstico de estenosis cercanas al origen del tronco celíaco y la AMS, y prácticamente han sustituido a la angiografía. El diagnóstico es más verosímil si se demuestra la oclusión de al menos dos de los tres vasos principales (principalmente, AMS y tronco celíaco), aunque se han descrito casos de IMC clínicamente relevantes con estenosis aisladas de un vaso, en especial, la AMS.

Tratamiento

Los pacientes que reúnen criterios diagnósticos de IMC requieren una revascularización. La decisión de llevar a cabo el procedimiento con cirugía o con terapia endovascular depende primordialmente del riesgo operatorio y de las condiciones de la anatomía vascular. Los pacientes con elevado riesgo quirúrgico son subsidiarios de angioplastia y/o *stent* (mayor tasa de recidivas), mientras que en los de bajo riesgo depende en gran medida del mapa vascular.

Colitis isquémica

Concepto

La colitis isquémica (CI) es la forma más frecuente de isquemia intestinal (70%) y surge cuando un segmento del colon se ve privado del flujo vascular. Algunas áreas, como la flexura esplénica (punto de Griffith), la unión rectosigmoidea (punto de Sudeck) y el colon derecho, son más vulnerables. Su incidencia en España se estima en 16-20 casos por cada 100.000 habitantes/año. La mayoría de los episodios obedecen a fenómenos transitorios de isquemia no oclusiva en pacientes con aterosclerosis cuyos vasos responden exageradamente a los estímulos vasoconstrictores. Hasta un 30% de los pacientes han tomado AINE en los días que preceden al episodio. Los pacientes ingresados en la UCI con bajo gasto y nutrición enteral constituyen también un grupo de riesgo. En personas jóvenes debe sospecharse abuso de cocaína, vasculitis o trombofilia. Datos obtenidos del estudio *Colitis isquémica en España* (CIE) han proporcionado información

objetiva sobre la prevalencia y la mortalidad de las diferentes formas clínicas descritas por Brandt y Boley para esta enfermedad (cuadro 18-4).

Cuadro 18-4 **Formas clínicas de colitis isquémica**

Colopatía reversible (25%)

Sólo se detectan fenómenos de hemorragia intramural o submucosa y edema. La hemorragia subepitelial se reabsorbe en los primeros 3 días, o bien el epitelio se ulcera y evoluciona a una colitis transitoria.
Mortalidad: 0%

Colitis transitoria (43%)

Se producen erosión y/o ulceración. Los síntomas asociados se resuelven dentro de las primeras 2 semanas. Pueden persistir úlceras asintomáticas durante varios meses hasta su resolución definitiva.
Mortalidad: 3,3%

Colitis isquémica segmentaria crónica (18%)

Un segmento aislado del colon aparece ulcerado con síntomas que se prolongan durante más de 2 semanas.
Mortalidad: 4,6%

Colitis gangrenosa (9,9%)

Signos de peritonismo en el examen físico sugestivos de infarto. El diagnóstico viene sugerido por la presencia de íleo, fiebre, hipotensión y acidosis metabólica, y se confirma en la laparoscopia, la laparotomía o la necropsia.
Mortalidad: 30%

Colitis fulminante universal (2,5%)

	Comienzo súbito con signos de peritonitis rápidamente progresiva. El diagnóstico es confirmado por laparotomía o necropsia. Mortalidad: 90%-100%

Frecuencias y tasas de mortalidad obtenidas del estudio *Colitis isquémica en España* (CIE). Tomado de Montoro et al., 2011.

Presentación clínica

El índice de sospecha clínica es extremadamente bajo, debido en gran medida a la heterogeneidad en su presentación clínica. Algunos enfermos presentan diarrea indolora, con o sin sangre, imitando el curso de una gastroenteritis infecciosa. La típica secuencia (dolor abdominal de comienzo abrupto seguido de urgencia por la defecación y diarrea sanguinolenta) ocurre únicamente en el 50% de los casos, y es menos frecuente entre las formas gangrenosas (25%). Este hecho debe ser tenido en cuenta, dado que la presencia de un dolor abdominal agudo con rápido deterioro de la condición general, fiebre, distensión abdominal, leucocitosis y acidosis metabólica (sin rectorragia) puede ser una forma de presentación en las formas graves de CI.

El patrón de presentación también difiere según la localización del segmento afectado por la isquemia. La rectorragia es más común cuando la isquemia afecta al lado izquierdo del colon (> 80%), pero mucho menos frecuente en los casos con afectación aislada del colon derecho (30%). Finalmente, aunque la rectorragia es un síntoma frecuente, rara vez es relevante, y menos del 50% de los casos cursan con niveles de hemoglobina menores de 12 g/dL. Una hemorragia de mayor magnitud debería hacer considerar un diagnóstico alternativo (p. ej., diverticulosis).

Diagnóstico

Las formas leves apenas cursan con alteraciones analíticas. Las formas más graves pueden cursar con leucocitosis, anemia, hipoalbuminemia, elevación de la LDH y acidosis metabólica. Se recomienda la realización de una TC abdominal como exploración inicial ante la sospecha clínica. Signos característicos son la presencia de un engrosamiento segmentario de la pared (> 3 mm), de longitud variable, con bordes festoneados e irregulares

debidos al edema submucoso. Otros signos, como la presencia de gas disecando la pared intestinal *(neumatosis coli)* o en el territorio venoso portal, comportan gravedad. En las formas leves-moderadas que pueden cursar con hallazgos inespecíficos, la colonoscopia aporta información de valor para el diagnóstico. Esta debería realizarse de forma precoz (< 24-48 h), sin preparación y con baja insuflación para no agravar la hipoxia. Los hallazgos más típicos incluyen la aparición de nódulos rojo-violáceos (más frecuentes en las primeras 24-48 h) y la existencia de un segmento ulcerado flanqueado por áreas de mucosa indemne. La presencia de signos de gangrena en la mucosa obliga a suspender la exploración. La colonoscopia permite, además, la toma de biopsias tanto de las áreas afectadas como de la mucosa normal. La peritonitis constituye una contraindicación formal.

La angiografía rara vez está indicada en la CI. Únicamente debe plantearse cuando la IMA se considera en el diagnóstico diferencial. Tales casos podrían beneficiarse de una revascularización de la AMS.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial debe realizarse con otras colitis hemorrágicas causadas por *Escherichia coli* enterohemorrágico, la toxina del *Clostridium difficile*, CMV y gérmenes enteroinvasivos, incluyendo *Entamoeba histolytica.* Otras causas de colitis hemorrágica incluyen la enfermedad inflamatoria intestinal, la diverticulosis, la colopatía por AINE, la radiación y el cáncer.

Tratamiento

Médico

El tratamiento médico se aplica a los pacientes sin peritonitis. Se recomienda reposo intestinal e hidratación endovenosa. La nutrición parenteral se reserva para los casos que no presentan una mejoría significativa en 48-72 h. Es esencial controlar el bajo gasto y retirar los fármacos vasoconstrictores, incluida la digital, si es posible. El empleo de antibióticos para neutralizar la traslocación bacteriana sólo está indicado en formas moderadas-graves. El tratamiento incluye una estrecha monitorización para detectar cualquier signo de deterioro clínico. La acidosis metabólica es un claro indicador de mal pronóstico. Salvo en los

casos de colopatía reversible o de colitis transitoria que cursan con *restitutio ad integrum* de las lesiones, para el resto se recomienda una colonoscopia entre 10-14 días después del ingreso con el propósito de certificar la curación de las lesiones o documentar la evolución a una colitis ulcerativa segmentaria crónica (20%). En el último caso, es obligado un seguimiento para determinar si la enfermedad se resuelve, evoluciona a colitis persistente o se complica con una estenosis. Una estenosis sintomática es tributaria de tratamiento endoscópico o cirugía.

Quirúrgico

La cirugía es obligada en las siguientes situaciones: 1) gangrena con peritonitis, hemorragia masiva o pancolitis fulminante; 2) neumoperitoneo visible en las pruebas de imagen o evidencia endoscópica de gangrena, y 3) deterioro clínico significativo tras el tratamiento médico conservador, e incluye las siguientes indicaciones: aparición de signos sugestivos de infarto (marcada leucocitosis, fiebre, íleo, hipotensión o acidosis metabólica), sepsis persistente y refractaria al tratamiento médico y diarrea con sangre y/o colopatía pierdeproteínas (> 10-14 días).

Pronóstico

La CI es una enfermedad de curso generalmente benigno, con una mortalidad global del 8%-10%. Esta es superior en las formas gangrenosas (30%) y se aproxima al 100% en los casos de pancolitis fulminante. La probabilidad de presentar un curso desfavorable es más alta en presencia de peritonitis, cuando debuta con un cuadro de dolor abdominal agudo sin rectorragia y en los casos de afectación aislada del colon derecho. La presencia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica y la aparición tras una sesión de hemodiálisis o en el postoperatorio de una cirugía de reemplazamiento aórtico también agravan el pronóstico. Globalmente, la tasa de recidiva oscila entre el 3% y el 7%. Los pacientes con un episodio que debuta a una edad menor de 55-60 años, sin un factor etiológico claro, requieren un estudio de trombofilia y un estudio cardiológico para descartar una cardiopatía estructural o arritmógena.

Bibliografía especial

Bala M, Kashuk J, Moore EE, Kluger Y, Biffl W, Gomes CA, et al. Acute mesenteric ischemia: guidelines of the World Society of Emergency Surgery. *World J Emerg Surg*. 2017;12:38.

Brandt LJ, Feuerstadt P, Longstreth GF, Boley S. ACG Clinical Guideline: Epidemiology, Risk Factors, Patterns of Presentation. Diagnosis, and Management of Colon Ischemia (CI). *Am J Gastroenterol*. 2015: 18–44.

Kärkkäinen JM, Acosta S. Acute mesenteric ischemia (Part II). Vascular and endovascular surgical approaches. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2017;31:27–38.

Montoro M, Brandt LJ, Santolaria S, Gomollón F, Sánchez-Puértolas AB, Vera J, et al. Clinical patterns and outcomes of ischaemic colitis: results of the Working Group for the Study of Ischaemic Colitis in Spain (CIE study). *Scand J Gastroenterol*. 2011;46:236–246.

Sun D, Wang C, Yang L, Liu M, Chen F. The predictors of the severity of ischaemic colitis: a systematic review of 2823 patients from 22 studies. *Colorectal Dis*. 2016;18:949–958.

19

Trastornos de la motilidad intestinal

F. Azpiroz Vidaur

Introducción

La actividad contráctil de las paredes del intestino delgado y del colon mueve el contenido intraluminal (movimientos de propulsión y mezcla) para conseguir la digestión de la ingesta, la absorción de los nutrientes y de otros elementos y, finalmente, la eliminación de residuos. Para llevar a cabo esta función, disponen de un sistema muscular estrechamente controlado por una red neuronal dentro de la propia pared (plexo mientérico), así como por el sistema nervioso autónomo y central. Las alteraciones de la motilidad intestinal pueden producir trastornos clínicos, como íleo adinámico, seudoobstrucción intestinal y síndrome de Ogilvie. Existen otros cuadros clínicos, como el síndrome del intestino irritable, estreñimiento, megacolon y diverticulosis, que tradicionalmente se han atribuido a trastornos de la motilidad intestinal, pero que realmente no tienen una fisiopatología clara.

Íleo adinámico

Concepto

El íleo adinámico es una parálisis intestinal aguda (obstrucción intestinal no mecánica). En casos raros (porfirias, intoxicación por plomo), al comienzo del cuadro se puede producir un aumento de la motilidad intestinal. El íleo adinámico, o paralítico, se produce generalmente de forma refleja, sobre todo por procesos intraabdominales con irritación peritoneal, como por ejemplo el íleo asociado a cuadros de abdomen agudo y el íleo postoperatorio; otras causas incluyen procesos retroperitoneales (hematoma, traumatismos vertebrales, afecciones urológicas) y procesos torácicos (neumonías basales, traumatismos costales, infarto de miocardio). El íleo puede deberse también a alteraciones metabólicas (hipopotasemia) y fármacos (especialmente los que tienen efecto sobre el sistema nervioso autónomo).

Cuadro clínico

El íleo adinámico cursa con detención del tránsito, distensión abdominal, vómitos y ausencia de ruidos intestinales a la exploración. Los pacientes suelen presentar una molestia abdominal por la distensión, pero no dolor de tipo cólico. Generalmente, el proceso de base resulta evidente, aunque a veces la relación causal no se establece a primera vista, como, por ejemplo, en los traumatismos vertebrales.

Un caso especialmente frecuente es el íleo postoperatorio. Tras una intervención abdominal, sobre todo si se ha actuado sobre el tubo digestivo, se produce un período de parálisis intestinal transitoria hasta que el paciente recupera el tránsito. A veces, este período se prolonga más de 24-48 h, lo que constituye un íleo postoperatorio.

Tratamiento

El tratamiento del proceso causal es fundamental. El íleo en sí se debe tratar de forma conservadora con aspiración nasogástrica, reposición hidroelectrolítica e incluso nutrición parenteral si el cuadro se prolonga. No existe ninguna medicación que tenga una efectividad comprobada. Hay que tener siempre presente el diagnóstico diferencial con la obstrucción mecánica (v. cap. 18, Obstrucción intestinal).

Seudoobstrucción intestinal crónica

Concepto

El síndrome de seudoobstrucción intestinal se define como un cuadro clínico similar al de una obstrucción de intestino, sin que exista ningún tipo de oclusión de la luz intestinal. Clínicamente se puede manifestar como crisis agudas de tipo obstructivo, que se resuelven, pero que se repiten a lo largo del tiempo o por síntomas crónicos, que simulan una obstrucción mecánica parcial del intestino. En realidad, el íleo adinámico es como un episodio agudo de una seudoobstrucción; la distinción es que el íleo es secundario a un proceso agudo y no recidiva si la causa queda solucionada. En todo paciente que presenta síntomas sugestivos de obstrucción intestinal sin una causa clara, se debe plantear la sospecha de seudoobstrucción intestinal.

Etiopatogenia

La seudoobstrucción está producida por una alteración de la motilidad del intestino delgado, debida a una alteración de la capacidad contráctil de la pared intestinal (miopatías) o a una alteración del control de la motilidad digestiva (neuropatía). Estas alteraciones pueden ser primarias o secundarias.

Aproximadamente en la mitad de los pacientes, la seudoobstrucción es secundaria a otros procesos, donde los más frecuentes son las enfermedades del colágeno (esclerodermia), la amiloidosis, algunas miopatías somáticas (distrofia miotónica) y enfermedades degenerativas del sistema nervioso (esclerosis sistémica progresiva). En general, estas enfermedades producen una afección neuropática, pero en casos muy evolucionados se puede alterar también la capacidad contráctil intestinal. En principio, cualquier proceso que afecte al sistema nervioso autónomo o central, tanto cerebral como vertebral o retroperitoneal (tumores, intervenciones quirúrgicas), puede afectar a los sistemas de control de la motilidad intestinal. La enfermedad de Chagas afecta al plexo mientérico (v. Megacolon) y puede producir

cuadros de seudoobstrucción; hay que tenerla en cuenta en pacientes que provienen de las zonas endémicas. Los pacientes con neoplasias pueden presentar cuadros seudoobstructivos debidos a una neuropatía paraneoplásica, a la quimioterapia o tras irradiación abdominal. La seudoobstrucción puede deberse a la toma de fármacos, especialmente clonidina, fenotiazinas, antidepresivos tricíclicos y opiáceos.

La seudoobstrucción primaria se debe generalmente a una neuropatía del plexo mientérico; las miopatías intestinales primarias son más raras. Se han descrito formas primarias familiares hereditarias, pero son poco conocidas.

Cuadro clínico

La seudoobstrucción intestinal se puede manifestar en forma de episodios agudos recidivantes o bien con síntomas crónicos.

Los pacientes con formas agudas presentan un cuadro de obstrucción intestinal con cierre intestinal, distensión abdominal, dolor, náuseas y vómitos, que generalmente precisa ingreso hospitalario de urgencia. En las radiografías se detecta distensión del intestino delgado con niveles hidroaéreos. Tras un tratamiento conservador, con aspiración nasogástrica e hidratación intravenosa, el cuadro suele evolucionar favorablemente. Cuando se estudia posteriormente al paciente, mediante endoscopia, tránsito intestinal y enema opaco, no se encuentra ninguna causa mecánica. Una vez solucionado el episodio agudo, los pacientes pueden quedar completamente asintomáticos o presentar algún síntoma residual, como distensión abdominal, dolor o alteraciones del hábito deposicional. Los episodios agudos se suelen repetir a lo largo del tiempo, pero la frecuencia con que se presentan varía mucho de un paciente a otro.

Los cuadros crónicos suelen presentar, de forma más o menos continua, distensión abdominal, dolor e incluso náuseas y vómitos, que hacen pensar en una oclusión parcial del intestino. No obstante, en el examen endoscópico y en el tránsito intestinal baritado suele haber dilatación de asas del intestino delgado, pero sin ningún problema mecánico que afecte a la luz intestinal. La intensidad de los síntomas varía mucho de un paciente a otro. Algunos presentan síntomas (distensión y dolor abdominal) que podrían corresponder a un síndrome del intestino irritable (v. Síndrome del intestino irritable y afines) y mantienen una ingesta calórica y una actividad

más o menos normal. En casos graves, los pacientes no toleran una ingesta adecuada e incluso pueden vomitar sus propias secreciones.

En algunos casos de seudoobstrucción intestinal se pueden presentar alteraciones de la motilidad en otras partes del tubo digestivo, como esófago, estómago o colon, debidas a una afección más o menos difusa del tubo digestivo. Existen formas peculiares con dilatación intestinal segmentaria como, por ejemplo, el megaduodeno, que puede interpretarse de forma errónea como un pinzamiento de la tercera porción duodenal entre la aorta y la arteria mesentérica superior, lo que se conocía como *síndrome de la pinza mesentérica*.

Diagnóstico

En los pacientes con sospecha de seudoobstrucción intestinal por síntomas crónicos o tras un episodio agudo, después de descartar una afectación mecánica de la luz intestinal, está indicada una manometría intestinal. Mediante una sonda intraluminal se mide la presión simultáneamente en distintos puntos del duodeno y el yeyuno. En caso de miopatía existe una disminución de la capacidad contráctil intestinal, pero con una organización de la actividad motora normal. En las neuropatías se produce el patrón opuesto: el intestino es capaz de generar contracciones de amplitud normal, pero la actividad está desorganizada.

Si la manometría es normal, en principio se descarta una alteración de la motilidad, lo que apoya que pueda tratarse de un síndrome funcional como, por ejemplo, el intestino irritable. Sin embargo, no se puede excluir que estos pacientes tengan formas menores de alteración de la motilidad no detectables por manometría. Según la evolución clínica se repite la prueba al cabo de unos meses.

Si la manometría evidencia un patrón de contracciones rítmicas, hay que sospechar una oclusión mecánica parcial que habría pasado desapercibida en las exploraciones previas; este patrón corresponde a un peristaltismo de lucha. En estos casos se deberá intentar visualizar el intestino distal mediante entero-RM.

Si se detecta una alteración manométrica de tipo miopático o neuropático, hay que determinar si existe una enfermedad de base y si están afectados otros segmentos del tubo digestivo (esófago, estómago, colon,

ano-recto). La seudoobstrucción causa frecuentemente sobrecrecimiento bacteriano (v. cap. 20, Diarrea, y cap. 21, Malabsorción intestinal), que hay que descartar mediante pruebas específicas (fig. 19-1). En casos graves muy seleccionados en los que no se encuentra una causa primaria, es posible confirmar la sospecha de miopatía o neuropatía intestinal primaria por laparoscopia: se realiza una revisión cuidadosa de la cavidad abdominal y, una vez confirmada la ausencia de alteraciones mecánicas, se toman biopsias de todo el grosor de la pared del intestino delgado. El estudio anatomopatológico es complejo y, por tanto, esta intervención sólo se debe programar en centros de referencia.

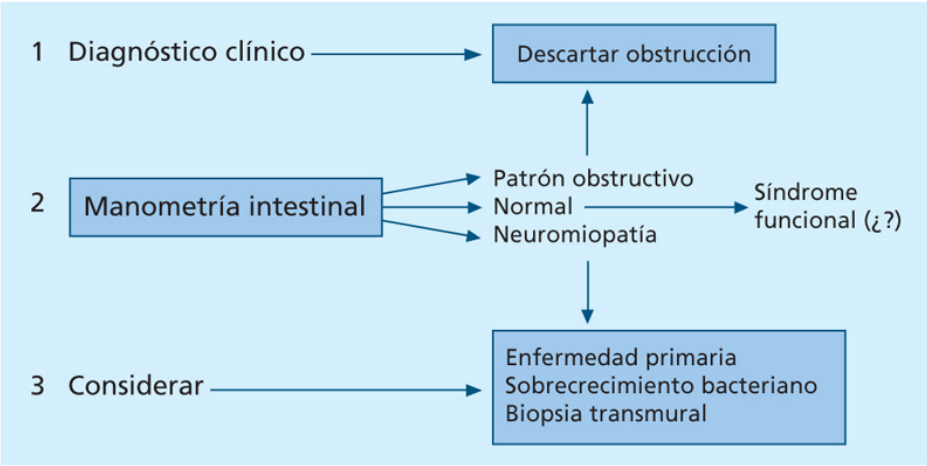


FIGURA 19-1 Pasos diagnósticos en la seudoobstrucción intestinal. Una vez descartada la obstrucción mecánica *(1),* se debe realizar una manometría intestinal *(2).* Si se confirma una alteración de tipo neuromiopático, hay que descartar una enfermedad de base y sobrecrecimiento bacteriano *(3);* en casos graves se puede plantear una toma de biopsias transmurales del intestino.

Tratamiento

Los episodios agudos se tratan como un íleo adinámico con reposición hidroelectrolítica y control acidobásico. En caso de náuseas o vómitos se instaura aspiración nasogástrica. En caso de sospecha de seudoobstrucción intestinal, el primer aspecto es evitar una laparatomia de urgencia.

En caso de síntomas crónicos, el tratamiento depende de la gravedad del cuadro. En los casos más leves se instaura tratamiento dietético y procinéticos. Los pacientes con clínica grave e intolerancia de la ingesta deben ser valorados en centros de referencia, porque su tratamiento es complejo. La nutrición enteral a través de una sonda nasoyeyunal con un ritmo de infusión lento y continuo puede permitir un aporte calórico suficiente. Una vez que se comprueba la tolerancia, se puede implantar quirúrgicamente un catéter intestinal, a la vez que se realiza la toma de biopsias en el momento de la laparotomía (o laparoscopia) diagnóstica. Cuando el paciente no tolera sus propias secreciones es preciso asociar una gastrostomía o una enterostomía de descarga. La resección intestinal puede proporcionar mejoría en caso de dilatación segmentaria, pero generalmente estos procesos son difusos y la intervención puede deteriorar al paciente. La última solución para los casos más graves que no toleran la dieta enteral es la nutrición parenteral a domicilio. Si la intolerancia se hace irreversible, cabría plantearse un trasplante intestinal.

La respuesta al tratamiento y el pronóstico son variables. Con una actuación adecuada, el intestino suele recuperar su función y los síntomas remiten, aunque se pueden presentar nuevas descompensaciones con recidiva clínica; algunos pacientes presentan cuadros refractarios al tratamiento. Algunos pacientes con neuropatía presentan una enfermedad benigna con brotes agudos muy espaciados a lo largo del tiempo, o bien con síntomas crónicos bien tolerados y períodos de remisión. Las alteraciones miopáticas son generalmente graves y, debido a la afección muscular, no suelen responder a los fármacos y suelen seguir un curso progresivo. En los casos secundarios, el pronóstico depende de la enfermedad causal.

Síndrome de Ogilvie

El síndrome de Ogilvie es una seudoobstrucción aguda (íleo paralítico) que afecta exclusivamente al colon. En la descripción original, este síndrome se atribuyó a procesos retroperitoneales, pero realmente su etiología puede ser la misma que la del íleo paralítico y la seudoobstrucción. El cuadro cursa con parálisis y distensión del colon, que requiere ingreso y tratamiento urgente. La administración parenteral de fármacos que estimulan la motilidad del colon (neostigmina) puede resolver el cuadro, y en caso contrario hay que realizar una descompresión endoscópica del colon. Si la distensión persiste, y especialmente si la dilatación del ciego sobrepasa radiológicamente los 12 cm, existe riesgo de perforación por isquemia. En este caso habría que plantearse una descompresión quirúrgica de urgencia (colostomía o cecostomía), o una colectomía si se aprecian lesiones isquémicas irreversibles.

Síndrome del intestino irritable y afines

Concepto

En la práctica clínica, un gran número de pacientes presenta molestias abdominales y alteraciones del hábito deposicional, sin que se pueda encontrar mediante exploraciones convencionales una causa que los justifique. De hecho, este tipo de síntomas se presentan en el 10%-20% de la población general, con una incidencia mayor en mujeres; también aparecen en niños. En los últimos años se han desarrollado por consenso unos criterios clínicos, que se revisan periódicamente, para clasificar estos síndromes (criterios de Roma). Estos criterios tienen valor para la realización de estudios de investigación, pero en la clínica sólo tienen un valor orientativo. En esta sección se considerarán conjuntamente tres síndromes, que están relacionados entre sí y que aparentemente se originan en el intestino: intestino irritable, distensión abdominal funcional y dolor abdominal funcional.

El síndrome del intestino irritable supone el 20%-50% de las consultas en gastroenterología y su costo para la sociedad es enorme debido a las consultas médicas, las exploraciones diagnósticas muchas veces innecesarias y repetitivas, los tratamientos farmacológicos de eficacia limitada, y el absentismo laboral.

Etiopatogenia

No se conoce. Básicamente estos pacientes presentan molestias en respuesta a estímulos intestinales que normalmente pasan inadvertidos. Esta labilidad intestinal se debe a un aumento de la sensibilidad intestinal y a una alteración de los reflejos que controlan la función digestiva. En cada caso los síntomas dependen de las alteraciones específicas y de los territorios del tubo digestivo afectados, y esto explica la heterogeneidad de los síntomas. Los métodos diagnósticos convencionales no permiten detectar este tipo de

alteraciones. No se conoce cuál es la causa de las alteraciones sensitivas y reflejas, pero se han investigado una serie de mecanismos predisponentes o desencadenantes, que pueden desempeñar un papel importante: factores genéticos, experiencias precoces en la vida, factores psicológicos/cognitivos, factores inmunológicos/infecciosos, hábitos de vida, especialmente la dieta, y el tipo de bacterias existentes en el colon (microbiota intestinal). Es decir, estos factores son el origen de las alteraciones sensitivas y reflejas, que a su vez causan los síntomas. Por otra parte, el mismo tipo de síntomas pueden tener una repercusión en la vida del paciente distinta dependiendo de factores psíquicos, educación, experiencias previas y entorno social. Por tanto, en la etiopatogenia de estos síndromes cabría considerar cuatro niveles: los factores predisponentes, las alteraciones sensitivas-reflejas, los síntomas clínicos y su repercusión psicosocial; esta consideración es importante a la hora de plantear el diagnóstico y tratamiento.

Cuadro clínico

Los pacientes con el síndrome del intestino irritable se caracterizan por presentar de forma crónica o recurrente molestias abdominales asociadas a alteración del hábito deposicional, bien sea estreñimiento, diarrea o alternancia (cuadro 19-1). También son frecuentes otros síntomas asociados de origen extraintestinal. La gravedad de los síntomas es muy variable de un paciente a otro. Los síntomas se pueden producir en forma de brotes recurrentes o con un curso continuo.

Cuadro 19-1 Diagnóstico del síndrome del intestino irritable*

Dolor abdominal recurrente, por lo menos 1 día a la semana como media en los últimos 3 meses, que reúne dos o más de las siguientes características:

1. Relacionado con la defecación
2. Asociado con un cambio en la frecuencia deposicional
3. Asociado con un cambio en la consistencia de las heces

Los siguientes síntomas no son esenciales, pero suelen ser frecuentes:

- Frecuencia deposicional anormal (> 3 deposiciones/día o < 3 deposiciones/semana)
- Forma de las heces anormal (bolas/duras o sueltas/líquidas)
- Evacuación anormal (esfuerzo, urgencia o sensación de evacuación incompleta)
- Evacuación de moco
- Distensión abdominal

---

* Criterios de Roma revisados en 2016.

Síntomas abdominales

Las molestias abdominales son muy variables. Frecuentemente se presenta dolor cólico con retortijones y ruidos intestinales (borborigmos), pero también se puede presentar otro tipo de molestias, como opresión, pesadez, pinchazos o distensión abdominal. La distensión abdominal se suele presentar en episodios de varias horas de duración frecuentemente tras la ingesta o hacia el final del día. Estos pacientes suelen atribuir sus molestias a un aumento del gas intestinal y esta noción se suele reforzar porque, además, refieren una dificultad para expulsar gas y alivio de las molestias cuando consiguen evacuarlo. Sin embargo, en estudios específicos no se ha encontrado un aumento real del volumen de gas intestinal. La distensión se debe a una contracción (descenso) del diafragma y relajación de la musculatura abdominal anterior; esta maniobra, que el paciente realiza sin darse cuenta, parece ser una respuesta conductual a la percepción de síntomas abdominales y se puede corregir mediante tratamiento de reeducación. Cuando la distensión abdominal es el síntoma predominante y no se cumplen el resto de los criterios para el diagnóstico de intestino irritable, se aplica el diagnóstico de distensión abdominal funcional.

La intensidad de los síntomas abdominales puede variar desde una pequeña molestia hasta un dolor intenso. Evidentemente, la intensidad de los síntomas es uno de los factores principales, que deciden al paciente a consultar con el médico, aunque también pueden inducir la consulta el

miedo a padecer enfermedades peligrosas y las características psicosociales del paciente. Algunos pacientes presentan predominantemente un cuadro de dolor abdominal importante no relacionado con la ingesta, deposición o micción, que se diagnostica como dolor abdominal funcional.

La localización de los síntomas abdominales es muy variable de un paciente a otro e incluso en el mismo paciente.

Alteraciones del hábito deposicional

Los pacientes con síndrome de intestino irritable pueden presentar estreñimiento, diarrea o un hábito alternante. En caso de estreñimiento, se puede presentar una disminución de la frecuencia deposicional (< 3 deposiciones/semana), un aumento de la consistencia de las heces (heces duras o incluso caprinas) o una alteración de la evacuación fecal (evacuación difícil o incompleta), frecuentemente con heces acintadas. En caso de diarreas se suelen presentar aumento de la frecuencia deposicional (> 3 deposiciones/día), disminución de la consistencia (heces sueltas o incluso líquidas) y/o urgencia defecatoria, a veces asociada a incontinencia. Puede ser difícil determinar si el paciente tiene realmente estreñimiento o diarrea, porque muchas veces se combinan ambos síntomas. Al inicio de la defecación, las heces pueden ser duras y luego seguirse de una deposición diarreica. La alternancia de estreñimiento y diarrea puede seguir un patrón de varios días o semanas, de forma que períodos de estreñimiento terminan con una o varias deposiciones diarreicas o bien se siguen de unos días con diarrea. La historia natural de la alternancia entre estreñimiento y diarrea es difícil de determinar, especialmente cuando los pacientes toman laxantes. Un síntoma adicional frecuente es la evacuación de moco, a veces muy abundante.

La relación de las molestias abdominales con las alteraciones del hábito deposicional es variable. En pacientes con estreñimiento, las molestias abdominales generalmente aumentan conforme pasan los días sin evacuar y la evacuación suele producir un alivio de los síntomas. Sin embargo, otras veces el dolor abdominal se exacerba cuando existe una evacuación difícil, conforme el paciente repite esfuerzos infructuosos o cuando la evacuación es incompleta con sensación de tenesmo persistente. En los pacientes con diarrea, las molestias abdominales, muchas veces desencadenadas tras la

ingesta, se alivian con una deposición diarreica, aunque también la secuencia puede ser inversa, con aparición de las molestias abdominales tras la deposición.

Síntomas extraintestinales

Los pacientes refieren frecuentemente diversas molestias asociadas como, por ejemplo, otros síntomas digestivos (dispepsia funcional, dolor torácico no coronario, síntomas de reflujo esofágico), síntomas urológicos (disuria, polaquiuria, nicturia), ginecológicos (dispareunia, dismenorrea), síntomas extraabdominales (cefalea, lumbalgia, cuadros de fibromialgia) y psicológicos (alteraciones de sueño, agorafobia, depresión, ataques de pánico).

Diagnóstico

La definición y, por tanto, el diagnóstico del síndrome del intestino irritable se basa en criterios clínicos. Es importante determinar el motivo de la consulta y la repercusión de los síntomas. La exploración física es anodina, a excepción de un dolorimiento a la palpación en el marco cólico, sobre todo en el sigma. Las exploraciones complementarias se realizan para descartar que la causa de los síntomas sea una alteración orgánica, pero no suelen ser necesarias. En cualquier caso, el estudio del paciente deberá hacerse sólo una vez y no repetirse si no hay un cambio clínico que lo justifique. Así, habrá que estudiar pacientes de más de 50 años, si no han sido estudiados previamente o si se presentan signos de alerta, como por ejemplo aparición del cuadro en pacientes de edad, cambio del curso clínico (curso progresivo), presencia de fiebre, pérdida de peso o signos de hemorragia gastrointestinal. En estos casos debe realizarse una analítica de sangre y una colonoscopia.

A la hora de planear la pauta diagnóstica debe prevalecer el sentido común, y se evitarán exploraciones innecesarias. En general, las exploraciones quedan reservadas para casos menos claros o con síntomas más graves. En caso de estreñimiento (v. Estreñimiento) habrá que considerar la posibilidad de realizar una evaluación de la función anorrectal y revisar cuidadosamente los fármacos que toma el paciente. En caso de

diarrea (v. cap. 20, Diarrea, y cap. 21, Malabsorción intestinal) hay que considerar: a) descartar celiaquía e intolerancia a la lactosa; b) análisis de heces (para determinar presencia de sangre, huevos o parásitos); c) tránsito radiológico de intestino delgado; d) biopsia intestinal, y e) descartar abuso subrepticio de laxantes. En caso de dolor abdominal intenso se puede realizar una TC abdominal; si es negativa, una evaluación psiquiátrica, y menos frecuentemente, pruebas específicas para descartar porfiria, intoxicación por plomo o tabes dorsal. Excepcionalmente, en casos refractarios con dolor abdominal y distensión importantes se puede realizar una manometría intestinal para descartar una neuropatía intestinal (v. Seudoobstrucción intestinal crónica).

Tratamiento

El tratamiento comienza con un diagnóstico y una explicación convincente de la naturaleza de los síntomas, mientras se transmite al paciente la idea de que el médico comprende su enfermedad. Conviene aconsejar una regularización de los hábitos de vida y de la dieta y evitar los excesos y el estrés, porque suelen agravar los síntomas. Tradicionalmente se han recomendado los suplementos de fibra, aunque generalmente empeoran los síntomas, sobre todo la distensión abdominal, porque supone una sobrecarga del contenido intestinal que estos pacientes toleran mal. Algunos datos recientes sugieren que los prebióticos (sustancias no absorbibles en el intestino delgado que favorecen la proliferación de microorganismos beneficiosos en la microbiota intestinal) y probióticos (productos con bacterias vivas con efectos beneficiosos para el organismo) podrían ser efectivos en algunos pacientes.

Si fuera necesario un tratamiento farmacológico, se hará en función del síntoma predominante. En caso de constipación se pueden prescribir laxantes de tipo osmótico; si la constipación se asocia con sensación de pesadez/distensión abdominal, se pueden probar los procinéticos tipo cinitaprida y en una segunda línea los antagonistas de la adenil ciclasa (linaclotida). La diarrea se puede tratar con resincolestiramina o con loperamida si es grave. En caso de dolor abdominal se pueden ensayar los espasmolíticos. Cuando se trata de dolor intenso, realmente de cuadros de dolor abdominal funcional, los antidepresivos a dosis bajas (tricíclicos,

como amitriptilina) pueden ser beneficiosos, porque tienen un efecto analgésico. Cuando se hayan evidenciado trastornos psiquiátricos, habrá que instaurar un tratamiento específico. Dentro del síndrome del intestino irritable se han propuesto una serie de tratamientos alternativos, como técnicas de relajación, biorretroalimentación *(biofeedback)*, hipnoterapia y psicoterapia, que han demostrado eficacia en algunos grupos de pacientes.

Pronóstico

Es un síndrome benigno que no predispone a ningún otro tipo de enfermedades. La respuesta inicial al tratamiento suele ser buena, ya que el 30% mejora incluso con placebo. Estos pacientes suelen tener una labilidad intestinal y presentar recurrencias en intervalos variables. Los casos leves, que suponen el 70%, generalmente no precisan más que una buena explicación y quizá un tratamiento temporal. La mayoría de estos pacientes mejora y no requiere nuevas consultas. Los pacientes con un síndrome de intensidad moderada, que suponen el 25% de los casos, pueden requerir tratamiento farmacológico. Los pacientes con un síndrome grave suponen menos del 5% de los casos, suelen tener múltiples antecedentes quirúrgicos y pueden requerir atención en centros de referencia. Es importante implicar al propio paciente en el manejo de la enfermedad y hacerle responsable del tratamiento. Si los síntomas son refractarios, el tratamiento debe ir dirigido a mejorar la calidad de vida más que a curar. Estos pacientes suelen precisar antidepresivos por su efecto analgésico. Además, en este grupo es importante realizar una buena evaluación psiquiátrica e instaurar tratamiento específico en caso necesario.

Estreñimiento

Concepto

El concepto de *estreñimiento* no es claro y se ha establecido por consenso una definición, que incluye tanto criterios objetivos como subjetivos; para el diagnóstico de estreñimiento se requieren por lo menos dos de los siguientes criterios: esfuerzo defecatorio, sensación de bloqueo anal, maniobras manuales para facilitar la deposición, sensación de evacuación incompleta, heces duras o menos de tres deposiciones a la semana (cuadro 19-2). Los pacientes que presentan estreñimiento asociado a síntomas abdominales se diagnostican como intestino irritable.

Cuadro 19-2 Diagnóstico del estreñimiento*

Dos o más de los siguientes criterios presentes en los últimos 3 meses con inicio de los síntomas por lo menos 6 meses antes:

1. Esfuerzo defecatorio en más del 25% de las deposiciones
2. Heces duras o en forma de bolas en más del 25% de las deposiciones
3. Sensación de evacuación incompleta en más del 25% de las defecaciones
4. Sensación de obstrucción o bloqueo anorrectal en más del 25% de las defecaciones
5. Maniobras manuales para facilitar la deposición en más del 25% de las ocasiones (extracción digital, compresión del suelo pélvico)
6. < 3 deposiciones espontáneas por semana

Además, no se presentan heces sueltas si no se utilizan laxantes y no se cumplen criterios del síndrome del intestino irritable

* Criterios de Roma revisados en 2016.

El estreñimiento es muy frecuente y afecta aproximadamente al 20% de la población, con una incidencia mucho mayor en mujeres que en varones. En EE. UU. supone el 1,2% de las consultas médicas.

Etiología

El estreñimiento puede ser primario o secundario.

Dentro del *estreñimiento primario* se pueden considerar cuatro posibles causas. En primer lugar, una dieta inapropiada y un descuido del hábito deposicional, incluso con supresión voluntaria de la defecación. Una segunda causa muy frecuente de estreñimiento primario es la alteración de la función anorrectal. Normalmente, la defecación se produce por una compresión abdominal asociada a una relajación anal, que permite la evacuación del bolo fecal. Muchos pacientes con estreñimiento al intentar evacuar presentan un defecto expulsivo por una relajación anal defectuosa, o incluso una contracción paradójica que dificulta la evacuación. Este tipo de problema se denomina *disinergia defecatoria;* también se utilizan los términos de *defecación obstructiva*, *obstrucción funcional de salida*, *disquecia* o *anismo*. En tercer lugar, una causa menos frecuente de estreñimiento es la alteración del tránsito colónico; los casos graves con un enlentecimiento importante se clasifican como inercia colónica. Por último, algunos pacientes tienen una percepción distorsionada de la realidad y están convencidos de padecer estreñimiento importante, aunque en realidad presentan un ritmo deposicional normal sin dificultad expulsiva. Esta cuarta posibilidad es más frecuente de lo que cabría suponer.

En la mayor parte de los pacientes con *estreñimiento secundario*, la enfermedad de base es evidente, por ejemplo, fisura anal, enfermedades neurológicas (traumatismo medular, meningocele, esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson, accidentes cerebrovasculares, neuropatía autonómica), enfermedades del colágeno, endocrinopatías (hipotiroidismo, hiperparatiroidismo, diabetes) o ingesta de fármacos (analgésicos, anticolinérgicos, anticonvulsionantes, antidepresivos, antiparkinsonianos, antihipertensivos, opiáceos y fármacos que afectan al sistema nervioso central). El estreñimiento puede deberse también a neuropatías del tubo digestivo, como la enfermedad de Chagas o la enfermedad de Hirschsprung, que prácticamente se observa sólo en niños (v. Megacolon).

Cuadro clínico

El estreñimiento puede cursar con disminución de la frecuencia deposicional y/o aumento de la consistencia fecal, aunque muchas veces la historia clínica está oscurecida por el uso de laxantes. Los pacientes con defecación obstructiva suelen presentar esfuerzo defecatorio, sensación de bloqueo anal, incluso con necesidad de ayuda manual para la evacuación (extracción digital, compresión del suelo pélvico), y evacuación incompleta. Hay que tener en cuenta que el esfuerzo defecatorio puede ser difícil de determinar en pacientes que lo padecen desde la infancia, porque les parece normal. Durante la mayor parte del día el recto está vacío y la llegada del bolo fecal induce sensación de necesidad de evacuar; en caso de defecación obstructiva, la presencia prolongada de heces retenidas en recto inhibe la sensación normal de tenesmo, que los pacientes atribuyen a un tránsito lento.

En los pacientes que realizan inadvertidamente una contracción anal paradójica al intentar evacuar se puede producir una retención de heces en el recto; algunos pacientes, generalmente niños, cuando están distraídos presentan escapes fecales por rebosamiento, lo que se conoce como *encopresis*. Estos pacientes pueden desarrollar un megacolon, que puede llevar a la sospecha de enfermedad de Hirschsprung (v. Megacolon).

En algunos casos se produce una retención de masa fecal endurecida en el recto (fecaloma), que puede requerir una fragmentación y extracción manual bajo anestesia. En algunos pacientes con fecaloma se producen deposiciones líquidas (seudodiarrea o diarrea estercorácea), incluso con incontinencia, que pueden confundir el cuadro. El fecaloma puede producir, especialmente en pacientes ancianos, encamados o con deficiencias mentales, una impactación fecal e incluso una ulceración de la pared rectal (úlcera estercorácea).

La evacuación forzada a través de un canal anal mal relajado puede producir un traumatismo con lesiones, sangrado o dolor anal. El sobreesfuerzo defecatorio repetitivo puede producir las siguientes consecuencias: a) hemorroides, por la congestión del plexo hemorroidal; b) rectocele, que es una herniación del tabique recto vaginal con abombamiento de la pared rectal hacia la vagina; c) prolapso rectal, primero interno y que más adelante puede protruir a través del ano; d) daño perineal,

sobre todo en mujeres, que se manifiesta con incontinencia urinaria, cistocele o prolapso uterino, y e) neuropatía pudenda por hiperdescenso perineal y estiramiento de los nervios. La debilidad muscular, y más si hay también un componente neuropático, acaba frecuentemente por comprometer la continencia fecal, de forma que la evolución natural del estreñimiento por defecación obstructiva lleva a largo plazo a la incontinencia. Hay que tener en cuenta que, en caso de debilidad esfinteriana, la retención fecal en el recto aumenta el riesgo de incontinencia.

Cuando el estreñimiento es secundario, se suelen recoger en la historia antecedentes o síntomas relacionados con la enfermedad de base. Por ejemplo, el dolor anal persistente que se desencadena con la defecación, corresponde casi inequívocamente a una fisura anal, que se puede evidenciar en la inspección anal. Los pacientes con problemas motores pueden tener estreñimiento, porque carecen de fuerza muscular para hacer una compresión abdominal adecuada.

La importancia clínica del estreñimiento es muy variable. Algunos pacientes tienen un hábito intestinal más o menos normal y sólo aparece estreñimiento en respuesta a factores externos, como viajes, estrés o preocupaciones. Otros pacientes presentan síntomas continuos que, en algunos casos, pueden llegar a ser muy graves.

Diagnóstico

El estreñimiento se diagnostica por la historia clínica. Siempre hay que revisar cuidadosamente los fármacos que toma el paciente y hacer una exploración física con inspección anal y tacto rectal.

En pacientes que no responden a las medidas higiénico-dietéticas se deberá realizar una manometría anorrectal: al medir presiones en distintos puntos del recto y del canal anal, se valoran los factores musculares y neurológicos que determinan la defecación y la continencia. La defecación obstructiva se caracteriza por relajación anal defectuosa durante la maniobra defecatoria, que frecuentemente se asocia a una compresión abdominal excesiva compensatoria. La enfermedad de Hirschsprung se descarta por la presencia del reflejo rectoanal inhibitorio (relajación del esfínter anal interno en respuesta a la distensión rectal). Si el reflejo está

ausente se deberán realizar biopsias rectales profundas para confirmar la ausencia de neuronas en el plexo intramural mediante técnicas especiales. En la mujer es importante completar el estudio con una evaluación del suelo perineal.

Si la función anorrectal es normal, hay que realizar una medición del tiempo de tránsito colónico mediante marcadores radiopacos, con el fin de determinar si realmente existe un enlentecimiento e identificar el segmento colónico responsable. Esta prueba se realiza con administración oral de pequeños marcadores radiopacos contenidos en una cápsula de gelatina durante 3 días consecutivos y radiografías simples de abdomen al tercer y, eventualmente, al séptimo día. De esta forma se realiza un recuento del número de marcadores en cada segmento del colon, lo que permite calcular la velocidad de tránsito. Sorprendentemente, una proporción considerable de pacientes convencidos de padecer un estreñimiento importante no presenta ninguna alteración objetiva del hábito deposicional y una velocidad de tránsito normal. En pacientes con un defecto expulsivo, la interpretación de esta prueba es incierta, porque la retención fecal condiciona secundariamente un enlentecimiento del tránsito colónico. En cualquier caso, el estreñimiento de causa colónica es relativamente raro y los casos graves de inercia colónica son excepcionales.

La mayor parte de las enfermedades que producen secundariamente estreñimiento suelen resultar evidentes y no requieren exploraciones adicionales. Si existen signos de alerta como, por ejemplo, presencia de sangre en heces o aparición del estreñimiento a partir de los 40 años, está indicado realizar una colonoscopia para descartar patología orgánica, particularmente una neoplasia. En pacientes con estreñimiento importante en los que se han descartado alteraciones anorrectales, y especialmente si se ha evidenciado un enlentecimiento del tránsito colónico, está indicada una analítica general con determinaciones de hormonas tiroideas, calcio y fósforo, para descartar un hipotiroidismo o un hiperparatiroidismo que hayan pasado desapercibidos. En casos excepcionales de inercia colónica, y especialmente si se plantea un tratamiento quirúrgico, se deberán realizar otras pruebas para investigar el intestino delgado, como un tránsito intestinal baritado y una manometría intestinal.

Tratamiento

La mayor parte de los casos de estreñimiento se resuelven con una serie de consejos higiénico-dietéticos tendentes a regularizar el ritmo deposicional. Se aconseja al paciente que regule los hábitos de vida y que intente evacuar siempre que note sensación de llenado rectal (tenesmo fisiológico). La dieta debe ser variada, incluyendo frutas y verduras, por su contenido en azúcares no absorbibles y fibra. Los kiwis parecen especialmente efectivos. El suplemento de agua, una medida muy extendida en el estreñimiento, no tiene ninguna base, ya que el agua se absorbe rápidamente en el intestino delgado y se elimina por la orina. En algunos pacientes, la ingesta de agua por la mañana puede ser efectiva como reflejo condicionado para inducir la evacuación.

Si la ingesta de fibra con la dieta es insuficiente, se puede añadir un suplemento mediante productos dietéticos (pan integral, cereales, salvado) o preparados comerciales (cuadro 19-3). La fibra no se absorbe en el intestino delgado y llega al colon, donde se fermenta por las bacterias colónicas produciendo gas; la cantidad de gas depende de la composición de las bacterias en el colon y, en algunas personas, puede ser elevada y producir molestias. La ingesta de fibra produce una sobrecarga fecal, que es contraproducente en pacientes con defecación obstructiva y que conviene evitar.

Cuadro 19-3 Tratamiento del estreñimiento

- Medidas higiénico-dietéticas ± suplemento de fibra
- *Biofeedback* en caso de disinergia defecatoria
- Laxantes osmóticos (lactulosa, lactitol, sorbitol, polietilenglicol)
- Laxantes lubricantes (aceite de parafina)
- Laxantes salinos (hidróxido o citrato de magnesia)
- Laxantes estimulantes
  - Derivados del difenil-metano (fenolftaleína, bisacodilo)
  - Derivados de la antraquinona (cáscara sagrada, sen)
- Laxantes surfactantes (docusato)
- Procinéticos (cinitaprida, linaclotida)
- Medidas locales (supositorios, enemas)

Cuando se ha comprobado manométricamente la existencia de una relajación anal defectuosa durante la maniobra defecatoria (disinergia defecatoria), se debe intentar un tratamiento de reeducación esfinteriana por técnica de *biofeedback.* Para que el paciente aprenda a corregir la maniobra defecatoria se le proporciona un control de la compresión abdominal y de la contracción anal que realiza al intentar defecar; por ejemplo, se le dejará ver en la pantalla de un monitor los registros de la presión anal y abdominal. Con experiencia, los resultados de esta técnica son muy satisfactorios. Este tratamiento se complementa con medidas higiénico-dietéticas y laxantes osmóticos y/o lubricantes en caso necesario.

Los laxantes osmóticos (lactulosa, lactitol, sorbitol, polietilenglicol) son inocuos y suelen resultar efectivos, con lo cual serían los de primera línea. Estos agentes no se absorben, retienen agua por efecto osmótico y disminuyen la consistencia del bolo fecal. En la mayor parte de los casos sólo es necesario un tratamiento a temporadas. Es aconsejable iniciar la toma de laxantes cuando se prevén situaciones que pueden producir períodos de estreñimiento (viajes). En caso necesario se pueden administrar a largo plazo sin efectos secundarios. Algunas de estas sustancias se fermentan por las bacterias colónicas y producen gas que, en algunos pacientes resulta molesto, sobre todo al iniciar el tratamiento. El polietilenglicol no se fermenta y se suele tolerar mejor. En los pacientes con una dificultad expulsiva, como coadyuvante al tratamiento de reeducación, puede ser efectivo añadirles un lubricante, por ejemplo aceite de parafina por vía oral, que no se absorbe y facilita la evacuación del bolo fecal; los aceites vegetales, por ejemplo el de oliva, se absorben completamente y no llegan a las heces. En el paciente estreñido es importante evitar la retención fecal y, si es necesario, se puede utilizar administración rectal de glicerina como supositorios o en forma líquida. Su efecto no se conoce exactamente, pero parece que estimula las contracciones del colon distal, tiene un efecto osmótico local y lubrifica las heces, con lo cual induce y facilita la evacuación. A veces es útil instruir al paciente para que, si no realiza una deposición durante 2 o 3 días, tome un laxante más potente, por ejemplo un preparado de magnesia (hidróxido o citrato de magnesia), que se absorbe de forma incompleta y produce un flujo osmótico de agua hacia la luz intestinal. En general, una toma de este tipo de laxantes salinos induce la evacuación al cabo de unas horas, pero si no fueran efectivos, cabe recurrir

al uso de enemas. En los pacientes que no respondan a las medidas anteriores se pueden utilizar laxantes potentes de tipo estimulante, que incluyen los derivados del difenil-metano (fenolftaleína, bisacodilo) y los derivados de la antraquinona (cáscara sagrada, sena). Estos agentes parecen tener un efecto sobre la inervación del colon con efectos motores y secretores. Se suele desaconsejar su utilización a largo plazo, por la posibilidad de causar un daño de la inervación colónica, lo que se conoce como *colon catártico,* aunque de hecho no existen pruebas concluyentes. Los derivados de la antraquinona producen a largo plazo una pigmentación de la mucosa colónica *(melanosis coli),* que en sí no tiene importancia. Para el estreñimiento por tránsito colónico lento se pueden utilizar agentes procinéticos del tipo cinitaprida o prucaloprida.

Algunos pacientes presentan cuadros de estreñimiento grave refractario al tratamiento, que realmente constituyen cuadros de seudoobstrucción colónica. En estos casos, de forma excepcional y después de un estudio detallado de la motilidad intestinal, cabe plantearse una colectomía subtotal.

Megacolon

Concepto

El megacolon es un aumento permanente del tamaño o más concretamente del calibre del colon, aunque no existe un criterio exacto para su definición. Dentro de esta sección no se incluyen los tipos de megacolon agudo, como el síndrome de Ogilvie y el megacolon tóxico de la enfermedad inflamatoria del intestino. El megacolon puede ser congénito o adquirido.

Etiopatogenia

El megacolon congénito es la *enfermedad de Hirschsprung*, que consiste en una falta de desarrollo del plexo nervioso intramural (plexo mientérico) en la zona distal del intestino, probablemente por una falta de migración de las células de la cresta neural durante el desarrollo embrionario. La zona intestinal sin plexo, es decir, agangliónica, se localiza en el recto y generalmente afecta también al sigma. De forma más rara puede afectar a segmentos más largos y excepcionalmente a todo el colon. La zona agangliónica no se relaja por falta de inervación inhibitoria y actúa como un segmento obstructivo al tránsito fecal. Como consecuencia, el colon proximal se dilata por retención fecal. Esta enfermedad se detecta en aproximadamente 1 de cada 5.000 nacimientos, afecta más a los varones y es de tipo familiar.

En adultos, el megacolon prácticamente siempre es adquirido como consecuencia de una falta de relajación anal con la maniobra defecatoria en la primera infancia (v. Estreñimiento). Como se ha descrito en la sección anterior, estos niños no consiguen evacuar completamente por falta de control anal y la retención fecal persistente durante los primeros meses o años produce una dilatación del colon. De forma mucho menos frecuente se puede producir un megacolon crónico por una alteración de la motilidad colónica, es decir, cuadros de inercia colónica o seudoobstrucción. Una causa de megacolon adquirido cada vez más frecuente en nuestro medio es la enfermedad de Chagas, endémica en algunas zonas de Sudamérica y

producida por la infección por *Trypanosoma cruzi*, que mediante una neurotoxina destruye el plexo nervioso entérico y produce una dilatación del colon denervado.

Cuadro clínico

La enfermedad de Hirschsprung es una enfermedad pediátrica que cursa con estreñimiento grave y que se detecta y se trata quirúrgicamente generalmente tras el nacimiento; la detección en la edad adulta es excepcional. Los pacientes con megacolon adquirido pueden presentar síntomas de estreñimiento o estar totalmente asintomáticos. El aumento del tamaño del colon no tiene en sí mismo ninguna repercusión clínica y, si existe estreñimiento, se suele deber a un defecto expulsivo. En los casos asintomáticos el diagnóstico se hace de forma accidental y posiblemente su causa fue una defecación obstructiva en la primera infancia, que posteriormente se solucionó de forma espontánea. En la palpación abdominal se suelen detectar masas fecales dentro del megacolon, sobre todo si hay estreñimiento, que a veces simulan tumores abdominales.

Diagnóstico y tratamiento

Ante un megacolon hay que realizar una evaluación de la función anorrectal. Como se ha visto en la sección anterior, la presencia de reflejo recto anal inhibitorio descarta la enfermedad de Hirschsprung. Por el contrario, la ausencia repetida de este reflejo obliga a la realización de una biopsia rectal profunda y estudio por técnicas especiales para la detección de neuronas en el plexo mientérico. Si en una biopsia endoscópica se demuestra la presencia de neuronas, el diagnóstico queda descartado, pero en caso contrario se debe realizar una biopsia de todo el grosor de la pared rectal.

En su mayoría, los casos de megacolon no tienen alteraciones de la inervación y suelen presentar, sobre todo si hay estreñimiento asociado, una relajación anal defectuosa durante la maniobra defecatoria (v. Estreñimiento). El problema expulsivo se puede solucionar con tratamiento de reeducación por *biofeedback*, pero el tamaño del colon queda permanentemente aumentado. Los casos asintomáticos no suelen presentar

alteraciones de la función anorrectal y no requieren más exploraciones. Si existe estreñimiento sin dificultad expulsiva, se medirá el tiempo de tránsito colónico con marcadores radiopacos, para determinar si el megacolon es secundario a una alteración de la motilidad colónica; si el tránsito está muy enlentecido, se establece el diagnóstico de inercia colónica. En estos casos hay que plantearse la realización de una manometría del intestino delgado para determinar si existe una alteración difusa de la motilidad digestiva. La enfermedad de Chagas se puede presentar en inmigrantes latinoamericanos; su diagnóstico se basa en los antecedentes y en la detección de anticuerpos específicos.

Diverticulosis del colon

Concepto

La diverticulosis del colon consiste en la aparición de unas dilataciones saculares de la pared del colon llamadas *divertículos.* En realidad se trata de seudodivertículos, pequeñas herniaciones (1-2 cm de diámetro) de la mucosa y de la submucosa a través de la capa muscular y recubiertas por serosa. Los divertículos son raros por debajo de los 40 años, pero se presentan aproximadamente en la mitad de la población de la tercera edad, con lo cual pueden considerarse un proceso natural del envejecimiento. La definición de diverticulosis es imprecisa, porque no se han establecido criterios en cuanto al número y distribución de los divertículos. La zona generalmente afecta es el sigma, aunque pueden aparecer divertículos también en otros segmentos proximales e incluso en todo el colon.

Etiopatogenia

Los divertículos se forman en la zona lateral del colon entre el mesenterio y las tenias, justo por los puntos por donde los vasos nutricios atraviesan la capa muscular hacia la submucosa. En la diverticulosis se han involucrado varios factores, como las alteraciones de la motilidad del colon y el consumo bajo en fibra, pero sin una evidencia real. El contenido y la composición de la matriz colágena de la pared del colon parecen desempeñar un papel fundamental: la matriz se deteriora con la edad y en las enfermedades del colágeno, y esto podría explicar la alta incidencia de diverticulosis en estas condiciones.

Cuadro clínico

El 80% de los individuos con diverticulosis están completamente asintomáticos. El resto presenta síntomas típicos del síndrome del intestino irritable. Probablemente estos síntomas se deben en realidad a la coexistencia del síndrome del intestino irritable en pacientes con

diverticulosis, más que a los divertículos en sí. Sólo el 5% de los casos presenta complicaciones.

Tratamiento

Generalmente se llega al diagnóstico de forma accidental, al realizar una colonoscopia o enema opaco en un paciente con síndrome del intestino irritable o con sospecha de neoplasia colónica. Los casos asintomáticos no requieren tratamiento. En pacientes sintomáticos se sigue la misma pauta que en el síndrome del intestino irritable. Las complicaciones requieren un tratamiento específico, que se detalla a continuación.

Complicaciones

La diverticulosis del colon puede presentar dos tipos de complicaciones, generalmente agudas: diverticulitis y hemorragia.

Diverticulitis

La diverticulitis es la inflamación aguda de un segmento intestinal con divertículos, generalmente el sigma. La inflamación empieza en un divertículo y el proceso se extiende en forma de peridiverticulitis. La diverticulitis cursa con un cuadro de dolor abdominal similar a una apendicitis, pero focalizado en la fosa ilíaca izquierda, generalmente con fiebre y leucocitosis (v. cap. 18, Abdomen agudo). El diagnóstico se realiza mediante una TC abdominal. El tratamiento inicial es conservador con antibioterapia. Los brotes leves se pueden tratar de forma ambulatoria con dieta líquida. Los cuadros más graves requieren ingreso, dieta absoluta y líquidos intravenosos. En caso de que el cuadro no responda al tratamiento conservador y aparezcan signos de irritación peritoneal con perforación, deberá plantearse un tratamiento quirúrgico urgente con resección de la zona intestinal afecta. La diverticulitis puede seguirse de la formación de un absceso, fistulización y a largo plazo la estenosis intestinal por fibrosis del segmento inflamado. Tras la resolución de un primer episodio de diverticulitis, el riesgo de recidiva es aproximadamente del 25%. Si se produce un segundo episodio, el riesgo de una tercera recidiva es superior al

50%, y en estos casos habrá que plantearse una resección de forma electiva del segmento afectado.

Hemorragia

La hemorragia se suele producir por la erosión de la pared de una arteria en el fondo de un divertículo. La hemorragia suele ser aguda y en algunos casos masiva. En el 80% de los casos, el sangrado cede espontáneamente. Si no fuera así, se seguirá la pauta para el tratamiento de la hemorragia digestiva baja (v. cap. 27, Hemorragia gastrointestinal). Si fallan los procedimientos conservadores, se puede intentar un tratamiento intraarterial (fármaco vasoactivo o embolización), aunque a veces es necesaria una resección quirúrgica para detener la hemorragia. Cuando un paciente ha sangrado, el riesgo de recidiva es aproximadamente del 20%, y ante un segundo sangrado se eleva hasta el 50%, por lo que debe plantearse la resección quirúrgica de forma electiva.

Bibliografía especial

Azpiroz F, Enck P, Whitehead WE. Anorectal functional testing. Review of a collective experience. *Am J Gastroenterol*. 2002;97:232–240.

Bhuket TP, Stollman NH. Diverticular disease of the colon. En: Feldman M, Friedman LS, Brand LJ, eds. Sleisenger and Fordtran's. Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management. 10th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2015. p. 2123-38.

Boeckxstaens G, Camilleri M, Sifrim D, Houghton LA, Elsenbruch S, Lindberg G, Azpiroz F, Parkman HP. Fundamentals of neurogastroenterology: physiology/motility-sensation. *Gastroenterology*. 2016;150:1292–1304.

Lacy BE, Mearin F, Chang L, Chey WD, Lembo AJ, Simren M, Spiller R. Bowel disorders. *Gastroenterology*. 2016;150:1393–1407.

20

Diarrea

E. Quintero Carrión

M.Á. Montoro Huguet

Concepto y clasificación

La diarrea se define como la aparición de tres o más deposiciones líquidas al día o como deposiciones mal formadas con un volumen superior a 200 g al día. Es un signo que revela una alteración fisiopatológica de una o varias funciones del intestino (secreción, digestión, absorción o motilidad) y que, en último término, indica un trastorno del transporte intestinal de agua y electrólitos. En condiciones normales, el intestino delgado y el colon absorben el 99% del aporte de líquido diario (~ 10 L) procedente de la ingesta oral y de las secreciones endógenas. Una reducción del 1% en la absorción intestinal de agua es suficiente para causar diarrea. A su vez, un aumento en la secreción conduce también a un exceso de agua en las heces y a la aparición de diarrea. Desde el punto de vista fisiopatológico, los mecanismos más conocidos de diarrea son: a) presencia de solutos no absorbibles en la luz intestinal (diarrea osmótica); b) inhibición de la absorción activa de iones o la secreción excesiva de iones intestinales (diarrea secretora), y c) origen multifactorial. Este último es el más frecuente y se caracteriza por la liberación de citoquinas generadas por células que participan en la respuesta inmunitaria, mediadores del sistema nervioso entérico, y péptidos u hormonas sintetizadas periféricamente.

En la práctica clínica, la diarrea se clasifica según su duración en: aguda (< 14 días), persistente (14-29 días) y crónica (≥ 30 días). En el cuadro 20-1 se resumen las principales causas de diarrea aguda. La gastroenteritis infecciosa es la inflamación o disfunción gastrointestinal producida por un microorganismo o sus toxinas. Se caracteriza por afectar al estómago y el intestino delgado, por lo que frecuentemente se acompaña de náuseas, vómitos y dolor abdominal. Las formas de adquisición más frecuentes son por contaminación de alimentos o agua, o por contagio persona a persona. El cuadro 20-2 resume los factores patogénicos relacionados con la gastroenteritis infecciosa. La deshidratación y la malnutrición son responsables de la elevada mortalidad que acompaña a este síndrome en países en vías de desarrollo. Sólo en África, Asia y Latinoamérica se estima que fallecen cinco millones de niños anualmente por esta causa. En los

países desarrollados, llega a afectar al 3%-7% de la población adulta, y en la mayoría de los casos es autolimitada.

Cuadro 20-1 Principales causas de diarrea aguda (< 14 días de duración)

Infecciones

- Virus (de Norwalk, rotavirus, adenovirus, citomegalovirus)
- Bacterias
  - Productoras de toxinas (p. ej., *Escherichia coli*, *Vibrio cholerae*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus*, *Clostridium perfringens*)
  - Invasoras (p. ej., *E. coli* invasivo [serotipo 0157:H7], *Shigella*, *Salmonella*, *Yersinia*, *Campylobacter*, *Clostridium difficile*)
- Parásitos (p. ej., *Giardia lamblia*, *Cryptosporidium*, *Entamoeba histolytica*)
- Hongos (p. ej., *Candida albicans*, *Histoplasma*, *Aspergillus*)
- En homosexuales con o sin sida: amebiasis, giardiasis, shigelosis, sífilis rectal, gonorrea rectal, *Campylobacter*, *Chlamydia trachomatis*, *Cryptosporidium*, *Microsporum*, *Isospora belli*, herpes simple, citomegalovirus, criptococo, adenovirus, *Candida albicans*

Fármacos

- Antibióticos *(C. difficile)*, laxantes, procinéticos, prostaglandinas, antiácidos magnesiados, digital, diuréticos, colchicina, tiroxina, agentes colinérgicos, quinidina, propranolol, guanetidina, edulcorantes artificiales (sorbitol, manitol), ácido quenodesoxicólico, colestiramina, salazopirina

Otras causas

- Colitis isquémica
- Primer brote de enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa
- Impacto fecal (falsa diarrea)

Enteritis actínica
Intoxicación por metales pesados o alcohol

Cuadro 20-2 Factores patogénicos en la gastroenteritis infecciosa

Factores predisponentes del huésped

Hipoclorhidria o aclorhidria (p. ej., gastrectomía, tratamiento con fármacos antisecretores que favorecen la infección por rotavirus, *Giardia lamblia*, *Vibrio cholerae*, *Shigella* o *Salmonella*)
Tránsito intestinal defectuoso: por ejemplo, alteraciones anatómicas (estenosis, asa ciega) o estados de hipomotilidad (diabetes, vagotomía o esclerodermia). Los frenadores de la motilidad (opiáceos, loperamida) aumentan la probabilidad de infecciones por *Salmonella* o *Shigella*
Microbiota intestinal alterada por antibioterapia (facilita la infección por *Clostridium difficile* y *Salmonella*)
Inmunidad alterada. Los pacientes inmunodeprimidos (p. ej., sida o quimioterapia) tienen un riesgo aumentado de infecciones por microorganismos oportunistas como *Microsporidium*, citomegalovirus y *Mycobacterium avium-intracellulare*

Mecanismos microbianos

Adherencia a la mucosa intestinal (p. ej., *E. coli* enteroadherente y *E. coli* enteropatógeno)
Producción de enterotoxinas (alteran el transporte de agua y electrólitos sin provocar lesión mucosa; p. ej., *Clostridium perfringens*, *Staphylococcus aureus*, *Vibrio cholerae*, *E. coli* enterotoxigénico y *Shigella*)
Producción de citotoxinas (causan inflamación, muerte celular y secreción intestinal; p. ej., *Clostridium difficile*, serotipo O157/H7 de *E. coli* enterohemorrágico y *Shigella*)
Invasión de la mucosa (causan inflamación y daño de la lámina propia, preferentemente en el colon; p. ej., *Shigella*, *Salmonella*,

Campylobacter jejuni, *Yersinia enterocolitica* y algunas cepas enteroinvasivas de *E. coli*)

La *diarrea crónica* se caracteriza por tener una duración superior a los 30 días. La etiología y el pronóstico son muy variables, por lo que frecuentemente es necesario realizar un estudio en profundidad. Las principales causas de diarrea crónica se resumen en el cuadro 20-3. Conceptualmente resulta útil diferenciar los términos *maldigestión* y *malabsorción.* La maldigestión consiste en la alteración en la hidrólisis intraluminal de los nutrientes, mientras que la malabsorción se refiere a la alteración en la absorción mucosa de los mismos.

Cuadro 20-3 Principales causas de diarrea crónica (≥ 30 días de duración)

Trastorno de la motilidad

Síndrome del intestino irritable
Neuropatía diabética

Infecciones

Parásitos (p. ej., *Giardia lamblia*, *Cryptosporidium*, *Entamoeba histolytica*)
Hongos (p. ej., *Candida albicans*, *Histoplasma*)
Bacterias (p. ej., *Clostridium difficile*, *Tropheryma whipplei*)
Virus (p. ej., citomegalovirus, herpes simple)

Fármacos y aditivos dietéticos

Antibióticos, laxantes, antiácidos magnesiados, digital, agentes colinérgicos, antihipertensivos, antidiabéticos orales (p. ej., metformina), ácidos biliares, colestiramina, sulfasalazina, suplementos de potasio, prostaglandinas, quimioterápicos, teofilina, AINE y procinéticos
Edulcorantes (p. ej., fructosa, sorbitol, manitol), alcohol, café

Diarrea inflamatoria

Enfermedad de Crohn
Colitis ulcerosa
Colitis microscópica (linfocítica/colágena)
Diverticulitis

Síndromes de malabsorción o maldigestión

Lesión difusa de la mucosa intestinal (p. ej., enfermedad celíaca, linfoma intestinal, enfermedad de Whipple, amiloidosis, gastroenteritis eosinofílica, hipogammaglobulinemia)
Obstrucción linfática (p. ej., linfangiectasia intestinal)
Sobrecrecimiento bacteriano (consumo de nutrientes)
Síndrome del intestino corto (tránsito rápido)
Isquemia mesentérica crónica
Anemia perniciosa o gastrectomía (déficit de cofactores)
Insuficiencia pancreática exocrina (déficit enzimático)
Alteración en la solubilización de las grasas
- Reducción en la síntesis de sales biliares (insuficiencia hepatocelular)
- Defecto en la secreción de sales biliares (colestasis crónica)
- Inactivación de sales biliares (sobrecrecimiento bacteriano)
- Pérdida de sales biliares: enfermedad ileal o resección intestinal (síndrome del intestino corto)

Endocrinopatías

Hipertiroidismo, gastrinoma, carcinoma medular de tiroides, somatostatinoma, vipoma, síndrome carcinoide, feocromocitoma, enfermedad de Addison, mastocitosis

Neoplasias

Cáncer colorrectal

Linfoma

Otras causas

Diarrea secretora idiopática (diarrea epidémica de Brainerd o diarrea esporádica)
Ingesta subrepticia de laxantes
Falsa diarrea (impacto fecal), incontinencia anal
Nutrición enteral
Colitis isquémica
Seudoobstrucción intestinal
Enteritis actínica
Intoxicación por metales pesados (arsénico, plomo, cadmio, mercurio)

Diarrea aguda

Gastroenteritis infecciosa

La contaminación alimentaria por virus o bacterias es la causa más frecuente de diarrea aguda, y el *Norovirus* es el patógeno más frecuente. Los síntomas de una gastroenteritis infecciosa varían en función de dos factores esenciales: la condición previa del paciente y el mecanismo de acción del agente causal. El primero de los factores explica, en gran medida, el impacto de la enfermedad sobre el huésped. Los enfermos debilitados, malnutridos o inmunodeprimidos presentan mayor probabilidad de desarrollar complicaciones y necesidad de hospitalización. El segundo factor se relaciona con la naturaleza del agente microbiano y su mecanismo de acción.

Básicamente se distinguen dos categorías de enfermos con gastroenteritis infecciosa, según la diarrea sea o no inflamatoria (tabla 20-1):

1. *Diarrea no inflamatoria.* Estos pacientes suelen presentar diarrea acuosa, a menudo de gran volumen, sin presencia de sangre ni pus en la deposición. Es frecuente la aparición de náuseas y vómitos, así como dolor abdominal de intensidad leve-moderada. La fiebre

es inusual. La diarrea de este tipo está mediada por organismos que se adhieren al epitelio de las células del intestino delgado sin causar inflamación en la mucosa. En este tipo de diarrea intervienen enterotoxinas que estimulan la secreción de agua y electrólitos, lo que justifica la pérdida de grandes volúmenes de líquidos y, en ocasiones, deshidratación. Los ejemplos más representativos son los causados por *Norovirus* (el 50%-80% de las gastroenteritis en adultos) y *Escherichia coli* enterotoxigénico (causa más frecuente de diarrea del viajero). La mayoría de los episodios suelen tener un curso leve y autolimitado, por lo que no suelen requerir tratamiento específico. En este subgrupo se incluyen también las toxiinfecciones alimentarias provocadas por *Staphylococcus aureus* y *Clostridium perfringens*, organismos que producen neurotoxinas responsables de la aparición de abundantes vómitos. La gastroenteritis por consumo de alimentos contaminados por la forma no invasiva de *Listeria monocytogenes* (p. ej., fiambres, melón o alimentos no pasteurizados) es poco frecuente y no suele asociarse a complicaciones graves. La forma coleriforme es una diarrea acuosa de alto volumen que suele cursar sin fiebre ni dolor abdominal, pero puede causar hipovolemia grave y riesgo de muerte. Se presenta en brotes epidémicos y la causan *Vibrio cholerae*, *E. coli* enterotoxigénico y otros agentes menos frecuentes.

2. *Diarrea inflamatoria.* Los pacientes con diarrea inflamatoria o disentería refieren deposiciones frecuentes, de escaso volumen, acompañadas de moco, sangre y pus en cantidad variable. El dolor abdominal puede ser intenso y con frecuencia aparecen signos de toxicidad y fiebre. Los microorganismos causantes de diarrea inflamatoria afectan usualmente al colon, y su mecanismo de acción se basa en la producción de citotoxinas y/o en la invasión del epitelio, lo que se traduce en la ulceración de la mucosa y la detección de abundantes leucocitos polimorfonucleares en las heces. Algunos de los gérmenes implicados más frecuentemente son *Shigella, Salmonella, E. coli* enterohemorrágico, *Yersinia enterocolitica, Clostridium difficile,* la forma invasiva de *Listeria monocytogenes* y *Entamoeba histolytica.* Otros, como *Vibrio*

parahaemolyticus y *Aeromonas*, también pueden causar diarrea inflamatoria, aunque la presencia de leucocitos en las heces no es constante. Algunas de estas bacterias son responsables de la aparición de síntomas o signos que reflejan la afección de otros órganos (p. ej., *Yersinia enterocolitica* puede simular una apendicitis aguda o asociarse a eritema nudoso y artralgias).

Tabla 20-1

Gastroenteritis infecciosa: agentes causales más frecuentes, vías de transmisión, presentación clínica y complicaciones

Agente causal	Vía de transmisión	Presentación clínica	Complicaciones
Diarrea no inflamatoria			
Norovirus-like	Contacto con objetos o superficies contaminadas Alimentos contaminados	Predomina la forma leve: diarrea no sanguinolenta, con < 6 deposiciones/día vómitos y dolor abdominal Duración: < 7 días	Poco frecuentes
E. coli enterotoxigénico	Ingestión de agua o alimentos contaminados con restos fecales en países en vías de desarrollo (agente causal más frecuente de la diarrea del viajero) Contacto: de persona a persona	Predomina la forma leve: diarrea no sanguinolenta, dolor cólico abdominal, náuseas y vómitos Duración: < 4 días	Poco frecuentes En formas graves puede producir deshidratación
Staphylococcus aureus	Ingesta de alimentos con toxina termoestable Por vía cutánea (contagio de heridas, quemaduras), vaginal o faríngea	Abundantes vómitos por efecto de la neurotoxina, diarrea y dolor cólico abdominal Comienzo en < 6 h tras la ingesta y resolución rápida (24-48 h) Síndrome del *shock* tóxico (toxina 1)	Poco frecuentes: deshidratación, fiebre, hipotensión, vértigo ortostático, erupción cutánea y fallo renal (síndrome del *shock* tóxico)
Clostridium perfringens	Ingesta de grandes cantidades de la enterotoxina de la cepa de tipo A (carnes, pescados, leche, pasta, harina, soja, vegetales)	Diarrea no sanguinolenta, náuseas, vómitos y dolor cólico abdominal Comienzo en 8-12 h tras la ingesta Resolución espontánea en 24 h	Deshidratación en ancianos
Giardia lamblia	Contacto: de persona a persona Por vía sexual (homosexuales) Contaminación de agua y	Diarrea no sanguinolenta, dolor cólico, flatulencia, febrícula, cefalea Comienzo en 7-14 días tras el	Poco frecuentes

	alimentos (frutas y verduras)	contagio	
Listeria monocytogenes (forma no invasiva)	Contaminación de alimentos no pasteurizados (carne enlatada) o melón	Período de incubación de 3-4 semanas Fiebre, diarrea, cefalea, mialgias	Poco frecuentes
Vibrio cholerae	Contaminación de agua y alimentos	Dolor cólico abdominal, taquicardia, hipotensión, somnolencia, oliguria	Deshidratación grave y muerte
Diarrea inflamatoria			
Especies de *Salmonella*	Alimentos contaminados (leche, huevo, carne de pollo o ternera) Contacto con mascotas (reptiles, anfibios)	Variable (diarrea leve o grave) Fiebre, quebranto, delirio	Endocarditis infecciosa Abscesos en los huesos, las meninges
Campylobacter jejuni	Agua sin higienizar Alimentos contaminados (carne de pollo y aves de corral)	La mayoría, autolimitadas en 2-3 semanas Excepcional: hematoquecia, megacolon	En ancianos e inmunodeprimidos: artritis, celulitis, meningitis
Shigella	Contacto: de persona a persona (centros de día, homosexuales)	Diarrea sanguinolenta en las formas graves Fiebre	Artritis Síndrome urémico-hemolítico (anemia microangiopática, insuficiencia renal y trombocitopenia)
Escherichia coli O157/H7 (*E. coli* enterohemorrágico)	Alimentos contaminados (carne de ternera poco cocinada,	Ausencia de fiebre y hematoquecia Dolor en la fosa ilíaca derecha	Síndrome urémico-hemolítico (5%-15%) Mortalidad: 5%

	agua, leche, frutas, hortalizas)	(imita la apendicitis aguda)	
Yersinia enterocolitica	Alimentos contaminados (leche, helados) Contacto con animales domésticos	Variable: desde formas leves hasta ileocolitis invasiva Dolor en el cuadrante inferior derecho del abdomen, fiebre y diarrea (puede sugerir una enfermedad de Crohn)	Poliartritis reactiva (3%) Eritema nudoso o multiforme, pericarditis, tiroiditis y glomerulonefritis
Listeria monocytogenes (forma invasiva)	Contaminación de alimentos no pasteurizados (carne enlatada) o melón	Período de incubación de 3-4 semanas Fiebre, diarrea, cefalea, mialgias	Meningoencefalitis Mortalidad: 17%
Entamoeba histolytica	Contaminación de alimentos o agua Por vía sexual	Variable: formas asintomáticas, leves y graves (diarrea sanguinolenta) Úlceras en el colon derecho	Perforación Masa abdominal Megacolon

La infección por *C. difficile* es la principal causa de colitis seudomembranosa. Se presenta predominantemente en el ámbito hospitalario, y afecta a pacientes en tratamiento con antibióticos, pacientes seniles, enfermos con insuficiencia renal crónica o inmunodeprimidos. Recientemente se ha descrito una nueva cepa (Nap1 B1/O27) que expresa la toxina binaria, especialmente virulenta, con casos de megacolon tóxico, *shock* y necesidad de colectomía. Esta cepa con frecuencia es resistente a las quinolonas y a la clindamicina. El tratamiento con inhibidores de la bomba de protones puede aumentar el riesgo de infección por *C. difficile* en pacientes hospitalizados, por lo que se recomienda evitar el uso indiscriminado de estos fármacos.

Dentro de las diarreas de tipo inflamatorio existe un subgrupo de enfermos en los que a los síntomas descritos se añade tenesmo, urgencia defecadora y dolor anorrectal. Ello sugiere la existencia de una proctitis infecciosa, y los microorganismos causales más frecuentes son *Shigella*, virus del herpes simple de tipo 2, gonococo, *Treponema pallidum* (sífilis),

Chlamydia venereum y linfogranuloma venéreo, la mayoría de ellos de transmisión sexual.

Diarrea crónica

La diarrea crónica o recidivante que comienza antes de los 50 años de edad, sin deterioro del estado general del paciente ni alteración analítica, suele tener un origen funcional (p. ej., síndrome del intestino irritable). Por el contrario, cuando se acompaña de malnutrición, deterioro del estado general o presencia de productos patológicos (sangre, pus), es muy probable una causa orgánica (infecciosa, inflamatoria o tumoral). La presencia de moco es propia de las enteropatías inflamatorias, pero también se observa en tumores del colon y en procesos benignos como el síndrome del intestino irritable. La presentación nocturna suele asociarse a procesos de carácter orgánico y rara vez ocurre en la diarrea funcional.

La diarrea desencadenada por la ingesta de leche o derivados sugiere un déficit de lactasa, mientras que la relacionada con la ingesta de gluten es característica de la enfermedad celíaca. La toma de medicamentos es una causa frecuente de diarrea aguda o crónica (v. cuadros 20-1 y 20-3). La anamnesis sobre la medicación que toma el paciente puede evitar la realización de pruebas diagnósticas innecesarias. La naturaleza exacta de cualquier práctica quirúrgica efectuada en el pasado es fundamental durante la anamnesis. La cirugía previa sobre el aparato digestivo (gastrectomía, resecciones intestinales, vagotomía o *bypass* entérico para el tratamiento de la obesidad mórbida) puede ser causa de sobrecrecimiento bacteriano, malabsorción y diarrea. La enteritis actínica es también causa de diarrea yatrógena. La promiscuidad sexual es causa de diarrea por gérmenes oportunistas (v. cuadro 20-1) en pacientes homosexuales con o sin sida.

Cuadro clínico

En muchos síndromes diarreicos, la presencia de síntomas asociados ayuda a orientar el diagnóstico. El *dolor abdominal* de tipo cólico en pacientes de edad avanzada con diarrea sanguinolenta sugiere una colitis isquémica. Cuando estos síntomas aparecen en individuos jóvenes, la etiología más probable es la infección por gérmenes invasores de la mucosa o la enfermedad inflamatoria intestinal (EII; enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa). El dolor abdominal es también característico en las diarreas infecciosas agudas producidas por toxinas bacterianas, y acompaña siempre a la diarrea del síndrome del intestino irritable.

La *distensión abdominal*, la *flatulencia* y los *borborigmos* a menudo son secundarios a la fermentación colónica de azúcares mal absorbidos. Aunque estos síntomas son inespecíficos y frecuentes en el síndrome del intestino irritable, su aparición 30-90 min después de la ingesta de alimentos ricos en hidratos de carbono sugiere un posible déficit de disacaridasas.

La aparición de *fiebre* sugiere un proceso orgánico. Este signo puede observarse en el linfoma intestinal, en la EII, en las gastroenteritis infecciosas o en enfermedades que cursan con síndrome de malabsorción (p. ej., enfermedad de Whipple).

La *pérdida de peso* es frecuente en pacientes con síndrome de malabsorción, en neoplasias o en la EII.

Una historia previa de *aftas bucales* recurrentes puede ser indicativa de enfermedad celíaca, de la enfermedad de Crohn o del síndrome de Behçet.

La *espondilitis anquilopoyética* y la *artropatía recidivante* con afección de grandes articulaciones, pero sin destrucción ósea, sugieren la existencia de una enteropatía inflamatoria (EII, tras derivaciones quirúrgicas intestinales, o enfermedad de Whipple).

Las *crisis de rubefacción facial* se presentan en pacientes con síndrome carcinoide y en algunos casos de síndrome de Verner-Morrison (vipoma). En pacientes con una gastroenteritis eosinofílica suele existir una historia previa de procesos alérgicos, como asma bronquial o edema angioneurótico.

El antecedente de alcoholismo crónico, los brotes recurrentes de pancreatitis o la resección pancreática amplia, sugieren una insuficiencia

pancreática exocrina. A su vez, enfermedades endocrinas, como la diabetes mellitus, el hipertiroidismo, la enfermedad de Addison y el hipotiroidismo, pueden ser causa de diarrea crónica (v. cuadro 20-3).

Finalmente, muchos pacientes con síndrome de malabsorción presentan molestias vagas, como malestar general o cansancio, pero escasa sintomatología digestiva. Ello es relativamente frecuente en pacientes con enfermedad celíaca que son objeto de estudio por anemia ferropénica o por alteraciones en las pruebas básicas de laboratorio.

Diagnóstico

Una anamnesis dirigida y una exploración física completa resultan indispensables para orientar correctamente el diagnóstico y establecer el orden secuencial de exploraciones complementarias necesarias en cada paciente.

Los datos obtenidos durante la anamnesis y la exploración física pueden ser suficientes para orientar el diagnóstico sin necesidad de realizar pruebas complementarias. Este es el caso de la mayoría de las diarreas agudas de origen infeccioso, principalmente las producidas por agentes víricos y por enterotoxinas. En países desarrollados, el carácter leve y autolimitado de la mayoría de las gastroenteritis infecciosas hace que estos procesos queden generalmente sin etiquetar. Las diarreas de origen farmacológico, con excepción de las producidas por la ingesta subrepticia de laxantes o diuréticos, suelen diagnosticarse también sin necesidad de exploraciones complementarias; el cuadro se resuelve con la retirada del fármaco responsable. En la evaluación de un paciente con diarrea crónica siempre debe tenerse en cuenta una ingesta excesiva de azúcares fermentables (fructosa, sorbitol) y la intolerancia a la lactosa o al gluten como posibles causas.

Exploración física

En el paciente con diarrea aguda se debe evaluar, en primer lugar, el estado de hidratación. Si la diarrea es voluminosa, se puede acompañar de taquicardia, hipotensión ortostática, pérdida de turgencia de la piel y sequedad en las mucosas, lo que sugiere un estado de deshidratación. Cuando esta es grave, puede darse delirio, obnubilación y oliguria. La fiebre constituye una pista importante para el diagnóstico y debe sugerir infección por una bacteria invasiva *(Salmonella, Shigella, Campylobacter)*, virus entéricos u organismos citotóxicos (*C. difficile* o *Entamoeba histolytica*). En los casos graves, la exploración del abdomen puede mostrar distensión, hipersensibilidad y peritonismo. En ocasiones, la exploración

proporciona signos relacionados con complicaciones sistémicas, como artritis, eritema nudoso, endocarditis, glomerulonefritis y meningitis.

Aunque en la mayoría de los pacientes con diarrea crónica la exploración física es anodina, ocasionalmente puede aportar datos que sugieren una enfermedad sistémica asociada. El examen de la piel puede mostrar palidez importante secundaria a anemia, hiperqueratosis por déficit de vitamina A o una erupción con vesículas en la superficie de extensión sugestiva de dermatitis herpetiforme que se asocia a celiaquía. La induración de la piel en la cara y las extremidades puede sugerir la existencia de esclerodermia. La pigmentación cutánea hará pensar en la enfermedad de Whipple o en el esprúe idiopático. Las aftas, el eritema nudoso y la piodermia gangrenosa son lesiones que se asocian a la EII. La presencia de acropaquias se observa en pacientes con hepatopatía y en procesos que afectan de forma extensa al intestino delgado (p. ej., enfermedad celíaca, enfermedad de Crohn). La glositis es una manifestación frecuente en el síndrome de malabsorción y se asocia a un déficit de vitamina B_{12}, folatos o hierro.

La presencia de edemas puede orientar hacia una enteropatía perdedora de proteínas o enfermedades que afectan difusamente al intestino delgado. Un soplo de estenosis pulmonar o insuficiencia tricuspídea puede sugerir un síndrome carcinoide. La asociación de temblor distal y taquicardia obliga a descartar un hipertiroidismo. Una neuropatía periférica es sugestiva de un déficit de vitamina B_{12} o diabetes mellitus. La palpación abdominal en ocasiones puede revelar una masa dolorosa en el flanco o la fosa ilíaca derechos compatible con una ileítis terminal (enfermedad de Crohn, tuberculosis ileocecal o ileítis por *Yersinia*) o con una neoplasia de colon. En todo paciente con diarrea crónica, la exploración debe incluir una inspección anal cuidadosa y el tacto rectal. La inspección anal puede revelar fístulas, fisuras o ulceraciones sugestivas de enfermedad de Crohn. El tacto rectal puede demostrar la presencia de un tumor, un absceso perirrectal o heces impactadas que originan una diarrea paradójica, sobre todo en niños y ancianos. Además, puede descartar una incontinencia fecal que a veces se asocia o se confunde con diarrea.

Exploraciones complementarias

En la diarrea aguda, las pruebas complementarias deben reservarse para los casos con criterios de diarrea grave o de curso complicado, como: 1) síntomas o signos de deshidratación; 2) duración superior a 3 días; 3) presencia de sangre o pus en las heces; 4) fiebre > 38,5 °C; 5) dolor abdominal de intensidad relevante; 6) sospecha de infección por *C. difficile*, y 7) enfermos con alto riesgo de complicaciones debido a edades extremas, diabetes o estados de inmunodeficiencia (sida, cáncer, cirrosis hepática o empleo de inmunosupresores). En la figura 20-1 se resume el manejo del paciente con sospecha de gastroenteritis infecciosa.

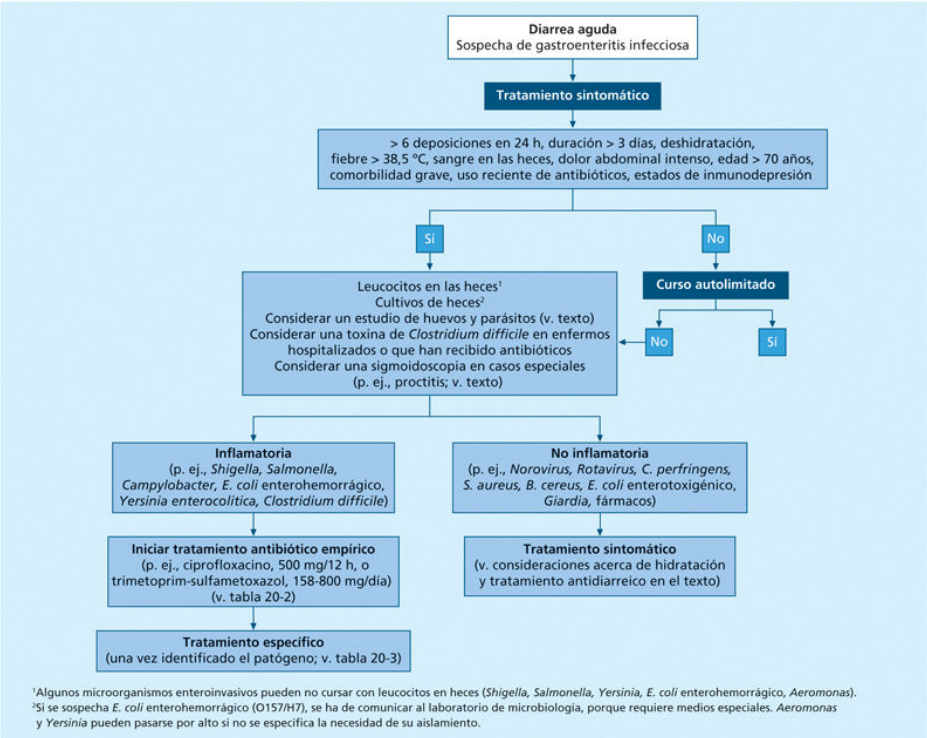


FIGURA 20-1 Aproximación al paciente con gastroenteritis infecciosa. La mayoría de las gastroenteritis infecciosas tienen un curso autolimitado y no precisan pruebas diagnósticas. Las gastroenteritis no inflamatorias (p. ej., *Norovirus, Rotavirus, C. perfringens, S. aureus, B. cereus, E. coli* enterotoxigénico, *Giardia* o inducida por fármacos) se resuelven mayoritariamente con tratamiento sintomático. Los pacientes que presentan una gastroenteritis infecciosa inflamatoria con criterios de gravedad (signos y síntomas de deshidratación, fiebre ≥ 38,5 °C, dolor abdominal intenso, intolerancia alimentaria) precisan ingreso hospitalario e iniciar tratamiento antibiótico empírico (p. ej., ciprofloxacino, 500 mg/12 h, o trimetoprim-sulfametoxazol, 160-800 mg/12 h) hasta tener el resultado microbiológico del agente causal.

En pacientes con diarrea crónica deben realizarse pruebas complementarias de una forma escalonada (fig. 20-2). En una primera aproximación diagnóstica hay que realizar un examen cualitativo de las heces, un análisis de la sangre y, ocasionalmente, una endoscopia digestiva (rectosigmoidoscopia, colonoscopia, ileoscopia, enteroscopia o gastroscopia).

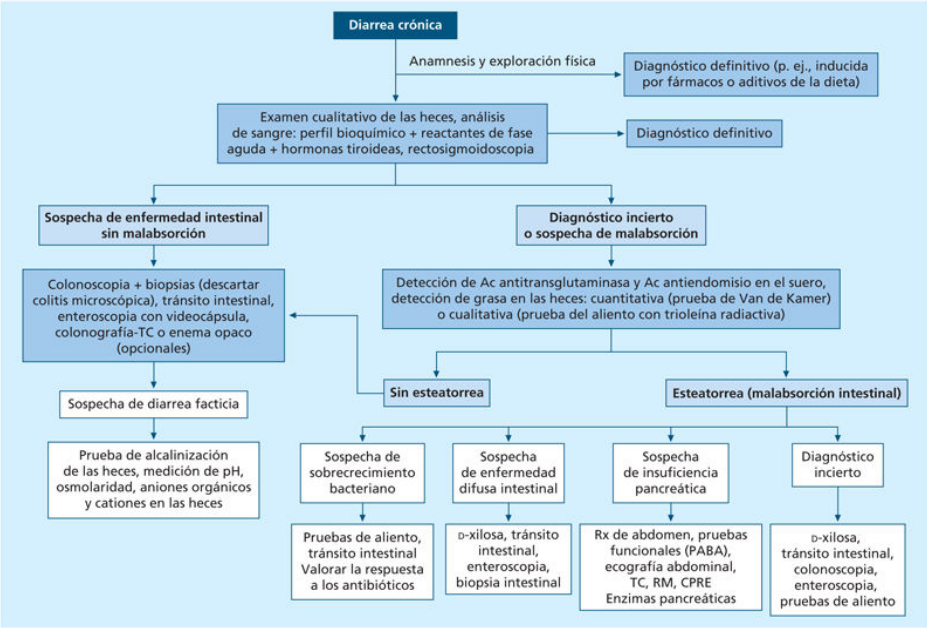


FIGURA 20-2 Enfoque diagnóstico del paciente con diarrea crónica. La historia clínica y la exploración física detalladas consiguen el diagnóstico definitivo en algunos pacientes sin necesidad de realizar pruebas diagnósticas. En los pacientes con productos patológicos en las heces debe realizarse inicialmente un examen cualitativo de las heces (v. texto), un análisis de sangre y una rectosigmoidoscopia. Si después de estas pruebas el diagnóstico es incierto o existe sospecha de malabsorción o maldigestión, debe investigarse la presencia de esteatorrea. En este caso, el orden de pruebas diagnósticas se establece en función del diagnóstico clínico más probable. Cuando las pruebas iniciales sugieren una enfermedad intestinal no asociada a un síndrome de malabsorción, debe procederse al estudio radiológico del intestino grueso y delgado. En la mayoría de los casos es necesario completar el estudio con endoscopia y toma de biopsias para alcanzar el diagnóstico definitivo. Si existe sospecha de diarrea secretora o diarrea facticia (p. ej., dilución voluntaria de heces con orina o agua), deben medirse el pH, la osmolaridad, los aniones orgánicos y los cationes en las heces. CPRE: colangiopancreatografía retrógrada endoscópica; PABA: ácido paraaminobenzoico.

Examen de las heces

Inicialmente se debe estimar el volumen aproximado de la diarrea e identificar la posible presencia de sangre, pus o moco.

En pacientes con diarrea aguda, el estudio etiológico tiene un bajo rendimiento si esta es leve y autolimitada. En el caso de diarrea grave, debe realizarse examen microscópico en fresco para identificar huevos o parásitos (p. ej., *E. histolytica* o *Giardia lamblia*), *coprocultivo,* que permite el diagnóstico de diarreas por gérmenes enteroinvasivos (p. ej., *Salmonella, Shigella, Yersinia* y *Campylobacter*), y enzimoinmunoanálisis de toxinas A y B para *C. difficile.* Si existe disponibilidad, puede realizarse el análisis mediante reacción en cadena de la polimerasa, que permite identificar con rapidez el agente infeccioso hasta en el 70% de los casos de gastroenteritis infecciosas. La principal limitación de esta técnica es su alta sensibilidad, lo que hace difícil distinguir, en ocasiones, los pacientes que están realmente enfermos de los portadores asintomáticos.

En los pacientes con diarrea crónica pueden efectuarse las siguientes exploraciones:

- *Calprotectina fecal.* Es una proteína heterodimérica que está presente en neutrófilos, monocitos y macrófagos. Los niveles de calprotectina fecal se correlacionan con la presencia de neutrófilos fecales en pacientes con EII, en los que se utiliza para monitorizar el tratamiento. También puede ser un marcador útil para diferenciar entre la EII y el síndrome del intestino irritable. Debe solicitarse en pacientes con diarrea crónica acompañada de dolor abdominal, pérdida de peso y/o presencia de otras manifestaciones extraintestinales (artralgias, eritema nudoso, etc.). Unos niveles > 100 μg/g, confirmados en dos determinaciones, sugieren la existencia de una EII. La calprotectina fecal es poco útil para el diagnóstico de la gastroenteritis infecciosa.
- *Estudios microbiológicos.* En los pacientes con diarrea asociada al tratamiento con antibióticos y sospecha de infección por *C. difficile,* el diagnóstico se confirma mediante el análisis de las heces para las toxinas A o B y la detección de la enzima glutamato-deshidrogenasa (GDH), ambos con técnica de ELISA. Si estas pruebas no son concluyentes, se puede confirmar mediante reacción en cadena de la polimerasa, que amplifica genes específicos de cepas toxigénicas. La detección de infección por *Campylobacter, Salmonella, G. lamblia* o *Candida albicans* como

causa de la diarrea es más frecuente en los pacientes inmunodeprimidos.

- *Elastasa fecal*. Es útil ante la sospecha de enfermedad pancreática (dolor o malestar abdominal postprandial, diarrea, pérdida de peso y/o diabetes de debut reciente). Niveles < 200 µg/g de heces sugieren un déficit exocrino pancreático, pero pueden observarse también en pacientes con diarrea por sobrecrecimiento bacteriano o con síndrome del intestino corto.
- *Tinción con Sudán III.* Es una prueba cualitativa simple que detecta específicamente triglicéridos de la dieta y productos derivados de la lipólisis. Resulta útil sólo cuando su resultado es positivo, pero la tasa de falsos negativos es muy alta cuando la pérdida de grasa en las heces es < 10 g/día. Una prueba de Sudán III positiva obliga a confirmar la esteatorrea mediante la prueba de *Van de Kamer,* el test de análisis por reflexión de infrarrojo cercano (NIRA, del inglés *near-infrared analysis*) o la prueba del aliento con trioleína ^{13}C.
- *Prueba de alcalinización de las heces y la orina* si se sospecha la ingesta subrepticia de laxantes. Consiste en añadir una gota de hidróxido sódico 1 N a una muestra de 3 mL de orina o del sobrenadante obtenido tras centrifugar una muestra de heces. La prueba es positiva cuando la muestra se torna de color rosa o rojizo, lo que indica la presencia de fenolftaleína.

Análisis de sangre

En pacientes con diarrea aguda con criterios de gravedad debe realizarse una analítica que incluya hemograma, iones, función renal, proteína C reactiva, perfil hepático y tasa de protrombina.

En pacientes con diarrea crónica, la bioquímica en la sangre periférica puede ser útil para descartar o sospechar un síndrome de malabsorción. Debe solicitarse hemograma, VSG, hormonas tiroideas, proteína C reactiva, proteinograma, tasa de protrombina, función hepática, función renal, colesterol, metabolismo del hierro (ferritina e índice de saturación de transferrina), vitamina B_{12} y folato. Eventualmente, ante la sospecha o evidencia de osteopatía metabólica, debe solicitarse la calcemia y la

fosforemia. En los pacientes con historia familiar de cáncer colorrectal, sospecha de EII, ferropenia o descenso de > 2 puntos en los niveles de Hb plasmática con respecto a analíticas previas, debe solicitarse un test de sangre oculta en las heces inmunoquímico.

El hemograma puede mostrar anemia microcítica, que sugiere lesión de la mucosa con pérdidas hemáticas crónicas o malabsorción de hierro, frecuentes en la enfermedad celíaca y otras enfermedades difusas del intestino delgado. La elevación en el suero de los valores de reactantes de fase aguda sugiere la existencia de una EII. En otras ocasiones, la diarrea se asocia a anemia macrocítica, lo que sugiere una malabsorción de folato o de vitamina B_{12}. El déficit de folato es frecuente en pacientes con esprúe celíaco o tropical y en otros procesos que afectan preferentemente al intestino proximal. El déficit de vitamina B_{12} puede observarse en pacientes con anemia perniciosa, resección o afección del íleon terminal, síndrome posgastrectomía, sobrecrecimiento bacteriano, insuficiencia pancreática exocrina o gastritis atrófica. Un recuento de eosinófilos superior a 500/µL plantea el diagnóstico diferencial entre gastroenteritis eosinofílica, parasitosis intestinal, linfoma, vasculitis o consumo de fármacos como AAS, sulfamidas, penicilinas y cefalosporinas.

El proteinograma puede revelar hipoproteinemia secundaria a maldigestión (p. ej., insuficiencia pancreática exocrina), a procesos que afectan la absorción proteica o a una enteropatía perdedora de proteínas.

Una tasa de protrombina prolongada y niveles séricos disminuidos de vitamina B_{12}, ácido fólico, hierro, calcio, fósforo, colesterol y proteínas sugieren un síndrome de malabsorción.

La determinación de anticuerpos séricos antitransglutaminasa tisular de clase IgA, junto con la dosificación de las inmunoglobulinas, son útiles para detectar una enfermedad celíaca. En pacientes con déficit selectivo de IgA (< 0,7 mg/dL) se deben determinar los niveles de anticuerpos de tipo IgG. Esta serología debe solicitarse en los pacientes con síndrome del intestino irritable con predominio de diarrea. Debe tenerse en cuenta que existen casos de enfermedad celíaca seronegativa, por lo que, si existe una sospecha razonable, debe solicitarse la determinación de los haplotipos DQ2-DQ8 del sistema HLA y, en caso positivo, solicitar la toma de biopsias duodenales. En la enfermedad celíaca no tratada es frecuente la existencia de

hipertransaminasemia moderada, que en muchos casos revierte al instaurar una dieta sin gluten.

Pruebas radiológicas

La radiografía simple del abdomen puede ser determinante en el caso de presencia de calcificaciones abdominales diagnósticas de pancreatitis crónica. En el esprúe pueden observarse asas intestinales dilatadas. El tránsito intestinal es útil para detectar lesiones de la mucosa, fístulas, estenosis e intervenciones quirúrgicas previas, como resecciones o derivaciones intestinales. La enterografía por TC o RM tiene una mayor sensibilidad que el tránsito baritado para detectar lesiones del intestino delgado, y es especialmente útil para el diagnóstico y el seguimiento de pacientes con enfermedad de Crohn. Si se detecta una masa palpable en el abdomen, debe indicarse una TC abdominal, al tener mayor sensibilidad y especificidad que la ecografía abdominal.

Endoscopia

En los pacientes con diarrea aguda sanguinolenta debe practicarse una rectosigmoidoscopia. Esta prueba permite visualizar lesiones localizadas en el recto y el colon izquierdo. La toma dirigida de biopsias puede confirmar el diagnóstico etiológico de la diarrea. En ocasiones, el análisis en fresco en el microscopio óptico de una extensión de mucosa permite la detección de trofozoítos móviles.

En los pacientes con diarrea crónica en los que las pruebas anteriores no hayan aclarado el diagnóstico debe realizarse una colonoscopia con ileoscopia. Este procedimiento permite confirmar el diagnóstico de procesos inflamatorios de la mucosa, tumores o pólipos. En los casos en los que la mucosa colónica tenga una apariencia normal, deben tomarse biopsias en distintos tramos para un examen histológico, ya que existen enfermedades como la colitis microscópica, la amiloidosis, la enfermedad de Whipple, la colitis granulomatosa y las formas crónicas de esquistosomiasis en las que la mucosa del colon puede ser endoscópicamente normal.

En el contexto de una diarrea crónica, la gastroscopia está indicada si existe una alta sospecha de enfermedad celíaca y en los pacientes con

pérdida de peso y/o indicadores analíticos de malabsorción, como ferropenia con o sin anemia, déficit de folato o vitamina D, o hipocolesterolemia. Esta exploración permite la inspección directa de la mucosa gastroduodenal y la toma de biopsias del duodeno, y puede confirmar el diagnóstico de gastroenteritis eosinofílica, enfermedad de Crohn, giardiasis, linfoma intestinal, linfangiectasia intestinal, hipogammaglobulinemia, enfermedad de Whipple, abetalipoproteinemia, amiloidosis, mastocitosis, e infecciones por micobacterias, hongos o parásitos. También permite realizar un aspirado del contenido intestinal en caso de sospecha de sobrecrecimiento bacteriano o giardiasis.

Cuando las pruebas anteriores resultan negativas, la enteroscopia mediante cápsula permite descartar una enfermedad orgánica del intestino delgado. Puede ser útil en los pacientes con enfermedad celíaca, linfoma intestinal, tumor carcinoide, enfermedad de Whipple o enfermedad de Crohn. Esta técnica está contraindicada en los pacientes con obstrucción intestinal.

Pruebas diagnósticas específicas para malabsorción intestinal

Si el diagnóstico es aún incierto después de las pruebas anteriores o existe la sospecha de un síndrome de malabsorción, se programará un segundo grupo de exploraciones cuyo orden preferencial variará en función del diagnóstico de presunción establecido. Estas exploraciones se describen con más detalle en el capítulo 21, Malabsorción intestinal.

Diagnóstico de esteatorrea

Ante la sospecha de malabsorción intestinal, el primer paso es confirmar la presencia de esteatorrea mediante *detección cuantitativa de grasa en las heces* o *prueba del aliento con trioleína* ^{13}C. Esta última es una prueba cualitativa relativamente sencilla de realizar que tiene una sensibilidad y una especificidad elevadas. Esta técnica puede inducir a error en pacientes con diabetes mellitus, obesidad mórbida, hiperlipemia, enfermedades de la tiroides, hepatopatía crónica y enfermedades pulmonares. La demostración de esteatorrea confirma la existencia de malabsorción, pero no aporta información sobre la etiología de la diarrea.

Evaluación de la integridad de la mucosa intestinal

La integridad de la mucosa intestinal puede evaluarse mediante la *prueba de la D-xilosa*. La presencia de esteatorrea y prueba de tolerancia a la D-xilosa alterada indica enfermedad difusa de la mucosa intestinal, pero no aporta información sobre la etiología de la lesión. En ese caso es necesario realizar una biopsia intestinal.

Evaluación de la malabsorción de la vitamina B_{12}

La prueba de Schilling es la técnica más eficaz para evaluar el grado de absorción de la vitamina B_{12}. La prueba debe entonces repetirse con adición de factor intrínseco; si se normaliza la excreción urinaria de la vitamina B_{12}, la malabsorción es secundaria a un defecto de factor intrínseco, característico de la anemia perniciosa y en pacientes gastrectomizados. Otras causas de malabsorción de vitamina B_{12} son la insuficiencia pancreática exocrina (por déficit de proteasas pancreáticas que facilitan la transferencia de la forma proteica R de vitamina B_{12} a factor intrínseco), el sobrecrecimiento bacteriano (por unión de la vitamina B_{12} a bacterias en la luz intestinal), o por enfermedad o resección del íleon terminal (por la pérdida de receptores del complejo vitamina B_{12}-factor intrínseco en el íleon terminal).

Evaluación de la malabsorción de sales biliares

Aproximadamente el 95% de las sales biliares conjugadas excretadas al duodeno son reabsorbidas en el íleon terminal a través de la circulación enterohepática. Las causas más frecuentes de malabsorción de sales biliares son la enfermedad o la resección del íleon terminal, la colecistectomía y la vagotomía troncular. En raras ocasiones, este trastorno es secundario a una anomalía selectiva en el transporte ileal de sales biliares, lo cual se ha relacionado con la patogenia de la diarrea crónica idiopática del adulto.

Aproximadamente el 10% de los pacientes colecistectomizados presentan diarrea. El mecanismo en estos casos es multifactorial, con malabsorción de sales biliares y tránsito intestinal acelerado.

Las técnicas más utilizadas para evaluar la absorción de ácidos biliares es la prueba de *selenio-75-ácido taurocólico marcado* (SeHCAT). Este

análogo radiactivo del ácido taurocólico es resistente a la acción de las bacterias intestinales. La técnica consiste en medir la retención del ácido biliar corporal mediante gammagrafía isotópica seriada. En condiciones normales, la circulación enterohepática retiene el 80% de la radiactividad en 24 h, el 50% a las 72 h y el 19% a los 7 días. En los pacientes con malabsorción de sales biliares, la retención de SeHCAT es inferior al 5%-10%.

Otra forma indirecta de evaluar una posible malabsorción de sales biliares consiste en realizar una prueba terapéutica con colestiramina. La ausencia de respuesta descartaría este diagnóstico. Sin embargo, la resolución de la diarrea a los 3 días de iniciado el tratamiento sugiere, pero no confirma, una malabsorción de sales biliares. La colestiramina puede tener un efecto beneficioso inespecífico en pacientes con diarrea de otra etiología, por lo que una respuesta positiva obliga a realizar la prueba del SeHCAT para confirmar el diagnóstico.

Evaluación del sobrecrecimiento bacteriano

La desconjugación de sales biliares por bacterias grampositivas y gramnegativas intestinales puede ser causa de diarrea. Debe sospecharse en todo paciente con malabsorción, especialmente si es de edad avanzada o existen factores predisponentes, como: a) proceso patológico gástrico que permita la colonización bacteriana (aquilia gástrica, gastrectomía); b) enfermedad favorecedora de estasis intestinal (estenosis, síndrome de asa ciega, divertículos e hipomotilidad); c) comunicaciones entre el intestino delgado y el grueso (fístulas enterocólicas o gastrocólicas, anastomosis quirúrgicas), y d) enfermedades que comprometen el aclaramiento intestinal de bacterias (diabetes, hipotiroidismo, Parkinson).

El *cultivo del aspirado intestinal* permite cuantificar directamente el crecimiento bacteriano intestinal, pero su realización es técnicamente difícil y se asocia a una tasa elevada de falsos negativos, por lo que ha sido sustituida por la *prueba del aliento de hidrógeno*.

Evaluación de la malabsorción de hidratos de carbono

La causa más frecuente de malabsorción de hidratos de carbono es la intolerancia a la lactosa. El déficit congénito o adquirido de lactasa

intestinal impide el desdoblamiento de lactosa en galactosa y glucosa y, por tanto, su absorción. Estos pacientes suelen presentar diarrea, flatulencia y borborigmos unos 30-60 min tras la ingesta de leche. Estos síntomas no son específicos y frecuentemente los presentan pacientes con síndrome del intestino irritable. En el capítulo 21, Malabsorción intestinal, se describen las pruebas de malabsorción selectiva de los diversos carbohidratos. Algunos pacientes presentan diarrea por malabsorción de la fructosa debida a la ausencia de un transportador específico en la mucosa intestinal.

Evaluación de la pérdida intestinal de proteínas

El diagnóstico de una enteropatía con pérdida de proteínas debe sospecharse en pacientes con hipoalbuminemia que no padezcan síndrome nefrótico ni hepatopatía. La técnica más utilizada para la detección de proteínas en las heces es la determinación de α_1-antitripsina mediante radioinmunoensayo. Esta proteína no se segrega normalmente en la luz intestinal y resiste la digestión proteolítica. Su detección en las heces tras la administración intravenosa indica una pérdida de proteínas por la mucosa intestinal.

Otras pruebas diagnósticas

La presencia de esteatorrea en pacientes con una prueba de *D-xilosa* o biopsia intestinal normal obliga a realizar pruebas para descartar una insuficiencia pancreática exocrina. Por otro lado, en pacientes en los que se ha descartado una patología orgánica gastrointestinal o la ingesta subrepticia de laxantes debe sospecharse un posible tumor endocrino. Los niveles séricos basales de péptido intestinal vasoactivo, gastrina, calcitonina y glucagón pueden orientar el diagnóstico de síndrome de cólera pancreático, síndrome de Zollinger-Ellison, carcinoma medular de tiroides y glucagonoma, respectivamente. Asimismo, la determinación de ácido hidroxiindolacético en la orina o de serotonina sérica puede ser de gran ayuda en el diagnóstico del síndrome carcinoide.

Tratamiento

Los principios terapéuticos básicos de la diarrea son: a) reposición de líquidos y electrólitos en caso de deshidratación; b) tratamiento sintomático, y c) tratamiento específico de la causa responsable.

Reposición de líquidos y electrólitos

Los pacientes con diarrea aguda sin signos apreciables de deshidratación requieren sólo aporte líquido en forma de caldos elaborados con hidratos de carbono, zumos, cola o té sin cafeína. En presencia de signos de deshidratación moderada, puede recurrirse a la solución para rehidratación oral recomendada por la OMS (3,5 g de NaCl, 2,5 g de $NaHCO_3$, 1,5 g KCl y 20 g de glucosa, por litro de agua). Si no se dispone de sales de rehidratación oral, esta fórmula equivale a 2 cucharadas soperas de azúcar, media cucharadita de sal, 1 cucharadita de bicarbonato sódico, 1 taza de jugo de naranja, y agua hasta completar 1 L. Si la deshidratación es grave con signos de inestabilidad hemodinámica, debe recurrirse a la reposición de líquidos (suero fisiológico al 0,9% o Ringer lactato) por vía intravenosa.

Dieta y suplementos nutricionales

A medida que el enfermo con diarrea aguda mejora, puede iniciarse paulatinamente una dieta a base de alimentos blandos y astringentes (sopas, plátanos, arroz, compota de manzana y galletas saladas), evitando lácteos, café, fibra, salsas y condimentos.

En los pacientes con diarrea recurrente o crónica en los que se sospeche una malabsorción de hidratos de carbono, debe suprimirse la ingesta de lactosa y sus derivados (salvo el yogur, que contiene β-galactosidasa).

En los pacientes con síndrome de malabsorción y diarrea leve, el tratamiento específico de la enfermedad permite, en la mayoría de los casos, mantener una dieta libre. Cuando se asocia pérdida de peso importante, una dieta pobre en grasas y rica en proteínas alivia la sintomatología del paciente y reduce la esteatorrea. En estos casos pueden administrarse

triglicéridos de cadena media como sustitutos de las grasas, que no requieren la formación de micelas para su absorción.

En ocasiones, la diarrea es producida por el efecto osmótico de productos dietéticos que contienen edulcorantes, como jarabe de maíz (fructosa), sorbitol, manitol o xilitol, que deben eliminarse de la dieta.

La presencia de una anemia ferropénica requiere el aporte de hierro, mientras que la anemia megaloblástica suele precisar el aporte de ácido fólico por vía oral y de vitamina B_{12} por vía parenteral.

Sustancias absorbentes

Los coloides hidrófilos solidifican las heces por un mecanismo de absorción de agua y son útiles en los pacientes con diarrea leve de origen funcional o por malabsorción de ácidos biliares, pero no producen alivio sintomático en la diarrea aguda. Los productos más utilizados son el salvado de trigo, preparados naturales que contienen plantago o mucílagos de semilla de *psyllium*, y preparados sintéticos como la metilcelulosa.

Antibióticos y probióticos

La mayoría de los casos con diarrea aguda infecciosa son autolimitados y no requieren antibioterapia. El empleo empírico de antibióticos, antes de conocerse el resultado del coprocultivo, sólo está indicado en los pacientes que presentan sepsis (fiebre alta y afección del estado general) (tabla 20-2). Sin embargo, en algunos casos, el tratamiento antibiótico puede prolongar el estado de portador o incrementar el riesgo de precipitar un síndrome hemolítico urémico, como se ha descrito tras el empleo de quinolonas en las infecciones por el serotipo O157/H7 de *E. coli* enterohemorrágico. El tratamiento específico para los distintos enteropatógenos implicados en las gastroenteritis infecciosas del adulto se resume en la tabla 20-3.

Tabla 20-2

Consideraciones sobre el tratamiento antibiótico empírico en la gastroenteritis infecciosa

Indicación	Recomendaciones para adultos	Comentarios y alternativas
Diarrea del viajero		
Indicada en casos moderados o graves: > 4 deposiciones/24 h o bien fiebre > 38,5 °C Moco, sangre y pus en las heces	Rifaximina, 200 mg/8 h con las comidas (3 días), o Ciprofloxacino, 500 mg/12 h p.o. (1-3 días), o Norfloxacino, 400 mg/12 h p.o. (1-3 días)*, o Levofloxacino, 500 mg/24 h p.o. (1-3 días)*, u Ofloxacino, 200 mg/8 h p.o. (1-3 días)*, o Azitromicina, 1.000 mg p.o. en dosis única o bien 500 mg como dosis inicial seguida de 250 mg (1-3 días)*	La rifaximina es eficaz en la diarrea acuosa no disenteriforme (el 90% de los casos de diarrea del viajero). En los casos de diarrea febril con sangre en las heces, la azitromicina no es tan efectiva como las quinolonas, pero es efectiva en las cepas de *Campylobacter* resistente a las quinolonas El uso indiscriminado de quinolonas en la diarrea del viajero puede favorecer la aparición de resistencias bacterianas en patógenos implicados en otras infecciones extraintestinales (p. ej., *Streptococcus pneumoniae*)
Diarrea adquirida en la comunidad		

Indicación	Recomendaciones para adultos	Comentarios y alternativas
En cualquiera de las siguientes condiciones: Depleción grave de volumen > 8 deposiciones/día > 1 semana de duración Fiebre > 38,5 °C Diarrea con sangre Sangre oculta y leucocitos PMN en las heces Inmunodeprimidos Comorbilidades graves *Grado de recomendación 1A*	Ciprofloxacino, 500 mg/12 h p.o. (3-5 días), o Norfloxacino, 400 mg/12 h p.o. (3-5 días)*, o Levofloxacino, 500 mg/24 h p.o. (3-5 días)*, u Ofloxacino, 200 mg/8 h p.o. (3-5 días)* *Grado de recomendación 1A* (en los niños, considerar TMP-SMX)	No emplear quinolonas ni TMP-SMX si se sospecha infección por *E. coli* productor de toxina *Shiga* (diarrea con sangre en paciente afebril) En los pacientes con inmunodepresión o gravemente enfermos, considerar: Azitromicina, 500 mg p.o. 1 vez al día durante 3 días consecutivos Eritromicina, 500 mg 2 veces al día durante 5 días, para cubrir posibles resistencias de *Campylobacter* a las quinolonas *Grado de recomendación 1B*
Diarrea nosocomial grave		
A la espera de los resultados de la toxina de *Clostridium difficile*	Retirar si es posible el antibiótico potencialmente implicado. Metronidazol, 250 mg/6 h p.o. o 500 mg/8 h p.o. (7-10 días)	Si se confirma la presencia de la toxina de *Clostridium difficile*, continuar el tratamiento durante 10 días
Diarrea persistente con sospecha de infección por *Giardia*		
	Metronidazol 250-750 mg/8 h p.o. (7-10 días)	

PMN: polimorfonucleares; TMP-SMX: trimetoprim-sulfametoxazol.

* Otras opciones, dependiendo del grado de mejoría clínica.

Tabla 20-3

Tratamiento antimicrobiano para los distintos enteropatógenos implicados en la gastroenteritis infecciosa del adulto

Microorganismo	Tratamiento recomendado	Comentarios
Shigella	Ciprofloxacino, 750 mg/24 h p.o. (3 días) Azitromicina, 500 mg/24 h p.o. (3 días)	Por razones de salud pública, las autoridades recomiendan tratar a los pacientes con cultivo positivo para disminuir el riesgo potencial de transmisión (muy elevado de persona a persona) con independencia de la gravedad del cuadro *S. dysenteriae* de tipo 1 requiere 5 días de tratamiento
Salmonella (no tifoidea)	Si la diarrea es grave o hay bacteriemia: levofloxacino, 500 mg/24 h p.o. (u otras quinolonas en dosis correspondiente) (7-10 días), o ceftriaxona, 1-2 g/24 h i.v. (7-10 días) Prolongar durante 14 días el tratamiento en inmunodeprimidos	No tratar si el paciente presenta buen estado general
Salmonella (fiebre tifoidea)	Levofloxacino, 500 mg/24 h p.o. (u otras quinolonas en dosis correspondiente) (7-10 días), o ceftriaxona 1-2 g/24 h i.v. (7-10 días) Prolongar durante 14 días el tratamiento en inmunodeprimidos	Incluye a pacientes con bacteriemia

Microorganismo	**Tratamiento recomendado**	**Comentarios**
Portador crónico de *Salmonella* tifoidea	Ciprofloxacino, 750 mg/12 h p.o. (4-6 semanas), o norfloxacino, 400 mg/12 h p.o. (4-6 semanas)	Si existe fallo de tratamiento, descartar la colelitiasis y considerar la colecistectomía
Campylobacter jejuni	Azitromicina, 500 mg/24 h p.o. (3 días), o eritromicina, 500 mg/6 h p.o. (5 días)	Sólo indicado en pacientes graves, embarazadas e inmunodeprimidos, así como en enfermos con diarrea sanguinolenta, fiebre > 38,5 °C, infección extraintestinal, síntomas recidivantes o que se prolongan > 7 días En caso de presentar serias complicaciones sistémicas, se recomienda emplear un aminoglucósido o carbapenem
E. coli productor de toxina *Shiga* O157/H7 (enterohemorrágico)	No dar antibióticos Los casos graves necesitan tratamiento de soporte (incluida diálisis en caso de insuficiencia renal)	Se ha comunicado una mayor probabilidad de síndrome urémico-hemolítico con el empleo de fluoroquinolonas o TMP-SMX. Estos deben evitarse, al igual que el uso de antidiarreicos *Grado de recomendación 1A*
E. coli enterotoxigénico (diarrea del viajero)	Pacientes sin fiebre ni diarrea sanguinolenta: rifaximina, 200 mg/8 h p.o. (3 días), o ciprofloxacino, 500 mg/12 h o 750 mg/día (1-3 días) Pacientes con fiebre o diarrea sanguinolenta: azitromicina, 1.000 mg p.o. en una dosis	

Microorganismo	**Tratamiento recomendado**	**Comentarios**
Aeromonas hidrofila y *Plesiomonas*	Ciprofloxacino, 500 mg/12 h p.o. (3 días), o TMP-SMX, 160-800 mg/12 h p.o. (5 días)	Únicamente se recomienda en casos graves, en estados de inmunodepresión o en edades extremas de la vida
Vibrio cholerae	Doxiciclina, en dosis única de 300 mg p.o., o tetraciclina, 500 mg/6 h p.o. (3 días), o eritromicina, 250 mg/8 h 250 mg p.o. (3 días), o azitromicina, 500 mg/24 h p.o. (3 días), o ciprofloxacino, 500 mg/12 h p.o. (3 días)	
Clostridium difficile		
Primer o segundo brotes	Casos leves o moderados: vancomicina, 125 mg/6 h p.o., o fidaxomicina, 200 mg/12 h p.o. (10 días). Casos graves sin íleo, hipotensión o *shock:* vancomicina, 125 mg/6 h p.o., o fidaxomicina, 200 mg/12 h	Casos graves con íleo, hipotensión, *shock* o megacolon tóxico: Vancomicina, 500 mg/6 h p.o. o por SNG Si hay íleo paralítico: en enema de retención (500 mg en 100 mL en suero salino/6 h) + metronidazol, 500 mg/8 h i.v.
Infección recurrente	Vancomicina o trasplante de microbiota fecal	
Norovirus o Rotavirus	Hidratación y reposición de electrólitos	
Vibrio parahaemolyticus	Doxiciclina, 300 mg en dosis única p.o., o ciprofloxacino, 500 mg/12 h p.o. (3 días)	Únicamente se recomienda en estados graves, en caso de inmunodepresión o en edades avanzadas de la vida

Microorganismo	**Tratamiento recomendado**	**Comentarios**
Citomegalovirus	Ganciclovir, 5 mg/kg/12 h i.v. (14 días), o valganciclovir, 900 mg/12 h p.o. (21 días)	En ocasiones puede ser necesario prolongar el tratamiento
Giardia	Metronidazol, 250 mg/8 h p.o. (10 días) Como 2.ª elección: tinidazol, 2 g en dosis única p.o., o paromomicina, 25-35 mg/kg de peso cada 8 h p.o. (7 días)	En caso de embarazo, se recomienda la paromomicina, salvo que el cuadro sea grave (deshidratación y malabsorción). En tal caso, el metronidazol es aún de elección. Son frecuentes las recidivas
Cryptosporidium	Inmunocompetentes: nitazoxanida, 500 mg/12 h p.o. (3-14 días). Como 2.ª elección puede emplearse TMP-SMX o metronidazol Inmunodeprimidos: la terapia antirretroviral puede ser suficiente. Si persisten los síntomas, nitazoxanida, 1.000 mg/12 h p.o. (14-60 días)	El beneficio y la duración de la terapia no están claros, ya que a menudo se resuelve espontáneamente sin tratamiento específico en el huésped inmunocompetente y en infectados por el HIV con CD4 > 150/μL El octreótido puede contribuir al alivio de la diarrea en casos graves
Entamoeba histolytica	Metronidazol, 750 mg/8 h p.o. (7-10 días), + furoato de diloxanida, 500 mg/8 h (10 días), o paromomicina, 25-35 mg/kg de peso cada 8 h (10 días)	
Microsporidium	Albendazol, 400 mg/12 h p.o. (3 meses)	En pacientes con sida, asociar terapia antirretroviral de alto nivel

Microorganismo	Tratamiento recomendado	Comentarios
Isospora belli	TMP-SMX, 160-800 mg/12 h p.o. (10 días) Como 2.ª elección puede emplearse pirimetamina + ácido folínico	
Strongyloides	Ivermectina, 200 µg/kg de peso cada 24 h p.o. (2 días), o albendazol, 400 mg/12 h (7 días)	
Dientamoeba fragilis	Paromomicina 25-35 mg/kg de peso cada 8 h (10 días), o yodoquinol, 650 mg/8 h (20 días)	

TMP-SMX: trimetoprim-sulfametoxazol.

La rifaximina es un antibiótico de amplio espectro no absorbible que ofrece un buen perfil de seguridad con escasas interacciones medicamentosas. En dosis de 600 mg/24 h (7-10 días) es eficaz en la profilaxis y el tratamiento de la diarrea del viajero causada por gérmenes no enteroinvasivos, y en el tratamiento de la diarrea por sobrecrecimiento bacteriano.

El tratamiento con concentrados de bifidobacterias o *Lactobacillus* puede modificar la flora colónica y favorecer la inmunidad local. Su uso es controvertido en el tratamiento de la diarrea aguda, pero se han demostrado eficaces en el tratamiento de la diarrea del viajero y de la diarrea asociada a antibióticos. Actúan compitiendo con los patógenos por los receptores de adhesión y los nutrientes.

Quelantes de sales biliares

La colestiramina es una resina de intercambio aniónico que se une a los ácidos biliares en la luz intestinal impidiendo su acción secretora sobre la mucosa colónica. Es eficaz en dosis de 4-8 g/día en las diarreas por malabsorción de sales biliares secundaria a enfermedad o resección del íleon terminal (diarrea colerética) y en la diarrea poscolecistectomía. El

colesevelam, en dosis de 1.250 mg/día, tiene gran afinidad para unirse con los ácidos biliares y es una alternativa terapéutica en caso de intolerancia a la colestiramina.

Derivados opiáceos

Actúan sobre los receptores opiáceos mientéricos para inhibir la motilidad del intestino. Estas sustancias retrasan el vaciamiento gástrico, inhiben la secreción gástrica, pancreática y biliar, estimulan la absorción intestinal de agua y electrólitos, y reducen el peristaltismo intestinal.

La loperamida, un derivado de la meperidina, es el más eficaz y el que tiene menos efectos secundarios, por lo que se considera el opiáceo de elección. Se metaboliza tras su primer paso por el hígado y no cruza la barrera hematoencefálica. En la diarrea aguda (gastroenteritis infecciosa) se recomienda una dosis inicial de 4 mg, que puede continuarse con 2 mg después de cada deposición hasta un máximo de 16 mg/día. Si este fármaco no es eficaz, deben probarse otros derivados, como la codeína o el difenoxilato.

Estos fármacos no deben emplearse en los pacientes con diarrea sanguinolenta, fiebre o toxicidad sistémica, y su administración debe interrumpirse en los pacientes que no mejoran o que empeoran con el tratamiento.

Inhibidores de las encefalinasas

El racecadotrilo es un profármaco del tiorfano, verdadero metabolito activo que inhibe selectivamente la encefalinasa plasmática, enzima responsable de la degradación de las encefalinas naturales. Tiene una potente acción antisecretora intestinal, sin modificar el tiempo de tránsito, con escasos efectos adversos. Se administra por vía oral en una dosis de 100 mg/8 h, y es especialmente útil en los niños.

Agentes α_2-adrenérgicos

Tienen un potente efecto antisecretor y están indicados principalmente en la diarrea grave secundaria a una neuropatía diabética y en la diarrea por

adicción a opiáceos. En estos casos existe una alteración de la regulación del transporte de iones y electrólitos mediado por receptores α_2-adrenérgicos. El más utilizado es la clonidina.

Somatostatina

Posee un importante efecto antidiarreico en los pacientes con diarrea secretora producida por factores humorales (tumores endocrinos). Su mecanismo de acción es multifactorial: a) es un potente inhibidor de la secreción celular endocrina; b) aumenta la absorción e inhibe la secreción de agua y electrólitos en la mucosa intestinal, y c) disminuye la actividad contráctil propulsiva y aumenta las contracciones segmentarias intestinales. El octreótido, un análogo de la somatostatina, es unas 70 veces más potente que esta y puede administrarse por vía s.c. (100-1.200 mg/día) repartido en tres dosis. Otro análogo es el lanreótido, que, con su formulación de liberación prolongada, permite que pueda ser administrado cada 28 días, también por vía s.c., en dosis de 60-120 mg según respuesta.

Subsalicilato de bismuto

Es una mezcla insoluble de bismuto trivalente y salicilato. Al desdoblarse en el estómago, el bismuto se elimina inalterado por las heces y bloquea los efectos secretores de agentes infecciosos como *Vibrio cholerae*, *E. coli* enterotóxico, *Salmonella* y *Shigella*. Este fármaco se ha utilizado con éxito especialmente en pacientes con diarrea del viajero y en la diarrea crónica inespecífica.

Trasplante de microbiota fecal

Entre el 15% y el 30% de los pacientes con un primer episodio de infección por *C. difficile* presentan brotes recurrentes. En estos casos se ha demostrado que el trasplante de microbiota fecal de sujetos sanos al intestino de pacientes infectados (vía nasoenteral, enema o colonoscopia) es una alternativa eficaz al tratamiento con antibióticos.

Bibliografía especial

Bagdasarian N, Rao K, Malani PN. Diagnosis and treatment of Clostridium difficile in adults: a systematic review. *JAMA*. 2015;313:398–408.

Camilleri M, Sellin JH, Barrett KE. Pathophysiology, evaluation and management of chronic watery diarrhea. *Gastroenterology*. 2017;152:515–522: e2.

Hamilton KW, Cifu AS. Diagnosis and management of infectious diarrhea. *JAMA*. 2019;321:891–892.

Philip NA, Ahmed N, Pitchumoni CS. Spectrum of drug-induced chronic diarrhea. *J Clin Gastroenterol*. 2017;51:111–117.

Schiller LR, Pardi DS, Sellin JH. Chronic diarrhea: diagnosis and management. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15:182–193.

21

Malabsorción intestinal

M. Esteve Comas

Concepto

Conceptualmente, es útil separar los procesos de digestión de los de absorción. En los primeros, los constituyentes complejos de la comida son convertidos en moléculas simples y, por tanto, se entiende por *maldigestión* la alteración en la hidrólisis de los nutrientes. En cambio, la absorción es el paso de estas moléculas a través del epitelio intestinal por medio de mecanismos activos y pasivos, específicos e inespecíficos. El término *malabsorción* se refiere a la dificultad o incapacidad de asimilación de macro y/o micronutrientes por parte de la mucosa intestinal.

La mayoría de las enfermedades que producen malabsorción/maldigestión presentan varios mecanismos fisiopatológicos que contribuyen al desarrollo del cuadro malabsortivo. Los procesos de digestión y absorción comprenden las fases siguientes:

- *Fase luminal.* En ella, las secreciones gástricas, biliares y pancreáticas hidrolizan las grasas, las proteínas y los hidratos de carbono. Un déficit de tales secreciones produce malabsorción y diarrea.
- *Fase mucosa.* Durante esta fase se completa la hidrólisis de los principios inmediatos, que son captados por el enterocito y se preparan para su transporte posterior. La lesión de la mucosa intestinal condiciona los trastornos de esta fase.
- *Fase de transporte.* Supone la incorporación de los nutrientes a la circulación sanguínea o linfática. La insuficiencia vascular o la obstrucción linfática impiden el transporte desde la célula intestinal a los órganos donde se llevan a cabo el almacenamiento y el metabolismo.

El cuadro clínico clásico de malabsorción/maldigestión se caracteriza por la presencia de deposiciones abundantes, pastosas, espumosas, con desnutrición, astenia y distensión abdominal. Actualmente este cuadro clínico es muy poco frecuente, ya que los pacientes se diagnostican en fases precoces; es mucho más habitual que se plantee en el diagnóstico

diferencial de una diarrea crónica acuosa o síntomas gastrointestinales inespecíficos, pérdida de peso, anemia o, simplemente, una alteración de una prueba de laboratorio. Aparte de la clínica digestiva producida por la malabsorción de nutrientes, pueden producirse también manifestaciones extraintestinales que se detallan en la tabla 21-1.

Tabla 21-1

Manifestaciones extraintestinales de malabsorción

Sistema	Manifestación clínica	Causa
Hematopoyético	Anemia microcítica	Déficit de Fe
	Anemia macrocítica	Déficit de vitamina B_{12}, ácido fólico
	Hemorragia	Déficit de vitamina K
Musculoesquelético	Osteoporosis, osteomalacia, fracturas	Malabsorción de Ca, vitamina D, hiperparatiroidismo secundario
	Tetania, parestesias	Déficit de Ca, Mg y vitamina D
Piel y mucosas	Hematomas espontáneos, equimosis, petequias	Déficit de vitaminas K y C
	Glositis, queilitis, estomatitis	Déficit de vitaminas complejo B, vitaminas B_{12} y C, folato y Fe
	Edema	Malabsorción o pérdida intestinal proteica
	Acrodermatitis, dermatitis escamosa	Déficit de Zn y ácidos grasos esenciales
	Hiperqueratosis folicular	Déficit de vitamina A
	Dermatitis hiperpigmentada	Déficit de niacina (pelagra)
	Uñas delgadas con deformación en cuchara	Déficit de Fe
	Dedos «en palillo de tambor»	Malabsorción grave de nutrientes
Endocrino	Amenorrea, impotencia, infertilidad	Hipopituitarismo secundario, malabsorción proteica e inanición
	Retraso de crecimiento, infantilismo	Malabsorción de nutrientes en niños y adolescentes
	Hiperparatiroidismo secundario	Déficit prolongado de Ca y vitamina D
Nervioso	Xeroftalmía, ceguera nocturna	Déficit de vitamina A
	Neuropatía periférica	Déficit de tiamina y B_{12}
Otros	Cálculos renales	Aumento de absorción colónica de oxalato
	Ascitis	Malabsorción o pérdida intestinal de proteínas

El diagnóstico de la malabsorción/maldigestión se había enfocado clásicamente basándose en el mecanismo fisiopatológico que la origina, con el objeto de intentar discernir si la enfermedad causante afectaba el enterocito, el transporte de nutrientes o el páncreas. Sin embargo, la disponibilidad de más y mejores técnicas de imagen y la mayor facilidad para la obtención de muestras biológicas (sangre o tejido) han hecho que este abordaje diagnóstico haya quedado obsoleto. Además, la malabsorción se produce en algunas enfermedades por más de un mecanismo. Por tanto, desde un punto de vista práctico es más útil plantear el abordaje diagnóstico en función de la sospecha clínica y dirigir las pruebas diagnósticas disponibles basándose en la mejor evidencia científica (fig. 21-1). La lista de causas que ocasionan malabsorción o maldigestión es extensa. En el cuadro 21-1 se detallan las más importantes, separadas en función del mecanismo fisiopatológico subyacente.

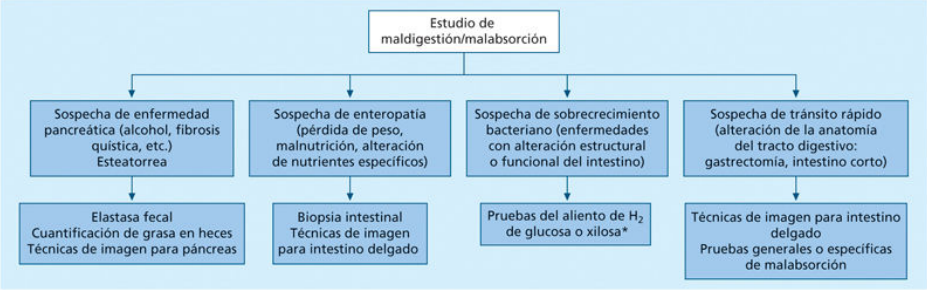


FIGURA 21-1 Abordaje diagnóstico de la malnutrición/maldigestión. *Estas técnicas tienen una limitada precisión diagnóstica y en la actualidad se está cuestionando su uso rutinario. La prueba terapéutica con antibióticos es una alternativa aceptada.

Cuadro 21-1 Enfermedades que causan malabsorción o maldigestión

I. Fase luminal

Disminución de la disponibilidad de los nutrientes

Deficiencia de cofactores (anemia perniciosa; cirugía gástrica)

Consumo de nutrientes (sobrecrecimiento bacteriano)

Alteración en la solubilización de las grasas

Reducción de la síntesis de sales biliares (enfermedad hepatocelular)
Alteración en la secreción de sales biliares (colestasis crónica)
Inactivación de sales biliares (sobrecrecimiento bacteriano)
Alteración en la liberación de CCK (enfermedad de la mucosa)
Aumento en la pérdida de sales biliares (enfermedad del íleon terminal o resección)

Alteración en la hidrólisis de los nutrientes

Inactivación de lipasas (síndrome de Zollinger-Ellison)
Deficiencia enzimática (insuficiencia pancreática o cáncer pancreático)
Mezcla inapropiada o tránsito rápido (resección o *bypass* intestinal; hipertiroidismo)

II. Fase mucosa

Pérdida extensa de mucosa (resección o infarto intestinal)
Enfermedad difusa de la mucosa (celiaquía; esprúe tropical; enfermedad de Crohn; enteritis por radiación; infección [enfermedad de Whipple, enteropatía del sida, otras infecciones intestinales]; fármacos; infiltración por células o sustancias [mastocitosis, gastroenteritis eosinofílica, amiloidosis])
Alteración del enterocito (déficit de hidrolasas [lactasa, sacarasa-isomaltasa, trehalasa]; defectos de transporte [cistinuria de Hartnup, captación de folato y vitamina B_{12}]; alteraciones en el procesamiento epitelial [abetalipoproteinemia])

III. Fase de transporte

Insuficiencia vascular (ateromatosis; vasculitis)

	Obstrucción linfática (linfangiectasia intestinal; radiación; pericarditis obstructiva; endometriosis intestinal; linfoma; mesenteritis retráctil; tuberculosis y sarcoidosis mesentérica; enfermedad de Crohn; enfermedad de Whipple)

CCK: colecistocinina.

Evaluación de la absorción y de la función del páncreas y del intestino delgado

El análisis de los datos de la historia clínica debe ser cuidadoso y debe incluir:

1. Antecedentes de cirugía abdominal (gastrectomía, *bypass*, resección intestinal).
2. Antecedentes de familiares de enfermedad inflamatoria intestinal (EII), enfermedad celíaca (EC) o enfermedades asociadas a esta (diabetes mellitus tipo I, tiroiditis autoinmune).
3. Antecedentes de viajes a países endémicos de esprúe tropical u otras infecciones.
4. Antecedentes de exposición a irradiación abdominal.
5. Antecedentes de pancreatopatía o hepatopatía.
6. Consumo de alcohol.
7. Antecedentes de infecciones de repetición y, particularmente, de infecciones oportunistas que sugieran la existencia de inmunodeficiencias o de enfermedades inflamatorias crónicas (amiloidosis secundaria, esclerodermia).
8. Valoración de si la clínica se relaciona con la ingesta de determinados alimentos o edulcorantes (lactosa, fructosa, sorbitol) o fármacos.

La exploración física mostrará alteraciones en los casos graves (edema, caquexia, manifestaciones extradigestivas), pero puede ser normal en una gran proporción de pacientes con formas leves y que se diagnostica de forma precoz. Las exploraciones que se han de realizar se basarán en la situación clínica y en el conocimiento de la compleja fisiología y fisiopatología de los órganos involucrados.

Pruebas generales de malabsorción

Es poco habitual que la estrategia diagnóstica se inicie con la realización de pruebas generales de malabsorción, pero es importante saber que existen.

Detección cuantitativa de grasa en heces

La detección de grasa en heces es poco útil como método de diagnóstico inicial porque puede ser patológica en múltiples enfermedades que afectan la digestión y la absorción, como la EC, el sobrecrecimiento bacteriano, el síndrome de intestino corto y la enfermedad de Crohn extensa, además de la insuficiencia pancreática. Se realiza mediante la ingesta de 100 g de grasa desde 2 días previos al inicio de la recogida de heces, que dura 72 h. Actualmente, la principal utilidad de esta prueba es la evaluación funcional del páncreas cuando se sabe que hay lesión parenquimatosa pancreática, como en la pancreatitis crónica. Una cantidad de grasa fecal mayor de 7 g/día confirma esteatorrea.

Prueba de la D-xilosa

Sirve para distinguir la malabsorción por afectación del enterocito de la maldigestión producida por enfermedades del páncreas. Se administra una dosis de 25 g de D-xilosa en 500 mL de agua y se mide la excreción urinaria durante 5 h. En condiciones normales se excretan más de 4 g. Es una prueba poco específica porque puede estar alterada en el sobrecrecimiento bacteriano y dar falsos positivos en pacientes con insuficiencia renal, ascitis o recogida de orina incompleta. Además, es muy poco sensible para detectar malabsorción leve o moderada, o cuando la afectación del intestino delgado es limitada. Por tanto, igual como ocurre con la detección de grasa en heces, el test de la D-xilosa nunca es el método diagnóstico inicial de la sospecha de enteropatía.

Pruebas de función pancreática exocrina

Las pruebas para valorar la función exocrina pancreática se exponen con más detalle en el capítulo 26, Enfermedades del páncreas. El patrón oro de la función pancreática exocrina es el test de estimulación con secretina. Sin embargo, es un test invasivo y molesto que requiere la colocación de una

sonda con doble luz para la recolección de jugo pancreático en respuesta a la infusión endovenosa de secretina. Mide la producción de bicarbonato y de enzimas pancreáticas. En la práctica clínica, el test de elastasa fecal es la prueba más utilizada para detectar insuficiencia pancreática. Es una prueba sencilla, económica y reproducible que determina mediante ELISA la concentración de elastasa pancreática humana. No determina, en cambio, la actividad enzimática en heces y por este motivo es útil sólo para el diagnóstico, pero no para valorar la adherencia al tratamiento sustitutivo, ya que las enzimas que se usan para el tratamiento no son de origen humano. Hay que tener en cuenta que la determinación se realiza en una pequeña muestra de heces sólidas, no de diarrea acuosa (las heces líquidas ocasionan una dilución de la elastasa, lo que puede dar lugar a resultados falsamente bajos). El límite normal de elastasa fecal es > 200 mg/g de heces, y niveles < 100 indican insuficiencia pancreática grave (valores entre 100 y 200 son indicativos de posible pancreatopatía, pero deben evaluarse en el contexto general del paciente).

Aunque las técnicas morfológicas del páncreas no detectan función, es bien sabido que a mayor alteración de la estructura pancreática, mayor alteración de su función. La insuficiencia pancreática con diarrea y esteatorrea sin alteraciones morfológicas es posible, pero rara. Las pruebas más utilizadas para la evaluación morfológica del páncreas son la ecografía endoscópica (USE), TC o colangiopancreatografía-RM. La estrategia diagnóstica depende, a menudo, de su disponibilidad en cada centro. La USE es la técnica más sensible para el diagnóstico de pancreatitis crónica, sobre todo para los estadios más iniciales, y permite la obtención de células o tejido mediante punción aspiración o biopsia con aguja fina. Las dos últimas son técnicas complementarias para una evaluación más precisa de la estructura, sobre todo los ductos pancreáticos, mientras que la TC es método de elección cuando existen calcificaciones pancreáticas.

Evaluación de la malabsorción por enteropatía

La malabsorción por enteropatía se produce como consecuencia de lesión del enterocito. El diagnóstico de malabsorción secundaria a enteropatía se realiza con la identificación de la enfermedad causal (tabla 21-2). El diagnóstico se obtiene generalmente mediante biopsia intestinal y técnicas

asociadas a la misma, y mediante el estudio morfológico del intestino delgado.

Tabla 21-2

Métodos diagnósticos de las principales causas de enteropatía que pueden ocasionar malabsorción

Entidad patológica	Hallazgos anatomopatológicos	Tinciones especiales/biología molecular	Otros métodos diagnósticos
Enfermedad celíaca	Enteritis linfocítica a atrofia	Inmunotinción con CD3	Serología[a] (S 85%-99%; E 91%-100%) Estudio genético[a] (S 93%; E 77%) Estudio subpoblaciones linfocitarias Patrón citométrico (S 85%; E 100%) Regla de «4 de 5» (v. cuadro 21-4)
Giardiasis	Presencia de *Giardia lamblia:* Mucosa normal (53%-96%) Atrofia (3%) Hiperplasia nodular linfoide (35%) Infiltrado eosinófilo (35%)	No	Detección del parásito en heces: Concentración con FEAC Visión directa huevos o quistes
Esprúe tropical	Enteritis linfocítica a atrofia (habitualmente atrofia subtotal)	Inmunotinción con CD3	Respuesta terapéutica a antibióticos, ácido fólico y vitamina B_{12} Serología celiaquía negativa Antecedente epidemiológico
Esprúe colágeno	Enteritis linfocítica a atrofia (habitualmente atrofia) Banda colágena > 10 µm	Tricrómico Tenascina	Sin respuesta a DSG Serología celíaca negativa Respuesta a glucocorticoides Eventual relación con EC refractaria y linfoma (v. abajo)
Enfermedad celíaca refractaria			
Tipo I	Atrofia	Inmunotinción con CD3 Fenotipo normal o celíaco	Asegurar DSG Citometría de flujo: subpoblaciones linfocitarias
Tipo II	Atrofia	Inmunotinción. Fenotipo aberrante Estudios de clonalidad (PCR)	Citometría de flujo: inmunofenotipo aberrante $CD3\varepsilon^{+}CD8^{-}$ y monoclonalidad Serología para EC negativa (previamente positiva)
Yeyunitis	Enteritis linfocítica a	Inmunotinción con	Cápsula endoscópica

ulcerativa	atrofia	CD3	
Linfoma T asociado a enteropatía (ETCL)	Atrofia Infiltrado linfoide atípico	Inmunotinción. Fenotipo aberrante Estudios de clonalidad (PCR)	Citometría de flujo: inmunofenotipo aberrante $CD3\varepsilon^{+}CD8^{-}$ y monoclonalidad Cápsula endoscópica
Otros linfomas B y T[b] (p. ej., MALT)	Hiperplasia linfoide a infiltrado linfoide atípico Lesión no siempre específica o no detectable con biopsias fórceps	Inmunotinción Subpoblaciones, proliferación y apoptosis	Técnicas de imagen: Cápsula endoscópica Enteroscopia de doble balón Pruebas multicorte (TC o RM)
Enteropatía por fármacos-olmesartán	Enteritis linfocítica a atrofia	Inmunotinción con CD3	Serología celíaca negativa Estudio genético EC positivo en el 50%-60% Normalización mucosa con la retirada del fármaco
Enfermedad de Whipple	Detección macrófagos Tinción de PAS alrededor de *Trophery ma whipplei*	Inmunotinción PCR específica *Trophery ma whipplei*	Detección de *Trophery ma whipplei* en fluidos u otros tejidos afectados (sinovial, LCR, heces, etc.)
Amiloidosis	Amiloide en vasos de la submucosa y, eventualmente, en la mucosa	Luz polarizada (rojo Congo)	Inmunohistoquímica para: Proteínas AL (amiloidosis primaria) Proteínas AA (amiloidosis secundaria)

DSG: dieta sin gluten; E: especificidad; EC: enfermedad celíaca; FEAC: formalin-etil acetato; LCR: líquido cefalorraquídeo; MALT: tejido linfoide asociado a mucosa; PCR: reacción en cadena de la polimerasa; S: sensibilidad.

[a] Serología enfermedad celíaca: Ac antiendomiso, Ac antitransglutaminasa, Ac antigliadina deamidada. Los valores de sensibilidad y especificidad se refieren a la enfermedad celíaca con atrofia. En la enteritis linfocítica por EC, la sensibilidad oscila entre el 15%-30%.

[b] Clasificación de linfomas B y T según la Organización Mundial de la Salud (OMS, 2008; v. O'Malley. The recognition and classification of lymphoproliferative disorders of the gut. Human Pathol 2014;45:899-916).

La biopsia duodenal, en muchos casos, muestra lesiones inespecíficas. Sin embargo, ayuda a determinar la gravedad de la lesión y confirma si la lesión es compatible con la sospecha clínica. Este es el caso de la EC, que en su forma más grave muestra una atrofia duodenal completa, aunque esta

lesión no es patognomónica de esta entidad (p. ej., la enteropatía por olmesartán presenta una lesión duodenal indistinguible de la EC). Si la lesión es más leve (enteritis linfocítica), el diagnóstico diferencial es aún más amplio, por lo que el diagnóstico se debe reforzar o confirmar con otros métodos analíticos (serología, estudio genético, estudio de subpoblaciones linfocitarias) y clínicos (buena respuesta a la dieta sin gluten [DSG]). El número de biopsias mínima para poder evaluar la histopatología de la mucosa duodenal es de 4 (de segunda y tercera porción duodenal). En algunos casos, como la amiloidosis (fig. 21-2) o la enfermedad de Whipple (fig. 21-3), la biopsia duodenal es diagnóstica.

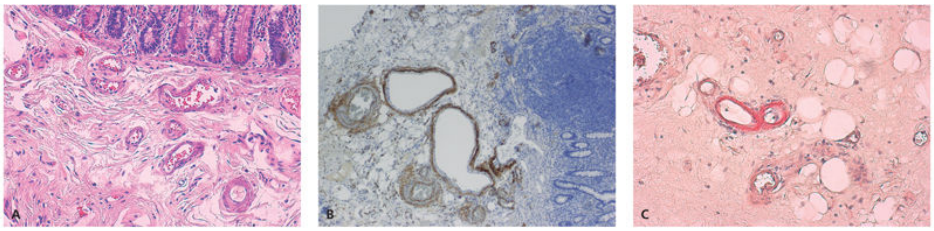


FIGURA 21-2 Amiloidosis secundaria: depósito de amiloide AA en los vasos de la submucosa. **A.** Tinción con hematoxilina-eosina. **B.** Inmunohistoquímica componente P. **C.** Tinción con rojo Congo. (Imágenes cedidas por la Dra. C. Ferrer, Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitari Mútua de Terrassa.)

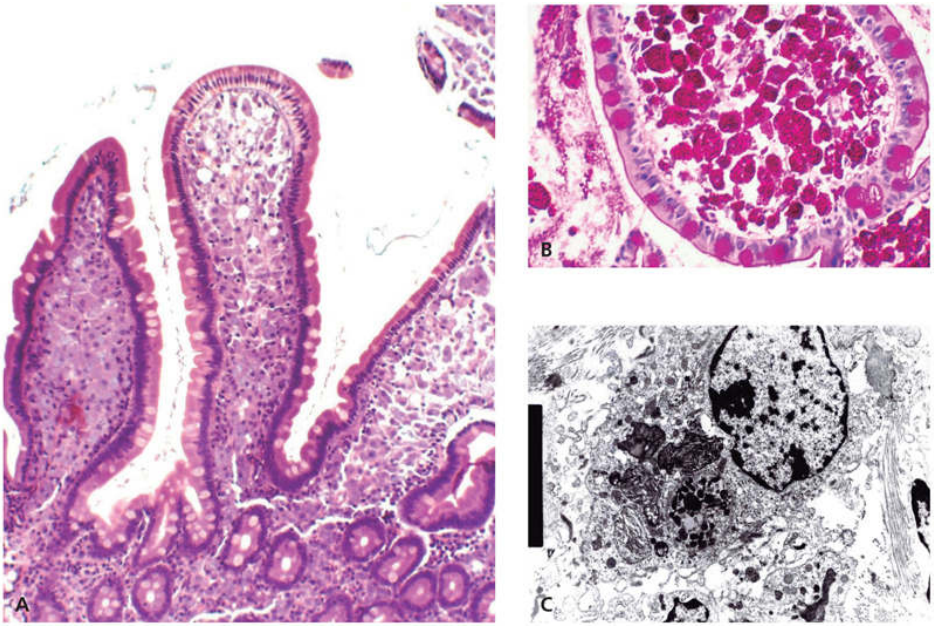


FIGURA 21-3 Infiltración por macrófagos espumosos en la enfermedad de Whipple. **A.** Tinción con hematoxilina-eosina. **B.** Tinción con PAS. **C.** Microscopia electrónica. (Imágenes cedidas por la Dra. C. Ferrer, Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitari Mútua de Terrassa.)

El contexto clínico (antecedentes epidemiológicos y/o familiares, antecedente de radioterapia en la enteritis por irradiación, trasplante de médula ósea en la enfermedad del injerto contra el receptor, o ingesta de fármacos) debe orientar el diagnóstico. En la tabla 21-2 se detallan las principales causas de enteropatía que pueden ocasionar malabsorción y los métodos diagnósticos para cada una de ellas. Tradicionalmente, las biopsias de intestino delgado se realizaban por medio de una pequeña cápsula (cápsula de Crosby o de Watson), pero en la actualidad se obtienen mediante endoscopia, que tiene la ventaja de poder tomar biopsias múltiples. Además, en muchos pacientes con EC u otras enteropatías es posible observar una alteración del aspecto macroscópico de la mucosa duodenal, lo que permite la toma de biopsias dirigidas.

El método de elección para el estudio morfológico del intestino delgado es la enterografía por RM, ya que tiene una precisión diagnóstica similar a la enterografía por TC pero no irradia. Las técnicas radiológicas permiten identificar alteraciones focales o difusas (estenosis, divertículos, dilatación de lasas, engrosamiento de la pared intestinal, adenopatías), que pueden orientar el diagnóstico (fig. 21-4). Los hallazgos en estas exploraciones

indicarán la necesidad de realizar otras (enteroscopia por cápsula endoscópica o de doble balón). La ventaja de esta última, más invasiva que la cápsula endoscópica, es que permite la toma de biopsias dirigidas de tramos de intestino delgado no accesibles a la endoscopia convencional. De todos modos, la normalidad estructural del intestino delgado por técnicas radiológicas o endoscópicas no debe hacernos desistir de practicar una biopsia duodenal si la sospecha es de enteropatía, puesto que las lesiones superficiales o microscópicas no se detectan con estas técnicas.

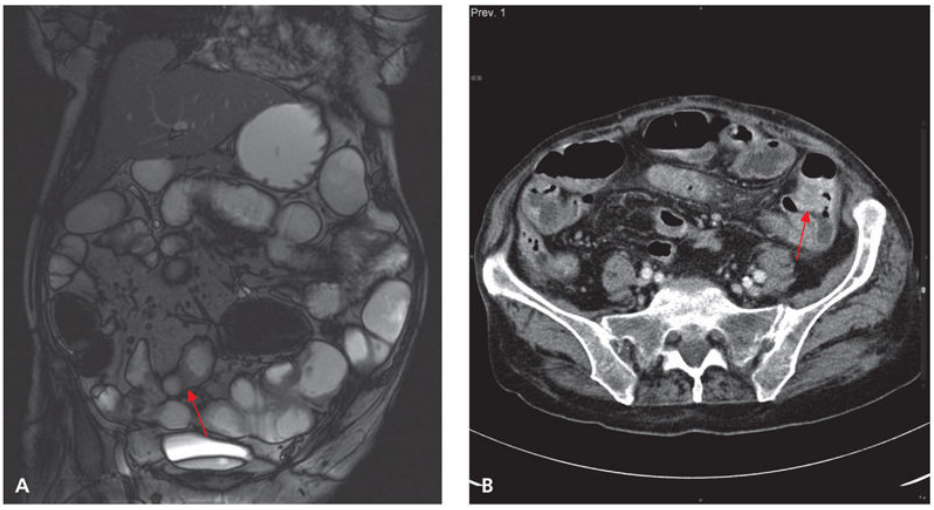


FIGURA 21-4 Proyecciones coronal **(A)** y axial **(B)** de TC abdominal. Enfermedad de Crohn extensa de intestino delgado y amiloidosis secundaria. Dilatación de asas del intestino delgado con zonas de estenosis cortas y engrosamiento de la pared con disminución de la luz. Fístula entre dos asas de yeyuno *(flechas rojas)*. (Imágenes cedidas por la Dra. M. Paraira, Servicio de Radiología, Hospital Universitari Mútua de Terrassa.)

Pruebas de función ileal

El método diagnóstico más utilizado en Europa para la valoración de la función ileal es el test de selenio-75-ácido taurocólico marcado (SeHCAT). Este test valora, mediante gammagrafía, la retención abdominal de un ácido biliar marcado con selenio (^{75}Se-homotaurocolato) administrado por vía oral y que se absorbe en el íleon. Su precisión diagnóstica es elevada y un valor alterado predice una buena respuesta a los quelantes de ácidos

biliares. Una retención corporal del marcador menor de 10%, medida por gammacámara al séptimo día, indica malabsorción de ácidos biliares con una alta sensibilidad (80%-90%) y especificidad (70%-100%). Los inconvenientes son la exposición a radiaciones y la necesidad de utillaje especializado (v. cap. 20, Diarrea).

El test de Schilling evalúa si un déficit de vitamina B_{12} es debido a falta de factor intrínseco o a malabsorción ileal. Sin embargo, ya no es accesible en muchos países. Se ha propuesto un método alternativo llamado CobaSorb, que consiste en la administración de una dosis oral de cobalamina no radiactiva, y si se demuestra un aumento en el nivel sérico de holotranscobalamina se considera que hay una buena absorción de la cobalamina.

Pruebas de sobrecrecimiento bacteriano

El recuento cuantitativo del aspirado duodenal/yeyunal se considera el patrón oro, pero es difícil de usar de forma rutinaria por su complejidad. Alternativamente la prueba que muestra una mejor precisión diagnóstica es la prueba del aliento con $^{14}C/^{13}C$ D-xilosa, pero hay menos evidencia disponible que con las pruebas del aliento de hidrógeno de glucosa, que es la más utilizada. En condiciones normales, e incluso en situaciones de enteropatía, la glucosa es completamente absorbida en el intestino delgado. Por ello, la aparición de hidrógeno en el aliento por encima de 20 ppm tras la administración oral de 50 g de glucosa se considera indicativa de sobrecrecimiento bacteriano. La sensibilidad de esta prueba se halla entre un 65% a 93%, con una especificidad cercana al 85%. Pueden producirse falsos negativos si el sobrecrecimiento se encuentra limitado a porciones distales del intestino delgado, o si está producido por bacterias no productoras de hidrógeno. Por otro lado, pueden producirse falsos positivos si existe un tránsito intestinal muy acelerado con un paso rápido de glucosa al colon, lo que puede ocurrir en algunos pacientes con antecedentes de cirugía gástrica.

Se ha propuesto la utilización de una prueba terapéutica con antibióticos para el diagnóstico de sobrecrecimiento bacteriano cuando la probabilidad pretest es elevada (causa predisponente clara y presentación clínica

compatible). Pero hay que tener en cuenta que, en general, el sobrecrecimiento bacteriano se debe tratar de forma cíclica y, por tanto, es recomendable disponer de una prueba diagnóstica objetiva.

Pruebas de malabsorción selectiva de determinados hidratos de carbono

Los azúcares más frecuentemente implicados en una malabsorción selectiva son la lactosa, la fructosa y el sorbitol, y se considera que existe intolerancia a estos azúcares cuando la malabsorción se acompaña de síntomas. El patrón oro de malabsorción de lactosa es la determinación de la actividad de lactasa en biopsias intestinales, pero este método es poco utilizado por ser invasivo y porque puede dar falsos negativos debido a la distribución parcheada de la lactasa en el intestino. Las técnicas diagnósticas más utilizadas son el test del aliento de H_2 con lactosa y el test de gaxilosa. Son pruebas sencillas, no invasivas, económicas y de elevado rendimiento diagnóstico. El test del aliento se basa en el incremento de H_2 en el aire exhalado tras la ingesta de 50 g de lactosa. Un valor superior a 20 ppm es diagnóstico de malabsorción. El sobrecrecimiento bacteriano y el tránsito intestinal rápido pueden dar posibles falsos positivos. Por el contrario, individuos con flora bacteriana no productora de H_2 (15%-20% de la población) pueden tener malabsorción e intolerancia a la lactosa con un resultado del test negativo. El test de gaxilosa mide la cantidad de xilosa en orina acumulada de 5 h tras la administración oral de 4-galactosil-xilosa (Lactest®), siendo diagnóstico de hipolactasia un valor de xilosuria < 37,87 mg.

La aparición de síntomas con un consumo de fructosa de menos de 25-30 g define su intolerancia. La prueba diagnóstica para confirmar la malabsorción de fructosa es el test del aliento de H_2 tras sobrecarga oral de 25 g de fructosa. El sorbitol es un azúcar alcohol presente en algunas frutas y muy utilizado como sustituto del azúcar. El consumo conjunto de sorbitol y fructosa empeora los síntomas secundarios a la malabsorción de fructosa. El diagnóstico se puede confirmar con el test del aliento de H_2 tras sobrecarga oral de 5 g de sorbitol. Algunos autores prefieren valorar la malabsorción de una mezcla de fructosa más sorbitol en vez de fructosa

sola porque reproduce de forma más fidedigna lo que ocurre de forma fisiológica con la absorción de estos azúcares en el intestino. El sorbitol actúa como un inhibidor del GLUT-5, que es un transportador facultativo de baja capacidad, responsable de la absorción de la fructosa libre. Por lo tanto, la ingesta de ambos azúcares, más que producir síntomas aditivos de malabsorción, los potencian. Sin embargo, el principal problema en el diagnóstico, tanto de la malabsorción de fructosa como de sorbitol, es que todavía no se sabe la dosis correcta y la concentración de fructosa y/o sorbitol que se debe administrar para diferenciar entre una capacidad normal o anormal de absorción.

Malabsorción en situaciones específicas

Malabsorción posgastrectomía

Las intervenciones gástricas (gastrectomía total o antrectomía con anastomosis de tipo Billroth I y II, vagotomía y piloroplastia) pueden producir una esteatorrea que suele ser moderada (menos de 10 g de grasa al día). El incremento de la prevalencia de la obesidad mórbida en el mundo occidental es responsable de que la cirugía bariátrica sea el tipo de cirugía gástrica más frecuente en la actualidad. Ello obliga a controlar a estos pacientes de forma estrecha porque todas las técnicas quirúrgicas (tubulización gástrica, *bypass* duodenal o diversión biliopancreática), en mayor o menor medida, pueden ocasionar déficits nutricionales, sobre todo anemia, osteoporosis y déficits proteicos. El origen del trastorno es multifactorial: a) mezcla inadecuada del contenido gástrico con sales biliares y enzimas pancreáticas; b) pérdida de la capacidad de almacenaje gástrico por tránsito rápido; c) insuficiencia pancreática, y d) sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado por estasis. Un 20% de los pacientes que han requerido una gastrectomía con vagotomía desarrollan diarrea que puede durar más de un año. El riesgo es menor después de vagotomía y piloroplastia. La pérdida de células parietales secundaria a la resección gástrica total determina la disminución de la secreción de factor intrínseco, lo que a su vez conduce a una disminución de la absorción de vitamina B_{12} y, en alrededor de un 30% de los casos, déficit de esta vitamina. Dado que el duodeno es el lugar de absorción preferente del hierro y el calcio, en los casos de Billroth II pueden aparecer manifestaciones clínicas debidas al déficit de ambos. Los déficits de hierro y vitamina D son los más frecuentes en pacientes con cirugía bariátrica.

Reducción de la concentración luminal de sales biliares

Enfermedades hepáticas y de vías biliares

En pacientes con colestasis intrahepática (p. ej., colangitis biliar primaria) u obstrucción de la vía biliar extrahepática se reduce la cantidad de sales biliares que alcanzan el duodeno, lo que origina malabsorción, principalmente de calcio y vitaminas liposolubles, y condiciona el desarrollo de osteomalacia.

Interrupción de la circulación y malabsorción de sales biliares

En los casos leves, debidos a resecciones parciales o enfermedad ileal, existe un aumento de flujo de ácidos biliares hacia el colon, lo que provoca diarrea acuosa de intensidad variable (diarrea colerética), pero no se produce esteatorrea ya que existe un aumento de la síntesis hepática de ácidos biliares compensatorio. El tratamiento con colestiramina suele ser eficaz. Cuando la resección de intestino delgado ha sido extensa (más de 100 cm), la malabsorción de ácidos biliares es importante y se produce una malabsorción marcada de ácidos grasos que son la causa de la diarrea. En este caso, los quelantes de ácidos biliares pueden agravar el cuadro. También se produce malabsorción de ácidos biliares y diarrea inducida por ácidos biliares en algunos pacientes con colecistectomía y vagotomía previas, a pesar de tener un íleon terminal intacto. Asimismo, existe una forma idiopática de malabsorción de ácidos biliares en la que el íleon es macroscópica y microscópicamente normal. Se debe probablemente a una alteración en el transporte mucoso de ácidos biliares durante el proceso de reabsorción ileal. Esta entidad es una causa relativamente frecuente de diarrea crónica acuosa en el adulto. El tratamiento con colestiramina en dosis de 4-12 g/día es muy efectivo para controlar la diarrea.

Síndrome de sobrecrecimiento bacteriano intestinal

Concepto

La luz del intestino delgado proximal tiene normalmente menos de 10^5 bacterias/mL de contenido intestinal, en su mayoría procedentes de la flora orofaríngea deglutida. Existen tres mecanismos fundamentales que impiden una excesiva proliferación bacteriana: 1) secreción de ácido gástrico; 2) peristaltismo intestinal, que arrastra las bacterias hacia tramos más distales, y 3) secreción intraluminal de inmunoglobulinas. El fallo de estos mecanismos condiciona la proliferación bacteriana en el intestino delgado y el establecimiento de una flora semejante a la del colon, en la que predominan los bacteroides y los lactobacilos anaerobios.

Etiología

En el cuadro 21-2 se enumeran las enfermedades asociadas con sobrecrecimiento bacteriano. En su mayoría se caracterizan por la estasis del contenido intestinal como consecuencia de alteraciones en la motilidad, principal factor condicionante de la proliferación bacteriana. No todas las anomalías enumeradas se acompañan indefectiblemente de una proliferación bacteriana intestinal con repercusión clínica. En los ancianos puede aparecer malabsorción con cierta frecuencia, en relación con un trastorno de la motilidad e hiposecreción ácida (agravado con frecuencia por el uso de fármacos inhibidores de la secreción ácida gástrica).

Cuadro 21-2 Situaciones clínicas asociadas a síndrome de sobrecrecimiento bacteriano intestinal

Alteraciones motoras

Esclerodermia
Amiloidosis

Seudoobstrucción
Vagotomía
Alteraciones en el complejo motor migratorio interdigestivo
Diabetes con neuropatía visceral

Anomalías estructurales

Divertículos
Estenosis (enfermedad de Crohn, enteritis por radiación, etc.)
Enfermedad vascular
Adherencias causantes de obstrucción parcial
Síndrome de asa aferente (tras gastrectomía Billroth II, cirugía bariátrica)
Anastomosis quirúrgicas terminolaterales
Fístulas (gastrocólicas, yeyunocólicas, yeyunoileales)

Hipo- o aclorhidria

Atrofia gástrica
Hiposecreción ácida prolongada por inhibidores de la bomba de protones
Vagotomía y/o gastrectomía

Otras situaciones

Pancreatitis crónica
Síndromes de inmunodeficiencia
Cirrosis hepática

Fisiopatología

El sobrecrecimiento bacteriano produce malabsorción por diversos y complejos mecanismos, y afecta tanto a la absorción de grasas como de hidratos de carbono. En determinadas condiciones de incremento del pH, de estasis o reducción de la velocidad del tránsito intestinal, el recuento de bacterias en el intestino delgado proximal puede cambiar en calidad y

cantidad, produciendo cambios microambientales muy importantes. La flora habitual de lactobacilos, enterococos, grampositivos y anaerobios facultativos se puede ver parcialmente sustituida por flora de tipo cólico (coliformes y anaerobios-*Bacteroides* y *Clostridium*). Consecuentemente, se produce un incremento de enzimas como colilamidasas y proteasas. Las colilamidasas desconjugan las sales biliares que son más fácilmente absorbidas por difusión pasiva en el yeyuno proximal, lo que dificulta la generación de micelas, dando lugar a una malabsorción de grasas. El incremento de las proteasas reduce enzimas de la superficie vellositaria, como las disacaridasas, ocasionando malabsorción de hidratos de carbono. Además, las toxinas bacterianas y la acción citotóxica de los ácidos biliares no conjugados pueden producir lesión directa sobre la mucosa intestinal. Se ha observado acortamiento de las vellosidades, hiperplasia de criptas e inflamación en la lámina propia, producidos por las toxinas bacterianas. Esta lesión puede originar malabsorción, pérdidas hemáticas y de proteínas. El sobrecrecimiento bacteriano debe sospecharse en cualquier situación que pueda conllevar una motilidad anormal, ya sea por alteración estructural (estenosis, *bypass*, etc.) o funcional (seudoobstrucción, enteropatía diabética, etc.). Incrementos del pH en duodeno o yeyuno proximal (tratamiento con inhibidores de la bomba de protones (IBP), gastrectomía, gastritis atrófica) facilitan aún más el sobrecrecimiento bacteriano por la falta de la función bacteriostática del ácido. La malabsorción de vitamina B_{12} es característica de este síndrome y es consecuencia de su consumo, tanto de la forma libre como la unida a factor intrínseco, por la flora intestinal proliferada.

Cuadro clínico

Las manifestaciones clínicas varían considerablemente y dependen en parte de la enfermedad de base. Con independencia de la causa, las consecuencias clínicas en casos graves son similares: diarrea y esteatorrea, anemia, pérdida de peso y desnutrición. La anemia es megaloblástica y macrocítica o mixta, debido a la falta de vitamina B_{12} y hierro. El déficit de ácido fólico es excepcional, ya que los folatos sintetizados por los gérmenes intestinales pueden ser absorbidos por el huésped. Por el contrario, a veces hay

ferropenia debida a malabsorción y pérdidas hemáticas secundarias a lesión mucosa con atrofia y/o ulceración. La flora anormal puede también fermentar los azúcares de la dieta en la luz intestinal, lo que impide su absorción y ocasiona síntomas de distensión abdominal, dolor abdominal y diarrea.

Diagnóstico

Los antecedentes médicos y quirúrgicos son muy importantes para sospechar el diagnóstico. Las pruebas de laboratorio pueden ser normales en casos leves o mostrar las alteraciones típicas del síndrome de malabsorción; destaca la presencia de anemia, generalmente macrocítica. Los valores séricos de vitamina B_{12} pueden estar disminuidos, mientras que los de ácido fólico tienden a estar elevados. Las técnicas de imagen anteriormente mencionadas pueden revelar la existencia de una alteración estructural predisponente y las pruebas del aliento de ^{14}C/ ^{13}C D-xilosa o glucosa pueden confirmar el diagnóstico.

Tratamiento

Siempre que sea posible debe realizarse la corrección de la enfermedad causal. Lamentablemente, esto no es posible en la mayoría de los casos. Los medicamentos implicados en la inhibición de la motilidad gástrica o de la acidez gástrica deben ser sustituidos siempre que sea posible. La reducción o la eliminación de la flora bacteriana del intestino delgado se consiguen con la administración de antibióticos por vía oral. El tratamiento es empírico y debe cubrir tanto flora aerobia como anaerobia. Los antibióticos más usados son ciprofloxacino, norfloxacino, metronidazol, doxiciclina, amoxicilina-clavulánico y rifaximina. Un tratamiento único durante 7 días puede mejorar los síntomas en el 46%-90% de los pacientes. Se recomienda utilizar antibióticos de baja toxicidad: amoxicilina/clavulánico en dosis de 875/125 mg cada 12 h, norfloxacino 400 mg cada 12 h, metronidazol 250 mg cada 8 h o rifaximina 400 mg cada 8 h, durante 7 días, son opciones excelentes y propician una remisión que puede durar meses o años. En otros casos, los síntomas recidivan con rapidez y debe recurrirse a tratamiento

cíclico con diferentes antibióticos (p. ej., 1 semana de cada 4) o tratamiento continuado.

Síndrome del intestino corto

Concepto

El intestino delgado posee una extensa superficie de absorción, muy superior a la necesaria para mantener una nutrición suficiente. Sin embargo, cuando se realizan resecciones quirúrgicas amplias (más del 50% de la longitud del intestino) o existen lesiones inflamatorias extensas se reduce de forma notable la superficie absortiva y puede aparecer un cuadro clínico de malabsorción cuya gravedad dependerá de la longitud de la resección y de la zona anatómica resecada. Esta última es importante si se tiene en cuenta la especialización funcional de los distintos segmentos intestinales (absorción de hierro, calcio y folatos en el duodeno y el yeyuno proximal, y de ácidos biliares y vitamina B_{12} en el íleon) o la posibilidad de sobrecrecimiento bacteriano si se reseca la válvula ileocecal. En la práctica, el parámetro utilizado para definir un síndrome de intestino corto es la presencia de menos de 200 cm de intestino delgado.

Etiología

Las situaciones clínicas que más comúnmente requieren resecciones masivas del intestino son el infarto mesentérico y la enteritis por radiación. En niños, las anomalías congénitas y las enterocolitis necrosantes son las causas habituales. La enfermedad de Crohn es actualmente una causa poco frecuente de intestino corto.

Fisiopatología y cuadro clínico

La consecuencia principal de una resección intestinal extensa es la pérdida del área de superficie de absorción, que conduce a la malabsorción de macronutrientes, micronutrientes, electrólitos y agua. En el ser humano, más de un 90% de los procesos de digestión y absorción de nutrientes se completan en los primeros 100 cm de yeyuno. Por ello, se considera que los pacientes con síndrome de intestino corto son capaces, en general, de mantener el estado nutricional con alimentación oral si han conservado más

de 100 cm de yeyuno. Por el contrario, la mayoría de los pacientes con menos de 100 cm de yeyuno y sin colon requieren nutrición parenteral prolongada. La conservación total o parcial del colon es muy importante para la absorción de nutrientes, ya que el colon es capaz de reabsorber los compuestos (ácidos grasos de cadena corta) producidos durante la fermentación bacteriana de los hidratos de carbono y proteínas malabsorbidos. Se ha estimado que este proceso digestivo permite recuperar hasta 1.000 kcal/día de aporte energético. Cuando se efectúa una resección ileal se rompe la circulación enterohepática de ácidos biliares y se desarrolla diarrea colerética o esteatorrea secundarias a malabsorción de ácidos biliares en función de la longitud de la resección (superior o inferior a 100 cm). La diferenciación entre estas dos formas de diarrea tiene implicaciones terapéuticas importantes, ya que la primera responde a la colestiramina, mientras que la segunda puede agravarse con este fármaco y mejora, en cambio, al sustituir la grasa dietética por triglicéridos de cadena media, que se absorben de manera directa.

Por otro lado, puede haber grandes pérdidas fecales hidroelectrolíticas si los pacientes ingieren una dieta sin restricciones, en especial si no se pudo preservar la válvula ileocecal y el colon derecho. Con el tiempo se hacen evidentes las consecuencias nutricionales de una malabsorción grave.

Tras una resección masiva, se han descrito cambios adaptativos del intestino restante que facilitan la digestión y la absorción si el paciente sobrevive las primeras semanas; dichos cambios dependen en parte del estímulo proporcionado por la ingesta de nutrientes de forma precoz.

Diagnóstico

Para el diagnóstico del síndrome del intestino corto es fundamental el antecedente de cirugía y, si es posible, el conocimiento de la región anatómica y la longitud resecadas. Las técnicas de imagen sectoriales (entero-TC o entero-RM) son importantes para valorar el estado del intestino que queda tras la resección. Los exámenes de laboratorio y las pruebas generales de malabsorción ayudan a evaluar las consecuencias metabólicas y funcionales de la resección intestinal y la respuesta al tratamiento. Es común el hallazgo de valores plasmáticos disminuidos de

calcio, magnesio, cinc y albúmina. La anemia es secundaria a la malabsorción de vitamina B_{12}, hierro y folatos.

Tratamiento

Los pacientes que han sido sometidos a un *bypass* del intestino delgado para tratamiento de la obesidad o han sufrido anastomosis quirúrgicas defectuosas son candidatos a cirugía con el objetivo de restablecer la integridad del tubo digestivo. En las resecciones intestinales amplias e irreversibles es básico el soporte nutricional intensivo tanto con nutrición parenteral como enteral, para corregir los déficits nutricionales, tratar la diarrea/malabsorción y conseguir la adaptación intestinal del intestino remanente (que comportaría la retirada de la nutrición parenteral). Esto último se consigue si se mantiene la ingesta de nutrientes por vía oral, para lo cual se utilizan dietas de nutrición enteral específicas (sustitución de la grasa de la dieta por triglicéridos de cadena media y abundante aporte vitamínico y mineral). Para limitar las pérdidas hídricas suele ser necesario utilizar fármacos antidiarreicos (loperamida, difenoxilato, codeína) para reducir el tránsito intestinal, e IBP para disminuir la hipersecreción gástrica. Puede ser necesaria la utilización de colestiramina para tratar la diarrea colerética o de antibióticos para el sobrecrecimiento bacteriano. En pacientes con resección extensa de intestino delgado y colectomía es necesario, con frecuencia, mantener una nutrición parenteral total prolongada, y a veces permanente, en régimen ambulatorio. Recientemente ha recibido mucha atención el desarrollo de factores de crecimiento y adaptación intestinal. El que ha mostrado mayor eficacia ha sido la tesiglutida, análogo recombinante del GLP-2 humano (0,05 mg/kg/día, s.c.), aprobada para adultos dependientes de nutrición parenteral.

Por último, los avances en el trasplante intestinal han sido relevantes y este tratamiento se considera hoy factible para enfermos dependientes de nutrición parenteral o en los que esta no se puede continuar. La supervivencia oscila entre el 70%-80% al cabo de 1 año, y el 50%-60% a los 5 años.

Complicaciones

La nutrición parenteral prolongada puede producir complicaciones como la sepsis por catéter o hepatopatía crónica. El espectro de esta última puede variar desde una esteatosis por aporte calórico excesivo hasta colestasis grave y cirrosis. La aparición de hepatopatía se puede prevenir en parte sustituyendo la nutrición parenteral por enteral de forma precoz, siempre que sea posible. Este aspecto es importante porque los nutrientes en el intestino ejercen un efecto trófico, y su ausencia produce atrofia y agrava la pérdida de capacidad absortiva útil. La fórmula de nutrición escogida debe ser apropiada. Se recomiendan aquellas que contienen aminoácidos y triglicéridos de cadena media. El control del sobrecrecimiento bacteriano, la prevención de la sepsis por catéter y la detección temprana de la colelitiasis son medidas útiles para reducir al mínimo la aparición de hepatopatía.

Aproximadamente en la mitad de los pacientes sometidos a resección de una gran parte del intestino aparece una hipersecreción gástrica que puede causar complicaciones pépticas graves, diarrea y malabsorción. Los valores séricos de gastrina están elevados en estos casos, probablemente por alteración del catabolismo intestinal de la hormona. El tratamiento debe efectuarse con IBP a dosis altas. Está bien demostrado que la malabsorción de ácidos biliares por enfermedad o resección del íleon causa bilis litogénica debido a la disminución de la secreción biliar de ácidos biliares. La incidencia de colelitiasis de colesterol en estas circunstancias es 3 veces superior a la de la población general. Los pacientes con esteatorrea importante, en especial si ha habido resección ileal, presentan hiperoxaluria, que determina con frecuencia la formación de cálculos urinarios de oxalato cálcico. Este fenómeno sólo se presenta en los casos en que se ha mantenido la indemnidad del colon, ya que es aquí donde se absorben los oxalatos de la dieta. La dieta con bajo contenido en oxalato, los suplementos orales de calcio y el mantenimiento de diuresis elevadas son útiles para evitar esta complicación.

Por último, una complicación rara del intestino corto es la aparición de acidosis láctica debida a concentraciones plasmáticas elevadas de D-lactato generado por la flora anaerobia del colon expuesta a altas concentraciones de azúcares malabsorbidos. Esta complicación se trata con bicarbonato, para corregir la acidosis, y dieta absoluta. Para evitar la recidiva se recomienda reducir la ingesta de azúcares refinados. Los antibióticos tienen una dudosa utilidad.

Enfermedad de Whipple

Concepto

La enfermedad de Whipple es un trastorno sistémico poco frecuente, de etiología bacteriana y patogenia oscura, que puede afectar a numerosos órganos. En la forma clásica existen lesiones histológicas en el tracto gastrointestinal en asociación con manifestaciones clínicas diversas. Otras formas incluyen la endocarditis con hemocultivos negativos y la infección neurológica aislada.

Etiología

La bacteria que causa esta enfermedad se denomina *Tropheryma whipplei*. Aunque el mecanismo fisiopatológico de la infección no es conocido, se ha sugerido la existencia de un trastorno del sistema inmunitario que predispone a la enfermedad, ya que se ha observado una elevada frecuencia de HLA-B27 entre los individuos afectados, y un déficit de producción de interleucina 12 e interferón-γ por las células mononucleares periféricas, que comporta una función alterada de los macrófagos.

Cuadro clínico

La presentación clínica más frecuente es la pérdida de peso asociada a diarrea. Son frecuentes también las manifestaciones extradigestivas como fiebre, artralgias o síntomas neurológicos. Suele aparecer entre la cuarta y sexta década de la vida, con predominio en varones.

Junto con la diarrea, donde las heces tienen aspecto esteatorreico, se observa hemorragia digestiva oculta en el 20%-30% de los pacientes. Puede aparecer dolor abdominal, hepatoesplenomegalia y, ocasionalmente, hepatitis. Cuando se obstruyen los linfáticos como consecuencia de la afección ganglionar mesentérica se produce una pérdida intraluminal de proteínas que conlleva la aparición de edemas y ascitis.

Alrededor del 65%-90% de los pacientes presentan síntomas articulares. Los síntomas reumatológicos aparecen, en general, más precozmente que

las otras manifestaciones, y tienen un patrón característico. La artritis no es deformante, suele ser migratoria, afecta al mismo tiempo a articulaciones pequeñas y grandes, y se acompaña de signos inflamatorios. Puede ser el síntoma inicial y preceder en varios años a la aparición de la diarrea en hasta el 30% de los casos. Muchos pacientes tienen sólo artralgias, sin hallazgos articulares objetivos. La fiebre es el síntoma más inconstante, presente sólo en la mitad de los pacientes; es intermitente y no muy alta, pero en casos avanzados puede ser elevada y continua. En ocasiones, la fiebre es el único síntoma durante cierto tiempo, por lo que debe considerarse la enfermedad de Whipple en el diagnóstico diferencial de la fiebre de origen desconocido.

Los síntomas pulmonares, especialmente la tos, son frecuentes. Más raros son el dolor pleurítico y un cuadro semejante a la sarcoidosis que pueden preceder al resto de las manifestaciones. En el corazón suele afectar a las válvulas mitral y aórtica, pero también al miocardio y el pericardio. Clínicamente puede presentarse como una insuficiencia cardíaca congestiva o pericarditis.

La típica tríada de afección neurológica la componen la demencia, la oftalmoplejía y las mioclonías. Se ha descrito una asociación sintomática muy característica, llamada *miorritmia oculomasticatoria*, que consiste en contracciones lentas, rítmicas y sincronizadas de los músculos oculares, faciales u otros. Sin embargo, se produce en menos del 20% de los pacientes. Es más rara la aparición de síntomas de afección hipotalámica tales como insomnio, hiperfagia y polidipsia, y manifestaciones psiquiátricas, nistagmo, convulsiones y ataxia.

Diagnóstico

La biopsia de duodeno distal demuestra un característico infiltrado difuso de la lámina propia por macrófagos espumosos que se colorean de un rojo característico con la técnica del PAS (v. fig. 21-3). Estos macrófagos, con gránulos PAS-positivos en su interior, se observan en la mayoría de los tejidos afectados, como corazón, hígado, bazo, pulmones, riñones, ganglios linfáticos y sistema nervioso central. Sin embargo, estas inclusiones PAS-positivas no son específicas de la enfermedad (p. ej., pueden observarse en pacientes infectados por *Mycobacterium avium*). Los bacilos intracelulares

pueden demostrarse mediante microscopia electrónica. En la actualidad es posible detectar la secuencia genómica de la bacteria mediante técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR). La estrategia diagnóstica actual consiste en la valoración de la tinción de PAS y los resultados de la PCR conjuntamente, tanto en la mucosa intestinal como en otros tejidos. Esto es importante porque hay pacientes con lesiones PAS-positivas características con PCR negativa, y viceversa.

Tratamiento

El tratamiento antibiótico proporciona una mejoría muy rápida, por lo que las manifestaciones de malabsorción desaparecen en pocas semanas. Sin embargo, las recomendaciones terapéuticas no están basadas en el estudio de la susceptibilidad de la bacteria a diferentes antibióticos y, en este sentido, el régimen antimicrobiano ideal no se ha establecido definitivamente. Se han propuesto distintas pautas antibióticas como, por ejemplo, penicilina G 1,2 MU/día y estreptomicina 1 g/día durante 10-14 días por vía parenteral, o meropenem o ceftriaxona i.v. durante 14 días seguido de trimetoprim-sulfametoxazol p.o. durante 12 meses. Sin embargo, también con esta pauta prolongada se han descrito fracasos de tratamiento, así como la aparición de recurrencias. En los pacientes con recurrencias, sobre todo las formas neurológicas que tienen un mal pronóstico, se están probando otras pautas de antibióticos con resultados esperanzadores.

Pronóstico

Esta enfermedad era invariablemente fatal antes del advenimiento de los antibióticos. Hoy en día, el paciente suele quedar asintomático al cabo de 1-3 meses de tratamiento eficaz. No obstante, debe vigilarse la posibilidad de recidiva que se produce en el 2%-33% de los casos después de una media de 5 años; estas recidivas se caracterizan en general por la afección neurológica.

Esprúe tropical

Concepto

El esprúe tropical ha sido definido como la asociación de una diarrea crónica con malabsorción y deficiencia nutricional, en individuos que residen o que han visitado zonas tropicales, en especial India, Extremo Oriente y el Caribe. La etiología es desconocida, aunque los datos epidemiológicos sugieren la exposición a un agente infeccioso.

Cuadro clínico

En general, se inicia tras una diarrea aguda que mejora en una semana pero se sigue de diarrea crónica más leve, con esteatorrea y pérdida de peso progresiva. El estado general está alterado, hay anorexia y se puede llegar a un estado de caquexia. Es frecuente la aparición de glositis, queilitis, aftas bucales, equimosis y edemas carenciales. En algunos casos, tras una enfermedad leve o subclínica, la diarrea crónica y las deficiencias nutricionales pueden iniciarse meses o años después de que el individuo haya abandonado los trópicos. Son frecuentes la anemia ferropénica o megaloblástica (por déficit de ácido fólico o vitamina B_{12}), la hipoprotrombinemia y la hipoalbuminemia.

Diagnóstico

El diagnóstico diferencial debe realizarse con otras enfermedades que producen una atrofia duodenal seronegativa. En este sentido, a pesar de que la mayoría de pacientes con EC y atrofia tienen serología positiva, la principal causa de atrofia seronegativa es la EC. Sin embargo, a diferencia de esta, en el esprúe tropical no es inhabitual que la mucosa ileal esté más afecta que la mucosa duodenal.

Para que un paciente pueda ser diagnosticado de esprúe tropical deben cumplirse los siguientes criterios: 1) historia de viaje reciente o residencia en un país tropical; 2) atrofia duodenal y evidencia clínica de malabsorción

(déficits de micronutrientes como vitamina B_{12}, ácido fólico) y/o diarrea crónica; 3) exclusión de agentes infecciosos, sobre todo parásitos (*Giardia lamblia* o *Cyclospora cayetanensis;* en inmunodeprimidos también debe descartarse la presencia de *Cryptosporidium parvum*, microsporidia e *Isospora belli*); 4) serología de EC negativa con o sin estudio genético de HLA-DQ2/DQ8; 5) no respuesta clínica ni histológica a la DSG, y 6) respuesta clínica e histológica a la suplementación con ácido fólico, vitamina B_{12} y tratamiento con tetraciclinas.

Tratamiento

El tratamiento consiste en controlar la diarrea mediante el uso de antidiarreicos o derivados opiáceos si es necesario, y corregir las deficiencias de vitaminas y minerales mediante la administración de vitamina B_{12}, ácido fólico, hierro y una dieta rica en proteínas y pobre en grasas. La respuesta sintomática al tratamiento con ácido fólico es rápida y espectacular, y se observa muy a menudo en el esprúe tropical y rara vez en otras formas de enteropatía con anemia megaloblástica, por lo que se considera diagnóstica de esta enfermedad. Sin embargo, con estas medidas no desaparece completamente la atrofia vellositaria y persiste la malabsorción. Por ello, se aconseja el tratamiento con antibióticos de amplio espectro. Se ha utilizado tetraciclina (250 mg/6 h p.o.) y doxiciclina (100 mg/día p.o.) durante 3 a 6 meses, junto con el suplemento de folatos (5 mg/día). Hay pacientes en los que la respuesta es rápida, con desaparición de la diarrea, mejora del estado nutricional y desaparición de la atrofia de vellosidades en pocas semanas, mientras que en otros debe mantenerse el tratamiento hasta los 6 meses para observar la resolución del proceso. El pronóstico en los viajeros y en los sujetos que abandonan las regiones tropicales es bueno, con una inmensa mayoría que experimenta la recuperación completa y permanente. Sin embargo, existe una tasa de recidivas sustancial en los pacientes tratados que vuelven o permanecen en áreas endémicas de los trópicos.

Enfermedad celíaca

Concepto

La EC es una enteropatía autoinmune inducida por la exposición al gluten. La forma de presentación clínica de la enfermedad cambió de forma radical con la introducción de los métodos serológicos de diagnóstico, ya que permitieron realizar el diagnóstico en estadios más tempranos. Estos métodos han permitido saber, además, que es una de las enfermedades de transmisión genética más frecuentes del mundo occidental, con una prevalencia que se sitúa entre 1:100 a 1:300. Como consecuencia de ello, buena parte del conocimiento disponible sobre la enfermedad en el siglo pasado no es aplicable a la EC contemporánea. Estos cambios han ido paralelos a un mejor conocimiento de su patogénesis, lo que la convierte en uno de los trastornos autoinmunes mejor conocidos de la patología humana.

Etiopatogenia

Las etapas de la respuesta inflamatoria de la EC pueden resumirse de forma simplificada en: 1) lesión directa del epitelio intestinal por parte de proteínas tóxicas del gluten contenidas en trigo, cebada y centeno, mediante un mecanismo de inmunidad innata; 2) modificación de estas proteínas tóxicas por la transglutaminasa tisular, y 3) presentación de estas proteínas a los linfocitos T mediante moléculas de clase II del sistema HLA (HLA-DQ2/DQ8).

La fracción proteica del gluten está formada por prolaminas alcohol-solubles (gliadina, hordeína y secalina) y gluteninas alcohol-insolubles. Las prolaminas relacionadas con la lesión intestinal tienen un elevado contenido en glutamina (más del 30%) y prolina (más del 15%). Aún existe controversia sobre si proteínas contenidas en la avena son tóxicas o no para los pacientes celíacos. Aunque probablemente no son tóxicas en sí mismas, es muy frecuente que se produzcan contaminaciones cruzadas, por lo que, en general, se desaconseja la ingesta de avena en pacientes celíacos. La estructura general de las familias de proteínas contenidas en el gluten se conoce actualmente con bastante precisión y se sabe también que la

gliadina, constituida por grandes moléculas de aminoácidos hidrofóbicos unidos a prolina, bloquea la actividad de las peptidasas intestinales y es resistente a la degradación por parte de las proteasas gástricas y pancreáticas.

La lesión inicial se produce por efecto directo sobre el epitelio intestinal de ciertos péptidos de la gliadina p31-43 y p31-49 que son lesivos a las pocas horas de su administración, lo que implica que se trata de una respuesta de inmunidad innata. Estos péptidos inducen la producción de interleucina 15 (IL-15), citocina clave para la posterior activación de los linfocitos T. A su vez IL-15 induce la expresión de moléculas de estrés como MICA en el epitelio del intestino e incrementa la expresión de receptores NKG2D en los linfocitos intraepiteliales. La interacción entre MICA/NKG2D da lugar a la muerte directa de los enterocitos y es probablemente el principal mecanismo de atrofia intestinal en la celiaquía. La lesión directa de la gliadina sobre la superficie intestinal afecta también a las uniones intercelulares para ocasionar un incremento de la permeabilidad intestinal, lo que permite el paso fácil de otros péptidos como p57-73. Estos son deamidados por la transglutaminasa localizada en el enterocito, lo que permite su presentación a los linfocitos T a través de células presentadoras de antígeno que expresan moléculas HLA-DQ2 o DQ8. HLA-DQ2/DQ8 se une a péptidos con aminoácidos, cargados negativamente, situados en posición clave. La transglutaminasa tisular, que constituye el antígeno diana de los anticuerpos antiendomisio, convierte la glutamina en glutamato, lo que genera aminoácidos con carga negativa capaces de unirse a HLA-DQ2. Los anticuerpos antitransglutaminasa reconocen el complejo transglutaminasa-péptidos del trigo y son altamente sensibles y específicos para el diagnóstico de EC. Se desconoce en este momento si desempeñan algún papel en la fisiopatología de la lesión intestinal o si son un mero epifenómeno.

Anatomía patológica

La atrofia intestinal, considerada el hallazgo histológico más característico, constituye la lesión extrema de un espectro de lesiones. Según la clasificación de Marsh (1992), la lesión preinfiltrativa (tipo 0) corresponde a individuos genéticamente susceptibles con biopsia intestinal normal

(celiaquía latente). En la forma infiltrativa (tipo 1) o enteritis linfocítica, la arquitectura mucosa es normal pero se observa un incremento de linfocitos intraepiteliales (fig. 21-5). La lesión hiperplásica (tipo 2) muestra hipertrofia de criptas e hipoplasia de vellosidades, mientras que la forma destructiva con atrofia de vellosidades (tipo 3) representa el grado extremo de lesión intestinal. Esta lesión se subdividió posteriormente en tres categorías de atrofia: parcial (3A), subtotal (3B) y total (3C), con lo que refleja lesiones de menor a mayor gravedad (v. fig. 21-5).

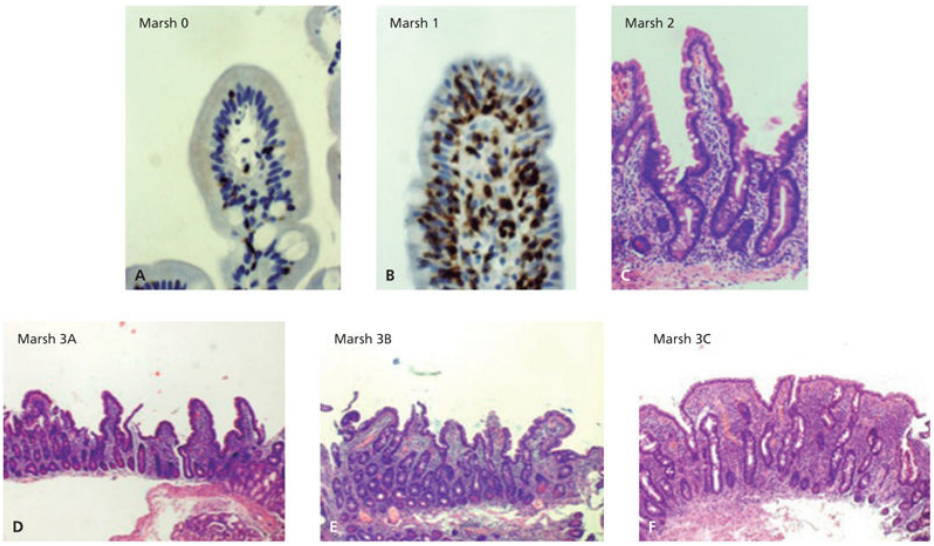


FIGURA 21-5 Clasificación histopatológica de la enfermedad celíaca según Marsh. **A.** Marsh 0: duodeno normal. **B.** Marsh 1: enteritis linfocítica. **C.** Marsh 2: hipertrofia de criptas. **D.** Marsh 3A: atrofia parcial. **E.** Marsh 3B: atrofia subtotal. **F.** Marsh 3C: atrofia total. (Imágenes cedidas por el Dr. A. Salas, Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitari Mútua de Terrassa.)

Es muy importante tener en cuenta que estas alteraciones histopatológicas no son específicas de la EC, y que otras entidades pueden producir alteraciones histológicas similares como la infestación por *Giardia lamblia*, reacciones de hipersensibilidad alimentaria, respuesta del injerto contra el receptor, zonas próximas a infiltración por linfoma, atrofia por fármacos (olmesartán o micofenolato de mofetilo), entre otras.

La motivación del patólogo es fundamental en la observación meticulosa de la biopsia intestinal, sobre todo en las lesiones de tipo infiltrativo o Marsh 1. En estos casos puede ayudar en el diagnóstico la utilización de

una inmunotinción con CD3. El límite normal de linfocitos en la mucosa se ha establecido en 25 por cada 100 células epiteliales. El diagnóstico diferencial en los casos de enteritis linfocítica es aún más amplio que en los pacientes con atrofia, e incluye situaciones tan frecuentes como la infección por *Helicobacter pylori* o la ingesta de AINE.

Cuadro clínico

Hasta el 50% de individuos con atrofia vellositaria diagnosticados en programas de cribado se encuentran totalmente asintomáticos y constituyen lo que se conoce como *enfermedad silenciosa.* En la edad pediátrica es mucho más frecuente la forma clásica de la enfermedad, con diarrea, malabsorción, malnutrición y deshidratación. Aun así, este cuadro clásico, que constituía la mayor parte de la enfermedad diagnosticada hace años, se presenta en menos del 50% de los casos pediátricos en la actualidad y es prácticamente inexistente en la edad adulta. La decisión tomada por la *European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition* (ESPGHAN) en el año 1980, con la recomendación de retrasar la introducción del gluten en la dieta entre los 6-9 meses de vida, evitó la aparición de casos muy graves en lactantes, pero probablemente contribuyó a la aparición de un mayor número de formas monosintomáticas y silenciosas que se desarrollan en un período tardío de la vida. Sin embargo, aún existe controversia sobre el momento más adecuado para la introducción del gluten en la dieta infantil y sobre si esta debe ser progresiva o no.

A pesar de que el órgano diana de la respuesta inflamatoria es el intestino, la EC puede considerarse una enfermedad sistémica por la gran variedad de órganos que pueden verse afectos. La mayor parte de estos síntomas aparecen como consecuencia de la malabsorción de nutrientes y se manifiestan generalmente de forma muy selectiva (malabsorción aislada de hierro, calcio, vitamina D). En otras ocasiones, la clínica puede ser debida a complicaciones de la enfermedad (linfoma u otras neoplasias) o a enfermedades autoinmunes asociadas. Clásicamente, las manifestaciones clínicas de la EC se han clasificado en típicas o atípicas atendiendo a la frecuencia de las mismas. En el cuadro 21-3 se detalla la mayor parte de las manifestaciones clínicas y enfermedades asociadas. Hay que tener en

cuenta que las manifestaciones clínicas no siempre tienen relación con el grado de lesión histológica, y que los pacientes con lesiones de tipo Marsh 1 pueden tener tanta sintomatología clínica como los pacientes con atrofia.

Cuadro 21-3 Manifestaciones clínicas de la enfermedad celíaca y enfermedades asociadas en la edad adulta

Manifestaciones clínicas

- Digestivas
  - Distensión
  - Flatulencia
  - Dolor abdominal
  - Diarrea
- Hematológicas
  - Anemia
  - Déficit de factores de la coagulación (vitamina K dependientes)
- Hepáticas
  - Hipertransaminasemia
  - Colangitis
- Sistema reproductor
  - Abortos
  - Esterilidad
- Síntomas constitucionales
  - Astenia
  - Pérdida de peso

Enfermedades asociadas

- Enfermedades autoinmunes más frecuentes
  - Diabetes mellitus de tipo 1
  - Tiroiditis autoinmune
  - Síndrome de Sjögren
  - Hepatitis crónica autoinmune

- Trastornos neurológicos y psiquiátricos
  - Ataxia
  - Depresión/irritabilidad
  - Epilepsia con calcificaciones intracraneales
  - Neuropatía periférica
- Nefropatía de tipo IgA
- Dermatitis herpetiforme
- Osteopenia/osteoporosis/osteomalacia
- Miocardiopatía dilatada

Manifestaciones típicas

En la mayor parte de pacientes sintomáticos pueden identificarse síntomas digestivos, aunque estos no constituyan en muchos casos la forma de presentación clínica predominante. La diarrea, que era el síntoma más frecuente hace 50 años, está presente actualmente en menos del 50% de los pacientes. El cribado sistemático de familiares de primer grado de pacientes celíacos ha permitido establecer que el síntoma digestivo más frecuente en la EC es la distensión abdominal, seguida de la flatulencia y el dolor abdominal. Muchos pacientes presentan síntomas indistinguibles del síndrome de intestino irritable o de la dispepsia funcional, de ahí la necesidad de determinar los autoanticuerpos específicos de la EC en la evaluación inicial de un posible síndrome de intestino irritable.

La anemia se produce como consecuencia de la malabsorción de hierro y otros micronutrientes y es la complicación clínica extradigestiva más frecuente tanto del adulto como en la edad pediátrica (está presente en un tercio de los pacientes en el momento del diagnóstico). Es generalmente microcítica y ferropénica, aunque también puede ser multifactorial con déficit frecuente tanto de ácido fólico como de vitamina B_{12}. Por otra parte, la anemia microcítica constituye el signo guía para el diagnóstico de enfermedad entre el 4% y el 15% de los pacientes.

La alteración de la absorción de micronutrientes en el intestino proximal ocasiona con gran frecuencia malabsorción de calcio y vitamina D y, en consecuencia, una pérdida de la masa ósea que se manifiesta con una mayor prevalencia de osteopenia y osteoporosis y, más raramente, osteomalacia. La prevalencia de fracturas está también aumentada, sobre todo en

pacientes con un mal cumplimiento de la dieta. La alteración de la densidad mineral ósea es la comorbilidad más frecuente asociada a la EC.

Una tercera parte de los pacientes presentan hipertransaminasemia que desaparece con la DSG, y entre el 4% y el 9% de los casos la EC se diagnostica en el transcurso del estudio de hipertransaminasemia de causa no aclarada, tanto en la edad adulta como en la pediátrica. El mecanismo exacto de la lesión hepática todavía se desconoce.

Manifestaciones atípicas

Son destacables, aunque poco frecuentes, las manifestaciones neurológicas (neuropatía periférica, epilepsia, demencia, etc.) o cutáneas (dermatitis herpetiforme, estomatitis aftosa). La serología de la EC debería estar incluida también en los estudios de infertilidad y abortos, y debe considerarse en el diagnóstico diferencial de la miocardiopatía dilatada de causa no aclarada, que tiene una etiología probablemente carencial.

Diagnóstico

Criterios diagnósticos

El diagnóstico de EC es relativamente sencillo cuando se cumplen los siguientes criterios: 1) lesión de intestino delgado característica en el examen anatomopatológico; 2) presencia de anticuerpos séricos (antiendomisio y antitransglutaminasa), y 3) buena respuesta clínica y serológica a la DSG. Sin embargo, actualmente se sabe que, sobre todo en la edad adulta, la EC puede ser seronegativa y la lesión intestinal es más leve que en la edad pediátrica. Además, la lesión intestinal por EC es inespecífica (para cualquiera de los grados de lesión, desde enteritis linfocítica hasta atrofia). El diagnóstico, por tanto, se debe reforzar o confirmar con otros métodos analíticos (estudio genético, estudio de subpoblaciones linfocitarias, transglutaminasa 2 duodenal subepitelial) y clínicos (buena respuesta a la DSG, que tiene que ser clínica e histológica en la EC seronegativa). Ninguno de estos ítems por separado es suficiente para diagnosticar una EC, por lo que se han propuesto reglas diagnósticas basadas en una puntuación, como la regla «4 de 5», propuesta por Catasi y Fasano (cuadro 21-4). En la actualidad se acepta que, en la edad pediátrica,

pueda realizarse el diagnóstico de EC sin necesidad de realizar una biopsia intestinal. Para ello debe existir: 1) un cuadro clínico típico (clínica digestiva clásica con o sin manifestaciones extradigestivas); 2) presencia de un estudio genético HLA-DQ2 positivo, y 3) anticuerpos séricos positivos a títulos altos (10 veces o más sobre el límite de normalidad), realizados en laboratorios con estándares de calidad adecuados. Estos criterios no se aceptan en la edad adulta por diversas razones. En primer lugar, la EC de la edad adulta muestra un patrón clínico, serológico e histopatológico atenuado respecto al de la edad pediátrica, y es importante saber cuál es el grado de lesión basal para poder valorar la respuesta. Por otra parte, y a diferencia de la edad pediátrica, en la edad adulta existe la EC refractaria. El diagnóstico diferencial con otras causas de falta de respuesta a la DSG no siempre es fácil y también por ello es importante disponer de una biopsia basal.

Cuadro 21-4 Regla de «4 de 5» para el diagnóstico de enfermedad celíaca

1. Síntomas típicos (p. ej., diarrea, retraso de crecimiento, anemia, etc.)
2. Positividad de autoanticuerpos de clase A a títulos elevados (se acepta IgG si hay déficit de IgA; los Ac IgG antigliadina deamidada añaden mayor valor al diagnóstico)
3. Positividad de los genotipos HLA-DQ2 y DQ8
4. Enteropatía en la biopsia intestinal (incluye de Marsh 1 [con serología positiva o asociado a depósitos subepiteliales de IgA antitransglutaminasa 2] a Marsh 3)
5. Respuesta clínica y serológica a la dieta sin gluten (histológica en pacientes seronegativos)

Para el diagnóstico de enfermedad celíaca deben cumplirse 4 de los 5 criterios.

Modificado de Catassi C, Fasano A. Celiac disease diagnosis: simple rules are better than complicated algorithms. Am J Med 2010;123:691-3. © 2010 Elsevier Inc.

Estudio genético y serología

La participación del sistema HLA en la fisiopatología de la EC está perfectamente definida y explica la asociación genética. El 90% de los pacientes son HLA-DQ2 positivos (codificado por DQA1*05 y DQB1*02), mientras que sólo lo expresan un 20% de los individuos de la población general. El resto de pacientes celíacos poseen variantes genéticas que codifican HLA-DQ8 (DQA1*03 y DQB1*0302) sin HLA-DQ2 (6% del total), o un solo alelo del HLA-DQ2 (DQB1*02 [4% del total] y DQA1*05 [2% del total]). Por tanto, la ausencia de HLA-DQ2 y HLA-DQ8 hace que el diagnóstico de EC sea muy poco probable. Esto implica que el estudio genético es muy útil para delimitar población de riesgo susceptible de evaluación y seguimiento.

Los métodos serológicos que deben utilizarse para el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad son los anticuerpos antiendomisio y antitransglutaminasa tisular humana IgA. Los anticuerpos antigliadina no deberían utilizarse actualmente debido a su menor precisión diagnóstica; no hay que confundir estos con los anticuerpos antigliadina deamidada de tipo IgA e IgG, que han mostrado una sensibilidad y especificidad prácticamente superponible a los anticuerpos antitransglutaminasa. El uso rutinario de los anticuerpos antiendomisio se halla limitado por la necesidad de utilizar esófago de mono o cordón umbilical humano como sustratos para el análisis de inmunofluorescencia, la necesidad de personal experto, poca sensibilidad en sujetos con déficit de IgA (en los que deben utilizarse anticuerpos de tipo IgG) y la interpretación subjetiva de los resultados. Los anticuerpos antitransglutaminasa tisular humana IgA, en cambio, son fáciles de usar, son automatizables y su interpretación es objetiva. Los test serológicos, no obstante, tienen limitaciones para detectar pacientes con EC leve. Se ha demostrado que su sensibilidad depende de la gravedad de la lesión duodenal, y es del 90%-100% cuando existe una atrofia vellositaria total/subtotal (Marsh 3C y 3B), del 60%-70% cuando la atrofia es parcial (Marsh 3A), y del 20%-30% cuando no hay atrofia (Marsh 1 y 2). En la figura 21-6 se detalla el algoritmo diagnóstico en virtud del resultado de la serología y biopsia intestinal.

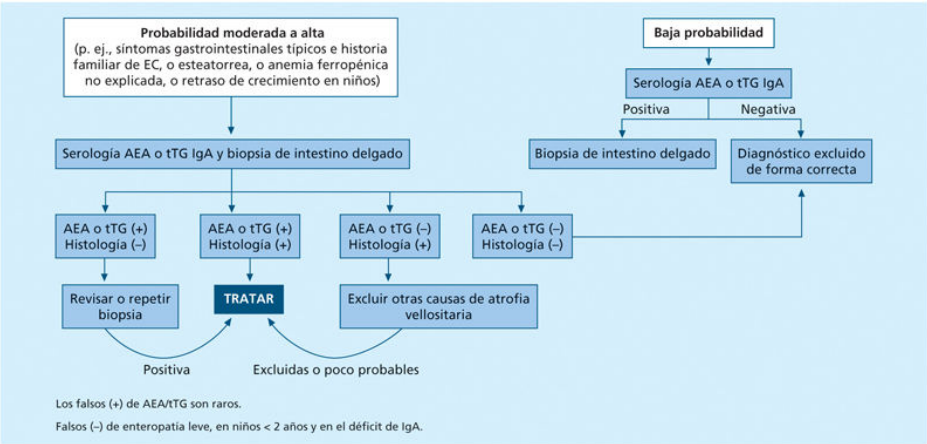


FIGURA 21-6 Algoritmo diagnóstico de la enfermedad celíaca basado en la serología y biopsia intestinal. AEA: anticuerpos antiendomisio; EC: enfermedad celíaca; tTG: anticuerpos antitransglutaminasa.

La toma de biopsias en los individuos DQ2 o DQ8 pertenecientes a grupos de riesgo permite identificar los pacientes con EC seronegativa. En este sentido, se detecta todo el espectro de enteropatía sensible al gluten desde las lesiones de tipo Marsh 1 hasta las Marsh 3, sea o no positiva la serología. Esta estrategia permite diagnosticar tres veces más pacientes celíacos entre familiares de primer grado y es probablemente útil aplicada a otros grupos de riesgo.

Estudio de subpoblaciones linfocitarias en duodeno y depósitos subepiteliales de transglutaminasa 2

La evaluación de la densidad de linfocitos intraepiteliales γδ y $CD3^-$ por citometría de flujo en biopsias en fresco ha demostrado una gran utilidad para el diagnóstico de EC seronegativa y/o con arquitectura vellositaria conservada. Los pacientes con EC tienen un incremento del porcentaje de linfocitos γδ y una reducción del porcentaje de linfocitos $CD3^-$ en la mucosa duodenal (patrón citométrico celíaco completo). La presencia de este patrón citométrico en la biopsia duodenal, tanto de pacientes con atrofia como con enteritis linfocítica, tiene una sensibilidad del 85% y una especificidad del 100% para el diagnóstico de EC, y es muy útil para el diagnóstico de casos dudosos. Recientemente se ha establecido el límite de normalidad para estas subpoblaciones de linfocitos (valores normales

linfocitos intraepiteliales γδ < 8,5% y $CD3^{-}$ > 10%) (fig. 21-7). Estas subpoblaciones linfocitarias pueden evaluarse también mediante técnicas de inmunohistoquímica en biopsias congeladas. La ventaja de la citometría es que es rápida, reproducible y objetiva, y el resultado se obtiene en 4-5 h. La desventaja respecto a la inmunohistoquímica es la utilización de biopsias en fresco, que deben procesarse de inmediato.

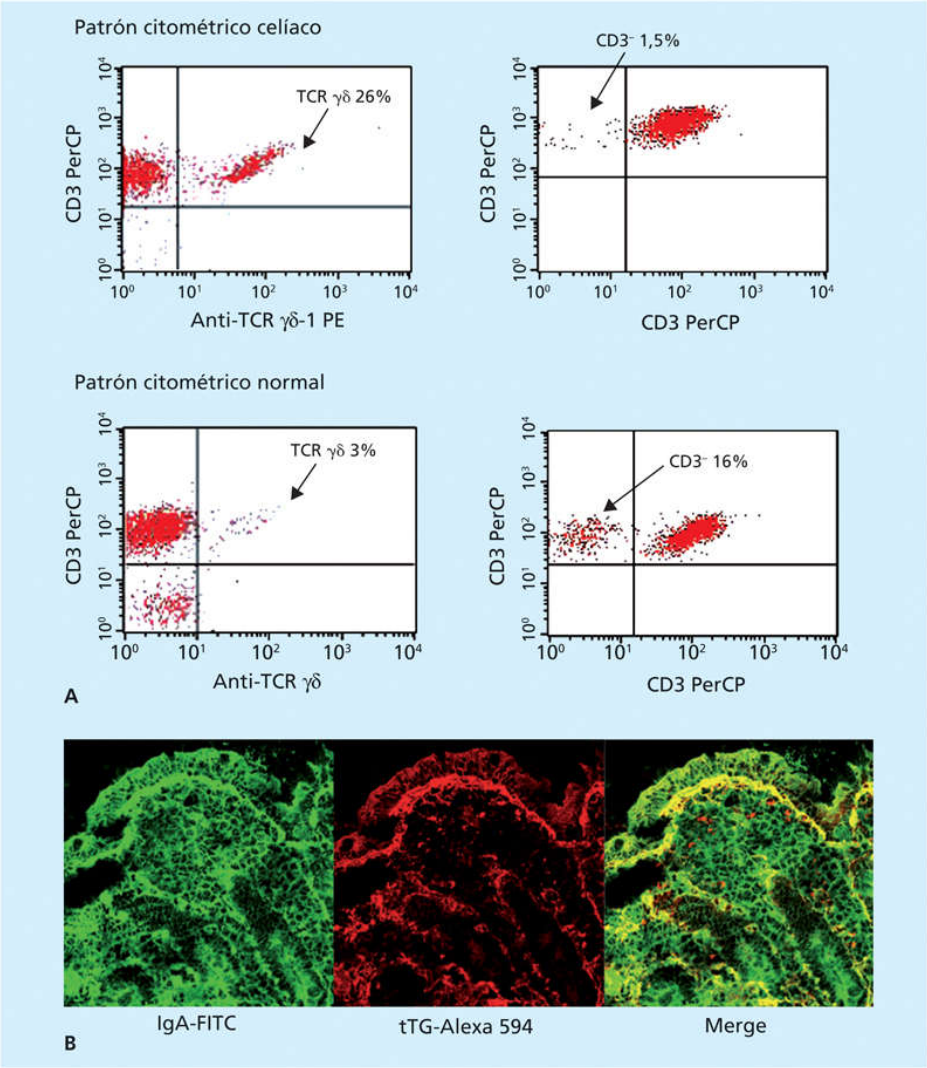


FIGURA 21-7 **A.** Estudio de subpoblaciones de linfocitos intraepiteliales en duodeno: linfocitos TCR γδ y $CD3^-$ (citometría de flujo). Patrón citométrico celíaco: linfocitos TCR γδ ≥ 8,5% y $CD3^-$ ≤ 10%. **B.** Biopsias duodenales de paciente con atrofia completa y depósitos subepiteliales de IgA antitransglutaminasa 2 con intenso marcaje por inmunofluorescencia. Inmunofluorescencia para IgA *(verde)* y transglutaminasa 2 (TG2) *(rojo)*. Colocalización de IgA y TG2 *(amarillo-naranja)*. (Imágenes cedidas por A. Carrasco, Laboratorio de Investigación, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitari Mútua de Terrassa, Fundació per la Recerca Mútua de Terrassa.)

Los depósitos intestinales antitranslutaminasa 2 IgA, evaluados por inmunofluorescencia (v. fig. 21-7), han demostrado una sensibilidad del 92% y una especificidad del 87% para el diagnóstico de EC. El principal

problema de esta técnica es la inespecificidad para una intensidad de inmunofluorescencia débilmente positiva, lo que dificulta su interpretación, sobre todo por personal poco experto.

Las últimas recomendaciones de la ESPGHAN consideran también que son celíacos aquellos niños que tienen clínica del espectro celíaco, lesiones duodenales mínimas (Marsh I) y que tienen estos dos marcadores de EC latente o potencial (incremento de subpoblaciones linfocitarias γδ y depósitos intestinales antitranslutaminasa 2 IgA). Este cambio de criterio respecto a las recomendaciones previas es importante, porque hasta ahora sólo consideraba EC en presencia de atrofia.

Tratamiento y prevención

El cribado de la EC debería realizarse en individuos pertenecientes a grupos de riesgo mediante el uso de serología. En familiares de primer grado es altamente recomendable la determinación de los haplotipos HLA-DQ2 o DQ8 (según el haplotipo del caso índice) y biopsia intestinal en los familiares positivos. La utilidad del cribado de la población general es aún controvertida dado que no se conocen los costos, beneficios y consecuencias de la detección de la enfermedad en comparación con una población control. En cambio, es recomendable en otros grupos de riesgo genéticamente determinados (diabetes mellitus tipo 1, tiroiditis autoinmune, etc.).

El único tratamiento disponible en este momento es la DSG y la mayor parte de las evidencias sugieren que esta debe mantenerse durante toda la vida. El gluten está contenido en el trigo, la cebada, el centeno y, probablemente, la avena. La cantidad máxima de gluten que toleran los pacientes celíacos muestra una cierta variación (0-50 mg/día) y es todavía motivo de debate; por tanto, de momento se aconseja que sea lo más estricta posible. La incorporación de esta dieta exige restricciones importantes en la vida social del paciente y, en ocasiones, dificultades económicas, dado que el precio de los alimentos elaborados sin gluten puede llegar a ser 4 veces superior. En el cuadro 21-5 se proporcionan unas normas dietéticas básicas. Sin embargo, para garantizar la adherencia estricta y prolongada es aconsejable disponer del soporte de enfermería especializada en dietética y la asesoría que proporcionan las sociedades de celíacos. Deben seguir una

DSG todos los pacientes con atrofia, tengan o no síntomas, y los pacientes sintomáticos con enteritis linfocítica. Los pacientes con enteritis linfocítica deben evaluarse con densitometría ósea para descartar osteopenia u osteoporosis, que es tan frecuente como en los pacientes con atrofia. La pérdida de masa ósea en estos pacientes es también una indicación de iniciar DSG. Se desconoce en estos momentos si tienen el mismo riesgo de linfoma y enfermedades autoinmunes que los pacientes con atrofia y, por tanto, no hay argumentos sólidos para recomendar una DSG a los pacientes Marsh 1 totalmente asintomáticos.

Cuadro 21-5 Normas generales de una dieta sin gluten

Alimentos permitidos (no contienen gluten con toda seguridad)

Leche y derivados (yogur natural, queso, nata, mantequilla)
Carnes y pescados de cualquier tipo (frescos, no en conserva ni congelados)
Huevos
Arroz, maíz y alimentos a base de harinas de estos cereales
Tapioca, soja
Frutas, verduras, legumbres y hortalizas de cualquier clase (frescos, no en conserva) o sus zumos naturales (no envasados)
Frutos secos (almendras, avellanas, cacahuetes, nueces, etc.)
Patatas, boniatos
Margarina, aceite de todo tipo y cualquier otro tipo de grasa
Sal, pimienta, vinagre
Azúcar, miel
Café (no instantáneo), té, infusiones de hierbas
Agua, vino, refrescos (refresco de cola, tónica)
Pastelería de fabricación casera sin harina de trigo, cebada, centeno o avena

Alimentos prohibidos (contienen gluten con toda seguridad)

Pan (incluidas tostadas) y harinas de trigo, cebada, centeno y probablemente avena

Cereales de trigo
Pasteles, galletas, magdalenas, cruasanes, pastas, cocas, turrón o cualquier otro producto de repostería que contenga las harinas citadas
Pasta de sopa o italiana de cualquier tipo. Sémola de trigo
Productos manufacturados (flanes, natillas, helados, jaleas, etc.) que contengan las harinas mencionadas
Productos malteados (leche malteada, malta, sucedáneos del café de tipo Eko®)
Bebidas que contengan cereales (cerveza, güisqui)

Hay que corregir las deficiencias de macro- y/o micronutrientes, sobre todo en el momento del diagnóstico. En casos graves, actualmente muy poco frecuentes, puede ser necesario el soporte nutricional artificial (nutrición enteral o mixta —enteral/parenteral—). Hay que corregir los niveles de hierro (preferiblemente por vía oral, y considerar la vía parenteral en caso de intolerancia), ácido fólico y vitamina B_{12}. El déficit de calcio se trata con gluconato cálcico o preparados de calcio activos por vía oral junto con vitaminas liposolubles como vitamina D (30.000 U/día) y vitamina A (50.000 U/día). Puede ser necesaria la corrección de los niveles de magnesio o de vitamina K. La respuesta clínica y serológica tiene que ser clara entre 6 y 12 meses tras el inicio de la DSG. Hay que tener presente que la serología puede ser negativa en pacientes sintomáticos expuestos a contaminaciones accidentales, y también en aquellos que, a pesar de estar asintomáticos, presentan persistencia de atrofia de vellosidades en las biopsias de seguimiento. La valoración de la adherencia se puede hacer con cuestionarios estructurados. Un método más objetivo de seguimiento es la detección de péptidos de gliadina deamidada en la orina (detecta transgresiones de 48 h previas) o en las heces (transgresiones de 5 días antes). La realización de biopsia intestinal durante el seguimiento es controvertida, siendo recomendable un control histológico en los pacientes adultos al cabo de dos años del inicio de la DSG para comprobar la curación mucosa.

La EC refractaria es una entidad muy poco frecuente (< 1% de pacientes con EC). Ante la falta de respuesta a la DSG hay que plantearse antes otras

posibilidades más frecuentes, como la ingesta de gluten inadvertida o la existencia de alguna otra enfermedad concomitante como intolerancia a disacáridos, sobrecrecimiento bacteriano o insuficiencia pancreática, entre otras. Hay dos tipos de EC refractaria: la tipo 1 y la tipo 2. El pronóstico de la tipo 1 es bueno y responde generalmente al tratamiento inmunosupresor (azatioprina, 2-2,5 mg/kg/día). La tipo 2 es menos frecuente y se caracteriza por la existencia de clonas de linfocitos aberrantes detectadas por estudio citométrico o inmunohistoquímico de las subpoblaciones linfocitarias del duodeno. Su pronóstico es malo y, a menudo, evoluciona hacia un linfoma de células T primariamente intestinal. Otras causas de no respuesta a la DSG son la yeyunoileitis ulcerativa y el esprúe colágeno.

Hay investigaciones en marcha encaminadas a identificar los péptidos que son presentados a los linfocitos T, para la obtención de terapias basadas en la inducción de tolerancia inmunológica y en la modificación genética de los cereales para obtener péptidos no tóxicos.

Pronóstico

Los pacientes que no tienen una buena adherencia a la dieta presentan un mayor porcentaje de complicaciones. La intolerancia al gluten se considera una situación permanente en el tiempo y, por tanto, la DSG hay que mantenerla durante toda la vida. Sin embargo, hasta en un 20% de los casos puede producirse una regresión de la lesión a pesar de mantener una ingesta normal de gluten; esta evolución hacia la latencia o tolerancia puede ser una situación inestable con reaparición de la lesión al cabo de meses o años. Por otra parte, también puede producirse una progresión desde enteritis linfocítica a atrofia. Esta situación está bien documentada en grupos de riesgo como los familiares de primer grado. Sin embargo, se sabe que la mayor parte de los pacientes con enteritis linfocítica se mantienen en esta situación durante años, representando la forma más frecuente de enteropatía sensible al gluten en la edad adulta.

La complicación más importante relacionada con la escasa adherencia a la dieta es el incremento de mortalidad con respecto a la población general, generalmente debida a neoplasias. La relación entre el linfoma de células T primariamente intestinal y la EC no tratada está bien establecida. Sin embargo, la relación entre linfoma de cualquier localización y EC es aún

controvertida, y el riesgo de padecer linfoma no parece estar incrementado en pacientes con enfermedad silenciosa o con formas leves de la enfermedad. Existe, además, un incremento del riesgo de padecer otros tumores (adenocarcinoma de intestino delgado, carcinoma de esófago y melanoma), aunque este es bajo. La pérdida de la densidad mineral ósea es otra complicación bien conocida de la EC, la que ocasiona más morbilidad y revierte con la DSG. No está claro, en cambio, si el incremento de enfermedades autoinmunes es consecuencia de un diagnóstico tardío o de un mal cumplimiento de la dieta debido a una activación inespecífica del sistema inmunitario por incremento del paso de macromoléculas. Es más probable que la asociación con enfermedades sistémicas autoinmunes y organoespecíficas se deba a un factor genético común (antígenos linfocitarios humanos de histocompatibilidad HLA-B8 y HLA-DR3 compartidos).

Abetalipoproteinemia

Es una rara afección hereditaria con carácter autosómico recesivo y que se caracteriza por la incapacidad para sintetizar apoproteína B (Apo-B), proteína constitutiva de quilomicrones, lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y lipoproteínas de baja densidad (LDL). Debido a ello, las lipoproteínas que contienen Apo-B están ausentes del plasma. Aunque los productos de la digestión de los triglicéridos alimentarios pueden atravesar el enterocito, su inclusión en las VLDL y quilomicrones, así como su salida por la membrana basolateral, está anulada. Como consecuencia, se acumulan en las células epiteliales intestinales, lo que determina una malabsorción exclusiva de grasa, con esteatorrea generalmente leve. A pesar de un ayuno prolongado, la biopsia intestinal revela grandes cantidades de grasa intraepitelial como si se acabara de ingerir una comida rica en triglicéridos.

En la abetalipoproteinemia existe una acusada hipolipemia, con cifras de colesterol inferiores a 100 mg/dL y de triglicéridos por debajo de 30 mg/dL. El suero de estos pacientes carece de quilomicrones, LDL y VLDL. La dislipemia determina alteraciones de la función de las membranas celulares, que se manifiestan con síntomas neuromusculares secundarios a la desmielinización selectiva, en particular de los haces posteriores de la médula espinal. Esto causa pérdida de los reflejos osteotendinosos y ataxia sensorial. La disfunción de las membranas oculares determina la aparición de retinitis pigmentaria atípica, con poca pérdida visual. La alteración de la membrana lipídica de los hematíes conduce a acantocitosis y anemia hemolítica por destrucción prematura de los mismos. La enfermedad se manifiesta dentro del primer año de vida en un niño nacido presuntamente sano, pero que no se desarrolla con normalidad y presenta anorexia, diarrea y distensión abdominal. Durante la niñez aparecen alteraciones neurológicas, y en la adolescencia, retinitis pigmentaria atípica. Las pruebas de laboratorio demuestran malabsorción selectiva de las grasas (la prueba de la D-xilosa es normal) e hipolipemia. El diagnóstico se confirma mediante la biopsia intestinal, que muestra unas vellosidades normales con enterocitos repletos de gotas de grasa.

El tratamiento es empírico, con una dieta de bajo contenido graso y suplementos de triglicéridos de cadena media y vitaminas liposolubles, especialmente la vitamina E, que previene o retarda la progresión de la retinitis y la sintomatología neurológica.

Linfangiectasia intestinal

La linfangiectasia intestinal puede ser primaria, como consecuencia de una malformación congénita de los vasos linfáticos, o secundaria, producida por una obstrucción linfática por traumatismos, tumores, fibrosis retroperitoneal, tuberculosis o enfermedad de Whipple. Los linfáticos proximales a la obstrucción se dilatan y pueden romperse, para verter cantidades importantes de linfa a la luz intestinal. El resultado es una enteropatía que pierde proteínas, con exudación de proteínas plasmáticas y pérdida concomitante de linfocitos. Si la obstrucción afecta a una parte extensa del intestino, se produce una esteatorrea significativa. El examen histológico del intestino revela dilatación de los vasos linfáticos en la mucosa y submucosa, así como edema de la mucosa si la pérdida de proteínas es intensa.

En pacientes con malformaciones congénitas, el cuadro clínico se inicia poco después del nacimiento. Es frecuente el edema asimétrico, que traduce la afección de una o más extremidades, así como el retraso del crecimiento. La forma adquirida se desarrolla más tarde, injertada sobre el cuadro clínico de la enfermedad de base. Las manifestaciones clínicas comunes a ambas formas de presentación son diarrea, pérdida de peso, ascitis quilosa, derrame pleural y edemas periféricos.

En los análisis de laboratorio hay habitualmente esteatorrea, que puede ser grave. La absorción de la D-xilosa es generalmente normal. El hallazgo característico es la hipoproteinemia con niveles bajos de albúmina e hipogammaglobulinemia, debido a un aumento de pérdidas proteicas intestinales. Puede observarse una notable linfopenia, que en pacientes con linfangiectasia congénita se asocia a anergia cutánea a distintos antígenos.

El diagnóstico se realiza con la biopsia intestinal, que muestra vellosidades de tamaño normal pero ensanchadas por el edema y con linfáticos dilatados. La linfangiectasia puede afectar al intestino delgado de forma irregular o, más raramente, estar limitada al colon. Por tanto, la ausencia de linfáticos dilatados en la biopsia no excluye el diagnóstico de linfangiectasia.

La medida terapéutica más eficaz es una dieta pobre en grasa, con suplementos de triglicéridos de cadena media. Estos, a diferencia de los triglicéridos de cadena larga, se absorben por vía portal. Con ello se reduce la pérdida de linfa intraluminal y la esteatorrea. Si la lesión afecta sólo a un segmento, la resección quirúrgica puede ser útil. Aunque la linfopenia y la hipogammaglobulinemia alteran la función inmune, las infecciones no son habituales.

Amiloidosis

La amiloidosis se produce como consecuencia del depósito de sustancia amiloide que se encuentra en las capas musculares, el estroma de la lámina propia y submucosa, la pared de los vasos de la mucosa y submucosa y los nervios intestinales. La amiloidosis puede ser primaria (AL), secundaria (AA) y familiar (AF), y manifestarse con malabsorción. La diarrea y la malabsorción tienen origen multifactorial: tránsito rápido como consecuencia de la neuropatía autonómica, miopatía intestinal, efecto barrera de la sustancia amiloide y sobrecrecimiento bacteriano.

Las técnicas de imagen para valoración del intestino delgado (entero-RM, entero-TC) muestran dilatación de asas, engrosamiento de pliegues y lesiones nodulares. En la endoscopia se aprecia un aspecto granular fino, ulceraciones y friabilidad de la mucosa. La demostración histológica de la sustancia amiloide puede lograrse mediante biopsia endoscópica o aspirado de grasa subcutánea, teñidas con rojo Congo. La artropatía inflamatoria, las infecciones crónicas, los síndromes de fiebre periódica y la enfermedad de Crohn, por este orden, son las principales causas de amiloidosis secundaria. Se estima que un 0,5% de los pacientes con enfermedad de Crohn tendrán amiloidosis secundaria, especialmente aquellos con enfermedad de Crohn extensa y grave, patrón perforante y una alteración de la función renal, además de un cuadro malabsortivo grave. El tratamiento intensivo de la enfermedad de base consiste en la administración de inmunosupresores y biológicos y, si es necesario, de fármacos disruptores del amiloide que pueden frenar o revertir el efecto amiloidogénico. La monitorización de la respuesta se hará mediante el control de la proteinuria y de la proteína amiloide A sérica. Por otra parte, el tratamiento con melfalán y prednisona prolonga significativamente la supervivencia de los pacientes con amiloidosis primaria. El trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos está indicado en determinados pacientes con amiloidosis primaria (v. sección XIV, Hematología).

Alteraciones vasculares

La isquemia intestinal por arteriosclerosis o vasculitis (lupus, PAN) pueden producir malabsorción como consecuencia de la alteración del transporte y lesión de la mucosa (v. Isquemia intestinal, en cap. 18).

Una entidad peculiar y muy rara es la *papulosis atrófica maligna* o *enfermedad de Köhlmeier-Degos*, producida por una endovasculitis sistémica de arteriolas intestinales y cutáneas de pequeño y mediano calibre. La sintomatología se inicia por lesiones necróticas cutáneas, seguidas, tras un período variable, de dolor abdominal, diarrea y pérdida de peso. Se origina fibrosis del retroperitoneo y de la serosa, que produce oclusión de los linfáticos y conduce a malabsorción y aparición de ascitis quilosa. La mitad de los enfermos presentan infarto y perforación intestinal que obligan a la laparotomía. Esta muestra placas blanquecinas en la superficie intestinal que corresponden a infartos subserosos. En las lesiones vasculares evolucionadas se deposita tejido fibroso entre el endotelio y la lámina elástica interna, pero no llega a afectar a todo el espesor de la pared, lo cual la diferencia de la periarteritis nudosa.

Enfermedades endocrinas

Diabetes mellitus

La diarrea crónica es frecuente en pacientes con diabetes mellitus. Se estima que su prevalencia es de un 10%. Diversos mecanismos pueden estar implicados, ya sean producidos por la disfunción autonómica secundaria a la propia diabetes, por enfermedades asociadas a la diabetes, o por el consumo de fármacos antidiabéticos que pueden ocasionar diarrea (metformina, acarbosa).

Las causas asociadas con disfunción autonómica forman el cuadro que se denominó *diarrea diabética* para describir la diarrea no explicada asociada a la diabetes grave. Típicamente, la diarrea diabética es crónica y se produce en pacientes con una historia larga de diabetes mellitus insulinodependiente. La diarrea puede ser muy importante con deposiciones acuosas, voluminosas, a veces acompañadas de tenesmo y que, con frecuencia, se producen de noche y se acompañan de incontinencia (sobre todo en ancianos). Los brotes de diarrea son, en general, episódicos, alternando con deposiciones normales o incluso estreñimiento. En la mayoría de los pacientes se observa neuropatía periférica y neuropatía autonómica, que incluye hipotensión ortostática, impotencia, eyaculación retrógrada, sudores nocturnos, respuestas pupilares anormales y disfunción de la vejiga urinaria. Algunos enfermos presentan, además, síntomas sugestivos de alteración del vaciado gástrico (saciedad precoz, distensión, náuseas y vómitos). En otros existe sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado, y la diarrea mejora con antibióticos de amplio espectro. La disfunción anorrectal es relativamente frecuente en pacientes con diabetes. La incontinencia fecal se observa en casi el 20% de los pacientes. Estos pacientes se quejan de «diarrea» aunque el volumen fecal y la consistencia son normales.

Existen algunas enfermedades causantes de diarrea crónica que se observan con mayor frecuencia en la diabetes mellitus. En primer lugar, la EC que comparte genes de predisposición con la diabetes mellitus de tipo 1; la frecuencia de los antígenos de histocompatibilidad HLA-B8, HLA-DR3

y HLA-DQ8 está aumentada en ambas enfermedades en comparación con la población general. Estudios recientes sugieren que alrededor del 5% de los pacientes con diabetes mellitus de tipo 1 tienen EC asociada, aunque en general es poco sintomática. Existe controversia sobre si la DSG en pacientes celíacos diabéticos mejora o no el control metabólico de la diabetes, pero en cualquier caso la adherencia es importante para evitar las complicaciones de la EC. La malabsorción ileal de ácidos biliares, probablemente secundaria a una motilidad ileal acelerada, puede ser causa de diarrea crónica en algunos pacientes con diabetes mellitus, que mejoran con el tratamiento con colestiramina. Un consumo excesivo de alimentos dietéticos para diabéticos, que contienen cantidades importantes de fructosa y sorbitol como edulcorantes, puede originar diarrea crónica en estos pacientes.

El tratamiento debe ir dirigido a la causa de la diarrea. En los pacientes con una causa no aclarada debe intentarse un tratamiento sintomático con loperamida, que disminuye el número de las deposiciones, sobre todo si la diarrea es secundaria a un tránsito intestinal rápido. El octreótido, administrado de forma subcutánea en dosis de 50 a 75 µg/12 h, puede ser útil en estos pacientes; sin embargo, puede inhibir la secreción pancreática exocrina y agravar la malabsorción de nutrientes.

Hipertiroidismo

Alrededor del 25% de los pacientes con hipertiroidismo puede presentar diarrea crónica y malabsorción en ausencia de lesión estructural del intestino, que se atribuye a la hipermotilidad de este. El cuadro se resuelve al corregir el estado hipertiroideo. En pacientes con enfermedad tiroidea autoinmune se observa una prevalencia elevada de EC y colangitis biliar primaria, ambas causantes de malabsorción, así como de gastritis autoinmune y anemia perniciosa.

Malabsorción de hidratos de carbono

La malabsorción de lactosa producida por un déficit de lactasa constituye el arquetipo de la diarrea inducida por malabsorción selectiva de hidratos de carbono.

Concepto y etiopatogenia

La lactasa hidroliza el disacárido lactosa en glucosa y galactosa. Existen dos tipos de déficit primario de lactasa: 1) alactasia congénita, entidad rara que consiste en un error congénito en el desarrollo de la lactasa del borde en cepillo de la vellosidad intestinal, y 2) déficit de lactasa propio de niños mayores y adultos. Este último se produce en la mayoría de la población mundial, y es la lactosa, el azúcar de la leche, el hidrato de carbono que con mayor frecuencia es malabsorbido por la población sana. Por otro lado, las formas secundarias de hipolactasia (como las que se observan en la EC, malnutrición, diferentes infecciones del intestino delgado, etc.) deben ser diferenciadas de las formas primarias.

Déficit primario congénito de lactasa

Es una entidad rara que se hereda de forma autosómica recesiva, con una incidencia de 1:60.000. Existe ausencia total de actividad lactasa en las vellosidades intestinales, mientras que el aspecto histológico de la mucosa es normal. Se ha descrito la mutación del gen *LCT* (gen lactasa) responsable de esta entidad. Por tanto, es posible realizar el diagnóstico genético y, consecuentemente, el diagnóstico presintomático de portadores de la mutación.

Déficit primario adquirido de lactasa

En esta entidad, las concentraciones de lactasa aumentan al nacer, pero se produce una disminución progresiva determinada genéticamente. Esta disminución de las concentraciones de lactasa es independiente de la ingesta de leche y puede producirse aunque se ingieran grandes cantidades de leche de forma continuada. La capacidad para mantener concentraciones

de lactasa durante toda la vida, como en la infancia, se hereda a través de un gen único localizado en el cromosoma 2q21-22. Se ha identificado un polimorfismo en un único nucleótido en dicho gen que se asocia con la persistencia o no de lactasa. El genotipo C/C_{-13910} se asocia con el déficit primario adquirido de lactasa (actividad lactasa inferior a 10 U/g proteína), y los genotipos C/T_{-13910} y T/T_{-13910} con la persistencia de lactasa. Se ha mostrado que estos tres genotipos se correlacionan con la intensidad de actividad lactasa en las muestras de intestino delgado.

Existen amplias diferencias geográficas en la prevalencia de hipolactasia que, probablemente, son debidas a factores raciales y genéticos. Dos tercios de la humanidad presentan hipolactasia como un proceso normal en el adulto, por lo cual, la hipolactasia no puede considerarse una enfermedad. En España, existen datos que sugieren la existencia de una incidencia de hipolactasia del 35%-50% de la población adulta sana. Estas cifras situarían España en la zona de prevalencia intermedia, similar a otros países mediterráneos, por encima de los del norte de Europa, en los que la prevalencia es menor del 10%, y por debajo de la elevada incidencia en la población negra, israelí, mexicana y nativa americana, con cifras mayores del 90%.

Los adultos lactasa-deficientes suelen mantener entre un 10% y un 30% de la actividad lactasa intestinal, y desarrollan síntomas sólo cuando ingieren suficiente lactosa como para sobrepasar los mecanismos compensadores del colon.

Déficit secundario de lactasa

La deficiencia de lactasa puede ser una complicación de numerosas enfermedades del intestino delgado. La lactasa parece ser más susceptible que otras disacaridasas, aunque cuando la enfermedad de la mucosa intestinal es grave, se produce una reducción global de toda la actividad enzimática del borde en cepillo enterocitario. La recuperación de la enfermedad intestinal conlleva un aumento de la actividad enzimática, aunque a veces puede retrasarse semanas e incluso meses.

El cuadro clínico es el típico de la malabsorción de hidratos de carbono. Aparece meteorismo, distensión abdominal, dolor abdominal de tipo retortijón, que se sigue de diarrea acuosa. La clínica puede aparecer de

forma inmediata tras la ingesta de lácticos; a veces, sin embargo, puede tardar horas. Por ello, muchas veces el paciente no es capaz de relacionar la aparición de la diarrea con la ingesta previa de leche.

La prueba diagnóstica más sencilla, sensible y específica es la prueba del aliento de hidrógeno tras la administración de lactosa por vía oral. El hallazgo en varios estudios de que un porcentaje de pacientes que se habían diagnosticado a sí mismos de intolerantes a lactosa, en realidad absorbían bien la lactosa apoya la existencia de una intolerancia a la lactosa subjetiva. Ello obliga a la realización de pruebas diagnósticas ante la sospecha clínica de intolerancia a la lactosa, como paso previo antes de indicar una dieta estricta sin lactosa.

La reducción de la ingesta de lactosa es la clave para el tratamiento de la intolerancia a la lactosa. Hoy en día existen en el mercado leches con un contenido de lactosa bajo o ausente, lo que permite mantener la ingesta de este alimento, que es una fuente dietética importante de calcio, fósforo y vitamina D.

Otras causas de malabsorción

Dermatitis herpetiforme

Se caracteriza por la presencia de lesiones cutáneas papulovesiculosas, muy pruriginosas, que se distribuyen por la superficie extensora de las extremidades, tronco, nalgas, cuero cabelludo y cuello. Puede observarse un depósito de IgA en la unión dermoepidérmica. Más del 80% de los pacientes presentan lesiones intestinales superponibles a las que aparecen en la EC, pero la mayoría están asintomáticos. Por el contrario, menos del 10% de los enfermos celíacos tienen dermatitis herpetiforme. La dieta exenta de gluten mejora tanto las lesiones dérmicas como las intestinales. Es de destacar que la prevalencia de HLA-B8, HLA-DR3 y HLA-DQ2, así como de los anticuerpos antiendomisio y antitransglutaminasa, es semejante a la descrita en la EC sin lesión dérmica.

Acrodermatitis enteropática

Se trata de una enfermedad caracterizada por lesiones cutáneas de tipo flictenular en zonas periorificiales y acras asociadas a alopecia, diarrea, sintomatología neurológica compleja e inmunodeficiencia variable combinada. La enfermedad se produce por un trastorno congénito de la absorción de cinc, pero también puede aparecer de forma secundaria en cirrosis hepática, pancreatitis crónica, cortocircuito yeyunoileal, enfermedad de Crohn y nutrición parenteral no adecuadamente suplementada. El tratamiento con cinc mejora las lesiones cutáneas y la diarrea.

Mastocitosis

Las manifestaciones dérmicas (urticaria pigmentaria) y sistémicas (taquicardia, asma, acaloramiento y cefalea) son las fundamentales en la mastocitosis. Los síntomas gastrointestinales son menos frecuentes. Sin embargo, a veces pueden aparecer en ausencia de lesiones cutáneas aparentes. La hipersecreción de ácido es la causa de las lesiones ulcerosas

pépticas, diarrea y la leve esteatorrea que caracterizan a la sintomatología digestiva. En ocasiones se desarrolla hipertensión portal.

Se estima que la liberación desde los mastocitos de histamina y otros mediadores humorales, como prostaglandinas D_2, es el fundamento fisiopatológico del cuadro clínico. La mucosa intestinal muestra infiltración por mastocitos y eosinófilos. En conjunto, las lesiones histológicas son semejantes a las que aparecen en la EC. Los síntomas diarreicos, pero no la malabsorción, mejoran con inhibidores de la secreción ácida. El cromoglicato disódico, anticolinérgicos, glucocorticoides y ciclofosfamida se han usado ocasionalmente con éxito en el tratamiento.

Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida)

Los pacientes con sida, y en particular aquellos con deterioro inmunológico más grave, pueden presentar esteatorrea y alteraciones en la absorción de la D-xilosa, casi siempre en relación con infecciones oportunistas intestinales o, con menor frecuencia, con lesiones extensas de sarcoma de Kaposi. Se define como enteropatía asociada al HIV al conjunto de manifestaciones intestinales que, tras una evaluación completa, no puede atribuirse a una causa concreta. Estos pacientes suelen mejorar con tratamiento antirretroviral.

Gastroenteropatía proteinorreica

Concepto

Este término engloba un amplio grupo de alteraciones que se asocian a una pérdida excesiva de proteínas plasmáticas por el tracto gastrointestinal. Gracias a los estudios con albúmina marcada con ^{131}I se sabe que el depósito corporal normal total de esta proteína es de unos 4,3 g/kg. La vida media de la albúmina es de 20 días y la tasa de síntesis hepática de 0,15 g/kg al día, igual a su degradación. La pérdida intestinal supone el 10% del catabolismo de la albúmina y la γ-globulina. En pacientes con gastroenteropatía proteinorreica, tanto el depósito total como la vida media

de la albúmina están muy disminuidos, y la síntesis es normal o ligeramente aumentada.

Etiopatogenia

El flujo transmucoso excesivo de proteínas desde la pared a la luz intestinal puede producirse por tres mecanismos: a) aumento de la permeabilidad celular con lesión mucosa o descamación excesiva del enterocito; b) exudación por inflamación, erosión o ulceración mucosa, y c) obstrucción linfática con rotura de conductos linfáticos y pérdida de linfa intestinal. En el cuadro 21-6 se reseñan las entidades asociadas a gastroenteropatía proteinorreica clasificadas según estos mecanismos fisiopatológicos.

Cuadro 21-6 Enfermedades asociadas a gastroenteropatía proteinorreica

Enfermedad de la mucosa sin erosión o ulceración

Gastroenteritis aguda
Enfermedad celíaca
Gastritis hipertrófica (enfermedad de Ménétrier)
Gastroenteritis eosinofílica
Sobrecrecimiento bacteriano en el intestino
Esprúe tropical
Enfermedad de Whipple
Infestación parasitaria
Vasculitis
Gastroenteropatía asociada a sida

Erosión o ulceración de la mucosa

Enfermedad de las cadenas pesadas α
Enfermedad de Crohn
Síndrome carcinoide
Yeyunoileítis ulcerativa idiopática
Linfoma

Colitis ulcerosa
Cáncer de esófago, estómago y colon
Amiloidosis
Enfermedad del injerto contra el receptor

Obstrucción linfática

Linfangiectasia intestinal
Linfoma
Enfermedad de Whipple
Pericarditis constrictiva
Enfermedad de Crohn
Fístula enterolinfática
Mesenteritis retráctil

Cuadro clínico

La hipoproteinemia causada por la pérdida intestinal de proteínas se manifiesta por edema relacionado con el descenso de la presión coloidosmótica del plasma, con un aumento de la trasudación a partir del espacio intravascular y retención de sodio por hiperaldosteronismo secundario. El análisis de las proteínas plasmáticas muestra habitualmente reducción no sólo de los valores de albúmina, sino también de γ-globulinas, fibrinógeno, lipoproteínas, transferrina, α_1-antitripsina y ceruloplasmina. Un dato diferencial del síndrome nefrótico es que las cifras de colesterol sérico suelen hallarse disminuidas.

Diagnóstico

Debe considerarse la posibilidad de gastropatía proteinorreica en todo paciente con hipoproteinemia, con edema o sin él, en el cual se han descartado la malnutrición proteica, la proteinuria y la hepatopatía crónica. Hoy en día la confirmación diagnóstica se fundamenta en la prueba de excreción de α_1-antitripsina. Debido a su actividad intrínseca esta proteína apenas es digerida por las proteasas intestinales y se excreta intacta por las heces. Por tanto, sirve como una medida indirecta de pérdida gastrointestinal de albúmina. El diagnóstico de las lesiones de la mucosa

gastrointestinal responsables de la proteinorrea entérica se efectúa con los métodos radiológicos, endoscópicos e histopatológicos habituales.

Tratamiento

El tratamiento específico de la enfermedad causal suele ser efectivo para limitar la pérdida intestinal de proteínas.

Bibliografía especial

Adike A, DiBaise JK. Small Intestinal Bacterial Overgrowth: Nutritional Implications, Diagnosis, and Management. *Gastroenterol Clin North Am*. 2018;47:193–208.

Lagier JC, Raoult D. Whipple's disease and Tropheryma whipplei infections: when to suspect them and how to diagnose and treat them. *Curr Opin Infect Dis*. 2018;31:463–470.

Lauro A, Lacaille F. Short bowel syndrome in children and adults: from rehabilitation to transplantation. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;13:55–70.

Ludvigsson JF, Bai JC, Biagi F, Card TR, Ciacci C, Ciclitira PJ, et al. Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from the British Society of Gastroenterology. *Gut*. 2014;63:1210–1228.

Tosca Cuquerella J, Bosca-Watts MM, Anton Ausejo R, Tejedor Alonso S, Mora De Miguel F, Minguez Perez M. Amyloidosis in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review of Epidemiology, Clinical Features, and Treatment. *J Crohns Colitis*. 2016;10:1245–1253.

22

Enfermedad inflamatoria del intestino

J. Panés Díaz

Concepto

El término *enfermedad inflamatoria del intestino* (EII) se utiliza de manera genérica para referirse a enfermedades inflamatorias de tipo crónico que tienen un curso recurrente y son de etiología desconocida. Engloba básicamente la colitis ulcerosa (CU) y la enfermedad de Crohn (EC). La CU es una inflamación del colon que afecta de forma prácticamente constante al recto y se extiende de manera proximal y continua en una longitud variable; aparece un infiltrado inflamatorio mixto en la lámina propia, que altera la arquitectura glandular, con acúmulos de neutrófilos en las criptas que forman microabscesos. La EC puede afectar a cualquier zona del tracto digestivo, aunque de forma predominante aparece sobre el segmento intestinal que circunda a la válvula ileocecal; suele afectar a varios segmentos del tracto gastrointestinal, entre los que se hallan zonas histológicamente normales, la afección del intestino es transmural y el hallazgo más definitivo es la presencia de granulomas. La CU y la EC comparten características genéticas, epidemiológicas, inmunológicas y clínicas, hasta el punto de que en un 5%-10% de los casos resultan indistinguibles desde el punto de vista diagnóstico y se categoriza como colitis no clasificada.

Epidemiología

La EII afecta de manera predominante a las poblaciones de las sociedades industrializadas, con un incremento sostenido de la incidencia de estas enfermedades en el último siglo. La incidencia actual de EII varía entre 8 y 18 casos por cada 100.000 habitantes año en Europa, siendo de 8/100.000 habitantes año para EC y 9/100.000 habitantes año para CU. La tasa de prevalencia es similar para ambas enfermedades: 116/100.000 habitantes para EC y 121/100.000 habitantes para CU. En relación con la edad, la incidencia presenta un pico en el período entre los 20 y los 30 años. Algunos casos se diagnostican en la edad infantil, incluso dentro del primer año de vida. En relación con el sexo, la incidencia es similar en varones y mujeres.

Etiología

La etiología de la EII es multifactorial y están implicadas interacciones complejas entre factores genéticos y ambientales que inducen una respuesta inmune alterada frente a componentes de la luz intestinal, fundamentalmente la microbiota.

Factores genéticos

Los estudios epidemiológicos de prevalencia han mostrado una fuerte asociación familiar. La frecuencia de historia familiar oscila entre el 5,5% y el 22,5%. Estudios en gemelos muestran que en la EC existe una concordancia significativamente superior en gemelos monocigotos (37%) que en gemelos dicigotos (7%). En la CU, el grado de concordancia, tanto en gemelos monocigotos como dicigotos (10% y 3%, respectivamente), sugiere un menor papel de los factores genéticos en comparación con la EC. En familias con múltiples miembros afectos se observa una elevada concordancia en el tipo de enfermedad y en la localización, lo que sugiere que tanto la susceptibilidad global como el fenotipo están genéticamente influidos.

En varios estudios de barrido genómico se ha puesto de manifiesto que tanto la EC como la CU son enfermedades poligénicas complejas, y se han descubierto ya 201 genes/*locus* que confieren predisposición para la EII. La mayoría de ellos (137) son genes de susceptibilidad común para la EC y la CU, mientras que 37 confieren susceptibilidad sólo para EC y 27 sólo para CU, lo que sugiere que en la mayoría de los casos son factores no genéticos los que determinan el fenotipo de la EII. Además de las formas poligénicas, que constituyen la mayoría de casos de EII, se han identificado variantes monogénicas que cursan con inflamación intestinal que se inicia muchas veces en la infancia e incluyen la enfermedad granulomatosa crónica, deficiencias en la vía de señalización de IL-10, el síndrome de Hermansky-Pudlak, el síndrome de Wiskott-Aldrich, la enteropatía ligada a X (*immunodysregulation polyendocrinopathy enteropathy X-linked syndrome*, IPEX) y la deficiencia de mevalonato cinasa.

Factores ambientales

La influencia de los factores ambientales en la etiopatogenia es aún uno de los aspectos más difíciles de establecer. La influencia del tabaquismo y de la apendicectomía ha sido corroborada por diversos estudios. La CU tiende a aparecer en no fumadores y exfumadores, mientras que el tabaquismo aumenta el riesgo de padecer la EC. Así, en los pacientes fumadores el riesgo relativo de sufrir CU es de 0,26, mientras que el riesgo relativo para la EC es de 3,5. Además, en estos últimos la persistencia del hábito tabáquico se asocia a un mayor número de recurrencias, mayor necesidad de tratamiento inmunodepresor, mayor requerimiento de cirugía y mayor recurrencia de la enfermedad tras la cirugía.

La apendicectomía, especialmente cuando se realiza en edades tempranas, protege frente al desarrollo de CU. Se ha establecido que la *odds ratio* para desarrollarla entre los individuos apendicectomizados es de 0,3, en comparación con los no intervenidos. Por el contrario, no se ha observado ninguna relación entre la práctica de apendicectomía y la EC.

Cambios en la dieta en países industrializados, como el alimento envasado, cadenas de comida rápida, uso creciente de antibióticos, incrementos en la grasa de la dieta, disminución de la fibra y el uso de aditivos como los emulsionantes, se asocian a un mayor riesgo de EII. No existe evidencia concluyente acerca del posible papel de agentes microbianos específicos, pero se ha comprobado que la aparición de una infección intestinal por gérmenes comunes (p. ej., *Campylobacter, Salmonella*, etc.) se sigue de un incremento del riesgo de iniciar una EII, sobre todo en el año que sigue al proceso infeccioso.

La ansiedad, depresión o estrés no constituyen factores de riesgo; el aumento de incidencia de trastornos psiquiátricos en estos pacientes se interpreta como fenómenos reactivos al proceso intestinal crónico.

Anatomía patológica

Colitis ulcerosa

Es una enfermedad que afecta fundamentalmente a la mucosa del colon, con participación casi constante (95% de los casos) de la mucosa rectal y una extensión proximal variable, pero siempre continua. Macroscópicamente la mucosa afectada tiene un aspecto granular e hiperémico, pero no siempre presenta ulceraciones. Cuando estas están presentes comienzan como erosiones superficiales pequeñas que pueden progresar hasta afectar a todo el grosor de la mucosa. Desde el punto de vista microscópico, en la fase de actividad de la enfermedad la mucosa muestra un infiltrado difuso de linfocitos y células plasmáticas con congestión de capilares y vénulas. Se observan también neutrófilos, predominantemente en la luz de las criptas, donde pueden formar pequeños abscesos de cripta. Este hallazgo resulta útil para diferenciar la afección de otros procesos inflamatorios del intestino, como la colitis infecciosa en la que los neutrófilos se acumulan entre las células epiteliales de las criptas más que en la luz de estas (tabla 22-1). Las criptas presentan de forma característica una reducción del número de células mucoides, con distorsión y ramificación en la base. La presencia de eosinófilos puede ser prominente en algunos casos. Cuando la actividad de la enfermedad disminuye, espontáneamente o por el tratamiento, el infiltrado inflamatorio se reduce, los abscesos de cripta desaparecen y la población de células mucoides se recupera. La arquitectura de las criptas, en cambio, permanece alterada, con acortamiento, ramificación o incluso desaparición de las mismas.

Tabla 22-1

Características histológicas diferenciales de las enfermedades inflamatorias del intestino

Criterio	Colitis ulcerosa	Enfermedad de Crohn	Otras colitis
Inflamación transmural	No	Sí	Según proceso
Atrofia de criptas	Marcada-continua	Segmentaria-leve	Ausente o escasa
Distorsión de criptas	Marcada-continua	Segmentaria-leve	Ausente o escasa
Plasmocitosis basal	Marcada	Segmentaria-leve	Ausente o escasa
Infiltración mononuclear	Marcada-continua	Segmentaria-focal	Leve (neutrófilos)
Metaplasia de células de Paneth distal al ángulo hepático	Presente	Segmentaria-leve	Ausente
Depleción de mucina	Sí (constante)	Segmentaria	No
Mucina en borde de úlcera o en criptas con neutrófilos	Ausente	Presente	Presente
Granulomas	Ausentes	Presentes (50%)	Ausentes o escasos

Una pequeña proporción de pacientes (< 10%) desarrolla una afección de carácter fulminante con dilatación del colon (megacolon tóxico). La pared del colon se adelgaza, y la mucosa se denuda en áreas extensas. El plano muscular expuesto puede presentar fisuras que se extienden hasta la serosa. En esta fase la inflamación abarca todas las capas del colon.

La inflamación recurrente puede dar lugar a la aparición de cambios permanentes característicos como son fibrosis, desaparición de las haustras y retracción longitudinal del colon, lo que propicia el aspecto de «cañería de plomo» en la radiología. Después de una ulceración grave de la mucosa la curación puede ser irregular, para dar como resultado la proyección de porciones de la mucosa hacia la luz intestinal (seudopólipos inflamatorios).

Enfermedad de Crohn

Se caracteriza por una inflamación transmural y segmentaria que puede afectar a cualquier porción del tracto gastrointestinal. La mayoría de

pacientes pueden ser clasificados en tres grupos anatómicos según los hallazgos radiológicos y endoscópicos: afección limitada al intestino delgado (30%-40%), afección de intestino delgado y colon (40%-55%) y afección cólica (15%-25%). En el grupo de pacientes con enfermedad en el intestino delgado, más del 90% tienen afección del íleon terminal. La afección perianal (fístulas, fisuras, colgajos cutáneos) se halla presente en una tercera parte de los pacientes y puede acompañar a la afección de cualquier otro nivel, aunque suele asociarse a enfermedad cólica. La del esófago, estómago o duodeno es menos frecuente y habitualmente se asocia a afección intestinal; la enfermedad alta aislada aparece en menos del 1% de los pacientes.

Las ulceraciones más características adoptan un aspecto serpiginoso, con su diámetro mayor orientado según el eje longitudinal. Junto con estas úlceras pueden aparecer otras más superficiales (aftas) a consecuencia de la pérdida de la mucosa de la superficie por encima de un folículo linfoide hiperplásico. Otro patrón ulcerativo característico es la mucosa «en empedrado» en el que el entrecruzamiento de ulceraciones profundas lineales delimita islotes de mucosa inflamada y prominente. Las fisuras profundas que penetran hacia la capa muscular e incluso serosa son características y constituyen la base para la formación de fístulas entre los segmentos afectos y los órganos de vecindad o la piel. Un hecho característico de la afección intestinal por EC es su carácter segmentario, con áreas de mucosa normal que separan los segmentos afectados, a diferencia de la CU en la que la afección es continua a partir del recto.

La alteración histológica inicial y más frecuente en el intestino es la lesión de las criptas, que resultan infiltradas por neutrófilos. Aunque esta lesión es parecida a la observada en la CU, en la EC la distribución de las lesiones es más focal. A diferencia de la CU, en la EC la reducción de células mucoides es menos marcada (v. tabla 22-1). La lesión de la cripta es seguida por la aparición de ulceración microscópica de la mucosa intestinal que recubre los folículos linfoides y por infiltración de la lámina propia por células inflamatorias. Algunos agregados de células histiocitarias se organizan en granulomas no caseificantes que contienen células gigantes multinucleadas. Los granulomas pueden aparecer en cualquier capa de la pared intestinal. Estas lesiones pueden también hallarse en nódulos linfáticos, mesenterio, peritoneo e hígado, como resultado de la extensión

de la enfermedad a partir del intestino. Microscópicamente la existencia de granulomas en la EC permite distinguirla de la CU. Aunque la presencia de granulomas es característica, su ausencia no excluye el diagnóstico. De hecho, sólo en el 30% de los pacientes se identifican granulomas típicos. En el resto de los casos se halla sólo una inflamación transmural. La fibrosis es otro aspecto histológico destacado y puede progresar hasta producir estenosis.

Patogenia

En la CU y la EC, la inflamación intestinal aparece como consecuencia de una respuesta inmunitaria anormal a componentes de la luz intestinal en individuos genéticamente predispuestos. Alteraciones en diversos factores que mantienen la homeostasis intestinal contribuyen a la aparición de una enfermedad inflamatoria. En primer lugar, la barrera epitelial en pacientes con EC presenta un aumento de la permeabilidad. En segundo lugar, estos pacientes presentan alteraciones en respuestas de la inmunidad innata, cuya base molecular reside en alteraciones en la expresión o activación de los receptores extracelulares *toll-like* (TLR) y de los receptores intracelulares NOD. En tercer lugar, existe un ineficaz aclaramiento de bacterias que atraviesan la luz intestinal por alteración en el proceso de autofagia, como indica la asociación de mutaciones en el gen *ATG10L1* implicado en autofagia con la EC. En cuarto lugar, el reconocimiento y el procesamiento de antígenos por parte de las células presentadoras, principalmente células dendríticas y también células epiteliales, se halla alterado, de forma que hacen un reconocimiento incorrecto de la flora comensal e inducen una activación de la inmunidad adquirida en lugar de inducir tolerancia. En quinto lugar, se activan procesos de la inmunidad adquirida en la que participan poblaciones de células T, que están dominadas por un fenotipo T_H1, T_H17 o T_H2, así como células B productoras de inmunoglobulinas A y G. Finalmente, se ha observado una deficiente activación de células T/B reguladoras. La CU parece exhibir un perfil de citocinas tipo T_H1-T_H2, y la EC un perfil T_H1-T_H17, aunque en realidad existe un solapamiento complejo y significativo entre las dos formas de enfermedad.

Cuadro clínico

Colitis ulcerosa

Las principales manifestaciones clínicas son la diarrea con sangre, la urgencia defecatoria y el dolor abdominal. En general, la intensidad de los síntomas y signos se correlaciona con la gravedad de la enfermedad.

La afección rectal es casi constante y responsable de la aparición de urgencia defecatoria y tenesmo. Cuando la afección es sólo rectal, las heces pueden ser normales e incluso existir estreñimiento. Si la afección es extensa y grave, las deposiciones son líquidas y frecuentes, contienen sangre y moco, raramente pus, y puede aparecer además dolor abdominal. Los brotes de intensidad moderada o grave pueden asociarse a síntomas sistémicos con afectación del estado general.

Los signos físicos son inespecíficos. En los casos leves la exploración es normal, y en los graves puede apreciarse distensión abdominal y dolor a la palpación a lo largo del trayecto del colon. En los casos más graves se detecta fiebre, taquicardia e incluso hipotensión. Los datos de laboratorio son un reflejo de la intensidad de la inflamación y de la pérdida sanguínea. Puede detectarse anemia ferropénica por pérdidas crónicas. En los casos moderados y graves suele haber leucocitosis con neutrofilia y una elevación de la proteína C reactiva y de la VSG. En la enfermedad grave es común la hipoalbuminemia, que es un reflejo de la disminución de la ingesta y de la pérdida entérica a través de la mucosa inflamada.

El conjunto de síntomas y signos de la enfermedad, junto con exploraciones complementarias sencillas (hemoglobina, proteína C reactiva, VSG) y radiológicas (radiografía simple de abdomen), permiten establecer con fiabilidad índices de gravedad del cuadro. Uno de los más utilizados en la práctica es el *Simple clinical colitis activity index* (SCCAI) (tabla 22-2).

Tabla 22-2

Simple clinical colitis activity index (SCCAI)*

Variable	Puntuación
1. Número de deposiciones	
1-3	0
4-6	1
7-9	2
> 9	3
2. Deposiciones nocturnas	
1-3	1
4-6	2
3. Urgencia deposicional	
No	0
Inmediatez	1
Incontinencia	2
4. Sangre en heces	
No	0
Ocasional	1
Franca	2
5. Estado general	
Bueno	0
Regular	1
Malo	2
Muy malo	3
6. Manifestaciones extraintestinales	
Cada manifestación (artritis, pioderma gangrenoso, eritema nudoso, uveítis)	1

* Categorías de gravedad: remisión ≤ 2, leve 3-5, moderada 6-11, grave ≥ 12.

En el momento del diagnóstico inicial, un 45% de los pacientes tienen enfermedad distal, limitada al recto o rectosigma, un 35% presentan una afección hasta el colon descendente y un 20% tienen una colitis extensa. En los casos menos graves, con afección limitada al recto, la enfermedad suele permanecer confinada a esta zona y no extenderse en el 70% de los casos. En el 30% restante, el proceso se extiende en dirección más proximal en algún momento de la evolución; cuando esto ocurre, la enfermedad puede adquirir un curso grave y refractario al tratamiento. En un 10% de los casos

puede adquirir un curso fulminante con afección de todo el colon, dilatación y perforación (megacolon tóxico) que se describe más adelante.

Enfermedad de Crohn

Las manifestaciones clínicas más frecuentes son: diarrea (habitualmente sin sangre), dolor abdominal, fiebre, afectación del estado general y pérdida de peso. Aparte de estos síntomas resultantes de la afección del intestino, pueden existir otras manifestaciones derivadas de la extensión de la inflamación a los órganos vecinos. La diarrea sólo se acompaña de sangre en menos de la mitad de los pacientes. Algunos pacientes (1%-2% de los casos) pueden presentar una hemorragia masiva, que puede ser recurrente. El dolor es a menudo de tipo cólico, en muchas ocasiones con carácter suboclusivo (empeora tras la ingesta y mejora con las deposiciones), y se localiza habitualmente en la fosa ilíaca derecha. La fiebre puede constituir otra manifestación del proceso inflamatorio, aunque la fiebre alta obliga a descartar una complicación séptica (perforación, absceso). La pérdida de peso es común, aunque no constante. Es consecuencia de la anorexia, diarrea y sitofobia, y raramente atribuible a malabsorción. La afección del íleon terminal puede dar lugar a la formación de una masa inflamatoria en la fosa ilíaca derecha fácilmente palpable.

En algunos pacientes los síntomas más llamativos son los relacionados con la afección perianal y perineal, caracterizada por fisuras, fístulas y abscesos. Las complicaciones perianales aparecen en una tercera parte de los pacientes en algún momento de la evolución de la enfermedad y se asocian en la mayoría de ellos a existencia de enfermedad cólica. La fisura anal es la complicación más frecuente; en general se trata de fisuras más amplias, menos profundas y no tan dolorosas como las fisuras idiopáticas. Suelen situarse en la línea media, anterior y/o posterior; raramente son laterales. En el margen anal pueden existir apéndices (colgajos) cutáneos, de coloración azulada o rosácea. Las fístulas perianales suelen ser complejas, múltiples y con varios orificios de salida en la zona perineal. Los abscesos perianales se manifiestan como dolor perianal y fiebre.

Se han elaborado diversos índices para evaluar de forma objetiva la actividad del proceso. Uno de los más utilizados es el *Crohn's Disease Activity Index* (CDAI) (tabla 22-3), que permite distinguir entre enfermedad

inactiva (CDAI < 150), actividad leve (150-220), moderada (220-450) y grave (> 450).

Tabla 22-3

Crohn's Disease Activity Index (CDAI)[a]

Variable	Factor multiplicador
N.° de deposiciones[b]	2
Dolor abdominal (0: ninguno; 1 o 2: intermedio; 3: intenso)[b]	5
Estado general (0: bueno; 1, 2 o 3: intermedio; 4: malo)[b]	7
N.° de complicaciones: Artralgia o artritis Iritis o uveítis Eritema nudoso, pioderma gangrenoso o estomatitis aftosa Fisura, fístula o absceso anal Fístula en otra localización Fiebre (> 37,8 °C) en semana previa	20
Uso de opiáceos para control de la diarrea (0: no; 1: sí)	30
Masa abdominal (0: no; 2: dudosa; 5: presente)	10
Diferencia del hematocrito con respecto al valor normal (47 – hematocrito [varones], 42 – hematocrito [mujeres])	6
Porcentaje de desviación de peso estándar	1

[a] Categorías de gravedad: remisión ≤ 150, leve 150-220, moderada 220-450, grave ≥ 450.

[b] Para deposiciones, dolor abdominal y estado general la puntuación es la suma de cada síntoma durante los últimos 7 días (multiplicado por el correspondiente factor).

Las características clínicas más relevantes de la EC y los elementos diferenciales con la CU se resumen en la tabla 22-4.

Tabla 22-4

Características clínicas y bioquímicas diferenciales de la colitis ulcerosa (CU) y la enfermedad de Crohn (EC)

	CU	EC
Síntomas		
Dolor	Ocasional	Frecuente
Vómitos	Raros	Ocasionales
Diarrea	Frecuente	Frecuente
Diarrea con sangre	Común	Infrecuente
Tenesmo	Común	Infrecuente
Pérdida de peso	Mínima	Frecuente
Signos		
Fisura anal	Rara	Frecuente
Fístula perianal	Rara	Frecuente
Masa abdominal palpable	Ausente	Frecuente
Complicaciones		
Hemorragia	Frecuente	Ocasional
Colangitis esclerosante	Aumentada	Rara
Colelitiasis	No aumentada	Aumentada
Nefrolitiasis	No aumentada	Aumentada
Presencia de anticuerpos		
Anticitoplasma de los neutrófilos	Común	Raro
Anti-*Sacharomyces cerevisiae*	Raro	Común

Patrones fenotípicos de la enfermedad de Crohn

Habitualmente al inicio presenta manifestaciones propias de una inflamación aguda o crónica *(patrón inflamatorio)*. En el curso de la evolución, la enfermedad puede adquirir otras características y evolucionar hacia un patrón fibroestenótico-obstructivo o un patrón penetrante-fistuloso.

En pocos pacientes la enfermedad comienza con un patrón estenosante o fistulizante.

El *patrón inflamatorio* corresponde al conjunto de características descritas anteriormente, con brotes de la enfermedad que se manifiestan por diarrea, dolor abdominal y afección del estado general.

El *patrón estenosante* puede tener varias formas. En las primeras fases del proceso, la combinación de edema y espasmo produce manifestaciones obstructivas intermitentes, principalmente en el período posprandial. Con el tiempo, esta inflamación persistente puede dar lugar a la aparición de lesiones fibroestenóticas que ocasionan repetidos episodios de obstrucción aguda, desencadenados por brotes de la enfermedad en los que se añade un componente inflamatorio. Finalmente, puede aparecer una estenosis fija con un componente predominantemente fibrótico.

En el *patrón fistulizante* se forman tractos que comunican la luz intestinal con estructuras vecinas, como consecuencia de la inflamación y ulceración transmural con afección hasta la serosa. El trayecto de las fístulas puede ser muy variable. Pueden terminar de forma ciega, para producir un absceso abdominal que se manifiesta por dolor, fiebre alta y una masa palpable dolorosa. Si el tracto penetra hacia asas intestinales vecinas se forman fístulas entero-entéricas, habitualmente ileoileales, ileocecales o ileosigmoideas. Estas fístulas cursan de forma relativamente asintomática y se descubren en el curso de exploraciones radiológicas o de la cirugía. Pueden ser causa de malabsorción cuando se establecen entre porciones proximales y distales del intestino (yeyunocólicas), debido la alteración del tránsito y al sobrecrecimiento bacteriano. Menos frecuentes pero más graves son las fístulas duodenocólicas o gastrocólicas. Las fístulas del intestino pueden también penetrar órganos vecinos como la vejiga o la vagina. Las fístulas enterovesicales se manifiestan con disuria o infecciones urinarias recurrentes; con menor frecuencia aparece neumaturia o fecaluria. Aproximadamente la mitad de los pacientes con fístula enterovesical presentan un absceso intraabdominal asociado que requerirá drenaje quirúrgico. Las fístulas enterovaginales dan lugar a dispareunia y/o flujo fecaloideo. Deben distinguirse de las rectovaginales, más frecuentes, que aparecen como extensión en profundidad de una úlcera rectal o del canal anal. Algunas fístulas con largo trayecto pueden alcanzar la piel. Estas fístulas enterocutáneas siguen los planos de menor resistencia. En enfermos

que han sido operados, drenan a través de la herida quirúrgica. Más raramente, en ausencia de cirugía previa, pueden drenar a través de la *fascia* relativamente delgada a nivel umbilical, o bien establecer un trayecto a lo largo del psoas hasta el flanco o periné.

Complicaciones

Megacolon tóxico

El megacolon tóxico es una complicación grave característica de la CU, aunque también puede darse en la EC. Suele surgir en los primeros brotes de la enfermedad. Aparece en el 2% de los casos de CU, pero su prevalencia aumenta hasta el 10% en enfermos que requieren hospitalización. En ocasiones, la causa desencadenante está relacionada con la práctica de una colonoscopia, el uso excesivo de opiáceos o anticolinérgicos, o la hipopotasemia concomitante. La principal complicación del megacolon tóxico es la perforación intestinal, que aumenta la mortalidad.

Entre las manifestaciones clínicas cabe destacar la fiebre, taquicardia, distensión y dolor abdominal, que suele ser difuso. A veces se observa dolor a la descompresión. Los ruidos intestinales se encuentran disminuidos. En sus formas más graves puede existir hipotensión.

Lo único necesario para establecer el diagnóstico es una radiografía simple de abdomen. La dilatación del colon es el signo patognomónico de esta complicación, con un diámetro habitualmente entre 8 y 9 cm. La dilatación superior a 6,5 cm indica la presencia de ulceración por debajo de la capa muscular y debe considerarse como límite para el diagnóstico. La dilatación puede restringirse a un segmento o ser generalizada; normalmente se hace más aparente en el colon transverso. La perforación intraperitoneal es la complicación más grave. El primer signo de perforación inminente es la neumatosis lineal que sigue en paralelo la pared intestinal, observada comúnmente en primer lugar en el colon sigmoide. Este hallazgo puede seguirse rápidamente de perforación intraperitoneal libre o localizada.

Cáncer colorrectal

Los pacientes con EII tienen un riesgo más elevado de padecer cáncer colorrectal que la población general. Entre diversos factores de riesgo para el desarrollo de cáncer, el más destacado es la asociación a colangitis esclerosante primaria; influyen, además, la duración y la extensión de la enfermedad y los antecedentes de cáncer de colon en familiares de primer grado. El riesgo empieza a aumentar a partir de los 8-10 años del diagnóstico y crece de forma exponencial a partir de entonces. En pacientes con colangitis esclerosante primaria el riesgo se halla aumentado desde el momento del diagnóstico. Los pacientes con colitis extensa tienen un mayor riesgo relativo (4,3-29) en comparación con los que presentan colitis izquierda (1,5-3). La afección limitada al recto no se asocia a un mayor riesgo de cáncer. En la EC, la afección de más del 30% de la superficie colónica constituye en factor de riesgo para el cáncer de colon, mientras que la afección de intestino delgado incrementa el riesgo de adenocarcinoma en esta localización.

La displasia asociada a la EII se define como una proliferación inequívocamente neoplásica del epitelio confinado a la membrana basal y sin invasión de la lámina propia. Su clasificación se limita a dos grados: displasia de bajo grado y de alto grado. El hallazgo de displasia sugiere una alta probabilidad de que exista un cáncer invasivo concomitante o de que se desarrolle en el futuro. En el 43%-62% de los casos con displasia de alto grado se detecta un carcinoma en la pieza de colectomía. En la displasia de bajo grado esta asociación es menos importante, pero no despreciable (19%). Los programas de detección precoz deben basarse en el uso de cromoendoscopia o la endoscopia de alta resolución, que facilita la identificación de las zonas displásicas y la toma de biopsias dirigidas. Estas exploraciones deberían iniciarse 8-10 años después de establecido el diagnóstico de la EII. Las recomendaciones sobre la periodicidad con que deben realizarse varían, pero en general se acepta que deberían efectuarse cada 3 a 5 años. Los pacientes con colangitis esclerosante asociada deberían ser explorados anualmente, dado el elevado riesgo de padecer cáncer en este subgrupo de pacientes.

Los enfermos en los que se detecta displasia de alto grado deben ser colectomizados. Las lesiones sobreelevadas con displasia de bajo grado pueden ser tratadas mediante resección endoscópica si la mucosa circundante a la lesión se halla libre de cambios displásicos.

Manifestaciones extraintestinales

Aunque estas afecciones son primariamente intestinales, aparecen manifestaciones extraintestinales en algún momento de la evolución hasta en un 30% de los pacientes. Estas manifestaciones pueden ser osteoarticulares, dermatológicas, orales, oculares, hepáticas y sistémicas (amiloidosis, complicaciones tromboembólicas).

La artropatía periférica aparece en un 5%-20% de pacientes afectados de EII, con más frecuencia en la EC que en la CU. El riesgo de desarrollar artropatía periférica se incrementa con la extensión de la enfermedad cólica y con la presencia de complicaciones como abscesos, enfermedad perianal, eritema nudoso, estomatitis, uveítis y pioderma gangrenoso. Generalmente aparece tras el inicio de los síntomas intestinales.

La artropatía axial es menos frecuente que la periférica. Su curso es independiente de la actividad de la enfermedad. Se divide en espondilitis anquilosante y sacroileítis. La espondilitis anquilosante suele estar asociada (50%-70% de los casos) a positividad para HLA-B27 y las manifestaciones clínicas no se diferencian de la enfermedad no asociada a patología intestinal inflamatoria. En la población general la prevalencia de espondilitis anquilopoyética es del 0,25%-1%, con un predominio de mujeres (3:1), mientras que en la población con EII la prevalencia es del 1%-6%, sin predominancia de sexo (1:1). La sacroileítis aislada puede ser asintomática, y se observan cambios en la RM hasta en un 30% de los pacientes con EII. La mayoría de los pacientes son HLA-B27 negativos y no suelen progresar hacia espondilitis anquilosante.

Las manifestaciones dermatológicas más características son el eritema nudoso y el pioderma gangrenoso. El eritema nudoso se observa con mayor frecuencia en la EC cólica que en la CU, y es más prevalente entre mujeres y en enfermos jóvenes. Los episodios de eritema nudoso tienen un curso paralelo a la inflamación intestinal. El pioderma gangrenoso es la lesión dermatológica más grave. Es más frecuente en pacientes con CU y de edad avanzada. Tiene escasa relación con la actividad de la enfermedad intestinal. Hasta el 50% de los pacientes con pioderma gangrenoso tienen una EII no diagnosticada. La lesión suele aparecer en áreas de traumatismo previo y comienza con dolor en un área localizada en la que después aparece una formación pustulosa que da lugar a la formación de un absceso

estéril que drena espontáneamente y deja una lesión ulcerosa de 2 a 4 cm. En pacientes portadores de ostomías, las lesiones de pioderma pueden aparecer en el área circundante al estoma. Además, pueden aparecer lesiones dermatológicas secundarias a la medicación como, por ejemplo, la erupción maculopapular o urticaria tras la toma de sulfasalazina o mesalazina, o lesiones psoriasiformes en pacientes tratados con fármacos anti-TNF.

Las lesiones de la mucosa oral son principalmente la estomatitis aftosa y la pioestomatitis vegetante. La estomatitis aftosa es más frecuente en la EC. Su presencia tiene una clara relación con la actividad de la enfermedad intestinal. Habitualmente se trata de lesiones indoloras. La pioestomatitis vegetante se caracteriza por la presencia de placas eritematosas y friables que pueden asociarse a abscesos asépticos. Se cree que representa una forma mucosa del pioderma gangrenoso.

Las principales complicaciones oculares son la uveítis anterior, la epiescleritis y la conjuntivitis. Su incidencia oscila entre el 2% y el 11% de los casos. Pueden aparecer episodios recurrentes, en general de modo paralelo a la EII, y en el caso de la uveítis, asociados a HLA-B27.

Se ha descrito una amplia variedad de anomalías hepáticas. Algunas, como la esteatosis, son transitorias y se han relacionado con la malnutrición proteicocalórica y el tratamiento concomitante con glucocorticoides. Otras, como los granulomas asociados a la EC, cursan de forma totalmente asintomática. La colangitis esclerosante primaria constituye la complicación hepatobiliar más frecuente. Clásicamente se ha observado en la CU (2,4%-7,5% de los casos), pero con menor frecuencia (1,2% de los casos) aparece también en la EC. Por otra parte, en más del 80% de los enfermos con colangitis esclerosante se demuestra una EII. El colangiocarcinoma se presenta en el 1% de los casos de CU de más de 10-15 años de evolución. Aparece entre la tercera y la cuarta décadas de la vida. La mayoría de las veces se asienta sobre una colangitis esclerosante primaria de larga evolución.

La amiloidosis es una complicación sistémica poco frecuente, pero con una elevada morbimortalidad. Se observa con más frecuencia en la EC cólica (0,9%) que en la CU (0,07%). El riñón es el órgano más frecuentemente afectado y el que tiene una mayor implicación pronóstica. La incidencia de complicaciones tromboembólicas clínicamente

significativas es del 1,3%. A pesar de su baja incidencia, constituyen una importante causa de muerte, ya que el 25% de los enfermos fallece durante el episodio agudo. Entre las manifestaciones extraintestinales menos frecuentes se incluyen: nefrolitiasis, anemia hemolítica Coombs positiva, pleuropericarditis, neuropatías, miopatías e hipertiroidismo.

Diagnóstico

No existe ningún dato patognomónico para establecer el diagnóstico de CU o EC, que se debe basar en un conjunto de datos clínicos, de laboratorio, exploraciones radiológicas, endoscopia y el análisis histológico de muestras biópsicas.

Datos de laboratorio

Son necesarios para detectar posibles alteraciones hematológicas o bioquímicas, y para valorar la actividad de la enfermedad. Las fases activas suelen acompañarse de aumentos de la VSG y de la proteína C reactiva, y trombocitosis. De estos, el marcador habitualmente utilizado es la proteína C reactiva, que cuenta con una sensibilidad del 50% en la CU y del 70% en la EC. Por tanto, la normalidad de este biomarcador no asegura la ausencia de actividad de la enfermedad. Las pérdidas hemáticas en heces o un bloqueo medular del hierro debido a la presencia de inflamación crónica pueden ocasionar anemia microcítica hipocroma. El hallazgo de anemia macrocítica sugiere afección del íleon terminal, con malabsorción secundaria de vitamina B_{12}. Los niveles de albúmina sérica suelen estar disminuidos en períodos de actividad grave, debido a malnutrición, a un estado hipercatabólico y a pérdidas proteicas por el tubo digestivo. Las pruebas de función hepática muestran colestasis en los casos de malnutrición o colangitis esclerosante primaria.

El laboratorio puede ayudar en el diagnóstico diferencial entre EC y CU mediante la determinación de anticuerpos perinucleares anticitoplasma de los neutrófilos (p-ANCA) y los anticuerpos anti-*Sacharomyces cerevisiase.* La positividad de los primeros se asocia a la CU y la de los segundos, a la EC. El patrón p-ANCA positivo, anti-*Sacharomyces* negativo es sugestivo de CU, y el inverso de EC.

La determinación en heces de calprotectina, una proteína muy abundante en el citoplasma de los neutrófilos, tiene una alta sensibilidad y especificidad en el momento del diagnóstico para distinguir la EII de la patología funcional, y durante el seguimiento para la detección de actividad

subclínica. La precisión diagnóstica de este biomarcador es superior a la de la proteína C reactiva.

Exploración radiológica

En la CU, la radiografía simple de abdomen puede aportar datos indicativos sobre la extensión de la enfermedad, ya que los segmentos de colon con enfermedad activa en general no contienen restos fecales. Una dilatación significativa (diámetro superior a 6,5 cm) en un paciente con enfermedad activa indica la presencia de megacolon; en estos pacientes está contraindicada la práctica de una colonoscopia.

En la EC, las pruebas de imagen seccional (ecografía, TC y RM) tienen una alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de las lesiones inflamatorias, tanto del intestino delgado como del colon. Dada la necesidad de reiterar estas exploraciones a lo largo del tiempo para la evaluación de actividad debe evitarse el uso de la TC por el riesgo de radiación, especialmente en una población joven. La RM es menos dependiente del operador que la ecografía y su uso para la evaluación de la actividad de la enfermedad es cada vez más generalizado; se ha convertido en la técnica de primera elección para la exploración del intestino delgado, así como para la detección de complicaciones como estenosis, fístulas y abscesos. Las lesiones inflamatorias más características de la EC en la RM son engrosamiento mural, hipercaptación de contraste, presencia de edema, trabeculación de la grasa perientérica y presencia de ulceraciones (fig. 22-1).

FIGURA 22-1 RM abdominal de un paciente con EC. Imagen obtenida tras administración de contraste oral (señal en T1) e intravenoso. Se observa un engrosamiento e hipercaptación de las paredes del colon ascendente y transverso *(flechas gruesas),* con presencia de ulceraciones profundas en este último *(flechas finas)*.

Endoscopia

Es la exploración habitual para evaluar los detalles de la mucosa, y permite además la toma de biopsias para establecer un diagnóstico con mayor seguridad. La colonoscopia proporciona una valiosa información para distinguir la EC de la CU, y también en el diagnóstico diferencial de estas con otras entidades. En el momento de realizar el diagnóstico, la colonoscopia debe ser completa e incluir ileoscopia, ya que el conocimiento de la localización y extensión de las lesiones es imprescindible para guiar las opciones terapéuticas.

En la CU activa el aspecto más típico es el de una mucosa eritematosa, friable y de superficie granular, con pérdida del patrón vascular normal. En los brotes más graves se observan erosiones (diámetro ≤ 5 mm) y ulceraciones (diámetro > 5 mm), que siempre aparecen sobre áreas de mucosa inflamada. Las lesiones se inician en el recto y se extienden a partir de aquí de una forma homogénea hasta una altura que puede alcanzar el ciego. La presencia de un recto endoscópicamente normal constituye un fuerte argumento en contra de la CU, a menos que el paciente haya recibido tratamiento tópico recientemente o padezca una colangitis esclerosante asociada. El íleon terminal es habitualmente normal. Pueden aparecer lesiones polipoideas que corresponden a seudopólipos o pólipos de tipo inflamatorio. En los casos de larga evolución se observa un estrechamiento de la luz y una pérdida de haustras.

En la EC, las lesiones mucosas son de distribución salteada, asimétrica y heterogénea. Las úlceras pueden estar circundadas por mucosa de aspecto normal, con preservación del patrón vascular. El carácter transmural de la inflamación propicia la aparición de úlceras profundas, que contrastan con las úlceras más superficiales de la CU. Las ulceraciones lineales o serpiginosas, alineadas según el eje longitudinal del intestino, y el patrón «en empedrado» son característicos, así como las aftas, que no se observan en la CU. En la EC, las áreas afectas pueden hallarse separadas por otras de mucosa normal, un punto que debe ser confirmado mediante la histología. El recto está indemne en el 50% de los casos y la afección del intestino delgado permite diferenciar con seguridad la EC de la CU.

En ocasiones, cuando la afección de la EC se limita al colon, puede tener una apariencia endoscópica muy similar a la CU, y no existe ningún signo endoscópico específico que permita hacer el diagnóstico definitivo de una u otra, si bien algunas características de las lesiones pueden ser orientativas.

Cabe destacar dos: 1) en la CU las úlceras nunca aparecen sobre una mucosa de aspecto normal, y 2) el patrón «en empedrado» se observa sólo en la EC. No obstante, un pequeño grupo de pacientes no se puede catalogar por cumplir criterios de ambas entidades, situación que se denomina *EII no catalogada.* El seguimiento clínico de estos pacientes suele permitir su ulterior catalogación más precisa. Cuando la duda diagnóstica persiste tras analizar una pieza de colectomía, el término empleado es *colitis indeterminada.*

Diagnóstico diferencial

En los pacientes con un brote agudo de colitis y antecedentes de EII, en la mayor parte de los casos será suficiente excluir una causa infecciosa como responsable de los síntomas, pero en los pacientes en que no se conozcan antecedentes de enfermedades intestinales el diagnóstico es más complejo. En la mayoría de los casos el diagnóstico diferencial se plantea con las infecciones intestinales. El cuadro clínico de las colitis por *Salmonella, Shigella* y *Campylobacter* es a menudo indistinguible de la EII. Endoscópicamente pueden observarse cambios inflamatorios leves, y en los casos más graves de *Salmonella* y *Shigella* puede haber grandes úlceras recubiertas de fibrina. El diagnóstico se basa en el cultivo en medios adecuados. *Yersinia enterocolitica* es un agente que produce ileítis aguda, aunque también puede ocasionar una colitis; cura de manera espontánea, a veces con una reacción granulomatosa. Hay una serie de procesos infecciosos que pueden dar lugar a la aparición de una proctitis aguda, indistinguible de la proctitis ulcerosa idiopática, incluyendo gonorrea, linfogranuloma venéreo y amebiasis. Algunas cepas de *Chlamydia* (no *Chlamydia trachomatis*) pueden producir una proctitis granulomatosa muy parecida a la EC.

La *tuberculosis intestinal* puede aparecer en un paciente con afección pulmonar conocida, pero en ocasiones surge en enfermos sin otra localización de infección micobacteriana o incluso como infección primaria. La tuberculosis intestinal se localiza predominantemente en la región ileal y el colon ascendente. Endoscópicamente destacan dos aspectos característicos: lesiones hipertróficas y ulceración. El diagnóstico se basa en la histología y el cultivo de las muestras de biopsia.

La *apendicitis aguda* puede ser clínicamente similar a la ileítis aguda, aunque suele cursar sin diarrea y evoluciona con mayor rapidez. En caso de duda entre ambas entidades es preferible operar, ya que la intervención no empeora el curso de la EC, mientras que el retraso en la intervención en una apendicitis aguda puede causar complicaciones como gangrena o perforación apendicular.

La *amebiasis* puede presentarse con diarrea con sangre y por sigmoidoscopia resulta indistinguible de la CU o la EC, aunque de forma característica aparecen úlceras con bordes mal definidos. El diagnóstico se establece mediante la búsqueda del parásito en muestras frescas de heces.

La *actinomicosis* puede afectar a veces la región ileocecal y provoca una masa inflamatoria con necrosis, fibrosis intensa y formación de fístulas. En la microscopia pueden verse grupos de hifas con infiltración leucocitaria asociada.

La *colitis por citomegalovirus* se presenta casi exclusivamente en los pacientes con inmunodeficiencias o bajo tratamiento inmunodepresor. Se trata habitualmente de una pancolitis, con lesiones que van de pequeñas vesículas y erosiones hasta úlceras profundas. El diagnóstico se confirma mediante biopsias de mucosa que demuestran las inclusiones características.

La colitis por *Clostridium difficile* se caracteriza endoscópicamente por seudomembranas blanco-amarillentas que se superponen a una mucosa muy eritematosa, pero en las formas más leves puede haber sólo edema y eritema. En la mayor parte de los casos, la colitis se localiza en la región rectosigmoidea. El diagnóstico se confirma por la presencia de la citotoxina en heces. La presencia de *C. difficile* en heces no es diagnóstica, ya que no todas las cepas producen la citotoxina.

Los pacientes que son tratados con irradiación abdominal, sobre todo en neoplasias ginecológicas o de próstata, pueden presentar entre las 2 y las 4 semanas de tratamiento una *colitis actínica* que se manifiesta con diarrea, en ocasiones con sangre y tenesmo. En este estadio, la sigmoidoscopia demuestra presencia de úlceras y friabilidad de la mucosa. Esta alteración de carácter agudo suele ser reversible. Una minoría de pacientes desarrolla una lesión crónica que se inicia varios meses después de la irradiación en forma de diarrea, enterorragia, dolor abdominal, suboclusión intestinal o incontinencia fecal. La endoscopia suele mostrar múltiples telangiectasias,

discreta ulceración y estenosis. Los hallazgos histológicos son inespecíficos, aunque es frecuente la presencia de trombosis microvascular.

En los pacientes ancianos y en aquellos con antecedentes de episodios isquémicos en otros órganos, la presencia de dolor abdominal y enterorragia debe hacer sospechar el diagnóstico de *colitis isquémica.* Esta se acompaña en ocasiones de diarrea. El diagnóstico se basa en la angio-TC y la endoscopia. Algunas *vasculitis*, entre las que se incluyen la enfermedad de Behçet y la granulomatosis con poliangitis, pueden provocar también colitis.

Otras afecciones del colon con manifestaciones clínicas que simulan la enfermedad inflamatoria incluyen la *colitis colágena* y la *colitis linfocítica.* Estas entidades se manifiestan como diarrea crónica acuosa y dolor abdominal, pero la endoscopia resulta normal, por lo que se han englobado bajo el término *colitis microscópica*. La característica histológica que define la colitis colágena es la presencia de una banda irregular de colágeno por debajo del epitelio de superficie en continuidad con la membrana basal, con un grosor igual o mayor a 10 μ, que atrapa capilares superficiales y que presenta un borde inferior irregular y desflecado. En cuanto a la colitis linfocítica, el criterio específico es la presencia de un número de linfocitos intraepiteliales > 20 por 100 células epiteliales y ausencia de engrosamiento de la banda colágena subepitelial.

Pronóstico

En los primeros 5 años tras el diagnóstico la mitad de los pacientes con CU experimentan un progresivo descenso en la actividad de la enfermedad, un 1%-10% un agravamiento del curso y un 30%-40% una actividad crónica persistente con reiteradas recurrencias. Una tercera parte de los pacientes con colitis distal progresan a formas más extensas; en el momento de la extensión, la enfermedad puede adquirir un carácter particularmente grave y refractario. En conjunto, los pacientes con CU tienen una expectativa de vida normal.

En pacientes con EC, si bien la localización anatómica de las lesiones permanece bastante constante a lo largo del tiempo, el comportamiento de la enfermedad varía considerablemente. A los 20 años de evolución de la enfermedad se habrá producido un cambio del fenotipo a patrón penetrante en el 70% de los casos y estenosante en un 15%. El 13%-20% de los pacientes con EC tienen una enfermedad crónicamente activa, el 67%-73% tiene una actividad intermitente y sólo el 10%-13% mantiene la remisión durante años. Tras 20 años el 70% de los pacientes habrán requerido algún tipo de intervención quirúrgica. La esperanza de vida de estos pacientes está ligeramente reducida.

Tratamiento

Estas enfermedades no tienen un tratamiento curativo, pero es posible suprimir de manera efectiva la inflamación intestinal y lograr la curación de las lesiones mucosas en una considerable proporción de pacientes mediante tratamiento médico. El tratamiento debe ser individualizado según las características de la enfermedad, fundamentalmente la localización de las lesiones, la gravedad del brote y la respuesta a tratamientos previos y concomitantes. En la figura 22-2 se resume el algoritmo terapéutico para la CU y en la figura 22-3, para la EC.

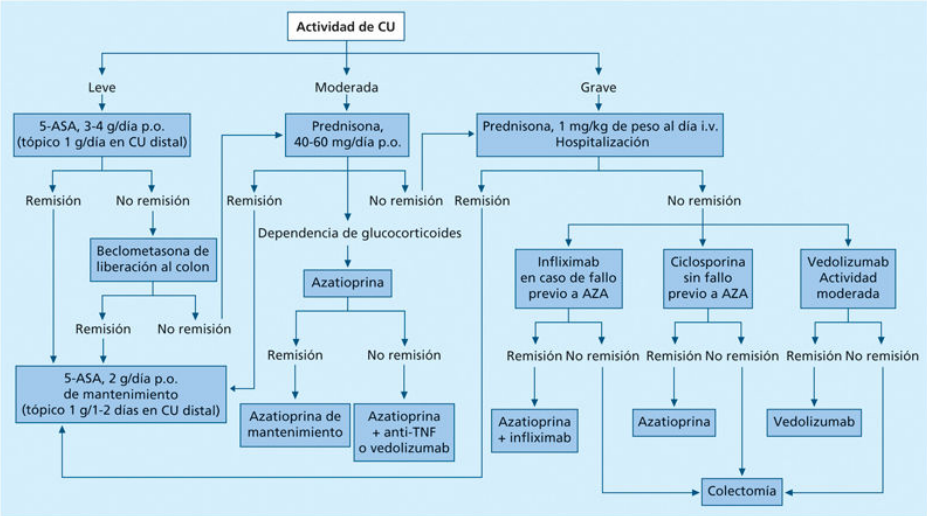


FIGURA 22-2 Algoritmo terapéutico de la colitis ulcerosa (CU) según la gravedad. Anti-TNF-α: anticuerpos del factor de necrosis tumoral α; 5-ASA: aminosalicilatos; AZA: azatioprina.

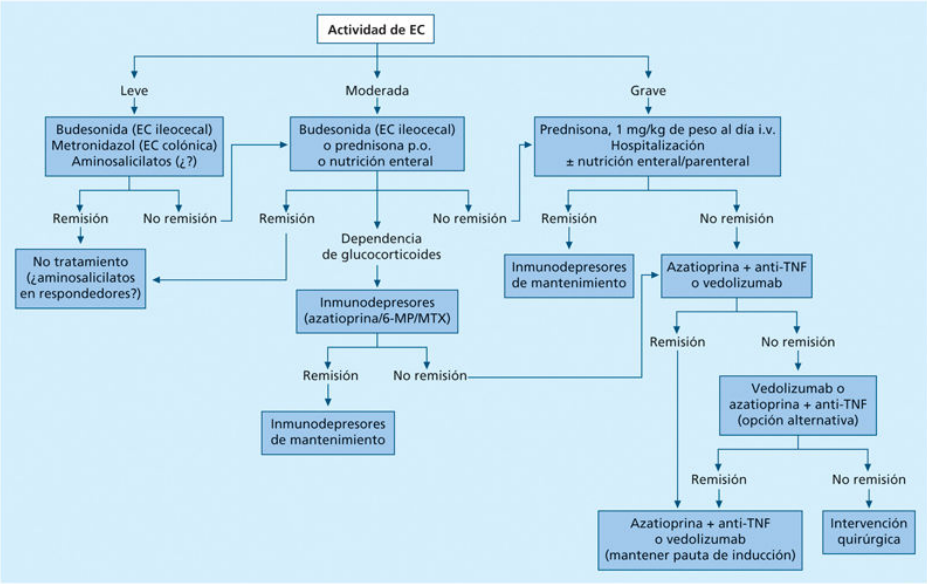


FIGURA 22-3 Algoritmo terapéutico de la enfermedad de Crohn (EC) según gravedad. 6-MP: 6-mercaptopurina; MTX: metotrexato.

Tratamiento de la colitis ulcerosa

Proctitis y proctosigmoiditis

En pacientes con proctitis o proctosigmoiditis leve o moderada, con lesiones que no se extienden más allá de 30 cm del margen anal (afectación distal), el tratamiento tópico es más eficaz que la administración oral del mismo fármaco. El tratamiento inicial de elección es la mesalazina, que puede ser administrada en forma de supositorios (en la proctitis) o como enemas o espuma (en la proctosigmoiditis). La dosis óptima para la inducción de la remisión es de 1-4 g/día. Los glucocorticoides tópicos (p. ej., triamcinolona espuma rectal, budesonida) ofrecen una alternativa a la administración local de mesalazina, aunque son menos eficaces que esta. El tratamiento tópico combinado con glucocorticoides y mesalazina es sólo discretamente superior a la mesalazina sola, por lo que puede ensayarse en pacientes con una respuesta incompleta a esta última. Una vez conseguida la remisión, los pacientes deben realizar tratamiento de mantenimiento para evitar la recurrencia, con mesalazina tópica en forma de supositorios (1 g) o enemas (1-4 g) administrados en días alternos.

Colitis izquierda y colitis extensa leve o moderada

En los enfermos con CU leve o moderada con una extensión de más de 30 cm, el tratamiento inicial de elección es la mesalazina por vía oral, administrada en forma de preparado de liberación retardada (envolturas pH-dependientes, enlace a moléculas biodegradables, matrices de liberación retardada). Aunque un enema de 60 mL puede llegar a cubrir todo el colon izquierdo, la distribución de los enemas tiene una amplia variación interindividual y es más seguro asumir que si la afectación excede los 30 cm es necesario hacer tratamiento por vía oral. La inducción de la remisión es dosis-dependiente, y hay que administrar al menos 3 g/día para lograr este objetivo. La mesalazina ha sustituido a la sulfasalazina por su menor riesgo de efectos secundarios, sobre todo intolerancia gástrica, erupción cutánea, azoospermia y reacciones lupoides. El efecto terapéutico debe observarse en el plazo de 2-4 semanas y la dosis de inducción debe mantenerse durante períodos de 6-8 semanas. Los pacientes que no responden al tratamiento con mesalazina deben ser tratados con glucocorticoides; la dosis inicial debe ser equivalente a 0,75 mg/kg de prednisona administrados en dosis única matutina, y ha de reducirse de forma progresiva hasta suprimir el fármaco en 8-12 semanas. En pacientes con brotes leves o moderados puede utilizarse un glucocorticoide de liberación controlada (p. ej., beclometasona, 5-10 mg al día) para minimizar los efectos adversos sistémicos de los glucocorticoides. Cuando no se obtiene una respuesta adecuada a los glucocorticoides en el plazo de 1-2 semanas debe iniciarse tratamiento de tercera línea con un fármaco biológico incluyendo los anticuerpos anti-TNF-α (infliximab, adalimumab o golimumab), un anticuerpo antiintegrina $\alpha_4\beta_7$, que inhibe el reclutamiento de leucocitos hacia el intestino inflamado (vedolizumab), o un anticuerpo anti-IL-12/IL-23 (ustekinumab). Una alternativa a estos tratamientos biológicos y de eficacia similar es el inhibidor de Janus cinasas tofacitinib, con potenciales ventajas sobre los anticuerpos por la ausencia de inmunogenicidad y la relación lineal entre dosis y niveles plasmáticos. La eficacia de las opciones de tercera línea es similar y no se conocen predictores de respuesta a ninguno de estos fármacos; en caso de que el paciente no presente una respuesta adecuada tras 8 semanas de tratamiento debe considerarse el cambio a otro fármaco de tercera línea. Si el paciente

presenta un deterioro de su estado clínico debe considerarse el tratamiento quirúrgico mediante colectomía.

Una vez alcanzada la remisión clínica se debe iniciar tratamiento de mantenimiento, ya que de lo contrario la mitad de los pacientes presentarán una recidiva dentro del año que sigue a la inducción de la remisión. En pacientes que han respondido al tratamiento con mesalazina o glucocorticoides, el tratamiento de mantenimiento se basará en la administración de mesalazina a dosis de 2 g al día, que reduce la probabilidad de recidiva a la mitad. Cuando se ha utilizado terapia biológica o tofacitinib para inducir la remisión y se ha obtenido respuesta, esta puede ser mantenida mediante la administración continuada del mismo fármaco.

Colitis ulcerosa grave

Los pacientes con enfermedad grave deben ser hospitalizados. Se debe practicar una radiografía simple de abdomen para descartar la presencia de megacolon tóxico, un coprocultivo, estudio de parásitos y el análisis de la toxina de *Clostridium difficile* en heces para excluir infecciones concomitantes. La colitis por citomegalovirus se descarta mediante inmunohistoquímica en una biopsia. El tratamiento inicial consiste en la administración de prednisona en dosis de 1 mg/kg por vía i.v. Si no se obtiene una respuesta en un período de 3-5 días, debe iniciarse tratamiento de tercera línea con ciclosporina i.v. (2-4 mg/kg al día) si el paciente no ha presentado fracaso previo a azatioprina como tratamiento de mantenimiento, o con el anticuerpo anti-TNF infliximab (5 mg/kg, semanas 0, 2 y 6), ya que este es el único fármaco biológico que ha sido ensayado en la CU grave. Alternativamente se puede considerar también la colectomía. Es crucial no demorar la introducción de estos fármacos de tercera línea en pacientes con un brote grave de CU con respuesta inadecuada a los glucocorticoides ya que el riesgo de complicaciones y de mortalidad no es despreciable. Asimismo, tras la introducción de medicación de tercera línea, la vigilancia de estos pacientes debe ser estrecha ya que el porcentaje de respuestas en esta situación clínica se sitúa en torno al 50%, por lo que la mitad de los pacientes requerirán finalmente ser operados. Los pacientes con megacolon tóxico requieren a menudo intervención quirúrgica urgente. Cuando no hay signos de infección ni peritonismo, y el estado del paciente

lo permite, puede hacerse inicialmente tratamiento médico, pero la falta de respuesta en un período de 24-48 h es indicación de intervención quirúrgica. Por lo que se refiere al tratamiento de mantenimiento en respondedores, se seguirá la misma pauta que la indicada en el apartado anterior. En pacientes que responden a ciclosporina, el tratamiento de mantenimiento será la administración de azatioprina a dosis de 2-2,5 mg/kg/día.

Colitis crónica activa o corticodependiente

Algunos pacientes presentan una actividad crónica persistente, o experimentan recurrencias al disminuir o inmediatamente después de retirar los glucocorticoides (corticodependencia). El tratamiento con azatioprina (2,5 mg/kg al día) o mercaptopurina (1,5 mg/kg al día) es eficaz en estas situaciones hasta lograr la remisión de la enfermedad y facilitar la retirada completa de los glucocorticoides en la mitad de los pacientes. El inicio del efecto tarda habitualmente 2-3 meses, por lo que se debe hacer una lenta retirada de los glucocorticoides a lo largo de este período de tiempo. Los pacientes deben ser sometidos a frecuentes controles de hemograma, inicialmente cada 3 semanas y después cada 3-4 meses. La determinación de la actividad tiopurina-metil-transferasa es útil para identificar a los pacientes con baja actividad del enzima (0,3% de la población) y que desarrollan toxicidad medular al administrar el fármaco. Una vez iniciado este tratamiento debe mantenerse al menos 4 años, ya que su interrupción se asocia a un elevado índice de recurrencias.

Otros tratamientos de tercera línea, incluyendo anticuerpos anti-TNF, anti-integrina $\alpha_4\beta_7$ o anti-IL12/IL23, o el inhibidor de Janus cinasas tofacitinib, constituyen también alternativas terapéuticas eficaces en pacientes con enfermedad crónica activa o corticodependiente, tanto para la inducción como para el mantenimiento de la remisión.

Tratamiento de la enfermedad de Crohn

La elección del tratamiento para la EC viene determinada básicamente por la localización de la enfermedad, la gravedad, la presencia de manifestaciones extraintestinales y el curso de la misma a lo largo del

tiempo. Otros factores que han de considerarse son el estado de nutrición y, en la infancia o adolescencia, el crecimiento.

Enfermedad ileal, ileocólica o cólica

En los brotes leves de la enfermedad se puede iniciar el tratamiento con un preparado de mesalazina. La sulfasalazina no es eficaz en el tratamiento de la ileítis, probablemente por el requerimiento de las bacterias del colon para activar el fármaco (romper el enlace azo de la mitad sulfamida con el salicilato). Para inducir la remisión, estos fármacos deben emplearse a dosis altas (4 g/día) y aun así la eficacia es muy baja, claramente inferior a la de los glucocorticoides, incluida la budesonida. El metronidazol (10-20 mg/kg) tiene una eficacia similar a los preparados de mesalazina en el tratamiento de los pacientes con ileocolitis o colitis leve o moderada, pero no es tan eficaz en casos de ileítis. La respuesta al tratamiento en estos pacientes debe evaluarse a las 2-4 semanas. El tratamiento debe mantenerse hasta que se logre la remisión o se considere que ha fracasado. Los pacientes sin respuesta deben ser tratados como la enfermedad moderada.

Los pacientes con EC y actividad moderada y los que no responden al tratamiento de un brote leve con mesalazina deben ser tratados con prednisona 40-60 mg al día. Cuando el paciente inicia la respuesta, esta dosis se reduce paulatinamente a lo largo de un período de 2-3 meses. La formulación de budesonida con cubierta entérica a dosis de 9 mg/día tiene una eficacia similar a 40 mg de prednisona para el tratamiento de la enfermedad ileal o de íleon y colon derecho, pero no es eficaz en el tratamiento de la EC de otra localización, ya que la liberación del fármaco se produce sólo en esta región. Los efectos secundarios de budesonida son considerablemente menores que los asociados a la administración de 40 mg de prednisona, aunque puede producir algún grado de supresión suprarrenal. La budesonida es más eficaz que los preparados de mesalazina para el tratamiento de la EC ileocólica leve o moderada. La asociación de preparados de mesalazina al tratamiento con glucocorticoides no aumenta la eficacia.

Las dietas elementales o poliméricas tienen una eficacia demostrada para la inducción de la remisión en la EC, y constituyen una alternativa a los glucocorticoides, por lo que son utilizadas en el tratamiento de la EC

pediátrica. El cumplimiento del tratamiento es difícil en adultos. La recurrencia de la actividad inflamatoria al interrumpir la dieta es alta.

Los pacientes con síntomas persistentes a pesar del tratamiento con glucocorticoides, y los que presentan un cuadro grave, con fiebre, vómitos, evidencia de obstrucción intestinal, signos de irritación peritoneal, desnutrición marcada o evidencia de absceso deben ser hospitalizados. Debe administrarse terapia de soporte con corrección de los desequilibrios hidroelectrolíticos por vía parenteral. Se puede mantener la dieta oral en todos los casos que no exista oclusión intestinal o dolor abdominal intenso con la ingesta; en estos casos se interrumpe la dieta y se inicia alimentación parenteral. La oclusión intestinal puede deberse a estenosis inflamatoria o fibrosis. La lesión estenótica puede responder inicialmente a los glucocorticoides si tienen un componente inflamatorio asociado, pero los síntomas recurren a menudo al reducir la dosis de glucocorticoides, y en estos casos debe considerarse la opción quirúrgica. En los pacientes con enfermedad grave se debe administrar prednisona por vía parenteral a dosis de 1 mg/kg/día. Los pacientes que no responden a los glucocorticoides pueden responder al tratamiento con anticuerpos anti-TNF o anti-integrina $\alpha_4\beta_7$ o anti-IL-12/IL-23 (v. Enfermedad corticorresistente, a continuación).

Enfermedad corticodependiente y corticorresistente

Dos grupos de pacientes constituyen situaciones clínicas de difícil aproximación: aquellos que no responden a dosis adecuadas de glucocorticoides (corticorresistentes) y los que presentan un nuevo brote de actividad inflamatoria al disminuir la dosis o retirar dicho fármaco (corticodependientes). El primer eslabón en el tratamiento de la enfermedad corticodependiente es la introducción de azatioprina (2,5 mg/kg) o 6-mercaptopurina (1,5 mg/kg). Debe tenerse en cuenta que el inicio de la respuesta a estos fármacos tarda entre 2 y 3 meses, por lo que en casos de corticodependencia deberían mantenerse los glucocorticoides durante los primeros meses. El metotrexato (25 mg/semana subcutáneo) es también eficaz para el tratamiento de la EC corticodependiente o corticorresistente y en el mantenimiento de la remisión (15 mg/semana subcutáneo). El efecto del metotrexato es más rápido que el de las tiopurinas, hasta alcanzar una

eficacia plena a la semana 8, y permite el inicio de la reducción de la dosis de glucocorticoides a partir de la segunda semana de tratamiento.

En pacientes corticorresistentes o en situación de corticodependencia en la que sea preferible evitar los esteroides debe utilizarse cualquiera de los anticuerpos anti-TNF-α que han mostrado eficacia en la EC: infliximab (5 mg/kg, semanas 0, 2 y 6, y después cada 8 semanas), o adalimumab (160 mg semana 0, 80 mg semana 2, y después 40 mg cada 2 semanas); o bien utilizar un anticuerpo antiintegrina $\alpha_4\beta_7$ (vedolizumab 300 mg, semanas 0, 2 y 6, y después cada 8 semanas), o bien un anticuerpo anti-IL-12/IL-23 (ustekinumab, 6 mg/kg semana 0, y 90 mg s.c. cada 8-12 semanas).

Los pacientes que a pesar del tratamiento inmunodepresor (azatioprina o metotrexato) mantienen actividad de la enfermedad, y los casos con brotes graves en los que no es posible aguardar el tiempo que tarda en iniciar su efecto el tratamiento con estos fármacos, se pueden beneficiar del tratamiento con terapia biológica o inhibidores de Janus cinasas según las pautas descritas anteriormente.

Entre los efectos secundarios asociados a la administración de inmunodepresores debe destacarse el aumento del riesgo de infecciones. En pacientes que vayan a ser tratados con anticuerpos anti-TNF, anti-integrina $\alpha_4\beta_7$ o anti-IL-12/IL-23, o inhibidores de Janus cinasas debe descartarse especialmente la presencia de procesos sépticos y tuberculosis activa o latente, y tratar estos procesos antes de iniciar el tratamiento con el fármaco biológico.

Enfermedad perianal

Los abscesos perianales o perirrectales requieren drenaje quirúrgico. Las lesiones perianales no supurativas responden, en general, al tratamiento con metronidazol aislado o en combinación con ciprofloxacino. Los pacientes con enfermedad perianal fistulosa que no responden al tratamiento con antibióticos e inmunodepresores deben ser tratados con un anticuerpo anti-TNF-α o anti-IL-12/IL-23 según las pautas descritas previamente. La administración sostenida de estos fármacos es también eficaz para mantener la respuesta. Antes de realizar tratamiento con un tratamiento inmunosupresor es imprescindible descartar la presencia de colecciones sépticas perianales mediante RM. En pacientes con enfermedad perianal

fistulizante sin actividad de la enfermedad luminal, el tratamiento local con inyección de células mesenquimales estromales es una alternativa tan eficaz como el tratamiento biológico, sin efecto inmunosupresor sistémico y, por tanto, más segura.

Tratamiento de mantenimiento

Ni sulfasalazina ni mesalazina son eficaces para mantener la remisión inducida mediante tratamiento con glucocorticoides en la EC, mientras que sí lo son azatioprina y mercaptopurina. Estos fármacos disminuyen el requerimiento de glucocorticoides y mantienen la remisión, aunque los riesgos asociados a la administración de inmunodepresores (infecciones, procesos linfoproliferativos, fotosensibilidad), aconsejan restringir su uso a los pacientes con enfermedad crónica activa o corticodependiente.

Dado el elevado número de pacientes que presentan una recurrencia de la EC tras la intervención quirúrgica, los pacientes operados deberían recibir tratamiento para prevenirla. El tratamiento con sulfasalazina o mesalazina durante 3 años a dosis de 3 g/día tiene un efecto muy modesto sobre el riesgo de recurrencia posquirúrgica. El tratamiento con metronidazol a dosis de 20 mg/kg durante un año reduce la recurrencia posquirúrgica, pero la administración del fármaco durante períodos más prolongados puede asociarse a un elevado riesgo de neurotoxicidad. Diversas evidencias indican que azatioprina y mercaptopurina son eficaces en el mantenimiento de la remisión tras la intervención quirúrgica, mayor que los preparados de mesalazina. En pacientes que han presentado un curso notablemente grave de la enfermedad antes de la cirugía puede considerarse el tratamiento de mantenimiento con un fármaco biológico. La recurrencia de lesiones precede en el tiempo a la recurrencia clínica (síntomas), por lo que tras la cirugía de resección es aconsejable realizar una endoscopia para valorar la recurrencia de lesiones a los 6-12 meses de la intervención e intensificar el tratamiento en caso de recurrencia. El tabaquismo tiene un efecto nocivo en el curso de la EC y favorece la recurrencia, por lo que se debe aconsejar el abandono de este hábito.

Tratamiento quirúrgico

La resección quirúrgica del intestino inflamado no cura la EC, salvo en el caso de la colectomía en pacientes con enfermedad limitada al colon. Sin embargo, hasta dos terceras partes de los pacientes requerirán intervención para el tratamiento de perforación, hemorragia, oclusión persistente o recurrente, abscesos (no drenables por vía percutánea) o enfermedad grave que no responde al tratamiento médico.

La posibilidad de reducir el riesgo de recurrencia posquirúrgica con un tratamiento médico de mantenimiento hace injustificable la prolongación de tratamientos médicos que no logran el control de la enfermedad con el fin de «evitar la intervención quirúrgica». El objetivo primario del tratamiento en la EC es recuperar el estado de salud y bienestar. La opción de tratamiento médico es aceptable si consigue estos objetivos. De lo contrario, ni el paciente ni el médico deben contemplar la operación como un «fracaso», cuando para una proporción importante de pacientes constituye la opción que logrará el control de la enfermedad de forma más rápida, segura y eficaz.

En pacientes graves refractarios al tratamiento médico, en los que la intervención quirúrgica no puede ser contemplada por la extensión o la localización de las lesiones, puede considerarse el trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos como una alternativa terapéutica capaz de inducir la remisión en un alto porcentaje de pacientes, aunque comporta un notable riesgo y toxicidad.

Enfermedad inflamatoria del intestino y embarazo

La mayoría de enfermas con EII son jóvenes y desean tener descendencia. Como es lógico, muchas pacientes están intranquilas con respecto a su tratamiento antes de la concepción y durante el embarazo. El factor de riesgo más importante para el aborto en la EII es la propia actividad inflamatoria. El objetivo del tratamiento médico es, por tanto, mantener la remisión. La mesalazina es un fármaco seguro durante el embarazo y la prednisona se asocia sólo a un incremento marginal del riesgo de malformaciones congénitas (sobre todo labio leporino y/o paladar hendido). Metotrexato y tofacitinib son teratogénicos, por lo que se debe aconsejar a

los pacientes (tanto varones como mujeres) que pospongan la concepción hasta 3 meses después de haber abandonado este tratamiento. Azatioprina y mercaptopurina no son teratogénicas en mujeres, tanto antes de la concepción como durante el embarazo, y es preferible mantener este tratamiento en pacientes con historia de EII grave o con frecuentes recurrencias. No hay datos sobre la existencia de malformaciones congénitas como resultado del uso de azatioprina en varones. Por último, la terapia biológica (anticuerpos anti-TNF, anti-integrina $\alpha_4\beta_7$ o anti-IL-12/IL-23) parece segura durante el embarazo, y se elimina en muy reducida cantidad por la leche materna, por lo que puede ser mantenida durante el embarazo y lactancia.

Bibliografía especial

Gomollón F, Dignass A, Annese V, Tilg H, Van Assche G, Lindsay JOJ3rd, et al. European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease. *J Crohns Colitis*. 2017;11(1):3–25.

Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, Ardizzone S, Armuzzi A, Barreiro-de Acosta M, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. *J Crohns Colitis*. 2017;11(6):649–670.

Panés J, Rimola J. Perianal fistulizing Crohn's disease: pathogenesis, diagnosis and therapy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;14(11):652–664.

23

Tumores del intestino

A. Castells Garangou

Tumores del intestino delgado

Tumores benignos

Los tumores benignos del intestino delgado pueden ser asintomáticos y su diagnóstico se realiza en la mayoría de las ocasiones de forma incidental en una laparotomía, en un estudio necrópsico o en el transcurso de alguna exploración diagnóstica indicada por motivos ajenos. Su incidencia es similar en varones y mujeres, y pueden diagnosticarse a cualquier edad, aunque es más frecuente que se detecten en edades avanzadas. Cuando ocasionan síntomas, los más frecuentes son los derivados de la obstrucción que producen al tránsito intestinal, por sí mismos o al provocar una invaginación. En este caso se manifiestan con dolor abdominal intermitente de tipo cólico y distensión abdominal. Otra forma de presentación clínica es la hemorragia digestiva aguda o, con mayor frecuencia, anemia crónica por pérdidas ocultas de sangre en las heces.

A diferencia de los tumores benignos de colon, fácilmente detectables por colonoscopia, los del intestino delgado suelen ser de difícil diagnóstico. En estos, los métodos diagnósticos de elección son la cápsula endoscópica, la enteroscopia y la entero-RM.

Los tumores benignos del intestino delgado representan algo menos del 5% del conjunto de tumores del tubo digestivo. Los adenomas, leiomiomas y lipomas son los más frecuentes, mientras que de forma excepcional pueden encontrarse también hamartomas, fibromas, angiomas y tumores neurogénicos.

Los adenomas más frecuentes del intestino delgado son los adenomas de las glándulas de Brunner, que son formas localizadas de hiperplasia, los adenomas de células insulares, que se producen como consecuencia del desarrollo heterotópico de tumores pancreáticos, y los adenomas papilares polipoideos, frecuentes en el íleon; en una cuarta parte de estos últimos pueden detectarse signos de transformación neoplásica, especialmente cuando su tamaño es grande.

Los leiomiomas son los segundos tumores benignos en orden de frecuencia en el intestino delgado y pueden hallarse en cualquier

localización. Inciden por igual en ambos sexos y suelen diagnosticarse en edades avanzadas por síntomas de obstrucción intestinal o hemorragia.

Los lipomas representan el 8%-20% de todos los tumores benignos del intestino delgado y se localizan predominantemente en el íleon. Su tamaño en el momento del diagnóstico suele ser grande, y los síntomas son similares a los de otros tumores benignos.

Tumores malignos

Los tumores malignos más frecuentes del intestino delgado son adenocarcinoma, linfoma, sarcoma y carcinoide. De forma excepcional pueden encontrarse tumores metastásicos, en especial secundarios a melanoma, cáncer de mama o hipernefroma.

Adenocarcinoma intestinal

Es el tumor maligno más común del intestino delgado y suele originarse en un adenoma. En más del 90% de los casos se localizan en el duodeno distal y en la parte proximal del yeyuno. Su frecuencia es mayor en varones en la sexta década de la vida. La incidencia del adenocarcinoma intestinal aumenta en pacientes afectos de determinadas enfermedades intestinales. Así, en la enfermedad de Crohn existe un riesgo relativamente elevado de padecer este tumor, en particular en la zona afecta por el proceso inflamatorio; el riesgo de degeneración neoplásica es mayor en los pacientes a los que se ha practicado una derivación de la zona estenosada. En la poliposis adenomatosa familiar, en el síndrome de Peutz-Jeghers y en el síndrome de Lynch, la incidencia de adenocarcinoma del intestino delgado es también más elevada que en la población general.

Este tumor suele afectar a un segmento intestinal corto, con crecimiento anular y tendencia a la estenosis y la ulceración. La obstrucción intestinal y la hemorragia explícita u oculta son los síntomas más frecuentes. Los adenocarcinomas duodenales localizados en la proximidad de la ampolla de Vater suelen provocar ictericia obstructiva clínicamente indistinguible de la causada por otros tumores periampulares (v. cap. 30, Ictericias y enfermedades de las vías biliares).

La endoscopia con biopsia suele ser diagnóstica en el adenocarcinoma duodenal, aunque la radiología convencional con bario suele ser muy sugestiva (fig. 23-1). En localizaciones más distales, la radiología convencional con bario, la enteroclisis o la entero-RM suelen mostrar un segmento intestinal estenosado, irregular, con pérdida completa del patrón mucoso y dilatación preestenótica. Aunque puede observarse nodulación o ulceración, estos signos son más frecuentes en los linfomas y leiomiosarcomas. La cápsula endoscópica facilita la identificación de estas lesiones, mientras que la enteroscopia permite la confirmación histológica mediante toma de biopsias. La TC o la ecografía son útiles cuando la masa tumoral es grande y, además, proporcionan datos sobre la posible invasión de órganos adyacentes.

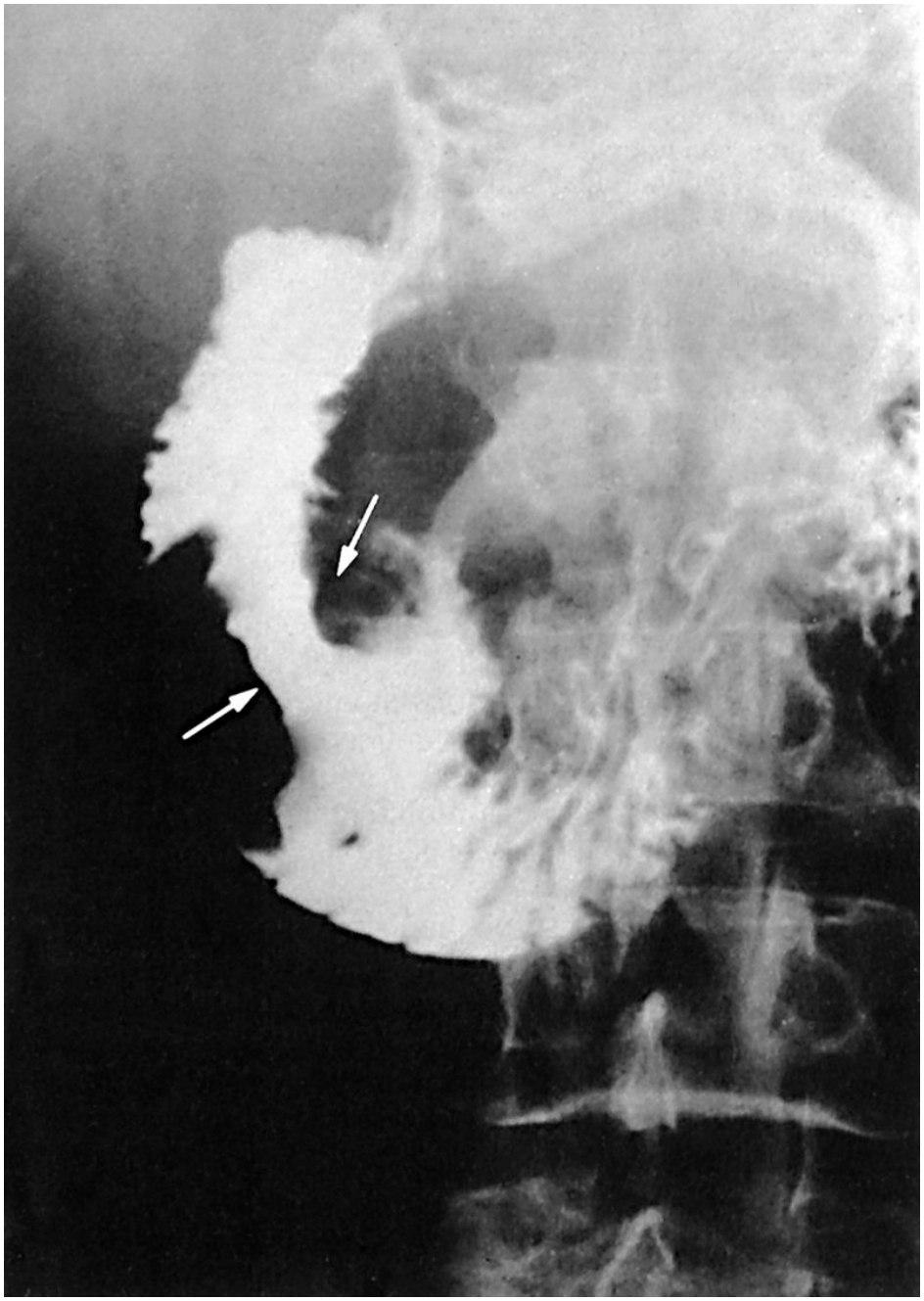


FIGURA 23-1 Aspecto radiológico característico del cáncer duodenal, con estenosis irregular de bordes sobreelevados (imagen «en servilletero») en la segunda porción *(flechas).*

El tratamiento es quirúrgico y requiere la práctica de resecciones amplias del segmento afectado, incluido el mesenterio y zonas linfáticas contiguas. El pronóstico es malo, puesto que alrededor del 80% de los casos tiene diseminación metastásica en el momento del diagnóstico. La supervivencia

a los 5 años es inferior al 20% después de la resección quirúrgica. La utilidad de la quimioterapia o la radioterapia no está bien establecida.

Linfoma intestinal

El linfoma primario de intestino delgado tiene su origen en el tejido linfoide de la mucosa y submucosa y, en su mayoría, corresponde a linfoma de células B grandes. Para considerarlo primario debe cumplir los siguientes requisitos: a) ausencia de ganglios palpables; b) ausencia de linfadenopatía mediastínica en la radiografía de tórax; c) extensión de sangre periférica normal; d) afección exclusiva de intestino y ganglios linfáticos regionales en la laparotomía, y e) hígado y bazo no afectados, a excepción del compromiso por contigüidad.

El linfoma intestinal primario representa un espectro de distintas entidades que incluye linfoma del tejido linfoide asociado a mucosa (MALT), poliposis linfomatoide, linfoma de células T asociado a enteropatía, y enfermedad linfoproliferativa del intestino delgado. El linfoma de tipo MALT suele afectar al estómago y es infrecuente en el intestino; su rasgo distintivo es la lesión linfoepitelial formada por invasión de la mucosa por células semejantes a centrocitos (v. Tumores gástricos y del duodeno, en cap. 16). La poliposis linfomatoide es un tipo infrecuente de linfoma primario que se caracteriza por la presencia de lesiones polipoideas extensas en diferentes regiones gastrointestinales. Histológicamente afecta a la mucosa y la submucosa, y se caracteriza por linfocitos atípicos con origen en las zonas del manto de los folículos. Los linfomas asociados a enteropatía tienen su origen, a diferencia del resto de linfomas, en células T, y se caracterizan por atrofia vellositaria, plasmocitosis de la lámina propia e incremento de linfocitos intraepiteliales. Esta enfermedad linfomatosa se diagnostica en el 7%-12% de los pacientes con celiaquía. La enfermedad inmunoproliferativa del intestino (también llamado *linfoma mediterráneo*) es una enfermedad casi exclusiva de árabes y judíos del área mediterránea. Afecta de forma difusa al intestino delgado y se caracteriza por infiltración de linfocitos y células plasmáticas de la lámina propia. Se asocia a infección intestinal por diversos microorganismos y parásitos, y a la aparición de un clon productor de una cadena pesada ligada a IgA.

Los síntomas del linfoma intestinal dependen de la localización y extensión del tumor. El cuadro clínico de los linfomas localizados no difiere del de otras neoplasias del intestino delgado. Suelen presentarse con dolor abdominal de tipo cólico, náuseas, vómitos, pérdida de peso, alteración del ritmo intestinal y, a menudo, síndrome anémico. La perforación intestinal causada por la tendencia ulcerativa del crecimiento tumoral se produce en el 20%-25% de los casos. Dadas las características del crecimiento de este tumor, con poca tendencia a ocluir la luz intestinal, los síntomas de obstrucción completa suelen ser más tardíos que en otras neoplasias. Es frecuente la hemorragia, en general de forma intermitente y poco cuantiosa, que origina anemia ferropénica por pérdidas crónicas. En los linfomas difusos que se diagnostican en los países occidentales la afección predomina por lo general en el íleon, mientras que en la enfermedad inmunoproliferativa intestinal la afección suele ser más intensa en el duodeno y el yeyuno. En ambos casos, los síntomas más frecuentes son mal estado general, fiebre, dolor abdominal y síntomas de malabsorción, como diarrea, pérdida de peso, edemas y anemia. En el síndrome inmunoproliferativo es muy frecuente hallar una acropaquia manifiesta en la exploración física.

A menudo resulta difícil establecer el diagnóstico. La radiografía con contraste puede proporcionar un alto índice de sospecha de esta neoplasia. En el linfoma localizado suele apreciarse una masa infiltrante que no reduce excesivamente la luz intestinal. El diagnóstico diferencial radiológico debe hacerse con la enfermedad de Crohn, otras neoplasias y la tuberculosis en casos con afección de la región ileocecal. En el linfoma difuso, la imagen radiológica puede ser similar a la del esprúe, con fragmentación y floculación de la columna de bario, o bien puede observarse engrosamiento de los pliegues intestinales junto con infiltración transmural de la pared y defectos nodulares múltiples, con un patrón radiológico similar al de otras enfermedades del intestino (linfangiectasia intestinal, hiperplasia nodular linfoide, amiloidosis, etc.). La gastroduodenoscopia es útil en el linfoma de localización duodenal, pero en el linfoma difuso debe recurrirse a la toma de biopsias mediante enteroscopia, que suelen proporcionar el diagnóstico en el 60% de los casos.

En el diagnóstico de linfoma difuso son útiles las pruebas genéricas de malabsorción (grasa en heces, D-xilosa) y las específicas de

sobrecrecimiento. En este tipo de linfomas se detecta habitualmente un notable incremento de la actividad de la fosfatasa alcalina en suero.

Aproximadamente en el 40% de los pacientes con enfermedad inmunoproliferativa del intestino se detectan cadenas pesadas de inmunoglobulinas en sangre y orina, así como una banda anómala entre las α_2-globulinas y las β-globulinas.

Antes de decidir el tratamiento es necesario determinar el estadio de la enfermedad, para establecer el pronóstico y delimitar la utilidad de la cirugía. Para ello debe recurrirse a la laparotomía o laparoscopia, la biopsia hepática y el estudio de la médula ósea.

Existe controversia respecto a las indicaciones del tratamiento quirúrgico en el linfoma intestinal localizado. Así, deben intervenirse los linfomas que provocan obstrucción, perforación o hemorragia, mientras que en los linfomas no complicados, con tumores de pequeño tamaño, histología de bajo grado y ausencia de diseminación, pueden tratarse con quimiorradioterapia. En los tumores de mayor tamaño y extensión suele ser precisa la cirugía. Como complemento del tratamiento quirúrgico puede indicarse la poliquimioterapia de tipo CHOP (ciclofosfamida, adriamicina, vincristina y prednisona; v. sección XIV, Hematología).

En el linfoma difuso con malabsorción, las medidas sustitutivas con triglicéridos de cadena media, suplementos de hierro y vitaminas mejoran la desnutrición habitual en estos pacientes. En la enfermedad inmunoproliferativa se han descrito buenas respuestas al tratamiento con tetraciclinas, a dosis de 2 g/día, administradas durante períodos prolongados. Este hecho refleja probablemente la mejoría del síndrome de sobrecrecimiento bacteriano asociado.

Sarcomas

Los sarcomas son tumores malignos mesenquimales de origen diverso (leiomiosarcoma, fibrosarcoma, liposarcoma, angiosarcoma y neurofibrosarcoma). El más frecuente es el leiomiosarcoma, que representa el 20% de todos los tumores malignos del intestino delgado. Se localiza preferentemente en la pared del yeyuno y del íleon. Se presenta con igual incidencia en ambos sexos y suele diagnosticarse entre la quinta y la

séptima década de la vida. Por lo general, los leiomiosarcomas son tumores de gran tamaño, con tendencia a la ulceración central.

Los síntomas son superponibles a los de otros tumores localizados en el intestino delgado, con dolor cólico abdominal y, a menudo, hemorragia. Debido a su gran tamaño, en ocasiones se detecta una masa en la palpación abdominal.

En la radiografía con bario suele observarse una masa de notable tamaño que desplaza las asas intestinales próximas y que presenta a menudo un cráter ulceroso en su parte central. Debido a su localización yeyunal o ileal, el diagnóstico histológico suele obtenerse mediante enteroscopia, aunque en ocasiones es necesario recurrir a la laparoscopia o, incluso, a la laparotomía. El único tratamiento útil es la resección quirúrgica. La quimioterapia no parece ser efectiva en este tipo de tumor. La supervivencia a los 5 años es de alrededor del 50%.

Tumor carcinoide

Su cuadro clínico se describe con detalle en el capítulo 242, Síndrome carcinoide.

Pólipos intestinales

Se denomina *pólipo intestinal* a todo tumor circunscrito que protruye desde la pared a la luz intestinal. La definición obedece, por tanto, a una descripción macroscópica, con independencia de sus características histológicas. Según la superficie de fijación a la pared intestinal, los pólipos pueden ser pediculados, sésiles o planos. Según el número de lesiones se clasifican en únicos o múltiples; cuando el número es muy elevado (más de 100) se habla de *poliposis intestinal*, que constituye una entidad nosológica diferenciada (v. Síndromes de poliposis intestinal). Aunque su localización más frecuente es el intestino grueso, también pueden hallarse en cualquier otro sector del tubo digestivo.

Según sus características histológicas, los pólipos colónicos se clasifican en adenomas (67%), pólipos o lesiones serradas (11%) y una miscelánea (22%) que incluye pólipos inflamatorios, juveniles, mucosos, hamartomatosos y otras lesiones no mucosas.

Pólipos adenomatosos

Concepto

Los pólipos adenomatosos o adenomas colorrectales constituyen una familia de neoplasias mucosas con diversidad de apariencia externa pero que comparten características genéticas, fenotípicas y evolutivas esenciales. Histológicamente se definen como una proliferación no invasiva de células epiteliales y se clasifican en: adenomas tubulares (85%), tubulovellosos (10%) y vellosos (5%). En función de las anormalidades citológicas y estructurales pueden presentar displasia de bajo o alto grado (cuadro 23-1). Esta última situación corresponde al carcinoma intraepitelial, en el cual los focos neoplásicos quedan confinados dentro de la membrana basal, y que junto con el carcinoma intramucoso, en el cual las células neoplásicas invaden la lámina propia sin superar la capa *muscularis mucosae*, constituyen el anteriormente denominado *carcinoma in situ*, cuya capacidad de diseminación es nula. Es importante diferenciar esta entidad del *pólipo maligno*, que representa un adenoma en el que se ha originado un

adenocarcinoma que infiltra hasta la capa submucosa y, consecuentemente, constituye un carcinoma invasivo precoz (pT1 de la clasificación TNM).

Cuadro 23-1 Características de los pólipos adenomatosos detectados en el transcurso de una primera exploración colonoscópica

Tipo histopatológico

Tubulares: 87%
Tubulovellosos: 8%
Vellosos: 5%

Tamaño

< 5 mm: 38%
6-10 mm: 36%
> 10 mm: 26%

Presencia de alteraciones histopatológicas graves

Displasia de alto grado: 6%
Carcinoma invasivo: 1,5%

El tamaño de los pólipos adenomatosos oscila entre protrusiones de 1-2 mm y tumoraciones de hasta 5-10 cm. Son raros en el intestino delgado, pero muy frecuentes en el colon. Su incidencia aumenta con la edad y es más elevada en los países occidentales que en los países en vías de desarrollo.

Diversos estudios epidemiológicos y de intervención han demostrado de manera inequívoca que el adenoma colorrectal constituye una lesión premaligna. Además, se han identificado la mayoría de las alteraciones genéticas que participan en la secuencia adenoma-carcinoma (v. Cáncer colorrectal). La probabilidad de transformación carcinomatosa de un adenoma aumenta con el tamaño de la lesión y con la proporción del

componente velloso. Así, mientras que en los adenomas tubulares menores de 5 mm el riesgo de hallar un área de displasia de alto grado es inferior al 0,1%, en los pólipos vellosos mayores de 1 cm este supera el 40%.

Cuadro clínico

La difusión que han alcanzado las exploraciones endoscópicas ha comportado un cambio en la historia natural de los pólipos adenomatosos. En la actualidad, la mayoría se detecta en el transcurso de colonoscopias indicadas por motivos diversos o para el cribado del cáncer colorrectal (CCR), y corresponden a adenomas tubulares de pequeño tamaño, los cuales no tienen traducción clínica. En los casos sintomáticos, la presencia de anemia por pérdidas de sangre oculta en heces y la rectorragia constituyen las manifestaciones clínicas más frecuentes. Los adenomas localizados en el recto, a menudo adenomas vellosos en pacientes de edad avanzada, suelen manifestarse con tenesmo y emisión rectal de sangre y moco (seudodiarrea). En ocasiones, los adenomas vellosos liberan cantidades elevadas de moco rico en potasio que pueden conducir a hipopotasemia y alcalosis metabólica.

Diagnóstico

El método diagnóstico de elección es la colonoscopia, que permite determinar el número y el tamaño de los pólipos, obtener muestras de biopsia para su examen histológico y efectuar la polipectomía. A pesar de su elevada precisión diagnóstica, se estima que un 15% de las lesiones menores de 1 cm puede pasar desapercibido en una única exploración efectuada por un endoscopista experimentado. Como alternativa a la colonoscopia puede efectuarse una colonografía por TC o RM.

Tratamiento

El tratamiento de elección es la polipectomía endoscópica. Sin embargo, según el número de pólipos, su tamaño e histología puede ser necesaria la resección quirúrgica.

Si mediante colonoscopia se extirpa un adenoma cuyo examen histológico revela la presencia de displasia de alto grado o carcinoma intramucoso, la resección endoscópica puede considerarse suficiente, dado

que la afección está limitada a la mucosa. Por el contrario, cuando se demuestra la existencia de un carcinoma invasivo (afección de la submucosa, estadio pT1 de la clasificación TNM), en ocasiones debe procederse a la resección quirúrgica con colectomía segmentaria. No obstante, cuando el carcinoma es de bajo grado, no existe evidencia de afección vascular o linfática, y el margen de resección está libre de tumor, el tratamiento endoscópico puede considerarse suficiente.

Los pacientes con adenomas con áreas de carcinoma invasivo tratados únicamente con polipectomía endoscópica deben someterse a reevaluación a las 4-12 semanas mediante colonoscopia y biopsia de la zona de inserción para confirmar la radicalidad de la resección. Asimismo, en los adenomas > 20 mm que han requerido una resección fragmentada también es recomendable efectuar esta reevaluación endoscópica con la misma finalidad.

Vigilancia pospolipectomía

Los pacientes que han desarrollado un adenoma colorrectal tienen mayor probabilidad de presentar otras lesiones durante el seguimiento. Este hecho es más frecuente cuando el pólipo inicial es múltiple o se trata de un adenoma avanzado (> 1 cm, con componente velloso o con displasia de alto grado). Por ello, una vez comprobada la extirpación de todas las lesiones, los pacientes deben participar en un programa de vigilancia endoscópica mediante colonoscopia completa. La periodicidad de esta exploración dependerá de las características del adenoma. En general, cuando se trata de adenomas múltiples (> 2) o de un adenoma avanzado, se recomienda efectuar la colonoscopia a los 3 años de la exploración basal. Por el contrario, si tan sólo se detectaron uno o dos adenomas no avanzados, el intervalo entre exploraciones puede ser de 5-10 años.

Pólipos o lesiones serradas

Las lesiones serradas constituyen el 10%-30% de todos los pólipos colorrectales identificados mediante colonoscopia. Su aspecto macroscópico es indistinguible del de los adenomas, pero

microscópicamente se comprueban criptas elongadas de contornos aserrados y un epitelio con ausencia total de atipias.

En la actualidad, los pólipos serrados incluyen varios subtipos de lesiones —pólipos hiperplásicos, adenomas serrados sésiles y adenomas serrados tradicionales— que comparten un aspecto histológico en dientes de sierra y que algunos de ellos pueden degenerar en CCR a través de la denominada *vía serrada.* Así, durante la última década, ha habido un cambio en el paradigma de que sólo los adenomas son precursores de esta neoplasia, fundamentado en tres observaciones. En primer lugar, el síndrome de poliposis serrada (v. Síndromes de poliposis intestinal), una entidad caracterizada por la presencia de numerosos pólipos serrados, se ha asociado definitivamente con el desarrollo de CCR. En segundo lugar, se ha establecido una relación clínica y molecular entre los pólipos serrados y el CCR esporádico. En este sentido, los pólipos serrados, en especial los adenomas serrados sésiles, se encuentran habitualmente localizados en el colon proximal y comparten características moleculares con los tumores esporádicos con inestabilidad de microsatélites. Estas características incluyen una mayor frecuencia de metilación en diversos genes supresores de tumor y la presencia de mutaciones en el gen *BRAF,* dos rasgos somáticos que representan la base molecular de la vía serrada. Por último, los pacientes con pólipos serrados > 10 mm, proximales y/o con presencia de displasia presentan un mayor riesgo de neoplasia colorrectal, lo cual podría tener implicaciones en las estrategias de vigilancia. En este sentido, los pólipos hiperplásicos pequeños localizados en el recto y el sigma continúan considerándose lesiones benignas sin riesgo de transformación neoplásica.

Síndromes de poliposis intestinal

Los síndromes de poliposis intestinal pueden clasificarse en dos grandes categorías según sean o no hereditarios (cuadro 23-2). A su vez, los primeros pueden subdividirse, atendiendo a la estirpe histológica de los pólipos, en adenomatosos o hamartomatosos.

Cuadro 23-2 **Síndromes de poliposis intestinal**

Hereditarios

- Pólipos adenomatosos
  - Poliposis adenomatosa familiar (clásica)
  - Poliposis adenomatosa familiar atenuada
  - Síndrome de Gardner
  - Síndrome de Turcot
  - Poliposis asociada al gen *MYH*
- Pólipos hamartomatosos
  - Poliposis juvenil
  - Síndrome de Peutz-Jeghers
- Poliposis neurofibromatosa
- Enfermedad de Cowden
- Síndrome de Ruvalcaba-Riley

No hereditarios

- Síndrome de Cronkhite-Canada
- Síndrome de poliposis serrada
- Poliposis inflamatoria
- Hiperplasia nodular linfoide
- Poliposis linfomatosa

Poliposis adenomatosa familiar

Concepto

Se trata de una enfermedad hereditaria autosómica dominante caracterizada por la presencia de múltiples pólipos adenomatosos (> 100) distribuidos a lo largo de todo el intestino grueso. El diagnóstico suele hacerse entre la segunda y la cuarta década de la vida. En el intestino se encuentran las tres variedades de adenomas, en general de pequeño tamaño (< 5 mm) y cubriendo la mucosa de modo difuso.

La poliposis adenomatosa familiar es una enfermedad con un alto potencial de malignización, de manera que si no se efectúa el tratamiento quirúrgico, la práctica totalidad de pacientes desarrollará un CCR antes de los 50 años de edad.

Etiopatogenia

En la actualidad está bien establecido que el gen *APC*, localizado en el brazo largo del cromosoma 5, es el responsable de la poliposis adenomatosa familiar. La presencia de mutaciones germinales en este gen ha permitido el diagnóstico molecular de la enfermedad y, consecuentemente, su aplicación en el cribado familiar de la misma. La distribución de las mutaciones en *APC* es muy heterogénea, aunque en su mayoría introducen prematuramente un codón de terminación, lo que resulta en la síntesis de una proteína truncada. Además, existe una correlación genotipo-fenotipo de tal forma que la localización de la mutación condiciona el espectro clínico de la enfermedad. En este sentido, se ha descrito una variante denominada *poliposis adenomatosa familiar atenuada* que se caracteriza por un inicio más tardío y un menor número de pólipos localizados de manera preferente en el colon derecho, y cuya alteración molecular consistiría en la presencia de mutaciones en el extremo 5’ UTR del gen *APC*.

Alrededor del 40% de los pacientes presenta lesiones gastroduodenales asociadas como hipertrofia glandular fúndica, adenomas o pólipos hiperplásicos. Además, es muy frecuente la existencia de hipertrofia congénita del epitelio pigmentario de la retina, osteomas en maxilares, cráneo y huesos largos, quistes epidermoides, tumores desmoides y, más raramente, tumores de tiroides y fibrosis mesentérica. La asociación de lesiones extraintestinales con la presencia de poliposis en el colon se conoce como *síndrome de Gardner,* el cual forma parte del espectro clínico de la

poliposis adenomatosa familiar al compartir la misma base genética (mutaciones germinales en el gen *APC*).

Cuadro clínico

Suele ser inespecífico. Los síntomas más frecuentes son rectorragia o hematoquecia, dolor abdominal y diarrea. Sin embargo, las manifestaciones de esta enfermedad no se limitan al colon y el recto, sino que pueden deberse a la existencia de manifestaciones extracolónicas, en especial adenomas duodenales periampulares.

Diagnóstico

El diagnóstico se establecerse por endoscopia y requiere la comprobación histológica de la naturaleza adenomatosa de la lesión. Dada la posible existencia de manifestaciones extracolónicas, una vez establecido el diagnóstico es conveniente efectuar diversas exploraciones, como gastroduodenoscopia y ortopantomografía, a fin de descartar la existencia de pólipos gastroduodenales, quistes dentarios u osteomas mandibulares.

Tratamiento

En las formas clásicas, el tratamiento es siempre quirúrgico y debe realizarse sin demora en los pacientes que hayan sobrepasado los 25 años de edad. Si en el recto hay escasos pólipos, puede indicarse una colectomía total con anastomosis ileorrectal y seguimiento periódico mediante endoscopia y exéresis de los pólipos que puedan aparecer en el recto. Si el número de pólipos rectales es elevado, es preferible practicar una proctocolectomía total con reservorio ileoanal. En las formas atenuadas, puede evaluarse la posibilidad del tratamiento endoscópico (polipectomía endoscópica), si el número de pólipos es limitado.

En diversos estudios se ha demostrado una regresión de los adenomas colorrectales con el tratamiento prolongado con AINE, en especial sulindaco y celecoxib. En estos trabajos se ha observado una disminución significativa del número y el tamaño de los pólipos, aunque la interrupción del tratamiento provoca la reaparición de las lesiones. Además, existen diversas evidencias que sugieren que la administración de estos fármacos, a pesar de promover la regresión de los pólipos, no comporta la desaparición

absoluta del riesgo de transformación neoplásica, por lo que en la actualidad únicamente está aceptada su utilización como terapia adyuvante en pacientes con pólipos en el remanente rectal y nunca como alternativa a la cirugía.

Cribado

El tiempo transcurrido entre la aparición de los pólipos y el desarrollo de carcinoma es aproximadamente de unos 10 años, por lo que es fundamental efectuar un diagnóstico precoz mediante el estudio de todos los miembros de la familia. Para ello, la estrategia más habitual consiste en efectuar una vigilancia endoscópica mediante sigmoidoscopia o colonoscopia anual a partir de los 13-15 años de edad. Si se sospecha una poliposis adenomatosa familiar atenuada, es conveniente realizar una colonoscopia completa debido a la tendencia a presentar pólipos en el colon derecho. La identificación del gen *APC* como responsable de esta enfermedad ha permitido desarrollar técnicas moleculares para el diagnóstico presintomático. Estos procedimientos hacen posible la racionalización del cribado familiar, de manera que el seguimiento endoscópico puede centrarse sólo en los miembros portadores de mutaciones y, por tanto, en riesgo de desarrollar la enfermedad.

Síndrome de Turcot

Esta enfermedad hereditaria autosómica recesiva fue inicialmente descrita como la asociación de poliposis adenomatosa familiar y tumores del sistema nervioso central. Sin embargo, recientemente se ha descrito la presencia de mutaciones germinales tanto en el gen *APC* como en genes responsables de la reparación del DNA (en especial *MSH2*, *MLH1* y *PMS2*). De esta manera, los tumores del sistema nervioso central, generalmente gliomas malignos o meduloblastomas, deberían incluirse entre las lesiones asociadas a la poliposis adenomatosa familiar (síndrome de Turcot de tipo 2) y al CCR hereditario no ligado a poliposis (síndrome de Turcot de tipo 1) (v. Cáncer colorrectal). El número de adenomas suele ser menor que en los casos de poliposis adenomatosa familiar y el tratamiento es el mismo que para esta enfermedad.

Poliposis asociada al gen *MYH*

Recientemente se han descrito mutaciones germinales en el gen *MYH* en pacientes con múltiples adenomas colorrectales (habitualmente con un fenotipo de poliposis adenomatosa atenuada) sin mutación identificada en *APC* y que presentan un patrón de herencia autosómico recesivo. Esta entidad puede llegar a constituir hasta el 10% de las poliposis adenomatosas clásicas y el 40% de las atenuadas. La presencia de mutaciones en este gen, el cual está implicado en la reparación del DNA a través de la escisión de bases, comporta el acúmulo de transversiones G:C → T:A en el gen *APC* a nivel somático. Las dos variantes más comunes son las mutaciones de cambio de sentido Y165C y la G382D, las cuales representan más del 80% de las descritas en población caucásica. La edad media de presentación es 50 años, y en más del 50% de los casos se asocia la presencia de CCR. Las manifestaciones extracolónicas (adenomas duodenales, quistes dermoides, osteomas) son poco frecuentes.

Síndrome de Peutz-Jeghers

Consiste en la asociación de pólipos gastrointestinales múltiples de tipo hamartomatoso con pigmentación melánica de la mucosa bucal, labios, manos, pies y, en ocasiones, región perianal. Las lesiones polipoideas son de diferentes tamaños y se encuentran distribuidas difusamente por todo el tubo digestivo, con predominio en el intestino delgado. Histológicamente se caracterizan por poseer un eje conectivo fino y muy ramificado que contiene músculo liso y les confiere un aspecto arborescente. Si bien es una enfermedad hereditaria asociada a mutaciones en el gen *STK11* (también denominado *LKB1*), en dos tercios de los casos no se hallan otros familiares afectados de este síndrome.

Las pigmentaciones melánicas características se hallan presentes en las mucosas desde el nacimiento, mientras que las de la piel acostumbran a aparecer durante la pubertad. El síntoma predominante es el dolor abdominal recidivante de tipo cólico, debido a episodios intermitentes de invaginación intestinal provocados por los pólipos que aparecen en la primera década de la vida. Aunque los pólipos hamartomatosos del síndrome de Peutz-Jeghers no tienen capacidad de degeneración, se ha

descrito una incidencia de neoplasias digestivas superior a la de la población general. Dada la distribución difusa de la poliposis, no está indicado el tratamiento quirúrgico, el cual consiste en la escisión endoscópica de las lesiones de mayor tamaño. Sin embargo, en ocasiones es necesario efectuar una resección intestinal segmentaria debido a episodios de invaginación intestinal.

Poliposis juvenil

Esta enfermedad, de presentación durante la infancia, se caracteriza por la existencia de pólipos hamartomatosos que afectan invariablemente al recto y, en ocasiones, al colon. Los pólipos presentan un tamaño en general superior a 2 cm y se distinguen por contener glándulas con dilatación quística y un infiltrado inflamatorio en la lámina propia. Los síntomas, que pueden deberse a invaginación, hemorragia o prolapso del pólipo por el ano, suelen manifestarse a partir de los 5 años de edad. A pesar de que estas lesiones no poseen potencial de malignización intrínseco, en un elevado porcentaje de casos (10%-60%) se asocia a neoplasias gastrointestinales. Recientemente, se han identificado mutaciones germinales en dos genes (*SMAD4* y *BMPR1A*), los cuales estarían implicados en su patogenia. El tratamiento consiste en la escisión endoscópica. La resección quirúrgica sólo está indicada en casos de hemorragia grave, obstrucción intestinal o invaginación.

Poliposis neurofibromatosa (enfermedad de von Recklinghausen)

Esta enfermedad sistémica puede afectar el tubo digestivo con presencia de neurofibromas submucosos susceptibles de degenerar. Presenta un patrón hereditario autosómico dominante y se debe a mutaciones en el gen *NF1*. En general, los pólipos intestinales son asintomáticos, aunque se han descrito casos de hemorragia, perforación y oclusión intestinal.

Enfermedad de Cowden

Es un síndrome de poliposis hereditario caracterizado por la presencia de múltiples hamartomas en la piel y las mucosas y debido a la existencia de mutaciones en el gen *PTEN*. Los pólipos intestinales son de tipo hamartomatoso y no sufren transformación maligna, pero la enfermedad se asocia a cáncer de tiroides y de mama, y enfermedad fibroquística.

Síndrome de Cronkhite-Canada

Se trata de una enfermedad rara, no familiar, caracterizada por poliposis gastrointestinal difusa, hiperpigmentación cutánea, onicodistrofia y alopecia. Se manifiesta, normalmente, hacia la mitad de la vida con anorexia, pérdida de peso, dolor abdominal, diarrea, que puede contener moco y sangre, y un cuadro de malabsorción con esteatorrea y pérdida proteica en heces que condiciona hipoalbuminemia y edemas. Los pólipos presentan una morfología inflamatoria y quística similar a la de los pólipos juveniles y no suelen degenerar. El tratamiento consiste en medidas de soporte, con nutrición enteral o parenteral si es necesario; se han descrito respuestas terapéuticas positivas a la administración de antibióticos, glucocorticoides y anabolizantes.

Síndrome de poliposis serrada

Se trata de una entidad de reciente descripción, también denominada *síndrome de poliposis hiperplásica*, caracterizada por la presencia de múltiples y/o grandes pólipos serrados y que se asocia a un incremento del riesgo de CCR. La definición actualmente aceptada contempla: 1) presencia de 5 o más pólipos serrados proximales al colon sigmoide, dos de ellos de tamaño superior a 1 cm; 2) presencia de más de 20 pólipos serrados de cualquier tamaño distribuidos por todo el colon, o 3) presencia de pólipos serrados proximales al sigma, con independencia del número, en un individuo con un familiar de primer grado afecto por poliposis serrada. A pesar de que a menudo existen antecedentes familiares, es una enfermedad compleja y heterogénea con diversidad de patrones de herencia y de la que se desconoce su patogenia.

En la actualidad, está plenamente aceptado que el síndrome de poliposis serrada se asocia a un riesgo incrementado de CCR, aunque la magnitud de

dicho incremento no está bien establecida. En la serie más extensa, que incluye el seguimiento endoscópico de 77 pacientes, se estima una prevalencia de esta neoplasia del 35% y un riesgo acumulado de desarrollarla del 7% a los 5 años.

Se ha sugerido una actitud clínica similar a la de la poliposis adenomatosa familiar. Cuando se asocia a la presencia de CCR, se recomienda realizar una colectomía total con anastomosis ileorrectal para eliminar el riesgo de lesiones metacrónicas. En ausencia de cáncer, puede intentarse el control endoscópico siempre que sea posible efectuar la extirpación de todos los pólipos mayores de 5 mm y una vigilancia pospolipectomía estricta cada 1-2 años. Cuando no sea posible, debe indicarse el tratamiento quirúrgico.

Cáncer colorrectal

Concepto y epidemiología

El CCR es una de las neoplasias más frecuentes en los países occidentales, el tercero en varones después del cáncer de próstata y de pulmón y el segundo en mujeres tras el de mama. Además, cuando se consideran conjuntamente ambos sexos pasa a ser el tumor maligno más frecuente, con una incidencia de 30-50 casos/100.000 habitantes. Asimismo, y a pesar del avance experimentado en los últimos años con respecto a su tratamiento, constituye la segunda causa más frecuente de muerte por cáncer.

Este tumor aparece con mayor frecuencia entre la quinta y la séptima década de la vida. En un pequeño porcentaje de casos, el diagnóstico se efectúa en edades inferiores a los 40 años, habitualmente en el contexto de formas hereditarias. El cáncer de recto es más frecuente en varones, mientras que el de colon derecho afecta más a mujeres.

Patogenia

Existen múltiples evidencias que apoyan la participación de factores tanto genéticos como ambientales en la patogenia del CCR (fig. 23-2).

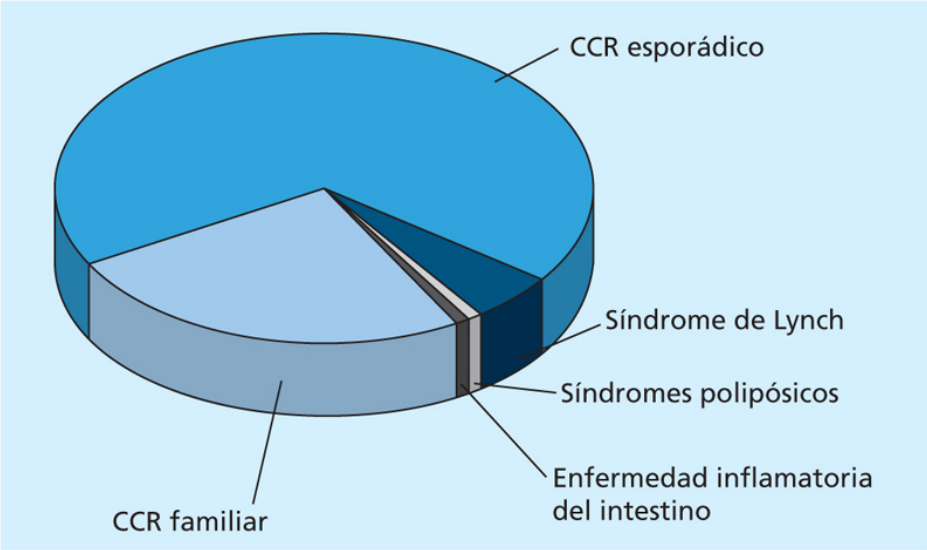


FIGURA 23-2 Distribución del cáncer colorrectal (CCR) en función de los diversos factores patogénicos.

En las formas hereditarias, ha sido posible identificar el gen *APC* como el responsable de la poliposis adenomatosa familiar, la cual se asocia de forma casi invariable al desarrollo de CCR si no se efectúa una adecuada profilaxis (v. Poliposis adenomatosa familiar). De manera similar, ha sido posible determinar algunos de los genes responsables del síndrome de Lynch, la causa más frecuente de CCR hereditario. Esta entidad presenta un patrón autosómico dominante y se caracteriza por el desarrollo precoz (habitualmente antes de los 50 años de edad) de un CCR, con predominio en el colon derecho, y una elevada tendencia a presentar lesiones colorrectales sincrónicas o metacrónicas, así como neoplasias de otro origen (endometrio, estómago, páncreas, sistema urinario, ovario, vías biliares, intestino delgado, cerebro y piel). Histológicamente se caracteriza por la presencia de abundante moco y un bajo grado de diferenciación celular. Desde un punto de vista molecular, esta entidad se caracteriza por la existencia de múltiples mutaciones somáticas que afectan de manera preferente a fragmentos repetitivos de DNA (microsatélites) distribuidos a lo largo del genoma. Este fenómeno, denominado *inestabilidad de microsatélites*, traduce la acumulación de errores en la replicación del DNA y es consecuencia de la presencia de una mutación en alguno de los genes responsables de su reparación. La identificación de mutaciones germinales en estos genes —*MLH1* (45%), *MSH2* (40%), *MSH6* (10%) y *PMS2*

(menos del 5%)— ha permitido definir la base genética de esta enfermedad. El diagnóstico de esta forma de cáncer hereditario se establece a partir de la historia familiar y su definición se basa en los criterios de Ámsterdam I y II (cuadro 23-3). Para facilitar su identificación se han descrito los criterios de Bethesda, recientemente revisados, los cuales pretenden seleccionar un subgrupo de pacientes con CCR con una elevada probabilidad de presentar alteración del sistema de reparación del DNA, en los cuales estaría indicado efectuar un análisis de inestabilidad de microsatélites o inmunohistoquímica para las proteínas reparadoras (v. cuadro 23-3). Sin embargo, recientemente se ha propuesto la realización sistemática de estos análisis en cualquier paciente con CCR (cribado universal), con el fin de aumentar la sensibilidad para la detección del síndrome de Lynch. En aquellos casos en los que se confirme la alteración por alguna de estas técnicas debería descartarse la presencia de mutaciones germinales en los genes correspondientes.

Cuadro 23-3 Criterios para el diagnóstico del síndrome de Lynch

Criterios de Ámsterdam I

Tres o más familiares afectados de cáncer colorrectal, uno de ellos de primer grado de los otros dos, y
Afección de dos generaciones sucesivas, y
Como mínimo en un caso el diagnóstico de cáncer colorrectal se efectuó antes de los 50 años de edad

Criterios de Ámsterdam II

Tres o más familiares afectados de cáncer colorrectal u otras neoplasias relacionadas (endometrio, intestino delgado, uréter o pelvis renal), uno de ellos de primer grado de los otros dos, y
Afección de dos generaciones sucesivas, y
Como mínimo en un caso el diagnóstico de la neoplasia se efectuó antes de los 50 años de edad

Criterios de Bethesda revisados

Cáncer colorrectal diagnosticado antes de los 50 años, o
Cáncer colorrectal sincrónico o metacrónico u otra neoplasia asociada al síndrome de Lynch (endometrio, estómago, ovario, páncreas, tracto urinario, cerebro, intestino delgado), con independencia de la edad, o
Cáncer colorrectal con infiltración linfocitaria, células en anillo de sello o crecimiento medular diagnosticado antes de los 60 años, o
Cáncer colorrectal y uno o más familiares de primer grado con una neoplasia asociada al síndrome de Lynch diagnosticada antes de los 50 años, o
Cáncer colorrectal y dos o más familiares de primer o segundo grado con una neoplasia asociada al síndrome de Lynch, con independencia de la edad

Por otro lado, dentro de las formas hereditarias, recientemente se ha implicado al gen *MYH*, que es responsable del 1% del total de casos de CCR. Esta entidad presenta un patrón de herencia autosómico recesivo, lo cual indica que es necesaria la inactivación de ambos alelos (mutaciones bialélicas) para que se desarrolle el tumor. Su identificación se fundamenta en criterios clínicos, por lo que debe sospecharse el mismo cuando se efectúa el diagnóstico de CCR antes de los 50 años de edad o ante la presencia de más de 15 adenomas colorrectales sincrónicos. Es controvertido el riesgo asociado a las mutaciones monoalélicas en el gen *MYH*, aunque, si existe, este es bajo.

En el CCR esporádico, diversos estudios han establecido algunas de las alteraciones genéticas que acontecen a nivel somático a lo largo de la secuencia adenoma-carcinoma (fig. 23-3). En este modelo secuencial, el desarrollo de este cáncer refleja la activación de determinados oncogenes *(KRAS)* y la inhibición de diversos genes supresores (*APC*, *SMAD4* y *TP53*, entre otros).

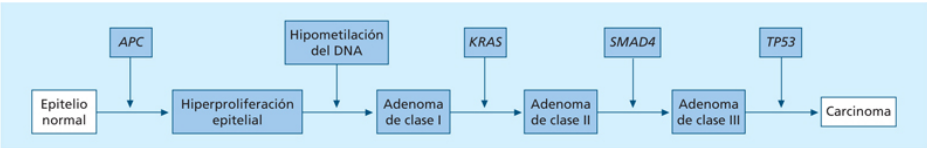


FIGURA 23-3 Alteraciones génicas involucradas en la patogenia del cáncer colorrectal.

Por otra parte, en estos pacientes es habitual hallar la presencia de antecedentes familiares de esta neoplasia. Este subgrupo, al que se denomina *CCR familiar* para así distinguirlo de las formas inequívocamente hereditarias, representa el 25%-30% del total de casos de cáncer de colon y recto (v. fig. 23-2). En la actualidad no se conoce el mecanismo responsable de esta agregación familiar, aunque probablemente constituye un trastorno genético complejo en el que la carga genética (mutaciones de baja penetrancia o polimorfismos) definiría la susceptibilidad para la transformación neoplásica, mientras que los factores ambientales modularían dicha susceptibilidad para determinar qué individuos finalmente desarrollarán la enfermedad.

El papel exacto de los factores ambientales en el desarrollo del CCR no está bien definido. En general, se ha sugerido la participación de diversos factores dietéticos, entre los cuales destacan macronutrientes (grasas de origen animal, fibra vegetal, alcohol) y micronutrientes (calcio, selenio, vitamina C). Así, existe una correlación positiva entre la incidencia de CCR y el consumo de carne roja, mientras que recientemente se ha cuestionado el papel protector de la fibra.

Grupos de riesgo

En los países occidentales, el riesgo global de desarrollar CCR a lo largo de la vida es del 5%, aproximadamente. Sin embargo, existen diversos grupos que presentan un riesgo incrementado debido a características epidemiológicas y patogénicas propias, como:

- *Síndrome de Lynch* (v. Patogenia).
- *Poliposis adenomatosa familiar* (v. Poliposis adenomatosa familiar).
- *Antecedentes familiares de CCR.* Si se excluyen las formas hereditarias mencionadas anteriormente, los individuos con

antecedentes familiares de CCR presentan un riesgo de padecer esta enfermedad entre dos y cuatro veces superior al de la población general, en función del número de familiares afectados, el grado de parentesco y la edad de diagnóstico de la neoplasia.

- *Enfermedad inflamatoria del intestino.* Los individuos afectados de CU o EC con afección colónica extensa y de larga evolución presentan un riesgo incrementado de CCR (v. cap. 22, Enfermedad inflamatoria del intestino).
- *Antecedente personal de CCR.* El diagnóstico de esta neoplasia comporta un mayor riesgo de presentar una segunda neoplasia en esta localización, ya sea de manera sincrónica o a lo largo del seguimiento (metacrónica).
- *Antecedente personal de adenoma colorrectal.* En la actualidad está bien establecido que el adenoma colorrectal constituye una lesión premaligna. La probabilidad de transformación carcinomatosa aumenta con el tamaño de la lesión y con la proporción del componente velloso (v. Pólipos adenomatosos).
- *Antecedente personal de otras neoplasias.* Diversas neoplasias, entre ellas las de endometrio y ovario, constituyen un factor de riesgo para el desarrollo de una segunda neoplasia de localización colorrectal, posiblemente en el contexto del síndrome de Lynch u otras formas de cáncer hereditario.
- *Edad.* El riesgo de padecer CCR antes de los 50 años es bajo. A partir de esta edad, el riesgo aumenta exponencialmente; la incidencia se duplica con cada década.

Anatomía patológica

Alrededor del 95% de los CCR son adenocarcinomas. En la unión anorrectal es posible hallar carcinomas de células escamosas o carcinomas originados a partir del epitelio de transición (carcinoma cloacogénico).

La extensión del tumor a través de la pared intestinal y a órganos vecinos, de interés pronóstico evidente, fue clasificada en diversos estadios por Dukes y posteriormente modificada por Astler y Coller (cuadro 23-4), aunque actualmente está siendo sustituida por la clasificación TNM.

Cuadro 23-4 Grado de invasión del cáncer colorrectal*

Estadio A: extensión limitada a la mucosa y la submucosa
Estadio B_1: penetración parcial de la muscular propia
Estadio B_2: penetración completa de la muscular propia
Estadio C_1: igual que B_1 más presencia de ganglios linfáticos metastásicos
Estadio C_2: igual que B_2 más presencia de ganglios linfáticos metastásicos
Estadio D_1: infiltración de órganos vecinos
Estadio D_2: metástasis a distancia

* Clasificación de Dukes, modificada por Astler y Coller.

Modificado de Astler VB, Coller FA. The prognostic significance of direct extension of carcinoma of the colon and rectum. Ann Surg 2003;139(6):846-52.

Las vías de diseminación más frecuente del CCR son:

- *Linfática*, que suele ocurrir progresivamente según un orden anatómico ascendente en los ganglios que acompañan a los vasos cólicos. Alrededor del 40% de los casos presenta afección ganglionar en el momento del diagnóstico.
- *Hematógena*, a través de los vasos de la pared colorrectal y, mediante el drenaje venoso portal, al hígado, que es el órgano más frecuentemente afectado por metástasis en el cáncer de colon. Los tumores del tercio inferior del recto drenan en la cava inferior, por lo cual pueden causar metástasis pulmonares, óseas, cerebrales, etc., en ausencia de metástasis hepáticas.
- *Por contigüidad*, que puede determinar invasión o fistulización de órganos vecinos como asas intestinales, vejiga urinaria, vagina, etc.
- *Peritoneal*, poco frecuente pero de pronóstico infausto.

Cuadro clínico

El CCR no suele dar síntomas hasta fases avanzadas. Ello condiciona que, fuera de los programas de cribado, la mayoría de los pacientes presenten tumores que han invadido toda la pared intestinal o han afectado a los ganglios locorregionales. La forma de presentación varía según la localización del tumor. Los tumores del colon izquierdo se manifiestan en general en forma de rectorragia o cambios en el ritmo deposicional (estreñimiento o falsa diarrea), condicionados por la reducción de la luz del colon. El crecimiento del tumor hasta ocluir la luz intestinal puede provocar un cuadro agudo de obstrucción intestinal con dolor cólico, distensión abdominal, vómitos y cierre intestinal. Los tumores del colon derecho suelen causar hemorragia oculta y los síntomas referidos por el paciente son los atribuibles a la anemia crónica secundaria. Excepto cuando se afecta la válvula ileocecal, los tumores de esta localización no comportan obstrucción intestinal. No es infrecuente que se detecte una masa en la exploración del cuadrante inferior derecho del abdomen. Una complicación poco frecuente del cáncer de colon pero que empeora el pronóstico es la perforación intestinal, la cual provoca una peritonitis fecal o la formación de un absceso.

El cáncer de recto puede comportar un síndrome anorrectal, con urgencia rectal, tenesmo y diarrea con moco y sangre (seudodiarrea). Cuando su extensión rebasa los confines de la pared rectal, el paciente puede aquejar síntomas urinarios atribuibles a invasión vesical, como hematuria y polaquiuria. Si se ha establecido una fístula rectovesical, hay neumaturia e infecciones urinarias recidivantes.

Además de los síntomas locales, el CCR causa a menudo síntomas generales, como astenia, anorexia, pérdida de peso o fiebre. Pueden aparecer síntomas secundarios a la presencia de metástasis a distancia, como ictericia, trastornos neurológicos, dolores óseos, disnea por diseminación pulmonar, etc. La ascitis es frecuente si hay carcinomatosis peritoneal.

Por otra parte, la exploración física se dirige a determinar el estado nutricional, detectar palidez secundaria a anemia crónica y buscar masas abdominales, hepatomegalia, adenopatías o signos de obstrucción intestinal. Es evidente la importancia del tacto rectal, que descubrirá la mayoría de los

tumores rectales y permitirá conocer su tamaño, grado de fijación e invasión a estructuras adyacentes.

Diagnóstico

El CCR debe sospecharse ante todo paciente que presenta cambios en el ritmo deposicional, rectorragia o hematoquecia, o bien anemia crónica por pérdidas ocultas en heces. Las enfermedades que se incluyen en el diagnóstico diferencial con el CCR son: otras neoplasias, enfermedad inflamatoria intestinal, diverticulitis, tuberculosis intestinal, colitis actínica, isquémica o infecciosa, y angiodisplasia.

Ante la sospecha de CCR es imperativo practicar una colonoscopia que, además de objetivar el tumor, permitirá tomar biopsias para su diagnóstico histológico y descartar la presencia de lesiones sincrónicas. En caso de tumores estenosantes que no permitan la progresión del endoscopio es recomendable completar la exploración con una colonografía por TC o RM (fig. 23-4).

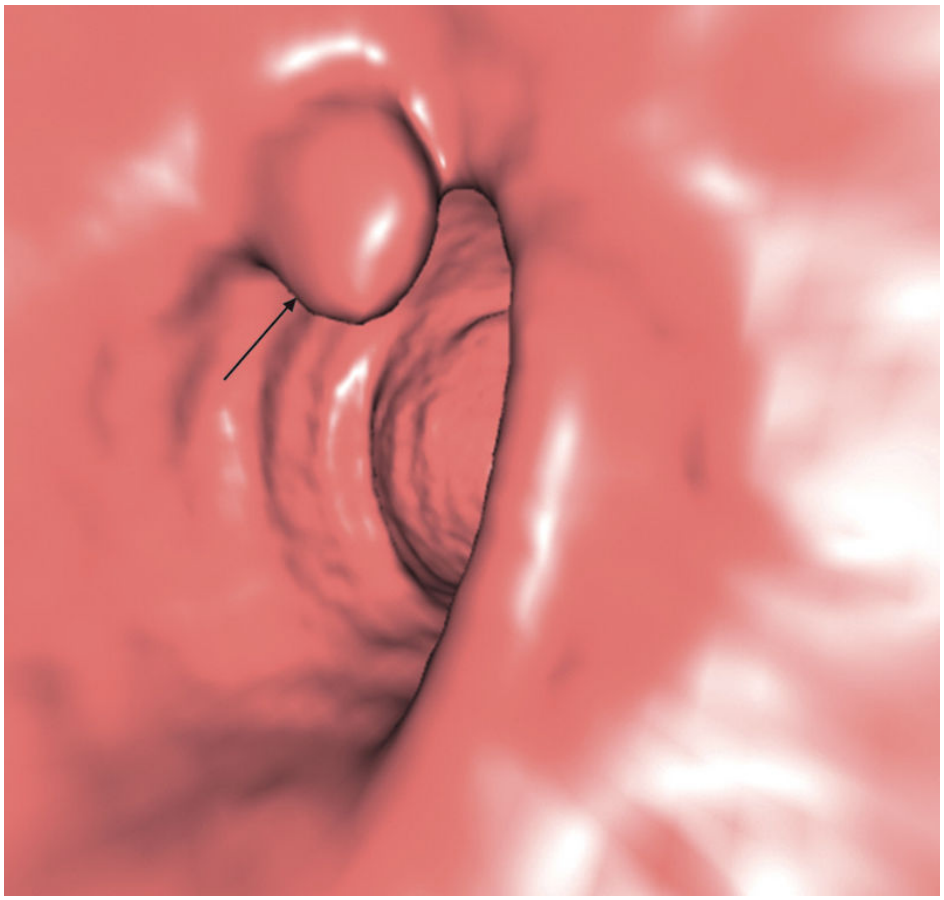


FIGURA 23-4 Imagen radiológica obtenida por colonografía-TC de un pólipo colorrectal *(flecha)* sincrónico en un paciente con una estenosis secundaria a un carcinoma situado en el sigma.

El diagnóstico de CCR, en los casos que se presenta de manera aguda con síntomas de obstrucción o perforación intestinal, se realizará mediante laparotomía, si bien en el primer caso puede ser de ayuda la realización previa de un enema opaco con contraste soluble a baja presión.

Una vez establecido el diagnóstico, y dado que un elevado porcentaje de pacientes presenta diseminación local o a distancia en aquel momento, debe efectuarse la estadificación del tumor. Las exploraciones complementarias para el diagnóstico de extensión incluyen la radiografía o TC torácico con el fin de descartar metástasis pulmonares, y la ecografía o TC abdominal para investigar la existencia de metástasis hepáticas. La precisión diagnóstica de ambas técnicas para esta finalidad es similar, mientras que la de la TC es superior en la determinación de la afección mesentérica, ganglionar y pélvica, por lo que se recomienda esta última. Otras exploraciones, como la gammagrafía ósea, la cistoscopia o la ecografía

ginecológica, sólo deben realizarse cuando exista sospecha de afección de un determinado órgano a partir de los datos de la anamnesis o la exploración física.

En las neoplasias rectales, la ecografía endoscópica y la RM rectal permiten conocer el grado de infiltración de la pared intestinal y la existencia de adenopatías locales. En la identificación de metástasis hepáticas de pequeño tamaño es útil la ecografía intraoperatoria. Por último, en los pacientes con metástasis potencialmente resecables puede ser útil la PET con el fin de descartar otros focos neoplásicos.

La determinación de los valores séricos del antígeno carcinoembrionario (CEA) tiene sensibilidad y especificidad reducidas para el diagnóstico del CCR. Sin embargo, posee valor pronóstico en el momento del diagnóstico y su monitorización es útil para el seguimiento de los pacientes tras la resección quirúrgica (v. Prevención).

Tratamiento

El tratamiento de elección del CCR es la resección quirúrgica. La resección con finalidad curativa debe incluir el segmento cólico afectado por la neoplasia, con ampliación de unos 4-5 cm de intestino sano en cada uno de los extremos, y los ganglios linfáticos regionales. El tipo de tratamiento quirúrgico varía según la localización tumoral y la presencia o ausencia de complicaciones asociadas (perforación, obstrucción). En los tumores situados en el ciego y el colon ascendente resulta obligado efectuar una hemicolectomía derecha con ileotransversostomía, mientras que en el hemicolon izquierdo puede efectuarse una resección segmentaria o hemicolectomía izquierda. En el cáncer de recto, la resección del segmento afecto, con escisión total del mesorrecto, y la anastomosis terminoterminal es siempre la intervención deseable, lo cual depende de la distancia que separa el tumor del margen anal. Así, y aunque la seguridad de la anastomosis ha mejorado notablemente con el uso de la sutura mecánica, en ocasiones debe procederse a la amputación anal y a la instauración de una colostomía definitiva (operación de Miles).

En los casos de laparotomía urgente por perforación u obstrucción con compromiso vascular de una neoplasia de colon izquierdo, la resección colónica debe acompañarse de una colostomía de descarga provisional

(operación de Hartmann). En ocasiones es posible efectuar un lavado quirúrgico que permita la realización de una anastomosis terminoterminal.

La introducción de la cirugía laparoscópica ha permitido que la práctica totalidad de las intervenciones mencionadas pueda realizarse por esta vía de abordaje, con garantías de efectuar una resección oncológicamente adecuada. Así, se ha demostrado que la cirugía laparoscópica se asocia a una menor morbilidad y estancia hospitalaria, y permite obtener una supervivencia y recurrencia como mínimo similares a las de la intervención de tipo convencional.

En los pacientes en los que la resección quirúrgica ha sido radical y no hay evidencias de diseminación a otros órganos es conveniente efectuar un tratamiento complementario con el fin de reducir la tasa de recidivas locales o a distancia y, consecuentemente, mejorar la supervivencia. Así, en pacientes con cáncer de colon estadio TNM II con alto riesgo de recidiva (invasión del peritoneo visceral u órganos adyacentes, tumor mal diferenciado, invasión perineural, vascular o linfática, insuficiente número de ganglios linfáticos evaluados —menos de 12— para determinar la posible afectación de estos, o presentación en forma de obstrucción intestinal) o estadio III, este tratamiento consiste en la administración i.v. de 5-fluorouracilo (5-FU) modulado con ácido folínico y oxaliplatino (esquema FOLFOX) o capecitabina y oxaliplatino (esquema CAPOX) durante 6 meses. Si existen contraindicaciones para la utilización de oxaliplatino, puede administrarse 5-FU modulado con ácido folínico i.v. o capecitabina p.o.

De manera similar, en los pacientes con cáncer de recto, la radioterapia, ya sea preoperatoria o postoperatoria, favorece el control local de la enfermedad e incrementa la supervivencia. El régimen de radioterapia más habitual consiste en 25 Gray, administrados en cinco fracciones de 5 Gray, durante 1 semana, seguido de la resección quirúrgica. Si la escisión del mesorrecto no fue completa y/o si el tumor invade órganos no resecables, es recomendable efectuar quimiorradioterapia mediante administración de 46-50,4 Gray en fracciones de 1,8-2 Gray, junto con 5-FU i.v. o capecitabina p.o., seguida de la resección quirúrgica a las 6 y 8 semanas de finalizar este tratamiento.

El tratamiento del CCR con diseminación metastásica se basa en la quimioterapia. Diversos estudios demuestran que la administración i.v. de

5-FU modulado con ácido folínico aumenta significativamente la supervivencia de los pacientes con enfermedad diseminada. Además, su administración precoz enlentece la progresión de la enfermedad, prolonga la duración del período asintomático y, en consecuencia, mejora la calidad de vida. La combinación de 5-FU con oxaliplatino (FOLFOX), irinotecán (FOLFIRI), o ambos (FOLFOXIRI) consigue una respuesta antitumoral superior al 5-FU de forma aislada, tanto en pacientes no tratados previamente (primera línea) como en aquellos que han progresado al 5-FU. También se ha descrito el efecto beneficioso de la administración de anticuerpos monoclonales dirigidos contra el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) —bevacizumab— o el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) —cetuximab y panitumumab— al tratamiento con 5-FU, capecitabina, irinotecán u oxaliplatino y, más recientemente, de aflibercept, una proteína de fusión que inhibe la actividad de diferentes moléculas de la familia del VEGF, y regorafenib, un inhibidor de los receptores tirosín-cinasa. En los pacientes en los que las metástasis hepáticas constituyen el único foco tumoral es conveniente plantearse su resección quirúrgica. La indicación dependerá de las posibilidades de realizar una extirpación radical del tumor primario, del número de nódulos y su localización y del estado general del paciente. En general, la mayoría de los grupos considera candidatos a resección quirúrgica de las metástasis a aquellos pacientes en los que se confirma la ausencia de diseminación extrahepática y que presentan un número limitado de adenopatías (habitualmente menos de cuatro). En estas mismas condiciones, una alternativa terapéutica a la resección quirúrgica en pacientes con contraindicaciones para la operación es la ablación mediante radiofrecuencia. Esta técnica consiste en la punción del tumor con una aguja fina bajo control ultrasonográfico continuo y la generación de calor mediante un aparato generador de ondas de radiofrecuencia, con lo que se consigue la destrucción del nódulo.

Pronóstico

La supervivencia global de los pacientes con CCR tras una resección quirúrgica radical es del 40% a los 5 años, aproximadamente, siendo el estadio tumoral el principal factor que condiciona su pronóstico (tabla 23-

1). Otros factores adicionales que se han descrito asociados a un peor pronóstico son: edad (diagnóstico antes de los 40 años o después de los 70 años), presencia de complicaciones relacionadas con el tumor (perforación, obstrucción) o enfermedades asociadas, estado general del paciente, tamaño del tumor, afección de órganos adyacentes, grado de diferenciación, invasión vascular, linfática o perineural, concentración sérica de CEA basal, y presencia de aneuploidía, sobreexpresión de *TP53*, pérdidas alélicas en el cromosoma 18q, inestabilidad de microsatélites o mutaciones somáticas en el gen *BRAF*.

Tabla 23-1

Supervivencia de los pacientes con cáncer colorrectal en función del estadio evolutivo del tumor en el momento del diagnóstico

Estadio de Dukes	Supervivencia a 5 años
A	80%-100%
B_1	65%-85%
B_2	45%-75%
C_1	45%-55%
C_2	15%-25%
D	< 5%

Prevención

El mayor conocimiento de la historia natural y de los factores patogénicos implicados en el CCR ha permitido la instauración de programas preventivos dirigidos a evitar su aparición (prevención primaria), detectarlo precozmente (prevención secundaria) o minimizar su impacto en el pronóstico del paciente (prevención terciaria).

Prevención primaria

La profilaxis primaria pretende atenuar o eliminar los factores implicados en el desarrollo de esta neoplasia. Estas medidas consistirán fundamentalmente en modificaciones de la dieta, la quimioprofilaxis y el consejo genético. Entre las primeras, la Organización Mundial de la Salud

(OMS) recomienda disminuir el consumo de grasas (preferiblemente por debajo del 20% del total calórico), aumentar el aporte de fibra (25 g al día, como mínimo) y evitar un consumo excesivo de calorías y el sobrepeso. Por otra parte, en diversos estudios se ha demostrado que la administración crónica de AAS y otros AINE reduce la incidencia de adenomas y CCR. Aunque el efecto antiproliferativo y proapoptótico de estos fármacos está bien establecido, se desconoce el beneficio neto de la quimioprofilaxis. Por último, en las formas hereditarias de CCR es posible efectuar consejo genético y diagnóstico presintomático en los familiares a riesgo.

Prevención secundaria: programas de cribado

El objetivo fundamental de los programas de cribado es la prevención del CCR o, eventualmente, su detección precoz con el fin de mejorar el pronóstico asociado al mismo. Estos programas son específicos para cada grupo de riesgo y se basan, fundamentalmente, en la detección de sangre oculta en heces mediante métodos enzimáticos (prueba del guayaco) o inmunológicos y en técnicas endoscópicas (sigmoidoscopia o colonoscopia).

En los individuos de más de 50 años sin otros factores predisponentes (población de riesgo medio), diversos estudios controlados y aleatorizados han demostrado inequívocamente que el cribado mediante detección de sangre oculta en heces o sigmoidoscopia se asocia a una disminución de la mortalidad por CCR. La eficacia de la colonoscopia como estrategia de cribado primaria se apoya en evidencias indirectas y estudios observacionales. Es recomendable que estas estrategias de cribado se realicen en el contexto de programas organizados de base poblacional.

En el síndrome de Lynch está bien establecido que la práctica de una colonoscopia cada 1-2 años (a partir de los 25-30 años de edad, o 10 años antes de la edad de diagnóstico del familiar afectado más joven) mejora el pronóstico de estos pacientes. De manera similar, la mayoría de los autores recomienda incluir los individuos con familiares de primer grado afectados de CCR en programas de cribado mediante colonoscopia. La periodicidad y la edad de inicio de las exploraciones endoscópicas dependerán del grado de agregación familiar.

Prevención terciaria: programas de vigilancia

La profilaxis terciaria va dirigida a minimizar el impacto de las lesiones colorrectales ya detectadas sobre el pronóstico de los pacientes que las han presentado, y se basa en los programas de vigilancia postratamiento. Estas medidas persiguen la detección precoz de una eventual recidiva neoplásica o de lesiones metacrónicas en aquellos individuos que han desarrollado un adenoma (v. Pólipos adenomatosos) o CCR, o presentan afección de la mucosa colorrectal (enfermedad inflamatoria del intestino).

En cuanto al CCR, está bien establecido que los programas de vigilancia postoperatoria favorecen la detección de lesiones en estadios iniciales y que ello repercute en un aumento de la supervivencia. Sin embargo, no se conoce con exactitud qué exploraciones deberían incluir ni su periodicidad. Diversos estudios aleatorizados y observacionales, así como dos metaanálisis, demuestran el beneficio de la realización periódica de controles clínicos, la determinación de los valores séricos de CEA y la colonoscopia, mientras que es más controvertida la utilidad de las pruebas radiológicas (ecografía y TC abdominal y radiografía de tórax).

La determinación sérica del CEA es tal vez el método más eficaz y con una mejor relación coste-beneficio en la vigilancia postratamiento. La elevación de los valores de CEA tras la intervención hace sospechar la existencia de recurrencia del tumor, siendo el primer signo de recidiva en el 60% de los casos. No obstante, su utilidad se halla limitada por una reducida sensibilidad en la detección de recidivas locorregionales (40%), la presencia de elevaciones transitorias de naturaleza no bien establecida y, finalmente, una elevada proporción de resultados falso-positivos debida a diversos factores. Una elevación significativa del CEA obliga a efectuar diversas exploraciones (colonoscopia, TC toracoabdominal, etc.) dirigidas a detectar la posible recidiva tumoral. En esta circunstancia, la PET puede ser de gran utilidad.

Finalmente, los individuos afectados por una enfermedad inflamatoria intestinal con afección colónica de larga evolución (pancolitis de más de 8 años o colitis izquierda de más de 15 años) pueden beneficiarse de vigilancia endoscópica mediante la realización de una colonoscopia cada 1-2 años, con toma de múltiples biopsias tanto de la mucosa de aspecto normal como de las áreas con alteraciones macroscópicas (irregularidades,

placas, estenosis, etc.) (v. cap. 22, Enfermedad inflamatoria del intestino). La utilización de técnicas endoscópicas avanzadas (en especial, la cromoendoscopia) aumenta el rendimiento de la vigilancia endoscópica al permitir dirigir las biopsias a las áreas presumiblemente afectas.

Otros tumores del colon

Otros tumores, como lipomas, neurofibromas, leiomiomas, leiomiosarcomas, linfomas y carcinoides, rara vez se asientan en el intestino grueso. También de forma excepcional, tumores de otras localizaciones (ovario, mama, próstata, melanoma, etc.) pueden metastatizar en el colon. La mayoría de estos tumores son asintomáticos y se detectan de manera casual en una exploración radiológica o endoscópica del colon. Cuando dan síntomas locales, estos son indistinguibles de los del cáncer de colon (obstrucción, hemorragia, alteración del ritmo de las deposiciones). El diagnóstico es histológico. Los casos sintomáticos se tratan mediante resección quirúrgica del segmento afectado.

Bibliografía especial

Carballal S, Rodríguez-Alcalde D, Moreira L, Hernández L, Rodríguez L, Rodríguez-Moranta F, et al. Colorectal cancer risk factors in patients with serrated polyposis syndrome: a large multicentre study. *Gut*. 2016;65:1829–1837.

Castells A, Castellví-Bel S, Balaguer F. Concepts in familial colorectal cancer: where do we stand and what is the future? *Gastroenterology*. 2009;137:404–409.

Lacy AM, García-Valdecasas JC, Delgado S, Castells A, Taurá P, Piqué JM, et al. Laparoscopy-assisted colectomy versus open colectomy for treatment of nonmetastatic colon cancer: a randomised trial. *Lancet*. 2002;359:2224–2229.

Moreira L, Balaguer F, Lindor N, de la Chapelle A, Hampel H, Aaltonen LA, et al. Strategy for the identification of Lynch syndrome in colorectal cancer patients: results from an international, multicenter, population-based, pooled-data analysis. *JAMA*. 2012;308:1555–1565.

Quintero E, Castells A, Bujanda L, Cubiella J, Salas D, Lanas A, et al. Colonoscopy versus fecal immunochemical test in colorectal cancer screening. *N Engl J Med*. 2012;366:697–706.

24

Otras enfermedades intestinales

J. Reyes Moreno

F. Fernández Bañares

Gastroenteritis eosinófila

J. Reyes Moreno

Concepto

El término *gastroenteritis eosinófila* engloba un conjunto de enfermedades que incluyen la gastritis, la enteritis y la colitis eosinófila. Se caracteriza por la presencia de un intenso infiltrado eosinofílico en la mucosa de los segmentos afectos. La sintomatología depende del grado de invasión del infiltrado eosinófilo en las capas intestinales y de su extensión. El diagnóstico lo establece el estudio histológico de un territorio lesionado, y el tratamiento es efectivo en la inmensa mayoría de los casos. Esta entidad se diferencia de la *esofagitis eosinofílica* (v. cap. 15, Enfermedades del esófago) en que en esta última la enfermedad se encuentra limitada al esófago y no hay infiltración eosinofílica gastroenterocolónica.

Etiopatogenia

La etiopatogenia no está bien establecida. Durante largo tiempo se ha sospechado que la alergia es el factor desencadenante de la infiltración eosinofílica de estos pacientes. El 64% de los pacientes tienen antecedentes familiares de enfermedad atópica, y frecuentemente presentan otras manifestaciones alérgicas, como rinitis, eccema o asma. Algunos pacientes presentan niveles elevados de IgE, y otros, anticuerpos IgE contra alimentos concretos. Sin embargo, no es frecuente la identificación de alérgenos específicos asociados. Los eosinófilos, una vez activados, pueden liberar una gran variedad de citoquinas proinflamatorias, como IL-4, IL-5, IL-13 y RANTES. Estas citoquinas reclutan y activan otras células inmunológicas hacia el sitio de la inflamación.

Anatomía patológica

La gastroenteritis eosinófila puede afectar a cualquiera de las cuatro capas intestinales en forma de edema y de un infiltrado inflamatorio constituido

casi exclusivamente por eosinófilos; su número es igual o superior a 20-25 por campo. El punto de corte que hay que considerar se debe ajustar en función del segmento estudiado, ya que la presencia de eosinófilos en la mucosa se incrementa de forma progresiva desde el duodeno hasta el ciego. Es importante resaltar que los eosinófilos son células presentes normalmente en la lámina propia de la mucosa intestinal, excepto en el esófago. La afección sobre la capa mucosa, la capa muscular, así como el segmento intestinal afectado, conferirá diferentes variantes clínicas. Las lesiones afectan con mayor frecuencia al intestino delgado y el estómago.

Cuadro clínico

Los síntomas son generalmente inespecíficos, como dolor abdominal, diarrea, distensión abdominal o náuseas. También puede haber, con menos frecuencia, vómitos, ascitis y rectorragia. La clínica dependerá de la profundidad de la infiltración eosinofílica, con predominio de diarrea, dolor abdominal, malabsorción y enteropatía perdedora de proteínas si se afecta la mucosa, estenosis intestinal con dolor abdominal, náuseas, vómitos e incluso oclusión intestinal si se afecta la muscular, y ascitis con abundantes eosinófilos y dolor abdominal si existe afectación de la serosa. La extensión de la afectación también puede influir en los síntomas, y los segmentos más frecuentemente son el estómago y el esófago.

Exploraciones complementarias

El recuento periférico de eosinófilos está elevado en la mayoría de los pacientes, con valores de eosinófilos entre el 5% y el 35%. No obstante, puede no haber eosinofilia periférica en el 20% de los casos. Los pacientes con malabsorción pueden presentar un test de D-xilosa patológico, ferropenia, hipoprotrombinemia, hipoalbuminemia por enteropatía perdedora de proteínas, y test de sangre oculta en las heces positivo.

El diagnóstico se fundamenta en la endoscopia digestiva en un alto porcentaje de casos, que muestra pliegues engrosados, hiperemia mucosa, erosiones y nodularidad cuando la afección es gástrica y duodenal, y úlceras aftoides cuando es colónica o ileal. Se recomienda tomar varias biopsias,

tanto de las áreas lesionadas como de las sanas, dado que estas últimas también pueden presentar lesiones histológicas específicas.

Cuando la afección predomina en la capa muscular, los estudios radiológicos pueden mostrar estenosis, dilataciones e irregularidades, especialmente en el antro y en los primeros tramos del intestino delgado. En estos casos, las biopsias endoscópicas, que abarcan únicamente la capa mucosa, pueden no ofrecer el diagnóstico; por ello es necesaria una biopsia transmural obtenida por laparoscopia. Cuando la afección alcanza la subserosa, la paracentesis mostrará una eosinofilia en el 88% de los casos, y la laparoscopia podrá confirmar los hallazgos.

Las nuevas técnicas de imagen, como la entero-RM y la entero-TC, son de gran utilidad en el estudio de las estenosis intestinales. Asimismo, el papel de la enteroscopia es fundamental en los casos con sospecha de afectación de las asas del yeyuno y el íleon para tomar muestras y evitar una eventual laparoscopia diagnóstica.

Diagnóstico

La gastroenteritis eosinófila presenta síntomas inespecíficos. Debe sospecharse en todo paciente con síntomas asociados a eosinofilia periférica. El diagnóstico se confirma a través de la demostración de una infiltración eosinófila de la pared de, al menos, un segmento intestinal. La endoscopia digestiva alta o baja y la toma de biopsias constituyen el método diagnóstico de elección. Cuando la sospecha sea elevada y las biopsias endoscópicas no sean demostrativas, deberá obtenerse una biopsia transmural. En los casos con afección subserosa, la paracentesis con estudio del líquido ascítico puede ser diagnóstica.

El *diagnóstico diferencial* debe establecerse, en primer lugar, con el síndrome del intestino irritable, dada la elevada incidencia de esta enfermedad y la coincidencia de algunos de sus síntomas. También deben descartarse infecciones parasitarias (*Ancylostoma*, *Anisakis*, *Ascaris*, *Strongyloides*, *Toxocara*, *Trichuris*, *Capillaria*, *Trichinella*, esquistosomiasis y teniasis) mediante estudios microbiológicos en las heces y serologías, así como otras no parasitarias (*Helicobacter pylori*, *Escherichia coli* y *Shigella*). Otras enfermedades que deben considerarse son: linfoma, adenocarcinoma gastrointestinal, enfermedad de Crohn,

enfermedad celíaca, enfermedad de Ménétrier, enfermedad de Whipple, poliarteritis nudosa, síndrome hipereosinofílico, granuloma eosinofílico y granulomatosis eosinofílica con poliangitis. Asimismo, existen fármacos que pueden producir síntomas gastrointestinales y eosinofilia periférica: AINE, sulfonamidas, penicilina, cefalosporinas e hipoglucemiantes orales.

Pronóstico

El pronóstico de la gastroenteritis eosinófila es bueno en general. Existen casos de remisión espontánea y también pacientes no tratados que evolucionan hacia formas graves de malnutrición y malabsorción. Los pacientes sintomáticos, cuando son tratados, responden favorablemente. Sin embargo, pueden existir fases de reagudización una vez conseguida la remisión.

Tratamiento y prevención

El tratamiento de la enteritis eosinofílica es complejo, ya que existe poca evidencia científica en la mayoría de ellos. El uso de dietas de exclusión alimentarias no está claramente establecido, salvo en los pacientes con clara alergia alimentaria identificada. El uso de prednisona, en dosis de 20-40 mg/día durante 2 semanas, representa una de las mejores opciones de tratamiento. Varias series de casos han mostrado remisión clínica en el 50%-90% de los casos. En caso de recidiva, el tratamiento debe prolongarse durante varios meses en dosis de 5-10 mg/día. Se han descrito otras opciones terapéuticas en estudios con pocos pacientes, que incluyen budesonida, azatioprina, cromoglicato sódico, ketotifeno montelukast, tosilato de suplatast y biológicos (mepolizumab anticuerpos anti-IL-5).

Alergia alimentaria

Concepto

La percepción de reacciones adversas asociadas a los alimentos en la población es frecuente. En el Reino Unido, una encuesta mostró que el 20% de la población refería intolerancias alimentarias. Sin embargo, en estudios controlados doble ciego, la prevalencia de verdaderas reacciones al alimento es sólo del 3%.

Con el término *alergia alimentaria* se define un conjunto de respuestas inmunitarias adversas desencadenadas por determinadas proteínas de los alimentos (v. sección XX, Inmunología). La alergia alimentaria es un problema creciente; se estima que la alergia afecta al 6%-8% de la población infantil y al 3%-4% de los adultos.

Las alergias alimentarias se clasifican patogénicamente en las mediadas por IgE y aquellas en las que la IgE no participa. Las alergias alimentarias mediadas por IgE desencadenan síntomas tras la ingesta de alimentos de forma rápida, por lo general a los pocos minutos. Los síntomas pueden afectar a varios órganos, como la piel en forma de urticaria y angioedema, las mucosas en forma de rinoconjuntivitis, la vía aérea en forma de laringoespasmo o broncoespasmo, el tracto digestivo en forma de dolor abdominal, náuseas, vómitos y diarrea, y, finalmente, en casos excepcionales, cuadros de anafilaxia. Las alergias alimentarias no mediadas por IgE presentan los síntomas de forma subaguda o crónica y, por lo general, se localizan en el tracto gastrointestinal.

Etiopatogenia

Las alergias mediadas por IgE son el resultado de un mecanismo adaptativo efectivo para el control de parásitos y proteínas alimentarias. Diferentes proteínas, cuando intentan penetrar en el organismo, son controladas por los linfocitos T *helper.* Las citoquinas liberadas provocan la activación de las vías Th1 o Th2. La vía Th2 controla la respuesta a parásitos, estimulando eosinófilos, basófilos y mastocitos mediante la liberación de IgE específicas. Cuando las proteínas alimentarias activan de forma inapropiada

esta vía, se produce este tipo de alergia alimentaria. Los alimentos que con más frecuencia provocan alergia alimentaria mediada por IgE son, por orden de frecuencia, el marisco, los cacahuetes, las nueces y el pescado.

En las alergias no mediadas por IgE, el mecanismo inmunológico subyacente no está del todo bien establecido, pero parece que altos niveles de IL-3 y TNF-α juegan un papel importante en el daño epitelial intestinal y el daño celular con infiltración eosinofílica. Fenómenos de hipersensibilidad de tipo IV pueden también provocar este tipo de alergia, en la que el inicio de la sintomatología ocurre horas o días después de la ingestión del supuesto alérgeno. Se trata de un tipo de alergia que afecta preferentemente a los niños, y es menos común en los adultos. Los alimentos que provocan una alergia alimentaria no mediada por IgE son, por orden de frecuencia, la leche, el huevo, la soja, el trigo, la cebada, la patata, el plátano, el pescado y el marisco.

Anatomía patológica

El hallazgo histológico característico es un intenso infiltrado por eosinófilos y mastocitos en el epitelio de superficie y la lámina propia de la mucosa del tracto gastrointestinal. La localización anatómica de este infiltrado define el cuadro clínico resultante (gastroenteritis eosinófila alérgica, proctocolitis eosinofílica). Existen otras entidades de alergia alimentaria que presentan alteraciones histológicas en las que no predomina el infiltrado eosinófilo; este es el caso de la enteropatía inducida por proteínas alimentarias, que se caracteriza por un infiltrado formado por linfocitos $CD4^+$ en la lámina propia y linfocitos $CD8^+$ en el epitelio de superficie.

Cuadro clínico

La alergia alimentaria mediada por IgE presenta una variedad de manifestaciones: 1) mucocutáneas: se caracterizan por urticaria, angioedema y conjuntivitis que aparece a los pocos minutos de la ingesta (en ocasiones, la urticaria aparece tras el contacto del alimento con la piel del paciente); 2) respiratorias: congestión nasal, estornudos y rinorrea son también muy frecuentes e inmediatos (también puede existir laringoespasmo y broncoespasmo); 3) gastrointestinales: dolor abdominal

cólico, náuseas, vómitos y diarrea; 4) síndrome alérgico oral: es frecuente la aparición muy precoz de síntomas leves en la cavidad oral, representados por hinchazón y prurito de labios, lengua, paladar y garganta tras la ingesta de alimentos tales como manzanas, peras, fresas, zanahorias, apio, etc., y 5) en los casos más graves se unen a los síntomas comentados hipotensión, arritmias, *shock* e incluso muerte, dentro de un cuadro denominado *anafilaxia generalizada.*

En la alergia alimentaria no mediada por IgE, los síntomas digestivos son de instauración subaguda o crónica. Las entidades incluidas en este tipo de alergia serían: enterocolitis inducida por proteínas alimentarias, proctocolitis inducida por proteínas alimentarias y enteropatías inducidas por proteínas de la dieta. En todos estos casos, los síntomas son de curso subagudo/crónico con diarrea y malnutrición variables según la extensión y la duración de la patología, y pueden llegar a ser graves.

Exploraciones complementarias

El diagnóstico consiste en la demostración de reacciones mediadas por IgE tras la aplicación cutánea de antígenos específicos. Una segunda prueba diagnóstica consiste en la determinación de anticuerpos IgE específicos, cuantificados en el suero mediante técnicas de radioalergoadsorción (RAST). Por lo general, no está indicado realizar una endoscopia tras un episodio de alergia alimentaria, la cual permitiría la obtención de muestras de biopsia de la mucosa gastrointestinal para su estudio histológico.

Diagnóstico

La historia clínica es clave para el diagnóstico de alergia alimentaria, mientras que los test de alergia permiten su confirmación. Se pueden usar diferentes técnicas complementarias (determinación de IgE específicas, test cutáneos, parches para el estudio de atopia y dietas de eliminación), todo ello dirigido a tratar de identificar el alimento responsable en cada caso. En caso de sospecha de una reacción alérgica no mediada por IgE, puede ser necesaria la realización de estudios endoscópicos con biopsia para determinar la extensión de la enteropatía y descartar otras patologías. El

protocolo diagnóstico de los cuadros de alergia alimentaria se muestra en la figura 24-1.

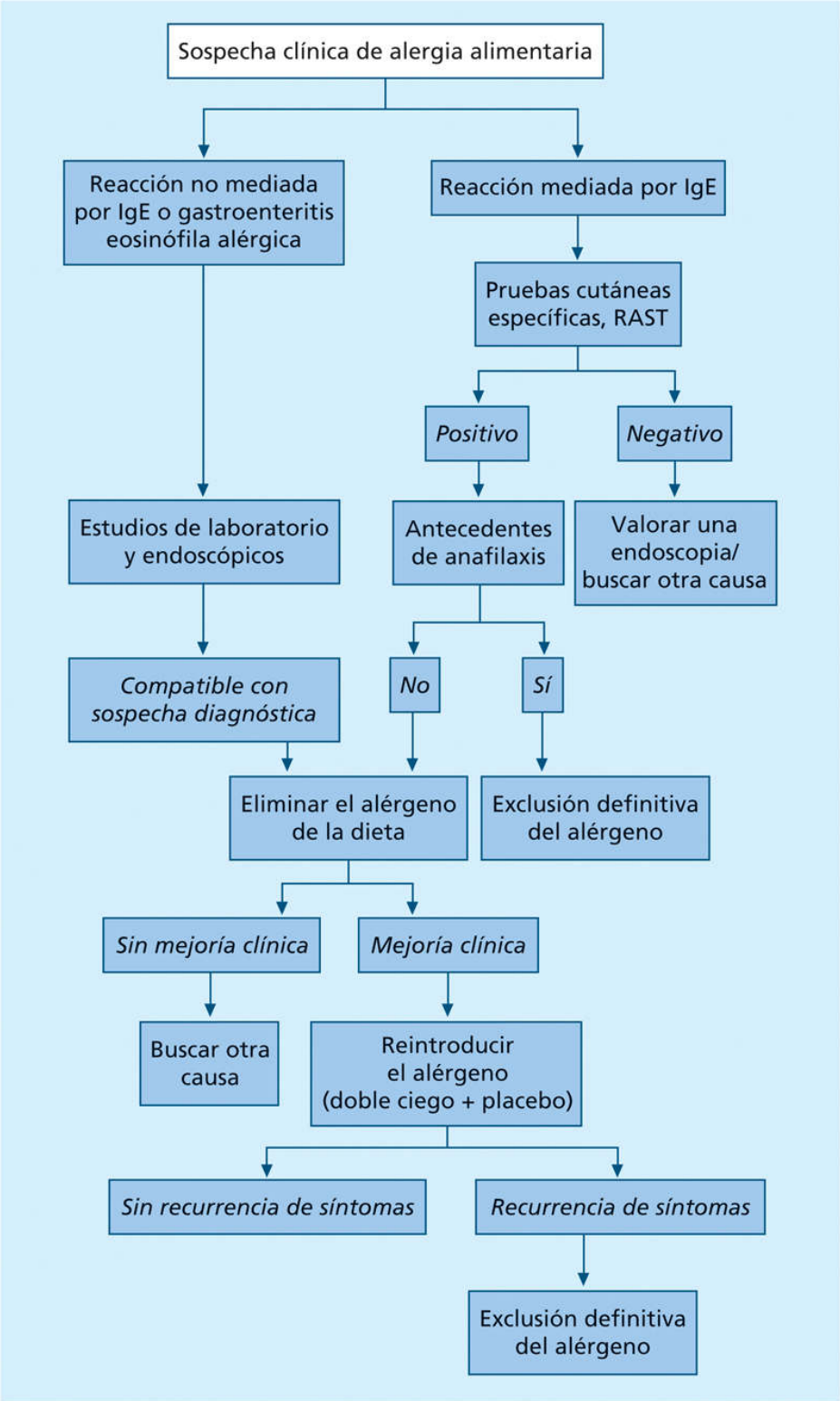


FIGURA 24-1 Protocolo diagnóstico de la alergia alimentaria. IgE: inmunoglobulina E; RAST: prueba de radioalergoadsorción.

El *diagnóstico diferencial* debe establecerse con déficits enzimáticos (como el déficit de lactasa), enfermedades metabólicas, ingesta de tóxicos, infecciones gastrointestinales, situaciones patológicas que se asocian a maldigestión o malabsorción, como enfermedades pancreáticas, hepatobiliares, resecciones quirúrgicas, etc. También existen reacciones adversas a aditivos alimentarios que no son propiamente alergias alimentarias.

Pronóstico

El pronóstico a largo plazo es favorable. La mayoría de los casos que se desarrollan en los primeros meses de vida desaparecen a los 3-5 años, excepto posiblemente los de hipersensibilidad a alérgenos potentes como los cacahuetes, las nueces o el marisco. La alergia alimentaria que se inicia en niños mayores o adultos desaparece con menos frecuencia.

Tratamiento y prevención

Una vez identificado el alérgeno, el único tratamiento que se ha mostrado eficaz es su estricta eliminación de la dieta, tanto en las alergias mediadas por IgE como en las no mediadas por IgE. Para ello, es de suma importancia prestar especial atención a comidas en las que el alérgeno pueda estar «oculto» (precocinados, comidas en restaurantes, etc.). El papel del trabajo multidisciplinar conjunto entre gastroenterólogos, alergólogos y nutricionistas es fundamental en este tipo de casos.

El tratamiento con antihistamínicos H_1 y H_2 puede ser de utilidad para mejorar los síntomas mucocutáneos en casos leves. La adrenalina o glucocorticoides son de utilidad en las reacciones anafilácticas. La inmunoterapia o habituación al alérgeno es eficaz en algunos casos, y es una opción cuando la alergia se detecta en la edad infantil.

Úlceras aisladas y difusas del intestino delgado

Concepto

El incremento de las técnicas de endoscopia del intestino delgado (cápsula y enteroscopia) permite detectar úlceras de intestino delgado en un número significativo de pacientes. La causa más común es la enfermedad inflamatoria intestinal, pero las úlceras se pueden presentar en una extensa variedad de enfermedades. Excluida la enfermedad de Crohn, la causa principal es el consumo de AINE.

Etiopatogenia

Las posibles causas de las úlceras de intestino delgado se resumen en el cuadro 24-1. Los AINE tienen un mecanismo de acción complejo, en el que destacan el efecto inhibidor de las prostaglandinas citoprotectoras. El daño mucoso conduce a inflamación y úlcera, seguido por cambios reparativos fibróticos y posible formación de estenosis a largo plazo. Cabe destacar también la reciente descripción de la enteropatía crónica asociada a mutaciones del gen *SLCO2A1*.

Cuadro 24-1 Causas de úlceras aisladas y difusas de intestino delgado

Fármacos

Antiinflamatorios no esteroideos
Potasio

Infecciones

Tuberculosis
Citomegalovirus

Parásitos
Campylobacter

Enfermedades inflamatorias

Enfermedad de Crohn
Lupus eritematoso sistémico
Enfermedad celíaca
Síndrome de Behçet

Causas idiopáticas

Úlcera primaria
Radiación

Causas vasculares

Vasculitis
Amiloidosis
Isquemia mesentérica

Causas metabólicas

Uremia
Hipersecreción ácida
Síndrome de Zollinger-Ellison

Causas neoplásicas

Linfoma
Adenocarcinoma
Melanoma

Causas tóxicas

Clostridium perfringens

Arsénico

Causas genéticas

Enteropatía crónica asociada a *SLCO2A1*

Miscelánea

Enfermedad del injerto contra el huéspedTrasplante de médula ósea

Anatomía patológica

Las úlceras pueden ser únicas o múltiples y afectan con mayor frecuencia al íleon que al yeyuno. Aparecen como lesiones redondeadas u ovaladas, habitualmente sin reacción inflamatoria circundante, que pueden llegar a formar estructuras diafragmáticas que estenosan la luz intestinal.

Cuadro clínico

Las úlceras del intestino delgado cursan frecuentemente de modo asintomático. Los síntomas, cuando aparecen, son inespecíficos, en forma de dolor abdominal, anemia ferropénica, obstrucción intestinal, perforación o hemorragia digestiva. La formación de diafragmas concéntricos y finos asociados a úlceras es característica de los AINE y puede ser causa de obstrucción intestinal. Los casos sintomáticos secundarios a AINE son más prevalentes en personas de edad avanzada.

Exploraciones complementarias

Los estudios radiológicos con contraste baritado o enterografía por TC o RM permiten evidenciar la presencia de estenosis intestinal y, en ocasiones, úlceras si su tamaño es suficientemente grande. La cápsula endoscópica es el método más sencillo para detectar las lesiones, pero no permite obtener muestras histológicas, para las que se requiere la realización de una enteroscopia.

Diagnóstico

La sospecha clínica es fundamental. Debido a la inespecificidad de las imágenes endoscópicas de las úlceras de intestino delgado, el diagnóstico deberá basarse en la combinación de historia clínica, histología, pruebas de imagen y resultados de laboratorio.

Pronóstico

La disponibilidad de la cápsula ha permitido el diagnóstico en casos leves y moderados de buen pronóstico. Cuando se diagnostican por una complicación, se agrava el pronóstico. Las hemorragias graves, la perforación y la estenosis requieren tratamiento quirúrgico, con riesgo de recidiva escaso.

Tratamiento y prevención

En caso de complicación grave, el tratamiento de elección es habitualmente la resección quirúrgica de la zona ulcerada. Cualquier fármaco potencialmente causante de la lesión debe suspenderse, con especial énfasis en los AINE. En el conjunto de las demás entidades descritas, el tratamiento será el de la enfermedad de base.

Endometriosis intestinal

Concepto

La endometriosis intestinal se define como la presencia de tejido endometrial ectópico en el intestino y afecta fundamentalmente a la capa serosa. Las localizaciones más frecuentes son la región rectosigmoidea (85%), el apéndice y la región ileocecal.

Etiología

La etiología de la endometriosis es desconocida. Las dos hipótesis más aceptadas se refieren a la llegada a la cavidad peritoneal de tejido endometrial viable a través de las trompas de Falopio en el contexto de una menstruación retrógrada o al desarrollo de una metaplasia endometrial.

Anatomía patológica

El endometrio heterotópico se asienta habitualmente en la superficie serosa del intestino y, en ocasiones, puede invadir la totalidad de la pared y alcanzar la mucosa. Las hemorragias cíclicas de este tejido ectópico pueden llevar al desarrollo de adherencias entre asas intestinales.

Cuadro clínico

La endometriosis cursa usualmente de forma asintomática. En muchos casos se diagnostica durante cirugías indicadas por otros motivos. La forma de presentación clínica más frecuente es el dolor abdominal recurrente, que puede estar asociado a náuseas, vómitos, proctalgia y alteración del hábito intestinal. Cuando el tejido endometrial invade toda la pared intestinal, puede perforarla o causar hemorragias intestinales, habitualmente en forma de rectorragia, que, si bien son periódicas, no suelen fluctuar con los niveles hormonales circulantes.

Exploraciones complementarias

La colonoscopia puede demostrar la presencia de una lesión nodular submucosa que comprime la luz o de una lesión de color rojo oscuro que infiltra la mucosa. Las técnicas de imagen, como la TC y la RM, pueden ser de gran valor en la localización de las lesiones y para determinar su extensión. Las ecografías transvaginal y rectal también son de utilidad. La laparoscopia permite la visualización directa de implantes rojos oscuros y la toma de biopsias de la serosa afecta.

Diagnóstico

Debe sospecharse en mujeres en edad fértil que relatan episodios recurrentes de dolor abdominal asociados a síntomas intestinales y, frecuentemente, ginecológicos. La historia clínica, la exploración física, las pruebas de imagen (ecografía transvaginal, rectal, TC y RM) y, en ocasiones, la laparoscopia diagnóstica son necesarias para el diagnóstico. La colonoscopia puede mostrar infiltración de la mucosa, pero es poco frecuente. El diagnóstico definitivo es histológico.

El *diagnóstico diferencial* clínico más frecuente es el síndrome del intestino irritable. Es preciso diferenciar los hallazgos radiológicos de masas o estenosis irregulares de carcinoma, diverticulitis, enfermedad de Crohn, isquemia crónica y tumores intramurales benignos.

Pronóstico

El pronóstico es habitualmente favorable y muy raramente ocasiona hemorragias profusas o perforación intestinal que puedan poner en peligro la vida de las pacientes.

Tratamiento

El tratamiento médico más eficaz lo constituye la administración de agonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas, que consiguen una marcada disminución de la liberación endógena de FSH y LH. El uso de anovulatorios orales también se ha mostrado eficaz en el control de los

síntomas, pero su efecto sobre la progresión de la endometriosis a largo plazo es desconocido.

En casos graves, fundamentalmente en los complicados con hemorragias clínicamente relevantes, perforación o adherencias, está indicada la resección quirúrgica. Un tratamiento alternativo es la ablación del tejido endometrial ectópico mediante láser laparoscópico.

Neumatosis intestinal

Concepto

Por neumatosis intestinal se define la presencia de gas en la pared intestinal. Su relevancia clínica dependerá de la enfermedad de base que la ha originado, y las causas son muy variables, como etiologías banales controlables con tratamiento conservador y otras que precisan tratamientos agresivos. El cuadro 24-2 indica las enfermedades asociadas a neumatosis intestinal. En el momento del diagnóstico se puede asociar a la presencia de neumoperitoneo.

Cuadro 24-2 Enfermedades asociadas a neumatosis intestinal

Enfermedades respiratorias

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
Asma
Fibrosis quística
Ventilación mecánica

Enfermedades de la mucosa

Úlcera gastroduodenal
Enfermedad de Crohn
Colitis ulcerosa
Cáusticos
Rotura de divertículo

Catástrofes abdominales

Isquemia intestinal
Perforación intestinal
Obstrucción intestinal

Enterocolitis necrosante
Tiflitis

Procedimientos endoscópicos

Colonoscopia
Esofagogastroduodenoscopia
Escleroterapia
Colocación de prótesis biliar

Infecciones

Clostridium difficile
Tuberculosis
Enfermedad de Whipple
Enteropatías asociadas al HIV

Enfermedades que afectan a la motilidad gastrointestinal

Diabetes mellitus
Esclerodermia
Enfermedad de Hirschsprung
Seudoobstrucción intestinal
Bypass yeyunoileal
Estenosis/obstrucción pilórica

Otras situaciones

Sida
Lupus
Glucocorticoides
Acarbosa
Quimioterapia
Enfermedades linfoproliferativas
Trasplante de progenitores hematopoyéticos
Amiloidosis

Etiopatogenia

La fisiopatología es poco conocida, y pueden existir diferentes mecanismos involucrados en función de la etiología. Se han propuesto diversas teorías: inflamación de la pared, daño físico de la mucosa intestinal, desequilibrio nutricional con disbacteriosis asociada, dismotilidad intestinal, disfunción autoinmune o aumento de la presión intraluminal.

Anatomía patológica

La acumulación de gas puede confinarse a la capa mucosa, a la submucosa, a la subserosa o a todas ellas a la vez. Su diámetro varía desde algunos milímetros hasta varios centímetros. Estas acumulaciones de gas son verdaderos seudoquistes, pues carecen de pared con epitelio propio. Histológicamente están delimitados por células aplanadas o por una reacción granulomatosa con células gigantes. La mucosa, la submucosa y el tejido conectivo circundante presentan habitualmente cambios inflamatorios crónicos con progresión hacia fibrosis.

Cuadro clínico

La mayoría de los pacientes están asintomáticos. Cuando aparecen síntomas, suelen ser inespecíficos, ya sean originados por la propia presencia del gas o por la enfermedad subyacente. Los síntomas dependerán del tramo intestinal afectado. Cuando la neumatosis afecta al intestino delgado, se manifiesta en forma de vómitos, distensión abdominal, pérdida de peso, dolor abdominal y diarrea. Cuando la neumatosis afecta al colon, se manifiesta con diarrea, hematoquecia, dolor abdominal, distensión abdominal o estreñimiento. Otra forma de presentación es el neumoperitoneo espontáneo.

Exploraciones complementarias

Se puede diagnosticar mediante una radiografía simple de abdomen. El gas intramural puede adoptar una disposición lineal, curvilínea o circular. El estudio mediante TC o RM puede ofrecer la ventaja de detectar la acumulación de gas y la enfermedad subyacente que la ha producido. La neumatosis colónica puede ponerse de manifiesto mediante endoscopia digestiva, en la que se observan protrusiones mucosas pálidas, redondeadas y blandas, que producen prominencia en la luz y que pueden semejar pólipos. La toma de biopsias de estas lesiones provoca un desinflado inmediato muy característico.

Diagnóstico

Frecuentemente, el diagnóstico es casual en un paciente en el que se realiza una radiografía simple de abdomen o un estudio radiológico con contraste baritado. Los hallazgos endoscópicos acostumbran a ser también fortuitos en pacientes asintomáticos o con síntomas inespecíficos. Probablemente la TC es la exploración diagnóstica más rentable en la neumatosis intestinal.

El *diagnóstico diferencial* de la neumatosis intestinal debe hacerse con pólipos, síndromes polipósicos, colitis quística profunda, enfermedad inflamatoria del intestino y quistes enterógenos. La endoscopia puede ayudar a confirmar el diagnóstico.

Pronóstico

El pronóstico de la neumatosis intestinal está directamente asociado con el de la enfermedad de base. Cuando esta no es grave, las colecciones intramurales de gas se resuelven espontáneamente, con buen pronóstico y buena respuesta al tratamiento conservador.

Tratamiento y prevención

El tratamiento de la neumatosis intestinal es el de su enfermedad de base. Complicaciones muy raras, como la necrosis de la pared intestinal, suponen una emergencia quirúrgica. La mayoría de los casos se manejan con tratamiento conservador, y se puede plantear una laparotomía en caso de irritación peritoneal o signos de obstrucción intestinal.

Cuando la enfermedad de base no requiere abordaje quirúrgico, la administración de oxígeno por mascarilla a alto flujo (al 55%-75% y un flujo de unos 8 L/min durante 1-2 semanas, con PaO_2 de 200-300 mm Hg) o mediante cámara hiperbárica ha resultado eficaz en el tratamiento de la neumatosis.

El tratamiento con metronidazol (500 mg/8 h, por vía oral durante 3 meses) puede ser eficaz al actuar sobre poblaciones bacterianas anaerobias productoras de gas intestinal. Con el fin de disminuir la producción de H_2 por la flora colónica, debe evitarse la ingesta de hidratos de carbono no reabsorbibles. También se ha descrito beneficio asociado al tratamiento con probióticos del tipo *Bifidobacterium.*

Malacoplaquia

Concepto

La malacoplaquia es una enfermedad granulomatosa crónica. Se caracteriza por tumores constituidos por agregados de histiocitos (histiocitos de von Hansemann) con inclusiones patognomónicas denominadas *cuerpos de Michaelis-Gutmann.* Puede afectar a cualquier órgano, pero con mayor frecuencia al tracto genitourinario. Se han descrito casos de afección digestiva, fundamentalmente en la región rectosigmoidea y en el ciego, que en ocasiones se asocian a cáncer colorrectal.

Etiopatogenia

La causa de la malacoplaquia es desconocida. Se desarrolla a causa de un defecto adquirido de la capacidad bactericida de los macrófagos, en el contexto de algún tipo de enfermedad debilitante o disfunción inmunológica, asociadas a infección bacteriana persistente/recurrente por bacilos gramnegativos (90%, *E. coli*). El acúmulo intracelular de bacterias degradadas de forma incompleta en los fagolisosomas provoca la aparición de los histiocitos de von Hansemann con inclusiones intracitoplásmicas patognomónicas denominadas *cuerpos de Michaelis-Gutmann.*

Cuadro clínico

Puede cursar con dolor abdominal, diarrea, hematoquecia, fiebre y pérdida de peso. La exploración física puede descubrir una masa rectal o abdominal.

Exploraciones complementarias

La colonoscopia puede evidenciar placas amarillentas, sésiles o polipoideas, ulceradas en el rectosigma, una lesión difusa del colon característica de pacientes inmunodeprimidos, o también lesiones focales que pueden estar asociadas a pólipos adenomatosos o cáncer colorrectal.

Diagnóstico

La biopsia constituye el elemento central, ya que confirma el diagnóstico y descarta una neoplasia subyacente. Los hallazgos característicos son los histiocitos de von Hansemann con inclusiones intracitoplásmicas.

El *diagnóstico diferencial* debe establecerse con la enfermedad de Whipple, las micosis, la lepra, el sarcoma de células reticuladas y la infección por *Mycobacterium avium-intracellulare.*

Pronóstico

La enfermedad de base, la inmunodepresión y la desnutrición condicionan el pronóstico de la enfermedad. Se recomienda efectuar un estudio de afección genitourinaria y descartar un cáncer colorrectal.

Tratamiento

En buena parte, el tratamiento es el de su enfermedad de base, que mejora el estado nutricional e inmunológico del paciente. Los pacientes que reciben medicación inmunosupresora pueden mejorar al suspender estos fármacos. Los antibióticos, como trimetoprim-sulfametoxazol y ciprofloxacino, han dado buenos resultados en el tratamiento de la malacoplaquia. Las lesiones localizadas pueden tratarse mediante escisión o fulguración endoscópica. La resección quirúrgica está justificada en casos asociados a carcinoma o hemorragia grave que no ceden con terapéutica endoscópica.

Úlceras inespecíficas de colon y recto

Concepto

Las úlceras inespecíficas de colon y recto son habitualmente solitarias y afectan, por orden de frecuencia, al ciego, el colon ascendente y la región rectosigmoidea.

Etiología

La causa de las úlceras inespecíficas de colon es desconocida, aunque la más probable es daño isquémico secundario a trombosis microvascular. Las úlceras rectales se asocian básicamente a una contracción inadecuada del suelo pélvico, con o sin prolapso rectal.

Anatomía patológica

Macroscópicamente, los bordes de las úlceras están ligeramente sobreelevados y edematosos, con una ulceración de profundidad variable. El estudio histológico revela una ulceración inespecífica, con una capa necrótica en su base e infiltración por linfocitos, células plasmáticas y fibroblastos.

Las úlceras solitarias del recto presentan características histológicas propias: obliteración de la lámina propia por proliferación fibromuscular, migración de fibroblastos y fibras musculares entre las criptas, engrosamiento de la *muscularis mucosae*, distorsión de las criptas glandulares e infiltración colágena de la lámina propia.

Cuadro clínico

Las úlceras de colon causan habitualmente dolor abdominal y alteración del hábito intestinal, y pueden manifestarse clínicamente como perforación o hemorragia. El síntoma más frecuente de las úlceras de recto es la hemorragia, asociada ocasionalmente a tenesmo y dolor cólico.

Exploraciones complementarias

La colonoscopia permite la visión directa de la úlcera de fondo blanquecino y bordes eritematosos, así como la toma de biopsias para su diagnóstico histológico. El enema opaco con doble contraste pone de manifiesto la presencia de una lesión ulcerada. En la úlcera solitaria de recto, la manometría anorrectal y la defecografía pueden detectar una disfunción del suelo pélvico.

Diagnóstico

El diagnóstico se basa fundamentalmente en el hallazgo endoscópico. El estudio histológico permite excluir otras etiologías específicas. Las úlceras inespecíficas de colon y recto deben diferenciarse de las neoplasias, las infecciones, la enfermedad inflamatoria del intestino y la colitis isquémica.

Pronóstico

Las úlceras de colon curan, en general, espontáneamente, mientras que las de recto suelen presentar un curso crónico, aunque indolente. El riesgo de malignización es nulo.

Tratamiento

Las úlceras de colon requieren habitualmente una actitud expectante, de modo que la resección quirúrgica queda limitada a los casos de perforación, absceso o hemorragia grave. En el caso de las úlceras rectales puede intentarse el tratamiento con supositorios de 5-ASA o glucocorticoides, asociados a una dieta rica en fibra para evitar el estreñimiento, todo ello con escasos resultados. Cuando se establece asociación entre úlcera rectal y disfunción de la motilidad del suelo pélvico, se pueden intentar técnicas de rehabilitación del suelo pélvico y, en casos seleccionados, está indicada su reparación quirúrgica.

Melanosis *coli*

Concepto

La melanosis *coli* es una condición benigna caracterizada por una pigmentación oscura de la mucosa colónica como consecuencia del uso crónico de laxantes, como las antraquinonas (cáscara sagrada, áloe, sen y frángula).

Etiopatogenia

La melanosis *coli* es un marcador inespecífico de muerte celular del epitelio colónico por apoptosis, cuya causa es el efecto tóxico de la antraquinona. Las células apoptóticas son fagocitadas por macrófagos, cuyos lisosomas convierten los restos celulares en lipofuscina.

Anatomía patológica

El pigmento de la melanosis *coli* está constituido por lipofuscina que se acumula en los macrófagos situados en la lámina propia y la *muscularis mucosae*.

Cuadro clínico

Cursa de forma asintomática. Su aparición se produce de modo característico en pacientes que, por su estreñimiento crónico, utilizan los laxantes citados anteriormente.

Exploraciones complementarias

El estudio colonoscópico revela la presencia de la pigmentación marrón o negruzca del epitelio colónico, más intensa en el ciego y el colon proximal. Las áreas oscuras presentan formas poliédricas, divididas por finas líneas de color claro.

Diagnóstico

El diagnóstico suele ser casual en el contexto de una colonoscopia. Cuando aparecen pólipos hiperplásicos o adenomatosos en la melanosis *coli*, se distinguen con extraordinaria nitidez gracias al contraste oscuro que ofrece la mucosa melanótica circundante.

Pronóstico

Se trata de un proceso benigno y reversible; la pigmentación suele desaparecer en la gran mayoría de los casos por completo si se suspenden los laxantes que la han provocado. La incidencia de lesiones neoplásicas no está aumentada.

Tratamiento

No es necesario un tratamiento específico. Se recomienda sustituir las antraquinonas por medidas dietéticas y laxantes igualmente efectivos, pero sin efectos secundarios.

Bibliografía especial

Keuchel M, Kurniawan N, Baltes P. Small bowel ulcers: when is it not inflammatory bowel disease? Curr Opin Gastroenterol 2019;35:213-22.

Pineton de Chambrun G, Dufour G, Tassy B. Diagnosis, Natural History and Treatment of Eosinophilic Enteritis: a Review. Curr Gastroenterol Rep 2018;20:37.

Turnbull JL, Adams HN, Gorard DA. Review article: the diagnosis and management of food allergy and food intolerances. Aliment Pharmacol Ther 2015;41:3-25.

Enteritis y colitis por radiación

F. Fernández Bañares

Concepto

Se denomina *enteritis y colitis por radiación* al proceso inflamatorio que se produce en el intestino y el colon tras la exposición a la radiación. Se espera que la incidencia de esta entidad continúe aumentando en los próximos años en paralelo con el aumento del uso de radioterapia en los cánceres de la pelvis.

Etiopatogenia

Los factores de riesgo de enteritis por radiación incluyen los que están relacionados con el paciente y los relacionados con el tratamiento. Los factores del paciente incluyen la cirugía abdominal o pélvica previa, un bajo índice de masa corporal, la existencia concomitante de enfermedad cardiovascular, aterosclerosis o diabetes, la edad avanzada, el sexo femenino y el tabaquismo. Los factores de riesgo relacionados con el tratamiento incluyen la dosis de radiación utilizada y su esquema de fraccionamiento, así como el volumen de intestino delgado en el campo de radiación y el uso concomitante de quimioterapia.

Enteritis aguda por radiación

Se cree que la enteritis aguda por radiación es una consecuencia de la exposición directa del epitelio intestinal, formado por células que se dividen rápidamente, en especial las células madre en las criptas, a los efectos citotóxicos de la radiación. La inflamación intestinal resultante interfiere en la función de barrera intestinal y puede conducir a la traslocación de bacterias luminales. La alteración del endotelio en la microvasculatura que irriga el intestino es también un factor contribuyente. La diarrea experimentada por la mayoría de los pacientes se cree que es el resultado de la combinación de una supresión de la bomba Na^+/K^+, la intolerancia a la

lactosa y la alteración de la motilidad intestinal que conduce a un sobrecrecimiento bacteriano.

Enteritis crónica por radiación

La enteritis crónica por radiación, por otra parte, se caracteriza por una endarteritis obliterante progresiva. Esta vasculitis oclusiva provoca isquemia tisular, que a su vez ocasiona una fibrosis submucosa exagerada. La fibrosis está mediada por TGF-β y empeora la isquemia existente, y contribuye a cronificar el problema. En respuesta a estos procesos se forman telangiectasias y dilatación de linfáticos, que completan el cuadro microscópico. Macroscópicamente, la enteritis crónica por radiación se manifiesta por la formación de estenosis, fístulas, abscesos locales, perforación y hemorragia. Otros aspectos adicionales son la alteración de la motilidad y la malabsorción.

Cuadro clínico

Los pacientes que presentan una enteritis por radiación han recibido o están recibiendo radioterapia pélvica por un cáncer de órganos pélvicos ginecológicos, recto o próstata, de ahí que los órganos intestinales afectados sean el recto y las asas del intestino delgado ubicadas en la cavidad pélvica.

La enteritis por radiación puede presentarse como un síndrome agudo o como uno crónico. La forma aguda se presenta al cabo de horas o días tras la exposición a la radiación y, por lo general, se resuelve en unas semanas. La presentación clásica incluye náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea y tenesmo. La forma crónica puede presentarse entre 2 meses y hasta 30 años después de la exposición. Las manifestaciones clínicas difieren, pero pueden incluir dolor abdominal, malabsorción, diarrea, caquexia, sangrado intestinal, obstrucción e incluso perforación.

Diagnóstico

El diagnóstico de la enteritis por radiación se basa en el antecedente de radioterapia, los síntomas sugestivos y los hallazgos en las pruebas complementarias. Se utiliza un enfoque dirigido por los síntomas para guiar las pruebas invasivas necesarias para investigar los mismos. Las enterografías por resonancia magnética (entero-RM) o por tomografía

computarizada (entero-TC) son las pruebas iniciales de elección cuando se sospecha una enteritis crónica por radiación. La entero-RM permitirá encontrar anomalías en la luz intestinal sin necesidad de exponer al paciente a radiación adicional. Los hallazgos son inespecíficos y revelan inflamación intestinal segmentaria. Estos incluyen engrosamiento del intestino, hiperrealce de la mucosa, trabeculación de la grasa mesentérica y estenosis luminal. La endoscopia digestiva alta puede ser útil para excluir otras posibilidades, mientras que la ileocolonoscopia o la enteroscopia ofrecen el valor añadido de la visualización directa. Cuando todos los estudios son negativos, la cápsula enteroscópica es uno de los mejores métodos para alcanzar el diagnóstico y descubrir pequeñas estenosis no detectadas por otras pruebas. Se recomienda administrar previamente una cápsula biodegradable para valorar la permeabilidad intestinal y evitar la impactación de la cápsula real. La malabsorción de sales biliares, el sobrecrecimiento bacteriano y la malabsorción de azúcares acompañan a menudo a la enteritis crónica por radiación (v. Diarrea crónica, en cap. 20).

El *diagnóstico diferencial* se plantea con las enfermedades que asocian síntomas de oclusión intestinal, malabsorción e inflamación intestinal. Entre ellas estarían: bridas posquirúrgicas, síndromes de malabsorción, enfermedad de Crohn, linfoma, isquemia mesentérica, colitis ulcerosa, colitis isquémica y cáncer colorrectal.

Pronóstico

El pronóstico de la enteritis por radiación es variable. La mortalidad precoz se debe a la recurrencia del cáncer que motivó la radioterapia. La supervivencia en los casos sin recurrencia del cáncer es del 70% a los 5 años. Sin embargo, la mayoría de los pacientes manifiestan síntomas a lo largo de su vida. La proctitis por radiación (proctitis actínica) tiene mejor pronóstico, ya que, en muchos casos, el tratamiento endoscópico es efectivo.

Tratamiento y prevención

Los síntomas de la enteritis aguda por radiación suelen resolverse espontáneamente a las pocas semanas con fármacos antidiarreicos y correcta hidratación. En la enteritis crónica por radiación pueden intentarse

modificaciones de la dieta (eliminar el exceso de fibra y grasas) para aliviar los síntomas. Los pacientes que presentan intolerancia a la lactosa deben seguir una dieta sin lactosa. Los agentes antidiarreicos, como la loperamida, aumentan el tiempo de tránsito y pueden ofrecer alivio. La colestiramina sigue siendo el tratamiento de elección en los pacientes con diarrea por ácidos biliares, mientras que se pueden prescribir antibióticos para tratar la sospecha de sobrecrecimiento bacteriano. La nutrición enteral o parenteral es también una ayuda aceptable cuando no se alcanzan las necesidades energéticas diarias con la dieta habitual.

Las estenosis, fístulas, perforaciones y obstrucción son indicaciones de tratamiento quirúrgico. El objetivo quirúrgico es eliminar todas las lesiones inducidas por radiación mediante la resección de los segmentos digestivos afectos y evitando las derivaciones internas. Sin embargo, la cirugía en estos pacientes tiene una tasa alta de complicaciones, sobre todo por fuga de anastomosis. Algunos estudios apoyan los tratamientos endoscópicos en pacientes de alto riesgo (dilatación de estenosis, colocación de endoprótesis para cierre de fístulas), con el fin de evitar la cirugía y la alta morbilidad y mortalidad asociadas. A pesar de las mejoras en la prevención y en el tratamiento médico de la enteritis por radiación, la necesidad de tratamiento quirúrgico no ha disminuido (un tercio de los pacientes lo requerirán). La proctitis por radiación responde en el 80%-90% de los casos al tratamiento endoscópico realizado mediante electrocoagulación con argón plasma. Este tratamiento tiene menor efectividad en los casos más graves. El tratamiento con aplicaciones tópicas de formalina puede ser eficaz en algunos casos.

Como medidas de prevención de la enteritis por radiación se han descrito métodos para determinar la cantidad de intestino delgado en la pelvis y utilizar esta información para modificar los campos de radiación. Asimismo, existen diferentes estrategias para dirigir la radiación lejos de los tejidos sanos, ya sea mediante la mejora de la planificación y sistemas de administración, o maniobras físicas como el uso de escudos físicos. También se han utilizado técnicas quirúrgicas para desplazar el intestino delgado fuera del campo de radiación.

A pesar de algunos resultados preliminares prometedores, no existe en la actualidad ningún fármaco con evidencia científica suficiente para su utilización en la práctica clínica capaz de prevenir o tratar la enteritis por radiación.

Colitis colágena y linfocítica

Concepto

La *colitis colágena* (CC) y la *colitis linfocítica* (CL) son dos entidades incluidas bajo el término genérico de *colitis microscópica* (CM), que describe una forma de enfermedad inflamatoria intestinal con curso crónico y recidivante caracterizada por la tríada: 1) diarrea acuosa sin sangre, crónica o intermitente; 2) mucosa colónica macroscópicamente normal o casi normal, y 3) hallazgos histopatológicos característicos en la mucosa del colon.

Etiopatogenia

Aunque la etiología es desconocida, se trata probablemente de una respuesta anómala a antígenos intraluminales. En este sentido, se ha observado que la derivación del tránsito fecal con una ileostomía reduce, e incluso normaliza, los cambios histopatológicos característicos de la CC. Después de cerrar la ileostomía y reconstruir el tránsito fecal, recidivan los síntomas clínicos y las anomalías histopatológicas.

Anatomía patológica

Los criterios morfológicos comunes para el diagnóstico de la CC y CL son: 1) infiltrado inflamatorio crónico en la lámina propia, compuesto fundamentalmente por linfocitos, células plasmáticas y eosinófilos. La presencia de algunos neutrófilos no excluye el diagnóstico, pero no se observan abscesos crípticos ni existe distorsión de la arquitectura glandular; 2) lesión del epitelio de superficie, con aplanamiento de las células, pérdida de polaridad de los núcleos y vacuolización citoplasmática, y el epitelio puede llegar a desprenderse totalmente en algunas zonas, y 3) aumento del número de linfocitos intraepiteliales (normal, < 7 por cada 100 células epiteliales). Los criterios específicos son: 1) CC, presencia adicional de una banda irregular de colágeno inmediatamente por debajo del epitelio de superficie de la mucosa del colon, con un grosor igual o mayor a 10 µm en la tinción con tricrómico, y 2) CL, un número de linfocitos intraepiteliales >

20 por cada 100 células epiteliales y ausencia de engrosamiento de la banda colágena subepitelial (< 10 µm).

Cuadro clínico

La sospecha clínica de una colitis microscópica debe realizarse ante pacientes con diarrea crónica acuosa sin sangre. Aunque es más frecuente en mujeres mayores de 60 años, también puede verse en hombres y en personas jóvenes. La diarrea varía desde formas leves y autolimitadas a formas graves y refractarias al tratamiento médico, que requieren cirugía. Además de la diarrea, pueden existir meteorismo, dolor abdominal, urgencia e incontinencia fecal, y pérdida de peso. Este cuadro clínico es, en general, superponible a una diarrea funcional o a un síndrome del intestino irritable, y la analítica general suele ser normal. Pueden existir enfermedades autoinmunes asociadas, y las más frecuentes son enfermedad celíaca, tiroiditis autoinmune, artritis reumatoide u otras poliartritis.

Exploraciones complementarias

La colonoscopia no demuestra ninguna alteración, ya que se trata de una enfermedad diagnosticada en los estudios microscópicos de la mucosa colónica. Los estudios radiológicos también son normales.

Diagnóstico

La toma de biopsias escalonadas de un colon macroscópicamente normal en todo paciente con diarrea crónica acuosa sin sangre es el estándar de oro para el diagnóstico de CC y CL. Esta práctica rutinaria permite diagnosticar CM en alrededor del 10%-15% de los pacientes con diarrea crónica acuosa sin sangre remitidos para la práctica de una colonoscopia, cifra que alcanza el 20% en las mujeres mayores de 50 años o en los hombres mayores de 70 años. Los criterios histopatológicos diagnósticos han demostrado ser consistentes y presentar una excelente reproducibilidad inter- e intraindividual.

El diagnóstico diferencial debe realizarse de forma especial con el síndrome del intestino irritable y con otras causas de diarrea crónica acuosa sin sangre.

Pronóstico

La CC y la CL tienen un curso crónico recidivante, aunque se han descrito casos de remisión espontánea mantenida. Por otro lado, la colitis microscópica no se ha asociado a un aumento de la mortalidad, y no parece existir un potencial maligno.

Tratamiento

Algunos pacientes pueden mejorar con tratamiento sintomático (antidiarreicos y agentes formadores de masa). Deben suprimirse fármacos que podrían ser el origen de la diarrea (AINE, sertralina, lansoprazol, entre otros) y valorar factores dietéticos que pueden contribuir a la diarrea (lactosa, fructosa, sorbitol, exceso de ingesta de cafeína o alcohol). En la mayoría de los casos es necesario un tratamiento específico. En los pacientes que no responden al tratamiento es necesario descartar la existencia concomitante de enfermedad celíaca, diarrea por ácidos biliares o enfermedades del tiroides.

Los ensayos clínicos controlados con placebo y los resultados de los metaanálisis sugieren que la budesonida (9 mg/día) es un tratamiento efectivo en la CC y la CL, e induce la remisión clínica en el 80% de los pacientes. Pueden ser necesarios tratamientos con dosis bajas de budesonida (3 mg/día o a días alternos) para mantener la remisión clínica. Algunos pacientes refractarios a la budesonida pueden mejorar con inmunosupresores como la azatioprina o el metotrexato, aunque la evidencia es limitada. La utilización de infliximab y adalimumab en pacientes con diarrea importante y calidad de vida muy alterada, resistentes a múltiples fármacos, es anecdótica, aunque con buenos resultados. En caso de síntomas graves, incapacitantes y refractarios al tratamiento farmacológico podría estar indicado el tratamiento quirúrgico mediante una ileostomía o la realización de una proctocolectomía total con ileostomía.

Bibliografía especial

Fernández-Bañares F, Casanova MJ, Arguedas Y, Beltrán B, Busquets D, Fernández JM, Spanish Microscopic Colitis Group (SMCG)et al. Current concepts on microscopic colitis: evidence-based statements and recommendations of the Spanish Microscopic Colitis Group. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;43:400–426.

Harb AH, Fadel CA, Sharara AI. Radiation enteritis. *Curr Gastroenterol Rep*. 2014;16:383.

Tabaja L, Sidani SM. Management of radiation proctitis. *Dig Dis Sci*. 2018;63:2180–2188.

25

Enfermedades del recto y del ano

F.X. González Argenté

Consideraciones generales

La región anorrectal ejerce dos funciones básicas: regular la continencia y facilitar la defecación. En condiciones de reposo, el canal anal se mantiene permanentemente cerrado por la acción tónica de la musculatura esfinteriana que lo circunda y establece una «barrera presiva» con respecto al recto de 50-100 mm Hg. La defecación consiste en un complejo fenómeno que integra varios mecanismos bajo el control del sistema nervioso. La defecación se inicia tras la llegada de heces al recto. La distensión rectal que provoca produce un aumento de la presión intraluminal que estimula los receptores ubicados en su pared y en los músculos del suelo pélvico, y es interpretada como un deseo consciente de defecar. La distensión rectal desencadena el llamado *reflejo rectoanal inhibitorio* que consiste en la relajación del esfínter anal interno (EAI), con lo que se produce la apertura del canal anal superior. Este mecanismo permite la exposición del material intrarrectal con la mucosa anal que, con una alta sensibilidad, es capaz de discriminar las características físico-químicas (gases, sólidos, líquidos). Este mecanismo, llamado *de muestra*, se asocia a la contracción rápida de la musculatura estriada, que mantiene cerradas las zonas media y distal del canal anal, y evita el escape.

A partir de aquí, pueden producirse dos situaciones:

1. Si las condiciones sociales no son propicias para la defecación y esta es diferida, el individuo contrae voluntariamente la musculatura estriada del esfínter anal externo (EAE) para permitir que el recto se adapte a su contenido dadas sus propiedades de acomodación (distensibilidad rectal), con lo que se produce la recuperación de la contracción del EAI.
2. Si se decide la defecación, el individuo adopta la posición de sentado o cuclillas, con lo que se abre el ángulo anorrectal. Se produce un aumento de forma consciente de la presión intraabdominal y la intrarrectal. Como consecuencia se produce un descenso del suelo pélvico y el contenido rectal es expulsado por transmisión directa de la presión abdominal previa relajación del

suelo pélvico (EAI, EAE y el músculo *puborrectalis*), con lo que puede producirse la defecación sin esfuerzo. La posterior contracción del EAE y el *puborrectalis* restaura el tono del EAI y cierra el canal anal. Todos estos movimientos son complejos y están sometidos a mecanismos sensitivo-motores voluntarios y reflejos, así como a factores sociales de aprendizaje.

La exploración física de la región anorrectal junto con una adecuada anamnesis dirigida permite llegar a una orientación diagnóstica correcta en un gran porcentaje de pacientes sin necesidad de recurrir a exploraciones complementarias.

Exploración de la región anorrectal

La región anorrectal es fácilmente accesible al estudio morfológico mediante la inspección anal, el tacto rectal y la exploración instrumental. La posición del paciente debe ser aquella en que el médico esté más familiarizado, pero es recomendable la posición lateral de Sims o la genupectoral. Consistirá en inspección, palpación, tacto rectal, anuscopia o rectosigmoidoscopia.

Inspección anal y palpación

La piel perianal y el ano deben observarse con una luz potente. Se separarán las nalgas con suavidad, tanto en reposo como durante el esfuerzo defecatorio. Así, será posible descubrir lesiones dermatológicas, cicatrices, orificios fistulosos, fisuras, hemorroides, tumores, etc. También puede obtenerse información neurológica de la zona, ya que la tos y la estimulación perianal producen una contracción refleja de la musculatura estriada que puede estar abolida en diferentes neuropatías. Generalmente, la existencia de descenso perineal, prolapso mucoso rectal, rectocele o cistocele se logran observar mejor si el paciente realiza una maniobra de esfuerzo defecatorio o Valsalva en cuclillas o en el aseo. Con la palpación perianal se pueden explorar zonas induradas, dolorosas, trayectos fistulosos o sospechar una lesión de los esfínteres.

Tacto rectal

Debe efectuarse con el dedo índice enguantado y bien lubricado, después de explicar la exploración al paciente. El dedo se introduce lentamente, apoyado en la comisura anterior del margen anal. Se debe revisar de modo sistemático el canal anal circunferencialmente, la mucosa rectal y las estructuras perirrectales. Se puede obtener información acerca del tono esfinteriano en reposo y tras contracción voluntaria, así como de la existencia de anomalías estructurales (estenosis, fístulas, abscesos, tumores, etc.) y de las características de las heces (sangre, moco, pus, fecalomas).

Anuscopia

Permite el examen visual de los últimos 10 cm del recto y del canal anal. La introducción debe ser suave y siempre con el obturador bien lubricado. Es el procedimiento más útil para el diagnóstico de los procesos no funcionales del canal anal. En la mayoría de los casos es posible el diagnóstico de úlceras rectales y tumores distales del recto. Se debe asociar, si es necesario, a la toma de biopsias y maniobras instrumentales sencillas (en trayectos fistulosos, esfuerzo defecatorio, existencia de prolapso mucoso, etc.).

Rectosigmoidoscopia rígida

Es una de las técnicas de mayor valor en la patología anorrectal. Se puede llegar a examinar hasta unos 20-25 cm del margen anal externo; nunca se debe hacer progresar sin tener visión directa. Se complementa con la práctica de biopsias, toma de muestras para cultivo e instrumentación terapéutica. Permite el estudio meticuloso de todo el recto y su práctica es útil sobre todo para el diagnóstico de neoplasias y proctosigmoiditis.

Exploración complementaria morfológica y funcional

Dicho estudio incluye una serie de pruebas musculares y neurológicas específicas que ayudan a diferenciar las posibles causas de la enfermedad y a plantear un tratamiento dirigido. Existen varias técnicas que investigan la dinámica sensitivo-motora anorrectal y permiten diagnosticar, valorar y/o tratar alteraciones funcionales del recto y del ano que pueden producir incontinencia, estreñimiento o molestias de la región anorrectal.

Manometría anorrectal

La manometría permite objetivar las presiones generadas por los esfínteres anales en reposo y en contracción voluntaria, lo que permite analizar los componentes liso y estriado del complejo esfinteriano, la longitud de la zona presiva, la sensibilidad rectal a la distensión, la distensibilidad o *compliance* rectal, y la presencia o ausencia del reflejo rectoanal inhibitorio.

El canal anal está rodeado por un EAI, compuesto de músculo liso, que produce una contracción tónica mantenida continuamente a excepción de breves relajaciones episódicas. A su alrededor se encuentra el EAE, músculo estriado que permite realizar en momentos críticos una contracción voluntaria adicional. Para valorar los esfínteres se mide la presión mediante un catéter fino en distintos puntos del canal anal desde el recto hasta el margen anal, primero en reposo, para valorar el tono del EAI, y luego, tras pedir al paciente que realice una contracción voluntaria, para valorar la función del EAE. Es un método útil para la diferenciación de las diversas alteraciones motoras causantes de incontinencia anal y estreñimiento distal. Al final de la exploración se realiza el estudio de la sensibilidad rectal mediante instilación de volúmenes crecientes de suero para distender un balón intrarrectal y, posteriormente, la prueba de la expulsión del balón que valora la capacidad expulsiva de los pacientes con estreñimiento distal.

Mediante el equipo de manometría también se puede realizar procedimiento de *biofeedback* para la reeducación esfinteriana en diferentes trastornos anorrectales.

Pruebas electrofisiológicas

La electromiografía permite el registro de la actividad eléctrica de la musculatura esfinteriana estriada, mientras que el tiempo de latencia del nervio pudendo proporciona información cuantitativa sobre el daño del nervio pudendo. Ambas técnicas permiten evaluar la integridad del sistema neuromuscular, sobre todo en estudios de incontinencia, y orienta hacia la etiología y localización de una lesión muscular o nerviosa.

Defecografía

La maniobra defecatoria se puede registrar mediante videorradiología. Se trata de la valoración radiológica dinámica del vaciamiento rectal. La indicación principal de esta prueba radiológica es el estudio dinámico de las entidades que intervienen en la patología del suelo de la pelvis, como rectocele, enterocele, prolapso rectal completo o de mucosa y, en general, el estudio del estreñimiento de causa distal. La defecografía proporciona

imágenes anatómicas, pero tiene poca utilidad clínica si la interpretación no se correlaciona adecuadamente con la valoración funcional.

Resonancia magnética dinámica

Permite registrar la maniobra defecatoria tras la introducción de contraste intrarrectal. Obtiene imágenes con gran detalle del suelo pélvico durante el proceso de defecación. A diferencia de la videodefecografía, permite además identificar alteraciones patológicas en los otros compartimentos pélvicos: anterior (vejiga y uretra), medio (vagina, cérvix y útero) y posterior (recto).

Ecografía intraanal e intrarrectal

Mediante un transductor ultrasonográfico de 360°, permite obtener imágenes circunferenciales de las estructuras anatómicas del canal anal, EAI, EAE y músculo puborrectal, con suficiente nitidez para evaluar lesiones estructurales, así como trayectos fistulosos o abscesos. La ecografía del canal anal es fundamental para valorar la integridad anatómica de los esfínteres en los estudios de incontinencia por lesiones esfinterianas no sospechadas en mujeres con antecedentes obstétricos y en pacientes con antecedentes de cirugía proctológica. Es posible cuantificar los grados de separación de los cabos esfinterianos y permite una valoración postoperatoria de la integridad de la reparación. Está indicada en pacientes con incontinencia anal, sospecha de colecciones de canal anal y pacientes con dolor anal no filiado.

La ecografía rectal se realiza mediante el transductor situado en el recto, con el fin de ver las diferentes capas de la pared rectal. Está indicada, fundamentalmente, en el estudio de extensión en pacientes con neoplasia de recto. Facilita el conocimiento del nivel de invasión de la pared rectal, la afección de órganos adyacentes, la localización de adenopatías perirrectales (75%) y la detección precoz de recidivas tras su resección. Esta técnica, junto con la RM, permite identificar a los pacientes con cáncer de recto que se beneficiarán de la radioterapia preoperatoria y establecer un patrón morfológico previo al tratamiento que es útil para valorar las modificaciones del tumor tras la radiación.

Enfermedades del ano benignas

Enfermedad hemorroidal

Concepto, clasificación y etiología

Las hemorroides son estructuras anatómicas normales que recubren el canal anal. Forman unas almohadillas vasculares compuestas por arteriolas, venas, músculo liso, tejido conectivo y elástico recubiertas por mucosa y submucosa. Su función consiste en permitir el cierre hermético del canal anal. En condiciones de reposo, las hemorroides actúan como una válvula de cierre y contribuyen a la continencia, sobre todo de gases y líquidos. Se distribuyen circunferencialmente a lo largo del canal anal y están situadas en tres posiciones primarias: anterior derecha, posterior derecha y lateral izquierda, aunque también pueden existir entre ellas complejos hemorroidales secundarios.

La enfermedad hemorroidal surge cuando los plexos hemorroidales aumentan de tamaño, originan manifestaciones clínicas y pueden prolapsarse a través del canal anal. El crecimiento del plexo hemorroidal superior origina las hemorroides internas, que se sitúan por encima de la línea dentada, se hallan recubiertas por mucosa y epitelio columnar. El crecimiento del plexo hemorroidal inferior da lugar a las hemorroides externas, que se localizan por debajo de la mencionada línea y están recubiertas por epitelio escamoso, anodermo o piel; la combinación de ambos tipos de hemorroides constituye las denominadas *hemorroides mixtas* y es posible como consecuencia de la existencia de anastomosis libres entre los dos plexos hemorroidales (fig. 25-1 A). A su vez, las hemorroides internas se clasifican en cuatro grados basados en su prolapso: 1) hemorroides de primer grado, cuando se proyecta algo sobre la luz del canal anal; 2) hemorroides de segundo grado, que se prolapsan a través del canal anal durante la defecación pero se reducen de forma espontánea; 3) hemorroides de tercer grado, cuando el prolapso requiere reducción manual, y 4) hemorroides de cuarto grado, si son irreducibles.

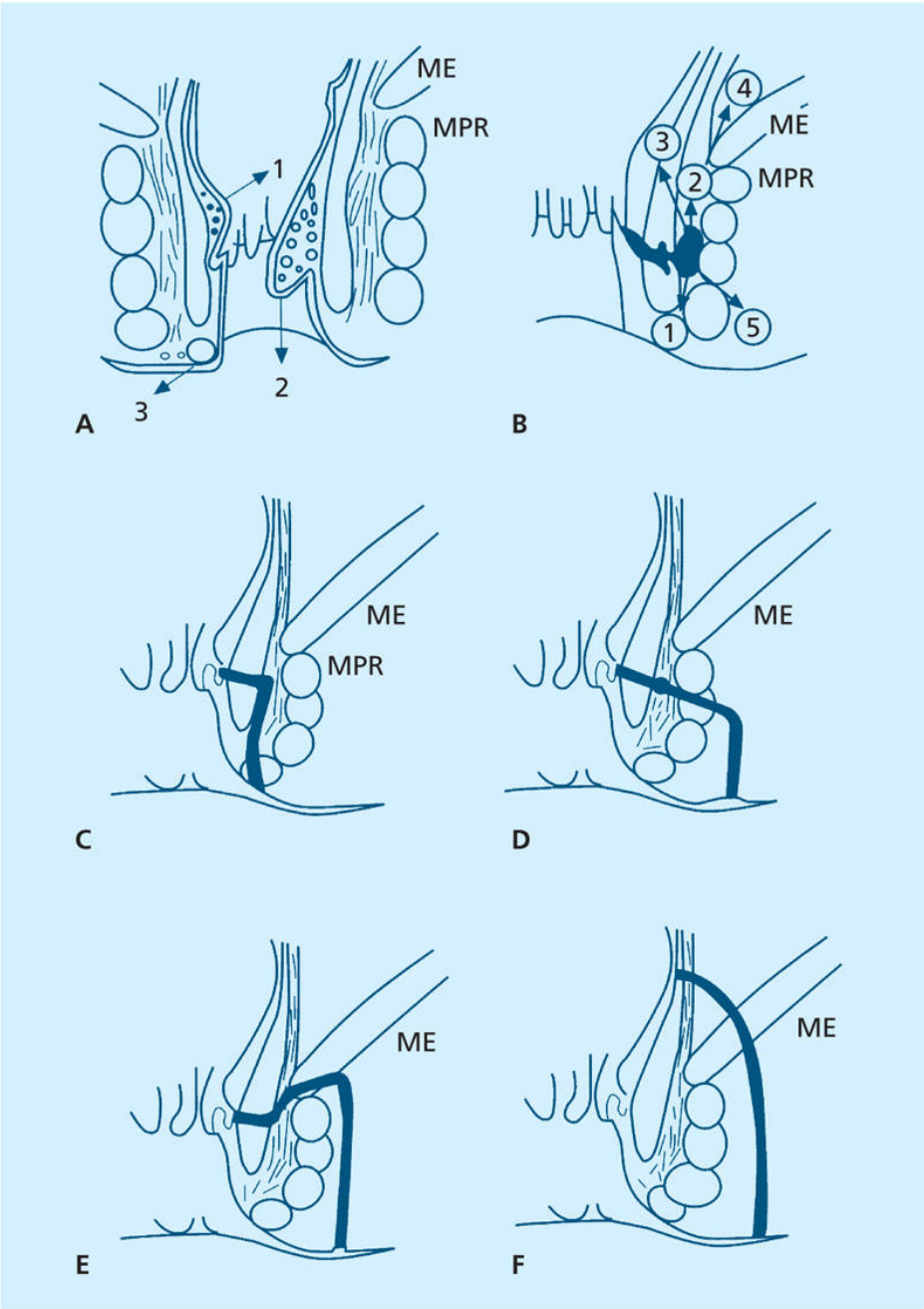


FIGURA 25-1 Representación esquemática de algunas alteraciones anorrectales. **A.** Hemorroides: hemorroide interna *(1),* hemorroide interna prolapsada *(2)* y hemorroide externa trombosada *(3).* **B.** Abscesos anorrectales y principales vías de propagación: absceso perianal *(1),* absceso interesfinteriano *(2),* absceso submucoso *(3),* absceso pelvirrectal o del espacio supraelevador *(4)* y absceso isquiorrectal *(5).* **C.** Fístula interesfinteriana. **D.** Fístula transesfinteriana. **E.** Fístula supraesfinteriana. **F.** Fístula extraesfinteriana. ME: músculo elevador; MPR: músculo puborrectal.

Los factores que determinan el crecimiento de las hemorroides y su prolapso no se conocen con exactitud, pero pueden participar aquellos que favorecen un debilitamiento de los mecanismos de anclaje (estroma fibroelástico y músculo liso) y/o un incremento de la presión en el interior de aquellas. Así, se postulan como predisponentes el estreñimiento, el esfuerzo defecatorio intenso y crónico, el permanecer sentado prolongadamente en el sanitario, la diarrea, las condiciones que aumentan la presión intraabdominal (embarazo, ascitis y lesiones pélvicas ocupantes de espacio) y la historia familiar de enfermedad hemorroidal. La hipertensión portal no parece ser un factor importante, aunque los pacientes con este trastorno pueden desarrollar varices rectales que se sitúan varios centímetros por encima de la línea dentada, proximalmente a las hemorroides internas.

Cuadro clínico y diagnóstico

Tradicionalmente se atribuye a las hemorroides cinco manifestaciones clínicas: rectorragias, prolapso, prurito, manchado y dolor. La hemorragia puede estar presente en todos los grados hemorroidales, suele aparecer en relación con la defecación y su intensidad es variable. La sangre es roja y brillante e inmediatamente después de la defecación. Cuando tiene un carácter crónico puede ocasionar la aparición de una anemia ferropénica. Aunque las hemorroides internas son la causa más frecuente de hemorragia anorrectal, la presencia de este signo no debe atribuirse a hemorroides hasta que se descarten otras causas de rectorragias (en particular, neoplásicas e inflamatorias). Por ello se aconseja realizar una colonoscopia diagnóstica a todo paciente que acuda por rectorragia, en especial, si existen factores de riesgo de cáncer.

El prolapso hemorroidal suele ser el síntoma que motiva la consulta en pacientes que sufren hemorroides de tercer y cuarto grado. Su presencia suele asociarse a otros síntomas como malestar perianal, prurito anal o manchado mucoso. El prolapso hemorroidal debe diferenciarse del prolapso mucoso, el prolapso rectal completo, los colgajos cutáneos anales (repliegues cutáneos perianales que suelen ser secuelas de hemorroides externas trombosadas) o la hipertrofia de las papilas anales. El dolor no suele ser un síntoma frecuente de hemorroides internas, salvo si se produce

una crisis hemorroidal aguda. Por este motivo, su presencia obliga a descartar otras alteraciones anales coexistentes, como fisura anal, abscesos y fístulas anales, coccigodinia, infección herpética u otras lesiones dermatológicas que cursen con fisuras o ulceraciones. El dolor anal es intenso cuando las hemorroides sufren una crisis aguda, donde puede observarse prolapso hemorroidal, signos inflamatorios, presencia de trombosis e, incluso, ulceraciones.

La presentación clínica habitual de las *hemorroides externas* es la trombosis hemorroidal, que se caracteriza por la aparición repentina de dolor anal constante, agravado por la defecación, alcanza su máxima intensidad a los 2 o 3 días y desaparece de forma progresiva en 1 semana, aproximadamente. La inspección anal demuestra la presencia en el margen anal, por debajo de la línea dentada, de uno o varios nódulos subcutáneos, dolorosos, de coloración azulada, que se corresponden a coágulos intravasculares y que están recubiertos de piel edematosa, en ocasiones ulcerada por la salida parcial de un trombo.

Tratamiento

El tratamiento de las hemorroides internas sintomáticas varía de acuerdo con su grado evolutivo e incluye medidas conservadoras (dieta y modificación del estilo de vida), instrumentales o quirúrgicas.

La recomendación más extendida para el tratamiento médico de las hemorroides internas es el consumo de una dieta abundante en fibra dirigida a reducir la consistencia fecal y el esfuerzo defecatorio; puede ser suplementada con agentes formadores de bolo fecal. Esta medida suele ser suficiente en las hemorroides de primer grado y en las de segundo grado de menor tamaño. Otras medidas, como los baños de asiento, el uso tópico de analgésicos o glucocorticoides y el control de la diarrea, pueden proporcionar una mejoría del dolor y prurito al reducir la inflamación. La administración oral de fracción flavonoica purificada y micronizada (diosmina, 90%, más hesperidina, 10%) mejora el tono venoso y el drenaje linfático, y normaliza la permeabilidad capilar; puede ser empleada con seguridad en las fases avanzadas del embarazo.

Los tratamientos instrumentales están fundamentados en reforzar los mecanismos de sujeción para promover la inflamación y posterior fibrosis

del tejido hemorroidal, con la correspondiente fijación de este al tejido muscular subyacente. Los «métodos de fijación» actualmente más utilizados son: esclerosis hemorroidal para las hemorroides de primer y segundo grado y ligadura con bandas elásticas para las hemorroides de segundo y tercer grado.

El tratamiento quirúrgico se reserva para los pacientes con hemorroides de tercer y cuarto grado que no hayan respondido al tratamiento conservador. Puede realizarse una hemorroidectomía, que consiste en la escisión del tejido hemorroidal (mediante diversos dispositivos de energía que intentan disminuir el dolor y edema postoperatorio), o una hemorroidopexia, cuya finalidad no es la resección del tejido hemorroidal sino la exéresis de parte del prolapso mucoso y la fijación del mismo en el interior del canal anal mediante un dispositivo de autosutura. Una técnica que está obteniendo buenos resultados consiste en la ligadura de las arterias hemorroidales guiada por Doppler más la hemorroidopexia.

La *trombosis hemorroidal* externa, cuando produzca importante sintomatología dolorosa y necrosis tisular, puede tratarse mediante hemorroidectomía, aunque el tratamiento suele ser médico, ya que la mayoría se resuelve espontáneamente en una semana con la administración de analgésicos, la reducción de la consistencia fecal y la aplicación de baños de asiento con agua templada. No se aconseja la incisión de la hemorroide y la extracción del coágulo, ya que se puede volver a trombosar.

Sinus pilonidal

Es un proceso frecuente caracterizado por la presencia de inclusiones epidérmicas en la dermis del pliegue interglúteo, en la línea media posterior de la región sacra. Se acepta su origen adquirido por la obstrucción de un folículo piloso o la inclusión de pelos y la posterior reacción inflamatoria-infecciosa a cuerpo extraño.

Acostumbra a ser asintomático hasta que se infecta y desarrolla abscesos que fistulizan por la línea media o por continuidad. Hay que realizar el diagnóstico diferencial con otras patologías perianales, como el absceso perianal o la fístula perianal.

El tratamiento es quirúrgico. En caso de absceso se realiza un tratamiento urgente que incluye el desbridamiento y drenaje. En una segunda fase, o si

no existe absceso, se realiza el tratamiento electivo, que consiste en la escisión del sinus y cierre primario, o bien una puesta a plano con marsupialización. En ocasiones, se requiere la realización de colgajos cutáneos para cubrir la herida tras la exéresis del sinus.

Hidrosadenitis perineal

La hidrosadenitis es una infección crónica de la piel y del tejido celular subcutáneo que tiene su origen en las glándulas sudoríparas apocrinas, las cuales se concentran a partir de la pubertad en las axilas, las ingles y el periné. La enfermedad se origina por la obstrucción de estas glándulas con sobreinfección de las secreciones acumuladas. Las bacterias causantes suelen ser estafilococos y estreptococos. El tratamiento médico con antisépticos locales y antibioticoterapia sistémica puede controlar las crisis agudas, pero el tratamiento definitivo es quirúrgico con escisiones en bloque seguidas de cicatrización por segunda intención o de reconstrucciones a base de colgajos o injertos.

Prurito anal

El prurito anal es un síntoma frecuente (1%-5% de la población) caracterizado por crisis, fundamentalmente nocturnas, de picor o quemazón en la región anal y perianal. Es más frecuente que se presente en varones y su origen suele ser multifactorial, por lo que el estudio sistemático es de gran importancia. La región perineal posee una elevada densidad de receptores para el picor y de glándulas sudoríparas (exocrinas y apocrinas) y, dada su localización profunda en la hendidura interglútea, puede considerarse un área cerrada con una temperatura, una humedad y un pH superiores a los del resto de la superficie corporal, en donde se acumulan con facilidad restos orgánicos, moco rectal y sudor. Estos factores actúan por irritación de la zona o por estímulo directo sobre los receptores sensitivos que han sido identificados como fibras amielínicas de tipo C. Existen multitud de procesos que pueden provocar prurito anal (cuadro 25-1). No obstante, en el 50% de los casos es idiopático; en estos pacientes, en los que no es posible identificar una causa, el prurito puede estar causado

por alteraciones psicológicas o por episodios menores de incontinencia de heces o moco.

Cuadro 25-1 Principales causas de prurito anal

Enfermedades anorrectales

Hemorroides, colgajos cutáneos anales, prolapso rectal, incontinencia anal, fístula y fisura anales, criptitis y papilitis, proctitis, carcinoma anal, adenoma velloso, lesiones anales premalignas (enfermedad de Bowen, enfermedad de Paget), carcinoma rectal

Infecciones e infestaciones

Bacterias (*Staphylococcus aureus, Corynebacterium minutissimum*, causante del eritrasma), virus *(Molluscum contagiosum*, condiloma acuminado, herpes simple, herpes anogenital), hongos (candidiasis), parasitosis (parásitos intestinales, *Pediculus pubis*, sarna), infecciones genitourinarias (gonococia, sífilis secundaria)

Causas yatrógenas

Antibióticos orales (tetraciclina, eritromicina, lincomicina), laxantes (parafina), productos locales (ungüentos, desodorantes, polvos, jabones, supositorios, anestésicos tópicos, glucocorticoides tópicos, lanolina)

Enfermedades dermatológicas

Psoriasis, eccema atópico, dermatitis seborreica, liquen plano, dermatitis atrófica, dermatitis de contacto

Enfermedades sistémicas

Diabetes mellitus, uremia, ictericia colestásica

Otras causas

Higiene insuficiente o excesiva, aumento de la temperatura y la humedad (ropa ajustada, clima caluroso, obesidad, ejercicio físico), dieta (café, té, chocolate, colas, leche, cerveza, vino, cítricos, tomates)

El prurito suele localizarse en la zona perianal y su rafe medio, aunque a veces puede extenderse a toda la región perineal y afectar al escroto o a la vulva. Es de naturaleza cíclica, con intervalos asintomáticos que pueden ser prolongados. Su predominio nocturno se debe a que el aumento de la temperatura perineal que se produce durante la permanencia en la cama disminuye el umbral sensitivo para el picor. El prurito puede llegar a ser muy intenso, lo que origina la aparición de un círculo vicioso de picor-lesiones por rascado (con o sin infección sobreañadida) con aumento de picor; en general, el prurito intenso suele ser de origen psicógeno, mientras que el moderado es más indicativo de la etiología orgánica. Las formas más intensas de prurito determinan la aparición de insomnio y, como consecuencia, ansiedad o depresión.

El *diagnóstico* requiere descartar todas las causas de prurito mediante una cuidadosa anamnesis, una exploración clínica general y especial de la región anal y perineal, determinaciones analíticas apropiadas (es importante descartar la presencia de diabetes mellitus o insuficiencia renal crónica), exámenes microbiológicos (cultivo de exudados y coprocultivo en busca de parásitos) y la práctica de una rectosigmoidoscopia. En las mujeres se debe realizar una exploración básica de la vulva y de la vagina, ya que hay infecciones que, por continuidad, pueden ocasionar prurito. Entre las pruebas complementarias pueden ayudar el cultivo de exudados, la citología y el cultivo de raspados de lesiones cutáneas. Debe valorarse la realización de una interconsulta dermatológica y la biopsia de las lesiones anales identificadas.

El *tratamiento* debe dirigirse en primer lugar a eliminar cualquier causa que se haya identificado (infecciones, dermatosis o agentes irritantes). Además, deben tratarse los síntomas agudos para detener el círculo vicioso del picor-lesiones por rascado-picor, mediante las siguientes recomendaciones terapéuticas: a) tranquilizar al paciente y mantener una

higiene anal adecuada; b) suspender los antibióticos, agentes tópicos o laxantes que esté utilizando, así como cualquier alimento o bebida que pueda desencadenar la sintomatología (el café está frecuentemente involucrado); c) evitar la utilización de prendas de vestir muy ajustadas o abrigadas para impedir el aumento excesivo de la temperatura perineal y evitar las lesiones por rascado; d) mantener el área perineal limpia y seca mediante baños de asiento varias veces al día (sobre todo tras la defecación y no usar papel higiénico; se utilizará jabón simple y agua o con una solución de permanganato potásico al 1:8.000 si existe excesiva humedad perineal, seguido de un secado cuidadoso de la zona); e) el uso de glucocorticoides tópicos debe limitarse a situaciones en las que exista un claro componente inflamatorio crónico, aunque debe evitarse el uso prolongado, ya que puede empeorar la sintomatología al originar atrofia cutánea (es posible emplear acetato de triamcinolona al 0,5% durante 2 o 3 semanas), y f) la inyección intradérmica de azul de metileno, que produce una destrucción nerviosa, y la aplicación tópica de capsaicina al 0,006% se han mostrado eficaces para mejorar el prurito refractario en caso de que no se encuentre una causa definida, aunque la experiencia con estos procedimientos es muy limitada.

Fisura anal

La fisura anal es una lesión muy frecuente. Consiste en un desgarro longitudinal de la piel que recubre la porción del canal anal distal a la línea dentada y origina un dolor intenso con la defecación. Hay dos formas típicas de fisura anal: la primaria o idiopática aparece en individuos sanos y no se asocia a ningún tipo de enfermedad; la secundaria se detecta en pacientes que sufren otro proceso. La mayoría de las fisuras primarias se localizan en la línea media posterior (90%), al ser esta una zona del canal anal más susceptible al traumatismo y a la isquemia de la mucosa. Sólo algunas fisuras primarias (2% en los varones y 10% en las mujeres) se producen en la comisura anterior. Las fisuras secundarias a otras enfermedades (enfermedad de Crohn, proctitis, leucemia, carcinoma, tuberculosis, sífilis, infección por el HIV, penetración anal) aparecen con frecuencia en posiciones más laterales.

El estreñimiento y el traumatismo del canal anal producido por la defecación forzada de heces duras son las causas más comunes de fisura anal; en algunos pacientes se asocia a un hábito diarreico. En su evolución clínica puede adoptar dos formas en función del tiempo de evolución: aguda o crónica. La *fisura anal aguda* consiste en un desgarro superficial, mientras que la *fisura anal crónica* es la evolución de la fisura aguda a una ulceración isquémica consecutiva a la hipertonía del EAI que determina un déficit de perfusión de la comisura posterior al comprimir los vasos sanguíneos que lo atraviesan. La *manifestación clínica* principal de las fisuras aguda y crónica es la proctalgia, en forma de dolor anal agudo e intenso que se produce durante la defecación y que puede persistir hasta varias horas tras la misma. Otras manifestaciones son las rectorragias que se presentan en el 80% de los casos; el prurito anal, en el 45%, y la secreción mucosa anal, en el 5%.

El *diagnóstico* se realiza mediante la anamnesis y la inspección anal. La fisura anal aguda se presenta como un pequeño desgarro longitudinal y superficial con una base enrojecida que sangra fácilmente. La fisura anal crónica aparece como un desgarro profundo, de aspecto ulcerativo, con bordes redondeados y fibrosos, en cuyo fondo se observan las fibras blanquecinas transversales de la porción superficial del EAI; suele acompañarse de la presencia de un colgajo cutáneo edematoso en el extremo distal de la fisura (pólipo centinela) y del engrosamiento del tejido anal en el extremo proximal de la fisura (papila anal hipertrofiada).

El tacto rectal, donde suele apreciarse una hipertonía esfinteriana, y la anuscopia permiten realizar el *diagnóstico diferencial* con procesos que produzcan proctalgia, como unas hemorroides trombosadas o los abscesos anales. Sin embargo, dada la naturaleza tan dolorosa de la fisura anal, estas exploraciones deben practicarse tras la aplicación de un anestésico local e incluso, en algunos pacientes, con anestesia general. Las fisuras localizadas lateralmente, múltiples, poco sintomáticas o refractarias obligan a descartar otros trastornos.

El *tratamiento* inicial de la fisura anal es conservador, dirigido a corregir el hábito defecatorio y la hipertonía esfinteriana. Consiste en el reblandecimiento de las heces mediante una dieta rica en residuos, suplementos de fibra dietética o algún laxante suave, y en baños de asiento con agua tibia efectuados 2 o 3 veces al día para favorecer la relajación del

EAI. El dolor anal puede mejorarse mediante el uso tópico de preparados anestésicos, aplicados preferentemente antes de la defecación.

Con este régimen terapéutico, las fisuras agudas suelen curar en 4-8 semanas. Las crónicas requieren generalmente alguna medida terapéutica adicional dirigida a suprimir la hipertonía del EAI. La esfinterotomía lateral interna es el tratamiento quirúrgico más eficaz para el tratamiento de la fisura anal crónica; este procedimiento proporciona buenos resultados, pero conlleva una tasa no despreciable de trastornos de la continencia, que puede alcanzar un 60%, y es más acusada en mujeres. Por ello, con el objetivo de evitar la cirugía, se ha desarrollado con éxito el tratamiento tópico con fármacos que disminuyen el tono del EAI de forma transitoria y reversible, como son las sustancias liberadoras de óxido nítrico (nitroglicerina, dinitrato de isosorbida) o los antagonistas del calcio (nifedipino, diltiazem). La toxina botulínica inyectada directamente en el EAI (esfinterotomía química) produce un bloqueo de la placa motora mediante la inhibición de la liberación presináptica de acetilcolina y, como consecuencia, una parálisis muscular durante 3-4 meses que disminuye la hipertonía esfinteriana; consigue tasas de curación alrededor del 65%. En la actualidad se aconseja iniciar el tratamiento de la fisura anal crónica, tras el fracaso de las medidas conservadoras, con medidas farmacológicas tópicas y reservar la cirugía para aquellos pacientes en los que estas fracasen.

Absceso anorrectal y fístula anal

En la mayoría de las ocasiones, los abscesos y las fístulas anales se consideran estadios sucesivos de una enfermedad supurativa. El absceso anorrectal constituye la manifestación aguda de la infección anorrectal y consiste en una colección purulenta localizada en los espacios adyacentes al recto-ano. La fístula perianal es el paso a la cronicidad del mismo proceso y consiste en la comunicación entre el canal anal y la piel perianal.

Absceso anorrectal

El canal anal está formado por dos cilindros musculares, uno situado por dentro (EAI formado por fibras musculares lisas) y el cilindro externo (EAE formado por fibras musculares estriadas). Esta estructura anatómica permite

diferenciar dos espacios disecables en toda su extensión: el submucoso y el interesfinteriano. Por fuera del EAE y por debajo del músculo elevador se encuentra una extensión de tejido graso conocida como *espacio isquiorrectal* (v. fig. 25-1 B).

Las *causas* de los abscesos perianales pueden ser múltiples. En general se acepta que la mayoría de los casos se producen por etiología criptoglandular, con la infección de alguna cripta anal de la mucosa y su ulterior propagación en el espacio situado entre los esfínteres anales interno y externo. Desde aquí, la infección puede propagarse en una o varias direcciones para dar lugar a diferentes tipos de abscesos. Estos se clasifican de acuerdo con su localización en los espacios anatómicos anorrectales (fig. 25-1 B). El más frecuente es el absceso perianal, que se produce por la propagación de la infección en sentido distal, hacia el margen anal. Dependiendo de la propagación del absceso a los espacios perianales se denominan *abscesos perianales, submucosos, interesfinterianos, isquiorrectales* y *pelvirrectales.* En ocasiones, los abscesos pelvirrectales e isquiorrectales presentan una propagación perirrectal hacia el lado contrario y provocan un *absceso en herradura.*

Los pacientes con enfermedad de Crohn, trastornos hematológicos o inmunodeprimidos están más predispuestos a la formación de abscesos anorrectales. Otras causas incluyen la tuberculosis, la actinomicosis, los traumatismos, los cuerpos extraños y la cirugía anal.

La localización y el tamaño del absceso determinan la intensidad de los *signos* y *síntomas*. Los signos de la exploración física de un absceso anorrectal son eritema, induración, dolor a la palpación y, en ocasiones, supuración por el canal anal. La fiebre es frecuente en los abscesos de gran tamaño. En los superficiales son más evidentes los signos de dolor, tumor e inflamación. Los abscesos profundos suelen tener un inicio más insidioso, manifestado a menudo con síntomas rectales. Los abscesos pelvirrectales pueden producir dolor en los cuadrantes abdominales inferiores y escalofríos o síntomas urinarios, mientras los isquiorrectales pueden dar lugar a dolor glúteo.

El *diagnóstico* se realiza mediante la exploración física, la inspección anal y el tacto rectal, que ponen de manifiesto la existencia de una masa inflamatoria muy dolorosa, que puede fluctuar o no con la presión. La

ecografía rectal, la TC y la RM son técnicas diagnósticas útiles en casos dudosos.

El *tratamiento* de los abscesos anorrectales es el drenaje quirúrgico, y deberá efectuarse con la mayor brevedad posible, aunque no exista fluctuación franca; se realizará evacuación y drenaje de la colección purulenta. El intento de solucionar la enfermedad con antibióticos sólo consigue retrasar la intervención quirúrgica. En la cirugía debe considerarse la relación de la colección con el aparato esfinteriano para evitar lesiones durante el drenaje. En los abscesos isquioanales y en herradura se precisan varias incisiones para su correcto drenaje.

La utilización conjunta de antibióticos está indicada en caso de inmunodepresión, diabetes, presencia de signos de infección sistémica o celulitis extensa.

Fístula anal

Las fístulas anales son trayectos fibrosos ubicados en la región perineal, poseen un revestimiento interno compuesto por tejido de granulación y se extienden desde un orificio interno o primario, localizado en el canal anal o en el recto, hasta uno o varios orificios externos o secundarios, situados en la piel de la región perianal. Las fístulas anales se clasifican según la relación del trayecto fistuloso con las estructuras musculares del canal anal (clasificación de Parks) en *interesfinterianas (45%), transesfinterianas (30%), supraesfinterianas (20%)* y *extraesfinterianas (5%)* (fig. 25-1 C-F). En su mayoría, las fístulas anales se producen como consecuencia del paso a la cronicidad de un absceso anorrectal; con menor frecuencia pueden ser secundarias a otras causas: fisura anal (infecciones, tuberculosis, actinomicosis, linfogranuloma venéreo), enfermedad inflamatoria del intestino (enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa), traumatismos (cirugía, cuerpos extraños, empalamiento), neoplasias (carcinoma, leucemia) o radioterapia.

Las fístulas también se clasifican como simples o complejas. Se consideran fístulas complejas aquellas cuyo tratamiento conlleva un mayor número de recidivas o de trastornos de la continencia. En este grupo se incluyen las fístulas con trayecto paralelo al recto (transesfinterianas altas y supraesfinterianas), aquellas que acontecen en pacientes con factores de

riesgo de incontinencia, las recidivadas y las que sufren los pacientes con enfermedad de Crohn.

El paciente suele referir el antecedente de un absceso anorrectal que drenó de forma espontánea o mediante cirugía, y la persistencia de la supuración acompañada en ocasiones de eliminación de material mucosanguinolento e incluso fecal. El dolor se presenta si el trayecto fistuloso se cierra, y desaparece cuando se instaura la supuración. La inspección anal revela la presencia de uno o varios orificios externos, y en el tacto rectal se suele palpar una induración longitudinal correspondiente al trayecto fistuloso. El orificio interno puede detectarse mediante anuscopia e instilación de agua oxigenada a través del orificio externo. La rectosigmoidoscopia se realiza para descartar cualquier proceso rectal, en particular una enfermedad de Crohn. El diagnóstico de las fístulas complejas puede requerir otras exploraciones de imagen como la ecografía anal o rectal, TC o RM.

El *tratamiento* de las fístulas anales es quirúrgico mediante fistulotomía para las fístulas simples y de localización baja. En las fístulas altas o complejas la fistulotomía puede conllevar la sección de una parte importante de los esfínteres y, por tanto, una alta tasa de incontinencia, por ello hay que realizar otros procedimientos más complejos como un colgajo de avance intrarrectal, la ligadura del trayecto en el espacio interesfinteriano o la colocación de sedales laxos de drenaje. Las fístulas secundarias requieren tratamiento etiológico. En las fístulas secundarias a enfermedad de Crohn se han iniciado tratamientos con células madre, obteniendo resultados prometedores.

Las *fístulas rectovaginales* representan menos del 5% de las fístulas anales. En su mayoría se extienden desde la línea dentada hasta la vagina. Generalmente se producen por lesiones perineales durante el parto, aunque también pueden ser secundarias a otras causas (traumatismos, enfermedad de Crohn, carcinoma, radioterapia, etc.). La eliminación vaginal de aire y, en ocasiones, de heces es su principal manifestación clínica; la incontinencia anal se asocia a fístulas rectovaginales si coexiste lesión esfinteriana. El tratamiento es quirúrgico y, en ocasiones, puede ser complejo.

Enfermedades de transmisión sexual

El comportamiento sexual es el factor más importante, entre adultos, de la transmisión de enfermedades infecciosas (bacterianas, víricas y parasitarias) y, en este sentido, se ha constatado el aumento de la incidencia de enfermedades infecciosas entéricas entre los homosexuales durante los últimos años; entre ellas se incluyen proctitis, proctocolitis y enteritis. A pesar de esta denominación genérica no conviene olvidar que estos procesos no están relacionados directamente con la orientación sexual (homosexual o heterosexual) del paciente, sino que dependen de las prácticas sexuales (coito anal receptivo, contactos oroanales y manipulación anal con posterior traslado del inóculo a la boca), la elevada promiscuidad y la escasa utilización del preservativo. No es infrecuente la existencia conjunta de distintos tipos de infección por agentes de transmisión sexual. Los pacientes con proctitis/proctocolitis de transmisión sexual presentan con frecuencia infección por el HIV. Hay que sospechar la patogenia de estas infecciones cuando los episodios infecciosos aparecen de forma reiterativa en pacientes de mediana edad; el cuadro clínico puede catalogarse etiológicamente en alrededor del 80% de los pacientes. Las infecciones bacterianas más frecuentes son la gonorrea y por *Chlamydia trachomatis* (serotipos D-K); entre las infecciones víricas destacan el HIV y el virus del papiloma humano (HPV).

En la tabla 25-1 se exponen las características clínicas y los agentes etiológicos más frecuentes de las proctitis y proctocolitis por transmisión sexual. En cuanto al tratamiento, hay que indicar que no sólo debe ser tratado específicamente el paciente que acude a consulta, sino que debe intentarse detectar al paciente portador para ser también tratado y cortar así la cadena infecciosa.

Tabla 25-1

Características clínicas y etiológicas de proctitis y proctocolitis por transmisión sexual

Síndrome	Síntomas	Agentes infecciosos
Proctitis (últimos 15 cm del recto)	Dolor rectoanal Secreción mucopurulenta Tenesmo rectal Tendencia al estreñimiento	*Neisseria gonorrhoeae* VHS *Chlamydia trachomatis*, inmunotipo no LGV *Treponema pallidum* Citomegalovirus
Proctocolitis (recto, más allá de los 15 cm, y sigma)	Dolor cólico abdominal Tendencia a la diarrea Síntomas de proctitis	*Campylobacter* *Shigella* *Salmonella*, *Entamoeba histolytica*, *Clostridium difficile*, *Chlamydia trachomatis*, inmunotipo LGV, citomegalovirus

LGV: linfogranuloma venéreo; VHS: virus del herpes simple.

En la figura 25-2 se muestra la actitud ante la sospecha de proctitis o proctocolitis de transmisión sexual más frecuente. Una vez confirmado el diagnóstico debe imponerse el tratamiento específico para cada tipo de infección, pero es importante insistir en una serie de medidas preventivas generales, especialmente la utilización de preservativos, y de educación sexual para evitar nuevas infecciones.

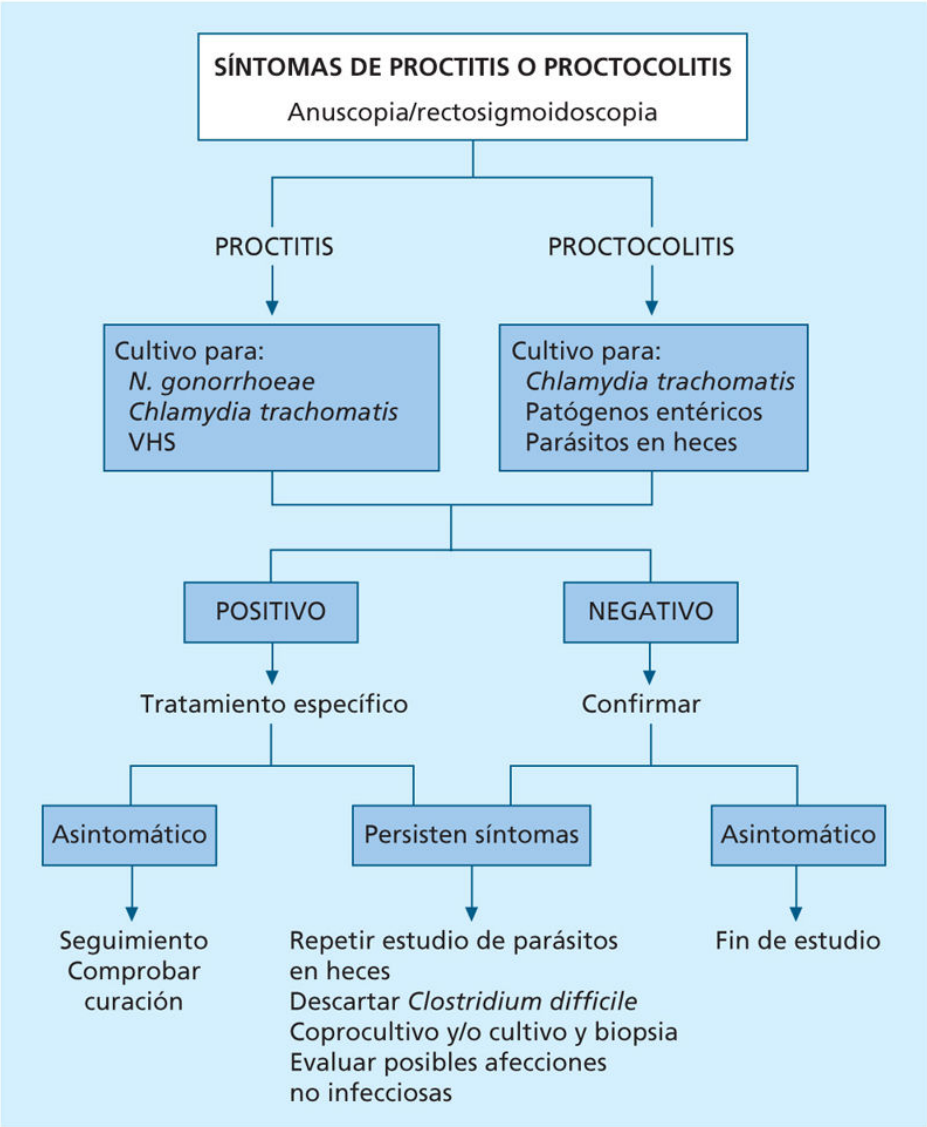


FIGURA 25-2 Algoritmo para el tratamiento de pacientes con sospecha de enfermedades infecciosas rectoanales de transmisión sexual. VHS: virus del herpes simple.

Proctitis

Se caracteriza por la presencia de síntomas rectoanales asociados a lesiones limitadas a los 15 cm del recto distal que pueden detectarse mediante rectosigmoidoscopia; la inoculación infecciosa se realiza directamente en el curso del coito anal receptivo. La sintomatología puede variar según el agente infeccioso y el tipo de lesión, pero es importante recordar que puede simular los síntomas de una enfermedad inflamatoria del intestino. Las

manifestaciones clínicas de proctitis por agente de transmisión sexual son: dolor o *disconfort* rectoanal, expulsión de productos rectoanales (purulentos, mucosos o sanguinolentos), tenesmo, urgencia defecatoria, rectorragias y estreñimiento; pueden cursar con fiebre. Las infecciones aisladas sintomáticas más frecuentes son gonorrea (30%), clamidias (19%), herpes (16%) y sífilis (2%).

El diagnóstico suele realizarse por la demostración del agente patógeno, mediante tinción de Gram o cultivo en el material rectal obtenido por escobillón. La rectosigmoidoscopia orienta según el aspecto de las lesiones. El tratamiento será el específico para cada tipo de agente infeccioso.

Proctocolitis

Los gérmenes responsables de la proctocolitis son invasores y, a menudo, producen úlceras circunscritas rectosigmoideas con moco y pus. Las manifestaciones clínicas son más evidentes (v. tabla 25-1) y pueden acompañarse de síntomas generales (fiebre, escalofríos, mialgias, vómitos). El diagnóstico de las proctocolitis por *Shigella* (generalmente *S. sonnei* y *S. flexneri*), *Salmonella* (sobre todo, *S. enteritidis*) y *Campylobacter* se basa en el cuadro clínico, la visión endoscópica y el cultivo de heces. La infección por estos gérmenes no se ha considerado clásicamente como infecciones de transmisión sexual, ya que suelen transmitirse por vía oroanal, aunque también se ha comprobado la transmisión sexual en varones homosexuales.

La proctocolitis por *Entamoeba histolytica* es asintomática en el 50% de las ocasiones y su diagnóstico se basa en la demostración del parásito en las heces o en la biopsia de una lesión rectal. El tratamiento específico para cada una de ellas depende de la sensibilidad particular a los distintos antibióticos.

Trastornos del suelo pélvico

Incontinencia anal

Se define como la pérdida de la capacidad de controlar voluntariamente la liberación de contenido fecal o gas. Se considera que tiene una prevalencia entre 1%-10% de la población adulta, y alcanza hasta el 50% en los geriátricos. Muchas veces se asocia a incontinencia urinaria.

El *diagnóstico*, las características y la intensidad se establecen por la anamnesis. La gravedad de la incontinencia se puntúa con escalas; la más empleada es la de Wexner, que evalúa 5 características de la incontinencia (gas, líquidos, sólidos, necesidad de usar compresa y la alteración de la vida social).

Las *causas* son muy diversas y en muchos pacientes suele ser multifactorial. Pueden dividirse en: 1) lesiones de los esfínteres anales secundarias a desgarros obstétricos, traumatismos quirúrgicos, accidentes; 2) lesiones o neuropatías del nervio pudendo por traumatismos reiterados que lesionan el nervio como los esfuerzos evacuatorios o partos complejos, y 3) alteraciones mixtas de la sensibilidad y distensibilidad rectal por enfermedad inflamatoria rectal, o proctitis actínica.

La *exploración clínica* revela en la mayoría de los casos alteraciones morfológico-estructurales de la piel perianal y del canal anal (cicatrices, estenosis, ano entreabierto, prolapso mucoso o completo), junto con lesiones de la piel debidas al escape (dermatitis). En el tacto rectal y en la manometría anorrectal suele detectarse una disminución del tono del canal tanto en reposo (debilidad del EAI) como tras contracción voluntaria (debilidad del EAE). La ecografía endoanal o la RNM son útiles para el estudio de la integridad de los esfínteres anales. El estudio funcional con manometría, electromiografía y técnicas de sensibilidad rectal es fundamental para conocer los diferentes mecanismos de continencia afectados y establecer actitudes terapéuticas específicas.

El tratamiento se basa en: a) medidas generales, corrección del hábito defecatorio con dietas astringentes y antidiarreicos (loperamida, difenoxilato o fosfato de codeína) y utilización de paños de contención, con

lo que se consigue mejoría en el 11%-47% de los casos; b) tratamiento rehabilitador mediante programas de aprendizaje basados en ejercicios de la musculatura esfinteriana coordinados con estímulos de percepción rectal *(biofeedback)*, con mejoras en el 63%-90% de los pacientes, y c) tratamiento quirúrgico, con varias opciones quirúrgicas (esfinteroplastia, neuroestimulación de raíces sacras o del nervio tibial posterior) y que se reserva para los pacientes en los que las medidas anteriores son insuficientes.

Prolapso rectal

El prolapso rectal completo o procidencia consiste en la protrusión de la pared rectal completa a través del canal anal. Debe distinguirse del prolapso mucoso, en el que sólo protruye la mucosa, y del prolapso rectal interno o intususcepción, en el que la porción superior del recto o el sigma se prolapsan dentro de la ampolla rectal sin alcanzar el orificio anal.

El prolapso rectal completo es más frecuente en mujeres y se caracteriza porque los pliegues del prolapso son circunferenciales. En el prolapso mucoso, los pliegues son radiales. Al principio aparece sólo durante el esfuerzo de la defecación, pero luego lo hace con la tos, esfuerzos o simplemente con la bipedestación. Los síntomas se deben al prolapso *per se* e incluyen malestar perianal, sensación de evacuación incompleta, tenesmo y manchado de contenido fecal, moco y, en ocasiones, sangre. Por lo general, se asocia a debilidad esfinteriana, de los músculos del suelo pélvico y, en el 26%-80% de los casos, a incontinencia fecal. Las complicaciones que pueden suceder en el contexto de un prolapso rectal son la incarceración, la ulceración o la hemorragia.

El *diagnóstico* se realiza con la inspección visual del periné en reposo y tras un esfuerzo defecatorio, para observar la protrusión al exterior del recto con una mucosa típicamente enrojecida.

En los niños, el *tratamiento* inicial debe ser siempre conservador mediante la reducción manual del prolapso y medidas correctoras del esfuerzo defecatorio. En los adultos, el tratamiento es quirúrgico y se basa en la aplicación de diferentes técnicas quirúrgicas que pueden realizarse por vía perineal o abdominal. Las técnicas abdominales tienen menor tasa de recidiva y persiguen la fijación del recto (rectopexia) con o sin resección

intestinal. En el prolapso rectal interno (intususcepción), el diagnóstico es más complejo y exige una rectoscopia y la realización de una defecografía o RM dinámica para observar la protrusión en el momento del esfuerzo defecatorio. Predomina en las mujeres y el síntoma más frecuente es la sensación de evacuación incompleta; además, los pacientes pueden presentar tenesmo, pesadez rectal, sensación de llenado pélvico y dolor en la pelvis. El tratamiento de la intususcepción no está plenamente establecido, sino que dependerá del grado de sintomatología y de su respuesta al tratamiento médico con medidas higiénico-dietéticas y farmacológicas.

Síndromes anorrectales dolorosos

Úlcera solitaria del recto

Es una afección benigna que consiste en la presencia de una úlcera única o, a veces, múltiple situada en la cara anterior del recto a 6-10 cm del margen anal cuya etiología se desconoce. Los *síntomas* son rectorragias, tenesmo, sensación de obstrucción anal o evacuación incompleta, esfuerzo excesivo en la defecación y dolor en la región anal-perineal. Es una afección crónica benigna e infrecuente que aparece sobre todo en adultos jóvenes, con preferencia del sexo femenino. Mediante rectoscopia se observa la úlcera, por lo general en la pared anterior del recto, rodeada de una mucosa eritematosa. La biopsia permitirá descartar tumores, enfermedad inflamatoria del intestino, proctitis infecciosas, endometriosis o úlceras estercoráceas. La *causa* de la úlcera podría ser debida a la lesión isquémica o traumática de la mucosa prolapsada durante los esfuerzos reiterados de defecación. Se cree que existe una anomalía de la evacuación rectal donde se produce un prolapso mucoso anterior cuyo enclavamiento en el canal anal alto y su atrapamiento por los esfínteres puede producir lesión isquémica y ulceración crónica. La defecografía puede evidenciar distintos signos como intususcepción rectal, descenso perineal excesivo, contracción paradójica del músculo puborrectal o del EAE durante la defecación y prolapso mucoso rectal.

El *tratamiento* de esta supuesta alteración funcional es complicado. Deben agotarse siempre las medidas conservadoras dirigidas a evitar el esfuerzo defecatorio y a conseguir una defecación regular mediante laxantes de masa y medidas educadoras. Menos del 40% de los pacientes mejorará con este tratamiento. La utilización de glucocorticoides o 5-ASA tópicos no parece tener ningún efecto beneficioso. Cuando fracase el tratamiento educativo e higiénico-dietético se deben utilizar técnicas de reeducación y rehabilitación del suelo pélvico *(biofeedback)* dirigidas a conseguir una defecación sin excesivo esfuerzo. Si los síntomas son graves se recurre a la intervención quirúrgica; la elevación y fijación del recto (rectopexia) obtiene buenos resultados.

Síndrome del elevador del ano

Se trata de una entidad en la que existe dolor en el recto, que el paciente describe como una sensación de peso, ardor u ocupación, y que empeora con los movimientos defecatorios; se cree que está originado por espasmos de los músculos elevadores del ano. Es más frecuente en la mujer. Se considera que los pacientes con esta entidad deben presentar hipertonía y dolor en la lazada del músculo puborrectal durante la tracción del mismo al realizar el tacto rectal, en ausencia de otras causas de dolor rectal como isquemia, enfermedad inflamatoria del intestino, criptitis, abscesos, fisura, hemorroides o úlcera solitaria de recto. En la palpación rectal se detecta dolor intenso reproducible al traccionar el músculo puborrectal. Aunque no se ha contrastado ningún tratamiento con grupos de control, parecen eficaces los ejercicios de *biofeedback*, la estimulación electrogalvánica, los relajantes musculares sistémicos, el masaje digital de los elevadores del ano y los baños de asiento.

Proctalgia fugaz

Se define como un dolor anorrectal súbito, intenso y episódico, de escasa duración (segundos o minutos), que desaparece totalmente y se presenta predominantemente por la noche (incluso despierta al paciente). Se estima una prevalencia alrededor del 14% de la población general, aunque pocos pacientes acuden al médico. Los episodios son infrecuentes (menos de cinco veces al año en el 50% de pacientes) pero muy molestos (interrumpen la actividad cotidiana). Entre episodios no existe dolor anorrectal. Aunque se desconoce el origen del dolor, una de las posibilidades es que se deba a crisis contráctiles de la musculatura lisa del canal anal. Dado que el dolor es de muy corta duración y su aparición es caprichosa, no requiere tratamiento específico. Las crisis suelen mejorar con presión firme del ano o con masaje del músculo puborrectal. Como norma general se debe dar una explicación razonable y tranquilizadora al paciente acerca de la posible causa del dolor; pueden ser efectivos los agonistas adrenérgicos inhalados (salbutamol), los nitritos tópicos y los relajantes musculares para reducir las crisis.

Tumores anales

El término *cáncer de ano* engloba las neoplasias del canal anal y el carcinoma de piel perianal. Los tumores anales son poco frecuentes y representan menos del 1,5% de los cánceres digestivos, aunque su incidencia está aumentando. Según el tipo de epitelio de la zona donde se originan, pueden observarse diferentes tipos de tumores anales; los más frecuentes son los carcinomas epidermoides o escamosos, que pueden tener distintos tipos histológicos: carcinomas cloacogénicos, adenocarcinomas mucosecretores, basocelulares y transicionales.

Los *carcinomas anales* presentan apariencias histológicas diversas, según su localización anatómica por encima o por debajo de la línea dentada; los más frecuentes son los carcinomas epidermoides y los cloacogénicos. El crecimiento tumoral se realiza hacia el recto y las estructuras vecinas (tabique rectovaginal, vagina, próstata); la diseminación linfática de los tumores situados por encima de la línea pectínea ocurre en los ganglios de la grasa perirrectal y paravertebral, mientras que los tumores situados por debajo de la misma lo hacen a ganglios femorales e inguinales. Las metástasis a distancia se observan en el 40% de los pacientes en el momento del fallecimiento y se localizan en hígado, pulmones y huesos. Se ha especulado acerca de la existencia de lesiones anales precancerosas, especialmente *neoplasia anal intraepitelial* y los condilomas acuminados, como el *condiloma gigante (tumor de Bushke-Loewenstein)*. Se ha relacionado este tipo tumoral con ciertas prácticas sexuales, especialmente el coito anal, e infecciones transmitidas sexualmente (condilomas acuminados en región perianal). El 80% de los cánceres de ano contienen DNA del HPV, sobre todo de los tipos 16 y 18, lo que sugiere una relación causal entre el virus y la enfermedad. También se ha relacionado patogénicamente con otras infecciones de transmisión sexual (virus del herpes simple de tipo 2 y *Chlamydia*), mientras que los datos son contradictorios en torno al papel del HIV. Se recomienda un examen con anuscopia y citología anal de las poblaciones de riesgo elevado.

En las etapas iniciales suele ser asintomático o presentar síntomas inespecíficos, lo que motiva que hasta un 80% sea diagnosticado como

proceso benigno. Las *manifestaciones clínicas* más frecuentes son dolor anal y hemorragia (50% de los pacientes); otros síntomas son sensación de masa perianal, prurito, secreción mucosa, etc. Si los tumores infiltran los esfínteres anales pueden provocar incontinencia anal, y si lo hacen hacia el tabique rectovaginal ocasionan secreción vaginal e incluso fistulización.

En la exploración se objetiva una lesión de consistencia dura, irregular y habitualmente ulcerada. La anuscopia permite matizar las características de la tumoración y la realización de una biopsia. La colonoscopia puede descartar otras lesiones en el colon. La ecografía anal se utiliza para determinar la infiltración de las estructuras anales y perianales, mientras que la TC y la RM permiten visualizar la extensión regional, adenopatías pélvicas y metástasis a distancia. La biopsia de las lesiones (en ocasiones se tiene que realizar bajo anestesia) consigue el diagnóstico histológico cierto. El pronóstico del cáncer anal se relaciona con el estadio TNM (T1 = tumor inferior a 2 cm, T2 = tumor entre 2-5 cm, T3 = tumor mayor de 5 cm, T4 = tumor que invade estructuras profundas u órganos vecinos; N0 = ausencia de afectación ganglionar, N1 = afectación de ganglios inguinales ipsilaterales, N2 = afectación unilateral de ganglios hipogástricos y/o inguinales, N3: afectación bilateral de ganglios hipogástricos, inguinales y/o perirrectales; M0 = no metástasis a distancia, M1 = metástasis a distancia).

El *tratamiento* del cáncer anal ha sufrido un cambio radical en los últimos años; en la actualidad se basa en la quimioterapia y en la radioterapia, mientras que los procedimientos quirúrgicos representan una opción de segunda línea. El esquema terapéutico estándar es la combinación de radioterapia y quimioterapia con 5-FU y mitomicina C. Las dosis de radioterapia recomendadas son de 45 Gy. Se debe realizar una evaluación quirúrgica a las 4-6 semanas de finalizar la radioterapia si el tumor no ha desaparecido. El tamaño del tumor es el factor pronóstico más importante. Con este tratamiento se consigue una desaparición del tumor (confirmada histológicamente) en el 80% de los pacientes; si el tumor inicial es inferior a 3 cm recidiva en menos del 10% de los casos, mientras que si el tumor es mayor de 5 cm no alcanza el 50%. La cirugía de rescate requiere una amputación abdominoperineal, y está indicada en los pacientes con enfermedad residual a los 6 meses del seguimiento y en aquellos en los que recidiva la enfermedad.

Los *tumores anales no epidermoides* son mucho más raros e incluyen distintas formas histopatológicas: *enfermedad de Paget*, se trata de un adenocarcinoma intraepitelial, extremadamente infrecuente, y que suele presentarse en pacientes mayores de 70 años; *melanoma anal*, que sólo representa el 1%-3% de los tumores anales, y *adenocarcinoma* (3%), que en ocasiones se inicia verdaderamente en la zona más distal del recto y sólo puede relacionarse estrictamente con el canal anal cuando se trata de un carcinoma de las glándulas anales o si se trata de un adenocarcinoma mucinoso que se puede originar sobre una fístula anal crónica.

Bibliografía especial

Beck DE, Wexner SD, Rafferty JF. *Gordon and Nivatvongs' Principles and Practice of Surgery for the Colon, Rectum, and Anus*. 4th ed. New York: Thieme; 2018.

Merchea A, Larson DW. Anus. In: Townsend CM, Beauchamp RD, Evers BM, Mattox KL, eds. *Sabiston Textbook of Surgery: The biological basis of modern surgery*. 20th ed. Philadelphia: Elsevier; 2018:1394–1417.

26

Enfermedades del páncreas

E. De Madaria Pascual

X. Molero Richard

E.C. Vaquero Raya

Métodos de exploración

E. de Madaria Pascual

Enzimas pancreáticas séricas

La amilasa es una enzima que digiere el almidón y el glucógeno de los alimentos que se ingieren. Se produce en el páncreas (el 40% de la amilasa en la sangre en la población sana) y en las glándulas salivales (el 60% restante). Las isoformas pancreática y salival se pueden diferenciar analíticamente, aunque en general el cuadro clínico es suficiente para discriminar el origen de su elevación. Se elimina en un 75% por el sistema retículo-endotelial y en un 25% por el riñón. La lipasa es una enzima casi exclusivamente pancreática que digiere las grasas.

La determinación sérica de la amilasa y la lipasa es muy útil en el diagnóstico de la pancreatitis aguda, ya que la mayor parte de los pacientes con esta enfermedad tienen un aumento de estas mayor de 3 veces el límite superior de la normalidad. La amilasa se eleva en la sangre entre 2 y 12 h tras el inicio del dolor, llega a un pico entre 12 y 72 h, y se normaliza en 5 días. La lipasa se eleva en 4-8 h, alcanza un pico en 24 h y se normaliza más tarde que la amilasa, entre 8 y 14 días, por lo que es útil en el diagnóstico de la pancreatitis aguda en pacientes con cuadros evolucionados. Otras causas de elevación de estas enzimas en la sangre se exponen en la tabla 26-1 (hiperamilasemia sin dolor abdominal). La lipasa se eleva en la insuficiencia renal y en la patología aguda de causa digestiva, pero no en los problemas ginecológicos o salivales. La hipertrigliceridemia (> 500 mg/dL) se asocia a unos niveles falsamente disminuidos de amilasa y lipasa séricas, lo que se puede corregir con diluciones seriadas. Otras determinaciones de enzimas pancreáticas o sus productos utilizadas en el diagnóstico de la pancreatitis aguda son el tripsinógeno-2 y la amilasa en la orina. No hay evidencia de que ninguno de estos test séricos o urinarios sea claramente más preciso en el diagnóstico de pancreatitis aguda.

Tabla 26-1

Causas de elevación de la amilasa sin dolor abdominal agudo

Tipo de alteración	Enfermedad	Diagnóstico
Aumento de la amilasa en la sangre no asociado a enfermedad	Hiperamilasemia familiar Macroamilasemia	Por descarte: paciente asintomático, sin antecedentes personales de interés, con pruebas de imagen normales
Glándulas salivales	Infección, traumatismo, radiación, obstrucción ductal	Cuadro clínico local (glándulas salivales), antecedentes personales
Fármacos	Varios descritos	Antecedentes personales
Alteración de la eliminación	Insuficiencia renal	Análisis
Obstrucción ductal pancreática	Tumores sólidos de páncreas Lesiones quísticas pancreáticas	Colangio-RM + RM con contraste TC abdominal con contraste
Tumores no pancreáticos	Secreción ectópica por tumores sólidos, mieloma múltiple	En general, paciente sintomático. Análisis. Pruebas de imagen
Otros	Alcoholismo (OH) Infarto de miocardio (IM) Hepatitis Fibrosis quística (FQ) Enfermedad celíaca (EC)	Antecedentes, análisis, entrevista a familiares (OH) Síntomas, ECG, análisis (IM). El IM puede asociarse a epigastralgia Análisis (hepatitis) Antecedentes personales, test del sudor, genética (FQ) Análisis-biopsia duodenal (EC)

Evaluación de la función pancreática exocrina

La insuficiencia pancreática exocrina (IPE) es la situación en la que la alteración de la función pancreática se asocia a una incapacidad del

páncreas para realizar un proceso de digestión normal. Aunque la secreción pancreática participa en la digestión de hidratos de carbono y proteínas, la grasa es el componente de la dieta que más precisa el jugo pancreático para su digestión, por lo que, en caso de IPE, la principal consecuencia es la esteatorrea.

Hay dos tipos fundamentales de pruebas para la detección de IPE: los test directos, que consisten en la medición de la secreción pancreática exocrina mediante intubación duodenal, y los indirectos, basados en la determinación de enzimas pancreáticas en heces o de las consecuencias de tener una secreción exocrina disminuida.

Test directos

Los test directos clásicos se basan en la colocación de una sonda de doble luz (tubo de Dreiling) que permite recoger el contenido gástrico por la luz más proximal (para evitar que el ácido gástrico alcance el duodeno) y el contenido duodenal (secreción pancreática) por la luz distal. Se debe estimular la secreción pancreática exocrina con secretagogos como la secretina y/o la colecistoquinina intravenosas, o bien mediante una comida estandarizada (test de Lundh). Se mide el volumen del jugo pancreático y la concentración de bicarbonato y/o enzimas pancreáticas. Estas técnicas están prácticamente abandonadas por varios motivos: no están estandarizadas, son molestas para el paciente y consumen mucho tiempo y recursos. Durante mucho tiempo se consideraron como patrón oro para el diagnóstico de IPE. Se ha desarrollado un test directo basado en la endoscopia (intubación endoscópica duodenal y absorción del jugo pancreático tras estimulación), básicamente restringido a la investigación clínica.

Test indirectos

La determinación de la grasa fecal y el cálculo del coeficiente de absorción de grasa (CAG) permiten el diagnóstico de la esteatorrea. Para la cuantificación de la grasa fecal se administra al paciente una dieta con una cantidad de grasa conocida y se recogen las heces de 3 días. La forma clásica de determinar grasa fecal se denomina *método de van de Kamer,* aunque actualmente se utiliza también el método de análisis por reflexión de infrarrojo cercano (NIRA, del inglés *near-infrared analysis*), más rápido

y menos desagradable para el personal de laboratorio. Más de 7 g de grasa al día en pacientes con una dieta con 100 g de grasa diarios se considera patológico, y más de 14-15 g es clínicamente significativo y, por tanto, precisa tratamiento sustitutivo con enzimas pancreáticas. El CAG, forma de estandarizar la cantidad de grasas ingeridas que se absorben, se calcula con la siguiente fórmula:

$$\text{CAG (\%)} = 100 \times [(\text{grasa de la dieta [g]} - \text{excreción de grasa fecal [g]})/\text{grasa de la dieta [g]}$$

El CAG en la población sana suele ser ≥ 93%. Actualmente, el CAG se considera el patrón oro de IPE por algunos expertos. Hay que señalar que la esteatorrea no es específica de IPE: otras causas de malabsorción de origen no pancreático pueden asociarse a ella.

La elastasa fecal es el método de diagnóstico de IPE más extendido en la actualidad. Se trata de una enzima que se secreta por el páncreas, se mantiene estable durante el proceso digestivo y no tiende a degradarse una vez obtenida la muestra. Se mide en una muestra puntual de las heces, y no precisa un período de recogida, como en el caso de la grasa fecal, ni de una dieta especial. Niveles de elastasa mayores de 200 µg/g son normales, y su especificidad es alta. La relación entre elastasa fecal y esteatorrea en pacientes con resección pancreática no es tan buena, ya que hay otros factores que influyen en la presencia de esteatorrea tras la cirugía (alteración anatómica, deficiente sincronización de la secreción biliopancreática con la llegada de alimentos, desnervación, etc.).

El test de aliento con triglicéridos marcados consiste en administrar triglicéridos marcados con un isótopo de carbono (^{13}C). Al llegar al duodeno, si hay una cantidad suficiente de enzimas pancreáticas, los triglicéridos serán hidrolizados, absorbidos y metabolizados en el hígado. Ello produce un aumento del $^{13}CO_2$ que se expulsa en el aliento. Así, una recuperación baja de CO_2 marcado en el aliento (< 29%) se asocia a IPE.

Pruebas de imagen

Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica

Mediante endoscopia se accede al duodeno y se canula el sistema ductal pancreático y/o biliar. La inyección de contraste nos permite valorar el sistema ductal pancreático. Actualmente no se usa como prueba puramente diagnóstica, dado que se asocia a iatrogenia importante (pancreatitis aguda, sangrado, perforación), y se dispone de otras técnicas de imagen menos invasivas.

Ecografía abdominal

Muchas veces es la prueba inicial en el paciente con patología pancreática, dada su alta disponibilidad, su fácil y rápida realización, y su bajo precio. La obesidad y la presencia de aire en el duodeno limitan la capacidad de la ecografía de explorar el páncreas en muchos pacientes. Permite diagnosticar colelitiasis en la pancreatitis aguda, el seguimiento de colecciones, y el diagnóstico inicial de pancreatitis crónica y neoplasias pancreáticas, pero con menor sensibilidad que otras pruebas de imagen, como TC, RM o ecografía endoscópica. Su utilidad en la estadificación del cáncer de páncreas está limitada a la detección de metástasis hepáticas.

Tomografía computarizada

La TC helicoidal multidetector tiene una alta sensibilidad y especificidad para lesiones pancreáticas. En el estudio de masas pancreáticas se realizan cortes finos, administrando contraste en tres fases: arterial, portal y una fase intermedia entre ambas. Es una técnica excelente para la estadificación de neoplasias pancreáticas, y es el estándar para el diagnóstico diferencial de pancreatitis aguda, la detección de necrosis pancreática y otras complicaciones de esta enfermedad. Es útil para detectar calcificaciones y dilatación moderada a importante del sistema ductal en la pancreatitis crónica. La TC no es una técnica potente para detectar litiasis biliar o para el análisis detallado de la vía biliar o pancreática. La TC supone irradiar considerablemente al paciente y la administración de contraste que se asocia a reacciones alérgicas y a insuficiencia renal.

Resonancia magnética y colangiopancreatografía por resonancia magnética

La RM no irradia al paciente y obtiene imágenes de calidad del parénquima y del sistema ductal biliar y pancreático. Es muy útil para la detección de coledocolitiasis y rotura o estenosis del sistema ductal en la pancreatitis aguda, para el estudio detallado del sistema ductal y el parénquima en la pancreatitis crónica, y para el diagnóstico diferencial y el seguimiento de las lesiones quísticas pancreáticas. La visualización del sistema ductal pancreático se mejora con la administración de secretina. La RM no supera a la TC en la estadificación del cáncer de páncreas (en general, se utiliza más la TC). La RM tiene como inconveniente que precisa la colaboración del paciente, de forma que estados de agitación, demencia o disminución de la consciencia se asocian a imágenes artefactadas. El gadolinio se usa como contraste intravenoso; puede asociarse a reacciones alérgicas y a fibrosis retroperitoneal en caso de presencia de insuficiencia renal. Muchos pacientes tienen intolerancia a los equipos de RM cerrados por claustrofobia.

Ecografía endoscópica

La ecografía endoscópica permite la evaluación detallada del sistema ductal pancreático y del parénquima. Además, permite la toma de muestras biológicas (punción-aspiración con aguja fina de quistes y lesiones sólidas, biopsias) y la visualización directa del área de la papila. Hoy en día tiene un papel importante en el estudio de la etiología de la pancreatitis aguda (detecta microlitiasis vesicular no visible por ecografía convencional, también coledocolitiasis y tumores de pequeño tamaño), en el diagnóstico de lesiones quísticas pancreáticas, en el diagnóstico de la pancreatitis crónica en sus fases más iniciales (que pueden no tener alteraciones morfológicas en otras pruebas, como la TC y la RM), y en el diagnóstico y la estadificación de las neoplasias sólidas pancreáticas. Es una técnica no exenta de posibles complicaciones (pancreatitis o sangrado pospunción, problemas por la sedación, complicaciones generales de la endoscopia alta), aunque de forma mucho menos frecuente que en la CPRE.

Otras técnicas de imagen

La PET con el trazador ^{18}F-fluorodesoxiglucosa se ha propuesto como método para estadificar el cáncer de páncreas, en concreto para la detección

de actividad metabólica de metástasis tumorales que no sean visibles en pruebas convencionales. Las lesiones inflamatorias (pancreatitis crónica) pueden dar falsos positivos y su utilidad en el cáncer de páncreas está por determinar, por lo que actualmente no se puede recomendar su uso rutinario. La escintigrafía de receptores de somatostatina, *octreoscan* o gammagrafía con octreótido marcado permite detectar el tumor primario y metástasis de tumores neuroendocrinos que expresen el receptor de somatostatina. Su papel actual es menor que en el pasado, ya que la mejora tecnológica de la TC y la RM ha hecho que estas tengan mayor sensibilidad que el *octreoscan*, aunque sigue siendo útil en casos particulares.

Bibliografía especial

Frank B, Gottlieb K. Amylase normal, lipase elevated: is it pancreatitis? A case series and review of the literature. Am J Gastroenterol 1999;94(2):463-9.

Gonzalez-Sanchez V, Amrani R, Gonzalez V, Trigo C, Pico A, de-Madaria E. Diagnosis of exocrine pancreatic insufficiency in chronic pancreatitis: (13)C-Mixed Triglyceride Breath Test versus Fecal Elastase. Pancreatology 2017;17(4):580-5.

Lohr JM, Dominguez-Munoz E, Rosendahl J, Besselink M, Mayerle J, Lerch MM, et al. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). United European Gastroenterol J 2017;5(2):153-99.

Rompianesi G, Hann A, Komolafe O, Pereira SP, Davidson BR, Gurusamy KS. Serum amylase and lipase and urinary trypsinogen and amylase for diagnosis of acute pancreatitis. Cochrane Database Syst Rev 2017;4:CD012010.

Pancreatitis aguda

E. de Madaria Pascual

Concepto

La pancreatitis aguda (PAg) es un proceso inflamatorio agudo del páncreas, caracterizado por un espectro clínico notablemente amplio. La PAg es muy frecuente, y es una de las enfermedades del aparato digestivo que ocasiona un mayor número de ingresos hospitalarios.

Etiología

La etiología de la PAg se resume en el cuadro 26-1. La causa más frecuente en España es la asociada a litiasis biliar (55%-60% de los casos), seguida por las etiologías alcohólica (15%) e idiopática (5%-10%), y otras causas (∼10%).

Cuadro 26-1 **Etiología de la pancreatitis aguda**

Obstructiva

- Litiasis biliar
- Colesterolosis-pólipos de la vesícula biliar
- Tumores de páncreas y periampulares
- Disfunción del esfínter de Oddi
- Obstrucción duodenal, divertículo duodenal periampular
- Anomalías embriológicas
  - Páncreas *divisum* (controvertido)
  - Anomalía de la unión pancreatobiliar, coledococele, quistes coledocales
  - Forma del conducto de Wirsung en asa/sigmoide
- Parásitos
  - *Ascaris lumbricoides*

Tóxica

- Alcohol
- Tabaco
- Picadura de escorpión
- Organofosforados

Farmacológica

- Ácido valproico
- Azatioprina y 6-mercaptopurina
- Bloqueantes de los canales de calcio
- Diclofenaco
- Didanosina
- Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensinógeno
- Metronidazol

Metabólica

- Hipercalcemia (particularmente la asociada a hiperparatiroidismo primario)
- Hipertrigliceridemia

Infecciosa

- Virus
  - Virus de la hepatitis B
  - CMV
  - Virus de Coxsackie
  - Virus de las paperas
  - VHS
  - HIV
  - Virus de la varicela-zóster
- Bacterias
  - *Mycoplasma*

Legionella
Leptospira
Salmonella
Hongos
Aspergillus
Parásitos
Toxoplasma
Cryptosporidium

Yatrógena

Poscolangiopancreatografía retrógrada endoscópica
Enteroscopia de balón simple o doble
Poscolangiografía transparietohepática
Pospunción pancreática
Posquirúrgica

Genética

Pancreatitis hereditaria
Mutación de *PRSS-1*
Otras mutaciones predisponentes (generalmente cofactores junto con otras etiologías)
SPINK-1
CFTR
CTRC

Otras

Pancreatitis autoinmune
Diálisis
Trasplante renal
Vasculitis
Isquémica
Postraumática

Litiasis biliar

La litiasis biliar, generalmente formada en la vesícula, puede enclavarse en el colédoco distal obstruyendo la salida del jugo pancreático y favoreciendo el desarrollo de PAg. El barro biliar, la microlitiasis, los pólipos vesiculares o la colesterolosis vesicular también son causa de PAg.

Alcohol y tabaco

El alcohol aumenta el riesgo de PAg de forma dosis-dependiente, así como el de pancreatitis crónica. Aunque no hay un umbral definido, se precisa un consumo de alcohol por encima de 4-5 bebidas alcohólicas diarias durante años para desarrollar una PAg. El tabaco se asocia a PAg y pancreatitis crónica de forma independiente del alcohol, y el riesgo aumenta especialmente si se combina con un consumo importante de alcohol.

Pancreatitis poscolangiopancreatografía retrógrada endoscópica

Tras una CPRE, aproximadamente un 3,5% de los pacientes desarrollan una PAg. El riesgo de PAg pos-CPRE está aumentado en pacientes jóvenes, en mujeres, con sospecha de disfunción del esfínter de Oddi y con antecedente de PAg previa. Un diámetro del colédoco aumentado, la elevación de la bilirrubina en la analítica de sangre y la presencia de pancreatitis crónica se asocian a una menor incidencia de PAg tras una CPRE.

Hipertrigliceridemia

En general, se precisan unos niveles de triglicéridos en la sangre mayores de 1.000 mg/dL.

Tumores

Las neoplasias quísticas pancreáticas y los tumores sólidos de la encrucijada biliopancreática pueden asociarse a PAg. El adenocarcinoma de páncreas puede debutar con una PAg, lo que constituye un reto diagnóstico; deben descartarse mediante pruebas de imagen en pacientes mayores de 45-50 años con PAg idiopática, particularmente si refieren pérdida de peso,

diabetes de inicio reciente y/o molestias abdominales de semanas o meses de evolución.

Fármacos

A pesar de que la lista de fármacos supuestamente asociados a PAg es elevada, no es una etiología frecuente. Se han seleccionado en el cuadro 26-1 los fármacos para los que hay más evidencia.

Anatomía patológica

La PAg conlleva un daño variable de la glándula pancreática y su infiltración por macrófagos y polimorfonucleares. Desde el punto de vista anatomopatológico hay dos tipos de PAg: a) PAg intersticial o edematosa: consiste en un edema inflamatorio del páncreas, y su pronóstico es excelente, y b) PAg necrosante: entre un 15% y un 20% de los pacientes con PAg tienen necrosis del parénquima pancreático, de la grasa peripancreática o de ambos; la PAg necrosante se asocia con gran frecuencia a manifestaciones sistémicas que pueden desembocar en fallo orgánico con mayor frecuencia que la intersticial, y a la posibilidad de infección de necrosis.

Etiopatogenia y fisiopatología

Las diferentes etiologías de PAg producen en primer lugar daño en la célula acinar pancreática. Ese daño produce una serie de reacciones celulares: a) aumento de la concentración de calcio citosólico, que parece asociarse a inestabilidad de los gránulos de zimógenos y a activación intracelular de tripsinógeno a tripsina; b) necrosis celular, lo que libera los llamados *damage-associated molecular patterns* (DAMPS), moléculas intracelulares que, al lisarse la célula, estimulan al sistema inmune; c) inducción de factores de transcripción, como el factor nuclear κB, con el consiguiente aumento de producción de citoquinas proinflamatorias y moléculas de adhesión celular (estas sustancias atraen células inflamatorias, neutrófilos, monocitos y otras células, al tejido dañado favoreciendo la inflamación local; las citoquinas promueven también la inflamación sistémica); d) bloqueo en la autofagia, la cual consiste en la autodigestión en lisosomas de

componentes celulares citoplasmáticos dañados (este bloqueo favorece el paso de tripsinógeno a tripsina, la muerte celular y la inflamación), y e) activación prematura de zimógenos a enzimas activas. Los agentes etiológicos y algunas de las reacciones celulares ya comentadas favorecen el paso de tripsinógeno, proenzima inactiva, en tripsina, enzima activa, dentro del páncreas. La tripsina a su vez puede activar nuevas moléculas de tripsinógeno y otros zimógenos, lo que provoca una reacción en cadena que puede desencadenar una PAg al producir daño tisular pancreático y peripancreático.

Un proceso inflamatorio localmente intenso (particularmente en presencia de necrosis tisular) se asocia a síntomas sistémicos, como la presencia de las manifestaciones clásicas de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS; tabla 26-2). La necrosis puede afectar al parénquima pancreático, probablemente por alteraciones en la microcirculación sanguínea pancreática, y/o a la grasa peripancreática, susceptible de digestión por la lipasa pancreática además de sufrir por fenómenos inflamatorios. La PAg se asocia a un aumento de la permeabilidad vascular, con el paso de líquido y proteínas a los tejidos (síndrome de fuga vascular). Cuando la liberación de enzimas, citoquinas proinflamatorias y el síndrome de fuga vascular son masivos y descontrolados, puede haber disfunción de órganos vitales: a) fallo renal y/o circulatorio por hemoconcentración secundaria a secuestro de fluidos, depresión cardíaca y/o disminución del tono vascular, y b) fallo respiratorio multifactorial (restrictivo por derrame pleural y colecciones abdominales, o síndrome de distrés respiratorio del adulto por edema alveolar y afectación del surfactante por las enzimas pancreáticas). La infección de colecciones necróticas parece producirse tras la colonización de tejidos desvitalizados por bacterias que han traslocado a la circulación esplenoportal desde el tubo digestivo. En la PAg, la presencia de colecciones retroperitoneales, edema visceral, ascitis e íleo paralítico se puede asociar a un aumento de la presión intraabdominal; el síndrome compartimental abdominal se define como una presión intraabdominal mayor de 20 mm Hg que se asocia a fallo orgánico de nueva aparición.

Tabla 26-2

Sistemas de predicción de la gravedad*

CLÍNICOS-ANALÍTICOS			RADIOLÓGICOS (TC)	
Criterios de SRIS	**Criterios de Ranson**	**BISAP**	**Sistema de Balthazar**	***CT-score***
Frecuencia cardíaca > 90 latidos/min Temperatura central < 36 °C o > 38 °C Leucocitos < 4.000 o > 12.000 por mm^3 o > 10% de formas inmaduras (bandas) Frecuencia respiratoria > 20 respiraciones/min o pCO_2 < 32 mm Hg	En el ingreso: Edad > 55 años Leucocitos > 16.000/mL Glucosa > 200 mg/dL LDH > 350 UI/L AST > 250 UI/L Dentro de las primeras 48 h: Disminución del hematocrito > 10% Aumento de BUN > 5 mg/dL Calcio < 8 mg/dL PaO_2 < 60 mm Hg Déficit de bases > 4 mEq/L Secuestro de fluidos > 6 L	BUN > 25 mg/dL (urea > 54 mg/dL) Alteración del estado mental Criterios de SRIS (≥ 2) Edad > 60 años Derrame pleural	A: páncreas normal B: páncreas aumentado de tamaño C: rarefacción de grasa peripancreática D: presencia de 1 colección peripancreática E: presencia de > 1 colección peripancreática	Consiste en la suma de puntos de: Sistema de Balthazar A: 0 B: 1 C: 2 D: 3 E: 4 Necrosis pancreática No: 0 0%-30%: 2 30%-50%: 4 > 50%: 6

BUN: nitrógeno ureico en sangre; LDH: lactato-deshidrogenasa.

* El síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) se define por la presencia de dos o más criterios. En los criterios de Ranson se determinan las variables basales y dentro de las primeras 48 h de ingreso. El punto de corte para la predicción de la gravedad es: Ranson ≥ 3 criterios; BISAP ≥ 3 criterios; D y E en el sistema de Balthazar, y *CT-score* > 5.

Cuadro clínico

El cuadro clínico típico de la enfermedad es el de un dolor en la parte superior del abdomen (puede sentirse en el epigastrio o el hipocondrio derecho o izquierdo) irradiado en cinturón a los flancos o la espalda. Son muy frecuentes los vómitos en las primeras horas. Algunos pacientes

desarrollan un íleo paralítico. En los casos de origen biliar, el paciente puede referir cólicos biliares previos, tener signos de coledocolitiasis persistente, como ictericia, o síntomas de colangitis asociada, como sensación febril y tiritona. En los pacientes alcohólicos se pueden superponer síntomas de privación. Hay una serie de manifestaciones raras, propias de cuadros graves, que se dan en las primeras horas o días de ingreso, como la hipocalcemia sintomática, la aparición de hematoma periumbilical (signo de Cullen) o en los laterales del abdomen (signo de Grey-Turner), la retinopatía de Purtscher, la paniculitis subcutánea o la encefalopatía pancreática (cuadro confusional multifactorial).

Complicaciones locales y sistémicas, clasificación de gravedad

En 2013 se publicó la revisión de la clasificación de Atlanta (Banks et al., Gut 2013). En ella se definen las diferentes complicaciones de la PAg (tabla 26-3; v. ejemplos de complicaciones locales en la fig. 26-1), así como una útil clasificación de gravedad (cuadro 26-2) extensamente validada. En general, se puede afirmar que una PAg leve (sin complicaciones) tiene un curso muy favorable y se da en el 65% de los pacientes; la moderada (28%) se asocia a mayor morbilidad, y la grave (7%) a máxima morbilidad y a un riesgo de mortalidad del 50%. Las diferentes colecciones definidas en la tabla 26-3 pueden dar síntomas al comprimir el tubo digestivo (intolerancia oral) o la vía biliar (ictericia), pueden asociarse a dolor, pueden condicionar una compresión o trombosis de las venas peripancreáticas, e infectar o erosionar un vaso sanguíneo, con la consiguiente formación de un seudoaneurisma. La infección es más frecuente en el caso de colecciones necróticas y se debe sospechar ante la persistencia del SRIS más allá de la primera semana de evolución o bien ante la aparición de un SRIS o fallo orgánico *de novo.* La trombosis de las venas esplénica o porta puede asociarse al desarrollo de hipertensión portal izquierda y varices esofagogástricas, aunque es raro el sangrado por estas. La disrupción del sistema ductal pancreático, generalmente por necrosis pancreática, puede dar lugar a la fuga de jugo pancreático (síndrome del ducto desconectado). La necrosis colónica, de origen isquémico, es rara, pero puede ser letal. El desarrollo de un seudoaneurisma consiste en la erosión de un vaso

sanguíneo por las enzimas pancreáticas y/o el proceso inflamatorio generalmente en el seno de una colección; si el seudoaneurisma se rompe, puede dar lugar a una hemorragia exanguinante, lo que afortunadamente es infrecuente. La muerte del paciente en general se da en casos con fallo orgánico (respiratorio, cardiovascular y/o renal; v. tabla 26-3), el cual puede ocurrir en las primeras 2 semanas de evolución, secundario al proceso inflamatorio estéril inicial, o tardíamente por sepsis secundaria a infección de colecciones u otras infecciones nosocomiales. El fallo orgánico que se corrige dentro de las primeras 48 h se denomina «transitorio» y no se asocia a mortalidad importante, pero el que dura más se asocia a un 50% de mortalidad.

Tabla 26-3

Complicaciones locales y fallo orgánico según la revisión de la clasificación de Atlanta

Tipo de complicación	Complicación	Definición
Locales	Colección aguda de fluido peripancreático	Colección de fluido peripancreático sin presencia de necrosis (homogénea en las pruebas de imagen)*, sin pared definida (< 4 semanas de evolución). Tendencia a la reabsorción
	Seudoquiste	Colección de fluido peripancreático sin presencia de necrosis (homogénea en las pruebas de imagen)*, con pared definida (> 4 semanas de evolución). Ocurre por persistencia de la CAFP o por rotura del sistema ductal pancreático no asociado a necrosis
	Colección necrótica aguda	Colección en el seno de necrosis pancreática y/o peripancreática (heterogénea en pruebas de imagen)*, sin pared definida (< 4 semanas de evolución). Puede asociarse a disrupción del sistema ductal
	Necrosis tabicada	Colección necrótica (heterogénea en las pruebas de imagen)*, con pared definida (> 4 semanas de evolución). Puede asociarse a disrupción del sistema ductal
	Obstrucción a la salida gástrica	Dificultad en el vaciamiento gástrico por colecciones o por afectación inflamatoria gástrica o duodenal
	Trombosis de las venas peripancreáticas	Trombosis de las venas esplénica, mesentérica superior, mesentérica inferior o porta por compresión de colecciones o afectación inflamatoria de las mismas
	Necrosis colónica	Necrosis colónica en el seno de pancreatitis aguda moderada a grave
Fallo orgánico	Respiratorio	PaO_2/FiO_2 < 300 mm Hg
	Renal	Creatinina ≥ 1,9 mg/dL
	Circulatorio	Presión arterial sistólica < 90 mm Hg que no responde a la administración de fluidos intravenosos

CAFP: colección aguda de fluido peripancreático.

[*] La TC puede subestimar la presencia de necrosis/restos semisólidos en las colecciones, por lo que la ecografía convencional o endoscópica y la RM son más útiles para su detección.

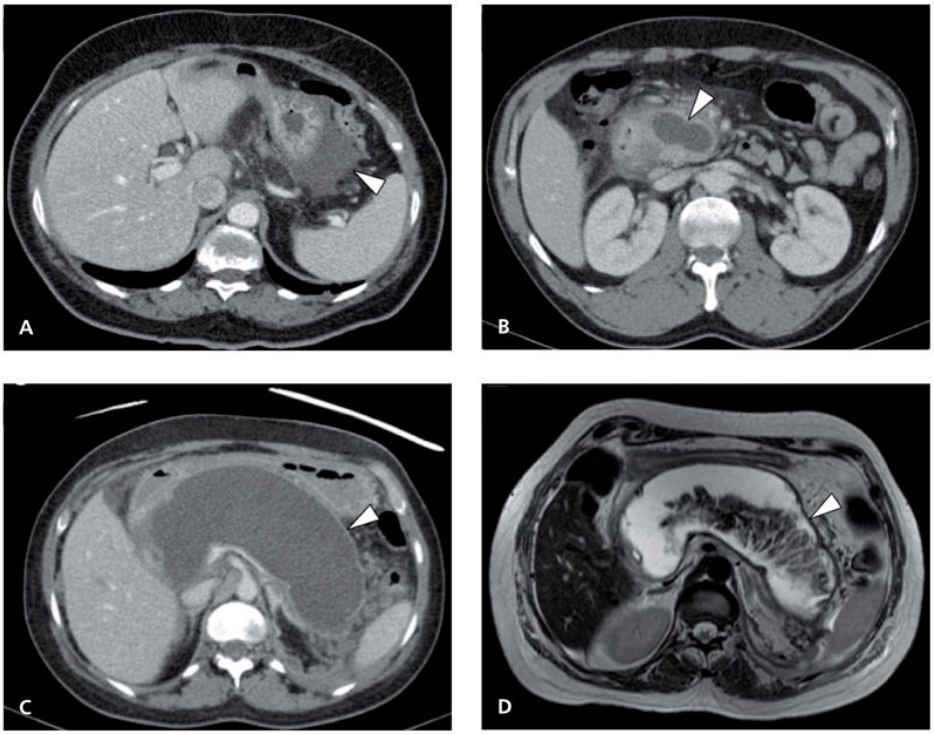


FIGURA 26-1 Complicaciones locales en pruebas de imagen *(puntas de flecha).* **A.** TC que muestra una colección aguda de fluido peripancreático (< 4 semanas). **B.** TC con una colección necrótica aguda (necrosis en la cabeza del páncreas; < 4 semanas). **C.** Necrosis tabicada (> 4 semanas) objetivada por TC, con apariencia de falsa homogeneidad. **D.** RM de la misma paciente que en **C,** en la que se objetiva tejido necrótico en el seno de la colección.

Cuadro 26-2 Clasificación de la gravedad de la pancreatitis aguda (revisión de la clasificación de Atlanta)[a]

Leve

Ausencia de fallo orgánico, ausencia de complicaciones locales o sistémicas

Moderada

Fallo orgánico que se resuelve en 48 h (transitorio) y/o complicaciones locales y/o sistémicas[b]

Grave

Fallo orgánico de duración > 48 h (persistente)

[a] Las definiciones de *fallo orgánico* y *complicaciones locales* se detallan en la tabla 26-3.

[b] Complicación sistémica: exacerbación de comorbilidad preexistente, excluyendo el fallo orgánico que dure > 48 h (p. ej., ángor o enfermedad pulmonar crónica precipitados o empeorados por la pancreatitis aguda).

Diagnóstico

Diagnóstico de pancreatitis aguda

Se considera que un paciente padece una PAg cuando cumple al menos dos de los siguientes tres criterios: 1) elevación de la amilasa y/o la lipasa en la sangre mayor de 3 veces el límite superior de la normalidad; 2) presencia de dolor abdominal típico, y 3) pruebas de imagen compatibles con PAg. Si el paciente cumple los dos primeros criterios, no es necesario solicitar pruebas de imagen complementarias en urgencias. Sin embargo, ante unas enzimas poco elevadas en la sangre o en caso de manifestaciones atípicas, conviene descartar otras causas de dolor abdominal (tabla 26-4).

Tabla 26-4

Diagnóstico diferencial del dolor abdominal con aumento de enzimas pancreáticas en la sangre

Manifestaciones	Diagnóstico diferencial	Exploraciones complementarias
Fiebre elevada y tiritona	Colangitis aguda (puede coexistir con o simular una pancreatitis aguda)	Análisis (bioquímica hepática)*, ecografía abdominal como primera exploración; colangio-RM/ecografía endoscópica/CPRE de forma individualizada
Defensa en el hipocondrio derecho/signo de Murphy	Colecistitis aguda (puede coexistir con o simular una pancreatitis aguda)	Ecografía abdominal
Signos peritoneales	Perforación de víscera hueca	TC abdominal
Factores cardiovasculares marcados, arteriopatía periférica	Isquemia mesentérica aguda	TC abdominal con contraste (angio-TC), arteriografía
Dolor en el hemiabdomen inferior (mujer)	Enfermedad aguda ginecológica	Lipasa en la sangre en general normal Ecografía transvaginal
Diarrea aguda o crónica	Gastroenteritis aguda, enfermedad inflamatoria intestinal	Estudio microbiológico en las heces, colonoscopia si la diarrea es crónica
Glucemia elevada	Cetoacidosis diabética (puede coexistir con o simular una pancreatitis aguda)	TC abdominal, estudio y tratamiento urgente de cetoacidosis diabética

CPRE: colangiopancreatografía retrógrada endoscópica.

* Bioquímica hepática: aspartato aminotransferasa, alanino aminotransferasa, γ-glutamil-transpeptidasa, fosfatasa alcalina, y bilirrubina total y directa.

Diagnóstico etiológico

El primer escalón en el diagnóstico etiológico de la PAg debe incluir: a) anamnesis (consumo de alcohol y tabaco, antecedentes familiares, diagnóstico de dislipemias, hiperparatiroidismo, colelitiasis, fármacos, etc.); b) analítica: calcio, triglicéridos y transaminasas, así como marcadores de etilismo (γ-glutamil-transpeptidasa, volumen corpuscular medio), y c) ecografía abdominal. La etiología biliar se debe sospechar ante una elevación de las transaminasas significativa durante las primeras 48 h.

En caso de un primer escalón negativo, la prueba más útil es la ecografía endoscópica, con muy buena sensibilidad para la detección de barro/microlitiasis vesicular y otras alteraciones morfológicas biliopancreáticas. La medición de IgG4 sérica puede ayudar a diagnosticar la pancreatitis autoinmune de tipo 1, pero es poco sensible y específica. En caso de PAg recurrente idiopática tras una ecografía endoscópica normal, se puede realizar una colangio-RM (preferiblemente con secretina), una RM con contraste y/o una TC abdominal para detectar lesiones o malformaciones. Finalmente, en casos seleccionados, se puede realizar un estudio genético y/u otras técnicas (cada vez menos usadas), como la manometría del esfínter de Oddi o el análisis de mutaciones genéticas asociadas a pancreatitis.

Pronóstico

La predicción precoz de la gravedad es útil para decidir el ingreso del paciente en una unidad de cuidados intermedios o intensivos, aunque no hay estudios que evalúen si su uso mejora el curso clínico de los pacientes. Hay que diferenciar entre gravedad (descripción de la evolución de una PAg, normalmente al acabar el episodio; v. cuadro 26-2) y predicción de gravedad (detección precoz de los pacientes con mayor probabilidad de mala evolución). Hay una serie de variables simples asociadas a una peor evolución. La comorbilidad del paciente, la edad avanzada y el índice de masa corporal mayor de 30 kg/m^2 son variables previas al episodio de PAg que se asocian a peor evolución. La presencia de hematocrito mayor de 44% y/o urea mayor de 43 mg/dL (nitrógeno ureico en la sangre > 20 mg/dL) en una analítica realizada en urgencias o que aumentan durante las

primeras 24 h, o bien proteína C reactiva (PCR) sérica mayor de 150 mg/L (15 mg/dL) a las 48-72 h del ingreso también se asocian a curso clínico tórpido. La presencia de derrame pleural o infiltrados en la radiografía de tórax se produce más en la PAg moderada a grave. El cumplimiento de los criterios de SRIS (v. tabla 26-2) y, sobre todo, su persistencia ≥ 48 h se asocian claramente a peor evolución. En la tabla 26-2 se describen otros sistemas de predicción de la gravedad que, en general, tienen un alto valor predictivo negativo (si no predicen gravedad, el paciente en general tendrá un curso leve), pero bajo valor predictivo positivo (si predicen gravedad, una proporción relativamente alta de pacientes tendrán un curso leve). El APACHE-II es un sistema complejo de predicción de gravedad dado el número de variables necesarias para su cálculo, muy validado para la PAg, pero que no es claramente superior a otros sistemas más sencillos, como los expuestos en la tabla 26-2. La realización de una TC con finalidad pronóstica sólo se debe considerar en pacientes con mala evolución: SRIS persistente, PCR mayor de 150 mg/L a las 48-72 h, pacientes con predicción de gravedad según los diferentes sistemas de puntuación, dolor persistente, fiebre, intolerancia oral, etc. Una TC realizada antes del tercer día de evolución puede subestimar las complicaciones locales. La necrosis pancreática se objetiva en la TC como una falta de realce de la glándula tras la administración de contraste intravenoso. La realización de una TC de seguimiento estará determinada por su utilidad clínica; si no va a variar la forma de tratar al paciente, no se debe exponerlo a la radiación y al contraste propios de la prueba.

Tratamiento

Tratamiento de soporte y sintomático

Tras el ingreso, se debe monitorizar al paciente de forma clínica (constantes vitales, saturación de O_2, diuresis) y analítica (calcio, función renal, bioquímica hepática, glucosa, PCR, leucocitos, hematocrito). En caso de predicción de gravedad o aparición de fallo orgánico, se debe evaluar la posibilidad de traslado a la unidad de cuidados intermedios o intensivos. En la PAg sin predicción de gravedad, el paciente no tiene necesidades aumentadas de fluidoterapia, por lo que puede recibir entre 2 y 3 L diarios.

En la PAg moderada y grave, sin embargo, existe un secuestro de fluidos que puede ser muy marcado, debido al SRIS (taquipnea, sudoración), íleo paralítico, vómitos, formación de colecciones, etc. Todo ello puede conducir a una hipovolemia que se manifiesta como hemoconcentración, oligoanuria (la medición de la diuresis es esencial en el manejo precoz de la PAg) y, más raramente, insuficiencia renal y/o *shock*, sobre todo si hay una vasodilatación arteriolar por los mediadores inflamatorios. Por ello, en los pacientes con hemoconcentración (hematocrito > 44%), oliguria (< 0,5-1 mL/kg de peso por hora), taquicardia, hipotensión y/o elevación de la urea-creatinina se debe administrar fluidoterapia agresiva. Se ha sugerido como pauta de fluidoterapia en estos casos 5-10 mL/kg de peso por hora hasta estabilizar al paciente, aunque lo ideal, más que una pauta fija, es la monitorización del paciente, ajustándose a sus necesidades. El fluido probablemente más adecuado es el Ringer lactato, que se ha asociado a menor respuesta inflamatoria comparado con el suero salino. En caso de fallo renal, respiratorio o *shock* rebeldes puede ser necesaria la hemodiálisis, la ventilación mecánica y/o la administración de aminas en el contexto de una unidad de cuidados intensivos. El dolor debe ser eficazmente tratado. No hay una pauta analgésica basada en la evidencia; en España se utiliza de forma muy frecuente el metamizol y el rescate con opiáceos. En casos de dolor muy intenso se puede usar analgesia epidural. La dieta oral se puede reintroducir en cuanto mejore el dolor y el paciente se vea capaz de ello (varios ensayos clínicos demuestran que el ayuno prolongado no mejora su evolución). El soporte nutricional con nutrición enteral por sonda nasogástrica o nasoyeyunal se reserva a los pacientes con predicción de gravedad sin tolerancia a la ingesta oral en los primeros 4 días de evolución. La nutrición parenteral se debe reservar a los pacientes sin tolerancia oral ni a la nutrición enteral de forma prolongada. Se debe valorar la anticoagulación profiláctica con heparina de bajo peso molecular en los pacientes con PAg para evitar la enfermedad tromboembólica pulmonar. En caso de colangitis aguda está indicada una CPRE urgente. En caso de coledocolitiasis en PAg sin colangitis no mejora la evolución del paciente realizar la CPRE de forma precoz (primeras 24-48 h).

Tratamiento de las colecciones

A la hora de manejar las colecciones hay que tener en cuenta diversos factores: a) clínico: no se tratan las colecciones asintomáticas; en caso de síntomas sin sospecha de infección (intolerancia oral, ictericia, dolor) se recomienda tratamiento conservador, reservando el drenaje para pacientes con síntomas refractarios por el riesgo de sobreinfección iatrogénica de las colecciones; b) tipo de colección: la presencia de necrosis en la colección dificulta su resolución mediante drenaje simple y tiende a sobreinfectarse tras este, y en ocasiones es necesaria la necrosectomía endoscópica o quirúrgica para la resolución del cuadro; c) tiempo de evolución: las colecciones desarrollan una pared fibrosa tras 4 semanas; además, con el tiempo tienden a licuarse, por lo que se intenta esperar al menos 4 semanas para proceder a su drenaje (antes de 4 semanas sólo se utiliza el drenaje percutáneo en caso de cuadro séptico grave; la cirugía y la endoscopia no están indicadas); d) presencia de infección: se recomienda el drenaje de las colecciones infectadas (en el pasado se utilizaba la punción-aspiración con aguja fina guiada por ecografía o TC, con realización de Gram y cultivo del material obtenido para diagnosticar la infección previo a su drenaje, pero actualmente la tendencia es que, si la sospecha de infección es alta, la colección tiene más de 4 semanas y se descartan otros focos, se proceda directamente al drenaje), y e) integridad del sistema ductal: si hay ruptura del sistema ductal, puede ser precisa la colocación de una prótesis pancreática mediante CPRE para facilitar la recanalización del jugo pancreático.

El drenaje simple de una colección se puede hacer por endoscopia y/o percutáneo. La necrosectomía (retirada de restos necróticos del interior de la colección) se puede hacer por endoscopia (acceso a la cavidad a través del estómago o duodeno), por cirugía mínimamente invasiva (generalmente por vía lumbar: desbridamiento retroperitoneal videoasistido) o mediante cirugía abierta como última opción (se asocia a más complicaciones y secuelas que las anteriores). En un ensayo clínico reciente, el manejo endoscópico se asoció a menor tiempo de hospitalización y menor incidencia de fístulas pancreáticas que el manejo por cirugía mínimamente invasiva.

En resumen, ante una colección necrótica sintomática rebelde al tratamiento médico o con alta sospecha de infección, se administrará tratamiento médico si es posible durante al menos 4 semanas; si tras este

período no se ha solucionado, se procede al drenaje simple por endoscopia y/o percutáneo; si a pesar de ello hay síntomas o sepsis persistente, se procederá a la necrosectomía endoscópica o quirúrgica mínimamente invasiva.

Tratamiento de otras complicaciones locales

Aunque no haya estudios controlados, en caso de síndrome compartimental abdominal se ha de barajar el tratamiento invasivo mediante drenaje de la ascitis o de las colecciones o cirugía descompresiva. La trombosis de las venas peripancreáticas se debe tratar con anticoagulación precoz para evitar su cronificación, que suele conllevar el desarrollo de circulación colateral y, en ocasiones, varices gástricas o esofagogástricas. Los seudoaneurismas se tratan mediante arteriografía con embolización, reservando la cirugía para el paciente con hemorragia exanguinante.

Prevención secundaria

Para evitar la recidiva de la PAg se debe eliminar el agente etiológico (tratamiento médico de la hipertrigliceridemia, cirugía en los tumores pancreáticos, cese de consumo de fármacos, etc.). En los pacientes con PAg biliar leve se recomienda realizar una colecistectomía durante el mismo ingreso hospitalario para disminuir el riesgo de recidiva; en caso de complicaciones locales, se realiza un control por imagen en al menos 6 semanas antes de plantear la colecistectomía. En los pacientes con mucha comorbilidad se puede prevenir la recidiva de PAg biliar mediante una esfinterotomía sin realización de colecistectomía, aunque ello no protege de otras complicaciones por litiasis vesicular. Cuando la PAg se debe a alcohol y/o tabaco, se debe prohibir con firmeza su consumo.

Bibliografía especial

Arvanitakis M, Dumonceau JM, Albert J, Badaoui A, Bali MA, Barthet M, et al. Endoscopic management of acute necrotizing pancreatitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) evidence-based multidisciplinary guidelines. Endoscopy 2018;50(5):524-46.

Bakker OJ, van Brunschot S, van Santvoort HC, Besselink MG, Bollen TL, Boermeester MA, et al. Early versus on-demand nasoenteric tube feeding in acute pancreatitis. N Engl J Med 2014;371(21):1983-93.

Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, et al.; Acute Pancreatitis Classification Working Group. Classification of acute pancreatitis-2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. Gut 2013;62:102-11.

da Costa DW, Dijksman LM, Bouwense SA, Schepers NJ, Besselink MG, van Santvoort HC, et al. Cost-effectiveness of same-admission versus interval cholecystectomy after mild gallstone pancreatitis in the PONCHO trial. Br J Surg 2016;103(12):1695-703.

de-Madaria E, Herrera-Marante I, Gonzalez-Camacho V, Bonjoch L, Quesada-Vazquez N, Almenta-Saavedra I, et al. Fluid resuscitation with lactated Ringer's solution vs normal saline in acute pancreatitis: A triple-blind, randomized, controlled trial. United European Gastroenterol J 2018; 6(1):63-72.

Pancreatitis crónica

X. Molero Richard

Concepto

La pancreatitis crónica es un proceso inflamatorio crónico benigno del páncreas que conduce al desarrollo de fibrosis y a la pérdida del parénquima exocrino y endocrino (atrofia). Se le asigna una incidencia de 5-12 casos por cada 100.000 habitantes/año y una prevalencia de 30-40 casos por cada 100.000 habitantes.

Etiología

La enfermedad se produce por la acción de uno o más factores (cuadro 26-3) que actúan sobre individuos con una predisposición individual determinada. Entre estos factores destacan el consumo de alcohol y tabaco, mutaciones genéticas (particularmente de *CFTR* y *SPINK1*), obstrucción, autoinmunidad y causas idiopáticas. La asociación de factores aumenta notablemente el riesgo de desarrollar pancreatitis crónica.

Cuadro 26-3 Factores de riesgo asociados a la pancreatitis crónica: TIGAR-O

Tóxica

Alcohol
Tabaco
Hipercalcemia
Hiperlipemia (controvertido)
Insuficiencia renal crónica
Fármacos (¿fenacetina?)
Tóxicos (veneno de escorpión)

Idiopática

Inicio precoz
Inicio tardío
Tropical
Otros

Genética

Tripsinógeno catiónico *(PRSS1)*
SPINK-1
CFTR
Quimotripsina C
Déficit de α_1-antitripsina (posible)
Carboxipeptidasa A1 (CPA1)

Autoinmune

Pancreatitis autoinmune aislada
Asociada (síndrome de Sjögren, enfermedad inflamatoria intestinal, colangitis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria)

Recurrente y grave

Pancreatitis aguda posnecrótica
Pancreatitis aguda recurrente
Isquemia
Posradiación

Obstructiva

Páncreas *divisum* (controvertido)
Disfunción del esfínter de Oddi (controvertido)
Obstrucción ductal
Lesiones postraumáticas

Lesiones periampulares

Modificado de Etemad B, Whitcomb DC. Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic developments. Gastroenterology 2001;120(3):682-707. © 2001 AGA. Published by Elsevier Inc.

El tabaco y el alcohol son dos tóxicos de consumo frecuente en nuestro medio, a menudo combinados, pero sólo un pequeño porcentaje de individuos desarrollan la enfermedad. El riesgo aumenta en relación con la cantidad consumida y el tiempo de exposición. Algunas mutaciones en el gen del tripsinógeno catiónico *(PRSS1)* confieren a la tripsina una ganancia de actividad y ocasionan la forma mejor caracterizada de pancreatitis crónica hereditaria, aunque de baja incidencia en nuestro medio. Un porcentaje elevado de pacientes con pancreatitis crónica idiopática, alcohólica o juvenil presentan mutaciones en el gen de la fibrosis quística *(CFTR).* Otros genes cuyas mutaciones confieren susceptibilidad elevada para el desarrollo de pancreatitis crónica son *SPINK1*, *carboxipeptidasa A1* y *quimotripsina C.* La asociación de mutaciones en el mismo gen o en genes distintos (p. ej., *CFTR* y *SPINK1*) aumenta considerablemente el riesgo. Por otro lado, tabaco, alcohol y autoinmunidad pueden reducir la expresión y la función de la proteína CFTR en ausencia de mutaciones.

La obstrucción del drenaje ductal, ya sea por tumor o por lesión cicatricial secundaria a traumatismo o pancreatitis necrosante, favorece el desarrollo de pancreatitis crónica. No existe consenso en aceptar la disfunción del esfínter de Oddi o el páncreas *divisum* como causas aisladas de pancreatitis crónica.

La pancreatitis autoinmune es una forma especial de pancreatitis crónica cuya incidencia en nuestro medio no se conoce con precisión. Se describen dos formas diferentes, tipo I y tipo II, que comparten algunas características histológicas y una buena respuesta al tratamiento con glucocorticoides. Las pancreatitis autoinmunes evolucionadas son indistinguibles de otras formas de pancreatitis crónica.

En un 10%-20% de pacientes no se puede identificar ningún factor causal (pancreatitis idiopática).

Cuadro clínico y complicaciones

Las principales manifestaciones clínicas son el dolor abdominal y la insuficiencia pancreática exocrina y/o endocrina, si bien no es infrecuente la presentación en forma de brote agudo de pancreatitis o de complicaciones características. Algunos pacientes con criterios morfológicos y funcionales de pancreatitis crónica permanecen asintomáticos. Su incidencia es desconocida.

El dolor pancreático es el síntoma que con mayor frecuencia requiere atención médica y afecta de forma grave a la calidad de vida de estos pacientes. Puede ser continuo o intermitente y presentarse en forma de brotes de pancreatitis. El típico dolor pancreático es intenso, se localiza en el epigastrio, irradia a ambos flancos y se agrava con la ingesta. A veces se dirige hacia la espalda. Pueden aparecer vómitos, pero, si estos son mantenidos, se ha de descartar un síndrome de obstrucción del vaciamiento gástrico, ya sea por úlcera duodenal acompañante o por estenosis duodenal. En algunos pacientes, el dolor abdominal no es un síntoma relevante o puede faltar por completo.

Cuando el páncreas claudica de sus funciones, aparecen signos de insuficiencia exocrina y/o endocrina. Los grados de maldigestión-malnutrición son variables y se correlacionan con la fase evolutiva de la enfermedad. El espectro abarca desde esteatorrea franca con pérdida de peso (que contrasta con ausencia de anorexia) hasta déficits parciales aislados de vitaminas o micronutrientes. En un paciente con pancreatitis crónica siempre se ha de evaluar su grado de maldigestión y cuantificar posibles déficits de vitaminas A, D, E, K, B_6 y B_{12}, y de micronutrientes como magnesio y cinc.

La diabetes puede llegar a ser la primera manifestación de la enfermedad y confundirse con diabetes del adulto o asociada a síndrome metabólico, pero tiene características clínicas particulares: a menudo los pacientes no son obesos ni dislipémicos, y la hiperglicemia es de difícil control por presentar frecuentes hipoglicemias. Esta forma de diabetes se ha llegado a denominar *pancreatopriva* y es de difícil tratamiento por asociarse a otros déficits endocrinos, como el glucagón. Estudios quirúrgicos sugieren que aparece cuando el 80%-90% del páncreas está destruido. Sin embargo, otros factores intervienen en la génesis de la diabetes, como inflamación,

autoinmunidad, alteraciones genéticas o enolismo. Tras algunas intervenciones terapéuticas (resolución de una obstrucción, abstinencia alcohólica, glucocorticoides en la pancreatitis autoinmune), la diabetes puede mejorar.

Los pacientes con pancreatitis crónica tienden a desarrollar gran número de complicaciones que llegan a dominar el cuadro clínico. Pueden aparecer seudoquistes y problemas relacionados, como dolor, fístulas, infección, ruptura, hemorragia intraquística, trombosis venosa, formación de seudoaneurismas arteriales o compresión de órganos vecinos. El proceso fibroinflamatorio pancreático puede afectar al colédoco provocando estenosis, dilatación de las vías biliares y colestasis. Si la fibrosis afecta al duodeno, puede acabar produciendo obstrucción del vaciamiento gástrico y provocar vómitos y dolor abdominal. Si se produce estenosis de colon transverso, pueden aparecer dolor y distensión abdominal.

Las complicaciones vasculares incluyen hemorragia digestiva o intraabdominal por erosión vascular directa y trombosis esplénica y/o mesentérico-portal con hipertensión portal segmentaria y aparición de varices esofágicas o fúndicas. En pacientes con pancreatitis crónica evolucionada pueden producirse fracturas patológicas por osteoporosis y, por otro lado, ascitis pancreática hiperproteica que empeora el grado de desnutrición del paciente. En ocasiones debe realizarse el diagnóstico diferencial con cirrosis hepática (paciente enólico con varices esofágicas, ascitis, hipoalbuminemia y tiempo de protrombina bajo).

La pancreatitis crónica conlleva un alto riesgo de desarrollar cáncer de páncreas, que aumenta con la edad. Esta eventualidad es de difícil detección en el contexto de una pancreatitis crónica. Se ha de mantener un alto índice de sospecha en los años siguientes al diagnóstico de pancreatitis crónica, ante la aparición de nueva sintomatología y/o ante descompensación de una diabetes bien controlada. Además, el cáncer puede ser el factor desencadenante de brotes de pancreatitis.

Diagnóstico

En pocas ocasiones se dispone del tejido pancreático para hacer un diagnóstico histológico. Por ello, el diagnóstico se basa en una clínica compatible y en unas alteraciones morfológicas o funcionales. Las

alteraciones morfológicas han de ser demostrables mediante técnicas de imagen (TC, RM, ecografía endoscópica [USE]), pero pueden estar ausentes o ser de dudosa interpretación, por lo que ocasionalmente se necesita demostrar alteraciones funcionales que suscriban el diagnóstico. El mayor problema es establecer el diagnóstico en pacientes con sintomatología sugestiva (a menudo con dolor abdominal de causa no aclarada) cuando los cambios morfológicos son mínimos. Además, es imperativo diferenciar el cáncer de páncreas de la pancreatitis crónica, y la pancreatitis aguda de un brote inflamatorio de pancreatitis crónica y sus complicaciones.

Anatomía patológica

Debería ser una herramienta fundamental para el diagnóstico, pero las dificultades que comporta su realización y la naturaleza a veces parcheada de las lesiones hacen que su uso prequirúrgico sea muy limitado. La histología puede confirmar la presencia de pancreatitis crónica (afectación difusa o parcheada en forma de fibrosis, atrofia y variable infiltrado inflamatorio crónico) y descartar la presencia de cáncer, pero es excepcional que sea útil para establecer un diagnóstico etiológico, salvo en el caso de pancreatitis autoinmune.

Alteraciones morfológicas en técnicas de imagen

Se han formulado criterios diagnósticos de pancreatitis crónica mediante TC, RM, CPRE y USE, lo que refleja la ausencia de una única prueba con alta sensibilidad y especificidad, en especial en las fases iniciales de la enfermedad. Tanto la TC (multidetectores) como la RM con contraste, con o sin infusión de secretina (para valorar mejor el árbol ductal), y la USE (con o sin contraste, o con elastografía) han experimentado mejorías técnicas notables que permiten realizar un diagnóstico más preciso. Su utilidad real está todavía por determinar. Las alteraciones que se describen en la pancreatitis crónica son calcificaciones parenquimatosas difusas, calcificaciones ductales, lobularidad del parénquima, atrofia glandular, dilatación del conducto principal y ramas secundarias, estenosis o irregularidad del conducto principal e hipointensidad del parénquima en la RM (T1). Los hallazgos más específicos son las calcificaciones

parenquimatosas y ductales difusas, y la dilatación irregular del conducto principal y de las ramas secundarias. La dilatación ductal aislada ha de diferenciarse de neoplasias mucinosas o de atrofia pancreática de otro origen. Pueden identificarse complicaciones (seudoquistes, trombosis esplénica, estenosis de colédoco intrapancreático, seudoaneurisma arterial, etc.) que globalmente son poco específicas. Ocasionalmente, el páncreas puede tener una apariencia normal. La USE suele identificar lesiones en fases más tempranas, pero suelen carecer de especificidad de forma aislada. Algunas alteraciones morfológicas, como la atrofia, pueden estar presentes en pacientes ancianos sin que exista otra evidencia de pancreatitis crónica.

Alteraciones funcionales

Varios procedimientos pueden evaluar la función pancreática. Son útiles para establecer el diagnóstico de pancreatitis crónica, para estratificar a los pacientes según su grado de afectación y para monitorizar la efectividad del tratamiento. Valores de amilasa, lipasa o tripsina en la sangre bajos, especialmente si se presentan combinados, pueden apoyar un diagnóstico de sospecha basado en la sintomatología del paciente o en pruebas de imagen de resultado dudoso. Sin embargo, para establecer el diagnóstico de pancreatitis crónica en ausencia de imágenes concluyentes, la prueba de función pancreática más sensible y específica es el examen de la secreción pancreática tras estimulación con secretina o CCK. No obstante, esta prueba ha quedado en desuso. Pruebas indirectas de la función pancreática son la determinación de la grasa fecal y de la elastasa fecal, y la prueba del aliento con triglicéridos mezclados, pero todas ellas tienen niveles de sensibilidad y especificidad limitados.

Pancreatitis hereditaria

Se define como la forma de pancreatitis que afecta a dos o más individuos en dos o más generaciones de una familia. Algunos autores añaden a esta definición las pancreatitis asociadas a la presencia de mutaciones patogénicas germinales. Los genes en los que se han descrito mutaciones asociadas a pancreatitis hereditaria son *PRSS1*, *SPINK1* y *CFTR*. El cuadro clínico puede iniciarse en la primera o la segunda décadas de la vida, puede causar brotes de pancreatitis aguda, debutar como pancreatitis crónica o

incluso como cáncer de páncreas. La incidencia de cáncer de páncreas en pacientes con mutaciones de *PRSS1* es muy elevada, especialmente a partir de los 60 años. En la pancreatitis hereditaria es necesario realizar un programa de cribado de cáncer a partir de los 50 años.

Pancreatitis autoinmune

El diagnóstico de esta entidad es complejo. La forma de tipo II o ductocéntrica se presenta en pacientes más jóvenes (10-50 años), con enfermedad limitada al páncreas y el colédoco intrapancreático (aunque ocasionalmente puede acompañarse de colitis ulcerosa) en forma de masa pancreática o brotes de pancreatitis aguda, responde bien a los glucocorticoides (o cirugía resectiva) y tiene poca tendencia a recidivar. Por contra, la forma de tipo I afecta a individuos de más edad (40-80 años), se presenta como un aumento difuso o circunscrito del páncreas (o ambas cosas) y puede afectar a otros órganos, como la vía biliar, el hígado, el duodeno, el estómago, el esófago, las glándulas salivales, los riñones, el pulmón, etc., en forma de infiltración linfoplasmocitaria tisular. Aproximadamente el 60% de las formas de tipo I tienen niveles de IgG4 elevados en el plasma, así como de otros autoanticuerpos (antinucleares, antimúsculo liso o antianhidrasa carbónica II). En los casos en que se disponga de histología, esta es característica y puede suscribir el diagnóstico por la presencia de infiltración linfoplasmocitaria periductal, flebitis obliterativa, fibrosis densa y aumento de células con IgG4 (tipo I) o lesiones granulocíticas epitelioides (tipo II) en ausencia de neoplasia. Para ayudar al diagnóstico, se han establecido una serie de criterios que agrupan datos de imagen parenquimatosa y ductal, histológicos, de afectación de otros órganos, de laboratorio y de respuesta a los glucocorticoides.

Tratamiento

Tratamiento etiológico

Los pacientes que dejan de beber y de fumar tienen un mejor pronóstico. La resolución de una obstrucción ductal también se acompaña de una mejor evolución. Actualmente no disponemos de tratamientos específicos que

reviertan las anomalías derivadas de las alteraciones genéticas asociadas a la pancreatitis crónica.

El tratamiento adecuado de la pancreatitis autoinmune puede resolver los síntomas y revertir lesiones morfológicas. Se aconsejan 30-40 mg/día de prednisolona durante 4-8 semanas para posteriormente disminuir la dosis a razón de 5 mg/día cada 1-2 semanas, en función de la respuesta clínica, bioquímica y morfológica. Los pacientes deben iniciar una mejoría objetivable en 2-4 semanas o el diagnóstico debe ser cuestionado. Algunos pacientes necesitan dosis de mantenimiento entre 5-10 mg/día. Si se discontinúan los glucocorticoides, las recidivas son frecuentes en el tipo I. En estos casos se han evaluado tratamientos con azatioprina a largo plazo o con rituximab.

Tratamiento del dolor (fig. 26-2)

El dolor es de intensidad variable, a menudo intermitente y en ocasiones se requieren analgésicos potentes. Se debe tratar el dolor con los fármacos efectivos e iniciar una investigación sobre las posibles causas que pudieran necesitar una actuación específica (cuadro 26-4). Si no se identifican causas específicas tratables y el dolor no se controla con analgésicos, se puede plantear una cirugía descompresiva de derivación (p. ej., pancreaticoyeyunostomía) o de resección (p. ej., pancreatectomía cefálica). En caso de que se decida la opción de descompresión o drenaje ductal, es aceptable considerar primero un tratamiento endoscópico (colocación de prótesis) y evaluar los resultados antes de realizar una intervención quirúrgica mutilante.

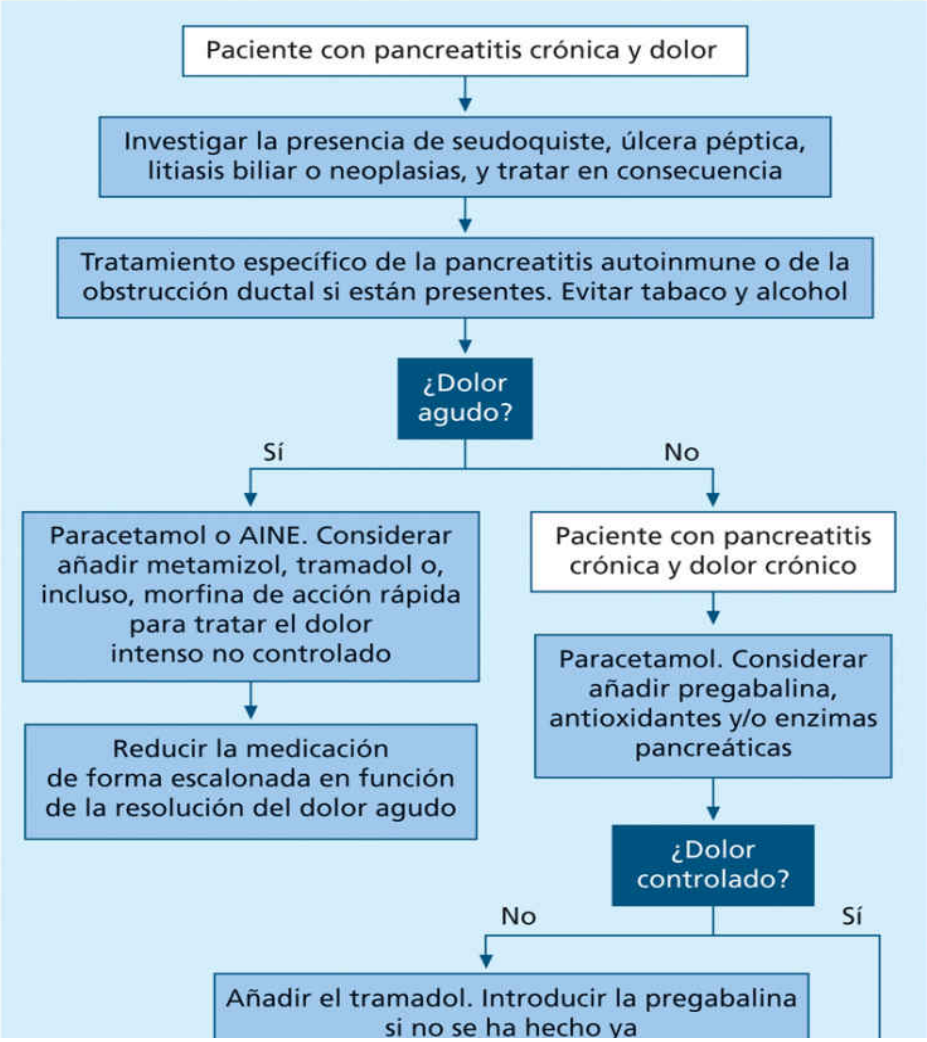
Cuadro 26-4 Complicaciones que se asocian a pancreatitis crónica y que pueden causar o exacerbar el dolor

Brote agudo de pancreatitis
Seudoquiste y complicaciones asociadas (hemorragia, infección, ruptura, compresión)
Obstrucción ductal
Hemorragia intraductal *(hemosuccus pancreaticus)*[a]

Estenosis duodenal y dificultad de vaciamiento gástrico
Úlcera duodenal y litiasis biliar[b]
Estenosis colónica
Colangitis aguda[c]
Neoplasias sólidas o quísticas[d]
Dismotilidad digestiva

---

[a] Cursa con dolor en el 50% de los casos.
[b] Enfermedades asociadas frecuentemente a pancreatitis crónica.
[c] La simple dilatación del colédoco sin presencia de colangitis o litiasis no se considera responsable del dolor abdominal.
[d] Entre el 4% y el 6% de los pacientes con pancreatitis crónica desarrollarán un cáncer de páncreas.


Paciente con pancreatitis crónica y dolor
Investigar la presencia de seudoquiste, úlcera péptica, litiasis biliar o neoplasias, y tratar en consecuencia
Tratamiento específico de la pancreatitis autoinmune o de la obstrucción ductal si están presentes. Evitar tabaco y alcohol
¿Dolor agudo?
Sí
No
Paracetamol o AINE. Considerar añadir metamizol, tramadol o, incluso, morfina de acción rápida para tratar el dolor intenso no controlado
Reducir la medicación de forma escalonada en función de la resolución del dolor agudo
Paciente con pancreatitis crónica y dolor crónico
Paracetamol. Considerar añadir pregabalina, antioxidantes y/o enzimas pancreáticas
¿Dolor controlado?
No
Sí
Añadir el tramadol. Introducir la pregabalina si no se ha hecho ya

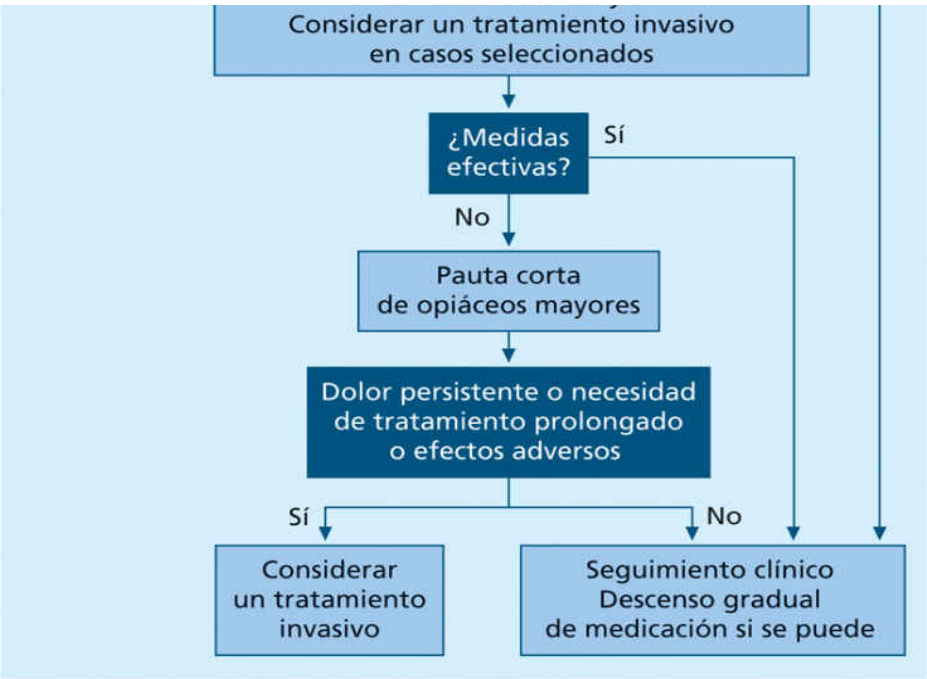


FIGURA 26-2 Tratamiento del dolor en los pacientes con pancreatitis crónica.

Tratamiento farmacológico

Hay que emplear dosis eficaces en intervalos adecuados y ajustar las dosis a la intensidad del dolor, empezando con paracetamol 500-1.000 mg cada 4-6 h (≤ 4 g/día). Se ha de vigilar la aparición de toxicidad hepática, que es mayor en los pacientes alcohólicos. Una alternativa es el metamizol (0,5-2 g/6-8 h, con un máximo diario de 8 g), pero se han descrito discrasias sanguíneas (trombopenia, agranulocitosis), por lo que su uso está cuestionado. Los AINE son efectivos, pero pueden inducir lesiones gastroduodenales e insuficiencia renal, por lo que no se aconseja su empleo prolongado.

La potencia analgésica del paracetamol se incrementa cuando se asocia a codeína (60 mg/4-6 h) o tramadol (50-150 mg/4-6 h). El tramadol afecta menos a la motilidad digestiva. La adición de pregabalina (25-75 mg/día) se ha mostrado parcialmente eficaz en reducir el dolor en pacientes seleccionados.

Si aun así no se controla el dolor agudo, se pueden indicar opiáceos mayores, como morfina oral 10-40 mg/4 h, ajustando siempre la dosis a la intensidad del dolor. Como alternativas: morfina MST, 10-40 mg/8-12 h;

oxicodona, 10-40 mg/12 h, o buprenorfina, 0,2-0,4 mg/6-8 h sublingual o 0,3-0,6 mg/6-8 h i.m. La petidina (meperidina) no presenta ventajas sobre la morfina y, sin embargo, produce un compuesto neurotóxico acumulativo, en especial en presencia de insuficiencia renal. Su uso continuado no está justificado. Dado que la intensidad de dolor es variable y muchas veces intermitente, no se aconseja el uso de opiáceos de liberación prolongada por riesgo de habituación.

Investigar y resolver las causas específicas del dolor

Causas no pancreáticas de dolor abdominal que pueden asociarse a pancreatitis crónica son la úlcera péptica, la litiasis biliar, la estenosis duodenal o colónica y las alteraciones de la motilidad digestiva. En ausencia de litiasis o colangitis, la estenosis coledocal no se considera causa de dolor. Complicaciones pancreáticas que pueden causar dolor son los seudoquistes y sus complicaciones (hemorragia, infección, ruptura, etc.), las neoplasias sólidas o quísticas y la hemorragia intraductal o intraquística.

Tratamiento a largo plazo

Aparte de tratar factores etiológicos conocidos, los antioxidantes pueden resultar beneficiosos en pacientes no fumadores con pancreatitis crónica y dolor.

La utilidad del tratamiento con enzimas pancreáticas ha sido muy debatida. Se acepta hacer un tratamiento de prueba de 2 meses, pero la recomendación de su empleo no es muy fuerte.

Tratamiento quirúrgico

Las opciones quirúrgicas se plantean cuando el tratamiento médico ha fracasado, el paciente necesita opiáceos de forma continuada o se plantea un diagnóstico diferencial con neoplasias. Se pueden dividir en dos grandes grupos: intervenciones de derivación e intervenciones de resección. Para realizar intervenciones de derivación efectivas (que en centros experimentados comportan menor morbimortalidad), se necesita que el conducto principal esté dilatado. Los resultados son mejores que la colocación de endoprótesis por vía endoscópica, que debe reservarse para pacientes con alto riesgo quirúrgico. En los casos en que se considere que

una litiasis intraductal obstructiva es causa de dolor, se puede intentar una litotricia.

Las modalidades quirúrgicas exeréticas tienen buenos resultados a largo plazo.

Anulación de la transmisión neural

Una alternativa a los tratamientos endoscópicos y quirúrgicos son las intervenciones sobre la transmisión neural del dolor. En general, los resultados son satisfactorios en los primeros 6 meses, pero su efectividad disminuye con el tiempo y es un procedimiento no exento de efectos secundarios. Se utilizan dos modalidades: 1) bloqueo o neurólisis del plexo celíaco, y 2) esplacnicectomía toracoscópica. En la primera modalidad se hace avanzar una aguja (dirigida por TC o USE) hacia el plexo celíaco, donde se infunde bupivacaína y glucocorticoides (bloqueo) o bupivacaína y alcoholización (neurólisis). En el caso de la esplacnicectomía toracoscópica se seccionan los haces neurales a nivel del tórax.

Tratamiento de la insuficiencia exocrina

Está justificado iniciar un tratamiento enzimático sustitutivo en los pacientes con esteatorrea sintomática. En ausencia de síntomas (pérdida de peso, dolor abdominal cólico), pero con evidencia de insuficiencia exocrina, también se puede indicar un tratamiento enzimático, pero el grado de recomendación es menor. Se recomienda emplear no menos de 30.000 UI de lipasa por comida completa con suplementos vitamínicos y minerales según el déficit hallado. La respuesta al tratamiento se evaluará mediante control de peso, parámetros nutricionales, vitaminas liposolubles y valoración de síntomas, más que con la monitorización de la grasa fecal. Si existe esteatorrea importante o malnutrición evidente, se puede sustituir parcialmente el aporte de lípidos por triglicéridos de cadena media de fácil absorción. Si la respuesta al tratamiento sustitutivo no es óptima, se debe considerar incrementar la dosis de enzimas, administrar inhibidores de la bomba de protones para inhibir la secreción ácida y descartar sobrecrecimiento bacteriano, en especial si existe cirugía pancreática previa.

Algunos pacientes tienen pruebas de función consideradas aceptables y parámetros nutricionales adecuados, pero presentan déficits parciales de elementos como ferritina, prealbúmina, calcio, magnesio, cinc, selenio, tiamina, vitaminas B_6 y B_{12}, ácido fólico y vitaminas liposolubles (A, D, E, K), algunos de los cuales son corregibles con tratamiento enzimático.

Tratamiento de otras complicaciones

Diabetes mellitus. Los pacientes con pancreatitis crónica acaban por tener una reserva endocrina deficitaria. Por ello, los hipoglicemiantes orales no funcionan muy bien y los pacientes tratados con insulina tienen tendencia a hipoglicemia por déficit concomitante de glucagón (en especial tras pancreatectomías totales). Es prudente tolerar un cierto grado de hiperglicemia. Se recomienda una dieta con glúcidos de absorción lenta y una adecuada dosis de suplementos enzimáticos.

Seudoquistes. Tienen el potencial de presentar un gran número de complicaciones (a veces mortales), pero el abordaje terapéutico de seudoquistes asintomáticos es motivo de debate. Existe consenso en intervenir los sintomáticos o los que crecen. Antes de aplicar tratamientos invasivos, hay que descartar la presencia de complicaciones vasculares o de hemorragia. Existen aproximaciones endoscópicas de drenaje que ofrecen buenos resultados. El tratamiento quirúrgico está indicado en caso de fallo del tratamiento endoscópico.

Compresión de colédoco. Se recomienda cirugía derivativa (coledocoenterostomía) siempre que existan colestasis persistentes o colangitis repetidas.

Estenosis duodenal o colónica. La solución más empleada es la cirugía. Recientemente se han colocado con éxito prótesis autoexpandibles.

Complicaciones vasculares hemorrágicas. El proceso inflamatorio pancreático o un seudoquiste pueden causar erosión vascular y hemorragia intraquística hacia el tracto digestivo o la cavidad abdominal. La arteriografía con embolización consigue frenar la hemorragia en el 90% de los casos, facilitando una posible intervención quirúrgica posterior.

Trombosis esplenomesentericoportal y hemorragia digestiva por hipertensión portal. Existe un debate no resuelto sobre la necesidad de anticoagulación en el momento de hallar trombosis del territorio portal en

estos pacientes. Algunos de ellos desarrollarán varices fúndicas o esofágicas, pero sólo el 20% pueden sangrar. Inicialmente, los pacientes pueden responder a un programa de colocación de bandas, pero a la larga pueden necesitar una solución quirúrgica. Se debe evaluar la permeabilidad de todo el árbol portal. Si sólo existe una trombosis esplénica que condiciona una hemorragia por varices, está recomendado realizar una esplenectomía. En caso de trombosis combinadas (portomesentérica y esplénica) se deben buscar vías alternativas de drenaje venoso. En ocasiones se ha conseguido realizar una trombectomía portal con colocación de prótesis autoexpandibles transhepáticas (TIPS, del inglés *transjugular intrahepatic portosystemic shunt*).

Ascitis pancreática. Habitualmente se resuelve restableciendo la continuidad anatómica del conducto principal mediante endoprótesis. En pancreatitis crónicas muy evolucionadas puede que no se identifique una estenosis bien definida de Wirsung y la ascitis se produzca por sufusión del jugo pancreático a través de lesiones pequeñas múltiples del árbol ductal. En estos casos, la endoprótesis suele fallar, y se recomienda cirugía resectiva.

Cribado y seguimiento del cáncer de páncreas

Se considera que los pacientes con pancreatitis crónica tienen un riesgo entre 4 y 19 veces mayor que la población general para desarrollar cáncer de páncreas, y el riesgo parece mayor en los pacientes con mutaciones. Por otro lado, un elevado número de pacientes con diagnóstico reciente de pancreatitis crónica serán diagnosticados de cáncer en los 2 años siguientes. Estas evidencias han hecho proponer la realización de seguimiento con pruebas de imagen (RM o USE) a estos pacientes para poder establecer un diagnóstico precoz, aunque no se ha alcanzado un consenso unánime debido a las dificultades que plantea la correcta identificación de pequeñas lesiones sobre un fondo de pancreatitis crónica.

Bibliografía especial

Ahmed Ali U, Jens S, Busch OR, Keus F, van Goor H, Gooszen HG, et al. Antioxidants for pain in chronic pancreatitis. Cochrane Database Syst Rev 2014;8:CD008945.

Ahmed Ali U, Pahlplatz JM, Nealon WH, van Goor H, Gooszen HG, Boermeester MA. Endoscopic or surgical intervention for painful obstructive chronic pancreatitis. Cochrane Database Syst Rev 2015;3:CD007884.

Conwell DL, Lee LS, Yadav D, Longnecker DS, Miller FH, Mortele KJ, et al. American Pancreatic Association Practice Guidelines in Chronic Pancreatitis: evidence-based report on diagnostic guidelines. Pancreas 2014; 43:1143-62.

Shimosegawa T, Chari ST, Frulloni L, Kamisawa T, Kawa S, Mino-Kenudson M, et al. International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: guidelines of the International Association of Pancreatology. Pancreas 2011;40:352-8.

Cáncer de páncreas y otros tumores del páncreas exocrino

E. C. Vaquero Raya

La Organización Mundial de Salud (OMS) clasifica los tumores pancreáticos en epiteliales, mesenquimales, linfomas y tumores secundarios (cuadro 26-5). Este apartado aborda el adenocarcinoma ductal de páncreas (ADP) y algunos aspectos relevantes de otros tumores pancreáticos.

Cuadro 26-5 Clasificación de la Organización Mundial de la Salud de los tumores de páncreas (2010)

Tumores epiteliales

- Lesiones benignas
  - Cistoadenoma acinar
  - Cistoadenoma seroso
- Lesiones premalignas
  - Neoplasia intraepitelial pancreática de grado 3 (PanIN-3)
  - NMPI con displasia leve o moderada
  - NMPI con displasia grave
  - Neoplasia tubulopapilar intraductal (NTPI)
  - Neoplasia quística mucinosa con displasia leve o moderada
  - Neoplasia quística mucinosa con displasia grave
- Lesiones malignas
  - Adenocarcinoma ductal
  - Carcinoma adenoescamoso
  - Adenocarcinoma mucinoso
  - Carcinoma hepatoide
  - Carcinoma medular
  - Carcinoma de células en anillo de sello
  - Carcinoma indiferenciado

- Carcinoma indiferenciado con células gigantes de tipo osteoclástico
- Carcinoma de células acinares
- Cistoadenocarcinoma de células acinares
- NMPI con adenocarcinoma invasivo
- Carcinoma acinar-ductal mixto
- Carcinoma acinar-neuroendocrino mixto
- Carcinoma ductal-neuroendocrino mixto
- Neoplasia quística mucinosa con adenocarcinoma invasivo
- Pancreatoblastoma
- Cistoadenocarcinoma seroso
- Neoplasia sólida seudopapilar

Neoplasias neuroendocrinas

- Microadenoma neuroendocrino
- Tumor neuroendocrino G1/carcinoide y tumor neuroendocrino G2
- Carcinoma neuroendocrino
- Carcinoma neuroendocrino de células pequeñas
- Carcinoma neuroendocrino de células grandes
- Tumor neuroendocrino productor de serotonina
- Gastrinoma, glucagonoma, insulinoma, somatostatinoma, vipoma

Tumores mesenquimales

- Linfangioma
- Lipoma
- Tumor fibroso solitario
- Sarcoma de Ewing
- Tumor desmoplásico de células pequeñas y redondas
- Neoplasia de células epitelioides perivasculares

Linfomas

- Linfoma difuso de células B grandes

Tumores secundarios

Metástasis e invasión local de tumores de otros órganos

NMPI: neoplasia mucinosa papilar intraductal.

Tomado de Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND. World Health Organization Classification of Tumours of the Digestive System. Lyon: IARC; 2010.

Adenocarcinoma ductal

Epidemiología

El ADP y sus subtipos histológicos representan el 85% de las neoplasias pancreáticas en los adultos. Cada año se diagnostican unos 233.000 nuevos casos en todo el mundo, el 60% de ellos en países desarrollados. Es el noveno tipo de cáncer en las mujeres y el décimo en los hombres. A pesar de que sólo supone el 3% de todos los casos nuevos de cáncer, representa la sexta causa de mortalidad. Se estima que en 2019 se diagnosticarán unos 8.200 nuevos casos en España, y su incidencia actual es en torno a 6 casos/100.000 habitantes/año. Es algo más frecuente en los hombres (ratio 1,3:1) y en la raza negra. Su aparición aumenta con la edad, con un claro incremento a partir de los 50 años y un pico de incidencia entre los 65 y los 75 años.

Factores de riesgo

El *tabaco*, la *obesidad*, la *diabetes mellitus* de tipo 2 de reciente diagnóstico y la *pancreatitis crónica* son factores asociados al desarrollo de cáncer de páncreas, en tanto que el alcohol y el café no se han podido relacionar de manera fehaciente con esta enfermedad. En el 5%-10% de los casos de ADP existe *riesgo hereditario* en el contexto de alguna de las siguientes situaciones: 1) enfermedades hereditarias asociadas a inflamación crónica (pancreatitis hereditaria, fibrosis quística); 2) síndromes con predisposición tumoral hereditaria (síndrome de Peutz-Jeghers, melanoma lunar múltiple

atípico familiar, cáncer de ovario y mama familiar con mutaciones de *BRCA1* y *BRCA2*, ataxia-telangiectasia, síndrome de Lynch), y 3) cáncer de páncreas hereditario (≥ 2 familiares de primer grado o ≥ 3 familiares de cualquier grado en ausencia de otros síndromes hereditarios).

Anatomía patológica

El 70% de los ADP se localizan en la cabeza del páncreas, y el resto en el cuerpo o la cola pancreática. *Macroscópicamente*, se trata de masas sólidas (el 10% de los casos son quísticos), de consistencia dura y coloración blanquecina. Es frecuente la invasión perineural, a los ganglios linfáticos regionales, al conducto biliar principal y al espacio retroperitoneal y los tejidos vecinos. Son frecuentes las metástasis en el hígado, los pulmones, el peritoneo y, con menor frecuencia, en las suprarrenales, el riñón, el hueso, el cerebro y la piel.

En cuanto a los *hallazgos microscópicos*, se trata de una neoplasia epitelial que forma estructuras glandulares. Es característico el abundante contenido desmoplásico del tumor (más del 90% de la masa tumoral) formado por matriz extracelular, fibroblastos y células inmunológicas, donde se distribuyen de manera desorganizada las estructuras neoplásicas. La mayoría de los casos son adenocarcinomas moderadamente o mal diferenciados. Es característica la expresión de un patrón de citoqueratinas (CK) similar al de las células ductales y centroacinares normales (CK 7, 8, 13, 18, 19), así como de diversas glicoproteínas tumorales (CEA, CA 19-9, B72.3, CA125, Du-Pan 2) y mucinas (MUC1, MUC3, MUC4 y MUC5AC). El tipo *pancreatobiliar* es el más frecuente, y en un 5%-10% de los casos son de tipo *intestinal.* Otras variantes histológicas menos frecuentes son el *carcinoma adenoescamoso*, el *mucinoso* o *coloide*, con *células en anillo de sello*, el *ductal-endocrino mixto* y el *anaplásico.*

Etiopatogenia

Diversas evidencias señalan que el ADP tiene su origen en las células acinares, las cuales, través de un proceso de metaplasia acinoductal, forman estructuras de tipo ductal. Posteriormente, estas estructuras pueden dar lugar a lesiones precursoras de cáncer conocidas como *neoplasia intraepitelial pancreática* (PanIN, del inglés *pancreatic intraepithelial*

neoplasia) de bajo grado o de alto grado según el grado de atipia citológica y, finalmente, culminar en un adenocarcinoma invasivo. Esta secuencia citológica se acompaña del acúmulo sucesivo de mutaciones en el epitelio pancreático, y las más prevalentes y de aparición más precoz son las del oncogén *KRAS* (presente en el 95% de los casos), seguidas de mutaciones en genes supresores de tumores como *CDKN2A* (90%), *p53* (50%-75%) y *DPC4 (SMAD4)* (55%).

Cuadro clínico

La colestasis obstructiva por compresión del colédoco es el síntoma más frecuente en los ADP localizados en la cabeza de páncreas. Los tumores de cuerpo y cola pancreática son de presentación más insidiosa, por lo que su diagnóstico es más tardío. El dolor epigástrico intenso, irradiado en cinturón o hacia la espalda, es otro síntoma característico. También puede ocasionar una clínica más inespecífica, como dolor abdominal leve, náuseas, astenia, anorexia y pérdida de peso, la cual no levante sospecha durante meses. El 40%-50% de los pacientes presentan diabetes mellitus en el inicio del diagnóstico, y hasta el 80% desarrollan diabetes durante la evolución de la enfermedad. El 11% de los casos de ADP presentan una pancreatitis aguda durante los 2 años previos al diagnóstico. Manifestaciones menos frecuentes incluyen la trombosis venosa profunda (a menudo en las extremidades inferiores), la paniculitis (sobre todo en el carcinoma acinar), el penfigoide bulloso, la diarrea y trastornos psiquiátricos (ansiedad, depresión).

Los signos hallados en la exploración física incluyen ictericia, hepatomegalia, masa abdominal, signo de Courvoisier (distensión y palpación de la vesícula), caquexia, ascitis y edemas.

Diagnóstico

Datos de laboratorio

En los pacientes con ictericia existen parámetros de colestasis (aumento de la bilirrubina, fosfatasa alcalina, γ-glutamil-transferasa, transaminasas). Puede haber elevación de la amilasa y la lipasa, y marcadores de hiponutrición (baja concentración de prealbúmina).

Marcadores tumorales en la sangre

El antígeno carbohidrato 19-9 (CA 19-9) es el marcador tumoral más utilizado para el diagnóstico de ADP y la valoración de la respuesta terapéutica. No está indicado su uso como marcador de cribado ni de pronóstico. Como marcador diagnóstico, la elevación de CA 19-9 por encima de 37,0 U/mL ofrece una sensibilidad del 70%-90% y una especificidad del 68%-92%. También puede elevarse en otras neoplasias y en enfermedades biliopancreáticas no neoplásicas, como la pancreatitis crónica o la ictericia obstructiva. Los individuos con el grupo sanguíneo Lewis negativo (5%-10% de la población) no expresan CA 19-9, por lo que es indetectable en estos sujetos.

Otros marcadores utilizados son CEA, CA50, CA242 y Ca125.

Técnicas de imagen

La *ecografía abdominal* puede ser útil en el estudio inicial de pacientes con ictericia. La imagen característica es una masa pancreática hipoecoica, hipovascular, de márgenes mal definidos. Su sensibilidad es del 95% para los tumores grandes (> 3 cm). Ofrece un buen rendimiento para identificar la dilatación de la vía biliar, del conducto de Wirsung y de las metástasis hepáticas.

La *TC* es la técnica de elección inicial para el diagnóstico y la estadificación del ADP. Dado que se trata de tumores poco vascularizados, estas lesiones se identifican mejor tras la administración de contraste endovenoso. La imagen característica es la de una masa hipodensa, en ocasiones isodensa, sin realce en la fase precoz y cierto realce en la fase tardía. Algunos signos secundarios incluyen la dilatación del conducto de Wirsung con amputación abrupta por la masa pancreática, la atrofia pancreática proximal a la lesión, la dilatación del colédoco y la invasión a órganos vecinos.

La *ecografía endoscópica (USE)* es una técnica muy útil en el diagnóstico del ADP, con sensibilidad y especificad superiores al 95%, y valor predictivo negativo muy elevado. Consigue identificar lesiones muy pequeñas (2-3 mm) y permite obtener una muestra tumoral mediante punción.

La *colangiopancreatografía por RM* tiene un rendimiento similar a la TC en el diagnóstico del ADP. Puede ser útil en casos de alergia al contraste utilizado en la TC o cuando los resultados de la TC y la USE no son concluyentes. La imagen característica es la de una lesión pancreática hipointensa en T1 tras la administración endovenosa de gadolinio.

La *PET* informa sobre la actividad metabólica tumoral tras administrar un análogo radiactivo de la glucosa. En combinación con la TC *(PET/TC)*, es útil para identificar metástasis y recidiva tumoral.

Confirmación citológica

La obtención de muestra citológica está indicada en todos los pacientes con tumor irresecable o *borderline* antes de iniciar tratamiento con radio- o quimiorradioterapia. La citología puede obtenerse mediante punción aspirativa de la lesión pancreática o de una metástasis, habitualmente hepática. Si el tumor es resecable, no es necesaria la confirmación citológica salvo en caso de duda diagnóstica con otro tipo de lesión, como puede ser el linfoma, la pancreatitis autoinmune, tumores estromales o metástasis al páncreas de otro órgano.

Estadificación

El diagnóstico de extensión es fundamental para determinar la resecabilidad de la lesión. El sistema TNM de la *American Joint Committee of Cancer* clasifica el ADP en estadio I o II (tumor localizado, resecable), estadio III (localmente avanzado, no resecable) o estadio IV (metastásico, no resecable). La T clasifica el tumor según el tamaño y la afectación vascular: T1 (≤ 2 cm), T2 (> 2 cm y ≤ 4 cm) y T3 (> 4 cm) son tumores resecables, en tanto que los T4 (afectan a la arteria mesentérica superior y/o el tronco celíaco y/o la arteria hepática común) son tumores irresecables. La afectación de la vena mesentérica superior, la vena porta o la vena esplénica no impide la resección del tumor. Según el número de ganglios linfáticos regionales afectados se clasificará en N0 (0 ganglios), N1 (1-3 ganglios) o N2 (≥ 4 ganglios), y según la existencia de metástasis en otros órganos, en M0 (no metástasis) o M1 (fig. 26-3).

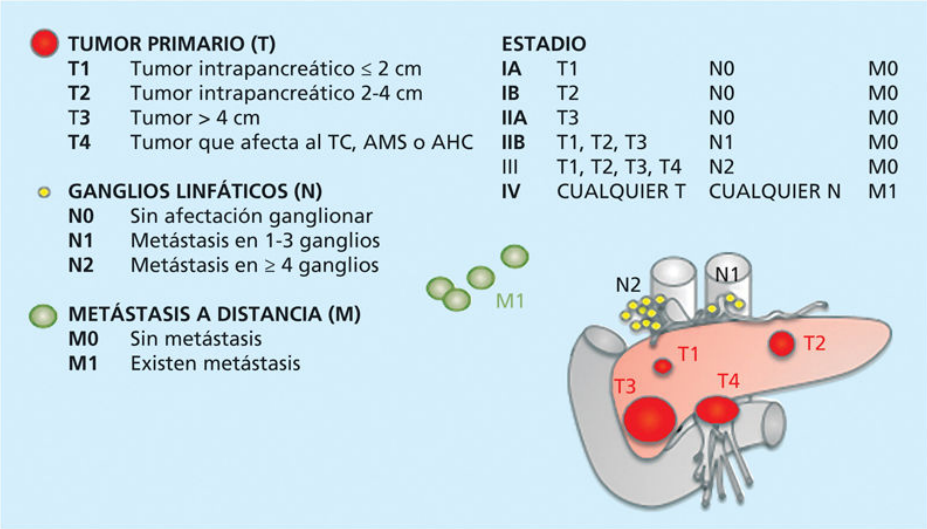


FIGURA 26-3 Estadificación TNM del adenocarcinoma de páncreas establecida por el *American Joint Committee.* (AJCC Cancer Staging Manual, 8th ed.; 2017). AHC: arteria hepática común; AMS: arteria mesentérica superior; TC: tronco celíaco.

Los tumores *borderline* (5% de los ADP) son aquellos cuya extensión local no permite realizar una resección inicialmente, pero sí potencialmente tras el tratamiento con quimiorradioterapia. Corresponden a tumores *borderline* los que contactan con la arteria mesentérica superior en ≤ 180°, envuelven o comprimen la arteria hepática sin alcanzar el tronco celíaco u ocluyen el tronco venoso mesentérico-portal en un segmento corto.

Diagnóstico diferencial

La pancreatitis crónica, la distrofia quística pancreática y la pancreatitis autoinmune pueden ocasionar dolor abdominal y masa pancreática difícil de distinguir del ADP. Diversos tumores abdominales no pancreáticos (linfoma, carcinoma gástrico e intestinal, etc.) y patologías benignas que cursan con dolor abdominal, como la úlcera gastroduodenal, entran también en el diagnóstico diferencial. Cuando la presentación es en forma de ictericia, deben considerarse otras causas de obstrucción de la vía biliar (p. ej., colelitiasis, colangiocarcinoma, colangitis por IgG4, pancreatitis crónica) y enfermedades hepáticas.

Pronóstico

La supervivencia a los 5 años se sitúa en torno al 5%. Según la extensión inicial del tumor, la supervivencia media es de 12-20 meses en el ADP localizado resecado quirúrgicamente (< 20% de los casos), de 6-10 meses en el ADP localmente avanzado (40% de los casos) y de 3-6 meses en el ADP metastásico (30%-40% de los casos). Algunos factores que se asocian a un mejor pronóstico son el tamaño tumoral menor de 3 cm, la ausencia de invasión ganglionar y perineural, márgenes de resección libres de neoplasia y la buena diferenciación tumoral.

Tratamiento

La opción terapéutica está en función de la extensión del tumor. En el *ADP localizado* está indicada la resección quirúrgica del tumor seguida de quimioterapia adyuvante con gemcitabina. En el *ADP localmente avanzado* se realiza quimioterapia con gemcitabina con o sin radioterapia. En los tumores *borderline* se recomienda tratamiento neoadyuvante con quimiorradioterapia para reducir la masa tumoral y valorar posteriormente la resecabilidad quirúrgica. En el *ADP metastásico* la opción es la quimioterapia con gemcitabina, *Nab*-paclitaxel más gemcitabina o FOLFIRINOX (combinación de oxaliplatino, irinotecán, fluorouracilo y leucovorina). Estas dos últimas pautas son más efectivas que la gemcitabina en monoterapia, pero, dada su mayor toxicidad, su uso queda limitado a pacientes con buen estado general.

Otros tumores del páncreas exocrino

Neoplasias quísticas

Representan el 5% de las neoplasias exocrinas del páncreas. Deben diferenciarse de otras lesiones quísticas no neoplásicas, como seudoquistes, quistes congénitos y tumores sólidos quistificados por degeneración durante su crecimiento.

Neoplasia mucinosa papilar intraductal

Es una lesión quística de naturaleza premaligna formada por células epiteliales mucosecretoras que afecta los ductos pancreáticos. Pueden ser lesiones únicas o multifocales. Suelen ser asintomáticas y a menudo se

detectan incidentalmente en una prueba de imagen abdominal. En ocasiones, son causa de pancreatitis aguda, dolor abdominal, ictericia o clínica derivada de la malignización de la lesión. En las pruebas de imagen se identifica como dilatación focal o difusa ≥ 5 mm del conducto de Wirsung y/o existencia de uno o más quistes que característicamente comunican con el sistema ductal (fig. 26-4). El diagnóstico puede corroborarse mediante el análisis de líquido intraquístico o intraductal obtenido a través de USE. Este líquido se caracteriza por su aspecto claro y filante, la existencia de moco y células mucosecretoras en el examen citológico, la concentración elevada del marcador CEA (punto de corte sugerido > 192 ng/mL), y la existencia de mutaciones en los oncogenes KRAS y/o GNAS. La mayoría de las lesiones del conducto secundario no requieren tratamiento quirúrgico, aunque sí precisan seguimiento de por vida mediante pruebas de imagen y análisis de sangre que incluyan determinación de CA 19-9, CEA, glucosa y HbA1. En caso de identificar signos de riesgo de malignización, como la aparición de nódulos murales, o que causen pancreatitis recurrente, está indicada la resección de la región pancreática afecta. Cuando existe afectación del conducto principal con diámetro ≥ 10 mm, está indicada la resección del páncreas afecto, dado su elevado riesgo de desarrollar cáncer. Si el diámetro del Wirsung está entre 5 y 9 mm, puede plantearse el seguimiento con pruebas de imagen y análisis de sangre.

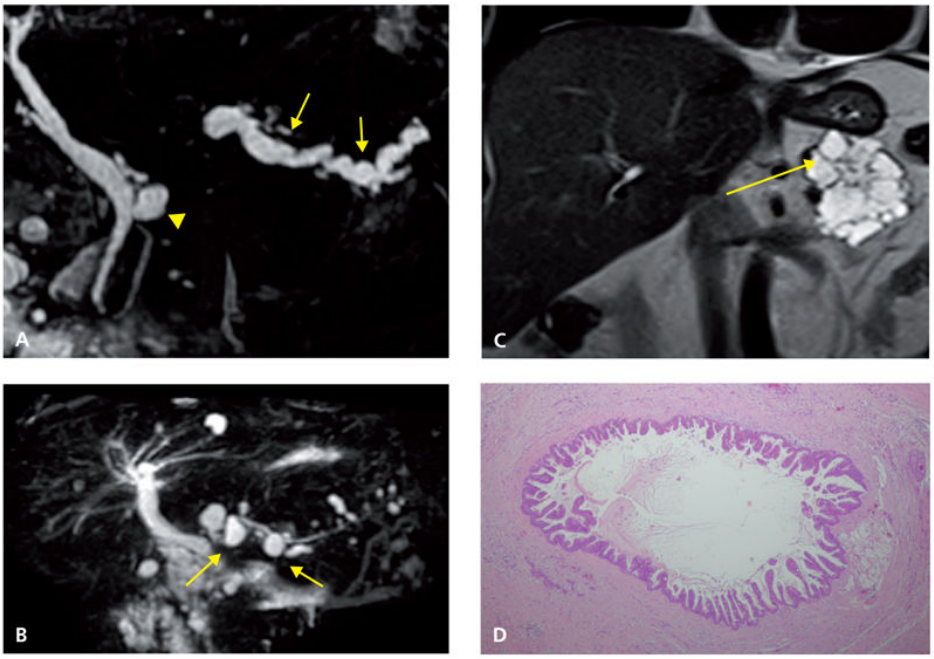


FIGURA 26-4 Neoplasias quísticas del páncreas. **A-C.** Imágenes obtenidas por colangiopancreatografía por RM: neoplasia mucinosa papilar intraductal (NMPI) mixta, con dilatación del conducto de Wirsung *(flechas)* y quistes del conducto secundario *(punta de flecha)* **(A);** NMPI del conducto secundario multifocal, con múltiples quistes comunicados con el sistema ductal pancreático **(B),** y cistoadenoma seroso con patrón en panal de abeja **(C). D.** Aspecto microscópico característico de una NMPI que presenta proliferación papilar epitelial en un conducto pancreático. (Imagen cedida por el Dr. J. A. Bombí, Hospital Clínic.)

Neoplasia quística mucinosa

Es una lesión quística premaligna que afecta característicamente a mujeres de mediana edad (40 años), se localiza en el 90% de los casos en la cola del páncreas y no muestra comunicación con el sistema ductal pancreático. El estudio anatomopatológico muestra una cavidad quística conformada por epitelio columnar productor de mucina rodeado por estroma ovárico denso. La imagen radiológica es un quiste único de pared gruesa en el cuerpo o la cola del páncreas, por lo general con septos y, ocasionalmente, con calcificaciones y nódulos. Se recomienda la resección quirúrgica.

Cistoadenoma seroso

Es una lesión quística benigna de crecimiento lento que afecta mayoritariamente a las mujeres (75% de los casos) entre la quinta y la sexta décadas de la vida y se localiza en el cuerpo o la cola del páncreas (50%-70% de los casos). El 90% son microquísticos, formados por múltiples quistes milimétricos, con una calcificación central, que asemeja un «panal de abeja» (v. fig. 26-4). Existen variantes oligoquísticas, macroquísticas y mixtas. Los pacientes con síndrome de von Hippel-Lindau pueden presentar múltiples cistoadenomas serosos oligoquísticos. Dado su carácter benigno, no está indicada su resección quirúrgica, a no ser que cause síntomas.

Tumor sólido seudopapilar

Es una lesión poco frecuente que afecta predominantemente a mujeres (> 80%) de entre 20 y 40 años, y pueden localizarse en cualquier parte del páncreas. A menudo son hallazgos incidentales, pero pueden causar síntomas como dolor, pancreatitis, ictericia, masa palpable o complicaciones por rotura del quiste. Radiológicamente se distinguen como una masa heterogénea bien delimitada con áreas sólidas y quísticas. La mayoría son benignos, pero el 8%-15% de los casos pueden presentar un comportamiento maligno. Está indicada su resección quirúrgica en todos los casos.

Carcinoma de células acinares

Representan el 1%-2% de los tumores exocrinos de páncreas. Afectan predominantemente a hombres y son de gran agresividad. Pueden ocasionar síndrome paraneoplásico por hipersecreción de lipasa y dar lugar a paniculitis por esteatonecrosis y poliartritis.

Pancreatoblastoma

Es una neoplasia maligna que se presenta en la edad infantil, habitualmente antes de los 4 años. Puede localizarse en cualquier lugar del páncreas y alcanzar gran tamaño. Aunque son tumores agresivos, tienen un curso menos desalentador que el ADP, y puede conseguirse la curación tras la resección quirúrgica.

Bibliografía especial

Ducreux M, Cuhna AS, Caramella C, Hollebecque A, Burtin P, Goéré D, et al.; ESMO Guidelines Committee. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2015;26 Suppl 5:v56-68.

European Study Group on Cystic Tumours of the Pancreas. European evidence-based guidelines on pancreatic cystic neoplasms. Gut 2018;67(5):789-804.

Kleeff J, Korc M, Apte M, La Vecchia C, Johnson CD, Biankin AV, et al. Pancreatic cancer. Nat Rev Dis Primers 2016;2:16022.

Tanaka M, Fernández-Del Castillo C, Kamisawa T, Jang JY, Levy P, Ohtsuka T, et al. Revisions of international consensus Fukuoka guidelines for the management of IPMN of the pancreas. Pancreatology 2017;(5)17:738-53.

Fibrosis quística y otras alteraciones congénitas

X. Molero Richard

Concepto

La fibrosis quística (FQ) clásica es una enfermedad autosómica recesiva que en la población caucásica presenta una frecuencia de 1/2.000-3.000 nacimientos vivos, con una prevalencia de portadores que oscila entre el 3% y el 5%. La frecuencia en las poblaciones no caucásicas es menor. La FQ clásica tenía una alta mortalidad infantil, pero ya en 2013 la esperanza de vida media superó los 40 años. Este aumento de supervivencia reconoce múltiples causas, como el tratamiento y la prevención de las infecciones pulmonares, el soporte nutricional temprano, incluyendo el uso de enzimas pancreáticas, y el trasplante pulmonar.

Es una enfermedad fibroinflamatoria destructiva y progresiva, de ritmo evolutivo impredecible, que afecta al pulmón y las vías respiratorias superiores, los senos paranasales, las glándulas sudoríparas, el páncreas, el tracto gastrointestinal, el hígado, las vías biliares, y el aparato reproductor y óseo. La ausencia de proteína CFTR (del inglés *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) o la marcada y permanente supresión de su función reproducen el fenotipo patológico.

En relación con el grado de disfunción de CFTR, se consideran tres escenarios clínicos:

- *Fibrosis quística clásica.* Enfermedad en uno o más órganos diana típicos y concentración de cloro en el sudor > 60 mEq/L en dos determinaciones consecutivas realizadas en una unidad acreditada.
- *Fibrosis quística atípica (no clásica).* Criterios semejantes a la forma clásica, pero con concentración de cloro en el sudor normal o intermedia (30-60 mEq/L) en presencia de dos mutaciones patogénicas, una en cada alelo del gen. La diferencia de potencial nasal transmembrana suele ser patológica. Este término se ha

empleado también para definir la enfermedad limitada a un solo órgano sin afectación pulmonar grave.

- *Enfermedad relacionada con CFTR.* Afectación de órganos diana (bronquiectasias idiopáticas, pancreatitis crónica idiopática, rinosinusitis crónica, aspergilosis broncopulmonar alérgica e hipoazoospermia), habitualmente de presentación aislada, en pacientes con concentración de cloro en el sudor normal portadores de una mutación en un solo alelo del gen.

Datos genéticos

El gen *CFTR* codifica una proteína que actúa como un canal transportador de aniones, especialmente cloro y bicarbonato. La proteína CFTR se identifica en la membrana plasmática de células epiteliales, pero también en macrófagos, polimorfonucleares, linfocitos, células endoteliales y fibroblastos. Mutaciones patogénicas en ambos alelos se asocian al fenotipo FQ. Hasta la actualidad se han descrito unas 2.000 mutaciones, muchas de ellas no patogénicas. La más frecuente en la FQ clásica es la F508d, presente en el 60% de los alelos.

Pacientes con una misma combinación alélica presentan expresión fenotípica variable, tanto en gravedad como en extensión y pronóstico de la enfermedad, fenómeno que depende de la acción de genes modificadores o de factores epigénicos y ambientales individuales. Existen mutaciones de *CFTR* que inducen enfermedad pancreática con mínima o nula afectación pulmonar.

CFTR controla el flujo de aniones transmembrana y, en particular, el de cloro. Por sí sola o en asociación a otros transportadores, también controla la secreción de bicarbonato. Algunas mutaciones del gen (*R74Q, R75Q, R117H, R170H, L967S, L997F, D1152H, S1235R* y *D1270N*) inducen una alteración en la secreción de bicarbonato sin afectar en exceso a la secreción de cloro y se asocian a pancreatitis crónica, rinosinusitis e infertilidad masculina, pero no inducen FQ clásica, y el test de sudor suele ser normal.

Cuadro clínico

La FQ clásica es una enfermedad multisistémica de irregular presentación, cuyos síntomas suelen manifestarse en la edad infantil, pero hasta un 5%-10% de los casos se diagnostican en la edad adulta. Pacientes diagnosticados con más de 20 años suelen presentar mayor frecuencia de síntomas digestivos, diabetes mellitus e infertilidad, son portadores de mutaciones poco frecuentes, conservan una mejor función pancreática y tienen concentraciones de cloro en el sudor más bajas. La aplicación de programas de cribado neonatal hace que el 60% de los niños se diagnostiquen en fases asintomáticas. Los que presentan síntomas lo hacen en forma de íleon meconial, síntomas respiratorios y bajo crecimiento.

Manifestaciones respiratorias

La afectación pulmonar progresiva es la mayor causa de morbimortalidad. Inicialmente el sistema respiratorio es normal. En un período de tiempo variable, los pacientes acaban desarrollando infección crónica del tracto respiratorio que conduce a insuficiencia respiratoria con un ritmo de progresión impredecible. La afectación característica es la de neumopatía obstructiva crónica, detectable incluso en ausencia de síntomas, cuya causa inicial se piensa que es la impactación bronquiolar de secreción mucosa espesa y la colonización bacteriana. La inflamación crónica y la destrucción tisular acaban produciendo bronquiectasias e insuficiencia respiratoria.

Los pacientes presentan tos recurrente con secreción purulenta variable y episodios agudos de bronquitis con taquipnea, disnea y sibilantes. Con la evolución, la tos se vuelve persistente, productiva y a veces paroxística, y se acompaña de atrapamiento aéreo progresivo, disnea, anorexia y pérdida de peso. Algunos pacientes desarrollan acropaquia. Pueden presentar neumotórax espontáneo y hemoptisis, que, cuando son masivas, requieren embolización arterial. Hasta el 70% de los pacientes tienen apneas del sueño. La hiperreactividad bronquial a veces se relaciona a aspergilosis broncopulmonar alérgica.

Las alteraciones en la ventilación/perfusión pueden llevar a hipoxemia, inicialmente sólo evidente tras ejercicio físico o durante el sueño. La hipoxemia crónica conduce a hipertensión pulmonar y *cor pulmonale.*

Las bacterias que suelen colonizar las secreciones bronquiales son *Haemophilus influenzae* (más frecuente en niños), *Staphylococcus aureus*,

Pseudomonas aeruginosa y *Burkholderia* spp. El moco también puede colonizarse por micobacterias atípicas y por hongos como *Aspergillus*.

La mayoría de los pacientes presentan afectación variable de los senos paranasales, (algunos en forma de rinosinusitis crónica) y pólipos nasales hasta en un 30%.

Las exploraciones radiológicas mostrarán signos de atrapamiento aéreo, refuerzo broncovascular, bronquiectasias y opacificación de los senos paranasales.

Las pruebas de función respiratoria están alteradas antes de la aparición de síntomas. El deterioro de estas se asocia al grado de inflamación e infección, y lo hace con un patrón obstructivo. La relación volumen residual con capacidad pulmonar total aumenta al tiempo que disminuye el volumen forzado espiratorio, el volumen forzado espiratorio en 1 s y su relación con la capacidad vital forzada. Estas pruebas pueden mejorar con tratamiento de la infección bacteriana, pero tienden a empeorar a un ritmo impredecible, que puede ser constante, en escalones o rápidamente progresivo tras un período de estabilidad.

Manifestaciones digestivas

Páncreas

El 85% de los pacientes con FQ clásica tienen insuficiencia pancreática exocrina (sólo el 50% en el nacimiento) que ocasiona esteatorrea, retraso del crecimiento y bajo peso. Si no se trata, aparecen hipoalbuminemia, edemas, alteraciones electrolíticas, anemia y déficit de vitaminas liposolubles. Los pacientes con FQ tienen riesgo elevado de pancreatitis aguda, sobre todo si conservan la función pancreática.

En la FQ se pueden desarrollar pequeños quistes pancreáticos múltiples que, en ocasiones, llegan a ser de gran tamaño (10-15 cm).

La claudicación del páncreas endocrino aumenta con la edad y da lugar a una forma especial de diabetes.

Tracto gastrointestinal

La afectación gastrointestinal es variable y variada. Sus manifestaciones aumentan con la edad y son una causa creciente de morbilidad. Las

entidades más relevantes son íleo meconial, síndrome de obstrucción intestinal distal (SOID), estreñimiento, prolapso rectal, gastroparesia y dismotilidad intestinal, enfermedad por reflujo esofagogástrico (ERGE), sobrecrecimiento bacteriano y alteraciones de la mucosa del intestino delgado.

La ERGE puede llegar a afectar al 90% de los pacientes con enfermedad pulmonar grave, pero sólo es sintomática (pirosis, regurgitación alimentaria) en el 30%-40%. Se cree que tiene responsabilidad en la progresión de la enfermedad pulmonar debido a microaspiraciones y broncoespasmo. El diagnóstico se hace basándose en síntomas y en la respuesta al tratamiento. A veces se necesita manometría esofágica o impedanciometría. El esófago de Barrett es más prevalente en pacientes con FQ, así como el cáncer de esófago (riesgo ×2,8).

El íleo meconial es una entidad neonatal (el 10% de los niños con FQ) causada por obstrucción a nivel de íleon terminal por meconio endurecido. Puede acompañarse de microcolon. Se denomina íleo meconial complejo cuando aparecen complicaciones como perforación, peritonitis, atresia intestinal o vólvulo.

El SOID se caracteriza por obstrucción completa o incompleta del área ileocecal debida a contenido fecal endurecido. En el estreñimiento, las heces se acumulan desde el sigma, pero ambos, SOID y estreñimiento, a menudo coinciden. Afecta al 10%-47% de los pacientes con FQ clásica, sobre todo adolescentes y adultos jóvenes. Son factores de riesgo un genotipo grave, insuficiencia pancreática exocrina, deshidratación y episodios previos de SOID. En la patogénesis se cree que interviene la viscosidad aumentada de las secreciones intestinales y una alteración de la motilidad. El SOID se presenta como dolor abdominal cólico en la fosa ilíaca derecha que puede ser intenso e intermitente, distensión abdominal, anorexia y pérdida de peso. Si la obstrucción es completa, aparecen vómitos. No existen datos clínicos ni radiológicos ni histológicos patognomónicos, por lo que el diagnóstico se establece por una clínica compatible, masa abdominal palpable y bolas fecales en el íleon terminal y/o el colon proximal en la radiografía simple o la TC. La pared intestinal puede estar engrosada y fibrosa por fenómenos inflamatorios repetidos, llegando a estenosar la luz intestinal. El diagnóstico diferencial se hace con estreñimiento crónico (afecta a un 50% de los pacientes), invaginación,

apendicitis aguda, vólvulo, enfermedad de Crohn, enfermedad ovárica y neoplasias. La invaginación intestinal no es excepcional, mientras que la apendicitis aguda tiene una presentación atípica.

Hasta el 35% de los pacientes tienen sobrecrecimiento bacteriano que puede agravar la malnutrición y la malabsorción de grasas. Es causa de dolor abdominal, hinchazón, diarrea, dispepsia y pérdida de peso. El diagnóstico se establece mediante test del aliento con glucosa o tras tratamiento empírico con antibióticos.

En la mucosa del intestino delgado se han descrito lesiones inflamatorias diversas, incluyendo ulceraciones y enteropatía inflamatoria con atrofia vellositaria parcial.

La FQ parece asociarse a enfermedad celíaca y enfermedad de Crohn, pero esta relación no está bien establecida. Por otro lado, los pacientes con FQ tienen un riesgo elevado de desarrollar cáncer gastrointestinal y hepatobiliar. El riesgo aumenta con la edad y después de trasplante pulmonar.

Hígado y vías biliares

La afección puede variar desde una discreta elevación de las transaminasas hasta una cirrosis biliar inicialmente focal, y una frecuente aparición de hipertensión portal con hemorragia digestiva recurrente que a menudo requiere trasplante hepático. Entre el 25% y el 70% de los pacientes presentan esteatosis hepática. Pueden desarrollar estenosis de la vía biliar principal (que, en ocasiones, asemeja una colangitis esclerosante primaria) y litiasis canalicular con o sin colangitis aguda asociada. La afectación hepática grave es más prevalente en la infancia y tiene tendencia a una rápida progresión. El 12% de los pacientes tienen litiasis biliar.

Aparato reproductor

Más del 95% de los varones sufren infertilidad. Es común la ausencia de conductos deferentes.

Diabetes mellitus

La diabetes mellitus relacionada con FQ es una forma particular de diabetes y constituye una complicación importante. Su incidencia aumenta con la

edad, y afecta al 45%-50% de los pacientes de más de 30 años. Existe deficiencia de insulina por destrucción de islotes (y deficiencia de glucagón), pero también resistencia a la insulina en relación con fenómenos inflamatorios locales y sistémicos. Su desarrollo se asocia a deterioro de la función pulmonar, estado nutricional, infecciones respiratorias, enfermedad hepática y disminución de la supervivencia. Además, pueden aparecer complicaciones microvasculares (retinopatía, neuropatía, nefropatía) y gastroenteropatía. La mejor prueba diagnóstica es el test de tolerancia oral a la glucosa midiendo la glicemia en ayunas, a la hora y a las 2 h de administrar 75 g de glucosa. La hemoglobina glicosilada y los síntomas tienen poca sensibilidad diagnóstica inicial.

Enfermedad ósea

Los pacientes con FQ tienen un riesgo elevado de osteoporosis que aumenta con la edad (presente hasta en el 75% de adultos), de fracturas y de cifoescoliosis. Pueden experimentar artropatía con dolor articular recurrente.

Afectación renal

La litiasis renal y la nefrocalcinosis son frecuentes, posiblemente secundarias a hiperoxaluria por malabsorción intestinal de lípidos.

Trombosis venosa

Es especialmente frecuente en presencia de un catéter venoso central.

Diagnóstico

El diagnóstico de FQ se ha de diferenciar del diagnóstico de las patologías que la componen y que inducen la sospecha diagnóstica (broncopatía obstructiva, insuficiencia pancreática, diabetes, infertilidad). Se acepta el diagnóstico de FQ cuando se cumplen los dos criterios siguientes: 1) clínica compatible en al menos un órgano diana, y 2) evidencia de disfunción de CFTR (concentración de cloro en el sudor > 60 mEq/L en dos determinaciones realizadas en centros acreditados, o detección de dos mutaciones patogénicas en cada alelo, o potencial nasal anormal).

La concentración de cloro en el sudor es normal cuando es < 29 mEq/L y un resultado intermedio cuando está entre 29 y 59 mEq/L. En pacientes con clínica compatible, estudio de mutaciones comunes negativo y test del sudor intermedio se ha de realizar un análisis extendido de mutaciones que cubra todo el gen.

Para identificar clínica silente en órganos diana, se pueden realizar determinaciones de la elastasa fecal en búsqueda de insuficiencia pancreática, sobrecarga oral de la glucosa para descartar diabetes, pruebas de función respiratoria y cultivos de esputo, TC para identificar bronquiectasias, signos de pancreatitis crónica o afectación de los senos paranasales y seminograma en búsqueda de azoospermia.

El diagnóstico diferencial ha de hacerse con inmunodeficiencias que favorezcan infecciones paranasales y bronquiales, con la discinesia ciliar primaria y con el síndrome de Shwachman-Diamond.

Tratamiento

Actualmente no disponemos de un tratamiento que cure la FQ entendida como una unidad patológica. Sin embargo, el ivacaftor corrige el defecto funcional del canal aniónico de CFTR alterado por determinadas mutaciones y restablece muchas anomalías propias de la FQ, como la concentración de cloro en el sudor, la frecuencia de infecciones e incluso la diabetes, aunque su precio es muy elevado.

El tratamiento de la FQ se dirige a tratar los órganos afectos y a prevenir las complicaciones, pero algunas medidas generales pueden ser beneficiosas. Así, los pacientes con FQ tienen un déficit marcado de antioxidantes y vitaminas liposolubles debido tanto a una absorción deficiente como a un elevado consumo, por lo que su suplementación parece ser beneficiosa. De igual forma, el entrenamiento físico aeróbico moderado tiene un efecto positivo.

Tratamiento de la enfermedad pulmonar

Los antibióticos son esenciales y deben emplearse cuando se sospeche sobreinfección aguda (a veces sólo detectable por empeoramiento brusco la función pulmonar) y tras obtener cultivos de esputo. La azitromicina se

puede recomendar como tratamiento crónico (3 veces/semana) debido a sus efectos antibióticos y antiinflamatorios. El tratamiento crónico con antibióticos inhalados también está recomendado cuando existe colonización por *Staphylococcus aureus* o *Pseudomonas aeruginosa.*

La mayoría de los pacientes muestran mejoría respiratoria tras el tratamiento con broncodilatadores, que se reservan para las agudizaciones. Algunos se plantean en administración continuada (salbutamol, salmeterol, bromuro de ipratropio).

Para reducir la viscosidad del esputo, mejorar la expectoración y eliminar tapones de moco purulentos, se propone el uso de dornasa inhalada (endonucleasa) o suero salino hipertónico. Como estrategia complementaria se aplican fisioterapia respiratoria y ejercicio aeróbico. Los pacientes que presentan hipercapnia y apneas nocturnas necesitan ventilación con presión positiva no invasiva nocturna.

El trasplante pulmonar bilateral es una opción para pacientes con deterioro progresivo y grave de la función pulmonar, con una predicción de supervivencia a los 5 años inferior al 30%. Esta predicción se basa en un volumen espirado durante el primer segundo (FEV_1) menor del 30% o rápidamente reducido, distancia caminando en 6 min menor de 400 m, desarrollo de hipertensión pulmonar fuera de un episodio de exacerbación hipoxémica y deterioro clínico manifiesto con complicaciones (neumotórax, hemoptisis graves, episodios de insuficiencia respiratoria aguda grave, empeoramiento de parámetros nutricionales). La supervivencia media tras el trasplante pulmonar en los adultos es de 8 años.

Tratamiento de las manifestaciones digestivas

El tratamiento de la insuficiencia pancreática exocrina se basa en la administración de enzimas pancreáticas. Se recomienda administrar 40.000-80.000 unidades de lipasa por comida principal y la mitad en otras comidas. Los objetivos deben ser el mantenimiento o ganancia de peso y la ausencia de déficits vitamínicos y de micronutrientes. Si no se cumplen, se puede añadir un inhibidor de la bomba de protones, descartar el sobrecrecimiento bacteriano y/o aumentar las dosis de enzimas.

En caso de ERGE se administran inhibidores de la bomba de protones en dosis plenas. No se han de restringir las grasas ni aconsejar reducir peso.

Para el SOID incompleto se recomienda una buena rehidratación oral y laxantes basados en polietilenglicol. En formas completas o con vómitos se prefiere emplear enemas hiperosmolares (gastrografina) e hidratación endovenosa. Si no se resuelve, se han de evaluar opciones quirúrgicas. Tras el episodio agudo, la administración crónica de laxantes con polietilenglicol (mejor sin electrólitos) y una buena hidratación previenen las recidivas.

El estreñimiento crónico se trata también con laxantes basados en polietilenglicol, y senósidos o bisacodilo como segunda opción.

Se recomienda realizar un cribado de cáncer colorrectal a partir de los 40 años, o de los 30 en los pacientes trasplantados.

Tratamiento de la diabetes mellitus

Se inicia con la detección precoz mediante pruebas de sobrecarga oral de la glucosa anuales. El tratamiento se basa en insulina, que algunos centros recomiendan iniciar si la prueba de sobrecarga de la glucosa es patológica (glicemia a las 2 h > 200 mg/dL), aunque la glicemia en ayunas sea normal. Los objetivos son mantener la hemoglobina glicosilada lo más baja posible y dosificar la insulina en función de la glicemia en ayunas y la determinada 1 h tras la ingesta. Las dosis suelen ser más bajas que en la diabetes mellitus de tipo 1, para evitar hipoglicemia asociada a déficit de glucagón. Se recomiendan controles anuales de las complicaciones microvasculares (retinopatía, nefropatía y neuropatía).

Aspectos nutricionales

El índice de masa corporal es un buen indicador del estado nutricional. En los adultos debe ser superior a 22 en las mujeres y a 23 en los hombres. Si no se consigue este objetivo con una correcta administración de enzimas pancreáticas, es razonable administrar suplementos nutricionales por vía oral e incluso por vía enteral. Se deben monitorizar las vitaminas liposolubles (A, D, E, K), las vitaminas B_1, B_6 y B_{12} y los micronutrientes (cinc, magnesio), y suplementarlos en caso de déficits.

Otras enfermedades congénitas del páncreas

Páncreas *divisum*

Es la anomalía congénita más frecuente (el 5%-7% de la población general). Es consecuencia de la fusión embriológica parcial o ausente del páncreas ventral y dorsal, que hace que el drenaje de la parte más voluminosa de la glándula (páncreas dorsal) se realice a través del conducto de Santorini y la papila *minor*, ambos de menor calibre, mientras que el proceso uncinado drena a través del esfínter de Oddi.

Puede ser completo o incompleto (15%) y asociarse a un esfínter de Oddi hipertónico.

Tan sólo el 5% de los pacientes desarrollan síntomas, lo que ha llevado a dudar de su patogenicidad. Sin embargo, algunos pacientes con pancreatitis recurrentes pueden mejorar tras una esfinterotomía de la papila *minor* o cirugía. Las pancreatitis suelen ser leves, pero se pueden asociar a complicaciones como cálculos o seudoquistes y evolucionar hacia pancreatitis crónica. Por otro lado, los pacientes con páncreas *divisum* y pancreatitis tienen una alta frecuencia de disfunción de CFTR y posiblemente una sensibilidad aumentada al tabaco, el alcohol y los fármacos.

El diagnóstico se realiza mediante colangiopancreatografía retrógrada endoscópica o RM con secretina. Lo que se busca es demostrar una alteración funcional del drenaje a través de la papila *minor*. La TC apoya este concepto si se identifican signos de pancreatitis crónica en todo el páncreas, excepto en el páncreas ventral. Mediante ecografía o RM se puede medir la dilatación del conducto principal tras infusión de un bolo de secretina (si persiste más de 15 min, se considera que hay un defecto expulsivo funcional). La dilatación yuxtapapilar del conducto se denomina *santorinicele* y sugiere páncreas *divisum* con repercusión funcional. Excepcionalmente, la presión de la papila *minor* es hipertónica (> 40 mm Hg).

Las opciones terapéuticas incluyen dilatación de la papila *minor* o papilotomía y colocación de una prótesis endoscópica temporal, que se indica sólo en los pacientes que presentan pancreatitis recurrentes, pancreatitis graves o signos de pancreatitis crónica limitados al páncreas dorsal y/o con dolor continuo.

Páncreas anular

Es una anomalía congénita rara, caracterizada por la presencia de un anillo pancreático que abraza la segunda porción duodenal. La prevalencia es de 5-15 casos por cada 100.000 adultos. Se ha asociado a síndrome de Down, atresia esofágica y duodenal, páncreas *divisum*, ano imperforado y divertículo de Meckel.

El páncreas anular puede ser completo o incompleto. La mayoría de los pacientes (70%) están asintomáticos. Los niños refieren síntomas de obstrucción duodenal: vómitos, intolerancia alimentaria y distensión abdominal. En los adultos es más frecuente el dolor abdominal crónico, las náuseas, la plenitud posprandial y los vómitos. A veces presentan úlcera duodenal, pancreatitis aguda y crónica o ictericia.

El diagnóstico se establece mediante pruebas de imagen (TC o RM), pero los niños suelen requerir reparación quirúrgica de la obstrucción duodenal, que también es diagnóstica. Se aplica cirugía derivativa a pacientes sintomáticos.

Páncreas ectópico y distrofia quística duodenal

Páncreas ectópico es la presencia de tejido pancreático fuera del páncreas, más frecuentemente en el antro gástrico o el duodeno. Se presenta como un nódulo submucoso umbilicado de 3-5 cm, generalmente asintomático. El tejido ectópico periduodenal puede inflamarse y evolucionar hacia una formación nodular o quística, una forma especial de *pancreatitis paraduodenal* o *distrofia quística duodenal*. El diagnóstico más preciso lo aporta la ecografía endoscópica. Requiere intervención quirúrgica si se mantiene sintomático.

Agenesia pancreática

Es una anomalía infrecuente y letal. Sin embargo, agenesias parciales de páncreas dorsal o ventral pueden ser asintomáticas.

Quistes congénitos o hereditarios

Son poco comunes. Pueden ser únicos, múltiples y asociarse a otras anomalías congénitas. Si son grandes, se presentan como masa abdominal

dolorosa que comprime órganos vecinos. Contienen líquido rico en enzimas pancreáticas.

La enfermedad poliquística pancreática primaria es rara y generalmente asintomática, pero se puede asociar a tumores del sistema nervioso central y de la retina.

La poliquistosis renal puede asociarse a quistes pancreáticos, a veces múltiples.

Existen quistes serosos en el síndrome de von Hippel-Lindau, que pueden acompañarse de tumores neuroendocrinos.

Malformación arteriovenosa congénita

Es una patología infrecuente en la que se desarrolla un conglomerado de *shunts* arteriovenosos en ausencia de estructuras capilares. Puede causar isquemia local e hipertensión portal con hemorragia por ruptura de varices esofágicas o por úlcera duodenal. A veces presenta dolor abdominal e ictericia obstructiva. Puede asociarse a malformaciones arteriovenosas en el duodeno, el yeyuno, el íleon y el colon, o a la enfermedad de Rendu-Osler-Weber.

Otras enfermedades congénitas que cursan con insuficiencia pancreática exocrina

Síndrome de Shwachman-Diamond

Es una rara enfermedad autosómica recesiva de variable expresión fenotípica. Mutaciones en el gen *Shwachman-Bodian-Diamond Syndrome (SBDS)* son causales de este síndrome, pero en un 10% no se detectan. Se caracteriza por insuficiencia pancreática exocrina e insuficiencia medular. Se suele acompañar de anomalías en el esqueleto (talla baja, disostosis metafisarias, distrofias torácicas, displasia dental), hepáticas (hepatomegalia, elevación de la aspartato aminotransferasa, fibrosis hepática) o en la respuesta inmunitaria.

Los pacientes pueden presentar esteatorrea (86%), retraso de crecimiento e infecciones recurrentes y, en ocasiones, leucemia aguda mielocítica o anemia aplásica. Niveles bajos de amilasa pancreática en la sangre y de tripsina son marcadores sensibles de la enfermedad. En las pruebas de

imagen se observa lipomatosis o un páncreas de pequeño tamaño. La elastasa fecal puede ser normal. La función pancreática mejora con la edad.

Existe neutropenia en el 98% de los casos (puede ser intermitente), anemia (42%), trombocitopenia (34%) o pancitopenia (19%). El diagnóstico se basa en la clínica y se confirma con la genotipación.

Se deben administrar suplementos enzimáticos pancreáticos, vitaminas liposolubles y antibióticos para las infecciones intercurrentes. Se ha propuesto el trasplante de médula ósea.

Síndrome de Johanson-Blizzard

Es una enfermedad congénita que cursa con insuficiencia pancreática exocrina, hipoplasia del ala nasal y defectos del cuero cabelludo, sordera, hipotiroidismo, retraso del crecimiento, ausencia de dientes permanentes, malformaciones urogenitales y ano imperforado.

Síndrome de Pearson

Está causado por deleciones en el DNA mitocondrial. Presenta insuficiencia pancreática exocrina con fibrosis pancreática y anemia sideroblástica.

Déficit congénito de lipasa

Suele tratarse de un déficit congénito aislado que cursa con esteatorrea pancreática y elastasa fecal normal. Los déficits nutricionales no suelen ser de gran magnitud. Requiere tratamiento con enzimas pancreáticas y corrección de déficits vitamínicos.

Bibliografía especial

Borowitz D, Gelfond D. Intestinal complications of cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2013;19:676–680.

Clancy JP, Cotton CU, Donaldson SH, Solomon GM, VanDevanter DR, Boyle MP, et al. CFTR modulator theratyping: Current status, gaps and future directions. *J Cyst Fibros*. 2019;18:22–34.

Hadjiliadis D, Khoruts A, Zauber AG, Hempstead SE, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Cystic Fibrosis Colorectal Cancer Screening Task Force Cystic Fibrosis Colorectal Cancer Screening Consensus Recommendations. *Gastroenterology*. 2018;154:736–745: e14.

Rowland M, Gallagher C, Gallagher CG, Laoide RÓ, Canny G, Broderick AM, et al. Outcome in patients with cystic fibrosis liver disease. *J Cyst Fibros*. 2015;14:120–126.

Sathe MN, Freeman AJ. Gastrointestinal, Pancreatic, and Hepatobiliary Manifestations of Cystic Fibrosis. *Pediatr Clin North Am*. 2016;63:679–698.

27

Hemorragia gastrointestinal

E. Saperas Franch

Concepto

La hemorragia digestiva es aún una de las principales causas de ingreso hospitalario por enfermedades del tracto gastrointestinal. La hemorragia gastrointestinal abarca desde la hemorragia aguda, con una pérdida visible de sangre, hasta la hemorragia crónica oculta, en la que se producen pequeñas pérdidas hemáticas de forma continuada que no originan cambios en el aspecto de las heces y sólo se detectan mediante un reactivo o por cuantificación de las pérdidas hemáticas mediante radioisótopos. La hemorragia digestiva aguda puede manifestarse de diferentes maneras:

- *Hematemesis* o vómito de sangre. Puede ser en forma de sangre fresca rutilante o rojo oscuro, lo que indica una hemorragia activa, o de restos hemáticos oscuros similares al «poso de café», lo que indica habitualmente que la hemorragia ha cesado o que su débito es muy bajo.
- *Melena.* Es la salida de sangre por el ano, en forma de una deposición de color negro brillante, pastosa y maloliente. Suele indicar un origen alto de la hemorragia y se debe a la transformación de la hemoglobina en hematina en el tracto gastrointestinal.
- *Hematoquecia.* Es la emisión de sangre por el ano en forma de sangre fresca rutilante o de sangre rojo vinoso oscuro, que acompaña a la deposición o se presenta de forma aislada. La *rectorragia* es la emisión de sangre fresca rutilante y suele tener un origen rectal o en tramos distales del colon.
- *Manifestaciones de hipovolemia o anemia.* Algunos pacientes pueden presentar hipotensión ortostática, lipotimia, *shock* hipovolémico, disnea o angina, antes de que se haya producido la exteriorización de sangre por el tubo digestivo.

La hemorragia digestiva aguda se acompaña de una importante repercusión sistémica y el objetivo inicial del tratamiento es la estabilización hemodinámica mediante la reposición de la volemia y la

corrección de la anemia mediante transfusión sanguínea si es necesario. Hasta en un 20% de los casos la hemorragia es persistente o recidiva tras el ingreso en el hospital y será necesaria la intervención terapéutica. Avances en los últimos años, fundamentalmente por el desarrollo de la terapéutica endoscópica, han permitido mejorar el pronóstico de estos pacientes, como refleja la estabilización de la mortalidad, a pesar del aumento progresivo del porcentaje de pacientes de edad avanzada con enfermedades graves asociadas.

Hemorragia digestiva alta

Concepto

La hemorragia digestiva alta (HDA) es la que tiene su origen en una lesión situada por encima del ángulo de Treitz. La HDA es una urgencia frecuente, con una incidencia anual de 50-150 casos por 100.000 habitantes. La mortalidad relacionada con esta circunstancia se concentra en pacientes de edad avanzada y enfermedades graves asociadas y, sobre todo, en los que presentan la recidiva de la hemorragia durante el ingreso hospitalario. Esta mortalidad se ha mantenido estable en los últimos años, con unos valores en general inferiores al 5%, probablemente debido a la mejora en el tratamiento de estos pacientes y al desarrollo de la endoscopia terapéutica que reduce tanto la recidiva hemorrágica como la necesidad de cirugía urgente.

Etiología

En la tabla 27-1 se indican las causas más frecuentes y su prevalencia aproximada. La causa más frecuente es la úlcera gastroduodenal, responsable de casi la mitad de los casos. La segunda causa es la rotura de varices esofagogástricas en pacientes con hipertensión portal (v. cap. 33, Hipertensión portal no cirrótica).

Tabla 27-1

Etiología más frecuente de la hemorragia digestiva alta

Etiología	Frecuencia (%)
Úlcera péptica gastroduodenal	40-50
Varices esofagogástricas	15-25
Erosiones gástricas y duodenales	10-15
Síndrome de Mallory-Weiss	5-15
Esofagitis	5-10
Tumores	3-4
Angiodisplasia	2-3
Enfermedad de Dieulafoy	1-2

El *síndrome de Mallory-Weiss* consiste en una o varias laceraciones longitudinales en la unión esofagogástrica. Habitualmente se presenta en forma de hematemesis de sangre fresca, después de haber presentado vómitos alimentarios o biliosos.

Las *erosiones* de la mucosa gástrica son causadas por ingesta de fármacos potencialmente ulcerogénicos (AAS, AINE) o bien aparecen en el contexto de la gastritis hemorrágica en pacientes graves hospitalizados y en situación de estrés por quemaduras extensas, traumatismo craneoencefálico, insuficiencia respiratoria con ventilación mecánica, alteraciones graves de la coagulación o *shock* séptico.

La *lesión de Dieulafoy* se caracteriza por la presencia de una arteria anómala de calibre grueso que atraviesa la submucosa del estómago y discurre en contacto con la mucosa, por lo que pequeñas roturas de esta capa pueden ocasionar la erosión de la arteria y la consiguiente hemorragia. Suele localizarse en el *fundus* o cuerpo gástrico y se manifiesta típicamente por una hemorragia masiva intermitente.

Otras causas de hemorragia menos frecuentes incluyen lesiones como esofagitis, angiodisplasia, tumores benignos y malignos, fístula aortoentérica, hemobilia, *hemosuccus* pancreático y diátesis hemorrágica.

Cuadro clínico

La anamnesis se dirige a conocer la forma de presentación de la hemorragia y los antecedentes patológicos del paciente. Las características de la

hemorragia pueden orientar sobre la magnitud de la pérdida hemática. Así, una hematemesis de sangre fresca o manifestaciones de hipovolemia sugieren una pérdida de sangre de al menos 1.000-1.500 mL, mientras que el vómito en «poso de café» suele indicar que la hemorragia ha cesado o su débito es muy bajo. Se debe preguntar al paciente sobre posibles hábitos tóxicos (alcohol), ingesta de fármacos gastrolesivos, antiagregantes o anticoagulantes orales, historia previa de dispepsia, úlcera gastroduodenal o hepatopatía crónica. La exploración física permitirá detectar palidez de piel y mucosas, masas abdominales, visceromegalias, ascitis, así como estigmas de hepatopatía crónica o lesiones cutáneas asociadas a lesiones gastrointestinales potencialmente hemorrágicas. Mediante el tacto rectal se puede confirmar la presencia de melenas.

Durante esta fase es fundamental realizar una evaluación de la *situación hemodinámica* del paciente, mediante la determinación de la presión arterial, frecuencia cardíaca, signos de mala perfusión periférica y diuresis. Ello permitirá estimar la cuantía de la pérdida hemática según el siguiente esquema:

- *Hipovolemia leve.* Presión arterial sistólica (PAS) superior a 100 mm Hg, frecuencia cardíaca inferior a 100 ppm, discreta vasoconstricción periférica. Pérdida estimada de hasta un 10% de la volemia.
- *Hipovolemia moderada.* PAS superior a 100 mm Hg, frecuencia cardíaca superior a 100 ppm. Se estima una pérdida de un 10%-25% de la volemia.
- *Hipovolemia grave.* PAS inferior a 100 mm Hg, frecuencia cardíaca superior a 100 ppm, signos de hipoperfusión periférica, anuria. Pérdida del 25%-35% de la volemia.

Exploraciones complementarias

Endoscopia digestiva alta

La gastroscopia es la exploración de elección para el diagnóstico de la HDA por su alta rentabilidad diagnóstica, valor pronóstico y potencial terapéutico. La gastroscopia identifica la lesión causante de la hemorragia

en más del 90% de los casos. Además, permite estimar el riesgo de recidiva y de mortalidad sobre la base del tipo de lesión y la presencia de signos de hemorragia reciente sobre la lesión. La gastroscopia está indicada en todos los casos de HDA. En general, debería realizarse en cuanto se hayan iniciado las medidas de reanimación y el paciente se encuentre en una situación estable. En la mayoría de los casos es aconsejable realizarla en las primeras 8 h de inicio de la hemorragia. Un retraso superior a 24 h después de la última manifestación de hemorragia supone una reducción notable de su rentabilidad diagnóstica. En los casos excepcionales de hemorragia masiva con hipovolemia grave, en los que se establece la indicación de cirugía urgente, debe realizarse la endoscopia intraoperatoria, ya que no es fácil para el cirujano identificar la lesión mediante la inspección visual y manual.

Otras exploraciones diagnósticas

En casos excepcionales en los que la gastroscopia no puede identificar la lesión hemorrágica se debe recurrir a otras exploraciones diagnósticas, como la angio-TC o la arteriografía selectiva de tronco celíaco y/o arteria mesentérica superior.

Pronóstico

La recidiva de la hemorragia es el principal factor pronóstico de mortalidad. Son factores predictivos, tanto de recidiva como de mortalidad, la edad avanzada, la presencia de enfermedades asociadas y las características de la hemorragia (tipo, localización, tamaño de la lesión y, sobre todo, los signos endoscópicos de hemorragia reciente).

Factores clínicos

Los pacientes mayores de 60 años tienen mayor incidencia de recidiva de la hemorragia y de mortalidad (14%-39%), mientras que en los pacientes menores de 60 años la mortalidad es prácticamente nula.

La mortalidad aumenta y se concentra en pacientes con enfermedades asociadas, como cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia renal crónica, cirrosis hepática,

diabetes mellitus, alteraciones neurológicas y neoplasias. Los pacientes que presentan una HDA durante el ingreso hospitalario por otros motivos tienen una mayor mortalidad.

Asimismo, la mortalidad y la recidiva son más elevadas en aquellos pacientes con hemorragia grave, caracterizada por la presentación en forma de hematemesis o la presencia de *shock* hipovolémico. La concentración de hemoglobina inferior a 10 g/dL y la mayor necesidad de transfusión también se asocian a un peor pronóstico.

Criterios endoscópicos

Tipo, localización y tamaño de la lesión hemorrágica

Hay lesiones que muy raramente ocasionan recidiva, como el síndrome de Mallory-Weiss y las erosiones gástricas. Por el contrario, la hemorragia por úlcera gastroduodenal tiende a recidivar con mayor frecuencia. Tienen mayor riesgo de recidiva las hemorragias ocasionadas por úlceras situadas en la parte alta de la pequeña curvatura gástrica y en la cara posterior del bulbo duodenal. Ello es debido probablemente a que en estas localizaciones es más fácil que la úlcera erosione una arteria importante (arteria gástrica izquierda y arteria gastroduodenal, respectivamente), y también a que ofrecen mayor dificultad técnica para realizar un tratamiento endoscópico adecuado. En las úlceras de gran tamaño (> 2 cm de diámetro), la hemorragia tiene una mayor tendencia a recidivar.

Signos endoscópicos de hemorragia reciente

La identificación de los denominados *signos de hemorragia reciente* predice el riesgo de recidiva del episodio hemorrágico. Las características de estos signos endoscópicos son:

- *Hemorragia activa.* Puede ser en forma de babeo o de chorro de origen arterial. En los casos en que cede espontáneamente, la incidencia de recidiva es muy alta (55%), y en algunos estudios alcanza prácticamente el 100%.
- *Vaso visible sin hemorragia.* Consiste en una pequeña formación protruyente de color rojizo en la base de la úlcera que corresponde

a un vaso arterial exteriorizado que hace prominencia en la luz gástrica o duodenal. La presencia de un vaso visible en la base de la úlcera indica que se trata de una lesión de alto riesgo de recidiva, con una media del 43%, aunque hay estudios que muestran recidiva en el 100% de los casos.

- *Coágulo adherido sobre la úlcera.* Se aplica presencia de un coágulo de gran tamaño que oculta prácticamente la lesión ulcerosa. Estudios recientes muestran una incidencia de recidiva hemorrágica del 35%.
- *Restos de hematina.* Consiste en la presencia de restos hemáticos oscuros sobre la lesión ulcerosa. Indica una lesión de bajo riesgo de recidiva (5%-10%).

En ausencia de signos de hemorragia reciente, el riesgo de recidiva es mínimo, situado alrededor del 2% (del 0% al 5%).

Índices pronósticos

Diversos índices pronósticos que valoran de forma conjunta estos factores clínicos y endoscópicos permiten estimar de forma más precisa el riesgo de recidiva y de mortalidad al ingreso del paciente. Uno de los índices pronósticos más conocidos es el de Rockall, que combina cinco variables obtenibles fácilmente en el ingreso: edad, estado hemodinámico, presencia de enfermedades graves asociadas, tipo de lesión responsable de la hemorragia y presencia de signos de hemorragia reciente. De acuerdo con este sistema de puntuación se puede estratificar a los pacientes con HDA en grupos de riesgo de recidiva de la hemorragia y mortalidad bajo, intermedio o alto y determinar las necesidades asistenciales y la duración del ingreso.

Tratamiento

Medidas generales

Después de una anamnesis y una exploración física inicial con evaluación del estado hemodinámico del paciente, se inician las medidas de reanimación. Para ello, en todos los pacientes con HDA se colocarán uno o dos catéteres venosos periféricos de grueso calibre, mediante los cuales se

iniciará la reposición de la volemia, tras la extracción de muestras de sangre para analítica de urgencia (hemograma y fórmula leucocitaria, coagulación, glucemia, urea, creatinina e ionograma) y sangre en reserva. En los pacientes con hemorragia grave y en los pacientes de alto riesgo se realizará además cateterización de una vía central para la monitorización de la presión venosa central y colocación de sonda vesical para control de diuresis. La reposición de la volemia se realizará mediante la administración de soluciones cristaloides (glucosado o salino al 0,9%) o expansores plasmáticos en caso de *shock* o PAS inferior a 100 mm Hg.

No existen criterios absolutos para la indicación de transfusión sanguínea. La estrategia de transfusión sanguínea restrictiva ha demostrado su superioridad en el manejo de la hemorragia digestiva alta, con menor riesgo de recidiva de la hemorragia y menor mortalidad. Las recomendaciones actuales para la transfusión sanguínea en pacientes con hemorragia digestiva aconsejan bajar el umbral de hemoglobina a 7 g/dL, aunque se debe considerar la transfusión con hemoglobina de 9 g/dL en pacientes con hemorragia masiva o con comorbilidad cardiovascular significativa. Cuando se indica la transfusión se deben realizar siempre pruebas cruzadas. Sólo en situaciones excepcionales de hemorragia masiva se puede indicar la transfusión sanguínea urgente (sangre isogrupo) sin pruebas cruzadas.

La colocación de una sonda nasogástrica es una medida de utilidad para vaciar el estómago de sangre y evitar la broncoaspiración con el vómito. Aunque no es necesaria en la mayoría de los casos, se aconseja en los pacientes con hemorragia grave con signos endoscópicos de alto riesgo de recidiva de la hemorragia, hasta que se cumplan criterios de hemorragia limitada. También se colocará sonda nasogástrica cuando sea necesario administrar tratamientos como laxantes (profilaxis de encefalopatía) o antibióticos (profilaxis de infecciones) en pacientes con encefalopatía hepática.

Es habitual dejar a los pacientes en ayunas para evitar dificultades en caso de recidiva hemorrágica que obligue a nueva endoscopia o intervención quirúrgica urgente. Esta medida es aconsejable durante las primeras 24 h en los pacientes con lesiones de alto riesgo de recidiva, mientras que en pacientes con lesiones de bajo riesgo se puede iniciar de forma precoz la alimentación oral después de realizar la endoscopia.

Los pacientes con hemorragia digestiva con *shock* hipovolémico deberían ingresar en una unidad de cuidados intensivos. Ello también debería aplicarse a pacientes con lesiones de alto riesgo de recidiva en los que se ha realizado tratamiento endoscópico y en aquellos que presentan enfermedades asociadas que aconsejan un mayor control. La duración total del ingreso hospitalario de un paciente depende fundamentalmente de la gravedad de la hemorragia, de las características endoscópicas de la lesión sangrante y de las características del paciente (edad, enfermedades asociadas). Los pacientes con bajo riesgo de recidiva (pacientes jóvenes con úlceras limpias que no han presentado inestabilidad hemodinámica) pueden ser dados de alta en 24 h. Los pacientes con mayor riesgo de recidiva (úlceras con signos de hemorragia reciente que han recibido terapéutica endoscópica, hemorragia grave y pacientes ancianos con enfermedades asociadas) pueden ser dados de alta hospitalaria a los 4-5 días de su ingreso, ya que el riesgo de recidiva es mínimo a partir del cuarto día y siempre que la situación clínica del paciente lo permita.

Tratamiento con anticoagulantes orales o antiagregantes y hemorragia digestiva

En general, ante la presentación de una hemorragia digestiva en pacientes en tratamiento con anticoagulantes orales, se interrumpirá este tratamiento. La administración de vitamina K (1 mg por vía oral o endovenosa) puede corregir el exceso de anticoagulación por dicumarínicos y está indicada en algunos casos. En pacientes tratados con dicumarínicos con hemorragia activa e INR superior a 5, el exceso de anticoagulación se puede revertir más rápidamente mediante la administración de plasma fresco congelado o preferiblemente concentrados del complejo protrombínico (CCP) (II, VII, IX y X). En pacientes tratados con anticoagulantes orales directos (dabigatrán, rivaroxabán o apixabán), la interrupción del tratamiento es, en general, suficiente, y no precisan la administración de vitamina K. En caso de hemorragia masiva se ha ensayado la administración de agentes prohemostáticos inespecíficos como CCP o factor VIIa recombinante (FVIIar). En la actualidad, también se dispone de antídotos específicos eficaces para dabigatrán y para inhibidores directos del Fc Xa. La utilización de estos agentes prohemostáticos debe reservarse a los pacientes

con hemorragia masiva o grave persistente, tras un cuidadoso balance entre el beneficio y el riesgo tromboembólico.

Aunque la profilaxis primaria debería evitarse en pacientes con antecedentes de hemorragia digestiva, la profilaxis secundaria con AAS no debería interrumpirse para minimizar el riesgo de complicaciones cardiovasculares. En pacientes con enfermedad cardiovascular, la interrupción de la profilaxis secundaria con AAS a dosis bajas, tras el tratamiento hemostático de la hemorragia por úlcera gastroduodenal u otras lesiones, no parece reducir el riesgo de recidiva o persistencia de la hemorragia y, en cambio, se asocia a un mayor el riesgo de complicaciones cardiovasculares y mortalidad.

Las recomendaciones para el manejo de la antiagregación doble se basan en escasa evidencia científica. En pacientes con cardiopatía isquémica, con o sin *stent* coronario, y hemorragia digestiva se recomienda la interrupción del segundo antiagregante (no AAS) durante 1 a 7 días, ya que el riesgo parece ser bajo siempre que se mantenga la antiagregación con AAS. En cambio, en pacientes portadores de un *stent* reciente (< 30 días) o con síndrome coronario agudo reciente (< 90 días), la interrupción del tratamiento antiagregante doble se asocia a un alto riesgo de infarto de miocardio y mortalidad, por lo que es aconsejable mantener ambos fármacos antiagregantes.

Tratamiento específico de la lesión hemorrágica

Varices esofagogástricas y gastropatía de la hipertensión portal

Véase el capítulo 33, Hipertensión portal no cirrótica.

Úlcera péptica gastroduodenal

El tratamiento hemostático endoscópico ha sido uno de los mayores avances en el tratamiento de la hemorragia digestiva por úlcera péptica gastroduodenal. Numerosos estudios y dos metaanálisis han demostrado que el tratamiento endoscópico reduce significativamente la recidiva de la hemorragia y la necesidad de operación quirúrgica urgente. Por ello, la terapia endoscópica se considera el tratamiento de elección de la úlcera péptica gastroduodenal que presente hemorragia activa, vaso visible sin

hemorragia activa o coágulo adherido. La incidencia de recidiva tras un tratamiento endoscópico adecuado es del 15%-20%. Se ha identificado una serie de variables que se asocian a un mayor riesgo de fracaso del tratamiento endoscópico: presentación con *shock*, enfermedades asociadas graves, úlceras de más de 2 cm, úlceras localizadas en la parte alta de la pequeña curvatura gástrica o en la cara posterior del bulbo duodenal y hemorragia activa en la endoscopia diagnóstica.

Las diversas técnicas hemostáticas disponibles (inyección, coagulación o mecánicas) han demostrado una eficacia similar al reducir tanto la recidiva hemorrágica como la necesidad de operación.

Las *técnicas de inyección* consisten en la inyección en la base de la úlcera de adrenalina diluida (1:10.000) u otras sustancias como son polidocanol, alcohol absoluto, suero salino o una combinación de ellas. La más utilizada es la inyección de una solución de adrenalina al 1:10.000 sola o asociada con polidocanol al 1%, y es ampliamente utilizada por su disponibilidad en la mayoría de centros, simplicidad de aplicación y seguridad.

Las *técnicas de coagulación* consisten en la aplicación de calor. Se pueden dividir en métodos de contacto, como la electrocoagulación monopolar o bipolar, y métodos que no requieren el contacto con la úlcera, como el láser Nd-YAG y la coagulación con gas argón. Actualmente, los más utilizados son la electrocoagulación multipolar y la coagulación con gas argón por el menor riesgo de complicaciones, principalmente de perforación.

Las *técnicas mecánicas* consisten en la aplicación de clips hemostáticos o bandas elásticas. Aunque todavía no se dispone de una amplia experiencia, estudios recientes sugieren una elevada eficacia en el tratamiento de la HDA.

El tratamiento endoscópico combinado, que utiliza de forma secuencial dos técnicas (p. ej., inyección de adrenalina seguida de una modalidad térmica o mecánica), también ha sido evaluado. En úlceras con hemorragia activa, la inyección de adrenalina puede conseguir la hemostasia o al menos reducir la hemorragia, lo que permite una mejor identificación del vaso responsable y facilita la coagulación o colocación de clips. Numerosos estudios y un metaanálisis confirman que el tratamiento combinado reduce significativamente la recidiva de la hemorragia, la necesidad de

intervención quirúrgica urgente y la mortalidad, y se considera el tratamiento de elección de la úlcera hemorrágica de alto riesgo.

Más recientemente, nuevas técnicas hemostáticas como la aplicación tópica de agentes hemostáticos o un innovador clip (Ovesco®) que se coloca premontado en el extremo del endoscopio de manera similar al sistema de bandas elásticas que se emplea en la ligadura de varices esofágicas han obtenido resultados iniciales prometedores. La eficacia de este tratamiento como procedimiento de rescate tras fracaso del tratamiento endoscópico convencional inicial fue superior al retratamiento estándar en un estudio controlado reciente. Su lugar en el tratamiento de la hemorragia digestiva, en particular en pacientes con alto riesgo de hemorragia persistente o recidivante, deberá ser definido mediante estudios prospectivos comparativos con otras técnicas hemostáticas endoscópicas convencionales.

El tratamiento farmacológico de la hemorragia por úlcera gastroduodenal se basa en la utilización de fármacos antisecretores, cuyo objetivo es aumentar y mantener el pH gástrico, idealmente con valores superiores a 6, para optimizar los mecanismos hemostáticos en la lesión.

Los IBP (omeprazol, pantoprazol, lansoprazol, rabeprazol, esomeprazol) tienen un efecto antisecretor más potente que los antagonistas de los receptores H_2 de la histamina y un efecto beneficioso en el tratamiento de la hemorragia por úlcera gastroduodenal. Tras el tratamiento endoscópico de úlceras de alto riesgo, el tratamiento adyuvante con omeprazol i.v. (pulso de 80 mg seguido de perfusión continua a 8 mg/h durante 3 días) o por vía oral (40 mg/12 h durante 5 días) reduce las recidivas y la necesidad de intervención quirúrgica y retratamiento endoscópico comparado con controles con sólo tratamiento endoscópico. Aunque globalmente no existen diferencias en la mortalidad, esta es inferior en el subgrupo de pacientes de más alto riesgo (hemorragia activa y vaso visible sin hemorragia). Probablemente, este efecto beneficioso puede obtenerse con cualquiera de los IBP disponibles en la actualidad, si bien la dosis óptima y la vía de administración para el tratamiento de la HDA por úlcera no han sido bien establecidas. El tratamiento i.v. en altas dosis parece recomendable en pacientes de alto riesgo, mientras que en los de bajo riesgo probablemente no es necesario. El tratamiento oral con omeprazol probablemente requiere una dosificación diaria doble.

Si se produce una recidiva hemorrágica, el tratamiento endoscópico es el de elección en los pacientes que no hayan recibido tratamiento endoscópico en el episodio inicial de hemorragia. Asimismo, en los pacientes en los que ya se ha realizado tratamiento endoscópico hay que considerar en primer lugar la posibilidad de realizar un segundo tratamiento endoscópico, ya que este consigue evitar el tratamiento quirúrgico en más del 70% de los pacientes.

El tratamiento endoscópico ha condicionado que en muy pocos casos sea necesaria la cirugía urgente (< 4% en series recientes). Actualmente, el tratamiento quirúrgico urgente está indicado en los pacientes con hemorragia masiva o en aquellos en los que ha fracasado la terapéutica endoscópica. En este último caso, el tratamiento quirúrgico se reserva para los pacientes que presentan recidiva hemorrágica asociada a hipovolemia grave (PAS < 100 mm Hg, y FC > 100 ppm) o cuando la recidiva se presenta en úlceras de tamaño superior a 2 cm o en ciertas localizaciones, como la cara posterior del bulbo duodenal, que hacen menos probable la eficacia del tratamiento endoscópico. Asimismo, la cirugía de urgencia está indicada siempre en la recidiva hemorrágica después de un segundo tratamiento endoscópico.

La técnica quirúrgica empleada dependerá del tamaño y localización de la úlcera. En la úlcera gástrica se recomienda la sutura simple o una «resección en cuña» de la lesión, o bien una gastrectomía parcial y reconstrucción del tránsito intestinal con una gastroenteroanastomosis en «Y» de Roux. Si la úlcera está situada en la parte alta del estómago, puede ser necesaria la ligadura de la arteria gástrica izquierda para asegurar la hemostasia. Para la úlcera duodenal se practicará duodenotomía y sutura de la úlcera, seguido de cierre longitudinal o de piloroplastia. En este último caso se debe realizar una vagotomía troncular. Si hay dudas sobre la hemostasia, se debería ligar la arteria gastroduodenal.

El tratamiento angiográfico es una opción terapéutica cuando la arteriografía demuestra la hemorragia activa. La embolización superselectiva mediante microcatéteres (French 1.9 a 3.0) de arterias de menos de 1 mm de diámetro con *microcoils* u otras sustancias ha mejorado la seguridad de este procedimiento. Series recientes indican que tiene una eficacia hemostática del 90%, con un porcentaje de recidivas bajo (10%) y un riesgo de isquemia intestinal que se situaría entre el 1% y el 4%. La

eficacia de este tratamiento como procedimiento de rescate tras el fracaso del tratamiento endoscópico inicial, sugerida en estudios retrospectivos comparativos con la cirugía, deberá ser comprobada en estudios prospectivos comparando ambas modalidades o con el clip Ovesco®. Por el momento, esta técnica se reserva para los pacientes de elevado riesgo quirúrgico por comorbilidad grave.

En todos los pacientes con hemorragia por úlcera gastroduodenal se debe determinar la presencia de infección por *Helicobacter pylori.* En caso de positividad será necesario realizar tratamiento erradicador, que puede iniciarse tan pronto el paciente inicie la ingesta oral, ya que reduce de forma marcada la incidencia de recidiva de la lesión ulcerosa a largo plazo.

Síndrome de Mallory-Weiss

El tratamiento antisecretor con un IBP administrado cada 12 h logrará una rápida curación de estas lesiones. El tratamiento endoscópico aporta también un beneficio si se aplica a lesiones con signos de hemorragia reciente, como los descritos para las lesiones ulcerosas. Si el tratamiento endoscópico resulta ineficaz, debe recurrirse a sutura quirúrgica o embolización arterial.

Esofagitis

La esofagitis puede provocar hemorragia por sangrado difuso de la mucosa o como consecuencia de úlceras esofágicas. Habitualmente se manifiesta por hemorragia crónica con pérdida de sangre oculta en heces y anemia crónica, y menos frecuentemente por HDA aguda. Cuando se presenta con hematemesis o melenas, la hemorragia suele limitarse con tratamiento médico y se acompaña de una mortalidad muy baja o nula. El tratamiento se basa en la administración de un IBP cada 12 h para inhibir la acidez gástrica y lograr una rápida curación de la esofagitis. El tratamiento endoscópico es de primera elección si la úlcera esofágica muestra algún signo de hemorragia reciente, al igual que se describió para la úlcera gastroduodenal.

Lesiones de la mucosa gástrica

La hemorragia debida a erosiones de la mucosa gástrica con el antecedente de ingesta de fármacos como AINE suele autolimitarse y su mortalidad es

prácticamente nula. Se puede tratar con un IBP en la dosis convencional.

Otra situación por completo distinta, y en general mucho más grave, es la gastritis hemorrágica difusa en pacientes ingresados con enfermedades graves, como sepsis, insuficiencia respiratoria, insuficiencia renal, politraumatismo o quemaduras extensas. La administración de sucralfato, antagonistas-H_2 o IBP es eficaz para prevenir la gastritis hemorrágica en pacientes graves.

Angiodisplasia gástrica

Las malformaciones vasculares representan el 2%-3% de los ingresos por HDA. Estas lesiones pueden presentarse en pacientes con enfermedades asociadas, como estenosis aórtica o insuficiencia renal, o como parte de una enfermedad hereditaria del tipo Rendu-Osler-Weber. En lesiones únicas o en escaso número, el tratamiento de primera elección es la terapéutica endoscópica.

Lesión de Dieulafoy

Es una arteria anómala que protruye a la luz gástrica y que suele provocar hemorragias masivas. El tratamiento endoscópico es altamente eficaz. En caso de persistencia o recidiva de la hemorragia puede ser necesario el tratamiento quirúrgico. En este caso se realizaría una resección en cuña de la lesión o una gastrectomía parcial.

Tumores

Los tumores benignos y malignos de la zona gastroduodenal son responsables de una pequeña proporción (3%-4%) de los episodios de HDA aguda. El tratamiento varía en relación con la localización y el tipo de tumor, pero en general debe practicarse un tratamiento quirúrgico o endoscópico.

Fístula aortoentérica

Se puede formar una fístula entre cualquier estructura arterial y el tracto digestivo. En la mayoría de los casos son fístulas que afectan al duodeno, causan hemorragia masiva asociada a una mortalidad muy elevada y se presentan generalmente en pacientes con prótesis aórticas. La endoscopia

digestiva y la arteriografía confirman el diagnóstico de sospecha en la mayoría de los casos. El tratamiento puede ser quirúrgico o endovascular.

Hemobilia

Las causas de fístulas vasculobiliares incluyen los traumatismos, la biopsia hepática, los tumores, el aneurisma de la arteria hepática y la litiasis biliar. La presentación clásica de la hemobilia es en forma de HDA asociada a cólico biliar e ictericia. El diagnóstico se establece mediante endoscopia, al observar la salida de sangre a través de la ampolla de Vater o mediante la arteriografía. El tratamiento de elección es la embolización selectiva de la arteria hepática o la ligadura quirúrgica. La salida de sangre a través de la papila puede también ocurrir por rotura de un seudoaneurisma situado en el interior de un seudoquiste pancreático, comunicado con el conducto de Wirsung. Este tipo de hemorragia recibe el nombre de *hemosucus pancreático.* Su tratamiento es quirúrgico.

Hemorragia digestiva baja

Concepto

La hemorragia digestiva baja (HDB) se define como la hemorragia que tiene su origen en el tracto digestivo distal al ángulo de Treitz. Se manifiesta en forma de hematoquecia, aunque en ocasiones puede hacerlo en forma de melenas. La HDB es un motivo de ingreso en el hospital cada vez más frecuente, en particular en pacientes de edad avanzada. Su incidencia anual se estima en aproximadamente 33 casos por 100.000 habitantes. La HDB representaba el 20%-25% de todas las hemorragias digestivas. Sin embargo, su incidencia parece estar en aumento, lo que, junto con la tendencia a la reducción de la HDA, está ocasionando que las tasas de HDA y HDB tiendan a converger.

Etiología

Como muestra el cuadro 27-1, la HDB tiene su origen en la zona colorrectal en el 90% de los casos, y en el intestino delgado sólo en un 10%. Las causas varían con la edad. En niños y adultos jóvenes, el divertículo de Meckel debe ser siempre considerado. En adultos y ancianos, excluida la patología anorrectal, los divertículos, los pólipos y tumores, las colitis isquémica, infecciosa o inflamatoria y la angiodisplasia de colon son las causas más comunes. Otras causas, como las úlceras entéricas por AINE u otra etiología (enfermedad de Crohn, isquémica), los divertículos yeyunales, la fístula aortoentérica, hemobilia o hemorragia pancreática, son mucho más infrecuentes.

Cuadro 27-1 Etiología más frecuente de la hemorragia digestiva baja

Colon y recto (90%)

Divertículos
Angiodisplasia

Pólipos/tumores y pospolipectomía
Enfermedad inflamatoria del intestino
Colitis isquémica, infecciosa o actínica
Hemorroides

Intestino delgado (10%)

Angiodisplasia
Tumores
Úlceras por antiinflamatorios no esteroideos
Enfermedad de Crohn
Enteritis isquémica o infecciosa
Divertículo de Meckel
Divertículos de yeyuno
Fístula aortoentérica

Diverticulosis colónica

Aunque se estima que solamente un 5% de los pacientes con enfermedad diverticular del colon sufrirá esta complicación, su elevada prevalencia en los países occidentales determina que sea una de las causas más frecuentes de hemorragia de colon. La hemorragia por divertículos es autolimitada en un 80% de los pacientes. Tras un primer episodio de hemorragia por divertículos, esta puede recurrir hasta en un 25% de los casos a los 4 años. El tratamiento hemostático endoscópico puede ser eficaz cuando se identifica hemorragia activa o signos de hemorragia reciente. El tratamiento quirúrgico debe reservarse para los pacientes con hemorragia persistente o recurrente en los que ha fallado el tratamiento endoscópico, mientras que la embolización arterial es una alternativa para los pacientes con alto riesgo quirúrgico.

Angiodisplasia intestinal

Esta entidad se presenta en general en pacientes de edad superior a 60 años con enfermedades asociadas, más frecuentemente cardiovasculares o insuficiencia renal. Histológicamente consiste en acúmulos de vasos dilatados en la mucosa y la submucosa de la pared intestinal que se

identifican más frecuentemente en el ciego y colon ascendente. La hemorragia digestiva por angiodisplasia puede ser crónica oculta o aguda visible recurrente. El diagnóstico se realiza mediante endoscopia o arteriografía. En la endoscopia se visualizan lesiones vasculares rojizas de pequeño tamaño, planas o poco sobreelevadas, lo que permite mostrar con frecuencia el entramado vascular. Los hallazgos angiográficos característicos consisten en la presencia de acúmulos de vasos sanguíneos hipertróficos y visualización precoz de una vena de retorno de gran calibre que se mantiene opacificada en fases tardías.

Ninguno de los tratamientos farmacológicos ensayados tiene una eficacia clara. El tratamiento hormonal con estrógenos y progestágenos no se ha mostrado eficaz para prevenir la recidiva. La posible eficacia de los análogos de la somatostatina o de los fármacos antiangiogénicos deberá ser comprobada en estudios controlados. El tratamiento endoscópico consigue la hemostasia de la hemorragia activa, pero su eficacia en la prevención de las recidivas a largo plazo no ha sido totalmente establecida. El tratamiento quirúrgico, que consiste en la resección intestinal segmentaria, debe reservarse para pacientes con hemorragia grave o con múltiples recidivas a pesar del tratamiento conservador.

Colitis

La colitis isquémica es una causa de hemorragia digestiva baja cada vez más frecuente, debido probablemente al envejecimiento de la población y al aumento de pacientes de edad avanzada con enfermedades cardiovasculares asociadas. En general, se presenta en ancianos con arteriosclerosis. La causa es una reducción brusca y, normalmente, transitoria del flujo sanguíneo mesentérico por hipotensión, bajo gasto o vasoespasmo. Las vasculitis y algunos fármacos o drogas son causas más infrecuentes.

El cuadro suele presentarse con dolor abdominal agudo seguido de rectorragia y diarrea, autolimitadas en casi todos los casos. La exploración endoscópica es muy sugestiva, al mostrar una lesión segmentaria con hemorragia submucosa y mucosa edematosa y ulcerada.

La colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn y las colitis infecciosas, incluida la colitis seudomembranosa, también pueden cursar con

hemorragia digestiva aguda, en general autolimitada y, muy raramente, masiva.

Tumores

Los tumores, tanto benignos como malignos, rara vez causan hemorragia aguda grave. Son mucho más frecuentes las pérdidas hemáticas crónicas o hemorragias agudas intermitentes leves. El diagnóstico de un tumor sangrante en el colon puede efectuarse fácilmente mediante colonoscopia, mientras que en el intestino delgado su detección requerirá la cápsula endoscópica o la arteriografía. El tratamiento es habitualmente quirúrgico, si bien muchos adenomas colónicos responsables de hemorragias pueden resecarse en la colonoscopia. La hemorragia pospolipectomía es una complicación que ocurre en el 0,2%-1,8% de las polipectomías endoscópicas, y representa hasta un 8% de las HDB.

La hemorragia aguda inmediata tras la polipectomía es debida a hemostasia inadecuada de los vasos del tallo del pólipo. La hemorragia puede ser también diferida y ocurrir hasta 14 días después de la polipectomía. El tamaño del pólipo es el principal factor de riesgo de hemorragia pospolipectomía inmediata o diferida, mientras que el tratamiento con anticoagulantes orales aumenta el riesgo de hemorragia diferida.

Divertículo de Meckel

La ulceración de la mucosa gástrica ectópica en un divertículo intestinal puede causar hemorragia digestiva baja recidivante o anemia crónica por microhemorragia. La gammagrafía con ^{99m}Tc suele localizar esta lesión. Puede considerarse que la hemorragia se debe al divertículo de Meckel cuando el punto por donde se produce la hemorragia es localizado por la arteriografía o la gammagrafía con hematíes marcados, siempre y cuando esta sea la única lesión potencialmente responsable hallada después de la gastroscopia y colonoscopia. El tratamiento consiste en la resección quirúrgica.

Otras lesiones

Las características peculiares de la pérdida sanguínea causada por las hemorroides y el fácil acceso a la zona anorrectal permiten que el diagnóstico diferencial con otras lesiones sea relativamente fácil. Cuando la hemorragia es importante o recurrente debe practicarse tratamiento endoscópico o quirúrgico.

Las úlceras solitarias del recto pueden ser causa de hemorragia y se asocian con estasis fecal rectal prolongada en pacientes inmovilizados por traumatismos, accidente vascular cerebral o demencia. También pueden verse afectados adultos jóvenes (v. cap. 25, Enfermedades del recto y del ano).

Cuadro clínico

La anamnesis y exploración física pueden aportar datos que contribuyen a orientar la causa de la hemorragia. Como se ha mencionado anteriormente, la edad puede ser orientativa. Otro dato que puede orientar sobre el origen de la hemorragia es su forma de presentación y la sintomatología acompañante. La HDB suele manifestarse en forma de hematoquecia. No obstante, el aspecto puede ser de melena en casos de hemorragia procedente de tramos altos del intestino delgado o en hemorragias de bajo débito procedentes del colon derecho. Por otra parte, algunas hemorragias altas se manifiestan como hematoquecia, por lo que debe tenerse en cuenta esta posibilidad durante el proceso diagnóstico de una hemorragia baja (hasta un 10% de las hemorragias supuestamente bajas tienen en realidad un origen alto).

La presencia de dolor abdominal acompañante puede sugerir una etiología isquémica o inflamatoria, mientras que los divertículos y la angiodisplasia suelen causar hemorragia indolora. El dolor anal suele acompañar a la hemorragia producida por una fisura anal. La hemorragia acompañada de diarrea sugiere enfermedad inflamatoria del intestino o infección, mientras que el estreñimiento puede asociarse a hemorroides, úlcera rectal o tumor. El cambio del ritmo deposicional junto con rectorragias debe hacer sospechar un proceso neoplásico, sobre todo en pacientes mayores de 50 años.

La exploración física puede revelar la presencia de masas abdominales o visceromegalias, adenopatías o nódulo umbilical, así como demostrar

estigmas de hepatopatía crónica o lesiones cutáneas típicas asociadas a lesiones gastrointestinales potencialmente sangrantes, como angiomas en mucosa oral o labios en pacientes con enfermedad de Rendu-Osler.

El tacto rectal debe formar parte de la exploración física de todos estos pacientes. En una primera fase es imprescindible una buena inspección de la zona anal en busca de hemorroides y fisuras. Con la exploración digital se deben buscar masas o irregularidades, al tiempo que se permitirá investigar el aspecto de las heces y la presencia de sangre.

Exploraciones complementarias

Anuscopia-rectoscopia

Permite descartar hemorroides y fisura anal como causa de la rectorragia, así como otros procesos localizados en el recto, como neoplasia o úlcera. Sin embargo, no es conveniente conformarse con este diagnóstico, por lo que es obligado explorar la totalidad del colon mediante colonoscopia.

Colonoscopia

La colonoscopia se considera la exploración inicial de elección para el diagnóstico de la HDB por su sensibilidad y seguridad y por su potencial terapéutico. La colonoscopia permite aplicar un tratamiento hemostático en aquellas lesiones que muestran signos de hemorragia reciente. Su realización está indicada en todos los casos tras la estabilización hemodinámica del paciente y la correcta preparación del colon. La colonoscopia consigue identificar lesiones potencialmente hemorrágicas en el 53%-97% de los casos. Sin embargo, a menudo no es posible asegurar que la lesión observada sea la causa porque esta no presenta hemorragia activa o signos de hemorragia reciente. La colonoscopia urgente temprana (dentro de las 12-24 h tras la presentación de la hemorragia) puede aumentar la rentabilidad, al conseguir una mayor proporción de diagnósticos definitivos, y reducir la estancia hospitalaria, las recidivas y la necesidad de cirugía.

Radioisótopos

La gammagrafía con hematíes marcados con ^{99m}Tc es una exploración no invasiva que puede detectar la hemorragia activa con un débito inferior al de la arteriografía. Esta exploración identifica sangrado activo en, aproximadamente, el 20%-40% de los pacientes y, en general, se utiliza para la selección de los pacientes con hemorragia activa candidatos a arteriografía.

La gammagrafía con pertecnetato de ^{99m}Tc detecta la presencia de mucosa gástrica ectópica y es la técnica de elección para el diagnóstico del divertículo de Meckel. Esta exploración tiene una sensibilidad del 85% al 90%. El pretratamiento con antagonistas de los receptores H_2 de histamina, pentagastrina o somatostatina puede aumentar la captación de pertecnetato por la mucosa gástrica ectópica y aumentar la sensibilidad de la exploración.

Tomografía computarizada

La TC con administración intravenosa de contraste puede demostrar hemorragia activa, así como distintas lesiones potencialmente hemorrágicas, entre ellas tumores o pólipos, divertículos, varices colónicas, colitis o angiodisplasia. La angio-TC tiene un umbral de detección de débito de la hemorragia de 0,3 mL/min y en series no controladas su sensibilidad es superior al 60%. Es una exploración no invasiva que no requiere preparación. Cuando esta prueba identifica una hemorragia activa se puede realizar una arteriografía percutánea selectiva o superselectiva para la localización precisa del punto de sangrado y el tratamiento angiográfico. Su principal inconveniente es el riesgo de nefrotoxicidad por la administración de contraste, en particular en pacientes de insuficiencia renal previa.

Arteriografía

Puede demostrar extravasación de contraste cuando exista hemorragia activa con un débito superior a 0,5 mL/min. La arteriografía mesentérica selectiva identifica el origen de la hemorragia intestinal aproximadamente en la mitad de los pacientes. Esta sensibilidad aumenta hasta el 61%-72% en pacientes con hemorragia activa con compromiso hemodinámico y se reduce hasta un 14% cuando la hemorragia se ha autolimitado. Esta

exploración también puede diagnosticar lesiones no sangrantes al demostrar el patrón vascular anómalo característico de la angiodisplasia o tumores. Una ventaja adicional de la arteriografía es su potencial terapéutico mediante embolización selectiva del vaso con hemorragia activa. El mayor inconveniente de la arteriografía es el riesgo de complicaciones potencialmente graves, que se presentan hasta en el 11% de los casos, principalmente en relación con la punción arterial o insuficiencia renal o reacciones alérgicas por la administración intravenosa de contraste.

Enteroscopia

La *enteroscopia por pulsión* ha sido, durante años, el procedimiento más utilizado para la exploración endoscópica de la mucosa del intestino delgado. A pesar de que esta exploración permite únicamente la exploración de duodeno y yeyuno proximal, su rentabilidad para el diagnóstico de la hemorragia digestiva oscila entre el 30% y el 60%. Se dispone ahora de nuevas técnicas para la evaluación endoscópica del intestino delgado.

La *cápsula endoscópica* es una cámara en forma de cápsula que, tras la deglución por el paciente, avanza por el peristaltismo y permite el examen endoscópico de la totalidad del tracto digestivo. Numerosos estudios han confirmado la superioridad de esta exploración para el diagnóstico de la hemorragia de intestino delgado en comparación con otras modalidades convencionales, entre ellos exámenes radiológicos con bario, enteroscopia por pulsión y arteriografía. En dos metaanálisis, la rentabilidad de la cápsula para el diagnóstico de lesiones significativas es un 30% superior a la de la enteroscopia por pulsión. Sus principales inconvenientes son su capacidad limitada para localizar con precisión la lesión identificada y que no permite aplicar tratamiento.

La *enteroscopia asistida por balón* es otra técnica no sólo para el diagnóstico sino también para el tratamiento de las lesiones del intestino delgado. Esta técnica utiliza un balón (enteroscopia con balón único) o dos balones (enteroscopia de doble balón) que mediante el hinchado y deshinchado alternativo consigue el avance y la exploración de tramos más distales del intestino delgado. Otra opción es la *enteroscopia espiroidea*, que utiliza un sobretubo en espiral para conseguir el avance del endoscopio. Mediante estas técnicas es posible explorar la totalidad del intestino

delgado. Se alcanza el íleon terminal en un examen por vía oral en algunos casos, o bien mediante el examen combinado por vía oral seguido del examen rectal a través del colon para completar el examen de la porción de íleon distal. Mediante el uso de distintos accesorios a través del canal operativo del enteroscopio, esta técnica permite realizar el tratamiento hemostático de lesiones con hemorragia, la dilatación de estenosis o la polipectomía, y evita la intervención quirúrgica. Los estudios disponibles sugieren que su rentabilidad diagnóstica es similar o algo superior a la de la cápsula. Sin embargo, al tratarse de un procedimiento más laborioso y prolongado y que requiere una mayor demanda de recursos humanos, en general se reserva para la reevaluación y/o tratamiento de lesiones identificadas por la cápsula. Los riesgos de esta exploración son los de la endoscopia, entre ellos los asociados a la sedación, la hemorragia y la perforación, con complicaciones específicas de la enteroscopia como la pancreatitis aguda o el íleo paralítico que ocurren en menos de un 1% de los casos.

La *enteroscopia intraoperatoria* se realiza en el curso de una laparotomía exploradora y mediante la introducción del endoscopio a través de una o más enterotomías y con la ayuda del cirujano el endoscopio se hace progresar hasta la válvula ileocecal. Tiene un alto rendimiento y consigue la identificación de lesiones en el 70%-100% de los pacientes. Sin embargo, su elevada morbilidad, con laceraciones de la mucosa, hematoma de pared intestinal, hemorragia mesentérica, íleo prolongado, isquemia intestinal y perforación hasta en un 5%, limita su utilización y este procedimiento se reserva generalmente como última opción en pacientes seleccionados con hemorragia persistente en los que no se ha podido establecer el diagnóstico por otros medios.

Diagnóstico

Rectorragia leve y moderada

La rectorragia leve/moderada sin repercusión hemodinámica ni descenso de la hemoglobina no requiere ingreso hospitalario, y el estudio etiológico puede realizarse de forma ambulatoria. La anuscopia o rectoscopia permitirá detectar hemorroides o fisura anal como causa de la hemorragia.

En pacientes mayores de 40 años de edad o con signos de alarma (pérdida de peso, cambio del ritmo deposicional) es necesaria la realización de colonoscopia para descartar enfermedad neoplásica.

Rectorragia o hematoquecia grave

Los pacientes con hemorragia grave deberán ser hospitalizados. Se debe valorar el estado hemodinámico y efectuar la anamnesis y exploración física que permita orientar la posible etiología y descartar patología anorrectal benigna.

Aunque no existe una modalidad única para el diagnóstico de la hemorragia digestiva baja, como se muestra en la figura 27-1, la colonoscopia es actualmente la exploración inicial de elección en la mayoría de los pacientes por su eficacia, seguridad y potencial terapéutico. La colonoscopia se realizará tras la gastroscopia si no es posible excluir con seguridad el origen alto, porque hasta el 10% de las hemorragias digestivas supuestamente bajas tienen un origen alto. Para conseguir la máxima eficacia diagnóstica, será imprescindible una correcta limpieza del colon. La baja prevalencia de signos de hemorragia es una limitación de la colonoscopia, ya que no permite asegurar que es la causa de la hemorragia, que es esencial para el tratamiento apropiado.

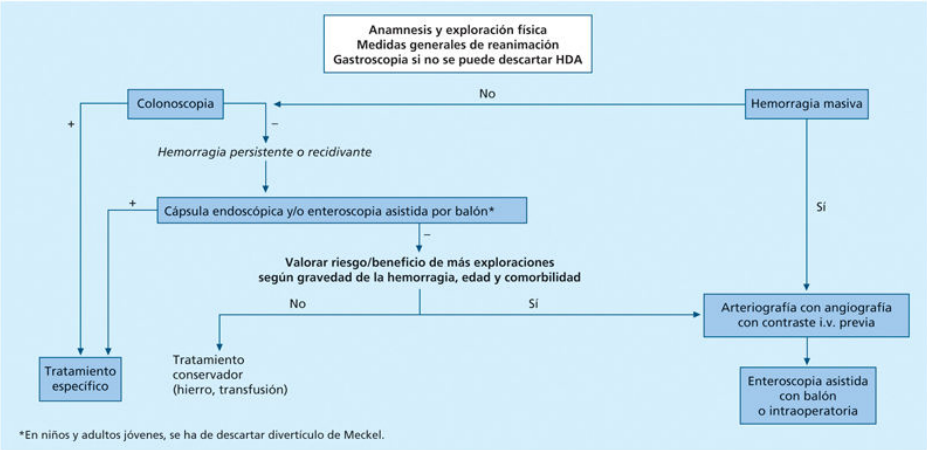


FIGURA 27-1 Algoritmo para la evaluación de los pacientes con hemorragia digestiva baja de presentación aguda. HDA: hemorragia digestiva alta.

En pacientes con hemorragia masiva con repercusión hemodinámica (frecuencia cardíaca mayor de 100 ppm o PAS menor de 100 mm Hg), la arteriografía selectiva con eventual enteroscopia asistida por balón o intraoperatoria puede ser necesaria, dado que la colonoscopia está limitada por la imposibilidad de conseguir una correcta preparación del colon. La angiografía por TC con contraste intravenoso parece equivalente en la detección de hemorragia digestiva aguda y permite la selección de los pacientes con hemorragia activa que pueden beneficiarse de arteriografía selectiva y tratamiento angiográfico.

Con el término *hemorragia digestiva de origen incierto* se define la hemorragia persistente o recurrente cuyo origen no ha podido ser establecido tras la exploración endoscópica gastroduodenal y del colon. Cuando el origen de la hemorragia digestiva no es aparente tras la gastroscopia y la colonoscopia, se sospecha que el intestino delgado es el origen de la hemorragia. En niños y adultos jóvenes hay que explorar en primer lugar la posibilidad de hemorragia por divertículo de Meckel, mediante gammagrafía con pertecnetato de ^{99m}Tc. Si la gammagrafía es negativa y en pacientes adultos, la estrategia diagnóstica estará condicionada por la actividad y la gravedad de la hemorragia.

En la hemorragia recurrente autolimitada y en la hemorragia persistente de bajo débito la cápsula endoscópica es, por su eficacia diagnóstica y su seguridad, la opción inicial más razonable para la exploración del intestino delgado. La enteroscopia asistida por balón se reserva, en general, para los casos en los que la cápsula no haya podido establecer el diagnóstico o para el tratamiento de lesiones identificadas por la cápsula. En pacientes con hemorragia persistente grave o si estas exploraciones son negativas, se debe valorar la necesidad de arteriografía selectiva con angiografía por TC previa. Si esta exploración es diagnóstica, puede ensayarse tratamiento mediante embolización arterial o, en último término, indicar cirugía urgente. Si la arteriografía es negativa debe valorarse la enteroscopia asistida por balón o enteroscopia intraoperatoria. Esta decisión se basa, además de en la actividad de la hemorragia, en factores como la edad avanzada y la presencia de enfermedades asociadas, ya que en estos casos el riesgo de la exploración exhaustiva puede superar al del tratamiento conservador, si este permite una buena calidad de vida.

Tratamiento

Independientemente de la causa de la hemorragia, el objetivo inicial del tratamiento es la reanimación y el mantenimiento de la estabilidad hemodinámica con reposición de la volemia y la corrección de la anemia mediante transfusión sanguínea. No existen criterios absolutos para la indicación de transfusión sanguínea en la hemorragia digestiva baja. Aunque no se dispone de estudios controlados, la estrategia de transfusión sanguínea restrictiva parece también apropiada y se recomienda en guías recientes para el manejo de la hemorragia digestiva baja. Posteriormente, el tratamiento debe ser individualizado dependiendo de la causa, la gravedad y la evolución de la hemorragia y de factores como la edad y la comorbilidad. En la mayoría de los casos, la HDB es autolimitada y el tratamiento conservador es suficiente. Sin embargo, hasta en un 20% de los casos la hemorragia es persistente o recidivante y será necesaria la intervención terapéutica.

Aunque clásicamente la hemorragia persistente se ha controlado mediante cirugía, los avances endoscópicos y angiográficos ofrecen en la actualidad nuevas opciones terapéuticas. El tratamiento hemostático endoscópico puede realizarse cuando se identifica con seguridad el origen de la hemorragia por la identificación de la lesión con hemorragia activa o signos de hemorragia reciente. El tratamiento hemostático endoscópico con técnicas de inyección, coagulación o mecánicas con clips o ligadura con bandas elásticas ha demostrado su eficacia en la hemorragia por divertículos, lesiones vasculares o postpolipectomía. El tratamiento quirúrgico o angiográfico se reserva, en general, para los pacientes con hemorragia persistente en los que no se ha podido conseguir la hemostasia con otras técnicas. Aunque no existen criterios absolutos, la gravedad de la hemorragia, determinada por la persistencia de la hemorragia, la repercusión hemodinámica y/o los elevados requerimientos de transfusión sanguínea, es el factor principal para establecer la necesidad de tratamiento quirúrgico de urgencia. Sin embargo, otros factores como el riesgo quirúrgico individual por la edad avanzada y comorbilidad también contribuyen a esta decisión.

Los resultados del tratamiento quirúrgico son variables y dependen esencialmente del diagnóstico de certeza del origen del sangrado. Cuando

se ha identificado con seguridad el origen del sangrado, la resección segmentaria es una opción correcta, ya que se asocia a un bajo riesgo de recidiva y mortalidad. Por el contrario, cuando no es posible establecer con seguridad el origen de la hemorragia, la colectomía subtotal es el tratamiento de elección.

Hemorragia gastrointestinal oculta

El término *hemorragia oculta* alude a la presencia de sangre oculta en heces y/o anemia ferropénica. Estos pacientes generalmente se identifican mediante pruebas para la detección de sangre oculta en heces (SOH), por anemia ferropénica en analítica de rutina o, más excepcionalmente, por manifestaciones del síndrome anémico. El método más sencillo para la detección de hemorragia gastrointestinal oculta es la prueba del guayaco en heces. Sin embargo, los resultados obtenidos con esta prueba deben interpretarse con precaución, dado que son frecuentes tanto los resultados falsos positivos como los falsos negativos. Los falsos positivos pueden proceder de la ingesta de alimentos con actividad peroxidasa, como ciertos vegetales (tomate, rábano, zanahoria) y medicamentos que contienen hierro. Los falsos negativos se explican por el hecho de que la hemorragia digestiva crónica suele ser intermitente. Los test de SOH inmunoquímicos (SOH-I) se basan en una reacción antígeno-anticuerpo que detecta específicamente hemoglobina humana en las heces con mayor sensibilidad que el test de guayaco, para la detección de adenomas avanzados y cáncer colorrectal, por lo que han reemplazado a este último en el cribado de este tumor.

Los resultados de numerosos estudios muestran que las causas de hemorragia crónica oculta se localizan tan frecuentemente en el tracto esofagogastroduodenal como en el colon. El hallazgo de lesiones sincrónicas gastroduodenales y en el colon ocurre aproximadamente en el 6% de los pacientes.

En pacientes adultos, alrededor del 8% de las pérdidas sanguíneas ocultas por el tubo digestivo pueden atribuirse a la ingesta de salicilatos o AINE. Las causas más frecuentes de hemorragia oculta son la esofagitis por reflujo grado III-IV, la hernia de hiato de gran volumen, la úlcera gastroduodenal, el cáncer gástrico y las lesiones vasculares. Las lesiones de colon más frecuentes en la hemorragia oculta son el cáncer de colon, los pólipos y la angiodisplasia. Las neoplasias constituyen la causa de alrededor del 5% de todos los casos de hemorragia digestiva oculta, pero representan un porcentaje mucho más elevado si sólo se consideran los pacientes mayores

de 60 años. La angiodisplasia y los tumores son también las causas más frecuentes de intestino delgado.

Para el diagnóstico de la hemorragia crónica oculta se ha propuesto la colonoscopia y la gastroscopia para todos los pacientes. A pesar del examen endoscópico, el origen de la hemorragia oculta queda inexplicado hasta en un 52% de los casos. Si la colonoscopia y la gastroscopia son negativas, se aconseja realizar ferroterapia, ya que la anemia se resolverá y no recurrirá en la mayoría de los casos (entre un 71%-95% según las series). La exploración de intestino delgado está indicada en los pacientes con síntomas persistentes o en los que alguna evidencia clínica lo justifique.

Bibliografía especial

Gralnek IM, Dumonceau JM, Kuipers EJ. Diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy*. 2015;47:1–46.

Gralnek IM, Neeman Z, Strate LL. Acute lower gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med*. 2017;376:1054–1063.

Oakland K, Chadwick G, East JE, Guy R, Humphries A, Jairath V, et al. Diagnosis and management of acute lower gastrointestinal bleeding: guidelines from the British Society of Gastroenterology. *Gut*. 2019;68:776-89..

Sengupta N, Cifu AS. Management of Patients With Acute Lower Gastrointestinal Tract Bleeding. *JAMA*. 2018;320:86–87.

Villanueva C, Colomo A, Bosch A, Concepción M, Hernández-Gea V, Aracil C, et al. Transfusion for acute upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med*. 2013;368:1362–1363.

28

Enfermedades del peritoneo, del mesenterio y del epiplón

F. Gomollón García

Enfermedades del peritoneo

Las enfermedades peritoneales se pueden agrupar en tres grandes apartados: a) peritonitis; b) tumores peritoneales, y c) otras afecciones peritoneales poco frecuentes (cuadro 28-1). La ascitis se expone en el capítulo 30, Ictericias y enfermedades de las vías biliares, y capítulo 33, Hipertensión portal no cirrótica.

Cuadro 28-1 **Enfermedades del peritoneo**

Peritonitis

Infecciosas

- Peritonitis bacteriana secundaria
- Absceso peritoneal
- Peritonitis asociada a la diálisis peritoneal
- Peritonitis bacteriana espontánea
- Peritonitis en la enfermedad inflamatoria pélvica
- Peritonitis tuberculosa
- Peritonitis en los enfermos de sida e inmunodeprimidos
- Peritonitis micótica y parasitaria

No infecciosas

- Peritonitis granulomatosas
- Enfermedades del tejido conectivo y vasculitis
- Fiebre mediterránea familiar

Tumores peritoneales

- Mesotelioma
- Tumores metastásicos (carcinomatosis)
- Seudomixoma peritoneal

Enfermedades peritoneales poco frecuentes

- Peritonitis eosinofílica
- Endometriosis
- Leiomiomatosis múltiple
- Lipomatosis pélvica

Peritonitis

Peritonitis bacteriana secundaria

Se produce como consecuencia de la contaminación de la cavidad peritoneal por gérmenes procedentes del tracto gastrointestinal, el árbol biliar, el páncreas o el aparato genitourinario, o al paso de los mismos de los tejidos inflamados o por la perforación espontánea o traumática de estas vísceras. En otras ocasiones se debe a la ruptura de abscesos intraabdominales o a la contaminación externa por heridas o traumatismos penetrantes. La peritonitis consecutiva a la perforación del tracto digestivo es, en la gran mayoría de los casos, una infección polimicrobiana constituida por gérmenes gramnegativos aerobios (el más frecuente, *Escherichia coli*) y anaerobios (especie predominante, *Bacteroides fragilis*). No todos los agentes infecciosos tienen la misma patogenicidad, y *E. coli* destaca por su capacidad de producir bacteriemia. Las peritonitis de origen hospitalario, especialmente aquellas que siguen a una intervención y/o estancia en una unidad de cuidados intensivos, presentan con frecuencia contaminación por *Pseudomonas* spp., *Enterococcus* spp., *Staphylococcus*, especialmente resistentes a la meticilina, u hongos, en cuyo caso es más común la resistencia a los antibióticos (o antifúngicos) utilizados habitualmente. Se llama *peritonitis químicas* a las ocasionadas por agentes no bacterianos, aunque posteriormente se siguen siempre de contaminación por microorganismos. Las sustancias que habitualmente las producen son el contenido gástrico, el jugo pancreático, la bilis, la sangre, la orina y el bario. La gravedad de la infección peritoneal depende de numerosos factores, como la localización de la perforación (gástrica y duodenal de menor inóculo y la contaminación más tardía frente a intestino delgado y grueso, con mayor carga bacteriana y predominio de anaerobios) y el lugar

donde sucede la infección: comunitaria frente a la hospitalaria más grave. Sin embargo, el determinante fundamental de la gravedad es la duración del cuadro antes de instituir el tratamiento adecuado, que suele ser quirúrgico.

El *dolor* intenso y de presentación brusca es el síntoma más frecuente e importante, si bien puede ser poco intenso, o incluso estar ausente en pacientes muy jóvenes, ancianos, psicóticos o pacientes tratados con glucocorticoides, con ascitis, o en tratamiento antibiótico previo. Su localización depende de la enfermedad causal y del carácter difuso o localizado de la inflamación: en las peritonitis generalizadas suele localizarse al principio en relación con el proceso causal para luego extenderse al resto del abdomen. El dolor empeora con los movimientos y con la respiración, por lo que es habitual encontrar al paciente inmóvil, con respiración rápida y superficial y con las rodillas flexionadas. La presencia de dolor de hombros sugiere que la inflamación afecta al peritoneo diafragmático. Además, suele haber distensión abdominal, anorexia, náuseas, vómitos y cierre intestinal. Generalmente hay fiebre de 38 °C-40 °C, taquicardia e hipotensión. En las peritonitis generalizadas el *shock* suele estar presente. Los ruidos intestinales están disminuidos o ausentes, existe sensibilidad abdominal y contractura muscular involuntaria. La exploración física debe completarse con el examen rectal y vaginal, para detectar sensibilidad o masas en la región pelviana (v. cap. 18, Abdomen agudo). Los resultados del *laboratorio* muestran habitualmente leucocitosis con neutrofilia, aumento de lactato y procalcitonina, hemoconcentración y acidosis metabólica. La sensibilidad de estas determinaciones no llega nunca al 100% y su especificidad es baja.

En la *radiografía simple de abdomen* suele existir dilatación de asas intestinales. En caso de perforación se encuentra neumoperitoneo sólo en el 60%-75% de los enfermos, por lo que su ausencia en absoluto descarta el diagnóstico. La *TC* es más sensible (> 95%) y, por tanto, tiene un valor predictivo negativo mayor; actualmente es la técnica diagnóstica de elección, al revelar a menudo la etiología del proceso o demostrar un absceso. El *diagnóstico diferencial* con la peritonitis bacteriana espontánea (primaria) en pacientes con cirrosis hepática puede ser difícil de realizar sobre la base exclusivamente de los datos clínicos. La presencia de un líquido ascítico notablemente neutrofílico (> 10.000/µL), el carácter polimicrobiano de la infección, una concentración de proteínas totales

mayor de 10 g/L, con una diferencia seroascítica de albúmina inferior a 1,1, el descenso de los niveles de glucosa y el aumento de la lactato-deshidrogenasa son datos a favor de la peritonitis secundaria.

El *tratamiento principal* de la peritonitis bacteriana secundaria consiste en la intervención quirúrgica, si es posible con acceso laparoscópico, que tiene como objetivos básicos el control de la causa de la infección y el drenaje de la cavidad abdominal. Son también puntos clave la reposición de la volemia, la corrección de las alteraciones hidroelectrolíticas y la analgesia. La administración empírica de antibióticos debe iniciarse de forma precoz, sin perjuicio de obtener previamente muestras para cultivo (hemocultivo habitualmente). Según los antecedentes del paciente y de los patrones de resistencia locales se puede elegir entre varias opciones: piperacilina y tazobactam; un carbapenem (imipenem o meropenem); una combinación de ciprofloxacino y metronidazol; aztreonam y clindamicina, o bien un aminoglucósido y metronidazol (o clindamicina). El tratamiento de la infección por *Candida albicans* con fluconazol, o en casos seleccionados anfotericina B o caspofungina, debe realizarse en casos con infecciones abdominales recurrentes tras tratamiento antibiótico, en pacientes inmunodeprimidos y en abscesos candidiásicos. A pesar de los nuevos tratamientos antibióticos, la peritonitis secundaria tiene una elevada morbimortalidad. Los factores que influyen en la supervivencia son la demora en el diagnóstico y el tratamiento, el lugar de la perforación, la infección postoperatoria, el estado nutricional, la afección multiorgánica y la edad. La mortalidad por perforación libre del colon se sitúa entre el 20% y el 40%, mientras que la debida a una perforación ulcerosa es inferior al 10%.

Absceso intraperitoneal

Se trata de una colección encapsulada de tejido necrótico, gérmenes, leucocitos y líquido peritoneal, localizada en uno de los espacios de la cavidad peritoneal o entre asas intestinales y epiplón, que contribuyen junto con el tejido fibroso a formar su pared. Se origina como resultado de la evolución de una peritonitis generalizada o como consecuencia de la localización eficaz de una enfermedad contigua. Sus causas más frecuentes son apendicitis, diverticulitis, pancreatitis, lesiones del árbol biliar, úlcera

péptica perforada, cirugía abdominal previa, traumatismos, ingesta de cuerpos extraños y, especialmente, la enfermedad de Crohn. La bacteriología es polimicrobiana, similar a la descrita anteriormente en la peritonitis.

Aunque el *cuadro clínico* está constituido por dolor abdominal, fiebre, afección del estado general y, menos a menudo, masa palpable, estos hallazgos no siempre están presentes, por lo que se debe mantener un alto índice de sospecha, especialmente en el postoperatorio de cirugía abdominal. La fiebre, con frecuencia en picos y precedida de escalofríos, es el síntoma común e inicial. Los abscesos que no están en contacto con el peritoneo parietal provocan un dolor visceral mal definido que no se acompaña de signos de irritación peritoneal, y en aquellos situados entre las asas intestinales, el espacio subfrénico o la pelvis es difícil o imposible detectar la presencia de masa abdominal. En los abscesos pelvianos, el examen rectal o vaginal puede revelar la existencia de dolor o masa sensible. Los abscesos subfrénicos ocasionan a veces dolor de hombros e hipo por irritación diafragmática, los situados en la proximidad del colon pueden ocasionar diarrea, y los que están en contacto con la vejiga, disuria o polaquiuria.

Entre los datos de *laboratorio* habitualmente destaca leucocitosis, no siempre presente, y anemia normocítica. Aunque hay a veces hallazgos en la radiología simple, su valor predictivo negativo es claramente insuficiente, por lo que la *ecografía* y, especialmente, la *TC* abdominales constituyen las técnicas diagnósticas más adecuadas. Habitualmente se prefiere la TC por cuanto tiene mayor sensibilidad diagnóstica, superior al 95%, y no resulta interferida por la interposición de gas, heridas operatorias o drenajes, ofrece una completa y rápida evaluación del abdomen y pelvis, y es el mejor procedimiento para visualizar los abscesos subdiafragmáticos, retroperitoneales y centroabdominales. Ambas técnicas ofrecen la posibilidad de realizar punciones dirigidas para confirmar el diagnóstico. Las ecografías transvaginal y rectal son de gran eficacia en el estudio de los abscesos pélvicos.

El *tratamiento* del absceso intraperitoneal consiste en su drenaje asociado a antibioterapia apropiada y seguimiento riguroso posterior para garantizar su resolución. El abordaje quirúrgico, otrora obligatorio, se reserva hoy para los fracasos del drenaje percutáneo guiado por ecografía y/o TC que tiene

éxito entre el 75%-90%, con baja tasa de complicaciones; o para cuando hay entidades asociadas que requieren cirugía. El régimen antibiótico aconsejado es similar al de la peritonitis bacteriana secundaria.

Peritonitis asociada a diálisis peritoneal

Esta forma de peritonitis secundaria es la complicación más frecuente de la diálisis peritoneal. Su incidencia aproximada es de 1,4 episodios por enfermo y año. La infección ocurre generalmente a través de la luz del catéter o por su trayecto por el orificio de salida o túnel subcutáneo. Esto justifica que sean las bacterias habituales de la piel, como *Staphylococcus epidermidis* y *aureus* y *Streptococcus viridans*, las responsables de alrededor del 80% de los casos. Otras vías de contaminación son la hematógena y la traslocación bacteriana intestinal. Las bacterias gramnegativas (*E. coli* y *P. aeruginosa*) constituyen el segundo grupo de gérmenes en orden de frecuencia. En raras ocasiones puede deberse a microorganismos anaerobios (cuando la infección es polimicrobiana debe sospecharse perforación intestinal u otra enfermedad intraabdominal), y sobre todo en pacientes inmunodeprimidos con peritonitis recurrente o tratamientos antibióticos de amplio espectro previos, la infección puede estar causada por micobacterias, *Candida* u otros hongos.

El *cuadro clínico* se define por la presencia de fiebre, dolor, sensibilidad abdominal (80%) y leucocitosis. Existen pacientes asintomáticos en los que la infección sólo se pone de manifiesto por la turbidez del líquido peritoneal, dato presente en el 98% de los casos. La presencia de un líquido turbio, con un recuento superior a 100 leucocitos/dL, de los que más del 50% son polimorfonucleares, sugiere fuertemente el diagnóstico. Este se confirmará por la presencia de los gérmenes en el cultivo del líquido ascítico, más eficiente si se lleva a cabo en medio para hemocultivo.

El *tratamiento* consiste en la administración intraperitoneal de antibióticos, asociada en algunos casos a su prescripción oral o intravenosa. Habitualmente se emplean vancomicina, teicoplanina y cefalosporinas de tercera generación. Las tasas de respuesta oscilan entre el 82% y el 100%, y la mortalidad es inferior al 1%. Si después de 5 días los cultivos son todavía positivos, se recomienda retirar el catéter, especialmente si existe también infección del orificio de salida del catéter por el mismo germen.

Peritonitis bacteriana espontánea

Véase el capítulo 32, Cirrosis hepática descompensada.

Peritonitis en la enfermedad inflamatoria pélvica

La peritonitis en la enfermedad inflamatoria pélvica (EIP) es secundaria a la contaminación de la cavidad peritoneal a partir de una infección ascendente del aparato genital femenino. En la mayoría de los casos, la infección se transmite sexualmente, y en más de las tres cuartas partes los microorganismos son *Neisseria gonorrhoeae* y *Chlamydia trachomatis.* Los síntomas y signos suelen limitarse a la pelvis (dolor hipogástrico, hipersensibilidad anexial, leucorrea), pero también pueden ser generalizados con fiebre, dolor y sensibilidad abdominal. Las mujeres con EIP aguda pueden presentar perihepatitis, que constituye el *síndrome de Fitz-Hugh-Curtis.* Este cuadro clínico se caracteriza por dolor y sensibilidad en hipocondrio derecho asociados o no a flujo vaginal, ascitis, roce hepático y fiebre. El líquido ascítico es rico en leucocitos y tiene una elevada concentración de proteínas. La biopsia endometrial, la laparoscopia y la constatación de la infección por gérmenes característicos son los procedimientos que conducen al diagnóstico. Como tratamiento se han propuesto diversas combinaciones de antibióticos, entre las cuales la asociación de cefoxitina (2 g/6 h i.v.) y doxiciclina (100 mg/12 h p.o. o i.v.) se ha mostrado muy eficaz.

Peritonitis tuberculosa

Aunque se trata de una enfermedad poco común en los países occidentales, representa el 4%-11% de las formas extrapulmonares de la tuberculosis, y en España ocupa la tercera causa de ascitis después de la cirrótica y la neoplásica. Además, en los últimos años su frecuencia ha aumentado debido al incremento de la inmigración desde zonas endémicas y al mayor número de personas infectadas por HIV y de pacientes inmunodeprimidos o sometidos a terapia inmunomoduladora, por ejemplo, con el uso de anticuerpos anti-TNF-α. En esta «nueva tuberculosis», las manifestaciones extrapulmonares de la enfermedad son más frecuentes y pueden presentarse hasta en el 50% de los casos. La tuberculosis peritoneal es siempre secundaria y aparece como consecuencia de: a) la reactivación de un foco

peritoneal latente resultante de una siembra hematógena anterior; b) la diseminación hematógena de una tuberculosis pulmonar activa o miliar generalizada, y c) la extensión por contigüidad desde un foco adyacente a la cavidad peritoneal (intestino, adenopatías, aparato genital femenino).

El *cuadro clínico* se define por sensación de distensión abdominal (82%), fiebre (74%), dolor y sensibilidad abdominal (58%) y un síndrome tóxico general con anorexia y pérdida de peso (62%). La ascitis es el hallazgo físico más frecuente y se encuentra en más del 95% de los casos. La prueba de la reacción cutánea a la tuberculina es negativa en alrededor del 30% de los pacientes. La radiografía de tórax detecta lesiones pulmonares o pleurales en aproximadamente la mitad de los enfermos. Por ello, sólo mantener un alto índice de sospecha puede ayudar al diagnóstico. El *análisis del líquido ascítico* muestra, de forma característica, una elevada concentración de proteínas totales (> 30 g/L), con una diferencia seroascítica de albúmina inferior a 1,1 y aumento de leucocitos (1.000-3.000/µL), con claro predominio de linfocitos, que suele ser superior al 75%. La determinación de la enzima adenosindesaminasa (ADA) ha mostrado una sensibilidad y especificidad del 100%, y 96%, respectivamente, para un nivel de corte superior a 33 U/L, aunque estos resultados no han sido tan brillantes en estudios realizados en países no endémicos (occidentales), y en pacientes cirróticos la sensibilidad de la prueba parece ser menor. Es frecuente una elevación de los niveles de CA 125, que puede dificultar el diagnóstico diferencial con el tumor ovárico. La tinción de Ziehl es positiva en el 3%-5% de los pacientes y el cultivo tradicional, además de lento (4-8 semanas), es poco sensible (20%). El mejor rendimiento se obtiene combinando la determinación de ADA con los nuevos métodos basados en ensayos inmunológicos y/o determinaciones mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) *multiplex.*

La ecografía y la TC son exploraciones que ofrecen hallazgos inespecíficos como ascitis de alta densidad, presencia de adenopatías mesentéricas y engrosamiento del mesenterio y epiplón. Sin embargo, la técnica más eficaz es la laparoscopia. La visión de la cavidad peritoneal permite el diagnóstico hasta en el 95% de los casos, porcentaje que aumenta prácticamente al 100% con la toma de biopsias para estudio histológico. En presencia de ascitis, el *diagnóstico diferencial* se plantea fundamentalmente con las ascitis malignas consecutivas a neoplasias peritoneales primarias o

secundarias, especialmente ováricas. En este caso, una citología positiva para malignidad o la realización de una laparoscopia, si el examen anterior fuese negativo, establecerán el diagnóstico. La peritonitis tuberculosa es especialmente frecuente en la cirrosis hepática, sobre todo alcohólica, y en estos pacientes su diagnóstico es más difícil, pues la incidencia de dolor abdominal, fiebre y tuberculina positiva es menor. Por otra parte, las características del líquido ascítico no siempre son las habituales de esta enfermedad, y este líquido puede presentar un nivel bajo en proteínas, un menor predominio linfocitario y una sensibilidad inferior para la ADA. En estos casos es necesario un alto grado de sospecha clínica para poner en marcha los exámenes complementarios (laparoscopia) que permitan un diagnóstico.

El *tratamiento* es el mismo que el utilizado para la tuberculosis pulmonar. Si se realiza de forma precoz, el porcentaje de éxitos es muy elevado y el de recaídas, inferior al 5%.

Peritonitis en pacientes con sida y otros pacientes inmunodeprimidos

En los pacientes con sida y en inmunodeprimidos, el peritoneo puede infectarse por un gran número de gérmenes como CMV, *Pneumocystis jiroveci*, *Microsporidia*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* y micobacterias (*M. tuberculosis* y *M. avium-intracellulare*). También son más frecuentes que en la población general las neoplasias como linfomas no hodgkinianos y sarcoma de Kaposi. Estos procesos se manifiestan clínicamente por dolor abdominal, fiebre y ascitis, que se caracteriza por su elevado contenido proteico. En estos pacientes es frecuente la enfermedad hepática crónica (virus de la hepatitis B, C y D, y alcoholismo), por lo que la ascitis puede deberse también a hipertensión portal y presentar su patrón analítico característico y el riesgo de desarrollar peritonitis bacteriana espontánea. Alrededor del 6% de los pacientes con sida explorados ecográficamente tiene ascitis de uno u otro origen, por lo que es prácticamente obligado descartar en estos pacientes todas las causas que pueden dar lugar a este síndrome.

Otras peritonitis

La *peritonitis micótica* se observa cada vez más a menudo, y en la mayoría de los casos se debe a una infección causada por *C. albicans*. En raras ocasiones se han descrito peritonitis por *Histoplasma capsulatum*, *Cryptococcus neoformans* o *Coccidioides immitis*. La candidiasis peritoneal es habitualmente secundaria a contaminación por perforación del tracto gastrointestinal, cirugía o el uso de catéteres permanentes (diálisis peritoneal). Los estados de inmunodeficiencia favorecen su aparición. *Candida* puede aislarse tras la inyección de líquido ascítico en frascos de hemocultivo. El tratamiento consiste en la eliminación del foco causal y en la administración de anfotericina B, fluconazol o caspofungina.

Se han descrito casos excepcionales de *peritonitis parasitaria* en esquistosomiasis, oxiuriasis, ascaridiasis, amebiasis y estrongiloidiasis. Aunque rara, la hidatidosis peritoneal todavía existe en nuestro país. Las manifestaciones clínicas más habituales son dolor, palpación de masas abdominales y reacciones anafilácticas. El tratamiento médico es poco efectivo y, siempre que sea posible, debe procederse a la intervención quirúrgica.

Las denominadas *peritonitis granulomatosas* son el resultado de la respuesta inflamatoria peritoneal a una gran variedad de estímulos como agentes infecciosos (micobacterias, hongos o parásitos) o cuerpos extraños (bario, polvos de talco o de almidón procedentes de guantes quirúrgicos). Excepcionalmente pueden presentarse en la sarcoidosis o la enfermedad de Crohn. La peritonitis por polvo de almidón se caracteriza por un cuadro de dolor, sensibilidad abdominal, febrícula y, en ocasiones, ascitis que aparece a las 2-4 semanas de la intervención quirúrgica para remitir de forma espontánea en 10-14 días. Su incidencia ha disminuido drásticamente con el uso de otros lubrificantes para los guantes quirúrgicos. La peritonitis puede ser una manifestación clínica poco común del *lupus eritematoso sistémico* y de la *esclerodermia*, y es excepcional en las *vasculitis* como la poliarteritis nudosa, la granulomatosis eosinofílica con poliangitis o el síndrome de Schönlein-Henoch. La *fiebre mediterránea familiar* se caracteriza por episodios recurrentes de fiebre y poliserositis, entre las cuales la peritonitis es prácticamente constante a lo largo de su curso evolutivo.

Tumores peritoneales

Mesotelioma

Este tumor procede del mesotelio o del tejido conectivo subepitelial. La gran mayoría de los mesoteliomas peritoneales son malignos e histológicamente se distinguen tres tipos: epiteliales (67% de los casos), sarcomatoides (7%) y formas mixtas (26%). Predominan en el varón (4:1) y su máxima incidencia ocurre entre los 50-75 años. Su aparición está asociada, en la mayoría de los casos (70%-80%), a la exposición al asbesto, con un tiempo medio de latencia de 30-40 años.

Los *síntomas* más comunes son dolor, distensión abdominal, ascitis (90%) y masas abdominales, a los que pueden añadirse manifestaciones de obstrucción intestinal, pérdida de peso y fiebre. La presencia de alteraciones pleuropulmonares originadas por el asbesto es frecuente y su demostración por radiología o TC torácica sirve para sugerir el diagnóstico. La ecografía, la TC o la RM pueden poner de manifiesto ascitis, masas intraabdominales y nódulos peritoneales. La TC y la RM son capaces, además, de demostrar la existencia de engrosamiento peritoneal y mesentérico y la ausencia habitual de invasión local o metastásica a distancia, aunque el diagnóstico debe confirmarse histológicamente. El *tratamiento* no está estandarizado y la cirugía, la quimioterapia o la radioterapia aisladas son poco efectivas. Se consideraba que su evolución era inevitablemente mortal, con una supervivencia media de sólo 8 a 12 meses, y casos excepcionales de sobrevida más prolongada. Sin embargo, el uso de cirugía citorreductora y quimioterapia intraperitoneal en centros de referencia ha mejorado claramente el pronóstico, con algunas series con una supervivencia superior al 50% a los 5 años.

Metástasis (carcinomatosis peritoneal)

La afección metastásica del peritoneo es un hecho frecuente, lo que condiciona que sea el tumor peritoneal más común. Las neoplasias que habitualmente originan siembras peritoneales son los carcinomas digestivos (colon, estómago, páncreas) y del aparato genital femenino (ovario y endometrio). Entre las extraabdominales predominan los cánceres de mama y pulmón. Otras neoplasias que pueden raramente metastatizar en el peritoneo son sarcomas, linfomas, leucemias y mielomas. Los hallazgos clínicos más frecuentes son la ascitis y el dolor abdominal difuso, y los

síntomas de obstrucción intestinal. La paracentesis es de gran utilidad diagnóstica. La existencia de ascitis hemorrágica (5%-10%) es sugerente pero no diagnóstica. El análisis del líquido ascítico suele tener una alta celularidad, con predominio de hematíes y unos leucocitos entre 2.000-3.000/µL. La concentración de proteínas es superior a 25 g/L y la diferencia seroascítica de albúmina, inferior a 1,1/L. La citología es positiva para malignidad en el 93%-100% de los casos y tiene una alta especificidad, por lo que constituye el examen más rentable. El CA 125 puede estar desproporcionadamente elevado en el cáncer de ovario y sugerir este diagnóstico. La obstrucción neoplásica de los conductos linfáticos ocasiona una ascitis quilosa. La ecografía, la TC y la RM son de gran utilidad para confirmar la presencia de ascitis y pueden orientar hacia la malignidad. En algunos casos, la PET puede ser la única técnica capaz de detectar metástasis peritoneales. Si las exploraciones anteriores no son concluyentes, especialmente cuando la citología es negativa, la laparoscopia con toma de biopsia dirigida establecerá el diagnóstico definitivo.

La carcinomatosis peritoneal es indicativa de neoplasia avanzada diseminada y, en consecuencia, su pronóstico no es bueno. El tratamiento va fundamentalmente encaminado a prolongar la supervivencia y reducir la ascitis y malestar que ocasiona. Los diuréticos no son efectivos en estos pacientes. La paracentesis de importantes cantidades de líquido ascítico se tolera bien y alivia transitoriamente las molestias abdominales. La intervención quirúrgica puede estar indicada para paliar las complicaciones, como obstrucción intestinal. No obstante, siempre hay que evaluar la posibilidad de realizar procedimientos de peritonectomía y resecciones viscerales, junto con quimioterapia intraperitoneal y/o sistémica, en centros de referencia. Estos tratamientos han obtenido buenos resultados para erradicar las lesiones peritoneales y controlar el tumor primario y las recurrencias en pacientes con tumores ováricos y, en ocasiones, de origen digestivo.

Seudomixoma peritoneal (tumores mucinosos peritoneales)

El seudomixoma es una forma especial de tumor peritoneal caracterizado por la presencia, dentro de la cavidad abdominal, de un material gelatinoso

constituido por mucina. El término *seudomixoma peritoneal* debe reservarse para el grupo de pacientes en los que la mucina extracelular y la fibrosis reactiva resultan de la ruptura y diseminación no invasiva de un adenoma mucinoso apendicular. Estos enfermos deben diferenciarse de aquellos pacientes con ascitis mucinosa procedente de la diseminación de carcinomas invasivos con alto grado de malignidad (carcinomatosis mucinosa peritoneal) y de carcinomas bien diferenciados de bajo grado de malignidad y poco invasivos del aparato digestivo (apéndice, colon, intestino delgado, estómago) o del ovario. Esta separación es importante porque conlleva consecuencias pronósticas y terapéuticas. La supervivencia a los 5 años en cada uno de estos grupos es de alrededor del 84,7% y 38%, respectivamente. El curso clínico del seudomixoma peritoneal y de los carcinomas mucinosos de baja malignidad (difíciles de separar histológica y clínicamente) es lento e indolente, y está definido por la presencia de distensión abdominal progresiva. En la zona apendicular u ovárica se puede palpar una masa tumoral. Los hallazgos ecográficos y, sobre todo, de la TC abdominal son muy útiles para sugerir el diagnóstico y para indicar y planificar la cirugía. El diagnóstico definitivo se establece por laparoscopia o laparotomía al demostrar la ascitis gelatinosa característica. El tratamiento indicado es la extirpación del tumor, que puede ser extraordinariamente laboriosa, acompañada de irrigación copiosa del peritoneo con dextrano. Recientes publicaciones de series observacionales refieren buenos resultados con una operación citorreductora (peritonectomía y resección visceral adaptada a cada caso), seguida de quimioterapia intraperitoneal, con supervivencias superiores al 80% a los 5 años en algunas series.

Otras enfermedades peritoneales

En la *gastroenteritis eosinófila* se puede afectar, infrecuentemente, el peritoneo, con presencia de una ascitis con un elevado número de eosinófilos, por lo general superior al 50%. La comunicación del aparato genital femenino con la cavidad peritoneal a través de las trompas justifica la presencia esporádica de implantes endometriales *(endometriosis)*, probablemente por un mecanismo de menstruación retrógrada (v. cap. 24, Otras enfermedades intestinales). Este proceso, que puede ocasionar dolor pélvico crónico, no suele tener habitualmente relevancia por sus

manifestaciones clínicas, pero puede plantear problemas de diagnóstico diferencial con otros tumores peritoneales. La laparoscopia, con toma de biopsia, es de gran utilidad diagnóstica y terapéutica.

La cavidad peritoneal puede también ser asiento excepcional de tumores benignos de fibras musculares lisas (leiomiomatosis múltiple), de implantes esplénicos postraumáticos (esplenosis) o de depósitos de grasa normal localizados en los espacios perirrectal o perivesical (lipomatosis pélvica).

Enfermedades del mesenterio y del epiplón

Hemorragia mesentérica

Suele tener como causa el tratamiento anticoagulante crónico o traumatismos abdominales. La clínica consiste en dolor, síntomas obstructivos y masa abdominal palpable. La radiología con contraste puede demostrar separación y desplazamiento de las asas intestinales y signos de hemorragia submucosa. La ecografía y la TC abdominal revelan la presencia de una masa originada por la colección hemática. Su carácter homogéneo e hiperdenso en la fase inicial es muy sugestivo de esta lesión en la TC. El tratamiento consiste en la supresión de la medicación anticoagulante. Algunos hematomas traumáticos requieren intervención quirúrgica.

Enfermedades inflamatorias del mesenterio

Estas enfermedades son probablemente aspectos diferentes de un mismo espectro inflamatorio crónico inespecífico del mesenterio, que empieza a ser considerado como un órgano independiente. La paniculitis mesentérica representa la fase inflamatoria del tejido adiposo, y la mesenteritis retráctil, el estadio fibrótico final. A estos dos procesos hay que añadir la fibrosis retroperitoneal con la que frecuentemente se solapan clínica e histológicamente, y la cada vez más definida contribución del mesenterio al desarrollo de la enfermedad de Crohn.

La *paniculitis mesentérica* se manifiesta como un engrosamiento del mesenterio, que aparece infiltrado de forma difusa o en forma de una masa única o múltiple. Microscópicamente existe inflamación crónica, infiltración y necrosis grasa con macrófagos cargados de lípidos, fibrosis y, en ocasiones, calcificación. En la *mesenteritis retráctil*, el mesenterio está engrosado y retraído por la fibrosis y presenta frecuentes adherencias con el peritoneo. La retracción mesentérica hacia su raíz puede causar angulaciones y estenosis de las asas intestinales, trombosis venosa y

obstrucción de los vasos linfáticos. En el microscopio se encuentran proliferación de tejido fibroso, calcificaciones, escaso componente inflamatorio y disminución de la grasa mesentérica.

Estas enfermedades inciden con mayor frecuencia en la mujer y suelen presentarse en la edad adulta. El síntoma más constante es el dolor abdominal, al que con frecuencia se asocian vómitos, pérdida de peso, fiebre y alteraciones del hábito intestinal. El hallazgo físico más común es la presencia de una masa abdominal sensible. En la mesenteritis retráctil pueden añadirse síntomas y signos de obstrucción intestinal y ureteral. La interrupción del drenaje linfático puede ocasionar enteropatía perdedora de proteínas o, incluso, ascitis quilosa. La TC y la RM pueden establecer el diagnóstico y facilitar la toma de biopsia. Sin embargo, la laparoscopia o la laparotomía son las que permiten realizar el diagnóstico definitivo. Los glucocorticoides e inmunodepresores (azatioprina y ciclosporina) han sido eficaces en raras ocasiones. Se han comunicado casos aislados de respuesta a la progesterona, tal vez por un efecto antifibrogénico. La intervención quirúrgica se reserva para establecer el diagnóstico (si no se ha efectuado por otros procedimientos) y resolver complicaciones como la obstrucción intestinal y ureteral.

Torsión e infarto del epiplón

La *torsión del epiplón* mayor es una rara afección que suele presentarse en la edad adulta y cuyo síntoma principal es la existencia de dolor localizado en el hemiabdomen derecho, en el 80% de los casos, en el cuadrante inferior. Alrededor de la mitad de estos pacientes presenta náuseas, vómitos, fiebre, masa palpable y leucocitosis. En algunos casos puede haber signos de irritación peritoneal. Con este cuadro clínico puede hacerse el diagnóstico erróneo de apendicitis o colecistitis aguda, y someter al paciente a laparotomía de urgencia, para encontrarse un epiplón con edema, ingurgitación vascular y, habitualmente, gangrena. La exéresis del omento es curativa.

El *infarto del epiplón* predomina en niños y adultos jóvenes y tiene expresión clínica similar, que suele también conducir al diagnóstico erróneo de apendicitis o colecistitis aguda. La laparotomía revela un epiplón

engrosado con un área infartada, por lo general en su lado derecho. El tratamiento consiste en la extirpación del segmento necrosado.

Quistes y tumores del mesenterio y del epiplón

Los *quistes* son formaciones poco comunes que se localizan en el mesenterio con una frecuencia cinco veces mayor que en el epiplón. En la mayoría de los casos se trata de quistes linfáticos de origen embrionario (linfangiomas) resultantes del crecimiento progresivo de tejido linfático congénitamente malformado. En algunos quistes se ha invocado un origen traumático, infeccioso o neoplásico. Su sintomatología es inespecífica, y puede ser aguda si hay alguna complicación local (hemorragia). Se diagnostican por ecografía y/o TC. El tratamiento consiste en la extirpación completa de la lesión.

Los *tumores primarios* del mesenterio y del epiplón son excepcionales e histológicamente pueden derivar de cualquier elemento celular que los constituye. Alrededor de 2/3 de los tumores son benignos. La lesión tumoral benigna más frecuente es el fibroma, seguida del leiomioma y el lipoma. Entre los tumores malignos los más comunes son el fibrosarcoma y el leiomiosarcoma. Los síntomas son inespecíficos y el diagnóstico se basa en el estudio anatomopatológico de la lesión. El único tratamiento eficaz es la resección quirúrgica.

Bibliografía especial

Morales-Soriano B, Esteve-Pérez N, Segura-Sampedro JJ, Cascales-Campos P, Barrios P. Current practice in cytoreductive surgery and HIPEC for metastatic peritoneal disease: Spanish multicentric survey. *Eur J Surg Oncol*. 2018;44:228–236.

Rivera ED, Coffey JC, Walsh D, Ehrenpreis ED. The Mesentery. Sustemic Inflammation, and Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2019;25:226–234.

Ross JT, Matthay MA, Harris HW. Secondary peritonitis: principles of diagnosis and intervention. *BMJ*. 2018;361:k1407.

Wyers SG, Matthews JB. Surgical peritonitis and other diseases of the peritoneum, mesentery, omentum and diaphragm. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, eds. *Sleisneger and Fordtran's Gastrointestinal and liver disease*. 10th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2016:636–648.

Bibliografía general

Arias A, González-Cervera J, Tenias JM, Lucendo AJ. Efficacy of dietary interventions for inducing histologic remission in patients with eosinophilic esophagitis: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2014;146:1639–1648.

Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND. Tumours of the pancreas. En: World Health Organization, ed. Classification of tumours of the digestive system, 4th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2010. p. 314-19.

Brandt LJ, Boley SJ. AGA technical review on intestinal ischemia. American Gastrointestinal Association. *Gastroenterology*. 2000;118:954–968.

Gabrielli M, D'Angelo G, Di Rienzo T, Scarpellini E, Ojetti V. Diagnosis of small intestinal bacterial overgrowth in the clinical practice. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013;17(Suppl 2):30–35.

González MD, Wilen CB, Burnham CA. Markers of Intestinal Inflammation for the Diagnosis of Infectious Gastroenteritis. *Clin Lab Med*. 2015;35:333–344.

Lanas A, Carrera-Lasfuentes P, Arguedas Y, García S, Bujanda L, Calvet X, et al. Risk of upper and lower gastrointestinal bleeding in patients taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antiplatelet agents, or anticoagulants. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13:906–912.

Madani FM, Kuperstein AS. Normal variations of oral anatomy and common oral soft tissue lesions: evaluation and management. *Med Clin North Am*. 2014;98:1281–1298.

Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon AT, Bazzoli F, European Helicobacter Study Groupet al. Management of Helicobacter pylori infection-the Maastricht IV/Florence Consensus Report. *Gut*. 2012;61:646–664.

Mocellin S, Marchet A, Nitti D. EUS for the staging of gastric cancer: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc*. 2011;73:1122–1134.

Münch A, Aust D, Bohr J, Bonderup O, Fernández Bañares F, Hjortswang H, et al. ; European Microscopic Colitis Group. Microscopic colitis: current status, present and future challenges: statements of the European Microscopic Colitis Group. *J Crohns Colitis*. 2012;6:932–945.

Necchi V, Candusso ME, Tava F, Luinetti O, Ventura U, Fiocca R, et al. Intracellular, intercellular, and stromal invasion of gastric mucosa, preneoplastic lesions, and cancer by Helicobacter pylori. *Gastroenterology*. 2007;132:1009–1023.

O'Neill E, Hammond N, Miller FH. MR imaging of the pancreas. *Radiol Clin North Am*. 2014;52:757–777.

Ortiz H. *Cirugía colorrectal. Guías clínicas de la Asociación Española de Cirujanos*. 2. ª ed. Madrid: Arán Ediciones; 2012.

Panés J, Bouhnik Y, Reinisch W, Stoker J, Taylor SA, Baumgart DC, et al. Imaging techniques for assessment of inflammatory bowel disease: joint ECCO and ESGAR evidence-based consensus guidelines. *J Crohns Colitis*. 2013;7:556–585.

Schmidt A, Gölder S, Goetz M, Meining A, Lau J, von Delius S, et al. Over-the-Scope Clips Are More Effective Than Standard Endoscopic Therapy for Patients With Recurrent Bleeding of Peptic Ulcers. *Gastroenterology*. 2018;155:674–686.

SCOAP SCOAP, Cuschieri J, Florence M, Flum DR, Jurkovich GJ, Lin P, et al. Negative appendectomy and imaging accuracy in the Washington State Surgical Care and Outcomes

Assessment Program. *Ann Surg*. 2008;248:557–563.

Sperry SL, Crockett SD, Miller CB, Shaheen NJ, Dellon ES. Esophageal foreign-body impactions: epidemiology, time trends, and the impact of the increasing prevalence of eosinophilic esophagitis. *Gastrointestinal Endosc*. 2011;74:985–991.

Strate LL, Gralnek IM. American College of Gastroenterology Clinical Guideline: management of patients with acute lower gastrointestinal bleeding. *Am J Gastroenterol*. 2016;111:459–474.

Tack J, Talley NJ, Camilleri M, Holtmann G, Hu P, Malagelada JR, et al. Functional gastroduodenal disorders. *Gastroenterology*. 2006;130:1466–1479.

Talley NJ, Vakil NB, Moayyedi P. American gastroenterological association technical review on the evaluation of dyspepsia. *Gastroenterology*. 2005;129:1756–1780.

Thrash B, Patel M, Shah KR, Boland CR, Menter A. Cutaneous manifestations of gastrointestinal disease. *J Am Acad Dermatol*. 2013;68: 211.e1-e33.

Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R. Global Consensus Group The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:1900–1920.

Van Santvoort HC, Besselink MG, Bakker OJ, Hofker HS, Boermeester MA, Dejong CH, Dutch Pancreatitis Study Groupet al. A step-up approach or open necrosectomy for necrotizing pancreatitis. *N Engl J Med*. 2010;362:1491–1502.

Wainwright CE, Elborn JS, Ramsey BW, Marigowda G, Huang X, Cipolli M, et al. Lumacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del CFTR. *N Engl J Med*. 2015;373:220–231.

Yates RB, Hinojosa MW, Wright AS, Pellegrini CA, Oelschlager BK. Laparoscopic gastropexy relieves symptoms of obstructed gastric volvulus in high-operative risk patients. *Am J Surg*. 2015;209:875–880.

PARTE II
Hepatología

X. Forns Bernhardt

R. J. Andrade Bellido
M. Arrese
R. Bataller Alberola
A. Berzigotti
J. Bruix Tudó
M. Buti Ferret
J. Caballería Rovira
J. Colmenero Arroyo
G. Crespo Conde
J. Crespo García
À. Escorsell Mañosa
R. Esteban Mur
J. Fernández Gómez
A. Forner González
X. Forns Bernhardt
J. C. García-Pagán
J. Genescí Ferrer
P. Ginès Gibert
I. Graupera García-Milí
V. Hernández Gea
J. I. Herrero Santos
S. Lens García
M. C. Londoño
Z. Mariño Méndez
M. Navasa Anadón
A. Parés Darnaculleta
M. Romero Gómez

E. Solí Vergés

Capítulo 29: Generalidades
Capítulo 30: Ictericias y enfermedades de las vías biliares
Capítulo 31: Cirrosis hepática
Capítulo 32: Cirrosis hepática descompensada
Capítulo 33: Hipertensión portal no cirrótica
Capítulo 34: Hepatitis vírica aguda
Capítulo 35: Hepatitis vírica crónica
Capítulo 36: Hepatopatías por tóxicos y medicamentos
Capítulo 37: Insuficiencia hepática aguda
Capítulo 38: Hepatopatías autoinmunes y colestasis crónicas
Capítulo 39: Enfermedad hepática alcohólica
Capítulo 40: Enfermedad hepática por depósito de grasa
Capítulo 41: Enfermedades genéticas del hígado
Capítulo 42: Tumores del hígado
Capítulo 43: Trasplante hepático
Capítulo 44: Hígado y enfermedades sistémicas e infecciosas
Capítulo 45: Hígado y embarazo

29

Generalidades

A. Berzigotti

M. Navasa Anadón

Generalidades

Las manifestaciones clínicas de los pacientes con enfermedades hepáticas son muy diversas, y van desde el paciente asintomático con alteraciones en los análisis de laboratorio hasta la insuficiencia hepática rápidamente progresiva. Este amplio espectro de manifestaciones clínicas tiene que ver con la gran variedad de procesos fisiopatológicos que pueden afectar al hígado y, en parte, a la gran capacidad de reserva funcional del mismo, lo que puede enmascarar una lesión relativamente importante. Aproximadamente un 40% de los pacientes con cirrosis hepática están asintomáticos, pero, una vez que aparecen los síntomas, el pronóstico es malo. La cirrosis y la enfermedad hepática crónica fueron responsables del 1,2% de las defunciones en España en 2011, con una tasa de mortalidad de 10 por cada 100.000 habitantes.

Anatomía

Anatomía macroscópica

El hígado, la víscera de mayor tamaño del organismo, pesa en el adulto unos 1.500 g. Ocupa una posición fundamental, pues se halla interpuesto entre la corriente sanguínea que proviene del intestino y el resto del organismo. La mayor parte del hígado se aloja debajo de la cúpula diafragmática derecha. Su cara anterior está protegida por las últimas costillas, y su borde anterior aflora por debajo del reborde costal. Separada por el diafragma, su cara superior está en relación con la pleura y el pulmón derecho; su cara inferior se relaciona con el colon derecho, el duodeno y el páncreas, y su cara posterior, con el riñón derecho. Está dividido en dos lóbulos, derecho e izquierdo, delimitados por la dicotomía en el hilio hepático de los vasos aferentes (vena porta y arteria hepática). Visto por su cara inferior, se distinguen otros dos lóbulos de menor tamaño, el lóbulo caudado y el lóbulo cuadrado. Toda su superficie está recubierta por una doble membrana fibrosa, el peritoneo visceral y la cápsula de Glisson.

La vascularización se realiza a través de la vena porta y la arteria hepática. La vena porta proporciona entre el 65% y el 85% de la sangre que

llega al hígado, con una concentración de oxígeno algo inferior a la de la sangre arterial, pero muy superior a la de la sangre venosa. Por ello, la oxigenación de las células hepáticas depende en un 50% del sistema portal. El 50% restante depende de la arteria hepática, que proporciona al hígado entre el 20% y el 35% de la sangre que llega al hígado. La sangre portal procede del bazo y del intestino, a través de la vena esplénica y la vena mesentérica superior, respectivamente. La sangre arterial procede de la arteria hepática, que es una rama del tronco celíaco. Estos grandes vasos penetran en el hígado por el hilio hepático, donde cada uno de ellos se divide en dos ramas, derecha e izquierda, destinadas a la irrigación de ambos lóbulos, en cuyo interior se produce una dicotomía sucesiva en ramas cada vez más pequeñas que terminan en una red vascular común, el sinusoide hepático. El drenaje venoso se lleva a cabo por las venas suprahepáticas, que desembocan en la vena cava inferior, cerca del punto de entrada de esta en la aurícula derecha. La anatomía vascular arterial y venosa permite reconocer la existencia de ocho segmentos (de gran interés en cirugía hepática). El segmento I corresponde al lóbulo de Spiegel; los segmentos II y III, al lóbulo izquierdo; el IV, al lóbulo caudado, y los segmentos V-VIII, al lóbulo derecho.

En el hilio hepático se halla la confluencia de los conductos biliares derecho e izquierdo, que forman el conducto hepático común.

Los vasos linfáticos intrahepáticos terminan en los ganglios del hilio y abocan luego al conducto torácico.

Anatomía microscópica

La unidad microscópica clásica del hígado es el lobulillo hepático. Cada lobulillo tiene un aspecto piriforme, en cuyo centro se dispone la vena central, tributaria de las venas suprahepáticas, y en su periferia los espacios porta, que contienen ramas de la vena porta y la arteria hepática, y el conducto biliar. Entre ambos sistemas vasculares se extienden las columnas o trabéculas de células hepáticas y los sinusoides intercelulares. Desde los espacios porta, las ramas terminales de la vena porta y de la arteria hepática envían la sangre hacia los sinusoides, de los cuales pasa a las venas centrolobulillares debido al gradiente tensional entre ambos territorios (fig. 29-1). La masa hepática total está formada por el conjunto de estas unidades

estructurales. La unidad estructural y funcional es el ácino centrado por un espacio porta, con una rama portal y una arterial, que aportan sangre a los sinusoides de distintos lobulillos, con las venas centrolobulillares dispuestas en la periferia (fig. 29-2).

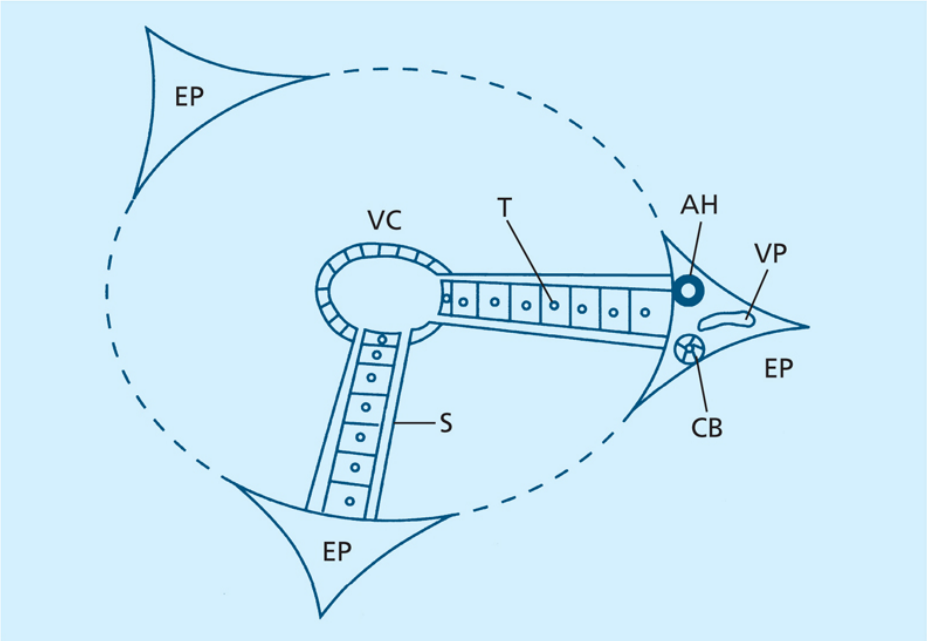


FIGURA 29-1 Estructura del lobulillo hepático (Kiernan). AH: rama portal de la arteria hepática; CB: conductillo biliar; EP: espacio porta; S: sinusoide; T: trabécula de células hepáticas; VC: vena centrolobulillar; VP: rama de la vena porta.

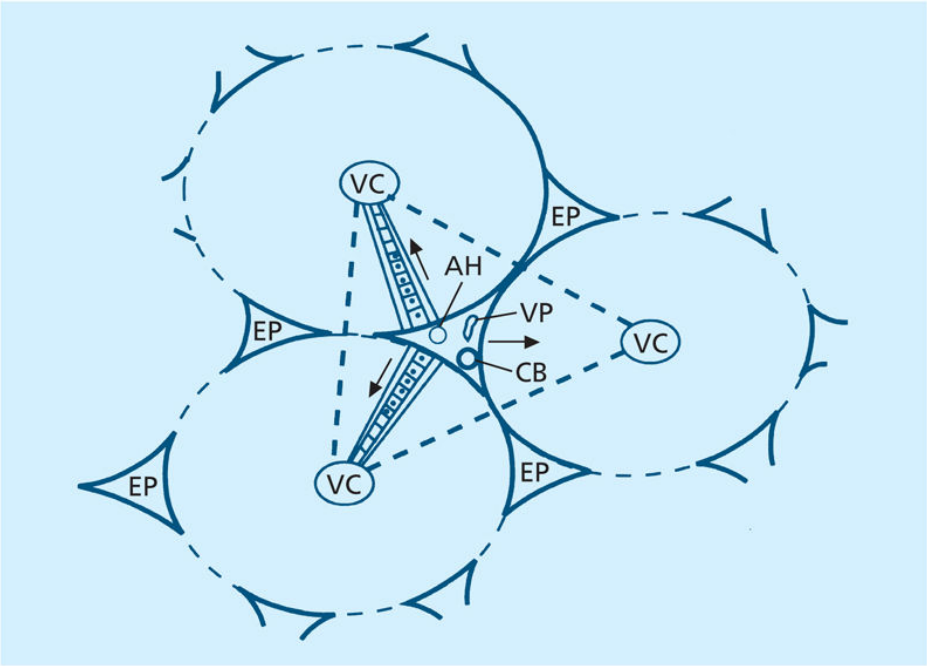


FIGURA 29-2 Ácino hepático (v. explicación de las abreviaturas en la figura 29-1).

Funciones metabólicas del hígado

Metabolismo de la bilirrubina

La bilirrubina es un tetrapirrol lineal liposoluble que procede del metabolismo del hemo. El 85% proviene de la hemoglobina de los hematíes circulantes maduros, destruidos en el sistema reticulohistiocitario. El 15% de la bilirrubina restante procede del catabolismo de hemoproteínas tisulares, como la mioglobina, las catalasas y los citocromos, en particular el citocromo P450, y de la destrucción en la médula ósea de hematíes inmaduros.

Una vez formada, la bilirrubina pasa a la circulación sanguínea y se une a la albúmina, que mantiene la bilirrubina en el espacio extravascular. Esta unión es reversible y, en el sinusoide hepático, el complejo albúmina-bilirrubina se disocia. La albúmina permanece en el espacio extravascular y la bilirrubina es captada por el hepatocito por la acción de dos proteínas citoplasmáticas, Y (ligandina) y Z, en un proceso de difusión facilitada. La bilirrubina *se conjuga* en el retículo endoplásmico y se transforma en glucurónido de bilirrubina. Esta esterificación se realiza gracias a la

transferencia de glucurónido procedente del ácido uridindifosfato-glucurónido (UDPGA) a la bilirrubina, en presencia de una enzima, la glucuroniltransferasa, que actúa como catalizador.

En el hombre, el principal pigmento biliar que se encuentra en la bilis es el diglucurónido de bilirrubina (el 80% de todo el pigmento), que se forma secuencialmente a partir del monoglucurónido, reacción catalizada igualmente por la glucuroniltransferasa. De esta forma, la bilirrubina libre o no conjugada, sustancia tóxica y liposoluble, se transforma, al conjugarse, en un producto atóxico y soluble en el agua, capaz de ser eliminado por la bilis.

Una vez convertida en un pigmento hidrosoluble, la bilirrubina es excretada de la célula hepática al canalículo biliar para formar parte de la bilis.

La bilirrubina excretada por la bilis alcanza el intestino por las vías biliares. En su interior, la bilirrubina conjugada se transforma *de novo* en bilirrubina libre, la cual es absorbida por la mucosa enteral y, mediante un mecanismo de difusión pasiva, alcanza el sistema venoso portal, llega al hígado y es reexcretada por la bilis. De esta forma se establece la circulación enterohepática de la bilirrubina. Parte de la fracción conjugada se transforma por la acción de las bacterias intestinales en estercobilinógeno, el cual es, en parte, reabsorbido por el colon, pasa a la circulación general y es reexcretado por el hígado a la bilis. La circulación enterohepática de la bilirrubina y la del estercobilinógeno son muy escasas. Diariamente se eliminan por las heces 100-200 mg del último. Una cantidad muy pequeña, que no puede ser reexcretada por el hígado normal, es eliminada por la orina en forma de urobilinógeno (menos de 4 mg/día). Estas dos sustancias son oxidadas hasta formar productos químicamente iguales, la urobilina y la estercobilina (fig. 29-3). El metabolismo de las sales biliares, junto con la composición, la formación y la secreción biliar, se describen en el capítulo 30, Ictericias y enfermedades de las vías biliares.

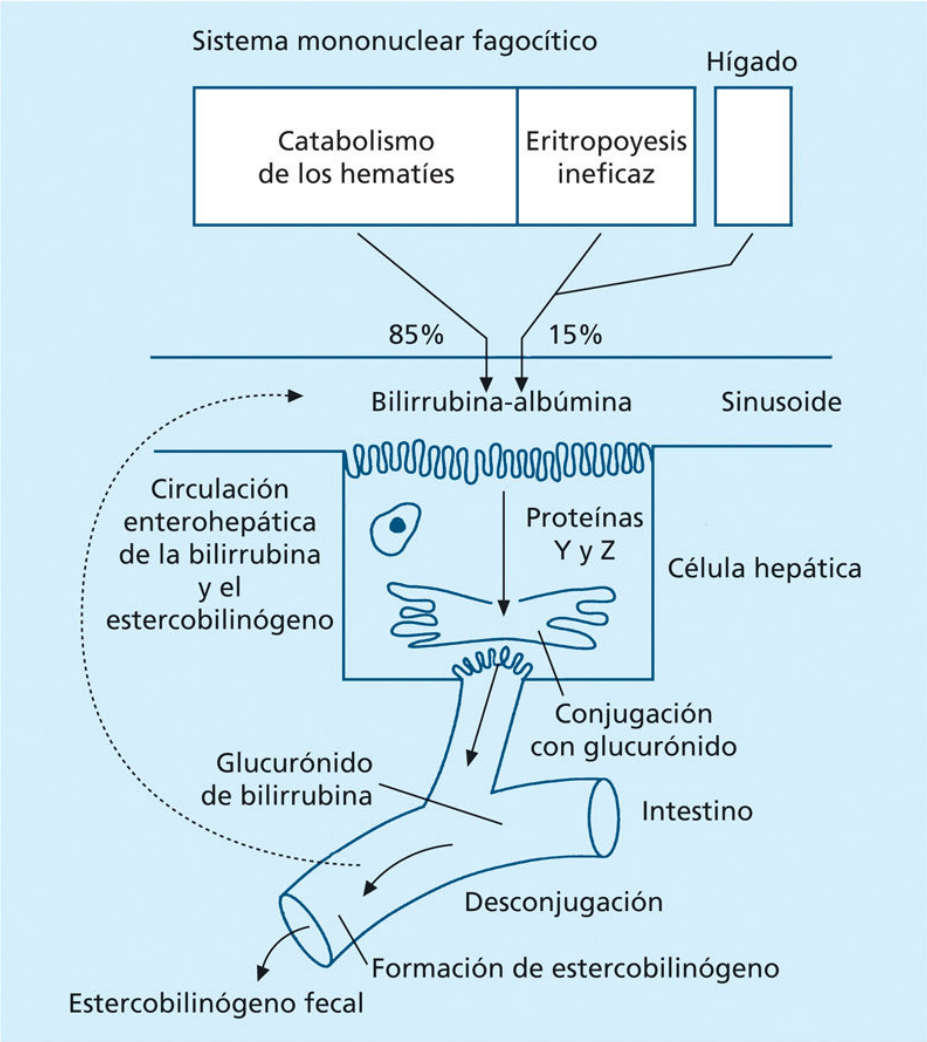


FIGURA 29-3 Metabolismo de la bilirrubina.

Metabolismo de los aminoácidos y de las proteínas

En condiciones normales, el hígado cataboliza más de la mitad de los aminoácidos exógenos, procedentes de la hidrólisis de las proteínas y de los péptidos alimentarios, que se transforman en urea. Otra fracción de aminoácidos exógenos la utiliza el hígado para sintetizar proteínas, y el resto pasa a la circulación general para difundirse rápidamente en el espacio extracelular y facilitar su captación por las células de los diferentes tejidos y sistemas de la economía.

El hígado constituye precisamente uno de los reservorios más importantes de aminoácidos libres; de este modo se asegura la síntesis de

las proteínas que emplea para su propia estructura y función secretora, de las enzimas de membrana, cuya continua renovación permite regular numerosas reacciones metabólicas, y de todas las proteínas plasmáticas (albúmina sérica, fibrinógeno, protrombina, haptoglobina, glucoproteínas, transferrina, ceruloplasmina), excepto las inmunoglobulinas, que son sintetizadas por las células plasmáticas.

La proteína plasmática más abundante y mejor conocida es la albúmina. Su síntesis se produce en la célula hepática. La secreción de la albúmina al plasma se efectúa por la acción contráctil del aparato microtubular de la célula, que dirige hacia la membrana sinusoidal las vesículas derivadas del aparato de Golgi que contienen albúmina. La producción diaria normal de albúmina sérica es de 11-14 g, y su vida media, de 20-26 días.

Metabolismo de los hidratos de carbono

El hígado interviene de una forma directa en el metabolismo de los hidratos de carbono de tres formas: 1) retiene los azúcares procedentes de la alimentación y transforma la glucosa en glucógeno para poder almacenarla en el interior de la célula hepática (glucogenogénesis); 2) en ausencia de glucosa es capaz de transformar los aminoácidos y los lípidos en glucógeno (glucogenoneogénesis), y 3) puede despolimerizar el glucógeno en glucosa (glucogenólisis) y luego transformar esta en ácido pirúvico (glucólisis).

El papel del hígado en el metabolismo de los hidratos de carbono en el período de ayuno es diferente del de la fase posprandial. El ayuno determina una disminución de la secreción de insulina, por lo que la captación de glucosa dependiente de la insulina en el músculo, el tejido adiposo y el hígado cesa por completo. Sin embargo, la del cerebro, las células sanguíneas y la médula renal debe continuar para satisfacer sus necesidades energéticas. Esta homeostasia de la glucosa se mantiene durante el ayuno gracias a que el hígado produce glucosa a medida que es utilizada por los tejidos. En la fase posprandial, la glucosa procedente de la dieta se metaboliza y se distribuye por diferentes tejidos. El 15% del total de la glucosa ingerida es utilizado por los tejidos adiposo y muscular, una cuarta parte pasa directamente al cerebro y a la médula renal, y el resto es captado por el hígado, donde se acumula en forma de glucógeno. Otros

monosacáridos, como la fructosa y la galactosa, son convertidos por el hígado en glucosa y, posteriormente, en glucógeno.

Metabolismo de los lípidos

La grasa ingerida, formada en su mayor parte por triglicéridos, es hidrolizada en la luz intestinal y los productos lipolíticos (ácidos grasos y monoglicéridos), y el colesterol, tanto exógeno (procedente de la dieta) como endógeno (procedente de la bilis y de la descamación epitelial intestinal), es solubilizado en el medio acuoso intestinal por las micelas formadas por las sales biliares, lo que facilita su absorción por la mucosa del intestino.

En la mucosa intestinal, los ácidos grasos absorbidos son transformados de nuevo en triglicéridos, y una parte del colesterol es esterificada. Estos lípidos insolubles son emulsionados en partículas estables, gracias a una envoltura monomolecular formada por fosfolípidos, apoproteínas y una pequeña parte de colesterol libre. Estas partículas, los quilomicrones, son segregadas en la linfa intestinal para su transporte a la circulación general durante los períodos postabsortivos.

Los triglicéridos exógenos transportados en los quilomicrones están destinados a los tejidos periféricos, sobre todo el adiposo y el muscular, el corazón y los grandes vasos, y la glándula mamaria en períodos de lactancia. El endotelio capilar de estos tejidos sintetiza una enzima, la lipoproteín-lipasa, que hidroliza los triglicéridos de los quilomicrones en la misma superficie capilar. Los ácidos grasos formados son incorporados por las células tisulares como fuente de energía o, en el caso del tejido adiposo, para regenerar triglicéridos y almacenarlos.

El hígado sintetiza ácidos grasos a partir de precursores hidrocarbonados. La lipogénesis en los hepatocitos depende de la autorregulación ejercida por la llegada al hígado de ácidos grasos, tanto exógenos como endógenos. Los ácidos grasos hepáticos se destinan a la oxidación como fuente de energía para el metabolismo celular, la esterificación del colesterol hepático, la síntesis de fosfolípidos y la resíntesis de triglicéridos para su depósito y para su secreción al plasma en las prebetalipoproteínas o lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL).

Si bien todas las células del organismo son capaces de sintetizar colesterol, el hígado y, en menor cuantía, el intestino son los órganos que producen la mayor parte. El colesterol se forma a partir del acetato, y la enzima limitante en la cadena sintética es la hidroximetilglutaril-CoA-reductasa; esta enzima está sujeta a un servocontrol que depende, por una parte, de la cantidad de colesterol que llega al hígado procedente del intestino y, por otra, del colesterol endógeno captado por los hepatocitos. Asimismo, el colesterol es el único sustrato a partir del cual se forman los ácidos biliares, por lo que las necesidades de sales biliares modularán en parte la síntesis del colesterol. Además, puesto que la absorción del colesterol de la dieta depende de la presencia de sales biliares en la luz intestinal, estas controlan también de forma indirecta la síntesis de aquel al determinar la cantidad de colesterol intestinal que se absorbe y alcanza finalmente el hígado. El colesterol hepático se destina a la incorporación en la estructura de las membranas celulares hepáticas, al catabolismo de las sales biliares, a la excreción por la bilis y a la esterificación para su almacenamiento como colesterol esterificado.

Metabolismo de las sales biliares

El metabolismo de las sales biliares, junto con la composición, la formación y la secreción biliar, se describen en el capítulo 30, Ictericias y enfermedades de las vías biliares.

Metabolismo de los fármacos

Hay muchos factores que influyen en el metabolismo hepático de los fármacos, como la edad, el sexo, la excreción biliar, la circulación enterohepática, la flora intestinal, el estado nutricional y ciertas hormonas. Algunas sustancias, como el PAS, son capaces de inhibir la acción del sistema enzimático de la monoaminooxidasa al competir con el citocromo P450. Las enfermedades agudas o crónicas del hígado producen un descenso acusado de la actividad del sistema enzimático monoaminooxidasa por la destrucción de sus componentes, en particular del citocromo P450. Probablemente, los factores genéticos desempeñan un papel importante en las variaciones individuales del metabolismo de

algunos fármacos. El metabolismo hepático de los fármacos se describe detalladamente en el capítulo 36, Hepatopatías por tóxicos y medicamentos.

El hígado como órgano inmune

El hígado es un órgano con funciones inmunológicas relevantes, en el cual encontramos una gran cantidad de células del sistema inmune innato (como linfocitos *natural killer*, macrófagos, células T invariantes asociadas de la mucosa). Como característica específica, el hígado está muy expuesto a antígenos circulantes y endotoxinas que provienen de la microbiota intestinal. Por tanto, el hígado debe mantener un balance ante estos mecanismos estimulantes mediante mecanismos supresores de la respuesta innata y adaptativa que permita mantener una homeostasis inmunológica.

Los macrófagos o células de Kupffer constituyen el 80%-90% del sistema reticulohistiocitario en el hígado, y tienen como principal función la fagocitosis de bacterias, virus y macromoléculas extrañas al organismo. Además, tienen la capacidad de eliminar antígenos solubles circulantes, inmunocomplejos de gran tamaño y poco solubles, y endotoxina, así como el aclaramiento del plasma de quilomicrones y colesterol. Asimismo, pueden secretar proteasas, factores estimulantes de la leucopoyesis, el componente C4 del complemento sérico y la eritropoyetina en los individuos anéfricos, así como radicales de oxígeno activos, diversos mediadores, TNF, PAF, interferón y *eicosanoides*.

Evaluación clínica de las enfermedades hepáticas

En la mayoría de los casos, una enfermedad hepática se sospecha por alteraciones en los análisis, o por signos y síntomas derivados de la necrosis hepática y de la fibrosis. Estas alteraciones pueden ser inespecíficas, por lo que a menudo se requiere una evaluación más extensa para establecer el grado de lesión hepática, sus causas y su tratamiento.

Anamnesis

La evaluación de una enfermedad hepática requiere un detallado estudio de los factores de riesgo. Los factores demográficos se utilizan para establecer las probabilidades de padecer un tipo u otro de enfermedad. Los varones de menos de 20 años tienen mayor riesgo de presentar una hepatitis aguda vírica, pero, conforme pasa el tiempo, el alcohol, la hepatitis crónica o las enfermedades biliares son los diagnósticos más comunes. A partir de los 55 años, la cirrosis y las neoplasias hepatobiliares son los diagnósticos más frecuentes. Las mujeres se ven afectadas por las mismas enfermedades, pero tienen una mayor probabilidad de padecer una hepatitis autoinmune tanto en la juventud como en la edad media de la vida, o una colangitis biliar primaria si tienen más de 40 años.

La historia familiar también puede identificar factores de riesgo, como es el caso de las enfermedades hepáticas de origen genético: hemocromatosis, déficit de α_1-antitripsina o enfermedad de Wilson. En general, una historia familiar de enfermedad hepática indica origen genético o causa vírica (transmisión vertical o riesgo compartido a la exposición).

Los hábitos personales constituyen un apartado importante de la historia clínica. El consumo de alcohol debe indagarse siempre. Se considera que para un varón el consumo diario de 60-80 g durante 10 años se asocia a riesgo de desarrollo de cirrosis, aunque la susceptibilidad puede ser muy variable. En las mujeres, 20 g de alcohol diario confieren el mismo riesgo de cirrosis. La homosexualidad en los varones confiere un riesgo elevado

para padecer infecciones por virus hepatotropos (hepatitis agudas y crónicas), al igual que ocurre con la utilización de drogas por vía parenteral. Los antecedentes de operaciones quirúrgicas, transfusiones de sangre, o hemodiálisis confieren también más riesgo de desarrollar hepatitis por virus hepatotropos, y la toma de determinados medicamentos aumenta el riesgo de hepatotoxicidad (tabla 29-1).

Tabla 29-1

Factores de riesgo de enfermedad hepática

Factores de riesgo	Enfermedad hepática asociada
Historia familiar	Hemocromatosis Enfermedad de Wilson Déficit de α_1-antitripsina Fibrosis quística
Consumo de alcohol > 60-80 g/día	Hígado graso alcohólico Hepatitis alcohólica Cirrosis
Hiperlipemia, diabetes, obesidad	Hígado graso Esteatohepatitis no alcohólica Cirrosis
Medicaciones	Lesiones inducidas por fármacos
Conductas de riesgo	Hepatitis B y C
Viajes al extranjero	Hepatitis A, B y E
Colitis ulcerosa	Colangitis esclerosante primaria
Antecedentes de ictericia o hepatitis	Hepatitis vírica Hepatitis autoinmune Cirrosis
Intervención quirúrgica hepatobiliar	Lesiones de la vía biliar Coledocolitiasis residual

Exploración física

Los signos detectables por exploración en las enfermedades hepáticas provienen de la pérdida de masa hepatocitaria, de la obstrucción biliar o del desarrollo de hipertensión portal. Sin embargo, muchas de las enfermedades crónicas del hígado pueden tener un curso silente, y una exploración física

normal no implica la ausencia de enfermedad. La inspección puede proporcionar numerosos datos de interés. En algunos casos revela la existencia de una ictericia que el propio paciente ignoraba. Muchos pacientes con cirrosis hepática presentan alguno o varios de los denominados *estigmas cutáneos de hepatopatía crónica*, como uñas blancas o sin lúnula, eritema palmar, telangiectasias y arañas vasculares, así como hipertrofia parotídea, contractura palmar de Dupuytren o signos de hipogonadismo, como disminución del vello axilar y pubiano, atrofia testicular o ginecomastia. La inspección de la piel puede sugerir el diagnóstico de hemocromatosis primaria (hiperpigmentación pardusca) o de porfiria cutánea *tarda* (comedones, hipertricosis, fragilidad cutánea). El aspecto de la facies puede poner en la pista de alguno de los síndromes de colestasis crónica infantil, y el examen de los ojos puede mostrar un anillo corneal de Kayser-Fleischer en pacientes con enfermedad de Wilson. La inspección del abdomen puede revelar una elevación del hipocondrio derecho en casos de gran hepatomegalia, así como la presencia de ascitis, hernias o circulación colateral abdominal.

La palpación abdominal permite reconocer el tamaño, la consistencia, la sensibilidad y las características de la superficie o del borde hepático. Ante un hígado muy agrandado, palpable hasta el ombligo, cabe sospechar un tumor, un linfoma, una amiloidosis, un hígado cardíaco o una cirrosis. Es posible comprobar la disminución del tamaño de una hepatomegalia cuando mejora la insuficiencia cardíaca responsable, se desobstruye una ictericia colestásica extrahepática, se soluciona una hepatitis tóxica o vírica, o se logra que retrograde una esteatosis hepática. En la forma fulminante o subaguda de la hepatitis vírica, el hígado puede reducirse rápidamente de tamaño, con desaparición, incluso, de su matidez. También puede encontrarse esplenomegalia en pacientes con hipertensión portal o algunas infecciones crónicas (malaria, leishmaniasis, entre otras). La percusión del abdomen permite detectar la presencia de ascitis y en algunos casos ayuda a determinar el tamaño del hígado o del bazo.

En algunos casos de ictericia obstructiva extrahepática puede palparse una vesícula biliar distendida (signo de Courvoisier-Terrier), que es sospechosa de neoplasia de cabeza del páncreas o de tumor de la ampolla de Vater.

En ocasiones puede auscultarse un soplo en el hipocondrio derecho, que puede deberse a una fístula arteriovenosa tras una biopsia hepática, a una hepatitis alcohólica o a un carcinoma hepático hipervascularizado.

Exploraciones complementarias

Pruebas hepáticas

El hígado se halla implicado en la mayoría de los procesos metabólicos del organismo, por lo que muchas de las denominadas *pruebas de función hepática* no pueden considerarse pruebas funcionales, ya que su alteración sólo indica la existencia de una lesión hepatobiliar. Otras pruebas, como la excreción de colorantes, galactosa y ácidos biliares, analizan el estado de una o varias funciones hepáticas y pueden considerarse funcionales.

Bilirrubina

En los individuos sanos, la bilirrubinemia es inferior a 1 mg/dL (18 µmol/L), y las cifras de bilirrubina conjugada son inferiores a 0,4 mg/dL (8 µmol/L). La hiperbilirrubinemia por aumento de la fracción no conjugada se debe a la sobreproducción de bilirrubina por hemólisis o eritropoyesis ineficaz, o depende de un defecto de la conjugación de la bilirrubina, como ocurre en la ictericia fisiológica del recién nacido y en los síndromes de Gilbert y de Crigler-Najjar. El ejercicio físico violento o el aporte calórico insuficiente pueden producir un aumento de la bilirrubina no conjugada sin que exista una enfermedad hepática subyacente. Por el contrario, una hiperbilirrubinemia de la fracción conjugada indica un trastorno de la función excretora hepática, hecho que ocurre en algunos trastornos congénitos, como los síndromes de Dubin-Johnson y de Rotor, y en las colestasis, intrahepáticas y extrahepáticas. La hiperbilirrubinemia mixta se observa en procesos (hepatitis, cirrosis) en los que se alteran simultáneamente varios de los mecanismos del metabolismo y excreción de la bilirrubina.

Enzimas hepáticas

El hígado contiene un gran número de enzimas, pero las que tienen mayor interés clínico son las transaminasas, la fosfatasa alcalina y la γ-glutamil-

transpeptidasa (GGT).

Transaminasas

Son enzimas que transfieren un aminoácido a un cetoácido aceptor, lo que da lugar a aminoácidos distintos de los originales. En el hígado se han detectado no menos de 60 reacciones de transaminación, pero las únicas transaminasas con valor clínico son la aspartato aminotransferasa o transaminasa glutámico-oxalacética (ASAT o GOT) y la alanino aminotransferasa o transaminasa glutámico-pirúvica (ALAT o GPT). Estas enzimas no son específicas del hígado y se hallan también en el músculo, el corazón, el páncreas y el cerebro. La ASAT está constituida por dos isoenzimas, una citoplasmática y otra mitocondrial, mientras que la ALAT es exclusivamente citoplasmática.

Las concentraciones normales de estas enzimas en el plasma traducen la normal destrucción de las células que las contienen, y sus valores séricos dependen de la técnica empleada para su determinación (0-22 U o 0-0,58 μkat/L para la ASAT y la ALAT con el sistema internacional). El cociente normal ASAT/ALAT es de aproximadamente 1,3.

En todas las enfermedades hepáticas que cursan con necrosis celular existe hipertransaminasemia, más elevada cuanto más intensa sea la lesión. Las hepatitis víricas y tóxicas, y más raramente la insuficiencia cardíaca de instauración súbita y el hígado de *shock*, suelen producir niveles más de 10 veces superiores a los normales y un cociente ASAT/ALAT inferior a la unidad. El hallazgo de una elevación moderada de las transaminasas (menos de 10 veces los valores normales) es más difícil de interpretar y puede corresponder a una hepatitis crónica, a una hepatitis aguda de poca intensidad, a la fase de regresión de una hepatitis aguda, pero también a una cirrosis, a una enfermedad biliar o a muchos otros procesos. Un cociente ASAT/ALAT superior a 2 con hipertransaminasemia moderada sugiere una hepatopatía alcohólica y se debe, en parte, al déficit de piridoxina (cofactor enzimático de la ALAT) de estos pacientes.

Fosfatasa alcalina

Corresponde a un grupo de enzimas cuya función se centra en la hidrólisis de las uniones éster del ácido ortofosfórico a pH alcalino. Su situación en la

membrana celular sugiere que intervienen en el transporte de sustancias a través de ella. La fosfatasa alcalina sérica tiene varios orígenes (hígado, riñón, placenta, intestino, huesos, leucocitos), aunque las fuentes más importantes son el hígado, los huesos y el intestino. Durante el crecimiento, los niveles séricos son altos debido al aumento de la fracción ósea, que traduce la actividad osteoblástica en el hueso. Lo mismo ocurre durante el embarazo, sobre todo en el tercer trimestre, en el que las elevaciones se deben a la fosfatasa alcalina de origen placentario. Los valores séricos dependen del método empleado para su determinación (40-190 U/L [optimizado]; 0,5-2 µkat/L).

Para establecer el origen del aumento de la fosfatasa alcalina se recurre a la separación electroforética de sus isoenzimas. Otro método consiste en la determinación de las fracciones termoestable (hepática) y termolábil. La modificación de la proporción de ambas fracciones permite conocer cuál es la responsable de la elevación de los niveles séricos. Sin embargo, en la práctica es suficiente efectuar una valoración indirecta mucho más sencilla, consistente en la determinación de otras enzimas que se elevan en caso de colestasis, como la GGT o la 5-nucleotidasa. El aumento de la fosfatasa alcalina de origen hepático revela obstrucción biliar intrahepática o extrahepática, con ictericia o sin ella, o la existencia de un proceso hepático expansivo, infiltrativo o de naturaleza granulomatosa.

γ-glutamil-transpeptidasa

La GGT cataliza la transferencia de grupos γ-glutamil de un péptido a otro o de un péptido a un aminoácido. El tejido más rico en esta enzima es el riñón, seguido del páncreas, el hígado, el bazo y el pulmón. En las células se localiza en las membranas, fundamentalmente del retículo endoplásmico liso, en los microsomas, en la fracción soluble del citoplasma y en los conductillos biliares. Los valores séricos normales de GGT difieren en ambos sexos y son más elevados en los varones (28 U/L o 0,50 µkat/L) que en las mujeres (18 U/L o 0,35 µkat/L).

La GGT aumenta en la mayoría de las enfermedades del hígado, por lo que su especificidad es escasa. Los aumentos más importantes se observan en procesos tumorales, en la colestasis intrahepática o extrahepática y cuando se entra en contacto con productos que causan hiperactividad

mitocondrial (inducción enzimática), como algunos insecticidas, tóxicos como el alcohol y fármacos como el fenobarbital, los antiepilépticos y la warfarina. La GGT es un parámetro útil para el control de los pacientes alcohólicos crónicos. La GGT no se eleva por la exposición aguda al alcohol, pero la interrupción del consumo de alcohol, en ausencia de otras causas de inducción enzimática, es seguida de una reducción de los valores plasmáticos de GGT, hasta normalizarse completamente al cabo de 6-8 semanas.

Proteínas plasmáticas

El hígado ocupa un papel central en la síntesis de proteínas, por lo que sus enfermedades modifican el espectro seroproteico. Las alteraciones del proteinograma en las hepatopatías agudas son similares a las que aparecen en el curso de procesos infecciosos agudos que asientan en otro órgano, y consisten en un aumento de proteínas reactivas de la fase aguda. El descenso de albúmina sérica traduce insuficiencia hepatocelular. En la cirrosis hepática descompensada, la concentración plasmática de albúmina sérica suele estar disminuida. Sin embargo, dado que su vida media es de unos 20 días, su determinación no es útil para el diagnóstico de insuficiencia hepática aguda grave.

En las enfermedades crónicas del hígado es frecuente hallar un aumento policlonal de la γ-globulina; ello traduce un estímulo antigénico constante, debido al paso de antígenos no depurados por el hígado que llegan a la circulación sistémica a través de las anastomosis portosistémicas. La IgM aumenta en la colangitis biliar primaria, la IgG en la hepatitis autoinmune y la IgA en las hepatopatías alcohólicas. En pacientes con cirrosis hepática de cualquier etiología, también se produce un aumento de los niveles de IgG.

Lípidos

El colesterol sanguíneo aumenta en las colestasis, probablemente a consecuencia de la imposibilidad de su excreción biliar y de un mayor estímulo de su síntesis hepática. En la cirrosis hepática avanzada, el colesterol, en especial en su porción esterificada, disminuye, dada su síntesis disminuida y a consecuencia de la malnutrición.

Los triglicéridos plasmáticos aumentan en la colestasis, en la diabetes y en el alcoholismo crónico con afección hepática o sin ella.

Pruebas de coagulación

El hígado es el responsable de la síntesis de la mayoría de los factores de la coagulación, elimina los factores de la coagulación activados (tromboplastina) y, como órgano integrante en el sistema mononuclear fagocítico, regula el metabolismo del factor VIII (globulina antihemofílica). Por todo ello, es frecuente que en ciertas enfermedades hepáticas se produzca un descenso de los factores de la coagulación, un aumento del factor VII y, en ocasiones, hiperfibrinólisis. Además, es frecuente la trombocitopenia, probablemente por secuestro esplénico, y en hepatopatías avanzadas también se ha demostrado la existencia de trombopatía por un defecto de la adherencia y la agregación plaquetarias.

Las pruebas de coagulación son particularmente útiles en las enfermedades agudas del hígado, ya que la vida media de las proteínas que intervienen en el proceso de la coagulación es muy corta, por lo que reflejan más fielmente que otras pruebas de función hepática el grado de insuficiencia hepatocelular.

La determinación de la tasa de protrombina (tiempo de Quick) constituye un índice sensible de la función de síntesis hepática, aunque su disminución puede deberse también a la reducción del aporte de vitamina K al hígado por malabsorción intestinal o a un consumo periférico aumentado, en caso de coagulación intravascular diseminada o de fibrinólisis primaria. Para determinar si el alargamiento del tiempo de Quick se debe a la malabsorción de la vitamina K, se administra una dosis única de 10 mg y se repite la determinación de la tasa de protrombina al día siguiente. Un aumento superior al 30% indica que la malabsorción es la causa de la alteración del tiempo de Quick.

En las hepatopatías agudas graves, la tasa de protrombina puede ser muy baja, inferior al 20%. En la hepatitis aguda vírica o tóxica, los descensos pueden ser intensos en el inicio de la enfermedad, aunque generalmente a los pocos días retornan a la normalidad. Asimismo, en las hepatopatías crónicas con insuficiencia hepatocelular es frecuente detectar grados

variables de hipoprotrombinemia. En la colestasis, la tasa de protrombina puede estar disminuida por déficit de absorción de vitamina K.

Excreción de colorantes y aclaramiento

El análisis de la eliminación plasmática de ciertos colorantes, como la bromosulftaleína (BSF), el verde de indocianina y el rosa de Bengala, se ha empleado en el estudio de las enfermedades hepáticas. Su interés diagnóstico ha disminuido con el desarrollo de los métodos de diagnóstico por la imagen. El aclaramiento plasmático de la BSF puede ser útil en el diagnóstico de la enfermedad de Dubin-Johnson, en la que se comprueba un ascenso de la concentración plasmática del colorante a partir de los 30 min. La alteración del aclaramiento de galactosa y de la prueba del aliento con aminopirina-^{14}C se correlaciona con el grado de insuficiencia hepatocelular, por lo que estas pruebas han sido utilizadas en investigación clínica.

Otras pruebas hepáticas

Los ácidos biliares séricos son sintetizados exclusivamente en el hígado a partir del colesterol y se relacionan con la circulación enterohepática. En condiciones normales, sólo pequeñas cantidades escapan al mecanismo de captación hepática y pasan a la circulación general. En ayunas se hallan las concentraciones plasmáticas más bajas, y esta cifra aumenta después de las comidas.

Los ácidos biliares séricos están elevados en todas las hepatopatías difusas, en un fenómeno que es más intenso en los períodos posprandiales, en especial si existen anastomosis portosistémicas espontáneas o quirúrgicas. Las concentraciones más elevadas se alcanzan en los síndromes colestásicos. Su valor clínico es escaso, excepto en la colestasis gravídica.

En el estudio de algunas enfermedades del hígado se emplean otras pruebas de gran utilidad: amoniemia, determinación del hierro sérico, ferritina, ceruloplasmina, cupremia y cupruria, anticuerpos antihísticos no organoespecíficos (antinucleares, antimitocondriales, antimúsculo liso), marcadores de los virus de la hepatitis, α-fetoproteína y α_1-antitripsina.

Estudios morfológicos del hígado y de las vías biliares

Ecografía

La utilización de los ultrasonidos para el estudio del hígado y de la vía biliar ha alcanzado una gran difusión. La técnica tiene un coste bajo, se realiza en pocos minutos, no produce efectos secundarios ni requiere una preparación especial, excepto el ayuno cuando se desea realizar un estudio de la vesícula biliar. La experiencia del explorador es fundamental, ya que la información que se obtiene es dinámica y, por tanto, no evaluable de igual modo por un segundo observador o a partir de las imágenes estáticas obtenidas.

La ecografía es la técnica instrumental más adecuada en términos de coste-efectividad para el estudio inicial de todos los pacientes en quienes se sospeche una afección hepatobiliar por la presencia de hepatomegalia, ascitis, ictericia, alteraciones de la analítica hepática, dolor en el hipocondrio derecho, etc.

Constituye, además, la técnica de elección para la detección precoz del carcinoma hepatocelular en la cirrosis hepática o el seguimiento de pacientes en que deba repetirse el estudio de forma secuencial (respuesta a tratamientos percutáneos, trasplante hepático), ya que la repetición periódica del examen ecográfico no presenta contraindicaciones.

Su sensibilidad en el diagnóstico de lesiones difusas es variable (aproximadamente del 70% en la cirrosis hepática) e identifica correctamente las esteatosis y las cirrosis bien establecidas, así como los signos de hipertensión portal. Es útil en el diagnóstico de lesiones focales, si bien en su caracterización sólo es equiparable a la TC y la RM en el caso en que se utilicen contrastes ecográficos.

En el diagnóstico diferencial de las ictericias se distingue la presencia de dilatación de la vía biliar intrahepática en el 98% de los casos, si bien el diagnóstico etiológico de la obstrucción sólo se consigue entre el 60% y el 80% de los casos, según las series, debido fundamentalmente a la dificultad para valorar la porción distal del colédoco y la cabeza del páncreas cuando existe interferencia de gas intestinal.

En el diagnóstico de la litiasis biliar, su precisión es de alrededor del 97%, con algún falso negativo si los cálculos son de pequeño tamaño o están situados en el infundíbulo (fig. 29-4). Raras veces se producen falsos positivos. También permite detectar fácilmente las complicaciones de la

colelitiasis: colecistitis o *hydrops* vesicular (fig. 29-5). Las neoplasias vesiculares no suelen diagnosticarse en una fase precoz, sino, por lo general, cuando hay infiltración hepática de la proximidad, si bien la presencia de lesiones polipoideas en la pared vesicular de 1 cm o más debe hacer sospechar una neoplasia en fase inicial y recomendar, por tanto, la colecistectomía.

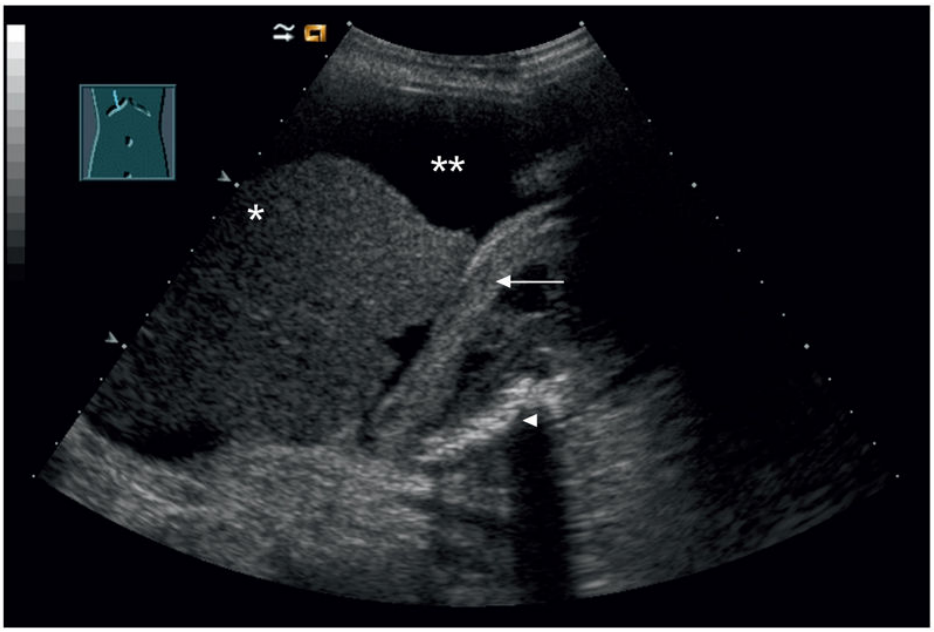


FIGURA 29-4 Corte ecográfico en hipocondrio derecho. Hígado pequeño e irregular, sugestivo de cirrosis *(asterisco).* Vesícula biliar de paredes engrosadas *(flecha)* y litiasis *(punta de flecha).* Ascitis *(doble asterisco)*.

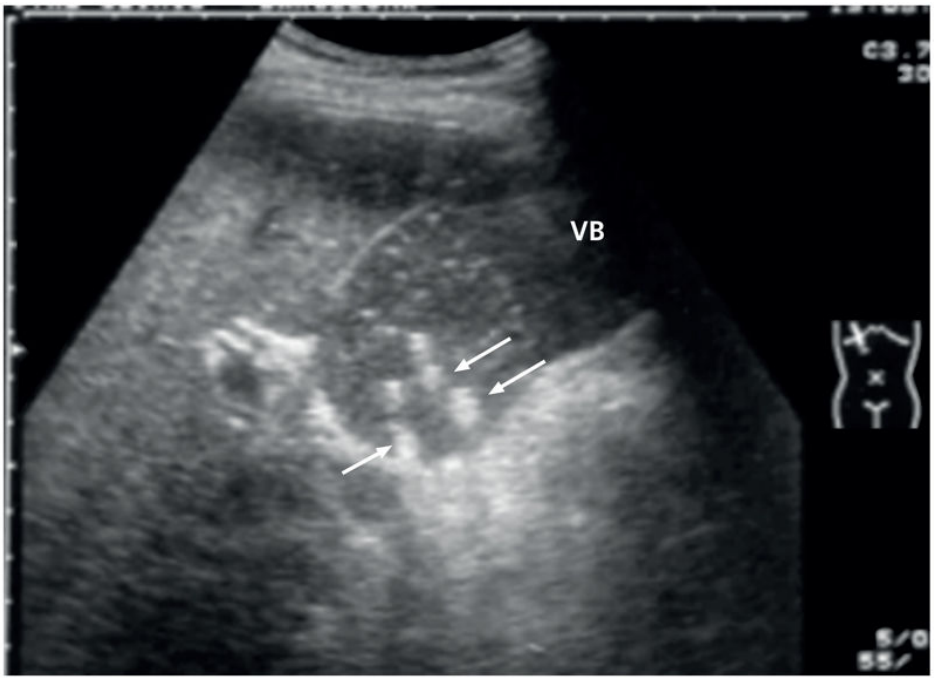


FIGURA 29-5 Ecografía (corte intercostal). *Hydrops* con barro biliar y microlitiasis *(flechas).* VB: vesícula biliar.

La ecografía permite el control continuo de la introducción de las agujas de punción, por lo que es el método óptimo para dirigir tanto las punciones diagnósticas (punción con aguja fina de tumores, quistes o abscesos y punción-biopsia para el diagnóstico de hepatopatías difusas), como las punciones terapéuticas (tratamiento esclerosante de tumores y quistes hepáticos, radiofrecuencia, drenajes de abscesos y colecistotomías).

La asociación de la imagen obtenida por ultrasonidos con el estudio Doppler (diferentes técnicas: Doppler pulsado, color-Doppler, *Power-Doppler*, *B-Flow Doppler*) permite identificar las estructuras vasculares; su permeabilidad precisa la dirección del flujo, si el flujo es arterial o venoso, y, en estructuras vasculares grandes como la vena porta, permite la cuantificación del mismo. Esta técnica está indicada para valorar las estructuras vasculares hepáticas en los pacientes en los que se sospeche compromiso de las venas suprahepáticas (síndrome de Budd-Chiari) o de la circulación portal (trombosis, hipertensión portal, valoración de las anastomosis portosistémicas), así como en el estudio de la arteria hepática (fístulas arteriovenosas, trasplante hepático). Tiene especial interés el uso de la ecografía Doppler en el postrasplante inmediato, ya que permite detectar las complicaciones vasculares, cuyo diagnóstico en fase precoz

permitiría indicar tratamientos dirigidos a preservar el flujo arterial o portal y evitar la pérdida del injerto. En el seguimiento de los pacientes trasplantados permite valorar cambios en la vía biliar, en la ecoestructura o en la recidiva tumoral.

Recientemente se han desarrollado contrastes específicos para ecografía, basados en la presencia de microburbujas de gas estabilizadas, que se inyectan en una vena periférica y permanecen exclusivamente en el espacio intravascular distribuyéndose por todo el organismo. Utilizando *softwares* específicos, su paso en los órganos puede estudiarse en tiempo real. En el hígado, permiten identificar las diferentes fases de vascularización: arterial, portal y tardía. La utilidad de esta técnica (*Contrast-Enhanced Ultrasound*, CEUS) en el diagnóstico y la caracterización de lesiones focales hepáticas ya está demostrada, pero, además, se usa actualmente en la valoración de áreas de infarto (hepático o esplénico) y en las lesiones polipoideas vesiculares, así como en el estudio de las estructuras vasculares.

Tomografía computarizada

La obtención de imágenes en la TC está basada en la reconstrucción matemática de los datos obtenidos por unos detectores que se desplazan junto al tubo generador de rayos X (Rx) alrededor del eje axial y analizan la absorción de los rayos por las estructuras corporales, lo que permite la obtención de imágenes anatómicas de gran calidad.

Los avances tecnológicos actuales consisten en la adquisición continua de la información durante el desplazamiento en espiral del conjunto tubo-Rx-detectores, lo que constituye la denominada *TC espiral o helicoidal*. Esta mejora tecnológica ha comportado una adquisición más rápida, con posibilidad de estudiar la perfusión total hepática en diferentes fases (arterial, portal, tardía) y un aumento de la capacidad de detección de lesiones focales, ya que los cortes de reconstrucción obtenidos son más finos y continuos. La introducción de TC multicortes, en las que la adquisición de la imagen se hace con más detectores y con múltiples cortes simultáneamente, ha facilitado la realización de reconstrucciones volumétricas y tridimensionales.

El procedimiento se lleva a cabo con el paciente en ayunas y se utiliza contraste yodado o agua por vía oral, para opacificar el tubo digestivo, y

contraste intravenoso, que facilita la diferenciación de los tejidos normales y patológicos según su vascularización.

La TC permite el estudio sistematizado del hígado y de los órganos vecinos, y hace posible diferenciar y caracterizar las lesiones focales, detectar dilataciones de la vía biliar o valorar la permeabilidad vascular, por lo que sus indicaciones son muy amplias y superponibles a las de la ecografía. Sin embargo, en razón de su mayor coste, la irradiación que produce sólo debe realizarse en pacientes seleccionados, en quienes la ecografía no haya permitido asegurar o completar el diagnóstico.

La TC está especialmente indicada en la caracterización y estadificación de los tumores, ya que permite identificar un mayor número de lesiones que la ecografía, así como determinar la presencia de lesiones en los órganos vecinos. Su realización será imprescindible en pacientes candidatos a cirugía de resección o en la definición de las posibilidades terapéuticas de los pacientes oncológicos.

En las lesiones sólidas, la TC revela la existencia de áreas de densidad diferente, y la administración de contraste yodado no iónico y la adquisición de imágenes en las diferentes fases arterial, portal y tardía permiten el diagnóstico diferencial de los tumores benignos y malignos, con una precisión diagnóstica variable según el tipo de tumor. La TC multicorte ha incrementado la capacidad de detectar pequeñas lesiones tumorales, y las posibilidades de reconstrucción de las imágenes permiten el estudio del árbol vascular con gran precisión (angio-TC).

La TC identifica la dilatación de la vía biliar intrahepática como estructuras tubulares que no captan contraste. En los sucesivos cortes tomográficos puede seguirse el colédoco hasta la ampolla de Vater, lo que permite, en los procesos obstructivos, establecer su nivel y el diagnóstico etiológico entre el 85% y el 97% de los casos, según las series. Para contrastar la vía biliar debe administrarse contraste específico, pero esta exploración sólo tiene interés si se sospecha la enfermedad de Caroli.

En el estudio de la vesícula biliar se identifican el tamaño, el grosor de la pared, la presencia de litiasis y sus complicaciones: colecistitis y tumores. El uso de contraste permite el diagnóstico de los tumores primarios de la vesícula.

En el curso de una TC pueden efectuarse punciones o drenajes de lesiones tumorales o quísticas, pero este procedimiento es técnicamente más

difícil que si se realiza por ecografía, por lo que debe reservarse para las lesiones que no se localizan correctamente por ultrasonidos, como las lesiones hepáticas muy posteriores o subdiafragmáticas.

Resonancia magnética

Si bien las imágenes de TC y RM parecen inicialmente similares, su obtención se basa en características físicas muy diferentes: la TC refleja la capacidad de los tejidos para absorber los fotones de rayos X transmitidos a través del tejido, mientras que la señal de RM refleja los tiempos de relajación de los protones nucleares sometidos al estímulo de un campo magnético y, por tanto, depende no sólo de la densidad nuclear de los tejidos, sino, lo que es más importante, de su naturaleza bioquímica. Al no utilizar contraste yodado, representa la alternativa de la TC en los pacientes con alergias. La evolución tecnológica de la RM con la utilización de equipos de alto campo ha disminuido el tiempo de adquisición de la imagen al mejorar la calidad y la definición de las imágenes.

La adquisición de la imagen es volumétrica y presenta como ventaja respecto a otras técnicas la no irradiación y la posibilidad de adquisición y recomposición tridimensional.

Existen diferentes secuencias de estimulación que permiten la caracterización de los componentes del tejido hepático y de las lesiones, de modo que en el curso del estudio del hígado se utilizarán secuencias T1, T2 o técnicas angiográficas. Para el estudio de la hepatopatía difusa se dispone de secuencias que proporcionan una cuantificación de la esteatosis (fracción de grasa basada en la densidad protónica; *proton density fat fraction*, PDFF). También existen secuencias específicas para estimar la acumulación de hierro, y se ha demostrado que la adquisición multiparamétrica puede proporcionar datos útiles para estimar la gravedad de la fibrosis hepática.

En el curso de la RM suele utilizarse contraste de gadolinio (Gd), que tiene distribución vascular e intersticial, lo que permite mejorar las imágenes vasculares (angio-RM) y caracterizar las lesiones focales según su comportamiento con el contraste de modo análogo a lo observado con la TC. Existen además los denominados *contrastes organoespecíficos*, a base de manganeso (Mn) o de hierro, que se han propuesto para mejorar el diagnóstico de los tumores. Sin embargo, su rendimiento es escaso en los

tumores de pequeño tamaño y, por tanto, normalmente el uso de un compuesto de Gd es suficiente.

La RM tiene un rendimiento similar a la TC en el diagnóstico de metástasis hepáticas, y es superior en los tumores hipervasculares de pequeño tamaño o en presencia de esteatosis hepática. Los angiomas presentan un patrón característico con hiperseñal en T2, que permite diferenciarlos de otras lesiones focales con una precisión diagnóstica superior a cualquiera de las restantes técnicas de imagen. Mediante RM se identifica también la existencia de grasa o hierro en el parénquima, por lo que ofrece información en los casos de esteatosis y hemocromatosis. En el carcinoma hepatocelular es característico el patrón de captación de contraste en la fase arterial y su lavado rápido en la fase portal, que realza el nódulo en relación con el parénquima circundante.

Los nuevos equipos de RM permiten estudiar con gran precisión la vía biliar. Así, la colangio-RM permite reconstruir en longitudinal toda la imagen de la vía y, por tanto, identificar perfectamente el lugar de la obstrucción y, en la mayoría de los casos, su etiología.

Asimismo, las estructuras vasculares se objetivan mejor con los equipos nuevos, de modo que se aumenta la aplicabilidad de la angio-RM, que ofrece buenos resultados en el estudio de las venas suprahepáticas, la vena porta y la arteria hepática.

Dadas sus características de adquisición tridimensional, la RM se utiliza en el cálculo del volumen en los donantes de hígado, así como en el estudio de la vía biliar y la vascularización del hígado candidato a donante.

Los principales inconvenientes de la RM son su coste elevado, la contraindicación absoluta en pacientes con determinado tipo de prótesis, clips metálicos o marcapasos, y la claustrofobia.

Medicina nuclear

Comprende técnicas que ofrecen más información funcional que anatómica, ya que obtienen las imágenes generadas por las radiaciones γ producidas por un radiofármaco específico inyectado previamente al paciente. Los radiofármacos son sustancias marcadas con un isótopo radiactivo, captadas por el hígado y que, según su naturaleza, se depositan en el sistema reticuloendotelial, en los hepatocitos, en las células tumorales y en las

tumoraciones vasculares, o son eliminadas por vía biliar. Actualmente, estas técnicas han sido reemplazadas prácticamente por completo por la TC y la RM, y, por tanto, tienen muy pocas indicaciones.

Gammagrafía hepática con coloides

Se basa en la administración de partículas de coloide marcadas con ^{99m}Tc, que se deposita en las células del sistema mononuclear fagocítico (SMF). Tiene escasas indicaciones en la actualidad, ya que la ecografía, la TC y RM han desplazado las indicaciones previas.

Gammagrafía vascular

El marcado de los hematíes permite identificar las estructuras vasculares. Está especialmente indicada en el diagnóstico de los hemangiomas hepáticos, en los que se demuestra la acumulación de hematíes en la lesión. La especificidad de esta técnica es muy elevada, aunque sólo para lesiones mayores de 2 cm, por lo que su aplicabilidad ha sido superada por la RM.

Estudio de la vía biliar

En general, las técnicas de medicina nuclear consisten en estudios de bajo coste, que producen una irradiación mínima y no requieren preparación, pero precisan un equipo costoso y una instalación específica, por lo que no están disponibles en todos los centros. Actualmente, estas técnicas han sido reemplazadas prácticamente por completo por la TC y la RM.

Tomografía por emisión de positrones

En el campo de la patología hepática, esta nueva tecnología, asociada o no a la TC, se utiliza en la detección de metástasis hepáticas y en la estadificación en general de tumores. La utilización de ^{18}F-fluorodesoxiglucosa (^{18}F-FDG), que se acumula en proporción a la actividad metabólica de las células, permitirá identificar las lesiones metastásicas como áreas de gran captación. Simultáneamente, si existe infiltración tumoral ganglionar o en otros territorios del cuerpo humano, podrán detectarse también zonas de hipercaptación. El uso simultáneo de la TC o la fusión de imágenes permite identificar estas zonas de hipercaptación en sus exactas relaciones anatómicas. Por el momento no se

ha demostrado su utilidad en la detección del carcinoma hepatocelular: es positiva en tumores de tamaño avanzado, cuando las demás técnicas de imagen son también positivas.

Endoscopia digestiva alta

La endoscopia digestiva alta es una exploración importante en la evaluación de los pacientes con cirrosis, pues la presencia de varices esofágicas o gástricas es indicativa de hipertensión portal y, en caso de varices con tamaño grande o signos de riesgo, debe iniciarse profilaxis. Del mismo modo, resulta imprescindible para el diagnóstico y el tratamiento de la hemorragia aguda por varices esofagogástricas.

Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica

La colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) es un método endoscópico radiológico que consiste en la canulación de la papila de Vater bajo control endoscópico, con un catéter dirigido a través de un endoscopio especialmente diseñado, con inyección directa de contraste radiológico hidrosoluble en las vías biliares y en los conductos excretores del páncreas.

El método está indicado cuando interesa conocer el estado anatómico global de las vías biliares y del páncreas exocrino, cuando la ecografía, la colangio-RM o la TC no han permitido establecer el diagnóstico, cuando existe disparidad entre estas y los datos clínico-biológicos o cuando, a pesar de disponer del diagnóstico sindrómico de obstrucción biliar, el riesgo individual del paciente aconseje obtener, con la mayor objetividad, más datos con respecto a la situación exacta del nivel de obstáculo al flujo biliar y sobre su naturaleza. Es indispensable cuando no se ha podido determinar con seguridad por otros métodos si la colestasis es extrahepática o intrahepática, en especial ante la sospecha de colangitis esclerosante, quiste de colédoco y coledococele. También debe efectuarse en los pacientes con colestasis extrahepática que presentan riesgo para la cirugía (edad extrema o enfermedades asociadas) y en los que se considere que pueden beneficiarse del tratamiento endoscópico (como papilotomía y extracción de cálculos o colocación de drenaje biliar interno). Los aspectos terapéuticos constituyen actualmente la indicación más importante de la

CPRE (extracción de cálculos de la vía biliar, dilatación de estenosis, cepillado de lesiones tumorales, etc.).

Las contraindicaciones para la exploración son las estenosis de esófago, estómago o duodeno y la cirugía derivativa intestinal que impida acceder a la desembocadura de las vías biliares en el intestino. La sospecha de enfermedad de Caroli (dilatación congénita de las vías biliares intrahepáticas) o de seudoquiste pancreático tiene el riesgo de infección de las cavidades biliares en el primer caso y del contenido del seudoquiste en el segundo, por lo que deben valorarse especialmente las ventajas de su aplicación.

Las complicaciones se limitan a la elevación muy frecuente, pero asintomática y transitoria, de la amilasa y la lipasa en el plasma y la orina. Con una frecuencia del 0,5%-5% se producen pancreatitis agudas y, cuando aparecen, en general tienen un curso benigno. Por ello, es conveniente mantener ingresados durante unas horas a los pacientes sometidos a esta exploración. Raras veces aparecen complicaciones infecciosas. La colangitis o la bacteriemia después de la canulación de las vías biliares suelen producirse en pacientes con obstrucción del árbol biliar o del conducto de Wirsung, cuando el contraste supera el obstáculo.

Las complicaciones de la papilotomía son las mismas que para la CPRE con carácter diagnóstico, a las que se debe añadir la posibilidad de perforar la ventana duodenal y la hemorragia. La mortalidad de la papilotomía es de alrededor del 0,5%, y la morbilidad se sitúa entre el 5% y el 10%.

Ecoendoscopia

La ecoendoscopia es una técnica que incorpora la ecografía en la parte distal del endoscopio y cuya principal indicación es el estudio de la patología biliopancreática. La ecoendoscopia permite una excelente visualización de la vía biliar proximal y de la cabeza del páncreas, por lo cual suele indicarse en casos de ictericia o dilatación de la vía biliar si se sospechan procesos como la litiasis coledocal o tumores de la vía biliar o de la cabeza del páncreas.

Colangioscopia

La colangioscopia permite la visualización directa del árbol biliar y la realización de biopsias dirigidas sobre las lesiones sospechosas cuando el diagnóstico definitivo no ha podido realizarse mediante CPRE. Aunque la información actual sobre esta técnica es escasa, los resultados parecen prometedores.

Colangiografía transparietohepática

La colangiografía transparietohepática (CTPH) consiste en la inyección directa de contraste yodado hidrosoluble en las vías biliares intrahepáticas, a través de una aguja introducida por punción percutánea y que atraviesa el parénquima hepático hasta la zona próxima al hilio. Su capacidad diagnóstica se basa en la interpretación de las imágenes obtenidas después de rellenar la vía biliar con contraste en caso de que existan alteraciones en la morfología, el calibre y la disposición del árbol biliar o que se detecten alteraciones en el interior de los conductos (cálculos, masas tumorales, fenómenos de compresión, parásitos). La exploración radiológica puede asociarse a maniobras terapéuticas, como la colocación de drenajes externos temporales, útiles para la descompresión preoperatoria de las vías biliares dilatadas o la colocación de drenajes internos. La posibilidad de canular la vía biliar es próxima al 100% cuando existe dilatación del árbol biliar intrahepático, pero en caso contrario es mucho menor, entre el 50% y el 70% de los casos. La interpretación de las imágenes radiológicas, una vez obtenida la colangiografía, ofrece una precisión diagnóstica del 95% aproximadamente.

Si se dispone de ultrasonidos y de la posibilidad de realizar CPRE, las indicaciones de la CTPH diagnóstica son muy limitadas. Cuando está contraindicada la práctica de una CPRE o esta ha fracasado, es la técnica de elección para el drenaje de la vía biliar.

Son contraindicaciones de la exploración una tasa de protrombina inferior al 40%-50% y un recuento de plaquetas inferior a 70×10^9/L, por el riesgo de hemorragia intraperitoneal. También es una contraindicación absoluta la hipersensibilidad al contraste yodado. La presencia de ascitis, que puede sobreinfectarse, y la insuficiencia renal grave, que puede empeorar por la inyección del contraste, constituyen contraindicaciones relativas.

Las complicaciones de la técnica se elevan al 5%-12% de los casos con ictericia y dilatación biliar. El riesgo de bacteriemia se reduce si se recurre a la antibioticoterapia profiláctica. Otras complicaciones menos frecuentes son las comunicaciones arteriovenosas y la hemobilia.

Laparoscopia

La laparoscopia consiste en el examen visual de la cavidad peritoneal mediante un instrumento óptico denominado *laparoscopio,* de calibre reducido y provisto de un sistema de iluminación, que se introduce a través de una pequeña incisión en la pared abdominal. Para permitir el movimiento del laparoscopio es necesario producir un neumoperitoneo que convierta la cavidad peritoneal en un espacio real mediante la insuflación de gas, que puede ser aire, a través de la pared del abdomen. La laparoscopia puede completarse con la toma de biopsias de distintos órganos o de la serosa mediante pinzas o agujas apropiadas. Actualmente, esta técnica se utiliza principalmente como método de acceso quirúrgico al abdomen y puede realizarse en cualquier proceso intraabdominal que pueda tener expresión macroscópica y en el cual otras técnicas no permitan obtener el diagnóstico con suficiente seguridad.

Biopsia hepática

La biopsia hepática consiste en la obtención de un fragmento de tejido hepático para examen histopatológico, cultivo bacteriológico u otro tipo de estudios. Puede realizarse en el curso de una laparotomía o mediante cateterización transyugular de una de las venas suprahepáticas, pero el procedimiento más habitual consiste en la obtención de tejido hepático por punción directa del hígado a través de la piel (biopsia percutánea). Esta puede realizarse por aspiración, con una aguja de Menghini, o por corte, con agujas de tipo Tru-Cut. En la actualidad se utilizan con frecuencia agujas automáticas basadas en uno u otro método, y la realización de la biopsia se hace bajo control ecográfico, lo que disminuye la morbilidad de la técnica. El mayor tamaño de la muestra obtenida comporta una mejor precisión en el diagnóstico anatomopatológico (idealmente debe tener una longitud de 2 cm), por lo que la biopsia con aguja de corte de 14 G y

control ecográfico ofrece las mayores garantías para obtener una muestra significativa.

En las afecciones del hígado, la indicación de biopsia suele establecerse para el diagnóstico de pacientes cuya anamnesis, exploración física y datos de laboratorio permitan suponer la existencia de una enfermedad hepática no diagnosticable por métodos no invasivos. Así, está indicada en las hipertransaminasemias prolongadas (> 6 meses), en el estudio de las hepatomegalias, para conocer la repercusión del consumo excesivo de alcohol y en el diagnóstico y el control terapéutico de las enfermedades por depósito de metales y de los pacientes sometidos a trasplante de órganos, o en el estudio de la afección del hígado en enfermedades sistémicas y en los linfomas. La mejoría de las técnicas de imagen y el uso del FibroScan® para el seguimiento de las hepatitis crónicas han disminuido notablemente la necesidad de la biopsia.

Tanto los trastornos de la hemostasia (tasa de protrombina inferior al 50% y plaquetas inferiores a 50×10^9/L) como la falta de cooperación del paciente impiden la realización de la biopsia hepática percutánea. También son contraindicaciones la existencia de procesos infecciosos en la zona de punción, la ictericia obstructiva con dilatación de las vías biliares intrahepáticas y algunas afecciones generales, como insuficiencia cardíaca o respiratoria descompensadas. Las complicaciones más graves son la peritonitis biliar y el hemoperitoneo. Otra mucho más rara es la punción de vísceras huecas. Si la biopsia se realiza con control ecográfico, las complicaciones se reducen a las hemorrágicas: hemoperitoneo, hemotórax por lesión del vaso intercostal, fístula arteriovenosa, hematoma parietal o hemobilia. La morbilidad de la biopsia hepática es aproximadamente del 0,25%, y la mortalidad, del 0,015%-0,16%. Para el diagnóstico de lesiones focales hepáticas suelen utilizarse agujas finas con obtención de material por corte o por aspiración. El riesgo de complicaciones es mucho menor, y la rentabilidad, muy elevada.

La biopsia a través de la cateterización transyugular permite obtener muestras en pacientes con alteraciones importantes de la coagulación o ascitis que contraindican la realización de la biopsia percutánea. A su vez, esta técnica permite obtener el gradiente de presión entre la vena porta y la vena suprahepática. La tasa de complicaciones de este tipo de biopsias es

baja (1,3%-7,1%) y generalmente están relacionadas con el sitio de la punción en el cuello (dolor o hematoma). Otras complicaciones muy infrecuentes (< 0,5%) incluyen perforación de la cápsula hepática con hemoperitoneo, neumotórax, perforación de la vena cava o fístulas arteriovenosas.

Angiografía hepática

La exploración angiográfica del hígado incluye la práctica de arteriografías selectivas mediante técnicas de sustracción digital del tronco celíaco y de la mesentérica superior, con la obtención de fases arteriales, capilares y venosas con los retornos esplenoportal y mesentérico-portal.

Al aspecto diagnóstico básico de la angiografía en las enfermedades hepáticas, especialmente las enfermedades vasculares y tumorales, se han añadido en los últimos años las técnicas terapéuticas percutáneas, que aprovechan la colocación intraarterial de los catéteres para la práctica de embolizaciones, perfusión de fármacos o procedimientos desobstructivos vasculares.

En el contexto de las afecciones vasculares hepáticas es fundamental recordar que el hígado recibe un aporte sanguíneo doble, a través de la vena porta, que suministra un 70% del débito, y de la arteria hepática, que aporta el 30% restante. Merced a esta circunstancia, el hígado puede resistir importantes oclusiones arteriales, como ligaduras o embolizaciones, con escasa repercusión clínica. También es importante el conocimiento de la existencia de las redes anastomóticas entre el tronco celíaco y la mesentérica superior, y entre esta y la mesentérica inferior. Estas anastomosis determinan que las estenosis u obstrucciones de las arterias digestivas deben valorarse con mucha precaución por tener a veces muy poca o nula repercusión clínica.

La obtención de imágenes vasculares de gran calidad mediante TC o angiorresonancia hace que actualmente las indicaciones de la angiografía hepática sean escasas y la técnica se utilice mayoritariamente con fines terapéuticos. Así, la embolización de ramas arteriales se utiliza a menudo en el tratamiento de las malformaciones y lesiones traumáticas vasculares y del carcinoma hepatocelular o de las metástasis que no pueden tratarse con procedimientos curativos. Consiste en la oclusión de la arteria aferente a la

lesión, mediante catéteres colocados muy selectivamente, a través de los cuales se introducen materiales embolizantes, como esponja de gelatina, materiales plásticos o espirales metálicos de diversas medidas y configuraciones. En el caso de los tumores, es posible asimismo administrar de forma muy selectiva quimioterápicos o radiofármacos con el itrio-90 para aumentar el efecto antitumoral del procedimiento (quimio- o radioembolización).

La angiografía terapéutica de las enfermedades del hígado también incluye la embolización de las varices esofágicas, que puede hacerse por vía transyugular o transhepática, en casos muy seleccionados, aunque rara vez se utiliza este procedimiento. En el campo de la hipertensión portal, también se realizan *shunts* sistémico-portales, entre la vena suprahepática y la porta, mediante acceso percutáneo transyugular (TIPS, del inglés *transjugular intrahepatic portal systemic shunt*).

En el trasplante hepático se indicará una angiografía cuando por la clínica o por los controles con ecografía Doppler se sospeche estenosis u oclusión de la arteria hepática. En los casos de estenosis se puede realizar una angioplastia por vía percutánea, mientras que en la obstrucción ofrece a veces buenos resultados la aplicación de fibrinolíticos *in situ* a través de un cateterismo selectivo. Mucho más raras son las estenosis de la vena porta postrasplante, que también pueden ser diagnosticadas y tratadas mediante técnicas percutáneas.

Valoración no invasiva del grado de fibrosis hepática

El estadio de fibrosis hepática tiene importantes implicaciones pronósticas en las enfermedades hepáticas, pues la presencia de fibrosis avanzada indica un daño arquitectural relevante que en algunas ocasiones es irreversible. Hasta hace poco, la biopsia hepática era la única técnica posible para evaluar el grado de fibrosis. La utilización de técnicas no invasivas tiene un gran interés, pues permite un diagnóstico cómodo y rápido para el paciente.

Elastografía hepática

Desde un punto de vista físico, la rigidez *(stiffness)* es la capacidad de un tejido de mantener su propia forma tras un estrés mecánico. La aplicación de un estímulo mecánico a un tejido induce en ello la formación de ondas de desplazamiento transversal llamadas «ondas de cizalladura» *(shear waves)*, cuya velocidad es proporcional a la rigidez del tejido en el que se transmiten. Conociendo la amplitud y la frecuencia del impulso mecánico emitido, y midiendo, mediante tecnologías apropiadas, la velocidad de las ondas de cizalladura, es posible obtener datos sobre la rigidez del tejido.

El hígado sano tiene una baja rigidez, mientras que el tejido fibroso determina un aumento de la rigidez del órgano. Existen diferentes técnicas para medir la rigidez hepática, y, vista su importancia en la práctica clínica en hepatología, las detallamos aquí.

Elastografía de transición

Esta prueba consiste en la medición de la velocidad con que se transmiten sonidos de baja frecuencia (65 Hz) a través del tejido hepático. La vibración de poca amplitud y breve se emite con un sistema vibrador y se capta con un transductor de ecografía montado en el eje del vibrador (FibroScan®). La velocidad de propagación de la onda tiene una buena correlación con la rigidez del parénquima hepático: a mayor rigidez, mayor velocidad de propagación y, por lo tanto, valor más elevado de la elastografía hepática, que indica un mayor grado de fibrosis hepática. La técnica es rápida, fácil de aprender, reproducible, y aporta información de una proporción de tejido aproximadamente 100 veces mayor que la biopsia y, por lo tanto, tiene una menor probabilidad de error de muestreo. En la práctica deben realizarse unas 10 medidas consecutivas en unos 5 min. La media se expresa en kilopascales (kPa), y los valores oscilan entre 2 y 75 kPa. La técnica se considera útil para identificar los estadios de fibrosis hepática: valores superiores a 7,1, 9,5 y 12,5 kPa se correlacionan bien con el diagnóstico de F2, F3 (fibrosis en puentes) o F4 (cirrosis), respectivamente (fig. 29-6). Recientemente se ha evidenciado que, en los pacientes con cirrosis hepática compensada, un valor de la elastografía hepática alto (> 17-23 kPa) se asocia a hipertensión portal y a riesgo de desarrollar complicaciones de la cirrosis. Por el contrario, la combinación de valores de rigidez hepática < 20 kPa y de recuento plaquetario > 150 G/L permite evitar el cribado

endoscópico de varices esofágicas, ya que en menos del 3%-4% de estos pacientes se observan varices esofágicas de alto riesgo. En los pacientes receptores de trasplante hepático, esta técnica (≥ 8,7 kPa) ha demostrado tener una alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de hipertensión portal (GPVH ≥ 6 mm Hg).

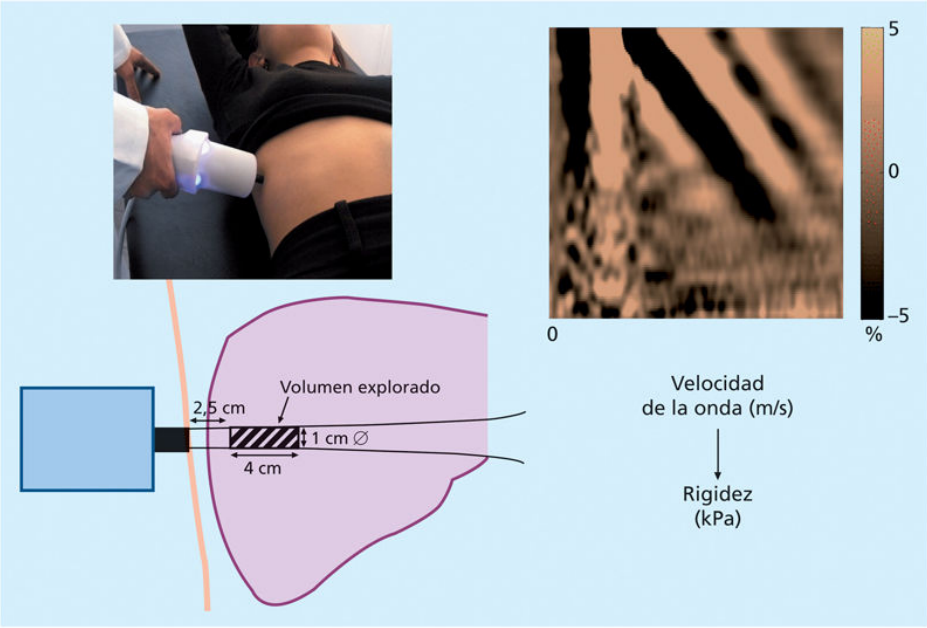


FIGURA 29-6 Elastografía hepática. Determinación de la rigidez hepática y su relación con el grado de fibrosis.

La principal limitación de esta técnica es que en el 15%-20% de los pacientes el resultado no es valorable, generalmente por la presencia de obesidad. Actualmente existe un transductor específico para este tipo de pacientes (sonda XL), que ha disminuido la proporción de fallos técnicos.

La elastografía del bazo se ha introducido más recientemente y es un buen predictor de hipertensión portal, que puede aplicarse también a pacientes con sospecha de formas no cirróticas del síndrome (en los que la rigidez hepática no se encuentra elevada).

Técnicas elastosonográficas: *elastografía de onda de distorsión* (pSWE) y *elastografía bidimensional de onda de distorsión* (2D-SWE)

Estas nuevas técnicas proporcionan información sobre la elasticidad del tejido en tiempo real y bajo control ecográfico (permiten seleccionar adecuadamente el mejor sitio para realizar la medición), y están implementadas en ecógrafos convencionales.

Ambas se basan en una tecnología llamada *Acoustic Radiation Force Impulse Imaging*, que consiste en la transmisión de pulsos acústicos de corta duración en uno (pSWE) o más (2D-SWE) puntos del tejido. Estos producen ondas que se propagan a través del tejido y generan mínimos desplazamientos, cuya velocidad se puede medir.

Parámetro de atenuación controlada

La prueba del parámetro de atenuación controlada (CAP, *controlled attenuation parameter*) se realiza al mismo tiempo que la medición de la rigidez hepática con FibroScan®. Mide la atenuación de un haz de ultrasonidos (emitidos en la frecuencia central del transductor) y refleja principalmente la presencia de esteatosis hepática. Los valores se expresan en decibelios por metro (dB/m): valores superiores a 248 dB/m se asocian a presencia de esteatosis significativa (> 33% de los hepatocitos), y valores superiores a 300 dB/m se asocian a esteatosis grave (> 66%).

Elastografía por resonancia magnética

Otra técnica utilizada en la evaluación de la fibrosis hepática es la elastografía por RM. La determinación de la fibrosis se realiza mediante la sincronización de secuencias de imagen con la aplicación de ondas acústicas en el tejido. Aunque tiene alguna ventaja técnica sobre la elastografía convencional (no requiere ventana acústica, no se afecta por la presencia de obesidad), es más costosa y laboriosa. Sin embargo, está siendo estudiada y validada en pacientes con hígado graso no alcohólico, donde parece tener resultados mejores que las técnicas ultrasonográficas.

Marcadores serológicos de fibrosis

Marcadores indirectos

Estos marcadores no tienen relación directa con la fisiopatología de la producción o la degradación de colágeno en el hígado, sino que miden o

reflejan las consecuencias del depósito de fibra en el órgano. Así, la presencia de trombocitopenia (< 150 × 10^9/L, y con mayor especificidad < 100 × 10^9/L) puede orientar hacía la presencia de cirrosis con hipertensión portal. En los pacientes con hepatitis crónica C se han propuesto varias escalas de parámetros *(scores)* que combinan diferentes marcadores, como la edad del paciente, la cifra de plaquetas, la *ratio* AST/ALT y el tiempo de protrombina (tabla 29-2). Aunque estas escalas no son suficientemente sensibles para identificar a pacientes con poca fibrosis (estadios F0-F2), sí lo son para el diagnóstico de cirrosis.

Tabla 29-2

Marcadores serológicos de fibrosis hepática utilizados para identificar a pacientes con hepatitis C y fibrosis avanzada o cirrosis

Índice	Marcadores
Fibrotest	GGT, haptoglobina, bilirrubina, apolipoproteína A, α_2-macroglobulina
Forns	Edad, GGT, colesterol, plaquetas
APRI	ASAT, plaquetas
FIB-4	Edad, ALAT, ASAT, plaquetas (pacientes coinfectados)

ALAT: alanino aminotransferasa; ASAT: aspartato aminotransferasa; GGT: γ-glutamil-transpeptidasa.

Biomarcadores de fibrosis

La identificación de las células estrelladas ha sido clave en el conocimiento del proceso de respuesta a la reacción inflamatoria en el hígado. La activación de las células estrelladas, que se caracteriza por la transformación de las células quiescentes en proliferativas, fibrogénicas y miofibroblastos, constituye el suceso principal en la fibrogénesis hepática. La fibrosis progresa cuando se produce un desequilibrio entre la degradación y la producción de la matriz extracelular. Aunque se trata de una reacción local del hígado ante una lesión crónica, los niveles séricos de citocinas fibrogénicas, proteínas de la matriz extracelular y productos de degradación se encuentran muy elevados en los casos de fibrosis importante (fibrosis en puente o cirrosis). Los biomarcadores más comúnmente utilizados miden productos de síntesis o degradación de la matriz

extracelular (ácido hialurónico), enzimas que regulan su producción o modificación (TIMP) y citocinas profibrogénicas (TGF-β1). La combinación de varios marcadores incrementa la precisión diagnóstica. Una de las combinaciones más utilizadas en la actualidad es la del *enhanced liver fibrosis* (ELF), que combina la determinación de ácido hialurónico, TIMP-I y el propéptido del procolágeno de tipo III (PIIINP). El ELF ha demostrado una alta sensibilidad y especificidad en la determinación de fibrosis significativa o cirrosis.

Aproximación al diagnóstico de las hepatopatías

Unas buenas anamnesis y exploración física del paciente, junto con unas pocas pruebas de laboratorio y de imagen son el pilar fundamental para llegar al diagnóstico en las enfermedades del hígado. En la figura 29-7 se propone un algoritmo secuencial del diagnóstico de las hepatopatías. La historia clínica y la exploración física son esenciales para el enfoque diagnóstico. Los análisis habituales indican la existencia o ausencia de un patrón de colestasis (aumento de FA y GGT). Una ecografía realizada por personal experimentado indicará si existe o no dilatación de la vía biliar, además de informar sobre posibles lesiones ocupantes de espacio, nodularidad del hígado o presencia de ascitis, por ejemplo. En función de los diferentes hallazgos el diagnóstico progresa y, finalmente, se procede a la estadificación.

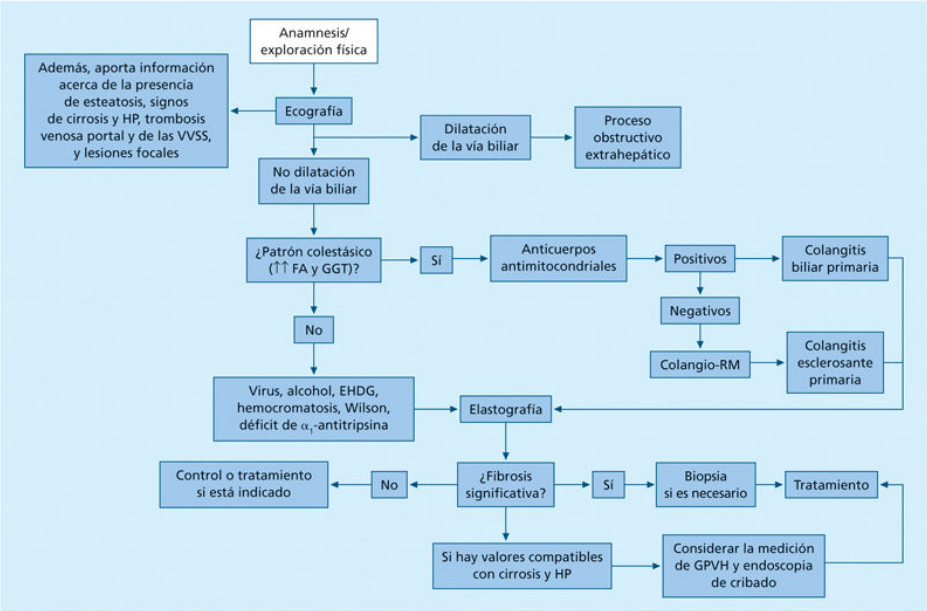


FIGURA 29-7 Algoritmo diagnóstico de las hepatopatías. EHDG: enfermedad hepática por depósito de grasa; FA: fosfatasa alcalina; GGT: γ-glutamil-transpeptidasa; GPVH: gradiente de presión en las venas suprahepáticas; HP: hipertensión portal.

Bibliografía especial

Carrión J, Navasa M, Bosch J, Bruguera M, Gelabert R, Forns X. Transient elastography for diagnosis of advanced fibrosis and portal hypertension in patients with hepatitis C recurrence after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2006;12:1791–1798.

Dietrich CF, Bamber J, Berzigotti A, Bota S, Cantisani V, Castera L, et al. EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Use of Liver Ultrasound Elastography, Update 2017. *Ultraschall Med*. 2017;38(4):377–394.

Dooley JS, Lok AS, Garcia-Tsao G, Pinzani M. *Sherlock's Diseases of the Liver and Biliary System*. 13th ed. Oxford: Wiley-Blackwell; 2018.

30

Ictericias y enfermedades de las vías biliares

J.I. Herrero Santos

M. Arrese

Metabolismo de la bilirrubina

La *ictericia* es la coloración amarillenta de piel, mucosas y fluidos corporales debida al exceso de bilirrubina. Clínicamente es detectable si la bilirrubinemia es superior a 2-3 mg/dL (34-51 µmol/L). Cuando es incipiente se detecta mejor en el paladar o la esclerótica; cuando la ictericia es prolongada, la piel toma coloración verdosa, por la oxidación de bilirrubina a biliverdina. Debe distinguirse de otras causas de coloración amarillenta de la piel en las que no se encuentra pigmentación amarillenta escleral.

La producción diaria de bilirrubina (200-300 mg) procede del catabolismo del grupo heme, principalmente de la lisis de hematíes senescentes en el sistema reticulohistiocitario. La bilirrubina no conjugada pasa al torrente sanguíneo y circula unida no covalentemente a la albúmina. En el sinusoide hepático, la bilirrubina se libera de la albúmina y difunde de forma pasiva al hepatocito a través de OATP1B1 y OATP1B3, donde se une a la ligandina (de la familia de glutatión-S-transferasa), que evita su reflujo al plasma. En el retículo endoplásmico se transforma por la UGT1A1 (uridindifosfato-glucuroniltransferasa 1A1) en bilirrubina conjugada (bilirrubina monoglucurónido [20%] y diglucurónido [80%]), que se excreta a la bilis por MRP2 y otros transportadores, situados en el polo canalicular del hepatocito. Parte de la bilirrubina conjugada se secreta al sinusoide hepático por MRP3 y se recapta por OATP1B1 y OATP1B3. La flora de la luz intestinal reduce parte de la bilirrubina y la transforma en urobilinógeno y estercobilinógeno, que se eliminan por las heces.

La bilirrubina conjugada es hidrosoluble, se filtra por el riñón y su aumento produce una coloración oscura de la orina (coluria). La bilirrubina no conjugada es liposoluble y circula unida a la albúmina, por lo que su aumento no ocasiona coluria. La falta de pigmentos biliares provoca la despigmentación completa (acolia) o incompleta (hipocolia) de las heces. El exceso de eliminación fecal de bilirrubina conjugada ocasiona hiperpigmentación fecal (pleiocromía).

La bilirrubina tiene una acción antioxidante, que puede ser beneficiosa; además, se ha encontrado una asociación entre niveles de bilirrubina no

conjugada ligeramente elevados y un menor riesgo de patología cardiovascular y de DM tipo 2. Sin embargo, los niveles muy elevados de bilirrubina no conjugada, por encima de 20 mg/dL (340 µmol/L), son tóxicos en el recién nacido. Provoca encefalopatía por depósito en el SNC, que puede ocasionar desde pequeñas alteraciones hasta encefalopatía grave (querníctero). El riesgo de encefalopatía grave por bilirrubina es mayor en niños pequeños, prematuros, con acidosis, sepsis o hipoxia o si se usan fármacos que compiten con la bilirrubina en su unión a la albúmina, como las sulfamidas y los salicilatos.

Clasificación de las ictericias

La clasificación se ofrece en el cuadro 30-1.

Cuadro 30-1 Clasificación de las ictericias

Alteración aislada del metabolismo de la bilirrubina

- Aumento de la producción
- Hemólisis
- Eritropoyesis ineficaz
- Disminución de la eliminación hepática
- Déficit en la captación
- Alteración en la conjugación de la bilirrubina
- Déficit de excreción canalicular

Enfermedad hepatobiliar

- Alteración de la función hepatocelular
- Lesión hepatocelular aguda o subaguda
- Enfermedad hepatocelular crónica
- Enfermedades hepáticas de predominio colestásico
- No obstructivas
- Obstructivas
- Obstrucción de la vía biliar extrahepática (colestasis extrahepática)

Alteraciones aisladas del metabolismo de la bilirrubina

Aumento de la producción de bilirrubina

Hemólisis

La hemólisis produce un incremento en la producción de bilirrubina; cuando se supera la capacidad hepática de captación y conjugación, se

produce una hiperbilirrubinemia con predominio de la fracción no conjugada. Los valores de bilirrubina raramente son superiores a 4 mg/dL (68 µmol/L).

Se asocia a anemia (excepto si la hemólisis está compensada), reticulocitosis, hipersideremia, disminución de los niveles plasmáticos de haptoglobina y de la vida media eritrocitaria. En casos de hemólisis de larga evolución, aumenta la incidencia de litiasis biliar de bilirrubinato cálcico, con riesgo de ictericia obstructiva. Las transfusiones de grandes volúmenes de concentrados de hematíes almacenados, cuya vida media está reducida, o la reabsorción de grandes hematomas, pueden causar ictericia.

Eritropoyesis ineficaz

La destrucción intramedular de precursores eritrocitarios incrementa la bilirrubina no conjugada, con anemia e hipersideremia, pero sin disminución de la vida media eritrocitaria.

Disminución de la eliminación hepática

Déficit en la captación y almacenamiento intrahepático de la bilirrubina

Algunos fármacos, como la rifampicina, el probenecid, las sulfamidas, la warfarina, los AINE o los medios de contraste radiológico, pueden competir con la bilirrubina no conjugada por su unión no covalente a la albúmina y producir una ligera hiperbilirrubinemia. Algunos polimorfismos genéticos de glutatión-S-transferasa y de OATP1B1 y OATP1B3 pueden causar una moderada hiperbilirrubinemia no conjugada.

Alteración en la conjugación de la bilirrubina

El síndrome de Crigler-Najjar se debe a un déficit de UGT1A1. En el síndrome de Gilbert también existe una menor actividad de UGT1A1.

La ictericia neonatal, presente en el 50% de los recién nacidos sanos en los primeros días de vida, es la causa más frecuente de hiperbilirrubinemia no conjugada. Habitualmente, los niveles de bilirrubina que se alcanzan son 5-6 mg/dL (85-102 µmol/L), pero un 5% puede superar 15 mg/dL (255 µmol/L). Sus causas principales son la mayor producción de bilirrubina tras

el nacimiento (mayor en el caso de enfermedad hemolítica del recién nacido), la menor actividad UGT1A1 (más frecuente en prematuros), un aumento en la circulación enterohepática de bilirrubina y la disminución de la captación hepática de bilirrubina. La lactancia materna la favorece, aparentemente porque la leche materna inhibe la UGT1A1.

Déficit de excreción canalicular

En los síndromes de Dubin-Johnson y de Rotor existen alteraciones selectivas de la excreción de la bilirrubina y de otros aniones orgánicos, sin otras alteraciones de la función hepática.

Enfermedad hepatobiliar

En las enfermedades hepatobiliares, la hiperbilirrubinemia puede ser de origen hepatocelular (por fracaso global de la función hepática) o colestásico (por incapacidad para la formación de bilis o para la excreción biliar). También existen formas mixtas. Así, por ejemplo, en enfermedades colestásicas, como la colangitis biliar primaria, la progresión de la enfermedad produce un componente de insuficiencia hepatocelular. En afecciones hepatocelulares más puras existe también una colestasis funcional, como en algunas hepatitis agudas, o anatómica, como en la cirrosis hepática, en la que existe compresión de los conductos biliares intrahepáticos por los nódulos de regeneración.

Ciertos rasgos clínicos, analíticos e histológicos diferencian la ictericia hepatocelular de la colestásica (tabla 30-1). Clínicamente, el síndrome colestásico se caracteriza sobre todo por el prurito, a diferencia de la ictericia hepatocelular, que suele acompañarse de signos de insuficiencia hepática. En las ictericias de origen hepatocelular suele existir hipertransaminasemia como consecuencia de la necrosis hepatocitaria, mientras que en las ictericias colestásicas predomina una elevación de fosfatasa alcalina, γ-glutamil-transpeptidasa (GGT), 5-nucleotidasa y colesterol. En la colestasis, la malabsorción de grasas y de vitamina K provoca un alargamiento del tiempo de protrombina que se corrige con la administración parenteral de vitamina K; en las ictericias de causa hepatocelular el aumento del tiempo de protrombina se debe a insuficiencia hepatocitaria y no se corrige tras la administración de vitamina K.

Tabla 30-1

Diferencias entre ictericia hepatocelular e ictericia colestásica

	Ictericia hepatocelular	Ictericia colestásica
Clínica	Mal estado general, anorexia	Prurito
	Factores epidemiológicos	Xantelasmas
	Signos de insuficiencia hepatocelular	Esteatorrea (frecuentemente asintomática), edemas, ascitis, encefalopatía
Laboratorio	↑ Transaminasas > ↑ fosfatasa alcalina	↑ Fosfatasa alcalina > ↑ transaminasas
		↑ γ-glutamil- transpeptidasa
	↓ Tasa de protrombina que no mejora con vitamina K parenteral	↓ Tasa de protrombina que mejora con vitamina K parenteral
	↑ Bilirrubina no conjugada y conjugada	↑ Bilirrubina conjugada > no conjugada

En la ictericia hepatocelular existen alteraciones en la captación, conjugación y excreción de bilirrubina, por lo que aumentan tanto la bilirrubina conjugada como la no conjugada. Sin embargo, en la colestasis pura únicamente está alterada la excreción, por lo que aumenta sólo la bilirrubina conjugada (y discretamente la bilirrubina no conjugada por competición en la captación).

Alteraciones hereditarias del metabolismo y de la excreción de la bilirrubina

Se esquematizan en la tabla 30-2.

Tabla 30-2

Alteraciones hereditarias del metabolismo y la excreción de bilirrubina

	Síndrome de Crigler-Najjar tipo I	Síndrome de Crigler-Najjar tipo II	Enfermedad de Gilbert	Síndrome de Dubin-Johnson	Síndrome de Rotor
Incidencia	Muy raro	Raro	2%-7%	Raro	Raro
Herencia recesiva	Autosómica recesiva	Autosómica recesiva	Autosómica recesiva	Autosómica recesiva	Autosómica recesiva
Defecto bioquímico	No actividad de UGT1A1	↓↓ Actividad de UGT1A1	↓ Actividad de UGTA1	No actividad de MRP2	Alteración de la recaptación de bilirrubina
Concentración de bilirrubina	>20 mg/dL (no conjugada)	10-20 mg/dL (no conjugada)	2-4 mg/dL (no conjugada)	2-5 mg/dL (conjugada)	2-5 mg/dL (conjugada/mixta)
Modificadores	No	↓ Con fenobarbital ↑ Con ayuno o ácido nicotínico	↓ Con fenobarbital	↑ Con estrógenos	No
Test de BSF	Normal	Normal	Ligera retención en 30% (45 min) Reflujo (90 min)	Normal o ligera retención (45 min)	Retención >25% (45 min)
Biopsia hepática	Normal	Normal	Normal/↑ lipofuscina	Pigmento en hepatocitos centrolobulillares	Normal
Bilis	↓↓ Bilirrubina (no conjugada)	↓ Bilirrubina (monoglucuronato)	↑ Bilirrubina (monoglucuronato)		
Coproporfirinas en orina				Coproporfirina I > III	↑ Coproporfirinas totales ↑ Coproporfirina I (ligero)
Pronóstico	Malo (quernicterо)	Habitualmente bueno	Bueno	Bueno	Bueno
Tratamiento	Trasplante hepático Fototerapia Plasmaféresis	Fenobarbital (si es necesario)	Innecesario (¿ajustar dosis de fármacos?)	Innecesario (evitar estrógenos)	Innecesario

BSF: bromosulftaleína; UGT1A1: uridindifosfato-glucuroniltransferasa 1A1.

Síndrome de Crigler-Najjar

Es un déficit congénito de UGT1A1. Según su gravedad, existen dos tipos, con diferente pronóstico.

Tipo I

Se debe a mutaciones homocigotas (o heterocigoto compuesto) en el gen *UGT1*, que codifica la UGT1A1 (situado en el cromosoma 2). La actividad UGT1A1 es nula. Cursa por lo general con bilirrubinemia superior a 20 mg/dL (340 µmol/L), a base de bilirrubina indirecta, desde el nacimiento, y causa la muerte por querníctero en el primer año de vida. La biopsia hepática es normal. Su tratamiento es el trasplante hepático o de hepatocitos y debe realizarse antes del desarrollo de querníctero; entre tanto, la fototerapia o la plasmaféresis pueden evitar el daño.

Tipo II (síndrome de Arias)

Se debe a una mutación en ambos alelos del gen *UGT1A1*, de forma que al menos uno de ellos codifica una proteína con muy escasa actividad enzimática (menor del 10% de la actividad normal), que puede aumentar con el uso de fenobarbital u otros inductores enzimáticos. En ocasiones existe una mutación heterocigota en el gen *UGT1A1*, junto con una mutación en su promotor. Los pacientes presentan hiperbilirrubinemia no conjugada oscilante entre 6 y 20 mg/dL (100-340 µmol/L), que puede aumentar en los procesos infecciosos o con el ayuno. Raras veces se produce querníctero, pero se han descrito episodios de encefalopatía reversible en las agudizaciones. La biopsia hepática es normal. A diferencia del tipo I, en el que la bilis (obtenida por aspirado duodenal) es pálida y la concentración de bilirrubina es casi nula y no conjugada, en el tipo II existen cantidades apreciables de bilirrubina, aunque predomina la forma monoglucuronizada. El tratamiento con fenobarbital disminuye la hiperbilirrubinemia al menos un 30%, mientras que en el tipo I es totalmente ineficaz. La fototerapia también es efectiva.

Enfermedad de Gilbert

Afecta al 2%-10% de la población. Cursa con una ligera hiperbilirrubinemia no conjugada crónica e intermitente, habitualmente 2-4 mg/dL (34-68

µmol/L), que aumenta con el ayuno, la deshidratación, el estrés, el ejercicio físico, la menstruación y con enfermedades intercurrentes. La mayoría de los casos son asintomáticos, pero no son infrecuentes la astenia o las molestias abdominales vagas. Se asocia a una mutación homocigota en el gen promotor de la *UGT1A1*, de forma que disminuye la actividad de UGT1A1 al 30%-50% de lo normal. Esta alteración genética se encuentra en el 30% de la población (por tanto, es homocigota en el 9% aproximadamente). La bilis tiene una proporción aumentada de bilirrubina monoglucuronizada, pero predomina la forma diglucuronizada. El diagnóstico no requiere pruebas invasivas o de provocación, pero sí la exclusión de hemólisis o de hepatopatía. La esperanza de vida es normal. La administración de fenobarbital normaliza la concentración de bilirrubina, pero la enfermedad no requiere tratamiento. Debe tenerse en cuenta que estos pacientes metabolizan más lentamente los fármacos que son glucuronizados (como paracetamol, algunos antirretrovirales como atazanavir e indinavir, propofol e irinotecán), lo que obliga a ajustar su dosificación.

Síndrome de Dubin-Johnson

Es una enfermedad autosómica recesiva por mutación del gen *ABCB2*, por lo que se produce un déficit de MRP2, responsable del transporte de la bilirrubina y de otros aniones orgánicos a través de la membrana canalicular del hepatocito. Los niveles de bilirrubina fluctúan en torno a 2-5 mg/dL (34-85 µmol/L), pero pueden alcanzar 20 mg/dL (340 µmol/L) a base de bilirrubina conjugada y aumentar con el estrés, las infecciones, el embarazo o los contraceptivos orales. Los pacientes habitualmente están asintomáticos, pero pueden referir astenia o molestias abdominales vagas y raramente puede hallarse hepatomegalia o esplenomegalia. Existe una alteración en la eliminación urinaria de coproporfirinas exclusiva de esta enfermedad: la cantidad total es normal, pero el isómero I supone más del 80% del total (habitualmente, el 75% de las coproporfirinas urinarias son del isómero III). El hígado es de color negro debido a la acumulación de un pigmento en los lisosomas, en los hepatocitos centrolobulillares. El diagnóstico, en un paciente con hiperbilirrubinemia conjugada crónica y función hepática normal, se confirma por los hallazgos del estudio de

coproporfirinas urinarias. Su pronóstico es bueno y la enfermedad no requiere tratamiento; únicamente se recomienda evitar los tratamientos con estrógenos.

Síndrome de Rotor

Es una enfermedad autosómica recesiva caracterizada por un defecto en la recaptación hepática de bilirrubina, por mutaciones o deleciones en los genes codificantes de las proteínas transportadoras OATP1B1 y OATP1B3. Es asintomática y cursa con hiperbilirrubinemia mixta (con predominio de bilirrubina conjugada) fluctuante, habitualmente inferior a 10 mg/dL (170 µmol/L). Existe un importante incremento en la eliminación urinaria de coproporfirinas, con un ligero aumento de la proporción del isómero I. El hígado es morfológicamente normal. Su pronóstico es excelente y no requiere tratamiento.

Diagnóstico diferencial de las ictericias

El enfoque inicial en el diagnóstico diferencial de las ictericias debe basarse en la anamnesis y la exploración física. Esta evaluación, apoyada en las pruebas analíticas básicas, tiene una sensibilidad diagnóstica de hasta el 90% para la detección de una obstrucción biliar extrahepática.

Anamnesis

La forma de presentación de la ictericia puede orientar el diagnóstico. En la hepatitis aguda suele ser brusca y progresiva; en la coledocolitiasis, brusca y oscilante; en las colestasis crónicas, de progresión muy lenta, y en las neoplasias de cabeza de páncreas, relativamente rápida. La coluria indica la existencia de hiperbilirrubinemia conjugada. Puede encontrarse acolia en la obstrucción biliar y en la primera semana de una hepatitis aguda. En la coledocolitiasis la acolia suele ser intermitente y en las neoplasias, continua. El prurito es frecuente en las enfermedades colestásicas, aunque también puede estar presente en las hepatopatías con afección predominantemente hepatocelular.

Los pródromos y la sintomatología acompañante también tienen interés. Las hepatitis víricas van precedidas con frecuencia de malestar general, anorexia, náuseas o molestias abdominales. La pérdida de peso orienta hacia una etiología neoplásica, una elevada ingesta etílica o una hepatopatía terminal. La asociación de fiebre y escalofríos sugiere colangitis, hepatitis vírica, origen farmacológico o etílico o leptospirosis icterohemorrágica. El dolor en el hipocondrio derecho sugiere litiasis biliar. El dolor del cáncer de páncreas suele ser sordo e irradiado a la espalda, aumenta en decúbito supino y mejora con la flexión del tronco. La asociación de urticaria debe hacer sospechar la posibilidad de una hidatidosis hepática complicada.

Es importante investigar la ingesta de alcohol y de fármacos potencialmente hepatotóxicos, así como los antecedentes epidemiológicos de posibles fuentes de contagio de hepatitis víricas. El antecedente de otros

fenómenos autoinmunes sugiere una hepatitis crónica autoinmune o una colangitis biliar primaria.

Una historia familiar de ictericia leve puede sugerir síndrome de Gilbert, anemia hemolítica congénita, síndrome de Dubin-Johnson, síndrome de Rotor o colestasis recurrente intrahepática.

Exploración física

La presencia de ascitis, circulación colateral abdominal, eritema palmar o arañas vasculares suele indicar la existencia de cirrosis hepática. Las lesiones de punciones venosas o tatuajes pueden sugerir una hepatitis vírica por inoculación parenteral. Las lesiones de rascado, xantomas o xantelasmas orientan hacia una colestasis crónica.

La palpación del abdomen puede revelar la existencia de hepatomegalia, cuyas características a veces orientan hacia la existencia de una hepatitis aguda, de una hepatopatía crónica o de un hígado tumoral. La palpación de una vesícula biliar distendida e indolora *(signo de Courvoisier-Terrier)* es muy característica de las lesiones neoplásicas localizadas por debajo de la unión del cístico y el hepático común, como cáncer de páncreas y, más raramente, ampuloma.

Estudios de laboratorio

La hiperbilirrubinemia aislada, sin alteración de las demás pruebas de función hepática (transaminasas, fosfatasa alcalina, GGT, albúmina, tiempo de protrombina), es típica de enfermedad hemolítica, eritropoyesis ineficaz o alteraciones aisladas del metabolismo de la bilirrubina. Elevaciones extremas de las concentraciones séricas de transaminasas (más de 1.000 U/L) son típicas de hepatitis aguda tóxica o vírica. Puede producirse una elevación de las transaminasas del orden de 500 U/L en la obstrucción biliar litiásica, habitualmente de pocos días de duración. En las hepatopatías de origen etílico el cociente GOT/GPT suele ser superior a 2.

En los pacientes con colestasis, las concentraciones séricas de fosfatasa alcalina, GGT, colesterol y lípidos totales están elevadas. Las elevaciones muy marcadas de fosfatasa alcalina (más de 10 veces el límite normal superior) se producen en las colestasis por lesión de conductos

intrahepáticos (colangitis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria), enfermedades granulomatosas y colangiocarcinoma.

En las hepatopatías colestásicas es frecuente el alargamiento del tiempo de protrombina, que se corrige con la administración de vitamina K por vía parenteral; esta corrección no ocurre en casos de disfunción hepatocelular grave, aguda o crónica. La hipoalbuminemia sugiere un proceso crónico, como cirrosis o cáncer.

La anemia es frecuente en casos de hemólisis, eritropoyesis ineficaz, neoplasia, infecciones crónicas o cirrosis. La elevación de LDH, el descenso de haptoglobina y la hemosiderinuria sugieren hemólisis. Una anemia asociada a una disminución del recuento reticulocitario debe hacer pensar en una eritropoyesis ineficaz.

El hiperesplenismo que acompaña a la cirrosis a menudo cursa con trombocitopenia o pancitopenia leve. La leucocitosis con neutrofilia debe hacer pensar en hepatitis alcohólica, colangitis, hepatitis tóxica, leptospirosis y, en ocasiones, en enfermedades neoplásicas. Puede encontrarse eosinofilia en las enfermedades parasitarias o de origen farmacológico y en los linfomas.

La realización de otros estudios de laboratorio debe orientarse por la evaluación inicial, en función de la sospecha diagnóstica. El diagnóstico de hepatitis aguda por virus B requiere la positividad del HBsAg y/o de IgM anti-HBc. Los anticuerpos anti-VHC pueden ser negativos al inicio de la hepatitis aguda por virus C. En la hepatitis A se positiviza la IgM frente al virus A. El diagnóstico de hepatitis E se hace habitualmente por serología (anticuerpos IgM) y se confirma por técnicas de biología molecular.

Más del 90% de los pacientes con colangitis biliar primaria tienen anticuerpos antimitocondriales en suero y, con frecuencia, elevación de la concentración de IgM. Los pacientes con hepatitis crónica autoinmune muestran a menudo positividad para anticuerpos antinucleares, antimúsculo liso o antimicrosomas de hígado y riñón, así como elevación de IgG.

La elevación de α-fetoproteína orienta hacia el hepatocarcinoma. En los tumores de origen pancreático o digestivo y en los colangiocarcinomas es común la elevación del antígeno carcinoembrionario (CEA) o del CA 19-9.

Exploraciones instrumentales

Ecografía abdominal

La ecografía es rápida, segura, efectiva, barata y transportable. Permite apreciar la dilatación de la vía biliar en más del 95% de los casos de colestasis obstructiva extrahepática, detectar el lugar de obstrucción en el 80% de los casos y su causa, en el 40%; asimismo, permite descubrir cálculos biliares. Sin embargo, es incapaz de detectar dilatación de la vía biliar en la tercera parte de los casos de obstrucción biliar litiásica si esta es incompleta, si la exploración se realiza muy precozmente o en pacientes con colangitis esclerosante o cirrosis. En pacientes colecistectomizados puede apreciarse una dilatación de la vía biliar en ausencia de enfermedad. En individuos obesos o con íleo, la ecografía ofrece unas imágenes de peor calidad. El patrón ecográfico del hígado puede sugerir la presencia de cirrosis o detectar metástasis u otras lesiones focales.

Tomografía computarizada

La TC permite descubrir la dilatación biliar en más del 95% de los casos. Es superior a la ecografía para localizar la obstrucción y su causa, sobre todo en caso de lesiones pancreáticas. Si la clínica es muy sugestiva de obstrucción de la vía biliar, puede ser preferible la TC a la ecografía porque ofrece mayor información acerca de la localización y la causa de la obstrucción, pero es menos sensible que la ecografía para la detección de enfermedad litiásica, porque sólo demuestra las litiasis cálcicas. Sus principales desventajas son que emite radiaciones ionizantes y la posibilidad de nefrotoxicidad e hipersensibilidad asociadas al contraste intravenoso.

Colangiopancreatografía por resonancia magnética

La colangiopancreatografía por resonancia magnética (CPRM) es más sensible que la TC en el diagnóstico de la obstrucción biliar, sobre todo para litiasis biliar y lesiones benignas pancreáticas. Además, evita el uso de radiaciones ionizantes y de contraste yodado intravenoso. Sus principales inconvenientes son el precio, el requerimiento de mayor tiempo de exploración y la mala tolerancia en pacientes con claustrofobia. No puede utilizarse en pacientes con marcapasos, desfibriladores o con ciertos tipos de cuerpos extraños metálicos.

Ecoendoscopia

Esta técnica combina la visualización endoscópica con la ecografía. Su sensibilidad en el diagnóstico de las obstrucciones biliares litiásicas o tumorales es superior a la de la TC y comparable a la de la CPRM. En los pacientes con cáncer de páncreas permite valorar la extensión local de la enfermedad (presencia de adenopatías y valoración de la infiltración vascular) igual o mejor que la TC. Además, permite la punción de la lesión y de adenopatías para la confirmación citológica del diagnóstico, con una baja incidencia de complicaciones.

Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica

La colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) es una técnica invasiva, con 95% de sensibilidad y de especificidad en el diagnóstico de la obstrucción biliar. Permite detectar el lugar y la naturaleza de la obstrucción en el 90% de los casos y puede ser terapéutica (papilotomía, extracción de cálculos, colocación de drenajes biliares).

Colangiografía transparietohepática

La colangiografía transparietohepática (CTPH) es equiparable a la CPRE en cuanto a eficacia diagnóstica y permite realizar drenaje biliar externo, por lo que es preferible en las obstrucciones altas de la vía biliar. Depende menos que la CPRE del examinador, aunque sí de la presencia o ausencia de dilatación de la vía biliar. Está contraindicada en presencia de gran ascitis, coagulopatía importante o hidatidosis hepática.

Otras exploraciones

Debe realizarse biopsia hepática cuando se sospecha una enfermedad hepatocelular difusa o colestasis intrahepática de etiología no clara. Es especialmente útil en la hepatitis alcohólica, la hepatitis crónica, la colangitis biliar primaria y las enfermedades sistémicas que afectan el hígado (amiloidosis, sarcoidosis, etc.). También puede ser útil en las hepatopatías por fármacos. Antes de realizar una biopsia hepática debe descartarse una obstrucción biliar extrahepática, porque entraña el riesgo de peritonitis biliar. Si se detecta una masa hepática o pancreática, puede estar

indicado su estudio por medio de punción con aguja fina realizada con control ecográfico o de TC. La laparoscopia ha sido casi completamente sustituida por las técnicas de imagen. La laparotomía únicamente se lleva a cabo para realizar un tratamiento previamente diseñado.

Esquema diagnóstico de la ictericia

La evaluación inicial incluye anamnesis, exploración física completa, estudios de laboratorio generales y habitualmente una ecografía abdominal (fig. 30-1). La orientación diagnóstica será distinta ante una hiperbilirrubinemia aislada o cuando se asocia a otros datos sugestivos de hepatopatía.

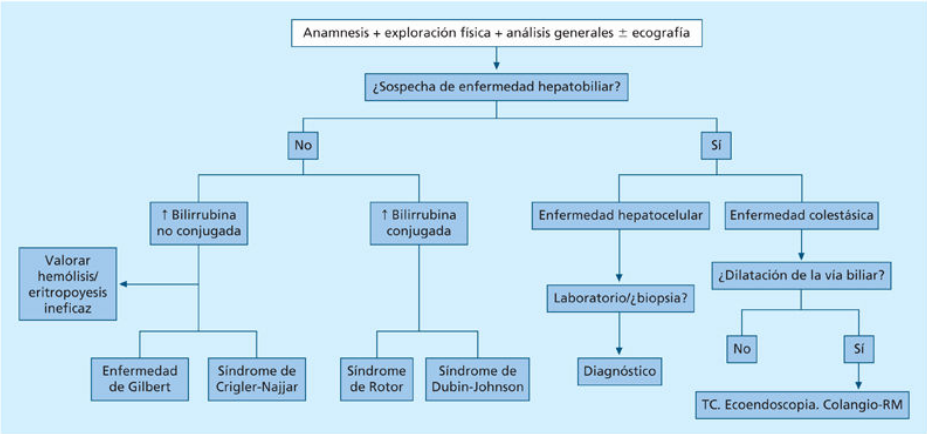


FIGURA 30-1 Algoritmo diagnóstico de la ictericia.

En los síndromes de Rotor o de Dubin-Johnson se encuentra una hiperbilirrubinemia conjugada aislada. En los pacientes con hiperbilirrubinemia no conjugada debe valorarse la posibilidad de una hemólisis. Apoyan este diagnóstico el incremento en el recuento de reticulocitos, la anemia (no siempre presente), el descenso de la haptoglobina, el aumento de la LDH y la disminución de la vida media eritrocitaria. Si no hay hemólisis, debe descartarse una diseritropoyesis, en la que la vida media eritrocitaria y el recuento de reticulocitos son normales, pero existe cierto grado de anemia y, en ocasiones, un descenso de haptoglobina. Si estos estudios son normales y el paciente no consume fármacos que pueden ser responsables, el diagnóstico se limita al síndrome

de Gilbert y al síndrome de Crigler-Najjar, más raro y propio de la infancia, en el que los niveles de bilirrubina suelen ser siempre mayores de 5 mg/dL (85 µmol/L).

Los pacientes con hiperbilirrubinemia mixta, elevación de las transaminasas superior a la de fosfatasa alcalina, disminución de la tasa de protrombina que no se corrige con vitamina K parenteral y hallazgos clínicos sugestivos, probablemente sufren una enfermedad hepatocelular. Serán necesarios otros datos de laboratorio para esclarecer la naturaleza de la hepatopatía. Si la clínica o el hallazgo de una lesión focal en la ecografía abdominal hacen sospechar una enfermedad neoplásica, debe realizarse una TC abdominal y toma de material para estudio anatomopatológico, orientada por ecografía o TC. Si no se objetiva una lesión focal ni un consumo de medicación potencialmente hepatotóxica, se ha de efectuar una biopsia hepática en los casos con evolución crónica o atípica. En general, no es necesario realizar biopsia hepática en la enfermedad hepatocelular aguda que evoluciona favorablemente.

Ante un cuadro de colestasis debe valorarse si existe dilatación de la vía biliar por medio de ecografía y/o TC. Si la vía biliar está dilatada, se realizarán ecoendoscopia o CPRM en función de la sospecha diagnóstica y los medios disponibles. Si se sospecha patología tumoral, se prefiere la ecoendoscopia, que permite un estadiaje local de la enfermedad tumoral y la punción de la lesión para su diagnóstico anatomopatológico. Si se sospecha patología litiásica, la CPRM puede confirmarla de forma no invasiva. Las técnicas invasivas (CPRE o CTPH) quedan reservadas para los casos en que permitan tratar la obstrucción biliar (papilotomía, extracción de cálculos, colocación de prótesis o drenajes biliares). Si no existe dilatación de la vía biliar, puede realizarse una biopsia hepática o adoptar una actitud expectante en función de la situación clínica y de los resultados de los estudios de laboratorio.

Colestasis

Concepto

Es un impedimento total o parcial para la llegada de bilis al duodeno, ya sea por incapacidad para su formación o para su flujo, causado por una gran variedad de enfermedades cuyas manifestaciones clínicas, analíticas y anatomopatológicas pueden ser parecidas. Se asocia, característicamente, a un aumento de las concentraciones séricas de moléculas que son normalmente excretadas en la bilis, como ácidos biliares, bilirrubina y las enzimas canaliculares del hepatocito: fosfatasa alcalina (FA) y γ-glutamil-transpeptidasa (GGT). Por otra parte, la retención y acumulación de compuestos potencialmente tóxicos en el hepatocito puede causar su necrosis y apoptosis, lo que eleva los niveles séricos de las transaminasas. Cuando la colestasis es prolongada, se pueden desencadenar procesos de fibrogénesis hepática que pueden conducir finalmente al establecimiento de una cirrosis hepática. Aunque habitualmente la colestasis se acompaña de ictericia, algunos pacientes no presentan hiperbilirrubinemia.

Etiología

En función de la localización de la alteración al flujo biliar, las colestasis pueden clasificarse en intrahepáticas (no obstructivas u obstructivas) o extrahepáticas.

Colestasis intrahepática

No obstructiva

La toxicidad farmacológica es una causa frecuente. Destacan por su frecuencia: clorpromazina, eritromicina, sulfamidas, sulfonilureas, antiinflamatorios no esteroideos, esteroides anabolizantes 17-α-alquilados y anovulatorios y, algunos fármacos de uso común, como amoxicilina-clavulánico o captopril.

Algunas hepatitis víricas agudas, especialmente por virus A y E, presentan, tras la fase aguda, un síndrome colestásico que en general no

empeora el pronóstico y puede durar varios meses. En algunos casos de hepatitis alcohólica puede haber colestasis importante.

Las infecciones, sobre todo por bacilos gramnegativos, pueden ocasionar colestasis funcional y ligera hipertransaminasemia sin prurito. Esta complicación es más frecuente en recién nacidos y hepatópatas, tiene cierto paralelismo con la gravedad de la infección pero no empeora el pronóstico y se resuelve rápida y completamente al mejorar la infección.

La *colestasis benigna postoperatoria* se caracteriza por la aparición de ictericia, 1-10 días después de una intervención quirúrgica mayor, con incremento de fosfatasa alcalina y ligera hipertransaminasemia. La biopsia hepática, habitualmente innecesaria, muestra colestasis, sin inflamación ni necrosis. Es autolimitada y no empeora el pronóstico. Su diagnóstico requiere la exclusión de otras causas de disfunción hepática postoperatoria, como hipoxia, hipotensión o sepsis.

La *colestasis intrahepática del embarazo* es un trastorno específico del embarazo cuya patogenia es desconocida, pero probablemente involucra una hipersensibilidad genética a las altas tasas de estrógenos y sus metabolitos presentes durante la gestación. Las mutaciones o polimorfismos de algunas proteínas de transporte hepatobiliar (como el transportador de fosfolípidos ABCB4) pueden contribuir a la patogénesis o la gravedad de la enfermedad. Sucede típicamente en el tercer trimestre y se resuelve en las primeras 2 semanas tras el parto. El pronóstico de la madre es bueno, pero se asocia a un mayor riesgo de distrés respiratorio del recién nacido, parto prematuro y muerte neonatal. Recurre en embarazos posteriores (45%-70%) o en caso de consumo de anticonceptivos, sobre todo los que contienen combinaciones de estrógenos y progestágenos. El ácido ursodesoxicólico (AUDC) mejora los síntomas y parece disminuir el riesgo de muerte fetal.

La nutrición parenteral puede causar esteatosis hepática, colestasis e inflamación portal y favorece la formación de litiasis biliar. Puede aparecer ictericia tras su administración durante 3-4 semanas, cuando los lípidos representan más del 60% del aporte calórico diario.

El 3%-10% de los pacientes con linfoma presenta ictericia por infiltración hepática, por obstrucción biliar extrahepática, por toxicidad del tratamiento quimioterápico o como fenómeno paraneoplásico. Hasta el 10% de los pacientes con hipernefroma no metastásico sufre un síndrome

paraneoplásico, con colestasis y hallazgos histopatológicos inespecíficos, que remite tras la nefrectomía.

El 25%-75% de los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva tiene hiperbilirrubinemia, con ictericia en el 10%-20% de los casos. En el hipertiroidismo puede producirse colestasis, en ocasiones relacionada con el desarrollo de insuficiencia cardíaca congestiva.

La amiloidosis hepática produce generalmente un cuadro de hepatomegalia anictérica, aunque en ocasiones puede causar ictericia colestásica por infiltración. Con cierta frecuencia, el déficit de α_1-antitripsina ocasiona hepatitis colestásica neonatal. En la protoporfiria eritrocítica se produce colestasis funcional, o por la precipitación intracanalicular de cristales de protoporfirina.

El *síndrome de Aagenae* (linfedema hereditario con colestasis recurrente) es una rara enfermedad autosómica recesiva caracterizada por linfedema crónico en extremidades inferiores y colestasis a partir del primer mes de vida, que se prolonga hasta la edad de 1-6 años. En el *síndrome de Zellweger (síndrome cerebrohepatorrenal)* existe una alteración en los peroxisomas hepáticos que impide la oxidación de los ácidos biliares. Los pacientes mueren poco después del nacimiento.

En la colestasis intrahepática familiar progresiva se produce una colestasis grave con hepatomegalia y/o esplenomegalia desde la infancia. Puede evolucionar hacia una cirrosis biliar secundaria y cursar con remisiones espontáneas y recurrencias. Hay tres formas: PFIC-1, 2 y 3, con valores de GGT normales en las dos primeras y elevados en la última. Las PFIC 1, 2 y 3 se deben a mutaciones de genes que codifican los transportadores hepatocanaliculares ATP8B1 (también conocido como FIC-1 —enfermedad de Byler—, que controla los niveles de fosfatidilcolina en la membrana), ABCB11 (también conocido como BSEP, que opera como el transportador canalicular de ácidos biliares) y ABCB4 (también conocido como MDR3, que codifica para el transportador canalicular de fosfolípidos), respectivamente. Aunque estos trastornos son propios de la infancia, se han descrito cuadros de cirrosis colestásica criptogenética en el adulto por mutaciones de *MDR3*. Su evolución tras el trasplante hepático es favorable.

La *colestasis benigna recurrente idiopática* es un trastorno autosómico recesivo infrecuente, relacionado con una mutación menor de ATP8B1, que cursa en brotes de semanas-meses de duración; el primero de ellos sucede en la adolescencia y puede precipitarse por tratamiento estrogénico. Los brotes suelen estar precedidos por una fase preictérica de 2-4 semanas en la que existe malestar general, anorexia y prurito. La biopsia hepática revela una importante colestasis centrolobulillar sin infiltrado inflamatorio ni fibrosis. Entre los brotes, los estudios bioquímicos e histológicos son normales. En general, su pronóstico es bueno. Los estudios familiares sugieren una herencia recesiva. El tratamiento es sintomático.

Obstructiva

En la colangitis biliar primaria se produce un infiltrado inflamatorio crónico, a veces granulomatoso, de los espacios porta, alrededor de los conductos biliares interlobulares, que los destruye. Otras enfermedades que cursan con una reacción inflamatoria y destrucción de los pequeños conductos biliares son el rechazo del injerto hepático y la reacción crónica del injerto contra el receptor, que ocurre tras el trasplante de médula ósea y, con menor frecuencia, tras el trasplante de órganos sólidos distintos del hígado. La colangitis autoinmune es una entidad similar a la colangitis biliar primaria, de la que se distingue por presentar títulos elevados de anticuerpos antinucleares, en lugar de los anticuerpos antimitocondriales característicos de aquella. Aproximadamente el 10% de los pacientes con sarcoidosis hepática presenta hallazgos similares.

Las enfermedades granulomatosas del hígado suelen causar colestasis anictérica. El diagnóstico diferencial de las granulomatosis hepáticas incluye múltiples enfermedades. Las que causan ictericia más frecuentemente son la tuberculosis y la sarcoidosis.

En la colangitis esclerosante primaria existen pequeñas estenosis biliares que alternan con dilataciones en todo el árbol biliar. En el 50% de los casos se asocia a enfermedad inflamatoria intestinal, sobre todo a colitis ulcerosa. Los hallazgos histopatológicos son variables entre una hepatitis crónica activa y los más característicos de pericolangitis (inflamación y/o fibrosis periductular). Puede ocasionar colestasis anictérica durante años, pero suele evolucionar hacia la colestasis grave, con cirrosis e insuficiencia hepática.

Puede complicarse con el desarrollo de colangitis bacteriana y colangiocarcinoma (15%). En la enfermedad asociada a IgG_4 puede producirse una colangitis esclerosante similar a la colangitis esclerosante primaria, que puede mejorar con la administración de glucocorticoides. Existen formas secundarias de colangitis esclerosante, tras el desarrollo de colangitis infecciosa recurrente y tras quimioterapia intraarterial con 5-fluorodesoxiuridina. En el sida pueden producirse hallazgos similares, en relación con infecciones por citomegalovirus y *Cryptosporidium*.

La infiltración hepática por tumores primitivos o metastásicos o por lesiones no neoplásicas, como abscesos múltiples, provoca un síndrome colestásico por compresión de las vías biliares intrahepáticas. La ictericia franca no es frecuente, porque requiere una infiltración importante.

La poliquistosis hepática puede ocasionar colestasis por compresión intrahepática de la vía biliar. La enfermedad de Caroli (dilatación congénita de la vía biliar intrahepática) puede cursar con colangitis de repetición y con formación de cálculos biliares pigmentarios intrahepáticos.

En la fibrosis quística puede producirse obstrucción de las vías biliares intrahepáticas por un depósito de material eosinófilo, pero es más frecuente la estenosis biliar secundaria a la enfermedad pancreática. Este síndrome colestásico puede causar una cirrosis biliar, aunque el pronóstico está más condicionado por la afección pulmonar.

El *síndrome de Alagille* es una enfermedad autosómica dominante con penetrancia variable. Se observa un número escaso de conductos biliares interlobulillares, lo que causa colestasis clínicamente evidente en los primeros meses de vida. Se asocia a dismorfia facial y otras manifestaciones congénitas, sobre todo cardiovasculares.

Colestasis extrahepática (cuadro 30-2)

Benigna

La litiasis de la vía biliar y sus complicaciones (v. más adelante) constituyen la principal causa de obstrucción biliar benigna.

Cuadro 30-2 **Causas de colestasis extrahepática**

Benigna

- Litiasis
- Pancreatitis aguda y crónica
- Estenosis posquirúrgica
- Colangitis esclerosante primaria y secundaria
- Malformaciones congénitas
- Parasitosis
- Tumores benignos de la vía biliar principal
- Hemobilia
- Enfermedades duodenales

Maligna

- Cáncer de páncreas
- Colangiocarcinoma
- Ampuloma
- Cáncer de vesícula biliar
- Compresión o infiltración por tumor o adenopatías

En la pancreatitis aguda, el edema de la cabeza del páncreas puede comprimir la vía biliar. En la pancreatitis crónica el tejido cicatricial del páncreas puede englobar la porción intrapancreática del colédoco; también puede producirse una compresión de la vía biliar por un seudoquiste.

Las estenosis posquirúrgicas son causas frecuentes de obstrucción biliar. Su incidencia es del 0,2-0,35 tras la colecistectomía abierta y del 0,4%-0,6% tras la colecistectomía laparoscópica. La colangitis esclerosante primaria con afección exclusivamente extrahepática es una causa poco común de estenosis biliar.

Entre las malformaciones congénitas que causan obstrucción de la vía biliar con mayor frecuencia se encuentran la atresia biliar extrahepática y los quistes de colédoco. Algunas infecciones parasitarias, como la hidatidosis, *Fasciola hepatica* o *Ascaris lumbricoides* pueden producir una obstrucción biliar. Los tumores benignos de la vía biliar extrahepática son infrecuentes y generalmente asintomáticos, salvo que produzcan obstrucción biliar o colangitis. Por lo común su diagnóstico se establece en

el curso de la cirugía. La hemobilia, que generalmente se debe a un traumatismo hepático, ocasiona dolor, cólico biliar, ictericia obstructiva y sangrado digestivo (rectorragia o melena). Algunas enfermedades duodenales (úlcera péptica, infección de un divertículo, enfermedad de Crohn o enteritis eosinofílica) pueden afectar a la ampolla de Vater y causar obstrucción biliar.

Maligna

La neoplasia que más frecuentemente provoca obstrucción de la vía biliar es el adenocarcinoma de páncreas. Los tumores biliares (colangiocarcinoma, ampuloma y carcinoma de vesícula biliar) producen frecuentemente ictericia. Los tumores hepáticos primitivos o las adenopatías del hilio hepático pueden provocar obstrucción de la vía biliar extrahepática por compresión o infiltración.

Anatomía patológica

Morfológicamente, la colestasis puede definirse como la presencia de pigmentos biliares en el tejido hepático. Independientemente de su causa, se observan moldes biliares canaliculares centrolobulillares y pigmento biliar inicialmente en los hepatocitos y más tarde en las células de Kupffer; algunos hepatocitos aparecen tumefactos, con degeneración plumosa. En colestasis prolongadas se produce acumulación de cobre intrahepatocitario, sobre todo en áreas periportales y necrosis de hepatocitos aislados; también puede desarrollarse una respuesta inflamatoria, fibrosis centrolobulillar y proliferación de conductos biliares. En las colestasis extrahepáticas pueden apreciarse extravasación de bilis de los conductos biliares e infartos biliares. La cirrosis biliar que se produce tras colestasis prolongadas se caracteriza por coalescencia de las bandas de tejido fibroso y regeneración de hepatocitos para formar nódulos de contornos polilobulados.

Cuadro clínico

Los síntomas más característicos del síndrome colestásico son ictericia, coluria, acolia y prurito. La intensidad de la ictericia es variable y en algunos casos puede faltar, sobre todo en el inicio de ciertas colestasis

crónicas. La coluria generalmente precede a la ictericia y, en casos de colestasis crónica, puede desaparecer al producirse una unión covalente entre la albúmina y la bilirrubina que impide su filtrado glomerular. La acolia se produce únicamente si existe obstrucción biliar completa. El prurito suele ser más intenso por la noche y dificulta el sueño. A menudo es más intenso en las palmas de las manos y las plantas de los pies. En general, es paralelo al grado de colestasis, aunque desaparece en fases terminales. La inspección de la piel puede revelar lesiones por rascado.

En los pacientes con colestasis prolongada pueden encontrarse hiperpigmentación cutánea secundaria al rascado y xantelasmas y xantomas, por el incremento de los niveles de colesterol.

La ausencia de sales biliares en el tubo intestinal dificulta la absorción de grasas y vitaminas liposolubles y ocasiona esteatorrea. La hipovitaminosis A se acompaña de hemeralopía y sequedad cutáneo-mucosa; la hipovitaminosis D, de osteoporosis y osteomalacia, con el consiguiente riesgo de aplastamientos vertebrales y otras fracturas. La hipovitaminosis K se asocia a coagulopatía, con alargamiento del tiempo de protrombina. La hipovitaminosis E puede causar afección neuromuscular degenerativa en niños caracterizada por arreflexia, oftalmoplejía, ataxia cerebelosa, neuropatía periférica y degeneración cordonal posterior, que más raramente puede afectar a adultos.

La acumulación de cobre debida a su deficiente eliminación biliar no provoca lesión hepática ni neurológica, aunque puede verse un anillo de Kayser-Fleischer.

En la colestasis se produce una situación hemodinámica similar a la de la cirrosis hepática, con circulación hiperdinámica, disminución de las resistencias periféricas, menor reactividad cardiovascular, bradicardia relativa e hipotensión. Estos trastornos son más notorios cuando el paciente es intervenido quirúrgicamente. También existe vasoconstricción renal, al menos cortical, y disfunción tubular, que ocasiona un incremento en la natriuresis y una incapacidad para concentrar la orina. Estas alteraciones funcionales del riñón explican su sensibilidad a la hipotensión y la hipoxia y la frecuencia con que se produce insuficiencia renal postoperatoria.

Tratamiento

La ictericia importante se asocia con riesgo para el desarrollo de insuficiencia renal, en relación con la tendencia a la inestabilidad hemodinámica de los pacientes con colestasis. Como estos trastornos se han relacionado con la circulación de endotoxina de origen intestinal, se ha sugerido que la descontaminación intestinal selectiva podría ser útil para prevenir la disfunción renal. Además, está indicada la profilaxis antibiótica preoperatoria (o previa a medidas intervencionistas). Otras medidas destinadas a mantener la función renal incluyen: mantener una buena hidratación, evitar la hipotensión arterial y eludir el uso de fármacos nefrotóxicos y de AINE, que inhiben la síntesis de prostaglandinas.

En colestasis graves, causantes de esteatorrea, debe restringirse la ingesta de grasas a 30-40 g/día e indicar suplementos con triglicéridos de cadena media, que se absorben sin necesidad de sales biliares. Deben administrarse suplementos de vitaminas liposolubles por vía parenteral u oral.

El tratamiento de la osteopenia, en relación con la colestasis crónica, debe incluir la ingesta de 1,5 g/día de calcio y suplementos orales de vitamina D (1.000 UI/día). También son eficaces los bisfosfonatos (como el alendronato). Asimismo, es recomendable la exposición solar, que favorece la formación de vitamina D.

El prurito asociado a la colestasis se trata inicialmente con colestiramina en dosis de 4-16 g/día (4 g antes de las comidas). Su efecto antipruriginoso tarda varios días en ser evidente. Puede provocar un empeoramiento en la absorción de grasas, malabsorción de otros fármacos que sean administrados concomitantemente y acidosis hiperclorémica a dosis elevadas. El tratamiento puede ser mal tolerado por su sabor desagradable y su intolerancia digestiva. Si la colestiramina es ineficaz o no se tolera, pueden utilizarse rifampicina (150-600 mg/día), bezafibrato (400-600 mg/día), naltrexona (25-50 mg/día) o sertralina (75-100 mg/día). En pacientes con prurito refractario al tratamiento médico, la fototerapia, la plasmaféresis o la diálisis con albúmina producen un alivio temporal. En los casos de prurito rebelde puede estar indicado el trasplante hepático.

Enfermedades de las vías biliares

Generalidades

Anatomía

La bilis fluye desde los hepatocitos al duodeno a través de las vías biliares. Los canalículos biliares están formados por hepatocitos adyacentes, confluyen en los colangíolos y conductos progresivamente mayores hasta dar lugar a los conductos hepáticos derecho e izquierdo, que se unen en el hilio hepático para formar el conducto hepático común. El conducto cístico procede de la vesícula biliar, se une al hepático común y dan lugar al colédoco, que desemboca en el duodeno, junto con el conducto de Wirsung, en la ampolla de Vater, donde se encuentra el esfínter de Oddi.

Las células del epitelio biliar, que recubren todo este árbol modifican la bilis mediante secreción y absorción de agua y electrólitos. Las vías biliares principales tienen una pared muscular, que responde a influjos neurohumorales; su tono y su contractilidad varían para regular el llenado y vaciamiento vesiculares y el paso de bilis al intestino.

Fisiología

Composición y formación de la bilis

La bilis es una mezcla de solutos orgánicos e inorgánicos. Los principales solutos orgánicos son los ácidos biliares, lecitina y otros fosfolípidos y colesterol. También contiene bilirrubina conjugada y proteínas, como albúmina e inmunoglobulina A y metabolitos de hormonas y fármacos. Los solutos inorgánicos son electrólitos.

La bilis se forma en la membrana canalicular de los hepatocitos, donde se localizan varias proteínas transportadoras, responsables de la secreción de los lípidos biliares y aniones orgánicos, como BSEP, MDR1, MDR3, FIC-1, MRP2, ABCG5/G8 y transportadores de aniones inorgánicos, como AE2.

Metabolismo hepático del colesterol

El hígado es el órgano central en el metabolismo del colesterol. Los hepatocitos captan colesterol procedente de las lipoproteínas gracias a receptores localizados en el polo sinusoidal. Por otro lado, tras esterificarlo, por acción de la enzima acetilcoenzima A-colesterol-acetiltransferasa (ACAT), lo exporta a la sangre en forma de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y lo secreta a la bilis en forma de colesterol o de ácidos biliares, gracias a transportadores del polo canalicular.

Metabolismo de los ácidos biliares

Los ácidos biliares primarios (cólico y quenodesoxicólico) se sintetizan en el hígado a partir del colesterol, conjugados con glicina o taurina. En la bilis, facilitan la excreción de colesterol, para hacerlo más soluble. Además, en el tubo digestivo, son necesarios para la absorción de la grasa y las vitaminas liposolubles, gracias a la formación de micelas. Posteriormente, son reabsorbidos en el intestino delgado por difusión pasiva y, sobre todo, por transporte activo en el íleon terminal. Una pequeña parte de las sales biliares (≤ 5%) pasa al colon, donde son desconjugadas y dan lugar a los ácidos biliares secundarios (desoxicólico y litocólico), que son reabsorbidos. Se establece así una circulación enterohepática de los ácidos biliares excretados por el hígado y reabsorbidos en el 95% en el tubo digestivo, para ser devueltos al hígado por la circulación portal.

Durante el ayuno, el esfínter de Oddi está contraído y ofrece resistencia al paso de la bilis al duodeno, lo que facilita el llenado de la vesícula biliar. En la vesícula se reabsorben agua y electrólitos, para formar una bilis más concentrada. Al inicio de la digestión, se libera colecistocinina (CCK) por la mucosa duodenal. La CCK produce una contracción de la vesícula biliar y una relajación del esfínter de Oddi, que permiten el paso de la bilis al duodeno. Además, el paso del ácido gástrico al duodeno promueve la liberación de secretina, que induce la secreción activa de agua y bicarbonato por los conductos biliares, lo que facilita el paso de la bilis al tubo digestivo.

Litiasis biliar

Epidemiología

Los cálculos biliares suponen una patología muy frecuente en los países occidentales. Su prevalencia en la población mayor de 40 años es del 8% en varones y del 20% en mujeres y aumenta con la edad. Su prevalencia es especialmente elevada en poblaciones latinas de origen amerindio, como los mapuches en Chile. No obstante, la colelitiasis es asintomática en más de la mitad de los casos.

Patogenia

Los cálculos biliares se forman por la sobresaturación de la bilis, de forma que se precipitan elementos sólidos. Existen dos tipos de cálculos: pigmentarios (formados fundamentalmente por bilirrubinato cálcico, representan un 20% de los cálculos en los países occidentales) y de colesterol. Existen cálculos mixtos, en los que predomina el colesterol. Los cálculos pigmentarios se producen por la presencia en la bilis de cantidades anormalmente altas de bilirrubina no conjugada (no hidrosoluble), en situaciones como enfermedades hemolíticas o la cirrosis. En cuanto a los cálculos de colesterol, el factor predisponente más importante para la formación de litiasis es la hipersecreción de colesterol, situación que se da en la obesidad o en las dietas hipercalóricas y ricas en colesterol o en las personas tratadas con fibratos; también los estrógenos (naturales o contraceptivos orales) aumentan la secreción de colesterol a la bilis y disminuyen la secreción de sales biliares. Existe un mayor riesgo de colelitiasis en gemelos y familiares de personas con colelitiasis. Una variante común del transportador de colesterol hepático e intestinal ABCG5/G8 es la que confiere mayor riesgo de desarrollar cálculos biliares. Un segundo transportador ABC, la translocasa canalicular de fosfatidilcolina ABCB4, también aumenta el riesgo de la enfermedad, así como el de cáncer de la vesícula biliar y enfermedades hepáticas crónicas en general. Otro factor contribuyente a la formación de litiasis es la hipomotilidad de la vesícula biliar: los pacientes con colelitiasis tienen un mayor volumen de la vesícula en ayunas y un menor vaciamiento tras la ingesta (mayor volumen residual). Algunos factores que pueden disminuir la contracción de la vesícula son el ayuno, la nutrición parenteral y el embarazo. La pérdida rápida de peso (mayor a 1,5 kg por semana) es también un factor de riesgo para el desarrollo de cálculos biliares.

Formas de presentación clínica

Colelitiasis asintomática

Gracias al uso creciente de la ecografía, es frecuente diagnosticar colelitiasis a pacientes que no han tenido síntomas. La mayoría de ellos permanecerán asintomáticos: sólo un 1%-2% desarrollan síntomas o complicaciones cada año.

A pesar de la baja morbilidad y mortalidad de la colecistectomía laparoscópica, no se considera indicado el tratamiento quirúrgico de los pacientes con colelitiasis asintomática. Únicamente se recomienda la colecistectomía en los pacientes que tengan una vesícula en porcelana (con calcificación de su pared), porque tienen un mayor riesgo de carcinoma de la vesícula biliar.

Cólico biliar y dispepsia biliar

Cólico biliar

La manifestación sintomática más frecuente de la colelitiasis es el cólico biliar. Se produce por una obstrucción del cístico o del colédoco por la litiasis. Se trata de un dolor súbito, frecuentemente posprandial (sobre todo tras la ingesta de grasas o tras la ingesta después de un largo período de ayuno), de características no cólicas, localizado en hipocondrio derecho o epigastrio, en ocasiones irradiado al hombro derecho o región interescapular. Frecuentemente se acompaña de náuseas y vómitos. El episodio suele durar unas horas. Si la duración es mayor de 5-6 h hay que sospechar la posibilidad de una complicación, como una colecistitis aguda. La existencia de fiebre también es sugestiva de complicaciones (colecistitis, colangitis, pancreatitis). Tras un primer cólico biliar, es frecuente que se produzcan nuevos cólicos, pero la duración del intervalo hasta el siguiente es impredecible.

Dispepsia biliar

Se trata de una sensación de plenitud epigástrica, dispepsia, aerofagia o flatulencia tras la ingesta, sobre todo tras comidas ricas en grasa. En la mayoría de los casos no tiene relación con la colelitiasis (de hecho, puede

presentarse en pacientes sin colelitiasis) y en muchos casos mejora con antiácidos o medidas dietéticas.

Diagnóstico

En el cólico biliar no se encuentran alteraciones en las pruebas de laboratorio, salvo cuando existe una obstrucción del colédoco, en la que pueden encontrarse elevaciones de transaminasas, GGT, fosfatasa alcalina y, en ocasiones, bilirrubina. La radiografía simple de abdomen suele tener poca utilidad, porque sólo un 20% de las litiasis biliares son radiopacas. La exploración de elección es la ecografía, que detecta los cálculos biliares con menos de un 5% de falsos positivos (fig. 30-2 A); pero hay que tener en cuenta que el hallazgo de cálculos biliares no implica que los síntomas del paciente sean debidos a un cólico biliar. En los casos en los que la sospecha clínica es alta, pueden ser útiles la ecoendoscopia o la CPRM. En estos pacientes, la TC puede ser útil para descartar que se trate de litiasis cálcicas (fig. 30-2 B).

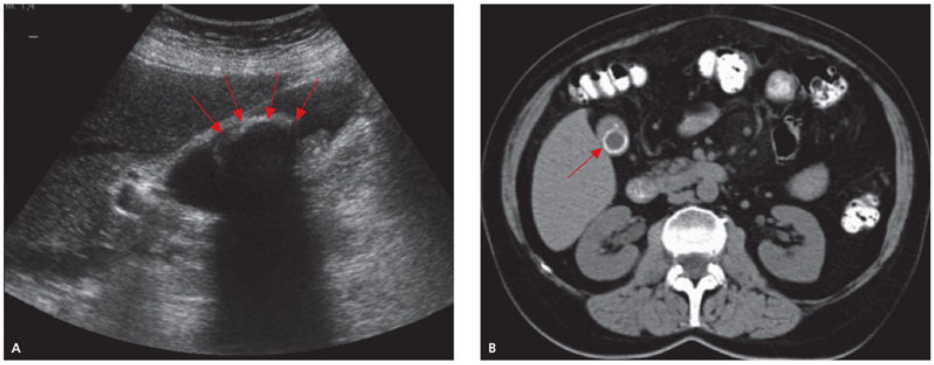


FIGURA 30-2 **A.** Ecografía abdominal. Imagen característica de una colelitiasis de 4 cm en el interior de la vesícula, visible como una imagen lineal curva ecogénica *(flechas)* y sombra acústica posterior. **B.** TC abdominal. La *flecha* indica la presencia de una colelitiasis con contenido cálcico. (Imágenes cedidas por el Dr. A. Benito, Servicio de Radiología, Clínica Universidad de Navarra.)

Tratamiento en la fase aguda

El tratamiento del cólico biliar es sintomático: se usarán analgésicos y espasmolíticos. Como analgésicos, se pueden utilizar los AINE. Si fuera

preciso el uso de opiáceos, es preferible la meperidina, que no aumenta el tono del esfínter de Oddi.

Tratamiento definitivo

En la colelitiasis sintomática (causante de cólico biliar), el tratamiento de elección es la colecistectomía. En la dispepsia biliar, no existe indicación de tratamiento quirúrgico, porque en la mayoría de los casos, la sintomatología persiste tras la intervención.

Tratamiento quirúrgico

Se realiza por laparoscopia, con una incidencia de complicaciones baja (alrededor del 4%). Las complicaciones más frecuentes son hematoma en el lecho de la vesícula e infección postoperatoria. Puede producirse ictericia por daño en la vía biliar (fístula o estenosis) o por la existencia de litiasis en el colédoco que haya pasado inadvertida. La complicación más temida tras una colecistectomía laparoscópica es la lesión de la vía biliar principal, que en ocasiones se acompaña también de daño de la arteria hepática. Aproximadamente un 10%-15% de los pacientes tienen sintomatología abdominal después de la colecistectomía (síndrome poscolecistectomía). La persistencia de la sintomatología previa a la intervención quirúrgica puede ser la consecuencia de una mala indicación, como sucede en los casos de dispepsia biliar.

Tratamiento no quirúrgico

El tratamiento no quirúrgico de la colelitiasis se usa muy poco por la sencillez de la colecistectomía laparoscópica y porque es poco eficaz y se sigue de un elevado porcentaje de recidiva. El AUDC (a dosis de 10 mg/kg de peso y día, dividido en tres tomas) reduce la secreción biliar de colesterol y lo hace más soluble. Puede utilizarse este tratamiento en pacientes con cálculos no calcificados menores de 10 mm, con vesícula funcionante. A pesar de prolongar el tratamiento hasta 2 años, menos del 50% tiene éxito, y cuando disuelve los cálculos, la litiasis recidiva en el 50% en 5 años. La litotricia extracorpórea con ondas de choque se usa, en combinación con el tratamiento con AUDC, en pacientes con alto riesgo quirúrgico o con coledocolitiasis que no han podido ser extraídas por vía

endoscópica. Sólo puede utilizarse en pacientes con cálculos no calcificados, menores de 2 cm y con vesícula biliar funcionante.

Colecistitis aguda

La colecistitis aguda es una inflamación aguda de la vesícula biliar, a la que contribuyen tres factores: 1) una inflamación mecánica, causada por la distensión de la vesícula, que da lugar a una isquemia de la mucosa; 2) una inflamación química, por degradación de solutos en la bilis, y 3) una inflamación bacteriana: los cultivos de la bilis son positivos hasta en el 85% de las colecistitis agudas; las bacterias que se aíslan más frecuentemente son *Escherichia coli, Klebsiella* y *Streptococcus* y, entre los anaerobios, *Clostridium* y *Bacteroides.*

El 90% de las colecistitis agudas son secundarias a litiasis biliar. Sin embargo, hay un 10% de colecistitis alitiásicas. En ellas son más frecuentes las complicaciones, como la perforación o la gangrena, y la mortalidad es mayor (10%-50%, frente a 1% en colecistitis litiásica). Las colecistitis alitiásicas se producen en pacientes con traumatismos, ayuno prolongado, postoperatorio, nutrición parenteral total, diabetes, infecciones *(Leptospira, Salmonella, Vibrio cholerae, Treponema pallidum, Actinomyces, Mycobacterium tuberculosis, Citomegalovirus)* o en asociación a enfermedades sistémicas, como sarcoidosis o vasculitis.

Cuadro clínico

Inicialmente, la colecistitis se manifiesta como un cólico biliar, con dolor abdominal, náuseas y vómitos. Debe pensarse en el desarrollo de una colecistitis cuando la duración del dolor abdominal es mayor de 6 h. Frecuentemente cursa con febrícula o fiebre (hasta 38 °C), en ocasiones acompañada de escalofríos. Si la fiebre es mayor, hay que sospechar el desarrollo de complicaciones supurativas, como empiema vesicular y absceso perivesicular. Ocasionalmente se produce ictericia, que suele ser leve, salvo en el síndrome de Mirizzi, en el que se produce una impactación de un cálculo en el cuello de la vesícula o en el cístico, para comprimir el colédoco, lo que produce ictericia obstructiva. En la exploración física encontraremos dolor en hipocondrio derecho a la palpación abdominal, que es máximo al inspirar profundamente; el signo de Murphy consiste en la

inhibición de la inspiración profunda por dolor, mientras el explorador palpa el hipocondrio derecho. En la tercera parte de los casos podemos palpar la vesícula distendida. Es frecuente que exista íleo paralítico y dolor a la descompresión abdominal en hipocondrio derecho, pero es raro que haya signos de peritonismo generalizado, salvo que existan complicaciones.

Complicaciones

El empiema vesicular es la consecuencia de la infección persistente de la bilis retenida en la vesícula. Se asocia a un elevado riesgo de sepsis por organismos gramnegativos y perforación de la vesícula. La colecistitis enfisematosa es un cuadro de mayor gravedad que la colecistitis aguda habitual. Es más frecuente en pacientes diabéticos. Tiene una mortalidad del 15%-25%. La perforación de la vesícula da lugar a una peritonitis biliar y tiene una elevada mortalidad. Se puede producir la fistulización desde la vesícula al tubo digestivo, sobre todo al duodeno, el ángulo hepático del colon y el estómago. Estas fístulas colecistoentéricas pueden ser poco sintomáticas o dar lugar a un íleo biliar, cuando un gran cálculo obstruye el tubo digestivo (habitualmente en la válvula ileocecal).

Diagnóstico

En los estudios de laboratorio se encuentran habitualmente, leucocitosis, neutrofilia y desviación a la izquierda y elevación de la proteína C reactiva. Habitualmente, las pruebas de función hepática están moderadamente alteradas. La ecografía es la técnica con mayor rendimiento diagnóstico, muestra una vesícula distendida, con la pared engrosada, líquido perivesicular y dolor al presionar la vesícula con el transductor ecográfico; además, objetivará litiasis biliar en el 90% de los casos.

Tratamiento

Aunque la cirugía es esencial en el tratamiento de la colecistitis aguda, inicialmente es imprescindible estabilizar al paciente. Debe evitarse la ingesta oral y colocar una sonda nasogástrica bajo aspiración, iniciar fluidoterapia y tratamiento analgésico con AINE o meperidina. Debe iniciarse tratamiento antibiótico, habitualmente con cefalosporinas (como cefazolina, cefoxitina o ceftriaxona) o fluoroquinolonas (como

ciprofloxacino o levofloxacino). En pacientes graves, que estuvieran hospitalizados o recibieran antibióticos, se recomienda piperacilina-tazobactam o un carbapenémico (imipenem, ertapenem o meropenem). El tratamiento de elección de la colecistitis aguda es la colecistectomía, habitualmente por vía laparoscópica. Debe llevarse a cabo precozmente (en las primeras 72 h). Si se retrasa, la inflamación dificulta la identificación de las estructuras del hilio hepático, por lo que aumenta el riesgo de complicaciones postoperatorias. La mortalidad quirúrgica es menor del 1%, pero aumenta hasta 10%-15% en pacientes con otras enfermedades o con mal estado general. Debe retrasarse la cirugía en los pacientes en los que el diagnóstico de colecistitis sea dudoso o en aquellos con mal estado general en los que la cirugía supone un riesgo importante. En estos últimos, debe realizarse una colecistostomía y, una vez pasado el cuadro agudo, la colecistectomía.

Colecistitis crónica

Está causada por una irritación de la vesícula por cálculos y, posiblemente, por brotes repetidos de colecistitis subaguda o aguda. Puede ser asintomática o progresar a una colecistitis aguda o sus complicaciones.

Coledocolitiasis

Aproximadamente un 10%-15% de los pacientes con colelitiasis sintomática tiene coledocolitiasis, por paso de cálculos desde la vesícula. También existen coledocolitiasis por formación de cálculos en el colédoco, habitualmente cálculos pigmentarios en enfermedades parasitarias, colangitis de repetición, alteraciones congénitas (como la enfermedad de Caroli), estenosis biliares o mutaciones de *MDR3*, en las que existe una disminución de la excreción biliar de fosfolípidos.

Cuadro clínico

La coledocolitiasis puede ser asintomática, el cálculo puede pasar espontáneamente al duodeno, pero habitualmente produce un cuadro de cólico biliar o alguna de sus complicaciones. Cuando se produce una obstrucción gradual e incompleta, da lugar a una colestasis, que puede ser indolora. Sin embargo, cuando se produce una obstrucción aguda y

completa, provoca un dolor en hipocondrio derecho, habitualmente referido a la espalda (por dilatación del colédoco o por la coexistencia de un cuadro de pancreatitis aguda, por impactación del cálculo en la ampolla de Vater), junto con el cuadro característico de obstrucción biliar (ictericia, coluria, acolia y prurito).

Diagnóstico

Algunos datos clínicos sugieren una obstrucción biliar por litiasis (frente a una obstrucción maligna): a) la litiasis produce dolor abdominal con mayor frecuencia; b) en la coledocolitiasis la ictericia suele ser fluctuante (porque la obstrucción biliar no es completa), y c) el signo de Courvoisier-Terrier (palpación de la vesícula biliar distendida) es más frecuente en las obstrucciones malignas, ya que en la patología litiásica es frecuente que exista cierto grado de colecistitis crónica, que impide la distensión de la vesícula. La exploración abdominal en la coledocolitiasis suele ser anodina, aunque en ocasiones puede encontrarse una hepatomegalia dolorosa. En el contexto de un cólico biliar, debe sospecharse una coledocolitiasis, si los niveles de bilirrubina son mayores de 5 mg/dL (85 µmol/L), aunque no suelen superar 15 mg/dL (255 µmol/L). Los niveles de fosfatasa alcalina y GGT están elevados. Los niveles de transaminasas pueden aumentar mucho en las fases iniciales (raramente por encima de 1.000 UI/L), pero disminuyen rápidamente. La ecografía es la primera exploración instrumental que debe realizarse. Habitualmente encuentra la vía biliar dilatada y, frecuentemente puede encontrar litiasis en el colédoco. No obstante, la ecografía tiene sus limitaciones para explorar la vía biliar extrahepática. Si la ecografía no detecta litiasis, debe hacerse una CPRM o una ecoendoscopia (fig. 30-3), que confirmen la sospecha diagnóstica. Si se confirma el diagnóstico, la CPRE (fig. 30-4) permite hacer una esfinterotomía y la extracción de los cálculos.

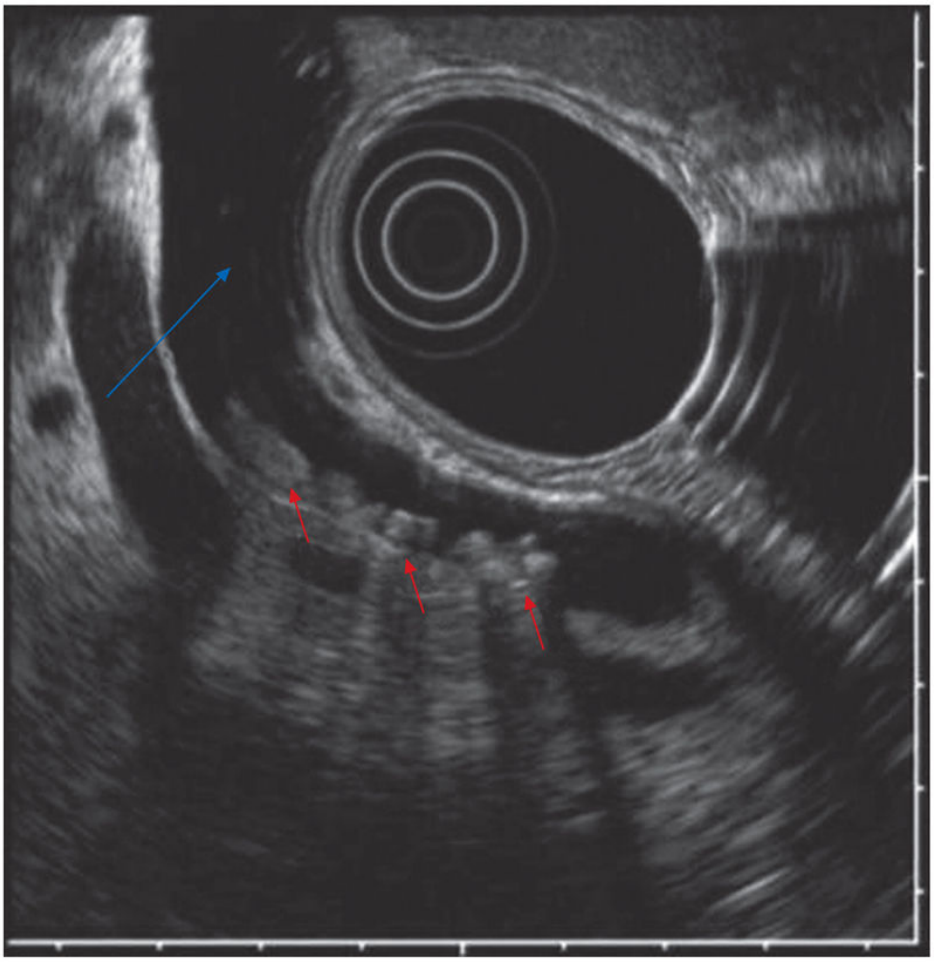


FIGURA 30-3 Ecoendoscopia en la que se aprecia la vía biliar dilatada *(flecha azul),* con varias pequeñas litiasis *(flechas rojas)* en la cara más declive del colédoco intrapancreático. Imagen tomada desde el ápice del bulbo duodenal. (Imagen cedida por el Dr. J. C. Súbtil, Servicio de Digestivo, Clínica Universidad de Navarra.)

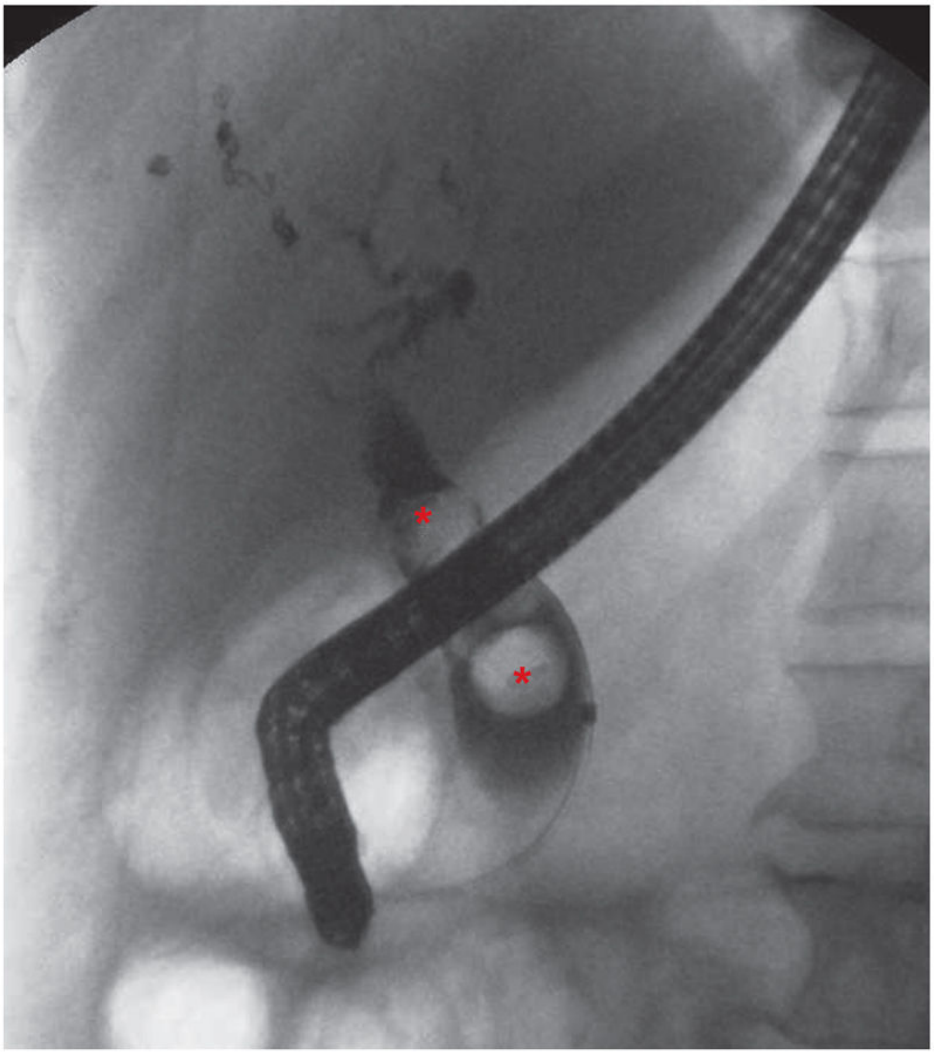


FIGURA 30-4 Colangiografía endoscópica (CPRE) en la que se observa la vía biliar extrahepática dilatada, con cálculos de gran tamaño en su interior *(asteriscos).* (Imagen cedida por el Dr. J. C. Súbtil, Servicio de Digestivo, Clínica Universidad de Navarra.)

Tratamiento

El tratamiento de la coledocolitiasis consiste en la extracción de cálculos y colecistectomía. Habitualmente se realiza una CPRE, con esfinterotomía y extracción de cálculos y posteriormente una colecistectomía laparoscópica en los tres días siguientes. Alternativamente, puede explorarse la vía biliar durante la colecistectomía y realizar la CPRE tras la colecistectomía, si es necesario. En caso de que no se hayan extraído todos los cálculos

(empedramientos coledocianos o litiasis intrahepáticas) puede ser preciso realizar una derivación biliodigestiva.

Colangitis

El desarrollo de una infección de la vía biliar requiere la existencia de una obstrucción, al menos parcial, al flujo biliar. Clásicamente, las colangitis se deben a patología litiásica, pero también pueden deberse a patología neoplásica o a manipulaciones de la vía biliar. Las bacterias implicadas en la colangitis con más frecuencia son las mismas que producen colecistitis aguda: *E. coli, Klebsiella* y *Streptococcus, Clostridium* y *Bacteroides.* La colangitis es un cuadro con una mortalidad elevada de hasta el 15%-35%.

Cuadro clínico

El cuadro clínico clásico de la colangitis es la *tríada de Charcot:* fiebre, dolor abdominal e ictericia. Cuando a la tríada mencionada se suman hipotensión y alteración del estado mental, se habla de la *péntada de Reynolds,* que se asocia a una elevada mortalidad. Las alteraciones de laboratorio típicas son las de un cuadro de colestasis, junto con leucocitosis y neutrofilia propias de una infección bacteriana.

Tratamiento

Se basa en tres pilares: tratamiento general, antibioterapia y drenaje de la vía biliar. El tratamiento general debe incluir una adecuada hidratación y una monitorización que permita detectar la posible evolución hacia un *shock* séptico. El tratamiento antibiótico debe cubrir las bacterias más frecuentemente responsables de la infección. Entre las distintas alternativas se incluyen cefalosporinas, quinolonas asociadas a metronidazol, un carbapenémico (ertapenem, imipenem o meropenem) o piperacilina-tazobactam. El drenaje biliar debe ser urgente si hay signos de gravedad (hipotensión o confusión) o si la fiebre persiste a pesar del tratamiento antibiótico. El tratamiento de elección es CPRE, con esfinterotomía y extracción de cálculos (a veces acompañada de litotricia). Cuando la CPRE no consigue el drenaje biliar, se utiliza la CTPH. En caso de que no se eliminen todos los cálculos, debe realizarse tratamiento quirúrgico (una vez

solucionado el problema agudo): colecistectomía, coledocotomía y drenaje biliar a través de un tubo en T de Kehr, o derivación biliodigestiva.

Cirrosis biliar secundaria

Las obstrucciones biliares o colangitis de repetición pueden producir una colangitis esclerosante secundaria. Las lesiones inflamatorias de repetición dan lugar a fibrosis y estenosis de la vía biliar. Al igual que en la colangitis esclerosante primaria, se puede producir un cuadro de cirrosis biliar, con hipertensión portal e insuficiencia hepática, que puede ser progresivo a pesar de la resolución de la obstrucción biliar.

Alteraciones congénitas de la vía biliar

Alteraciones congénitas de la vesícula biliar

Pueden encontrarse alteraciones en el número (agenesia o duplicaciones), el tamaño (atrófica o gigante), la posición o la forma (divertículos) de la vesícula biliar. En la vesícula en gorro frigio existe un tabique que separa el cuello del fondo de la vesícula; esta malformación no tiene trascendencia patológica.

Atresia e hipoplasia de las vías biliares

Se trata de una malformación que afecta a las vías biliares extrahepáticas e intrahepáticas de mayor tamaño. Da lugar a una ictericia obstructiva en el primer mes de vida. La sospecha diagnóstica puede confirmarse mediante una colangiografía intraoperatoria. El tratamiento debe ser quirúrgico, con drenaje de la vía biliar al tubo digestivo por medio de una portoenterostomía de Kasai. Sin embargo, muchos pacientes desarrollan una colestasis crónica que evoluciona hacia la cirrosis biliar secundaria, con hipertensión portal. En esta situación, puede ser preciso el trasplante hepático. La atresia de vías biliares es una de las principales indicaciones de trasplante hepático en la infancia.

Quistes de colédoco

Son alteraciones congénitas de la vía biliar. Pueden causar cólicos biliares, colangitis u obstrucción biliar; también pueden presentarse como una masa

palpable en hipocondrio derecho. Además, son un factor de riesgo para el desarrollo de colangiocarcinoma. El diagnóstico puede sospecharse por ecografía o TC y confirmarse por CPRM. El tratamiento es quirúrgico: resección del quiste y anastomosis biliodigestiva.

Enfermedad de Caroli

Es una enfermedad congénita que consiste en la dilatación sacular de conductos biliares intrahepáticos. Se manifiesta como obstrucción biliar o colangitis por litiasis o barro biliar. Existen dos formas: en la primera, existen únicamente quistes biliares mientras en la segunda los quistes se asocian a fibrosis hepática congénita y ectasia pielocalicial renal. En esta segunda forma, suelen producirse complicaciones de la hipertensión portal antes de que se produzcan complicaciones biliares.

Pueden producirse episodios recurrentes de colangitis, con desarrollo de abscesos intrahepáticos, cirrosis biliar secundaria y colangiocarcinoma. Los estudios de imagen (ecografía, TC o CPRM) muestran la presencia de dilataciones quísticas de la vía biliar intrahepática.

En casos iniciales, el tratamiento con AUDC puede evitar el desarrollo de litiasis o disolver los cálculos. La litiasis intrahepática puede tratarse por litotricia colangioscópica percutánea intrahepática (técnica muy sofisticada y disponible en muy pocos hospitales). En las colangitis, además del tratamiento antibiótico, suele ser necesario el drenaje quirúrgico. En ocasiones, la resección de los segmentos afectados o el trasplante hepático son el tratamiento definitivo.

Tumores de las vías biliares

Colangiocarcinoma

Concepto y etiología

Es un adenocarcinoma originado en el epitelio de los conductos biliares. Representa el 10%-20% de los tumores hepáticos primarios. Su incidencia en los países occidentales es de 2-6 casos por 100.000 habitantes/año, y está aumentando; es más frecuente en el sudeste asiático, en relación con

parasitosis crónicas endémicas. La edad de presentación más habitual es 50-70 años.

Se trata de un tumor muy agresivo, con una mediana de supervivencia desde el diagnóstico de 6 meses. Puede clasificarse, según su localización, en intrahepático, extrahepático hiliar y extrahepático distal. Los tumores localizados en la región perihiliar, también denominados *tumores de Klatskin*, son los más frecuentes (60%-80%) y afectan a la bifurcación entre los conductos hepáticos derecho e izquierdo.

Se ha relacionado con enfermedades que producen inflamación de los conductos biliares, como colangitis esclerosante primaria, quistes coledocianos, enfermedad de Caroli y litiasis intrahepática. Las infecciones parasitarias por *Clonorchis sinensis* causan inflamación crónica del epitelio biliar y son una causa frecuente de colangiocarcinoma en países asiáticos. También se ha encontrado una mayor incidencia de colangiocarcinoma en pacientes con cirrosis hepática. No obstante, en la mayoría no existe una enfermedad predisponente.

Cuadro clínico

El colangiocarcinoma cursa habitualmente de forma silente hasta que la enfermedad se halla en un estadio avanzado. Los síntomas más frecuentes son la ictericia (90%), que suele ser progresiva, pérdida de peso y dolor abdominal (35%), prurito (26%) y colangitis aguda (10%). La ictericia suele ser relativamente tardía, salvo que el tumor afecte la vía biliar principal, porque la falta de excreción biliar de un lóbulo hepático se ve compensada por una mayor excreción del lóbulo hepático no afectado. Los colangiocarcinomas de la ampolla de Vater o ampulomas producen un cuadro de ictericia obstructiva indolora similar al del carcinoma de cabeza de páncreas y el adenocarcinoma duodenal. Los ampulomas pueden sufrir hemorragias intermitentes y causar anemia ferropénica. En la exploración destacan la ictericia y la palpación de una hepatomegalia lisa e indolora. Según la localización del tumor y la permeabilidad o no del conducto cístico puede palparse la vesícula biliar distendida *(signo de Courvoisier).*

Exploraciones complementarias

Las pruebas de laboratorio son típicas de un cuadro de colestasis, con elevación de bilirrubina, fosfatasa alcalina y GGT. El marcador tumoral que más frecuentemente se altera es el CA 19-9. Cuando es mayor de 100 U/mL, tiene una sensibilidad del 75% y una especificidad del 80% para el diagnóstico de colangiocarcinoma en pacientes con colangitis esclerosante primaria. Los niveles de α-fetoproteína son normales. Las distintas técnicas de imagen son imprescindibles para el diagnóstico y para decidir el tratamiento a seguir. Deben precisar su localización, nivel de obstrucción de la vía biliar y posible afección vascular o de los ganglios linfáticos hiliares.

La ecografía tiene una rentabilidad diagnóstica limitada, pero puede ser útil para detectar la vía biliar dilatada por encima del nivel de obstrucción tumoral; el uso del Doppler puede valorar la permeabilidad arterial y portal. La TC no detecta bien la lesión tumoral, pero detecta el nivel de obstrucción biliar y es útil para evaluar la posible existencia de invasión vascular o adenopatías sospechosas. Además, permite medir el volumen de los lóbulos hepáticos, que puede ser importante para la planificación del tratamiento quirúrgico.

La CPRM puede ver mejor la lesión tumoral y su extensión. Permite una buena valoración de la vía biliar y del árbol vascular (fig. 30-5). La ecoendoscopia ofrece un buen estudio de los conductos biliares y detecta la presencia de invasión vascular. Además, puede servir como guía para realizar punción para estudio citológico de la lesión neoplásica y de adenopatías sospechosas.

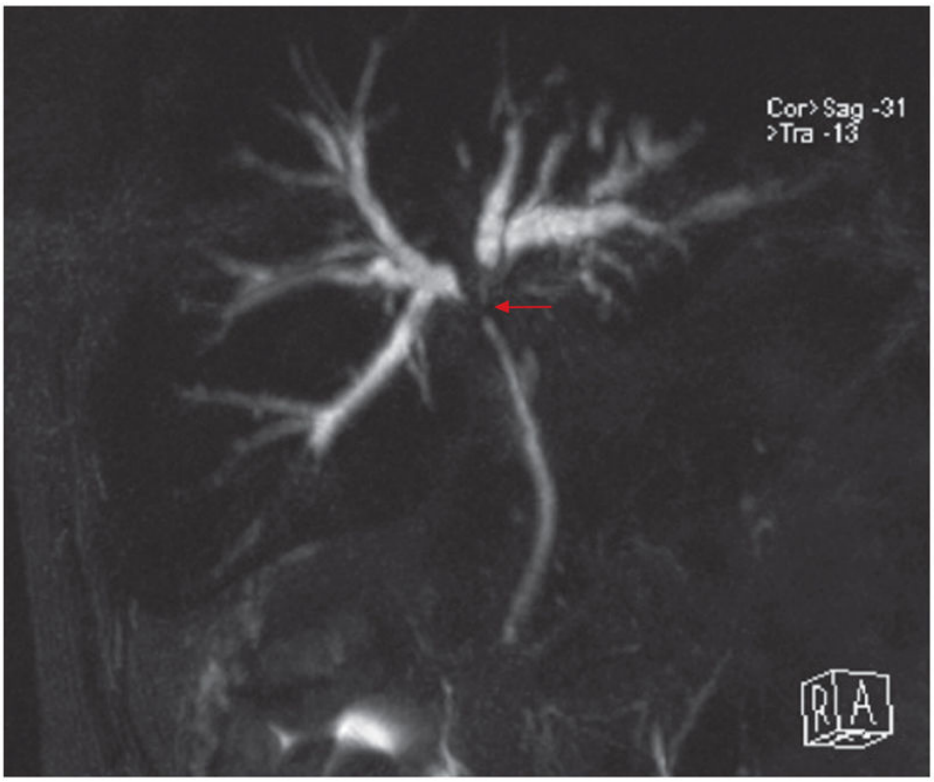


FIGURA 30-5 Colangiografía por RM. Imagen característica de un colangiocarcinoma *(flecha)* de la confluencia de la vía biliar que provoca una estenosis de la porción central de las vías biliares izquierda y derecha y de la parte más craneal de la vía biliar común. También se aprecia una discreta dilatación retrógrada de la vía biliar intrahepática en ambos lóbulos hepáticos. (Imagen cedida por el Dr. A. Benito, Servicio de Radiología, Clínica Universidad de Navarra.)

La CPRE detecta el nivel de la obstrucción biliar, pero no siempre indica la extensión longitudinal del tumor. Permite obtener muestras de bilis para su estudio citológico (fig. 30-6). La tomografía de emisión de positrones (PET) no es útil para la detección de las lesiones infiltrantes, pero sí para las lesiones nodulares, y puede detectar metástasis a distancia. Sus imágenes son difíciles de interpretar en los pacientes con colangitis esclerosante primaria.

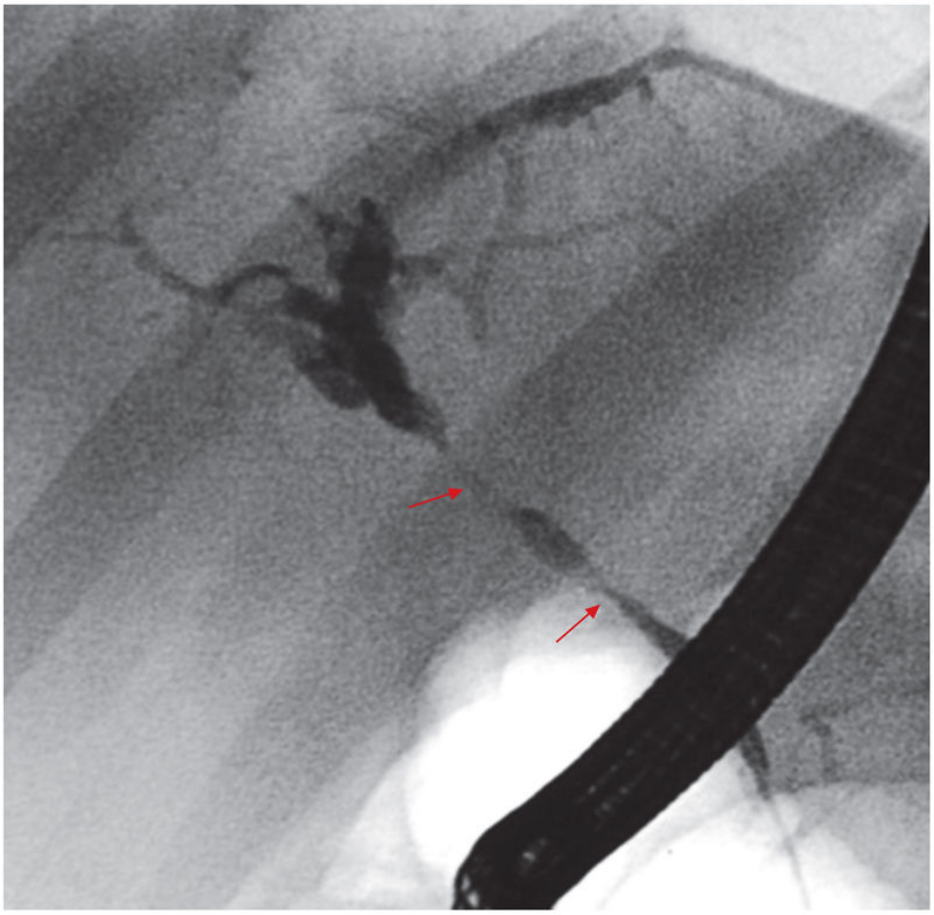


FIGURA 30-6 Colangiografía retrógrada endoscópica (CPRE) de un paciente con colangitis esclerosante primaria y colangiocarcinoma. Se aprecia una irregularidad generalizada de la vía intra- y extrahepática y dos estenosis dominantes *(flechas).*

Estadiaje

Los colangiocarcinomas del hilio hepático o tumores de Klatskin tienen un estadiaje específico, la clasificación de Bismuth, de acuerdo con el segmento de vía biliar afectado:

- I. Limitado al conducto hepático común.
- II. Afecta a la bifurcación del conducto hepático, sin afectar a conductos intrahepáticos secundarios.
- IIIa. Se extiende hacia la vía biliar intrahepática secundaria derecha.
- IIIb. Se extiende hacia la vía biliar intrahepática secundaria izquierda.

- IV. Se extiende hacia la vía biliar intrahepática secundaria bilateral.

En cuanto a la clasificación de la extensión tumoral, la más utilizada es la clasificación AJCC-TNM:

- Estadio 0: TisN0M0. Carcinoma *in situ.*
- Estadio I: T1N0M0. Limitado al conducto biliar.
- Estadio II: T2N0M0. Invade el tejido graso o el parénquima hepático circundante.
- Estadio III: T3N0M0/T1-3N1M0. Invasión unilateral de ramas de la arteria hepática o de la vena porta/metástasis ganglionares regionales.
- Estadio IVA: T4N0-1M0. Afectación arterial, portal o biliar bilateral.
- Estadio IVB: T1-4N0-2M0/T1-4N0-2M1. Metástasis en ganglios periaórticos, pericava, de arteria mesentérica superior o tronco celíaco o a distancia.

Tratamiento

El único tratamiento potencialmente curativo del colangiocarcinoma es el quirúrgico. Sin embargo, este tratamiento es aplicable en pocos casos y, tras la resección, la recidiva tumoral es frecuente. Hasta el 50% de los pacientes con colangiocarcinoma que se operan tienen tumores irresecables. Para intentar evitar esta situación puede utilizarse la laparoscopia previamente, que puede detectar metástasis peritoneales o hepáticas y realizar una exploración ecográfica.

En los pacientes con un tumor en estadio de Bismuth I o II, sin afección vascular ni ganglionar se puede llevar a cabo una resección de la lesión tumoral y linfadenectomía, frecuentemente acompañada de la resección del lóbulo caudado. Si el margen quirúrgico no está libre de tumor, puede ser necesaria una lobectomía. En los pacientes con un tumor en estadio III de Bismuth, debe realizarse lobectomía, lo que incluye la resección del lóbulo caudado y linfadenectomía. Antes de la intervención quirúrgica pueden ser útiles el drenaje biliar y la embolización portal del lóbulo hepático que se va a resecar, para intentar conseguir la hipertrofia del lóbulo contralateral. La

mortalidad postoperatoria es de hasta un 10%. La supervivencia a los 5 años de la intervención puede alcanzar hasta el 20%-40%, según el grado de diferenciación tumoral, la invasión local (ganglionar y perineural) y los márgenes de resección.

El trasplante hepático no está indicado en los pacientes con colangiocarcinoma, porque el riesgo de recidiva tumoral es muy alto. Sin embargo, algunas series recientes han conseguido supervivencias de hasta el 70% a los 5 años del trasplante, en pacientes muy seleccionados, mediante un protocolo de radioterapia y quimioterapia anteriores al trasplante.

En los pacientes que no son candidatos a resección hepática, debe drenarse la vía biliar por medio de CPRE o CTPH. La eficacia de estas técnicas en conseguir el drenaje de la vía biliar es similar a la de la cirugía, pero con menor morbilidad y mortalidad. El drenaje biliar eficaz mejora la calidad de vida de estos pacientes, pero las prótesis se obstruyen con frecuencia, recurriendo el problema.

La radioterapia, sola o en combinación con quimioterapia, puede mejorar la supervivencia en pacientes con tumores irresecables. Los quimioterápicos más usados son 5-fluorouracilo, gemcitabina y cisplatino.

Carcinoma de vesícula biliar

Concepto

Es un tumor infrecuente (2-4 casos por 100.000 habitantes/año). Se asocia a la litiasis biliar, que está presente en el 70%-90% de los pacientes con carcinoma de vesícula. El riesgo de malignización en los pacientes con colelitiasis está en torno al 1%. Este riesgo es mayor en pacientes con litiasis grandes (mayores de 3 cm) o en los que tienen vesícula en porcelana, en la que existe una calcificación de la pared de la vesícula. En la vesícula en porcelana la incidencia de malignización está en torno al 10%. Existe una mayor prevalencia de tumores de vesícula en otras enfermedades en las que existe una inflamación crónica (como la colangitis esclerosante primaria), en relación con la exposición a tóxicos químicos y en ciertos síndromes hereditarios, como el síndrome de Gardner, neurofibromatosis tipo I y el cáncer hereditario de colon no polipósico.

Histológicamente, el cáncer de vesícula es un adenocarcinoma en la mayoría de los casos. Tiende a progresar localmente e invade los tejidos vecinos, por lo que suele presentarse en forma de grandes masas que infiltran el pedículo hepático y el hígado. También se extiende por vía linfática a los ganglios regionales. Por todo ello, en el momento del diagnóstico suele tratarse de masas irresecables.

Cuadro clínico

Los síntomas de presentación son inespecíficos y muchas veces superponibles a los de los pacientes con colelitiasis. Los síntomas más frecuentes son dolor (80%), síndrome general (70%) e ictericia (50%). En ocasiones se presenta como una colecistitis, como una masa palpable o como una ictericia obstructiva por invasión del colédoco. Hoy en día, el 50% son un hallazgo incidental del estudio anatomopatológico de la vesícula tras una colecistectomía.

Exploraciones complementarias

Los datos de laboratorio son característicos de pacientes con enfermedad avanzada: anemia, hipoalbuminemia y leucocitosis. Las concentraciones de bilirrubina, GGT y fosfatasa alcalina suelen estar elevadas. El CA 19-9 y el CEA pueden estar elevados, sobre todo el primero de ellos.

La ecografía puede mostrar soluciones de continuidad o masas polipoides en la mucosa, o engrosamiento de la pared similar a la de una colecistitis aguda. En fases avanzadas puede mostrar una masa invasiva en lugar de la vesícula. El uso del Doppler puede permitir valorar si existe afección vascular. La TC (fig. 30-7) y la RM ofrecen importante información acerca del nivel de obstrucción de la vía biliar, la invasión local, la diseminación ganglionar o la invasión peritoneal. La ecoendoscopia ofrece información sobre la profundidad de la afección de la pared de la vesícula y la afección vascular o ganglionar. También puede permitir la punción para diagnóstico citológico.

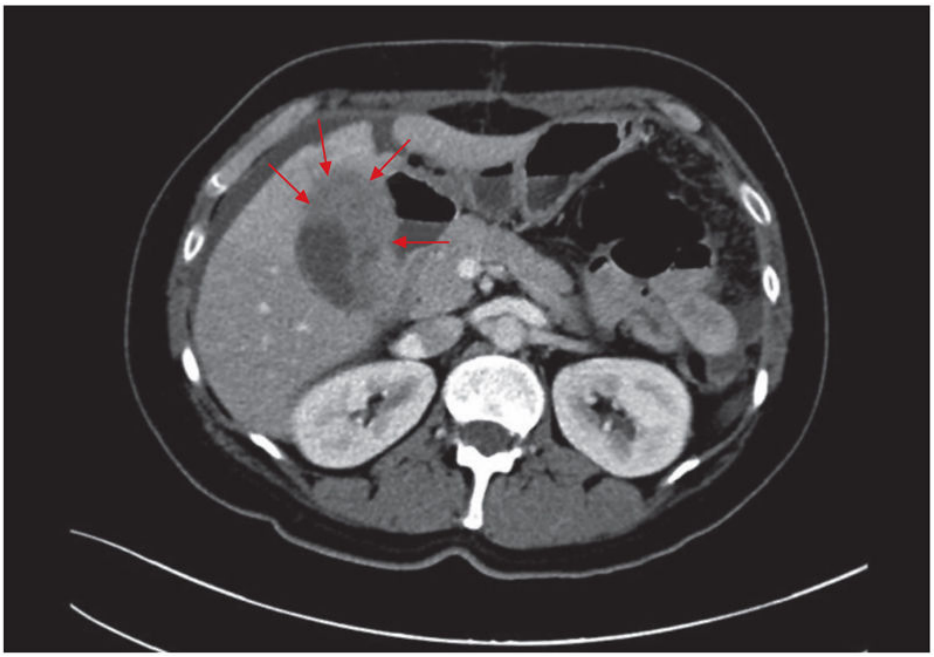


FIGURA 30-7 TC de abdomen superior con contraste intravenoso. Engrosamiento excéntrico e irregular de la pared de la vesícula biliar *(flechas)* correspondiente a un paciente con un adenocarcinoma de vesícula biliar. (Imagen cedida por el Dr. A. Benito, Servicio de Radiología, Clínica Universidad de Navarra.)

Estadiaje

La clasificación más usada para estadiaje del carcinoma de la vesícula biliar es la de la AJCC-TNM:

- Estadio 0: TisN0M0. Carcinoma *in situ*.
- Estadio I: T1N0M0. El tumor invade la lámina propia (T1a) o la muscular (T1b).
- Estadio II: T2N0M0. Invasión del tejido conectivo perimuscular.
- Estadio IIIA: T3N0M0. Perfora la serosa (peritoneo visceral) y/o invade el hígado y/u otro órgano adyacente.
- Estadio IIIB: T1-3N1M0. Metástasis en ganglios regionales.
- Estadio IVA: T4N0-1M0. Invade la vena porta, arteria hepática o múltiples órganos o estructuras extrahepáticas.
- Estadio IVB: cualquier TN2M0, cualquier T o cualquier N M1. Metástasis a adenopatías periaórticas, pericava, de arteria mesentérica superior o tronco celíaco o a distancia.

Tratamiento

El único tratamiento con intención curativa del carcinoma de vesícula es el tratamiento quirúrgico. Sin embargo, menos de la mitad de los pacientes son candidatos a cirugía.

En los pacientes con Tis o T1a, el único tratamiento que se precisa es una colecistectomía. Sin embargo, en los pacientes con T1b o mayor, o si el estudio histológico muestra tumor en los márgenes de resección, debe descartarse la presencia de metástasis a distancia y una segunda cirugía que incluya resección hepática parcial, linfadenectomía y posiblemente también resección de la vía biliar. En los pacientes con T2-T4, tras realizar una resección con intención curativa, la radioterapia adyuvante (habitualmente asociada a quimioterapia) puede ofrecer unas mejores tasas de supervivencia.

En los pacientes con tumores irresecables, que tienen buen estado general, la quimioterapia puede ofrecer un aumento en la supervivencia. Los quimioterápicos más utilizados son 5-fluorouracilo, gemcitabina, cisplatino, oxaliplatino, capecitabina y cetuximab.

Globalmente, el pronóstico del carcinoma de vesícula biliar es malo. La supervivencia a los 5 años de los pacientes con enfermedad localizada es del 40%; si existe enfermedad localmente avanzada, del 15%; y, cuando existe enfermedad a distancia, menor del 10%.

Prevención

En ausencia de enfermedad tumoral conocida, está indicada la colecistectomía en tres situaciones en las que existe un elevado riesgo de desarrollo de carcinoma de vesícula biliar: la vesícula de porcelana, la existencia de litiasis mayores de 3 cm y los pólipos de vesícula mayores de 1 cm en pacientes mayores de 50 años. En la vesícula en porcelana, el riesgo de que exista un carcinoma de vesícula en el momento de la colecistectomía es especialmente elevado cuando las calcificaciones son irregulares (a diferencia de la clásica vesícula en porcelana en la que las calcificaciones son homogéneas en toda su pared). Por ello, en estos casos se recomienda no realizar la colecistectomía por vía laparoscópica, sino abierta.

Tumores benignos y seudotumores de la vesícula biliar

El uso generalizado de la ecografía hace que se detecten con frecuencia lesiones de la vesícula biliar, denominadas genéricamente *pólipos.* Incluyen pólipos tumorales, como los adenomas, y lesiones seudotumorales, como los pólipos de colesterol, que son cúmulos subepiteliales de macrófagos cargados de lípidos, o la adenomiomatosis. La ecografía tiene un 7% de falsos positivos y un 10% de falsos negativos, estos últimos porque los pólipos pueden estar enmascarados por litiasis biliares concomitantes.

Adenomas y papilomas

Son verdaderos tumores epiteliales benignos, infrecuentes y habitualmente asociados a colelitiasis. En la ecografía son pequeñas lesiones ecogénicas dependientes de la pared de la vesícula, sin la sombra acústica característica de las litiasis. Los adenomas pueden malignizarse, pero no pueden distinguirse de otros pólipos por la ecografía. Las posibilidades de que un pólipo vesicular sea maligno aumentan con la edad, si hay litiasis biliar asociada, cuando es un pólipo único y, sobre todo, con el mayor tamaño. La colecistectomía está indicada en pacientes con pólipos mayores de 10 mm, o cuando se asocia a una colangitis esclerosante primaria. También puede valorarse en pólipos de 6-10 mm, sobre todo si aumenta su tamaño. En los pacientes con pólipos menores, se aconseja seguimiento por ecografía e indicar la colecistectomía si se constata su aumento de tamaño, cosa que sucede en un 10% de los casos.

Adenomiomatosis

Es una lesión reactiva secundaria a litiasis y/o inflamación. Consiste en músculo liso hiperplásico mezclado con ductos epiteliales. Es una lesión infrecuente, que tiende a localizarse en el fondo de la vesícula. En la ecografía se encuentra un engrosamiento de la pared de la vesícula, con divertículos. Se recomienda su seguimiento por medio de ecografía para descartar adenomas o cáncer de la vesícula biliar.

Pólipos de colesterol

Aproximadamente, el 50% de los pólipos de vesícula son pólipos de colesterol. Se trata de engrosamientos de la pared de la vesícula, formados por macrófagos cargados de colesterol en la lámina propia. En la ecografía aparecen como pequeños engrosamientos focales hiperecogénicos de la pared de la vesícula, sin sombra pero con interferencia acústica posterior. No tienen ninguna trascendencia patológica. Frecuentemente son múltiples y suelen ser menores de 10 mm. Habitualmente son asintomáticos.

Otras causas de obstrucción de la vía biliar

Colangitis esclerosante primaria

Esta entidad se describe en el capítulo 38, Hepatopatías autoinmunes y colestasis crónicas.

Hemobilia

El sangrado hacia la vía biliar puede deberse a un traumatismo hepático, tumores hepáticos o biliares, abscesos hepáticos, infecciones parasitarias, coledocolitiasis, rotura de un aneurisma de la arteria hepática o de la biopsia hepática u otras maniobras invasivas hepáticas o de la vía biliar. Clínicamente cursa como un cólico biliar, ictericia obstructiva y hemorragia digestiva alta. Si el sangrado no cesa espontáneamente, debe realizarse una embolización de la arteria hepática.

Pancreatitis crónica

La pancreatitis crónica puede causar una ictericia obstructiva porque el tejido cicatricial del páncreas englobe la porción intrapancreática del colédoco o por compresión de la vía biliar por un seudoquiste.

Parasitosis

La rotura de un quiste hidatídico a la vía biliar puede causar dolor cólico biliar, ictericia y colangitis. También puede producirse la invasión del colédoco por *Ascaris*, *Fasciola* o *Filaria*. La infección por *C. sinensis* se asocia a episodios recidivantes de colangitis y a cálculos pigmentarios distribuidos de forma difusa por todo el árbol biliar.

Bibliografía especial

European Association for the Study of the Liver EASL clinical practice guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol*. 2009;51(2):237–267.

European Association for the Study of the Liver EASL Clinical Practice Guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of gallstones. *J Hepatol*. 2016;65(1):146–181.

Lidofsky SD. Jaundice. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, eds. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and liver diseases*. 9th ed. Philadelphia: Saunders; 2010:323–335.

Manes G, Paspatis G, Aabakken L. Endoscopic management of common bile duct stones: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guidelines. *Endoscopy*. 2019;51(5):472–491.

Memon N, Weinberger BI, Hegyi T, Alkesunes LM. Inhertited disorders of bilirubin clearance. *Pediatric Research*. 2016;79(3):378–386.

31

Cirrosis hepática

P. Ginès Gibert

J. Genescà Ferrer

Concepto

La cirrosis se define histopatológicamente como una alteración difusa del parénquima hepático caracterizada por una fibrosis hepática intensa junto con áreas nodulares de hepatocitos, de tamaño variable, denominadas *nódulos de regeneración.* La cirrosis puede ser consecuencia de un gran número de factores etiológicos que producen inflamación crónica del hígado. En la mayoría de las ocasiones, la cirrosis hepática es una enfermedad irreversible. No obstante, se han descrito casos de reversibilidad de la cirrosis hepática en pacientes con infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) y el virus de la hepatitis B (VHB) tras la eliminación del virus o el control de la infección mediante tratamiento antiviral, o cuando se elimina el factor etiológico, como en algunos casos de pacientes con hemocromatosis o de cirrosis de origen biliar cuando se consigue eliminar la causa de la obstrucción. La cirrosis hepática es una enfermedad grave que se acompaña de una alta morbilidad y mortalidad. En las fases iniciales, la cirrosis es asintomática o produce síntomas inespecíficos; en esta fase, el pronóstico es bueno, y se utiliza el término de *cirrosis compensada.* En fases más avanzadas, la cirrosis puede producir una gran variedad de complicaciones, que, cuando aparecen, definen la presencia de *cirrosis descompensada.* Las complicaciones de la cirrosis se deben en su mayor parte a la hipertensión portal, ocasionada por una dificultad para la circulación del flujo venoso a través del hígado enfermo y al aumento simultáneo del flujo arterial esplácnico, y a la insuficiencia hepática, secundaria a la disfunción y/o disminución del número de hepatocitos. Además, la cirrosis predispone al desarrollo de carcinoma hepatocelular y debe considerarse, por tanto, una enfermedad preneoplásica. La cirrosis descompensada suele tener mal pronóstico, y el único tratamiento curativo es el trasplante hepático.

La cirrosis hepática constituye en la actualidad un problema de salud de extraordinaria importancia en muchas áreas del mundo, incluidos la mayoría de los países europeos. La prevalencia de cirrosis asintomática en la población general de nuestro medio es alrededor del 0,5%-1%. La cirrosis se halla entre las 10 primeras causas de muerte en personas adultas

en todo el mundo. Además, la cirrosis es la séptima causa de años de vida perdidos ajustados por la discapacidad, por detrás de enfermedades tan relevantes como la diabetes, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y las enfermedades cardiovasculares.

Etiología

En España, las causas más frecuentes de cirrosis hepática en los adultos son el consumo excesivo de alcohol, la esteatosis hepática no alcohólica y la infección por el VHB. La infección crónica por el VHC ha sido la causa más frecuente de cirrosis hasta la aparición de los nuevos tratamientos antivirales orales. Causas menos frecuentes son la colangitis biliar primaria, la hemocromatosis, la hepatitis autoinmune, la enfermedad de Wilson y la colangitis esclerosante primaria, entre otras (cuadro 31-1). En ocasiones, un mismo paciente puede presentar más de un factor etiológico de cirrosis. A continuación se describen las características clínicas comunes a la cirrosis causada por distintas etiologías. En la parte final del capítulo se describen algunas características específicas de las causas más frecuentes de cirrosis hepática.

Cuadro 31-1 Principales causas de cirrosis hepática

- Alcohol
- Infecciones víricas
  - Hepatitis C
  - Hepatitis B
- Esteatohepatitis no alcohólica
- Enfermedades autoinmunes
  - Hepatitis autoinmune
  - Colangitis biliar primaria
  - Colangitis esclerosante primaria
- Enfermedades vasculares
  - Insuficiencia cardíaca congestiva
  - Enfermedad venooclusiva
- Enfermedades genéticas
  - Enfermedad de Wilson
  - Hemocromatosis
  - Déficit de α_1-antitripsina
  - Enfermedad por depósito de glucógeno de tipo IV

- Tirosinemia
- Tóxicos
  - Fármacos (p. ej., metotrexato, α-metildopa, amiodarona)
  - Intoxicación por vitamina A
- Otras
  - Cirrosis biliar secundaria
  - Cirrosis criptogénica

Patogenia

La cirrosis es la fase más avanzada de las enfermedades hepáticas caracterizadas por inflamación crónica y fibrosis hepática progresiva. La fibrosis es consecuencia de la reparación mantenida del tejido hepático secundaria a una lesión necroinflamatoria. La persistencia prolongada de la inflamación produce un aumento del número de células estrelladas hepáticas que se activan y secretan grandes cantidades de colágeno. La fibrosis hepática avanzada altera la microcirculación hepática y produce áreas isquémicas y el desarrollo posterior de nódulos de regeneración. El depósito progresivo de colágeno, junto con otras alteraciones, produce un aumento de la resistencia intrahepática al flujo portal, que presenta un componente estructural fijo y otro dinámico modulable que determina el desarrollo de hipertensión portal y posterior disfunción circulatoria sistémica que caracteriza a la cirrosis. Esta disfunción circulatoria sistémica conlleva un aumento del flujo arterial esplácnico, que incrementa, a su vez, la hipertensión portal.

Cuadro clínico

En la fase de *cirrosis compensada*, la enfermedad es asintomática o produce síntomas inespecíficos, como astenia y/o anorexia ligeras. En muchos casos, la enfermedad se diagnostica de forma casual al descubrir la existencia de signos sugestivos en la exploración física (arañas vasculares, eritema palmar, circulación colateral abdominal), alteraciones analíticas, marcadores serológicos positivos de los virus de la hepatitis o alteraciones morfológicas típicas en una ecografía o una TC abdominal realizadas por otros motivos. En otros casos, la cirrosis se diagnostica durante el seguimiento de pacientes con hepatopatías crónicas de larga evolución y de causa conocida, en especial alcoholismo o infección por VHC o VHB. En la fase de *cirrosis descompensada*, la mayoría de los pacientes presentan complicaciones clínicas secundarias a la hipertensión portal y/o a la insuficiencia hepatocelular. La forma más frecuente de presentación de la cirrosis descompensada es la ascitis y los edemas. En otros pacientes, la enfermedad se presenta con una hemorragia digestiva por varices esofágicas. En fases más avanzadas de la enfermedad, los pacientes suelen presentar encefalopatía hepática e infecciones bacterianas. La insuficiencia hepatocelular intensa se acompaña de ictericia. En pacientes con cirrosis alcohólica pueden aparecer manifestaciones extrahepáticas derivadas de la afectación cardíaca o neurológica. La coexistencia de pancreatitis crónica es rara en estos pacientes.

La cirrosis hepática puede asociarse a otras manifestaciones clínicas. La prevalencia de diabetes es elevada y se caracteriza por hiperinsulinemia, hiperglucagonemia y resistencia periférica a la acción de la insulina. En algunos pacientes, la hiperglucemia es moderada y se controla únicamente con dieta, mientras que en otros es intensa y requiere la administración de antidiabéticos orales o insulina. La gran mayoría de los pacientes con cirrosis presentan un estado circulatorio hiperdinámico, caracterizado por reducción de las resistencias vasculares sistémicas, aumento del gasto cardíaco y disminución de la presión arterial, en especial en los pacientes con ascitis. Esta alteración circulatoria, que es progresiva en el transcurso de la enfermedad, es asintomática en la mayoría de los casos. Algunos

pacientes en fases avanzadas de la cirrosis pueden presentar manifestaciones clínicas de insuficiencia cardíaca debido a la existencia de la denominada *miocardiopatía cirrótica.* Un pequeño porcentaje de los pacientes con cirrosis desarrollan síndrome hepatopulmonar debido a vasodilatación pulmonar y/o comunicaciones arteriovenosas pulmonares. Este síndrome se caracteriza por hipoxemia en condiciones basales, que empeora en ortostatismo (ortodeoxia). La hipertensión pulmonar puede también observarse en algunos pacientes con cirrosis hepática, y se denomina hipertensión portopulmonar; es menos frecuente que el síndrome hepatopulmonar. Finalmente, el desarrollo de carcinoma hepatocelular (hepatocarcinoma o carcinoma primitivo de hígado) es muy frecuente en la cirrosis. La incidencia es particularmente elevada en los pacientes con infección por VHC y hemocromatosis. También lo es en los pacientes con cirrosis debida a infección por VHB, en especial en los países asiáticos y africanos. La incidencia de hepatocarcinoma es inferior en los pacientes con cirrosis alcohólica, esteatohepatitis no alcohólica y colangitis biliar primaria. No obstante, todos los pacientes con cirrosis de cualquier etiología deben ser incluidos en un programa de cribado con realización de ecografías abdominales cada 6 meses con el fin de diagnosticar precozmente el carcinoma hepatocelular y poder realizar tratamientos curativos.

La *exploración física* puede ser normal en las fases iniciales de la cirrosis. No obstante, en muchos pacientes se detecta en las fases tempranas una hepatomegalia de consistencia aumentada y bordes duros, en especial en el epigastrio, que en las fases más avanzadas suele desaparecer. La esplenomegalia es menos frecuente. El signo cutáneo más frecuente son las arañas vasculares en el territorio de la vena cava superior, junto con telangiectasias y eritema palmar. En algunos pacientes puede observarse fragilidad ungueal y dedos en palillo de tambor. En los pacientes con cirrosis de origen alcohólico son frecuentes la hipertrofia parotídea y la contractura palmar de Dupuytren. En los casos de cirrosis hepática descompensada es común observar ictericia, ascitis y edemas en las extremidades inferiores. En estos pacientes es frecuente la atrofia muscular por sarcopenia, la desnutrición, la atrofia testicular y la ginecomastia. En ambos sexos suelen existir trastornos de la distribución del vello, con disminución o pérdida del vello en las axilas y el pubis. Estos cambios son

más característicos en el varón, en quien el vello adopta una distribución feminoide. La hiperpigmentación cutánea puede observarse en la hemocromatosis y en la colangitis biliar primaria avanzadas. En esta última son típicos los xantelasmas y los xantomas, aunque sólo en los casos muy avanzados que se diagnostican tardíamente. En los casos de cirrosis descompensada avanzada, el paciente suele presentar signos neuropsiquiátricos debidos a la encefalopatía hepática, como asterixis, bradipsiquia, alteraciones de la conducta, alteraciones del sueño y signos de parkinsonismo.

Exploraciones complementarias

Pruebas de laboratorio

Las pruebas de laboratorio suelen estar alteradas en los pacientes con cirrosis. Los niveles séricos de AST (GOT) acostumbran a estar elevados, pero los valores superiores a 300 U/L son infrecuentes. Es común que el cociente AST/ALT (GOT/GPT) sea mayor que 1. En los pacientes con cirrosis compensada, la concentración sérica de bilirrubina suele ser normal o sólo ligeramente elevada (inferior a 3 mg/dL; 51 µmol/L), mientras que está elevada en la mayoría de los pacientes con cirrosis descompensada. El aumento de la bilirrubina suele ocurrir a base de sus dos fracciones, lo que traduce un trastorno tanto de su captación y conjugación como de su eliminación. Cuando existe un predominio claro de la fracción no conjugada sobre la conjugada, debe descartarse la existencia de una anemia hemolítica asociada. En las cirrosis de causa no biliar, la fosfatasa alcalina suele ser normal o poco elevada (en general, inferior a 2 veces el valor normal). En un paciente con cirrosis, un aumento importante de la fosfatasa alcalina (superior a 2 veces el valor normal) debe hacer sospechar la existencia de una cirrosis de origen biliar (colangitis biliar primaria, colangitis esclerosante, cirrosis biliar secundaria) o de un carcinoma hepatocelular avanzado. Los valores de γ-glutamil-transpeptidasa se elevan cuando hay colestasis o en los pacientes alcohólicos con ingesta activa de alcohol, pero pequeñas alteraciones son comunes a todas las causas de cirrosis. Muchos pacientes con cirrosis descompensada presentan una hipergammaglobulinemia policlonal debida probablemente a la estimulación de los linfocitos por antígenos de origen intestinal (la mayoría de ellos bacterianos) que llegan a la circulación sistémica al no ser depurados por las células de Kupffer hepáticas debido a la existencia de anastomosis portosistémicas intra- o extrahepáticas.

El descenso de la tasa de protrombina, la hipoalbuminemia y el descenso del colesterol, sobre todo en su fracción esterificada, traducen el déficit en las funciones de síntesis de la célula hepática y se observan en las fases avanzadas de la enfermedad, cuando el paciente está ya descompensado. En

los estadios iniciales, todas estas pruebas están poco alteradas o son normales. Los trastornos de la coagulación suelen ser llamativos. La mayoría de los factores de la coagulación son sintetizados por el hígado, por lo que su concentración plasmática suele hallarse disminuida en la cirrosis, en especial en los pacientes con cirrosis descompensada. Al tratarse de un déficit de síntesis, los factores dependientes de la vitamina K (protrombina y factores VII, IX y X) no se elevan al administrar esta vitamina.

La anemia es muy frecuente en los pacientes con cirrosis descompensada. Puede deberse a una o varias de las siguientes causas: a) pérdida crónica de sangre por el tubo digestivo secundaria a la hipertensión portal, en cuyo caso tiene las características de una anemia microcítica hipocrómica; b) déficit de ácido fólico o acción tóxica directa del alcohol sobre la médula ósea, en cuyo caso la anemia es macrocítica; c) hemólisis en fases más avanzadas, en cuyo caso existe reticulocitosis, aumento de la lactato-deshidrogenasa y, a veces, de hiperbilirrubinemia no conjugada, y d) hiperesplenismo, acompañado de trombocitopenia y leucopenia.

Pruebas de imagen y endoscopia digestiva

La exploración más útil y con un mejor perfil de coste-eficacia es la ecografía abdominal junto con la técnica del Doppler. La ecografía permite detectar signos sugestivos de cirrosis, como alteración de la ecoestructura hepática junto con bordes irregulares (nodularidad en la superficie hepática). Además, permite visualizar la presencia de ascitis y de signos de hipertensión portal, como colaterales portosistémicas y esplenomegalia. La ecografía permite además detectar esteatosis hepática, así como la permeabilidad de la vena porta y/o dilatación de la vía biliar. La técnica Doppler posibilita evaluar las características del flujo portal, como la velocidad y la dirección del flujo. En pacientes con cirrosis avanzada, el flujo portal es lento, y es posible hallar incluso un flujo hepatofugal. El desarrollo de trombosis portal es frecuente durante la evolución de la cirrosis y debe detectarse de forma precoz para poder tratarla con éxito. Finalmente, la ecografía es útil en la detección precoz del carcinoma hepatocelular. La utilización de contraste ecográfico permite estimar la vascularización de nódulos hepáticos, lo que ayuda al diagnóstico diferencial entre nódulo de regeneración y carcinoma hepatocelular. Los

estudios dinámicos con TC y RM son útiles para la evaluación de los pacientes con cirrosis, pero se utilizan con menor frecuencia que la ecografía, por ser más complejos y tener un coste elevado. La TC y la RM no están indicadas ni en el estudio inicial ni en el seguimiento de los pacientes con cirrosis. Estas técnicas de imagen se usan para confirmar los casos en los que existe sospecha de hepatocarcinoma o de trombosis de la vena porta tras la práctica de una ecografía.

En todos los pacientes con cirrosis debe investigarse la presencia de varices esofagogástricas o de gastropatía de la hipertensión portal mediante fibrogastroscopia en el momento del diagnóstico de la enfermedad. Si el paciente no presenta varices y presenta enfermedad progresiva, se recomienda repetir la fibrogastroscopia cada 2 años.

Biopsia hepática

La biopsia hepática es la prueba diagnóstica que permite confirmar la existencia de una cirrosis hepática mediante la demostración de fibrosis asociada a nódulos de regeneración. El examen histológico hepático puede además orientar sobre la causa de la cirrosis en algunos casos. Sin embargo, en las fases terminales de la cirrosis, los hallazgos histológicos suelen ser comunes en las distintas etiologías, de forma que no suele ser útil para establecer el diagnóstico diferencial de la etiología de la cirrosis, excepto en algunos casos muy particulares, como la hemocromatosis. La biopsia hepática suele realizarse de forma percutánea cuando no existe ascitis y el recuento de plaquetas es mayor de 50×10^9/L y el INR es mayor de 1,5. Cuando exista ascitis y alteraciones importantes de la coagulación y se considere necesario realizar una biopsia hepática, debe hacerse por vía transyugular, lo que además permite medir la presión de las venas suprahepáticas y estimar así la presión portal a través de determinar el gradiente de presión portal. A pesar de que la biopsia hepática se considera la prueba de referencia en el diagnóstico de la cirrosis, presenta dos inconvenientes. El primero deriva de sus posibles complicaciones (en especial, hematoma hepático o hemoperitoneo), que, aunque poco frecuentes, pueden ser graves en algunas ocasiones y más frecuentes en los pacientes con cirrosis que en los estadios menos avanzados de enfermedad hepática crónica. El segundo se relaciona con los posibles falsos negativos

por una muestra insuficiente o porque se obtenga el tejido de un área muy fibrosa o con poca afectación por la enfermedad. Por estas razones, junto con la posibilidad de utilizar criterios y pruebas no invasivas para el diagnóstico de cirrosis, la biopsia hepática se utiliza con poca frecuencia en la práctica clínica habitual.

Medición no invasiva de la fibrosis

En los últimos años se han descrito numerosos métodos no invasivos para la estimación de la fibrosis hepática con la finalidad de sustituir a la biopsia para realizar el diagnóstico de cirrosis. Algunos se basan en la determinación de parámetros en el suero, ya sea relacionados con la síntesis de tejido fibroso o la función hepática. Otros se basan en la estimación de la cantidad de tejido fibroso en el hígado a través de técnicas que miden la rigidez hepática. Algunos de ellos están acoplados a la ecografía convencional, permitiendo su uso simultáneo. De todos los métodos no invasivos, el que tiene una mayor precisión diagnóstica es la elastografía hepática de transición. Este método estima la cantidad de tejido fibroso hepático mediante la medición de la velocidad de propagación de una onda en el interior del hígado. No puede realizarse en pacientes con ascitis. La elastografía de transición se ha validado en casi todas las principales etiologías para el diagnóstico de cirrosis, y valores superiores a 12-15 kPa, según la etiología, son altamente sugestivos de cirrosis hepática.

Diagnóstico

El diagnóstico de la *cirrosis compensada* se basa en la presencia de alteraciones analíticas típicas (plaquetopenia, leucopenia, hiperbilirrubinemia, disminución del tiempo de Quick, hipergammaglobulinemia), alteraciones ecográficas compatibles con el diagnóstico de cirrosis (borde hepático irregular con nodularidad, signos de hipertensión portal) y/o presencia de varices esofagogástricas en la fibrogastroscopia. No obstante, casi el 50% de los pacientes con cirrosis no presentan varices en el diagnóstico. La determinación de la rigidez hepática mediante elastografía transitoria es muy útil para apoyar el diagnóstico. La biopsia se utiliza cada vez con menor frecuencia para el diagnóstico de la cirrosis compensada.

El diagnóstico de la *cirrosis descompensada* suele ser sencillo. Se basa en una combinación de hallazgos exploratorios, complicaciones características (ascitis, encefalopatía, hemorragia por varices), junto con las alteraciones analíticas típicas, alteraciones ecográficas compatibles y/o presencia de varices esofagogástricas en la fibrogastroscopia. La biopsia hepática no es necesaria para el diagnóstico en la mayoría de los pacientes con cirrosis descompensada. No obstante, la biopsia puede ser necesaria cuando existan dudas sobre el diagnóstico de cirrosis o sobre su etiología (como en algunos casos de sospecha no confirmada de alcoholismo, hemocromatosis o hepatitis autoinmune).

Una vez diagnosticada la cirrosis, debe investigarse su etiología (tabla 31-1). El diagnóstico de la causa de la cirrosis es importante, puesto que el tratamiento etiológico puede mejorar el curso de la enfermedad, como ocurre en la infección por el VHC, la infección por el VHB, la hemocromatosis, la enfermedad alcohólica, la enfermedad de Wilson o la hepatitis autoinmune. En otras ocasiones, el conocimiento de la etiología permite precisar mejor el pronóstico o determinar la adopción de ciertas medidas profilácticas o terapéuticas en los familiares, como en el caso de la infección por el VHB.

Tabla 31-1

Pruebas diagnósticas para la identificación de la causa de la cirrosis

Causa	Prueba diagnóstica
Alcohol	Historia clínica (paciente y familiares), alcoholurias, hallazgos histopatológicos
Virus de la hepatitis C	Anticuerpos anti-VHC y RNA-VHC
Virus de la hepatitis B	HBsAg y DNA del VHB
Virus de la hepatitis D	Anti-δ IgG y RNA del VHD
Hepatitis autoinmune	Anticuerpos antitisulares (ANA, LKM, AML), hipergammaglobulinemia, hallazgos histológicos
Colangitis biliar primaria	Colestasis, AMA, hallazgos histológicos
Colangitis esclerosante primaria	Colestasis, alteraciones de las vías biliares (colangio-RM o CPRE), ANCA, presencia de colitis ulcerosa, hallazgos histológicos
Enfermedad de Wilson	Ceruloplasmina sérica, anillo de Kayser-Fleischer, cupruria, concentración de cobre en el tejido hepático, estudios genéticos
Hemocromatosis	Ferritina sérica, índice de saturación de transferrina, capacidad de ligado del hierro, concentración de hierro en el tejido hepático, estudios genéticos (gen *HFE*)
Esteatohepatitis no alcohólica	Presencia o antecedentes de síndrome metabólico, esteatosis radiológica, hallazgos histológicos

AMA: anticuerpos antimitocondriales; AML: anticuerpos antimúsculo liso; ANA: anticuerpos antinucleares; ANCA: anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos; anti-VHC: anticuerpos antihepatitis C; CPRE: colangiografía endoscópica retrógrada; DNA: ácido desoxirribonucleico; HBsAg: antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (antígeno Australia); LKM: anticuerpos antimicrosomas de hígado-riñón; RM: resonancia magnética; RNA: ácido ribonucleico; VHB: virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C.

El *diagnóstico diferencial* debe establecerse con enfermedades que pueden producir manifestaciones clínicas y alteraciones analíticas similares a las de la cirrosis, en especial la insuficiencia cardíaca, la pericarditis constrictiva, el síndrome de Budd-Chiari, la infiltración neoplásica difusa del hígado o la hiperplasia nodular regenerativa. En los pacientes con ascitis es importante excluir enfermedades peritoneales, como la carcinomatosis

peritoneal o la peritonitis tuberculosa, u otras causas de ascitis trasudativa, como el síndrome nefrótico.

Pronóstico

La supervivencia de los pacientes con cirrosis hepática compensada es relativamente prolongada, entre el 50% y el 70% a los 10 años. Una vez que la cirrosis se ha descompensado, la probabilidad de supervivencia a los 3 años es inferior al 50%. Las causas más frecuentes de muerte son el denominado *síndrome de insuficiencia hepática aguda sobre crónica* (*acute-on-chronic liver failure*, en inglés), que corresponde a un fracaso multiorgánico en general desencadenado por infecciones bacterianas, y el hepatocarcinoma. El pronóstico de los pacientes con cirrosis se evalúa mediante la clasificación de Child-Pugh o la puntuación de MELD (tabla 31-2 y fig. 31-1). El método terapéutico ideal para mejorar el pronóstico de los pacientes con cirrosis descompensada es el trasplante hepático. No obstante, este método no puede utilizarse en los pacientes que presentan contraindicaciones, como edad avanzada, enfermedades asociadas graves o alcoholismo activo, entre otras. Por otra parte, la desaparición del agente causal (p. ej., abstinencia alcohólica, tratamiento antiviral efectivo, etc.) en algunos pacientes puede compensar la cirrosis y, por tanto, mejorar el pronóstico sin necesidad de trasplante.

Tabla 31-2

Clasificaciones pronósticas de la cirrosis hepática

Clasificación de Child-Pugh[a]			
	1 punto	**2 puntos**	**3 puntos**
Bilirrubina (mg/dL)	< 2	2-3	> 3
Albúmina (g/L)	> 32	28-32	< 28
Tasa de protrombina (%)	> 50	30-50	< 30
Ascitis	Ausente	Moderada	Abundante
Encefalopatía	Ausente	Grados I-II	Grados III-IV
A: 5-6 puntos; B: 7-9 puntos; C: 10-15 puntos			
MELD *(model for end stage liver disease)*[b]			
9,57 Ln (creatinina) + 3,78 Ln(bilirrubina) + 11,2 Ln(INR) + 6,43			
Consideraciones: Los valores van de 6 a 40 El valor mínimo es 1 para cada una de las variables Se usa para pacientes mayores de 12 años Si el paciente ha sido sometido a diálisis durante la semana anterior, el valor de creatinina que hay que considerar es 4 mg/dL			
Puede calcularse en www.aeeh.org o www.mayo.clinic.org/meld			

[a] La clasificación original de Child incluía la valoración del estado nutricional, como excelente, bueno o malo, en vez de la tasa de protrombina.

[b] Corrección de la bilirrubina en pacientes con colangitis biliar primaria: 4 mg/dL (1 punto); 4-10 mg/dL (2 puntos); 10 mg/dL (3 puntos).

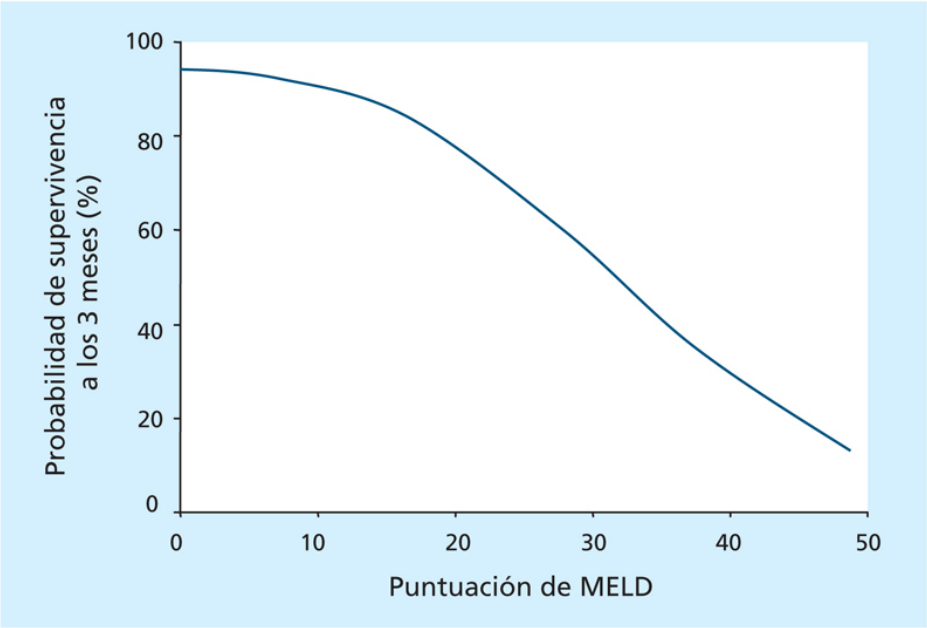


FIGURA 31-1 Probabilidad de supervivencia a los 3 meses en función de la puntuación de MELD en pacientes con cirrosis hepática. (Reproducido de Londoño M et al. MELD score and serum sodium in the prediction of survival of patients with cirrhosis awaiting liver transplantation. Gut 2007; 56: 1283-90. © 2007 BMJ Publishing Group Ltd and the British Society of Gastroenterology.)

Tratamiento

En este apartado se describe el tratamiento general de la cirrosis compensada. El tratamiento de las distintas complicaciones de la cirrosis hepática, así como la prevención de la hemorragia digestiva por varices esofágicas, se detalla en otros capítulos. El paciente con cirrosis compensada debe seguir una dieta equilibrada, evitar el sobrepeso y no ingerir bebidas alcohólicas. El reposo no es necesario y muchos pacientes pueden llevar a cabo una actividad laboral y social normal. Se recomienda evitar los AINE por el riesgo de provocar ascitis e insuficiencia renal. Las benzodiazepinas deben administrarse con mucha precaución por el riesgo de desencadenar una encefalopatía hepática, en especial en los pacientes con signos analíticos de insuficiencia hepática. En los pacientes alcohólicos puede ser útil la administración de vitaminas del complejo B y de ácido fólico en caso de anemia megaloblástica. En caso de que exista disminución del tiempo de Quick, no suele responder a la administración de vitamina K, ya que no se debe a una malabsorción de esta, sino a un déficit de síntesis de factores de la coagulación debido a la insuficiencia hepática. En los pacientes con cirrosis de origen biliar que se asocian a colestasis crónica se recomienda la administración de vitaminas liposolubles A, D, E y K.

El trasplante hepático no está indicado para la cirrosis hepática compensada, excepto si existe un carcinoma hepatocelular. Las indicaciones fundamentales de trasplante hepático en la cirrosis son el desarrollo de insuficiencia hepatocelular y las complicaciones clínicas (en especial, ascitis, encefalopatía, hiponatremia dilucional, síndrome hepatorrenal, infecciones bacterianas graves), así como el desarrollo de carcinoma hepatocelular.

Causas específicas de cirrosis hepática

Cirrosis hepática por el virus de la hepatitis C

La cirrosis aparece después de una infección por el VHC de larga evolución (fig. 31-2). Aproximadamente la mitad de los pacientes tienen antecedentes de transfusión sanguínea previa a 1989, año en que se descubrió el VHC y se dispuso de métodos serológicos para la detección de la presencia del virus en los donantes de sangre, u otros antecedentes epidemiológicos, como la administración de drogas por vía parenteral. El diagnóstico de cirrosis por el VHC se realiza por métodos convencionales junto con la positividad del anticuerpo contra el virus C (anti-VHC) y el RNA-VHC. Como se ha comentado con anterioridad, la elastografía hepática transitoria u otros métodos de medición de la elasticidad hepática son muy útiles para el diagnóstico no invasivo de cirrosis en estos pacientes. En algunos pacientes, la infección crónica por el VHC es desconocida en el momento del diagnóstico de cirrosis, mientras que en otros se conoce la existencia de una infección por el VHC de larga evolución. Factores como el consumo de alcohol, la obesidad o la coinfección por el HIV aceleran la progresión a cirrosis (v. fig. 31-2). Los hallazgos analíticos más frecuentes en los pacientes con cirrosis compensada son plaquetopenia, e hipoalbuminemia e hiperbilirrubinemia moderadas. Los valores de transaminasas suelen ser ligeramente elevados o normales. En los pacientes con cirrosis compensada, la incidencia anual de descompensación se estima en alrededor del 8%. La ascitis y el carcinoma hepatocelular son las complicaciones que se observan con mayor frecuencia, seguidas de la encefalopatía y la hemorragia por varices. La probabilidad de descompensación es más frecuente en los pacientes con plaquetopenia. En los pacientes con cirrosis y sin enfermedades graves asociadas debe considerarse el tratamiento antiviral, que se comenta en el capítulo 35, Hepatitis vírica crónica. La eliminación del virus en los pacientes con cirrosis frena la progresión de la enfermedad

y evita la descompensación, pero, en cambio, no elimina de forma completa la probabilidad de desarrollo de carcinoma hepatocelular, por lo que estos pacientes deben ser evaluados cada 6 meses con ecografías para el diagnóstico precoz del cáncer.

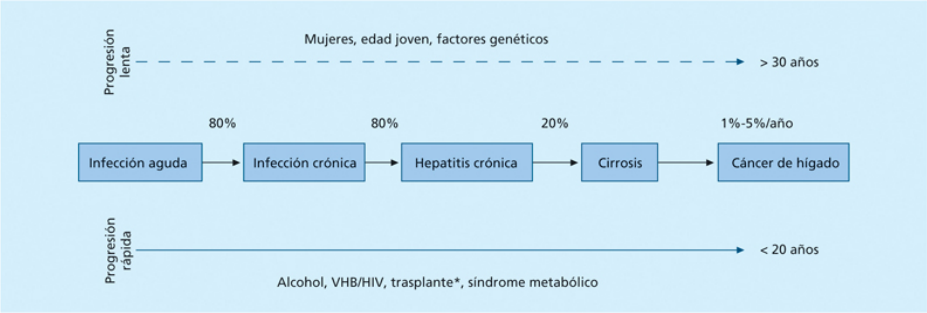


FIGURA 31-2 Historia natural de la hepatopatía crónica por el virus de la hepatitis C y factores que influyen en la progresión de la enfermedad. HIV: virus de la inmunodeficiencia humana; VHB: virus de la hepatitis B. *Pacientes que han recibido un trasplante de hígado debido a una cirrosis por el virus de la hepatitis C.

Cirrosis hepática alcohólica

El consumo crónico de alcohol es en la actualidad la causa más frecuente de cirrosis en los países occidentales debido a la disminución de la prevalencia de la cirrosis por el VHC secundaria al tratamiento con antivirales de acción directa. Se considera que la ingesta de alcohol necesaria para desarrollar una enfermedad hepática crónica es de un mínimo de 21 unidades de bebida (equivalentes a 10 g de alcohol por unidad) a la semana durante períodos prolongados de tiempo (en general, superiores a 10 años), aunque sólo una reducida proporción de personas con esta ingesta desarrollan la enfermedad. Las mujeres están más predispuestas a desarrollar enfermedad hepática crónica con ingestas menores de alcohol que los varones (>14 unidades a la semana). En la mayoría de los casos, el diagnóstico de cirrosis alcohólica se realiza tras la aparición de complicaciones. La ascitis es la complicación inicial más frecuente, seguida de la hemorragia por varices y la encefalopatía. En algunos casos, la enfermedad se diagnostica en fase compensada tras la detección de alteraciones analíticas o de cribado con

elastografía en una persona con elevado consumo de alcohol. El diagnóstico de cirrosis alcohólica se realiza por los métodos habituales, descritos con anterioridad, junto con la confirmación de consumo elevado de alcohol. La biopsia hepática es útil para confirmar el diagnóstico etiológico en casos dudosos. Es frecuente la asociación de cirrosis alcohólica junto con hepatitis alcohólica aguda. El pronóstico es malo en los pacientes con cirrosis descompensada que no abandonan el consumo de alcohol. En los pacientes abstinentes es frecuente observar que la enfermedad se compensa tras un período variable de tiempo de abstinencia y puede mantenerse compensada durante períodos muy prolongados de tiempo. En todos los pacientes es esencial un abordaje psicológico y promover la abstinencia alcohólica mediante un seguimiento psicológico y médico estrecho.

Cirrosis hepática por el virus de la hepatitis B

La infección por el VHB es la causa más frecuente de enfermedad hepática crónica en el mundo, en particular en los países asiáticos y africanos. En España, la prevalencia de la infección por el VHB es baja-moderada. Este hecho, junto con la aplicación de la vacunación universal, hace que la incidencia de la enfermedad haya disminuido mucho en los últimos años. No obstante, la inmigración de personas procedentes de países de elevada prevalencia ha compensado la disminución de la incidencia en la población autóctona. A pesar de ello, la cirrosis por el VHB no es muy frecuente en nuestro país. El diagnóstico se realiza por los métodos habituales junto con la detección del antígeno de superficie del VHB (HBsAg) en el suero. El estado inmunológico y la edad en el momento de la infección son los factores más importantes para el desarrollo de una infección crónica. La infección que ocurre en el período perinatal se convierte en crónica aproximadamente en un 90% de los casos, frente a menos de un 5% si la infección ocurre en la edad adulta. La replicación del virus no es constante en todos los pacientes con cirrosis, de forma que, en algunos pacientes, el DNA del VHB es negativo. Los pacientes con replicación vírica (positividad del DNA-VHB), tanto con cirrosis compensada como descompensada, independientemente de los niveles de carga vírica y del

valor de transaminasas, deben ser tratados con análogos de los nucleósidos que inhiben la replicación del VHB. Los fármacos de elección son el tenofovir o el entecavir. El tratamiento antiviral reduce la probabilidad de progresión de la enfermedad y de desarrollo de carcinoma hepatocelular, aunque no lo elimina completamente, por lo que los pacientes deben ser controlados con ecografías periódicas. Los pacientes con cirrosis y con DNA-VHB negativo no deben recibir tratamiento antiviral, excepto en el caso de que se produzca una reactivación de la replicación vírica.

Cirrosis hepática por esteatohepatitis no alcohólica

Su incidencia está aumentando de forma muy rápida en la mayoría de los países del mundo debido al aumento de la prevalencia de la obesidad y la diabetes, que son factores de riesgo para el desarrollo de la enfermedad. En algunos pacientes, el diagnóstico de cirrosis se hace tras largos años de esteatohepatitis conocida, mientras que, en otros, el diagnóstico se realiza en el momento en que se produce una descompensación de la cirrosis. En los pacientes en que se desconoce la existencia previa de una esteatohepatitis no alcohólica, el diagnóstico se realiza sobre la base de la existencia de factores de riesgo junto con la ausencia de otros factores etiológicos de cirrosis, ya que, en muchas ocasiones, cuando existe cirrosis, han desaparecido los signos histológicos característicos de la esteatohepatitis no alcohólica, como la esteatosis y la inflamación hepática. La cirrosis por esteatohepatitis no alcohólica se asocia también a carcinoma hepatocelular. El tratamiento de la cirrosis por esteatohepatitis no alcohólica se basa inicialmente en la pérdida de peso para los pacientes obesos, cambios en el estilo de vida, aumento del ejercicio físico y control de las comorbilidades metabólicas asociadas, como diabetes mellitus y dislipemia. En la actualidad no se dispone de ningún tratamiento farmacológico eficaz para el tratamiento de este tipo de cirrosis. Las alteraciones cardiovasculares son una causa frecuente de morbilidad y mortalidad en estos pacientes.

Cirrosis por hemocromatosis

En la hemocromatosis, el diagnóstico se realiza por la existencia de alteraciones típicas de cirrosis junto con el aumento de la saturación de la transferrina y la concentración sérica de ferritina muy elevada. En nuestro medio, la mayoría de los casos se deben a la mutación homocigota *C282Y* del gen *HFE* de la hemocromatosis, cuya determinación es fundamental para el diagnóstico. En la actualidad, la mayor parte de los casos de hemocromatosis se diagnostican cuando aún no han desarrollado cirrosis debido a la detección de aumento de la sideremia y de la saturación de la transferrina. La realización de flebotomías o eritroaféresis evita la progresión de la enfermedad hepática a cirrosis. En muy pocos casos, la hemocromatosis se diagnostica cuando ya existe una cirrosis compensada o descompensada. En estos casos, los niveles de ferritina son superiores a 1.000 ng/mL y las pruebas de imagen revelan datos sugestivos de alteración hepática crónica o hipertensión portal. El diagnóstico puede confirmarse con biopsia hepática y la determinación de la concentración de hierro en el tejido hepático. El tratamiento específico de la cirrosis por hemocromatosis es la eliminación del exceso de hierro corporal mediante sangrías periódicas o aféresis eritrocitaria. Este tratamiento detiene la progresión de la enfermedad y mejora de forma muy importante la supervivencia.

Cirrosis por enfermedad de Wilson

La cirrosis hepática por enfermedad de Wilson debe sospecharse en adolescentes o adultos jóvenes con cirrosis en ausencia de alcoholismo y marcadores serológicos de VHB y VHC o autoinmunidad. El diagnóstico se sospecha por una baja concentración de ceruloplasmina y se confirma por una elevada concentración de cobre en el tejido hepático. El tratamiento específico consiste en la administración de sales de zinc o d-penicilamina.

Cirrosis biliares

Las cirrosis de origen biliar deben sospecharse en los pacientes con cirrosis que presentan alteraciones analíticas indicativas de colestasis (aumento de la fosfatasa alcalina y de la γ-glutamil-transpeptidasa), que en algunas ocasiones pueden asociarse a síntomas típicos de obstrucción biliar (ictericia, coluria, hipocolia y/o prurito). Las causas más frecuentes son la

colangitis biliar primaria y la colangitis esclerosante primaria. La colangitis biliar primaria debe tratarse con ácido ursodesoxicólico, que mejora la supervivencia de la enfermedad. En cambio, la colangitis esclerosante primaria no tiene tratamiento específico eficaz. En la actualidad, estas dos enfermedades suelen diagnosticarse en fases previas al desarrollo de cirrosis hepática. El motivo de estudio suele ser el hallazgo de alteraciones analíticas consistentes en aumento de la fosfatasa alcalina y de la GGT. En esta situación, el tratamiento con ácido ursodesoxicólico previene el desarrollo de cirrosis en la mayoría de los pacientes con colangitis biliar primaria. Por el contrario, no existe un tratamiento eficaz para prevenir el desarrollo de cirrosis en los pacientes con colangitis esclerosante primaria diagnosticada en fases precoces de la enfermedad.

Cirrosis por hepatitis autoinmune

La hepatitis autoinmune es una causa poco frecuente de cirrosis hepática, aunque su prevalencia va en rápido aumento. La cirrosis se produce tras uno o más brotes agudos de inflamación hepática que pueden ser asintomáticos, aunque otros presentan una clínica típica de hepatitis aguda. La hepatitis autoinmune puede evolucionar de forma rápida a cirrosis si el brote de hepatitis es persistente y no se interviene rápidamente para hacer el diagnóstico de la enfermedad e iniciar tratamiento inmunosupresor.

El diagnóstico se basa en la combinación de alteraciones analíticas típicas, positividad de anticuerpos antitisulares, sobre todo antinucleares y antimúsculo liso, y hallazgos histológicos característicos. El tratamiento consiste en la administración de glucocorticoides solos o en combinación con azatioprina. La azatioprina no debe usarse en pacientes con leucopenia o plaquetopenia. Los pacientes con cirrosis descompensada que no responden a tratamiento inmunosupresor deben ser tratados con trasplante hepático si no presentan contraindicaciones para este procedimiento.

Cirrosis de otras causas

Otras causas menos frecuentes de cirrosis hepática se describen en el cuadro 31-1.

Bibliografía especial

Cárdenas A, Solà E, Graupera I, Ginès P. Cirrhosis and its complications. *ACP Medicine. American College of Physicians*. June 2013.

European Association for the Study of the Liver Asociacion Latinoamericana para el Estudio del Hígado. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol*. 2015;63(1):237–264.

European Association for the Study of the Liver EASL clinical practice guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol*. 2018;69(2):406–460.

European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2018. *J Hepatol*. 2018;69(2):461–511.

Guha IN, Iredale JP. Clinical and diagnostic aspects of cirrhosis. In: Rodés J, Benhamou JP, Blei A, Reichen J, Rizzetto M, eds. *Textbook of Hepatology. From Basic Science to Clinical Practice*. 3rd ed. Oxford: Blackwell Publishing; 2007:604–619.

32

Cirrosis hepática descompensada

E. Solà Vergés

V. Hernández Gea

M. Romero Gómez

J.C. García-Pagán

P. Ginès Gibert

La historia natural de la cirrosis se caracteriza por una primera fase asintomática, denominada *cirrosis compensada* (v. cap. 31, Cirrosis hepática), seguida por una fase denominada *cirrosis descompensada*, que se define por la aparición de complicaciones clínicas de la enfermedad, siendo las más frecuentes la ascitis y las alteraciones de la función renal, la hemorragia digestiva, la encefalopatía hepática y las infecciones bacterianas. Una vez que el paciente desarrolla una cirrosis descompensada, el pronóstico empeora de manera marcada y presenta una mediana de supervivencia de aproximadamente 2 años. El presente capítulo describe la fisiopatología, el diagnóstico y el tratamiento de las principales complicaciones de los pacientes con cirrosis descompensada.

Fisiopatología de la cirrosis descompensada

Las principales complicaciones de la cirrosis descompensada son consecuencia de alteraciones de la hemodinámica sistémica que aparecen en los pacientes con cirrosis hepática, caracterizadas principalmente por una marcada vasodilatación arterial de la circulación esplácnica como consecuencia de la hipertensión portal. Además de las alteraciones hemodinámicas, actualmente se considera que la existencia de una reacción inflamatoria sistémica probablemente también juega un papel en la progresión de la cirrosis y el desarrollo de sus complicaciones clínicas.

Hipertensión portal

El desarrollo de hipertensión portal (HP) es un evento clave en la historia natural de la cirrosis, ya que es condición imprescindible para la aparición de la mayoría de las complicaciones de la cirrosis y, por ello, tiene un gran impacto pronóstico, y es la primera causa de muerte y de trasplante hepático en la cirrosis.

La HP se define como el incremento del gradiente de presión portal (GPP), que es la diferencia entre la presión de los dos sistemas venosos del hígado: la vena porta y la vena cava inferior. Si recordamos la anatomía vascular del hígado, el aporte sanguíneo hepático procede de la vena porta y la arteria hepática, que se mezcla a nivel del sinusoide y efluye a la circulación sistémica por las venas suprahepáticas que desembocan en la vena cava inferior. En condiciones normales, la presión en ambos territorios es similar y el GPP es menor de 5 mm Hg. El flujo arterial está acoplado y se modifica cuando varía el flujo portal, lo que hace que el aporte sanguíneo hepático sea relativamente constante en individuos sanos (alrededor de 1.500 mL/min o el 25% del gasto cardíaco). El GPP, como en cualquier otro sistema hemodinámico, viene definido por la ley de Ohm ($GPP = Q \times R$) y es directamente proporcional al flujo sanguíneo portal (Q) y la resistencia (R) que se opone al flujo tanto en la vena porta como en la circulación intrahepática o en la vena cava inferior.

Debido a que la circulación hepática tiene una gran elasticidad y es capaz de acomodar grandes aumentos del flujo, la principal causa responsable de la elevación del GPP es el aumento de la resistencia vascular, con excepción de las fistulas arteriovenosas del territorio portal. Dependiendo de dónde se localice el obstáculo que ocasiona el aumento de resistencia, la HP se divide en prehepática, intrahepática o posthepática (fig. 32-1).

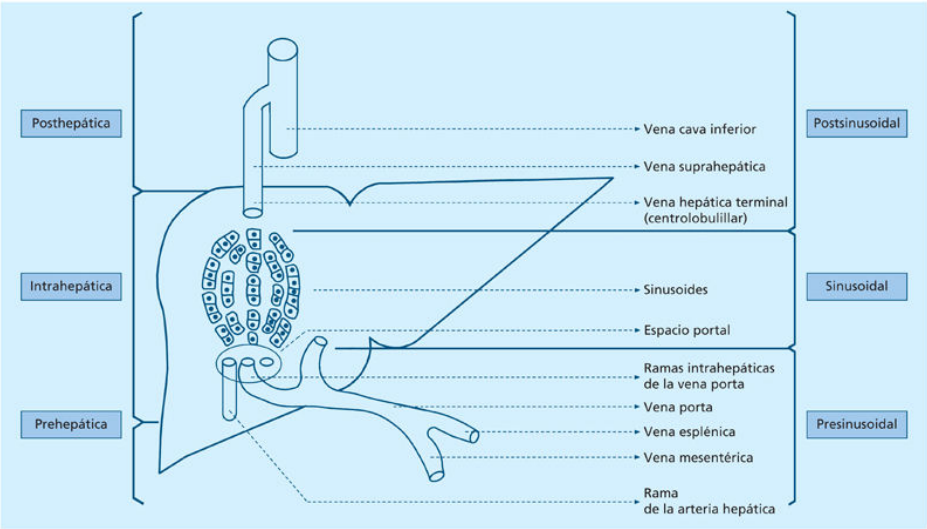


FIGURA 32-1 Clasificación de la hipertensión portal en función del lugar de la lesión.

La cirrosis es la causa más frecuente de HP en el mundo occidental y se caracteriza por el depósito de matriz extracelular intrahepático que desestructura el parénquima hepático junto con un aumento del tono vascular intrahepático, incrementando la resistencia al flujo intrahepático a nivel del sinusoide y produciendo HP intrahepática (sinusoidal).

El incremento de presión portal (PP) (fig. 32-2) promueve la formación de colaterales portosistémicas (CPS). Las CPS se forman por dos mecanismos: la dilatación de las comunicaciones preexistentes, pero funcionalmente cerradas, y la formación de nuevos vasos por procesos de angiogénesis. Las CPS ocasionarían la derivación de parte del flujo portal a la circulación sistémica circunvalando el hígado en un intento de descomprimir el sistema venoso portal. Sin embargo, la formación de estas CPS supone un importante incremento del flujo sanguíneo portal, que contribuye al agravamiento y a la perpetuación de la HP.

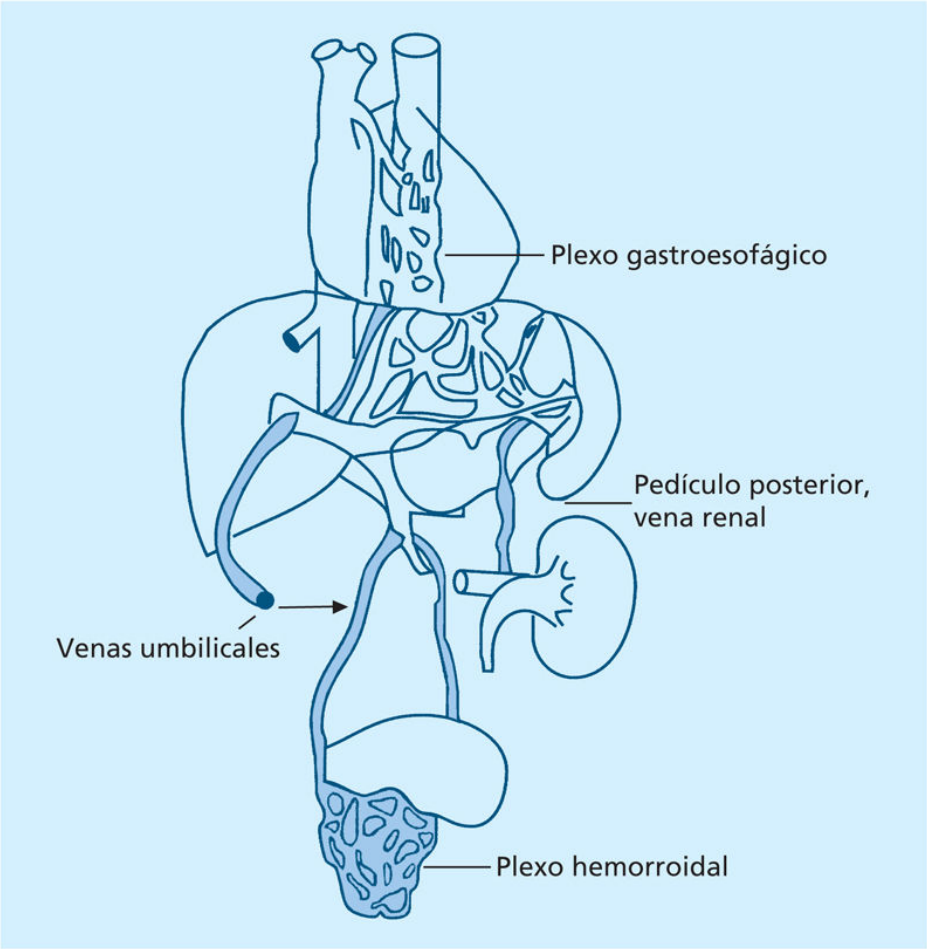


FIGURA 32-2 Anastomosis fisiológicas de los sistemas venoso portal y sistémico.

Disfunción circulatoria sistémica

La HP de la cirrosis condiciona también cambios relevantes a nivel de la circulación sistémica, que juegan también un papel clave en la patogenia de la cirrosis descompensada y el desarrollo de complicaciones, principalmente la ascitis y los trastornos de la función renal en la cirrosis.

La teoría fisiopatológica que mejor explica la secuencia de hechos que ocurren en los pacientes con cirrosis descompensada es la denominada *teoría de la vasodilatación arterial* (fig. 32-3). Según esta teoría, la HP, por mecanismos relacionados con un aumento de la síntesis de sustancias vasodilatadoras en la circulación esplácnica, en especial el óxido nítrico, produce una vasodilatación arterial esplácnica, que ocasiona una reducción

del volumen arterial efectivo e hipotensión arterial. Esta vasodilatación arterial esplácnica progresa durante el curso de la enfermedad. En fases iniciales de la enfermedad, cuando los pacientes todavía están asintomáticos (cirrosis compensada), el aumento en la resistencia vascular intrahepática y, por tanto, la presión portal, es moderado. En esta situación, existe una vasodilatación arterial esplácnica ligera. En fases más avanzadas de la cirrosis, cuando los pacientes ya empiezan a presentar descompensaciones de la cirrosis, la vasodilatación arterial esplácnica es intensa y conduce a una reducción marcada de las resistencias vasculares sistémicas. En esta situación se desarrolla una reducción del volumen arterial efectivo *(hipovolemia efectiva)* como consecuencia de la disparidad entre el volumen sanguíneo intravascular y el aumento de la circulación arterial esplácnica secundaria a la vasodilatación, que conduce a hipotensión arterial. Esto promueve un aumento del volumen plasmático y del gasto cardíaco para intentar mantener una presión arterial normal, situación denominada *circulación hiperdinámica.* Sin embargo, llega un momento en que el aumento del gasto cardíaco no es capaz de compensar la disminución del volumen arterial efectivo. Con el objetivo de mantener la homeostasis de la circulación sistémica (presión arterial), se activan los sistemas vasoconstrictores endógenos, fundamentalmente el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), el sistema nervioso simpático (SNS) y, en fases más avanzadas, la vasopresina (hormona antidiurética). La activación de estos factores ayuda a mantener un volumen arterial efectivo y una presión arterial normales, pero tiene efectos negativos a nivel renal, como la retención de sodio y, en fases más avanzadas de la enfermedad, la retención de agua libre de solutos y finalmente la vasoconstricción renal, que son los mecanismos que conducirán al desarrollo de algunas de las principales complicaciones de la enfermedad (ascitis, hiponatremia y síndrome hepatorrenal, respectivamente).

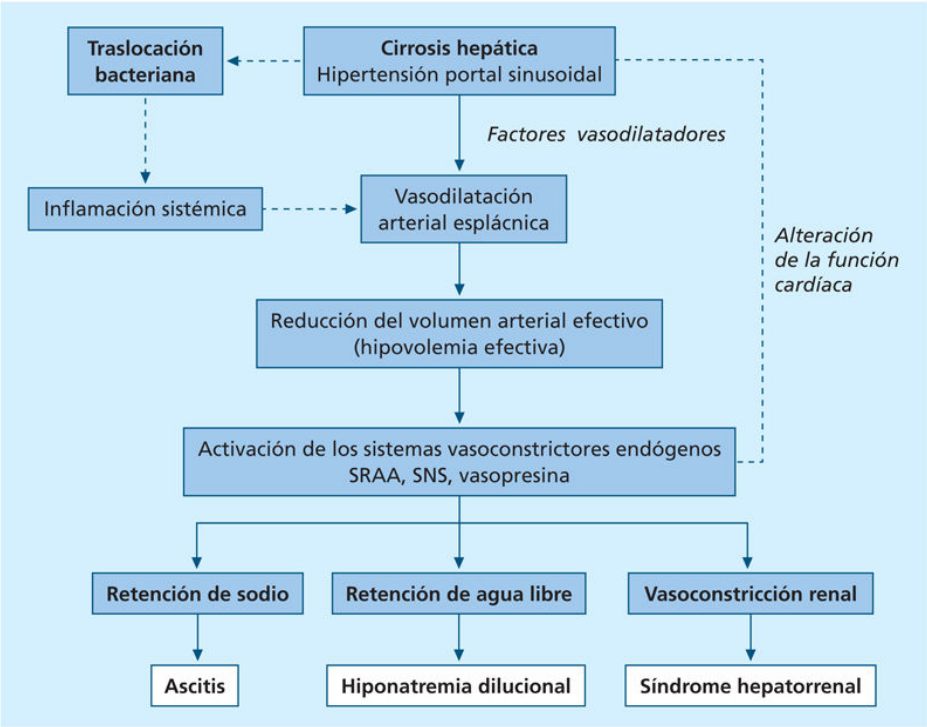


FIGURA 32-3 Fisiopatología de la disfunción circulatoria y el desarrollo de trastornos de la función renal en la cirrosis. Teoría de la vasodilatación periférica. El principal mecanismo que caracteriza la disfunción circulatoria en la cirrosis descompensada es la reducción del volumen arterial efectivo consecuencia de la vasodilatación arterial esplácnica secundaria a la HP. En consecuencia, se activan los sistemas vasoconstrictores endógenos (SRAA, SNS, vasopresina) que intentan mantener la presión arterial dentro de los límites normales, pero, a la vez, tienen efectos negativos a nivel renal. La activación de estos sistemas vasoconstrictores conduce a la retención renal de sodio, retención renal de agua libre y vasoconstricción renal, que son los principales mecanismos que conducen al desarrollo de la ascitis, hiponatremia dilucional y síndrome hepatorrenal, respectivamente. A la vez, en fases avanzadas de la enfermedad también existe una alteración de la función cardíaca. Por último, se considera que la existencia de una reacción inflamatoria intensa existente en los pacientes con cirrosis descompensada también juega un papel en la patogenia de sus complicaciones. SNS: sistema nervioso simpático; SRAA: sistema renina angiotensina aldosterona.

Sin embargo, llega un momento en que el gasto cardíaco no puede aumentar más. De hecho, disminuye de una forma progresiva como consecuencia de una disfunción cardíaca (miocardiopatía cirrótica), y en estadios muy avanzados puede llegar a valores infranormales. El deterioro

progresivo de la función cardíaca contribuye a la disfunción circulatoria. La fisiopatología de esta miocardiopatía cirrótica es compleja y no bien conocida. Existe una disfunción sistólica y diastólica. Además, la función cronótropa del corazón está muy comprometida y los pacientes no desarrollan taquicardia a pesar de una activación intensa del SNS.

Inflamación sistémica

Datos que han surgido en los últimos años sugieren que la cirrosis descompensada se asocia con una reacción inflamatoria crónica que también se considera que puede jugar un papel en la progresión de la cirrosis y el desarrollo de complicaciones.

Los pacientes con cirrosis y ascitis presentan *traslocación bacteriana* (paso de bacterias o productos bacterianos del intestino a los ganglios linfáticos mesentéricos) a consecuencia, principalmente, del aumento de la permeabilidad intestinal. Se considera que los productos procedentes de la traslocación bacteriana, así como aquellos procedentes del hígado lesionado, pueden activar los receptores de las células inmunes circulantes condicionando la reacción inflamatoria.

Evaluación de la hipertensión portal

La detección de la presencia de HP es fundamental para el manejo del paciente con cirrosis por el impacto que supone en el pronóstico.

Los signos clínicos que sugieren la presencia de HP son esplenomegalia, circulación colateral a nivel de la pared abdominal, ascitis, edemas de las extremidades inferiores y presencia de más de 5 arañas vasculares. Si bien la presencia de estos signos es muy específica de HP, esta puede existir sin que esté presente ninguno de ellos. Por otro lado, la ascitis, la esplenomegalia y los edemas pueden aparecer en otras circunstancias diferentes de la HP (ascitis neoplásica, síndrome nefrótico, etc.). Por eso necesitaremos otras técnicas para confirmar la existencia de HP. Existen dos grupos de técnicas: invasivas y no invasivas. La evaluación invasiva de la presión portal es el método más preciso para la detección de HP.

Evaluación invasiva

Cateterismo de las venas suprahepáticas

A pesar de ser una medida indirecta de la PP, es la técnica de elección para la evaluación de la HP en los pacientes con cirrosis. Es una técnica simple, mínimamente invasiva y con menor riesgo que la punción portal directa. Consiste en la cateterización con un catéter-balón y bajo control fluoroscópico de una vena suprahepática (VSH) en la que se realizan dos medidas: una medida colocando el catéter a 2-3 cm del *ostium* con la vena cava inferior (presión suprahepática libre, PSL), y otra ocluyendo totalmente la luz del vaso inflando un balón (presión suprahepática enclavada, PSE). La diferencia entre ambas representa el gradiente de presión en las venas suprahepáticas (GPVH).

La PSL equivale a la presión en el territorio sistémico (vena cava inferior), mientras que la PSE en los pacientes con cirrosis equivale a la presión en el territorio portal. Al ocluir la VSH, la sangre estancada genera una columna de presión que transmite la presión del territorio precedente, los sinusoides. Como en la cirrosis el aumento de la presión portal se debe a una disrupción de la arquitectura del parénquima y la vasculatura a nivel del

sinusoide, la presión portal y la presión sinusoidal son equivalentes. Es importante tener en cuenta que, cuando el aumento de la presión portal se debe a obstrucciones al flujo hepático a otro nivel, ya sea antes del sinusoide (vénulas portales intrahepáticas, vena porta extrahepática) o después del sinusoide (VSH, vena cava inferior), la PSE (sinusoidal) no refleja la PP y podemos tener pacientes con HP y valores normales de GPVH (v. fig. 32-1).

Valores de GPVH superiores a 5 mm Hg indican la existencia de HP sinusoidal. Un gradiente igual o superior a 10 mm Hg define la *hipertensión portal clínicamente significativa* (HPCS), ya que estos valores se asocian a un riesgo aumentado de formación de colaterales portosistémicas y aparición de complicaciones (ascitis, hemorragia por HP y/o encefalopatía hepática). Así, la determinación del GPVH nos permite identificar a los pacientes con riesgo de presentar complicaciones y mal pronóstico de forma precoz, antes de la aparición de los signos clínicos de HP. Además, múltiples estudios han identificado otros puntos de corte del GPVH con valor pronóstico para el desarrollo de complicaciones y la supervivencia (tabla 32-1).

Tabla 32-1

Significado clínico de los puntos de corte del gradiente de presión venosa hepática (GPVH)

Punto de corte GPVH	Significado clínico
≥ 10 mm Hg	Riesgo de formación de varices, descompensación clínica y hepatocarcinoma
≥ 12 mm Hg	Riesgo de hemorragia por varices
≥ 16 mm Hg	Riesgo de mortalidad en pacientes descompensados
≥ 20 mm Hg	Riesgo de fracaso y mortalidad en pacientes con HVGE
≥ 22 mm Hg	Riesgo de mortalidad en la hepatitis aguda alcohólica

HVGE: hemorragia por varices gastroesofágicas.

Durante el procedimiento, y con el mismo abordaje venoso, se puede además añadir la evaluación cardiopulmonar mediante un cateterismo cardíaco derecho que proporcionará una evaluación de la presencia de circulación hiperdinámica, así como de posibles complicaciones

cardiopulmonares asociadas a la cirrosis, como la hipertensión portopulmonar.

Evaluación no invasiva

Ecografía Doppler

Es la primera técnica que se debe realizar ante la sospecha de hepatopatía, ya que permite evaluar la morfología del hígado y la permeabilidad de los vasos. Hay determinados signos ecográficos que sugieren la presencia de HP. El más específico es la presencia de colaterales portosistémicas o la inversión en la dirección del flujo portal, que, en lugar de dirigirse hacia el hígado (hepatópeto), se hace hepatófugo. Estos son signos patognomónicos, aunque su ausencia no descarta la existencia de HP. Otros signos que sugieren HP son una superficie hepática nodular, la dilatación de la vena porta (diámetro > 13 mm), la reducción del flujo venoso portal (velocidad media portal < 10-12 cm/s) y la esplenomegalia.

Tomografía computarizada o resonancia magnética

Se consideran técnicas de imagen de segunda línea para la evaluación de la HP, que, al igual que la ecografía, pueden detectar la presencia de signos de HP, como la presencia de colaterales portosistémicas o esplenomegalia.

Medida de rigidez hepática. Elastografía de transición

En los pacientes con cirrosis hepática, el aumento de la rigidez hepática es otro signo de HP. Existen diversos métodos para estimar la rigidez hepática; sin embargo, el que ha sido más ampliamente estudiado en relación con la HP es la elastografía de transición. Valores de elastografía hepática inferiores a 13,6 KPa descartan la presencia de HPCS, mientras que valores ≥ 20 KPa identifican con gran precisión a los pacientes con HPCS. Existe, no obstante, una zona gris de valores intermedios en los que la presencia o la ausencia de HPCS no puede ser bien identificada. Por otro lado, en un individuo dado, no existe una buena correlación entre el valor de la elastografía y el valor del GPVH. Es importante señalar que las determinaciones de rigidez hepática para estimar el GPVH son útiles en

pacientes con cirrosis hepática de diferentes etiologías, pero no para otras causas de HP, como las prehepáticas o las posthepáticas.

Parámetros analíticos e índices no invasivos

La plaquetopenia es un signo inespecífico que se asocia frecuentemente a la presencia de HPCS y, aunque su valor aislado es muy limitado, la combinación con valores de elastografía hepática y el tamaño del bazo permiten descartar la presencia de HPCS y de varices esofágicas de alto riesgo con una notable precisión. Un valor de elastografía hepática de < 20 KPa asociado a un recuento plaquetario > 150.000 descarta con gran fiabilidad la presencia de varices esofágicas de riesgo.

Endoscopia digestiva alta

Todo paciente con sospecha clínica de HPCS debe someterse a una endoscopia digestiva alta (EDA) para valorar la presencia de varices esofagogástricas, signos de alto riesgo de hemorragia de las varices (tamaño y adelgazamiento de pared o signos rojos) y la presencia de gastropatía de la hipertensión portal.

Hemorragia digestiva por hipertensión portal

La hemorragia por varices gastroesofágicas (HVGE) es una de las principales complicaciones de la HP que aparece en el 25%-35% de los pacientes con cirrosis, es responsable del 70%-90% de los episodios hemorrágicos en estos pacientes, reduce la probabilidad de supervivencia anual en un 50% y hasta en un 15%-20% de los casos puede ser mortal. Además, una vez superado un episodio de HVGE, hasta un 60% de los pacientes tendrán un nuevo episodio de HVGE si no inician tratamiento preventivo.

Historia natural de las varices

Las varices gastroesofágicas (VGE) están ya presentes en cerca del 50% de los casos en el momento del diagnóstico de cirrosis. Los pacientes sin varices en la primera endoscopia se hallan expuestos a desarrollarlas en el seguimiento, lo que ocurre con una incidencia anual de alrededor del 6%.

Las VGE se forman debido al aumento de presión y flujo a nivel de los canales embriogénicos preexistentes que comunican la circulación portal (vena coronaria estomáquica y venas gástricas cortas) y sistémica (vena ácigos) y/o neoformados por fenómenos de angiogénesis. El principal factor que condiciona el desarrollo de las varices es la presencia de HPCS. Una vez formadas, las varices tienden a incrementar su tamaño y se rompen cuando la pared de estas no puede resistir la tensión a la que se ve sometida de acuerdo con la ley de Laplace:

$$\text{Tensión variceal} = \text{gradiente de presión transmural (presión intravariceal} - \text{presión de la luz del esófago)} \times \text{radio de la variz/grosor de la pared variceal}$$

Así, la tensión de la pared de la variz depende directamente de la presión de la sangre intravariceal, que es una derivada directa del GPVH. Múltiples estudios han demostrado que el GPVH debe elevarse por encima de 12 mm Hg para que se produzca la hemorragia. Una vez superado este dintel, el

tamaño de las varices y el grado de insuficiencia hepática toman especial relevancia.

El aumento de tamaño de las varices y el adelgazamiento de su pared multiplican el efecto nocivo del incremento de la presión de la variz al acercar la tensión de la pared al punto de rotura. Ello explica que las varices grandes se rompan con mayor frecuencia que las pequeñas y que la presencia en la pared de las varices de signos endoscópicos que traducen un menor grosor, como los «signos rojos», se acompañe de un mayor riesgo de hemorragia. El grado de insuficiencia hepatocelular, valorado por la clasificación de Child-Pugh, se correlaciona también con el riesgo y la gravedad de hemorragia.

Prevención de la primera hemorragia (profilaxis primaria)

Los pacientes con cirrosis deben someterse a un estudio endoscópico para evaluar la posible presencia de varices esofagogástricas que puedan requerir tratamiento. Sin embargo, el riesgo de presentar varices únicamente aparece cuando los pacientes desarrollan HPCS. Los pacientes con valores de elastografía < 20 kPa y plaquetas > 150.000 tienen un riesgo muy bajo de tener HPCS y, por tanto, varices, y en ellos podría evitarse la endoscopia de cribado. El riesgo de presentar un primer episodio de hemorragia en pacientes con varices esofágicas varía entre un 8% y un 35% a los 2 años de seguimiento. El tamaño de las varices, la presencia de los denominados signos rojos en su pared y el grado de deterioro de la función hepática (Child-Pugh) son las principales variables que se asocian de forma independiente con un mayor riesgo de presentar un primer episodio de hemorragia. En los pacientes con varices medianas o grandes, o varices pequeñas que asocian signos rojos en su pared o con mala función hepática (Child C) debería iniciarse tratamiento para prevenir la HVGE.

En los pacientes sin varices debe realizarse una nueva endoscopia a los 2-3 años en función de si existen otros cofactores o si el agente etiológico causante de la enfermedad hepática está o no controlado, para evaluar la posible aparición de varices. En los pacientes con varices pequeñas sin criterios de tratamiento (sin signos rojos y buena función hepática), el control será cada 1-2 años en función de las mismas variables. El posible

beneficio de los β-bloqueantes no cardioselectivos (BBNS) en la historia natural de los pacientes con cirrosis compensada y HPCS sin varices o varices pequeñas podría cambiar en un futuro próximo el tratamiento en estos pacientes.

Los dos únicos tratamientos aceptados para la profilaxis primaria son el tratamiento farmacológico con BBNS y la ligadura endoscópica de varices (LEV).

El tratamiento farmacológico se basa en el concepto de que un descenso prolongado de la presión portal reduce el riesgo de hemorragia por rotura de las varices esofágicas. La intensidad de la respuesta de la presión portal al tratamiento se correlaciona con su eficacia. Durante el tratamiento, el descenso del GPVH a cifras por debajo de 12 mm Hg o un descenso de más del 20% respecto a su valor basal protegen de forma eficaz frente a la hemorragia por varices.

β-bloqueantes no cardioselectivos

Los BBNS disminuyen en un 40% el riesgo de hemorragia, desde un 25% en el grupo sin tratamiento al 15% en los pacientes tratados. La dosis ha de ser individualizada y el tratamiento debe mantenerse indefinidamente, ya que la protección conseguida con los β-bloqueantes se limita al período de su administración. Las opciones de tratamiento son el propranolol, el nadolol o el carvedilol, ajustando la dosis hasta la dosis máxima tolerada con el objetivo de reducir la frecuencia a 55 pulsaciones por minuto.

El carvedilol, a diferencia del propranolol y el nadolol, añade, además del efecto β-bloqueante no cardioselectivo, un efecto vasodilatador, debido a que tiene un efecto α-bloqueante débil y a que promueve la liberación de óxido nítrico. Datos recientes muestran que el carvedilol reduce más eficazmente el GPVH y es una opción excelente en los pacientes que asocian hipertensión arterial. Un 15% de los pacientes presentan contraindicaciones a los β-bloqueantes. Las más frecuentes son hiperreactividad bronquial, bloqueos auriculoventriculares, valvulopatía aórtica, claudicación intermitente y psicosis graves. La bradicardia sinusal, la diabetes insulinodependiente y la EPOC son contraindicaciones relativas. La tasa de efectos adversos, casi siempre leves, es escasa, y aparece en cerca del 15% de los pacientes. Los más frecuentes son fatiga muscular,

disnea de esfuerzo, insomnio, cansancio muscular, diarrea, impotencia y apatía. Los efectos secundarios desaparecen disminuyendo la dosis de β-bloqueante y ocasionalmente pueden controlarse al cambiar de uno a otro β-bloqueante, aunque en un 5%-10% de los casos obligan a retirar el tratamiento.

Ligadura endoscópica de varices

La LEV es un procedimiento endoscópico dirigido a erradicar las varices esofágicas mediante su estrangulación con anillas elásticas de goma (bandas). Las varices son aspiradas en un dispositivo cilíndrico de plástico hueco ubicado en el extremo distal del endoscopio y ligadas mediante la liberación de una banda elástica. Esta interrumpe el flujo sanguíneo de la variz produciendo una necrosis isquémica de la mucosa y la submucosa con formación de tejido de granulación y posterior caída de la banda y del tejido necrótico. Este proceso da lugar a la formación de úlceras superficiales que curan en 14-21 días. La disfagia transitoria y el disconfort torácico son frecuentes tras la LEV (en un 10%-45% de los pacientes).

En los pacientes con varices pequeñas se prefieren los BBNS, mientras que en las varices grandes cualquiera de las dos son buenas opciones. Hay que elegir una u otra dependiendo de la experiencia del centro y de las preferencias de los pacientes. Sin embargo, parece recomendable, y es nuestra recomendación, iniciar BBNS y reservar la LEV para los pacientes que no los toleran o desarrollan efectos secundarios que obligan a su retirada.

Diagnóstico de la hemorragia por varices gastroesofágicas

El diagnóstico de HVGE requiere la realización de una EDA en la que se evidencie la hemorragia procedente de una variz esofágica o gástrica, en forma activa o con signos de hemorragia reciente (coagulo de fibrina o adherido a la pared de la variz), o ante la presencia de sangre en el estómago, la presencia de varices y la ausencia de otras lesiones potencialmente sangrantes. La EDA se aconseja realizarla lo antes posible una vez garantizada la estabilidad hemodinámica del paciente, y, además de

confirmar el origen del sangrado, permite valorar la gravedad e iniciar el tratamiento. La presencia de sangrado activo en la EDA inicial se asocia a alto riesgo de fracaso y recidiva hemorrágica.

Tratamiento de la hemorragia por varices gastroesofágicas

Debido a la potencial gravedad de esta complicación, el abordaje debería efectuarse siempre que sea posible en unidades de vigilancia intensiva y/o unidades de sangrantes.

El manejo de la HVGE consta no sólo del tratamiento hemostático, sino también del tratamiento general y de la prevención de las complicaciones asociadas (fig. 32-4).

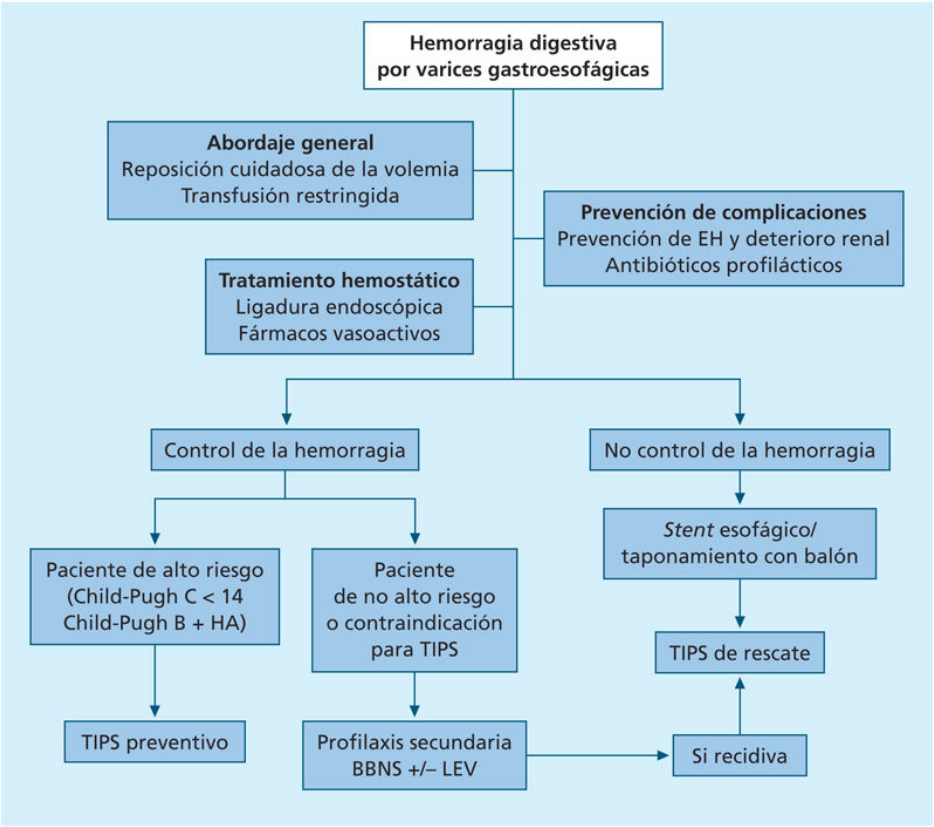


FIGURA 32-4 Resumen esquemático del abordaje de la hemorragia por varices gastroesofágicas. EH: encefalopatía hepática; LEV: ligadura endoscópica de varices; TIPS: *transjugular intrahepatic portal systemic shunt*.

Tratamiento general

Como en todo paciente crítico, se debe realizar una reanimación y protección de la vía aérea para garantizar la oxigenación tisular y corregir la hipovolemia. La vía aérea debe ser asegurada de forma inmediata. Esta está especialmente comprometida en los pacientes con disminución del nivel de consciencia (debido a una encefalopatía o a la propia hipovolemia) o en los pacientes con hemorragia activa de alto débito, y en estos pacientes debería realizarse la intubación orotraqueal.

Se debe asegurar un adecuado acceso venoso con al menos dos vías periféricas cortas y gruesas que permitan, en caso de hipovolemia grave, una rápida recuperación de la misma. Siempre que sea posible se recomienda también la colocación de una vía central.

La reposición de la volemia ha de ser especialmente cuidadosa, ya que la reposición excesiva aumenta la presión portal y perpetúa la hemorragia. La transfusión de hemoderivados ha de ser lo más restrictiva posible, evitando transfundir en pacientes con hemoglobina > 7 g/dL, a menos que el paciente tenga una cardiopatía isquémica o estemos ante una hemorragia masiva. No existen evidencias de que transfundir plasma fresco o concentrado de plaquetas mejore el pronóstico.

Prevención de las complicaciones

Las infecciones son muy frecuentes en los pacientes con HVGE e impactan negativamente en el pronóstico. Por ello, en todo paciente con cirrosis y hemorragia, tras descartarse la presencia de una infección activa, deben administrarse antibióticos profilácticos. Esta actitud ha demostrado reducir la mortalidad. Los pacientes con hemorragia leve y buena función hepática pueden recibir quinolonas por vía oral, mientras que se recomiendan cefalosporinas de tercera generación por vía intravenosa en los pacientes con función hepática deteriorada o hemorragia grave, o en ámbitos con prevalencia alta de resistencia a las quinolonas.

La insuficiencia renal complica aproximadamente el 10% de los episodios de hemorragia y aumenta la mortalidad. Para reducir el riesgo de insuficiencia renal se requiere mantener una perfusión tisular adecuada y evitar fármacos nefrotóxicos y diuréticos.

La hemorragia digestiva precipita la encefalopatía hepática, y su prevención o tratamiento puede realizarse con disacáridos no absorbibles (lactulosa, lactitol) y/o enemas de limpieza para eliminar la sangre del tubo digestivo.

Tratamiento hemostático

La combinación de medicación vasoactiva y de terapia endoscópica es el tratamiento hemostático primario de elección, con una eficacia para el control inicial de la hemorragia y del resangrado precoz cercana al 90%.

El tratamiento con fármacos vasoactivos debe administrarse de forma muy precoz, ya que mejora el control inicial de la hemorragia, facilitando la realización de la endoscopia y disminuyendo el riesgo de resangrado precoz. Las opciones terapéuticas son la terlipresina y la somatostatina (y su

análogo octreótido), y todas han demostrado ser igual de eficaces, aunque la terlipresina es la única que ha demostrado incrementar la supervivencia. El tratamiento farmacológico debe iniciarse precozmente en todo paciente con HP que presenta una hemorragia digestiva alta (HDA), incluso antes de realizar la EDA diagnóstica, ya que la HVGE es la causa más frecuente de HDA en estos pacientes. Si la EDA descarta este origen y/o una HDA × GHP, el tratamiento farmacológico debe suspenderse.

La terlipresina es un vasoconstrictor potente del territorio vascular esplácnico de acción prolongada que ocasiona una notable reducción del flujo sanguíneo y de la presión portal. El efecto vasoconstrictor no sólo se limita al territorio esplácnico, sino que también es sistémico, por lo que se debería evitar en pacientes con cardiopatía isquémica o hipertensión arterial. La somatostatina es una hormona endógena que inhibe la secreción de vasodilatadores gastrointestinales produciendo una disminución del flujo sanguíneo y la presión portal con pocos efectos sistémicos.

El octreótido es un análogo sintético de la somatostatina de vida media prolongada y que retiene algunos de sus efectos, especialmente la inhibición de la secreción gastrointestinal de péptidos vasodilatadores.

Respecto al tratamiento endoscópico, la ligadura con bandas elásticas es la técnica de elección y ha de realizarse tan pronto como sea posible. Las sesiones de ligadura se repiten cada 2-4 semanas hasta la erradicación de las varices definida como desaparición de las mismas o imposibilidad de ser aspiradas en el dispositivo de ligadura. La erradicación se consigue en el 60%-90% de los pacientes en 2-4 sesiones. En casos excepcionales, o cuando la ligadura no es posible o está muy dificultada por la presencia de hemorragia activa que limite la visibilidad, puede utilizarse la escleroterapia endoscópica con sustancias esclerosantes (polidocanol al 1%-2%, etanolamina al 5%) que persiguen obliterar las varices esofágicas a través de provocar su trombosis y/o una reacción inflamatoria a su alrededor.

Si la hemorragia es por varices gástricas, el tratamiento endoscópico varía ligeramente. Las varices gástricas se clasifican en esofagogástricas (curvatura menor: GOV1; *fundus:* GOV2) y gástricas aisladas (*fundus:* IGV1; cuerpo, antro y píloro: IGV2) (fig. 32-5). Las varices GOV1 son una extensión de las varices esofágicas, y su patogenia y respuesta al tratamiento son muy similares a las de las varices esofágicas, por lo que han de tratarse del mismo modo. Para el resto (GOV2, IGV1, IGV2), el

tratamiento de elección es la inyección de pegamentos acrílicos (cianoacrilato/bucrilato), ya que ha demostrado una mayor tasa de hemostasia y una menor frecuencia de recidiva y fracaso terapéutico.

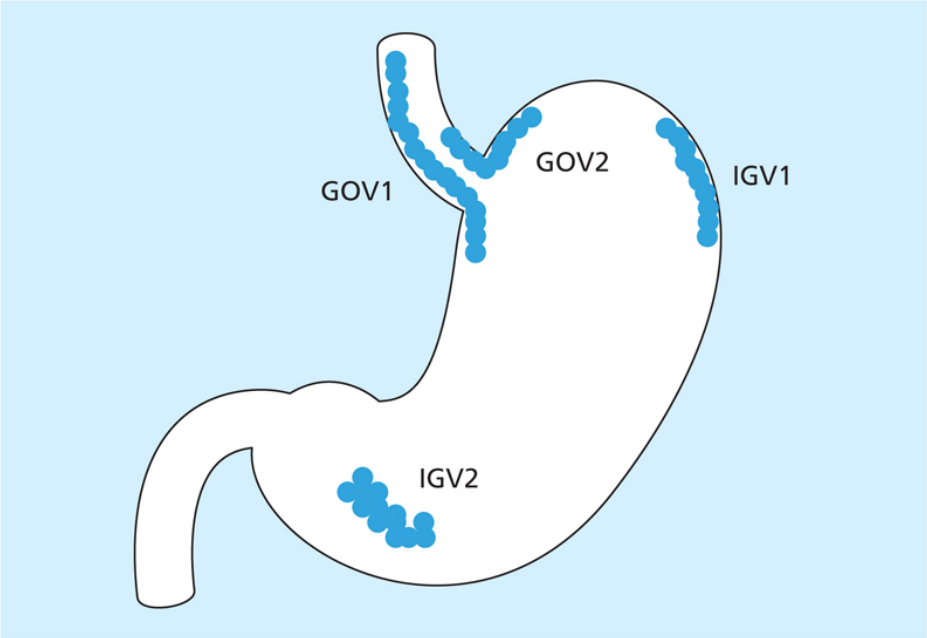


FIGURA 32-5 Clasificación de las varices gástricas en función de su localización (v. explicación de las abreviaturas en el texto).

Por consenso, y debido al carácter intermitente de la hemorragia por varices, el período hemorrágico se considera de 120 h (5 días), de manera que toda hemorragia que ocurra dentro de los primeros 5 días tras el inicio del tratamiento bien por falta del control inicial, bien porque la hemorragia recidiva de forma precoz, se considera fracaso terapéutico.

Durante el episodio de hemorragia es esencial identificar de forma precoz a los pacientes con alto riesgo de fracaso y/o recidiva precoz, ya que, si esto sucede, es en estos pacientes donde la mortalidad es más elevada, y alcanza hasta un 25%-30% en las 6 semanas siguientes al episodio hemorrágico. Su identificación permite aplicar un tratamiento más eficaz de forma temprana con la intención de evitar que se produzca el fracaso/recidiva y mejorar el pronóstico. En el momento actual, los criterios más validados para identificar a los pacientes de alto riesgo son la clasificación Child-Pugh y/o MELD en el momento de la hemorragia, la presencia de hemorragia activa en la endoscopia de urgencias y un GPVH ≥ 20 mm Hg. Diversos estudios

han demostrado que en pacientes Child B con sangrado activo, Child C de menos de 14 puntos o GPVH ≥ 20 mm Hg, la derivación portosistémica percutánea intrahepática con colocación de *stent* recubierto (TIPS, del inglés *transjugular intrahepatic portal systemic shunt*) lo más precoz posible (primeras 24-72 h) previene el fracaso y la recidiva a corto y largo plazo, y mejora significativamente la supervivencia. Es la denominada TIPS precoz o preventiva, ya que pretende prevenir el fracaso/recidiva y se debería colocar una vez estabilizado el paciente, tras el control de la hemorragia mediante fármacos vasoactivos y LEV inicial tan pronto como sea posible, y es recomendable la derivación a centros de experiencia en la realización de dicha técnica.

Si a pesar de las medidas anteriores aparece fracaso del tratamiento, o si la hemorragia es masiva e incontrolable, el tratamiento recomendado es el taponamiento esofágico. El taponamiento clásicamente se ha realizado con sonda-balón (sonda de Sengstaken-Blakemore para las varices esofágicas o de Linton-Nachlas para las varices gástricas). Ambos tipos de balón poseen una gran eficacia (70%-90%), para lograr una hemostasia primaria, aunque aproximadamente en la mitad de los casos se produce una recidiva al desinflar el balón, que no debe mantenerse inflado más de 24 h. Entre las numerosas complicaciones descritas, las más graves son la neumonía por aspiración y la rotura del esófago. Por ello, el taponamiento esofágico debe emplearse sólo como medida temporal y debe ser llevado a cabo por personal experto y con una estricta vigilancia.

Si la hemorragia es por varices esofágicas, actualmente la utilización de prótesis esofágicas recubiertas autoexpandibles es preferible a la sonda-balón, ya que han demostrado una eficacia igual o superior, pero con un menor riesgo de complicaciones graves en el tratamiento.

Tras la colocación del balón o prótesis debe realizarse una derivación portosistémica, preferiblemente mediante TIPS, como tratamiento de rescate definitivo. Como cualquier derivación portosistémica, la TIPS conlleva el riesgo de ocasionar encefalopatía hepática (EH). Esta aparece en un 30% de los pacientes, y en un 5% puede ser grave, siendo la población de mayor riesgo los pacientes mayores de 65 años, bilirrubina superior a 3 mg/dL o insuficiencia renal. En los pacientes que presentan EH recurrente que no responde al tratamiento médico se puede reducir el diámetro del *stent* mediante técnicas de radiología intervencionista de forma muy eficaz

y poco invasiva, lo que suele facilitar el control de la EH. Actualmente se utilizan prótesis recubiertas con politetrafluoroetileno (PTFE) que se asocian a una menor tasa de disfunción, oclusión/estenosis y desarrollo de encefalopatía que las prótesis no recubiertas.

Actualmente la derivación quirúrgica mediante anastomosis portocava terminolateral casi no se realiza por su alta tasa de complicaciones. La cirugía derivativa comporta un riesgo elevado en los pacientes con insuficiencia hepática avanzada, en los cuales la mortalidad puede llegar al 50%, y su utilización es excepcional.

Prevención de la recidiva hemorrágica por varices gastroesofágicas

Todo paciente que sobrevive a una HVGE debe iniciar tratamiento específico para prevenir la recidiva, ya que el riesgo de recidiva hemorrágica es superior al 60% a los 2 años, con una mortalidad de alrededor del 30%. Habitualmente, se recomienda iniciar el tratamiento electivo inmediatamente después de concluir el tratamiento de la hemorrágica aguda, habitualmente a los 5 días del ingreso.

La combinación de tratamiento farmacológico con BBNS (propranolol, nadolol, carvedilol) y la LEV hasta lograr la erradicación de las varices es el tratamiento recomendado. Numerosos estudios han demostrado que la reducción del GPVH a niveles < 12 mm Hg o un 20% del valor basal pretratamiento (respuesta hemodinámica) mediante tratamiento farmacológico con BBNS se asocia a una protección casi absoluta del riesgo de hemorragia y a un aumento de la supervivencia. Por tanto, en centros que disponen de esta técnica se ha sugerido que realizar un tratamiento guiado por la respuesta del GPVH al tratamiento farmacológico optimizaría los recursos y mejoraría el pronóstico de estos pacientes. Así, en los pacientes respondedores hemodinámicos al tratamiento con BBNS, administrados de forma aislada o asociados a mononitrato de isosorbida o prazosina, se podría evitar la adición de tratamiento endoscópico (así como las complicaciones que pueden derivarse de dicha intervención). La LEV con bandas elásticas se reservaría exclusivamente a los pacientes sin un adecuado descenso en el GPVH (no respondedores hemodinámicos).

Datos recientes sugieren el potencial efecto perjudicial de los BBNS en los pacientes con ascitis de difícil tratamiento y/o con peritonitis bacteriana espontánea (PBE) al promover el deterioro en la función renal y una mayor mortalidad. En los pacientes con PBE se deberán suspender los BBNS valorando su reintroducción una vez superado el episodio. En los pacientes con ascitis refractaria y deterioro de la función renal, el BBNS también debería retirarse. En estas situaciones, si los BBNS se asocian a un descenso importante de la presión arterial (presión arterial sistólica por debajo de 85-90 mm Hg), no deberían reiniciarse.

TIPS como profilaxis secundaria

Como hemos mencionado previamente, la TIPS «preventiva-precoz» debe utilizarse en los pacientes con cirrosis con una HVGE y que presentan características que los identifican como pacientes en los que existe un alto riesgo de que la terapia farmacológica/endoscópica fracase. En esta situación, la TIPS será el tratamiento del episodio agudo y también para prevenir futuras recidivas hemorrágicas. No existe otra indicación actualmente para utilizar la TIPS como tratamiento inicial para prevenir la recidiva hemorrágica, y sólo la utilizaremos cuando fracase el tratamiento con BBNS asociado a la LEV.

Hemorragia por gastropatía de la hipertensión portal

La gastropatía de la hipertensión portal (GHP) se caracteriza por una dilatación difusa de los vasos de la mucosa gástrica. La lesión adopta dos patrones endoscópicos: la *gastropatía grave* se caracteriza por la presencia de múltiples manchas rojas de pequeño tamaño, planas, localizadas en el cuerpo y en el antro gástrico, algunas de las cuales rezuman sangre; en la *gastropatía leve* la mucosa muestra un patrón «en mosaico», con zonas lineales más pálidas que rodean la mucosa de aspecto hiperémico, o un cierto grado de hiperemia difusa («en sarampión»). Estudios experimentales y clínicos han revelado un aumento del flujo de la mucosa gástrica.

Clínicamente, la GHP puede manifestarse (raramente) como episodios hemorrágicos francos, en general en forma de melenas, o, más a menudo, ocasionar pérdidas ocultas y anemia ferropénica crónica, que requiere transfusiones repetidas y terapéutica marcial continuada.

El único tratamiento de eficacia comprobada es la administración continuada de BBNS. En algunas ocasiones se ha utilizado con éxito la coagulación endoscópica con plasma de argón y/o la ligadura endoscópica de la mucosa cuando el tratamiento con BBNS ha fracasado. Los antiácidos, los inhibidores de los receptores H_2 y el sucralfato carecen de utilidad en estos pacientes. Una variante del síndrome lo constituye el hallazgo de lesiones similares en el colon *(colopatía hipertensiva).* En raras ocasiones, estos pacientes presentan hemorragias tan frecuentes y refractarias como para requerir una TIPS, que suele ser muy eficaz para controlar la hemorragia.

Es de relevante importancia diferenciarla de la ectasia vascular antral (GAVE), una entidad diferenciada que puede aparecer en situaciones diferentes de la HP, pero que en ocasiones presenta una imagen endoscópica indistinguible de la GHP. La importancia de su diferenciación de la GHP es que la ectasia vascular antral no responde a los tratamientos utilizados en la GHP, incluyendo la TIPS, pero puede responder al tratamiento endoscópico con argón.

Hemorragia por varices ectópicas

Aunque en la mayoría de los pacientes la HP determina la aparición de varices esofagogástricas, algunos pacientes desarrollan varices en lugares inusuales, para constituir las denominadas *varices ectópicas.* En general se asocian a varices esofágicas, pero en ocasiones representan la única manifestación de la HP.

Se han descrito la aparición y la rotura de varices ectópicas en localizaciones muy diversas. Hay descripciones anecdóticas de casos de varices bronquiales, vaginales, vesicales, coledocales y vesiculares. Sin embargo, la localización más frecuente es en las bocas anastomóticas de la enteroanastomosis (27%), el duodeno (18%), el yeyuno y el íleon (18%), el colon (15%), el recto (9%) y el peritoneo (10%). La hemorragia por rotura de varices ectópicas puede ocasionar, pues, manifestaciones atípicas (hemobilia, hematuria, hemoperitoneo, rectorragias).

La prevalencia global de varices ectópicas es del 1%-3% en los pacientes con cirrosis, pero mucho más alta en aquellos con HP prehepática (20%-30%). El desarrollo de varices ectópicas se favorece por intervenciones abdominales previas.

En estos pacientes se han ensayado a menudo tratamientos quirúrgicos, ya sea la resección del paquete varicoso o la TIPS. Estos pacientes también pueden recibir un tratamiento más conservador, como la terapéutica farmacológica, la ligadura con bandas elásticas o, al igual que en las varices del *fundus* gástrico, la «obturación» de las varices por inyección endoscópica de bucrilato o de trombina.

Ascitis

La ascitis se define como el acúmulo anormal de líquido en la cavidad peritoneal. La causa más común de la ascitis en nuestro entorno son las enfermedades hepáticas que cursan con HP y, en especial, la cirrosis hepática.

Procesos que afectan al peritoneo, como la carcinomatosis peritoneal, la peritonitis tuberculosa u otras enfermedades, como la insuficiencia cardíaca, la pancreatitis aguda y crónica o el síndrome nefrótico, entre otros, pueden ser también causa de ascitis. A continuación se considera la ascitis de origen cirrótico, que es la más frecuente. La descripción general del síndrome ascítico se incluye entre las enfermedades del peritoneo.

La ascitis es la complicación más frecuente de los pacientes con cirrosis, de manera que aproximadamente el 60% de los pacientes con cirrosis compensada desarrollarán ascitis en los 10 años siguientes al diagnóstico de la enfermedad. El desarrollo de ascitis se asocia a empeoramiento de la calidad de vida, aumento del riesgo de desarrollar otras complicaciones (infecciones, hiponatremia, insuficiencia renal) y empeoramiento del pronóstico. La probabilidad de supervivencia a los 5 años de los pacientes con cirrosis y ascitis es del 30%, comparado con el 80% de los pacientes con cirrosis compensada.

Patogenia de la ascitis y los trastornos de la función renal en la cirrosis hepática

La HP es una condición indispensable para el desarrollo de ascitis y los otros trastornos de la función renal en la cirrosis, como la hiponatremia dilucional y el síndrome hepatorrenal. La ascitis es secundaria a una retención renal de sodio, que es el trastorno de la función renal más frecuente y el que aparece en primer lugar durante el curso de la descompensación de la enfermedad.

Los trastornos de la función renal de la cirrosis son secundarios a la activación de los sistemas neurohormonales endógenos, que, como se ha descrito anteriormente, es secundaria a la disfunción circulatoria que

aparece en la cirrosis como consecuencia de la HP (v. fig. 32-2). El SRAA, que estimula la reabsorción de sodio principalmente en el túbulo distal y colector, y el SNS, que aumenta la reabsorción de sodio en el túbulo proximal, están activados en la cirrosis con ascitis. La concentración plasmática de hormona antidiurética (ADH) se encuentra también elevada, no disminuye de una forma adecuada tras la administración de una sobrecarga acuosa y desempeña un papel muy importante en la patogenia de la retención de agua libre de solutos.

La síntesis renal de prostaglandina E_2 (PGE_2) está elevada en la mayoría de los pacientes con cirrosis y ascitis sin insuficiencia renal y es muy baja en el síndrome hepatorrenal. Si se tiene en cuenta que las prostaglandinas son antagonistas del efecto vasoconstrictor de la angiotensina II y del SNS, y también del efecto tubular de la ADH, es lógico suponer que el aumento de la producción renal de prostaglandinas en los pacientes sin insuficiencia renal es un mecanismo homeostático dirigido a mantener el flujo sanguíneo renal, el filtrado glomerular y la excreción acuosa en sus límites normales. De hecho, la administración de antiinflamatorios no esteroideos (inhibidores de la síntesis de prostaglandinas) a pacientes con cirrosis y ascitis está contraindicada, porque puede producir produce insuficiencia renal.

El trastorno más frecuente, y condición imprescindible para el desarrollo de *ascitis*, es la retención renal de sodio. En animales de experimentación se ha demostrado que la retención de sodio precede a la aparición de la ascitis. No obstante, la prueba más importante de la relevancia del papel de la retención de sodio en los pacientes con cirrosis y ascitis consiste en que en la mayoría de las ocasiones la ascitis desaparece al reducir la cantidad de sodio en la dieta y aumentar la excreción renal de sodio mediante la administración de diuréticos. La retención renal de sodio se realiza simultáneamente con agua, y este sodio y agua retenidos en el riñón se acumulan en la cavidad peritoneal junto con proteínas y otras sustancias en forma de ascitis. El factor más importante responsable de la retención renal de sodio es un aumento de la reabsorción tubular de este ion, dado que ocurre en presencia de un filtrado glomerular normal o poco reducido. En los pacientes con cirrosis e insuficiencia renal, la intensidad de la retención de sodio suele ser mayor que en los pacientes sin insuficiencia renal, puesto

que, además del aumento de reabsorción tubular de sodio, existe una disminución de la cantidad de sodio filtrada.

La intensidad de la retención de sodio no es uniforme, sino que varía de unos pacientes a otros. Algunos presentan una excreción urinaria de sodio relativamente elevada, mientras que, en otros, dicha excreción es muy baja y puede llegar a ser incluso nula. Los pacientes con intensa retención de sodio requieren en general dosis más elevadas de diuréticos, presentan con mayor frecuencia una ascitis refractaria y tienen una supervivencia más corta en comparación con los pacientes con retención renal de sodio menos intensa.

En fases más avanzadas de la enfermedad aparecen los otros trastornos de la función renal característicos de la cirrosis descompensada, como la incapacidad renal de excretar agua libre de solutos y la vasoconstricción renal. Estos son los que conducen al desarrollo de hiponatremia dilucional y síndrome hepatorrenal, respectivamente (v. más adelante).

Cuadro clínico y diagnóstico

Si la cantidad de líquido ascítico es pequeña, los pacientes no suelen presentar síntomas específicos y su presencia puede pasar inadvertida en la exploración física y detectarse únicamente por ecografía. Cuando la ascitis es abundante, los pacientes presentan fundamentalmente molestias causadas por la distensión abdominal. En estos casos, la ascitis es fácilmente detectable por percusión abdominal, y se aprecia una matidez en los flancos y el hipogastrio, que se desplaza cuando el paciente se sitúa en decúbito lateral. En algunos pacientes, la acumulación de líquido es tan importante que la actividad física y la función respiratoria pueden verse comprometidas. El aumento de la presión intraabdominal puede ocasionar la aparición de hernias inguinales y umbilicales, que pueden producir complicaciones como estrangulación o perforación. Con frecuencia, la ascitis se acompaña de la presencia de edema, de predominio en las extremidades inferiores. El derrame pleural, generalmente de moderada cantidad y localizado en el hemitórax derecho, también puede aparecer; en algunos casos es masivo, resistente al tratamiento y puede ocurrir en ausencia de ascitis clínicamente detectable. Esto se debe a la existencia de

anomalías anatómicas en el diafragma que causan una comunicación entre las cavidades peritoneal y pleural.

La evaluación del paciente con cirrosis y ascitis (cuadro 32-1) debe incluir el estudio de la función hepática mediante las pruebas bioquímicas habituales, la práctica de una ecografía abdominal para descartar la presencia de un carcinoma hepatocelular y evaluar el sistema venoso portal, y una EDA para valorar si existen varices esofágicas o gastropatía de la HP. En los pacientes cuya ascitis representa la primera manifestación de hepatopatía puede realizarse una biopsia hepática para obtener confirmación histológica de la cirrosis; sin embargo, si los hallazgos de la exploración física, las pruebas de laboratorio y la ecografía abdominal (parénquima difusamente heterogéneo, bordes hepáticos nodulares y/o signos de HP) son muy sugestivos de la presencia de cirrosis hepática, la biopsia no es necesaria. Cuando se considere indicada, la biopsia debe realizarse, bien por vía percutánea, tras la eliminación de la ascitis, bien por vía transyugular antes de eliminar la ascitis. En los pacientes con intensa alteración de las pruebas de coagulación debe optarse por la realización de una biopsia hepática por vía transyugular, para evitar el riesgo de un hemoperitoneo.

Cuadro 32-1 Evaluación de los pacientes con cirrosis y ascitis

Evaluación general

Exploración física
Análisis: pruebas de función hepática y renal
Ecografía abdominal
Fibrogastroscopia
(FibroScan®/biopsia hepática; v. texto)

Evaluación del líquido ascítico

Glucosa, proteínas totales, recuento celular
Cultivo

Evaluación de la función renal y circulatoria

Presión arterial sistólica, diastólica y media
Creatinina sérica
Electrólitos séricos
Sedimento urinario y proteinuria
Excreción urinaria de sodio (orina de 24 h)

La evaluación de la función renal y circulatoria en los pacientes con cirrosis y ascitis es de gran importancia para establecer el pronóstico y predecir la respuesta al tratamiento. La evaluación debe realizarse en condiciones de dieta hiposódica y tras un mínimo de 4 días sin haber recibido diuréticos. Debe medirse el volumen urinario, la concentración de sodio en la orina de 24 h y la creatinina sérica. En los pacientes con insuficiencia renal debe realizarse una determinación de la proteinuria, el sedimento de la orina y una ecografía renal para excluir la existencia de una enfermedad renal parenquimatosa. Por último, debe medirse la presión arterial como índice del grado de alteración de la hemodinámica sistémica.

En todos los pacientes con ascitis debe realizarse una paracentesis diagnóstica para cultivar el líquido ascítico y determinar su contenido en proteínas y células. La concentración total de proteínas del líquido ascítico es en general baja en los pacientes con cirrosis, < 15 g/L en el 60% de los casos. Sin embargo, en algunos casos (alrededor del 10%) puede superar los 25 g/L. La concentración de proteínas en el líquido ascítico es un factor pronóstico en la cirrosis, puesto que los pacientes con una concentración < 10-15 g/L tienen mayor probabilidad de desarrollar PBE durante la evolución de la enfermedad y una menor supervivencia. El número de hematíes en el líquido ascítico suele ser bajo (< 1.000/µL), aunque en algunos pacientes puede observarse ascitis hemática; en estos pacientes debe descartarse la presencia de un carcinoma hepatocelular superficial. En cuanto al recuento celular, las células mononucleares son las células predominantes (más del 75%). La presencia de > 250 polimorfonucleares/ μm^3 es indicativa de una PBE y obliga a iniciar tratamiento antibiótico empírico. Además, siempre que se realice una paracentesis diagnóstica se deben realizar cultivos del líquido ascítico mediante la inoculación de 10

mL de líquido en frascos de hemocultivo. En caso de PBE, los cultivos serán útiles para guiar el tratamiento.

Diagnóstico diferencial

Entre las enfermedades no hepáticas que pueden causar ascitis destacan por su frecuencia la insuficiencia cardíaca y las neoplasias. En el primer caso, el contenido de proteínas de la ascitis suele ser elevado (> 25 g/L) y la ecografía abdominal suele mostrar dilatación de las venas suprahepáticas. La existencia de ingurgitación yugular constituye un signo físico muy útil indicativo del posible origen cardíaco de una ascitis.

La invasión neoplásica del peritoneo provoca la exudación de líquido, que suele ser rico en proteínas (> 25 g/L). El diagnóstico se realiza a través de la citología del líquido ascítico, que es positiva en un 60%-90% de los casos. La TC puede ser útil cuando existe sospecha de carcinomatosis peritoneal. Se ha sugerido que el colesterol o la concentración de LDH en el líquido ascítico pueden ser marcadores de carcinomatosis peritoneal. Sin embargo, si la citología es repetidamente negativa y desea descartarse de forma definitiva una carcinomatosis peritoneal, deberá recurrirse a la laparoscopia con biopsia del peritoneo.

El gradiente de albúmina suero-ascitis es un cálculo sensible y específico para determinar si la ascitis es secundaria a HP. Para calcularlo es necesario determinar la concentración de albúmina en el suero y en el líquido ascítico y restar el valor en la ascitis del valor en el suero. Si el gradiente es 1,1 g/dL o superior, se puede considerar que la ascitis es secundaria a la HP con una precisión del 97%. En cambio, si el gradiente es < 1,1 g/dL, el paciente probablemente no tiene HP. Habitualmente no es necesario determinarlo, porque los hallazgos clínicos y analíticos, y las características del líquido ascítico nos sugieren el diagnóstico. Sin embargo, puede ser de ayuda en casos de duda.

Otras causas menos frecuentes de ascitis son la tuberculosis peritoneal y la ascitis pancreática. El líquido ascítico en la tuberculosis peritoneal contiene abundante celularidad de predominio linfocitario, tiene una elevada concentración de la enzima adenosín-desaminasa (ADA) y generalmente es rico en proteínas. El cultivo del líquido con frecuencia es negativo. La confirmación diagnóstica debe realizarse mediante

laparoscopia y biopsia del peritoneo en busca de granulomas. En la ascitis pancreática, el líquido ascítico es muy rico en amilasas y lipasas, por lo que el diagnóstico suele ser fácil. La TC o la RM abdominales son útiles para definir la lesión responsable.

Tratamiento

El objetivo del tratamiento de la ascitis y/o el edema es reducir la acumulación de líquido, que conducirá a reducir las molestias del paciente y a la vez a reducir el riesgo de las complicaciones relacionadas con la ascitis, como las hernias de la pared abdominal.

Los pacientes con cirrosis y ascitis tienen mayor riesgo de desarrollar otras complicaciones de la enfermedad, como hiponatremia dilucional, PBE o síndrome hepatorrenal. La ausencia de estas complicaciones define lo que llamamos ascitis no complicada. La decisión sobre el tratamiento de elección para el tratamiento de la ascitis se basa en criterios cuantitativos. De acuerdo con estos criterios, la ascitis se clasifica en: a) ascitis de grado 1, que sólo se detecta por ecografía; b) ascitis de grado 2, que se define como ascitis moderada detectable en la exploración física, y c) ascitis de grado 3 o ascitis a tensión, que es la ascitis de gran volumen asociada a una marcada distensión abdominal.

El *trasplante hepático* debe considerarse un tratamiento potencial para los pacientes con cirrosis y ascitis, puesto que su probabilidad de supervivencia a largo plazo es muy inferior a la que presentan los pacientes con cirrosis tratados con trasplante hepático (el 20% frente al 70% a los 5 años, respectivamente).

Tratamiento de la ascitis no complicada

El objetivo del tratamiento es conseguir un balance negativo de sodio y, por tanto, el tratamiento está basado en reducir la ingesta de sodio y aumentar la excreción renal de sodio mediante tratamiento diurético.

Ascitis de grado 1

No se recomienda realizar tratamiento en estos pacientes. No existen datos sobre la historia natural de la ascitis de grado 1 o de si el tratamiento podría

prevenir la progresión de la ascitis.

Ascitis de grado 2

Estos pacientes habitualmente tienen moderada retención de sodio (excreción urinaria de sodio > 10 mEq/L) y suelen tener filtrado glomerular normal. Por tanto, habitualmente es fácil conseguir un balance negativo de sodio y el control de la ascitis reduciendo la ingesta de *sodio (dieta hiposódica)* y aumentando la excreción con *tratamiento diurético.* No existe evidencia de que el decúbito supino durante períodos prolongados tenga ningún efecto, por lo que no se recomienda. La restricción de líquidos tampoco está indicada en pacientes que no presenten hiponatremia.

La *restricción de sodio* en la dieta es importante, porque la cantidad de fluido retenido depende del balance entre el sodio ingerido y el excretado en la orina; si el primero es superior al segundo, los pacientes acumulan ascitis y/o edema; por el contrario, si la excreción de sodio es superior a la ingesta, la ascitis y/o el edema disminuyen. Dado que el sodio es retenido isoosmóticamente en el riñón, un balance positivo de 130-140 mEq de sodio representa un aumento de 1 L de líquido extracelular y, por tanto, un aumento de 1 kg de peso corporal. La reducción del contenido de sodio en la dieta a 80-120 mEq/día (lo cual se consigue si no se añade sal a la comida y se evitan los alimentos ricos en sodio; una dieta habitual contiene 150-350 mEq/día) es suficiente para conseguir un balance negativo de sodio con la consiguiente disminución de la ascitis y el edema en los pacientes con retención de sodio poco importante. En estos pacientes, la dieta puede ser suficiente para controlar la ascitis. En cambio, en los pacientes con retención más marcada de sodio, la dieta no es suficiente por sí sola, pero sí reduce la cantidad del líquido acumulado. Las dietas con restricción más intensa de sodio son de muy difícil cumplimiento y además pueden empeorar el estado nutricional de los pacientes.

Los *diuréticos* aumentan la excreción renal de sodio al reducir su reabsorción en el túbulo renal. Los diuréticos más utilizados son los antagonistas de la aldosterona, en especial la espironolactona, que inhiben la reabsorción de sodio en el túbulo colector cortical. Se administra con frecuencia en combinación con diuréticos del asa, en especial la furosemida, que inhiben el cotransportador Na^+-K^+-$2Cl^-$ en el asa de Henle.

Los antagonistas de la aldosterona tienen un mecanismo de acción lento, por lo que en caso de que no haya respuesta, la dosis no se debe aumentar antes de los 5 días. Actualmente se recomienda que los pacientes con un primer episodio de ascitis deberían ser tratados inicialmente sólo con antagonistas de la aldosterona (espironolactona 50-100 mg/día), porque probablemente tendrán una buena respuesta. Si no hay respuesta a la dosis inicial, esta se debe aumentar progresivamente cada 5 días hasta un máximo de 400 mg/día. En pacientes que no responden o que presenten hipercalemia, se debe añadir furosemida en una dosis inicial de 40 mg/día, aumentando progresivamente hasta el máximo de 160 mg/día. En cambio, en los pacientes con ascitis recurrente, se recomienda realizar un tratamiento combinado de entrada con antagonistas de la aldosterona y furosemida, aumentando la dosis progresivamente de acuerdo con la respuesta.

La respuesta al tratamiento debe evaluarse de forma regular mediante la determinación del peso corporal y la excreción de sodio en la orina de 24 h. En pacientes no hospitalizados, el control periódico del peso suele ser suficiente para valorar la respuesta. El objetivo del tratamiento es conseguir una pérdida de peso 300-500 g/día si no hay edemas periféricos, y 800-1.000 g/día en caso de que estén presentes. Pérdidas mayores de peso tienen el riesgo de producir una disminución del volumen intravascular e inducir deshidratación e insuficiencia renal prerrenal. Cuando la ascitis ha disminuido de forma marcada, debe reducirse la dosis de diuréticos hasta la dosis mínima para conseguir un balance neutro de sodio. La administración de diuréticos del asa de forma aislada y la falta de cumplimiento de la dieta hiposódica son causas frecuentes de ausencia de respuesta al tratamiento diurético en la práctica clínica. Esta última situación debe sospecharse cuando el peso y la ascitis no disminuyen a pesar de que la excreción de sodio en la orina es superior a la cantidad de sodio prescrita con la dieta.

Las complicaciones del tratamiento diurético son frecuentes e incluyen insuficiencia renal, encefalopatía hepática, hiponatremia, alteraciones del potasio, ginecomastia y calambres musculares. El tipo clásico de insuficiencia renal inducida por diuréticos se debe a una reducción del volumen intravascular (prerrenal o hipovolémica) y suele ocurrir en los pacientes que presentan una respuesta muy positiva al tratamiento con una intensa pérdida de peso. La función renal mejora rápidamente tras la

retirada del tratamiento. Además, algunos pacientes tratados con diuréticos pueden desarrollar también insuficiencia renal moderada o empeoramiento de una insuficiencia renal preexistente en ausencia de un balance negativo de sodio.

Ascitis de grado 3

Este patrón clínico corresponde en general a pacientes con una retención de sodio intensa (excreción de sodio < 10 mEq/L). Estos pacientes pueden empezar a presentar una alteración de la capacidad renal de excretar agua libre de solutos, que en un pequeño porcentaje de casos puede ser intensa y ocasiona una disminución de los niveles séricos de sodio que pueden llegar a cumplir el criterio de hiponatremia dilucional (sodio sérico inferior a 130 mEq/L). La mayoría de los pacientes tienen una perfusión renal normal o moderadamente reducida, por lo que la concentración sérica de creatinina es normal o sólo ligeramente aumentada.

El tratamiento de elección es la *paracentesis terapéutica (paracentesis evacuadora)* asociada a la expansión plasmática con albúmina. Se trata de un método más rápido y eficaz que los diuréticos para la eliminación de la ascitis y produce un menor número de complicaciones. Es un procedimiento que puede realizarse de manera ambulatoria y que debe realizarse en condiciones de estricta esterilidad en la fosa ilíaca izquierda, con agujas diseñadas especialmente y con ayuda de un aspirador, lo que permite la evacuación rápida de la ascitis. La paracentesis terapéutica es un procedimiento seguro con poco riesgo de complicaciones si se utiliza una técnica adecuada. La hemorragia por el punto de punción o el hematoma de la pared abdominal son complicaciones poco frecuentes (< 2%) y en general autolimitadas. La coagulopatía no es una contraindicación para el procedimiento; incluso en pacientes con INR > 1,5 y plaquetas < 50.000/µl el riesgo es bajo, por lo que no se recomienda la administración de plasma o plaquetas antes del procedimiento. El procedimiento sólo se debería contraindicar en pacientes con coagulopatía muy marcada o en otras situaciones de riesgo, como infección de la pared abdominal o distensión intestinal grave que aumente el riesgo de perforación.

La paracentesis terapéutica debe realizarse junto con la expansión del volumen plasmático para prevenir efectos adversos sobre la función

circulatoria, consistentes en reducción del volumen arterial efectivo y activación de los sistemas vasoconstrictores *(síndrome de disfunción circulatoria posparacentesis).* Una vez desarrollada, esta alteración circulatoria tiene un efecto negativo sobre la evolución de la enfermedad, dado que puede asociarse a un deterioro de la función renal, hiponatremia, mayor acumulación de ascitis y, en especial, una disminución de la supervivencia. La causa de esta alteración circulatoria no parece deberse a hipovolemia real, sino a una acentuación de la vasodilatación arterial que ocasionaría una disminución del volumen arterial efectivo, ya de por sí reducido en los pacientes con ascitis. El único método que se ha mostrado eficaz para prevenirlo es la administración de expansores plasmáticos por vía intravenosa. La albúmina es más eficaz que los expansores sintéticos, como el dextrano 70 o el hidroxietil-almidón. En los pacientes tratados con albúmina, el riesgo de disfunción circulatoria posparacentesis es muy bajo e independiente del volumen de ascitis extraído. Por el contrario, en los tratados con expansores sintéticos, el riesgo aumenta de forma proporcional al volumen de ascitis extraído. Cuando se extraen menos de 5 L de ascitis, la albúmina y los expansores sintéticos son igualmente eficaces. Sin embargo, la albúmina es el expansor de elección cuando se extraen más de 5 L. Las recomendaciones actuales indican que en los pacientes en los que se extraen > 5 L se debe administrar albúmina intravenosa al 20% en dosis de 8 g/L de ascitis eliminada. En los pacientes en los que se extraen < 5 L, aunque el riesgo de disfunción circulatoria es bajo, también se recomienda administrar albúmina con las mismas dosis. Después de la paracentesis evacuadora, se debe continuar con tratamiento diurético con la dosis mínima necesaria para evitar la reacumulación de ascitis.

Ascitis refractaria

La ascitis refractaria se define como la ascitis que no se puede eliminar o la recurrencia de la cual no se puede evitar con tratamiento diurético, bien por falta de respuesta a las dosis máximas de diuréticos (ascitis resistente), bien por el desarrollo de complicaciones relacionadas con el tratamiento diurético que no permiten alcanzar la dosis máxima (ascitis intratable).

Aproximadamente el 10% de los pacientes con cirrosis y ascitis desarrollarán ascitis refractaria durante el seguimiento. La ascitis refractaria

se asocia a mal pronóstico a corto plazo, con una mediana de supervivencia de aproximadamente 6 meses. Por tanto, los pacientes con ascitis refractaria deben evaluarse como candidatos para trasplante hepático.

La mayoría de los pacientes con ascitis refractaria presentan una retención de sodio muy intensa y una alteración muy importante de la capacidad renal de excretar agua libre, que origina hiponatremia dilucional en muchos casos. Además, es muy frecuente que exista una reducción marcada del flujo sanguíneo renal y del filtrado glomerular, que ocasiona un aumento de la creatinina sérica. Un tercio de los pacientes con ascitis refractaria presentan una insuficiencia renal crónica de tipo síndrome hepatorrenal (clásicamente denominado síndrome hepatorrenal de tipo 2; v. Síndrome hepatorrenal).

El tratamiento de elección para estos pacientes es la paracentesis terapéutica con administración de albúmina. Dado el carácter recidivante de la ascitis, los pacientes deben ser tratados con paracentesis repetidas en régimen de hospital de día. La dieta hiposódica estricta es importante para minimizar en lo posible el balance positivo de sodio y retrasar la reaparición de la ascitis. Los diuréticos pueden mantenerse si se comprueba que tienen un efecto significativo sobre la excreción de sodio (sodio urinario superior a 30 mEq/día) y no inducen complicaciones. En los pacientes que no toleran hospitalizaciones repetidas para la realización de paracentesis o en los que las paracentesis sean dificultosas, debe considerarse la colocación de una TIPS.

Como se ha descrito anteriormente, la TIPS es un método terapéutico con el que se consigue reducir la presión portal. Por tanto, al reducir la presión portal, la TIPS mejora la disfunción circulatoria y aumenta la excreción renal de sodio, y conduce a un mejor control o a la eliminación de la ascitis. La TIPS constituye un método muy eficaz para tratar la ascitis refractaria. Los problemas principales con la TIPS son el aumento de riesgo de desarrollo de encefalopatía hepática y el empeoramiento de la función hepática debido a la disminución de la perfusión hepática. Sin embargo, actualmente, con el uso de TIPS con prótesis recubiertas, el riesgo de encefalopatía hepática se ha reducido de forma significativa.

Hiponatremia dilucional

Concepto

En la población general, la hiponatremia se define como una concentración sérica de sodio < 135 mEq/L. Sin embargo, en los pacientes con cirrosis, la hiponatremia se define de manera arbitraria como una concentración sérica de sodio < 130 mEq/L. Los pacientes con cirrosis pueden desarrollar dos tipos diferentes de hiponatremia: hipovolémica o dilucional (hipervolémica). La hiponatremia dilucional o hipervolémica se desarrolla en el contexto de un aumento del volumen de líquido extracelular, por lo que los pacientes presentan ascitis y/o edemas. En cambio, la hiponatremia real o hipovolémica se caracteriza por disminución de la concentración sérica de sodio en el contexto de una pérdida real de volumen, por lo que en este caso los pacientes presentarán signos de deshidratación, ausencia de ascitis y edemas y, frecuentemente, insuficiencia renal por hipovolemia. Este tipo de hiponatremia suele ocurrir en el contexto de administración de dosis demasiado elevadas de diuréticos que producen un balance muy negativo de sodio.

El diagnóstico diferencial entre los dos tipos de hiponatremia es esencial, porque el tratamiento va a ser completamente diferente. La hiponatremia hipovolémica se corrige mediante la interrupción del tratamiento diurético y la administración de sodio por vía oral o endovenosa. En cambio, el tratamiento de la hiponatremia dilucional se basa en la restricción de volumen. La hiponatremia dilucional es el tipo más frecuente y que además se asocia a un mal pronóstico, por lo que a continuación este capítulo se centra en la patogenia y el tratamiento de la *hiponatremia dilucional o hipervolémica.*

Patogenia

El desarrollo de hiponatremia dilucional es consecuencia de la disfunción circulatoria existente en los pacientes con cirrosis hepática descompensada. En su patogenia están implicados diferentes mecanismos, pero entre ellos el que se considera el mecanismo principal es la hipersecreción de ADH en

respuesta a la reducción del volumen arterial efectivo que presentan los pacientes con cirrosis avanzada (v. fig. 32-2). Los niveles elevados de ADH determinan un aumento de la reabsorción de agua libre de solutos a través de la estimulación de los receptores V2 situados en el polo luminal de las células de túbulo colector renal. Este efecto determina que los pacientes presenten una retención de agua libre en proporción superior a la que produciría si el agua sólo se retuviera isotónicamente en relación con el sodio, lo cual condiciona una disminución de la concentración de sodio en el plasma por efecto dilucional a pesar de la existencia de un aumento importante de la cantidad de sodio del organismo.

La hiponatremia dilucional puede aparecer espontáneamente, pero en muchas ocasiones está relacionada con la administración de diuréticos, infecciones bacterianas o administración de fluidos hipotónicos en una cantidad superior a la capacidad del paciente para excretar agua libre de solutos.

Cuadro clínico

En los pacientes con hiponatremia debida a enfermedades distintas de la cirrosis hepática, el cuadro clínico se caracteriza por alteraciones neurológicas de intensidad variable, que pueden llegar al coma y a la muerte del paciente por edema cerebral y están relacionadas con la hipoosmolaridad plasmática y el subsiguiente paso de líquido del espacio extracelular al intracelular. La intensidad de los síntomas relacionados con la hiponatremia está en relación con la velocidad de instauración de los síntomas, de manera que la hiponatremia de instauración brusca (aguda) suele asociarse al desarrollo de síntomas más importantes, mientras que la hiponatremia crónica tiene mayor tiempo de adaptación, por lo que los síntomas suelen ser más leves. En los pacientes con cirrosis hepática, la hiponatremia se desarrolla en general de forma lenta, lo que determina que el cerebro pueda adaptarse a la nueva situación, de forma que raramente se observan casos de pacientes con síntomas neurológicos agudos relacionados con la hiponatremia. En cambio, sí es bien conocido que la hiponatremia es uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de encefalopatía hepática. Además, la concentración sérica de sodio es un buen marcador pronóstico en la cirrosis hepática, de forma que los pacientes con

hiponatremia tienen una mortalidad más elevada en comparación con los pacientes sin hiponatremia. Además, en pacientes candidatos a trasplante hepático, la hiponatremia comporta un aumento de la morbimortalidad postrasplante.

Tratamiento

En la actualidad no existe ningún tratamiento disponible eficaz para el tratamiento de la hiponatremia dilucional. El tratamiento de elección es la restricción de la ingesta de líquido a 1.000-1.500 mL/día. Esta medida es poco eficaz para tratar la hiponatremia, pero puede evitar el progresivo descenso de la concentración sérica de sodio. La administración de suero salino hipertónico no está indicada en los pacientes con hiponatremia dilucional y únicamente debería utilizarse en caso de hiponatremia grave asociada a síntomas neurológicos o en casos excepcionales de hiponatremia intensa antes del trasplante.

Diversos estudios clínicos han evaluado la eficacia de una nueva familia de fármacos, denominados *acuaréticos* o *vaptanes*, que antagonizan selectivamente los receptores V2 de la hormona antidiurética. Sin embargo, debido a la aparición de potenciales efectos adversos a nivel hepático, actualmente estos fármacos no se recomiendan en los pacientes con cirrosis hepática.

Síndrome hepatorrenal

El síndrome hepatorrenal (SHR) es un tipo de insuficiencia renal característica de los pacientes con cirrosis hepática descompensada y que destaca por una disminución muy marcada del filtrado glomerular como consecuencia de una vasoconstricción renal intensa. El desarrollo de SHR se asocia a muy mal pronóstico a corto plazo, por lo que todos los pacientes con este síndrome deben ser evaluados para trasplante hepático.

Patogenia

El SHR representa el extremo final del espectro de alteraciones de la función renal en la cirrosis descompensada. El origen del SHR es fundamentalmente funcional. En los pacientes con SHR existe una alteración muy intensa de la función circulatoria, caracterizada por hipotensión arterial y una reducción intensa de las resistencias vasculares sistémicas, que conducen a la activación marcada de los sistemas vasoconstrictores endógenos, lo que comporta una intensa vasoconstricción de la circulación renal, que es la que conduce a la disminución del flujo sanguíneo renal y a la reducción del filtrado glomerular (v. fig. 32-2). Datos recientes sugieren que, además de la intensa disfunción circulatoria, la existencia de una reacción inflamatoria sistémica especialmente marcada en los pacientes con SHR probablemente también juega un papel importante en el desarrollo del síndrome.

Diagnóstico y diagnóstico diferencial

Clásicamente, la insuficiencia renal en la cirrosis se ha definido como una creatinina sérica > 1,5 mg/dL. Sin embargo, esta definición se ha modificado recientemente y actualmente el diagnóstico de insuficiencia renal aguda, actualmente denominada AKI (del inglés *acute kidney injury*), se realiza basada en cambios dinámicos de la creatinina sérica respecto al valor basal. De acuerdo con los nuevos criterios, la AKI se define como un aumento de la creatinina sérica ≥ 0,3 mg/dL respecto al valor basal.

Asimismo, la AKI se clasifica en tres estadios en función de la magnitud del aumento de la creatinina (tabla 32-2).

Tabla 32-2

Criterios diagnósticos de insuficiencia renal aguda (AKI; *acute kidney injury*) en la cirrosis

Definición de AKI en la cirrosis hepática	
Aumento de la creatinina ≥ 0,3 mg/dL en un período de 48 h o aumento de la creatinina ≥ 50% respecto al valor basal que haya tenido lugar en los últimos 7 días	
Estadios de AKI en la cirrosis hepática	**Definición**
AKI 1	Aumento de la creatinina ≥ 1,5-2 veces respecto al valor basal
	AKI 1A: creatinina en el diagnóstico < 1,5 mg/dL
	AKI 1B: creatinina en el diagnóstico ≥ 1,5 mg/dL
AKI 2	Aumento de la creatinina > 2-3 veces respecto al valor basal
AKI 3	Aumento de la creatinina > 3 veces respecto al valor basal, o Creatinina > 4 mg/dL con un aumento agudo ≥ 0,3 mg/dL, o Inicio de hemodiálisis

Datos tomados de Angeli P, Ginès P, Wong F, Bernardi M, Boyer TD, Gerbes A, et al. Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: revised consensus recommendations of the International Club of Ascites. J Hepatol 2015; 62(4):968-74.

Diagnóstico de síndrome hepatorrenal

Los pacientes con cirrosis pueden presentar AKI por diferentes causas, y las más frecuentes son la prerrenal (o hipovolémica), el SHR, la necrosis tubular aguda (NTA) y los nefrotóxicos.

No existe ningún parámetro objetivo para diagnosticar el SHR, de manera que su diagnóstico se basa en un diagnóstico de exclusión. En el contexto de la nueva definición de AKI en la cirrosis, la definición de SHR también se ha modificado. Los nuevos criterios diagnósticos de SHR-AKI se definen en el cuadro 32-2 y se basan en pacientes que cumplen el

diagnóstico de AKI y en los que además se han descartado otras causas de AKI distintas del SHR. Por tanto, ante todo paciente con cirrosis descompensada y AKI se debe descartar la causa prerrenal debido a la depleción del volumen intravascular (p. ej., por tratamiento diurético o hemorragia digestiva), la necrosis tubular aguda por un *shock* séptico o hipovolémico, la administración de fármacos nefrotóxicos (en especial antiinflamatorios no esteroideos y aminoglucósidos) y una nefropatía orgánica (v. cuadro 32-2). La existencia de una nefropatía orgánica se sospechará en caso de presencia de proteinuria o hematuria en el sedimento urinario y/o alteración de la ecografía renal.

Cuadro 32-2 Criterios diagnósticos de síndrome hepatorrenal (SHR-AKI)

Cirrosis con ascitis
Diagnóstico de AKI según los nuevos criterios de AKI (v. tabla 32-2)
Sin respuesta después de 2 días consecutivos sin tratamiento diurético y con expansión plasmática con albúmina (dosis de 1 g/kg de peso, con dosis máxima de 100 g)
Ausencia de *shock*
Sin tratamiento reciente con fármacos nefrotóxicos (antiinflamatorios, aminoglucósidos, etc.)
Ausencia de enfermedad renal parenquimatosa. Ausencia de: proteinuria (> 500 mg/día), microhematuria (> 50 eritrocitos/c) y/o alteración de la ecografía renal

Datos tomados de Angeli P, Ginès P, Wong F, Bernardi M, Boyer TD, Gerbes A, et al. Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: revised consensus recommendations of the International Club of Ascites. J Hepatol 2015;62(4): 968-74.

Cuadro clínico

Se distinguen dos tipos clínicos distintos de síndrome hepatorrenal, que clásicamente se han denominado SHR de tipo 1 y de tipo 2. Las diferencias entre los dos grupos se basan en la magnitud y en la velocidad del aumento de la creatinina. Sin embargo, con el cambio de la definición de la AKI en la cirrosis, la definición del SHR y de los dos tipos clínicos también se ha modificado (tabla 32-3).

Tabla 32-3

Tipos clínicos del síndrome hepatorrenal y comparación de las nomenclaturas y las definiciones actuales y clásicas

	Nomenclatura actual	Nomenclatura clásica
Presentación aguda	**SHR-AKI** Pacientes que cumplen los criterios de SHR (v. cuadro 32-2) y además cumplen los criterios de AKI (v. tabla 32-2)	**SHR de tipo 1** Aumento del 100% de la creatinina sérica hasta un valor final > 2,5 mg/dL en un período de 2 semanas
Presentación crónica	**Insuficiencia renal crónica de tipo SHR (CKD-AKI)** Pacientes que cumplen los criterios de SHR (v. cuadro 32-2), pero no cumplen los criterios de AKI (v. tabla 32-2)	**SHR de tipo 2** Aumento de la creatinina sérica a valores entre 1,5 y 2,5 mg/dL

Clásicamente, el SHR de tipo 1 se definía por un empeoramiento rápidamente progresivo de la función renal basado en un aumento igual o superior al 100% de la creatinina sérica basal hasta un valor superior a 2,5 mg/dL en un período inferior a 2 semanas; es decir, una forma *aguda* de SHR. De acuerdo con la nueva definición, este tipo de SHR se denomina *SHR-AKI* y se trata de la forma aguda de SHR, por lo que se define como pacientes que cumplen la definición de AKI y que además cumplen todos los criterios de SHR (v. cuadro 32-2). El SHR-AKI se suele acompañar de retención de sodio intensa e hiponatremia dilucional. En algunos casos, el síndrome coincide con algún factor precipitante, en especial un episodio de PBE u otras infecciones, mientras que en otros ocurre sin causa

desencadenante aparente. Los pacientes suelen tener mal estado general y la supervivencia media sin tratamiento es muy corta (< 2 semanas).

En cambio, el SHR de tipo 2 se definía como una alteración menos marcada y más estable de la función renal (creatinina sérica entre 1,5 y 2,5 mg/dL). En este caso, los pacientes no presentan insuficiencia renal aguda, por tanto, son pacientes que no cumplen los criterios actuales de AKI. Por tanto, actualmente a estos pacientes se les clasifica como pacientes con *insuficiencia renal crónica de tipo SHR*. En este caso, los pacientes presentan un mejor estado general y suelen ser pacientes que se presentan con ascitis refractaria.

Tratamiento

El tratamiento médico de elección de los pacientes con SHR-AKI se basa en la administración de fármacos vasoconstrictores, en particular los análogos de la vasopresina (preferentemente la terlipresina) en combinación con albúmina. La base racional para la utilización de los fármacos vasoconstrictores es producir un efecto vasoconstrictor sobre la circulación esplácnica que está muy vasodilatada y, por tanto, mejorar el volumen arterial efectivo y suprimir la actividad de los sistemas vasoconstrictores endógenos, que son los responsables últimos de la vasoconstricción renal. La eficacia del tratamiento vasoconstrictor mejora con la albúmina, que se administra con la base racional de mejorar la hipovolemia efectiva.

La administración de terlipresina produce una reversión del síndrome hepatorrenal de tipo 1 aproximadamente en el 40%-60% de los pacientes tratados. La terlipresina se puede administrar en forma de bolos intravenosos repetidos (1-2 mg/4-6 h i.v.) o en forma de perfusión continua. Esta segunda opción es igualmente eficaz y además se asocia a menos efectos secundarios. Los principales efectos secundarios de la terlipresina son de tipo isquémico, por lo que debe controlarse a los pacientes de forma estricta para su detección precoz. La administración de albúmina debe realizarse de forma lenta, ya que podría asociarse a sobrecarga de volumen.

La administración del tratamiento debe realizarse hasta la resolución completa del SHR-AKI o hasta un máximo de 14 días en los pacientes en los que no existe respuesta. En los pacientes con respuesta, la recidiva del SHR-AKI ocurre en un 15% de los casos en un período variable de tiempo

tras la suspensión del fármaco. En estos casos se debe volver a administrar el tratamiento, porque tienen una alta probabilidad de volver a responder. La mejoría de la función renal obtenida mediante la administración de vasoconstrictores y albúmina mejora la supervivencia de los pacientes.

Otros fármacos vasoconstrictores alternativos a la terlipresina son los agonistas α-adrenérgicos, como la noradrenalina o la midodrina, también asociados a la albúmina. La noradrenalina ha demostrado tener una eficacia similar a la terlipresina, por lo que se considera una alternativa de tratamiento en países donde la terlipresina no está disponible. La midodrina, asociada al octreótido, tiene una eficacia significativamente inferior a la terlipresina, por lo que sólo debería considerarse en caso de que ni la terlipresina ni la noradrenalina estuvieran disponibles.

La hemodiálisis no está indicada como tratamiento inicial del SHR-AKI y sólo debería utilizarse en caso de pacientes que no responden al tratamiento con vasoconstrictores y que presenten criterios de diálisis urgente. La utilización de la TIPS parece mejorar la función renal en los pacientes con SHR, pero su utilización habitualmente está contraindicada en esta situación, porque suelen ser pacientes con muy mala función hepática.

En los pacientes sin contraindicaciones, el tratamiento de elección es el *trasplante hepático*, porque es el tratamiento definitivo de la enfermedad. Sin embargo, un porcentaje importante de pacientes fallecen antes de la realización del trasplante, porque son pacientes con una elevada mortalidad a corto plazo. La administración de vasoconstrictores a estos pacientes puede prolongar su supervivencia y permitir que alcancen el trasplante.

El tratamiento con vasoconstrictores y albúmina no está indicado en la insuficiencia renal crónica de tipos SH (previamente conocida como SHR de tipo 2).

Peritonitis bacteriana espontánea

Concepto

La peritonitis bacteriana espontánea (PBE) es una complicación frecuente y grave de los pacientes con cirrosis y ascitis que se caracteriza por una infección del líquido ascítico en ausencia de una causa intraabdominal que la justifique (p. ej., perforación de vísceras abdominales, abscesos). Los pacientes con cirrosis e hidrotórax pueden desarrollar también una infección espontánea del líquido pleural, que tiene una patogenia idéntica a la de la peritonitis bacteriana espontánea y debe tratarse de igual forma.

Patogenia

La PBE es una infección de origen endógeno. Se considera que la traslocación bacteriana juega un papel fundamental en la patogenia de la PBE. Existen tres factores importantes que participan en este proceso: en primer lugar, cambios en la microbiota intestinal junto con hipomotilidad; en segundo lugar, una alteración de la barrera mucosa intestinal que facilita el paso de bacterias al espacio intersticial submucoso, y, por último, una diminución de la actividad antibacteriana de los linfocitos y los macrófagos intestinales. Las bacterias, una vez traslocadas, pasan a los linfáticos intestinales, el conducto torácico y el torrente circulatorio. Los pacientes con cirrosis presentan una disfunción de la respuesta inmune, lo cual también facilita el desarrollo de infecciones y, en este caso, la colonización bacteriana en el líquido ascítico. Este proceso probablemente también se ve favorecido por una disminución de los mecanismos defensivos locales (reducción de la capacidad bactericida del líquido ascítico debida a una baja concentración de factores opsonizantes). La concentración de proteínas en el líquido ascítico es un indicador de la concentración de estos factores antibacterianos. Ello explica que los pacientes con una concentración baja de proteínas en el líquido ascítico estén más predispuestos a desarrollar una PBE.

Cuadro clínico

El cuadro clínico es muy variable e incluye desde las manifestaciones típicas de peritonitis, con dolor abdominal espontáneo que aumenta al palpar el abdomen, descompresión abdominal dolorosa, fiebre y/o escalofríos e íleo paralítico, hasta casos totalmente asintomáticos o paucisintomáticos. En otras ocasiones se manifiesta por un empeoramiento de la función hepática, encefalopatía y/o insuficiencia renal, sin síntomas locales. Por último, en ocasiones, la PBE puede comenzar clínicamente en forma de *shock* séptico. Dado el espectro clínico tan variable y su elevada frecuencia, es recomendable analizar el líquido ascítico de forma sistemática en todos los pacientes que ingresan en el hospital con ascitis y también en los ya hospitalizados que desarrollen fiebre, síntomas sugestivos de peritonitis, encefalopatía o empeoramiento de la función hepática o renal.

Diagnóstico

Se basa en la existencia de ≥ 250 polimorfonucleares/µL en el líquido ascítico. La positividad del cultivo del líquido ascítico no es un requisito para su diagnóstico, puesto que puede ser negativo en un porcentaje elevado de casos debido a que la concentración de bacterias en el líquido suele ser baja. La rentabilidad de los cultivos mejora si se inocula líquido ascítico en frascos de hemocultivo inmediatamente tras la paracentesis; a pesar de ello, resulta negativo en un 40%-60% de casos. Los gérmenes responsables con mayor frecuencia son las bacterias gramnegativas de origen intestinal, en especial *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*, y los estreptococos no enterococos. Estas bacterias habitualmente son sensibles a los antibióticos β-lactámicos. No obstante, cada vez se aíslan con mayor frecuencia bacterias multirresistentes, en particular en los pacientes que desarrollan una PBE en el hospital (PBE nosocomial).

Tratamiento

El tratamiento antibiótico debe iniciarse lo antes posible después del diagnóstico, sin esperar al resultado de los cultivos (cuadro 32-3). Se ha

demostrado que el retraso en el inicio del tratamiento antibiótico apropiado se asocia a un aumento de la mortalidad. Los antibióticos de elección en la *PBE adquirida en la comunidad* son las cefalosporinas de tercera generación, como la cefotaxima o la ceftriaxona, que se administran en dosis de 2 g/8-12 h y 1 g/24 h, respectivamente. En pacientes con *PBE nosocomial* existe una alta incidencia de infecciones por bacterias multirresistentes, aunque el patrón de multirresistencia difiere entre regiones e incluso entre centros hospitalarios. La asociación de meropenem y teicoplanina es una combinación eficaz para el tratamiento empírico de la PBE nosocomial en nuestra área, ya que cubre las enterobacterias productoras de β-lactamasas de espectro extendido (BLEE) y *Enterococcus faecium* (sensible a glucopéptidos). Los aminoglucósidos están contraindicados en la cirrosis con ascitis por el elevado riesgo de nefrotoxicidad. El tratamiento antibiótico debe mantenerse hasta la normalización del recuento de polimorfonucleares del líquido ascítico, la negativización de los cultivos del líquido ascítico y la sangre si habían sido positivos, y la desaparición de los síntomas y signos de infección.

Cuadro 32-3 Recomendaciones para el tratamiento de la peritonitis bacteriana espontánea

El diagnóstico se basa en la existencia de ≥ 250/μL polimorfonucleares en el líquido ascítico.

Realizar cultivos del líquido ascítico en frascos de hemocultivo.

Iniciar inmediatamente tratamiento antibiótico. Los antibióticos de elección son las cefalosporinas de tercera generación (p. ej., ceftriaxona 1 g/24 h i.v.) en caso de PBE adquirida en la comunidad. En la PBE nosocomial han de administrarse antibióticos de amplio espectro que sean eficaces contra bacterias multirresistentes (v. texto).

Expansión plasmática con albúmina intravenosa para prevenir el desarrollo de SHR (1,5 g/kg de peso al diagnóstico y 1 g/kg de peso al día 3).

Mantener el tratamiento antibiótico hasta la desaparición de los signos de infección y la reducción de la cifra de polimorfonucleares

por debajo de 250/µL.
Iniciar tratamiento profiláctico con norfloxacino 400 mg/día una vez resuelta la peritonitis.

A pesar de que el pronóstico de la PBE ha mejorado en los últimos años, la mortalidad sigue siendo aproximadamente del 20%. Los pacientes con PBE tienen riesgo elevado de desarrollar otras complicaciones, principalmente AKI y encefalopatía hepática. El desarrollo de SHR-AKI es un signo de mal pronóstico. Para prevenirlo, además de tratamiento antibiótico, los pacientes deben recibir tratamiento con albúmina endovenosa a razón de 1,5 g/kg de peso en el momento del diagnóstico seguido de 1 g/kg a los 2 días del diagnóstico de la infección. Se ha demostrado que este tratamiento reduce significativamente el riesgo de desarrollo de SHR-AKI, y además se asocia a una reducción de la mortalidad hospitalaria.

La supervivencia a largo plazo de los pacientes que han superado un primer episodio de peritonitis bacteriana espontánea es, en general, corta, de forma que estos pacientes deben ser evaluados para trasplante hepático si no existen contraindicaciones. La recidiva de la PBE es frecuente en estos pacientes.

Prevención

No todos los pacientes con ascitis presentan el mismo riesgo de desarrollar una PBE. Los que tienen con mayor riesgo son los que han superado un primer episodio: la probabilidad de recidiva es aproximadamente de un 80% al año después del primer episodio. De entre los que tienen ascitis sin antecedentes de PBE, los que presentan un mayor riesgo de desarrollar el primer episodio son los pacientes con hemorragia digestiva alta o los que presentan una concentración baja de proteínas en el líquido ascítico (< 10-15 g/L) y cierto grado de disfunción hepática o renal. La profilaxis de la PBE se basa en la administración de antibióticos que reducen la cantidad de bacterias gramnegativas aerobias en la flora intestinal (descontaminación intestinal selectiva). Existen tres situaciones con indicación de realizar profilaxis para la PBE: 1) en los pacientes que han superado un primer episodio de PBE, la profilaxis secundaria mediante la administración

continuada de norfloxacino (400 mg/día/p.o.) disminuye de forma muy notable la probabilidad de recidiva; 2) en los pacientes con cirrosis hepática y HVGE, la administración de norfloxacino (400 mg/12 h/p.o.) o ceftriaxona durante el episodio hemorrágico (5-7 días) reduce también el riesgo de PBE y otras infecciones, y 3) en los pacientes cuya ascitis presenta una baja concentración de proteínas y que además presentan signos de insuficiencia hepática y/o renal moderada/grave, la profilaxis primaria con norfloxacino (400 mg/día) a largo plazo reduce de forma significativa el riesgo de desarrollar el primer episodio de PBE y también el riesgo de SHR, y mejora la supervivencia.

Encefalopatía hepática

Concepto

La encefalopatía hepática (EH) es un complejo síndrome neuropsiquiátrico que acontece en pacientes con disfunción hepática grave (aguda o crónica) y/o que presentan grandes comunicaciones portosistémicas. Se estima que la incidencia de EH en pacientes con cirrosis hepática compensada se sitúa alrededor del 30% a los 5 años y se acompaña de una baja supervivencia, de forma que, tras un episodio de EH, la mortalidad es superior al 75% a los 3 años. Por todo ello, la EH se considera una indicación de trasplante hepático en el paciente con cirrosis.

Patogenia

La EH acontece como resultado de una situación de hiperamoniemia junto con la existencia de inflamación sistémica en pacientes con disfunción hepática y/o grandes comunicaciones portosistémicas. Se consideran *factores predisponentes:* a) la insuficiencia hepática, tanto aguda (fallo hepático fulminante) como crónica (cirrosis hepática), y b) las comunicaciones portosistémicas (estructuras vasculares que comunican el sistema portomesentérico con la vena cava), en el contexto de HP o debidas a cirugía o colocación de TIPS. Los *factores determinantes* de la aparición de EH son la hiperamoniemia, la inflamación y la neurotransmisión mediada por ácido γ-aminobutírico (GABA). La producción de amonio tiene lugar en el intestino, principalmente por la actividad de la enzima glutaminasa, que desdobla la glutamina en glutamato y amonio, así como por la acción de las bacterias intestinales sobre los productos nitrogenados. En condiciones normales, el amonio es detoxificado en el hígado mediante el ciclo de la urea, pero en los pacientes con cirrosis la actividad de este ciclo está muy disminuida, y el músculo es el órgano encargado de la detoxificación mediante la síntesis de glutamina por acción de la enzima glutamina sintetasa. El amonio circulante puede atravesar la barrera hematoencefálica y activar la microglia, lo que conduce a un edema en los astrocitos por el efecto combinado de las citocinas proinflamatorias, los

radicales libres de oxígeno, la hiponatremia y el efecto añadido de las sustancias derivadas de las benzodiazepinas naturales (1,4 benzodiazepinas halogenadas que se encuentran en plantas y pueden ser producidas por la flora intestinal). Todo este repertorio se materializa en una alteración de la función astrocito-neurona y el deterioro de la neurotransmisión. La detoxificación del amonio mediante la síntesis de glutamina se transforma en un arma de doble filo, ya que, aunque disminuye el amonio circulante, genera una acumulación de glutamina que puede metabolizarse por la enzima glutaminasa y volver a producir amonio y radicales libres. Este fenómeno se ha denominado *hipótesis del caballo de Troya de la glutamina*.

Los *factores desencadenantes* de EH son: a) los relacionados con un aumento de la producción de amonio a nivel intestinal: hemorragia digestiva, estreñimiento, ingesta proteica excesiva, aumento de la actividad glutaminasa intestinal y actividad bacteriana frente a productos nitrogenados; b) los relacionados con un aumento de la producción de amonio a nivel renal: deshidratación, disfunción renal por diuréticos, hipopotasemia e hiponatremia; c) los relacionados con la aparición de inflamación sistémica: traslocación bacteriana e infecciones, como PBE, neumonías e infecciones del tracto urinario, inflamación secundaria a neoplasias (sobre todo hepatocarcinoma) y, por último, inflamación asociada al síndrome metabólico y a la resistencia a la insulina, y d) el aumento de la neurotransmisión de GABA que favorece la neuroinhibición característica de la EH, promovida por sustancias benzodiazepínicas naturales y el consumo de benzodiazepinas exógenas. Finalmente, las alteraciones genéticas pueden influir en el riesgo de desarrollar EH. Así, un microsatélite (repetición de un número de veces de un triplete de bases) en el promotor del gen de la glutaminasa se ha asociado a un incremento del riesgo de desarrollar encefalopatía (fig. 32-6).

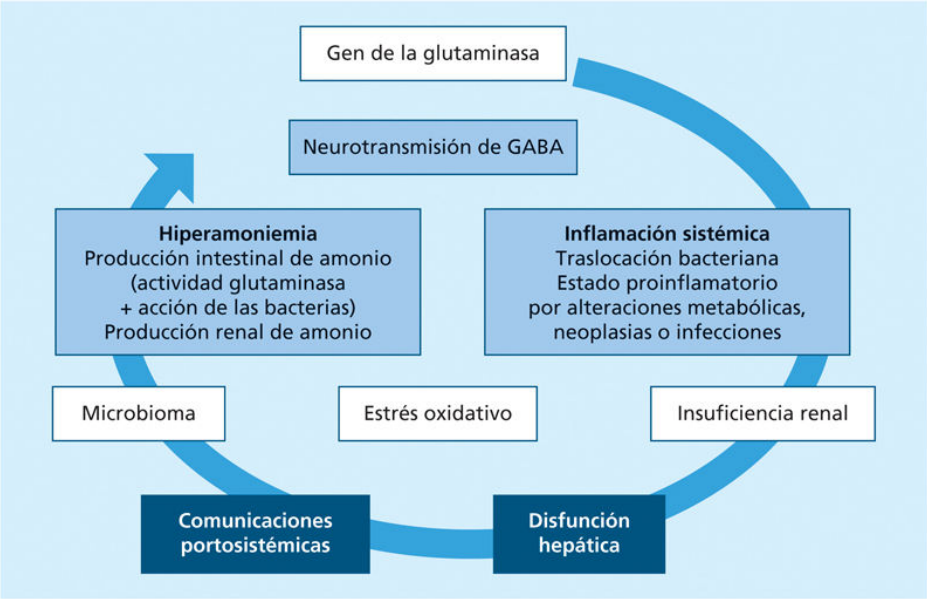


FIGURA 32-6 Esquema de la fisiopatología de la encefalopatía hepática: papel del amonio, la inflamación, la neurotransmisión GABA, la disfunción hepática y las comunicaciones portosistémicas moduladas por la microbiota y las alteraciones genéticas.

Anatomía patológica

El principal hallazgo histológico en el cerebro de pacientes con cirrosis y episodios de encefalopatía son los astrocitos Alzheimer de tipo 2, células de gran tamaño con núcleo pálido y un gran nucléolo como manifestación del edema astrocitario. Además, en los pacientes con EH crónica pueden identificarse atrofia cerebral y pérdida neuronal. En las formas de EH aguda dominan los signos de hipertensión intracraneal y edema cerebral.

Clasificación

La EH se ha clasificado según los factores predisponentes en: a) EH de tipo A (la que acontece en los pacientes con fallo hepático fulminante); b) EH de tipo B (que tiene lugar en los pacientes con grandes comunicaciones portosistémicas), y c) EH de tipo C (que acontece en los pacientes con cirrosis hepática). En los pacientes con cirrosis, la encefalopatía puede cursar de forma aguda, crónica o mínima. La EH de tipo C aguda se caracteriza por la aparición súbita y posterior resolución de los síntomas y

signos de encefalopatía. En la EH de tipo C crónica, los signos y síntomas de encefalopatía no se resuelven y persisten en el tiempo en mayor o menor grado. Por último, la EH mínima se caracteriza por la presencia de alteraciones en los estudios neurofisiológicos o en los test psicométricos en los pacientes con cirrosis hepática y exploración neurológica normal.

Según las manifestaciones clínicas psiquiátricas y neurológicas, los pacientes se clasifican en EH de grado 0 (normal); mínima (exploración neurológica normal con alteraciones en los test psicométricos o las pruebas neurofisiológicas); de grado 1 (disforia, irritabilidad y ansiedad junto con pérdida de destreza para realizar tareas finas); de grado 2 (trastorno de personalidad junto con la aparición de asterixis o *flapping*, desorientación temporoespacial, ataxia y bradilalia junto con apatía, fatiga y letargo); de grado 3 (marcada agresividad y desorientación temporoespacial junto con la aparición de *clonus* e intensa somnolencia), y de grado 4 (caracterizado por la presencia de coma y datos de hipertensión craneal) (tabla 32-4).

Tabla 32-4

Criterios diagnósticos de encefalopatía hepática de West Haven

	Nivel de consciencia	Síntomas neuropsiquiátricos	Síntomas neurológicos
Grado 0	Normal	Normal	Ninguno
EHM	Normal	Alteración sólo advertida por test psicométricos	Ninguno
Grado 1	Lentitud mental	Disforia, irritabilidad, ansiedad	Alteración de la destreza manual
Grado 2	Fatiga, apatía, letargo	Trastorno de personalidad, leve desorientación temporoespacial	*Flapping*, ataxia, bradilalia
Grado 3	Somnolencia	Agresividad, marcada desorientación temporoespacial	*Clonus*, asterixis
Grado 4	Coma	No valorable	Signos de hipertensión craneal

EHM: encefalopatía hepática mínima.

Cuadro clínico

Las manifestaciones clínicas de la EH son muy heterogéneas y variadas, y ocupan todo el espectro, desde enfermedades psiquiátricas hasta trastornos

neurológicos irreversibles. Las manifestaciones clínicas psiquiátricas incluyen cambios inespecíficos en el carácter, conducta inapropiada, agresividad autóloga o heteróloga, depresión y episodios de hipomanía. Las manifestaciones clínicas neurológicas de la EH se deben a la afectación del área mental y el área motora, mientras que el área sensorial queda respetada. En la exploración clínica, la EH se caracteriza por una afectación variable de la consciencia, la personalidad, la capacidad intelectual y el habla, así como por la presencia de *fetor* hepático (olor característico por la presencia de mercaptanos en el aire espirado), alteraciones neuromusculares, como asterixis o *flapping tremor* (pérdida postural por hipoxemia articular secundaria a la afectación del tracto reticular que puede evidenciarse en las muñecas, los tobillos o incluso la lengua), hipertonía, torpeza en la realización de movimientos rápidos, ataxia e hiperreflexia profunda tendinosa. Puede detectarse hipomimia y disartria, mientras que la afectación de los pares craneales es excepcional. La afectación del *nivel de consciencia* se inicia como hipersomnia e inversión del ciclo vigilia-sueño, y puede progresar a apatía, somnolencia, obnubilación, delirio y coma. Los *cambios de personalidad* incluyen irritabilidad y euforia, que en ocasiones sugieren afectación frontal. El deterioro de la *capacidad intelectual* se manifiesta por apraxia construccional. Por último, *el habla* se torna lenta, monótona y perseverante. Se han descrito signos extrapiramidales leves o moderados en la mitad de los pacientes con cirrosis hepática, y son más prevalentes estos signos en los pacientes con EH mínima. Los síntomas motores de la EH son reversibles, de manera que su persistencia puede poner de manifiesto un cuadro de degeneración hepatocerebral adquirida, que, aunque raro, puede manifestarse por mielopatía hepática, parkinsonismo o incluso síntomas neurológicos focales, como crisis epilépticas o demencia.

Diagnóstico

En el caso de que aparezcan las manifestaciones clínicas típicas de EH en un paciente con cirrosis hepática, el diagnóstico es sencillo y es, por lo tanto, clínico. No existe ninguna alteración patognomónica de esta entidad y por ello debe realizarse un diagnóstico de exclusión. No obstante, la valoración del estado mental, la detección de asterixis durante la

exploración clínica, la presencia de niveles elevados de amonio y la respuesta al tratamiento con fármacos que reducen la hiperamoniemia avalan fuertemente la sospecha de EH. Así, también en los pacientes con EH suelen estar elevados los reactantes de fase aguda por la inflamación sistémica y alteradas las pruebas de función hepática, y podemos encontrar datos de alteración de la función renal.

Exploraciones complementarias

- El diagnóstico de la EH mínima se basa en los *test psicométricos* que evalúan la actividad motora fina y la atención. La batería de test más útil consiste en la combinación del test de conexión numérica A (TCN-A), el test de conexión numérica B (TCN-B), el test de la clave de números (CN), el test de la línea quebrada y el test de puntos seriados, denominados en conjunto *Psycometric Hepatic Encephalopathy Score* (PHES) (fig. 32-7). Se realizan con papel y lápiz en un tiempo limitado y corto. Se considera que el paciente padece EH mínima si la puntuación obtenida es menor o igual a –4 puntos (lo que indica una desviación de 4 desviaciones estándar respecto a los controles sanos emparejados según edad y sexo).
- El uso de *técnicas neurofisiológicas* incluye el estudio de la frecuencia crítica de parpadeo y los potenciales evocados, que permiten diagnosticar correctamente la presencia de EH mínima. El electroencefalograma muestra las características ondas theta (ondas θ), que reflejan un enlentecimiento del patrón de las ondas cerebrales. El electroencefalograma puede realizarse en pacientes con cualquier grado de EH y puede ser útil en su monitorización.
- Las *técnicas de neuroimagen* incluyen la RM cerebral y la RM espectroscópica. La RM cerebral en los pacientes con cirrosis revela una señal hiperintensa bilateral y simétrica a nivel de los ganglios basales en las imágenes potenciadas en T1. Está relacionada con la existencia de comunicaciones portosistémicas y su causa podría ser el depósito de manganeso. La RM espectroscópica permite detectar la concentración cerebral de ciertos metabolitos que pueden estar implicados en la alteración de

la neurotransmisión. La tríada característica consiste en el descenso de la concentración de mioinositol y colina, junto con el aumento del complejo glutamina/glutamato (fig. 32-8).

Test	Descripción
Test de puntos seriados	En el test de puntos seriados hay que colocar un punto en el centro de los círculos alineados, lo más centrado y lo más rápidamente posible
Test de la línea quebrada	Consiste en trazar una línea quebrada entre otras dos previamente dibujadas, sin tocarlas y en el menor tiempo posible
Test de conexión numérica A (TCN-A)	Conectar 25 círculos numerados de forma correlativa en el menor tiempo posible
Test de conexión numérica B (TCN-B)	Conectar 25 círculos que alternan números (1-13) y letras del alfabeto (A-K) de forma correlativa en el menor tiempo posible (1-A; 2-B; 3-C)
Test clave de números	Se adjudica un símbolo a cada número del 1 al 9 y el paciente debe repetir esos símbolos en una serie de números colocados de forma aleatoria

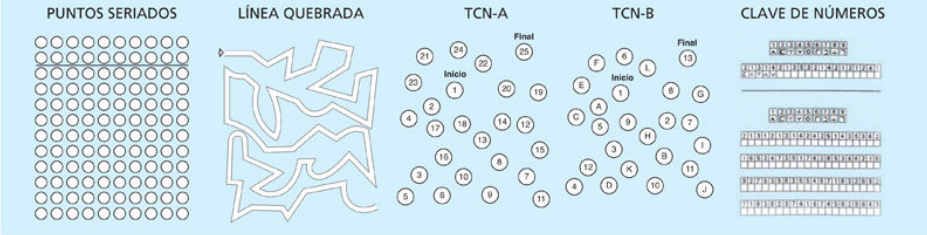


FIGURA 32-7 Test psicométricos empleados en el diagnóstico de la encefalopatía hepática mínima: batería *Psychometric Hepatic Encephalopathy Score* (PHES), que incluye el test de puntos seriados, el test de la línea quebrada, el test de conexión numérica A, el test de conexión numérica B y la clave de números.

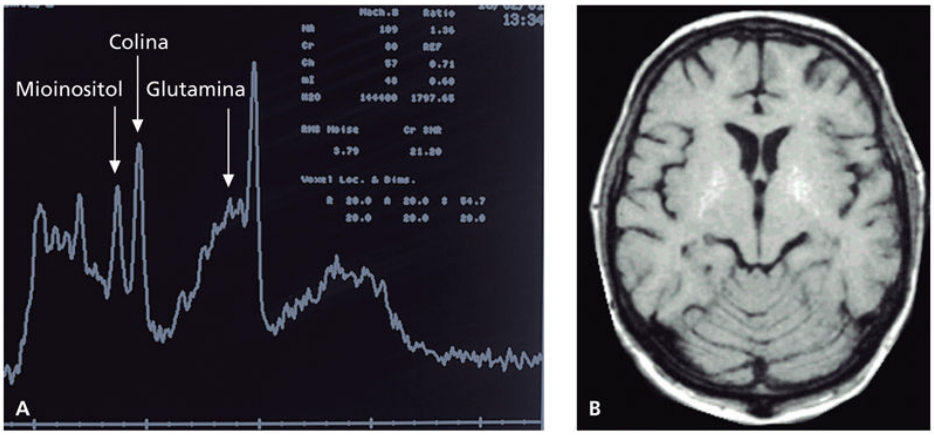


FIGURA 32-8 **A.** En la RM espectroscópica 1H se aprecia un descenso del mioinositol y la colina, y un incremento de la concentración de glutamina. **B.** En la RM cerebral es característica la lesión hiperintensa en fase T1 en los ganglios basales.

Diagnóstico diferencial

En algunas situaciones, el diagnóstico de la EH requiere la exclusión de otras causas de encefalopatía, como la sepsis, la uremia o la hipercapnia, así como las situaciones de hiponatremia o la coexistencia de alteraciones neurológicas o psiquiátricas específicas. Tanto la sepsis como la insuficiencia renal o la hiponatremia pueden ser causa de encefalopatía metabólica o factor precipitante de un episodio de EH. La presencia de disfunción hepática y unos niveles elevados de amonio, así como la respuesta clínica a agentes que disminuyen la hiperamoniemia, avalan el diagnóstico de EH. Las imágenes de RM cerebral descartan la presencia de lesiones neurológicas focales.

Tratamiento

El abordaje terapéutico de un paciente con EH incluye medidas encaminadas a mantener permeable la vía respiratoria y las constantes hemodinámicas, así como equilibrar los trastornos hidroelectrolíticos y los niveles de glucemia. Los pacientes con deterioro del nivel de consciencia deben ingresar en una unidad de cuidados intensivos. Un objetivo fundamental es la identificación y corrección de los factores desencadenantes, como infecciones, hemorragia digestiva y consumo de fármacos hipnóticos o diuréticos, así como añadir tiamina en caso de sospecha de abuso de alcohol. Las medidas específicas van encaminadas a la disminución de la producción de amonio o al aumento de su eliminación.

Disacáridos no absorbibles

La lactulosa (β-galactósido-fructosa) y el lactitol (β-galactósido-sorbitol) son los tratamientos de elección y los más usados en la práctica clínica. La eficacia clínica de la lactulosa y del lactitol es la misma; sin embargo, el lactitol parece tolerarse mejor, debido a un mejor sabor y a que produce menos meteorismo. La lactulosa es metabolizada por las bacterias colónicas en ácido acético y ácido láctico, los cuales acidifican el medio (reduciendo el pH) y, por consiguiente, impiden el crecimiento de las bacterias productoras de amonio. A este efecto acidificador se suma su efecto catártico y laxante (eliminando otro posible desencadenante, como es el

estreñimiento) y la reducción de consumo de glutamina en la mucosa intestinal. La lactulosa se ha mostrado efectiva en mejorar la calidad de vida en los pacientes con EH, pues consigue una mejoría en los test psicométricos, evita la aparición de episodios de EH clínica y reduce los niveles de amonio. También se ha mostrado superior al placebo en la prevención de episodios de EH tanto en profilaxis primaria como en profilaxis secundaria (tras un episodio de EH). La dosis empleada es 15-60 mL 2-3 veces cada 24 h, hasta conseguir 2-3 deposiciones blandas al día. Los efectos secundarios más comunes son la alteración de la percepción del gusto y el meteorismo.

Antibióticos

El objetivo del uso de antibióticos es reducir la producción de amonio en el intestino, eliminando las bacterias con actividad ureasa, y disminuir la traslocación bacteriana y la respuesta inflamatoria sistémica. El primer antibiótico utilizado fue la neomicina, que actúa uniéndose a la unidad 30s del ribosoma e inhibe la síntesis proteica. A pesar de su baja absorción (4%), no representa la mejor opción, debido a su ototoxicidad y nefrotoxicidad (incrementadas en los pacientes con mala función hepática). El metronidazol se ha mostrado tan eficaz como la neomicina, pero su elevada absorción y su neurotoxicidad, junto con su metabolismo hepático (lo que incrementa el riesgo de toxicidad en enfermedad hepática), hacen inadecuado su uso. La rifaximina es un antibiótico oral de amplio espectro, activo frente a bacterias grampositivas y gramnegativas, aerobias y anaerobias, y escasamente absorbible, lo que se asocia a una ausencia de efectos secundarios relevantes y de resistencias. La rifaximina se une a la subunidad β de la RNA-polimerasa, por lo que inhibe el DNA bacteriano y la síntesis proteica. Una ventaja fundamental es su rapidez de acción, ya que ocasiona una disminución importante de la flora bacteriana pocos días después de iniciar su uso. La rifaximina mejora los resultados de los test psicométricos, la calidad de vida, la habilidad en la conducción y sobre todo es útil en la profilaxis secundaria, ya que previene episodios de EH. Actualmente se recomienda la rifaximina para prevenir recidivas en los pacientes con EH recurrente (≥ 2 episodios previos) en dosis de 550 mg cada 12 h durante 6 meses.

Probióticos

Los probióticos son microorganismos vivos, no patógenos, que están presentes en la comida y modifican la flora bacteriana intestinal (promueven la colonización de bacterias sin actividad ureasa), lo que se traduce en una mejora de la respuesta inflamatoria y en una reducción de la producción intestinal de amonio. Son muy bien tolerados y los efectos adversos son escasos, pero su utilidad en el tratamiento de la EH en los pacientes cirróticos no ha sido demostrada.

Terapia nutricional

El consumo en exceso de proteínas se ha considerado un factor desencadenante de EH y durante años se recomendaba una dieta hipoproteica como base de las opciones terapéuticas. No obstante, la reducción de la ingesta proteica disminuye la masa muscular y, por tanto, la capacidad de eliminar amonio fuera del hígado (en los pacientes con cirrosis, la mayoría del amonio es eliminado por el músculo). La restricción de proteínas no mejora la evolución clínica de la EH. Actualmente, se recomienda la ingesta de proteínas de 1-1,2 g/kg de peso al día para pacientes con EH, preferentemente con proteínas de origen vegetal (por tener menos aminoácidos aromáticos, que empeoran la EH). El estado nutricional puede mejorarse mediante la ingesta de aminoácidos de cadena ramificada (valina, leucina, isoleucina). El grupo amino de estos aminoácidos se utiliza para formar glutamato y para detoxificar amonio a través de la producción de glutamina (vía glutamina sintetasa). En concreto, la leucina disminuye la degradación muscular, lo cual (según hemos visto) es crucial en los pacientes con disfunción hepática.

La l-ornitina- l-aspartato (LOLA) estimula el ciclo de la urea y la síntesis proteica en el músculo. Ambas moléculas, al producir glutamato, activan la síntesis de glutamina y la detoxificación de amonio. Puede ser administrada de forma oral o intravenosa (más efectiva, pero menos segura). Se ha mostrado superior al placebo en mejorar la capacidad mental y en disminuir la hiperamoniemia. En un metaanálisis que evaluó la utilidad de LOLA en la EH se demostró su utilidad en los grados I y II, no así en los grados avanzados de EH III y IV. El tratamiento consiste en 6 g de dosis oral 3 veces al día.

Flumacenilo

Se trata de un antagonista del receptor de las benzodiazepinas utilizado para bloquear el efecto de las sustancias benzodiazepínicas naturales. Se trata de un producto seguro y muy eficaz en casos de encefalopatía desencadenada por benzodiazepinas.

Embolización de comunicaciones portosistémicas

La presencia de grandes comunicaciones portosistémicas es causa en ocasiones de EH persistente. La embolización de estas comunicaciones mediante abordaje endovascular puede mejorar el control de la EH en dos tercios de los pacientes, pero este procedimiento puede acompañarse de complicaciones graves en los pacientes con disfunción hepática, por lo que sólo está indicado en los pacientes con función hepática conservada (MELD < 11 puntos).

Diálisis de albúmina

En casos de EH de de grados III y IV que no responden a las medidas anteriormente comentadas se puede utilizar la diálisis de albúmina (MARS, *Molecular Adsorbent Recirculating System*), ya que mejora el grado de EH.

Trasplante hepático

En los pacientes con cirrosis hepática que desarrollan un episodio de EH se debe indicar trasplante hepático e incluir al paciente en la lista de espera.

Pronóstico

La EH mínima es la antesala para el desarrollo de episodios de EH aguda, de forma que el principal objetivo del tratamiento de la EH mínima es evitar la aparición de episodios de EH aguda. La supervivencia después de un episodio de EH aguda es inferior al 25% a los 3 años. Además, el seguimiento a largo plazo ha demostrado que la EH mínima (valorada mediante la medición de la frecuencia crítica de parpadeo) se asocia a una menor supervivencia a los 5 y los 10 años.

Bibliografía especial

Garcia-Pagan JC, Caca K, Bureau C, Laleman W, Appenrodt B, Luca A, et al. Early use of TIPS in patients with cirrhosis and variceal bleeding. *N Engl J Med*. 2010;362(25):2370–2379.

Garcia-Tsao G, Abraldes JG, Berzigotti A, Bosch J. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: Risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the study of liver diseases. *Hepatology*. 2017;65(1):310–335.

Ginès P, Cárdenas A, Arroyo V, Rodés J. Management of cirrhosis and ascites. *N Engl J Med*. 2004;350:1646–1654.

Romero-Gómez M, Montagnese S, Jalan R. Hepatic encephalopathy in patients with acute decompensation of cirrhosis and acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol*. 2015;62(2):437–447.

Solà E, Ginès P. Renal and circulatory dysfunction in cirrhosis: current management and future perspectives. *J Hepatol*. 2010;53:1135–1145.

33

Hipertensión portal no cirrótica

J.C. García-Pagán

V. Hernández Gea

La hipertensión portal (HP) es una de las complicaciones más graves de las enfermedades hepáticas. La cirrosis es la principal causa de HP en el mundo occidental. Sin embargo, aproximadamente en un 10% de los casos, la HP se debe a otras causas que, para diferenciarlas de la cirrosis, se suelen agrupar bajo el término *hipertensión portal no cirrótica.* También, y debido a que en estas patologías existe una importante alteración del aflujo, del drenaje venoso hepático o de los vasos intrahepáticos, frecuentemente se las engloba bajo el término de *enfermedades vasculares hepáticas.* Entre estas, la trombosis del eje esplenoportal en pacientes con hígado sano, la hipertensión portal idiopática, el síndrome de Budd-Chiari y el síndrome de obstrucción sinusoidal son las más frecuentes. No obstante, a pesar de compartir algunas características comunes, su fisiopatología, diagnóstico y tratamiento difieren entre ellas, por lo que las abordaremos de forma individualizada. Otra causa de HP no cirrótica menos frecuente en nuestro medio la constituye la esquistosomiasis hepática, en la que el huevo del parásito emboliza las ramas portales intrahepáticas para formar un granuloma con intensa fibrosis portal. También pueden ocasionar este tipo de HP otras granulomatosis hepáticas, como la tuberculosis, la sarcoidosis y la colangitis biliar primaria en estadios iniciales previos al desarrollo de cirrosis.

Trombosis del eje esplenoportal

Concepto

La trombosis venosa del eje esplenoportal (TVEP) se define como la presencia de un trombo en el tronco de la vena porta principal y/o las ramas de la vena porta intrahepática izquierda o derecha que pueden extenderse a la vena esplénica y/o las venas mesentéricas superior o inferior. La TVEP puede manifestarse como un cuadro agudo con dolor abdominal resultado de la congestión venosa y la subsecuente isquemia a nivel intestinal. Sin embargo, en múltiples ocasiones, el episodio agudo pasa inadvertido y el paciente no es diagnosticado hasta que la vena trombosada es sustituida por multitud de pequeños canales tortuosos que pretenden saltar la obstrucción llevando la sangre portal hacía el hígado (circulación colateral hepatópeta), lo cual genera la denominada *transformación cavernomatosa de la vena porta*, y aparecen signos de HP que constituyen una TVEP crónica. La diferente forma de presentación clínica se debe a la extensión y rapidez de instauración de la trombosis. Si la trombosis es muy extensa, oclusiva, y sobre todo si afecta a la vena mesentérica superior, es frecuente la manifestación con dolor abdominal como consecuencia de la isquemia intestinal, que en casos graves puede llegar a la necrosis y la perforación intestinal. Trombosis menos extensas o de más lenta instauración pueden ser asintomáticas o con síntomas inespecíficos, y manifestarse cuando la trombosis se cronifica y aparecen signos o síntomas de HP.

Etiología

Tras un estudio extensivo, en un 70% de los pacientes con TVEP e hígado sano se logra identificar una causa definida. De estos, aproximadamente en un 60% de los casos se identifican factores trombogénicos sistémicos (tabla 33-1), y en el 40%, factores locales (procesos inflamatorios/infecciosos intraabdominales, cirugía intraabdominal previa, cateterización de la vena umbilical en recién nacidos, etc.). Con frecuencia coexisten varios de estos factores, que, al interaccionar, promoverán el desarrollo de trombosis.

Aproximadamente en un 30% de los casos de TVEP no se identifica ninguna causa y se catalogan como idiopáticos.

Tabla 33-1

Factores etiológicos en la trombosis venosa del eje esplenoportal y en el síndrome de Budd-Chiari

	TVEP	**SBC**
	% positivo	% positivo
Enfermedad sistémica	**30%-50%**	**70%-85%**
Condiciones adquiridas		
Neoplasias mieloproliferativas	21%	41%
Síndrome antifosfolipídico	6%	10%
HPN	0,3%	7%
Condiciones heredadas		
Factor V Leiden	3%	8%
Mutación del gen del factor II	6%	3%
Deficiencia de la proteína C	5%	5%
Deficiencia de la proteína S	5%	4%
Deficiencia de la antitrombina	1%	1%
Factor local	**20%-30%**	**0%-2%**
Procesos inflamatorios/infecciosos	11%	1%
Cirugía intraabdominal	10%	1%
Idiopático	30%-40%	15%-25%

HPN: hemoglobinuria paroxística nocturna; SBC: síndrome de Budd-Chiari; TVEP: trombosis venosa del eje esplenoportal.

Cuadro clínico

El diagnóstico de una TVEP aguda suele realizarse en el estudio de un dolor abdominal con o sin signos de isquemia intestinal. Sin embargo, la trombosis portal crónica es con frecuencia un hallazgo fortuito durante el estudio de un paciente con trombopenia, esplenomegalia o signos de hipertensión portal. La hemorragia por varices esofágicas, gástricas o intestinales es una forma de presentación frecuente. Menos frecuentemente,

los pacientes pueden presentar síntomas biliares (dolor, ictericia obstructiva o episodios de colangitis), incluso como forma de presentación. Esta complicación, conocida con el nombre de *colangiopatía y/o biliopatía portal*, es consecuencia de la compresión de la vía biliar (intra- o más frecuentemente extrahepática) por el desarrollo de circulación colateral (cavernoma) como consecuencia de la trombosis portal crónica. La aparición de ascitis es poco frecuente, generalmente leve o transitoria, tras un proceso infeccioso o una hemorragia gastrointestinal. En caso de dificultad en su control es conveniente descartar otras posibles causas. También puede presentarse encefalopatía hepática, especialmente en los pacientes adultos, por lo general asociada a algún factor desencadenante y debida a las amplias comunicaciones portosistémicas. No obstante, si se busca de forma intencionada, es frecuente el hallazgo de encefalopatía hepática mínima.

La trombosis recurrente, usualmente en pacientes con una patología protrombótica subyacente si no se realiza un tratamiento anticoagulante adecuado, puede agravar las manifestaciones de un paciente que podría estar previamente compensado.

Las pruebas de función hepática son usualmente normales, aunque no es infrecuente hallar un descenso en el tiempo de protrombina cuya causa no está aclarada, y suele haber leucopenia y trombocitopenia por hiperesplenismo. Estas complicaciones pueden hacer confundir a veces el cuadro clínico con una cirrosis.

Diagnóstico

La ecografía con Doppler pulsado es muy útil como prueba de elección inicial. La angio-RM y/o la angio-TC son indispensables para evaluar la extensión de la trombosis del eje esplenoportal (fig. 33-1).

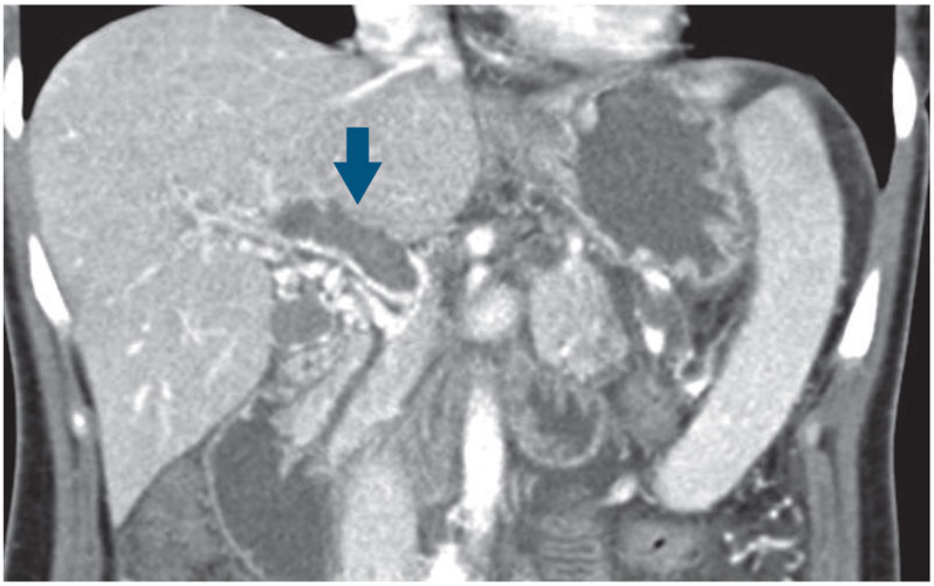


FIGURA 33-1 Angio-TC que muestra ocupación de la luz portal *(flecha)* por un trombo.

Tratamiento

Deben diferenciarse dos situaciones. La TVEP aguda con dolor abdominal y/o signos de isquemia intestinal y la TVEP crónica. En la TVEP aguda, el objetivo del tratamiento es prevenir/revertir la isquemia intestinal e intentar la recanalización del eje esplenoportal. El tratamiento anticoagulante, inicialmente con heparina y tras 1 mes sustituida por anticoagulación oral, es el tratamiento de elección. En caso de identificarse una enfermedad protrombótica, como, por ejemplo, una policitemia vera, esta debe tratarse adecuadamente. Este tratamiento es muy eficaz controlando el dolor abdominal y evitando la isquemia intestinal en más del 80%-90% de los pacientes. Sin embargo, la recanalización completa sólo se consigue aproximadamente en un 25% de los pacientes. En un 40%-50% adicional existe una recanalización parcial, pero que frecuentemente no es lo suficiente para evitar el desarrollo de hipertensión portal. En la trombosis portal crónica con presencia de varices esofagogástricas, el tratamiento que se utiliza para la profilaxis primaria de hemorragia y para la profilaxis secundaria es el mismo que el que se utiliza en los pacientes con cirrosis hepática: β-bloqueantes no cardioselectivos o ligadura endoscópica de las varices como profilaxis primaria o la combinación de ambas para la

profilaxis secundaria. De igual forma, en el tratamiento de la hemorragia por varices gastroesofágicas se aplica el mismo tratamiento que para los pacientes cirróticos con fármacos vasoconstrictores y tratamiento endoscópico. En caso de fracaso del tratamiento médico o endoscópico, la posible realización, mediante técnicas de radiología intervencionista, de una recanalización portal asociada o no a la realización de una derivación portosistémica intrahepática transyugular (TIPS, del inglés *transjugular intrahepatic portal systemic shunt*) o el tratamiento mediante anastomosis quirúrgicas derivativas deberá individualizarse y realizarse en centros especializados.

Si bien no existen estudios, se recomienda tratar la colangiopatía que curse de forma asintomática, excepto por colestasis, con ácido ursodesoxicólico. Si la obstrucción se ve complicada con la existencia de litiasis coledocal, en ocasiones es suficiente con la práctica de esfinterotomía y extracción del cálculo por colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE). Si persiste la obstrucción o no hay evidencias de litiasis coledocal, la esfinterotomía *per se* no suele ser resolutiva y debe considerarse la posibilidad de intentar reducir el tamaño del cavernoma con la base racional que así disminuirá la compresión sobre la vía biliar. Ello puede lograrse mediante recanalización portal +/– TIPS o mediante derivación quirúrgica. En ocasiones será necesario lograr solucionar la estenosis de la vía biliar. Ello suele realizarse mediante la colocación de prótesis insertadas mediante CPRE en la vía biliar, que tendrán que recambiarse de forma periódica para evitar su obstrucción; este método es preferible a la anastomosis quirúrgica biliodigestiva, que debería reservarse para casos extremos, ya que se acompaña de una gran morbimortalidad.

La enfermedad procoagulante subyacente debe ser tratada tan pronto como se haga el diagnóstico. Ello no aumenta el riesgo de presentar nuevos episodios de sangrado gastrointestinal ni su gravedad. La anticoagulación se recomienda cuando existe una enfermedad procoagulante de base con alto riesgo de recurrencia trombótica, diagnosticada con pruebas específicas o con antecedentes (personal o familiar) de trombosis venosa profunda, o cuando, a pesar de no identificar ninguna de las situaciones previas, el episodio agudo fuera de extrema gravedad (p. ej., isquemia intestinal que requirió resección intestinal extensa). En los pacientes con trombosis

crónica, si presentan varices esofágicas de riesgo o tienen antecedentes de hemorragia variceal, en los que el tratamiento anticoagulante pretende evitar la retrombosis, se recomienda retrasar el inicio del tratamiento anticoagulante hasta haber instaurado tratamiento profiláctico con β-bloqueantes y/o tratamiento endoscópico.

Trombosis de la vena esplénica

La trombosis aislada de la vena esplénica causa una hipertensión portal segmentaria, limitada al territorio esplénico. Las causas más frecuentes son el carcinoma pancreático y la pancreatitis crónica. El tratamiento consiste en la esplenectomía, que suele ser curativa.

Síndrome de Budd-Chiari

Concepto

El síndrome de Budd-Chiari (SBC) se define como el conjunto de manifestaciones derivadas de la obstrucción al flujo venoso hepático, independientemente del nivel de la obstrucción, que puede localizarse desde las vénulas hepáticas de pequeño tamaño hasta la entrada de la vena cava inferior en la aurícula derecha.

Etiología

El SBC puede clasificarse en primario o secundario. En el SBC primario, la obstrucción se origina por una trombosis venosa primaria o por una lesión primaria de la pared venosa (habitualmente secuela de una trombosis previa), mientras que en el secundario se produce por invasión tumoral o compresión de las venas. En más del 90% de los pacientes con SBC primario se hallan uno o más factores trombofílicos subyacentes; las neoplasias mieloproliferativas crónicas (NMP) son la causa individual más frecuente (50%). El diagnóstico de los mismos se ha visto facilitado por la aplicación de test moleculares, como la determinación de la mutación V617F del gen *Jak2, del exón 12 del gen Jak2* y de la calreticulina. Más recientemente, la aplicación de técnicas de secuenciación génica, como la *Next Generation Sequencing* (NGS), ha facilitado aún más el diagnóstico al permitir evaluar de forma simultánea un número elevado de mutaciones genéticas asociadas a las NMP. La tabla 33-1 muestra una lista de causas descritas de SBC.

Cuadro clínico

La forma de presentación es característicamente heterogénea y puede variar desde la ausencia de signos y síntomas hasta un cuadro de fallo hepático fulminante con encefalopatía. En algunos pacientes, el cuadro se presenta de forma insidiosa, mientras que en otros el cuadro se instaura en el transcurso de días o semanas. Las complicaciones más graves son la

hemorragia gastrointestinal secundaria a HP, la ascitis, habitualmente refractaria con desarrollo de insuficiencia renal, y el deterioro de la función hepatocelular. El SBC debería sospecharse en cualquier paciente con una enfermedad hepática de causa no conocida, si bien la sospecha debe ser especialmente intensa en pacientes con ascitis y hepatomegalia dolorosa, hepatopatía crónica con leve alteración de la función hepática y ascitis intratable, insuficiencia hepática aguda con hepatomegalia, y en pacientes con una enfermedad protrombótica y alteración hepática. Muchos pacientes con el tiempo desarrollan nódulos de hiperplasia nodular regenerativa que pueden ser múltiples. Estos nódulos plantean el diagnóstico diferencial con el carcinoma hepatocelular, que también pueden desarrollar estos pacientes.

Diagnóstico

El diagnóstico de SBC queda demostrado tras evidenciar, de forma inequívoca, la existencia de una obstrucción al flujo venoso hepático. La US-Doppler es todavía la técnica de elección, que, realizada por un facultativo experimentado, obtiene el diagnóstico en la mayoría de los casos. La angio-TC o la angio-RM son útiles en casos equívocos. La flebografía con canulación retrógrada de las venas suprahepáticas es útil para evaluar la extensión de la obstrucción al flujo y permitiría obtener una biopsia hepática en algunos casos para descartar otros procesos como la enfermedad sinusoidal oclusiva o una enfermedad hepática de otra causa. Aproximadamente en un 15% de los casos puede existir trombosis portal concomitante, lo que condiciona un peor pronóstico.

Tratamiento

El tratamiento del SBC se basa en tres pilares: tratamiento de las manifestaciones clínicas, control de la enfermedad trombofílica subyacente y corrección de la obstrucción al flujo.

Inicialmente, los pacientes sintomáticos deben ser tratados con los mismos esquemas que los pacientes con enfermedades hepáticas crónicas. La ascitis debería ser tratada con diuréticos o paracentesis (con expansión de la volemia) y, si existen varices en la fibrogastroscopia, debe realizarse la profilaxis primaria. Además, se debe realizar tratamiento con

anticoagulante en todos los pacientes con SBC, independientemente del factor etiológico responsable. Los pacientes que no presentan mejoría o que desarrollan complicaciones graves, a pesar del tratamiento médico, son candidatos para la corrección de la obstrucción al flujo sanguíneo. Se han utilizado diferentes técnicas para lograr restablecer el aflujo venoso hepático: trombólisis, angioplastia percutánea e intervención quirúrgica. La experiencia con *trombólisis* para los casos con trombosis aguda es todavía limitada, y la interpretación correcta de los resultados publicados es difícil debido a la variabilidad de las indicaciones y de procedimientos utilizados.

La *angioplastia percutánea* está indicada en los pacientes (menos del 20% en las series occidentales, pero hasta un 60%-80% en los países asiáticos) en los que la obstrucción al flujo venoso hepático está producida por una estenosis corta de las venas suprahepáticas o de la vena cava inferior, habitualmente consecuencia de una trombosis previa cronificada. Se puede colocar una prótesis para evitar la reestenosis o reservar esta medida para las estenosis recurrentes. Esta técnica es atractiva porque lograría restablecer el drenaje fisiológico de las venas suprahepáticas. En el resto de los pacientes debe considerarse la realización de un tratamiento derivativo transformando el sistema venoso portal como drenaje del flujo hepático. La TIPS mediante prótesis recubiertas es actualmente la técnica derivativa de elección. Se requiere un entrenamiento especial para su realización, ya que la realización de una TIPS en los pacientes con Budd-Chiari es habitualmente más compleja que en los pacientes con cirrosis hepática, y por ello debería siempre realizarse en centros de referencia. La anastomosis quirúrgica portocava laterolateral también puede lograr descomprimir el sistema venoso portal. No obstante, debido a su mayor morbimortalidad y a que la compresión de la vena cava inferior por la hipertrofia del lóbulo caudado puede dificultar la eficacia descompresiva de la anastomosis, esta técnica ha sido sustituida de forma prácticamente universal por la TIPS.

El trasplante estaría indicado en los pacientes con una enfermedad hepática terminal, en los que la TIPS haya fracasado, o en los pacientes con SBC fulminante (fig. 33-2).

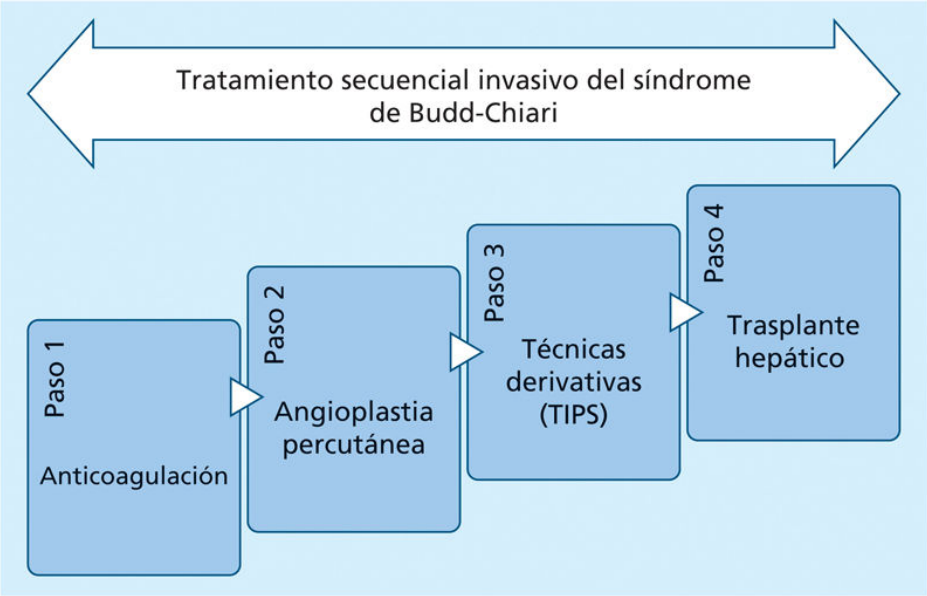


FIGURA 33-2 Tratamiento secuencial invasivo del síndrome de Budd-Chiari.

Síndrome de obstrucción sinusoidal

El síndrome de obstrucción sinusoidal hepática (SOS), previamente conocido como *enfermedad venooclusiva del hígado*, fue descrito inicialmente en Jamaica y en la India asociado a la intoxicación aguda o crónica por alcaloides de la pirrolicidina. En la actualidad, el SOS se ha asociado con más de 20 fármacos/tóxicos diferentes, incluyendo dosis estándar de algunos inmunodepresores y quimioterápicos.

El SOS se produce como consecuencia directa de la toxicidad del tratamiento en las células endoteliales sinusoidales. El hallazgo histológico característico es la pérdida de la integridad de la pared sinusoidal, con la consecuente obstrucción sinusoidal congestiva, y ocasionalmente se asocia a fibrosis perisinusoidal y fibrótica de las venas hepáticas centrilobulares.

Si bien, en el contexto de los trasplantes hematopoyéticos, la incidencia de SOS ha disminuido debido a la mejora en las técnicas de acondicionamiento, esta ha aumentado en otras situaciones, como trasplantes de órganos sólidos, enfermedades inflamatorias que requieren tratamiento inmunodepresor y pacientes con metástasis hepáticas colorrectales tratados con quimioterapia.

El SOS es especialmente frecuente en hígados que tengan una especial susceptibilidad, como los de pacientes con antecedentes de hepatitis víricas o tóxicas. Las manifestaciones clásicas del SOS descritas en el curso de los trasplantes hematopoyéticos son dolor en el hipocondrio derecho, hepatomegalia, ascitis progresiva o aumento de peso superior al 5% del valor basal y signos de insuficiencia hepatocelular. No obstante, el cuadro puede ser mucho menos florido y diagnosticarse en una biopsia hepática practicada en el estudio de una alteración hepática más o menos grave en el contexto de las situaciones previamente descritas.

En el SOS asociado a trasplantes hematopoyéticos, el cateterismo de las venas suprahepáticas puede ser de gran ayuda. En los pacientes sin hepatopatía previa, un gradiente de presión portal superior a 10 mm Hg es muy específico (mayor del 90%) y moderadamente sensible (60%) de SOS. El valor del cateterismo de las venas suprahepáticas no se ha evaluado adecuadamente en los SOS asociados a otras entidades. El cateterismo de

las venas suprahepáticas permite, además, la práctica de una biopsia hepática en los pacientes con graves alteraciones de la hemostasia.

La gravedad del SOS es variable. En general, el SOS suele resolverse en el 50%-80% de los casos. Los pacientes que fallecen no lo suelen hacer por un fallo hepático, sino por un fallo multiorgánico.

Las estrategias para prevenir el desarrollo del SOS se basan en identificar a los pacientes de mayor riesgo y evitar exponerlos a pautas de tratamiento quimioterápico o inmunodepresor agresivo. El tratamiento del SOS es fundamentalmente sintomático y de soporte. En el SOS postrasplante hematopoyético, la administración de defibrótido ha mostrado ser útil. El posible papel de la TIPS en formas graves de SOS no está bien definido.

Hipertensión portal idiopática

Esta enfermedad se caracteriza por el desarrollo de HP en ausencia de una causa reconocida para ella. Es importante señalar que esta entidad ha recibido otros nombres diferentes, como esclerosis hepatoportal, hiperplasia nodular regenerativa o hipertensión portal no cirrótica intrahepática, entre otros. No obstante, hoy en día, el nombre más aceptado es el de hipertensión portal idiopática (HTPI). En la actualidad no existe ninguna prueba específica que permita el diagnóstico positivo de la HTPI, por lo que su diagnóstico requiere la exclusión de otras causas conocidas de HP, y los criterios diagnósticos incluyen: a) presencia de signos inequívocos de HP (varices esofágicas, circulación colateral, esplenomegalia); b) descartar la existencia de trombosis del eje esplenoportal y/o de las venas suprahepáticas, y c) una biopsia hepática que descarte cirrosis u otra enfermedad hepática que curse con HP, como, por ejemplo, la fibrosis hepática congénita. Además, el hallazgo en la biopsia de una o varias de las siguientes alteraciones, venopatía portal obliterativa, hiperplasia nodular regenerativa, vasos portales aberrantes y/o dilatación sinusoidal, entre otras, es altamente sugestivo de HTPI. Si bien la etiología última de la HTPI no se conoce, esta enfermedad se asocia frecuentemente a diferentes situaciones clínicas, como la administración de diversos fármacos, enfermedades de etiología autoinmune, enfermedades hematológicas o de inmunodeficiencia (fig. 33-3). La identificación de pacientes que en el estudio de leves alteraciones de la analítica hepática presentan las lesiones previamente descritas en la biopsia hepática, con asociación frecuente de las patologías previamente mencionadas, aunque en ausencia de signos clínicos de hipertensión portal, sugiere que se trata de formas iniciales de HTPI antes de desarrollar hipertensión portal. Como consecuencia de ello, y dado que las lesiones histológicas mayoritariamente se encuentran en la vasculatura de la zona portosinusoidal, se ha propuesto una nueva nomenclatura para designarla: *enfermedad vascular portosinusoidal*, que no incluiría el nombre de hipertensión portal, para poder incluir tanto a pacientes que ya tengan hipertensión portal como a los que no.

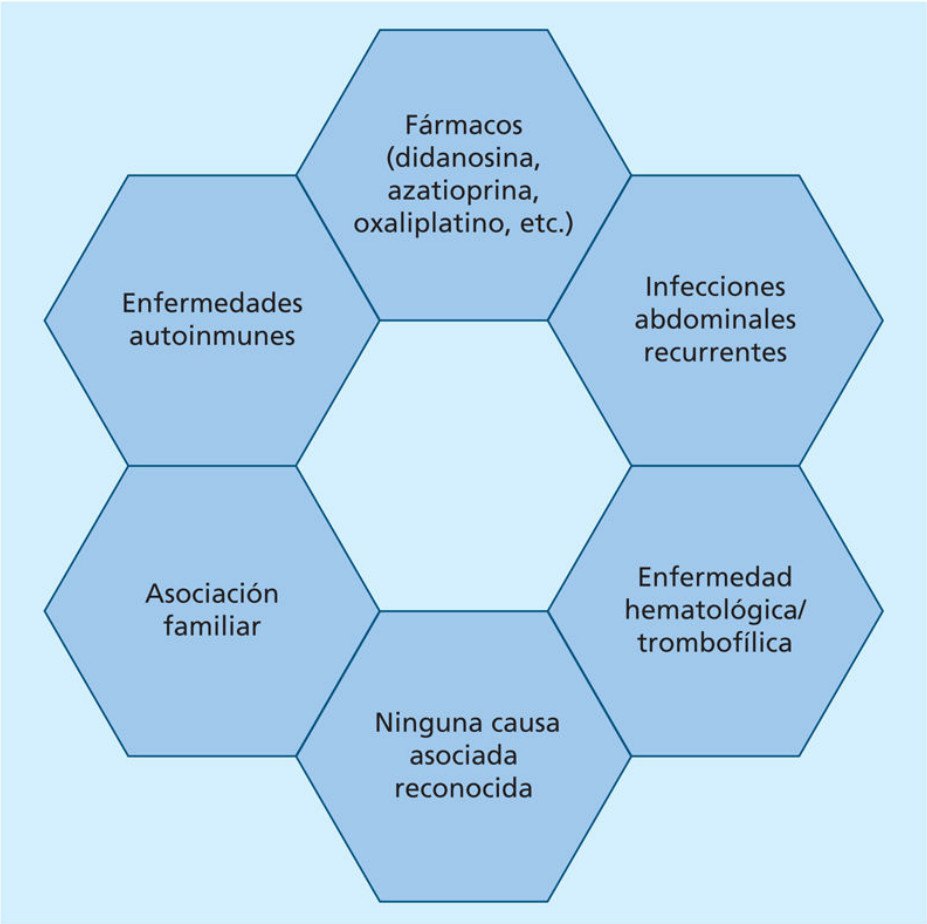


FIGURA 33-3 Patologías/condiciones asociadas a la hipertensión portal idiopática.

Si bien la hemorragia por varices esofagogástricas es la complicación más frecuente, estos pacientes pueden desarrollar cualquier complicación de la HP. Especialmente frecuente es el desarrollo de trombosis portal, y los factores de mayor riesgo para su aparición son los pacientes con infección por el HIV y/o que hayan tenido un episodio previo de hemorragia variceal.

El aspecto del hígado en las pruebas de imagen (ecografía, TC, RM) muestra superficie irregular con posible atrofia de algunos segmentos, alteración de la perfusión y presencia de signos de HP, por lo que se asemeja mucho a los hallazgos de un hígado con cirrosis hepática y ocasiona que frecuentemente estos pacientes sean diagnosticados erróneamente de cirrosis hepática. A diferencia de estos, los pacientes con HTPI presentan un patrón hemodinámico de HP predominantemente presinusoidal, por lo que el cateterismo de las venas suprahepáticas

habitualmente muestra unos valores de gradiente de presión venosa hepática que infravaloran el gradiente de presión portal real. Además, el cateterismo puede revelar una alteración que, aunque no exclusiva, es muy característica: la existencia de múltiples comunicaciones entre las venas suprahepáticas. Estas dos características, junto con el hallazgo de valores de la elastografía hepática muy inferiores a los esperables en un paciente con cirrosis hepática y similares signos de HP, deberían poner en duda el diagnóstico de cirrosis y obligarían a descartar la existencia de una HTPI.

Hígado cardíaco o de estasis

Este término engloba todas las alteraciones orgánicas y funcionales del hígado que aparecen cuando existe una dificultad al retorno venoso, ocasionada por insuficiencia cardíaca congestiva, pericarditis constrictiva o enfermedad valvular tricuspídea grave. La repercusión en el hígado depende más de la intensidad y de la duración del trastorno circulatorio que de su etiología.

Debido a la congestión venosa, se produce una dilatación de las venas centrales hepáticas. A medida que los episodios de descompensación cardíaca se repiten, se producen zonas de necrosis centrolobulillar, con la consiguiente fibrosis cicatricial, que puede extenderse y establecer puentes entre las venas centrales de lobulillos vecinos. Al final de este proceso, las áreas periportales son las únicas en el parénquima hepático no sustituidas por tejido fibroso (imagen de cirrosis invertida). La congestión hepática causa hepatomegalia de estasis, que suele ser dolorosa debido a la distensión de la cápsula de Glisson. En ocasiones puede existir una ictericia moderada. Puede aparecer ascitis, que suele ser rica en proteínas. Existe reflujo hepatoyugular. La esplenomegalia no es infrecuente. Los síntomas neurológicos de confusión, letargo y coma de los pacientes cardíacos están íntimamente relacionados con la anoxia cerebral, aunque se ha señalado la existencia de una verdadera encefalopatía hepática sin cirrosis. Las manifestaciones clínicas pueden mimetizar a las de la cirrosis sin que se hallen lesiones estructurales hepáticas avanzadas. Las alteraciones de laboratorio son inespecíficas. Las transaminasas suelen estar elevadas, al igual que la fosfatasa alcalina y la γ-glutamil-transpeptidasa. La tasa de protrombina a menudo es ligeramente baja.

La anamnesis, la exploración física, la radiografía de tórax y el ECG suelen ser suficientes para establecer el diagnóstico. La ecografía puede mostrar unas venas suprahepáticas aumentadas de tamaño. En ocasiones, el planteamiento de técnicas terapéuticas, como el recambio valvular o el trasplante cardíaco, va a obligar a establecer un diagnóstico preciso del grado de afección hepática. En estos casos, el cateterismo de las venas suprahepáticas para determinar presiones, que mostrará una HP

postsinusoidal, y una biopsia hepática transyugular, que disminuye el riesgo de hemoperitoneo de la biopsia percutánea en un hígado congestivo, serán de gran ayuda.

Hígado de *shock* o isquémico

La hepatitis isquémica puede producirse en el curso de todo tipo de *shock*, aunque las descripciones iniciales correspondieron a estados de bajo gasto cardíaco por infarto agudo de miocardio. Cuando la isquemia es intensa y prolongada, se produce una necrosis coagulativa con un componente hemorrágico en las zonas centrolobulillares. Clínicamente, la lesión puede ser silente o manifestarse por diversos grados de citólisis, incluso en forma de insuficiencia hepática aguda grave, con ictericia, encefalopatía y descenso de la tasa de protrombina. Esto último es más frecuente si coexiste un cierto grado de congestión venosa hepática. La diferenciación con una hepatitis aguda vírica se basa en los antecedentes de un estado de bajo gasto cardíaco y la negatividad de los marcadores víricos. Las transaminasas se elevan con rapidez a cifras superiores a las 1.000 UI/L. Si la necrosis no es masiva y el estado de *shock* se corrige, el cuadro clínico evoluciona muy rápidamente y las alteraciones biológicas se normalizan en pocos días. Este hecho permite en ocasiones diferenciar las hepatitis isquémicas de las víricas, cuya resolución es más lenta. El tratamiento es el de la enfermedad causal.

Oclusión de la arteria hepática

La arteria hepática suministra al hígado el 20%-35% del flujo hepático total y el 50% de sus requerimientos de oxígeno. En la actualidad, la causa más frecuente de oclusión de la arteria hepática es su trombosis en el postrasplante hepático inmediato. Otras posibles causas son por lesión quirúrgica, arteritis primitiva, embolia o invasión neoplásica. Su repercusión sobre el parénquima depende del grado de preservación del flujo portal. Si este se encuentra muy disminuido, puede producirse un infarto hepático como consecuencia de la isquemia tisular. Aproximadamente en un 50% de los casos de trombosis de la arteria hepática en el trasplante hepático se desarrolla una necrosis del hígado fulminante o una fuga biliar retardada. No obstante, la presentación clínica más característica es la bacteriemia recidivante sin aparente focalidad. La necrosis hepática puede no aparecer cuando la trombosis arterial es gradual, lo que permite la formación de colaterales.

La realización de forma sistemática en el postoperatorio inmediato del trasplante de estudios ultrasónicos con Doppler permite efectuar un diagnóstico rápido y preciso que deberá confirmarse mediante arteriografía.

La trombectomía con reconstrucción arterial inmediata es una excelente solución quirúrgica para los casos en los que el diagnóstico precoz permite salvar el injerto con lesiones parenquimatosas todavía reversibles. Sin embargo, cuando el injerto presenta ya lesiones irreversibles, el tratamiento de elección es el retrasplante.

Aneurisma de la arteria hepática

El aneurisma de la arteria hepática es un proceso raro, si bien representa un 20% de todos los aneurismas arteriales esplácnicos. Los aneurismas pueden ser intra- o extrahepáticos (el 25% y el 75% de los casos, respectivamente). Su tamaño es variable, y puede oscilar desde menos de 1 cm hasta 10 cm. Los aneurismas pueden desarrollarse en pacientes con arteriosclerosis, infecciones sistémicas (principalmente, endocarditis bacteriana), poliarteritis nudosa, sífilis, tuberculosis, procesos sépticos intraabdominales o ser consecuencia de un traumatismo (incluida una biopsia). En otras ocasiones, estos aneurismas pueden ser congénitos o presentarse en el contexto de enfermedades que se asocian con anomalías vasculares difusas y aneurismas múltiples (síndrome de Marfan, síndrome de Ehlers-Danlos, enfermedad de Rendu-Osler).

Suelen ser asintomáticos o manifestarse por dolor en el hipocondrio derecho o ictericia por compresión de las vías biliares, o causar hemofilia por rotura en el interior de las vías biliares.

El diagnóstico se establece mediante arteriografía selectiva, ecografía y/o TC, en el curso de intervenciones quirúrgicas o en la necropsia. El tratamiento puede ser por radiología vascular intervencionista o quirúrgico.

Aneurisma de la vena porta

Estos aneurismas, en ocasiones de gran tamaño, se han llegado a confundir con quistes y tumores hepáticos. La mayoría de los casos descritos correspondían a pacientes con HP por cirrosis hepática. La malformación cursa sin manifestaciones clínicas, pero es importante conocerla para evitar errores diagnósticos y, sobre todo, para no dañar el aneurisma con exploraciones instrumentales.

Fístulas arteriovenosas en el territorio portal

Las fístulas arterioportales (de las arterias hepática, esplénica o mesentérica al sistema venoso portal) son poco frecuentes. Únicas o múltiples, su etiología puede ser traumática, yatrógena (fístulas secundarias a biopsia hepática), neoplásica (usualmente carcinoma primitivo de hígado) o congénita. En la enfermedad de Rendu-Osler-Weber pueden hallarse fístulas múltiples.

Cuando son de pequeño tamaño, suelen ser asintomáticas, y su hallazgo, casual, aunque pueden provocar HP por hiperaflujo. En los pacientes cirróticos, la aparición de una fístula arterioportal (ya sea tras la biopsia hepática o por desarrollo de hepatocarcinoma) suele provocar un súbito empeoramiento de la HP, manifestado en forma de hemorragia por varices o ascitis refractaria. La ecografía con Doppler, la angio-TC o la angio-RM permiten el diagnóstico, que se confirma con la angiografía terapéutica.

Por sus consecuencias potenciales se recomienda su tratamiento incluso cuando constituyen un hallazgo casual. La embolización en el curso de la angiografía puede ser curativa, pero, en ocasiones, la oclusión es incompleta, por lo que hay que recurrir a la corrección quirúrgica.

Bibliografía especial

European Association for the Study of the Liver EASL Clinical Practice Guidelines: Vascular diseases of the liver. *Journal of Hepatology*. 2016;64(1):179–202.

Hernández-Gea V, Baiges A, Turon F, Garcia-Pagán JC. Idiopathic Portal Hypertension. *Hepatology*. 2018;68(6):2413–2423.

Hernández-Gea V, De Gottardi A, Leebeek FW, Rautou PE, Salem R, Garcia-Pagan JC. Current knowledge in pathophysiology and management of Budd-Chiari syndrome and non-cirrhotic non-tumoral splanchnic vein thrombosis. *J Hepatol*. 2019;71(1):175–199.

Martín-Llahí M, et al. Enfermedades vasculares del hígado. Guías Clínicas de la Sociedad Catalana de Digestología y de la Asociación Española para el Estudio del Hígado. *Gastroenterol Hepatol*. 2017;40(8):507–586.

34

Hepatitis vírica aguda

M. Buti Ferret

R. Esteban Mur

Concepto

La hepatitis vírica aguda es una enfermedad infecciosa del hígado causada por distintos virus y caracterizada por necrosis hepatocelular e inflamación. El cuadro clínico y las lesiones histológicas causadas por los diferentes agentes etiológicos son prácticamente idénticos, aunque existen diferencias en el mecanismo de transmisión, el período de incubación y la evolución clínica. Además, los marcadores serológicos específicos de cada infección permiten reconocer el agente responsable.

Virus de la hepatitis

Se conocen cinco agentes etiológicos capaces de producir hepatitis vírica debida a virus hepatotropos: hepatitis A, hepatitis B, hepatitis D (delta), hepatitis C y hepatitis E (tabla 34-1). Otros virus pueden afectar al hígado y causar en ocasiones manifestaciones de hepatitis, aunque estos agentes afectan primariamente a otros órganos. Entre ellos se incluyen el virus de Epstein-Barr, el citomegalovirus, el virus del herpes simple, el virus de la varicela-zóster, el virus herpes 6 y el parvovirus B19.

Tabla 34-1

Características de las hepatitis A, B, D, C y E

Característica	Hepatitis A	Hepatitis B	Hepatitis D	Hepatitis C	Hepatitis E
Agente	Heparnavirus	Hepadnavirus	Virus D	Flavivirus	Hepeviridae
Antígenos	HAAg	HBsAg	HDAg		AgVHE
		HBcAg	HBsAg		
		HBeAg			
Genoma	RNA	DNA	RNA	RNA	RNA
Incubación (días)	15-45	40-180	30-140	15-160	14-180
Transmisión	Fecal-oral	Parenteral	Parenteral	Parenteral	Fecal-oral
		Contacto íntimo	Contacto íntimo		Carne contaminada
Cronicidad	No	< 5%	Coinfección: rara	> 70%	Rara, sólo en sujetos no inmunocompetentes
			Sobreinfección: constante		
Transmisión experimental	Mono tití	Chimpancé	Chimpancé	Chimpancé	Chimpancé

AgVHE: antígeno del virus de la hepatitis E; DNA: ácido desoxirribonucleico; HAAg: antígeno del virus de la hepatitis A; HBcAg: antígeno del *core* de la hepatitis B; HBeAg: antígeno e de la hepatitis B; HBsAg: antígeno de superficie del virus de la hepatitis B; HDAg: antígeno delta de la hepatitis; RNA: ácido ribonucleico.

Virus de la hepatitis A

Pertenece al género Heparnavirus de la familia de los Picornavirus. Posee 27 nm de diámetro, carece de envoltura y contiene un RNA lineal de 7.474 nucleótidos y un único antígeno (HAAg). El RNA codifica una poliproteína de 2.227 aminoácidos de la que se derivan las cuatro proteínas de la nucleocápside y varias proteínas no estructurales. Se replica en el citoplasma de los hepatocitos infectados.

El virus se excreta por la bilis y está presente en las heces de los pacientes infectados al final del período de incubación y los primeros días después de la aparición de los síntomas.

Virus de la hepatitis B

El virus de la hepatitis B (VHB) pertenece a la familia de los Hepadnavirus, junto con el virus de la hepatitis de la marmota, el de la hepatitis de la ardilla terrera y el de la hepatitis del pato de Pekín. Se caracterizan por poseer una envoltura lipoproteica, el antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg) y una nucleocápside, antígeno del *core* de la hepatitis B (HBcAg). En el interior de esta se sitúa una doble cadena helicoidal de DNA de 3,2 kb y una DNA-polimerasa. La infección por el VHB determina la producción en el hígado de viriones completos de 42 nm de diámetro denominados *partículas de DANE*, que liberan a la sangre HBsAg, HBcAg, un antígeno soluble relacionado con el HBcAg llamado *antígeno e* (HBeAg) y DNA-VHB. Además, se producen una gran cantidad de partículas incompletas (con capacidad inmunogénica, pero no infecciosa) constituidas exclusivamente por HBsAg.

El DNA del VHB posee cuatro genes, *S*, *C*, *P* y *X*, que están parcialmente solapados, cada uno de los cuales codifica la síntesis de una proteína vírica distinta: HBsAg, HBcAg, DNA-polimerasa y la proteína X, que están involucradas en el proceso de replicación del virus. El VHB se replica mediante una transcripción reversa empleando un RNA intermedio (RNA pregenómico). Debido a que la RNA polimerasa carece de actividad correctora de errores, las mutaciones son muy frecuentes y explican la elevada heterogeneidad del VHB. La tasa estimada de mutaciones del genoma de los hepanavirus es de 2 × 104 bases/sustituciones/sitio/año. Existen al menos 10 genotipos del VHB (A a J), basados en una divergencia entre grupos del 8% o más en la secuencia nucleotídica completa. Los

genotipos del VHB pueden influir en la evolución clínica, la tasa de seroconversión a anti-HBe, los patrones de mutaciones en las regiones del pre-*core* y *core* y la respuesta al interferón. Existen mutantes debidas a cambios en la posición de nucleótidos en el genoma del virus. Unas se localizan en el gen *S*, y determinan cambios en la antigenicidad del HBsAg; y otras, en el gen *C*, y determinan la no producción de HBeAg.

Virus de la hepatitis D

Es un virus defectivo que requiere del VHB para ser infeccioso y completar su ciclo vital. El virus de la hepatitis delta (VHD) es una partícula esférica de 37 nm, recubierta por HBsAg, cuyo interior contiene antígeno delta (HDAg) y una molécula de RNA de muy pequeño tamaño, 1,7 kb. Las características de este virus son similares a las de los virus RNA satélites de las plantas. El VHD utiliza para su replicación una polimerasa del huésped al que infecta.

Virus de la hepatitis C

Se trata de un virus de 50-60 nm de diámetro, provisto de una envoltura lipídica y con un genoma RNA de una sola cadena constituido por unos 10.000 nucleótidos. El RNA vírico codifica una poliproteína precursora de la que se derivan por fragmentación enzimática tres proteínas estructurales (*core* y dos proteínas de envoltura) y cinco no estructurales. El virus se clasifica en la familia de los Flavivirus. Existen siete genotipos del virus de la hepatitis C (VHC) y diferentes subtipos.

Virus de la hepatitis E

El virus de la hepatitis E (VHE) pertenece a la familia de los Hepeviridae. Su forma es icosaédrica, mide 32 nm de diámetro y está desprovisto de envoltura. Su genoma está constituido por una cadena simple de RNA de 8,5 kb y contiene tres marcos de lectura abiertos que codifican proteínas estructurales y no estructurales. Se conocen ocho genotipos diferentes del VHE. Los genotipos 1 y 2 infectan sólo a humanos y son los responsables de los brotes epidémicos de hepatitis E, mientras que los genotipos 3 y 4

pueden infectar tanto a humanos como a animales. Los otros genotipos infectan exclusivamente a animales.

Respuesta serológica a la infección

Virus de la hepatitis A

En las personas infectadas se desarrollan precozmente anticuerpos contra el HAAg (anti-VHA) de clase IgM y de clase IgG. Los primeros (IgM anti-VHA) permanecen en la sangre a título elevado durante toda la fase aguda de la enfermedad y persisten entre 3 y 12 meses después de la curación. Los anticuerpos de clase IgG persisten indefinidamente y confieren inmunidad permanente ante nuevos contactos con el virus.

Virus de la hepatitis B

Después de la infección por el VHB, y ya durante el período de incubación, aparecen en la sangre los marcadores de infección del VHB: HBsAg, HBeAg y DNA del VHB. Los títulos de estos marcadores víricos aumentan progresivamente hasta la aparición de los síntomas y la elevación de las transaminasas, para posteriormente decaer.

Cuando la infección sigue un curso favorable hacia la curación, el HBeAg y el DNA del VHB se vuelven indetectables incluso semanas antes de que desaparezca el HBsAg. En algunos pacientes con hepatitis B (5%-10%), el HBsAg desaparece muy precozmente del suero, de modo que no puede identificarse en el momento de aparecer los síntomas o en que el paciente es examinado.

Simultáneamente a la presentación de los primeros síntomas aparecen en la sangre anticuerpos contra el HBcAg (anti-HBc) de las clases IgM e IgG. Los anticuerpos anti-HBc de clase IgM pueden ser en ocasiones el único marcador de infección aguda y se detectan de forma transitoria en las infecciones autolimitadas (durante 3-6 meses desde el inicio de la infección), mientras que los anticuerpos anti-HBc de clase IgG persisten durante toda la vida. Los anticuerpos anti-HBc de clase IgM son el mejor marcador de hepatitis aguda B.

El anticuerpo contra el HBsAg (anti-HBs) no suele detectarse durante la fase aguda, aunque haya desaparecido el HBsAg. Suele identificarse semanas o meses más tarde, de modo que existe un período después de la

resolución de una hepatitis B durante el cual no se detecta ninguno de los dos marcadores (período ventana). Este período es más corto en los pacientes con depuración más rápida del HBsAg. El 5%-12% de las personas que eliminan el HBsAg no desarrollan anti-HBs.

Menos del 5% de los pacientes inmunocompetentes con una hepatitis B adquirida en la edad adulta desarrollan una infección crónica. Esta proporción aumenta en los pacientes con inmunodeficiencia natural (ancianos) o adquirida (hemodiálisis, HIV). En los casos de cronificación de la infección, el HBsAg y los marcadores que indican replicación del VHB, como el HBeAg y el DNA-VHB, persisten en la sangre junto con niveles elevados de transaminasas, lo que caracteriza la hepatitis crónica B. La persistencia de la fase de replicación del VHB es variable (años). Cuando cesa de modo espontáneo debido al control inmune de la infección o como consecuencia del tratamiento con fármacos de acción antivírica, desaparecen o se suprimen de la sangre el DNA-VHB y el HBeAg, aunque se detecta aún el HBsAg. Esta situación de nula o muy baja replicación vírica (DNA-VHB < 2.000 UI/mL) constituye el estado de portador «sano» del HBsAg. La persistencia de HBsAg se atribuye a la síntesis continuada del antígeno por los hepatocitos debido a la integración del gen del VHB que codifica para esta proteína en el genoma de los hepatocitos del huésped.

Virus de la hepatitis D

La infección puede ocurrir en dos circunstancias distintas: a) infección simultánea por VHB y VHD en un individuo que no había tenido previamente contacto alguno con el VHB (coinfección), y b) infección delta en un portador de HBsAg (sobreinfección). En ambos casos se sumarán a los cambios serológicos propios de la hepatitis B los característicos de la infección por VHD, que consisten en la aparición en la sangre durante un breve período de tiempo (días) del antígeno del VHD (HDAg), seguido de la aparición de una respuesta en forma de anticuerpos anti-VHD IgM e IgG.

La coinfección por el VHB y el VHD induce una hepatitis aguda autolimitada, habitualmente con resolución hacia la curación, aunque puede causar una lesión hepática extensa que se manifieste como una hepatitis fulminante. La eliminación del VHB impide la persistencia de la infección delta y determina la curación.

Cuando la infección delta ocurre en un portador crónico de HBsAg, se produce un cuadro clínico similar al de la coinfección. La infección delta tiene, casi indefectiblemente, en estos casos una evolución a la cronicidad, para inducir una enfermedad hepática progresiva. En caso de sobreinfección delta de un paciente con hepatopatía crónica por el VHB se identifican en la sangre los marcadores de infección activa por este virus (habitualmente con muy baja replicación del VHB), junto con anti-VHD y RNA-VHD.

Virus de la hepatitis C

La infección por el VHC induce la formación de anticuerpos contra las diferentes proteínas del virus. Estos anticuerpos aparecen después del inicio de la hepatitis aguda y persisten tanto en los pacientes que evolucionan a la cronicidad (más del 70%) como en los casos que curan. El RNA-VHC en la sangre suele detectarse más precozmente que los anticuerpos anti-VHC, por lo que es el mejor marcador de infección aguda. En los casos que evolucionan a la curación, el RNA-VHC suele desaparecer durante los primeros 3-6 meses. Su persistencia más allá de 6 meses indica evolución a la cronicidad e infección activa por el VHC.

Virus de la hepatitis E

La infección por el VHE induce la formación de anticuerpos anti-VHE de clase IgM e IgG, así como la presencia de RNA del VHE en la sangre. En la fase aguda se detectan en el suero anticuerpos anti-VHE de clase IgM y RNA-VHE que desaparecen en pocos meses en los casos de evolución autolimitada, que es la situación más frecuente. En ocasiones, en sujetos inmunodeprimidos, especialmente trasplantados renales o hepáticos, así como excepcionalmente en otros sujetos no inmunocompetentes, la infección puede evolucionar a la cronicidad, persistiendo los anticuerpos anti-VHE IgM y el RNA-VHE. En los casos de curación, al cabo de años pueden no detectarse los anticuerpos anti-VHE de tipo IgG, lo cual podría deberse a que estos desaparecen o a las limitaciones de los test diagnósticos disponibles.

Epidemiología

Hepatitis A

La transmisión del VHA se produce por vía fecal-oral, ya sea por contacto persona a persona o por contaminación del agua o los alimentos con materias fecales que contienen virus. El primer mecanismo ocurre en niños y personas con hábitos higiénicos insuficientes en relación con el lavado deficiente de las manos. El segundo mecanismo (contaminación del agua o los alimentos) es responsable de brotes epidémicos preferentemente en países con medidas sanitarias insuficientes.

El período de infectividad se inicia entre 3 y 12 días antes de la aparición de los síntomas y suele persistir hasta el acmé de elevación de las transaminasas (pocos días después de iniciados los síntomas).

No se han identificado portadores crónicos del VHA, por lo que la infección se transmite sólo a partir de personas con infección aguda, sintomática o asintomática. En los países de Europa occidental, la hepatitis A ha dejado de ser una enfermedad de la infancia y la adolescencia para afectar más bien a los adultos jóvenes, ya que menos del 20% de las personas de 20 años tienen anticuerpos anti-VHA, indicativo de una infección pasada. Los factores de riesgo más comunes para contraer una hepatitis A en los adultos son el consumo de moluscos crudos o al vapor, los viajes a regiones poco desarrolladas y tener hijos en guarderías. En los últimos años se han detectado (especialmente en Europa y EE. UU.) brotes epidémicos que afectan a hombres que tienen relaciones homosexuales. En los países poco desarrollados, la infección se adquiere en la primera infancia por consumo de agua contaminada.

Hepatitis B

La transmisión del VHB se produce fundamentalmente por vía parenteral y por vía sexual. Su frecuencia ha disminuido mucho en los países con programas de vacunación universal. Los recién nacidos de mujeres con infección activa por el VHB pueden infectarse en la época perinatal, probablemente por contacto de las mucosas con sangre contaminada

(transmisión vertical), por lo que se recomienda la vacunación antihepatitis B a todos los nacidos de madre portadora del VHB. El virus no está presente en las heces, por lo que no existe transmisión fecal-oral.

Las personas con mayor riesgo de contraer una hepatitis B son las más expuestas a inoculación percutánea con material contaminado, como los usuarios de drogas que utilizan la vía intravenosa, el personal sanitario y los pacientes hemodializados, así como las personas con conductas sexuales de riesgo y los que conviven con personas con infección crónica por el VHB.

La hepatitis B postransfusional es excepcional en los países desarrollados debido a la exclusión de los donantes HBsAg-positivos. Podría aparecer sólo si los niveles de HBsAg fueran tan bajos que no hubieran podido ser detectados con los métodos de examen habituales. La determinación de DNA del VHB en los donantes, tal como se efectúa en algunos países, elimina el riesgo de hepatitis B postransfusional.

La infección puede transmitirse a partir de individuos con infección aguda, sintomática o asintomática, o de portadores crónicos del virus. El factor asociado con mayor riesgo de transmisión del VHB es la elevada replicación vírica, es decir, elevados niveles de DNA del VHB. Los sujetos con niveles séricos de DNA del VHB > 10^7 UI/mL son los que tienen mayor riesgo de transmisión de la infección por VHB.

La epidemiología de la infección por VHB ha cambiado radicalmente en los últimos 30 años debido a la introducción de programas de vacunación antihepatitis B en la mayoría de los países. La prevalencia global estimada es del 3,6% en el año 2015, lo que supone que 248 millones de sujetos están infectados por el VHB, lo que es más frecuente en los varones que en las mujeres. En España, la prevalencia calculada de infección por el VHB es inferior al 1%, y es más elevada en los varones y en los sujetos de > 40 años y claramente inferior en los niños y los adolescentes, ya que la inmensa mayoría están vacunados. Las regiones con una prevalencia más elevada de VHB son el sudeste asiático, Mongolia, algunas zonas del África subsahariana y la cuenca del Amazonas, con una prevalencia > al 5%. Rumanía y Albania son los países con una prevalencia más elevada de Europa, del 5% y el 9%, respectivamente. Los movimientos migratorios han contribuido a modificar la epidemiología de esta infección, que es frecuente en Europa entre inmigrantes de países con alta prevalencia de hepatitis B.

Hepatitis D

El VHD, al estar íntimamente ligado al VHB, se transmite por los mismos mecanismos que los de este virus, o sea la vía percutánea y la permucosa. En las zonas de mayor endemia de hepatitis D, el VHD se transmite probablemente como consecuencia de la exposición a fluidos corporales a través del contacto próximo o íntimo, mientras que en los países donde el grado de endemia es bajo, la infección predomina en los usuarios de drogas por vía parenteral. La transmisión vertical es posible, pero ocurre con muy escasa frecuencia. El reservorio fundamental de la infección delta lo constituyen los pacientes que han desarrollado una infección delta crónica.

Hepatitis C

La infección por el virus C está extendida por todo el mundo y es especialmente prevalente en algunas zonas de África, el subcontinente indio y Pakistán, donde puede llegar a afectar a más del 10% de la población. Se transmite fundamentalmente por vía parenteral, a partir de transfusiones de sangre o hemoderivados (antes de 1990) y el uso de jeringuillas contaminadas, aunque también ocurre en personas sin estos antecedentes. Muchas de estas personas tienen antecedentes de hospitalización, tanto médica como quirúrgica, por lo que se sospecha la importancia de la transmisión nosocomial. La transmisión sexual es posible, pero muy rara (con la excepción de hombres que tienen sexo con hombres). La transmisión vertical del VHC es muy poco frecuente (inferior al 5%), aunque es más probable si la madre está coinfectada por el HIV (20%). En bastantes casos no se descubre ninguno de los mecanismos de transmisión mencionados.

Hepatitis E

La transmisión es por vía fecal-oral. Se han observado epidemias relacionadas con el consumo de agua contaminada en el subcontinente indio, el sudeste asiático, África oriental, occidental y del norte, y México (genotipos 1 y 2). En los países desarrollados se observan casos esporádicos en individuos procedentes de áreas endémicas y también casos autóctonos,

relacionados con la ingestión de carne de cerdo u otros animales poco cocinada y contaminada por el VHE (genotipo 3 preferentemente). En estos países, la hepatitis E se considera una zoonosis. También se han descrito casos de hepatitis aguda E postransfusional y en sujetos trasplantados de órganos sólidos.

El período de incubación es de unas 6 semanas (2-9). La forma ictérica suele ocurrir en jóvenes y adultos, de 15 a 40 años, y determina una alta mortalidad (20%) en las mujeres embarazadas en los casos epidémicos.

Anatomía patológica

En la hepatitis aguda común coexisten en el hígado alteraciones hepatocelulares de carácter degenerativo, signos inflamatorios y fenómenos de regeneración celular. Los cambios degenerativos de los hepatocitos y las necrosis celulares se hallan dispersos en los lobulillos. Las necrosis celulares pueden ser, según su extensión, unicelulares, focales o confluentes. En los pacientes con hepatitis grave o fulminante, la necrosis se extiende por la mayoría (multilobular) o la totalidad del parénquima (masiva).

La reacción inflamatoria se localiza en los espacios porta, en los sinusoides y en las áreas con necrosis. Los espacios porta están expandidos por un infiltrado celular compuesto por linfocitos y algunos eosinófilos. En los sinusoides se aprecia un aumento de la celularidad constituida por linfocitos y macrófagos y una hipertrofia de las células de Kupffer. En las áreas de necrosis, los hepatocitos lisados están sustituidos por agregados de linfocitos y macrófagos.

Cuadro clínico

La expresión clínica de la hepatitis vírica aguda es muy variada, sin diferencias específicas atribuibles al tipo de virus causal. El curso clínico de la enfermedad en su forma común consta de cuatro períodos: incubación, pródromos, estado y convalecencia.

El período de incubación es el intervalo entre la exposición al virus y la aparición de los primeros síntomas. Este período varía según el agente etiológico (v. tabla 34-1) y, probablemente, según la cantidad de viriones del inóculo (es más corto si el número de partículas infecciosas es más elevado).

El período prodrómico comprende el tiempo en el que el paciente presenta síntomas antes de la aparición de ictericia; por lo común, su duración es de 3-5 días, pero puede durar varias semanas o incluso no estar presente. En general, el paciente se encuentra cansado, inapetente, con pérdida de su capacidad olfatoria, que en los fumadores condiciona una inapetencia por el tabaco. A veces hay náuseas y vómitos. Muchos pacientes refieren dolor en el hipocondrio derecho, junto con una sensación de distensión abdominal, y otros presentan diarrea. En ocasiones hay cefalea, que puede asociarse a un exantema urticariforme. En la hepatitis A con frecuencia aparece fiebre, que puede alcanzar los 39 °C, no acompañada de escalofríos, de 1-2 días de duración.

El diagnóstico de hepatitis rara vez se sospecha hasta que el paciente observa un cambio de coloración de la orina, que adquiere un tono oscuro, así como cierta decoloración de las heces. Por esta razón no se efectúa el diagnóstico en la mayoría de las hepatitis anictéricas.

Cuando aparece la ictericia, el paciente suele encontrarse, paradójicamente, mejor, ya que desaparecen la mayoría de los síntomas presentes durante el período prodrómico; sin embargo, persisten la astenia y la laxitud. La intensidad de la ictericia es variable y puede oscilar desde una leve coloración amarillenta de las escleróticas hasta un intenso color amarillo verdoso de la piel y las mucosas.

La duración de la ictericia varía entre 2 y 6 semanas. Durante este tiempo, el paciente suele perder peso, incluso sin que exista anorexia y con

un contenido calórico de la alimentación suficiente. Con la disminución de la ictericia se comprueba una recuperación de la sensación de bienestar y del apetito, así como una normalización del color de la orina y de las heces.

El período de convalecencia se inicia con la desaparición de la ictericia. Con frecuencia, el paciente se halla todavía asténico y se fatiga después de una escasa actividad física, y no es raro que refiera molestias en el hipocondrio derecho.

La exploración física revela, además de la ictericia, una hepatomegalia moderada, blanda y ligeramente sensible en la mayoría de los pacientes, y esplenomegalia en el 10%-25% de los casos.

La hepatitis E puede manifestarse con alteraciones extrahepáticas, tal como se comenta más adelante.

Alteraciones bioquímicas

Las alteraciones más constantes son la elevación de la bilirrubinemia, con incremento de ambas fracciones, y el aumento de la actividad de las aminotransferasas séricas (transaminasas). Estas se hallan habitualmente 20-40 veces por encima de los valores normales, con mayor actividad de la alanino aminotransferasa (ALT) que de la aspartato aminotransferasa (AST). La actividad de la fosfatasa alcalina es normal o está moderadamente aumentada, así como la de la γ-glutamil-transpeptidasa; la VSG y el proteinograma son habitualmente normales, al igual que el hemograma y las pruebas de coagulación.

Diagnóstico

El diagnóstico de hepatitis aguda suele establecerse por criterios clínicos y se basa en la historia y las alteraciones analíticas, en especial el inicio agudo del cuadro y la elevación de las transaminasas; raras veces debe recurrirse a la biopsia hepática.

El diagnóstico etiológico exige la determinación de los marcadores serológicos de infección por los virus de la hepatitis A, B, C, D y E. Deberían efectuarse los siguientes exámenes: IgM anti-VHA, HBsAg, IgM anti-HBc, DNA-VHB, anti-VHC, RNA-VHD, anti-VHD y RNA-VHE e IgM anti-VHE, dependiendo de los factores de riesgo y de la sospecha diagnóstica (tabla 34-2).

Tabla 34-2

Criterios para el diagnóstico serológico en la hepatitis aguda

Hepatitis aguda	Marcador serológico	Marcador virológico
VHA	Anti-VHA IgM positivo	RNA-VHA positivo
VHB	Anti-HBc IgM positivo HBsAg positivo, ocasionalmente puede ser negativo	DNA-VHB positivo
VHD		
Coinfección B y D	Anti-HBc IgM/HBsAg positivo Anti-VHD	RNA-VHD positivo
Sobreinfección delta	Anti-HBc IgM negativo/HBsAg positivo Anti-VHD	RNA-VHD positivo
VHC	Anti-VHC negativo y posteriormente positivo	RNA-VHC positivo
VHE	IgM anti-VHE positivo	RNA-VHE positivo

El diagnóstico de hepatitis A se fundamenta en la positividad del IgM anti-VHA. Debe tenerse en cuenta que esta reacción puede ser positiva

hasta 12 meses después de una hepatitis A, por lo que en los pacientes con dos episodios de hepatitis próximos en el tiempo es poco informativa.

La hepatitis B suele diagnosticarse por la positividad de HBsAg y/o IgM anti-HBc. No obstante, los resultados de este examen pueden inducir a error en determinadas ocasiones, como sucede en los casos de hepatitis aguda B que ya han depurado el HBsAg cuando se efectúa el examen, o en los casos de hepatitis causada por otro agente en un portador crónico de HBsAg. Por esta razón es imprescindible investigar en el suero la presencia de IgM anti-HBc, que se halla en títulos elevados en la hepatitis aguda B, pero no en los portadores crónicos.

El diagnóstico de la infección por el VHD suele basarse en la positividad de anti-VHD en los pacientes HBsAg-positivos. Cuando al mismo tiempo se detecta positividad para IgM anti-HBc, puede diagnosticarse una coinfección por VHB y VHD. Cuando esta última determinación es negativa, puede considerarse que se trata de una sobreinfección por el VHD de un portador de HBsAg. En los casos anti-VHD positivo debe determinarse el RNA-VHD, aunque no existen métodos comerciales estandarizados.

El diagnóstico de hepatitis aguda C suele basarse en la presencia del RNA-VHC. En las fases muy iniciales puede ser el único marcador, y al cabo de unas semanas se detectan los anticuerpos anti-VHC.

El diagnóstico de hepatitis aguda E se realiza por la positividad del RNA-VHE y/o anticuerpos IgM anti-VHE. Ambos parámetros suelen guardar una buena correlación. También puede hacerse el diagnóstico por la presencia del antígeno VHE, que usualmente se detecta durante las primeras 3 semanas de la hepatitis aguda.

Otras formas clínicas de hepatitis

Hepatitis anictérica

Sus manifestaciones clínicas son similares a las de la hepatitis ictérica, de modo que sólo se diferencia de ella por la ausencia de ictericia. Posee mayor tendencia a evolucionar hacia la cronicidad que la hepatitis ictérica, tanto en la hepatitis B como en la hepatitis C.

Hepatitis colestásica

En algunos pacientes, la ictericia adquiere un carácter colestásico, con coluria intensa, acolia y prurito. En general, la duración de los síntomas es más prolongada que en las formas de curso común, aunque su pronóstico suele ser bueno. Es frecuente en la hepatitis A, especialmente en los adultos. Estos casos pueden plantear problemas de diagnóstico diferencial con las colestasis extrahepáticas y con las inducidas por fármacos.

Hepatitis prolongada

En ocasiones, la enfermedad muestra inicialmente un curso común, pero después de la desaparición de la ictericia, las transaminasas persisten elevadas, incluso durante varios meses. Algunos casos presentan recurrencia de la enfermedad cuando todos los síntomas ya han desaparecido y las transaminasas se han normalizado. Por lo común, la recidiva se manifiesta sólo por una nueva elevación de las transaminasas, pero a veces aparece ictericia, que incluso puede ser más acentuada que la del episodio inicial. En la hepatitis A se estima que las recaídas ocurren en el 5%-8% de los casos. Siempre evolucionan a la curación. En la hepatitis C, la recurrencia entraña un elevado riesgo de evolución a la cronicidad.

Hepatitis grave

Este término se aplica a los casos de hepatitis ictérica que presentan manifestaciones de enfermedad grave, como ascitis o gran afección del

estado general, sin llegar a reunir los criterios de hepatitis fulminante. En ocasiones, estos signos se hallan ya presentes en el inicio del cuadro, y en otros aparecen semanas más tarde.

El examen histológico del hígado muestra necrosis multilobulillares o necrosis extensas que se distribuyen para formar puentes entre los espacios porta y las venas centrolobulillares. Algunos pacientes progresan a una insuficiencia hepática grave y fallecen en la fase aguda. Otros presentan una mejoría aparente y evolucionan a una cirrosis hepática. En menos casos se aprecia una restitución a la normalidad de las pruebas hepáticas y la histología.

Hepatitis fulminante

Constituye la complicación más temida y más grave de la hepatitis vírica aguda, y se debe a una necrosis masiva o submasiva del parénquima hepático. Su incidencia es de unos 2 casos por cada 1.000 hepatitis ictéricas. Es muy infrecuente en la hepatitis A de los niños, pero ocurre algo más a menudo (1%) en la hepatitis A de los adultos, y más en la hepatitis B, en particular si existe una coinfección por el VHD. No se han observado casos de hepatitis fulminantes causadas por el VHC. En pacientes embarazadas se han descrito casos de hepatitis fulminante por el VHE.

En algunos casos, los síntomas de insuficiencia hepatocelular grave se manifiestan en el inicio del cuadro clínico, incluso antes del establecimiento de la ictericia, pero en otros la enfermedad comienza como una hepatitis común, de forma que la ictericia y las manifestaciones de mal estado general se intensifican a los pocos días. Aparecen entonces vómitos, *fetor* y signos de encefalopatía hepática. Los exámenes biológicos muestran las alteraciones propias de la hepatitis, pero destaca que los valores de protrombina no sobrepasen el 20%. La mortalidad de esta complicación es superior al 70% de los casos. La muerte suele deberse a hipoglucemia, insuficiencia respiratoria, insuficiencia renal o edema cerebral.

Manifestaciones extrahepáticas

En algunos pacientes con hepatitis aguda de curso común aparecen signos de enfermedad extrahepática asociados a la clínica propia de la hepatitis. Son más frecuentes en la hepatitis B, aunque su incidencia está decreciendo. Estas manifestaciones pueden aparecer durante la fase prodrómica o durante el período de estado como consecuencia del depósito en distintas estructuras de inmunocomplejos, formados por antígenos víricos y sus anticuerpos correspondientes y complemento. Las más comunes son artralgias y artritis, y un exantema cutáneo urticariforme. Las primeras se atribuyen al depósito de inmunocomplejos en la sinovial, y el segundo, al depósito en los pequeños vasos de la dermis.

Complicaciones menos frecuentes debidas al mismo mecanismo patogénico son la glomerulonefritis extramembranosa, la poliarteritis nudosa, la pleuritis exudativa y la acrodermatitis infantil papular de Gianotti-Crosti. Esta última se asocia a hepatitis B anictérica.

El VHC se ha asociado en casos de infecciones crónicas a la glomerulonefritis extramembranosa, a la crioglobulinemia mixta esencial, a la porfiria cutánea *tarda* y al linfoma de células B.

El VHE se ha asociado excepcionalmente con manifestaciones extrahepáticas, como manifestaciones neurológicas (encefalitis, ataxia, neuritis braquial y síndrome de Guillain-Barré), manifestaciones hematológicas (aplasia medular y trombocitopenia), manifestaciones musculares (miopatía proximal y miositis necrosante) y manifestaciones renales (nefropatía IgA y glomerulonefritis membranoproliferativa).

Pronóstico

El pronóstico de la hepatitis vírica suele ser bueno en la mayoría de los casos. El criterio de curación es la normalización de las transaminasas, por lo que se debe considerar que los valores altos indican actividad de la enfermedad. En el caso de la hepatitis aguda B se requiere la desaparición del HBsAg, y en los casos de hepatitis aguda C y E, la negativización del RNA-VHC y el RNA-VHE, respectivamente.

El riesgo de evolución a la cronicidad de una hepatitis aguda es distinto para cada tipo etiológico. Es nulo en la hepatitis A, de alrededor del 5% en las hepatitis B en individuos inmunocompetentes, del orden del 50% al 70% en las hepatitis C, y es poco frecuente, pero posible, en la hepatitis E en individuos inmunodeprimidos. Se conocen algunos, pero no todos, los factores que predisponen a la evolución a la cronicidad de la hepatitis B. Así, las hepatitis anictéricas entrañan mayor riesgo que las ictéricas, y el estado de inmunodeficiencia inducida por la terapéutica con glucocorticoides o quimioterapia o causada por otra enfermedad (insuficiencia renal) o infección por el HIV favorece la transición a la cronicidad de una hepatitis B. La edad en la que se adquiere la infección es un determinante fundamental, como indica el hecho de que el 90%-95% de los recién nacidos infectados por el VHB desarrollan una infección crónica, mientras que sólo lo hacen el 20% de los niños de más edad y menos del 5% de los adultos.

La probabilidad de evolución a la cronicidad de la hepatitis C se ha observado más a menudo en sujetos con hepatitis aguda asintomática y anictérica, varones, de edad avanzada y con polimorfismo genético en el gen *IL28B* (CT o TT). Sin embargo, ninguno de estos factores predice de forma fiable la evolución a la cronicidad.

La hepatitis E es autolimitada en los sujetos inmunocompetentes, pero puede evolucionar a la cronicidad en los inmunodeprimidos, especialmente en los pacientes que han sido sometidos al trasplante de un órgano sólido y reciben inmunosupresión con tacrolimus.

Los pacientes afectos de cirrosis hepática de cualquier etiología presentan una morbilidad y una mortalidad superiores si adquieren una hepatitis

aguda, especialmente por VHA y VHE.

Tratamiento

No existe un tratamiento específico de las hepatitis A y E. Se recomienda tratamiento sintomático. A los pacientes con hepatitis aguda grave y/o de evolución fulminante, independientemente del origen etiológico, es aconsejable remitirlos para su evaluación a un centro que disponga de trasplante hepático.

Los sujetos con hepatitis B en general no requieren tratamiento; sin embargo, los pacientes con formas graves (alteraciones de la coagulación) y fulminantes pueden beneficiarse del tratamiento antiviral oral con entecavir o tenofovir, al igual que los pacientes con hepatitis crónica B. La duración del tratamiento no está bien establecida, aunque se considera que debería continuarse hasta la negativización del HBsAg (confirmada al menos en dos determinaciones separadas por un intervalo de varias semanas).

En los pacientes con hepatitis C debe considerarse el tratamiento antiviral para prevenir la elevada progresión a la cronicidad (50%-90%). Los antivirales evaluados en la hepatitis aguda C han sido sofosbuvir/ledipasvir. Sin embargo, basados en los resultados obtenidos en pacientes con hepatitis crónica C, estos pacientes deberían ser tratados con fármacos pangenotípicos, como sofosbuvir/velpatasvir o glecaprevir/pibrentasvir. La duración del tratamiento no está bien establecida, pero debería ser como mínimo de 8 semanas. El momento de iniciar el tratamiento no está bien establecido. Algunos estudios sugieren determinar el RNA-VHC a las 4 semanas del diagnóstico y, si este persiste positivo, iniciar tratamiento para el VHC; sin embargo, con el excelente perfil de seguridad y la buena tolerancia de los antivirales orales, cada vez hay más tendencia a iniciar el tratamiento en la fase aguda para disminuir el riesgo de transmisión y evitar la evolución a cronicidad.

En general, los pacientes con hepatitis E no requieren tratamiento, excepto en casos de hepatitis aguda grave en sujetos no inmunocompetentes o trasplantados de órganos sólidos. En estos casos, la ribavirina es capaz de inhibir la replicación vírica. La ribavirina se ha administrado en dosis de entre 400 y 1.000 mg diarios durante períodos variables, entre 10 días y 24 semanas, negativizando el RNA-VHE en todos los pacientes, aunque un

20% de los casos presentan recaídas al interrumpir el tratamiento. La pauta más utilizada ha sido la de 600 mg durante 12 semanas, especialmente en pacientes con hepatitis crónicas por VHE. Sin embargo, se requieren más estudios para definir la dosis y la duración más adecuadas de este fármaco. Excepcionalmente, también se ha utilizado interferón para el tratamiento de las hepatitis crónicas E, y la tasa de curación es similar a la observada con la ribavirina, pero con mayores efectos adversos.

La hospitalización raras veces es necesaria en la hepatitis vírica aguda de curso normal. El reposo en cama está recomendado en el período de máxima astenia, pero luego es innecesario.

La dieta en la hepatitis vírica ha sido objeto de una mitificación excesiva. Ni las dietas hipercalóricas ni la restricción abusiva de grasas están justificadas. En la fase inicial, cuando la anorexia, las náuseas y los vómitos pueden plantear dificultades para la alimentación, los zumos de frutas azucarados y las bebidas gaseosas suelen ser mejor tolerados que los alimentos sólidos. El mismo paciente debe regular la composición de la dieta y evitar los alimentos que no tolere.

La abstinencia de alcohol debe recomendarse por lo menos 6 meses después de la curación clínica de la enfermedad, aunque no hay demostración objetiva de que pequeñas cantidades ejerzan un efecto nocivo.

No es absolutamente indispensable que las mujeres que toman contraceptivos orales interrumpan la medicación si adquieren una hepatitis, aunque su administración implica la posibilidad de que aumente la intensidad de la ictericia.

Prevención

La prevención de la hepatitis vírica incluye la adopción de medidas encaminadas a interrumpir la cadena de transmisión de la infección y la aplicación de métodos de inmunoprofilaxis, tanto pasiva con el empleo de γ-globulina como activa con la administración de vacunas.

Normas higiénicas y sanitarias

Prevención de la hepatitis transmitida por contacto de persona a persona

Numerosos casos de hepatitis A se transmiten por vía fecal-oral, en general por la introducción en la boca de los dedos o de objetos (lápices, cigarrillos, vasos) contaminados con partículas fecales procedentes de algún individuo infectado. Esto justifica la mayor incidencia de hepatitis A en los niños y, por consiguiente, la necesidad de extremar las medidas higiénicas entre los convivientes con pacientes con hepatitis. Cuando se da un caso en una guardería infantil, es conveniente vacunar frente al VHA a los niños y al personal de la guardería si no han sido previamente inmunizados.

En las hepatitis agudas A debe recomendarse no compartir los útiles de aseo personal del paciente, como el peine, el cepillo de dientes, el cortaúñas, la maquinilla de afeitar y las toallas, puesto que pueden constituir un vehículo de difusión parenteral inaparente de sangre contaminada. Además, si se considera que el VHB se ha detectado en la saliva, el semen y el flujo menstrual, debe recomendarse al paciente que se abstenga de mantener contactos que puedan facilitar la difusión del virus. La ropa o las superficies manchadas con sangre del paciente deben ser enérgica e inmediatamente desinfectadas. Para las primeras basta la ebullición, y para las segundas, el empleo de lejía.

Prevención de la hepatitis transmitida por alimentos y aguas contaminadas

La prevención de epidemias de hepatitis A y E transmitidas por el agua exige las mismas medidas sanitarias de control de los suministros de agua que las aplicadas para evitar la fiebre tifoidea y la gastroenteritis. Asimismo, debe aconsejarse la máxima higiene y vacunar frente a la hepatitis A a los manipuladores de alimentos.

Prevención de la hepatitis postransfusional

El riesgo de hepatitis postransfusional es actualmente mínimo con los métodos de selección de los donantes mediante las determinaciones de HBsAg, de anti-VHC, de DNA del VHB y de RNA del VHC.

Prevención de la hepatitis por inoculación

La esterilización adecuada de todo instrumental que erosiona o penetra en la piel o las mucosas del paciente o que ha estado en contacto con sangre u otros fluidos orgánicos es esencial para eliminar la posibilidad de transmisión de la hepatitis de persona a persona. Esta consideración debe aplicarse a todo el material médico o quirúrgico no desechable. En la práctica se pueden considerar efectivos la ebullición durante 20 o 30 min, el calor seco a 160 °C durante 60 min y/o el autoclave a 150 °C durante 30 min.

El instrumental que pueda deteriorarse por el calor debe ser esterilizado con óxido de etileno (5-10 g/L durante 6-10 h a 60 °C con un grado de humedad del 20%-30%). Si es posible, debe exigirse que el material sea de un solo uso, en particular para la administración de medicación parenteral. Debe evitarse la contaminación de los viales multidosis de heparina, utilizados en muchos hospitales, ya que son una fuente de brotes epidémicos, especialmente de hepatitis aguda C.

Las actuaciones dirigidas a los usuarios de drogas por vía parenteral (repartir jeringuillas, educación) son útiles para reducir la incidencia de hepatitis en este grupo de población.

Inmunización pasiva-activa

La primera comprende el uso de preparados de γ-globulina que contienen anticuerpos protectores contra cada agente vírico. El efecto preventivo es de

breve duración (semanas) y persiste mientras queda una tasa adecuada de anticuerpos en la sangre.

Para la protección de las personas susceptibles de contraer una hepatitis A, la vacuna antihepatitis A es la mejor medida profiláctica. La inmunoglobulina sérica de tipo IgG puede administrarse lo más precozmente posible a los contactos domésticos de los pacientes con hepatitis A, pero produce una protección transitoria, mientras que la vacunación produce inmunidad duradera. La inmunoprofilaxis pasiva de la hepatitis B se efectúa con preparados de γ-globulina elaborados a partir del plasma de personas con títulos altos de anti-HBs (γ-globulina antihepatitis B). Debe administrarse, en situaciones de postexposición, a las personas que carecen de marcadores serológicos del VHB después de inoculación parenteral accidental con material contaminado (personal sanitario) y a los recién nacidos de madres con HBsAg. La γ-globulina debería administrarse antes de transcurridas 12 h del contacto. En los adultos se administra en dos dosis de 5 mL, con un intervalo de 4 semanas, y a los recién nacidos, en una dosis única de 0,5 mL seguida de una pauta de vacuna antihepatitis B.

En las situaciones de preexposición, la profilaxis con γ-globulina antihepatitis B es poco útil, ya que, para garantizar una protección continuada, debería administrarse sistemáticamente una dosis cada mes, lo cual es caro, poco práctico y no está desprovisto de riesgos.

La γ-globulina no es útil en la prevención de la hepatitis C, ya que no se conocen anticuerpos neutralizantes frente a este virus.

La inmunoprofilaxis activa consiste en la administración de vacuna. En el momento actual se dispone de vacunas contra la hepatitis B obtenidas mediante técnica de ingeniería genética y de una vacuna frente a la hepatitis A obtenida de virus muertos.

La vacuna de la hepatitis A se administra de modo universal a los niños en algunos países y comunidades autónomas. Además, está recomendada para los adultos que deban efectuar viajes internacionales, varones homosexuales, hemofílicos, drogadictos, personal de guarderías, pacientes con enfermedades crónicas del hígado y trabajadores en contacto con aguas residuales no depuradas.

La vacuna de la hepatitis B se administra de forma universal a los recién nacidos y adolescentes en caso de que no hayan sido previamente vacunados. Además, es recomendable su administración en las personas

adultas con elevado riesgo de contraer la infección. Entre ellas se incluyen el personal sanitario, los pacientes en hemodiálisis periódica, los hemofílicos, los cónyuges de pacientes con infección crónica por VHB, las personas de gran promiscuidad sexual y los usuarios de drogas por vía parenteral. Los pacientes con hepatitis crónica C son también un grupo de pacientes en quienes es conveniente administrar las vacunas de la hepatitis A y B si carecen de anticuerpos protectores, ya que se ha demostrado que una hepatitis aguda sobre una hepatitis crónica comporta un elevado riesgo de causar una necrosis hepática masiva. Los hijos recién nacidos de mujeres HBsAg deben ser protegidos con γ-globulina específica y vacuna en las primeras horas de vida.

Existe una vacuna eficaz para prevenir la hepatitis E comercializada en China. No existen datos sobre la utilización de γ-globulina para prevenir la hepatitis E postexposición. No se dispone todavía de vacunas para la prevención de la hepatitis C ni de la hepatitis delta.

Bibliografía especial

European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2017;67(2):370–398.

European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *J Hepatol*. 2018;69(2):461–511.

Hughes SA, Wedemeyer H, Harrison PM. Hepatitis delta virus. *Lancet*. 2011;378(9785):73–85.

Kamar N, Bendall R, Legrand-Abravanel F, Xia NS, Ijaz S, Izopet J, et al. Hepatitis E. *Lancet*. 2012;379(9835):2477–2488.

35

Hepatitis vírica crónica

S. Lens García

X. Forns Bernhardt

Concepto

La hepatitis vírica crónica es una enfermedad inflamatoria crónica del hígado debido a la presencia de una infección vírica persistente. Esta patología incide en ambos sexos y en todos los grupos de edad, aunque existen algunas diferencias según el agente etiológico causal.

A nivel histopatológico, se caracteriza por la presencia de fenómenos inflamatorios, de necrosis celular y, dependiendo del curso evolutivo, de fibrosis hepática. La hepatitis crónica suele ser asintomática, y puede permanecer estable durante largo tiempo o progresar hacia un estadio de fibrosis avanzada o cirrosis, e incluso hacia el desarrollo de un carcinoma hepatocelular.

Etiología

Los principales agentes causantes de hepatitis crónica vírica son los virus de la hepatitis C, la hepatitis B (con o sin hepatitis D) o, raramente, la hepatitis E. Dado que los virus comparten los mecanismos de transmisión, no es infrecuente detectar casos de coinfección por varios virus, incluido el HIV. Los datos clínicos, bioquímicos e histopatológicos suelen ser inespecíficos, por lo que la determinación de los marcadores serológicos será clave para obtener el diagnóstico etiológico.

En el diagnóstico diferencial de la hepatitis crónica vírica se deben considerar otras enfermedades que causan inflamación hepática crónica, como la hepatitis autoinmune, la enfermedad hepática alcohólica, la enfermedad por hígado graso no alcohólica y la toxicidad farmacológica. Otras patologías menos frecuentes que se deben considerar en el diagnóstico diferencial son la enfermedad de Wilson, la hemocromatosis o el déficit de α_1-antitripsina.

Cuadro clínico

Con algunas excepciones, las manifestaciones clínicas son comunes a las distintas variedades histológicas y etiológicas. La mayoría de los pacientes con hepatitis crónica están asintomáticos, y la enfermedad se identifica al explorar al paciente por otro motivo, como un examen de salud, una donación de sangre o alguna enfermedad intercurrente. La elevación de las transaminasas es el dato que suele revelar la existencia de una enfermedad hepática. Algunos pacientes acuden al médico debido a la presencia de astenia, molestias en el hipocondrio derecho u otras molestias poco específicas. Solamente en los casos más graves o más avanzados existen manifestaciones propias de enfermedad hepática, como ictericia o ascitis.

La exploración física suele ser normal, aunque puede hallarse una hepatomegalia moderada, en particular en estadios avanzados, en los que se pueden observar estigmas cutáneos de hepatopatía crónica.

Exploraciones complementarias

En los exámenes de laboratorio, la alteración más constante es la elevación de las transaminasas, que habitualmente es moderada y en pocas ocasiones supera en 5 veces los valores normales. Tal elevación suele fluctuar a lo largo de la enfermedad; por lo general suele ser más acusada en las formas más graves, pero existe gran variabilidad individual, lo cual impide valorar la gravedad en función de este dato analítico. El cociente ASAT/ALAT es habitualmente inferior a 1, a diferencia de la hepatitis alcohólica. Las demás pruebas hepáticas por lo común son normales, con excepción de la γ-glutamil-transpeptidasa (GGT) y de la γ-globulina, que están elevadas en algunos pacientes. La bilirrubina es normal o está ligeramente elevada, y en algunas hepatitis leves existe una elevación moderada de su fracción no conjugada. Algunos pacientes con estadios avanzados de la enfermedad hepática presentan alteración del hemograma en forma de trombocitopenia o leucopenia. En pacientes sin hepatopatía avanzada, más frecuentemente en caso de hepatitis C, también se detectan estas alteraciones, aunque en menor grado, y cuya naturaleza no está perfectamente establecida. Un 20% de los pacientes con hepatitis crónica vírica presentan autoanticuerpos, habitualmente a título más modesto que el que se observa en las hepatitis autoinmunes.

Lógicamente, para el diagnóstico etiológico, deberán solicitarse los marcadores víricos específicos.

Para una correcta evaluación de una hepatitis crónica es importante conocer el grado de inflamación hepática y, sobre todo, el estadio de fibrosis. La biopsia hepática se ha considerado como el patrón oro para la evaluación de la gravedad de la hepatitis crónica. En efecto, el grado de actividad necroinflamatoria, la extensión de la fibrosis hepática y la presencia de otras lesiones, como esteatosis o depósito férrico, se pueden evaluar mediante la realización de una biopsia hepática. Los cambios histológicos afectan a los espacios porta, a los lobulillos y a la separación entre ambos o la región periportal. La distribución de las lesiones puede no ser homogénea por todo el hígado, por lo que es posible que una biopsia hepática proporcione información errónea (error de muestra). La

clasificación actual de la hepatitis crónica tiene en cuenta la intensidad de la actividad necroinflamatoria (o *grado*) y la localización y extensión de la fibrosis (o *estadio*). Ambos conceptos pueden ser evaluados semicuantitativamente, lo que permite estimar objetivamente la actividad de la enfermedad, medida por el grado, y su potencial progresión, definida por el estadio. El método más utilizado para medir la fibrosis es el METAVIR, con una escala que va del 0 al 4, y el mayor grado es compatible con la presencia de cirrosis. El diagnóstico de fibrosis avanzada tiene un gran valor pronóstico relevante, dado que en estos pacientes se ha demostrado beneficio del cribado de carcinoma hepatocelular mediante la realización de ecografías. La principal desventaja de la biopsia hepática es que se trata de un procedimiento invasivo que no está exento de complicaciones, especialmente en pacientes con alteración de la coagulación, y que precisa personal cualificado para su procesamiento e interpretación, lo que aumenta su coste. Por estos motivos no es una técnica óptima para evaluar de forma dinámica la evolución de la enfermedad hepática en los pacientes con hepatitis crónica.

Las técnicas de imagen como la ecografía, la TC o la RM no aportan datos significativos para el diagnóstico o para evaluar la gravedad de la hepatitis crónica, pero pueden ayudar a excluir otras enfermedades o sugerir la presencia de cirrosis. Actualmente existen varios métodos no invasivos para evaluar la gravedad de la fibrosis hepática. El más utilizado, la elastografía hepática, se basa en la medida de la elasticidad del tejido hepático mediante ultrasonidos. La elasticidad hepática guarda relación con el grado de fibrosis hepática, de forma que en los pacientes con fibrosis avanzada o con cirrosis, el hígado es más rígido que en los pacientes con fibrosis leve o ausente. La elastografía proporciona información generalmente fiable para valorar el estadio evolutivo de la enfermedad, aunque algunos factores, como la inflamación hepática intensa, la colestasis, la congestión pasiva (p. ej., insuficiencia cardíaca o hígado de estasis) o la obesidad, pueden dificultar la interpretación de los resultados. Su realización es muy simple e inocua, y su costo es bajo, por lo que puede repetirse cuantas veces se considere necesario para valorar la evolución de la enfermedad. Otras técnicas radiológicas, como la *shear-wave elastography* (2D/SWE) y el *acoustic radiation force impulse* (ARFI),

tienen la ventaja de poder ser implementados en aparatos de ecografía, aunque su uso está menos extendido.

Además, para estimar la gravedad de la fibrosis hepática se han identificado marcadores serológicos implicados directa o indirectamente en el proceso de fibrosis hepática basados en fórmulas matemáticas que incluyen datos clínicos o analíticos y son útiles sobre todo para detectar, con fiabilidad razonable, la presencia de cirrosis o para descartar la existencia de fibrosis significativa. Entre los marcadores indirectos se encuentran combinaciones de variables analíticas (transaminasas, plaquetas, colesterol) asociadas con la existencia de fibrosis; los más frecuentemente utilizados son el *AST-to-platelets ratio index* (APRI), el FIB-4 y el índice de Forns. Los marcadores directos, en cambio, incluyen valores sanguíneos de productos de la síntesis o degradación de la matriz extracelular (colágeno, TGF-β, ácido hialurónico o metaloproteasas), tienen la ventaja de ser más sensibles, pero presentan menor especificidad, ya que pueden aumentar en procesos fibrogénicos de otros órganos y además no están disponibles de rutina en todos los laboratorios. Estos procedimientos, al igual que la elastografía, están mejor validados en la hepatitis C, pero su uso se ha extendido a hepatitis crónicas de otras etiologías, ya que son muy útiles para monitorizar la evolución de la enfermedad de forma dinámica.

Características específicas según el tipo de hepatitis crónica

Hepatitis C

La hepatitis crónica C ha sido hasta muy recientemente la principal causa de enfermedad hepática en nuestro medio y la principal indicación de trasplante hepático. El diagnóstico de infección crónica por el virus C requiere la presencia de anticuerpos específicos (IgG-VHC) y de RNA del virus en el suero durante más de 6 meses. En los pacientes con anti-VHC positivo se debe confirmar la presencia de viremia mediante la determinación del RNA-VHC en el suero para confirmar la presencia de infección activa. En España, los últimos estudios demuestran una prevalencia de serología VHC positiva en la población general de alrededor del 1%-1,5%, y de viremia positiva, del 0,5%-0,8%. Los principales grupos de riesgo de infección por el virus C se pueden agrupar en función de las vías de transmisión:

- Vía parenteral: usuarios activos o en el pasado de drogas por vía inyectada o intranasal, receptores de productos sanguíneos antes de 1990, pacientes en hemodiálisis, personas con *piercings* y tatuajes realizados sin las condiciones sanitarias adecuadas.
- Vía sexual: varones homosexuales con prácticas de riesgo (especialmente en caso de coinfección por HIV) o personas con múltiples parejas sexuales.
- Vía vertical: hijos de madres con infección crónica por el virus C.

En el caso de la hepatitis C, el daño hepatocelular está mediado en parte por mecanismos de citotoxicidad linfocitaria. La larga duración de la infección se cree debida a la extraordinaria capacidad del virus C para eludir continuamente la acción del sistema inmunitario gracias a la sucesiva aparición de mutaciones en las regiones genéticas del virus que codifican componentes expuestos al ataque inmunitario.

La variabilidad genética es una de las características biológicas más relevantes del VHC. Mediante el análisis comparativo de las secuencias genómicas de virus aislados en diferentes zonas geográficas se han podido identificar hasta siete genotipos distintos del VHC, denominados del 1 al 7 según el orden de descubrimiento. Los distintos genotipos difieren entre sí en un 30%-35% de los nucleótidos. Asimismo, cada uno de estos genotipos está dividido en subtipos, los cuales difieren entre sí en un 20%-25% de la secuencia y son identificados mediante letras, por ejemplo, 1 a, 1 b, 2 a, 2 b, 3 a, etc. En España, el genotipo 1 es el más prevalente (70%), seguido de los genotipos 3, 4 y 2.

Historia natural y pronóstico

La infección del virus de la hepatitis C cronifica en el 80%-85% de los pacientes que entran en contacto con el virus. Se sabe, además, que ciertos polimorfismos genéticos en la región IL28B del cromosoma 19, próxima al gen que codifica el interferón λ-3, se asocian con el aclaramiento espontáneo del virus tras la infección aguda y con la respuesta al tratamiento con interferón pegilado y ribavirina.

La evolución de la hepatitis crónica por el virus C es variable y, habitualmente, asintomática. Las transaminasas se mantienen elevadas durante largo tiempo y, en algunos pacientes, presentan valores fluctuantes e incluso largos períodos de normalidad. A lo largo de tan prolongada evolución se detecta la presencia en el suero de RNA específico del virus C, como expresión de la replicación continuada del virus en el hígado, pero la concentración de RNA-VHC sérico no guarda relación con la gravedad de la enfermedad hepática. En torno a un tercio de los pacientes, la fibrosis progresa a lo largo de varias décadas hasta el desarrollo de una cirrosis hepática. Los enfermos con cirrosis ya establecida pueden permanecer asintomáticos durante mucho tiempo, pero también es posible que presenten manifestaciones de descompensación por el desarrollo de hipertensión portal. La presencia de fibrosis avanzada o cirrosis predispone el desarrollo de carcinoma hepatocelular (1%-2%/año), por lo que en estos casos debe establecerse el programa de cribado semestral mediante ecografía.

Se han identificado diversos factores que se asocian a una progresión más rápida de la fibrosis hepática. Entre ellos se encuentran el consumo de

alcohol, incluso en cantidades no excesivas, la adquisición de la infección a una edad avanzada, la coinfección con otros virus, como el HIV o el VHB, factores raciales (la hepatitis C evoluciona peor en afroamericanos e hispanos que en caucásicos), el exceso de peso, la esteatosis y la resistencia a la insulina. El genotipo del virus no es un determinante esencial de la evolución de la hepatitis crónica C, aunque diversos estudios sugieren un empeoramiento más rápido de la fibrosis en pacientes infectados por el genotipo 3 debido, al menos en parte, a la asociación de este genotipo con el desarrollo de esteatosis hepática.

Tratamiento

El tratamiento de la hepatitis vírica crónica, en particular la hepatitis C, ha experimentado profundos cambios como consecuencia del desarrollo de nuevos fármacos.

Dado que la hepatitis crónica es una enfermedad heterogénea, es necesaria una valoración individual de cada caso antes de decidir el tratamiento óptimo. Es relevante estimar el grado de fibrosis hepática antes del inicio del tratamiento, la respuesta a tratamientos previos si hubiera, evaluar la existencia de manifestaciones extrahepáticas u otras comorbilidades, así como investigar la medicación concomitante para descartar posibles interacciones farmacológicas. Asimismo, es relevante abordar otros factores que pueden afectar a la progresión de la enfermedad hepática a pesar del inicio del tratamiento antiviral, como puede ser el consumo excesivo de alcohol, el sobrepeso, la diabetes y otros factores de riesgo cardiovasculares. A diferencia de la hepatitis B, la infección por el virus C puede ser erradicada definitivamente. No obstante, los pacientes son susceptibles de reinfectarse de nuevo, dado que la presencia de anticuerpos no protege en caso de nueva infección. La erradicación de la infección comporta notables beneficios clínicos que están particularmente bien documentados en pacientes con cirrosis, pero que también son evidentes en pacientes con hepatitis crónica menos avanzada.

La efectividad del tratamiento se evalúa por la respuesta virológica, basada en la medición en el suero del RNA vírico mediante técnicas muy sensibles de biología molecular. La respuesta virológica sostenida se define por la ausencia de RNA-VHC detectable en el suero a las 12 semanas de

haber concluido el tratamiento y, en términos prácticos, equivale a la curación de la infección. En otros casos, el RNA-VHC se hace indetectable mientras el paciente recibe tratamiento, pero reaparece inmediatamente después de interrumpirlo (pacientes con recaída). En raras ocasiones, el RNA-VHC reaparece o aumenta en el suero durante el tratamiento *(breakthrough).* Con los nuevos fármacos, estas respuestas desfavorables son poco frecuentes, dado que son tratamientos muy eficaces.

A continuación se detallan las principales características de los tratamientos antivirales existentes contra la hepatitis crónica C.

Fármacos con acción antiviral directa

El conocimiento del ciclo biológico del virus C y la disponibilidad de técnicas para estudiarlo *in vitro* (replicones, cultivos celulares) han permitido identificar muchas moléculas capaces de inhibir selectivamente distintas proteínas codificadas por el genoma del virus C que son esenciales para su replicación. Estas dianas terapéuticas permiten clasificar los diferentes fármacos antivirales directos en tres grupos según su mecanismo de acción: inhibidores de proteasa (con la terminación -previr), inhibidores de polimerasa (-buvir) e inhibidores de la enzima NS5A (-asvir).

Estos fármacos se administran por vía oral y generalmente son muy bien tolerados. Ninguno de ellos puede ser utilizado en forma de monoterapia, lo que facilitaría la aparición de mutantes resistentes, sino que deben ser administrados en forma de combinaciones dobles o triples que bloquean la replicación del virus al incidir simultáneamente en distintos puntos de su ciclo biológico. La tolerancia al tratamiento es excelente, lo que permite tratar a cualquier tipo de paciente, incluso a pacientes con hepatopatía avanzada. Su administración es simple y la duración del tratamiento es corta, lo que facilita el cumplimiento terapéutico. Las nuevas combinaciones son pangenotípicas (es decir, eficaces para todos los genotipos víricos) e igual de eficientes para todos los estadios de la enfermedad, incluida la cirrosis.

Las tasas de curación de la infección con estas combinaciones se aproximan al 100%, aunque en los pacientes con cirrosis, especialmente si está descompensada, y particularmente en el genotipo 3, la eficacia es algo inferior. En los pacientes que recaen es frecuente detectar sustituciones que

confieren resistencia a los fármacos empleados, pero la presencia de tales mutaciones antes del inicio tratamiento no está claramente relacionada con el fracaso del mismo. Entre los factores que hay que considerar a la hora de escoger el tratamiento antiviral más idóneo para cada paciente están la presencia de cirrosis y el genotipo, además de la respuesta a un tratamiento previo y la presencia de interacciones farmacológicas. Antes de iniciar el tratamiento es necesario revisar el historial terapéutico del paciente para identificar posibles interacciones, especialmente en combinaciones que contengan un inhibidor de la proteasa.

- Actualmente las dos combinaciones más usadas son pangenotípicas: sofosbuvir/velpatasvir y glecaprevir/pibrentasvir. La pauta recomendada de sofosbuvir/velpatasvir es 1 comprimido/día durante 12 semanas en todos los pacientes sin cirrosis o con cirrosis compensada. La combinación glecaprevir/pibrentasvir consiste en 3 comprimidos 1 vez al día durante 8 semanas en pacientes sin cirrosis y durante 12 semanas en pacientes con cirrosis compensada. En los pacientes con genotipo 3 con cirrosis compensada, previamente no respondedores al interferón pegilado con ribavirina, se recomienda extender el tratamiento a 16 semanas de duración.
- La combinación de grazoprevir y elbasvir durante 12 semanas es una alternativa que logra una alta tasa de respuesta virológica en pacientes con genotipo 1b independientemente del grado de fibrosis.

Regímenes basados en interferón

La combinación de interferón y ribavirina, que fue durante décadas el tratamiento de elección para estos pacientes, ya no se utiliza por su poca eficacia y efectos adversos importantes. Los primeros fármacos antivirales directos se usaron en combinación con interferón pegilado y ribavirina (telaprevir, boceprevir, simeprevir), y, aunque dichas combinaciones incrementaron las tasas de curación, tampoco se utilizan actualmente.

El cuadro 35-1 resume las principales combinaciones de fármacos que se utilizan actualmente en el tratamiento de la hepatitis C.

Cuadro 35-1 Principales características de los regímenes terapéuticos con agentes de acción directa contra el virus de la hepatitis C

Sofosbuvir + velpatasvir, 12 semanas: pangenotípico, no recomendado si la FG < 30 mL/min, de elección en la cirrosis descompensada

Glecaprevir + pibrentasvir 8, 12 o 16 semanas: pangenotípico, no precisa ajuste en caso de insuficiencia renal, no recomendado en la cirrosis descompensada

Grazoprevir + elbasvir, 12 o 16 semanas: únicamente los genotipos 1 y 4, no precisa ajuste en caso de insuficiencia renal, no recomendado en la cirrosis descompensada

Sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir, 12 semanas: pangenotípico, de elección en caso de fracaso a tratamiento previo con antivirales directos, no recomendado si la FG < 30 mL/min, no recomendado en la cirrosis descompensada

Indicaciones del tratamiento

Idealmente, el tratamiento estaría indicado en todos los pacientes con hepatitis crónica C. No obstante, en los pacientes con mayor riesgo de presentar complicaciones a corto o medio plazo, así como en los sujetos con riesgo sustancial de transmitir la enfermedad, el tratamiento es prioritario. En pacientes de edad avanzada y/o con comorbilidades significativas se debe realizar un cuidadoso análisis del beneficio del tratamiento antiviral.

Tratamiento en situaciones especiales

- Los *pacientes con cirrosis descompensada*, en los que el interferón está contraindicado, pueden ahora ser tratados con antivirales directos. El uso de inhibidores de la proteasa no está recomendado en esta población debido al riesgo de descompensación durante el tratamiento. Actualmente el tratamiento de elección es la combinación de sofosbuvir/velpatasvir durante 12 semanas con ribavirina o durante 24 semanas sin ribavirina (en caso de

intolerancia o efectos adversos asociados al tratamiento). La tasa de respuesta virológica es menor que en los pacientes con cirrosis compensada, pero superior al 90%, y en general el tratamiento se tolera bien. Los parámetros bioquímicos de función hepática mejoran en la mayoría de los pacientes con respuesta virológica, pero se recomienda que estos pacientes sean asistidos en centros con experiencia en el manejo de enfermos graves y con facilidades para el trasplante hepático. Una proporción importante de pacientes presentan mejoría de la función hepática tras la erradicación del virus. Se ha descrito que hasta un 20% de los pacientes salen de la lista de la espera de trasplante por mejoría de su cirrosis descompensada (y en ausencia de hepatocarcinoma). Es importante remarcar que, a pesar de la curación, el riesgo de carcinoma hepatocelular persiste, por lo que los pacientes deben continuar en el programa de cribado semestral mediante ecografía hepática.

- En los *pacientes coinfectados con el virus de la hepatitis B,* las pautas terapéuticas no difieren de las recomendadas para los pacientes monoinfectados. No obstante, dado que se han descrito reactivaciones del virus de la hepatitis B (aumento del DNA-VHB y de los niveles de transaminasas) durante el tratamiento antiviral, en caso de coinfección se recomienda iniciar de forma concomitante el tratamiento con análogos de nucleótidos (entecavir o tenofovir). En caso de no presentar indicación de continuar con el tratamiento para la hepatitis B, este puede suspenderse en el momento de la respuesta virológica (12 semanas tras la finalización del tratamiento). En caso de pacientes HBsAg negativo, anti-HBc *(core)* positivo, la tasa de reactivación virológica es más baja, por lo que únicamente se recomienda monitorizar el perfil hepático durante el tratamiento antiviral contra la hepatitis C.
- En los *pacientes coinfectados con el HIV,* las indicaciones de tratamiento y las pautas terapéuticas son las mismas que en los no coinfectados, y los resultados del tratamiento son similares. En esta población es esencial prestar atención a las posibles interacciones con los fármacos utilizados para el tratamiento de la infección por el HIV.

- En los *pacientes con enfermedad renal*, el sofosbuvir está contraindicado o se debe utilizar con cautela si el filtrado glomerular es inferior a 30 mL/min. La ribavirina puede causar hemólisis importante y debe ser utilizada con precaución. La curación del virus C es especialmente importante en candidatos a recibir un trasplante renal, dado que la inmunosupresión puede tener efectos deletéreos sobre el hígado de estos pacientes. En esta situación, el tratamiento actual de elección es la combinación de glecaprevir/pibrentasvir, dado que no precisa ajuste de dosis en caso de insuficiencia renal. Como alternativa se podría usar la combinación de grazoprevir/elbasvir, pero sólo en pacientes infectados por los genotipos 1 o 4.
- En los *pacientes receptores de trasplante de órgano sólido*, la eficacia de las pautas actuales es similar a la de los pacientes inmunocompetentes. Únicamente deberán tenerse en cuenta las potenciales interacciones con los fármacos inmunosupresores, más importantes en pautas que contienen un inhibidor de la proteasa.
- En los *pacientes con enfermedades extrahepáticas* relacionadas con la infección crónica por el virus C, como la vasculitis crioglobulinémica o el linfoma no hodgkiniano, la erradicación del virus C con los nuevos antivirales es claramente beneficiosa y debe valorarse como primera línea terapéutica. La tasa de respuesta virológica en este grupo de pacientes es similar y con un buen perfil de seguridad. No obstante, según la gravedad de la enfermedad extrahepática, puede ser preciso iniciar de forma concomitante otros tratamientos inmunomoduladores o quimioterápicos, por lo que la decisión debe tomarse de forma conjunta en un comité multidisciplinar.
- Los *pacientes en los que han fallado tratamientos previos* que incluyeron alguno de los antivirales de introducción más reciente son, afortunadamente, poco numerosos, pero plantean un problema difícil, puesto que la información disponible es aún escasa. El fallo del tratamiento se debe habitualmente a la aparición de resistencia a causa de mutaciones en las regiones del genoma vírico que son la diana de los fármacos implicados. El retratamiento requiere, por tanto, considerar la posible existencia de mutantes resistentes y

seleccionar fármacos sin resistencia cruzada. Las combinaciones basadas en el sofosbuvir, que posee una alta barrera genética, pueden ser las más apropiadas para el retratamiento de estos pacientes. Actualmente la combinación de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (1 comprimido/día) durante 12 semanas ha mostrado una alta tasa de respuesta virológica en los pacientes con fracaso a antivirales. No obstante, los pacientes que han fracasado a terapias basadas en inhibidores de NS5A de última generación son especialmente complejos, por lo que en estos casos la combinación de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir o de sofosbuvir con glecaprevir/pibrentasvir durante 12 semanas con ribavirina o durante 16 semanas sin ribavirina podría ser una alternativa. Se debe tener presente que, en caso de cirrosis descompensada, la alternativa más segura sería una combinación sin inhibidores de proteasa, como sofosbuvir/velpatasvir, pero con ribavirina, y durante 24 semanas para mayor garantía de éxito.

Hepatitis B

La positividad del antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg) durante más de 6 meses es el marcador característico de la infección crónica por el virus de la hepatitis B (VHB). Se calcula que la prevalencia de HBsAg+ en la población general en nuestro medio está en torno al 0,5%. No obstante, esta es más frecuente en determinados grupos de riesgo. El más relevante en nuestro medio lo constituyen las personas migrantes procedentes de áreas de alta endemicidad (China, África subsahariana y países del este de Europa, principalmente). Otros colectivos de riesgo son los varones homosexuales con prácticas de riesgo, los usuarios de drogas por vía parenteral y los hijos de madres portadoras del virus.

En los pacientes con hepatitis crónica por virus B es importante la determinación del HBeAg y de su anticuerpo, anti-HBe, ya que las formas con HBeAg positivo o negativo tienen un comportamiento evolutivo diferente y su tratamiento puede ser distinto. También es imprescindible cuantificar la actividad replicativa del virus mediante la determinación de la concentración de DNA-VHB en el suero, para lo que se dispone de diversas

técnicas, muy sensibles y precisas, basadas en procedimientos de biología molecular. Asimismo, es posible cuantificar el HBsAg en el suero, identificar el genotipo del virus B y detectar la presencia de ciertas mutaciones en el genoma del virus.

En la *hepatitis crónica por el virus B* se cree que la actividad de la enfermedad está en relación con el ataque inmunitario mediado, en este caso, por linfocitos T citotóxicos contra los hepatocitos, en cuyo interior se replica el virus B y en cuya membrana se expresan antígenos víricos, fundamentalmente el antígeno del *core.* Dado que el virus B no es citopático por sí mismo, para que la enfermedad se mantenga activa parece necesaria la existencia tanto de replicación vírica como de algún grado de respuesta inmune frente a ella.

En las biopsias hepáticas de pacientes con hepatitis B, el citoplasma de algunos hepatocitos puede presentar un aspecto deslustrado, como de vidrio esmerilado, debido al depósito de HBsAg. Las tinciones pueden detectar, también, antígeno del *core* del virus B.

Historia natural y pronóstico

La hepatitis crónica por el virus B es una enfermedad muy heterogénea debido a que a lo largo de su evolución ocurren importantes cambios, cuya aparición, intensidad y consecuencias difieren considerablemente de unos pacientes a otros. A grandes rasgos se pueden distinguir cuatro períodos que no siempre son sucesivos en la evolución de la infección crónica por el virus B (tabla 35-1).

Tabla 35-1

Fases de la infección crónica por el VHB

	HB_sA_G+, HB_EA_G+		HB_sA_G+, HB_EA_G-		HB_sA_G-	
Características	Infección crónica/inmunotolerante	Hepatitis crónica	Hepatitis crónica	Infección crónica/portador inactivo	Curación «funcional»	Curación «total»
qHBsAg	Elevado	Elevado/intermedio	Intermedio	Bajo	Negativo	Negativo
HBeAg	Positivo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
DNA-VHB	> 10^8 UI/mL	> 20.000 UI/mL	> 2.000 UI/mL	< 2.000 UI/mL	Negativo	Negativo
ALT	Normal	> 2 LSN	> 1-2 LSN	Normal	Normal	Normal
Lesión hepática	No/mínima	Fibrosis variable	Fibrosis variable	No*	No cccDNA+	No cccDNA–
Tratamiento antiviral	No, salvo > 30-40 años y/o factores de riesgo	Sí	Sí	No*	No	No

ALT: alanina aminotransferasa; cccDNA: DNA circular covalente y cerrado; LSN: límite superior de la normalidad; qHBsAg: antígeno de superficie cuantificado.

* En algunos casos, el estado de portador inactivo se alcanza tras años de evolución de hepatitis crónica HBeAg–, por lo que estos pacientes pueden presentar lesión hepática residual. En caso de presencia de cirrosis hepática y DNA-VHB detectable, aunque sea en títulos bajos, está recomendado el tratamiento antiviral.

El primer período, denominado *de inmunotolerancia o infección crónica HBeAg-positivo*, se caracteriza por la existencia de niveles de DNA-VHB en el suero muy elevados con transaminasas normales o casi normales, HBeAg positivo en el suero y escasas lesiones histológicas en el hígado, lo que sugiere ausencia de respuesta inmune contra la infección. Esta fase es típica de gente joven (< 40 años) que ha adquirido el virus por transmisión vertical, cuando el sistema inmune está aún inmaduro.

Este período, cuya duración es sumamente variable, suele ir seguido por una fase en la que se produce una activación de la inmunidad frente al virus B, que conduce al período denominado *de inmunoeliminación* o de *hepatitis crónica HBeAg-positivo*, en el que aparecen lesiones necroinflamatorias en el hígado, aumentan las transaminasas y descienden los niveles de DNA-VHB en el suero. En algunas ocasiones, la actividad inmunitaria frente al virus B es eficaz y consigue controlar la replicación del virus, en cuyo caso los niveles de DNA-VHB descienden a niveles muy bajos o indetectables, las transaminasas se normalizan y el HBeAg desaparece para dejar paso a la positividad de anti-HBe. La tasa anual de seroconversión HBe espontánea (sin tratamiento antiviral) es del 1%-20%.

En algunos pacientes con infección crónica por el virus B, la actividad inflamatoria persiste en ausencia de positividad del HBeAg. Este fenómeno se debe, la mayoría de las ocasiones, a la presencia de infección por formas mutantes del virus B, denominadas *hepatitis crónica HBe-negativo*, que presentan ciertas mutaciones del genoma vírico que impiden la producción de HBeAg por los hepatocitos infectados. La hepatitis crónica B HBeAg negativo es muy frecuente en el área mediterránea y en Oriente, y constituye actualmente la forma más común de hepatitis crónica B en nuestro medio. Por el contrario, es menos frecuente en los países anglosajones y en Sudamérica. Estas diferencias están relacionadas con la distinta distribución geográfica de los genotipos del virus B, algunos de los cuales permiten la aparición de formas mutantes HBe-negativo.

A diferencia de la hepatitis B con HBeAg positivo, la hepatitis crónica B con anti-HBe positivo incide en sujetos de mayor edad y presenta escasa tendencia a remitir espontáneamente por completo. Cursa a menudo con brotes repetidos de reactivación, con picos de transaminasas y concentraciones elevadas de DNA vírico en el suero, intercalados con períodos de remisión. La evolución de esta forma de hepatitis crónica suele ser menos favorable que la de la hepatitis crónica B con HBeAg positivo, por lo que la presencia de fibrosis hepática avanzada o de cirrosis en el momento del diagnóstico es frecuente en estos pacientes. Esto es así porque la aparición de mutaciones HBe-menos es un fenómeno relativamente tardío de la historia natural de la infección crónica por el virus B.

Finalmente, con frecuencia detectamos un estado de *portador inactivo* o *infección crónica HBeAg-negativo*, caracterizado por la normalidad de las transaminasas, los niveles muy bajos de DNA-VHB en el suero y la positividad de anti-HBe en ausencia de lesiones hepáticas significativas. El estado de portador inactivo del VHB obedece a la existencia de una mínima actividad replicativa del virus, se mantiene habitualmente durante muchos años y tiene un buen pronóstico. No obstante, los pacientes deben ser controlados, porque la infección puede reactivarse en algunos casos. Es raro que la hepatitis B se reactive espontáneamente, pero, por el contrario, la reactivación es frecuente en portadores inactivos que reciben tratamientos inmunosupresores por enfermedades neoplásicas, hematológicas o de otra naturaleza, especialmente si dichos tratamientos incluyen glucocorticoides o rituximab. En una pequeña proporción de los portadores inactivos se llega

a negativizar el HBsAg, y aparecen anticuerpos anti-HBs, en la que se denomina fase de *curación funcional* de la infección por el virus B.

Es importante recordar que, como en otras hepatitis crónicas, esta se asocia también al desarrollo de carcinoma hepatocelular. En general, el carcinoma hepatocelular suele presentarse en pacientes con cirrosis hepática asociada a la infección por el virus B y, por tanto, en fases avanzadas de la enfermedad, pero es importante mencionar el potencial carcinogénico del virus de la hepatitis B (cuyo genoma es capaz de integrarse en el DNA humano), en especial de alguna de las proteínas que codifica (proteína X). En los pacientes no cirróticos, el riesgo es menor, pero no despreciable, sobre todo en los varones, si existen antecedentes familiares o si la infección es de larga duración (transmisión vertical), así como en los pacientes procedentes de áreas de alta endemicidad. Los controles periódicos mediante ecografía abdominal permiten detectar precozmente la presencia de tumor y deben efectuarse rigurosamente en todos los pacientes en riesgo.

Tratamiento

El principal objetivo del tratamiento de la hepatitis crónica B es controlar la replicación del virus, lo cual determina el cese de la actividad inflamatoria y evita la progresión de la enfermedad hepática. Se ha constatado, además, que el control sostenido de la replicación vírica mediante tratamiento antiviral se asocia a la regresión de la fibrosis hepática en un porcentaje significativo de pacientes, así como a la reducción en la incidencia de carcinoma hepatocelular. El objetivo ideal, la curación completa de la infección, rara vez se alcanza, porque el virus B posee mecanismos de latencia (formación de moléculas de cccDNA [circular covalente cerrado] en las células infectadas) que escapan a la acción de los fármacos disponibles actualmente. No obstante, se ha definido un nuevo término, más realista, que es la curación funcional o negativización del antígeno de superficie (HBsAg) con o sin seroconversión anti-HBs (v. tabla 35-1). No obstante, con los fármacos actuales, la tasa de curación funcional es aún baja.

Existen dos tipos de fármacos aprobados para el tratamiento de la infección crónica por virus B: el interferón α pegilado y algunos análogos

de nucleósidos (lamivudina, entecavir, telbivudina) o de nucleótidos (adefovir, tenofovir disoproxilo [TDF] y tenofovir alafenamida [TAF]), aunque ya hay otros fármacos en estudio:

1. Interferón pegilado: en los pacientes con hepatitis B, el interferón estimula la actividad del sistema inmunitario contra los hepatocitos infectados y, además, posee acción antiviral. La principal ventaja del tratamiento con interferón es que se trata de un tratamiento finito (generalmente 48 semanas), y la desventaja es el desarrollo de efectos adversos. En los pacientes con cirrosis debe usarse con mucha precaución, y está contraindicado en la cirrosis descompensada.
2. Los análogos de nucleósidos o de nucleótidos actúan directamente contra el virus y bloquean la síntesis de su cadena de DNA, lo que reduce sustancialmente la replicación vírica. Se administran por vía oral en una sola toma diaria y su tolerancia es excelente, lo que permite prolongar el tratamiento durante mucho tiempo. Sin embargo, la prolongación del tratamiento puede inducir la aparición de mutaciones en el genoma vírico que confieren resistencia al fármaco, hecho que comporta la pérdida de los beneficios del tratamiento. El riesgo de resistencia es alto frente a la lamivudina, intermedio frente al adefovir o la telbivudina, muy bajo frente al entecavir y no se ha descrito frente al tenofovir o el TAF. El entecavir y el tenofovir poseen además mayor potencia antiviral, por lo que actualmente se los considera como los fármacos de primera elección para el tratamiento de la hepatitis B. El TAF es un fármaco desarrollado recientemente con propiedades similares al tenofovir en cuanto a potencia y barrera genética, pero con mejor perfil de seguridad a nivel renal, por lo que no necesita ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal avanzada.

Actualmente se encuentran en fase de desarrollo otros fármacos antivirales contra el virus B que actúan en diferentes fases del ciclo replicativo del virus (inhibidores de la entrada, silenciadores del RNA mensajero, inhibidores de la encapsidación, inhibidores de la secreción).

Asimismo, se están realizando avances en el desarrollo de terapias inmunomoduladoras y de vacunación terapéutica.

Criterios de tratamiento antiviral

En la infección crónica por virus B existen diferentes fases de la enfermedad, y únicamente las definidas como hepatitis crónicas son las que tienen indicación de tratamiento antiviral. La indicación de tratamiento se basa en tres pilares: la presencia de carga vírica elevada (> 2.000 UI/mL), la alteración de las transaminasas (ALT > valor normal) y la constatación de enfermedad hepática, ya sea por la existencia de fibrosis (≥ F2 en la escala METAVIR) o por la actividad inflamatoria en la histología hepática (grado A2). La presencia de HBeAg no influye en la decisión del tratamiento, pero sí es relevante conocer las principales diferencias entre estas dos fases de la hepatitis crónica B. Asimismo, existen situaciones especiales en las que pueden no aplicarse los criterios convencionales para tomar la decisión de iniciar tratamiento antiviral.

Hepatitis crónica con HBeAg positivo

En la hepatitis crónica con HBeAg positivo, la administración semanal de interferón α pegilado durante 48 semanas puede promover la seroconversión a anti-HBe y la transición al estado de portador inactivo y, a largo plazo, aumenta modestamente la tasa de negativización del HBsAg (10%-20%). Aproximadamente el 30% de los pacientes con hepatitis crónica HBeAg positivo responden satisfactoriamente al interferón (negativización HBeAg), y la buena respuesta se observa preferentemente en los pacientes con transaminasas más elevadas y niveles relativamente bajos de replicación del virus o con infección por el genotipo A o B.

Los análogos de nucleósidos o de nucleótidos se toleran bien e inducen un descenso de la replicación vírica, tanto más marcado y rápido cuanto mayor es la potencia antiviral de cada fármaco. No obstante, la tasa de negativización del HBeAg conseguida tras 1 año de tratamiento con cualquiera de ellos es bastante similar, de alrededor del 20%. Los pacientes con transaminasas más elevadas tienen más posibilidades de responder favorablemente. La excelente tolerancia permite prolongar el tratamiento durante años, lo que incrementa la posibilidad de seroconversión HBe, pero

esta estrategia tiene el riesgo de que el virus desarrolle resistencia al fármaco, por lo que únicamente debe contemplarse el uso de fármacos con bajo riesgo de resistencia (tenofovir, entecavir). El tratamiento debe mantenerse al menos 12 meses una vez que se ha documentado la seroconversión a anti-HBe. No obstante, pueden ocurrir reactivaciones tardías, por lo que es preciso prolongar el control de forma indefinida o hasta que se produzca la pérdida de HBsAg, que es poco frecuente.

Hepatitis crónica con HBeAg negativo

La actividad replicativa del virus B es generalmente menor en estos pacientes que en los pacientes con HBeAg positivo. La tasa de respuesta bioquímica y virológica al interferón pegilado administrado durante 1 año es buena; sin embargo, la recaída al suspender el tratamiento es muy frecuente y sólo una minoría de los pacientes tratados mantienen una remisión duradera. El tratamiento con análogos de nucleósidos o nucleótidos es seguro y eficaz, y la mayoría de los pacientes responden favorablemente, con descenso del DNA-VHB a niveles indetectables o muy bajos, normalización de las transaminasas y mejoría histológica. Hasta la fecha, las guías clínicas recomendaban administrar el tratamiento antiviral durante un tiempo indefinido o hasta la pérdida del HBsAg o la curación funcional de la infección (hecho muy infrecuente, pues tan sólo ocurre en el 1%-2% de los pacientes por año), con el consiguiente aumento del coste y de posibles efectos adversos indefinidos del tratamiento. Estudios recientes muestran que la interrupción del tratamiento en pacientes con hepatitis crónica HBeAg negativo tratados con análogos de nucleós(t)idos y con DNA-VHB indetectable durante 3 años o más logra el control inmune de la enfermedad (estado de portador inactivo) en un 60%-80% de los pacientes e incluso se produce la pérdida del HBsAg en un 15%-20%. No obstante, no se conocen con exactitud los factores predictivos asociados a una retirada exitosa del tratamiento. Factores como la duración larga del tratamiento antiviral, la raza caucásica, el genotipo infectante (A o D) y los niveles bajos de HBsAg podrían asociarse a una buena respuesta. En algunos casos, la interrupción del tratamiento se asocia a un aumento en la carga vírica, que en ocasiones puede acompañarse de una reactivación bioquímica (aumento de los niveles de transaminasas) potencialmente dañina. Por este

motivo, la interrupción el tratamiento antiviral debería limitarse a pacientes sin fibrosis hepática significativa y con posibilidad de monitorización estrecha tras la interrupción del tratamiento.

Pacientes con cirrosis por el virus B

Los pacientes con cirrosis por el virus B están en riesgo de presentar complicaciones, particularmente si aún presentan evidencias de replicación activa del virus y más aún si presentan signos clínicos de descompensación. En estos pacientes, el interferón, por su acción inmunoestimulante, puede incrementar la necrosis de los hepatocitos infectados y empeorar la evolución, por lo que en general no se aconseja su uso y está contraindicado en pacientes clínicamente descompensados. Por el contrario, el tratamiento con análogos es eficaz para prevenir la aparición de complicaciones en los pacientes compensados y mejorar la función hepática y el pronóstico en los descompensados. Se ha descrito la regresión de la cirrosis en una elevada proporción de los pacientes con cirrosis compensada tratados con análogos durante varios años, y diversos estudios sugieren que el uso de estos fármacos puede disminuir la incidencia de carcinoma hepatocelular. El buen control de la replicación del virus B con estos fármacos minimiza, además, la recurrencia de la infección tras el trasplante hepático en el período postrasplante.

Embarazo

El objetivo del tratamiento antiviral durante la gestación es la prevención de la transmisión de la infección al recién nacido, cuyo riesgo de desarrollar una hepatitis crónica alcanza el 90%. Todos los recién nacidos de madres portadoras de HBsAg deben recibir inmunoglobulina y vacunación tras el parto. No obstante, se han constatado casos de transmisión vertical a pesar de estas medidas en recién nacidos de madres con carga vírica > 200.000 UI/mL en el momento del parto, sobre todo en presencia de HBeAg +. En este contexto está recomendado el inicio de tratamiento antiviral durante el tercer trimestre de gestación con tenofovir, ya que es un análogo con categoría B de seguridad. El tratamiento deberá prolongarse como mínimo hasta 4 meses tras el parto, y luego podrá suspenderse si la madre no

presentaba indicación de tratamiento antiviral según los criterios convencionales.

Hepatitis crónica por el virus D

La infección crónica por el virus D (o delta) sólo se produce en personas que también están infectados por el virus B y se diagnostica por la presencia de anticuerpos contra el virus delta y viremia positiva (RNA-VHD). En nuestro medio, se estima que la prevalencia de coinfección D en personas con hepatitis crónica B es < 5%. Se observa con preferencia, aunque no exclusivamente, en usuarios de drogas inyectadas, y también se asocia a la procedencia geográfica, y es más común entre las personas del este de Europa. A pesar de su prevalencia relativamente baja en nuestro medio, es muy importante determinar, al menos en una ocasión, los anticuerpos anti-VHD en todos los pacientes infectados por el VHB.

Historia natural y pronóstico

Casi siempre ocurre tras la sobreinfección por el virus D de un portador crónico del virus B. Se manifiesta por un episodio de hepatitis aguda, que puede ser grave o fulminante, y da paso a una hepatitis crónica con mayor actividad que la existente previamente. Aunque la hepatitis crónica delta cursa con pocas manifestaciones clínicas, su remisión espontánea es poco frecuente. El desarrollo de cirrosis es más común y más precoz que en la hepatitis crónica B, pero también es frecuente que los pacientes permanezcan asintomáticos muchos años.

Tratamiento

No existe ningún tratamiento satisfactorio en esta situación. El interferón, administrado durante 1-2 años, sólo es eficaz en una minoría de pacientes. Los análogos de nucleósidos o nucleótidos activos frente al virus B no son útiles, puesto que la replicación del virus B ya está reprimida en la mayoría de los pacientes con sobreinfección por el virus D.

El mayor conocimiento acerca de los receptores implicados en la entrada y ensamblaje del virus en la célula ha permitido el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas. Estudios recientes con inhibidores específicos del

receptor polipéptido transportador de taurocolato sódico (NTCP), como el Myrcludex B, o inhibidores de ensamblaje mediante el bloqueo de la enzima farnesiltransferasa, como el lonafarnib, han mostrado datos prometedores, y es posible que se puedan utilizar en el transcurso de los próximos años.

Hepatitis crónica por el virus E

En el caso de la hepatitis E sólo se han descrito casos de infección crónica causada por los genotipos 3 y 4. Estos genotipos tienen como huésped principal animales como cerdos y jabalíes, aunque pueden infectar a otros animales, como ciervos, conejos, pequeños roedores, así como a humanos. Se trata, pues, de una zoonosis por el contacto con animales infectados o por la ingesta de carne cruda (especialmente en forma de embutidos) o poco cocinada. El virus de la hepatitis E también se puede encontrar en moluscos (al filtrar o usar agua contaminada). En menor medida, se ha descrito su adquisición mediante la trasfusión de hemoderivados. El genotipo 3 es especialmente relevante en Europa, con una seroprevalencia descrita entre el 5% y el 20%.

Historia natural y pronóstico

La hepatitis crónica por el virus E es menos frecuente que otras hepatitis, aunque su incidencia ha aumentado en los últimos años, probablemente debido a una mayor concienciación de los profesionales. Los factores de riesgo asociados al desarrollo de hepatitis crónica E son la presencia de inmunosupresión, fundamentalmente trasplante de órgano sólido, pero también infección por el HIV o enfermedades hematológicas, así como la edad avanzada y la presencia de hepatopatía subyacente. El diagnóstico de hepatitis crónica E requiere la presencia de alteración del perfil hepático durante al menos 3 meses y la presencia de viremia positiva. Habitualmente, la infección crónica es asintomática y únicamente se detecta una elevación moderada de las transaminasas (< 10 LSN). En ocasiones, como en el caso de la enfermedad hepática subyacente, puede acompañarse de ictericia y de alteración de la función hepática. Su persistencia en el tiempo se asocia a la progresión de fibrosis hepática, y puede llegar al

desarrollo precoz de cirrosis en los pacientes inmunosuprimidos. El virus de la hepatitis E también puede afectar a otros órganos además del hígado, y las manifestaciones neurológicas son los principales síntomas extrahepáticos.

Tratamiento

En los pacientes con inmunosupresión e infección crónica por VHE, se recomienda la reducción de la inmunosupresión como primera acción terapéutica, ya que puede favorecer el aclaramiento del VHE hasta en un 30% de los casos. El fármaco antiviral de elección en la infección crónica por el virus E es la ribavirina durante 12 semanas. Durante el tratamiento con ribavirina es importante realizar un seguimiento estrecho, dado que frecuentemente puede causar anemia y precisa ajuste de dosis en caso de insuficiencia renal. Este tratamiento tiene una tasa de respuesta virológica definida como la ausencia de viremia (RNA-VHE) a las 24 semanas de la finalización del tratamiento superior al 80%. Como alternativa terapéutica se puede usar el interferón pegilado, pero es relevante tener en cuenta el riesgo de rechazo en los pacientes trasplantados de órgano sólido no hepático.

Bibliografía especial

Castera L. Noninvasive Assessment of Liver Fibrosis. *Dig Dis*. 2015;33(4):498–503.

European Association for the Study of the Liver EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2017;67(2):370–398.

European Association for the Study of the Liver EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis E virus infection. *J Hepatol*. 2018;68(6):1256–1271.

European Association for the Study of the Liver EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *J Hepatol*. 2018;69(2):461–511.

Lempp FA, Ni Y, Urban S. Hepatitis delta virus: insights into a peculiar pathogen and novel treatment options. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;13(10):580–589.

36

Hepatopatías por tóxicos y medicamentos

R.J. Andrade Bellido

Concepto

Las reacciones adversas originadas por xenobióticos (sustancias con actividad biológica de origen externo que incluyen no sólo a los medicamentos, sino también a productos de la medicina alternativa y complementaria, remedios de herboristería y suplementos dietéticos) afectan a muchos órganos, y las hepáticas, aunque representan una fracción pequeña del total, pueden ser graves e incluso causar la muerte del paciente. Los fármacos producen toxicidad hepática de forma predecible y reproducible en modelos animales (p. ej., paracetamol) o, lo que sucede en una inmensa mayoría de los casos, con dosis consideradas terapéuticas en casos aislados, y por tanto no predecible ni reproducible, representando una forma peculiar de reacción o «idiosincrasia» al fármaco.

Aunque la incidencia real de hepatotoxicidad en la práctica clínica es desconocida, se cree que únicamente una minoría (la punta del iceberg) de los casos es identificada. De hecho, en un estudio poblacional prospectivo realizado en Islandia la incidencia cruda anual de reacciones hepáticas a fármacos hallada fue de 19,1 casos por 100.000 habitantes, una incidencia superior a la de otras enfermedades hepáticas tales como la hepatitis autoinmune o la colangitis biliar primaria e incluso a la hepatitis C, siendo en parte la explicación de esta inesperada incidencia la inclusión de una elevada proporción de casos asintomáticos detectados por médicos entrenados para el reconocimiento de esta reacción adversa. Al infradiagnóstico de la hepatotoxicidad contribuye sin duda el hecho de que este debe hacerse todavía hoy por descarte de otras causas de enfermedad hepática, ya que aún no se han conseguido identificar marcadores específicos de lesión hepática tóxica. Se estima, no obstante, que en algunos países occidentales la hepatotoxicidad representa del 2% al 5% de todas las enfermedades del hígado, del 4% al 10% de todos los ingresos hospitalarios por ictericia y supone del 20% al 50% de los casos de fracaso hepático fulminante. Los agentes antibacterianos, los antiinflamatorios no esteroideos y los anticonvulsivantes ocupan los primeros lugares en la lista de grupos terapéuticos incriminados en reacciones hepatotóxicas. Amoxicilina-ácido clavulánico encabeza en términos absolutos la relación

de compuestos causantes de hepatotoxicidad. Sin embargo, es muy difícil calcular la frecuencia con la que un fármaco determinado provoca hepatotoxicidad idiosincrásica, dado que, aunque el número de casos pudiese estimarse de manera aproximada (numerador de la ecuación), no es posible por lo general calcular el número de sujetos expuestos al medicamento (denominador).

Patogenia

El hígado desempeña un papel primordial en la biotransformación de las sustancias químicas, incluidos los medicamentos. La mayoría de los tóxicos, por ser lipofílicos, difunden al interior de las células a través de las membranas fosfolipídicas e interfieren en el metabolismo celular o lesionan estructuras vitales. El hígado participa de forma decisiva en la anulación de la toxicidad de tales sustancias. Mediante diversas transformaciones las hace hidrosolubles, lo cual dificulta su entrada en otras células y facilita su excreción con la bilis o la orina.

Biotransformación hepática de xenobióticos y factores de susceptibilidad a la hepatotoxicidad idiosincrásica

La biotransformación hepática de xenobióticos se produce en tres fases sucesivas. La primera se lleva a cabo en el retículo endoplásmico liso, donde existen enzimas de la superfamilia de los citocromos P450 (CYP) y del sistema microsomal monooxigenasa que introducen radicales hidrófilos en esas sustancias, mediante procesos de oxidación, hidroxilación e hidrólisis. Estos procesos son inespecíficos, por lo que intervienen en la transformación de múltiples xenobióticos. Este fenómeno ayuda a entender algunas de las interacciones entre fármacos. La eficacia de esta primera fase no es completa. Por el contrario, es frecuente que genere algunos metabolitos aún más reactivos y tóxicos que el original. Por esta razón, el proceso de desintoxicación requiere una segunda fase que neutralice definitivamente dichos metabolitos mediante la producción de conjugados, que son hidrosolubles, en general carecen de reactividad y toxicidad y se eliminan fácilmente por vía biliar (con la participación de proteínas transportadoras canaliculares) o renal. Esta segunda fase de la biotransformación se realiza tanto en los microsomas como en el citosol y en las mitocondrias, con la participación de glucuroniltransferasas, GSH-*S*-transferasas, sulfotransferasas, *N*-acetiltransferasas, etc. Las enzimas CYP desempeñan un papel esencial en la biotransformación de xenobióticos. Su

expresión está determinada genéticamente, aunque intervienen también otros factores, tales como la edad, el sexo, el estado nutricional, las enfermedades asociadas (diabetes mellitus, hipotiroidismo, hepatopatía previa) y la toma de otros fármacos. Existe una tercera fase en la que transportadores de membrana, principalmente *ABCC2*, *ABCC4* y *ABCB11* (este último que codifica la bomba exportadora de sales biliares [BSEP]), desempeñarían un papel destacado tanto en el control de la captación y excreción celular de xenobióticos activos o de sus productos conjugados como del flujo adecuado de sales biliares al canalículo. Estos transportadores exhiben polimorfismos genéticos funcionales que pueden en teoría contribuir a la retención del xenobiótico nativo o sus metabolitos reactivos, o bien hacer más vulnerables al transportador al efecto directo de algunos fármacos (p. ej., BSEP), con la consiguiente retención de sales biliares citotóxicas (fig. 36-1). El carácter genético de la expresión de las enzimas de fase I, II y III y la aparente rareza de las reacciones hepatotóxicas idiosincrásicas sugieren que sólo algunos individuos con variantes genéticas infrecuentes y simultáneas de algunos genes implicados en el metabolismo de los fármacos, en presencia de determinados factores ambientales, desarrollen lesión hepática tóxica, como se ha demostrado en estudios de genes candidatos seleccionados por su potencial participación en la biotransformación y eliminación hepática de xenobióticos.

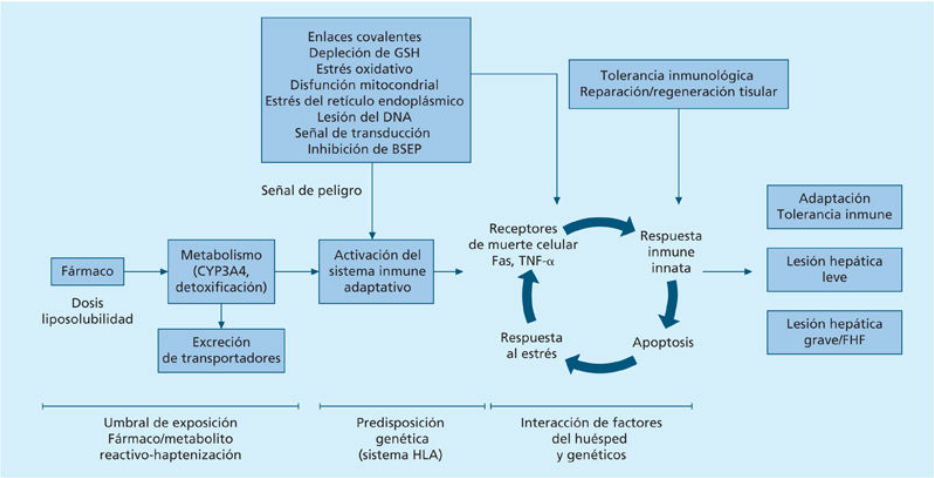


FIGURA 36-1 Mecanismos de hepatotoxicidad idiosincrásica. BSEP: bomba transportadora de sales biliares; FHF: fallo hepático fulminante; GSH: glutatión; TNF-α: factor de necrosis tumoral α.

Si bien los factores genéticos son probablemente los determinantes principales en el riesgo de hepatotoxicidad idiosincrásica, es evidente que algunos otros factores tanto del huésped como del fármaco son acompañantes necesarios. Entre los factores del huésped, se ha sugerido que la edad avanzada, el sexo femenino y las comorbilidades, entre otros, incrementarían el riesgo. Sobre este particular, sin embargo, hay algunos mitos y pocos hechos contrastados. En los Registros Español y Americano (DILIN) de Hepatotoxicidad, la distribución de casos por edad y sexo es similar. La diabetes, aunque no incrementa el riesgo de sufrir hepatotoxicidad, se asocia a mayor riesgo de mortalidad en sujetos que sufren una reacción hepatotóxica. Otros factores de riesgo son inherentes a las propiedades fisicoquímicas de los medicamentos. Por ejemplo, la dosis total diaria del compuesto influye en el riesgo de toxicidad idiosincrásica. Hay una relación lineal entre dosis diaria (> 50 mg) y metabolismo hepático > 50% y riesgo de hepatotoxicidad idiosincrásica, incluyendo fallo hepático y trasplante hepático. La utilización de un fármaco a dosis altas (dosis diaria > 100 mg/día) y con elevada lipofilicidad (requiere de metabolismo hepático) resulta en el máximo perfil de riesgo; ha sido denominada *regla de 2* y se encuentra entre una mayoría de fármacos con toxicidad hepática demostrada, probablemente por la propensión de este tipo de compuestos a generar metabolitos reactivos durante su metabolismo hepático y favorecer la exposición de los hepatocitos a umbrales tóxicos de los fármacos y sus

metabolitos. Por otra parte, la mayoría de los agentes que *in vitro* muestran capacidad inhibitoria sobre BSEP se han retirado del mercado o han sufrido advertencias por hepatotoxicidad.

Mecanismos de hepatotoxicidad idiosincrásica: hipótesis unificada

Los avances habidos en farmacogenómica con el uso de modernas plataformas bioinformáticas han permitido realizar análisis amplios del genoma (GWAS) en pacientes con hepatotoxicidad idiosincrásica. Dichos estudios GWAS, sin hipótesis *a priori*, no han identificado polimorfismos de genes que gobiernan las fases I, II y III y, sin embargo, han revelado de forma reiterada alelos y haplotipos en la región HLA del cromosoma 6 (de clase II y clase I) asociados al riesgo de hepatotoxicidad idiosincrásica por fármacos tales como flucloxacilina, amoxicilina-clavulánico, ticlopidina, fenofibrato o terbinafina. Ello ha modificado la concepción mecanística de la hepatotoxicidad idiosincrásica, dando mucha mayor relevancia al sistema inmune adaptativo en la cascada de eventos que conducen a la toxicidad hepática idiosincrásica (v. fig. 36-1). Aunque un daño mitocondrial directo, sin participación del sistema inmune, puede explicar la toxicidad de algunos fármacos (p. ej., amiodarona, ácido valproico o inhibidores de la transcriptasa inversa), actualmente se cree que el estrés celular es un fenómeno clave en la iniciación de la cascada de daño hepático. Dicho estrés promovería la formación de neoantígenos que serían reconocidos por los linfocitos T al ser presentados por una o varias moléculas HLA (en sujetos portadores de los alelos HLA de riesgo). Además, la retención de sales biliares citotóxicas que se produce por la inhibición de la BSEP con algunos agentes (p. ej., bosentán, tolvaptán) es un factor que puede dañar la mitocondria y causar estrés celular y apoptosis por distintas vías (v. fig. 36-1). Por su parte, el sistema inmune innato (interleucinas y otras citocinas), también bajo control genético con variantes polimórficas identificadas en sujetos con toxicidad hepática idiosincrásica, podría ejercer un efecto dual, coestimulando al sistema inmune adaptativo inicialmente y modulando posteriormente la inflamación y la regeneración hepáticas, lo que limitaría o amplificaría el daño según predominase un efecto u otro (v. fig. 36-1). En

apoyo del papel central de la respuesta inmune adaptativa está el hecho de que también en sujetos que se *adaptan* se ha encontrado una mayor prevalencia de alelos HLA de riesgo (p. ej., lumiracoxib). La adaptación es un fenómeno bien conocido que supone que en el contexto de lesión hepática tóxica de poca entidad (elevaciones asintomáticas de las transaminasas) la lesión se resuelve espontáneamente aunque el tratamiento se mantenga. Actualmente, y basándose en los hallazgos de los estudios GWAS, esta alteración de menor entidad que no progresa a lesión hepática franca se cree que estaría determinada en muchos casos por la respuesta del sistema inmune adaptativo en sujetos predispuestos, con desarrollo posterior de *tolerancia*. La toxicidad hepática ocurriría, así, en una fracción mínima de los sujetos que tienen los alelos HLA de riesgo debido probablemente a una incapacidad para desarrollar *tolerancia* y *adaptarse* al daño de menor entidad.

Un estudio reciente utilizando la metodología GWAS ha identificado el primer factor genético no-HLA, una variante del gen *PTPN22* (gen involucrado en la regulación inmune), como un factor de riesgo de hepatotoxicidad para una amplia variedad de fármacos, reforzando el concepto de la importancia del sistema inmune en el desarrollo de hepatotoxicidad idiosincrásica. Igualmente, la nueva variedad de toxicidad hepática descrita con el uso de fármacos que inhiben el punto de control de la inmunidad *(immune checkpoint inhibitors)*, utilizados para estimular el sistema inmune en pacientes con cáncer avanzado, supone una evidencia adicional del papel que juega la inmunidad del huésped en la toxicidad hepática idiosincrásica.

Las consecuencias de estas agresiones son variadas e incluyen la degeneración grasa (macro y microvesicular), la necrosis hepatocelular y la colestasis. Aunque cada fármaco tiende a producir un patrón de lesión hepática relativamente constante, un mismo medicamento puede inducir distintas expresiones clínico-patológicas de hepatotoxicidad. Factores genéticos, tales como los alelos del sistema mayor de histocompatibilidad HLA de la clase II, *DRB*15* y *DQB*06*, y de la clase I, como el *A* 33:01*, y adquiridos, como la edad avanzada, parecen favorecer la expresión de la hepatotoxicidad en forma colestásica.

Mecanismos moleculares de lesión hepática predecible

Las lesiones hepáticas *predecibles* pueden ser producidas directamente por el xenobiótico o a través de algún metabolito surgido en el curso de su biotransformación hepática.

Toxicidad directa por el propio xenobiótico

En estos casos el agente tóxico altera directamente y de forma irreversible estructuras subcelulares que son fundamentales para la vida celular, por ejemplo, las mitocondrias, la membrana plasmática o el citoesqueleto, o alteran procesos metabólicos que son vitales (depleción de ATP, UTP, inactivación de enzimas). Estas lesiones interfieren en la generación de energía, modifican las propiedades fisicoquímicas de las membranas, despolimerizan la actina o anulan el gradiente químico existente entre ambos lados de las membranas. Ejemplos de este tipo de tóxicos son el tetracloruro de carbono, las sales de hierro y cobre y el fósforo.

Toxicidad indirecta a través de metabolitos reactivos del xenobiótico

A este tipo de tóxicos pertenecen la mayoría de los agentes químicos causantes de lesiones hepáticas. La lesión no es provocada directamente por el fármaco o sustancia química a la que se expone el organismo, sino por metabolitos reactivos electrofílicos formados durante su biotransformación hepática. Estos metabolitos reactivos tienden a unirse a macromoléculas que contienen grupos nucleofílicos, por ejemplo, a grupos tiólicos. Las consecuencias de esta unión son variadas, según la importancia funcional que para la célula tengan las macromoléculas a las que se hayan unido esos metabolitos. Entre las moléculas a las que se pueden fijar figuran proteínas de las membranas celulares, esqueleto celular, factores de transcripción, sistemas proteolíticos e incluso el DNA. Las alteraciones de estas y otras moléculas pueden ser incompatibles con la vida celular o iniciar la carcinogénesis (aflatoxina B_1). El glutatión (GSH) desempeña un papel muy importante en la protección de las células frente a los metabolitos electrofílicos, ya que representa el 90% de la reserva celular de grupos

tiólicos y se fija a estos metabolitos y los neutraliza. Las lesiones hepatocelulares se inician cuando se agotan las reservas de GSH por la exposición a gran cantidad de sustancias electrofílicas. Al igual que las lesiones provocadas por los tóxicos directos, su gravedad se relaciona con la dosis del tóxico generado, se producen en todos los sujetos expuestos, se pueden reproducir en el animal de experimentación y aparecen tras un período de incubación muy breve. Ejemplo de este tipo de lesiones son las producidas por el *paracetamol*. El paracetamol es un analgésico con un margen terapéutico muy amplio, pero cuando las dosis ingeridas exceden un umbral de seguridad provoca, en una elevada proporción de casos, necrosis de la zona central del ácino hepático, que puede ser grave e incluso seguir un curso fulminante. Ello es debido a una saturación de los sistemas de depuración y a la generación subsiguiente por la vía del citocromo P450 2E1 (CYP2E1) de un metabolito intermedio altamente reactivo: la *N*-acetil-*p*-benzoquinoneimina (NAPQI). Estos metabolitos se unen a macromoléculas celulares, principalmente proteínas de la membrana celular y mitocondrial, que son esenciales para la vida celular. Además, estos metabolitos son también causa de estrés oxidativo. Inicialmente el GSH depura la NAPQI, pero finalmente las reservas se agotan y se produce la lesión. No obstante, la variabilidad individual con la que una dosis tóxica provoca lesión es también amplia y ello parece depender de factores tanto ambientales como genéticos. La depleción de GSH, que provoca la desnutrición, y el consumo crónico de alcohol, que induce la actividad del CYPE1, reducirían el umbral de dosis tóxica produciendo con mayor frecuencia episodios de «infortunio terapéutico» (toxicidad por dosis elevadas en rango terapéutico).

Cuadro clínico

Las manifestaciones clínicas de la hepatotoxicidad por xenobióticos son muy variadas pero, a menudo, indistinguibles de las producidas por otras variedades de enfermedad hepática. Pueden ser de curso agudo o crónico, y su gravedad oscilar entre leve y asintomática y grave e incluso fulminante (ictericia intensa, descenso de la actividad de protrombina a menos del 40%, encefalopatía). Las manifestaciones de la toxicidad pueden ser exclusivamente hepáticas, pero también, aunque infrecuentemente, formar parte de un síndrome complejo sistémico (fiebre, urticaria, eosinofilia, artralgias) o multiorgánico (riñón, corazón, sistema nervioso).

Hepatotoxicidad aguda

Es la forma más habitual de presentación clínica e incluye tanto los episodios que se resuelven en un corto plazo de tiempo como aquellos en los que la lesión progresa hacia el fracaso hepático agudo grave. En el momento actual existe un consenso amplio respecto a que la mejor forma de definir la lesión hepática tóxica es mediante el uso de los valores de aminotransferasas séricas y de bilirrubina. Así, podría decirse que hay hepatotoxicidad cuando en presencia de un fármaco sospechoso y sin otra explicación aparente se detectan alguna de las siguientes anomalías: a) aumento de la ALAT (GPT) más de 5 veces el límite superior normal; b) aumento de la fosfatasa alcalina más de 2 veces el límite superior normal, o c) aumento de la ALAT (GPT) más de 3 veces el límite superior normal conjuntamente con un aumento de la bilirrubina sérica total más de 2 veces el límite superior normal. El tipo de lesión resultante se clasificará en función de la relación entre el incremento de ALAT/fosfatasa alcalina, en hepatocelular, colestásica o mixta. Un mismo fármaco puede producir diferentes tipos de lesión hepática en distintos individuos, probablemente debido a factores genéticos y adquiridos. En la práctica clínica, la toxicidad hepatocelular representa aproximadamente un 55%, la colestásica un 21% y la mixta un 25% de los casos. Estos patrones pueden no coincidir

simétricamente con las lesiones estructurales en el hígado, determinadas por la biopsia hepática.

Toxicidad hepatocelular

Los aumentos predominantes de la ALAT sobre los de la fosfatasa alcalina indican toxicidad preferentemente hepatocelular. Expresadas las tasas séricas de ambas enzimas en número de veces el límite superior normal, en estos casos el cociente ALAT/fosfatasa alcalina es siempre igual o superior a 5. Las tasas séricas de ALAT con frecuencia se elevan 10 a 500 veces el límite superior normal.

Estos cambios analíticos son precoces y pueden detectarse en individuos asintomáticos, pero también pueden acompañar a síntomas similares a los que se presentan en las hepatitis agudas víricas (astenia, anorexia, náuseas, ictericia). Cuando la lesión provocada por el tóxico es grave, el síndrome clínico es el de la insuficiencia hepática aguda fulminante y puede ser mortal si no se efectúa un trasplante hepático urgente. La relación de xenobióticos que pueden originar estos cuadros clínico-analíticos es muy extensa.

Las células hepáticas presentan degeneración hidrópica o acidofílica que pueden progresar a la muerte por necrosis o por apoptosis *(cuerpos de Councilman)*, respectivamente. La distribución y la magnitud de las lesiones hepatocelulares pueden ser muy variadas para un mismo agente, y oscilan entre necrosis focales, aisladas y dispersas por el lobulillo, hasta masivas, con situaciones intermedias zonales o en puentes.

Toxicidad hepatocelular predecible

La aparición de las manifestaciones referidas es, en algunos casos, predecible. Es decir, aparecen en todos los casos en que la dosis del tóxico haya superado unos valores determinados y el período de latencia entre la exposición y la aparición de los signos de toxicidad suele ser muy breve.

Las lesiones provocadas por *paracetamol* son representativas de las determinadas por un amplio grupo de sustancias químicas incluidas en el apartado de lesiones agudas hepatocelulares predecibles de la tabla 36-1. Histológicamente se encuentran necrosis hepatocelulares más o menos extensas que comprometen preferentemente el área 3 del lobulillo. Dosis de

paracetamol de 15-25 g pueden producir lesiones hepáticas graves, incluso mortales, si bien existen factores que descienden este umbral de toxicidad. Este es el caso del alcoholismo y de la toma previa de isoniazida. En estas circunstancias, dosis de 4 a 10 g pueden producir lesiones graves. Se trata de lesiones necróticas zonales, en el área 3 (que es donde existe mayor concentración de CYP), que pueden extenderse a la totalidad del lobulillo. La intoxicación por paracetamol es más frecuente en algunos países (Reino Unido y países escandinavos), en la mayoría de los casos provocada con fines suicidas, pero también por sobredosificación no intencionada. A las 12 a 24 h de la ingesta del tóxico, los pacientes refieren sudoración, náuseas y vómitos, pero este cuadro inicial suele ceder espontáneamente. Hacia el tercer o cuarto día aparecen con intensidad variable ictericia, coluria, hemorragia, oliguria, hipoglucemia, acidosis metabólica, encefalopatía y colapso hepático con reducción de su tamaño. El 6%-25% de los pacientes fallecen a los 4-18 días después de la intoxicación, en general por afección renal, miocárdica o hepática. Este riesgo es especialmente elevado cuando el tiempo de protrombina es el doble del control, la bilirrubinemia supera los 4 mg/dL o hay encefalopatía o hipoglucemia.

Tabla 36-1

Lesiones hepáticas inducidas por xenobióticos

Lesiones	Agente responsable
Lesiones agudas	
Hepatocelulares	
Necrosis e inflamación	
Predecibles (hepatotóxicos intrínsecos)	Ácido nicotínico, ácido valproico, AAS, ciclofosfamida, cobre, cocaína, didanosina, etoximetilenodioximetanfetamina (éxtasis), fósforo, hierro, paracetamol, tetraciclinas, tetracloruro de carbono
No predecibles (hepatotóxicos por idiosincrasia)	
Hepatitis con datos de inmunoalergia/autoinmunidad	α-metildopa, amodiaquina, antidepresivos tricíclicos, barbitúricos, ciprofloxacino, etretinato, fenindiona, fenitoína, minociclina, nifedipino, nitrofurantoína, sulfonamidas, sulfasalazina, verapamilo, estatinas
Hepatitis inmunomediada («inhibición del punto de control de la inmunidad»)	Ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab, durvalumab
Hepatitis sin datos de inmunoalergia (idiosincrasia metabólica)	Captopril, dantroleno, disulfiram, etionamida, isoniazida, ketoconazol, labetalol, nicotinamida, PAS, pirazinamida, rifampicina
Hepatitis granulomatosa	α-metildopa, alopurinol, carbamazepina, fenilbutazona, fenitoína, hidralazina, quinidina
Esteatosis	
Esteatosis macrovesicular	Glucocorticoides, etanol, metotrexato
Esteatosis microvesicular	AAS, ácido valproico, amiodarona, l-asparaginasa, fósforo, hierro, tetraciclinas
Biliares	
Colestasis simple o sin hepatitis (canalicular)	Anovulatorios, esteroides androgénicos y anabólicos

Lesiones	Agente responsable
Colestasis con hepatitis (hepatocanalicular)	Amitriptilina, amoxicilina-ácido clavulánico, azatioprina, captopril, ciprofloxacino, clorpromazina, cloxacilina, dicloxacilina, estolato de eritromicina, fenilbutazona, flucloxacilina, glibenclamida, ibuprofeno, imipramina, ketoconazol, nitrofurantoína, oxacilina, piroxicam, sulfonamidas, sulindaco, tolazamida, tolbutamida, troleandomicina
Vasculares	
Peliosis hepática y dilatación sinusoidal	Anovulatorios, arsénico, azatioprina, cloruro de vinilo, danazol, dióxido de torio, esteroides androgénicos y anabólicos, tamoxifeno, 6-tioguanina, vitamina A
Enfermedad venooclusiva del hígado e hiperplasia nodular regenerativa	Alcaloides de pirrolicidina (senecio, crotalaria), arsénico, azatioprina, busulfán, ciclofosfamida, dióxido de torio, fluximida y otros antineoplásicos, mitomicina, 6-tioguanina, uretano, oxaliplatino
Síndrome de Budd-Chiari	Alcaloides de pirrolicidina, anovulatorios, antineoplásicos, azatioprina, dacarbacina, dióxido de torio
Lesiones crónicas	
Hepatocelulares	
Hepatitis crónica	Amoxicilina-ácido clavulánico, α-metildopa, diclofenaco, estatinas (atorvastatina, fluvastatina), etretinato, ebrotidina, antihipertensivos (ARA-II), isoniazida, minociclina, nitrofurantoína, propiltiouracilo, sulfonamidas
Fosfolipidosis	Amiodarona, amitriptilina, cloroquina, clorpromazina, 4,4’-dietilaminoetoxihexestrol, estrógenos sintéticos, imipramina
Esteatohepatitis no alcohólica	Amiodarona, estrógenos, nifedipino, glucocorticoides, 4,4’-dietilaminoetoxihexestrol
Fibrosis hepática	Arsénico (licor de Fowler), azatioprina, cloruro de vinilo, dióxido de torio, hipervitaminosis A, metotrexato, sales de cobre
Cirrosis hepática	Véanse las lesiones crónicas anteriores

Lesiones	Agente responsable
Esclerosis hepatoportal	Antineoplásicos, arsénico, azatioprina, cloruro de vinilo, 6-mercaptopurina, metotrexato, vitamina A
Biliares	
Síndrome de los conductillos biliares evanescentes	Tolbutamida, clorpromazina, tiabendazol, metiltestosterona, flucloxacilina
Tipo colangitis esclerosante	Escolicidas intrabiliares (formaldehído), 5'-fluorodesoxiuridina
Vasculares	Véase anteriormente en esta tabla Lesiones agudas vasculares

Toxicidad hepatocelular no predecible

Los fármacos pertenecientes a este grupo (v. tabla 36-1) originan signos de toxicidad sólo en algunos individuos aislados entre los muchos expuestos. Aunque el clásico concepto de *idiosincrasia* incluye una absoluta independencia de la dosis, en la práctica es necesaria una dosis mínima (alrededor de 10 mg) incluso para producir una reacción alérgica y esto también sería trasladable a las reacciones hepatotóxicas no predecibles. Estas reacciones adversas afectan menos frecuentemente a los niños. Habitualmente existe un período de latencia entre la exposición al tóxico y la aparición de las manifestaciones de toxicidad, y esta puede presentarse con o sin otras manifestaciones sugestivas de alergia farmacológica. Las lesiones son indistinguibles de las que se encuentran en la hepatitis aguda vírica e incluyen necrosis de células hepáticas aisladas o extensas, confluentes, que forma puentes porto-portales, porto-centrales o masivas, acompañadas de infiltrados inflamatorios. Es sugestiva de causa tóxica la frecuencia de eosinófilos, los granulomas y la degeneración grasa microvacuolar. El cuadro clínico puede simular al de una hepatitis aguda vírica (náuseas, vómitos, anorexia, molestias abdominales, coluria e ictericia) precedido por otro inespecífico de fiebre, erupción, artralgias y adenopatías. Todo ello suele regresar rápidamente tras la supresión del agente causal. La ingesta mantenida o repetida puede originar cuadros graves de insuficiencia hepática (ictericia, encefalopatía, coagulopatía), incluso mortales, en especial en mayores de 50 años.

La *fenitoína* es un ejemplo de fármaco que produce hepatotoxicidad frecuentemente con manifestaciones inmunoalérgicas. La frecuencia probablemente no supera 1/10.000 sujetos expuestos. La toxicidad es posible en niños, aunque rara, y ambos sexos están igualmente predispuestos. La lesión se desarrolla tras 1-8 semanas de tratamiento y, a veces, tras haberlo suspendido. La mortalidad oscila entre el 10%-40% de los casos. La reacción suele comenzar con exantema urticarial y exfoliativo, fiebre, anorexia, artralgias, mialgias, adenopatías y hepatomegalia seguidas de ictericia. En ocasiones aparecen necrólisis epidérmica y lesiones renales. No es raro que existan linfocitosis, linfocitos atípicos y eosinofilia. Algunos sujetos desarrollan insuficiencia renal y rabdomiólisis. Un cuadro parecido puede presentarse con otros fármacos (v. tabla 36-1).

La *isoniazida* representa un ejemplo de hepatotoxicidad no predecible y es probablemente el fármaco no antitumoral con mayor potencial hepatotóxico. Entre el 10% y el 30% de los individuos expuestos a la isoniazida pueden tener elevaciones transitorias (2 a 3 meses) de las transaminasas que, en la mayoría de las ocasiones, se resuelve (adaptación) a pesar de continuar el tratamiento. Sólo en el 0,1%-3% de los pacientes se desarrolla hepatitis. Los pacientes tratados simultáneamente con pirazinamida o rifampicina están más predispuestos. También el alcohol, la infección por el virus B, C y el HIV, la malnutrición y los anestésicos potencian su toxicidad. La toxicidad de la isoniazida parece relacionada con la formación de una acetilhidrazina que posteriormente es oxidada por el citocromo P450 en diversos metabolitos tóxicos. Además, la isoniazida se puede hidrolizar en hidrazina y ácido isonicotínico, de los cuales el primero es un hepatotóxico directo. Existe una predisposición genética, ya que los sujetos que son acetiladores lentos (presentan dos variantes alélicas defectivas de la *N*-acetiltransferasa 2, *NAT2*4* y **12*) exhiben un ligero incremento del riesgo de hepatotoxicidad frente a los homocigotos o heterocigotos para dicha enzima; lo mismo sucede con los pacientes homocigotos para el *CYP2E1* c1/c1 por isoniazida comparados con los portadores de las variantes alélicas mutantes *CYP2E1* c2/c2 o c2/c1. En los individuos menores de 20 años, la toxicidad por isoniazida es rara, pero aumenta con la edad (2,3% en mayores de 50 años). El cuadro clínico puede ser similar al de la hepatitis vírica aguda, con aparición de síntomas (anorexia, náuseas, vómitos, cansancio) a los 2 o 3 meses de tratamiento,

que persisten de 1 a 4 semanas antes de que se observe la ictericia. En algunos pacientes este cuadro se presenta con un retraso de hasta 12 meses tras el inicio del tratamiento. Toda la sintomatología remite si se suspende la medicación en la fase inicial de la sintomatología, antes de la aparición de la ictericia, mientras que la mortalidad en los pacientes que desarrollan ictericia se eleva al 10%. Con fines preventivos se deben determinar las transaminasas cada 4 semanas y, en el caso de que se detecten aumentos y estos no superen 5 veces el valor normal o 3 veces el valor normal en sujetos con síntomas acompañantes, dicha determinación debe realizarse semanalmente. Si el aumento progresa en las circunstancias mencionadas debe retirarse el fármaco. Se han descrito reacciones tóxicas similares a las de la isoniazida con otros fármacos (v. tabla 36-1).

Los inhibidores del punto de control de la inmunidad *(immune checkpoint inhibitors)*, como el *ipilimumab*, son un grupo de fármacos capaces de estimular la inmunidad del paciente con cáncer para que luche contra las células tumorales. Este grupo se clasifica en función del receptor que bloquea en: anti-CTLA-4 (ipilimumab), anti-PD-1 (p. ej., nivolumab) y anti-PD-L1 (p. ej., durvalumab) (v. tabla 36-1) y ocasiona frecuentemente reacciones adversas —relacionadas con la respuesta vigorosa del sistema inmune— en muchos órganos de la economía, incluyendo el hígado. En este último produce una lesión, habitualmente hepatocelular, entre 1%-2% de sujetos tratados con anti-PD-1/anti-PD-1L, un 3%-9% de anti-CTLA-4 y hasta en un 17% de sujetos tratados con combinaciones de estos fármacos (p. ej., ipilimumab + nivolumab). Esta toxicidad hepática «inmunomediada» puede ser grave e incluso fatal y se manifiesta con síntomas similares a los de la hepatitis vírica aguda, con marcada elevación de transaminasas y de bilirrubina y rara vez con autoanticuerpos detectables. La biopsia hepática muestra alteraciones diferentes según el tipo de agente responsable, con predominio de granulomas y endotelitis de las venas centrales (anti-CTLA-4), o hepatitis lobular (anti-PD-1/anti-PD-1L). Las lesiones histológicas más graves son producidas por los agentes anti-CTLA-4.

Degeneración grasa

En ocasiones, los cambios hepatocelulares provocados por xenobióticos son de tipo graso por acumulación de triglicéridos en el citoplasma. Su distribución e intensidad es variable (focal, zonal, difusa) y su disposición dentro de las células puede ser: a) *macrovesicular*, en cuyo caso los triglicéridos forman una gran vacuola que desplaza al núcleo hacia la periferia celular, o b) *microvesicular*, en cuyo caso las células hepáticas están repletas de pequeñas vesículas grasas que no desplazan al núcleo de su posición central. El ejemplo mejor conocido de *degeneración grasa macrovacuolar* es la hepatopatía alcohólica.

Las *tetraciclinas* representan un ejemplo de fármacos que producen *degeneración grasa microvacuolar* por un mecanismo de toxicidad directa que se relaciona con la dosis empleada o, con más exactitud, con sus niveles en sangre. Por esta razón, cabe esperar su aparición cuando se administra en dosis superiores a 2 g por vía oral o de 500-700 mg por vía intravenosa. Existe un claro predominio de mujeres entre los afectados. En el embarazo o la insuficiencia renal los efectos tóxicos se manifiestan con dosis más bajas. Este antibiótico se acumula en las mitocondrias, en las que inhiben la β-oxidación de los ácidos grasos y bloquea la síntesis de proteínas, por lo que se dificulta la salida de triglicéridos del hígado en forma de VLDL. La consecuencia es una esteatosis microvacuolar, más intensa en las células centrolobulillares, con escasa reacción inflamatoria.

Toxicidad colestásica

En estos casos, la afección hepática se manifiesta por aumentos predominantes de la fosfatasa alcalina y de otras enzimas de colestasis. El cociente ALAT/fosfatasa alcalina es igual o inferior a 2 y los niveles séricos de fosfatasa en sangre son, al menos, el doble del límite superior normal. Las lesiones histológicas pueden ser de varios tipos. En el tipo simple o *colestasis sin hepatitis* no existen signos de lesión hepatocelular ni inflamación. En los capilares biliares hay trombos biliares y en las células hepáticas impregnación biliar. Estos cambios son más patentes en la zona centrolobulillar. En el tipo *colestasis con hepatitis*, además de los signos de colestasis del tipo anterior, existen cambios inflamatorios y degenerativos hepatocelulares. Las células hepáticas muestran degeneración hidrópica o acidófila, mitosis y anisocitosis. Los espacios porta se hallan infiltrados por

células mononucleares y eosinófilos. Los fármacos más representativos de este grupo se detallan a continuación.

Esteroides anovulatorios

Representan un ejemplo de fármacos causantes de *colestasis simple*, sin componente inflamatorio hepatocelular. La toxicidad se inicia tras 2-6 meses de tratamiento y se manifiesta con prurito, coluria e ictericia leve. En raras ocasiones la ictericia es intensa y se prolonga durante meses a pesar de suprimir el fármaco. Puede haber aumentos ligeros de las transaminasas, pero habitualmente se mantienen normales. Por el contrario, existen aumentos variables de las concentraciones séricas de bilirrubina conjugada y de fosfatasa alcalina. Sólo algunas de las muchas mujeres expuestas a este tratamiento desarrollan toxicidad (1/10.000; 1/4.000 en Chile y países escandinavos), lo que sugiere que en su patogenia intervienen factores genéticos. Muchas de estas mujeres desarrollan un cuadro similar o prurito a lo largo del tercer trimestre del embarazo. Se trata de una lesión de buen pronóstico que cede con la supresión del fármaco. Cuadros similares se pueden presentar durante el tratamiento con esteroides androgénicos 17-α-alquilados (anabolizantes), ciclosporina y tamoxifeno. Los anabolizantes utilizados de forma clandestina e ilícita para incrementar la musculación producen con frecuencia cuadros colestásicos y hepatocelulares con ictericia intensa y en ocasiones insuficiencia renal asociada.

Amoxicilina-ácido clavulánico

La amoxicilina asociada con un inhibidor de la β-lactamasa representa un ejemplo de colestasis con hepatitis asociada (colestasis hepatocanalicular). Cursa con inflamación portal usualmente prominente —con o sin eosinófilos— y grados variables de necrosis periportal y lobular. A pesar de que el riesgo de toxicidad hepática se estima en 1/100.000 sujetos expuestos, debido a su amplísima utilización, es la causa actualmente más frecuente de hepatitis tóxica idiosincrásica en Occidente. Aunque los síntomas se inician tras un período de latencia variable, a menudo aparecen varias semanas después (hasta 8) de la interrupción del tratamiento. En los pacientes mayores de 55 años, el cuadro dominante suele ser el de colestasis, con niveles séricos de bilirrubina conjugada y de fosfatasas

alcalinas muy elevadas y en menor grado de las transaminasas. Por el contrario, en los pacientes más jóvenes o con un tratamiento más corto (1 semana), lo que domina es el patrón hepatocelular agudo. Aunque en la mayoría de los casos la evolución es favorable, el 3% sufren formas graves o fulminantes, y en el 4% las alteraciones de la bioquímica hepática pueden persistir durante mucho tiempo. Eritromicina, troleandomicina, clorpromazina, otras fenotiazinas y una larga lista de fármacos (v. tabla 36-1) pueden producir un cuadro similar. Las lesiones colestásicas agudas originadas por estos fármacos pueden en ocasiones evolucionar hacia la cronicidad y provocar cuadros histológicos similares a los de la colangitis biliar primaria.

Toxicidad aguda mixta

En este caso están elevadas tanto las transaminasas como la fosfatasa alcalina. El cociente ALAT/fosfatasa alcalina se sitúa entre 2 y 5. En realidad, muchos de los fármacos incluidos en los dos grupos anteriores pueden provocar toxicidad mixta (v. tabla 36-1). El cuadro clínico se inicia a los 5-14 días del comienzo del tratamiento y puede recordar al de la hepatitis aguda colestásica, acompañada en ocasiones de manifestaciones de hipersensibilidad. Histológicamente, existen grados variables de necrosis hepatocelulares, colestasis e infiltrados portales con frecuentes eosinófilos.

Hepatotoxicidad aguda vascular

Síndrome de Budd-Chiari

Algunos xenobióticos expresan su potencial tóxico por un cuadro agudo de trombosis de las venas suprahepáticas, que causa la muerte en 1-2 semanas; en algunos casos, la lesión cursa de forma crónica y los pacientes presentan dolor en el hipocondrio derecho, hepatomegalia dolorosa, ascitis, esplenomegalia y otros signos de hipertensión portal. Este síndrome se ha descrito sobre todo durante el tratamiento con anovulatorios orales, preferentemente en pacientes con la mutación del factor V de Leiden o con deficiencias de las proteínas C, S y antitrombina.

Enfermedad venooclusiva del hígado e hiperplasia nodular regenerativa

Un cuadro clínico parecido (hepatomegalia dolorosa, ictericia y ascitis) ha sido descrito en diversos países tropicales entre tomadores de alcaloides de pirrolicidina (senecio, *heliotropium* y crotalaria) en forma de infusiones, así como también en relación con el empleo de diversos agentes citostáticos (v. tabla 36-1). Se debe a que la vena eferente aparece ocluida por una proliferación fibrosa subendotelial y rodeada por necrosis hepatocitarias en el área 3. Los alcaloides pirrolicidínicos contienen una toxina hepática, la monocrotalina, que durante su oxidación por el CYP genera un derivado pirrol que consume GSH y origina necrosis hepatocitaria, pero especialmente de la célula endotelial sinusoidal. En algunos casos cursa de forma aguda, progresiva y mortal; en otros, regresa con la supresión del tóxico y, finalmente, en algunos evoluciona de forma crónica y se manifiesta con el cuadro clínico de la cirrosis hepática. La hiperplasia nodular regenerativa inducida por algunos fármacos se produce como consecuencia de la lesión de las células endoteliales sinusoidales y de las vénulas portales que determina una oclusión de los radicales venosos terminales. Dichos cambios vasculares se asocian a nodularidad sin fibrosis. Los fármacos más frecuentemente implicados en esta variedad de toxicidad hepática vascular son, entre otros, azatioprina, 6-tioguanina, busulfán y, especialmente, oxaliplatino.

Peliosis hepática

En este caso existen cavidades más o menos amplias ocupadas por sangre. Los esteroides anovulatorios, androgénicos y anabolizantes, entre otros (v. tabla 36-1), se han relacionado con la peliosis hepática. Cuando estas lagunas hemáticas son pequeñas o se limitan a dilataciones sinusoidales, suelen ser totalmente asintomáticas e indetectables con medios incruentos. Sin embargo, cuando son mayores de 1-2 cm pueden reconocerse mediante técnicas de imagen como lesiones focales de contenido líquido o hemático. En ocasiones, se descubren por las complicaciones graves que originan, en especial hemoperitoneo.

En la *dilatación sinusoidal*, cuya patogenia está probablemente relacionada con la peliosis, los sinusoides del área 1 están dilatados.

Hepatotoxicidad crónica

En este apartado se incluyen tanto aquellos síndromes hepáticos crónicos en el momento del diagnóstico (hepatitis autoinmune, fibrosis, cirrosis, esteatohepatitis), como los cuadros agudos que persisten tras la interrupción de la exposición, más de 3 meses para la de tipo hepatocelular y más de 6 meses para las colestásicas y mixtas. En muchos de estos casos, la persistencia indica únicamente una resolución más prolongada de la lesión y no autentica cronicidad. Actualmente, se acepta por consenso que debería considerarse crónica la persistencia de las alteraciones por un tiempo mayor de 1 año. La biopsia suele poner de manifiesto lesiones de naturaleza muy diferente (v. tabla 36-1). A continuación se exponen las lesiones hepatocelulares más frecuentes.

Hepatitis crónica

Presumiblemente se producen porque la hepatotoxicidad cursa de forma subclínica y anictérica, lo que justifica que se continúe la exposición al tóxico a pesar de existir daño hepático. En otros casos, la lesión se perpetuaría por un mecanismo inmune. En realidad, los fármacos pueden producir hepatitis con manifestaciones autoinmunes y presencia de autoanticuerpos no organoespecíficos (antinucleares, antimúsculo liso), clínicamente indistinguible de la hepatitis autoinmune idiopática. En estos casos, la supresión del agente responsable suele detener el proceso y, eventualmente, puede favorecer su regresión. En otros casos también podrían despertar una hepatitis autoinmune *de novo* que, posteriormente, sigue un curso independiente de la retirada del agente inductor. Histopatológicamente se asemejan a la hepatitis crónica activa vírica o autoinmune, pero no suele haber fibrosis significativa en la biopsia (v. tabla 36-1). La α-metildopa, la nitrofurantoína, la minociclina, la indometacina, el diclofenaco, las estatinas y los antagonistas del factor de necrosis tumoral α (infliximab) son fármacos representativos de este tipo de lesión hepática (v. tabla 36-1).

Esteatohepatitis no alcohólica y fosfolipidosis

En la tabla 36-1 se detallan los agentes constantes de estas entidades. En ocasiones el xenobiótico origina cambios muy similares a los producidos por el alcohol (degeneración grasa macrovacuolar e hidrópica, cuerpos de Mallory, infiltrados mixtos con polimorfonucleares y fibrosis). Este es el caso de la amiodarona, un fármaco antianginoso y antiarrítmico que origina diversas lesiones hepáticas, entre las que figuran las alteraciones de las pruebas hepáticas (15%-80%), cuadro de insuficiencia hepática aguda, lesiones superponibles a las de la hepatopatía alcohólica y ocasionalmente granulomas y en muchos casos (15%-50%) se descubre la lesión, en fase cirrótica, ya que puede desarrollarse de forma totalmente asintomática. Para que esto ocurra, en general, se requiere la toma del fármaco durante al menos 1 año (media, 21 meses). Durante ese tiempo, la amiodarona se acumula en el hígado, hasta llegar a representar el 1% del peso de todo el órgano. Por esta razón, la supresión del fármaco no frena la evolución de las lesiones. Algunos pacientes presentan anorexia, náuseas, vómitos, debilidad, pérdida de peso y hepatomegalia.

El mecanismo es la acumulación del fármaco en las mitocondrias y la inhibición de la β-oxidación de los ácidos grasos. Tras su biotransformación, estos fármacos entran en los lisosomas e inhiben a las fosfolipidasas. Por ello, se acumulan fosfolípidos en los lisosomas *(fosfolipidosis).*

Fibrosis y cirrosis hepáticas

Pueden ser residuales a lesiones hepatocelulares repetidas o secundarias a hepatitis crónica activa, a esteatohepatitis no alcohólica, a lesiones biliares crónicas o a vasculares congestivas. Sin embargo, algunos tóxicos, como el metotrexato o la vitamina A, inducen lesiones fibróticas primarias, no secundarias a la inflamación. La toxicidad del *metotrexato* puede pasar inadvertida clínica y analíticamente. Por esta razón, se debe realizar biopsia hepática: a) antes de iniciar el tratamiento, si existe historia de alcoholismo o de otra enfermedad hepática; b) cuando en al menos 6 de 12 determinaciones se encuentran elevadas las transaminasas o descendida la albúmina sérica; c) si las transaminasas son anormales en tres o más determinaciones a lo largo de 3 años sucesivos, y d) se han administrado más de 4 g de metotrexato. Si la biopsia muestra fibrosis moderada o

cirrosis debe suspenderse la medicación. Esta medicación no debe administrarse si existe etilismo o no hay intención de abandonar la bebida.

La biopsia hepática suele mostrar degeneración hidrópica, esteatosis y necrosis, hiperplasia de las células estrelladas, fibrosis y cirrosis hepática. Su toxicidad está ligada a la dosis total administrada y al intervalo existente entre las dosis. Cuando se superan los 3 g de dosis acumulativa, el riesgo de lesiones histológicas es del 30%, aunque sólo en el 3% de los casos estas lesiones son importantes. Se ha demostrado que es más tóxico administrar pequeñas dosis diarias de este fármaco que una dosis única semanal más alta (5-15 mg). La toxicidad de estas dosis únicas semanales no está aún clarificada por falta de estudios controlados. Además, la edad, el etilismo, la diabetes, la obesidad y la existencia de una hepatopatía previa aumentan la sensibilidad a este fármaco. El riesgo de fibrosis hepática es mayor en la psoriasis que en la artritis reumatoide.

Diagnóstico

El diagnóstico de toxicidad hepática por paracetamol se basa en la historia previa de sobredosis, detección de niveles plasmáticos de paracetamol y niveles marcadamente elevados de transaminasas con alteraciones variables del tiempo de protrombina. Hay, no obstante, casos de lesión hepática con una historia atípica (dosis elevadas continuadas, presentación tardía o incapacidad de obtener una historia de exposición). En todos los posibles escenarios, sin embargo, y debido a la existencia de un antídoto, es crucial detectar la lesión hepática lo más precozmente posible. Se han evaluado nuevos biomarcadores seleccionados por su implicación potencial en las vías de lesión por paracetamol como el micro-RNA-122 (miR-122; elevada especificidad hepática), que se correlaciona con los picos de ALAT e INR, demuestra una elevada sensibilidad y especificidad en identificar lesión hepática en pacientes con sobredosis del compuesto (superior a los niveles plasmáticos de paracetamol y a las enzimas hepáticas) y, lo que es más importante, puede detectar la lesión hepática muy precozmente, cuando los niveles de transaminasas son aún normales. No obstante, dicho biomarcador todavía no ha sido implementado en práctica clínica.

La hepatotoxicidad idiosincrásica es muy compleja y los agentes implicados muy numerosos, por lo que la búsqueda de biomarcadores mecanísticos y diagnósticos es aún incipiente. Tres tecnologías —metabolómica, transcriptómica y proteómica— están siendo exploradas con la finalidad de identificar biomarcadores más precoces, sensibles y específicos que la ALAT, basándose en el hecho de que antes de que ocurra lesión hepática manifiesta el hígado libera ciertas señales como los recientemente identificados patrones moleculares asociados al daño (DAMP). Los marcadores genéticos, por su alto valor predictivo negativo (su ausencia disminuye la probabilidad de hepatotoxicidad), podrían ser usados con finalidad diagnóstica en casos específicos (p. ej., un sujeto en el que se baraja la posibilidad de una hepatitis secundaria a terbinafina, cuya incidencia está fuertemente asociada al *HLA- A*33:01*, un raro alelo presente en sólo el 1% de sujetos en la población general, y cuya ausencia en un caso de sospecha podría prácticamente descartar este diagnóstico). No

obstante, este abordaje es inaccesible o no es aplicable en la mayoría de los escenarios clínicos.

Debido a que no existen marcadores específicos de hepatotoxicidad idiosincrásica, el diagnóstico de esta variedad de hepatopatía se basa en la relación circunstancial entre la exposición a un medicamento o tóxico y la ausencia de explicaciones alternativas (fig. 36-2). Ante la aparición de alguno de los síndromes clínico-analíticos descritos, en el curso de un tratamiento farmacológico o de la exposición a algún tóxico, se deben realizar todas las exploraciones complementarias que permitan descartar otras causas no tóxicas de enfermedad hepática. En concreto, se debe excluir la hepatopatía alcohólica, las hepatitis víricas y enfermedades hepáticas metabólicas, autoinmunes, isquémicas o congestivas, así como la obstrucción biliar extrahepática (tabla 36-2). El virus de la hepatitis E es una causa creciente de hepatitis aguda en Occidente y debe ser cribado si la serología vírica A, B y C es negativa, ya que se estima que entre un 3%-12% de las hepatitis atribuidas a xenobióticos son, en realidad, hepatitis E. Si todas estas causas son excluidas, la posibilidad de que se trate de una lesión hepática inducida por xenobióticos se incrementa. Al analizar los tóxicos potencialmente responsables de la enfermedad hepática no se debe olvidar investigar la exposición a las llamadas *medicinas alternativas y complementarias* (vitaminas, hierbas, suplementos dietéticos, infusiones) o a medicamentos autodispensados sin receta, así como a drogas ilícitas, etc., mediante anamnesis a familiares u otras personas conocedoras del paciente, de sus costumbres y de su entorno. La lista de fármacos involucrados en hepatotoxicidad es muy numerosa, aunque el potencial de producir lesión hepática varía. Algunos medicamentos han sido utilizados durante décadas y parecen relativamente seguros. El potencial de causar lesión hepática es dudoso o ambiguo para otros muchos fármacos según la información disponible. Puede recurrirse a las bases de datos de fármacos hepatotóxicos tales como LIVERTOX, puesta a punto por el *National Institute of Health* (http://www.livertox.nih.gov/). Cuando el paciente está tomando un fármaco de reciente comercialización, los datos acerca del potencial hepatotóxico del medicamento, de existir, se encuentran en los ensayos clínicos de registro.

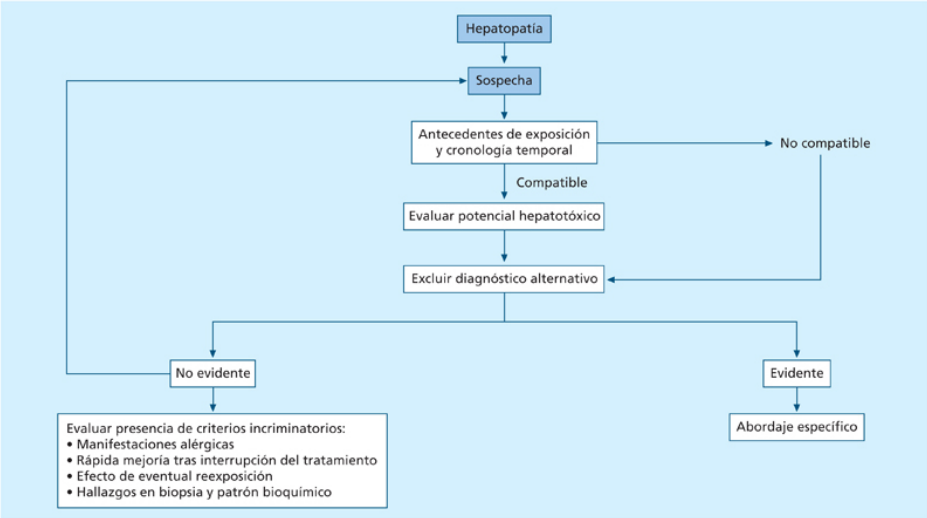


FIGURA 36-2 Abordaje diagnóstico secuencial de una sospecha de hepatotoxicidad.

Tabla 36-2

Principales causas de enfermedades hepáticas que investigar antes de considerar un diagnóstico de hepatotoxicidad

Prueba/situación clínica	Enfermedad	Comentario
Serología vírica IgM anti-VHA IgM anti-HBc IgM anti-VHD Anti-VHC, RNA-VHC IgM anti-VHE, RNA-VHE IgM-CMV, RNA-CMV IgM-EBV	Hepatitis víricas	Más frecuente en jóvenes Indagar factores de riesgo Similar tendencia a la resolución que hepatotoxicidad
Serología bacteriana (si hay fiebre persistente, diarrea) *Salmonella*, *Campylobacter*, *Listeria*, *Coxiella*	Hepatitis bacterianas	Sintomatología sistémica
Serología de sífilis	Sífilis secundaria	Múltiples parejas sexuales. Concentraciones fosfatasas alcalinas desproporcionadamente elevadas
Autoanticuerpos (ANA, ANCA, AMA, ASMA, anti-LKM-1)	Hepatitis autoinmune Colangitis biliar primaria	Sexo femenino. Curso ambiguo tras retirada del fármaco. Enfermedades autoinmunes asociadas
Ceruloplasmina, cobre en orina (pacientes < 40 años)	Enfermedad de Wilson	Descartar siempre en pacientes jóvenes
α_1-antitripsina	Déficit de α_1-antitripsina	Enfermedad pulmonar asociada
Saturación de transferrina (en lesión hepatocelular anictérica)	Hemocromatosis	Lesión hepatocelular anictérica. Varones de mediana edad
Hipotensión mantenida, *shock*, insuficiencia cardíaca derecha o congestiva	Hepatitis isquémica Estasis hepática	Enfermedad vascular, cardiopatía. Ancianos. Concentraciones desproporcionadamente elevadas de AST (en el hígado isquémico)

Prueba/situación clínica	Enfermedad	Comentario
Dolor abdominal cólico, técnicas de imagen: radiológicas/endoscópicas (ecografía abdominal, TC, colangio-RM, CPRE)	Obstrucción biliar	Dolor abdominal intenso, asociado o no a ictericia. Fiebre. Patrón mixto o colestásico

AMA: anticuerpos antimitocondriales; ANA: anticuerpos antinucleares; ANCA: anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos (perinuclear); anti-HBc: hepatitis B *core* anticuerpos; anti-LKM-1: hígado-riñón anticuerpos microsómicos tipo 1; anti-VHA: hepatitis A anticuerpos; anti-VHC: hepatitis C anticuerpos; anti-VHD: hepatitis δ anticuerpos; anti-VHE: hepatitis E anticuerpos; ASMA: anticuerpos antimúsculo liso; CMV: citomegalovirus; CPRE: colangiopancreatografía retrógrada endoscópica; EBV: virus de Epstein-Barr; RM: resonancia magnética; TC: tomografía computarizada.

La relación causal del tóxico químico con la lesión hepática es mucho más probable cuando esta aparece entre 5 y 90 días tras el inicio de la exposición que cuando lo hace antes del quinto día de tratamiento, tras 90 días de exposición, o dentro de los 15 días siguientes a la supresión del presunto tóxico. Si el cuadro corresponde a una colestasis, el período de tiempo desde la interrupción del tratamiento hasta la aparición de los primeros síntomas puede ser más prolongado, aunque rara vez mayor de 1 mes. Excepcionalmente, una reacción hepatotóxica puede originarse tras tratamientos muy prolongados (superior a 1 año) o más de 1 mes después de la interrupción del tratamiento (amoxicilina-ácido clavulánico). Se puede considerar incompatible la lesión hepática con la toma del agente químico cuando los signos de lesión hepática se inician fuera de los plazos señalados (particularmente cuando han transcurrido más de 2 meses tras la supresión) o cuando dichos signos existían ya antes de la exposición. La presencia de fiebre, exantema y eosinofilia puede sugerir hipersensibilidad a fármacos, aunque dichas manifestaciones se encuentran presentes en un 23% de los casos. Aunque los fármacos suelen tener una determinada «firma» de inducir hepatotoxicidad (en período de latencia y patrón bioquímico de lesión) con frecuencia un mismo medicamento produce diferentes patrones de un paciente a otro (v. tabla 36-1).

La supresión del fármaco habitualmente es seguida por la regresión de las manifestaciones de toxicidad aguda, si bien en casos de síndromes colestásicos la mejoría puede retrasarse. Con el fin de confirmar la relación causal de la lesión hepática con el supuesto tóxico se podría recurrir a la readministración del fármaco y a analizar la respuesta. Una prueba de

reexposición es arriesgada y éticamente injustificable en la mayoría de los casos, debiendo reservarse sólo para situaciones en las que la toma del medicamento sea obligada y no existan sustitutos (p. ej., isoniazida y fármacos antitumorales, como los *immune checkpoint inhibitors*), y siempre con el debido consentimiento informado del paciente. En la actualidad no se dispone de pruebas *in vitro* de suficiente precisión que permitan reconocer la sensibilidad a un determinado fármaco. La determinación de la concentración en sangre del fármaco ayuda sólo en unos pocos casos (paracetamol, AAS). La biopsia, aunque no proporciona información concluyente (patognomónica), puede ayudar a orientar el cuadro clínico, especialmente cuando otro diagnóstico es posible (hepatopatía alcohólica en bebedores que se exponen a un fármaco sospechoso, sospecha de hepatotoxicidad sobre enfermedad hepática previa) y para definir el tipo de lesión en reacciones hepatotóxicas inusuales (p. ej., vasculares), o cuando el fármaco sospechoso no ha sido implicado previamente en hepatotoxicidad. También puede ser necesaria la biopsia para descartar o comprobar que un determinado medicamento está causando lesión tóxica sin expresividad clínica (metotrexato, amiodarona).

La integración de toda la información disponible permitiría, asimismo, evaluar de forma probabilística la causalidad de un medicamento o tóxico mediante la aplicación de la escala diagnóstica de CIOMS/RUCAM. Dicha escala diferencia las reacciones en hepatocelular o colestásica/mixta puntuándolas de forma diferente en algunos de sus apartados. El clínico debe contestar las diversas cuestiones pertinentes a la cronología de la reacción (tiempo de latencia y evolución de la bioquímica hepática tras la supresión del tratamiento), factores de riesgo (alcohol y embarazo, este último sólo para las reacciones colestásicas/mixtas), comedicación, exclusión de causas alternativas, información previa de la toxicidad hepática del fármaco bajo sospecha y respuesta a una nueva exposición al compuesto (si ha existido), todo ello con una puntuación predeterminada en función de la información disponible. En muchos casos falta información para contestar a algunas de las preguntas. Esta circunstancia, aunque puede reducir la puntuación final obtenida, no invalida el uso de la escala. La única limitación para el uso de la escala de CIOMS/RUCAM sería la carencia de información precisa para establecer la cronología de la

exposición al fármaco (o los fármacos) en relación con el inicio de la reacción.

Pronóstico

El pronóstico inmediato de las reacciones hepatotóxicas depende de la extensión de la necrosis. La lesión hepatocelular aguda con ictericia asociada (que traduce una importante disfunción hepática) comporta un peor pronóstico que la colestásica-mixta con una mortalidad o su marcador subrogado (el trasplante hepático) de un 10% de promedio. Otras variables demográficas, tales como sexo femenino, diabetes mellitus, recuento plaquetario disminuido y niveles bajos de albúmina y elevados de bilirrubina total y de ASAT, así como un cociente AST/ALT > 1,5 y un MELD elevado se asocian de manera independiente con un mal pronóstico a corto plazo. Los pacientes con enfermedad hepática subyacente que sufren un episodio de hepatotoxicidad aguda tienen un mayor riesgo de mortalidad, principalmente por causas no hepáticas, porque tienen también mayor prevalencia de diabetes y enfermedad cardiovascular. Con respecto a la historia natural de los pacientes con hepatotoxicidad que sobreviven a la fase aguda, los patrones colestásicos/mixtos agudos parecen tener mayor tendencia a la persistencia que el tipo hepatocelular, aunque entre estos últimos la gravedad de la lesión residual es mayor y la evolución a la cronicidad es más frecuente con los episodios de hepatotoxicidad inducidos por algunos fármacos como los grupos farmacológicos cardiovascular (estatinas y antihipertensivos ARA-II) y antiinfecciosos (amoxicilina-clavulánico).

Tratamiento

La principal medida terapéutica en una sospecha de hepatotoxicidad es la inmediata supresión de cualquier tratamiento farmacológico no esencial, ya que la continuación del fármaco responsable de la hepatotoxicidad podría determinar una mayor probabilidad de evolución fulminante o crónica. La hospitalización es aconsejable para los pacientes con sospecha de hepatotoxicidad que muestren un fenotipo de mayor riesgo de evolución fulminante (lesión hepatocelular con ictericia), para aquellos con ictericia franca y/o con manifestaciones de hipersensibilidad prominentes y para los que presentan afectación de otros órganos. Un algoritmo que utiliza la AST y la bilirrubina al inicio del cuadro clínico ha mostrado una elevada sensibilidad y especificidad para predecir evolución fulminante. Los pacientes con criterios de fallo hepático agudo en progresión (INR > 1,5, encefalopatía) deben ser trasladados a un centro de trasplante. Los resultados obtenidos con el trasplante hepático son, en términos de supervivencia, superponibles a los obtenidos con otras indicaciones.

La *N*-acetilcisteína, que actúa reponiendo los depósitos de GSH, es el tratamiento de elección de la toxicidad hepática por paracetamol, pero para que sea efectiva debe administrarse durante las primeras 24 h tras la intoxicación. El nomograma de Rumack, que usa los niveles plasmáticos de paracetamol en relación con el tiempo transcurrido desde la exposición para calcular la necesidad de tratamiento, únicamente tiene validez cuando la sobredosificación ha ocurrido en un único punto temporal, pero es inútil para la toxicidad que ocurre por dosis altas repetidas. La *N*-acetilcisteína, probablemente por sus propiedades antioxidantes, ha mostrado también una discreta eficacia, aunque modesta, en reducir la necesidad de trasplante en el fallo hepático agudo de causa tóxica idiosincrásica siempre que se administre en los grados iniciales de encefalopatía. Los glucocorticoides, aunque han sido ineficaces en ensayos clínicos controlados, ocasionalmente se utilizan y parecen justificados en pacientes con hepatotoxicidad y manifestaciones de hipersensibilidad y en aquellos con rasgos de autoinmunidad. Asimismo, los corticosteroides se recomiendan empíricamente para el tratamiento de la hepatitis inmunomediada inducida

por los *immune checkpoint inhibitors.* Debido a que no existe antídoto para la toxicidad hepática por fármacos, el tratamiento se circunscribe a las medidas terapéuticas sintomáticas que se emplean en otras variedades de enfermedad hepática. El prurito puede ser una manifestación prominente en casos de colestasis, debiendo emplearse como primera alternativa las resinas de intercambio (resincolestiramina) y la rifampicina como segunda línea de tratamiento. Los suplementos de vitaminas liposolubles estarían, asimismo, indicados en la colestasis crónica. El ácido ursodesoxicólico, en estudios no controlados, parece ser beneficioso en casos de colestasis prolongada y ductopenia. La profilaxis de la hepatotoxicidad incluye una información adecuada al paciente sobre los riesgos de fármacos con potencial tóxico. La determinación regular del perfil hepático podría ser útil para identificar alteraciones en fase asintomática y suspender el tratamiento, pero no es aplicable a las reacciones con base alérgica (por su corto período de latencia), y con excepción de la terapia antituberculosa y los *immune checkpoint inhibitors,* no ha demostrado ser eficaz en la práctica clínica, por su escaso cumplimiento.

Bibliografía especial

Andrade RJ, Lucena MI, Fernández MC, Peláez G, Pachkoria K, García-Ruiz E, et al. Drug-induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the Spanish registry over a 10-year period. *Gastroenterology*. 2005;129:512–521.

Cirulli ET, Nicoletti P, Abramson K, Andrade RJ, Bjornsson ES, Chalasani N, et al. A Missense Variant in PTPN22 is a Risk Factor for Drug-induced Liver Injury. *Gastroenterology*. 2019;156(6): 1707-16.e2.

European Association for the Study of the Liver EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury. *J Hepatol*. 2019;70(6):1222–1261.

Medina-Caliz I, Robles-Diaz M, Garcia-Muñoz B, Stephens C, Ortega-Alonso A, Garcia-Cortes M, et al. Definition and risk factors for chronicity following acute idiosyncratic drug-induced liver injury. *J Hepatol*. 2016;65(3):532–542.

Robles-Diaz M, Lucena MI, Kaplowitz N, Stephens C, Medina-Cáliz I, González-Jimenez A, et al. Use of Hy's law and a new composite algorithm to predict acute liver failure in patients with drug-induced liver injury. *Gastroenterology*. 2014;147:109–118.

37

Insuficiencia hepática aguda

À. Escorsell Mañosa

J. Fernández Gómez

Concepto

La mayoría de las lesiones hepáticas agudas cursan sin signos de insuficiencia hepatocelular. De forma excepcional pueden presentarse en forma de una *insuficiencia hepática aguda grave* (IHAG), denominada también *hepatitis fulminante* o *fallo hepático fulminante*, aunque no son términos equivalentes. Su incidencia es muy baja, entre 1,4 y 10 casos/1.000.000 habitantes y año en España y en el global de los países desarrollados, respectivamente. Se asocia a una elevada mortalidad que, en los últimos 20 años, se ha reducido drásticamente con la introducción del trasplante hepático urgente (THU).

Definición y presentación

La IHAG se define por la aparición de insuficiencia hepática en el contexto de una hepatopatía aguda sobre hígado previamente sano. No obstante, incluye otras patologías en las que el cuadro es la manifestación aguda de una hepatopatía crónica: enfermedad de Wilson, reactivación del VHB o transmisión vertical de este mismo virus sobre hígado no cirrótico, síndrome de Budd-Chiari agudo y hepatitis autoinmune como primera manifestación de una hepatopatía del mismo origen. Los criterios diagnósticos de la IHAG son:

- Hepatopatía aguda, con las excepciones antes mencionadas.
- Aparición del cuadro en las últimas 26 semanas.
- Reducción de la tasa de protrombina por debajo del 40% (o INR ≥ 1,5).
- Desarrollo de encefalopatía hepática (EH) de cualquier grado (con la excepción de neonatos).

Etiología

Las posibles causas de IHAG se especifican en el cuadro 37-1. La frecuencia de cada una de ellas varía ampliamente de unas zonas geográficas a otras: la IHAG causada por sobredosis de paracetamol representa más del 60% de los casos en el Reino Unido y EE. UU. y menos en nuestro medio, aunque se aprecia un aumento progresivo de esta etiología. Las causas más frecuentes entre nosotros son el VHB y los fármacos (*drug-induced liver injury*, DILI), ya sean por toxicidad predecible y dosis-dependiente (paracetamol, responsable de un tercio de las DILI), o por mecanismos de hipersensibilidad o idiosincrasia. Entre estos últimos predominan los tuberculostáticos, los antiepilépticos y ciertos antibióticos. En el 20%-30% de los casos no es posible identificar la causa del cuadro, a pesar de una búsqueda exhaustiva. Se denomina *IHAG criptogenética.* En este subgrupo, algunos autores han detectado la presencia de metabolitos de paracetamol («aductos»), en niveles similares a los que se observan en pacientes con IHAG secundaria a la ingesta de este fármaco, o marcadores de autoinmunidad.

Cuadro 37-1 Causas de insuficiencia hepática aguda grave

Virus

Hepatitis aguda por VHA, VHB, VHC (excepcional), VHD (coinfección VHB y VHD; superinfección VHD en portador de HBsAg) y VHE

Infecciones agudas por virus no hepatotropos: herpes simple I y II, varicela-zóster, citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, herpesvirus de tipo 6, parvovirus, adenovirus, virus de la fiebre hemorrágica y virus de Coxsackie B

Fármacos

Paracetamol (sobredosis; dosis terapéuticas en pacientes alcohólicos, desnutridos o bajo tratamiento con inductores enzimáticos)
Antibióticos: isoniazida, pirazinamida, tetraciclinas, amoxicilina-clavulánico
Halotano y derivados
Antidepresivos: inhibidores de la MAO, derivados imidazopiridínicos, etc.
Antiinflamatorios no esteroideos
Antitiroideos
Otros: hidantoínas, α-metildopa, ketoconazol, anfetaminas, sulfonamidas, etc.

Tóxicos

Setas del grupo *Amanita: A. phalloides*, *A. verna* y *Lepiota*
Disolventes industriales: hidrocarburos clorados (tetracloruro de carbono, tricloroetileno), fósforo blanco
Toxinas de origen vegetal
Drogas ilegales: cocaína, éxtasis (3,4-metilendioximetanfetamina)
Otros: medicina tradicional china, chaparral, otros productos «naturales»

Enfermedad vascular

Hepatitis isquémica: hígado de *shock*, insuficiencia cardíaca
Ligadura de la arteria hepática (en especial si coexiste trombosis portal)
Síndrome de Budd-Chiari (forma aguda)

Otras

Embarazo: esteatosis masiva, eclampsia, síndrome HELLP (del inglés *Hemolysis*, *Elevated Liver enzymes and Low Platelets*)
Hipertermia, golpe de calor
Infiltración tumoral masiva (por neoplasias sólidas, linfomas, leucemias)

Enfermedad de Wilson
Síndrome de Reye (en niños y adultos)
Trastornos del ciclo de la urea
Hepatitis crónica autoinmune (como forma de presentación)
Posthepatectomía parcial
Causas indeterminadas o criptogenética

Fisiopatología

El mecanismo del daño hepático depende de la causa de la IHAG: exceso de respuesta inmune en las hepatitis por VHB con lisis masiva de los hepatocitos infectados, aparición de un metabolito tóxico cuando se satura el metabolismo habitual (paracetamol), inhibición de la síntesis de RNA y muerte celular (amatoxinas), alteraciones mitocondriales en la esteatosis del embarazo, sustitución del tejido hepático normal en la infiltración neoplásica o lesiones isquémicas en el hígado de *shock*. Los casos de IHAG por fármacos no hepatotóxicos directos se atribuyen a la presencia de productos tóxicos por un metabolismo singular del paciente (origen idiosincrásico), mientras que en los que cursan con fiebre, *rash* cutáneo y eosinofilia, el fármaco actuaría como un hapteno que se uniría a ciertas proteínas propias del individuo causando la lesión hepática por un mecanismo inmunoalérgico.

La gran mayoría de los mecanismos de daño hepático en la IHAG son comunes a cualquier hepatopatía aguda; el hecho de que cursen de forma asintomática o paucisintomática, como una hepatitis aguda de curso benigno, como una hepatitis con criterios de gravedad o como una verdadera IHAG, depende de la gravedad de la lesión hepática, que a su vez depende de factores que en muchas ocasiones pueden ser modificables. Así, ciertas actuaciones médicas pueden acelerar la progresión de la lesión y agravar la insuficiencia hepatocelular (p. ej., persistencia de la ingesta del tóxico o fármaco causante, tratamientos extemporáneos que empeoran todavía más la lesión hepática) o disminuirla y/o impedirla (como sería la corrección rápida de las alteraciones hemodinámicas locales mediante un TIPS urgente en el síndrome de Budd-Chiari, o las sistémicas en el hígado de *shock*, o la retirada del fármaco o tóxico causante, o evitar tratamientos con otros fármacos hepatotóxicos, o la administración precoz del tratamiento específico si lo hubiera).

Cuando la IHAG se ha establecido, la profunda alteración de la función hepática conlleva la aparición de importantes alteraciones a múltiples niveles del organismo que explican la aparición de las distintas manifestaciones clínicas y analíticas, tanto las que se derivan de la

insuficiencia hepática propiamente dicha (ictericia, hipoprotrombinemia, encefalopatía hepática) como las complicaciones «extrahepáticas». Los mecanismos fisiopatológicos de las complicaciones más habituales y graves se resumen a continuación:

- La insuficiencia renal puede deberse a la misma causa que la hepática (en casos de tóxico hepático y renal), a mecanismos similares a los descritos en el síndrome hepatorrenal que complica la cirrosis, especialmente en los casos de hepatitis subaguda, a una necrosis tubular aguda secundaria a sepsis o hipotensión, o al uso de fármacos nefrotóxicos.
- Las infecciones bacterianas y fúngicas se atribuyen, además de a los mecanismos habituales en los pacientes críticos, a cambios específicos como déficit de fibronectina y complemento por ausencia de síntesis hepática, ausencia de función kupfferiana y alteraciones de la función leucocitaria.
- El edema cerebral y su consecuencia más grave, la hipertensión endocraneana, son debidos al aumento de agua intra-astrocitaria causada por la hiperamoniemia, secundaria a la incapacidad hepática para metabolizar el amonio. Los astrocitos son las únicas células cerebrales capaces de metabolizar este compuesto, transformándolo en glutamina, lo que provoca un aumento de la osmolaridad intracelular que se compensa con la entrada de agua al interior de estas células. Probablemente exista también un aumento del flujo cerebral que contribuye a aumentar el grado de edema.

Cuadro clínico

Aparte de la presencia de EH, la clínica dependerá de la causa de la IHAG. Ejemplos de ello son la presencia de pródromos habituales en una hepatitis aguda vírica, la aparición de dolor abdominal y ascitis en un síndrome de Budd-Chiari, un cuadro diarreico agudo seguido de un corto período asintomático y posteriores signos de afección hepática y renal en una intoxicación por *Amanita phalloides* o el curso subagudo con eosinofilia, fiebre y erupción cutánea de algunos casos de IHAG por hipersensibilidad a fármacos.

Es muy importante realizar una anamnesis exhaustiva al paciente y a sus familiares, en busca de posibles datos que orienten hacia la causa, como adicción a drogas por vía parenteral o conductas sexuales de riesgo, antecedentes psiquiátricos, ingesta de fármacos, en especial aquellos que se han iniciado de forma reciente, y de otras sustancias como drogas (cocaína, éxtasis) o plantas supuestamente medicinales, embarazo y comorbilidades. La exploración física detectará los signos de EH en sus diferentes grados, ictericia más o menos intensa, y signos específicos de la etiología, si existen.

Exploraciones complementarias

Encontraremos las alteraciones analíticas habituales en cualquier enfermedad hepática aguda: hiperbilirrubinemia más o menos importante según el tiempo de evolución del cuadro, notable aumento de transaminasas (excepto en la IHAG por disfunción mitocondrial) y cifras variables de fosfatasa alcalina y γ-glutamil-transpeptidasa. Ante una IHAG deben efectuarse pruebas estándar de función hepática y renal, equilibrio hidroelectrolítico, hemograma, marcadores de infección aguda por virus de la hepatitis A, B, C, D y E, y ecografía abdominal con Doppler para evaluar tanto el aspecto del hígado (y así descartar una hepatopatía crónica preexistente) como la permeabilidad de los vasos, hemocultivos y urocultivo, así como una evaluación cardiorrespiratoria estándar (necesaria, entre otras cosas, para detectar la presencia de trastornos cardíacos o pulmonares con vistas a un eventual THU). Determinadas pruebas deben realizarse cuando se sospeche una causa concreta, como determinación de α-amanitina en orina *(A. phalloides)* o paracetamol sérico (en caso de dudas sobre la ingesta de este fármaco), autoanticuerpos (hepatitis autoinmune), metabolismo del cobre (enfermedad de Wilson) o serología frente a virus no hepatotropos (herpes, CMV, parvovirus, EBV) (v. cuadro 37-1).

En casos de diagnóstico no aclarado, o ante la mínima duda, debe recurrirse al *examen anatomopatológico*, mediante la realización de una biopsia hepática por vía transyugular, ya que una biopsia hepática percutánea está contraindicada en estos pacientes por la grave alteración de la coagulación.

Durante el seguimiento deben realizarse con una frecuencia al menos diaria determinaciones de función hepática, renal, equilibrio ácido-base y iones plasmáticos. La exploración física ha de realizarse al menos dos veces al día. La necesidad de otras exploraciones complementarias y su frecuencia dependerán de la evolución de cada caso.

El aspecto macroscópico del hígado suele ser el descrito clásicamente como *atrofia amarilla aguda del hígado*, nombre con el que era conocida la IHAG. En cambio, en el síndrome de Budd-Chiari, en el hígado de *shock* por insuficiencia cardíaca derecha o en la infiltración neoplásica del hígado

existe una notable hepatomegalia. En los cuadros subfulminantes/subagudos, el aspecto macroscópico del hígado puede ser similar al de una cirrosis macronodular.

El sustrato anatomopatológico también depende de la etiología y está en relación con el mecanismo lesional. En los casos debidos a virus, tóxicos o criptogenéticas existen una necrosis y una desaparición casi total de los hepatocitos (necrosis masiva o submasiva del hígado), los cuales se hallan sustituidos por infiltrado inflamatorio, con presencia de eosinófilos en algunos casos de reacciones a fármacos. La estructura reticulínica está colapsada, y en la periferia del lobulillo cabe observar proliferación seudocanalicular. En el síndrome de Budd-Chiari y en la hepatitis isquémica, la necrosis celular predomina en el área centrolobulillar, con dilatación sinusoidal y hemorragia. En la esteatosis aguda del embarazo, el síndrome de Reye y la hepatotoxicidad por algunos fármacos, la lesión consiste en una microvesiculación grasa del citoplasma celular que afecta a la gran mayoría de los hepatocitos. Por último, en los casos debidos a infiltración tumoral se observa con frecuencia una invasión masiva de los sinusoides por células de origen neoplásico.

Diagnóstico

Diagnóstico del síndrome

El diagnóstico de IHAG se basa en la presencia de cualquier grado de EH, asociada a una tasa de protrombina baja (inferior al 40% o INR > 1,5), en ausencia de una enfermedad hepática crónica. En Francia, para su definición se usa el factor V en lugar de la protrombina. El intervalo entre la aparición de los primeros signos de hepatopatía (ictericia) y la EH permite distinguir entre diversos cursos clínicos: fulminante y subfulminante (menor o mayor de 15 días), o hiperagudo, agudo y subagudo (tiempo ictericia-EH inferior a 1 semana, entre 1 y 4 semanas y más de 4 semanas, respectivamente).

Debe descartarse la hipoprotrombinemia causada por déficit de vitamina K o en el contexto de una coagulación intravascular diseminada (CID), así como que las alteraciones neurológicas se deban a tóxicos exógenos, a lesiones estructurales o a patologías sistémicas como una microangiopatía trombótica.

Es importante distinguir una IHAG de una agudización de una hepatopatía crónica previa, como sería una hepatopatía tóxico-medicamentosa que provocara un empeoramiento de una cirrosis hepática. No obstante, y como ya se ha mencionado, dentro del concepto de IHAG se aceptan situaciones en las que existe una lesión hepática previa clínicamente silente como una enfermedad de Wilson o una hepatitis autoinmune.

Diagnóstico etiológico

Tiene un interés pronóstico muy claro: la IHAG por paracetamol tiene una supervivencia sin necesidad de THU superior al 50%-60%, mientras que en la enfermedad de Wilson, en las reacciones a fármacos o en los casos criptogenéticos, la mortalidad sin THU es superior al 90%. Además, existen medidas terapéuticas para ciertas situaciones e indicaciones específicas y contraindicaciones para el THU según la causa.

Diagnóstico de las complicaciones extrahepáticas

Además de la presencia de EH y el desarrollo de edema cerebral e hipertensión endocraneana (v. el apartado Encefalopatía hepática en el cap. 32, Cirrosis hepática descompensada) y de la coagulopatía, en la IHAG aparecen con elevada frecuencia alteraciones extrahepáticas atribuibles al cese de la síntesis de proteínas, la disfunción del sistema inmune y/o el aclaramiento reducido de toxinas endógenas. Las más importantes por su gravedad y frecuencia son:

- *Insuficiencia renal.* Producida por alteraciones similares a las del síndrome hepatorrenal de la cirrosis, lesión orgánica (fármacos y/o hipoperfusión renal por hipotensión arterial) o por la misma causa tóxica que provoca la lesión hepática. El diagnóstico diferencial se establece siguiendo los mismos criterios que en la cirrosis hepática (v. cap. 32, Cirrosis hepática descompensada). En la IHAG, las cifras de urea o BUN no reflejan el grado de insuficiencia renal, puesto que su síntesis hepática está disminuida. Es muy importante un control estricto de la diuresis, con sondaje vesical en todos los casos.
- *Infecciones bacterianas y fúngicas.* Frecuentes en todo paciente crítico, en la IHAG su incidencia es aún mayor por la presencia de alteraciones específicas como disfunción leucocitaria, disminución del complemento sérico y/o deficiente función kupfferiana. Pueden observarse en diferentes niveles: urinarias, respiratorias en forma de neumonías que pueden cursar con insuficiencia respiratoria grave, bacteriemias, sepsis sin foco, con o sin signos de *shock* séptico e incluso peritonitis bacteriana espontánea en los casos subagudos que pueden cursar con ascitis. Es frecuente la presencia de un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, a veces sin signos de infección, y que se asocia a un peor pronóstico.
- *Estado circulatorio hiperdinámico.* Se caracteriza por un gasto cardíaco elevado y resistencias vasculares sistémicas y presión arterial disminuidas, similares a las que se observan en la cirrosis

avanzada y posiblemente debidas a mecanismos parecidos. La sepsis puede desempeñar un papel adicional.

- *Alteraciones metabólicas.* Es frecuente la presencia inicial de alcalosis respiratoria (excepto en casos debidos a paracetamol, en los que la acidosis metabólica es la regla). Puede detectarse hiponatremia, causada por la administración de soluciones hipotónicas, que puede agravar el edema cerebral. Es posible observar hipofosfatemia secundaria al consumo de este mineral en el proceso de regeneración hepática. La hipoglucemia es debida a las escasas reservas de glucógeno del hígado, la casi nula capacidad de gluconeogénesis y, probablemente, un déficit de degradación hepática de la insulina circulante. En pacientes con EH avanzada puede pasar clínicamente desapercibida.
- *Otras.* Cabe citar insuficiencia suprarrenal relativa, pancreatitis aguda (hallazgo necrópsico frecuente) o hiperamilasemia (que puede complicar hasta el 80% de las IHAG por paracetamol), anemia aplásica o lesión pulmonar aguda de origen multifactorial.

En función del curso clínico, la incidencia de una u otra complicación puede variar. Así, el edema cerebral/hipertensión endocraneana es frecuente en los casos fulminantes/hiperagudos, con enclavamiento amigdalar y muerte del paciente; mientras que es raro en los subfulminantes/subagudos. En estos es más común la presencia de sepsis, insuficiencia renal y fracaso multiorgánico.

Pronóstico

En los últimos años hemos asistido a un aumento de la supervivencia global de los pacientes con IHAG, a pesar de que la supervivencia libre de trasplante sigue siendo baja, en especial en los pacientes que presentan criterios de THU (supervivencia libre de trasplante inferior al 10%). Las mayores tasas de supervivencia se observan en pacientes con hepatitis aguda grave que no llegan a desarrollar encefalopatía (supervivencia > 80%), en los pacientes con IHAG que reciben un THU (> 75% a los 5 años) y en los que presentan grados de EH leves (I-II) al ingreso (supervivencia libre de trasplante entre el 28% y el 67%). El aumento de supervivencia global se relaciona con diversos factores, entre los que destacan:

- El reconocimiento y traslado precoz de estos pacientes, incluso antes de presentar EH, a centros especializados.
- El desarrollo de tratamientos específicos para etiologías tan frecuentes como el paracetamol o las infecciones víricas.
- La mejoría en el manejo global de estos pacientes en unidades de cuidados intensivos especializadas.
- La reducción de complicaciones observadas tanto en el acto quirúrgico del THU como en su postoperatorio inmediato.

El pronóstico se relaciona fundamentalmente con la etiología del cuadro. Otros factores predictivos de mortalidad son el curso clínico (mejor pronóstico cuanto menor es el intervalo ictericia-EH), la edad (peor por debajo de 10 años y por encima de 40), el grado máximo de EH alcanzado o el desarrollo de ciertas complicaciones extrahepáticas (sepsis, insuficiencia renal). Se han identificado algunos biomarcadores predictivos de mortalidad como el fosfato sérico en casos de IHAG por paracetamol (mejor pronóstico cuanto más bajo), las concentraciones de α_1-fetoproteína (mejor cuanto más altas, ya que indicarían una tendencia a la regeneración hepática), y otros. Más recientemente se ha descrito que el MELD (*Model for End-stage Liver Disease;* v. cap. 43, Trasplante hepático), o algunas modificaciones del

mismo tendrían un elevado poder discriminativo de mortalidad. Algunos de estos factores pronósticos se emplean para indicar el trasplante urgente.

La gran mayoría de los pacientes que sobreviven a un cuadro de IHAG suelen recuperar rápidamente una estructura y función hepática normales. De hecho, la reversibilidad del cuadro es otra característica de este síndrome.

Tratamiento y prevención

En la tabla 37-1 se esquematizan la profilaxis y el tratamiento de las complicaciones más frecuentes. Debemos insistir en que la primera medida terapéutica, tras diagnosticar el cuadro, es el traslado del paciente a una unidad especializada.

Tabla 37-1

Resumen de las medidas profilácticas y terapéuticas de las complicaciones de la insuficiencia hepática aguda grave

Problema	Profilaxis	Tratamiento
Abordaje general	Monitorización en UCI Glucosa hipertónica (10%-20%) Intubación orotraqueal en caso de EH de grados III-IV	*N*-acetilcisteína en EH de grados I-II
Edema cerebral	Evitar hiperhidratación Evitar hiponatremia No estímulos nociceptivos Elevar cabezal de la cama Control de la agitación (sedación) Tratar la fiebre Medir amoniemia Fenitoína si hay crisis comiciales Colocar sensor de PIC en casos indicados	Si PIC > 15-20 mm Hg o signos clínicos de hipertensión endocraneal: Terapia hiperosmolar Forzar diuresis Hiperventilación mecánica Indometacina i.v. Coma barbitúrico Hipotermia (33-34 °C)
Insuficiencia renal	Evitar hipotensión arterial Evitar nefrotóxicos	Técnicas de depuración extrarrenal continua
Infecciones	Cultivos seriados (sangre, orina, secreciones respiratorias) Medidas para evitar infecciones Descontaminación intestinal selectiva	Antibioterapia empírica a la espera de cultivos Asociar antifúngicos (en especial en los casos subagudos)

Problema	Profilaxis	Tratamiento
Hemorragias	No administrar factores de la coagulación de modo sistemático Profilaxis de úlceras de estrés (inhibidores de la bomba de protones o antihistamínicos H_2)	Plasma fresco congelado o concentrados de factores de la coagulación únicamente ante hemorragia significativa o antes de maniobras invasivas (sensor de PIC)

EH: encefalopatía hepática.

El enfoque terapéutico se basa en cuatro aspectos distintos: monitorización general, tratamientos específicos, profilaxis y tratamiento de las complicaciones extrahepáticas, y valoración de los criterios para THU.

Medidas generales

La presencia de una hepatopatía aguda que cursa sin EH, pero con una protrombina baja (cercana al 40% o INR ≥ 1,5), obliga al traslado urgente a un centro que disponga de posibilidades de realizar un THU. Esto es aún más importante cuando se detectan signos de EH (IHAG ya constituida).

Ante la sospecha de un cuadro de IHAG deben suspenderse todos los fármacos que el paciente recibía previamente (excepto el tratamiento hormonal sustitutivo si fuera el caso). Además, es importante evitar realizar maniobras que empeoren más la insuficiencia hepatocelular o la EH (p. ej., administrar sedantes o metoclopramida). La única medida general aconsejable durante el traslado del paciente es la perfusión de glucosa hipertónica (por el riesgo de hipoglucemia).

El nivel de monitorización, en UCI, dependerá del grado de EH y de la presencia (o sospecha) de las complicaciones extrahepáticas antes mencionadas. No existen evidencias de que el tratamiento convencional de la EH (disacáridos o antibióticos no absorbibles por vía oral) sea útil en la IHAG, aunque se suelen utilizar de forma empírica. Los enemas de lactulosa están contraindicados en EH avanzada (≥ II) por el riesgo de aumentar la hipertensión endocraneana. La dieta que deben recibir estos

pacientes no está bien definida. Se recomienda dieta oral si el grado de EH lo permite; en caso contrario debe recurrirse a dieta por sonda nasogástrica o excepcionalmente a nutrición parenteral. En cualquier caso, es recomendable mantener al paciente en dieta absoluta durante las primeras 24-48 h tras el desarrollo de encefalopatía, ya que su progresión puede ser extremadamente rápida. Los pacientes con EH de grados III-IV deben ser intubados y ventilados mecánicamente.

Se ha demostrado que la administración de *N*-acetilcisteína, a las dosis empleadas en la intoxicación por paracetamol, mejora la supervivencia libre de trasplante en casos de IHAG de cualquier etiología, con grados bajos de EH (I-II) en comparación con el placebo. Desafortunadamente, la *N*-acetilcisteína no resultó eficaz en casos de EH más avanzada (grados III-IV). Por ello se considera una medida terapéutica de instauración precoz (EH I-II) en la IHAG.

Tratamiento etiológico

La precocidad del tratamiento etiológico es fundamental (una vez establecida una necrosis hepática masiva o si el paciente se halla en EH profunda, la mayoría de las medidas, excepto el THU, resultarán fútiles). En los capítulos que describen las enfermedades hepáticas capaces de causar una IHAG se comentan más ampliamente las medidas terapéuticas específicas de cada una de ellas: *N*-acetilcisteína (paracetamol), glucocorticoides (hepatitis autoinmune), recambio plasmático (hemólisis en la enfermedad de Wilson), interrupción del embarazo (esteatosis del embarazo, HELLP), antídotos específicos *(A. phalloides),* aciclovir (herpes), análogos de nucleósidos/nucleótidos (VHB).

Profilaxis y tratamiento de las complicaciones extrahepáticas

La profilaxis y el tratamiento de las complicaciones extrahepáticas son muy complejos. Basándose en los datos clínicos y las exploraciones complementarias antes mencionadas, pueden resumirse en los siguientes puntos.

Insuficiencia renal

Puede complicar hasta el 50% de los casos de IHAG. Para evitar su aparición, es recomendable evitar fármacos nefrotóxicos o alteraciones hemodinámicas que deterioren la función renal. En caso de insuficiencia renal establecida, deben iniciarse de forma precoz métodos de depuración extrarrenal continua, claramente preferibles a la hemodiálisis discontinua convencional, ya que son mejor tolerados hemodinámicamente y evitan tanto aumentos de la presión endocraneal como cambios bruscos de la natremia.

Alteraciones hemodinámicas

Puede observarse tanto una situación de circulación hiperdinámica como inestabilidad hemodinámica o *shock* constituido. En este último caso puede ser de utilidad la colocación de un catéter en arteria pulmonar (Swan-Ganz) o un monitor por onda de pulso a fin de controlar el gasto cardíaco y las resistencias periféricas, administrar expansores de la volemia según los datos obtenidos y/o fármacos vasoactivos en perfusión continua (noradrenalina como fármaco vasopresor de elección) y adecuar las dosis a la respuesta hemodinámica. En casos refractarios se ensayará la administración de hidrocortisona (< 400 mg/día i.v.) para corregir una posible insuficiencia suprarrenal relativa que se asocia a *shock* refractario y a resistencia al efecto de fármacos vasoconstrictores.

Alteraciones hidroelectrolíticas

Se corregirán en especial la hipoglucemia (administración de glucosa hipertónica i.v. según glucemia horaria) y la hiponatremia (por su efecto perjudicial en el edema cerebral). También se corregirán la hipocalemia, la hipofosfatemia y la hipomagnesemia. Como se ha comentado, es frecuente la alcalosis respiratoria, excepto en la IHAG por paracetamol, que cursa con acidosis metabólica.

Hemorragias

La importante alteración de la coagulación por déficit de síntesis hepática de factores procoagulantes podría favorecer la aparición de complicaciones

hemorrágicas, que, sin embargo, son muy poco frecuentes (déficit concomitante de síntesis de factores anticoagulantes). Es muy importante evitar la administración profiláctica de plasma fresco o concentrados de factores de la coagulación, ya que esta medida no ha mostrado ninguna eficacia, puede ser perjudicial (al inducir hipervolemia) e impide una valoración correcta de la necesidad de THU (v. más adelante). El uso de plasma fresco o de concentrados de factores de la coagulación debe restringirse a los casos que cursen con hemorragias clínicamente significativas o antes de la realización de maniobras agresivas (p. ej., inserción de un sensor de presión intracraneal, PIC).

Infecciones bacterianas y fúngicas (sepsis/síndrome de respuesta inflamatoria sistémica)

Debe sospecharse su presencia ante un empeoramiento de la EH o la aparición de otras complicaciones. Como ya hemos comentado, deben realizarse cultivos ante la más mínima sospecha o duda de infección bacteriana. En los primeros días (1-4) de una IHAG predominan las infecciones por gérmenes grampositivos, seguidos después por los gramnegativos (primera semana), y a partir de entonces pueden aparecer infecciones fúngicas. Es importante iniciar antibioterapia sistémica precoz (con cefalosporinas de tercera generación a la espera de los cultivos), junto con antifúngicos en casos subfulminantes, ante la mínima sospecha de proceso séptico. Debe evitarse en lo posible el uso de antibióticos/antifúngicos nefrotóxicos. La descontaminación intestinal selectiva con norfloxacino puede ser eficaz para disminuir el riesgo de infección por gérmenes gramnegativos.

Edema cerebral

Muchos centros utilizan un sensor de PIC para la monitorización de la hipertensión endocraneana. Su uso permite estimar la presión de perfusión cerebral (presión arterial media menos PIC), que debe intentar mantenerse por encima de 50-60 mm Hg (valores normales de PIC < 15-20 mm Hg). La colocación de un sensor de PIC es controvertida. De hecho, no parece aumentar la supervivencia de los pacientes, aunque sí permite dirigir y racionalizar el tratamiento en pacientes de alto riesgo. En este sentido, los

expertos recomiendan la colocación de un sensor de PIC en pacientes que cumplan criterios de THU, los que presenten convulsiones o anomalías pupilares, los que reúnan tres o más criterios de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) presenten una amoniemia arterial > 150 µmol/L o hiponatremia, los que requieran vasopresores o los que presenten alteraciones del flujo cerebral valorado por saturación de oxígeno del bulbo de la vena yugular o Doppler cerebral. Los sensores deberán ser epidurales/extradurales.

Las medidas profilácticas de edema cerebral e hipertensión endocraneana se resumen en: correcto drenaje venoso (cabezal incorporado, cabeza semiflexionada); evitar estímulos nociceptivos y controlar la agitación (sedación); evitar la hiponatremia (sodio sérico entre 145 y 155 mEq/L), prevenir hipo- e hiperglicemia, evitar fiebre e hiperhidratación; y administrar fenitoína si aparecen crisis comiciales confirmadas por electroencefalograma.

Dentro de las medidas terapéuticas de la hipertensión endocraneana se describen las de primer y las de segundo nivel. Dentro de las primeras, destacar: relajantes musculares; terapia hiperosmolar (si la osmolaridad es < 320 mOsm/L) con manitol o suero salino hipertónico (en caso de hipotensión o hiponatremia); depuración extrarrenal si no existe respuesta a la terapia hiperosmolar o esta se halla contraindicada; e hiperventilación moderada (pCO_2 25-30 mm Hg, nunca < 25 mm Hg). Las medidas de segundo nivel, indicadas cuando las de primer nivel no consiguen mantener la presión de perfusión cerebral en los márgenes de seguridad (PIC < 20 mm Hg), consisten en: 1) la administración de indometacina que ocasiona vasoconstricción cerebral; 2) el coma barbitúrico o sedación profunda, y 3) la hipotermia hasta temperaturas centrales de 33-34 °C, con el paciente ventilado mecánicamente, sedado y paralizado, y controlando el posible desarrollo de infecciones, arritmias o coagulopatía clínicamente relevante.

Trasplante hepático urgente

El THU ha supuesto un importante cambio en el pronóstico de los pacientes con IHAG. No obstante, no todos los pacientes con IHAG son tributarios de trasplante. En este sentido existen tres situaciones distintas:

1. Pacientes con elevadas posibilidades de supervivencia sin trasplante, es decir, aquellos que no cumplen los criterios de THU (v. cap. 43, Trasplante hepático). Un trasplante innecesario gasta un órgano, útil para otro paciente, y provoca una nueva patología en el receptor (por los inmunosupresores).
2. Pacientes con indicación de THU pero en los que existen contraindicaciones para el mismo, que pueden depender de la causa (p. ej., infiltración neoplásica), de la presencia de otras enfermedades orgánicas previas o de la aparición durante la espera de complicaciones extrahepáticas con pronóstico muy grave como sepsis con *shock*, hipertensión endocraneana incontrolable o situación de fallo multiorgánico. En estos casos, la mortalidad es superior al 90%-95%.
3. Pacientes que cumplen criterios de THU, no tienen contraindicaciones para el mismo y reciben trasplante. La supervivencia de este grupo es superior al 70% al año en la mayoría de las series.

En ocasiones, saber si el paciente va a requerir un THU para sobrevivir es francamente difícil y, en especial en los casos hiperagudos, el tiempo entre indicar dicho trasplante «demasiado pronto» o «demasiado tarde» es muy corto. En la mayoría de los países existe un sistema que se denomina *alerta 0*, mediante el cual el primer órgano disponible se ofrece a casos de IHAG. En España, este tiempo suele ser muy corto (inferior a 24 h en más del 75% de casos). Aun así, un porcentaje no despreciable de pacientes fallece en lista de espera. En zonas con mayor tiempo de espera puede ser adecuado valorar la posibilidad de un trasplante de donante vivo.

Los criterios de THU más usados en la IHAG son ampliamente conocidos (cuadro 37-2). En algunos casos (sobredosis de paracetamol, IHAG por VHA o por *A. phalloides*) se han descrito criterios específicos. Por otro lado, existen estudios destinados a «refinar» estas indicaciones mediante el uso de otros parámetros como el lactato o fosfato séricos, en especial en los casos debidos a paracetamol. También se ha propuesto sustituir los criterios más usados en el mundo (los descritos por el King's College Hospital de Londres en 1989) por otros *scores* como APACHE II o MELD o modificaciones de este último.

Cuadro 37-2 Criterios de indicación de trasplante hepático urgente en la IHAG

Criterios del King's College (IHAG por paracetamol)

pH arterial < 7,3 tras una resucitación con volumen adecuada
o
Combinación de EH III o IV, creatinina sérica ≥ 300 mmol/L e INR > 6,5

Criterios del King's College (IHAG no por paracetamol)

Cualquier grado de EH y tiempo de protrombina > 100 s (INR ≥ 6,5)
o
Cualquier grado de EH y tres de los siguientes criterios: edad < 10 o > 40 años, etiología desconocida o por fármacos, intervalo ictericia-EH > 7 días, INR > 3,5, bilirrubina ≥ 300 mmol/L

Criterios de Clichy

Presencia de EH de grados III o IV
y
Edad < 30 años y factor V < 20%
Edad > 30 años y factor V < 30%

Criterios del Hospital Clínic de Barcelona

EH de grados III o IV
En hepatitis subagudas: ausencia de mejoría evidente o empeoramiento del cuadro con tratamiento convencional

---

EH: encefalopatía hepática; IHAG: insuficiencia hepática aguda grave; INR: razón internacional normalizada.

Tomado de O'Grady J, Alexander G, Hayllar K, Williams R. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. Gastroenterology 1989;97:439-45.

Durante el tiempo de espera hasta el trasplante deben mantenerse todas las medidas terapéuticas y los procesos diagnósticos. Dada la posibilidad de que el curso clínico sufra rápidas e importantes modificaciones deben reevaluarse con frecuencia (como mínimo 2-3 veces al día) la persistencia de los criterios de indicación del THU o la existencia de complicaciones que lo contraindiquen.

El curso intraoperatorio de un THU no suele diferir del de un trasplante electivo realizado en un paciente con cirrosis; las diferencias más notables se refieren a que la hepatectomía es más sencilla (porque en los casos fulminantes/agudos no hay hipertensión portal y en los casos subfulminantes/subagudos, en los que sí suele existir, el grado de circulación colateral es mínimo o inexistente). Por otro lado, el edema cerebral puede generar problemas durante la intervención y por ello la posible hipertensión endocraneana debe ser controlada estrechamente y tratada, al igual que en las primeras horas del postoperatorio.

Como alternativa al trasplante convencional existe el trasplante auxiliar, que consiste en realizar una hepatectomía parcial del hígado nativo, colocando en su lugar un órgano reducido y manteniendo la inmunosupresión hasta que existan evidencias de función del hígado propio. Al suspender aquella, el hígado trasplantado se atrofia y así se evita la inmunosupresión permanente. Los resultados, hasta la fecha, han resultado poco esperanzadores.

Soporte hepático artificial

Partimos de la base de que la insuficiencia hepatocelular en la IHAG es reversible en muchos casos dada la capacidad regenerativa hepática. Es por ello que los sistemas de soporte hepático, como puente a la regeneración, o al THU si esta no es factible, resultan tener un gran potencial en esta patología. Estos sistemas de soporte deberían suplir todas las funciones hepáticas: síntesis, excreción y metabolismo. Desafortunadamente, hasta la fecha no disponemos de sistemas tan completos. Las mayores evidencias

clínicas las tenemos en sistemas de soporte hepático artificial (sin células hepáticas). Estos sistemas se basan en la eliminación de sustancias tóxicas, tanto hidrosolubles como ligadas a albúmina, que se acumulan como resultado de la pérdida o «muerte» de hepatocitos y que, a su vez, favorecen procesos inflamatorios tanto sistémicos como hepáticos. El sistema de soporte hepático artificial más ampliamente utilizado es el *molecular adsorbent recirculating system* (MARS).

Por lo que respecta a los métodos bioartificiales, es decir, que utilizan células hepáticas, se publicaron los resultados de un estudio multicéntrico en el que el uso de un circuito extracorpóreo con células hepáticas vivas no consiguió reducir la mortalidad en la serie global de pacientes, pero sí en el subgrupo de pacientes con IHAG de curso fulminante de etiología vírica o por sobredosis de paracetamol. Este y otros sistemas (como el trasplante de hepatocitos) se hallan actualmente en fase de estudio para su utilización como «puente» al trasplante. La utilización de estos métodos sólo se recomienda en el marco de estudios controlados.

Bibliografía especial

Bernal W, Wendon J. Acute liver failure. *NEJM*. 2013;396:2525–2534.

Demetriou AA, Brown RS, Busuttil RW, Fair J, McGuire BM, Rosenthal P, et al. Prospective, randomized, multicenter, controlled trial of a bioartificial liver in treating acute liver failure. *Ann Surg*. 2004;239:660–667.

Escorsell A, Mas A, de la Mata M. Spanish Group for the Study of Acute Liver Failure. Acute Liver Failure in Spain, analysis of 267 cases. *Liver Transpl*. 2007;13:1389–1395.

Lee WM, Larson AM, Stravitz RT. Introduction to the Revised American Association for the Study of Liver Diseases Position Paper on Acute Liver Failure 2011. *Hepatology*. 2012;55:965–967.

Pillukat MH, Schomacher T, Baier P, Gabriëls G, Pavenstädt H, Schmidt HH. Early initiation of MARS dialysis in Amanita phalloides-induced acute liver injury prevents liver transplantation. *Ann Hepatol*. 2016;15:775–787.

38

Hepatopatías autoinmunes y colestasis crónicas

A. Parés Darnaculleta

M.C. Londoño

Las hepatopatías autoinmunes comprenden tres entidades, dos de las cuales se manifiestan principalmente por colestasis crónica (colangitis biliar primaria y colangitis esclerosante primaria), y otra, por hepatitis crónica (hepatitis autoinmune). En las tres hay alteraciones de la autoinmunidad que probablemente juegan un papel importante en la patogenia, y se caracterizan por la presencia de anticuerpos antitisulares no específicos de órgano. Además, en algunos casos comparten alteraciones clínicas, analíticas e inmunológicas, para dar lugar a los síndromes de solapamiento o variantes de la enfermedad.

Hepatitis autoinmune

Concepto

La hepatitis autoinmune es una enfermedad inflamatoria crónica del hígado de causa desconocida, caracterizada por una pérdida de tolerancia frente a los hepatocitos que conduce a la destrucción del parénquima hepático. Se caracteriza por elevación de las transaminasas, hipergammaglobulinemia, autoanticuerpos antitisulares y hepatitis de interfase en la biopsia hepática. Se presenta en niños y adultos de todas las edades y es más prevalente en las mujeres. En Europa se estima una incidencia de 1,9 casos/100.000 personas/año y una prevalencia de 16,9 casos/100.000 personas. Estudios recientes han evidenciado un aumento en la incidencia de la enfermedad.

Etiopatogenia

La causa es desconocida, pero se relaciona con fenómenos de autoinmunidad. La hipótesis actual es que, en individuos genéticamente susceptibles, algún factor desencadenante (virus, embarazo, fármacos) favorecería la exposición de antígenos hepáticos expresados por moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad y la consecuente activación del sistema inmune, principalmente células T efectoras. Ello, junto con una disminución en el número y la función de las células T reguladoras, facilitaría el daño de los hepatocitos. La relación con ciertos antígenos de histocompatibilidad de clase II no está completamente esclarecida, pero la enfermedad es más frecuente en sujetos HLA DR3.

Anatomía patológica

Los hallazgos son inespecíficos, pero, en general, hay un infiltrado portal linfoplasmocitario, con ocasionales eosinófilos y hepatitis de interfase (lesión típica de la enfermedad). Además, pueden observase hepatocitos abalonados, formado rosetas y emperipolesis (un linfocito dentro de un hepatocito). Otros hallazgos menos frecuentes son hepatitis lobular, necrosis centrolobular (fundamentalmente en pacientes con presentación

aguda) y afección de los pequeños conductos biliares. La enfermedad puede progresar hasta la cirrosis.

Cuadro clínico

La hepatitis autoinmune tiene una gran variabilidad clínica, desde pacientes asintomáticos a otros con insuficiencia hepática aguda grave. Los pacientes asintomáticos suelen identificarse tras exámenes de rutina por un aumento de las transaminasas, pero también hay pacientes que pueden presentarse con una forma aguda con importante ictericia y signos de insuficiencia hepatocelular. La mayoría de los pacientes se presentan con una variedad de síntomas inespecíficos leves o graves, como astenia y anorexia, o con manifestaciones de enfermedades extrahepáticas, también de naturaleza autoinmune. El examen físico puede ser normal, o puede haber hepatomegalia y esplenomegalia y signos de hepatopatía crónica, según la progresión de la enfermedad. Algunos pacientes tienen una cirrosis en el momento del diagnóstico.

Existe una amplia variedad de enfermedades autoinmunes que se asocian a la hepatitis autoinmune, como anemia hemolítica, diabetes de tipo 1, artritis reumatoide y tiroiditis, entre otras, así como un síndrome poliglandular autoinmune que aparece generalmente en niños.

Pruebas de laboratorio

Hay un aumento de transaminasas variable, pero en ocasiones muy importante, similar a una hepatitis aguda de etiología vírica. También hay grados más o menos intensos de hiperbilirrubinemia y, en algunos pacientes, un componente colestásico con aumento de la fosfatasa alcalina y la γ-glutamil-transferasa. Es característico, aunque no universal, el aumento de las γ-globulinas, especialmente la IgG, y la presencia de anticuerpos antinucleares, antimúsculo liso y anti-LKM1, con títulos superiores a 1/40. También pueden detectarse anticuerpos anticitosol y anti-SLA/LP *(specific liver antigen/liver pancreas).* En raras ocasiones, y más en los síndromes de solapamiento con colangitis biliar primaria, pueden detectarse anticuerpos antimitocondriales.

Según los anticuerpos, la hepatitis autoinmune se clasifica en tipo I, asociada a anticuerpos antinucleares y antimúsculo liso, y tipo II, a anti-LKM. Esta segunda forma es más frecuente en los niños.

Diagnóstico

Se basa en la exclusión de otras causas de hepatopatía, fundamentalmente de etiología vírica o inducida por fármacos, en pacientes con hipertransaminasemia, presencia de autoanticuerpos, aumento de γ-globulinas y, especialmente, de IgG. Para facilitar el diagnóstico se recomienda la utilización de los criterios simplificados (tabla 38-1). El diagnóstico diferencial con otras hepatopatías autoinmunes se fundamenta en la ausencia de anticuerpos antimitocondriales y otros antinucleares específicos de colangitis biliar primaria (gp210 y Sp100), en la normalidad de la colangiorresonancia y, en ocasiones, en la biopsia hepática. Hay unos índices con variables clínicas, analíticas, inmunológicas y la respuesta terapéutica a inmunosupresores que facilitan el diagnóstico. Aproximadamente en el 10% de los pacientes hay síndromes de solapamiento con colangitis biliar primaria o colangitis esclerosante primaria.

Tabla 38-1

Criterios simplificados para el diagnóstico de la hepatitis autoinmune

Característica	0	1	2
ANA, AML	Negativo	≥ 1:40	≥ 1:80
Anti-LKM	—	—	≥ 1:40
Anti-SLA/LP	—	—	Cualquier título
Niveles de IgG	Normal	> VN	> 1,1 veces el VN
Biopsia*	Atípica	Compatible	Típica
Hepatitis víricas	Sí	—	No

AML: anticuerpos antimúsculo liso; ANA: anticuerpos antinucleares; VN: valor normal.

≥ 6 puntos: diagnóstico probable; ≥ 7 puntos: diagnóstico definitivo.

* Biopsia típica: deben estar presentes las siguientes características: hepatitis de interfase, infiltrado portal linfocítico o linfoplasmocitario que se extiende al lóbulo, emperipolesis y hepatocitos formando rosetas. Biopsia compatible: hepatitis crónica activa sin las características de la biopsia típica. Biopsia atípica: otro diagnóstico.

Pronóstico

Es muy variable y depende de la gravedad de la enfermedad en el momento del diagnóstico y de la respuesta terapéutica a los inmunosupresores. Eventualmente puede evolucionar a una cirrosis y tener los problemas secundarios a hipertensión portal. En raras ocasiones pueden desarrollar un carcinoma hepatocelular.

Tratamiento

Se basa en la administración de inmunodepresores: monoterapia con prednisona o tratamiento combinado de prednisona y azatioprina. El tratamiento inmunodepresor inicial consiste en monoterapia con prednisona 1 mg/kg de peso y día (50-60 mg/día) durante 1-2 semanas y, si se obtiene respuesta terapéutica y las transaminasas han disminuido, se comienza a bajar gradualmente la dosis (5-10 mg por semana) hasta 10-15 mg/día. Cuando hay comorbilidades, se recomienda comenzar el tratamiento

combinado con prednisona en dosis más bajas (20-30 mg/día) y azatioprina en una dosis de 1-2 mg/kg de peso y día. La duración del tratamiento depende de la respuesta, que se define por la normalización de las transaminasas y las γ-globulinas. En ocasiones, el tratamiento es permanente, ya que hay una elevada probabilidad de recidiva tras la supresión de los fármacos. El tipo II suele necesitar tratamiento permanente. La budesonida (9 mg/día) es una alternativa a la prednisona, pero está contraindicada en los pacientes con cirrosis. Cuando no hay respuesta terapéutica a los anteriores fármacos, pueden ensayarse inmunosupresores más potentes, como el micofenolato mofetilo, el tacrolimus o la ciclosporina, anti-TNF-α (fundamentalmente infliximab) o anti-CD20 (rituximab). Si la enfermedad progresa, puede ser necesario el trasplante hepático.

Colangitis biliar primaria

Concepto

La colangitis biliar primaria (antes cirrosis biliar primaria) es una enfermedad hepática poco frecuente que afecta preferentemente al sexo femenino y que cursa con un cuadro de colestasis crónica. El término de *cirrosis* se eliminó recientemente, porque la terminología no se correspondía propiamente con la gravedad y el curso de la enfermedad, ya que la cirrosis sólo se alcanza en las fases más avanzadas. Se ha observado en todas las etnias y su prevalencia ha ido en aumento debido al mejor conocimiento de la enfermedad con sus formas asintomáticas; puede alcanzar prevalencias que superan los 30/100.000 habitantes en áreas específicas.

Etiopatogenia

La causa de la colangitis biliar primaria es desconocida, pero la presencia de importantes alteraciones tanto de la inmunidad celular como de la humoral sugiere una patogenia autoinmune que se apoyaría en una predisposición genética. La colangitis biliar primaria se ha descrito entre familiares, y hay una cierta asociación con antígenos del sistema de histocompatibilidad. La frecuente asociación con otras enfermedades de carácter autoinmune también se ha utilizado para sustentar la patogenia autoinmune.

La destrucción del epitelio de los pequeños conductos biliares intrahepáticos está causada por linfocitos T citotóxicos dirigidos contra antígenos todavía no caracterizados expresados en la membrana de las células ductales junto con antígenos del sistema HLA. Estos antígenos no identificados tienen una similitud con el complejo de la piruvato-cinasa de la membrana interna de las mitocondrias, y explicarían la presencia de anticuerpos antimitocondriales. Se ha sugerido que un agente etiológico desconocido sería el iniciador de la alteración del epitelio biliar, y se ha observado la presencia de reactividad cruzada entre los anticuerpos antimitocondriales y ciertas bacterias gramnegativas y micobacterias.

También se ha señalado la posible participación de virus y xenobióticos ambientales como desencadenantes del proceso. En la figura 38-1 se señala la posible cascada de hechos que conducirían a la lesión del epitelio biliar.

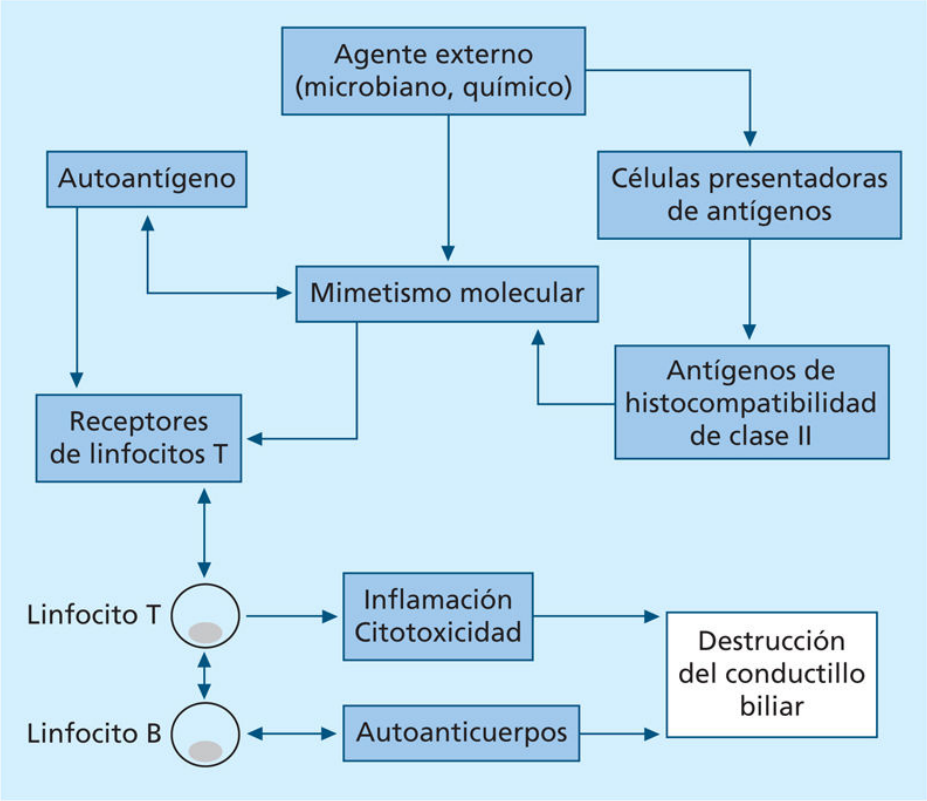


FIGURA 38-1 Esquema de la patogenia de la colangitis biliar primaria.

La deficiente función de los linfocitos T supresores permitiría la persistencia de la agresión sobre el epitelio de los conductos biliares. La lesión biliar se produciría de modo continuado, pero imperceptible a lo largo del tiempo, con destrucción de los conductos e interrupción de la secreción biliar. La incapacidad de los conductos biliares para regenerarse explica la irreversibilidad de la lesión histológica y la acumulación progresiva en los hepatocitos de sustancias tóxicas, como ciertos ácidos biliares, que contribuyen a la lesión del parénquima hepático.

Anatomía patológica

Se considera que hay cuatro estadios morfológicos bien definidos y que existe una buena correlación entre el progreso de la enfermedad y el estadio histológico (fig. 38-2). En el estadio I hay lesión portal. Se caracteriza por inflamación y agrandamiento del espacio porta, con escasa o nula inflamación periportal. En este estadio también es posible observar una lesión ductal muy característica, patognomónica de la enfermedad, que consiste en la rotura y la necrosis de las células del epitelio ductal de los conductos biliares septales e interlobulillares. Alrededor de los conductos biliares destruidos se agrupan linfocitos y células plasmáticas. Con frecuencia se observan granulomas epitelioides alrededor de los canales biliares o en los lobulillos. En el estadio II, la lesión es además periportal. Los espacios porta son grandes y estrellados, y contienen un infiltrado inflamatorio que erosiona la membrana limitante. También es posible observar granulomas, destrucción de los conductos biliares y proliferación ductular. Uno de los aspectos más característicos de este estadio es la reducción del número de conductos biliares portales y la presencia de numerosos dúctulos neoformados en la zona periportal. La ductopenia se asocia a formas con intensa colestasis clínica y bioquímica. En el siguiente estadio (III) hay fibrosis septal. En raras ocasiones pueden verse todavía granulomas y lesión de los conductos biliares. Finalmente, el estadio de cirrosis (IV) se caracteriza porque aparecen ya nódulos de regeneración. El dato histológico que puede sugerir el diagnóstico de colangitis biliar primaria es que en los tabiques fibrosos sea muy infrecuente hallar conductos biliares preexistentes.

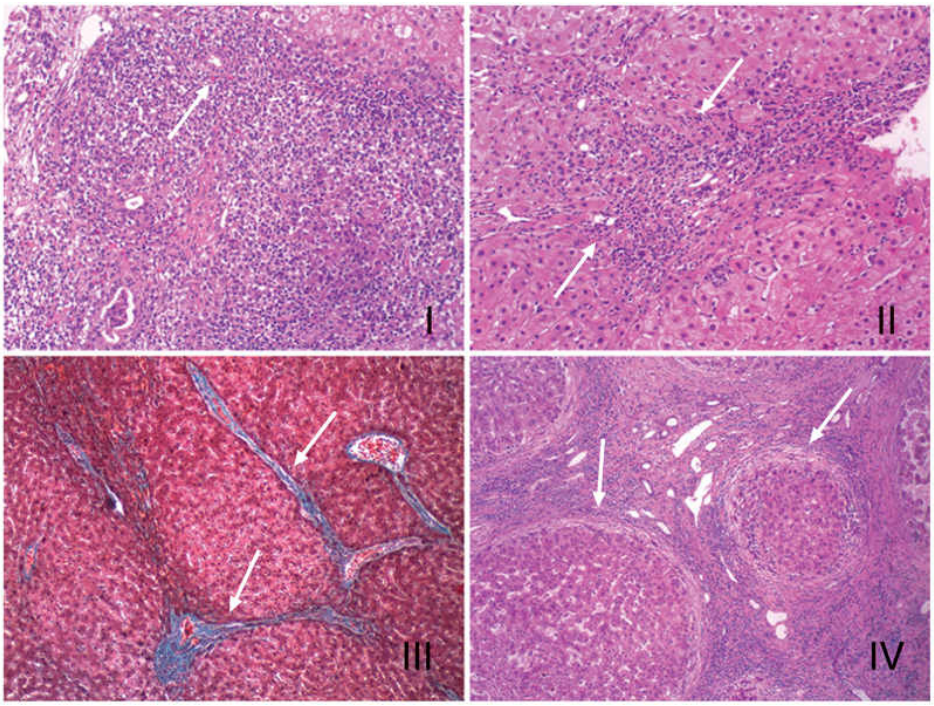


FIGURA 38-2 La colangitis biliar primaria presenta cuatro estadios histológicos (I a IV), generalmente progresivos, hasta llegar a la fase de cirrosis. En el estadio I, la lesión es portal, afecta al conductillo biliar y, ocasionalmente, se observa un infiltrado con formación de granulomas. En el estadio II la inflamación es periportal, y el estadio III se caracteriza por la presencia de fibrosis en puentes entre los espacios porta. Finalmente, en el estadio IV hay nódulos de regeneración.

Cuadro clínico

La enfermedad afecta sobre todo a mujeres de 35-60 años de edad. La proporción de mujeres/varones es de 9:1. No se ha descrito en la infancia. El inicio de la enfermedad es variable y ha cambiado en los últimos años (fig. 38-3). La mayoría de los casos se descubren casualmente por el hallazgo, en un examen médico sistemático, de un aumento de la fosfatasa alcalina (formas asintomáticas). Menos frecuentemente, el comienzo es insidioso, similar al de otras enfermedades crónicas del hígado. En ciertos pacientes, la clínica inicial remeda a la de la hepatitis autoinmune, y en otros a la de la cirrosis hepática. En ocasiones, la enfermedad se pone de manifiesto por prurito e ictericia en el embarazo o tras la ingesta de anovulatorios.

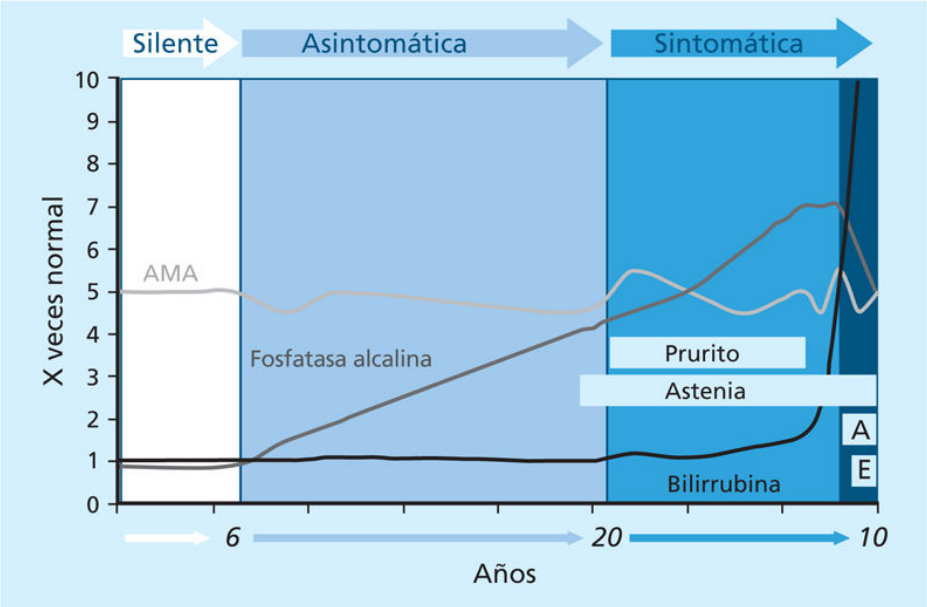


FIGURA 38-3 La colangitis biliar primaria se caracteriza por presentarse en varias formas, generalmente progresivas. Inicialmente hay una fase silente, con la presencia de anticuerpos antimitocondriales (AMA) y sin anomalías bioquímicas. En la fase asintomática hay una colestasis bioquímica, pero no ictericia. La fase sintomática se caracteriza por prurito y astenia, y hay una fase terminal con un aumento muy notable de la bilirrubina y presencia de ascitis *(A),* y encefalopatía hepática *(E).*

En las formas sintomáticas, la manifestación más característica es el prurito. Inicialmente suele localizarse en las palmas de las manos y las plantas de los pies, para extenderse luego por todo el cuerpo. Cuando es muy intenso, impide conciliar el sueño. El mecanismo que determina su aparición es desconocido. También es frecuente la astenia. La ictericia está ausente en las fases iniciales y, en general, sólo se presenta en las fases avanzadas; en raras ocasiones tiene un tinte verdínico (v. fig. 38-3).

Cuando el prurito es intenso, aparecen lesiones por rascado y un aumento de la pigmentación cutánea en las zonas accesibles. Con el tiempo, la piel se oscurece y adquiere un aspecto rugoso y áspero al tacto. Debido a la colestasis crónica puede haber hiperlipemia que se asocia a xantelasmas, y xantomas planos y tuberosos. Los xantomas planos son más frecuentes en las palmas de las manos, el cuello, el tronco y el surco inframamario; en cambio, los xantomas tuberosos se localizan sobre todo en los codos, las rodillas y el tendón de Aquiles. Estas lesiones aparecen en forma lenta y progresiva durante el transcurso de la enfermedad y suelen disminuir o

incluso desaparecer en las últimas fases, cuando ya se ha establecido una insuficiencia hepatocelular. Estas manifestaciones cutáneas únicamente se observan en los casos más floridos, que en la actualidad son muy poco frecuentes, ya que la enfermedad suele ser asintomática.

A medida que el cuadro clínico progresa, hay hepatomegalia. La esplenomegalia es frecuente y puede encontrarse ya al comienzo del cuadro clínico; su presencia no siempre indica la existencia de hipertensión portal.

Cuando la colestasis es muy intensa, puede haber esteatorrea, incluso en ausencia de ictericia. El descenso de la secreción de los ácidos biliares es el responsable de la malabsorción intestinal y puede ocasionar una importante pérdida de peso. La osteoporosis es frecuente, y se relaciona con la duración de la colestasis, con la malabsorción intestinal de calcio y con el estado posmenopáusico. Su patogenia es compleja y, por una parte, hay una deficiente función osteoblástica y, por otra, un aumento de la reabsorción ósea. La osteoporosis es un factor de riesgo de fracturas por fragilidad ante traumatismos mínimos con aplastamientos vertebrales dorsolumbares y fracturas costales.

La hipertensión portal puede observarse en los estadios precirróticos, pero, en general, aparece en las fases avanzadas (estadios III y IV). La ascitis, los edemas en las extremidades inferiores y la encefalopatía hepática sólo aparecen en los últimos estadios de la enfermedad, cuando hay una cirrosis. En raras ocasiones y en pacientes con fases avanzadas aparecen dolores intensos en las puntas de los dedos de las manos y de los pies, acompañados de un trastorno de la sensibilidad y de la conducción nerviosa debido a una neuropatía periférica por invasión xantomatosa de la vaina de los nervios.

La incidencia de *enfermedades* o *síndromes asociados* en la colangitis biliar primaria es muy elevada, particularmente el síndrome de Sjögren y los trastornos tiroideos. También se asocia con una frecuencia variable al síndrome de calcinosis-Raynaud-disfunción esofágica-esclerodactilia-telangiectasias (CREST), a la fibrosis pulmonar, a la acidosis tubular renal, a la vasculitis y a la polimialgia reumática. Algunas de estas enfermedades son de carácter autoinmune, otras se presentan como consecuencia de los trastornos metabólicos inducidos por la propia colestasis y, finalmente, otras más están inducidas por un mecanismo patogénico desconocido.

Pruebas de laboratorio

Las alteraciones bioquímicas más comunes de la colangitis biliar primaria consisten en un patrón de colestasis. Hay un aumento de la fosfatasa alcalina, la γ-glutamil-transpeptidasa, los lípidos totales, el colesterol y los ácidos biliares. También hay un aumento de la bilirrubina conjugada en formas sintomáticas y con intensa colestasis. No hay correlación entre los valores de bilirrubina y de fosfatasa alcalina. El colesterol, aumentado en esta enfermedad, no representa un factor de riesgo de afección cardiovascular. Existe además una discreta elevación de las transaminasas y una VSG muy acelerada. Puede haber hipergammaglobulinemia, y es característico el aumento de la IgM. La IgG suele estar también aumentada, mientras que la IgA permanece normal.

Una de las pruebas más elementales para el diagnóstico es la determinación de los anticuerpos antimitocondriales (AMA), dirigidos frente al complejo de la piruvatocinasa mitocondrial. Los pacientes con colangitis biliar primaria reaccionan con el tipo M2. Estos se encuentran en el 90%-95% de los casos y son patognomónicos de la enfermedad. También pueden hallarse anticuerpos antinucleares y antimúsculo liso. Los anticuerpos antinucleares con patrón en anillo (gp210) y punteado nuclear múltiple (sp100), característicos de la enfermedad, se detectan aproximadamente en un tercio de los pacientes y tienen valor para el diagnóstico en los casos sin anticuerpos antimitocondriales.

Diagnóstico

El diagnóstico debe sospecharse ante cualquier paciente de mediana edad, en especial una mujer, que presente prurito, con ictericia o sin ella. El aumento de la fosfatasa alcalina y de la IgM, la presencia de anticuerpos antimitocondriales y/o antinucleares específicos (gp210 o sp100) y una histología hepática sugestiva establecen el diagnóstico con plena seguridad. Una colestasis bioquímica y la positividad de los anticuerpos antimitocondriales, en ausencia de colestasis de otra etiología, son suficientes para el diagnóstico de la enfermedad sin necesidad de biopsia. En algunos casos con clínica escasa o con anticuerpos antimitocondriales negativos es obligado descartar la existencia de otros procesos.

El *diagnóstico diferencial* debe plantearse con una *colestasis obstructiva extrahepática*. La ecografía es el procedimiento fundamental para el diagnóstico, ya que pone en evidencia la ausencia de dilatación de las vías biliares intrahepáticas o extrahepáticas. Si el estudio ecográfico no es definitivo, se aconseja realizar una colangiorresonancia o, excepcionalmente, una colangiografía retrógrada endoscópica, que, en caso de colangitis biliar primaria, demuestran una vía biliar principal permeable y unos conductos biliares intrahepáticos normales.

En los pacientes con colestasis crónica con anticuerpos antimitocondriales negativos debe establecerse el diagnóstico diferencial con la *colangitis esclerosante primaria* y con algunas formas colestásicas de hepatitis autoinmune (tabla 38-2). El diagnóstico diferencial de la colangitis biliar primaria también debe plantearse con la sarcoidosis y la ductopenia idiopática del adulto.

Tabla 38-2

Diagnóstico diferencial de las colestasis crónicas autoinmunes

	Colangitis biliar primaria	**Colangitis esclerosante primaria**	**Hepatitis autoinmune colestásica**
Infancia	No	Sí	Sí
% de mujeres	95	40	60
Asociación HLA B8, DR3	+	+	+++
Colitis ulcerosa/enfermedad de Crohn	−/+	+++	−/+
Autoanticuerpo	AMA	(ANCA)	ANA/LKM

AMA: anticuerpos antimitocondriales; ANA: anticuerpos antinucleares; ANCA: anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos; LKM: anticuerpos antimicrosomas de hígado-riñón.

Pronóstico

Es variable, según las manifestaciones clínicas, y ha cambiado sustancialmente con el tratamiento con ácido ursodesoxicólico. Las formas asintomáticas tienen un mejor pronóstico, con una supervivencia media excelente, similar a la de la población general de la misma edad y sexo si hay buena respuesta terapéutica. Las formas sintomáticas tienen una peor supervivencia, pero también ha mejorado considerablemente con la respuesta al tratamiento. Las formas ductopénicas con una intensa colestasis tienen mal pronóstico y escasa respuesta al tratamiento. Una vez aparecida la ictericia, la vida media de estos pacientes apenas supera los 5 años. Asimismo, la presencia de hipertensión portal es un signo de mal pronóstico. Una hiperbilirrubinemia superior a 6 mg/dL (102 µmol/L) también indica un pronóstico grave; la supervivencia en estos casos no suele sobrepasar el año. La aparición de ascitis y de encefalopatía hepática indica un mal pronóstico a muy corto plazo. Otros signos que sugieren una evolución grave son: pérdida importante de peso, disminución o desaparición de los xantomas y xantelasmas, y descenso de la albúmina, del colesterol y de la protrombina. La hemorragia digestiva por rotura de varices esofágicas puede aparecer en fases menos avanzadas de la enfermedad y puede controlarse con medidas similares a las aplicadas en otras enfermedades hepáticas. La incidencia de carcinoma hepatocelular es similar a la observada en cirrosis de otras etiologías, y únicamente se observa en los estadios avanzados de la enfermedad.

Tratamiento

Estos pacientes pueden realizar una actividad física normal mientras su estado general se lo permita, y no es necesario que estén sometidos a una dieta especial. El tratamiento específico de la enfermedad consiste en la administración de ácido ursodesoxicólico en dosis de 13-15 mg/kg de peso y día de por vida. Con ello se consigue un claro efecto beneficioso sobre la bioquímica con descensos acusados de la fosfatasa alcalina, y, tras períodos prolongados, un descenso de los niveles de las γ-globulinas y de la IgM. El tratamiento retrasa la progresión histológica de la enfermedad, por lo que está más indicado en los estadios iniciales, y se ha asociado con un aumento de la supervivencia. Los pacientes que manifiestan una buena respuesta bioquímica al cabo de 1 año de tratamiento tienen una supervivencia similar

a la de la población general de la misma edad y sexo. Cuando no hay respuesta, se pueden asociar fármacos de segunda línea como el ácido obeticólico o fibratos.

El trasplante hepático está indicado cuando hay signos de mal pronóstico a corto plazo (hiperbilirrubinemia superior a 6 mg/dL [102 µmol/L]), ascitis y encefalopatía hepática. La supervivencia al año es del 85%-90%, y el 90% de los pacientes que sobreviven tienen una calidad de vida muy aceptable. La colangitis biliar primaria puede recidivar en pacientes trasplantados.

Cuando hay una colestasis marcada, deben administrarse suplementos nutricionales con vitamina A, 50.000 UI/15 días por p.o. Si la protrombina está disminuida, se administra vitamina K. Cuando existe una notable malabsorción intestinal, hay que administrar triglicéridos de cadena media p.o. Además, se recomiendan suplementos de vitamina D, 266 µg/15 días p.o. y gluconato cálcico, 1,5 g/día p.o. Para tratar la osteopenia se recomienda administrar bisfosfonatos. El prurito suele mejorar con colestiramina, sustancia que retiene las sales biliares en el intestino e impide su reabsorción. La disminución del prurito no suele observarse hasta transcurridos unos días. La colestiramina, en dosis de 12 g/día, es particularmente eficaz en los estadios iniciales de la enfermedad; sin embargo, a medida que esta progresa y a pesar de aumentar la dosis, el prurito persiste con la misma intensidad. El empleo de rifampicina, 5 mg/kg de peso, se ha mostrado muy eficaz para controlar el prurito, aunque en algunos casos puede ocasionar una hepatitis tóxica. También se han observado buenos resultados con el bezafibrato. En casos rebeldes se puede utilizar naltrexona, sertralina o diálisis con albúmina.

Colangitis esclerosante primaria

Concepto

Es una enfermedad poco frecuente, de etiología desconocida, caracterizada por una reacción inflamatoria del árbol biliar asociada a fibrosis obliterativa, que se manifiesta clínicamente por un cuadro de colestasis crónica. La prevalencia de la enfermedad en España era muy baja, pero ha aumentado últimamente debido al mejor conocimiento de la misma. En el 10%-20% de los casos afecta exclusivamente a la vía biliar extrahepática, y en el resto también a los conductos biliares intrahepáticos. Suele asociarse a enfermedad inflamatoria intestinal, especialmente a colitis ulcerosa.

Etiopatogenia

Es desconocida, pero se han detectado diferentes factores genéticos y adquiridos, tóxicos o infecciosos, que podrían jugar un papel patogénico. La hipótesis de un agente tóxico o infeccioso se ha basado en la frecuente asociación con una colitis ulcerosa y en la aparición de cuadros de colangitis en pacientes con infección crónica de la vía biliar por citomegalovirus. También se ha sugerido que algunos retrovirus podrían estar implicados en el inicio de la enfermedad, y se ha especulado acerca de que la lesión biliar podría deberse al paso de ácidos biliares tóxicos o a la presencia de bacterias de origen intestinal. Se ha propuesto que la enfermedad se iniciaría por una respuesta inmunogénica a productos de la pared bacteriana, que daría lugar a la producción de factor de necrosis tumoral α (TNF-α). El aumento de esta citocina a nivel peribiliar atraería neutrófilos, monocitos, macrófagos y linfocitos, e iniciaría el proceso inflamatorio. En consecuencia, se produciría una fibrosis concéntrica que daría lugar a una atrofia del epitelio biliar secundario a la isquemia. La pérdida paulatina de los conductos biliares produciría colestasis progresiva, fibrosis y cirrosis biliar.

En la patogenia de la enfermedad intervienen factores genéticos e inmunológicos. Se ha demostrado una asociación con distintos antígenos de histocompatibilidad. También se ha observado una estrecha asociación de la

colangitis esclerosante con un alelo del TNF-α que confiere predisposición para padecer la enfermedad en los pacientes DRB1*0301.

Anatomía patológica

En el tejido hepático se observan depósitos de pigmento biliar en los hepatocitos, así como edema e infiltración portal por leucocitos polimorfonucleares que se asocia a proliferación de dúctulos biliares. Son cambios poco específicos que pueden confundirse con una colestasis extrahepática. En ocasiones se observa un ligero infiltrado linfocitario alrededor de los conductos biliares (pericolangitis). La lesión que permite establecer el diagnóstico de colangitis esclerosante es el hallazgo de una fibrosis concéntrica centrada por los conductos biliares que conduce a la obliteración progresiva y, finalmente, a la sustitución de los conductos por tejido conjuntivo. Sin embargo, lo más frecuente es la afección de las grandes vías biliares, tanto intra- como extrahepáticas, con estenosis y dilataciones saculares.

Cuadro clínico

Aproximadamente el 70% de los pacientes con colangitis esclerosante padecen una enfermedad inflamatoria del intestino, particularmente una colitis ulcerosa. La colangitis esclerosante suele afectar a individuos jóvenes, entre 30 y 50 años, aunque puede presentarse en la infancia. Predomina en los varones. En muchos casos, la enfermedad es asintomática. En las formas sintomáticas, la manifestación inicial más frecuente es la ictericia, acompañada de prurito y dolor abdominal esporádico difuso o localizado en el hipocondrio derecho. Otras veces se manifiesta como una cirrosis hepática.

Los exámenes de laboratorio revelan cambios de colestasis, como elevación de la fosfatasa alcalina e hiperbilirrubinemia. Difiere de la colangitis biliar primaria, por la negatividad de los anticuerpos antimitocondriales y por su curso a menudo fluctuante, con remisiones y exacerbaciones espontáneas. Al igual que en esta enfermedad, el diagnóstico puede efectuarse en la fase asintomática, en los pacientes con colestasis anictérica, es decir, con elevación de las enzimas de colestasis

como única alteración bioquímica. En una proporción variable se detectan anticuerpos frente al citoplasma de los neutrófilos, que son indicadores inespecíficos de la enfermedad, pues también se observan en la colitis ulcerosa.

En la colangitis esclerosante asociada a colitis ulcerosa, la sintomatología intestinal suele preceder en meses o años a la clínica biliar, y esta puede persistir a pesar de la proctocolectomía. No hay paralelismo entre los brotes de la colitis ulcerosa y las exacerbaciones de la colangitis esclerosante.

Diagnóstico

Se basa en la demostración de estenosis y dilataciones saculares alternantes en la vía biliar, visibles en la colangiorresonancia magnética (fig. 38-4) o en la colangiografía retrógrada. En ocasiones es posible observar una lesión estenótica única. En estos casos, el diagnóstico de certeza exige la exclusión del colangiocarcinoma y la ausencia de antecedentes de cirugía sobre la vía biliar en casos de coledocolitiasis, que podría ser responsable de una retracción fibrosa de la pared biliar secundaria a colangitis o al traumatismo operatorio *(colangitis esclerosante secundaria).* En un 5% de los casos, la enfermedad se localiza exclusivamente en los pequeños conductos biliares intrahepáticos. Esta lesión raramente progresa a las vías de mayor calibre, y suele tener un curso más benigno, si bien las manifestaciones clínicas son similares a la forma común. La forma variante o de solapamiento con hepatitis autoinmune se observa hasta en el 6% de los casos. También se han referido formas con pancreatitis autoinmune y aumento de la IgG_4, con buena respuesta a la prednisona, y a veces simulando un tumor de páncreas. Datos recientes indican que la colangiopatía asociada a aumento de la IgG_4 y a una pancreatitis autoinmune es una nueva entidad.

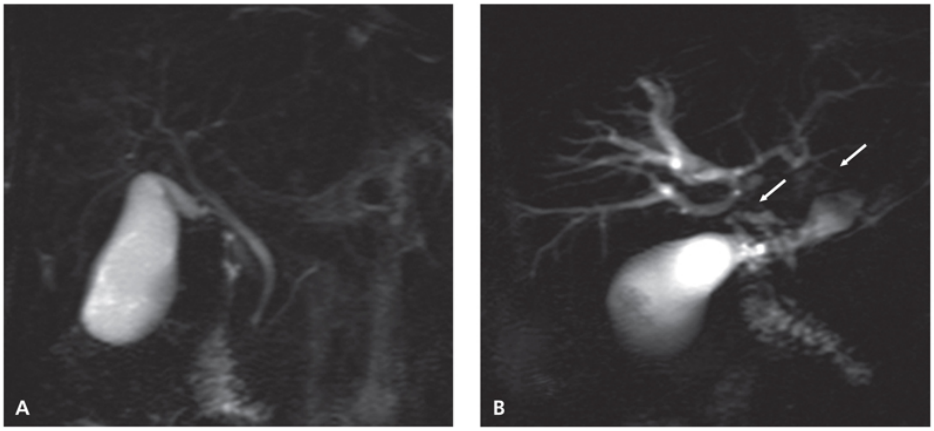


FIGURA 38-4 Colangiorresonancia en la colangitis esclerosante primaria. Cuando no se observan alteraciones **(A),** deben hacerse otras pruebas, como una biopsia hepática o una colangiografía retrógrada endoscópica. Sin embargo, lo más frecuente es que se observen dilataciones y estenosis de las vías biliares intra- y extrahepáticas *(flechas)* **(B).**

Pronóstico

La enfermedad sigue un curso progresivo, aunque con frecuencia tiene períodos asintomáticos de duración prolongada. La supervivencia media de los pacientes oscila entre 10 y 15 años desde el diagnóstico de la enfermedad. Las formas asintomáticas tienen un mejor pronóstico, aunque la supervivencia es inferior a la de la población general. La enfermedad asintomática tiene, no obstante, un curso progresivo, y aparecen síntomas de colestasis crónica, como prurito, molestias abdominales e ictericia, y manifestaciones de hipertensión portal, como esplenomegalia, ascitis y varices esofágicas. En los pacientes sintomáticos, la supervivencia media oscila entre los 7 y los 9 años. Entre el 8% y el 18% de los pacientes con colangitis esclerosante desarrollan un colangiocarcinoma, neoplasia que comporta muy mal pronóstico, con una supervivencia media inferior al año.

La edad, los niveles de bilirrubina, la albúmina, las transaminasas, la hemorragia varicial, el estadio histológico avanzado y la existencia de enfermedad inflamatoria del intestino se han asociado a un mal pronóstico. Los criterios para indicar el trasplante son similares a los de la colangitis biliar primaria, además de los episodios de colangitis bacteriana recurrente.

Tratamiento

No existe un tratamiento específico eficaz. Estos pacientes deben tratarse con medidas sustitutivas, como la administración de vitaminas liposolubles, calcio y triglicéridos de cadena media. La colestiramina es útil para combatir el prurito, así como la rifampicina o la naltrexona, o, en casos rebeldes, la diálisis con albúmina. El ácido ursodesoxicólico en dosis de 20 mg/kg de peso y día se ha mostrado eficaz para disminuir la intensidad de la colestasis y la progresión de las lesiones, aunque no aumenta la esperanza de vida. Deben evitarse dosis superiores a 25 mg/kg de peso y día, porque se asocian a mal pronóstico. En algunos pacientes con estenosis segmentaria se puede dilatar con balones adecuados o con la colocación de prótesis temporales. En los pacientes con episodios frecuentes de colangitis bacteriana se recomienda profilaxis con antibióticos.

El trasplante hepático es beneficioso, con una supervivencia esperable del 80%-90% en el primer año y del 60%-80% a los 5 años. El trasplante está contraindicado cuando hay un colangiocarcinoma.

Ductopenia idiopática del adulto

Consiste en la ausencia de conductos biliares interlobulares en más del 50% o al menos en 10 espacios porta, sin evidencias de otras enfermedades colestásicas crónicas. Como su nombre indica, la causa de este trastorno es desconocida, y suele aparecer en individuos en la segunda o tercera décadas de la vida, quizá como una forma retrasada de ductopenia infantil. Sin embargo, puede aparecer en edades avanzadas y puede ser progresiva.

Colestasis crónica infantil y juvenil y alteraciones de los transportadores canaliculares

Las colestasis intrahepáticas familiares progresivas (CIFP) son trastornos hereditarios que están relacionados con defectos genéticos en transportadores canaliculares específicos. Las mutaciones y su consiguiente pérdida de expresión o funcionalidad dan lugar a las formas definidas de colestasis familiar progresiva y también a la colestasis intrahepática recurrente benigna. En la tabla 38-3 se señalan las características diferenciales de los síndromes de colestasis intrahepática infantil. Se han identificado tres subtipos principales de colestasis intrahepática familiar progresiva (CIFP1, CIFP2, CIFP3). La CIFP1, también conocida como *enfermedad de Byler*, está causada por mutaciones en el gen *ATP8B1*, ubicado en el cromosoma 18, que codifica un adenosina trifosfato transmembrana de transporte de fosfolípidos. Esta «flipasa» mantiene una distribución asimétrica de fosfolípidos y protege la membrana canalicular de los ácidos biliares hidrófobos. La CIFP2 es causada por mutaciones en el gen de la subfamilia B del casete de unión a ATP (ABCB11), ubicado en el cromosoma 2, que codifica la bomba de exportadora de sales biliares (BSEP), y la CIFP3 se debe a mutaciones en el gen *ABCB4*, ubicado en el cromosoma 7.

Tabla 38-3

Síndromes con colestasis intrahepática infantil crónica

Síndrome	Alteración genética/*locus*	Manifestaciones clínicas	GGT	Evolución
Displasia arteriohepática Síndrome de Alagille	Autosómico dominante Gen *JAG1* que codifica para una proteína de la membrana celular que contribuye a la morfogénesis de la vía biliar Cromosoma: 20p12	Inicio neonatal y desaparición ulterior de la ictericia Manifestaciones extrahepáticas frecuentes (facies característica, estenosis pulmonar periférica, embriotoxón posterior, dedos cortos, malformaciones vertebrales) Escasez de conductillos biliares	Elevada	Benigna Cirrosis en el 14% de los casos
CIFP-1 Enfermedad de Byler	Autosómico recesivo Gen *ATP8B1* que codifica para una ATPasa transportadora a través de la membrana celular Cromosoma: 18q21-22	Aparición de ictericia en los primeros meses de vida, que luego persiste Desarrollo tardío de consecuencias de la colestasis crónica (raquitismo, anillo de Kayser-Fleischer)	Normal	Fallecimiento en la infancia o la adolescencia Afección intestinal y pancreática
CIFP-2	Autosómico recesivo Gen *ABCB11* que codifica para un transportador de membrana ATP dependiente (bomba exportadora de sales biliares) Cromosoma: 2q24	Ictericia en los primeros meses con intenso prurito y retraso de crecimiento	Normal	Cirrosis antes de los 10 años
CIFP-3	Autosómico recesivo Gen *ABCB4* que codifica para un	Colestasis neonatal y cirrosis «criptogenética» en el adulto	Elevada	

	transportador de membrana ATP dependiente y facilita la excreción de fosfatidilcolina Cromosoma: 7q21			
Colestasis-linfedema Síndrome de Aagenaes	Autosómico recesivo Gen localizado en el cromosoma 15	Inicio neonatal. Curso en brotes de la ictericia. Linfedema de piernas	Elevada	

CIFP: colestasis intrahepática familiar progresiva; GGT: γ-glutamil-transpeptidasa.

El inicio del cuadro clínico se produce en los primeros meses de vida en forma de ictericia y prurito. En algunos adopta un curso recurrente con episodios de ictericia cada vez menos frecuentes hasta alcanzar la edad adulta; en otros, la ictericia desaparece en un plazo de tiempo variable, con persistencia sólo de las alteraciones biológicas, y, por último, en otros, la colestasis progresa hasta el fallecimiento. Las colestasis crónicas familiares de tipo 1 y de tipo 2 se caracterizan por la normalidad de la γ-glutamil-transferasa.

Los cambios histológicos en el hígado son comunes y consisten en depósitos de pigmento biliar y reducción del número y el calibre de los conductos biliares portales, que se atribuyen al fallo de la secreción biliar, más que a una lesión primaria. En la mayoría de los pacientes no se aprecia progresividad de las lesiones histológicas, pero algunos desarrollan una cirrosis hepática de tipo biliar.

Colestasis recurrente benigna

Son formas menores de las colestasis familiar progresiva. Clínicamente se caracterizan por episodios recurrentes de ictericia colestásica y prurito intenso. La edad de presentación es variable y oscila entre 1 y 27 años. Si se exceptúan los múltiples episodios de ictericia con prurito intenso, coluria y acolia, las manifestaciones clínicas son poco aparentes y, en ningún caso, se asocian a dolor o fiebre. La duración de cada uno de los episodios suele ser prolongada y oscila entre 3 y 4 meses. En ciertos casos existe anorexia, malabsorción intestinal con esteatorrea y, como consecuencia, pérdida de peso que se recupera al remitir el cuadro clínico. En la alteración del gen *ATP8B1*, las alteraciones digestivas se explican en parte por el defecto del mismo transportador en las células intestinales y pancreáticas. Se desconocen los factores responsables del inicio de un episodio, aunque se ha relacionado con procesos víricos intercurrentes.

En la analítica se comprueba un aumento de la bilirrubina conjugada, que puede alcanzar 40 mg/dL (680 μmol/L), y de la fosfatasa alcalina. La γ-glutamil-transferasa es normal o muy poco elevada. La histología hepática pone de manifiesto una colestasis de intensidad variable asociada a una infiltración portal que suele desaparecer cuando remite el cuadro clínico.

El pronóstico es bueno, aunque los episodios sean frecuentes. En ningún caso se ha podido comprobar la aparición de fibrosis ni otros cambios morfológicos.

El tratamiento es sintomático y consiste en la administración de colestiramina en dosis de 12 g/día. Se ha señalado que la rifampicina, además de mejorar el prurito, puede terminar el episodio de colestasis, particularmente cuando se asocia con simvastatina para reducir la síntesis de colesterol. El empleo de ácido ursodesoxicólico, en dosis de 15 mg/kg de peso, también puede ser útil en estos pacientes. En caso de persistencia del prurito puede ensayarse plasmaféresis o diálisis con albúmina.

Síndrome de colelitiasis asociada a baja excreción de fosfolípidos

El síndrome de colelitiasis asociada a baja excreción de fosfolípidos (LPAC, del inglés *low phospholipid-associated cholelithiasis*) se asocia a mutaciones del gen *ABCB4*, baja concentración de fosfolípidos biliares y colelitiasis sintomática y recurrente. Se debe a un defecto en la función de *ABCB4* que ocasiona una reducida excreción biliar de fosfolípidos y aumento de la litogenicidad. Es poco frecuente y corresponde a un subgrupo de pacientes con colelitiasis sintomática recurrente, incluso después de la colecistectomía, y microlitiasis a lo largo del árbol biliar que se detecta por ecografía. El tratamiento y la prevención de nuevos cálculos biliares consisten en la administración de ácido ursodesoxicólico. En algunos casos, la enfermedad puede progresar y requerir un trasplante hepático.

Displasia arteriohepática o enfermedad de Alagille

Es una enfermedad de herencia autosómica dominante, caracterizada por la escasez de conductos biliares intrahepáticos, alteraciones cardíacas, defectos vertebrales, embriotoxón posterior y una facies peculiar con abombamiento de la frente, mentón prominente e hipertelorismo. Con menos frecuencia se observan otras anomalías. La patogenia de las lesiones hepáticas es desconocida por el momento, aunque hay una alteración genética caracterizada por deleciones en el brazo corto del cromosoma 20. Más concretamente, en una proporción importante de pacientes se han descrito mutaciones en el gen *JAG1*, que codifica un ligando de un receptor transmembrana involucrado en los procesos de diferenciación celular y morfogénesis durante el desarrollo embrionario.

La displasia arteriohepática es la colestasis crónica infantil más frecuente, que suele perdurar hasta la edad adulta. En esta entidad, la ictericia suele aparecer en el período neonatal y debe hacerse el diagnóstico diferencial con la atresia biliar. La analítica muestra hiperbilirrubinemia, aunque no de forma invariable, hipercolesterolemia, y un aumento de la fosfatasa alcalina y la γ-glutamil-transferasa. Hay elevación de los ácidos biliares. Las transaminasas están moderadamente elevadas. El prurito es muy intenso y característico, y se observa en la mayoría de los casos después de los 3 años de edad. Los xantomas también son muy frecuentes y se modifican según la persistencia e intensidad de la colestasis. Existen formas más leves de la enfermedad que pueden detectarse en pacientes que consultan por anomalías extrahepáticas. De hecho, existe una notable variabilidad fenotípica en la expresión de la enfermedad, y en un 30% de los casos no se ha observado la mutación característica, lo cual indicaría que deben asociarse otros factores para que se exprese la afección hepática.

En la muestra de tejido hepático se observa una arquitectura normal, aunque en algunos casos puede existir fibrosis. Se ha observado una disminución del número de conductos biliares en los espacios porta.

La mayoría de los pacientes presentan una evolución favorable. Entre el 10% y el 50% de los pacientes desarrolla hipertensión portal y cirrosis, que

normalmente aparece a partir de los 12 años. En los casos con buena evolución, la ictericia desaparece en la infancia, pero persiste una discreta colestasis bioquímica.

El tratamiento es sintomático para disminuir el prurito. El ácido ursodesoxicólico mejora la colestasis. Hasta en un 50% de los casos está indicado el trasplante hepático.

Atresia biliar extrahepática

La atresia de las vías biliares extrahepáticas es una enfermedad poco frecuente, pero es la causa de colestasis más común de la primera infancia (1 caso por cada 15.000 nacimientos). Se caracteriza por una esclerosis progresiva con obliteración y destrucción o ausencia total o parcial de la vía biliar extrahepática. Según la localización y la extensión de las lesiones, pueden distinguirse varios tipos de atresia, algunos con obliteración distal del conducto biliar principal y formación de un quiste hiliar que puede facilitar la corrección quirúrgica. La forma más frecuente es, sin embargo, la que afecta al hilio hepático (el 95% de los casos). Según el período de aparición, existen dos tipos de atresia biliar: el tipo fetal, que se caracteriza por ictericia desde el nacimiento y que suele estar asociado a otras anomalías congénitas, y el perinatal, en el que se puede observar un período sin ictericia tras la desaparición de la ictericia fisiológica.

No se conoce la causa de esta enfermedad, pero hay una estrecha asociación con agentes víricos de la familia de los reovirus, tanto por estudios serológicos como por detección de partículas y RNA vírico. En la etiopatogenia también se ha contemplado la exposición materna a algún tóxico, defectos de la morfogénesis e incluso mecanismos autoinmunes.

Las manifestaciones clínicas iniciales son las de una colestasis neonatal. Los niños presentan ictericia, hepatomegalia notable y también esplenomegalia, quizá por hipertensión portal, pero la aparición precoz de ascitis es muy rara. El estado general y el peso se mantienen relativamente bien durante los primeros 2 meses. Aproximadamente el 15% de niños tienen *situs inverso.* Si no se diagnostica precozmente, pueden aparecer manifestaciones secundarias a la colestasis crónica con prurito intenso, ictericia verdínica y signos de desnutrición. El aspecto hipotrófico del niño contrasta con la protuberancia del abdomen a causa de la hepatoesplenomegalia y la ascitis.

El tratamiento habitual consiste en la hepatoportoyeyunostomía u operación de Kasai, en la que se anastomosa un asa yeyunal en Y de Roux con una porción de tejido hepático en el hilio. La intervención es laboriosa y presenta numerosas complicaciones, inmediatas y tardías, y para

conseguir mejores resultados debe realizarse entre el segundo y el tercer mes del nacimiento. Cuando la intervención fracasa, debe realizarse un trasplante hepático que se asocia a una supervivencia del 90% al cabo de 1 año.

Bibliografía especial

European Association for the Study of the Liver EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. *J Hepatol*. 2015;63(4):971–1004.

European Association for the Study of the Liver EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol*. 2017;67(1):145–172.

Karlsen TH, Folseraas T, Thorburn D, Vesterhus M. Primary sclerosing cholangitis - a comprehensive review. *J Hepatol*. 2017;67(6):1298–1323.

Lindor KD, Bowlus CL, Boyer J, Levy C, Mayo M. Primary Biliary Cholangitis: 2018 Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2019;69(1):394–419.

Parés A. Novel Treatment Strategies for Primary Biliary Cholangitis. *Semin Liver Dis*. 2017;37(1):60–72.

39

Enfermedad hepática alcohólica

R. Bataller Alberola

J. Caballería Rovira

Concepto

La enfermedad hepática alcohólica (EHA) es la causa más frecuente de cirrosis a nivel mundial y es la principal responsable de la mortalidad debida a enfermedades del hígado. A pesar de su alta prevalencia, elevada mortalidad y gasto sanitario y socioeconómico que provoca, esta enfermedad ha recibido menor atención que otras hepatopatías, como el hígado graso no alcohólico o las hepatitis víricas. La mayoría de los pacientes con EHA son detectados en fases avanzadas de la enfermedad y es necesario establecer campañas de detección precoz. La hepatopatía relacionada con el alcohol comprende diversos estadios progresivos, que van desde la esteatosis simple, el desarrollo de esteatohepatitis alcohólica con fibrosis progresiva, la cirrosis hepática con sus complicaciones y el desarrollo de carcinoma hepatocelular. Además, los pacientes con EHA subyacente y consumo prolongado de alcohol pueden desarrollar una entidad clínica caracterizada por un rápido desarrollo de ictericia y complicaciones clínicas. Esta entidad, que recibe el nombre de hepatitis alcohólica (HA), conlleva una alta mortalidad a corto plazo. En cualquier estadio de la EHA, el tratamiento más efectivo a medio-largo plazo es la abstinencia alcohólica. En pacientes con enfermedad avanzada que no responden al tratamiento médico, el trasplante hepático es la única opción curativa. En este capítulo describimos la epidemiología, la historia natural, el diagnóstico y el tratamiento de los diversos estadios de la enfermedad hepática relacionada con el alcohol.

Epidemiología e historia natural

El consumo elevado de alcohol es una de las principales causas de enfermedades prevenibles en todo el mundo. La Organización Mundial de la Salud indica que 3,4 millones de muertes anuales (el 6% de todas las muertes mundiales) y entre el 8% y el 11% de las minusvalías son atribuibles al consumo de alcohol. La EHA causa la mitad de los casos de cirrosis hepática y es responsable de más de la mitad de las hospitalizaciones debido a enfermedades hepáticas a nivel mundial. Debido a los recientes avances en el tratamiento de las enfermedades hepáticas víricas, la EHA se ha convertido en la indicación más importante de trasplante hepático en la mayoría de los países occidentales. Además, debido al aumento del consumo alcohólico en países emergentes como India y China, la prevalencia de la EHA está aumentando en todos los continentes. En España, según la Organización Mundial de la Salud, la media de consumo de alcohol per cápita es de 10 L por año. Además, en los últimos años se ha incrementado el patrón del consumo en atracón *(binge drinking)* (5 bebidas de 14 g/unidad en el varón o 4 en la mujer en unas pocas horas). Además de favorecer los accidentes y la violencia, este patrón de bebida puede propiciar el desarrollo de enfermedad hepática avanzada, especialmente en los pacientes obesos.

La historia natural de la EHA no es bien conocida, puesto que la mayoría de los datos proceden de estudios retrospectivos. Debido a la inexistencia de programas de cribado y detección precoz, por lo general los pacientes son diagnosticados en fases avanzadas de la enfermedad, cuando desarrollan ictericia o descompensaciones como ascitis o hemorragia digestiva. Un estudio reciente a nivel mundial demuestra que la EHA es, de largo, la causa de enfermedad hepática con menos porcentaje de detección precoz. En España, por cada nueve pacientes diagnosticados en fase avanzada, solo uno es detectado en estadios precoces. Es, por tanto, esencial hacer campañas para detectar esta enfermedad en la fase silente en personas con consumo abusivo de alcohol. La EHA incluye estadios progresivos, que van desde la esteatosis hepática simple, la esteatohepatitis alcohólica con fibrosis progresiva, la cirrosis y el hepatocarcinoma (fig. 39-1). De manera

típica en esta enfermedad, los pacientes con EHA de base que beben grandes cantidades de alcohol pueden presentar una entidad clínica de pronóstico muy grave, como la HA. La HA se caracteriza por una rápida elevación de la bilirrubina y el desarrollo de descompensaciones de la enfermedad hepática y sepsis, que en ocasiones progresa a fallo multiorgánico. Su prevalencia no es bien conocida y se presenta cada vez más frecuentemente en pacientes jóvenes.

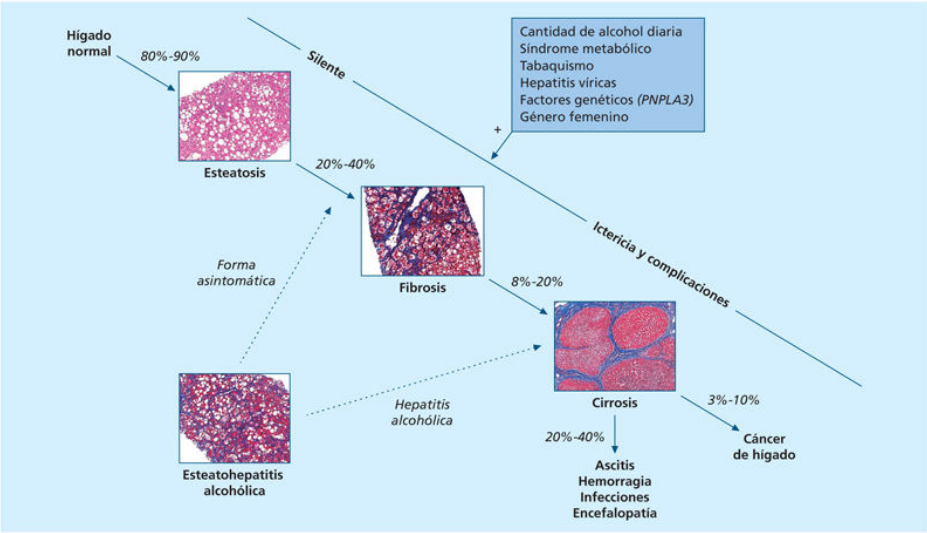


FIGURA 39-1 Historia natural y factores que influyen en el curso de la hepatopatía alcohólica.

La historia natural de la EHA está muy influenciada por los períodos de abstinencia. Así, es frecuente presentar períodos de ictericia y descompensaciones como la ascitis, seguida de períodos de hepatopatía compensada coincidiendo con la abstinencia de alcohol. Por tanto, debe sospecharse una etiológica alcohólica en los pacientes con este patrón variable en la historia natural de la cirrosis hepática. En los pacientes con cirrosis alcohólica, la prevalencia de carcinoma hepatocelular (2%-3% al año) es algo menor que en los pacientes con hepatitis víricas y con enfermedad grasa no alcohólica, aunque suele detectarse en estadios más avanzados y, por tanto, los pacientes no suelen beneficiarse de terapias curativas, como resección o trasplante hepático. Por eso, es importante realizar un cribado de cáncer hepático mediante pruebas de imagen cada 6 meses.

Se ha intentado establecer el consumo de riesgo para el desarrollo de EHA, aunque es difícil, ya que, aparte de la cantidad, también interviene la duración y quizá el tipo de bebida y el patrón de consumo. La mayoría de los estudios indican que el consumo de riesgo para el desarrollo de lesión hepática es de 60 g/día en los varones y 40 g/día en las mujeres, aunque algunos autores rebajan esta cantidad a 40 y 20 g/día, respectivamente. Existen varias maneras de cuantificar el consumo de alcohol, tanto en gramos como en unidades de bebida estándar (UBE). Cada UBE corresponde a 10 g de alcohol; se considera que el riesgo aumenta a partir de una ingesta semanal de 21 UBE en los varones y 14 UBE en las mujeres. Es importante subrayar que el alcohol y la obesidad, y el consecuente síndrome metabólico, tienen un efecto aditivo en el riesgo de desarrollar cirrosis hepática en incluso carcinoma hepatocelular. Así, los pacientes con un índice de masa corporal mayor de 30 tienen una sensibilidad aumentada al consumo del alcohol, y pueden desarrollar cirrosis con un consumo menor, entre 20-30 g al día. Otros factores ambientales que pueden ejercer un efecto sinergístico con el alcohol son la coexistencia de hepatitis víricas y el tabaquismo. Por tanto, en el tratamiento de pacientes con EHA se ha de intentar incidir sobre estos otros cofactores que pueden acelerar el desarrollo de cirrosis.

Existen factores genéticos que favorecen el desarrollo de alcoholismo e influyen en la susceptibilidad individual a presentar una EHA. Polimorfismos en genes relacionados con el metabolismo del alcohol, como la alcohol deshidrogenasa (ADH) y la aldehído deshidrogenasa (ALDH), predisponen al desarrollo de alcoholismo. Asimismo, variaciones del *patatin-likephospholipasedomain-containingprotein 3 (PNPLA3)*, y en menor medida del *transmembrane 6 superfamilymember 2* (TM6SF2) y el *membrane-bound O-acyltransferasedomain 7* (MBOAT7), predisponen a la EHA avanzada.

Patogenia

El alcohol se absorbe rápidamente en el estómago y el intestino delgado, y alrededor del 90% es metabolizado en el hígado, mientras que el resto es eliminado por los riñones o a través de los pulmones. En el hepatocito, el alcohol es oxidado a acetaldehído y, en una segunda reacción, el acetaldehído se oxida a acetato. Este proceso está catalizado por la ADH y la ALDH, respectivamente, que utilizan la nicotinamida adenina dinucleótido (NAD) como cofactor. Otras vías metabólicas son el sistema microsomal, relacionado con el citocromo P450 y las catalasas de los peroxisomas. Durante el metabolismo del alcohol se genera un exceso de equivalentes reducidos en forma de NADH. Los cambios en el potencial *redox* en el hígado inhiben la oxidación de los ácidos grasos, lo que favorece la esteatosis o depósito de grasa. Existe también un daño mitocondrial y una disminución de la β-oxidación de ácidos grasos que también favorece su depósito.

Los mecanismos que median el desarrollo de la esteatohepatitis se han descrito tanto en humanos como en modelos experimentales (fig. 39-2). La ingesta excesiva de alcohol se asocia a un sobrecrecimiento bacteriano y a disbiosis intestinal. Aumentan tanto las bacterias aerobias como las anaerobias, y existe una disminución de las especies comensales beneficiosas como los *Lactobacillus* spp. y aumentan los comensales potencialmente patogénicos, como Enterobacteriaceae. Este hecho, junto con el aumento de la permeabilidad intestinal, facilita el paso de *pathogen-associated molecular paterns* (PAMP), como la endotoxina, a la sangre portal. El lipopolisacárido derivado de la endotoxina estimula a los receptores de reconocimiento de patrones (*toll-like receptors*, TLR) en las células de Kupffer y en las células estrelladas, y promueve el estrés oxidativo, la infiltración de neutrófilos y la fibrogénesis hepática. El estrés oxidativo ocasiona una depleción de los sistemas antioxidantes del hepatocito, como vitamina A, vitamina E y, especialmente, glutatión mitocondrial, lo que altera el balance entre *S*-adenosilmetionina y *S*-adenosilhomocisteína, y produce peroxidación lipídica. Los productos resultantes de la peroxidación lipídica, junto con el acetaldehído y diversas

proteínas, dan lugar a la formación de neoantígenos que favorecen la respuesta inmune adaptativa. El estrés oxidativo también estimula la liberación, por parte de las células de Kupffer y de los hepatocitos, de citocinas como las interleucinas 6 y 8, el factor de necrosis tumoral α y el factor transformador de crecimiento β, y el factor de crecimiento derivado de las plaquetas con actividad inflamatoria y fibrogénica, que también favorecen el daño hepático. Existe asimismo un incremento de la apoptosis debido a la activación de las caspasas. Desde las fases iniciales de la hepatopatía alcohólica se produce la activación y la proliferación de las células estrelladas localizadas en el espacio de Disse, que se transforman en miofibroblastos capaces de sintetizar colágeno, el cual se deposita alrededor de las venas centrales y acaba por formar los nódulos de regeneración.

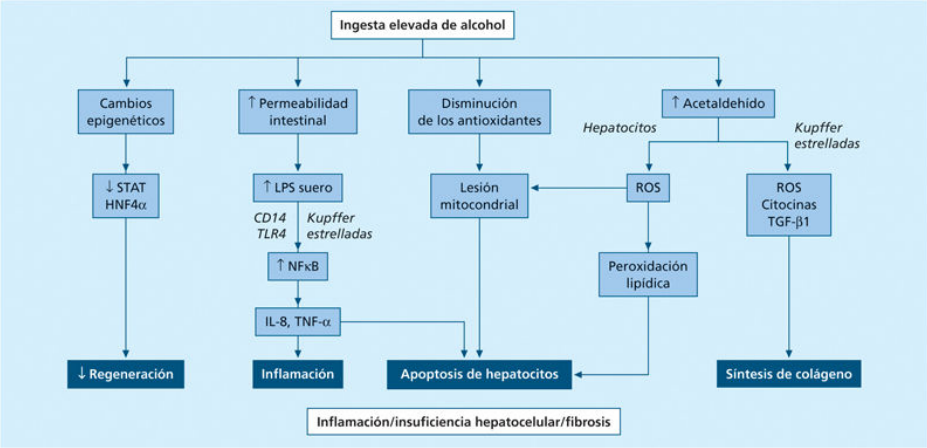


FIGURA 39-2 Patogenia de la hepatopatía alcohólica. HNF4: factor nuclear 4 de hepatocito; LPS: lipopolisacárido; NFκB: factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas; ROS: radicales libres de oxígeno; STAT: proteínas transductoras de señales y activadoras de la transcripción; TFG-β: factor de crecimiento transformante β; TLR: receptor *toll-like;* TNF: factor de necrosis tumoral.

Recientemente se ha avanzado en el conocimiento de la patogenia de la HA. En esta entidad existe un fallo de la regeneración hepática con una desdiferenciación de los hepatocitos, un acúmulo de pigmentos biliares incapaces de ser transportados por los conductos biliares (bilirrubinostasis) y una marcada reacción ductular. El hígado presenta un aumento de tamaño, pero la función sintética de los hepatocitos está muy deteriorada. Este

deterioro se debe a profundos cambios epigenéticos que condicionan una alteración de la actividad de los factores nucleares que regulan la función adulta de los hepatocitos, en especial el *hepatocyte nuclear factor 4 alpha* (HNF4α). Además del fallo hepático, datos recientes sugieren que la respuesta inflamatoria sistémica, que no siempre está asociada a una infección, que puede deberse a la liberación de *damage-associated moleuclar patterns* (DAMP) por el hígado dañado, predispone al fallo multiorgánico y que es un mediador importante de mortalidad en estos pacientes.

Hepatopatía alcohólica precoz compensada

Concepto

En los últimos años se ha propuesto el concepto de *hepatopatía alcohólica precoz compensada (early alcoholic steatohepatitis)* para definir una elevada proporción de alcohólicos crónicos que están asintomáticos, pero que ya presentan lesiones hepáticas iniciales que pueden ir progresando de manera silente hasta formas más graves. En ellos, el diagnóstico debe establecerse mediante la sospecha clínica y analítica. La forma más común es la esteatosis hepática simple. La lesión elemental consiste en la aparición de vacuolas de grasa de distinto tamaño en el interior del hepatocito que se localiza preferentemente en las áreas centrolobulillares y suele ser macrovesicular. La persistencia del consumo alcohólico conduce al desarrollo de daño hepatocelular (balonamiento y aparición de cuerpos de Mallory-Denk), la infiltración por neutrófilos y el desarrollo progresivo de fibrosis hepática, que inicialmente es sólo pericelular y de predominio perivenular, pero que eventualmente progresa a fibrosis en puentes y a cirrosis hepática. Este cuadro clínico-patológico recibe el nombre de *esteatohepatitis alcohólica.* Es un cuadro muy similar al que presentan los pacientes con esteatohepatitis no alcohólica, aunque en los pacientes alcohólicos las lesiones suelen ser más graves, con una mayor tendencia a progresar a estadios avanzados de fibrosis.

Cuadro clínico

La esteatosis hepática aislada suele ser asintomática y manifestarse sólo por una hepatomegalia blanda e indolora. Las pruebas biológicas son inespecíficas. Los datos más constantes son una elevación de la γ-glutamil-transpeptidasa (GGT) y pequeños aumentos de las transaminasas. La progresión a esteatohepatitis no suele dar síntomas específicos a menos que progrese a una cirrosis descompensada. La esteatohepatitis suele manifestarse analíticamente con aumento de las transaminasas (ASAT >

ALAT) y aumento de la GGT, pero con función hepática normal (bilirrubina y albumina sérica e INR dentro de la normalidad). En caso de progresar a cirrosis compensada, puede disminuir la cifra de plaquetas y aparecer paulatinamente elevación de la bilirrubina. Los pacientes con esteatohepatitis alcohólica pueden presentar daño extrahepático ocasionado por el alcohol, como pancreatitis de repetición, complicaciones neurológicas, sarcopenia-desnutrición y anemia megaloblástica. Es común en pacientes con alcoholismo muy prolongado presentar déficits vitamínicos (vitamina D y B_1, B_6 y B_{12}) y alteraciones metabólicas, como dislipemia. En los pacientes que persisten con su hábito alcohólico, la esteatohepatitis suele progresar y dar lugar al desarrollo de complicaciones. Los pacientes más jóvenes suelen presentar episodios de HA, mientras que los pacientes de más edad ya en fase de cirrosis pueden debutar con complicaciones de la cirrosis hepática e hipertensión portal, o incluso con el desarrollo de carcinoma hepatocelular. Se desconocen los factores que determinan la progresión de la esteatohepatitis compensada a cuadros más graves.

Diagnóstico

El primer paso en el diagnóstico de la EHA es evidenciar el consumo crónico de alcohol. Existen test rápidos para identificar un consumo de riesgo de alcohol en pacientes con hepatopatía, y el AUDIT es el más utilizado. Sin embargo, debido al estigma y a factores socioculturales, muchas personas minimizan e incluso niegan el consumo habitual de alcohol. En estos casos, signos en la exploración física, como la hipertrofia parotídea, el signo de Dupuytren o el eritema malar, así como alteraciones analíticas típicas, suelen sugerir una etiología alcohólica. Los biomarcadores que detectan consumo reciente de alcohol, como la tasa de alcohol en la sangre, los metabolitos del alcohol en la orina o la transferrina deficiente en carbohidratos pueden ser útiles. En casos de hepatopatía progresiva y falta de confirmación etiológica o coexistencia de otros factores causales de hepatopatía, la realización de una biopsia hepática puede ser de utilidad. Además de la constatación de lesiones típicas de la EHA (esteatosis, balonamiento y aparición de cuerpos de Mallory-Denk,

fibrosis hepática pericelular) (fig. 39-3), la biopsia permite estadificar el grado de fibrosis hepática.

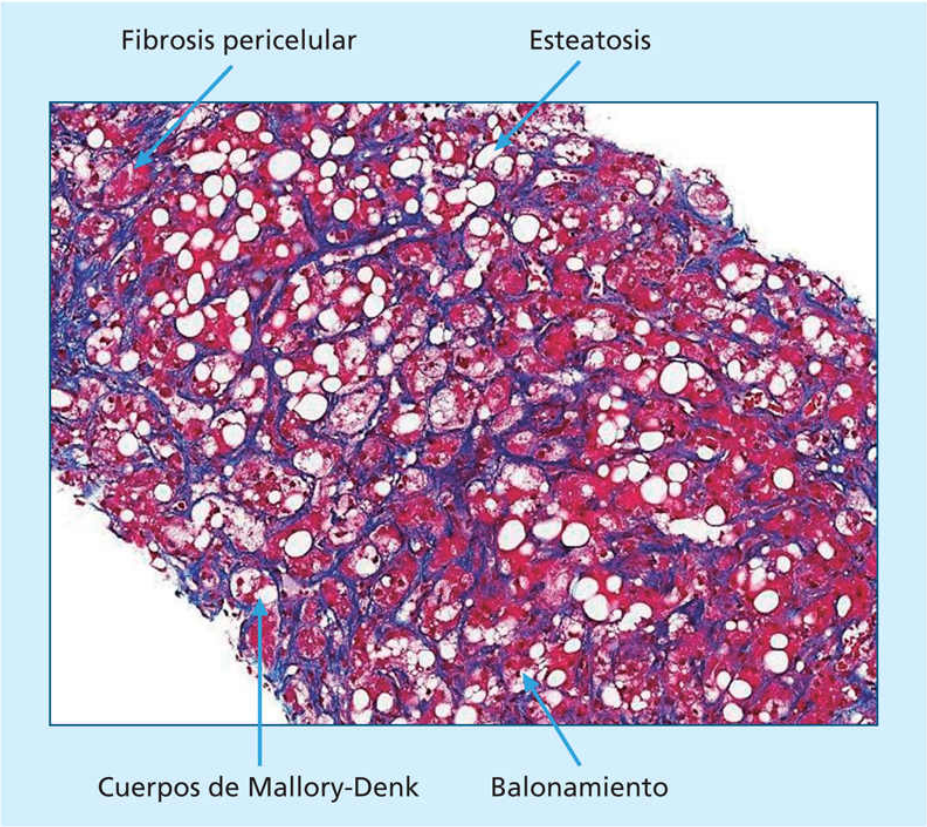


FIGURA 39-3 Lesiones histológicas típicas de la hepatopatía alcohólica.

En la actualidad se recomiendan pruebas no invasivas para la evaluación de la esteatohepatitis alcohólica, y se puede estimar el grado de esteatosis y de fibrosis hepática. La ecografía es una técnica sencilla y barata, pero con baja sensibilidad para detectar esteatosis leve. La TC es similar a la ecografía, pero más costosa. El *controlled attenuation parameter* (CAP) tiene la ventaja de ir asociado a la elastografía de transición y permitir la valoración simultánea de la fibrosis, así como cuantificar el grado de esteatosis. La resonancia magnética se considera la mejor técnica para cuantificar la grasa hepática, pero es muy costosa. Los paneles serológicos de fibrosis (APRI, ELF) tienen en general un alto valor predictivo negativo para el diagnóstico de fibrosis avanzada y son útiles para la exclusión de enfermedad avanzada, teniendo una menor utilidad en estadios iniciales de

fibrosis. La elastografía de transición tiene más precisión diagnóstica para estadios avanzados de fibrosis (F3-F4) que iniciales (F1-2). Los puntos de corte para la estatificación de la fibrosis hepática en la EHA son variables. Por lo general, valores superiores a 10 kPa sugieren F3 y valores superiores a 13 kPa sugieren la existencia de F4 o cirrosis hepática.

Pronóstico y tratamiento

El pronóstico de la esteatohepatitis alcohólica depende del grado de fibrosis hepática y de la continuidad de la ingesta de alcohol tras el diagnóstico inicial. Así, mientras los pacientes con fibrosis leve-moderada pueden permanecer asintomáticos durante décadas sin un aumento significativo de la mortalidad, aquellos que presentan fibrosis avanzada tienen una sobrevida disminuida debido al riesgo de progresar a HA, cirrosis y hepatocarcinoma. Asimismo, independientemente del grado de fibrosis, el consumo continuado de alcohol influye negativamente en la supervivencia de estos pacientes. El único tratamiento de probada eficacia en la EHA precoz y en las fases compensadas es la abstinencia alcohólica. Se aconseja tratar a estos pacientes con equipos multidisciplinares que incluyan un especialista en adicciones. Se recomienda seguir terapia conductual e intervenciones motivacionales. Es importante identificar cofactores que hayan contribuido al alcoholismo, como la depresión, la ansiedad, el dolor crónico o el estrés postraumático. En estos casos se recomienda una consulta psiquiátrica. En los pacientes con riesgo de síndrome de abstinencia, se recomienda la deshabituación alcohólica en unidades especializadas. Existen pocos estudios sobre la eficacia de los tratamientos farmacológicos para prevenir la recaída en los pacientes con EHA. El baclofeno previene la recaída en la cirrosis alcohólica, y no existen estudios sobre la eficacia y la seguridad de la naltrexona y el acamprosato. El disulfiram, un fármaco muy utilizado como aversivo en pacientes alcohólicos, está contraindicado en los pacientes con EHA avanzada, debido a su alta hepatotoxicidad.

No existen tratamientos farmacológicos aprobados que atenúen la progresión de la enfermedad o que reviertan el grado de fibrosis hepática. Algunos ensayos clínicos realizados en pacientes con EHA precoz han obtenido resultados prometedores (p. ej., *N*-acetilcisteína, antagonistas de

los receptores de la angiotensina o S-adenosil-metionina). Sin embargo, los resultados no han sido confirmados, y no existe consenso sobre su indicación en estos pacientes. Mientras las lesiones de la esteatohepatitis y la fibrosis moderada son probablemente reversibles tras la abstinencia prolongada, es posible que en la cirrosis compensada con bandas amplias de colágeno y nódulos de regeneración permanezcan a pesar de la abstinencia. Son necesarios estudios clínico-histológicos para determinar el punto de no retorno de la fibrosis hepática avanzada y los factores que modulan la reversibilidad de la fibrosis.

Hepatitis alcohólica

Concepto

El término HA define una entidad clínico-patológica caracterizada por el rápido desarrollo de ictericia y signos de insuficiencia hepatocelular junto con descompensaciones como ascitis y encefalopatía en pacientes con EHA subyacente y un consumo continuado de alcohol.

Cuadro clínico

Esta entidad clínica se presenta en alcohólicos crónicos que desarrollan en pocas semanas un cuadro clínico caracterizado por ictericia, coluria, astenia, anorexia, dolor abdominal variable y, en ocasiones, fiebre y otros signos de inflamación sistémica, como taquicardia o taquipnea. Por lo general, los pacientes presentan descompensaciones clínicas, como ascitis, y pueden también presentar encefalopatía hepática, que conlleva un mal pronóstico. En ocasiones, la HA pasa desapercibida cuando el paciente presenta un cuadro de hemorragia digestiva y no se realiza una anamnesis cuidadosa del consumo del alcohol.

La palpación del abdomen suele revelar una hepatomegalia dolorosa. El resto de la exploración muestra, a menudo, otros estigmas de alcoholismo, como hipertrofia parotídea, neuropatía periférica, lengua carencial e, incluso, estigmas de hábito cirrótico. Es frecuente la sarcopenia y la desnutrición en muchos pacientes. Los exámenes biológicos revelan signos de insuficiencia hepatocelular (INR elevado y disminución de la albumina sérica) y elevación de la bilirrubina total mayor de 3 mg/dL (por lo general, superior a 10 mg/dL), con transaminasas elevadas, que rara vez sobrepasan las 300 U/L. La AST es superior a la ALT, con cociente AST/ALT habitualmente mayor de 2. La GGT suele estar muy elevada. Los pacientes suelen presentar anemia macrocítica, que es secundaria al alcoholismo y a carencias nutritivas. En la HA se observan con frecuencia trombocitopenia y leucocitosis. En estos casos hay que descartar una infección concomitante, aunque en ocasiones se debe a una inflamación estéril y no puede documentarse una infección en el ingreso. La presencia de fallo renal

es frecuente en estos pacientes. En los casos más graves, el paciente presenta fallo renal progresivo, deterioro de la función hepática y fallo multiorgánico, que cursa con una elevada mortalidad. En estos casos, los pacientes suelen presentar una sepsis secundaria a infecciones bacterianas. Los pacientes tratados con corticosteroides también tienen una prevalencia elevada de infecciones fúngicas graves.

Las manifestaciones clínicas de la HA sugieren a veces un abdomen agudo, como una colecistitis, una colangitis o un absceso hepático. En otras ocasiones, la HA se manifiesta como una colestasis muy intensa, de instauración brusca, que simula una etiología obstructiva, lo que puede dificultar el diagnóstico. En ocasiones predominan las manifestaciones propias de una hepatopatía crónica, particularmente las que son consecuencia de una hipertensión portal, como ascitis, hemorragia digestiva por varices esofágicas y encefalopatía. La mayoría de estos pacientes presentan una cirrosis subyacente, aunque algunos pueden presentar hipertensión portal debido al acúmulo masivo de fibrosis perihepatocitaria sin cirrosis subyacente. Estos pacientes tienen un mejor pronóstico si sobreviven al episodio inicial de la enfermedad. En raras ocasiones la HA puede asociarse a esteatosis masiva, hemólisis e hiperlipemia transitoria, lo que constituye el *síndrome de Zieve.*

Diagnóstico

En la mayoría de los pacientes, la HA se diagnostica basándose en criterios clínicos y analíticos, como se describe en el apartado anterior. Sin embargo, algunos pacientes no admiten el hábito alcohólico debido al estigma social y la etiología alcohólica puede sospecharse por los familiares cercanos o mediante marcadores bioquímicos que sugieren consumo continuado de alcohol (aumento de la GGT, la AST mayor que la ALT, aumento del volumen corpuscular medio, etc.). Los biomarcadores de ingesta alcohólica reciente (alcohol en la sangre o metabolitos del alcohol en la orina) pueden ser negativos debido a que muchos pacientes han dejado de beber los últimos días por la gravedad del cuadro clínico. Las pruebas de imagen suelen demostrar hepatomegalia, signos de esteatosis y, en muchos pacientes, signos de cirrosis e hipertensión portal. En algunos pacientes jóvenes con hepatomegalia masiva, las pruebas de imagen pueden sugerir

un hígado seudotumoral, el cual puede revertir tras la abstinencia. En los pacientes con un cuadro clínico y analítico típico sin ningún factor de confusión (p. ej., sospecha de hepatotoxicidad, analítica atípica, sospecha de metástasis hepáticas, ingesta reciente de cocaína o hipotensión reciente, etc.), el diagnóstico clínico parece suficiente y se establece el diagnóstico de *HA probable.* En los pacientes con factores de confusión, se recomienda realizar una biopsia transyugular si está disponible en el centro. Si no puede realizarse, el diagnóstico será de *HA posible.* En los casos de confirmación histológica, se considera el diagnóstico de *HA definitiva.* Los típicos hallazgos histológicos comprenden infiltración variable de grasa, balonamiento hepatocelular, cuerpos de Mallory-Denk, fibrosis perihepatocitaria masiva y bilurrubinostasis. Además, suele haber infiltración por neutrófilos y, en algunos pacientes, existen megamitocondrias. Estos parámetros combinados permiten establecer el pronóstico mediante la *Alcoholic Hepatitis Histological Score* (AHHS).

Pronóstico

La HA presenta una elevada mortalidad a corto plazo (15%-50%). En España, la mortalidad está entre el 20% y el 30%, mientras que en otros países, como México o la India, puede sobrepasar el 50%. Existen varios índices pronósticos que predicen la mortalidad, como el factor discriminante de Maddrey, el índice *age, bilirubin, INR, creatinine* (ABIC), el índice de Glasgow o el *model for end-stage liver disease* (MELD). En la actualidad se recomienda utilizar un índice de MELD mayor de 20 para establecer el criterio de HA grave. En los pacientes tratados con corticosteroides, el índice de Lille, que se basa en los cambios de la bilirrubina sérica en 1 semana, predice la respuesta al tratamiento y el pronóstico a corto plazo. Otros factores pronósticos son la presencia de encefalopatía, fallo renal o signos de inflamación sistémica al ingreso. Las lesiones histológicas en el ingreso, como se ha indicado en el apartado anterior, también confieren información pronóstica. Así, la presencia de cirrosis y el grado de colestasis son factores negativos, mientras que la infiltración neutrofílica y la presencia de megamitocondrias confieren un mejor pronóstico. A medio-largo plazo, en los pacientes que sobreviven al

episodio agudo, el factor pronóstico más importante es la abstinencia prolongada al alcohol.

Tratamiento

Abstinencia

Debido a que es el factor pronóstico más importante a largo plazo, el primer objetivo en estos pacientes es la consecución de una abstinencia prolongada. Los pacientes con intentos fallidos de rehabilitación previa y los más jóvenes tienen un peor pronóstico. Es importante realizar una visita por un especialista en adicciones de manera precoz, e insistir al paciente y a su familia en los beneficios de una terapia continuada. Se recomienda iniciar el tratamiento de deshabituación alcohólica durante la hospitalización para seguir en régimen ambulatorio durante al menos 2 años. El uso de fármacos para prevenir recaídas puede ser peligroso debido a su potencial hepatotoxicidad. En este sentido, el uso de disulfiram está contraindicado. En algunos casos, el baclofeno puede prevenir el deseo incontrolado de beber *(craving).*

Medidas generales

En el tratamiento de la HA es fundamental aplicar de manera precoz, sobre todo en las formas graves que requieren hospitalización, una serie de medidas de carácter general que por sí solas permiten reducir sensiblemente la mortalidad inmediata de estos pacientes (fig. 39-4). A menudo, los pacientes afectados por una HA ingresan con signos acusados de deshidratación y desnutrición. La rehidratación, la corrección de los trastornos electrolíticos y el aporte calórico suficiente son capaces de mejorar notablemente el estado general del paciente. También es importante el tratamiento adecuado de las infecciones y de otras complicaciones (ascitis, encefalopatía y hemorragia digestiva) muy frecuentes en estos pacientes. Es conveniente administrar vitamina K, así como preparados polivitamínicos del complejo B, en particular tiamina, niacina y fosfato de piridoxal. Por último, se debe prevenir y tratar el síndrome de abstinencia, evitando en lo posible el uso de benzodiazepinas por el riesgo de inducir encefalopatía grave.

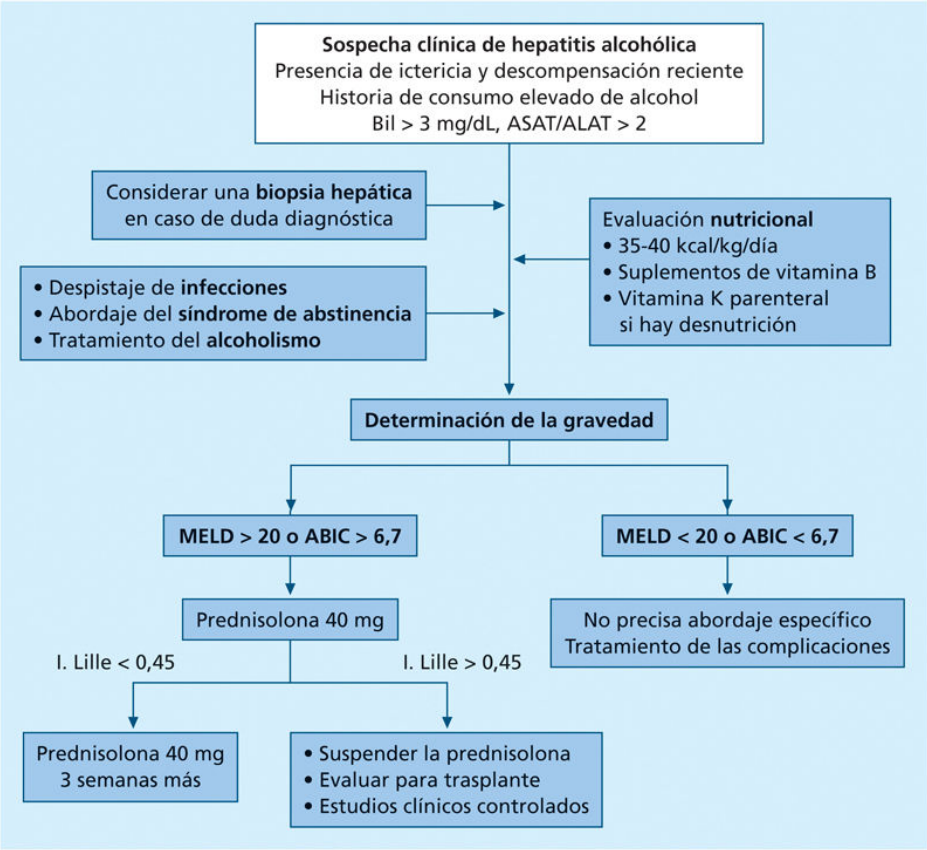


FIGURA 39-4 Algoritmo para el abordaje de pacientes con hepatitis alcohólica.

Tratamiento específico

En la actualidad, el único tratamiento que de manera consistente aumenta la sobrevida a 1 mes en los pacientes con una HA grave, definida por un índice de MELD > 20, son los glucocorticoides. Se recomienda prednisolona 40 mg durante 4 semanas, seguido de una pauta descendente durante otras 2 semanas (20 y 10 mg/día, respectivamente). La existencia de sepsis, hemorragia digestiva activa y diabetes descontrolada es una posible contraindicación para el inicio de terapia con glucocorticoides. También es importante evaluar la respuesta inicial, ya que los pacientes en los que no se observa una disminución de la cifra de bilirrubina a los 7 días (índice de Lille) no suelen responder y, en ellos, la prolongación del tratamiento sólo favorece las complicaciones, especialmente las infecciones. Asimismo, es conveniente que estos pacientes consuman al menos 30 kcal/kg y 1-1,5 g/kg de proteínas al día. Para ello debe administrarse suplementos nutricionales

y, en caso necesario, instaurarse una pauta de nutrición enteral o parenteral. Otro tratamiento que se consideraba beneficioso, como la pentoxifilina, no ha mostrado eficacia en mejorar la sobrevida en estudios recientes, por lo que no se recomienda en la actualidad. Otros fármacos capaces de inhibir el TNF-α (infliximab, etanercept) han sido abandonados por la elevada incidencia de efectos adversos graves, incluso mortales, especialmente sepsis. Diferentes antioxidantes, entre los que destaca la *N*-acetilcisteína, también se han propuesto como coadyuvantes de los glucocorticoides. Sistemas artificiales de soporte hepático, como el sistema de recirculación con adsorbentes moleculares, que consiste básicamente en una diálisis de la sangre frente a una solución de albúmina, se han utilizado en series cortas de pacientes. Existen resultados preliminares prometedores en terapias como el trasplante fecal o el uso de factores de crecimiento granulocítico (G-CSF).

Aunque tradicionalmente se consideraba que los pacientes con EHA descompensada requerían 6 meses de abstinencia para ser considerados candidatos a trasplante hepático, estudios recientes demuestran que el trasplante hepático precoz en pacientes con HA grave que no responden a terapia médica aumenta considerablemente la sobrevida. Estos pacientes han de ser seleccionados muy cuidadosamente y representan menos de un 5% de los posibles candidatos. Esta indicación está siendo aceptada cada vez por un mayor número de centros, en especial en pacientes jóvenes, en los cuales la HA representa la primera descompensación de una hepatopatía silente.

Cirrosis hepática alcohólica

La cirrosis hepática alcohólica presenta similares manifestaciones clínicas que la cirrosis de otra etiología, junto con alteraciones ligadas al alcoholismo. En este sentido son más evidentes los signos de desnutrición e hipovitaminosis, la hipertrofia parotídea y la retracción palmar de Dupuytren, así como las manifestaciones extrahepáticas de alcoholismo crónico, como polineuropatía periférica, lesión neurológica central, trastornos de conducta, así como cuadros delirantes indicativos de un síndrome de abstinencia.

La evolución de la cirrosis alcohólica es variable, pero, en general, la supervivencia depende del abandono del consumo de bebidas alcohólicas. Actualmente existen suficientes estudios que demuestran una mayor supervivencia y un retraso en la aparición de complicaciones en los pacientes con cirrosis que dejan de beber. En los que presentan un rápido empeoramiento de su estado general tras un período de estabilidad debe considerarse la posibilidad de que hayan desarrollado una recaída del alcoholismo, o bien que hayan desarrollado un carcinoma hepatocelular.

Los signos de mal pronóstico son el incremento de la ictericia en ausencia de una obstrucción extrahepática o de una HA, la presencia de ascitis refractaria al tratamiento diurético, el desarrollo de una encefalopatía, la hemorragia digestiva por rotura de varices esofagogástricas y la aparición de un síndrome hepatorrenal. En los pacientes que consiguen el abandono permanente del consumo de alcohol, es frecuente recompensar la cirrosis con normalización de la disfunción sintética y la desaparición progresiva de las complicaciones de la hipertensión portal. La cirrosis hepática compensada en un paciente que no presenta episodios de HA y se mantiene abstinente tiene una supervivencia acumulada media relativamente prolongada, que puede llegar a ser de casi 10 años.

Además de la consecución de la abstinencia mantenida, el tratamiento de la cirrosis consiste fundamentalmente en la prevención y el tratamiento de sus complicaciones. Algunos estudios han ensayado fármacos como la *S*-adenosilmetionina y la colchicina, pero los resultados no son concluyentes y

no están recomendados. Se recomienda hacer un cribado del hepatocarcinoma mediante pruebas de imagen cada 6 meses. El hábito tabáquico, muy frecuente en estos pacientes, aumenta el riesgo de desarrollo de carcinoma hepatocelular. Desgraciadamente, los tumores en estos pacientes suelen ser diagnosticados en fases más avanzadas, lo que dificulta la aplicación de terapias curativas, como la resección o el trasplante hepático.

El trasplante hepático es una opción terapéutica que hay que tener en cuenta en el tratamiento de la cirrosis alcohólica avanzada. Después de muchos años de controversia, la cirrosis alcohólica está bien aceptada como una de las indicaciones de trasplante hepático y, de hecho, se ha convertido en la causa más frecuente de trasplante en muchos países tras las mejorías en el tratamiento de las hepatitis víricas. La indicación de trasplante hepático en estos pacientes suele establecerse una vez transcurrido un período de abstinencia de al menos 6 meses y en los pacientes que tengan consciencia clara de su dependencia del alcohol y un buen soporte sociofamiliar. Con una buena selección, la supervivencia al año de estos pacientes es de alrededor del 80%, similar a la de la cirrosis de otra etiología, con una tasa de recidiva de la ingesta de alcohol, al menos significativa, relativamente baja. La causa más importante de mortalidad en pacientes trasplantados son el cáncer orofaríngeo o de pulmón y las complicaciones cardiovasculares. Por tanto, es importante que estos pacientes eviten el sobrepeso y no fumen cigarrillos, lo que es muy común en esta población.

Bibliografía especial

European Association for the Study of the Liver EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease. *J Hepatol*. 2018;69:154–181.

Mathurin P, Moreno C, Samuel D, Dumortier J, Salleron J. Early liver transplantation for severe alcoholic hepatitis. *N Engl J Med*. 2011;365:1790–1800.

Seitz HK, Bataller R, Cortez-Pinto H, Gao B, Gual A, Lackner C, et al. Alcoholic liver disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:16.

Singal AK, Bataller R, Ahn J, Kamath PS, Shah VH. ACG Clinical Guideline: Alcoholic Liver Disease. *Am J Gastroenterol*. 2018;113:175–194.

Thursz MR, Richardson P, Allison M, Austin A, Bowers M, Day CP, et al. Prednisolone o rpentoxifylline for alcoholic hepatitis. *N Engl J Med*. 2015;372:1619–1628.

40

Enfermedad hepática por depósito de grasa

J. Crespo García

I. Graupera GarcÍa-Milà

Introducción

La enfermedad hepática por depósito de grasa (EHDG) se define por la presencia de un acúmulo de ácidos grasos en los hepatocitos conocido como esteatosis hepática. La EHDG engloba un amplio espectro de lesiones, como la esteatosis simple cuando sólo hay grasa sin lesión hepatocitaria, la esteatohepatitis cuando la esteatosis se compaña de lesión hepática en forma de balonización de los hepatocitos e infiltrado inflamatorio lobulillar, la fibrosis cuando aparecen depósitos de fibra intrahepática y, finalmente, la cirrosis cuando el depósito de fibra provoca una desestructuración de la arquitectura hepática formando nódulos de regeneración con o sin esteatohepatitis. La causa más frecuente de EHDG es la asociada al síndrome metabólico, pero otras causas importantes de esteatosis secundaria que hay que descartar son la presencia de fármacos esteatogénicos, enfermedades metabólicas o trastornos genéticos, entre otros. Aunque la asociación existente entre obesidad y diabetes mellitus de tipo 2 (DM2) con la presencia de esteatosis hepática se conoce desde principios del siglo pasado, no es hasta 1980 cuando aparecen las primeras referencias a una forma de esteatohepatitis que, aunque remeda a la que presentan los pacientes con consumo de alcohol, aparece en sujetos sin este antecedente. Desde entonces, la prevalencia de la EHDG ha experimentado un crecimiento exponencial en los países desarrollados, en paralelo a la epidemia de obesidad y de síndrome metabólico. Según la Organización Mundial de la Salud, en el año 2016, más de 1.900 millones de adultos tenían sobrepeso, y de ellos, 650 millones tenían obesidad. Un dato incluso más preocupante es que 41 millones de niños menores de 5 años tenían sobrepeso u obesidad, y esa cifra aumentaba a 340 millones en la franja de 5-19 años de edad. De forma paralela, la prevalencia de diabetes mellitus está creciendo a nivel mundial y se sitúa en el 12,3% en los adultos y el 25,9% en los mayores de 69 años, y es especialmente llamativo el incremento en la incidencia en los niños con obesidad infantil. Estos datos ponen de manifiesto un problema global de salud pública que se traduce en un aumento en la incidencia de la patología crónica asociada a la obesidad, y la EHDG es el reflejo de esta en el hígado.

Epidemiología

Incidencia y prevalencia en la población general

La EHDG se ha establecido como la primera causa de hepatopatía en el mundo occidental, con una prevalencia global en torno al 25% en la población general. La prevalencia varía según las diferentes regiones del mundo, y es mayor en Sudamérica y en el sur respecto al norte de Europa; se observan además diferencias raciales, y es más frecuente entre los blancos de origen hispano. Todos los estudios epidemiológicos realizados en diferentes países coinciden en que existe un aumento significativo de la prevalencia en los últimos 20 años. Existen pocos estudios sobre la incidencia de la EHDG. En Japón, se han publicado tasas de incidencia de 31 a 86 nuevos casos por 1.000 personas/año. En Europa, el Reino Unido ha registrado incidencias de 29 casos por 1.000 personas/año, e Italia, de 19 por 1.000 personas/año. Aunque menor, la prevalencia de la EHDG en los pacientes no obesos no es despreciable y se estima que es del 7% en EE. UU., posiblemente asociada a polimorfismos genéticos. Del total de pacientes con EHDG, un 10%-20% presentan una lesión compatible con esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) y un 2% con cirrosis, lo que representa una prevalencia de esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) del 3%-5% a nivel global. Por otro lado, la indicación de trasplante hepático asociado a EHDG se ha triplicado en la última década en EE. UU., y se estima que en 2020 será la primera causa de trasplante en ese país.

Prevalencia en diferentes grupos de riesgo

La fisiopatología de la EHDG está íntimamente asociada a la obesidad, la resistencia a la insulina (RI) y el síndrome metabólico, por lo que no es de extrañar que la prevalencia aumente considerablemente en pacientes con síndrome metabólico. Los factores de riesgo asociados al desarrollo de EHDG se resumen en el cuadro 40-1. La obesidad central constituye un predictor de esteatosis, y tanto el IMC como el perímetro abdominal y el

grado de adiposidad visceral han demostrado tener una relación directamente proporcional con la presencia de EHDG. Más del 90% de los obesos mórbidos presentan EHDG, y esta afectación es en forma de esteatohepatitis en un tercio de los casos y de cirrosis en un 5%-10%. En los diabéticos de tipo 2 (DM2), la prevalencia puede llegar hasta el 70%, mientras que el riesgo de presentar RI en los pacientes con EHDG es 9 veces mayor que el de la población general. Por otro lado, es frecuente en la EHDG la presencia de dislipemia aterogénica. En los últimos años se ha descrito la asociación entre EHDG y otros factores de riesgo independientes de los factores clásicos de riesgo cardiovascular anteriormente mencionados.

Cuadro 40-1 Factores de riesgo para el desarrollo de enfermedad hepática por depósito de grasa de causa no alcohólica

Factores de riesgo clásicos

Obesidad
Dislipemia
Resistencia a la insulina/diabetes mellitus de tipo 2
Síndrome metabólico

Factores de riesgo emergentes

Síndrome de apnea-hipopnea del sueño
Síndrome del ovario poliquístico
Hipotiroidismo
Hipogonadismo
Hipopituitarismo

Modificado de Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehk AM, Brunt EM, Cusi K, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American

Gastroenterological Association. Hepatology 2012; 55(6):2005-23. © 2012 AASLD.

Etiopatogenia

El acúmulo de grasa intrahepatocitario, en forma predominantemente de triglicéridos, es la piedra angular de la EHDG y, por lo general, tiene un curso benigno. En menos de un 25% de los casos, este depósito se va a acompañar de un grado variable de inflamación y daño hepatocelular, con el consiguiente riesgo de fibrosis y de progresión de la enfermedad hepática. Por qué unos casos progresan a formas más graves y otros permanecen estables en forma de esteatosis simple es desconocido. Clásicamente se ha aceptado la *teoría del doble impacto*, según la cual la enfermedad seguiría dos etapas: una inicial, con un acúmulo excesivo de triglicéridos en el hepatocito que supondría el desarrollo de la esteatosis; y, tras esto, una segunda noxa, responsable del desarrollo de inflamación y daño celular y, por lo tanto, de EHNA. De este modo, el diferente espectro de lesiones dentro de la EHDG se explica de un modo secuencial dentro de la historia natural de una única enfermedad. En la actualidad es más aceptada la *teoría de impactos múltiples paralelos*, en la cual se postula que la inflamación y el daño hepatocelular pueden llegar a preceder al desarrollo de esteatosis en el tiempo, respondiendo este hecho a la aparición de múltiples noxas, procedentes fundamentalmente de dos lugares: el intestino y el tejido adiposo.

Desarrollo de la esteatosis hepática

La forma principal de almacenamiento de lípidos en el hepatocito es en forma de triglicéridos, que se sintetizan a partir de ácidos grasos libres. Sin embargo, la esteatosis hepática puede deberse también al acúmulo de otros lípidos. La acumulación de triglicéridos depende de la disponibilidad de ácidos grasos (AG) libres en el hepatocito, que proceden de tres fuentes. La primera y mayoritaria proviene de ácidos grasos plasmáticos no esterificados, que a su vez derivan de la lipólisis del tejido adiposo. Cuando la capacidad de almacenamiento del tejido adiposo se sobrepasa, situación que se observa frecuentemente en la obesidad, se produce un aumento en la movilización de ácidos grasos libres hacia el torrente sanguíneo que van

hacia el hígado. Esta situación se puede ver agravada en los casos de RI, pues la insulina es la encargada de inhibir la lipólisis en el adipocito. La segunda fuente de ácidos grasos libres proviene de la lipogénesis *de novo* intrahepatocitaria, origen del 5% de los triglicéridos hepáticos en condiciones normales. Recientemente se ha demostrado que el hiperinsulinismo provoca un aumento de lipogénesis *de novo* en los pacientes con EHDG, lo que supone la fuente del 25% de AG en este contexto. Por último, un 15% de los ácidos grasos proceden directamente de la dieta.

Estos ácidos grasos libres van a seguir tres rutas en el hepatocito: 1) oxidación mitocondrial; 2) síntesis de triglicéridos y almacenamiento en forma de vacuolas lipídicas, y 3) acoplamiento y eliminación como VLDL (lipoproteínas de muy baja densidad, por sus siglas en inglés). Por lo tanto, los mecanismos subyacentes al desarrollo de hígado graso pueden responder no sólo a un aumento en las diferentes fuentes de aporte de ácidos grasos libres en el hepatocito, sino también a una disminución en su oxidación mitocondrial o en su eliminación en forma de VLDL. A pesar de representar la forma predominante de almacenamiento de grasa, los triglicéridos han demostrado tener un efecto citoprotector, al contrario de otros lípidos, como el colesterol o los ácidos grasos libres, que al metabolizarse pueden dar lugar a especies lipotóxicas.

La dieta como factor esteatogénico

El tipo de dieta juega un papel importante en el desarrollo de EHDG. Las dietas hipercalóricas se asocian a hipertrofia del tejido adiposo y a la resistencia a la insulina, favoreciendo la esteatosis hepática. Por otro lado, las dietas ricas en fructosa suponen un riesgo añadido, dado que la fructosa se absorbe a nivel intestinal a través de la circulación portal y llega al hígado, donde estimula directamente la lipogénesis *de novo.* Además, la fructosa inhibe la producción y secreción de adiponectina, promoviendo la resistencia a la insulina. Por último, las dietas ricas en ácidos grasos monoinsaturados estimulan la obesidad y la esteatosis hepática, mientras que las que presentan ácidos grasos poliinsaturados promueven la sensibilización a la insulina.

Mediadores de lesión hepática de origen intestinal

La microbiota intestinal desempeña un papel clave tanto en la obesidad como en el síndrome metabólico. Sus interacciones con el sistema inmune a nivel intestinal son claves en el metabolismo energético, en el almacenamiento de grasa y en los fenómenos de inflamación sistémica asociados a la obesidad que conllevan el desarrollo de RI. Así, se ha comprobado cómo cambios en la composición habitual del microbioma intestinal, conocidos como *disbiosis*, se relacionan con el desarrollo de EHNA. La disbiosis modifica la absorción de algunos nutrientes y su metabolismo y, además, aumenta la permeabilidad de la pared intestinal, favoreciendo la traslocación de diferentes componentes bacterianos. De este modo se produce una endotoxinemia secundaria al aumento plasmático de lipopolisacárido (LPS) de origen endoluminal. Tanto las dietas ricas en grasa como en fructosa se han relacionado con un aumento en la concentración plasmática de LPS, que es reconocido por el sistema inmune innato a través de sus receptores de tipo *toll* (TLR), concretamente el TLR4. La activación de la vía de señalización dependiente de TLR4 conlleva una respuesta inflamatoria que se asocia tanto al desarrollo de RI como de EHNA.

Mediadores de lesión hepática originados en el tejido adiposo

La RI es un elemento clave en la patogenia de la esteatosis, pero el aumento en los depósitos de grasa hepatocitaria también es capaz de promover RI, y se genera de este modo un círculo vicioso. La expansión del tejido adiposo que tiene lugar en la obesidad, fundamentalmente el visceral, se acompaña de hipoxia y estrés oxidativo, lo que se asocia a una infiltración de células inflamatorias en el tejido adiposo promoviendo un estado proinflamatorio crónico de bajo grado en este tejido. En este contexto, el tejido adiposo visceral se comporta como un órgano metabólicamente activo con actividad endocrina y paracrina que secreta citocinas proinflamatorias, característicamente IL-6 y TNF-α. Además, en el paciente obeso se produce

una desregulación en la liberación de diferentes péptidos bioactivos conocidos como *adipoquinas*, que regulan la homeostasis dentro de este tejido y pueden actuar a distancia a nivel hepático. Así, existe una disminución de las adipoquinas con efecto antiinflamatorio, como la adiponectina, mientras que se produce un aumento de la secreción de leptina. La leptina desencadena una respuesta proinflamatoria y profibrogénica a través de su interacción con diferentes elementos de la inmunidad innata y adaptativa, además de ejercer un efecto anorexizante. Sin embargo, en el paciente obeso, los niveles permanentemente elevados de leptina acaban condicionando una resistencia a esta hormona a nivel del sistema nervioso central, y se pierde este efecto sobre el apetito.

Factores genéticos

La asociación entre un polimorfismo (SNP) en el gen *patatin-like phospholipase domain containing 3 (PNPLA3)* y la EHDG se estableció mediante un *genome wide association study* (GWAS) realizado en más de 2.100 pacientes de diferentes etnias. Este SNP se asocia con la presencia de EHDG y su gravedad de manera independiente a la coexistencia de obesidad o síndrome metabólico. Además, se encuentra más frecuentemente representado en la población hispana, lo que explica las diferencias étnicas de prevalencia. Existen otras asociaciones genéticas relevantes que implican diferentes mecanismos patogénicos, como genes implicados con la secreción de VLDL (TM6SF2), con la resistencia a la insulina (IRS-1 y ENPP-1), con el estrés oxidativo (SOD2), con el ciclo celular (CDKN1A), con la fibrosis (KLF6) y con el metabolismo de ácidos grasos (DGAT2, FADS1).

Fibrogénesis en la EHDG

La oxidación de los ácidos grasos puede producir especies reactivas de oxigeno que provocan daño celular. En condiciones normales, las células disponen de una serie de mecanismos compensadores que neutralizan el estrés oxidativo, pero en la EHDG estos mecanismos se ven saturados y aparece daño como consecuencia de la peroxidación lipídica y la activación de las vías inflamatorias que causan disfunción mitocondrial. El daño

hepatocitario, junto con la presencia de lípidos tóxicos y las señales que provienen del tejido adiposo e intestinal (LPS), activa las células inflamatorias hepáticas, los macrófagos hepáticos (células de Kupffer), que, a su vez, enviarán señales mediante citocinas y activarán las células estrelladas hepáticas. Las células estrelladas son los fibroblastos hepáticos encargados de la síntesis de fibras de colágeno como mecanismo de reparación ante un daño tisular. Ante la presencia de un daño celular persistente se activarán de manera crónica, sustituyendo el parénquima normal hepático por fibras de colágeno que distorsionarán de manera progresiva la arquitectura normal del hígado hasta llegar a la cirrosis.

Anatomía patológica

El diagnóstico histológico de EHDG requiere la presencia de un acúmulo anómalo de triglicéridos en el hígado sin que exista un consumo de alcohol que lo justifique. Este acúmulo debe suponer al menos un 5% del parénquima hepático y se manifiesta generalmente en forma de esteatosis macrovesicular, con una o varias vesículas de grasa en el citoplasma del hepatocito que harán desplazarse al núcleo periféricamente. Aunque con menor frecuencia, la esteatosis puede presentarse ocasionalmente en forma de microvesículas dispersas por el citoplasma, lo que tiene implicaciones pronósticas, pues se asocia con un mayor grado de lesión histológica. En estadios iniciales, los hepatocitos afectados tienden a concentrarse alrededor de la vena centrolobulillar (zona 3). En estadios avanzados, la afectación suele ser panacinar.

La presencia de esteatosis sin lesión hepatocelular se conoce como *esteatosis simple.* Por el contrario, la inflamación lobulillar o portal y la afectación hepatocitaria generalmente en forma de balonización son los hallazgos histológicos característicos de la esteatohepatitis. La degeneración balonizante es consecuencia de la lesión celular secundaria a estrés oxidativo, que conlleva rotura de los microtúbulos y la consiguiente pérdida de la estructura normal del citoesqueleto. Por este motivo, los hepatocitos aparecen agrandados, con núcleo hipercromático y citoplasma de aspecto floculado, pálido y con bordes irregulares. Son frecuentes otros hallazgos, como la presencia de megamitocondrias, cuerpos de Mallory-Denk o hepatocitos apoptóticos. La inflamación es más prominente a nivel lobulillar que portal y tiene un componente mixto, con predominio generalmente de mononucleares y agregados de células de Kupffer, los macrófagos hepáticos. Estas últimas están íntimamente implicadas en la progresión de la fibrosis. Ocasionalmente pueden aparecer también polimorfonucleares, aunque, si su presencia es muy prominente, se debe investigar la etiología alcohólica. Hasta en casi la mitad de los casos de EHNA se aprecian depósitos de hierro de carácter leve.

El patrón de distribución de la fibrosis es inicialmente perisinusoidal, localizado en la zona 3, con un patrón denominado *pericelular.* Cabe

destacar que, a medida que la enfermedad avanza, la fibrosis perisinusoidal puede desaparecer, así como el infiltrado inflamatorio o la esteatosis, con lo que es posible encontrar pacientes con cirrosis sin esteatosis o con leve esteatosis sin signos de esteatohepatitis, lo que puede dificultar el diagnóstico. Clásicamente, estos pacientes han sido catalogados como pacientes con cirrosis criptogénica, pero actualmente se presume que pacientes con factores de síndrome metabólico de larga duración pueden corresponder a pacientes con cirrosis por EHDG.

Brunt definió y graduó los criterios histológicos presentes en la EHDG y, posteriormente, Kleiner propuso un sistema de clasificación histológica de actividad mediante el cual poder establecer el diagnóstico de EHNA (fig. 40-1 y tabla 40-1).

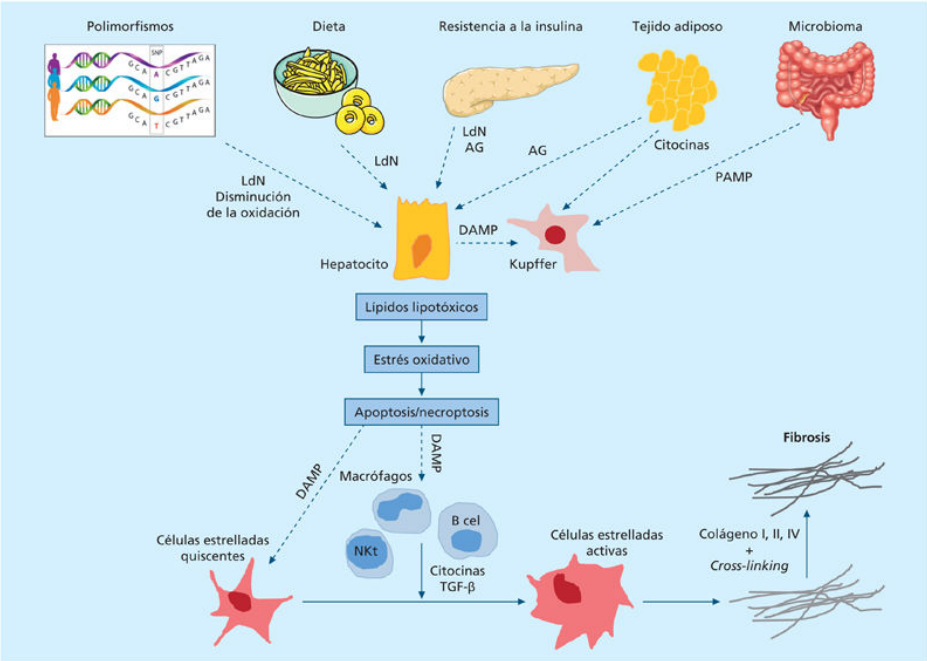


FIGURA 40-1 Esquema de los posibles mecanismos patogénicos de la enfermedad hepática por depósito de grasa de causa no alcohólica. AG: ácidos grasos; DAMP: patrones moleculares asociados a peligro; LdN: lipogénsis de novo; PAMP: patrones moleculares asociados a patógenos; TGF-β: factor de crecimiento transformante beta.

Tabla 40-1

Criterios de puntuación y clasificación histológicas de actividad de Brunt y Kleiner

Clasificación de hallazgos histológicos de Brunt	
Grado de esteatosis	**Puntuación**
Afecta a menos del 5% de los hepatocitos	0
Entre el 5% y el 33%	1
Entre el 33% y el 66%	2
Superior al 66% de los hepatocitos	3
Grado de inflamación lobular	
Ningún foco	0
< 2 focos por campo × 200	1
2-4 focos por campo × 200	2
> 4 focos por campo × 200	3
Grado de balonización hepatocitaria	
Ninguna	0
Pocos hepatocitos balonizados	1
Balonización prominente	2
Índice de actividad de EHDG de Kleiner	
0-2 puntos	Descartar el diagnóstico de EHNA
3-4 puntos	Diagnóstico posible o *borderline*
5-8 puntos	Diagnóstico definitivo

Tomado de Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology 2005;41(6):1313-21. © 2005 AASLD.

Cuadro clínico

La EHDG es generalmente asintomática, incluso en fases avanzadas. En estos casos generalmente se llega al diagnóstico ante un hallazgo casual analítico dentro de un examen de salud, o bien mediante la detección de esteatosis en una prueba de imagen hecha con otro fin. De existir sintomatología, esta es por lo general leve e inespecífica, y son frecuentes la astenia y las molestias abdominales, especialmente en el hipocondrio derecho. El hallazgo más frecuente en la exploración física es la hepatomegalia. En los pacientes con una enfermedad avanzada se pueden encontrar estigmas de hepatopatía crónica, mientras que la esplenomegalia o la ascitis aparecen cuando hay cirrosis con hipertensión portal.

Historia natural y pronóstico

Aproximadamente un 10%-25% de los pacientes con esteatosis simple presentarán esteatohepatitis, y de estos, un 20%-25% desarrollarán fibrosis que puede evolucionar a cirrosis, aunque esta progresión tiene un curso evolutivo lento. La progresión esperada de la fibrosis en la EHDG es de un estadio de fibrosis a otro en un plazo de 6-15 años. Aproximadamente un 20% de los casos de EHNA presentan una progresión más rápida, lo que se asocia con RI, hipertensión, obesidad central o edad avanzada. Sin embargo, el mejor predictor evolutivo de la enfermedad es la presencia de fibrosis.

En general, los pacientes con EHDG tienen una mortalidad a los 15 años un 34%-69% mayor que la población general, sobre todo en relación con la alta carga de comorbilidad cardiovascular que presentan. De hecho, la principal causa de muerte en los pacientes con EHDG en fases iniciales, con poca fibrosis, es la etiología cardiovascular, seguida de diferentes tipos de cáncer, y la etiología hepática queda relegada a la tercera posición. En cambio, cuando la enfermedad avanza a estadio de cirrosis, la etiología hepática es la principal causa de muerte. Este hecho es importante a la hora de realizar el seguimiento y el tratamiento de estos pacientes, donde el manejo de las comorbilidades juega un papel muy importante.

Otra de las complicaciones de los pacientes con EHDG es el desarrollo de carcinoma hepatocelular (CHC), que puede aparecer incluso en ausencia de cirrosis. La incidencia de CHC en la EHDG ha experimentado un aumento considerable en los últimos años a nivel mundial, con una incidencia acumulada anual del 2,5% que se incrementa al 11% en 5 años. Aunque la incidencia acumulada anual es menor que en otras etiologías como el VHC, cabe destacar que en el contexto de la epidemia de EHDG asociada a la obesidad y la diabetes, el CHC asociado a EHDG supone una de las primeras indicaciones de trasplante en algunos países. Además, respecto a otras etiologías, los pacientes con CHC asociado a EHDG tiene mayor edad y mayor comorbilidad cardiovascular en el momento del diagnóstico, lo que dificulta su tratamiento y manejo. Por último, la aparición de CHC en fases previas a la cirrosis se da con mayor frecuencia

en la EHDG respecto a otras etiologías (como el VHC o el alcohol), pero todavía no existen datos suficientes para avalar el cribado sistemático de CHC en estos pacientes, si está indicado y debe hacerse en pacientes con cirrosis por EHDG, mediante ecografía semestral.

Diagnóstico

Diagnóstico de la enfermedad hepática por depósito de grasa

Evaluación inicial

Para poder establecer el diagnóstico inicial de EHDG se deben cumplir los siguientes criterios: 1) demostración histológica o mediante prueba de imagen de la presencia de un acúmulo de grasa en el tejido hepático; 2) descartar un consumo de alcohol significativo (superior a 30 g de alcohol diarios en los varones o 20 g en el caso de las mujeres); 3) exclusión de la presencia de otras causas secundarias de esteatosis hepática (v. tabla 40-1), y 4) exclusión de otras causas de hepatopatía crónica concomitantes.

Frecuentemente, los pacientes con EHDG presentan unas pruebas de función hepáticas normales o mínimamente alteradas, con predominio de la elevación de la GPT frente a la GOT. De observarse un predominio de la GOT frente a la GPT, deberá descartarse la etiología alcohólica. En casos de enfermedad más avanzada (cirrosis) nos podemos encontrar con transaminasas normales y con inversión del cociente GPT/GOT. Otro hallazgo analítico frecuente es la elevación de los niveles plasmáticos de ferritina, que no traduce necesariamente un aumento en los depósitos hepáticos de hierro. Se deberá excluir esta posibilidad mediante biopsia hepática cuando la ferritina esté persistente y significativamente elevada en el tiempo, y se acompañe de un incremento del índice de saturación de la transferrina, especialmente en el contexto de una mutación C282Y en homocigosis o heterocigosis en el gen *HFE.* Se deberá actuar de manera similar ante la presencia de títulos séricos elevados de autoanticuerpos. Su presencia es frecuente dentro de la EHDG y se considera un epifenómeno. Dado que disponemos de tratamiento para la enfermedad por depósito de ésteres de colesterol (una forma de esteatohepatitis particularmente grave), no se debe olvidar esta entidad en pacientes con esteatosis de predominio microvesicular, especialmente si presentan una dislipemia aterogénica. El diagnóstico se realizará a través de la medición de la actividad de la lipasa ácida.

El cribado asintomático en busca de EHDG en la población general no está recomendado sistemáticamente, pero empiezan a aparecer datos que avalan su potencial coste-efectividad dentro de los grupos de riesgo. Cuando el diagnóstico de esteatosis se realiza de forma casual, si no existe sintomatología ni alteración en las pruebas de función hepática, lo aconsejable es valorar la posible coexistencia de un síndrome metabólico y excluir otras causas de esteatosis, como el alcohol o los fármacos esteatogénicos. Cuando el diagnóstico casual se dé en pacientes con síntomas o hallazgos analíticos atribuibles a hepatopatía crónica, el abordaje será el mismo que en los que presentan sospecha diagnóstica previa.

Métodos no invasivos de diagnóstico

Es importante diferenciar una esteatosis simple de la EHNA, así como identificar los pacientes con fibrosis significativa, pues son los que tienen mayor riesgo de progresar hacia cirrosis, fallo hepático y hepatocarcinoma. Aunque el método de elección para evaluar el grado de lesión histológica sigue siendo la biopsia hepática, la alta prevalencia en la población general de EHDG y las limitaciones, costes y riesgos que conllevan su realización desaconsejan su utilización de forma sistemática. Por este motivo, se han desarrollado métodos no invasivos de diagnóstico tanto de esteatosis como de EHNA y de fibrosis. En la práctica habitual, la ecografía es la técnica inicial de cribado de esteatosis. Su amplia disponibilidad, bajo coste y sencillez la hacen la técnica ideal como primera aproximación en el diagnóstico. La esteatosis aumenta la ecogenicidad del hígado, que aparece brillante en comparación con la corteza renal y el bazo. La sensibilidad de esta técnica oscila entre el 60% y el 94%, y la especificidad es del 84%-95%. Además, la ecografía abdominal permite evaluar otros datos, como la presencia de esplenomegalia, el calibre de la vena porta, la presencia de ascitis o la circulación colateral. La esteatosis puede ser diagnosticada también mediante TC, aunque su coste y la exposición a radiación hacen su uso desaconsejable. Está en desarrollo un *software* que facilite el diagnóstico de la esteatosis por RM convencional. La resonancia magnética espectroscópica permite diagnosticar y cuantificar los depósitos de triglicéridos, incluso en cantidades bajas, lo que la convierte en la

técnica más sensible en el diagnóstico de esteatosis. Su empleo en la clínica está limitado por su coste y duración. Recientemente se ha desarrollado un nuevo parámetro de graduación de la esteatosis conocido como CAP (del inglés *controlled attenuation parameter*). El CAP mide el grado de atenuación de ultrasonidos que genera la grasa mediante una técnica basada en el control de la vibración en la elastografía de transición. Por último, se han desarrollado varios test serológicos basados en biomarcadores para el diagnóstico de esteatosis. De entre ellos, el FLI (del inglés *fatty liver index*) es el más validado.

Actualmente no se dispone de ninguna prueba de imagen en la clínica capaz de diferenciar la esteatosis simple de la EHNA. Respecto a los métodos serológicos, la determinación de citoqueratina 18, marcador de apoptosis, es la más validada, aunque su rendimiento diagnóstico es modesto.

La técnica más extendida en el diagnóstico de la fibrosis hepática es la elastografía de transición (FibroScan®). La elastografía mide la velocidad de propagación de ondas de baja frecuencia a través del parénquima hepático. Esta velocidad está directamente relacionada con el grado de rigidez del tejido. Las ventajas que aporta esta técnica son la rapidez, la inmediatez en los resultados, la capacidad de realizarse en la propia consulta y que evalúa un área 100 superior a la de la biopsia hepática. Cada vez tenemos más datos sobre el uso del FibroScan® en la EHDG, y parece que los puntos de corte para el diagnóstico de fibrosis significativa son diferentes a los de los pacientes con infección crónica por VHC, hecho que hay que tener en cuenta a la hora de interpretar el resultado. La elastografía es muy útil para descartar la fibrosis significativa y confirmar la presencia de cirrosis, y es menos fiable para definir los estadios intermedios. Actualmente disponemos de una sonda XL para los pacientes con obesidad en los que la sonda M no es capaz de llegar hasta le hígado. Otra técnica basada en la medición de la elasticidad hepática desarrollada recientemente es el ARFI (del inglés *acoustic radiation force impulse*). Aunque por el momento hay pocos estudios que hayan evaluado su utilidad en los pacientes con EHDG, su gran ventaja frente a otras técnicas es que se puede acoplar de manera sencilla en los ecógrafos comerciales. Por otro lado, la RM puede medir también la elasticidad hepática. Por último, existen

diferentes fórmulas basadas en marcadores serológicos y parámetros clínicos o antropométricos para predecir la presencia de fibrosis avanzada en la EHDG. De estas, las más estudiadas y validadas son el *NAFLD fibrosis score y el FIB-4*, que emplean la edad, el índice de masa corporal, la presencia de RI, la *ratio* GOT/GPT, el número de plaquetas y la concentración de albúmina sérica en su cálculo. Ambos marcadores presentan un alto valor predictivo negativo, por lo que son una herramienta útil en la toma de decisiones en práctica clínica habitual y ayudan a descartar a los pacientes que no presentan fibrosis significativa.

Biopsia hepática. Indicaciones

La biopsia hepática sigue siendo el *patrón oro* en el diagnóstico de la EHNA, debido a las limitaciones de las técnicas no invasivas para discriminar entre esteatosis simple y EHNA. No obstante, presenta limitaciones debidas a fallos en el muestreo, variabilidad interobservador, costes y morbilidad. A pesar de esto, se debe indicar su realización en tres escenarios: a) sospecha de enfermedad hepática avanzada; b) imposibilidad para descartar la presencia de otras entidades concomitantes con rasgos comunes con la EHDG (sobrecarga férrica de hierro o positividad de autoanticuerpos), y c) elevación persistente de los niveles de transaminasas en los pacientes con pruebas de imagen no concluyentes para esteatosis.

Evaluación de comorbilidades asociadas

La morbimortalidad asociada a la EHDG no se limita únicamente a su afectación hepática, sino que se trata de una enfermedad con un comportamiento multisistémico. En este sentido, se debe descartar en estos pacientes la coexistencia de comorbilidades propias del síndrome metabólico, con especial atención a la presencia de DM2, cuyo riesgo se duplica en esta población. La comorbilidad asociada a la EHDG incluye también el desarrollo de enfermedad renal crónica, síndrome de apnea-hipopnea del sueño, osteoporosis, psoriasis, cáncer colorrectal o diferentes endocrinopatías, como el síndrome del ovario poliquístico.

Valoración de comorbilidades y del riesgo cardiovascular

Existe un aumento del riesgo de eventos cardiovasculares independiente de la presencia de otros factores de riesgo clásicos en la EHDG. Esto se debe a la presencia de manifestaciones subclínicas de aterosclerosis y disfunción endotelial, como el incremento del grosor íntima-media carotídeo, el aumento en la calcificación arterial coronaria, la alteración de la vasodilatación mediada por flujo, la rigidez arterial o la inflamación de la arteria carotídea. Aunque en la actualidad el cribado de riesgo cardiovascular en la EHDG no está incluido en las guías de manejo clínico y, por tanto, su uso no está extendido, es importante conocer que existen diferentes técnicas no invasivas y sencillas para ello; entre ellas, la medición del índice tobillo-brazo, la ecografía carotídea o la TC y la RM de alta resolución para la detección de placas ateromatosas. En cambio, las guías clínicas sí recomiendan el cribado de la diabetes mellitus en los pacientes con EHDG mediante el uso de hemoglobina glicada o cifras basales de glucosa en ayunas. La valoración de la resistencia a la insulina mediante el *Homeostatic model assessment* (HOMA-IR), fórmula sencilla que utiliza los niveles basales de glucosa e insulina en ayunas, puede ayudar a identificar a los pacientes con riesgo de progresión.

Diagnóstico diferencial

Antes de realizar el diagnóstico de EHDG es importante realizar un diagnóstico diferencial que incluya diferentes causas de hepatopatía crónica con acúmulo de grasa secundario, así como otras enfermedades sistémicas que pueden causar esteatosis. Las principales causas secundarias de esteatosis hepática se resumen en el cuadro 40-2.

Cuadro 40-2 Diagnóstico diferencial de enfermedad hepática por depósito de grasa de causa no alcohólica

Enfermedades hepáticas con depósito de grasa secundario

Consumo excesivo de alcohol
Enfermedad de Wilson
Hepatitis crónica C
Hepatotoxicidad mediada por fármacos (ácido valproico, tamoxifeno, glucocorticoides, antirretrovirales, amiodarona, metotrexato, etc.)
Hígado graso agudo del embarazo

Otras condiciones con depósito de grasa secundario

Lipodistrofia
Inanición
Derivación yeyunoileal
Nutrición parenteral total
Abetalipoproteinemia
Errores innatos del metabolismo
Golpe de calor
Síndrome de Reye
Síndrome HELLP (del inglés *Hemolysis, Elevated Liver enzymes and Low Platelets*)

Tratamiento

Clásicamente se creía que la esteatosis simple no se asociaba con progresión de la enfermedad desde el punto de vista hepático, pero actualmente se sabe que puede progresar a diferentes estadios de fibrosis, por lo que hay que realizar seguimiento de todos los pacientes. Teniendo en cuenta que es una enfermedad multisistémica con una alta carga de comorbilidad cardiovascular, necesita una aproximación multidisciplinar entre médicos de atención primaria, hepatólogos, endocrinólogos, cardiólogos, psicólogos, nutricionistas y cirujanos. Sin embargo, dada la alta prevalencia de la EHDG, sumado al hecho de que sólo los pacientes con fibrosis avanzada presentarán complicaciones hepáticas, una aproximación racional para los sistemas sanitarios sería dividir a los pacientes entre los que tienen esteatosis sin fibrosis, que pueden ser seguidos desde atención primaria, y los que tienen EHDG con fibrosis, que deben ser derivados a hepatología.

El objetivo del tratamiento de los pacientes con EHDG es doble; por un lado, realizar el diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento de las comorbilidades cardiovasculares, y, por otro, detectar la presencia de fibrosis y/o cirrosis para ofrecer un tratamiento dirigido a la enfermedad hepática y sus complicaciones. Aunque no hay actualmente fármacos aprobados para la EHDG, existen numerosos ensayos clínicos en fase 3 con prometedores moléculas que cambiarán en los próximos años el escenario del tratamiento.

Modificación del estilo de vida

Una dieta hipocalórica y actividad física regular que favorezcan una pérdida de peso gradual y mantenida son el primer escalón terapéutico en la EHDG. Una pérdida de entre el 3% y el 5% del peso corporal mejora la esteatosis, mientras que para mejorar la necroinflamación y la fibrosis se requieren pérdidas de al menos un 10%. La realización de ejercicio continuado 2-3 veces a la semana durante al menos entre 6 meses y 1 año mejora la histología hepática de manera independiente a la pérdida ponderal. La dieta recomendada en pacientes con EHDG es la dieta mediterránea, con mayor

proporción de ácidos grasos poliinsaturados, y eliminar el consumo de procesados y bebidas azucaradas enriquecidas en fructosa. Se debe eliminar el consumo de alcohol, especialmente en pacientes obesos y cirróticos. El consumo de café está permitido por su efecto beneficioso en la progresión de la lesión histológica y el control metabólico. El empleo concomitante de fármacos como el orlistat (inhibidor de la lipasa entérica) para promover la pérdida de peso no aporta beneficios frente al cumplimiento de una correcta dieta y ejercicio físico, por lo que su uso no está recomendado.

Agentes sensibilizantes a la insulina, hipolipemiantes y antihipertensivos

El empleo de antidiabéticos orales en la EHDG debe limitarse a los casos en los que se asocie un diagnóstico de RI. En este contexto, no existe evidencia en la actualidad para priorizar un fármaco sobre otro. La pioglitazona es eficaz en el control del metabolismo glucídico, mejoría de la esteatosis y la necroinflamación, aunque no así la fibrosis hepática. Sin embargo, se debe tener precaución en su empleo, puesto que su uso se ha asociado con ganancia de peso no revertida con la suspensión del fármaco, así como con un riesgo aumentado de insuficiencia cardíaca congestiva, fracturas óseas o cáncer de vejiga tras 2 años de tratamiento. La metformina es muy eficaz en el control del metabolismo glucídico y adicionalmente mejora el perfil lipídico y favorece la pérdida de peso. Sin embargo, no ha demostrado mejorar la histología hepática en estos enfermos. Respecto a los análogos del *glucagon like-peptide-1* (GLP-1), la liraglutida ha demostrado eficacia al disminuir la balonización hepática y la esteatosis, probablemente asociada con la pérdida de peso que provoca, pero faltan datos para recomendar su uso en el tratamiento de la EHDG fuera de los pacientes con diabetes.

Dado que la principal causa de muerte en la EHDG es de origen cardiovascular, es importante el tratamiento de posibles dislipemias. Aunque el uso de estatinas pueda asociarse con un incremento en las concentraciones plasmáticas de transaminasas, la aparición de hepatotoxicidad grave asociada a su uso es excepcional, y no existe evidencia de que los pacientes con EHDG tengan un mayor riesgo de

presentarla. Por lo tanto, su empleo está recomendado en los pacientes con EHDG que asocien dislipemia.

Los ARA-II presentan adicionalmente un efecto beneficioso a nivel de la histología hepática, lo que los convierte en los fármacos de elección en los pacientes con EHDG e hipertensión arterial. Dentro de este grupo, el losartán ha demostrado capacidad de reducir la fibrosis hepática, y el telmisartán, además, es capaz de reducir la esteatosis y mejorar la RI.

Cirugía bariátrica

La cirugía bariátrica constituye una alternativa terapéutica cuando fracasan las medidas anteriores para promover la pérdida de peso y mejorar el control metabólico en la obesidad mórbida. Estudios específicos en estos pacientes, excluyendo casos de cirrosis, han demostrado que, además, mejora la esteatosis, la necroinflamación y la fibrosis en la mayoría de los casos.

El uso de técnicas endoscópicas, como el balón gástrico, puede ofrecer una alternativa prometedora, pero faltan datos para recomendar su uso.

Agentes de acción directa hepática

Dado que el estrés oxidativo es uno de los factores patogénicos clave en el desarrollo de la EHDG, los agentes antioxidantes, como la vitamina E, se han estudiado ampliamente. Su administración en pacientes no diabéticos con confirmación histológica de EHNA es eficaz en la mejoría histológica de la lesión hepática, por lo que su uso se recomienda como primera línea farmacológica en este subgrupo. Sin embargo, su uso no está exento de efectos secundarios y ciertos riesgos, por lo que no está recomendado en pacientes diabéticos, en la EHDG sin confirmación histológica, en la EHNA con cirrosis o en la cirrosis criptogénica.

Otros fármacos que se han probado para la EHDG son la pentoxifilina y el ácido ursodesoxicólico. La pentoxifilina ha mostrado eficacia a nivel histológico reduciendo la inflamación, aunque sin beneficio sobre la fibrosis. Su uso no está extendido, dado que faltan más estudios que avalen y confirmen estos resultados. Por otro lado, el ácido ursodesoxicólico no ha demostrado beneficio a nivel histológico.

En la actualidad existen numerosas líneas de investigación con nuevas moléculas para el tratamiento de la EHDG orientadas a: 1) reducir la lipotoxicidad mejorando el metabolismo lipídico hepático; 2) reducir la inflamación directamente actuando sobre células inflamatorias, o 3) actuar sobre las células estrelladas para bloquear o revertir la fibrogénesis. Entre estas, cabe destacar el uso de probióticos o nuevas moléculas sensibilizadoras de la insulina que mejoran el metabolismo lipídico con acción adicional antiinflamatoria y antifibrótica. Dentro de estas últimas han mostrado resultados prometedores tanto los agonistas del receptor X farnesoide (FXR) (agonistas FXR sintéticos) como los fármacos agonistas de los receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPAR) α/δ. Entre las moléculas que van dirigidas a frenar la inflamación tenemos los fármacos antiapoptóticos y los fármacos que bloquean la activación de las células inflamatorias (antagonistas de los receptores CCR2 y CCR5). De entre los fármacos antifibróticos, el único que ha sido probado en un ensayo clínico (anticuerpo monoclonal que inhibe la lisil-oxidasa 2) no ha obtenido resultados positivos. Lo que hemos aprendido de los ensayos clínicos es que tan sólo un 40% de los pacientes con EHDG presentan mejoría bajo tratamiento con estas nuevas moléculas en solitario, lo que sugiere que quizás con un solo fármaco no es suficiente. Los nuevos ensayos clínicos están evaluando la combinación de dos o más fármacos para el tratamiento de la EHDG.

Trasplante hepático en la enfermedad hepática por depósito de grasa

El trasplante hepático debe considerarse en los casos de EHDG en fase de cirrosis descompensada. Es importante tener en cuenta que los pacientes en lista de espera de trasplante hepático por EHDG tienden a ser de mayor edad y con mayor número de comorbilidades metabólicas e índice de masa corporal que en otras etiologías. Esto conlleva una mayor probabilidad de problemas metabólicos y renales tras el trasplante, a pesar de lo cual la supervivencia global es similar a la de otras etiologías. La enfermedad puede recidivar en el injerto. Casi la mitad de los pacientes presentan esteatosis a los 5 años del trasplante, mientras que la EHNA recidiva en

menos del 10%. Los factores de riesgo para esta recurrencia son tanto la persistencia de los factores de riesgo como el empleo prolongado de glucocorticoides tras el trasplante. No se ha encontrado asociación con la presencia de esteatosis en el donante.

Bibliografía especial

Byrne CD, Targher G. NAFLD: A multisystem disease. *J Hepatol*. 2015;62(1 Suppl):S47–64.

European Association for the Study of the Liver (EASL)European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016;64(6):1388–1402.

Friedman SL, Neuschwander-Tetri BA, Rinella M, Sanyal AJ. Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies. *Nat Med*. 2018;24(7):908–922.

Romero-Gómez M, Zelber-Sagi S, Trenell M. Treatment of NAFLD with diet, physical activity and exercise. *J Hepatol*. 2017;67(4):829–846.

Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, Hardy T, Henry L, Eslam M, et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;15(1):11–20.

41

Enfermedades genéticas del hígado

Z. Mariño Méndez

X. Forns Bernhardt

Existe un gran número de trastornos genéticos que provocan alteraciones en el metabolismo y que afectan principalmente al hígado. La mayoría son enfermedades de baja prevalencia, con presentación en la infancia y progresión a cirrosis. Este capítulo se centra en las enfermedades más frecuentes: la enfermedad de Wilson y la hemocromatosis hereditaria.

Enfermedad de Wilson

Concepto

La enfermedad de Wilson, o degeneración hepatolenticular, fue descrita por primera vez por el neurólogo británico S. Wilson tras la observación clínica de 12 sujetos afectos por una enfermedad neurológica degenerativa y progresiva asociada a cirrosis hepática. Ya entonces se postuló la hipótesis de que tal afectación estuviese relacionada con la presencia de una «toxina desconocida», que resultó ser el exceso de cobre. La enfermedad de Wilson (EW) es una enfermedad genética que afecta al metabolismo del cobre, provocando su acúmulo y daño en diferentes órganos, especialmente el hígado, el sistema nervioso central o la córnea. Produce sintomatología progresiva de predominio hepático y neuropsiquiátrico.

Etiopatogenia

La enfermedad se debe a mutaciones en el gen *ATP7B* (cromosoma 13), que codifica la enzima ATPasa transportadora del cobre (ATP7B), encargada de regular su equilibrio. La disfunción de esta enzima provoca un acúmulo anómalo de cobre con efecto tóxico tisular. La EW tiene una herencia autonómica recesiva, por lo que requiere la presencia de homocigosis o heterocigosis compuesta. La EW es una enfermedad rara, con una prevalencia global estimada de 1/30.000 habitantes. Sin embargo, 1 de cada 40-90 individuos a nivel poblacional son portadores de alguna mutación. Esta discrepancia entre prevalencia de portadores y falta de expresividad clínica podría estar traduciendo una variabilidad en la penetrancia clínica y un infradiagnóstico de esta enfermedad.

Se han descrito más de 500 mutaciones patogénicas, con gran variabilidad en su distribución geográfica. Por ejemplo, la mutación p.His1069Gln es la mayoritaria en Europa central y del este (35%-45%); sin embargo, en España, la mutación p.Met645Arg es la más prevalente (27%). Hasta la fecha no se podido establecer ninguna correlación sólida entre el tipo de mutación y el tipo/gravedad de la expresividad clínica. La ausencia de correlación genotipo-fenotipo, la variabilidad sintomática y la

penetrancia variable entre individuos con la misma mutación sugieren la presencia de elementos epigenéticos que determinarían la tolerancia individual a la sobrecarga de cobre.

Fisiopatología

El cobre es necesario para la homeostasis y participa como cofactor en multitud de reacciones enzimáticas. Los requerimientos habituales para un adulto son de 1-2 mg/día. El cobre se ingiere con la dieta y es absorbido en el intestino delgado por la metalotienina enterocitaria y transportado hasta el hígado. Allí es extraído del plasma por los hepatocitos e incorporado al citoplasma celular, donde la enzima ATP7B transfiere los átomos de cobre al aparato de Golgi. A partir de este punto, el cobre puede seguir dos rutas: la secretora, en el plasma, unido a la ceruloplasmina; o la excretora, a través de la bilis. Ambas están relacionadas, para que el balance total sea óptimo. La ceruloplasmina transporta el 90% del cobre en el organismo; es fabricada en los hepatocitos, y su síntesis es independiente de la concentración de cobre. El cobre sobrante de la vía secretora queda secuestrado en vesículas citoplasmáticas que son excretadas al canalículo biliar y fisiológicamente eliminado a través de la bilis por las heces. En situación de normalidad, la eliminación del cobre es fecal; la excreción urinaria, muy residual (< 40 µg/24 h), y el cobre intrahepático, bajo (< 50 µg/g tejido seco).

En la EW, la disfunción de la ATP7B da lugar a un grave desequilibrio entre las rutas secretora y excretora, con consecuencias en forma de: 1) acúmulo de cobre intrahepatocitario por falta de excreción biliar; 2) incorporación anómala del cobre a la ceruloplasmina, que es rápidamente degradada y, por tanto, se traduce en valores bajos de la proteína circulante; 3) aumento del cobre libre en el plasma; 4) exceso de excreción urinaria de cobre, y 5) toxicidad tisular.

Anatomía patológica

Es variable, inespecífica y puede simular la histología de otras hepatopatías más prevalentes. Lo más precoz y frecuente es la presencia de esteatosis, asociada a núcleos glicogenados, hialina de Mallory y lipogranulomas. La

necroinflamación y la fibrosis son variables y reflejan diferentes grados de hepatopatía. Las tinciones inmunohistoquímicas de orceína/rodaína identifican las metalotieninas secuestradoras del cobre y los lisosomas llenos del metal, respectivamente; su presencia en ausencia de otras causas de colestasis puede sugerir una EW, pero tienen muchos falsos negativos. Desde el punto de vista de la microscopia electrónica, pueden observarse alteraciones en las criptas de las mitocondrias, empequeñecidas y frágiles, o un retículo endoplásmico agrandado. No obstante, el estudio histológico de más valor en la EW es la medición del cobre intrahepático en el tejido seco, que en la EW es concluyente si es > 250 µg/g y es altamente sugestivo si es > 50-250 µg/g y coexisten otras alteraciones.

Cuadro clínico

La EW puede manifestarse en cualquier momento de la vida, si bien la mayoría se manifiesta a partir de los 5 años y en menores de 40 años. La expresividad clínica es variable, aunque las principales manifestaciones son hepáticas o neurológicas. En general, la afectación hepática precede a la neurológica aproximadamente en 10 años. Ello explica que el comienzo de la enfermedad en los pacientes jóvenes sea mayoritariamente por enfermedad hepática, y que la mayoría de los pacientes con clínica neurológica hayan desarrollado ya algún grado de hepatopatía en el momento del diagnóstico. Gracias al despistaje familiar en torno a los pacientes índice, hoy en día muchos pacientes con EW pueden identificarse en la fase asintomática de la enfermedad, cuando aún no existen lesiones de órgano.

Manifestaciones hepáticas

Lo más frecuente es la elevación persistente de las transaminasas, aunque puede presentarse incluso como cirrosis descompensada, principalmente como hemorragia por hipertensión portal. También puede manifestarse inicialmente como una hepatitis fulminante, aunque es poco frecuente (5%). Supone un 6%-12% de las causas de trasplante hepático urgente. Ocurre con mayor frecuencia en las mujeres (ratio 4:1), y ha de sospecharse en casos de pacientes jóvenes con marcada ictericia, discreta elevación de las

transaminasas con predominio de AST, fosfatasa alcalina normal o baja y anemia hemolítica de Coombs negativa. Los valores de cupremia suelen ser muy elevados. La hepatitis fulminante puede ocurrir también en el contexto del cese de la medicación. La clasificación pronóstica modificada de Nazer se utiliza en el contexto de hepatitis aguda grave por EW y evalúa cinco parámetros: INR, AST, bilirrubina, leucocitos y albúmina; una puntuación ≥ 11 permite identificar a los pacientes con mayor riesgo de mortalidad sin trasplante hepático (sensibilidad y valor predictivo positivo del 93%).

Manifestaciones neurológicas y psiquiátricas

Aparecen en etapas más avanzadas (segunda o tercera décadas de la vida) y casi invariablemente asociados a enfermedad hepática avanzada y anillo corneal. El cobre tiene una principal apetencia por depositarse en los ganglios de la base y el putamen, lo que explica que los signos neurológicos más frecuentes en la EW simulen un parkinsonismo. Clínicamente, lo más frecuente son los trastornos del movimiento, consistentes en disartria, disfagia, apraxia y un síndrome de temblor-rigidez de gravedad variable. Otras veces, los síntomas neurológicos pueden ser sutiles, como un ligero temblor distal fino, problemas con el habla y la escritura (micrografismo), que con frecuencia, en niños o adolescentes, pueden atribuirse a problemas de rendimiento escolar o relacionados con la pubertad.

Hasta un 25% de los pacientes pueden tener sintomatología psiquiátrica, en forma de trastornos de conducta, irritabilidad, tendencia a la depresión o psicosis. Debe investigarse la posibilidad de EW en todo paciente psiquiátrico con alteraciones hepáticas, especialmente si no responde adecuadamente a los psicofármacos.

Manifestaciones oftalmológicas

El anillo de Kayser-Fleischer es el signo oftalmológico más característico de la EW, y debe evaluarse con lámpara de hendidura. Es un anillo amarillo-verdoso consecuencia del depósito de cobre en la membrana corneal de Descemet. Puede ser difícil de identificar en los pacientes con ojos oscuros. No es específico de la EW, ya que puede estar presente en otras enfermedades colestásicas crónicas. La mayoría de los neurowilson tienen anillo de KF en el diagnóstico (95%); sin embargo, en los pacientes

con enfermedad hepática puede estar ausente hasta en un 50%. Otros hallazgos más raros son las cataratas en girasol, por depósito de cobre en el cristalino.

Anemia hemolítica

Puede constituir el debut de una EW. Ocurre por toxicidad del cobre en la membrana de los hematíes, que causa su lisis intravascular. Puede ser transitoria y autolimitada, o estar asociada a enfermedad hepática grave o fulminante, paso de cobre intrahepático a la sangre tras lesión hepatocelular masiva. Debe sospecharse EW en todo paciente joven con anemia hemolítica de Coombs negativa y alteración de las pruebas hepáticas.

Otras manifestaciones menos frecuentes

De forma mucho menos frecuente, los valores elevados de cobre sérico pueden producir daño en el túbulo renal, dando lugar a síndrome de Fanconi o acidosis tubular renal, con mayor prevalencia de cálculos renales y microhematuria.

Diagnóstico

El estudio genético es el método más eficaz para realizar el diagnóstico de EW; sin embargo, no está disponible en todos los centros y es complejo (requiere la secuenciación del gen *ATP7B*), lo que conlleva una demora para la obtención de los resultados poco práctica en casos de presentaciones agudas. Además, la interpretación de los resultados no siempre es fácil, dada la gran cantidad de mutaciones patogénicas descritas en el gen *ATP7B*. En pacientes con sospecha de EW, la aproximación diagnóstica ha de incluir parámetros clínicos y bioquímicos.

- Ceruloplasmina: típicamente disminuida en la EW (< 0,20 g/L), especialmente en los pacientes con afectación neurológica (80%-85%) y hasta en el 50% de los pacientes con EW hepática. Un resultado normal no excluye la EW, dado que puede estar falsamente incrementada en situaciones de inflamación (reactante fase aguda) o en pacientes que toman anticonceptivos orales.

- Cobre total (cupremia): generalmente disminuido en la EW, dado que en el 90% va unido a la ceruloplasmina, y esta es baja. Una excepción la constituyen los casos de hepatitis fulminante, en los que existe un paso rápido de cobre al torrente sanguíneo, fruto de la destrucción masiva de los hepatocitos.
- Cobre «libre» o no unido a la ceruloplasmina: típicamente aumentado (normal 10-15 μg/L; en la EW, 30-50 μg/L) y con efecto tóxico. No existe ninguna técnica protocolizada para su medición; puede calcularse de forma indirecta mediante la fórmula: cobre libre (μg/L) = cobre total (μg/L) – 3 × ceruloplasmina(mg/L).
- Excreción urinaria de cobre en la orina de 24 horas: típicamente elevada (> 100 μg/24 h). Si hay alta sospecha y resultados normales, puede realizarse la determinación el día siguiente a la toma de dos dosis de 500 mg de D-penicilamina. Esta técnica se utiliza en pacientes pediátricos, pero no está validada para adultos.
- Genética: fundamental para el diagnóstico. Secuenciación directa del gen *ATP7B* en pacientes índice y estudio dirigido a la mutación del caso índice en casos de familiares.
- RM craneal: importante en pacientes con síntomas neurológicos, sobre todo cuando los síntomas son inespecíficos. Típicamente se observa alteración de la densidad en el putamen y los ganglios de la base. Aunque no es habitual, la detección de la imagen de «cara de oso panda» en la RM es patognomónica de EW neurológica.

El sistema de puntuación de Leipzig (tabla 41-1) permite estimar la probabilidad de EW en base a siete ítems: concentraciones de ceruloplasmina, excreción urinaria de cobre, síntomas neurológicos o alteraciones en la RM craneal, presencia de anillo corneal, estimación del cobre intrahepático tras biopsia, presencia de anemia hemolítica y estudio mutacional. Una puntuación igual o superior a 4 es compatible con el diagnóstico de EW. Cuando un paciente es diagnosticado de EW, ha de recomendarse la búsqueda activa de EW en sus familiares, especialmente hermanos e hijos. En estos casos, el estudio mutacional dirigido sería suficiente para establecer el diagnóstico, aunque es recomendable realizar el

estudio bioquímico completo en la sangre y la orina, o incluso la biopsia hepática en casos dudosos.

Tabla 41-1

Sistema de puntuación para el diagnóstico de la enfermedad de Wilson

Ítem	Valores	Puntos
Ceruloplasmina (g/L)	Normal (> 0,2 g/L)	0
	Baja (0,1-0,2 g/L)	1
	Muy baja (< 0,1 g/L)	2
Cobre en la orina de 24 h (µg/24 h)	Normal (< 40 µg/24 h)	0
	1-2 VN (40-80 µg/24 h)	1
	> 2 VN (> 80 µg/24 h)	2
	Normal, pero > 200 µg/24 h tras D-penicilamina (2 dosis)	2
Anillo de Kayser-Fleisher[a]	Presente	2
	Ausente	0
Síntomas neuropsiquiátricos compatibles[b]	Presentes	2
	Ausentes	0
Estudio genético ATP7B[c]	En dos cromosomas (homocigosis o heterocigosis compuesta)	4
	En un cromosoma	1
	No detectada	0
Concentración de cobre intrahepático en µg/g de tejido seco[d]	Normal: < 50 µg/g	–1
	Sugestivo: 50-250 µg/g	1
	Compatible: > 250 µg/g	2
	Rodanina positiva[e]	1
Anemia hemolítica Coombs negativa	Presente	1
	Ausente	0

Datos no disponibles: 0 puntos; un valor total de 4 o más puntos es altamente sugestivo de diagnóstico de enfermedad de Wilson.

[a] Evaluado con lámpara de hendidura.

[b] O alteración en RM craneal.

[c] Detección de una mutación patogénica reconocida.

[d] En ausencia de colestasis.

[e] Sólo en los casos en los que la medición del cobre no está disponible.

Pronóstico

En ausencia de tratamiento, la EW tiene un curso progresivo y fatal con elevada morbimortalidad fundamentalmente a consecuencia de la progresión de la enfermedad hepática, y en menos frecuencia por complicaciones neurológicas. Un tratamiento precoz con buena adherencia garantiza la adecuada excreción del cobre previniendo la progresión de la enfermedad. Si este es el caso, los pacientes con EW pueden alcanzan una supervivencia similar a la de la población general.

Tratamiento

Debe ser precoz y mantenerse de por vida. Según el mecanismo de acción, existen:

- Fármacos quelantes del cobre (D-penicilamina y trientina): son los fármacos de acción más rápida y potente. Se unen al cobre de forma permanente y se excretan por vía urinaria. La D-penicilamina se administra en dosis de 750-1.500 mg al día, separadas en dos tomas, siempre en ayunas (1 h antes o 2 h después de comidas). A pesar de su eficacia, un 20% de los pacientes presentan efectos adversos que requieren su discontinuación. Especialmente relevante es la posibilidad de empeoramiento neurológico paradójico, que ocurre hasta en el 50% de los pacientes con neurowilson, debido a la rápida movilización del cobre a la sangre y el SNC. Por ello, la dosis de D-penicilamina debe ser introducida de forma progresiva, y este efecto adverso, minuciosamente explicado al paciente. La D-penicilamina debe asociarse siempre con piridoxina. La trientina es un quelante de similar mecanismo de acción y posología. El empeoramiento neurológico paradójico sólo ocurre en el 20% de los casos. No está aprobada en España y debe ser solicitada como fármaco compasivo; está indicada en pacientes con respuesta terapéutica a la D-penicilamina, pero con intolerancia por efectos adversos.
- Fármacos que interfieren en la absorción del cobre (sales de zinc: acetato o sulfato): de efecto más lento y no quelante. Estimulan la

síntesis de proteínas endógenas, como la metalotienina entérica, con gran afinidad por el cobre, que lo fija y limita su absorción y es posteriormente eliminado por descamación celular. En el hígado, las metalotieninas se unen al cobre excedente en forma no tóxica. La posología es de 150 mg/día, separados en 3 tomas, en ayunas. El efecto adverso más frecuente es la dispepsia.

- Fármacos de acción mixta (tetratiomolibdato): molécula con acción intrahepática, que promueve la excreción biliar, y acción sérica, que forma complejos inertes con el cobre y la albúmina, neutralizando su acción tóxica. No atraviesa la barrera hematoencefálica. Es de administración endovenosa, por lo que no forma parte del arsenal terapéutico habitual y está restringido al uso hospitalario en casos muy concretos. No está aprobado en España y debe solicitarse como fármaco de uso compasivo. Actualmente existe una nueva formulación por vía oral (el tetratiomolibdato biscolina) en estudios clínicos en fase III con resultados prometedores.
- Trasplante hepático: justificado en pacientes con insuficiencia hepática aguda grave o en los que presentan cirrosis hepática descompensada y falta de respuesta al tratamiento. El trasplante corrige el trastorno genético, por lo que no se requiere tratamiento posterior. La supervivencia postrasplante es equiparable a los pacientes trasplantados por otras patologías. El trasplante no está justificado en los pacientes que presentan únicamente síntomas neurológicos o psiquiátricos.
- Terapia génica: actualmente en fases preclínicas y modelos animales, la corrección de la mutación por medio de un vector podría restituir la funcionalidad de la ATP7B y el metabolismo del cobre.

Las transaminasas suelen normalizarse al cabo de 6-12 meses de tratamiento con quelantes, y hasta 1-2 años después del tratamiento con zinc, aunque hay pacientes en los que no llegan a normalizarse completamente; ha de sospecharse una mala adherencia en casos de hipertransaminasemia *de novo.* En los pacientes con cirrosis, la adecuada excreción de cobre hepático evita la progresión de la enfermedad, pero no

evita el desarrollo de complicaciones, por lo que el seguimiento debe mantenerse de acuerdo con las guías clínicas. El anillo corneal desaparece a los pocos meses de iniciado el tratamiento y puede reaparecer en caso de mal cumplimiento de este. Las manifestaciones neurológicas pueden mejorar a partir de los 6-12 meses del tratamiento efectivo; los síntomas que no hayan desaparecen a los 24 meses de terapia deben ser considerados permanentes.

Es fundamental realizar una exhaustiva monitorización de la adherencia. Existen diferentes parámetros que pueden ser de utilidad.

- Determinación del cobre libre (NCC): idealmente < 25-50 µg/L en pacientes con adecuada adherencia y tratamiento, aunque no ha sido validado de forma prospectiva.
- Cobre en la orina de 24 h: útil en el tratamiento con quelantes; niveles de 200-500 µg/24 h sugieren una adecuada excreción. En los pacientes con mala adherencia, niveles altos de excreción pueden ser consecuencia de un tratamiento activo en los días previos a la recogida de la muestra. Por el contrario, los niveles muy bajos de cupruria pueden responder a una baja adherencia a la medicación o a sobretratamiento. Los niveles de NCC pueden ser de ayuda para diferenciar estas dos situaciones (> 25 µg/L en casos de mala adherencia, < 5 µg/L en los sobretratados). Otra alternativa para el seguimiento en pacientes con sospecha de mala adherencia es realizar la determinación del cobre en la orina de 24 h tras 48 h de suspensión de la D-penicilamina; en estos casos, la cupruria suele ser superior. En los pacientes bajo tratamiento con sales de zinc, la determinación del cobre en la orina de 24 h tiene menos utilidad, ya que refleja el cobre acumulado en el organismo; debería ser < 100 µg/24 h en los pacientes adherentes.

Bibliografía especial

Dhawan A, Taylor RM, Cheeseman P, De Silva P, Katsiyiannakis L, Mieli-Vergani G. Wilson's disease in children: 37-year experience and revised King's for liver transplantation. Liver Transplant 2005;11(4):441-8.

European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease. J Hepatol 2012;56(3):671-85.

Ferenci P, Caca K, Loudianos G, Mieli-Vergani G, Tanner S, Sternlieb I, et al. Diagnosis and phenotypic classification of Wilson disease. Liver International 2003;23(3):139-42.

Gerosa C, Fanni D, Congiu T, Piras M, Cau F, Moi M, et al. Liver pathology in Wilson's Disease: from copper overload to cirrhosis. Journal of Inorganic Biochemistry 2019;193:106-11.

Gomes A, Dedoussis GV. Geographic distribution of ATP7B mutations in Wilson disease. Ann Hum Biol 2016;43(1):1-8.

Hemocromatosis hereditaria

Concepto

La hemocromatosis es un trastorno del metabolismo del hierro (Fe) caracterizado por un depósito excesivo de este metal y lesión en diversos órganos. El término *hemocromatosis* fue propuesto por el patólogo alemán Von Recklinghausen (1889) tras la observación de una tinción broncínea en los órganos de pacientes con diabetes, cirrosis y pigmentación cutánea. En 1935 se estableció su carácter hereditario y su relación con el depósito tisular excesivo de Fe. La HH es uno de los trastornos hereditarios del metabolismo más frecuentes. Se caracteriza por una alteración de la homeostasis del Fe, absorción intestinal excesiva, y aumento lento y progresivo de los depósitos de Fe en el organismo, con afectación predominante en el hígado, el páncreas, el corazón y las articulaciones.

Debe diferenciarse la hemocromatosis hereditaria (HH) con base genética de las hemosiderosis adquiridas o secundarias a diversas causas: hematológicas (anemias por eritropoyesis ineficaz o inflamatorias como talasemias, anemia hemolítica, anemia aplásica, anemia sideroblástica), hepáticas (alcohol, esteatohepatitis no alcohólica, hepatitis C, porfiria cutánea *tarda*), por transfusiones repetidas o por administración parenteral excesiva de hierro.

Etiopatogenia

La enfermedad se debe a la presencia de mutaciones en genes que regulan la homeostasis del hierro. En función del gen afecto, pueden diferenciarse dos grupos de HH: la asociada al gen *HFE* (de tipo I, mayoritaria, supone el 90% de los casos) y las no asociadas al gen *HFE* en el 10% restante (HH de tipo 2 o juvenil, la forma más grave, por mutación del gen de la hemojuvelina; HH de tipo 3, por mutación del receptor 2 de la transferrina (TFR2), y HH de tipo 4, por mutación del gen de la ferroportina, la segunda en frecuencia y la única forma autosómica dominante). En este capítulo se hace referencia mayoritariamente a la HH de tipo I por su prevalencia. En la HH de tipo 1 está afectado el gen *HFE* (cromosoma 6), que da lugar a una

proteína HFE disfuncional, que altera el equilibrio del Fe. La mutación mayoritaria es la C282Y. El 90% de los casos presentan C282Y en homocigosis (C282Y/C282Y). La mutación H63D también está reconocida como patogénica; sin embargo, solamente causa sobrecarga férrica cuando aparece en heterocigosis compuesta con C282Y (C282Y/H63D). Esta mutación minoritaria (5%) se asocia con bajo riesgo de progresión de la enfermedad, por lo que deben descartarse otros cofactores asociados al depósito de Fe. La H63D en homocigosis (H63D/H63D) y la mutación única en C282Y (C282Y/-) no se asocian con el desarrollo de HH.

La HH afecta al 0,4%-1,2% de los individuos de origen caucásico y es de herencia autosómica recesiva. Es un trastorno de penetrancia baja, ya que los polimorfismos C282Y y H63D tienen una elevada prevalencia poblacional (alrededor del 6,3% y el 14%, respectivamente).

Fisiopatología

El contenido normal de Fe en el organismo es de 3-5 g. Mayoritariamente forma parte de la hemoglobina y la mioglobina. El sobrante (1 g) es almacenado en el hígado, en forma de ferritina, que acumula miles de átomos de Fe en forma no tóxica; sólo una pequeña proporción de la ferritina circula libre en la sangre y constituye un marcador indirecto de los depósitos corporales de hierro.

La absorción del Fe de la dieta se produce en los enterocitos duodenales, y es regulada por el eje hepcidina-ferroportina (fig. 41-1). La disfunción de este eje constituye la base patogénica de la HH. La hepcidina es el péptido clave, fabricado en el hígado y regulado por la concentración de Fe. El resultado final de la acción de la hepcidina es una disminución global de la absorción de Fe en los enterocitos (mediada por la ferroportina) y, por tanto, una reducción de los depósitos férricos. Contrariamente, en caso de anemia por falta de Fe se reduce la síntesis de hepcidina, lo que ocasiona un aumento de la absorción de Fe intestinal. Las mutaciones asociadas a las HH de tipos 1-2-3 conducen a una alteración en la producción de hepcidina, disfunción del eje hepcidina-ferroportina y absorción excesiva de hierro, que se acumula en el hígado y los demás tejidos. En la HH de tipo 4 se reduce la producción de ferroportina, por lo que se limita el paso del Fe

hacia la sangre, y este queda acumulado en los enterocitos y los macrófagos, pero no en el hígado.

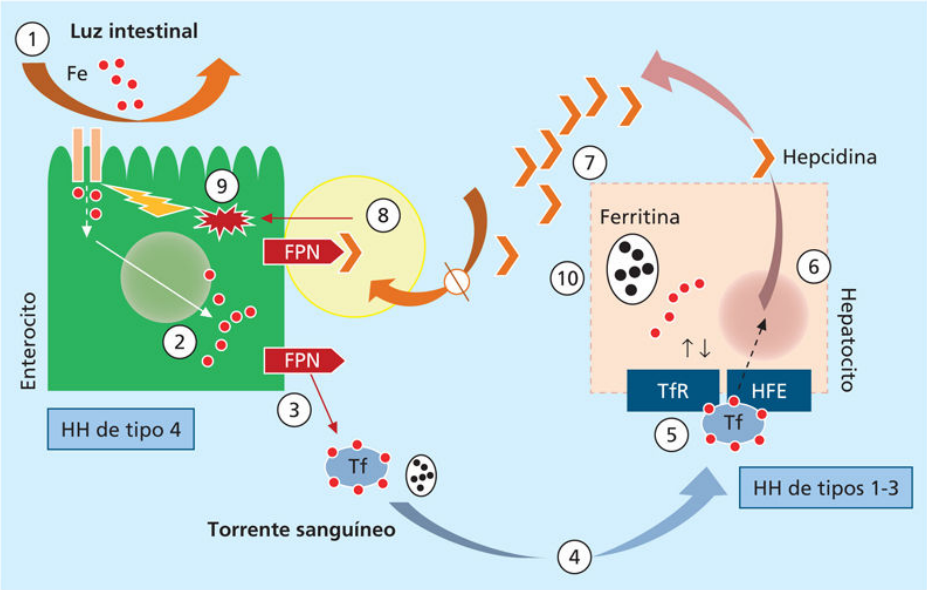


FIGURA 41-1 Fisiopatología de la hemocromatosis hereditaria: 1) el Fe de la dieta es absorbido por el enterocito a través de diferentes receptores de membrana; 2) el Fe citoplasmático absorbido es exportado a la sangre; 3) la ferroportina (FPN) es la principal proteína exportadora del Fe; se encuentra sobre todo presente en los enterocitos y los macrófagos; 4) en la sangre, el Fe circula unido a la transferrina (Tf); 5) el complejo transferrina-Fe se une a los receptores de membrana de los hepatocitos; 6) cuando hay exceso de Fe, se emite una señal transcripcional, cuyo resultado final es la producción de hepcidina; en casos de déficit de Fe, se inhibe su producción; 7) la hepcidina es secretada a la sangre por los hepatocitos; 8) la unión de la hepcidina a la ferroportina provoca la internalización y la degradación de la FPN en las células; 9) esta internalización provoca una señal de inhibición de la absorción del Fe en los enterocitos, y 10) en los hepatocitos, el Fe excedente se almacena en forma de ferritina, que funciona como dadora de átomos de Fe. En la HH de tipos 1-3 existe una disfunción en la producción/secreción de hepcidina, cuyo efecto final es la absorción excesiva de Fe y su acúmulo en los tejidos (ferritina/hemosiderina). En la HH de tipo 4 existe disfunción de la ferroportina, que no es capaz de exportar el Fe, que queda acumulado en los enterocitos y los macrófagos.

El Fe acumulado en exceso da lugar a la hemosiderina, constituida por gránulos de ferritina, y predominante como depósito tisular en situaciones

de sobrecarga. El Fe tisular en exceso tiene capacidad tóxica al promover el estrés oxidativo por liberación de radicales libres de oxígeno. Así, el Fe directamente, o a través de citocinas liberadas, induce fibrosis reparativa tisular, inactivación enzimática y, potencialmente, alteraciones en el DNA celular, que, en presencia de cirrosis, podrían favorecer la aparición de un hepatocarcinoma.

Anatomía patológica

La utilidad de la biopsia hepática se basa en la detección de Fe mediante tinción de Perls y descartar la presencia de cirrosis. En las HH de tipos 1, 2 y 3, la sobrecarga de hierro (hemosiderina) se observa en los hepatocitos, siguiendo un gradiente portocentral: inicialmente en los hepatocitos periportales y, a medida que aumenta el depósito, en los hepatocitos más alejados de los espacios porta. El Fe retenido estimula la síntesis de tejido fibroso, con escasa reacción inflamatoria. En las fases más avanzadas puede verse también hemosiderina en las células de Kupffer y los macrófagos portales, que procede del hierro liberado por los hepatocitos necrosados. En la HH de tipo 4 y en las hemocromatosis secundarias, el depósito de hemosiderina no está en los hepatocitos, sino exclusivamente en las células de Kupffer y otros macrófagos. También se encuentran depósitos de Fe y fibrosis en el páncreas exocrino y endocrino, el miocardio, la tiroides, las glándulas suprarrenales y la adenohipófisis, así como en las sinoviales de las articulaciones. La piel muestra incremento de melanina en la epidermis basal y de hemosiderina en los macrófagos y las glándulas sudoríparas. Destaca la escasez de Fe en el bazo y la médula ósea.

Cuadro clínico

La clínica en los pacientes con HH es variable. La evolución es generalmente lenta, y los pacientes raramente desarrollan síntomas con < 40 años; las mujeres tienden a presentar clínica más tardía debido a la compensación fisiológica de las pérdidas menstruales. Teniendo en cuenta la historia natural progresiva de la enfermedad, se ha propuesto su clasificación en varios estadios consecutivos:

- Predisposición genética a la sobrecarga férrica, sin anormalidades clínicas ni bioquímicas, excepto el aumento aislado de la saturación de la transferrina, generalmente > 45%.
- Evidencia bioquímica de sobrecarga de Fe sin clínica: existe elevación de la ferritina.
- Síntomas clínicos tempranos: la astenia es frecuente. En los varones puede aparecer disminución temprana de la libido e impotencia, y en las mujeres es frecuente la amenorrea. La afectación osteoarticular es muy prevalente, y se encuentra en dos terceras partes de los pacientes con HH. La manifestación más frecuente son las artralgias, síntoma inicial en el 50% de los casos. De manera habitual aparece osteoartritis, que se asocia a depósitos de pirofosfato cálcico (no de Fe) y tiende a afectar de forma simétrica a las dos primeras articulaciones metacarpofalángicas, interfalángicas proximales; esta localización es atípica en otros tipos de afectación articular. El dolor y la rigidez preceden habitualmente a los signos inflamatorios. Aproximadamente la mitad de los pacientes con artropatía presentan signos radiológicos de condrocalcinosis.
- Lesiones orgánicas derivadas del acúmulo de Fe: en relación con el efecto tóxico prolongado del Fe. La afectación hepática es predominante, frecuentemente como elevación de las transaminasas. Hasta un 10%-25% de los pacientes desarrollan fibrosis hepática significativa, y un 6%, cirrosis. Los pacientes con cirrosis tienen riesgo de complicaciones: ascitis, encefalopatía, hemorragia por varices y, especialmente, hepatocarcinoma (incidencia: 4% anual). Puede existir dolor continuo en el hipocondrio derecho o el epigastrio. La hepatomegalia es el signo físico más característico (el 90% de los casos con cirrosis; el 70% en los precirróticos). El 15%-25% de los pacientes con HH y hasta el 70% de los cirróticos presentan diabetes mellitus. La mayoría son insulinodependientes, por la destrucción de las células β en los islotes pancreáticos secundaria al Fe. La miocardiopatía dilatada con disfunción sistólica y síntomas de insuficiencia cardíaca es una presentación clásica de la HH, especialmente la de tipo II. El depósito de Fe en el tejido de conducción puede ocasionar

arritmias, y se ha descrito también pericarditis constrictiva asociada al acúmulo de Fe en el pericardio. La afectación cardíaca puede ser una manifestación precoz de la enfermedad y es la causa más frecuente de mortalidad en jóvenes con sobrecarga de Fe en general. La hiperpigmentación cutánea puede aparecer en el 90% de los pacientes, sobre todo en las partes expuestas y en los pacientes con enfermedad avanzada. También existe cierta predisposición a infecciones en los pacientes con cualquier tipo de sobrecarga férrica, que puede deberse a una mayor biodisponibilidad de Fe por las bacterias, aunque también se han encontrado alteraciones inmunológicas que parecen corregirse con flebotomías.

Diagnóstico

La sospecha clínica de HH debe establecerse ante pacientes de edad media, con astenia crónica y/o artralgias y/o incremento discreto o moderado de las transaminasas, en general con hepatomegalia o miocardiopatía de causa no aclarada (fig. 41-2). En estos casos, el primer paso debe ser evaluar la saturación de la transferrina, método sensible y precoz para estimar la sideremia; un valor superior al 45%, evaluado en dos ocasiones, es altamente sugestivo de HH y debe hacer continuar el estudio. La medición de la ferritina también es útil. En caso de HH sintomática, el aumento de ferritina suele ser muy pronunciado (> 1.000 μg/L); en casos asintomáticos, los incrementos son menores (200-500 μg/L). Debe tenerse en cuenta que la ferritina, sin embargo, puede presentar falsos positivos en estados proinflamatorios, ya que es un reactante de fase aguda.

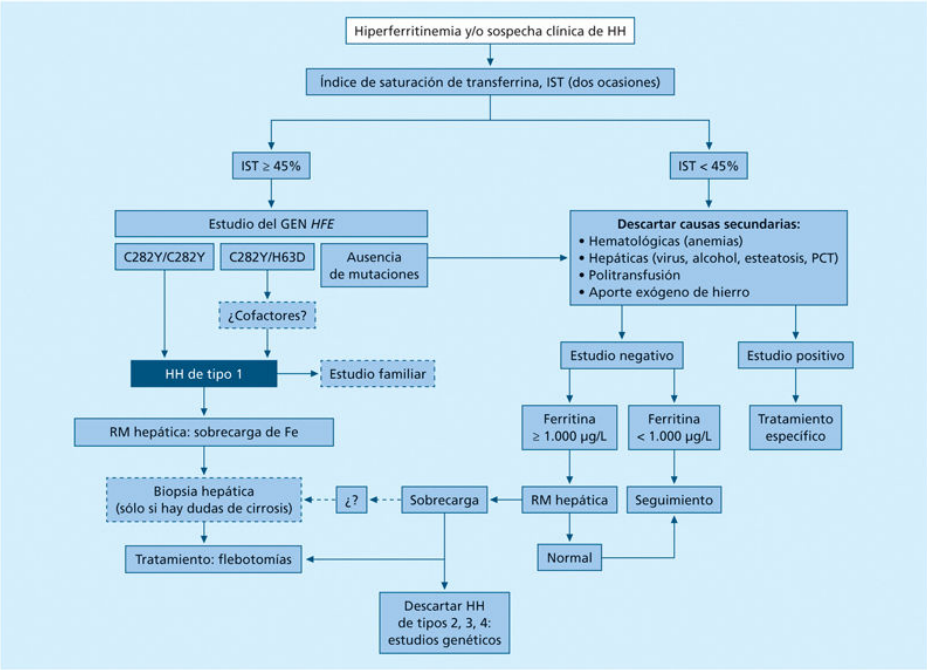


FIGURA 41-2 Algoritmo diagnóstico de la hemocromatosis. PCT: porfiria cutánea *tarda*.

Clásicamente, el diagnóstico de la enfermedad se realizaba mediante biopsia hepática. Actualmente, el valor de la biopsia es limitado, ya que la RM es una exploración no invasiva, sensible y útil para realizar la estimación de la sobrecarga férrica hepática. También la elastografía hepática puede ser de utilidad. Actualmente, el diagnóstico de seguridad de la HH se realiza mediante el estudio genético del gen *HFE*. La detección de la mutación C282Y en homocigosis confirma el diagnóstico de HH de tipo 1. La detección de heterocigosis compuesta C282Y/H63D también es patogénica, aunque poco expresiva clínicamente, por lo que deben descartarse otros cofactores añadidos. Una única mutación C282Y o la presencia de H63D en homocigosis no son diagnósticas de HH.

En el diagnóstico diferencial de los pacientes con sobrecarga férrica que no presentan mutación del gen *HFE* han de tenerse en cuenta otras situaciones de sobrecarga de Fe secundarias (hematológicas o hepáticas). Si se descartan todas ellas, deberá considerarse la posibilidad de una HH infrecuente, como la HH de tipos 2, 3 o 4, cuyo diagnóstico sólo se puede hacer mediante el examen de los genes responsables de cada una de estas enfermedades.

Tratamiento

Las flebotomías o sangrías terapéuticas constituyen el tratamiento esencial de la HH. Su fundamento es reducir el contenido férrico de la hemoglobina, y así estimular la eritropoyesis fisiológica y movilizar los depósitos. En la fase depletiva inicial se realizan flebotomías cada 1-2 semanas en función de la tolerancia. El objetivo es alcanzar unos valores de ferritina de 50 µg/L y una saturación de transferrina de alrededor del 30%. La duración de la fase depletiva es variable y depende del grado de sobrecarga inicial y de la cadencia de flebotomías, pero puede oscilar entre 6 meses y 2 años. En la fase de mantenimiento se espacian las flebotomías (aproximadamente 2-4 por año) guiadas por los niveles de ferritina (objetivo: 50-100 µg/L). En cada flebotomía se extraen unos 450 mL de sangre (250 mg de Fe). A pesar de su seguridad, no todos los pacientes pueden tolerar las flebotomías, especialmente en casos con enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca congestiva, mayor edad o anemia de base. En estos casos se pueden considerar flebotomías de bajo volumen o eritroaféresis isovolumétrica. Los quelantes del hierro (deferasirox o desferroxamina) no están indicados en la HH; únicamente en pacientes no subsidiarios de flebotomías/eritroaféresis podrían considerarse como medicación compasiva.

Deben tratarse las otras manifestaciones de la enfermedad (diabetes, cardiopatía, insuficiencia gonadal), así como las complicaciones de la cirrosis. El trasplante es el único tratamiento curativo de la enfermedad y está indicado en situaciones de cirrosis descompensada o hepatocarcinoma, con los mismos criterios que otros tipos de cirrosis. La dieta de los pacientes con hemocromatosis no debe ser restrictiva, aunque se recomienda moderar el consumo de alimentos enriquecidos en Fe o con grandes cantidades de vitamina C, que favorecen su absorción.

Pronóstico

El tratamiento precoz es fundamental para evitar la progresión de la enfermedad. La terapia con flebotomías mejora la función hepática y las transaminasas, así como la astenia, el dolor, el control de la diabetes y la disfunción cardíaca. En cambio, el hipogonadismo y la artropatía establecida difícilmente se modifican. En ausencia de cirrosis y diabetes, el

tratamiento impacta sobre la esperanza de vida, que se equipara a la de la población general. Si existe cirrosis y/o diabetes, la supervivencia a los 5 y a los 10 años es del 90% y el 70%, respectivamente. La cardiopatía es una de las causas más comunes de muerte en los pacientes jóvenes con sobrecarga de Fe, aunque las flebotomías hacen que esta complicación sea relativamente rara. El riesgo de hepatocarcinoma en los pacientes con cirrosis es alto, y persiste a pesar de las flebotomías, por lo que es fundamental realizar el despistaje semestral.

Bibliografía especial

Bacon BR, Adams PC, Kowdley KV, Powell LW, Tavill AS. Diagnosis and management of hemochromatosis: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2011;54:328–343.

Ekanayake D, Roddick C, Powell LW. Recent advances in hemochromatosis: a 2015 update. *Hepatol Int*. 2015;9:174–182.

European Association for the Study of the Liver EASL clinical practice guidelines for HFE hemochromatosis. *J Hepatol*. 2010;53:3–22.

Jingqi L, Chunwen P, Lang L, Liang Q, Mohamud Abukar HA, Chunmeng J. Molecular pathogenesis of hereditary hemochromatosis. *Histol Histopathol*. 2016;31:833–840.

Wallace D. The Regulation of Iron Absorption and Homeostasis. *Clin Biochem Rev*. 2016;37(2):51–62.

42

Tumores del hígado

J. Bruix Tudó

A. Forner González

Los tumores originados en los tejidos del hígado se denominan *tumores hepáticos primitivos*, benignos o malignos, mientras que los que afectan a este órgano, pero están originados en otros órganos, constituyen los *tumores hepáticos secundarios o metástasis hepáticas* (tabla 42-1). Lesiones focales, como los quistes simples o la peliosis hepática, no pueden catalogarse propiamente de tumores hepáticos. Los *quistes simples* constituyen un hallazgo ecográfico relativamente frecuente, acostumbran a ser asintomáticos y no requieren tratamiento; en casos excepcionales puede estar justificado su drenaje y alcoholización por vía percutánea bajo control ecográfico o incluso mediante cirugía laparoscópica. La *peliosis hepática* es una lesión muy infrecuente consistente en la formación de cavidades tapizadas por hepatocitos y que contienen sangre; habitualmente es asintomática, no induce alteraciones analíticas y su aparición se ha relacionado con hemopatías malignas o con la administración de fármacos como los anabolizantes o la azatioprina.

Tabla 42-1

Clasificación de los tumores primarios del hígado

	Epiteliales	Mesenquimatosos	Germinales
Benignos	Adenoma hepático	Hemangioma	Teratoma benigno
	Hiperplasia nodular focal	Hamartoma Fibroma	
Malignos	Carcinoma hepatocelular	Angiosarcoma	Teratoma maligno
	Colangiocarcinoma	Hemangioendotelioma epitelioide	
	Cistoadenocarcinoma	Leiomiosarcoma	
	Hepatoblastoma	Otros sarcomas	

En la edad infantil, los tumores más comunes son los primarios, fundamentalmente el hepatoblastoma, mientras que en la edad adulta son más frecuentes las metástasis; el carcinoma hepatocelular es el tumor primitivo más prevalente. El hemangioma es el tumor hepático benigno más común, mientras que los restantes son muy infrecuentes.

Carcinoma hepatocelular

Concepto

El carcinoma hepatocelular (CHC) representa el 80%-90% de los tumores hepáticos primarios malignos. A escala mundial constituye la sexta neoplasia en frecuencia y la cuarta como causa de muerte. Existen importantes variaciones geográficas en su incidencia, que oscila entre 2 y más de 40 casos/100.000 habitantes. España pertenece a un área de incidencia y mortalidad intermedias, con una incidencia anual de 5-15 casos/100.000 habitantes. El África subsahariana y el sudeste asiático constituyen las áreas con mayor incidencia. Finalmente, el norte de Europa y el continente americano poseen una incidencia menor, aunque en los últimos años se ha constatado un aumento progresivo. La causa de estas diferencias geográficas está en relación con los factores oncogénicos que intervienen en su desarrollo. La aparición del CHC está estrechamente relacionada con la presencia de una enfermedad hepática crónica, y el riesgo se asocia de forma paralela a su gravedad y al mayor tiempo de evolución. En los países desarrollados, el CHC se asienta sobre una cirrosis hepática en más del 90% de los casos. Se ha descrito el desarrollo de CHC sobre cirrosis de cualquier etiología, aunque la infección crónica por los virus de las hepatitis B y C, el alcoholismo y la hemocromatosis poseen el mayor riesgo oncogénico. Recientemente se ha reconocido la posible importancia de la hepatopatía asociada al síndrome metabólico (enfermedad hepática por depósito de grasa no alcohólica) como causa de cirrosis y, en último término, de CHC. Por el contrario, si no se ha desarrollado la cirrosis hepática, la incidencia es baja.

Etiología

Virus de la hepatitis B (VHB)

La infección crónica por el VHB afecta a 380 millones de individuos en todo el mundo. Existe una coincidencia geográfica entre las áreas de alta incidencia de CHC y las zonas con una gran tasa de penetración del VHB.

Está demostrado que la infección crónica por el VHB aumenta el riesgo de desarrollar un CHC, mientras que la implantación de campañas de vacunación frente a este agente disminuye la incidencia de esta neoplasia. Su mecanismo oncogénico se cree que está relacionado con la integración del DNA vírico en el genoma del hepatocito.

Virus de la hepatitis C (VHC)

Al igual que ocurre con el VHB, existen importantes diferencias geográficas en su prevalencia. En España, más del 70% de los pacientes con CHC presentan anticuerpos frente al VHC. Su acción oncogénica se alcanzaría por unión de proteínas víricas a factores de transcripción y/o por el daño oxidativo del DNA debido al proceso crónico de inflamación/reparación hepática.

La elevadísima eficacia del tratamiento antiviral actual, capaz de curar la infección en más del 95% de los casos, previene el desarrollo de cirrosis en los pacientes con hepatitis crónica C, y ello reducirá la incidencia de carcinoma hepatocelular. No obstante, una vez que la infección por el VHC ha producido cirrosis, la eliminación del VHC mediante tratamiento no hace desaparecer el riesgo de desarrollar el CHC, y los pacientes deben seguir realizándose controles.

Alcohol

La ingesta excesiva de alcohol induce lesión hepática, que puede dar lugar a cirrosis. En esta circunstancia se adquiere un riesgo elevado de CHC, al igual que ocurre con cualquier etiología de la cirrosis: hemocromatosis hereditaria, colangitis biliar primaria, etc. La combinación de ingesta de alcohol con infección vírica ejerce una acción oncogénica sinérgica.

Aflatoxina

Este potente hepatocarcinógeno es producido por *Aspergillus flavus* y *A. parasiticus*, hongos que requieren humedad y calor para su crecimiento y que a menudo contaminan los alimentos almacenados en estas condiciones. Así, en algunos países donde la incidencia del CHC es elevada, se han hallado altas concentraciones de aflatoxina en muestras de mandioca, maíz y cacahuete. Su mecanismo de acción no se conoce, pero se ha propuesto

que su metabolización hepática daría lugar a un epóxido que, al fijarse a las bases nitrogenadas de los ácidos nucleicos, alteraría la replicación o la transcripción del DNA. Hay que tener en cuenta que en los países con alta contaminación por aflatoxina existe también una elevada prevalencia de infección vírica y, por tanto, no es posible delimitar la importancia de cada uno de estos factores. El reconocimiento de alteraciones de *P53* específicas para este tóxico y la implantación de programas de vacunación frente al VHB deben esclarecer la importancia de cada uno de ellos.

Hormonas sexuales

El CHC es más frecuente en el varón. Se ha sugerido que ello se debería a una diferente respuesta a la inflamación. El desarrollo de este tumor tras la administración prolongada de andrógenos apoya un posible papel de estas sustancias. Los anticonceptivos orales no aumentan el riesgo.

Síndrome metabólico

Constituye una de las principales causas de CHC en países desarrollados. La obesidad se ha asociado a un mayor riesgo de diferentes neoplasias, en particular los tumores primarios de hígado. La diabetes mellitus es un factor de riesgo de CHC, en particular cuando se asocia a otras etiologías, como las infecciones víricas. El mecanismo de acción es mediante el desarrollo de enfermedad hepática por depósito de grasa, que determina la aparición de cirrosis, aunque también se han descrito casos de CHC en ausencia de fibrosis avanzada.

Anatomía patológica

El CHC se ha clasificado, en función de su aspecto, en tres formas: nodular, masivo y difuso. Asimismo, se ha propuesto una clasificación que atiende a su forma de crecimiento en tres tipos: expansivo, infiltrativo y multifocal. El carcinoma de tipo expansivo posee una seudocápsula reticulínica, que permite una distinción nítida entre el tumor y el parénquima vecino. A medida que el tumor progresa se pueden detectar pequeños nódulos satélites cercanos al nódulo inicial. El tipo infiltrativo es infrecuente; sus márgenes son más indefinidos y los nódulos de regeneración de la hepatopatía

subyacente son sustituidos progresivamente por parénquima tumoral. Por último, los tumores multifocales se caracterizan por la presencia de múltiples nódulos neoplásicos de tamaño similar distribuidos por todo el hígado, lo que, según se ha sugerido, puede apoyar su posible origen multicéntrico.

El CHC es heterogéneo, y se han descrito distintos subtipos de acuerdo con las anomalías moleculares. Por el momento, ninguna de las clasificaciones propuestas permite una estratificación pronóstica o indicar un tratamiento específico.

La progresión tumoral da lugar a infiltración de la vena porta en un porcentaje elevado de pacientes, incluso si se hallan asintomáticos. La invasión vascular microscópica es infrecuente (< 20%) en tumores de tamaño inferior a 2 cm. La infiltración de la vía biliar es infrecuente.

Desde el punto de vista microscópico, habitualmente está formado por células de características similares a los hepatocitos normales, con grados variables de anaplasia o de pleomorfismo. Por lo general, las células conservan su aspecto poliédrico y su citoplasma eosinófilo granular, con disminución de la relación citoplasma-núcleo. Este es grande, oval y con un nucléolo destacado. Las células pueden presentar un citoplasma claro o contener bilis, grasa, glucógeno o hialina de Mallory. Los tumores de pequeño tamaño (menos de 2 cm) acostumbran a ser bien diferenciados, lo que dificulta su diagnóstico en material tisular obtenido por punción con aguja fina.

En función de la disposición celular y la presencia de estroma fibroso se distinguen los tipos trabecular, acinar, esclerosante y fibrolamelar. Esta última variedad es infrecuente y se suele asentar sobre un hígado sano en personas jóvenes y predomina en el sexo femenino. Las células son poco atípicas, de citoplasma eosinófilo, y se disponen en nidos o cordones separados por láminas de colágeno.

Cuadro clínico

En España aparece preferentemente en la sexta década de la vida, mientras que en las áreas de alta incidencia su aparición es más temprana. Existe un predominio del sexo masculino, con una relación varón/mujer de 3:1. Dado que el CHC se asienta sobre una cirrosis en la mayoría de los casos, los

síntomas y los hallazgos de la exploración física son a menudo indistinguibles de los de la cirrosis (ictericia, ascitis, encefalopatía), según su magnitud del estadio evolutivo en que se diagnostique el tumor. En estadios avanzados es frecuente la aparición de dolor en el hipocondrio derecho y síndrome constitucional. En menos del 1% de los casos, la primera manifestación es un hemoperitoneo secundario a la rotura del tumor en la cavidad peritoneal o un dolor mecánico debido a metástasis óseas. Debe remarcarse que, con la implantación de programas de detección precoz de esta neoplasia, la proporción de pacientes diagnosticados en fase asintomática supera el 60%-70%.

Exploraciones complementarias

Cuando el tumor se diagnostica precozmente, el patrón analítico es indistinguible del observado en los pacientes con hepatopatía crónica. Al progresar se instaura una colestasis anictérica, que en estadios finales se asocia a signos de insuficiencia hepatocelular. El único marcador tumoral de que se dispone es la α-fetoproteína (AFP). No obstante, su sensibilidad para la detección precoz y/o la confirmación diagnóstica es escasa. Menos del 10% de los tumores de pequeño tamaño presentan incrementos valorables, y únicamente la mitad de los avanzados alcanzan concentración superior a 400 ng/mL. Debe tenerse en cuenta que episodios de reactivación vírica pueden inducir aumentos de la AFP, y que en pacientes con colangiocarcinoma o afección metastásica de origen intestinal o testicular pueden detectarse incrementos de la AFP. Por tanto, la AFP posee una escasa sensibilidad diagnóstica y una especificidad subóptima, y no se recomienda como prueba de cribado o de diagnóstico. Otros posibles marcadores tumorales han sido poco rentables, y sólo la des-γ-carboxiprotrombina ha alcanzado una sensibilidad diagnóstica similar a la de la AFP.

Diagnóstico

El diagnóstico a raíz de manifestaciones clínicas refleja una fase avanzada de la enfermedad. La introducción de la ecografía como técnica de seguimiento de los pacientes con cirrosis ha cambiado la estrategia

diagnóstica y las posibilidades terapéuticas. En la población de riesgo, es decir, los pacientes con cirrosis hepática, deben establecerse programas de detección precoz basados en la realización de ecografías periódicas (cada 6 meses) siempre que fueran a ser tratados si se detectase un CHC. En los casos en los que se detecta una lesión focal intrahepática está indicado efectuar otras exploraciones encaminadas a catalogar su naturaleza benigna o maligna. El patrón ecográfico típico del CHC es el de un nódulo hipoecoico (fig. 42-1), si bien puede ser hiperecogénico o isoecogénico. La mayoría de los tumores de tamaño superior a 2 cm son hipervasculares; esta característica puede identificarse mediante el empleo de contraste ecográfico. Los nódulos menores de 10 mm son de muy difícil catalogación, y la probabilidad de que sean un CHC es muy baja, por lo que se aconseja efectuar seguimiento cada 3 meses y sólo iniciar estudios complementarios cuando el nódulo sea mayor de 10 mm. El diagnóstico de CHC en nódulos de tamaño superior a 10 mm que se asientan sobre un hígado cirrótico se puede establecer mediante biopsia o por el reconocimiento de un patrón vascular específico caracterizado por hipervascularización arterial con lavado en fase venosa. La técnica óptima para esta valoración es la RM y, si ella no es factible, se puede utilizar la TC. En cualquier caso, la evaluación mediante imagen debe efectuarse en centros de referencia con adecuada experiencia. Si no existe este patrón de hipercaptación arterial seguida de lavado en la fase venosa, debe confirmarse el diagnóstico mediante biopsia con aguja fina, habitualmente bajo control ecográfico. La extensión de la enfermedad se evalúa mediante la TC o la RM. Si el paciente no presenta una cirrosis, los criterios no invasivos por imagen no son aplicables y el diagnóstico de CHC debe realizarse mediante biopsia.

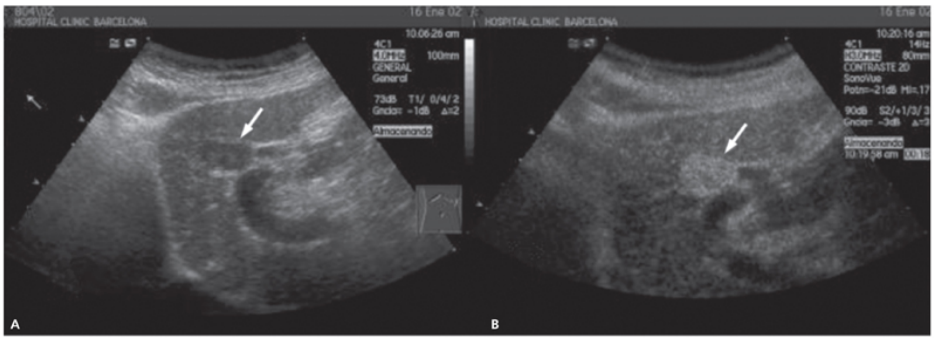


FIGURA 42-1 Ecografía abdominal. **A.** Lesión hipoecoica de pequeño tamaño en un paciente cirrótico *(flecha).* **B.** Tras la administración de contraste, se observa un aumento de la ecogenicidad, que indica vascularización arterial *(flecha).*

En los pacientes no incluidos en programas de detección precoz y que presentan descompensación de su hepatopatía es necesario descartar un CHC. La primera exploración que se debe realizar es la ecografía. La identificación de una lesión focal justifica la aplicación de la estrategia diagnóstica antes detallada.

Diagnóstico diferencial

El CHC debe diferenciarse de cualquier otra lesión focal intrahepática benigna o maligna, para lo que resulta fundamental la punción-biopsia hepática y/o la utilización de técnicas de imagen de alta calidad. El diagnóstico diferencial fundamental incluye el hemangioma atípico, las lesiones preneoplásicas (nódulos displásicos) y las lesiones malignas hipervasculares, en particular el colangiocarcinoma intrahepático, y lesiones metastásicas (p. ej., tumores neuroendocrinos). Cuando el estudio ecográfico revele una lesión hiperecogénica y se sospeche un hemangioma, su diagnóstico se puede confirmar mediante ecografía con contraste o mediante RM. En un paciente con cirrosis debe sospecharse siempre un CHC independientemente del patrón ecográfico. La hiperecogenicidad puede deberse a degeneración grasa y, por tanto, ante la detección de un nódulo > 10 mm, debe efectuarse una RM.

Pronóstico

El pronóstico depende del estadio evolutivo en que se diagnostique el tumor, de la capacidad funcional del hígado sobre el que se asienta y de la posibilidad de aplicar tratamiento radical. Las series antiguas con una mayoría de pacientes en fase avanzada describían una supervivencia media inferior a 4 meses. Esta expectativa se observa en pacientes con disfunción hepática grave correspondiente al estadio Child-Pugh C y/o con tumores extensos asociados a síndrome constitucional y postración superior al 50% del tiempo diurno (*performance status* [PS] superior a 2). Por el contrario, en pacientes asintomáticos con tumores detectados en fase inicial (nódulos únicos o hasta un máximo de tres nódulos de tamaño menor de 3 cm), la aplicación de tratamientos curativos permite superar el 50%-70% de supervivencia a los 5 años. Por último, en los pacientes con tumores de gran tamaño o multinodulares (fase intermedia), la supervivencia a los 3 años oscila entre el 20% y el 50%, incluso sin aplicar tratamiento. El sistema pronóstico más utilizado es el Sistema BCLC *(Barcelona Clinic Liver Cancer)*, que tiene en cuenta información respecto a la función hepática, la extensión tumoral y la presencia de síntomas (fig. 42-2).

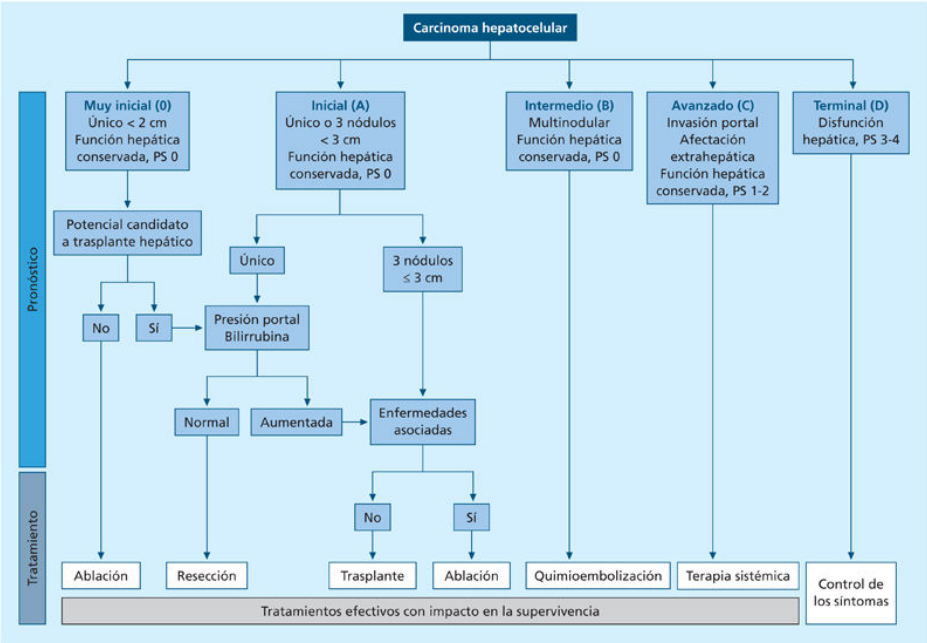


FIGURA 42-2 Clasificación pronóstica Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC). PS: *performance status.* (Adaptado de Forner A et al. Lancet 2018; 391(10127): 1301-14.)

Tratamiento

Tratamiento quirúrgico

Las dos opciones principales de tratamiento quirúrgico son el trasplante y la resección. Se consideran candidatos a resección los pacientes con CHC único, sin evidencias de invasión vascular o diseminación extrahepática, en los cuales la función hepática se halla preservada y no existe hipertensión portal clínicamente relevante. Con este criterio, la supervivencia a los 5 años supera el 70%, aunque se asocia a una elevada tasa de recidivas (más del 50% a los 3 años), para cuya prevención no se dispone de tratamiento eficaz. El trasplante no se ve limitado por la función hepática y ofrece una supervivencia similar con menor tasa de recidivas (inferior al 15%), pero su aplicabilidad se ve limitada por la escasez de donantes, lo que induce un tiempo de espera entre la indicación y el tratamiento durante el cual la neoplasia puede progresar e impedir el procedimiento. Cuando el tiempo de espera es largo, es posible realizar tratamientos locorregionales con la finalidad de demorar la progresión tumoral. Los criterios convencionales para ofrecer trasplante hepático son los criterios de Milán (tumores únicos de tamaño igual o inferior a 5 cm o con un máximo de tres nódulos de tamaño igual o inferior a 3 cm), pero muchos grupos aceptan una expansión de estos criterios asumiendo un cierto incremento del riesgo de recurrencia y una peor supervivencia. Recientemente se han desarrollado programas de donante vivo que pueden obviar la espera de un donante cadavérico.

Tratamiento locorregional

Suele considerarse en los pacientes que no son candidatos a tratamiento quirúrgico y que no han alcanzado una fase terminal. Si se trata de un tumor único de tamaño inferior a 3 cm, la ablación percutánea mediante radiofrecuencia, microondas o inyección de alcohol etílico suele lograr la necrosis completa de la lesión. Los efectos secundarios son leves, y la supervivencia a los 5 años puede alcanzar el 50%, con una tasa de recidivas similar a la de la resección quirúrgica. En pacientes asintomáticos con tumores de mayor tamaño o multifocales, la opción que se debe considerar es la quimioembolización arterial. Consiste en la obstrucción del flujo arterial al tumor con inyección selectiva previa de quimioterapia. La tasa de

respuestas supera el 50%, y ello se asocia a un incremento de la supervivencia.

Tratamiento sistémico

La quimioterapia sistémica o intraarterial, la irradiación externa, el interferón y el bloqueo androgénico o estrogénico poseen una eficacia marginal o nula y pueden asociarse a toxicidad inaceptable. Por tanto, no deben indicarse como tratamiento paliativo. Se han evaluado múltiples agentes basados en la identificación de dianas moleculares que son clave en la transmisión de señales críticas para la progresión tumoral. El primer fármaco en demostrar beneficio en la supervivencia fue el sorafenib, un inhibidor no selectivo de múltiples cinasas con efecto sobre Raf, VEGF y PDGF, que determina una demora en la progresión tumoral, lo que se traduce en un incremento significativo de la supervivencia. La eficacia del sorafenib fue demostrada en dos ensayos clínicos randomizados y doble ciego, y confirmada en la práctica clínica habitual, lo que ha determinado que se considere como el tratamiento de primera línea en el CHC avanzado. Recientemente, el lenvatinib ha demostrado ser no inferior al sorafenib en primera línea. En segunda línea, tras el fracaso del sorafenib, disponemos de tres fármacos capaces de aumentar la supervivencia: el regorafenib (en los pacientes que hayan tolerado previamente el sorafenib), el ramucirumab (en los casos con AFP > 400 ng/mL) y el cabozantinib. En el momento actual se está investigando el potencial rol de la inmunoterapia en el CHC. Estos fármacos estimulan al sistema inmune para que induzca una respuesta contra los tumores, y fármacos como el nivolumab, el pembrolizumab y el atezolizumab están siendo evaluados actualmente en ensayos clínicos en el CHC, con resultados esperanzadores en estudios en fases iniciales.

Colangiocarcinoma

Representa el 10% de los tumores hepáticos malignos y afecta a adultos de ambos sexos entre la sexta y la séptima décadas de la vida. Los pacientes con colangitis esclerosante, enfermedad de Caroli y otras enfermedades asociadas a inflamación en la vía biliar presentan un riesgo aumentado para esta neoplasia. Su aparición también se relaciona con la infección por *Opisthorchis viverrini* y *Clonorchis sinensis.* Asimismo, la cirrosis y sus factores etiológicos más frecuentes (virus de las hepatitis, alcohol y síndrome metabólico) son factores de riesgo de esta neoplasia, en particular en su forma intrahepática, cuya incidencia ha aumentado en los últimos años.

Se trata de un adenocarcinoma originado en el epitelio de los conductos biliares. Puede tener una localización intrahepática periférica, hiliar *(tumor de Klatskin),* o en el colédoco o la vesícula biliar. Se trata de una tumoración firme, gris-blanquecina, formada por células cuboides o cilíndricas, de citoplasma eosinófilo y granular, que adoptan un patrón tubular o glandular y crecen en el seno de un abundante estroma fibroso que ocupa la parte central del tumor. Con frecuencia, las células tumorales producen moco.

Sus manifestaciones clínicas son inespecíficas, con dolor en el hipocondrio derecho y síndrome tóxico. En los casos de afección hiliar, que son los más frecuentes, la ictericia aparece precozmente En el 50% de los casos existen metástasis, que afectan fundamentalmente a los ganglios abdominales y, en fases más avanzadas, al pulmón y el esqueleto.

La ecografía, la TC o la RM revelan dilatación de la vía biliar asociada a una masa de pequeño tamaño en el hilio, o bien la presencia de una masa intrahepática con captación arterial en anillo y acúmulo de contraste en la parte central en las fases tardías, tanto en la TC como la RM. En los tumores hiliares, la colangiopancreatografía retrógrada confirma la localización del proceso obstructivo y durante la misma se pueden obtener muestras para examen citológico y aplicar tratamiento paliativo mediante colocación de una prótesis a través de la tumoración y lograr así un drenaje biliar interno. Cuando ello no es posible, puede colocarse un drenaje biliar

externo o interno por vía percutánea. Cuando la lesión es intrahepática o en situación hiliar, el tratamiento de elección es quirúrgico si no existe cirrosis. El trasplante hepático no se acepta como tratamiento convencional de esta neoplasia dada la alta tasa de recurrencia, pero existen protocolos que evalúan la eficacia de esta opción en casos seleccionados (generalmente en estadios muy iniciales). La quimioterapia (cisplatino asociado a gemcitabina) ha demostrado ser eficaz en los pacientes con enfermedad irresecable o avanzada por afectación extrahepática.

El pronóstico de esta neoplasia es malo, con una mediana de supervivencia de unos 6-12 meses. Si se consigue la resección quirúrgica o la descompresión de la vía biliar, la supervivencia es algo superior.

Cistoadenocarcinoma

Es un tumor muy infrecuente. Habitualmente se descubre por ecografía como una masa poliquística intrahepática de paredes gruesas e irregulares, en un paciente con dolor en el hipocondrio derecho y síndrome tóxico. El diagnóstico diferencial debe establecerse con el quiste hidatídico, mediante estudios serológicos, y con el cistoadenoma. En la punción de la lesión quística se obtiene un líquido serohemático que hace sospechar el diagnóstico. Dado que es un tumor de crecimiento lento y que metastatiza tardíamente, debe intentarse siempre la resección quirúrgica.

Angiosarcoma

Es una neoplasia muy infrecuente que predomina en varones. Su desarrollo se relacionaba décadas atrás con administración de contrastes radiactivos (dióxido de torio), ingestión de arsénico y contacto con cloruro de polivinilo. Clínicamente se sospecha por la presencia de dolor en el hipocondrio derecho asociado a un síndrome tóxico, si bien en ocasiones puede iniciarse como un hemoperitoneo o acompañarse de trombocitopenia, anemia hemolítica o coagulopatía por consumo. La ecografía revela una tumoración unifocal o multifocal de contenido heterogéneo; en la TC o la RM se constata una tumoración hipervascular. El tratamiento es quirúrgico, y el pronóstico, malo a corto plazo.

Hemangioendotelioma epitelioide

Se trata de un tumor mesenquimatoso infrecuente, de crecimiento lento, con abundante estroma fibroso y compuesto por células de estirpe endotelial, las cuales se reconocen por tinción positiva para el factor VIII. Suele reconocerse como un tumor múltiple o único de gran tamaño. Las técnicas de imagen son inespecíficas, y se requiere una punción-biopsia para su diagnóstico. Puede afectar simultáneamente al pulmón, el bazo, el hueso y las partes blandas. La única opción terapéutica radica en la resección quirúrgica o el trasplante hepático.

Hepatoblastoma

Afecta casi de forma exclusiva a niños menores de 5 años y se manifiesta por un síndrome tóxico asociado a distensión abdominal. La pubertad precoz es su manifestación paraneoplásica más característica. En la analítica puede existir anemia y trombocitosis, y la AFP está elevada en el 90% de los casos. El diagnóstico se establece por biopsia y ecografía, TC o RM. Existen dos patrones anatomopatológicos: epitelial (constituido por hepatocitos de aspecto embrionario o fetal) y mixto (contiene además elementos mesenquimatosos, como tejido óseo). El tratamiento de elección es la resección quirúrgica o el trasplante cuando es factible. La quimioterapia sistémica ha demostrado eficacia y constituye uno de los pilares terapéuticos de esta enfermedad.

Metástasis hepáticas

Son frecuentes en el curso de diversas neoplasias: cáncer colorrectal, pulmón, mama, carcinoma de células renales, páncreas y tumores neuroendocrinos. Pueden ser asintomáticas o bien manifestarse en forma de hepatomegalia o dolor en el hipocondrio derecho, asociado a síndrome tóxico, y en la analítica se detecta un patrón colestásico de intensidad variable. Muy raramente, las metástasis pueden simular clínicamente una hepatopatía crónica o una insuficiencia hepática aguda grave debido a infiltración hepática masiva. Por lo común se detectan por ecografía, TC o RM, y se confirman, en caso necesario, por punción biopsia. El pronóstico y el tratamiento de los pacientes con metástasis hepáticas dependen de la neoplasia primaria y del estadio del tumor. En las secundarias a cáncer de origen digestivo puede estar indicada la resección quirúrgica o la ablación en función de su número y localización.

Hemangioma

Es el tumor benigno más frecuente, y afecta a un 4% de la población. Habitualmente se trata de un tumor de pequeño tamaño, único o múltiple, pero en ocasiones puede llegar a ser gigante. Se reconoce como una tumoración rojo-azulada, de límites bien definidos y consistencia esponjosa, que puede aflorar a la superficie hepática. Histológicamente se observan canales vasculares tapizados de células endoteliales, separados por tabiques fibrosos. Durante su evolución pueden trombosarse, con la consiguiente fibrosis, y pueden observarse calcificaciones. Por lo general son asintomáticos y se detectan de forma casual, aunque en casos excepcionales pueden inducir molestias abdominales. Ante la presencia de hemoperitoneo debe descartarse un angiosarcoma. Los hemangiomas de gran tamaño en niños pueden ocasionar una anemia hemolítica microangiopática.

La ecografía suele evidenciar una imagen hiperecogénica, bien delimitada, sin cápsula, que no desplaza las estructuras vasculares. Las exploraciones dinámicas con inyección de contraste (ecografía con contraste, TC y RM) muestran captación periférica nodular de contraste en la fase arterial debido a la arteria nutricia del tumor y un llenado progresivo de contraste en fases muy tardías hasta llegar a la isodensidad con el resto del parénquima. Cuando son de gran tamaño, adquieren un aspecto heterogéneo difícil de diferenciar de otros tumores. La RM (fig. 42-3) presenta una hiperintensidad muy marcada en T2 característica. Su pronóstico es excelente, por lo que raramente está justificado el tratamiento.

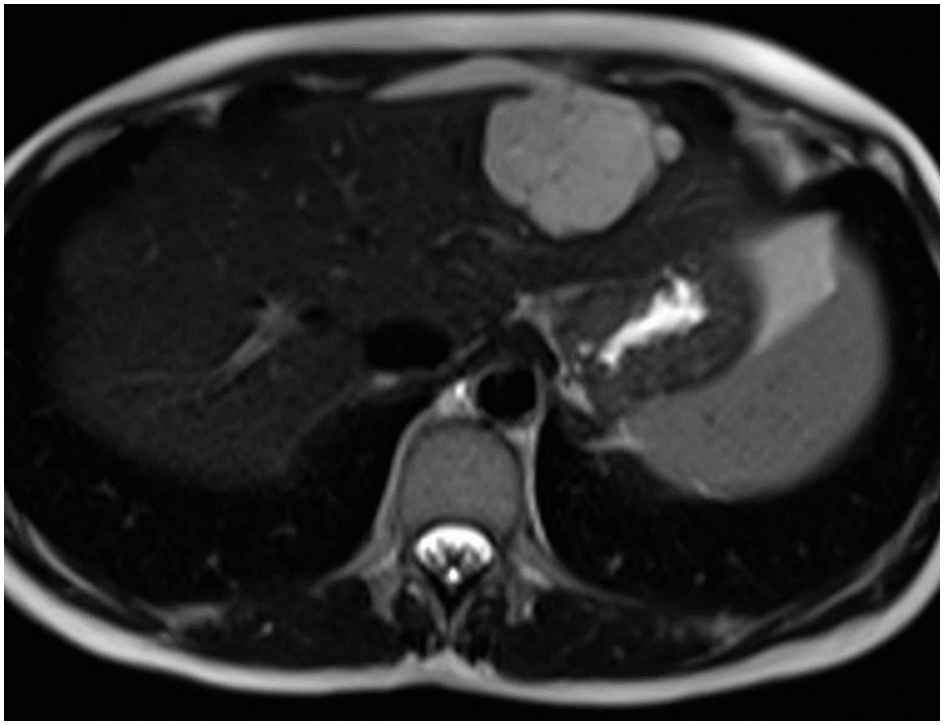


FIGURA 42-3 Resonancia magnética. Tumoración de bordes bien delimitados localizada en el lóbulo izquierdo del hígado, claramente hiperintensa en T2, característica de un hemangioma.

Adenoma

Se trata de un tumor benigno que afecta fundamentalmente a mujeres. Su desarrollo puede relacionarse con el empleo de anticonceptivos orales y anabolizantes, y con la obesidad. Suele ser un tumor único, aunque en ocasiones es múltiple y de tamaño variable. Se compone de hepatocitos normales que forman láminas o nódulos, sin contener espacios porta o venas centrales. La imagen radiológica con contraste puede sugerir el diagnóstico, pero en ocasiones se precisa una biopsia con aguja gruesa para confirmarlo. Se han demostrado varios subtipos de adenomas con mecanismos moleculares diferenciales, pero la aplicación clínica de esta clasificación es limitada. Clínicamente se manifiesta, generalmente cuando alcanza un tamaño superior a los 5 cm, por dolor en el hipocondrio derecho o *shock* hipovolémico secundario a hemorragia intraperitoneal, aunque también puede mantenerse silente. El diagnóstico diferencial fundamental es con la hiperplasia nodular focal. El riesgo de hemorragia, su potencial riesgo oncogénico y la dificultad en establecer claramente el diagnóstico justifican su resección quirúrgica, en particular en las lesiones subcapsulares que presentan alto riesgo de hemorragia, en varones, dado el alto riesgo de malignización en esta población, o en los adenomas mayores de 5 cm que no experimenten decrecimiento tras eliminar los factores de riesgo asociados (retirada de anticonceptivos orales, pérdida de peso, etc.). Fuera de la zona adenomatosa es frecuente hallar áreas de dilatación sinusoidal o de peliosis (v. cap. 36, Hepatopatías por tóxicos y medicamentos).

Hiperplasia nodular focal

Es una tumoración hipervascular poco frecuente, aunque no tan rara como el adenoma hepático. En general es una masa única, aunque en el 15% de los casos es multifocal. No es propiamente un tumor, dado que no posee actividad proliferativa, y se ha sugerido su relación con una malformación arterial que induciría una hiperplasia hepatocitaria perivascular.

De hecho, está formada por hepatocitos de aspecto normal dispuestos alrededor de una fibrosis central estrellada y que contiene conductillos biliares y canales vasculares en su interior. Esta fibrosis le confiere un aspecto característico en la ecografía, la TC y la RM (fig. 42-4), cuando logra identificarse (el 50% de los casos). Es una lesión hipervascular en todas las fases, lo que permite sospechar el diagnóstico también en ausencia de la fibrosis central. La biopsia hepática con aguja gruesa permite habitualmente confirmar el diagnóstico. La utilización de contraste organoespecífico en la RM permite establecer el diagnóstico, ya que los hepatocitos captan dicha sustancia, lo que no ocurre en los tumores malignos. En la analítica puede existir una ligera colestasis. No requiere tratamiento, si bien en ocasiones está indicada la resección debido a la dificultad para establecer el diagnóstico diferencial con el adenoma.

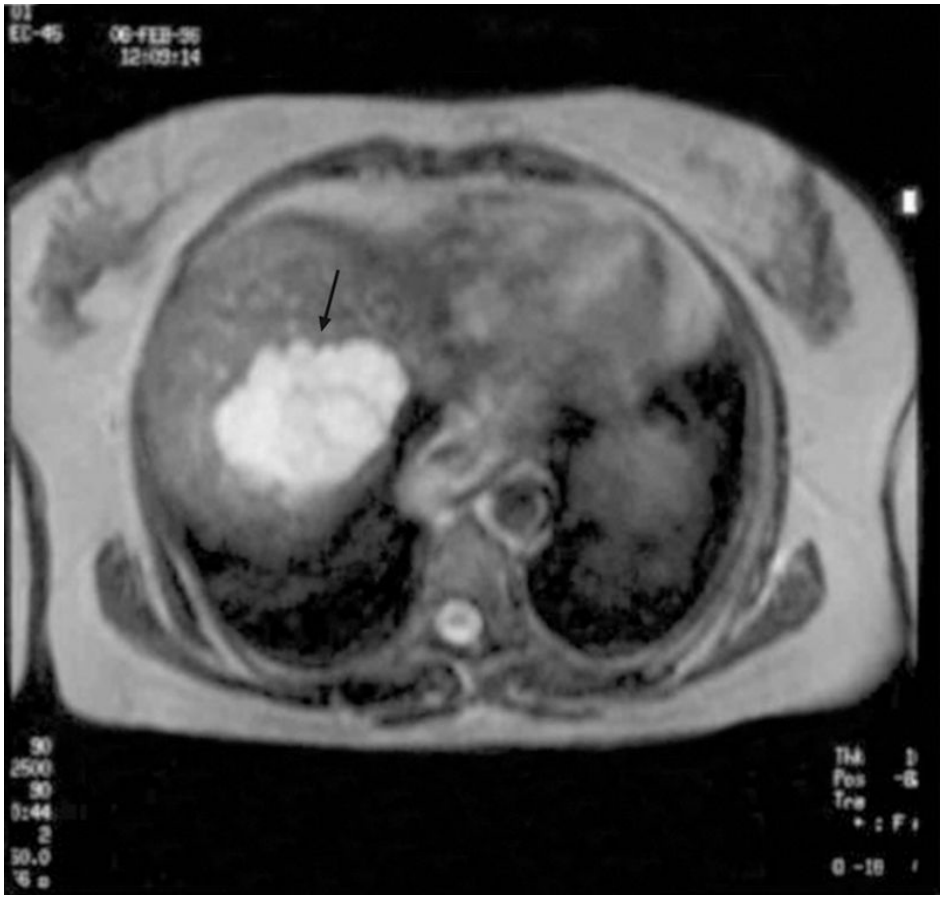


FIGURA 42-4 Resonancia magnética. Lesión hipervascular, hipercaptante en la fase arterial con imagen estrellada central (en «rueda de carro») sugestiva de hiperplasia nodular focal *(flecha).*

Bibliografía especial

Bridgewater J, Galle PR, Khan SA, Llovet JM, Park J-W, Patel T, et al. Guidelines for the diagnosis and management of intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatol*. 2014;60(6):1268–1289.

European Association for the Study of the Liver EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2018;69(1):182–236.

European Association for the Study of the Liver EASL Clinical Practice Guidelines on the management of benign liver tumours. *J Hepatol*. 2016;65(2):386–398.

Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet*. 2018;391(10127):1301–1314.

Forner A, Reig M, Varela M, Burrel M, Feliu J, Briceño J, et al. Diagnóstico y tratamiento del carcinoma hepatocelular. Actualización del documento de consenso de la AEEH, SEOM, SERAM, SERVEI y SETH. *Med Clin (Barc)*. 2016;146(11): 511.e1-511.e22.

43

Trasplante hepático

J. Colmenero Arroyo

G. Crespo Conde

M. Navasa Anadón

En la actualidad, el trasplante hepático (TH) está considerado como la terapéutica de elección en los pacientes con hepatopatías crónicas graves y en la mayoría de los enfermos con insuficiencia hepática aguda. En numerosos países del mundo existen centros donde se realizan trasplantes hepáticos, con obtención de resultados satisfactorios. En este capítulo, centrado únicamente en los pacientes adultos, se exponen el período pretrasplante, los aspectos quirúrgicos más relevantes y el período postoperatorio.

Período pretrasplante

Selección de pacientes candidatos para trasplante hepático

A pesar de que el TH es la opción terapéutica de elección en la inmensa mayoría de los pacientes con enfermedades hepáticas graves e irreversibles, en la práctica esta terapéutica solamente puede aplicarse a un número limitado de casos debido a que el número de pacientes candidatos a TH es superior al de donantes de hígado. Ello hace necesaria la selección de dichos candidatos, en la que hay que considerar los aspectos que se detallan a continuación.

Indicaciones

En términos generales, cualquier hepatopatía grave, irreversible y sin tratamiento alternativo eficaz es tributaria de TH. No obstante, las principales indicaciones de TH corresponden a las cinco categorías siguientes: cirrosis, tumores hepáticos, enfermedades colestásicas crónicas, insuficiencia hepática aguda y enfermedades metabólicas (cuadro 43-1). En España, la indicación actual de TH más frecuente en pacientes adultos es la cirrosis por alcohol (casi el 45% de los pacientes presentan esta enfermedad). Alrededor del 35% de los pacientes receptores de TH presentan carcinoma hepatocelular, casi siempre asociado a cirrosis.

Cuadro 43-1 **Principales indicaciones del trasplante hepático**

Cirrosis

- Alcohólica
- Infección por el virus de las hepatitis B y C
- Esteatohepatitis no alcohólica
- Autoinmune

Metabólicas: hemocromatosis primaria, enfermedad de Wilson, déficit de α_1-antitripsina
Criptogénica

Tumores hepáticos

Carcinoma hepatocelular
Metástasis de tumores neuroendocrinos
Hemangioendotelioma hepático

Enfermedades colestásicas crónicas

Colangitis biliar primaria
Colangitis esclerosante primaria

Insuficiencia hepática aguda

Hepatitis vírica grave
Hepatitis tóxico-medicamentosa grave
Otras: autoinmune, enfermedad de Wilson
Insuficiencia hepática aguda de causa indeterminada

Enfermedades metabólicas

Sin afección estructural del hígado, pero con afección de otros órganos o sistemas: polineuropatía amiloidótica familiar, hiperoxaluria primaria de tipo I, porfiria aguda intermitente

Otras enfermedades

Síndrome de Budd-Chiari
Poliquistosis hepática

Momento de la indicación del trasplante

En pacientes con hepatopatías no tumorales, el momento adecuado para indicar el TH se establece cuando el trasplante representa un beneficio real, de forma que la probabilidad de supervivencia con TH sea claramente superior a la probabilidad de supervivencia con tratamiento conservador. La esperanza de vida con tratamiento conservador se puede estimar sobre la base de estudios de la historia natural y factores pronósticos en distintas hepatopatías, a partir de los cuales se han establecido los criterios habitualmente usados para determinar el momento adecuado de la indicación del TH (cuadro 43-2). El trasplante hepático también representa un adecuado tratamiento del carcinoma hepatocelular en pacientes no resecables quirúrgicamente, pero con una probabilidad baja de recurrencia tumoral. Este riesgo aumenta conforme se incrementa la extensión tumoral, por lo que la indicación de TH se restringe a carcinomas hepatocelulares poco extensos, sin invasión vascular o ganglionar o metástasis extrahepáticas, y con una α-fetoproteína inferior a 1.000 ng/mL (v. cuadro 43-2). Si bien la aplicación de los criterios de Milán (un nódulo < 5 cm o tres nódulos < 3 cm) consigue una tasa de recidiva tumoral muy baja (< 10%-15% a los 5 años), algunos grupos aplican criterios menos restrictivos, con una supervivencia por encima del 50% a los 5 años.

Cuadro 43-2 Criterios de indicación de trasplante hepático en distintas hepatopatías

Cirrosis

Un signo mayor de descompensación hepática (ascitis, encefalopatía hepática, peritonitis bacteriana espontánea, hemorragia variceal) asociado a Child-Pugh ≥ 8 y/o MELD ≥ 12*
Otros criterios: síndrome hepatopulmonar, hipertensión portopulmonar

Carcinoma hepatocelular

Criterios de Milán (un nódulo < 5 cm o 2-3 nódulos < 3 cm) u otros criterios de tamaño menos restrictivos (un nódulo < 6,5, 3 < 4,5 cm, suma < 8 cm)

Ausencia de invasión vascular macroscópica
Ausencia de metástasis extrahepáticas
AFP < 1.000 ng/mL

Colestasis crónicas

Ictericia intensa
Ascitis
Encefalopatía hepática
Prurito resistente al tratamiento
Colangitis bacteriana de repetición en la colangitis esclerosante primaria

Insuficiencia hepática aguda

Encefalopatía hepática profunda (grados III-IV)
Déficit marcado de factores de la coagulación de síntesis hepática
Formas evolutivas subfulminantes o subagudas sin mejoría evidente en días o semanas, respectivamente
En la intoxicación por paracetamol: acidosis metabólica

Otras enfermedades u otras formas de presentación

Indicación de trasplante generalmente individualizada

---

* Child-Pugh y MELD son dos clasificaciones del grado de cirrosis.

Contraindicaciones

Existen circunstancias que contraindican el TH de forma absoluta por imposibilidad técnica del procedimiento quirúrgico (p. ej., peritonitis plástica que impida la hepatectomía del receptor) o por problemas extrahepáticos con mal pronóstico a corto plazo (p. ej., neoplasia extrahepática inextirpable). Otras circunstancias constituyen contraindicaciones relativas, porque aumentan de forma importante el

riesgo de mortalidad y, por tanto, el riesgo de pérdida del injerto hepático y de muerte del paciente, de forma que la suma de diferentes contraindicaciones relativas puede llegar a constituir una contraindicación absoluta para el trasplante. Finalmente, en pacientes con determinadas enfermedades neoplásicas o trastornos adictivos, pueden existir contraindicaciones específicas por su elevado riesgo de recidiva postrasplante. Las principales contraindicaciones para el TH se exponen en el cuadro 43-3.

Cuadro 43-3 Contraindicaciones para el trasplante hepático

Contraindicaciones generales absolutas

- Trombosis portal completa[a]
- Adherencias peritoneales masivas (intervención quirúrgica previa, peritonitis)
- Enfermedades extrahepáticas graves o mortales a corto plazo[b]

Contraindicaciones generales relativas

- Edad avanzada[c]
- Enfermedades extrahepáticas de gravedad moderada
- Infecciones graves (contraindicaciones transitorias limitadas al tiempo que dura la infección)[d]
- Estadio extremadamente avanzado de la hepatopatía, con riesgo quirúrgico inaceptable
- Antecedente de neoplasia extrahepática con probabilidad elevada de recidiva tumoral
- Ausencia de apoyo familiar adecuado y/o escasa posibilidad de seguir los controles y el tratamiento necesarios postrasplante

Contraindicaciones especiales en pacientes con carcinoma hepatocelular

Tumor demasiado extenso[e]
Invasión vascular macroscópica[f]
Metástasis extrahepáticas

Contraindicaciones especiales en pacientes alcohólicos o con toxicomanías

Alcoholismo o toxicomanía activos o con poco tiempo de abstinencia y factores predictivos de riesgo de recurrencia[g]
Deterioro neuropsicológico avanzado
Otras circunstancias sociofamiliares desfavorables, múltiples fracasos para mantener la abstinencia de tóxicos

---

[a] En algunos pacientes existen alternativas quirúrgicas que permiten la realización del trasplante.
[b] Existe la posibilidad de trasplantes combinados de hígado y otros órganos.
[c] El límite de edad en España suele ser 70 años.
[d] Los pacientes con infección por virus de la inmunodeficiencia humana son aceptados para TH cuando no presentan sida, tienen tratamiento antirretroviral eficaz y muestran cifras de linfocitos $CD4^+ > 100/\mu L$.
[e] Estos criterios de extensión tumoral para contraindicar el TH están ampliamente consensuados. No obstante, algunos centros aceptan pacientes con carcinomas hepatocelulares más extensos, aunque el riesgo de recidiva tumoral postrasplante es mayor y, por tanto, la expectativa de supervivencia, menor.
[f] Contraindicaciones consideradas como absolutas por la práctica totalidad de autores.
[g] Menos de 6 meses de abstinencia alcohólica en la mayoría de los centros de trasplante. Para las restantes toxicomanías, el tiempo mínimo de abstinencia no está bien establecido, aunque es de 2 años para la mayor parte de los centros españoles. Los principales factores de riesgo de recurrencia incluyen la duración del alcoholismo, la cantidad de ingesta alcohólica diaria y el número de tratamientos de deshabituación fallidos.

Evaluación de los candidatos

Los pacientes candidatos a TH deben ser evaluados de forma minuciosa mediante numerosas pruebas para confirmar el diagnóstico de la hepatopatía y su estadio evolutivo, establecer la probabilidad de supervivencia con y sin TH, e investigar la posible existencia de contraindicaciones. La decisión de aceptar o rechazar a estos pacientes para trasplante suelen tomarla los comités de TH, formados por el conjunto de

los facultativos del equipo médico-quirúrgico del TH. En caso de aceptación, los pacientes son registrados en la lista de espera de TH del centro que los ha evaluado, así como en la lista de espera de las organizaciones sanitarias pertinentes.

Priorización de pacientes en lista de espera

Los pacientes con insuficiencia hepática aguda tienen prioridad absoluta para el primer donante de hígado que surja en el Estado español, lo que suele ocurrir en pocas horas o días. Los restantes pacientes, que constituyen la inmensa mayoría de los enfermos en lista de espera de TH, son considerados no urgentes o electivos. La priorización de estos pacientes electivos suele basarse en la gravedad de los pacientes. La priorización por gravedad se suele basar en la *Model for End-Stage Liver Disease* (MELD) *score*, calculada a partir de tres parámetros objetivos y fáciles de obtener: bilirrubina sérica, creatinina sérica y protrombina plasmática (determinada como *international normalized ratio*, INR). La MELD *score* se ha mostrado muy eficaz en predecir el pronóstico a corto plazo de pacientes con cirrosis, de forma que se pueden ordenar los pacientes de la lista de espera de mayor a menor gravedad de acuerdo con su puntuación MELD. Se han propuesto variaciones de esta *score* que consideran el sodio y otros parámetros para incrementar la sensibilidad del mismo. A los pacientes con indicación de trasplante distinta de cirrosis (p. ej., carcinoma hepatocelular) o a los pacientes cirróticos con indicaciones especiales de TH (p. ej., síndrome hepatopulmonar) se les otorga una puntuación extra MELD en función de la gravedad estimada. Hay grupos de trasplante que utilizan sistemas de priorización mixtos, que contemplan tanto la gravedad como el tiempo en la lista de espera.

A pesar del empleo de los sistemas de priorización descritos, alrededor del 10% de los pacientes en lista de espera de TH en España fallecen o son excluidos de la lista por empeoramiento importante que hace inaceptable la opción del trasplante (p. ej., por progresión tumoral excesiva).

Aspectos quirúrgicos más relevantes

La práctica totalidad de los trasplantes hepáticos realizados en la actualidad son ortotópicos, es decir, implican la extirpación del hígado enfermo del paciente (explante hepático; fig. 43-1 A) y la implantación del hígado de un donante (injerto hepático; fig. 43-1 B) en el mismo lugar anatómico.

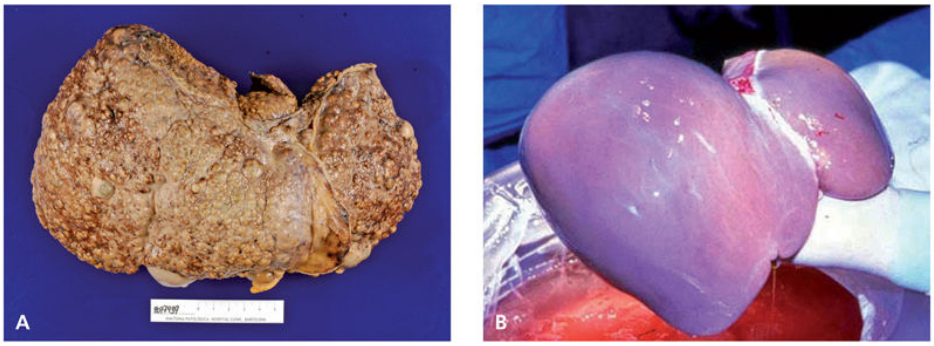


FIGURA 43-1 **A.** Hígado cirrótico de un receptor de trasplante hepático tras su exéresis. **B.** Injerto hepático de donante cadáver antes de ser implantado en un receptor de trasplante. Obsérvense la superficie nodular del hígado cirrótico **(A)** y la superficie lisa del sano **(B).**

Donante cadáver

En la gran mayoría de los trasplantes de hígado se utilizan injertos procedentes de donantes cadavéricos. *Clásicamente*, los donantes deben reunir los siguientes requisitos: a) muerte cerebral, generalmente por hemorragia cerebral o traumatismo craneoencefálico; b) mantenimiento de las funciones cardiocirculatorias y de oxigenación indispensables para asegurar la viabilidad de los órganos susceptibles de ser trasplantados; c) ausencia de enfermedades transmisibles microbiológicas o neoplásicas; d) función hepática normal o poco alterada sin enfermedad crónica subyacente, y e) ausencia de alteraciones morfológicas que impidan el trasplante o pongan en peligro la viabilidad del injerto (p. ej., arteriosclerosis grave de la arteria hepática).

Para aumentar el número de injertos hepáticos, en los últimos años se ha procedido a aceptar hígados de donantes en asistolia, es decir, pacientes que presentan parada cardíaca con resucitación infructuosa o pacientes a los que se aplica limitación del tratamiento de soporte vital de forma acordada entre el equipo sanitario y los representantes del paciente. A los pacientes en asistolia se les puede aplicar una máquina de circulación normotérmica extracorpórea para confirmar la viabilidad el injerto. Existen diferentes características que van a condicionar la viabilidad del injerto y pueden condicionar una mala función del injerto tras el trasplante: la edad avanzada (p. ej., donantes mayores de 75 años), la esteatosis hepática significativa, la estancia prolongada en cuidados intensivos, la inestabilidad hemodinámica, las dosis elevadas de fármacos vasoactivos y las elevaciones moderadas de las enzimas hepáticas.

Las únicas compatibilidades requeridas entre el donante y el receptor de un TH son la ausencia de disparidad importante en el peso corporal y la compatibilidad del grupo sanguíneo ABO, aunque esta última puede ser obviada en algunos receptores con insuficiencia hepática aguda.

La extracción del hígado del donante casi siempre se realiza de forma concomitante con la de otros órganos, como los riñones, el corazón y, con menor frecuencia, el páncreas, el intestino y los pulmones. El hígado ha de ser extraído mediante una cuidadosa técnica quirúrgica y mantenido a 4 °C en soluciones especiales de preservación de órganos. El hígado sólo puede permanecer en esta situación, denominada de *isquemia fría*, durante unas horas (habitualmente menos de 10 h), después de las cuales ha de ser implantado en el receptor. Un período de isquemia fría más prolongado comporta un mayor riesgo de malfunción del injerto.

Intervención quirúrgica en el receptor

La operación en el receptor del TH es una intervención quirúrgica agresiva y requiere una gran preparación técnica del equipo quirúrgico-anestésico, por lo que se considera una de las operaciones más complejas y difíciles. En ocasiones, la hemorragia intraoperatoria y los requerimientos transfusionales pueden ser muy elevados. La intervención quirúrgica comporta las fases que se exponen a continuación.

Exéresis del hígado nativo del paciente

Las principales dificultades quirúrgicas de esta fase dependen fundamentalmente del grado de circulación colateral portosistémica y de la posible existencia de adherencias por procesos quirúrgicos o inflamatorios previos.

Fase anhepática

Suele durar alrededor de 1 h. En la actualidad, la técnica de elección es la técnica de *piggyback*, que incluye la preservación de la vena cava inferior, con o sin anastomosis portocava transitoria. Esta técnica es menos agresiva que la técnica clásica, que consistía en el pinzamiento y la sección de la vena cava inferior y de la vena porta, y conllevaba una disminución del retorno venoso al corazón y del gasto cardíaco, lo que, junto con un bloqueo del drenaje venoso renal y esplácnico, propiciaba el desarrollo de insuficiencia renal postoperatoria. Otra alternativa es el uso de una anastomosis *(bypass)* venovenosa entre el territorio de las venas cava inferior y porta y el de la vena cava superior durante la fase anhepática.

Implantación del injerto

Incluye las correspondientes anastomosis de todos los conductos seccionados durante la hepatectomía: a) vena cava inferior, con interposición terminoterminal si se ha extirpado la vena cava retrohepática del receptor, o anastomosis terminolateral en la raíz de las venas suprahepáticas si se ha preservado la vena cava inferior del receptor; b) vena porta; c) arteria hepática, y d) vía biliar, mediante coledococoledocostomía terminoterminal en la mayoría de los casos o, menos frecuentemente, hepaticoyeyunostomía. Después de la reperfusión sanguínea del injerto, algunos pacientes desarrollan un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica con hiperfibrinólisis, vasodilatación y afección de distintos órganos extrahepáticos, en cuya patogenia interviene la liberación de diversas citocinas y activador tisular de plasminógeno activado por el hígado.

Otras modalidades quirúrgicas de trasplante hepático

Estas modalidades tienen como objetivo aumentar el número de injertos hepáticos.

Trasplante secuencial o «en dominó»

Esta variante técnica permite que, con un injerto de un único donante, se puedan trasplantar dos pacientes adultos. El primer paciente, que recibe el injerto del donante, es un paciente con polineuropatía amiloidótica familiar. Esta es una enfermedad genética con indemnidad anatómica y funcional del hígado a excepción de la síntesis hepática de transtiretina anómala, que adquiere características de amiloide y que se deposita especialmente en los nervios, para provocar una polineuropatía progresiva, irreversible y mortal. El hígado de este paciente, a su vez, se aprovecha para trasplante a un segundo paciente, de edad relativamente avanzada, con la presunción de que el desarrollo de la amiloidosis con manifestaciones clínicas en este segundo receptor no ocurrirá nunca o aparecerá al cabo de muchos años después del trasplante. La utilización de este tipo de trasplante es excepcional.

Trasplante con injertos parciales

Los trasplantes hepáticos parciales son posibles debido a la gran capacidad de regeneración del hígado. Una modalidad es la *técnica dividida (split technique)*, que consiste en el trasplante de dos fragmentos de un solo hígado a dos receptores distintos: el lóbulo hepático izquierdo se trasplanta a un niño y el lóbulo derecho a un adulto. Una posibilidad de la *split technique*, muy poco utilizada hasta la actualidad y con resultados aún inciertos, es el trasplante a dos receptores adultos.

Otra modalidad es el *TH con donante vivo*, en el que se utiliza el lóbulo izquierdo del donante para trasplantar a un niño o el lóbulo derecho para trasplantar a un adulto. El TH con donante vivo es útil para acortar el tiempo de lista de espera para los pacientes con alto riesgo de muerte o deterioro en la lista de espera y bajo acceso al trasplante hepático. Es importante señalar que el riesgo para el donante vivo es bajo, con una

probabilidad de muerte de alrededor del 2 por 1.000 y una tasa de complicaciones de alrededor del 15%. El único inconveniente significativo para el receptor es una mayor incidencia de complicaciones biliares.

Finalmente, otra modalidad quirúrgica de trasplante con injerto parcial es el *TH auxiliar* (en posición heterotópica sin realizar la exéresis del hígado nativo del paciente receptor, o en posición ortotópica después de una hepatectomía parcial del hígado nativo). El TH auxiliar se ha aplicado a pacientes con insuficiencia hepática aguda en quienes la posibilidad de que su propio hígado se recupere funcional y estructuralmente es elevada, de forma que el trasplante auxiliar representa un método de mantenimiento temporal del funcionalismo hepático. No obstante, el TH auxiliar se utiliza muy poco por su gran complejidad técnica.

Período postoperatorio

El TH es un procedimiento de alta complejidad, tanto quirúrgica como médica. Por ello, los pacientes receptores de TH están en riesgo de presentar numerosas complicaciones, que pueden estar directamente relacionadas con el injerto, o extrahepáticas.

Complicaciones del injerto

Se refieren en el cuadro 43-4.

Cuadro 43-4 Complicaciones más frecuentes del injerto hepático

- Disfunción primaria del injerto (en su grado máximo: fallo primario del injerto)
- Rechazo agudo o crónico
- Complicaciones vasculares
  - Trombosis de la arteria hepática
  - Mal funcionamiento del drenaje venoso hepático
  - Trombosis o estenosis portal
- Complicaciones biliares
  - Fugas y fístulas
  - Estenosis anastomótica
  - Colangiopatía isquémica
- Recidiva de la enfermedad pretrasplante
  - Hepatitis por el VHC
  - Infección por el virus B
  - Carcinoma hepatocelular
  - Colangitis biliar primaria
  - Colangitis esclerosante primaria
  - Hepatitis autoinmune
  - Alcoholismo y hepatopatías por ingesta de alcohol
  - Otras: síndrome de Budd-Chiari, esteatohepatitis no alcohólica

Hepatitis B *de novo*
Esteatosis y esteatohepatitis no alcohólica *de novo*
Hepatotoxicidad farmacológica

Disfunción primaria

Como consecuencia de la inevitable fase de isquemia del injerto durante el proceso de donación y la posterior reperfusión del mismo, el hígado trasplantado presenta siempre un cierto grado de necrosis y disfunción durante los primeros días o semanas tras el TH, lo que constituye la llamada *lesión por isquemia-reperfusión*, de intensidad muy variable. La mayoría de los pacientes presentan una necrosis discreta con aumento moderado de las transaminasas (aproximadamente entre 200 y 1.000 U/L) y de la bilirrubina, y descenso también moderado de la tasa de protrombina y del flujo biliar. En la mayoría de los casos, estas alteraciones se resuelven en unos días, aunque algunos pacientes pueden desarrollar un cuadro de colestasis hepatocanalicular de unas semanas de duración. Si la lesión de isquemia-reperfusión es muy intensa, el nuevo hígado puede presentar necrosis y alteración funcional graves, para dar lugar a la llamada *disfunción primaria del injerto.* El grado máximo de disfunción primaria del injerto conduce al fracaso del mismo, llamado *fallo primario del injerto,* que ocurre en alrededor del 2%-5% de los pacientes. Esta grave complicación se comporta como una necrosis hepática masiva o submasiva, con gran elevación de las transaminasas (habitualmente, más de 5.000 U/L) y descenso muy acusado de los factores de coagulación. Los pacientes fallecen por insuficiencia hepática a menos que se lleve a cabo de manera urgente un retrasplante. El uso de injertos de donantes «subóptimos» y períodos largos de isquemia fría se asocian a un aumento notable del riesgo de disfunción primaria y fallo primario del injerto.

Rechazo

El rechazo del órgano trasplantado ocurre como consecuencia de la respuesta inmunitaria fisiológica contra el aloinjerto, que en general es mediada por linfocitos T. Los dos tipos más importantes de rechazo en el TH son el rechazo celular agudo y el rechazo crónico. Existen otras formas menos frecuentes de rechazo del injerto, como el *rechazo mediado por*

anticuerpos y el recientemente llamado *rechazo rico en células plasmáticas,* cuyo hallazgo histológico es equiparable a una hepatitis autoinmune y que, por ello, anteriormente era conocido como *hepatitis autoinmune de novo.*

En la actualidad, alrededor del 20%-25% de los receptores de TH desarrolla rechazo celular agudo, el cual suele aparecer dentro del primer mes postrasplante y se manifiesta como un cuadro mixto de citólisis y colestasis. El diagnóstico preciso de rechazo celular agudo ha de obtenerse mediante biopsia hepática, en la cual se observan fundamentalmente tres tipos de lesiones: infiltrado inflamatorio portal mixto (es característica la presencia de eosinófilos), inflamación de la pared de las ramas venosas (endotelitis) portales y centrolobulillares, y lesión del epitelio de los conductos biliares interlobulillares. Con tratamiento adecuado, la mayor parte de los rechazos celulares agudos se solucionan completamente, de forma que sólo el 1%-2% de los pacientes con TH presentan rechazo refractario al tratamiento, en cuyo caso la única alternativa terapéutica es el retrasplante.

El rechazo crónico aparece más tardíamente y puede presentarse en forma de dos modalidades histológicas, que suelen darse combinadas: a) *arteriopatía obliterativa,* o rechazo vascular crónico, que consiste en la proliferación de células musculares lisas y macrófagos cargados de lípidos en la íntima arterial, con oclusión progresiva de la luz vascular, aunque con pocas o nulas manifestaciones clínicas y analíticas debido a la doble circulación arterial y portal del hígado, y b) *ductopenia* causada por una degeneración y desaparición gradual de los conductos biliares interlobulillares, que produce un cuadro de colestasis intensa y progresiva, con tratamiento poco eficaz, y cuya única alternativa terapéutica es el retrasplante en una proporción notable de casos. En la mayoría de las ocasiones, el rechazo crónico ductopénico es la consecuencia de uno o varios episodios de rechazo celular agudo no solucionados correctamente. La incidencia de rechazo crónico es del 1%-2%.

Para evitar la aparición del rechazo y tratarlo si aparece, los pacientes con TH han de recibir tratamiento inmunodepresor, el cual puede dividirse en dos tipos: tratamiento de base y tratamiento del rechazo. El primero tiene como objetivo prevenir la aparición de rechazo y consiste en la administración de distintos fármacos, entre los que destacan el tacrolimus y

la ciclosporina, conocidos como *inhibidores de la calcineurina,* que son la base del tratamiento inmunosupresor tras el TH. De entre ellos, el fármaco considerado de primera elección es el tacrolimus. El mecanismo de acción de estos fármacos se basa en su potente efecto inhibidor de la calcineurina linfocitaria, una molécula esencial para la síntesis de interleucina 2, que es una citocina importante para el desarrollo de rechazo. Otros fármacos, como los glucocorticoides, los antiproliferativos (micofenolato y azatioprina), los inhibidores de mTOR (sirolimus y everolimus) o los anticuerpos antilinfocitarios y los anticuerpos anti-CD25, se consideran productos inmunodepresores coadyuvantes. Aunque en los pacientes con TH se pueden usar distintos regímenes inmunodepresores, en los primeros meses después del trasplante se suelen administrar de dos a cuatro fármacos (un inhibidor de calcineurina, en general tacrolimus, y uno o dos coadyuvantes), seguido de una progresiva reducción en el número y la dosis de los mismos, de forma que, a lo largo del tiempo, la mayoría de los pacientes acaban por recibir un inhibidor de la calcineurina en dosis bajas, lo que se asocia a grados poco intensos de inmunodepresión. No obstante, debido a la elevada toxicidad de estos fármacos, especialmente de los inhibidores de la calcineurina, los regímenes finalmente administrados se apartan de lo descrito en una proporción notablemente elevada de pacientes. Así, por ejemplo, en períodos tardíos después del trasplante, alrededor de la mitad de los pacientes reciben dosis muy reducidas o nulas de inhibidores de la calcineurina, junto con dosis medianas o bajas de algún fármaco coadyuvante.

Otro aspecto digno de mención es la tendencia de los pacientes receptores de TH a tolerar su injerto. En las fases tardías postrasplante, alrededor del 20% de los pacientes adecuadamente seleccionados pueden presentar una función normal de su injerto sin recibir tratamiento inmunodepresor.

Los casos que, a pesar del tratamiento inmunodepresor de base, desarrollan rechazo celular agudo deben recibir tratamiento antirrechazo. La gravedad del rechazo se establece en función del grado de afectación histológica (por tanto, en la biopsia) y funcional del injerto. Cuando el rechazo es de intensidad leve o moderada, la primera medida terapéutica suele consistir en el incremento del tratamiento inmunodepresor de base. En los casos de rechazo celular agudo de intensidad grave o en los de

intensidad leve-moderada que no responden al incremento de la inmunodepresión de base, se suele administrar una o dos tandas de corta duración con dosis elevadas de glucocorticoides. La inmensa mayoría de los episodios de rechazo celular agudo se resuelven con estas medidas.

Complicaciones vasculares

La trombosis de la arteria hepática es la más frecuente, con una incidencia de alrededor del 3%. La presentación clínica es variable: aproximadamente en un tercio de los casos es asintomática, en otro tercio puede provocar necrosis del injerto que conduzca a la necesidad de retrasplante urgente y en otro 30% de los pacientes puede presentarse en forma de las consecuencias de la isquemia de la vía biliar por la trombosis arterial, con estenosis y dilataciones de la vía biliar en la conocida como *colangiopatía isquémica*, que puede llegar a requerir retrasplante a largo plazo por colangitis de repetición o síndrome colestásico. Otra complicación vascular digna de mención es la dificultad del drenaje venoso hepático, habitualmente debido a problemas anastomóticos en la cava inferior, con desarrollo de ascitis como principal manifestación clínica. Más raramente puede observarse trombosis portal.

Complicaciones biliares

Son relativamente frecuentes (el 10%-20% de los casos) y consisten principalmente en: a) fugas o fístulas biliares por la anastomosis biliar o a través del orificio de inserción del drenaje biliar externo (en los casos en los que se usa este procedimiento), que dan lugar a colecciones biliares intraabdominales *(bilomas)*, y b) estenosis de las vías biliares. Las estenosis pueden afectar a la anastomosis biliar (estenosis anastomóticas, relacionadas en general con problemas técnicos de la cirugía) o a cualquier otro nivel del tracto biliar (estenosis no anastomóticas). Las estenosis anastomóticas (fig. 43-2 A) suelen ser tratadas con dilataciones y/o colocación de prótesis endobiliares por vía endoscópica o percutánea. Las no anastomóticas se deben generalmente a problemas isquémicos durante la preservación del injerto o por trombosis arterial postoperatoria (ya mencionada anteriormente), suelen ser múltiples, y pueden ser causa de

colestasis y colangitis de repetición, que pueden llegar a requerir retrasplante (fig. 43-2 B).

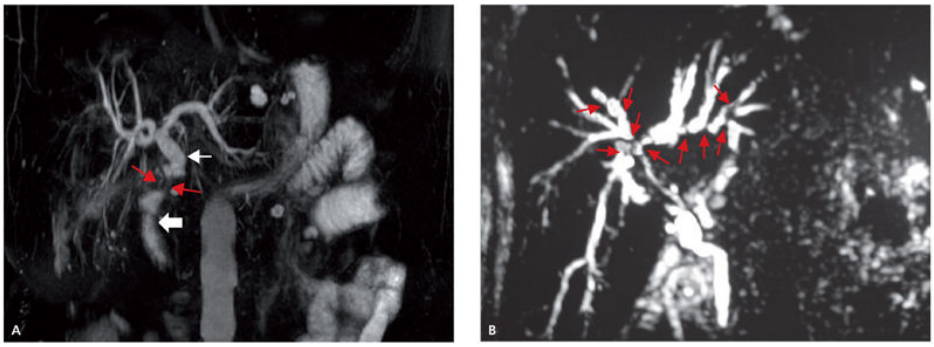


FIGURA 43-2 **A.** RM con colangiografía en un paciente con trasplante hepático realizado 11 meses antes. Se observa estenosis biliar *(flechas rojas)* en el lugar de la anastomosis entre el colédoco del receptor *(flecha blanca fina)* y el conducto hepático común del donante *(flecha blanca gruesa)*. **B.** RM con colangiografía en un paciente que había recibido un trasplante hepático 3 meses antes y que presentó trombosis de la arteria hepática al tercer día postrasplante. Se observan múltiples estenosis *(flechas)* en la vía biliar del injerto compatibles con colangiopatía isquémica.

Recidiva de la hepatitis C

La recidiva postrasplante de la enfermedad que motivó el TH se ha descrito en numerosas hepatopatías (v. cuadro 43-4). Clásicamente, esta complicación ha sido especialmente relevante en los pacientes trasplantados por hepatopatías por el virus de la hepatitis C (cirrosis y carcinoma hepatocelular), ya que la reinfección del injerto ocurre de manera prácticamente universal a partir de viriones circulantes en la sangre en el momento del TH. Sin embargo, si la infección ha conseguido eliminarse antes del trasplante y, por tanto, no existe viremia, la recidiva es excepcional. Actualmente, el uso generalizado de fármacos frente al virus de la hepatitis C de gran eficacia y excelente perfil de seguridad en todos los estadios de la historia natural de la hepatitis C, incluyendo la cirrosis descompensada en lista de espera de TH, ha permitido que la mayor parte de los pacientes que se trasplantan por hepatopatías relacionadas con la hepatitis C hayan eliminado la infección antes del TH (ya sea antes de

presentar la complicación que indica el TH, o bien durante el tiempo en que están en lista de espera para el TH), y, por tanto, la posibilidad de recidiva es anecdótica. De hecho, aproximadamente el 20%-30% de los pacientes con cirrosis descompensada por VHC que reciben tratamiento antiviral en lista de espera mejoran clínicamente tanto que la indicación de TH desaparece y pueden salir de la lista de espera por mejoría.

En cambio, en los pacientes que reciben el TH con viremia, ya sea porque no han recibido tratamiento antiviral o porque no han respondido al mismo, la recidiva se producirá de forma universal. En estos pacientes, la historia natural de la recidiva de la hepatitis C es más rápida que en los no trasplantados, con unas probabilidades de desarrollar cirrosis en el injerto de alrededor del 30% a los 5 años, lo cual conlleva una disminución significativa de la supervivencia. Además, un 5%-10% de los pacientes presentan una forma extremadamente grave de recurrencia, con un gran componente colestásico y complicaciones de la hipertensión portal *(hepatitis colestásica fibrosante)*, que lleva al fallecimiento de los pacientes si no se elimina la infección. El curso acelerado de la recidiva de la hepatitis C está relacionado fundamentalmente con la inmunosupresión y la utilización de donantes añosos.

Dado el impacto de la recurrencia de la hepatitis C tras el TH, en los pacientes que se trasplanten con viremia detectable es imperativo tratar la infección de forma precoz después del TH, antes de que los pacientes sufran una recidiva grave. Por tanto, en general se recomienda tratar a los pacientes en los primeros meses tras el TH. El tratamiento antiviral de la hepatitis C en el peritrasplante ha cambiado radicalmente en los últimos años, a raíz de la aparición de nuevos fármacos orales de acción directa (v. cap. 35, Hepatitis vírica crónica). Actualmente, ya existen combinaciones de antivirales directos (sofosbuvir/velpatasvir, sofosbuvir/ledipasvir, glecaprevir/pibrentasvir) que en pacientes trasplantados han mostrado tasas de respuesta vírica sostenida (curación de la infección) mayores del 95%, en regímenes de 12 semanas y con mínimos efectos secundarios. Además, a diferencia de otros antivirales directos más antiguos (boceprevir, telaprevir, simeprevir), estos fármacos apenas presentan interacciones con los medicamentos inmunosupresores. Además, los pacientes trasplantados que logran eliminar la infección incluso en estadios avanzados (cirrosis,

hepatitis colestásica fibrosante) presentan en la mayoría de los casos significativas mejorías clínicas, histológicas y de la hipertensión portal.

En los pacientes que no se han tratado, la recidiva de la hepatitis C puede progresar hasta producir el fracaso del injerto, con evolución a cirrosis o hepatitis graves que cursan con insuficiencia hepática y/o hipertensión portal. El retrasplante sería la alternativa terapéutica en estas situaciones. Dada la alta aplicabilidad, eficacia y seguridad del tratamiento antiviral antes y después del TH, la indicación de retrasplante por recidiva de la hepatitis C será cada vez más infrecuente. La hepatitis C en el TH ha cambiado de manera drástica en los últimos años: de presentar una disminución de la supervivencia hasta del 15% a los 10 años del TH respecto a los trasplantados por otras etiologías, ha pasado a ser una etiología estándar con tasas de supervivencia iguales o mejores que la de otras etiologías de hepatopatías crónicas.

Recidiva de la infección por el virus de la hepatitis B

La infección del hígado trasplantado por el virus de la hepatitis B puede ocurrir a partir de los virus B presentes en la circulación sanguínea del paciente en el momento del trasplante, y también a partir de virus procedentes de células extrahepáticas infectadas del propio receptor. Esta complicación debe prevenirse mediante la administración prolongada de inmunoprofilaxis pasiva con dosis elevadas de γ-globulina hiperinmune antihepatitis B y quimioprofilaxis con fármacos antivirales de alta potencia y barrera genética (entecavir, tenofovir, tenofovir alafenamida). La γ-globulina hiperinmune aporta gran cantidad de anticuerpos anti-HBs, que permiten la neutralización de la práctica totalidad de los virus B circulantes, mientras que los antivirales impiden la replicación del virus en las células extrahepáticas infectadas del receptor y en el injerto hepático, en caso de que algún virus hubiera alcanzado a este. Con estas medidas, la incidencia actual de recidiva de infección por el virus B es inferior al 5%.

Recidiva del carcinoma hepatocelular

El carcinoma hepatocelular puede reaparecer en el receptor por crecimiento de micrometástasis extrahepáticas inadvertidas antes del trasplante o por invasión secundaria del injerto por células neoplásicas procedentes de

metástasis extrahepáticas. La recidiva tumoral suele detectarse dentro de los primeros años del trasplante, tiene una evolución muy rápida debido a la inmunodepresión farmacológica y casi siempre se asocia a la muerte del paciente. El riesgo de esta complicación es variable, según los criterios utilizados en la selección de los candidatos para trasplante. Si se aplican los criterios expuestos en el cuadro 43-2, la incidencia de recidiva tumoral es muy baja, de alrededor del 10%, pero, conforme se van ampliando dichos criterios, la tasa de recidiva aumenta de forma proporcional hasta llegar a cifras inaceptables en el contexto actual de escasez de donantes.

Otras complicaciones del injerto

Los receptores de TH pueden presentar hepatitis B *de novo*, que suele estar causada por la reactivación de virus B latentes existentes en los injertos hepáticos de donantes que habían presentado infecciones pasadas y aparentemente curadas por este virus. La reactivación vírica la causa la inmunodepresión. La existencia de virus B latentes en los donantes de órganos puede ser reconocida por la positividad de anticuerpos anti-HB *core* de tipo IgG, pero con negatividad de HBsAg (el marcador sérico de infección activa). La administración profiláctica de lamivudina, tenofovir o entecavir a receptores de hígados de donantes anti-HB *core* positivo ha eliminado prácticamente esta complicación. La profilaxis de la reactivación de la hepatitis B ha de mantenerse de por vida tras el TH.

Como consecuencia de determinadas complicaciones extrahepáticas que ocurren con notable frecuencia en estos enfermos, especialmente diabetes, hipertrigliceridemia y obesidad (v. más adelante), los pacientes pueden presentar esteatosis en el injerto, que, en ocasiones, progresa a esteatohepatitis no alcohólica. Asimismo, en los pacientes que se trasplantan por cirrosis descompensada o carcinoma hepatocelular en el contexto de esteatohepatitis no alcohólica, es frecuente la recidiva de esta condición en el injerto. La historia natural de la recurrencia no está bien descrita. Teniendo en cuenta que en los últimos años esta indicación de TH está aumentando de manera clara, es probable que en un futuro se puedan tener más datos acerca del impacto de la esteatohepatitis no alcohólica tras el TH.

Debido al elevado número de medicamentos que han de recibir, los pacientes con TH pueden presentar hepatotoxicidad farmacológica.

Retrasplante hepático

Un número relativamente importante de las complicaciones anteriormente descritas provoca disfunción grave del injerto, que puede causar la muerte del paciente o requerir un retrasplante. Alrededor del 5%-10% de los trasplantes que se realizan actualmente corresponden a retrasplantes. Sus indicaciones más frecuentes son los problemas técnicos (fallo primario del injerto o complicaciones arteriales y biliares, particularmente la colangiopatía isquémica a largo plazo), la recidiva de la infección por el virus de la hepatitis C (en tendencia descendente) y, en menor medida, el rechazo.

Complicaciones extrahepáticas

Los pacientes con TH presentan numerosas complicaciones extrahepáticas (cuadro 43-5) que, en su mayoría, están relacionadas con la administración de fármacos inmunodepresores.

Cuadro 43-5 Principales complicaciones extrahepáticas en pacientes con trasplante hepático

- Infecciones
  - Bacterianas (principalmente bacilos gramnegativos y estafilococos)
    - Herida quirúrgica (cutánea o intraabdominal)
    - Bacteriemias
    - Respiratorias
    - Vías biliares
    - Urinarias
    - Catéter intravenoso
    - Otras: micobacterias
  - Víricas: citomegalovirus, herpesvirus, virus de Epstein-Barr, varicela-zóster

- Fúngicas: *Candida* spp., *Aspergillus* spp., *P. jirovecii*
- Tumores *de novo*
  - Linfomas no hodgkinianos, especialmente de células B
  - Epitelioma cutáneo
  - Carcinoma de vejiga urinaria
  - Carcinoma de cuello de útero
  - Carcinoma orofaríngeo
  - Cáncer de pulmón
- Insuficiencia renal
- Hipertensión arterial
- Complicaciones metabólicas
  - Diabetes mellitus
  - Obesidad
  - Hiperlipemia: hipercolesterolemia y/o hipertrigliceridemia
  - Síndrome metabólico
- Otras
  - Enfermedad cardiovascular
  - Complicaciones neurológicas
  - Osteoporosis
  - Complicaciones respiratorias no infecciosas
  - Mielotoxicidad
  - Alteraciones del aspecto físico

Infecciones

Son las complicaciones más comunes (50%-70%) y constituyen la primera causa de muerte en pacientes con TH, especialmente en el primer año tras el mismo. Desde el punto de vista cronológico, se distinguen tres períodos: el primer mes postrasplante, los meses 2-6 y más allá de los 6 meses. Desde el punto de vista patogénico, las infecciones pueden ser de dos tipos. Unas están relacionadas principalmente con la intervención quirúrgica y las maniobras invasivas asociadas a la misma: infecciones de la herida quirúrgica, bacteriemias e infecciones respiratorias, urinarias y por catéter endovenoso, de etiología predominantemente bacteriana, especialmente por enterobacterias, *Pseudomonas* spp. y estafilococos. Estas infecciones aparecen principalmente durante el primer período (el primer mes), y en su

génesis también pueden influir las deficiencias inmunitarias relacionadas con la hepatopatía previa al trasplante o determinadas complicaciones quirúrgicas (p. ej., infección de bilomas secundarios a fugas biliares). El segundo tipo de infecciones son las causadas por gérmenes oportunistas, en cuya patogenia intervienen fundamentalmente los defectos de la inmunidad celular asociada a la administración de fármacos inmunodepresores y entre las que destacan las siguientes: a) infecciones fúngicas, especialmente por *Candida* spp. y, en menor medida, *Aspergillus* spp. y *P. jirovecii;* b) infecciones víricas, en particular por citomegalovirus (CMV), herpesvirus y virus de la varicela-zóster, y c) infecciones por determinadas bacterias, en las que el déficit inmunológico desempeña un papel fundamental, como la tuberculosis. Las infecciones por microorganismos oportunistas suelen observarse en el segundo período (2-6 meses), en el cual el paciente está sometido a un mayor grado global de inmunodepresión. Su incidencia puede aumentar en caso de rechazo que requiera dosis elevadas de inmunodepresores.

Por ello, todos los pacientes trasplantados reciben en mayor o menor medida distintas profilaxis antiinfecciosas: a) profilaxis antibacteriana perioperatoria, iniciada en la inducción anestésica hasta 12-24 h del postoperatorio; b) antifúngicos tópicos, administrados durante los primeros meses para prevenir las infecciones digestivas por *Candida* spp., y c) cotrimoxazol como profilaxis frente a *P. jirovecii* y toxoplasma. Asimismo, en los pacientes con riesgo incrementado de determinadas infecciones también se utilizan las siguientes medidas profilácticas: a) antifúngicos azólicos, especialmente el fluconazol, para prevenir candidiasis diseminadas (p. ej., en pacientes con tratamientos antibacterianos o inmunodepresión muy intensa por tratamiento de un episodio de rechazo); b) anfotericina B o equinocandinas para prevenir infecciones por hongos filamentosos (p. ej., en pacientes con hospitalización pretrasplante prolongada en cuidados intensivos); c) ganciclovir o valganciclovir para prevenir la infección por CMV en enfermos con riesgo especialmente elevado (p. ej., pacientes seronegativos antes del trasplante que reciben su injerto de un donante con exposición previa al CMV), y d) isoniazida en pacientes con antecedentes de tuberculosis y/o intradermorreacción a la tuberculina positiva.

Después del sexto mes, las infecciones y su incidencia dependen del grado de inmunodepresión de cada paciente y pueden ser similares a la población general en pacientes con dosis bajas de inmunodepresores.

Tumores *de novo*

Son una causa frecuente de muerte tardía en pacientes con TH. En relación con la población general, los pacientes con TH presentan un riesgo aumentado de epitelioma cutáneo, linfomas (especialmente de células B) y cáncer de orofaringe, pulmón, vejiga urinaria y cuello uterino. Ya que una buena parte de estos tumores se relacionan con infecciones por virus (p. ej., virus de Epstein-Barr en los linfomas y el cáncer orofaríngeo, o papilomavirus en el cáncer cutáneo y de cuello uterino), es lógico pensar que la inmunodepresión farmacológica de estos pacientes desempeña un papel preponderante en su patogenia. Por el contrario, los pacientes trasplantados no presentan un riesgo especialmente elevado para otros tumores, muy comunes en la población general, como cáncer de mama, próstata o colon (con la excepción de neoplasia de colon en pacientes trasplantados por colangitis esclerosante primaria y que también presenten colitis ulcerosa). La probabilidad de tumores *de novo* después del TH es de alrededor del 20% a los 10 años del trasplante.

Insuficiencia renal

Su incidencia es de alrededor del 60%, y puede ser precoz (dentro de los primeros días del trasplante) o tardía. En la patogenia de la insuficiencia renal precoz intervienen distintos factores, especialmente la existencia de insuficiencia renal pretrasplante, alteraciones hemodinámicas perioperatorias y administración de fármacos potencialmente nefrotóxicos, especialmente los inhibidores de la calcineurina (tacrolimus y ciclosporina), y otros (p. ej., anfotericina B).

La insuficiencia renal postrasplante tardía se debe fundamentalmente a la administración de tacrolimus o ciclosporina, y a la alta incidencia de factores de riesgo cardiovascular. La nefrotoxicidad del tacrolimus y la ciclosporina se relaciona con su potente acción vasoconstrictora y profibrótica renal. Alrededor del 5% de los pacientes acaban por desarrollar insuficiencia renal progresiva con necesidad de diálisis y/o trasplante renal.

Debido a que el tacrolimus y la ciclosporina desempeñan un papel relevante en la mayoría de los casos de insuficiencia renal después del TH, estos fármacos han de ser sustituidos parcial o totalmente por otros productos inmunodepresores no nefrotóxicos en una proporción notable de pacientes.

Otro aspecto que merece consideración es la posibilidad de empeoramiento de la insuficiencia renal por procesos intercurrentes, como pérdida de volumen extracelular por vómitos o diarreas (en muchas ocasiones relacionados con cuadros aparentemente banales), infecciones o administración de otros fármacos potencialmente nefrotóxicos, que pueden llegar a desencadenar insuficiencia renal grave.

Factores de riesgo cardiovascular y síndrome metabólico

Aproximadamente, el 50% de los pacientes con TH presentan hipertensión arterial. Se estima que esta complicación es 3 veces más frecuente en los pacientes con TH que en la población general de edad y sexo similares. En su patogenia desempeña un papel importante la administración de ciclosporina y tacrolimus, por su efecto vasoconstrictor y, en menor medida, la administración de glucocorticoides, por su efecto mineralocorticoide favorecedor de retención renal de sodio y agua. Los pacientes con TH presentan con frecuencia diabetes mellitus, relacionada en gran parte con los siguientes factores: a) administración de glucocorticoides, que provocan aumento de la resistencia a la insulina; b) administración de tacrolimus y, en menor medida, ciclosporina, ya que ambos fármacos reducen la síntesis y/o la excreción de insulina, y c) existencia de diabetes previa al trasplante, que suele persistir después del mismo. La incidencia de diabetes mellitus postrasplante es de alrededor del 25% en períodos precoces después del trasplante y del 10%-15% en fases más tardías. Una proporción notable de pacientes requieren administración de insulina.

La obesidad también es frecuente en los pacientes con TH (incidencia del 20%-30%). Ello se debe fundamentalmente al incremento de la ingesta secundario a la mejoría importante del estado general, a la liberación de dietas pretrasplante y al sedentarismo, una actitud que, en muchos casos, fue adquirida por pérdida del hábito del ejercicio físico en fases previas al trasplante.

El 40%-50% de los pacientes con TH presentan hiperlipemia (hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia o ambas). Su patogenia está relacionada predominantemente con la administración de determinados inmunodepresores, especialmente glucocorticoides, ciclosporina, sirolimus y everolimus, y con los mismos factores favorecedores de obesidad, antes mencionados.

Debido a que la hiperglucemia, la hiperlipemia, la obesidad y la hipertensión son componentes importantes del síndrome metabólico, en años recientes este síndrome se reconoce en un número creciente de pacientes con TH.

Otras complicaciones extrahepáticas

Los pacientes con TH presentan un riesgo aumentado de enfermedad cardiovascular, que se ha estimado en unas 3 veces mayor que el de la población general. La probabilidad de desarrollar algún evento cardiovascular mayor (isquemia coronaria, accidente vascular cerebral, muerte súbita o arteriopatía vascular periférica grave) en pacientes con TH es de alrededor del 20% a los 5 años del trasplante. Ello está relacionado con la elevada incidencia de factores de riesgo, como hipertensión arterial, diabetes, hiperlipemia y obesidad. Debido a este hecho, la enfermedad cardiovascular es especialmente frecuente en pacientes trasplantados con síndrome metabólico. La enfermedad cardiovascular es una causa importante de mortalidad tardía.

Las complicaciones neurológicas también son frecuentes en los pacientes con TH y suelen aparecer en los primeros días y semanas tras el mismo. Se deben fundamentalmente a neurotoxicidad por tacrolimus o ciclosporina. Aunque las manifestaciones clínicas de neurotoxicidad por estos fármacos pueden ser muy variadas, las más relevantes, por la frecuencia de su presentación o gravedad, son: a) temblor; b) convulsiones; c) cuadros abigarrados de encefalopatía, con trastornos motores y de consciencia, y mutismo, en cuya patogenia también pueden intervenir otros factores (p. ej., corrección rápida de hiponatremia, administración de mórficos o encefalopatía hepática crónica o recidivante pretrasplante), y d) otras, como cefalea e insomnio.

Otras complicaciones extrahepáticas de interés son: a) osteoporosis, relacionada especialmente con patología pretrasplante (especialmente en las enfermedades colestásicas) y administración de glucocorticoides postrasplante, y que se asocia a fracturas patológicas y presentación frecuente de dolores óseos con menoscabo significativo de la calidad de vida; b) complicaciones respiratorias no infecciosas, como derrame pleural o distrés respiratorio, especialmente durante el período postoperatorio inmediato; c) depresión de la médula ósea por acción tóxica de diversos inmunodepresores, como micofenolato, azatioprina, sirolimus o everolimus, y d) alteraciones del aspecto físico, como hirsutismo, aspecto cushingoide e hipertrofia gingival, secundarias a efectos adversos de algunos inmunodepresores, especialmente glucocorticoides y ciclosporina.

Resultados

A pesar del elevado número de complicaciones que presentan los pacientes con TH, su supervivencia es buena. En la actualidad, la supervivencia es de alrededor del 90% al año del trasplante; del 75%, a los 5 años, y del 60%, a los 10 años. Es importante señalar que la supervivencia de estos pacientes ha experimentado un ascenso gradual a lo largo de los últimos años. Así, según el Registro Español de Trasplante Hepático, la supervivencia al año del trasplante fue del 70% en los pacientes trasplantados durante el período 1984-1990, del 81% durante el período 1991-1999, y del 86% durante el período 2000-2008. Dado el gran impacto de la recurrencia de la hepatitis C en la supervivencia tras el TH hasta la aparición de los nuevos tratamientos antivirales, es posible que las tasas de supervivencia se sigan viendo incrementadas en los próximos años. Sin embargo, se prevé también que esto pueda verse parcialmente contrarrestado a su vez por el aumento de las comorbilidades (síndrome metabólico en pacientes con esteatohepatitis no alcohólica) y de la edad de los receptores de TH.

En períodos precoces postrasplante (p. ej., dentro del primer año), las causas más frecuentes de mortalidad son las infecciones y los problemas quirúrgicos. En períodos más tardíos, las causas predominantes de muerte son la recidiva de la enfermedad previa al trasplante, la enfermedad cardiovascular y los tumores *de novo.*

La calidad de vida de los pacientes supervivientes es buena o satisfactoria en la mayoría de los casos. No obstante, debido a las numerosas complicaciones, aproximadamente el 10%-20% de los pacientes tienen una calidad de vida mediocre o mala. Por otra parte, hay que indicar que la reinserción sociofamiliar no se alcanza adecuadamente en alrededor del 25% de casos. La reinserción laboral es aún más problemática debido a la edad relativamente avanzada de una buena parte de los receptores del trasplante (edad media de aproximadamente 55-60 años).

Perspectivas futuras

Actualmente los dos problemas principales del TH son: a) el escaso número de injertos en relación con el elevado número de pacientes candidatos a esta terapéutica, y b) los efectos secundarios adversos de los fármacos inmunodepresores. Frente al primer problema, en la actualidad se están desarrollando máquinas de perfusión que permiten mejorar la preservación de órganos para trasplante con objeto de aprovechar órganos que actualmente se desechan (p. ej., hígados con esteatosis importante y donantes en asistolia), y se aplican ya estas mejoras en la práctica clínica. Finalmente, la optimización de los regímenes inmunodepresores actuales, buscando una menor exposición global a los fármacos inmunodepresores, probablemente permitirá una reducción significativa de complicaciones postrasplante, con un efecto beneficioso en la supervivencia, especialmente a largo plazo, y en la calidad de vida de los pacientes.

Bibliografía especial

American Association for the Study of Liver Diseases. Evaluation for Liver Transplantation in Adults: 2013 Practice Guideline by the AASLD and the American Society of Transplantation. Disponible en: https://www.aasld.org/sites/default/files/2019-06/141020_Guideline_Evaluation_Adult_LT_4UFb_2015.pdf. (Acceso el 7 de octubre de 2019.)

Busuttil RW, Klintmalm GK. *Transplantation of the liver*. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier; 2015.

Cheng-Maw H, Po-Huang L, Wing Tung C, Rey-Heng H, Yao-Ming W, Ming Chih H. Succinct guide to liver transplantation for medical students. *Ann Med Surg (Lond)*. 2016;12:47–53.

European Association for the Study of the Liver EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. *J Hepatol*. 2016;64(2):433–485.

Pardo F, Pons JA, Castells L, Colmenero J, Gómez MÁ, Lladó L, Pérez B, et al. VI consensus document by the Spanish Liver Transplantation Society. *Gastroenterol Hepatol*. 2018;41(6):406–421.

44

Hígado y enfermedades sistémicas e infecciosas

M.C. Londoño

Introducción

El hígado se afecta en un gran número de enfermedades sistémicas, siendo un simple espectador o participando activamente en el proceso que lo afecta. La alteración del perfil hepático puede ser la primera manifestación de una enfermedad sistémica no relacionada con el hígado, o puede desarrollarse como consecuencia de una enfermedad ya conocida o de su tratamiento. Es fundamental reconocer las manifestaciones hepáticas de las enfermedades sistémicas y diferenciarlas de las patologías primarias del hígado para garantizar un buen manejo del paciente. En este capítulo se revisarán las enfermedades sistémicas e infecciosas que con mayor frecuencia pueden comprometer el hígado.

Enfermedades gastrointestinales

Celiaquía

La celiaquía es una patología sistémica que se caracteriza por una intolerancia al gluten. Aunque típicamente es una enfermedad del tracto gastrointestinal, pueden estar comprometidos otros órganos. En el hígado, la enfermedad se manifiesta con una elevación leve de las transaminasas (3-5 veces el valor normal, VN), sin evidencia de síntomas o signos de hepatopatía crónica. En algunos pacientes, la alteración hepática es la primera y única manifestación de la celiaquía. Generalmente se resuelve con la instauración de la dieta sin gluten.

La celiaquía también puede asociarse a otras enfermedades hepáticas, como las autoinmunes y la enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA), que pueden ser la causa de la alteración de las enzimas hepáticas.

Enfermedad inflamatoria intestinal

Hasta un 30% de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) muestran alteraciones del perfil hepático durante el seguimiento. Aunque lo más frecuente es la asociación con la colangitis esclerosante primaria (CEP), otras enfermedades, como la hepatitis autoinmune (HAI), la EHGNA, la toxicidad hepática relacionada con el tratamiento inmunosupresor (azatioprina, metotrexato o anti-TNF) o el colangiocarcinoma también pueden presentarse en estos pacientes. Menos frecuentemente, los pacientes con EII pueden desarrollar trombosis portal (la actividad de la EII se asocia con un estado procoagulante), abscesos hepáticos (por extensión directa o pileflebitis) o amiloidosis hepática.

Fracaso intestinal

El fallo o fracaso intestinal se define como la reducción de la función intestinal por debajo del mínimo necesario para la absorción de nutrientes, agua y/o electrólitos. La nutrición parenteral total (NPT) es el único

tratamiento para pacientes con fracaso intestinal agudo o crónico. Las lesiones típicas del daño hepático relacionado con la NPT son la esteatosis y la colestasis. La colestasis es más frecuente en niños y se define como un incremento superior a 1,5 veces en dos o más de los siguientes análisis: GGT, fosfatasa alcalina o bilirrubina directa, durante al menos 6 meses. Tiene riesgo de progresión a fibrosis y cirrosis, en cuyo caso puede ser necesaria la realización de un trasplante combinado hígado-intestino. La esteatosis es más frecuente en adultos y se caracteriza por la presencia de esteatosis periportal (a diferencia de la EHGNA, en la que la esteatosis es de predominio centrolobular). La patogénesis de esta entidad parece estar relacionada con tres factores: 1) falta de alimentación por vía oral; 2) alteración en la circulación enterohepática de ácidos biliares, y 3) alteraciones en el microbioma intestinal. El tratamiento depende de la enfermedad de base, pero es importante evitar la sobrealimentación, mantener una mínima ingesta oral y evitar procesos inflamatorios/infecciosos intercurrentes.

Enfermedades endocrinas

Enfermedades tiroideas

Mediante diferentes señales de *feedback*, el hígado y la tiroides trabajan conjuntamente para mantener diversos procesos corporales, y, aunque el funcionamiento del hígado depende de una adecuada producción de hormona tiroidea, las enfermedades hepáticas también pueden afectar a la producción de hormona tiroidea por una conversión inadecuada de T3 a T4.

El hipotiroidismo puede producir una elevación de las transaminasas. En algunas ocasiones, el aumento de las transaminasas (especialmente ASAT) puede ser secundario a la miopatía tiroidea, que es frecuente y se acompaña de mialgias, calambres o debilidad. Finalmente, el hipotiroidismo puede asociarse con EHGNA y, en algunos casos, con esteatohepatitis no alcohólica.

Hasta en un 40% de los casos, el hipertiroidismo se puede asociar con un aumento de la fosfatasa alcalina. Se desconoce si ello se debe a una lesión directa del hígado o a un aumento de la resorción ósea inducida por la tirotoxicosis. Una tercera parte de los pacientes también presentan elevación de las transaminasas como consecuencia de la hipoperfusión hepática que ocurre por el aumento de la demanda metabólica del hígado. Los fármacos utilizados en el tratamiento del hipertiroidismo (propiltiouracilo o metimazol) se han relacionado con toxicidad hepática.

Diabetes mellitus

La lesión hepática más habitual en la diabetes de tipo 2 es la EHGNA, ya sea en forma de una esteatosis simple o de una esteatohepatitis. En los diabéticos con alteración de las pruebas hepáticas debe considerarse también la posibilidad de una hepatitis tóxica relacionada con los antidiabéticos orales. Generalmente se presenta en forma de una hepatitis aguda. En algunos pacientes con diabetes de tipo 2 que reciben tratamiento con insulina y tienen elevación de la GGT y la fosfatasa alcalina, con transaminasas normales o mínimamente elevadas, se observa en la biopsia hepática un depósito de colágeno en el espacio de Disse, que generalmente

no se acompaña de esteatosis, y se ha denominado *hepatosclerosis diabética*. Aparece generalmente en pacientes con enfermedad microvascular en otros tejidos, por lo que se ha considerado como una manifestación en el hígado de la microangiopatía diabética.

La glucogenosis hepática es una complicación rara de los pacientes con diabetes de tipo 1 mal controlada. Se caracteriza por hepatomegalia, elevación de las enzimas hepáticas y acumulación de glucógeno. En la biopsia hepática se observan hepatocitos con un citoplasma claro debido a su elevado contenido en glucógeno, sin necrosis o inflamación.

Enfermedades de las glándulas suprarrenales

Raramente la enfermedad de Addison (insuficiencia suprarrenal) es causa de hipertransaminasemia, a veces de notable magnitud, que desaparece con tratamiento sustitutivo. Por otro lado, el aumento en los valores de glucocorticoides en la enfermedad de Cushing se ha implicado en la patogénesis de la resistencia a la insulina, de la obesidad, del síndrome metabólico y, por lo tanto, de la EHGNA.

Enfermedades reumatológicas y del tejido conectivo

Lupus eritematoso sistémico

Hasta un 60% de los pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) pueden tener afectación hepática, que se caracteriza generalmente por hipertransaminasemia. Las principales causas de esta alteración son la hepatitis tóxica y la hepatitis relacionada con LES, que aparecen hasta en un tercio de los pacientes. Otras causas de enfermedad hepática observadas con cierta frecuencia en pacientes con LES son la EHGNA y las hepatopatías autoinmunes. Es importante distinguir la hepatitis relacionada con LES de la HAI, ya que tiene implicaciones pronósticas diferentes. Ambas se manifiestan con artralgias, hipergammaglobulinemia y anticuerpos antinucleares positivos. Sin embargo, en la hepatitis relacionada con el LES, los anticuerpos antimúsculo liso y anti-LKM son negativos y, a diferencia de la HAI clásica, las alteraciones histológicas son inespecíficas (inflamación portal o lobular, granulomas, hiperplasia nodular regenerativa, vasculitis de pequeño vaso, o *peliosis hepatis*). Generalmente se asocia a enfermedad renal y no tiene un impacto relevante en la función hepática.

Artritis reumatoide

Hasta el 50% de los pacientes con artritis reumatoide (AR) pueden tener alteración de las enzimas hepáticas e histología anormal (inflamación portal inespecífica, esteatosis y escasos focos de necrosis lobular). El síndrome de Felty (artritis reumatoide, neutropenia y esplenomegalia) se asocia con hepatomegalia, alteración del perfil hepático, hiperplasia nodular regenerativa e hipertensión portal.

Otras causas de afectación hepática en pacientes con AR son la EHGNA, la amiloidosis o la toxicidad hepática por fármacos (AINE, metotrexato o anti-TNF).

Vasculitis sistémicas

El hígado, generalmente, no es el órgano diana de las vasculitis sistémicas. Sin embargo, arteritis de células grandes, como la enfermedad de Takayasu o la arteritis de células gigantes, pueden afectar a la arteria hepática. La poliarteritis nudosa se asocia con hepatitis víricas, especialmente la hepatitis B, y algunas vasculitis de pequeño vaso, con enfermedades autoinmunes del hígado. El síndrome antifosfolipídico puede producir síndrome de Budd-Chiari o trombosis portal.

Otras

Otras enfermedades reumatológicas que pueden presentar alteración de las enzimas hepáticas son la enfermedad de Still del adulto (fiebre, *rash*, leucocitosis, poliartralgias, ferritina elevada), que se asocia con hepatomegalia e hipertransaminasemia, y la enfermedad sistémica por IgG4, cuya afectación hepática es la colangitis esclerosante observada en un 10% de los individuos afectados.

Finalmente, hay que recordar que enfermedades sistémicas como el síndrome de Sjögren, la esclerosis sistémica y la enfermedad mixta del tejido conectivo pueden asociarse a enfermedades hepáticas autoinmunes como la CBP o la HAI.

Enfermedades de la sangre

Anemia de células falciformes o drepanocitosis

Las manifestaciones hepáticas de la anemia de células falciformes se deben a la oclusión vascular producida por el proceso de formación de eritrocitos falciformes (forma de hoz) en el espacio intravascular. Este fenómeno puede producir isquemia hepática, secuestro de los eritrocitos falciformes en el hígado y colestasis. La enfermedad se caracteriza por dolor en el cuadrante superior derecho, hepatomegalia dolorosa, fiebre e ictericia. Las pruebas hepáticas muestran incremento de las transaminasas (generalmente < 10 veces el VN) y la bilirrubina (< 15 mg/dL), de predominio directo. El secuestro hepático durante las crisis falciformes es poco frecuente, pero se caracteriza por un rápido aumento del tamaño del hígado e hipovolemia. Además, puede aparecer aumento de la bilirrubina directa y la fosfatasa alcalina por compresión de los canalículos biliares. Finalmente, en las crisis agudas se puede producir colestasis intrahepática con marcada ictericia e hiperbilirrubinemia. Tanto la bilirrubina directa como la indirecta están elevadas en relación con la hemólisis, pero existe un predominio de la bilirrubina directa. Las transaminasas están marcadamente elevadas (> 1.000 U/L) por la isquemia hepática, que, en casos graves, puede desencadenar fallo hepático.

Los episodios de isquemia recurrente favorecen la aparición de fibrosis hepática y cirrosis. Estos cambios pueden verse acelerados por la presencia de comorbilidades como la sobrecarga de hierro o las hepatitis víricas adquiridas en el contexto de múltiples transfusiones.

La colelitiasis es una complicación frecuente de la anemia de células falciformes. Las crisis hemolíticas y la rotura o la degradación del hemo producen un aumento significativo de la bilirrubina indirecta. La bilis se satura de bilirrubina favoreciendo la formación de cálculos pigmentarios.

Enfermedades linfoproliferativas

En pacientes con enfermedades linfoproliferativas, la lesión hepática puede ocurrir por infiltración tumoral o en el contexto de la quimioterapia. Hasta el 50% de los pacientes con linfoma presentan infiltración hepática, que se manifiesta como hepatomegalia e ictericia. En algunos casos, la isquemia secundaria a la compresión/infiltración de los sinusoides hepáticos por la infiltración tumoral puede ocasionar insuficiencia hepática aguda.

La lesión hepática relacionada como la quimioterapia se debe a diferentes causas: 1) reactivación de hepatitis víricas, especialmente del virus de la hepatitis B; 2) hepatitis tóxica, y 3) enfermedades vasculares hepáticas, como el síndrome de obstrucción sinusoidal, clásicamente relacionado con la administración de agentes alquilantes (busulfán) o anticuerpos monoclonales (gemtuzumab, inotuzumab).

Síndrome hemofagocítico

Esta es una entidad rara que se caracteriza por una respuesta inmune no controlada y proliferación macrofágica. La tormenta de citocinas y la infiltración por macrófagos activados es la responsable de los síntomas de la enfermedad: fiebre, hepatomegalia, esplenomegalia, pancitopenia, hipertrigliceridemia, hiperferritinemia y hemofagocitosis en la médula ósea, el hígado y otros órganos. La forma primaria ocurre en niños con susceptibilidad genética, y las formas secundarias son desencadenadas por varios estímulos, como infecciones, enfermedades autoinmunes, neoplasias o inmunodepresión. La alteración del perfil hepático es frecuente y se caracteriza por aumento leve de la bilirrubina, las transaminasas o la fosfatasa alcalina. La biopsia hepática muestra hiperplasia de las células de Kupffer, dilatación sinusoidal y hemofagocitosis.

Otras

La afectación hepática en pacientes con mielofibrosis (focos de hematopoyesis extramedular) es constante y se manifiesta por hepatoesplenomegalia. En menos del 10% de los casos cursa con hipertensión portal debida a la fibrosis y a la infiltración sinusoidal.

Algunos pacientes con mieloma múltiple presentan una infiltración hepática, preferentemente sinusoidal, de células plasmáticas atípicas. En

estos casos se observa hepatomegalia y aumento de las enzimas hepáticas. Aparece ictericia en un tercio de los casos con infiltración hepática, y una proporción similar presenta ascitis. Estas manifestaciones pueden deberse al propio mieloma o al depósito de sustancia amiloide o de cadenas ligeras.

Enfermedades cardiovasculares

Hepatopatía congestiva

Ocurre como consecuencia de la insuficiencia cardíaca derecha. En estos casos, la lesión hepática se puede producir por disminución del flujo sanguíneo al hígado, descenso de la saturación arterial de oxígeno y aumento de la presión venosa hepática, que favorece la congestión del sinusoide hepático y la salida de fluidos y proteínas al espacio de Disse, impidiendo la llegada de oxígeno y nutrientes al hepatocito. Generalmente es asintomática, y se detecta por una elevación leve de las transaminasas (3-5 veces el VN) y una ligera hiperbilirrubinemia indirecta (generalmente < 3 mg/dL). Cuando es sintomática, el paciente puede presentar hepatomegalia dolorosa y ascitis con un contenido elevado de proteínas.

La cirugía de Fontan para pacientes con un ventrículo único (anastomosis entre la vena cava o la aurícula derecha y las arterias pulmonares) favorece la congestión pasiva del hígado, que puede llevar a la aparición de cirrosis e hipertensión portal generalmente después de muchos años del procedimiento.

Hepatitis isquémica

Ocurre en casos de hipotensión prolongada. Se manifiesta como una hepatitis aguda con una elevación marcada de las transaminasas que aparece en las primeras 24-48 h del evento desencadenante y se acompaña de una elevación de la LDH. Generalmente se recupera rápidamente tras la resolución del evento (descenso de un 50% a las 72 h y normalización entre 7 y 10 días).

Otras enfermedades sistémicas

Sarcoidosis

Es una enfermedad sistémica que se caracteriza por la presencia de granulomas no caseificantes. El hígado se afecta aproximadamente en un 11% de los casos y generalmente es asintomática, y se requiere la realización de una biopsia hepática para confirmar la presencia de granulomas. Sólo una tercera parte de los pacientes presentan una elevación de la fosfatasa alcalina (5-10 veces el VN).

Amiloidosis

La afectación hepática es muy frecuente (> 80% de los casos) en la amiloidosis primaria y menos en la amiloidosis secundaria. Consiste en un depósito de sustancia amiloide, que es un material proteico fibrilar insoluble, en el espacio de Disse y en la pared de las ramas arteriales y venosas de los espacios porta. Es asintomática hasta que la intensidad del depósito de amiloide causa una notable reducción de la masa hepática funcionante, con aparición de hipertensión portal y de insuficiencia hepatocelular.

Enfermedades infecciosas

El hígado tiene un papel relevante en la defensa contra las infecciones. Ello se debe a que recibe flujo sanguíneo de la circulación sistémica y portal, y a que contiene aproximadamente una tercera parte de la masa del sistema reticuloendotelial. Por eso el hígado puede verse comprometido en numerosas infecciones (tabla 44-1), cuya presentación clínica es variable.

Tabla 44-1

Agentes infecciosos que causan alteración del perfil hepático con más frecuencia

Microorganismo	Afectación hepática	Diagnóstico
Virus		
Epstein-Barr	↑ ASAT/ALAT 2-3 × VN	Serología o carga vírica positiva
Citomegalovirus	↑ ASAT/ALAT 2-3 × VN	Carga vírica positiva
Herpes virus	↑ ASAT/ALAT hasta 100 × VN, fallo hepático	Carga vírica positiva, inclusiones nucleares en la biopsia hepática
Fiebre amarilla	↑ ASAT/ALAT 10 × VN (ASAT > ALAT)	Serología o carga vírica positiva, necrosis de los hepatocitos de la zona 2
Dengue	Hepatitis aguda	Serología, necrosis de la zona 2
Bacterias		
Salmonella typhi	Hepatomegalia, ↑ ASAT/ALAT 3-5 × VN	Cultivo positivo
M. tuberculosis	↑ ASAT/ALAT 2-3 × VN	Imágenes, RCP positiva en el tejido
Brucelosis	Hepatomegalia, ↑ ASAT/ALAT	Cultivo positivo, RCP, serología positiva
Fiebre Q	↑ ASAT/ALAT 2-3 × VN	Serología positiva, granulomas en «donut» en la biopsia
Leptospirosis	↑ Bilirrubina directa, ↑ ASAT/ALAT 2 × VN	Cultivo positivo
Rickettsia	Ictericia	Serología positiva
Parásitos		
Esquistosomiasis	Hepatomegalia, esplenomegalia, hipertensión portal	Serología positiva, histología
Malaria	Hepatomegalia, esplenomegalia, ictericia	Gota gruesa
Leishmaniasis	Hepatomegalia, ↑ ASAT/ALAT	Histología, presencia de parásitos en macrófagos
Fascioliasis	Cólico biliar, ictericia, colestasis	Histología, endoscopia, serología positiva
Hongos		

Microorganismo	Afectación hepática	Diagnóstico
Candidiasis	Hepatomegalia, ↑ FA 3-5 × VN	
Histoplasmosis	Hepatomegalia, colestasis	Granulomas con presencia de hongos en la biopsia

FA: fosfatasa alcalina; VN: valor normal.

Infecciones víricas

El virus del Epstein-Barr y el citomegalovirus producen un cuadro de mononucleosis infecciosa caracterizado por fiebre, dolor de garganta y adenopatías. Aproximadamente el 90% de los pacientes presentan elevación de las transaminasas (2-3 veces el VN). La afectación hepática por el virus del herpes (tipo 1 y 2) es rara, pero puede producir fallo hepático. Se caracteriza por un marcado aumento de las transaminasas acompañado de una bilirrubina sérica normal o mínimamente elevada. La biopsia hepática muestra necrosis hemorrágica con mínima inflamación y hepatocitos con inclusiones nucleares.

Atención especial merece la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV). En pacientes infectados por el HIV, el daño hepático puede ocurrir en diferentes escenarios: 1) efecto directo del HIV en los hepatocitos; 2) secuelas de la inmunosupresión avanzada en pacientes con sida; 3) toxicidad hepática por el tratamiento antirretroviral; 4) infecciones oportunistas; 5) esteatosis, y 6) coinfección con virus hepatotropos. La enfermedad hepática en la infección por el HIV se puede manifestar con una elevación aislada de las transaminasas, o un cuadro clínico de fiebre, hepatomegalia y dolor en el cuadrante superior derecho. En algunos pacientes se puede desarrollar una forma de hipertensión portal idiopática en el contexto de hiperplasia nodular regenerativa, caracterizada por oclusión de las ramas de la vena portal con obliteración focal fibrosa o venopatía portal.

Infecciones bacterianas

La fiebre tifoidea producida por la *Salmonella typhi* es un síndrome febril entérico caracterizado por un inicio agudo de fiebre y dolor abdominal.

Otros síntomas inespecíficos son cefalea, erupción cutánea *(rash)*, bradicardia y leucopenia. La afectación hepática (el 50% de los casos) se caracteriza por hepatomegalia y alteración del perfil hepático (aumento de las transaminasas, 3-5 veces el VN).

La tuberculosis puede afectar al hígado de tres formas: 1) miliar (el 80% de los casos); 2) granulomatosa, y 3) localizada en el hígado. La granulomatosa se refiere a la presencia de granulomas caseificantes y fiebre que responde bien al tratamiento antituberculoso. La última incluye la presencia de tuberculomas o abscesos tuberculosos y es muy infrecuente (< 1%). En ocasiones es difícil de distinguir de lesiones neoplásicas o abscesos hepáticos bacterianos.

Las zoonosis como la brucelosis, la fiebre Q y la leptospirosis pueden producir hepatitis aguda como parte del cuadro febril. En la fiebre Q es característica la presencia de granulomas en donut en la biopsia hepática. Las infecciones pélvicas por gonococo o clamidia se asocian, en algunas ocasiones, con un cuadro de perihepatitis manifestada por dolor abdominal y alteración del perfil hepático (síndrome de Fitz-Hugh-Curtis).

Parásitos

La esquistosomiasis es una infección producida por un trematodo llamado esquistosoma. Cuatro especies son responsables de las complicaciones hepáticas de la enfermedad (*Schistosoma mansoni*, *Schistosoma mekongi*, *Schistosoma japonicum* y *Schistosoma intercalatum*), que afecta a más de 200 millones de personas en el mundo, generalmente en regiones tropicales y subtropicales. Como parte de su ciclo vital, el parásito llega a la circulación portal, donde vive 3-6 semanas. La reproducción sexual con depósito de huevos desencadena una respuesta inmune responsable del daño de los órganos. En el hígado se forman granulomas en las ramas de la vena porta y, en algunos casos, fibrosis periportal. Generalmente, el perfil hepático es normal y la enfermedad se manifiesta con las consecuencias de la hipertensión portal presinusoidal.

Hongos

La infección hepática por *Candida* se manifiesta como candidiasis hepatoesplénica, una complicación de la infección diseminada, generalmente en pacientes inmunodeprimidos. Se caracteriza por fiebre prolongada a pesar de antibióticos de amplio espectro, dolor abdominal, y hepatomegalia y/o esplenomegalia en un 50% de los casos. La alteración analítica más frecuente es la elevación de la FA (3-5 veces el LSN). Las pruebas de imagen muestran unas lesiones redondeadas pequeñas con apariencia de ojo de buey. En el caso de *Histoplasma* es característica la presencia de granulomas en la biopsia.

Bibliografía especial

Herrera JL. The liver in systemic disease. *Clin Liver Dis*. 2019;23(2):xiii–xiv.

Talwani R, Gilliam BL, Howell C. Infectious diseases and the liver. *Clin Liver Dis*. 2011;15(1):111–130.

45

Hígado y embarazo

M. Arrese

Introducción

Durante el embarazo, el organismo experimenta cambios fisiológicos significativos en la mayoría de los órganos y sistemas, incluyendo el hígado, aunque el impacto del embarazo sobre este último órgano es relativamente menor en magnitud, y dichos cambios se circunscriben a variaciones en la actividad de las enzimas metabolizadoras de drogas y otros xenobióticos, a modificaciones en los sistemas de transporte hepatobiliar y a alteraciones de la motilidad vesicular. Además, durante el embarazo se producen cambios en la concentración sérica de algunas variables de laboratorio comúnmente utilizadas para evaluar la indemnidad celular y la función hepática. Entre otros cambios, se observa una discreta disminución en los niveles séricos de las aminotransferasas (aspartato aminotransferasa [AST] y alanino aminotransferasa [ALT]), de la enzima canalicular γ-glutamil-transpeptidasa (GGT) y de la albúmina, esencialmente debida a hemodilución. Por otra parte, los niveles séricos de las fosfatasas alcalinas se elevan progresivamente durante el embarazo entre 2 y 4 veces el valor normal, debido a la producción placentaria de una isoenzima. Estos cambios deben tenerse entonces en cuenta en el momento de valorar los exámenes de laboratorio en la mujer embarazada.

Las enfermedades hepáticas observadas durante la gestación pueden clasificarse en tres grupos bien definidos: 1) enfermedades hepáticas propias o únicas del embarazo; 2) enfermedades hepáticas preexistentes que, conocidas o no, se pueden exacerbar o manifestar por vez primera durante el embarazo, y 3) enfermedades hepáticas o biliares que ocurren concomitantemente con el embarazo (cuadro 45-1). El diagnóstico precoz y el adecuado manejo clínico de estas pacientes son cruciales para evitar la ocurrencia de morbimortalidad materna y/o fetal. A continuación, se revisan en forma sucinta los principales aspectos de estos tres grupos de enfermedades.

Cuadro 45-1 Clasificación de las enfermedades hepáticas durante el embarazo

Enfermedades hepáticas propias del embarazo

Hiperemesis gravídica
Colestasis intrahepática del embarazo
Preeclampsia, eclampsia y síndrome de HELLP (del inglés *Hemolysis, Elevated Liver enzymes and Low Platelets*)
Hígado graso agudo del embarazo

Enfermedades hepáticas preexistentes al embarazo

Hepatitis vírica (B y C)
Hepatitis autoinmune
Colangitis esclerosante primaria (CEP)
Colangitis biliar primaria (CBP)
Enfermedad de Wilson
Cirrosis

Enfermedades hepáticas concomitantes con el embarazo

Hepatitis vírica
Litiasis biliar
Síndrome de Budd-Chiari
Trasplante hepático

Enfermedades hepáticas propias del embarazo

Hiperemesis gravídica

Las náuseas y los vómitos durante el primer trimestre son frecuentes en las embarazadas, y pueden afectar hasta al 80% de las mujeres. La hiperemesis gravídica (HG) se define como la presencia de vómitos persistentes durante el primer trimestre (típicamente entre las semanas 4 y 10), que se asocian con una pérdida de peso ≥ 5% del peso corporal preembarazo, deshidratación y cetosis. Ocurre en un 0,3%-2,0% de los embarazos y es un diagnóstico de exclusión. La fisiopatología exacta de esta condición se desconoce; sin embargo, se postula que influyen factores genéticos, hormonales, inmunológicos, alteraciones de vaciamiento gástrico y cambios en el sistema nervioso autónomo. Entre los factores de riesgo para el desarrollo de HG se cuentan los siguientes: obesidad, diabetes preexistente, embarazo molar, embarazo múltiple, tirotoxicosis y comorbilidad psiquiátrica (ansiedad o depresión).

El compromiso hepático en la HG ocurre en el 50%-60% de los casos y consiste en aumento generalmente leve de los niveles séricos de ALT y AST, con predominio de la primera. Se han reportado, sin embargo, casos con incrementos de hasta 20 veces el valor normal de AST/ALT. Usualmente, la HG se resuelve espontáneamente antes de la semana 20, aunque cerca de un 10% de las pacientes persisten con sintomatología hasta el parto. El tratamiento es de soporte e incluye una adecuada hidratación, y nutrición endovenosa en caso de ser necesario. Algunos autores recomiendan la suplementación de tiamina si el cuadro es persistente. Se deben evitar los factores precipitantes de las náuseas y recomendar dieta fraccionada, de pequeño volumen, alta en carbohidratos y baja en grasas. Los antieméticos de uso común (metoclopramida, ondansetrón) son seguros en el embarazo. Estudios recientes han evaluado el empleo de clonidina transdérmica y gabapentina para el manejo de la HG, pero se requieren estudios confirmatorios para recomendar su empleo rutinario. El uso de

glucocorticoides es controvertido, pues los estudios publicados han mostrado resultados dispares.

Colestasis intrahepática del embarazo

La colestasis intrahepática del embarazo (CIE) se caracteriza por la aparición de prurito y un aumento de los niveles séricos de los ácidos biliares típicamente durante el segundo y el tercer trimestres del embarazo. Los niveles de AST y ALT pueden elevarse en forma significativa, aunque en raras ocasiones más de 10 veces el valor normal. La GGT se encuentra típicamente baja, y la ictericia es infrecuente. El factor de riesgo más importante es la etnia, y se han reportado cifras de prevalencia considerables (un 4%-28% de los embarazos) en Chile y en los países escandinavos (4%-28%). En las últimas décadas, la prevalencia de la CIE se ha reducido considerablemente en estos países, posiblemente debido a cambios ambientales cuya naturaleza no ha sido precisada. En EE. UU., la prevalencia varía de acuerdo con la etnia del 0,3% al 5,6%, y en Europa se estima que entre el 0,1% y el 1,5% de los embarazos se complican con CIE. Otros factores de riesgo para CIE son: edad materna avanzada (≥ 35 años), historia personal de uso de anticonceptivos orales, e historia personal y familiar de CIE.

La fisiopatología de la CIE no se conoce completamente, pero se cree que es multifactorial, con factores genéticos, hormonales (determinados por altos niveles de estrógenos y progesterona) y ambientales (de naturaleza no precisada, pero sugeridos por la existencia de variabilidad estacional y cambios en la prevalencia de la enfermedad), que determinan alteración en el transporte hepatobiliar. La presencia de variantes genéticas de transportadores hepatobiliares específicos, como el transportador canalicular de fosfolípidos *(ABCB4)* o el transportador canalicular de sales biliares *(ABCB11)*, se ha vinculado a la génesis de la enfermedad o a una expresión fenotípica más grave.

La presentación clínica de la CIE se caracteriza principalmente por prurito palmoplantar, que puede generalizarse. Usualmente se inicia en la semana 25, pero en algunos casos su aparición es más precoz. Otros síntomas acompañantes pueden ser: anorexia, fatiga, diarrea y esteatorrea por malabsorción, y alteración del tiempo de protrombina por deficiencia de

vitamina K. La ictericia se observa en el 10%-25% de los casos y ocurre a las 2-4 semanas posteriores al inicio del prurito. El diagnóstico se realiza mediante la medición de la concentración sérica de los ácidos biliares en ayuno. La biopsia hepática rara vez es necesaria, pero, de practicarse, los hallazgos histológicos descritos consisten en la presencia de leve colestasis centrolobulillar con espacios porta preservados, inflamación mínima o ausente y trombos biliares en los canalículos *(bland cholestasis).*

La CIE se asocia a riesgos fetales bien conocidos, incluyendo insuficiencia placentaria, parto prematuro y muerte intrauterina. Se ha sugerido que, cuanto más grave es la CIE, mayores son los riesgos para el feto, y se ha propuesto la medición de los niveles de sales biliares séricas para clasificar la CIE como de riesgo si los niveles superan los 100 µm/L. En general, se considera que la CIE es una enfermedad benigna para la madre, aunque estudios retrospectivos recientes han mostrado que estas pacientes tendrían un mayor riesgo de desarrollar enfermedad hepática a largo plazo. Esta observación requiere mayor validación, ya que existe la posibilidad de que el embarazo exacerbe una enfermedad hepática preexistente y esta se manifieste completamente más tarde en la vida de la paciente. Por definición, la CIE se presenta exclusivamente en el embarazo en ausencia de enfermedad hepática fuera de la gestación.

El tratamiento de elección es el empleo de ácido ursodesoxicólico (AUDC) en dosis de 10-15 mg/kg de peso corporal, lo que disminuye los síntomas y las alteraciones bioquímicas sin efectos adversos para la madre ni el feto. Se ha reportado que el empleo de AUDC reduce el riesgo de parto prematuro y podría disminuir la mortalidad fetal, pero no existe prueba definitiva de ello. El abordaje obstétrico involucra la vigilancia activa del feto y la eventual resolución del embarazo una vez alcanzada la madurez fetal, particularmente en las formas más graves de la enfermedad (presencia de ictericia o valores séricos de sales biliares ≥ 100 µm/L). La CIE normalmente se resuelve después del parto, pero tiende a recurrir en los siguientes embarazos, y se han reportado cifras hasta del 70% de recurrencia en las gestaciones subsiguientes.

Preeclampsia, eclampsia y síndrome de HELLP

La enfermedad hipertensiva del embarazo representa una alteración multisistémica que puede comprometer el hígado. La preeclampsia se caracteriza por hipertensión (presión sistólica ≥ 140 mm Hg o diastólica ≥ 90 mm Hg) y proteinuria (≥ 300 mg/24 h), que ocurren después de las 20 semanas de embarazo en una paciente previamente normotensa. Afecta a entre el 5% y el 10% de las embarazadas, y puede ser grave hasta en el 25% de los casos. La eclampsia se define por la presencia de convulsiones o alteración de consciencia en una paciente con preeclampsia o hipertensión gestacional.

El compromiso hepático en la preeclampsia no es frecuente; sin embargo, cuando ocurre es un indicador de gravedad. Por ello, su presencia debe hacer plantear la interrupción del embarazo. Los mecanismos por los que se afecta el hígado en la preeclampsia incluyen vasoconstricción del territorio vascular del hígado y depósito de fibrina en el lecho vascular hepático. Aunque no está indicado realizar una biopsia hepática, casos clínicos reportados muestran la presencia de hemorragia periportal y lesiones isquémicas, además de esteatosis microvesicular. El diagnóstico se debe sospechar ante la presencia de dolor en el hipocondrio derecho o epigástrico, asociado a una elevación de la concentración de ALT/AST de entre 10 y 20 veces, y a un aumento de los niveles séricos de las fosfatasas alcalinas. Los valores séricos de la bilirrubina usualmente se mantienen normales o discretamente elevados. Las alteraciones de laboratorio normalmente se resuelven 2 semanas después del parto.

En los casos más graves, la coagulación intravascular local puede producir necrosis hemorrágica, que en ocasiones se manifiesta como hematomas intrahepáticos y subcapsulares. Una tríada específica consiste en la asociación de anemia hemolítica microangiopática, elevación de ALT/AST y trombocitopenia ($< 100 \times 10^9$/L), que configura el llamado *síndrome de HELLP* (del inglés *Hemolysis, Elevated Liver enzymes and Low Platelets*). Clínicamente, este síndrome se manifiesta por la aparición de dolor en el hipocondrio derecho o el epigastrio, de inicio súbito y gran intensidad, asociado a descenso del hematocrito. El desarrollo de hematomas subcapsulares es frecuente, y puede dar origen a la ocurrencia de una hemorragia intraperitoneal por desgarro de la cápsula.

El síndrome de HELLP complica entre un 10% y un 20% de los casos de preeclampsia/eclampsia grave y entre un 0,2% y un 0,6% de todos los embarazos. Antiguamente se creía que el síndrome de HELLP era la manifestación hepática más grave de la preeclampsia; sin embargo, cerca de un 20% de los pacientes con HELLP no tienen hipertensión ni proteinuria, por lo que actualmente se considera que son dos enfermedades distintas que comparten características comunes. Los factores de riesgo conocidos para el desarrollo del síndrome de HELLP son la edad materna avanzada, la etnia caucásica y la multiparidad. Para establecer el diagnóstico, además de un recuento celular sanguíneo completo, un frotis y una bioquímica hepática, se puede observar un aumento de la lactato-deshidrogenasa (LDH) y la reducción en los niveles séricos de la haptoglobina, debido a la ocurrencia de hemólisis. Además, en las pacientes afectadas se debe considerar la realización de una técnica de imagen del abdomen para determinar la presencia de hematomas subcapsulares o intraparenquimatosos. La mortalidad materna asociada al síndrome de HELLP es aproximadamente del 3%, por lo que estas pacientes deben ser manejadas en una unidad de pacientes críticos con vigilancia cercana de la coagulación y evaluación seriada de la función hepática.

La mayoría de los síndromes de HELLP se resuelven con el parto; sin embargo, existen casos más graves que requerirán monitorización y terapia de soporte durante más de 72 h. La presencia de sangrado hepático persistente de un hematoma hepático, la ruptura hepática o el fallo hepático agudo son indicaciones de cirugía hepática de urgencia (resección del hígado necrótico, sutura de la cápsula, ligadura de la arteria hepática o empaquetamiento —*packing*— del hígado) y, en casos seleccionados, de trasplante hepático. La mortalidad de la ruptura hepática es del 10%-60% y del 50% para el feto y la madre, respectivamente. La sobrevida postrasplante hepático es del 88% a los 5 años y del 65% a los 10 años.

Hígado graso agudo del embarazo

El hígado graso agudo del embarazo (HGAE) es una enfermedad infrecuente (1-3 casos por cada 10.000 embarazos), caracterizada por esteatosis hepática microvesicular, usualmente centrolobulillar, que ocurre en el tercer trimestre y que se manifiesta como encefalopatía y fallo

hepático. No se han observado características étnicas o geográficas distintivas. Cerca de la mitad de los casos ocurren en nulíparas, y también hay una mayor incidencia en los embarazos gemelares. Se postula que el daño hepático en el HGAE se vincula a la acumulación intracelular de ácidos grasos de cadena larga debido a un defecto en la β-oxidación mitocondrial.

Clínicamente, el HGAE se presenta con náuseas, anorexia, cefalea, vómitos y dolor abdominal, seguidos a los pocos días por encefalopatía e ictericia en las formas graves. En el laboratorio destaca hiperbilirrubinemia y elevación de las aminotransferasas (rara vez superior a 500 UI/L), hiperuricemia y coagulopatía. Además, usualmente se puede observar insuficiencia renal, acidosis metabólica, leucocitosis, anemia e hiperamoniemia. La ocurrencia de hipoglucemia es un signo de mal pronóstico. El diagnóstico diferencial debe hacerse con otras causas de hepatitis aguda y puede sospecharse mediante ecografía, al observar signos sugerentes de esteatosis, pero solamente puede confirmarse mediante examen histológico. La biopsia hepática debe realizarse preferentemente por vía transyugular para evitar complicaciones hemorrágicas. Una combinación de hallazgos clínicos y de laboratorio agrupados como los criterios de Swansea se ha validado prospectivamente para el diagnóstico del HGAE (cuadro 45-2) y puede contribuir a un diagnóstico oportuno. El tratamiento consiste en tomar medidas de soporte general y en la interrupción pronta del embarazo. Si existe progresión a insuficiencia hepática, el cuadro debe manejarse en una unidad de cuidados intensivos, y el trasplante hepático debe considerarse como una opción terapéutica si se cumplen los criterios para su indicación. El empleo de plasmaféresis ha demostrado beneficios en estudios no controlados y también es una opción en casos graves. Si el cuadro no progresa y el embarazo se interrumpe, los cambios histológicos se resuelven en entre unos días y unas semanas posparto; sin embargo, algunas madres pueden desarrollar una fase colestásica posterior que dura más de 4 semanas.

Cuadro 45-2 Criterios de Swansea para el diagnóstico de HGAE*

Síntomas

Vómitos
Dolor abdominal
Polidipsia
Poliuria

Laboratorio

Leucocitosis
Elevación de las aminotransferasas
Hiperamoniemia
Hiperbilirrubinemia
Hiperuricemia
Hipoglucemia
Coagulopatía
Insuficiencia renal

Imagen

Hígado hiperecogénico
Ascitis

Patología

Esteatosis microvesicular

HGAE: hígado graso agudo del embarazo.
* El paciente debe cumplir seis o más criterios para el diagnóstico de HGAE.

Históricamente, la mortalidad materna y fetal era del 5% y el 25%, respectivamente; no obstante, reportes más recientes han mostrado una disminución de esas cifras, con mortalidades maternas y fetales del 1,7% y del 10%-15%, respectivamente. Esta notable reducción se explica probablemente por el reconocimiento de formas menos graves, que se curan

espontáneamente, y porque la inducción precoz del parto en las más graves evita la progresión de la enfermedad. La enfermedad parece no recurrir en embarazos sucesivos.

Enfermedades hepáticas preexistentes al embarazo

Hepatitis B

La prevalencia de infección por el virus de la hepatitis B (VHB) varía de forma importante entre las poblaciones, y llega a más del 10% en poblaciones endémicas (China, África, Sudamérica). Aproximadamente 350 millones de personas son portadoras crónicas del VHB en el mundo. Existen dos formas de transmisión: horizontal (por contacto cercano o sexual con una persona infectada) y vertical (de la madre al hijo durante el período perinatal). No hay evidencia de que el parto por cesárea disminuya la transmisión vertical, y algunos niños pueden ser infectados *in utero.* La transmisión vertical se asocia con altas tasas de infección crónica (el 85%-95% frente a sólo el 5%-10% en la transmisión horizontal). La carga vírica en el suero de la madre durante el parto es de alta relevancia para la transmisión al recién nacido, con tasas de transmisión del 80%-90% en pacientes con cargas víricas elevadas y del 10%-30% cuando es indetectable.

En la mayoría de los países actualmente se realiza cribado con antígeno de superficie del VHB (HBsAg) rutinariamente a todas las mujeres embarazadas. Todos los neonatos de madres HBsAg-positivas deben recibir γ-globulina específica contra la hepatitis B durante las primeras 12 h y la primera dosis de vacuna de la hepatitis B. Esta estrategia es efectiva en cerca del 90% de las madres con antígeno e (HBeAg) negativo. El uso de tenofovir desde la semana 32 se considera seguro durante la gestación y disminuye de forma significativa las tasas de transmisión vertical en pacientes con altas cargas víricas. También se pueden utilizar otros agentes, como la lamivudina o la telbivudina.

No existe contraindicación para la lactancia materna en madres con infección crónica por VHB. La vacunación universal de todos los recién nacidos es necesaria para lograr la erradicación de la infección por el VHB y ha sido adoptada por cerca del 90% de los países a nivel mundial.

Hepatitis C

En la última década, la prevalencia mundial de infección por el virus de la hepatitis C (VHC) en mujeres embarazadas ha experimentado un incremento en algunas regiones del mundo. Ello puede reflejar un aumento del cribado del VHC durante el embarazo, pero se considera que la frecuencia de la infección también ha aumentado con relación a cambios en los patrones de empleo de drogas intravenosas y la práctica de conductas sexuales de riesgo. Por ello, una recomendación reciente y conjunta de la sociedad americana para el estudio del hígado y la sociedad americana de enfermedades infecciosas (AASLD/IDSA, por sus siglas en inglés) sugiere el cribado universal del VHC en las mujeres embarazadas. La historia natural de la infección por el VHC en el embarazo parece ser algo diferente a la de las mujeres no embarazadas, y se observan tasas más elevadas de curación espontánea de la infección. Por otra parte, no parece existir una asociación significativa entre la infección por el VHC y resultados adversos del embarazo, aunque algunos estudios han sugerido una asociación con la ocurrencia de CIE. La transmisión vertical durante el parto es aproximadamente del 5% en las madres con RNA del VHC positivo, y puede ser hasta del 20% en las madres coinfectadas con el VHC y el virus de la inmunodeficiencia humana. Los mecanismos exactos y el momento de la transmisión no se han precisado, pero la mayoría de la transmisión parece ocurrir en el período intrauterino tardío o en el periparto. La presencia de una carga vírica elevada en la madre y un tiempo prolongado entre la ruptura de las membranas y el parto (≥ 6 h) se asocian a mayores tasas de infección.

La disponibilidad de agentes antivirales de acción directa (AAD) altamente efectivos para el VHC ha revolucionado el tratamiento de esta infección, en cuanto ofrece tasas de curación hasta del 98% de los casos. Aunque la mayoría de los medicamentos disponibles no parecen estar asociados con toxicidad para el feto en los animales, la evidencia en los humanos es aún insuficiente para recomendarlos con seguridad durante la gestación. Es, pues, recomendable retrasar el tratamiento del VHC hasta después del embarazo.

Los recién nacidos de madres infectadas con VHC deben ser testeados para infección después de los 18 meses de edad. La lactancia se considera

segura; sin embargo, el RNA del VHC es detectable en la lecha materna, por lo que existe un riesgo teórico de transmisión.

Hepatitis autoinmune

La hepatitis autoinmune (HAI) predispone a infertilidad; no obstante, con adecuado control de la enfermedad se puede lograr el embarazo. Las pacientes con HAI tienen mayor riesgo de parto prematuro; sin embargo, los resultados son similares a los de la población general con patología crónica. En todo caso, se recomienda evitar el embarazo hasta que la enfermedad esté adecuadamente controlada con la terapia. La enfermedad tiende a mejorar durante el embarazo, pero una activación puede conllevar alta morbimortalidad para la madre y el feto. Existe controversia respecto a mantener, disminuir o suspender la terapia inmunosupresora. Tanto la prednisona como la azatioprina se pueden usar durante el embarazo. Mientras que la prednisona se considera segura, la azatioprina se clasifica en categoría D de la evidencia positiva de riesgo fetal (FDA); aunque el riesgo es bajo, algunos autores recomiendan no modificar la terapia durante el embarazo, y otros sugieren evitar la azatioprina y emplear una terapia basada en esteroides. Se han reportado reactivaciones de la HAI (12%-86%) después del parto, por lo que se recomienda monitorizar frecuentemente los niveles de AST/ALT durante el puerperio.

Colangitis esclerosante primaria y colangitis biliar primaria

La colangitis esclerosante primaria (CEP) y la colangitis biliar primaria (CBP) son enfermedades colestásicas crónicas que predisponen a la infertilidad y, en consecuencia, la información sobre su curso durante el embarazo es escasa. Dado que los estrógenos favorecen la colestasis, en pacientes con CBP, el prurito podría empeorar durante el embarazo. Si se sospecha cirrosis, se sugiere realizar una endoscopia digestiva alta antes de un embarazo o en el segundo trimestre para evaluar la presencia de varices esofágicas y eventualmente realizar tratamiento profiláctico, ya que la expansión del volumen circulante en el embarazo aumenta la presión portal.

Las pacientes con CBP y CEP pueden continuar utilizando AUDC, el cual se ha asociado a una mejoría en el prurito durante el embarazo. No hay información sobre la seguridad de otras terapias eventualmente indicadas en la CBP o la CEP (p. ej., bezafibrato o ácido obeticólico) durante el embarazo.

Enfermedad de Wilson

La enfermedad de Wilson es una alteración multisistémica autosómica-recesiva del metabolismo del cobre resultado de mutaciones en *ATP7B*, un gen que codifica para una proteína involucrada en el transporte de cobre. La enfermedad se caracteriza por la acumulación de cobre en el hígado, el cerebro y otros órganos. Usualmente se presenta en la juventud, pero se han reportado casos entre los 3 y los 72 años.

El diagnóstico de la enfermedad de Wilson durante el embarazo es complejo por la multiplicidad de presentaciones. Debe prestarse atención a las pacientes con hemólisis, fallo hepático agudo y alteraciones neurológicas, que pueden ser catalogadas erróneamente como síndrome de HELLP. Durante el embarazo, los niveles séricos de cobre pueden aumentar, lo que lleva a la activación de la enfermedad. El tratamiento se basa en la quelación de cobre con penicilamina, la cual debe continuarse durante el embarazo y reducirse en el tercer trimestre en un 25%-50% para favorecer la curación de heridas en la eventualidad de una cesárea.

Cirrosis hepática

El embarazo rara vez ocurre en pacientes con cirrosis hepática, debido a que la enfermedad es infrecuente en pacientes en edad fértil y a que las pacientes frecuentemente experimentan amenorrea por anovulación crónica. Sin embargo, el embarazo exitoso es posible en las pacientes cirróticas bien compensadas, con hipertensión portal leve o sin hipertensión portal. Se han reportado complicaciones maternas relacionadas con descompensación de la cirrosis hasta en un 10% de los casos y mortalidad materna en cerca de un 1,6%. La frecuencia de complicaciones se asocia al grado de disfunción hepática, y es muy rara en las pacientes con una *score* de MELD menor de 6 y más corriente en las mujeres con una *score* mayor de 10. La

complicación más frecuente es la hemorragia por rotura de varices (un 15%-25% sin hipertensión portal previa y un 50% con hipertensión portal previa), exponiendo a las pacientes a riesgo de mortalidad significativo. El riesgo de hemorragia aumenta con el tiempo de embarazo y es máximo durante el parto. La hemorragia posparto continúa siendo una importante causa de morbimortalidad en este grupo de pacientes. Las complicaciones fetales incluyen parto prematuro (50%), muerte perinatal (18%) y aborto espontáneo (40%).

Todas las mujeres portadoras de cirrosis que deseen embarazarse o estén embarazadas deben ser evaluadas con endoscopia digestiva alta, idealmente antes del embarazo y/o en el segundo trimestre. Los β-bloqueantes no selectivos podrían usarse durante el embarazo; sin embargo, traspasan la placenta, por lo que los neonatos deben ser monitorizados por riesgo de bradicardia e hipoglucemia. En casos de varices de riesgo se podría indicar terapia endoscópica con ligadura elástica de los cordones varicosos.

En caso de hemorragia aguda por rotura de varices durante el embarazo, el tratamiento contempla la resucitación con aporte de volumen y la realización de una endoscopia precoz con terapia endoscópica de urgencia. Se desaconseja el empleo de vasoconstrictores, pues pueden precipitar isquemia o desprendimiento placentario. En caso de fracaso, el empleo de *shunts* portosistémicos transyugulares puede emplearse como medida de rescate.

Enfermedades hepáticas concomitantes con el embarazo

Hepatitis vírica

Las hepatitis víricas agudas son la primera causa de ictericia en el embarazo. Los principales agentes causales son los virus de las hepatitis A, B, C, D y E, el virus del herpes simple, el virus de Epstein-Barr y el citomegalovirus. La mayoría tienen un curso benigno durante el embarazo, excepto la hepatitis E y el herpes simple. La hepatitis aguda por el virus E, que es endémica en zonas de Asia, África, Oriente Medio y Centroamérica, tiene un curso más grave durante el embarazo, especialmente en el tercer trimestre, con tasas de mortalidad hasta de un 15%-25% en comparación con el 0,1% en los hombres o las mujeres no embarazadas. Las razones no se conocen completamente y el manejo es de soporte, ya que el parto no cambia la evolución de la madre.

La hepatitis por el virus del herpes simple es una enfermedad infrecuente, pero que puede ser muy grave cuando la infección primaria ocurre en el embarazo, y se asocia a un riesgo del 40% de insuficiencia hepática aguda y muerte. Las pacientes usualmente evolucionan sin ictericia y con lesiones mucocutáneas (50%); en caso de presentarse en el momento del parto, se debe evaluar la cesárea.

Litiasis biliar

Durante el embarazo ocurren cambios fisiológicos que favorecen la litogénesis. La bilis se sobresatura de colesterol y ocurre una disminución de la contractilidad vesicular que favorece la formación de cálculos. En caso de producirse litiasis sintomática, pancreatitis biliar o colangitis, se debe actuar igual que en una paciente no embarazada. La colecistectomía laparoscópica parece ser segura en el segundo trimestre. La colangiopancreatografía retrógrada endoscópica es un procedimiento seguro para la coledocolitiasis.

Síndrome de Budd-Chiari

El embarazo y el posparto son estados protrombóticos. Por ello, durante el embarazo y el puerperio pueden observarse patologías vasculares, como el síndrome de Budd-Chiari, particularmente en pacientes con estados de trombofilia subyacente. La oclusión trombótica de las venas suprahepáticas determina una congestión sinusoidal y necrosis de los hepatocitos alrededor de la vena central, que se manifiesta por dolor abdominal, ascitis y hepatomegalia. El diagnóstico se establece por imágenes (ecografía o RM). El tratamiento se basa en la anticoagulación, y ocasionalmente se emplean procedimientos de radiología intervencionista (colocación de TIPS).

Embarazo y trasplante hepático

En las pacientes sometidas a trasplante hepático se sugiere postergar el embarazo durante el primer año postrasplante, período durante el cual se ha documentado un mayor riesgo de parto prematuro, bajo peso de nacimiento y aumento de la incidencia de rechazo agudo. Aproximadamente un 70% de los embarazos después de 1 año del trasplante llegan a término. Respecto a la inmunosupresión no existe consenso, ya que todos los fármacos pasan la barrera placentaria. Se recomienda discontinuar el micofenolato mofetilo en las mujeres que planean un embarazo, y puede continuarse con ciclosporina, tacrolimus y azatioprina. El trasplante hepático puede realizarse con éxito durante el embarazo, pero el riesgo de mortalidad fetal es significativo, aunque hay reportes de sobrevida fetal y partos exitosos postrasplante.

Conclusiones

Las enfermedades hepáticas durante el embarazo comprenden un amplio espectro de alteraciones, en ocasiones de gravedad suficiente para amenazar la vida de la madre y el feto. Existe información insuficiente sobre la fisiopatología de muchas de ellas, por lo que se requiere mayor investigación al respecto. Las pacientes embarazadas con enfermedad hepática deben ser atendidas por equipos multidisciplinarios y en centros de alta complejidad que cuenten con la posibilidad de ofrecer cirugía hepatobiliar avanzada y trasplante hepático.

Bibliografía especial

Arrese M, Reyes H. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a past and present riddle. *Ann Hepatol*. 2006;5(3):202–205.

Geenes V, Williamson C. Liver disease in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2015;29(5):612–624.

Mufti AR, Reau N. Liver disease in pregnancy. *Clin Liver Dis*. 2012;16(2):247–269.

Ovadia C, Seed PT, Sklavounos A, Geenes V, Di Ilio C, Chambers J, et al. Association of adverse perinatal outcomes of intrahepatic cholestasis of pregnancy with biochemical markers: results of aggregate and individual patient data meta-analyses. *Lancet*. 2019;393(10174):899–909.

Westbrook RH, Dusheiko G, Williamson C. Pregnancy and liver disease. *J Hepatol*. 2016;64(4):933–945.

Bibliografía general

De Franchis R, Baveno V. Revising consensus in portal hypertension: report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol*. 2010;53:762–768.

European Association for the Study of the Liver EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *EASL J Hepatol*. 2018;69(2):406–460.

European Association for the Study of the Liver EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury. *EASL J Hepatol*. 2019;70(6):1222–1261.

European Association for the Study of the Liver EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *EASL Journal of Hepatology*. 2018;69(1):182–236.

European Association for the Study of the Liver EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *EASL J Hepatol*. 2018;69(2):461–511.

Fontana R, Seef L, Andrade RJ, Björnsson E, Day CP, Serrano J, et al. Standardization of nomenclature and causality assessment in drug-induced liver injury: summary of a clinical research workshop. *Hepatology*. 2010;52:730–742.

García-Pagán JC, Seijo S, Bosch J. Portal and Splenic Vein Thrombosis. In: Boyer T, Sanyal A, eds. *Zakim and Boyer's Hepatology. A Textbook of Liver Disease*. 6th ed. New York: Elsevier; 2012:812–821.

Herrero JI, Prieto J. Metabolismo de la bilirrubina y sus trastornos. In: Berenguer J, ed. *Gastroenterología y Hepatología*. 3. ª ed. Madrid: Elsevier Science; 2002:585–590.

Kaplowitz N. Idiosyncratic drug hepatotoxicity. *Nat Rev Drug Discov*. 2005;4:489–499.

Lee PL, Beutler E. Regulation of hepcidin and iron-overload disease. *Annu Rev Pathol Mech Dis*. 2009;4:489–515.

Lucena MI, Andrade RJ, Kaplowitz N, García-Cortés M, Fernández MC, Romero-Gómez M, et al. Phenotypic characterization of idiosyncratic drug-induced liver injury: the influence of age and sex. *Hepatology*. 2009;49(6):2001–2009.

Zimmerman HJ. *Hepatotoxicity. The adverse effects of Drugs and Other Chemicals on the Liver*. 2. ª ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999.

SECCIÓN III
Cardiología

L. Mont Girbau

L. Badimon Maestro
A. I. Bodegas Cañas
X. Bosch Genover
J. Brugada Terradellas
R. Brugada Terradellas
Ó. Campuzano Larrea
J. M.ª Cinca Cuscullola
A. de la Sierra Iserte
E. de Teresa Galván
R. Estruch Riba
P. Fernández Llama
P. Gallego García de Vinuesa
B. Gil de Extremera
J. R. González Juanatey
E. López de Sá
J. López-Sendón
J. Marrugat de la Iglesia
M. J. Melero Maseda
J. Mercé Klein
J. M.ª Miró Meda
L. Mont Girbau
M.ª Á. Muxí Pradas
D. J. Piñeiro Ibáñez
G. Pons Lladó
E. Roig Minguell
R. Ruiz Granell
M. Sabaté Tenas

M. Sitges Carreño
P. Tornos Mas
V. I. Volberg Vincent

Capítulo 46: Examen clínico del sistema cardiovascular
Capítulo 47: Métodos incruentos de exploración cardíaca
Capítulo 48: Cateterismo cardíaco
Capítulo 49: Insuficiencia cardíaca
Capítulo 50: *Shock* cardiogénico
Capítulo 51: Arritmias cardíacas
Capítulo 52: Síncope cardiovascular
Capítulo 53: Aterosclerosis coronaria
Capítulo 54: Cardiopatía isquémica
Capítulo 55: Valvulopatías
Capítulo 56: Miocardiopatías
Capítulo 57: Hipertensión arterial
Capítulo 58: Enfermedades del pericardio
Capítulo 59: Enfermedades cardiovasculares de origen genético
Capítulo 60: Cardiopatías congénitas
Capítulo 61: Endocarditis infecciosa
Capítulo 62: Tumores cardíacos
Capítulo 63: Cardiopatía y embarazo
Capítulo 64: Valoración del riesgo quirúrgico del paciente con cardiopatía

46

Examen clínico del sistema cardiovascular

J.R. González Juanatey

J.M.ª Cinca Cuscullola

Anamnesis y exploración física

J. R. González Juanatey

El desarrollo de nuevos métodos diagnósticos que permitan orientar el diagnóstico clínico no debe nunca suplir a una correcta anamnesis y exploración física y, con ello, se ha de hacer un uso racional de la tecnología. En la historia clínica dirigida hacia el estudio de la patología cardiovascular se deben recoger datos sobre los antecedentes personales y familiares del paciente relacionados con los factores de riesgo, enfermedades cardiovasculares, así como comorbilidades, con especial atención a las que puedan influir en las decisiones terapéuticas (p. ej., enfermedades bronquiales, digestivas, cerebrovasculares, etc.). Además, se indagará la presencia de síntomas y signos típicos, entre los cuales los más relevantes son los descritos a continuación.

Disnea

La disnea puede definirse como la percepción subjetiva de falta de aire y se considera patológica cuando aparece en reposo o con un nivel de esfuerzo inferior al esperado. Es el síntoma fundamental de las enfermedades cardíacas y respiratorias, aunque también puede observarse en situaciones como ansiedad, obesidad, falta de entrenamiento físico o anemia. Según la causa, la disnea puede presentarse de forma aguda (edema agudo pulmonar, asma, traumatismo torácico, embolia pulmonar, neumotórax espontáneo, ansiedad/hiperventilación) o crónica (enfermedades cardiovasculares, pulmonares pleurales o de la pared torácica, anemia).

Fisiopatología (fig. 46-1)

La disnea que aparece en enfermedades cardiovasculares ocurre en aquellas entidades en las que el llenado de las cavidades izquierdas se produce con dificultad. El aumento de presión telediastólica del ventrículo izquierdo (PTDVI) se transmite retrógradamente hacia las venas y los capilares pulmonares (hipertensión venocapilar). La elevación de presión hidrostática

a nivel del capilar pulmonar produce trasudación de líquido, inicialmente al intersticio (presión intracapilar: 18-25 mm Hg), engrosando la membrana alveolocapilar y dificultando el intercambio gaseoso. Si el incremento de presión se mantiene (presión intracapilar: 25 mm Hg) o este incremento se produce de forma aguda, el trasudado puede alcanzar el espacio alveolar (edema alveolar). En condiciones normales, el líquido trasudado es drenado por el sistema linfático local y por eso no se acumula; cuando la formación de trasudado es mayor a la capacidad de drenaje y, sobre todo, cuando este ocurre de forma aguda, se producirá acumulación de líquido.

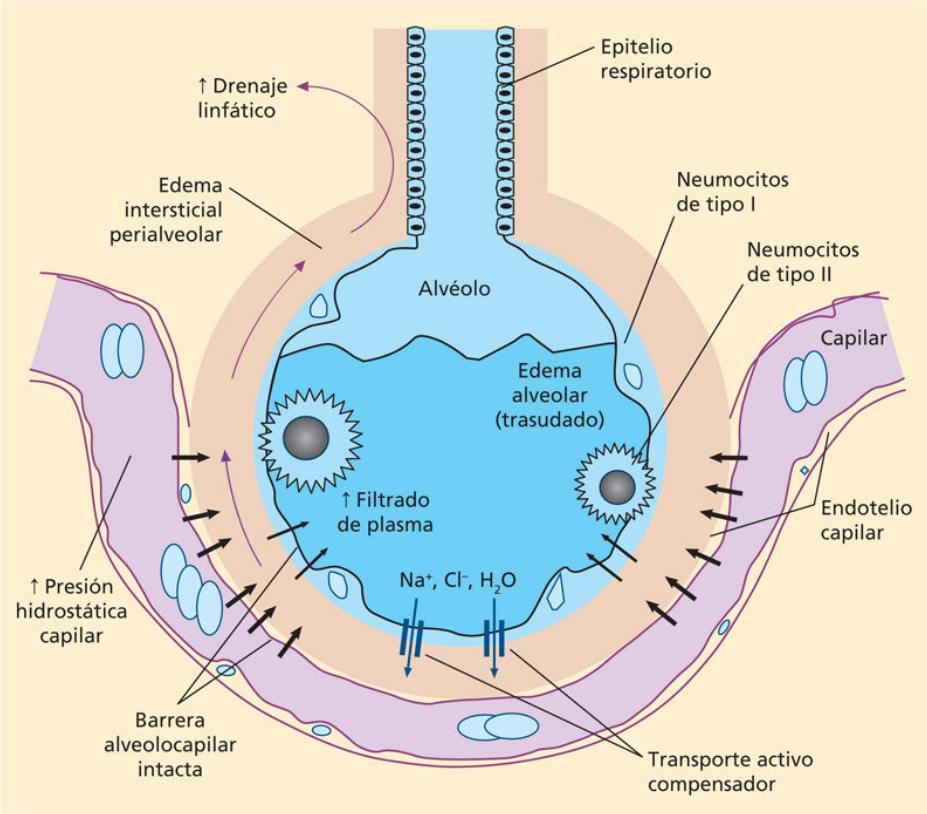


FIGURA 46-1 Patogenia del edema pulmonar cardiogénico. El mecanismo iniciador es el aumento de la presión hidrostática venocapilar pulmonar. En consecuencia, existe un aumento del filtrado plasmático al intersticio y al espacio alveolar que no es compensado por el drenaje linfático intersticial. La acumulación de líquido en el alvéolo pone en marcha mecanismos de transporte activo de sodio, cloro y agua a través de bombas localizadas en los neumocitos de tipos 1 y 2, y acuaporinas hacia el espacio intersticial. El epitelio alveolar y el endotelio capilar permanecen intactos en el edema cardiogénico, a diferencia de lo que sucede en el no cardiogénico.

Tipos

Un paciente con enfermedad cardiovascular puede presentar diferentes tipos de disnea, que se detallan a continuación.

Disnea de esfuerzo

La disnea de esfuerzo es la percepción de dificultad respiratoria que aparece con esfuerzos de intensidad menor a lo esperable. Es la manifestación más frecuente de la insuficiencia cardíaca izquierda o de la patología valvular

mitral y puede ser también manifestación de isquemia miocárdica. En relación con la intensidad del esfuerzo que genera la sensación de dificultad respiratoria, esta es clasificada en cuatro clases por la clasificación de la *New York Heart Association* (NYHA) (v. cap. 49, Insuficiencia cardíaca).

Ortopnea

Es la disnea que aparece en posición de decúbito supino y que obliga al paciente a adoptar una posición incorporada, a veces llevándolo a aumentar el número de almohadas para alivio sintomático. La ortopnea es secundaria a una redistribución de la sangre desde las extremidades inferiores y la circulación esplácnica, incrementando el volumen sanguíneo intratorácico y la presión del capilar pulmonar, y consecuentemente también disminuyendo la capacidad vital pulmonar. Además, la elevación del diafragma contribuye limitando más la ventilación. En conjunto, todos estos fenómenos alteran el intercambio gaseoso, generando disnea. En la práctica clínica podemos valorar el grado y la progresión de ortopnea interrogando la calidad del sueño específicamente y el número de almohadas que utiliza el paciente para dormir.

Disnea paroxística nocturna

Se caracteriza por crisis de disnea aguda que usualmente ocurren entre 2 y 4 h después de acostarse, de unos 10 a 30 min de duración, que despiertan al paciente y le obligan a incorporarse en la cama o frecuentemente ir en busca de aire a la ventana. Suele producirse en pacientes con insuficiencia cardíaca descompensada. Entre los mecanismos que la provocan se encuentran el aumento del volumen intratorácico de sangre en posición de decúbito, la disminución de los impulsos adrenérgicos al ventrículo izquierdo y la depresión nocturna fisiológica del centro respiratorio.

Disnea de reposo

Asociada a signos de hipoxia, se da en el edema agudo pulmonar y requiere una intervención terapéutica urgente. Se debe a la ocupación de los espacios alveolares por el líquido de trasudación de los capilares pulmonares que se produce en situaciones de insuficiencia cardíaca izquierda aguda secundaria a múltiples patologías tales como síndrome coronario agudo, crisis

hipertensiva, insuficiencia valvular mitral y taquiarritmias, especialmente en los casos en los que el llenado ventricular izquierdo se encuentra limitado.

Dolor torácico

Es una de las manifestaciones cardinales de la patología cardiovascular. Requiere un estudio cuidadoso, ya que existen múltiples diagnósticos diferenciales que cursan con dolor torácico asociado a un elevado riesgo de morbilidad y mortalidad.

Múltiples causas extracardíacas pueden cursar con dolor torácico, procedentes del aparato respiratorio, el aparato digestivo, el aparato osteomuscular o de origen psicógeno (fig. 46-2).

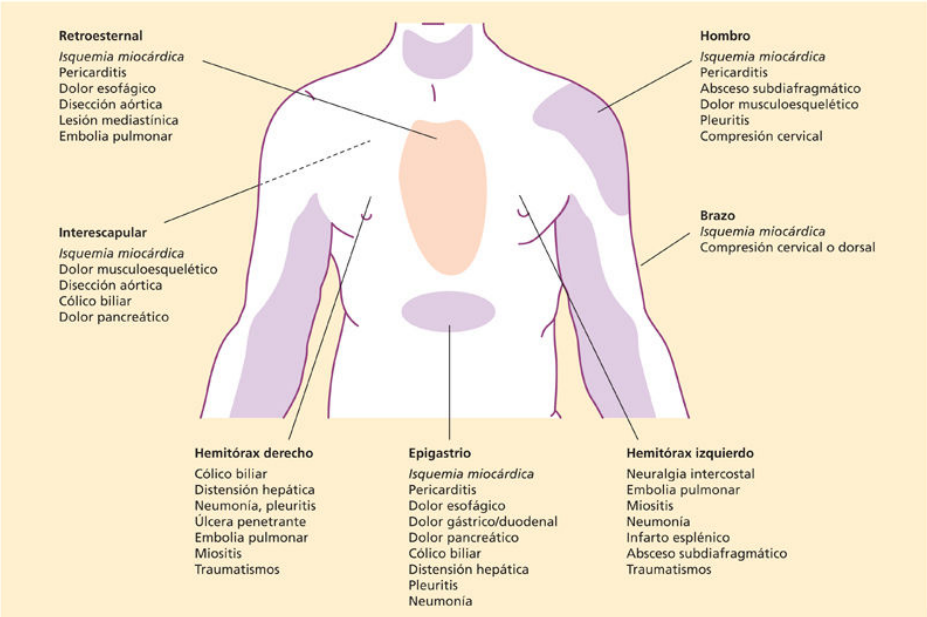


FIGURA 46-2 Posibles causas de dolor torácico en relación con su localización.

Es preciso evaluar exhaustivamente las características del dolor, su localización e irradiación, el carácter, la duración, los factores desencadenantes o agravantes y los factores que lo alivian. Una adecuada anamnesis es esencial para el diagnóstico diferencial. A continuación, se

exponen las enfermedades cardiovasculares más relevantes que desencadenan dolor precordial.

Cardiopatía isquémica

El dolor torácico secundario a la isquemia del miocardio se define como angina de pecho. Se desencadena al alterarse el equilibrio entre el aporte y la demanda miocárdica de oxígeno. Así, en la angina crónica estable, la estenosis fija producida por una placa de ateroma en la arteria coronaria limita el aporte de sangre e impide un incremento adecuado del flujo con el aumento del trabajo cardíaco (una lesión normalmente es restrictiva al flujo cuando se reduce el diámetro del vaso un 70%). Los síndromes coronarios agudos (angina inestable, infarto de miocardio) se deben a estenosis dinámicas variables, ya sea por un trombo, por un espasmo o por una combinación de ambos (fig. 46-3). Un fallo de la vasodilatación periférica, una reducida capacidad del transporte de oxígeno por la sangre o una presión de perfusión coronaria baja pueden agravar el aporte ya disminuido. En cuanto a la demanda miocárdica de oxígeno, esta se incrementa con aumentos de la frecuencia cardíaca, de la contractilidad miocárdica o de la tensión de la pared ventricular izquierda.

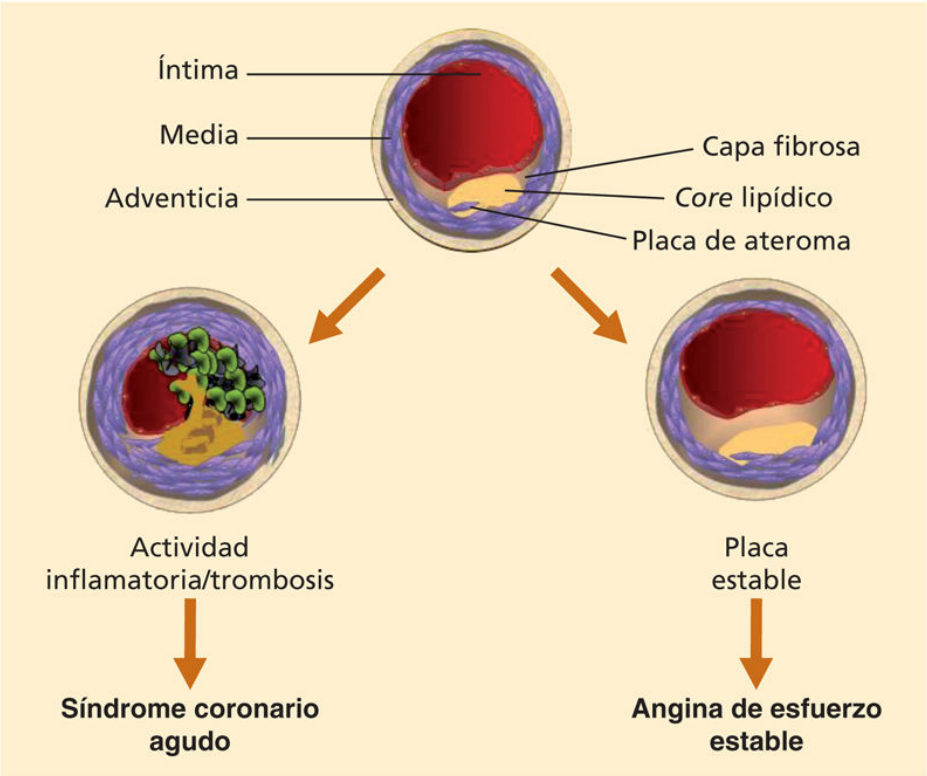


FIGURA 46-3 Una placa de ateroma es estable cuando presenta una gruesa capa fibrosa y un *core* (núcleo) lipídico relativamente pequeño, crece paulatinamente para ocluir la luz del vaso y provoca angina durante la actividad física (angina de esfuerzo estable), generalmente cuando la obstrucción luminal supera el 70%. Cuando la capa fibrosa se ulcera o se rompe, se forma un trombo fibrinoplaquetario sobre la placa que ocluye la luz del vaso de forma brusca y provoca un síndrome coronario agudo: angina inestable (si la recanalización se produce precozmente) o infarto de miocardio (cuando no existe recanalización o es tardía). Estas placas vulnerables pueden permanecer silentes, dado que la oclusión de la luz del vaso es insignificante, y presentarse con un síndrome coronario agudo.

Clínicamente, el dolor típico de la angina se caracteriza por su localización retroesternal, su carácter opresivo, su relación con el ejercicio o las emociones y su cese con el reposo o la administración de nitroglicerina sublingual. En algunos casos, la angina puede tener una presentación clínica atípica. Cuando el dolor es prolongado (superior a 20 min), no cede con el reposo ni se alivia o cede con la nitroglicerina sublingual, puede estar relacionado con un infarto agudo de miocardio.

En ocasiones, la angina se presenta con una localización extratorácica, como un dolor en el brazo, más frecuentemente en el izquierdo, en las muñecas, en el cuello o en las mandíbulas. El dolor claramente localizado, en un área menor de 3 cm de diámetro, reproducible con la presión sobre la piel o un punto muy concreto de la pared torácica, no suele tener un origen cardíaco. La irradiación del dolor al brazo izquierdo, al cuello o a las mandíbulas es típica del dolor de origen isquémico. La duración del dolor en la angina cardíaca suele ser breve, entre 2 y 10 min, mientras que, si es sólo de escasos segundos, es poco probable que sea de origen isquémico. Cuando el dolor típico de la angina aparece en reposo o se prolonga por más de 10 min, debe hacer sospechar una angina inestable o un infarto agudo de miocardio.

La angina miocárdica típicamente se desencadena con el esfuerzo, más frecuentemente por la mañana, cuando hace frío o asociada a comidas copiosas. Los episodios de angina sin relación con el esfuerzo deben hacer pensar en vasoespasmo como posible mecanismo subyacente.

Pericarditis aguda

El dolor torácico es el síntoma más frecuente de la pericarditis aguda. Se localiza a nivel precordial o retroesternal, en ocasiones lateralizado hacía el hemitórax izquierdo. Cronológicamente se instaura de forma rápida, en horas o pocos días, no tan brusco como el dolor del infarto agudo de miocardio. Habitualmente, el dolor aparece en reposo y no se modifica con el ejercicio. Presenta irradiación típica a la región supraclavicular, sobre todo a nivel de los trapecios. Los pacientes definen el dolor con características pleuríticas («punzante; como un cuchillo»), es exacerbado con los movimientos torácicos y del tronco, empeora en decúbito y se alivia con la sedestación. La intensidad del dolor que refieren los pacientes es variable, habitualmente de ligera a moderada. Algunos pacientes pueden definir el dolor como opresivo, recordando al dolor de la cardiopatía isquémica.

Disección aórtica

El dolor se origina por la expansión del aneurisma, que estimula las terminaciones nerviosas de la adventicia y suele presentarse repentinamente

con gran intensidad que, de forma característica, se irradia a la espalda y a la región interescapular. Tiende a desplazarse en el sentido en el que progresa la disección.

Embolia pulmonar

El dolor torácico de la embolia pulmonar masiva se debe a la distensión de la arteria pulmonar secundaria a la hipertensión pulmonar. Suele ser de instauración súbita, y frecuentemente se acompaña de disnea y puede modificarse con los movimientos respiratorios. En caso de presentar infarto pulmonar, puede irritar la superficie pleural adyacente y causar dolor horas e incluso días más tarde.

Palpitaciones

Son la percepción consciente y desagradable de los latidos cardíacos y se describen como un golpeteo o pinchazos en el tórax, una sensación de latidos en el cuello, saltos o una falta de latido. Pueden aparecer en las situaciones que se exponen a continuación.

Palpitaciones en ausencia de enfermedad cardíaca

Suelen aparecer en personas sanas bajo presión emocional o como manifestación de ansiedad. Si las palpitaciones son rápidas, pueden ser el reflejo de una taquicardia sinusal banal, cuyo inicio y final suelen ser graduales e insidiosos.

Palpitaciones secundarias a arritmias

No siempre reflejan enfermedad. Las arritmias que producen palpitaciones con más frecuencia son: 1) extrasístoles ventriculares o auriculares, que se perciben como falta de algún latido o un latido adicional, en algunos casos de mayor intensidad; 2) taquicardia paroxística supraventricular, de inicio y terminación típicamente súbitos, lo que el paciente puede identificar junto con la regularidad y la rapidez de los latidos, y 3) fibrilación auricular, en la que las palpitaciones son rápidas y típicamente irregulares.

Palpitaciones secundarias a alteraciones hemodinámicas

Las palpitaciones pueden ser la manifestación de contracciones ventriculares hiperdinámicas que se producen en situaciones de aumento del volumen sistólico (insuficiencias valvulares, cortocircuitos o fístulas intracardíacas y extracardíacas, bradicardia) o en circunstancias de circulación hipercinética, como embarazo, síndrome carcinoide o feocromocitoma.

Síncope

El síncope se define como una pérdida transitoria de la consciencia debida a una hipoperfusión cerebral global transitoria caracterizada por ser de inicio rápido, duración corta y recuperación espontánea completa. Debe diferenciarse el síncope de otras causas de pérdida transitoria de la consciencia que pueden ser traumáticas o no traumáticas (crisis epiléptica, síncope psicógeno, patología vascular cerebral). La anamnesis tiene una gran importancia para el diagnóstico diferencial del síncope.

Como etiología fisiopatológica compartida dentro de las múltiples causas de síncope, destaca una caída de la presión arterial sistémica con una reducción global del flujo sanguíneo cerebral. La presión arterial viene determinada por dos componentes: el gasto cardíaco y las resistencias vasculares periféricas; descensos transitorios en cualquiera de ellos o en ambos pueden desencadenar un síncope. Podemos definir tres grupos fisiopatológicos de síncope: síncope por hipotensión ortostática, síncope reflejo (vasodepresor, cardioinhibitorio o mixto) y síncope cardiovascular.

Episodios de hipoperfusión cerebral de 6-8 s son suficientes para causar una pérdida transitoria de la consciencia. El síncope típico es breve, habitualmente, de escasos segundos de duración. De manera excepcional el síncope puede ser más prolongado, de minutos de duración, dificultando en estos casos el diagnóstico diferencial.

La presencia de desencadenantes nos ayudará en el diagnóstico y la caracterización del tipo de síncope. Así, la identificación de estímulos dolorosos, ortostatismo previo, bipedestación prolongada u otros, previos al síncope, establecerá la sospecha diagnóstica y de su mecanismo fisiopatológico subyacente. No es infrecuente la amnesia retrógrada del síncope, siendo de gran valor la interrogación de testigos.

En ocasiones, el paciente puede percibir síntomas que preceden al síncope inminente denominados *pródromos*. Cuando esta percepción no se sucede de síncope, comúnmente se denomina *presíncope*.

Cianosis

La cianosis se define como una coloración azulada de piel y mucosas, debida a un aumento en la cantidad de hemoglobina reducida, o de pigmentos anormales de hemoglobina, en la sangre que perfunde esos tejidos. El momento de su aparición puede orientar hacia su posible causa. Cabe distinguir dos tipos: cianosis central y periférica.

Cianosis central

Se debe a la caída de la saturación arterial de oxígeno (habitualmente por debajo del 85%) y aparece en cardiopatías congénitas con cortocircuito derecha-izquierda o en enfermedades pulmonares en las que la sangre, al pasar por los capilares pulmones, no se oxigena suficientemente. Se puede detectar en las mucosas, en las conjuntivas, en la cara interna de los labios y en las mejillas o en la lengua. No suele desaparecer al frotar o calentar la piel.

Cianosis periférica

Aparece cuando el flujo sanguíneo a través de la piel se encuentra enlentecido o disminuido, lo que sucede con la exposición al frío, en pacientes con *shock*, insuficiencia cardíaca congestiva y enfermedad vascular periférica. Se debe a una excesiva extracción de oxígeno por los tejidos. Existe, además, vasoconstricción cutánea, especialmente en las zonas descubiertas, que favorece la aparición de la cianosis. La piel de las partes acras y superficiales (dedos, mejillas, nariz) se encuentra pálida y fría. Tiende a desaparecer al calentar la superficie afecta. Si se presenta en una sola extremidad o un área circunscrita, se debe sospechar en oclusión arterial o venosa.

Edemas

Los edemas son el aumento del volumen de líquido extracelular que se acumula en el espacio intersticial. El paciente experimenta aumento de volumen en áreas declives inicialmente y esto es detectable en la exploración física (aparición de fóvea en la zona de presión digital) cuando ya se han acumulado alrededor de 5 L de trasudado. Antes de su aparición, el edema cardíaco habitualmente está precedido por oliguria y aumento de peso.

Etiología

En general, los edemas generalizados pueden tener un origen cardíaco, hepático o renal. La presencia de otros síntomas de insuficiencia cardíaca acompañantes, como la disnea de esfuerzo con intolerancia al decúbito, así como la presencia de signos en la exploración física de aumento de la presión venosa central (PVC), de crecimiento cardíaco o cianosis periférica, sugiere un origen cardíaco. La causa más frecuente de edemas en extremidades inferiores es la insuficiencia venosa crónica, que suele acompañarse de venas varicosas, pigmentación oscura de la piel o úlceras mediales.

Fisiopatología

El desarrollo del edema en la insuficiencia cardíaca es multifactorial. En la insuficiencia cardíaca derecha, se produce un aumento de la presión venosa central que favorece la aparición de trasudado de plasma en las zonas declives. En la insuficiencia cardíaca izquierda la congestión aparece en el tejido pulmonar; además, el bajo gasto cardíaco y la reducida presión de perfusión renal estimulan la secreción de renina en el aparato yuxtaglomerular, a través del sistema renina-angiotensina-aldosterona, y aumenta la retención de líquido y sodio por el riñón. En los casos avanzados, la reducción del volumen sanguíneo circulante eficaz estimula la liberación de la hormona antidiurética, lo que incrementa aún más la retención hídrica.

Localización

Aparece en las zonas declives; en los pacientes con movilidad conservada se localiza en las extremidades inferiores, y en los encamados, en la zona

sacra.

Cuando la acumulación del líquido es significativa, puede aparecer en la cavidad peritoneal (ascitis), de forma generalizada (anasarca) y en membranas serosas (derrame pericárdico, derrame pleural). La anasarca puede verse en la insuficiencia cardíaca evolucionada, si bien también es frecuente en presencia de hipoalbuminemia.

Otros síntomas

La tos de origen cardíaco suele ser seca, irritativa, nocturna y con expectoración rosada en el caso del edema de pulmón. La hemoptisis secundaria a procesos cardiovasculares se produce por los siguientes mecanismos: hipertensión venosa pulmonar (estenosis mitral o insuficiencia cardíaca izquierda), infarto e hipertensión pulmonar (embolia pulmonar) y rotura arterial (aneurismas arteriales, fístulas arteriovenosas); aunque principalmente se debe a enfermedad pulmonar. La nicturia es frecuente en pacientes con insuficiencia cardíaca descompensada. La pérdida de peso se observa en los estadios finales de la insuficiencia cardíaca crónica y es un signo de mal pronóstico. La astenia aparece en la insuficiencia cardíaca avanzada y en otras situaciones de bajo gasto. La confusión mental es también secundaria a bajo gasto cardíaco. Los síntomas digestivos como náuseas, hiporexia, anorexia y dolor en el hipocondrio derecho se deben a congestión hepática secundaria a insuficiencia cardíaca derecha.

El síndrome de platipnea-ortodesoxia es una causa infrecuente de disnea; los pacientes presentan disnea con ortostatismo (platipnea) y desaturación (ortodesoxia). Puede ocurrir en presencia de un *shunt* intracardíaco, siendo la comunicación interauricular el defecto cardíaco más prevalente; otros posibles mecanismos de este síndrome son el *shunt* vascular o el *shunt* parenquimatoso pulmonar.

La *bendopnea*, o disnea al inclinarse hacia delante, es un síntoma frecuente de los pacientes con insuficiencia cardíaca. Un reciente estudio ha descrito su mecanismo fisiopatológico, observándose mediante cateterización cardíaca derecha un aumento en las presiones de llenado en aquellos pacientes con insuficiencia cardíaca que referían disnea a los 30 s tras inclinarse hacia delante.

Exploración física

Inspección

Inspección general

La inspección visual del paciente aporta una información de extraordinario valor clínico; además de la impresión sobre su estado general, se debe apreciar la coloración de la piel y las mucosas (palidez, cianosis, ictericia, etc.), la constitución física (peso, talla, desproporción en la longitud de los miembros superiores, deformidades torácicas como *pectus excavatum*, obesidad abdominal, etc.) y las alteraciones mucocutáneas (xantomas, arco corneal senil, acropaquia, nevos, etc.).

Inspección del pulso venoso

El estudio de la presión venosa yugular permite estimar a pie de cama el estado de volumen intravascular del paciente.

El flujo venoso hacia el corazón derecho presenta una muy escasa pulsatilidad que se acentúa en las venas centrales. La vena yugular externa, en particular la derecha por su proximidad a la aurícula derecha, es un buen reflejo de sus características hemodinámicas, que, a su vez, dependen de la estructura y función ventricular derecha, de la situación del saco pericárdico, de la hemodinámica y función pulmonar y, en cierta medida, de la estructura y función del corazón izquierdo. La inspección yugular debe llevarse a cabo con el paciente en decúbito semiincorporado a unos 45°.

En condiciones normales, la vena yugular puede no observarse o insinuarse en el cuello por encima de la clavícula; esto se debe a que su presión normal no suele exceder los 5-6 mm Hg, equivalente a una columna de sangre de 5-6 cm, correspondiente esto a la distancia entre el techo de la aurícula derecha y el origen del cuello. La vena yugular distendida se debe a un incremento de la presión en su interior que puede estimarse mediante la suma de su distancia vertical en el cuello añadiendo 5-6 cm.

La ingurgitación yugular se observa en pacientes con insuficiencia cardíaca, habitualmente derecha en el contexto de *cor pulmonale*, insuficiencia cardíaca global o enfermedades del corazón izquierdo asociadas a hipertensión pulmonar, o bien procesos que afectan al pericardio (derrame pericárdico, taponamiento cardíaco o pericarditis

constrictiva). La presencia de vena yugular externa izquierda ingurgitada de manera aislada puede ser secundaria a una compresión de la vena innominada por una estructura intratorácica (p. ej., aorta aneurismática) o ante la presencia de una vena cava superior izquierda persistente. El aumento de la presión venosa central (PVC) en ausencia de pulsatilidad podrá hacernos sospechar un síndrome de vena cava superior.

En pacientes con incremento de la PVC sin alteraciones en la configuración del pulso, es posible observar en la inspección visual dos ondas positivas separadas por dos «valles» de presión. La primera onda positiva *a* refleja la sístole auricular y se origina por transmisión retrógrada de la presión y precede de forma inmediata al 1.er ruido cardíaco; aunque imposible de visualizar, va seguida de otra onda positiva *c* debido al desplazamiento auricular del plano auriculoventricular derecho durante la sístole ventricular isovolumétrica; se sigue de un valle sistólico *x* en relación con la relajación auricular y con el descenso del plano de la válvula tricúspide ejercido por la sístole ventricular. Se continúa con una segunda onda positiva *v* asociada al retorno venoso auricular y cuyo vértice coincide con la apertura de la válvula tricúspide y, por tanto, se inscribe inmediatamente tras el 2.° ruido, para completarse el ciclo con un segundo valle diastólico *y* relacionado con el paso de sangre de la aurícula al ventrículo.

Entre las alteraciones en el contorno pulsátil yugular se encuentran:

- *Cambios en la configuración de la onda a* (fig. 46-4). No se observa en pacientes con fibrilación auricular al no existir una contracción auricular efectiva, apreciándose según la frecuencia de la respuesta ventricular un valle diastólico precedido por una onda *v* con un ritmo irregular. Por el contrario, la amplitud de la onda *a* está incrementada en la estenosis tricuspídea, hipertrofia ventricular derecha secundaria a estenosis valvular pulmonar o hipertensión pulmonar; así, la aurícula derecha realiza una contracción enérgica para mantener el llenado ventricular derecho. Pueden observarse ondas *a* de amplitud incrementada «ondas *a* cañón» en el bloqueo auriculoventricular completo debido a una contracción auricular contra una válvula tricúspide cerrada; pueden detectarse en

taquicardias ventriculares o siendo típicamente rítmicas en las taquicardias por reentrada intranodal percibidas por los pacientes como latidos rítmicos en el cuello («signo de la rana»).

- *Incremento de la amplitud y posición en el ciclo cardíaco de la onda v* (v. fig. 46-4). Es característico de la insuficiencia tricuspídea; el cierre incompleto de la válvula provoca un flujo sistólico del ventrículo a la aurícula derecha pudiendo causar insuficiencia cardíaca derecha. Otra situación en la que puede observarse una *onda v* prominente es la presencia de una comunicación interauricular con cortocircuito izquierda-derecha.

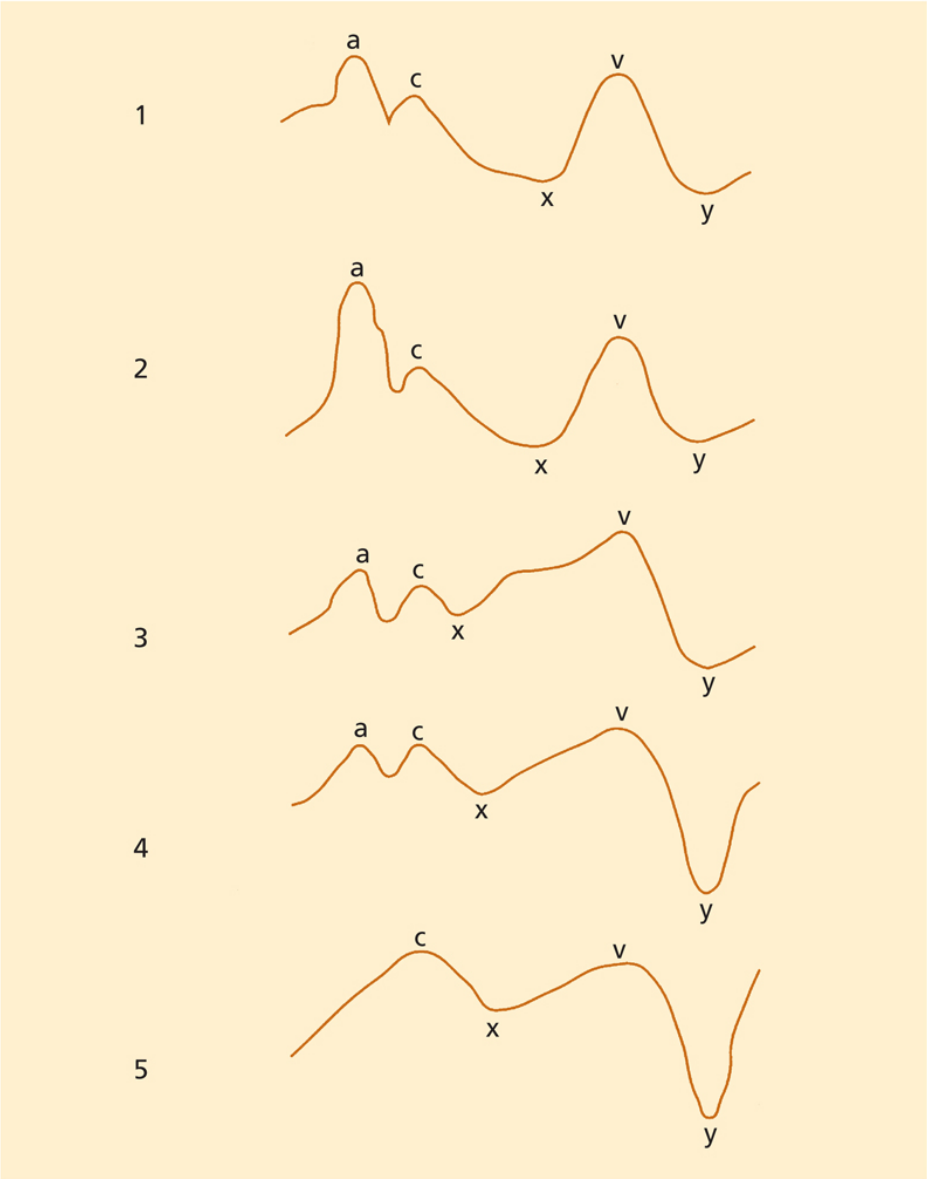


FIGURA 46-4 Pulso venoso yugular. *1.* Patrón normal. *2.* Onda *a* dominante: se da en situaciones en las que hay mayor resistencia al llenado del ventrículo derecho, como estenosis tricuspídea, estenosis pulmonar, hipertensión arterial pulmonar, bloqueo auriculoventricular completo, etc. *3.* Onda *v* dominante: se produce en la insuficiencia tricuspídea, cuando esta es intensa, desaparece el valle *x* y se acentúa el valle *y. 4.* Seno *y* profundo: típico de la pericarditis constrictiva y de la insuficiencia grave del ventrículo derecho, se caracteriza por un descenso rápido y profundo con un ascenso rápido a la línea basal. *5.* Onda *cv,* ausencia de la onda *a:* se observa en la fibrilación auricular.

Palpación

Palpación del pulso arterial

Constituye un reflejo de la onda de flujo/presión arterial que depende de los factores relacionados con el volumen intraarterial, las características hemodinámicas del flujo a través del vaso y de la transmisión de la onda de presión a lo largo de su pared, condicionadas de forma crítica por sus propiedades físicas (rigidez/distensibilidad). La morfología del contorno del pulso arterial viene determinada por la fusión del flujo pulsátil sistólico anterógrado y del pulso reflejado desde las arterias periféricas.

El pulso carotídeo normal comienza con la eyección sistólica, presenta una velocidad de ascenso rápido seguido de un descenso más lento en el que se observa una escotadura que refleja el cierre de la válvula aórtica (onda dicrótica).

La palpación carotídea ocupa un lugar central en la exploración física cardiovascular, junto con la femoral, radial o humeral. Deben distinguirse la amplitud y las características de la onda del pulso, así como su frecuencia y ritmo con respecto a la frecuencia cardíaca.

En condiciones normales, el ritmo de la onda de pulso es regular; una irregularidad mantenida sugiere fibrilación auricular, y la presencia de latidos irregulares esporádicos se relaciona con extrasístoles.

Diversas situaciones se acompañan de cambios en la amplitud y velocidades de ascenso y descenso del pulso arterial. En ancianos, la amplitud del pulso suele aumentar debido a un sistema vascular rígido y frecuentemente asociado a hipertensión sistólica aislada. También se incrementa en estados hiperdinámicos y en la insuficiencia aórtica significativa, en la que, además de un incremento en la amplitud, suele percibirse una onda con velocidades de ascenso y descenso rápidas, fenómenos relacionados con el volumen regurgitante ventricular y con la reducción de las resistencias sistémicas (*pulso en «martillo de agua»* o de *Corrigan*).

Puede observarse un pulso de amplitud disminuida en situaciones de hipovolemia o reducción del volumen latido en pacientes con insuficiencia cardíaca.

Un pulso de amplitud disminuida, ascenso lento, vibrátil y retrasado *(pulso parvus et tardus)* es típico de la estenosis aórtica significativa y suele acompañarse de la palpación de un frémito en el hueco supraesternal, aunque puede ser difícil de percibir en ancianos con estenosis aórtica e incremento marcado de la rigidez carotídea. Otros patrones de pulso carotídeo incluyen el pulso con dos ondas sistólicas *(bisferiens):* una primera rápida que, tras un descenso, se continúa de una segunda correspondiente a la fase final de la eyección; suele observarse en la doble lesión aórtica, en la insuficiencia aórtica grave y también puede observarse en la miocardiopatía hipertrófica obstructiva. El *pulso dicrótico* presenta una doble onda sistólica y diastólica al hacerse palpable la onda dicrótica de reflexión, puede observarse en la sepsis o en la contrapulsación aórtica.

El *pulso alternante* es un patrón que puede observarse en pacientes con insuficiencia cardíaca grave y se debe a la alternancia de la fuerza de contracción ventricular izquierda.

En el *pulso paradójico* se observa una marcada reducción inspiratoria de la amplitud que se aprecia en la palpación; en condiciones normales, durante la inspiración puede observarse una reducción de la presión arterial sistólica de hasta 10 mm Hg.

La presión arterial se mide en la práctica clínica diaria mediante esfigmomanómetros calibrados. Al menos en la primera visita se debe determinar en ambos brazos. Una diferencia mayor de 10 mm Hg se puede asociar a la presencia de patología vascular arterial. En procedimientos intervencionistas o unidades de cuidado crítico se recurre a la determinación intraarterial.

Palpación precordial

Se ha de identificar el ápex cardíaco y la presencia de impulsos o vibraciones torácicas anormales. El impulso apical ventricular izquierdo se debe a su retracción durante la sístole y, además de su identificación, debe definirse su localización, intensidad y área. La exploración mediante palpación del ápex se realiza con el paciente en decúbito supino o preferentemente en decúbito lateral izquierdo (posición de Pachón). Aunque existe una amplia variación interindividual, suele localizarse en el 5.°

espacio intercostal izquierdo sobre la línea clavicular media, identificándose un único levantamiento protosistólico.

En los pacientes con incremento de la presión sistólica ventricular izquierda (hipertensión arterial y estenosis aórtica), es habitual observar un impulso sostenido holosistólico, de intensidad aumentada, con un ligero aumento de su área palpable habitualmente no desplazado. En los pacientes con dilatación ventricular suele apreciarse un impulso desplazado hacia abajo y a la izquierda de área incrementada, e intensidad aumentada en pacientes con función sistólica mantenida, y disminuida en disfunción ventricular y/o insuficiencia cardíaca. En los sujetos con sobrecarga ventricular derecha suele palparse un impulso sistólico paraesternal derecho, incluso debajo de la apófisis xifoides.

En los pacientes con hipertensión arterial pulmonar suele apreciarse un impulso sistólico en el foco pulmonar (2.° espacio intercostal izquierdo adherido al esternón). El 4.° ruido puede hacerse palpable en situaciones donde existe un aumento de la rigidez del ventrículo izquierdo que dificulta su llenado (hipertrofia ventricular izquierda, estenosis aórtica, infarto de miocardio), y es reflejo de una contracción auricular enérgica; palparemos un levantamiento apical presistólico. El 3.er ruido también puede ser identificado como un levantamiento protodiastólico en presencia de cardiomegalia e insuficiencia cardíaca. Podremos detectar un doble levantamiento sistólico cuando existan áreas de pared ventricular discinéticas o aneurismáticas, en las que un levantamiento apical normal puede ir seguido de un segundo levantamiento sistólico de diferente localización que traduce el abombamiento sistólico de dicha área discinética o aneurismática.

Con la palpación del tórax es posible valorar las características del 1.er y 2.° ruidos cardíacos, así como identificar la presencia de chasquidos de apertura valvulares y frémitos como reflejo de la presencia de soplos, en particular, eyectivos. La presencia de un frémito sistólico en el área aórtica y en el hueco supraesternal es característica de la estenosis aórtica significativa.

En pacientes con estenosis valvular pulmonar, hipertensión pulmonar y *ductus* arterioso permeable, es posible palpar un frémito en el foco pulmonar y sus proximidades.

Auscultación cardíaca

La auscultación cardíaca realizada de forma correcta es fundamental en el diagnóstico de un gran número de cardiopatías. Su dominio requiere un adecuado entrenamiento clínico. Se lleva a cabo con un fonendoscopio, que consta de una membrana y una campana; con la primera se perciben mejor los sonidos de alta frecuencia (soplos sistólicos, 1.er y 2.° ruidos, chasquidos y clics, así como roces pericárdicos); con la campana se identifican los sonidos de bajas frecuencias (soplos diastólicos de llenado y 3.er y 4.° ruidos). La tabla 46-1 resume los tipos y las características de los ruidos cardíacos. La identificación de los ruidos cardíacos normales que determinan la sístole y la diástole es la base de la auscultación. El 1.er ruido determina el inicio de la sístole, coincide con el pulso carotídeo y tiene una menor duración que la diástole.

Tabla 46-1

Tipos y características de los ruidos cardíacos

Ruido	Localización en el ciclo cardíaco	Mecanismo	Implicación clínica
4.° ruido	Presistólico, antes del 1.er ruido	Contracción enérgica de aurícula	Patológico. HTA, alteración de la distensibilidad del VI o del VD
1.er ruido	Inicio de la sístole ventricular	Cierre de válvulas AV	Fisiológico si es normal
Clics mesotelesistólicos	Mesotelesistólicos	Desplazamiento posterior hacia aurícula de valvas mitrales (posterior)	Patológicos. Aislados o antes de soplos sistólicos por insuficiencia mitral
2.° ruido	Fin de la sístole	Cierre de válvulas sigmoideas, aórtica y pulmonar	Fisiológico si es normal
Chasquidos de apertura	Inicio de la diástole, después del 2.° ruido. Inicio de la sístole, después del 1.er ruido	Apertura de la válvula AV enferma (reumática), aperturas sigmoideas enfermas	Patológicos. Estenosis mitral y tricuspídea. Estenosis aórtica y pulmonar
3.er ruido	Protodiastólico	Distensión ventricular súbita en la fase de llenado rápido	Fisiológico en niños y adultos jóvenes. Patológico en el resto

AV: auriculoventricular; HTA: hipertensión arterial; VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo.

En el tórax existen áreas favorables para la auscultación selectiva de cada válvula cardíaca (fig. 46-5). Se describen así un foco aórtico, un foco aórtico accesorio, un foco pulmonar, un foco mitral y un foco tricuspídeo. Estas zonas no son exclusivas: los soplos sistólicos aórticos se escuchan en el foco aórtico, pero también en el aórtico accesorio y en el mitral, e incluso en las carótidas; es lo que se denomina *área aórtica*. Los soplos diastólicos aórticos se escuchan mejor en el foco aórtico accesorio, con el paciente inclinado hacia delante y en apnea postespiratoria.

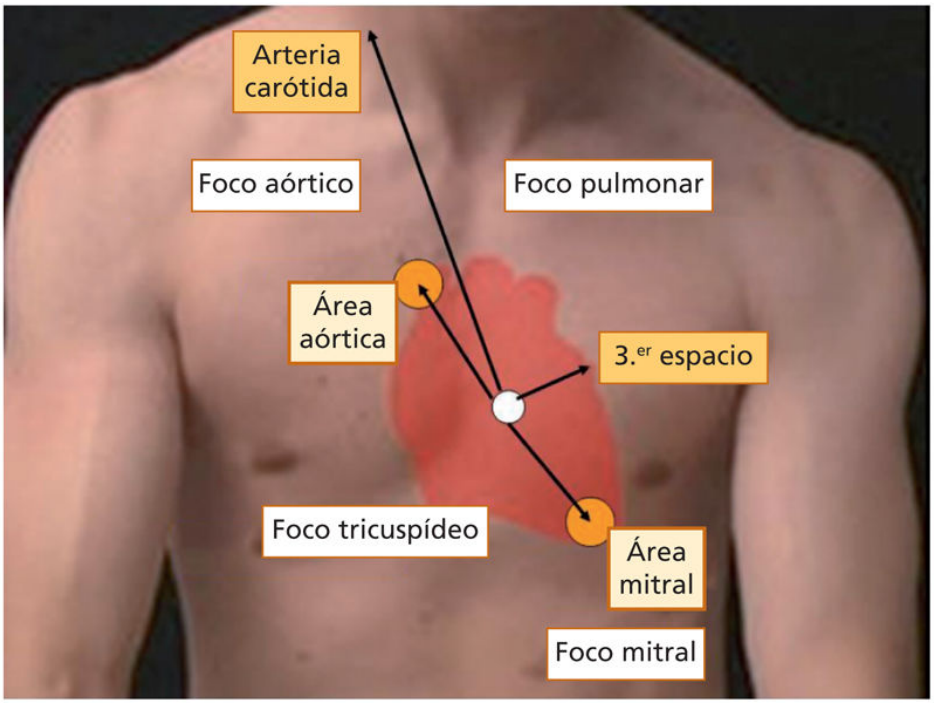


FIGURA 46-5 Localización de las áreas auscultatorias. Foco aórtico: 2.° espacio intercostal derecho en el borde paraesternal. Foco aórtico accesorio: 3.er espacio intercostal izquierdo en el borde paraesternal. Foco pulmonar: 2.° espacio intercostal izquierdo en el borde paraesternal. Foco mitral: 5.° espacio intercostal izquierdo en la línea media clavicular. Foco tricuspídeo: 5.° espacio intercostal en el borde paraesternal izquierdo.

Los soplos pulmonares son los más localizados, restringidos a los focos pulmonar y aórtico accesorio. Los soplos mitrales se oyen en el foco mitral y se irradian hacia la axila; los tricuspídeos, en el foco tricuspídeo, a la derecha del esternón y también en la punta.

Ruidos cardíacos

Aunque en su génesis participa un gran número de fenómenos, en el primero influyen de forma preferente el cierre mitral y el tricuspídeo, y en el segundo, los cierres aórtico y pulmonar.

Primer ruido

En condiciones de normalidad, está formado por dos componentes que pueden percibirse en la auscultación: el primero corresponde al cierre mitral, y el segundo, al tricuspídeo, y se conoce como *desdoblamiento*

fisiológico. En pacientes con bloqueo de la rama derecha se aprecia un desdoblamiento marcado del 1.er ruido cardíaco. En presencia de bloqueo de la rama izquierda o estenosis mitral se puede auscultar un 1.er ruido único o con desdoblamiento paradójico, incluso invertido debido al retraso en el cierre mitral. En el primer caso, por retraso en la transmisión ventricular izquierda del impulso eléctrico y, en el segundo, por una mayor duración de la diástole ventricular izquierda. Su intensidad, además de la configuración torácica, depende de la velocidad de cierre y de la estructura de las valvas, de forma que aumenta en pacientes con valvas rígidas (p. ej., estenosis mitral) o en aquellos con estados circulatorios hipercinéticos que presentan valvas más abiertas durante la diástole. En pacientes con fibrilación auricular la intensidad del 1.er ruido variará en función de la duración de la diástole, siendo el 1.er ruido más intenso cuando está precedido por diástoles cortas, donde la contracción ventricular sobreviene con las valvas en su máxima apertura, y siendo menos intenso cuando la diástole precedente es larga (fig. 46-6).

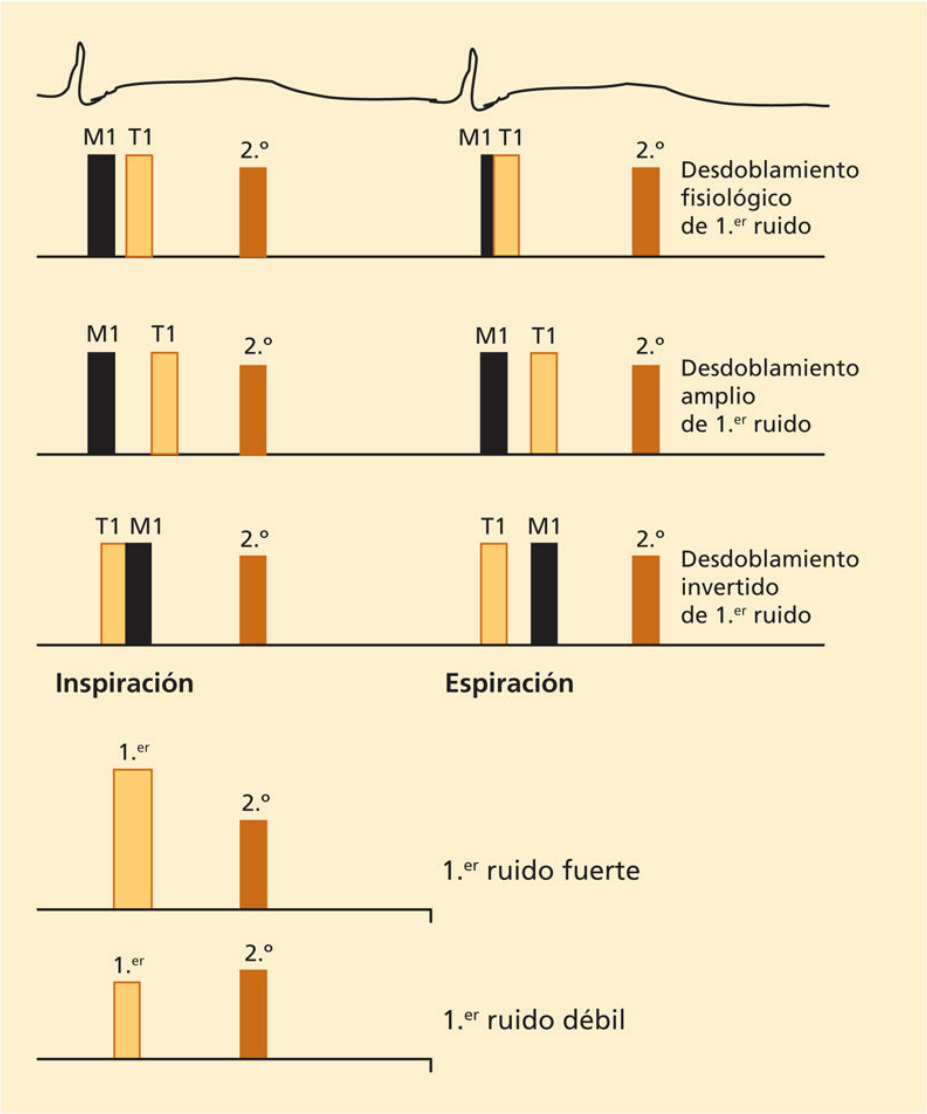


FIGURA 46-6 Características del 1.er ruido en individuos sanos y pacientes con diferentes patologías cardíacas, así como su relación con los movimientos respiratorios (v. explicación en el texto).

Segundo ruido

El 2.° ruido depende del cierre de las válvulas sigmoideas, se identifican dos componentes: el cierre de la válvula aórtica, más intenso y precoz en condiciones normales, y el cierre de la válvula pulmonar. El desdoblamiento fisiológico es más evidente que el del 1.er ruido, en particular durante la inspiración, en la que el cierre pulmonar se retrasa debido a una mayor duración de la sístole ventricular derecha a

consecuencia de un incremento de su llenado por un mayor retorno venoso. Durante la espiración, el 2.° ruido tiende a hacerse único debido a la reducción del retorno venoso. Una exageración del desdoblamiento fisiológico con persistencia durante la espiración se observa en cardiopatías que retrasan o prolongan la duración de la sístole ventricular derecha, como en pacientes con bloqueo de la rama derecha, estenosis pulmonar e hipertensión arterial pulmonar, así como en cardiopatías que adelantan el cierre aórtico, como la insuficiencia mitral y la comunicación interventricular. El desdoblamiento fijo del 2.° ruido, es decir, que no se modifica durante el ciclo respiratorio, puede verse en sujetos con comunicación interauricular; la falta de integridad del tabique interauricular hace que se pierda la independencia hemodinámica de las cámaras izquierdas y derechas, manteniéndose unos flujos de llenado ventriculares constantes durante el ciclo respiratorio. En situaciones con retraso del cierre aórtico, puede percibirse un 2.° ruido único o con desdoblamiento paradójico, que es máximo en espiración y desaparece en inspiración; se observa en situaciones que prolongan la duración de la eyección ventricular izquierda, como en el bloqueo completo de rama izquierda o también en la estenosis aórtica, en la hipertensión arterial sistémica y en el *ductus* arterioso persistente. La intensidad del 2.° ruido depende fundamentalmente de la tensión diastólica aórtica y pulmonar; por ello, el 2.° ruido fuerte es un hallazgo casi constante en la hipertensión arterial sistémica y pulmonar. La ausencia del componente pulmonar del 2.° ruido se observa en la atresia pulmonar, el *truncus* arterioso, la tetralogía de Fallot, la estenosis pulmonar grave, y está atenuado en la estenosis pulmonar moderada. El componente aórtico está disminuido en estenosis e insuficiencias aórticas graves pudiendo llegar a desaparecer (fig. 46-7).

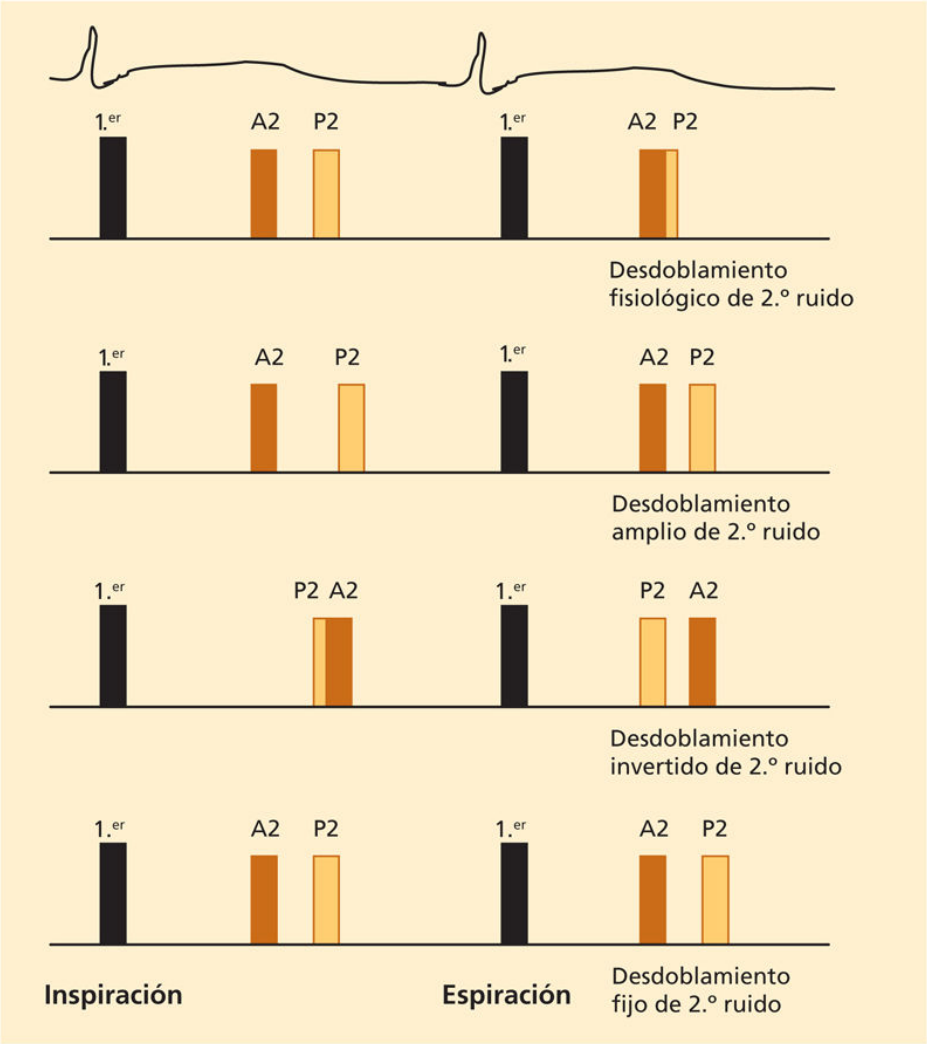


FIGURA 46-7 Características del 2.° ruido cardíaco en individuos sanos y pacientes con diferentes patologías cardíacas, así como su relación con los movimientos respiratorios (v. explicación en el texto).

Ruidos cardíacos anormales

Existen ruidos cardíacos cuya presencia se considera patológica, como el caso del 4.° ruido, y otros que pueden ser fisiológicos o patológicos, como el 3.er ruido. Los «clics» sistólicos acompañan los casos de prolapso valvular mitral, y los chasquidos de apertura denotan afectación orgánica de la válvula que los origina. En la tabla 46-1 se resumen los tipos de ruidos cardíacos, así como su significado fisiopatológico y clínico.

Soplos cardíacos

Los soplos cardíacos son el resultado de la turbulencia generada por una corriente sanguínea que circula a gran velocidad. Cuando esta turbulencia es audible, da lugar a los soplos, y cuando es palpable, a frémitos. Existen tres factores fundamentales en la producción de turbulencia responsable de los soplos: 1) aumento de flujo, con dirección normal, a través de válvulas normales o anormales; 2) corriente anterógrada, con dirección normal, a través de válvula estenosada, irregular, o hacia un vaso dilatado, y 3) corriente retrógrada, con dirección invertida, a través de una válvula insuficiente o un defecto congénito. Los soplos, como cualquier vibración sonora, tienen cuatro características acústicas: intensidad, tono o frecuencia, timbre o cualidad, y longitud o duración. Estas características permiten clasificarlos de diferentes formas:

- *Por su intensidad.* Grado I: débil, no se oye en los primeros segundos de la auscultación; grado II: claro, sin frémito; grado III: fuerte, con frémito, y grado IV: muy fuerte, se oye sin apoyar el estetoscopio.
- *Por su tono.* Alta frecuencia o agudos. Baja frecuencia o graves.
- *Por su timbre* (difícil de valorar con el estetoscopio). Timbre musical cuando son muy regulares y de alta frecuencia. Aspirativos, los débiles de alta frecuencia (insuficiencia aórtica y pulmonar). Retumbantes, los de baja frecuencia (estenosis mitral). Rudo, el de la estenosis aórtica.
- *Por su duración.* Indicador de la gravedad de la lesión subyacente. Según su posición en el ciclo cardíaco, se pueden clasificar en sistólicos, diastólicos y continuos.
- *Por su localización en el ciclo cardíaco.* Mesosistólicos, holosistólicos, protodiastólicos, mesodiastólicos y presistólicos o telediastólicos (cuadro 46-1 y fig. 46-8).

Cuadro 46-1 Tipos de soplos según su localización en el ciclo cardíaco

Mesosistólicos, eyectivos o romboidales

Aórticos

Obstructivo
Supravalvular (estenosis supraaórtica, coartación)
Valvular (estenosis aórtica, esclerosis aórtica)
Subvalvular (miocardiopatía hipertrófica obstructiva)
Hiperaflujo (insuficiencia aórtica, estados hipercinéticos, bloqueo auriculoventricular)
Dilatación de aorta ascendente (ateroma, aortitis, aneurisma)

Pulmonares

Obstructivo
Supravalvular (estenosis de arteria pulmonar)
Valvular (estenosis pulmonar)
Subvalvular (estenosis infundibular)
Hiperaflujo (estados hipercinéticos, comunicaciones izquierda-derecha)
Dilatación de arteria pulmonar

Holosistólicos o de regurgitación

Insuficiencia de válvulas auriculoventriculares
Comunicación interventricular

Protodiastólicos

Regurgitación aórtica

Valvular (reumática, postendocarditis, postraumática, posvalvulotomía)
Dilatación del anillo (disección aórtica, anulectasia, hipertensión arterial, necrosis quística de la media)
Ensanchamiento de comisuras (sífilis)
Congénita (bicúspide)

Regurgitación pulmonar

Valvular (posvalvulotomía, postendocarditis, postraumática, reumática, carcinoide)
Dilatación del anillo (hipertensión pulmonar, síndrome de Marfan)
Congénita

Mesodiastólicos y presistólicos

Estenosis mitral
Fiebre reumática aguda (Carey-Coombs)
Aumento de flujo a través de válvula mitral no estenótica
Estenosis tricuspídea
Aumento de flujo a través de válvula tricúspide

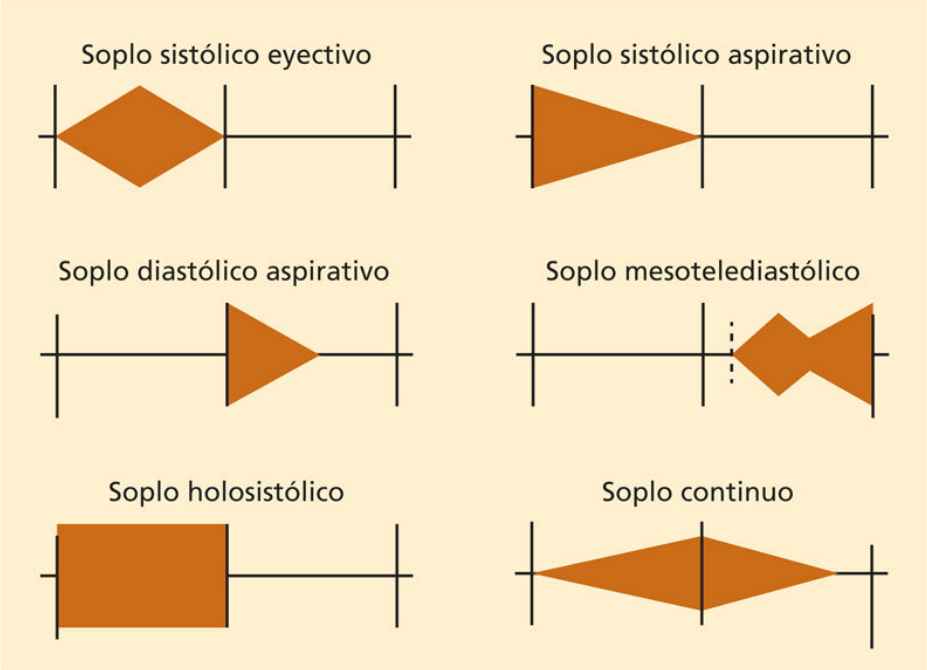


FIGURA 46-8 Esquema del registro fonocardiográfico de los principales soplos cardíacos.

Los soplos sistólicos se pueden clasificar en función de su tiempo de inicio y finalización en mesosistólicos y holosistólicos. Los primeros son de forma romboidal y tienen carácter eyectivo (intensidad creciente-decreciente), mientras que los segundos ocupan toda la sístole, tienen un timbre aspirativo (decreciente) y son llamados también *de regurgitación.* Al

igual que en los soplos sistólicos, los diastólicos se pueden clasificar en función del tiempo de inicio y finalización de los mismos en protodiastólicos, secundarios a regurgitación valvular aórtica o pulmonar, y mesodiastólicos y presistólicos, provocados por flujo a través de las válvulas auriculoventriculares. La tabla 46-2 resume los principales tipos de soplos cardíacos y las maniobras que facilitan su auscultación.

Tabla 46-2

Tipos de soplos y maniobras que facilitan su auscultación

Tipo de soplo	Maniobra
Soplos aórticos, continuos y roce pericárdico	Apnea postespiratoria, paciente inclinado hacia delante
Soplos tricuspídeos	Inspiración y apnea postinspiratoria
Soplos mitrales	Espiración, tras esfuerzo, maniobra de Valsalva y con paciente en decúbito lateral izquierdo

Examen radiológico

La *radiografía de tórax* sigue siendo una de las pruebas que, por su relación coste-eficacia, se usa prácticamente de forma sistemática para el diagnóstico inicial de enfermedad cardiorrespiratoria. A pesar de recoger muchos aspectos anatómicos y fisiológicos, el análisis adecuado no siempre es fácil y requiere experiencia por parte del profesional, así como datos clínicos que ayuden a orientar la interpretación de los hallazgos radiológicos. Hay que tener en cuenta que la constitución física de cada individuo, su edad, la posición durante la toma de imágenes, la fase respiratoria y del ciclo cardíaco influyen en las características de la silueta cardiopericárdica.

Desde el punto de vista técnico, idealmente la radiografía de tórax se ha de obtener en bipedestación, en inspiración profunda; las proyecciones posteroanterior (el pecho apoyado sobre la placa radiográfica) y lateral (el lado izquierdo apoyado sobre la radiografía) son las usadas con mayor frecuencia. Sin embargo, una limitación de la radiografía de tórax se da en los pacientes encamados, en los que las imágenes se han de tomar con un sistema radiográfico portátil en una proyección anteroposterior. En estos casos se produce una mayor divergencia de los rayos, al encontrarse las estructuras cardíacas más próximas al tubo, con la consiguiente magnificación de la silueta cardiopericárdica en las imágenes adquiridas. Otros inconvenientes de la radiografía portátil residen en que el grado de inspiración suele ser menor que en bipedestación y en la existencia de un mayor tiempo de exposición, que, añadido a las características técnicas de los tubos portátiles, aumenta la radiación recibida por el paciente. Signos como cardiomegalia (aumento de la silueta cardiopericárdica) e incluso edema intersticial o neumotórax son frecuentemente difíciles de interpretar con fiabilidad. En general, la radiografía de tórax portátil es apropiada para el estudio de la localización de dispositivos implantables (marcapasos o desfibriladores), del tubo endotraqueal, de desplazamientos del mediastino o del edema agudo de pulmón.

Para la adecuada interpretación de la radiografía de tórax es fundamental un abordaje sistemático, partiendo de la anatomía, seguido de la fisiología

y, finalmente, describiendo los hallazgos patológicos.

Estudio radiológico del tórax normal

Silueta cardiopericárdica

Se necesitan distintas proyecciones para obtener una información completa de las estructuras endotorácicas tridimensionales en unas imágenes bidimensionales. Las más empleadas, como se comentó previamente, son la posteroanterior y la lateral. Las proyecciones oblicuas (anteriores derecha e izquierda), así como la papilla radiopaca en el esófago para el estudio de las estructuras cardiovasculares, se usan raramente en la actualidad, ya que se opta por otras técnicas de imagen para un estudio más detallado de las estructuras torácicas.

Proyección posteroanterior

La silueta cardiopericárdica ocupa una posición central, superpuesta sobre la columna vertebral, con la punta cardíaca dirigida hacia la izquierda. Sus bordes laterales son nítidos, mientras que el inferior no es identificable debido a que se continúa con el diafragma. Como se observa en la figura 46-9, el borde derecho está constituido, de arriba abajo, por la vena cava superior, la aurícula derecha y, algunas veces, la vena cava inferior si la radiografía se ha tomado en inspiración muy profunda. El borde de la vena cava superior es recto, mientras que el de la aurícula derecha es convexo y ocupa la mayor parte del borde derecho. El último centímetro junto al diafragma puede ser rectilíneo al visualizarse la vena cava inferior. En la salida del bronquio principal derecho puede verse una ligera prominencia hacia la derecha correspondiente a la vena ácigos. La parte superior del borde izquierdo, ligeramente cóncavo, está formada por la arteria subclavia izquierda y se sigue hacia abajo con un borde convexo formado por la parte más posterior del arco aórtico. Este botón aórtico termina hacia abajo en una pequeña prominencia pulmonar situada algo por encima del borde superior del bronquio principal izquierdo, denominada *ventana aortopulmonar.* Sigue el borde de la arteria pulmonar principal izquierda, que es recto o ligeramente convexo. La orejuela izquierda forma a continuación un borde recto o apenas cóncavo que se continúa de forma

casi imperceptible con el borde convexo del ventrículo izquierdo, que llega hasta el diafragma. A ambos lados de la silueta, en los ángulos cardiofrénicos pueden observarse en ocasiones las almohadillas adiposas, más frecuentes del lado izquierdo. Las del ángulo derecho pueden requerir el diagnóstico diferencial con masas cardíacas.

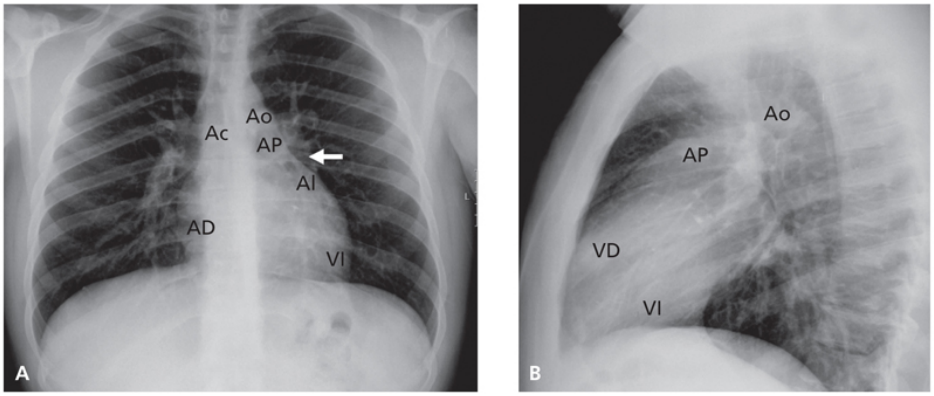


FIGURA 46-9 Radiografía de tórax en condiciones de normalidad. **A.** Proyección posteroanterior (la *flecha* señala la orejuela). **B.** Proyección lateral. Ac: ácigos; AD: aurícula derecha; AI: aurícula izquierda; Ao: aorta; AP: arteria pulmonar; VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo.

La relación entre el diámetro horizontal máximo de la silueta cardíaca y el interior de la cavidad torácica, medidos en el diafragma, o *índice cardiotorácico*, debe ser igual o inferior a 0,5. Un índice superior a 0,5 refleja un aumento de tamaño de la silueta cardiopericárdica, habitualmente cardiomegalia (también puede ser por derrame pericárdico), aunque otras condiciones como presencia de almohadillas grasas pericárdicas, *pectus excavatum* o ausencia de pericardio, así como radiografías realizadas con poca inspiración, pueden incrementar falsamente la silueta.

Proyección lateral

En la figura 46-9 se observa que el borde anterior de la silueta cardiopericárdica en una proyección lateral está conformado en sentido descendente por el cayado aórtico, el tracto de salida del ventrículo derecho y la cámara de esta cavidad. El arco aórtico y el tracto de salida ventricular derecho están separados de la pared posterior del esternón por un espacio radiotransparente ocupado por los pulmones. La pared del ventrículo

derecho contacta con el esternón en el tercio inferior del borde anterior. A veces, es posible visualizar el borde superior de la silueta cardiovascular formado por el arco aórtico. El borde inferior del arco aórtico limita por arriba un espacio algo más transparente denominado *ventana aortopulmonar,* de forma semilunar, cuyo límite inferior está formado por la arteria pulmonar principal izquierda. El borde posterior de la silueta cardiovascular no se identifica fácilmente, a menos que se opacifique el esófago. El borde posterior y superior lo forma la aurícula izquierda, ligeramente convexa hacia atrás. El tercio inferior lo constituye la convexidad más marcada y más fácilmente visible del ventrículo izquierdo. De 1 a 2 cm por encima del diafragma el borde posterior se hace recto y corresponde a la vena cava inferior. En esta proyección, además, se puede visualizar el pericardio como una línea muy estrecha radiopaca entre el borde anterior del ventrículo derecho y la pared esternal, delimitado por la grasa retroesternal y la epicárdica, ambas muy radiotransparentes.

Circulación pulmonar y pulmones

Su estudio se lleva a cabo en bipedestación y en proyección posteroanterior. Para la evaluación de la vascularización pulmonar, es recomendable observar la zona media de los pulmones, es decir, el tercio medio entre los hilios y la periferia; corresponde a arterias de tercer y cuarto orden, y tienen suficiente tamaño para poder ser visualizadas en condiciones normales, presentando bordes nítidos (interfase de densidad aire y agua). Los vasos pulmonares presentan un doble gradiente en su aspecto radiológico; se hacen progresivamente más pequeños y, por tanto, menos visibles a medida que están más lejos de los hilios (es frecuente que los pequeños vasos localizados en los tercios externos de los pulmones no se aprecien). Por otro lado, dado que, en bipedestación, por el efecto de la gravedad, el flujo pulmonar aumenta desde los vértices hasta las bases, los vasos pulmonares pueden no visualizarse en la región apical de los pulmones. Por otra parte, mientras que en los vértices pulmonares las venas y las arterias transcurren de forma paralela, en los territorios más bajos basalmente se cruzan, de modo que las venas presentan una trayectoria más horizontal, en dirección a la aurícula izquierda.

En cuanto a los ángulos costofrénicos, en condiciones normales son agudos y se delimitan perfectamente en ambas proyecciones; la lateral es más apropiada para diferenciar los ángulos posterior y anterior. La pleura, adherida a la parrilla costal, es difícil de visualizar.

Estudio radiológico del tórax en la enfermedad cardiovascular

Una forma adecuada de evaluar una radiografía de tórax es la aplicación de una sistemática en la observación que puede ser individual, aunque, en primer lugar, sería apropiado valorar aspectos técnicos, como la presencia de rotación, el grado de inspiración, la calidad de la imagen, etc. Además, es muy útil la comparación con radiografías previas para una correcta interpretación, dado que imágenes radiológicas similares pueden tener distinto significado, según se trate de imágenes *de novo* o no (p. ej., ensanchamiento mediastínico secundario a aneurisma aórtico o bocio intratorácico, etc.).

Silueta cardiopericárdica

Aumento global de la silueta

Ante un índice cardiotorácico mayor de 0,5 tras haber descartado causas técnicas o fisiológicas, la etiología más frecuente es la cardiomegalia secundaria a dilatación de las cavidades izquierdas o biventricular, teniendo en cuenta el diagnóstico diferencial con el derrame pericárdico (fig. 46-10). Clásicamente, la imagen de un derrame pericárdico masivo se describe como «en botella», con rectificación de los bordes, aunque no es específica y, si persiste la sospecha clínica, es adecuado completar el estudio con otras técnicas de imagen.

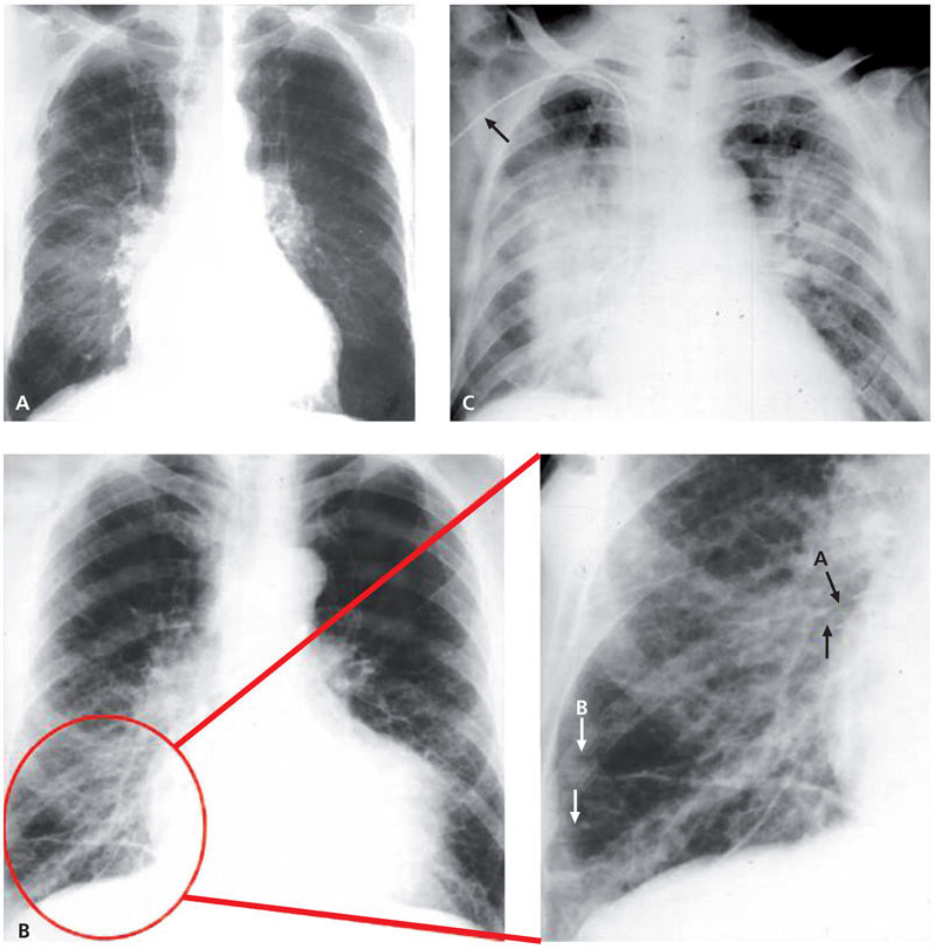


FIGURA 46-10 Radiografía de tórax en pacientes con insuficiencia cardíaca izquierda. Se representan distintos grados de congestión pulmonar. **A.** Hipertensión venocapilar: se caracteriza por la clara apreciación de los vasos en los vértices pulmonares que, en condiciones normales, habitualmente no son visibles por el efecto de la gravedad. **B.** Edema intersticial: opacidad difusa de predominio en las bases con una peor delimitación de los vasos por la presencia de líquido perivascular. En la imagen magnificada se aprecian las líneas B (periféricas y perpendiculares a la pleura) y A (en los hilios, en forma radial). **C.** Edema alveolar: caracterizado por la presencia de opacidades algodonosas, bilaterales, de predominio perihiliar, con un patrón en «alas de mariposa». Además, se puede visualizar un catéter localizado en la vena subclavia, con la punta en la vena cava superior *(flecha)*.

Crecimiento de las distintas cámaras cardíacas

Las cámaras cardíacas pueden aumentar su tamaño radiológico por hipertrofia de sus paredes o por dilatación de su cavidad. En las aurículas,

dada la estrechez de sus paredes, cualquier crecimiento radiológico siempre se debe a dilatación de la cavidad correspondiente. La hipertrofia aislada de la pared ventricular causa crecimiento radiológico si esta es marcada.

Cuando una cámara cardíaca crece, siempre lo hace, en primer lugar, hacia las regiones de menor resistencia y comprime o desplaza las estructuras extracardíacas próximas. Cuando tropieza con alguna estructura rígida que no puede superar, ha de empujar al resto de las cámaras cardíacas para crecer. Si se tiene presente esta norma, es posible deducir los signos radiológicos más importantes de los crecimientos de las distintas cámaras.

Crecimiento auricular derecho

El crecimiento aislado de esta cavidad es bastante infrecuente y muy difícil de valorar por medio de radiografía simple. Suele causar ocupación del espacio retroesternal en la proyección lateral. En la enfermedad de Ebstein que cursa con dilatación marcada de la aurícula derecha, se observa una imagen de corazón «en caja», asociada a disminución de la circulación pulmonar.

Crecimiento ventricular derecho

A medida que crece el ventrículo derecho, su zona de contacto con el esternón se amplía. Posteriormente, aquel choca con la pared esternal, rechaza hacia atrás el ventrículo izquierdo y rota hacia la izquierda, con lo que puede llegar a constituir el borde izquierdo de la silueta cardíaca en la proyección posteroanterior. En la proyección lateral, en condiciones normales, las estructuras cardíacas ocupan el tercio inferior del espacio retroesternal (desde la apófisis xifoides hasta el hueco supraesternal). El crecimiento del ventrículo derecho hace que se amplíe cranealmente la sombra cardíaca en dirección ascendente, superando el tercio del espacio retroesternal.

Crecimiento auricular izquierdo

Existen tres signos radiológicos asociados al crecimiento de la aurícula izquierda. El primero consiste en la aparición de una convexidad en el borde cardiopericárdico izquierdo en la proyección posteroanterior, entre la arteria pulmonar y el borde del ventrículo izquierdo, donde en condiciones

normales veríamos una concavidad correspondiente a la orejuela izquierda. En segundo lugar, en sentido craneal provoca la elevación del bronquio principal izquierdo, lo que da lugar a una ampliación del ángulo de la carina. En tercer lugar, al expandirse hacia atrás, provoca una desviación focal de la aorta torácica hacia la izquierda. En la proyección lateral, el crecimiento de la aurícula izquierda se identifica como una profusión focal en el borde posterior. En crecimientos muy marcados de esta cavidad, se aprecia el doble contorno del borde cardiopericárdico derecho en la proyección frontal. En adultos, un crecimiento auricular izquierdo aislado puede verse en la estenosis mitral.

Crecimiento ventricular izquierdo

Al crecer el ventrículo izquierdo, su borde libre se desplaza hacia la izquierda, hacia abajo y hacia atrás. En la proyección posteroanterior se produce un desplazamiento hacia la izquierda y en sentido caudal del tercio inferior del borde izquierdo de la silueta cardiovascular, que en ocasiones puede desplazar la cámara gástrica. En la proyección lateral, el tercio inferior del borde posterior de la silueta cardíaca se desplaza hacia atrás y hacia abajo impidiendo la visualización de la vena cava inferior.

Enfermedades del pericardio

En condiciones normales, el pericardio habitualmente no se aprecia en una imagen radiológica simple. Se puede visualizar en presencia de derrame pericárdico o al estar calcificado. La calcificación pericárdica suele ser fina, lineal, según el contorno de dicha membrana, y se observa mejor en la proyección lateral. Por lo común, es altamente sugestiva de pericarditis constrictiva, aunque no patognomónica. La ausencia congénita o posquirúrgica del pericardio puede alterar la apariencia de la silueta cardiopericárdica y se ha de tener presente en la interpretación de los hallazgos.

Alteraciones de la circulación pulmonar

Hipertensión venosa o congestión pulmonar

A medida que aumenta la presión venocapilar pulmonar, por lo general como consecuencia de insuficiencia cardíaca izquierda, los vasos pulmonares más próximos a los vértices, que normalmente están colapsados en bipedestación, se mantienen abiertos. Los vasos de las bases pulmonares aparecen ahora relativamente menos prominentes que los que están más cerca de los vértices, lo que se conoce como *redistribución vascular.* Al aumentar aún más la presión hidrostática capilar, se produce edema intersticial, que conduce a una peor definición de los vasos en las bases por edema perivascular y a la visualización de los tabiques interlobulillares en forma de *líneas de Kerley.* Estas líneas estrechas, de 1-2 cm, se observan en las bases pulmonares perpendicularmente a la pleura parietal (líneas de tipo B) y, con menor frecuencia, en forma radial a la altura de los hilios (líneas de tipo A) o distribuidas de forma reticular en las bases (líneas de tipo C). El drenaje del intersticio es realizado por los vasos linfáticos, que también drenan el líquido pleural; cuando el acúmulo del líquido en el espacio intersticial supera la capacidad del drenaje linfático, este puede acumularse a nivel de las cisuras interlobulares, que se harán visibles, así como en el espacio pleural (derrame pleural). El edema intersticial puede provocar un aumento inespecífico de la densidad radiológica en el hilio. Cuando la congestión venosa pulmonar llega a provocar edema alveolar, se manifiesta con imágenes algodonosas, especialmente en las bases y en las zonas perihiliares en los pacientes en bipedestación, que se propagan hacia los vértices a medida que la congestión es mayor (fig. 46-11).

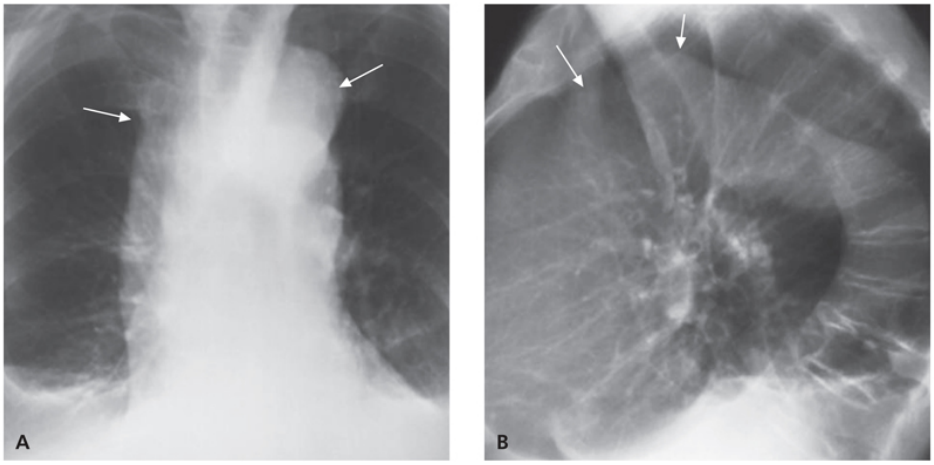


FIGURA 46-11 Aneurisma de la aorta ascendente en un paciente con insuficiencia aórtica y derrame pleural bilateral. **A.** Proyección posteroanterior en la que se aprecia un botón aórtico prominente y ensanchamiento del mediastino superior *(flechas).* **B.** Proyección lateral en la que se visualiza mejor el tamaño de la aorta ascendente *(flechas).*

Hipertensión arterial pulmonar

Cuando aumenta la presión en el árbol arterial pulmonar, las arterias pulmonares de mayor tamaño se dilatan, mientras que las más periféricas, al ser más musculares, lo hacen menos o incluso sufren un proceso de vasoconstricción reactiva. Por lo tanto, las arterias de los hilios están dilatadas, mientras que las periféricas y más próximas a la pared pleural, apenas son visibles. La arteria pulmonar izquierda se hace más marcada en el borde izquierdo de la silueta cardiovascular en proyección posteroanterior. Puede sospecharse un origen poscapilar de la hipertensión pulmonar cuando coexistan signos de congestión venosa pulmonar.

Aumento del flujo pulmonar o plétora pulmonar

El aumento del flujo pulmonar se acompaña de la dilatación de todos los vasos pulmonares, tanto de los centrales como de los periféricos. Cuando se llega a producir hipertensión pulmonar secundaria al aumento del flujo (síndrome de Eisenmenger), se dilatan aún más las arterias pulmonares centrales y se hacen menos visibles las periféricas.

Disminución del flujo pulmonar

La disminución del flujo pulmonar conduce a una disminución del calibre de los vasos pulmonares, tanto de los centrales como de los periféricos, que se hacen menos visibles, con un aumento de la transparencia radiológica de los campos pulmonares. Cuando la disminución del flujo es de origen cardíaco, estos cambios son homogéneos en todo el pulmón. La disminución del flujo en zonas concretas del pulmón orienta hacia la posibilidad de embolia pulmonar (signo de Westermark) o de alteraciones del parénquima pulmonar.

Alteraciones de los grandes vasos

Es importante tener en cuenta que la radiología simple no es el método diagnóstico idóneo para el estudio de enfermedad vascular, especialmente de la aórtica aguda, como la disección o la rotura traumática, potencialmente mortales, en las que la radiología retrasa innecesariamente el diagnóstico. Las angiografías por tomografía computarizada (angio-TC) o por resonancia magnética (angio-RM) son los métodos diagnósticos de elección en estos casos.

En condiciones de normalidad, la única porción de la aorta visible en la proyección posteroanterior es el botón aórtico, que constituye la parte más superior del borde izquierdo de la silueta cardiopericárdica; el resto de la aorta torácica está situado en el mediastino, con pobre visibilidad. El desarrollo de aterosclerosis se asocia a la elongación y dilatación de la aorta, que se manifiesta por la aparición, en la proyección frontal, de una convexidad en el mediastino superior derecho (por afección de la aorta ascendente) y por la visualización de la aorta en el lado izquierdo de la columna vertebral (por afección de la aorta descendente). Estos hallazgos son inespecíficos y pueden aparecer también en los aneurismas de la aorta torácica, cuya manifestación radiológica más frecuente en las radiografías posteroanteriores es el ensanchamiento del mediastino superior (v. fig. 46-11). Otros signos indirectos de aneurisma en dicha proyección, independientemente de su etiología, son la compresión y el desplazamiento de la tráquea y el esófago hacia atrás y hacia la izquierda si está afectada la aorta ascendente, y hacia delante y hacia la derecha si la afección es de la porción descendente.

La dilatación de la arteria pulmonar principal, observada, por ejemplo, en los casos de estenosis valvular pulmonar por efecto del flujo turbulento de sangre al pasar por la válvula estenótica, se suele acompañar de la de la arteria pulmonar izquierda por razones anatómicas, y se manifiesta radiológicamente por un hilio vascular izquierdo prominente en la proyección frontal y por un marcado tracto de salida del ventrículo derecho en la lateral.

Dispositivos implantables

La radiografía simple es especialmente útil en cirugía u otras intervenciones (implantes de dispositivos y/o valvulares) para descarte y evaluación de posibles complicaciones clínicas (neumotórax, hidroneumotórax, etc.) y técnicas (migración, rotura de electrodos, etc.) del procedimiento. En el caso de marcapasos y/o desfibriladores implantables, se ha de valorar cuidadosamente la posición de los electrodos (han de localizarse en la pared anterolateral de la aurícula derecha o en el *septum* auricular en el caso de fijación activa y en el ápex del ventrículo derecho o en el *septum* ventricular en el caso de fijación activa) y del generador.

Bibliografía especial

Abbara S, Walker TG. Diagnostic Imaging: Cardiovascular, 3rd ed. Salt Lake City: Amirsys Inc; 2008.

Breen JF, Callahan MJ, Lloyd MA. Cardiac Radiography. En: Murphy JG, Lloyd MA, Brady PA. Mayo Clinic Cardiology, 4.ª ed. New York: Mayo Clinic Scientific Press, Oxford University Press; 2012. p. 159-76.

Marano R, Liguori C, Savino G, Merlino B, Natale L, Bonomo L. Cardiac silhouette findings and mediastinal lines and stripes: radiograph and CT scan correlation. Chest 2011;139:1186-96.

Sharma S, Bhargava A, Krishnakumar R, Rajani M. Can pulmonary venous hypertension be graded by the chest radiograph? Clin Radiol 1998;53:899.

Thibodeau JT, Turer AT, Gualano SK, Ayers CR, Velez-Martinez M, Mishkin JD, et al. Characterization of a novel symptom of advanced heart failure: bendopnea. JACC Heart Fail 2014;2:24-31.

Electrocardiografía

J. M.ª Cinca Cuscullola

Bases electrofisiológicas del electrocardiograma

El ECG es el registro de la actividad eléctrica del corazón generada por las variaciones de potencial eléctrico de las células que se producen durante el ciclo cardíaco. El registro puede obtenerse con electrodos que contactan directamente con el corazón, pero también a distancia del mismo gracias a la conductividad eléctrica de los órganos y tejidos intratorácicos. Willem Einthoven recibió el Premio Nobel de Medicina en 1924 por la invención y desarrollo del ECG y, desde entonces, es uno de los instrumentos diagnósticos más importantes de la Medicina porque aporta una valiosa información fisiopatológica, diagnóstica y pronóstica de las enfermedades del corazón.

Procesos de excitación y activación del corazón

Desde el punto de vista eléctrico, el ciclo cardíaco tiene tres fases: 1) despolarización; 2) repolarización, y 3) estado de reposo. La despolarización del miocardio se produce gracias a la apertura de los canales de sodio de la membrana y la entrada masiva de este ion. La corriente entrante de sodio desplaza el potencial de membrana desde su valor en reposo de aproximadamente –90 mV a valores positivos y genera la fase 0 del potencial de acción (fig. 46-12 A). Este cambio brusco de potencial transmembrana tiene la suficiente energía para provocar la excitación de las células adyacentes, y estas, a su vez, la excitación secuencial (frente de activación) de todo el tejido miocárdico. La activación eléctrica miocárdica se detecta en el ECG gracias a que las diferencias de potencial intracelular existente entre las células excitadas (positivo) y las que todavía están en reposo (negativo) generan una corriente eléctrica extracelular.

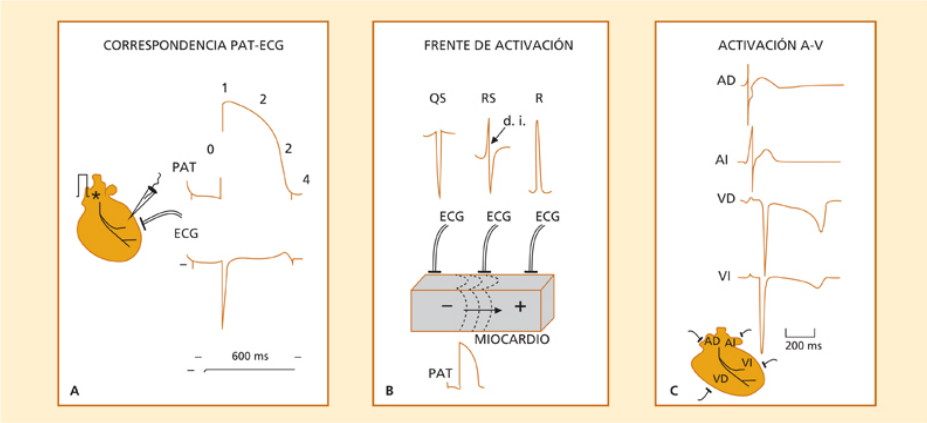


FIGURA 46-12 **A.** Registro simultáneo del potencial de acción transmembrana (PAT) medido con microelectrodos de vidrio y del electrograma local contiguo (ECG) en el epicardio del ventrículo izquierdo (modelo porcino) para observar la correlación entre ambos. Ritmo: estimulación auricular a 600 ms. **B.** Morfología de los electrogramas locales según la posición del electrodo explorador con respecto al frente de activación. En la cola del frente se registra el complejo QS; en su paso por el electrodo, un complejo RS (la deflexión intrínseca se señala con *d. i.*), y por delante del frente, una onda R predominante. **C.** Electrogramas epicárdicos de las aurículas y de los ventrículos en un modelo porcino para ilustrar su interrelación. AD: aurícula derecha; AI: aurícula izquierda; ms: milisegundos; VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo.

Por convención internacional, los sistemas de registro del ECG están configurados de forma que, cuando el frente de activación se dirige hacia el electrodo explorador, se inscribe una deflexión positiva (onda R), mientras que su alejamiento da lugar a una deflexión negativa (onda S). Cuando el frente alcanza la zona donde está posicionado el electrodo, se registra un cambio brusco desde la polaridad positiva (R) a la negativa (S), que da lugar a la denominada *deflexión intrínseca* o *intrinsecoide* (fig. 46-12 B). Cuando el electrodo está en contacto directo con el tejido miocárdico, el frente de activación da lugar a un complejo QRS, tanto en la aurícula como en el ventrículo (fig. 46-12 C). Sin embargo, el QRS auricular no aparece como tal en el ECG, sino que da lugar a la llamada onda P (fig. 46-13 A).

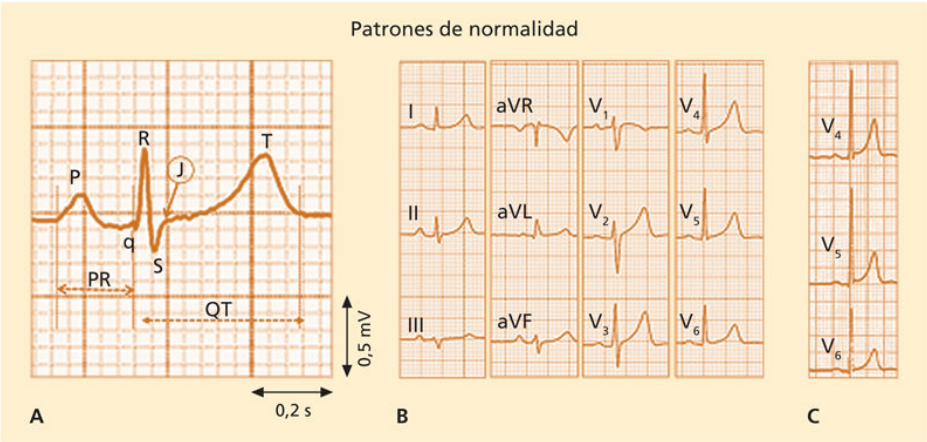


FIGURA 46-13 **A.** Registro del ECG ampliado para observar las deflexiones y los intervalos. Velocidad de registro de 25 mm/s y amplitud de 10 mm/mV. **B.** ECG normal correspondiente a un sujeto sano joven. **C.** Derivaciones precordiales que muestran el patrón de repolarización precoz.

Cuando la despolarización de la célula lleva al potencial de membrana a valores positivos, se inicia el proceso de recuperación (fases 1, 2 y 3 del potencial de acción) que se produce por corrientes de salida de potasio y entrada de calcio. Las fases 1 y 2 del potencial de acción se corresponden con el segmento ST del ECG, y la fase 3, con el final de la onda T (v. fig. 46-12 A). En condiciones normales, el segmento ST es isoeléctrico, debido a que durante la fase 2 todas las células alcanzan valores similares de potencial de membrana y, por tanto, no se crean corrientes extracelulares en esta fase. Cuando el potencial de membrana vuelve al valor de reposo previo a la excitación, la célula lo mantiene indefinidamente hasta que acontece una nueva excitación.

A diferencia de las células miocárdicas, la despolarización de las células del nodo sinusal se realiza por corrientes de calcio y, además, no mantienen el potencial de reposo constante, sino que presentan una despolarización diastólica espontánea por acción de la corriente I_f. Cuando esta despolarización alcanza un valor crítico (umbral de excitabilidad), se genera un nuevo potencial de acción que se propaga al resto del corazón. Esta propiedad de despolarización espontánea es la base del automatismo propio del nodo sinusal, que lo convierte así en el marcapasos fisiológico del corazón. El nodo sinusal tiene una rica inervación autonómica que modula la frecuencia cardíaca a través de los neurotransmisores noradrenalina y

acetilcolina que producen aceleración (taquicardia) o enlentecimiento (bradicardia), respectivamente.

Activación global del corazón

Las células del nodo sinusal situadas en la región alta de la aurícula derecha inician la despolarización del miocardio auricular, de forma que se genera un frente de activación que recorre la aurícula derecha en sentido craneocaudal y se extiende rápidamente a la aurícula izquierda gracias a fascículos de conducción preferenciales. Tras completar la activación auricular, el frente se dirige a los ventrículos por la única conexión eléctrica posible, que es el tejido específico de conducción constituido por el nodo auriculoventricular (AV), el haz de His con sus ramas derecha e izquierda y, finalmente, las fibras de Purkinje. La activación de los ventrículos se inicia en las porciones basal y media izquierda del tabique interventricular, desde donde se extiende a la pared libre, a la región apical y, finalmente, a las partes basales del corazón para dar lugar a los vectores I, II y III, respectivamente (fig. 46-14).

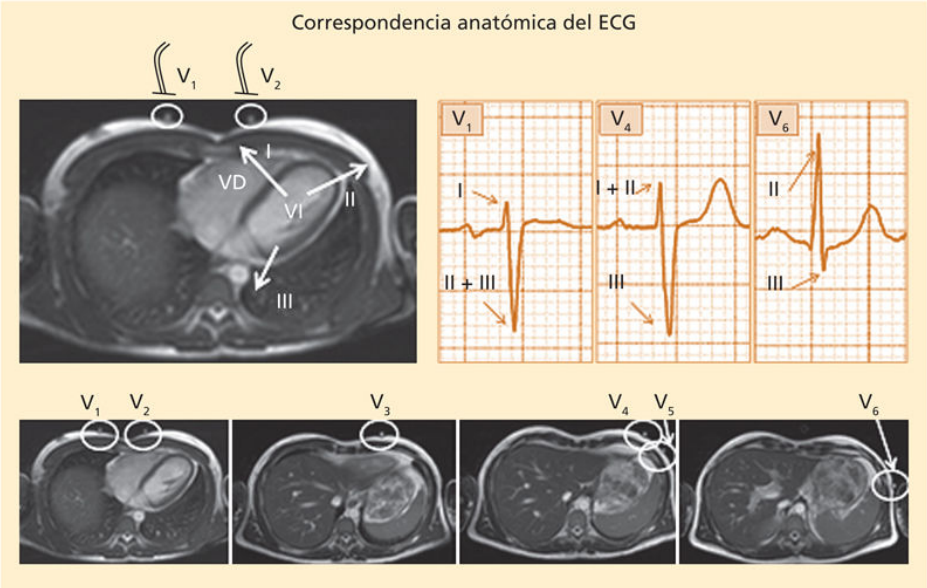


FIGURA 46-14 Cortes axiales de la RM cardíaca en derivaciones precordiales en un sujeto sano (las marcas dentro de los *círculos blancos* indican la posición de los electrodos) al objeto de visualizar la relación anatómica del ECG con las cámaras cardíacas. Obsérvese que las derivaciones V_4-V_6 registran complejos QRS normales, a pesar de que se hallan por debajo del plano sagital del corazón. Las *flechas* I, II y III indican la dirección virtual de los tres vectores de la despolarización ventricular y su repercusión en la génesis del complejo QRS en las derivaciones precordiales.

Eje eléctrico

El eje eléctrico del corazón es la dirección espacial que sigue el vector resultante de los múltiples frentes de despolarización y repolarización cardíacos. Así, el vector resultante de la despolarización auricular y ventricular se representa, respectivamente, por los ejes de la onda P (ÂP) y del QRS (ÂQRS). El vector resultante de la repolarización ventricular se representa por el eje de la onda T (ÂT). La repolarización auricular no es visible en el ECG, ya que coincide con la inscripción del segmento PR y del complejo QRS (v. fig. 46-12 C). Por tanto, el eje de la onda T de las aurículas no se puede calcular. El ÂP normal oscila entre +30° y +70°; el ÂQRS, entre 0° y +90°, y el ÂT, entre 0° y +70°. En la tabla 46-3 se ilustra un cálculo rápido del ÂQRS en el plano de las derivaciones bipolares.

Tabla 46-3

Posición del eje eléctrico del QRS

QRS en DI	QRS en DII	QRS en DIII	Posición del eje
R	R	R	+60°, normal
R	R	S	+0°, normal
R	R/S	S	–30°, izquierda
R	S	S	–60°, izquierda
R/S	S	S	–90°, izquierda
R/S	R	R	+90°, normal
S	R	R	+120°, derecha
S	R/S	R	+150°, derecha
S	S	R	+180°, derecha

Derivaciones y deflexiones del electrocardiograma

Derivaciones del electrocardiograma

El ECG convencional consta de 12 derivaciones desde donde se registran las variaciones de potencial generados por el corazón. Existen tres derivaciones de extremidades (VR, VL y VF), seis precordiales (de V_1 a V_6) y tres bipolares (I, II y III). En la tabla 46-4 se describe la posición de los electrodos correspondiente a cada derivación, el potencial que registran y el área anatómica del corazón que exploran. Cada una de las derivaciones recoge la diferencia de potencial entre el electrodo explorador y un potencial de referencia. Inicialmente, el potencial de referencia se obtuvo mediante la conexión simultánea de las derivaciones R, L y F (central terminal de Wilson). Posteriormente, Goldberger utilizó como potencial de referencia el resultante de unir sólo dos derivaciones, con lo que aumentaba el voltaje del QRS. Esta modificación se expresa con la letra *a* (del inglés *augmented*) precediendo el nombre de la derivación: aVR, aVL o aVF. El potencial registrado por un electrodo depende de la distancia de este con respecto al corazón y del ángulo que forman los bordes del frente de activación con el electrodo (teoría del ángulo sólido). La figura 46-14

demuestra cómo, en un sujeto normal, la colocación estándar de los electrodos precordiales hace que las derivaciones V_4-V_6 no queden en el plano sagital del corazón y, a pesar de ello, se puedan registrar complejos QRS normales.

Tabla 46-4

Derivaciones del ECG convencional

Denominación	Posición del electrodo	Área cardíaca explorada
VR	Muñeca derecha	Intracavitaria
VL	Muñeca izquierda	Lateral
VF	Tobillo izquierdo	Inferior
V_1	Borde esternal derecho/4.° EIC	Septal/VD
V_2	Borde esternal izquierdo/4.° EIC	Septal
V_3	Punto intermedio entre V_2 y V_4	Anterior al VI
V_4	Línea medioclavicular/5.° EIC	Anterior al VI
V_5	Línea axilar anterior/5.° EIC	Anterior/apical al VI
V_6	Línea axilar media/5.° EIC	Anterior/apical al VI
V_3R	Simétrica a V_3 al lado derecho	VD
V_4R	Simétrica a V_4 al lado derecho	VD
I	Diferencia de potencial VL-VR	Lateral
II	Diferencia de potencial VF-VR	Inferior
III	Diferencia de potencial VF-VL	Inferior

EIC: espacio intercostal; VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo.

Deflexiones del electrocardiograma

La activación normal del corazón se refleja en el ECG por la inscripción secuencial de tres deflexiones (onda P, complejo QRS y onda T) separadas por dos intervalos planos o isoeléctricos (intervalo PR y segmento ST) (v. fig. 46-13 A).

Onda P

Se produce por la despolarización de ambas aurículas. La parte inicial de la onda P corresponde predominantemente a la activación de la aurícula derecha, mientras que la porción media-terminal de la misma

correspondería a la aurícula izquierda. Dada la dirección craneocaudal del frente de activación auricular, la onda P de origen sinusal es positiva en DII, DIII y aVF. La duración de la onda P normal no supera los 0,1 s y su amplitud no es mayor de 0,25 mV (2,5 mm).

Intervalo PR (o PQ)

Abarca desde el inicio de la onda P hasta el inicio del complejo QRS y refleja el tiempo transcurrido desde el comienzo de la despolarización auricular hasta el inicio de la activación ventricular. El paso del frente de activación a través del nodo AV y del sistema His-Purkinje no es visible en el ECG y, por este motivo, el intervalo entre el final de la onda P y el inicio del QRS es plano o isoeléctrico. La duración normal del PR es de 0,12 a 0,2 s.

Complejo QRS

Refleja la activación global de ambos ventrículos. El inicio de la activación en el *septum* da lugar al 1.er vector, mientras que la activación de la pared libre y de la base dan lugar al 2.° y 3.er vector (v. fig. 46-14). La morfología del complejo ventricular varía según la derivación. Así, en DI es un complejo qRs; en aVR, un complejo QS, y en V_1, un complejo r/S. Las ondas q de DI y r de V_1 reflejan el primer vector septal (v. fig. 46-14). La duración normal del complejo QRS no excede los 0,1 s y su amplitud no sobrepasa los 2,5 mV (25 mm).

Segmento ST

Refleja la fase de repolarización lenta (fase 2 del potencial de acción transmembrana) y abarca desde el final del QRS (punto J) hasta el inicio de la onda T. En condiciones normales, el segmento ST es plano o isoeléctrico, ya que durante este período no se generan diferencias regionales de potencial. Por el contrario, en presencia de isquemia miocárdica (fig. 46-15), el potencial de reposo de las células isquémicas pierde negatividad (despolarización de la membrana) y así se generan gradientes de potencial durante la fase 2 entre las células isquémicas y las sanas. Estas diferencias de potencial originan corrientes anormales (corrientes de lesión) que en el ECG se detectan como desviación (elevación o descenso) del segmento ST

(v. fig. 46-15). El grado de ascenso o descenso del segmento ST se mide en el punto J (v. fig. 46-13 A).

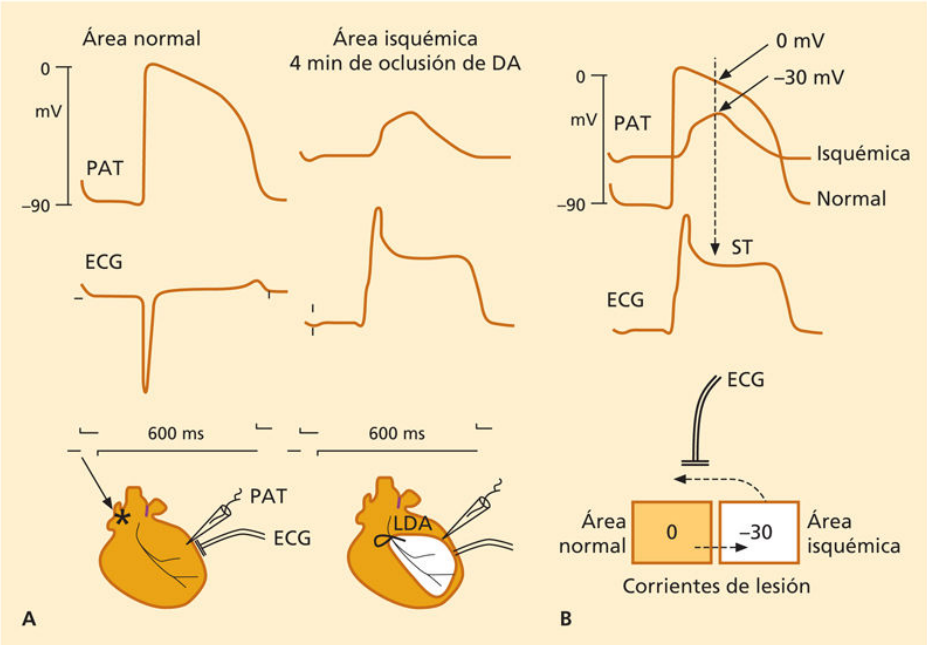


FIGURA 46-15 Preparación experimental igual a la de la figura 46-1 en situación basal y tras 4 min de oclusión de la arteria coronaria descendente anterior **(A).** Obsérvese que la isquemia induce pérdida de potencial de reposo (despolarización de la membrana), la cual genera diferencias de potencial y corrientes de lesión entre el miocardio sano y el isquémico, responsables de la elevación del segmento ST **(B).** DA: arteria coronaria descendente anterior; LDA: arteria descendente anterior izquierda; ms: milisegundos; mV: milivoltios; PAT: potencial de acción transmembrana.

Onda T

Corresponde a la fase de repolarización celular (fase 3 del potencial de acción) y se refleja en forma de una onda positiva en todas las derivaciones, excepto en aVR, que es negativa (fig. 46-13 B). La onda T se genera porque en esta fase de la repolarización cardíaca existen diferencias regionales de potencial, aunque todavía no se sabe si en el corazón humano estas diferencias tienen lugar entre el epicardio y el endocardio, entre la base y el ápex o entre todas estas regiones. La polaridad de la onda T se invierte en presencia de isquemia miocárdica, hipertrofia, dilatación ventricular,

trastornos de conducción y en el curso de alteraciones neurológicas, como en la hipertensión endocraneal.

Intervalo QT

Refleja el tiempo total de activación y repolarización de los ventrículos, y abarca desde el inicio del complejo QRS hasta el final de la onda T. La duración del intervalo QT guarda una cierta relación con la duración del potencial de acción de las células miocárdicas circundantes y varía con la frecuencia cardíaca (se acorta con la taquicardia y se alarga en presencia de bradicardia). Debido a la dependencia de la frecuencia cardíaca, la valoración del intervalo QT requiere aplicar fórmulas de corrección. Una de ellas es la de Bazzet, que resulta de dividir el intervalo QT por la raíz cuadrada del intervalo RR. El alargamiento del intervalo QT puede ser de origen congénito, pero en la mayoría de los casos es secundario a alteraciones electrolíticas (hipopotasemia, hipocalcemia, hipomagnesemia) o diversos fármacos. Los síndromes de QT largo se asocian a arritmias ventriculares potencialmente malignas.

Electrocardiograma normal

Se considera que un ECG es normal (v. fig. 46-13 B) cuando cumple todos los criterios siguientes: 1) ritmo de origen sinusal reconocido por la presencia de ondas P positivas en DI, DII y aVF, y negativa en aVR; 2) intervalo PR de duración comprendida entre 0,12 y 0,2 s; 3) complejo QRS de duración inferior a 0,12 s con morfología r/S en V_1 y sin ondas q patológicas; 4) segmento ST (punto J) isoeléctrico, aunque existe una variante de la normalidad, denominada *repolarización precoz*, en la que el punto J está ligeramente elevado en derivaciones de la cara inferior o en precordiales (fig. 46-13 C), y 5) onda T positiva en todas las derivaciones, excepto en aVR que es negativa. En personas jóvenes, la onda T de V_1 puede ser ligeramente negativa. En la tabla 46-5 se resumen los criterios de normalidad del ECG.

Tabla 46-5

Criterios de normalidad del ECG

Variable	Criterio de normalidad	Especificación
Ritmo	Sinusal	P positiva I-II-VF
Onda P	Precede cada QRS	P < 0,12 s; < 0,25 mV
Intervalo PR	Isoeléctrico	PR: 0,12-0,2 s
Complejo QRS	Estrecho y sigue a cada onda P	QRS < 0,1 s; < 2,8 mV (V_5)
Q de necrosis	Ausente	Q < 0,04 s, ausente en V_1
Segmento ST	Isoeléctrico	Punto J isoeléctrico
Onda T	Positiva	Negativa en aVR

Electrocardiograma en condiciones de anormalidad

Dilatación e hipertrofia de las aurículas

La dilatación y/o la hipertrofia de las aurículas se manifiestan en el ECG por el aumento de la duración y/o de la amplitud de la onda P. La causa más frecuente de crecimiento de la aurícula derecha es la hipertensión arterial pulmonar secundaria (onda P *pulmonale*). Se caracteriza por onda P picuda de amplitud superior a 0,25 mV (2,5 mm) en DII (fig. 46-16 A). Además, el crecimiento de la aurícula derecha puede dar un complejo qR en V_1 por rotación de esta cavidad hacia la posición del electrodo (v. fig. 46-16 A). Las causas más frecuentes de dilatación de la aurícula izquierda son la hipertensión arterial, la insuficiencia cardíaca y las enfermedades de la válvula mitral. En estas circunstancias, la onda P presenta una duración superior a 0,12 s en DII y una morfología positiva-negativa (bifásica) en V_1 con componente negativo lento (v. fig. 46-16 A) llamada también *P mitrale*. Cuando aparece bloqueo avanzado de la conducción interauricular, la onda P tiene una polaridad positiva-negativa en DII, DIII y aVF. El crecimiento auricular predispone a la generación de arritmias auriculares como la fibrilación y el flúter auricular.

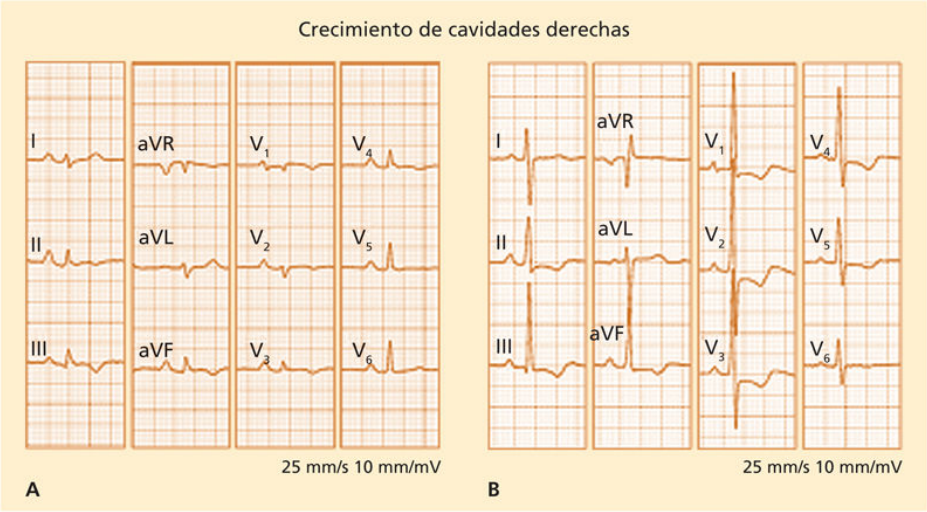


FIGURA 46-16 **A.** ECG de 12 derivaciones que muestra criterios de crecimiento de la aurícula derecha (P picuda > 0,25 mV) en un paciente con enfermedad de Ebstein. **B.** ECG con patrón de crecimiento y sobrecarga del ventrículo derecho (eje a la derecha, $RV_1 + SV_5 > 1{,}1$ mV). mV: milivoltio.

Dilatación e hipertrofia de los ventrículos

Las causas más frecuentes de dilatación e hipertrofia del ventrículo derecho son la hipertensión arterial pulmonar, el infarto de miocardio del ventrículo derecho y la tromboembolia pulmonar. La sensibilidad del ECG para el diagnóstico de hipertrofia ventricular derecha es muy baja, pero su especificidad es alta. Los patrones diagnósticos de mayor sensibilidad son: 1) suma del voltaje (amplitud) de la onda R en V_1 + voltaje de la onda S en V_5-V_6 superior a 1,1 mV (11 mm) (fig. 46-16 B); 2) amplitud de la onda S en V_5-V_6 superior a 0,7 mV (7 mm); 3) desviación del eje de QRS más allá de 110°, y 4) patrón S1S2S3.

La dilatación y la hipertrofia del ventrículo izquierdo ocurren con mayor frecuencia en la hipertensión arterial, las miocardiopatías, la valvulopatía aórtica y el infarto de miocardio. La especificidad del ECG para el diagnóstico de crecimiento y sobrecarga del ventrículo izquierdo suele ser superior al 80%, mientras que la sensibilidad se sitúa tan sólo en torno al 30%. El patrón electrocardiográfico se caracteriza por alteraciones del QRS y del segmento ST (fig. 46-17 A). Las primeras consisten en el ensanchamiento y aumento de voltaje debido a que la hipertrofia produce

un enlentecimiento de la conducción intraventricular y un mayor reclutamiento de células eléctricamente activas. El segmento ST muestra depresión secundaria a la alteración de la repolarización que acompaña a la hipertrofia. La onda T en las fases iniciales puede ser positiva picuda y, posteriormente, puede aparecer negativa asimétrica (lo que se denomina *patrón de sobrecarga sistólica*). Cuando la presión intraventricular se reduce, por ejemplo, tras la reparación quirúrgica de una estenosis aórtica, la negativización de la onda T puede desaparecer (fig. 46-17 B).

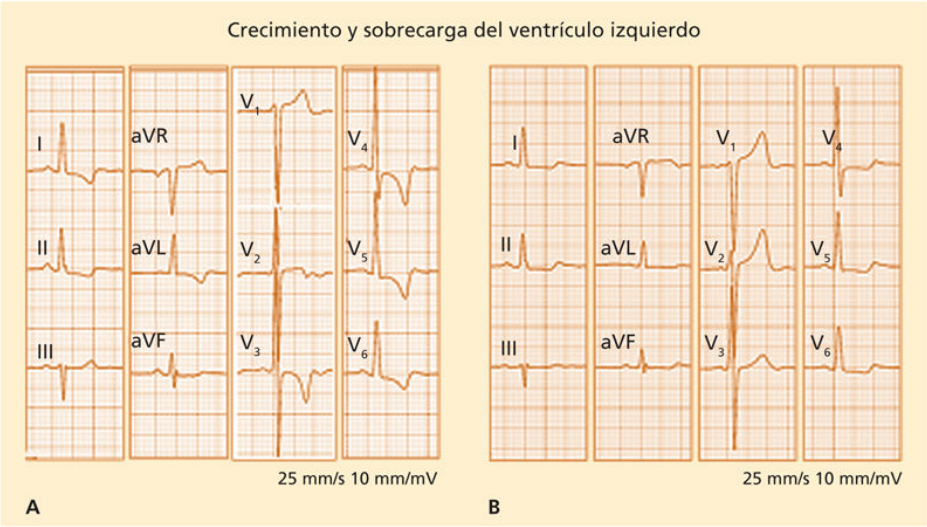


FIGURA 46-17 **A.** ECG de 12 derivaciones que muestra un patrón de crecimiento y sobrecarga de presión del ventrículo izquierdo (SV_1 + RV_5 > 3,8 mV, y ondas T negativas) en un paciente con estenosis aórtica grave. **B.** ECG del mismo paciente 6 meses después de la intervención quirúrgica valvular que muestra la desaparición de las ondas T negativas y una disminución de la amplitud de la onda R al normalizarse la presión intraventricular. mV: milivoltio.

En largas series de pacientes hipertensos vivos y en series necrópsicas se ha observado que los criterios de hipertrofia con mayor sensibilidad son: 1) índice de Sokolow, S en V_1 + R en V_5-V_6 mayor de 3,8 mV (38 mm); 2) doble producto del índice de Cornell, (S en V_3 + R en aVL) × duración del QRS en milisegundos superior a 2.440; 3) índice de Gubner, R en DI + S en DIII mayor de 2,5 mV (25 mm), y 4) puntuación de Romhilt-Estes superior a 4 puntos. La puntuación se distribuye en varios conceptos: criterios de voltaje, 3 puntos (R o S en derivaciones de las extremidades mayor de 2

mV [20 mm], S en V_1 o V_2 mayor de 3 mV [30 mm] o R en V_5-V_6 mayor de 3 mV [30 mm]); criterios de sobrecarga, 3 puntos; crecimiento de la aurícula izquierda, 3 puntos; desviación del eje de QRS más allá de –30°, 2 puntos; complejo QRS ancho, 1 punto, y deflexión intrinsecoide en V_5-V_6 superior a 0,05 s, 1 punto.

Trastornos de la conducción intranodal

El nodo AV conecta eléctricamente las aurículas y los ventrículos y, por tanto, es una estructura de paso obligado del frente de activación cardíaco. Su función principal es impedir que el ritmo de los ventrículos alcance frecuencias excesivamente elevadas, especialmente en presencia de arritmias auriculares rápidas como la fibrilación y el flúter auricular. El potencial de acción de las células del nodo AV se inicia por la entrada de calcio y tiene un ascenso lento y una menor amplitud en comparación con las células miocárdicas. En presencia de taquicardia se enlentece la fase de ascenso del potencial de acción, lo que condiciona un retardo progresivo e incluso el bloqueo de la conducción intranodal. En condiciones patológicas como, por ejemplo, en la infiltración y fibrosis del nodo AV o en presencia de fármacos como la digital y β-bloqueantes, se puede producir un bloqueo de la conducción AV. Se distinguen tres grados de bloqueo intranodal (fig. 46-18):

1. *Bloqueo AV de 1.er grado.* Se manifiesta por un alargamiento del intervalo PR más allá de 0,2 s (v. fig. 46-18 A).
2. *Bloqueo AV de 2.° grado.* Se caracteriza por el bloqueo de una onda P. Existen dos tipos: 1) bloqueo de tipo Mobitz I o de Wenckebach, que se caracteriza por que el intervalo PR de los latidos previos a la onda P bloqueada se alarga progresivamente (v. fig. 46-18 B), y 2) bloqueo de tipo Mobitz II, en el que los latidos precedentes a la onda P bloqueada no presentan alargamiento del intervalo PR.
3. *Bloqueo AV 2:1.* Se distingue por el bloqueo secuencial de una de cada dos ondas P (v. fig. 46-18 C).
4. *Bloqueo AV de 3.er grado.* Se manifiesta por una disociación completa entre el ritmo auricular y el ventricular debido al bloqueo de todas las ondas P (v. fig. 46-18 D).

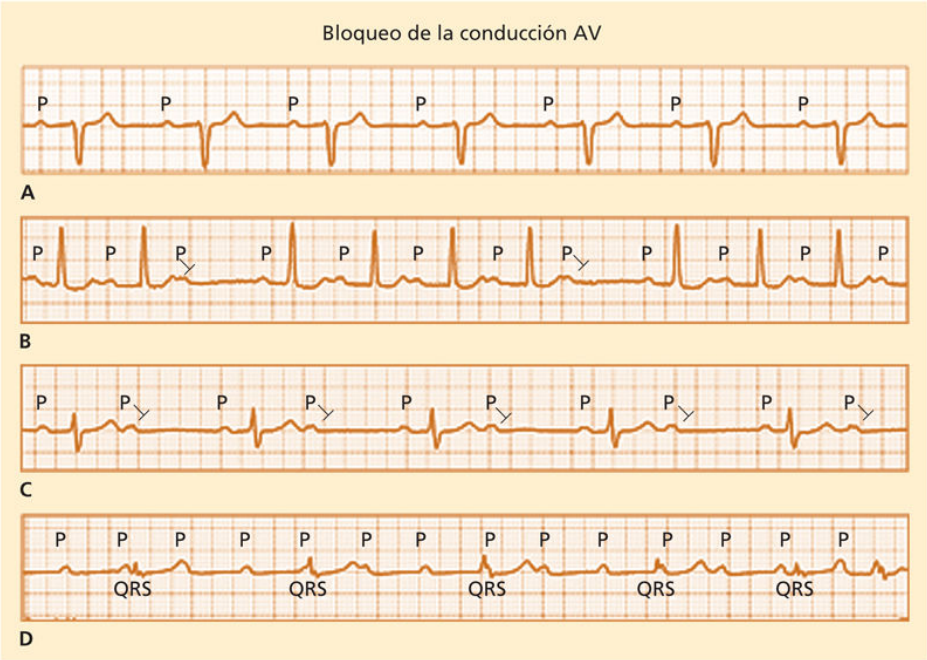


FIGURA 46-18 **A.** Bloqueo auriculoventricular (AV) de 1.er grado (duración del PR > 0,2 s). **B.** Bloqueo AV de 2.° grado de tipo Wenckebach. **C.** Bloqueo AV de tipo 2:1. **D.** Bloqueo AV de grado avanzado con disociación AV.

Trastornos de la conducción intraventricular

En este apartado se incluyen los trastornos de la conducción que afectan a las ramas derecha e izquierda del haz de His y a las subdivisiones (anterosuperior y posteroinferior) de esta última. El trastorno de conducción intraventricular puede afectar simultáneamente a dos o más estructuras (bloqueo bi- o trifascicular).

Bloqueo de la rama derecha del haz de His

Se produce por la alteración estructural de las fibras de la rama derecha o por sobrecarga de presión del ventrículo derecho en situaciones como tromboembolia pulmonar o hipertensión pulmonar. El diagnóstico electrocardiográfico se basa en el hecho de que el ventrículo derecho se activa con retraso. En consecuencia, tal como ilustra la figura 46-19 A, se produce: 1) un alargamiento de la duración total del QRS (≥ 0,12 s), y 2) presencia de potenciales del ventrículo derecho en la parte final del QRS que dan lugar a una segunda onda R (R’) en la derivación V_1 y ondas S

empastadas en DI, aVL, V_5 y V_6. Cuando el trastorno de conducción es de grado ligero, la segunda onda r es de menor voltaje (complejo rSr'). Cuando el bloqueo de la rama derecha acontece en pacientes con infarto de miocardio anteroseptal, la onda r inicial que generaba el primer vector septal ahora desaparece debido a la necrosis y da lugar a un patrón qR (fig. 46-19 B).

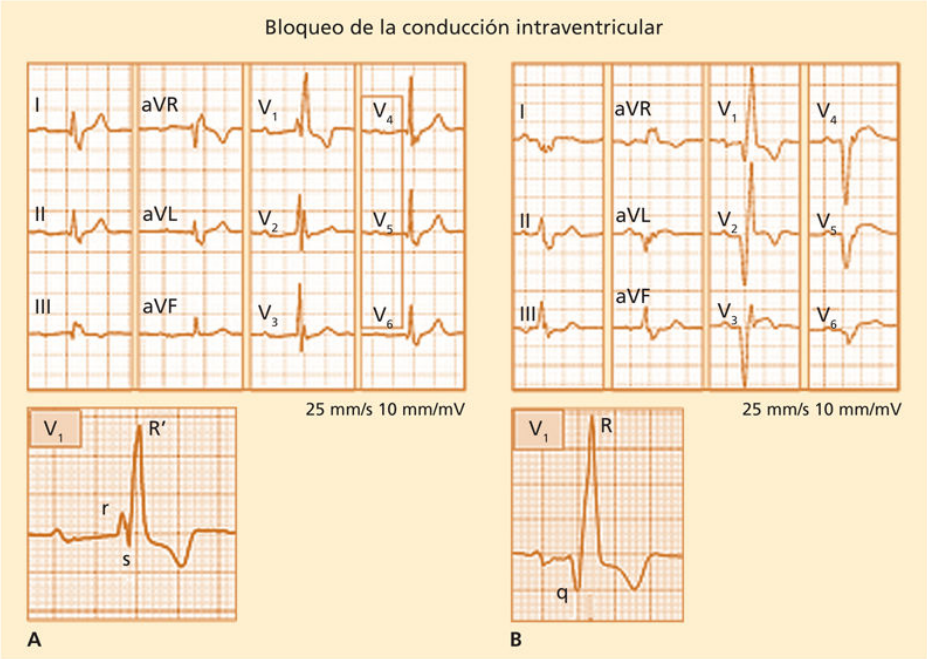


FIGURA 46-19 **A.** ECG de 12 derivaciones que muestra un patrón de bloqueo avanzado de la rama derecha del haz de His (QRS ancho, rSR' en V_1 y onda S empastada en DI y V_6). **B.** Bloqueo de la rama derecha en un paciente con infarto anteroseptal. Obsérvese la pérdida del primer vector debido a la necrosis, por lo que desaparece la onda r inicial en V_1 y resulta un patrón qR'. mV: milivoltio.

Bloqueo de la rama izquierda del haz de His

Se produce por alteración estructural de las fibras de la rama izquierda. Es muy frecuente en pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada. El diagnóstico electrocardiográfico se basa en el retardo que se produce en la activación del ventrículo izquierdo, lo que da lugar a: 1) alargamiento de la duración del QRS (más allá de 0,12 s); 2) melladuras en la parte central del

QRS, y 3) disminución del voltaje del primer vector septal para dar lugar a una onda r pequeña o inexistente en V_1-V_2 (fig. 46-20 A). La onda T cambia de polaridad, siendo ahora positiva en aVR y negativa en DI, aVL y V_5-V_6.

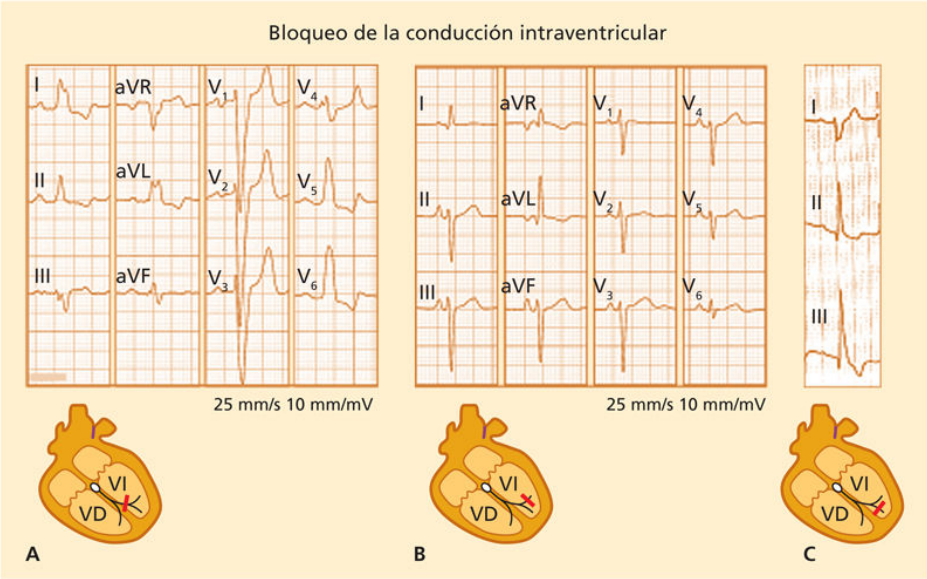


FIGURA 46-20 **A.** ECG de 12 derivaciones que muestra un patrón de bloqueo de la rama izquierda del haz de His (QRS ancho con melladura central en DI, aVL y alteración secundaria del ST) y crecimiento de la aurícula izquierda (duración de P > 0,12 s, bifásica con componente negativo lento en V_1). **B.** ECG de 12 derivaciones que muestra un patrón de bloqueo de la subdivisión anterosuperior de la rama izquierda (desviación de ÂQRS a la izquierda, qR en DI y aVL, r terminal en aVR). **C.** Derivaciones bipolares en un paciente con patrón de bloqueo de la subdivisión posteroinferior de la rama izquierda del haz de His (desviación del eje a la derecha) y bloqueo de la rama derecha (QRS ancho y onda S empastada en DI). mV: milivoltio.

Bloqueo de las subdivisiones de la rama izquierda del haz de His

Se produce por la alteración de la conducción a la altura de las subdivisiones de la rama izquierda. El bloqueo de la conducción en el fascículo anterosuperior se caracteriza por: 1) preservación de la duración total del QRS; 2) desviación del eje del QRS (ÂQRS) a la izquierda entre –

45° y –75° (complejos rS en DII/DIII); 3) qR en DI y aVL, y 4) r terminal en aVR (fig. 46-20 B). El bloqueo de la subdivisión posteroinferior se caracteriza por: 1) preservación de la duración del QRS; 2) desviación de ÂQRS a la derecha entre +90° y 140° (complejos rS en DI/DII); 3) RS en DI y aVL, y 4) qR en DII, DIII y aVF (fig. 46-20 C).

Isquemia miocárdica

La isquemia miocárdica se puede producir por una disminución de la perfusión coronaria, por un aumento anormal del consumo de oxígeno del miocardio o por ambas situaciones. La interrupción aguda del flujo coronario es casi siempre el resultado de una complicación trombótica de una placa aterosclerótica y ocasiona un infarto agudo de miocardio. La interrupción total del flujo da lugar a un infarto transmural, mientras que la interrupción subtotal ocasionaría una lesión miocárdica no transmural (subendocárdica).

Isquemia miocárdica transmural

La isquemia miocárdica produce dos efectos electrofisiológicos fundamentales: 1) pérdida del potencial de reposo transmembrana que evoluciona hacia valores positivos (despolarización), y 2) enlentecimiento del frente de activación en el miocardio isquémico. La despolarización de la membrana origina diferencias de potencial entre el área sana y la isquémica que son responsables de la aparición de corrientes de lesión *(injury currents)*, que se reflejan en el ECG como una elevación del segmento ST (v. fig. 46-15). Por otro lado, el enlentecimiento de la conducción local produce ensanchamiento del QRS en las derivaciones de la zona isquémica. El resultado final de estos dos efectos es la aparición de los denominados *complejos monofásicos* (QRS ancho con R predominante y elevación del ST), que son diagnósticos de isquemia miocárdica transmural (v. derivaciones V_2, V_3, V_4 en fig. 46-21 A, y DII, DIII y aVF en fig. 46-21 B).

Cuando los complejos monofásicos aparecen en derivaciones precordiales, indica que la isquemia afecta la cara anterior (v. fig. 46-21 A), mientras que cuando aparecen en DII, DIII y aVF indica que la isquemia afecta la cara inferior del corazón (v. fig. 46-21 B). Es importante señalar que las derivaciones enfrentadas a regiones sanas alejadas de la zona del infarto

pueden mostrar depresión del segmento ST por proyección pasiva del campo eléctrico generado en la zona isquémica (cambios recíprocos o especulares del segmento ST) (v. derivaciones DII, DIII, aVF y V_6 en el caso de un infarto anterior de fig. 46-21 A, y DI, aVL y V_2 en el caso de isquemia inferior de fig. 46-21 B). La oclusión de la coronaria derecha se acompaña siempre de depresión recíproca del ST en derivaciones precordiales, mientras que en el caso de la oclusión de la coronaria descendente anterior los cambios recíprocos aparecen sólo cuando la oclusión coronaria es proximal. La oclusión de la arteria circunfleja puede dar un patrón ECG similar al de la oclusión de la coronaria derecha, pero, a diferencia de esta, la depresión del segmento ST en DI no suele producirse y la elevación del segmento ST en V_6 es de mayor magnitud.

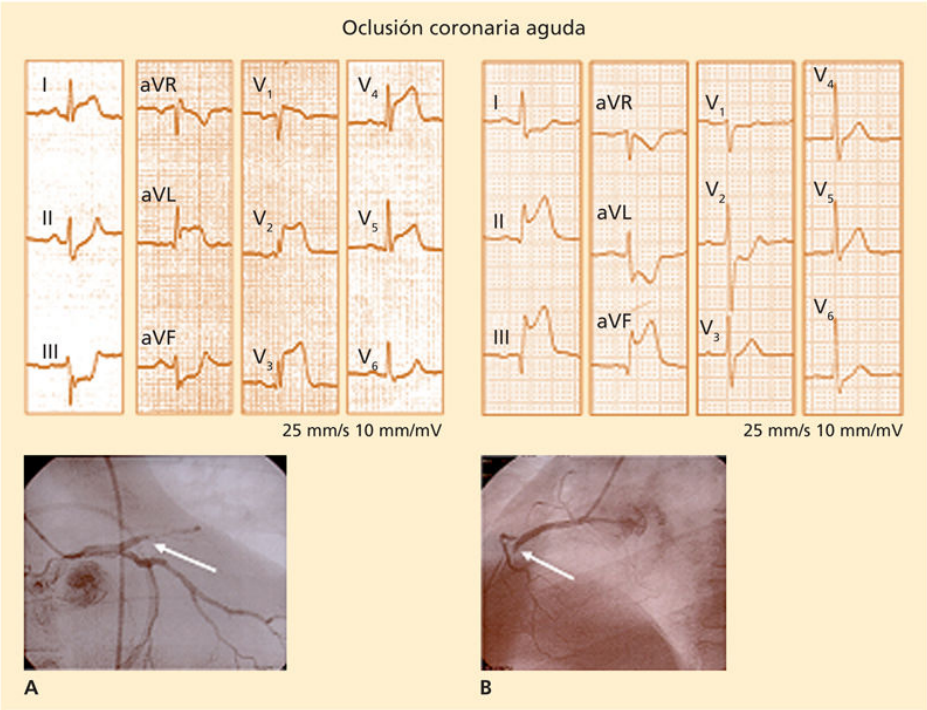


FIGURA 46-21 **A.** ECG de 12 derivaciones que muestra un patrón de isquemia miocárdica aguda transmural (complejos monofásicos en aVL, V_2-V_4) por oclusión trombótica de la arteria descendente anterior (*flecha* en la imagen de la angiografía coronaria al pie del ECG). **B.** ECG de 12 derivaciones que muestra un patrón de isquemia miocárdica aguda transmural (complejos monofásicos en DII, DIII y aVF) por oclusión trombótica de la arteria coronaria derecha (*flecha* en la imagen de la angiografía coronaria al pie del ECG). Obsérvese la presencia de complejos con depresión del segmento ST (imagen especular) en los dos casos. mV: milivoltio.

Si la oclusión coronaria persiste en el tiempo, se instaura una lesión irreversible que en el ECG se manifiesta por complejos con onda q profunda (complejos QS) y onda T negativa.

Isquemia miocárdica no transmural

Cuando la interrupción del flujo coronario es incompleta, las zonas más vulnerables corresponden a las regiones subendocárdicas. En estos casos, si se obtuvieran registros locales directamente en el endocardio, se detectarían complejos monofásicos, pero en la práctica clínica el ECG periférico está alejado de la zona de isquemia subendocárdica y da lugar a un patrón de depresión del segmento ST o también ondas T negativas simétricas (fig. 46-22 A y B).

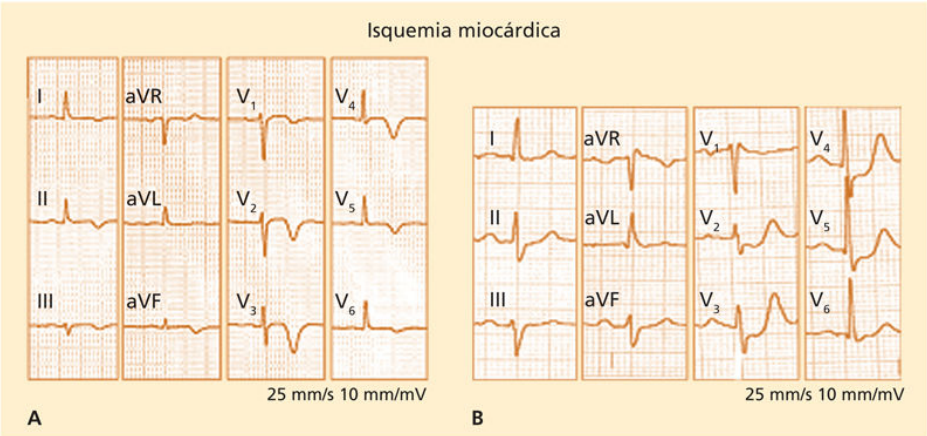


FIGURA 46-22 **A.** ECG de 12 derivaciones que muestra un patrón de isquemia miocárdica aguda no transmural (ondas T negativas simétricas en precordiales) en un paciente con estenosis del 90% en la arteria descendente anterior. **B.** ECG de 12 derivaciones que muestra un patrón de isquemia miocárdica aguda no transmural *difusa* (depresión del segmento ST en precordiales y ascenso en aVR) en un paciente con obstrucción trombótica subtotal de la arteria circunfleja. mV: milivoltio.

Pericarditis

El patrón electrocardiográfico puede simular el de la isquemia miocárdica aguda y, por tanto, es un reto para el diagnóstico diferencial entre ambas situaciones. Tal como indica la figura 46-23 A y B, el ECG en la pericarditis muestra: 1) una elevación difusa del segmento ST, que afecta a derivaciones de distintas áreas del corazón (DI, DII, aVL, V_4, V_5, V_6) y, por tanto, no tributarias de una arteria coronaria; 2) la ausencia de complejos monofásicos, y 3) la depresión del segmento PR que refleja de forma indirecta la alteración del segmento ST de los electrogramas auriculares (fig. 46-23 C).

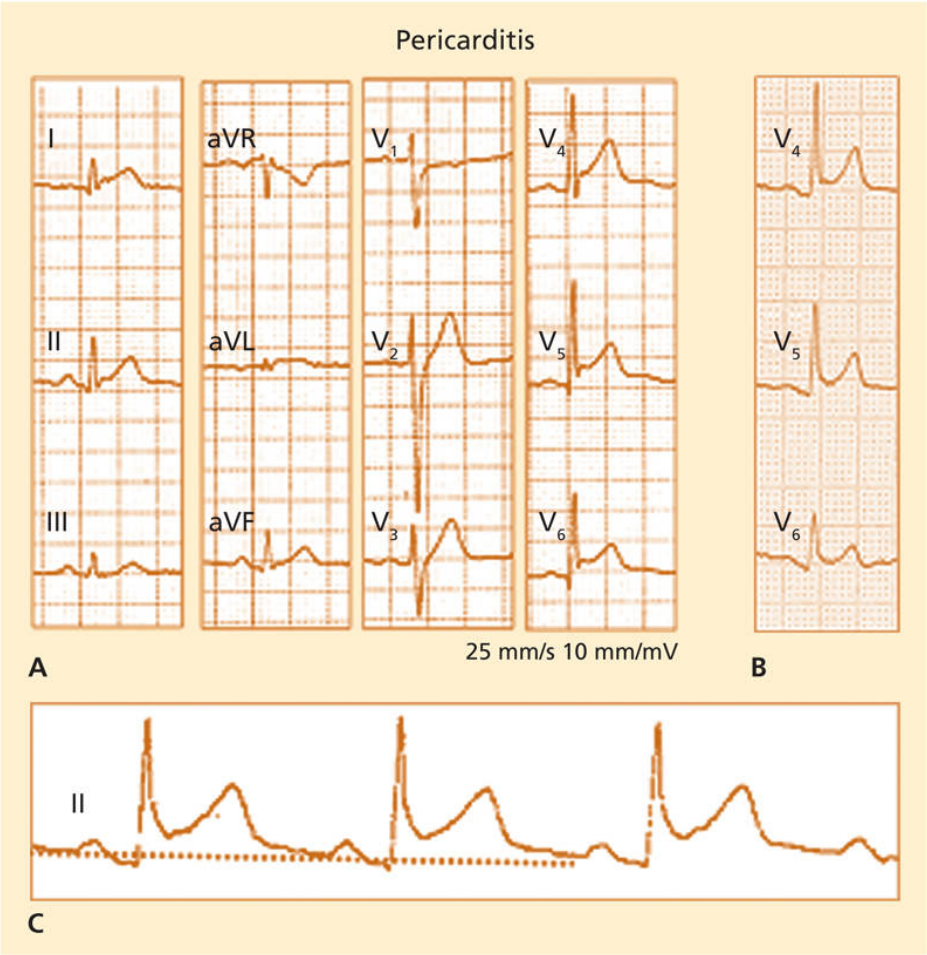


FIGURA 46-23 **A** y **B.** ECG que muestra la elevación del segmento ST en dos pacientes distintos con pericarditis aguda. **C.** Depresión del segmento PR en el paciente de A. mV: milivoltio.

Patrones electrocardiográficos de clave diagnóstica

Existen situaciones clínicas que pueden ser identificadas mediante el análisis de una sola derivación del ECG. La figura 46-24 resume algunos ejemplos de patrones de clave diagnóstica:

- *Bloqueo de la rama izquierda del haz de His.* QRS ancho con melladura central y depresión secundaria del ST en DI (v. fig. 46-24 A).

- *Bloqueo avanzado de la rama derecha del haz de His.* QRS ancho con patrón rSR' y depresión del ST en V_1 (v. fig. 46-24 B).
- *Síndrome de Brugada* (alteración de la repolarización por afectación de la corriente de sodio). Complejo rRr' con elevación del segmento ST en forma de «silla de montar» en V_1 (v. fig. 46-24 C).
- *Crecimiento y sobrecarga ventricular.* Complejo R predominante sin ensanchamiento del QRS y depresión secundaria del ST (v. fig. 46-24 D).
- *Preexcitación ventricular debida a la existencia de una vía accesoria de conducción AV (síndrome de Wolff-Parkinson-White).* PR corto (< 0,12 s) con empastamiento inicial del QRS (onda δ; v. fig. 46-24 E).
- *Isquemia miocárdica aguda transmural.* Complejo R alta predominante con elevación del ST (complejo monofásico) (v. fig. 46-24 F).
- *Fase subaguda de un infarto de miocardio transmural.* Complejo QS con elevación del ST y onda T negativa simétrica (v. fig. 46-24 G).
- *Pericarditis.* Complejo QRS estrecho con elevación del segmento ST y preservación de la onda S (v. fig. 46-24 H).
- *Estimulación eléctrica a través de un marcapasos ventricular.* Complejo QRS ancho precedido de una espícula (v. fig. 46-24 I).
- *Aleteo (flúter) auricular.* Actividad auricular rápida en forma de ondas en «diente de sierra» (v. fig. 46-24 J).
- *Fibrilación auricular.* Actividad auricular desorganizada en la que no se identifican ondas P (v. fig. 46-24 K).

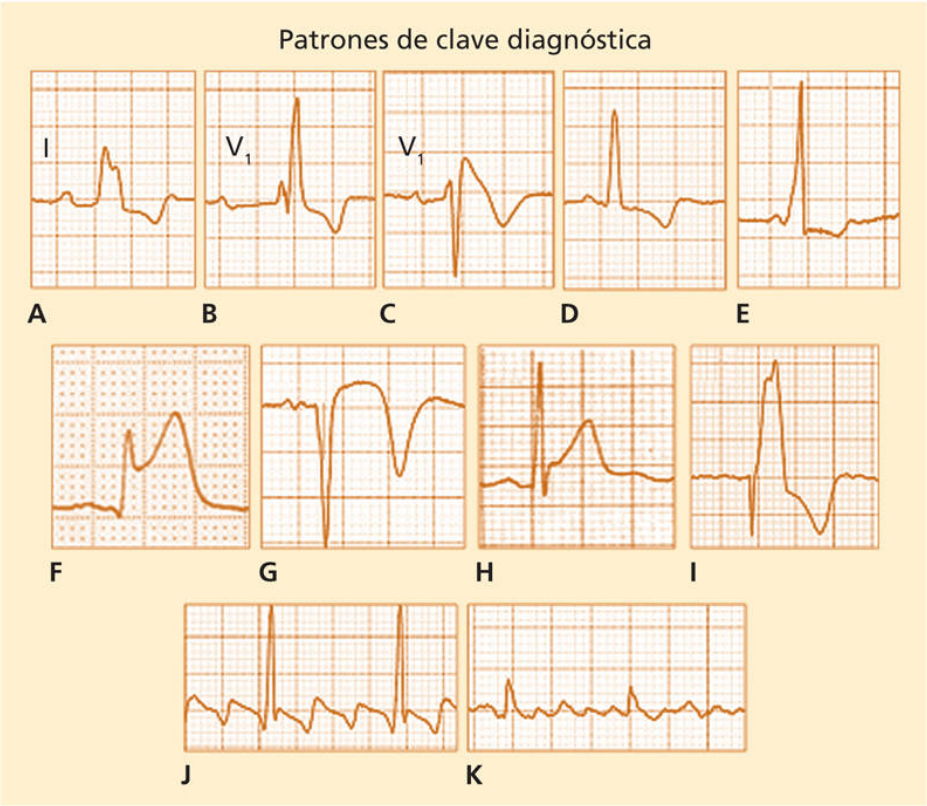


FIGURA 46-24 **A.** Bloqueo de la rama izquierda del haz de His. **B.** Bloqueo de la rama derecha del haz de His. **C.** Síndrome de Brugada. **D.** Crecimiento y sobrecarga ventricular. **E.** Preexcitación ventricular (síndrome de Wolff-Parkinson-White). **F.** Complejo monofásico de isquemia miocárdica aguda transmural. **G.** Infarto transmural en fase subaguda. **H.** Pericarditis. **I.** Ritmo de marcapasos ventricular. **J.** Aleteo (flúter) auricular. **K.** Fibrilación auricular.

Bibliografía especial

Cinca J, Janse MJ, Morena H, Candell J, Valle V, Durrer D. Mechanism and time course of the early electrical changes during acute coronary artery occlusion. An attempt to correlate the early ECG changes in man to the cellular electrophysiology in the pig. *Chest*. 1980;77:499–505.

Macfarlane PW. Lead systems. In: Macfarlane PW, Van Oosterom A, Kligfield P, Janse MJ, Camm J, eds. *Comprehensive electrocardiology*. London: Springer-Verlag; 2011:377–425.

Noriega FJ, Vives-Borrás M, Solé-González E, García-Picart J, Arzamendi D, Cinca J. Influence of the extent of coronary atherosclerotic disease on ST-segment changes induced by ST elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2014;113:757–764.

Vives-Borras M, Maestro A, Garcia-Hernando V, Jorgensen D, Ferrero-Gregori A, Mustafa A, et al. Electrocardiographic distinction of left circumflx and right coronary artery occlusion in patients with inferior acute myocardial infaction. *Am J Cardiol*. 2019;123:1019–1025.

Wellens HJJ, Conover M. The ECG in acute ST segment elevation myocardial infarction. In: Wellens HJJ, Conover M, eds. *The ECG in emergency decision making*. St. Louis: Saunders/Elsevier; 2006:1–60.

47

Métodos incruentos de exploración cardíaca

M. Sitges Carreño

G. Pons Lladó

M.ªÁ. Muxí Pradas

A.I. Bodegas Cañas

L. Mont Girbau

Ecocardiografía Doppler

M. Sitges Carreño

En la actualidad se dispone de diversas técnicas de exploración cardíaca que no requieren la introducción de catéteres en el sistema vascular, por lo que se denominan *técnicas incruentas.* Entre estas técnicas incruentas destacan la ecocardiografía Doppler, las técnicas isotópicas o de cardiología nuclear, la tomografía computarizada, la RM, la prueba de esfuerzo y la monitorización continua del ECG por el sistema Holter.

La ecocardiografía es una técnica incruenta que permite observar las estructuras cardíacas y estudiar su función mediante la utilización de ultrasonidos. En esta denominación se incluyen varias modalidades que se complementan y que han hecho de la técnica un instrumento indispensable en la evaluación integral del paciente con sospecha o con diagnóstico de enfermedad cardiovascular.

Entre sus rasgos característicos destaca el hecho de que no se ha descrito ningún efecto adverso con los niveles de energía ultrasónica utilizados: entre 2 y 7 MHz. La inocuidad, unida a su naturaleza incruenta, facilita su aplicación con fines diagnósticos o de investigación sobre grandes grupos de población. Sus limitaciones derivan de la deficiente transmisión del ultrasonido por el aire, lo que dificulta la obtención de una buena calidad de imagen en los pacientes afectos de neumopatías crónicas u obesidad mórbida. Esta limitación se ha superado con la aplicación de la técnica a través de transductores que se introducen a través de la cavidad bucal por vía transesofágica para aprovechar la íntima relación entre el esófago y el corazón. También se ha visto solucionada en parte, con la incorporación de la ecocardiografía con contraste, mediante el uso de sustancias ecopotenciadoras (agregados de microburbujas que se administran por vía intravenosa y sin contenido yodado), en especial para la opacificación de la cavidad ventricular y la estimación de la función global cardíaca. Sin embargo, hay que tener presente que se trata de una técnica que depende del operador y, por tanto, la calidad del examen estará determinada en gran parte por la habilidad y la experiencia de la persona que adquiera e

interprete las imágenes, que debe conocer bien la anatomía cardíaca y la indicación clínica objeto de la exploración.

Propiedades físicas de los ultrasonidos

Los ultrasonidos son ondas de sonido con frecuencias superiores a 20.000 ciclos/s que sobrepasan las que puede detectar el oído humano (1 ciclo/s = 1 Hz). Se generan por la estimulación eléctrica de cristales piezoeléctricos que se hallan situados en los transductores que se aplican al tórax para realizar la exploración. Los cristales piezoeléctricos tienen la capacidad de convertir la energía eléctrica en energía vibratoria de la misma frecuencia, y viceversa; por tanto, el transductor actúa como emisor y como receptor de ultrasonidos.

Los ultrasonidos presentan características que los hacen muy útiles en su aplicación como método de diagnóstico. Así, pueden dirigirse en forma de haz, son reflejados por estructuras de pequeño tamaño y muy próximas entre sí, y siguen las leyes de la óptica en lo que se refiere a transmisión, reflexión y refracción. La velocidad de propagación de los mismos depende de la densidad y de las propiedades elásticas del medio que cruzan y, por ello, se transmiten con mayor rapidez al atravesar un tejido que cuando se transmiten por el aire. Para los tejidos blandos del cuerpo humano, dicha velocidad es bastante constante y se considera de 1.540 m/s. Midiendo el tiempo que transcurre desde la emisión del ultrasonido hasta la recepción del eco puede conocerse la distancia a la que se halla el objeto estudiado, si se considera una velocidad de propagación uniforme.

Ecocardiografía modo M, bidimensional y Doppler

Existen varias modalidades principales de aplicación de los ultrasonidos para el estudio del corazón y los grandes vasos. La primera es la ecocardiografía de una dimensión para interfases en movimiento, denominada *modo M*, que consiste en dirigir el haz de ultrasonido hacia las estructuras cardíacas y recoger así imágenes de los ecos reflejados. El tiempo transcurrido desde la emisión del ultrasonido hasta la recepción del

eco se convierte en una representación gráfica de las distancias entre cada interfase y el transductor. Si se desplaza el haz de ultrasonido a través de un sector, en un barrido similar al que realiza una pantalla de radar, se obtiene la segunda modalidad, denominada *ecocardiografía bidimensional* (eco-2D), que permite el estudio de la anatomía cardíaca por planos de dos dimensiones y en movimiento real.

Las dos técnicas descritas deben considerarse complementarias en la valoración global del corazón. Así, aunque el estudio con modo M tiene la limitación de la falta de resolución lateral y de la escasa orientación espacial de las estructuras, su resolución axial es excelente y proporciona una imagen de límites precisos que permite efectuar medidas muy exactas de las distancias entre interfases. Por ello, aún se utiliza para determinar las dimensiones de las cavidades y los espesores de las paredes del ventrículo izquierdo y para analizar sus movimientos durante el ciclo cardíaco, al igual que el de las estructuras valvulares. De estas dimensiones se pueden derivar cálculos, como los volúmenes y la masa del ventrículo izquierdo. La técnica bidimensional, en cambio, proporciona imágenes de casi todas las estructuras cardíacas y una excelente orientación espacial debido a la buena resolución lateral, pero con menor resolución axial.

La técnica de Doppler, aplicación del efecto descrito por el físico austríaco Johann Christian Doppler a mediados del siglo XIX, registra el cambio de frecuencia que experimenta el ultrasonido transmitido al reflejarse contra un objeto en movimiento (en este caso, las células sanguíneas). Conociendo el cambio de frecuencia entre la velocidad del ultrasonido que emitimos y el que recibimos, podemos calcular la velocidad del «objeto» que se mueve (en este caso, las células sanguíneas), así como la dirección de su movimiento. De esta forma, podemos calcular la velocidad y la dirección de los flujos de sangre dentro del corazón.

Si el análisis Doppler se efectúa con la estimulación de un solo cristal que actúa de emisor y de receptor y se analizan los ecos reflejados desde una distancia determinada del transductor, constituye la modalidad de Doppler denominada de *onda pulsada.* Esta tiene la propiedad de poder localizar la señal en cualquier punto del corazón y el inconveniente de no lograr el estudio de flujos con velocidades elevadas al estar limitado por la frecuencia de repetición de impulsos. La otra modalidad es la denominada *Doppler continuo.* En ella se utilizan dos cristales, uno que emite de forma

continua y otro que recibe simultáneamente los ecos provenientes de todas las estructuras existentes a través del paso de los ultrasonidos. No tiene, por tanto, resolución en profundidad, pero en cambio puede determinar las altas velocidades de los flujos transvalvulares en las válvulas estenóticas o regurgitantes. Existe también otra modalidad de Doppler pulsado, que se incorpora a las imágenes de eco-2D y que se conoce como *Doppler codificado en color* o también *Doppler color.* Consiste en el análisis no de un volumen de muestra, sino de múltiples volúmenes de muestra en cada una de las líneas del sector de imagen bidimensional y codifica la dirección y la velocidad del flujo en color, con una representación en forma de mapa de colores en el interior de la imagen bidimensional. Por convención, el flujo laminar que se acerca al transductor se representa en rojo, y el flujo que se aleja, en azul. Los flujos turbulentos aparecen como mezcla de color rojo, azul, amarillo y verde, que proporcionan una característica imagen «en mosaico», cuya detección significa que el espectro de velocidades es muy amplio y que las partículas tienen múltiples direcciones, sinónimo de flujo turbulento y, por tanto, anómalo.

La relación entre la velocidad de los flujos y el gradiente de presión que se establece entre los dos lados de una válvula puede medirse con la ecuación de Bernoulli, cuya formulación simplificada es la siguiente:

$$P_1 - P_2 = 4v^2$$

donde $P_1 - P_2$ es el gradiente de presión a los dos lados de una estenosis (en milímetros de mercurio) y v es la velocidad del flujo (en metros por segundo).

La técnica de Doppler también se utiliza como método para cuantificar la función miocárdica regional con la medida de la velocidad del tejido miocárdico a partir del Doppler tisular (DTI), que tiene aplicaciones clínicas en la valoración de la función diastólica y de la mecánica cardíaca. El Doppler tisular utiliza los mismos principios del Doppler pulsado, pero aplicado al miocardio en vez de a las células sanguíneas. Por tanto, determina en vez de la velocidad de los flujos intracardíacos, la del tejido miocárdico; de ahí puede derivarse también la deformación miocárdica, que es un índice de contractilidad menos dependiente de las condiciones

hemodinámicas y que evita el arrastre pasivo de un determinado segmento miocárdico por los adyacentes. La velocidad y la deformación miocárdica (*strain* y *strain rate*) también pueden determinarse a partir de las imágenes de eco-2D mediante el corregistro de marcadores acústicos que existen de forma espontánea en el miocardio *(speckle tracking).*

Finalmente, se dispone ya de técnica adecuada para realizar ecocardiografía tridimensional (eco-3D) en tiempo real. Ello ha sido posible gracias al desarrollo de transductores matriciales que son capaces de registrar todo un volumen de tejido y que, por tanto, devuelven una imagen volumétrica tridimensional. Esta aplicación permite la mejor comprensión de las relaciones espaciales de las estructuras cardíacas y es especialmente útil para la visualización de estructuras valvulares y para el apoyo al intervencionismo cardíaco por vía percutánea.

Examen ecocardiográfico

La exploración ecocardiográfica, para la que no se requiere preparación alguna del paciente, se inicia con el paciente en ligero decúbito lateral izquierdo para acercar el corazón a la pared torácica, con el tronco elevado unos 30°. Se aplica el transductor sobre la piel en las zonas denominadas *ventanas acústicas*, que son las regiones del tórax desde las que puede alcanzarse el corazón sin interposición del aire de los pulmones, como el borde paraesternal izquierdo entre los espacios intercostales tercero a quinto (ventana paraesternal), el punto de máximo impulso del ápex ventricular izquierdo (ventana apical) y el espacio subcostal (ventana subcostal o subxifoide). Cuando el examen transtorácico es impracticable o existe una indicación específica, se utiliza la ventana transesofágica, que consiste en introducir por la boca un fibroscopio con un pequeño transductor montado en su extremo, que realiza las mismas modalidades de ecocardiografía que los transductores transtorácicos. A través del esófago y de la cámara gástrica, el acceso del ultrasonido al corazón es idóneo, puesto que la proximidad permite utilizar transductores de altas frecuencias (5 MHz), con lo que la resolución mejora, además de no existir interposición aérea.

El examen ecocardiográfico se basa en la aplicación de las distintas modalidades descritas previamente con el fin de obtener la información más completa posible. Para ello, se sigue un orden meticuloso y una sistemática

de estudio que incluye la obtención por modo M, guiado por la imagen bidimensional, de las dimensiones de las cavidades ventriculares y de la aurícula izquierda, los grosores del tabique y de la pared posterior del ventrículo izquierdo y el diámetro transversal de la aorta. La eco-2D da una visión anatómica desde los distintos planos de estudio y analiza la morfología y la dinámica de las cavidades cardíacas y de las válvulas, a la vez que informa de la existencia de masas intracavitarias y de derrame pericárdico. La técnica de Doppler color completa el examen ecocardiográfico con la detección rápida y sensible de los flujos anómalos, tanto aquellos debidos a regurgitaciones valvulares como aquellos que son consecuencia de cortocircuitos intracavitarios. La exploración continúa con la aplicación de la técnica de Doppler pulsado y continuo, que resulta muy útil para evaluar la gravedad de las estenosis y de las insuficiencias valvulares, para la determinación de las presiones intracavitarias y para la valoración de la función diastólica del ventrículo izquierdo. La determinación de gradientes transvalvulares se realiza con técnica de Doppler continuo, ya que la mayoría de las velocidades generadas en una estenosis escapan a las posibilidades del Doppler pulsado y la cuantificación de las regurgitaciones se efectúa con la modalidad de Doppler color. La función diastólica del ventrículo izquierdo se analiza a través de la curva de velocidad del flujo transmitral que refleja las fases del llenado ventricular, así como el flujo de llenado de las venas pulmonares y la velocidad del movimiento longitudinal del ventrículo izquierdo. El examen con Doppler se obtiene desde las mismas ventanas de acceso que la eco-2D y se guía, si es posible, por los mapas de flujo de color para lograr una buena alineación entre el haz de ultrasonidos y el flujo que se va a analizar. Este último aspecto es esencial para determinar de forma precisa los valores máximos de velocidad de los distintos flujos analizados y, por tanto, para estimar adecuadamente los gradientes de presión entre dos cavidades cardíacas.

Aplicaciones clínicas

Valvulopatías

La ecocardiografía ha demostrado ampliamente su utilidad en la evaluación de la morfología y función valvular, permitiendo confirmar el diagnóstico de enfermedad valvular y cuantificar la importancia de las lesiones.

Estenosis mitral

La estenosis mitral reumática puede diagnosticarse con precisión al apreciar la fusión de sus comisuras y el engrosamiento de los velos de la válvula que se arquean al abrirse en diástole (fig. 47-1 A). Además, las características morfológicas de la válvula y del aparato subvalvular evaluadas por eco-2D han demostrado ser el mejor factor predictivo del resultado de la valvuloplastia mitral percutánea. De igual forma, el gradiente medio determinado por Doppler se correlaciona bien con el obtenido simultáneamente en el cateterismo cardíaco. La valoración de su gravedad se completa con la determinación del área mitral a través de la caída del gradiente transvalvular tras la apertura valvular. El tiempo que tarda en disminuir el gradiente transvalvular a la mitad, o tiempo de hemipresión (THP), guarda una estrecha relación con el tamaño del orificio de apertura mitral (fig. 47-1 B). Esta medida ha sido validada por numerosos estudios que han demostrado que en su valor no influyen situaciones en las que varía el flujo a través del orificio estenótico. Sólo existen dos situaciones en las que su valor puede ser inexacto: en los casos con insuficiencia aórtica importante asociada e inmediatamente después de la valvuloplastia mitral.

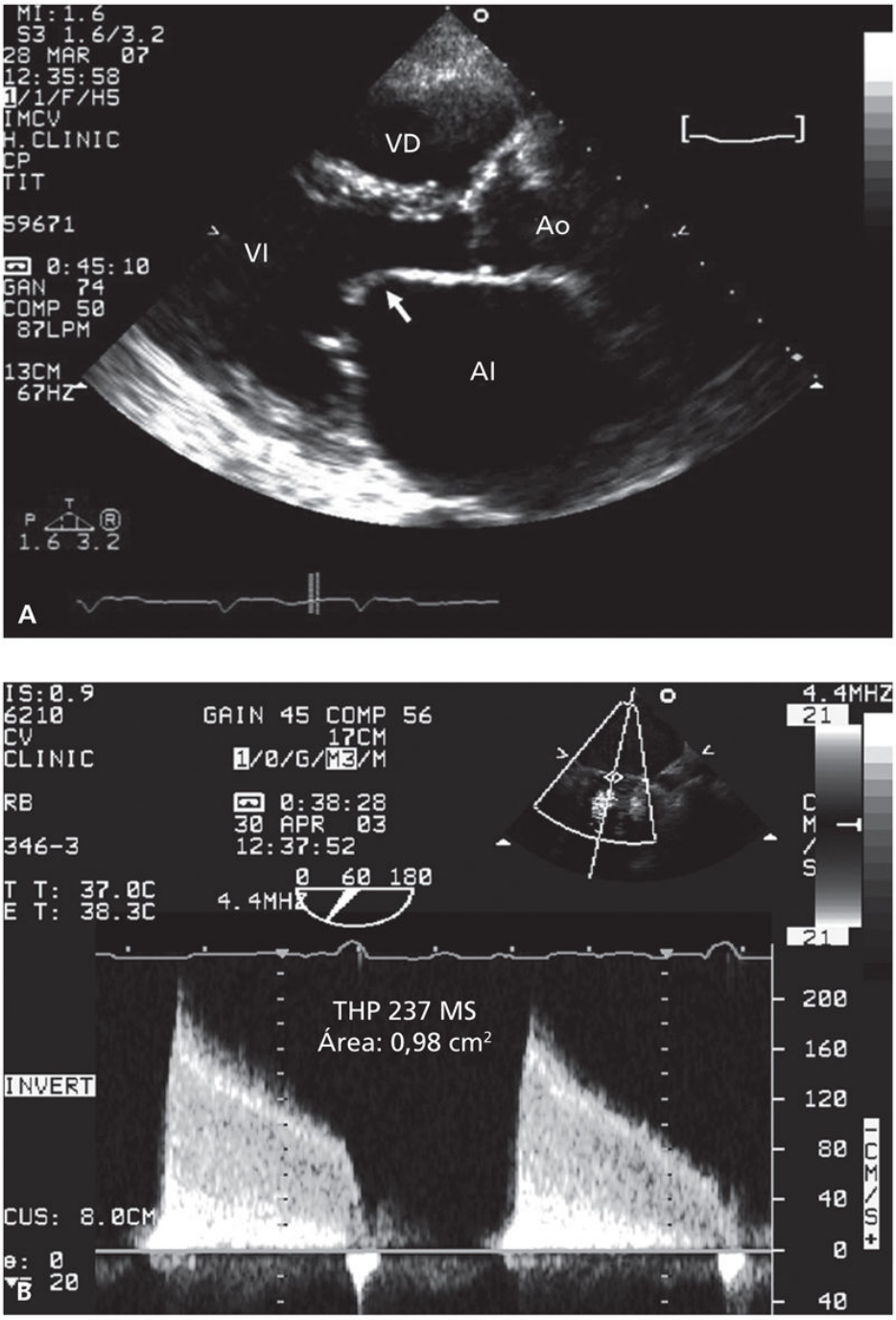


FIGURA 47-1 **A.** Ecocardiografía bidimensional, plano paraesternal longitudinal de una estenosis mitral. Se observa el engrosamiento del borde libre de ambas valvas de la mitral y el arqueamiento en cúpula diastólica de la valva anterior *(flecha),* característico de esta afección. Es también llamativa la dilatación de la aurícula izquierda (AI). **B.** Registro de Doppler continuo de las velocidades del flujo a través de una estenosis mitral desde la posición apical del transductor guiado por la imagen bidimensional *(imagen superior).* Puede apreciarse un aumento de la velocidad diastólica inicial, con

una caída lenta y progresiva, lo que origina una prolongación del tiempo de reducción a la mitad del gradiente de presión calculado a partir de dicha velocidad. Su valor es de 237 ms, lo que corresponde a un área efectiva de 0,98 cm^2. Ao: aorta; VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo.

Estenosis aórtica

La estenosis aórtica tanto congénita como del adulto, al igual que otras causas de obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo, como las estenosis aórticas subvalvulares fijas, se diagnostica con precisión por eco-2D, pero la cuantificación de su importancia se realiza por Doppler. El gradiente transvalvular aislado no permite una correcta evaluación de la intensidad de la estenosis al depender del flujo transvalvular y, al igual que en la estenosis mitral, se debe conocer también el área valvular. Esta se obtiene de la combinación de datos obtenidos del examen eco-2D y de Doppler, por la «ecuación de continuidad», principio que establece que en sístole el volumen de flujo sanguíneo que atraviesa el tracto de salida del ventrículo izquierdo es el mismo que el que atraviesa la válvula aórtica. Así, el producto del área del tracto de salida del ventrículo izquierdo por la velocidad en dicho punto equivale al producto del área valvular aórtica por la velocidad a través de la válvula ($A_1 \times V_1 = A_2 \times V_2$). Los términos de la primera parte de la ecuación pueden determinarse por eco-2D y por Doppler pulsado, y la velocidad a través de la estenosis, por Doppler continuo, por lo que sólo queda por despejar el área valvular. La correlación con los valores obtenidos por cateterismo mediante aplicación de la fórmula de Gorlin es muy buena.

Insuficiencia mitral

Su presencia se diagnostica mediante la técnica de Doppler y particularmente con el Doppler color, mientras que la ecocardiografía modo M y la eco-2D informan sobre las causas y los mecanismos que la provocan, como la afección reumática, la cardiopatía isquémica, las miocardiopatías y la enfermedad degenerativa-mixomatosa. El Doppler color detecta con una sensibilidad y una especificidad próximas al 100% la presencia de insuficiencia mitral por la aparición de un flujo turbulento en

el punto de cierre de la válvula y en el interior de la aurícula izquierda en sístole (fig. 47-2). La valoración del grado de insuficiencia se efectúa básicamente a través de la cuantificación del área de flujo turbulento en el interior de la aurícula izquierda en diversos planos. Este método es sólo semicuantitativo y tiene diversas limitaciones, como la de los chorros excéntricos que se «pegan» a la pared de la aurícula, que tienden a subestimarse, o cuando se trata de valorar regurgitaciones de prótesis en posición mitral por vía transtorácica. Finalmente, con ecocardiografía Doppler puede cuantificarse el tamaño del orificio regurgitante mitral, ya sea por métodos de Doppler cuantitativo (que calcula el volumen latido a nivel de las válvulas mitral y aórtica) o por el del flujo convergente proximal o PISA.

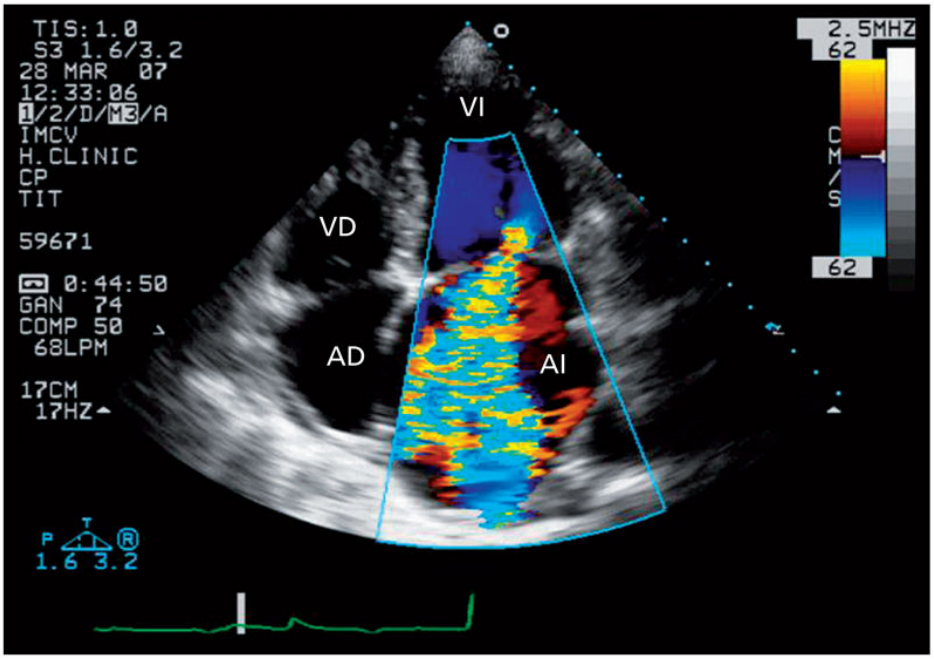


FIGURA 47-2 Imagen de las cuatro cavidades obtenida desde el plano apical con estudio de Doppler color y tomada al final de la sístole en un paciente con insuficiencia mitral. Puede observarse un flujo turbulento (patrón «en mosaico») en el interior de la aurícula izquierda. AD: aurícula derecha; AI: aurícula izquierda; VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo.

Insuficiencia aórtica

La insuficiencia aórtica se detecta por Doppler con la misma sensibilidad que la insuficiencia mitral, al aparecer un flujo diastólico turbulento originado en el punto de cierre de la válvula y en el interior del ventrículo izquierdo. Su grado puede estimarse mediante el ancho del flujo regurgitante y su relación con el tamaño del tracto de salida del ventrículo izquierdo. Proporciona información la eco-2D, que estudia la válvula y confirma si es bicúspide, si existe calcificación, si existen vegetaciones o si hay dilatación de la raíz. El diagnóstico de aneurisma disecante de aorta, difícil por vía transtorácica, ha mejorado notablemente con la técnica transesofágica, que ofrece excelentes imágenes de la aorta en cortes transversales (fig. 47-3) y longitudinales, tanto de la porción ascendente como de la porción descendente de la aorta torácica.

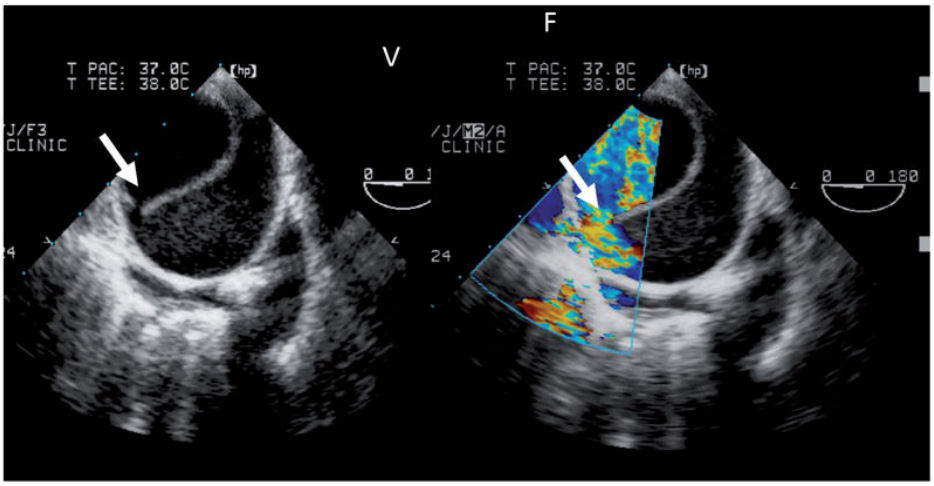


FIGURA 47-3 Ecocardiograma transesofágico de un paciente con aneurisma disecante de aorta en el que se observa un corte transversal de la aorta torácica descendente con la íntima desprendida *(flecha izquierda).* El estudio con Doppler color descubre un punto de entrada en la falsa luz por un flujo turbulento *(flecha derecha)* que comunica la verdadera luz con la falsa luz.

Valvulopatía tricuspídea

La afección tricuspídea se estudia con precisión por ecocardiografía y se utiliza para la valoración de su morfología y función. La presencia de insuficiencia tricúspide leve es muy frecuente en la población normal y más en cualquier otra forma de cardiopatía o hipertensión pulmonar. Esta

elevada prevalencia permite en la mayoría de los pacientes el cálculo por Doppler de la presión sistólica en el ventrículo derecho. Así, en presencia de insuficiencia tricuspídea, la diferencia de presiones que se establece entre el ventrículo derecho y la aurícula derecha en sístole se determina a través de la velocidad del chorro de insuficiencia tricuspídea, mediante la aplicación de la ecuación de Bernoulli. Si se estima la presión de la aurícula derecha (habitualmente, 5-10 mm Hg), es posible conocer la presión sistólica del ventrículo derecho, que, en ausencia de estenosis pulmonar, es la misma que la presión sistólica de la arteria pulmonar.

Prótesis valvulares

El examen ecocardiográfico se utiliza para evaluar la función de las prótesis, permitiendo su seguimiento. En cualquier tipo de prótesis es posible la determinación de los gradientes transprotésicos y de las áreas de apertura efectivas, por los métodos previamente descritos para las válvulas nativas. En las prótesis biológicas es posible estudiar su morfología y su función, que pueden variar con su degeneración, a la vez que aumenta el gradiente transvalvular. De las prótesis mecánicas se puede analizar el movimiento del oclusor mediante modo M y eco-2D, pero sus componentes metálicos originan intensas reverberaciones que dificultan la exploración desde algunas ventanas transtorácicas, al enmascarar la señal en las zonas donde se interponen dichas estructuras metálicas. La exploración transesofágica, al permitir estudiar las prótesis desde la aurícula izquierda, evita la «sombra acústica» que producen a la transmisión del ultrasonido y permite detectar la presencia de regurgitaciones, ya sea por pequeñas fugas periprotésicas o por dehiscencias del anillo de implantación. También puede diagnosticar la trombosis protésica, que es otra causa de disfunción.

La aplicación de la eco-3D complementa el estudio bidimensional y es especialmente útil en la monitorización de intervenciones sobre las válvulas, ya sean percutáneas o quirúrgicas.

Miocardiopatías

El ecocardiograma proporciona datos anatómicos y de función miocárdica, por lo que tiene gran valor en el diagnóstico y el seguimiento de las miocardiopatías.

La miocardiopatía dilatada se caracteriza por dilatación del ventrículo izquierdo, que adopta una forma esférica con paredes de grosor normal y contractilidad difusamente reducida. En casos avanzados pueden aparecer signos de bajo gasto cardíaco, como escasa apertura de las sigmoideas aórticas.

La miocardiopatía hipertrófica se caracteriza por un aumento del grosor de las paredes del ventrículo izquierdo, que puede ser localizado o difuso, con su cavidad de tamaño normal o reducido y con parámetros de función sistólica normales o aumentados (fig. 47-4). La existencia de una obstrucción dinámica intraventricular se identifica por la aparición de un movimiento anómalo en dirección anterior de la válvula mitral, que se desplaza hacia el tabique en sístole, conocido como *movimiento sistólico anterior.* El gradiente de presión provocado por este movimiento se puede medir con Doppler y ofrece un registro característico con aumento de la velocidad del flujo, que se acelera a medida que avanza la sístole y cuyas variaciones pueden apreciarse con maniobras de provocación como la de Valsalva.

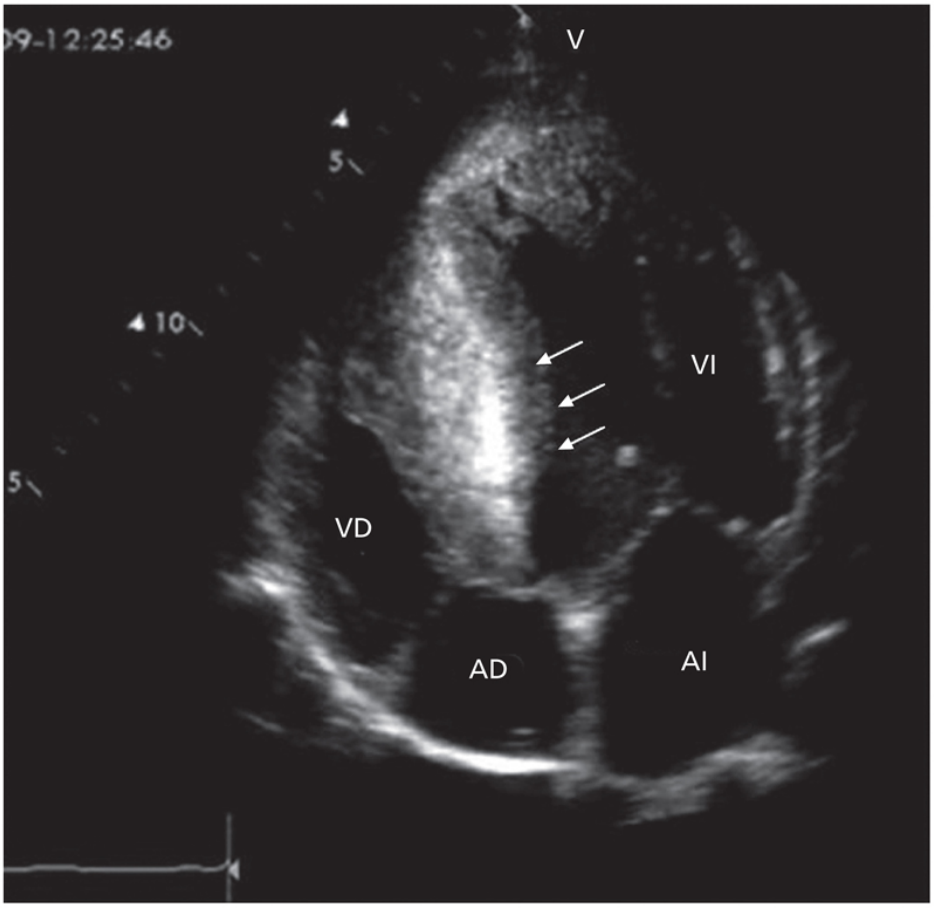


FIGURA 47-4 Miocardiopatía hipertrófica en una ecocardiografía bidimensional desde el plano apical de las cuatro cavidades. Destaca la importante hipertrofia del ventrículo izquierdo (VI), al que afecta de manera asimétrica, con predominio en el *septum* interventricular *(flechas).* AD: aurícula derecha; AI: aurícula izquierda; VD: ventrículo derecho.

La miocardiopatía restrictiva, más infrecuente que las anteriores, se caracteriza por un ventrículo izquierdo de tamaño y de motilidad normales y un grosor por lo general aumentado, con un movimiento del tabique que se desplaza bruscamente al inicio de la diástole y dibuja una hendidura similar a la que se puede observar en la constricción pericárdica.

Cardiopatía isquémica

La oclusión de una arteria coronaria se sigue del cese inmediato de la contracción en la zona de miocardio irrigada por dicha arteria. En esta observación se basa la utilización de las anomalías de la motilidad segmentaria analizadas por ecocardiografía como un marcador temprano y

sensible de la isquemia miocárdica, tanto en el infarto de miocardio como en los episodios de isquemia transitoria provocada por el ejercicio o por fármacos en la técnica de eco de estrés. Así, las dos características que definen la isquemia miocárdica son: la disminución de la amplitud y de la velocidad de excursión del endocardio y la pérdida del engrosamiento sistólico, que pueden analizarse con gran precisión por modo M y con mayor resolución espacial mediante eco-2D. Estudios realizados en pacientes con infarto agudo de miocardio han demostrado que los pacientes con menos alteraciones de la motilidad analizada por eco-2D tienen mejor pronóstico, tanto en la fase precoz como durante el seguimiento.

La ecocardiografía combinada con la técnica de Doppler desempeña un papel esencial en el diagnóstico de las complicaciones mecánicas del infarto de miocardio. La principal de ellas es la rotura miocárdica, ya sea de la pared libre, del tabique interventricular o del músculo papilar. Pero también es útil en la detección de aneurismas o de seudoaneurismas ventriculares, así como de trombos intraventriculares desarrollados sobre zonas acinéticas del miocardio ventricular, que requieren tratamiento anticoagulante para reducir el riesgo de embolias. Los trombos intraventriculares están presentes en el 25%-30% de los infartos anteriores y se diagnostican al observar una masa densa adherida al endocardio de zonas acinéticas, habitualmente desde los planos apicales (fig. 47-5).

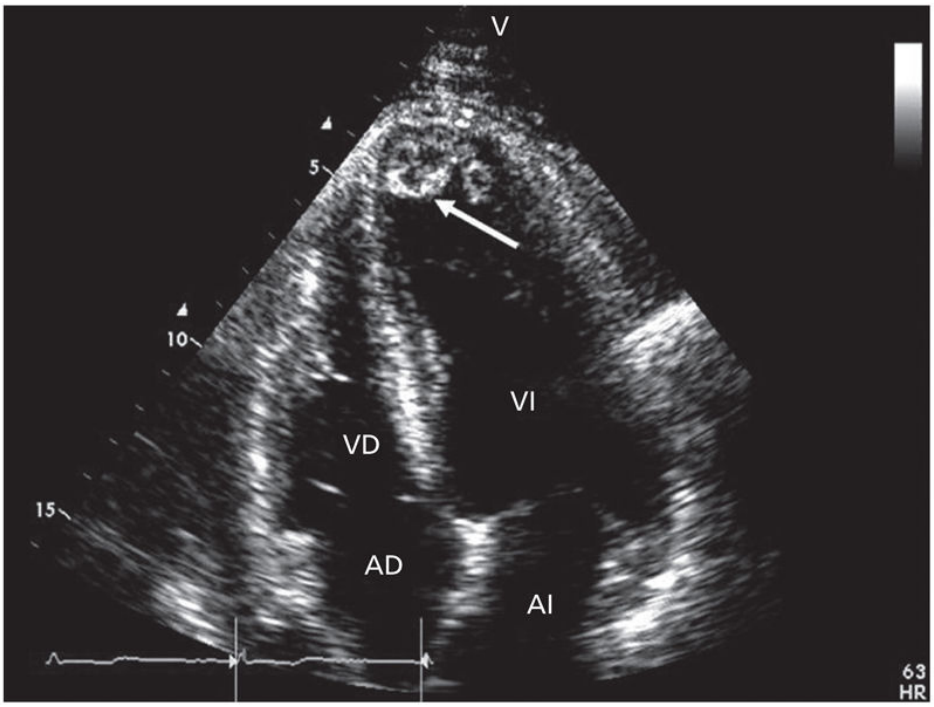


FIGURA 47-5 Gran trombo *(flecha)* adherido al ápex del ventrículo izquierdo (VI) de un paciente con infarto de miocardio de localización anterior, visto por ecocardiografía bidimensional desde un plano apical de las cuatro cavidades. AD: aurícula derecha; AI: aurícula izquierda; VD: ventrículo derecho.

Ecocardiografía de estrés

La prueba de esfuerzo sobre cinta sin fin o sobre bicicleta ergométrica es un procedimiento habitualmente utilizado para provocar un aumento de la demanda miocárdica y detectar mediante ECG la isquemia que no se manifiesta en reposo. Sin embargo, el ECG tiene limitaciones que reducen su aplicación, como son: bloqueo de la rama izquierda del haz de His, hipertrofia ventricular izquierda, síndrome de preexcitación, infarto previo y alteraciones de la repolarización. Además, la edad cada vez mayor de la población que padece cardiopatía isquémica conlleva una dificultad también creciente en realizar esfuerzo físico por limitaciones articulares o vasculares. Por dicho motivo, se han añadido al ECG técnicas de imagen que aportan sensibilidad y especificidad al ECG convencional. La provocación de isquemia o el aumento de la demanda miocárdica puede realizarse mediante ejercicio físico o, si este no es posible, mediante administración de fármacos como dobutamina o dipiridamol. El estudio

ecocardiográfico de los ventrículos en reposo y durante la provocación permite observar la aparición de disminución de su contracción en caso de existir isquemia y su recuperación cuando esta cede. Además, el ecocardiograma de ejercicio puede utilizarse para evaluar el impacto hemodinámico de algunas enfermedades valvulares, especialmente en aquellos pacientes con disfunciones valvulares importantes que refieren pocos síntomas. Finalmente, el ecocardiograma de estrés farmacológico con dobutamina permite estudiar la reserva contráctil en pacientes con disfunción ventricular y, concretamente en aquellos con enfermedad coronaria, la viabilidad miocárdica.

Enfermedades del pericardio

La ecocardiografía es la técnica más útil en la detección de derrame pericárdico. La eco-2D informa de su distribución en el saco pericárdico y de su cuantía y permite la distinción con el derrame pleural, a la vez que es de utilidad en la valoración de su impacto hemodinámico. Permite confirmar la sospecha clínica de taponamiento, siendo el signo ecocardiográfico más específico el colapso diastólico mantenido del ventrículo derecho. Aun así, este puede no estar presente en casos de derrame localizado por adherencias, como ocurre en el postoperatorio de las intervenciones quirúrgicas sobre el corazón.

El diagnóstico de constricción pericárdica puede apoyarse en el hallazgo de un brusco movimiento hacia delante del tabique interventricular al inicio de la diástole, seguido de un breve movimiento hacia atrás (hendidura protodiastólica) registrado por modo M y visible también en la eco-2D. Como ya se ha mencionado, este signo también puede apreciarse en la restricción miocárdica, por lo que no es específico de constricción. El registro de la velocidad del flujo transmitral por Doppler pulsado en la pericarditis constrictiva muestra una onda de llenado muy rápido y de final abrupto que es característica también de la miocardiopatía restrictiva, pero típicamente existen variaciones cíclicas en las ondas de llenado de cavidades derechas e izquierdas con la respiración en el taponamiento y en la constricción que no se aprecian en pacientes con restricción. Finalmente, las velocidades del anillo mitral determinadas por Doppler tisular permiten distinguir la pericarditis constrictiva (velocidades anulares normales o

elevadas) de la miocardiopatía restrictiva (velocidades anulares disminuidas).

Masas cardíacas

La ecocardiografía es también la técnica de primera línea para el diagnóstico de las masas intracavitarias, a la vez que informa sobre su localización, forma, tamaño y movilidad. Las vegetaciones se diagnostican con mucha precisión con la técnica transesofágica, con una sensibilidad y una especificidad superiores al 95%. Además de diagnosticar la lesión anatómica de la endocarditis infecciosa, la ecocardiografía añade información referente a sus complicaciones y extensión perianular. De igual forma, la vía transesofágica permite la observación de zonas no accesibles a la técnica eco-2D, como la orejuela auricular izquierda, aumentando así la capacidad de detectar trombos y otras fuentes embolígenas. De los tumores cardíacos el más frecuente es el mixoma. Puede localizarse en las cuatro cavidades, pero el más frecuente es el de aurícula izquierda. En su mayoría son móviles, y en el examen eco-2D ofrece la espectacular imagen de una masa de gran tamaño, característicamente anclada en el tabique interauricular (fig. 47-6).

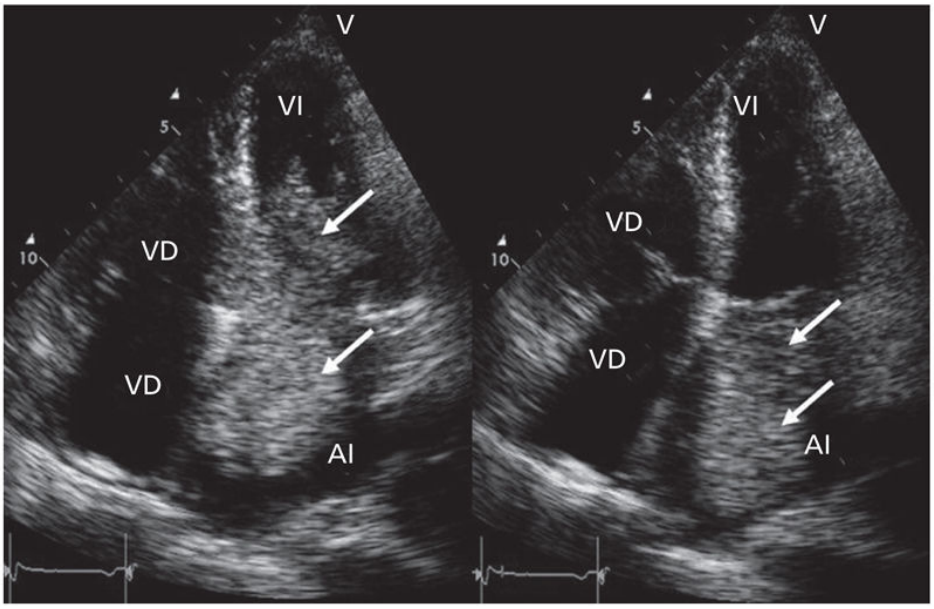


FIGURA 47-6 Imagen apical de las cuatro cavidades de un mixoma de aurícula izquierda (AI) de gran tamaño (6 cm de longitud; *flechas*). Está adherido al *septum* interauricular y se introduce en diástole a través de la válvula mitral en la cavidad ventricular izquierda *(imagen izquierda)* para volver al interior de la AI en sístole *(imagen derecha)*. AD: aurícula derecha; VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo.

Cardiopatías congénitas

La aplicación conjunta de la eco-2D y del Doppler color permite realizar el diagnóstico con elevada sensibilidad y especificidad tanto de los cortocircuitos (fig. 47-7) como de las lesiones obstructivas y de la configuración cardíaca.

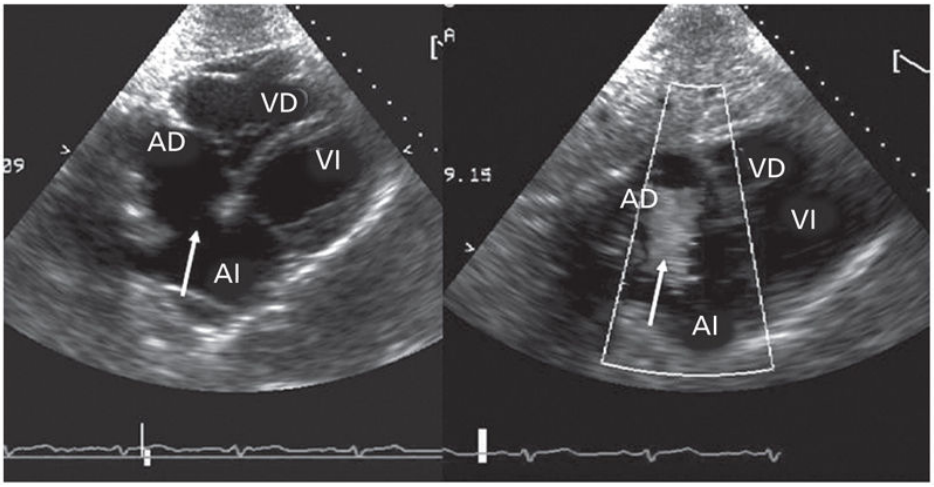


FIGURA 47-7 Ecocardiografía bidimensional desde el plano subcostal de una comunicación interauricular. Puede observarse un amplio defecto del tabique interauricular *(flecha)* que comunica las aurículas izquierda (AI) y derecha (AD) *(imagen izquierda),* con flujo de sangre desde la AI hacia la AD *(imagen derecha)* detectado con Doppler color *(flecha).*

Bibliografía especial

Oh JK, Seward JB, Tajik AJ. The Echo Manual, 4th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2018.

Otto, C. Textbook of Clinical Echocardiography, 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2018.

Zamorano J, Bax J, Knuuti J, Lancellotti P, Badano L, Sechtem U. The ESC Textbook of Cardiovascular Imaging, 2nd ed. Oxford: Oxford University Press; 2015.

Aplicaciones cardíacas de la resonancia magnética y la tomografía computarizada

G. Pons Lladó

La RM y la TC aplicadas al estudio de las enfermedades cardíacas, o cardio-RM (CRM) y cardio-TC (CTC), se hallan ya en la primera línea de las técnicas de diagnóstico por imagen no invasivas en cardiología. Sus ventajas residen en el amplio campo de visión que ofrecen, sin interferencias debidas a otras estructuras, su alta resolución y contraste entre los diferentes tejidos y, como característica única, la capacidad de ofrecer información sobre la composición tisular miocárdica. Una ventaja adicional es el carácter complementario de ambas, ya que el campo en que la CRM es menos resolutiva, como es la angiografía coronaria no invasiva, es precisamente el punto fuerte de la CTC. Así, con la incorporación de estas técnicas es posible mejorar la eficiencia de los procesos diagnósticos en cardiología.

Cardiorresonancia magnética

La CRM ofrece una amplia variedad de secuencias de aplicación en estudios cardíacos (cuadro 47-1), con las que es posible diseñar exámenes adecuados para la exploración de cualquier tipo de cardiopatía.

Cuadro 47-1 Secuencias de RM de aplicación en estudios cardíacos

Estáticas

Morfológicas («sangre oscura») T1, T2
De caracterización tisular (mapas T1, T2 y T2*)
De contraste (realce tardío miocárdico)

3D de alta resolución (angio-RM coronaria)

Dinámicas

Función (cine-RM) («sangre brillante»)
De flujo (mapa de velocidades)
De perfusión (primer paso de contraste)
Angio-RM de contraste (grandes vasos)

Secuencias estáticas

Proporcionan imágenes estáticas (en una única fase del ciclo cardíaco) con una alta resolución y un nítido contraste entre las diferentes estructuras, lo cual constituye la base del análisis morfológico por CRM. Además, estas secuencias pueden potenciarse en diferentes tiempos del proceso de formación de la señal de resonancia magnética (T1, T2, T2*), que son característicos de cada tejido, ofreciendo así información cualitativa sobre la composición tisular (presencia de tejido adiposo, edema, infiltración miocárdica). La introducción de secuencias de mapeo de estos parámetros permite, además, una estimación cuantitativa de los valores miocárdicos de los mismos, lo que supone mayor exactitud diagnóstica, posibilidad de gradación de cada proceso y alta fiabilidad en su seguimiento. La administración de contraste paramagnético (gadolinio) y la posterior aplicación de secuencias diseñadas para realzar su presencia en las estructuras cardíacas han supuesto la aportación de mayor impacto de la CRM. El gadolinio permite detectar necrosis o fibrosis cicatricial miocárdica debido a su diferente cinética. En el miocardio sano, se lava a los 10 min, y en el miocardio necrosado, cicatricial o con un proceso de sustitución fibrosa no isquémica, persiste transcurrido ese tiempo, lo que hace que se vean realzados los segmentos miocárdicos afectos, por contraposición con aquellos sanos. El avance tecnológico que ha permitido disponer de secuencias de alta resolución, con capacidad de reconstrucción en 3D, hace factible el estudio anatómico de las arterias coronarias, con una estrategia de adquisición y de análisis similar a la de la CTC, pero con resultados por el momento no comparables.

Secuencias dinámicas

Estas secuencias adquieren imágenes en múltiples fases del ciclo cardíaco y ofrecen información funcional, bien sobre dinámica contráctil ventricular, bien sobre cuantificación de flujos. Reconstruidas dichas imágenes en forma de asa continua, se pueden reproducir en formato de cine, lo que permite su análisis cualitativo y cuantitativo. Asimismo, con las secuencias de perfusión es posible obtener series de imágenes durante la administración de contraste, analizando el primer paso del mismo por el miocardio ventricular izquierdo, que se puede llevar a cabo bajo el efecto de un agente de estrés farmacológico, para el estudio de isquemia regional inducible. Finalmente, las secuencias de angio-RM de contraste permiten obtener una angiografía selectiva de los grandes vasos, con posibilidad de reconstrucción 3D.

Indicaciones de la cardiorresonancia magnética

A continuación, se detallan aquellas situaciones clínicas en que existe acuerdo, en las guías de práctica clínica, en considerar a la técnica como recomendable.

Cardiopatía isquémica

Los recursos de los que dispone el clínico para el enfoque diagnóstico de la cardiopatía isquémica son variados, todos ellos de probada utilidad y con indicaciones bien sustentadas en las guías. Hay que considerar, no obstante, la información integral que ofrece la CRM cuando se aprovechan todos sus recursos, en cuanto a función ventricular, global y regional, presencia y cuantificación de necrosis, detección de isquemia inducible y análisis de viabilidad miocárdica (fig. 47-8). Este último aspecto constituye una de las aportaciones más útiles de la CRM y se basa en la combinación de estudios de función y de contraste tardío, al detectar regiones miocárdicas disfuncionantes en las secuencias de cine-RM, en las que el examen de contraste tardío muestra, o bien ausencia de necrosis, o bien que esta se halla limitada a la región subendocárdica (fig. 47-9), habiéndose demostrado que tales áreas son potencialmente recuperables («viables») tras revascularización.

FIGURA 47-8 Secuencia dinámica de cine-RM en diástole y en sístole, objetivando en la imagen sistólica de izquierda a derecha: imagen diastólica; imagen sistólica, en la que se observa hipocinesia segmentaria en la región inferolateral *(flecha)*; contraste tardío, en el que se objetiva la ausencia de necrosis; perfusión basal; secuencia de primer paso de contraste en el que se manifiesta un defecto de perfusión *(flecha)* en el subendocárdio, limitado en reposo pero que se convierte en transmural y extenso durante estrés farmacológico (adenosina), indicando isquemia inducible significativa de la región. El conjunto de datos del estudio define un cuadro de hibernación miocárdica del territorio afecto.

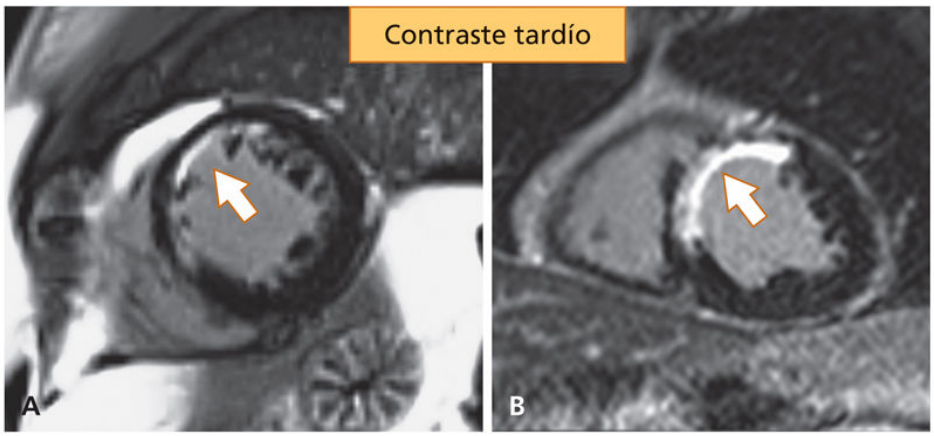


FIGURA 47-9 Secuencias de contraste tardío en dos pacientes con infarto crónico anteroseptal *(flechas).* En **A** se detecta una necrosis subendocárdica, con extensión < 50% del grosor de pared, siendo por tanto el segmento potencialmente viable, mientras que en **B** el infarto es transmural, sin evidencia de miocardio residual viable en el territorio afecto.

Las indicaciones de CRM en cardiopatía isquémica pueden resumirse en tres situaciones clínicas concretas: 1) estudio de isquemia inducible en pacientes sintomáticos con riesgo pretest de enfermedad coronaria al menos intermedio; 2) estudio de pacientes con disfunción ventricular de origen isquémico a efectos de detección de presencia y extensión de necrosis, isquemia y potencial de viabilidad, y 3) estudio tras síndrome coronario

agudo al objeto de realizar: a) diagnóstico diferencial si procede, lo que suele plantearse en la miocarditis aguda o el síndrome de *takotsubo;* b) estatificación pronóstica en cuanto a tamaño de infarto y función ventricular, y c) detección de isquemia residual.

Miocardiopatías e insuficiencia cardíaca

Las enfermedades del miocardio y su frecuente expresión clínica en forma del cuadro de insuficiencia cardíaca son, tras la cardiopatía isquémica, la segunda causa más frecuente de indicación de un estudio de CRM. Contribuye a ello la aportación de la técnica, no tan sólo en cuanto a su exactitud en el estudio morfológico y funcional ventricular, sino en la posibilidad de caracterización tisular miocárdica que ofrece. Efectivamente, la aplicación de secuencias de mapa T1, T2 y T2*, y, especialmente, las de contraste tardío, permiten una verdadera aproximación a la composición histológica del tejido miocárdico. Tal información tiene utilidad diagnóstica, por un lado, al detectar patrones específicos de edema tisular (fig. 47-10) o de infiltración miocárdica (fig. 47-11), sea esta amiloidea, por sobrecarga férrica o glucolipídica, y, por otro, es también útil como herramienta de estratificación pronóstica al identificar la presencia y el grado de fibrosis intramural miocárdica, tanto focal como difusa. En particular, la detección de patrones de realce tardío extenso, con distribución subepicárdica circular del ventrículo izquierdo y afectación también del miocardio ventricular derecho, constituye un elemento de pronóstico adverso en la miocardiopatía dilatada y, en particular, en la forma arritmogénica (fig. 47-12).

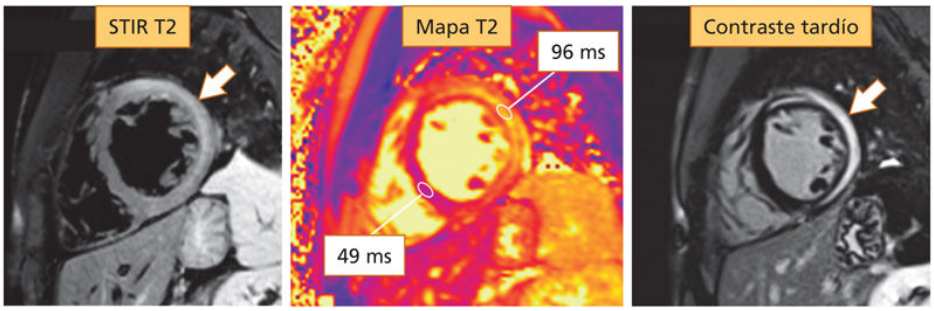


FIGURA 47-10 Estudio de un caso de miocarditis aguda por medio de *secuencia de «sangre oscura» STIR T2,* que muestra aumento de señal localizado en pared libre ventricular *(flecha),* indicativo de edema tisular; *secuencia de mapa T2,* que permite determinar la extensión del proceso, así como cuantificar su intensidad (valor miocárdico normal < 53 ms), y *secuencia de contraste tardío,* mostrando la extensión del realce *(flecha),* que traduce la presencia de fibrosis miocárdica inflamatoria con afectación subepicárdica, característica de miocarditis aguda.

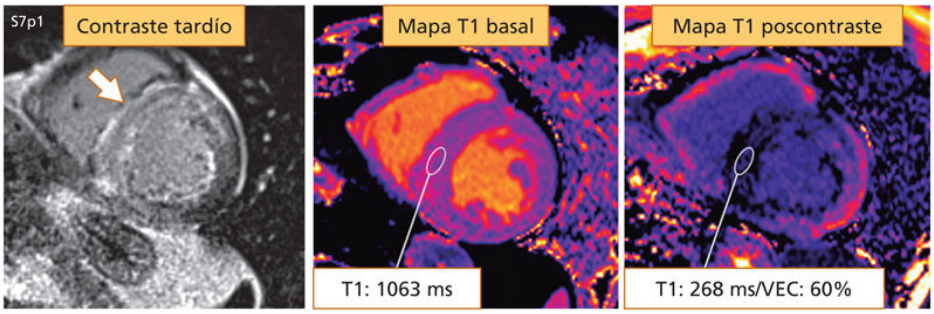


FIGURA 47-11 Estudio de un caso de amiloidosis cardíaca por medio de *secuencia de contraste tardío,* que muestra retención del mismo difusa, aunque con predominio septal *(flecha); secuencia de mapa T1 basal,* que muestra valor del mismo elevado (normal < 1.060 ms), y *secuencia de mapa T1 poscontraste,* que muestra descenso del mismo (normal > 348 ms) y que permite el cálculo de la fracción de volumen extracelular (VEC), en este caso sensiblemente aumentada (valor normal < 30%), traduciendo importante expansión del espacio intersticial debida a la infiltración amiloidea.

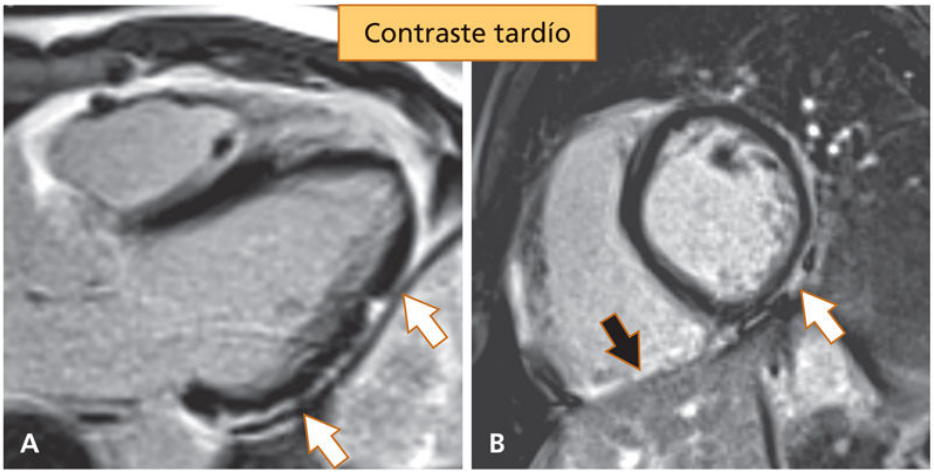


FIGURA 47-12 Secuencias de contraste tardío con imágenes de planos longitudinal y de eje corto en un paciente con miocardiopatía arritmogénica con afectación biventricular: se observa fibrosis subepicárdica de pared libre del ventrículo izquierdo *(***A y B,** *flechas blancas)* y transmural del ventrículo derecho en su cara inferior *(* **B,** *flecha negra).*

En la práctica, en las enfermedades del miocardio se solicita un estudio de CRM al objeto de: 1) determinar con precisión las características morfológicas y funcionales del corazón en casos de sospecha de enfermedad miocárdica; 2) estratificar el pronóstico por medio de la detección de fibrosis miocárdica en casos de miocardiopatía hipertrófica o dilatada, y 3) detectar procesos específicos, como la miocarditis, la forma arritmogénica, o las enfermedades de depósito con infiltración miocárdica.

Enfermedades valvulares

Los recursos de la ecocardiografía Doppler en el estudio de las enfermedades valvulares superan, en su conjunto, a los de la CRM. Por ello, la técnica se considera como secundaria, por lo que se utiliza sólo en aquellos casos en que exista limitación —o datos contradictorios— en el estudio ultrasónico. La aportación de la CRM reside principalmente en la determinación del volumen regurgitante de una lesión valvular por medio de secuencias de flujo, especialmente fiable en el caso de la insuficiencia de las válvulas sigmoideas.

Enfermedades adquiridas de la aorta

En este apartado, la CRM sí es decididamente ventajosa con respecto a las demás técnicas. Pese a ello, en el caso del diagnóstico de síndrome aórtico agudo no se utiliza con frecuencia por razones de estrategia. Sí es la técnica de elección, en cambio, en el seguimiento de la patología crónica, especialmente en los controles periódicos de casos con dilatación aneurismática de aorta. En estos pacientes, la CRM permite evitar la irradiación e incluso la administración de contraste, dada la disponibilidad actual de secuencias 3D de angio-RM sin contraste.

Enfermedades del pericardio, masas y tumores cardíacos

El papel de la CRM es de primer orden en el estudio del pericardio, y existe acuerdo en que la técnica está indicada en: 1) los casos de pericarditis aguda de curso atípico, complicada o recurrente; 2) el derrame pericárdico complejo o localizado, y 3) la pericarditis constrictiva. En todas estas situaciones, los recursos de la CRM en cuanto a análisis morfológico, cuantificación del derrame y determinación de proceso inflamatorio activo pericárdico son de inestimable ayuda en el proceso diagnóstico (fig. 47-13). En el caso de las masas y tumores cardíacos, la CRM se halla indicada sistemáticamente, dado su potencial para la localización del proceso, su extensión y la caracterización de los componentes de la lesión.

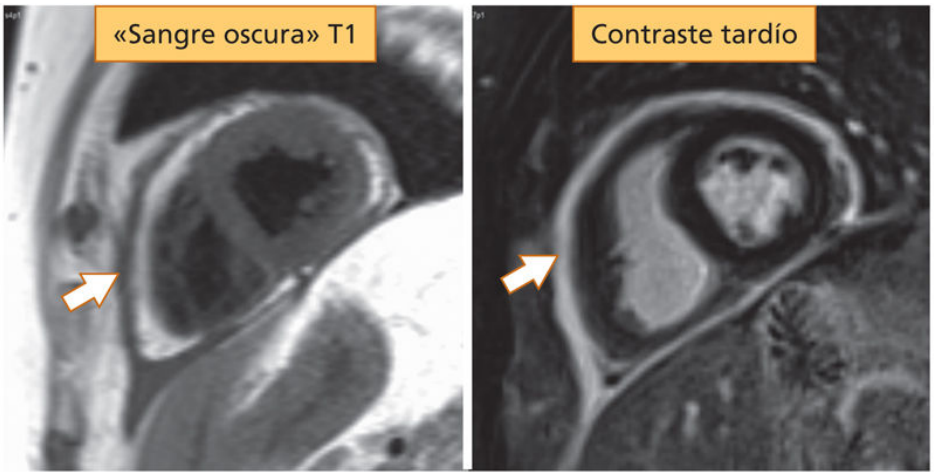


FIGURA 47-13 Estudio del caso de un paciente con constricción pericárdica: la *secuencia de «sangre oscura» T1* muestra aumento del grosor del pericardio *(flecha),* mientras que la *secuencia de contraste tardío* indica realce difuso del mismo *(flecha),* indicando la presencia de proceso inflamatorio pericárdico activo.

Cardiopatías congénitas

Las enfermedades congénitas del corazón y los grandes vasos forman capítulo aparte en cuanto al papel de la CRM, que es hoy en día técnica de primer orden, al combinar secuencias para estudios morfológico, de función, de flujo y angiográfico, con lo cual la información diagnóstica sobre prácticamente cualquier tipo de malformación congénita puede ser muy completa, complementando idealmente a la ecocardiografía en los centros especializados. Aunque dichos centros suelen tener a su cargo los procesos de diagnóstico y seguimiento de los pacientes, existen situaciones en que un centro de CRM no especializado en cardiología infantil puede recibir solicitudes por sospecha o confirmación de anomalía congénita en un paciente adulto: 1) origen anómalo de arterias coronarias; 2) coartación de aorta, y 3) cortocircuito izquierda-derecha.

Cardiotomografía computarizada

La CTC se ha desarrollado a partir de la introducción de la TC con múltiples detectores (TCMD), dada su demostrada capacidad de ofrecer imágenes de la pared y la luz de los vasos coronarios con una adecuada calidad para el diagnóstico de la presencia, extensión y gravedad de la

enfermedad arterial coronaria. El avance tecnológico ha sido muy rápido en este campo, disponiéndose actualmente de equipos capaces de adquirir un volumen 3D compuesto por una serie de cortes tomográficos axiales de muy pequeño grosor (0,5 mm) en número suficiente como para cubrir toda la extensión de la región cardíaca y de los grandes vasos, con un intervalo de tiempo de pocos segundos. Sobre dicho volumen 3D es posible realizar posteriormente reconstrucciones a voluntad para examinar en detalle los vasos coronarios. El inconveniente de la TCMD es la emisión de radiación que absorbe el paciente durante su práctica, aunque en los equipos más recientes esta se ha reducido sensiblemente, por lo que se puede decir que actualmente es inferior la irradiación de un estudio de TCMD cardíaca que la de una angiografía coronaria diagnóstica convencional.

Detección y cuantificación de calcio arterial coronario

Se trata de una aplicación de sencilla realización, ya que no precisa inyección de contraste y supone una baja dosis de radiación. Proporciona imágenes en las que, gracias a la distintiva alta atenuación de los rayos X por parte del calcio, es posible detectar de forma sensible su presencia en el trayecto de los vasos arteriales coronarios. Además, y gracias a un sistema de cuantificación dependiente del número, el volumen y la densidad de las calcificaciones, es posible determinar el denominado *score de Agatston*, que representa una forma de graduación de la carga aterosclerótica arterial coronaria, sabido que la presencia de calcio es indicativa de una lesión vascular de dicha naturaleza.

Angiografía coronaria no invasiva

Se trata de la aportación más destacada de la CTC, si bien requiere la administración de contraste yodado a efectos de permitir la visualización de la luz vascular, e implica una emisión de radiación mayor a la del estudio de calcio, pero totalmente asumible en los equipos más modernos. La información que proporciona, no obstante, es única, ya que permite, de forma no invasiva, un análisis completo de la luz de las arterias coronarias, de su pared y de la presencia y características de las lesiones ateroscleróticas (fig. 47-14). Los estudios de comparación con la angiografía coronaria convencional han demostrado un adecuado valor

diagnóstico de la CTC en la detección de lesiones coronarias significativas, destacando, en el orden práctico, dos aspectos: la alta fiabilidad de un estudio normal para excluir enfermedad coronaria y la alta sensibilidad para la detección de lesiones coronarias ciertamente graves.

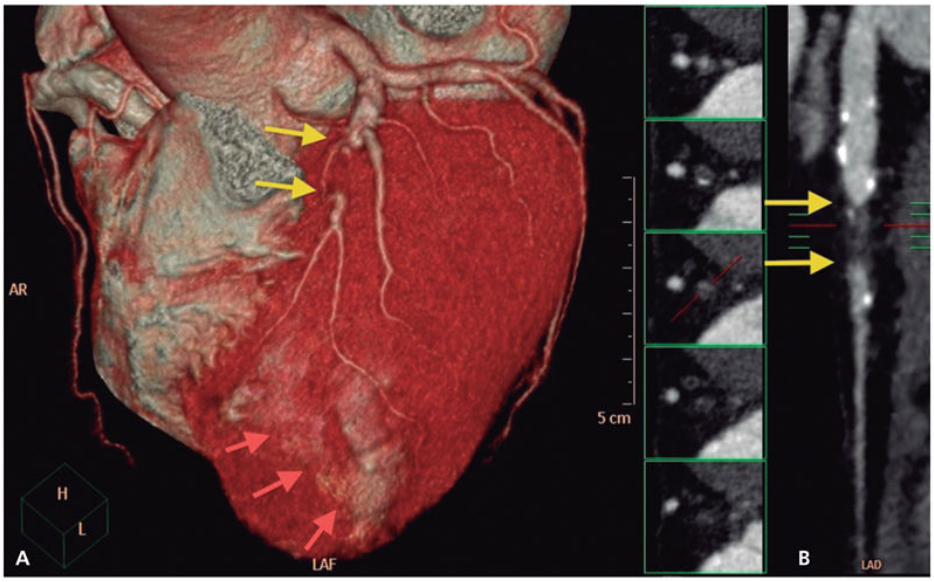


FIGURA 47-14 Estudio de angiografía coronaria no invasiva por CTC. Se presenta una imagen de la reconstrucción tridimensional **(A)** que muestra una lesión oclusiva *(flechas amarillas)* de la arteria descendente anterior media, así como un área de irregularidad, protrusión y cambio de densidad de la pared miocárdica en la región anteroapical *(flechas rojas),* debida a infarto previo. La reconstrucción multiplanar **(B)** permite definir con exactitud la localización y la extensión de la lesión coronaria oclusiva *(flechas amarillas),* así como su composición fibroadiposa, no calcificada, dada la baja densidad de la señal del material oclusivo.

Indicaciones de la cardiotomografía computarizada

Determinación de riesgo coronario en individuos asintomáticos

Si bien el perfil de riesgo de individuos asintomáticos se establece por medio de las tablas de factores de riesgo, se ha demostrado que la consideración del *score* de calcio determinado por CTC permite refinar notablemente el perfil individual, lo que es particularmente útil en individuos de riesgo intermedio, caso en que puede además guiar el

tratamiento con hipolipemiantes y/o salicilatos. No hay, en cambio, indicación establecida en la actualidad para un estudio de angiografía coronaria no invasiva en individuos asintomáticos, si bien las guías de práctica clínica la consideran como una opción en la estratificación de riesgo en el grupo de alto riesgo.

Diagnóstico de enfermedad arterial coronaria

La necesidad de confirmar o descartar la presencia de enfermedad obstructiva coronaria se presenta con frecuencia en pacientes cuyos síntomas clínicos y datos de exploraciones básicas no resultan concluyentes. Es en esta situación donde la angiografía coronaria no invasiva por CTC encuentra su indicación más definida, sea en el paciente con cuadro agudo, sea en la sospecha de angina estable. La técnica se considera apropiada en aquellos casos con riesgo intermedio de enfermedad arterial coronaria, incluso como alternativa a la ergometría convencional o a cualquiera de los otros métodos de detección de isquemia. Todas las guías hacen énfasis, no obstante, en la importancia de la disponibilidad de equipamiento adecuado para su práctica y, especialmente, en la experiencia del equipo humano a cargo de la exploración. De forma más particular, la técnica se halla indicada en el estudio de la permeabilidad de injertos aortocoronarios en pacientes con reaparición de clínica de dolor torácico, así como en aquellos que van a ser sometidos a cirugía cardíaca no coronaria y que requieren descartar coexistencia de enfermedad coronaria en el estudio preoperatorio, pudiendo en estos casos sustituir ventajosamente al cateterismo invasivo convencional.

Estudios de soporte al intervencionismo percutáneo

La excelente resolución morfológica de la CTC hace que sea hoy día una exploración requerida para la planificación de los distintos procedimientos de intervencionismo percutáneo en cardiopatías estructurales, como es la implantación de válvula aórtica percutánea, de clip mitral o de dispositivos oclusores de dehiscencias periprotésicas (fig. 47-15).

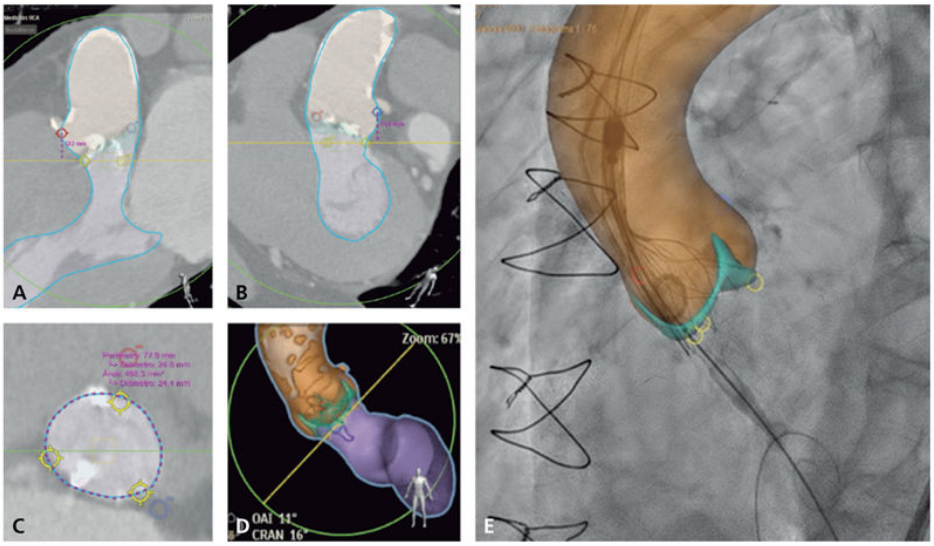


FIGURA 47-15 Utilidad de la CTC en la planificación y guía de un procedimiento de implante de prótesis aórtica percutánea (TAVI). **A-D.** Se muestran diversas reconstrucciones orientadas a determinar la idoneidad de la raíz aórtica y las medidas del anillo valvular para escoger el tamaño de la prótesis, así como la proyección fluoroscópica óptima para el implante de la prótesis **(D),** con el objetivo de minimizar la administración de contraste y la duración del procedimiento. Es posible también la fusión de imagen TC-fluoroscopia con programas específicos (HeartNavigator®, Philips) para monitorizar el implante de TAVI, como se muestra en **E**.

Bibliografía especial

Becker MAJ, Cornel JH, van de Ven PM, van Rossum AC, Allaart CP, Germans T. The Prognostic Value of Late Gadolinium-Enhanced Cardiac Magnetic Resonance Imaging in Nonischemic Dilated Cardiomyopathy. A Review and Meta-Analysis. J Am Coll Cardiol Img 2018;11(9):1274-84.

Motwani M, Swoboda PP, Plein S, Greenwood JP. Role of cardiovascular magnetic resonance in the management of patients with stable coronary artery disease. Heart 2018;104(11):888-94.

Newby DE, Adamson PD, Berry C, Boon NA, Dweck MR; SCOT-HEART Investigators. Coronary CT Angiography and 5-Year Risk of Myocardial Infarction. N Engl J Med 2018;379(10):924-33.

Pons-Lladó G, ed. Protocols for Cardiac MR and CT. Switzerland: Springer International Publishing; 2016.

Puntmann VO, Peker E, Chandrashekhar Y, Nagel E. T1 Mapping in Characterizing Myocardial Disease. A Comprehensive Review. Circ Res 2016; 119(2):277-99.

Cardiología nuclear

M.ª Á. Muxí Pradas

La medicina nuclear es una especialidad médica que obtiene imágenes diagnósticas o trata distintas patologías tras la inyección de un trazador radiactivo o radiotrazador específico para el órgano o sistema que se ha de estudiar o tratar. El radiotrazador está compuesto en su mayoría por una sustancia con propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas adecuadas para el proceso fisiopatológico que queremos estudiar y por un isótopo radiactivo, que es el que nos posibilita la obtención de imágenes. Dado que prácticamente cualquier sustancia, receptor o diana, a nivel tisular o molecular, se puede unir a un isótopo para estudiar posteriormente su comportamiento en un paciente, localizándola y cuantificando su grado de captación, la cardiología nuclear es una técnica de imagen molecular *per se*.

Las exploraciones más habituales en cardiología nuclear se resumen en la tabla 47-1. El proceso fisiopatológico por estudiar determina el radiotrazador que se debe inyectar, mientras que su comportamiento y la energía que emite condicionan el nombre de la prueba. Tras la inyección de un trazador emisor de positrones, se obtiene una tomografía por emisión de positrones o PET (del inglés *positron emission tomography*); tras la inyección de un trazador emisor de fotones γ, se obtiene una gammagrafía o una tomogammagrafía, también llamada *SPECT* (del inglés *single photon emission computed tomography*). Por último, si el trazador inyectado está indicado para el estudio de la perfusión miocárdica, el estudio será una gammagrafía, una SPECT o una PET de perfusión miocárdica. El elemento diferenciador de estas pruebas es que la información que aporta es básicamente funcional. Además, actualmente existe la posibilidad de fusionar nuestras imágenes con las obtenidas mediante técnicas diagnósticas más morfológicas (imagen híbrida), utilizando un único tomógrafo que combina las dos tecnologías o utilizando programas de fusión de imágenes provenientes de dos pruebas independientes.

Tabla 47-1

Exploraciones más habituales en cardiología nuclear

Proceso fisiopatológico	Radiofármaco	Radionúclido	Adquisición
Perfusión miocárdica	Cloruro de talio	^{201}Tl	Tomogammagrafía (SPECT). Habitualmente se realiza sincronizada con el ECG (*gated*-SPECT)
	Isonitrilos (metoxi-isobutil-isonitrilo)	^{99m}Tc	
	Tetrofosmina	^{99m}Tc	
	Amoníaco	^{13}N	PET. Puede realizarse sincronizada con el ECG (*gated*-PET)
	Agua	^{15}O	
	Rubidio-82	^{82}Rb	
Función ventricular	Hematíes	^{99m}Tc	Ventriculografía en equilibrio sincronizada con el ECG. Puede realizarse *gated*-SPECT
	DTPA (ácido dietilentriaminopentaacético) o cualquier compuesto con ^{99m}Tc	^{99m}Tc	Ventriculografía de primer paso
Lesión miocárdica	Pirofosfatos y difosfonatos	^{99m}Tc	Gammagrafía o tomogammagrafía (SPECT)
Metabolismo miocárdico	Ácidos grasos	^{123}I	Tomogammagrafía (SPECT)
	Ácidos grasos (PET)	^{11}C	PET
	Desoxiglucosa (PET)	^{18}F	
Inervación simpática	Metayodobencilguanidina	^{123}I	Gammagrafía o tomogammagrafía (SPECT)

Perfusión miocárdica

La tomogammagrafía miocárdica de perfusión (SPECT de perfusión) se utiliza desde los años ochenta. Su utilidad radica en que identifica correctamente la existencia o no de una cardiopatía isquémica, localizándola y valorando su extensión e intensidad. La PET, además, permite la cuantificación absoluta del flujo coronario, pero su utilización está muy limitada. El protocolo diagnóstico de los estudios de perfusión más habitual compara dos situaciones clínicas: la perfusión en esfuerzo y la perfusión en reposo.

Tomografía con emisores de positrones

La PET de perfusión es el único método que permite la cuantificación de forma directa y no invasiva del flujo coronario en términos absolutos (mL/min por gramo), con una definición precisa del flujo coronario de reserva y del flujo regional. Los radiotrazadores indicados se dividen en: 1) los que difunden libremente, como el agua marcada con ^{15}O (^{15}O –H_2O), y 2) los que son extraídos por el miocardio, como el rubidio-82 (^{82}Rb) o el amonio marcado con ^{13}N (^{13}N-NH_3). El ^{82}Rb es un producto de generador que se puede comprar y utilizar en cualquier servicio de medicina nuclear, pero actualmente no está comercializado. El ^{13}N-NH_3 y el ^{15}O –H_2O son productos de vida media muy corta (su actividad decae a la mitad en 9,96 min y 2,07 min, respectivamente), que sólo pueden ser utilizados en centros que dispongan de un ciclotrón para su síntesis. Debido a la poca disponibilidad de estos trazadores, la PET de perfusión sólo puede realizarse en algunos centros, estando reservada para la investigación o para situaciones clínicas muy seleccionadas.

Tomogammagrafía miocárdica

La SPECT de perfusión es una técnica con unos valores de sensibilidad y especificidad para el diagnóstico o valoración pronóstica de la cardiopatía isquémica de alrededor del 90%. En la actualidad, con los nuevos tomógrafos, la adquisición dura tan sólo unos 5-10 min. Está indicada en pacientes con: 1) discrepancias entre la clínica y la prueba de esfuerzo; 2) prueba de esfuerzo con alteración del ECG basal, no concluyente o no realizable (farmacológica); 3) indicación de intervención quirúrgica de riesgo en los que se necesita descartar la posibilidad de una enfermedad coronaria; 4) cardiopatía isquémica conocida en los que se requiera una valoración pronóstica, y 5) lesiones coronarias en las que interesa conocer su repercusión funcional o cuál es la lesión culpable.

Los trazadores de perfusión actualmente disponibles son: el talio-201 (^{201}Tl) en forma de cloruro, y los isonitrilos o la tetrofosmina marcados con tecnecio-99m (^{99m}Tc).

El ^{201}Tl-cloruro fue el primer trazador radiactivo que se utilizó para el estudio de la perfusión miocárdica. Su comportamiento es muy similar al

del catión potasio, pero su energía de emisión γ es subóptima para la obtención de imágenes de alta calidad, por lo que cada vez se utiliza menos.

Por el contrario, el uso de los radiotrazadores tecneciados supone, además de la mejor calidad de las imágenes obtenidas, ya comentada, una menor dosimetría para el paciente, a pesar de que deban administrarse dos inyecciones, una para el estudio de esfuerzo y otra para el estudio de reposo. Cabe destacar que, al quedar estos trazadores mayoritariamente incorporados al miocito cuando se administra la inyección, si esta se efectúa en el momento del máximo esfuerzo, las imágenes de perfusión, aunque se adquieran horas más tarde, demostrarán cómo era la perfusión en ese momento del máximo esfuerzo.

Estos trazadores son compuestos lipófilos con gran afinidad miocárdica, cuya captación se realiza por difusión a través de la membrana celular, con posterior incorporación mitocondrial, de forma también proporcional al flujo coronario. Su excreción hepatobiliar y su paso a intestino pueden ocasionar la presencia de actividad extracardíaca, que de estar muy próxima al miocardio puede enmascarar defectos de perfusión y dificultarnos el diagnóstico final.

Patrones gammagráficos

Las imágenes obtenidas se presentan comparando el esfuerzo con el reposo, tras una idéntica delineación y reorientación de los dos estudios. Se han adoptado tres planos de cortes (fig. 47-16), determinados por tres ejes: el eje corto (EC), el eje largo horizontal (ELH) y el eje largo vertical (ELV). Existen distintos programas comerciales que facilitan la interpretación y análisis de las imágenes, de forma sencilla, fiable y totalmente automática, a partir de la formación de una imagen bidimensional o tridimensional, que resume toda la información obtenida en los cortes. La imagen bidimensional o mapa polar se forma, principalmente, a partir de los cortes de EC y permite la cuantificación automática de los defectos de perfusión (fig. 47-17 C).

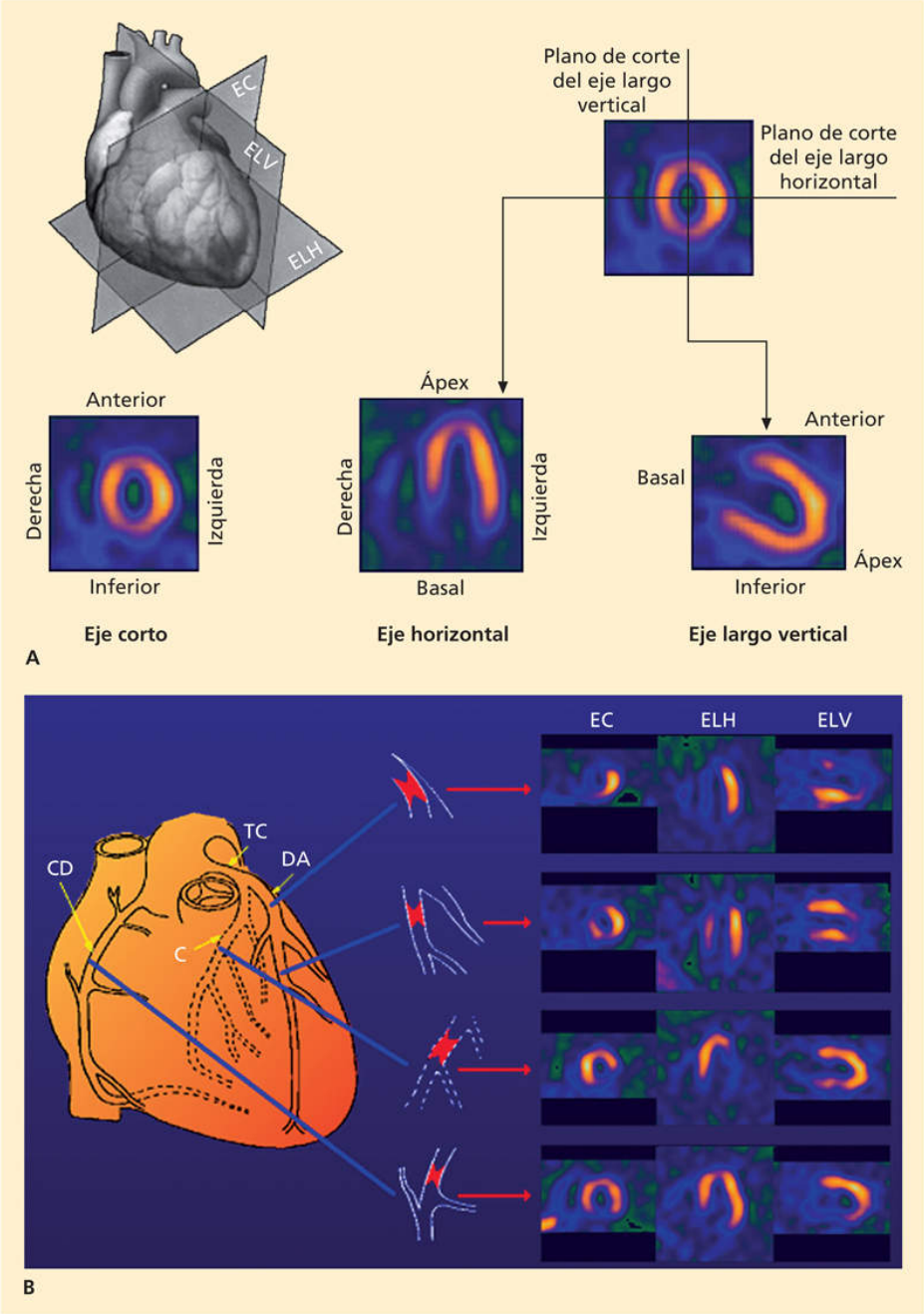


FIGURA 47-16 Tomogammagrafía (SPECT) miocárdica de perfusión. **A.** Esquema de la reorientación espacial de los ejes del corazón al realizar la reconstrucción. **B.** Localización de los defectos de perfusión obtenidos al inyectar el radiotrazador durante la oclusión de las principales arterias coronarias con un balón de angioplastia. *De arriba abajo:* arteria descendente anterior (DA) proximal, DA media (por debajo de la primera septal), arteria circunfleja (C) proximal y arteria coronaria derecha (CD). EC: eje corto; ELH: eje largo horizontal; ELV: eje largo vertical; TC: tronco

común. (Por cortesía del Dr. J. Candell, Servicio de Cardiología, Hospital Vall d'Hebron.)

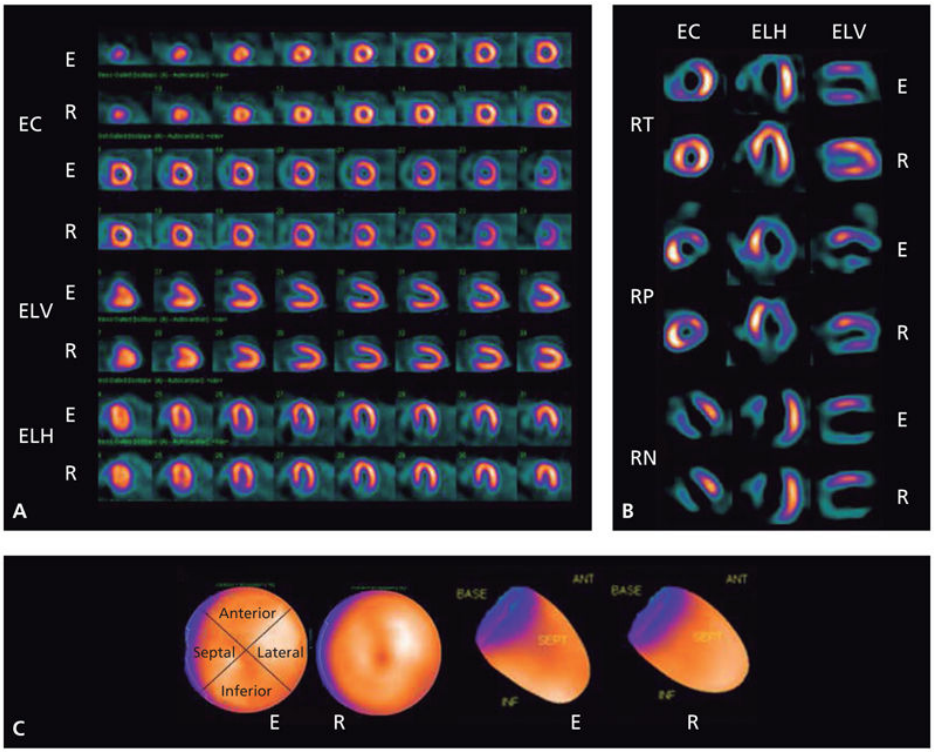


FIGURA 47-17 Tomogammagrafía (SPECT) miocárdica de perfusión en esfuerzo (E) y reposo (R). **A.** Patrón normal: distribución del radiotrazador homogénea. **B.** Patrones patológicos. En la *parte superior,* defecto anteroseptal y apical postesfuerzo con reversibilidad total (RT) en reposo, sugestivo de isquemia. En el *centro,* defecto inferolateral postesfuerzo con reversibilidad parcial (RP), sugestivo de isquemia grave o de infarto con isquemia. En la *parte inferior,* defecto inferior y apical postesfuerzo con reversibilidad nula (RN), sugestivo de infarto. **C.** Imagen bidimensional o tridimensional, que resume toda la información obtenida en los cortes. EC: eje corto; ELH: eje largo horizontal; ELV: eje largo vertical.

En situación de normalidad se visualiza principalmente el ventrículo izquierdo, dado que es el que tiene mayor grosor miocárdico, y se observa una distribución del radiotrazador homogénea (fig. 47-17 A). Un estudio patológico es aquel en el que se delimitan zonas con menor captación (defectos de perfusión) (fig. 47-17 B). Existen tres patrones patológicos: 1) reversibilidad total (el defecto que se observa en esfuerzo desaparece en las

imágenes de reposo y traduce la existencia de una isquemia miocárdica); 2) reversibilidad parcial (el defecto que se observa en esfuerzo mejora parcialmente en reposo y traduce la existencia de una isquemia más grave o de una isquemia periinfarto), y 3) reversibilidad nula (el defecto es idéntico en esfuerzo y en reposo y traduce la existencia de una necrosis o de una isquemia muy grave). En algunos estudios existen defectos fijos o persistentes, de intensidad leve y que no se asocian con defectos de motilidad, que se consideran secundarios a atenuación y que carecen de significación patológica (fig. 47-18). Estos defectos, mayoritariamente, se localizan en la cara inferior en los hombres (atenuación diafragmática) y en la región anterolateral en las mujeres (atenuación mamaria). En algunos casos, si el estudio de esfuerzo no muestra defectos de perfusión, en las imágenes corregidas o en las no corregidas, puede obviarse el realizar el estudio de reposo.

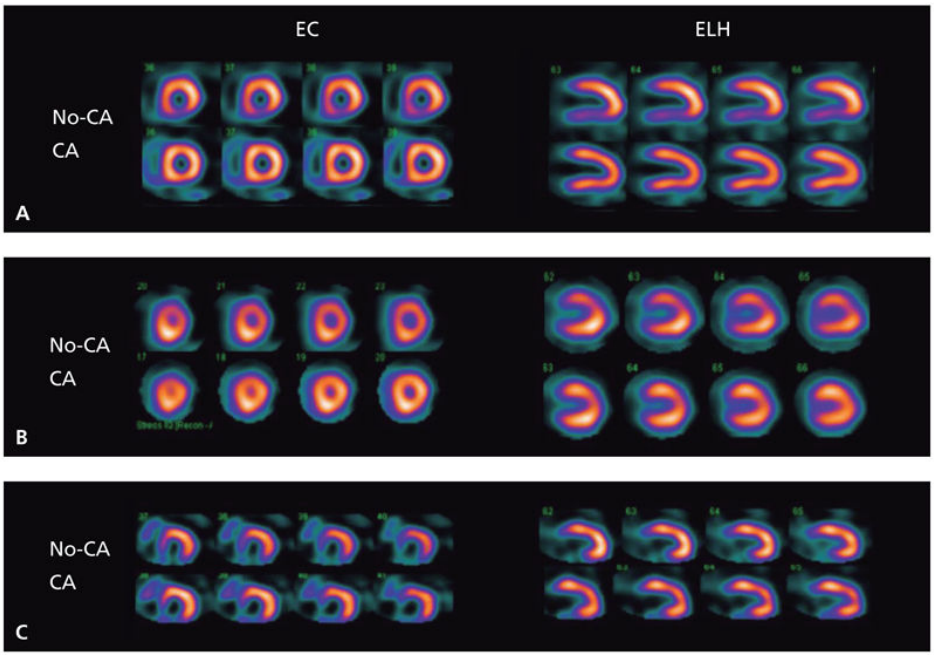


FIGURA 47-18 Tomogammagrafía (SPECT) miocárdica de perfusión en esfuerzo, imágenes no corregidas (No-CA) e imágenes corregidas por atenuación (CA). **A.** Defecto inferior en un varón por atenuación diafragmática que se normaliza en las imágenes corregidas. **B.** Defecto anterolateral en una mujer por atenuación mamaria que se normaliza en las imágenes corregidas. **C.** Defecto inferior en un varón que no se normaliza en las imágenes corregidas. El defecto presentaba una reversibilidad nula en el estudio de reposo y era secundario a un infarto en esta localización. EC: eje corto; ELH: eje largo horizontal.

Cabe destacar que la existencia de un patrón gammagráfico u otro, la intensidad de la isquemia y el tamaño del defecto o su localización son características de la imagen que tienen claras connotaciones pronósticas.

Función ventricular

El parámetro de referencia para el cálculo de la función ventricular es la fracción de eyección (FE) del ventrículo izquierdo o derecho, que representa el porcentaje de sangre que es eyectado en cada latido. Este cálculo requiere, en la mayoría de los casos, de la sincronización entre la adquisición de las imágenes y el trazado electrocardiográfico (estudios sincronizados o estudios *gated*), de forma que se puedan asociar las imágenes a los distintos momentos del ciclo cardíaco. El ciclo cardíaco se

divide en un número concreto de fracciones de tiempo y se adquiere una imagen distinta para cada una de estas fracciones temporales. Este proceso se repite durante muchos ciclos, para finalmente calcularse un ciclo cardíaco promedio, a partir de la suma de las imágenes obtenidas en los distintos ciclos para cada una de las distintas fracciones de tiempo. Su análisis permite valorar el tamaño, la forma y la motilidad de las cavidades cardíacas, así como cuantificar la función ventricular.

Las técnicas que valoran la función ventricular son: la *gated*-SPECT de perfusión miocárdica, la ventriculografía isotópica en equilibrio y la ventriculografía isotópica de primer paso. La correlación de la FE determinada por las distintas técnicas es excelente, si bien el límite inferior de la normalidad difiere, siendo para el ventrículo izquierdo de un 45%-50% para la *gated*-SPECT de perfusión miocárdica, un 50% para la ventriculografía isotópica en equilibrio y un 55% para la ventriculografía isotópica de primer paso.

Gated-SPECT de perfusión miocárdica

La combinación de la adquisición tomográfica (SPECT) con la sincronización con el ECG es la denominada *técnica de gated-SPECT*. Si el trazador utilizado es un trazador de perfusión, tendremos un *gated*-SPECT de perfusión miocárdica (fig. 47-19 A), que nos permite evaluar simultáneamente perfusión y función del ventrículo izquierdo, de un modo prácticamente automático y sin suponer ninguna maniobra adicional para el paciente. La información obtenida del ventrículo izquierdo incluye la valoración de la perfusión miocárdica, el movimiento de pared, el engrosamiento sistólico de la pared, los volúmenes ventriculares y la FE. En la actualidad, la adquisición *gated* se utiliza, prácticamente, de forma sistemática en todos los estudios de perfusión.

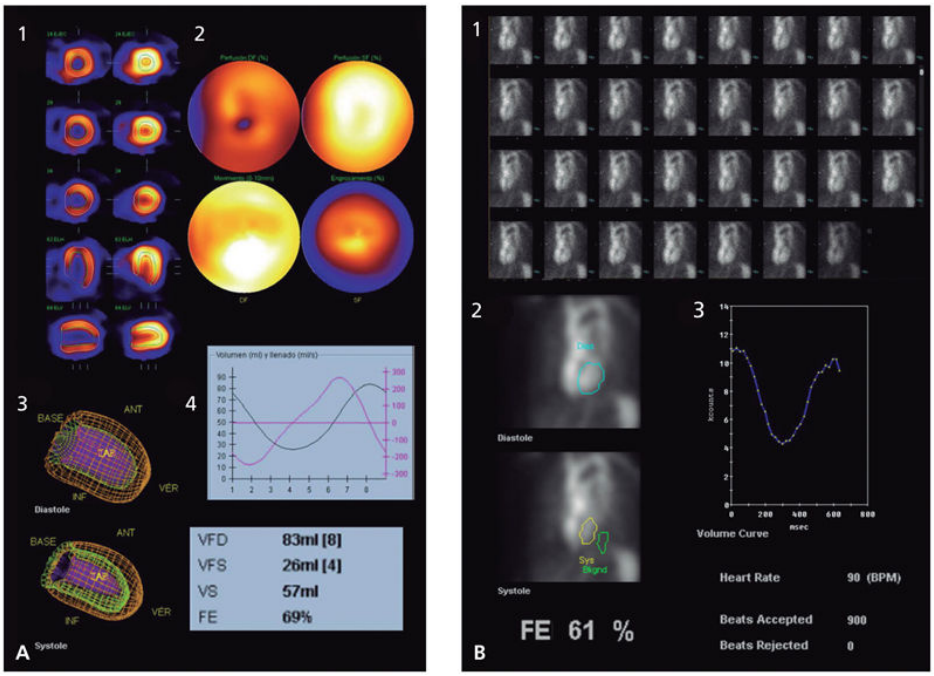


FIGURA 47-19 Estudios de función ventricular. **A.** *Gated*-SPECT de perfusión miocárdica. *1.* Cortes seleccionados en telediástole y telesístole. *2.* Imagen resumen bidimensional. *3.* Imagen resumen tridimensional. *4.* Curva de volumen y los valores cuantitativos calculados. **B.** Ventriculografía isotópica en equilibrio. Paciente con una fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI, EF) normal (61%), obtenida tras la adquisición de 900 ciclos cardíacos. *1.* Imágenes de ambos ventrículos en la proyección oblicua anterior izquierda a lo largo del ciclo cardíaco promedio, donde se visualizan los cambios de volumen ventricular. *2.* Regiones de interés (ROI) en ventrículo izquierdo en diástole *(azul)* y en sístole *(amarillo);* región de interés por fuera del corazón o región de fondo *(verde)*. *3.* Curva de actividad en el tiempo del ventrículo izquierdo. FE: fracción de eyección; VTD: volumen telediastólico; VTS: volumen telesistólico.

Ventriculografía isotópica en equilibrio

La ventriculografía isotópica es la técnica de medicina nuclear más utilizada para el cálculo de la función ventricular cuando no se requiere información relativa a la perfusión. Se basa en el principio de que la actividad detectada en cada ventrículo, en los distintos momentos del ciclo cardíaco, es proporcional a su volumen. La ventriculografía puede obtenerse de dos maneras: en equilibrio, que es el método más frecuente, y de primer paso.

El fundamento de la ventriculografía en equilibrio es la homogeneización vascular de un trazador, habitualmente hematíes autólogos, del propio paciente, marcados con ^{99m}Tc, que no difunden fuera del espacio vascular. La actividad contenida en cada ventrículo es proporcional a la sangre que contiene; los cambios en la actividad ventricular a lo largo del ciclo cardíaco reflejan los cambios de volumen y esto permite el cálculo de la FE. Al finalizar la adquisición, se procesa el estudio y se delimitan unas áreas de interés que dibujan los ventrículos, así como un área de fondo, fuera del corazón (fig. 47-19 B). A partir de la actividad detectada en estas áreas, de una forma prácticamente automática, se calcula la FE ventricular según la siguiente fórmula:

$$FE = \frac{\begin{array}{l}(\text{Actividad en diástole} - \text{actividad de fondo})\\ -(\text{actividad en sístole} - \text{actividad de fondo})\end{array}}{(\text{Actividad en diástole} - \text{actividad de fondo})}$$

La ventriculografía isotópica en equilibrio es una prueba muy robusta debido a: 1) la alta correlación de sus parámetros con los determinados por hemodinámica; 2) su excelente reproducibilidad intra- e interobservador e interensayo, y 3) el hecho de que los datos se obtienen a partir de la adquisición de 600-900 ciclos cardíacos.

Ventriculografía isotópica de primer paso

En la ventriculografía de primer paso se obtienen imágenes secuenciales durante el primer paso del trazador a través de las cavidades cardíacas, habitualmente 30-40 s. El trazador más utilizado es ^{99m}Tc-DTPA (ácido dietilentriaminopentaacético). El factor más limitante de la técnica es la inyección, que debe ser en embolada. En las imágenes secuenciales obtenidas se sigue el trayecto de la dosis radiactiva desde su llegada al corazón por la vena cava superior hasta su paso por cavidades derechas, pulmones, cavidades izquierdas y su salida por la aorta. La delimitación de áreas de interés sobre ambos ventrículos permite obtener curvas actividad/tiempo y calcular la FE.

Su principal indicación es la identificación y cuantificación de los cortocircuitos izquierda-derecha, en los que el bolo vuelve a cavidades derechas desde el ventrículo izquierdo, en lugar de seguir su camino normal

hacia la circulación sistémica, y pasa por los pulmones una segunda vez. También se pueden analizar los cortocircuitos derecha-izquierda, si bien en estos casos también es eficaz realizar un estudio de perfusión pulmonar con macroagregados de albúmina. En condiciones normales, los macroagregados quedan atrapados en los capilares y arteriolas precapilares de la circulación pulmonar; en pacientes con cortocircuitos derecha-izquierda, el trazador pasa del corazón derecho al izquierdo, saltándose el filtro pulmonar, lo que condiciona que se visualicen órganos altamente vascularizados (cerebro, riñones y bazo), que no se visualizarían en condiciones normales.

Lesión miocárdica activa

Actualmente, sólo existe un tipo de radiofármacos que es captado por el tejido miocárdico lesionado, los pirofosfatos y los difosfonatos marcados con ^{99m}Tc, que son captados por el hueso, por lo que se utilizan para la realización de las gammagrafías óseas. En cardiología actualmente su utilización se limita al diagnóstico de la amiloidosis asociada a la transtiretina. La amiloidosis cardíaca es una rara forma de miocardiopatía causada por el depósito de distintas proteínas anormales (amiloide) como, por ejemplo, la transtiretina. Se considera que en un paciente con datos por ecocardiografía o por resonancia cardíaca sugestivos de una miocardiopatía infiltrativa, una captación intensa y difusa del trazador en corazón, igual o mayor que la captación en costillas, es compatible con la existencia de una amiloidosis cardíaca asociada a la transtiretina (fig. 47-20 A). En esta situación clínica, la sensibilidad y la especificidad de la técnica son muy altas.

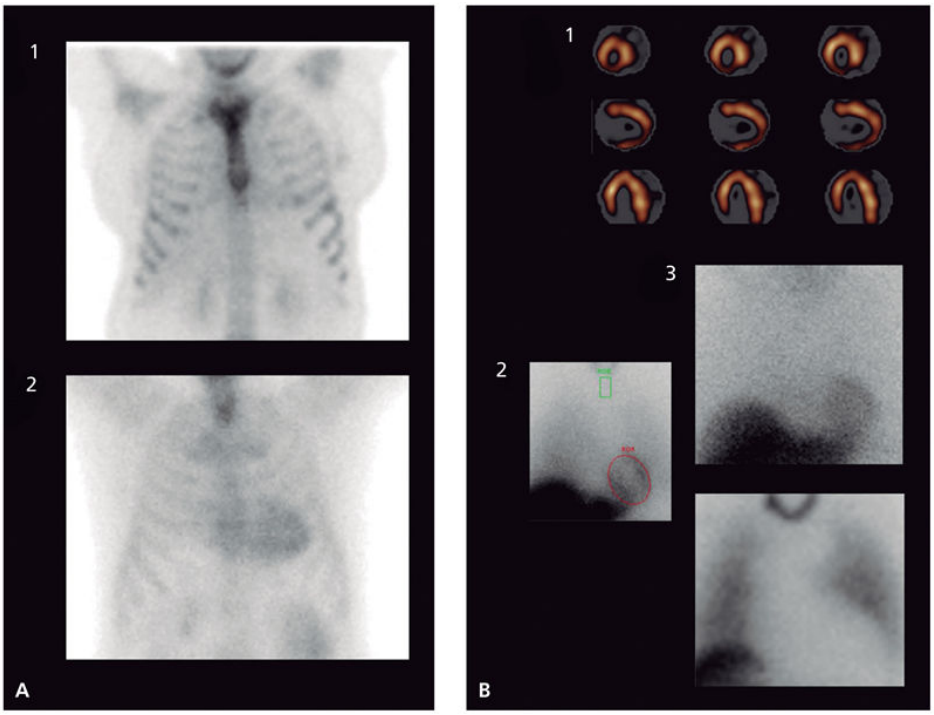


FIGURA 47-20 Otras técnicas. **A.** Gammagrafía miocárdica con ^{99m}Tc-difosfonatos. *1*. Patrón normal: captación ósea sin evidencia de captación miocárdica. *2.* Patrón compatible con una amiloidosis cardíaca asociada a la transtiretina: captación ósea y captación miocárdica difusa e intensa, mayor que la captación costal. **B.** Tomogammagrafía y gammagrafías de inervación cardíaca con ^{123}I-metayodobencilguanidina (^{123}I-mIBG). *1*. Tomogammagrafía que muestra una inervación cardíaca normal. *2.* Regiones de interés (ROI) en el corazón *(rojo)* y en el mediastino superior *(verde)* para el cálculo del índice corazón/mediastino. *3.* Patrones de captación: *arriba,* captación normal; *abajo,* disminución de la inervación muy acusada en un paciente con insuficiencia cardíaca, cardiomegalia y un índice corazón/mediastino, basado en el cálculo de actividad en las ROI, de 1,1.

Viabilidad miocárdica

Es imprescindible detectar la viabilidad miocárdica, es decir, a aquellos pacientes con un grave defecto de contractilidad (acinesia o discinesia) que con un tratamiento revascularizador pueden mejorar su función ventricular. Los trazadores idóneos para identificar el miocardio viable son los que se incorporan al miocardio vivo, incluso en condiciones de intensa reducción del flujo. El método mayoritariamente considerado como de referencia es la

PET. El estudio ideal combina un estudio PET de perfusión con un estudio PET de metabolismo con ^{18}F-fluorodesoxiglucosa (^{18}F-FDG). El patrón característico de viabilidad se caracteriza por la presencia de segmentos crónicamente acinéticos con baja captación de trazadores de flujo, pero con incorporación conservada de sustratos energéticos mientras que los segmentos no viables presentan baja captación de trazadores de flujo y de metabolismo.

En la práctica clínica se pueden utilizar protocolos combinados con *gated*-SPECT de perfusión con trazadores tecneciados y PET de metabolismo con ^{18}F-FDG. En los estudios con compuestos tecneciados, los criterios de viabilidad miocárdica son: 1) la presencia de isquemia; 2) la captación superior al 30%-50% con respecto a la máxima, y 3) la evidencia de engrosamiento en la *gated*-SPECT. La utilización de nitratos, previa a la inyección del trazador de perfusión, o la administración de dosis bajas de dobutamina durante la adquisición de la *gated*-SPECT de perfusión mejoran el rendimiento diagnóstico de estas técnicas.

Inervación simpática

La gammagrafía o la tomogammagrafía con ^{123}I-metayodobencilguanidina (^{123}I-mIBG), análogo de la norepinefrina, es la única técnica no PET capaz de cuantificar *in vivo* la función simpática miocárdica (fig. 47-20 B). Tras su inyección, el trazador se acumula en la médula suprarrenal, el corazón y los pulmones. Las imágenes se adquieren a los 15-25 min y a las 4 h postinyección. Posteriormente, se calcula la relación o índice entre la actividad cardíaca y el mediastino, basada en la actividad obtenida en estas zonas de interés a partir del dibujo de unas *regions of interest* (ROI). Un índice corazón/mediastino inferior a 1,6 se asocia a: 1) un peor pronóstico en pacientes con insuficiencia cardíaca; 2) una mayor probabilidad de desarrollar arritmias graves, y 3) la existencia de una enfermedad de Parkinson en pacientes con trastornos del movimiento.

Infección e inflamación

Los estudios PET/TC de metabolismo con ^{18}F-FDG son una herramienta de gran utilidad en pacientes con sospecha de infección o inflamación, dado que, en presencia de una inflamación o una infección activa, existe un aumento del metabolismo de la glucosa y, por tanto, del metabolismo de su análogo, la FDG. La PET/TC con ^{18}F-FDG puede utilizarse para el diagnóstico, pronóstico o monitorización tras el tratamiento de estos pacientes. Su mayor inconveniente es que, dada la captación normal por el miocardio de la ^{18}F-FDG, la prueba requiere de una preparación previa que inhiba esta captación fisiológica, que de lo contrario podría llegar a impedir una correcta valoración de la afectación cardíaca.

En los últimos años se han implementado los estudios PET/TC de metabolismo con ^{18}F-FDG para el diagnóstico de la infección en pacientes con sospecha de émbolos sépticos o portadores de prótesis valvulares, tubos vasculares y/o dispositivos intracardíacos (marcapasos [fig. 47-21], desfibriladores, etc.). En el 2015 las guías de la *European Society of Cardiology* incluyeron a la PET/TC con ^{18}F-FDG en el protocolo diagnóstico de la endocarditis infecciosa sobre válvula protésica. Además, el hecho de que detecte los cambios metabólicos permite un diagnóstico más precoz que la ecocardiografía transesofágica o que la tomografía computarizada, que se basan en los cambios morfológicos.

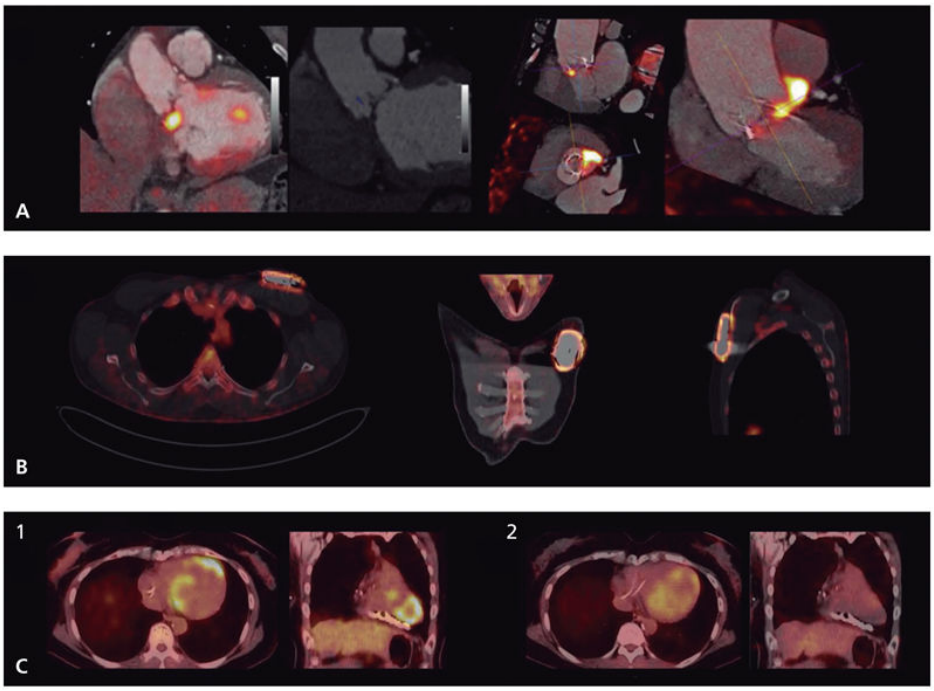


FIGURA 47-21 Estudios PET de metabolismo miocárdico con ^{18}F-FDG. **A.** Infección de la prótesis valvular aórtica. Cortes de fusión y angio-TC coronales y cortes de fusión reorientados al plano valvular aórtico. **B.** Infección de la bolsa del desfibrilador automático implantable. Cortes axial, coronal y sagital. **C.** Sarcoidosis cardíaca. Cortes axiales y coronales. *1*. Enfermedad activa con captación patológica miocárdica. *2.* Buena evolución de la enfermedad tras el tratamiento, con normalización de la captación. (A, por cortesía del Dr. S.Aguadé, Servicio de Medicina Nuclear, Hospital Vall d'Hebron; B, por cortesía del Dr. A. Perissinotti, Servicio de Medicina Nuclear, Hospital Clínic.)

La PET/TC con ^{18}F-FDG se utiliza en la valoración de la sarcoidosis, enfermedad granulomatosa de etiología desconocida, y posibilita la evaluación global de todo el organismo. En el caso de afectación cardíaca, que ocurre aproximadamente en un 25% de los casos, el patrón típico de captación es focal y parchado; tras el tratamiento la captación se normaliza (v. fig. 47-21). Se considera que el mejor algoritmo diagnóstico para la sarcoidosis cardíaca debe incluir la PET/TC con ^{18}F-FDG y la resonancia cardíaca.

Bibliografía especial

Chen W, Sajadi MM, Dilsizian V. Merits of FDG PET/CT and functional molecular imaging over anatomic imaging with Echocardiography and CT Angiography for the diagnosis of cardiac device infections. JACC Cardiovasc Imaging 2018;11(11):1679-91.

Di Carli M, Lipton MJ. Cardiac PET and PET/CT Imaging. Boston: Springer; 2007.

Iskandrian AE, García EV. Nuclear Cardiac Imaging. Principles and Applications. New York: Oxford University Press; 2008.

Kircher M, Lapa C. Novel noninvasive nuclear medicine imaging Techniques for cardiac inflammation. Curr Cardiovasc Imaging Rep 2017; 10: 6.

Martín Moreiras J, Cruz González I. Manual de imagen en cardiología. Barcelona: Ediciones Pulso; 2011.

Prueba de esfuerzo

A. I. Bodegas Cañas

El ejercicio físico constituye una prueba médica para descubrir las alteraciones cardiovasculares no presentes en reposo. El aumento de la demanda de oxígeno del miocardio por encima de lo que puede aportar la circulación patológica coronaria puede desencadenar isquemia. La finalidad de una prueba de esfuerzo es inducir isquemia mediante un aumento de la demanda miocárdica de oxígeno.

Tipos de pruebas de esfuerzo

La bicicleta ergométrica y el tapiz rodante *(treadmill)* son los dos métodos más utilizados en las pruebas de esfuerzo. La realizada en bicicleta consiste en el ejercicio rítmico de las piernas si se pedalea contra una resistencia. En la realizada sobre *treadmill* el paciente camina sobre una cinta movida por un motor cuya velocidad y pendientes son regulables. Es el tipo de ejercicio más fácil (andar o correr) y también el más fisiológico.

La mayoría de los protocolos de las pruebas de esfuerzo constan de varias etapas con esfuerzo creciente y aumento progresivo de la carga en cada estadio. El protocolo de Bruce es el más empleado (tabla 47-2). Existen otros, como el de Naughton o el de Sheffield.

Tabla 47-2

Protocolo de Bruce

Estadio	Velocidad (millas/h)*	Pendiente (%)	Tiempo (min)	VO_2máx. aproximado (mL/kg/min)
1	1,7	10	3	18
2	2,5	12	3	25
3	3,4	14	3	34
4	4,2	16	3	46
5	5	18	3	55
6	5,5	20	3	—
7	6	22	3	—

VO_2máx.: volumen de oxígeno máximo.

* 1 milla = 1.600 m.

Terminación de la prueba de esfuerzo

Las pruebas de esfuerzo basadas en ejercicio dinámico pueden ser máximas o submáximas. Las submáximas se caracterizan por que su terminación se predetermina por alcanzar un porcentaje (85%-90%) de la frecuencia cardíaca máxima teórica calculada para cada individuo. No se ha demostrado que las pruebas submáximas sean más seguras y tienen la gran desventaja de estimar pobremente la capacidad funcional. Las pruebas máximas son las que concluyen cuando aparecen síntomas como disnea, fatiga intensa, dolor precordial, signos clínicos de bajo gasto o anormalidades en el ECG, independientemente de que el paciente esté en tratamiento con fármacos con efecto sobre el cronotropismo. Si se alcanza la frecuencia cardíaca máxima teórica, puede estimarse el consumo de oxígeno y compararlo con los valores normales esperados. Otros índices, como la capacidad funcional aerobia, también pueden calcularse a partir de nomogramas. Además de su mejor reproducibilidad, el elevado trabajo cardíaco alcanzado en una prueba de esfuerzo máxima puede permitir la demostración de isquemia miocárdica en los casos en que niveles de trabajo cardíaco serían insuficientes para ponerla de manifiesto. La prueba de

esfuerzo máxima limitada por síntomas mediante el uso del protocolo de Bruce es la más empleada (v. tabla 47-2).

Indicaciones

En pacientes con dolor torácico, en particular cuando no tiene un carácter típico, y sospecha de cardiopatía isquémica, la prueba de esfuerzo ayuda a hacer el diagnóstico. En casos de enfermedad coronaria conocida, la prueba de esfuerzo es útil para decidir una opción terapéutica, valorar los resultados de un determinado tratamiento médico o quirúrgico y estimar el pronóstico.

Después de un infarto de miocardio, en el contexto de la rehabilitación cardíaca, la prueba de esfuerzo permite cuantificar la actividad física que deben realizar los pacientes y también si son candidatos a la realización de una coronariografía diagnóstica. En la población general asintomática, la prueba de esfuerzo está más discutida, al ser la prevalencia de la enfermedad más baja y mayor la probabilidad de falsos positivos. Sin embargo, recientemente se ha enfatizado su utilidad en pacientes de riesgo alto o intermedio.

Métodos

Se debe hacer con ropa y calzado adecuados. No se debe comer durante las 2-3 h previas. Antes de su inicio hay que interrogar y explorar a los pacientes para descartar una contraindicación absoluta (cuadro 47-2). Todos los equipos de pruebas de esfuerzo actuales monitorizan las 12 derivaciones convencionales del ECG. Se deben obtener trazados en reposo, en decúbito y en bipedestación, para valorar cambios de la repolarización, cada 3 min durante el esfuerzo, en el momento del máximo esfuerzo, en cada minuto de la recuperación y si se produce alguna alteración o síntoma.

Cuadro 47-2 Contraindicaciones absolutas de la prueba de esfuerzo

Infarto de miocardio (< 3-4 días de evolución)

Angina inestable no estabilizada con tratamiento médico
Miocarditis y pericarditis agudas
Arritmias cardíacas incontroladas que producen síntomas o alteraciones hemodinámicas
Insuficiencia cardíaca sintomática no controlada
Estenosis aórtica grave sintomática
Estenosis significativa conocida del tronco común de la arteria coronaria principal izquierda
Hipertensión arterial > 200/110 mm Hg
Infección aguda
Hipertiroidismo
Anemia intensa
Embolia pulmonar reciente
Disección aórtica
Incapacidad física o psíquica para realizar la prueba de esfuerzo

Seguridad y riesgo

Existe una tasa de mortalidad de 1 por cada 10.000-50.000 habitantes y una morbilidad que requiere hospitalización en 2 casos por cada 10.000 pacientes.

Interpretación

Se deben valorar las alteraciones electrocardiográficas, la aparición de arritmias, los cambios hemodinámicos y la capacidad funcional.

Cambios eléctricos que indican isquemia

Descenso del segmento ST

La prueba es eléctricamente positiva cuando se produce un descenso horizontal o descendente del segmento ST igual o mayor de 1 mm en comparación con el ECG en reposo, medido a los 80 ms del punto J (unión del complejo QRS con el segmento ST) (fig. 47-22). El descenso del segmento ST de pendiente ascendente no se admite como criterio de positividad.

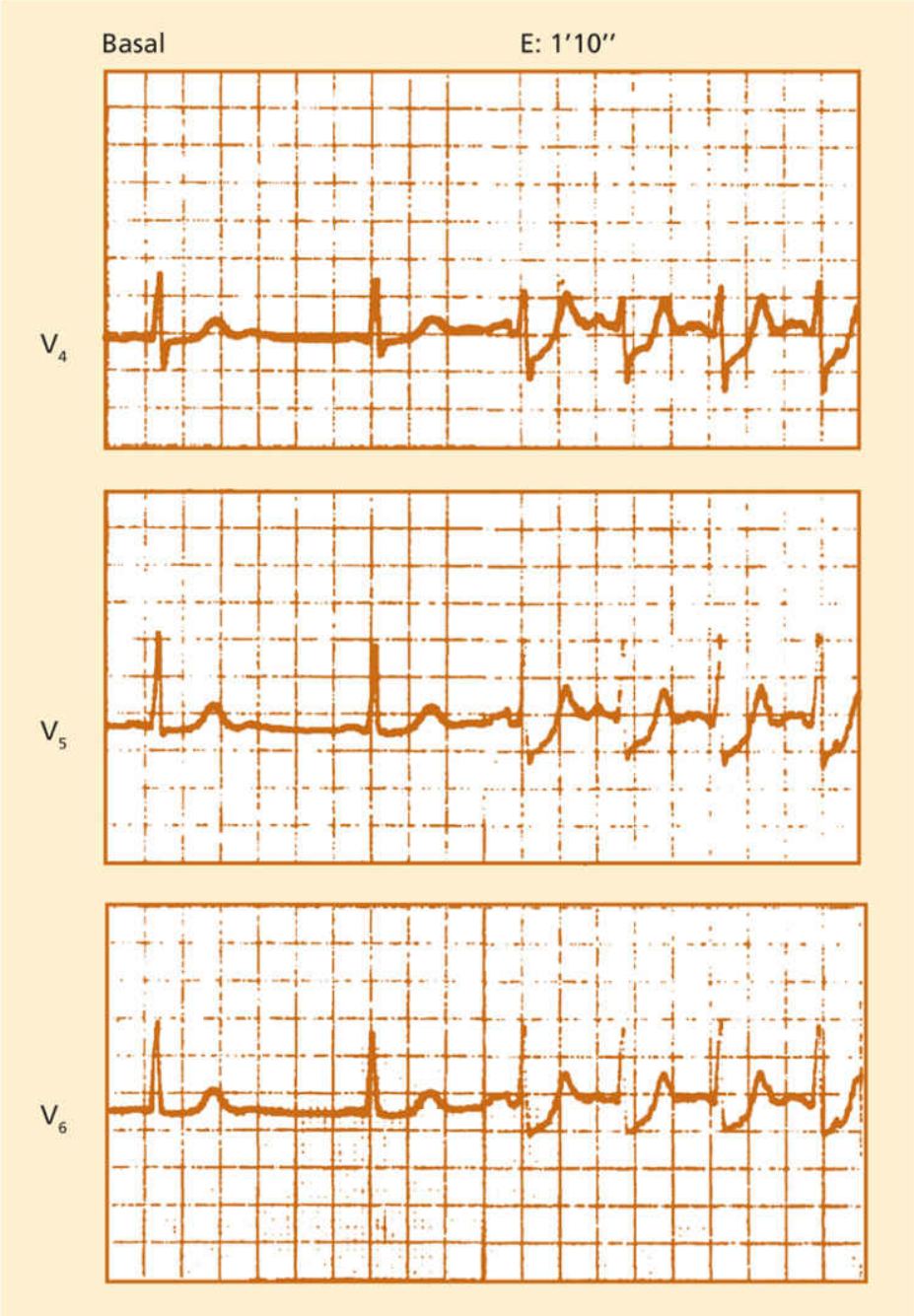


FIGURA 47-22 Paciente de 51 años con lesión de tres vasos. Prueba de esfuerzo precozmente positiva con descenso del segmento ST de 3 mm en las derivaciones V_4, V_5 y V_6 desde el primer minuto de ejercicio. E: esfuerzo.

Ascenso del segmento ST

Una prueba también es eléctricamente positiva cuando se produce un ascenso del segmento ST igual o mayor que 1 mm. Si ocurre en las derivaciones que muestran un infarto de miocardio previo, se debe atribuir a la existencia de discinesia. En ausencia de infarto previo, el ascenso del segmento ST indica isquemia transmural grave por enfermedad coronaria grave o vasoespasmo coronario desencadenado por el ejercicio.

Aparición de arritmias

Por su riesgo potencial y sus implicaciones pronósticas, las arritmias ventriculares son las que tienen mayor trascendencia. En algunos casos, la isquemia puede ser la causa de dichas arritmias, aunque la simpaticotonía inducida por el esfuerzo y la vagotonía postesfuerzo también pueden inducir su aparición. Las apariciones de arritmias aisladas durante el esfuerzo tienen baja sensibilidad diagnóstica, pero no las arritmias graves que acompañan al descenso del segmento ST, sobre todo la taquicardia ventricular, que tienen un alto valor predictivo de enfermedad coronaria grave y mala función sistólica ventricular.

Cambios hemodinámicos durante el esfuerzo

El escaso aumento de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial sistólica debe hacer sospechar enfermedad coronaria grave y mala función sistólica del ventrículo izquierdo. También puede hacer sospechar enfermedad del nodo sinusal. Si la presión arterial sistólica no aumenta más de 10 mm Hg durante el esfuerzo o no alcanza los 110 mm Hg, se considera mal pronóstico.

Según el documento de consenso sobre la miocardiopatía hipertrófica obstructiva, una respuesta anormal de la presión arterial constituye un factor de riesgo para la muerte súbita cardíaca. Esta respuesta anormal se definió como una respuesta atenuada o hipotensa. Se consideró que tenía mayor valor predictivo en los pacientes de menos de 50 años de edad.

Valoración de la capacidad funcional

El método más exacto para valorar la capacidad funcional es la determinación directa del volumen máximo de oxígeno (VO_2máx.; expresado en mililitros por kilogramo de peso por minuto) alcanzado

durante la prueba. En la práctica clínica se emplean tablas que estiman de manera indirecta el VO_2máx. alcanzado según la edad y el sexo del paciente o el esfuerzo realizado.

Los gastos energéticos que corresponden a cada estadio de un determinado protocolo, calculados previamente, se expresan en equivalentes metabólicos (MET; 1 MET es el gasto energético realizado por un varón de edad media, sentado y despierto = 3,5 mL de O_2/kg de peso por minuto = 1,2 cal/min), lo que permite comparar los resultados obtenidos con diferentes protocolos. La capacidad funcional debe expresarse en MET, independientemente del protocolo que se utilice. Las personas sanas sedentarias pueden alcanzar entre 8 y 12 MET, según la edad, mientras que los entrenados pueden alcanzar los 15-16 MET y los deportistas de élite superar los 18-20 MET. Según estos gastos energéticos alcanzados durante la prueba de esfuerzo y según su sexo y edad, los pacientes pueden clasificarse en clase funcional I (7-10 MET), clase funcional II (5-7 MET) y clase funcional III (3-5 MET).

Aplicación clínica de los resultados

En los pacientes con sospecha de enfermedad coronaria el objetivo más importante de la ergometría es el diagnóstico. Si la enfermedad está demostrada, la finalidad principal es la valoración pronóstica.

El índice de Duke se calcula según la siguiente fórmula: ID = min ejercicio − (5 × máx. descenso de ST) − (4 × índice de angina), donde el índice de angina vale 0 si no hay síntomas, 1 con ángor típico y 2 si el dolor obliga a detener la prueba. Una puntuación igual o superior a 5 implica una mortalidad cardíaca al año menor del 0,5% frente al 7% cuando es igual o superior a 11. El índice de recuperación de la frecuencia cardíaca es la diferencia entre la máxima frecuencia cardíaca alcanzada en el pico del esfuerzo y la frecuencia cardíaca en el primer minuto de la recuperación; es anormal si esta diferencia es menor o igual a 12 latidos. Los pacientes con un índice anormal tienen una mortalidad del 19% a los 6 años frente a una mortalidad del 6% en los que lo tienen normal.

Prueba de esfuerzo después de un infarto

Tras un infarto de miocardio, los determinantes del pronóstico son la función sistólica ventricular, la gravedad de las lesiones coronarias y la inestabilidad eléctrica. El objetivo de las pruebas diagnósticas, incluida la de esfuerzo, es cuantificar la isquemia residual y el grado de disfunción ventricular, es decir, el pronóstico.

Deben valorarse todos los índices de potencial disfunción ventricular y de isquemia miocárdica: nivel de carga alcanzada, frecuencia cardíaca, presión arterial, magnitud, extensión y localización del descenso del segmento ST y aparición de signos o síntomas (angina, cuartos ruidos, estertores, etc.) y los nuevos índices o marcadores pronósticos (índices de Duke, cronotropo y de recuperación de la frecuencia cardíaca).

Bajo riesgo

Se incluye en este grupo a los pacientes que alcanzan una carga igual o superior a 4 MET, una presión arterial de 110 mm Hg o mayor, una frecuencia cardíaca de 130 latidos/min o una frecuencia submáxima sin angina ni cambios isquémicos del ECG (fig. 47-23).

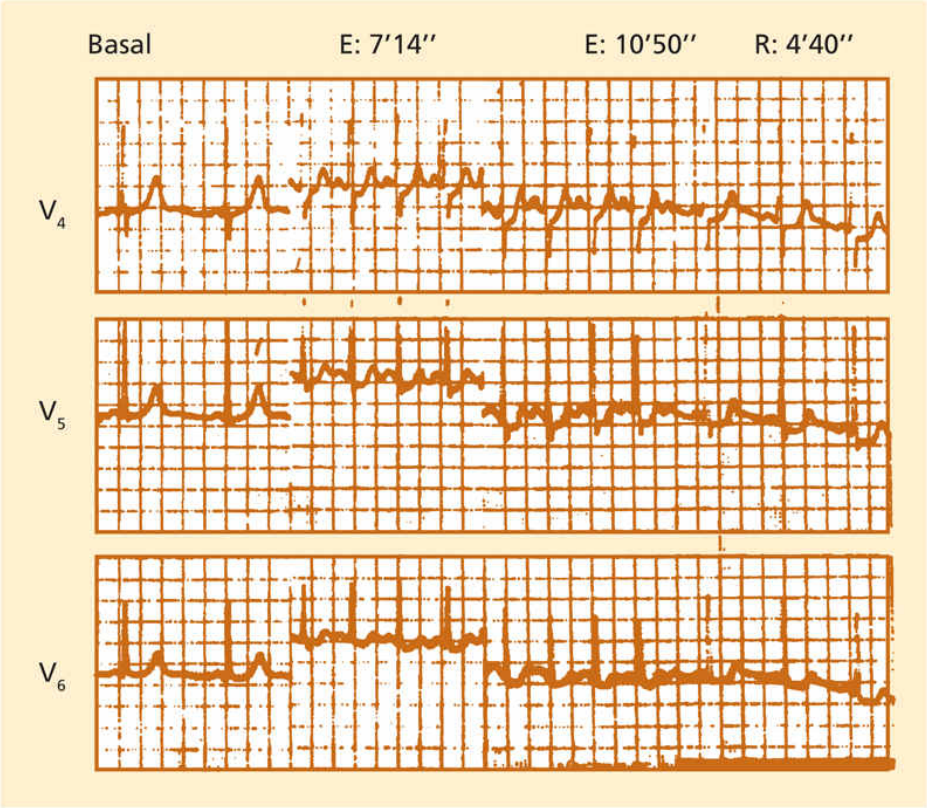


FIGURA 47-23 Prueba de esfuerzo de bajo riesgo en un paciente de 58 años con lesión de un solo vaso (estenosis del 90% de la arteria circunfleja). La positividad eléctrica (descenso del ST de 1,5 mm) aparece tardíamente, en el estadio III de la prueba de Bruce (minuto 7 del ejercicio). E: esfuerzo; R: reposo.

Alto riesgo

En este grupo se incluyen los pacientes con: a) descenso del segmento ST durante el ejercicio mayor de 2 mm con una carga de 4 MET o menos; b) un nivel de carga igual o menor a 4 MET en ausencia de enfermedad pulmonar o limitación ortopédica, y c) incapacidad de alcanzar una presión arterial de 110 mm Hg o descenso de esta durante el ejercicio. En estos casos está indicada la coronariografía para seleccionar a los pacientes que puedan beneficiarse de revascularización miocárdica.

Bibliografía especial

Guazzi M, Bandera F, Ozemek C, Systrom D, Arena R. Cardiopulmonary Exercise Testing. What Is its Value? Journal of the American College of Cardiology 2017;70(13):1618-36.

Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden Ch, Budaj A, et al. Grupo de Trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología sobre diagnóstico y tratamiento de la cardiopatía isquémica estable. Guía de Práctica Clínica de la ESC 2013 sobre diagnóstico y tratamiento de la cardiopatía isquémica estable. Rev Esp Cardiol 2014;67:135e1-135e81.

Morise AP. Exercise testing in nonatherosclerotic heart disease. Hypertrophic cardiomyopathy, valvular heart disease, and arrhythmias. Circulation 2011; 123:216-25.

Thomson WR, Gordon NF, Pescatello LS. ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription, 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2010.

Monitorización ambulatoria con Holter

El registro del ECG ambulatorio fue introducido en cardiología por Norman Jefferis Holter en 1961. El primer sistema de monitorización por Holter se comercializó por Bruce del Mar en 1963. Desde entonces esta técnica ha tenido un continuo desarrollo tecnológico, desde 1 a 12 canales. Habitualmente la monitorización ambulatoria con Holter se ha utilizado en el registro continuo del ECG de 24 a 48 h; sin embargo, la emergencia de Internet, el wifi y la transmisión por banda ancha ha introducido esta tecnología en el mundo digital. A este desarrollo se han añadido los ordenadores personales, los microordenadores y la capacidad de archivar en la nube.

Técnica de registro

La monitorización continua ambulatoria del ECG durante 24 a 48 h comúnmente se ha obtenido mediante un dispositivo registrador que almacena la señal latido a latido y analiza los datos por un sistema de reproducción Holter al concluir el examen. Este proceso ha evolucionado a lo largo de más de medio siglo con mejoras progresivas y un aumento de su capacidad que permite analizar una variedad de mediciones electrofisiológicas. En 1963 se comenzó con una señal analógica visualizada en un osciloscopio y en nuestros días el desarrollo de la tecnología del Holter ha progresado hasta la era digital. Esta evolución, que originalmente era una grabadora de un solo canal que recibía una señal de telemetría, actualmente es una grabadora de hasta 12 canales que almacena sus señales en una tarjeta *flash* de memoria RAM de estado sólido o dispositivo de almacenamiento microchip. Del mismo modo, los sistemas de análisis de Holter, que comenzaron con dispositivos de tubo electrónicos para visualizar una superposición de la señal de la onda, han evolucionado a una impresora que utiliza una variedad de formas de analizar la señal y una impresora láser con un código de colores para facilitar el reconocimiento de los eventos.

Indicaciones

Inicialmente la monitorización con Holter se utilizaba sólo en el diagnóstico de las arritmias cardíacas. Posteriormente sus aplicaciones se han ampliado al estudio de la isquemia miocárdica durante la vida diaria, la evaluación del funcionamiento de los marcapasos, el estudio de la variabilidad de los intervalos RR y del QT y la valoración de la eficacia del tratamiento antiisquémico (fig. 47-24) y antiarrítmico.

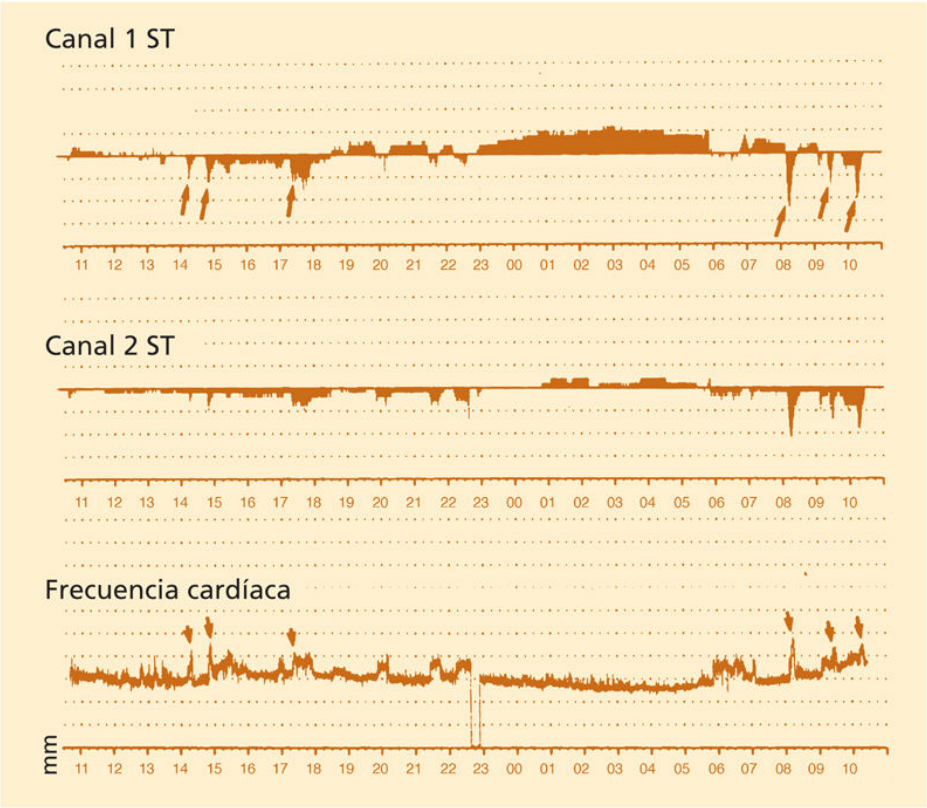


FIGURA 47-24 Curvas de tendencia del ST y de la frecuencia cardíaca de un paciente sometido a monitorización con Holter, en la que se registran, a lo largo de las 24 h de grabación, los cambios del ST en dos canales (1 y 2) y la frecuencia cardíaca. Pueden observarse numerosos episodios de depresión del ST mayores de 1 mm, registrados en los canales 1 *(flechas)* y 2 a diferentes horas del día, muchos de los cuales coinciden con un aumento de la frecuencia cardíaca *(flechas).* Cuando es necesario o existe alguna duda, el equipo de lectura permite obtener un trazo normal a 25 mm/s de velocidad y una calibración de 1 cm/mV a cualquier hora de la grabación. (Reproducido de Marín Huerta E, Rodríguez Padial L. Silent myocardial ischemia (II). Diagnostic methods, prognostic significance and treatment. Rev Esp Cardiol 1988;41:355-72.)

En las guías de práctica clínica se clasifica como clase I a los pacientes/condiciones en los que existe un acuerdo general de que la monitorización con Holter aporta una información útil y fiable. En la clase II se incluyen los pacientes/situaciones donde existen evidencias a favor y en contra de su utilización, y en la clase III, las situaciones en las que existe acuerdo general sobre la no utilidad del Holter.

Valoración de los síntomas que pueden deberse a trastornos del ritmo cardíaco

En función de la clase, se han de valorar los siguientes síntomas:

- *Clase I:* pacientes con presíncope, síncope, mareos y palpitaciones en los cuales la causa no está clara.
- *Clase II:* breves episodios de fatiga, dolor torácico o episodios neurológicos de presentación episódica, que sugieren relación con trastornos del ritmo.
- *Clase III:* otros síntomas sin relación con trastornos del ritmo.

La monitorización con Holter es muy útil en el diagnóstico de la enfermedad del nódulo sinusal (fig. 47-25) y las extrasístoles supraventriculares y ventriculares en personas con o sin cardiopatía (fig. 47-26).

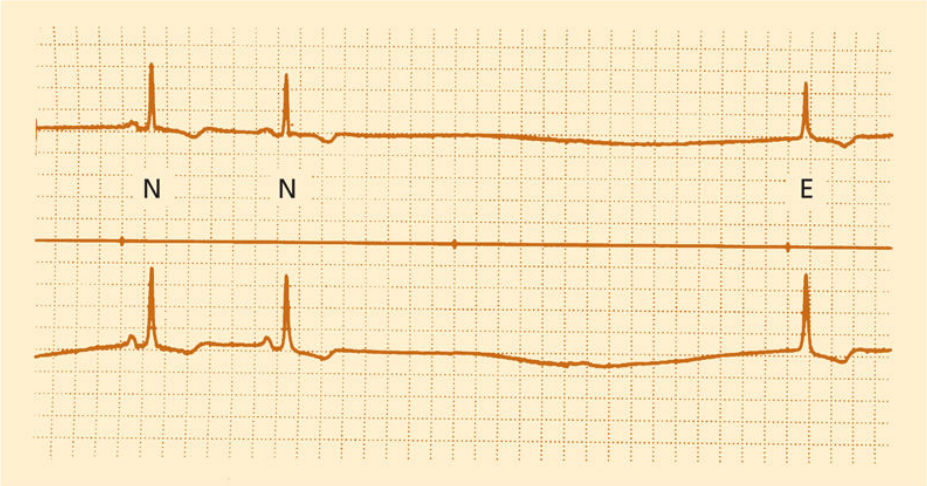


FIGURA 47-25 Trazado electrocardiográfico de un paciente con enfermedad del nódulo sinusal que muestra dos latidos sinusales (N) seguidos de una pausa de 4,5 s y un escape nodal (E).

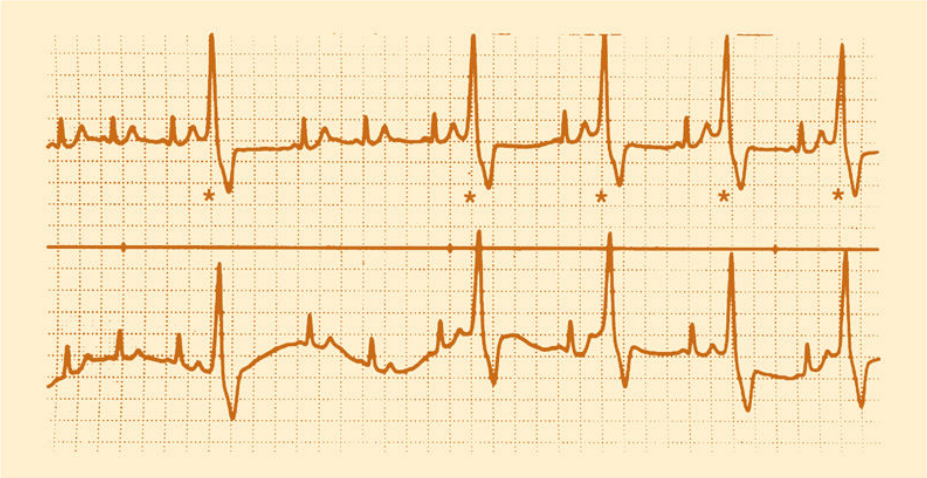


FIGURA 47-26 Registro de Holter de un varón de 35 años, sin cardiopatía, en el que se indicó la prueba por extrasístoles ventriculares frecuentes en un ECG de control. Se observan extrasístoles ventriculares *(asteriscos)* frecuentes, aisladas y en bigeminismo.

Valoración del riesgo en pacientes con o sin síntomas de arritmias

En función de la clase, se han de valorar los siguientes síntomas:

- *Clase I:* 1) pacientes después de un infarto de miocardio con disfunción ventricular izquierda, y 2) pacientes con miocardiopatía hipertrófica con o sin síntomas.
- *Clase II:* 1) pacientes con enfermedad coronaria estable, o pacientes revascularizados, con datos clínicos de disfunción ventricular izquierda o arritmias; 2) pacientes con QT largo; 3) pacientes con síndrome de Wolff-Parkinson-White; 4) pacientes con valvulopatía aórtica y síntomas sugestivos de arritmias, y 5) pacientes con miocardiopatía dilatada y síntomas sugestivos de arritmias.

En pacientes con una cicatriz de infarto y disfunción ventricular izquierda la monitorización con Holter es obligada por el alto riesgo de muerte súbita por arritmias ventriculares malignas.

Recomendaciones para el registro ambulatorio por Holter en pacientes con sospecha de arritmias ventriculares

En función de la clase, se establecen las siguientes recomendaciones:

- *Clase IA:* para aclarar el diagnóstico mediante la detección de arritmias, cambios del intervalo QT, valoración de la alternancia de la onda T, o cambios en el intervalo ST, para evaluar el riesgo o evaluar la terapia.
- *Clase IB:* 1) cuando los síntomas son esporádicos para establecer si son causados por arritmias, y 2) en los síntomas esporádicos cuando una correlación no pueda ser establecida por los diagnósticos convencionales.

Registro ambulatorio por Holter de la onda T y valoración del riesgo de muerte súbita

La identificación de las personas en riesgo de muerte súbita cardíaca sigue siendo un reto importante. El principal marcador no invasivo es la fracción de eyección del ventrículo izquierdo. Sin embargo, una buena parte de los pacientes que presentan muerte súbita tienen la fracción de eyección conservada. Se ha demostrado la utilidad de la alternancia de la onda T en la predicción de la mortalidad cardiovascular y en valorar el riesgo de muerte súbita, al reflejar el grado de heterogeneidad de la repolarización y las perturbaciones del transporte del calcio intracelular. La monitorización de la onda T alternante, latido a latido, o la variación de su morfología en el registro ambulatorio del ECG es un enfoque atractivo por motivos científicos y clínicos.

Índice de la variabilidad del intervalo QT

En los últimos años se ha utilizado el índice de variabilidad del intervalo QT como método de estratificar el riesgo cardiovascular en ciertos sujetos con enfermedad cardiovascular. Es una medida no invasiva de labilidad de

la repolarización ventricular y evalúa el sistema nervioso autónomo. La monitorización ambulatoria del Holter permite evaluar latido a latido esta variabilidad en la duración de la onda T y el intervalo QT en el ECG de superficie.

Detección y estudio de la isquemia miocárdica

La aplicación de la monitorización electrocardiográfica ambulatoria con Holter para la detección y el estudio de la isquemia miocárdica, principalmente de la que no se acompaña de síntomas (isquemia silente), es más reciente que su uso en el estudio de las arritmias. Cuando se utiliza el Holter es importante tener en cuenta que para diagnosticar un episodio de isquemia deben cumplirse los criterios de Cohn, que son los más aceptados en la actualidad: descenso del segmento ST de al menos 1 mm, medido a 80 ms del punto J, de más de 1 min de duración y separado, como mínimo, por 1 min de otros episodios registrados durante la grabación (regla de los tres unos) (v. fig. 47-24).

Evaluación de los pacientes con marcapasos y desfibriladores

El Holter es útil para el estudio del paciente portador de un marcapasos, que permite analizar su funcionamiento, detectar posibles fallos tanto del sensado como de la estimulación y saber si los síntomas presentados por estos pacientes se deben a fallos del marcapasos o a otras causas.

Variabilidad de la frecuencia cardíaca

La variabilidad de la frecuencia cardíaca se utiliza para evaluar la influencia simpática y vagal sobre el corazón y para identificar pacientes con un mayor riesgo de episodios cardiovasculares o muerte. Los cambios de latido a latido de la frecuencia cardíaca o en la longitud del ciclo (intervalos RR) pueden proporcionar una información útil para el diagnóstico de ciertas situaciones patológicas.

Nuevos sistemas para la monitorización ambulatoria del electrocardiograma

A pesar de la utilidad de la monitorización ambulatoria del ECG por Holter en la cardiología clínica, los problemas de la baja probabilidad diagnóstica, además de los inconvenientes de una actividad física, han motivado el desarrollo de dispositivos ultraportátiles. Aunque el «estándar de oro» para la evaluación de alteraciones del ritmo cardíaco sigue siendo el registro en 12 derivaciones del Holter, hay un creciente interés en los dispositivos portátiles de monitorización, que brindan la oportunidad de evaluar el ritmo cardíaco en entorno real, como el lugar de trabajo, el deporte o el hogar. Tras una miniaturización radical y rediseño para incluir una comunicación inalámbrica y una impermeabilización, se ha diseñado un sistema de parche para conectar estos dispositivos directamente a la piel. Son los denominados *monitores tipo parche*, que permiten el registro del ECG entre 14 y 21 días. Otro sistema de reciente desarrollo es el modelo de «camiseta» de monitorización ambulatoria, que permite el registro de su ECG de 24 h durante más de 1 mes.

Bibliografía especial

Dubner S, Auricchio A, Steinberg JS, Vardas P, Stone P, Brugada J, et al. ISHNE/EHRA expert consensus on remote monitoring of cardiovascular implantable electronic devices (CIEDs). Ann Noninvasive Electrocardiol 2012;17(1):36-56.

Steinberg JS, Varma N, Cygankiewicz I, Aziz P, Balsam P, Baranchuk A, et al. 2017 ISHNE-HRS expert consensus statement on ambulatory ECG and external cardiac monitoring/telemetry. Ann Noninvasive Electrocardiol 2017;22(3).

Zareba W, Kennedy HL, Katritsis DG, Siontis GCM, Camm AJ, Rosero SZ, et al. Ambulatory ECG monitoring: clinical practice and research applications. Progress in Cardiovascular Diseases 2013;56:125-229.

Prueba de la tabla basculante

L. Mont Girbau

El síncope vasovagal o neurocardiogénico es la causa más frecuente de síncope (alrededor del 50% de todos los episodios sincopales) (v. cap. 52, Síncope cardiovascular). Puede provocarse por estrés emocional, dolor intenso, fatiga, miedo. En otros casos se produce en el contexto de una hipotensión ortostática o de disautonomía. Sin embargo, en un porcentaje importante de pacientes el síncope se presenta sin un desencadenante claro, lo que dificulta la realización de un diagnóstico correcto. La introducción de la prueba de la tabla basculante *(head up tilt test)* por Kenny et al. en 1986 en la evaluación del síncope de origen desconocido supuso una ayuda importante en el proceso diagnóstico.

Indicaciones

Se recomienda la práctica de una prueba de tabla basculante en los pacientes con síncope recurrente de causa desconocida cuando se han descartado otras causas de síncope potencialmente graves. También es aconsejable su práctica en un primer episodio si este ha causado un traumatismo, si se ha producido en una situación de riesgo (p. ej., mientras se conduce) o si se da en pacientes con profesiones de riesgo (conductores, pilotos, albañiles, etc.). Cuando la etiología de los síncopes es claramente vasovagal (síncopes nocturnos durante la micción, síncopes con la práctica de extracciones sanguíneas), la realización de la prueba de tabla basculante no es necesaria, ya que el diagnóstico se queda claramente establecido mediante la anamnesis.

Metodología

La realización de una prueba de tabla basculante sirve para demostrar la predisposición del sujeto a padecer síncopes vasovagales. La presencia de

una hipotensión o bradicardia intensa durante la prueba de basculación se acepta como equivalente a la presencia de síncope vasovagal espontáneo.

Existen básicamente dos formas de realizar la prueba de la tabla basculante: la prueba con ortostatismo prolongado solo o con la administración de fármacos que potencian la reacción vagal: isoproterenol o nitroglicerina sublingual. Su utilización acorta la duración de la prueba sin alterar su sensibilidad ni su especificidad. La basculación debe realizarse con el paciente en ayunas y se puede colocar una vía venosa para la administración de suero o fármacos. A pesar del bajo riesgo del procedimiento, se han publicado casos de reacciones vagales graves que han requerido maniobras de reanimación; por ello, la basculación debe realizarse en un ambiente en el que se disponga de material de reanimación y deben estar presentes una enfermera y un médico. Primero se procede a monitorizar el ECG de manera continua. Es recomendable la monitorización incruenta continua de la presión arterial mediante un manguito digital. Si no se dispone de ella, se realizan tomas de presión frecuente (cada 5 min) o en función de los síntomas.

El paciente se coloca en decúbito sobre una mesa radiológica o una mesa especialmente diseñada con una plataforma sobre la que reposar los pies (fig. 47-27) y se asegura al paciente mediante un cinturón. Tras un período de decúbito entre 10 y 15 min, se procede a colocar al paciente en ortostatismo con una inclinación entre 60° y 80°. Los protocolos que no incluyen estimulación farmacológica se prolongan hasta 45 min. Cuando se realiza estimulación farmacológica, se recomienda mantener el ortostatismo pasivo de 10 a 30 min y a continuación iniciar una perfusión de isoproterenol, o la administración de nitroglicerina sublingual durante 15 a 20 min. La dosis empleada es la de 1 a 5 mg/min hasta conseguir un aumento del 20% al 25% en la frecuencia cardíaca. O la administración de 1 *puf* sublingual de nitroglicerina (aproximadamente, 10 mg sublingual). En caso de existencia de cardiopatía isquémica o miocardiopatía hipertrófica, no se recomienda el uso de isoproterenol. Si se produce una hipotensión (presión arterial igual o inferior a 70 mm Hg) o bradicardia (40 o menos latidos/min) que reproduce los síntomas del paciente, se finaliza la prueba y se considera que se ha producido una reacción vasovagal diagnóstica y se coloca al paciente nuevamente en decúbito. Habitualmente, el enfermo se recupera rápidamente al volver al decúbito.

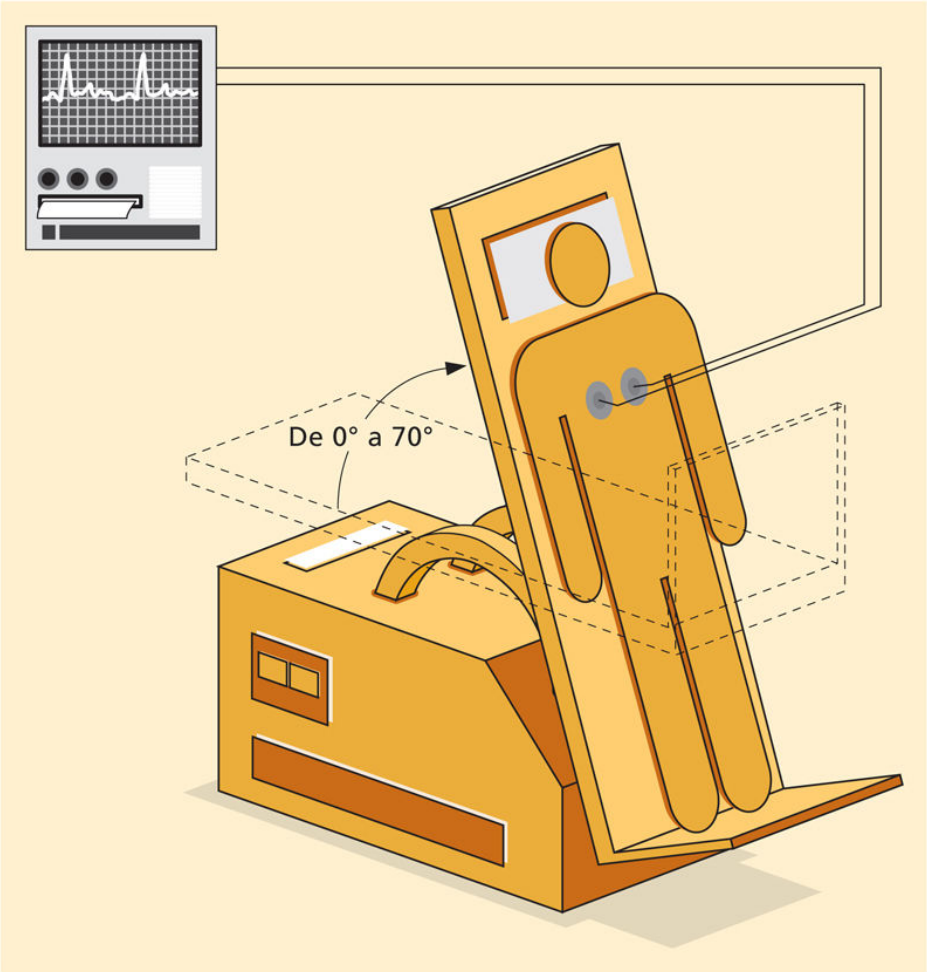


FIGURA 47-27 Esquema de la prueba de basculación. El paciente se coloca en ortostatismo pasivo entre 60° y 80°. Se mantiene al paciente con monitorización electrocardiográfica continua y control frecuente de la presión arterial.

Generalmente, se consideran tres tipos de respuesta: 1) una respuesta cardioinhibidora pura con la aparición de una pausa sinusal o bloqueo AV; 2) una respuesta vasodepresora pura con hipotensión sin bradicardia, y 3) un tercer tipo de respuesta mixta con vasodepresión y cardioinhibición.

Interpretación

La provocación de una respuesta vasovagal durante la prueba de basculación no significa necesariamente que la causa de los cuadros sincopales sea vasovagal. Tampoco excluye definitivamente este diagnóstico una prueba negativa. Ello se debe a que la sensibilidad y la

especificidad de la prueba no son del 100%. Por ello, la interpretación del resultado se deberá realizar mediante valoración del contexto del paciente.

La sensibilidad exacta de la prueba es difícil de establecer, puesto que no existe un «patrón oro» de referencia, pero se puede situar entre el 60% y el 80%. Por otro lado, la especificidad de esta prueba es de alrededor del 90% en pacientes sin antecedentes de cuadros vasovagales. Hay que valorar, sin embargo, que una respuesta vagal puede producirse en cualquier individuo si el estímulo es suficientemente intenso. Por tanto, lo que pone de manifiesto una respuesta positiva a la basculación es una sensibilidad exagerada a un reflejo fisiológico. Siempre se debe considerar la prueba de basculación como una ayuda al diagnóstico, pero especialmente en pacientes con cardiopatía se deben considerar otras alternativas diagnósticas.

Bibliografía especial

Brignole M, Menozzi C, Bartoletti A, Giada F, Lagi A, Ungar A, et al. A new management of syncope: prospective systematic guideline-based evaluation of patients referred urgently to general hospitals. *Eur Heart J*. 2006;27:76–82.

Brignole M, Moya A, de Lange FJ, Deharo JC, Elliott PM, Fanciulli A, et al. Guidelines for the diagnosis and management of syncope (version 2018). The Task Force for the Diagnosis and Management of Syncope of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2018;39(21):1883–1948.

Grubb BP. Neurocardiogenic syncope. In: Grubb BP, Olhansky B, eds. *Syncope: Mechanisms and Management*. New York: Futura Publishing; 1998:73–106.

Moya A, Permanyer G, Sagristà J, Carne X, Rius T, Mont L, et al. Limitations of head-up tilt test for evaluating the efficacy of therapeutic interventions in patients with vasovagal syncope. *J Am Coll Cardiol*. 1995;25:65–69.

48

Cateterismo cardíaco

M. Sabaté Tenas

Concepto

El cateterismo cardíaco consiste en la introducción de catéteres dentro de los vasos y cavidades cardíacas con el objeto de registrar y analizar sus presiones, calcular el gasto cardíaco, estudiar la anatomía de las arterias coronarias, evaluar el funcionalismo ventricular y de las válvulas cardíacas y estudiar la presencia de defectos congénitos intracardíacos. También puede tener una finalidad terapéutica. Los catéteres se pueden introducir a través de una vía arterial o de una venosa mediante un complejo equipo radiológico en el laboratorio de hemodinámica cardíaca (fig. 48-1).

FIGURA 48-1 Imagen de un laboratorio de hemodinámica cardíaca con el arco móvil de rayos X, las pantallas y la mesa sobre la que se coloca el paciente durante la exploración.

Técnica

Esta exploración se realiza en el laboratorio de hemodinámica en condiciones de esterilidad, con el paciente en ayunas al menos 6 h y despierto, bajo sedación suave con diazepam (5-10 mg). La introducción de los catéteres en el sistema arterial o venoso se realiza por punción percutánea con una aguja según la técnica de Seldinger (fig. 48-2), previa anestesia local. Una vez pinchada la arteria o la vena con la aguja, se pasa por su interior una guía metálica flexible, sobre la cual se coloca un introductor, generalmente de 6 French (2 mm de diámetro), por el que avanzarán los catéteres que se requieran según la exploración que se desea realizar (fig. 48-3). Cuando se pretende explorar las cavidades cardíacas izquierdas o las arterias coronarias, los catéteres se introducen a través de una arteria periférica, normalmente femoral o radial. Si se desea estudiar las cavidades derechas, deberá puncionarse una vena periférica, normalmente la vena femoral, yugular, subclavia o braquial.

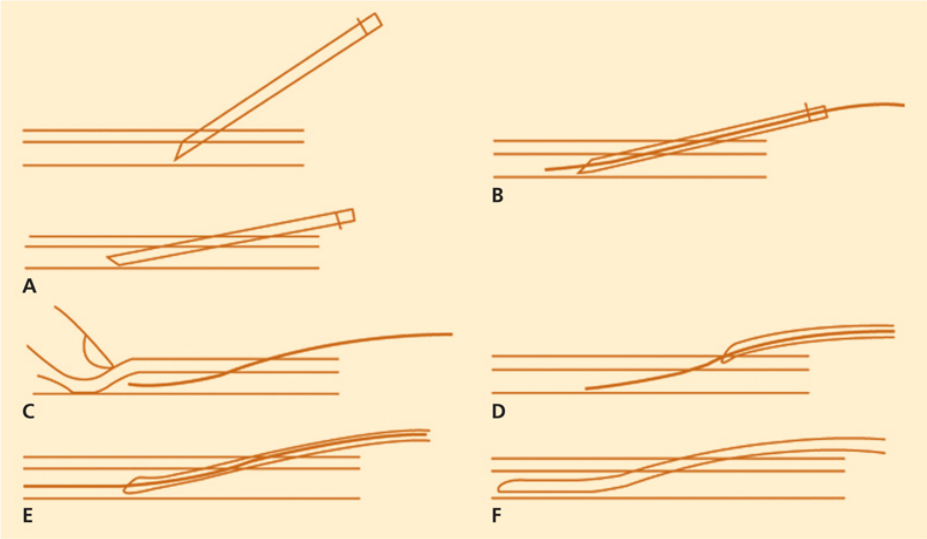


FIGURA 48-2 Técnica de Seldinger para la punción arterial. **A.** Se punciona la arteria sólo por su cara anterior con una aguja de punción. **B.** A través de la aguja, al salir la sangre procedente de la arteria se avanza una guía metálica. **C.** Se retira la aguja, con la guía metálica en posición, y se comprime la arteria para evitar la formación de un hematoma. **D** y **E.** Se avanza sobre la guía metálica el catéter introductor (que servirá para la introducción de catéteres para las diferentes exploraciones). **F.** Una vez posicionado se podrá retirar la guía metálica.

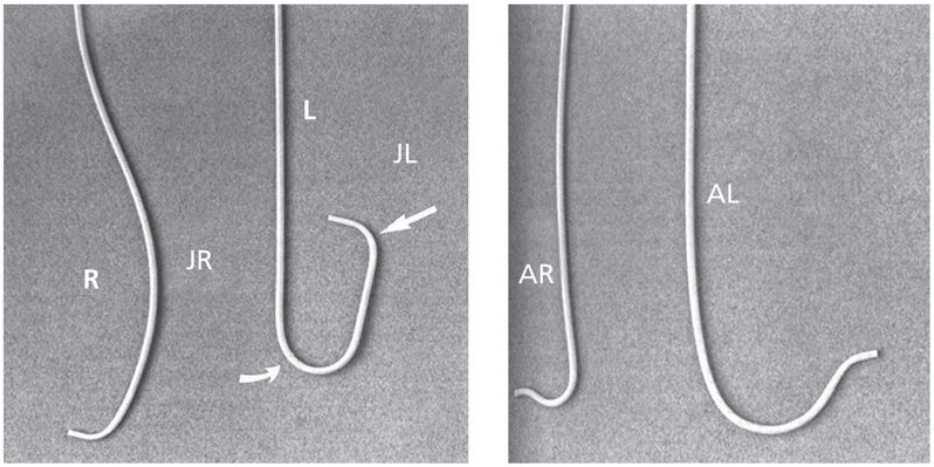


FIGURA 48-3 Catéteres con diferentes curvas para el sondaje de las arterias coronarias. AL: catéter Amplatz *left;* AR: catéter Amplatz *right;* JL: catéter Judkins *left;* JR: catéter Judkins *right*.

Durante el cateterismo izquierdo, clásicamente, por defecto se utilizaba la arteria femoral (fig. 48-4), al tener mayor tamaño que la radial, ser más cómoda para el manejo del operador, estar más alejada del haz directo de rayos X, permitir la introducción de catéteres de mayor tamaño (p. ej., 8 F; 2,68 mm) y presentar una mayor facilidad de repunción en caso necesario. Sin embargo, con la punción femoral se requiere reposo tras el procedimiento (≥ 12 h) y existe una tasa de complicaciones vasculares no menospreciable, como hemorragias, seudoaneurismas, fístulas arteriovenosas o incluso hematoma retroperitoneal, especialmente con el uso de fármacos antitrombóticos potentes como los inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa o tienopiridinas como clopidogrel, ticagrelor o prasugrel.

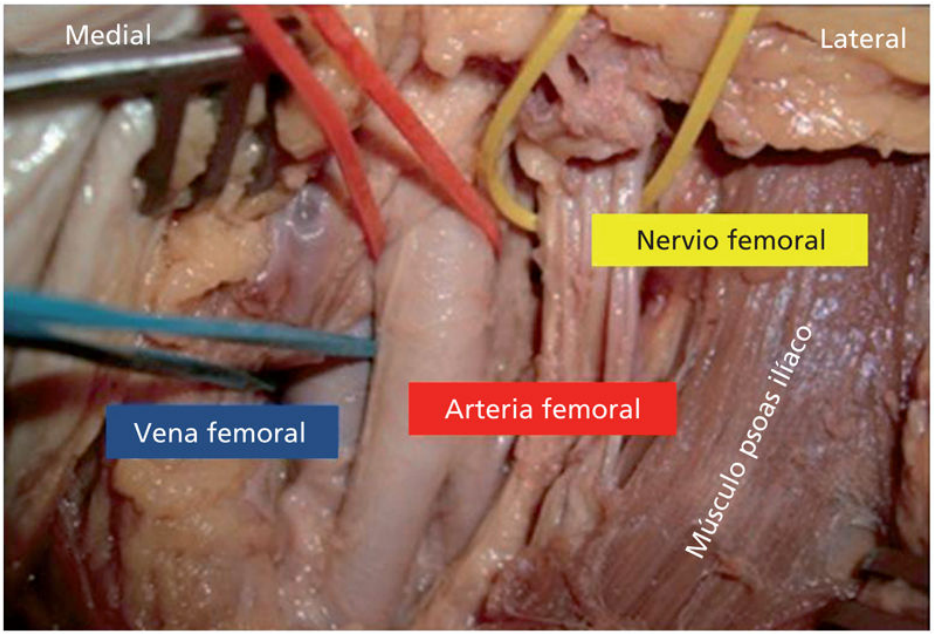


FIGURA 48-4 Imagen de la vena, la arteria y el nervio femoral.

Todo ello ha llevado a desarrollar otras técnicas de acceso arterial como es la punción radial. La miniaturización de los catéteres (4 F-6 F), la posibilidad de una deambulación inmediata tras el cateterismo y una menor tasa de complicaciones vasculares han facilitado que la gran mayoría de los operadores hayan adoptado esta técnica como de elección en el laboratorio de hemodinámica. Antes de puncionar la arteria radial debe comprobarse la permeabilidad del arco palmar mediante el *test de Allen* (figs. 48-5 y 48-6).

Una vez colocado el introductor arterial se hacen avanzar los catéteres sobre una guía metálica flexible hasta el corazón, lo que hace posible el registro de presiones, la obtención de muestras de sangre y la inyección de material de contraste para opacificar las estructuras que se han de estudiar (angiografía).

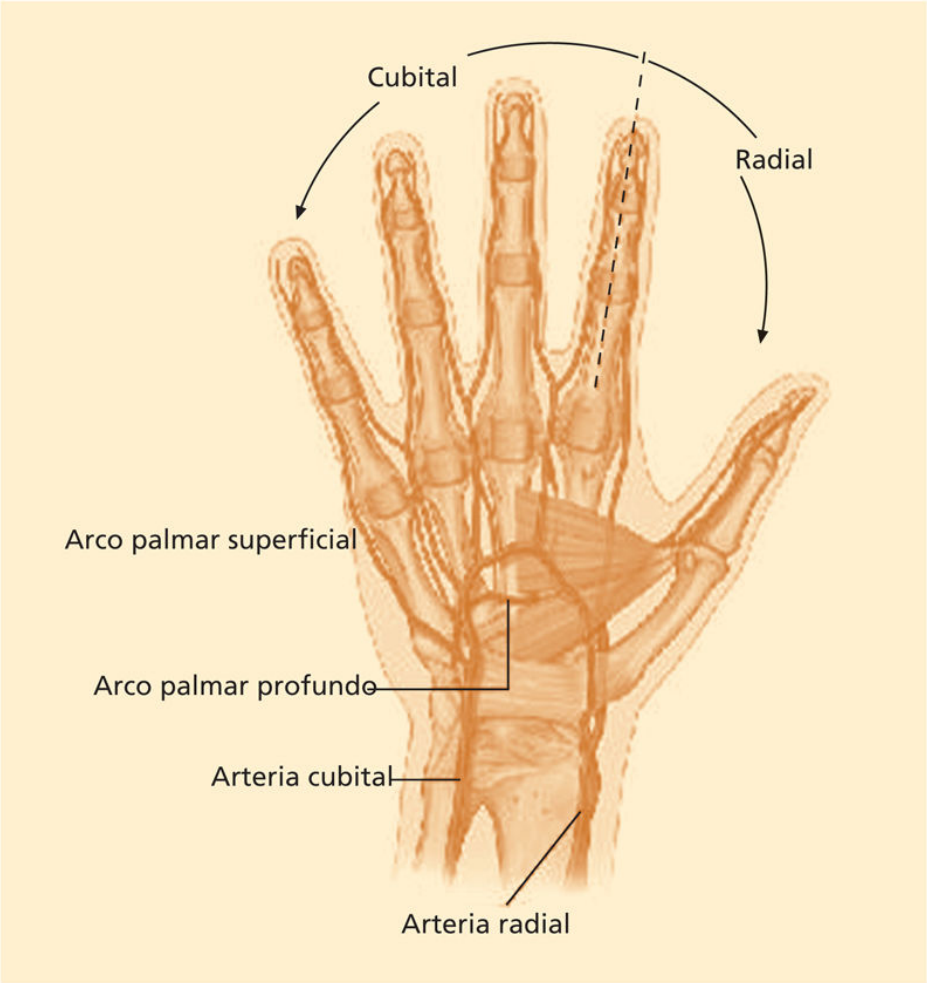


FIGURA 48-5 Imagen anatómica del arco palmar.

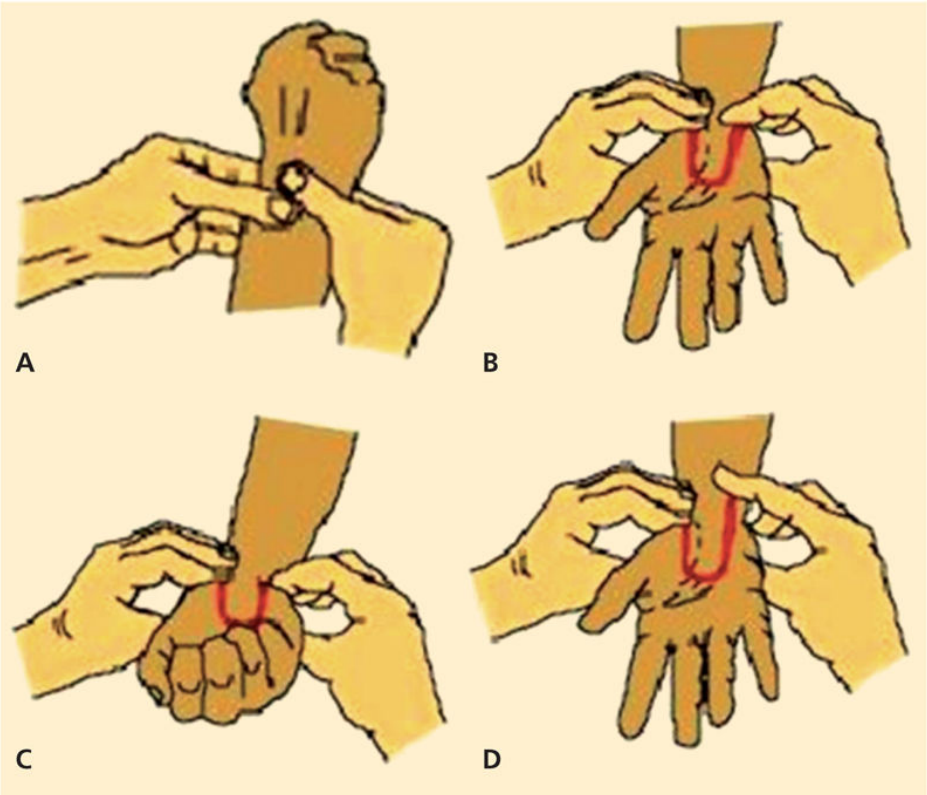


FIGURA 48-6 Test de Allen modificado. **A.** Con la mano alzada y el puño cerrado, se comprimen la arteria radial y la cubital (permite el drenado de la sangre de la mano). **B** y **C.** Se baja la mano y se abre el puño mientras se mantienen comprimidas ambas arterias. Se visualiza la palma de la mano de color blanco. **D.** Seguidamente se descomprime la cubital. La palma de la mano debe recuperar el color en menos de 6 s. Esto confirmaría la permeabilidad tanto de la arteria cubital como del arco palmar.

Cateterismo Cardíaco diagnóstico

El cateterismo cardíaco abarca diversas exploraciones que combinan distintas técnicas según el problema específico que se desea valorar. La exploración más frecuente es la coronariografía selectiva combinada con ventriculografía para analizar la anatomía de las arterias coronarias y el funcionalismo del ventrículo izquierdo en pacientes con cardiopatía isquémica. Además de la anatomía coronaria, pueden estudiarse la repercusión hemodinámica (presencia de isquemia) y la morfología de la aterosclerosis mediante técnicas intracoronarias como son el cálculo de la reserva de flujo fraccionado («guía de presión»), el flujo de reserva coronario (Doppler), la ecografía intracoronaria y la tomografía de coherencia óptica. En segundo lugar, se emplea el cateterismo de las cavidades derechas e izquierdas combinado con la determinación del gasto cardíaco, la evaluación de gradientes (diferencias de presión entre cavidades) y la ventriculografía o la aortografía para el estudio de las enfermedades valvulares, los defectos congénitos y las miocardiopatías. Finalmente, mediante cateterismo cardíaco puede llevarse a cabo otra técnica diagnóstica menos frecuente como es la biopsia endomiocárdica para el diagnóstico de algunas miocardiopatías o del rechazo tras el trasplante cardíaco.

Coronariografía selectiva y ventriculografía

Su indicación fundamental es el estudio de la cardiopatía isquémica. Para realizar una coronariografía se introduce un catéter en las arterias coronarias a través de una arteria periférica mediante punción percutánea. Los catéteres se hacen avanzar sobre una guía metálica flexible hasta la raíz aórtica, donde tienen su origen las arterias coronarias en los senos de Valsalva. Existen varios tipos de catéteres con formas distintas para cada arteria coronaria (v. fig. 48-3). Los catéteres son radiopacos, lo que permite manipularlos bajo control radiológico para que su punta entre selectivamente en la arteria coronaria. La inyección de contraste yodado a través del catéter opacifica el árbol coronario y permite el análisis detallado

de la luz de las arterias coronarias. La complejidad de las lesiones ateromatosas obliga a practicar varias proyecciones en distintos ángulos para evitar la superposición de los vasos y analizar de forma precisa la morfología de las lesiones (fig. 48-7). La gravedad de las estenosis coronarias se mide de forma visual por el porcentaje de disminución de la luz en la estenosis en relación con las zonas adyacentes consideradas sanas del mismo segmento. También puede realizarse la medida de la obstrucción coronaria de forma semiautomática por medio de un *software* de análisis coronario cuantitativo. De forma arbitraria, las estenosis que reducen el diámetro de la luz del vaso en menos del 50% no se consideran obstructivas. A partir del 50% de obstrucción, aumenta progresivamente la resistencia al flujo coronario. Por encima del 70% se considera que el grado de estenosis y su repercusión en el flujo coronario son significativos (fig. 48-8). De todas maneras, para valorar de forma más precisa el grado de repercusión funcional de una obstrucción se utilizan técnicas de fisiología intracoronaria (v. más adelante). Además, la coronariografía permite evaluar la presencia de anomalías coronarias congénitas como, por ejemplo, fístulas coronarias o nacimiento anómalo de alguna arteria coronaria. Asimismo, es posible evaluar la permeabilidad y la funcionalidad de los injertos aortocoronarios (injertografía) en pacientes con cirugía coronaria previa.

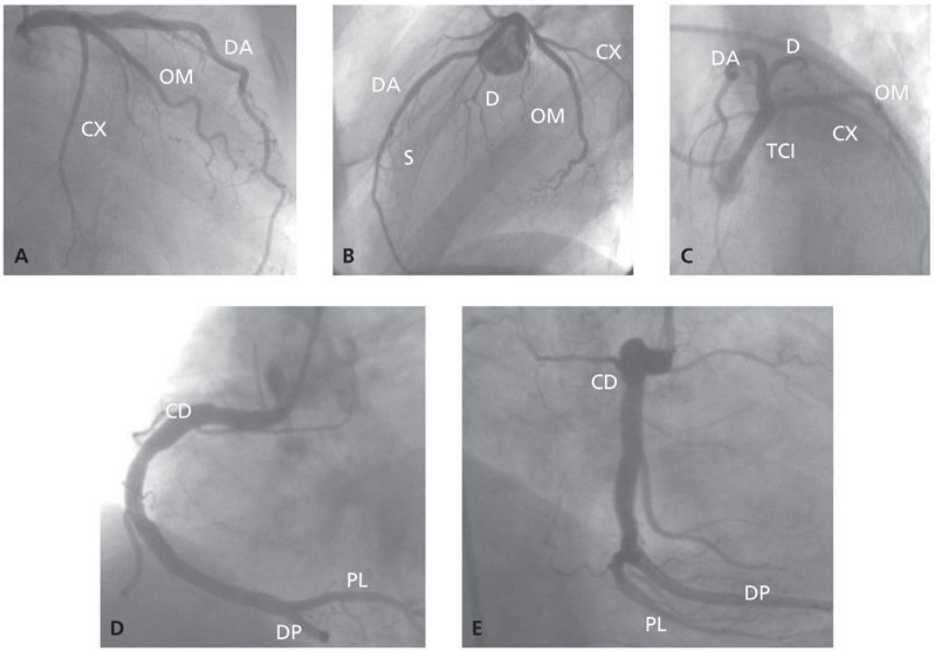


FIGURA 48-7 Imágenes angiográficas de las arterias coronarias desde diferentes ángulos. **A.** Coronaria izquierda vista en proyección oblicua anterior derecha (30°). **B.** Coronaria izquierda vista en oblicua anterior izquierda-lateral (90°). **C.** Coronaria izquierda vista en oblicua anterior izquierda (50°) con inclinación caudal (20°). **D.** Coronaria derecha vista en proyección oblicua anterior izquierda (45°). **E.** Coronaria derecha vista en oblicua anterior derecha (30°). CD: coronaria derecha; CX: arteria circunfleja; D: arteria diagonal; DA: arteria descendente anterior; DP: rama descendente posterior; OM: arteria obtusa marginal; PL: rama posterolateral; S: rama septal; TCI: tronco común izquierdo.

FIGURA 48-8 Estenosis de la coronaria derecha en su segmento medio *(flecha).*

Tras la coronariografía se practica la ventriculografía mediante el avance de un catéter en el interior del ventrículo izquierdo. Después de medir y registrar las presiones del ventrículo izquierdo, se administran a través del catéter 30-40 mL de contraste con un inyector que opacifica la cavidad ventricular a lo largo de varios ciclos cardíacos. El análisis del perfil de la cavidad ventricular izquierda en la telediástole y en la telesístole de un mismo ciclo cardíaco permite calcular los volúmenes ventriculares, así como la *fracción de eyección* ([volumen telediastólico – volumen telesistólico]/volumen telediastólico), uno de los parámetros más importantes para estimar la función ventricular. En condiciones normales, la fracción de eyección del ventrículo izquierdo es superior al 50%. Además de la contractilidad global, es posible estudiar la *contractilidad segmentaria* o regional, lo que permite un análisis más preciso de la función ventricular (fig. 48-9). La ventriculografía también permite detectar la presencia de insuficiencia mitral, que se observa fácilmente al visualizar un escape de contraste del ventrículo hacia la aurícula izquierda. Hoy en día, la ventriculografía no es normalmente necesaria, ya que ha sido sustituida por

la ecocardiografía, la cual proporciona una información más precisa de forma no invasiva de la función ventricular global y regional y de la presencia de valvulopatías.

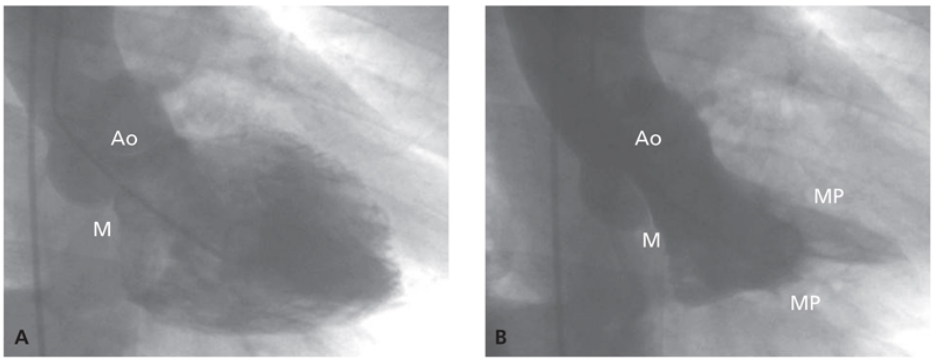


FIGURA 48-9 **A.** Imagen de ventriculografía en proyección oblicua anterior derecha en telediástole. **B.** Imagen en telesístole. Ao: aorta; M: válvula mitral; MP: impronta de los músculos papilares.

Los datos de la coronariografía y la ventriculografía, junto con la clínica del paciente, permiten precisar la extensión, la gravedad y la repercusión de la enfermedad coronaria, estratificar el riesgo de los pacientes y adoptar la decisión terapéutica más adecuada, ya sea cirugía coronaria, angioplastia percutánea o tratamiento médico. Como hemos comentado antes, en ocasiones la coronariografía por sí sola no permite diagnosticar la gravedad de las estenosis coronarias (estenosis en el límite de la significación 40%-60%, solapamiento de ramas, bifurcaciones, placas excéntricas, ostiales, etc.). En esos casos se puede recurrir a técnicas invasivas para caracterizar mejor la repercusión funcional de las estenosis coronarias. La evaluación fisiológica se basa en la práctica en el análisis de la presión a través del sistema arterial coronario. Se basa en el principio de que la presión en el nivel aórtico no debería variar a lo largo del segmento coronario epicárdico, ni siquiera en máxima hiperemia. Así, una diferencia o gradiente de presión entre el segmento distal de una arteria coronaria y la aorta apuntará a la existencia de un incremento de resistencia epicárdica. El flujo de reserva fraccional (FRF) se basa en este principio y se calcula como el cociente entre la presión en el nivel coronario distal en relación con la presión aórtica calculada en máxima hiperemia (p. ej., tras inyección endovenosa o intracoronaria de adenosina). Un FRF normal sería igual o

cercano a 1. Por el contrario, un FRF se considera anormal y, por tanto, capaz de inducir isquemia cuando el valor está por debajo de 0,75-0,80. Para calcular el FRF se debe colocar un alambre-guía que lleva acoplado un sensor de presión, distal a la obstrucción en estudio, y medir simultáneamente la presión aórtica y coronaria durante la infusión de adenosina (fig. 48-10). Dado que la adenosina tiene algunos inconvenientes (broncoespasmo, bradicardia), recientemente se está validando el flujo de reserva instantáneo (iFR, del inglés *instantaneous wave-free ratio*), que mide el gradiente de presión entre la porción distal a la estenosis y la aorta en la fase diastólica del ciclo cardíaco (cuando no existen interferencias con ondas de presión). Esta técnica tendría ventaja de no necesitar la administración de adenosina y poder medir el gradiente de presión sin necesidad de obtener máxima hiperemia.

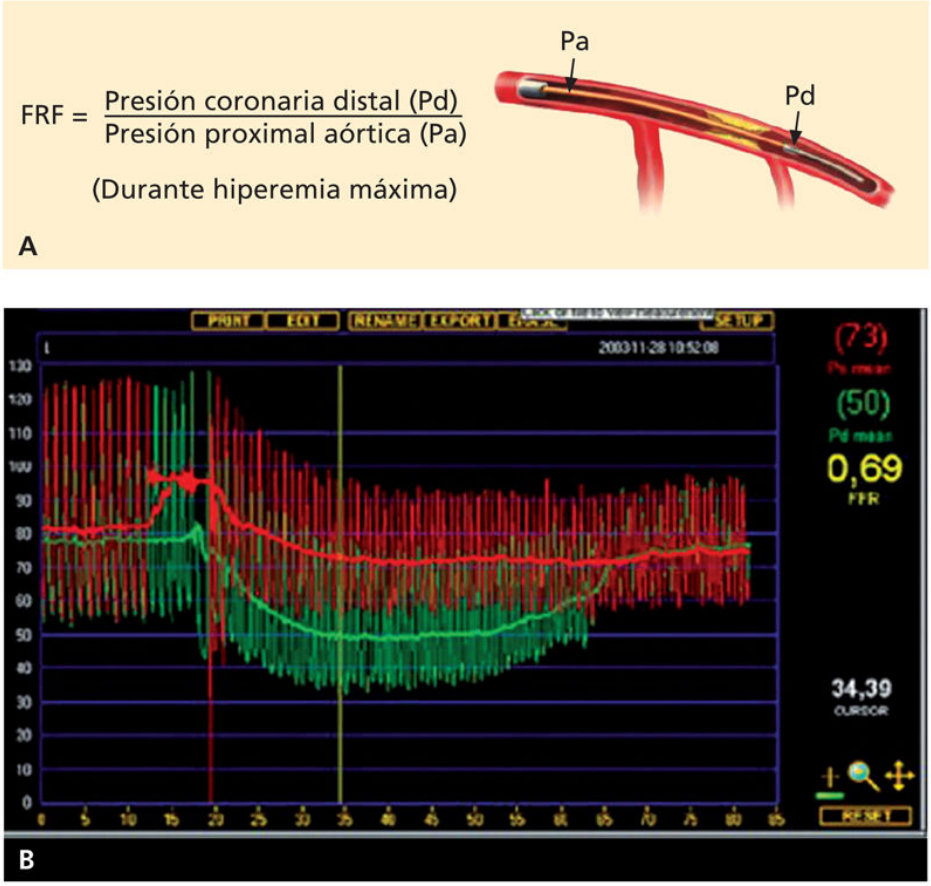


FIGURA 48-10 **A.** El flujo de reserva fraccional (FRF) se calcula con medida simultánea de la presión distal a la estenosis (Pd) y la de la aorta (Pa) en máxima hiperemia (tras la administración de adenosina) y el cálculo del cociente entre ambas presiones. Un valor de FRF inferior a 0,75 se considera funcionalmente significativo y, por tanto, inductor de isquemia. **B.** Curvas de presión (fásica y media) en la aorta *(en rojo)* y distal a una estenosis *(en verde)*. Tras la inyección de adenosina las dos curvas se separan (la curva de la Pd cae) y se obtiene un FRF de 0,69 y, por tanto, significativo, es decir, la estenosis estudiada provoca isquemia.

Se puede llevar a cabo el análisis morfológico de la obstrucción coronaria mediante la inserción intracoronaria de una sonda miniaturizada de ecografía (que utiliza ultrasonidos). Esta técnica permite la identificación de la composición de la placa aterosclerótica (placa fibrosa, calcificada, lipídica, trombótica) y la cuantificación del área luminal residual (figs. 48-11 y 48-12). Clásicamente, se considera un área luminal inferior a 4 mm^2 (o 6 mm^2 en tronco común) junto con un porcentaje de estenosis de al menos un 70% como inductora de isquemia. Recientemente, se ha desarrollado la

técnica de la tomografía de coherencia óptica (que utiliza luz infrarroja) con mayor resolución, que permite analizar con mayor detalle la íntima del vaso y los dispositivos implantados a nivel intracoronario (fig. 48-13).

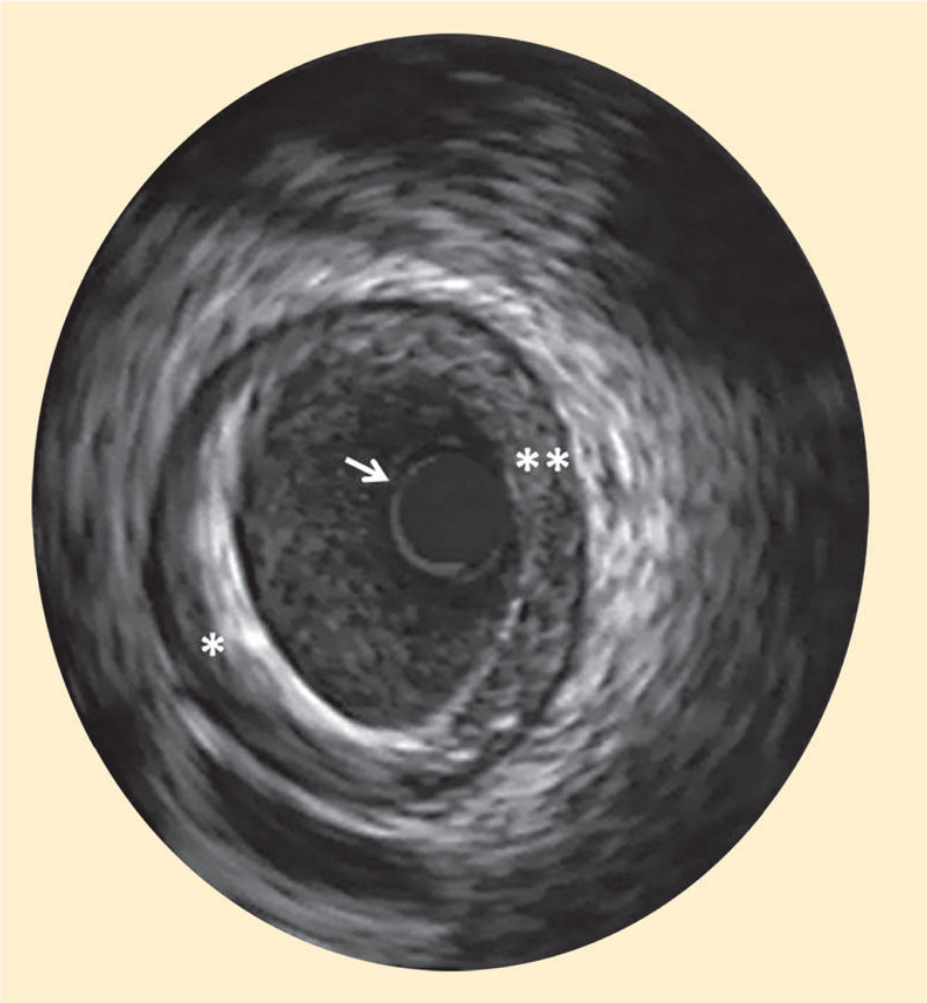


FIGURA 48-11 Imagen de ecografía intracoronaria. Se puede identificar la luz del vaso dentro de la cual está el catéter de ecografía representado *(flecha)* y la pared con placa aterosclerótica con componente fibrótico *(asterisco)* y lipídico *(doble asterisco)*.

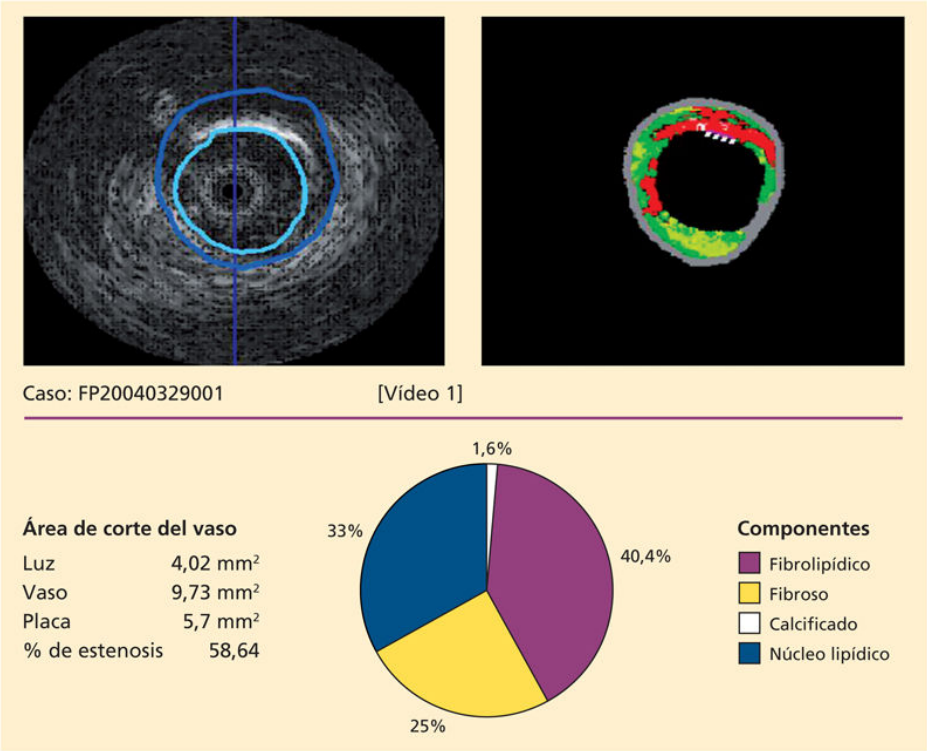


FIGURA 48-12 Ejemplo de *software* que permite cuantificar el área de la placa aterosclerótica, así como de sus distintos componentes (lipídico, fibrótico, fibrolipídico y calcificado).

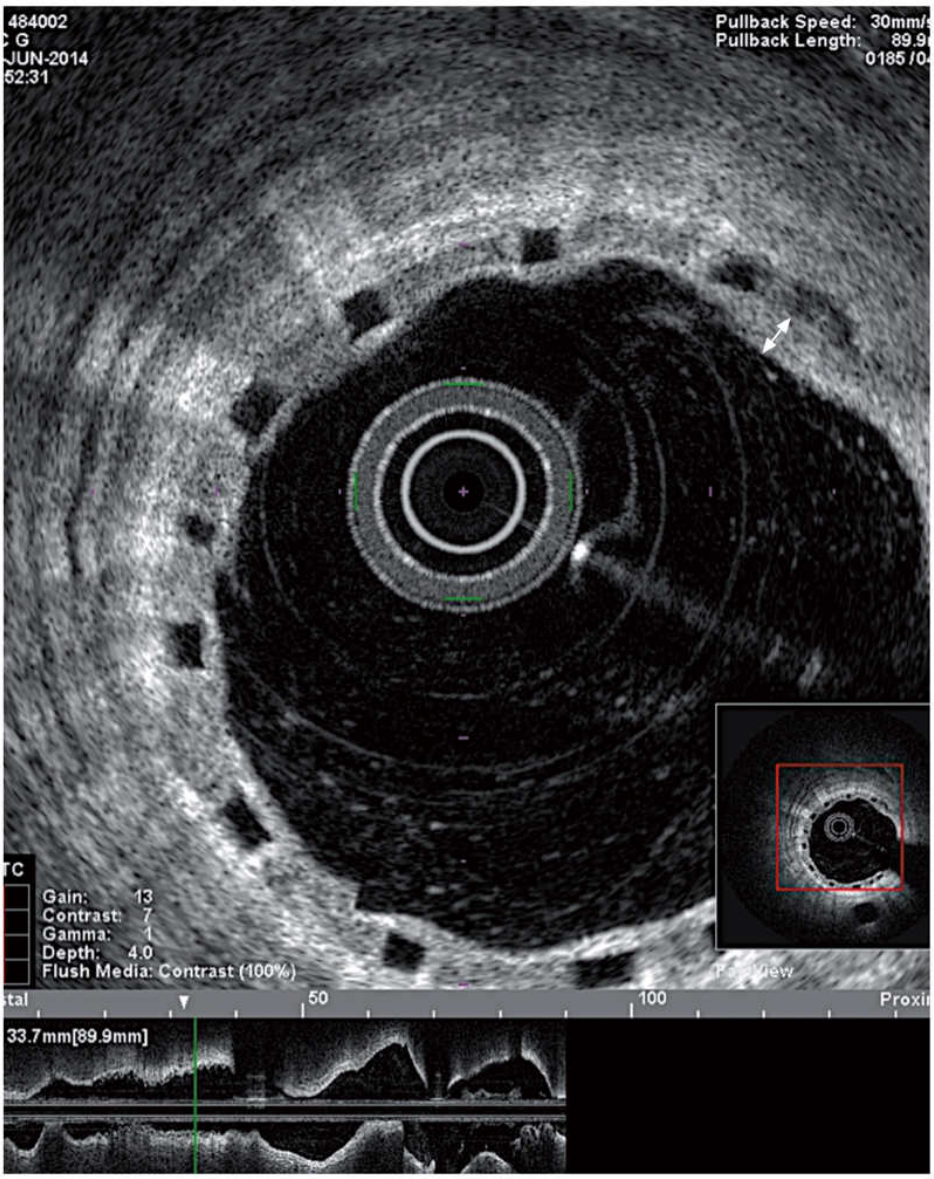


FIGURA 48-13 Imagen de tomografía de coherencia óptica. *Arriba:* corte seccional de una arteria coronaria donde se ha implantado un dispositivo bioabsorbible. Las dos *puntas de flecha blancas* indican el grosor del recubrimiento neointimal. *Abajo:* reconstrucción tridimensional del vaso coronario tratado.

Cateterismo derecho e izquierdo

El cateterismo cardíaco (de cavidades derechas e izquierdas) puede llevarse a cabo para el diagnóstico de otras enfermedades cardíacas (distintas a la cardiopatía isquémica) como son las enfermedades valvulares, las

miocardiopatías, las enfermedades del pericardio, las comunicaciones intracardíacas y las cardiopatías congénitas. No obstante, con los avances actuales en ecocardiografía y el desarrollo de otras técnicas como la RM cardíaca (RMC), este método diagnóstico invasivo está cada vez más en desuso. Esta técnica combina cuatro aspectos: a) registro de las presiones; b) angiografía de las cavidades cardíacas y de los grandes vasos; c) cálculo del gasto cardíaco, y d) análisis oximétrico. A continuación se detallan los datos que se analizan durante este procedimiento.

Registro de las curvas de presión

La medición de presiones se realiza mediante catéteres llenos de suero salino conectados a transductores de presión. El transductor transforma la energía mecánica de la onda de presión en una señal eléctrica que se representa gráficamente en una pantalla y se registra en papel milimetrado. Existen tres tipos de curvas de presión con morfología completamente distinta (fig. 48-14), cuyos valores normales se expresan en la tabla 48-1. Así, se registra en la vena cava, en la aurícula derecha, en el ventrículo derecho y en la arteria pulmonar, donde se puede medir la presión también a nivel capilar pulmonar con el catéter enclavado (presión capilar pulmonar, equivalente a la presión de la aurícula izquierda).

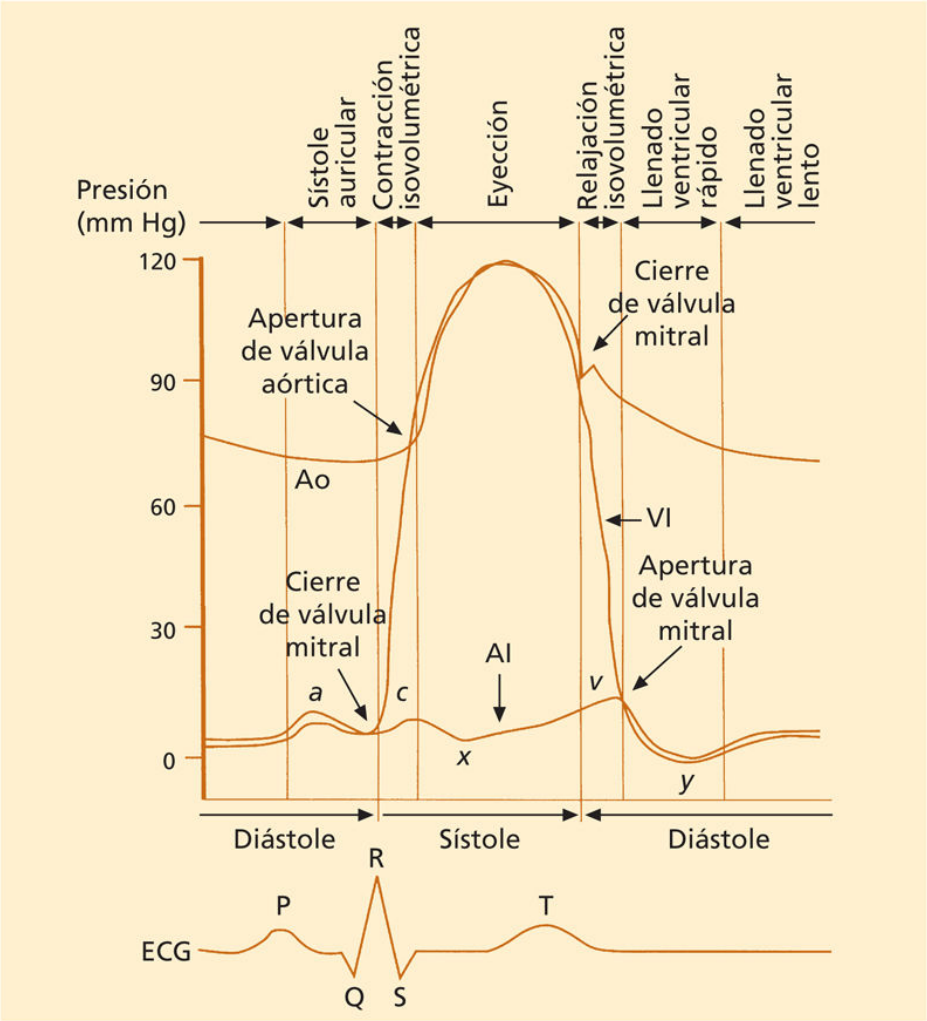


FIGURA 48-14 Ciclo cardíaco. La gráfica muestra las curvas de presión del ventrículo izquierdo (VI), de la aorta ascendente (Ao) y de la aurícula izquierda (AI). Las líneas verticales dividen las distintas fases de los períodos sistólico y diastólico del ciclo cardíaco expresados en la parte superior de la gráfica. Las ondas *a, c* y *v,* y los descensos *x* e *y* corresponden al pulso venoso.

Tabla 48-1

Parámetros hemodinámicos normales

Presiones intracardíacas y de los grandes vasos (mm Hg)					
	ONDA				
	A	V	Media	Sistólica	Telediastólica
Aurícula derecha	2-8	2-8	0-6		
Ventrículo derecho				15-30	0-8
Arteria pulmonar			7-20	16-32	4-12
Capilar pulmonar	4-15	5-20	2-12		
Aurícula izquierda	4-15	5-20	2-12		
Ventrículo izquierdo				100-160	2-12
Arteria aorta			70-105	100-160	60-90
Gasto cardíaco y parámetros relacionados					
Gasto cardíaco: 4-7 L/min Índice cardíaco: 2,5-3,7 L/min por m^2 Índice volumen latido: 30-60 mL/latidos por m^2					
Resistencias vasculares					
Resistencia pulmonar total (RPT): 60-250 dinas × s × cm^{-5} Resistencia vascular sistémica (RVS): 750-1.500 dinas × s × cm^{-5} Relación RPT/RVS: 0,05-0,25					

Curva de presión auricular o venosa

El perfil de curvas de presión a nivel auricular (fig. 48-15) muestra dos ondas positivas (*a* y *v*) y dos ondas negativas o colapsos (*x* e *y*). La onda *a* se produce con la contracción auricular al final de la diástole; le sigue el colapso *x* (colapso sistólico), que refleja la relajación auricular y se ve interrumpido por la onda *c*, provocada por el cierre de la válvula tricúspide o mitral. Al colapso *x* le sigue la onda *v*, producida por el retorno venoso que llena la aurícula durante la sístole ventricular. Al principio de la diástole se abren las válvulas auriculoventriculares (AV) y la sangre pasa al ventrículo, con lo que disminuye la presión en la aurícula para producir el colapso diastólico *y*. La contracción de la aurícula en la última parte de la diástole genera una nueva onda *a*. En este tipo de presiones se analiza la

morfología de las ondas y se mide el pico de las ondas positivas (*a* y *v*) y el promedio o presión media de las ondas de varios ciclos. La presión media de la aurícula izquierda es generalmente mayor que la de la aurícula derecha. La onda *v* es más alta que la onda *a* en la aurícula izquierda, mientras que en la aurícula derecha sucede lo contrario.

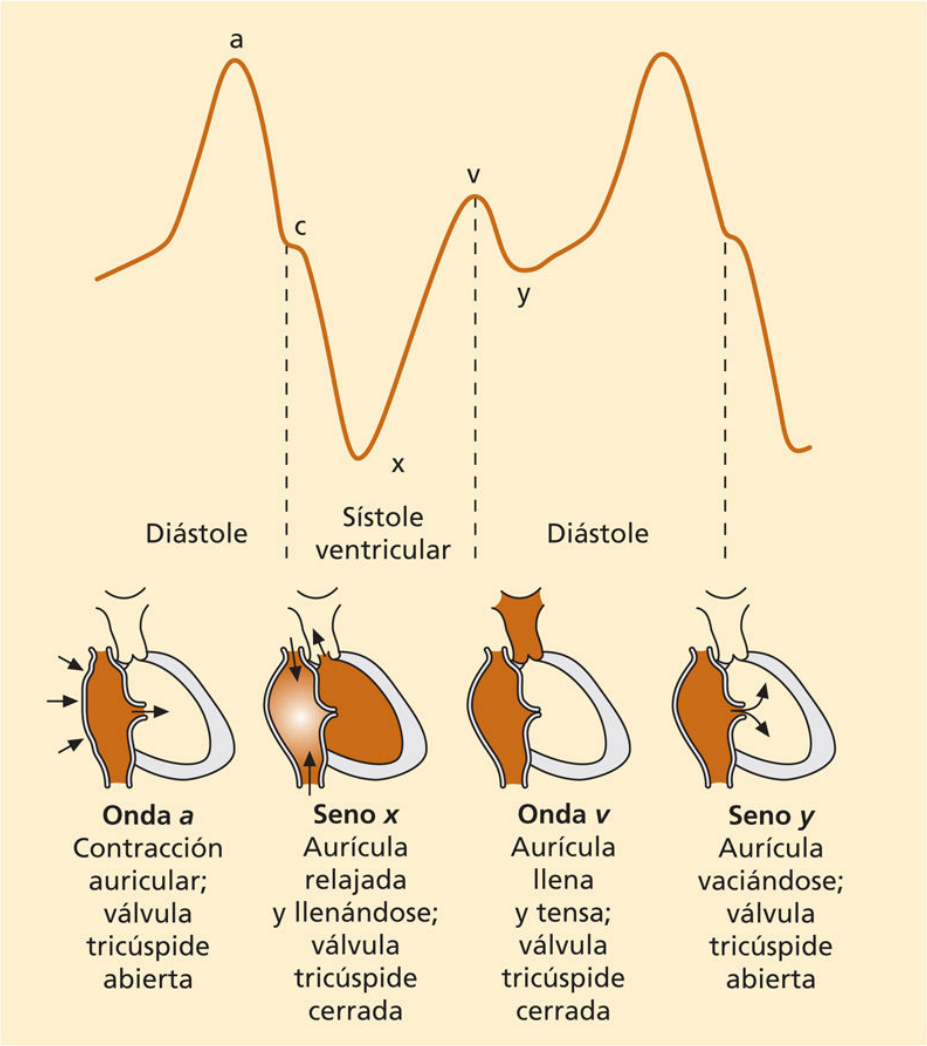


FIGURA 48-15 Curvas del pulso venoso y representación esquemática de cómo se producen.

Curva de presión ventricular

Se registra en ambos ventrículos. Al inicio de la diástole, la curva de presión ventricular muestra un colapso (coincidente con el colapso *y* de la

presión auricular), en cuyo nadir se mide la presión protodiastólica del ventrículo. Durante la diástole se produce el llenado de los ventrículos, y la curva de presión es ascendente, y termina con una onda *a* positiva, superponible a la onda *a* de la presión auricular. El final de la onda *a* es el punto en el que se mide la presión telediastólica del ventrículo y coincide con el pico de la onda R del ECG. Al inicio de la sístole, con las válvulas aún cerradas, la presión ventricular aumenta rápidamente (fase de contracción isovolumétrica) hasta que excede la presión arterial y se abren las válvulas semilunares (pulmonar y aórtica) al inicio de la fase de eyección. En esta fase, la presión ventricular aumenta hasta alcanzar su máximo, punto en el que se mide la presión sistólica máxima o presión *pico.* A partir de este punto, la presión desciende rápidamente y se producen el cierre de las válvulas semilunares y la fase de relajación isovolumétrica. En el trazado de la curva de presión ventricular se analizan, además de su morfología, los valores de la presión sistólica máxima o pico y de la presión protodiastólica y telediastólica. En condiciones normales, tanto la presión media de la aurícula izquierda como la presión pulmonar enclavada coinciden con la presión telediastólica del ventrículo izquierdo.

Curva de presión arterial

Se obtiene en las arterias sistémicas y en las pulmonares. Al inicio de la fase de eyección, la presión arterial aumenta rápidamente y sigue un trazado idéntico al del ventrículo, hasta alcanzar un punto máximo en el que se mide la presión arterial sistólica. A partir de este punto se produce un descenso rápido hasta el cierre de la válvula en el nadir de la incisura dícrota, tras la cual se produce la onda dícrota por el rebote de la sangre de la arteria contra la válvula cerrada al final de la fase de eyección. La presión arterial diastólica se mide en el punto más bajo de la curva, justo antes de la apertura de las válvulas.

Cuando las válvulas semilunares y las válvulas AV están abiertas en sus respectivos ciclos, la presión entre la cámara proximal y la cámara distal a las válvulas es idéntica. En la estenosis de las válvulas aórtica o pulmonar la presión de la cámara proximal (ventrículo) durante la sístole es mayor que la registrada en la cámara distal (arteria). Además, la curva de presión de la arteria aumenta más lentamente y su punto máximo está retrasado con

respecto a la curva normal. Cuando existe una estenosis en las válvulas AV, la presión en la aurícula es superior a la del ventrículo durante la diástole. Esta diferencia de presión entre la cámara proximal y la distal causada por las estenosis valvulares se denomina *gradiente* (fig. 48-16).

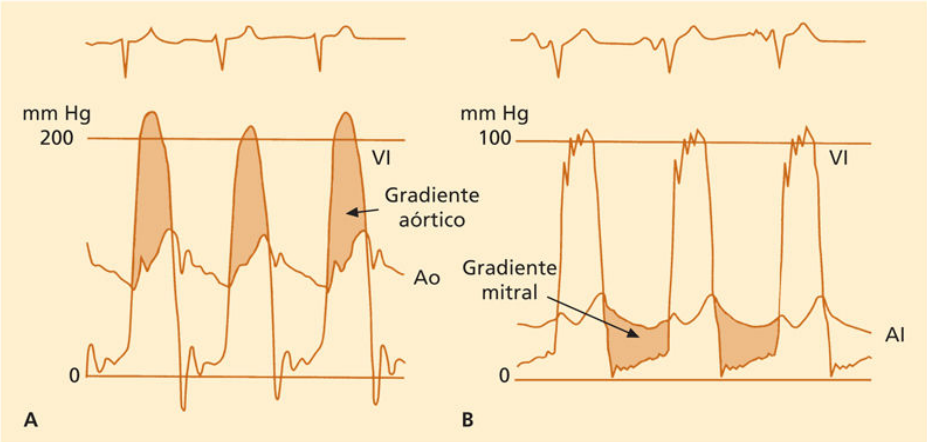


FIGURA 48-16 **A.** Registro simultáneo de las presiones del ventrículo izquierdo (VI) y de la aorta (Ao) en un caso de estenosis aórtica. En sístole la presión del VI es superior a la de la Ao, con lo que determina la aparición de un gradiente de presión entre ambos *(zona sombreada).* **B.** Registro simultáneo de las presiones del VI y de la aurícula izquierda (AI) en un caso de estenosis mitral reumática. Obsérvese el gradiente de presión entre ambas cavidades cardíacas.

Gasto cardíaco

El *gasto cardíaco* se define como la cantidad total de sangre expelida por el corazón en la unidad de tiempo y se expresa en litros por minuto (L/min). El *índice cardíaco* es el gasto cardíaco referido a la superficie corporal y se expresa en L/min por m^2. El *volumen latido* o *volumen de eyección* (mL/latidos) es el volumen de sangre expelido por el corazón en cada latido, y el *índice volumen latido* (mL/latidos por m^2), su relación con la superficie corporal. Los valores normales de estos parámetros se expresan en la tabla 48-1. Los métodos empleados para el cálculo del gasto cardíaco se basan en el *principio de Fick*, según el cual la cantidad de una sustancia extraída o liberada por un órgano situado en el torrente circulatorio es el producto del flujo sanguíneo en dicho órgano por la diferencia entre las

concentraciones de esa sustancia en la circulación de entrada (arterial) y la de salida (venosa). El método directo de Fick y la termodilución son las dos técnicas que han tenido una mayor difusión por su sencillez e inocuidad.

Método directo de Fick

En este método, la sustancia o indicador es el oxígeno y el gasto cardíaco (GC) se calcula a partir de la ecuación:

$$\text{GC(L/min)} = \frac{\text{Consumo de } O_2 \text{ (mL/min)}}{\text{Diferencia arteriovenosa de } O_2 \text{ (vol\%)} \times 10 \text{ (mL/L)}}$$

El consumo de O_2 se determina a partir del contenido de O_2 del aire ambiente que inspira el paciente y del aire espirado recogido a través de una boquilla en un recipiente (saco de Douglas o espirómetro de Tissot). Si se conoce el volumen de aire espirado en 1 min y la diferencia entre el contenido de O_2 (en % en volumen) entre el aire ambiente y el espirado, se calcula el consumo de O_2. La diferencia arteriovenosa de O_2 del circuito pulmonar se obtiene restando del contenido de O_2 de la sangre arterial el de la arteria pulmonar. En ausencia de comunicaciones intracardíacas, el gasto del circuito pulmonar es idéntico al del sistémico. Existe un método automatizado para el cálculo del consumo de O_2, menos engorroso que el método directo de Fick y de aceptable fiabilidad: el *método polarográfico (metabolic rate meter).* Con este método, una campana de plexiglás cubre la cabeza del paciente y recoge el aire espirado que es conducido al aparato de medición para el cálculo automático del consumo de O_2.

Método de la termodilución

Este método sigue también el principio de Fick, pero en lugar de O_2 se emplean los cambios de temperatura para el cálculo del gasto cardíaco. Se inyectan 10 mL de suero frío en la luz proximal de un *catéter de Swan-Ganz* (aurícula derecha) y se registran los cambios térmicos mediante un sensor de temperatura en el extremo distal del catéter (arteria pulmonar). Se emplea un pequeño ordenador que ofrece la lectura digital del cálculo, en este caso, del gasto cardíaco pulmonar, en escasos segundos. En presencia de regurgitaciones valvulares y de cortocircuitos intracardíacos, la sangre

recircula y se producen errores importantes en el cálculo del gasto cardíaco con este método, por lo que no resulta válido en estas circunstancias.

Análisis oximétrico

El estudio de la saturación o del contenido de O_2 en muestras de sangre de las cavidades cardíacas y grandes vasos permite detectar y cuantificar las comunicaciones intracardíacas, indicación principal de esta técnica. En estado de reposo, el contenido de O_2 de la sangre arterial es de 19 vol% y el de la sangre venosa de 15 vol%. Las muestras de sangre arterial se obtienen de la arteria aorta o del ventrículo izquierdo, y las venosas, de las venas cava, la aurícula y el ventrículo derechos y la arteria pulmonar. Cuando existe una comunicación izquierda-derecha, la sangre del circuito arterial pasa al venoso y se produce un aumento del contenido de O_2 en este último a partir del lugar de la comunicación. Se diagnostica una comunicación interauricular cuando el contenido de O_2 de la sangre de la aurícula y el ventrículo derechos o de la arteria pulmonar es igual o superior en 2 vol% al contenido de O_2 de las venas cava. En la comunicación interventricular basta que el salto oximétrico entre la aurícula derecha y el ventrículo derecho o la arteria pulmonar sea superior a 1 vol% para su diagnóstico. La magnitud de la comunicación se cuantifica a través de la fórmula del gasto cardíaco, mediante la relación entre el gasto pulmonar ($\dot{Q}p$) y el gasto sistémico ($\dot{Q}s$):

$$\dot{Q}p = \frac{\text{Consumo de } O_2 \text{ (mL/min)}}{\text{Vol\%}O_2 \text{ arterial} - \text{Vol\%}O_2 \text{ AP}}$$

$$\dot{Q}s = \frac{\text{Consumo de } O_2 \text{ (mL/min)}}{\text{Vol\%}O_2 \text{ arterial} - \text{Vol\%}O_2 \text{ SVM}}$$

donde *AP* es arteria pulmonar y *SVM* es sangre venosa mixta (3 veces el vol% de O_2 de la vena cava superior + 1 vez el vol% de O_2 de la vena cava inferior, dividido entre 4).

La relación $\dot{Q}p/\dot{Q}s$ es igual a 1 en condiciones normales. Se considera que una comunicación izquierda-derecha es moderada cuando la relación $\dot{Q}p/\dot{Q}s$ es superior a 1,5 y grave cuando es mayor de 2; en este último caso, constituye

una indicación de cierre de la comunicación mediante cirugía o percutáneamente con un dispositivo que se introduce a través de la vena femoral y despliega un disco a uno y otro lado de la comunicación para cerrarla.

Resistencias vasculares

La resistencia que ofrece una circulación determinada depende del flujo que pasa a su través y de la diferencia o caída de presión entre la entrada y la salida de esta circulación. Las fórmulas para el cálculo de las resistencias vasculares son:

$$\text{Resistencia pulmonar total} = \frac{(\text{AP} - \text{AI})}{\text{GC}}$$

$$\text{Resistencia sistémica} = \frac{(\text{AO} - \text{AD})}{\text{GC}}$$

donde *AP*, *AI*, *AO* y *AD* son las presiones medias de la arteria pulmonar, la aurícula izquierda (o capilar pulmonar), la aorta y la aurícula derecha, respectivamente, y *GC* es el gasto cardíaco.

La determinación de las resistencias pulmonares, en especial, la relación resistencia pulmonar/resistencia sistémica, es útil para valorar el riesgo de la cirugía cardíaca y la operabilidad de las comunicaciones intracardíacas. En la tabla 48-1 se exponen los valores normales de las resistencias vasculares.

Cálculo de las áreas valvulares

El área de las válvulas cardíacas estenóticas se calcula a partir del gradiente de presión y del gasto cardíaco mediante la *fórmula de Gorlin y Gorlin:*

$$\text{Área valvular} = \frac{\text{Flujo valvular (mL/s)}}{\text{C} \times \sqrt{\text{Gradiente transvalvular}}}$$

La constante empírica C tiene un valor de 44,3 para la válvula aórtica y de 37,7 para la mitral. El flujo (en mL/s) que pasa a través de la válvula estenótica se calcula a partir de estos parámetros:

$$\text{Flujo (mL/s)} = \frac{\text{Gasto cardíaco (mL/min)}}{\text{PLD (s/min) o PES (s/min)}}$$

El período de llenado diastólico (PLD) expresa el tiempo durante el cual permanece abierta la válvula mitral (fase de llenado ventricular) en 1 min. El período de eyección sistólico (PES) es el tiempo que permanece abierta la válvula aórtica durante 1 min. Ambos se obtienen de las curvas de presión simultáneas del ventrículo izquierdo y de la aurícula izquierda o de la arteria aorta, respectivamente.

La estenosis mitral se considera crítica o grave cuando el área valvular es inferior a 1 cm^2 y leve cuando es superior a 1,5 cm^2; las formas intermedias son moderadas. La estenosis aórtica se considera crítica cuando el área valvular es inferior a 0,7 cm^2 en un paciente de tamaño medio, lo que equivale a un índice valvular de 0,4 cm^2/m^2. La fórmula de Gorlin proporciona resultados erróneos cuando se asocia una regurgitación de grado moderado o grave a la estenosis valvular y en las situaciones de bajo gasto cardíaco.

Angiografía

La inyección de contraste en el ventrículo permite, además de estudiar la función ventricular, detectar la insuficiencia de las válvulas AV. El análisis del chorro de contraste que regurgita a la aurícula en sístole y el grado de opacificación de la aurícula sirven para cuantificar la magnitud de la insuficiencia en una escala cualitativa que va de 1+ para las insuficiencias ligeras a 4+ para las intensas. La ventriculografía izquierda está indicada en las enfermedades que afectan al ventrículo (miocardiopatías de cualquier etiología), en las valvulopatías y en las cardiopatías congénitas (p. ej., comunicación interventricular, estenosis subaórtica) y como parte sistemática del estudio de la cardiopatía isquémica. La aortografía permite detectar y cuantificar la insuficiencia aórtica y analizar la morfología de la válvula aórtica y de la aorta. Está indicada en el estudio de la valvulopatía aórtica, de las enfermedades de la aorta (aneurisma, disección) y en ciertas anomalías congénitas (coartación, conducto arterioso persistente, estenosis supravalvular). La angiografía de la arteria pulmonar tiene como principal indicación la tromboembolia pulmonar.

Otras técnicas

El *cateterismo transeptal* se practica con una aguja metálica larga *(Brockenbrough)* que se introduce a través de un catéter por la vena femoral. La punción del septo o tabique interauricular con la aguja hace posible el paso del catéter desde la aurícula derecha hasta la aurícula izquierda y el ventrículo a través de la válvula mitral. Esta técnica se emplea en el estudio de las valvulopatías cuando no es posible acceder al ventrículo izquierdo por vía retrógrada y en la valvuloplastia mitral percutánea para dilatar la válvula mitral estenótica.

La *biopsia endomiocárdica* permite la obtención de pequeñas muestras de músculo cardíaco mediante un catéter con un biotomo montado en su extremo distal. Normalmente, se realiza a través de punción venosa yugular o femoral desde donde se accede al ventrículo derecho. Se aplica en el estudio del rechazo al trasplante cardíaco y en el diagnóstico de algunas miocardiopatías (infiltrativas como la amiloidosis).

Tratamiento percutáneo de revascularización coronaria

La hemodinámica cardíaca ha experimentado un extraordinario desarrollo en las últimas décadas, para avanzar desde un papel meramente diagnóstico a una vertiente terapéutica cada vez más importante. Fruto de este cambio nace la Cardiología Intervencionista, que se inicia con la angioplastia con balón, sigue con los *stents* coronarios metálicos y más recientemente con los *stents* liberadores de fármaco o *stents* farmacoactivos, cuyas técnicas se describen cronológicamente en el presente capítulo. En la actualidad, la intervención coronaria por vía percutánea es el método de revascularización coronaria más empleado en el mundo, por delante de la cirugía coronaria de *bypass*.

Angioplastia con balón

En 1977, Andreas Gruentzig introdujo la angioplastia coronaria, un método no quirúrgico de revascularización miocárdica que actúa directamente sobre la placa de ateroma responsable de los síntomas de isquemia. La angioplastia consiste en la dilatación de las estenosis coronarias mediante un catéter-balón y se practica, al igual que la coronariografía diagnóstica, por vía percutánea (femoral o radial) con anestesia local y el paciente despierto, bajo sedación suave. Este método es menos agresivo que la cirugía coronaria y necesita un menor período de hospitalización, generalmente de 24 h.

Para realizar la angioplastia se requiere canular de forma selectiva la arteria coronaria a tratar con un catéter. Por su interior se hace avanzar una guía metálica que es fina, flexible y radiopaca en su parte distal, para que sea visible a los rayos X. Al alcanzar el extremo distal del catéter se hace avanzar la guía en el interior de la arteria coronaria y se pasa a través de la estenosis, con la punta lo más distal posible en la arteria a tratar. Sobre esta guía, y a modo de raíl, se hace avanzar el catéter de angioplastia que tiene en su extremo distal un balón con un marcador radiopaco en cada uno de sus extremos, lo que permite monitorizar su avance y posición mediante

control radiológico. Una vez que el balón se sitúa a través de la lesión, se expande con una solución de contraste yodado diluido, y la presión de inflado se controla con un manómetro. Se realizan hinchados sucesivos del balón con un aumento progresivo de la presión de distensión hasta conseguir la dilatación eficaz de la estenosis coronaria (fig. 48-17). El mecanismo de acción de la angioplastia coronaria es multifactorial. Además de comprimir la placa de ateroma y dilatar la pared arterial, la expansión del balón provoca roturas y fracturas de la placa que crean canales adicionales para el paso de la sangre, lo que incrementa la luz interna de la arteria.

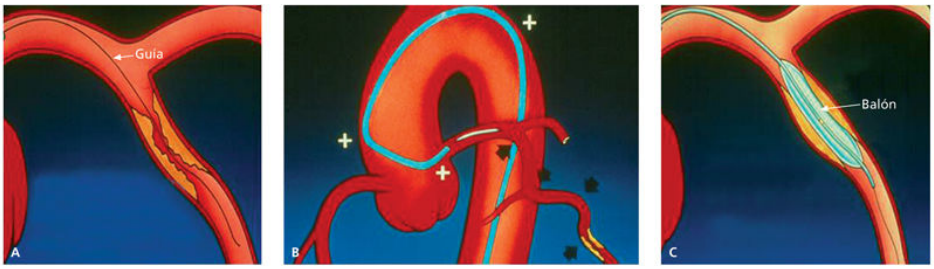


FIGURA 48-17 Angioplastia con balón. **A.** Se atraviesa la estenosis con una guía de angioplastia. **B.** Sobre la guía se posiciona en la estenosis un balón de dilatación. **C.** Se infla el balón y se dilata la estenosis.

Las complicaciones de la angioplastia son inherentes a su mecanismo de acción. La expansión del balón en la placa de ateroma provoca en ocasiones una rotura excesiva de los componentes de la placa y de la pared arterial (disección) que puede llegar a obstruir el flujo coronario y desembocar en la oclusión aguda de la arteria. En general, la angioplastia presenta una mortalidad inferior al 1%, una tasa de infarto de miocardio no fatal del 3%-5% y una necesidad de intervención quirúrgica coronaria urgente en torno al 2%-3%.

Además de la oclusión aguda del vaso coronario, la angioplastia con balón presenta un inconveniente a largo plazo: la reestenosis. Este fenómeno consiste en la reobstrucción coronaria (> 50% del diámetro del vaso) en el lugar de la dilatación previa. La reestenosis es un fenómeno dependiente del tiempo que se produce normalmente dentro de los primeros 6 meses de la angioplastia y que se observa en la angiografía de control hasta en el 30%-40% de los pacientes tratados (reestenosis angiográfica),

aunque sólo induce síntomas en un 15%-20% de los pacientes (reestenosis clínica). El mecanismo de esta reobstrucción se debe al retroceso elástico agudo del vaso, a la constricción vascular tardía (retracción vascular o remodelado negativo del vaso) y, en parte, al desarrollo de hiperplasia neointimal (crecimiento del volumen de placa intravascular).

Endoprótesis *(stent)* coronaria

Con la finalidad de reducir y tratar las complicaciones agudas derivadas de la angioplastia coronaria con catéter balón (oclusión aguda del vaso por disección), aparecieron en los años noventa las denominadas *endoprótesis coronarias* o *stents.*

El *stent* es una estructura metálica fenestrada de forma cilíndrica que, una vez expandida, tiene una gran resistencia al colapso (fuerza radial). Se fabrica a partir de un cilindro, inicialmente de acero inoxidable, y la geometría del *stent* se consigue mediante corte por láser (fig. 48-18 A). El material del que se ha compuesto el *stent* ha variado con el tiempo con objeto de mejorar su flexibilidad, radiopacidad, perfil de cruce de las obstrucciones y empuje. En la actualidad, existen diferentes aleaciones de metales como el cromo-cobalto o el cromo-platino, que han mejorado las características de los *stents* de acero inoxidable. El *stent* se monta plegado sobre un balón de angioplastia que, al hincharse, expande la prótesis metálica en el lugar de la lesión. Una vez colocada la prótesis, el balón se deshincha y se retira (fig. 48-18 B). El *stent* es resistente al colapso y proporciona un soporte estructural a la pared de la arteria que sería equivalente al de las traviesas de una mina que impiden el desplome de sus paredes.

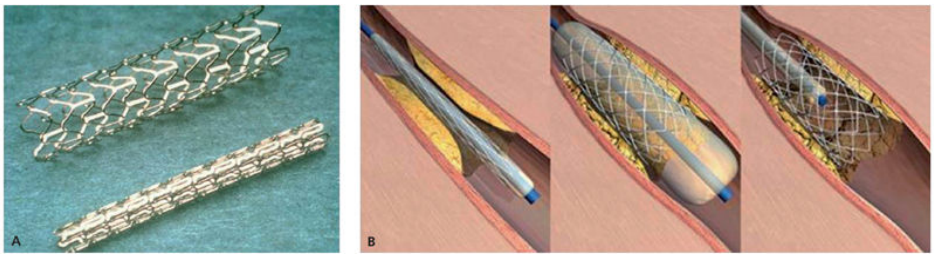


FIGURA 48-18 **A.** Imagen de un *stent* coronario plegado y desplegado. **B.** Técnica de la implantación: el *stent* está montado sobre un balón de dilatación. Al dilatarse el balón, se expande el *stent* que queda implantado en la estenosis coronaria.

El *stent* coronario ha reducido drásticamente la tasa de oclusiones coronarias agudas. Asimismo, secundariamente se vio que disminuía la tasa de reestenosis coronaria tanto angiográfica como clínica a cifras del 20% y el 10%-15%, respectivamente. Dado que es un cuerpo extraño metálico y trombogénico, debe mantenerse un tratamiento con antiagregantes tras su implantación: AAS (100 mg/día) de forma crónica como a todo paciente con cardiopatía isquémica, asociada a una tienopiridina (ticlopidina, clopidogrel o, recientemente, prasugrel o ticagrelor) durante el tiempo que tarda el *stent* en recubrirse de neoendotelio (4-8 semanas). Con el *stent* se ha reducido la tasa de reestenosis, al evitar tanto el retroceso elástico como la constricción tardía del vaso (el metal evita que el vaso se retraiga). Sin embargo, no se consigue impedir el crecimiento neointimal excesivo intra-*stent*, secundario al barotraumatismo que se produce durante la implantación y a estímulos inflamatorios. Sobre todo, este exceso de crecimiento intra-*stent* (fig. 48-19) se puede visualizar en pacientes diabéticos, con enfermedad difusa y en *stents* de pequeño calibre y largos (diámetro < 3 mm y longitud > 20 mm). Por su facilidad de empleo y las ventajas que presenta sobre la angioplastia con balón, el *stent* se emplea en más del 90% de las intervenciones coronarias por vía percutánea. La angioplastia sólo con balón ha quedado confinada para el tratamiento de lesiones en arterias de muy pequeño calibre (< 2 mm).

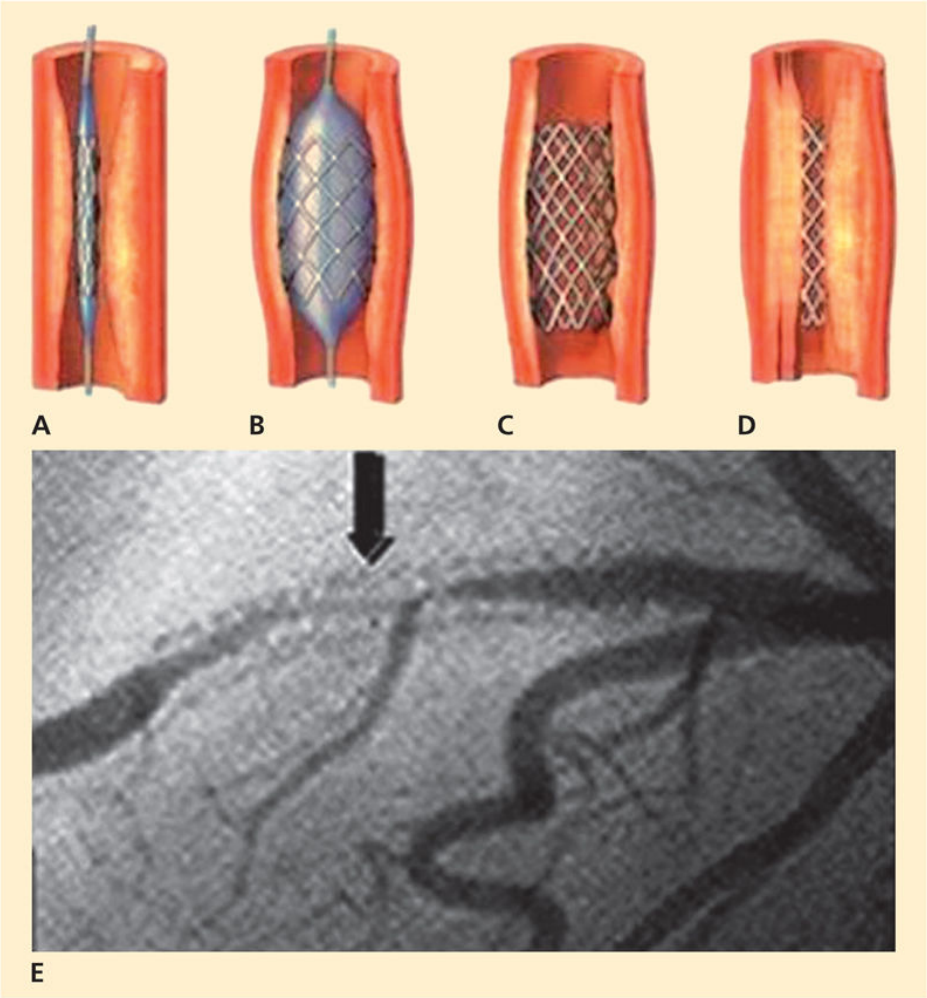


FIGURA 48-19 **A.** *Stent* posicionado en el lugar de la estenosis. **B.** Dilatación del *stent* montado sobre el balón de angioplastia. **C.** Resultado tras la implantación. **D.** Imagen del crecimiento neointimal para producir reestenosis intra-*stent.* **E.** Imagen angiográfica de una reestenosis intra-*stent (flecha).* Se objetiva una reducción de la luz coronaria dentro de la malla del *stent*.

Para combatir la proliferación endotelial causante de la reestenosis intra-*stent*, se ha desarrollado en el inicio de este nuevo milenio una nueva generación de *stents* coronarios: los *stents* liberadores de fármacos o farmacoactivos.

Endoprótesis farmacoactiva

Estas endoprótesis se han desarrollado con el objeto de inhibir el crecimiento neointimal causante de la reestenosis intra-*stent*. Las primeras

generaciones de estos dispositivos consistían en el mismo armazón metálico que el de los *stents* convencionales de acero inoxidable, el cual se recubría con un *polímero* elástico, que puede expandirse junto con el metal sin romperse. A estos *polímeros* se les adiciona un fármaco con potencial antiinflamatorio y antiproliferativo a través de uniones no covalentes (uniones iónicas o de hidrógeno) o mediante uniones covalentes con puentes de sulfuro o carbono-carbono. Una vez que se expande el *stent*, el *polímero* y el fármaco quedan en contacto con la pared arterial. El fármaco se libera de forma controlada y sostenida por difusión pasiva a la pared de la arteria, con una liberación rápida en los primeros 5-10 días y sostenida en los días posteriores (entre 30 y 60 días).

Los fármacos que se usan en los *stents* farmacoactivos inhiben eficazmente las fases de inflamación, proliferación y migración de células musculares lisas y de células endoteliales que se activan tras el traumatismo mecánico del *stent* sobre la pared de la arteria. Aunque se ha investigado un gran número de fármacos antiproliferativos, dos tipos de fármacos, la rapamicina o sirolimus y sus derivados (everolimus, biolimus, zotarolimus, amfilimus) y el paclitaxel, son los que se han mostrado más eficaces en los ensayos clínicos. La rapamicina es un macrólido derivado del hongo *Streptomyces* que se descubrió en la isla de Pascua (Rapa Nui). Es un fármaco con efecto inmunodepresor, antiproliferativo y antiinflamatorio que se emplea por vía oral en el tratamiento del rechazo del trasplante renal. El paclitaxel es un derivado del taxol que se obtiene de la hoja del árbol *Taxus brevifolia.* Es un potente fármaco antiproliferativo que se emplea en el tratamiento de diversas neoplasias (ovario, pulmón). Las dosis de fármaco que se emplean en los *stents* farmacoactivos son pequeñas y, aunque su concentración local es alta, no se han observado efectos de tipo sistémico. El *stent* con sirolimus fue el primero disponible y posteriormente apareció el *stent* farmacoactivo con paclitaxel. Los ensayos clínicos han demostrado la eficacia antiproliferativa de estos dispositivos frente al *stent* metálico convencional, con marcada reducción de la tasa de reestenosis y de segundas reintervenciones. La disponibilidad de estos dispositivos ha permitido el abordaje de lesiones más complejas que las tratadas con los *stents* metálicos convencionales (pacientes diabéticos, lesiones largas, vasos pequeños, lesiones bifurcadas, oclusiones crónicas, lesiones del tronco común de la coronaria izquierda y enfermedad multivaso).

El mayor inconveniente del *stent* farmacoactivo es su potente efecto antiproliferativo que hace que tarde más tiempo en endotelizarse que el metálico convencional. Por este motivo, era inicialmente imperativo mantener el tratamiento antiagregante plaquetario con una tienopiridina asociada a AAS durante un tiempo mínimo de 6 meses y recomendable de 12 meses. La interrupción prematura del tratamiento podía acarrear la trombosis del *dispositivo* con complicaciones graves para el paciente. La imposibilidad de seguir este tratamiento era una contraindicación absoluta para el empleo de los *stents* farmacoactivos. Aunque poco frecuentes (0,5% cada año), se observaron casos de trombosis tardía de estos *stents* más allá de los 6-12 meses tras su implante que podrían estar en relación con fenómenos inflamatorios por hipersensibilidad producidos por el polímero sobre la pared arterial. En la actualidad, existen nuevas generaciones de *stents* farmacoactivos (con everolimus, biolimus, zotarolimus, etc.) que presentan novedades tecnológicas que los hacen menos trombogénicos y menos proinflamatorios, como son los polímeros estables más biocompatibles, o polímeros biodegradables o ausencia total de polímero (con el fármaco directamente sobre el metal del *stent*). Estos *stents* farmacoactivos de segunda generación son los más utilizados en la actualidad por ser los más seguros y eficaces. Con estos avances la duración de la terapia antiagregante doble ya no depende del *stent*, sino del cuadro clínico del paciente. Así, por ejemplo, en pacientes con síndrome coronario agudo se plantea antiagregación doble a largo plazo (mínimo por 6 meses) independientemente del tipo de *stent* implantado.

Recientemente, se han desarrollado *dispositivos* de materiales completamente reabsorbibles (p. ej., ácido poliláctico, magnesio, etc.). Estos dispositivos *(vascular scaffolds)* que están en fase de desarrollo tendrían la ventaja de realizar la función aguda del *stent* metálico (andamiaje de la pared del vaso), permitirían la administración de fármacos durante su degradación y desaparecerían en el plazo de 1-3 años, dejando atrás únicamente el vaso nativo, sin metal en su pared. Eventualmente, el vaso tratado podría recuperar su funcionalidad. Sin embargo, estudios recientes aún no han demostrado que estos dispositivos sean más seguros y eficaces que los *stents* metálicos farmacoactivos de segunda generación y, por tanto, deben considerarse en fase experimental.

Otras técnicas coadyuvantes de revascularización coronaria

Tratamiento de las lesiones calcificadas

La presencia de *calcio* en las lesiones coronarias aumenta con la edad de los pacientes. En presencia de placas fibróticas, o muy calcificadas, el balón no consigue dilatar la placa, lo que hace inviable la posterior colocación de un *stent.* En estas circunstancias es necesario recurrir a técnicas que permitan modificar la placa de ateroma para conseguir la expansión adecuada del *stent.* Entre estas técnicas destacan la aterectomía rotacional (o Rotablator™ Rotational Atherectomy System), el balón de corte y el balón de litotripsia intracoronaria («Shockwave»).

La *aterectomía rotacional* se realizará con un catéter cuyo extremo distal tiene una pequeña oliva metálica (con un diámetro que oscila entre 1,25 y 2,50 mm), recubierta por fragmentos microscópicos de diamante embebidos en el metal, que constituyen una superficie abrasiva. El catéter se conecta a una turbina que hacer rotar el catéter y la oliva abrasiva hasta 200.000 rpm. El contacto de la superficie abrasiva del catéter en giro a alta velocidad contra la placa de ateroma pulveriza sus componentes de mayor dureza para generar micropartículas que son arrastradas por la corriente sanguínea y pasan a través de la microcirculación. La aterectomía rotacional facilita la dilatación posterior con balón y el implante de un *stent*. El *balón de corte* es un balón de angioplastia fabricado con un material altamente resistente a la rotura, que tiene en su superficie microcuchillas longitudinales plegadas en el balón. Cuando el balón se expande, las microcuchillas se abren y crean cortes longitudinales en la placa que facilitan la dilatación de la lesión. La *litotripsia intracoronaria* se realiza con un balón de angioplastia sobre el cual hay un transmisor de ondas ultrasónicas que vaporizan el líquido del balón formándose burbujas que se colapsan y expanden creando ondas sónicas de presión que permiten la fragmentación de la placa calcificada.

Tratamiento de lesiones con trombo

En el caso de que exista presencia de *trombo* en las arterias coronarias (p. ej., en el infarto agudo de miocardio), se pueden utilizar catéteres de aspiración manual del trombo *(catéteres de trombectomía)* antes de la

implantación del *stent* (fig. 48-20). Su indicación principal la constituye la angioplastia realizada en las primeras horas (< 12 h) de un infarto agudo de miocardio *(angioplastia primaria)* o cuando se visualice trombo intracoronario en cualquier otra circunstancia.

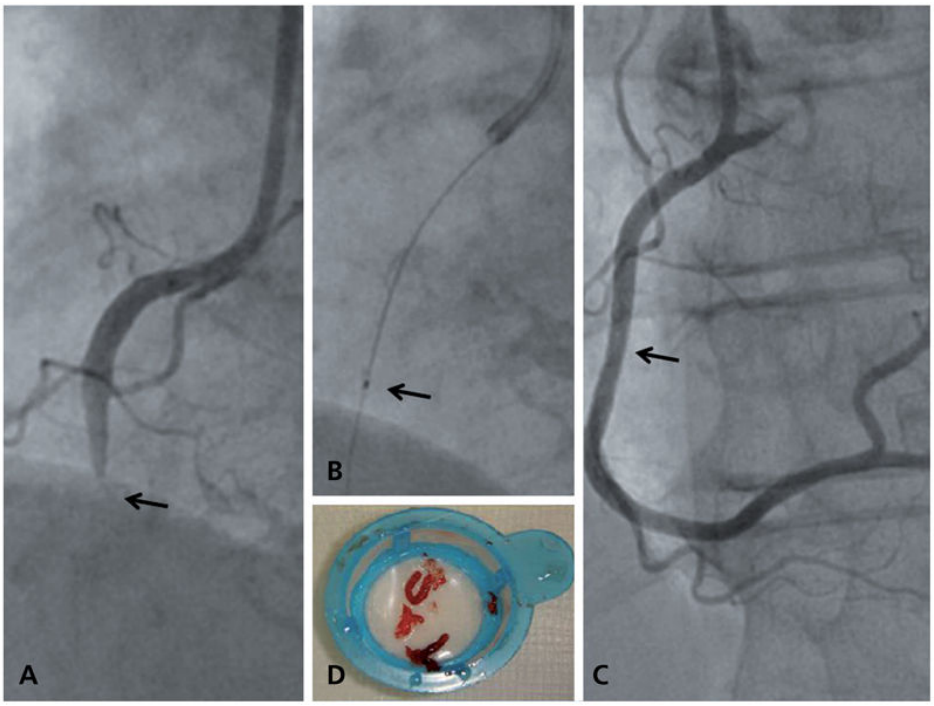


FIGURA 48-20 **A.** Oclusión trombótica *(flecha)* de la coronaria derecha en el seno de un infarto de miocardio con elevación del segmento ST. **B.** Se atraviesa la oclusión y por medio de un catéter de aspiración *(flecha)* se consigue recanalizar la arteria. **C.** Resultado final tras la implantación de un *stent* en el lugar de la oclusión *(flecha).* **D.** Material trombótico recogido con el catéter de aspiración.

Indicaciones de revascularización coronaria percutánea

Los avances técnicos que han aparecido en los últimos años impulsan un cambio en el paradigma de la revascularización coronaria. Hoy en día, la angioplastia con implantación de *stent* es el método más común de revascularización. En 2017 (datos del Registro Nacional de Hemodinámica

y Cardiología Intervencionista), se llevaron a cabo en España 70.928 procedimientos percutáneos (con 105.529 *stents* implantados). En el 90,3% de los procedimientos se implantó *stent* farmacoactivo. Las indicaciones de revascularización se dan globalmente en pacientes con lesiones significativas (estenosis > 70%) en una o varias arterias coronarias epicárdicas y que: a) pueden tener crisis de angina que no responden adecuadamente al tratamiento médico; b) se hallan bajo tratamiento médico y presentan evidencia de isquemia miocárdica en las distintas pruebas no invasivas (prueba de esfuerzo, gammagrafía cardíaca, ecocardiograma de estrés); c) sufren un síndrome coronario agudo (con o sin elevación del segmento ST); d) presentan episodios recurrentes de angina tras un infarto de miocardio; e) han sido reanimados de un episodio de paro cardíaco o taquicardia ventricular sostenida, y f) han de ser sometidos a una intervención quirúrgica no cardíaca de alto riesgo y muestran angina o signos de isquemia.

En general, desde el punto de vista anatómico, en pacientes con enfermedad de uno o dos vasos se podría indicar angioplastia con *stent* y en pacientes con enfermedad de tronco común y/o tres vasos con afectación difusa y compleja la intervención quirúrgica de revascularización sería la mejor estrategia. Para situaciones intermedias (tronco común o enfermedad de tres vasos simple), podría elegirse cualquiera de las dos técnicas. En situaciones clínicas urgentes/emergentes (p. ej., infarto con elevación del ST), el cateterismo y la eventual angioplastia de la arteria responsable deben realizarse de forma inmediata. En situaciones clínicas más estabilizadas, para decidir sobre el tipo de revascularización es primordial la interacción entre el cardiólogo clínico, el cardiólogo intervencionista y el cirujano cardíaco para valorar no sólo la anatomía coronaria del paciente, sino también las áreas de isquemia o viabilidad subsidiarias de revascularización y las comorbilidades que presenta el paciente, todo ello con la intención de tomar la mejor decisión terapéutica. Existen diferentes tablas accesibles *online* que pueden ayudar en la toma de decisión sobre la mejor técnica de revascularización: Euroscore 2 (http://www.euroscore.org/calc.html); Syntax score (http://www.syntaxscore.com/calculator/start.htm).

Tratamiento percutáneo de las valvulopatías

La comisurotomía y el recambio valvular quirúrgicos han sido tradicionalmente los únicos métodos terapéuticos en el tratamiento de las estenosis valvulares. Sin embargo, el desarrollo de las técnicas de dilatación de las válvulas estenóticas por vía percutánea mediante catéter-balón o *valvuloplastia* ha modificado las perspectivas terapéuticas en este campo. Asimismo, desde hace unos años existen las técnicas de implante de válvulas pulmonar y aórtica y el tratamiento de la insuficiencia mitral por vía percutánea.

Valvuloplastia mitral

La técnica de la valvuloplastia como alternativa a la cirugía en el tratamiento de la estenosis mitral fue introducida por Inoue en 1982.

Para acceder a la válvula mitral por vía percutánea es preceptivo practicar un *cateterismo transeptal*, que permite el paso de un catéter balón o de dos balones desde la vena femoral hasta la válvula estenótica a través del tabique interauricular. El hinchado manual de los balones a través de la válvula estenótica produce la separación de las comisuras fusionadas, mecanismo de acción principal de la valvuloplastia (fig. 48-21). Tras la valvuloplastia se observa un descenso de la presión de la aurícula izquierda y una reducción del gradiente mitral medio. El área valvular mitral puede aumentar en un 100% y alcanzar un área final media de 2 cm^2.

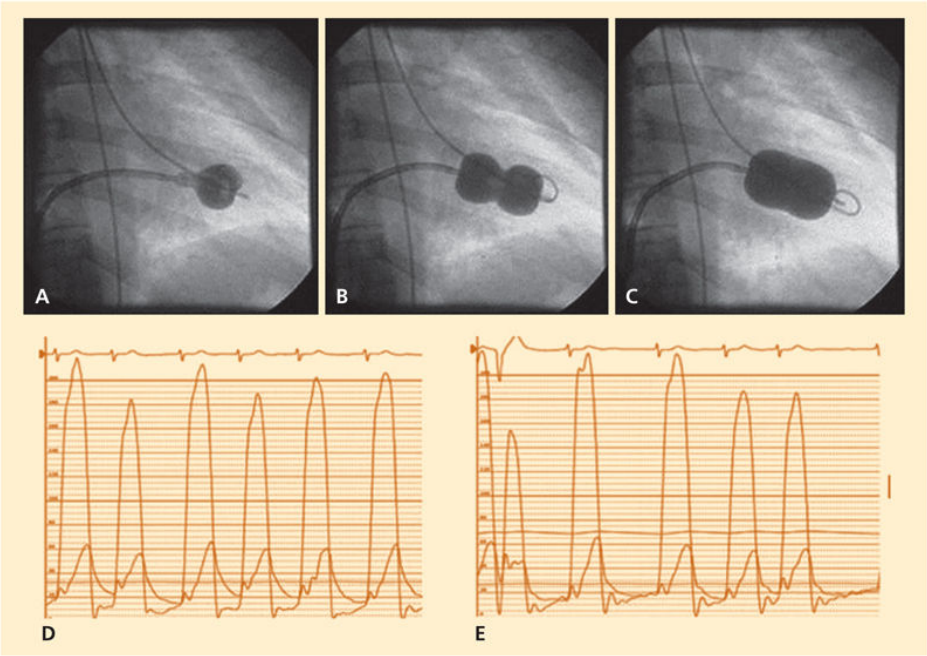


FIGURA 48-21 **A-C.** Secuencia de la dilatación mitral con balón. Obsérvese la muesca que se produce en el balón durante la dilatación **(B)** hasta que cede **(C)** y se consigue un buen resultado funcional. **D.** Gradiente mitral prevalvuloplastia. **E.** Reducción del gradiente mitral posvalvuloplastia.

Los candidatos ideales para la valvuloplastia mitral son pacientes con estenosis mitral pura o asociada a un grado mínimo de regurgitación cuya válvula es todavía flexible y no está muy calcificada. La herramienta clave que permite la adecuada selección de los candidatos para la valvuloplastia mitral es la ecocardiografía, con la que se analizan cuatro parámetros (Score de Wilkins): movilidad, engrosamiento y calcificación de las valvas y deformación del aparato subvalvular. Para cada uno de estos parámetros se asigna una puntuación de 1 a 4; las puntuaciones más altas representan un mayor grado de alteración. La suma de la puntuación de los cuatro parámetros comprende un intervalo posible desde 4 para las válvulas con afección mínima hasta 16 para las más desestructuradas. Los pacientes con una puntuación inferior a 8 son los candidatos ideales para la valvuloplastia mitral. Sin embargo, en los pacientes con puntuación ecocardiográfica igual o mayor de 11, reflejo de una válvula mitral muy desestructurada y calcificada, es poco probable alcanzar un resultado óptimo.

Las contraindicaciones para la valvuloplastia mitral son: presencia de trombo en la aurícula izquierda, regurgitación mitral de grado moderado a

intenso (≥ grado 2), presencia de otra afección cardíaca concomitante como enfermedad coronaria significativa o compromiso de la válvula aórtica que requieran un tratamiento quirúrgico y, por último, la imposibilidad de practicar el cateterismo transeptal (deformidad torácica, alteraciones de la coagulación).

Valvuloplastia aórtica

La estenosis aórtica degenerativa o senil es la valvulopatía del adulto más frecuente en los países desarrollados. Su prevalencia ha aumentado por el progresivo envejecimiento de la población. La técnica de la valvuloplastia aórtica fue introducida por Cribier en el año 1985 como tratamiento alternativo a la intervención quirúrgica en pacientes con estenosis aórtica grave de edad avanzada, con alto riesgo de mortalidad operatoria.

La valvuloplastia aórtica se realiza por vía retrógrada mediante el avance de un balón de 18-20 mm de diámetro hasta la válvula aórtica estenótica a través de la arteria femoral. El inflado del balón a través de la válvula produce la fractura de los nódulos de calcio, lo que aumenta la movilidad de los velos y permite una mejor apertura durante la sístole. La expansión del balón también produce una dilatación o estiramiento de la estructura valvular que tiene un efecto temporal, ya que la retracción elástica anula el aumento en área obtenido por este mecanismo. Como cabe esperar de la especial anatomía de la estenosis aórtica degenerativa, la valvuloplastia tiene una eficacia limitada, con un incremento en área muy inferior al que se obtiene con la intervención quirúrgica, y una elevada morbimortalidad. En la actualidad, la valvuloplastia aórtica como técnica aislada tiene un papel muy limitado a ciertos escenarios: pacientes críticos, en *shock* cardiogénico en los que es factible revertir esta situación crítica con la valvuloplastia, como puente a un recambio valvular aórtico. En la actualidad, básicamente se lleva a cabo como preparación a la implantación percutánea de la válvula aórtica.

Valvuloplastia pulmonar

La estenosis pulmonar es una de las cardiopatías congénitas más frecuentes. La mayoría de los pacientes se diagnostican y tratan en la edad infantil. Sin

embargo, no es infrecuente que en algunos pacientes el diagnóstico o el tratamiento se retrasen a la adolescencia o a la etapa de adulto. En la forma más frecuente de estenosis pulmonar congénita los velos pulmonares están engrosados y las comisuras fusionadas en grado variable.

El método tradicional para el tratamiento de la estenosis pulmonar ha sido la cirugía hasta la introducción de la valvuloplastia con balón por Kan en 1982. Los resultados obtenidos a lo largo de estos años han hecho de la valvuloplastia la técnica de elección en la estenosis pulmonar, excepto en pacientes con válvulas muy displásicas.

Las recomendaciones para la valvuloplastia pulmonar son las mismas que las fijadas para la cirugía: pacientes con estenosis pulmonar sintomática; pacientes asintomáticos con estenosis pulmonar al menos moderada (gradiente en reposo > 50 mm Hg), con ausencia de regurgitación pulmonar o displasia valvular graves.

La valvuloplastia pulmonar se realiza por vía venosa a través de la vena femoral derecha, mediante el avance de un catéter de valvuloplastia hasta la válvula estenótica. El tamaño del balón debe ser de 1,1 a 1,2 veces el diámetro del anillo pulmonar. Se realizan de 2 a 3 dilataciones hasta que la muesca de la estenosis en el perfil del balón hinchado desaparece. Aunque las series publicadas en pacientes adultos con estenosis pulmonar recogen un número reducido de casos, los buenos resultados de la técnica son el común denominador en todas ellas.

Recambio valvular percutáneo pulmonar y aórtico

En el año 2000, Bonhoeffer realizó el primer implante de válvula pulmonar bovina suturada en el centro de un *stent*, por vía percutánea, a través de la vena femoral. En 2002, Cribier realizó el primer implante humano de una válvula aórtica de pericardio equino suturada en el centro de un *stent* de acero inoxidable montado sobre un balón (TAVI *[transaortic valve implantation]* o TAVR *[transaortic valve replacement]*). El acceso de esta válvula al corazón puede ser por vía femoral, subclavia, axilar, transaórtica o transapical (incisión en la punta del corazón a través de una minitoracotomía). En resumen, la técnica consiste en dilatar la válvula

estenótica con un balón de valvuloplastia y avanzar el *stent* con la prótesis plegada sobre el balón hasta la válvula aórtica. Bajo taquicardización inducida por un marcapasos provisional (a una frecuencia de 180-200 latidos/min para conseguir un paro real del movimiento cardíaco durante unos segundos) se expande el balón, abriéndose el *stent* y las valvas originalmente comprimidas en su interior. La válvula protésica queda en el centro del *stent* (fig. 48-22). Existen otros modelos de válvulas percutáneas (autoexpandibles) de uso clínico en la actualidad. Esta técnica ha demostrado su eficacia en pacientes que hasta la actualidad eran inoperables de manera convencional o tiene alto riesgo quirúrgico. Recientemente, esta técnica también ha demostrado ser segura y eficaz en pacientes de riesgo intermedio y de bajo riesgo. Asimismo, estudios recientes han demostrado una excelente durabilidad de estas válvulas a 5 años de seguimiento. En 2017, en España se implantaron 2.821 TAVI según datos del Registro Español de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista. Es esperable que en poco tiempo esta técnica pase a ser la de elección en pacientes con estenosis aórtica aguda sintomática por delante de la cirugía convencional.

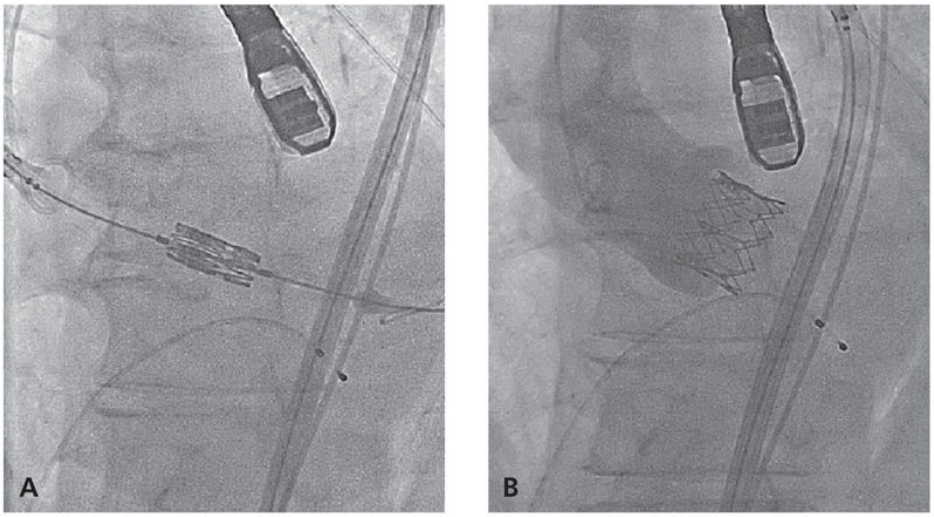


FIGURA 48-22 Implantación percutánea de una prótesis aórtica. **A.** Por vía retrógrada se atraviesa la estenosis valvular y tras dilatar con balón (valvuloplastia aórtica) se posiciona la válvula. **B.** Se implanta para obtener la imagen angiográfica del *stent* expandido dentro del cual están los velos valvulares.

Tratamiento percutáneo de la insuficiencia mitral y tricuspídea

El tratamiento de la insuficiencia mitral de forma percutánea se ha desarrollado en los últimos años. Se lleva a cabo mediante la implantación de un «clip» que reduce el orificio regurgitante al acercar los velos anterior y posterior de la válvula mitral (fig. 48-23). Se realiza de forma percutánea a través de la vena femoral, punción transeptal y guiados mediante ecocardiografía transesofágica. Las indicaciones actuales se ciñen a pacientes con insuficiencia mitral grave funcional o isquémica o degenerativa, que son malos candidatos quirúrgicos y con características ecocardiográficas muy específicas que posibiliten la implantación del «clip» mitral. En el estudio COAPT se demostró una reducción de mortalidad y rehospitalizaciones en pacientes con insuficiencia mitral moderada-grave e insuficiencia cardíaca refractaria al tratamiento médico óptimo. Recientemente, también se ha desarrollado el implante de clips en posición tricuspídea para el tratamiento de la insuficiencia valvular a ese nivel. Está en desarrollo y todavía en fase experimental el reemplazo valvular mitral y también tricuspídeo percutáneo.

FIGURA 48-23 Colocación de un *clip mitral*. **A.** Se posiciona el clip a través de la válvula desde la aurícula izquierda a la cual se ha accedido desde la aurícula derecha por punción transeptal. **B.** Se consigue acercar los velos anterior y posterior de la mitral, con lo que se forma un doble orificio mitral. **C.** Resultado final tras la colocación del clip mitral, con lo que se consigue una reducción de la insuficiencia mitral.

Tratamiento percutáneo de las cardiopatías congénitas

Mediante cateterismo cardíaco pueden tratarse defectos congénitos como la comunicación interauricular, *foramen* oval permeable, *ductus* arterioso, comunicación interventricular y otras anomalías como la coartación de aorta. La comunicación interauricular e interventricular y el *ductus* arterioso deben tratarse cuando condicionen un *shunt* significativo izquierda-derecha. Normalmente, su tratamiento consiste en cerrar el orificio mediante la implantación de un dispositivo o prótesis (fig. 48-24). Se accede al corazón por vía venosa y/o arterial y, mediante ayuda ecocardiográfica, se puede implantar el dispositivo de forma correcta.

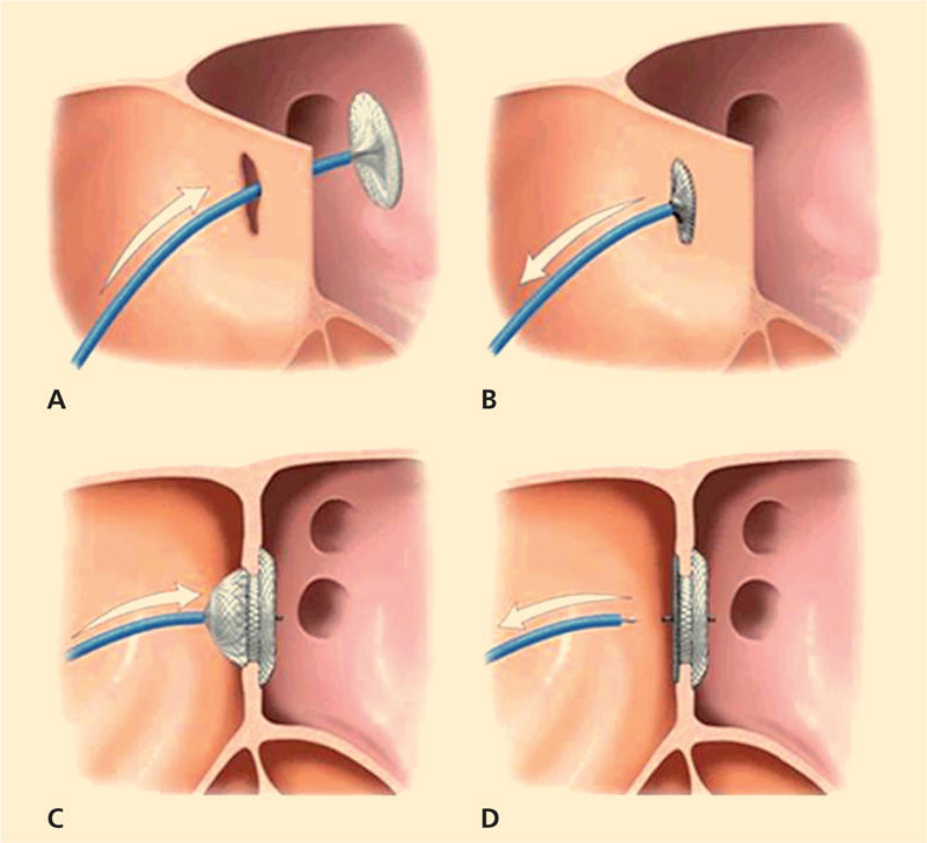


FIGURA 48-24 Implantación de un dispositivo de cierre interauricular. **A.** Se atraviesa el orificio y se abre la parte auricular izquierda. **B.** Se retira el catéter hasta notar una resistencia y entonces se abre la parte del dispositivo correspondiente a la aurícula derecha. **C.** Se confirma la correcta disposición de ambas partes. **D.** Liberación del dispositivo.

La indicación de cierre del *foramen* oval permeable es más controvertida. Normalmente se indica en pacientes jóvenes con uno o varios accidentes vasculares cerebrales y evidencia de *foramen* oval permeable, *shunt* derecha-izquierda con maniobras de Valsalva y/o aneurisma del septo interauricular. El procedimiento es similar al del cierre de una comunicación interauricular. El tratamiento de la coartación aórtica sintomática (hipertensión y gradiente significativo transcoartación) consiste en la implantación a través de la arteria femoral de un *stent* en la aorta en el lugar de la coartación.

Otros tratamientos percutáneos cardíacos

Los avances de la cardiología intervencionista en el campo de la cardiopatía estructural han sido muy importantes en los últimos años, como ha quedado reflejado en el apartado anterior. Además de los defectos congénitos, mediante técnicas complejas puede llevarse a cabo el *cierre de la orejuela de la aurícula izquierda*. Las indicaciones de esta técnica se limitan a pacientes con fibrilación auricular no reumática con indicación de recibir tratamiento anticoagulante, pero que tengan intolerancia o complicación del mismo (habitualmente sangrado). El cierre de la orejuela (por ser el origen del 90% de los coágulos que se forman en pacientes con fibrilación auricular) podría permitir suprimir este tratamiento anticoagulante.

Otra alteración adquirida es el *leak* u *orificio paravalvular* en pacientes portadores de prótesis valvulares quirúrgicas. El cierre mediante dispositivos percutáneos está indicado en aquellos pacientes portadores de estos *leaks* con síntomas relacionas con los mismos (hemólisis, insuficiencia valvular sintomática) en los que una reintervención quirúrgica es de muy alto riesgo.

Otra posibilidad de tratamiento es la *oclusión de fístulas coronarias* que drenen a otras cavidades o estructuras (arteria pulmonar, ventrículo) que condicionen isquemia por robo coronario mediante inserción de *coils* con capacidad trombogénica. Casos seleccionados de miocardiopatía hipertrófica obstructiva pueden requerir un tratamiento percutáneo mediante la inyección de alcohol a través de la arteria septal que irriga el septo hipertrófico. Con dicha *«ablación» septal* se produce un infarto localizado del septo hipertrófico que, al dejar de moverse, permite la disminución del gradiente intraventricular.

Bibliografía especial

Kay IP, Sabaté M, Costa MA. *Cardiac Catheterization and Percutaneous Interventions*. London: Taylor & Francis Group; 2004.

Mack MJ, Leon MB, Smith CR, Miller DC, Moses JW, Tuzcu EM, et al. PARTNER 1 trial investigators. 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement or surgical aortic valve replacement for high surgical risk patients with aortic stenosis (PARTNER 1): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;385(9986):2477–2484.

Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, Makkar R, Kodali SK, Russo M, et al. COAPT Investigators. Transcatheter Mitral-Valve Repair in Patients with Heart Failure. *N Engl J Med*. 2018;379(24):2307–2318.

Sabaté M, Brugaletta S. *Percutaneous Cardiac Interventions: Tips and Tricks of New Techniques beyond Stenting*. 2nd ed. Toulouse: Europa Edition; 2019.

49

Insuficiencia cardíaca

E. Roig Minguell

Concepto

La insuficiencia cardíaca (IC) se define como la situación en que el corazón es incapaz de suplir las demandas metabólicas del organismo o, caso de lograrlo, es a expensas de un aumento de las presiones de llenado ventricular. Aunque la IC implica el fracaso de la función de bomba del corazón, sus manifestaciones clínicas dependen de la repercusión hemodinámica que determina en otros órganos.

Etiopatogenia

Recientemente, la Guía de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) 2016 sobre el diagnóstico y el tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda y crónica, divide la IC en tres tipos según la fracción de eyección (FE) (cuadro 49-1). La FE mide el volumen de sangre expulsado en cada latido y se expresa como un porcentaje; se considera normal una FE ≥ 50%.

Cuadro 49-1 **Tipos de IC según la FEVI**

Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (ICFEr)

FEVI < 40%

Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección en rango medio (ICFEm)

FEVI: 40%-49%
PN elevados
Al menos un criterio adicional:
- Enfermedad estructural cardíaca relevante
- Disfunción diastólica

Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada (ICFEc)

FEVI > 50%
Péptidos natriuréticos elevados
Al menos un criterio adicional:
- Enfermedad estructural cardíaca relevante
- Disfunción diastólica

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IC: insuficiencia cardíaca; PN: péptidos natriuréticos.

Insuficiencia cardíaca por disfunción ventricular sistólica

Cuando la IC se debe a la disminución de la función de bomba del corazón, se dice que es secundaria a disfunción sistólica. En este caso existe un déficit de la contractilidad del miocardio. Este déficit es el resultado de la afección directa del músculo cardíaco, como sucede en la miocardiopatía dilatada o después de un infarto de miocardio, o puede ser secundario a una sobrecarga impuesta al corazón como consecuencia de una lesión valvular o de una hipertensión arterial de larga evolución. La FE estará reducida a < 40% (ICFEr). La asociación de disfunción ventricular sistólica y síntomas y signos clínicos sugerentes de IC será suficiente para establecer el diagnóstico de IC.

Insuficiencia cardíaca con función ventricular preservada

La causa más frecuente de IC con fracción de eyección preservada es la disfunción diastólica. En este caso existe una alteración de la distensibilidad y relajación ventricular que dificulta el llenado ventricular. Debido a la rigidez de la pared ventricular se produce un aumento precoz de la presión intraventricular con acortamiento de la fase de llenado rápido. En esta situación, la contracción auricular es básica para completar el llenado ventricular. En la disfunción diastólica la función contráctil está conservada. Las causas más frecuentes de disfunción diastólica son la hipertensión arterial, la miocardiopatía hipertrófica y la miocardiopatía restrictiva. La FE estará conservada ≥ 50% (ICFEc). Para su diagnóstico, además de los síntomas y signos clínicos será necesario demostrar elevación de los péptidos natriuréticos o al menos un criterio adicional, como enfermedad estructural cardíaca relevante (hipertrofia ventricular izquierda o dilatación auricular izquierda) o disfunción diastólica demostrada por ecocardiograma.

También pueden observarse diferentes grados de disfunción diastólica en la cardiopatía isquémica o asociados a disfunción sistólica. La IC con

función ventricular preservada también puede ser secundaria a alteraciones valvulares (insuficiencia, estenosis), malformaciones congénitas o a otras patologías cardíacas como tumores cardíacos o incluso ciertas arritmias rápidas.

Insuficiencia cardíaca con función ventricular reducida en rango intermedio

En este grupo la FE se halla medianamente reducida, entre el 40% y el 49% (ICFEm), e incluye pacientes con disfunción ventricular ligera, así como pacientes con disfunción ventricular más grave, pero que han recuperado parcialmente la función ventricular con el tratamiento o tras la desaparición del agente causal. Algunos pacientes tienen también características de disfunción diastólica. Para su diagnóstico se exigen los mismos criterios que para la ICFEc.

Causas extracardíacas

Finalmente, la IC puede darse a consecuencia de causas extracardíacas como la afección pericárdica, la anemia, alteraciones del tiroides o ciertas hipovitaminosis.

Fisiopatología

Aunque en casos especiales el gasto cardíaco puede estar aumentado (anemia, beriberi, hipertiroidismo o fístulas arteriovenosas), en la mayoría de los pacientes con IC el gasto cardíaco está disminuido.

Con el descenso del gasto cardíaco se activa una serie de mecanismos de compensación, de manera que, aun con una afectación importante de la capacidad contráctil, el corazón puede mantener un gasto cardíaco adecuado, al menos en reposo. El primer mecanismo de compensación consiste en un aumento de la precarga, de acuerdo con la ley de Frank-Starling, de manera que el mayor volumen residual y el aumento de la presión telediastólica incrementan la fuerza de la contracción y el volumen de eyección del latido siguiente, aunque ello se consigue a expensas de una congestión retrógrada, según se indica en la figura 49-1. En esta se relaciona el gasto cardíaco (eje de ordenadas) con la presión telediastólica del ventrículo izquierdo como expresión de la precarga (eje de abscisas). La curva superior representa la situación normal y la inferior corresponde a una depresión del estado contráctil del corazón. Cuando esto ocurre, para una determinada presión de llenado ventricular (P_1), el gasto disminuye; en la gráfica se ha pasado del punto 1 al punto 1′. En esta nueva situación el gasto sería demasiado bajo para satisfacer las necesidades metabólicas del organismo y aparecerían signos de mala perfusión tisular. El aumento del volumen residual, producto de la disminución de la fracción de eyección y la retención de líquidos, eleva el volumen telediastólico del ventrículo y, en consecuencia, la precarga (P_2). El resultado será un incremento del gasto (punto 2) a un nivel próximo al de partida (punto 1). El precio que hay que pagar por ello es la aparición de signos congestivos, disnea e incluso edema pulmonar. La hipertrofia, o aumento de la masa ventricular, es una forma de compensación frente a una sobrecarga mantenida.

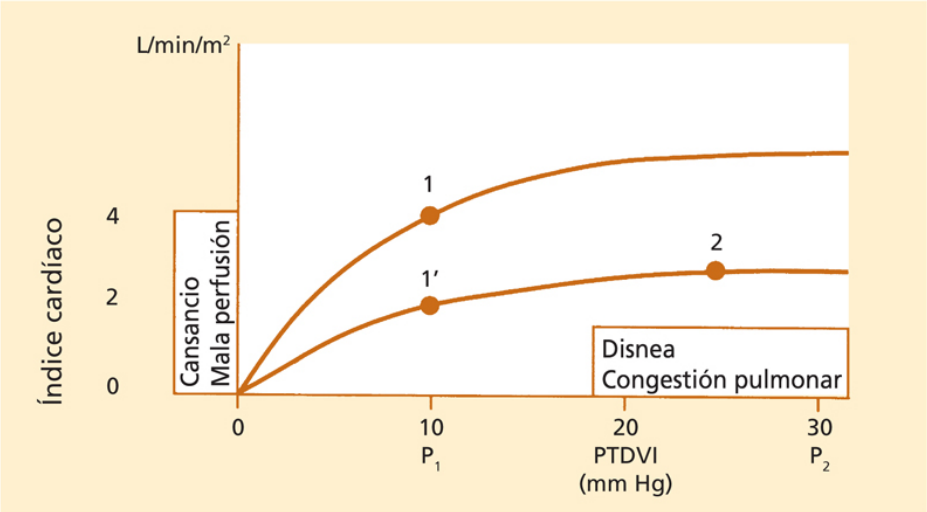


FIGURA 49-1 Relación entre el gasto cardíaco *(ordenadas)* y la presión telediastólica de llenado del ventrículo izquierdo (PTDVI) como expresión de la precarga *(abscisas).* (V. explicación en el texto.)

Cuando el corazón es incapaz de garantizar un gasto cardíaco adecuado en reposo, los vasos de resistencia mantienen la presión sistémica y distribuyen preferentemente el flujo sanguíneo a las áreas vitales como el cerebro y el propio corazón. Para ello se ponen en marcha mecanismos neurohormonales de compensación como son el aumento del tono simpático y la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (fig. 49-2). En la IC se ha comprobado, en efecto, un aumento de la actividad simpática que tiende a aumentar la contractilidad y la frecuencia cardíacas y favorece la vasoconstricción periférica. Este aumento de activación adrenérgica, a la larga, es la causa de la reducción del número de receptores β-adrenérgicos del miocardio, de manera que existe una respuesta simpática atenuada, sobre todo durante el ejercicio. Por otro lado, la disminución de la presión de perfusión renal, el mismo aumento de la actividad simpática y la reducción del aporte de sodio a la mácula densa estimulan la secreción de renina. Esta enzima activa el paso del angiotensinógeno, liberado por el hígado, a angiotensina I, que por acción de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) pasa a angiotensina II, un potente vasoconstrictor. Entre otras acciones, la angiotensina II activa la liberación de aldosterona responsable de la retención de Na y agua e interacciona con el sistema simpático para aumentar el tono vascular. Este mecanismo puede causar un excesivo aumento de la poscarga, retención de sal y líquidos, alteraciones

electrolíticas y arritmias. La vasopresina es una hormona hipofisaria que también se halla activada en la IC y que, al tener un papel importante en la regulación del aclaramiento de agua libre, contribuye a reducir su excreción y, en consecuencia, favorece la hiposmolaridad. Estos mecanismos compensadores se manifiestan en el sistema venoso por un aumento de la presión venosa secundario a la hipervolemia y en el sistema arterial por un aumento de las resistencias periféricas. Para compensar la vasoconstricción debida a la activación simpática y del sistema renina-angiotensina, se estimulan otras hormonas con efecto vasodilatador como son los péptidos natriuréticos. Existen tres tipos de péptidos, el péptido natriurético C o endotelial, el auricular que se libera cuando aumenta la tensión de estiramiento de la aurícula derecha y el péptido natriurético cerebral (BNP), que lo hace cuando aumenta la tensión de la pared del ventrículo izquierdo. Ambos dan lugar a vasodilatación y natriuresis, en un intento por contrarrestar los efectos maladaptativos inducidos por la activación neurohormonal.

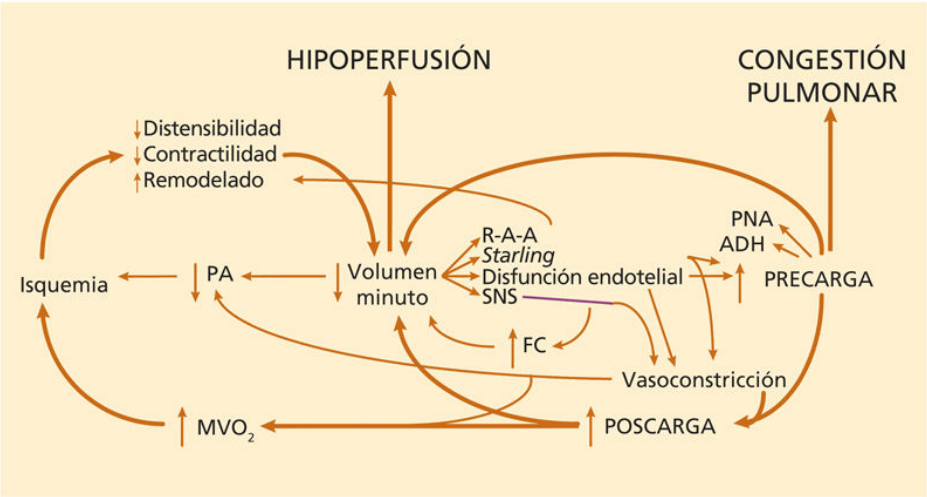


FIGURA 49-2 Con la disminución del gasto cardíaco se ponen en marcha mecanismos de compensación como son el aumento del tono simpático y la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, los cuales inducen un aumento de la poscarga y de la precarga, lo que incrementa el trabajo cardíaco y, a la larga, la disfunción ventricular. ADH: vasopresina; FC: frecuencia cardíaca; MVO_2: consumo de O_2; PA: presión arterial; PNA: péptido natriurético atrial; R-A-A: renina-angiotensina-aldosterona; SNS: sistema nervioso simpático.

Con el tiempo estos mecanismos de compensación empeoran la función ventricular. Así, el aumento sostenido de la poscarga reduce aún más la fracción de eyección y, en consecuencia, el gasto cardíaco, mientras que el aumento del volumen residual aumenta las presiones de llenado (precarga). En definitiva, la historia natural de la IC congestiva es la de un empeoramiento progresivo.

Factores desencadenantes

Tan importante como el reconocimiento de la cardiopatía de base es la identificación de las causas desencadenantes de la IC. Una cardiopatía cualquiera, congénita o adquirida, puede existir durante muchos años y acompañarse de escasas o nulas manifestaciones clínicas. Estas pueden presentarse por primera vez en coincidencia con algún proceso agudo intercurrente que sobrecarga un miocardio lesionado de forma crónica. Seguidamente se analizan las causas desencadenantes más habituales.

Arritmias

Los mecanismos que explican el papel determinante de las arritmias en la IC incluyen: la reducción del tiempo de llenado ventricular y la hipocontractilidad secundaria a taquicardia incesante (taquicardiomiopatía) o fibrilación auricular con frecuencia ventricular rápida, que es una de las causas más frecuentes de descompensación. La disociación de la contracción auricular y ventricular, la pérdida del sincronismo de la contracción ventricular (bloqueos de rama) y los ritmos lentos como en el bloqueo auriculoventricular (AV) también pueden desencadenar IC.

Infecciones

La congestión pulmonar puede facilitar el desarrollo de infecciones respiratorias, si bien cualquier infección puede desencadenar IC. La asociación de fiebre, taquicardia, hipoxemia y aumento de las demandas metabólicas es determinante de la sobrecarga. En la endocarditis bacteriana la destrucción valvular puede provocar IC aguda.

Hipertensión arterial

La elevación brusca y excesiva de las cifras tensionales, como sucede en algunos casos de hipertensión arterial de causa renal o por abandono de la medicación antihipertensiva, puede provocar IC aguda. La hipertensión arterial de larga evolución es la causa más frecuente de hipertrofia ventricular, aunque también puede provocar disfunción ventricular grave; en ambos casos puede causar IC crónica.

Tromboembolia pulmonar

El gasto cardíaco bajo, la estasis circulatoria y la inactividad física favorecen la trombosis venosa profunda, con el consiguiente riesgo de embolia pulmonar. La tromboembolia pulmonar, tanto aguda como crónica, aumenta la presión de las arterias pulmonares, lo que a su vez contribuye a dilatar el corazón derecho, empeora la disfunción ventricular derecha y disminuye el gasto cardíaco.

Anemia

El descenso de la capacidad de transporte de oxígeno en la anemia determina que el aumento de las necesidades de oxígeno por parte de los tejidos sólo pueda satisfacerse con un incremento del gasto, lo que puede desencadenar IC aun con un corazón normal. Si existe cardiopatía previa, pueden empeorar notablemente los síntomas y se asocia a peor pronóstico, especialmente cuando existe insuficiencia renal concomitante.

Fármacos

Los AINE pueden empeorar la función renal, aumentar la retención de líquidos y agravar la IC. Los fármacos con acción inotrópica negativa como el verapamilo pueden desencadenar IC en la disfunción ventricular grave. La administración de glucocorticoides, que causan retención de líquido, de algunos antidiabéticos orales, como las glitazonas, o de algunos antidepresivos también puede dar lugar a IC.

Infarto de miocardio

Un infarto reciente puede desencadenar IC, sobre todo si es extenso. En este caso puede provocar un *shock* cardiogénico, situación de extrema gravedad o un edema agudo de pulmón. También si es pequeño, cuando se asocia a zonas extensas de isquemia periinfarto o determina la rotura del músculo papilar o del *septum* interventricular.

Estados circulatorios hipercinéticos

Procesos febriles, el embarazo y la tirotoxicosis pueden desencadenar IC, sobre todo si existe una cardiopatía previa.

Formas de presentación

La IC puede ser aguda o crónica. La IC aguda se define como la que presenta un inicio o empeoramiento rápido de los síntomas que requiere tratamiento urgente. Las causas más frecuentes son la crisis hipertensiva, el infarto de miocardio, la rotura valvular (mitral o aórtica) o una miocarditis; la IC crónica sigue un curso más lento y es la más comúnmente observada, se desarrolla en pacientes con valvulopatías, miocardiopatías y cardiopatía isquémica o hipertensiva de larga evolución.

Insuficiencia cardíaca aguda

El edema agudo de pulmón es la forma más grave de IC aguda y se debe a una elevación importante, generalmente súbita, de la presión capilar pulmonar. Cursa con dificultad respiratoria extrema que se debe al paso de líquido al alvéolo pulmonar; hay abundantes estertores audibles incluso a distancia en ambos campos pulmonares y puede existir broncoespasmo asociado. Si no se trata rápidamente, puede ser mortal. El cuadro clásico es inconfundible: el paciente presenta una ansiedad extrema, necesita estar incorporado, transpira en abundancia, está pálido y frío, la respiración es rápida y se acompaña de tiraje, tos y expectoración rosada.

Insuficiencia cardíaca crónica

Suele asociarse a signos congestivos que son consecuencia del fallo ventricular derecho aislado o, más frecuentemente, secundarios a fallo izquierdo. La manifestación clínica más importante es la disnea de esfuerzo. Es importante destacar que cuando un enfermo con IC por disfunción izquierda desarrolla una insuficiencia ventricular derecha, las formas más graves de disnea tienden a disminuir en intensidad y frecuencia, puesto que la incapacidad del ventrículo derecho para aumentar el volumen minuto evita la sobrecarga de líquido en el pulmón. En este caso, la sensación disneica es menor y suelen predominar los signos congestivos como hepatomegalia, edemas e incluso ascitis.

Cuadro clínico

Las manifestaciones clínicas de la IC, como consecuencia del fallo de la función de bomba del corazón, resultan del trastorno ocasionado en la función de otros órganos.

Síntomas

Disnea

Traduce el aumento del esfuerzo requerido para la respiración y es el síntoma más frecuente del fallo ventricular izquierdo. Al principio se observa sólo durante el ejercicio importante. A medida que la IC progresa, esfuerzos cada vez menores ocasionan disnea que, en fases más avanzadas, puede darse incluso en reposo. La disnea es secundaria, como se ha indicado, a la elevación de la presión de llenado ventricular izquierdo, que determina un aumento de la presión media de la aurícula y de las presiones venosa y capilar pulmonares. Al elevarse la presión venosa pulmonar por encima del límite máximo de la normalidad (12 mm Hg), las venas pulmonares se distienden y, cuando se alcanza la presión oncótica del plasma (25-30 mm Hg), hay trasudación del líquido capilar al espacio intersticial. En estas condiciones puede producirse edema intersticial que reduce la distensibilidad del pulmón. El oxígeno consumido en el acto de respirar aumenta a causa del mayor trabajo realizado durante la inspiración; ello, unido a la reducción del aporte de oxígeno, contribuye a la sensación de falta de aire.

Ortopnea

El paciente que refiere ortopnea, es decir, disnea de decúbito, utiliza con frecuencia varias almohadas para dormir, y la sensación subjetiva de ahogo disminuye al incorporarse. En los casos de IC avanzada el paciente no puede descansar acostado y debe permanecer semisentado toda la noche.

Disnea paroxística nocturna

El término *disnea paroxística nocturna* se refiere a los episodios de disnea aguda que despiertan al paciente. Suele aliviarse cuando el paciente se incorpora y deja las piernas colgando fuera de la cama para disminuir el retorno venoso. Algunos pacientes encuentran alivio al sentarse frente a una ventana abierta.

Tos

Otros síntomas, como la tos, pueden ser una expresión de IC izquierda, en particular cuando se presenta con el primo-decúbito; en general, esta tos no es productiva.

Nicturia

Con frecuencia, el sueño es interrumpido por la necesidad de orinar. Hay que tener en cuenta que en la IC la cantidad de orina emitida por la noche es relativamente mayor que la diurna (nicturia).

Fatiga o cansancio

La sensación de fatiga o debilidad muscular es inespecífica, pero son síntomas comunes de IC que dependen de la reducción del gasto cardíaco y de la disfunción endotelial que limita el flujo a las extremidades durante el ejercicio. La fatiga extrema puede confundirse en ocasiones con cuadros de depresión.

Hepatalgia

La hepatomegalia congestiva puede producir dolor en el hipocondrio derecho o en el epigastrio, descrito por el enfermo como sensación de pesadez. Esta molestia, atribuida a la distensión de la cápsula hepática, puede ser muy acusada si el hígado aumenta de tamaño con rapidez, como en la insuficiencia ventricular derecha aguda.

Exploración física

Inspección

En reposo, los pacientes con IC ligera o moderada suelen presentar un aspecto normal. Sin embargo, pueden manifestar disnea con el ejercicio o al adoptar el decúbito. En la IC aguda, el aspecto del enfermo es de gravedad, el pulso suele ser rápido y su amplitud está disminuida. Los pacientes con IC avanzada se muestran fatigados y disneicos, y su presión arterial suele ser baja. La reducción del gasto cardíaco ocasiona vasoconstricción, que se manifiesta por palidez y frialdad de las extremidades y, por último, por cianosis. En los últimos estadios de la IC puede producirse un estado de caquexia cuyo origen suele ser multifactorial.

Auscultación pulmonar

En la auscultación pulmonar suelen detectarse estertores de estasis que se producen como resultado de la trasudación del contenido capilar al alvéolo pulmonar. Se trata de estertores húmedos, de carácter crepitante, simétricos, que se auscultan durante la inspiración y no se modifican con la tos. Se detectan sobre todo en el plano posterior del tórax y en las bases pulmonares, aunque a veces son más difusos, como en el edema agudo de pulmón. A veces, la congestión bronquial puede determinar la aparición de sibilancias.

Signos congestivos

En la IC crónica suele haber signos de congestión que se manifiestan cuando se produce disfunción ventricular derecha, tanto aislada como secundaria al fallo izquierdo. El aumento de la presión venosa sistémica se detecta fácilmente mediante inspección de las venas yugulares, cuya distensión es una buena aproximación a la presión de la aurícula derecha. Cuando el fallo ventricular derecho es ligero, el pulso venoso yugular puede ser normal, aunque se eleva al comprimir de forma sostenida (durante 1 min) la región periumbilical (reflujo hepatoyugular). La hepatomegalia de estasis suele preceder al desarrollo de edemas. Si se ha producido rápidamente o es reciente, la palpación del borde hepático, en general liso, resulta dolorosa. En cambio, la palpación del hígado de estasis crónica puede ser absolutamente indolora. La presencia de reflujo hepatoyugular, que es un signo útil en el diagnóstico diferencial de las hepatomegalias, pone a la vez de manifiesto congestión hepática y la incapacidad del

ventrículo derecho de asumir el aumento transitorio del retorno venoso. El edema suele ser simétrico y se localiza en las partes declives. Por ello, en el enfermo ambulatorio aparece primero en la región maleolar, en particular al final del día, mientras que en el paciente encamado suele localizarse en la región sacra.

En la IC de larga evolución, los edemas pueden generalizarse y aparecer ascitis (con frecuencia exudativa) y, en casos extremos, edema en la pared abdominal y en los genitales. La presencia de ascitis indica en general hipertensión venosa de larga evolución. En los pacientes con lesiones de la válvula tricúspide y en la pericarditis constrictiva, la ascitis es más frecuente que el edema subcutáneo. La retención de líquido puede manifestarse inicialmente por un aumento del peso corporal. El derrame pleural puede ocurrir lo mismo en la IC derecha como en la izquierda, ya que las venas pleurales drenan tanto en el circuito venoso sistémico como en el pulmonar.

Manifestaciones cardíacas

En general, la IC por disfunción sistólica se acompaña de cardiomegalia, mientras que en la disfunción diastólica o en la pericarditis constrictiva el tamaño del corazón suele ser normal. En el primer caso, dado que el ventrículo izquierdo es el más comúnmente afectado, la palpación revelará un desplazamiento del ápex a la izquierda. El crecimiento del ventrículo derecho se reconoce por la palpación de un latido enérgico junto al borde esternal izquierdo. El ruido de galope ventricular (tercer ruido), aunque no es específico, constituye un valioso dato de IC cuando se detecta. En las sobrecargas de volumen (insuficiencia mitral y aórtica y cortocircuitos de izquierda a derecha), la auscultación de un tercer ruido no debe homologarse necesariamente a IC. El galope auricular (cuarto ruido) es un indicador menos específico de IC. Suele acompañar a las sobrecargas de presión y se origina como consecuencia de una contracción auricular enérgica, que ha de vencer la resistencia ejercida por un ventrículo rígido. La presencia de soplos sistólicos, de insuficiencia mitral y tricúspide es secundaria a la dilatación del ventrículo correspondiente. La hipertensión pulmonar secundaria al fallo izquierdo es responsable del aumento de

intensidad del componente pulmonar del segundo ruido, que puede exceder la del componente aórtico.

Clasificación funcional de la insuficiencia cardíaca

La *New York Heart Association* (NYHA) estableció una clasificación funcional de los pacientes atendiendo al nivel de esfuerzo físico requerido para la producción de síntomas. A pesar de sus limitaciones, esta clasificación es útil, pues permite comparar grupos de pacientes, así como un determinado paciente consigo mismo a lo largo del tiempo:

- *Clase I.* No hay limitaciones. La actividad física habitual no produce fatiga excesiva, disnea ni palpitaciones.
- *Clase II.* Limitación ligera de la actividad física. El enfermo no presenta síntomas en reposo. La actividad física habitual produce fatiga, disnea, palpitaciones o angina.
- *Clase III.* Limitación notable de la actividad física. Aunque en reposo no hay síntomas, estos se manifiestan con niveles bajos de actividad física.
- *Clase IV.* Incapacidad de llevar a cabo actividades en ausencia de síntomas. Estos pueden estar presentes incluso en reposo.

La clase funcional de un paciente puede variar a lo largo del seguimiento y mejorar en respuesta al tratamiento.

Clasificación según el grado evolutivo de la insuficiencia cardíaca

Se establece la siguiente clasificación:

- *IC en fase A.* Incluye a los pacientes con factores de riesgo de presentar IC, como hipertensión arterial, diabetes mellitus o dislipemia. Se deben iniciar medidas de prevención.
- *IC en fase B.* Incluye a los pacientes con alteración orgánica cardíaca, ya sea disfunción sistólica o diastólica, pero que todavía no han presentado signos ni síntomas de IC. Se ha de iniciar tratamiento para retrasar la aparición de los síntomas.
- *IC en fase C.* Incluye a los pacientes con afectación cardíaca que presentan o han presentado síntomas y signos de IC. Deben recibir tratamiento para mejorar los síntomas y el pronóstico de la IC.
- *IC en fase D.* Incluye a los pacientes con IC avanzada, con síntomas refractarios al tratamiento médico e importante incapacidad para las actividades diarias más comunes. Son candidatos a trasplante cardíaco, asistencia ventricular (AV) o medidas paliativas.

La IC avanzada suele asociarse a diversos grados de insuficiencia renal *(síndrome cardiorrenal)* que es de causa multifactorial. El bajo gasto cardíaco puede reducir la perfusión renal, la activación neurohormonal causa vasoconstricción tanto de la arteriola aferente como de la eferente, el aumento de la presión venosa también dificulta la perfusión del riñón y, finalmente, comorbilidades como la diabetes mellitus o la hipertensión arterial pueden contribuir a la aparición de insuficiencia renal. La importancia del síndrome cardiorrenal se debe a que su presencia empeora notablemente el pronóstico y los síntomas de la IC y también dificulta su tratamiento, ya que el aumento de la creatinina sérica obliga a reducir la dosis de inhibidor de la ECA (IECA) y además favorece la resistencia a los diuréticos. La anemia asociada a la insuficiencia renal puede agravar los síntomas de la IC.

Exploraciones complementarias

Examen radiológico

La radiografía de tórax permite apreciar el tamaño y la configuración de la silueta cardíaca. Cuando hay cardiomegalia, el índice cardiotorácico está aumentado. La congestión pulmonar se detecta fácilmente en la radiografía de tórax. En condiciones normales, debido al efecto de la presión hidrostática, las venas de los lóbulos inferiores son más prominentes que las apicales en bipedestación. La relación entre el tamaño de las venas apicales y basales se altera cuando se produce hipertensión pulmonar; en tales circunstancias, las venas de las porciones superiores aparecen distendidas en relación con las de los lóbulos inferiores. El aumento de la presión arterial pulmonar se manifestará por la dilatación de las sombras hiliares correspondientes a cada una de las arterias pulmonares, derecha e izquierda. El edema intersticial se produce por la acumulación de líquido alrededor del capilar pulmonar. Con la acumulación de líquido, los tabiques interlobulillares situados en la periferia del pulmón se hacen visibles, en particular en los lóbulos de la base. Aparecen entonces como densidades lineales bien definidas, en general horizontales, próximas a la superficie pleural y con una longitud de 1-3 cm *(líneas B de Kerley).* Las líneas más largas que se extienden desde el hilio hacia la periferia en las porciones alta y media del pulmón *(líneas A de Kerley)* corresponden a las conexiones interlobulares existentes a este nivel. Cuando el líquido se acumula en los espacios interlobulares puede remedar un tumor (imágenes seudotumorales), una neumonía o un infarto pulmonar. La desaparición de estas imágenes con el tratamiento diurético confirma su origen. El edema alveolar se reconoce sin dificultad, ya que determina la aparición de la imagen característica «en alas de mariposa», constituida por exudados confluentes en los hilios pulmonares. El borramiento de los ángulos costofrénicos o costovertebrales sugiere la existencia de derrame pleural o una elevación del hemidiafragma correspondiente.

Exámenes de laboratorio

El análisis de orina puede mostrar una proteinuria discreta. El nitrógeno ureico y la creatinina pueden elevarse ligeramente. La disfunción hepática se manifiesta por un aumento ligero de la bilirrubina y de las enzimas hepáticas: aspartato-aminotransferasa (AST), alanina-aminotransferasa (ALT), γ-glutamil-transferasa (GGT) y lactato-deshidrogenasa (LDH). En casos de congestión hepática aguda las cifras de bilirrubina y las enzimas hepáticas pueden elevarse muy significativamente. El ionograma es normal, aunque la restricción de sodio y la incapacidad para excretar agua pueden conducir a una hiponatremia por dilución. El tratamiento diurético prolongado y la activación neurohormonal pueden inducir hiponatremia en ausencia de congestión. La administración de diuréticos también puede causar hipopotasemia, efecto que queda minimizado si se asocia al tratamiento un IECA o antagonista de la aldosterona. Debe también analizarse la tirotropina para descartar hiper- o hipotiroidismo.

Las concentraciones plasmáticas elevadas de péptido natriurético cerebral (BNP o NT-pro-BNP) son útiles para el diagnóstico de IC. Los valores en plasma de BNP aumentan cuando aumenta la presión telediastólica ventricular izquierda, por lo que se encuentran elevados en la IC descompensada. Una concentración normal o baja de BNP en un paciente sin tratamiento hace poco probable el diagnóstico de IC, por lo que es especialmente útil para establecer el diagnóstico diferencial con otras causas de disnea. Hay que tener presente que pacientes con IC compensada o con tratamiento pueden tener valores de BNP próximos a la normalidad; las cifras de BNP muy elevadas en estos pacientes constituyen un signo de mal pronóstico.

Electrocardiograma

No hay datos electrocardiográficos específicos de IC, aunque el trazado de estos pacientes suele ser siempre anormal debido a la gravedad de la cardiopatía de base.

Ecocardiografía Doppler

Es la técnica básica para confirmar y establecer la causa etiológica de la IC, además de ser útil para valorar la gravedad de la disfunción ventricular.

Permite apreciar la anatomía y la función cardíaca con gran fidelidad y distinguir entre disfunción diastólica y sistólica. Es útil para determinar la presencia de hipertrofia ventricular y valorar si hay obstrucción dinámica del tracto de salida del ventrículo izquierdo en caso de miocardiopatía hipertrófica obstructiva, así como para valorar la infiltración miocárdica típica de la miocardiopatía restrictiva. La existencia de trabeculación ventricular anómala permite diagnosticar la *miocardiopatía no compactada*. Es, además, la técnica de elección para estudiar cardiopatías congénitas y valvulares. Permite analizar la morfología valvular y establecer el diagnóstico y gravedad de las alteraciones valvulares, tanto en caso de insuficiencia como en caso de estenosis. La vía transesofágica permite detectar verrugas, rotura de cuerdas u otras alteraciones valvulares y es básica para el diagnóstico de endocarditis bacteriana, tumores cardíacos, cortocircuitos y otras anomalías menos frecuentes que pueden ser causa de IC. Además, es imprescindible para la indicación y valoración de técnicas de reparación valvular percutáneas.

El diagnóstico de disfunción diastólica se establece cuando la IC se asocia a función ventricular preservada y existe evidencia de alteración de la relajación. Esta se manifiesta inicialmente por una disminución de la velocidad pico transmitral y una disminución del cociente E/A. Cuando la disfunción es grave, existe un patrón restrictivo con elevación de la velocidad E pico, un tiempo de desaceleración acortado (< 160 ms) y un aumento de la relación E/A. En las fases intermedias existe lo que se denomina *patrón seudonormalizado*, ya que el cociente E/A y el tiempo de desaceleración pueden ser normales. En este caso el Doppler tisular permite demostrar una reducción de la velocidad pico E’; cuando la relación E/E’ es superior a 15, es indicativo de aumento de las presiones de llenado del ventrículo izquierdo. La disfunción diastólica suele ir acompañada de dilatación auricular y, cuando se asocia a hipertensión arterial, de hipertrofia ventricular.

La reducción de la fracción de eyección define la disfunción sistólica, que en ocasiones puede ser asintomática, como después de un infarto de miocardio, pero que generalmente se asocia a IC sintomática. El aumento de los diámetros ventriculares y la reducción de la excursión diastólica de la válvula mitral (como expresión de un gasto cardíaco bajo) se observan en fases avanzadas de la enfermedad, en las que también existen patrones de

llenado ventricular de tipo restrictivo, generalmente asociados a un peor pronóstico. La valoración de la gravedad de la hipertensión pulmonar, es posible siempre que exista insuficiencia tricuspídea, constituye un dato adicional que permite establecer la gravedad de la IC. El análisis de la motilidad ventricular permite el diagnóstico de infarto de miocardio y aneurisma ventricular, aunque en la cardiopatía isquémica grave, con reducción intensa de la motilidad global, es difícil establecer el diagnóstico diferencial con la miocardiopatía dilatada idiopática.

Los recientes avances ecocardiográficos en la valoración de la motilidad ventricular con técnicas de rastreo de marcas, o *speckle tracking*, que permiten valorar deformidad de la pared ventricular, y el desarrollo de la ecografía tridimensional abren un nuevo campo en el diagnóstico de las cardiopatías.

Resonancia magnética

Esta técnica permite el estudio anatómico y funcional del corazón con gran precisión, por lo que su uso se ha incrementado en los últimos años en detrimento de las técnicas isotópicas. Se utiliza para valorar la anatomía, función, remodelado y masa ventriculares. Permite diagnosticar la existencia de no compactación, cardiopatías por depósito, como la amiloidosis, analizar las estructuras valvulares y es especialmente útil en las cardiopatías congénitas complejas por su gran precisión anatómica. Con la administración de gadolinio i.v. podemos ver si hay realce tardío de gadolinio y valorar la extensión de un infarto de miocardio y si es o no transmural. Además, las secuencias potenciadas en T2 permiten detectar edema; el realce precoz tras la administración de gadolinio, hiperemia y aumento de la permeabilidad capilar, y la presencia de realce tardío, la presencia de necrosis/fibrosis.

Ventriculografía isotópica

Permite la determinación de la fracción de eyección y los volúmenes ventriculares, aunque es menos precisa que el ecocardiograma y la RM.

Cateterismo cardíaco

En general, el diagnóstico de IC no requiere la práctica de un cateterismo cardíaco. Sin embargo, la introducción de un catéter de Swan-Ganz está justificada en caso de inestabilidad hemodinámica. La posibilidad de medir el gasto cardíaco y las presiones de llenado de ambos ventrículos es útil en el *shock* cardiogénico para valorar la eficacia del tratamiento y, en fases avanzadas, para valorar la reversibilidad de la hipertensión pulmonar antes de proceder a un trasplante de corazón. La coronariografía, aunque no suele ser necesaria, puede resultar aconsejable en pacientes con IC de causa no filiada, ya que permite detectar la existencia de cardiopatía isquémica subclínica susceptible de mejorar con revascularización. La biopsia endomiocárdica suele aportar escasa información diagnóstica y debería reservarse para aquellos casos con IC aguda no filiada con sospecha de miocarditis aguda o miocardiopatía infiltrativa.

TC-DMD

La TC-DMD, al ser una técnica menos invasiva que la coronariografía, puede ser de utilidad para descartar cardiopatía coronaria, cuando la probabilidad pretest de tener cardiopatía coronaria es baja.

Registro de Holter

No es de utilidad para el diagnóstico de IC. Puede ser útil para detectar episodios de fibrilación auricular paroxística asintomáticos o arritmias ventriculares graves.

Tratamiento

El objetivo del tratamiento es doble: mejorar los síntomas y el pronóstico de la IC. Con las medidas generales de control consideradas clásicas y el tratamiento recomendado en las guías de tratamiento de la IC de la *European Society of Cardiology* y *American Heart Association/American College of Cardiology* (AHA/ACC) se consigue mejorar los síntomas y reducir la mortalidad.

Medidas generales

Ejercicio

En los pacientes con IC descompensada se aconseja el reposo hasta la mejoría. Los pacientes estables con IC crónica suelen adaptar la actividad física a sus posibilidades. Actualmente se aconseja mantener un cierto nivel de ejercicio de forma habitual, ya que con el ejercicio mejoran la perfusión periférica y la capacidad funcional del paciente. Es aconsejable caminar (de tres a cinco veces por semana, ~20-30 min), siempre evitando los esfuerzos isométricos o extenuantes. Son muy recomendables los programas de rehabilitación controlados.

Supresión del hábito tabáquico

Suprimir el hábito tabáquico debe ser una de las primeras recomendaciones, ya que la nicotina aumenta la vasoconstricción periférica y el consumo de oxígeno miocárdico, y puede agravar la disnea.

Dieta

La reducción de peso del paciente obeso forma parte del tratamiento de la IC, puesto que el sobrepeso aumenta el trabajo del corazón. Por la misma razón, debe reducirse el consumo de alcohol que, además, es un tóxico miocárdico. La disminución de la ingesta de sal en los pacientes con IC ligera puede aliviar los síntomas. En los casos de IC grave, el control de la

ingesta de sodio ha de ser estricto, aun cuando se empleen de forma concomitante diuréticos.

Tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica

Tratamiento de la insuficiencia cardíaca con disfunción ventricular

Cuando la IC se debe a disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, el tratamiento debe iniciarse cuando la fracción de eyección sea inferior al 45%-50%, aunque el paciente se halle asintomático (fases B y C de IC de la AHA/ACC), los fármacos de elección son un IECA o un antagonista de los receptores de la angiotensina (ARA) en caso de contraindicación al IECA, acompañado de un bloqueante β-adrenérgico y un diurético. Si a pesar de este tratamiento persisten los síntomas (clases funcionales II a IV), debe añadirse un antagonista de la aldosterona: eplerenona o espironolactona.

Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina

Constituyen la primera línea de tratamiento de la IC en pacientes con reducción de la fracción de eyección, tanto asintomáticos como si presentan síntomas de congestión o sólo disnea de esfuerzo. De hecho, todos los pacientes con IC deben recibir tratamiento con un IECA si no existen contraindicaciones para el mismo. Estos fármacos se introdujeron en el tratamiento de la IC como vasodilatadores, ya que reducen la precarga, la poscarga y aumentan el gasto cardíaco sin aumentar la frecuencia cardíaca. El beneficio más importante se debe a su capacidad para atenuar la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona, así como para modular la activación simpática. Además, evitan la degradación de las bradicininas, que tienen efectos vasodilatadores y son responsables de la aparición de tos irritativa.

En pacientes con depresión de la función ventricular y síntomas de IC, los IECA mejoran la sintomatología, disminuyen el número de hospitalizaciones y reducen la mortalidad. Se ha demostrado que mejoran el pronóstico después de un infarto de miocardio, sobre todo cuando existe

disfunción ventricular residual. Así, los pacientes tratados con IECA tienen menos ingresos por IC descompensada, menor incidencia de reinfarto y menor mortalidad. Los efectos adversos más frecuentes son la hipotensión, el aumento de creatinina sérica, la hiperpotasemia, el angioedema y la tos. Con frecuencia es difícil diferenciar la tos irritativa secundaria a insuficiencia ventricular izquierda de la provocada por los IECA. La tos suele ser bien tolerada por el paciente, aunque en algunos casos puede obligar a la suspensión del fármaco. Debe evitarse la diuresis excesiva asociada al inicio del tratamiento, ya que favorece la hipotensión, y han de vigilarse estrechamente los niveles séricos de potasio siempre que se asocien a diuréticos ahorradores de potasio. Si surgen efectos adversos, siempre hay que valorar si desaparecen al reducir la dosis, antes de retirar definitivamente el fármaco. Las contraindicaciones de los IECA son la existencia de estenosis bilateral de la arteria renal y la sensibilización, ya que puede producir angioedema. Los IECA disponibles y su dosificación recomendada se resumen en la tabla 49-1.

Tabla 49-1

Dosis recomendadas de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina

Fármaco	Dosis inicial	Dosis objetivo	Dosis máxima
Captopril	6,25 mg/8-12 h	150 mg/día	300 mg/día
Enalapril	2,5 mg/día	20 mg/día	40 mg/día
Ramipril	1,25 mg/día	10 mg/día	10 mg/día
Quinapril	2,5 mg/día	20 mg/día	40 mg/día
Lisinopril	2,5 mg/día	20 mg/día	40 mg/día

Antagonistas de los receptores de la angiotensina II

Estos fármacos bloquean de forma selectiva el receptor AT_1 y evitan así los efectos derivados de la unión de la angiotensina II con el receptor. Al igual que los IECA, inhiben el sistema renina-angiotensina, por lo que tienen efectos similares, aunque a diferencia de ellos no evitan la degradación de las bradicininas. Así se explica por qué la tos no constituye un efecto secundario de los ARA. Comparativamente a los IECA, los ARA no

reducen en mayor medida la mortalidad, por lo que los IECA son todavía el primer fármaco que elegir. No obstante, se acepta seguir el tratamiento con ARA si el paciente ya lo tomaba antes del diagnóstico de IC. Están indicados siempre que existan contraindicaciones para los IECA. También pueden producir hiperpotasemia e hipotensión arterial, aunque en general son bien tolerados. No es aconsejable (de hecho, está contraindicada en las guías) la asociación de ambos fármacos junto con antagonistas de la aldosterona por el alto riesgo de hiperpotasemia, hipotensión y deterioro de la función renal. Los agentes más utilizados son el valsartán, el losartán y el candesartán cilexetil (tabla 49-2).

Tabla 49-2

Antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA-II)

Fármaco	Dosis diaria (mg)
Con efectos documentados sobre reducción de mortalidad/hospitalizaciones	
Candesartán cilexetil	4-32
Valsartán	80-320
Losartán	50-100

Recientemente, un nuevo fármaco compuesto por dos agentes, un inhibidor de la angiotensina (valsartán) y un inhibidor de la neprilisina (sacubitril), ha logrado reducir tanto la mortalidad cardiovascular y la mortalidad global como los ingresos hospitalarios por IC descompensada, comparado con un IECA clásico: el enalapril. Por ello, las guías ya recomiendan el cambio de enalapril por sacubitril/valsartán si el paciente continúa sintomático a pesar del tratamiento de inicio (cuadro 49-2)

Cuadro 49-2 **Dosis recomendadas de sacubitril-valsartán**

Fármaco

Sacubitril/valsartán

Dosis inicial (mg)	
	24-26/12 h
Dosis objetivo (mg)	
	91-103/12 h

Bloqueantes β-adrenérgicos

Están indicados en la IC por disfunción ventricular izquierda. Reducen los efectos adversos del aumento de la activación simpática, disminuyen la frecuencia cardíaca y el trabajo del corazón. Se ha demostrado que los bloqueantes β-adrenérgicos mejoran la fracción de eyección y limitan el remodelado ventricular, la activación neurohormonal y las arritmias. Cuando se administran conjuntamente con los IECA, se consigue un bloqueo del sistema neurohormonal más completo, por lo que forman parte del tratamiento de primera línea de la IC crónica. Hoy está ampliamente demostrado que los bloqueantes β reducen la mortalidad (tanto la mortalidad global como la muerte súbita), la morbilidad y el número de reingresos por IC descompensada. Los bloqueantes β-adrenérgicos, en general, son bien tolerados incluso en pacientes con IC avanzada, en los que se ha observado una importante mejoría del pronóstico. No obstante, hay que tener cautela al administrar estos agentes en pacientes en los que la retención hídrica no esté totalmente controlada; aún están contraindicados en la insuficiencia ventricular izquierda aguda, en la disfunción valvular grave no corregida quirúrgicamente y en los trastornos de la conducción que cursan con bloqueo AV. En pacientes con disfunción ventricular izquierda estable sin signos de descompensación, deben iniciarse en dosis bajas y aumentar hasta la dosis máxima o alcanzar una frecuencia cardíaca de 60 pm (sin olvidar que la mejoría clínica no se hace evidente hasta transcurrido al menos 1 mes de tratamiento). Durante los primeros días pueden (incluso) empeorar los síntomas, lo que en algunos casos hace necesario aumentar temporalmente la dosis de diurético.

Las propiedades de los diferentes bloqueantes β-adrenérgicos utilizados en el tratamiento de la IC se muestran en la tabla 49-3. El más utilizado es

el carvedilol, que no es cardioselectivo y tiene además un cierto efecto vasodilatador. Entre los cardioselectivos, se recomiendan el metoprolol, el bisoprolol y el nebivolol. Los bloqueantes β-adrenérgicos deben iniciarse en dosis bajas para luego aumentar poco a poco según tolerancia hasta la dosis máxima terapéutica (v. tabla 49-3). Cuando un paciente que está en tratamiento con β-bloqueantes presenta una descompensación de su IC, la dosis debe reducirse; se aconseja no retirar el tratamiento totalmente, salvo en casos de IC grave con compromiso hemodinámico.

Tabla 49-3

Dosis recomendadas de bloqueantes β-adrenérgicos

Fármaco	Dosis inicial (mg)	Dosis objetivo (mg)
Carvedilol	3,125/12 h	25/12 h
Bisoprolol	1,25/24 h	10/24 h
Succinato de metoprolol	25/12 h	100/12 h
Nebivolol	1,25/24 h	10/24 h

Diuréticos

En la actualidad se dispone de una amplia gama de diuréticos y para su elección debe tenerse en cuenta la gravedad de la IC. Conviene evitar el tratamiento excesivo y, en particular, la hipovolemia resultante que puede reducir el gasto cardíaco y alterar la función renal. Además, los diuréticos estimulan la liberación de renina y, por tanto, aumentan la activación neurohormonal. Por ello, deben asociarse siempre que sea posible a IECA y bloqueantes β-adrenérgicos y, una vez estabilizado el paciente, deben reducirse a la mínima dosis necesaria para evitar la congestión. Aunque son muy eficaces para mejorar los síntomas, con la excepción de los antagonistas de la aldosterona, no se dispone de estudios que hayan analizado su impacto sobre el pronóstico. Las dosis de los diferentes diuréticos se muestran en la tabla 49-4.

Tabla 49-4

Diuréticos

Gravedad de la congestión	Diurético	Dosis (mg/día)	Efecto máximo
Leve-moderada	Hidroclorotiazida	25-50 (p.o.)	4 h
	Furosemida	20-40 (p.o.)	1-2 h
	Torasemida	5-10 (p.o.)	2 h
	Bumetanida	0,5-1 (p.o.)	1-3 h
Grave	Furosemida	40-100 (p.o. o i.v.)	30 min
	Furosemida	5-40 mg/h infusión	
	Torasemida	20-100 (p.o. o i.v.)	60 min
	Bumetanida	1-4 (p.o. o i.v.)	15-45 min

Tiazidas

La clorotiazida y la hidroclorotiazida se emplean a menudo en razón de su eficacia por vía oral que permite, al menos en la IC ligera, menor rigidez en el control de la ingesta de sal. Debido a que favorecen el intercambio sodio-potasio hay que vigilar el riesgo de caliuria aumentada. Por ello, la administración de tiazidas, si no se asocia a un IECA, debe acompañarse de suplementos de potasio o de diuréticos ahorradores de potasio (tabla 49-5). Las tiazidas disminuyen el flujo renal, hecho que se ha de tener presente cuando la función renal está comprometida.

Tabla 49-5

Diuréticos ahorradores de potasio

Diurético	Dosis (mg/día)	Efecto máximo
Espironolactona	25-100	72 h
Eplerenona	25-50	1,5 h

Diuréticos de asa

Actúan en el asa de Henle, tienen un efecto diurético muy potente. Su mecanismo de acción consiste en la inhibición de la reabsorción del ion

cloro en el limbo ascendente del asa de Henle, con un aumento de la excreción de sodio y agua. Al contrario que las tiazidas, aumentan el flujo renal y, al igual que ellas, inhiben débilmente la anhidrasa carbónica en el túbulo proximal. También pueden causar hipopotasemia, hiponatremia, hiperuricemia e hiperglucemia. Son eficaces tanto por vía oral como por vía intravenosa y están indicados en cualquier forma de IC; por su rapidez de acción, son particularmente útiles en el edema agudo de pulmón. La furosemida tiene cierto efecto vasodilatador venoso, que se manifiesta ya pocos minutos después de su administración, y puede ser de interés en el tratamiento de la IC aguda. Este diurético es ototóxico, en particular cuando se administra en altas dosis en pacientes con insuficiencia renal, y también puede ocasionar pancreatitis aguda. La torasemida tiene mejor biodisponibilidad que la furosemida y produce menor urgencia miccional, por lo que se tolera mejor. Cuando hay resistencia a los diuréticos, estos pueden administrarse de forma i.v. continua.

Aunque entre los efectos secundarios de las tiazidas y diuréticos de asa hay que mencionar la hipopotasemia, en la actualidad suele ser poco frecuente debido al tratamiento concomitante con IECA, ARA-II o sacubitril/valsartán, que retienen potasio. Con todo, puede aún darse cuando los diuréticos se administran por vía i.v. y en dosis altas o cuando el paciente no recibe IECA o ARA-II. Los suplementos de potasio pueden administrarse por p.o. o i.v. (60-120 mEq de potasio en 500 mL de solución glucosada al 5% en 4 h). Los diuréticos pueden producir alcalosis hipoclorémica, secundaria a la eliminación de sodio, que acarrea un aumento de la excreción de cloruros y favorece la reabsorción de bicarbonatos, se trata con acetazolamida 0,5 mg i.v. Aunque es poco frecuente, la administración prolongada de diuréticos en dosis altas puede producir hiponatremia, especialmente si se asocia a una restricción drástica de sodio. Por el contrario, la hiponatremia por dilución, presente en algunos casos de IC grave, es un signo de mal pronóstico, que se suele acompañar de oliguria y edemas generalizados; su tratamiento no es fácil, debe procederse ante todo a reducir el aporte hídrico y de sal, al tiempo que se instaura el tratamiento diurético.

Antagonistas de la aldosterona

Su indicación inicial como diuréticos ha quedado sobrepasada por su importante efecto sobre la reducción de la mortalidad en la IC. El mecanismo por el que ejerce esta acción beneficiosa está poco esclarecido. Inhiben los receptores de la aldosterona y los receptores mineralocorticoides (MC), y la espironolactona inhibe además los receptores de la progesterona, mientras que la eplerenona no. Como diuréticos antagonizan competitivamente la acción de la aldosterona sobre el túbulo distal, lo que favorece la excreción de sodio y agua y la retención de potasio. Se han asociado a reducción de los marcadores de degradación del colágeno y a mejoría del remodelado ventricular, lo cual puede explicar su impacto sobre el pronóstico de la IC. La espironolactona, asociada a los IECA reduce la mortalidad de los pacientes con IC avanzada (clase funcional III y IV). Por su bloqueo no selectivo de los receptores MC, puede producir ginecomastia o mastalgia. La eplerenona, añadida al tratamiento habitual (IECA y β-bloqueantes), ha demostrado capacidad para reducir la mortalidad global en pacientes con diabetes mellitus o disfunción ventricular e IC después de un infarto de miocardio y, recientemente, también se ha confirmado este efecto beneficioso sobre la mortalidad en pacientes con FE inferior al 30%, en clase funcional II, con un ingreso previo de causa cardiovascular.

Con la asociación de IECA y antagonistas de la aldosterona hay que vigilar la aparición de hiperpotasemia que puede llegar a ser grave (igual o superior a 6 mEq/dL) en un 2% de los pacientes. Se recomienda realizar control del potasio sérico 1 semana después de iniciar el tratamiento, al cabo de 1 mes y cada 4 meses.

Antagonistas de la vasopresina

Constituyen un nuevo tipo de diuréticos que inactivan los receptores V_2 de la vasopresina. El tolvaptán, el agente más representativo de este grupo, es muy eficaz para reducir los edemas, ya que produce una diuresis importante a expensas de aumentar la excreción de agua libre. Aunque no ha demostrado mejorar el pronóstico de la IC, ha sido aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) para el tratamiento de la hiponatremia por dilución refractaria a las medidas habituales.

Digitálicos

Potencian la acción vagal sobre el corazón y disminuyen el grado de activación neurohormonal. El efecto inotrópico es consecuencia de la inhibición de la ATPasa de la membrana, con lo que se bloquea la bomba de sodio, con un aumento de la concentración intracelular de sodio y también de calcio. La digital alarga el período refractario funcional de la unión AV; gracias a ello disminuye la respuesta ventricular en la fibrilación y el flúter. La digoxina no ha demostrado reducir la mortalidad de pacientes con IC que están en ritmo sinusal, aunque sí se reduce el número de reingresos por IC descompensada. En pacientes con disfunción ventricular el beneficio mayor se consigue con concentraciones plasmáticas inferiores a 1 ng/mL para las mujeres y a 1,3 ng/mL para los varones; en concentraciones más elevadas, aunque no lleguen a ser tóxicas, puede aumentar la mortalidad, especialmente en la cardiopatía isquémica. La dosis diaria de digoxina es de 0,25 mg. Cuando se desea un efecto rápido, generalmente para frenar la fibrilación auricular, es necesario administrar la dosis de saturación, ya que sin ella no se consigue el efecto terapéutico hasta pasados varios días. Su excreción es básicamente renal, por lo que en caso de insuficiencia renal debe reducirse la dosis. Los valores de toxicidad para la digoxina son superiores a 2 ng/mL. El beneficio de la digital es escaso o nulo en la insuficiencia cardíaca con función ventricular preservada y en la miocardiopatía hipertrófica obstructiva en ritmo sinusal está contraindicada, así como en el bloqueo AV de segundo y tercer grado.

Inhibidores de la corriente I_f del nodo sinusal

El fármaco representativo es la ivabradina, que es un inhibidor específico de la corriente I_f del nodo sinusal, por lo que su efecto se basa en reducir la frecuencia cardíaca. Con ello se reduce el trabajo del corazón, por lo que también se utiliza como antianginoso. En pacientes con IC por disfunción ventricular izquierda (FE < 35%) de origen isquémico, en ritmo sinusal y con una frecuencia cardíaca mayor de 70 latidos/min se ha asociado una reducción de los ingresos hospitalarios por IC. En un metaanálisis también ha demostrado reducir la mortalidad cardiovascular. La ivabradina puede ser útil para bajar la frecuencia cardíaca de forma más rápida mientras se realiza la titulación de los β-bloqueantes, que siguen siendo los fármacos de

primera elección. En general, la ivabradina se administra en aquellos casos con frecuencia cardíaca elevada a pesar de recibir β-bloqueantes en dosis optimizadas o cuando existe intolerancia a estos.

Vasodilatadores orales

El objetivo del tratamiento vasodilatador en la IC es la reducción de la precarga y de la poscarga, con el fin de disminuir la congestión venosa y aumentar el gasto cardíaco. En la IC crónica, pese a mejorar los síntomas, son menos efectivos que los IECA, quizá porque a largo plazo promueven la activación neurohormonal. Su indicación se reduce a casos con contraindicaciones para los IECA o ARA-II. Los más utilizados son, en combinación, hidralazina (300 mg/día) como vasodilatador arterial y dinitrato de isosorbida (20 mg/8 h) como vasodilatador venoso. Esta combinación asociada al tratamiento convencional redujo la mortalidad en pacientes afroamericanos con disfunción ventricular izquierda sintomática. Un inconveniente del uso de la hidralazina es el desarrollo de un síndrome similar al lupus, frecuente cuando se sobrepasan los 200 mg/día. Además, tanto la hidralazina como los nitratos producen un efecto de tolerancia.

Corrección de la anemia y ferropenia

La anemia puede agravar los síntomas en la IC avanzada. Aunque suele ser de causa multifactorial, su corrección con aporte de hierro, si existe ferropenia, y eritropoyetina, si se asocia a insuficiencia renal, puede mejorar los síntomas. La corrección de la ferropenia, aunque no se asocie a anemia, también mejora la capacidad de esfuerzo. El Fe puede administrarse por p.o. o por vía i.v. No hay estudios que demuestren que la corrección de la anemia reduzca la mortalidad.

Antiarrítmicos

A excepción de la amiodarona, estos fármacos están contraindicados en la IC, puesto que deprimen la contractilidad y no reducen la mortalidad. La amiodarona puede considerarse en pacientes portadores de un desfibrilador implantable cuando persisten arritmias ventriculares a pesar del tratamiento optimizado de la IC o para mantener el ritmo sinusal después de una cardioversión por fibrilación auricular. Se administra en dosis de

impregnación de 200 mg/8 h; la dosis de mantenimiento es de 200 mg/día. Tiene múltiples efectos secundarios que deben vigilarse: depósitos corneales, hiperpigmentación cutánea, fibrosis pulmonar e hipo- o hipertiroidismo.

Tratamiento anticoagulante

Se reserva para los pacientes con fibrilación auricular, paroxística, persistente o permanente (según la escala de $CHDS_2DS_2$-VASc), para los pacientes con antecedentes de embolia previa o en los que se ha detectado un trombo intraventricular móvil.

Tratamiento de la insuficiencia cardíaca por disfunción diastólica

El tratamiento de la IC por disfunción diastólica puede diferir en algunos aspectos del que se recomienda generalmente al paciente con déficit de la función sistólica. Así, aunque en caso de congestión pulmonar también deben darse diuréticos y vasodilatadores, la reducción excesiva de la precarga puede determinar en este caso una caída drástica del gasto cardíaco y ocasionar hipotensión arterial. Por lo que se refiere a la etiología, es preceptivo prevenir la isquemia, alcanzar un buen control de la presión arterial en la hipertensión arterial y reducir la hipertrofia. La contribución de la contracción auricular al llenado del ventrículo es fundamental en estos pacientes, por lo que debe mantenerse o, en su caso, restaurarse el ritmo sinusal. Cuando se instaura una fibrilación auricular, es básico mantener frecuencias cardíacas controladas para evitar la aparición de IC. Como parte del tratamiento se deben evitar los factores precipitantes. En el hipertenso mal controlado no es infrecuente la aparición de un edema agudo de pulmón de rápida instauración, complicación grave que se asocia a una alta mortalidad y que puede evitarse con un buen control de la hipertensión. Tanto los IECA como los ARA-II están indicados por su efecto antihipertensivo y porque reducen la hipertrofia ventricular; también mejoran la relajación y la distensibilidad ventricular. Los bloqueantes β-adrenérgicos mejoran la relajación cardíaca y reducen la frecuencia

cardíaca, efecto deseable, ya que alarga la diástole y mejora el llenado ventricular. Los antagonistas del calcio también mejoran la distensibilidad, reducen la hipertrofia ventricular y algunos tienen efecto bradicardizante, tres mecanismos que mejoran la disfunción diastólica en el paciente hipertenso.

Tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda

La IC aguda tiene diferentes formas de presentación en las que se incluye el edema agudo de pulmón, la IC *de novo*, la descompensación de la IC crónica y el *shock* cardiogénico. El objetivo del tratamiento es mejorar los síntomas, conseguir una buena oxigenación y restablecer la estabilidad hemodinámica, además de reducir la mortalidad (fig. 49-3).

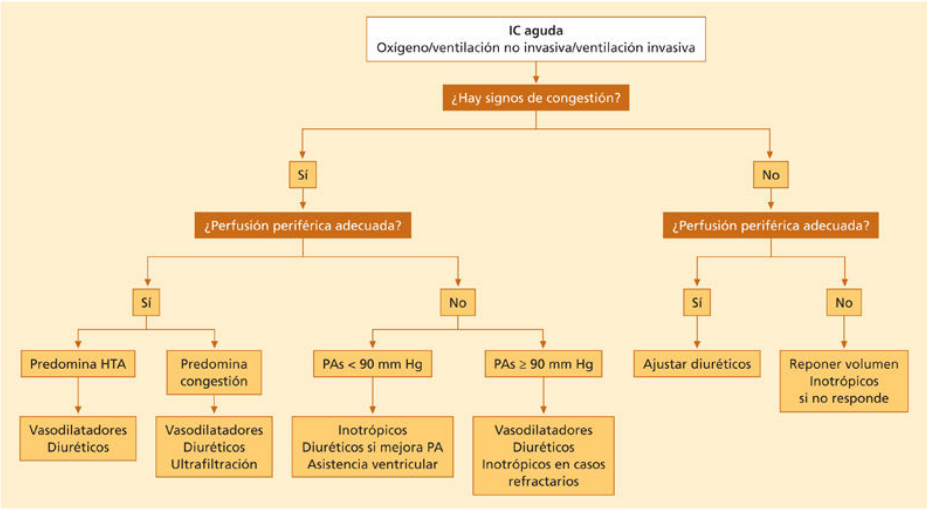


FIGURA 49-3 Tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda. Esquema para valorar el tratamiento de la IC aguda según si hay signos de congestión y perfusión periférica adecuada. HTA: hipertensión arterial; PAs: presión arterial sistólica.

Tratamiento del edema agudo de pulmón

El edema agudo de pulmón secundario al fallo ventricular izquierdo constituye una urgencia médica, ya que pone en peligro la vida del paciente.

Por ello, el tratamiento debe instaurarse sin dilación. El paciente ha de mantenerse incorporado, lo que tiende a reducir el retorno venoso al corazón. Debe administrarse morfina por vía s.c. (10-15 mg) o i.v. (5 mg inyectados lentamente, en 2-3 min). El efecto beneficioso de la morfina se debe a su acción vasodilatadora pulmonar y sistémica, y a la reducción del trabajo respiratorio y del estrés del paciente. Para mejorar la hipoxemia conviene administrar oxígeno, preferentemente con presión positiva (CPAP o BiPAP); esta reduce el edema alveolar, disminuye el retorno venoso sistémico y, en consecuencia, reduce la presión capilar pulmonar. Si la presión arterial está elevada o es normal, debe iniciarse un vasodilatador i.v. y administrarse un diurético por vía endovenosa (40-60 mg i.v. de furosemida). Si el paciente presenta fibrilación auricular rápida, debe controlarse la frecuencia cardíaca.

Vasodilatadores intravenosos

Los vasodilatadores por vía i.v. que se utilizan en la IC aguda son fundamentalmente el nitroprusiato y la nitroglicerina. Sus efectos hemodinámicos varían según el territorio sobre el que actúan. Así, los vasodilatadores venosos reducen las presiones de llenado de ambos ventrículos sin modificar sustancialmente el índice cardíaco ni la presión arterial; los vasodilatadores arteriales actúan sobre las resistencias vasculares sistémicas, con lo que se eleva el volumen expulsado en cada latido y se reduce la presión de llenado ventricular y, en consecuencia, la presión capilar pulmonar.

En el edema agudo de pulmón los vasodilatadores endovenosos deben iniciarse de forma precoz, ya que son muy eficaces para reducir las presiones de llenado ventricular. En pacientes normotensos o hipertensos se elegirá el nitroprusiato sódico, un vasodilatador arterial cuyo efecto está mediado por la formación local de óxido nítrico; la nitroglicerina, vasodilatador venoso, se reserva para los casos con presión arterial límite dado su menor efecto hipotensor. El nitroprusiato se inicia a 10-20 µg/min, para aumentar 20 µg/min cada 5-15 min hasta obtener mejoría clínica; la dosis máxima, de 300 µg/min, raramente se alcanza. La nitroglicerina i.v. suele iniciarse en dosis bajas, de 20-30 µg/min, y aumentarse 10-20 µg/min cada 5-10 min, hasta la dosis máxima de 400 µg/min. Si el paciente se

encuentra hipotenso, pueden asociarse inotrópicos i.v. La nesiritida, un BNP recombinante humano, es un nuevo vasodilatador que reduce la presión del capilar pulmonar, mejora el gasto cardíaco y aumenta la natriuresis. A pesar de sus efectos hemodinámicos beneficiosos, se le ha relacionado con mayor incidencia de insuficiencia renal. Recientemente la serelaxina i.v., una forma recombinante de la relaxina-2 humana, se ha mostrado eficaz en pacientes con IC aguda para mejorar los signos y síntomas de IC al reducir las presiones intracavitarias y mejorar la disnea, sin afectar a la función renal.

Tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica agudizada

El paciente acusa menos disnea que en el edema agudo de pulmón debido a que el deterioro de los síntomas, por lo general, es progresivo. Suele acompañarse de signos de congestión como ingurgitación yugular, hepatomegalia y edemas maleolares. Para la rápida mejoría de los síntomas congestivos debe administrarse un diurético i.v. y seguir con el tratamiento farmacológico previo con IECA/ARA y β-bloqueantes. No es necesario retirar los β-bloqueantes, basta con reducir su dosis, aunque en las descompensaciones con compromiso hemodinámico grave puede ser necesario pararlos. Una vez compensado el paciente debe reiniciarse el tratamiento β-bloqueante con aumento progresivo de las dosis hasta las máximas toleradas. Si el paciente presenta hipotensión intensa y signos de bajo gasto cardíaco pueden administrarse simpaticomiméticos i.v., aunque es aconsejable retirarlos al alcanzar la estabilidad hemodinámica. Las perfusiones intermitentes de inotrópicos positivos están contraindicadas, ya que se han asociado a un aumento de la mortalidad.

Tratamiento del *shock* cardiogénico

Es la forma más grave de IC, se acompaña de hipotensión arterial y signos de bajo gasto con oliguria, sudación, taquicardia y frialdad acra. El aspecto del paciente es de extrema gravedad, con disnea, de distinta intensidad, hipoxemia y cianosis. Las presiones intracavitarias suelen estar elevadas y el gasto cardíaco gravemente reducido. Para mejorar la perfusión tisular y la

presión arterial debe iniciarse tratamiento inotrópico positivo. Simultáneamente, si la presión arterial lo permite, deben administrarse también vasodilatadores i.v. para reducir las presiones de llenado y mejorar el gasto cardíaco. Es importante mejorar la oxigenación y reducir la acidosis metabólica. Aunque la respuesta a los diuréticos puede ser variable, es necesario darlos por vía i.v. para mantener la diuresis. Si la oliguria persiste, puede administrarse en perfusión continua; el más utilizado es la furosemida i.v. (1 g/24 h). La mejoría clínica se asocia a normalización de la presión arterial, aumento de la diuresis y mejoría de la perfusión periférica. (Véase el capítulo 50, *Shock* cardiogénico.)

Fármacos inotrópicos

Las aminas simpaticomiméticas tienen su mayor campo de aplicación en los estados de *shock* cardiogénico, aunque también se han demostrado útiles en situaciones transitorias de bajo gasto por depresión de la contractilidad (como en la fase aguda del infarto de miocardio o tras una intervención a corazón abierto). Actúan a través de la estimulación de los receptores β-adrenérgicos, y aumentan el AMP cíclico intracelular, lo cual favorece la entrada de calcio al interior de la célula, y se eleva así la contractilidad y también el riesgo de arritmias.

Dopamina

Es un precursor natural de la noradrenalina que en dosis bajas (< 4 μg/kg de peso por minuto) por estimulación de los receptores específicos dopaminérgicos dilata los vasos sanguíneos renales y mesentéricos, con lo que aumenta el flujo sanguíneo de estos territorios. En dosis moderadas, de 3-8 μg/kg de peso por minuto, es un agonista parcial de los receptores β-miocárdicos, lo que aumenta la contractilidad y la frecuencia cardíaca. En dosis más altas (5-20 μg/kg de peso por minuto) presenta un efecto α-adrenérgico manifiesto y provoca vasoconstricción y aumento de la presión arterial.

Dobutamina

Es una catecolamina sintética que estimula sobre todo los receptores β_1, β_2 y α. Posee una fuerte acción inotrópica positiva y es menos taquicardizante

que la dopamina, por lo que aumenta menos el consumo de oxígeno; además, mejora el gasto cardíaco al producir vasodilatación periférica. Se inicia en dosis de 2 µg/kg de peso por minuto, con un aumento progresivo de 1-2 µg/kg de peso por minuto cada 5-30 min hasta alcanzar los objetivos terapéuticos. Es útil en el tratamiento de la IC descompensada con compromiso hemodinámico y en el *shock* cardiogénico. Con la utilización prolongada pierde efectividad, debido a un efecto de tolerancia; además, puede agravar la IC, ya que incrementa el trabajo del corazón, e inducir arritmias.

Noradrenalina

Está indicada en el *shock* refractario, con hipotensión mantenida y en aquellos casos en que el *shock* cursa con resistencias periféricas bajas o con un componente inflamatorio marcado. En el *shock* cardiogénico, la noradrenalina comparada con la dopamina se ha asociado a menor mortalidad y menos efectos adversos. La perfusión i.v. de noradrenalina se inicia en dosis de 8-12 µg/min, seguida de dosis de mantenimiento de 2-4 µg/min.

Milrinona

A diferencia de otros simpaticomiméticos inhibe la fosfodiesterasa, que es la enzima que degrada el APMc. Debido a ello aumenta la contractilidad y tiene efecto vasodilatador, mejora la fracción de eyección, el gasto cardíaco y reduce las presiones de llenado ventricular. Puede causar hipotensión sistémica y arritmias. Se administran dosis de 25-50 µg/kg en pulso, seguidas de una perfusión a 0,75 µg/kg de peso por minuto.

Levosimendán

El levosimendán es un agente inotrópico positivo que no aumenta la concentración de calcio intracelular. Su mecanismo de acción se basa en que mejora la sensibilización de la troponina por el calcio y optimiza la interacción actina-miosina. Además, debido a que abre los canales de potasio de las células musculares lisas vasculares, produce vasodilatación. Mejora las presiones de llenado ventricular y el gasto cardíaco, aunque puede producir hipotensión arterial. Si se requiere un efecto rápido, debe

administrarse un pulso inicial de 24 µg/kg en 10 min, seguido de una perfusión durante 24 h de 0,1 µg/kg de peso por minuto, que puede aumentarse a 0,2 µg/kg de peso por minuto según la respuesta obtenida. Su eliminación es rápida, pero persisten metabolitos activos circulantes que tienen una vida media larga, por lo que su acción hemodinámica puede persistir hasta 2 semanas. Se aconseja no repetir su administración antes de 15 días.

Tratamiento no farmacológico

Resincronización

Aproximadamente una tercera parte de los pacientes con IC por disfunción ventricular izquierda presenta trastornos de la conducción de tipo bloqueo completo de rama izquierda del haz de His. En su presencia la pared lateral del ventrículo izquierdo se contrae de forma retrasada respecto al *septum*, para crear una asincronía intraventricular e interventricular. La falta de sincronía en la contracción ventricular afecta de forma negativa la función ventricular y agrava los síntomas. Con el objetivo de reducirla se desarrollaron los marcapasos tricamerales, que disponen de un electrodo que se coloca en la aurícula derecha, otro en el ventrículo derecho y un tercero que, a través del seno coronario, se aloja en una vena lateral, lo que permite estimular la pared lateral del ventrículo izquierdo. Con esta forma de activación se reduce de forma significativa la asincronía ventricular, mejora la eficacia de la contracción ventricular, la fracción de eyección y la capacidad funcional. Esta modalidad de marcapasos puede asociarse a un desfibrilador implantable. El implante de un marcapasos resincronizador ha demostrado reducir la mortalidad global en pacientes con IC avanzada y bloqueo de rama izquierda del haz de His. Por ello, se recomienda su implante, asociado o no a desfibrilador, como tratamiento de la IC en pacientes en clase funcional III-IV de la NYHA con tratamiento médico optimizado, en ritmo sinusal, con FE igual o inferior al 35% e intervalo QRS igual o mayor de 120 ms, siempre que no se hallen en la fase terminal de la enfermedad o tengan comorbilidades que puedan acortar la supervivencia. En pacientes con las mismas características (FE ≤ 30%), pero menos sintomáticos (clase funcional II), también reduce la mortalidad

y los reingresos por IC. Los pacientes con QRS muy ancho (≥ 150 ms), aunque no tengan morfología de bloqueo completo de rama izquierda del haz de His, en casos seleccionados también pueden beneficiarse de la resincronización, aunque todavía es una decisión controvertida. Hay que resaltar que el implante de un marcapasos de este tipo no es una técnica sencilla y requiere tiempo y personal experimentado. Otro problema importante lo constituyen los pacientes considerados no respondedores (alrededor de un tercio), aquellos que a pesar de cumplir los criterios de asincronía no mejoran clínicamente después de la implantación del marcapasos tricameral. Los factores asociados a mayor riesgo de poca respuesta son la cardiopatía isquémica, especialmente si existe necrosis posterolateral y la presencia de dilatación ventricular e insuficiencia mitral importantes, así como dificultad para la correcta colocación del cable izquierdo a través del seno coronario. Por otro lado, hay que mencionar que con la resincronización la función ventricular en algunos casos puede llegar a normalizarse. Aunque en pacientes en fibrilación auricular también se ha observado mejoría de los síntomas, no hay datos sobre el efecto de esta intervención sobre el pronóstico. En este caso deberíamos asegurar al menos un 40% de sensado del marcapasos, por lo que se recomienda reducir la frecuencia cardíaca hasta que aparezca el ritmo del marcapasos. Cuando ello no se consigue farmacológicamente, debería considerarse la ablación del nodo AV. Finalmente, en cualquier paciente con importante disfunción ventricular (FE < 35%) que requiera un marcapasos si se anticipa que el porcentaje de sensado será alto, debería implantarse un marcapasos resincronizador para evitar hospitalizaciones por IC.

Desfibrilador implantable

El desfibrilador implantable ha permitido reducir la muerte súbita en pacientes con cardiopatía isquémica y disfunción ventricular. Su indicación es clara en la prevención secundaria, cuando existen antecedentes de síncope, taquicardia ventricular sostenida o fibrilación ventricular previa. Como prevención primaria, debe plantearse su inserción en pacientes con depresión profunda de la función ventricular (FE < 35%-30%), tratamiento médico optimizado, en ausencia de infarto reciente (en los últimos 40 días) y con una expectativa de vida superior al año.

Fragilidad

Es un concepto que ayuda a valorar el grado de dependencia del paciente y su estado cognitivo. Es importante especialmente en edades avanzadas, y es útil para la toma de decisiones en el momento de indicar medidas más agresivas en el tratamiento de la IC que podrían considerarse fútiles.

IC avanzada

Se dice que el paciente tiene IC avanzada cuando persisten síntomas importantes de IC que condicionan ingresos por descompensación, a pesar del tratamiento optimizado. Estos pacientes, en casos seleccionados, serán tributarios de implante de asistencia ventricular circulatoria o trasplante cardíaco y, en caso de contraindicación, serán evaluados para recibir cuidados paliativos.

Cuidados paliativos

Una vez agotadas todas las posibilidades terapéuticas, el paciente debe afrontar la fase final de la enfermedad. La ayuda de los expertos en cuidados paliativos permite mejorar la calidad de vida y tratar otros síntomas no relacionados con la IC como el dolor, el insomnio y la ansiedad. Con el objetivo de mejorar los síntomas de la IC avanzada existen tratamientos considerados paliativos de los que se desconoce si tienen impacto sobre el pronóstico.

Asistencia ventricular

Los dispositivos de AV ayudan a propulsar la sangre, de forma que suplen la reducción de función contráctil del corazón. Pueden implantarse en el ventrículo izquierdo, en el derecho o en ambos y pueden ser de corta (4 semanas) o larga duración (años). Los de corta duración están indicados en pacientes en *shock* cardiogénico refractario y fallo multiorgánico, presumiblemente recuperable (miocarditis fulminante), y, sobre todo, como puente al trasplante cardíaco. Los de larga duración se implantan de forma transitoria como puente al trasplante o de forma definitiva si hay contraindicaciones para el mismo. Están indicados en la IC avanzada refractaria al tratamiento habitual. La clasificación Intermacs define en

diferentes perfiles de gravedad la IC avanzada y puede ayudar a seleccionar adecuadamente estos pacientes:

- *Perfil 1. Shock* cardiogénico crítico, con hipotensión arterial, signos de hipoperfusión periférica en forma de oliguria, acidosis metabólica y frialdad distal. Con pobre respuesta a los inotrópicos i.v. y al balón de contrapulsación aórtico. En este perfil, una AV de corta duración debería implantarse en cuestión de horas para restablecer la estabilidad hemodinámica y como puente al trasplante cardíaco.
- *Perfil 2.* Deterioro progresivo de la IC a pesar de tratamiento optimizado y soporte inotrópico. Una AV de media-larga duración debería implantarse en cuestión de días.
- *Perfil 3.* Estable, pero en tratamiento con inotrópicos i.v. que no se pueden retirar sin causar deterioro clínico o con una asistencia circulatoria de corto plazo. Una AV de media-larga duración podría implantarse en cuestión de semanas.
- *Perfil 4.* Descompensaciones recurrentes de la IC avanzada. Una AV de media-larga duración podría implantarse en cuestión de semanas o meses.
- *Perfil 5.* Disnea a cualquier esfuerzo con intolerancia al ejercicio físico. Estable en reposo. La indicación de AV debe considerarse de forma individualizada en cada paciente.
- *Perfil 6.* Disnea a pequeños esfuerzos con fatiga que aparece a los pocos minutos de hacer ejercicio. La indicación de AV debe considerarse de forma individualizada en cada paciente.
- *Perfil 7.* Disnea de pequeños-medianos esfuerzos clase funcional III de la NYHA. No está indicada una AV.

Los dispositivos de tercera generación que proporcionan un flujo continuo tienen un mejor perfil, son de menor tamaño, más fáciles de implantar, presentan menos complicaciones y ofrecen mejor supervivencia. Se implantan internalizadas (quedando sólo el cable de la batería en contacto con el exterior), por lo que se han reducido notablemente las infecciones. Otras complicaciones son un riesgo de sangrado aumentado y de embolias, por lo que se requiere un buen control de la anticoagulación.

La supervivencia al mes es del 95%; al año, del 80%, y a los 2 años, del 69%. Debido a la reducción del número de trasplantes cardíacos, el tiempo en lista de espera se ha alargado; esto condiciona que algunos pacientes sufran un deterioro progresivo durante la espera o incluso fallezcan. El implante de estos dispositivos puede permitir llegar al trasplante en mejores condiciones.

Trasplante cardíaco

El trasplante cardíaco es el tratamiento de elección de la IC refractaria siempre que no existan contraindicaciones para el mismo. La supervivencia al mes, al año y a los 5 años es del 87%, el 77% y el 65%, respectivamente, siempre mejor que la que correspondería a la historia natural de la IC terminal. Además, el trasplante mejora la calidad de vida y consigue una mayor rehabilitación funcional. El mejor control del rechazo ha mejorado la expectativa de vida, que se sitúa en una media superior a los 10 años. Las indicaciones del trasplante cardíaco han variado poco en los últimos años: el paciente debe encontrarse en IC grave e irreversible a pesar de la optimización del tratamiento, haber agotado toda posibilidad de otros tratamientos quirúrgicos y, por supuesto, con una corta expectativa de vida (mortalidad superior al 50% al año). Las contraindicaciones para el trasplante son la hipertensión arterial pulmonar irreversible, la enfermedad pulmonar avanzada, la diabetes mellitus insulinodependiente difícil de controlar o con afectación multiorgánica grave y la coexistencia de enfermedades extracardíacas potencialmente letales. Existen contraindicaciones relativas como un infarto pulmonar reciente, infecciones activas o el *ulcus* gástrico activo, procesos todos que una vez solucionados no contraindican *per se* el trasplante cardíaco.

Para evitar el rechazo el paciente debe recibir tratamiento inmunodepresor de por vida. Este suele ser triple con glucocorticoides, anticalcineurínicos (ciclosporina o tacrolimus) y antiproliferativos (micofenolato mofetilo, azatioprina, inhibidores m-TOR). El rechazo puede ser agudo o crónico. El rechazo agudo es el más frecuente en los primeros meses y se diagnostica por biopsia endomiocárdica del ventrículo derecho; puede ser asintomático o causar síntomas inespecíficos, como febrícula, mal estado general y cansancio. Si es grave requiere tratamiento con

glucocorticoides i.v. El rechazo crónico puede manifestarse como vasculopatía del injerto o como rechazo mediado por anticuerpos. La vasculopatía del injerto suele aparecer a partir del primer año con una incidencia anual del 5%. Aunque los factores de riesgo coronario clásicos pueden influir en su aparición, esta se basa en una reacción inflamatoria de origen inmunológico que se inicia en el endotelio y acaba por producir una hiperplasia de la íntima de las arterias coronarias. Las lesiones pueden ser difusas o focales, en este caso puede realizarse revascularización coronaria, aunque es un tratamiento siempre paliativo. A largo plazo suele causar IC, muerte súbita y es la causa más frecuente de retrasplante cardíaco. El rechazo mediado por anticuerpos es menos frecuente, pero suele ser grave, ya que puede deteriorar la función ventricular del injerto. Su tratamiento son bolos de glucocorticoides, recambio plasmático (plasmaféresis) y rituximab. Además del rechazo crónico, a largo plazo puede darse una mayor incidencia de cáncer y, como efectos secundarios de la inmunodepresión, siempre existe un riesgo aumentado de infecciones y de insuficiencia renal.

Bibliografía especial

Ponikowski P, Voors A, Anker S, Bueno H, Cleland J, Coats A, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*. 2016;37(27):2129–2200.

Yancy C, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey Jr D, Colvin M, et al. 2016 ACC/AHA/HFSA Focused Update on New Pharmacological Therapy for Heart Failure: An Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(13):1476–1488.

Yancy C, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey Jr D, Colvin M, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(6):776–803.

Shock cardiogénico

J. López-Sendón

E. López de Sá

Concepto

Se define como *shock* o choque la situación clínica y hemodinámica correspondiente a un estado de disminución general y grave de la perfusión tisular. La falta de aporte de oxígeno y sustratos metabólicos y el acúmulo de metabolitos tóxicos producen daño celular que puede llegar a ser irreversible. Hipotensión y *shock* no son sinónimos; el *shock* generalmente se acompaña de hipotensión grave, pero enfermos previamente hipertensos pueden presentar las alteraciones de perfusión tisular características del *shock* con cifras de presión arterial en límites «normales». Por otra parte, puede existir hipotensión importante con perfusión tisular normal si los mecanismos de compensación son adecuados.

Etiología

La etiología del *shock* es múltiple. El aporte de sangre a los tejidos depende del volumen de sangre expulsado por el corazón (volumen minuto) y de las resistencias vasculares sistémicas. Las alteraciones graves de estos dos parámetros pueden conducir a una situación de hipoperfusión periférica grave o *shock*. En el cuadro 50-1 se señalan las causas principales de *shock*, que pueden agruparse en cuatro tipos: a) disminución del volumen circulante *(shock hipovolémico)*, como sucede en las hemorragias importantes, en los pacientes con quemaduras graves o en las diarreas graves; b) cardíacas, entre las que se incluyen la pérdida de función contráctil del miocardio *(shock cardiogénico)*, como sucede en el infarto de miocardio (IM) o en las miocarditis, y alteraciones mecánicas como la insuficiencia mitral o aórtica; c) obstrucción al flujo sanguíneo como en la embolia pulmonar masiva y en el taponamiento cardíaco, y d) disfunción vasomotora por pérdida del tono vascular *(shock neurogénico)* o alteración de la microcirculación sanguínea.

Cuadro 50-1 **Factores etiológicos del *shock***

Disminución del volumen circulante (hipovolemia)

- Pérdida de sangre
  - Hemorragias
- Pérdida de volumen plasmático
  - Quemaduras
  - Peritonitis
  - Aumento de la permeabilidad capilar (sepsis)
- Pérdida de agua y electrólitos
  - Diaforesis
  - Vómitos
  - Diarreas
  - Uso excesivo de diuréticos

Causas cardíacas

- Pérdida de la función contráctil del miocardio (*shock* cardiogénico)
  - Infarto de miocardio/isquemia miocárdica/miocardio aturdido
  - Miocarditis
  - Descompensación de insuficiencia cardíaca grave de cualquier etiología
  - Lesión miocárdica tras intervención quirúrgica sobre el corazón
- Factores cardíacos mecánicos
  - Insuficiencia aórtica o mitral agudas
  - Rotura del tabique interventricular
- Arritmias
  - Taquicardia o bradicardia graves

Obstrucción del flujo sanguíneo

- Embolia pulmonar, taponamiento cardíaco, aneurisma disecante de aorta, disfunción de prótesis cardíacas (trombos), obstrucción de las cavas, neumotórax, mixomas

Disfunción vasomotora

- Pérdida del tono vasomotor (*shock* neurogénico): anafilaxia, fármacos (vasodilatadores, barbitúricos), lesión medular, dolor
- Insuficiencia de la microcirculación: anafilaxia, sepsis (*shock* séptico)

Patogenia

Es el *shock* secundario a una alteración de la función del corazón. En el sentido más estricto, el término de *shock* cardiogénico se reserva al directamente secundario a una alteración de la contractilidad cardíaca, como sucede en el IM y en las miocarditis.

Alteraciones de la contractilidad miocárdica

La pérdida de masa muscular contráctil es la causa principal del *shock* en el IM y es la causa más frecuente de *shock* cardiogénico. Un 5%-10% de los pacientes con infarto sufren esta complicación; de ellos, el 50% ya presenta *shock* al ingresar en el hospital y el resto suele presentarse en las primeras 48 h de evolución. En la fase aguda del infarto, el *shock* es más frecuente en los pacientes de edad avanzada, mujeres, diabéticos, con infarto previo y con infartos extensos, especialmente si no se reperfunde la arteria relacionada con el infarto (mediante angioplastia coronaria o trombólisis) en las primeras horas de evolución.

Las miocarditis también pueden ser la causa de *shock* cardiogénico por déficit de contractilidad miocárdica. Aunque asociada a una mortalidad elevada, la insuficiencia cardíaca y *shock* por miocarditis aguda puede ser reversible, con recuperación parcial o total de la función ventricular en un período de tiempo variable. Pacientes con diversas formas de miocardiopatía y, en general, con cualquier tipo de cardiopatía también pueden ser causa de *shock* cardiogénico como expresión máxima de insuficiencia cardíaca.

Alteraciones de la mecánica cardíaca

- *Rotura del tabique interventricular.* Ocurre aproximadamente en el 1% de los enfermos con IM y su evolución natural es hacia el *shock* en la mayoría de los casos.
- *Taponamiento cardíaco.* Está producido por el aumento de la presión dentro de la cavidad pericárdica. Aunque puede ser

secundario a pericarditis de cualquier etiología, existen dos situaciones en las que un derrame agudo se acompaña casi siempre de taponamiento: la disección de aorta con rotura a la cavidad pericárdica y la rotura cardíaca durante el IM.

- *Embolia pulmonar.* Rara en el IM, es frecuente en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica de cualquier etiología y puede originar o contribuir al *shock.*
- *Infarto de ventrículo derecho.* Es la causa de *shock* en el 2%-5% de los pacientes con IM.
- *Insuficiencia valvular aguda.* La rotura del músculo papilar ocurre en menos del 0,5% de los enfermos con IM y se acompaña casi siempre de *shock* de instauración brusca y refractario al tratamiento médico. Puede existir insuficiencia mitral grave secundaria a disfunción del músculo papilar sin rotura del mismo, situación que también puede ser una causa contribuyente de *shock.* Traumatismos y endocarditis son otra causa relativamente frecuente de rotura del aparato valvular mitral. La insuficiencia aórtica aguda grave, secundaria a endocarditis, disección de aorta o rotura valvular, es una causa poco frecuente de *shock.*

Factores contribuyentes

Los más importantes contribuyentes al desarrollo de *shock* son los siguientes:

- *Hipovolemia.* Puede ser secundaria a vómitos, diaforesis profusa, empleo excesivo o inadecuado de diuréticos, hiperventilación, fiebre, restricción de líquidos, etc.
- *Arritmias.* Taquicardias o bradicardias de cualquier origen.
- *Fármacos.* Algunos fármacos, como los sedantes y los vasodilatadores, pueden provocar hipotensión importante que puede conducir por sí misma a una situación de *shock;* otros, como los antagonistas del calcio, pueden deprimir la contractilidad y agravar una situación de insuficiencia cardíaca previa.
- *Dolor.* El dolor y el estrés durante las primeras horas de evolución del IM pueden ser un factor contribuyente importante.

- *Isquemia miocárdica.* En el IM existen otros dos factores: isquemia miocárdica en zonas no necróticas y miocardio aturdido o temporalmente no contráctil después de isquemia grave.

Fisiopatología y cuadro clínico

El *shock* cardiogénico es la manifestación extrema de insuficiencia cardíaca, en la que los mecanismos de compensación han resultado insuficientes para mantener el aporte sanguíneo adecuado a las necesidades mínimas vitales de nutrición tisular. Los mecanismos de compensación pueden incluso ejercer un efecto deletéreo.

Mecanismos de compensación

La reducción inicial de la presión arterial y del volumen minuto activan un complejo mecanismo de compensación o de reserva cardiocirculatoria para compensar las alteraciones iniciales de la insuficiencia cardíaca (cuadro 50-2). Hay tres tipos de mecanismos de compensación: cardíacos, periféricos y mixtos.

Cuadro 50-2 **Mecanismos de compensación en el *shock***

Cardíacos

Dilatación ventricular

Periféricos

Redistribución del flujo sanguíneo
Aumento de la volemia
Aumento de la extracción de O_2
Metabolismo anaerobio

Mixtos/activación neurohormonal

Sistema renina-angiotensina-aldosterona
Arginina-vasopresina
Péptido natriurético auricular

Factor relajante endotelial, óxido nítrico
Endotelinas
Citocinas (factor de necrosis tumoral)

Entre los mecanismos de compensación cardíacos están la dilatación e hipertrofia ventricular, donde esta última es irrelevante en las formas agudas de insuficiencia cardíaca como el *shock*.

Los mecanismos de compensación periféricos están mediados principalmente por el sistema nervioso simpático, predomina la vasoconstricción y tienen una actuación inmediata frente a la disminución de la presión arterial o el volumen minuto. Entre estos se incluye: a) la redistribución del flujo sanguíneo a órganos vitales como el corazón y cerebro, en detrimento del flujo a músculos, piel, territorio esplácnico y riñón; b) aumento de la extracción de oxígeno a nivel tisular, y c) aumento del metabolismo anaerobio.

La activación neurohormonal incluye fundamentalmente: a) el aumento del tono simpático y descarga adrenérgica, y b) la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, menos relevante en la insuficiencia cardíaca aguda. El aumento del tono simpático ejerce su efecto a través del neurotransmisor norepinefrina (estimulante α y β) que produce un aumento de la contractilidad y frecuencia cardíaca, vasoconstricción arterial selectiva de músculos, piel y tejido esplácnico con aumento de las resistencias periféricas (poscarga) y vasoconstricción venosa con aumento del retorno venoso al corazón (aumento de la precarga).

Componente inflamatorio en el *shock* cardiogénico

En los pacientes con *shock*, especialmente en los estadios avanzados, existe un marcado componente inflamatorio. El denominado *síndrome de respuesta inflamatoria sistémica* se caracteriza por vasodilatación, un aumento de la permeabilidad capilar y una elevación de los marcadores de inflamación: temperatura corporal, leucocitosis, aumento de proteína C reactiva, óxido nítrico, interleucinas, factor de necrosis tumoral, y está

condicionado por la mala perfusión tisular, que a su vez agrava la perfusión tisular y coronaria y el deterioro de la función ventricular.

Grados evolutivos de *shock*

En la evolución del *shock* cardiogénico existen tres fases evolutivas, sin una separación clínica precisa:

1. *Fase de hipotensión compensada.* En los estadios iniciales de hipoperfusión periférica los mecanismos compensadores, fundamentalmente el aumento de las resistencias vasculares sistémicas, logran mantener cifras normales de presión arterial y perfusión tisular.
2. *Fase de hipotensión e hipoperfusión periférica.* En un segundo estadio, cuando se mantiene la causa etiológica que produce hipoperfusión periférica, los mecanismos compensadores pueden resultar insuficientes o incluso perjudiciales. El aumento de la precarga produce congestión pulmonar sin aumentar el volumen minuto cuando la contractilidad está muy deprimida. El aumento de las resistencias vasculares, que tiene como objeto mantener una presión arterial adecuada y redistribuir el flujo sanguíneo a los órganos vitales, supone una dificultad para el vaciamiento del corazón, con lo que disminuye más el volumen minuto y la perfusión periférica. Las manifestaciones más importantes dependen de la redistribución del flujo sanguíneo a órganos vitales, con el consiguiente deterioro de los más hipoperfundidos.
3. *Fase de daño celular irreversible.* El tercer estadio corresponde a una disminución máxima del volumen minuto, presión arterial y perfusión tisular con isquemia prolongada que produce lesiones celulares irreversibles en distintos órganos. Los mecanismos de compensación resultan todavía más perjudiciales y originan mayor reducción de la perfusión periférica, con lo que se produce acidosis metabólica importante, relajación de los esfínteres precapilares, vasodilatación debido a un aumento en la producción de óxido nítrico y alteraciones de la permeabilidad capilar. Esta última permite la extravasación de plasma al espacio intersticial, con lo

que aumenta la hipovolemia (fig. 50-1). Se produce reabsorción de toxinas y bacterias intestinales, reacciones antígeno-anticuerpo, microtrombos y agregados de plaquetas; la rotura de la membrana de los lisosomas produce liberación de enzimas lisosómicas con capacidad proteolítica. Todos los órganos sufren lesiones graves; por su precocidad e importancia destacan las renales y las cardíacas.

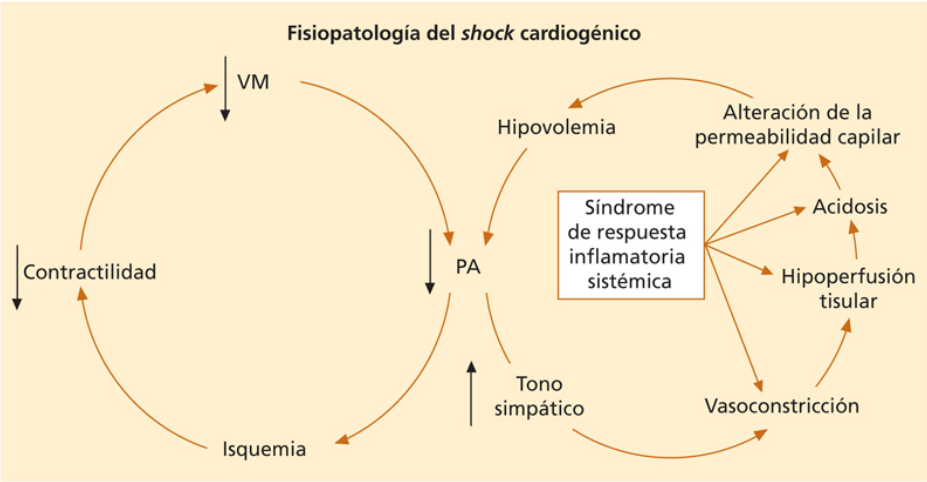


FIGURA 50-1 Fisiopatología del *shock* en la fase irreversible. PA: presión arterial; VM: volumen minuto.

Afección orgánica

- *Riñón.* La hipotensión y la vasoconstricción compensadora disminuyen el flujo renal y, por tanto, la filtración glomerular. La hipoperfusión prolongada origina necrosis tubular, con alteraciones de la función renal que pueden llegar a ser irreversibles.
- *Corazón*. La hipotensión y el aumento de la presión telediastólica del ventrículo izquierdo originan hipoperfusión miocárdica, que produce o agrava la isquemia ya existente, con el consiguiente empeoramiento de la función contráctil, lo que contribuye a perpetuar el *shock*. A la depresión miocárdica contribuyen la acidosis y otros factores tóxicos.

- *Pulmón.* El aumento de la presión capilar pulmonar secundaria a insuficiencia cardíaca produce congestión pulmonar y edema de pulmón, lo que dificulta el intercambio gaseoso y contribuye a la hipoxia general. La hipoperfusión pulmonar altera la permeabilidad capilar y facilita la extravasación de líquido al espacio intersticial y alveolar. Disminuye, además, la producción de surfactante, lo que favorece la formación de atelectasias y cortocircuitos funcionales. El conjunto de estas alteraciones recibe el nombre de pulmón húmedo de *shock*.
- *Hígado.* La disminución del flujo portal y la hipoxia general alteran la función hepática y llegan a producir necrosis del hepatocito. Ello se traduce en elevación de las enzimas hepáticas y ocasionalmente aumento de la bilirrubina. En fases más avanzadas se producen alteraciones de la coagulación debido a la falta de producción hepática de factores relacionados con la misma. Estas alteraciones pueden producir hemorragias y trombosis intravascular.

Diagnóstico

Datos clínicos

El *shock* es un síndrome clínico y, aunque no existe un consenso unánime en la definición clínica de *shock*, la más aceptada incluye los siguientes componentes:

- Presión arterial sistólica menor de 90 mm Hg durante más de 30 min o necesidad de empleo de catecolaminas i.v. para mantener una cifra de presión arterial mayor de 90 mm Hg.
- La hipotensión arterial debe acompañarse de al menos uno de los siguientes criterios de hipoperfusión periférica:
  - Obnubilación o confusión mental
  - Piel fría y húmeda
  - Oliguria < 30 mL/h
  - Lactato sérico mayor de 2 mmol/L h^{-1}

La valoración clínica debe ser completa, lo que incluye auscultación pulmonar (la presencia de estertores sugiere congestión o edema pulmonar) y cardíaca (la presencia de soplos exige descartar lesiones valvulares agudas o rotura del tabique interventricular).

Datos de laboratorio

Como en todos los casos de insuficiencia cardíaca, las cifras de BNP o NT-pro-BNP siempre están elevadas. En el *shock* existe una profunda alteración metabólica provocada por la hipoperfusión tisular periférica. Uno de los parámetros claves es la determinación de lactato sérico. La hipoxia tisular aumenta la producción de ácido láctico, que se traduce por acidosis metabólica (pH ≤ 7,35 con disminución del exceso de bases). Puede existir hipoxemia, mientras que la $PaCO_2$ puede ser normal. La hiperglucemia es muy frecuente y puede ser importante incluso en enfermos no diabéticos. El aumento de la glucemia es secundario a la descarga de catecolaminas y al

déficit de producción de insulina a causa de la hipoperfusión pancreática. En los estados más avanzados de *shock* es frecuente la presencia de alteraciones de la coagulación y de la función de las plaquetas que puede desencadenar un estado de *coagulación intravascular diseminada* que contribuye a producir mayor alteración de la hipoperfusión tisular y puede acompañarse de fenómenos hemorrágicos. El tratamiento consiste en la anticoagulación del enfermo. Otras alteraciones son consecuencia de las lesiones en diversos órganos: aumento de la creatinina por fracaso renal, alteraciones electrolíticas, aumento de la bilirrubina, troponinas, enzimas pancreáticas y hepáticas. Están alterados, además, numerosos marcadores de inflamación, entre ellos leucocitosis y aumento de interleucinas.

Electrocardiograma

No existen alteraciones específicas del *shock* cardiogénico, pero el ECG siempre es anormal y ayuda en el diagnóstico de la causa del *shock*, fundamentalmente el IM.

Radiografía de tórax

Rara vez es normal. Los datos más relevantes son la presencia de cardiomegalia y signos de congestión pulmonar o edema de pulmón.

Ecocardiograma

La información anatómica y funcional que proporciona un estudio ecocardiográfico es decisiva para el diagnóstico correcto de muchas de las causas del *shock*, como es la valoración de la función ventricular global (fracción de eyección del ventrículo izquierdo) y las alteraciones de la contracción ventricular, taponamiento cardíaco, roturas ventriculares o alteraciones valvulares graves. Por ello, siempre está indicado en todos los pacientes con hipotensión acusada o sospecha clínica de *shock*.

Monitorización hemodinámica

Se entiende por monitorización hemodinámica la monitorización invasiva de la presión arterial y la implantación del catéter de Swan-Ganz en la arteria pulmonar. La monitorización hemodinámica pone de manifiesto las alteraciones que confirman el diagnóstico; ayuda a establecer el diagnóstico diferencial entre los distintos tipos de *shock;* permite conocer las causas o factores desencadenantes más importantes y facilita el planteamiento terapéutico (fig. 50-2), aunque su uso sistemático en esta situación no ha demostrado que ofrezca un beneficio sobre el pronóstico.

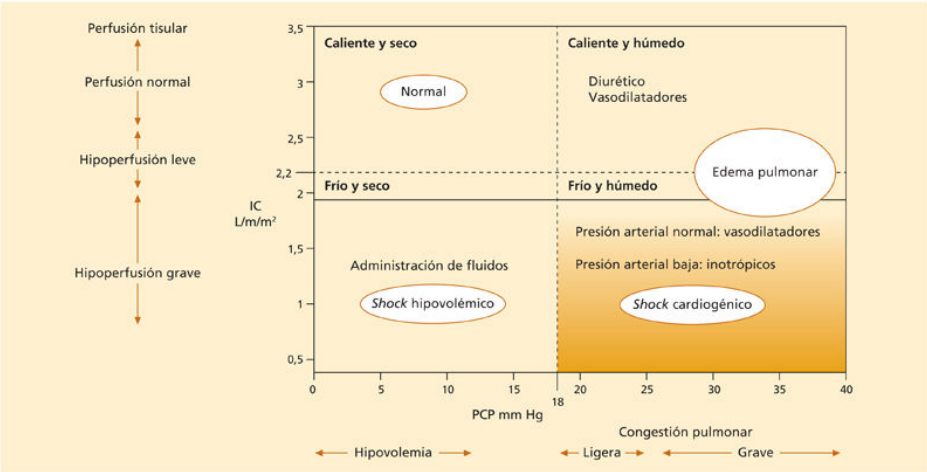


FIGURA 50-2 Alteraciones hemodinámicas en la disfunción ventricular. El *shock* se caracteriza por hipoperfusión tisular y puede acompañarse de signos de congestión pulmonar o hipovolemia, que requieren tratamientos diferentes. La presión arterial baja para contraindicar los vasodilatadores se considera < 90 mm Hg. IC: índice cardíaco; PCP: presión capilar pulmonar.

Con el catéter de Swan-Ganz pueden registrarse el volumen minuto y las presiones de aurícula derecha, arteria y capilar pulmonares. La presión de la aurícula derecha permite valorar la existencia de hipovolemia, infarto de ventrículo derecho o taponamiento cardíaco. La presión de la arteria y el capilar pulmonares permite valorar el grado de congestión pulmonar y descartar la presencia de embolias pulmonares como causa del *shock.* El volumen minuto indica el grado de hipoperfusión periférica. El volumen minuto varía en cada individuo de acuerdo con su peso y talla, por lo que es muy conveniente expresarlo en relación con estos dos parámetros (índice cardíaco = volumen minuto/superficie corporal). En la tabla 50-1 se indican

las características hemodinámicas principales en las diferentes formas de *shock*. En los últimos años, han surgido nuevos métodos menos invasivos para la determinación de los parámetros hemodinámicos, pero ninguno de ellos ha demostrado que su uso ofrezca un beneficio clínico demostrado.

Tabla 50-1

Datos hemodinámicos más representativos en las causas principales asociadas al *shock* cardiogénico

	PAS	PAD	PCP	IC	Observaciones
Normal	110-140 mm Hg	0-10 mm Hg	5-12 mm Hg	≥ 2,4 L/min	
Shock hipovolémico	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓	Mejora con líquidos
Shock cardiogénico	↓↓	↑↑	↑↑	↓↓	No mejora con líquidos Valorar cateterismo
Infarto de ventrículo derecho	↓	↑↑ PAD = PCP Seno y > x	PAD = PCP	↓↓	Puede mejorar con líquidos
Taponamiento cardíaco	↓↓	↑↑ PAD = PCP Seno y < x	PAD = PCP	↓↓	Seno y < x Pericardiocentesis IQ
Rotura de tabique IV	↓	↑	↑	↓	Soplo sistólico llamativo Ecodiagnóstico IQ
Rotura/insuficiencia mitral	↓	↑	↑↑	↓	Ecodiagnóstico IQ
Embolia pulmonar	↓	↑↑	=	↓	Gradiente PCP/PAPd Anticoagulación

IC: índice cardíaco; IQ: indicación quirúrgica; IV: interventricular; PAD: presión de aurícula derecha; PAPd: presión arterial pulmonar diastólica; PAS: presión arterial sistólica; PCP: presión capilar pulmonar.

La implantación de una vía arterial tiene por objeto el control continuo de la presión intraarterial, más fiable que la determinación por esfigmomanometría, generalmente difícil de obtener en el paciente con *shock*. Además, permite la extracción de muestras de sangre para análisis de

oximetrías, pH, etc., sin necesidad de nuevas punciones arteriales y a través de las mismas no se administran fármacos.

Pronóstico

La mayor dificultad en la valoración pronóstica y en el enfoque terapéutico del *shock* cardiogénico reside en la falta de un criterio de diagnóstico uniforme. Aunque el *shock* cardiogénico se define como una forma grave de hipoperfusión periférica secundaria a disminución de la contractilidad miocárdica, desde el punto de vista clínico es una entidad relativamente ambigua, caracterizada por la presencia de hipotensión arterial, oliguria y signos de hipoperfusión tisular como se indicó anteriormente. En algunos estudios se intenta diferenciar el concepto de *shock cardiogénico* como el grado más grave de insuficiencia cardíaca y se exige la demostración de un aumento de la presión de llenado ventricular (> 18 mm Hg), disminución del volumen minuto (< 2 L/min por m^2), reducción de la presión arterial (PAS < 90 mm Hg) y algún signo de hipoperfusión tisular, pero las alteraciones hemodinámicas constituyen un espectro continuo y los límites que marcan el estado de *shock* son variables y un poco arbitrarios.

A pesar de estas dificultades, la mortalidad asociada a las formas más graves de insuficiencia cardíaca aguda con hipotensión es muy elevada. En las descripciones clásicas del IM la mortalidad en los pacientes en clase funcional IV (*shock* cardiogénico) alcanzaba el 80%, lo que contrasta con las cifras de mortalidad observadas en los otros grupos funcionales: inferior al 5%, el 15% y el 30%, respectivamente, para las clases I (sin insuficiencia cardíaca), II (insuficiencia cardíaca ligera-moderada) y III (edema de pulmón).

Los siguientes factores se relacionan con peor pronóstico: a) la gravedad del deterioro hemodinámico; b) el tiempo de evolución de *shock;* c) la presencia de lesiones tisulares en distintos órganos (fallo multiorgánico); d) la edad avanzada (> 70 años); e) la imposibilidad de identificar o corregir factores contribuyentes, y f) la causa que origina el *shock*.

El *shock* cardiogénico propiamente dicho tiene una mortalidad superior al 60%. El pronóstico si el *shock* es por infarto de ventrículo derecho es algo más favorable. Otras formas de *shock*, secundarias a rotura del tabique interventricular, de un músculo papilar o de la pared ventricular, se asocian a una mortalidad variable según las posibilidades de tratamiento quirúrgico.

Tratamiento

El tratamiento del *shock* cardiogénico es complejo y debe ser individualizado en todos los casos. A pesar del mal pronóstico, no debe considerarse una situación intratable, ya que los enfermos supervivientes lo son por recibir tratamiento agresivo. El paciente debe ingresar en una unidad coronaria o de cuidados intensivos, y en el cuadro 50-3 se indican los controles básicos en el *shock*.

Cuadro 50-3 Monitorización del paciente en *shock*

- Vigilancia en unidad coronaria o cuidados intensivos
- Monitorización electrocardiográfica continua
  - ECG 12 derivaciones + V3R y V4R
  - Ecocardiograma urgente
  - Sonda vesical
  - Diuresis horaria, control de sodio en orina
- Analítica, mínimo cada 24 h
  - Gases sanguíneos y pH, mínimo cada 8 h
  - Iones, urea, creatinina, glucemia, coagulación
- Catéter de Swan-Ganz (controles variables según respuesta)
  - Presión de aurícula derecha
  - Presión de arteria pulmonar
  - Presión capilar pulmonar
  - Volumen minuto
  - Resistencias periféricas
- Vía intraarterial (monitorización continua de presión arterial)
- Cateterismo cardíaco (en pacientes seleccionados)

Tratamiento de las causas del *shock*

La identificación y corrección de la causa principal del *shock* es fundamental, aunque no siempre es fácil o incluso posible. Cuando la causa principal del *shock* es una patología aguda, por ejemplo, una oclusión

coronaria aguda que origina un IM, la reperfusión precoz del territorio miocárdico isquémico puede revertir la situación de *shock*.

Reperfusión miocárdica

El tratamiento más racional del *shock* cardiogénico en el paciente con IM consiste en revascularizar el territorio isquémico responsable del déficit de contractilidad antes de que la isquemia miocárdica produzca lesiones irreversibles. El tiempo es esencial en el éxito del tratamiento. La reperfusión en las primeras 3 h tras la oclusión coronaria se asocia con la mayor mejoría clínica; después de 12 h de evolución la eficacia es más cuestionable, pero debe considerarse individualmente. Hay tres tipos de terapéutica de reperfusión miocárdica: trombólisis, angioplastia y cirugía. La angioplastia coronaria es el procedimiento de elección si puede realizarse sin demora. La trombólisis está indicada cuando se prevé que no es posible realizar un cateterismo y revascularización percutánea en un plazo inferior a 90 min. La cirugía de revascularización (*bypass* aortocoronario) está indicada si existen complicaciones mecánicas que justifiquen la intervención quirúrgica.

En términos generales, en pacientes con IM y *shock* cardiogénico se considera que la actitud más correcta es la práctica de un cateterismo urgente y la reperfusión de la arteria relacionada con el infarto. La revascularización de otros vasos enfermos generalmente se recomienda realizarla cuando el paciente se encuentra más estable, en un segundo tiempo, aunque en ocasiones debe de realizarse en el procedimiento inicial.

Tratamiento de los factores desencadenantes/contribuyentes al estado de *shock*

La identificación y corrección precoz de los factores cardíacos y extracardíacos «corregibles» que contribuyen al estado de *shock* constituye la orientación terapéutica más eficaz.

Hipovolemia

La hipovolemia es la causa corregible más frecuente en los enfermos con *shock* post-IM. La efectividad del tratamiento (administración de líquidos: suero salino, expansores del plasma) está en relación con las cifras de precarga ventricular basales (presión capilar pulmonar). Cuanto más baja es la presión capilar pulmonar en condiciones basales, mayor es la posibilidad de que su aumento administrando líquidos mejore el volumen minuto. El aumento de la permeabilidad capilar y la vasodilatación en las fases avanzadas del *shock* facilita la extravasación del líquido al espacio intersticial y alveolar con edema pulmonar. Por lo tanto, la infusión de volumen debe realizarse con precaución.

Hipoxemia y acidosis

Deben detectarse y corregirse adecuadamente. Si la situación del paciente no mejora, es necesario considerar la intubación orotraqueal y la ventilación mecánica.

Arritmias

Las arritmias más frecuentes contribuyentes al estado de *shock* son: a) bloqueos auriculoventriculares, caso en que se indica la implantación de un marcapaso temporal por vía endovenosa, y b) taquicardias, ventriculares o supraventriculares. Si es posible establecer el origen de la taquicardia, en las ventriculares está indicada la administración de lidocaína, amiodarona o procainamida. Cuando la taquicardia es supraventricular, el ATP, la amiodarona o la procainamida pueden considerarse los fármacos de elección. En la fibrilación auricular con respuesta rápida puede utilizarse digoxina. Están totalmente contraindicados los fármacos con efecto inotrópico negativo potente (p. ej., verapamilo, diltiazem, β-bloqueantes). Si la taquiarritmia es reciente en la situación de *shock* está indicada la cardioversión urgente.

Infarto del ventrículo derecho

Con frecuencia esta es la causa de *shock* en ausencia de deterioro grave de la contractilidad del ventrículo izquierdo. Las alteraciones hemodinámicas están caracterizadas por hipotensión y aumento de la presión auricular derecha que es igual o superior a la presión capilar pulmonar y presenta una

morfología característica (seno «y» más profundo que el seno «x»). En estos casos la situación de *shock* está condicionada por la inefectividad de la contracción del ventrículo derecho y la disminución de flujo sanguíneo hasta la aurícula y ventrículo izquierdos.

Taponamiento cardíaco

El taponamiento se caracteriza por hipotensión arterial y elevación de la presión auricular derecha secundarias a un aumento de la presión en la cavidad pericárdica. La presión en la aurícula derecha alcanza cifras similares a la presión capilar pulmonar, con una morfología característica en la curva de presión auricular: seno «x» profundo y seno «y» borrado. Este patrón típico nunca se acompaña de *dip-plateau* en la curva de presión ventricular derecha característico del infarto de ventrículo derecho.

La ecocardiografía permite identificar la presencia de derrame pericárdico importante y signos de aumento de presión intrapericárdica: compresión de las paredes de aurícula y ventrículo derechos. Es importante determinar la etiología del taponamiento cardíaco, ya que condiciona el tipo de tratamiento. En el contexto del IM debe sospecharse la rotura de la pared ventricular infartada y la indicación quirúrgica debe ser inmediata.

Otra causa relativamente frecuente es la disección proximal de la aorta con rotura a la cavidad pericárdica y constituye otra indicación urgente de cirugía.

Cuando no se sospecha que exista una complicación que exija cirugía, el tratamiento indicado es la punción pericárdica y el drenaje del derrame.

Rotura del tabique interventricular

La rotura del tabique interventricular es una complicación poco frecuente del IM, pero generalmente provoca un deterioro hemodinámico importante y su presencia debe descartarse en todos los pacientes con *shock*. El diagnóstico de la comunicación interventricular es sencillo. La presencia de un soplo sistólico en mesocardio es la norma; la obtención de muestras de sangre en la aurícula derecha y arteria pulmonar permite comprobar un gradiente oximétrico y el cálculo del cortocircuito izquierdo derecho. En el estudio ecocardiográfico Doppler se puede visualizar la comunicación interventricular en prácticamente la totalidad de las ocasiones.

Cuando la rotura del tabique interventricular se acompaña de insuficiencia cardíaca grave o *shock*, el único tratamiento efectivo es el quirúrgico. Los resultados quirúrgicos están condicionados por el grado de deterioro de la contractilidad segmentaria de ambos ventrículos, la edad del paciente y la presencia de fracaso multiorgánico.

Disfunción de músculos papilares/insuficiencia mitral

La rotura del aparato valvular mitral puede ser secundaria a isquemia, traumatismos o endocarditis infecciosa, y casi siempre produce un cuadro de insuficiencia cardíaca grave o *shock*. Su incidencia es muy baja y el diagnóstico se realiza con relativa facilidad al demostrar mediante ecocardiografía la rotura de parte del aparato subvalvular.

Obstrucción protésica

La obstrucción protésica es una complicación rara de las prótesis valvulares, especialmente las metálicas monodisco y generalmente por la formación de trombos sobre la prótesis. El diagnóstico debe sospecharse en presencia de insuficiencia cardíaca aguda en pacientes con prótesis valvulares en los que siempre está indicado un estudio ecocardiográfico transtorácico y transesofágico. El tratamiento quirúrgico es la opción terapéutica más frecuente, aunque están descritos casos de buen resultado con trombólisis sistémica. En raras ocasiones la causa del *shock* en pacientes con prótesis es secundaria a dehiscencias protésicas e insuficiencia mitral masiva.

Tratamiento farmacológico

En el *shock* cardiogénico los fármacos iniciales son los que producen vasoconstricción y aumentan la contractilidad miocárdica, fundamentalmente los estimulantes β (dopamina, dobutamina, noradrenalina). Si la tensión arterial no es muy baja (< 90 mm Hg) y existen signos de congestión pulmonar, pueden utilizarse fármacos inotrópicos con efecto vasodilatador como los inhibidores de la fosfodiesterasa (amrinona, milrinona) y sensibilizadores del calcio (levosimendán) y fármacos vasodilatadores como la nitroglicerina, preferentemente asociados a los

fármacos inotrópicos vasoconstrictores. Sin embargo, es importante señalar que con ninguno de estos fármacos ni sus combinaciones ha podido comprobarse una mejoría del pronóstico. En la tabla 50-2 se indican los fármacos más utilizados. En el caso de hipotensión grave, es preferible el empleo de noradrenalina sobre dopamina por su menor taquicardización y probablemente por presentar menos complicaciones (arritmias). En pacientes con hipotensión arterial acusada (< 90 mm Hg) los fármacos vasodilatadores (nitroglicerina, nitroprusiato, levosimendán) son mal tolerados y en ocasiones pueden agravar el *shock*, por lo que deben considerarse contraindicados.

Tabla 50-2

Fármacos en el tratamiento del *shock*

Fármaco	Acciones	Indicaciones	Dosis	Efectos secundarios
Catecolaminas				
Dopamina	Dosis baja: vasodilatador	Oliguria	0,5-2 µg/kg de peso por minuto	Taquicardia
	Dosis media: estimulante β	Hipotensión	2-5 µg/kg de peso por minuto	Taquicardia Arritmias
	Dosis alta: estimulante α	Hipotensión	5-15 µg/kg de peso por minuto	Arritmias Vasoconstricción
Dobutamina	Estimulante β	Hipotensión	1-15 µg/kg de peso por minuto	Arritmias
Noradrenalina	Estimulante α y β	Hipotensión	2-8 µg/min	Vasoconstricción
Otros inotrópicos				
Milrinona	Inotrópico inhibidor fosfodiesterasa Vasodilatación mixta ligera	Fracaso de catecolaminas General	5-10 µg/kg de peso por minuto	Trombocitopenia
Digital	Inotrópico, estimulación vagal	Fibrilación auricular	Inicial: 0,50 mg Mantenimiento: 0,25 mg/24 h	Bloqueos, arritmias
Vasodilatadores				
Nitroglicerina	Vasodilatador venoso predominante Reduce edema pulmonar Mejora isquemia miocárdica	PA conservada PCP elevada Isquemia miocárdica	5-100 µg/min	Hipotensión
Nitroprusiato	Vasodilatador mixto arterial y venoso, de acción directa	PA conservada PCP elevada	1-8 µg/kg de peso por minuto	Hipotensión

PA: presión arterial; PCP: presión capilar pulmonar.

Asistencia circulatoria mecánica

La ineficacia del tratamiento médico en muchos pacientes con *shock* cardiogénico ha estimulado la investigación de sistemas de ayuda circulatoria mecánica que permiten mejorar la situación hemodinámica del paciente, bien de forma definitiva, bien de forma temporal, mientras no se realiza una corrección quirúrgica o un trasplante cardíaco o es posible la

corrección de la causa principal del *shock*. La contrapulsación intraaórtica es el método más empleado. Sin embargo, todavía no se ha podido determinar de forma clara su eficacia para mejorar el pronóstico de estos enfermos, por lo que son métodos de tratamiento que deben considerarse en fase de investigación.

Contrapulsación intraaórtica

Consiste en el inflado y el desinflado de un balón intraaórtico, de 25-50 mL, sincrónicamente con la diástole y la sístole. El catéter con el balón se introduce a través de la arteria femoral y se sitúa en la aorta descendente. El inflado del balón durante la diástole eleva la presión aórtica y aumenta la perfusión coronaria. El desinflado brusco durante la sístole facilita el vaciado del ventrículo izquierdo (disminución de la poscarga) (fig. 50-3). Estos efectos se traducen en una mejoría importante de los distintos parámetros de función ventricular. A pesar de ello, su empleo en pacientes con *shock* cardiogénico generalmente se restringe a tres grupos de pacientes: a) enfermos con cardiopatías potencialmente reversibles (p. ej., miocarditis agudas y *shock* poscirugía cardíaca); b) asociados a la revascularización miocárdica y corrección quirúrgica de una complicación mecánica en espera de la recuperación de la contractilidad, y c) como puente al trasplante cardíaco.

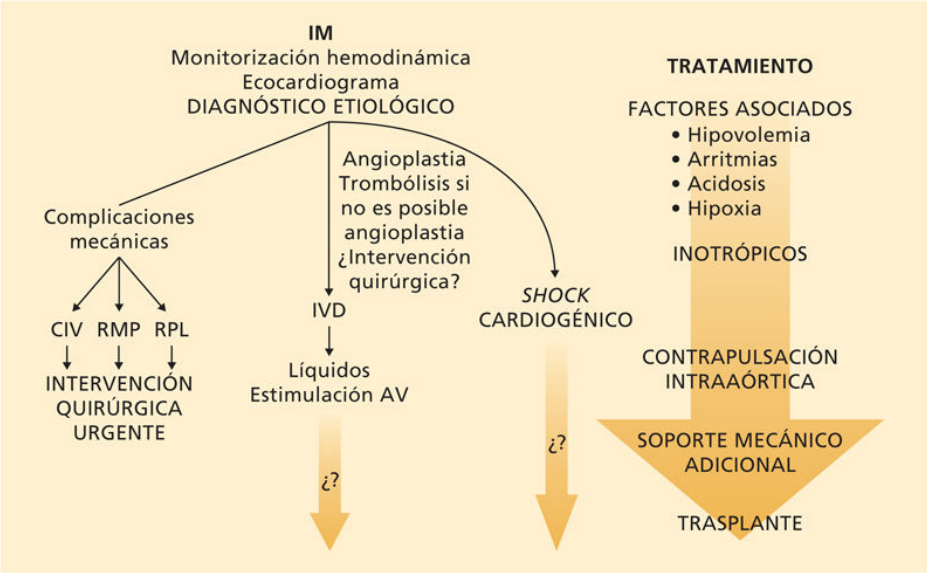


FIGURA 50-3 Tratamiento del *shock* cardiogénico. AV: auriculoventricular; CIV: comunicación interventricular; IM: infarto de miocardio; IVD: infarto del ventrículo derecho; RMP: rotura del músculo papilar; RPL: rotura de la pared libre.

La contrapulsación intraaórtica, es la asistencia circulatoria menos invasiva, mejora los parámetros hemodinámicos, pero con frecuencia no es suficiente para restaurar una perfusión tisular suficiente y ningún estudio ha podido demostrar un beneficio clínico, por lo que su empleo rutinario no está indicado.

Sistemas de asistencia ventricular percutánea

Actualmente, se han desarrollado diversos modelos de asistencia circulatoria parcial mediante una bomba centrífuga o pulsátil para crear circuitos de descarga del ventrículo izquierdo e incrementar el gasto cardíaco (Impella®, TandemHeart®, iVAC2L®). Pueden ser implantados de forma percutánea y son capaces de suministrar un soporte circulatorio superior al del balón intraaórtico como medida de soporte durante breves períodos de tiempo (días). Su impacto sobre el pronóstico en pacientes con IM complicado con *shock* cardiogénico todavía no está establecido.

Oxigenador de membrana extracorpóreo

En esta forma de soporte circulatorio mecánico (ECMO, del inglés *extracorporeal membrane oxygenation*) se emplea un sistema de circulación

extracorpórea extrayendo sangre del sistema venoso, que se infunde después de ser oxigenada en el sistema arterial, mediante la canulación de vasos de grueso calibre de forma percutánea o quirúrgica. Su utilización está especialmente dirigida a pacientes con hipoxemia grave acompañante al *shock* y/o disfunción asociada del ventrículo derecho. Aunque produce un beneficio hemodinámico y en la oxigenación evidente a corto plazo, su elevada tasa de complicaciones hace que la evidencia de beneficio sobre el pronóstico a medio o largo plazo sea muy escasa. Su duración es limitada y con los equipos actuales generalmente menos de 30 días.

Asistencia circulatoria quirúrgica

Consiste en bombas de flujo mecánicas conectadas externamente en paralelo a la circulación del ventrículo derecho, izquierdo o ambos, pulsátiles o de flujo continuo. Su empleo exige la práctica de una esternotomía y permite prolongar la ayuda circulatoria durante días hasta meses según el modelo, en espera de un trasplante cardíaco. En el *shock* cardiogénico o miocarditis fulminante suelen emplearse como soporte a la recuperación. Su utilización como terapia definitiva en pacientes considerados irreversibles con contraindicación para trasplante ha demostrado un beneficio clínico frente al tratamiento convencional y su empleo en la actualidad está aumentado a pesar de su elevado coste. Se han documentado enfermos que han sobrevivido varios años y pacientes en los que estos dispositivos han podido retirarse por recuperación del ventrículo.

Trasplante cardíaco

En algunos pacientes seleccionados puede considerarse la posibilidad del trasplante cardíaco urgente. Estos pacientes deben reunir unas características determinadas, entre ellas edad inferior a 70 años, ausencia de contraindicaciones y situación funcional grave sin respuesta, especialmente al tratamiento convencional del *shock* cardiogénico. En algunos casos, el trasplante cardíaco es el único tratamiento eficaz que permite la supervivencia con buena calidad de vida.

Bibliografía especial

Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, Dzavik V, Buller CE, Aylward P, et al. Early revascularization and long term survival in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *JAMA*. 2006;205:2511–2518.

Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018;39:119–177.

López-Sendón J, López de Sá E. Mechanical complications of myocardial infarction. In: Tubaro M, Vranckx P, eds. *The European Society of Cardiology Textbook of Intensive and Acute Cardiovascular Care*. Oxford: Oxford University Press; 2015:398–408.

Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37:2129–2200.

Thiele H, Ohman EM, Desch S, Eitel I, de Waha S. Management of cardiogenic shock. *Eur Heart J*. 2015;36:1223–1230.

51

Arritmias cardíacas

L. Mont Girbau

J. Brugada Terradellas

Concepto

Bajo el nombre *arritmias cardíacas* se engloban los trastornos del ritmo del corazón (cuadro 51-1), que a su vez se subdividen en dos grandes grupos: taquiarritmias, es decir, arritmias por aumento de la actividad eléctrica, y bradiarritmias, causadas por una disminución de la actividad eléctrica del corazón. Dentro de cada una de estas categorías existen trastornos benignos, que no representan ningún riesgo para el paciente, y otros de extrema gravedad tales como la taquicardia ventricular o el bloqueo auriculoventricular completo, que exigen una actuación médica inmediata para salvar la vida del paciente. Por ello es importante identificar estos trastornos, en los que una actuación médica rápida y correcta puede ser decisiva.

Cuadro 51-1 **Clasificación de las arritmias cardíacas**

Bradiarritmias

- Trastornos del automatismo sinusal
  - Disfunción sinusal extrínseca
  - Disfunción sinusal intrínseca
- Trastornos de la conducción AV (bloqueo AV)
- Hipersensibilidad del seno carotídeo

Taquiarritmias

Supraventriculares

- Taquicardia sinusal
- Extrasistolia auricular
- Síndrome de preexcitación (Wolff-Parkinson-White)
- Taquicardia supraventricular
  - Taquicardia auricular
    - Por reentrada sinusal
    - Por reentrada intraauricular

- Taquicardia auricular focal
- Taquicardia auricular multifocal
- Taquicardia por reentrada nodal
  - Común
  - No común
- Taquicardia por reentrada AV
  - Ortodrómica con una vía accesoria AV
  - Antidrómica con una vía accesoria AV
  - Taquicardia reciprocante incesante de la unión AV
- Taquicardia automática de la unión AV
- Flúter auricular y macrorreentrada auricular
  - Común o ístmico
  - Atípico o macrorreentrada auricular
  - Taquicardia auricular incisional
- Fibrilación auricular

Ventriculares

- Extrasistolia ventricular
- Ritmo idioventricular acelerado
- Taquicardia ventricular monomórfica
- Taquicardia ventricular polimórfica
  - *Torsade de pointes*
  - Otras
- Fibrilación ventricular

En condiciones normales, la activación del corazón se inicia en el nódulo sinusal, al poseer este el mayor grado de automatismo. La onda de activación así iniciada se propaga desde la parte alta de la aurícula derecha hacia el resto de la aurícula derecha e izquierda, para conformar la despolarización auricular, expresada en el electrocardiograma (ECG) como la onda P. La frecuencia a la cual el nódulo sinusal se despolariza espontáneamente depende del propio automatismo del nódulo sinusal y de la influencia que sobre él ejerce el sistema nervioso autónomo. Una vez sobrepasado el nódulo AV, el impulso llega al haz de His, donde la velocidad de conducción es máxima; entonces, la onda de activación avanza

rápidamente a través de las ramas y del tejido de Purkinje hasta el tejido muscular del ventrículo y se produce la activación ventricular que corresponde al complejo QRS del ECG.

Fisiopatología

En ciertas circunstancias, como la isquemia o las alteraciones en el equilibrio electrolítico, pueden aparecer los llamados *automatismos anormales*, que se desarrollan en fibras cardíacas normalmente desprovistas de automatismo. Estos automatismos anormales pueden sobrepasar la frecuencia del automatismo sinusal normal y constituirse así en marcapasos dominante.

Actividades eléctricas desencadenadas

Son despolarizaciones eléctricas anormales que se originan siempre precedidas de un potencial de acción (fig. 51-1). Se presentan como oscilaciones en el potencial de membrana (los llamados *pospotenciales*), ya sea durante la fase de repolarización inicial *(pospotenciales precoces)* o en la fase final de la repolarización *(pospotenciales tardíos).* Este mecanismo sería responsable de la aparición de las llamadas *torsades de pointes* y de arritmias asociadas a la intoxicación digitálica.

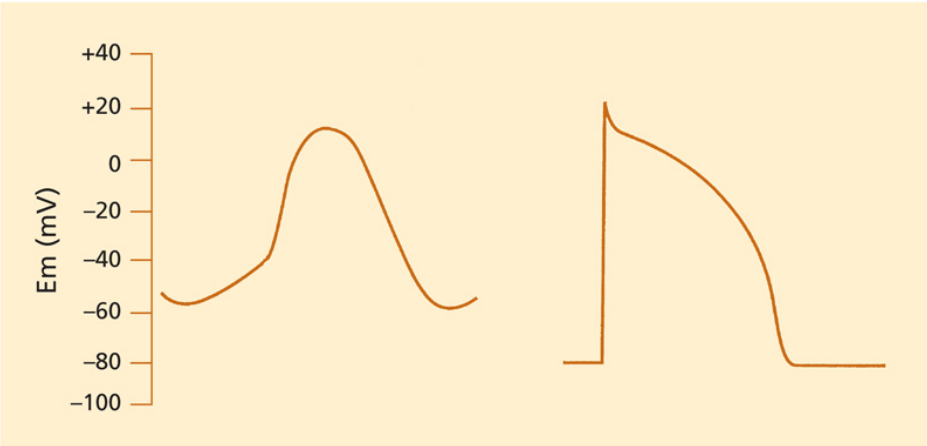


FIGURA 51-1 Potencial de acción transmembrana de una célula nodal *(izquierda)* y de una célula del miocardio ventricular *(derecha).* La célula nodal tiene un potencial de acción lento y una despolarización espontánea en la fase 4. La célula miocárdica tiene un potencial de acción rápido y no presenta despolarización espontánea en la fase 4. Em (mV): potencial de acción transmembrana (milivoltios).

Bloqueos de la conducción

La propagación del impulso eléctrico requiere que las células tengan un potencial de acción adecuado en voltaje y rapidez. La presencia de anomalías electrolíticas, isquemia o trastornos degenerativos en las células puede producir una alteración del potencial de acción celular y provocar que este sea ineficaz para propagar el impulso eléctrico. En estas circunstancias, la transmisión del impulso se bloquea y la conducción se interrumpe. Los bloqueos pueden ser fijos (por alteración estructural permanente de las células), transitorios (por la presencia de trastornos reversibles como la isquemia) o funcionales (porque en presencia de un ritmo rápido, el impulso llega a las células cuando estas están todavía en período refractario y no pueden transmitir el impulso).

Arritmias por reentrada

La reentrada es el mecanismo más frecuente de arritmia cardíaca. Es el responsable de la mayoría de las extrasístoles y taquicardias paroxísticas supraventriculares y ventriculares. La reentrada implica la reactivación de

una zona del miocardio por el mismo impulso eléctrico a través de una vía alternativa. Para que se produzca una reentrada son precisas diversas circunstancias. Por un lado, debe existir un circuito eléctrico potencial formado por dos brazos. Debe aparecer un bloqueo unidireccional en uno de los brazos y una conducción suficientemente lenta a través del otro brazo para que la zona proximal al bloqueo unidireccional recupere la excitabilidad y pueda así reactivarse de forma retrógrada. El ejemplo clásico de reentrada es el constituido por el síndrome de Wolff-Parkinson-White. En él existen dos vías de conducción AV, el nódulo AV y una vía accesoria AV. En ritmo sinusal, el impulso se conduce desde las aurículas hacia los ventrículos de forma simultánea a través de ambas vías. Un impulso eléctrico prematuro (extrasístole supraventricular) puede bloquearse en sentido AV en la vía accesoria y ser conducido exclusivamente de forma lenta hacia los ventrículos a través del nódulo AV. La activación retardada del ventrículo permite que la vía accesoria haya recuperado su excitabilidad. Al llegar el impulso a la zona de la vía accesoria, esta puede activarse de forma retrógrada para producir una conducción en sentido ventriculoauricular y reiniciarse así un nuevo ciclo cardíaco. La perpetuación de este mecanismo da lugar a la aparición de una taquicardia paroxística por reentrada (fig. 51-2).

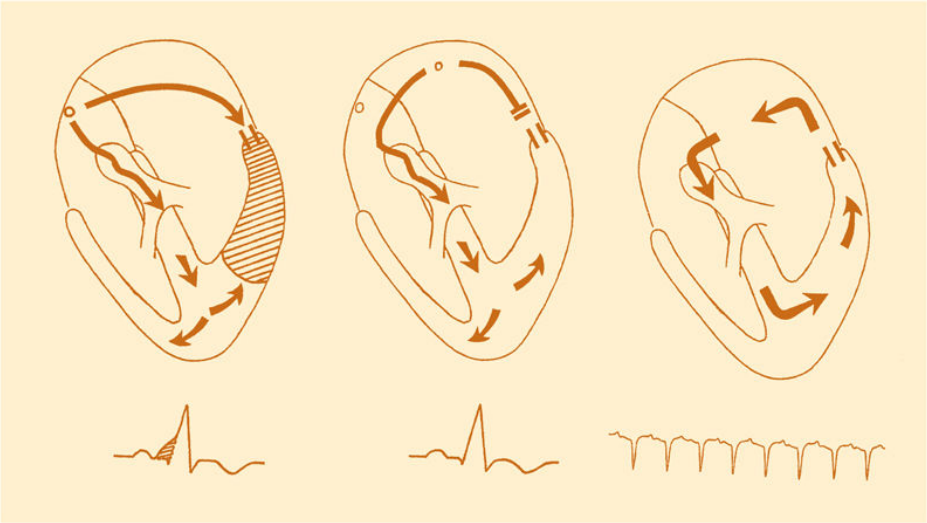


FIGURA 51-2 Secuencia de inicio de una reentrada en un paciente con un síndrome de Wolff-Parkinson-White. *A la izquierda* se muestra un latido sinusal que se conduce a los ventrículos de forma simultánea a través del nodo auriculoventricular (AV) y de una vía accesoria AV lateral izquierda. El resultado es un intervalo PR corto, una onda δ y un complejo QRS ensanchado. *En el centro* se muestra extrasístole auricular que encuentra la vía accesoria en período refractario y se conduce exclusivamente a través del nodo AV (bloqueo unidireccional). El intervalo PR y el complejo QRS se han normalizado al desaparecer la onda δ. El impulso conducido a través del nodo AV llega a la inserción ventricular de la vía accesoria una vez que esta ha recuperado la excitabilidad, con lo que puede pasar en dirección retrógrada desde los ventrículos a las aurículas para iniciar una taquicardia por reentrada como se muestra en la imagen de la *derecha*.

Diagnóstico

Anamnesis y exploración física

La mayoría de las arritmias cardíacas pueden presentarse de forma paroxística y autolimitada, lo que dificulta su diagnóstico si no se estudia al paciente en el momento del episodio arrítmico. Asimismo, las consecuencias clínicas de una arritmia pueden ser muy variadas y su repercusión hemodinámica está relacionada no sólo con la arritmia en sí, sino también con el estado del miocardio. En general, las arritmias producen varios tipos de síntomas: palpitaciones, síncopes, insuficiencia cardíaca, angina o muerte súbita. La correcta anamnesis de las palpitaciones permite sospechar el tipo de arritmia y es importante interrogar sobre la frecuencia del pulso durante la crisis, la regularidad, la forma y circunstancias de inicio y terminación, la duración de la crisis y los síntomas acompañantes. Las palpitaciones aisladas, irregulares, repetitivas o no y que se acompañan de sensación de vacío epigástrico representan en general extrasístoles aislados. Las palpitaciones en crisis o continuas, rápidas, regulares, de inicio súbito, a veces en relación con cambios de postura (agacharse), de terminación súbita espontáneamente o al realizar maniobras vagales, sugieren un episodio de taquicardia paroxística. De ellas, la más frecuente es la taquicardia por reentrada nodal, que se reconoce clínicamente por la percepción por parte del paciente de palpitaciones en el cuello que son visibles a la exploración (es el llamado *signo de la rana*, por la distensión rápida y rítmica de las venas yugulares). Estas palpitaciones son consecuencia del reflujo yugular que se produce en cada contracción cardíaca al ocurrir simultáneamente la contracción auricular y ventricular. Las palpitaciones en crisis o continuas, rápidas pero irregulares, indican casi de forma universal la presencia de una fibrilación auricular. Finalmente, la presencia de palpitaciones en crisis, de inicio lento, en general en relación con situaciones de estrés o angustia y que se agravan a medida que dura la crisis, indican en general la presencia de una taquicardia sinusal. Es importante destacar que las taquicardias ventriculares que ocurren en corazones con infarto de miocardio previo en

general no se presentan necesariamente como crisis de palpitaciones, sino como un episodio de insuficiencia cardíaca, angina o síncope. Por ello, ante la presencia de un síncope en pacientes con antecedentes de infarto de miocardio, hay que descartar la posibilidad de que se trate de una taquicardia ventricular autolimitada.

Exploraciones complementarias

Sin duda alguna, la exploración complementaria que permite hacer el diagnóstico definitivo del tipo de arritmia cardíaca es el ECG obtenido durante la crisis. El diagnóstico diferencial electrocardiográfico de las arritmias se hará al describir cada una de ellas. Es importante, sin embargo, dar unos consejos generales como son el que se registre, siempre que la situación hemodinámica del paciente lo permita, un ECG completo de 12 derivaciones durante la crisis, que el ECG sea de buena calidad y que se obtenga un ECG de forma continua al realizar maniobras terapéuticas (maniobras vagales, administración de fármacos, etc.), para documentar los cambios producidos por los mismos y, eventualmente, la terminación de la arritmia. Dado el carácter paroxístico de la mayoría de las arritmias, no siempre es posible obtener un registro ECG en el momento de la crisis. Por esta razón se utilizan diversas exploraciones complementarias tendentes a reproducir los síntomas del paciente. Entre ellas cabe destacar la prueba de esfuerzo, en caso de que la arritmia se presente durante el ejercicio físico; la monitorización ambulatoria de Holter, que, mediante el registro continuo del ECG durante 24-48 h, pretende recoger episodios arrítmicos que se puedan producir en este período; la prueba de basculación, que intenta reproducir los síncopes de origen vasovagal, y el estudio electrofisiológico, que, mediante la introducción de catéteres por vía venosa o arterial hasta las cavidades cardíacas, permite evaluar el estado del sistema específico de conducción y estudiar su activación en condiciones basales, durante distintas arritmias y en respuesta a la estimulación programada.

Clasificación

De acuerdo con su frecuencia, las arritmias cardíacas se clasifican en bradiarritmias y taquiarritmias. A partir de esta división simple, se subclasifican según el lugar de origen de la arritmia y su fisiopatología y aspecto electrocardiográfico (v. cuadro 51-1).

Bradiarritmias

Disfunción sinusal extrínseca

Concepto

El nodo sinusal es el marcapasos dominante, dado que su ritmo de descarga intrínseco es el más elevado. Recibe abundante inervación autonómica y es el responsable de la aceleración cardíaca que se presenta durante el ejercicio y del enlentecimiento de la frecuencia durante el reposo. En adultos el ritmo sinusal en reposo oscila entre 60 y 100 latidos/min. Sin embargo, existe una gran variabilidad entre individuos.

Etiología

Cuando la bradicardia sinusal se da durante el sueño en individuos jóvenes se considera una alteración fisiológica secundaria a un aumento del tono vagal. Existen diversas enfermedades que se acompañan de bradicardia sinusal, como la anorexia nerviosa, el mixedema, la hipotermia, la ictericia o la hipertensión intracraneal. En el síncope neurocardiogénico se pueden observar pausas sinusales o bloqueo AV secundario a la respuesta vagal. También diversos fármacos, como β-bloqueantes, amiodarona, morfina, reserpina, diltiazem y verapamilo, provocan bradicardia sinusal. Finalmente, cualquier reacción vagal al vómito, al dolor o a manipulaciones quirúrgicas puede provocar bradicardia sinusal extrema, incluso asistolia. Las pausas sintomáticas se pueden observar en pacientes que presentan síncopes o presíncopes de origen vasovagal, a veces sin un desencadenante aparente, por inadaptación al ortostatismo o hipertonía vagal idiopática.

Cuadro clínico

La bradicardia sinusal puede cursar de manera asintomática o provocar hipotensión, presíncope o síncope, intolerancia al esfuerzo e incluso insuficiencia cardíaca.

Tratamiento

En ausencia de síntomas no es necesario establecer ningún tratamiento. En la bradicardia sinusal secundaria procede tratar la causa desencadenante, El tratamiento de los síncopes vasovagales se detalla en el capítulo correspondiente.

Disfunción sinusal intrínseca

Concepto

Se conoce con este término un síndrome caracterizado por síncope, presíncope, fatiga o insuficiencia cardíaca secundaria a bradicardia sinusal debida a alteraciones estructurales del nodo sinusal.

Diagnóstico electrocardiográfico

Las manifestaciones electrocardiográficas más frecuentes son la bradicardia sinusal persistente o las pausas sinusales o bloqueo sinoauricular y episodios de taquiarritmias auriculares como fibrilación y flúter auricular o taquicardia auricular. Las pausas sinusales se manifiestan como cese súbito de la actividad sinusal que puede finalizar con la aparición de un nuevo latido sinusal o con la aparición de un ritmo de escape (fig. 51-3).

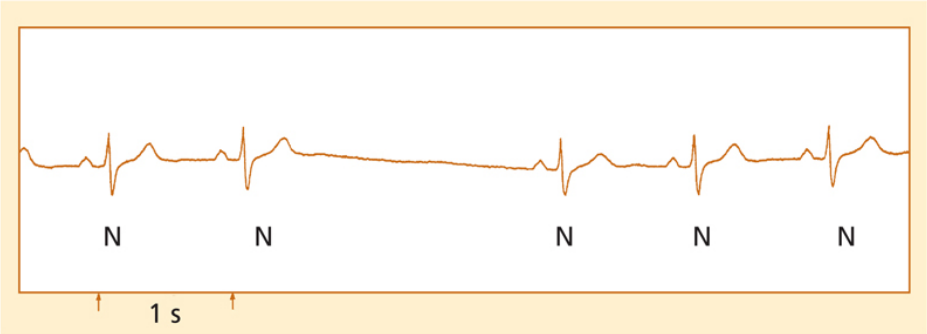


FIGURA 51-3 Pausa sinusal de 2,5 s en un paciente con disfunción del nodo sinusal.

Etiología

Se presenta habitualmente en personas de edad avanzada y se considera secundaria a una degeneración del tejido del nodo sinusal que comporta una

disminución del automatismo. Acostumbra a acompañarse de una inhibición de los marcapasos subsidiarios, de manera que la ausencia de ritmos de escape adecuados cuando se produce la inhibición sinusal contribuye a la aparición de síntomas. Las alteraciones anatómicas que se han descrito en este síndrome son muy variadas. Se han referido en presencia de fibrosis auricular difusa o en el contexto de aterosclerosis. Su forma más común es la degenerativa, pero se ha asociado a enfermedades cardíacas como infarto de miocardio, colagenosis, amiloidosis senil y miocarditis.

Cuadro clínico

La disfunción sinusal se manifiesta habitualmente por crisis de mareo, inestabilidad, presíncope o síncope. Estos síntomas se deben habitualmente a la presencia súbita de pausas sinusales prolongadas (más de 3 s). Otras veces la disfunción sinusal cursa con síntomas inespecíficos como fatiga, intolerancia al esfuerzo o insuficiencia cardíaca. En ocasiones se detecta una insuficiente taquicardización al esfuerzo. Es frecuente la asociación de bradicardia sinusal con crisis de taquicardia auricular, fibrilación auricular y flúter auricular, para provocar el llamado *síndrome bradicardia-taquicardia.* En estos casos, los cuadros sincopales aparecen por la pausa sinusal que se observa en el momento de cesar la taquicardia. Muchas veces, los cuadros sincopales aparecen tras el inicio de un tratamiento antiarrítmico por las crisis de taquicardia con amiodarona o digital. En este caso existía una disfunción sinusal larvada que se ha agravado con el tratamiento.

Diagnóstico

Muchas personas ancianas padecen un cierto grado de disfunción sinusal con bradicardia, y sin embargo se hallan asintomáticas. Por ello, el diagnóstico se basa en establecer la relación entre los síntomas y la bradicardia o las pausas observadas en el ECG. Cuando el diagnóstico no es evidente en el ECG, este se puede establecer mediante el registro de ECG de 24 h (Holter). La presencia de bradicardia persistente durante todo el registro sin taquicardización durante la actividad física, así como la presencia de pausas sinusales superiores a 3 s, permiten establecer el diagnóstico. Cuando no se alcanza el diagnóstico mediante métodos

incruentos es necesario practicar un estudio electrofisiológico que puede confirmar el diagnóstico.

Tratamiento

En la disfunción sinusal sintomática, el tratamiento de elección es el implante de un marcapasos permanente.

Trastornos de la conducción auriculoventricular

Concepto

El impulso generado en el nodo sinusal despolariza el tejido auricular y posteriormente se transmite a los ventrículos a través del tejido específico de conducción. La aparición de trastornos en la conducción del impulso a través de este sistema de conducción determina la aparición del bloqueo cardíaco (onda P no seguida de QRS), que puede comportar la aparición de síncope y eventualmente asistolia. El bloqueo del impulso cardíaco se puede localizar en el nodo AV, en el haz de His o en sus ramas. La posibilidad de registrar el potencial eléctrico que genera la activación del haz de His mediante técnicas electrofisiológicas permite conocer con exactitud la localización del bloqueo (fig. 51-4). Cuando se sitúa en el nodo AV se denomina *bloqueo suprahisiano;* si se produce en las ramas del haz de His, se califica de infrahisiano. Más raramente, el bloqueo se puede localizar en el propio haz de His.

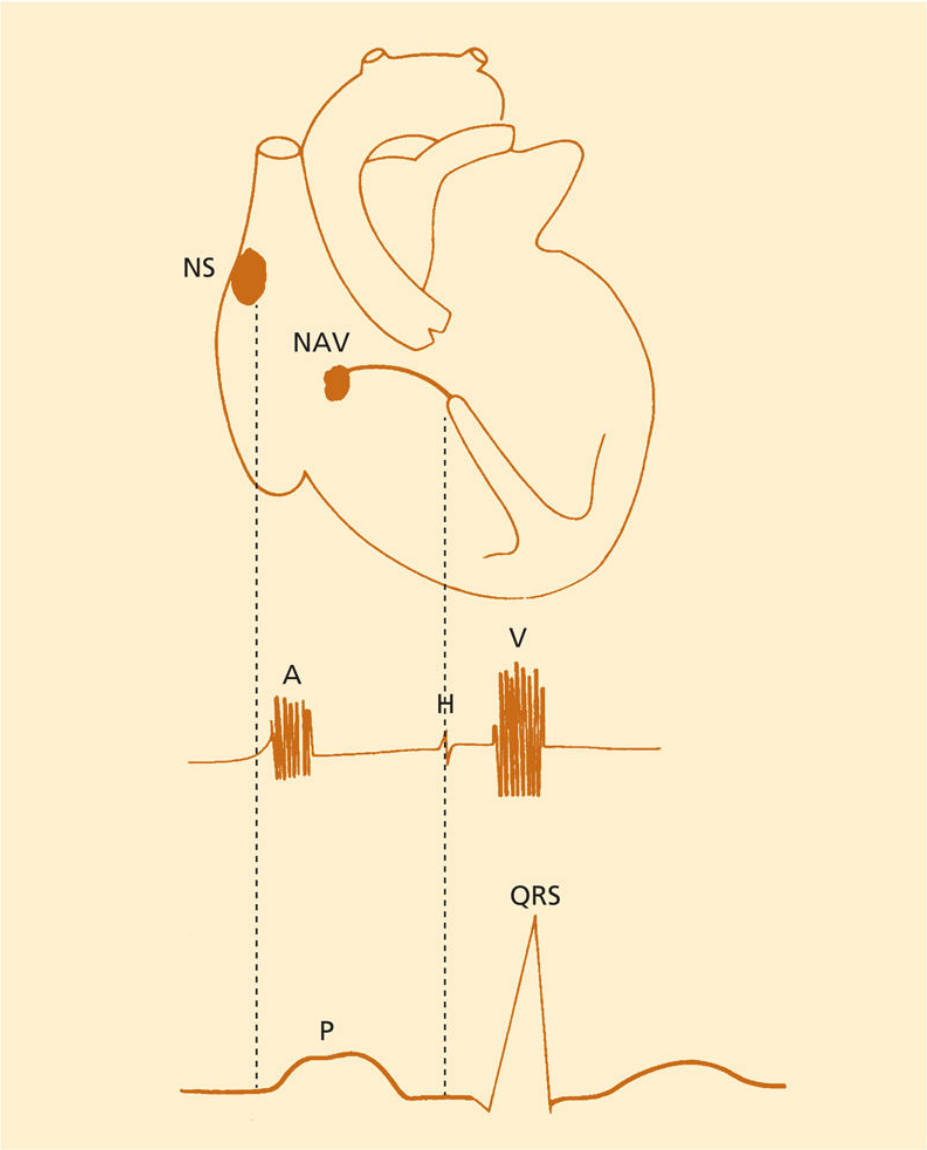


FIGURA 51-4 Esquema de la conducción auriculoventricular que muestra el registro intracavitario obtenido a través de un catéter situado sobre el haz de His. A: señal auricular intracavitaria; H: señal intracavitaria del haz de His; NAV: nódulo auriculoventricular; NS: nódulo sinusal; V: señal ventricular intracavitaria.

Diagnóstico electrocardiográfico

Se distinguen bloqueo de primer, segundo y tercer grados, que corresponden a un deterioro progresivo en la conducción:

- *Bloqueo auriculoventricular de primer grado.* Es debido a un retraso en la conducción AV, pero todos los impulsos eléctricos se conducen al ventrículo. El ECG muestra ondas P sinusales seguidas en todos los casos por un complejo QRS, pero con un intervalo PR superior a 0,20 s (fig. 51-5). En presencia de un complejo QRS de duración normal, el retraso de la conducción se localiza habitualmente en el nodo AV. Cuando el bloqueo se produce a nivel infrahisiano, la duración del QRS está prolongada.
- *Bloqueo auriculoventricular de segundo grado.* Se caracteriza porque algunos impulsos auriculares se bloquean, de manera que el ECG muestra ondas P que algunas veces no van seguidas del complejo QRS correspondiente. Se distinguen tres tipos: a) Wenckebach o Mobitz I; b) Mobitz II, y c) bloqueo de segundo grado avanzado. El bloqueo de segundo grado de tipo Wenckebach se caracteriza por un alargamiento progresivo del tiempo de conducción hasta que un impulso se bloquea, lo que se traduce en el ECG en un alargamiento progresivo del intervalo PR hasta que una onda P no va seguida de QRS (fig. 51-6). Este tipo de bloqueo se localiza prácticamente siempre en el nodo AV y se asocia a un QRS de duración normal. En el bloqueo de segundo grado Mobitz de tipo II se produce un fallo súbito e inesperado de la conducción, sin alargamiento previo del intervalo PR (fig. 51-7). En general, es de localización infrahisiana y se asocia a un QRS prolongado. Es importante reconocer este tipo de bloqueo por su alta incidencia de progresión a bloqueo completo con un ritmo de escape inadecuado. El bloqueo AV de segundo grado avanzado se caracteriza porque se bloquean la mitad o más de las ondas P. En realidad no constituye una variedad distinta a las anteriores, sino un grado más avanzado de cualquiera de ellas.
- *Bloqueo auriculoventricular de tercer grado*. Consiste en la interrupción completa de la conducción entre aurículas y ventrículos. El ECG mostrará ondas P rítmicas de origen sinusal y complejos QRS a una frecuencia inferior con un ritmo regular totalmente independiente del ritmo auricular (fig. 51-8). Si el ritmo de escape es suprahisiano, el complejo QRS será de configuración y duración normal y su frecuencia oscilará entre 40 y 60

latidos/min. Por el contrario, si se trata de un ritmo de escape infrahisiano, el complejo QRS será ancho y de frecuencia inferior a 40 latidos/min.

FIGURA 51-5 Bloqueo auriculoventricular de primer grado (PR = 0,320 s).

FIGURA 51-6 Bloqueo auriculoventricular de segundo grado de tipo I (Wenckebach). El PR se alarga de manera progresiva hasta que se produce el bloqueo de una onda P. El tipo de bloqueo y la duración del QRS sugieren que el trastorno de la conducción se localiza por encima del haz de His.

FIGURA 51-7 Bloqueo auriculoventricular de segundo grado de tipo II (Mobitz II). Registro de ECG de 12 derivaciones y señal intracavitaria a 100 mm/s. Obsérvese un QRS ensanchado con bloqueo de rama derecha y hemibloqueo anterior. Se aprecia una onda P bloqueada. En el registro intracavitario se objetiva una señal correspondiente a la aurícula y al haz de His sin respuesta ventricular, lo que indica que el bloqueo se produce por debajo del haz de His. AD: auriculograma de aurícula derecha.

FIGURA 51-8 Bloqueo auriculoventricular de tercer grado. Obsérvese el ritmo sinusal regular independiente del ritmo nodal de escape, también regular, pero más lento.

Etiología

Dado que el nodo AV recibe una extensa inervación simpática y parasimpática, en situaciones de predominio vagal se puede presentar un retraso en la conducción AV en individuos normales. Así, la presencia de

bloqueo AV de segundo grado de tipo Wenckebach durante el reposo es un hallazgo frecuente en deportistas. Por otro lado, hasta un 5% de los individuos puede presentar un intervalo PR alargado en ausencia de enfermedad y sin que ello predisponga a la aparición de bloqueo completo.

El bloqueo AV puede ser congénito o acompañar a determinadas cardiopatías congénitas. Algunos fármacos como digital, amiodarona, diltiazem, verapamilo o β-bloqueantes actúan sobre el nodo AV y pueden producir bloqueo AV de diferente grado que puede remitir al suspender el fármaco. Por otro lado, en el infarto inferior se puede observar bloqueo AV de diverso grado en la fase aguda que tiende a remitir al pasar unos días. En el síncope neurocardiogénico se pueden producir pausas sinusales o bloqueo AV en relación con la estimulación vagal (p. ej., en la hipersensibilidad del seno carotídeo; fig. 51-9).

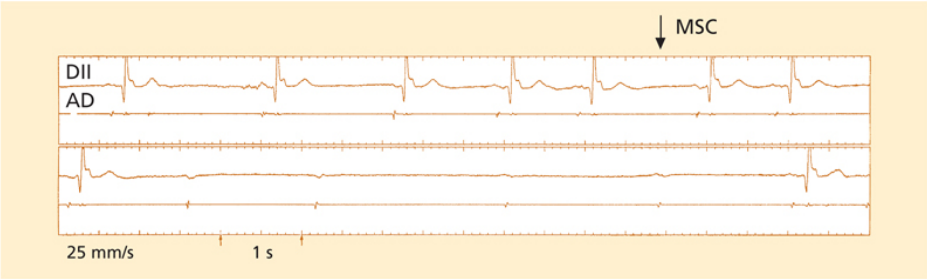


FIGURA 51-9 Bloqueo auriculoventricular completo con una pausa de 8 s en respuesta al masaje del seno carotídeo (MSC) en un paciente con hipersensibilidad del seno carotídeo. AD: aurícula derecha.

Los bloqueos infrahisianos se deben habitualmente a una alteración estructural de las ramas del tejido específico de conducción. Su causa más frecuente es una degeneración y esclerosis del tejido de conducción *(enfermedad de Lenègre).* También puede tener su origen en una calcificación que se extiende a partir de estructuras vecinas como la válvula aórtica, presumiblemente ligada al envejecimiento *(enfermedad de Lev).* En otros casos se produce en el infarto anterior por necrosis del tabique. Así pues, muchos pacientes presentan una enfermedad progresiva del tejido de conducción y a menudo la aparición de bloqueo AV está precedida por la presencia durante años de bloqueos de rama y fasciculares. Algunas enfermedades como sarcoidosis y colagenosis (esclerodermia) pueden

afectar la conducción AV por infiltración del tejido específico. El mismo proceso se puede presentar en miocarditis y en distrofias musculares como distrofia miotónica o enfermedad de Steinert.

Cuadro clínico

La sintomatología del bloqueo AV depende fundamentalmente de la frecuencia ventricular. En los bloqueos de primer grado y en gran parte de los de segundo grado el paciente se halla asintomático, así como en los de tercer grado si el ritmo de escape es adecuado. Si la frecuencia ventricular es lenta, aparecen signos de bajo gasto como mareo, presíncope, síncope, angina e insuficiencia cardíaca. Cuando el bloqueo se instaura de manera súbita, se produce un período de asistolia hasta que aparece un ritmo de escape; ello conduce a un cuadro sincopal que se acompaña a veces de convulsiones y relajación de esfínteres y que se denomina *crisis de Stokes-Adams.* En cualquier caso, en presencia de bloqueo AV se debe plantear el riesgo de progresión a bloqueo completo y la probabilidad de que exista un ritmo de escape adecuado que depende del nivel del sistema de conducción en el que se produce el bloqueo (suprahisiano o infrahisiano).

Diagnóstico electrofisiológico

Los pacientes que presentan bloqueo AV de segundo grado Mobitz II o completo deben recibir un marcapasos definitivo. Sin embargo, existen situaciones en las que será imprescindible la realización de un estudio electrofisiológico para establecer el diagnóstico y la indicación de marcapasos definitivo. Así, en los enfermos que presentan síncope y bloqueo de rama o bloqueo bifascicular en el ECG, la demostración de un intervalo H-V prolongado o la aparición de bloqueo infrahisiano tras la administración de flecainida son indicación de marcapasos definitivo previa exclusión de otras causas de síncope.

Tratamiento

Tratamiento farmacológico. Se utiliza en casos de bloqueo agudo. La atropina en dosis de 0,5 a 2 mg i.v. es útil si el bloqueo es suprahisiano. En caso de bloqueo infrahisiano se debe utilizar isoproterenol en dosis de 1 a 4

mg/min i.v., que acostumbra a aumentar el ritmo de los marcapasos subsidiarios.

Marcapasos temporales. La utilización de un marcapasos temporal permite estabilizar al paciente y valorar posteriormente la necesidad de implantar un marcapasos permanente.

Marcapasos permanentes. Este tipo de estimulación se indica cuando el bloqueo no se debe a causas reversibles o autolimitadas.

Hipersensibilidad del seno carotídeo

Concepto

La hipersensibilidad del seno carotídeo es una causa frecuente de síncope, especialmente en ancianos. Ya en 1927 Hering demostró que la bradicardia, el bloqueo AV y la hipotensión que se producía con el masaje sobre la carótida eran resultado de la estimulación del seno carotídeo. Una respuesta exagerada a la estimulación del seno carotídeo puede ser causa de síncopes de repetición.

Etiología

La enfermedad aterosclerótica de la arteria carótida, así como la cirugía del cuello, tumores o radioterapia administrada en esta zona pueden condicionar la aparición de estos síntomas.

Fisiopatología

El seno carotídeo está formado por un grupo de barorreceptores y terminaciones nerviosas situadas en el origen de la arteria carótida interna. El estímulo generado por la estimulación sobre los barorreceptores se transmite a través del nervio glosofaríngeo hasta el núcleo del tracto solitario que controla el nervio vago. La respuesta vagal provoca bradicardia, bloqueo AV e hipotensión.

Cuadro clínico

Aunque clásicamente se describía como la presencia de síncope en relación con alguna maniobra de presión sobre el seno carotídeo (afeitarse, giros de

la cabeza), muchos episodios sincopales en los que se objetiva hipersensibilidad del seno carotídeo no aparecen relacionados con manipulación del cuello.

Diagnóstico

El diagnóstico se realiza en un paciente que presenta cuadros sincopales relacionados o no con una enfermedad del cuello o con los movimientos del mismo y en el que además se objetiva una respuesta patológica al masaje del seno carotídeo. El masaje se realiza con el paciente en decúbito supino con el cuello ligeramente extendido. Se realiza una presión sobre la carótida bajo el ángulo de la mandíbula durante 5 s. Se debe realizar sobre ambos lados, pero no simultáneamente.

La respuesta normal al masaje es una bradicardia. La presencia de una pausa superior a 3 s por bradicardia sinusal o bloqueo AV se considera como una respuesta anómala (v. fig. 51-9).

Tratamiento

El tratamiento de elección es la estimulación cardíaca mediante un marcapasos definitivo. Algunos pacientes que muestran un componente vasodepresor pueden presentar cuadros sincopales a pesar de la colocación del marcapasos.

Taquiarritmias supraventriculares

Se consideran *arritmias supraventriculares* todas aquellas que se sustentan sobre alguna estructura situada por encima del haz de His. Esta división clínica resulta útil desde el punto de vista etiológico, pronóstico y terapéutico. La principal característica común a la mayoría de las taquiarritmias supraventriculares es que la activación ventricular se produce a través del sistema específico de conducción; por ello, el complejo QRS del electrocardiograma presenta la misma morfología que en ritmo sinusal. Existen dos situaciones en las que no se cumple esta regla: la primera, cuando existe aberrancia en la conducción debido a la aparición de bloqueo de rama funcional, y la segunda, si se produce activación del ventrículo a través de una vía accesoria en una taquicardia antidrómica.

Taquicardia sinusal

Concepto

Es una taquicardia en la que la activación se inicia en el nodo sinusal con una frecuencia en el adulto superior a 100 latidos/min. En general se debe a una aceleración del automatismo normal. No acostumbra a superar los 150 latidos/min, mientras durante el ejercicio o en niños puede llegar hasta frecuencias más altas, alrededor de 200 latidos/min.

Diagnóstico electrocardiográfico

El diagnóstico electrocardiográfico se basa en la identificación de ondas P sinusales (activación craneocaudal con positividad en DII, DIII y aVF) regulares y con una frecuencia superior a 100 latidos/min (fig. 51-10). Habitualmente, los complejos QRS son normales excepto si existe bloqueo de rama o preexcitación. El masaje del seno carotídeo lentifica de manera progresiva y transitoria la frecuencia cardíaca.

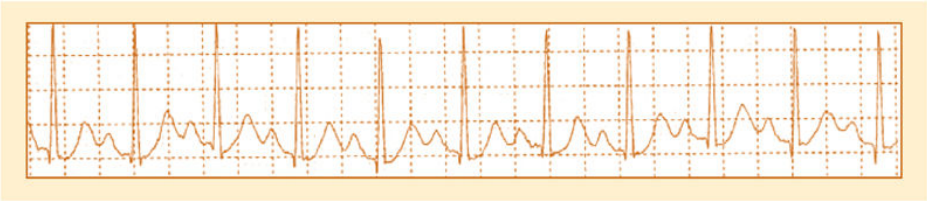


FIGURA 51-10 Taquicardia sinusal.

Etiología

La taquicardia sinusal raramente es una arritmia primaria y en general representa una respuesta fisiológica al ejercicio o a las emociones. Otras veces se debe a alguna condición subyacente como fiebre, hipovolemia, anemia, insuficiencia cardíaca, hipertiroidismo, feocromocitoma, *shock* o tromboembolia pulmonar, entre otras. También puede originarse por la acción de diversos fármacos, sobre todo estimulantes adrenérgicos (adrenalina, isoproterenol) o vagolíticos (atropina) y de diversas drogas como tabaco, café, cocaína y anfetaminas.

Cuadro clínico

En general es una arritmia bien tolerada que se manifiesta en ocasiones como palpitaciones de inicio y final gradual.

Tratamiento

El tratamiento siempre debe dirigirse a investigar la causa desencadenante y tratarla. Cuando es una arritmia primaria en la que no se identifica una causa desencadenante se pueden utilizar los β-bloqueantes como fármacos de elección.

Extrasistolia auricular

Concepto

Las extrasístoles son arritmias muy frecuentes y se definen como latidos anticipados de origen ectópico. Las extrasístoles supraventriculares pueden tener su origen en las aurículas o en la unión AV.

Diagnóstico electrocardiográfico

Se basa en la aparición de ondas P prematuras que difieren de la morfología de la P sinusal (fig. 51-11). Normalmente, las ondas P conducen a los ventrículos. El intervalo P-R se prolonga según la prematuridad de la extrasístole debido a las propiedades de conducción decremental del nodo AV (es decir, a mayor precocidad del estímulo, menor velocidad de conducción). En ocasiones, estas extrasístoles se bloquean en el nodo AV si debido a la precocidad esta estructura se halla en período refractario, de manera que se observa la onda P extrasistólica bloqueada (fig. 51-12). Después de la extrasístole se observa una pausa de duración superior al ciclo P-P basal que se denomina *compensatoria*. La pausa acostumbra a ser incompleta, es decir, la distancia entre la P sinusal que precede a la extrasístole y la P que sigue a aquella es inferior al doble de un ciclo sinusal. Ello se debe a que existe una despolarización del nodo sinusal por parte de la extrasístole. Las extrasístoles ventriculares suelen tener una pausa compensatoria completa.

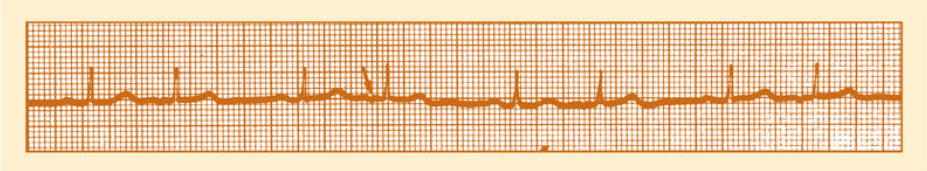


FIGURA 51-11 Bigeminismo auricular: latidos anticipados precedidos de una onda P anormal *(flecha)* y un QRS de morfología normal.

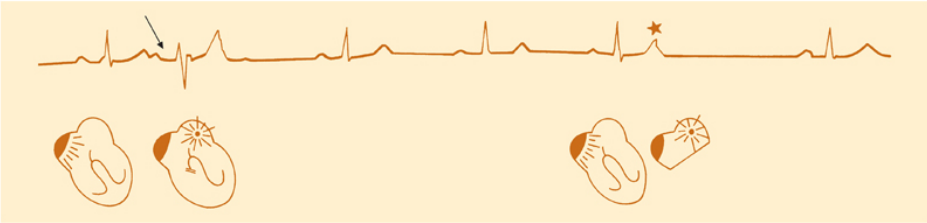


FIGURA 51-12 Extrasístole auricular con conducción aberrante *(flecha)* y bloqueada *(estrella)*. En la primera, una de las ramas del haz de His se halla en período refractario. En la segunda, la onda P, muy prematura, se inscribe simultáneamente a la onda T del latido precedente y halla el nodo auriculoventricular en período refractario.

Independientemente de su origen, las extrasístoles pueden presentarse de manera aislada, sin un patrón definido, mientras que otras veces se alternan un latido sinusal y una extrasístole, lo que se denomina *bigeminismo.* La sucesión de dos latidos sinusales con una extrasístole se llama *trigeminismo.* La sucesión de dos extrasístoles consecutivas se denomina *pareja* y a partir de tres complejos extrasistólicos consecutivos recibe el nombre de *taquicardia.*

Etiología

Las extrasístoles supraventriculares ocurren muy a menudo en individuos sanos, especialmente en momentos de ansiedad o por un consumo elevado de tabaco, alcohol o café. También pueden deberse a cualquier afección cardíaca que conduzca a una dilatación auricular o a un estado hiperadrenérgico.

Cuadro clínico

A menudo cursan de manera asintomática y son hallazgos casuales en la exploración o en el ECG. A veces se presentan como palpitaciones o pausas que llegan a causar ansiedad. Las extrasístoles aisladas no provocan un trastorno hemodinámico apreciable y su único peligro es que actúen como desencadenante de taquiarritmias supraventriculares como flúter o fibrilación auricular. Por otro lado, cuando se presentan en forma de bigeminismo continuo con bloqueo de la extrasístole conducen a una bradicardia sostenida que puede ser sintomática.

Tratamiento

En general, las extrasístoles auriculares no requieren tratamiento, excepto cuando son muy frecuentes y causan ansiedad. Es conveniente suspender el consumo de tabaco, alcohol y café. En ocasiones, la administración de benzodiazepinas por la noche puede suprimir la arritmia. Se pueden ensayar también los fármacos β-bloqueantes. El uso de otros fármacos antiarrítmicos como propafenona, sotalol o amiodarona debe restringirse a pacientes muy sintomáticos no controlables con otras terapéuticas. Si la extrasistolia es muy frecuente y se demuestra que es causa de taquiarritmias auriculares sostenidas, se puede practicar un procedimiento de ablación del foco arritmogénico con radiofrecuencia.

Síndrome de preexcitación (Wolff-Parkinson-White)

Concepto

El anillo AV está formado por tejido fibroso que no puede conducir el estímulo eléctrico. De esta forma, en condiciones normales el nodo AV y el fascículo de His constituyen la única vía por la que el impulso eléctrico puede progresar de las aurículas a los ventrículos, y a la inversa. Dado que el nodo AV presenta una conducción lenta, el estímulo se lentifica cuando lo atraviesa, por lo que en el individuo normal el ECG muestra un intervalo PR relativamente largo (0,12 a 0,20 s), con una separación clara entre la activación auricular (onda P) y la ventricular (complejo QRS). Algunos individuos presentan conexiones anatómicas anómalas de células musculares epicárdicas que saltan el anillo fibroso entre aurículas y ventrículos. Estas vías pueden tener capacidad para conducir el impulso por vía anterógrada, lo que da lugar a la típica imagen de preexcitación en el ECG (fig. 51-13) y también capacidad de conducción retrógrada que produce crisis de taquicardia. La asociación de preexcitación en el ECG y crisis de taquicardia es el llamado *síndrome de Wolff-Parkinson-White* (WPW). Las vías anómalas pueden tener capacidad de conducción sólo en un sentido (anterógrado o retrógrado). En el segundo caso se denominan *ocultas*, pues el ECG es normal en ritmo sinusal y, sin embargo, el paciente

presenta crisis de taquicardia supraventricular por reentrada a través de la vía accesoria.

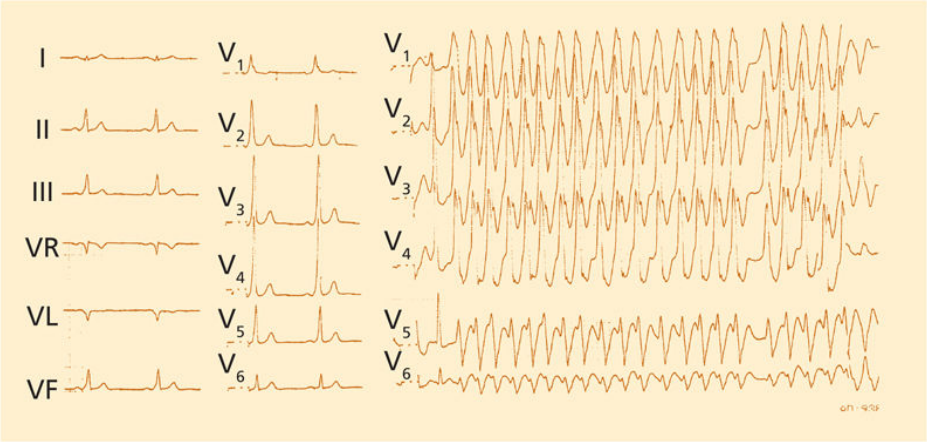


FIGURA 51-13 El panel de la derecha muestra el ECG durante ritmo sinusal en el síndrome de Wolff-Parkinson-White. Se aprecia un intervalo P-R corto y un complejo QRS ancho con un empastamiento inicial que corresponde a la onda δ producida por la activación precoz del ventrículo a través de la vía anómala. La onda δ positiva en V_1 y negativa en aVL es diagnóstico de una vía accesoria de localización izquierda. El panel muestra el ECG durante una crisis de fibrilación auricular en el mismo paciente. El QRS se presenta más ensanchado debido a que predomina la activación a través de la vía accesoria.

Diagnóstico electrocardiográfico

El haz anómalo o fascículo de Kent permite que el impulso eléctrico alcance rápidamente los ventrículos. La activación ventricular se inicia en un punto del ventrículo distinto del tejido específico de conducción. El frente de activación también atraviesa el nodo AV y el haz de His y se produce un complejo de fusión entre el frente de onda que ha iniciado la despolarización ventricular en un sitio anómalo y el frente de onda que ha seguido el trayecto normal. Ello da lugar al típico patrón de preexcitación ventricular con un intervalo P-R corto, una activación inicial lenta que se traduce en un empastamiento de la parte inicial del QRS (onda delta [δ]) y un trastorno de la repolarización. La anchura del QRS y la altura y duración de la onda δ dependen de la velocidad de conducción, de la localización del

haz anómalo y de la velocidad de conducción a través del sistema específico (v. fig. 51-13). El paciente con una vía accesoria se puede presentar en taquicardia supraventricular. En este caso, el impulso se conduce por vía anterógrada a través del sistema AV normal y retrógrada a través de la vía.

Etiología

El síndrome de WPW es consecuencia de la existencia de una vía anómala; por tanto, es una enfermedad congénita. La prevalencia de este síndrome es del 0,1 al 3 por cada 1.000 ECG. Esta anomalía se asocia ocasionalmente a la implantación baja de la válvula tricúspide o a enfermedad de Ebstein.

Cuadro clínico

La preexcitación en el ECG puede constituir un hallazgo electrocardiográfico en un ECG sistemático y cursar de manera asintomática durante toda la vida del paciente. Sin embargo, en estos individuos se observa una alta incidencia de taquiarritmias que oscila entre el 12% y el 80%. La más frecuente es la taquicardia paroxística supraventricular, seguida de la fibrilación auricular que a menudo se produce como consecuencia de la primera. La fibrilación auricular (v. fig. 51-13) es menos frecuente que la taquicardia por reentrada; sin embargo, es potencialmente peligrosa dado que puede desembocar en fibrilación ventricular y causar muerte súbita. Cuanto más alta es la frecuencia cardíaca alcanzada, mayor es la posibilidad de que se produzca una fibrilación ventricular, especialmente si los intervalos R-R son menores a 200 ms. Los pacientes asintomáticos tienen un riesgo de presentar arritmias de un 2% por año. Sin embargo, hasta en el 30% de ellos la preexcitación podría desaparecer a lo largo de la vida. Se calcula que la probabilidad de presentar muerte súbita en pacientes asintomáticos es del 1 por 1.000 por año. Por otro lado, en un 30% de pacientes recuperados de muerte súbita por un síndrome de WPW, esta fue la primera manifestación clínica de la enfermedad.

Tratamiento

El paciente asintomático puede presentar una preexcitación intermitente o que desaparece durante el esfuerzo; en tal caso se considera de bajo riesgo. Cuando no se dan estas premisas, se aconseja la práctica de un estudio electrofisiológico para determinar el riesgo de muerte súbita según el período refractario de la vía accesoria. En cualquier caso, dado que el procedimiento de ablación añade sólo un mínimo riesgo al estudio electrofisiológico, es una práctica frecuente realizar la ablación durante el estudio electrofisiológico si las condiciones de conducción y la localización de la vía lo hacen aconsejable (fig. 51-14). El tratamiento de las crisis de taquicardia se comenta en el apartado Taquicardia supraventricular. Si el paciente presenta fibrilación auricular, se deben administrar fármacos de la clase I como procainamida o flecainida endovenosa, que bloquean la conducción a través de la vía accesoria. Si existe compromiso hemodinámico, se debe practicar una cardioversión urgente previa sedación profunda. El uso de fármacos que bloquean la conducción en el nodo AV como digital o verapamilo está contraindicado. Estos fármacos disminuyen el número de impulsos que pasan por el nodo AV y de esta forma disminuyen la penetración oculta retrógrada en la vía accesoria. Con ello facilitan la conducción anterógrada por la vía y aumentan la frecuencia ventricular, para provocar a veces la fibrilación ventricular.

FIGURA 51-14 Desaparición progresiva de la preexcitación tras el inicio de la aplicación de radiofrecuencia (RF) *(flecha),* hasta la normalización del electrocardiograma.

Taquicardia supraventricular

Concepto

Bajo esta denominación sindrómica se agrupan las taquicardias regulares que requieren para su mantenimiento alguna estructura situada por encima de la bifurcación del fascículo de His. El flúter auricular o las taquicardias macrorreentrantes, aun cuando se ajustarían a esta definición, se consideran en otro apartado debido a sus especiales características y a que requieren un tratamiento distinto. Según su forma de presentación, las taquicardias supraventriculares se dividen en paroxísticas e incesantes (que se hallan presentes más del 50% del día). También se pueden clasificar, según su duración, en sostenidas cuando duran más de 30 s o no sostenidas si duran menos. Las taquicardias supraventriculares más frecuentes son las paroxísticas.

Diagnóstico electrocardiográfico

Su diagnóstico electrocardiográfico se basa en la presencia de un QRS estrecho cuando la activación ventricular se produce a través de las dos ramas del tejido específico de conducción. El mecanismo subyacente se puede establecer atendiendo a la forma de la onda P y a su relación con el QRS (fig. 51-15), aun cuando la visualización de la onda P requiere a menudo una cierta experiencia. Se pueden dividir en tres tipos según el mecanismo: taquicardias auriculares, que suponen un 10% del total; taquicardias por reentrada intranodal, y taquicardias mediadas por una vía accesoria, que suponen el 90% restante. Las taquicardias supraventriculares se agrupan en esta denominación sindrómica porque, aunque se deben a distintos mecanismos, comparten en gran medida las características clínicas y el tratamiento.

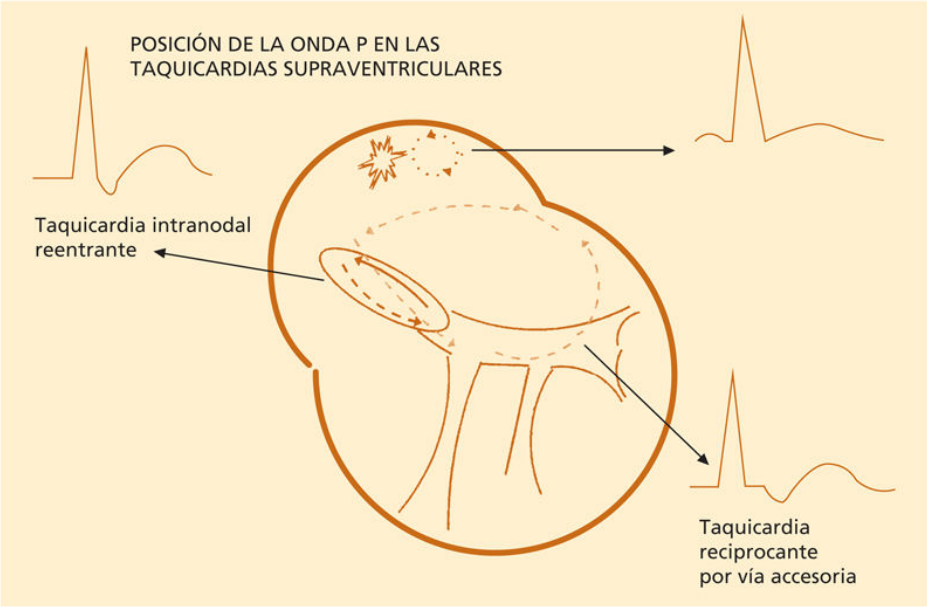


FIGURA 51-15 Relación entre la onda P y el complejo QRS según el tipo de taquicardia supraventricular. En la taquicardia por reentrada intranodal típica, la onda P retrógrada se inscribe al final del QRS. En la taquicardia por reentrada a través de una vía accesoria, la onda P retrógrada se inscribe unos 120 ms tras el inicio del QRS. En la taquicardia auricular la relación entre la onda P y el QRS es variable según el retraso que se presente en el nodo auriculoventricular.

Cuadro clínico

Este tipo de taquicardias aparece habitualmente en personas sin cardiopatía y se relaciona con anomalías en la conducción del estímulo eléctrico, pero no con cardiopatías estructurales. Cuando son paroxísticas se presentan como crisis de palpitaciones, ansiedad, dolor torácico, disnea o síncope. A menudo el diagnóstico no se sospecha, puesto que el paciente acude al médico cuando la crisis ya ha finalizado. Es frecuente que se establezca el diagnóstico erróneo de crisis de ansiedad o ataque de pánico. En casos excepcionales se presentan como taquicardias incesantes. En esta situación suele presentarse como una miocardiopatía dilatada después de que el paciente permanezca meses o años en taquicardia. Este síndrome se ha denominado *taquicardiomiopatía*. Hay que destacar que el cuadro de dilatación cardíaca es reversible al curar la taquicardia. A continuación se

describen específicamente cada uno de los mecanismos de taquicardia supraventricular.

Tipos

Taquicardia auricular

Según su mecanismo, las taquicardias auriculares se dividen en taquicardias por reentrada y taquicardias focales. El diagnóstico electrocardiográfico depende de la identificación de las ondas P y de su morfología (v. fig. 51-15). La relación entre las ondas P y el QRS es variable, ya que depende del tiempo de conducción a través del nodo (intervalo P-R), que se alarga progresivamente en función de la frecuencia de la taquicardia. Cuando se objetivan más ondas P que complejos QRS, es decir, presencia de disociación AV, se puede establecer el diagnóstico definitivo de taquicardia auricular y se puede excluir definitivamente una vía accesoria como causa de la taquicardia (fig. 51-16). La morfología de la onda P da la clave de la localización de la taquicardia. Así, por ejemplo, una activación caudocraneal (ondas P negativas en cara inferior) indica un origen en la parte inferior y septal de la taquicardia (fig. 51-17), mientras que una onda P positiva en V_1 y negativa en DI señalará un origen en aurícula izquierda.

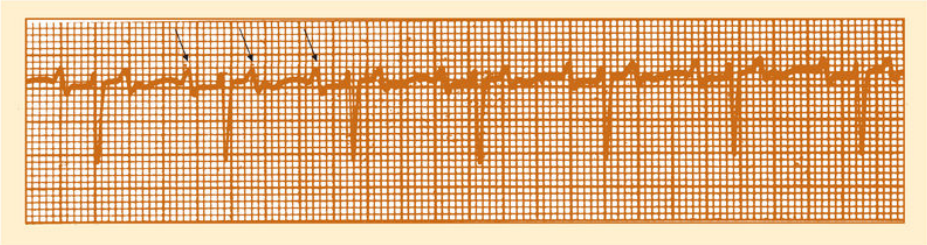


FIGURA 51-16 Taquicardia auricular con bloqueo: ondas P *(flechas)* a una frecuencia de 160 latidos/min y complejos QRS a 80 latidos/min.

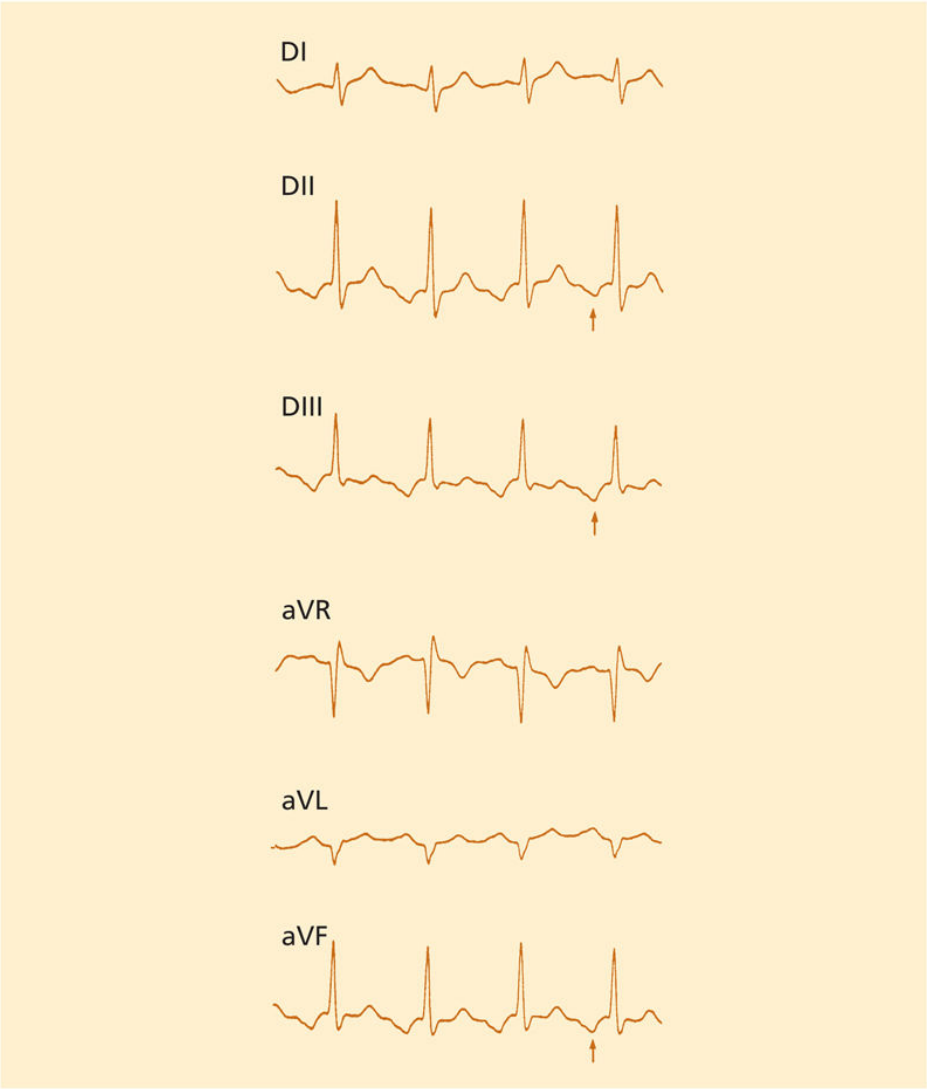


FIGURA 51-17 Taquicardia auricular originada en la zona inferoseptal. Se observan ondas P negativas en DII, DIII y aVF.

Taquicardia auricular por reentrada sinusal

Se inicia mediante extrasístoles auriculares y se debe a una reentrada en la zona perisinusal. El diagnóstico se establece al observar una taquicardia paroxística con una onda P de morfología idéntica a la sinusal. Se da en pacientes sin cardiopatía, pero es mucho menos frecuente que la taquicardia por reentrada intranodal. Se puede ensayar el tratamiento con β-bloqueantes; sin embargo, el tratamiento de ablación con radiofrecuencia es muy efectivo.

Taquicardia por reentrada intraauricular

Se da también en pacientes sin cardiopatía y su mecanismo es sugerido por ser inducibles mediante estimulación y por poder ser encarriladas durante estudio electrofisiológico. Las taquicardias son típicamente paroxísticas. La localización es muy variable. La respuesta al tratamiento farmacológico es pobre.

Taquicardia auricular focal

Se deben a un foco automático que descarga impulsos a una frecuencia superior a la sinusal. Las taquicardias de este tipo son a menudo incesantes, es decir, están presentes la mayor parte del día de manera continua o en rachas muy frecuentes. En niños pueden estar presentes desde el nacimiento y pasar desapercibidas hasta que se produce una taquicardiomiopatía con dilatación ventricular e insuficiencia cardíaca. El diagnóstico se establece durante el estudio electrofisiológico mediante el estudio de la respuesta a la estimulación. A menudo existe variación en la frecuencia cardíaca de la taquicardia con aceleración al inicio y desaceleración previa a la terminación. La morfología de la onda P indicará el origen de la taquicardia. El tratamiento con ablación con radiofrecuencia es altamente efectivo excepto si existen múltiples focos. Por otro lado, la respuesta al tratamiento farmacológico es limitada.

Taquicardia auricular multifocal

Se ha denominado también *ritmo auricular caótico.* Se trata de una arritmia poco frecuente que se observa en pacientes de edad avanzada o con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Se caracteriza por un ritmo auricular a una frecuencia entre 100 y 130 latidos/min y ondas P de al menos tres formas diferentes (fig. 51-18). A menudo evoluciona hacia fibrilación auricular y su tratamiento se dirige a mejorar la situación de la enfermedad de base. El tratamiento antiarrítmico es poco eficaz.

FIGURA 51-18 Taquicardia auricular multifocal. Se observan ondas P de distintas morfologías.

Taquicardia por reentrada nodal

Concepto. Se trata del mecanismo más frecuente de taquicardia supraventricular y afecta de manera predominante a mujeres (80%). Aunque puede observarse en niños, es más frecuente a partir de los 15-20 años, con una máxima incidencia en la edad media de la vida.

Diagnóstico electrocardiográfico. Se presenta habitualmente como una taquicardia paroxística, regular, con QRS estrecho y una frecuencia entre 120 y 250 latidos/min. En el ECG se observa típicamente una onda P retrógrada negativa en las derivaciones inferiores que se halla fusionada con la parte terminal del QRS. En ocasiones no se observa la onda P, puesto que queda escondida al superponerse con el QRS (fig. 51-19).

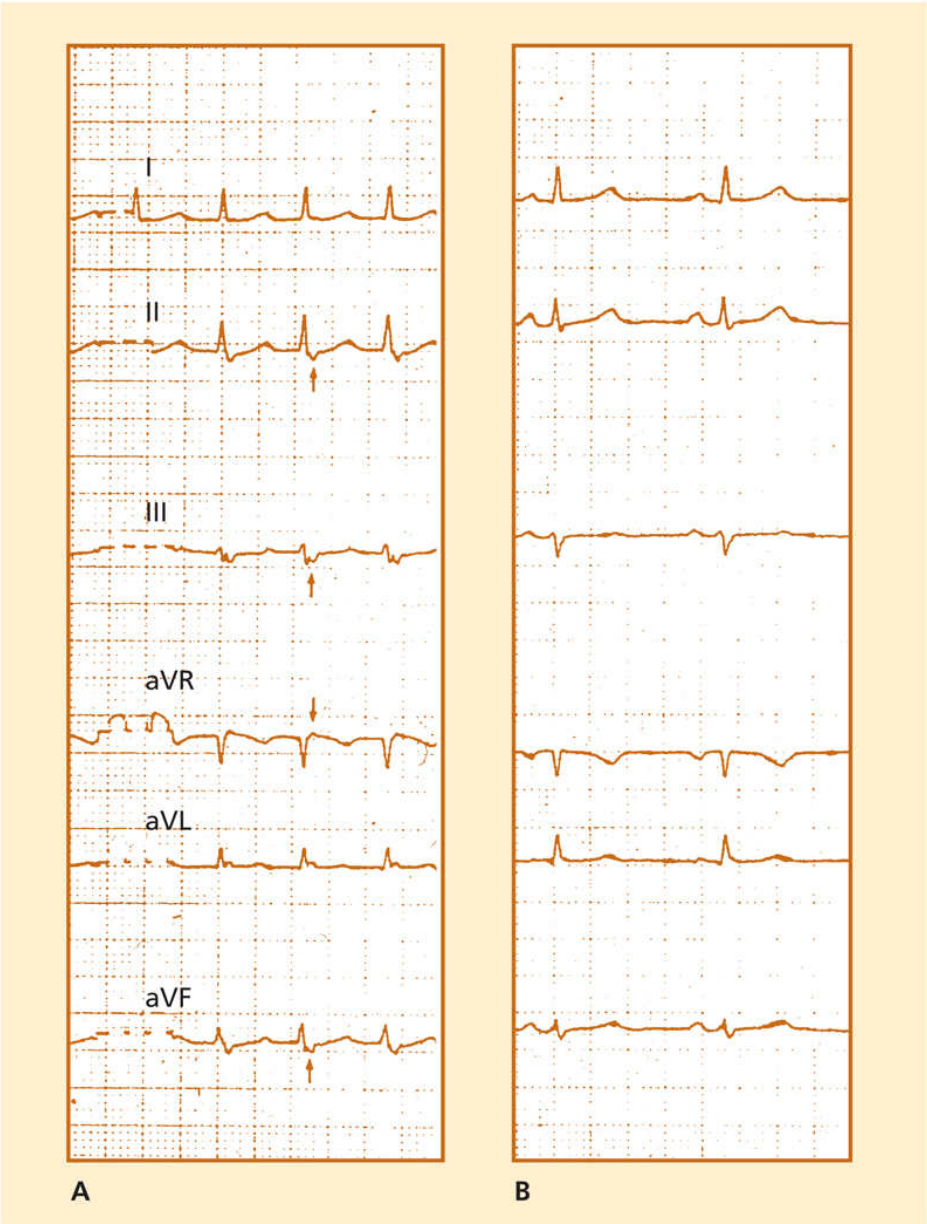


FIGURA 51-19 En el panel **A** se muestra el ECG durante taquicardia por reentrada intranodal. Se observa una onda P retrógrada, negativa en derivaciones inferiores, que se inscribe en la parte terminal del QRS *(flecha).* En el panel **B** se muestra el ECG en ritmo sinusal. Compárese la desaparición de la P retrógrada en relación con el ECG durante la taquicardia.

Etiología. La taquicardia se debe a la existencia de una doble vía nodal que permite el establecimiento de un circuito de reentrada. La vía rápida presenta conducción rápida y un período refractario más largo que la vía de conducción lenta. La taquicardia se desencadena por una extrasístole

auricular que se bloquea en la vía rápida y transita por la vía de conducción lenta (P-R largo) (fig. 51-20).

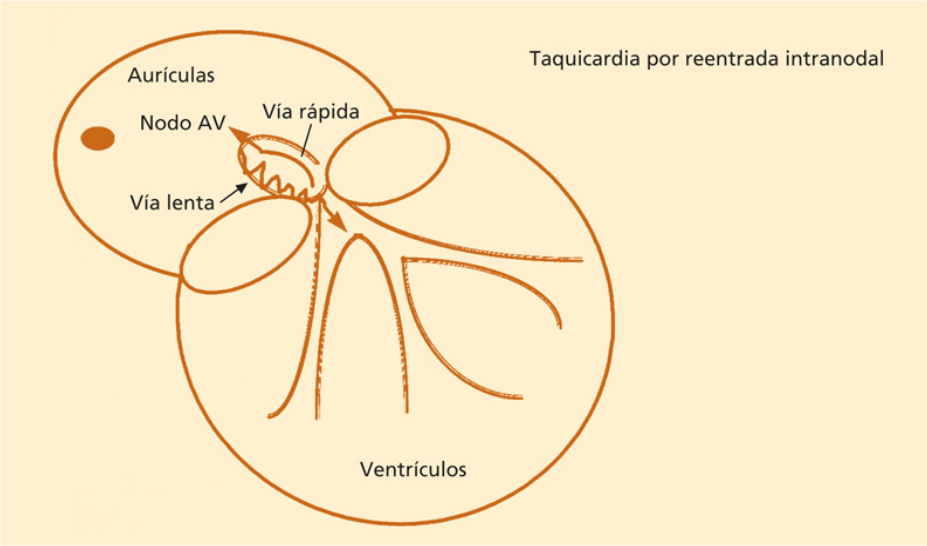


FIGURA 51-20 Esquema del circuito de la taquicardia intranodal. El nodo auriculoventricular (AV) se halla disociado en dos vías funcionales. La vía rápida tiene una conducción rápida y un período refractario más largo que la vía lenta. La presencia de extrasístole auricular se bloquea en la vía rápida y conduce en dirección retrógrada por la vía rápida para iniciar la taquicardia.

Cuadro clínico. Además de por palpitaciones, dolor torácico, ansiedad o síncope, la taquicardia intranodal se caracteriza por la sensación de palpitación en el cuello debida a que la contracción auricular tiene lugar simultáneamente a la ventricular, para crear un reflujo en el pulso yugular que produce las ondas «a» visibles en el pulso yugular (signo de la rana). En ocasiones, la taquicardia nodal se produce en el mismo circuito pero en sentido inverso, para dar lugar a la taquicardia nodal no común. En esta situación, el ECG muestra una onda P retrógrada, negativa en derivaciones inferiores, situada antes del QRS con P-R más corto que el R-P.

Tratamiento. El tratamiento de elección en la taquicardia intranodal es la ablación con radiofrecuencia si la taquicardia se presenta de manera recurrente. La efectividad del procedimiento es superior al 95% y el riesgo de complicación del procedimiento es muy bajo. La principal complicación reportada es el desarrollo de bloqueo AV, que se puede presentar en un 1% de los casos.

Taquicardia por reentrada AV

La taquicardia más frecuente en pacientes con vías anómalas es la que utiliza el sistema AV de conducción como brazo anterógrado de la taquicardia y la vía accesoria, como brazo retrógrado, para dar lugar a la llamada *taquicardia ortodrómica* (v. fig. 51-2), caracterizada en el ECG por una taquicardia con QRS estrecho (o ancho si existe bloqueo de rama funcional) en la que a menudo se identifica una onda P retrógrada situada unos 120 ms tras el inicio del QRS (fig. 51-21). En un 5% de los casos, especialmente si existe más de una vía accesoria, se presenta la llamada *taquicardia antidrómica*, que utiliza una vía accesoria como brazo anterógrado del circuito y otra vía accesoria o el sistema específico de conducción como brazo retrógrado. Las taquicardias mediadas por vías accesorias son típicamente de presentación paroxística

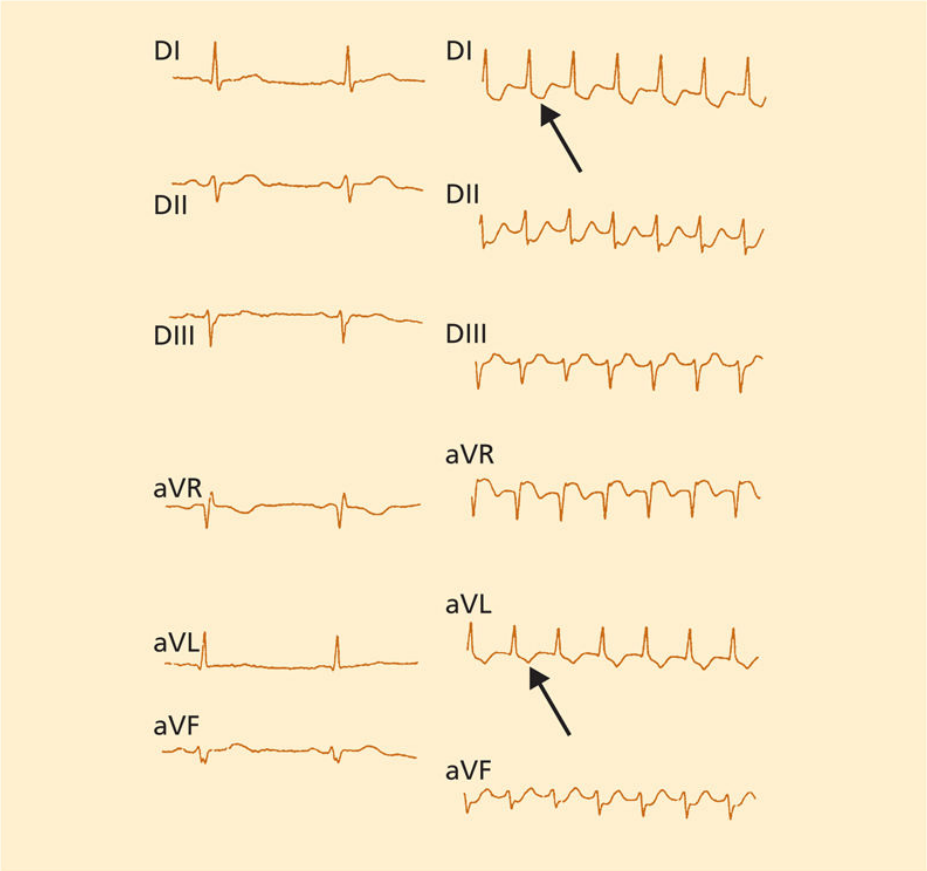


FIGURA 51-21 *A la izquierda* se muestra el ECG durante ritmo sinusal. *A la derecha* se observa una taquicardia supraventricular en el mismo paciente. Las *flechas* muestran una onda P retrógrada que se inscribe sobre la onda T y que permite establecer el diagnóstico de taquicardia reentrante por una vía accesoria oculta.

Existen vías accesorias con conducción lenta y decremental (es decir, que presentan unas características de conducción parecidas al nodo AV). Las vías accesorias ocultas con conducción lenta dan lugar a taquicardia incesante lenta, que se halla presente durante la mayor parte del tiempo y que a menudo se diagnostica cuando aparece *taquicardiomiopatía.* En su mayoría se sitúan en la zona posteroseptal de la aurícula derecha y provocan un patrón electrocardiográfico típico (fig. 51-22).

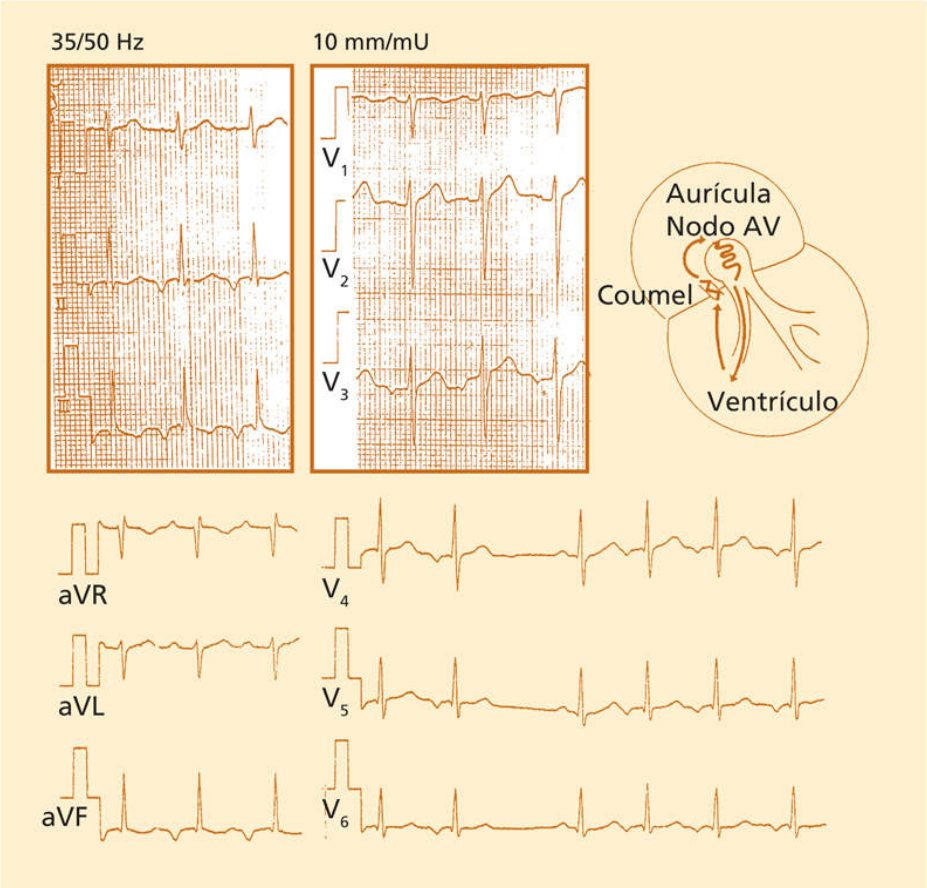


FIGURA 51-22 Taquicardia por reentrada a través de una vía accesoria de conducción lenta (taquicardia paroxística supraventricular de Coumel). Obsérvese una onda P retrógrada negativa en derivaciones inferiores, situada al final de la onda T. El esquema muestra el circuito de reentrada en estas taquicardias. En la *parte inferior derecha* de la figura se observa la interrupción espontánea de la taquicardia durante un latido y la reanudación inmediata de la taquicardia. AV: auriculoventricular.

Otro tipo de vía accesoria especial es el constituido por las vías accesorias nodofasciculares y auriculofasciculares. Se trata de vías anómalas con conducción decremental que conectan el nodo AV o la aurícula derecha con la rama derecha, para dar lugar a taquicardia antidrómica con morfología de bloqueo de rama izquierda típico.

Tratamiento de las taquicardias supraventriculares

Tratamiento agudo

Como en más del 90% de los casos de taquicardia paroxística el nodo AV forma parte del circuito de reentrada, el tratamiento agudo se dirige a conseguir el bloqueo de la onda reentrante en el nodo AV, lo que provoca la interrupción inmediata de la taquicardia. Si no estuviera implicado el nodo AV (p. ej., en taquicardias auriculares), el bloqueo transitorio del estímulo a nivel nodal permitirá establecer el diagnóstico electrocardiográfico, ya que facilitará la visualización de las ondas P previamente no visibles y demostrará la existencia de disociación AV. El tratamiento de estas taquicardias se inicia siempre con maniobras vagales, entre las cuales la más utilizada es el masaje del seno carotídeo. Siempre que sea posible, el masaje del seno carotídeo debe realizarse bajo control electrocardiográfico porque puede ayudar a establecer el diagnóstico. En ocasiones es útil practicar la maniobra de Valsalva juntamente con el masaje del seno carotídeo.

El fármaco de elección para yugular las crisis de taquicardia es la adenosina, que provoca un bloqueo transitorio en la conducción AV. Se administra en forma de bolo de 3 a 12 mg i.v. en dosis progresivas cada 2-3 min hasta obtener el cese de la taquicardia o alcanzar la dosis máxima. La terminación de la taquicardia se asocia a una pausa sinusal prolongada o a bloqueo AV transitorio de segundos de duración. El segundo fármaco a utilizar es el verapamilo en bolo de 5 a 10 mg. Su efecto es más prolongado que el de la adenosina. Debido a su cronotropismo e inotropismo negativo se debe usar con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, disfunción sinusal o en los tratados crónicamente con β-bloqueantes. Por otro lado, su utilización está contraindicada en pacientes con taquicardia ventricular puesto que frecuentemente conduce a un deterioro hemodinámico que puede provocar parada cardiorrespiratoria. La necesidad de utilizar otros fármacos es excepcional y se aplica en taquicardias auriculares o taquicardias mediadas por vías accesorias. En estos casos se puede administrar flecainida, procainamida o amiodarona i.v. La cardioversión eléctrica debe reservarse para los casos en que exista compromiso hemodinámico que aconseje la terminación inmediata de la arritmia.

Tratamiento crónico

Actualmente la ablación de la taquicardia mediante radiofrecuencia se considera el tratamiento de elección en la mayoría de los casos. En algunos enfermos con crisis muy esporádicas y bien toleradas se puede plantear una conducta expectante.

Taquicardia automática de la unión auriculoventricular

Se trata de una arritmia producida por automatismo o actividad desencadenada en el nodo AV. Se puede observar en la intoxicación digitálica, por un exceso de catecolaminas endógeno o exógeno o, típicamente, en niños tras cirugía cardíaca. La taquicardia es incesante y no se suprime con estimulación ni cardioversión. Se diagnostica por la presencia de un QRS estrecho de morfología normal sin relación con las ondas P.

El tratamiento está dirigido al control de la causa desencadenante. Cuando se observa en la intoxicación digitálica hay que suspender dicho fármaco. En ocasiones puede ser útil la administración de β-bloqueantes. En niños en el postoperatorio de cirugía cardíaca es una arritmia especialmente grave, dado que condiciona la aparición de insuficiencia cardíaca. En casos rebeldes al tratamiento se ha ensayado la hipotermia para controlar la arritmia.

Flúter auricular y macrorreentrada auricular

Se denominaba *flúter* o *aleteo auricular* a una arritmia auricular rápida (aproximadamente 300 latidos/min a nivel auricular), que sugería durante la visión directa de la aurícula, el aleteo rápido de las alas de mariposa y con un patrón electrocardiográfico concreto. Esta arritmia se denomina actualmente *flúter común.* Sin embargo, dentro de la denominación de *flúter* a menudo se engloban otras arritmias auriculares que comparten un mecanismo macrorreentrante auricular. Esta arritmia ocurre frecuentemente en pacientes con cardiopatía orgánica, hipertensión arterial o enfermedad pulmonar crónica o edad avanzada. A diferencia de la fibrilación auricular, consiste en una actividad auricular rítmica, estable y continua debida a una

macrorreentrada auricular, que aparece generalmente por la existencia de dilatación y fibrosis auricular.

Flúter común o ístmico

Concepto

El flúter común, que muestra el patrón electrocardiográfico típico, se define electrofisiológicamente como una macrorreentrada en la aurícula derecha en la que la onda de reentrada gira alrededor de la válvula tricúspide. En la mayoría de los casos el giro se produce en sentido antihorario, de manera que la pared lateral se activa de manera craneocaudal para alcanzar la región del istmo cavotricuspídeo entre la entrada de la vena cava y el anillo tricuspídeo y propagarse posteriormente de manera caudocraneal en el *septum* hasta alcanzar el techo de la aurícula derecha (fig. 51-23). Existe también el flúter común horario, en el que la dirección del frente de activación es la contraria a la descrita. El flúter común es una arritmia menos frecuente que la fibrilación auricular, pero plantea problemas en el tratamiento por su carácter recurrente y por la dificultad de controlar la frecuencia ventricular.

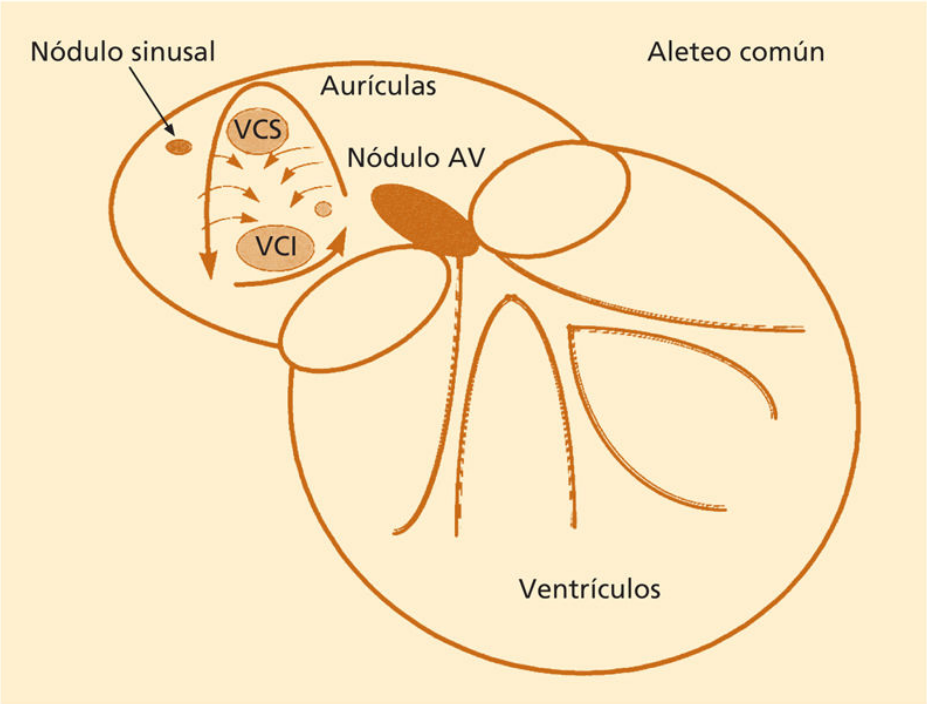


FIGURA 51-23 Esquema del circuito de reentrada en el flúter común. El estímulo circula en sentido inverso a las agujas del reloj, en sentido caudocraneal en el *septum* interauricular y en sentido craneocaudal en la cara lateral. El estímulo circula alrededor de la desembocadura de la vena cava inferior (VCI) a través del istmo cavotricuspídeo. AV: auriculoventricular; VCS: vena cava superior.

Diagnóstico electrocardiográfico

El flúter común antihorario presenta un patrón electrocardiográfico de una taquicardia auricular regular a una frecuencia aproximada de 300 latidos auriculares por minuto; con una onda monomórfica, que se manifiesta en las derivaciones inferiores (DII, DIII y aVF) por una deflexión negativa rápida, seguida de un ascenso positivo rápido y a continuación una meseta lentamente descendente hasta llegar nuevamente a la deflexión negativa. Este patrón da lugar a la morfología llamada *en dientes de sierra* (fig. 51-24). Frecuentemente, el nodo AV filtra 1 de cada 2 impulsos auriculares y los ventrículos laten a 150 latidos/min. Con maniobras vagales o fármacos que enlentecen la conducción AV se consigue aumentar el grado de bloqueo y aparecen ritmos ventriculares a 100, 75, 60 latidos/min, etc. Si por medio de algún antiarrítmico, como flecainida o propafenona, se enlentece la frecuencia auricular del flúter hasta menos de 250 latidos/min, se puede

presentar un aumento súbito de la frecuencia debido a una conducción 1:1 a los ventrículos, lo cual desemboca a veces en un colapso hemodinámico y fibrilación ventricular.

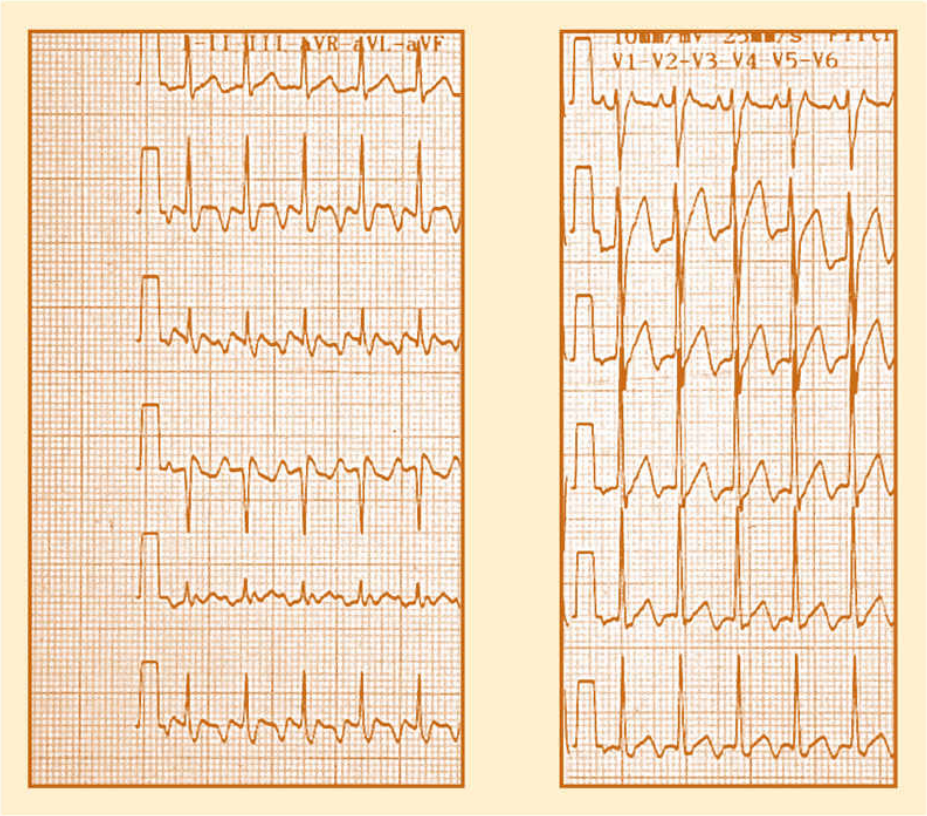


FIGURA 51-24 ECG de 12 derivaciones en un flúter común. Obsérvese el patrón en dientes de sierra en las derivaciones inferiores.

Etiología

El flúter puede aparecer en individuos sanos sin cardiopatía aparente, a menudo practicantes de deportes de resistencia. Sin embargo, más frecuentemente se asocia a hipertensión arterial, edad avanzada, enfermedad pulmonar crónica, cardiopatía coronaria, reumática o miocardiopatías. En ocasiones existe un factor precipitante como pericarditis o hipertiroidismo.

Cuadro clínico

A veces puede no causar síntomas durante largos períodos de tiempo. Más frecuentemente se manifiesta como crisis de palpitaciones rápidas y regulares. Otras veces su primera manifestación puede ser una embolia arterial o insuficiencia cardíaca por el desarrollo de *taquicardiomiopatía* secundaria a la taquicardia crónica incesante.

Tratamiento

Se procederá a reversión a ritmo sinusal. La reversión espontánea del flúter es poco frecuente. Los métodos para revertir la arritmia son la cardioversión eléctrica sincronizada y la sobreestimulación eléctrica mediante un electrocatéter situado en la aurícula derecha. La conversión farmacológica es poco eficaz. A pesar de que el riesgo embolígeno es menor que en la fibrilación auricular, se recomienda seguir la pauta de anticoagulación propuesta para la fibrilación auricular.

Prevención de recurrencias

En pacientes con un solo episodio sin cardiopatía puede ser recomendable observar la frecuencia de repetición de las crisis antes de iniciar la administración de antiarrítmicos de forma crónica. Los tratamientos farmacológicos preventivos son los mismos que los utilizados en la fibrilación auricular e incluyen flecainida y propafenona en ausencia de cardiopatía estructural, siempre asociadas a un fármaco que aumente la refractariedad del nodo AV como β-bloqueantes, diltiazem o verapamilo. También se puede utilizar sotalol o amiodarona cuando exista cardiopatía.

Ablación del circuito del flúter

El tratamiento de elección es la interrupción del circuito de reentrada mediante la ablación con radiofrecuencia del istmo cavotricuspídeo.

Tratamiento anticoagulante

Las guías terapéuticas sugieren aplicar la misma pauta recomendada en la fibrilación auricular en caso de flúter tanto crónico como paroxístico.

Flúter atípico o macrorreentrada auricular

Por analogía electrocardiográfica (ondas regulares a una frecuencia entre 250 y 300 latidos/min), cualquier otra taquicardia macrorreentrante auricular se denomina frecuentemente *flúter atípico.* La morfología de las ondas P es variable, según la localización del circuito de reentrada. Aparece frecuentemente en aurículas dilatadas y fibróticas y su control farmacológico es difícil. Se puede intentar un tratamiento ablativo, mediante sistemas de mapeo auricular tridimensional, dada la dificultad para localizar el circuito de reentrada. En pacientes ancianos o con aurículas muy dilatadas y con mal control de la frecuencia cardíaca, una opción de tratamiento es la ablación del nodo auriculoventricular, previa colocación de marcapasos. Con el advenimiento de la ablación de fibrilación auricular, ha aumentado la frecuencia de flúter atípico de la aurícula izquierda, secundario a la ablación. Las líneas de ablación de la fibrilación auricular presentan discontinuidades que pueden crear un nuevo circuito reentrante de un 5% a 10% de los pacientes. El tratamiento es la ablación del circuito.

Taquicardia auricular incisional

En pacientes intervenidos por cardiopatías congénitas se pueden presentar las llamadas *taquicardias incisionales.* Se trata de taquicardias auriculares por una macrorreentrada alrededor de una cicatriz de atriotomía o de un parche para la corrección de alguna anomalía. El tratamiento con ablación es complejo, pero las nuevas técnicas de mapeo con reconstrucción tridimensional de las cavidades cardíacas permiten un tratamiento eficaz en muchos casos.

Fibrilación auricular

Concepto

La fibrilación auricular es la arritmia sostenida más frecuente. Consiste en la desorganización total de la actividad eléctrica de la aurícula y ausencia de contracción auricular. El mecanismo fisiopatológico consiste en la coexistencia de múltiples frentes de onda eléctricos que cambian constantemente de dirección y dan como resultado una activación auricular caótica. El nodo auriculoventricular actúa como filtro de la actividad eléctrica proveniente de la aurícula y deja pasar sólo parte de los impulsos

eléctricos hacia los ventrículos. Por ello, la actividad ventricular es irregular y varía en función de la refractariedad del nodo auriculoventricular.

Diagnóstico electrocardiográfico

La activación rápida e irregular de las aurículas se traduce en el ECG convencional en la ausencia de ondas P y en la sustitución de estas por una actividad desorganizada que modifica la línea de base (fig. 51-25). En algunas ocasiones, el voltaje de las llamadas *ondas f de fibrilación* es mayor y en algunas derivaciones estas adquieren una cierta regularidad que puede llegar a simular un flúter (v. fig. 51-25 B). Además, destaca en el ECG la irregularidad del ritmo ventricular. En pacientes que no han recibido tratamiento, la frecuencia ventricular acostumbra a oscilar entre 100 y 160 latidos/min. En enfermos tratados o en los que presentan bloqueo AV de diverso grado, la respuesta ventricular es más lenta y puede llegar al bloqueo completo con ritmo de escape que se diagnostica por un ritmo regular y lento con QRS ancho.

FIGURA 51-25 **A.** Fibrilación auricular rápida. Obsérvese la irregularidad de los ciclos (intervalos RR) característica de esta arritmia. **B.** Fibrilación auricular en el tratamiento con digital. Se pueden observar claramente las ondas «f» *(flecha)*.

Etiología

La principal causa de fibrilación auricular es el envejecimiento. En personas de edad media se asocia a hipertensión y a la práctica de deportes de resistencia. Además, se asocia con cualquier tipo de cardiopatía, como la cardiopatía reumática, isquémica, hipertensiva, la miocardiopatía

hipertrófica y la insuficiencia cardíaca. La fibrilación auricular se asocia también al *cor pulmonale*. También se presenta en hipertiroidismo e hipotiroidismo. Por otro lado, puede ser parte del llamado *síndrome bradicardia-taquicardia* generalmente en ancianos, en el que taquiarritmias auriculares se asocian con disfunción sinusal y bradicardia extrema.

Clasificación

Según el consenso de las sociedades de cardiología europeas y norteamericanas, la fibrilación auricular debe clasificarse desde un punto de vista clínico en:

- *Primer episodio de fibrilación auricular.* Esta categoría pone de manifiesto que el paciente es visto por primera vez en fibrilación y, por tanto, es difícil de establecer si presentará nuevos episodios y su riesgo de recurrencia.
- *Fibrilación auricular paroxística.* Autolimitada, en la mayoría de los casos en 48 h. Algunos episodios pueden durar hasta 7 días.
- *Fibrilación auricular persistente.* Se mantiene durante más de 7 días, incluidos los episodios que se terminan por cardioversión farmacológica o eléctrica después de 7 o más días.
- *Fibrilación auricular persistente de larga duración.* Pacientes con FA continua durante más de 1 año.
- *Fibrilación auricular permanente.* El paciente (y el médico) asume la fibrilación. Por lo tanto, por definición no se adoptan intervenciones para el control del ritmo cardíaco en estos pacientes. En caso de aplicarse medidas para el control del ritmo, la arritmia se reclasificaría como *fibrilación auricular persistente de larga duración*.

Cuadro clínico

A pesar de que en ocasiones la fibrilación auricular puede ser asintomática durante largos períodos de tiempo, las repercusiones clínicas son múltiples: a) la frecuencia ventricular excesiva puede precipitar insuficiencia cardíaca o angina de pecho; b) la pérdida de la contracción auricular facilita la formación de trombos auriculares que provocan fenómenos embólicos; c) la

pausa sinusal en el momento de cesar la crisis de fibrilación puede condicionar la aparición de síncope; d) la pérdida de la contribución auricular a la contracción cardíaca puede empeorar la insuficiencia cardíaca o causar fatiga y disnea; e) la persistencia de un ritmo ventricular rápido puede provocar el desarrollo de *taquicardiomiopatía* secundaria a la taquicardia, y f) las crisis de palpitaciones repetidas pueden crear una ansiedad y una molestia insoportable para el paciente.

La exploración física permite en general establecer el diagnóstico, ya que el pulso arterial es completamente irregular y rápido, excepto cuando el paciente ha recibido tratamiento. El primer ruido cardíaco varía de intensidad constantemente y en el pulso yugular se comprueba la ausencia de ondas *a*.

Tratamiento

En el tratamiento de la fibrilación auricular hay que considerar tres aspectos: reversión a ritmo sinusal, prevención de las recurrencias y prevención de las complicaciones.

Reversión a ritmo sinusal

Para el restablecimiento del ritmo sinusal se puede realizar la cardioversión eléctrica o farmacológica. Si existen causas precipitantes como tirotoxicosis, fiebre, neumonía, embolia pulmonar o pericarditis, el tratamiento debe dirigirse a tratar el factor desencadenante.

Una vez descartadas estas causas precipitantes se deben valorar en primer lugar las consecuencias hemodinámicas del episodio. Los pacientes en los que la fibrilación provoca un trastorno hemodinámico grave (miocardiopatía hipertrófica, síndrome de Wolff-Parkinson-White, postoperatorio de cirugía cardíaca, infarto de miocardio) deben recibir un tratamiento que restablezca lo antes posible la estabilidad hemodinámica. El método más rápido es la cardioversión eléctrica sincronizada. Sin embargo, en ocasiones se produce una recaída inmediata tras la cardioversión. En este caso es recomendable iniciar tratamiento con amiodarona i.v. Si la situación clínica lo permite, es preferible el control farmacológico de la frecuencia ventricular, para evaluar a continuación la necesidad de cardioversión.

Antigüedad del episodio

Se considera de inicio reciente la que tiene una duración inferior a 48 h. En este caso, la posibilidad de embolización tras la cardioversión es baja y no se necesita terapia anticoagulante prolongada antes de la cardioversión. Por otro lado, la posibilidad de la reversión espontánea a ritmo sinusal es muy alta (aproximadamente del 70% en las primeras 24 h). Por el contrario, cuando el episodio tenga más de 48 h de duración se deberá instaurar el tratamiento anticoagulante durante 3 semanas antes de la cardioversión y 4 semanas después. Una pauta alternativa puede ser la práctica de una ecocardiografía transesofágica previa a la cardioversión. Sin embargo, ello no elimina la necesidad de anticoagulantes tras la cardioversión.

Control de la frecuencia cardíaca

En pacientes con insuficiencia cardíaca o función ventricular disminuida se puede conseguir mediante digitalización i.v. En pacientes con buena función ventricular la primera opción será el uso de fármacos β-bloqueantes o antagonistas del calcio (verapamilo o diltiazem).

Si la fibrilación auricular es de menos de 48 h, es aconsejable la cardioversión eléctrica tras unas horas de observación. En caso de una fibrilación de más de 48 h y menos de 1 año, se inicia la terapia anticoagulante y el tratamiento antiarrítmico vía oral que deberá mantenerse crónicamente (tabla 51-1). A la vez, se cita al paciente a las 3 semanas para realizar la cardioversión de manera programada y ambulatoria. La tasa de restablecimiento del ritmo sinusal mediante la cardioversión es superior al 90%.

Tabla 51-1

Clasificación, vida media, dosis y efectos colaterales de los principales fármacos antiarrítmicos

Fármaco	Clase	Vida media	Dosis	Efectos colaterales
Quinidina	IA	5-9 h	0,6-1 g/día p.o.	Gastrointestinales, *torsade de pointes*
Procainamida	IA	3-5 h	100 mg/min i.v., máx. 1 g Mantenimiento 2-4 mg/min	Fiebre, anticuerpos antinucleares +, leucopenia, arritmias
Lidocaína	IB	2 h	1 mg/kg i.v. repetir en 5 min Mantenimiento 2-4 mg/min	Obnubilación, convulsiones, paro respiratorio
Mexiletina	IB	10 h	200-300 mg 8 h/p.o.	Temblor, nistagmo
Propafenona	IC	5-8 h	150-300 mg 8 h/p.o. 1-2 mg/kg i.v.	Arritmias
Flecainida	IC	20 h	100-200 mg/12 h p.o. 2 mg/kg i.v.	Insuficiencia cardíaca, arritmias
Propranolol	II	4-6 h	0,1-0,2 mg/kg i.v.	Broncoespasmo, bradicardia, hipotensión
			80-480 mg/día p.o.	
Amiodarona	III	15-105 días	200-600 mg/día p.o. 5-10 mg/kg i.v.	Neumonitis, bradicardia, sensibilidad cutánea, hipo-/hipertiroidismo
Sotalol	III	10-15 h	160-640 mg/día p.o.	Bradicardia, insuficiencia cardíaca
Verapamilo	IV	3-8 h	5-10 mg/i.v. en 1 min 80-120 mg/8 h p.o.	Hipotensión, estreñimiento

Una vez restablecido el ritmo sinusal, el objetivo debe ser su mantenimiento a largo plazo. En pacientes que han presentado un solo episodio o que presentan episodios muy ocasionales es preferible no iniciar ningún tratamiento antiarrítmico. Los fármacos más utilizados son los de clase IC, como propafenona (450-900 mg/día) y flecainida (200-400 mg/día), siempre que no exista cardiopatía estructural. Por otro lado, dichos fármacos deben asociarse a otros que aumenten la refractariedad del nodo AV, tales como β-bloqueantes o antagonistas del calcio, al objeto de evitar,

en caso de flúter, una conducción 1:1 a los ventrículos. También se puede utilizar dronedarona que, además de mantener el ritmo sinusal, controla la frecuencia en caso de recaída. En pacientes con hipertrofia aguda, disfunción ventricular o insuficiencia cardíaca el fármaco de elección es la amiodarona en dosis de 200 mg/día. También se puede utilizar sotalol (160-320 mg/día) si no existe contraindicación a los β-bloqueantes. La probabilidad de recurrencia al año se sitúa alrededor del 50%. Dada la limitada eficacia del tratamiento farmacológico, hoy día se aconseja la práctica de ablación con radiofrecuencia en los pacientes refractarios. La técnica consiste en el aislamiento eléctrico de las venas pulmonares en la aurícula izquierda, acompañada a menudo de la realización de líneas de ablación en el techo de la aurícula izquierda y el istmo entre la válvula mitral y la vena pulmonar inferior. Dicha técnica tiene buenos resultados en pacientes con fibrilación auricular paroxística o persistente. Sin embargo, tiene resultados más pobres en fibrilación permanente de larga evolución (más de 1 año). Cuando no se logra el mantenimiento del ritmo sinusal, ni un buen control de la frecuencia cardíaca, se puede optar por el implante de un marcapasos y la interrupción de la conducción AV mediante ablación con radiofrecuencia.

Prevención de las complicaciones

En primer lugar, se debe considerar la necesidad de iniciar un tratamiento anticoagulante tanto en pacientes con fibrilación auricular crónica como paroxística. En cualquier paciente con cardiopatía reumática o en presencia de factores de riesgo embólico, como en todos los pacientes con antecedentes cardioembólicos, se debe iniciar tratamiento anticoagulante. Existen diversas clasificaciones de factores de riesgo; la más utilizada es la clasificación de CHA2DS2-VASc, promovida por las guías de la *European Society of Cardiology*. Los factores de riesgo son: a) edad superior a 65 años (1 punto) o superior a 75 años (2 puntos); b) diabetes mellitus (1 punto); c) hipertensión arterial (1 punto); d) insuficiencia cardíaca (1 punto); e) embolia previa (2 puntos); f) sexo femenino (1 punto), y g) enfermedad vascular periférica (1 punto).

Los varones con 0 puntos o las mujeres con 1 punto no requieren anticoagulación. En caso de ser varón se recomienda iniciar la

anticoagulación a partir de 2 o más puntos, y hay que considerarla e individualizarla si tienen 1 punto. En caso de ser mujer está recomendado iniciar la anticoagulación a partir de 3 o más puntos, y hay que considerarla con 2 puntos.

En pacientes con fibrilación auricular permanente en los que no se considera adecuado intentar la reversión a ritmo sinusal deberá establecerse un tratamiento que permita un control adecuado de la frecuencia cardíaca. De acuerdo con la pauta comentada en el tratamiento de fase aguda, en casos con insuficiencia cardíaca la digoxina es el fármaco más apropiado. Sin embargo, la digoxina ejerce un buen control de la frecuencia cardíaca en reposo pero no durante el ejercicio, por lo que en ausencia de insuficiencia cardíaca es preferible la utilización de β-bloqueantes o de antagonistas del calcio.

Taquiarritmias ventriculares

Extrasistolia ventricular

Concepto

Se denomina *extrasistolia ventricular* a la presencia de un latido cardíaco prematuro con respecto al latido normal y que se origina por debajo del haz de His. El mecanismo habitual por el cual se origina este latido es una microrreentrada en el tejido miocárdico, aunque a veces se han implicado fenómenos de automatismo anormal.

Cuadro clínico

La extrasistolia ventricular se puede presentar de forma aislada, en formas repetitivas (dobletes) o de manera regular intercalada entre varios latidos sinusales (bigeminismo, trigeminismo, etc.) (fig. 51-26). Habitualmente, el paciente refiere una sensación de latido vigoroso o «vacío» en el epigastrio que se corresponde con la contracción que sigue al latido prematuro. En caso de formas repetitivas muy frecuentes, el paciente puede referir sensación de mareo o presíncope.

FIGURA 51-26 Bigeminismo ventricular. Obsérvese la presencia de un latido ventricular después de cada latido sinusal.

Diagnóstico electrocardiográfico

Se reconoce que un latido prematuro es de origen ventricular cuando el complejo QRS es ancho (igual o mayor que 120 ms) y no se precede de una onda P de despolarización auricular. La activación a partir de un lugar del ventrículo, distinto del tejido normal de conducción, hace que la

despolarización tenga lugar de forma anómala, más lenta, y por ello el complejo QRS se ensancha.

Exploraciones complementarias

En un paciente con extrasístoles ventriculares es importante descartar la presencia de cardiopatía estructural mediante exploraciones incruentas como el ecocardiograma. Asimismo, la realización de una prueba de esfuerzo puede ser útil para valorar la respuesta de las mismas. En general, en pacientes sin cardiopatía las extrasístoles tienden a desaparecer durante el ejercicio, mientras que suelen agravarse en aquellos con cardiopatía de base.

Pronóstico

Tal como se ha comentado, en pacientes sin cardiopatía estructural, la presencia de extrasístoles ventriculares no tiene implicaciones pronósticas. En los afectados por cardiopatía, su presencia tiende a indicar la gravedad de la misma y, por ello, es necesario incluir esta información en la estratificación del riesgo para cada paciente.

Tratamiento

En pacientes sin cardiopatía está indicado el tratamiento antiarrítmico para eliminar la extrasistolia únicamente en caso de que el paciente presente síntomas. La medicación indicada son los β-bloqueantes. En pacientes con cardiopatía estructural, además de los β-bloqueantes se puede emplear la amiodarona si persisten los síntomas. La ablación con radiofrecuencia es el tratamiento definitivo. Se reserva para los casos sintomáticos con o sin cardiopatía estructural y para aquellos que aun estando asintomáticos tienen disfunción ventricular (ya sea disfunción ventricular inducida por la propia extrasistolia o cardiopatía estructural empeorada por la extrasistolia).

Ritmo idioventricular acelerado

Concepto

Se denomina *ritmo idioventricular acelerado* (RIVA) a la presencia de un ritmo cardíaco entre 60 y 100 latidos/min cuyo origen se sitúa por debajo del haz de His.

Etiología

El RIVA se origina por la presencia de un automatismo anormal en el ventrículo con una frecuencia de descarga superior a la del nódulo sinusal. En estas circunstancias, el RIVA compite con el nódulo sinusal para el control del ritmo de los ventrículos. Puede ocurrir en la fase aguda del infarto de miocardio y en coincidencia con la reperfusión de la arteria ocluida (arritmias de reperfusión), por lo que tendría un valor pronóstico favorable en la evolución del infarto. Puede ocurrir también en pacientes sin enfermedad de base y con predominio vagal (deportistas), en cuyo caso no tiene significación pronóstica adversa.

Diagnóstico electrocardiográfico

El RIVA se reconoce en el ECG por la presencia de varios latidos sucesivos de origen ventricular (con el complejo QRS ancho y no precedidos de ondas P), a una frecuencia entre 60 y 100 por minuto (fig. 51-27). Al acelerarse la frecuencia sinusal, ya sea espontáneamente o mediante el ejercicio físico o la administración de atropina, reaparece el ritmo sinusal y este vuelve a dominar el ritmo cardíaco. No requiere tratamiento específico.

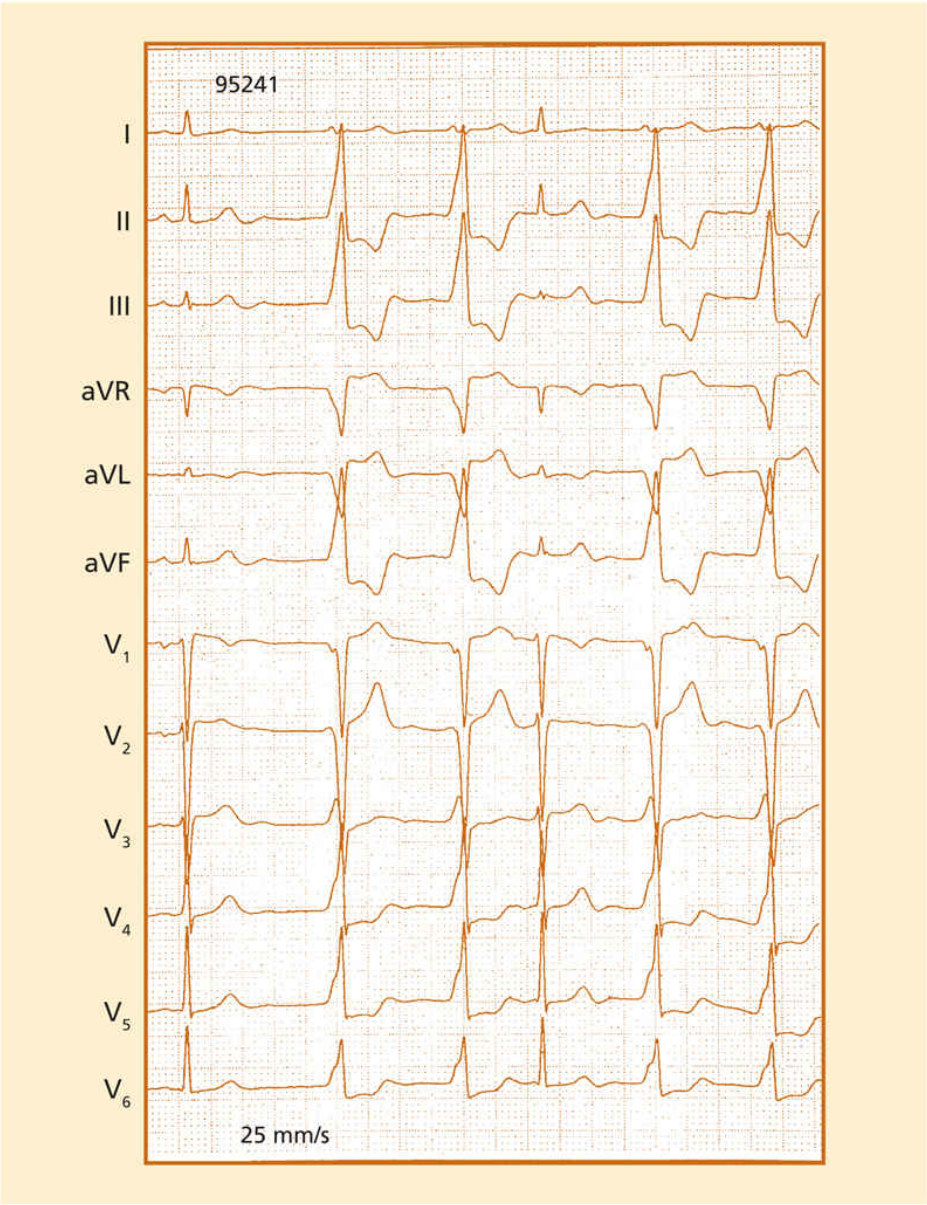


FIGURA 51-27 Ritmo idioventricular acelerado. Los latidos ventriculares tienen una frecuencia de 80/min y compiten con el ritmo sinusal de base.

Taquicardia ventricular

Concepto

Se denomina *taquicardia ventricular* a la presencia de un ritmo cardíaco a una frecuencia superior a 100 latidos/min y cuyo origen se sitúa por debajo del haz de His.

Clasificación

Las taquicardias ventriculares se clasifican según la duración, la morfología del ECG y la etiología. La *taquicardia ventricular no sostenida* es la que tiene tres o más latidos consecutivos de taquicardia ventricular y una duración inferior a 30 s. Se llama *taquicardia ventricular sostenida* a la que persiste durante más de 30 s o que requiere cardioversión urgente por mala tolerancia hemodinámica. Si los latidos ventriculares consecutivos tienen un complejo QRS de idéntica morfología, se habla de *taquicardia ventricular monomórfica*, mientras que si la morfología de los sucesivos complejos QRS varía continuamente, se usa el término *taquicardia ventricular polimórfica.*

Etiología

La principal etiología de la taquicardia ventricular es la cardiopatía isquémica; sin embargo, puede ocurrir como complicación en prácticamente todas las afecciones cardíacas, entre ellas la miocardiopatía dilatada e hipertrófica, las valvulopatías, las cardiopatías congénitas, la displasia arritmogénica del ventrículo derecho, las enfermedades sistémicas con afección cardíaca (sarcoidosis, amiloidosis), la enfermedad de Chagas, los tumores cardíacos y algunas formas de distrofia miotónica. La taquicardia ventricular puede ocurrir igualmente como complicación de un tratamiento antiarrítmico (proarritmia), en enfermedades hereditarias como el síndrome del QT largo, síndrome del QT corto, taquicardia ventricular familiar catecolaminérgica o el síndrome de Brugada, en el postoperatorio cardíaco y en casos de intoxicación digitálica. Finalmente, existe un grupo de taquicardias ventriculares que aparecen en pacientes sin cardiopatía estructural demostrable denominadas *idiopáticas.*

Las taquicardias ventriculares aparecen fundamentalmente por la presencia de un mecanismo de reentrada (cardiopatía isquémica, displasia arritmogénica del ventrículo derecho, miocardiopatías, enfermedades sistémicas); sin embargo, también se han implicado otros mecanismos como el automatismo anormal (taquicardia ventricular idiopática del tracto de salida del ventrículo derecho) o los pospotenciales (intoxicación digitálica).

Cuadro clínico

La presentación clínica de la taquicardia ventricular es muy variable y depende del tipo de taquicardia, de su frecuencia y del estado del miocardio ventricular. Así, en pacientes sin cardiopatía estructural y con taquicardia ventricular monomórfica, la arritmia se presenta en forma de palpitaciones regulares, mientras que en una taquicardia ventricular rápida en un paciente con antecedentes de infarto de miocardio grave la primera manifestación clínica puede ser la muerte súbita. Dado que las manifestaciones y el pronóstico dependen en gran medida de la enfermedad subyacente, se analizarán las mismas en cada apartado.

Taquicardia ventricular monomórfica en la cardiopatía isquémica

Concepto

La cardiopatía isquémica es la etiología principal de las taquicardias ventriculares. La taquicardia ventricular monomórfica aparece fundamentalmente como complicación en la fase crónica del infarto y excepcionalmente en la fase aguda, en donde la arritmia tiende a ser polimórfica. El mecanismo en la fase crónica es por reentrada en la zona limítrofe del infarto, donde coexisten células normales y células infartadas, para crear así el sustrato para la formación de circuitos eléctricos.

Cuadro clínico

En pacientes con taquicardia ventricular monomórfica las manifestaciones clínicas tienen relación con la duración y la frecuencia de la arritmia y con el grado de afección del miocardio. Así, la presencia de una taquicardia ventricular monomórfica no sostenida puede ser totalmente asintomática o producir un episodio sincopal del cual el paciente se recupera al cesar la arritmia. En cambio, la presencia de una taquicardia ventricular monomórfica sostenida puede desencadenar insuficiencia cardíaca, angina hemodinámica, un cuadro sincopal o incluso una parada cardiocirculatoria. En ocasiones, un episodio relativamente bien tolerado de taquicardia ventricular puede evolucionar hacia una parada cardiocirculatoria al persistir la arritmia y desencadenar una fibrilación ventricular. Los pacientes raramente refieren palpitaciones, posiblemente debido al mal

estado del miocardio que impide la contracción vigorosa de los ventrículos necesaria para que la palpitación sea percibida por el enfermo. Por otro lado, muchas taquicardias ventriculares monomórficas sostenidas cursan sin alteración hemodinámica grave.

Diagnóstico electrocardiográfico

El diagnóstico electrocardiográfico de taquicardia ventricular monomórfica se basa en la presencia de tres o más latidos consecutivos idénticos en morfología, de origen ventricular, a una frecuencia superior a los 100 latidos/min. El origen ventricular de la arritmia implica la presencia de un complejo QRS ancho (igual o superior a 120 ms) y sin actividad auricular previa. Dado que el lugar de origen depende del territorio infartado, no existen morfologías exclusivas en este contexto. En general, la activación ectópica ventricular no atraviesa el nódulo AV y, por ello, las aurículas se activan todavía a partir del nódulo sinusal a una frecuencia inferior a la de la taquicardia, con existencia de la denominada *disociación AV,* un signo patognomónico de que la taquicardia es de origen ventricular. El diagnóstico de la disociación AV se establece si existen ondas P normales que siguen un ritmo independiente del de los complejos QRS, si se observan las denominadas *capturas* (un latido de origen sinusal encuentra al nódulo AV fuera del período refractario y puede activar o «capturar» los ventrículos durante la taquicardia) o si existen los denominados *complejos de fusión,* que representan la activación simultánea de los ventrículos a partir del foco ectópico y del nódulo AV por captura de este (fig. 51-28). En caso de taquicardia ventricular lenta, puede existir conducción del impulso desde el ventrículo hacia las aurículas a través del nódulo AV, de modo que una onda P retrógrada sigue al complejo QRS.

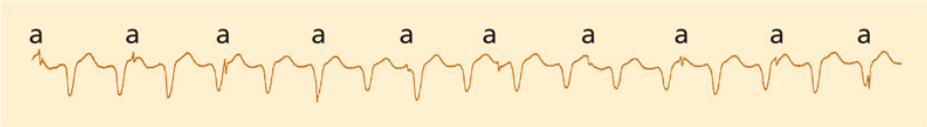


FIGURA 51-28 Derivación V_1 del electrocardiograma registrada simultáneamente con una derivación auricular en un paciente con taquicardia ventricular y disociación AV. Obsérvese la presencia de más complejos QRS que ondas auriculares (a).

Diagnóstico diferencial electrocardiográfico

Si bien todas las taquicardias ventriculares presentan un complejo QRS ancho, no todas las taquicardias con complejo QRS ancho son ventriculares. Existen ciertas circunstancias en las cuales una taquicardia supraventricular puede presentar un complejo QRS ancho: presencia de un bloqueo de rama asociado, ya sea orgánico o funcional, y presencia de una conducción antidrómica desde la aurícula al ventrículo a través de una vía accesoria. Existen criterios electrocardiográficos que permiten un abordaje diagnóstico práctico basado en unos criterios que se aplican de forma escalonada (tabla 51-2). Sin embargo, en pacientes con cardiopatía estructural o antecedentes de infarto de miocardio el diagnóstico más probable es siempre la taquicardia ventricular y hay que evitar la administración errónea de verapamilo al confundirla con una taquicardia supraventricular, ya que puede desencadenar hipotensión y *shock* cardiogénico.

Tabla 51-2

Diagnóstico diferencial electrocardiográfico de una taquicardia con complejo QRS ancho

Paso 1. ¿Hay ausencia de complejo RS en todas las derivaciones precordiales?	
Sí	No
Taquicardia ventricular	Paso siguiente
Paso 2. ¿Mide el complejo RS (inicio de la R a nadir de la S) más de 100 ms?	
Sí	No
Taquicardia ventricular	Paso siguiente
Paso 3. ¿Existe disociación auriculoventricular?	
Sí	No
Taquicardia ventricular	Paso siguiente
Paso 4. ¿Hay una morfología del complejo QRS sugestiva de taquicardia ventricular en V_1 y en V_6?	
Sí	No
Taquicardia ventricular	Taquicardia supraventricular y aberrancia

Exploraciones complementarias

En la evaluación de un paciente que ha padecido una taquicardia ventricular monomórfica en el contexto de cardiopatía isquémica es importante obtener información sobre el estado del miocardio (ecocardiograma) y de las arterias coronarias (coronariografía). A partir de estos datos podrá planificarse la estrategia terapéutica con la pretensión de tratar no sólo la arritmia en sí, sino la enfermedad isquémica.

Pronóstico

La presencia de una taquicardia ventricular monomórfica sostenida en la fase crónica de un infarto de miocardio es un signo de mal pronóstico. Sólo los pacientes con taquicardia ventricular monomórfica bien tolerada, con

función ventricular conservada, tienen un pronóstico más benigno. En ellos pueden ensayarse tratamientos farmacológicos o de ablación. En los demás casos habrá que considerar el implante de un desfibrilador automático como único método eficaz para la prevención de la muerte súbita.

Tratamiento

El tratamiento de las taquicardias ventriculares monomórficas se puede dividir en dos apartados. Por un lado, el tratamiento del episodio agudo de taquicardia y, por otro, el tratamiento a largo plazo. Para el tratamiento de la fase aguda la medida más efectiva es la realización de una cardioversión eléctrica externa, cuando existe compromiso hemodinámico. En caso de que la arritmia sea aceptablemente tolerada por el paciente se puede realizar tratamiento farmacológico intravenoso. Una buena opción es la administración de procainamida intravenosa a la dosis de 10 mg/kg de peso en bolo lento a 100 mg/min. La respuesta habitual es el enlentecimiento progresivo de la arritmia hasta su terminación. Hay que monitorizar la presión sanguínea por el riesgo de hipotensión y no sobrepasar en ningún caso la dosis máxima de 1 g. Si no fuera efectivo, es aconsejable realizar cardioversión eléctrica externa antes que combinar un segundo fármaco. El tratamiento a largo plazo implica, por un lado, el control de las recurrencias y, por otro, la prevención de la muerte súbita. Tal como se ha comentado anteriormente, una valoración global del estado de su cardiopatía es indispensable para definir la estrategia terapéutica. Como fármacos preventivos, cabe ensayar β-bloqueantes, la amiodarona o el sotalol. En casos seleccionados se puede intentar la ablación con radiofrecuencia del circuito. En general, para el control de la arritmia deben combinarse varios tratamientos (la llamada *terapia híbrida*), que son: desfibrilador automático, fármacos y ablación. En pacientes con alto riesgo de muerte súbita, el tratamiento preventivo más eficaz es la implantación de un desfibrilador automático.

Taquicardia ventricular monomórfica en la miocardiopatía dilatada

Concepto

La miocardiopatía dilatada es posiblemente la segunda causa más frecuente de taquicardia ventricular. Las alteraciones estructurales debidas a la enfermedad crean el sustrato para los circuitos de reentrada.

Cuadro clínico

A diferencia de otras afecciones y como consecuencia de la disfunción ventricular izquierda, habitualmente la taquicardia se tolera muy mal y puede llevar fácilmente a deterioro hemodinámico, fibrilación ventricular y muerte súbita. Las exploraciones complementarias se destinan a conocer el estado del miocardio y a valorar el estado electrofisiológico. En el estudio se inducen habitualmente distintos tipos de taquicardias ventriculares monomórficas, polimórficas y también fibrilación ventricular, que indica una grave afección del miocardio. En caso de taquicardia ventricular monomórfica es muy importante estudiar la posibilidad de que se trate de una taquicardia ventricular por reentrada entre las ramas del haz de His. Este tipo de taquicardia ventricular, casi exclusivo de la miocardiopatía dilatada, ocurre por la presencia simultánea de alteraciones en la conducción en las ramas del haz de His y dilatación de las cavidades cardíacas. La importancia de este hallazgo estriba en que la ablación de una de las ramas (en general la derecha) permite eliminar de forma relativamente fácil el circuito de reentrada y curar la arritmia.

Diagnóstico electrocardiográfico

La taquicardia ventricular en la miocardiopatía dilatada puede adoptar cualquier morfología en función del lugar de origen de la misma, aunque habitualmente proviene del ventrículo izquierdo. La taquicardia ventricular por reentrada entre las ramas del haz de His tiene en cambio una morfología característica de bloqueo de rama izquierda.

Pronóstico

La presencia de taquicardias ventriculares en la miocardiopatía dilatada es un signo de muy mal pronóstico. Más del 60% de los pacientes con este tipo de arritmias fallece súbitamente en los meses que siguen al episodio, a pesar de administrar tratamiento farmacológico.

Tratamiento

De nuevo el tratamiento consiste en la combinación de tratamiento farmacológico, ablación en casos seleccionados e implante de un desfibrilador.

Dado el mal pronóstico en estos pacientes, en pacientes con cardiopatía evolucionada, si existe indicación, hay que valorar la posibilidad de trasplante cardíaco.

Taquicardia ventricular monomórfica en la displasia arritmogénica del ventrículo derecho

Concepto

La displasia arritmogénica del ventrículo derecho es una entidad de origen genético. Esta enfermedad afecta predominantemente al ventrículo derecho, aunque no de forma exclusiva, y consiste en la sustitución del tejido miocárdico por tejido fibroadiposo. Ello conlleva la presencia de aneurismas, zonas discinéticas e islotes de tejido miocárdico sano en medio del tejido dañado y que se sitúan en el llamado *triángulo de la displasia* (ápex, tracto de salida y zona subtricuspídea). En este contexto pueden existir múltiples circuitos de reentrada entre el tejido sano y el tejido enfermo.

Cuadro clínico

La manifestación clásica de la displasia arritmogénica es la presencia en pacientes relativamente jóvenes de arritmias ventriculares que se originan en el ventrículo derecho. Estas arritmias pueden ser taquicardias ventriculares no sostenidas o fibrilación ventricular, aunque el cuadro típico es la presencia de taquicardias ventriculares monomórficas sostenidas relativamente bien toleradas. Ocasionalmente aparece trastorno hemodinámico, síncope e incluso muerte súbita. Las taquicardias aparecen a menudo desencadenadas por el ejercicio físico. En formas graves de la enfermedad puede aparecer insuficiencia ventricular derecha.

Exploraciones complementarias

La enfermedad se diagnostica habitualmente a partir de un episodio de taquicardia ventricular sostenida monomórfica en un paciente sin cardiopatía estructural aparente. El electrocardiograma en ritmo sinusal puede mostrar alteraciones de la repolarización en las derivaciones precordiales derechas y, en casos extremos, las llamadas *ondas épsilon*, que indican activación retardada del ventrículo derecho enfermo. El ecocardiograma evidencia dilatación del ventrículo derecho, aneurismas y alteraciones segmentarias de la motilidad. La ventriculografía derecha y la RM confirman la alteración funcional y anatómica del ventrículo derecho. La biopsia miocárdica, aunque no se realiza habitualmente, muestra las alteraciones estructurales descritas.

Diagnóstico

Ante un paciente con un cuadro clínico de taquicardia ventricular con origen en el ventrículo derecho y exploraciones complementarias sugestivas no hay duda acerca del diagnóstico de displasia. Sin embargo, recientemente se ha intentado implicar a la displasia en la mayoría de las muertes súbitas en pacientes jóvenes sin cardiopatía estructural aparente, sobre la base de alteraciones estructurales recogidas en las necropsias. La presencia de tejido adiposo es un fenómeno normal en el corazón sano y no implica necesariamente la presencia de displasia.

Diagnóstico electrocardiográfico

La taquicardia ventricular de la displasia es típicamente una taquicardia con origen en el ventrículo derecho y, por tanto, tiene morfología de bloqueo de rama izquierda. Como se ha comentado, es habitual que existan diversas morfologías que indican la presencia de circuitos múltiples en el ventrículo derecho. En presencia de una taquicardia ventricular sostenida monomórfica en un paciente joven sin cardiopatía aparente debe considerarse el diagnóstico de displasia. Si el paciente presenta más de una morfología de taquicardia, todas ellas provenientes del ventrículo derecho, el diagnóstico es prácticamente seguro (fig. 51-29).

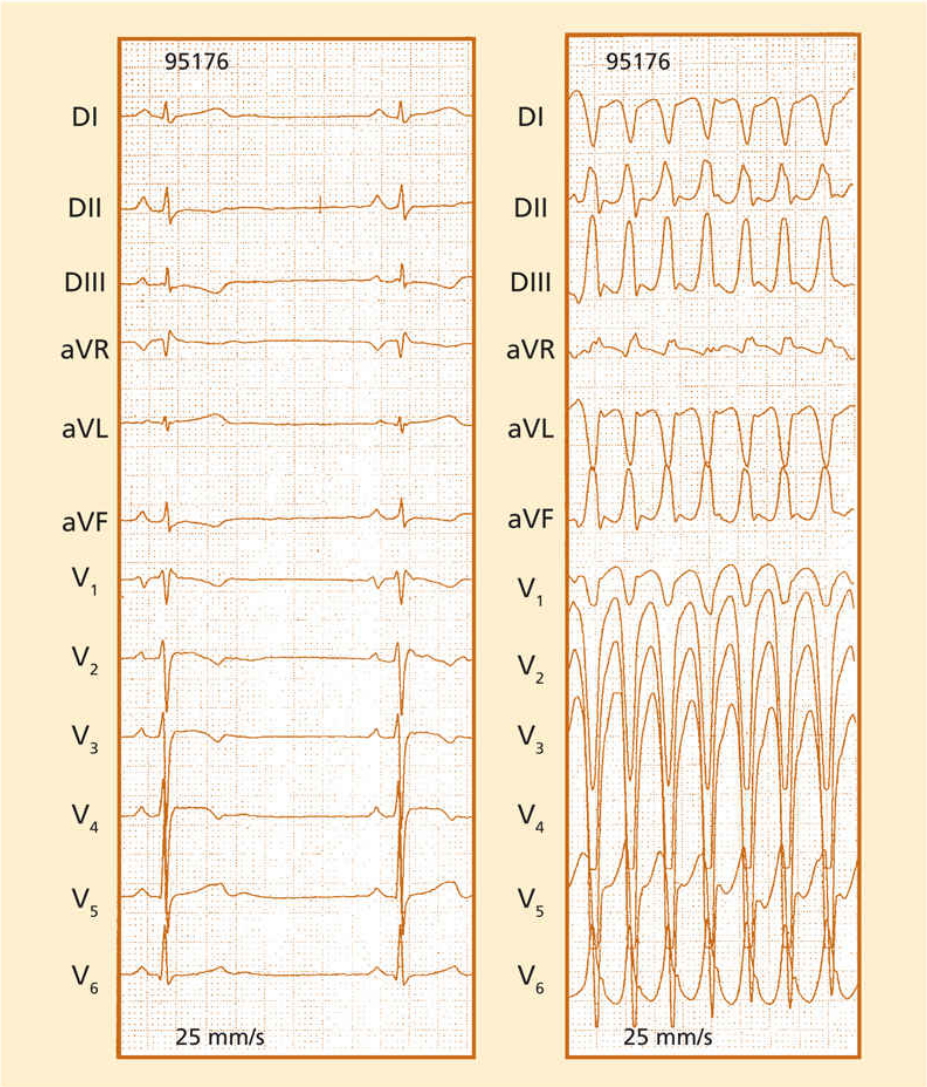


FIGURA 51-29 ECG de 12 derivaciones en ritmo sinusal *(izquierda)* y durante una taquicardia ventricular en un paciente afecto de una displasia arritmogénica del ventrículo derecho. En ritmo sinusal se observan ondas T negativas en las derivaciones precordiales derechas. En taquicardia se observa una morfología de bloqueo de rama izquierda (QRS negativo en V_1), lo que sugiere que la taquicardia se inicia en el ventrículo derecho.

Pronóstico

Los pacientes presentan una alta incidencia de recurrencia de sus arritmias, y en los casos sin afección del ventrículo izquierdo y con buena tolerancia inicial a las taquicardias el pronóstico es bueno a medio plazo. En los

enfermos con taquicardias mal toleradas hemodinámicamente o con afección del ventrículo izquierdo el pronóstico es peor.

Tratamiento

El tratamiento tiene como objetivo la prevención de nuevos episodios de taquicardia ventricular y de la muerte súbita. Para la prevención de las recurrencias se dispone de dos tratamientos: el tratamiento antiarrítmico, habitualmente sotalol, amiodarona o en algunos casos flecainida, que disminuye el número de episodios, y la ablación con radiofrecuencia, que permite destruir el circuito de la taquicardia en un 65% de los casos. Habitualmente, el paciente presenta en el seguimiento otros focos de taquicardia que deben abordarse a medida que aparecen. En general, la terapia farmacológica y la de ablación con radiofrecuencia se combinan según el curso clínico. Además, debe considerarse el implante de un desfibrilador combinado con tratamiento farmacológico y ablativo para evitar en lo posible la muerte súbita. En los casos con insuficiencia ventricular derecha refractaria, debe valorarse incluir al paciente en un programa de trasplante cardíaco.

Taquicardia ventricular monomórfica idiopática del tracto de salida del ventrículo derecho

Concepto

Esta es una entidad muy bien definida que ocurre en pacientes sin cardiopatía estructural aparente y que se manifiesta por la presencia de taquicardias ventriculares monomórficas cuyo origen se sitúa en el tracto de salida del ventrículo derecho y ocasionalmente del ventrículo izquierdo. Desde el punto de vista clínico se diferencian dos cuadros: uno con taquicardias ventriculares no sostenidas y repetitivas intercaladas en el ritmo sinusal y otro con taquicardias ventriculares paroxísticas. En ambos casos, la morfología de la arritmia es idéntica con aspecto de bloqueo de rama izquierda (lo que indica un origen en el ventrículo derecho) y eje eléctrico inferior (lo que indica una activación desde la parte superior hacia

el ápex) (fig. 51-30). Se ha propuesto que el mecanismo involucrado en esta arritmia sería un automatismo anormal.

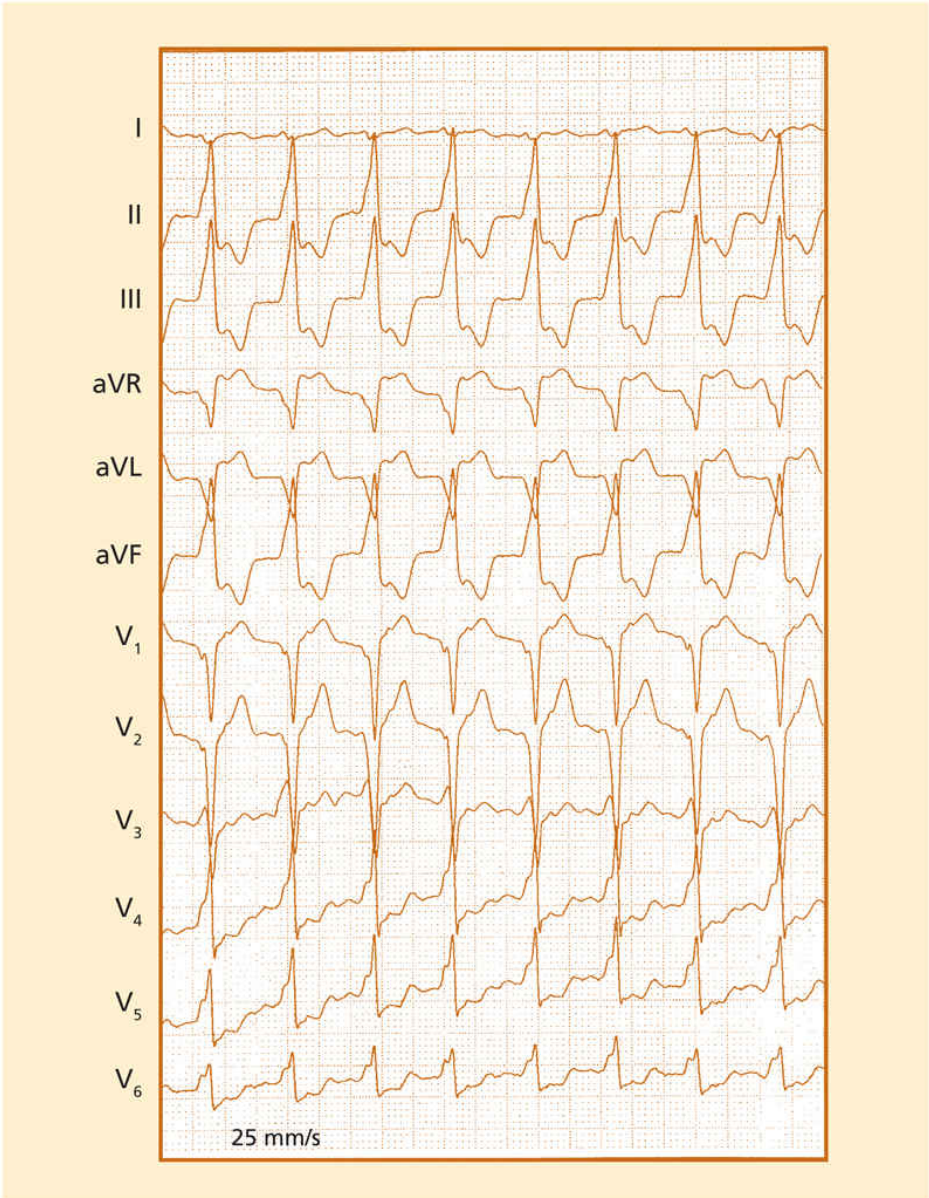


FIGURA 51-30 ECG de 12 derivaciones que muestra una taquicardia con complejo QRS ancho (0,16 s), morfología de bloqueo de rama izquierda (QRS negativo en V_1) y eje eléctrico inferior en el plano frontal. Este ECG es característico de las taquicardias ventriculares con origen en el tracto de salida del ventrículo derecho.

Cuadro clínico

El paciente refiere en general sensación de palpitaciones recurrentes o paroxísticas que en ocasiones se acompañan de síncope y que ocurren frecuentemente asociadas con el ejercicio físico. En algunos pacientes con la forma no sostenida repetitiva, la arritmia es totalmente asintomática a pesar de su presencia permanente en el registro ambulatorio. En estos casos la persistencia durante años de ritmos ventriculares rápidos a lo largo de la mayor parte del día puede llevar al deterioro de la función ventricular a través de la llamada *taquicardiomiopatía.*

Exploraciones complementarias

La práctica de un ecocardiograma permite descartar la presencia de cardiopatía estructural, especialmente una displasia de ventrículo derecho. La prueba de esfuerzo y el registro de Holter permiten evaluar la respuesta al tratamiento farmacológico. El estudio electrofisiológico está dirigido a realizar un procedimiento de ablación con radiofrecuencia del foco arritmogénico en aquellos casos en que este se pueda localizar, ya que es relativamente frecuente que la arritmia no pueda inducirse durante el estudio a pesar de utilizar fármacos provocadores como el isoproterenol.

Diagnóstico

El diagnóstico es básicamente electrocardiográfico al reconocer el patrón típico de la taquicardia en sus dos formas de presentación y la exclusión de cardiopatía estructural en las exploraciones complementarias. El pronóstico de esta arritmia es benigno, aunque la recurrencia de la misma es muy alta a pesar del tratamiento farmacológico.

Tratamiento

Dado su buen pronóstico a largo plazo, en las formas no sostenidas asintomáticas posiblemente la mejor opción es la abstención terapéutica, y sólo el desarrollo de disfunción ventricular izquierda advertiría sobre la necesidad de un tratamiento más agresivo. En casos con buena tolerancia puede ensayarse un tratamiento farmacológico con β-bloqueantes o sotalol.

No obstante, una buena opción es la ablación con radiofrecuencia, que permite la curación de la misma en un alto porcentaje de los casos.

Taquicardia ventricular monomórfica idiopática fascicular izquierda

Concepto

Se trata de una entidad clínico-electrocardiográfica que ocurre en pacientes jóvenes sin cardiopatía estructural aparente y con episodios paroxísticos de una taquicardia ventricular que se origina en los fascículos de la rama izquierda del haz de His. El mecanismo responsable de la taquicardia es posiblemente una reentrada entre los fascículos.

Cuadro clínico

El paciente presenta crisis de palpitaciones paroxísticas, sin relación con el ejercicio físico, que en ocasiones pueden acompañarse de síncope al inicio de las mismas.

Exploraciones complementarias

Pretenden excluir patología estructural (ecocardiograma) y valorar la respuesta a los tratamientos de la arritmia (Holter, estudio electrofisiológico). Durante el estudio electrofisiológico, la arritmia suele ser inducible con la aplicación de extraestímulos y puede localizarse la zona de origen de la misma. En el 90% de los casos se origina en el fascículo posterior de la rama izquierda del haz de His y en el 10% restante en el fascículo anterior.

Diagnóstico

El diagnóstico es básicamente electrocardiográfico. En el caso típico, el paciente presenta una taquicardia monomórfica regular con morfología de bloqueo de rama derecha y eje desviado a la izquierda. Al originarse en los fascículos de conducción, el complejo QRS es relativamente estrecho (0,12-0,14 s) y puede confundirse con taquicardia supraventricular con aberrancia en la conducción. En general, un análisis detallado del ECG permite

observar disociación AV, lo que permite realizar el diagnóstico de taquicardia ventricular (fig. 51-31).

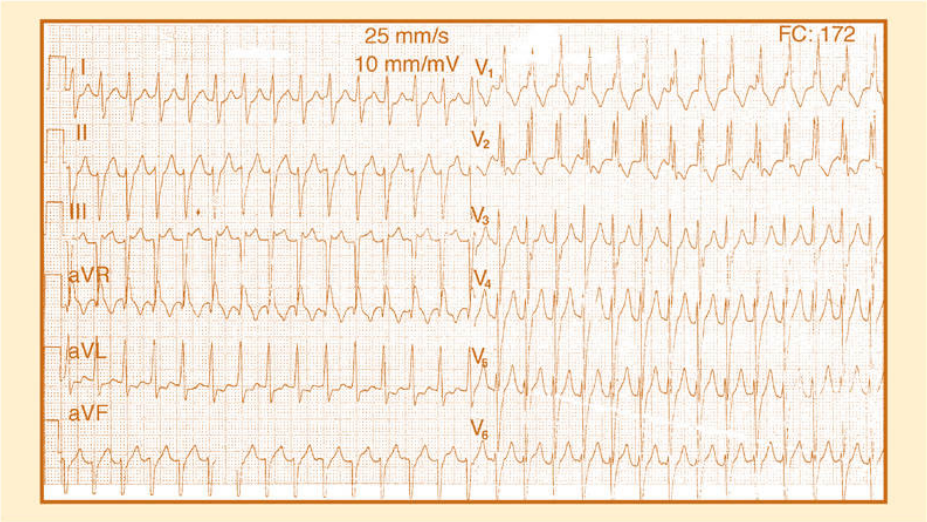


FIGURA 51-31 ECG de 12 derivaciones que muestra una taquicardia con complejo QRS ancho (0,12 s), morfología de bloqueo de rama derecha (QRS positivo en V_1) y eje eléctrico desviado a la izquierda en el plano frontal. Obsérvese en V_1 la presencia de ondas P disociadas de la actividad ventricular. Este ECG es característico de las taquicardias ventriculares fasciculares.

Tratamiento

La taquicardia fascicular es la única arritmia ventricular que responde al verapamilo intravenoso, hecho que contribuye a confundir todavía más el cuadro con una arritmia supraventricular. A largo plazo, el tratamiento se basa en la prevención de recurrencias que puede realizarse con verapamilo oral, que es eficaz en un 50% de los casos; también se han ensayado otros tratamientos, como flecainida o amiodarona. La ablación con radiofrecuencia permite la curación definitiva en más del 90% de los pacientes.

Otros tipos de taquicardia ventricular monomórfica

Diversas entidades pueden complicarse en su evolución con la aparición de taquicardias ventriculares monomórficas, entre ellas el prolapso de la válvula mitral, las enfermedades sistémicas como la amiloidosis o la sarcoidosis, la enfermedad de Steinert, el postoperatorio de cirugía cardíaca, algunos tumores cardíacos como el rabdomioma, la miocarditis y la enfermedad de Chagas, especialmente en América del Sur, donde representa la primera causa de taquicardia ventricular. En cada una de estas circunstancias el diagnóstico debe hacerse en función de la valoración clínica global; el pronóstico dependerá en gran medida de la presencia de disfunción ventricular y el tratamiento deberá individualizarse para cada entidad en función del riesgo de muerte súbita.

Taquicardia ventricular polimórfica

La taquicardia ventricular polimórfica se define como un ritmo cardíaco con una frecuencia superior a 100 latidos/min, cuyo origen se sitúa por debajo del haz de His y cuyos complejos QRS varían continuamente en morfología. En general, la taquicardia ventricular polimórfica tiene peor tolerancia clínica que la monomórfica, dado que la contracción ventricular se realiza de forma anárquica y es menos efectiva hemodinámicamente. Si la taquicardia dura lo suficiente, el paciente pierde el conocimiento. Si persiste durante unos minutos o se transforma en una fibrilación ventricular, el paciente puede presentar una parada cardiorrespiratoria y la muerte.

Torsade de pointes

La *torsade de pointes* es una taquicardia ventricular polimórfica muy rápida (entre 200 y 250 latidos/min) que se caracteriza por presentar unos complejos QRS de configuración variable cuyo eje cambia de dirección alrededor de la línea de base (por eso también llamada *taquicardia helicoidal*) (fig. 51-32). Esta taquicardia suele aparecer en el contexto del llamado *síndrome del QT largo*, ya sea congénito o adquirido. Clínicamente cursa con episodios autolimitados, a menudo sincopales, y que pueden en algunos casos degenerar en una fibrilación ventricular y la muerte del paciente.

FIGURA 51-32 Derivación II del ECG de superficie que muestra un ritmo sinusal con extrasístoles ventriculares aisladas, en parejas y finalmente un episodio de *torsade de pointes*. Obsérvese el alargamiento del intervalo QT en los complejos sinusales y el cambio de morfología de los complejos QRS durante la *torsade de pointes*.

Las formas adquiridas del síndrome del QT largo están relacionadas básicamente con la administración de fármacos como quinidina, procainamida, sotalol, amiodarona o antidepresivos tricíclicos, dietas proteicas líquidas e insecticidas. La presencia concomitante de bradicardia y de hipopotasemia e hipomagnesemia como consecuencia de diarrea o tratamiento diurético agrava el cuadro y favorece la aparición de las *torsade de pointes.* El tratamiento del episodio agudo requiere a menudo la implantación de un marcapasos temporal o la administración de catecolaminas para acelerar la frecuencia cardíaca. La administración de magnesio intravenoso es efectiva en muchos casos para terminar los episodios. En las formas adquiridas, raramente se precisa tratamiento crónico una vez resueltos los desequilibrios hidroelectrolíticos y eliminado el fármaco causante.

Taquicardia ventricular polimórfica en la isquemia aguda del miocardio

La presencia de un episodio isquémico agudo desencadena una serie de cambios electrofisiológicos en las células afectadas y provoca la aparición de arritmias ventriculares, en general polimórficas, y que pueden inducir una fibrilación ventricular y la muerte del paciente. De hecho, la primera causa de muerte súbita en el mundo occidental es la fibrilación ventricular en el contexto de un accidente isquémico agudo. En caso de que el paciente pueda ser recuperado, este tipo de arritmias en la fase aguda no tienen implicación pronóstica ulterior y no está indicado realizar un estudio electrofisiológico. Su tratamiento consiste en la desfibrilación externa urgente en caso de fibrilación ventricular o la administración de lidocaína

durante las primeras 24-48 h del infarto en caso de arritmias no sostenidas y repetitivas.

Otras taquicardias ventriculares de tipo polimórfico

En la evolución de la mayoría de las enfermedades cardíacas puede aparecer taquicardia ventricular polimórfica como complicación grave. En general, la presencia de la misma es un indicador de muy mal pronóstico y un precursor de la evolución hacia una fibrilación ventricular y muerte del paciente. El mecanismo de estas taquicardias es una reentrada caótica en el miocardio ventricular con pérdida de la función bomba del ventrículo y deterioro hemodinámico grave. El tratamiento deberá individualizarse en cada caso, aunque en general será agresivo y tendente a evitar la muerte súbita del paciente mediante fármacos antiarrítmicos o la implantación de un desfibrilador automático; por otro lado, se deberá optimizar el tratamiento de la enfermedad de base (trasplante cardíaco, intervención quirúrgica de revascularización, operación valvular).

Fibrilación ventricular

La fibrilación ventricular consiste en la presencia de un ritmo ventricular rápido (más de 250 latidos/min), irregular, de morfología caótica y que lleva irremediablemente a pérdida total de la contracción cardíaca, alteración hemodinámica y muerte del paciente (fig. 51-33). La fibrilación ventricular es el resultado de la activación de los ventrículos a través de numerosos frentes de onda eléctricos simultáneos, en lo que se han llamado *reentradas funcionales.* La fibrilación ventricular es el ritmo final identificado en la mayoría de los pacientes que sufren una muerte súbita y puede aparecer como complicación en prácticamente todo tipo de patología cardíaca. Se ha comentado ya su presencia en la fase aguda del infarto de miocardio (fibrilación ventricular primaria), en la cual no tiene implicaciones adversas a largo plazo, y en las diversas cardiopatías estructurales, en donde es un signo de muy mal pronóstico. En aproximadamente un 5% de los pacientes, la fibrilación ventricular aparece sin que exista evidencia de cardiopatía estructural. En estos casos recibe el nombre de *fibrilación ventricular idiopática.*

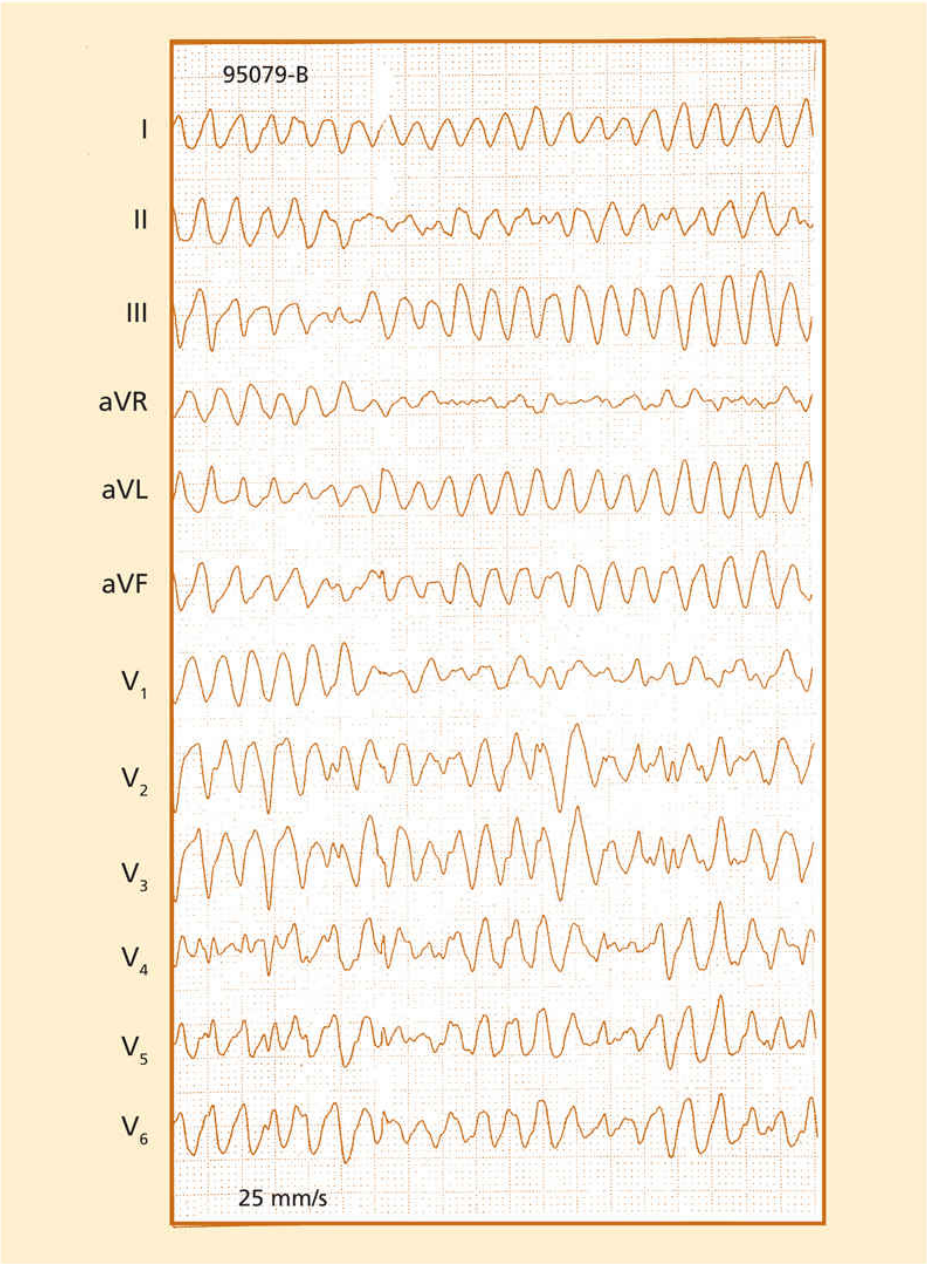


FIGURA 51-33 ECG de 12 derivaciones durante un episodio de fibrilación ventricular. Obsérvese la actividad eléctrica caótica en todas las derivaciones.

Tratamiento

Los tratamientos antiarrítmicos se dividen en dos apartados: farmacológicos y no farmacológicos. Los primeros tuvieron su máximo auge en los años ochenta, cuando se desarrolló un número considerable de ellos.

Tratamiento farmacológico

Clásicamente, los fármacos antiarrítmicos se han dividido en cuatro categorías según sus efectos electrofisiológicos (v. tabla 51-1). En la clase I se sitúan los fármacos con una acción predominante sobre el canal de sodio, y su efecto principal es la reducción de la velocidad de ascenso del potencial de acción y, por tanto, un enlentecimiento en la conducción del impulso eléctrico en las células dependientes del sodio (células musculares auriculares y ventriculares y células del tejido de conducción). Este no es un grupo homogéneo de fármacos y, de acuerdo con su efecto sobre la duración del potencial de acción, se ha dividido en tres subgrupos: IA, IB y IC. En el subgrupo IA se encuentran la quinidina y la procainamida, en el IB están la lidocaína y la mexiletina y en el IC se incluyen la flecainida y la propafenona. Los fármacos del grupo II incluyen a los bloqueadores β-adrenérgicos, entre ellos el propranolol, el metoprolol y el atenolol. En la clase III aparecen los fármacos que prolongan la duración del potencial de acción, normalmente por un efecto sobre los canales de potasio, entre ellos la amiodarona, la dronedarona y el sotalol. Finalmente, la clase IV está constituida por los fármacos antagonistas del calcio como el verapamilo o el diltiazem. Muchos fármacos no pueden encuadrarse en una sola categoría, al poseer efectos comunes a varias de ellas. Así, la dronedarona y la amiodarona poseen efectos propios de las cuatro clases, y el sotalol, los de clases II y III. A pesar de ello, esta clasificación es útil para el clínico y ayuda a una mejor elección del fármaco ideal en cada caso. Hay que agregar que en esta clasificación no se incluyen otros fármacos con efectos antiarrítmicos probados y de gran utilidad en ciertas circunstancias, como la atropina, la digoxina, el ATP, el magnesio o el isoproterenol. Además, cabe mencionar el vernakalant, cuyo uso se está extendiendo para realizar

cardioversión farmacológica de la fibrilación auricular. La utilización de fármacos antiarrítmicos se ha visto en gran parte limitada por sus efectos indeseables. Por un lado, la mayoría de ellos tiene un efecto inotrópico negativo. Por otro lado, los fármacos antiarrítmicos pueden provocar un efecto contrario al esperado e inducir la aparición de otras arritmias, algunas de ellas graves e incluso mortales; es el llamado *efecto proarrítmico.* Son especialmente proarrítmicos los fármacos de las clases IA, IC y III.

Indicaciones

El tratamiento curativo de la mayoría de las arritmias mediante la ablación con radiofrecuencia ha desplazado a los fármacos a una segunda línea. En todas las arritmias susceptibles de tratamiento de forma definitiva con ablación, los fármacos se emplean sólo en el episodio, y eventualmente en la prevención crónica si la ablación no es efectiva o la rechaza el paciente. En el tratamiento del episodio agudo, el ATP y el verapamilo i.v. son los fármacos de elección en caso de taquicardia supraventricular. Si existe taquicardia ventricular, el fármaco de elección es la procainamida i.v. Si el paciente presenta una fibrilación o un flúter auricular, los fármacos que se utilizarán en la fase aguda son la flecainida, la procainamida, el sotalol o la amiodarona para terminar el episodio y β-bloqueantes, digoxina o antagonistas del calcio si el efecto deseado es el bloqueo de la conducción a través del nódulo AV para controlar la frecuencia ventricular. Ya se ha comentado la utilidad del magnesio intravenoso o del isoproterenol en el caso de *torsade de pointes* y debe añadirse la utilidad de la atropina o del isoproterenol si existe bradicardia producida por disfunción del nódulo sinusal o bloqueo AV. Es importante destacar que la administración de varios fármacos simultáneamente por vía intravenosa en un mismo paciente puede aumentar de forma significativa el riesgo de que aparezcan efectos proarrítmicos. Por ello, si no se consigue terminar un episodio agudo de arritmia con un fármaco, es importante antes de suministrar un segundo fármaco plantearse la conveniencia de practicar una cardioversión eléctrica.

En el tratamiento crónico de las arritmias, los fármacos están indicados para reducir el número de recurrencias, en caso de que no se pueda o el paciente no quiera utilizar la ablación como tratamiento curativo. Así, los

fármacos de las clases IA, IC, II, III y IV están indicados en la prevención de las taquicardias supraventriculares paroxísticas a excepción del síndrome de Wolff-Parkinson-White, en el cual están contraindicados los fármacos de clases II y IV. La digoxina puede ser útil en algunos casos de taquicardia por reentrada nodal. Para la prevención de los episodios de fibrilación y flúter auricular paroxístico se pueden utilizar los fármacos de las clases IA, IC, II y III, que también pueden usarse en pacientes con arritmias ventriculares. La elección del fármaco dependerá de la experiencia y del conocimiento sobre este, del tipo de arritmia, de las circunstancias de su aparición, de la presencia y el tipo de cardiopatía estructural y del riesgo de efectos secundarios, especialmente la proarritmia.

Tratamiento no farmacológico

Marcapasos permanente

Un estímulo eléctrico aplicado al corazón produce la despolarización de sus fibras y origina una contracción cardíaca. Los marcapasos son generadores de impulsos eléctricos que, convenientemente conectados con el corazón mediante un electrocatéter, transmiten estos impulsos y provocan la contracción cardíaca. En función de la cámara cardíaca que esté en contacto con el electrodo se producirá una despolarización auricular, ventricular o ambas. El marcapasos tiene una serie de parámetros básicos programables como son la frecuencia de descarga de los impulsos, la amplitud de dichos impulsos y la respuesta del marcapasos ante la detección de una contracción espontánea del corazón. El marcapasos se puede implantar de forma temporal para resolver una arritmia transitoria, o de forma permanente en caso de que la arritmia sea persistente. En la implantación permanente el generador se sitúa debajo de la piel en la zona pectoral y se conecta al corazón a través del electrocatéter insertado por vía venosa cefálica o subclavia. Los marcapasos se clasifican en función de un código internacional de tres letras que identifica la cámara estimulada (A: aurícula, V: ventrículo, D: ambas), la cámara en la que se produce detección y la respuesta del marcapasos ante una contracción espontánea (O: sin efecto, I: inhibición, T: *trigger* o activación). Recientemente se ha añadido una cuarta letra que indica funciones complementarias como la multiprogramabilidad

(M), la adaptación de frecuencia (R) o la función antitaquicardia (T). Así, un marcapasos VVIR indica que estimula al ventrículo (V), detecta la actividad del ventrículo (V), se inhibe en caso de detectar actividad espontánea (I) y presenta una frecuencia adaptable a las necesidades del paciente mediante un sensor de actividad física (R). La evolución tecnológica que ha acompañado al desarrollo de los marcapasos ha permitido disponer de marcapasos multiprogramables, que estimulan y detectan la actividad en aurículas y ventrículos y que permiten adaptarse a las necesidades de cada paciente y reproducen con gran precisión la actividad eléctrica normal del corazón (fig. 51-34).

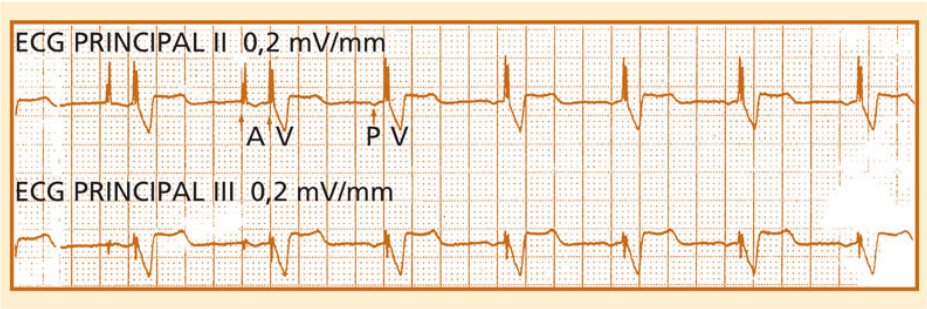


FIGURA 51-34 Registro obtenido en un paciente portador de marcapasos DDD (doble estimulación [bicameral], doble monitoreo, doble respuesta del marcapasos). En la *parte izquierda* se observa estimulación auricular (A) y ventricular (V). En la *parte derecha* aparece ritmo auricular propio sensado por el marcapasos (P) y seguido de estimulación ventricular sincrónica (V).

Indicaciones de los marcapasos permanentes

Las indicaciones clásicas incluyen a pacientes con disfunción sinusal sintomática, bloqueo AV crónico de tercer grado, bloqueos bifasciculares con intervalo PR largo y episodios sincopales, síncope vasovagal maligno y, en general, cualquier bradiarritmia crónica con repercusión sintomática. En la disfunción ventricular con retraso en la conducción interventricular por un bloqueo de la rama izquierda la estimulación biventricular permite un mejor sincronismo en la activación ventricular y una mejora en la función sistólica.

Cardioversión externa

Basados en el mismo principio de la desfibrilación eléctrica, los desfibriladores eléctricos externos son dispositivos que permiten aplicar descargas de alta energía a través de la superficie de la pared torácica. El desfibrilador incluye un sistema de sincronización que permite aplicar la descarga durante la activación ventricular (complejo QRS), con lo que se evita la llamada *fase vulnerable*, en donde la descarga podría inducir una fibrilación ventricular. La descarga se aplica a través de dos parches en contacto con la pared torácica (habitualmente en el ápex y en el segundo espacio intercostal derecho). La cardioversión es dolorosa y debe aplicarse con anestesia general si el paciente no ha perdido la consciencia debido a la arritmia.

Indicaciones de la cardioversión eléctrica

La cardioversión eléctrica externa está indicada de forma urgente en arritmias ventriculares que provocan alteración hemodinámica. En general se trata de taquicardias ventriculares rápidas o fibrilación ventricular, y la cardioversión debe realizarse de forma urgente. De forma electiva, la cardioversión puede realizarse en pacientes con fibrilación o flúter auricular en quienes se intenta recuperar el ritmo sinusal.

Estimulación eléctrica programada

La utilización de estímulos eléctricos introducidos durante un episodio de taquicardia por reentrada permite la captura del circuito eléctrico y, en general, la terminación de la arritmia. Esta técnica puede utilizarse en episodios agudos de arritmia por reentrada supraventricular o ventricular, bien tolerada, sin que se requiera cardioversión eléctrica externa y en la cual ha fallado o no puede utilizarse un tratamiento farmacológico. Se introduce un catéter multipolar en la cámara elegida (normalmente, aurícula o ventrículo derechos) y se suministran estímulos eléctricos acoplados al ritmo espontáneo hasta capturar y terminar la arritmia. Esta técnica es indolora y sólo requiere anestesia local en el lugar de la punción venosa. Está indicada en pacientes con flúter auricular y en ciertos casos de taquicardia ventricular recurrente.

Tratamiento quirúrgico

A medida que otros tratamientos no farmacológicos han ganado terreno en el tratamiento de las arritmias, la cirugía se ha abandonado en la mayoría de los centros. Actualmente, la cirugía queda reservada para casos rebeldes a la ablación con radiofrecuencia y a algunos casos de taquicardia ventricular asociada a aneurisma ventricular resecable quirúrgicamente. También existen técnicas quirúrgicas como la cirugía del laberinto (Maze) para el tratamiento de la fibrilación auricular o la crioablación o la radiofrecuencia aplicada alrededor de las venas pulmonares para prevenir la fibrilación auricular. En algunos centros, estas técnicas se realizan de forma asociada a la cirugía cardíaca de recambio valvular o de *bypass* aortocoronario.

Ablación con radiofrecuencia

La ablación con radiofrecuencia ha representado sin duda alguna el mayor avance terapéutico en el campo de las arritmias cardíacas. Se basa en el principio de que cada arritmia precisa un sustrato arritmogénico concreto. La localización y destrucción de este sustrato permite la curación de la arritmia.

Desfibrilador automático implantable

Una descarga eléctrica de alta energía produce una despolarización de las fibras miocárdicas e interrumpe momentáneamente su actividad eléctrica, con lo que facilita que el nódulo sinusal reinicie su actividad de marcapasos fisiológico. Si la descarga se aplica en el momento en que el paciente está en fibrilación ventricular, actúa como tratamiento desfibrilador y el corazón recupera su actividad eléctrica normal. A partir de este principio se han desarrollado los llamados *desfibriladores automáticos implantables*, que realizan las funciones de un marcapasos y además tienen la posibilidad de suministrar descargas de alta energía. Los desfibriladores se desarrollaron en clínica a principios de los años ochenta y han sufrido una evolución tecnológica muy rápida. En la actualidad son dispositivos ligeramente mayores que los marcapasos permanentes, que se implantan de forma similar en la zona pectoral, con capacidad para funcionar aproximadamente durante unos 8 años, y que incluyen todos los tratamientos más sofisticados

de los marcapasos comunes, además de una función antitaquicardia y una función de desfibrilador. La función antitaquicardia se obtiene mediante la utilización de estímulos eléctricos programados que, al aplicarse durante una taquicardia ventricular monomórfica, permiten su captura y terminación de forma indolora para el paciente. La función de desfibrilación se realiza mediante la administración de choques de alta energía que, aplicados durante un episodio de fibrilación ventricular o taquicardia ventricular rápida, permiten la terminación de la misma y la recuperación de la competencia hemodinámica del ventrículo (fig. 51-35). Así, cuando el paciente sufre una fibrilación ventricular, la descarga eléctrica suministrada por el dispositivo evita la muerte súbita. Los desfibriladores automáticos poseen una sofisticada tecnología para la detección de las arritmias ventriculares y para su discriminación de otras arritmias supraventriculares no tributarias del tratamiento desfibrilador. A pesar de ello, no es infrecuente que se produzcan los denominados *choques inapropiados*, cuando el paciente presenta una arritmia supraventricular.

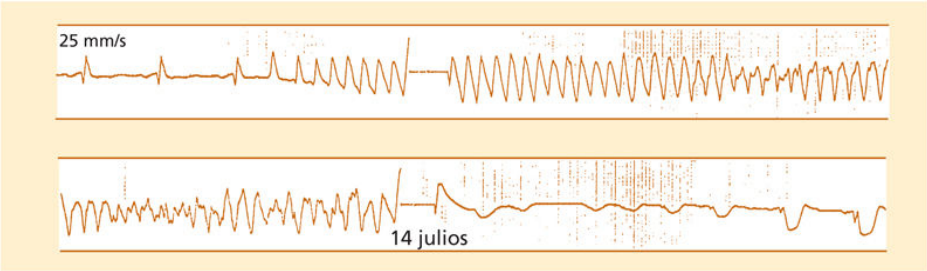


FIGURA 51-35 Registro obtenido a partir de la memoria de un desfibrilador automático implantable. El paciente está en ritmo sinusal y la presencia de extrasístole ventricular desencadena un episodio de taquicardia ventricular muy rápida que degenera en fibrilación ventricular. El desfibrilador reconoce la arritmia y descarga un choque eléctrico de 14 julios para que el paciente recupere el ritmo sinusal.

Indicaciones del desfibrilador automático implantable

El desfibrilador está indicado en todas aquellas situaciones en que se sospecha que existe un alto riesgo de muerte súbita por arritmia. Numerosos estudios han intentado definir qué subgrupos de pacientes estarían en esta

situación. Los datos actuales sugieren que el desfibrilador está indicado en los pacientes que han sufrido fibrilación ventricular y en los que se descarte una causa aguda corregible. También está indicado en los pacientes que presentan taquicardias ventriculares sostenidas en presencia de disfunción ventricular, tanto para mejorar su pronóstico vital como para mejorar su calidad de vida, para interrumpir los episodios de taquicardia. Por otro lado, existen indicaciones profilácticas del desfibrilador en individuos de alto riesgo de desarrollar muerte súbita, por ejemplo, en los pacientes con fracción de eyección menor del 35% a pesar de un tratamiento médico óptimo.

Se considera una contraindicación del implante de un desfibrilador la limitación en la esperanza de vida del paciente por la presencia de una enfermedad grave concomitante.

Muerte súbita

Se define como la que ocurre por causas naturales, inesperada en el tiempo y en su forma de presentación, precedida por la pérdida brusca de la consciencia y que se produce dentro de la primera hora tras el inicio de los síntomas. Representa alrededor del 10% del total de las muertes.

En el 88% de los casos, la muerte súbita se debe a una causa cardíaca y se habla entonces de muerte súbita cardíaca, en una persona con o sin antecedentes de cardiopatía conocida. Prácticamente todas las cardiopatías estructurales pueden provocar muerte súbita, con claro predominio (superior al 80%) de la cardiopatía isquémica, aunque la miocardiopatía hipertrófica, la miocardiopatía dilatada o la displasia del ventrículo derecho son también responsables de un buen número de muertes súbitas cardíacas. Mención aparte merecen las denominadas *enfermedades de los canales iónicos cardíacos* (síndrome del QT largo, síndrome del QT corto, síndrome de Brugada o taquicardia polimórfica familiar catecolaminérgica), todas ellas de origen genético. En un número reducido de casos (inferior al 5%), la muerte súbita aparece en el contexto de un proceso extracardíaco grave como una embolia pulmonar o una hemorragia cerebral o digestiva masiva. Finalmente, en un 5% de los casos no se encuentra enfermedad asociada alguna.

La muerte súbita cardíaca se produce por la falta de bombeo de sangre por parte del corazón. En la mayoría de los casos este fallo de bombeo se debe a la presencia de una arritmia ventricular rápida (fibrilación ventricular o taquicardia ventricular) (fig. 51-36). En menor medida, las arritmias ventriculares lentas (asistolia, disociación electromecánica) pueden también ser responsables del episodio final, sobre todo en pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada. En general, los pacientes en los que la muerte súbita está relacionada con un infarto agudo de miocardio, la arritmia final es la fibrilación ventricular primaria. En cambio, en los pacientes que no presentan infarto agudo de miocardio en el momento de la muerte súbita, la arritmia final más común es una taquicardia ventricular sostenida que finalmente desencadena una fibrilación ventricular.

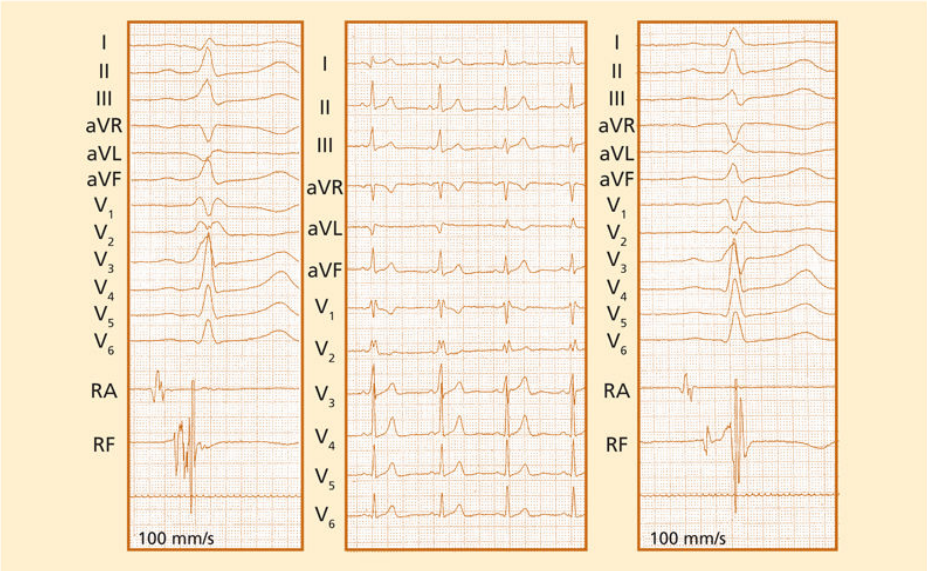


FIGURA 51-36 En el panel de la *izquierda,* ECG de 12 derivaciones y registros eléctricos obtenidos en la aurícula derecha (RA) y en el anillo AV izquierdo (RF). En ritmo sinusal se observa una preexcitación ventricular (intervalo PR corto, onda δ, complejo QRS ancho). En el registro obtenido en el anillo AV izquierdo se observa que la actividad auricular y la ventricular son prácticamente simultáneas, lo que indica la proximidad del lugar de inserción de la vía accesoria. En el panel *central* se muestra el ECG de 12 derivaciones en el momento de aplicación de la energía de radiofrecuencia. Los dos primeros complejos muestran preexcitación ventricular. El tercer complejo muestra normalización del ECG, para indicar que la vía accesoria acaba de ser destruida. El registro en el anillo AV izquierdo (RF en el panel de la *derecha*) muestra ahora que las actividades auricular y ventricular se han separado.

Muerte súbita en presencia de una cardiopatía estructural

La cardiopatía isquémica representa la causa principal de muerte súbita cardíaca y en ella hay que distinguir claramente dos situaciones: a) la muerte súbita en el contexto de un accidente coronario agudo (infarto agudo de miocardio) en el transcurso del cual aparece una fibrilación ventricular primaria, y b) la muerte súbita en la cardiopatía isquémica crónica (infarto de miocardio antiguo), en los que la muerte súbita se produce como consecuencia de la aparición de arritmias ventriculares alrededor de la cicatriz postinfarto.

La miocardiopatía dilatada aparece como una causa cada vez más frecuente de muerte súbita cardíaca al haberse prolongado la esperanza de vida de la población y aumentado la supervivencia de las distintas patologías cardíacas que pueden finalmente desencadenar una miocardiopatía dilatada. La dilatación cardíaca, la desestructuración anatómica y las alteraciones en el automatismo y en la conducción de la actividad eléctrica pueden producir arritmias ventriculares, en general polimórficas, muy mal toleradas hemodinámicamente y responsables finalmente de la muerte súbita.

En la población más joven, la muerte súbita cardíaca puede ser consecuencia de la miocardiopatía hipertrófica (sobre todo en deportistas) y, en menor medida, de otras enfermedades como la displasia arritmogénica de ventrículo derecho, la preexcitación de tipo Wolff-Parkinson-White o las anomalías congénitas de las coronarias.

En la mayoría de los pacientes con cardiopatía estructural podemos identificar marcadores de riesgo de presentar una muerte súbita. Cuanto más grave sea la enfermedad estructural y cuanto más afectado esté el miocardio ventricular, más probabilidades existen de que el paciente presente una muerte súbita. Así, en los pacientes con cardiopatía isquémica o miocardiopatía dilatada el riesgo de muerte súbita se relaciona con la presencia y el grado de disfunción ventricular. En estos casos, además de la exploración física y la anamnesis para valorar la presencia o no de insuficiencia cardíaca o de síntomas previos de bajo gasto como el síncope o presíncope, distintos estudios como la ecocardiografía para valorar la función ventricular, el Holter para valorar la presencia de arritmias espontáneas o el estudio electrofisiológico para valorar la presencia de arritmias inducibles pueden ser útiles para identificar pacientes de riesgo. En los pacientes con miocardiopatía hipertrófica los marcadores de riesgo son la presencia de síntomas de bajo gasto cardíaco previos (síncope), una historia familiar de muerte súbita relacionada con la enfermedad, una hipertrofia septal muy importante (superior a 25 mm), la presencia de hipotensión durante el ejercicio o la presencia de arritmias ventriculares espontáneas. En los pacientes con displasia del ventrículo derecho los marcadores de riesgo se relacionan con la presencia de síntomas previos de arritmias ventriculares, sobre todo si han sido sincopales o mal toleradas

hemodinámicamente y con la presencia de afectación del ventrículo izquierdo.

Sin embargo, el gran reto está en la identificación de pacientes con riesgo de muerte súbita pero sin cardiopatía estructural conocida. Un 40% de los infartos agudos de miocardio presentan una muerte súbita cardíaca en los minutos iniciales del episodio isquémico y la inmensa mayoría de ellos nunca llega al hospital. En aproximadamente la mitad de estos pacientes la muerte súbita es la primera manifestación de su cardiopatía isquémica y no han sido reconocidos previamente como portadores de enfermedad coronaria. Probablemente la mayoría hubieran podido ser identificados como pacientes de riesgo por la presencia en ellos de los llamados factores de riesgo para la cardiopatía isquémica (tabaquismo, sedentarismo, dieta inadecuada, hipertensión arterial, diabetes y alteraciones lipídicas). Su control y tratamiento es probablemente la mejor prevención de la muerte súbita en la población general.

Prevención de la muerte súbita en pacientes de riesgo

Existen diversas estrategias para prevenir la muerte súbita en pacientes con cardiopatía estructural y alto riesgo de muerte súbita cardíaca. Por un lado, fármacos como los β-bloqueantes han mostrado ser eficaces en reducir la mortalidad postinfarto. En otros casos se puede realizar una ablación con radiofrecuencia de los circuitos de reentrada que producen la taquicardia ventricular y eliminar el sustrato responsable de las mismas. Desde hace años disponemos de los llamados *desfibriladores automáticos implantables* (v. fig. 51-35), aparatos que, conectados mediante un electrodo al corazón, analizan de forma constante la actividad eléctrica cardíaca. En caso de detección de arritmias ventriculares rápidas, mandan una terapia eléctrica al corazón, ya sea mediante impulsos eléctricos o mediante un choque eléctrico para restablecer el ritmo cardíaco adecuado. Estos desfibriladores implantables están indicados en pacientes con riesgo alto de muerte súbita por arritmias ventriculares rápidas y con una esperanza de vida razonable. Las indicaciones aceptadas actualmente incluyen a pacientes con arritmias ventriculares malignas documentadas sin causa reversible, pacientes con

disfunción ventricular grave y signos de insuficiencia cardíaca y pacientes postinfarto de miocardio y disfunción ventricular grave. Es importante señalar que el manejo de los pacientes con riesgo de muerte súbita debe realizarse en unidades de referencia que puedan ofrecer todas las opciones disponibles, farmacológicas o no farmacológicas (desfibrilador implantable, ablación, fármacos, etc.).

Muerte súbita en ausencia de cardiopatía estructural

Alrededor de un 10% de los enfermos que mueren de manera súbita e inesperada o son resucitados de una fibrilación ventricular no tienen enfermedad cardíaca estructural demostrable. Estos pacientes son más jóvenes que los que mueren súbitamente a causa de un infarto de miocardio o cardiopatía congestiva. En estas circunstancias hay que considerar dos cuadros: 1) enfermedades de los canales iónicos (síndrome de Brugada, síndrome del QT largo, síndrome del QT corto y taquicardia ventricular familiar catecolaminérgica, y 2) síndrome de Wolff-Parkinson-White (WPW). Cuando se han excluido estas causas y no hay una etiología clara de la fibrilación ventricular se habla de fibrilación ventricular idiopática.

Enfermedades de los canales iónicos

Existen enfermedades genéticamente determinadas que afectan a los canales iónicos cardíacos. Estas enfermedades se deben a la presencia de mutaciones que modifican la estructura y la función de los canales. Según el canal afectado y del tipo de disfunción de este se han identificado distintas enfermedades con manifestaciones clínicas características. La consecuencia final en todas ellas es la posibilidad de que aparezcan arritmias ventriculares malignas (taquicardia ventricular polimórfica o fibrilación ventricular) y como resultado se produzca una muerte súbita cardíaca.

Síndrome de Brugada

El síndrome de Brugada es un cuadro clínico consistente en episodios de síncope o muerte súbita en pacientes con un corazón estructuralmente normal y con un patrón electrocardiográfico diagnóstico que se muestra en la figura 51-37 A, y se caracteriza por una elevación del segmento ST en las derivaciones precordiales V_1 a V_3, con una morfología que se asemeja a un bloqueo de rama derecha. Los episodios de síncope y de muerte súbita se deben a crisis de taquicardia ventricular polimórfica (fig. 51-37 B).

FIGURA 51-37 **A.** Electrocardiograma típico del síndrome de Brugada, con elevación del segmento ST y un patrón que se parece a un bloqueo de rama derecha en las derivaciones precordiales V_1 a V_3 *(flechas).* **B.** Arritmias ventriculares polimórficas que aparecen en este síndrome y que son responsables de síncope cuando no son sostenidas, o de muerte súbita cuando persisten y no se yugulan rápidamente con un choque eléctrico externo.

Etiología

Este síndrome está determinado genéticamente. En alrededor del 60% de los pacientes existe una historia familiar de muerte súbita o se encuentran familiares con el mismo ECG. La transmisión es de tipo autosómico dominante. La incidencia es mucho mayor en varones (8:1). Los defectos genéticos conocidos se localizan en el cromosoma 3 y afectan al canal de sodio y provocan un cierre prematuro del canal. Existen formas muy evidentes con el ECG fácilmente diagnosticable, pero hay otras menos claras, con manifestaciones en el ECG intermitentes.

El *síndrome completo* se caracteriza por un patrón electrocardiográfico de bloqueo de rama derecha y elevación del segmento ST en las derivaciones V_1 a V_3 (v. fig. 51-37) y la aparición de episodios de taquicardia ventricular polimórfica. Las taquicardias citadas causan episodios de síncope cuando terminan espontáneamente, y la muerte súbita arrítmica, cuando persisten y no son terminadas con un choque eléctrico externo. Hay *pacientes asintomáticos* en quienes el ECG típico del síndrome se encuentra por

casualidad. En otros enfermos el ECG típico se descubre cuando se registra como parte del estudio sistemático a causa de la muerte súbita de un familiar portador del cuadro. Existen también pacientes sintomáticos en los que inicialmente se había hecho un diagnóstico de síncope de causa desconocida o síncope vasovagal o un diagnóstico de fibrilación ventricular idiopática, en quienes el síndrome se reconoce sólo después de un largo seguimiento cuando el ECG cambia espontáneamente de un aspecto normal a claramente patológico. Lo mismo ocurre con otros pacientes enfermos para los que la administración de fármacos antiarrítmicos desenmascara el síndrome.

Diagnóstico y diagnóstico diferencial

El diagnóstico es relativamente fácil cuando se descubre un ECG típico en un paciente reanimado tras muerte súbita. La elevación del segmento ST en las derivaciones V_1 a V_3 con el patrón de bloqueo de rama derecha es característica. El patrón es totalmente distinto del observado en la isquemia aguda del tabique, en la pericarditis, en el caso de formación de aneurisma ventricular e incluso en las llamadas *variantes normales*, como la repolarización precoz.

Los pacientes con *síncope de origen desconocido* deben ser sometidos a una prueba de ajmalina, procainamida o flecainida i.v. para descartar este síndrome. La imagen del ECG es variable con el tiempo, según la actividad del sistema nervioso autónomo y de la administración de medicamentos. La estimulación adrenérgica disminuye la elevación del segmento ST, mientras que la estimulación vagal la aumenta. La administración de fármacos de la clase Ia, Ic y III también produce un aumento de la elevación del ST. El ECG típico puede desaparecer (normalizarse) durante la evolución. En tales casos es posible poner de manifiesto las anomalías con la administración de ajmalina, procainamida o flecainida.

Pronóstico y tratamiento

El síndrome de Brugada es una enfermedad grave. En los pacientes que sufren síncope y en los pacientes recuperados de una casi muerte súbita la incidencia de un nuevo episodio de fibrilación ventricular es muy alta: un tercio de estos enfermos presenta una recurrencia en los primeros 2 años. El

pronóstico de los casos asintomáticos es malo en los pacientes varones, con un ECG característico de forma espontánea, y con arritmias ventriculares malignas inducibles en el estudio electrofisiológico. Estos datos tienen gran relevancia para el tratamiento de pacientes tanto sintomáticos como asintomáticos, ya que los fármacos antiarrítmicos no previenen la recurrencia de las arritmias ventriculares. El pronóstico es excelente cuando se les implanta un desfibrilador. El desfibrilador reconoce y termina de modo eficaz los episodios de fibrilación ventricular. Desde el punto de vista pronóstico parecen existir tres grupos de pacientes: 1) los sintomáticos en quienes hay que implantar un desfibrilador; 2) los asintomáticos con o sin historia familiar de muerte súbita, con ECG basal anormal y con arritmias inducibles con el estudio electrofisiológico, también candidatos al desfibrilador, y 3) los asintomáticos sin historia familiar de muerte súbita y no inducibles, en quienes probablemente no es necesario ningún tratamiento. Hay que tener en cuenta, sin embargo, que estas estrategias pueden cambiar en el futuro según los resultados del seguimiento a largo plazo.

Síndrome del QT largo

Concepto

El síndrome del QT largo es una enfermedad genéticamente determinada, se caracteriza por episodios de síncope o muerte súbita causados por una taquicardia ventricular polimórfica conocida como *torsade de pointes.* El ECG muestra una prolongación del intervalo QT.

Etiología

Se conocen dos variantes clínicas del síndrome: con sordera congénita asociada *(síndrome de Jervell-Lange-Nielsen),* poco frecuente (2/millón), y sin ella *(síndrome de Romano-Ward),* más frecuente (1/5.000). Desde el punto de vista genético se han descrito hasta 10 tipos distintos en función del gen afectado (la mayoría de ellos codifican subunidades de los canales de potasio y de sodio cardíacos).

Las arritmias ventriculares se originan por gradientes eléctricos debidos a las diferencias en la duración de la repolarización entre zonas ventriculares

adyacentes.

Cuadro clínico

Consiste en el desarrollo de arritmias ventriculares y síncope o muerte súbita en el contexto de un intervalo QT prolongado en el ECG (fig. 51-38). Recientemente se han descrito asociaciones de síndrome de QT largo con parálisis osteomuscular periódica (síndrome de Andersen) o con deficiencia inmunitaria, anomalías cognitivas, autismo y membranas interdigitales (síndrome de Timothy), causado por mutaciones en uno de los canales de calcio.

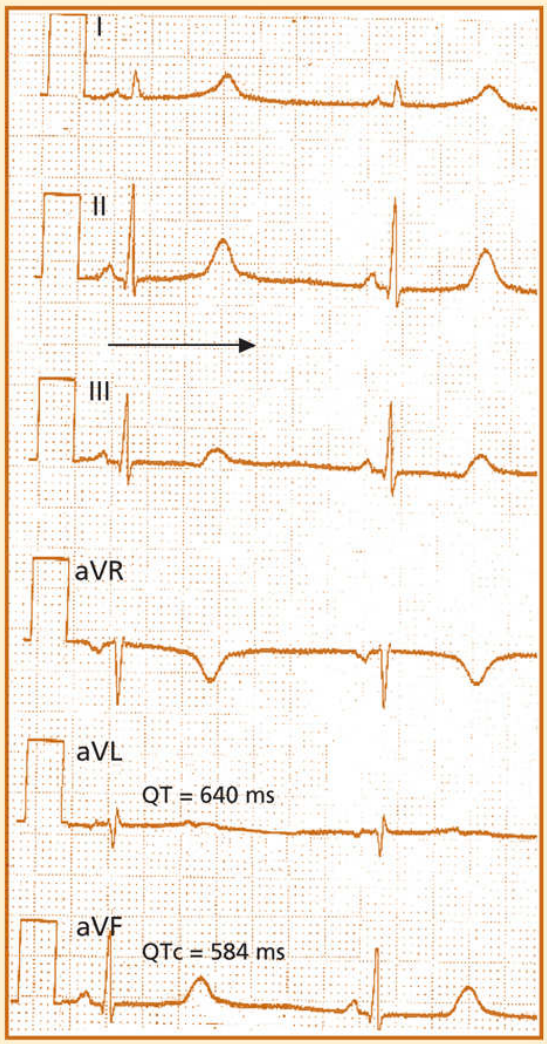


FIGURA 51-38 ECG donde se muestran las derivaciones estándar en un paciente con síndrome de QT largo congénito.

La forma de presentación de las arritmias se ha relacionado con el defecto genético causante de la enfermedad. Así, en el síndrome del QT largo de tipo 1 (35% de los casos) por afectación del canal de potasio Iks, los síntomas aparecen al realizar ejercicio o al estimular el simpático y de forma característica al lanzarse a una piscina. En el síndrome del QT largo de tipo 2 (30% de los casos) por afectación del canal de potasio Ikr, las arritmias aparecen en respuesta a estrés emocional o estímulos auditivos súbitos (despertador). En el síndrome del QT largo de tipo 3 (10% de los casos) por afectación del canal de sodio cardíaco INa, las arritmias malignas aparecen de forma característica en reposo (sueño) o bradicardia.

Las otras formas son menos prevalentes y no tienen características clínicas específicas en cuanto a la forma de presentación de las arritmias ventriculares.

Diagnóstico

Los antecedentes familiares de muerte súbita son cruciales para el diagnóstico y la estratificación de riesgo. La medición del intervalo QT se realiza desde el inicio del complejo QRS (inicio onda Q) hasta el final de la onda T (v. fig. 51-38). Clásicamente se ha determinado que las derivaciones más útiles son la derivación II o V_5. La duración del intervalo QT se corrige por la frecuencia mediante la fórmula de Bazett (QT dividido por la raíz cuadrada del intervalo RR expresado en segundos). Se considera anormal un intervalo QT corregido superior a 440 en varones y 460 en mujeres. En casos dudosos es útil utilizar el registro de Holter para valorar las variaciones del intervalo QT durante el registro, o la prueba de esfuerzo en donde a menudo se observa un efecto paradójico de alargamiento del intervalo QT con el ejercicio en lugar de acortarse.

Pronóstico y tratamiento

La incidencia de muerte súbita parece variar entre las distintas familias, probablemente según el tipo de defecto genético, duración del intervalo QTc, la edad y la respuesta al tratamiento.

En general se debe considerar un paciente de alto riesgo si el síndrome del QT largo se asocia a sordera congénita, síncope recurrente, antecedentes familiares de muerte súbita, intervalo QTc mayor de 500 ms, bloqueo AV 2:1, alternancia eléctrica de la onda T o genotipo de síndrome de QT largo de tipo 3.

El tratamiento inicial incluye los β-bloqueantes a todos los pacientes con diagnóstico de síndromes del QT largo, que va a ser especialmente beneficioso en los síndromes de tipos 1 y 2 y menos en el síndrome de tipo 3. En pacientes con episodios repetitivos de *torsade de pointes* debe utilizarse un desfibrilador implantable para evitar la muerte súbita. Con la estelectomía izquierda (destrucción del ganglio estrellado) se ha reducido la incidencia de arritmias ventriculares en los pacientes con síndrome de tipo 1 pero sin abolir la muerte súbita completamente y no se han obtenido los

resultados que se habían esperado en los otros tipos. Como con otras enfermedades determinadas genéticamente, la biología molecular dará en el futuro las respuestas correctas de cómo tratar esta enfermedad.

Otras enfermedades de los canales iónicos genéticamente determinadas

Muy recientemente se han descrito dos nuevas enfermedades genéticamente determinadas que afectan a los canales iónicos cardíacos y que son responsables de muerte súbita por aparición de arritmias ventriculares malignas. Se trata del síndrome del QT corto y de la taquicardia ventricular polimórfica familiar catecolaminérgica. La prevalencia de ambas enfermedades es muy baja. En el síndrome del QT corto se han descrito mutaciones en tres genes que codifican canales de potasio cardíacos y que producen, a diferencia de las mutaciones que causan un síndrome del QT largo, un aumento en la función del canal con acortamiento del tiempo necesario para la repolarización cardíaca y consecuentemente un acortamiento del intervalo QT (fig. 51-39). El resultado final es la presencia de un gradiente eléctrico que puede producir reexcitación del tejido cardíaco y arritmias ventriculares malignas. En la taquicardia ventricular polimórfica familiar catecolaminérgica, las familias presentan arritmias ventriculares malignas polimórficas siempre en relación con el ejercicio físico y la hiperactividad simpática. La enfermedad se debe a mutaciones en el receptor de la rianodina, que participa en los procesos de activación y contracción del músculo cardíaco a través del transporte del calcio.

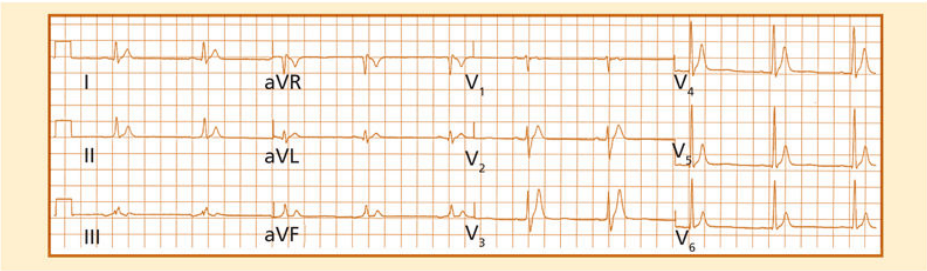


FIGURA 51-39 ECG de 12 derivaciones que muestra un intervalo QT corto congénito. QT de 240 ms.

Maniobras de reanimación cardiopulmonar

Se denomina *maniobras de reanimación* a aquellas destinadas a mantener en vida a un paciente que ha sufrido un paro cardíaco, hasta que se pueda instaurar el tratamiento definitivo del mismo. Las maniobras consisten en la combinación de ventilación y circulación artificial.

Evaluación del paciente

La primera maniobra que hay que realizar en caso de que un paciente yazca en el suelo con un posible paro cardíaco es la de comprobar que efectivamente está inconsciente. Para ello le llamamos y le sacudimos vigorosamente. Si no responde, inmediatamente, se coloca al paciente en decúbito supino y se procede a verificar que la vía aérea está permeable y comprobar si respira espontáneamente. Durante la pérdida de la consciencia, la relajación de la musculatura provoca que la lengua caiga hacia atrás y provoque la obstrucción de las vías respiratorias. La extensión de las vías aéreas mediante la colocación de una mano en la frente y la otra debajo de la nuca consigue habitualmente mantener la vía respiratoria permeable (fig. 51-40).

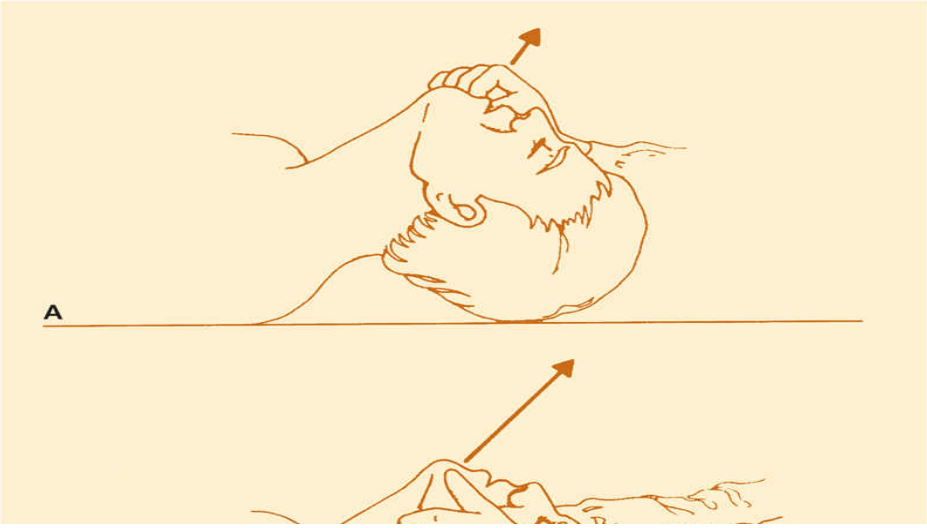

A

FIGURA 51-40 **A** y **B.** Tracción hacia delante del maxilar inferior con la cabeza hacia atrás, para dejar expeditas las fauces y evitar que la base de la lengua caiga hacia atrás y ocluya la laringe. **C** y **D.** Respiración boca-boca con presión positiva. El reanimador insufla el pulmón de asfíctico y este se expande. Cuando el socorrista inspira aire para reinsuflarlo, el enfermo experimenta la espiración pasiva. **E.** Si es necesario, puede tirarse de la lengua.

Una vez que las vías respiratorias están libres hay que saber si la víctima respira por sí misma, para lo cual se acercan la mejilla y el oído a la boca y la nariz del paciente; de esta forma puede percibirse fácilmente si el

paciente exhala aire, mientras se observa si se mueve el tórax, lo que confirmará también la existencia de respiración espontánea.

Si el paciente no respira espontáneamente, se llamará en busca de ayuda al número de emergencias, actualmente el 112 para todo el territorio europeo. Posteriormente deberán iniciarse las maniobras de reanimación cardiopulmonar.

Maniobras de circulación

Las maniobras de circulación se realizan mediante el masaje cardíaco externo. Para realizar las compresiones del tórax, la víctima debe estar en decúbito supino, sin almohada y en una superficie dura, con el reanimador de rodillas a la altura del tórax. La correcta posición de las manos es esencial para minimizar los posibles accidentes; incluso cuando se hace de forma correcta, el masaje cardíaco puede ocasionar lesiones (rotura de una costilla, contusión del hígado o de los pulmones). La compresión debe realizarse sobre la mitad inferior del esternón, pero no en el apéndice xifoides. Se sitúa el talón de la mano derecha encima de la izquierda y se entrelazan los dedos de ambas para alejarlos de la pared torácica durante la compresión y evitar así que lesionen las costillas. Durante el masaje se debe ejercer fuerza suficiente para deprimir unos 5 cm la pared del tórax, para lo que se apoya el propio peso sobre los talones de las manos y se mantienen los brazos estirados. Sin mover las manos de su posición se libera la presión para permitir que el corazón se llene de nuevo de sangre. El número de compresiones por minuto debe ser de 80-100. Cada 30 compresiones deben intercalarse dos ventilaciones rápidas de no más de 1 s de duración. Es importante asegurarse de que las maniobras de reanimación son efectivas; para ello se comprueba si el paciente recupera el pulso y la respiración cada 2 min. Cuando dos reanimadores asisten el paro cardiorrespiratorio, uno se asegura de la permeabilidad de las vías respiratorias y realiza la ventilación artificial, mientras el otro efectúa las compresiones.

Ventilación artificial

Si no existe signo alguno de respiración, el reanimador debe actuar inmediatamente para proveer de oxígeno a la víctima, mediante la

respiración boca a boca. Para realizar la respiración boca a boca hay que mantener abiertas las vías respiratorias, mediante la colocación de una mano debajo de la nuca y la otra en la frente, de forma que los dedos pulgar e índice puedan pinzar la nariz. Se inspira y a continuación se exhala dentro de la boca de la víctima, de modo que los labios queden bien sellados alrededor de la boca del paciente: la cantidad de aire y la fuerza con que se introduce deben ser suficientes para elevar el tórax de la víctima en cada insuflación. A continuación se levanta la boca rápidamente, justo el tiempo de tomar aire de nuevo, y se repite la ventilación. En ocasiones se dispone de una mascarilla para realizar la respiración artificial y pueden evitarse los inconvenientes de la respiración boca a boca; no obstante, su utilización requiere experiencia para conseguir una ventilación adecuada. El reanimador se sitúa por detrás de la víctima, a la cabecera, y extiende al máximo el cuello del paciente, colocando la mascarilla sobre su cara, con la base entre la barbilla y el labio inferior, y el vértice encima de la nariz. Con los dedos se fija la máscara a la cara, de forma que no se escape el aire y al mismo tiempo se mantenga el cuello en extensión, y con la otra mano se comprime el balón. Durante la ventilación con Ambú®, un tubo de Mayo facilita la apertura de las vías aéreas.

Tratamiento avanzado

El tratamiento definitivo del paro cardiocirculatorio consiste en el diagnóstico de la arritmia que lo ha provocado y su corrección; ello es posible cuando se cuenta con un desfibrilador. De igual forma, es necesario colocar una vía venosa para administrar la medicación necesaria y corregir la acidosis, que en ocasiones es el motivo del fracaso del tratamiento. Si el paciente no se recupera rápidamente, puede ser necesario colocar un tubo endotraqueal para asegurar una ventilación correcta. Incluso cuando el pulso y la respiración se reanudan enseguida, el paciente debe considerarse de alto riesgo y candidato a un nuevo paro; por consiguiente, debe mantenerse en una UCI durante, al menos, 48 h o hasta que la situación se estabilice. Una vez que el paciente se ha recuperado del paro cardiorrespiratorio, el riesgo de una recurrencia es elevado.

Bibliografía especial

Brugada J, Katritsis DG, Arbelo E, Arribas F, Bax JJ, Blomström-Ludqvist C, et al. 2019 ESC Guidelines for the management of patients with supraventricular tachycardia.

The Task Force for the management of patients with supraventricular tachycardia of the European Society of Cardiology (ESC): Developed in collaboration with the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). Eur Heart J 2020;41(5):655-720.

Calvo N, Arbelo E, Berruezo A, Mont L, Tolosana JM, Brugada J. *Manual de Electrofisiología clínica y ablación*. Barcelona: Marge Medica Books; 2011.

Mont L, Brugada J. *A Practical Approach to Clinical Arrhyhtmology*. Barcelona: Marge Medica Books; 2010.

Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J*. 2015;36(41):2793–2867.

Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation Developed in Collaboration With EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37(38):2893–2962.

52

Síncope cardiovascular

R. Ruiz Granell

Concepto

Las Guías de la Sociedad Europea de Cardiología definen el síncope como una pérdida transitoria de consciencia debida a hipoperfusión cerebral global transitoria y que clínicamente se caracteriza por un comienzo rápido, una corta duración y una recuperación espontánea y completa. La inclusión del mecanismo —hipoperfusión cerebral global— en la definición permite distinguir el síncope de otras pérdidas transitorias de consciencia no sincopales. Por tanto, otros trastornos en los que hay alteración de consciencia no secundaria a hipoperfusión cerebral global, como, por ejemplo, la epilepsia, las alteraciones metabólicas (hipoglucemia, hipoxia, hiperventilación con hipocapnia), las intoxicaciones, los accidentes isquémicos transitorios del territorio vertebrobasilar o la concusión tras un golpe, no deben considerarse síncopes. Del mismo modo, aquellas condiciones en las que no hay alteración de la consciencia, como la cataplexia, el *drop attack*, las caídas, el accidente isquémico transitorio carotídeo o el seudosíncope psicogénico, no deben considerarse síncopes. El término *presíncope* se utiliza para describir episodios bruscos de enturbiamiento de consciencia e inestabilidad, similares a los pródromos del síncope y de los que el paciente se recupera rápidamente sin llegar a la pérdida completa de consciencia.

El síncope es un cuadro clínico común. Alrededor del 20% de la población adulta ha sufrido en algún momento de su vida un cuadro sincopal; pero sólo algo más de la mitad de los pacientes con una pérdida transitoria de consciencia busca asistencia médica. En torno al 1% de las visitas en atención primaria son ocasionadas por pérdidas transitorias de consciencia, como también lo son en torno al 1% de las asistencias en un servicio hospitalario de urgencias; la mitad de los mismos son episodios sincopales verdaderos.

Fisiopatología

El síncope se debe a una caída brusca del flujo cerebral global que produce un déficit transitorio del metabolismo cerebral. En un amplio rango de presiones arteriales sistémicas, un mecanismo de autorregulación mantiene el flujo cerebral. Cuando se produce una caída de la presión arterial media por debajo de 60 mm Hg, la autorregulación cerebral es incapaz de mantener el flujo, y un descenso crítico de este determina la aparición de disfunción cerebral y pérdida de consciencia. A esta situación de hipoperfusión cerebral global puede llegarse por una disminución crítica del gasto cardíaco, por unas resistencias vasculares periféricas inadecuadas o por una combinación de ambas.

Etiología

Como se muestra en el cuadro 52-1, las causas del síncope son múltiples e incluyen desde procesos triviales hasta otros muy graves capaces de poner en peligro la vida del paciente. El síncope neuromediado es relativamente más frecuente entre pacientes más jóvenes y atendidos en atención primaria, mientras que la hipotensión ortostática lo es entre los pacientes más ancianos; el síncope cardíaco es más frecuente a partir de los 50 años. La proporción de pacientes que quedan sin diagnóstico de la causa del síncope oscila entre el 5% y el 20% y desciende conforme los pacientes son atendidos en centros más especializados; es mínima en las unidades específicas de atención al paciente con síncope.

Cuadro 52-1 **Clasificación etiológica del síncope**

Síncope reflejo o mediado por el sistema nervioso

- Vasovagal típico
  - Mediado por estrés emocional (miedo, dolor, instrumentación, visión de sangre, etc.)
  - Mediado por estrés ortostático
- Situacionales
  - Deglutorio, miccional, defecatorio, neuralgia del par IX, postesfuerzo, posprandial, etc.
- Síndrome del seno carotídeo
- Formas atípicas

Síncope cardíaco o cardiovascular

- Arrítmico
  - Bradicardias: disfunción sinusal primaria o secundaria, bloqueo auriculoventricular
  - Taquicardias: taquicardia supraventricular y ventricular (idiopática, asociada a cardiopatías o a canalopatías)

Disfunción de marcapasos/desfibrilador automático implantable

Asociado a cardiopatía estructural (puede ser reflejo, arrítmico, obstructivo o asociado a disfunción ventricular aguda)

Cardiopatía isquémica

Cardiopatía valvular o disfunción de prótesis valvulares

Taponamiento pericárdico

Masas cardíacas (tumor, trombo)

Miocardiopatía dilatada

Miocardiopatía hipertrófica

Displasia del ventrículo derecho

Anomalías congénitas de las arterias coronarias

Enfermedad vascular aórtica/pulmonar

Disección aórtica

Embolia pulmonar

Hipertensión pulmonar

Síncope por hipotensión ortostática

Funcional

Depleción de volumen: hemorragia, diarrea, deshidratación, enfermedad de Addison

Fármacos y drogas: alcohol, vasodilatadores, diuréticos, fenotiazinas, antidepresivos

Neurológica

Fallo autonómico primario: neuropatía autonómica aguda, fallo autonómico puro (síndrome de Bradbury-Eggleston), atrofia multisistémica (síndrome de Shy-Drager), enfermedad de Parkinson con fallo autonómico, demencia de cuerpos de Lewy

Fallo autonómico secundario: neuropatías alcohólica, diabética, urémica o amiloidea, traumatismo espinal, infección por el HIV, síndromes paraneoplásicos, síndrome de Guillain-Barré, mielitis transversa, enfermedad de Chagas, deficiencia del factor de crecimiento nervioso, deficiencia de dopamina-β-hidroxilasa

Otros tipos

Otras formas de hipotensión: tumores con secreción de sustancias vasoactivas (carcinoide, mastocitosis)
Mixtos: tusígeno, risa, hiperventilación, síncopes autoprovocados

Síncope cardíaco

El descenso brusco del gasto cardíaco, o la incapacidad de incrementarlo durante el ejercicio debido a la presencia de una alteración cardíaca, constituye la base fisiopatológica del síncope cardíaco. La alteración básica puede ser una arritmia, un proceso obstructivo o la aparición de una disfunción mecánica aguda.

El síncope arrítmico es el más frecuente. Tanto las bradiarritmias como las taquiarritmias pueden provocar síncope; las arritmias sincopales más comunes son, en orden decreciente de frecuencia, el bloqueo AV, las taquicardias ventriculares, la disfunción sinusal y las taquicardias supraventriculares.

El síncope del bloqueo AV constituye el denominado *síndrome de Stokes-Adams.* Generalmente, el síncope ocurre en el momento de aparición de un bloqueo AV completo infrahisiano debido a la asistolia que se produce hasta que se ponen en marcha los marcapasos subsidiarios. Más raras veces, el síncope es consecuencia de la depresión de los automatismos subsidiarios o de la aparición de taquicardias ventriculares del tipo *torsade de pointes* debidas a la inestabilidad eléctrica asociada a la bradicardia.

El síncope es el síntoma clínico dominante hasta en el 70% de los casos diagnosticados de síndrome del nódulo sinusal enfermo. El mecanismo del síncope en estos casos es la asistolia causada por una pausa o paro sinusal prolongado de aparición espontánea o tras el cese de una taquiarritmia auricular (síndrome taquicardia-bradicardia).

La aparición de síncope en el curso de taquiarritmias depende del desarrollo de una hipotensión acusada y duradera. La producción de esta hipotensión depende de múltiples factores, entre los que destaca la frecuencia de la taquicardia, la relación AV durante esta, la función ventricular previa, la postura del paciente al inicio del episodio y la capacidad de regulación tensional dependiente del sistema vegetativo.

El síncope obstructivo se presenta típicamente como un síncope durante el esfuerzo, en cardiopatías con obstrucción grave que afectan tanto al lado izquierdo como al derecho del corazón. En estos casos, la vasodilatación periférica que se produce durante el ejercicio no se acompaña del incremento apropiado del gasto cardíaco (limitado por la obstrucción). En consecuencia, la presión arterial cae y se produce el síncope. Por otra parte, en pacientes con estenosis aórtica con hipertrofia y presiones ventriculares elevadas, el aumento de contractilidad derivado de la estimulación simpática durante el ejercicio puede activar los mecanorreceptores cardíacos, para dar lugar a una mayor vasodilatación a través del reflejo de Bezold-Jarisch. El síncope de esfuerzo puede aparecer en el 40% de los pacientes con estenosis aórtica grave y es un marcador de mal pronóstico. En pacientes con miocardiopatía hipertrófica obstructiva, la obstrucción al flujo puede ser la causa de un síncope de esfuerzo; sin embargo, en estos pacientes, el síncope puede también ser consecuencia de la alteración hemodinámica secundaria a taquiarritmias supraventriculares o ventriculares. En individuos jóvenes con miocardiopatía obstructiva, la aparición de síncope se asocia a un incremento del riesgo de muerte súbita. Ciertos procesos que provocan una disfunción cardíaca aguda pueden llegar a producir un cuadro sincopal. Así puede ocurrir en el taponamiento cardíaco, la disección aórtica y la embolia pulmonar. En pacientes con infarto agudo de miocardio, el síncope puede ser uno de los síntomas iniciales en un pequeño porcentaje de casos, siendo el bloqueo AV, las arritmias ventriculares y la bradicardia-hipotensión neuromediada los mecanismos más frecuentes.

Síncope por hipotensión ortostática

Con el paso del decúbito a la bipedestación se produce un desplazamiento del volumen circulante hacia las extremidades inferiores y los vasos del área esplácnica, lo que determina una reducción del retorno venoso y del gasto cardíaco. En estas circunstancias, el mantenimiento de la presión arterial se logra a partir de la estimulación de los barorreceptores carotídeos y cardiopulmonares que, a través de un complejo arco reflejo, provocan la estimulación simpática y la inhibición vagal, lo que provoca vasoconstricción periférica y aumento de la frecuencia cardíaca. Cuando el

reflejo barorreceptor falla o es incapaz de mantener una presión arterial adecuada, se produce el cuadro de hipotensión ortostática, que puede llegar a provocar un síncope cuando el paciente se incorpora.

Para investigar la presencia de hipotensión ortostática se determina la presión arterial en decúbito y durante 3 min tras adoptar la bipedestación. En general, se considera que existe hipotensión ortostática cuando se detecta una caída de 20 mm Hg o más en la presión sistólica (o esta cae por debajo de 90 mm Hg) o de 10 mm Hg o más en la diastólica. No obstante, este hecho es bastante común en pacientes de edad avanzada, por lo que el diagnóstico de síncope por hipotensión ortostática requiere: a) una anamnesis sugestiva (síncope o presíncope al incorporarse), y b) pruebas tensionales positivas, sobre todo si se reproducen total o parcialmente los síntomas.

Las causas de hipotensión ortostática son múltiples y abarcan desde alteraciones funcionales hasta procesos neurológicos graves que afectan al arco reflejo barorreceptor. En la práctica diaria, la causa más común de hipotensión ortostática es la reducción del volumen intravascular (hemorragia, deshidratación) y los efectos adversos de numerosos fármacos (hipotensores, diuréticos, β-bloqueantes, vasodilatadores, fenotiazinas, derivados tricíclicos). Los ancianos son particularmente vulnerables debido a la menor sensibilidad barorreceptora, la fisiosclerosis arterial y la existencia de un flujo cerebral disminuido. La hipotensión ortostática es también una manifestación importante de disfunción del sistema nervioso autónomo que puede ser secundaria a numerosas enfermedades (diabetes mellitus, neuropatía alcohólica, síndrome de Guillain-Barré) o a una alteración idiopática en los síndromes de Bradbury-Eggleston (fallo autónomo puro) o de Shy-Drager (fallo autónomo con atrofia multisistémica).

Síncopes reflejos o neuromediados. Síncope vasovagal

El término *síncope vasovagal* define un síncope reflejo caracterizado fisiopatológicamente por la asociación, en mayor o menor grado, de estimulación vagal e inhibición simpática, que da como resultado

bradicardia e hipotensión. A lo largo del tiempo, estos síncopes han recibido numerosas denominaciones: *síncope vasodepresor, síncope emocional, lipotimia común, síncope neuromediado* o *síncope neurocardíaco.*

El síncope vasovagal es el más frecuente en la población general. En su forma típica se desencadena por emociones, dolor, calor, aglomeraciones, vista de sangre o diversos procedimientos médicos. La pérdida de consciencia puede ir precedida de una breve fase prodrómica de malestar general, con palidez, sudoración y sensación nauseosa. También se ha descrito la existencia de síncopes recurrentes con características fisiopatológicas semejantes al síncope vasovagal, que se producen en ausencia de desencadenantes típicos, sin pródromos y habitualmente mientras el paciente está en posición erecta. Por la brusquedad de su aparición y la aparente ausencia de desencadenantes, los pacientes con este tipo de formas atípicas de síncope reflejo suelen requerir mayor esfuerzo diagnóstico.

El mecanismo fisiopatológico del síncope vasovagal no está completamente aclarado. Generalmente, se acepta que el síncope se produce por un mecanismo reflejo cuya respuesta eferente está caracterizada por inhibición simpática y estimulación vagal con producción brusca de hipotensión y bradicardia. El origen y las vías aferentes de este reflejo son más discutibles. La teoría más aceptada es que una primera fase de estimulación simpática (emoción, temor, ortostatismo prolongado, etc.) da lugar a hipercontractilidad cardíaca en un ventrículo con un volumen disminuido y produce la estimulación de los mecanorreceptores ventriculares inervados por fibras vagales aferentes (fibras C). Estas fibras conectan en el bulbo con el núcleo del tracto solitario y producen una fuerte estimulación del núcleo motor del vago y una inhibición de los núcleos simpáticos situados en la médula ventrolateral. El resultado de este reflejo, denominado *reflejo de Bezold-Jarisch*, es la aparición brusca de bradicardia e hipotensión.

La hipersensibilidad del seno carotídeo puede dar lugar a cuadros sincopales. Este caso representa una exageración patológica del reflejo barorreceptor, de forma que la estimulación carotídea da lugar a bradicardia e hipotensión. La hipersensibilidad del seno carotídeo se diagnostica

cuando, como respuesta al masaje del seno, se produce una asistolia superior a 3 s o una caída de la presión sistólica superior a 50 mm Hg.

Otros síncopes reflejos son los denominados *síncopes situacionales* desencadenados por la deglución, la micción o la defecación. Actualmente, se tiende a englobar el síncope vasovagal y los distintos síncopes reflejos bajo la denominación de *síncopes neuromediados.*

Cuadro clínico

La pérdida de consciencia característica del síncope puede instaurarse bruscamente, sin ningún tipo de pródromos, o ir precedida de un breve período de malestar general, con mareo, sensación nauseosa, sudación y pérdida progresiva de la visión. En algunas formas etiológicas pueden existir síntomas previos de dolor precordial (síncope provocado por un episodio cardíaco isquémico) o de otras localizaciones (aneurisma disecante de aorta, embolia pulmonar, síncope vasovagal desencadenado por episodios dolorosos), palpitaciones rápidas (síncope arrítmico, pero también en algunos casos síncopes de otras etiologías), etc.

La pérdida de consciencia se acompaña de pérdida del tono muscular y caída al suelo si el paciente se encuentra de pie. Es frecuente que el síncope provoque distintos tipos de traumatismo, que en ocasiones pueden ser graves. La duración de la pérdida de consciencia es breve, en general unos segundos o minutos. Pérdidas de consciencia más prolongadas (> 5 min) deben alertar sobre otros procesos. Durante la pérdida de consciencia el paciente permanece inmóvil, en general pálido, con respiración perceptible. Si la pérdida de conocimiento se prolonga, puede aparecer un espasmo o contracción tónica, en ocasiones seguida de una o dos contracciones clónicas.

La exploración física en el momento del episodio sincopal es variable y depende de la causa. El pulso puede ser rápido por taquicardias o lento por bradicardias, mientras que en la mayoría de los casos la presión arterial está muy disminuida. La recuperación de la consciencia es completa y no existen secuelas neurológicas, aunque el paciente puede relatar un estado de debilidad tras el episodio.

Diagnóstico

Evaluación inicial

Ante un paciente que ha sufrido una pérdida de consciencia transitoria, el médico debe plantearse las siguientes preguntas: ¿es la pérdida de consciencia atribuible a un síncope?, ¿existen datos clínicos que sugieren el diagnóstico etiológico?, ¿hay riesgo de complicaciones cardiovasculares o muerte?

Varias alteraciones pueden confundirse con un verdadero síncope. La pérdida de consciencia que acompaña a ciertas crisis epilépticas suele ser de mayor duración y puede ir precedida de algún tipo de alucinación sensorial previa (aura) y suele asociarse a convulsiones tónicas, clónicas o tonicoclónicas. La recuperación tras un ataque epiléptico se sigue de un estado confusional más o menos prolongado. Otras alteraciones, como la cataplexia, los *drop attacks* o el llamado *seudosíncope psicógeno*, no dan lugar a una verdadera pérdida de consciencia.

El diagnóstico diferencial de las causas etiológicas puede ser muy difícil cuando, como ocurre en la mayoría de los casos, el paciente acude a consulta médica en las intercrisis. El primer escalón diagnóstico lo constituyen la anamnesis, la exploración física, la práctica de un ECG y, si no existen contraindicaciones, la realización de pruebas tensionales ortostáticas y de masaje del seno carotídeo en pacientes mayores de 40 años. Este escalón es el más importante de toda la evaluación. Con los datos obtenidos, el médico debe ser capaz de: a) establecer si el paciente ha sufrido un verdadero síncope; b) diagnosticar los síncopes vasovagales con desencadenantes típicos, la hipotensión ortostática, los síncopes reflejos asociados a distintas situaciones (deglutorio, defecatorio), algunos síncopes arrítmicos evidentes en el ECG (bloqueo AV, bradiarritmias, taquiarritmias) y la existencia de hipersensibilidad del seno carotídeo; c) diagnosticar o sospechar la existencia de cardiopatía o enfermedad neurológica y solicitar las pruebas complementarias necesarias para confirmar el diagnóstico; d) valorar el estado neuropsíquico del paciente y la posible contribución

farmacológica o tóxica en el desencadenamiento del síncope, y e) decidir si el paciente debe o no ser hospitalizado.

La evaluación inicial puede ofrecer el diagnóstico de síncope vasovagal si la historia clínica es altamente sugerente (desencadenantes típicos, pródromos vegetativos) y no existen sospechas de otro tipo de síncope. Del mismo modo pueden diagnosticarse los síncopes situacionales (defecatorio, miccional, deglutorio, tusígeno, postesfuerzo, etc.) y ortostáticos (cuando el síncope ocurre en bipedestación o con el cambio de sedestación a bipedestación y existe hipotensión ortostática).

La realización de un ECG forma parte de la evaluación inicial del paciente con síncope. Los siguientes hallazgos hacen muy probable el síncope arrítmico: a) bradicardia sinusal persistente < 40 latidos/min o la presencia de pausas espontáneas superiores a 3 s en pacientes no entrenados y despiertos; b) bloqueo AV de 2.° grado tipo Mobitz II o el bloqueo AV completo; c) bloqueo de rama alternante; d) taquicardias ventriculares o supraventriculares rápidas; e) intervalo QT prolongado o acortado con episodios de taquicardia ventricular polimorfa, y f) signos de disfunción de marcapasos o de desfibriladores implantables.

Del mismo modo, cuando el síncope se presenta con signos evidentes de isquemia miocárdica, con o sin infarto de miocardio, la causa del síncope debe atribuirse a aquella, así como deben considerarse la causa del síncope, mientras no se demuestra lo contrario, los mixomas o trombos gigantes intrauriculares izquierdos, la embolia pulmonar, la estenosis aórtica aguda, la embolia pulmonar o la disección aórtica. Ante estas posibles causas, la actuación médica debe priorizar la atención de las mismas.

Algunos datos de la evaluación inicial pueden orientar a un posible síncope de origen cardíaco en los casos en los que el diagnóstico no es evidente. Entre ellos cabe reseñar: a) síncope en decúbito supino; b) síncope *durante* el esfuerzo; c) presencia de palpitaciones rápidas de aparición brusca inmediatamente antes del síncope; d) historia familiar de muerte súbita inexplicada, especialmente a edades tempranas; e) presencia de cardiopatía estructural, y f) hallazgos en el ECG sugerentes de síncope arrítmico, como la presencia de trastornos de conducción intraventricular con duración del QRS > 120 ms, que sugieren la presencia de bloqueo AV paroxístico; la presencia de bloqueo AV de primer grado con un intervalo PR muy prolongado o de 2.° grado tipo Mobitz I; la presencia de

bradicardia asintomática, bloqueos sinoauriculares o fibrilación auricular con frecuencia ventricular lenta en ausencia de medicación frenadora; la presencia de taquicardias ventriculares no sostenidas; el hallazgo de preexcitación; la presencia de un intervalo QT prolongado o extremadamente corto; un «patrón» de bloqueo de rama derecha con elevación del ST de convexidad superior de V_1 a V_3 sugerente de síndrome de Brugada; el hallazgo de ondas épsilon y/o ondas T negativas en precordiales derechas sugestivas de miocardiopatía arritmogénica o los signos de hipertrofia ventricular sugerentes de miocardiopatía hipertrófica.

El resto de las exploraciones a realizar en el paciente con síncope deben estar dirigidas por los hallazgos en la evaluación inicial. La realización indiscriminada de pruebas de imagen (Rx de tórax, TC o RM neurológicas, angio-TC) o de laboratorio (pruebas hematológicas, bioquímica, marcadores de daño miocárdico, dímero-D, etc.) aporta muy poco al diagnóstico y a la estratificación pronóstica, retrasa el diagnóstico y encarece el proceso. Si en la evaluación clínica existe sospecha de cardiopatía, pueden ser necesarias algunas pruebas, como el ecocardiograma, el test de esfuerzo y, más raramente, el cateterismo cardíaco, para confirmar el diagnóstico. Los registros de Holter convencionales tienen valor diagnóstico positivo o negativo para la detección del síncope arrítmico cuando un episodio de pérdida de consciencia se produce durante el registro. Desgraciadamente, este hecho es excepcional, lo que limita la utilidad de esta técnica. La monitorización electrocardiográfica continua en urgencias y en observación durante las primeras horas de atención se han mostrado, en cambio, muy útiles para documentar causas arrítmicas. La valoración y las exploraciones neurológicas no aportan valor diagnóstico si no se han detectado signos de afectación neurológica.

Si con la evaluación inicial no se alcanza un diagnóstico causal del síncope, lo que llevaría a instaurar un tratamiento adecuado, debe realizarse una estratificación pronóstica. El objeto es intentar identificar a aquellos pacientes que tienen una probabilidad elevada de padecer síncopes de origen arrítmico o cardíaco, puesto que el síncope en estos casos se asocia a una mayor mortalidad súbita y total. Los principales marcadores de alto riesgo en pacientes con síncope se muestran en el cuadro 52-2. Los

pacientes que reúnen alguna de estas características deberían ser ingresados en el hospital para establecer prontamente el diagnóstico y el tratamiento más apropiado. Los pacientes considerados de bajo riesgo mayoritariamente presentarán síncopes neuromediados y por hipotensión ortostática y pueden ser estudiados ambulatoriamente. Los pacientes de riesgo intermedio se benefician de estrategias intermedias, lo que incluye estancias en observación durante 24-48 h, bien en los servicios de urgencias, bien en unidades especializadas en el manejo del paciente con síncope.

Cuadro 52-2 Criterios de riesgo que aconsejan ingreso hospitalario o evaluación rápida del paciente

Cardiopatía estructural grave

Infarto de miocardio previo
Disfunción sistólica de ventrículo izquierdo
Insuficiencia cardíaca

Datos clínicos

Historia familiar de muerte súbita
Síncope durante el esfuerzo
Síncope en decúbito
Palpitaciones precediendo el síncope
Síncope asociado a disnea, dolor torácico, dolor abdominal o cefalea de reciente comienzo

Datos electrocardiográficos

Bradicardia sinusal inapropiada (< 40 latidos/min) o pausas en ausencia de medicación bradicardizante o entrenamiento físico
Taquicardia ventricular no sostenida
Bloqueo bifascicular o trastornos de conducción intraventricular con QRS > 120 ms
Preexcitación
Intervalo QT prolongado o corto

Patrón ECG de tipo I de Brugada
Signos de disfunción de marcapasos o desfibrilador automático implantable
Signos de isquemia/lesión miocárdica aguda
Hallazgos sugerentes de miocardiopatía arritmogénica (ondas T negativas de V_1 a V_3, ondas ε)
Hallazgos sugerentes de miocardiopatía hipertrófica

Comorbilidades

Hipotensión arterial mantenida con PAS < 90 mm Hg
Anemia intensa
Signos de hemorragia gastrointestinal
Alteraciones hidroelectrolíticas graves

Pruebas especiales

Estudio electrofisiológico

La estimulación programada del corazón asociada a diversos registros simultáneos del ECG de superficie y de electrogramas intracavitarios constituye la base de los estudios electrofisiológicos. En pacientes con síncope, estos estudios tienen los siguientes objetivos:

- Evaluar el estado de la función sinusal (determinación del tiempo de recuperación sinusal).
- Evaluar el estado de la conducción AV mediante el registro del hisiograma, respuesta de la conducción al aumento de frecuencia auricular y, eventualmente, a ciertos fármacos con acción depresora sobre la conducción AV.
- Desencadenar taquicardias supraventriculares o ventriculares, mediante estimulación programada del corazón.

Como en todas las pruebas diagnósticas, el valor de los estudios electrofisiológicos en pacientes con síncope depende fundamentalmente de la prevalencia del síncope arrítmico en el grupo sometido a estudio. Si los

estudios electrofisiológicos se utilizan en series generales de síncope, su valor diagnóstico será bajo. Si, en cambio, se efectúan en pacientes con alto grado de sospecha de síncope arrítmico, el valor diagnóstico será alto.

Prueba de la tabla basculante

La prueba de la tabla basculante es una prueba de provocación consistente en mantener al paciente en completa inmovilidad en una tabla basculante con una pendiente entre 60° y 75° (v. cap. 47, Métodos incruentos de exploración cardíaca) con el objeto de reproducir la respuesta sincopal. La utilización de fármacos como el isoproterenol o la nitroglicerina sublingual aumenta la tasa de positividades y reduce el tiempo de basculación necesario para la provocación del síncope. El cuadro sincopal desencadenado por esta prueba es semejante al observado durante los síncopes vasovagales típicos y, en general, se pueden observar tres tipos de respuesta: a) vasodepresora (caída brusca de la presión arterial sin gran alteración de la frecuencia cardíaca); b) cardioinhibidora (caída brusca de la presión arterial asociada a caída de la frecuencia cardíaca < 40 latidos/min e incluso a asistolias de > 3 s), y c) mixta (caída brusca de la presión arterial y también de la frecuencia, pero no < 40 latidos/min). La prueba puede ser útil para el diagnóstico de síncopes vasovagales, hipotensiones ortostáticas y casos de seudosíncope psicógeno. En el caso del síncope vasovagal, en el que se utiliza con mayor frecuencia, la respuesta cardioinhibidora parece predecir con bastante precisión fenómenos de cardioinhibición en los episodios sincopales espontáneos; las respuestas con vasodepresión parecen indicar una susceptibilidad a la hipotensión arterial y la prueba negativa no excluye el síncope neuromediado. No parece que la prueba sea de ayuda para la selección del tratamiento.

Holter implantable

El llamado *Holter implantable* (fig. 52-1) es, básicamente, un registrador de sucesos de pequeño tamaño que se implanta subcutáneamente y permite la monitorización del ECG durante largos períodos de tiempo (en torno a 3 años) sin la incomodidad de los electrodos y los cables externos. La monitorización prolongada con estos aparatos permite detectar los síncopes arrítmicos y también los mecanismos bradiarrítmicos de los síncopes

neuromediados, así como descartar el síncope arrítmico si el paciente presenta un episodio sincopal sin alteraciones concomitantes en el ECG, por lo que se considera una herramienta de gran valor en el estudio del síncope.

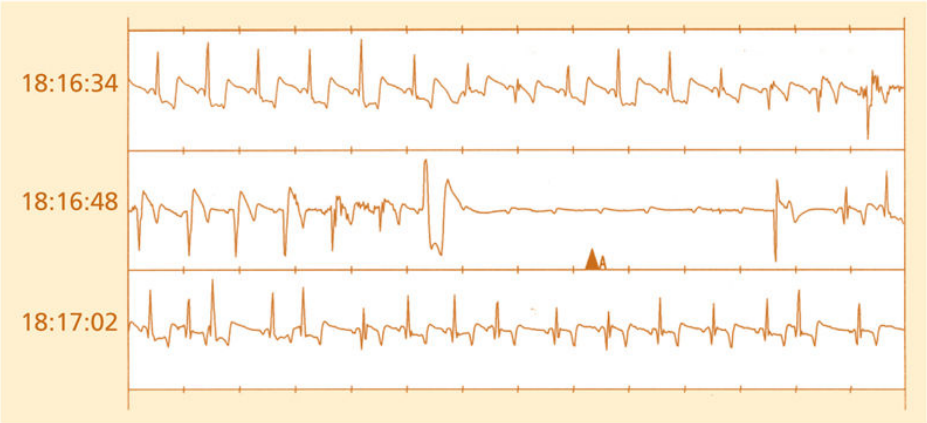


FIGURA 52-1 Registro electrocardiográfico obtenido mediante un sistema de Holter implantable (Reveal®, Medtronic) en un paciente con síncopes recurrentes, bloqueo bifascicular en el ECG basal y estudio electrofisiológico negativo. En la tira del medio se aprecia la aparición de un bloqueo auriculoventricular (AV) de alto grado paroxístico (siete ondas P consecutivas no conducidas a los ventrículos), que provoca una asistolia ventricular de más de 6 s, resuelta con un latido de escape ventricular. Este hallazgo permite diagnosticar el bloqueo AV paroxístico como la causa de los episodios sincopales del paciente.

Estratificación de las pruebas diagnósticas

Para conseguir un mejor rendimiento de las distintas pruebas utilizadas en el diagnóstico del síncope, estas deben realizarse de forma escalonada. Con la evaluación inicial es posible diagnosticar entre el 20% y el 30% de los casos vistos en las consultas hospitalarias. La mayoría de los casos restantes pertenece a dos categorías: a) síncopes debidos a arritmias paroxísticas no detectadas, y b) síncopes debidos a reacciones vasovagales en ausencia de desencadenantes específicos. Si existen datos que sugieren un origen arrítmico del síncope (v. cuadro 52-2), la investigación debería continuarse con la práctica de un estudio electrofisiológico si se sospechan arritmias demostrables en este (disfunción sinusal, trastornos de la conducción AV, taquicardias supraventriculares y taquicardias ventriculares monomorfas).

La utilización de un Holter implantable en los casos no diagnosticados por estos métodos puede incrementar más aún la capacidad diagnóstica.

En los pacientes sin cardiopatía y sin los datos de sospecha de síncope arrítmico, la monitorización prolongada ha mostrado de forma consistente hallazgos sugerentes de síncope neuromediado, por lo que en estos casos no se precisarían más pruebas diagnósticas. Sólo cuando los episodios son muy frecuentes, invalidantes, ocurren en pacientes con actividades de riesgo o provocan daño corporal grave, debería comprobarse el mecanismo del síncope; probablemente, la monitorización con Holter implantable es la mejor herramienta para conseguirlo.

Pronóstico

El variado espectro etiológico del síncope, que abarca desde procesos benignos hasta otros potencialmente letales, es responsable de la gran variabilidad en el pronóstico individual de los pacientes con síncope. Es más, aun dentro de grupos etiológicos específicos el pronóstico puede verse modificado por factores individuales, como la edad, los procesos asociados o el estado funcional del paciente. En diversas series hospitalarias de síncope, la mortalidad global varía entre el 5% y el 15%, mientras que la incidencia de muerte súbita oscila entre el 2,3% y el 7,8%. La edad inferior a 30 años y la etiología no cardiovascular o desconocida (tras una evaluación completa) del síncope son marcadores de buen pronóstico. El síncope de origen cardíaco, especialmente en individuos de edad avanzada, entraña el peor pronóstico. En general, las cifras estimadas de mortalidad en 1 año son del 18% al 33% en síncopes de causa cardíaca, del 0% al 12% en los de causa no cardíaca y del 6% en los de causa desconocida.

Tratamiento

El tratamiento del síncope es el de los procesos etiológicos que lo causan. Si el paciente es visto durante el episodio sincopal, debe procederse a: a) asegurar que no se encuentra en situación de paro cardiorrespiratorio; b) colocar al paciente en posición de decúbito supino con la cabeza baja y las piernas elevadas, y c) realizar una exploración clínica inmediata lo más completa posible a fin de intentar determinar el mecanismo sincopal.

La sospecha de síncope debido a procesos cardiológicos agudos (arritmias, cardiopatía isquémica, aneurisma disecante de aorta, taponamiento) debe motivar el ingreso hospitalario urgente. Igualmente, deberían ser ingresados aquellos pacientes en que se sospeche síncope arrítmico o de causa cardíaca (v. cuadro 52-2).

La presencia de síncope durante el esfuerzo en pacientes con cardiopatía obstructiva requiere una evaluación completa para el tratamiento quirúrgico de la obstrucción. De la misma manera, cuando una arritmia origina episodios sincopales debe plantearse un tratamiento específico y «agresivo» (marcapasos, desfibrilador implantable, ablación, cirugía).

En la hipotensión ortostática, la búsqueda y retirada de fármacos que puedan contribuir a ella es esencial. En los casos debidos a alteraciones neurológicas generalizadas o localizadas en el arco reflejo barorreceptor el tratamiento es complejo y, a veces, ineficaz.

El síncope vasovagal recurrente plantea importantes problemas para su prevención. En este sentido, las principales medidas son: 1) tranquilizar al paciente y explicar la naturaleza generalmente benigna del cuadro; 2) evitar los desencadenantes conocidos; 3) si no existe alguna contraindicación, liberalizar la ingesta de agua y sal; 4) evitar el consumo excesivo de alcohol; 5) en casos que requieran medicación hipotensora, ajustar/disminuir las dosis, y 6) en casos con síntomas premonitorios, el paciente debe aprender a efectuar ciertas maniobras para intentar yugular las crisis (cruce de piernas y tensión de los músculos de los glúteos, contracción isométrica de las manos o de los brazos, adoptar la posición de decúbito, etc.).

Aunque se han usado diversos fármacos en la prevención del síncope vasovagal (vagolíticos, β-bloqueantes, fármacos α-adrenérgicos, inhibidores de la recaptación de la serotonina, etc.), hasta el momento no existen pruebas irrefutables de su utilidad. Igualmente, algunos estudios sugieren que el uso de marcapasos bicamerales es capaz de disminuir el número de episodios sincopales en pacientes con síncopes de tipo cardioinhibidor. No obstante, mientras no se disponga de datos más contrastados, la indicación de estimulación cardíaca debería reservarse para pacientes adultos con episodios muy recurrentes en los que hayan fracasado otras terapéuticas y en los que se hayan documentado asistolias prolongadas como causa de los episodios sincopales.

Bibliografía especial

Azocar D, Ruiz Granell R, Ferrero A, Martínez Brotons A, Izquierdo M, Domínguez E, et al. Síncope y bloqueo de rama. Rendimiento del uso escalonado del estudio electrofisiológico y de la monitorización electrocardiográfica prolongada. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:213–219.

Baron-Esquivias G, Morillo CA, Moya-Mitjans A, Martinez-Alday J, Ruiz-Granell R, Lacunza-Ruiz J, et al. Dual-chamber pacing with closed loop stimulation in recurrent reflex vasovagal syncope: the SPAIN Study. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:1720–1728.

Brignole M, Moya A, de Lange FJ, Deharo JC, Elliott PM, Fanciulli A, et al. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *Eur Heart J*. 2018;39(21):1883–1948.

Lacunza-Ruiz FJ, Moya-Mitjans A, Martinez-Alday J, Baron-Esquivias G, Ruiz-Granell R, Rivas-Gandara N, et al. Implantable loop recorder allows an etiologic diagnosis in one-third of patients. Results of the Spanish reveal registry. *Circ J*. 2013;77:2535–2541.

Moya A, García-Civera R, Croci F, Menozzi C, Brugada J, Ammirati F, et al. Bradycardia detection in Bundle Branch Block (B4) study. Diagnosis, management, and outcomes of patients with syncope and bundle branch block. *Eur Heart J*. 2011;32:1535–1541.

53

Aterosclerosis coronaria

L. Badimon Maestro

J. Marrugat de la Iglesia

B. Gil De Extremera

R. Estruch Riba

Bases fisiopatológicas

L. Badimon Maestro

La aterosclerosis, enfermedad arterial que afecta a la capa íntima de las arterias de mediano y gran calibre, se caracteriza por la acumulación de material lipídico y elementos celulares, sobre todo macrófagos y células musculares lisas (CML) en la capa íntima de las arterias. En la actualidad, la hipótesis vigente sobre el origen de la aterosclerosis considera que es una respuesta inflamatoria especializada a diferentes formas de lesión de la pared. El carácter crónico del proceso inflamatorio conduce a la formación de placas que en fases avanzadas pueden ocluir las arterias (fig. 53-1).

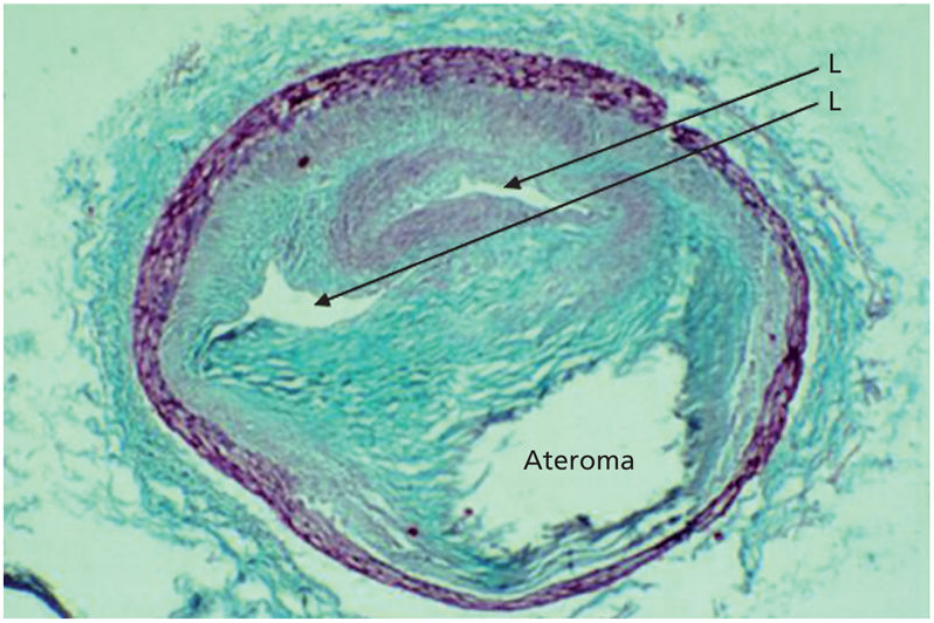


FIGURA 53-1 Placa aterosclerótica avanzada de una arteria coronaria humana (tinción tricrómica de Masson). Matriz extracelular *(en azul).* El ateroma (lipídico) ha desaparecido por el proceso de preparación de la muestra. El crecimiento de la placa dio origen a dos luces (L) de pequeño tamaño.

La acumulación de lipoproteínas plasmáticas, especialmente lipoproteínas de baja densidad (LDL), parece ser uno de los primeros

episodios asociados al desarrollo de lesiones ateroscleróticas. Las LDL retenidas en la pared sufren procesos de agregación y oxidación, y generan productos con actividad quimiotáctica para los monocitos circulantes y las CML de la túnica media. Los monocitos son atraídos hacia la pared de los vasos, atraviesan el endotelio y, una vez en la íntima, se diferencian a macrófagos donde captan LDL modificadas (LDLm). La captación de LDLm se produce a través de los receptores *scavenger*, que no están sometidos a regulación, de modo que los macrófagos se cargan de lípidos y derivan a células espumosas (fig. 53-2). La acumulación de células espumosas en la íntima produce las estrías grasas, lesión más incipiente de la clasificación de la *American Heart Association* (AHA), que categoriza las lesiones ateroscleróticas en fases VIII o estadios.

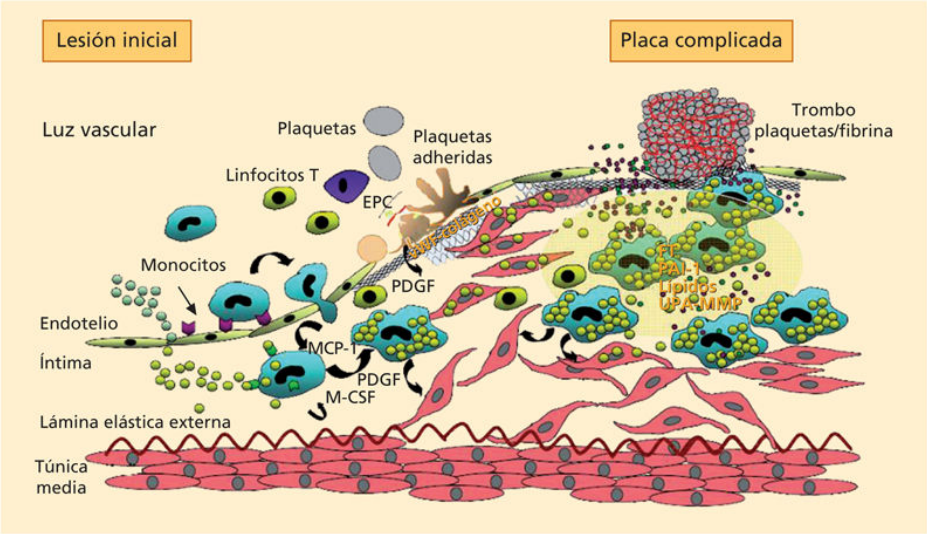


FIGURA 53-2 Diagrama simplificado de las interacciones celulares y moleculares en la fisiopatología de la arteriosclerosis. EPC: progenitores endoteliales circulantes; FT: factor tisular; MCP-1: proteína quimiotáctica de monocitos de tipo 1; M-CSF: factor estimulante de colonias derivado de monocitos; MMP: metaloproteasas; PAI-1: inhibidor del activador de plasminógeno de tipo 1; PDGF: factor de crecimiento derivado de plaquetas; UPA: activador del plasminógeno de tipo urocinasa; vWF: factor de von Willebrand.

En la aterogénesis intervienen múltiples factores que regulan la respuesta inflamatoria y la proliferación celular, y es un proceso además regulado hemodinámicamente por el flujo local en zonas discretas de las arterias. El

resultado es una respuesta fibroproliferativa que hace evolucionar la estría grasa a placa aterosclerótica más compleja. En esta evolución desempeña un papel clave la proliferación de las CML y la acumulación de proteínas de matriz extracelular que estas sintetizan y secretan. El tejido conectivo sintetizado por estas células forma una cubierta fibrosa, que en las lesiones avanzadas recubre el resto de los componentes de la placa. Los síndromes coronarios agudos se producen por la rotura de las placas o por su erosión (70% y 30% de los casos, respectivamente). La rotura o ulceración y la erosión de las placas provocan la formación de trombos, que pueden dar origen a complicaciones clínicas o contribuir al crecimiento de la placa de forma asintomática. Un mecanismo adicional que confiere riesgo de rotura a las placas arterioscleróticas es la angiogénesis que se produce en lesiones avanzadas con microvasos inestables que sufren roturas y hemorragias intraplaca.

Lipoproteínas

El sistema vascular se encuentra recubierto por una monocapa de células endoteliales que constituyen una barrera selectiva que permite la entrada y la salida de moléculas, entre ellas las LDL. Estas lipoproteínas atraviesan el endotelio por un proceso no mediado por receptor, que se ve favorecido en los puntos de bifurcación y áreas de curvatura de las arterias debido a sus especiales condiciones hemodinámicas. Ciertos factores de riesgo, como la hipertensión arterial (HTA) o la hipercolesterolemia, favorecen la penetración y la retención de las LDL en la íntima. Los proteoglicanos y glucosaminoglicanos presentes en la íntima interaccionan con las LDL, lo que favorece su retención y agregación, así como los procesos de modificación proteolíticos y oxidativos. La oxidación de las LDL afecta tanto a los ácidos grasos (que pueden llegar a fragmentarse y generar grupos aldehído y cetonas) como a las apoproteínas, con la formación de sustancias como la lisofosfatidilcolina, que tiene actividad quimiotáctica positiva para monocitos y CML. Las LDL agregadas son captadas por CML y macrófagos, mientras que las LDL oxidadas son captadas mayoritariamente por los macrófagos que se convierten en células espumosas. Estas LDLm infiltradas en la pared vascular activan la respuesta de inmunidad innata en el área de la incipiente lesión que se convierte en un

foco inflamatorio local con participación de elementos de inmunidad adquirida. Se liberan mediadores de inflamación, citocinas y citotóxicos que agravan la lesión, y en estadios avanzados pueden provocar la pérdida de celularidad por apoptosis y necrosis, produciendo una lesión blanda con facilidad para la ulceración.

Endotelio vascular

El término *disfunción endotelial* hace referencia a cualquier alteración de la fisiología del endotelio que produzca una descompensación de las funciones reguladoras que este realiza. Tales funciones se ejercen a través de un estricto control de factores que, en algunos casos, operan antagónicamente. Así, el endotelio regula el tono vascular mediante la producción de moléculas vasodilatadoras como el óxido nítrico (NO), el factor hiperpolarizante (EDHF) y la prostaciclina (PGI_2) y sustancias vasoconstrictoras como la endotelina y la angiotensina II. La disfunción endotelial conduce a una desregulación del control del tono vascular, a la pérdida de sus propiedades antitrombóticas y a la expresión de moléculas de adhesión para receptores específicos de monocitos y linfocitos T. Estas moléculas son selectinas (E-selectina, P-selectina), llamadas así por su similitud estructural a las lectinas, y proteínas pertenecientes a la superfamilia de las inmunoglobulinas, como la molécula 1 de adhesión vascular (VCAM-1) y las moléculas 1 y 2 de adhesión intercelular (ICAM-1 y 2).

El endotelio disfuncional muestra una mayor permeabilidad, que facilita la penetración y acumulación de macromoléculas en la íntima, y una sobreproducción de las moléculas de adhesión y sustancias quimiotácticas, que facilitan la unión y migración de monocitos. Además, la perturbación del balance entre los agentes vasoactivos o entre sus funciones pro- y antitrombogénicas induce un incremento de la adhesión de plaquetas. Son múltiples los factores que pueden provocar disfunción endotelial; entre los más estudiados se incluyen sustancias inmunorreguladoras como el factor de necrosis tumoral (TNF) y la interleucina 1 (IL-1); toxinas bacterianas como el lipopolisacárido y, sobre todo, la diabetes, la HTA y la dislipemia.

El óxido nítrico liberado por el endotelio no sólo es importante para mantener el tono arterial, sino que también evita la proliferación de las CML, reduce la adhesión de monocitos y la agregación de plaquetas. Por tanto, la disminución de la liberación de NO, inducida por los factores de riesgo cardiovascular y la disfunción endotelial, potencia la lesión endotelial y facilita la proliferación de las CML inducida por mitógenos. Recientemente, se están examinando el posible papel de las células progenitoras endoteliales circulantes en el proceso de regeneración endotelial y su posible contribución a la estabilización de las lesiones.

Acumulación de monocitos y linfocitos T

Debido al carácter de respuesta inflamatoria-fibroproliferativa crónica del proceso aterosclerótico, los monocitos y los linfocitos T desempeñan un papel clave tanto en su génesis como en la progresión de las lesiones. El primer episodio celular detectable morfológicamente en la aterogénesis, después de la infiltración por lípidos, es la adhesión focal de monocitos circulantes al endotelio y su migración a la íntima.

Los macrófagos poseen la capacidad de fagocitar y eliminar sustancias nocivas, particularmente LDLm. Gran cantidad de LDLm es captada en la íntima arterial por los macrófagos que la acumulan en el citoplasma como colesterol esterificado. La captación de estas LDLm se produce mediante los receptores *scavenger.* Además, el receptor LRP1 también internaliza LDL agregadas retenidas por los proteoglicanos. A diferencia del receptor normal de las LDL que se bloquea ante un exceso de colesterol en la célula, los receptores *scavenger* y LRP1 no están sometidos a regulación por ligando internalizado, de modo que las células acumulan grandes cantidades de colesterol y se convierten en células espumosas.

En las lesiones arterioscleróticas destaca el papel de los macrófagos como fuente de factores de crecimiento, citocinas y otras sustancias que actúan como factores quimiotácticos y estimulantes de la proliferación de las CML. En particular destacan el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), la IL-1 y el TNF-α, que inducen la expresión secundaria de PDGF-AA en las CML, lo que amplifica su proliferación. También producen el factor transformador de crecimiento β (TGF-β), que es un potente inductor de la síntesis y secreción de tejido conectivo en las CML.

A los macrófagos, los linfocitos T y la inmunomodulación se les atribuye un papel activo en los procesos que contribuyen a la progresión y rotura de las placas ateroscleróticas. Las placas, de localización normalmente excéntrica, son más vulnerables en las zonas bisagra o zonas de unión a la pared. En estas áreas abundan los macrófagos y los linfocitos T. Estas células debilitan la cápsula fibrosa de las placas porque secretan factores que inhiben la síntesis de las proteínas de matriz, como el interferón gamma (IFN-γ) producido por los linfocitos T, y enzimas que degradan activamente el tejido conectivo, como las metaloproteinasas (colagenasa intersticial, gelatinasas, estromelisina) producidas por los macrófagos.

Células musculares lisas en la lesión aterosclerótica

Las CML constituyen el componente celular mayoritario de las lesiones ateroscleróticas en desarrollo y de las placas reestenosadas posrevascularización. En las lesiones ateroscleróticas las CML se encuentran desorganizadas y han perdido la capacidad de regular el tono vascular. Las CML experimentan una transformación fenotípica que afecta a su morfología y, sobre todo, a su función. Las CML de fenotipo contráctil no proliferativo de la túnica media sana se transforman en células que proliferan activamente, que migran atraídas por agentes quimiotácticos y que producen proteínas de matriz extracelular (colágeno, elastina, proteoglicanos). Las LDL que se enlazan a los proteoglicanos de la matriz extracelular son internalizadas por las CML a través del LRP1, lo que contribuye a su transformación. Esta transformación modifica funciones específicas de la célula y activa la expresión de genes que codifican para receptores de membrana para factores de crecimiento como el PDGF. Además, se estimula la producción de factores de crecimiento (PDGF, β-FGF, IGF-I, etc.) y citocinas (TGF-β, IL-1, etc.), a través de los cuales las CML modulan su propia actividad y la de otras células que intervienen en la aterogénesis.

La rotura espontánea de una placa aterosclerótica o la disrupción provocada por técnicas de revascularización, como la angioplastia/*stent*, ocasionan la pérdida de los elementos antitrombóticos del endotelio (NO,

PGI_2, t-PA, etc.) y la exposición de estructuras de la pared que producen la formación de trombos. Al agregarse, las plaquetas liberan el contenido de sus gránulos ricos en mitógenos, como PDGF y el EGF, que inducen la migración y proliferación de las CML. Por ello, los fármacos antiagregantes han de asociarse activamente a las técnicas de revascularización para evitar la activación plaquetaria.

La migración de las CML es controlada de forma redundante por un conjunto de moléculas que incluye el TGF-β, la angiotensina II, la trombina y, sobre todo, el PDGF-BB. El PDGF es producido por las plaquetas, las células endoteliales y los macrófagos. El PDGF induce la expresión de proteasas que degradan la matriz extracelular, como activador de plasminógeno, plasmina, MMP-2 y MMP-9. La actividad de estas enzimas, cuya expresión se encuentra incrementada en las lesiones ateroscleróticas, facilita la migración de las CML.

Con la pérdida del endotelio desaparece la inhibición que, en condiciones normales, ejerce el óxido nítrico sobre la proliferación de las CML. Además, la presencia de LDLm en las áreas lesionadas induce cambios en la expresión génica de las CML que condicionan un fenotipo arteriosclerótico. Por otra parte, las CML activadas secretan otros factores como IL-1, TNF-β, TGF-γ que pueden estimular las CML de forma autocrina, es decir, no actúan directamente como mitógenos, sino que inducen la síntesis y secreción de otros factores como el PDGF-AA. Además del PDGF, otros agentes como la trombina y la angiotensina II promueven la proliferación de las CML. La trombina, que se genera en grandes cantidades en los focos de trombosis (> 130 nmol/L), actúa como agente hipertrófico e induce la proliferación de las CML. La producción de matriz extracelular por las CML es estimulada especialmente por el TGF-β.

Recientemente se ha demostrado que la epigenética tienen un importante papel regulador en las diferentes vías participantes en el proceso arteriosclerótico (integridad endotelial, respuesta inflamatoria a los lípidos, proliferación de CML, síntesis de colesterol), en el envejecimiento de la pared vascular y en el metabolismo de las lipoproteínas. La mayor información de la que se dispone en este momento se centra en la regulación por miRNA, mientras que los lncRNA están todavía en fase experimental.

La detección de microvesículas circulantes en biopsias líquidas son biomarcadores que aportan información sobre el proceso aterotrombótico y respecto a la evolución de las placas ateroscleróticas a su complicación clínica. Las microvesículas (micropartículas y exosomas) son evaginaciones celulares liberados por células durante su proceso vital que aumentan por apoptosis o activación celular. Además de biomarcadores, contribuyen a la patofisiología mediante interacciones cruzadas con otras células.

Complicación trombótica

La formación de trombo coronario, frecuentemente secundaria a la rotura y la erosión de placas ateroscleróticas, desempeña un papel fundamental en el desarrollo de los síndromes coronarios agudos. Asimismo, la trombosis mural en las zonas que presentan placas fisuradas es un importante mecanismo en la progresión de la aterosclerosis incluso en ausencia de síntomas clínicos. Por tanto, el conocimiento del papel de las plaquetas y de la coagulación y de sus vías de inhibición es un factor clave para el tratamiento de las complicaciones isquémicas clínicas asociadas a arterioscleroses, procesos denominados *aterotrombóticos.*

Bibliografía especial

Badimon L, Padro T, Vilahur G. Atherosclerosis, platelets and thrombosis in acute ischaemic heart disease. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care 2012;1:60-74.

Badimon L, Storey RF, Vilahur G. Update on lipids, inflammation and atherothrombosis. Thromb Haemost 2011;105:S34-42.

Badimon L, Suades R, Arderiu G, Peña E, Chiva-Blanch G, Padró T. Microvesicles in Atherosclerosis and Angiogenesis: From Bench to Bedside and Reverse. Front Cardiovasc Med 2017;18;4:77.

Badimon L, Vilahur G. Thrombus formation on atherosclerotic lesions and plaque rupture. J Intern Med 2014;276:618-32.

Epidemiología

J. Marrugat de la Iglesia

La epidemiología estudia la distribución y los determinantes de la enfermedad en la población. En este apartado presentaremos datos sobre la frecuencia de la aterosclerosis coronaria, sobre los factores que se asocian con su aparición y su prevención, en la población española.

Frecuencia de la enfermedad

El coste de las enfermedades isquémicas del corazón, una de las expresiones más devastadoras de la arteriosclerosis, supera los 2.000 millones de euros (la mitad en costes directos) anuales en España. En epidemiología se utilizan varios indicadores para estimar la frecuencia de una enfermedad en la población, que se detallan seguidamente.

Mortalidad

La cardiopatía isquémica (CI) como manifestación clínica de la aterosclerosis coronaria, es actualmente la primera causa de mortalidad y una de las principales causas de discapacidad en el mundo. En España, la CI es la primera causa específica de mortalidad en varones y la segunda causa en mujeres, tras los accidentes vasculares cerebrales, y representó el 8,9% y el 6,3% de la mortalidad total, respectivamente, en el año 2017.

Incidencia

Los estudios poblacionales de incidencia (número de casos nuevos de la enfermedad por año en la población) indican que existe una gran variabilidad en la incidencia del infarto de miocardio (IM) entre países. En España, la incidencia de IM se encuentra entre las más bajas del mundo, inferior a la de los países del norte de Europa y EE. UU. y similar a la de otros países mediterráneos del sur de Europa como Francia. La tasa anual de incidencia acumulada (número de casos totales) de IM en la población

de entre 25 y 74 años es de aproximadamente 200/100.000 en varones y 50/100.000 en mujeres, con cierta variabilidad entre regiones. En la población mayor de 75 años la incidencia es mucho mayor para ambos sexos: 1.500/100.000 y 830/100.000 varones y mujeres, respectivamente.

El estudio *Acute Myocardial Infarction Trends in Europe* (AMITIE), que reunió 78.128 pacientes de 35 a 74 años con IM incluidos en ocho registros de base poblacional de Finlandia (varias poblaciones), Italia (Brianza y Varese), Alemania (Augsburgo), Francia (Alto Garona), España (Girona) y Estonia (Tallin) entre 1985 y 2010, ha mostrado un descenso anual de las tasas de incidencia de IM (de –0,6% en Girona a –4,4% en Finlandia).

Letalidad

Los datos obtenidos a partir de registros poblacionales indican que la letalidad del IM (proporción de casos que mueren en los primeros 28 días) es muy elevada. En Europa, se sitúa alrededor del 30% en población de ambos sexos de 25-74 años. En el grupo mayor de 74 años esta se duplica. Dos terceras partes de estos casos mortales se producen antes de que los pacientes lleguen a un hospital. La letalidad hospitalaria bajó en la práctica totalidad de las poblaciones analizadas en el estudio AMITIE entre 1985 y 2010. La prehospitalaria bajó solamente en algunos grupos de población mostrando diferencias entre sexos.

Morbilidad hospitalaria

Un aspecto que suele sorprender es la aparente paradoja de que la incidencia de IM se mantenga estable o tienda a disminuir, mientras que el número de pacientes ingresados por este problema es cada vez mayor. En España el número de pacientes dados de alta vivos o fallecidos con el diagnóstico de CI aumentó entre 1988 y 2004 de 26.037 hasta un pico de 152.190, para disminuir paulatinamente a 124.595 en 2013. El envejecimiento de la población, la utilización de tratamientos con eficacia demostrada en reducir la mortalidad por IM y la comprensión de las formas más graves de la enfermedad a edades avanzadas contribuyen a aumentar la prevalencia de la CI, para convertirla en una enfermedad crónica que ocasiona una gran demanda asistencial. Sin embargo, es probable que en la última década el alargamiento de la supervivencia se haya reequilibrado con

la mortalidad natural de las primeras cohortes expuestas a estas mejoras en los años ochenta y noventa.

Riesgo cardiovascular

Los factores de riesgo cardiovascular (v. también más adelante) se pueden clasificar como causales y predisponentes. Entre los causales o mayores se incluyen la dislipemia, la HTA, el tabaquismo y la diabetes mellitus (DM), que han mostrado una mayor asociación con las enfermedades cardiovasculares. Los factores predisponentes están generalmente asociados al estilo de vida e incluyen la obesidad, la actividad física, la dieta y los factores psicosociales. Por último, se encuentran los factores emergentes sobre los que no existen aún suficientes pruebas científicas convincentes (proteína C reactiva, lipoproteína [a], fibrinógeno, homocisteína, lipoproteínas de baja densidad oxidadas, etc.).

A pesar de la relativamente baja incidencia de CI, la prevalencia de factores de riesgo es elevada en la población adulta masculina y femenina española: la de hipercolesterolemia definida como colesterol total igual o superior a 190 mg/dL es del 81% entre los varones y del 79% entre las mujeres, y definida como colesterol total igual o mayor de 250 mg/dL, del 43% y del 40%, respectivamente; la de HTA es del 47% y 39%; la de consumo de tabaco, del 33% y del 21%; la de diabetes, del 16% y del 11%; la de obesidad, del 29% tanto para varones como para mujeres, y la de sedentarismo, del 40% y del 55%, respectivamente. El control y los valores de perfil lipídico y de la presión arterial han mejorado en la última década, pero la obesidad ha aumentado considerablemente, sobre todo en varones.

Prevención poblacional y valoración del riesgo individual

El impacto de los diferentes factores de riesgo en la aparición de la enfermedad se estima mediante el cálculo del riesgo atribuible poblacional, que representa el porcentaje de casos de la enfermedad relacionados con la presencia de ese factor de riesgo y, por tanto, prevenibles si ese factor se controlara totalmente. Este riesgo atribuible depende del incremento del

riesgo asociado a la presencia del factor y a la prevalencia del mismo en la población. Según este indicador, los factores de riesgo con un mayor riesgo atribuible poblacional de muerte por CI en España en población de 35 a 54 años son el consumo de tabaco (64%), el LDL-colesterol mayor de 160 mg/dL (64%) y la HTA (25%). Las estrategias de prevención de la CI deben dirigirse a controlar estos tres factores de riesgo que, junto con la diabetes, son responsables de la mayoría de los casos de CI.

Individualmente, el riesgo de presentar una CI en los próximos 10 años se puede estimar según la exposición a los diferentes factores de riesgo descritos anteriormente mediante las funciones de riesgo. En España se utilizan varias funciones de riesgo coronario o cardiovascular, aunque la única validada es la adaptada por el grupo *Registre Gironí del Cor* (REGICOR) de la función de Framingham. Su uso se restringe a prevención primaria.

En las últimas décadas se han realizado esfuerzos por incorporar nuevos biomarcadores que permitan mejorar la predicción de las funciones de riesgo (p. ej., proteína C reactiva de alta sensibilidad, las interleucinas —como la 1 o la 6—, o el tumor necrosis factor α [TNF-α]) y, más recientemente, con puntuaciones de presencia de características genéticas adversas para CI. En todos los casos las mejoras son modestas y tienden a medirse con porcentajes de reclasificación de pacientes a niveles de riesgo mayores que los asignados por las funciones de riesgo que incorporan exclusivamente los factores de riesgo clásicos.

Bibliografía especial

Dégano IR, Salomaa V, Veronesi G, Ferrieres J, Kirchberger I, Laks T, et al. Acute Myocardial Infarction Trends in Europe (AMITIE) Study Investigators. Twenty-five-year trends in myocardial infarction attack and mortality rates, and case-fatality, in six European populations. Heart 2015;101:1413-21.

Grau M, Elosúa R, Cabrera de León A, Guembe MJ, Baena-Díez JM, Vega Alonso T, et al. Factores de riesgo cardiovascular en España en la primera década del siglo XXI: análisis agrupado con datos individuales de 11 estudios de base poblacional, estudio DARIOS. Rev Esp Cardiol 2011;64:295-304.

Hernáez Á, Zomeño MD, Dégano IR, Pérez-Fernández S, Goday A, Marrugat J, et al. Excess Weight in Spain: Current Situation, Projections for 2030, and Estimated Direct Extra Cost for the Spanish Health System. Rev Esp Cardiol 2019;72(11):916-24.

Marrugat J, Vila J, Baena-Díez JM, Grau M, Sala J, Ramos R, et al. Validez relativa de la estimación del riesgo cardiovascular a 10 años en una cohorte poblacional del estudio REGICOR. Rev Esp Cardiol 2011;64:385-94.

Subirana I, Fitó M, Diaz O, Vila J, Francés A, Marrugat J, et al. Prediction of coronary disease incidence by biomarkers of inflammation, oxidation, and metabolism. Sci Rep. 2018;8:3191.

Factores de riesgo vascular

B. Gil de Extremera

Los factores de riesgo vascular (hipertensión, tabaquismo, dislipemia, obesidad, estrés, sedentarismo, diabetes, etc.) y las enfermedades subsidiarias (ictus, cardiopatía isquémica, aneurismas, insuficiencia renal, arteriopatía mesentérica o enfermedad vascular periférica) son el primer reto de la medicina occidental por delante del cáncer, las infecciones y los accidentes de tráfico. La elevada mortalidad, morbilidad y la variabilidad clínica hacen perentorio un diagnóstico precoz y ofrecer fármacos eficaces para mejorar el pronóstico y reducir este grave problema médico, social, laboral y económico. El término *factor de riesgo coronario* se introdujo en EE. UU. a raíz del estudio *Framingham.* Es la condición (biológica, estilo de vida o hábitos adquiridos) que incrementa el padecer patología coronaria y permite reconocer el grupo poblacional más expuesto. Los factores son: a) no modificables: edad, sexo, menopausia, antecedentes familiares y etnia; b) potencialmente modificables: dislipemia, HTA, tabaquismo, DM, obesidad, personalidad, alcoholismo, sedentarismo, dieta, anticonceptivos orales e hipertrofia ventricular izquierda, y c) otros factores de riesgo.

Factores no modificables

Según la *edad*, la cardiopatía isquémica es menos frecuente antes de los 35 años y va aumentando hasta alcanzar el acmé, pasados los 55 años. Por *sexo*, los varones de 35 a 44 años pueden sufrir CI en proporción 6 veces superior a la mujer. Esta diferencia disminuye en el transcurso del tiempo, y después de los 75 años de edad es sólo 2 veces superior a la mujer. La morbilidad se incrementa también en las féminas a partir de la menopausia. En los varones, los problemas cardiovasculares porcentualmente son los siguientes: infarto de miocardio (IM) (43%), *angor pectoris* (39%), muerte súbita (10%) e insuficiencia coronaria (8%); en las mujeres, más del 50% corresponde al *angor* (85% de estos casos, no complicada), IM (30%) y muerte súbita e insuficiencia coronaria (10%). La incidencia de cardiopatía

isquémica en pacientes con *familiares* de primer grado con antecedentes de esa patología aumenta el riesgo de 2 a 11 veces; los herederos de enfermos con cardiopatía isquémica precoz tienen mayor riesgo de padecer la enfermedad y presentarla incluso antes que sus progenitores.

Factores modificables

Este grupo incluye aquellos factores que potencialmente pueden mejorarse con la pertinente ayuda terapéutica (dieta, ejercicio y medicación). La relación causa-efecto de *dislipemia* y cardiopatía está comprobada y es continua: a cifras elevadas de colesterol, mayor riesgo cardiovascular. Aunque la edad disminuye la importancia del colesterol como factor nocivo especialmente en varones; en jóvenes, por el contrario, la colesterolemia tiene valor predictivo de cardiopatía isquémica: incremento de 36 mg/dL respecto al valor normal (200 mg/dL) representa el riesgo doble de coronariopatía y de mortalidad cardiovascular en los 30 años siguientes. La HTA (> 130/80 mm Hg) es factor adicional de primer orden. El valor predictivo no disminuye con la edad ni tampoco hay «umbral» por debajo del cual desaparezca por completo el riesgo; aunque es, obviamente, inferior para cifras más bajas de presión arterial. También es fundamental conocer la antigüedad de HTA y las cifras mantenidas a lo largo del tiempo. El *Framingham Heart Study* demostró que los pacientes hipertensos tienen doble incidencia de complicaciones vasculares (muerte súbita, enfermedad coronaria e IM) respecto a los individuos de presión arterial normal; el riesgo de hemorragia cerebral es 4 veces superior al de la población general. La importancia de controlar la presión arterial y mantener un perfil lipídico normal la han demostrado estudios ajenos y propios y relevantes ensayos clínicos multicéntricos internacionales en los que ha participado nuestro grupo: DORICA, TRANSCEND, DEFINE, STABILITY y ROADMAP, entre otros. La vasculopatía cerebral provoca episodios isquémicos agudos o crónicos, transitorios o permanentes, tributarios de la arteria carótida o del tronco basilar. Los sujetos con presión arterial sistólica de 120-139 mm Hg o diastólica de 80-89 mm Hg se han considerado «prehipertensos» y en ellos debieran eliminarse los hábitos de vida tóxicos o aterógenos para evitar serias complicaciones vasculocerebrales. El *tabaco* (v. más adelante) es factor prínceps junto con la hipercolesterolemia y la HTA. Se relaciona

con IM y muerte súbita de manera proporcional al número de cigarrillos consumidos diariamente. Es responsable de más del 20% de mortalidad por cardiopatía isquémica en varones de 65 años y del 45% en menores de 45 años. Cuando se abandona el hábito tabáquico, el riesgo de enfermedad coronaria desciende el 50% en el primer año y se aproxima al de los no fumadores al cabo de 20 años. La *DM* y, en menor medida, la intolerancia a la glucosa son predictores de complicaciones cardiovasculares a cualquier edad. La coronariopatía es más frecuente en diabéticos: 2 veces superior en los varones y 3 en las mujeres. En general, del 11% al 13% de los diabéticos presentan afectación de las arterias coronarias. La enfermedad suele acompañarse de lesiones en órganos diana (corazón, encéfalo, retina y riñón). La DM se asocia a otros factores: obesidad, dislipemia y HTA. La DM y la HTA coexisten con frecuencia provocando efecto adicional sobre el riesgo cardiovascular (neuropatía, retinopatía, coronariopatía, ictus isquémico y enfermedad vascular periférica). En los pacientes hipertensos con DM o neuropatía, la presión arterial debe ser inferior a 130/80 mm Hg. La sinergia entre *obesidad* y enfermedad coronaria es evidente especialmente antes de los 50 años. En algunos estudios, la obesidad es factor de riesgo, pero más que el valor ponderal es la distribución de la grasa corporal. La forma central (relación perímetro de la cintura/cadera) se asocia a trastornos del metabolismo hidrocarbonado, lipídico y mayor morbimortalidad de cardiopatía isquémica. El perímetro de la cintura expresa la grasa subcutánea y visceral, y está relacionado con el aumento de riesgo coronario. El tejido graso visceral (medido por tomografía axial computarizada) y el cociente tejido graso visceral/tejido graso subcutáneo representan factores de riesgo que han de considerarse como integrantes del síndrome metabólico (cuadro 53-1; v. también cap. 231, Obesidad y síndrome metabólico). Está descrita la relación entre *personalidad* de tipo A y mayor frecuencia de cardiopatía isquémica. Estos individuos muestran dificultad para relajarse, hiperactividad exagerada, estado de alerta permanente, hostilidad, alto grado de competitividad e imperiosos deseos de alcanzar nuevos objetivos; no obstante, la interrelación personalidad/cardiopatía isquémica no se evidencia en todos los casos. El consumo moderado de alcohol se ha relacionado con menor riesgo de infarto y mortalidad coronaria. El efecto beneficioso se explicaría por el descenso de la fracción LDL-colesterol e incremento del colesterol ligado a

lipoproteínas de alta densidad (HDL-colesterol). La situación es inversa para el *alcoholismo*, que puede ocasionar muerte súbita, entre otras serias complicaciones. Se debe ser muy cauto para recomendar el consumo de bebidas alcohólicas, pues es fácil superar el umbral beneficioso por aumento de la «dosis» de alcohol, con los desastrosos efectos que ocasiona. El *sedentarismo* se ha considerado factor indirecto de riesgo coronario por favorecer la obesidad. El ejercicio físico regular disminuye presión arterial y triglicéridos, aumenta la fracción HDL-colesterol y mejora el rendimiento cardíaco. Se recomienda con carácter preventivo caminar al menos 30 min diarios. Los componentes de la *dieta* que pueden alterar la concentración de lípidos y proteínas séricas son: grasas animales, hidratos de carbono en exceso, fibra, alimentos cárnicos e ingesta calórica. La alimentación rica en grasas eleva el colesterol plasmático y una de las lipoproteínas transportadoras (LDL). Las grasas saturadas elevan el colesterol plasmático, las monoinsaturadas tienen acción neutra y las poliinsaturadas lo disminuyen. Las dietas ricas en hidratos de carbono elevan los triglicéridos plasmáticos, mientras que las que contienen fibra descienden el colesterol de 4% al 10% por descenso de la fracción LDL-colesterol. El seguimiento de la dieta mediterránea ha mostrado efectos beneficiosos sobre los factores de riesgo vascular. Los *anticonceptivos orales* son factor de riesgo por aumento de la presión arterial, agregación plaquetaria y modificación del perfil lipídico. Su uso en mujeres de 40 a 44 años incrementa 4,7 veces el riesgo de sufrir cardiopatía isquémica en ausencia de otros factores de riesgo. En las jóvenes, el incremento de esta patología se debe además al consumo de cigarrillos. La reposición de estrógenos tras la menopausia previene la osteoporosis y mejora el estado de la pared arterial. La *hipertrofia ventricular izquierda* es factor de riesgo independiente de enfermedad vascular, y un riesgo que aumenta en relación con el tamaño ventricular, anomalías de voltaje y la repolarización cardíaca (tablas 53-1 y 53-2).

Cuadro 53-1 Criterios diagnósticos del síndrome metabólico

National Cholesterol Education Program (NCEP; *Adult Treatment Panel III*)

Tres o más de los siguientes criterios:

- Circunferencia de la cintura:
  - Varones: > 102 cm
  - Mujeres: > 88 cm
- Triglicéridos: ≥ 150 mg/dL
- HDL-colesterol:
  - Varones: < 40 mg/dL
  - Mujeres: < 50 mg/dL
- Presión arterial: ≥ 130/85 mm Hg
- Glucosa: ≥ 110 mg/dL

Organización Mundial de la Salud (OMS)

Intolerancia a la glucosa más dos o más de los siguientes criterios:

- IMC o relación cintura/cadera:
  - Varones: IMC > 30% o relación cintura/cadera > 90
  - Mujeres: relación cintura/cadera > 0,85
- Triglicéridos: > 150 mg/dL
- HDL-colesterol:
  - Varones: < 35 mg/dL
  - Mujeres: < 39 mg/dL
- Presión arterial: > 140/90 mm Hg
- Glucosa: ≥ 100-< 110 mg/dL
- Albuminuria elevada: albuminuria/creatinina ≥ 30 mg/g

International Diabetes Federation (IDF)

Obesidad central más dos o más de los siguientes criterios:

- Circunferencia de la cintura:
  - Varones: > 102 cm
  - Mujeres: > 88 cm
- Triglicéridos: > 150 mg/dL

HDL-colesterol:
Varones: < 40 mg/dL
Mujeres: < 50 mg/dL
Presión arterial: > 130/85 mm Hg
Glucosa: ≥ 100 mg/dL

HDL: lipoproteínas de alta densidad; IMC: índice de masa corporal.

Tabla 53-1

Valores normales para lípidos, glucosa, hemoglobina glicada (HbA_{1c}) y presión arterial

Parámetros	Normal
Colesterol total	< 200 mg/dL
HDL-colesterol*	40-55 mg/dL
LDL-colesterol*	50-130 mg/dL
Triglicéridos*	50-150 mg/dL
Glucosa	100 mg/dL
HbA_{1c}	< 6%
Presión arterial	< 130/80 mm Hg

HDL: lipoproteínas de alta densidad; LDL: lipoproteínas de baja densidad.

* Según *National Cholesterol Education Program* (NCEP).

Tabla 53-2

Estratificación y tratamiento de la hipertensión arterial, cifras de presión arterial y otros factores de riesgo cardiovascular

Presión arterial (mm Hg)	TRATAMIENTO		
	Grupo de riesgo A Sin FR/sin AOD/sin EC	Grupo de riesgo B 1-2 FR sin DM/sin AOD/sin EC	Grupo de riesgo C 3 FR/DM/con AOD/con EC
130-139/85-89	Modificación del estilo de vida	Modificación del estilo de vida	Tratamiento farmacológico
140-159/90-99	Modificación del estilo de vida	Modificación del estilo de vida	Tratamiento farmacológico
160-179/100-109> 180/> 110	Tratamiento farmacológicoTratamiento farmacológico	Tratamiento farmacológicoTratamiento farmacológico	Tratamiento farmacológicoTratamiento intensivo farmacológico

AOD: afectación de órganos diana; DM: diabetes mellitus; EC: enfermedad cardiovascular; FR: factores de riesgo.

Otros factores de riesgo

Siguen estudiándose otros factores, como el recuento basal de leucocitos, valores séricos de proteína C reactiva, frecuencia cardíaca, presión de pulso, excreción de albúmina urinaria, glucemia posprandial, hiperuricemia, valores de lipoproteína (a) y *homocisteína*. Se han encontrado valores elevados de este aminoácido en el 30% de los pacientes menores de 50 años con síntomas de enfermedad vascular periférica o cerebral. El empleo de ácido fólico disminuye los valores de homocisteína y de cardiopatía isquémica (18%), trombosis venosa (25%) e ictus cerebral (24%). En conclusión, los principales factores de riesgo que deben considerarse son: HTA, tabaquismo, dislipemia, obesidad (IMC ≥ 30%), DM, inactividad física, albuminuria, filtrado glomerular (FG) menor de 60 mL/min, edad mayor de 55 años en varones y mayor de 65 años en mujeres, e historia familiar de enfermedad cardiovascular prematura (varones < 55 años y mujeres < 65 años).

Bibliografía especial

Ceska R, Gil-Extremera B, Paolini JF, Giezek H, Vandormael K, et al. Efficacy and safety of extended-release niacin/laropiprant plus statin vs. doubling the dose of statin in patients with primary hypercholesterolaemia or mixed dyslipidaemia. Int J Clin Pract 2010;64:727-38.

Farnier M, Roth E, Gil Extremera B, Mendez GF, MacDonnell G, Hamlin C, et al. Efficacy and safety of the coadministration of ezetimibe/simvastatin with fenofibrate in patients with mixed hyperlipidemia. Am Heart J 2007;153:335e1-8.

Shah S, Haller H, Ito S, Izzo JL Jr, Januszewicz A, Katayama S, Menne J, et al.; ROADMAP Trial Investigators. Olmesartan for delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. N Engl J Med 2011;364(10):907-17.

Prevención de las enfermedades cardiovasculares en sujetos con riesgo vascular elevado

R. Estruch Riba

Concepto

La prevención cardiovascular se ha dividido clásicamente en primaria (sujetos asintomáticos) y secundaria (pacientes que ya han sufrido una complicación cardiovascular), pero actualmente esta clasificación se considera arbitraria dado el solapamiento que se observa, por ejemplo, en los pacientes diabéticos. Actualmente, las medidas de prevención se dividen en «prevención a nivel poblacional» y «estrategias de prevención en sujetos con diferente riesgo vascular». Las primeras medidas incluyen cambios en los estilos de vida y ambientales dirigidas a toda la población (p. ej., prohibición del tabaquismo o reducción del contenido de sal en la comida). Las estrategias de prevención se dirigen principalmente a los sujetos con alto o muy alto riesgo vascular, como los pacientes que han sufrido una complicación cardiovascular, los diabéticos con o sin otros factores de riesgo y/o lesiones de órganos diana, los pacientes con insuficiencia renal crónica moderada o grave o con marcados factores de riesgo vascular (p. ej., pacientes con dislipemias familiares o HTA grave).

Prevención cardiovascular

La *American Heart Association* ha definido siete factores que determinan una mayor esperanza de vida: 1) evitar el tabaquismo; 2) mantener una PA sistólica < 120 mm Hg y una PA diastólica < 80 mm Hg; 3) mantener una cifra de colesterol plasmático normal; 4) mantener una cifra de glucemia < 100 mg/dL; 5) tener un índice de masa corporal (IMC) entre 18,5 y 22,9 kg/m^2; 6) seguir una alimentación saludable (p. ej., dieta mediterránea), y 7) realizar actividad física ≥ 6 h semanales. El seguimiento de cuatro o más de

estos factores consigue reducir la mortalidad cardiovascular en un 50%. Aparte de los factores clásicos de riesgo vascular, se han identificado otros factores que también aumentan el riesgo como una historia familiar de cardiopatía isquémica precoz, ciertas condiciones de la mujer (menopausia prematura y preeclampsia), enfermedades inflamatorias crónicas (artritis reumatoide, psoriasis e infección por HIV), ciertas minorías étnicas (p. ej., sujetos del sudeste asiático) y determinadas alteraciones bioquímicas plasmáticas como hs-PCR ≥ 2,0 mg/dL, lipoproteína (a) > 50 mg/dL (> 125 mmol/L) o apolipoproteína B ≥ 130 mg/dL.

Tabaquismo

Comparado con los no fumadores, el consumo activo de tabaco dobla el riesgo de IM en los sujetos mayores de 60 años y lo aumenta en cinco veces en los menores de 50. La magnitud del riesgo depende de la cantidad de tabaco consumido (efecto dosis-respuesta, sin ningún límite inferior), pero es independiente del tipo de tabaco consumido. Incluso un único cigarrillo al día aumenta el riesgo de IM. Los fumadores pasivos también aumentan en un 30% su riesgo cardiovascular. Continuar fumando después de un IM aumenta en tres veces el riesgo de reinfarto, mientras que dejar de fumar reduce este riesgo en un tercio.

Modificación del estilo de vida

Incluye tres apartados: el seguimiento de una dieta más sana, realizar más actividad física y llevar un estilo de vida global más saludable. Los patrones de dieta representan mejor los hábitos alimentarios que el consumo de determinados alimentos o nutrientes, ya que incluyen la combinación de los alimentos consumidos con sus efectos sinérgicos sobre el organismo. Los tres patrones dietéticos más estudiados por sus mayores efectos sobre el sistema cardiovascular son la dieta mediterránea, la dieta nórdica y la dieta *Dietary Approaches to Stop Hypertension* (DASH). Todas estas dietas son ricas en frutas, verduras, frutos secos, legumbres, cereales integrales y pescado, y pobres en carne roja, productos procesados de la carne, cereales refinados y azúcares añadidos. La dieta mediterránea incluye otros dos alimentos clave: el aceite de oliva, mejor el tipo virgen extra, y el vino, consumido con moderación y con las comidas. La dieta nórdica enfatiza el

consumo de frutos silvestres y el aceite de colza, y la dieta DASH, una reducción en el consumo de sal. Estas dietas han mostrado un efecto protector sobre los principales factores de riesgo vascular, como metabolismo de la glucosa, presión arterial, perfil lipídico, sobrepeso/obesidad, marcadores de inflamación y estrés oxidativo, función endotelial y riesgo de arritmias. Además, la dieta mediterránea ha demostrado reducir el riesgo relativo de presentar complicaciones cardiovasculares tanto en sujetos asintomáticos con alto riesgo vascular (estudio *Prevención con dieta mediterránea* [PREDIMED]) como en pacientes que ya han sufrido un IM *(Lyon Diet Heart Study).*

La vida sedentaria es otro de los principales factores de riesgo vascular. La actividad física regular y el ejercicio físico han demostrado reducir el riesgo de complicaciones cardiovasculares en personas sanas, sujetos con riesgo vascular y pacientes que ya han sufrido una complicación cardiovascular. Algunos estudios señalan que la práctica de una actividad física de intensidad moderada y/o ejercicio aeróbico entre 2,5 y 5 h a la semana reduce el riesgo de IM en un 50% y la mortalidad global entre un 12% y un 20%. Según la Organización Mundial de la Salud (2010), se aconseja andar o realizar un ejercicio moderado un mínimo de 150 min semanales de actividad física moderada, o bien 75 min semanales de actividad vigorosa, además de dos o más veces a la semana actividades de fortalecimiento de grandes grupos musculares. También se aconseja progresar (dependiendo de la edad, la condición física y la situación clínica) a 60 min al día, 5 días a la semana. No obstante, debe tenerse en cuenta que la práctica regular de un ejercicio excesivo puede inducir el desarrollo de una miocardiopatía, con riesgo de sufrir una arritmia y/o una muerte súbita. Así pues, todo programa de ejercicio debe ser personalizado y adaptado a las condiciones individuales de cada paciente. Los que han sufrido un IM o un episodio de insuficiencia cardíaca deberían incluirse en programas de rehabilitación cardíaca (ejercicio aeróbico), previa valoración de su capacidad de ejercicio, al menos durante 3 o 6 meses.

También resulta de gran ayuda un mejor manejo de los factores psicosociales, como la implementación de intervenciones psicológicas o farmacológicas que ayuden a reducir el estrés o a tratar la ansiedad y/o la depresión. Se ha señalado la posible utilidad de técnicas cognitivas o conductuales, meditación, yoga, *mindfulness* y relajación muscular.

También se está estudiando el posible papel protector de mantener un estilo de vida que incluya mayor sociabilidad, entretenimiento, diversión y disfrute de la vida. De hecho, la falta de soporte social, el estrés laboral y familiar, la depresión, la ansiedad y los trastornos mentales son factores que empeoran el pronóstico en el IM.

Control del riesgo vascular

Sobrepeso y obesidad

Tanto el sobrepeso como la obesidad se han asociado a una mayor mortalidad en los pacientes con enfermedad cardiovascular. De ahí que se recomiende incluir a estos pacientes en programas de reducción del peso corporal y mejor control de los otros factores de riesgo, principalmente HTA y dislipemia. No obstante, actualmente se considera que la distribución del tejido adiposo es más importante en la determinación del riesgo vascular que el propio peso corporal, ya que la adiposidad abdominal (visceral) es un órgano endocrino metabólicamente activo capaz de secretar compuestos bioactivos (p. ej., adipocinas) que desempeñan un importante papel en la homeostasis cardiovascular (v. cap. 231, Obesidad y síndrome metabólico).

Presión arterial

La HTA se asocia a un mayor riesgo de cardiopatía coronaria, accidente vascular cerebral, insuficiencia cardíaca, arteriopatía periférica, insuficiencia renal y fibrilación auricular. Este riesgo aumenta de forma lineal a partir de cifras de presión sistólica superiores a 115 mm Hg y de presión diastólica superiores a 75 mm Hg. Así, las presiones sistólica y diastólica óptimas son las inferiores a 120 mm Hg y 80 mm Hg, respectivamente, aunque puede que las personas de mayor edad (> 80 años) no toleren estas cifras de tensión. Una reducción del 10 mm Hg en la PA sistólica en pacientes con HTA reduce el riesgo de ictus en un 41% y de enfermedad coronaria en un 22%.

Diabetes mellitus

Aunque existen datos de que cifras elevadas de glucemia se asocian a una mayor incidencia de complicaciones cardiovasculares, existen pocas evidencias de que un control más estricto de la glucemia (terapias intensivas) reduzcan realmente la incidencia de tales complicaciones (estudio *Action in Diabetes and Vascular Disease Trial* [ADVANCE]). Numerosos estudios de cohorte han cuantificado la morbimortalidad de los pacientes diabéticos. El estudio *South Tees Diabetes Mortality* (2002) observó que la diabetes aumentaba en tres veces el riesgo de muerte, especialmente de causa cardiovascular, mientras que en un estudio de 12 cohortes españolas que incluyó a 55.292 individuos se halló un aumento del doble en el riesgo de muerte cardiovascular en la población diabética.

Dislipemia

Los resultados de numerosos estudios genéticos, anatomopatológicos, observacionales y de intervención confirman el papel crucial de la dislipemia, especialmente la hipercolesterolemia, en la incidencia y progresión de la cardiopatía coronaria. Existe una estrecha asociación positiva entre concentración plasmática de colesterol y LDL-colesterol y riesgo de enfermedad cardiovascular. Asimismo, existen múltiples evidencias sobre la relación entre reducción de las cifras plasmáticas de LDL-colesterol y prevención de complicaciones cardiovasculares. Las cifras de apolipoproteína B (apo-B) pueden ser igualmente útiles en la valoración del riesgo cardiovascular que las de LDL-colesterol. Además, las cifras plasmáticas bajas de HDL-colesterol (en varones ≤ 40 mg/dL y en mujeres ≤ 45 mg/dL) suponen también un mayor riesgo vascular. En consecuencia, uno de los marcadores de riesgo vascular más potentes es la relación entre las concentraciones plasmáticas de apo-B y las de apolipoproteína A1, la principal apolipoproteína de las HDL. Por último, altas concentraciones plasmáticas de lipoproteína (a) también se asocian a un riesgo aumentado de IM y AVC isquémico.

El tratamiento de los pacientes con hipercolesterolemia depende de la edad, el sexo, la historia cardiológica previa y la presencia o no de otros factores de riesgo vascular. Los individuos con riesgo bajo o moderado deberían ser tratados si las cifras de colesterol plasmático alcanzan los 190 mg/dL o más (≥ 5 mmol/L) o las de LDL-colesterol los 115 mg/dL (≥ 3

mmol/L). En los pacientes de alto riesgo vascular, las cifras de LDL-colesterol deberían mantenerse en 100 mg/dL o menos (≤ 2,5 mmol/L) y, en los pacientes que han sufrido un IM, se recomienda reducir la concentración a 70 mg/dL o menos (≤ 1,8 mmol/L) o al 50% o menos de las cifras de LDL-colesterol basal.

Los fármacos más utilizados son las estatinas, que en las dosis en que reducen al 50% las cifras de LDL-colesterol no sólo evitan la progresión de la enfermedad, sino que incluso logran contribuir a su regresión. Estos fármacos pueden asociarse a los inhibidores selectivos de la absorción intestinal del colesterol (ezetimiba). Los fibratos y la niacina reducen las cifras de triglicéridos y pueden aumentar las de LDL-colesterol, mientras que los aceites de pescado (ácidos grasos ω-3) son útiles para reducir las cifras de triglicéridos en pacientes que han sufrido un IM (v. Diagnóstico y tratamiento de las hiperlipidemias, en cap. 227).

Tratamiento farmacológico

Numerosos ensayos clínicos han demostrado un mejor pronóstico en los pacientes a quienes se les ha practicado una técnica invasiva de revascularización coronaria precoz y/o siguen tratamientos con antiagregantes plaquetarios, β-bloqueantes, estatinas, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) o bloqueantes del receptor de la angiotensina. Los objetivos de estos tratamientos son: 1) reducir la progresión de la placa de ateroma; 2) estabilizar la placa mediante una reducción de la inflamación subyacente, y 3) prevenir la trombosis, la rotura de la placa o las erosiones que esta pueda sufrir. Las dosis de estos fármacos determinan tanto su eficacia como la incidencia de efectos adversos, por lo que siempre se debería buscar la mínima dosis eficaz.

Fármacos antiagregantes plaquetarios y antitrombóticos

Para reducir la incidencia de complicaciones cardiovasculares en los pacientes con alto o muy alto riesgo vascular, puede utilizarse un tratamiento antiagregante plaquetario, principalmente AAS y/o clopidogrel. No se recomienda el AAS en aquellos sujetos con riesgo de sangrado intestinal. En los pacientes con síndrome coronario agudo (SCA), un

tratamiento antiagregante doble reduce en un 10% el riesgo de una nueva complicación en las siguientes 2 semanas y en más de un 5% en los siguientes 8 meses. En los pacientes con SCA a quienes se les practique un tratamiento invasivo de reperfusión coronaria, la asociación de un inhibidor del receptor P2Y12 del ADP (ticagrelor o prasugrel) junto con el AAS resulta superior a la asociación de clopidogrel con AAS. Otros antiagregantes plaquetarios a tener en cuenta son los antagonistas de la glucoproteína IIb/IIIa y del receptor de la trombina.

En los tratamientos preventivos a largo plazo en sujetos que han tenido una complicación cardiovascular, el AAS reduce en un 10% la mortalidad total, pero el clopidogrel ha mostrado una eficacia algo superior. En los pacientes que han sufrido un accidente vascular cerebral, la asociación de dipiridamol y AAS también ha resultado eficaz.

En los pacientes que han sufrido una embolia sistémica, los efectos de fibrilación auricular, aneurisma ventricular, extensas áreas de miocardio discinético o fracción de eyección baja requieren un tratamiento mantenido con anticoagulantes. Los fármacos más utilizados en este contexto son el acenocumarol y la warfarina, antagonistas de la vitamina K, pero actualmente están aumentando las prescripciones de los inhibidores directos del factor Xa como el rivaroxabán y el apixabán, o de la trombina, como el dabigatrán.

Fármacos β-bloqueantes

Una frecuencia cardíaca alta se asocia a un mayor riesgo de complicaciones cardiovasculares en pacientes con enfermedad cardiovascular demostrada. En los pacientes que han sufrido un IM, los β-bloqueantes aumentan la capacidad de ejercicio, evitan la aparición de angina y mejoran la sobrevivencia. Además, en los pacientes que han sufrido un accidente vascular cerebral o presentan una fracción de eyección del ventrículo izquierdo baja por cardiopatía coronaria o insuficiencia cardíaca, el uso de β-bloqueantes, en las dosis adecuadas, mejora todos los índices pronósticos. Los β-bloqueantes más utilizados son el metoprolol, el bisoprolol, el atenolol y el nebivolol; en cambio, el carvedilol, un bloqueador β y α_1 no selectivo es el más ampliamente utilizado para evitar complicaciones cardiovasculares en los pacientes con insuficiencia cardíaca.

Fármacos antagonistas del calcio

Los antagonistas del calcio actúan como vasodilatadores y reductores de la resistencia vascular periférica. Se diferencian en dihidropiridinas (nifedipino, amlodipino y felodipino), bencilalquilaminas (verapamilo) y benzotiazepinas (diltiazem). El verapamilo está indicado en el tratamiento de todas las variedades de anginas, taquicardia supraventricular y HTA. El diltiazem es similar al verapamilo, pero con mayor efecto en la angina de esfuerzo. De entre las dihidropiridinas, el más utilizado es el amlodipino, que tiene una vida media-larga y buena tolerancia. En pacientes con cardiopatía coronaria y presión arterial normal, el amlodipino ha reducido la incidencia de nuevas complicaciones cardiovasculares y, además, resulta más eficaz que los β-bloqueantes (atenolol) en la reducción de la isquemia inducida por el ejercicio.

Estatinas

Estos fármacos son la base del tratamiento de primera línea en la prevención de complicaciones cardiovasculares en los pacientes con alto riesgo vascular. En estudios clínicos aleatorizados, la simvastatina (40 mg/día) ha demostrado una reducción de la mortalidad global de un 13%, de la incidencia de complicaciones cardíacas en un 18% y cerebrovasculares en un 24%. La pravastatina en dosis de 40 mg/día y la atorvastatina en dosis de 80 mg/día han demostrado reducir la mortalidad global y la incidencia de complicaciones cardiovasculares. La rosuvastatina en dosis de 10 mg/día se ha asociado a una reducción de un 24% de sufrir un SCA, un AVC o muerte cardiovascular. La reducción del riesgo con estatinas está íntimamente ligada a la reducción del colesterol LDL, por lo que las cifras diana de colesterol LDL en cada paciente a tratar dictarán la potencia y dosis de las estatinas. No obstante, el efecto protector de estos fármacos va más allá de su acción hipolipemiante, ya que reducen el riesgo vascular independientemente de las cifras de colesterol plasmático. El estudio HOPE-3 *(Heart Outcomes Prevention Evaluation-3)* ha demostrado un beneficio neto de un tratamiento con rosuvastatina en individuos con riesgo intermedio (riesgo de enfermedad cardiovascular del 10% a 10 años) y sin enfermedad cardiovascular conocida, independientemente de las cifras obtenidas de colesterol.

Fármacos bloqueadores del sistema renina-angiotensina aldosterona

Los IECA reducen la mortalidad total y la incidencia de IM, accidente vascular cerebral e insuficiencia cardíaca en los pacientes con insuficiencia cardíaca, enfermedad arterial periférica y/o DM. También se recomienda su uso en los pacientes con un SCA con HTA, fracción de eyección del ventrículo izquierdo ≤ 40% o insuficiencia renal crónica, salvo existencia de contraindicaciones. Los antagonistas de los receptores de la angiotensina II pueden ser una alternativa en aquellos pacientes que no toleren los IECA. Los bloqueantes de la aldosterona (espironolactona y eplerenona) también pueden ser útiles en aquellos pacientes con un IM sin afectación renal o hiperpotasemia.

Tratamiento hormonal sustitutivo

Durante décadas, los resultados de numerosos estudios epidemiológicos y de laboratorio habían indicado que los estrógenos circulantes podrían tener un efecto protector sobre el sistema cardiovascular, por lo que se recomendaba la utilización de tratamiento hormonal sustitutivo en las mujeres al llegar a la menopausia. Sin embargo, los resultados de ensayos clínicos recientes no han confirmado este hecho e incluso se ha señalado que este tratamiento puede aumentar el riesgo de enfermedad cardiovascular en las mujeres mayores de 60 años, por lo que actualmente no está indicado este tratamiento en la prevención de la enfermedad cardiovascular.

Otros fármacos

La ivabradina es un inhibidor selectivo del nodo sinusal que reduce la frecuencia cardíaca y, con ello, la demanda de oxígeno por el miocardio, que ha mostrado reducir las complicaciones cardiovasculares sólo en pacientes con una frecuencia cardíaca de 70 lpm o superior. Otros fármacos con acción protectora sobre el sistema cardiovascular son el nicorandil, la trimetazidima, la ranolazina, la molsidomina y el alopurinol. Como la adherencia a la medicación en sujetos con alto riesgo vascular es baja, se ha sugerido utilizar estrategias como la *polypill*, que combina dosis fijas de

una estatina, un fármaco hipotensor, AAS y ácido fólico que reduce la incidencia de enfermedad CVD en un 80% en los sujetos de más de 55 años.

Bibliografía especial

Arnett DK, Blumnethal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZA, Hahn EJ, et al. 2019 ACC/AHA Guidelines on Primary Prevention of Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2019;140(11):e596–e646.

De Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Delaye J, Mamelle N. Mediterranean diet, traditional risk factors and rate of cardiovascular disease after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation*. 1999;99:779–785.

Liu Y, Pan A, Wang DD, Liu X, Dhana K, Franco OH, et al. Impact of healthy lifestyle factors on life expectancies in the US population. *Circulation*. 2018;138:345–355.

Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons S, Catapano AL, Cooney MT, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. The Sixth Join Task Force of the European Society of Cardiology and other Societies on Cardiovascular Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J*. 2016;37:2315–2381.

Yusuf S, Bosch J, Dagenais G, Xavier D, Liu L, Pais P, HOPE-3 investigatorset al. Cholesterol lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2016;374:2021–2031.

54

Cardiopatía isquémica

X. Bosch Genover

Isquemia miocárdica

El corazón depende totalmente del aporte continuo de oxígeno para mantener su metabolismo y producir continuamente fosfatos de alta energía, ya que en cada latido se consume hasta el 5% del total de ATP y creatín-cinasa (CK) almacenados en el miocardio. La isquemia es una situación producida por la privación de oxígeno a los tejidos y la eliminación inadecuada de los metabolitos. En el caso del corazón, la isquemia miocárdica es el resultado del desequilibrio entre la oferta coronaria y la demanda miocárdica de oxígeno.

Fisiopatología

Las demandas miocárdicas de oxígeno dependen de la FC, la contractilidad y la tensión de la pared ventricular. El aporte de oxígeno al miocardio depende del flujo coronario y de la capacidad de la sangre de transportar suficiente oxígeno, lo que viene determinado por la presión parcial de oxígeno del aire, la función pulmonar y la concentración y función de la hemoglobina en sangre. El flujo coronario ocurre durante la diástole ventricular y depende directamente de la presión de perfusión (la presión diastólica) e inversamente de las resistencias arteriolares y de los capilares intramiocárdicos. Las demandas miocárdicas de oxígeno regulan el flujo coronario mediante la capacidad de los vasos intramiocárdicos de dilatarse y disminuir así las resistencias vasculares, como ocurre durante el ejercicio físico, lo que se conoce como *reserva coronaria*.

Las causas más frecuentes de reducción del flujo coronario son la obstrucción progresiva por placas de ateroma de la luz de las arterias coronarias del epicardio y la trombosis coronaria aguda. Otras causas menos frecuentes son el espasmo coronario, la enfermedad de los pequeños vasos arteriolares, la arteritis, las embolias y la disección espontánea de los vasos epicárdicos.

Aterosclerosis coronaria

La aterosclerosis coronaria afecta principalmente al segmento epicárdico de las arterias coronarias. Los distintos factores de riesgo coronario (FRC) alteran la función del endotelio vascular, que incluye el control del tono vascular, el mantenimiento de un estado antitrombótico y el control de la adhesión celular inflamatoria y la diapédesis. La pérdida de estas defensas facilita la vasoconstricción, la trombosis y la interacción inapropiada entre los monocitos y las plaquetas con el endotelio, dando lugar a la aterosclerosis.

Las placas de ateroma reducen el diámetro de la luz de las arterias coronarias del epicardio y aumentan la resistencia al flujo, lo que se compensa por la vasodilatación refleja de las arteriolas para reducir las resistencias totales. Una estenosis puede reducir el área transversal del vaso hasta un 80% sin que disminuya el flujo sanguíneo a dicha zona, siempre que el paciente permanezca en reposo y las demandas de oxígeno por parte del miocardio no sean altas. En caso contrario, incluso las estenosis que reducen la luz del vaso en un 50% pueden impedir que el flujo aumente proporcionalmente, con lo que se produce una situación de déficit e isquemia. Cuando la reducción de la luz es mayor del 80%, las arteriolas se hallan dilatadas al máximo y el flujo coronario depende totalmente de la presión de perfusión con lo que puede ser insuficiente incluso en reposo o ante un mínimo estrés.

Trombosis

Las placas de ateroma, no necesariamente obstructivas, pero con un núcleo con gran componente lipídico rodeado por una cápsula fibrosa delgada y con signos de inflamación por infiltración de monocitos y macrófagos (placas vulnerables), pueden sufrir rotura o erosión e inducir la adhesión, activación y agregación plaquetaria, junto con activación de la coagulación, con formación de un trombo que puede ocluir total o parcialmente la luz del vaso de forma aguda; esta es la causa de los síndromes coronarios agudos (SCA) (fig. 54-1).

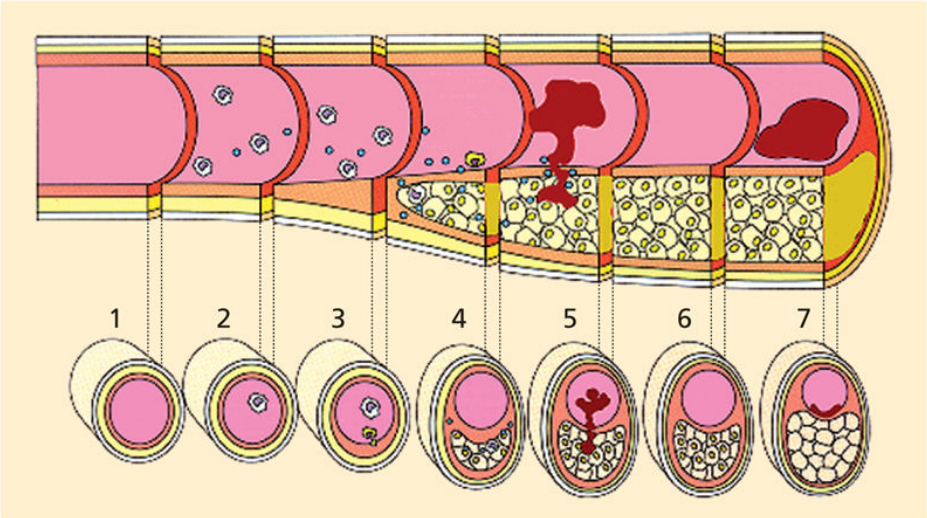


FIGURA 54-1 Inicio, progresión de la aterosclerosis, formación de la placa vulnerable y aparición de los síndromes coronarios agudos. Sección longitudinal *(arriba)* y transversal *(abajo)* de una arteria coronaria a lo largo del tiempo. *1,* arteria normal. *2,* lesión inicial del endotelio con infiltración de monocitos, linfocitos T y lípidos. *3,* evolución a placa fibrograsa: conversión de los monocitos que han atravesado el endotelio en macrófagos que fagocitan LDL y estimulación de la proliferación de las células musculares lisas hacia el endotelio. *4,* placa vulnerable: la inflamación estimula la producción de factor tisular, un potente procoagulante, y proteinasas que debilitan la cápsula fibrosa. *5,* rotura o erosión de la cápsula fibrosa, exposición del contenido lipídico y el factor tisular a la corriente circulatoria, formación del trombo intravascular en una placa no obstructiva y desarrollo del SCA. *6,* reabsorción del trombo y respuesta cicatricial con formación de colágeno y aumento de las células musculares lisas para dar lugar a una placa fibrosa, a menudo calcificada, que produce una estenosis significativa y ocasiona angina estable. *7,* ocasionalmente, el SCA ocurre por la presencia de nódulos calcificados, mecanismo que sucede con mayor frecuencia en las placas obstructivas. (Tomado de Libby P. Current Concepts of the Pathogenesis of the Acute Coronary Syndromes. Circulation 2001;104:365-72. © 2001 Wolters Kluwer Health.)

Espasmo coronario y estenosis dinámicas

El espasmo es una vasoconstricción intensa y paroxística de un segmento de una arteria coronaria epicárdica que induce isquemia transmural y es la base de la angina variante o de Prinzmetal. Su causa es la hiperreactividad de las células musculares lisas de un segmento coronario. Con frecuencia ocurre

sobre una placa de ateroma, de manera que sólo un tercio de los pacientes en quienes se sospecha angina de pecho vasoespástica tiene coronarias angiográficamente normales.

La disfunción endotelial que presentan los pacientes con aterosclerosis facilita la vasoconstricción en respuesta a estímulos simpáticos como el frío o el estrés, lo que empeora transitoriamente el grado de estenosis (estenosis dinámicas). Este hecho es frecuente, tanto en la enfermedad coronaria estable como en los SCA, y puede facilitar la aparición de isquemia coronaria incluso en pacientes con estenosis coronarias inferiores al 70%.

Disfunción microvascular

El endotelio desempeña un papel esencial en la regulación del tono arterial coronario. Diferentes situaciones clínicas como la DM, la HTA, el tabaquismo y la hipercolesterolemia pueden reducir la capacidad del endotelio para generar NO y limitar la capacidad de dilatación de los vasos coronarios epicárdicos y arteriolares. La disfunción microvascular de las arteriolas coronarias puede causar isquemia miocárdica y angina. Puede ser debido a alteraciones funcionales del endotelio y las células musculares lisas, o anatómicas por remodelado de la pared arterial, y preceder a la enfermedad coronaria epicárdica. Este mecanismo puede ser responsable de la isquemia miocárdica en los pacientes con angina o infarto de miocardio (IM) y arterias coronarias angiográficamente normales.

Otras causas de isquemia coronaria

Dado que el 90% de la perfusión coronaria se produce en diástole, cualquier proceso que disminuya la presión arterial diastólica o aumente la presión diastólica del ventrículo izquierdo, como la miocardiopatía hipertrófica o hipertensiva, puede limitar el flujo coronario, especialmente con el esfuerzo, e inducir isquemia. Además, enfermedades sistémicas que reduzcan el aporte de oxígeno al miocardio como la anemia y las enfermedades pulmonares o aumenten sus necesidades como el hipertiroidismo pueden causar isquemia miocárdica.

Consecuencias de la isquemia miocárdica

En los primeros segundos, tras el cese del flujo coronario, se agotan el oxígeno y los fosfatos de alta energía en la zona isquémica y el metabolismo se convierte en anaerobio, aparece acidosis y se liberan lactatos y potasio. Como consecuencia, disminuye la relajación ventricular y aparece disfunción diastólica, seguida por una disminución de su actividad contráctil con disfunción ventricular sistólica. Posteriormente, se altera el potencial de acción transmembrana, aparecen cambios electrocardiográficos y pueden aparecer arritmias ventriculares. La posterior liberación celular de sustancias como la adenosina, que estimula las terminaciones nerviosas, provoca la aparición del dolor de la angina de pecho. Finalmente, aparece necrosis celular. Esta serie de fenómenos progresivos se conoce como *cascada isquémica* y explica que episodios repetidos de isquemia puedan inducir disfunción ventricular, arritmias e incluso muerte súbita sin llegar a provocar angina de pecho.

Tras una fase de isquemia transitoria, el miocardio sufre un fenómeno de adaptación que lo hace más resistente a un nuevo episodio isquémico, en lo que se denomina *precondicionamiento isquémico*. Por otro lado, una isquemia transitoria puede causar un trastorno metabólico y una disminución prolongada de la contractilidad que no se recupera hasta transcurridos varios días o semanas *(miocardio aturdido).* Por ello, tras un IM reperfundido, el corazón suele mejorar su función ventricular. Cuando la reducción del flujo coronario se mantiene de forma crónica, la función contráctil de la zona isquémica puede verse intensamente reducida, aunque mantiene la capacidad de normalizarse cuando se restablece el flujo coronario mediante la revascularización *(miocardio hibernado);* ello es muy importante en los casos de miocardiopatía isquémica, a menudo asintomática. Por último, la disminución del flujo coronario puede ser tan profunda que determine la muerte celular o *necrosis miocárdica.*

La isquemia aguda se manifiesta en el ECG por alteraciones de la repolarización (ondas T negativas, descenso del segmento ST) que tienen más valor diagnóstico cuando son transitorias. La elevación transitoria del ST refleja isquemia transmural. Otra consecuencia de la isquemia es la alteración de las propiedades eléctricas de las células cardíacas, al reducir la energía necesaria para el funcionamiento de la bomba de sodio; esta alteración eléctrica puede provocar arritmias ventriculares y muerte súbita. Por último, la isquemia puede estimular el sistema nervioso vagal e inducir

bradicardia e hipotensión arterial, o el sistema nervioso simpático y aumentar la contractilidad e inducir vasoconstricción, lo que aumentará el grado de isquemia y podrá inducir arritmias ventriculares.

Cuadro clínico

La cardiopatía isquémica puede adoptar diferentes formas clínicas, de las cuales la angina y el IM son las más frecuentes. En ocasiones, la enfermedad puede presentarse sin dolor, con insuficiencia cardíaca, arritmias graves o muerte súbita. En realidad, dos tercios de los pacientes presentan un IM o muerte súbita como primera manifestación de la enfermedad. Estos datos subrayan la gravedad de la enfermedad y la importancia de su prevención y detección precoz.

Angina de pecho

La angina se define como una opresión o malestar, por lo general retroesternal, atribuible a isquemia miocárdica transitoria. Es un concepto exclusivamente clínico y su diagnóstico se basa en las características y circunstancias que acompañan al dolor. El mecanismo que provoca la isquemia no siempre es el mismo; con frecuencia se trata de un aumento de las necesidades de oxígeno, provocado por los cambios en la presión arterial y la FC (ejercicio y emociones), en un paciente con lesiones coronarias, mientras que en otras ocasiones el dolor sobreviene sin causa aparente, lo que sugiere que se ha producido una reducción aguda del aporte de oxígeno, como ocurre en la mayoría de los SCA o en la angina microvascular.

Las características que definen el dolor coronario son el tipo, la localización, la irradiación y la duración del dolor, los factores desencadenantes y las circunstancias que lo alivian. En su forma habitual, los pacientes describen el dolor anginoso como una opresión, peso o malestar, localizado en la región retroesternal o en toda la cara anterior del tórax que puede irradiarse hacia los brazos, el cuello, la mandíbula o la espalda. Cuando se indica al enfermo que localice con la mano el dolor, este coloca la mano abierta o el puño en medio del pecho, lo que define muy bien su localización, extensión y cualidad. Las excepciones a esta

descripción son numerosas; en ocasiones se trata de una molestia indefinida que dificulta la respiración o que se localiza exclusivamente en la zona epigástrica, el cuello, la mandíbula o los brazos. Los episodios de angina suelen iniciarse de forma gradual, alcanzan pronto su máxima intensidad y desaparecen también de forma paulatina en menos de 5 min.

Diagnóstico diferencial

La frecuencia con que la angina se presenta de forma atípica y el gran número de enfermedades que se manifiestan por dolor torácico exigen un diagnóstico diferencial cuidadoso y, a menudo, difícil. El dolor retroesternal «en corbata» obliga a un diagnóstico diferencial con espasmo y reflujo esofágico, y también con una crisis de ansiedad. Los dolores punzantes, fugaces y localizados en el precordio o submamarios suelen ser de origen muscular. El dolor de la disección aórtica, del neumotórax y, en general, de los procesos que cursan con rotura o laceración de los tejidos comienza de forma brusca y su intensidad es máxima desde el principio.

Las circunstancias y los síntomas que acompañan al dolor son muy útiles en el diagnóstico diferencial. La relación con la ingesta de alimentos o la mejoría con alcalinos orientarán hacia un problema digestivo; los cambios de intensidad con los movimientos de los miembros superiores o el cuello y con la respiración o la posición corporal sugieren un problema cervical o una pericarditis, respectivamente. Por el contrario, el dolor anginoso suele acompañarse de una sensación de angustia y gravedad y, en ocasiones, de sudoración y palpitaciones. La disnea durante el dolor no es frecuente, pero su aparición indica una afección coronaria grave. Todo dolor torácico claramente relacionado con el ejercicio obliga a descartar enfermedad coronaria.

Tipos de angina

La angina de esfuerzo está provocada por la actividad física o por otras situaciones, como las emociones, que implican un aumento de la demanda miocárdica de oxígeno. Suele ser breve y desaparecer al interrumpir el desencadenante o con la administración de nitroglicerina. Se denomina *inicial* si su antigüedad es inferior a 1 mes; *progresiva*, si ha empeorado durante el último mes en frecuencia, intensidad, duración o nivel de

esfuerzo en que aparece, y *estable*, si sus características y la capacidad funcional del paciente no se han modificado en el último mes.

La angina de reposo se produce de manera espontánea, sin relación aparente con los cambios en el consumo de oxígeno del miocardio; su duración es variable, aunque en el 75% de los casos los episodios son prolongados (> 20 min). Las anginas inicial, progresiva y de reposo (habitualmente prolongada) son formas de evolución imprevisible y mayor gravedad, por lo que su presencia debe hacer sospechar la presencia de SCA.

Isquemia silente

Algunos pacientes con aterosclerosis coronaria importante pueden presentar episodios de isquemia miocárdica que no se acompañan de angina y que pueden diagnosticarse mediante la monitorización del ECG de forma ambulatoria (Holter). Alrededor del 75% de los pacientes con lesiones coronarias significativas muestran descenso del segmento ST durante la actividad diaria, pero sólo un tercio de estos episodios se acompañan de dolor; estos cambios de la repolarización ventricular sin dolor anginoso asociado se han demostrado también en pacientes con angina variante, en los que se atribuye a espasmos coronarios transitorios.

Miocardiopatía isquémica

En ocasiones, la aterosclerosis coronaria determina una grave afección de la función ventricular que provoca síntomas y signos de insuficiencia cardíaca congestiva, a menudo sin dolor anginoso; estos pacientes se presentan con un cuadro clínico similar al de la miocardiopatía dilatada, y sólo la existencia de estenosis en la coronariografía permite su diagnóstico diferencial. El pronóstico es grave, en especial en el caso de pacientes que cursan con arritmias ventriculares malignas, y mejora notablemente tras la revascularización coronaria.

Enfermedad coronaria crónica estable

Cuadro clínico

El diagnóstico de enfermedad coronaria se basa en el cuadro clínico de angina estable, la probabilidad de tener enfermedad coronaria y la detección de isquemia inducida o la demostración de enfermedad coronaria obstructiva.

La angina estable se caracteriza por la presencia de angina, generalmente de esfuerzo, cuyo patrón no se ha modificado durante el último mes. Puede ser la primera manifestación de enfermedad coronaria o aparecer tras un SCA. Suele presentar una clara relación con el ejercicio físico o las emociones, en especial si este se realiza tras las comidas o en un ambiente frío. El cese de la actividad que provocó el dolor o la administración de nitroglicerina sublingual determinan rápidamente su desaparición. Los síntomas se consideran típicos cuando cumplen tres condiciones: opresión o malestar retroesternal; relación con el esfuerzo o las emociones, y alivio en menos de 5 min tras el reposo o la toma de nitroglicerina sublingual. Se consideran atípicos cuando sólo se cumplen dos de las tres condiciones y no coronarios (probabilidad < 10%) cuando se cumple una o ninguna de las condiciones.

En general, el nivel de esfuerzo necesario para provocar la angina, o umbral de la angina, es constante durante largos períodos de tiempo, de forma que el paciente suele conocer de antemano qué actividades de su vida diaria la provocarán. No obstante, en algunos casos el umbral puede variar a lo largo del día debido a cambios en el tono vasomotor. Según su gravedad y la limitación funcional que impone al paciente, la angina de esfuerzo se divide en cuatro grados según la clasificación de la *Canadian Cardiovascular Society:*

1. *Grado I.* La actividad física habitual no causa dolor; este aparece con los esfuerzos extenuantes, rápidos o prolongados.
2. *Grado II.* Limitación leve de la actividad física; el dolor aparece al caminar con paso normal más de dos travesías, subir más de un piso, caminar cuesta arriba o con frío o después de comer.

3. *Grado III.* Limitación acusada de la capacidad funcional; el dolor se presenta al subir un piso o caminar con paso normal una o dos travesías.
4. *Grado IV.* Incapacidad para llevar a cabo cualquier actividad física sin la aparición de angina; el dolor puede aparecer en reposo.

La exploración suele ser normal, aunque puede permitir descartar otras posibles causas de dolor torácico. Se debe prestar especial atención a detectar FRC y evidencias de aterosclerosis en otros territorios vasculares como los troncos supraaórticos y los miembros inferiores.

Exploraciones complementarias

Análisis de sangre

Pueden aportar información sobre la causa de la angina y detectar algunos FRC. Por ello, en todos los casos se debe solicitar un análisis general que incluya la determinación de glucosa, HbA_{1c}, creatinina, perfil lipídico, hemoglobina, PCRhs y hormonas tiroideas.

Electrocardiograma

La mayoría de los pacientes con cardiopatía isquémica estable tienen un ECG normal en reposo y en ausencia de dolor, por lo que un ECG basal normal no permite descartar enfermedad coronaria; el resto puede presentar ondas Q de necrosis antigua, descenso fijo del segmento ST u ondas T negativas. Estas últimas alteraciones sólo son específicas cuando aparecen y desaparecen durante la angina.

Ecocardiografía Doppler

Constituye un método sensible, fácil e incruento para el diagnóstico de los defectos segmentarios de la motilidad miocárdica, típicos de la cardiopatía isquémica, y la evaluación global de la función ventricular. Además, permite diagnosticar la existencia de hipertrofia y dilatación ventricular, valvulopatías y otras enfermedades del miocardio y el pericardio.

También permite analizar la causa de que determinadas zonas del miocardio no se contraigan (acinesia). Si tras administrar dosis bajas de

dobutamina la acinesia persiste, se debe a necrosis transmural *(miocardio no viable)*, mientras que, si se recupera la motilidad, es por hibernación o aturdimiento *(miocardio hibernado o aturdido);* en estos últimos casos, la revascularización de la zona afectada normalizará la contracción.

Prueba de esfuerzo electrocardiográfica

Estudia la respuesta clínica y electrocardiográfica a un ejercicio físico programado con el fin de explorar la reserva coronaria e inducir isquemia miocárdica transitoria. Constituye una prueba fundamental para el diagnóstico del paciente coronario y, además, proporciona datos sobre su pronóstico y su capacidad funcional. Requiere que el segmento ST sea interpretable (ausencia de descenso fijo del ST por hipertrofia ventricular, bloqueo de rama, marcapasos o FA) y de poder realizar un ejercicio físico al menos submáximo (alcanzar el 85% de la frecuencia teórica máxima), por lo que no es útil en pacientes de edad avanzada o con limitaciones físicas.

Está especialmente indicada con fines diagnósticos en los pacientes con dolores atípicos, pero sospechosos de ser coronarios, y en pacientes con ECG anormal, pero sin angina. También se emplea para valorar la capacidad funcional de los enfermos y su riesgo de presentar complicaciones graves. La prueba de esfuerzo se considera positiva si provoca dolor o descenso horizontal o descendente del segmento ST (≥ 1 mm medido 0,08 s después del punto J). Su sensibilidad diagnóstica es del 60%, y su especificidad, del 70%.

Pruebas de estrés con imagen

La utilización simultánea de una técnica de imagen junto con la prueba de esfuerzo mejora su rendimiento diagnóstico. La gammagrafía permite la visualización y cuantificación de las zonas hipoperfundidas, tanto con el esfuerzo como en reposo, mientras que la ecocardiografía permite la detección y cuantificación de las zonas hipocontráctiles que aparecen como consecuencia de la isquemia. Su sensibilidad y especificidad para diagnosticar enfermedad coronaria alcanzan el 80%-90%.

En los pacientes en que, por diferentes razones, no es posible realizar una prueba de esfuerzo (20%-30%) se debe indicar una prueba de estrés farmacológica asociada a una técnica de imagen (gammagrafía,

ecocardiografía o cardio-RM). La administración de dobutamina aumenta el consumo de oxígeno y remeda una prueba de esfuerzo, mientras que la adenosina y el dipiridamol dilatan los lechos vasculares de las arterias sanas e inducen diferencias de perfusión detectables por las técnicas de imagen cuyo rendimiento diagnóstico es similar al de las pruebas de esfuerzo.

TC multicorte

Permite la visualización no invasiva de la luz de las arterias coronarias y detectar sus obstrucciones siempre y cuando no estén muy calcificadas. Su sensibilidad y especificidad diagnóstica son del 95% y 80%, respectivamente, lo que conlleva un moderado número de falsos positivos. Su indicación principal es el diagnóstico de enfermedad coronaria en pacientes con probabilidad intermedia o en casos con prueba de esfuerzo dudosa o no concluyente. Dado que existe una relación directa entre la calcificación coronaria y la existencia de aterosclerosis, la cuantificación del calcio coronario (índice de Agatson) también se utiliza para detectar individuos asintomáticos, pero con riesgo intermedio de padecer enfermedad coronaria.

Coronariografía

Mediante la opacificación de las arterias coronarias, el cateterismo cardíaco permite conocer el grado, el número y la localización de las estenosis coronarias. Está indicada su realización en: 1) pacientes con cuadro clínico y exploraciones incruentas no concluyentes o contradictorias; 2) pacientes con indicación de revascularización coronaria por no responder al tratamiento médico o presentar signos clínicos de mal pronóstico; 3) supervivientes a un paro cardíaco; 4) pacientes con angina o isquemia que presentan disfunción ventricular; 5) pacientes con insuficiencia cardíaca de causa desconocida, y 6) previo a una cirugía cardíaca por otras causas.

Existe una proporción similar (30%) de pacientes con estenosis en una, dos o las tres arterias coronarias principales o afectación del tronco común de la coronaria izquierda, mientras que el 10% no muestran lesiones coronarias obstructivas. La función ventricular es normal en la mayoría de los pacientes sin antecedentes de IM.

Pronóstico

La mortalidad anual de los pacientes con enfermedad coronaria estable es del 1%-2%. Sin embargo, su pronóstico es variable y depende esencialmente de la edad, el número, la localización y gravedad de las lesiones coronarias, el estado de la función ventricular, la presencia y extensión de isquemia miocárdica durante una prueba de estrés, y la comorbilidad asociada.

La edad avanzada, el sexo masculino, el número de FRC, la DM, la IRC y el antecedente de infarto se asocian a un mal pronóstico. Asimismo, la presencia de descenso del segmento ST en el ECG basal, la disfunción ventricular (FE < 40%) y la insuficiencia cardíaca ocasionan una elevada mortalidad, próxima al 10% anual.

En una prueba de esfuerzo se consideran signos de mal pronóstico la aparición de descenso del ST de forma precoz (< 6 min de esfuerzo, estadio I del protocolo de Bruce o ante un esfuerzo < 5 MET), intensa (descenso del ST > 2 mm en más de tres derivaciones o descenso de la presión arterial durante el esfuerzo) o persistente (> 5 min postesfuerzo). Estos pacientes y aquellos con isquemia extensa en las pruebas de estrés realizadas con técnicas de imagen tienen una mortalidad del 15% anual y constituyen un grupo de alto riesgo que deben referirse para cateterismo cardíaco y revascularización coronaria (fig. 54-2).

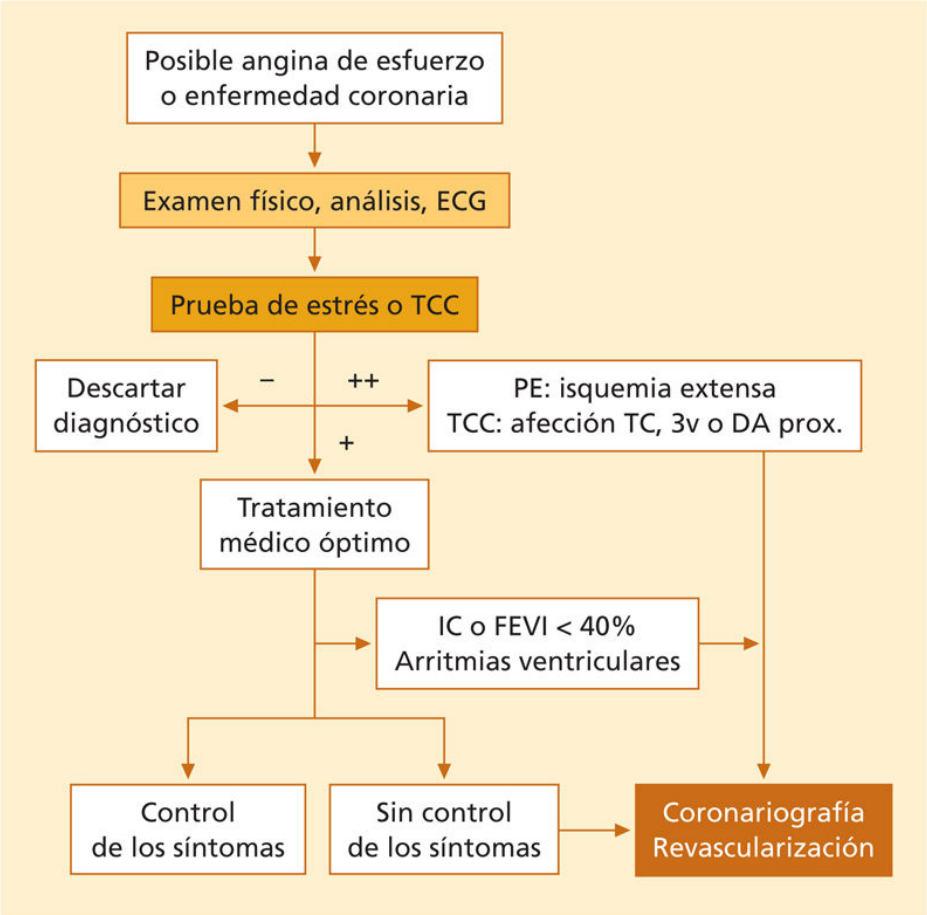


FIGURA 54-2 Estrategia de actuación en los pacientes con posible enfermedad coronaria estable. En todos los pacientes con clínica sugestiva de angina estable o en los que por otras causas (insuficiencia cardíaca, arritmias, etc.) se quiere saber si padecen cardiopatía isquémica, se debe realizar una anamnesis, un examen físico, unos análisis básicos y un ECG. El diagnóstico y la estrategia que se seguirán se basarán en los resultados de una prueba de estrés electrocardiográfica o con imagen, o bien la realización de una TC coronaria (TCC); la presencia de criterios de mal pronóstico y la respuesta clínica a los fármacos marcarán la conducta a seguir. Independientemente de ello, se administrará tratamiento médico óptimo a todos los pacientes, con especial énfasis en el control estricto de los factores de riesgo cardiovascular. DA prox.: segmento proximal de la arteria coronaria descendente anterior; IC: insuficiencia cardíaca; TC: tronco común de la coronaria izquierda; 3v: tres vasos coronarios.

Tras una coronariografía, los enfermos con lesiones en un solo vaso y función ventricular normal tienen una mortalidad anual del 1%, pero asciende al 3,5% en caso de disfunción ventricular. Estas cifras son,

respectivamente, del 1,6% y el 5,6% para los pacientes con afección de dos vasos, del 3,6% y el 11% para los de tres y del 10% y el 25% para los que presentan afección del tronco común de la coronaria izquierda.

Tratamiento

Los objetivos principales del tratamiento son limitar la progresión de la aterosclerosis coronaria, mejorar la evolución clínica de los pacientes y mejorar su calidad de vida.

Cambios en el estilo de vida

El primer paso debe ser lograr una buena comunicación con el paciente: explicarle su enfermedad y las posibles complicaciones, y transmitirle confianza acerca de poder seguir una vida normal; tras ello será fácil establecer un plan de tratamiento a corto y largo plazo. Es fundamental conseguir el control estricto de los FRC, con los objetivos de mantener una HbA_{1c} inferior al 7%; una presión arterial igual o inferior a 130/85; un colesterol total inferior a 175 mg/dL con LDL inferior a 70 mg/dL (1,8 mmol/L), y supresión total del tabaco. La dieta debe modificarse por reducción del aporte de grasas saturadas y aumento de la ingesta de legumbres, frutas, verduras y pescado. Se debe recomendar la práctica regular de ejercicio, de acuerdo con la sintomatología y los resultados de una prueba de esfuerzo; en general, caminar 30 min al día 5 días por semana es una medida prudente. Los pacientes poco sintomáticos pueden realizar deportes no competitivos y que no les causen estrés ni angina. Los ejercicios isométricos deben desaconsejarse. Por último, debe evitarse la obesidad con un IMC próximo a 25 kg/m^2 y el perímetro abdominal inferior a 102 cm en varones y 88 cm en mujeres. Todas estas medidas y objetivos son más fáciles de conseguir cuando los pacientes participan en un programa de rehabilitación.

Tratamiento farmacológico de las crisis anginosas

Los nitratos, al metabolizarse, liberan NO que relaja la musculatura lisa de las arterias; por ello, aumentan el aporte de oxígeno al miocardio al inducir vasodilatación coronaria y reducen sus demandas al disminuir el retorno

venoso, la poscarga y, en consecuencia, la tensión de la pared ventricular. La *nitroglicerina* sublingual en forma de comprimidos o aerosol, al actuar en 1-2 min, es el tratamiento de elección de las crisis anginosas, por lo que se deberá instruir a los pacientes sobre su autoadministración lo antes posible cuando aparecen los síntomas. Cuando se toma por primera vez conviene hacerlo estando el paciente sentado, ya que algunos enfermos experimentan hipotensión y mareos con las dosis habituales (0,4-0,6 mg). El dolor suele aliviarse rápidamente en 2-3 min, aunque en ocasiones es necesario administrar 2-3 comprimidos separados por un intervalo de 5 min. Si con estas medidas el dolor no cede, debe sospecharse la posibilidad de un SCA.

Prevención de las crisis de angina

Los *bloqueadores β-adrenérgicos* son los fármacos de elección. Su efecto antianginoso se debe a la reducción de la demanda de oxígeno por el miocardio al inhibir el aumento de la FC, la presión arterial y la contractilidad inducidas por la activación adrenérgica durante el ejercicio o las emociones. Además, aumentan el flujo coronario al alargar la diástole. La elección de un determinado β-bloqueante depende fundamentalmente de la experiencia; en los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica o claudicación intermitente se deben utilizar los cardioselectivos. Si existieran contraindicaciones a su administración (asma, bloqueo auriculoventricular [AV] o bradicardia) o aparición de efectos secundarios, los *antagonistas del calcio* constituyen una buena alternativa, por su acción vasodilatadora e inotrópica negativa; los cronotropos negativos como el *verapamilo* y el *diltiazem* están indicados siempre y cuando la FEVI sea superior al 40% y no se administren junto con bloqueadores β por el peligro de inducir insuficiencia cardíaca o bloqueo AV. Los vasoselectivos de larga duración como el *amlodipino* son muy eficaces por disminuir la presión arterial y complementan bien los efectos de los bloqueadores β (tablas 54-1 y 54-2).

Tabla 54-1

Dosis y efectos colaterales de los fármacos antianginosos

Fármacos	Dosis	Efectos secundarios
β-bloqueantes		
Cardioselectivos		
Atenolol	50-100 mg/día	Bradicardia, bloqueo AV, fatiga
Bisoprolol	5-10 mg/día	Ídem
Metoprolol	50-200 mg/12 h	Ídem
No cardioselectivos		
Carvedilol	6,25-25 mg/12 h	Ídem
Propranolol	20-40 mg/6-8 h	Bradicardia, bloqueo AV, fatiga, broncoespasmo
Nitratos		
Nitroglicerina		
Sublingual	0,4-0,6 mg p.r.n.	Cefalea, hipotensión
Percutánea	5-15 mg/día	Ídem
Mononitrato de isosorbida*	20-40 mg/8-12 h	Ídem
Antagonistas del calcio		
Diltiazem	60-120 mg/8 h	Bradicardia, bloqueo AV, hipotensión
Verapamilo	80-120 mg/8-12 h	Bradicardia, bloqueo AV, hipotensión, IC
Amlodipino	5-10 mg/día	Edemas maleolares, cefalea, hipotensión
Inhibidores I_f nódulo sinusal		
Ivabradina	5-7,5 mg/12 h	Fosfenos, bradicardia, cefalea, mareo
Inhibidores canal sodio		
Ranolazina	375-750 mg/12 h	Mareo, náuseas, estreñimiento, ↑ QT

AV: auriculoventricular; IC: insuficiencia cardíaca; I_f: corriente eléctrica de las células marcapasos del corazón; p.r.n.: *pro re nata* (a discreción).

* Mantener un intervalo libre de administración de 8-12 h al día.

Tabla 54-2

Tratamiento farmacológico de la angina estable

Objetivo	Fármaco	Alternativa
Alivio rápido de los síntomas	Nitroglicerina sublingual	
Tratamiento sintomático	1. β-bloqueantes	Diltiazem o verapamilo
	2. Si persisten los síntomas, añadir nitratos o amlodipino	Ivabradina, ranolazina, trimetazidina, nicorandil
	3. Si persisten los síntomas: coronariografía y revascularización	
Mejoría del pronóstico	AAS, 100 mg/día	Clopidogrel, 75 mg/día
	Estatinas en dosis altas	Ezetimiba + dosis bajas de estatinas
	IECA si hay disfunción ventricular, HTA o DM	ARA-II
	β-bloqueantes postinfarto o en caso de disfunción ventricular	

Los *nitratos* de acción prolongada, como el *mononitrato de isosorbida* por vía oral y la nitroglicerina percutánea, son menos eficaces para prevenir las crisis de angina. Su principal limitación es el desarrollo de tolerancia, en especial en dosis altas y con administración continuada, lo que se evita dejando un lapso mínimo de 8-12 h entre la toma de la noche y la de la mañana siguiente. La *ivabradina* es también un fármaco eficaz al disminuir la FC al bloquear los canales If del nodo sinusal, sin efectos sobre la contracción miocárdica o la conducción AV. Otros fármacos útiles de tercera elección son la *ranolazina*, la *trimetazidina* y el *nicorandil*.

Mejoría del pronóstico

El único tratamiento que mejora el pronóstico de los pacientes con enfermedad coronaria estable consiste en la corrección de los FRC

mediante cambios en los estilos de vida y prevención secundaria estricta para conseguir los objetivos previamente mencionados; esto último incluye: 1) la prevención de la trombosis coronaria con antiagregantes plaquetarios; 2) la administración de β-bloqueantes, IECA o ARA-II en pacientes con antecedente de infarto o con disfunción ventricular; 3) antagonistas de los mineralocorticoides (espironolactona o eplerenona) en pacientes con FEVI < 40%, y 4) la revascularización coronaria en pacientes de alto riesgo. El AAS en dosis bajas (100 mg/día) reduce en un 30% la incidencia de muerte o IM. En pacientes que no pueden recibir AAS debe administrarse otro antiagregante como el clopidogrel (v. tabla 54-2).

Revascularización miocárdica

En los pacientes en los que el tratamiento médico es ineficaz o en aquellos que consideran inaceptable la calidad de vida que implica, la revascularización miocárdica mediante intervencionismo coronario percutáneo (ICP) o la intervención quirúrgica con injerto venoso o arterial consigue eliminar las crisis anginosas, disminuir la medicación, mejorar la capacidad de realizar ejercicio físico y la calidad de vida. Además, la intervención disminuye el riesgo de IM y mejora la expectativa de vida en los pacientes de alto riesgo con afección coronaria grave y disfunción ventricular izquierda. En los casos de miocardio hibernado, en los que la isquemia crónica provoca la acinesia de zonas del ventrículo izquierdo que mantienen signos de viabilidad en una prueba no invasiva de imagen, la revascularización mejora el flujo coronario y la contracción de estos segmentos.

Intervencionismo coronario percutáneo

Consiste en dilatar las estenosis producidas por placas de ateroma mediante un catéter con un balón en su extremo que se hincha a alta presión, junto con el implante de un *stent* intracoronario (v. Cateterismo cardíaco). La tasa actual de éxito es del 95%, y la de complicaciones, inferior al 3%, excepto en ciertos tipos de lesiones (obstrucciones totales crónicas, lesiones largas, calcificadas), en vasos de pequeño calibre y en lesiones localizadas en los *ostia* coronarios o en los injertos venosos, donde los resultados son algo

inferiores. El procedimiento está contraindicado en pacientes con estenosis inferiores al 60% y en lesiones difusas y distales.

En un 20% de los casos puede producirse una reestenosis durante los primeros meses, incidente que se reduce a la mitad con la utilización de *stents* recubiertos de fármacos que inhiben la proliferación celular de las células musculares lisas y su infiltración en la placa de ateroma. Es importante recordar que para prevenir la trombosis de los *stents* se tiene que administrar doble antiagregación con AAS y un inhibidor de los receptores $P2Y_{12}$ de la vía del ADP de las plaquetas (clopidogrel, prasugrel o ticagrelor) durante 1 mes en los *stents* metálicos y durante 6-12 meses en los *stents* recubiertos.

Tratamiento quirúrgico

La cirugía de revascularización mediante injerto aortocoronario con vena safena o con el uso de la arteria mamaria interna es el tipo de cirugía cardíaca más frecuente y su eficacia en el tratamiento de la isquemia miocárdica está bien establecida. En la enfermedad coronaria crónica estable, la mortalidad operatoria es inferior al 3% en pacientes sin disfunción ventricular ni comorbilidades importantes. No obstante, la mortalidad aumenta en los pacientes con DM, edad avanzada, afección del tronco común de la coronaria izquierda, disfunción ventricular, insuficiencia cardíaca, comorbilidades, cirugía valvular combinada, en las reoperaciones y en la cirugía urgente.

La incidencia de infarto, infecciones y accidente vascular cerebral (AVC) peroperatorios son del 5%, el 5% y el 6%, respectivamente. Estas complicaciones son más frecuentes en pacientes de edad avanzada, diabéticos, con historia de enfermedad vascular periférica, afección neurológica previa o lesiones carotídeas significativas. La supervivencia es del 90%-95% a los 5 años, del 80%-90% a los 10 años y del 65%-75% a los 15 años; estas cifras son más favorables cuando se utiliza como injerto la arteria mamaria, mientras que los resultados negativos a largo plazo se correlacionan con un control inadecuado de la DM o la dislipemia y la persistencia del hábito de fumar. Durante el primer año se ocluye aproximadamente el 15% de los injertos venosos, y a los 10-15 años, el

50%. Por el contrario, los injertos de arteria mamaria mantienen una tasa de permeabilidad superior al 80% a los 10-15 años.

En pacientes de riesgo moderado sin lesiones del tronco común de la coronaria izquierda ni oclusiones completas, el ICP tiene una eficacia similar a la cirugía para eliminar la angina, es mucho menos traumático y permite una recuperación inmediata. Sin embargo, la intervención quirúrgica ofrece una revascularización más completa, con menor recurrencia de angina y de reintervenciones. La mortalidad a 5 años es similar con las dos técnicas, con excepción de los pacientes diabéticos, que tienen una alta incidencia de reestenosis postangioplastia y obtienen mejores resultados con la intervención quirúrgica.

La elección del método de revascularización (percutánea o quirúrgica) depende del tipo de lesión, su localización, el diámetro de los vasos, la edad y situación clínica del paciente y sus comorbilidades. En general, el ICP se considera de elección si las lesiones arteriales están circunscritas y resultan técnicamente abordables, y la cirugía en casos de enfermedad difusa y disfunción ventricular o DM, siempre y cuando tengan buenos vasos distales a las estenosis. En muchos casos, como en los pacientes de edad avanzada o aquellos con alto riesgo quirúrgico, la dilatación percutánea de la arteria responsable de la isquemia es el método de revascularización ideal, a pesar de que sólo consiga una revascularización parcial, pudiéndose dejar para un segundo tiempo la decisión de revascularizar otras arterias.

Síndromes coronarios agudos

Concepto

Los SCA constituyen la fase aguda de la enfermedad coronaria y, contrariamente a lo que ocurre en otras enfermedades crónicas, es el modo de presentación clínica más frecuente (66% de los casos) de la cardiopatía isquémica; el término describe un conjunto de manifestaciones clínicas secundarias a isquemia miocárdica aguda producida por la formación de trombosis intravascular o, menos frecuentemente, por un desequilibrio en la oferta/demanda de oxígeno con o sin obstrucción coronaria. El cuadro clínico y el pronóstico dependen de la gravedad de la isquemia y el estado previo de los pacientes, desde la forma asintomática hasta la angina inestable, el IM y la muerte súbita. Con el fin de facilitar su evaluación y tratamiento, los SCA se clasifican según su modo de presentación ECG: SCA con elevación del segmento ST (SCACEST) y SCA sin elevación del ST (SCASEST); estos últimos incluyen a los pacientes con IM sin elevación del ST (IAMSEST) y la angina inestable según aparezcan o no signos de necrosis miocárdica (fig. 54-3).

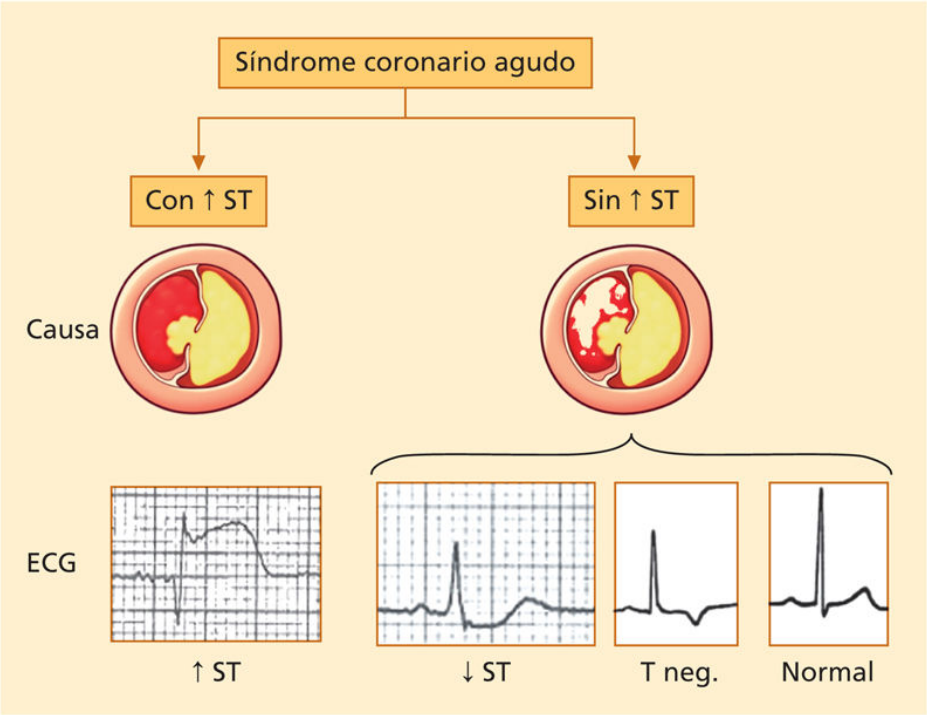


FIGURA 54-3 Clasificación, causa y manifestaciones ECG de los SCA. La rotura o erosión de una placa aterosclerótica desencadena la agregación plaquetaria y la cascada de la coagulación para formar un trombo intracoronario. El SCA con elevación del ST ocurre como consecuencia de la obstrucción completa de la luz del vaso por un trombo rojo rico en fibrina, mientras que la obstrucción incompleta o transitoria da lugar al SCA sin elevación del ST, que puede manifestarse en el ECG por descenso del ST, ondas T negativas (T neg.) o un ECG normal.

Fisiopatología

La aterosclerosis es la causa de más del 90% de los casos de enfermedad coronaria. A pesar de ello, en raras ocasiones origina por sí misma la muerte de los pacientes, sino a través de su manifestación clínica aguda, los SCA. Su causa es el desequilibrio agudo entre la oferta y la demanda de oxígeno al miocardio como resultado de: 1) trombosis coronaria inducida por rotura, erosión o protrusión de nódulos calcificados de la placa de ateroma; 2) aumento agudo de las demandas de oxígeno con o sin estenosis coronaria; 3) vasoespasmo coronario o disfunción microvascular, y 4) disección coronaria espontánea.

La rotura o erosión de la placa expone al torrente sanguíneo el colágeno del subendotelio, el núcleo lipídico de la placa, el factor tisular expresado por los macrófagos y otras sustancias que estimulan la adhesión y activación plaquetarias, y la vía extrínseca de la coagulación. La consiguiente liberación de sustancias vasoactivas que, como el tromboxano, inducen vasoconstricción conduce a la formación de un trombo blanco plaquetario. Cuando el estímulo sobre la coagulación es suficientemente intenso, se induce la generación de trombina con formación final de fibrina y de un trombo rojo. Si en este momento y en este lugar el balance entre un estado protrombótico prevalece sobre el fibrinolítico, se producirá la trombosis con reducción aguda total o parcial de la luz del vaso (v. figs. 54-1 y 54-3).

Factores desencadenantes de la rotura de la placa

A diferencia de lo que ocurre en los pacientes con enfermedad coronaria crónica con o sin angina estable, la mitad de las estenosis coronarias que conducen a un SCA limitan en menos de un 50% la luz del vaso; ello explica por qué la mayoría de estos pacientes no tiene síntomas previos. Estas arterias con lesiones aparentemente no obstructivas suelen presentar en realidad extensas placas de ateroma que crecen hacia el interior de la pared de la arteria como resultado de un remodelado positivo que intenta preservar la luz del vaso (v. fig. 54-1).

El riesgo de rotura de una placa de ateroma depende más de su composición que del grado de obstrucción al flujo que produce. Las llamadas *placas vulnerables a la rotura* suelen tener un gran núcleo rico en colesterol (> 40% de la placa) recubierto por una capa fibrosa delgada (< 100 µm), con signos de inflamación (macrófagos) y apoptosis, con disminución de células musculares lisas. Además, presentan remodelado positivo, no suelen estar calcificadas, suelen presentar neovascularización a partir de los *vasa vasorum* y muestran signos de inflamación perivascular en la adventicia.

Las causas de las roturas de las placas son en gran parte desconocidas, aunque tanto los factores reológicos sanguíneos, como el ritmo circadiano, como la inflamación local y sistémica desempeñan un papel determinante. Otros factores físicos, psicosociales y ambientales pueden producir

vasoconstricción coronaria y activación de la coagulación, y contribuir así a la rotura de la placa y la trombosis coronaria. Incluso en ausencia de trombo intracoronario, estos desencadenantes pueden disminuir el umbral para la inestabilidad eléctrica cardíaca, aumentar su activación simpática al elevar la producción de catecolaminas e inducir fibrilación ventricular y muerte súbita. Otros factores desencadenantes incluyen el tabaquismo, el consumo de cocaína y anfetaminas, la realización de esfuerzos físicos intensos en sujetos no entrenados, la actividad sexual, el estrés agudo, la agresividad, la depresión, la ansiedad, la ingesta de comidas copiosas, la ingesta aguda de alcohol, el frío, las infecciones respiratorias, la gripe y la polución atmosférica.

Concepto de sangre y paciente vulnerables

Menos de la cuarta parte de las placas que sufren rotura o erosión inducen un SCA. Además, la mayoría de los pacientes con un SCA tienen más de una placa rota y el peligro de volver a presentarlo es alto durante los siguientes 6 meses. Todo ello se explica por el hecho de que los SCA son consecuencia de una alteración sistémica, en gran parte inflamatoria, que persiste durante meses. Además, para que se produzca trombosis coronaria se precisa la coexistencia de otros factores como el grado de trombogenicidad de la sangre, expresado por el grado de activación plaquetaria, la coagulación y la fibrinólisis local. Ello constituye la base actual de la eficacia del tratamiento preventivo con antitrombóticos.

Otros factores propios del paciente determinan la gravedad clínica de los SCA como el número de lesiones coronarias, la existencia de circulación colateral o de IM previos, el grado de disfunción ventricular, la insuficiencia cardíaca y la propensión a presentar arritmias ventriculares. Ello determina que, ante una misma causa (rotura de una placa) y un mismo grado de isquemia, el paciente pueda no presentar un SCA o incluso ningún síntoma, o bien un IM extenso o muerte súbita.

Epidemiología

Las enfermedades cardiovasculares constituyen la primera causa de muerte en los países desarrollados y los SCA son su factor causal más importante.

La incidencia de los SCA, igual que la enfermedad coronaria, varía según los países, con mayores tasas en EE. UU. y el centro y el norte de Europa y menores en toda el área mediterránea. En relación con los tipos de SCA, es de destacar que en los últimos 20 años la incidencia de SCACEST ha disminuido notablemente, mientras que la de SCASEST se ha duplicado. Lo primero se debe a una mayor eficacia en la prevención de la enfermedad, mientras que lo segundo es imputable a la mejoría de su tratamiento, con una notable disminución de la mortalidad y un alargamiento de la esperanza de vida, y al uso de nuevos marcadores de necrosis como las troponinas cardíacas (cTn), mucho más sensibles para la detección de pequeños infartos. Por tanto, aunque la incidencia de SCA ha disminuido en los países desarrollados, su prevalencia ha aumentado debido al progresivo envejecimiento de la población, especialmente la de los SCASEST. Actualmente, el 30% de los SCA son IMCEST; el 60%, IMSEST, y el 10%, anginas inestables.

Cuadro clínico y diagnóstico

El *dolor torácico* prolongado es uno de los motivos de consulta más frecuente en los servicios de urgencias de los hospitales y su evaluación diagnóstica no es fácil. Así, de los pacientes que acuden a urgencias por dolor torácico, sólo el 15% presentan un infarto; el 5%, angina inestable, y el 5%, otra cardiopatía, mientras que en el 75% restante el dolor no es de origen cardíaco. Además de la dificultad diagnóstica inherente a un síndrome esencialmente clínico, resulta crucial orientar el diagnóstico rápidamente en menos de 20 min ayudados únicamente por la clínica y el ECG.

El dolor torácico de los SCA puede ser: a) inicial o de comienzo reciente y grave (duración de los síntomas inferior a 1 mes con angina al menos de grado III); b) angina progresiva, una angina crónica de esfuerzo que se ha hecho más frecuente, intensa (grado III), aparece ante esfuerzos menores o tarda más en desaparecer, y c) angina de reposo prolongada, generalmente de duración superior a los 20 min. También se considera dolor de SCA el que aparece pocos días después de un IM y la angina de Prinzmetal, caracterizada por la aparición de angina de reposo con elevación transitoria

del segmento ST. Si estos pacientes presentan elevación de los marcadores de necrosis miocárdica (cTn I o T), el diagnóstico será de IM.

La forma de presentación más habitual es en forma de dolor torácico prolongado en reposo, más intenso que el de la angina estable, y es también la de más difícil diagnóstico. Ante un mismo dolor, varios factores aumentan la probabilidad de que se trate de un dolor coronario como la edad, el sexo masculino, la DM, la existencia de IRC y la evidencia previa de aterosclerosis (coronaria, carotídea o vascular periférica). Cuando la isquemia es intensa, puede acompañarse de otros síntomas como sudoración, náuseas, disnea, debilidad o síncope, o ser los únicos síntomas (equivalente anginoso); ello es más frecuente en mujeres, pacientes de edad avanzada o DM.

En la *exploración física* no existe ningún signo específico de SCA. Algunos pacientes pueden presentar signos de activación adrenérgica (palidez, sudoración), hipotensión o HTA, pulso irregular, taquicardia o bradicardia, signos de insuficiencia cardíaca (tercer ruido, crepitantes) y soplos de insuficiencia mitral por disfunción isquémica de los músculos papilares del ventrículo izquierdo. Una parte importante del examen debe incluir la detección de signos de otras enfermedades que pueden cursar con dolor torácico.

Exploraciones complementarias

La práctica de un ECG es la exploración más importante que ha de realizarse en un paciente con sospecha de SCA, tanto por su valor diagnóstico como por su valor pronóstico; ello debe realizarse tanto en el ingreso del paciente como en cada episodio de dolor (fig. 54-4). La presencia de elevación transitoria del ST, especialmente cuando cede con rapidez con la administración de nitroglicerina, orientará el cuadro hacia la angina vasoespástica o de Prinzmetal, mientras que, si la elevación del ST y el dolor son persistentes, se tratará de un SCACEST tributario de recibir rápidamente tratamiento de reperfusión. La presencia de descenso transitorio del segmento ST durante el dolor permite diagnosticar el SCASEST y categorizar su riesgo, mientras que la aparición de ondas T negativas, especialmente cuando son profundas (> 0,3 mV) y aparecen en precordiales, tiene también importantes implicaciones clínicas. A pesar de

la importancia de la observación de estos cambios isquémicos en el ECG, es importante recalcar que la presencia de un ECG normal no excluye la existencia de un SCA.

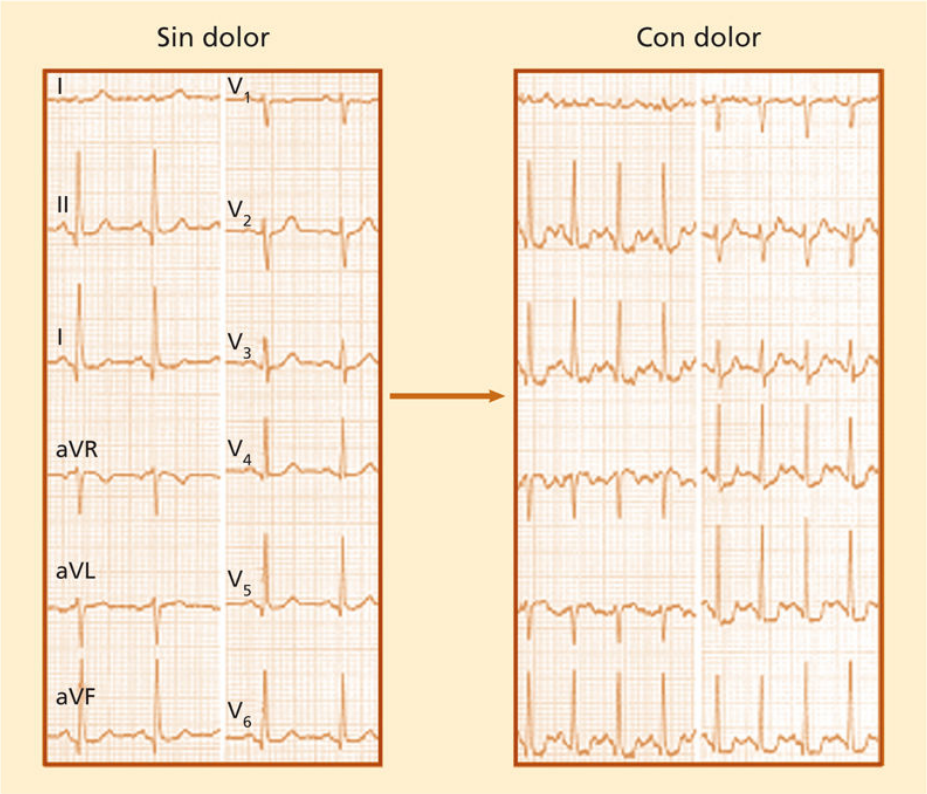


FIGURA 54-4 ECG realizados en un paciente que consultó en urgencias por dolor torácico. Mientras que en el primero, realizado en el momento del ingreso y ya sin dolor, no se aprecian alteraciones, en el realizado posteriormente durante un nuevo episodio anginoso se observa un marcado descenso del ST. La objetivación de isquemia en el ECG tiene importantes repercusiones diagnósticas, pronósticas y terapéuticas.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial del dolor coronario prolongado se plantea habitualmente con otros procesos que cursan con dolor torácico intenso, en particular la disección aórtica, la embolia pulmonar y la pericarditis aguda; con otros procesos como el reflujo gastroesofágico, el neumotórax, el enfisema mediastínico y otras causas muy diversas. En general, el

interrogatorio cuidadoso del tipo de dolor, el examen físico, el ECG y las determinaciones seriadas de los marcadores de necrosis miocárdica permiten realizar el diagnóstico en la mayoría de los pacientes.

El dolor de la *disección aórtica* suele ser agudo, con intensidad máxima desde el inicio y suele irradiarse hacia la espalda y el abdomen a medida que avanza la disección; el antecedente de HTA grave o de enfermedad de Marfan, la asimetría en los pulsos arteriales y la auscultación de una insuficiencia aórtica son datos en favor de este diagnóstico. La *embolia pulmonar,* que a veces cursa con dolor torácico, suele producirse en pacientes en reposo prolongado, con traumatismos y operaciones abdominales recientes; puede acompañarse de taquipnea, cianosis, hipoxemia y signos electrocardiográficos de sobrecarga del ventrículo derecho. En la *pericarditis aguda* el dolor varía con la respiración y los movimientos posturales, puede existir fiebre y auscultarse un frote pericárdico, y en el ECG se observa un descenso del PR con elevación difusa del ST de tipo convexo. La colecistitis, la pancreatitis aguda o la perforación de una úlcera gastroduodenal pueden plantear dificultades diagnósticas que, en general, se resuelven con la realización de un ECG, análisis de sangre y estudios radiológicos de abdomen.

Marcadores bioquímicos de necrosis miocárdica

Las cTn T e I cardíacas son proteínas reguladoras del complejo actina-tropomiosina responsables de la contracción de las fibras miocárdicas, por lo que su liberación en plasma indica la existencia de lesión miocárdica con alta sensibilidad y especificidad (> 90%); por ello, son los marcadores de elección. La CK y su isoforma MB son marcadores menos sensibles y específicos.

En pacientes con IM, las cTn empiezan a detectarse en plasma a las 3 h (incluso antes cuando se determinas las cTn de alta sensibilidad) y suelen alcanzar un pico máximo a las 24 h, excepto en los IM pequeños cuyo pico máximo puede ocurrir a las 6 h; por ello, su análisis debe realizarse siempre en el ingreso y repetirse a las 3-6 h; si se confirma el diagnóstico de IM, deben repetirse cada 12-24 h hasta su normalización para poder estimar el tamaño de la necrosis; también se repetirá su análisis cada vez que aparezca un nuevo episodio de dolor torácico. El tamaño de la necrosis determina el

tiempo de normalización de sus valores en plasma, desde 12 h en las necrosis pequeñas hasta 5-7 días en los infartos extensos.

Definición y tipos de IM

Es importante recalcar que la liberación en sangre circulante de las cTn permite realizar el diagnóstico de lesión miocárdica, pero no de su etiología. Así, cualquier proceso que aumente el estrés miocárdico como la HTA aguda, la insuficiencia cardíaca, la miocarditis, la pericarditis, las taquiarritmias cardíacas, etc., y muchas enfermedades no cardíacas como la IRC, la amiloidosis, el AVC, la sepsis, la quimioterapia, etc., pueden cursar con elevación de las cTn en ausencia de un IM (cuadro 54-1). En muchos de estos casos se observa una curva plana de cTn indicadora de lesión no aguda. Por ello, para diagnosticar IM se precisa que exista una liberación aguda de cTn (elevación o descenso de su concentración en sangre) junto con signos o síntomas de isquemia.

Cuadro 54-1 Causas no isquémicas de elevación de cTn por lesión miocárdica en ausencia de IM

Cardíacas

- Insuficiencia cardíaca
- Infección o inflamación
  - Pericarditis
  - Miocarditis
- Miocardiopatías
- Síndrome de *takotsubo*
- Intervenciones cardíacas
  - Cirugía valvular
  - Ablación de arritmias
  - Cardioversión eléctrica
  - Biopsia cardíaca
- Contusión cardíaca

Sistémicas

- Sepsis, *shock*
- IRC
- AVC
- Hipo- e hipertiroidismo
- Tromboembolia pulmonar
- Hipertensión pulmonar
- Enfermedades infiltrativas cardíacas
    - Amiloidosis
    - Hemocromatosis
    - Cáncer
- Tóxicos
    - Quimioterapia
    - Venenos
- Enfermos críticos
- Traumatismos
    - Traumatismo torácico
    - *Shock* eléctrico
    - Quemaduras
- Ejercicio extenuante

Así, el IM se define por una elevación (por encima del percentil 99) y descenso de las cTn junto con evidencia de isquemia miocárdica mediante uno de los siguientes criterios: síntomas de isquemia, cambios ECG indicativos de isquemia (alteraciones del ST, onda T o nuevo bloqueo de rama izquierda), aparición de nuevas ondas Q en el ECG, evidencia mediante técnicas de imagen de aparición de pérdida de viabilidad o de discinesia de un segmento miocárdico.

Se distinguen cinco tipos de IM:

- Tipo 1. IM causado por aterotrombosis precipitado por rotura o erosión de la placa de ateroma. Constituye el 90% de los SCACEST y la mayoría de los SCASEST.
- Tipo 2. IM causado por un desequilibrio entre la oferta y la demanda de oxígeno por el miocardio. Incluye los casos con placas obstructivas, pero sin rotura ni trombosis, el espasmo coronario o disfunción microvascular, las disecciones coronarias espontáneas y

casos con coronarias normales, pero con desequilibrio importante entre la oferta y la demanda de oxígeno. La mayoría son SCASEST.

- Tipo 3. Pacientes con muerte súbita precedida por síntomas de isquemia, cambios isquémicos en el ECG o fibrilación ventricular, que fallecen antes de que se les puedan medir las cTn en sangre, o los que presentan signos de IM en una autopsia.
- Tipo 4. IM que ocurre en el transcurso de un ICP.
- Tipo 5. IM durante un procedimiento quirúrgico de revascularización coronaria.

Orientación diagnóstica y evaluación inicial del dolor torácico agudo

Tras la evaluación clínica inicial que incluye la anamnesis y el ECG, se debe clasificar a los pacientes en tres grandes grupos: 1) los que presentan un SCA (con o sin elevación del segmento ST); 2) aquellos cuyo dolor torácico tiene una causa claramente no cardíaca (neumotórax, enfermedad tromboembólica, patología digestiva, ansiedad, etc.), y 3) los que sufren dolor torácico de etiología incierta. En el primer caso, debe aplicarse el tratamiento específico según la etiología del proceso, mientras que los pacientes con dolor no coronario (en punta de costado, que se localiza con un dedo, de breve duración [segundos] o constante [> 24 h], que varía con la respiración o los movimientos posturales, etc.) deben ser dados de alta después de descartar afecciones graves como disección aórtica, tromboembolia pulmonar y taponamiento cardíaco. Los pacientes con dolor torácico de etiología incierta deben quedar en observación. El ECG debe repetirse a los 20 min del ingreso y, de nuevo, junto con las cTn, transcurridas 1-3 h. Si en el ECG aparecen cambios isquémicos, las cTn se elevan o reaparece el dolor, estos pacientes deben ser hospitalizados (fig. 54-5). Cuando se usan cTn de alta sensibilidad, se puede utilizar un protocolo de 3 h, o incluso de sólo 1 h, para descartar y diagnosticar IM y angina inestable.

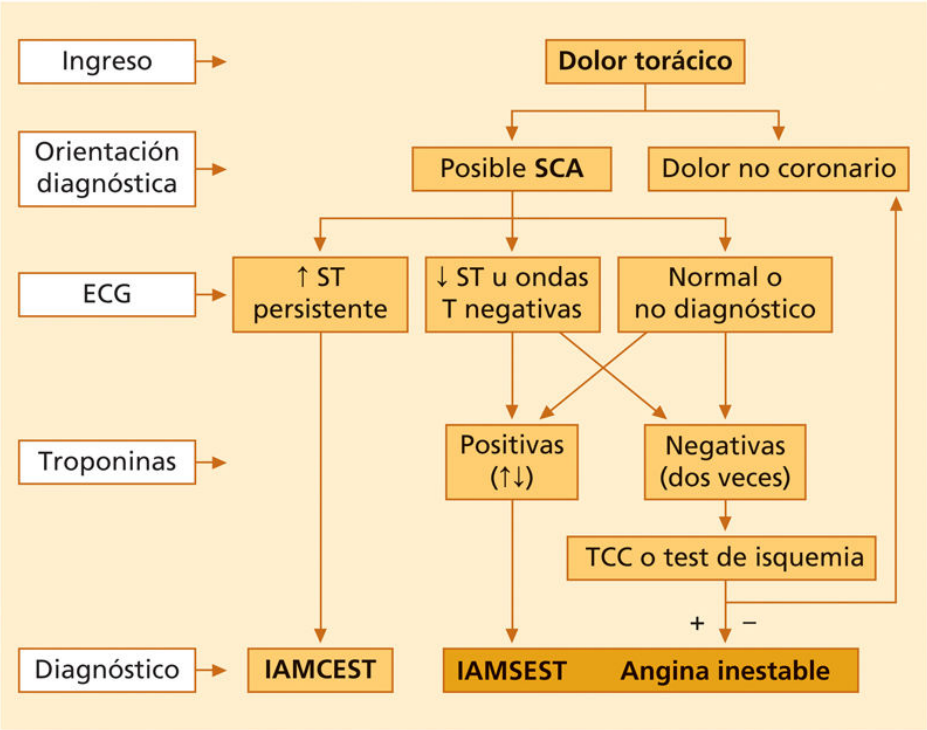


FIGURA 54-5 Resumen de la evaluación diagnóstica y terapéutica desde el momento del ingreso de los pacientes con dolor torácico. El tipo de dolor permite realizar un diagnóstico de trabajo de posible SCA. El ECG, que debe realizarse en menos de 10 min desde el ingreso, permitirá realizar el diagnóstico inicial de SCA con o sin elevación del ST en la mitad de los pacientes. El 90% de los pacientes con SCA y elevación del ST tienen un IM con obstrucción completa de la luz del vaso y se les debe administrar tratamiento de reperfusión urgente. En los pacientes sin elevación del ST, la determinación de los marcadores de necrosis en el momento del ingreso y a las 3 h permitirá realizar el diagnóstico final de IAMSEST o angina inestable; la evaluación del riesgo de complicaciones isquémicas guiará el tratamiento ulterior. A los pacientes con ECG normal y cTn negativas se les realizará un TC coronario o un test de isquemia para descartar SCA. IAMCEST: infarto de miocardio con elevación del ST; IAMSEST: infarto de miocardio sin elevación del ST; TCC: TC coronario.

Un tercio de los pacientes que acuden a urgencias por dolor torácico de posible origen coronario tienen un ECG normal o no diagnóstico y marcadores de necrosis repetidamente negativos. En este grupo, los pacientes con dolor progresivo de esfuerzo, dos o más episodios de dolor coronario en 24 h, o alta probabilidad de tener enfermedad coronaria (IRC, vasculopatía periférica, antecedentes de infarto o enfermedad coronaria

conocida) tienen alta probabilidad de tener un SCA y deben quedar ingresados. En el resto de los pacientes se aconseja practicar un test de isquemia o TC coronario con el fin de descartar una posible angina inestable.

Síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST: angina inestable e infarto de miocardio sin elevación del ST

Concepto

Debido a que tanto la angina inestable como el infarto sin elevación del ST (IMSEST) comparten una misma fisiopatología, cuadro clínico y tratamiento, se considera que constituyen partes de una misma entidad y se agrupan bajo el nombre de SCASEST. Su fisiopatología, cuadro clínico y diagnóstico se ha descrito previamente. Cabe destacar que, a diferencia del IMCEST, el trombo no obstruye totalmente la luz del vaso (v. fig. 54-3) y se produce una embolización distal de material trombótico que induce obstrucción arteriolar y micronecrosis (fig. 54-6). La activación plaquetaria y la disfunción endotelial que acompañan a estos fenómenos provocan vasoconstricción y contribuyen a la fisiopatología de este síndrome. Por último, en los SCASEST puede producirse un IM tipo II, sin rotura de la placa ni trombosis, por desequilibrio entre la oferta y la demanda de oxígeno, vasoespasmo o disección coronaria.

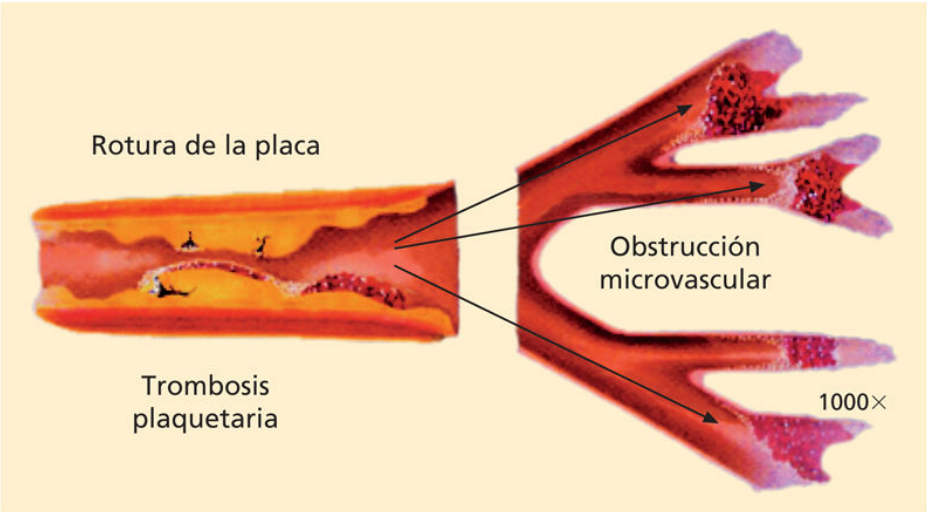


FIGURA 54-6 Fisiopatología de los SCASEST. La rotura de la placa induce la generación de trombo plaquetario, que puede dar lugar a isquemia miocárdica por obstrucción transitoria de la luz del vaso epicárdico, y embolización distal de material trombótico. Estos mecanismos o el desequilibrio entre la oferta y la demanda de O_2 ocasionan microinfartos que pueden detectarse mediante la determinación de cTn en sangre.

Exploraciones complementarias

La *radiografía de tórax* suele ser normal en ausencia de otras enfermedades previas. La presencia de signos de congestión pulmonar o edema de pulmón puede ser debida a disfunción ventricular previa, isquemia grave y extensa, o a isquemia de un músculo papilar que ocasione insuficiencia mitral aguda.

Los *análisis* hematológicos y bioquímicos suelen ser normales. Sin embargo, debe realizarse siempre un análisis global con el fin de diagnosticar FRC, descartar causas de angina secundaria (anemia, hipertiroidismo, etc.) y trastornos de la coagulación, y diagnosticar posibles comorbilidades con importante valor pronóstico, como DM e IRC.

El *ecocardiograma* realizado fuera de los episodios de dolor suele ser normal en ausencia de patología previa. Durante el dolor puede mostrar signos de disfunción ventricular y la existencia de insuficiencia mitral. La evaluación de la FE y las zonas de hipocinesia tiene un gran valor pronóstico, por lo que el estudio ecocardiográfico debe realizarse en todos los pacientes.

En la *coronariografía,* el 15% de los pacientes no tienen lesiones coronarias significativas. Esto puede deberse a error en el diagnóstico clínico inicial o por presentar un IM tipo II secundario a vasoespasmo coronario, disección coronaria, enfermedad microvascular o desequilibrio entre la oferta y la demanda de oxígeno. Entre los pacientes que presentan estenosis significativas, el número de vasos afectos y la gravedad de la estenosis son similares a los pacientes con angina estable crónica. Sin embargo, las características de las lesiones difieren y suelen ser, con mayor frecuencia, excéntricas, ulceradas y de bordes irregulares, signos indirectos de rotura de la placa con presencia de un trombo adyacente (fig. 54-7).

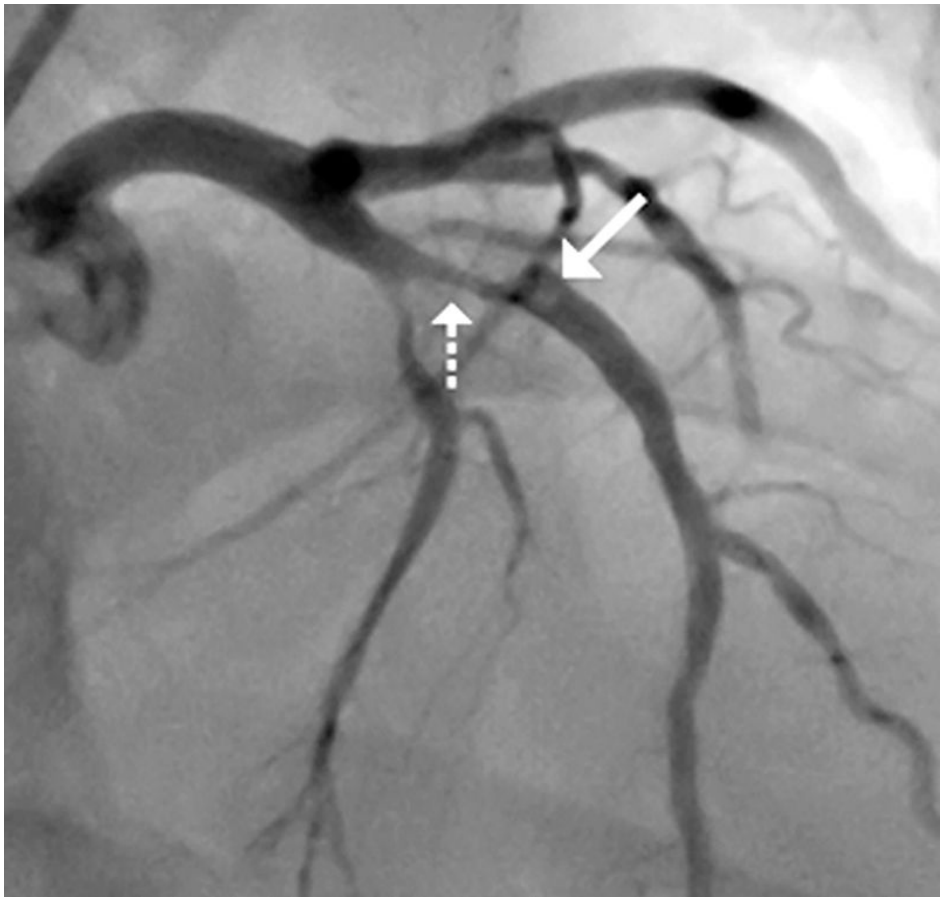


FIGURA 54-7 Angiografía de la arteria coronaria izquierda en un paciente con un SCASEST. Puede observarse la existencia de una estenosis que obstruye en un 80% la luz de la arteria descendente anterior *(flecha discontinua)* y un trombo distal *(flecha continua)*.

Pronóstico y estratificación del riesgo

El pronóstico de los pacientes con SCASEST es muy variable. Aproximadamente el 2%-5% de los pacientes fallecen durante el primer mes, y el 5%-15% padece otro IM. Durante el primer año la mortalidad puede alcanzar el 6%-15%. En comparación con los pacientes con SCACEST, los pacientes sin elevación del ST suelen ser de más edad, más a menudo mujeres, con superior prevalencia de DM y HTA y de otras comorbilidades. Además, con mayor frecuencia tienen antecedentes de infarto previo y de revascularización coronaria. Aunque el tamaño del infarto y la mortalidad a los 30 días es inferior a la de los pacientes con SCACEST, la incidencia de reinfarto es mayor, por lo que, en conjunto, la incidencia de mortalidad o infarto al año es similar.

La evaluación del riesgo debe realizarse de forma continua, desde su ingreso en urgencias, con el fin de orientar el tratamiento. Se consideran pacientes con riesgo elevado los que tienen angina prolongada (más de 20 min), dolor en reposo acompañado de descenso igual o mayor de 0,5 mm del segmento ST en el ECG o en los que la crisis anginosa cursa con signos de insuficiencia cardíaca o hipotensión. La edad superior a 75 años, la DM, la IRC, la disfunción ventricular previa, la recurrencia de las crisis a pesar del tratamiento adecuado y la elevación de la concentración plasmática de cTn son también factores de mal pronóstico (cuadro 54-2). Existen diferentes índices de riesgo de probada utilidad para estratificar el pronóstico de los pacientes, siendo el GRACE el más validado (www.mdcalc.com/grace-acs-risk-mortality-calculator). Una vez transcurridas las primeras 24 h, pueden aparecer otros factores indicativos de mal pronóstico como la recurrencia de los síntomas, la insuficiencia cardíaca o arritmias ventriculares.

Cuadro 54-2 Estratificación del riesgo en el SCASEST

Riesgo muy alto

Angina recurrente con cambios ST-T o IM en evolución
Insuficiencia cardíaca aguda o inestabilidad hemodinámica
TV o FV

Riesgo alto

Cambios dinámicos ST o de la onda T
Troponinas positivas
Índice de riesgo GRACE ≥ 140

Riesgo intermedio

DM
IRC (FG < 60)
FE < 40%
Angina postinfarto
Antecedente de revascularización percutánea o quirúrgica
GRACE = 110-140

Riesgo bajo

ECG normal y troponinas negativas por dos veces, sin angina recurrente ni insuficiencia cardíaca

FV: fibrilación ventricular; GRACE: *Global Registry of Acute Coronary Events;* IM: infarto de miocardio; SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST.

Tratamiento

Debido a la elevada incidencia de IM y muerte súbita, los pacientes con SCA deben ingresar en el hospital con la máxima prioridad. El reposo absoluto, la administración de ansiolíticos y el tratamiento de los factores desencadenantes o agravantes, si los hubiere, constituyen medidas fundamentales.

Tratamiento farmacológico

Se basa en el tratamiento antiagregante y anticoagulante en los casos de IM tipo I para prevenir la obstrucción trombótica completa de la luz del vaso y las microembolias distales, y en el tratamiento antiisquémico.

Antiagregantes plaquetarios

El AAS inhibe la activación plaquetaria a través de un bloqueo irreversible de la ciclooxigenasa (COX) 1, lo que a su vez impide la producción de tromboxano A_2. Su administración en dosis bajas (75-100 mg/día) reduce en un 20% la incidencia de muerte o infarto, por lo que se debe prescribir de forma crónica. En pacientes alérgicos al fármaco puede administrarse *clopidogrel* (75 mg/día), un inhibidor de los receptores plaquetarios $P2Y_{12}$ del ADP. Como el AAS inhibe sólo una de las múltiples vías por las que puede promoverse la activación de las plaquetas, estas continúan activándose en respuesta a estímulos como el ADP, la trombina, las catecolaminas o la fuerza de cizallamiento que se genera en las estenosis arteriales; esto es particularmente importante durante la fase más vulnerable de los pacientes, el primer año después de un SCA o de la colocación de un *stent* coronario. En este período, el tratamiento antiagregante doble con AAS y *clopidogrel* (75 mg/día) reduce en un 20% la incidencia de muerte o infarto en relación con el AAS solo, mientras que la asociación con otro inhibidor $P2Y_{12}$ más potente, el *ticagrelor* (90 mg/12 h), reduce en un 19% la incidencia de complicaciones isquémicas en relación con la asociación de AAS y clopidogrel. Cuando se implanta un *stent* coronario, el tratamiento antiagregante doble se puede también realizar con AAS y prasugrel (10 mg/día), otro inhibidor $P2Y_{12}$.

No obstante, el tratamiento doble con AAS y ticagrelor o prasugrel aumenta el riesgo de hemorragia, por lo que se aconseja sólo en los pacientes de riesgo intermedio-alto de complicaciones isquémicas y sin riesgo elevado de hemorragias (edad mayor de 75 años, AVC previo o tratamiento anticoagulante). Por último, los *antagonistas de los receptores GPIIb-IIIa*, que constituyen la vía común para la agregación plaquetaria a través de su unión al fibrinógeno circulante, como *abciximab*, *tirofibán* o *eptifibatida*, de administración intravenosa, son eficaces para reducir las complicaciones del ICP en pacientes de alto riesgo.

Anticoagulantes

Además de los antiagregantes, los anticoagulantes de administración i.v. como la *heparina* sódica y los de administración subcutánea como las heparinas de bajo peso molecular (heparinas fraccionadas), especialmente la

enoxaparina (1 mg/kg de peso cada 12 h), y los inhibidores del factor Xa como el *fondaparinux* (2,5 mg/día) poseen un efecto igualmente beneficioso sobre la evolución hospitalaria de estos pacientes. De ellos, el fondaparinux es el que tiene un mejor perfil beneficio/riesgo hemorrágico y constituye el tratamiento de elección. Por el contrario, el tratamiento trombolítico no es eficaz sobre los trombos no oclusivos de las SCASEST y puede incluso empeorar el cuadro clínico al estimular la agregación plaquetaria y, potencialmente, producir hemorragias en el interior de la placa rota. Por ello, la pauta antitrombótica recomendada en la actualidad incluye la administración de un anticoagulante (preferentemente, fondaparinux) junto con la combinación de AAS y clopidogrel en pacientes de riesgo intermedio, y AAS y ticagrelor (o prasugrel) para los de alto riesgo o con implante de *stent* coronario; los antagonistas GPIIb-IIIa se reservan para los pacientes de alto riesgo a quienes se practica intervencionismo percutáneo precoz o con complicaciones trombóticas durante la intervención.

Fármacos antianginosos

Los fármacos antianginosos de elección (tratamiento antiisquémico) son los *β-bloqueantes* en combinación con los *nitratos.* La nitroglicerina administrada en perfusión continua intravenosa está especialmente indicada en los casos de dolor prolongado, recurrente o complicado por insuficiencia cardíaca. Cuando existen contraindicaciones absolutas a la administración de β-bloqueantes (asma bronquial, bloqueo AV), pueden administrarse *antagonistas del calcio* con efecto bradicardizante (*diltiazem* o *verapamilo*), aunque no se ha demostrado que mejoren el pronóstico, excepto en los IM producidos por espasmo coronario. Las dosis deben aumentarse de modo progresivo y el tratamiento se ajustará según la respuesta con el objetivo de conseguir una presión sistólica igual o inferior a 130 mm Hg y una FC inferior a 60 latidos/min. Se pueden combinar antagonistas del calcio (en particular, amlodipino) y β-bloqueantes con o sin nitratos.

Otros fármacos

Todos los pacientes con enfermedad coronaria aterosclerosa deben seguir una pauta de prevención secundaria farmacológica y no farmacológica

estricta. Las estatinas potentes en dosis altas (40-80 mg/día de atorvastatina) administradas con el fin de reducir a la mitad el colesterol LDL basal o por debajo de los 70 mg/dL previenen eficazmente la progresión de la aterosclerosis y disminuyen la incidencia de SCA, por lo que su administración debe iniciarse desde el ingreso. Los *IECA* y los *ARA-II* previenen el remodelado ventricular, la hipertrofia ventricular en los hipertensos y el daño renal en los diabéticos. Por ello, están indicados como tratamiento a largo plazo en los pacientes con IM. Finalmente, los bloqueadores β están indicados en pacientes sin una revascularización completa y en aquellos con disfunción ventricular.

Tratamiento invasivo o intervencionista

En todos los pacientes se debe categorizar su riesgo de mortalidad en el momento del ingreso utilizando el índice GRACE o tablas de riesgo (v. cuadro 54-2). La revascularización coronaria reduce el riesgo de complicaciones isquémicas en los SCASEST con lesiones obstructivas y riesgo intermedio-alto. Por ello, se debe realizar una coronariografía dentro de las primeras 24 h en los casos de riesgo muy alto y dentro de las primeras 48-72 h en los de riesgo intermedio-alto seguida de una revascularización coronaria percutánea o quirúrgica según sea la anatomía coronaria, el grado de disfunción ventricular y la presencia de comorbilidades, especialmente DM, vasculopatía periférica e IRC. Los pacientes de bajo riesgo pueden no tener en realidad un SCA, por lo que en todos los casos es preciso realizar un test de provocación de isquemia antes del alta para realizar el diagnóstico correcto. En estos casos, el tratamiento invasivo no es superior al tratamiento conservador.

Infarto de miocardio sin lesiones coronarias obstructivas

Un 5%-10% de los pacientes con IM no presentan lesiones obstructivas en la coronariografía, y esta proporción aumenta cuando se utilizan cTn de alta sensibilidad. Estos pacientes son más jóvenes, con mayor proporción de mujeres y con menos FRC; suelen tener con menor frecuencia descenso del segmento ST en el ECG y menor grado de elevación de cTn. La fisiopatología del IM es diferente, con mayor incidencia de IM tipo 2, y su pronóstico, mejor. En estos casos se debe asegurar que los pacientes cumplen los criterios de IM y descartar causas de lesión miocárdica no isquémica (v. cuadro 54-1). La RM es el test de elección para confirmar la necrosis miocárdica y diagnosticar otras causas como la miocarditis, las miocardiopatías y el síndrome de *takotsubo.* El tratamiento a seguir estará condicionado a la etiología del IM.

Angina variante

La angina variante o de Prinzmetal es un tipo infrecuente de angina caracterizada por crisis dolorosas en reposo y elevación transitoria del segmento ST, secundarias a obstrucción completa de una arteria coronaria como consecuencia de un espasmo localizado. Los episodios de isquemia transmural pueden producir un IM, arritmias ventriculares, bloqueo AV o muerte súbita. Representa menos del 5% de los ingresos por SCA y el cuadro clínico puede presentarse tanto en pacientes con o sin estenosis coronarias; en alrededor del 25% de los casos existe antecedente de migrañas o enfermedad de Raynaud.

El dolor tiende a presentarse durante el reposo nocturno. No obstante, cuando el paciente tiene lesiones obstructivas, puede tener angina tanto en reposo como con el esfuerzo. Es característica la gran variabilidad en la frecuencia y la intensidad de las crisis, que pueden alternar con largos períodos asintomáticos.

El ECG suele ser normal; durante las crisis aparece elevación transitoria del segmento ST. La monitorización continua del ECG suele mostrar episodios de elevación o descenso del segmento ST sin dolor (isquemia silente). La prueba de esfuerzo suele ser negativa cuando no existen lesiones obstructivas, aunque se ha comprobado la provocación del espasmo por el ejercicio.

La coronariografía está indicada en todos los pacientes con el objeto de descartar o confirmar la presencia de lesiones aterosclerosas y el espasmo coronario, que puede ser inducido con la administración de acetilcolina intracoronaria o ergonovina.

El pronóstico de estos pacientes depende de la gravedad de los episodios isquémicos y del estado del árbol coronario. Los enfermos con lesiones obstructivas graves constituyen un grupo de alto riesgo. En los restantes casos el pronóstico es mejor, con largos períodos de remisión.

Las crisis anginosas responden rápidamente a la *nitroglicerina* sublingual. Los *antagonistas del calcio* son los fármacos de elección para la prevención de las crisis junto con los nitratos orales o percutáneos; el AAS

y los bloqueadores β-adrenérgicos no están indicados a menos que existan lesiones obstructivas fijas.

Infarto de miocardio con elevación del segmento ST

Concepto

Los pacientes con un SCACEST y elevación o descenso agudo de las cTn cumplen los criterios diagnósticos de IAMCEST (v. fig. 54-3). La mayor incidencia ocurre a primeras horas de la mañana según el ritmo circadiano y coincide con los cambios en la agregabilidad plaquetaria y en los valores de cortisol que ocurren a estas horas. Su mortalidad durante la fase aguda es del 40%; de este porcentaje, las dos terceras partes ocurren durante la primera hora de aparición de los síntomas, habitualmente por fibrilación ventricular. Por ello, constituye una de las primeras causas de muerte en la mayoría de los países desarrollados.

Etiopatogenia

A diferencia del IAMSEST, el IAMCEST se produce en un 90% de los casos por la formación de un trombo que obstruye por completo una arteria coronaria como consecuencia de la rotura o erosión de una placa de ateroma (infarto tipo II) (v. fig. 54-3). Otras causas poco frecuentes son el espasmo coronario, la embolia, la disección aórtica o coronaria y la arteritis. El consumo de cocaína puede inducir espasmo y trombosis coronaria y provocar un IAMCEST.

Una vez producida la obstrucción coronaria, se produce la isquemia inmediata y transmural de la zona de miocardio irrigada por la arteria afectada. La necrosis aparece posteriormente de forma progresiva, dirigiéndose como un frente de onda desde el subendocardio hacia el epicardio. La progresión de esta *ola de necrosis* es exponencial; experimentalmente, tras una oclusión coronaria, la necrosis alcanza el 35% del miocardio isquémico a los 45 min, el 65% a las 3 h y el 75% a las 6 h (fig. 54-8). La necrosis es, pues, un fenómeno dinámico y su extensión definitiva dependerá fundamentalmente de la masa ventricular irrigada por la arteria ocluida, la existencia de colaterales, la presencia de lesiones

obstructivas en otros vasos, la posibilidad de una reperfusión miocárdica precoz por lisis espontánea o terapéutica del trombo y, en mucho menor grado, de las demandas de oxígeno del miocardio isquémico.

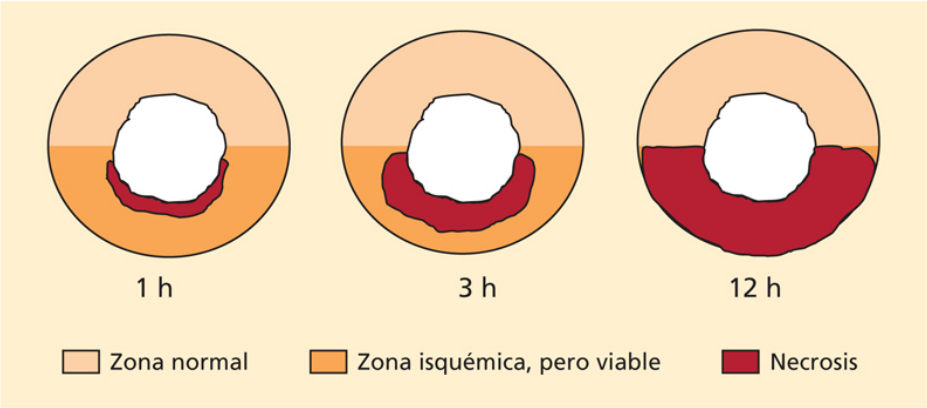


FIGURA 54-8 Fenómeno de la *ola de necrosis*. La obstrucción aguda de una arteria coronaria induce de forma inmediata la isquemia del territorio irrigado. A los pocos minutos aparece la necrosis en el subendocardio de la zona isquémica y se extiende progresivamente hacia el epicardio a lo largo de las siguientes horas. La progresión de la ola de necrosis es más rápida en las primeras 2-3 h; a las 12 h la necrosis es ya completa.

Anatomía patológica: remodelado ventricular

La necrosis afecta, prácticamente en todos los casos, el ventrículo izquierdo, aunque puede extenderse al ventrículo derecho o a las aurículas, y puede abarcar todo el espesor de la pared, caso en que se denomina *transmural*, o bien limitarse al tercio o a la mitad interna de ella, lo que se conoce como *infarto subendocárdico* o *no transmural;* esta terminología anatómica no se correlaciona bien con los hallazgos del ECG (ondas Q), por lo que su uso en clínica se ha abandonado.

El infarto provoca cambios no sólo en la zona del IM, sino también en la morfología, el tamaño y la función del resto del ventrículo. Estos cambios se denominan *remodelado ventricular* e incluyen la expansión de la zona necrótica, la hipertrofia y dilatación de la zona normal, y el aumento del espacio intersticial con infiltración de fibroblastos; todo ello conduce a la pérdida progresiva de la morfología troncocónica del ventrículo y

adquisición de una forma esferoidal (fig. 54-9). El adelgazamiento del área necrótica se inicia en los primeros días al sustituir la fibrosis a los miocitos necrosados, seguido por su dilatación y expansión por deslizamiento y la realineación de las fibras musculares y la pérdida de los miocitos adyacentes; el grado de expansión depende directamente del tamaño del infarto y, por ello, se observa con mayor frecuencia en los infartos transmurales extensos, especialmente los de localización anterior. La expansión puede favorecer la formación de un aneurisma ventricular e incluso la rotura cardíaca. El aumento de la tensión que se produce en la pared normal del ventrículo como consecuencia del aumento del diámetro ventricular estimula su hipertrofia y dilatación, lo que conduce, junto con la proliferación de fibroblastos y el aumento del espacio extracelular, al remodelado ventricular y, finalmente, a la disfunción ventricular y a la insuficiencia cardíaca.

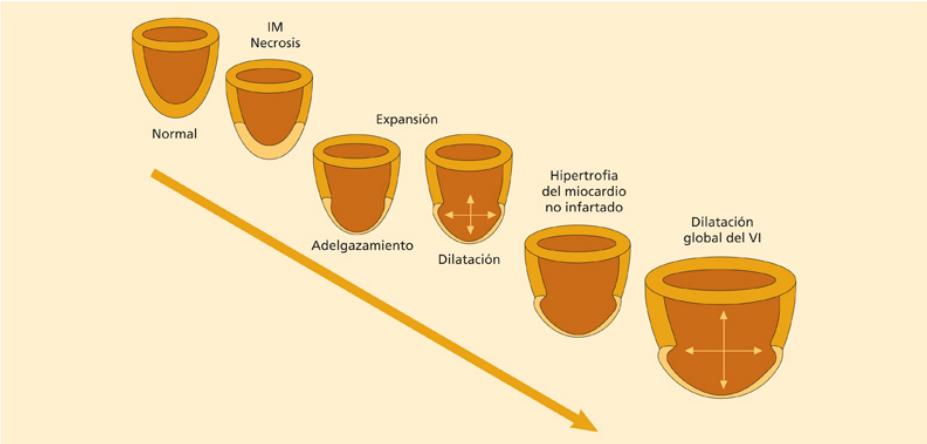


FIGURA 54-9 Remodelado miocárdico postinfarto. La necrosis se sigue de la formación de una cicatriz con pérdida del grosor miocárdico (adelgazamiento) y aumento del diámetro de la cavidad (dilatación), lo que induce un aumento de la tensión de pared, tanto del área de necrosis como del resto del ventrículo. El aumento tisular y circulante de catecolaminas, angiotensina II, aldosterona y otros péptidos vasoactivos, junto con el aumento de la tensión de pared, la apoptosis y la proliferación de fibroblastos, determina el aumento del espacio extravascular y la progresiva dilatación y pérdida de la morfología troncocónica del ventrículo izquierdo (VI) hacia una forma esférica.

Cuadro clínico

El dolor es el síntoma dominante en la mayoría de los casos; sus características son similares al de la angina en cualidad, localización e irradiación, pero, igual que en los SCASEST, es más intenso y prolongado, no responde a la nitroglicerina y se suele acompañar de manifestaciones vegetativas: sudoración fría, debilidad, náuseas, vómitos y angustia. Todo ello confiere al cuadro una sensación de gravedad que lo diferencia de la crisis anginosa. Únicamente en la mitad de los casos existe el antecedente de dolor anginoso en los días o semanas previos al infarto.

Alrededor del 20% de los IM no se reconocen clínicamente por cursar sin dolor o con dolor atípico, y el diagnóstico se realiza de forma retrospectiva al realizarse un ECG, un test de imagen o un análisis de cTn. Ello es más frecuente en los pacientes diabéticos y en los de edad avanzada. En estos casos, el dolor puede localizarse exclusivamente en los brazos, el epigastrio o el cuello; otras veces, por el contrario, los síntomas dominantes son las náuseas y los vómitos, que simulan un cuadro digestivo, o se pueden manifestar en forma de astenia profunda, disnea, estado confusional, síncope o un AVC. La exploración física es muy variable. Durante el dolor, el paciente se encuentra pálido, sudoroso e intranquilo. Puede existir bradicardia (muy frecuente durante las primeras horas) e hipotensión debido a estimulación vagal en el caso de los infartos de localización inferior, o, por el contrario, taquicardia e hipertensión por descarga adrenérgica y estimulación simpática en los infartos anteriores; en la auscultación es frecuente detectar un cuarto ruido y, ocasionalmente, puede auscultarse un soplo sistólico de insuficiencia mitral. En presencia de insuficiencia cardíaca puede aparecer un tercer ruido con cadencia de galope y estertores pulmonares. La afección del ventrículo derecho se manifiesta por signos de fallo ventricular derecho, que incluyen ingurgitación yugular e hipotensión. Una exploración normal nunca descarta la existencia de un IM.

Diagnóstico diferencial

Incluye todas las causas de dolor torácico prolongado que se acompañan de elevación del segmento ST y variantes de la normalidad, como el patrón masculino de repolarización con elevación del punto J en V_1-V_2, y la

repolarización precoz. Alteraciones como la hipertrofia ventricular, el bloqueo de rama izquierda, el estado poscardioversión, la hiperpotasemia y otros procesos como la pericarditis aguda, la miocarditis, la tromboembolia pulmonar, el síndrome de Brugada y el síndrome de *takotsubo* deben ser siempre considerados en el diagnóstico diferencial.

El síndrome de *takotsubo* es una patología descrita inicialmente en Japón, que simula el IAMCEST. Clínicamente se presenta como dolor torácico intenso, elevación del segmento ST u ondas T negativas profundas en derivaciones precordiales, ligera elevación de los marcadores de necrosis que no guarda proporción con los cambios en el ECG y extensa disfunción ventricular que, típicamente, se presenta con acinesia apical extensa e hipercinesia de los segmentos basales, lo que da al ventrículo izquierdo en sístole una apariencia de jarrón como los que se utilizan para pescar pulpos, de ahí su nombre en japonés. En la coronariografía no se aprecian lesiones coronarias, los cambios ECG se normalizan a los pocos días y la disfunción ventricular desaparece dentro del primer mes. La RM cardíaca es la prueba diagnóstica de elección al descartar la existencia de necrosis y mostrar, en su lugar, edema miocárdico. Representa el 2% de los pacientes con dolor torácico y elevación del segmento ST. Se presenta sobre todo en mujeres de más de 50 años y, en un 80% de los casos, se reconoce un estado de estrés emocional o físico intenso como factor desencadenante; entre estos últimos se incluyen los secundarios a patologías graves como la sepsis o la administración de simpaticomiméticos. Sus mecanismos fisiopatológicos son mal conocidos. No obstante, estos pacientes presentan concentraciones plasmáticas elevadas de catecolaminas. El cuadro puede producir *shock* cardiogénico y la muerte en la fase aguda; no obstante, pasada esta fase, la función ventricular se normaliza por completo y la evolución clínica es buena, con bajas tasas de recurrencia.

Exploraciones complementarias

Electrocardiograma

Junto con la clínica y los marcadores bioquímicos de necrosis, constituye un elemento fundamental para el diagnóstico de IAMCEST; además, permite localizar la necrosis, estimar su extensión y el pronóstico de los

pacientes. La interrupción experimental del flujo coronario determina cambios isquémicos inmediatos en el ECG que inicialmente se circunscriben a la onda T que aumenta de tamaño *(alta y picuda)* y se vuelve simétrica. Minutos más tarde el segmento ST se desplaza hacia arriba y adopta una forma convexa *(elevación del segmento ST).* Horas más tarde aparecen las ondas Q patológicas (amplitud superior al 25% del complejo QRS o duración mayor de 0,04 s). Finalmente, las ondas T se invierten *(ondas T negativas).* No obstante, las ondas Q pueden no aparecer o sólo hacerlo transitoriamente en función del grado de reperfusión del miocardio y de la recuperación del potencial de acción transmembrana; por ello, no existe una buena correlación entre los hallazgos de anatomía patológica y la aparición de ondas Q, que dependen más del tamaño de la cicatriz que de su transmuralidad. Por ello, se abandonó la terminología antigua de infartos transmurales con y sin ondas Q y fue sustituida por la de IM con o sin elevación del ST.

Las derivaciones que presentan elevación del ST u onda Q orientan sobre la localización del infarto (tabla 54-3), lo que tiene importancia pronóstica; en general, los infartos anteriores tienen peor pronóstico, ya que se complican más a menudo por disfunción ventricular, insuficiencia cardíaca y taquiarritmias. Las derivaciones alejadas u opuestas a la zona necrosada muestran cambios electrocardiográficos indirectos o *en espejo* (ondas R altas, descenso del segmento ST y ondas T positivas), que son de utilidad en el diagnóstico de los infartos de localización lateral, anteriormente llamados *de cara posterior*. El diagnóstico electrocardiográfico de infarto es difícil en presencia de bloqueo de rama izquierda.

Tabla 54-3

Localización del infarto de miocardio según el ECG

Localización	Derivaciones	Criterios
Anterior, septal	V_1 y V_2	↑ ST, onda Q
Anterior, apical	V_3 y V_4	↑ ST, onda Q
Anterior, anteroseptal	V_1-V_4	↑ ST, onda Q
Anterior, lateral	DI, VL, V_5 y V_6	↑ ST, onda Q
Anterior, extensa	DI, VL, V_1-V_6	↑ ST, onda Q
Inferior	DII, DIII, VF	↑ ST, onda Q
Ventrículo derecho	V_4R, V_3R, V_1	↑ ST
Lateral («posterior»)	V_1 y V_2	R > S

El infarto de ventrículo derecho se diagnostica cuando en un infarto de localización inferior coexiste elevación del segmento ST en la derivación V_1 o, especialmente, en V_3R y V_4R (quinto espacio intercostal y línea clavicular media del lado derecho). El diagnóstico de infarto auricular es difícil y se basa en la existencia de descenso del espacio PR y arritmias auriculares.

Análisis de sangre

El IMCEST ocasiona leucocitosis desde la primera hora de evolución y aumento de la PCR a las 24 h. No obstante, desde el punto de vista diagnóstico y pronóstico sólo tiene importancia el aumento de las concentraciones plasmáticas de los marcadores de necrosis liberados a la circulación sanguínea como consecuencia de la rotura de la membrana celular de los miocitos. Las CK y las CK-MB se empiezan a elevar a las 4-8 h del dolor y se normalizan a las 72 h, mientras que las cTn se elevan a partir de las 2 h y permanecen elevadas entre 2 y 7 días según sea el tamaño del infarto; este se correlaciona bien con la cantidad total de marcadores de necrosis hallados en sangre, pero menos con su valor máximo, debido a que la reperfusión altera su curva de liberación haciendo que el valor pico sea más precoz y elevado debido al efecto de lavado de la propia reperfusión.

Técnicas de imagen

La *ecocardiografía* bidimensional constituye un método esencial para evaluar la función ventricular, las anomalías segmentarias de la contracción que siempre aparecen en el IMCEST, y estimar la extensión del infarto y el pronóstico de los pacientes; es también muy útil para estimar el diagnóstico de IM en presencia de bloqueos de rama izquierda o cuando el ECG no es diagnóstico. Además, permite diagnosticar las complicaciones del IM como el derrame pericárdico, la insuficiencia mitral y los aneurismas y trombos ventriculares; junto con el estudio Doppler, permite además diagnosticar las complicaciones mecánicas como la insuficiencia mitral por rotura del músculo papilar, la comunicación interventricular y la rotura de la pared libre del ventrículo izquierdo con o sin taponamiento cardíaco.

La *RM* constituye la mejor técnica actual para determinar la existencia de necrosis miocárdica, medir su tamaño, así como el de los volúmenes ventriculares y la FE. Su mayor limitación radica en su poca disponibilidad.

Cateterismo cardíaco

En la fase aguda del IM, la *coronariografía* está indicada como paso previo en todos los pacientes a los que se indica ICP como método de reperfusión en el ingreso o después de una trombólisis; también está indicada en los pacientes que presentan complicaciones isquémicas, insuficiencia cardíaca o arritmias ventriculares, y en los pacientes con una prueba de estrés positiva realizada antes del alta. Cuando se realiza en las primeras horas del cuadro agudo, se observa la obstrucción completa de la arteria que irriga la zona necrosada en el 85% de los pacientes. La mitad de los enfermos tienen lesiones circunscritas a una sola arteria coronaria, mientras que el resto presenta lesiones en dos o en los tres vasos principales. Las lesiones del tronco común de la coronaria izquierda son poco frecuentes (< 5%). La ausencia de lesiones coronarias (5%) obliga a descartar otras causas de dolor torácico con elevación del segmento ST.

Complicaciones

El IM puede presentar una gran variedad de complicaciones, en particular durante los primeros días (fig. 54-10).

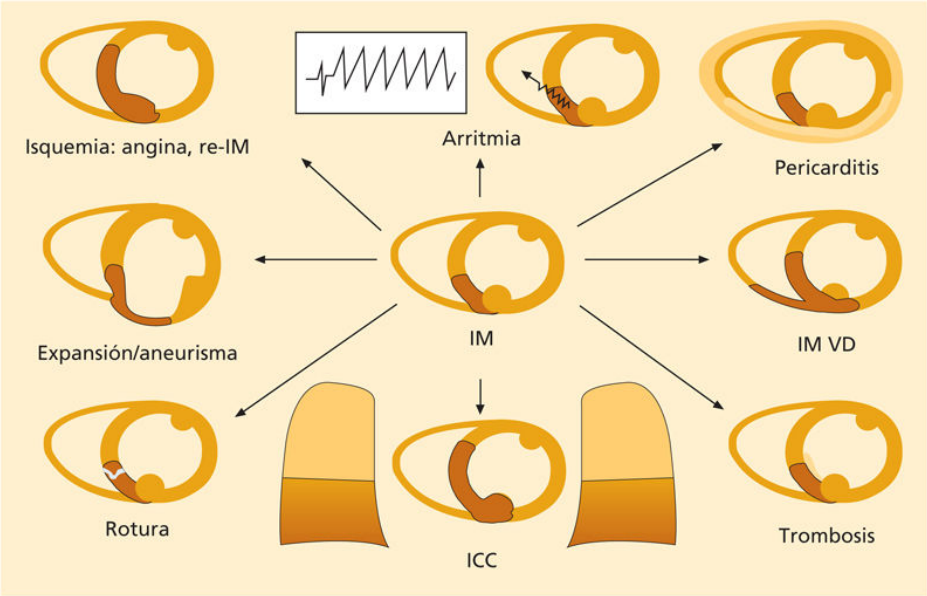


FIGURA 54-10 Complicaciones que pueden aparecer tras un IM. ICC: insuficiencia cardíaca congestiva; re-IM: reinfarto de miocardio; VD: ventrículo derecho.

Complicaciones isquémicas

La frecuencia con que aparece la *angina postinfarto*, definida como la que aparece a partir de las primeras 24 h durante la hospitalización inicial, es del 5%-15%. Su aparición indica la presencia de miocardio en riesgo de nuevo IM y es más frecuente en pacientes con IAMSEST o IAMCEST no tratados con ICP y en pacientes con enfermedad de 2-3 vasos coronarios. Es un claro marcador de mal pronóstico por asociarse con mayor incidencia de reinfarto durante la hospitalización y de mortalidad posthospitalaria, especialmente cuando se acompaña, durante el dolor, de cambios isquémicos transitorios en el ECG, insuficiencia cardíaca o hipotensión arterial. Por ello, constituye una indicación de coronariografía urgente y ulterior revascularización. Otra complicación, el *reinfarto*, puede aparecer durante la hospitalización en un 3%-10% de los pacientes y su aparición multiplica de 2 a 4 veces el riesgo de mortalidad e insuficiencia cardíaca.

Complicaciones eléctricas

Todos los pacientes presentan *extrasístoles ventriculares* durante las primeras 48 h del infarto, que en la mayoría de los casos son inocuas, pero

pueden provocar *fibrilación ventricular,* casi siempre en las primeras 6 h del infarto, y que es letal si no se practica una cardioversión eléctrica inmediata. Un 20% de los pacientes presenta *bradicardia sinusal* durante las primeras horas debido a un aumento del tono vagal, especialmente en los infartos inferiores, y un tercio presenta *taquicardia sinusal* secundaria a la ansiedad, la persistencia del dolor, el aumento del tono adrenérgico o la insuficiencia cardíaca, especialmente en infartos anteriores.

Las *extrasístoles auriculares* son frecuentes y pueden constituir el único signo de infarto auricular; su único peligro radica en que pueden provocar *flúter y FA,* arritmias que se dan en el 10% de los casos y pueden agravar la situación clínica del paciente al producir taquicardia, aumentar el consumo de oxígeno e inducir insuficiencia cardíaca, además del consabido riesgo de ictus embólico.

El *bloqueo AV* aparece en el 10% de los pacientes, especialmente en los infartos inferiores, caso en que es casi siempre suprahisiano y transitorio. Por el contrario, en el infarto anterior traduce, por lo general, una afección difusa del sistema intraventricular de conducción por la isquemia; es con frecuencia irreversible y entraña un mal pronóstico, incluso cuando se implanta un marcapasos por traducir, igual que los *bloqueos de rama* del haz de His, una necrosis extensa.

Insuficiencia cardíaca

Se debe, especialmente, a la reducción de la masa contráctil del ventrículo izquierdo. La isquemia determina también una alteración de la distensibilidad y la relajación ventricular, lo que provoca una elevación de la presión diastólica ventricular y favorece la aparición de congestión pulmonar. Otros factores, como la insuficiencia mitral de origen isquémico o el desarrollo de un aneurisma ventricular, contribuyen a la aparición de insuficiencia cardíaca. Aproximadamente la cuarta parte de todos los pacientes con IM presenta signos de insuficiencia cardíaca durante la fase aguda y un 10% *shock* cardiogénico.

Las manifestaciones clínicas pueden limitarse a la disnea y la auscultación de estertores pulmonares o de un tercer ruido, o bien constituir el cuadro grave de edema pulmonar o del *shock* cardiocirculatorio. Los signos de fallo ventricular derecho, como la ingurgitación yugular o el

reflujo hepatoyugular, aparecen en un 10% de los IMCEST de localización inferior e indican la extensión del infarto al ventrículo derecho. Su diagnóstico debe sospecharse en todos los casos de infarto inferior que presentan hipotensión arterial u oliguria, y cuando se observa elevación del segmento ST superior a 0,5 mm en la derivación V_4R o ingurgitación yugular en el ingreso. El diagnóstico definitivo se hace mediante ecocardiografía, que demuestra la existencia de un ventrículo derecho dilatado e hipocontráctil.

La insuficiencia cardíaca es un signo de mal pronóstico, y el grado de fallo ventricular durante la fase aguda se correlaciona con la mortalidad. Su evaluación puede realizarse clínicamente según la escala de Killip o mediante la evaluación ecocardiográfica de la FE y los parámetros de alteración de la relajación (fig. 54-11).

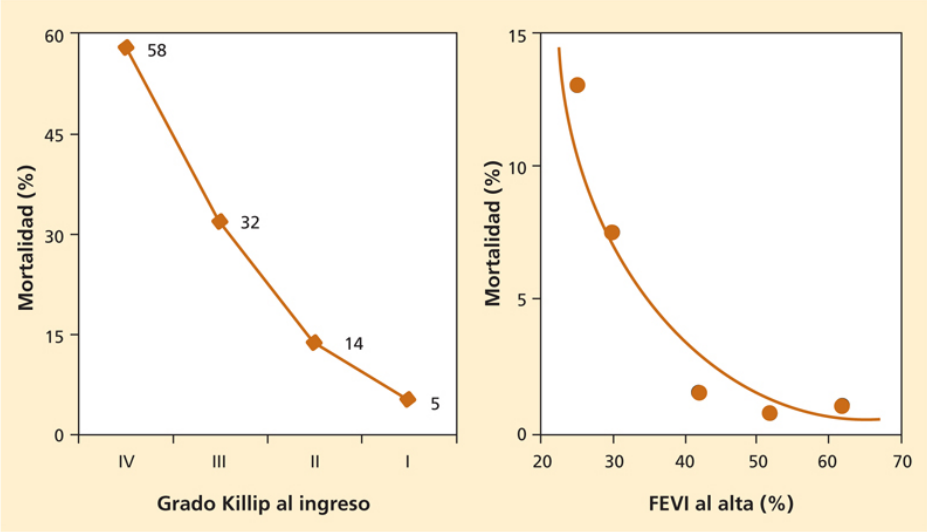


FIGURA 54-11 Estimación del pronóstico de los pacientes con IM. La determinación de la clase de Killip en el ingreso permite clasificar rápidamente el riesgo intrahospitalario de mortalidad, según la ausencia de insuficiencia cardíaca (I), la existencia de crepitantes o tercer ruido (II), edema agudo de pulmón (III) o *shock* cardiogénico (IV). Antes del alta hospitalaria, la determinación de la FE permite también estratificar el riesgo de mortalidad a medio plazo.

El *shock cardiogénico* constituye su forma más grave y se diagnostica por la aparición de hipotensión (presión arterial sistólica < 90 mm Hg) junto con signos de hipoperfusión tisular (obnubilación, piel fría y pálida,

oliguria, acidosis láctica), en ausencia de hipovolemia. Es más frecuente en ancianos, mujeres, diabéticos, pacientes con infartos extensos de localización anterior o con historia de infarto previo y pacientes que no reciben tratamiento de reperfusión. Su mortalidad inicial del 80% ha disminuido al 50% cuando se utiliza la ICP como tratamiento de reperfusión, pero persiste elevada a pesar de los nuevos fármacos adrenérgicos y de las medidas de soporte mecánico como el balón de contrapulsación intraaórtico.

El remodelado que sufre el ventrículo tras el infarto determina una dilatación progresiva, con disminución de la función ventricular; por este mecanismo, incluso en ausencia de nuevos episodios isquémicos, puede aparecer tardíamente insuficiencia cardíaca. Alrededor del 10% de los pacientes desarrolla un *aneurisma* o dilatación circunscrita en la zona necrótica, que forma una bolsa no contráctil, de pared delgada, que se distiende durante la sístole y resta eficacia a la contracción ventricular. Por lo general, se localizan en la zona anteroapical, se acompañan de trombosis mural y pueden provocar insuficiencia cardíaca. La aparición de un doble impulso apical y la persistencia de la elevación del segmento ST en el ECG son los signos clínicos que permiten sospechar el diagnóstico; la ecocardiografía confirmará su presencia.

Las llamadas *complicaciones mecánicas* son especialmente graves. La *rotura del miocardio* como consecuencia de la necrosis puede producirse en tres localizaciones distintas. La rotura de la pared libre del ventrículo provoca la salida masiva de sangre al pericardio y un cuadro de taponamiento rápidamente letal, a menos que se practique una pericardiocentesis y se pueda corregir quirúrgicamente de inmediato; su traducción clínica suele consistir en una hipotensión profunda, con ausencia de pulsos, mientras el ECG permanece sin modificarse durante unos minutos (actividad eléctrica sin pulso). Su incidencia es del 5% y es la causa del 10% de los fallecimientos en la fase aguda. En algunos casos se produce una forma contenida por adhesión del pericardio a la zona necrosada, lo que da más tiempo para poder diagnosticarlo mediante ecocardiografía.

La rotura puede localizarse también en el tabique interventricular y originar una comunicación entre ambos ventrículos que se traduce clínicamente por un soplo sistólico con frémito, irradiado al borde esternal

derecho, y por un cuadro de insuficiencia biventricular grave. Su incidencia es del 0,5%-3% y tiene una elevada mortalidad.

Por último, la necrosis de un músculo papilar puede ocasionar su rotura o la de uno de los puntos de inserción de las cuerdas de la válvula mitral y ocasionar un cuadro de insuficiencia mitral muy grave con edema agudo de pulmón; la isquemia de menor intensidad, en la que el músculo no alcanza a romperse, puede provocar distintos grados de insuficiencia mitral.

Otras complicaciones

Un 20% de los pacientes desarrolla *trombos* intraventriculares adheridos a la zona necrosada, hecho que puede diagnosticarse mediante ecocardiografía. Las *embolias sistémicas* son raras, pero se dan con mayor frecuencia en casos de trombos pediculados y móviles, o de gran tamaño. La *tromboembolia pulmonar* secundaria a trombosis venosa es una complicación rara en la actualidad.

La *pericarditis* aparece en los primeros días del infarto en el 7% de los pacientes y se manifiesta por un dolor claramente relacionado con los movimientos y la inspiración respiratoria, y la auscultación de un frote pericárdico. Es secundario a la necrosis transmural del ventrículo izquierdo y constituye una complicación benigna, aunque traduce la existencia de un infarto extenso. A las 2-6 semanas del infarto, el 1% de los enfermos puede padecer una pericarditis de origen autoinmune, por lo general con derrame, acompañada de pleuritis o neumonitis, que recibe el nombre de *síndrome de Dressler.*

Pronóstico inmediato

La mortalidad global del IMCEST durante el primer mes del episodio agudo es del 40%; dos terceras partes de estos fallecimientos se deben a la aparición de fibrilación ventricular, especialmente en las primeras 2 h, generalmente antes de que el paciente haya recibido asistencia médica. Las muertes por arritmias son raras una vez los pacientes ingresan en un hospital; entre los pacientes ingresados, la insuficiencia cardíaca y las roturas constituyen las causas más frecuentes de mortalidad cuya frecuencia es del 10%-15% y depende fundamentalmente de la edad de los pacientes,

la extensión del infarto y el tipo y rapidez del tratamiento de reperfusión administrado. Variables sencillas como la edad, la presión arterial, la FC en el ingreso y la existencia de insuficiencia cardíaca explican el 85% de la mortalidad hospitalaria. Otros signos de mal pronóstico son el antecedente de infarto, la DM, los infartos de localización anterior, los bloqueos bifasciculares y las arritmias ventriculares.

Tratamiento de la fase aguda

Está condicionado por varios factores, entre los cuales los más importantes son:

- La mitad de los fallecimientos por infarto se desarrollan en la primera hora de evolución y se deben a fibrilación ventricular, una causa fácilmente tratable en el hospital.
- En la mayoría de los casos la causa del infarto es la oclusión del vaso por un trombo, cuya lisis es posible farmacológicamente con la administración de fármacos que lisan la fibrina del trombo (fibrinolíticos) o mecánicamente, mediante ICP e implante de *stent* intracoronario.
- La necrosis se establece de forma progresiva a lo largo de las primeras 6-12 h (v. fig. 54-8) y la reperfusión precoz puede reducir la extensión del área necrosada (fig. 54-12), que es el principal determinante del pronóstico.

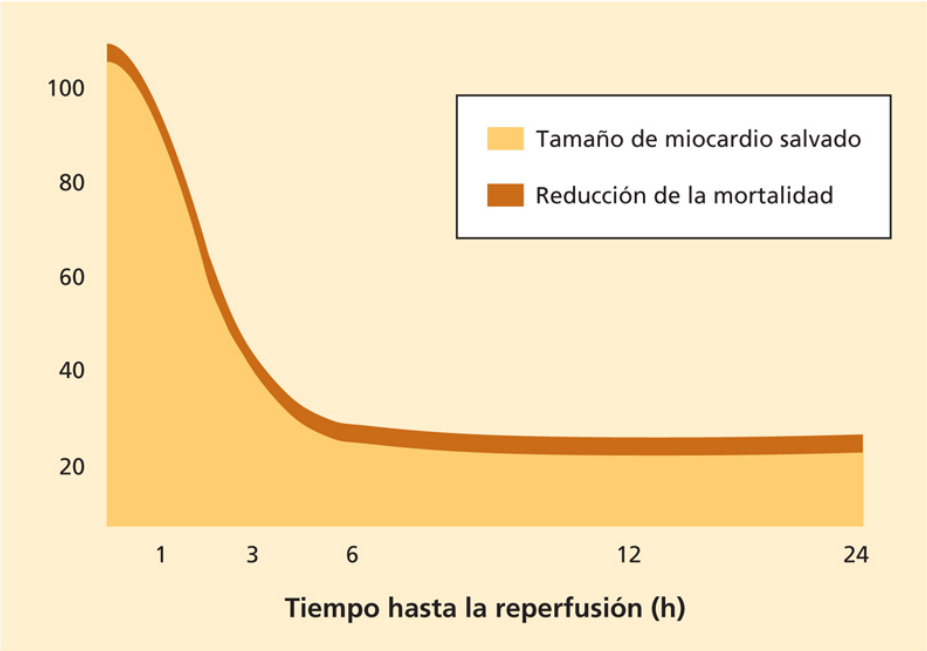


FIGURA 54-12 Relación entre el tiempo transcurrido hasta la reperfusión coronaria, el grado de miocardio salvado de la necrosis y la disminución de la mortalidad en los pacientes con IAMCEST. El tratamiento de reperfusión logra sus mayores efectos beneficiosos cuando se aplica dentro de las primeras 3 h del inicio del dolor; a partir de este momento, los efectos son mucho menores.

Los objetivos del tratamiento en esta fase del infarto son, por tanto: a) suprimir el dolor; b) prevenir las arritmias, en especial, la fibrilación ventricular; c) reducir el tamaño de la necrosis, y d) prevenir y tratar las complicaciones. Una vez superada esta fase, la evaluación del pronóstico a largo plazo, la prevención de nuevos episodios isquémicos y la rehabilitación funcional, social y laboral del paciente constituyen nuevos objetivos.

Tratamiento prehospitalario

La mortalidad acumulada en el IM es máxima durante la primera hora, cuando los pacientes están en su domicilio o en la vía pública, y disminuye posteriormente de forma exponencial. Por ello, la disminución de la mortalidad hospitalaria lograda en los últimos años, sin dejar de ser importante, sólo representa una pequeña proporción de la mortalidad total. La causa más frecuente de esta mortalidad precoz es la fibrilación ventricular, por lo que identificar y revertir esta arritmia constituye la

herramienta más eficaz para disminuir la mortalidad de los pacientes con IM agudo. Ello justifica todos los esfuerzos para trasladar al paciente, en el plazo más breve posible, al lugar donde exista un desfibrilador y personal capacitado para la identificación y tratamiento de la fibrilación ventricular, ya que la probabilidad de sobrevivir disminuye en un 10% por cada minuto que pasa antes de la desfibrilación. Actualmente, está en aumento la distribución en locales públicos de desfibriladores semiautomáticos, de gran facilidad de uso y que no requieren la identificación de la arritmia. Además, la eficacia del tratamiento de reperfusión coronaria es mayor cuanto antes se aplique. Por todo ello, la decisión más importante a tomar ante un paciente con un posible infarto es llamar inmediatamente al servicio de emergencias médicas.

Tratamiento en el servicio de urgencias o en ambulancia medicalizada

Cuando un paciente llega al hospital o lo atiende una UCI móvil, lo primero que debe realizarse es un ECG, seguido por la monitorización del paciente y la toma de la FC y la presión arterial. La historia clínica y el examen físico estarán dirigidos y orientados al diagnóstico de IM, la exclusión de otras causas graves de dolor torácico, como la disección aórtica, y la identificación de los candidatos a tratamiento de reperfusión urgente; todo ello debe realizarse en menos de 20 min.

En ausencia de hipotensión arterial, se debe administrar un comprimido de nitroglicerina sublingual para descartar cualquier causa reversible de isquemia, causante o coadyuvante del episodio actual. Seguidamente deben colocarse una o dos vías cortas en antebrazos, que servirán asimismo para obtener muestras de sangre para realizar análisis básicos de ionograma, creatinina, hemograma, coagulación y marcadores de necrosis. A continuación, se iniciará el tratamiento analgésico con la administración de 2-4 mg de *cloruro mórfico* i.v. que se repetirá cada 5-15 min hasta que ceda el dolor o se alcance la dosis máxima (10-15 mg). Los efectos secundarios más graves son la depresión respiratoria, la hipotensión y la bradicardia. Si inicialmente la FC es lenta, puede emplearse en su lugar *meperidina* en dosis fraccionadas de 20-30 mg hasta un total de 100 mg.

Todos los pacientes con SCA deben recibir AAS (100-325 mg) como antiagregante plaquetario por vía oral lo antes posible. La administración de oxígeno en mascarilla o cánula nasal sólo es necesaria en caso de hipoxemia.

Tratamiento de reperfusión

Constituye uno de los mayores avances realizados en el tratamiento de los pacientes cardiológicos en los últimos 30 años y ha logrado disminuir en un 25% la mortalidad por infarto, resultado comparable a lo que supuso la aparición de las unidades coronarias. Por ello, todos los pacientes con dolor coronario prolongado de menos de 12 h de evolución que no cede tras la administración de un comprimido de nitroglicerina sublingual y presentan en el ECG elevación de más de 1 mm (2 mm en V_1 y V_2) del segmento ST en dos derivaciones contiguas o bloqueo de rama izquierda deben considerarse candidatos a tratamiento de reperfusión urgente. Este puede realizarse con la administración de fibrinolíticos o mediante la práctica de ICP.

El beneficio de la reperfusión se observa en todos los pacientes, especialmente en los que pueden recibir el tratamiento precozmente y aquellos con una alta tasa de mortalidad en función de la extensión de su infarto, los antecedentes de infarto previo o disfunción ventricular. Por tanto, lo más importante cuando se establece la indicación de revascularización es iniciar el tratamiento lo antes posible.

Fibrinolíticos

Los fibrinolíticos rompen la red de fibrina e inducen la lisis parcial del trombo y la recanalización de la arteria con reanudación del flujo coronario en hasta el 50%-80% de los casos. Ello interrumpe la ola de necrosis y limita el tamaño del infarto en un 10%-20%, mejora la función ventricular y disminuye en un 20%-30% la mortalidad de la fase aguda.

Las contraindicaciones absolutas a la fibrinólisis incluyen la hemorragia activa, los trastornos de la coagulación, el traumatismo o intervención quirúrgica recientes y el antecedente de AVC hemorrágico. Entre las contraindicaciones relativas deben considerarse la HTA no controlada (más de 180/100) a pesar de tratamiento, el antecedente de AVC isquémico o

hemorragia gastrointestinal en el último año, la menstruación, el embarazo, las maniobras de reanimación cardiopulmonar prolongadas (más de 5 min), las punciones arteriales recientes en sitios no compresibles y el tratamiento con anticoagulantes orales. En los pacientes con contraindicaciones relativas es importante juzgar convenientemente la relación riesgo-beneficio; en caso de duda o si prevalece el riesgo, debe practicarse ICP.

La administración de *estreptocinasa*, en dosis de 1,5 millones de unidades en 1 h, y el *tenecteplase* (TNK-tPA; un pulso i.v.) son los fármacos más utilizados; la primera es menos eficaz y puede provocar hipotensión arterial, mientras que el último tiene mayor especificidad para la fibrina y una vida media más larga, lo que facilita su rápida administración en forma de pulso i.v.

La mortalidad de los pacientes tratados con TNK-tPA es un 15% inferior a la de los tratados con estreptocinasa (6,1% frente a 7%). El beneficio está mediado por una acción más rápida y eficaz en abrir los vasos ocluidos (80% frente a 58%), lograr un flujo coronario normal (54% frente a 30%) y preservar la función ventricular. Sin embargo, aunque se logra lisar el trombo y reperfundir la arteria en el 80% de los casos a los 90 min, sólo se logra un flujo coronario normal en la mitad de los pacientes.

Complicaciones hemorrágicas

La complicación más temida de la administración de trombolíticos es la hemorragia cerebral, cosa que ocurre en el 0,5%-1,5% de los pacientes. Suele aparecer dentro de las primeras 24 h tras su administración, ocasiona el fallecimiento de más de la mitad de los pacientes y deja secuelas graves en el resto. Por ello, debe sospecharse esta complicación ante cualquier paciente que presente signos de desorientación, cefaleas o muestre focalidad motora, lo que debe seguirse de una TC craneal urgente. El riesgo es mayor con el TNK-tPA, en las mujeres, en los mayores de 75 años, los pacientes con HTA grave, los que toman anticoagulantes orales y aquellos con antecedentes de AVC isquémico. En presencia de tres o más de estos factores el riesgo de hemorragia cerebral es superior al 2% y, en estos casos, el riesgo supera al beneficio, por lo que es mejor realizar un ICP, aunque se tarde más tiempo.

Detección clínica de la reperfusión

Los signos clínicos de reperfusión son la desaparición del dolor, la aparición de ritmo idioventricular acelerado y, especialmente, la disminución en más de la mitad del grado de elevación del segmento ST a los 90 min después de iniciar el tratamiento. Esto guarda una buena correlación con lograr la reperfusión coronaria tanto de las arterias epicárdicas como de la microcirculación coronaria, un hecho importante dado que hasta un tercio de los pacientes en los que se logra un flujo coronario normal presenta fenómeno de «no reflujo» o de falta de flujo tisular.

Intervencionismo coronario por vía percutánea

Con los actuales trombolíticos sólo se alcanza un flujo coronario normal en la mitad de los casos y un 10% de los pacientes presenta reoclusión aguda durante las primeras horas o días. Por el contrario, la práctica de ICP en las primeras horas de un IMCEST permite abrir el 95% de las arterias coronarias ocluidas y lograr un flujo coronario normal en un 80% de los casos (fig. 54-13). Como consecuencia, y en comparación con la trombólisis, el ICP reduce en un 25% la mortalidad y en un 40% la incidencia de mortalidad, infarto o AVC hemorrágico. Por todo ello, el ICP constituye el tratamiento de elección en el IMCEST siempre y cuando pueda administrarse en menos de 2 h desde el diagnóstico; en caso contrario, es preferible realizar fibrinólisis inmediata.

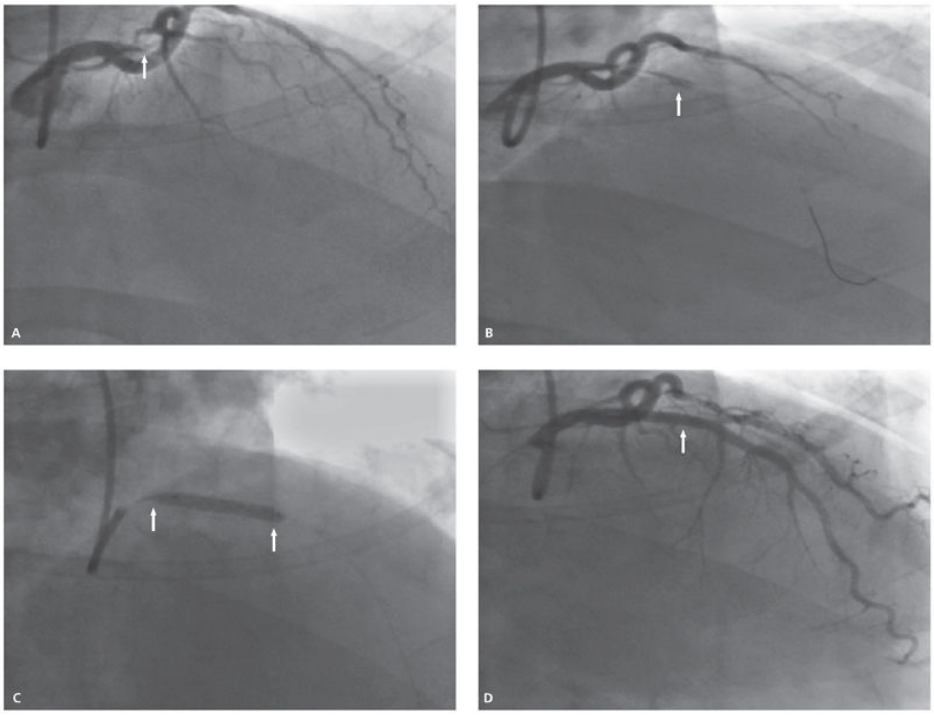


FIGURA 54-13 Intervención coronaria percutánea en un paciente con infarto anterior. **A.** Coronariografía de la coronaria izquierda que permite observar la obstrucción proximal del flujo a la arteria descendente anterior. **B.** Colocación del alambre-guía en el vaso a través del trombo. **C.** Dilatación de la obstrucción con implante de un *stent* coronario. **D.** Reperfusión completa del vaso *(flecha).*

Además, el ICP es el tratamiento de reperfusión de elección en los casos de *shock* cardiogénico, infartos extensos o de ventrículo derecho, infartos de más de 6 h de evolución y en pacientes con alto riesgo de hemorragia cerebral (ancianos, HTA, antecedentes de AVC, etc.) o con contraindicaciones a la fibrinólisis, así como en todos los casos de fracaso de la trombólisis (angioplastia de rescate).

Sus mayores limitaciones son la escasa disponibilidad de esta técnica en cualquier lugar y a cualquier hora del día y el tiempo que se tarda en realizarla. Por tanto, el ICP está indicado dentro de las primeras 12 h del infarto, cuando el paciente acude a un centro con laboratorio de hemodinámica y personal experimentado que puede llevar a cabo la técnica en menos de 60 min desde la llegada del paciente al hospital o en menos de 2 h desde el diagnóstico realizado en otro centro; en caso contrario, es preferible administrar un trombolítico rápidamente.

Intervencionismo coronario por vía percutánea de rescate postrombólisis

Es el que se realiza cuando fracasa el tratamiento trombolítico, a los 90 min de su administración, o cuando se sospecha reoclusión coronaria dentro de las primeras horas del infarto. Está indicado en pacientes con infartos extensos siempre que pueda realizarse rápidamente dentro de las primeras 2 h tras la sospecha de fracaso del tratamiento trombolítico.

Tratamiento fármaco-invasivo

Se denomina así la administración de fibrinólisis seguida de coronariografía al día siguiente, independientemente de su resultado. El conocimiento de la anatomía coronaria y la función ventricular permite tomar la decisión más adecuada (tratamiento médico, ICP o cirugía coronaria) y disminuye el riesgo de complicaciones isquémicas. La ventaja de esta técnica es su amplia disponibilidad, ya que no requiere ICP inmediato, lo que la hace factible utilizando recursos ya existentes. Es de destacar que la realización urgente de ICP inmediatamente después de administrar fibrinólisis con éxito no es aconsejable por actuar sobre un estado protrombótico que facilita la retrombosis y la reobstrucción del vaso.

Importancia de la rapidez de administración

Es la variable más importante para lograr una reperfusión lo más completa posible y disminuir la mortalidad. La eficacia de los fármacos fibrinolíticos en disolver el trombo (y, en menor grado, del ICP) y limitar el tamaño del infarto depende directamente del tiempo (v. fig. 54-12). Así, la mortalidad disminuye en un 50% cuando el fibrinolítico se administra dentro de la primera hora de evolución, en un 30% cuando se hace en las primeras 3 h, en un 20% cuando se administra dentro de las 3 a 6 h, y en un 10% si se hace dentro de las 6 a 12 h. Se calcula que, a partir de la primera hora, por cada hora de reducción en el tiempo de administración de un trombolítico, disminuye un 1% la tasa de mortalidad absoluta.

El retraso entre el inicio de los síntomas y la administración del tratamiento se compone de tres fases: a) retraso prehospitalario, por el tiempo que tarda el paciente en decidirse a consultar (1-2 h); b) transporte prehospitalario, y c) retraso intrahospitalario, desde el ingreso del paciente

hasta que se le administra el tratamiento. El tiempo que tarda el paciente en consultar puede reducirse hasta menos de 1 h si se informa mejor a la población sobre los síntomas del IM, las estrategias de tratamiento y la importancia de llamar a los servicios de emergencias médicas. El retraso intrahospitalario debe reducirse mediante pautas estandarizadas de tratamiento, una mejora de la organización en urgencias o el establecimiento de unidades específicas con equipamiento adecuado y personal entrenado. Dada la importancia de no retrasar el tratamiento, este debe administrarse una vez realizado el diagnóstico de SCACEST sin esperar los resultados de los marcadores de necrosis con el objetivo de administrar el tratamiento fibrinolítico en menos de 30 min o realizar el ICP en menos de 2 h desde el diagnóstico de SCACEST.

Tratamiento en red

El establecimiento de sistemas regionales de tratamiento en red del IMCEST, con la coordinación de los servicios de ambulancias, los hospitales y las unidades de cardiología intervencionista bajo un protocolo único de actuación, ha constituido el mayor avance de los últimos años para lograr la reperfusión precoz de los pacientes, especialmente mediante el ICP (fig. 54-14). Incluyen la sectorización del tratamiento de reperfusión alrededor de hospitales de referencia con equipos de guardia para realizar ICP inmediata; un teléfono único de emergencias; la capacidad del equipo de las UCI móviles de diagnosticar el infarto, administrar fibrinolíticos precozmente o tomar la decisión de trasladar directamente a los enfermos a los laboratorios de hemodinámica sin pasar por los servicios de urgencia, y el ingreso de los pacientes, una vez tratados, en la unidad coronaria más cercana a sus domicilios.

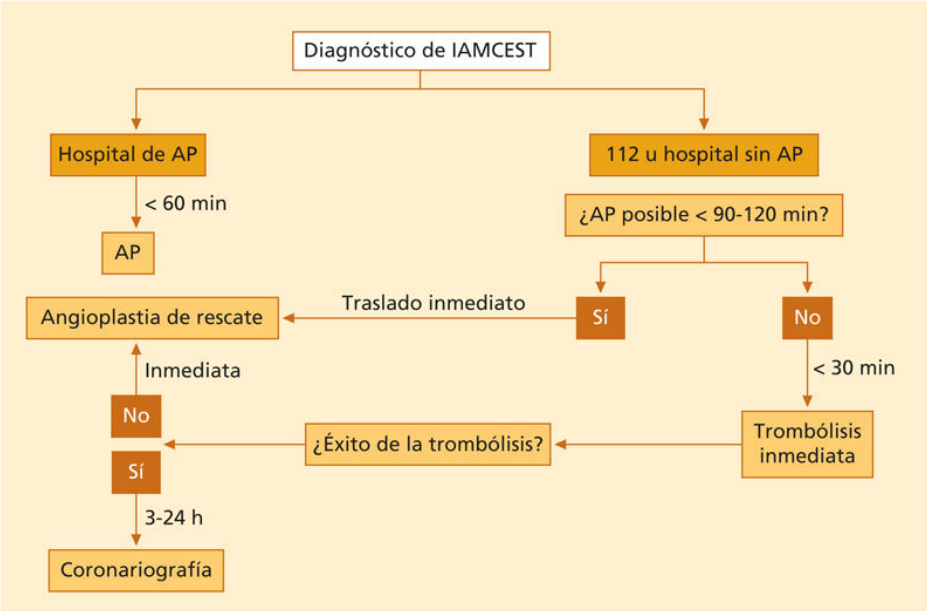


FIGURA 54-14 Tratamiento en red del infarto de miocardio con elevación del ST (IAMCEST). La coordinación bajo un protocolo único de todo el sistema sanitario permite asegurar el tratamiento de reperfusión óptimo en un mínimo de tiempo para la mayoría de los pacientes. Si el diagnóstico de SCACEST se realiza en un hospital con programa de angioplastia primaria (AP), esta debe realizarse en menos de 60 min. Si el diagnóstico se realiza en otro hospital, en el domicilio o en la ambulancia, se debe estimar si se puede trasladar al paciente y realizar la AP en menos de 90-120 min y, si es así, hacer el traslado. En caso contrario, se realizará trombólisis inmediata seguida del traslado del paciente al hospital de AP.

Esta organización permite administrar el mejor tratamiento de reperfusión a casi todos los pacientes en el menor tiempo posible aprovechando los recursos existentes. Además, se ha demostrado un beneficio claro con disminución de la mortalidad (6%), el reinfarto y el AVC, así como de la estancia hospitalaria (4 días).

Fase hospitalaria

Cuidados generales

El *reposo absoluto* en cama se mantiene durante 6-12 h en pacientes sin complicaciones y se prolonga hasta la desaparición de aquellas en el resto. Dentro de las primeras 24 h se debe iniciar la movilización progresiva. En general, es posible abandonar el hospital a los 4-7 días del ingreso,

especialmente en los pacientes a los que se les ha practicado ICP. Durante este tiempo debe procurarse el reposo mental y emocional, mediante administración de sedantes en caso necesario. La administración de *oxígeno* no mejora la evolución del IM en el paciente sin insuficiencia cardíaca o enfermedad pulmonar, por lo que sólo se debe administrar si la saturación arterial de oxígeno es inferior al 93%. El primer día se recomienda una dieta blanda hipocalórica repartida en cuatro tomas. El estreñimiento es una complicación habitual tras la administración de morfina, por lo que se deben administrar laxantes suaves.

Antiagregantes plaquetarios

Como en el SCASEST, el tratamiento farmacológico se basa en la administración de antitrombóticos (fig. 54-15). Los antiagregantes potencian los efectos de los fibrinolíticos y disminuyen el riesgo de retrombosis posreperfusión, tanto farmacológica como mecánica. La administración de *AAS* disminuye en un 27% la mortalidad a largo plazo en pacientes con IM, por lo que está indicada en todos los pacientes desde el ingreso. Para conseguir una mayor rapidez de sus efectos, la primera toma debe administrarse en dosis algo mayores que las de mantenimiento (160-325 mg, p.o.) o por vía i.v.

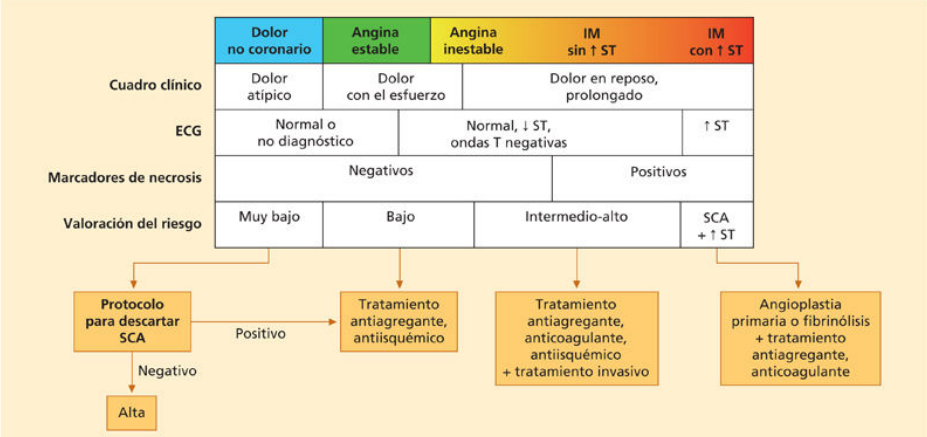


FIGURA 54-15 Diagrama de flujo que resume el diagnóstico, la estratificación del riesgo y el tratamiento de pacientes con dolor torácico de posible origen coronario.

Los inhibidores de los receptores $P2Y_{12}$ de la adenosina previenen la activación y la agregación de las plaquetas. La administración de *clopidogrel* junto con AAS reduce aún más el riesgo de retrombosis y de complicaciones isquémicas durante el primer año post-IAMCEST. Otros inhibidores $P2Y_{12}$ como el *prasugrel* y el *ticagrelor* tienen mayor efecto antiagregante y más rápido que el clopidogrel, por lo que están especialmente indicados en los pacientes a los que se les practica una angioplastia urgente en el momento del ingreso. No obstante, dado que aumentan el riesgo de hemorragias, su administración junto con AAS debe evitarse en los pacientes de más de 75 años o con antecedente de AVC hemorrágico y, en general, los que tienen un riesgo alto de hemorragia. Los antagonistas de los receptores GPIIb-IIIa de las plaquetas, de administración i.v., inhiben en un 80% la agregabilidad plaquetaria, pero no su activación; su uso se restringe al momento del ICP y en situaciones con alta carga trombótica. Por otro lado, su administración aumenta la incidencia de hemorragias y la mortalidad cuando se administran junto con trombolíticos, por lo que están contraindicados en esta situación.

Anticoagulantes

Los anticoagulantes reducen el riesgo de retrombosis coronaria y reinfarto, especialmente entre los pacientes que reciben trombolíticos fibrinoselectivos como el TNK-tPA y aquellos en los que se practica una angioplastia primaria. Además, disminuyen la incidencia de trombosis intraventricular y venosa periférica. Por ello, deben administrarse a todos los pacientes con infarto independientemente de que se les administre o no tratamiento de reperfusión. El fármaco de elección es la *enoxaparina*, una heparina fraccionada, en dosis de 1 mg/kg de peso cada 12 h s.c. Cuando se administra HNF, debe mantenerse un TTPA entre 50 y 70 s. El *fondaparinux* es un inhibidor del factor Xa con menos efectos hemorrágicos que las heparinas y está especialmente indicado cuando se administran fibrinolíticos.

Otros tratamientos

β-bloqueantes

Estos fármacos disminuyen el consumo de oxígeno miocárdico y el riesgo de fibrilación ventricular durante la fase aguda, y el remodelado ventricular a largo plazo. Su administración por vía e.v. en estudios realizados hace más de 20 años se asoció con una disminución de la mortalidad y el reinfarto, efectos que no se han observado posteriormente en pacientes tratados con trombólisis o ICP. Por otro lado, algunos de estos fármacos (carvedilol, bisoprolol, metoprolol) administrados por vía oral antes del alta hospitalaria, disminuyen el remodelado ventricular postinfarto y previenen la insuficiencia cardíaca. Además, en pacientes con disfunción ventricular o insuficiencia cardíaca, disminuyen la mortalidad a corto y largo plazo. Por todo ello, están indicados en todos los pacientes con infarto y disfunción ventricular que no presenten contraindicaciones (bloqueo AV o asma bronquial).

Inhibidores de la vía de la renina-angiotensina-aldosterona

Los IECA, junto con los bloqueadores β-adrenérgicos, constituyen la base fundamental del tratamiento del remodelado del miocardio después del infarto, la disfunción ventricular y la insuficiencia cardíaca, por lo que están indicados desde el primer día en todos los pacientes. Los pacientes que más se benefician son los de mayor riesgo: los infartos extensos, aquellos que inducen disfunción ventricular o insuficiencia cardíaca, y los pacientes con HTA. Debe iniciarse siempre con dosis bajas, con posteriores aumentos progresivos de la dosis, con cuidado de evitar la hipotensión arterial. Si se producen efectos secundarios pueden sustituirse por ARA-II.

La *espironolactona* y su análogo sintético, la *eplerenona*, disminuyen la formación de fibrosis miocárdica y previenen el remodelado ventricular adverso en pacientes con infartos extensos y disfunción ventricular sistólica. Están contraindicados en pacientes con IRC o hiperpotasemia. Dado que el objetivo de su administración no es conseguir un efecto diurético sino la inhibición parcial neurohormonal, se administran en dosis bajas (25-50 mg/día).

Otros fármacos

En las primeras horas del IMCEST, la *nitroglicerina* por vía i.v. sólo está indicada en casos de insuficiencia cardíaca o HTA, aunque puede darse

también en casos de dolor prolongado. Su administración en dosis excesivas induce taquicardia e hipotensión arterial, que aumenta el consumo de oxígeno y disminuye su aporte. Por ello, deben monitorizarse la FC y la presión arterial, especialmente durante la administración conjunta de otros fármacos como el cloruro mórfico y la estreptocinasa, que pueden inducir hipotensión arterial, especialmente en infartos con extensión al ventrículo derecho. Los *nitratos* p.o. o *la nitroglicerina* percutánea no están indicados a menos que aparezca angina.

Los antagonistas del calcio no tienen efectos beneficiosos sobre la mortalidad o el reinfarto en pacientes con IMCEST, por lo que tampoco están indicados.

Tratamiento de las complicaciones

Arritmias

La corrección de los factores que condicionan o favorecen la aparición de las alteraciones del ritmo es el primer paso en el tratamiento de las arritmias en la fase aguda del infarto; deben controlarse la hipoxemia, la hipopotasemia y la hipomagnesemia, si las hubiese, y suprimir el dolor. Los fármacos y las pautas son similares a los descritos en los apartados correspondientes (v. cap. 51, Arritmias cardíacas).

Complicaciones isquémicas

La angina de pecho que ocurre precozmente tras el IM se considera una forma grave de angina inestable; indica la existencia de retrombosis y la amenaza de un reinfarto, por lo que constituye una indicación de coronariografía y revascularización urgente.

Insuficiencia cardíaca

Es una complicación grave del infarto. Durante la fase aguda, los diuréticos y la nitroglicerina i.v. constituyen los fármacos de elección; la digoxina es ineficaz, excepto cuando está precipitada por FA. En la fase subaguda y una vez controlados los signos de congestión, se debe añadir progresivamente IECA, β-bloqueantes en dosis bajas (carvedilol, bisoprolol o metoprolol) y eplerenona.

El tratamiento del *shock cardiogénico* tiene como objetivo disminuir la isquemia miocárdica y elevar la presión arterial y el gasto cardíaco a niveles que permitan una perfusión tisular adecuada, en particular en la circulación coronaria, cerebral y renal. Los fármacos de elección son la *dobutamina*, un potente inotropo positivo, y la *noradrenalina*, con marcada acción inotrópica y vasoconstrictora.

La apertura precoz de la arteria responsable del infarto mediante ICP disminuye la isquemia, mejora la función ventricular y disminuye la mortalidad, aunque el tiempo transcurrido desde el inicio del infarto sea superior a 12 h, por lo que es la primera medida que se ha de considerar en estos pacientes.

En algunos casos seleccionados, la asistencia circulatoria mecánica mediante la inserción de un balón de contrapulsación intraaórtica puede ser de ayuda al elevar la presión diastólica y mejorar la perfusión coronaria a la vez que disminuye la poscarga ventricular; no obstante, estos efectos no se mantienen y el dispositivo no reduce la mortalidad. Otras medidas incluyen la colocación de dispositivos de oxigenación por membrana extracorpórea, las asistencias mecánicas ventriculares y el trasplante cardíaco urgente.

La *rotura aguda o subaguda de la pared libre* del ventrículo izquierdo, del tabique interventricular o del músculo papilar son situaciones muy graves que requieren tratamiento quirúrgico urgente.

Pronóstico a largo plazo

En los pacientes que sobreviven a la fase aguda persiste el riesgo de que se produzca un nuevo accidente coronario o la muerte de forma prematura. La mortalidad en los primeros 6 meses de convalecencia es del 4%-10% (6% en los pacientes reperfundidos) y se estabiliza posteriormente en el 2%-4% anual. A los 5 años, del 20% al 30% de los supervivientes de un infarto fallece, y el 15% de los hombres y el 30% de las mujeres padece un nuevo infarto.

Los factores que determinan el pronóstico a largo plazo son fundamentalmente la edad superior a los 75 años, la DM, la gravedad de la afección coronaria o la isquemia persistente (espontánea o inducida), el grado de disfunción ventricular residual y la presencia de arritmias ventriculares graves. Así, el pronóstico es excelente en los pacientes de

mediana edad con FE normal, sin isquemia ni arritmias; por el contrario, los enfermos de edad avanzada, con DM, FE inferior al 40%, isquemia persistente o arritmias ventriculares constituyen un grupo de riesgo elevado.

Tratamiento antes del alta hospitalaria

Los objetivos del tratamiento una vez superada la fase aguda son disminuir la progresión de la enfermedad coronaria, prevenir el remodelado ventricular, la insuficiencia cardíaca, el reinfarto y la muerte súbita (tabla 54-4) y conseguir la rehabilitación funcional y laboral del paciente.

Tabla 54-4

Objetivos de la prevención secundaria después de un síndrome coronario agudo

Diana	Objetivo	Tratamiento
Arteria coronaria	Retrasar progresión aterosclerosis y estabilizar la placa	Tratar activamente FRC: tabaco, HTA, DM Dieta, ejercicio físico, ↓ peso Estatinas (objetivo: colesterol < 175; LDL: 70)
Sangre	Disminuir la vulnerabilidad del paciente a la trombosis coronaria y el infarto de miocardio	AAS + clopidogrel, ticagrelor o prasugrel x 1 año; AAS sólo a partir de entonces
Miocardio	Disminuir el remodelado ventricular y prevenir la insuficiencia cardíaca	IECA (ARA-II), β-bloqueantes; eplerenona si hay disfunción ventricular
Paciente	Disminuir la vulnerabilidad del paciente a la muerte súbita	β-bloqueantes

Los pacientes deben recibir información sobre cambios en el estilo de vida y el control estricto de los FRC (v. Control de los factores de riesgo vascular, en cap. 53). Los objetivos terapéuticos son no fumar en absoluto, disminuir el colesterol total por debajo de 170 mg/dL con LDL inferior a 70 mg/dL (1,8 mmol/L), mantener una presión arterial igual o inferior a 130/85 y, en pacientes con DM, valores de HbA_{1c} inferiores a 7%. Todo ello se consigue mejor si se sigue un programa ambulatorio de rehabilitación.

El *AAS* reduce en un 25% la mortalidad de los pacientes que han padecido un IM, por lo que debe administrarse a todos ellos; en caso de contraindicaciones puede administrarse clopidogrel. El tratamiento antiagregante doble con AAS y clopidogrel o, especialmente, con prasugrel o ticagrelor es más eficaz, por lo que se recomienda su administración durante 1 año, tiempo en que el riesgo de complicaciones isquémicas es mayor. Los pacientes con FA que presentan un SCA deben seguir un tratamiento con anticoagulantes orales y antiagregantes; dado que en este caso el riesgo de hemorragia es muy alto, es aconsejable administrar un anticoagulante directo de la trombina o del FXa (dabigatrán, rivaroxabán, apixabán, edoxabán) junto con tratamiento antiagregante doble sólo durante 1 mes y sólo con clopidogrel a partir de entonces.

La administración de *β-bloqueantes* de forma crónica después del infarto reduce en un 20% la incidencia de mortalidad o reinfarto y previene el remodelado ventricular. Por ello, deben administrarse a todos los pacientes con infarto que no presenten contraindicaciones.

El tratamiento con *IECA* o ARA II reduce el remodelado ventricular, disminuye la incidencia de insuficiencia cardíaca y mejora la supervivencia. Además, disminuyen la progresión del daño renal en pacientes diabéticos con proteinuria y la hipertrofia ventricular en los hipertensos. Por ello, se aconseja su administración en todos los pacientes. La *eplerenona* reduce el remodelado ventricular y la mortalidad de los pacientes con insuficiencia cardíaca o disfunción ventricular.

Bibliografía especial

Bosch X, Théroux P. Continuous risk stratification in acute coronary syndromes. In: Théroux P, ed. *Acute Coronary Syndromes. A Companion to Braunwald's Heart Disease*. New York: Elsevier/Saunders; 2003:322–329.

Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2018;39:119–177.

Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2013;34:2949–3003.

Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueler C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2016;37:267–315.

Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J*. 2019;40:237–269.

55

Valvulopatías

P. Tornos Mas

M. Sitges Carreño

Introducción

Las enfermedades de las válvulas cardíacas del adulto han experimentado en los últimos años cambios notables. Desde el punto de vista de la etiología, han disminuido de manera muy clara los casos de valvulopatía reumática, ya que la fiebre reumática prácticamente ha desaparecido en los países desarrollados. En la actualidad, la etiología más frecuente en estos últimos es la degenerativa, en forma de estenosis aórtica calcificada y de insuficiencia mitral; por ello, las enfermedades valvulares constituyen, cada vez más, un problema de la población de edad avanzada. Desde el punto de vista diagnóstico, la ecocardiografía Doppler constituye la exploración fundamental para confirmar el diagnóstico y evaluar la gravedad de las lesiones. Es también, junto con la evaluación clínica cuidadosa, la técnica de elección para el seguimiento de los pacientes. El cateterismo cardíaco, antes imprescindible para la correcta catalogación de los pacientes, sólo se considera necesario hoy en día cuando hay indicación de coronariografía. La TC torácica es muy útil para cuantificar el calcio valvular. La RM es también una técnica de utilidad, sobre todo en el estudio de las valvulopatías regurgitantes o en las lesiones valvulares del corazón derecho. Por último, la mejoría en las técnicas quirúrgicas y el desarrollo de las técnicas percutáneas hacen que la reparación de las lesiones se considere cada vez con mayor precocidad, lo que contribuye no sólo a aliviar los síntomas, sino también a preservar la función ventricular y mejorar la supervivencia y la calidad de vida de estos pacientes.

Valvulopatía mitral

Estenosis mitral

Etiología

En la mayoría de los casos, la estenosis mitral es de *origen reumático.* Sin embargo, el antecedente clínico de fiebre reumática falta en la mitad de ellos. Dos tercios de los pacientes con estenosis mitral son mujeres. En la estenosis mitral reumática, las valvas aparecen difusamente engrosadas y rígidas por un proceso de fibrosis cicatricial y, con frecuencia, por depósitos de calcio (fig. 55-1). Las comisuras se fusionan, al igual que las cuerdas tendinosas, que además están retraídas. El conjunto de estos cambios determina la reducción de la apertura valvular.

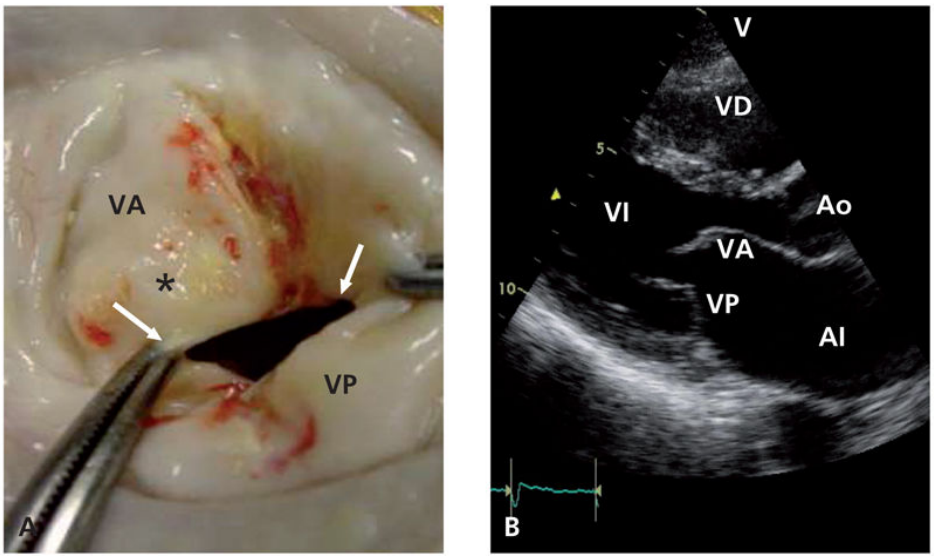


FIGURA 55-1 Estenosis mitral. **A.** Visión operatoria con fusión comisural *(flechas)* y calcificación del velo anterior *(asterisco).* **B.** Visión ecocardiográfica: plano paraesternal longitudinal que muestra los velos mitrales engrosados y con apertura en cúpula en diástole. AI: aurícula izquierda; Ao: aorta ascendente; VA: velo mitral anterior; VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo; VP: velo mitral posterior.

La *estenosis mitral congénita* es muy rara y suele asociarse a cardiopatías complejas. En general, la válvula adopta una morfología «en paracaídas», ya que todas las cuerdas tendinosas se insertan en un músculo papilar único.

Fisiopatología

El área valvular mitral del adulto es de aproximadamente 4-5 cm^2. Cuando se reduce de manera significativa, el llenado ventricular se mantiene por el aumento del gradiente de presión entre la aurícula y el ventrículo durante la diástole. La presencia de este gradiente aumentado constituye la alteración hemodinámica característica de la estenosis mitral. Cuando el orificio mitral es inferior a 1,5 cm^2 (estenosis mitral grave), el mantenimiento del gasto no es posible si la presión de la aurícula izquierda no alcanza 20-25 mm Hg. Como consecuencia de esta elevación, la presión capilar y la presión arterial pulmonar ascenderán también, con lo que aparecerá disnea. En la estenosis mitral ligera o moderada, la presión arterial pulmonar puede ser normal en reposo y elevarse sólo con el ejercicio. En estas condiciones, la disnea coincide con el aumento del gradiente transvalvular, que depende no sólo del flujo de sangre a través de la válvula mitral (gasto cardíaco), sino también de la duración de la diástole. El acortamiento de esta con la taquicardia reduce el tiempo de llenado ventricular, por lo que, para un gasto cardíaco determinado, la aceleración del ritmo cardíaco aumenta el gradiente transmitral y eleva la presión de la aurícula izquierda.

La presión arterial pulmonar puede elevarse de forma pasiva, como consecuencia del aumento de la presión venosa pulmonar (hipertensión poscapilar), o activa, al aumentar las resistencias arteriolares pulmonares (hipertensión precapilar). En general, cuando la presión sistólica pulmonar rebasa los 60 mm Hg, las presiones de llenado del ventrículo derecho y, por consiguiente, de la aurícula derecha se elevan. Como consecuencia de la dilatación de las cavidades derechas puede aparecer insuficiencia tricuspídea.

Cuadro clínico

El intervalo libre entre el episodio de carditis reumática y el inicio de los síntomas suele ser prolongado, en general de unos 20 años. Aunque hay individuos con síntomas incapacitantes en la segunda y la tercera década de

la vida, la mayoría de los pacientes desarrollan estas manifestaciones clínicas después de los 40 años. Cuando se alcanza este estadio, se produce un deterioro relativamente rápido que lleva a la muerte en menos de 5 años, a no ser que se altere la historia natural de la enfermedad con el tratamiento percutáneo o con la cirugía.

Cuando el grado de estenosis valvular es ligero, es posible que se produzca una elevación transitoria de la presión auricular izquierda capaz de desencadenar crisis de *disnea* en ocasión de esfuerzo, taquicardia, fiebre, anemia o embarazo. A medida que la estenosis progresa, la disnea aparece con esfuerzos progresivamente menores hasta que el paciente se halla incapacitado para las actividades diarias. Posteriormente en la evolución de la enfermedad, el decúbito se hace intolerable y aparecen *ortopnea* y *crisis de disnea paroxística nocturna.* El desarrollo de un *edema agudo de pulmón* suele ser secundario a un esfuerzo físico o a la aparición de una arritmia, en general una fibrilación auricular. La instauración de esta determina siempre un deterioro hemodinámico significativo derivado de la pérdida de la contracción auricular y de la respuesta ventricular rápida. La *hemoptisis,* que aparece como consecuencia de la rotura de las venas pulmonares o bronquiales, es una complicación menos frecuente que puede ocurrir en presencia de una presión capilar pulmonar elevada con resistencias arteriales pulmonares relativamente bajas. Las *infecciones pulmonares* son también frecuentes. Además de los cambios descritos en el lecho vascular del pulmón, la pared del alvéolo es también asiento de fibrosis. Por ello, la capacidad de difusión del oxígeno está disminuida, en especial durante el ejercicio. La reducción de la distensibilidad pulmonar contribuye a aumentar el trabajo respiratorio y desempeña un papel importante en la producción de disnea. La elevación de las resistencias arteriales pulmonares suele aliviar los síntomas congestivos pulmonares, pero aumenta la presión sistólica del ventrículo derecho, que puede llegar a claudicar. Entonces, el enfermo presenta los síntomas característicos de insuficiencia ventricular derecha, es decir, fatiga y debilidad. En estas condiciones se favorece la *tromboembolia pulmonar,* una importante causa de morbilidad y de mortalidad en la estenosis mitral evolucionada.

La *embolia sistémica* es consecuencia de la formación de trombos en la aurícula izquierda y, en particular, en la orejuela. Es más frecuente en pacientes con fibrilación auricular y gasto cardíaco bajo, aunque puede

ocurrir en estenosis mitrales de distinta gravedad. En ocasiones, una embolia sistémica (cerebral, en una extremidad, etc.) puede constituir la primera manifestación de la enfermedad, hecho que no es infrecuente.

Algunos pacientes con estenosis mitral (< 16%) presentan *dolor torácico,* cuyo origen es difícil de determinar; se ha atribuido a hipertensión pulmonar o a isquemia secundaria a embolia o afección coronaria por aterosclerosis. Por último, la endocarditis bacteriana es rara en la estenosis mitral pura.

Exploración física

La *inspección* sólo aporta datos cuando la estenosis mitral es grave. Los pómulos pueden presentar un tinte rojizo característico *(chapetas malares).* En presencia de fallo derecho y gasto cardíaco bajo existe palidez cutánea, así como frialdad y cianosis de las partes acras. La onda *a* del pulso yugular, que desaparece con la fibrilación auricular, es prominente cuando existe hipertensión arterial pulmonar grave. Puede aparecer una onda *v* prominente en aquellos sujetos con insuficiencia tricuspídea grave asociada o en aquellos con doble lesión valvular mitral en los que exista concomitantemente insuficiencia mitral grave.

La *palpación* mostrará un pulso arterial periférico disminuido y, en caso de fibrilación auricular, irregular. Cuando hay crecimiento ventricular derecho, se percibe un latido enérgico junto al borde esternal izquierdo, en su porción inferior. En la punta suele palparse el primer ruido y, en ocasiones, el chasquido de apertura mitral; en decúbito lateral izquierdo puede palparse un frémito diastólico. Cuando hay hipertensión arterial pulmonar grave, es posible palpar el cierre pulmonar (segundo ruido) a la altura del segundo o tercer espacio intercostal, a la izquierda del esternón.

Los signos auscultatorios característicos de la estenosis mitral son un primer ruido fuerte, un chasquido de apertura después del segundo ruido y un soplo diastólico. A ello puede sumarse un segundo ruido fuerte en el foco pulmonar. La intensidad aumentada del primer ruido se debe a que la válvula se cierra con gran rapidez desde una posición relativamente abierta; cuando la movilidad valvular está comprometida por la presencia de calcificaciones, el primer ruido pierde intensidad. El chasquido de apertura es un ruido breve y seco que se produce poco después del segundo ruido y

se ausculta en el ápex. La distancia entre el segundo ruido y el chasquido de apertura mitral constituye un buen índice del grado de la estenosis, ya que se reduce cuando al iniciarse la relajación ventricular la presión del ventrículo izquierdo desciende por debajo de la presión auricular, y el cruce de ambas presiones se producirá antes cuanto más elevada sea la de la aurícula. El soplo diastólico de la estenosis mitral, que por su tonalidad grave se denomina también *arrastre* o *retumbo, s*e detecta mejor con el enfermo en decúbito lateral izquierdo. Su foco de máxima auscultación corresponde a la punta, aumenta con el ejercicio y se irradia preferentemente a la axila. Se genera por el paso de sangre a través de la válvula estrecha y su duración se correlaciona con la intensidad de la estenosis. En pacientes en ritmo sinusal se produce un refuerzo presistólico del soplo, ya que la contracción auricular aumenta el flujo de la sangre a través de la válvula.

La insuficiencia cardíaca derecha se manifiesta por la presencia de ingurgitación yugular, hepatomegalia y edemas. La insuficiencia tricuspídea secundaria a hipertensión arterial pulmonar y dilatación del ventrículo derecho determina la aparición de un soplo sistólico suave sobre el apéndice xifoides y el borde esternal izquierdo. Este soplo, que aumenta en inspiración y disminuye en espiración y durante la maniobra de Valsalva, debe distinguirse del soplo de insuficiencia mitral. Aunque poco frecuente, el soplo de Graham-Steell es diastólico y se ausculta a lo largo del borde esternal izquierdo en pacientes que desarrollan una insuficiencia pulmonar por dilatación del anillo de esta válvula a causa de la hipertensión pulmonar. Se parece al soplo de la insuficiencia aórtica, del que se distingue por acompañarse de signos de hipertensión pulmonar y aumentar con la inspiración.

Exploraciones complementarias

Examen radiográfico

El dato radiológico más característico es el crecimiento de la aurícula izquierda, que se manifiesta en la proyección de frente por la aparición de un doble contorno en el arco inferior derecho y de un tercer arco entre el borde del ventrículo izquierdo y el de la arteria pulmonar izquierda; este

último corresponde a la orejuela izquierda. Un dato indirecto del crecimiento auricular es la elevación del bronquio izquierdo, así como el desplazamiento hacia atrás del esófago visible con el uso de papilla baritada en la proyección oblicua anterior derecha. Las demás cavidades cardíacas no aparecen dilatadas en la estenosis mitral pura, a menos que se desarrollen hipertensión pulmonar arterial significativa y fallo derecho, caso en que se producirá cardiomegalia a expensas de las cavidades derechas y de la arteria pulmonar.

Los campos pulmonares pueden presentar todas las alteraciones propias de la congestión pulmonar, desde las imágenes de redistribución del flujo con dilatación de las venas apicales hasta las de edema intersticial (halo perivascular y líneas B de Kerley) y alveolar. En la hipertensión venosa crónica pueden producirse en ambos campos pulmonares depósitos de hemosiderina, que se manifiestan como un moteado nodular difuso. Debe buscarse siempre la calcificación de la válvula, muy frecuente en la estenosis mitral de larga evolución.

Electrocardiograma

En ausencia de fibrilación auricular se observan signos de crecimiento auricular izquierdo: la onda P se ensancha, se hace bimodal y su eje eléctrico se desvía a la izquierda. La presencia de criterios de crecimiento ventricular derecho indica que existe hipertensión pulmonar con aumento de las resistencias del circuito menor. La existencia de crecimiento ventricular izquierdo implica siempre una enfermedad asociada: insuficiencia mitral, valvulopatía aórtica o hipertensión arterial.

Ecocardiograma

Constituye el método incruento más sensible y específico de diagnóstico de la estenosis mitral. De manera característica, los velos valvulares están engrosados y existe una típica apertura valvular en cúpula; también característicamente, puede observarse fusión de las comisuras de la válvula mitral. En muchas ocasiones existe también calcificación del aparato subvalvular. La aurícula izquierda suele estar agrandada (v. fig. 55-1). La técnica Doppler permite calcular el área valvular, ya que el tamaño del orificio valvular se correlaciona con el tiempo requerido para que el pico

máximo de velocidad del flujo transmitral se reduzca a la mitad (o tiempo de hemipresión). Asimismo, la aplicación del Doppler de onda continua permite determinar el gradiente transvalvular mitral. Si existe insuficiencia tricuspídea secundaria, también permite evaluar la gravedad de la hipertensión pulmonar.

La ecocardiografía es especialmente útil, además de para confirmar el diagnóstico y la gravedad de la estenosis mitral, para valorar la anatomía y calcificación tanto valvular como subvalvular, así como para detectar la presencia de insuficiencia mitral asociada. Estos datos son, además de por su valor diagnóstico y pronóstico, de gran utilidad para valorar la indicación de valvuloplastia mitral.

Diagnóstico diferencial

La disnea de esfuerzo podría adscribirse de forma errónea a una *enfermedad pulmonar obstructiva crónica*, aunque en este caso faltan los datos auscultatorios característicos de estenosis mitral. La auscultación también permitirá dilucidar si existe patología broncopulmonar. Algunas de las manifestaciones clínicas de la *hipertensión arterial pulmonar primaria* son semejantes a las de la estenosis mitral. Sin embargo, faltan el chasquido de apertura y el soplo diastólico en la auscultación. La *comunicación interauricular* determina un crecimiento ventricular derecho y un aumento de la vascularización pulmonar; el desdoblamiento del segundo ruido puede confundirse con un chasquido de apertura mitral, y el soplo de hiperaflujo tricuspídeo, con el retumbo mitral; no hay, en cambio, crecimiento auricular izquierdo y las imágenes radiológicas son de aumento de flujo, no de congestión pasiva. En el *mixoma auricular*, que puede causar disnea y embolias y acompañarse de un soplo diastólico de estrechamiento mitral, la auscultación suele ser cambiante (al variar la posición del cuerpo), falta el chasquido de apertura y el paciente puede referir síncopes; además, aparecen con frecuencia hallazgos característicos de enfermedad sistémica, como elevación de la VSG, pérdida de peso o anemia. Por último, la *pericarditis constrictiva*, que cursa con signos de insuficiencia cardíaca derecha y que puede tener un chasquido diastólico, puede a veces plantear dificultades diagnósticas. El hallazgo de calcificaciones pericárdicas en la radiografía de tórax apoya el diagnóstico de pericarditis constrictiva. En

todas estas situaciones, el método diagnóstico para diferenciar estas patologías es el examen ecocardiográfico.

Tratamiento

Tratamiento médico

La restricción de sal y el uso de diuréticos disminuyen la volemia y mejoran los síntomas, así como el control de la frecuencia cardíaca para alargar el período de llenado diastólico; este se consigue con el uso de algunos antagonistas del calcio (diltiazem) y los β-bloqueantes; la digoxina no es útil si el paciente se mantiene en ritmo sinusal, pero sí lo es en aquellos con fibrilación auricular.

Los anticoagulantes están indicados en los pacientes con estenosis mitral y fibrilación auricular persistente o paroxística, en los pacientes que han presentado una embolia previa y pueden considerarse incluso en algunos pacientes en ritmo sinusal, con aurículas muy dilatadas y/o presencia de ecocontraste espontáneo en la aurícula izquierda dada la alta capacidad embolígena de esta valvulopatía. En la fibrilación auricular de diagnóstico reciente se puede intentar la reversión a ritmo sinusal mediante cardioversión eléctrica o farmacológica. Cuando la aurícula izquierda es muy grande y la fibrilación es permanente, la cardioversión no suele ser efectiva ni a corto ni a largo plazo.

Valvuloplastia percutánea

La *valvulotomía mitral percutánea*, que se realiza con la ayuda de un catéter-balón, es el tratamiento de elección para los pacientes con estenosis mitral grave que presentan síntomas y que tienen una válvula móvil, poco calcificada y sin regurgitación. Es una técnica bien establecida, con buenos resultados a corto y largo plazo (fig. 55-2) y que ha sustituido prácticamente por completo a la comisurotomía quirúrgica. El riesgo más importante, aunque muy poco frecuente, es la rotura de la válvula, con la consiguiente insuficiencia mitral masiva, que obliga a tratamiento quirúrgico urgente. En los pacientes asintomáticos con estenosis mitral grave y válvula apta para valvuloplastia puede considerarse su realización, sobre todo si existe

hipertensión pulmonar o en mujeres jóvenes con deseo de quedarse embarazadas.

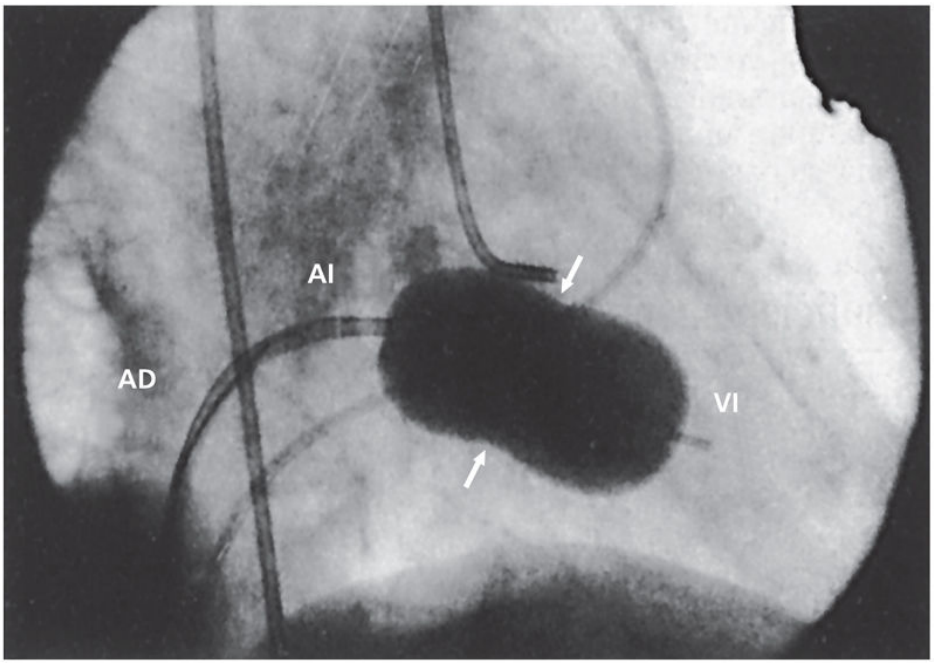


FIGURA 55-2 Valvuloplastia mitral mediante catéter-balón. Este se ha avanzado desde la vena femoral derecha hasta alcanzar las cavidades izquierdas por vía transeptal. Obsérvese la indentación del balón *(flechas)* por la válvula durante la maniobra de insuflado. AD: aurícula derecha; AI: aurícula izquierda; VI: ventrículo izquierdo.

Comisurotomía quirúrgica

La comisurotomía mitral era, antes del desarrollo de la valvuloplastia percutánea, la técnica quirúrgica de elección en los pacientes con estenosis mitral grave. Se trata de una cirugía de riesgo bajo (1%-2%) y con muy buenos resultados a largo plazo. Un riesgo de la comisurotomía es, al igual que en la valvuloplastia percutánea, el desarrollo de una regurgitación mitral significativa, que puede requerir un reemplazo valvular mediante prótesis. La progresión de los síntomas después de un tiempo más o menos prolongado de haberse practicado una comisurotomía efectiva puede deberse a una reestenosis o al deterioro de la función ventricular por la existencia de insuficiencia mitral residual.

Recambio valvular

Cuando la válvula mitral está calcificada o es muy rígida, la única opción quirúrgica es su sustitución por una prótesis valvular mecánica o biológica. Los pacientes pueden presentar esta anatomía valvular desde un principio o después de años de haber sido tratados con una comisurotomía quirúrgica o valvuloplastia percutánea. Dado que el futuro de la prótesis es más incierto debido a la comorbilidad asociada (riesgo de trombosis, infección, degeneración, etc.), se aconseja limitar sus indicaciones a los pacientes que permanecen sintomáticos para los esfuerzos de la vida habitual a pesar de un tratamiento médico adecuado. También en aquellos casos en que exista hipertensión pulmonar en reposo o cuando esta se induzca en grado acusado con el esfuerzo cuando se evalúa con ecocardiografía de ejercicio. Las prótesis mecánicas, aunque son muy duraderas, entrañan un riesgo mayor de tromboembolia, por lo que requieren siempre un tratamiento anticoagulante asociado. En las bioprótesis no son necesarios los anticoagulantes si el paciente se mantiene en ritmo sinusal, pero se deterioran con el tiempo y más aún cuando se implantan en posición mitral, requiriéndose una reintervención. Por ello, en posición mitral suele implantarse más frecuentemente una prótesis mecánica.

Insuficiencia mitral

Etiología

La etiología de la insuficiencia mitral puede dividirse en dos grandes causas: aquella funcional o secundaria a un problema ventricular (o, en ocasiones, auricular) y aquella primaria u orgánica donde la afectación inicial por la enfermedad es a nivel de las válvulas. La dilatación y la disfunción del ventrículo izquierdo de cualquier etiología, pero en particular en la miocardiopatía dilatada y en la cardiopatía isquémica en fase dilatada y con disfunción ventricular, provocan una regurgitación mitral por dilatación del anillo, por la pérdida de fuerzas de cierre sistólico por la reducción de la contractilidad del ventrículo izquierdo, así como la distorsión de la geometría subvalvular mitral con desplazamiento apical y lateral de los músculos papilares. En algunos pacientes con disfunción ventricular izquierda, además, la existencia de disincronía mecánica por un

problema eléctrico (p. ej., en el bloqueo de rama izquierda del haz de His) agrava la regurgitación. Por último, en algunos sujetos con dilatación auricular izquierda, la dilatación del anillo y la pérdida de la función contráctil de la aurícula conllevan también el desarrollo de insuficiencia mitral.

Diversas enfermedades pueden afectar directamente a componentes de la válvula mitral propiamente dicha (velos, cuerdas tendinosas, músculos papilares). Hasta hace unas décadas la causa más frecuente de insuficiencia mitral era la fiebre reumática, que ocasionaba durante el proceso de cicatrización rigidez y retracción de las valvas y acortamiento y fusión de las cuerdas tendinosas. Actualmente, sin embargo, la etiología más común de la insuficiencia mitral es la degenerativa, asociada a degeneración mixoide. Esta anomalía determina una elongación anormal de las cuerdas tendinosas, un exceso de tejido valvular y, en algunos pacientes, elongación y rotura de cuerdas. Es también una patología más frecuente en el sexo masculino. La afectación mixoide de la válvula mitral implica un espectro de enfermedad que va desde la degeneración mixomatosa hasta la deficiencia fibroelástica. La afección mixomatosa hace referencia a la también llamada *enfermedad de Barlow*, que típicamente cursa con abombamiento y prolapso de múltiples segmentos de la válvula mitral, que está a su vez difusamente engrosada y es muy redundante; suele afectar a gente joven y se asocia al síndrome de Marfan. En cambio, en la deficiencia fibroelástica, el tejido valvular se vuelve fino y las cuerdas se elongan y se rompen, produciendo típicamente prolapso claro de un segmento valvular; afecta generalmente a sujetos de mayor edad. En la cardiopatía isquémica puede producirse una insuficiencia mitral por rotura o disfunción de un músculo papilar, además de la producida por la dilatación y disfunción (funcional o secundaria) del ventrículo. La calcificación del anillo mitral, más común en los ancianos, puede también determinar una incompetencia de la válvula al afectar la movilidad del velo posterior principalmente, que queda frecuentemente incluido en la calcificación del anillo posterior mitral. En la endocarditis bacteriana, la regurgitación mitral —que se instaura de forma aguda— se debe a la afección de las propias valvas (que pueden perforarse) o de las cuerdas tendinosas que pueden romperse. Asimismo, la insuficiencia mitral puede producirse como resultado de una comisurotomía o valvuloplastia inadecuada o por dehiscencia de una

prótesis mitral. Causas menos frecuentes de regurgitación mitral son la miocardiopatía hipertrófica, la artritis reumatoide, la espondiloartritis anquilopoyética y ciertas anomalías congénitas (válvula mitral hendida, defecto de los cojines endocárdicos, válvula mitral «en paracaídas», fibroelastosis endocárdica).

Etiopatogenia

La causa etiológica o enfermedad en sí que afecta a la válvula (p. ej., fiebre reumática) produce sobre la misma diversas lesiones (como engrosamiento y retracción de los velos) que son, a su vez, las que ocasionan la disfunción valvular (insuficiencia). La insuficiencia puede producirse por distintos mecanismos o tipos de disfunción. Alain Carpentier propuso una clasificación del tipo de disfunción valvular en la insuficiencia mitral basada en la motilidad de los velos valvulares en relación con el plano anular mitral. El uso de esta clasificación y su localización en los distintos segmentos valvulares, con una nomenclatura común entre médicos y cirujanos que tratan la válvula mitral, ha permitido su mejor conocimiento y la mejor aplicación de las técnicas de reparación mitral, actualmente muy extendidas y recomendadas en el tratamiento quirúrgico de la insuficiencia mitral por sus buenos resultados en centros experimentados. Esta clasificación puede realizarse de forma incruenta mediante técnicas de imagen (principalmente, ecocardiografía) y en el campo operatorio, con el corazón parado. Existe una excelente correlación en manos expertas entre los hallazgos de la ecocardiografía y los observados en el campo quirúrgico. Así, en la disfunción de tipo I, la motilidad de los velos es normal y la insuficiencia se produce por una perforación de un velo o simplemente por dilatación del anillo mitral. En la disfunción de tipo II, la motilidad de uno o ambos velos es anormal, sobrepasa el plano del anillo y corresponde al llamado *prolapso.* Finalmente, en la disfunción de tipo III existe una restricción al movimiento normal de uno o ambos velos: que no llegan al punto adecuado de coaptación en el anillo mitral; así puede verse en el caso de una afección reumática (IIIa: restricción sistólica y diastólica por engrosamiento y retracción valvular) o en el de disfunción y dilatación ventricular izquierda (IIIb: restricción sistólica por tracción apical de los velos y reducción de las fuerzas de cierre) (fig. 55-3).

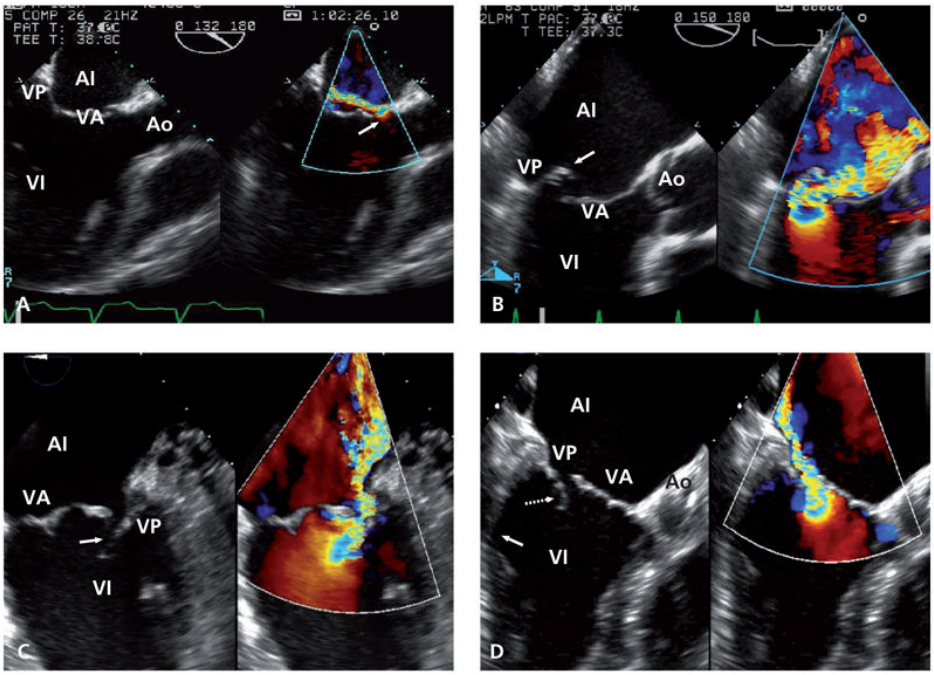


FIGURA 55-3 Clasificación de la disfunción valvular mitral según Carpentier, evaluada por imágenes de ecocardiografía transesofágica. **A.** Disfunción de tipo I: insuficiencia mitral producida por perforación del velo anterior *(flecha).* **B.** Disfunción de tipo II o prolapso: el velo posterior sobrepasa el plano del anillo mitral *(flecha),* para originar un gran flujo de regurgitación mitral mostrado en la imagen de Doppler color. **C.** Disfunción de tipo IIIa: el velo posterior mitral está rígido durante todo el ciclo cardíaco *(flecha)* y no llega al plano del anillo mitral para producir una mala coaptación con el velo anterior y ocasionar un flujo de insuficiencia mitral. **D.** Disfunción de tipo IIIb: como consecuencia de un aneurisma del segmento posterobasal *(flecha continua),* el velo posterior mitral no asciende durante la sístole *(flecha discontinua)* y no llega al plano del anillo mitral, para producir una mala coaptación con el velo anterior y ocasionar un flujo de insuficiencia mitral. AI: aurícula izquierda; Ao: aorta ascendente; VA: velo anterior mitral; VI: ventrículo izquierdo; VP: velo posterior mitral.

Fisiopatología

La insuficiencia mitral supone una sobrecarga de volumen sobre el ventrículo izquierdo y la aurícula izquierda. El gasto cardíaco suele mantenerse conservado inicialmente, incluso en la insuficiencia mitral grave, al dilatarse el ventrículo; este mecanismo compensatorio permite mantener el gasto cardíaco, aunque cuando en fases avanzadas es ya

insuficiente se reduce el gasto cardíaco al no poder compensarse la pérdida de contractilidad ventricular. La curva de presión auricular suele mostrar una onda *v* alta, que traduce el aumento de llenado, y un descenso *y* marcado, por la rapidez del vaciado. Para un volumen de regurgitación dado, la elevación de la presión auricular media y, por consiguiente, de las presiones pulmonares depende fundamentalmente de la distensibilidad de la aurícula (es decir, de la relación pasiva presión-volumen). Cuando la distensibilidad auricular es normal o está reducida, la aurícula está poco dilatada y su presión es alta, en particular la onda *v.* Un ejemplo lo ofrece la insuficiencia mitral aguda por rotura del pilar posterior en un infarto o por una endocarditis bacteriana; la elevación súbita de la presión puede determinar la aparición de un edema agudo de pulmón. La situación opuesta corresponde a los enfermos con insuficiencia mitral crónica, aurícula izquierda muy dilatada y presiones normales o sólo ligeramente elevadas en el árbol pulmonar. Por ello, los signos de congestión pulmonar son escasos o ausentes; en cambio, el gasto cardíaco suele ser bajo, por lo que predominan la fatiga y la debilidad muscular. El grupo más numeroso de enfermos, sin embargo, presentan una elevación moderada de la distensibilidad auricular y su situación es intermedia entre los extremos antes referidos; presentan, en consecuencia, un grado variable de dilatación auricular, junto con un aumento más o menos importante de la presión media de la aurícula.

Cuadro clínico

Las consideraciones fisiopatológicas expuestas explican que la historia natural de la insuficiencia mitral no sea uniforme. Los casos de insuficiencia mitral aguda (por infarto de miocardio, endocarditis o rotura de cuerdas tendinosas) cursan con grave insuficiencia cardíaca y edema agudo de pulmón. En los casos de insuficiencia mitral crónica, los síntomas que dependen de la congestión pulmonar *(disnea)* son progresivos y menos episódicos que en el caso de la estenosis mitral. Así, las *hemoptisis* y el *edema agudo de pulmón* son raros, excepto en la insuficiencia mitral aguda. En los casos menos frecuentes, en los que predomina la reducción del gasto cardíaco, las manifestaciones clínicas características son *fatiga* y *debilidad muscular,* que también aparecen al producirse un fallo derecho como

consecuencia de una hipertensión pulmonar. En la insuficiencia mitral pura, la embolia sistémica es infrecuente.

Exploración física

El pulso venoso yugular es normal en ausencia de insuficiencia cardíaca congestiva. El pulso carotídeo suele mostrar un ascenso rápido. El latido de la punta suele ser amplio, como corresponde a una sobrecarga de volumen, y se halla desplazado hacia fuera y abajo. La auscultación pone de manifiesto un primer ruido de intensidad disminuida, que queda incluido prácticamente en un soplo sistólico en general largo (holosistólico), de frecuencia alta, irradiado a la axila y que se detecta mejor con la membrana del estetoscopio, con intensidad III/VI o mayor y con frecuencia acompañado de frémito cuando se trata de una insuficiencia mitral grave.

La irradiación más común del soplo sistólico de insuficiencia mitral es hacia la axila, aunque en ciertos pacientes (con rotura de cuerdas tendinosas o con afección preferente de la valva posterior) puede transmitirse hacia la base y confundirse con un soplo de estenosis aórtica. En la insuficiencia mitral aguda, el soplo puede ser decrescendo, de baja intensidad y acompañarse de un cuarto ruido.

Cuando hay hipertensión pulmonar, el componente pulmonar del segundo ruido se halla reforzado y puede aparecer un clic de eyección. La presencia de un chasquido de apertura mitral indica la existencia de una estenosis asociada. En la insuficiencia mitral grave, el llenado rápido ventricular produce un tercer ruido, al que puede seguir un soplo mesodiastólico de hiperaflujo (que no es indicativo de estenosis asociada).

En pacientes con prolapso mitral puede auscultarse también un clic mesosistólico o telesistólico, a veces múltiple, seguido de un soplo telesistólico. El clic se ha atribuido a la tensión de las cuerdas tendinosas o a la propia válvula, cuando su grado de prolapso dentro de la aurícula es mayor; el soplo correspondería a la regurgitación. Las intervenciones que disminuyen el volumen ventricular, como la inhalación de nitrito de amilo, la maniobra de Valsalva o el simple hecho de adoptar la posición ortostática, aumentan el grado de prolapso y adelantan el clic y el soplo; por el contrario, el ejercicio isométrico y los fármacos que elevan las resistencias periféricas, al aumentar el volumen ventricular, reducen el

prolapso y pueden disminuir o hacer desaparecer sus manifestaciones acústicas.

Exploraciones complementarias

Examen radiológico

Los signos radiológicos característicos son la dilatación de la aurícula y el ventrículo izquierdos y, en su caso, la aparición de imágenes de congestión pulmonar. En la insuficiencia mitral pura no suelen observarse calcificaciones valvulares, al contrario de lo que sucede en el caso de la estenosis. Aunque ambas formas de afección valvular pueden determinar una dilatación importante de la aurícula izquierda, esta suele ser más acusada en la insuficiencia mitral grave crónica. Característicamente en los casos de insuficiencia mitral aguda, la radiografía de tórax mostrará signos de edema pulmonar y ausencia de cardiomegalia.

Electrocardiograma

Mientras el paciente mantiene el ritmo sinusal, la dilatación auricular se traduce, como en el caso de la estenosis, en el ensanchamiento de la onda P y su aspecto bimodal. El crecimiento ventricular izquierdo se manifiesta por la presencia de ondas Q profundas y ondas R altas con T positiva (patrón de sobrecarga diastólica); estos signos se hacen menos evidentes cuando hay un crecimiento ventricular derecho por hipertensión pulmonar.

Ecocardiograma

El ecocardiograma Doppler es la técnica de elección para confirmar el diagnóstico y para valorar la etiología y la gravedad de la insuficiencia mitral, así como su impacto hemodinámico y el estado de la función ventricular. Los datos morfológicos de la válvula mitral permiten diferenciar entre los distintos mecanismos y sospechar una determinada etiología. El diagnóstico de insuficiencia mitral por Doppler color se basa en la detección de un flujo turbulento en la aurícula izquierda durante la sístole (fig. 55-4). La gravedad de la regurgitación se establece según el área planimetrada del chorro turbulento dentro de la aurícula y el tamaño de esta. También puede cuantificarse el tamaño del orificio regurgitante mitral

por métodos de Doppler cuantitativo o por el método del flujo convergente proximal (PISA, del inglés *proximal isovelocity surface area*).

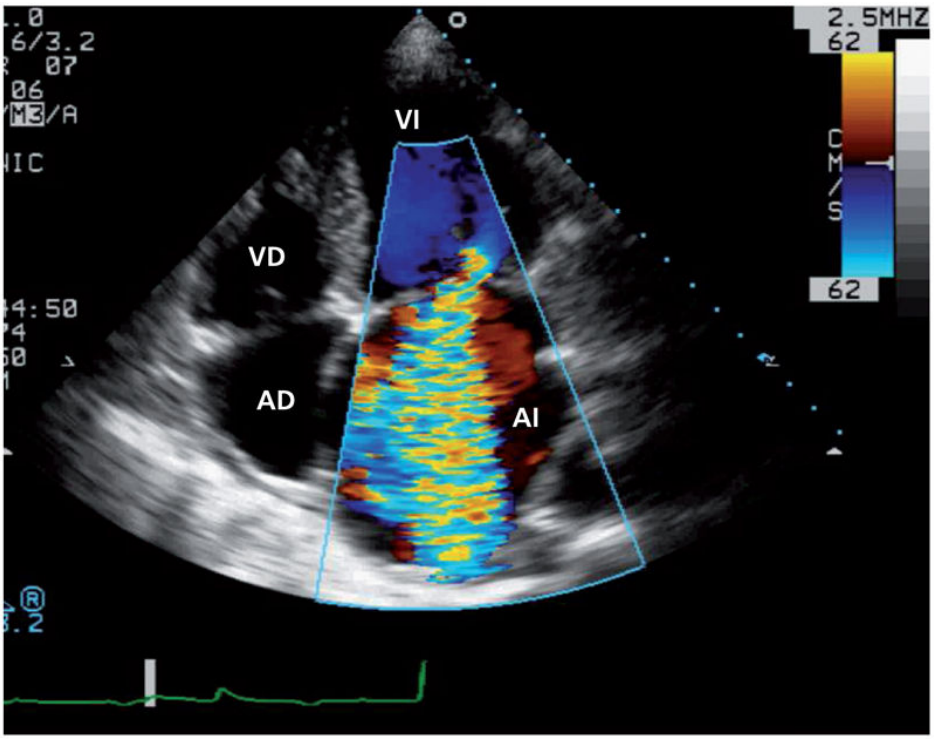


FIGURA 55-4 Ecocardiografía Doppler color transtorácica: la insuficiencia mitral se confirma por la existencia de un flujo de alta velocidad (visualizado por el Doppler color) entre el ventrículo izquierdo y la aurícula izquierda durante la sístole ventricular. AD: aurícula derecha; AI: aurícula izquierda; VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo.

Un chorro de regurgitación excéntrico, que llega hasta las venas pulmonares, suele ser indicativo de insuficiencia mitral grave. La ecocardiografía permite también valorar el grado de dilatación ventricular y auricular, la fracción de eyección y otros parámetros indicativos de función sistólica como la deformación miocárdica *(strain)* y el grado de hipertensión pulmonar. Por todo ello es también la técnica más apropiada para el seguimiento periódico de los pacientes con insuficiencia mitral crónica. El ecocardiograma transesofágico es útil para definir con precisión la morfología valvular, así como el mecanismo de producción de la insuficiencia mitral, y es especialmente útil cuando se contempla la posibilidad de reparación de la válvula. Entonces, esta técnica es también

imprescindible en el quirófano para guiar y confirmar una reparación valvular correcta.

Resonancia magnética

La RM es una técnica útil y fiable para el cálculo de la gravedad de la insuficiencia mitral y, en especial, su repercusión sobre la función ventricular. En particular, mediante técnicas de contraste de fase, permite medir con precisión la fracción regurgitante. También es de gran utilidad para el análisis de la función y viabilidad del miocardio ventricular izquierdo disfuncionante en sujetos con insuficiencia mitral funcional o secundaria.

Tratamiento

Tratamiento médico

En pacientes asintomáticos con insuficiencia mitral y sin disfunción ventricular no está indicado ningún tipo de tratamiento farmacológico. El *tratamiento médico* consiste en el uso de diuréticos y digoxina, o β-bloqueantes si se asocia a fibrilación auricular o extrasistolia ventricular. Si la insuficiencia mitral se acompaña de disfunción ventricular, el tratamiento será el mismo que el de la insuficiencia cardíaca (inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina [IECA], β-bloqueantes y diuréticos). Los anticoagulantes deben emplearse cuando hay antecedentes de embolia, gran dilatación auricular o fibrilación auricular.

Tratamiento quirúrgico o intervencionista

Debe diferenciarse la indicación y la utilidad del tratamiento quirúrgico o intervencionista en función de si el paciente presenta insuficiencia mitral primaria o secundaria.

El tratamiento definitivo de la regurgitación mitral de origen primario u orgánico es básicamente quirúrgico en la actualidad. En todos los casos en los que se contempla la cirugía debe considerarse la posibilidad de reparación mitral; si no es factible por las características anatómicas de la válvula, debe implantarse una prótesis (fig. 55-5). La intervención quirúrgica está indicada en pacientes sintomáticos o en aquellos

asintomáticos en los que existan signos de impacto hemodinámico significativo. El riesgo quirúrgico aumenta de forma considerable cuando se agravan los síntomas y, en particular, en los pacientes que han desarrollado disfunción ventricular. La supervivencia sin intervención conlleva la muerte del paciente a medio-largo plazo (mortalidad del 50% a los 5 años) y la intervención mejora la supervivencia hasta en niveles similares a los esperados en la población general. Esto último es especialmente cierto en los casos que se realiza reparación valvular frente a reemplazo valvular. El pronóstico después de la intervención es excelente cuando el diámetro telesistólico del ventrículo izquierdo es inferior a 40-45 mm y la fracción de eyección, igual o superior al 60%. Por ello, en pacientes con insuficiencia mitral grave que están asintomáticos, si la fracción de eyección es superior al 60% y el diámetro telesistólico es inferior a 40-45 mm, la intervención puede posponerse, aunque es obligado un seguimiento mediante ecocardiografía cada 6 meses. La intervención deberá indicarse en caso de deterioro de la función o aumento de la dilatación ventricular izquierda. Por el contrario, se recomienda intervención valvular, aunque el paciente esté asintomático, si el diámetro telesistólico del ventrículo izquierdo se halla aumentado (> 40-45 mm) o la fracción de eyección es inferior al 60%. La reducción de la fracción de eyección, aun leve, puede enmascarar una disfunción ventricular significativa más grave, lo que aumenta el riesgo de la intervención y empeora el pronóstico vital. Actualmente, dados sus excelentes resultados a corto y largo plazo, la reparación mitral tiende a indicarse cada vez más precozmente, siempre que el estudio ecocardiográfico sugiera la factibilidad de la reparación y se disponga de un equipo quirúrgico con amplia experiencia en este tipo de operación que pueda asegurar una reparación valvular efectiva y duradera con un bajo riesgo de mortalidad y baja morbilidad.

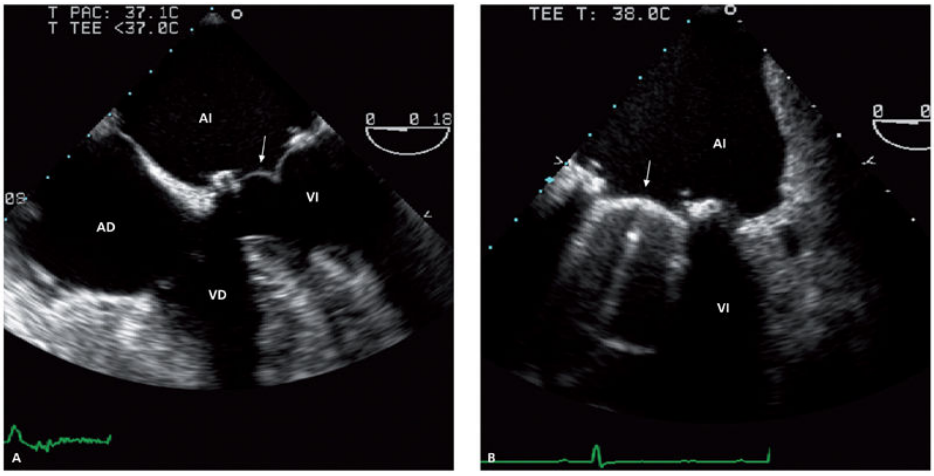


FIGURA 55-5 Prótesis valvulares mitrales: prótesis biológica **(A)** y mecánica de dos hemidiscos **(B)** señaladas por *flechas*. AD: aurícula derecha; AI: aurícula izquierda; VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo.

Recientemente, se han introducido algunos tratamientos percutáneos de intervención sobre la válvula mitral como el implante percutáneo de anillos mitrales o de cuerdas tendinosas artificiales o como el dispositivo MitraClip®. Entre estas opciones, con la que más experiencia se cuenta en pacientes con insuficiencia mitral degenerativa es con el dispositivo MitraClip® y, con muchos menos casos, con el implante percutáneo de cuerdas artificiales. Estas últimas opciones pueden suponer una alternativa a la cirugía de reparación valvular mitral en pacientes con un riesgo quirúrgico elevado que contraindique la cirugía.

El tratamiento de la insuficiencia mitral funcional es más controvertido, puesto que engloba un espectro de enfermedad más o menos evolucionada y probablemente requiere un enfoque mucho más personalizado para cada paciente. Incluye el tratamiento médico propio de la insuficiencia cardíaca, que comprende la terapia de resincronización cardíaca y el trasplante cardíaco, así como distintas técnicas de reparación valvular quirúrgica y el reemplazo valvular. Los tratamientos percutáneos de intervención sobre la válvula mitral como el implante percutáneo de anillos mitrales o como el dispositivo MitraClip® o incluso las válvulas percutáneas en posición mitral (aún en fase de desarrollo) aparecen como un tratamiento prometedor en el tratamiento de la insuficiencia mitral dado el elevado riesgo quirúrgico de estos pacientes. El implante percutáneo del dispositivo MitraClip® es el

procedimiento percutáneo que más se ha utilizado en pacientes con insuficiencia mitral funcional, habiendo demostrado un beneficio en estos pacientes con mejora de los síntomas, reducción de las hospitalizaciones y de la mortalidad en pacientes con anatomía favorable.

Valvulopatía aórtica

Estenosis aórtica

Etiología

La estenosis aórtica es, junto con la insuficiencia mitral degenerativa, la valvulopatía más frecuente en nuestros días. Puede ser *congénita*, *reumática* o *secundaria a la calcificación* de las válvulas sigmoides. La anomalía congénita más frecuente es la válvula bicúspide, que puede ser ya estenótica en el momento del nacimiento o estrecharse con los años (por lo común, dentro de las primeras cuatro décadas) como consecuencia de su calcificación. La afección reumática de la válvula determina, primero, una fusión de las comisuras y, posteriormente, su calcificación y se suele presentar asociada a afectación de la válvula mitral. También apoyan un origen reumático el antecedente clínico de fiebre reumática y la coexistencia de una regurgitación aórtica significativa. Actualmente, la forma de estenosis aórtica más frecuente es la estenosis aórtica calcificada del anciano, que consiste en un proceso de calcificación valvular que puede cursar de manera relativamente rápida.

Fisiopatología

El trastorno hemodinámico fundamental es la resistencia a la eyección ventricular provocada por la estrechez y que determina la aparición de un gradiente sistólico de presión entre el ventrículo izquierdo y la aorta. El gradiente transvalvular aórtico puede ser de considerable magnitud sin que por ello se afecte el gasto, se produzca dilatación de la cavidad o aparezcan síntomas.

Las estenosis significativas, que representan una reducción igual o superior a la tercera parte del área orificial normal, determinan en presencia de un gasto cardíaco basal conservado un gradiente medio superior a los 40 mm Hg. La hipertrofia cardíaca generada en el curso de los años por la sobrecarga de presión es el mecanismo de compensación que mantiene el gasto cardíaco. La hipertrofia determina una disminución de la distensibilidad ventricular, que es responsable de la elevación de la presión

telediastólica del ventrículo izquierdo aun en ausencia de fallo o dilatación. Por la misma razón, la curva de presión auricular muestra una onda *a* prominente, que contribuye de manera notable al llenado ventricular; la pérdida de la contracción auricular (como sucede en la fibrilación auricular) es particularmente nociva en estos pacientes. El pulso es de ascenso lento y ápex, redondeado, como consecuencia de una contracción progresivamente isométrica.

La reducción del gasto cardíaco o la incapacidad para elevarlo con el esfuerzo debido al agotamiento de los mecanismos de compensación explican algunos de los síntomas (síncope y presíncope). Otros dependen de la congestión pulmonar causada por la transmisión retrógrada de las presiones de llenado ventricular, que se incrementan con la dilatación ventricular (disnea), o de una isquemia miocárdica (angina) por la hipertrofia que aumenta el consumo de oxígeno del miocardio más allá de las posibilidades de la oferta.

Cuadro clínico

La estenosis aórtica es una enfermedad progresiva. Puede ser asintomática durante muchos años merced a la hipertrofia que permite al ventrículo generar una presión sistólica elevada. Cuando aparecen las manifestaciones clínicas de la enfermedad, *disnea*, *síncope* y *angina*, la historia natural de la enfermedad es breve y la muerte acontece en un plazo de 2 a 5 años de no procederse al recambio valvular. La *disnea* es en general de aparición insidiosa y reduce de forma progresiva la capacidad funcional del paciente. La *angina*, que suele presentarse más adelante, obliga a descartar una ateromatosis coronaria asociada; en la estenosis aórtica grave, la ausencia de angina permite excluir con razonable seguridad la existencia de lesiones coronarias significativas. El *síncope*, que, como se ha indicado, obedece a la incapacidad para elevar el gasto cardíaco debido a la estenosis, puede también ser secundario a la reducción de aquel por una arritmia. Dado que el gasto se mantiene hasta los estadios más avanzados de la enfermedad, la *fatiga* y la *debilidad* suelen ser signos terminales, al igual que el establecimiento de una hipertensión pulmonar grave, con fallo ventricular derecho e insuficiencia tricuspídea.

Exploración física

El pulso carotídeo muestra un ascenso lento, tanto más acusado cuanto más grave es la estenosis (pulso *parvus*); si bien en los estadios más avanzados, cuando el gasto cae y la presión diferencial se reduce, puede ser difícil de percibir. El pulso venoso yugular muestra con frecuencia una onda *a* prominente, que no indica necesariamente un fallo ventricular derecho, sino que refleja la reducción de la distensibilidad del ventrículo derecho. El latido de la punta es enérgico y puede hallarse desplazado por el crecimiento ventricular, aunque en menor grado que en las sobrecargas de volumen. Por lo común, se palpa un doble impulso, donde el primero corresponde a la contracción auricular y el segundo a la eyección ventricular. En la base del corazón, en particular en el foco aórtico y, a veces, en el hueco supraesternal e incluso sobre las carótidas, suele palparse un frémito sistólico. Para ponerlo de manifiesto, es necesario a veces examinar al paciente inclinado hacia delante y en apnea postespiratoria, sobre todo si es obeso o enfisematoso.

El dato auscultatorio más característico es la presencia de un soplo sistólico de eyección, rudo e intenso (en general, de intensidad III-IV) y de morfología romboidal; el acmé del soplo se retrasa cuanto mayor es la gravedad de la estenosis. En los casos más avanzados, cuando el gasto disminuye, el soplo decrece. El foco de máxima intensidad del soplo es el segundo espacio intercostal a la derecha del esternón, desde el que se irradia a los vasos del cuello y, en distinta medida, al ápex. En la estenosis aórtica congénita con válvula todavía flexible se ausculta un chasquido de eyección en el ápex que precede al soplo; cuando la válvula se vuelve rígida y se calcifica, el chasquido desaparece. La calcificación valvular ocasiona también una disminución en la intensidad del segundo ruido a expensas de su componente aórtico. El retraso de este por prolongación de la sístole ventricular puede determinar un desdoblamiento paradójico del segundo ruido, que en ausencia de bloqueo de rama izquierda indica una obstrucción grave. La aparición de un ruido de galope ventricular acompaña la claudicación del ventrículo izquierdo. En cambio, la presencia de un cuarto ruido es prácticamente constante y traduce la hipertrofia ventricular y la elevación de las presiones de llenado.

Exploraciones complementarias

Examen radiológico

La hipertrofia del ventrículo izquierdo no suele deformar la silueta cardíaca de manera apreciable. Cuando es muy acusada, la punta aparece redondeada y, en la proyección lateral, la pared posterior se desplaza hacia atrás. Cuando la estenosis aórtica es significativa, la aorta descendente aparece elongada. El amplificador de imagen permite apreciar la calcificación valvular, hallazgo prácticamente constante en la estenosis aórtica del adulto. Cuando el ventrículo se dilata, aparece cardiomegalia, en la que participan, además, la aurícula izquierda y, luego, las cavidades derechas. En estas circunstancias podrán observarse también los signos característicos de congestión pulmonar.

Electrocardiograma

Muestra signos de crecimiento ventricular izquierdo del tipo de la sobrecarga sistólica, con ondas R altas y depresión del segmento ST en las derivaciones DI, aVL y en precordiales izquierdas. Algunos enfermos desarrollan un bloqueo de rama izquierda. Conviene tener en cuenta que la correlación entre las imágenes electrocardiográficas y la gravedad de la estenosis es escasa. Así puede existir un ECG normal en presencia de una estenosis aórtica grave. La asociación de signos de crecimiento auricular y, en particular, la aparición de una fibrilación auricular sugieren la asociación de una valvulopatía mitral.

Ecocardiograma

Revela la hipertrofia de las paredes del ventrículo izquierdo, incluido el tabique. La válvula aórtica pierde su configuración ecocardiográfica normal, que es reemplazada por ecos densos y múltiples correspondientes a la calcificación (fig. 55-6). La excentricidad de la línea de ecos diastólicos sugiere la existencia de una válvula bicúspide. La función ventricular se halla conservada, aunque en estados avanzados puede aparecer dilatación del ventrículo, que se acompaña de una reducción del movimiento de sus paredes. La técnica Doppler permite determinar el gradiente de presión entre el ventrículo izquierdo y la aorta y el área valvular, así como definir la

gravedad de la lesión (fig. 55-7). Se considera que una estenosis aórtica es grave cuando el área es inferior a 1 cm^2, la velocidad del flujo en el tracto de salida es superior a 4 m/s o el gradiente medio es mayor de 40 mm Hg. En presencia de mala función ventricular, es obligado el cálculo del área valvular. Además, el ecocardiograma permite evaluar la presencia de insuficiencia aórtica o mitral asociada.

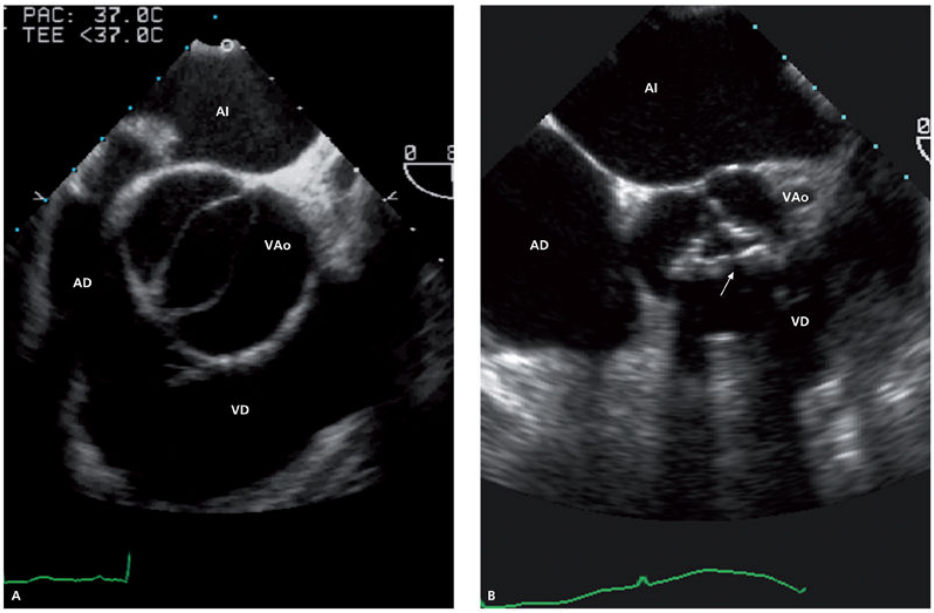


FIGURA 55-6 Estenosis aórtica evaluada por ecocardiografía transesofágica. **A.** Válvula aórtica bicúspide formada por dos velos con apertura ligeramente reducida. **B.** Válvula aórtica tricúspide con velos engrosados y calcificados *(flecha)* y apertura reducida. AD: aurícula derecha; AI: aurícula izquierda; VAo: válvula aórtica; VD: ventrículo derecho.

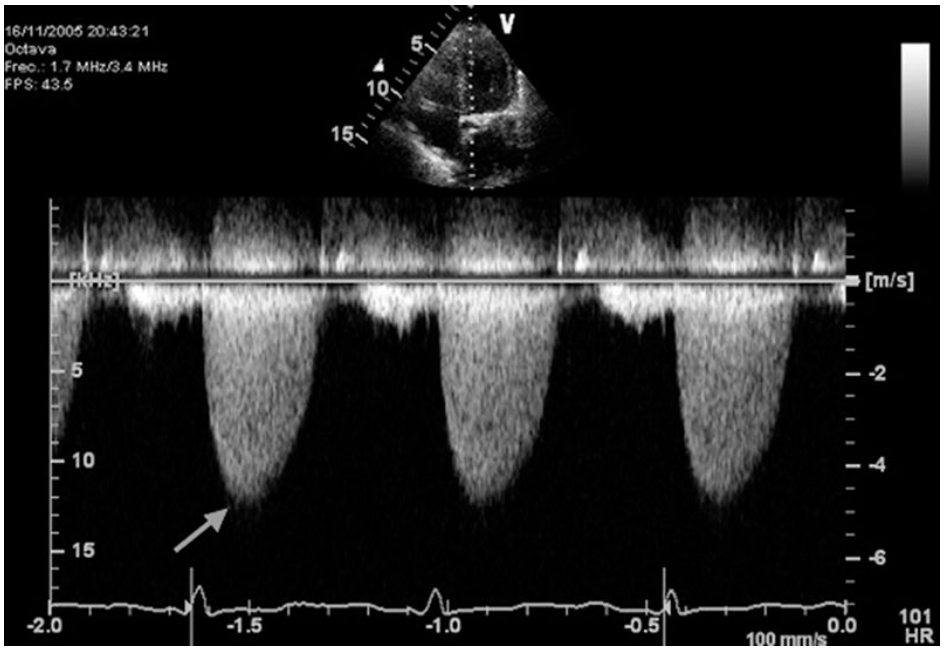


FIGURA 55-7 Registro Doppler en un caso de estenosis aórtica grave. Gradiente de presión de 55 mm Hg. La *flecha* indica el pico máximo de velocidad transvalvular aórtica.

Tomografía axial computarizada

Es una técnica muy útil para cuantificar el grado de calcificación valvular. En casos de diagnóstico dudoso, con gradientes transvalvulares poco elevados un grado de calcificación importante (*score* cálcico superior a 3.000 en varones y a 1.600 en mujeres) apoya el diagnóstico de estenosis aórtica grave.

Tratamiento

Tratamiento médico

Los pacientes asintomáticos no precisan tratamiento farmacológico. Estos pacientes han de ser evaluados periódicamente con ecocardiografía para vigilar la posible aparición de síntomas y la progresión de la estenosis. Es preciso un control estricto de los factores de riesgo de la arteriosclerosis. En los pacientes con clínica de insuficiencia cardíaca en espera de la intervención o en pacientes que no pueden ser operados, el tratamiento es el habitual para la insuficiencia cardíaca.

Tratamiento quirúrgico

Reemplazo valvular

Debe aconsejarse recambio valvular (prótesis mecánica o biológica) a toda estenosis aórtica sintomática, ya que una vez aparecidos los síntomas el paciente fallece antes de 5 años. Así, la supervivencia media es de 3 años en caso de angina o síncope y de 2 años cuando aparece disnea. El riesgo de la intervención es relativamente bajo (< 3%), mucho menor que el de su evolución espontánea, y la mejoría funcional es muy notable en la mayoría de los casos. También es aconsejable el tratamiento quirúrgico en pacientes asintomáticos con estenosis críticas o con clara evidencia de progresión en los ecocardiogramas seriados. Cuando el paciente ha desarrollado una insuficiencia cardíaca franca, el riesgo quirúrgico es mayor; pese a ello, y ante los pobres resultados a medio plazo del tratamiento médico en este grupo de pacientes, su única esperanza es la sustitución valvular. En caso de lesiones coronarias se aconseja proceder a la revascularización miocárdica en el mismo acto operatorio. De igual modo, aquellos pacientes que precisan intervención quirúrgica de revascularización coronaria y tienen una estenosis aórtica moderada o grave, aunque sea asintomática, deben someterse a sustitución valvular en el mismo acto quirúrgico. En pacientes asintomáticos, la indicación quirúrgica es controvertida, aunque se tiende a aconsejar la sustitución valvular si aparecen síntomas en una prueba de esfuerzo, si se documenta una clara progresión en la gravedad de la estenosis en ecocardiogramas seriados o si se acompaña de disfunción ventricular.

Implantación de prótesis transcatéter

Las prótesis transcatéter se han consolidado como una alternativa a la cirugía en pacientes inoperables por diversas razones o en pacientes con riesgo quirúrgico muy alto por la existencia de comorbilidades importantes.

Los buenos resultados de la técnica han hecho que se contemple también esta modalidad de tratamiento en pacientes mayores (> 75 años) con un riesgo quirúrgico no tan elevado.

Este procedimiento puede realizarse por vía transfemoral o transapical, siendo la vía transfemoral la que ofrece mejores resultados y, por lo tanto,

de ser factible, es la de elección.

Valvuloplastia aórtica

La *valvuloplastia aórtica* con catéter-balón se sigue de un porcentaje muy alto de reestenosis, por lo que es un procedimiento que se utiliza únicamente como tratamiento paliativo cuando no existen otras alternativas terapéuticas o como terapia «puente» en pacientes muy graves para intentar mejorar el estado hemodinámico previo a la intervención quirúrgica convencional o a la implantación de prótesis transcatéter.

Comisurotomía aórtica

En niños y adolescentes con estenosis aórtica grave y válvula no calcificada, la comisurotomía simple puede seguirse de un excelente resultado hemodinámico, con una mortalidad operatoria inferior al 3%. De todas formas, esta corrección no restablece la normalidad anatómica de la válvula, que al cabo de los años se reestenosará y exigirá una reintervención.

Insuficiencia aórtica

Etiología

La insuficiencia aórtica puede ser consecuencia de alteraciones en los velos valvulares o de falta de coaptación de los velos como consecuencia de dilatación de la aorta ascendente o de la raíz aórtica. Diversas enfermedades pueden dar lugar a insuficiencia aórtica por mala coaptación de los velos, como la afección reumática. Otras causas de regurgitación aórtica por afección primaria de la válvula son la *endocarditis bacteriana* y la *rotura traumática* de la válvula, que constituyen ejemplos de insuficiencia aguda, y ciertas *anomalías congénitas*, como la válvula bicúspide, la válvula fenestrada, el prolapso de una sigmoide, asociado en ocasiones a una comunicación interventricular, y la estenosis subaórtica membranosa, a menudo acompañada de un engrosamiento de las sigmoides que se vuelven incompetentes. En cualquier caso de afección primaria de las sigmoides, la dilatación secundaria del anillo valvular puede aumentar el grado de regurgitación.

En ocasiones, la insuficiencia aórtica tanto aguda como crónica depende en primer lugar de la *dilatación de la raíz de la aorta,* que determinará con el tiempo un ensanchamiento del anillo valvular y la separación de las sigmoides. Dentro de este grupo se incluyen la dilatación idiopática de la aorta, la necrosis quística de la media (asociada o no a un síndrome de Marfan florido), la válvula bicúspide, el aneurisma disecante (por disección retrógrada), la hipertensión arterial, la sífilis (que puede afectar también los *ostia* coronarios) y ciertas enfermedades de origen autoinmune, como la espondiloartritis anquilopoyética, la artritis reumatoide y la arteritis de células gigantes.

Fisiopatología

La regurgitación de sangre desde la aorta al ventrículo izquierdo representa una sobrecarga de volumen para esta cavidad, que en la sístole siguiente debe eyectar mayor cantidad de sangre. La dilatación del ventrículo permite aumentar su volumen de expulsión sin incrementar el acortamiento de cada unidad contráctil. Por ello, una insuficiencia aórtica grave puede cursar con un volumen de latido y una fracción de eyección normales y con un aumento del volumen y de la presión telediastólicos. Cuando la función ventricular se deteriora, el aumento del volumen telediastólico no eleva el volumen de expulsión, y la fracción de eyección se reduce. El gasto cardíaco puede mantenerse en reposo, incluso en fases avanzadas de la enfermedad.

El gradiente de presión entre la aorta y el ventrículo izquierdo, que, dada la incompetencia de la válvula, es responsable de la regurgitación, disminuye progresivamente a lo largo de la diástole. Este fenómeno explica el carácter del soplo, que es *decrescendo.* Al final de la diástole, las presiones aórtica y ventricular izquierda pueden coincidir, en particular cuando la frecuencia cardíaca es lenta. La elevación de la presión de llenado ventricular explica los síntomas de congestión pulmonar. Cuando la presión telediastólica del ventrículo izquierdo es muy alta, puede exceder la presión auricular en la mesodiástole; la existencia de un gradiente transmitral invertido puede determinar el cierre precoz de esta válvula o una regurgitación mitral diastólica. Esto suele ocurrir en la insuficiencia aórtica

aguda grave en los que, dado que no ha habido tiempo para la dilatación ventricular, la presión telediastólica asciende súbitamente.

La isquemia miocárdica que estos pacientes pueden desarrollar se debe, por un lado, al incremento de las demandas miocárdicas de oxígeno derivadas del aumento de la tensión sobre la pared y, por otro, al descenso de la presión de perfusión como consecuencia de la reducción del gradiente de presión diastólica entre la aorta y el ventrículo izquierdo.

Cuadro clínico

La insuficiencia aórtica crónica suele ser asintomática durante muchos años. La primera manifestación clínica pueden constituirla las palpitaciones, que no traducen necesariamente la existencia de una arritmia, sino que se deben a que el paciente toma consciencia del latido vigoroso que resulta del mayor volumen de sangre eyectado por el ventrículo. Aparecen luego los síntomas derivados de la insuficiencia ventricular izquierda, como disnea de esfuerzo, ortopnea y disnea paroxística nocturna. El edema agudo de pulmón, que puede ser la causa de muerte de estos pacientes, suele constituir el síntoma inicial en la insuficiencia aórtica aguda. El dolor torácico es menos frecuente (~20% de los casos) que los síntomas de congestión pulmonar y puede aparecer tanto en reposo como durante el esfuerzo; suele ser prolongado y la respuesta a la nitroglicerina es escasa. Cuando se produce claudicación del ventrículo derecho, aparece la sintomatología típica del bajo gasto cardíaco (fatigabilidad, astenia, etc.).

Con frecuencia, la anamnesis ayuda a determinar la causa de la insuficiencia aórtica. Así, suele haber un antecedente remoto de fiebre reumática cuando este es su origen, mientras que la detección de un soplo desde la infancia sugiere una malformación congénita de la válvula, y una historia reciente de fiebre apoya una endocarditis infecciosa. En el caso de la artritis reumatoide o de la espondiloartritis anquilopoyética, los datos clínicos permiten en general el diagnóstico de la enfermedad fundamental. Cuando la causa no es evidente, conviene interrogar al paciente acerca de sus antecedentes clínicos o de un posible traumatismo torácico. En el síndrome de Marfan suelen existir antecedentes familiares.

En los casos de insuficiencia aórtica aguda que pueden ser secundarios a endocarditis infecciosa, a aneurisma disecante de la aorta o raramente a

roturas valvulares, la tolerancia hemodinámica es muy mala y los pacientes presentan rápidamente insuficiencia cardíaca en forma de edema pulmonar o *shock* cardiogénico.

Exploración física

En la insuficiencia aórtica crónica grave, la inspección puede revelar el balanceo del tórax e incluso de la cabeza *(signo de Musset)*, sincrónicos con los latidos del corazón. También pueden resultar visibles la distensión y el colapso súbitos de las arterias más accesibles a la inspección *(pulso de Corrigan).* Con frecuencia, la palpación del pulso pone de manifiesto un doble latido (pulso *bisferiens*), y la presión distal de las uñas permite apreciar el pulso capilar (*signo de Quincke,* caracterizado por la alternancia de palidez y rubor en cada latido). La presión diferencial es amplia, con cifras máximas altas y persistencia de los ruidos de Korotkoff hasta 0 mm Hg; en realidad, los valores de la presión diastólica corresponden al momento en que estos ruidos se amortiguan.

El latido apical es amplio, como corresponde a una sobrecarga de volumen, y, en general, se halla desplazado lateralmente y hacia abajo. La expansión y la ulterior retracción de la punta contrastan con el latido sostenido de la estenosis aórtica. La presencia de un soplo sistólico, que al igual que el frémito traduce el hiperaflujo de sangre a través de las sigmoides aórticas, es constante y su intensidad (a veces, III, IV/VI) no presupone una obstrucción orgánica; en ocasiones, se halla precedido de un clic de eyección. No obstante, el elemento auscultatorio característico es un soplo diastólico, aspirativo, *decrescendo,* que se percibe mejor si se aplica la membrana del estetoscopio en el borde esternal izquierdo. En la regurgitación ligera y en las formas agudas es muy breve (no suele prolongarse más allá del primer tercio de la diástole) y a veces sólo se detecta con el enfermo incorporado y en apnea postespiratoria. En la insuficiencia aórtica grave, el soplo puede ser holodiastólico. Cuando la regurgitación es secundaria a la dilatación de la raíz de la aorta, se percibe mejor a lo largo del borde esternal derecho. El soplo de regurgitación aórtica debe distinguirse del de insuficiencia pulmonar *(soplo de Graham-Steell),* mucho más raro, que tiene igual carácter y se localiza también en el borde esternal izquierdo; facilita el diagnóstico la existencia en este caso de

un segundo ruido pulmonar fuerte y palpable, junto con otros signos de hipertensión pulmonar. El soplo de Austin Flint es un soplo mesodiastólico apical, que se asocia a insuficiencia aórtica hemodinámicamente significativa y que se atribuye al desplazamiento hacia atrás de la valva anterior de la mitral por el chorro regurgitante; a pesar de esta expresividad acústica, el llenado ventricular no parece hallarse comprometido. El diagnóstico diferencial con la estenosis mitral se establece por la intensidad del primer ruido y el chasquido de apertura; además, en la estenosis mitral el soplo diastólico suele ser más largo y se acompaña, en pacientes en ritmo sinusal, de un refuerzo presistólico. La presencia de un soplo sistólico apical irradiado a la axila sugiere la asociación de insuficiencia mitral funcional secundaria a la dilatación del ventrículo izquierdo. Los ruidos de pistoletazo sobre las arterias periféricas y el denominado *doble soplo crural de Duroziez*, que se percibe en la femoral al ejercer sobre ella una débil presión con la membrana del estetoscopio, son otras manifestaciones auscultatorias de la insuficiencia aórtica.

Exploraciones complementarias

Examen radiológico

Cuando la regurgitación aórtica es moderada o grave, existe una dilatación ventricular izquierda, excepto en las formas agudas. La raíz de la aorta aparece dilatada y en el examen fluoroscópico muestra una pulsatilidad amplia opuesta a la del ventrículo. La elongación aórtica es más acusada cuando esta es la causa de la incompetencia valvular. Si existe fallo ventricular izquierdo, los campos pulmonares mostrarán las imágenes características.

Electrocardiograma

El ritmo es casi siempre sinusal, salvo si se asocia a una valvulopatía mitral. Aunque en la insuficiencia aórtica ligera el ECG es normal, en los restantes casos se observan signos de crecimiento ventricular izquierdo del tipo de la sobrecarga diastólica (Q profunda, R alta y T picuda). En los estadios más avanzados suele producirse una depresión del segmento ST. El eje eléctrico se desvía a la izquierda y puede haber una prolongación del intervalo PR.

Ecocardiograma

El ecocardiograma Doppler permite valorar el grado de gravedad de la regurgitación valvular, su repercusión sobre el ventrículo izquierdo (a partir del cálculo de los diámetros y volúmenes ventriculares y la fracción de eyección) y las dimensiones de la raíz aórtica y de la aorta ascendente. En la insuficiencia aórtica aguda, el ecocardiograma muestra, además, el cierre precoz de la válvula mitral secundario a la elevación de la presión de llenado ventricular. El ecocardiograma es también útil para determinar la etiología de la regurgitación: en caso de endocarditis por la presencia de verrugas o vegetaciones (fig. 55-8), en la disección de aorta por la existencia de una doble luz, el colgajo de disección en la rotura de senos de Valsalva (fig. 55-9) y en la válvula bicúspide por la morfología característica. El ecocardiograma es también la técnica de elección en el seguimiento periódico de estos pacientes.

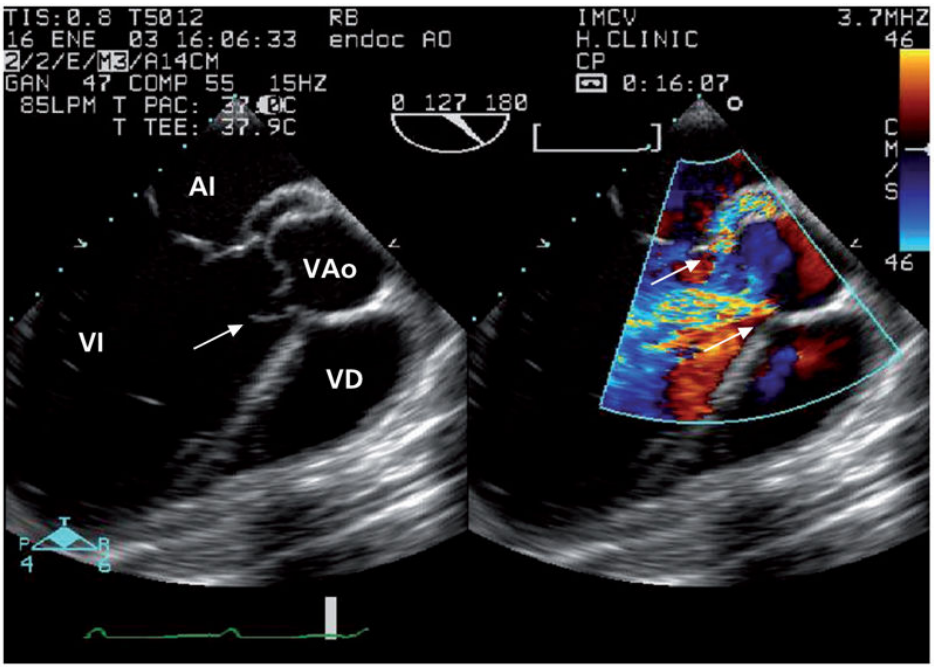


FIGURA 55-8 Ecocardiograma transesofágico de insuficiencia aórtica por endocarditis sobre válvula aórtica. Válvula aórtica con rotura y vegetación sobre un velo *(flecha, izquierda)* que ocasiona dos flujos detectados por Doppler color de regurgitación valvular aórtica *(flecha, derecha).* AI: aurícula izquierda; VAo: válvula aórtica; VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo.

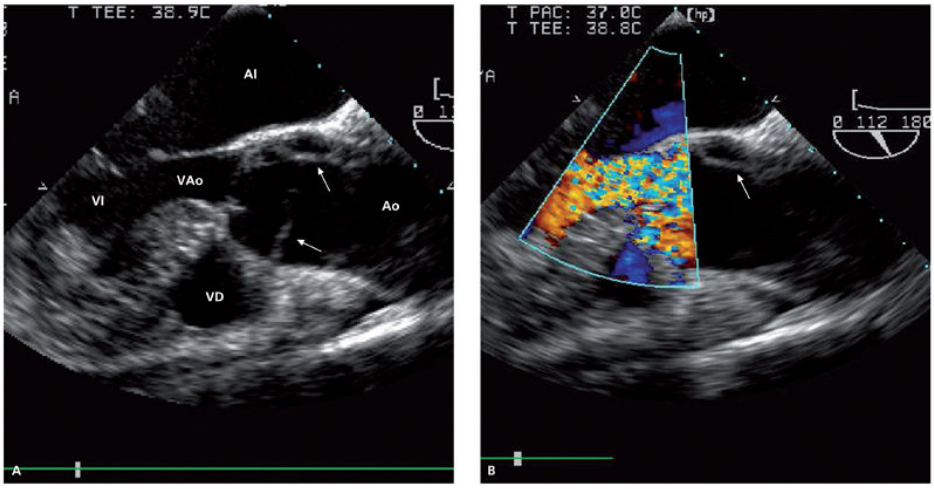


FIGURA 55-9 Ecocardiograma transesofágico de disección aórtica e insuficiencia aórtica secundaria. Pueden observarse el colgajo de disección *(flechas)* **(A)** y el consiguiente flujo en Doppler color de insuficiencia aórtica **(B).** AI: aurícula izquierda; Ao: aorta ascendente; VAo: válvula aórtica; VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo.

Otras técnicas de imagen

En pacientes con insuficiencia aórtica y dilatación aórtica el seguimiento de la dilatación puede hacerse mediante TC o RM. Esta última también es útil para valorar la regurgitación y la función ventricular.

Tratamiento

Tratamiento médico

En pacientes asintomáticos u oligosintomáticos, el tratamiento médico no está indicado a no ser que exista hipertensión arterial, en tal caso pueden utilizarse IECA o ARA-II como fármacos de elección. En pacientes con síntomas o función ventricular deprimida en quienes la intervención quirúrgica no puede realizarse, el tratamiento médico consiste en IECA y diuréticos. Aunque la respuesta a la nitroglicerina es pobre, su administración se indica en el paciente con angina de pecho.

Los pacientes deben ser sometidos a seguimiento clínico y ecocardiográfico periódicos para evaluar la posible aparición de síntomas, la progresión de la dilatación ventricular y vigilar la función ventricular.

Tratamiento quirúrgico

Todo paciente con insuficiencia aórtica grave y síntomas debe ser intervenido. En la mayoría de los casos será precisa la implantación de una prótesis valvular. En algunos casos en los que la regurgitación es secundaria a dilatación de la aorta, el tratamiento quirúrgico puede consistir en intervención sobre la aorta y reparación de la válvula, sin necesidad de implantar una prótesis. En los pacientes asintomáticos con insuficiencia aórtica grave se aconseja el tratamiento quirúrgico cuando en controles sucesivos se observa una disminución de la fracción de eyección (inferior al 50%) y un aumento de las dimensiones del ventrículo izquierdo (diámetro telediastólico > 70 mm y diámetro telesistólico > 50 mm).

En casos de dilatación de la raíz aórtica debe indicarse la intervención quirúrgica de la aorta, con independencia de la gravedad de la insuficiencia aórtica, si la dilatación aórtica es mayor de 55 mm de diámetro. Si la causa de la regurgitación aórtica es un síndrome de Marfan, se aconseja la intervención cuando el diámetro de la aorta es superior a 45 mm y en caso de una válvula bicúspide cuando la dilatación es mayor de 50 mm, especialmente en aquellos pacientes con antecedentes familiares de disección o en los que se comprueba dilatación progresiva de la aorta en exploraciones seriadas.

En la insuficiencia aórtica aguda, el tratamiento quirúrgico urgente es imperativo. En estas circunstancias, el paciente puede beneficiarse temporalmente de un tratamiento vasodilatador por vía i.v. (nitroprusiato), que debe administrarse siempre bajo monitorización hemodinámica.

Otras valvulopatías

Insuficiencia tricuspídea

Etiología

La insuficiencia tricuspídea es casi siempre funcional y secundaria a una dilatación del ventrículo derecho de cualquier causa: valvulopatías izquierdas, *cor pulmonale*, hipertensión arterial primaria, cardiopatía isquémica y miocardiopatías. La fiebre reumática puede causar una insuficiencia tricuspídea orgánica, que se asocia a veces a una estenosis tricuspídea. En otras ocasiones es de origen congénito, como en la enfermedad de Ebstein (fig. 55-10) o en los defectos del canal auriculoventricular. La endocarditis infecciosa, especialmente frecuente en adictos a drogas por vía parenteral o asociada a infección de electrodos de marcapasos o desfibriladores, es también una causa importante de regurgitación tricuspídea. Entre las causas más raras cabe citar los traumatismos, el síndrome carcinoide, el uso de fármacos de tipo cabergolide, la radioterapia y, menos frecuentemente, el infarto de los músculos papilares del ventrículo derecho y la fibrosis endomiocárdica. Recientemente, también se han descrito cada vez con mayor reconocimiento casos de insuficiencia tricuspídea en relación con la presencia de electrodos de marcapasos o desfibriladores; la etiopatogenia no está clara, pero varios mecanismos podrían estar implicados, como la perforación, las adherencias e incluso el impedimento de una adecuada coaptación entre los velos.

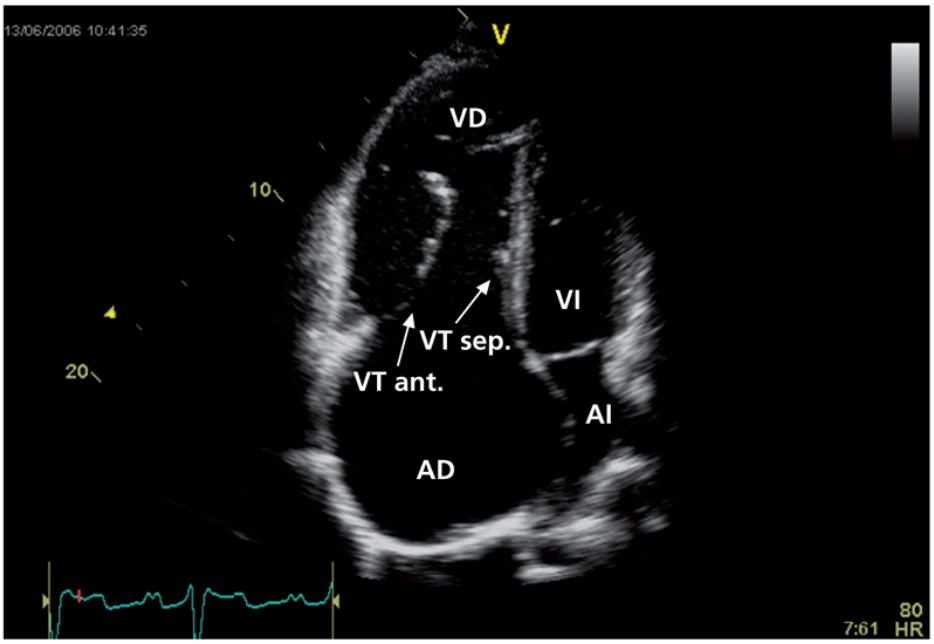


FIGURA 55-10 Ecocardiograma transtorácico de un paciente con enfermedad de Ebstein de la válvula tricúspide. La valva septal (VT sep.) de la válvula tricúspide es hipoplásica y tiene una raíz de implante desplazada hacia el ápice. La valva anterior (VT ant.) también tiene una implantación más baja. Existe una intensa dilatación de la aurícula derecha (AD) y una atrialización del ventrículo derecho (VD). AI: aurícula izquierda; VI: ventrículo izquierdo.

Etiopatogenia

Al igual que en la insuficiencia mitral, según la etiología de base que causa las lesiones sobre la válvula, se produce una determinada disfunción de la misma que puede clasificarse de acuerdo con la clasificación de Carpentier atendiendo a la motilidad de los velos. Así, en la disfunción de tipo I, la motilidad de los velos es normal y la insuficiencia se produce por una perforación o dilatación anular. En la disfunción de tipo II, la motilidad de uno o varios velos es anormal, sobrepasa el plano del anillo y corresponde al prolapso. Finalmente, en la disfunción de tipo III existe una restricción al movimiento normal de uno a varios velos: así puede verse en el caso de una afectación reumática (IIIa: restricción sistólica y diastólica por engrosamiento y retracción valvular) o en el de disfunción y dilatación ventricular derecha (IIIb: restricción sistólica por tracción apical de los velos y reducción de las fuerzas de cierre).

Fisiopatología

La insuficiencia tricuspídea agrava el cuadro de fallo ventricular derecho, aunque la reducción del gasto cardíaco que ocasiona alivia la congestión pulmonar. La sobrecarga de volumen de las cavidades derechas incrementa el grado de dilatación de estas. La inspiración profunda, al aumentar la presión negativa intratorácica, facilita el retorno venoso, con lo que el volumen regurgitado también será mayor.

Cuadro clínico

Suele superponerse al de la cardiopatía inicialmente responsable de la regurgitación. Al producirse esta, disminuye el gasto cardíaco y aumenta la congestión venosa sistémica. Las venas del cuello aparecen distendidas y muestran una onda *v* prominente, hay hepatomegalia, generalmente acusada, con reflujo hepatoyugular positivo y pulsatilidad sistólica y edemas. Puede haber, además, ascitis y derrame pleural. El latido del ventrículo derecho, en la porción baja del borde esternal izquierdo, es amplio. A esta altura se ausculta un soplo holosistólico, en ocasiones piante, que aumenta con la inspiración y disminuye con la espiración y la maniobra de Valsalva. La radiografía de tórax muestra en general una cardiomegalia que incluye el ventrículo y la aurícula derechos; esta última es a veces gigante. En el ECG, el ritmo de base es una fibrilación auricular; la tricuspidización suele determinar una desviación del eje eléctrico a la derecha y, en ocasiones, la reducción del voltaje en la derivación V_1 con morfologías QS del complejo ventricular. El ecocardiograma es característico de la sobrecarga de volumen del ventrículo derecho, al mostrar la dilatación de esta cavidad y un movimiento paradójico del tabique interventricular. Al igual que en la insuficiencia mitral, el examen Doppler permite detectar la presencia de un flujo turbulento, en este caso, en la aurícula derecha (fig. 55-11).

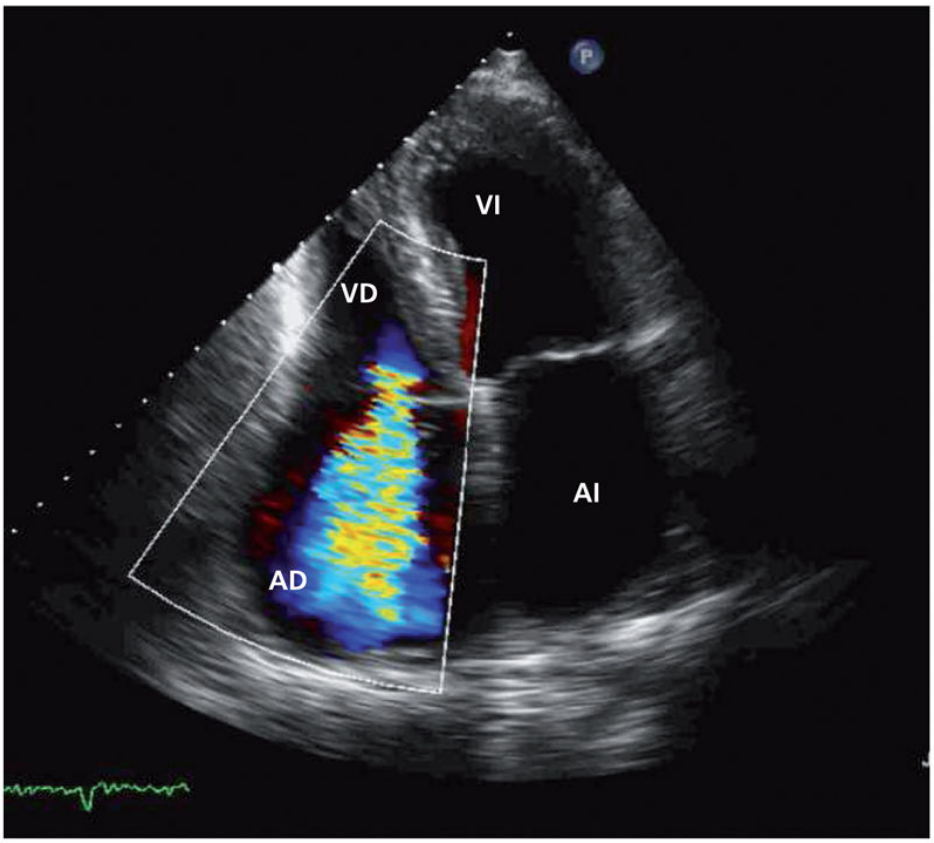


FIGURA 55-11 Ecocardiograma transtorácico: insuficiencia tricuspídea. La insuficiencia tricuspídea se confirma por la existencia de un flujo de alta velocidad (visualizado por el Doppler color) entre el ventrículo derecho (VD) y la aurícula derecha (AD) durante la sístole ventricular. VI: ventrículo izquierdo.

Tratamiento

En ausencia de hipertensión pulmonar (traumatismo, endocarditis), la insuficiencia tricuspídea se tolera bien y no produce síntomas hasta estadios muy evolucionados de la enfermedad. La presencia de síntomas y la aparición de disfunción ventricular derecha son criterios para indicar la intervención sobre la válvula tricúspide, en especial si la válvula es reparable. Sin embargo, cuando es secundaria a una valvulopatía izquierda que requiere intervención quirúrgica, es conveniente repararla en el acto quirúrgico, en la mayoría de las ocasiones mediante un anillo. Esta práctica se recomienda incluso cuando la gravedad de la insuficiencia tricuspídea no es tan importante (moderada), pero existe dilatación del anillo tricúspide.

Estenosis tricuspídea

Etiología

Es una valvulopatía rara. En general es de origen reumático y se asocia casi siempre a estenosis mitral. Otras causas de estenosis tricuspídea son el síndrome carcinoide, la radioterapia, el uso de fármacos de tipo cabergolide y la fibrosis endomiocárdica.

Fisiopatología

Al igual que en la estenosis mitral, se incrementa el gradiente transvalvular durante la diástole. Su magnitud es escasa, ya que el gasto cardíaco se encuentra reducido, pero aumenta en la inspiración. La elevación de la presión auricular determina congestión venosa sistémica. Cuando el paciente mantiene el ritmo sinusal, presenta ondas *a* gigantes en el trazado de presión de la aurícula derecha. Aunque coexista una estenosis mitral, la elevación de las presiones pulmonares es leve como consecuencia de la reducción del gasto cardíaco.

Cuadro clínico

En la mayoría de los casos hay signos clínicos previos de congestión pulmonar (por la lesión mitral asociada), si bien cuando la estenosis tricuspídea es significativa existe una discordancia entre el grado de disnea y la magnitud del fallo derecho: ingurgitación yugular, hepatomegalia, edemas y ascitis. Algunos pacientes presentan, además, esplenomegalia e ictericia y desarrollan un cuadro de caquexia. Las manifestaciones clínicas de bajo gasto, fatiga y debilidad muscular son prácticamente constantes.

El diagnóstico puede omitirse fácilmente, ya que los signos auscultatorios se atribuyen a la estenosis mitral asociada. Hay que buscar sobre todo la presencia de dos chasquidos de apertura, el primero tricuspídeo (a 0,06 s del segundo ruido) y el segundo mitral, y de un soplo diastólico que aumenta en inspiración en el área xifoidea. Los signos de hipertensión pulmonar pueden faltar, al igual que el latido ventricular derecho. Radiológicamente se aprecia la dilatación de la aurícula derecha y de la vena cava superior. En pacientes en ritmo sinusal, el ECG muestra ondas P picudas en las derivaciones DII y V_1; en la mayoría de los casos,

sin embargo, el ritmo de base es una fibrilación auricular. El ecocardiograma de la válvula tricúspide estenótica es análogo al de la estenosis mitral y la aportación del examen por Doppler o similar.

Tratamiento

El tratamiento de la estenosis tricuspídea grave es quirúrgico. La comisurotomía suele seguirse de un resultado funcional satisfactorio y es siempre preferible a la sustitución valvular. Se practica en el curso de la misma intervención en que se efectúe la reparación de la lesión mitral.

Estenosis e insuficiencia de la válvula pulmonar

La estenosis pulmonar congénita, aislada o asociada a otras malformaciones cardíacas, se estudia en el capítulo 60, Cardiopatías congénitas. La afección reumática de la válvula pulmonar es excepcional, al igual que la endocarditis infecciosa, aunque esta última, con o sin endocarditis tricuspídea, se ha observado en drogadictos. El trastorno más frecuente de la válvula pulmonar es la regurgitación secundaria a hipertensión pulmonar de cualquier causa. Su repercusión hemodinámica es escasa. En la auscultación se traduce por el *soplo de Graham-Steell*, ya descrito, que puede desaparecer si la hipertensión es retrógrada.

Bibliografía especial

Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, de Bonis M, Hamm C, Holm PJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *European Heart Journal*. 2017;38(36):2739–2791.

Iung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Bärnwolf C, Levang OW, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Diseases. *Eur Heart J*. 2003;24:1231–1243.

Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin 3rd JP, Fleisher LA, et al. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(2):252–289.

56

Miocardiopatías

E. de Teresa Galván

Según la definición de la *American Heart Association*, «las miocardiopatías son un grupo heterogéneo de enfermedades del miocardio que se asocian a una disfunción mecánica y/o eléctrica del mismo y que habitualmente (aunque no siempre) muestran una hipertrofia o dilatación ventricular inadecuadas. Son debidas a diversas causas, que con frecuencia tienen un sustrato genético. Las miocardiopatías pueden estar confinadas al corazón o ser parte de alteraciones sistémicas generalizadas, y con frecuencia conducen a la muerte cardiovascular o a invalidez permanente debida a insuficiencia cardíaca».

Las miocardiopatías son, en definitiva, enfermedades cardíacas debidas a una afección primaria del miocardio. No obstante, en ocasiones se incluyen en este grupo miocardiopatías secundarias a afecciones primariamente cardíacas, como la denominada *miocardiopatía isquémica*, o sistémicas (cuadro 56-1). Aunque en este grupo de enfermedades pueden incluirse gran variedad de entidades individuales, para una mejor comprensión suelen agruparse, según sus formas de presentación, en miocardiopatía dilatada (MCD), miocardiopatía hipertrófica (MCH) y miocardiopatía restrictiva. Otras formas de difícil clasificación dentro de las anteriores son la miocardiopatía arritmogénica y la miocardiopatía no compactada (fig. 56-1).

Cuadro 56-1 Principales causas de miocardiopatía

Miocardiopatía idiopática
Miocardiopatía familiar/genética
Miocardiopatía isquémica, hipertensiva, valvular*
Taquimiocardiopatía

- Infecciosas (miocarditis)*
  - Víricas
    - Virus de Coxsackie
    - Virus ECHO
    - HIV
  - Protozoarias y micóticas
    - Toxoplasmosis
    - *Aspergillus*
    - Enfermedad de Chagas
- Tóxicas/medicamentosas
  - Alcohol*
  - Cocaína
  - Anfetaminas
  - Fenotiazinas
  - Antidepresivos tricíclicos
  - Relacionadas con el tratamiento del cáncer
    - Antraciclinas
    - Ciclofosfamida
    - Radiaciones
    - Trastuzumab*
- Endocrinas, metabólicas y carenciales
  - Hipertiroidismo*
  - Mixedema
  - Acromegalia
  - Feocromocitoma oculto*
  - Uremia*
  - Hipocalcemia*
  - Hipofosforemia*
  - Deficiencia de tiamina (beriberi), pelagra, escorbuto, selenio, *kwashiorkor*, carnitina
- Inflamatorias: enfermedades del colágeno y granulomatosas
  - Esclerosis sistémica
  - Lupus eritematoso sistémico
  - Poliarteritis nudosa
  - Artritis reumatoidea
  - Sarcoidosis*

- Miocarditis de hipersensibilidad
- Neuromusculares/neurológicas
  - Enfermedad de Friedreich
  - Distrofias musculares
  - Distrofia miotónica
  - Neurofibromatosis
  - Esclerosis tuberosa
- Infiltrativas y de depósito
  - Amiloidosis
  - Hemocromatosis*
  - Enfermedad de Fabry* y otras lipoidosis
  - Infiltración neoplásica
  - Glucogenosis
- Fibrosis endomiocárdicas
  - Fibroelastosis
  - Fibrosis endomiocárdica de Davies
  - Fibrosis endomiocárdica de Loeffler
  - Seudoxantoma elástico
  - Miocardiopatía por estrés *(takotsubo)**

---

* Miocardiopatías potencialmente reversibles.

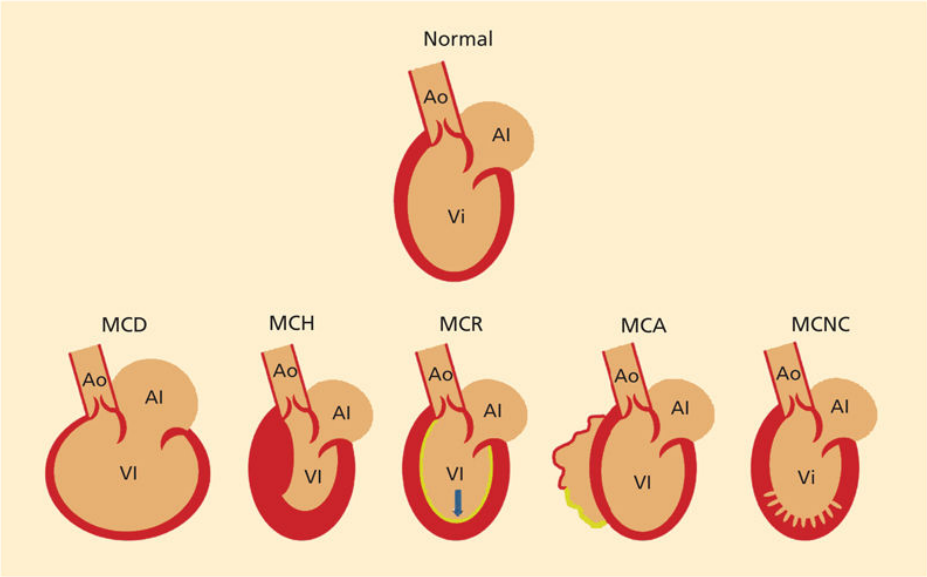


FIGURA 56-1 Esquema de los diversos tipos de miocardiopatías que ilustra las formas más habituales (hipertrofia septal en la miocardiopatía hipertrófica [MCH], dilatación de ventrículo derecho [VD] en la MCA), aunque existen otras presentaciones posibles. Ao: aorta; AI: aurícula izquierda; MCA: miocardiopatía arritmogénica del VD; MCD: miocardiopatía dilatada; MCNC: miocardiopatía no compactada; MCR: miocardiopatía restrictiva con depósito endocárdico *(flecha).*

Miocardiopatía dilatada

La MCD se caracteriza por depresión de la función contráctil ventricular, en ausencia de afección coronaria o valvular que lo justifique. La afección del ventrículo izquierdo es la norma, con dilatación de esta cavidad e hipocontractilidad generalizada, expresada en una reducción de la fracción de eyección por debajo del 45% (valores normales, 60%-66%). Ocasionalmente existe afección simultánea o secundaria del ventrículo derecho; la afección aislada de esta última cámara es poco frecuente.

Miocardiopatía dilatada primaria

Etiología

En un elevado porcentaje (≤ 50%) de casos de MCD no se encuentra una causa etiológica clara; en estos casos se habla de MCD idiopática. Muchos de los enfermos que presentan este cuadro probablemente son sujetos que han padecido una miocarditis de origen vírico que cursó de forma silente y evolucionó hacia MCD. De hecho, en un 50% de los casos de miocarditis que cursan con depresión de la función ventricular, esta no se recupera y evoluciona hacia MCD; en un 35% de los casos de MCD se puede encontrar presencia de material vírico en biopsias de miocardio, aunque la naturaleza invasiva de esta técnica lleve a que no se practique de forma sistemática. El mecanismo de la evolución desde la miocarditis vírica hasta la MCD probablemente incluye aspectos autoinmunitarios, para los que podría existir una predisposición familiar.

Entre un 25%-50% de los pacientes con MCD idiopática presentan algún familiar de primer grado afecto por grados más o menos avanzados de la enfermedad. En algunos de estos casos de MCD familiar (30%-35%) se han detectado mutaciones en hasta 60 genes autosómicos y 2 ligados al cromosoma X que codifican no sólo proteínas sarcoméricas, sino también del citoesqueleto; el gen que codifica la proteína gigante titina se encuentra entre los más frecuentemente afectados. En general, el sustrato genético de la MCD es más complejo que el de otras entidades, como la MCH o el síndrome del QT largo, en que la mayor parte de los casos afectos se

concentra en un número limitado de mutaciones. Estudios de seguimiento prospectivo de familiares de pacientes con MCD han puesto de manifiesto que el porcentaje de casos familiares es posiblemente superior al citado, debido a que la penetrancia está relacionada con la edad, y las anomalías cardíacas pueden manifestarse tardíamente en sujetos aparentemente normales. La forma de transmisión es variable según el gen afecto; el de la distrofina se transmite asociado al cromosoma X, mientras que otros muchos casos muestran una transmisión autosómica dominante. Las manifestaciones fenotípicas también pueden verse influidas por el tipo de mutación; las que afectan al gen *LMNA*, que codifica dos formas de laminina, cursan con MCD y alteraciones de la conducción cardíaca. Por otra parte, influencias ambientales, de carga hemodinámica o epigenética, pueden modular la expresión de la enfermedad.

Fisiopatología

En las MCD con un sustrato genético, este puede ser la causa inicial de la depresión de la contractilidad, al afectar directamente a alguno de los componentes que intervienen en el complejo proceso de la contracción miocárdica; alternativamente, puede actuar como factor predisponente sobre el que una agresión externa desencadena la expresión clínica de la enfermedad. En la MCD de origen vírico se baraja una acción lesiva directa del virus o fenómenos de autoinmunidad mal conocidos. La evolución de la enfermedad se debe a la causa inicial, pero también a la puesta en marcha de mecanismos «compensadores» que, al actuar a largo plazo, profundizan aún más en el empeoramiento de la situación. Entre estos mecanismos cabe citar fenómenos inflamatorios, activación de mecanismos neurohumorales como el sistema adrenérgico y el sistema renina-angiotensina-aldosterona y modificaciones estructurales (remodelado ventricular) que implican hipertrofia miocitaria, fibrosis intersticial y apoptosis. En el examen macroscópico, la dilatación ventricular sigue un curso progresivo con aumento de esfericidad, debido en parte al incremento creciente de la tensión de pared y también como consecuencia del desarrollo de insuficiencia mitral funcional por alejamiento progresivo de los músculos papilares. La dilatación auricular favorece la aparición de fibrilación auricular, mientras que la fibrosis predispone a arritmias ventriculares.

La insuficiencia cardíaca derecha puede ser consecuencia de afección por el proceso del ventrículo derecho, o de afección retrógrada de la insuficiencia cardíaca izquierda.

Cuadro clínico

Los pacientes con MCD pueden cursar sin síntomas durante tiempo, y entonces el diagnóstico es casual como resultado de un reconocimiento médico sistemático. No es infrecuente que ya entonces exista una importante afección estructural cardíaca con función ventricular muy deprimida y dilatación ventricular. En presencia de síntomas, estos son los de una insuficiencia cardíaca progresiva: disnea, que inicialmente es de esfuerzo, pero que progresa hasta hacerse de reposo, junto con ortopnea y disnea paroxística nocturna; fatigabilidad y, más tarde, edema en zonas en declive que deja fóvea. La tromboembolia periférica puede constituir la primera manifestación de la enfermedad. La evolución puede adoptar una forma rápidamente progresiva, con elevada mortalidad y en ocasiones necesidad de trasplante cardíaco. En otros muchos casos las manifestaciones clínicas son de evolución más lenta, y tienen un mejor pronóstico sobre todo si la función ventricular mejora con el tratamiento médico.

La *exploración física* de la MCD es la que cabría esperar en la insuficiencia cardíaca de cualquier otra causa. La presión venosa yugular puede estar elevada, lo que a veces coexiste con hepatomegalia y edema periférico con fóvea, todo ello como manifestación de insuficiencia cardíaca derecha. La auscultación pulmonar permite detectar la presencia de estertores en bases pulmonares, aunque en los casos poco avanzados la auscultación pulmonar en reposo puede ser normal. La auscultación cardíaca revela con frecuencia un ritmo de galope por tercer ruido, y un soplo pansistólico en foco mitral irradiado a la axila, propio de regurgitación mitral.

Exploraciones complementarias

Los análisis de sangre deben dirigirse a detectar la presencia de anemia, anomalías electrolíticas y alteraciones en la función renal y hepática, así como a descartar posibles causas de MCD secundaria. La anemia es

frecuente en la MCD que cursa con insuficiencia cardíaca avanzada (≤ 25% de los pacientes) y constituye un factor agravante de la misma. La hipopotasemia puede ser consecuencia del tratamiento diurético y debe vigilarse por su potencial arritmogénico. Cuando se administran concomitantemente inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) y antialdosterónicos puede aparecer hiperpotasemia inducida. La hiponatremia es siempre un signo de mal pronóstico. El deterioro de la función renal debe evaluarse mediante aclaramiento renal, calculado por las fórmulas de Cockcroft-Gault o MDRD, y no simplemente por medida de la urea o la creatinina. Su empeoramiento es un signo de mal pronóstico, aunque puede ser debido a la mala perfusión renal por exceso de tratamiento diurético. La función hepática puede estar alterada si existe hepatomegalia de estasis, con elevaciones de ASAT y ALAT y, más raramente, prolongación del tiempo de protrombina e ictericia.

Los niveles de péptido natriurético cerebral (BNP) constituyen un añadido útil en el diagnóstico de la IC. La elevación del BNP (o su fragmento inactivo, NT-pro BNP) traduce un aumento de estrés intraventricular y se ha relacionado con el pronóstico y la respuesta al tratamiento. El BNP aumenta con la edad y las mujeres presentan valores más elevados, mientras que estos pueden ser artificialmente bajos en los obesos. El valor predictivo negativo del BNP es muy alto en la IC, por lo que puede servir para excluir causas no cardíacas de disnea, mientras que su valor predictivo positivo es menor por la existencia de una serie de causas de falsos positivos.

El *ECG* no presenta en la MCD patrones específicos, aunque no suele ser normal. En los casos sintomáticos la taquicardia sinusal es frecuente, lo que se acompaña de una reducida variabilidad del intervalo RR como reflejo de la activación del sistema simpático. La aparición de fibrilación auricular comporta un peor pronóstico, como lo hace el bloqueo de rama izquierda, presente en hasta el 30% de los casos. La detección de otras anomalías, como crecimiento de ventrículo izquierdo u ondas Q de necrosis, nos puede orientar hacia formas secundarias de hipocontractilidad y dilatación ventricular. La monitorización electrocardiográfica con Holter ayuda a detectar la presencia de arritmias ventriculares o trastornos paroxísticos de la conducción ventricular. La *radiografía de tórax* presenta cardiomegalia

global y afecta sobre todo a cavidades izquierdas, con signos de congestión venosa pulmonar.

El *ecocardiograma* permite detectar la hipocontractilidad ventricular y cuantificar su grado. De forma típica, la depresión de la función ventricular es homogénea en la MCD, a diferencia de lo que sucede en la llamada *miocardiopatía isquémica.* La fracción de eyección es inferior al 50%; el pronóstico empeora cuando esta disminuye, en particular si es inferior al 30%. La aurícula izquierda está dilatada y, en casos avanzados, también las cavidades derechas. El análisis del flujo transmitral de las venas pulmonares mediante Doppler detecta alteración de la función diastólica ventricular. Es frecuente la presencia de regurgitación mitral, generalmente secundaria a la dilatación y al cambio de morfología del ventrículo izquierdo (fig. 56-2). En algunos casos aislados puede plantearse el problema de si la regurgitación mitral es secundaria o, por el contrario, es causa primaria de afección ventricular. Si existe regurgitación tricuspídea secundaria a dilatación del ventrículo derecho se puede calcular la presión pulmonar y detectar su grado de elevación; la hipertensión pulmonar es también un signo de mal pronóstico.

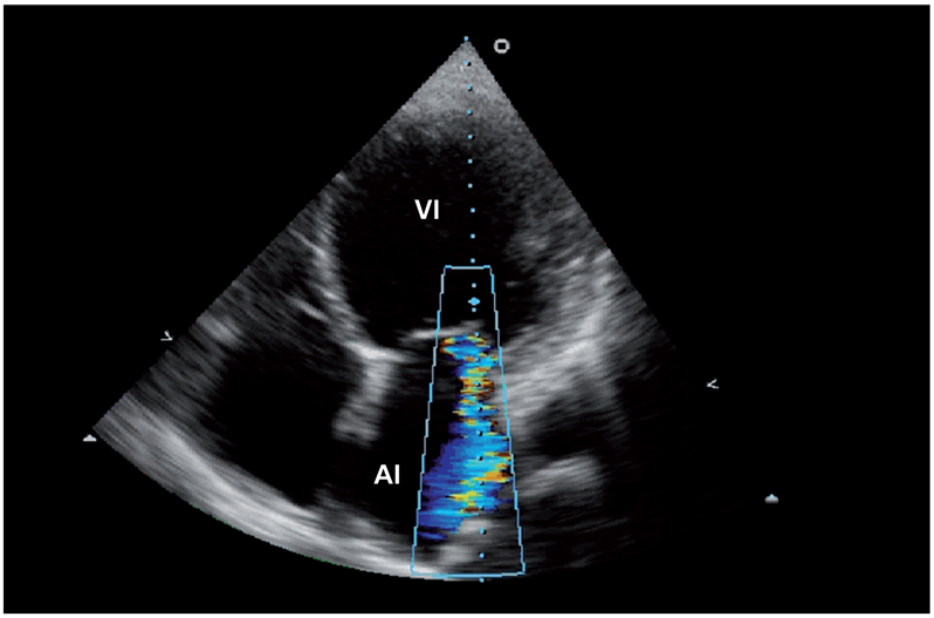


FIGURA 56-2 Miocardiopatía dilatada. Ecocardiograma de un paciente con miocardiopatía dilatada. Imagen sistólica en plano apical de cuatro cámaras que muestra un ventrículo izquierdo (VI) dilatado y esférico. Existe regurgitación mitral *(color)* a la aurícula izquierda (AI).

La prueba de esfuerzo raramente es necesaria para constatar la mala capacidad funcional, aunque la determinación del consumo máximo de oxígeno se emplea para establecer el pronóstico y seleccionar a los pacientes candidatos a trasplante cardíaco. La *RM* detecta con precisión la cuantía de la depresión de la contractilidad y el grado de dilatación de las cavidades cardíacas. El realce tardío con gadolinio en zonas del epicardio refleja la existencia de fibrosis. La gammagrafía de perfusión con técnicas isotópicas detecta en numerosos casos defectos de perfusión, que no necesariamente reflejan la existencia de isquemia; en los casos avanzados existe una reducción de la captación miocárdica de metayodobencilguanidina, que traduce anomalías de la inervación simpática y que se ha relacionado con el riesgo de muerte súbita.

Normalmente no suele ser necesario el *cateterismo cardíaco*, excepto para confirmar que la MCD no es secundaria a obstrucciones coronarias; el análisis del árbol coronario puede hacerse con TC multicorte, técnica con un elevado valor predictivo negativo. Los candidatos a trasplante cardíaco requieren un cateterismo derecho para evaluar la existencia, naturaleza y grado de hipertensión pulmonar. La *biopsia endomiocárdica* no se realiza

de forma rutinaria en los enfermos con MCD. Los hallazgos histológicos son inespecíficos (fibrosis miocárdica, hipertrofia miocitaria y aumento de tamaño nuclear), aunque técnicas de hibridación *in situ* permiten detectar la presencia de genoma vírico en casos secundarios a una miocarditis vírica, incluso cuando ya no se detectan datos de infiltración linfocítica.

Tratamiento

El tratamiento de la MCD es en la práctica el de la insuficiencia cardíaca con función sistólica deprimida. Sus objetivos son: a) prevenir la progresión del daño miocárdico o la aparición de insuficiencia cardíaca en casos de disfunción ventricular asintomática; b) evitar complicaciones (reducir la morbilidad), recaídas y reingresos; c) prolongar la supervivencia, y d) suprimir los síntomas y mejorar la capacidad funcional y la calidad de vida.

Siempre que la MCD sea secundaria (alcohol, tóxicos, etc.), habrá que plantear un tratamiento etiológico. Las medidas generales incluyen un nivel de ejercicio físico adecuado, evitando el sedentarismo extremo, y restricciones dietéticas en sal y, en general, alcohol.

El tratamiento médico incluye un IECA (con dosis progresivas, ≤ 100-150 mg/día de captopril o 20-40 mg/día de enalapril, u otros agentes), un ARA-II (≤ 50-100 mg/día de losartán o equivalente) si existe intolerancia al primero, o sacubitrilo-valsartán (97/103 mg/12 h), que ha demostrado reducir la mortalidad más que el enalapril, así como un β-bloqueante a partir de dosis muy bajas (6,25 mg/día de carvedilol o 1,25 mg/día de bisoprolol, hasta alcanzar 25 mg/12 h o 10 mg/día, respectivamente). Estos fármacos deben administrarse incluso en casos en que no exista insuficiencia cardíaca franca, ya que disminuyen el remodelado ventricular y, con ello, la progresión de la enfermedad. Si existe IC, deben administrarse diuréticos y se puede comenzar por un agente suave, como una tiazida (clortalidona, 50 mg/día). No obstante, en general suele ser necesario utilizar un agente activo en el asa de Henle, como furosemida (40-120 mg/día) o torasemida. La dosis de diurético debe ser la mínima que mantenga al paciente libre de edema (10-20 mg/día). La adición de un bloqueante de la aldosterona (espironolactona o eplerenona, ambas en dosis de 25-50 mg/día) ha demostrado que mejora la sintomatología y reduce de forma apreciable la mortalidad en todo el espectro de la insuficiencia

cardíaca. Hay que tener en cuenta que esto sucede en pacientes con función renal no muy deprimida, y que existe el riesgo de hiperpotasemia cuando se combinan con IECA. La digoxina no suele emplearse en ritmo sinusal, salvo en aquellos casos en que persisten síntomas pese a todo lo anterior, en dosis de 0,25 mg/día.

Los enfermos con IC y fibrilación auricular deben ser sometidos a tratamiento anticoagulante, con una cumarina, con un inhibidor de la trombina, como dabigatrán (110-150 mg/12 h) o del factor X (rivaroxabán, en dosis de 15-20 mg/día, apixabán, en dosis de 2,5-5 mg/12 h o edoxabán 60 o 30 mg/día). Los pacientes con depresión grave de la función ventricular y síntomas que presentan bloqueo de rama izquierda (∼ 30%) se benefician de la implantación de un marcapaso resincronizador, con electrodos en aurícula derecha y ambos ventrículos. Esta técnica mejora la sintomatología en el 80% de los casos, además de reducir la mortalidad. La muerte súbita es la forma de muerte en cerca del 50% de los pacientes. La implantación de un desfibrilador implantable reduce la mortalidad en los pacientes de MCD con fracción de eyección menor del 30%.

Miocardiopatía dilatada secundaria

Entre las formas secundarias de MCD, una causa relativamente común, e importante porque es potencialmente reversible, es la *miocardiopatía alcohólica*. Esta es la forma más frecuente de MCD secundaria oscilando, según las series, entre el 5% y el 45% de todas las MCD; suele aparecer en relación con la dosis ingerida en individuos que han consumido cantidades importantes de alcohol durante largos períodos de tiempo (por lo general, > 10 años). No todos los alcohólicos padecen esta enfermedad, al existir variabilidad en la predisposición a presentarla, posiblemente por factores genéticos. Los individuos con el polimorfismo DD del gen de la enzima convertidora de la angiotensina tienen un mayor riesgo de MCD alcohólica.

Los mecanismos implicados son diversos: efecto tóxico directo del alcohol o alguno de sus metabolitos; deficiencia de tiamina en casos de desnutrición, que frecuentemente acompaña al alcoholismo, o toxicidad de algún aditivo, como el cobalto que se empleaba en algunos tipos de cerveza. Las manifestaciones histopatológicas y clínicas son indistinguibles de la MCD idiopática. Son frecuentes las arritmias supraventriculares. El

tratamiento es el mismo que el de la MCD, y es vital la supresión de la ingesta de alcohol con lo que, en general, suele mejorar la función ventricular. En todo caso esta es una medida que debe aconsejarse en todos los casos de MCD (excepto, obviamente, en los abstemios) ante la posibilidad de que la ingesta de alcohol, aunque sea moderada, pueda desempeñar un papel en la enfermedad.

La *miocardiopatía periparto* tiene lugar entre el último mes de gestación y los primeros seis meses posparto. Se han barajado causas inflamatorias y de autoinmunidad, y la enfermedad se manifiesta como depresión global de la contractilidad ventricular que puede ser muy intensa inicialmente, y con frecuencia por arritmias ventriculares graves. Es más común en África, pero sucede también en países desarrollados. El tratamiento es el mismo de la MCD y su pronóstico es bueno si se supera la fase inicial, con frecuente normalización de la función ventricular. Sin embargo, existe riesgo de recurrencia en sucesivos embarazos, sobre todo en pacientes con cierto grado residual de depresión de la contractilidad.

La *miocardiopatía por estrés,* o *takotsubo,* es una entidad recientemente descrita cuyo interés radica en gran parte en diferenciarla de un infarto de miocardio, cuyo cuadro puede simular. Suele presentarse en mujeres en edad posmenopáusica, frecuentemente después de una situación de marcado estrés, por lo que se ha sugerido un papel causal para las catecolaminas. Clínicamente se manifiesta por dolor torácico; el ECG puede mostrar elevación extensa del segmento ST en precordiales, lo que contrasta con una elevación mínima de marcadores séricos de necrosis. La angiografía coronaria es normal y el ecocardiograma, u otras técnicas de imagen para evaluar la función ventricular, muestra una acinesia apical amplia del ventrículo izquierdo con contractilidad conservada de las porciones basales, lo que confiere al ventrículo la morfología de una vasija empleada en Japón para la pesca (de ahí su nombre, *takotsubo*). La biopsia miocárdica excluye la miocarditis. El tratamiento es el de la disfunción ventricular o las arritmias que se pudieran presentar, y con frecuencia la función ventricular se recupera de forma completa en un período de semanas.

La *miocardiopatía inducida por taquicardia* es indistinguible de la MCD idiopática y aparece en pacientes que presentan arritmias que condicionan una elevada frecuencia cardíaca durante gran parte del tiempo. El ejemplo más habitual es la fibrilación auricular con mal control de la frecuencia

ventricular. La normalización de la frecuencia cardíaca mejora e incluso normaliza la contractilidad ventricular; para conseguirla se deben emplear los medios necesarios, entre los que se incluye, si fracasan los fármacos, la ablación de la unión auriculoventricular (AV) con posterior implantación de marcapasos ventricular.

Los fármacos *quimioterápicos empleados en oncología* pueden producir diversas alteraciones cardíacas (arritmias, pericarditis, isquemia miocárdica) entre las que se encuentra la afección miocárdica directa que se traduce en un cuadro clínico similar a la MCD. Los agentes más cardiotóxicos son las antraciclinas (doxorubicina, epirubicina, daunorubicina). Estos fármacos producen un daño irreversible del miocardio que depende de la dosis acumulada. Se calcula que la dosis que se asocia a un 5% de riesgo de MCD es de 400-450 mg/m^2 para la doxorubicina, aunque existe distinta sensibilidad individual. El riesgo aumenta en pacientes ancianos, con cardiopatía previa o que han recibido radiación u otros tratamientos anteriores con el mismo agente. La afección cardíaca se manifiesta como una reducción de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo acompañada de dilatación ventricular, que progresa hacia insuficiencia cardíaca. La mediana de tiempo de aparición es cuatro meses tras completar el tratamiento, aunque la depresión grave de la contractilidad ventricular puede manifestarse hasta varios años después de su finalización. La detección y monitorización del daño miocárdico se basa en la realización seriada de ecocardiografía, aunque no existen datos que permitan establecer una pauta temporal clara de monitorización; alternativamente se ha propuesto la determinación sérica de BNP o troponinas cardíacas, aunque aún se ignora su valor predictivo. El tratamiento de la disfunción ventricular, cuando es asintomática, se basa en la administración de IECA y β-bloqueantes. Otros agentes antineoplásicos, como el anticuerpo monoclonal trastuzumab o los inhibidores de la tirosín-cinasa sumatinib e imatinib, pueden producir también depresión de la contractilidad ventricular, aunque de forma reversible.

La *miocardiopatía chagásica* es una entidad frecuente en Sudamérica, como causa más frecuente de MCD en esa región, pero que también se observa en España, en especial entre la población inmigrante procedente de zonas donde la enfermedad de Chagas es endémica. El agente causal es el

Tripanosoma cruzi. La miocardiopatía tiene una fase aguda *(miocarditis aguda)*, con intensa parasitación del miocardio, aunque la clínica es poco aparente; un período de latencia de 20-30 años, y una fase crónica *(MCD)* que afecta al 30% de los pacientes infectados. A menudo coexisten los tres síndromes básicos: insuficiencia cardíaca, síntomas digestivos (megaesófago y megacolon) y tromboembolia pulmonar o sistémica. El ECG es muy llamativo. A veces remeda el infarto de miocardio. Al igual que la sarcoidosis y la esclerodermia, la enfermedad de Chagas tiene especial predilección por el sistema específico de conducción y presenta bloqueos de rama derecha muy aberrantes, con hemibloqueos, bloqueos AV avanzados, fibrilación auricular, extrasístoles y salvas de taquicardias ventriculares recurrentes. El 20% de los casos fallecen por muerte súbita. El ecocardiograma puede mostrar aneurismas ventriculares múltiples, con pared muy delgada, que son patognomónicos. La afección crónica del miocardio se interpreta como una miocarditis focal larvada, con escasos infiltrados inflamatorios, destrucción de fibras cardíacas y fibrosis reparativa, debida posiblemente a la persistencia del parásito, aunque en grado mínimo, y a una reacción autoinmune. El diagnóstico se confirma mediante serología y/o PCR.

La *miocardiopatía isquémica* no debería ser considerada *sensu stricto* una miocardiopatía, pero en ocasiones la cardiopatía isquémica se manifiesta en forma de MCD, lo que obliga a establecer el diagnóstico diferencial. La causa de la depresión de la función ventricular es la presencia de necrosis miocárdicas extensas o repetidas, aunque en otros casos se trata de zonas amplias de miocardio hibernado isquémico que puede recuperar su capacidad contráctil tras la adecuada revascularización. En general suelen existir antecedentes clínicos de episodios coronarios agudos o angina, aunque la clínica puramente isquémica puede ser silente, lo que sucede con mayor frecuencia en diabéticos, que tienen afección vascular coronaria difusa con circulación colateral abundante. En estos casos es clave detectar si el miocardio no contráctil es necrótico o aún viable, para lo que pueden emplearse diversas técnicas (ecografía con dobutamina, gammagrafía cardíaca, PET). La revascularización por medios percutáneos (angioplastia-*stent*) o quirúrgicos suele traducirse en mejora de la contractilidad.

Miocardiopatía hipertrófica

Concepto

La MCH puede definirse como una hipertrofia cardíaca primaria, esto es, no secundaria o adaptativa a hipertensión, estenosis aórtica u otra causa. Esta hipertrofia se acompaña de una cavidad del ventrículo izquierdo no dilatada, suele localizarse en el ventrículo izquierdo, y con frecuencia tiene una distribución asimétrica que afecta predominantemente al tabique interventricular. Los casos de hipertrofia septal con frecuencia originan obstrucción subaórtica dinámica al tracto de salida del ventrículo izquierdo. En otras ocasiones, la hipertrofia se localiza en la zona apical; con menor frecuencia existe afección del ventrículo derecho. La hipertrofia se acompaña, en el nivel estructural, de una mala alineación de las miofibrillas y de la presencia de fibrosis miocárdica. El porcentaje de miocardio que presenta estas alteraciones, y su distribución, es variable y guarda relación con manifestaciones clínicas, como el riesgo de muerte súbita. La prevalencia de esta entidad en las poblaciones hasta ahora estudiadas es de 2 casos por cada 1.000 habitantes, lo que la convierte en una enfermedad relativamente frecuente, más aún si tenemos en cuenta que empleando técnicas de imagen más sensibles, incluyendo a familiares de probandos o aplicando de forma generalizada estudios genéticos, esta prevalencia puede llegar a triplicarse.

Etiología

La MCH es una enfermedad monogénica de comportamiento mendeliano, debida a la mutación de uno de los genes que codifican proteínas cardíacas; hasta la fecha se han descrito más de 1.500 mutaciones en al menos 20 genes diferentes que codifican proteínas sarcoméricas. El 80% de los casos presentan mutaciones en el gen que codifica la cadena β de la miosina pesada o en la proteína C de unión a la miosina. La forma de transmisión es autosómica dominante, aunque existen diversos grados de penetrancia según la mutación concreta, y un alto grado de heterogeneidad en la expresión fenotípica incluso entre miembros de una familia afecta por la

misma mutación. En el 30%-40% de los casos no se encuentra, sin embargo, ninguna de las mutaciones conocidas, lo que puede deberse a la aparición de mutaciones *de novo*, a la interacción de mutaciones genéticas múltiples o a la presencia de mutaciones aún no detectadas; no obstante, existe la posibilidad de que otras entidades, como algunas enfermedades de depósito, puedan manifestarse fenotípicamente como MCH. Así sucede, por ejemplo, con las enfermedades de Pompe o Fabry. En estos casos el diagnóstico diferencial es importante, pues, por ejemplo, la enfermedad de Fabry, afección de transmisión hereditaria ligada al cromosoma X y caracterizada por el déficit de actividad de la enzima α-galactosidasa, tiene tratamiento de sustitución enzimática.

Las distintas mutaciones que subyacen a la MCH pueden tener manifestaciones fenotípicas también distintas, aunque esto en la actualidad es objeto de controversia; por ejemplo, las mutaciones de la troponina, en particular las que originan un cambio de la polaridad eléctrica del aminoácido y, por consiguiente, de la configuración de la proteína, pueden presentar un elevado riesgo de muerte súbita al mismo tiempo que, con frecuencia, manifiestan un grado de hipertrofia relativamente leve y que puede no ser evidente hasta después de la pubertad. Por el contrario, las mutaciones de la proteína C de unión a la miosina tienen un curso relativamente benigno y pueden no expresarse fenotípicamente hasta edades avanzadas, en particular cuando coexiste algún otro estímulo inductor de hipertrofia, como hipertensión arterial.

Fisiopatología

Las anomalías funcionales y estructurales que subyacen a la MCH son poco conocidas. Estudios experimentales han puesto de manifiesto alteraciones funcionales del sarcómero, como reducción o aumento (según la mutación) de la generación de fuerza, alteraciones del ciclo de Ca^{++} o un empleo anormal del ATP. Tanto en animales de experimentación como en humanos, la disfunción diastólica precede al desarrollo de hipertrofia.

La hipertrofia ventricular, junto con la mala alineación de las miofibrillas y la fibrosis, condiciona una disminución de la distensibilidad ventricular que propicia la aparición de disfunción diastólica y, eventualmente, insuficiencia cardíaca con función sistólica conservada, e incluso, por lo

general, aumentada. Este mismo sustrato favorece las arritmias ventriculares, responsables en gran medida de la muerte súbita que pueden presentar estos pacientes. La hipertrofia septal asimétrica puede dar lugar a una obstrucción subaórtica dinámica, determinada por el engrosamiento sistólico del tabique hipercontráctil en la zona opuesta a la valva septal de la válvula mitral, lo que hace que contacte con esta (fig. 56-3). Esta obstrucción, que está presente en reposo en una tercera parte de los pacientes, se desencadena con el ejercicio en otro tercio. Otras situaciones que desencadenan o incrementan la obstrucción son el aumento de contractilidad ventricular (como sucede tras una pausa postextrasistólica), las reducciones de precarga o de poscarga (administración de vasodilatadores, diuréticos, deshidratación). Los enfermos con MCH pueden presentar isquemia miocárdica debida a un desproporcionado aumento de la masa miocárdica en ausencia de un incremento paralelo de la vascularización miocárdica. En los casos en que existe obstrucción subaórtica, además, la aparición de un gradiente sistólico de presión entre la cavidad ventricular y la aorta (aunque realmente el gradiente se produce entre el cuerpo del ventrículo izquierdo y la zona subvalvular aórtica) hace que, mientras que la presión sistólica intraventricular está elevada (lo que condiciona un aumento de los requerimientos miocárdicos de oxígeno) la presión aórtica no lo está. Dado que la presión de perfusión coronaria depende de la presión arterial diastólica (que también es menor que si no hubiese gradiente), se dan las condiciones desfavorables de un aumento de las demandas miocárdicas de oxígeno sin un aumento del aporte.

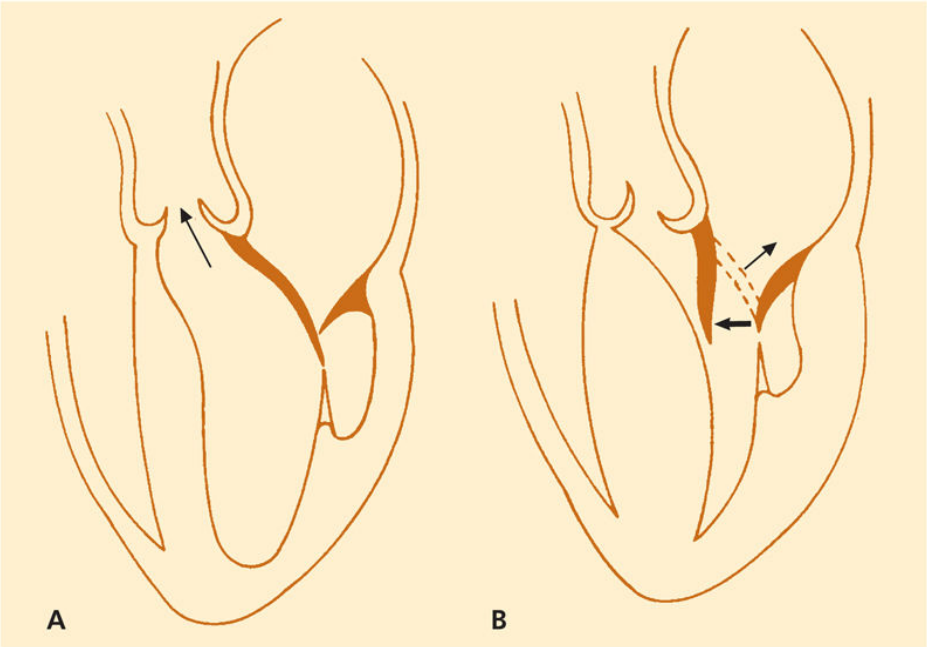


FIGURA 56-3 Diagrama de obstrucción en la miocardiopatía hipertrófica. Mecanismo de la obstrucción sistólica en la miocardiopatía hipertrófica. **A.** Ventrículo izquierdo normal, con amplio tracto de salida y válvula mitral cerrada en sístole *(flecha).* **B.** Ventrículo con hipertrofia septal asimétrica que estrecha la salida y facilita el desplazamiento anterior de la válvula mitral que contacta con el tabique por el efecto Venturi *(flecha gruesa).* La obstrucción se acompaña de apertura de la válvula mitral y de regurgitación valvular *(flecha fina).*

Cuadro clínico

Muchos casos siguen un curso relativamente benigno, y son sólo diagnosticados de forma casual con motivo de un reconocimiento médico. En otras ocasiones, según el tipo de mutación y probablemente de factores modificadores mal conocidos, la enfermedad presenta síntomas precozmente, lo que comporta un peor pronóstico.

La disnea es un síntoma relativamente frecuente, suele desencadenarse con el esfuerzo, y puede ser secundaria a un aumento de la presión diastólica ventricular por dificultad del llenado diastólico. En los casos en que existe obstrucción subaórtica, puede mejorar cuando se reduce esta. El dolor torácico de tipo anginoso es menos frecuente; puede simular una angina de esfuerzo y suele ser debido al desequilibrio ya comentado entre

aporte y demanda de oxígeno o a alteraciones en la microvasculatura. La aparición de síncope es un síntoma de mal pronóstico. En los casos de obstrucción grave puede ser un síncope de esfuerzo, debido a la incapacidad de aumentar el gasto cardíaco en presencia de una vasodilatación periférica marcada; pero en otras ocasiones está en relación con arritmias ventriculares. La primera manifestación clínica puede ser en algunos casos la muerte súbita. De hecho, en series americanas la MCH es la primera causa de muerte súbita en jóvenes, deportistas o no.

La *exploración física* puede ser anodina en pacientes sin obstrucción; como máximo puede detectarse un cuarto ruido a la auscultación cardíaca, que refleja la mala distensibilidad ventricular. En pacientes con MCH obstructiva puede auscultarse un soplo mesosistólico eyectivo no precedido de clic y con un segundo ruido conservado. Este soplo tiene una intensidad pico más precoz que el de la estenosis valvular aórtica grave, no llega al final de la sístole y se suele auscultar en una zona más baja del precordio. La obstrucción, así como el soplo que produce, se acentúan con las maniobras que aceleran la eyección ventricular, como el ejercicio o la administración de isoproterenol, o que reducen el diámetro de la cavidad (la maniobra de Valsalva o la administración de nitrito de amilo). En cambio, puede suprimirse con las maniobras que aumentan la poscarga (contracción muscular isométrica) y dilatan la cavidad. En los casos de obstrucción grave, el pulso arterial periférico puede presentar un aspecto digitiforme característico, con un ascenso rápido seguido de un colapso mesosistólico (fig. 56-4). Esta morfología puede aparecer sólo en situaciones en que se incrementa el grado de obstrucción, como tras una pausa postextrasistólica.

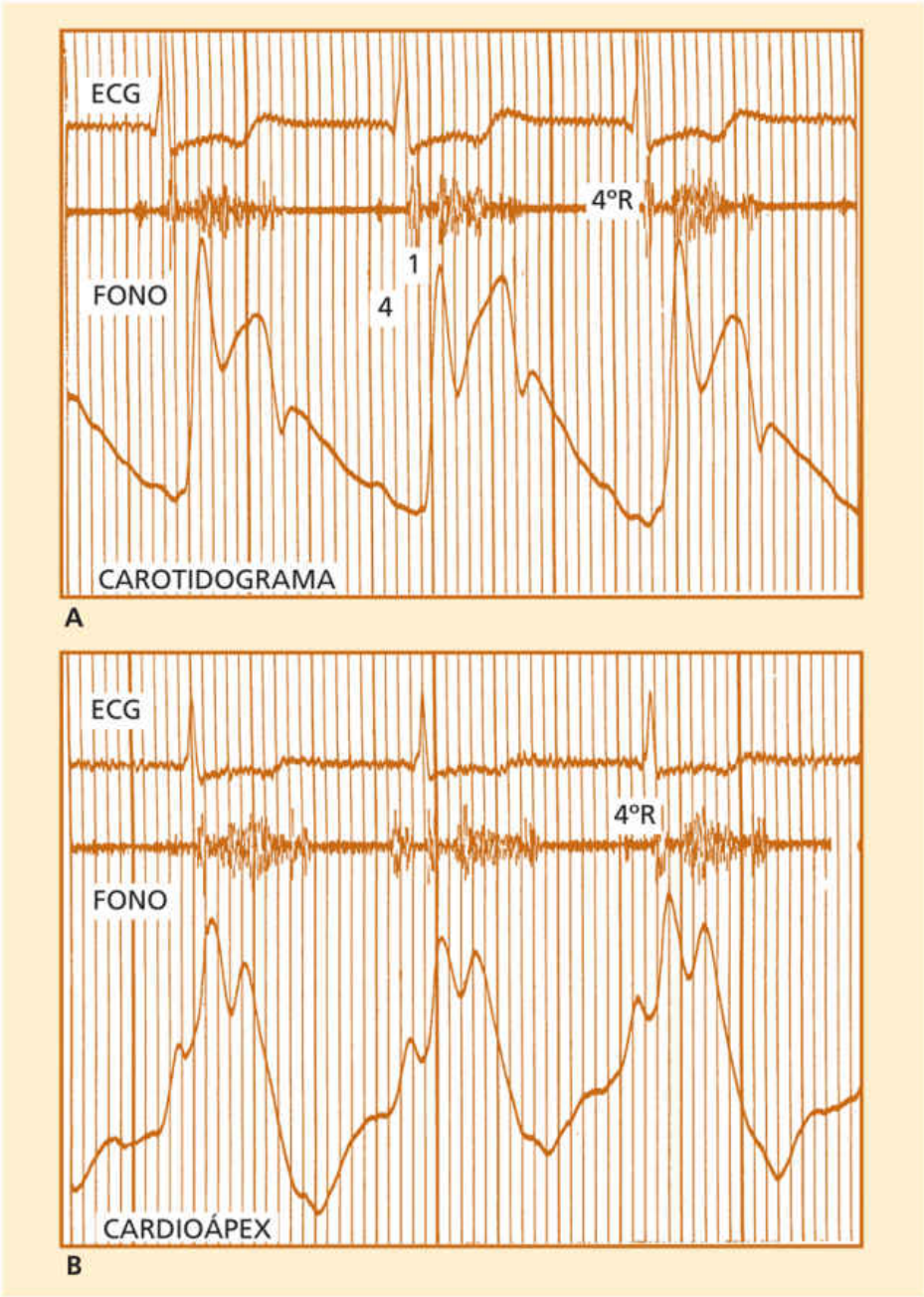


FIGURA 56-4 Registro fonocardiográfico, carotidograma y cardioápex en la miocardiopatía hipertrófica. **A.** Soplo de eyección característico, galope presistólico (cuarto ruido) y configuración típica en «punta-onda» del latido carotídeo. **B.** Latido apical triple (cardioápex).

En situaciones avanzadas los pacientes pueden presentar insuficiencia cardíaca, con toda la sintomatología y semiología característica. Este cuadro no siempre se debe a las anomalías de la función diastólica que presenta la

enfermedad, sino que puede deberse a una evolución hacia una fase dilatada terminal, con predominio de disfunción sistólica.

Exploraciones complementarias

El ECG raramente es normal en la MCH (en menos del 10% de los casos), por lo que esta prueba se ha empleado para el despistaje de la enfermedad en grupos de población sana, como deportistas. Es frecuente encontrar datos muy manifiestos de hipertrofia ventricular izquierda, lo que orienta el diagnóstico en personas que no presentan enfermedades que supongan una sobrecarga de presión del ventrículo izquierdo. La presencia de ondas Q estrechas y profundas, más evidentes en DII, DIII, aVF y V_5-V_6, y seguidas de ondas R de alto voltaje es sugestiva de MCH. No es raro encontrar anomalías en la repolarización, con ondas T negativas muy marcadas, que no parecen ser secundarias al grado de hipertrofia ventricular (fig. 56-5). También pueden detectarse ondas δ, con o sin PR corto, que la mayoría de las veces no se acompañan de taquicardias por macrorreentrada. En estos casos hay que sospechar que se trata de enfermedades de depósito (enfermedad de Dannon, Pompe, Fabry), y no verdaderas MCH. En otras ocasiones se encuentran trastornos de conducción intraventricular, sobre todo bloqueo de rama izquierda. En un 25% de los pacientes se encuentra fibrilación auricular, arritmia que por lo general agrava el cuadro clínico. Son frecuentes las arritmias ventriculares, en particular extrasistolia ventricular o taquicardia ventricular no sostenida, que constituyen un signo de mal pronóstico, y cuya presencia debe investigarse mediante monitorización con Holter. La radiografía de tórax suele ser normal, aunque puede aparecer dilatación de la aurícula izquierda.

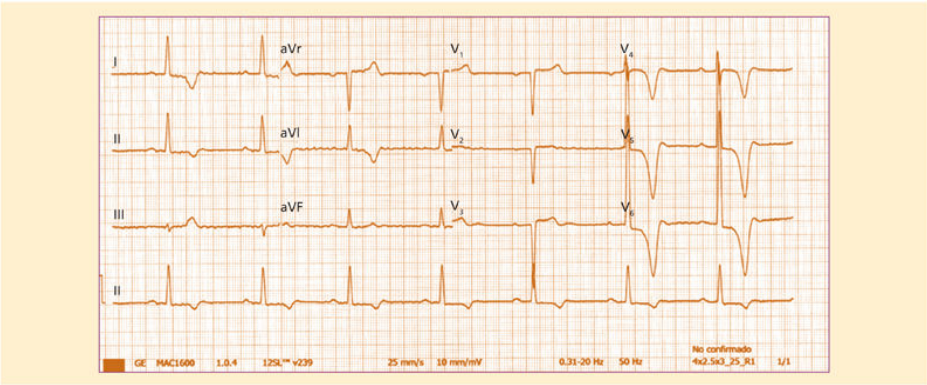


FIGURA 56-5 ECG en un caso de miocardiopatía hipertrófica. Existe un marcado crecimiento del ventrículo izquierdo, reflejado en los elevados voltajes del QRS, pero además se aprecian unas profundas ondas T negativas, desproporcionadas con respecto a la hipertrofia y no habituales en esta por su carácter simétrico. En trazados como este hay que sospechar la afectación del ápex del ventrículo izquierdo.

El ecocardiograma es la prueba diagnóstica clave en la MCH. El diagnóstico clínico de la MCH se establece fácilmente mediante ecocardiografía para mostrar hipertrofia ventricular izquierda (típicamente de distribución asimétrica, aunque el aumento de grosor de pared puede presentar un patrón difuso o segmentario). La ecocardiografía permite objetivar este aumento de grosor de pared que aparece en ausencia de otra enfermedad cardíaca o sistémica que pueda causar hipertrofia (hipertensión arterial o estenosis aórtica) y que se asocia a una cavidad no dilatada e hiperdinámica (a menudo con obliteración sistólica de la cavidad). Aunque el criterio clínico diagnóstico usual para la MCH es un grosor de pared de ventrículo izquierdo máximo mayor o igual a 15 mm, las correlaciones genotipo-fenotipo han mostrado que un grosor de pared normal es compatible con la presencia de un gen mutante. El hallazgo de una relación septo/pared posterior superior a 1,3 se asocia fuertemente a la MCH y, si se aumenta a 1,5 la especificidad, aumenta de forma marcada. Ligeros aumentos en el grosor parietal de 13 a 14 mm debidos potencialmente a MCH deben ser diferenciados de ciertas expresiones extremas de corazón fisiológico en atletas (el 2% de los atletas de élite presentan grosores de 13-16 mm). También debe ser distinguido de la presencia de un septo sigmoide limitado a la porción más basal del mismo (≤ 3 cm de longitud) que se

puede observar en pacientes ancianos, que además no se acompaña de otros hallazgos característicos de la MCH.

El ecocardiograma detecta también si existe obstrucción al flujo del tracto de salida del ventrículo izquierdo y permite cuantificar la existencia en su caso de regurgitación mitral asociada. El Doppler tisular puede detectar una anormal función diastólica en pacientes con MCH, incluso antes del desarrollo de hipertrofia ventricular izquierda. Sin embargo, se ha de tener en cuenta que existen individuos que presentan la enfermedad y no la expresan fenotípicamente hasta determinados momentos de su ciclo vital, lo cual explicaría que la sensibilidad diagnóstica del ecocardiograma puede ser adecuada para la detección de hipertrofia en pacientes con determinadas mutaciones, pero escasa en otras variantes en las que la hipertrofia es menos aparente o más tardía. Las imágenes obtenidas con RM permiten una detección y cuantificación de la hipertrofia incluso en aquellos casos, como sucede en la MCH apical, en que la zona afecta puede ser más difícil de identificar con ecocardiografía. Esta técnica permite, además, mediante el realce tardío con gadolinio, detectar y cuantificar el grado de fibrosis miocárdica, que puede constituir un marcador adicional de riesgo para predecir la muerte súbita.

Pronóstico

Aunque la MCH en su conjunto es una enfermedad relativamente benigna, con una mortalidad anual de alrededor del 0,5%-1% en adultos, existe un subgrupo de pacientes con elevado riesgo de muerte súbita. Una de las labores diagnósticas clave es la identificación de este grupo, que puede beneficiarse de la implantación profiláctica de un desfibrilador automático. Con este fin, los enfermos con MCH deben ser sometidos a una prueba de esfuerzo y a una monitorización con Holter del ECG. La respuesta anormal de la presión arterial durante la prueba de esfuerzo y la detección de arritmias ventriculares en el Holter, junto con los demás criterios recogidos en el cuadro 56-2, permiten seleccionar a los pacientes de más alto riesgo.

Cuadro 56-2 Factores de riesgo de muerte súbita en pacientes con miocardiopatía hipertrófica[a]

Mayores

Parada cardíaca (fibrilación ventricular)
Taquicardia ventricular sostenida espontánea
Antecedentes familiares de muerte súbita[b]

Menores

Síncope inexplicado[c]
Grosor de pared ventricular izquierda > 30 mm
Respuesta anormal de la presión arterial durante el ejercicio[d]
Taquicardia ventricular no sostenida[e]
Obstrucción al tracto de salida del ventrículo izquierdo
Obstrucción microvascular[f]
Defecto genético de riesgo

---

[a] Algunos grupos definen al paciente de alto riesgo, que debe recibir una implantación profiláctica de desfibrilador, como aquel que presenta uno o más factores de riesgo mayores, o tres o más menores.

[b] Definido como muerte súbita por miocardiopatía hipertrófica en dos o más familiares de primer grado menores de 40 años; para algunos grupos basta con uno o más familiares con las mismas características.

[c] Dos o más episodios de síncope en el transcurso de 1 año.

[d] Incapacidad de incrementar la presión arterial más de 25 mm Hg sobre las cifras basales, o caída de más de 10 mm Hg de la presión arterial máxima durante el ejercicio en posición erecta.

[e] Presencia, en la monitorización con Holter o durante la prueba de esfuerzo, de una o más rachas de tres o más latidos ectópicos ventriculares seguidos, con una frecuencia superior a 120 ppm y una duración menor a 30 s.

[f] La presencia de obstrucción microvascular puede detectarse como defectos de perfusión en pruebas de imagen isotópicas o con RM.

Adaptado de Nishimura RA, Holmes, DR. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy. N Engl J Med 2004;350:1320-8. © 2004 Massachusetts Medical Society.

Los familiares en primer grado de los enfermos con MCH deben ser sometidos a estudio, que incluya ECG y ecocardiograma, para detectar posibles casos silentes. El estudio debe repetirse cada 5 años en los sujetos

en los que es normal, ya que la enfermedad puede no manifestarse fenotípicamente hasta la quinta o sexta décadas de la vida; en adolescentes de entre 12 y 18 años, el examen debe repetirse anualmente. Para el diagnóstico reglado en familiares de afectos de MCH se ha propuesto el uso de criterios eléctricos y ecocardiográficos, mediante los cuales el diagnóstico se realizaría por la presencia de un criterio mayor eléctrico o ecocardiográfico, dos criterios menores ecocardiográficos o uno de estos y dos menores electrocardiográficos. Los criterios ecocardiográficos mayores serían: 1) grosor de pared aumentado mayor o igual a 13 mm en septo anterior o pared posterior, o igual o superior a 15 mm en septo posterior o pared libre, y 2) movimiento sistólico anterior intenso de la válvula mitral (contacto de valva anterior con septo). Los criterios menores serían: 1) grosor de pared de 12 mm en septo anterior o pared posterior o de 14 mm en septo posterior o pared libre, y 2) movimiento sistólico anterior moderado (sin contacto de valva anterior con septo). El estudio genético puede completar el análisis familiar mediante detección de una de las mutaciones conocidas lo que, en el mejor de los casos, sucede en un 60% de los pacientes.

Tratamiento

Ninguno de los tratamientos que se han ensayado en la MCH mejora el pronóstico (a excepción de la implantación ya comentada de un desfibrilador automático implantable, DAI), por lo que sólo está justificado emplearlos en pacientes sintomáticos. Los pacientes con MCH deben seguir las normas habituales de profilaxis de endocarditis infecciosa, y deben evitar realizar ejercicios extenuantes, con especial atención a la posibilidad de deshidratación. El algoritmo del tratamiento de la MCH se esquematiza en la figura 56-6.

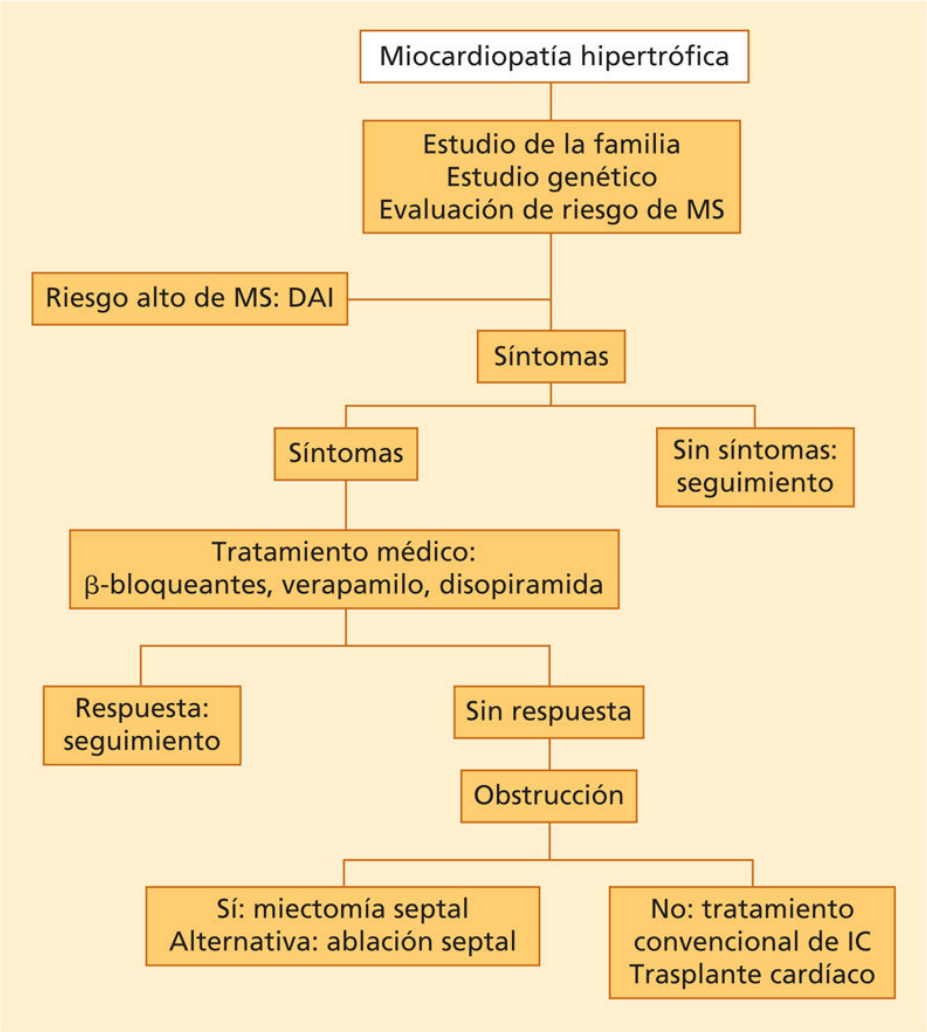


FIGURA 56-6 Esquema de tratamiento de la miocardiopatía hipertrófica. A todos los enfermos se les debe hacer un estudio genético, así como un cribado de la enfermedad en familiares de primer grado. Los enfermos con alto riesgo de muerte súbita deben recibir un desfibrilador implantable. Los enfermos sintomáticos serán tratados con fármacos; si no hay respuesta y existe obstrucción subaórtica, el tratamiento de elección es quirúrgico (miectomía septal) con la ablación septal con alcohol como alternativa. En enfermos con síntomas pese al tratamiento, se emplearán las medidas habituales de la insuficiencia cardíaca, incluido el trasplante cardíaco en aquellos casos en que esté indicado. DAI: desfibrilador automático implantable; IC: insuficiencia cardíaca; MS: muerte súbita.

Tratamiento farmacológico

Los β-bloqueantes reducen el efecto de las catecolaminas sobre la contractilidad ventricular, que incrementa la obstrucción, y disminuyen la frecuencia cardíaca, con lo que prolongan el tiempo de llenado diastólico ventricular. Suelen utilizarse como primera opción de tratamiento farmacológico en pacientes sintomáticos, y se siguen de mejoría de los síntomas en alrededor del 70% de los casos. Las dosis deben ajustarse a la mejoría sintomática llegando a 100 mg/día de atenolol, 25-50 mg/día de carvedilol, o dosis equivalentes de otros agentes. Una alternativa a los β-bloqueantes en pacientes que no toleran estos fármacos es el antagonista del calcio verapamilo (360-480 mg/día) que, para algunos autores, es el fármaco de elección por su capacidad de mejorar las propiedades diastólicas del ventrículo. Cuando estos fármacos no son eficaces, puede considerarse el empleo de disopiramida (≤ 300-400 mg/día), un antiarrítmico con potente acción inotrópica negativa, pero con efectos secundarios no desdeñables derivados de su acción vagolítica. La amiodarona (200-400 mg/día), aún sin evidencia firme de que tenga un efecto positivo sobre el pronóstico, puede emplearse como antiarrítmico para tratar las arritmias supraventriculares y ventriculares leves.

Intervenciones no farmacológicas

En los casos de MCH obstructiva con persistencia de síntomas incapacitantes pese al tratamiento farmacológico se han aplicado diversos tratamientos tendentes a reducir el grado de obstrucción. El más efectivo es la miectomía septal, que tiene un riesgo quirúrgico aceptable en centros experimentados y buenos resultados a largo plazo. Como alternativas a esta técnica, se puede emplear la ablación septal con alcohol. El procedimiento consiste en la inyección selectiva de alcohol en la primera rama septal del árbol coronario, con objeto de producir un área localizada de necrosis que impida el engrosamiento sistólico del tabique interventricular y, con ello, la obstrucción dinámica. Otra opción, aunque más discutida y de menor empleo hoy día, es la implantación de un marcapaso bicameral con estimulación en el ventrículo derecho. La base de este abordaje es la producción de una desincronización de la contracción de ambos ventrículos, lo que simula un bloqueo de rama izquierda, para conseguir que exista un

desfase temporal entre la activación del tabique interventricular y de la pared libre del ventrículo izquierdo.

La implantación de un DAI, como ya se ha comentado, puede evitar la muerte súbita en los pacientes de alto riesgo. En algunos casos, y en las fases finales de su evolución, la MCH puede evolucionar hacia una fase dilatada, en la que se deprime la contractilidad ventricular y aparece insuficiencia cardíaca. El tratamiento en este caso es el de la insuficiencia cardíaca; en los casos adecuados se incluirá el trasplante cardíaco.

Miocardiopatía restrictiva

La miocardiopatía restrictiva se caracteriza por una anormal función diastólica ventricular, con un miocardio rígido o engrosado pero no marcadamente hipertrófico, donde lo que predomina es la dificultad al llenado ventricular. Ello origina un incremento de las presiones diastólicas en ventrículo izquierdo y/o derecho que se manifiesta clínicamente como insuficiencia cardíaca. A diferencia de lo que sucede en la pericarditis constrictiva, entidad que puede plantear dudas en cuanto al diagnóstico diferencial, las presiones diastólicas de ambos ventrículos no se comportan de manera idéntica. Las miocardiopatías restrictivas pueden clasificarse como primarias y secundarias (cuadro 56-3). En general, la miocardiopatía restrictiva es poco frecuente; en un registro reciente de la *European Society of Cardiology*, apenas suponía un 2% de todas las miocardiopatías.

Cuadro 56-3 Clasificación de las miocardiopatías restrictivas

Primarias

- Endocarditis de Löffler
- Fibrosis endomiocárdica

Secundarias

- Infiltrativas
  - Amiloidosis
  - Sarcoidosis
- Enfermedades de depósito
  - Hemocromatosis
  - Glucogenosis
  - Enfermedad de Fabry
- Posradiación

La *endocarditis de Löffler* se caracteriza por eosinofilia, fibrosis miocárdica e infiltración eosinófila que afecta a las regiones apicales de ambos ventrículos y al aparato subvalvular mitral o tricúspide, por lo que es frecuente la regurgitación valvular; también son frecuentes los fenómenos tromboembólicos. Las causas son diversas, e incluyen enfermedades autoinmunes, artritis reumatoide, parasitosis y hemopatías.

La *fibrosis endomiocárdica* es una enfermedad rara en Europa, aunque no tanto en África. Se caracteriza por engrosamiento fibrótico del endocardio en ápex ventricular y aparato subvalvular. Las manifestaciones clínicas de estas dos entidades están dominadas por síntomas y signos de insuficiencia cardíaca. El ECG muestra alteraciones inespecíficas; no es rara la fibrilación auricular. En la radiografía de tórax, la cardiomegalia es discreta en relación con el importante grado de congestión venosa pulmonar. El ecocardiograma, que es la clave del diagnóstico, muestra engrosamiento de uno o los dos ventrículos, incluso hasta la obliteración apical, y regurgitación mitral y/o tricuspídea. El tratamiento es el de la insuficiencia cardíaca diastólica, mediante diuréticos de forma prudente e IECA para reducir la precarga. La fibrilación auricular puede requerir digoxina o β-bloqueantes para el control de la respuesta ventricular. Debe considerarse el tratamiento anticoagulante crónico, sobre todo en la endocarditis de Löffler y, por supuesto, si existe fibrilación auricular. En ocasiones se ha propugnado la intervención quirúrgica, que consiste en decorticación endocárdica ventricular acompañada o no de sustitución valvular mitral.

En las miocardiopatías restrictivas de origen infiltrativo, la infiltración de sustancias diversas es la que provoca la mayor rigidez del miocardio. La *amiloidosis* es quizá la más frecuente y se debe a la acumulación de proteínas extracelulares solubles que se depositan en diversos tejidos, entre ellos el corazón. De entre las distintas formas de amiloidosis, la afección cardíaca es más frecuente —y preferente— en la amiloidosis por depósito de transtiretina (ATTR), mientras que en la amiloidosis de cadena ligera (AL), la más frecuente, se ven afectados múltiples órganos, entre ellos el corazón. El cuadro clínico, aparte de las manifestaciones debidas a disfunción de otros órganos, está dominado por insuficiencia cardíaca; es frecuente la presencia de fibrilación auricular y trastornos de conducción AV; el ECG revela bajo voltaje de los complejos QRS y en el ecocardiograma se aprecia hipertrofia ventricular, que contrasta con los

bajos voltajes detectados en el ECG, y disfunción diastólica ventricular. El diagnóstico de amiloidosis cardíaca se realiza mediante biopsia; las imágenes de RM muestran patrones anormales de realce tardío con gadolinio. El tratamiento, aparte del proceso sistémico, es el de la insuficiencia cardíaca o las arritmias acompañantes, sin olvidar que en estos pacientes existe un riesgo elevado de toxicidad digitálica. Dado que la AL es secundaria a una proliferación neoplásica de células plasmáticas medulares, puede ser tratada con quimioterapia.

La *hemocromatosis*, además de afectar a hígado, páncreas y articulaciones, puede afectar al corazón y adopta la forma de MCD o restrictiva. Las arritmias supraventriculares son frecuentes, y el tratamiento incluye las flebotomías periódicas. También puede adoptar la forma de miocardiopatía restrictiva la enfermedad de Fabry, debida a la deficiencia de α-galactosidasa A, que otras veces se manifiesta como MCH. La *radioterapia* sobre el tórax puede afectar a cualquier estructura cardíaca; la afección miocárdica se debe a alteración de la microcirculación y a toxicidad por radicales libres. Puede aparecer tiempo después de la radioterapia y se manifiesta como MCD o miocardiopatía restrictiva.

Miocardiopatía arritmogénica

La displasia arritmogénica del ventrículo derecho, o *miocardiopatía arritmogénica*, es una entidad que se caracteriza por una sustitución del tejido miocárdico ventricular por tejido fibroadiposo. Puede ser difusa o localizada, y afecta sobre todo al ventrículo derecho, aunque puede afectar también al izquierdo e incluso se han descrito casos de afección de este último en exclusiva. Su origen es genético, con transmisión autosómica, por lo general dominante, y se han descrito mutaciones en los genes que codifican proteínas relacionadas con las uniones intracelulares, como la placoglobina y la desmoplaquina. También está relacionada con el *síndrome de Naxos* (isla griega donde este síndrome es muy prevalente). Se trata de una enfermedad que afecta más a varones y que suele manifestarse en la adolescencia o en la edad adulta. Es de herencia dominante y penetrancia del 100%; se asocia a queratodermia palmo-plantar.

Las manifestaciones clínicas son variables; inicialmente no existen síntomas, salvo los derivados de arritmias ventriculares (con morfología de bloqueo de rama izquierda, por originarse en el ventrículo derecho), que con frecuencia son desencadenadas por el ejercicio, o supraventriculares; la primera manifestación puede ser un episodio de muerte súbita. Con el paso del tiempo pueden aparecer signos y síntomas de insuficiencia cardíaca derecha. El diagnóstico clínico no es fácil; la exploración física no aporta datos. El ECG puede ser inicialmente normal, aunque con el paso del tiempo tiende a presentar anomalías. Las alteraciones electrocardiográficas más frecuentes son la inversión de las ondas T en precordiales derechas (V_1-V_3), el bloqueo de rama derecha y, lo que es más específico, la presencia de ondas épsilon que denotan la existencia de potenciales tardíos. Por desgracia este hallazgo sólo se detecta en un 30% de los casos. Con distintas técnicas de imagen (ecocardiografía, RM o ventriculografía derecha) pueden observarse las anomalías típicas de la enfermedad, como dilatación e hipocinesia del ventrículo derecho, aneurismas telediastólicos y disquinesia inferobasal de la misma cámara. El tratamiento incluye la administración de β-bloqueantes o antiarrítmicos del grupo III, como

amiodarona a las dosis referidas anteriormente o sotalol (80-160 mg/12 h), y la implantación de un DAI.

Miocardiopatía no compactada

La miocardiopatía no compactada es una enfermedad descrita recientemente, de base genética, que se caracteriza por presentar un miocardio dividido en dos capas: una, delgada y adyacente al epicardio, normalmente compactada, y otra que ocupa el resto hasta el endocardio, no compactada y engrosada. Se acompaña de trabéculas prominentes y excesivas y profundas fosas intertrabeculares. En consecuencia, existe mala irrigación e isquemia del subendocardio, acompañada de fibrosis. La alteración es regional y afecta más a las zonas lateral, apical e inferior del ventrículo izquierdo. Se cree que la causa es la detención del proceso normal de maduración miocárdica durante la embriogénesis. Esta enfermedad puede presentarse como defecto aislado o unido a malformaciones en otros órganos y sistemas; la forma más frecuente de herencia es la autosómica dominante.

La miocardiopatía no compactada origina disfunción sistólica y diastólica ventricular, arritmias y fenómenos tromboembólicos. Desde el punto de vista clínico puede cursar de forma asintomática; cuando aparecen síntomas, son debidos a insuficiencia cardíaca, tromboembolia y arritmias, incluida la muerte súbita. La exploración física no ofrece datos diagnósticos y el ECG muestra alteraciones inespecíficas de la repolarización o la conducción. El *diagnóstico* se basa en el ecocardiograma (fig. 56-7); el diagnóstico diferencial ecocardiográfico debe hacerse con variantes de la normalidad y con MCH. Se han descrito índices que relacionan el grosor del miocardio no compactado con el compactado (N/C ≥ 2 en adultos o ≥ 1,4 en niños), así como la profundidad de las fosas intertrabeculares con el espesor de la pared, que ayudan a establecer un diagnóstico preciso. La RM es otro medio útil de diagnóstico. La monitorización con Holter es necesaria para detectar la presencia de arritmias.

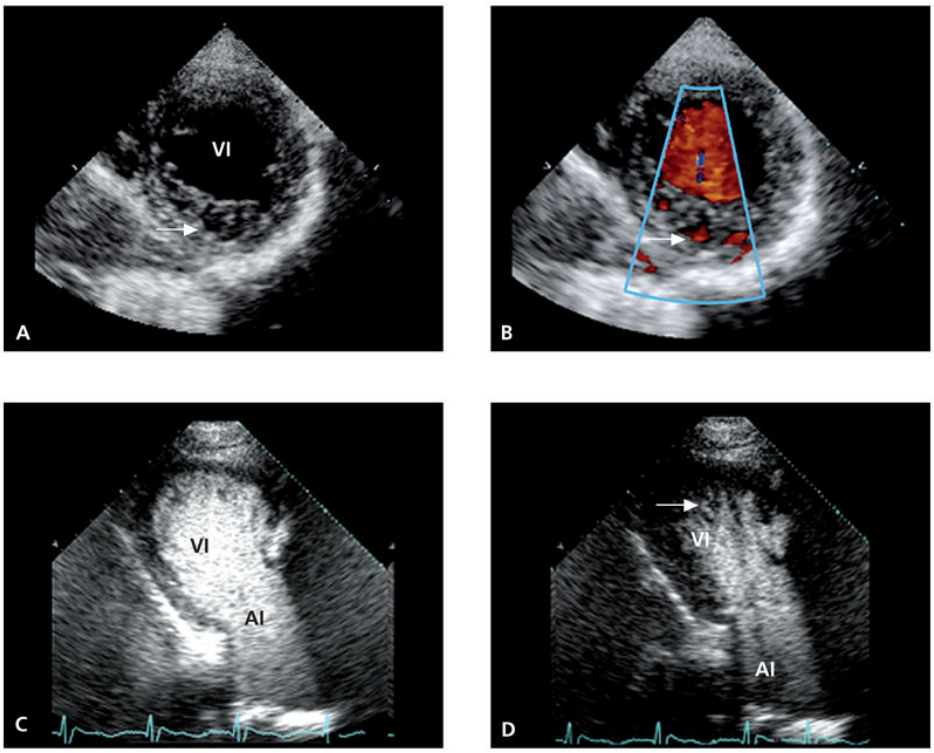


FIGURA 56-7 Miocardiopatía no compactada. Ecocardiograma de paciente con esta afección. **A.** Plano paraesternal eje corto distal a músculos papilares en el que se aprecia hipertrabeculación posterior *(flecha).* **B.** Imagen del mismo plano anterior con Doppler color que permite apreciar la presencia de flujo en los recesos intertrabeculares, representado por las zonas de color en el espesor de la pared miocárdica *(flecha).* **C** y **D.** Imágenes apicales de cuatro cámaras con aplicación de contraste, que permiten una mejor identificación de las trabéculas *(flecha)* en diástole y sístole, respectivamente. AI: aurícula izquierda; VI: ventrículo izquierdo.

El *tratamiento* es el correspondiente a la disfunción ventricular o a la insuficiencia cardíaca cuando estas aparecen. Los enfermos con taquicardia ventricular no sostenida y función ventricular normal pueden ser tratados con β-bloqueantes o amiodarona, pero cuando la función ventricular está deprimida (fracción de eyección < 35%), se detecta taquicardia ventricular sostenida o existe historia de síncopes recidivantes no explicados, debe implantarse un desfibrilador. La anticoagulación oral está indicada en caso de fibrilación auricular, antecedentes tromboembólicos o ventrículos muy dilatados con importante depresión de la función sistólica.

Bibliografía especial

Elliott PM, Anastasakis A, Borger MA, Borggrefe M, Cecchi F, Charron P, et al. Task Force members. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis, Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2014;35(39):2733–2779.

Hare JM. The dilated, restrictive and infiltrative cardiomyopathies. In: Mann DL, Zipes DP, Libby P, Bonow RO, eds. *Braunwald's Heart Disease*. 10th ed. Philadelphia: Saunders/Elsevier; 2015. p. 1739-62.

Japp AG, Gulati A, Cook SA, Cowie MR, Prasad SK, The Diagnosis. Evaluation of Dilated Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:2996–3010.

Marian AJ, Braunwald E. Hypertrophic Cardiomyopathy. Genetics, Pathogenesis, Clinical Manifestations, Diagnosis, and Therapy. *Circ Res*. 2017;121:749–770.

McNally EM, Mestroni L. Dilated Cardiomyopathy. Genetic Determinants and Mechanisms. *Circ Res*. 2017;121:731–748.

57

Hipertensión arterial

A. de la Sierra Iserte

P. Fernández Llama

Definición y clasificación

La hipertensión arterial (HTA) es una elevación sostenida de la presión arterial (PA) sistólica (PAS), diastólica (PAD) o de ambas. Su importancia viene determinada por su elevada prevalencia, su relación estrecha con la morbilidad y la mortalidad, especialmente por causas cardiovasculares, y por un riesgo residual vital de aparición que se acerca al 100%. Aunque la distribución de la PA en la población y su relación con el riesgo cardiovascular son continuas, la práctica asistencial y la toma individualizada de decisiones requieren una definición operativa que tenga en cuenta los riesgos y los beneficios potenciales del tratamiento. La HTA se define, en general, por la presencia mantenida de cifras de PAS igual o superior a 140 mm Hg o PAD igual o superior a 90 mm Hg, o ambas. No obstante, dado que cifras inferiores a dichos límites no están exentas de riesgo, existe una tendencia actual hacia la reducción de los valores utilizados para tal definición. En este sentido, las guías americanas proponen un umbral de 130/80 mm Hg para la definición de HTA (tabla 57-1).

Tabla 57-1

Clasificación de las cifras de presión arterial medida en consulta en los adultos según las recomendaciones europeas o americanas*

Categoría	PAS (mm Hg)		PAD (mm Hg)
Clasificación en Europa			
Óptima	< 120	y	< 80
Normal	120-129	y/o	80-84
Normal-alta	130-139	y/o	85-89
HTA de grado 1	140-159	y/o	90-99
HTA de grado 2	160-179	y/o	100-109
HTA de grado 3	≥ 180	y/o	≥ 110
HTA sistólica aislada	≥ 140	y	< 90
Clasificación en EE. UU.			
PA normal	< 120	y	< 80
PA elevada	120-129	y	< 80
HTA en estadio 1	130-139	o	80-89
HTA en estadio 2	≥ 140	o	≥ 90

* Cuando las presiones arteriales sistólica (PAS) y diastólica (PAD) se encuentren en distintas categorías, se aplicará la categoría superior.

Componentes de la presión arterial

Todas las complicaciones vasculares asociadas a la HTA, lo que incluye la enfermedad coronaria, el ictus, la enfermedad arterial periférica, la insuficiencia cardíaca y la enfermedad renal crónica, están relacionadas tanto con la PAS como con la PAD. No obstante, a partir de los 55 años la relación es mucho más estrecha con la PAS. En esta circunstancia, el aumento desproporcionado en la PAS que provoca un aumento de la presión del pulso (PP = PAS − PAD) es un reflejo del estado de rigidez de las grandes arterias y también se asocia a un mayor riesgo cardiovascular.

Epidemiología

La HTA es una condición muy frecuente y el principal factor de riesgo relacionado con la mortalidad global. Las cifras de presión aumentan progresivamente con la edad, por lo que la prevalencia de HTA depende extraordinariamente del segmento etario analizado. De muy baja prevalencia en individuos por debajo de los 30 años, la proporción de individuos hipertensos puede alcanzar hasta el 80% en los mayores de 80 años. Todos los grupos étnicos sufren HTA, salvo aquellas comunidades que han permanecido culturalmente aisladas. La distribución de la prevalencia depende fundamentalmente de factores socioeconómicos y culturales, aunque con tendencia a igualarse en todas las zonas geográficas del planeta. Se calcula que más de 1.000 millones de individuos en todo el planeta son hipertensos y se prevé un incremento del 15%-20% en el 2025, alcanzando los 1.500 millones de individuos.

En Europa, la prevalencia de HTA en adultos es aproximadamente del 30%-40% y supera el 60% en mayores de 60 años. El grado de conocimiento y tratamiento farmacológico de la HTA en la población general europea es relativamente elevado, pero el control se sitúa en cifras inferiores al 50% y difiere según el país y el ámbito asistencial.

Etiopatogenia y fisiopatología de la hipertensión arterial esencial

Factores etiológicos

Genética

Desde un punto de vista clínico, la influencia de la genética en la HTA viene determinada por una agregación familiar, de forma que la prevalencia aumenta entre los familiares de primer grado. Más allá de esta observación clínica, el conocimiento de los genes implicados en el desarrollo de la HTA es muy escaso. Ello es debido a que la HTA, como enfermedad de elevada prevalencia y de amplia distribución geográfica, presenta una genética compleja con la probable participación de un gran número de genes candidatos. Además, no hay que olvidar que la distribución de la PA en la población es continua y que la definición de HTA es arbitraria. Finalmente, parece claro que los determinantes genéticos pueden verse modificados por otros ambientales, de forma que la PA o el fenotipo resultante depende de la interacción de ambos factores.

Factores ambientales

Los principales factores relacionados con el desarrollo de la HTA se encuentran ligados con el progreso y los cambios en los hábitos de vida y dietéticos. El progresivo sedentarismo de la sociedad tras la era industrializada, con el consiguiente desequilibrio entre ingesta calórica y gasto energético, junto con elementos dietéticos específicos, como la elevada ingesta de grasas saturadas y el elevado consumo de sal son los principales determinantes ambientales de la aparición de HTA. En las comunidades que han permanecido aisladas de la cultura de la sociedad industrial y donde el consumo energético es alto y la alimentación está basada en productos vegetales con una baja cantidad de sal, la prevalencia de HTA es baja y la elevación de la PA con la edad es escasa, al revés de lo que sucede en las sociedades industrializadas y urbanas.

Los mecanismos por los que estos determinantes ambientales producen HTA y favorecen el desarrollo de enfermedad cardiovascular no están del todo esclarecidos. La elevada ingesta calórica y el bajo gasto energético actúan a través del sistema nervioso autónomo y producen una hiperactividad simpática. En el caso del consumo de sal, la situación es todavía más compleja, ya que existe una predisposición individual al efecto presor de la sal, conocida como sensibilidad a la sal. Los mecanismos de dicha sensibilidad son múltiples y se relacionan con anomalías en el transporte transmembrana de sodio, especialmente en su capacidad excretora renal, estimulación del sistema nervioso simpático y disfunción endotelial. La sensibilidad a la sal es más frecuente en los individuos afroamericanos y en los de mayor edad, hecho que justifica la mayor prevalencia de HTA en estos grupos.

Fisiopatología

Sistema nervioso simpático

Multitud de evidencias experimentales y clínicas apoyan el papel del sistema nervioso autónomo en la patogenia de la HTA. Los individuos hipertensos presentan una hiperactividad simpática, con desequilibrio entre esta y la actividad parasimpática. La activación simpática puede tener su origen en un estímulo directo por el estrés crónico, ya sea mental o promovido por la elevada ingesta calórica, el sedentarismo y la obesidad. También se ha descrito un mal funcionamiento de los sensores periféricos, conocidos como *barorreceptores*. Varias evidencias clínicas apoyan esta hiperactividad simpática, lo que incluye una mayor frecuencia cardíaca en reposo de los sujetos hipertensos, así como el efecto antihipertensivo de fármacos que reducen el flujo simpático. La hiperactividad simpática tiene, además, una importancia capital en el pronóstico de algunas complicaciones de la HTA, como la cardiopatía isquémica o la insuficiencia cardíaca.

Sistema renina-angiotensina

El sistema renina-angiotensina (SRA) es, sin duda, el principal responsable del desarrollo de la enfermedad vascular y uno de los principales focos de atención terapéutica. El sistema se inicia mediante la hidrólisis del

angiotensinógeno, péptido producido fundamentalmente en el hígado, por la enzima renina, generada mayoritariamente en el aparato yuxtaglomerular. La formación de angiotensina I, un decapéptido, sigue con su conversión en angiotensina II, por la enzima convertidora de angiotensina. La angiotensina II es el principal efector del sistema con receptores específicos a varios niveles que promueven vasoconstricción y retención hidrosalina, esta última gracias a la estimulación de la secreción suprarrenal de aldosterona, así como fenómenos inflamatorios, proagregantes y protrombóticos estrechamente ligados al desarrollo y la vulnerabilidad de la placa de ateroma.

El sistema es más complejo de lo que inicialmente se creía y en los últimos años se han descubierto nuevos receptores (de prorrenina, MAS1, IRAP, etc.), otros mecanismos de formación de angiotensina II, otros tipos de enzima convertidora (enzima convertidora II), otros tipos de angiotensinas (III, IV, angiotensina 1,7, etc.), así como varios subtipos de receptores de angiotensina II que promueven acciones de varios tipos, en algunos casos contrapuestas.

A pesar de su importancia fisiopatológica y como diana terapéutica, no se han descrito marcadores séricos del SRA que tengan una clara utilidad clínica o terapéutica.

Disfunción y lesión endotelial

El endotelio desempeña un papel fundamental en la fisiopatología vascular. Las alteraciones observadas en la HTA y sus complicaciones cardiovasculares incluyen tanto disfunción como daño de la capa de células endoteliales. En el último caso, la hipótesis más plausible es la incapacidad de los individuos predispuestos en reparar el daño de células endoteliales que se produce en circunstancias normales, fundamentalmente debido a una disminución de las células progenitoras endoteliales, principales responsables de dichos procesos de reparación. En cuanto a las alteraciones funcionales, estas consisten en un desequilibrio entre la producción de sustancias vasodilatadoras y antiinflamatorias, entre las que destaca el óxido nítrico, y la producción de sustancias vasoconstrictoras y proinflamatorias, especialmente endotelina y especies reactivas de oxígeno. Todas estas alteraciones se han descrito en pacientes y animales de

experimentación con HTA esencial o primaria, así como con enfermedad vascular en distintos grados de desarrollo.

Cambios estructurales en las arterias

Los tres tipos de cambios descritos en la HTA son la presencia de rarefacción capilar, hipertrofia de la capa media de las arterias de resistencia y la rigidez de las grandes arterias. La rarefacción capilar se ha observado en pacientes hipertensos, especialmente cuando se acompaña de obesidad u otras alteraciones metabólicas. Dicha rarefacción capilar afecta especialmente al músculo esquelético y parece estar en la génesis de la resistencia a la insulina que desarrollan estos pacientes con el consiguiente incremento del riesgo de desarrollo de diabetes. La hipertrofia de la capa media con la consiguiente disminución de la luz se ha descrito especialmente en hipertensos jóvenes o de mediana edad con HTA de predominio diastólico o sistólico-diastólico. Esta hipertrofia promueve un incremento del tono contráctil de dichas arterias, lo que eleva las resistencias periféricas en el árbol arterial más distal. En esta zona el componente de pulsatilidad ha desaparecido, por lo que se eleva la PA media que arrastra de forma armónica a los componentes sistólico y diastólico.

Por el contrario, en los individuos de mayor edad, este componente de hipertrofia es menos evidente y el elemento más importante es la pérdida de elasticidad de las arterias de conductancia, especialmente de la aorta. La rigidez de dichas arterias en una zona de elevada pulsatilidad tiene como consecuencia una mala adaptación (menor distensibilidad) a la onda de eyección cardíaca y una menor capacidad de reservorio para la correcta irrigación sanguínea al árbol más distal durante la diástole. La consecuencia es una elevación del componente sistólico y una disminución del componente diastólico. Esta misma rigidez hace que la onda de pulso viaje más rápido por las arterias y, por tanto, la reflexión de la onda se produzca antes y con mayor intensidad, lo que magnifica el efecto sobre la PAS. Esta HTA sistólica aislada es la más frecuente forma de presentación de la HTA cuando aparece en edades avanzadas.

Etiopatogenia de la hipertensión arterial secundaria

Existe un importante número de enfermedades capaces de producir HTA (cuadro 57-1). En la mayoría de los casos la HTA forma parte de un cortejo sintomático que permite la orientación hacia la causa subyacente siendo infrecuente que la enfermedad productora se manifieste de forma predominante con la elevación de la PA. A continuación se detallan las más importantes.

Cuadro 57-1 **Causas de hipertensión secundaria**

Renal

Glomerulonefritis aguda y crónica
Vasculitis con afección renal y ciertas conectivopatías
Nefropatías intersticiales
Poliquistosis renal
Vasculorrenal
Tumor secretor de renina
Tubulopatía con retención primaria de sodio (síndromes de Liddle y de Gordon)

Endocrina

Síndrome de Cushing
Hiperaldosteronismo primario
Hiperplasia suprarrenal congénita
Feocromocitoma y tumores afines
Hipotiroidismo
Hipertiroidismo
Hiperparatiroidismo
Acromegalia

Exógena

Anticonceptivos orales (estrógenos)
Glucocorticoides
Simpaticomiméticos (fenilefrina o nafazolina en descongestivos nasales)
Inhibidores de la monoaminooxidasa (con alimentos con tiramina)
Antidepresivos tricíclicos
Antipsicóticos atípicos (clozapina, olanzapina)
Ciclosporina, tacrolimus
Eritropoyetina
AINE
Antineoplásicos (antiangiogénicos, inhibidores del proteosoma)
Anorexígenos (fenilpropanolamina, sibutramina)
Estimulantes (anfetaminas, cocaína, drogas de diseño, cafeína, etc.)
Abuso de alcohol
Regaliz, carbenoxolona, hierbas medicinales (efedra, *ma huang*)

Neurógena

Síndrome de la apnea-hipopnea del sueño
Psicógena, ansiedad, hiperventilación
Aumento brusco de la presión intracraneal
Encefalitis
Tumor cerebral
Saturnismo
Disautonomía familiar (síndrome de Riley-Day)
Porfiria aguda
Sección de la médula espinal
Síndrome de Guillain-Barré

Otras

Coartación de aorta
HTA inducida por el embarazo

Policitemia, hiperviscosidad
Quemados
Síndrome carcinoide

Hipertensión arterial de origen renal

Casi todas las nefropatías crónicas se acompañan de HTA en algún momento de su evolución. Las nefropatías parenquimatosas que con mayor frecuencia se acompañan de HTA y a menudo de difícil control son, por orden decreciente las glomerulopatías, las vasculitis y las nefropatías tubulointersticiales. La HTA puede acelerar el curso de la nefropatía hacia la insuficiencia renal avanzada y su tratamiento es esencial para enlentecer o incluso mejorar el funcionalismo renal. La poliquistosis renal y la esclerodermia sistémica se asocian a menudo a HTA, mientras que esta es menos frecuente en la uropatía obstructiva.

En este apartado hay que incluir ciertas tubulopatías de carácter monogénico donde la HTA se debe a una retención de sal por un aumento en la actividad del transportador de sodio tubular. En el síndrome de Gordon o seudohipoaldosteronismo tipo II hay un aumento del cotransportador de sodio cloro del túbulo distal, y en la enfermedad de Liddle, del canal epitelial de sodio del túbulo colector.

Hipertensión arterial vasculorrenal

Las dos causas principales son: a) estenosis ateromatosa, más frecuente en varones, que afecta predominantemente al ostium y al tercio proximal de la arteria, y cuya incidencia aumenta con la edad y la presencia de HTA previa, diabetes, tabaquismo o enfermedad vascular en otros territorios, y b) displasia fibromuscular, una enfermedad vascular sistémica rara. Se trata de una enfermedad idiopática no ateromatosa y no inflamatoria que da lugar con frecuencia a estenosis de arterias de pequeño y mediano calibre. Se clasifica según la capa de la pared afecta (íntima, media o adventicia) o por el patrón angiográfico (multifocal o unifocal). La lesión suele afectar el tercio medio de la arteria renal y con frecuencia es bilateral. Puede afectar también a otros territorios vasculares (tronco celíaco, carótidas, etc.), aunque raras veces produce síntomas en ellos. Predomina en las mujeres

jóvenes. Otras causas menos frecuentes de HTA vasculorrenal son: aortitis de Takayasu, neurofibromatosis, arteritis de células gigantes, poliarteritis nudosa, anomalías congénitas, compresión extrínseca, trombosis (postraumatismo), etc.

La HTA vasculorrenal puede ser clínicamente indistinguible de la HTA esencial, pero debe sospecharse ante: 1) una HTA que se inicia antes de los 30 años; 2) una HTA resistente al tratamiento con tres fármacos; 3) un paciente hipertenso que, al administrarle un inhibidor del SRA, presenta una excesiva respuesta hipotensora o un empeoramiento de la función renal; 4) la presencia de un soplo abdominal; 5) una HTA con hipopotasemia no inducida por diuréticos; 6) una asimetría renal descubierta casualmente, y 7) una HTA acelerada o maligna.

En los pacientes con sospecha clínica, se aconseja practicar una ecografía Doppler de las arterias renales (menos sensible para displasia fibromuscular) y/o un angio-TC. La arteriografía es la prueba de elección para el establecimiento diagnóstico y puede utilizarse también como instrumento terapéutico: angioplastia simple en la displasia y con *stent* en la ateromatosis, aunque su indicación está cada vez más limitada en esta última.

Tumores secretores de renina

Estos tumores de células yuxtaglomerulares secretoras de renina se caracterizan por hipertensión grave en pacientes relativamente jóvenes con concentraciones elevadas de renina e hiperaldosteronismo secundario en ausencia de estenosis de las arterias renales.

Hiperaldosteronismo primario

Es debido a la secreción excesiva de aldosterona causada por una hiperfunción autónoma de la corteza suprarrenal y cuyo sustrato anatómico es un adenoma en el 75% de los casos y una hiperplasia bilateral en el resto. Mucho más raros son los hiperaldosteronismos familiares. El cuadro debe distinguirse de los hiperaldosteronismos secundarios a un SRA estimulado (p. ej., HTA vasculorrenal). La incidencia es del 0,5% de los hipertensos, pero asciende entre los que presentan HTA resistente o HTA de grados 2 o

3. Clínicamente puede ser indistinguible de una HTA esencial, aunque en ocasiones aparece debilidad muscular y, con menor frecuencia, calambres, tetania y poliuria. Estos síntomas se deben a la hipopotasemia (principal signo de sospecha diagnóstica) y a la alcalosis metabólica. La hipopotasemia puede faltar especialmente si el paciente está sometido a una dieta hiposódica. Con frecuencia, los hiperaldosteronismos primarios con hipopotasemia pueden cursar con cifras de aldosterona próximas a la normalidad, por lo que las determinaciones deben hacerse con un potasio plasmático superior a 3,5 mEq/L. Una buena prueba de despistaje es medir el cociente aldosterona/renina, en ausencia de antialdosterónicos durante 6 semanas previas y con potasemia normalizada. Seguidamente, se requiere de una prueba de confirmación (test de infusión salina, test de supresión con fludrocortisona y/o test de captopril) y un TC adrenal. En caso de indicar intervención quirúrgica, se recomienda la determinación de aldosterona directamente en las venas suprarrenales para confirmar la afectación unilateral. En caso de no estar indicada la intervención, el tratamiento antihipertensivo debe incluir un antagonista del receptor mineral corticoide (espironolactona o eplerenona).

Otras hiperfunciones mineralocorticoides

Hay dos formas de hiperplasia suprarrenal congénita que cursan comúnmente con HTA: la deficiencia de 11-β-hidroxilasa y la de 17-α-hidroxilasa. La primera se acompaña de virilización y la segunda cursa con retardo de la maduración sexual. La HTA se produce por exceso de síntesis de desoxicorticosterona. También se observan hipopotasemia y concentraciones bajas de renina y aldosterona. La ingestión de grandes cantidades de regaliz (ácido glicirrínico) o carbenoxolona (fármaco utilizado como antiácido) pueden ser causa de HTA e hipopotasemia debido a la actividad mineralocorticoide que puede derivarse al inhibir la 11-β-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 2, que metaboliza el cortisol a cortisona aumentando su vida media y permitiendo su unión a los receptores mineralocorticoides.

Feocromocitoma

Son tumores derivados de las células cromafines de la médula suprarrenal secretores de catecolaminas que, mediante incrementos del gasto cardíaco o de las resistencias periféricas, provocan HTA. Muy poco frecuentes, son responsables de menos del 0,1% de todas las hipertensiones. Un 10% son extraadrenales y se denominan *paragangliomas.* El cuadro clínico se caracteriza por crisis paroxísticas de HTA acompañadas de sintomatología adrenérgica, con predominio de cefalea, sudoración y palpitaciones, aunque pueden presentar sintomatología muy variada desde la crisis de pánico al abdomen agudo. El diagnóstico se realiza mediante la demostración de un incremento de las catecolaminas o mejor, de sus metabolitos las metanefrinas, que son más estables, seguido de un diagnóstico de localización anatómico (TC abdominopélvico) y funcional (gammagrafía con yodometilbencilguanidina o PET-TC). El tratamiento es quirúrgico con abordaje mínimamente invasivo, previa preparación farmacológica con bloqueo de los receptores α-adrenérgicos.

El feocromocitoma puede asociarse a varios tipos de neoplasias endocrinas múltiples, carcinoma medular de tiroides, hiperparatiroidismo, neurofibromatosis o enfermedad de Von Hippel-Lindau. Hay casos de feocromocitomas o paragangliomas hereditarios que presentan mutaciones en los genes de la succinil deshidrogenasa y se asocian con tumores multifocales y metastásicos.

Síndrome de apnea-hipopnea

Es actualmente una causa frecuente de HTA secundaria. Acompañando a los ronquidos durante el sueño se presentan cefalea, somnolencia y, a veces, depresión y arritmias. Aunque los mecanismos por los que se produce HTA no están completamente aclarados, probablemente es debido a la liberación de catecolaminas durante las apneas. Es una de las principales causas de HTA nocturna y de resistencia al tratamiento. La corrección de la apnea mejora el control de la PA.

Cuadro clínico y complicaciones

La HTA por lo general es asintomática, aunque con PA elevadas pueden aparecer síntomas inespecíficos (cefalea, mareo, vértigo). En caso de HTA de grado 3 puede aparecer daño en los órganos diana de la hipertensión y condicionar sintomatología variada (v. Urgencias y emergencias hipertensivas).

La HTA mantenida puede condicionar cambios estructurales o funcionales en los órganos diana de la hipertensión (corazón, cerebro, riñón y vasos sanguíneos) inicialmente asintomáticos. Algunas lesiones pueden ser reversibles con el tratamiento antihipertensivo, especialmente cuando se tratan de forma precoz. A largo plazo si no existe un buen control, la lesión subclínica puede evolucionar y hacerse sintomática e irreversible (enfermedad clínica asociada a la hipertensión). A continuación se describen las principales complicaciones.

Complicaciones cardíacas

La hipertensión crónica produce una sobrecarga hemodinámica al ventrículo izquierdo que da lugar al desarrollo de hipertrofia ventricular izquierda, lo que supone el primer paso de la cardiopatía hipertensiva. La hipertrofia condiciona una disminución de la reserva coronaria (microangiopatía) que a la larga puede favorecer la aparición de cardiopatía isquémica, además de conducir a una alteración en la relajación ventricular también denominada disfunción diastólica. Estas alteraciones en la hemodinámica intracardíaca se transmiten a la aurícula izquierda aumentando su tamaño y facilita el desarrollo de arritmias, especialmente fibrilación auricular. Todo ello incrementa el riesgo de insuficiencia cardíaca tanto con fracción de eyección preservada como con fracción de eyección reducida que constituye el estadio final de la cardiopatía hipertensiva.

Complicaciones del sistema nervioso central

La HTA aumenta la prevalencia de daño cerebral, que puede manifestarse clínicamente de forma aguda como un accidente isquémico transitorio o como un accidente cerebrovascular. El daño cerebral, sin embargo, puede ser asintomático y detectarse sólo por RM como hiperintensidades en la sustancia blanca (leucoaraiosis), microinfartos (mayoritariamente pequeños y profundos, denominados infartos lacunares), microsangrados y atrofia cerebral. Los infartos se asocian con un mayor riesgo de accidente cerebrovascular y deterioro cognitivo por demencia degenerativa y vascular.

La encefalopatía hipertensiva es una forma especial de afección del SNC. Su desarrollo se relaciona con la velocidad y la magnitud de la elevación de la PA por encima del límite superior de autorregulación. Este fracaso de la autorregulación produce en ciertas áreas vasodilatación, aumento de la permeabilidad capilar y edema. El incremento del flujo sanguíneo cerebral en algunas áreas coexiste con fenómenos de isquemia localizada, microinfartos y hemorragias petequiales en otras.

Complicaciones renales

El riñón puede ser la causa de la HTA, aunque también sufre sus consecuencias. Hoy en día la nefroangiosclerosis es la segunda causa de enfermedad renal crónica tras la diabetes. La nocturia constituye el síntoma renal más precoz y traduce la pérdida de la capacidad de concentración. La albuminuria elevada (mayor de 30 mg/g) es el signo más precoz de nefroangiosclerosis, traduce una alteración en la barrera de filtración glomerular y constituye por sí misma un factor de riesgo cardiovascular. En algunos casos puede evolucionar a proteinuria franca (> 300 mg/g), aunque raramente de rango nefrótico.

Los cambios vasculares propios de la HTA (hiperplasia y nefrosclerosis hialina) condicionan un aumento de la resistencia vascular renal, con disminución del flujo plasmático renal y posteriormente, debido a la autorregulación renal, del filtrado glomerular. Con un buen control de la PA se preserva la función renal en la mayoría de los pacientes.

Otras complicaciones

La HTA incrementa el riesgo de desarrollo y rotura de placas de ateroma que se asocian con un mayor riesgo de enfermedad coronaria, cerebrovascular, así como de arteriopatía periférica. Esta última se caracteriza por la presencia de dolor sural con el ejercicio, que cede con el reposo (claudicación intermitente) y puede progresar hasta la isquemia arterial persistente, que puede llevar a la amputación. La coexistencia de diabetes y tabaquismo incrementan dichos riesgos. Por su parte, la presencia y riesgo de rotura de aneurismas de la aorta abdominal, así como la disección aórtica es más frecuente entre los pacientes hipertensos.

Evaluación del paciente hipertenso

Estratificación y evaluación del riesgo cardiovascular

Uno de los pilares de la evaluación del paciente hipertenso es la valoración del riesgo individual absoluto, que depende de las cifras de presión, pero igualmente de la concomitancia de otros factores de riesgo, lesión de órgano diana mediada por HTA (LODMH), enfermedad renal crónica o enfermedad cardiovascular establecida. La valoración mediante modelos multifactoriales predice el riesgo global individual de forma más exacta y sirve de ayuda a un tratamiento más individualizado de la HTA. Se han propuesto diversos modelos para realizar la estimación del riesgo cardiovascular. Las guías americanas usan una calculadora desarrollada con la ecuación de una cohorte agrupada *(Pooled Cohort Equation)* que incluye entre otras la cohorte de Framingham y calcula el riesgo de un episodio cardiovascular mortal o no a los 10 años. Se basa en una serie de parámetros entre los que se incluyen la edad, el género, la raza, el tabaquismo, las cifras de PA, de lípidos, la presencia de diabetes y los tratamientos recibidos. El equivalente europeo es el proyecto SCORE *(Systemic COronary Risk Estimation)*, que predice el riesgo de mortalidad de causa cardiovascular en función de un análisis de la población de diferentes zonas de Europa, y actualmente también aplicable a mayores de 65 años. No obstante, en la evaluación del paciente hipertenso deben tenerse en cuenta otros aspectos adicionales, no presentes en las ecuaciones de riesgo, pero igualmente relacionados con el pronóstico cardiovascular. El cuadro 57-2 proporciona un listado de dichos factores, incluyendo las diferentes formas de LODMH y la enfermedad cardiovascular sintomática. En general, los pacientes pueden agruparse en cuatro categorías de riesgo, de bajo a muy elevado. Estas categorías y sus componentes se muestran en el cuadro 57-3.

Cuadro 57-2 Factores que influyen en el pronóstico y se utilizan para la estratificación del riesgo

Características demográficas y parámetros analíticos

Sexo (varón > mujer)
Edad
Tabaquismo actual o pasado
Colesterol total y HDL-colesterol
Ácido úrico
Diabetes
Antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular prematura (varones < 55 años o mujeres < 65 años)
Obesidad o sobrepeso
Menopausia precoz
Estilo de vida sedentario
Factores psicosociales y socioeconómicos
Taquicardia basal (> 80 latidos/min)

Lesión de órgano diana mediada por hipertensión (LODMH)

Presión de pulso ≥ 60 mm Hg (en individuos de edad avanzada) o velocidad de onda de pulso carótido-femoral > 10 m/s o rigidez arterial documentada por otros métodos
Hipertrofia ventricular izquierda en ECG (Sokolow-Lyon > 35 mm, R en aVL > 11 mm, producto de Cornell > 2.440 mm*ms o voltaje de Cornell > 28 mm en varones y > 20 mm en mujeres)
Hipertrofia ventricular izquierda en ecocardiograma; IMVI: 1) normalizado por altura: varones > 50 $g/m^{2,7}$ y mujeres > 47 $g/m^{2,7}$, o 2) normalizado por área de superficie corporal en pacientes con normopeso: varones > 115 g/m^2 y mujeres > 95 g/m^2
Índice tobillo-brazo < 0,9
ERC en estadio 3 o superior (FGe < 60 mL/min por cada 1,73 m^2)
Albuminuria (30-300 mg/24 h) o cociente albúmina/creatinina de 30-300 mg/g (3,4-34 mg/mmol)
Retinopatía avanzada (exudados, hemorragias o papiloedema)

Enfermedad cardiovascular establecida

Enfermedad coronaria: infarto de miocardio, angina de pecho, revascularización coronaria
Enfermedad cerebrovascular: ictus isquémico o hemorrágico, isquemia cerebral transitoria
Insuficiencia cardíaca
Arteriopatía periférica sintomática
Presencia de placas de ateroma en pruebas de imagen

ERC: enfermedad renal crónica; FGe: filtrado glomerular estimado; IMVI: índice de masa de ventrículo izquierdo.

Cuadro 57-3 Categorías de riesgo cardiovascular según las sociedades europeas de cardiología e hipertensión

Riesgo muy elevado

Alguna de las siguientes:

Enfermedad CV documentada o equivalentes: enfermedad clínica, incluyendo coronaria, cerebrovascular, aneurisma de aorta o arteriopatía periférica
Enfermedad documentada de forma inequívoca por pruebas de imagen (incluye placas arteriales que provoquen estenosis significativas)
Diabetes con lesión orgánica o asociado a elevación marcada de un solo factor de riesgo
ERC en estadios 4 o 5 (FGe < 30 mL/min/1,73 m^2)
Riesgo calculado por SCORE ≥ 10%

Riesgo elevado

Alguna de las siguientes:

Elevación marcada de un solo factor de riesgo (colesterol > 300 mg/dL), hipercolesterolemia familiar, hipertensión grado 3 (PA ≥

180/110 mm Hg)
El resto de los individuos con diabetes
Hipertrofia ventricular izquierda hipertensiva
ERC en estadio 3 (FGe: 30-59 mL/min/1,73 m^2)
Riesgo calculado por SCORE: 5%-10%

Riesgo moderado

HTA de grado 2
Riesgo calculado por SCORE: 1%-5%

Riesgo bajo

Riesgo calculado por SCORE < 1%

CV: cardiovascular; ERC: enfermedad renal crónica; FGe: filtrado glomerular estimado.

Tomado de Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J 2018; 39(33):3021-104. Reproducido con permiso. © 2018 European Society of Cardiology and European Society of Hypertension.

Medida de la presión arterial

El diagnóstico de HTA y las decisiones terapéuticas que de dicho diagnóstico se derivan requieren la mayor fiabilidad posible en la determinación de las cifras de PA. Aunque la medida de la PA es una de las exploraciones más frecuentemente efectuadas, existen muchas influencias derivadas de su variabilidad intrínseca y extrínseca que hacen que la reproducibilidad de una medida sea relativamente escasa. Las dificultades para medir la PA de un sujeto derivan de su variabilidad, relacionadas sobre todo con la actividad física y mental, de las limitaciones en la exactitud de la medida indirecta, con el propio observador como mayor fuente de

inexactitud, y de la reacción de alerta a la toma de la PA que en algunos casos puede ser muy importante *(fenómeno de «bata blanca»).*

Medida de presión arterial en el entorno clínico

La técnica de referencia de medida de PA ha sido clásicamente la toma en consulta mediante la técnica auscultatoria con esfigmomanómetro de mercurio o, más recientemente, mediante aparatos semiautomáticos de técnica oscilométrica (miden la PA media y calculan PAS y PAD mediante un algoritmo). La medida de la PA en el entorno clínico debe realizarse con el sujeto en reposo físico y mental. Las condiciones necesarias para garantizar esta situación aparecen resumidas en el cuadro 57-4. Su estricto cumplimiento, especialmente en el número de medidas efectuadas y en el momento de la medición, evitando las horas siguientes a la toma de la medicación antihipertensiva, permite acercar los resultados a los valores obtenidos por medidas fuera de consulta y, por tanto, incrementar la validez de los resultados.

Cuadro 57-4 Condiciones necesarias para la medida de la presión arterial en la consulta

El paciente debe sentarse relajado, con el brazo libre de ropa ajustada y el brazal colocado entre 3 y 5 min antes de la medida. Es preferible que no hable. Si es posible, que el ambiente sea tranquilo y sin personal sanitario en la misma habitación.

Deben tomarse tres mediciones separadas por al menos 1 min. Si hay mucha diferencia entre ellas, puede ser recomendable incrementar el número para conseguir una mayor estabilidad.

La medición en pacientes con arritmias es menos fiable. El incremento del número de medidas incrementa la fiabilidad. En algunos casos, los dispositivos oscilométricos pueden dar mensajes de error.

El manguito de presión debe ser adecuado al tamaño del paciente. Debe disponerse de al menos tres tamaños de manguito (pequeño, estándar y grande). En algunos pacientes con obesidad extrema o

con formas de brazo cónicas, puede ser necesaria la utilización de manguitos especiales, si se dispone de ellos, para la correcta medida.

El brazo debe estar apoyado y a la altura del corazón. Este hecho debe tenerse en cuenta dependiendo de la posición. La colocación del puño a la altura del corazón garantiza la alineación (es imprescindible si se utilizan dispositivos de muñeca), siempre que se mantenga el brazo relajado.

Si se emplea un método auscultatorio, deben utilizarse los ruidos I (aparición) y V (desaparición) de Korotkoff para la estimación de las PA sistólica y diastólica.

La PA debe medirse en ambos brazos, al menos en la primera visita. El brazo de referencia es aquel con los valores más elevados.

La PA debe medirse en bipedestación (al minuto y a los 3 min) en la primera visita, en los sujetos de edad avanzada, en diabéticos o cuando se sospeche que puede existir tendencia a la hipotensión ortostática.

Recientemente, se ha enfatizado la utilización de aparatos automáticos que permiten la medida sin la presencia de un observador y con los que se obtienen, por lo general, valores inferiores al resto de los métodos.

Automedida de la presión arterial

La automedida de la PA (AMPA) es el valor medio de las lecturas obtenidas por el propio paciente durante al menos 3 días (preferiblemente, 7), por la mañana y por la noche, con al menos dos lecturas cada vez. Las medidas obtenidas con AMPA se correlacionan mejor con la LODMH y la morbimortalidad cardiovascular que la medida en la consulta. El límite de PA normal se establece en valores inferiores a 135/85 mm Hg. El clínico debe mantener un papel activo en los pacientes que realizan AMPA y recomendar la adquisición de equipos validados y su calibración anual, así como aleccionar en una técnica correcta que se debe verificar en consulta.

En general, se considera que la AMPA puede ser útil tanto para el diagnóstico, al permitir la sospecha del fenómeno de bata blanca, como para el seguimiento, ya que proporciona una valoración más adecuada de los valores de PA. Adicionalmente, puede mejorar la adherencia al tratamiento.

Monitorización ambulatoria de la presión arterial

La monitorización ambulatoria de la PA (MAPA) proporciona información de gran importancia. Los estimadores medios (PA media de 24 h, PA diurna o PA nocturna) se correlacionan mejor con el pronóstico cardiovascular que la medida en la clínica y, además, permiten diagnosticar y cuantificar el fenómeno de la bata blanca y la HTA enmascarada. El límite de normalidad para el promedio de valores durante el período de vigilia se acepta como inferior a 135/85 mm Hg y para el período de descanso menor de 120/70 mm Hg. La normalidad en el estimador de 24 h se considera por debajo de 130/80 mm Hg.

Cuando se realiza una MAPA el paciente puede ser clasificado, con respecto a los valores de PA en consulta, en cuatro condiciones excluyentes: normotenso verdadero, hipertenso sostenido, hipertenso de bata blanca o hipertenso enmascarado (tabla 57-2).

Tabla 57-2

Categorías de hipertensión arterial (HTA) en función de los valores de presión arterial (PA) clínica y de PA de 24 h

	PA de 24 h < 130/80 mm Hg	**PA de 24 h ≥ 130 y/o 80 mm Hg**
PA clínica < 140/90 mm Hg	Normotensión	HTA enmascarada
PA clínica ≥ 140 y/o 90 mm Hg	HTA de bata blanca	HTA sostenida

La HTA de bata blanca incluye a pacientes con valores de PA altos sólo en consulta. Su prevalencia, según la definición que se utilice, oscila entre el 20% y el 40% y su pronóstico es claramente mejor que el de los casos con HTA sostenida, aunque predice el desarrollo futuro de HTA y tiene un mayor riesgo cardiovascular que la normotensión verdadera en el seguimiento a largo plazo. En el hipertenso tratado se reconoce con el término *WUCH* (del inglés *white-coat uncontrolled hypertension*, «HTA no controlada de bata blanca»). La HTA enmascarada es la presencia de valores elevados en la MAPA con valores normales de PA en consulta. Su prevalencia estimada es del 15%-30%. La importancia de este fenómeno

radica en que es la condición de peor pronóstico al no ser habitualmente detectada ni por tanto tratada. En el hipertenso tratado se reconoce con el término *MUCH* (del inglés *masked uncontrolled hypertension*, «hipertensión no controlada enmascarada»).

En cuanto a los perfiles circadianos, se han descrito cuatro patrones de relación porcentual entre la PA de vigilia y de sueño: descenso normal entre el 10% y el 20% *(dipper)*, descenso anormal menor del 10% (*dipper* reducido, antes conocido como no *dipper*), descenso mayor del 20% (*dipper* extremo) o aumento *(riser)*. Los patrones de *dipper* reducido y, especialmente, *riser* se asocian con mayor riesgo de complicaciones cardiovasculares de forma independiente del nivel promedio de PA.

La MAPA realizada durante el tratamiento, además de clasificar a los pacientes en los cuatro fenotipos descritos, presenta ventajas adicionales al evaluar el impacto de los fármacos sobre el perfil circadiano, así como la de determinar la duración de acción de los mismos y la homogeneidad de su efecto durante el período de las 24 h. Asimismo, es capaz de detectar episodios de hipotensión que pueden ocurrir durante el tratamiento. Todas estas ventajas hacen que la MAPA sea considerada un elemento necesario en la evaluación básica del paciente hipertenso, con la recomendación, en la mayoría de guías clínicas, de su utilización para la confirmación del diagnóstico y previa a la decisión terapéutica.

Otras formas de medida de la presión arterial

La medida de la PA braquial, utilizada por todas las técnicas hasta ahora descritas, es un estimador indirecto de la PA en las grandes arterias, aquellas encargadas de irrigar los órganos vitales. La medida de la PA central o aórtica se ha considerado de interés clínico precisamente por esa capacidad de reflejar directamente la presión transmitida a los órganos en los que la HTA produce complicaciones. En los últimos años se han desarrollado técnicas que permiten dicha medida de forma no invasiva, principalmente por tonometría de aplanamiento y análisis de la onda de pulso. El valor pronóstico adicional de la PA central añadido a la PA medida en consulta de la manera convencional no está claro. Una excepción es la HTA sistólica aislada en jóvenes, cuya PA periférica puede estar desproporcionadamente más alta respecto a la PA central (HTA espuria).

Existen otras formas de medida de la PA ante estímulos físicos o psíquicos. En este sentido, la respuesta presora al ejercicio (obtenida durante una ergometría) o al estrés mental (durante la realización de ejercicios de cálculo) se asocia con la LODMH, aunque su capacidad predictiva es controvertida.

Historia clínica del paciente hipertenso

La evaluación inicial de un paciente hipertenso debe perseguir los siguientes objetivos: establecer el diagnóstico de HTA y la etiología esencial o secundaria (v. cuadro 57-1) y evaluar el perfil de riesgo cardiovascular que incluye detectar la coexistencia de otros factores de riesgo vascular y la existencia de LODMH (v. cuadro 57-2).

La anamnesis debe incluir la antigüedad y evolución de la HTA, la presencia de síntomas sugestivos de HTA secundaria (tabla 57-3), la toma de fármacos o drogas con efecto hipertensivo, así como posibles síntomas de afectación orgánica, especialmente corazón, cerebro, riñón y grandes vasos. La exploración física debe ir igualmente encaminada a descartar posibles causas secundarias y a evaluar la afectación de órgano diana. Además, debe incluir una medida correcta de la PA, peso y talla con el cálculo del índice de masa corporal y perímetro de la cintura. En los casos de HTA de grado 3, la exploración física debe incluir un examen del fondo de ojo, con el fin de descartar retinopatía de grado III-IV que define la HTA acelerada y que precisa de tratamiento inmediato.

Tabla 57-3

Síntomas, signos y datos analíticos que hacen sospechar una causa secundaria de HTA

Síntoma/signo	Causa
Anamnesis	
Historia de consumo de alcohol, drogas o fármacos con capacidad hipertensiva	HTA secundaria a dicho consumo
Crisis paroxística de HTA, acompañadas de palpitaciones, sudoración y/o cefalea	Feocromocitoma
Historia de infecciones urinarias de repetición, glomerulonefritis o hematuria	HTA de origen renal
Inicio antes de los 30 años	HTA vasculorrenal
Traumatismo renal	HTA vasculorrenal
Somnolencia diurna, cefalea matutina, roncador	Síndrome apnea-hipopnea del sueño
Exploración física	
Masas renales y/o hepáticas	Poliquistosis renal
Neurofibromas y/o manchas «café con leche»	Feocromocitoma
Facies luna llena, obesidad troncular, estrías rojizas	Síndrome de Cushing
Soplo lumbar	HTA vasculorrenal
Soplo interescapular	Coartación de aorta
Retraso de los pulsos femorales	Coartación de aorta
Exploraciones complementarias	
Hipopotasemia	Hiperaldosteronismo primario/HTA vasculorrenal
Aumento de la creatinina	HTA de origen renal
Disminución de la TSH	Hipertiroidismo
Aumento de la calcemia	Hiperparatiroidismo
Hematuria, proteinuria y cilindros	HTA de origen renal

Las pruebas complementarias básicas que deben realizarse son: electrocardiograma, creatinina en suero que debe ir acompañada del cálculo del filtrado glomerular estimado (FGe), sodio, calcio y potasio séricos, perfil lipídico (colesterol total, triglicéridos, HDL-colesterol y el cálculo del

LDL-colesterol mediante la fórmula de Friedewald), glucemia en ayunas, ácido úrico, GGT, recuento celular sanguíneo, examen básico de orina para detectar la presencia de proteínas, leucocitos o hematíes y grado de albuminuria, mediante el cociente albúmina/creatinina en una muestra de orina matinal.

Otras pruebas de utilidad, aunque de limitada disponibilidad, son el ecocardiograma, la ecografía carotídea, el cálculo de la velocidad de la onda de pulso carótido-femoral y el índice tobillo/brazo. Además, en algunos pacientes puede ser aconsejable realizar pruebas específicas de evaluación en mayor profundidad del daño orgánico (cardíaco, cerebral, renal o vascular) o de despistaje de HTA secundaria (vasculorrenal, renal parenquimatosa, hiperaldosteronismo primario o feocromocitoma).

Evaluación de lesión orgánica mediada por HTA

Las principales guías clínicas para el diagnóstico y tratamiento de la HTA aconsejan la evaluación, en la medida de lo posible, de la existencia de LODMH. El motivo es la consideración de dicho daño como una situación intermedia en el desarrollo de la enfermedad cardiovascular, con importancia en la estratificación del riesgo cardiovascular absoluto y, por tanto, en la necesidad de un abordaje terapéutico distinto.

Algunas de las exploraciones que permiten valorar el daño orgánico son complejas, poco accesibles y de elevado coste y no se ha demostrado que la modificación de dichas alteraciones con el tratamiento se correlacione con el pronóstico. En otros casos, la disponibilidad, el impacto pronóstico y el bajo coste aconsejan su práctica generalizada a toda la población hipertensa.

Para la evaluación *cardíaca* es aconsejable la práctica de un ECG a todos los pacientes hipertensos, tanto en el diagnóstico como periódicamente en el seguimiento (la frecuencia de dicha periodicidad no está establecida). Los criterios de voltaje (Cornell o Sokolow) o los cambios en el segmento ST son los más utilizados para el diagnóstico de hipertrofia ventricular izquierda. En ambos casos son específicos, aunque poco sensibles. La incorporación de la medida de la duración del QRS en combinación con los criterios de voltaje, especialmente el de Cornell, permite una mayor

sensibilidad. La prevalencia de hipertrofia ventricular izquierda se sitúa en el 20% de la población hipertensa. La práctica de un ecocardiograma con determinación del índice de masa ventricular izquierda eleva la detección de la hipertrofia a cerca del 40%, aunque su menor disponibilidad hace que dicha práctica no se aconseje de forma rutinaria a todos los pacientes hipertensos. El ecocardiograma permite, además, la detección de otras formas de cardiopatía hipertensiva más avanzada (disfunción diastólica o sistólica), dilatación auricular, así como los diferentes tipos de hipertrofia en función de la masa ventricular y del grosor relativo de la pared (hipertrofias concéntrica y excéntrica y remodelado concéntrico). La presencia de hipertrofia ventricular izquierda determina un peor pronóstico en los pacientes que la padecen. Además, las modificaciones en dicha hipertrofia inducidas por el tratamiento se correlacionan igualmente con la posibilidad de episodios cardiovasculares futuros.

La lesión orgánica silente en el *riñón* debe evaluarse en todos los pacientes hipertensos en el diagnóstico y, como mínimo, anualmente. La evaluación debe procederse mediante la determinación de la creatinina sérica y el cálculo del FGe con alguna de las fórmulas en uso (la más utilizada es la CKD-EPI). La presencia de un FGe inferior a 60 mL/min/1,73 m^2 repetido en dos ocasiones separadas al menos 3 meses es indicativa de enfermedad renal crónica. Esta determinación debe complementarse con el cociente albúmina/creatinina en una muestra de orina fresca matinal. Valores superiores a 30 mg/g indican albuminuria elevada. La presencia de albuminuria comporta una especial indicación para el tratamiento con fármacos que bloquean el SRA. La regresión o falta de progresión de la albuminuria durante el tratamiento se correlaciona con el pronóstico cardiovascular de los pacientes.

La evaluación de la *lesión vascular* es más compleja y su relación con el pronóstico es menos evidente, especialmente por lo que se refiere a las modificaciones inducidas por el tratamiento. No existe una recomendación universal de evaluación vascular en el hipertenso, aunque se ha demostrado la utilidad del índice tobillo-brazo, del grosor íntima-media carotídeo y de la velocidad de la onda del pulso. Un índice tobillo-brazo inferior a 0,9 es indicativo de arteriopatía periférica. Existen aparatos automáticos que miden la PA braquial y sural con una buena correlación con el Doppler. El

grosor del complejo íntima-media se determina por ecografía Doppler carotídea. Un grosor superior a 0,9 mm es indicativo de hipertrofia vascular, mientras que la presencia de placas de ateroma es indicativa de ateromatosis carotídea y se relaciona con un peor pronóstico. Finalmente, la velocidad de la onda de pulso entre dos arterias lejanas (generalmente, la carótida y la femoral) indica el grado de rigidez de las grandes arterias. A mayor velocidad, mayor es el grado de rigidez. Un valor superior a 10 m/s se correlaciona con un mayor riesgo de episodios cardiovasculares.

Finalmente, la evaluación del daño *cerebral* silente mediante RM no está indicada de forma rutinaria en pacientes hipertensos asintomáticos dada su disponibilidad, coste y valor predictivo cardiovascular dudoso. En los pacientes hipertensos ancianos se pueden usar pruebas de evaluación cognitivas, ya que los trastornos cognitivos en la gente mayor están, al menos en parte, relacionados con la HTA.

Tratamiento de la hipertensión arterial

El objetivo del tratamiento antihipertensivo es doble: por un lado, la reducción de la mortalidad y la morbilidad cardiovascular asociadas al aumento de la presión y, por otro, evitar la progresión y conseguir la regresión de la LODMH. Las dos estrategias documentadas para reducir la PA son los cambios de estilo de vida y el tratamiento farmacológico antihipertensivo.

Beneficio del tratamiento

En ensayos frente a placebo, el tratamiento antihipertensivo disminuye la morbimortalidad cardiovascular tanto en pacientes jóvenes con HTA sistólica y diastólica como en pacientes de edad avanzada con HTA sistólica aislada. El beneficio es evidente en varones y en mujeres y se ha demostrado con las principales clases terapéuticas de antihipertensivos. Una reducción de 10 mm Hg de la PAS o de 5 mm Hg de la PAD se asocia con una reducción del 20% de episodios cardiovasculares. Por lo que respecta a las diferencias entre fármacos antihipertensivos, en los ensayos que se han comparado estos entre sí no se han objetivado diferencias importantes entre las distintas formas de tratamiento. Los estudios que han sugerido mayores beneficios de alguno de los grupos farmacológicos se han caracterizado por presentar diferencias en el control de la PA que podrían ser las principales responsables de los distintos grados de protección cardiovascular.

En lo relativo al efecto de los diferentes tipos de tratamiento sobre la LODMH y sobre la progresión de la enfermedad, se ha demostrado un efecto más acusado de los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), antagonistas del calcio y antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA-II) sobre la regresión de la hipertrofia ventricular izquierda, un mayor efecto de los antagonistas del calcio en frenar la progresión de la arteriosclerosis carotídea y un efecto más beneficioso de IECA y de ARA-II en la progresión de la enfermedad renal, la disfunción endotelial, el grado de inflamación vascular y la aparición de diabetes.

Cuándo iniciar el tratamiento con fármacos

La toma de decisión para iniciar un tratamiento antihipertensivo está basada en el grado de elevación de la PA y en el riesgo global del paciente. Las recomendaciones europeas incluyen cambios de estilo de vida y tratamiento farmacológico para todos los pacientes con HTA de grados 2 y 3 (cifras ≥ 160 y/o 100 mm Hg), para aquellos pacientes con HTA de grado 1 (140-149/90-99 mm Hg) con riesgo elevado o muy elevado y para individuos con PA normal alta (130-139/ 85-89 mm Hg) con riesgo cardiovascular muy elevado, especialmente si tienen enfermedad coronaria. En el resto de los pacientes con HTA de grado 1, se recomienda igualmente el inicio del tratamiento farmacológico si tras un período razonable de varias semanas de cambios de estilo de vida no se consigue la normalización de las cifras de PA. Aunque estas recomendaciones son igualmente aplicables en individuos de edad avanzada, su traslado a los mayores de 65 años debe tener en consideración la situación de salud global y dependencia del paciente, así como la tolerabilidad del tratamiento. Por su parte, las recomendaciones contenidas en las guías americanas son todavía más estrictas y recomiendan tratamiento farmacológico para todos los pacientes con HTA en estadio 2 (cifras ≥ 140/90 mm Hg) y para aquellos con HTA en estadio 1 (cifras entre 130-139/80-89 mm Hg) con un riesgo de episodios cardiovasculares mortales o no a 10 años superior al 10%, según el cálculo de la *Pooled Cohort Equation.*

Objetivos de control de la presión arterial

En los últimos años, la publicación del estudio SPRINT *(Systolic Blood Pressure Intervention Trial)*, que demostró el beneficio de un tratamiento intensivo con un objetivo más estricto de reducción de la PA en pacientes hipertensos de alto riesgo, así como algunos metaanálisis de estudios previos, ha motivado que la mayoría de las recomendaciones, tanto europeas como americanas, establezcan un objetivo de control de PA clínica en cifras inferiores a 130/80 mm Hg. Los grados de recomendación difieren fundamentalmente en función de la edad y del riesgo cardiovascular del paciente. Así, estos objetivos adquieren un grado mayor de recomendación cuando se trata de pacientes jóvenes (el potencial preventivo temporal es

mayor) o en pacientes con un riesgo más elevado (la reducción de dicho riesgo debe llevarse a cabo sin dilación). En individuos de mayor edad, nuevamente la situación clínica con respecto a otras comorbilidades que influyan en su estado de salud global y la tolerabilidad del tratamiento debe tenerse en cuenta, así como la dificultad en la reducción de la PAS por el estado de rigidez de las arterias. En estos pacientes puede considerarse adecuada la reducción de dicha PAS por debajo de 140 mm Hg.

Tratamiento no farmacológico

Las medidas no farmacológicas van dirigidas a cambiar el estilo de vida y deben ser instauradas en todos los pacientes hipertensos y también en individuos con PA normal-alta, ya sea como tratamiento de inicio o como complemento al tratamiento farmacológico antihipertensivo. El propósito de dichas medidas es el de reducir la PA y prevenir el desarrollo de la enfermedad cardiovascular. La reducción del sobrepeso, el ejercicio físico, el seguimiento de una dieta saludable con restricción del contenido de sal y el abandono del tabaco constituyen las medidas más eficaces. El cuadro 57-5 muestra las principales recomendaciones.

Cuadro 57-5 Cambios de estilo de vida con efectos positivos sobre la presión arterial o sobre el riesgo cardiovascular global

Restringir la ingesta de sal a < 5 g/día

Moderar el consumo de alcohol: < 14 unidades por semana (2 unidades por día) en los varones y < 8 unidades por semana (1 unidad diaria) en las mujeres. Evitar episodios de elevado consumo (borracheras). No estimular el consumo de alcohol en los abstemios

Consumir preferentemente una dieta saludable, con una mayor presencia de fruta fresca, verduras, pescado, frutos secos, ácidos grasos no saturados (aceite de oliva) y productos lácteos bajos en grasa. Reducir el consumo de carnes rojas

Reducir el peso intentando conseguir un IMC de ~25 kg/m^2 y un perímetro de cintura < 94 cm en varones y < 80 cm en mujeres

Practicar ejercicio físico de forma regular, ≥ 30 min/día, preferentemente todos los días
Abandonar el hábito tabáquico

Fármacos antihipertensivos

Hay cuatro grupos de fármacos (diuréticos, IECA, ARA-II y calcioantagonistas) considerados como de primera línea. Aunque los β-bloqueantes clásicamente se han utilizado también como de primera línea, en la actualidad se consideran restringidos a pacientes con indicaciones específicas o como fármacos de segunda línea. La tabla 57-4 contiene los productos comercializados en España y sus dosis recomendadas.

Tabla 57-4

Fármacos antihipertensivos comercializados en España para uso por vía oral: rangos e intervalos de dosis

Fármaco	Rango de dosis (mg/día)	Intervalo de dosis (h)
Diuréticos[a]		
Tiazidas y derivados		
Clortalidona	12,5-50	24
Hidroclorotiazida	12,5-50	24
Indapamida	1,25-2,5	24
Xipamida	10-20	24
Diuréticos de asa		
Bumetanida	1-2	8-12
Furosemida	40-240	8-12
Piretanida	6-12	24
Torasemida	2,5-20	12-24
Diuréticos distales		
Amilorida[b]	2,5-5	24
Eplerenona	25-50	24
Espironolactona[c]	25-100	12-24
Triamtereno[b]	25-50	12-24
β-bloqueantes		
Atenolol	25-100	12-24
Bisoprolol	2,5-20	24
Carteolol	2,5-10	24
Carvedilol	12,5-50	12
Celiprolol	200-400	24
Labetalol	200-1.200	8-12
Metoprolol	50-200	24
Nadolol	80-240	24
Nebivolol	2,5-5	24
Oxprenolol	160-480	12-24
Propranolol	40-320	8-12

Fármaco	Rango de dosis (mg/día)	Intervalo de dosis (h)
Antagonistas del calcio		
Dihidropiridínicos		
Amlodipino	2,5-10	24
Barnidipino	10-20	24
Felodipino	2,5-20	24
Isradipino	2,5-5	24
Lacidipino	2-6	24
Lercanidipino	5-20	24
Manidipino	10-20	24
Nicardipino	60-120	8-12
Nifedipino	30-120	12-24
Nisoldipino	10-40	12-24
Nitrendipino	10-40	12-24
No dihidropiridínicos		
Diltiazem	120-360	8-24
Verapamilo	120-480	12-24
IECA		
Benazepril	10-40	24
Captopril	25-150	8-12
Cilazapril	1-5	12-24
Enalapril	5-40	12-24
Espirapril	3-6	24
Fosinopril	10-40	12-24
Imidapril	2,5-10	24
Lisinopril	5-40	24
Perindopril	2-8	24
Quinapril	5-80	24
Ramipril	1,25-10	24
Trandolapril	0,5-4	24
ARA-II		
Candesartán	8-32	24
Eprosartán	600-1.200	24
Irbesartán	75-300	24
Losartán	25-100	24

Fármaco	Rango de dosis (mg/día)	Intervalo de dosis (h)
Olmesartán	10-40	24
Telmisartán	40-80	24
Valsartán	80-320	24
Otros		
Inhibidores directos de la renina		
Aliskiren	150-300	24
α-bloqueantes		
Doxazosina	1-16	12-24
Prazosina	1-20	12
Terazosina	1-20	12-24
Fármacos de acción central		
α-metildopa	500-3.000	8-12
Clonidina	0,3-2,4	12
Moxonidina	0,2-0,6	24
Vasodilatadores arteriales		
Hidralazina	50-200	8-12
Minoxidil	2,5-40	12-24

ARA-II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina.

[a] Los fármacos se exponen por orden alfabético dentro de cada grupo.

[b] La amilorida y el triamtereno se usan en asociaciones en dosis fijas con otros diuréticos.

[c] Dosis más altas de espironolactona pueden ser útiles en el tratamiento del hiperaldosteronismo primario.

Diuréticos

Existen tres subgrupos: tiazidas y derivados, diuréticos de asa de Henle y ahorradores de potasio. Las tiazidas actúan principalmente en el túbulo distal y aumentan la excreción urinaria de sodio y, secundariamente, de potasio. Su efecto natriurético se reduce y tiende a desaparecer con el deterioro de la función renal. Las tiazidas y derivados más utilizados son la hidroclorotiazida, la clortalidona y la indapamida. Los diuréticos de asa de Henle (furosemida, bumetanida y torasemida) ejercen su función en la

porción ascendente de dicha rama, inhibiendo la reabsorción de sodio a este nivel. Su efecto natriurético es mayor que el de las tiazidas y producen, por tanto, mayor pérdida de potasio en la orina. El tercer grupo de diuréticos lo constituyen los ahorradores de potasio que inhiben la reabsorción de sodio en el túbulo colector. Se incluyen los antagonistas del receptor mineral-corticoide, detallados más adelante, y la amilorida y el triamtereno. El uso de estos dos últimos es exclusivamente en combinación con tiazidas o diuréticos del asa.

Sólo las tiazidas y derivados se consideran fármacos de primera línea y de uso preferente en HTA. Los diuréticos del asa deberían reservarse para pacientes con enfermedad renal crónica avanzada o en situación de retención hidrosalina (insuficiencia cardíaca). Ambos grupos pueden asociarse al resto de fármacos de primera línea, especialmente, bloqueantes del SRA.

Los efectos secundarios de los diuréticos son relativamente frecuentes. El más importante es, sin duda, la hipopotasemia, que aparece tanto con diuréticos tiazídicos, especialmente en dosis elevadas, como con diuréticos de asa. Otros efectos secundarios del tratamiento con tiazidas son la hiponatremia, especialmente en personas de edad avanzada, la hipomagnesemia, la hiperuricemia, la hiperglucemia, la hiperlipemia, la disfunción eréctil y la disminución de la libido.

Antagonistas del calcio

Su mecanismo de acción consiste en la inhibición de los canales de calcio dependientes del potencial de membrana y en el consiguiente bloqueo de la entrada de calcio al interior de la celular muscular lisa vascular. Son los fármacos con mayor potencial en la prevención del AVC, aunque su efecto sobre la insuficiencia cardíaca es inferior al de los otros grupos de primera línea. Las dihidropiridinas, especialmente las de vida media larga como amlodipino, constituyen el grupo con mayor evidencia protectora, aunque también presentan una mayor tasa de intolerancia por la aparición de edema maleolar. Dicho edema es producto de la vasodilatación periférica, predominantemente arteriolar y no supone retención hidrosalina. El grupo no dihidropiridínico (verapamilo y diltiazem) tiene menor acción vasodilatadora periférica. Estos dos fármacos actúan también en el nivel

cardíaco e inhiben la actividad del nódulo sinusal y la conducción auriculoventricular, por lo que están contraindicados en pacientes con trastornos de la conducción. Además, en pacientes con insuficiencia cardíaca el verapamilo y el diltiazem están desaconsejados por sus efectos inotrópicos negativos. Es desaconsejable su asociación con β-bloqueantes por la sinergia del efecto bradicardizante. El verapamilo puede producir estreñimiento.

Los antagonistas del calcio constituyen una de las mejores opciones en cuanto a la terapia de combinación. Tienen efectos beneficiosos especialmente cuando se combinan con bloqueantes del SRA (IECA o ARA-II) y, en el caso de las dihidropiridinas, con β-bloqueantes.

Bloqueantes del sistema renina-angiotensina

Los IECA y los ARA-II son los dos grupos principales que inhiben dicho sistema, en un caso impidiendo la formación de angiotensina II y en el otro bloqueando la unión de dicha angiotensina II a su receptor específico. Son las clases más utilizadas en el tratamiento de la HTA debido al beneficio observado en estudios en pacientes con enfermedad cardiovascular o renal establecidas. Su eficacia protectora es similar por lo que respecta a los pacientes con cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, enfermedad renal crónica, así como en la regresión de la LODMH. En ensayos clínicos comparativos, los ARA-II se asocian con una menor tasa de discontinuación. No deben utilizarse conjuntamente ni en combinación con otros bloqueantes del SRA como los inhibidores directos de renina. Por el contrario, su asociación con antagonistas del calcio y/o con diuréticos tiazídicos representan las combinaciones preferidas en el tratamiento de la HTA.

Los efectos secundarios de ambos grupos son poco prevalentes, pero incluyen la hiperpotasemia, especialmente en pacientes con deterioro de la función renal o con tratamiento concomitante con diuréticos ahorradores de potasio, y la posibilidad de un fracaso renal agudo en pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal. Están contraindicados en el embarazo y la lactancia. El tratamiento con IECA puede producir tos seca irritativa hasta en el 20% de los pacientes y, menos frecuentemente, edema angioneurótico.

Bloqueantes de los receptores β-adrenérgicos

Su utilidad como fármacos de primera línea ha sido cuestionada y han desaparecido de dicha posición en la mayoría de las guías terapéuticas, siempre que no existan indicaciones específicas, tales como la enfermedad coronaria y la insuficiencia cardíaca. La razón estriba en que son inferiores a otros grupos terapéuticos, especialmente en la prevención del ictus y que su uso, especialmente en combinación con diuréticos, incrementa el riesgo de aparición de nueva diabetes. Los β-bloqueantes pueden tener indicaciones adicionales en el hipertenso que cursa con angina, taquiarritmias, ansiedad o hipertiroidismo, así como en mujeres jóvenes que planean un embarazo.

Otros fármacos antihipertensivos de segunda línea

Además de estos grupos farmacológicos, existen otras clases de fármacos con capacidad demostrada de reducir la PA, si bien no se consideran como grupos de primera línea, al no existir estudios de intervención que demuestren su capacidad de reducir la morbimortalidad cardiovascular. Se recomienda su utilización en terapia combinada o cuando existen contraindicaciones de alguno de los grupos principales. Los grupos actualmente aprobados para el tratamiento de la HTA son los antialdosterónicos, los α-bloqueantes, los antihipertensivos de acción central, los vasodilatadores y los inhibidores directos de la renina.

La espironolactona y la eplerenona son antagonistas del receptor mineral corticoide. La espironolactona se ha utilizado clásicamente en combinación con otros diuréticos para equilibrar la pérdida de potasio. Más recientemente, se ha demostrado su beneficio al asociarse al tratamiento de base, generalmente con IECA y β-bloqueantes, en pacientes con insuficiencia cardíaca o con dilatación ventricular postinfarto. En la actualidad, sólo la espironolactona está aprobada para el tratamiento de la HTA y constituye la medicación de elección en pacientes con HTA resistente, que por definición ya reciben tratamiento con otros diuréticos. Los principales efectos secundarios de este grupo son la hiperpotasemia, especialmente en pacientes con deterioro de la función renal o en tratamiento concomitante con bloqueantes del SRA. En el varón, la

espironolactona y, en menor medida, la eplerenona pueden producir ginecomastia y disminución de la libido.

Los α-bloqueantes, especialmente aquellos con efecto selectivo sobre el receptor postsináptico, tienen un efecto antihipertensivo evidente y entre ellos cabe destacar la doxazosina. Tienen la ventaja de mejorar la sintomatología debida a la hiperplasia benigna de próstata. Su principal desventaja es la aparición de hipotensión ortostática, especialmente en ancianos y en pacientes diabéticos con neuropatía autonómica.

Por su parte, los antihipertensivos de acción central han sido uno de los grupos probablemente más utilizados hasta los años ochenta, especialmente la reserpina y la α-metildopa, aunque posteriormente su uso se ha reducido debido a la elevada frecuencia de efectos secundarios, entre los que destacan depresión, vértigo, hipotensión ortostática y sequedad de boca, lo que interfiere considerablemente en la calidad de vida de los pacientes. Además, presentan numerosas interacciones farmacológicas con otros medicamentos, lo que dificulta su administración. Estos fármacos ejercen su acción mediante la estimulación de los receptores α_2-adrenérgicos en el SNC, con reducción del tono simpático periférico. De aparición más reciente, la moxonidina estimula de forma más específica el subtipo de receptores imidazolínicos I_1, hecho que parece constituir una ventaja por la menor aparición de efectos secundarios. Al igual que los α-bloqueantes, se recomienda su utilización como terapia de asociación o en casos de intolerancias múltiples a otros grupos de primera línea.

La hidralazina y el minoxidil son vasodilatadores directos que relajan la musculatura lisa arteriolar. Aunque producen un claro descenso de la PA, ello va acompañado de la aparición de mecanismos de contrarregulación como taquicardia y retención hidrosalina, lo que limita extraordinariamente su uso. Además, el minoxidil produce hirsutismo. Su utilización se circunscribe a casos de HTA resistente asociada a otros grupos de fármacos y, en el caso de la hidralazina, al tratamiento de la HTA durante el embarazo.

El último de los grupos farmacológicos añadidos al arsenal terapéutico antihipertensivo es el de los inhibidores directos de la renina. El único representante hasta el momento de dicha clase, aliskiren, inactiva la renina e impide la hidrólisis del angiotensinógeno, por lo que puede considerarse

también un bloqueante del SRA, en este caso, en el inicio de la cascada. Su eficacia antihipertensiva es similar a la de otros grupos y su tolerabilidad es buena, equiparable a la de los ARA-II. No debe utilizarse de forma añadida a otros bloqueantes del SRA (IECA o ARA-II), dado que puede provocar deterioro de la función renal e hiperpotasemia.

Combinaciones terapéuticas

Clásicamente, el tratamiento de inicio de la HTA se ha llevado a cabo con un solo fármaco antihipertensivo, añadiendo un segundo o un tercer fármaco de forma escalonada en los casos necesarios. No obstante, esta estrategia tiene algunos inconvenientes, entre los que destacan la baja probabilidad de controlar las cifras de PA en la mayoría de pacientes tratados en monoterapia y, consecuentemente, las bajas tasas de control de las cifras de PA en la mayoría de la población tratada. Además, el efecto protector de los fármacos en los ensayos clínicos se ha producido, de forma mayoritaria, en pacientes que han recibido combinaciones de varios fármacos antihipertensivos. Por todo ello, la mayoría de las recomendaciones actuales para el inicio del tratamiento antihipertensivo consideran la utilización de una combinación de dos fármacos en aquellos pacientes que parten de cifras considerablemente elevadas o en los que el objetivo terapéutico se sitúa en 20/10 mm Hg (PAS/PAD) por debajo de las cifras de partida, o en los que el elevado riesgo cardiovascular condiciona una reducción rápida de las cifras de PA. Esta situación es aplicable a la mayoría de pacientes, exceptuando a aquellos con HTA de grado 1 de bajo riesgo o en pacientes de edad avanzada, por el mayor riesgo de producir hipotensión ortostática.

Aunque muchas asociaciones se han utilizado con éxito en los ensayos clínicos, las combinaciones que incluyen un bloqueante del SRA (IECA o ARA-II) con un diurético o un antagonista del calcio son las que presentan mayores ventajas y las preferidas para el inicio del tratamiento. Las combinaciones de los tres grupos (bloqueante SRA, diurético y antagonista del calcio) son también recomendables cuando las combinaciones dobles no resultan suficientes para alcanzar el control tensional. Si es posible, la utilización de asociaciones dobles o triples en un solo comprimido mejora

la adherencia terapéutica y se asocia con mayores tasas de consecución del control de la PA.

Uso de dispositivos para el tratamiento de la hipertensión

La denervación simpática renal, la estimulación de los barorreceptores carotídeos o la creación de fístulas arteriovenosas son un nuevo campo para el tratamiento de la HTA. Las guías clínicas, sin embargo, no recomiendan su uso para la práctica clínica habitual, ya que se precisan más estudios para asegurar su seguridad y eficacia.

Tratamiento en hipertensos con otras comorbilidades

Enfermedades cardíacas

Cardiopatía isquémica

Los pacientes hipertensos con enfermedad coronaria estable deben reducir sus cifras de PA a valores por debajo de 130/80 mm Hg. No obstante, debe tenerse en cuenta la existencia de una curva en J en la relación entre cifras de PA y mortalidad, por lo que no deberían alcanzarse valores por debajo de 120/70 mm Hg.

La terapéutica de primera línea en estos pacientes debe contemplar las indicaciones de algunos de los grupos terapéuticos, incluyendo β-bloqueantes (IAM previo, angina estable) o bloqueantes del SRA (IECA o ARA-II). El resto de los grupos farmacológicos pueden emplearse para el control de la PA si es necesario, aunque en aquellos pacientes con angina se prefieren los antagonistas del calcio (dihidropiridínicos si se combinan con β-bloqueantes o no dihidropiridínicos en caso contrario).

Insuficiencia cardíaca

En pacientes con insuficiencia cardíaca y función sistólica deprimida, los diuréticos (si existen síntomas congestivos), los IECA y los ARA-II deben situarse en el primer escalón terapéutico. Además, la asociación de un β-

bloqueante, bajo una estrecha monitorización clínica al inicio del tratamiento, reduce la morbimortalidad. También se ha comprobado que la espironolactona o la eplerenona, añadidas al tratamiento con bloqueantes del SRA y diuréticos, reducen la mortalidad de la insuficiencia cardíaca. No obstante, esta asociación puede conllevar un aumento de la aparición de hiperpotasemia, por lo que resulta obligado un control estricto en este sentido. Los objetivos terapéuticos son los mismos que en el resto de pacientes y deberían situarse por debajo de 130/80 mm Hg. No existe ninguna evidencia en pacientes con insuficiencia cardíaca y función sistólica preservada, aunque en general son extensibles las recomendaciones para los pacientes con función sistólica deprimida.

Fibrilación auricular

La HTA es el principal factor de riesgo para la fibrilación auricular, que constituye una de las fases de la cardiopatía hipertensiva. Los β-bloqueantes o los antagonistas del calcio no dihidropiridínicos son los antihipertensivos ideales cuando se requiere una reducción de la frecuencia cardíaca. Los ARA-II pueden ser efectivos en la prevención de las recurrencias de la fibrilación auricular. Además, debe considerarse siempre el tratamiento anticoagulante en función del riesgo embolígeno y de sangrado.

Enfermedad cerebrovascular

La prevención primaria de la enfermedad cerebrovascular constituye una de las principales expresiones de eficacia del tratamiento antihipertensivo. No obstante, el inicio del tratamiento en la fase aguda del ictus o en la prevención secundaria presenta todavía bastantes incertidumbres. Así, en los pacientes con una hemorragia intracraneal, el tratamiento en la fase aguda sólo está justificado cuando las cifras de PAS son superiores a 220 mm Hg. En pacientes con un accidente vascular isquémico, la necesidad de tratamiento/control de las cifras dependerá de la indicación del tratamiento trombolítico. En aquellos en los que este último está indicado, se recomienda reducir las cifras de PA a valores inferiores a 180/105 mm Hg durante al menos las primeras 24 h tras el procedimiento. En el resto de los pacientes, el beneficio del tratamiento no está demostrado, aunque en todo

caso no debería reducirse la PA más allá de un 15% durante las primeras 24 h en los que parten de cifras superiores a 220/110 mm Hg.

En los pacientes con ictus con historia previa de HTA o que se descubren hipertensos, el tratamiento debería iniciarse o reinstaurarse una vez lograda la estabilidad clínica. Los objetivos terapéuticos razonables son los mismos que para el resto de los pacientes, aunque debe prestarse especial atención a la tolerabilidad de los fármacos, por la posibilidad de empeoramiento de los síntomas neurológicos. Pueden utilizarse los grupos farmacológicos de primera línea. Los β-bloqueantes deberían evitarse, salvo que exista indicación por otro motivo.

Enfermedad renal crónica

Los hipertensos con enfermedad renal crónica (albuminuria o reducción del FGe < 60 mL/min por cada 1,73 m^2) son pacientes de alto riesgo cardiovascular. Además, tienen con más frecuencia HTA resistente y HTA nocturna. Los hipertensos con enfermedad renal crónica van a requerir de tratamiento antihipertensivo y, aunque existen diferencias en los ensayos clínicos, los objetivos terapéuticos deberían fijarse en cifras inferiores a 130/80 mm Hg. En los pacientes con albuminuria acusada (> 1 g/24 h), es posible que un objetivo terapéutico inferior (< 125 mm Hg de PAS) pueda resultar más beneficioso.

El bloqueo del SRA con un IECA o un ARA-II, pero nunca en combinación, es más efectivo que el resto de los grupos de antihipertensivos en la reducción de la albuminuria en pacientes diabéticos y no diabéticos y en el retraso del deterioro funcional renal en pacientes con enfermedad renal crónica. La mayoría de estos pacientes tienen dificultades para conseguir el control de las cifras de PA y requieren de tratamiento combinado. Un estudio ha demostrado que el bloqueo del SRA combinado con un antagonista del calcio es la opción más eficaz en la prevención cardiovascular y renal. Si se requiere un diurético, debe valorarse la pérdida de eficacia de las tiazidas con FGe < 30-35 mL/min/1,73 m^2 y sustituirlo por diuréticos del asa. Los fármacos antialdosterónicos, igualmente con efecto nefroprotector, deben administrarse con extrema precaución por el riesgo de hiperpotasemia.

En pacientes hipertensos que han recibido un trasplante renal, los datos de mayor eficacia en cuanto a la preservación del injerto se han obtenido con antagonistas del calcio.

Diabetes mellitus

La diabetes se considera una situación de alto riesgo cardiovascular. Además, la nefropatía diabética es un grave problema sanitario al constituir la primera causa de necesidad de diálisis y trasplante renal. El pronóstico del paciente diabético depende de múltiples factores, además del control glucémico, entre los que destacan las cifras de PA. Los objetivos básicos son la reducción de la PA por debajo de 130/80 mm Hg. Cualquiera de los grupos farmacológicos de primera línea es útil en el tratamiento del paciente diabético, aunque en aquellos con albuminuria es preferible el empleo de un bloqueante del SRA. Nunca deben emplearse dos fármacos de este grupo en combinación.

Otras comorbilidades

Los pacientes hipertensos tienen con más frecuencia que el resto de la población enfermedades de los grandes vasos, tales como dilatación aórtica con riesgo de disección, aneurismas de aorta abdominal y arteriopatía obliterante periférica. El tratamiento antihipertensivo debe instaurarse en estos pacientes con el fin de reducir las cifras de PA por debajo de 130/80 mm Hg. Los β-bloqueantes son el grupo preferido en los pacientes con enfermedad de la aorta torácica, aunque en líneas generales el tratamiento no difiere del resto de los pacientes.

La expectativa de vida de los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana se ha incrementado de forma significativa tras la llegada del tratamiento antirretroviral. Los pacientes con HIV constituyen un grupo de alto riesgo cardiovascular, cuya etiología es multifactorial y depende de una mayor prevalencia de otros factores de riesgo, así como de aspectos relacionados con la infección y el tratamiento. La presencia de HTA y trastornos lipídicos es frecuente y requiere de tratamiento para reducir el riesgo. No existen evidencias que apoyen el uso preferente de algún grupo de antihipertensivos, aunque dada la presencia de otros

trastornos lipídicos, el uso de bloqueantes del SRA es probablemente el más adecuado.

Finalmente, la HTA es frecuente en los pacientes con cáncer, especialmente en aquellos que reciben quimioterapia de los grupos inhibidores del factor de crecimiento vascular o inhibidores del proteosoma, todos ellos favorecedores de los mecanismos de vasoconstricción y vasoespasmo. Estos pacientes desarrollan HTA e incrementos sustanciales de la PA, lo que requiere tratamiento antihipertensivo. Los bloqueantes del SRA y los calcioantagonistas son los grupos de elección en estos pacientes.

Tratamiento en situaciones especiales

Edad avanzada

En hipertensos mayores de 65 años el riesgo cardiovascular está incrementado y se benefician considerablemente del tratamiento antihipertensivo. Un análisis específico del estudio SPRINT en mayores de 75 años ha demostrado el beneficio de un tratamiento intensivo con un objetivo de PA de 120 mm Hg. Así pues, las normas generales del tratamiento, incluyendo los objetivos terapéuticos son aplicables a los pacientes de mayor edad. No obstante, las consideraciones particulares en este grupo hacen referencia a su estado global de salud, incluyendo la fragilidad, la dependencia, la situación cognitiva y la expectativa global de vida, así como la tolerabilidad del tratamiento y de la reducción tensional promovida, que incluye una mayor posibilidad de hipotensión ortostática, con el consiguiente riesgo de caídas. En los pacientes mayores de 80 años estos aspectos cobran especial interés, por lo que se recomienda el inicio del tratamiento con cifras más elevadas (PAS > 160) y objetivos terapéuticos más conservadores (PAS entre 130 y 139).

La elevada prevalencia de sensibilidad a la sal en este grupo de población hace que diuréticos y antagonistas del calcio sean más efectivos. No obstante, la también elevada prevalencia de otras comorbilidades, como diabetes o enfermedad cardiovascular o renal, supone indicaciones específicas para los bloqueantes del SRA y, en menor medida, para los β-bloqueantes.

HTA en pacientes de etnia negra

La HTA es más frecuente en la población de etnia negra. La mayoría de estudios se han llevado a cabo en pacientes en EE. UU. (afroamericanos), lo que hace necesario ser cauteloso al trasladar dichos datos a la población de etnia negra europea (mayoritariamente subsahariana). Estos pacientes tienden a presentar una mayor prevalencia de LODMH y HTA resistente. Asimismo, la prevalencia de sensibilidad a la sal es mayor. Un estudio reciente sugiere que la combinación de diuréticos con antagonistas del calcio es la más efectiva en la reducción de la PA en estos pacientes.

HTA en el embarazo

La HTA afecta entre un 5% y un 10% de los embarazos, se define por cifras de PA ≥ 140 y/o 90 mm Hg y comprende varias entidades clínicas: HTA preexistente o desarrollada antes de la semana 20, HTA inducida por el embarazo, que se desarrolla a partir de la semana 20 y desaparece antes de las 6 semanas posparto. Cuando se acompaña de proteinuria, recibe el nombre de preeclampsia.

Las mujeres hipertensas que planean quedarse embarazadas deben suspender el tratamiento con IECA, ARA-II o inhibidores directos de la renina, por su efecto teratogénico. Los fármacos de elección en el tratamiento de la HTA en el embarazo son el labetalol, el nifedipino y la α-metildopa. El objetivo terapéutico es más laxo que fuera del embarazo y se establece en cifras < 140/90 mm Hg. Cifras inferiores no han demostrado beneficio adicional y pueden comprometer la irrigación placentaria.

La aparición de HTA grave acompañada de convulsiones (eclampsia) requiere hospitalización, tratamiento con sulfato de magnesio y reducción de la PA a cifras inferiores a 160/105 mm Hg. El labetalol y el nicardipino i.v. son los fármacos de elección. La decisión sobre la finalización del embarazo dependerá de la evolución de los síntomas y del estado de maduración fetal.

Hipertensión arterial resistente

Se define como la incapacidad de alcanzar el objetivo de control de la PA a pesar de llevarse a cabo un plan terapéutico que incluya modificaciones del

estilo de vida y un tratamiento con al menos tres fármacos en dosis adecuadas, uno de ellos un diurético. Su prevalencia se sitúa entre el 10% y el 15% y las principales causas incluyen la falta de adherencia, tanto al tratamiento farmacológico como a los cambios de estilo de vida. La presencia de un síndrome de apnea del sueño, la ingesta de otros fármacos que eleven la PA, el exceso de volumen por insuficiencia renal, dosis inadecuadas de diuréticos o una HTA secundaria no diagnosticada son otras posibles causas. El diagnóstico requiere de la confirmación por MAPA, dado que hasta una tercera parte de estos pacientes presentan un fenómeno de bata blanca exagerado y cifras de PA de 24 h normales. Una vez descartadas dichas causas, muchos pacientes necesitarán de la administración de un cuarto o quinto fármaco. Aunque los ensayos clínicos al respecto son escasos, varias observaciones sugieren que la adición de espironolactona en dosis bajas es capaz de conseguir el control de una proporción significativa, si bien la administración de dicho fármaco requiere de monitorización de la función renal y del potasio sérico. En casos de intolerancia a la espironolactona (especialmente por ginecomastia), la eplerenona o la amilorida son las alternativas más eficaces.

Urgencias y emergencias hipertensivas

Las emergencias hipertensivas se definen como la presencia de una HTA de grado 3 acompañada de lesión orgánica progresiva y requiere una evaluación y un tratamiento inmediatos, generalmente endovenoso, dado que supone un riesgo vital. Las situaciones más habituales son la presencia de síndrome coronario agudo, insuficiencia cardíaca descompensada o disección aórtica. En este capítulo se incluye también a las mujeres embarazadas con HTA grave o preeclampsia y, aunque muy infrecuente, la crisis catecolamínica del feocromocitoma.

Mención aparte merece la llamada *HTA acelerada* o *maligna*. Se refiere a una HTA de grado 3 acompañada de retinopatía hipertensiva grado III-IV. En algunos casos puede acompañarse de sintomatología neurológica (focal o más habitualmente difusa) en el contexto de la ya mencionada encefalopatía hipertensiva. En el laboratorio puede encontrarse signos de microangiopatía trombótica. La afección renal es importante y se puede presentar en forma de insuficiencia renal aguda. Desde el punto de vista

anatomopatológico, se caracteriza por una arteritis necrosante con degeneración fibrinoide. En la actualidad, se diagnostica en situaciones paucisintomáticas (PA aumentada y encefalopatía silente) y, aunque no se objetiven datos de riesgo vital en otros órganos diana, el manejo es inicialmente hospitalario.

El tratamiento de las emergencias hipertensivas requiere una reducción de la PA en horas, generalmente con fármacos administrados por vía intravenosa. En general, se recomienda una reducción del 25% en la primera hora, alcanzar cifras inferiores a 160/100 mm Hg entre 2 y 6 h y la normalización en las siguientes 24-48 h. Las excepciones son las crisis del feocromocitoma o la preeclampsia grave donde puede ser necesaria una reducción más rápida e intensa alcanzando cifras inferiores a 140 mm Hg en la primera hora. Se recomienda reducir la PAS a cifras inferiores a 120 mm Hg en los pacientes con disección aórtica.

El arsenal terapéutico endovenoso incluye β-bloqueantes (labetalol y esmolol), antagonistas del calcio (nicardipino), vasodilatadores donantes de óxido nítrico (nitroglicerina y nitroprusiato), vasodilatadores directos (hidralazina) y antagonistas α-adrenérgicos (urapidilo). No existen ensayos clínicos comparativos entre fármacos y su utilización preferente depende de la condición clínica acompañante.

Las urgencias, también llamadas crisis, hipertensivas se caracterizan por la presentación de HTA de grado 3 sin que se acompañe de las condiciones clínicas antes descritas. Constituyen uno de los motivos más frecuentes de visita en las unidades de urgencias. No requieren de una reducción rápida de la PA ni es recomendable el uso de fármacos por vías de administración distintas de las recomendadas. Los pacientes no tratados deben iniciar tratamiento, mientras que aquellos ya tratados requieren de una titulación al alza del mismo y frecuentemente es necesario tratar las posibles circunstancias favorecedoras (ansiedad, dolor, etc.). Generalmente no se precisa ingreso hospitalario, aunque sí debe asegurarse un seguimiento ambulatorio.

Seguimiento de los pacientes con hipertensión arterial

Tras el inicio del tratamiento antihipertensivo se aconseja examinar al paciente en los primeros 2 meses para evaluar si se ha conseguido el objetivo de PA y los posibles efectos secundarios. La frecuencia del seguimiento depende de la gravedad de la HTA, la urgencia en lograr el control de la PA y las comorbilidades del paciente. A largo plazo, es recomendable evaluar los factores de riesgo y el daño orgánico al menos cada 2 años.

Bibliografía especial

Banegas JR, Ruilope LM, de la Sierra A, Vinyoles E, Gorostidi M, de la Cruz JJ, et al. Relationship between clinic and ambulatory blood-pressure measurements and mortality. *N Engl J Med*. 2018;378:1509–1520.

Carey RM, Calhoun DA, Bakris GL, Brook RD, Daugherty SL, Dennison-Himmelfarb CR, et al. Resistant Hypertension: Detection, Evaluation, and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension*. 2018;72:e53–e90.

Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey Jr DE, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 2018;71:1269–1324.

Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti-Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2018;36:1953–2041.

Wright Jr JT, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, Rocco MV, SPRINT Research Groupet al. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med*. 2015;373:2103–2116.

58

Enfermedades del pericardio

J. Mercé Klein

El pericardio es una membrana que envuelve al corazón. Consta de una capa fibrosa externa *(pericardio parietal)* de 1-2 mm de grosor y una serosa interna *(pericardio visceral)*, esta última en contacto con la superficie cardíaca. Contiene hasta 50 mL de *líquido pericárdico*. La serosa tiene varios repliegues o fondos de saco llamados senos pericárdicos. El espacio pericárdico tiene normalmente una presión negativa; durante la inspiración disminuyen las presiones pleurales y pericárdicas y aumentan las presiones transmurales («de expansión») de las cavidades, favoreciendo el retorno venoso.

Puede verse afectado por patologías cardíacas, enfermedades de órganos vecinos y enfermedades sistémicas, siendo la inflamación de las membranas pericárdicas, o *pericarditis aguda*, una consecuencia habitual. Con la inflamación es frecuente que se produzca exudación de líquido, que cuando se acumula entre las dos hojas del pericardio en cantidad superior a la fisiológica recibe el nombre de *derrame pericárdico;* a su vez, el derrame puede ocasionar *taponamiento cardíaco* cuando ejerce presión sobre las cavidades, impidiendo su correcto llenado. Por último, el proceso inflamatorio puede en ocasiones engrosar, fusionar y disminuir la elasticidad del pericardio, ocasionando *constricción pericárdica* o *pericarditis constrictiva*.

A pesar de que esta clasificación en cuatro entidades tiene un gran interés clínico y didáctico, existe un alto grado de superposición e interrelación entre los diferentes síndromes de patología pericárdica, pudiendo un mismo paciente presentar una o varias de estas formas de presentación de forma simultánea o consecutiva.

Pericarditis aguda

Concepto

Es una enfermedad inflamatoria aguda del pericardio que puede manifestarse acompañada o no de derrame pericárdico.

Etiología

El abanico de etiologías causantes de pericarditis aguda es muy amplio (cuadro 58-1), incluyendo gran número de agentes infecciosos y enfermedades sistémicas. Depende en gran medida del contexto epidemiológico; por ejemplo, en países en vías de desarrollo la tuberculosis en una causa muy frecuente. En países desarrollados, en más del 80% de los casos no se alcanza un diagnóstico etiológico concreto, a pesar de llevar a cabo exhaustivas investigaciones, quedando el episodio catalogado como pericarditis aguda idiopática. Es probable que la mayoría de estos episodios correspondan a pericarditis víricas, con una respuesta autoinflamatoria sobreañadida. Dada la evolución favorable de la mayoría de estas, sin necesidad de un tratamiento específico, no suelen investigarse todas las posibilidades etiológicas. En la práctica, el interés se centra en descartar aquellas cuyo diagnóstico tenga alguna relevancia clínica y terapéutica, principalmente la pericarditis tuberculosa, la neoplásica y la ocasionada por enfermedades autoinmunes sistémicas.

Cuadro 58-1 Causas más frecuentes de pericarditis aguda

- Pericarditis aguda idiopática
- Pericarditis infecciosa
  - Vírica. Enterovirus *(Echovirus, Coxsackievirus)*, herpesvirus, parvovirus, HIV, etc.
  - Purulenta
  - Tuberculosa

- Pericarditis neoplásica
  - Neoplasia primaria del pericardio
  - Neoplasia metastásica
- Pericarditis asociada a enfermedades autoinmunes sistémicas y vasculitis
  - Lupus, artritis reumatoide, Sjögren, varias vasculitis, etc.
- Otras pericarditis inmunoinflamatorias
  - Pericarditis postinfarto de miocardio
  - Pericarditis pospericardiotomía
  - Yatrógena tras procedimientos: catéteres intracardíacos, marcapasos, ablación, angioplastia
- Pericarditis asociada a enfermedades metabólicas
  - Insuficiencia renal
- Pericarditis de causa física
  - Traumática
  - Pericarditis por irradiación
- Pericarditis por fármacos (antineoplásicos, lupus-*like*)
- Pericarditis por colesterol

Cuadro clínico

La tríada característica de la pericarditis aguda está constituida por dolor torácico, fiebre o febrícula y la presencia en la auscultación cardíaca de un sonido típico llamado *roce pericárdico*, aunque no es infrecuente que alguno de estos componentes esté ausente. Hay derrame pericárdico en dos terceras partes de los casos, pero la mayoría son leves y de escasa repercusión clínica. Con frecuencia existe el antecedente de un proceso infeccioso en los días o semanas previos. El dolor torácico es de intensidad variable. Se localiza en la zona precordial o retroesternal, pudiendo irradiar a cuello, brazos y hombros y siendo característica la irradiación a la zona supraclavicular (trapecios). Suele mejorar cuando el paciente se sienta inclinado hacia delante y exacerbarse con la inspiración y el decúbito supino. En la exploración física, el signo característico de la auscultación es el *roce pericárdico*, que sólo está presente en esta enfermedad. Suele auscultarse en el borde esternal izquierdo medio o bajo y es más audible con el paciente inclinado hacia delante; suele ser cambiante en intensidad,

presencia o localización, por lo que en su ausencia es aconsejable auscultar repetidamente al paciente. Puede tener uno, dos o tres componentes y, aunque tiene una tonalidad característica, no es infrecuente que se confunda con un soplo.

Exploraciones complementarias

Electrocardiograma

Es la prueba complementaria más útil en el diagnóstico de pericarditis aguda, aunque en ocasiones puede ser normal o inespecífico. El dato más característico es la elevación del segmento ST (fig. 58-1), que suele ser difusa (no siempre), de concavidad superior, y afectar a la mayoría de las derivaciones, excepto aVR y V_1. A diferencia del infarto agudo de miocardio, apenas se observan imágenes «en espejo» o cambios recíprocos y no aparecen ondas Q de necrosis con el paso de las horas. También puede haber depresión del intervalo PR, causada por inflamación auricular. Estas alteraciones pueden ser dinámicas y desaparecer con rapidez. En las horas y días sucesivos el segmento ST tiende a normalizarse y es característica la inversión difusa y poco profunda de las ondas T, que puede persistir durante más tiempo.

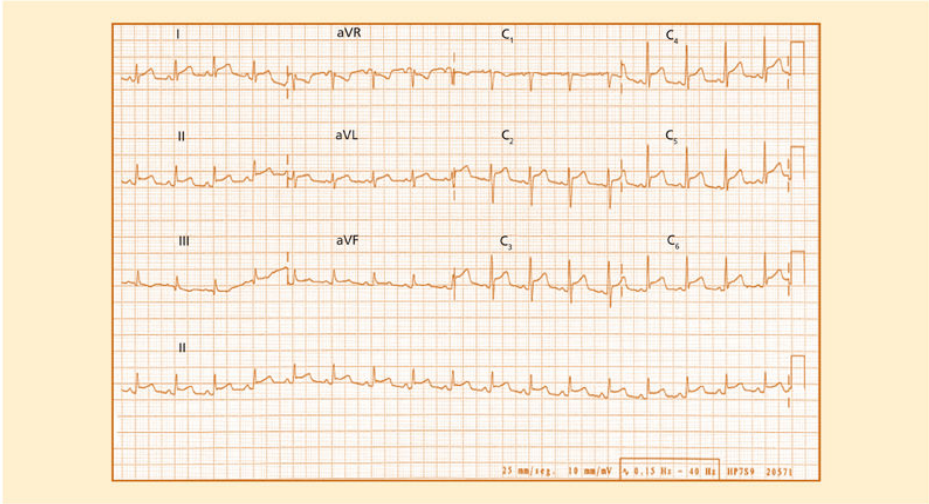


FIGURA 58-1 El ECG muestra los cambios típicos de la fase aguda de la pericarditis. Se observa un ascenso del segmento ST de concavidad superior y con ondas T positivas en la mayoría de las derivaciones. A diferencia de lo que se aprecia en el infarto de miocardio, no hay imágenes «en espejo» y no aparecen ondas de necrosis (ondas Q).

Radiografía de tórax

La presencia de cardiomegalia debe hacer sospechar una pericarditis complicada con derrame, pero en ausencia de derrame pericárdico puede ser completamente normal. Puede existir derrame pleural, habitualmente izquierdo, que forma parte del proceso inflamatorio pleuropericárdico. Por último, ciertas alteraciones en el parénquima pulmonar (neumonía, lesiones tuberculosas, masas) pueden orientar hacia el diagnóstico etiológico de la pericarditis.

Datos de laboratorio

En general son inespecíficos. Es frecuente la presencia de leucocitosis moderada y de incremento de marcadores inflamatorios (proteína C reactiva, VSG). Con cierta frecuencia se detectan discretas elevaciones de los marcadores de daño miocárdico (troponina o CKMB), sin otros signos de miocarditis, que no tienen un significado pronóstico adverso si no hay alteración de la función ventricular; esta entidad se conoce como *miopericarditis*. La intradermorreacción de Mantoux tiene escaso valor

diagnóstico, de modo que no puede ser utilizada como un dato relevante para afirmar o descartar una posible etiología tuberculosa.

Ecocardiograma Doppler

En ausencia de derrame pericárdico, el ecocardiograma es completamente normal. Por tanto, la presencia de derrame en el contexto de un cuadro clínico característico apoya el diagnóstico de pericarditis, pero su ausencia no permite descartarla. Además de la valoración del derrame, la ecocardiografía permite el análisis de la contractilidad miocárdica y función sistólica en casos de miocarditis asociada.

Tomografía computarizada de tórax y resonancia magnética cardíaca

No suelen ser exploraciones necesarias en la pericarditis aguda. En pacientes con derrame pericárdico cuantioso, el estudio del pericardio, del mediastino y del parénquima pulmonar permite valorar la presencia de masas o linfadenopatías, que podrían orientar a un diagnóstico etiológico específico. En los casos en los que el diagnóstico de pericarditis es dudoso, la presencia de signos inflamatorios, tales como edema y captación de gadolinio en la resonancia, puede resultar de ayuda.

Diagnóstico

El diagnóstico de pericarditis aguda requiere la presencia de al menos dos de los siguientes datos: dolor torácico típico, roce pericárdico, alteraciones electrocardiográficas típicas o derrame pericárdico. En lo posible debe evitarse diagnosticar de pericarditis a pacientes que consultan por dolor torácico que no presentan ninguno de los otros datos objetivos mencionados y que tampoco presentan elevación de los marcadores de inflamación.

Con frecuencia, la causa puede establecerse de inmediato cuando la pericarditis se manifiesta en el seno de alguna enfermedad o proceso evidente, por ejemplo, tras un infarto de miocardio, una intervención quirúrgica cardíaca o en un paciente con insuficiencia renal grave. En muchas otras ocasiones, la etiología no está clara tras una primera valoración. En estos casos, la aproximación al diagnóstico etiológico debe

realizarse teniendo en cuenta la epidemiología y la probabilidad, *a priori*, de una determinada etiología. No está indicada la realización de serologías (víricas) exhaustivas para determinar el agente infeccioso causante, salvo en contadas ocasiones, ya que, siendo un proceso costoso y laborioso, la mayoría de las veces el hallazgo de un virus concreto no aportará beneficios en el manejo de la enfermedad.

En la mayor parte de los pacientes que presenten una evolución favorable no será necesaria la búsqueda de etiologías específicas, ya que la inmensa mayoría serán de causa vírica o idiopática, de curso autolimitado, incluso en presencia de derrame pericárdico abundante. La búsqueda de causas específicas (p. ej., neoplasias, tuberculosis, enfermedades del tejido conectivo, etc.) debe reservarse a aquellos pacientes que presentan complicaciones o una evolución desfavorable. El diagnóstico de estas formas específicas debe hacerse basándose en datos seguros, por ejemplo, en el aislamiento de células malignas, del bacilo de Koch o de granulomas característicos de tuberculosis.

En pacientes con derrame pleural están indicados la toracocentesis y el estudio del líquido. Por último, el análisis del líquido pericárdico en pacientes con derrame y el del tejido pericárdico mediante biopsia tienen un rendimiento diagnóstico muy bajo en ausencia de taponamiento. La pericardiocentesis está indicada en presencia de taponamiento cardíaco o cuando la sospecha de pericarditis purulenta, tuberculosa o neoplásica es elevada.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de la pericarditis aguda es amplio, ya que incluye muchas patologías causantes de dolor torácico, algunas de ellas muy graves. Cabe recordar algunas enfermedades pleuropulmonares (p. ej., neumonía, pleuritis, neumotórax) y del sistema cardiovascular (p. ej., infarto de miocardio, angina, miocarditis, disección aórtica, embolia pulmonar). Las características del dolor torácico o la presencia de la tríada característica suelen permitir el diagnóstico, aunque en ocasiones es necesaria la práctica de exploraciones complementarias.

Pronóstico

Está en relación directa con la etiología causante. Algunos datos clínicos, tales como fiebre mayor de 38 °C, derrame pericárdico grave, taponamiento o falta de respuesta al tratamiento antiinflamatorio, se han asociado a una mayor probabilidad de una etiología específica, aunque también pueden estar presentes en pacientes con pericarditis idiopática. Estos pacientes deben ser hospitalizados. En la pericarditis idiopática, la evolución suele ser a la curación en pocos días o semanas en la mayoría de los casos. La evolución a constricción persistente es muy infrecuente. La pericarditis tuberculosa y la purulenta tienen un pronóstico menos favorable, ya que con frecuencia evolucionan a taponamiento o constricción grave.

Entre el 15% y el 30% de los pacientes presentan, en el seguimiento, nuevos brotes de pericarditis *(pericarditis recidivante)*, que pueden prolongarse y repetirse a lo largo de meses o años y son de mecanismo probablemente inmunomediado. El no reconocer o tratar adecuadamente el brote inicial puede favorecer las recurrencias y facilitar una forma incesante de pericarditis. La intensidad de estos brotes suele ir de más a menos, y con cierta frecuencia no se encuentran datos objetivos de inflamación pericárdica (fiebre, roce). A largo plazo, el pronóstico es bueno y la inmensa mayoría experimenta una remisión completa.

Tratamiento

En los pacientes con una causa específica de pericarditis, el tratamiento debe ir dirigido a esta. En la mayoría de los casos el tratamiento se basa en reposo y administración de AINE. Los más utilizados son el AAS (500-1.000 mg/6-8 h), el ibuprofeno (600-800 mg/8 h) o la indometacina (25-50 mg/8 h). El tratamiento debe mantenerse durante 1-2 semanas, según evolución, y retirarlo gradualmente a lo largo de otras 2-4 semanas. El uso de glucocorticoides debe evitarse, salvo que sea absolutamente necesario, ya que favorecen la aparición de recurrencias al disminuir la dosis y, en cualquier caso, deben administrarse en dosis bajas o medias y retirarse muy gradualmente. La colchicina (0,5-1 mg/día según el peso) debe administrarse como tratamiento inicial asociada a antiinflamatorios para reducir la duración del brote agudo. También ha demostrado ser un fármaco eficaz en la prevención de recurrencias.

En pacientes con pericarditis recidivante, cada recurrencia debe ser tratada de la misma manera que el episodio inicial. Los glucocorticoides y la pericardiectomía no están indicados, salvo excepcionalmente.

Derrame pericárdico y taponamiento cardíaco

Concepto

Se entiende por *derrame pericárdico* aquella situación en la que el volumen de líquido en el espacio pericárdico supera al que se considera fisiológico; es decir, por encima de unos 50 mL. El *taponamiento cardíaco* es un síndrome en el que un derrame pericárdico a tensión comprime el corazón e interfiere en su normal funcionamiento, al dificultar el llenado diastólico de las cavidades. El taponamiento es un *continuum* de alteraciones hemodinámicas y clínicas, de gravedad muy variable, que va desde grados difíciles de reconocer clínicamente hasta el extremo de poder ser causante de colapso circulatorio.

Etiología

La etiología del derrame pericárdico y taponamiento es muy variada (cuadro 58-2). La pericarditis aguda es una causa frecuente, ya que cualquier forma de pericarditis puede cursar con derrame pericárdico y, a su vez, complicarse con taponamiento. Algunas causas de derrame, como la pericarditis tuberculosa, purulenta o neoplásica, tienen una mayor tendencia a ocasionar taponamiento que otras. La presencia de un derrame pericárdico ligero es un hallazgo relativamente frecuente en personas sanas, y su detección casual no requiere estudio ni tratamiento.

Cuadro 58-2 Causas de derrame pericárdico

- Pericarditis de cualquier etiología*
- Derrame trasudativo (hidropericardio)
  - Insuficiencia cardíaca, síndrome nefrótico, cirrosis hepática, amiloidosis
- Hemopericardio o sangrado intrapericárdico
  - Rotura cardíaca postinfarto de miocardio*

- Disección aórtica*
- Traumatismo penetrante o cerrado*
- Perforación cardíaca relacionada con dispositivos y procedimientos*

Metabólicas

- Hipotiroidismo
- Insuficiencia renal crónica

Derrame pericárdico neoplásico*

Quilopericardio

Derrame pericárdico crónico idiopático

Derrame pericárdico precoz poscirugía cardíaca*

Otras

---

* Por su prevalencia o presentación es causa frecuente de taponamiento cardíaco.

Fisiopatología

La inflamación es el mecanismo más frecuente por el que se acumula *derrame pericárdico*, porque la exudación de líquido es un componente del proceso inflamatorio. En patologías no inflamatorias, otros mecanismos son la erosión vascular, la comunicación del pericardio con las cavidades cardíacas o la aorta y la obstrucción en el drenaje linfático del pericardio.

Las consecuencias del derrame sobre la función del corazón dependerán no sólo de la cantidad de líquido, sino fundamentalmente de la rapidez de acumulación. El volumen de reserva pericárdica es escaso, por lo que pequeñas cantidades de líquido pueden ocasionar trastornos hemodinámicos muy graves si se acumulan con rapidez. El ejemplo paradigmático es la rotura cardíaca en el seno de un infarto de miocardio, en la que una cantidad relativamente pequeña de sangre que entra bruscamente en el pericardio ocasiona un colapso circulatorio fulminante y la muerte del paciente en pocos minutos. En contraste con esto, en derrames crónicos, pueden acumularse cantidades importantes de líquido, a veces más de 1 L, sin ocasionar ninguna repercusión clínica.

En condiciones normales, la presión intrapericárdica oscila entre 0 y –3 mm Hg. Cuando la presión intrapericárdica aumenta, llega a igualarse con

la presión de las cavidades cardíacas, comprimiéndolas; en este punto se habla de *taponamiento cardíaco.* El taponamiento compromete inicialmente el llenado de las cavidades derechas —por tener presiones más bajas— y, al progresar, puede acabar comprometiendo el llenado de las izquierdas. A partir de un momento determinado, pequeños aumentos en la cantidad de derrame ocasionan grandes incrementos en la presión intrapericárdica. Este fenómeno se expresa mediante la *curva en J,* que relaciona volumen y presión intrapericárdicos y explica el hecho de que en pacientes con taponamiento cardíaco muy grave la evacuación de una pequeña cantidad de derrame pueda provocar una gran mejoría hemodinámica.

La compresión de las cavidades cardíacas dificulta su llenado, con la consiguiente reducción del gasto cardíaco. Esto pone en marcha los mecanismos de compensación. La activación adrenérgica ocasiona taquicardia, vasoconstricción y aumento de la contractilidad miocárdica, que permiten mantener temporalmente el gasto cardíaco y la presión arterial, para asegurar la perfusión de los órganos vitales. De forma más lenta se produce estimulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, para intentar incrementar el volumen de llenado y las presiones de las cavidades cardíacas. Cuando la presión intrapericárdica aumenta mucho y se superan los mecanismos de compensación, el gasto cardíaco se reduce drásticamente y el paciente entra en una situación de taponamiento cardíaco grave y *shock.* En esta situación existe un gran incremento e igualación de las presiones diastólicas de las cuatro cavidades cardíacas y de la presión intrapericárdica, alrededor de 15-20 mm Hg.

Cuadro clínico y diagnóstico

El *derrame pericárdico sin taponamiento* no suele ocasionar ninguna sintomatología, y el examen físico del paciente puede ser completamente normal. Algunos pacientes presentan disnea o dolor torácico. Si el derrame es abundante, puede ocasionar síntomas por compresión de estructuras vecinas, como disfagia o disfonía. Una forma peculiar, aunque poco frecuente, es la detección de un *derrame pericárdico crónico* (más de 3 meses) y grave en pacientes sin ninguna o mínima sintomatología y ninguna enfermedad concomitante. La etiología de estos derrames suele ser

idiopática y, con frecuencia, se diagnostican al realizar una prueba de imagen indicada por otro motivo.

Para el diagnóstico de la etiología debe tenerse en cuenta la epidemiología y evitar un sinfín de exploraciones, que raramente aportan un diagnóstico. En muchos casos, la causa del derrame es evidente por el contexto clínico en que se diagnostica, mientras que en ausencia de enfermedad de base y de clínica de pericarditis la mayoría serán idiopáticos. El estudio del líquido pericárdico en pacientes sin taponamiento tiene muy bajo rendimiento.

Debe sospecharse el *taponamiento cardíaco* ante todo paciente con signos de insuficiencia cardíaca derecha, hipotensión arterial, *shock* cardiogénico o disociación electromecánica. La clásica tríada de Beck (hipotensión, ingurgitación yugular y corazón pequeño y quieto) es típica de taponamientos agudos por hemopericardio. Los pacientes con taponamiento suelen referir disnea, aunque dada la tardía afectación de las cavidades izquierdas raramente hay signos clínicos o radiológicos de congestión pulmonar. Los hallazgos del examen físico guardarán relación con la gravedad del taponamiento. Los pacientes se muestran inquietos, disneicos, taquicárdicos y con ingurgitación yugular en mayor o menor grado, excepto en aquellos con taponamiento de bajas presiones, en quienes la ingurgitación es menos evidente. La *ingurgitación yugular* es un dato clave en la sospecha diagnóstica, aunque también puede estar presente en otras patologías. En casos graves son manifiestos los signos de bajo gasto cardíaco y *shock*, como sudoración, extremidades frías, cianosis, hipotensión arterial, confusión y obnubilación.

El *pulso arterial paradójico* es otro signo clave en el diagnóstico. Es una exageración de un fenómeno fisiológico y se define como un descenso de la presión arterial sistólica superior a 10 mm Hg en la inspiración. No es exclusivo del taponamiento, ya que también puede estar presente en la constricción pericárdica, la embolia pulmonar y la enfermedad pulmonar obstructiva grave, entre otros. Se debe a una interdependencia ventricular exagerada; durante la inspiración, aumenta el llenado y el tamaño de las cavidades derechas, lo que ocasiona un desplazamiento del septo interventricular hacia la izquierda; dado que el volumen cardíaco total está limitado por la existencia de derrame pericárdico a tensión, se produce un incremento adicional de la presión intrapericárdica y una reducción del

llenado del ventrículo izquierdo. Esto ocasiona una disminución del volumen de eyección del ventrículo izquierdo y el consiguiente descenso de la presión arterial sistólica. Para su medición, se necesita un esfigmomanómetro manual.

Exploraciones complementarias

Electrocardiograma

Además de los cambios característicos de pericarditis aguda, si es el caso, la aparición de derrame pericárdico abundante puede dar lugar a una reducción generalizada de la magnitud de los voltajes eléctricos (suma de la amplitud de los complejos QRS en DI, DII y DIII < 15 mm). En algunos casos se observa alternancia eléctrica del complejo QRS, consistente en cambios de la magnitud del QRS en cada latido y que se debe al balanceo cíclico del corazón en el interior de abundante derrame (fig. 58-2).

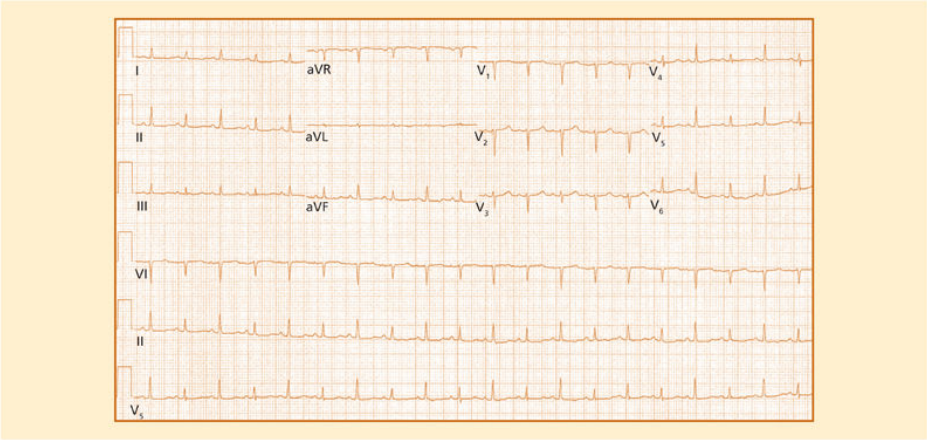


FIGURA 58-2 ECG de un paciente con un derrame pericárdico masivo. Se observan bajos voltajes y alternancia eléctrica del complejo QRS.

Radiografía de tórax

La cardiomegalia puede ser muy llamativa en pacientes con derrame pericárdico abundante, y el hallazgo de una silueta cardíaca muy aumentada en ausencia de signos de congestión pulmonar debe hacer sospechar el diagnóstico. La radiografía de tórax no es útil en el diagnóstico de

taponamiento, ya que, si la instauración es brusca, la silueta cardíaca puede ser normal.

Datos de laboratorio

El laboratorio no aporta datos para el diagnóstico de derrame o taponamiento, pero en algunos casos puede ser útil en la investigación de su etiología. En el cuadro 58-3 se muestran las determinaciones básicas y opcionales recomendables para el diagnóstico etiológico del derrame pericárdico de nueva aparición, en el seno o no de una pericarditis, cuando la causa no es evidente. En los derrames crónicos, las investigaciones etiológicas son la mayoría de las veces infructuosas.

Cuadro 58-3 Determinaciones de laboratorio que se han de realizar en pacientes con derrame pericárdico sin causa evidente

Básicas

Analítica general, que incluya función renal, hemograma y marcadores inflamatorios
Hormonas tiroideas

En determinados casos

Autoanticuerpos si hay sospecha de enfermedad autoinmune
Investigación microbiológica de micobacterias: esputo, aspirado gástrico, otros tejidos
Investigación de otros agentes infecciosos, según sospecha clínica
Serología del HIV
Marcadores tumorales

En caso de pericardiocentesis, determinaciones en el líquido pericárdico

Perfil básico: celularidad, glucosa, proteínas, LDH

Citología
Tinción de Gram y baciloscopia. Cultivo convencional y para micobacterias
ADA y/o interferón γ
PCR para tuberculosis, según sospecha
Marcadores tumorales según sospecha: CEA, CYFRA 21-1
Según aspecto del derrame: colesterol, triglicéridos y quilomicrones

Ecocardiograma Doppler

Es la técnica fundamental en el diagnóstico y valoración de la repercusión del *derrame pericárdico*. Se muestra como un espacio libre de ecos alrededor del corazón en las imágenes bidimensionales (fig. 58-3). La cuantificación del derrame se expresa como la suma de espacios libres de ecos en sacos anterior y posterior en diástole. Se considera ligero si la suma es inferior a 10 mm, moderado entre 10 y 20 mm y grave si la suma supera los 20 mm. No obstante, en algunos derrames de distribución asimétrica, este modo de cuantificación puede resultar engañoso.

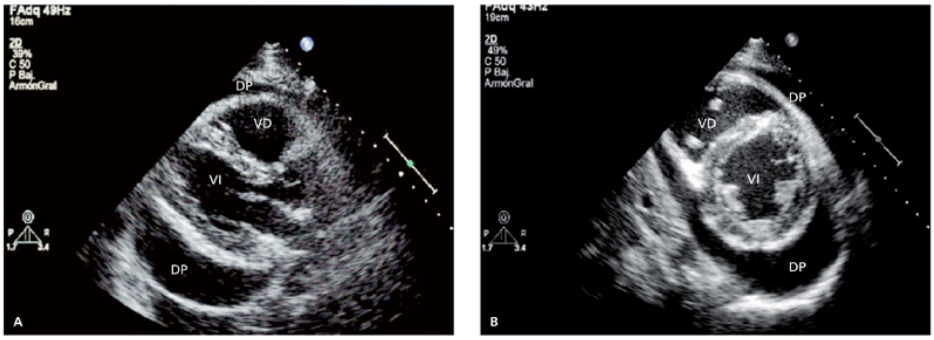


FIGURA 58-3 Ecocardiograma bidimensional de dos pacientes con derrame pericárdico grave. **A.** Proyección paraesternal longitudinal. **B.** Proyección paraesternal transversal. DP: derrame pericárdico; VI: ventrículo izquierdo; VD: ventrículo derecho.

La ecocardiografía es también insustituible en la valoración del *taponamiento cardíaco*. Permite descartarlo con rapidez, ya que en ausencia de derrame pericárdico no es posible la existencia de taponamiento. El signo más característico es el *colapso de las cavidades cardíacas*, habitualmente las derechas. El colapso de aurícula derecha es un signo muy

sensible, pero poco específico (está presente en muchos pacientes sin repercusión clínica evidente) y el de ventrículo derecho es muy específico, aunque de aparición más tardía en el curso del taponamiento.

Tomografía computarizada y resonancia magnética de tórax

Ambas son técnicas que permiten el diagnóstico, la cuantificación y la valoración de la distribución espacial del derrame (fig. 58-4). No suele ser necesaria su realización para diagnosticar derrame, ya que la ecocardiografía aporta información precisa en la mayoría de las situaciones con mayor rapidez y menor coste. Pueden tener un papel relevante en pacientes con mala ventana ecocardiográfica, en derrames localizados o de distribución atípica y en el estudio etiológico en algunos pacientes, por ejemplo, si existe sospecha de malignidad. Proporcionan también ayuda en la caracterización del derrame, por ejemplo, la presencia de sangre, aunque esta información suele tener escasa relevancia diagnóstica.

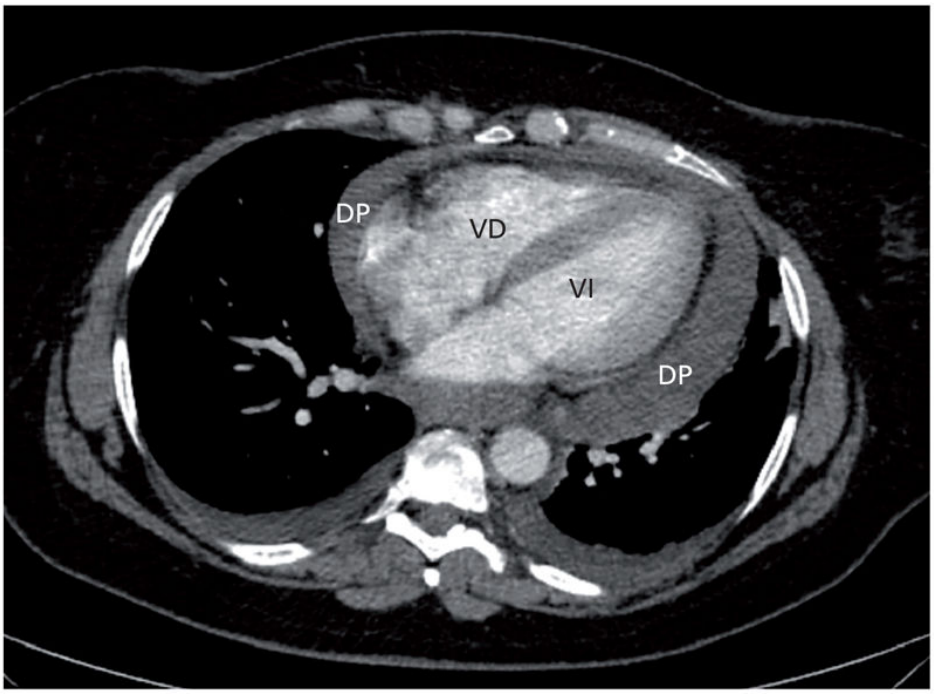


FIGURA 58-4 TC de tórax de una paciente con un derrame pericárdico grave. DP: derrame pericárdico; VI: ventrículo izquierdo; VD: ventrículo derecho.

Cateterismo cardíaco

Permite obtener el registro de las presiones intracavitarias y simultáneamente de la presión arterial y el pulso arterial paradójico. Las curvas de presión obtenidas mostrarán una elevación e igualación de la presión pericárdica y las presiones de llenado (habitualmente se registra la de la aurícula derecha). Además, en la curva de presión auricular se registra una abolición del descenso *y* (diastólico), con un marcado descenso *x* (sistólico), debido a que el retorno venoso queda restringido al momento de la sístole ventricular. Aunque permite documentar con precisión la fisiología de taponamiento, se trata de una técnica invasiva y no es necesaria para el diagnóstico.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial suele plantearse con la insuficiencia cardíaca, la pericarditis constrictiva o exudativo-constrictiva, el *cor pulmonale* agudo y el infarto de ventrículo derecho. La realización de un ecocardiograma

permite, en pocos minutos, confirmar o descartar la presencia de derrame pericárdico y evaluar su repercusión. También en la valoración del enfermo crítico que presenta *shock* cardiogénico o inexplicado, hipotensión sin causa aparente o parada cardiocirculatoria por disociación electromecánica, el taponamiento debe ser considerado en el diagnóstico diferencial.

Pronóstico

El pronóstico del derrame pericárdico y el del taponamiento dependen fundamentalmente de la causa subyacente. El taponamiento cardíaco es un síndrome grave, pero suele solucionarse mediante la evacuación del derrame pericárdico.

Tratamiento

El tratamiento inicial del derrame pericárdico viene determinado por la presencia o la ausencia de taponamiento. En ausencia de taponamiento, no está indicada la evacuación sistemática del líquido, salvo cuando la sospecha de pericarditis tuberculosa, purulenta o neoplásica es elevada. El tratamiento debe dirigirse a la causa del derrame. Los pacientes con signos inflamatorios deben recibir tratamiento como en la pericarditis aguda. En ausencia de inflamación, ningún tratamiento ha demostrado poder reducir o eliminar el derrame. Un caso especial es el *derrame pericárdico crónico idiopático grave*, que debe tratarse con pericardiocentesis porque la evolución a taponamiento no es infrecuente y es impredecible.

En pacientes con taponamiento leve puede adoptarse una actitud expectante, especialmente si la causa del mismo es reversible y se dispone de un tratamiento que pueda mejorar el cuadro clínico. En el paciente con taponamiento cardíaco grave, debe evacuarse el derrame pericárdico mediante una *pericardiocentesis* percutánea, realizada frecuentemente por vía subxifoidea y tras la que es habitual dejar durante unos días un catéter intrapericárdico. Debe realizarse guiada por eco que permite en determinados casos el drenaje por vías alternativas, como el acceso apical y la punción de derrames no accesibles por vía subxifoidea. La otra técnica de evacuación es el *drenaje quirúrgico*, con visualización directa del pericardio. Es una técnica más invasiva, que se aconseja en casos de

taponamiento no resuelto con pericardiocentesis o que recidiva tras una pericardiocentesis eficaz y en pacientes con pericarditis purulenta. El drenaje quirúrgico permite, además del estudio del derrame, la toma de muestras del tejido pericárdico para su análisis anatomopatológico.

Pericarditis constrictiva o constricción pericárdica

Concepto

Se trata de una forma poco frecuente de insuficiencia cardíaca diastólica en la que el engrosamiento, la fusión y a veces la calcificación del pericardio hacen que el corazón quede oprimido, imponiendo una limitación al llenado ventricular. La forma más habitual es la *pericarditis constrictiva crónica*, un proceso lento que se desarrolla a lo largo de años. También se observan formas de instauración más rápida, *subaguda* o *aguda*. En el curso evolutivo de algunas pericarditis agudas pueden observarse, transitoriamente, signos clínicos o, más frecuentemente, ecocardiográficos, de constricción; este proceso se conoce como *constricción cardíaca transitoria*. Por último, algunos pacientes presentan un cuadro clínico en el que se mezclan datos sugestivos de derrame o taponamiento con otros indicativos de constricción. Este cuadro suele reconocerse cuando, a pesar de la evacuación del derrame pericárdico, persiste una elevación anormal de las presiones de llenado. Esta entidad se conoce como *pericarditis efusivo-constrictiva*.

Etiología

La causa más frecuente de pericarditis constrictiva crónica en los países desarrollados es la idiopática, y en la mayoría de los casos no existen antecedentes conocidos de patología pericárdica. El estudio histológico del pericardio en pacientes con formas crónicas y calcificadas no suele proporcionar datos útiles para la determinación de la etiología. En una serie de 140 pacientes sometidos a pericardiectomía por pericarditis constrictiva, las formas idiopáticas representaban el 71% de los casos y sólo en el 24% de estas existía el antecedente de pericarditis aguda idiopática. La pericarditis tuberculosa representó el 11% de los casos; la purulenta, el 7%; la neoplásica, el 4%, y la cirugía cardíaca, el 4%. Otras causas menos frecuentes son la uremia y la radioterapia. Las diferentes etiologías de

pericarditis aguda tienen una tendencia muy diferente a la evolución hacia la constricción. Atendiendo al modo de presentación, las formas idiopáticas se presentan con mucha mayor frecuencia como crónicas, mientras que la mayoría de las formas específicas (purulenta, tuberculosa, neoplásica, postquirúrgica) se manifiestan de forma aguda o subaguda.

Fisiopatología

El pericardio cicatrizado, engrosado y rígido pierde su elasticidad y comprime el corazón, dificultando el llenado diastólico de los ventrículos. Mientras que en el taponamiento la compresión cardíaca se produce durante toda la diástole por el líquido a tensión, en la constricción la parte inicial de la diástole está respetada, produciéndose un llenado ventricular muy rápido en esta fase. Una vez que se alcanza el límite impuesto por el pericardio no distensible, la presión se incrementa rápidamente y el llenado ventricular se detiene. Esta limitación al llenado da lugar a que las presiones diastólicas de todas las cavidades cardíacas y venas pulmonares y sistémicas estén elevadas e igualadas. La congestión venosa sistémica ocasiona las manifestaciones principales de la pericarditis constrictiva en forma de edema periférico y congestión hepática.

Aunque la contractilidad miocárdica no suele estar afectada, la reducción del llenado ventricular se acompaña de una reducción del gasto cardíaco, que también puede contribuir a la sintomatología del paciente.

Cuadro clínico y diagnóstico

La pericarditis constrictiva debe sospecharse ante todo paciente con signos y síntomas prominentes de insuficiencia cardíaca derecha. Los edemas, el aumento de peso y la hinchazón abdominal son frecuentemente referidos por el enfermo. En la exploración, los edemas son evidentes y la ingurgitación yugular, con frecuencia muy acentuada, es un dato constante. En el análisis del pulso venoso yugular destaca la presencia de un colapso *y* profundo. La hepatomegalia y el derrame pleural también suelen estar presentes. En fases avanzadas, la congestión hepática mantenida evoluciona a la cirrosis, pudiendo aparecer ascitis, anasarca e ictericia.

El *signo de Kussmaul* es característico, aunque no exclusivo, de la pericarditis constrictiva; consiste en la ausencia de descenso, e incluso incremento, de la ingurgitación yugular durante la inspiración profunda. Otro dato característico de la exploración física, presente con frecuencia, es el *ruido* o *chasquido pericárdico*, un fenómeno acústico protodiastólico, de bajas frecuencias, que se ausculta en el borde esternal izquierdo o el ápex y se corresponde con el final de la fase de llenado ventricular rápido. Puede confundirse con un tercer ruido.

Los síntomas y los signos de insuficiencia cardíaca izquierda grave suelen ser menos evidentes y de aparición más tardía. La disnea, habitualmente de esfuerzo, y la ortopnea son frecuentes. La reducción crónica del gasto cardíaco da lugar a fatigabilidad, y a caquexia en fases avanzadas. En las formas de aparición aguda o subaguda, los síntomas de bajo gasto pueden ser predominantes.

Exploraciones complementarias

Electrocardiograma

Existen alteraciones en la mayoría de los casos, aunque no son específicas de la pericarditis constrictiva. Las ondas T negativas y los bajos voltajes son frecuentes. Aproximadamente, el 25% de los pacientes presentan fibrilación auricular.

Radiografía de tórax

Puede ser clave para establecer el diagnóstico. La calcificación pericárdica (fig. 58-5) está presente en el 25%-30% de las formas crónicas. La presencia de calcificaciones pericárdicas no permite por sí sola diagnosticar pericarditis constrictiva, aunque en el contexto de un cuadro clínico compatible apoya fuertemente el diagnóstico. El grado de cardiomegalia es variable, y el derrame pleural, frecuente.

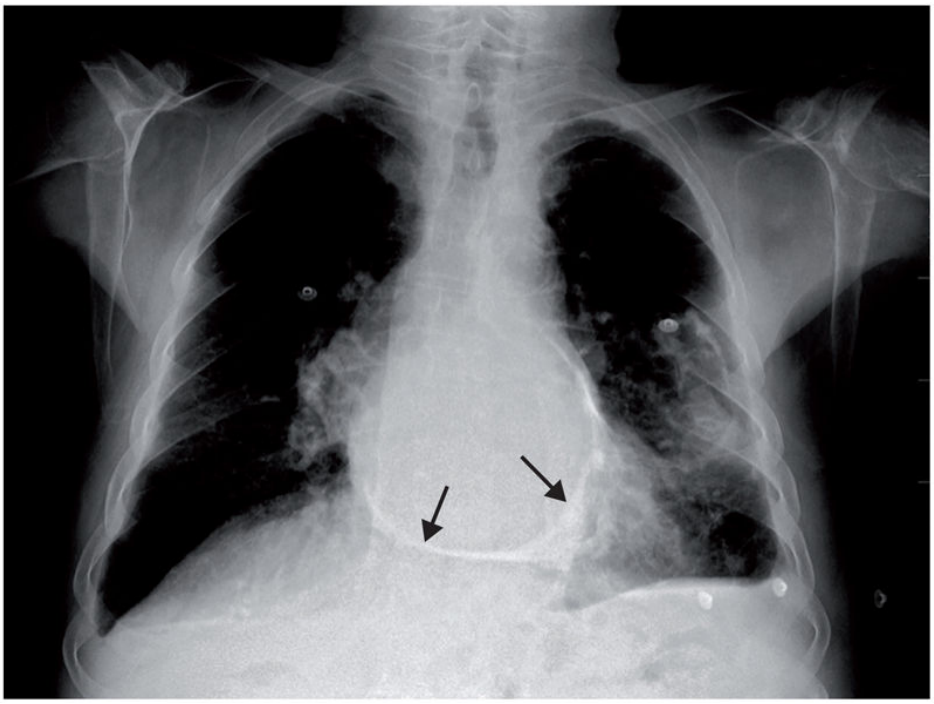


FIGURA 58-5 Radiografía de tórax de un paciente con pericarditis constrictiva crónica calcificada *(flechas).* También presenta signos de paquipleuritis izquierda. El parénquima pulmonar no puede valorarse adecuadamente debido a las características de la radiografía, tomada para potenciar la visualización de las calcificaciones.

Datos de laboratorio

El laboratorio no aporta información específica para el diagnóstico y raras veces para su diagnóstico etiológico. Dado que estos pacientes presentan estasis venosa crónica en el territorio sistémico, son frecuentes las alteraciones en la bioquímica hepática, pudiendo incluso evolucionar a cirrosis (cirrosis cardíaca). Este hecho, junto con las similitudes en la presentación clínica, puede inducir a error en el diagnóstico diferencial.

Ecocardiograma Doppler

El engrosamiento y la calcificación del pericardio son difíciles de valorar mediante ecocardiografía transtorácica. La anormal movilidad del septo interventricular es el signo más destacado en los pacientes con constricción; se aprecia un movimiento brusco del septo (como un rebote) en el inicio de la diástole; además, debido a la interdependencia ventricular exagerada, el

septo se desplaza llamativamente hacia la izquierda en cada inspiración, al favorecerse el llenado del ventrículo derecho sobre el izquierdo en este momento del ciclo respiratorio. Son también patentes los signos de hipertensión venosa, como la dilatación de la vena cava inferior y las venas hepáticas, con reducción de las oscilaciones en su diámetro a lo largo del ciclo respiratorio. En casos de pericarditis efusivo-constrictiva existirá derrame pericárdico en mayor o menor grado.

Tomografía computarizada y resonancia magnética

Permiten medir con precisión el grosor del pericardio, que en condiciones normales no supera los 2 mm. También, especialmente la TC, permiten determinar la existencia de calcificación pericárdica. Ante una sospecha clínica fundada de pericarditis constrictiva, la presencia de un pericardio engrosado o calcificado (fig. 58-6) permite establecer el diagnóstico. Algunos casos de pericarditis constrictiva no se acompañan de engrosamiento ni calcificación pericárdica; por tanto, la ausencia de estos signos no permite descartar el síndrome por completo, aunque lo hace improbable. Las anomalías en la movilidad del septo interventricular son también aquí evidentes. La presencia de signos de inflamación pericárdica en la resonancia, como la captación tardía de gadolinio, sugiere la posible reversibilidad tras tratamiento antiinflamatorio.

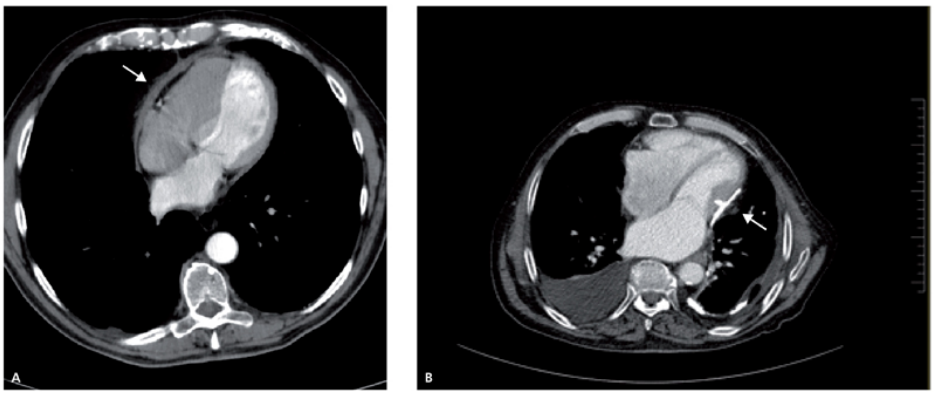


FIGURA 58-6 TC de tórax de dos pacientes con pericarditis constrictiva. **A.** Pericarditis constrictiva subaguda; se observa engrosamiento pericárdico *(flecha).* **B.** Pericarditis constrictiva crónica; se observan calcificaciones pericárdicas *(flecha)* y derrame pleural.

Pueden observarse también otras alteraciones, tales como derrame pleural, ascitis, congestión venosa hepática y cambios en la morfología de los ventrículos.

Cateterismo cardíaco

Típicamente se registrará una igualación y elevación importante (20 mm Hg o incluso más) de las presiones diastólicas de ambos ventrículos, ambas aurículas y el lecho capilar pulmonar (presión enclavada). La diferencia entre las presiones izquierdas y las derechas suele ser mínima, al contrario de lo que sucede en la miocardiopatía restrictiva. La curva de presión de ambos ventrículos muestra una morfología típica en raíz cuadrada o *dip-plateau*, con un descenso brusco de la presión en protodiástole seguido de una estabilización a niveles elevados de presión.

No suele ser necesaria la práctica de un cateterismo para establecer el diagnóstico, pero en pacientes que van a ser intervenidos la coronariografía permite descartar enfermedad de las arterias coronarias, que ocasionalmente se ven afectadas por el proceso cicatricial que afecta al pericardio.

Diagnóstico diferencial

Se plantea con aquellas enfermedades cardíacas o extracardíacas que cursan con un cuadro clínico de insuficiencia cardíaca derecha predominante o

anasarca. Como se ha comentado, la visualización de un pericardio engrosado o calcificado es de gran valor, ya que esta alteración no está presente en estas otras enfermedades.

Entre las enfermedades extracardíacas, la cirrosis hepática ocupa un lugar relevante; los edemas, la ascitis, la hepatomegalia y la alteración de las pruebas de laboratorio pueden estar presentes en ambas condiciones.

La mayoría de las enfermedades que cursan con cuadros de insuficiencia cardíaca derecha son de fácil diagnóstico mediante la anamnesis, la exploración física y la ecocardiografía. Este es el caso de la estenosis mitral, los tumores cardíacos, la miocardiopatía dilatada y el *cor pulmonale* crónico.

Un caso diferente es el de la *miocardiopatía restrictiva*, cuyo diagnóstico diferencial con la pericarditis constrictiva puede resultar muy difícil, en especial en ausencia de engrosamiento y calcificación pericárdica. El cuadro clínico, el ecocardiograma e incluso el patrón hemodinámico obtenido en el cateterismo pueden ser similares. En algunos casos de miocardiopatía restrictiva de causa infiltrativa, como la amiloidosis, el ecocardiograma, la RM y la biopsia miocárdica pueden proporcionar información característica de este proceso.

Tratamiento

El tratamiento de elección es quirúrgico y consiste en la práctica de una pericardiectomía o extirpación lo más amplia posible del pericardio. En las formas crónicas y calcificadas la resección puede ser difícil debido a la infiltración miocárdica cálcica, que da lugar a un mayor riesgo quirúrgico y una recuperación funcional menos completa. La mortalidad quirúrgica es aproximadamente del 10%, y la situación funcional previa a la intervención, uno de sus predictores, lo que apoya la indicación quirúrgica en fases no muy evolucionadas de la enfermedad.

El tratamiento farmacológico con diuréticos es útil para aliviar los síntomas congestivos en pacientes que no pueden intervenirse o que presentan constricción ligera.

Como se ha comentado, algunos pacientes presentan constricción cardíaca transitoria, cuyo tratamiento, obviamente, no debe ser quirúrgico. Debe sospecharse esta posibilidad en pacientes que desarrollan este

síndrome tras un brote de pericarditis aguda o tras una intervención de cirugía cardíaca. Es razonable ofrecer un período de observación y tratamiento diurético antes de indicar la cirugía, en espera de una posible resolución espontánea.

Algunas causas específicas de enfermedad pericárdica

El pericardio puede verse afectado en el curso de un número importante de enfermedades y procesos cardíacos y extracardíacos. Por su frecuencia y sus particularidades, cuatro de estos merecen ser expuestos de forma individualizada.

Pericarditis en la insuficiencia renal

Una de las manifestaciones que pueden acompañar a la insuficiencia renal avanzada es la *pericarditis urémica*, frecuentemente acompañada de derrame pericárdico. Actualmente, es poco habitual gracias al uso más amplio de la diálisis. La *enfermedad pericárdica en el paciente dializado* es más común en nuestros días. Puede presentarse en forma de pericarditis aguda, con síntomas y signos clásicos de inflamación, o como derrame pericárdico.

El tratamiento suele consistir en iniciar o intensificar la diálisis, aunque es razonable el uso de AINE en pacientes ya dializados crónicamente que presentan pericarditis con datos de inflamación. En caso de ocasionar compromiso hemodinámico, el derrame debe ser drenado.

Pericarditis tras un infarto de miocardio

La *pericarditis epistenocárdica* se produce en el seno de infartos de miocardio transmurales extensos y suele manifestarse en los primeros días tras el evento coronario. Su incidencia se ha reducido desde la generalización de la revascularización en fase aguda. El cuadro clínico se caracteriza por reaparición de dolor torácico, en este caso de características pericardíticas, con poca expresividad en el electrocardiograma. Ocasionalmente es asintomática y se diagnostica al auscultarse un roce. La *pericarditis tardía postinfarto* o *síndrome de Dressler* se produce entre semanas y meses después del infarto de miocardio. Se trata de una poliserositis de etiología autoinmune que se manifiesta con fiebre, dolor

pleurítico o pericardítico y derrame pleural y/o pericárdico. Los antiinflamatorios constituyen la base del tratamiento de ambos procesos.

Síndrome pospericardiotomía

Se trata de un cuadro de pleuropericarditis, de patogenia autoinmune, que se desarrolla de días a meses tras una intervención de cirugía cardíaca. Es frecuente que haya derrame pleural y pericárdico, y algunos pacientes presentan infiltrados pulmonares. El tratamiento se basa en antiinflamatorios y colchicina.

Enfermedad pericárdica neoplásica

La afectación neoplásica del pericardio suele dar lugar a derrames abundantes, hemáticos y con tendencia al taponamiento cardíaco, y suele cursar con pocas manifestaciones inflamatorias de pericarditis. En ocasiones, predomina la constricción o la pericarditis efusivo-constrictiva. Los cánceres de pulmón y mama, y las neoplasias hematológicas son las principales causas de enfermedad pericárdica metastásica. Es importante establecer el diagnóstico de certeza mediante aislamiento de células malignas en líquido o tejido pericárdico, porque los pacientes con neoplasias presentan con frecuencia derrames de causa no maligna. Además del tratamiento de la neoplasia causante, la pericardiocentesis con drenaje prolongado y, en ocasiones, con instilación de citostáticos intrapericárdicos constituye la forma más eficaz de tratar este proceso.

Bibliografía especial

Adler Y, Charron P, Imazio M, Badano L, Barón-Esquivias G, Bogaert J, Task Force Memberset al. 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases. The Task Force for the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: The European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EATCS). *Eur Heart J*. 2015;36:2921–2964.

Cosyns B, Plein S, Nihoyanopoulos P, Smiseth O, Achenbach S, Andrade MJ, et al. European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) position paper: multimodality imaging in pericardial disease. *Eur Heart J-Cardiovasc Imaging*. 2015;16:12–31.

LeWinter MM, Imazio M. Pericardial Diseases. In: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Mann DL, Tomaselli GF, Braunwald G, eds. *Braunwald's Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 11th ed. Philadelphia: Elsevier; 2019:1662–1680.

59

Enfermedades cardiovasculares de origen genético

R. Brugada Terradellas

Ó. Campuzano Larrea

Introducción

Los avances tecnológicos que se han producido en los últimos años en el campo de la biología molecular han permitido una mejora en el diagnóstico de enfermedades, incluyendo a las cardiovasculares. Dentro de este ámbito de la biología molecular, la genética es uno de los campos que mayor interés suscita en la actualidad especialmente a raíz de los datos obtenidos después de la secuenciación del genoma humano. Las nuevas tecnologías de secuenciación masiva, llamadas *next generation sequencing* (NGS), permiten realizar análisis genéticos completos en un tiempo reducido y de una forma coste-efectiva. Este hecho ha permitido incorporar estas nuevas herramientas genéticas en la práctica clínica, mejorando el diagnóstico de todo tipo de patologías.

Una amplia variedad de enfermedades cardiovasculares son de origen genético o bien tienen un componente genético que juega un papel importante, ya sea en su manifestación y/o en su evolución. El objetivo de este capítulo es mostrar los avances en el campo de la genética molecular que actualmente se aplican a las enfermedades cardiovasculares y que influyen en la práctica médica actual, dado que: a) el conocimiento de los factores de riesgo genéticos que padece un paciente facilitará el tratamiento preventivo, que en ocasiones será el único posible; b) el diagnóstico de los individuos portadores y no portadores de una enfermedad en una familia, antes de que esta se desarrolle, permitirá limitar la prevención a los portadores y liberar de la dependencia médica a los no portadores, y c) el conocimiento de la fisiopatología a nivel molecular y celular va a facilitar el diseño de la terapia idónea, ya sea génica o convencional.

Enfermedades genéticas

Una enfermedad genética es la afección causada por una o por un conjunto de alteraciones patogénicas del genoma. Si el gen modificado está presente en las células germinales (óvulos y espermatozoides), puede heredarse en generaciones posteriores, siendo una enfermedad familiar. Por el contrario, si la modificación genética sólo afecta a las células somáticas del paciente, no será heredada por futuras generaciones.

Las enfermedades genéticas hereditarias se clasifican en tres grandes grupos: anomalías cromosómicas, enfermedades poligénicas y enfermedades monogénicas.

Anomalías cromosómicas

Llamadas también *cromosomopatías*, son debidas a la pérdida, adición, traslocación o inversión de material cromosómico. Estas alteraciones suelen provocar un fenotipo clínico bastante anormal, normalmente evidente y muy característico durante el examen físico, y, dado que se afecta a un grupo de genes, suelen ser enfermedades multisistémicas. Estas anomalías son responsables de hasta el 60% de los abortos espontáneos que ocurren durante el primer trimestre y de aproximadamente el 5% de los abortos espontáneos tardíos. La incidencia de alteraciones cromosómicas en el recién nacido es del 0,5%-1%. Aproximadamente el 90% de estas anomalías se manifiestan fenotípicamente durante la primera década de la vida.

Un gran número de alteraciones cromosómicas se asocian a enfermedad cardiovascular. Las más comunes son el síndrome de Down (trisomía 21), el síndrome de Patau (trisomía 13), el síndrome de Edwards (trisomía 18) y el síndrome de Klinefelter (genotipo XXY), entre otras. En las trisomías es común observar comunicación interauricular o interventricular, así como defectos conotruncales, como tetralogía de Fallot, que son frecuentes en el síndrome de DiGeorge o monosomía 22q11. También podemos encontrar alteraciones cardíacas en pacientes con síndrome de Turner (genotipo XO), donde suele haber defectos en la aorta, sobre todo coartación.

Enfermedades poligénicas

Las patologías que pertenecen a este grupo son las más frecuentes en la población. Se desarrollan a partir de la interacción de alteraciones presentes en múltiples genes junto con el factor ambiental, que desempeña un papel imprescindible en la manifestación de la patología. En este grupo se incluyen enfermedades como la aterosclerosis o la hipertensión arterial, entre otras, que predisponen a infarto de miocardio. Numerosos genes y *loci* han sido descritos mediante estudios de asociación (Genome-Wide Association Study, GWAS). Sin embargo, todavía es prematuro establecer el perfil de riesgo genético de aterosclerosis o hipertensión arterial basado en el análisis de unos pocos polimorfismos o marcadores. Los estudios de genoma completo que se están empezando a realizar en los últimos años permiten identificar todo tipo de alteraciones que puedan predisponer a este tipo de patologías, pero su interpretación y correlación con el riesgo de padecer la patología son uno de los grandes retos actuales de la genética clínica.

Aterosclerosis

En la actualidad, se han descrito diversas variantes genéticas localizadas en diferentes genes que se han relacionado con el riesgo de aterosclerosis coronaria. La mayoría de estos genes codifican para proteínas que están relacionadas con las vías metabólicas de los lípidos, como en el caso de los genes *APO-A*, *APO-B* y *APO-E* (hiperlipoproteinemia de tipo III). Estos genes intervienen en la eliminación de los lípidos sanguíneos y su afección causará hiperlipemias diversas. Otros genes conocidos en este campo son *LPA*, *SORT1*, *LDLR*, *PCSK9*, *ANKS1A* y *TRIB1*.

Hipertensión arterial

En esta enfermedad se han descrito varios genes implicados, por lo que no hay un único responsable de la patología. Pese a este hecho, es posible encontrar familias que han heredado la hipertensión arterial con un patrón mendeliano. En estos pocos casos, por tanto, hay un gen predominante que causa la enfermedad y la mayoría se sitúa en la vía metabólica de los mineralocorticoides. Destacan los genes *SH2B3*, *GUCYA3*, *FURIN-FES* y

CNNM2. Entre estas afecciones hereditarias se encuentra la enfermedad de Liddle, debida a una alteración patogénica en un canal de sodio sensible a la amilorida. Los pacientes portadores de esta alteración maligna tienen una mayor reabsorción de agua y sodio, con un aumento de la presión arterial. Los casos familiares son poco comunes, y los estudios a gran escala de individuos hipertensos están dirigidos a la identificación de los genes que predispongan a la enfermedad.

Enfermedades monogénicas

Este tipo de patologías se caracteriza por la existencia de una única alteración patogénica que es la responsable de la enfermedad. Pese a esto, recientemente se ha visto la existencia de familias con situación multigénica (varias alteraciones patogénicas en diferentes genes) y/o compuesta (varias alteraciones patogénicas en un mismo gen), aunque en un porcentaje de casos muy reducido. La coexistencia de factores ambientales o genes modificadores determina el fenotipo final de la enfermedad (tablas 59-1 y 59-2). El patrón de herencia de estas enfermedades sigue las leyes de Mendel:

- *Enfermedades autosómicas dominantes.* Uno de los alelos heredados es defectuoso y el otro es normal. El carácter dominante de la enfermedad significa que con un solo alelo afectado por una mutación ya se puede provocar la enfermedad. La descendencia tiene un 50% de posibilidades de ser portadora de esta enfermedad si uno de los padres está afecto. Cada generación tiene afectados y tanto los varones como las mujeres pueden heredar y transmitir la enfermedad.
- *Enfermedades autosómicas recesivas.* Requiere que los dos alelos sean defectuosos para padecer la enfermedad. Es una forma, por lo tanto, mucho menos común que la autosómica dominante. Si ambos padres son portadores, la descendencia tiene un 25% de posibilidades de padecer la enfermedad y un 50% de posibilidades de ser portadora.
- *Enfermedades ligadas al sexo.* Las enfermedades ligadas al cromosoma X pueden ser dominantes o recesivas y la alteración

puede ser heredada de cualquiera de los descendientes. En el caso de las dominantes, una sola copia del alelo es suficiente para desencadenar la patología. En el caso de las recesivas, se necesita homocigosis del alelo en las mujeres para expresarlo, mientras que en los hombres basta con portarlo (son hemicigóticos para el cromosoma X). Las enfermedades ligadas al cromosoma Y son muy poco comunes, debido a la escasa información genética que contiene este cromosoma. Las enfermedades ligadas al cromosoma Y son todas aquellas derivadas de alteraciones patogénicas de alguno de los genes presentes en el cromosoma Y. Se transmiten de padres a hijos con un 100% de penetrancia.

- *Enfermedades mitocondriales.* Estas patologías están siempre transmitidas por la mujer porque el cromosoma mitocondrial proviene siempre de la madre. Por lo tanto, no se produce transmisión de padre a hijo varón.

Tabla 59-1

Enfermedades cardíacas monogénicas. Principales genes asociados a alteraciones y síndromes cardíacos

Enfermedad	Herencia	*Locus*	Gen
Alteraciones estructurales			
Comunicación interauricular	Autosómica dominante	5q32	*CSX-1*
	Autosómica dominante	8p23	*GATA-4*
	Autosómica dominante	7p15	*TTX20*
Holt-Oram	Autosómica dominante	12q24	*TBX5*
Comunicación interventricular	Autosómica dominante	1p31-p21	—
Heterotaxia			
Situs inversus	Autosómica recesiva	6q21-23	*CX43*
	Autosómica dominante	2q21	*CFC1*
Situs ambigus	Ligada al cromosoma X	Xq26	*ZIC3*
Alteraciones del tejido conectivo			
Estenosis aórtica supravalvular	Autosómica dominante	7q11	*ELS*
Síndrome de Williams	Autosómica dominante	7q11	*ELS*
Síndrome de Marfan	Autosómica dominante	15q15-q20	*FBN-1*
Autosómica dominante	3p22	*TGFBR2*	
Síndrome de Ehlers-Danlos	Autosómica dominante	2q31	*COL5A2*
Autosómica dominante	1p36	*PLOD1*	
Autosómica dominante	17q21	*COL1A1*	
Autosómica dominante	9q34	*COL5A1*	
Autosómica dominante	6p21	*COL3A1*	
Autosómica recesiva/dominante	7q22	*COL1A2*	
Autosómica recesiva	5q23	*ADAMTS2*	
Alteraciones mecánicas			
Miocardiopatía hipertrófica con WPW	Autosómica dominante	7q32	*PRKAG2*
Miocardiopatía dilatada con alteraciones en la conducción	Autosómica dominante	1q213p25	*LAMINA/C* *SCN5A*
Enfermedades musculares con miocardiopatía dilatada			
Síndrome de Duchenne-Becker	Ligada al cromosoma X	Xp21	*DMD*
Síndrome de Emery-Dreifuss	Ligada al	Xq28	*EMD*

	cromosoma X		
Síndrome de Steinert	Autosómica dominante	19q13	*MT-PK*

WPW: síndrome de Wolff-Parkinson-White.

Tabla 59-2

Enfermedades cardíacas monogénicas. Principales genes asociados a canalopatías y miocardiopatías

Canal	Enfermedad	Herencia	Gen (ID)
Sodio	SQTL	Autosómica dominante	*SCN5A* (6331) *SCN4B* (6330) *SCN1B* (6324)
	SBr	Autosómica dominante	*SCN5A* (6331) *GPD1L* (23171) *SCN1B* (6324) *SCN3B* (55800) *SCN2B* (6327) *SCN10A* (6336)
Sodio- asociado	SQTL	Autosómica dominante	*CAV3* (859) *SNTA1* (6640)
	SBr	Autosómica dominante	*RANGRF* (29098) *SLMAP* (7871) *PKP2* (5318)
Potasio	SQTL	Autosómica dominante	*KCNQ1* (3784) *KCNH2* (3757) *KCNE1* (3753) *KCNE2* (9992) *KCNJ5* (3762) *KCNJ2* (3759)
		Autosómica recesiva	*KCNQ1* (3784) *KCNE1* (3753)
	SQTC	Autosómica dominante	*KCNH2* (3757) *KCNQ1* (3784) *KCNJ2* (3759)
	SBr	Autosómica dominante	*ABCC9* (10060) *KCNE3* (10008) *KCNJ8* (3764) *HCN4* (10021) *KCND3* (3752)
		Ligada al cromosoma X dominante	*KCNE5* (23630)
	TVCP	Autosómica dominante	*KCNJ2* (3759)
Potasio- asociado	SQTL	Autosómica dominante	*AKAP9* (10142)
Calcio	SBr	Autosómica dominante	*CACNA1C* (775) *CACNB2* (785) *CACNA2D1* (781) *TRPM4* (54795)

SBr: síndrome de Brugada; SQTC: síndrome de QT corto; SQTL: síndrome de QT largo; TVCP: taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica.

La gran variedad de enfermedades monogénicas que afectan al corazón pueden ser divididas en cuatro grandes grupos: a) modificaciones en los genes que intervienen en el desarrollo embrionario del corazón o grandes alteraciones estructurales macroscópicas; b) alteraciones en los genes que codifican el tejido conectivo cardíaco; c) alteraciones genéticas en las proteínas que intervienen en el citoesqueleto y en el aparato contráctil o alteraciones mecánicas de los miocitos cardíacos, y, por último, d) alteraciones genéticas en los canales iónicos cardíacos.

Alteraciones estructurales

El corazón es el primer órgano que se forma en la embriología de los vertebrados gracias a un proceso que requiere la diferenciación, migración coordinada e interacción de multitud de células embrionarias. El desarrollo cardíaco empieza en el día 18 y se completa el día 56 del período embrionario. Este es un período crítico en el cual diferentes factores teratogénicos pueden provocar malformaciones estructurales. Algunas de las patologías más comunes son las que se detallan a continuación.

Comunicación interventricular

Esta patología se caracteriza por la existencia de un orificio en la pared cardíaca que separa el ventrículo izquierdo del derecho; este defecto permite que la sangre pase del lado izquierdo al derecho del corazón, por lo que la sangre rica en oxígeno se bombea de regreso a los pulmones y no hacia el cuerpo. Este hecho comporta que el corazón deba trabajar más intensamente. La comunicación interventricular (CIV) es el defecto cardíaco congénito más común y puede ocurrir aislado o junto con otras enfermedades congénitas. La prevalencia es de hasta 50/1.000 recién nacidos vivos. Es posible que una CIV pequeña no produzca problemas graves, y muchas de ellas se cierran espontáneamente sin ningún tipo de intervención. Las CIV más grandes pueden requerir una reparación quirúrgica durante los primeros años de vida para prevenir complicaciones. La CIV es un defecto característico del síndrome de Down, aunque se observa también en otros síndromes cromosómicos. La forma aislada, sin embargo, se hereda según un patrón autosómico dominante con penetrancia variable, que no está ligada al cromosoma 21. A partir del estudio familiar,

se identificó el *locus* en el cromosoma 1p31-p21. El gen aún no se ha encontrado a día de hoy. Un gen de susceptibilidad a la enfermedad *CRELD-1* ha sido identificado en el cromosoma 3p25.

Comunicación interauricular

Una comunicación interauricular (CIA) es un orificio en la pared entre las dos aurículas. La afección es congénita y puede ser pequeña (se cierran por sí mismas durante la infancia o durante los primeros años de la niñez) o grande (pueden dañar el corazón y los pulmones, por lo que una cirugía de reparación puede ser necesaria para evitar complicaciones). Un adulto que haya tenido una CIA grande sin detectar durante décadas puede tener una expectativa de vida más corta, debido a la insuficiencia cardíaca o a la hipertensión pulmonar. Estos defectos se detectan en 1:1.500 nacidos vivos, con una relación mujer:hombre de 2-4:1. La prevalencia estimada en la población general es de 1 en 25.000.

Los análisis de ligamiento en cuatro familias describieron un *locus* en 5q32 como la zona donde se localizaba el gen causante de comunicación interauricular con alteración en la conducción. En esta misma zona se había descrito el factor de transcripción NKX2-5 (*CSX1* en humanos). Estudios en *Drosophila* y en ratones ya mostraron con anterioridad el papel de este gen en el desarrollo del corazón. El análisis de las familias y la identificación de tres mutaciones en este gen indican que *csx-1* es importante en la regulación de la tabicación cardíaca durante la morfogénesis y en el mantenimiento de la función del nodo auriculoventricular. Nuevos genes *GATA-4* (8p23) y *TBX20* (7p15) han sido identificados como responsables de enfermedad congénita sin alteraciones de la conducción ni alteraciones no cardíacas.

Síndrome de Holt-Oram

El síndrome de Holt-Oram (HOS, del inglés *Holt-Oram syndrome*) es la forma más común del síndrome corazón-mano y se caracteriza por anomalías esqueléticas en la formación de las extremidades superiores y defectos cardíacos congénitos de diversa gravedad en la tabicación cardíaca. La prevalencia se estima en 1/100.000 nacidos vivos. Es un síndrome heredado de forma autosómica dominante. En el año 1994 se identificó el *locus* en el cromosoma 12. En esta zona se aisló un gen

codificante para el factor de transcripción T-box 5 (gen *TBX5*). El análisis de expresión del gen muestra que es intensa en las aurículas y el seno coronario en el embrión de 26 días, y menor en los cojinetes endocárdicos y válvulas en los embriones de 33 a 52 días. A partir de los 33 días, la intensidad de expresión es muy elevada en los antebrazos, la tráquea, los pulmones y la pared torácica. Esta variabilidad en la intensidad de expresión y afección de órganos explica sin ninguna duda la variabilidad en el fenotipo de la enfermedad.

Alteraciones en el tejido conectivo

Las alteraciones de la red de fibras proteicas del tejido conectivo, cuyos componentes principales son el colágeno y la elastina, dan lugar a diferentes síndromes vasculares y cardíacos.

Estenosis aórtica supravalvular

La estenosis aórtica supravalvular es un estrechamiento del origen de la aorta o de otras arterias, resultado de un engrosamiento de la pared arterial no relacionado con aterosclerosis. Este estrechamiento puede obstruir el flujo sanguíneo y dar lugar a un soplo cardíaco y a la aparición de hipertrofia ventricular izquierda. Tiene una incidencia de aproximadamente 1 en 25.000 nacimientos, y la prevalencia media en la población general es de 1 en 7.500. Es una valvulopatía que puede presentarse en tres formas distintas: esporádica, autosómica dominante o asociada al síndrome de Williams (discapacidad intelectual, alteraciones en el tejido conectivo e hipercalcemia). La forma autosómica dominante se debe a una alteración patogénica en el gen de la elastina *(ELN)*. La falta de elasticidad debida a un menor contenido de elastina en la túnica media de los vasos facilita la lesión hemodinámica del endotelio y provoca fibrosis de la túnica íntima debido a una proliferación del músculo liso, con la consiguiente estenosis de la aorta. Aunque la estenosis puede producirse en cualquier vaso sanguíneo, las formas más graves se producen en la aorta. En 1993 se descubrió que el síndrome de Williams también tenía su origen en alteraciones en la proteína elastina.

Síndrome de Marfan

Es una de las enfermedades hereditarias del tejido conectivo de sostén más frecuentes, y que afecta gravemente al sistema cardiovascular. Se transmite de forma autosómica dominante. La prevalencia se estima en 1 de cada 10.000 individuos. Sus manifestaciones clínicas son muy variables y afectan sobre todo al tejido musculoesquelético (cifoescoliosis, aracnodactilia), al ocular (miopía, subluxación del cristalino) y al cardíaco (dilatación y disección de la raíz de la aorta, prolapso mitral). La mayoría de los pacientes son portadores de una alteración patogénica en el gen de la fibrilina-1 *(FBN1)*, situado en el cromosoma 15q21.1. Esta glucoproteína es un componente del armazón microfibrilar que es esencial para la correcta formación de las fibras elásticas. Los defectos en la fibrilina-1 alteran la formación de las fibras elásticas de la capa media y debilitan la pared para dar lugar a aneurismas. Se han identificado formas limítrofes de la enfermedad secundaria a mutaciones en el gen *TGFBR2*, localizado en el cromosoma 3, el cual codifica para el receptor del factor transformador de crecimiento β. A diferencia de otras enfermedades, la identificación del defecto molecular no ha mejorado el diagnóstico, el cual se realiza fácilmente con un estudio ecocardiográfico, y su utilidad para el pronóstico es limitada, ya que las correlaciones fenotipo-genotipo son poco conocidas. También se han descrito alteraciones patogénicas del gen que codifica otro componente de las fibras elásticas, la fibrilina-2 *(FBN2)*, responsable de la aracnodactilia congénita. A diferencia del síndrome de Marfan, esta rara enfermedad autosómica dominante no provoca alteraciones de la aorta, pero se asocia a malformaciones conotruncales en el 15% de los casos.

Síndrome de Ehlers-Danlos

Este síndrome no es una enfermedad, sino un grupo de enfermedades que pueden afectar a diversos órganos. Actualmente, hay más de 17 genes que siguen patrones de herencia autosómica dominante, recesiva y ligada al cromosoma X. Si nos centramos en el tipo vascular (tipo IV), es una enfermedad autosómica dominante causada por alteraciones en el colágeno, que se caracteriza por la mayor elasticidad de la piel, prolapso de la válvula mitral y rotura espontánea y aneurismas de las arterias mayores. Hay numerosas mutaciones que causan la enfermedad, todas ellas descritas en proteínas de colágeno. Es una enfermedad causada por alteraciones en el

colágeno de tipo III *(COL3A1)*, que causan una reducción en la síntesis de colágeno y aumento en el riesgo de aneurisma.

Alteraciones mecánicas del miocardio

La mayoría de las miocardiopatías primarias o idiopáticas son genéticas. Al principio se sugirió que las alteraciones del aparato contráctil de la célula cardíaca o sarcómero eran responsables de la miocardiopatía hipertrófica, mientras que las alteraciones de las proteínas de citoesqueleto daban lugar a la miocardiopatía dilatada. En los últimos años se ha visto un solapamiento entre ambas enfermedades en cuanto a las proteínas responsables de cada una de las mismas.

Miocardiopatía hipertrófica

La miocardiopatía hipertrófica es una enfermedad genética del miocardio caracterizada por hipertrofia ventricular izquierda. El engrosamiento del músculo del corazón puede dificultar que este último bombee sangre, dando lugar a arritmias malignas y riesgo de muerte súbita. Se estima que la miocardiopatía hipertrófica afecta a 1 de cada 500 personas. Esta enfermedad tiene una herencia autosómica dominante y está causada por alteraciones patogénicas en genes que codifican principalmente para proteínas sarcoméricas.

La enfermedad es genéticamente muy heterogénea. Se han descrito más de 700 alteraciones patogénicas distribuidas en más de 15 genes, y se sospecha que sólo se han identificado alrededor del 75% de los genes responsables de la enfermedad. El primer *locus* descubierto fue en el cromosoma 14q12 y 1 año más tarde se detectaron las primeras mutaciones en el gen que codifica para la miosina β *(MYH7)* en este *locus.* Desde entonces se han identificado diversas mutaciones en otros genes, siendo los mayoritarios *MYBPC3, MYL2, TNNT2, TNNI3* y *TPM1*. Otros genes como *MYH6* y *ACTA1* se han asociado a esta enfermedad, pero su incidencia es muy baja. También se han descrito alteraciones patogénicas en el gen *PRKAG2* como responsables de esta anomalía asociada a síndrome de Wolff-Parkinson-White. Las alteraciones patogénicas en el gen de la troponina suelen ser muy malignas, casi todas ellas asociadas a una alta incidencia de muerte súbita, en un corazón con muy poca hipertrofia y, en

general, subclínica. En cambio, las alteraciones patogénicas de la proteína C unida a la miosina tienen un curso clínico favorable y la hipertrofia sólo se manifiesta muy tardíamente. En una misma familia puede haber individuos con mayor grado de hipertrofia y muerte súbita que otros, lo que indica que existen genes modificadores junto con otros factores ambientales. La identificación de estos modificadores genéticos es importante para la estratificación del riesgo de muerte súbita. Uno de los genes modificadores que ha sido identificado recientemente es el gen que codifica la enzima convertidora de la angiotensina (ECA). La identificación de los no portadores permite excluir a estos pacientes de seguimientos y restricciones de actividad deportiva. Además, el diagnóstico ecocardiográfico es poco sensible y la ausencia de hipertrofia no garantiza un buen pronóstico. Pese a este hecho, las técnicas de imagen están cada vez consiguiendo una mayor resolución, con lo que las pequeñas alteraciones en los estadios más tempranos de la patología se pueden identificar cada vez mejor y más tempranamente, ayudando tanto al diagnóstico como al abordaje terapéutico. Actualmente, las guías clínicas recomiendan el estudio genético de los genes mayoritarios: *MYH7*, *MYBPC3*, *MYL2*, *TNNT2*, *TNNI3* y *TPM1*, responsables del 45%-50% de los casos.

Miocardiopatía dilatada

En esta enfermedad, el miocardio se debilita progresivamente, dando lugar a una dilatación de las cavidades. La consecuencia es que disminuye la fracción de eyección o cantidad de sangre que el corazón expulsa en cada latido. Se produce así una alteración del ritmo normal del corazón, dando lugar a arritmias malignas y riesgo de muerte súbita. En la actualidad, la prevalencia de la miocardiopatía dilatada está en un rango de 1/2.500 hasta 1/250 personas. Es más frecuente en la tercera y cuarta década de la vida, más prevalente en hombres que en mujeres (3:1) y con diferencias raciales. A día de hoy no se conoce la real prevalencia de la miocardiopatía dilatada familiar, pero se la estima en el 30%-50% de los casos. Hay diferentes patrones de herencia en la enfermedad: 1) autosómico dominante; 2) autosómico recesivo; 3) ligado al cromosoma X, y 4) mitocondriales. La causa de esta enfermedad es una alteración patogénica en alguno de los genes que codifican para proteínas del citoesqueleto del miocardiocito, cuya

función es mantener una estructura en el citoplasma que confiera rigidez y facilite la transmisión de la fuerza contráctil a los miocitos adyacentes para conseguir una contracción coordinada.

Se han identificado alteraciones patogénicas en más de 60 genes, pero con incidencia baja. En la actualidad los genes mayoritarios son *LMNA/C* y *TTN*. También se han encontrado alteraciones en el gen de la distrofina *(DMD)* en las enfermedades ligadas al cromosoma X, aunque también en los genes *EMD* y *TAZ*. Aquellas con herencia autosómica dominante muestran alteraciones en los genes que codifican para la actina *(ACTN)*, la desmina *(DES)*, el δ-sarcoglicano *(SGCG)* y el β-sarcoglicano *(SCGB)*. Estas proteínas forman parte de las proteínas citoesqueléticas del miocito cardíaco. También se han identificado mutaciones en los genes que codifican el sarcómero, estructura responsable de generar la fuerza contráctil. Se han descrito mutaciones en el gen que codifica para la cadena pesada de β-miosina *(MYH7)*, la troponina T *(TNNT2)* y la α-actina *(ACTA)*. Actualmente, las guías clínicas recomiendan el estudio genético de los genes mayoritarios: *LMNA*, *TTN*, *MYH7*, *TNNT2*, responsables del 45%-50% de los casos.

Miocardiopatía arritmogénica

Es una alteración del miocardio, principalmente del ventrículo derecho, pero que puede también afectar al ventrículo izquierdo. Se caracteriza por una sustitución progresiva del tejido cardíaco por tejido adiposo y fibroso con consiguiente alteración de la transmisión eléctrica, arritmias malignas y riesgo de muerte súbita por fibrilación ventricular. Se estima una prevalencia de 1:5.000. La enfermedad tiene dos patrones distintos de herencia. La forma más común es la autosómica dominante y se han identificado hasta el momento más de 10 genes, todos relacionados con el mantenimiento de la integridad celular y la formación de la placa desmosómica, bien sea directa o indirectamente. Los genes mayoritarios son *PKP2* (placofilina-2), *DSP* (desmoplaquina), *DSC2* (desmocolina) y *DSG2* (desmogleína-2). Se han descrito también dos síndromes recesivos: Carvajal (*DSP*) y Naxos (*JUP*). Los individuos presentan, además de la enfermedad cardíaca, queratodermia palmoplantar y un cabello rizado típico. En el primero, la enfermedad cardíaca se manifiesta durante la

infancia en forma de miocardiopatía dilatada. El 50% de los pacientes desarrollan insuficiencia cardíaca y la mayoría de ellos mueren durante la adolescencia si no se trasplantan. El gen alterado en esta enfermedad es el gen *DSP*, que codifica una proteína desmosómica: la desmoplaquina. El segundo caso, al ser muy frecuente en la isla griega de Naxos, se llama *síndrome de Naxos* y el gen responsable es *JUP* (placoglobina). Actualmente, las guías clínicas recomiendan el estudio genético de los genes mayoritarios: *PKP2*, *DSP*, *DSC2* y *DSG2*, responsables del 55%-60% de los casos.

Alteraciones eléctricas

Las unidades fundamentales de la excitabilidad cardíaca son los canales iónicos. La coordinación de miles de estos canales en cada célula produce el potencial de acción cardíaco y en último término el ritmo cardíaco. Avances en la electrofisiología celular y la biología molecular han permitido el estudio de estos canales y la comprensión del efecto de las diferentes alteraciones patogénicas en la actividad iónica celular. Las alteraciones patogénicas que afectan a estos canales celulares pueden ser causa de muerte súbita en individuos con corazones estructuralmente normales. La limitación más importante en el estudio de estas familias con muerte súbita es precisamente la dificultad en encontrar familias lo bastante extensas para llevar a cabo análisis genéticos que permitan poder corroborar la herencia de la variante genética anómala.

Los genes candidatos a ser causantes de arritmias son aquellos que codifican canales iónicos. Desde la identificación en el cromosoma 11, en 1991, del primer *locus* de síndrome de QT largo congénito se han descrito numerosos *loci* con genes causantes de arritmias familiares. En la actualidad, se han descubierto numerosos genes en varias enfermedades arritmogénicas: síndrome de QT largo congénito, síndrome de QT corto, fibrilación auricular, taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica y síndrome de Brugada, entre otras. Las dos enfermedades más comunes son el síndrome de QT largo y el síndrome de Brugada. Ambas tienen importantes similitudes. En primer lugar, las dos están asociadas a arritmias ventriculares malignas en corazón estructuralmente normal. En segundo lugar, las dos enfermedades son causadas en parte por alteraciones en un

mismo gen, el canal de sodio *(SCN5A)*, situado en el cromosoma 3. El efecto *in vitro* de la alteración patogénica en la función del gen es contrario en los dos síndromes, pero el resultado final es la fibrilación ventricular con alto riesgo de muerte súbita.

Síndrome de QT largo congénito

El síndrome de QT largo congénito es una alteración en la repolarización identificado por las alteraciones electrocardiográficas de prolongación del intervalo QT, corregido por la frecuencia cardíaca, bradicardia relativa, alteraciones en la onda T y episodios de taquiarritmias ventriculares, particularmente *torsade de pointes*. El síndrome de QT largo puede ocurrir de forma hereditaria, esporádica o adquirida. La presentación clínica es bastante similar en las tres formas; sin embargo, hay unas variaciones mínimas en cada una. Se han descrito dos formas hereditarias: 1) *síndrome de Romano-Ward*, la forma hereditaria más común y que es transmitida de forma autosómica dominante, y 2) *síndrome de Jervell y Lange-Nielsen*, una forma poco común de QT largo congénito y que se transmite de forma autosómica recesiva. Estos pacientes tienen una presentación clínica idéntica a los del síndrome de Romano-Ward, pero también padecen sordera sensorineural. Los individuos con el síndrome de Jervell y Lange-Nielsen suelen tener un intervalo QT más largo comparado con los de Romano-Ward y tienen un curso más maligno.

Se han identificado varios genes causantes de la enfermedad. Estos defectos representan probablemente el 85% de los casos. Los principales genes responsables son *KCNQ1* (LQT1), *KCNH2* (LQT2) y *SCN5A* (LQT3). Las alteraciones patogénicas inducen proteínas que modifican tanto la funcionalidad como la localización celular idónea de la bomba de sodio, el canal de calcio y sodio y los receptores de inositol trifosfato. Los estudios *in vitro* han mostrado que en la afectación de los canales de potasio las alteraciones patogénicas crean unos canales no funcionales. En el canal de sodio, el defecto provoca una disminución en la rapidez de inactivación del canal, para provocar una corriente continua de sodio hacia el interior celular. Esta mínima corriente es suficiente para alterar el balance iónico durante la fase *plateau* del potencial de acción y prolongar la repolarización. Con la identificación de los diferentes genes se ha intentado

correlacionar el electrocardiograma con las alteraciones patogénicas para identificar características distintivas que permitan definir mejor los factores pronósticos. Se investigó la relación entre los diferentes genes afectados y el patrón de repolarización. Los pacientes con alteraciones patogénicas en el canal de sodio presentan una onda T en el electrocardiograma de alta amplitud, significativamente diferente de la onda T moderadamente tardía y de baja amplitud de los afectados en el cromosoma 7. Sin embargo, estos datos electrocardiográficos no son completamente predictivos del genotipo debido a los múltiples factores genéticos y adquiridos que influyen en el fenotipo de la repolarización ventricular. Actualmente, las guías clínicas recomiendan el estudio genético de tres genes: *KCNQ1*, *KCNH2* y *SCN5A*, responsables del 75%-80% de los casos.

Síndrome de Brugada

El síndrome de Brugada está caracterizado por el bloqueo de rama derecha, elevación del segmento ST en V_1-V_3 y muerte súbita con corazón estructuralmente normal. El hecho de que se identificasen familias de afectados con el síndrome hizo sospechar la posibilidad de una base genética. A partir de la recolección de estas familias, se realizó un estudio exhaustivo de genes candidatos para fibrilación ventricular. A pesar de que los pacientes presentan un intervalo QT dentro de la normalidad, los genes causantes de la forma familiar de QT prolongado fueron considerados buenos candidatos para la arritmia. Los estudios en familias italianas y españolas mostraron que había unas alteraciones patogénicas que afectan al canal de sodio *(SCN5A)* presente en el cromosoma 3, el mismo canal que causa QT largo congénito. Las alteraciones patogénicas, sin embargo, tienen un efecto inverso a las de los pacientes con QT largo. En el QT largo, el canal de sodio mutado tiene una pérdida minúscula, pero continua, de sodio para alargar el período de repolarización. Nuevos genes han sido recientemente identificados, pero con una incidencia mucho menor. Además, se ha descrito el gen *KCNE5*, ligado al cromosoma X, como posiblemente también asociado a la enfermedad. Actualmente, las guías clínicas recomiendan el estudio genético del gen *SCN5A*, responsable del 25%-30% de los casos.

Fibrilación auricular familiar

Los tratamientos en la fibrilación auricular siguen basados en la disminución de la frecuencia cardíaca y la prevención de la embolia mediante fármacos. Se han publicado algunos casos de fibrilación auricular que afectan a diferentes individuos en una familia. Estas publicaciones han sido bastante limitadas en el número de pacientes, pero han confirmado que en algunos casos la arritmia tiene una base genética. El primer *locus* causante de fibrilación auricular familiar fue descrito en el cromosoma 10, pero el gen aún no ha sido definido. Desde entonces se han encontrado varios genes causantes de la enfermedad familiar, pero los mayoritarios son *KCNQ1*, *KCNE2*, *KCNJ2*, *KCNA5* y *SCN5A.* Además, se ha descrito una forma somática de la enfermedad causada por mutaciones en conexina 40 *(GJA5)* en el tejido auricular.

Síndrome de QT corto

El síndrome de QT corto es probablemente la enfermedad familiar causante de muerte súbita más grave, con la penetrancia más elevada. Está caracterizada por la presencia de muerte súbita y episodios de fibrilación auricular en pacientes jóvenes que tienen un electrocardiograma típicamente con una reducción significativa del intervalo QT. Se han descubierto varios genes causantes de la enfermedad, pero hay dos principales (*KCNQ1* y *KCNH2*). Actualmente, las guías clínicas recomiendan el estudio genético de estos dos genes principales, responsables del 35%-40% de los casos.

Bloqueo de rama familiar

Se han encontrado dos *loci* en el cromosoma 19 responsables del bloqueo de rama familiar. El fenotipo es bastante variable y los afectados pueden presentar desde un bloqueo de primer grado a un bloqueo AV completo. No se han identificado aún los genes. Mutaciones en el gen *SCN5A* producen también enfermedad degenerativa de la conducción. En este caso, la mutación disminuye la función del gen, como en el síndrome de Brugada.

Taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica

Alteraciones patogénicas en el gen *RyR2* (receptor de la rianodina) han sido identificadas como causantes de la enfermedad. Tiene una mortalidad de alrededor del 30% antes de los 30 años y se caracteriza por las salvas de taquicardia polimórfica bidireccional durante el ejercicio. Una forma recesiva de la enfermedad ha sido asociada a mutaciones en calsecuestrina (gen *CASQ2*), también con funciones en la regulación del calcio intracelular. Hoy en día hay otros genes, pero responsables de un porcentaje minoritario de casos, algunos de ellos incluso con herencia autosómica recesiva. Actualmente, las guías clínicas recomiendan el estudio genético del gen *RyR2*, responsable del 45%-50% de los casos.

Bibliografía especial

Cowan JR, Ware SM. Genetics and Genetic Testing in Congenital Heart Disease. *Clin Perinatol*. 2015;42:373–393.

Lebo MS, Baxter SM. New molecular genetic tests in the diagnosis of heart disease. *Clin Lab Med*. 2014;34:137–156: Review.

Marian AJ, Belmont J. Strategic approaches to unraveling genetic causes of cardiovascular diseases. *Circ Res*. 2011;108:1252–1269.

Mitrani RD, Myerburg RJ. Ten advances defining sudden cardiac death. *Trends Cardiovasc Med*. 2016;26(1):23–33.

Rader DJ. Human genetics of atherothrombotic disease and its risk factors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015;35:741–747.

Cardiopatías congénitas

P. Gallego García de Vinuesa

Las cardiopatías congénitas son defectos estructurales del corazón y de los grandes vasos resultantes de un desarrollo embrionario alterado. Aunque se presentan desde el nacimiento, sólo el 40%-50% serán sintomáticas durante el primer año de vida e incluso algunas son de desarrollo posnatal.

Epidemiología

Con una prevalencia estimada entre 4 y 10 casos por cada 1.000 nacidos vivos, constituyen las malformaciones más frecuentes y, al menos, 6 de cada 1.000 afectados presentan una cardiopatía moderada o grave. La figura 60-1 A muestra la frecuencia relativa de las cardiopatías congénitas más habituales. El pronóstico de estos pacientes ha cambiado durante las últimas décadas y actualmente se estima que el 85% de los niños nacidos vivos alcanzan la edad adulta. Algunos sobreviven espontáneamente. Es el caso de cardiopatías más benignas que no requieren intervención (37%) o que la necesitarán sólo en la fase adulta (18%), o de cardiopatías cianóticas inoperables (5%). Sin embargo, la mayoría sobreviven gracias a procedimientos correctores o paliativos realizados en la infancia (40%), aunque presentarán residuos, secuelas o complicaciones específicas a lo largo de su evolución. La tabla 60-1 muestra los factores clínicos relacionados con el exceso de mortalidad en la vida adulta, y la figura 60-1 B las causas de muerte.

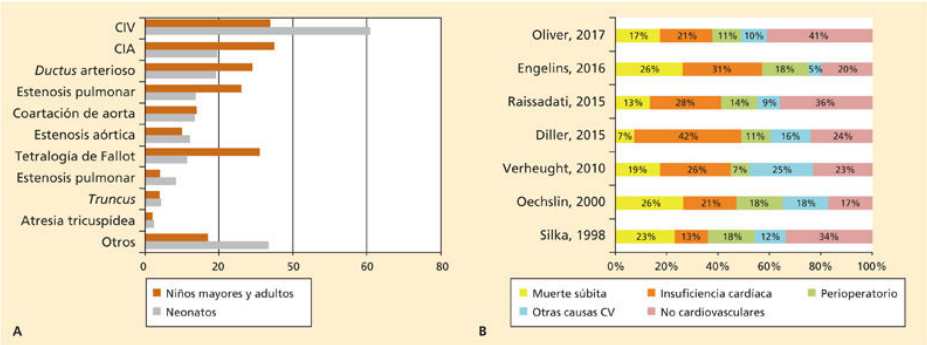


FIGURA 60-1 **A.** Frecuencia relativa de las cardiopatías congénitas más habituales. **B.** Causas de muerte en pacientes con cardiopatías congénitas. CIA: comunicación interauricular; CIV: comunicación interventricular.

Tabla 60-1

Factores relacionados con la reducción de la esperanza de vida en adultos con cardiopatía congénita

Factores clínicos	EXCESO DE MUERTE		
	RME	95% IC	p
Función ventricular			
Disfunción del ventrículo subpulmonar	6,7	5,1-8,8	< 0,001
Disfunción del ventrículo subaórtico	6,0	4,7-7,5	< 0,001
Fisiología de ventrículo único	28,6	18-46	< 0,001
Cortocircuito persistente			
Cianosis	26,1	19-35	< 0,001
Sobrecarga del ventrículo derecho			
Obstrucción de la salida pulmonar	16,3	11-24	< 0,001
Hipertensión pulmonar	7,11	5,4-9,3	< 0,001
Sobrecarga del ventrículo izquierdo			
Obstrucción del tracto de salida del VI	1,8	1,3-2,5	< 0,001
Insuficiencia de la válvula AV subaórtica	7,02	4,7-10,0	< 0,001
Arritmias			
Flutter/fibrilación auricular	3,3	2,6-4,2	< 0,001
Complicaciones			
Aneurismas aórticos	2,6	1,8-3,9	< 0,001
Cardiopatía isquémica	3,79	2,4-6,0	< 0,001
Endocarditis	10,7	6,8-17	< 0,001

RME: ratio de mortalidad estandarizada; VI: ventrículo izquierdo.

Etiología

La mayor parte de las cardiopatías congénitas tienen una etiología multifactorial, con una compleja interacción entre factores genéticos y ambientales.

Síndromes genéticos y herencia

Las anomalías genéticas pueden afectar a varios genes y causar enfermedades con trastornos múltiples, de varios sistemas y órganos, que constituyen síndromes fenotípicos (tabla 60-2). Debe sospecharse origen genético en individuos con una cardiopatía congénita asociada a dismorfias faciales, anomalías esqueléticas y otras malformaciones viscerales, en casos con retrasos del crecimiento o con alteraciones del desarrollo neuropsiquiátrico y retrasos intelectuales o en casos con una historia familiar positiva. En términos generales, el riesgo de recurrencia entre hermanos oscila entre el 1% y el 3% y entre hijos de un padre afectado entre el 4% y el 10%.

Tabla 60-2

Síndromes fenotípicos asociados a las cardiopatías congénitas (CC)

Anomalías cromosómicas			
Síndrome	**Malformaciones cardíacas**	**CC (%)**	**Otras malformaciones asociadas**
Trisomía 13	CIA, CIV, DAP, SCIH	80%	Microcefalia, discapacidad intelectual grave, polidactilia, paladar hendido, microftalmía, anomalías genitourinarias, onfalocele, holoprosencefalia
Trisomía 18	CIA, CIV, DAP, tetralogía de Fallot, doble salida de VD, coartación aórtica, bloqueo AV	90%-100%	Polihidramnios, discapacidad intelectual grave, hipertonía, atresia biliar, hernia diafragmática, onfalocele
Trisomía 21 (síndrome de Down)	Canal AV, CIA, CIV, tetralogía de Fallot	35%-50%	Facies mongoloide, discapacidad intelectual, bradicardia, clinodactilia
Turner (monosomía X)	Coartación aórtica, válvula bicúspide, estenosis aórtica, SCIH	25%-35%	Baja estatura, *pterigion colli*, amenorrea primaria, infantilismo sexual, linfedema, tórax en escudo
Klinefelter (47 XXY)	DAP, CIA, prolapso mitral	50%	Alta estatura, testículos hipoplásicos, pubertad retrasada, variable retraso del desarrollo
DiGeorge (microdeleción 22q11)	Tetralogía de Fallot, *truncus*, anomalías del arco aórtico	75%	Hipoplasia de timo y de paratiroides, hipocalcemia, inmunodeficiencia, orejas de implantación baja, alteraciones intelectuales y del lenguaje, anomalías renales
Williams Beuren (microdeleción 7q11)	Estenosis supravalvular aórtica, estenosis de ramas pulmonares	50%-85%	Hipercalcemia infantil, cara de duende, sociabilidad, retraso del desarrollo, contracturas auriculares, pérdida de audición

Anomalías cromosómicas			
Síndrome	**Malformaciones cardíacas**	**CC (%)**	**Otras malformaciones asociadas**
Anomalías hereditarias de un solo gen			
Síndrome	**Malformaciones cardíacas**	**Gen causal**	**Otras malformaciones asociadas**
Noonan	Estenosis valvular pulmonar, canal AV, coartación aórtica	*PTPN11*, *KRAS*, *RAF1*, *SOS1*	Baja estatura, cuello palmeado, tórax en escudo, retraso en el desarrollo, criptorquidia, facies anormal
Costello	Estenosis pulmonar, alteraciones de la conducción	*HRAS*	Baja estatura, retraso del desarrollo, facies tosca, *Papillomata* nasolabial, alto riesgo de carcinomas sólidos
Marfan	Aneurisma aórtico y disección, prolapso valvular mitral	*FBLN*, *TGFBR1*, *TGFBR2*	Alta estatura, aracnodactilia, escoliosis, ectopia *lentis*, neumotórax espontáneo, ectasia dural
Alagille	Estenosis pulmonar, tetralogía de Fallot, CIA, estenosis de ramas pulmonares	*JAG1*, *NOTCH2*	Anomalías de la vía biliar, colestasis, facies típica, vértebras en mariposa, anomalías oculares, retraso del crecimiento, pérdida de audición, riñones en herradura
Leopard	Estenosis pulmonar, alteraciones de conducción	*PTPN11*, *RAF1*	Hipertelorismo, anomalías genitales, retraso de crecimiento, sordera neurosensorial
Holt-Oram	CIA, CIV, canal AC, alteraciones progresivas del sistema de conducción	*TBX5*	Displasia del radio, anomalías del pulgar
Heterotaxia	Doble entrada de VI, doble salida de VD, TGA, canal AV	*ZIC3*, *CFC1*	Malrotación intestinal

AV: auriculoventricular; CIA: comunicación interauricular; CIV: comunicación interventricular; DAP: *ductus* arterioso persistente; SCIH: síndrome de corazón izquierdo

hipoplásico; TGA: transposición de grandes arterias; VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo.

Factores maternos y ambientales

Se reconoce una probable relación entre el déficit de ácido fólico y la incidencia de cardiopatías congénitas graves. También fetos expuestos al alcohol, cocaína y otras drogas, así como a medicamentos (talidomida, litio, glucocorticoides, antiepilépticos, warfarina o análogos de la vitamina A) y a algunas infecciones víricas (rubéola, toxoplasmosis, virus de Coxsackie B o virus de Epstein-Barr), sobre todo durante el primer trimestre de la gestación, tienen mayor incidencia de cardiopatías congénitas. La exposición fetal a algunas enfermedades maternas, como diabetes mellitus y LES, y las exploraciones radiológicas sin protección adecuada también aumentan el riesgo de malformaciones.

Circulación fetal y transición a la circulación posnatal

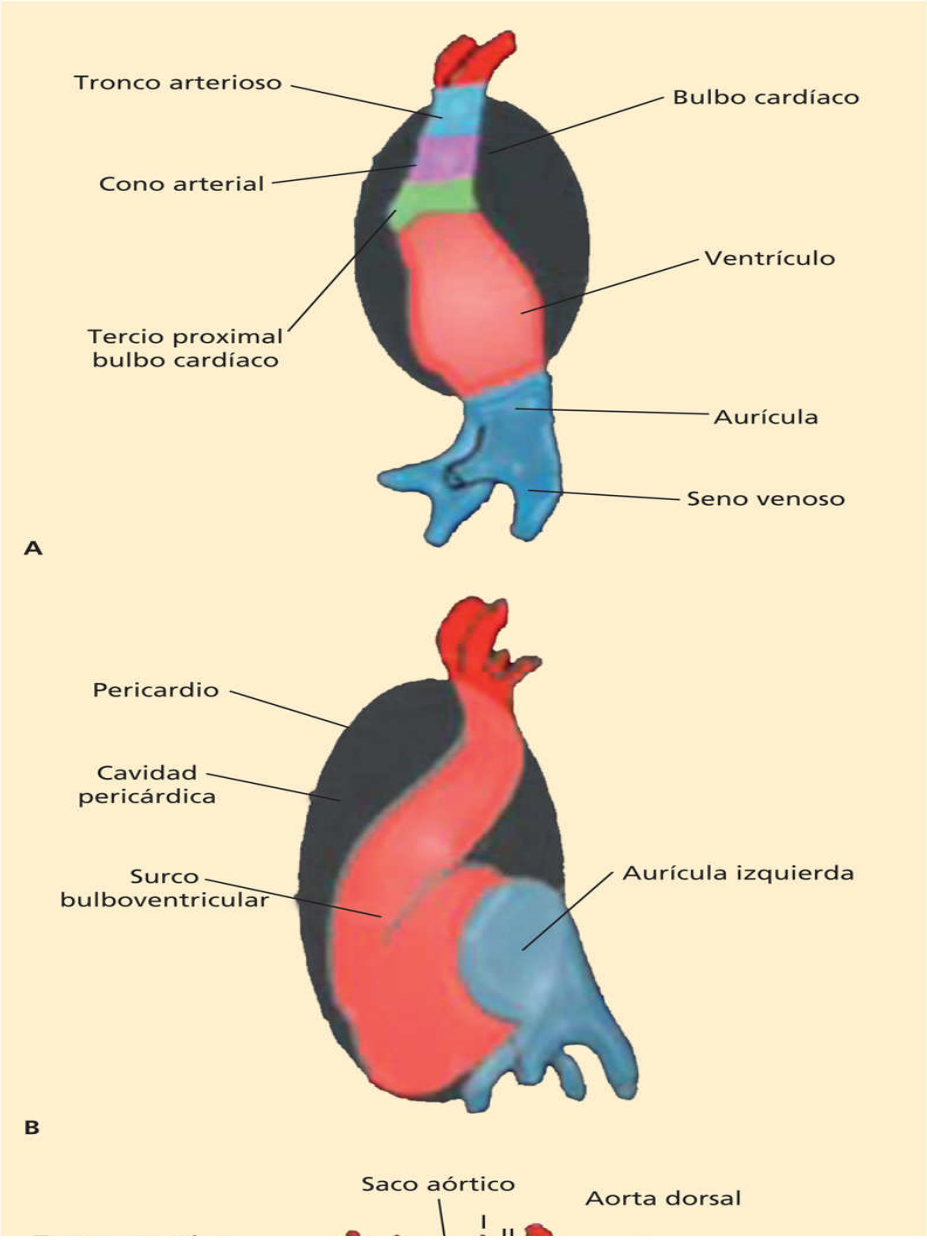
Durante la vida fetal, ambos ventrículos funcionan *en paralelo* gracias a la existencia de cortocircuitos: el conducto venoso une la vena umbilical con la cava inferior y el foramen oval drena la sangre de la vena cava inferior a la aurícula izquierda. A través de ellos, la sangre procedente de la circulación placentaria llega a la aorta ascendente y asegura una circulación cerebral y coronaria con un alto contenido en oxígeno. Las resistencias pulmonares están elevadas y las arterias poseen una gruesa capa muscular, por lo que sólo una mínima parte de la sangre que llega al ventrículo derecho pasa al pulmón. El resto se dirige, a través del conducto arterioso, desde la arteria pulmonar a la aorta descendente. Esta circulación explica la supervivencia durante la vida fetal de algunas malformaciones congénitas graves.

En el momento de nacer, al desaparecer la circulación placentaria y producirse la expansión pulmonar, las resistencias vasculares sistémicas aumentan y se reducen las resistencias pulmonares, el flujo pulmonar aumenta y se cierran las tres comunicaciones que desviaban la sangre

venosa al corazón izquierdo. Ello explica que puedan descompensarse cardiopatías que han sido bien toleradas durante la vida fetal.

Anomalías del desarrollo embriológico

La formación del corazón puede alterarse en cualquiera de sus etapas (fig. 60-2), dando lugar a anomalías cuya repercusión hemodinámica o clínica es muy variable.


Tronco arterioso
Bulbo cardíaco
Cono arterial
Ventrículo
Tercio proximal
bulbo cardíaco
Aurícula
Seno venoso
A
Pericardio
Cavidad
pericárdica
Surco
bulboventricular
Aurícula izquierda
B
Saco aórtico
Aorta dorsal

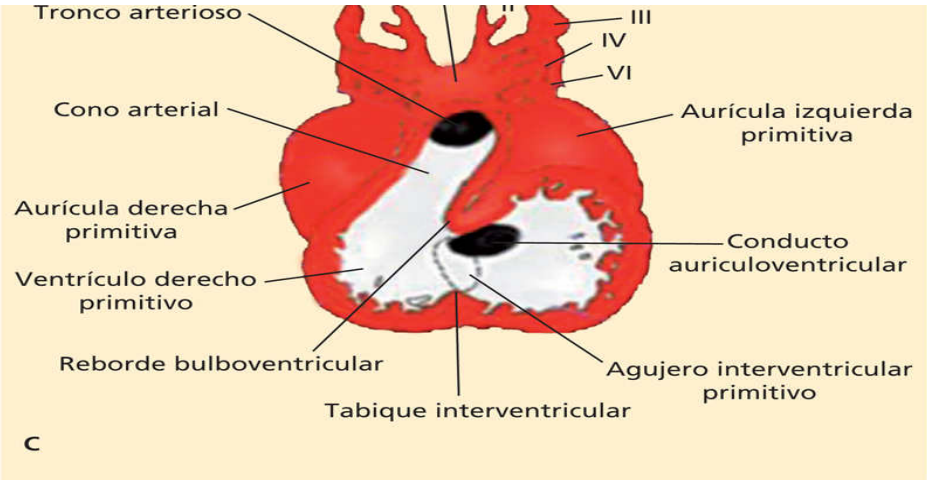


FIGURA 60-2 Representación esquemática de la formación del corazón a partir del tubo cardíaco **(A).** El tubo cardíaco se torsiona a la derecha (vista sagital) **(B)** y continúa plegándose hasta que el tracto de salida se dispone en una posición anterior y se acuña entre las dos aurículas (vista ventral) **(C).** I, II, III, IV y V: arcos aórticos.

Malposiciones cardíacas

La posición o *situs* del corazón se fija precozmente al definirse: a) la situación de la aurícula derecha, que depende de la localización del hígado (*situs* visceral), y b) la posición del ápex, que está relacionada, entre otros factores, con la torsión del asa a la derecha o a la izquierda.

Anomalías de la torsión del tubo primitivo (inversión auriculoventricular)

Si la torsión se realiza hacia la izquierda *(asa-levo)* en vez de hacia la derecha, el ventrículo anatómicamente derecho, identificado por el infundíbulo anterior, queda situado a la izquierda y en conexión con la aurícula arterial y produce la *inversión* o *discordancia auriculoventricular* (AV).

Defectos de la tabicación cardíaca: alteraciones del desarrollo de los cojinetes

endocárdicos y anomalías en la partición del tronco-cono

El tronco común queda dividido en dos por un tabique espiral que separa los dos grandes vasos: uno que nace por delante del infundíbulo del ventrículo derecho y otro por detrás, la aorta (grandes vasos en posición normal). Si no se produce la espiralización del tabique, el vaso que nace del infundíbulo del ventrículo derecho es la aorta, ambos vasos ascienden paralelamente, sin entrecruzarse (en *cañón de escopeta*), y adoptan la configuración clásica de la *transposición de los grandes vasos* o *dextrotransposición.* Si al mismo tiempo se produce la torsión del tubo primario a la izquierda *(asa-levo)*, la inversión de los ventrículos corrige la transposición y se produce la *levotransposición* o *transposición corregida.* Si no se produce la partición del tronco, persiste un gran vaso o *tronco común* que nace a caballo de un gran defecto septal interventricular.

Lesiones obstructivas y cortocircuitos

Anomalías en la embriogénesis pueden dar lugar a la presencia de *estenosis* más o menos graves *(atresias)*, a uno o varios niveles de los circuitos pulmonar y/o sistémico, y a *hipoplasia* de cavidades. El fallo de los mecanismos normales de cierre de los cortocircuitos entre la circulación sistémica y la pulmonar determina la persistencia de comunicaciones anómalas después del nacimiento. En condiciones normales, las presiones en la circulación sistémica son mayores que en la circulación pulmonar. Por tanto, la dirección del cortocircuito será de izquierda a derecha (I-D). Para que ocurra un cortocircuito de derecha a izquierda (D-I) debe existir: a) obstrucción al flujo pulmonar (estenosis pulmonar —EP— o resistencias vasculares pulmonares —RVP— elevadas); b) mezcla total entre la sangre venosa y arterial (aurícula o ventrículo únicos), o c) circulación sistémica y pulmonar en paralelo sin mezcla (transposición de las grandes arterias). La principal consecuencia clínica de un cortocircuito de D-I es la *cianosis.* La tabla 60-3 muestra una clasificación clínica basada en aspectos fisiopatológicos que agrupa las cardiopatías desde un punto de vista sindrómico. La tabla 60-4 resume el análisis secuencial segmentario que permite clasificar todas las cardiopatías, sin superposición entre grupos.

Tabla 60-3

Clasificación clínica de las cardiopatías congénitas

	Acianóticas	Cianóticas
Flujo pulmonar aumentado	Comunicación interauricular Drenaje venoso anómalo parcial Comunicación interventricular Canal AV *Ductus* arterioso persistente Ventana aortopulmonar	Transposición de grandes arterias Tronco arterial común *(truncus)* Doble salida de ventrículo derecho Mezcla total: Atresia tricuspídea sin estenosis pulmonar Ventrículo único sin estenosis pulmonar Drenaje venoso anómalo total Aurícula única Síndrome de corazón izquierdo hipoplásico: Atresia mitral Atresia aórtica

	Acianóticas	Cianóticas
Flujo pulmonar reducido o normal	Obstructivas Corazón izquierdo: Coartación aórtica Estenosis aórtica valvular Estenosis aórtica subvalvular Estenosis aórtica supravalvular Corazón derecho: Estenosis pulmonar valvular Estenosis pulmonar subvalvular Estenosis pulmonar supravalvular Estenosis de ramas pulmonares	Obstrucción de la salida ventricular Tetralogía de Fallot Atresia pulmonar con CIV Anomalía de Ebstein con estenosis pulmonar Ventrículo único con estenosis pulmonar Doble salida de VD con estenosis pulmonar TGA con estenosis pulmonar *Truncus* de tipo IV
	No obstructivas Insuficiencia aórtica Insuficiencia mitral Anomalía de Ebstein Insuficiencia pulmonar aislada	Aumento de resistencias pulmonares: síndrome de Eisenmenger

AV: arteriovenoso; CIV: comunicación interventricular; TGA: transposición de grandes arterias; VD: ventrículo derecho.

Tabla 60-4

Análisis sistemático de la ordenación segmentaria básica

Objeto de análisis	Anomalía
Posición del ápex	Levocardias
	Dextrocardias
	Mesocardias
Situs auricular	*Situs solitus*
	Situs inverso
	Situs ambiguo (isomerismo derecho o izquierdo)
Conexión auriculoventricular	Concordancia AV
	Discordancia AV
	Doble entrada
	Ausencia de una conexión
Ventrículo	Dos ventrículos bien diferenciados
	Dominante izquierdo con cámara rudimentaria anterosuperior (derecha)
	Dominante derecho con cámara rudimentaria posteroinferior (izquierda)
	Indeterminado
Relación ventriculoarterial	Concordancia VA
	Discordancia VA
	Doble salida
	Salida arterial única (tronco común)
Grandes vasos	Normal en *situs solitus*
	Normal en *situs* inverso
	D-transposición
	L-transposición

Cardiopatías congénitas acianóticas

Concepto

Incluyen las cardiopatías con cortocircuito de izquierda a derecha, y otras que afectan a la salida de la sangre del VI, a la aorta y a la válvula pulmonar. El cortocircuito de I-D puede ocurrir: a) en aurículas, como en la comunicación interauricular (CIA) y en el drenaje venoso pulmonar anómalo parcial; b) en ventrículos (comunicación interventricular, CIV); c) en aurículas y ventrículos, como en el canal AV, o d) en grandes arterias, como en el *ductus* arterioso persistente (DAP) y en la ventana aortopulmonar.

Fisiopatología

La sangre recircula por los pulmones sin entrar en la circulación arterial sistémica periférica. Las consecuencias fisiopatológicas del cortocircuito de I-D, que dependerán de la magnitud de este y del lugar anatómico en que ocurre, son hiperflujo pulmonar, sobrecarga de volumen y dilatación de cavidades cardíacas. Así, en los cortocircuitos que afectan a las aurículas, se dilatan las cavidades derechas y la arteria pulmonar y, en los que afectan a los ventrículos y las grandes arterias, se dilatan la arteria pulmonar y las cavidades auricular y ventricular izquierdas. En general, las cardiopatías con cortocircuito de I-D son sintomáticas cuando el 50% o más del flujo que llega al lado izquierdo del corazón se desvía hacia el derecho, es decir, cuando el flujo pulmonar es 2 o más veces el flujo sistémico ($\dot{Q}_p/\dot{Q}_s \geq 2/1$).

Comunicación interauricular

La CIA corresponde al 10% de las cardiopatías congénitas y predomina en mujeres. La forma anatómica más común es la tipo *ostium secundum* (70%), situada en la fosa oval, en la parte media del tabique. Menos frecuentes son las de tipo *ostium primum o canal AV parcial* (20%) y la de *seno venoso* (10%), superior o inferior, próxima a la desembocadura de las venas cava superior e inferior, respectivamente, que se acompaña de un

drenaje venoso anómalo parcial. Finalmente, la *CIA del seno coronario*, próxima a la desembocadura del mismo y asociada a la persistencia de la vena cava superior izquierda, representa menos del 1% de los casos. El *foramen oval permeable (FOP)*, que permite el paso de un catéter, pero no da lugar a cortocircuito, no debe considerarse una CIA. En el *drenaje venoso anómalo parcial*, una o más de las venas pulmonares, con frecuencia las venas de los lóbulos superior y medio derechos, se conectan a la aurícula derecha o a una o más de sus venas tributarias.

Cuadro clínico

Los defectos pequeños no tienen prácticamente repercusión clínica. Su único riesgo, como ocurre con el FOP, es la embolia paradójica. Los defectos grandes o medianos suelen ser asintomáticos hasta que aparece la insuficiencia cardíaca derecha o la fibrilación auricular, alrededor de los 40-50 años. Con frecuencia se descubre una historia de infecciones bronquiales repetidas debidas a la retención de secreciones provocada por la compresión de las ramas bronquiales más pequeñas por los vasos distales dilatados. El diagnóstico suele sospecharse por: a) la auscultación de un desdoblamiento amplio y fijo del segundo ruido; b) un bloqueo incompleto de rama derecha en el electrocardiograma (90% de los casos), o c) la radiografía de tórax (fig. 60-3 A). La ecocardiografía transtorácica Doppler en color constituye el método diagnóstico de elección e informa sobre el tamaño y la localización del defecto, las lesiones asociadas y la repercusión en cavidades derechas. La ecocardiografía transesofágica es la ventana más adecuada para estudiar los bordes y la localización del defecto en los candidatos a cierre percutáneo. En el 5%-10% de los pacientes puede aparecer hipertensión pulmonar por enfermedad vascular pulmonar (EVP), de forma preferente en mujeres. El cateterismo cardíaco puede ser necesario en estos pacientes.

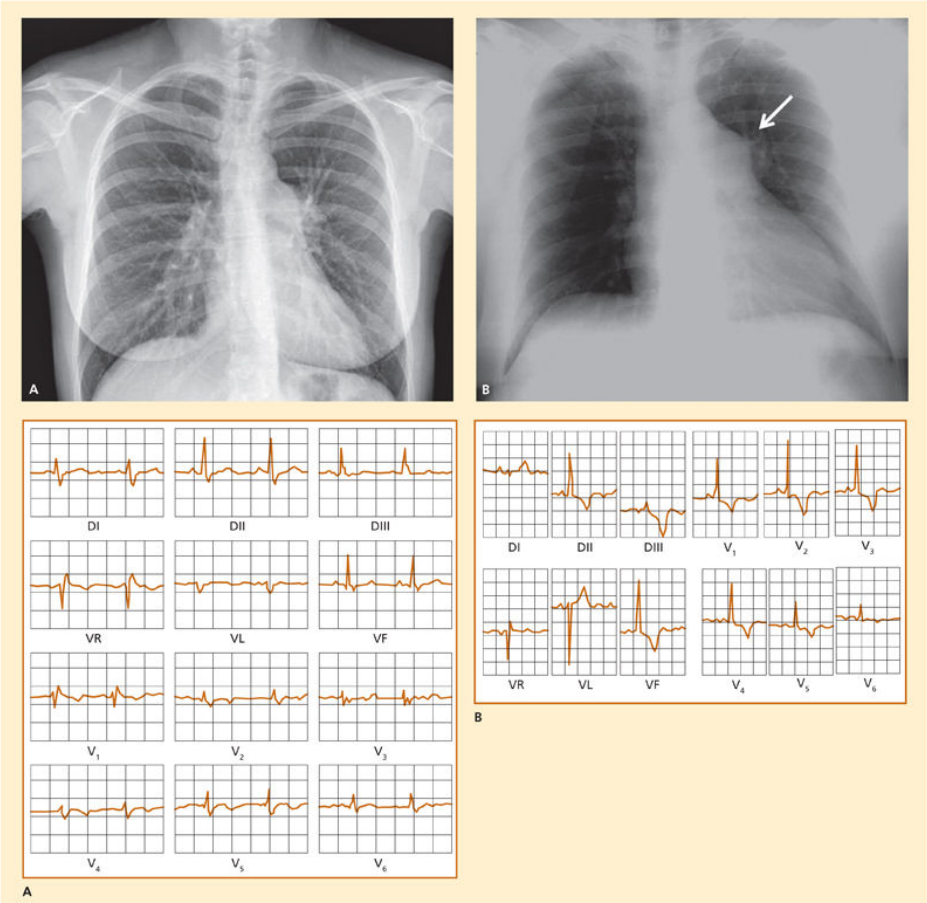


FIGURA 60-3 Hallazgos radiológicos y electrocardiográficos en diferentes cardiopatías con supervivencia natural. **A.** Defecto del tabique interauricular. Existe dilatación de la aurícula derecha y desplazamiento hacia arriba del ápex, dilatación de la arteria pulmonar y aumento de la trama vascular pulmonar (plétora). En el ECG, se observa bloqueo incompleto de rama derecha. **B.** Estenosis valvular pulmonar. El signo radiológico más llamativo es la convexidad del arco medio producida por la dilatación postestenótica del tronco de la arteria pulmonar *(flecha),* que, a diferencia de la dilatación debida al exceso del flujo pulmonar, se acompaña de una rama derecha de tamaño exiguo y unos campos pulmonares claros. En el ECG, se aprecia la sobrecarga de barrera del ventrículo derecho (onda R alta, única en V_1 y V_2, y onda T, negativa hasta V_5).

Pronóstico y tratamiento

El cierre quirúrgico o percutáneo está indicado en CIA de gran tamaño ($\dot{Q}p/\dot{Q}s$ > 1,5) con RVP menores de 5 UW. Puede considerarse el cierre si se sospecha embolia paradójica o cuando, con RVP mayor de 5 UW, la presión

pulmonar es menor que 2/3 de la presión sistémica. La mortalidad quirúrgica no supera el 2% y los resultados son excelentes, incluso en la quinta o sexta década de la vida. En la actualidad, es posible el cierre percutáneo del defecto «tipo *ostium secundum*» mediante la colocación de dispositivos de doble disco o paraguas autoexpandibles. La historia posquirúrgica muestra que la expectativa de vida es normal si la intervención quirúrgica se realizó antes de los 25 años y la presión pulmonar era normal en aquel momento. Los pacientes operados después de los 40 años, sin embargo, pueden presentar arritmias auriculares (la prevalencia de fibrilación auricular es del 50% pasados los 60 años), embolia cerebral (causa del 30% de los fallecimientos tardíos), insuficiencia cardíaca debida a la persistencia de la disfunción ventricular o a defectos residuales (disfunción de la válvula mitral, drenajes anómalos).

Comunicación interventricular

La CIV es el defecto cardíaco congénito más frecuente (25%-30% de las cardiopatías congénitas como defecto aislado). En los lactantes son más frecuentes las CIV musculares, que se cierran espontáneamente. Sin embargo, en adultos son más frecuentes los defectos perimembranosos (fig. 60-4).

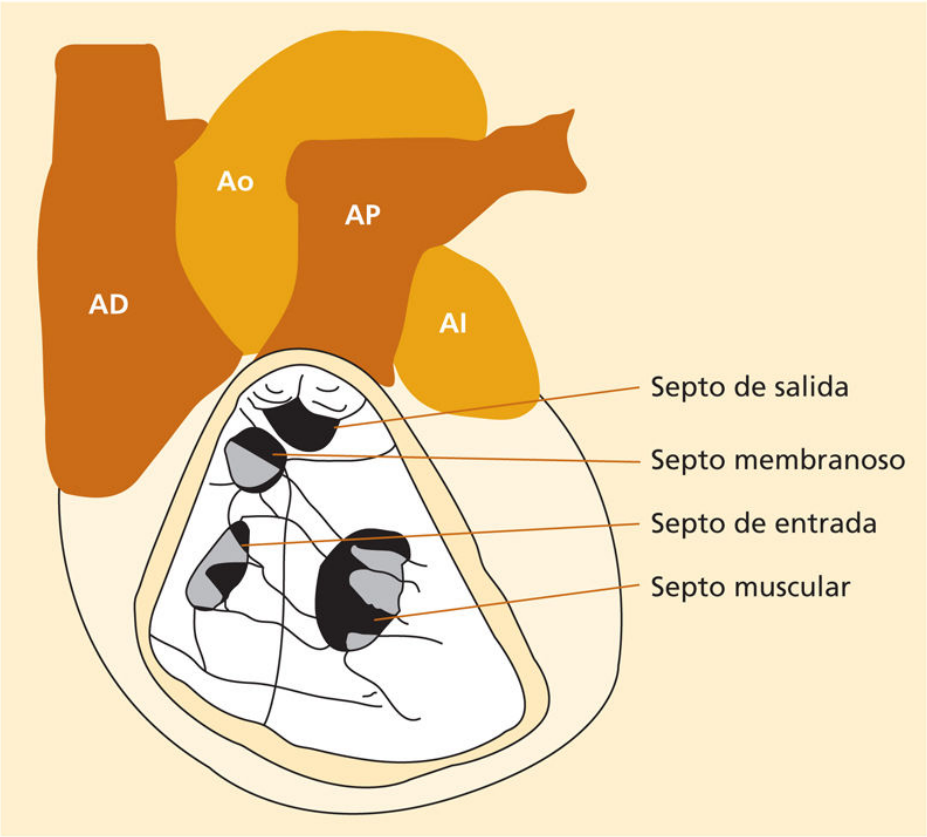


FIGURA 60-4 Tipos de comunicación interventricular (CIV) según su localización anatómica en el septo interventricular. Septo de entrada entre las válvulas tricúspide y mitral (3%-5% de las CIV); septo muscular o trabecular que separa los cuerpos de los ventrículos derecho e izquierdo (5%-20% de las CIV); septo de salida (3%-5% de las CIV); septo membranoso (~80% de las CIV). El septo membranoso está dividido por la valva septal de la válvula tricúspide. Esta valva desempeña un papel importante en el cierre «espontáneo» de una CIV membranosa. AD: aurícula derecha; AI: aurícula izquierda; Ao: aorta; AP: arteria pulmonar.

Fisiopatología

En una CIV pequeña se transmite muy poca o nada de la presión sistólica ventricular izquierda al ventrículo derecho, por lo que existe un importante gradiente sistólico de presión interventricular *(CIV restrictiva).* Si el defecto es amplio, la presión sistólica ventricular izquierda se transmite totalmente al ventrículo derecho *(CIV no restrictiva),* y, como ocurre también en el nivel arterial, la RVP es generalmente el regulador más importante de la magnitud del cortocircuito de I-D. Cuando la presión sistólica se transmite a

los vasos pulmonares, puede ocurrir un engrosamiento de la túnica media y de la íntima arteriolar que provoca un aumento de la RVP. Este proceso puede progresar a hialinización y fibrosis y eventualmente a trombosis arteriolar que lleva a la EVP. La RVP alcanza valores tan elevados que minimiza e, incluso, invierte la dirección del cortocircuito, para producir cianosis, lo que constituye el *síndrome de Eisenmenger*.

Cuadro clínico

La CIV restrictiva es asintomática. Su diagnóstico se basa en la auscultación de un soplo pansistólico rudo, intenso, con frémito en el tercer y el cuarto espacio intercostal, que se irradia horizontalmente. La CIV no restrictiva puede provocar insuficiencia cardíaca grave, sobre todo durante el segundo o el tercer mes de vida. Cuando el cortocircuito es relevante, aparece en el ECG la imagen típica del crecimiento biventricular, con R altas o bloqueo incompleto de rama derecha en precordiales derechas y qR altas en izquierdas. La aparición de hipertensión pulmonar acentúa el voltaje de las ondas R y la negatividad de las ondas T en las derivaciones derechas y suprime las ondas Q de las izquierdas. En la CIV grande hay cardiomegalia biventricular y plétora pulmonar en la radiografía de tórax. El ecocardiograma permite el diagnóstico e informa sobre número, localización y tamaño del defecto, sobrecarga de volumen del ventrículo izquierdo y presión sistólica pulmonar. El cateterismo cardíaco es útil para definir el estado de la circulación pulmonar: la presión arterial pulmonar, las RVP y la relación $\dot{Q}_P/\dot{Q}_S$. En casos de indicación quirúrgica dudosa, es imperativo el estudio de reversibilidad de la hipertensión pulmonar.

Historia natural y complicaciones

En el 25% de los casos puede ocurrir cierre espontáneo del defecto septal antes de la pubertad. En ocasiones, la falta del soporte del tabique interventricular facilita el prolapso de las sigmoides aórticas y la aparición de una insuficiencia aórtica progresiva que suele iniciarse en la adolescencia y puede ser grave a los 20 años *(síndrome de Laubry)*. El impacto del *jet* en el endocardio del ventrículo derecho puede dar lugar a la aparición de un *ventrículo derecho bicameral*. Menos frecuentemente ocurre la *estenosis subaórtica fija*. Ambas lesiones se caracterizan por ser

cardiopatías de desarrollo posnatal y curso clínico progresivo. Otro problema es el riesgo de endocarditis infecciosa, 6 veces más frecuente que en la población general.

Tratamiento

La intervención quirúrgica está indicada en niños mayores y en adultos con síntomas atribuibles al cortocircuito de I-D ($\dot{Q}_P/\dot{Q}_S$ de 1,5-2:1); en asintomáticos con sobrecarga de volumen del ventrículo izquierdo y siempre que la presión pulmonar o las RVP, basales o con vasodilatadores de tipo óxido nítrico, sean inferiores a los 2/3 de las sistémicas. Se contempla también el cierre en caso de una CIV complicada (insuficiencia aórtica, VD bicameral o endocarditis). Los casos de síndrome de Eisenmenger son inoperables. El cierre quirúrgico puede realizarse con una mortalidad quirúrgica muy baja y excelentes resultados a largo plazo. El bloqueo AV completo es una complicación postoperatoria que ocurre principalmente en pacientes añosos y puede requerir implantación de marcapasos definitivo. El cierre percutáneo puede reservarse para los casos con alto riesgo quirúrgico.

Canal auriculoventricular completo

Ocurre por una anomalía en el desarrollo embrionario de los cojinetes endocárdicos, que forman las válvulas AV y las porciones adyacentes de ambos tabiques. En la *forma completa* existe un defecto septal en la *crux cordis*, que se extiende al septo interauricular e interventricular; se caracteriza por la presencia de un anillo y una válvula AV común. En la *forma parcial* los dos orificios AV, derecho e izquierdo, se separan y el defecto septal puede afectar sólo al septo interventricular de entrada o al septo interauricular. En esta anomalía, existe una secuencia de activación anormal de los ventrículos. Esta se manifiesta en el ECG característicamente como un hemibloqueo anterior izquierdo del haz de His y/o bloqueo AV de primer grado. El 35% de estos defectos corresponden a síndrome de Down, cifra que se eleva al 75% si se consideran sólo los casos de canal AV completo. También el desarrollo de hipertensión pulmonar y síndrome de Eisenmenger es más frecuente en esta población.

Ductus arterioso persistente

Si persiste tras el nacimiento, el conducto arterioso (DAP) se convierte en una fístula arteriovenosa que manda la sangre a los pulmones durante todo el ciclo cardíaco. Constituye el 10% de las cardiopatías congénitas y es particularmente frecuente en los recién nacidos pretérmino y en el 30%-40% de los de bajo peso. La coartación de la aorta, la CIV o la EP valvular o distal son anomalías asociadas frecuentes. Puede tratarse de un *ductus* silente o diagnosticarse por la auscultación de un soplo continuo o sistodiastólico típico (*soplo de Gibson* o «en maquinaria»), en la zona alta infraclavicular izquierda. Finalmente, un *ductus* de gran tamaño no reparado puede evolucionar hacia el síndrome de Eisenmenger: aparece cianosis diferencial alrededor de los 5 años, que clásicamente se limita a los miembros inferiores. En estos casos, el cierre del defecto está contraindicado.

Obstrucción congénita del corazón izquierdo

Son aquellas lesiones que se extienden desde el tracto de salida ventricular izquierdo anatómico hasta la porción descendente del arco aórtico e impiden o dificultan la dinámica normal de la eyección ventricular izquierda. Pueden localizarse en el nivel valvular, subvalvular o supravalvular y la obstrucción puede ser total (atresia) o parcial (estenosis).

En casos de atresia o estenosis muy grave, los patrones de flujo aberrante que se producen durante la vida intrauterina alteran el desarrollo estructural y funcional normal del corazón izquierdo (*síndrome del corazón izquierdo hipoplásico*, SCIH). Por ejemplo, una atresia mitral puede impedir el desarrollo normal del ventrículo, la válvula aórtica y la aorta ascendente. Es absolutamente necesaria la presencia de un cortocircuito de I-D (CIA o *ductus*) para mantener un gasto cardíaco suficiente y garantizar la supervivencia posnatal. La historia natural se caracteriza por una rápida y alta mortalidad; es superior al 80% en el primer mes de vida. En estos pacientes, la reparación biventricular no es posible. La intervención de Norwood (fig. 60-5) establece una comunicación no restrictiva entre el ventrículo derecho (funcionalmente único) y una neoaorta creada con un gran parche, asegura el retorno venoso pulmonar, libre de obstrucción, a

través de una CIA amplia, y establece una fístula sistémico-pulmonar que regula el flujo pulmonar. Esta operación permite que más pacientes con SCIH logren llegar a la derivación cavo-pulmonar (intervención de Fontan), que es la vía final común del ventrículo único.

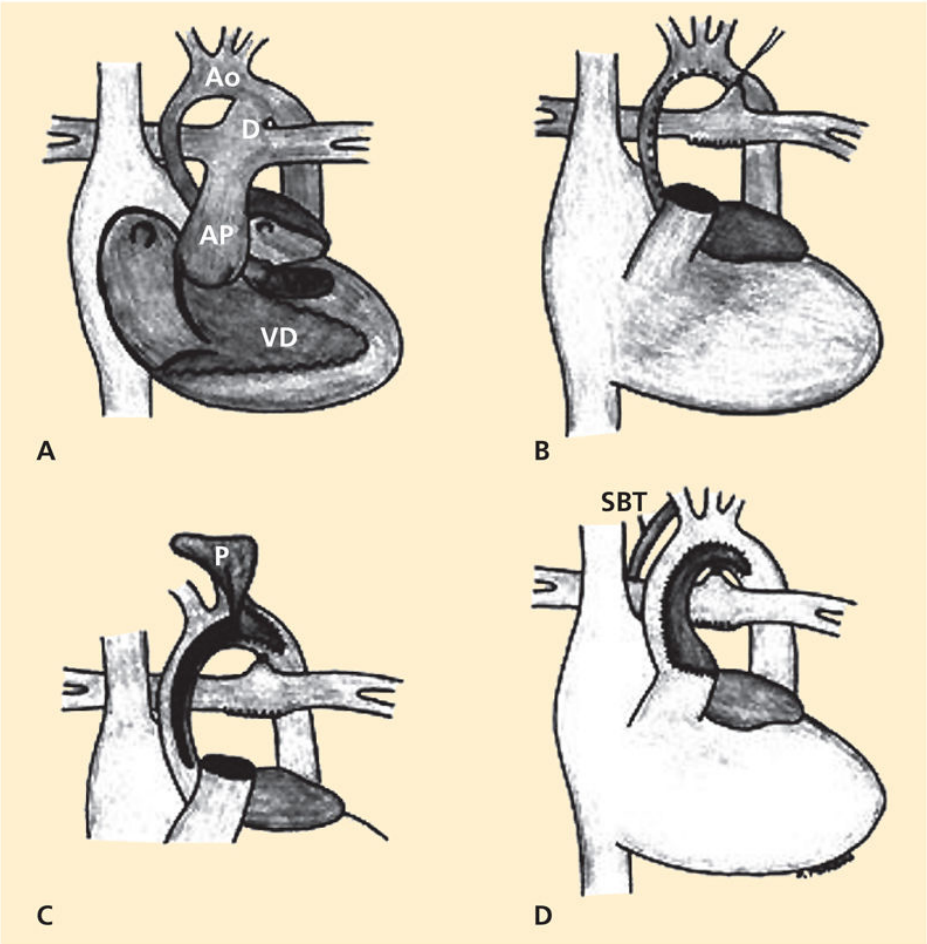


FIGURA 60-5 Operación de Norwood clásica. **A.** Hipoplasia de corazón izquierdo con atresia mitral y aórtica, donde el flujo en la aorta (Ao) depende del *ductus* (D). **B.** Sección de arteria pulmonar (AP) con desconexión de ramas pulmonares. **C.** Ampliación del arco aórtico con un gran parche. **D.** Anastomosis entre la arteria pulmonar proximal, el *ductus* y la neoaorta, y construcción de *shunt* de Blalock-Taussig (SBT). P: parche de homoinjerto; VD: ventrículo derecho.

En el extremo opuesto del espectro está la válvula aórtica bicúspide (VAB), que afecta al 1%-2% de la población general y que se ha relacionado con mutaciones en el gen *NOTCH1*. Se caracteriza por la fusión

entre dos de los tres velos de la válvula aórtica. La mayoría son normofuncionantes al nacer, pero pueden desarrollar a lo largo de la vida adulta complicaciones valvulares (estenosis, insuficiencia o endocarditis) o de la pared aórtica (aneurismas de aorta ascendente) que pueden obligar al tratamiento quirúrgico. La fisiopatología, la semiología clínica, el diagnóstico y la valoración de la gravedad de la estenosis valvular aórtica congénita son superponibles a los de etiología adquirida. El tratamiento en niños se realiza mediante valvuloplastia percutánea o comisurotomía quirúrgica, pero en adultos casi siempre es necesaria la sustitución valvular.

Estenosis subaórtica

Es una lesión de carácter fijo y etiología congénita, que puede ser localizada (membrana fibrosa o rodete fibromuscular) o tuneliforme. Se presenta como una lesión primaria o se asocia frecuentemente con otras malformaciones congénitas, entre ellas la CIV (35%). Constituye una cardiopatía singular por varias razones: a) se considera actualmente una cardiopatía adquirida de desarrollo posnatal, y b) se trata de una lesión de carácter progresivo durante la infancia, la adolescencia e incluso la vida adulta. El ritmo de progresión de la enfermedad es variable: la obstrucción es a menudo rápidamente progresiva en la infancia y tiene una clara tendencia a la recurrencia después de la intervención quirúrgica. Al contrario que en los niños, progresa lentamente en el adulto joven y se acelera de nuevo después de la quinta década de la vida. La insuficiencia valvular aórtica constituye la complicación más frecuente de los pacientes con estenosis subaórtica, intervenidos o no, y se relaciona con la gravedad de la obstrucción. La reparación quirúrgica se indica con gradientes superiores a 30-50 mm Hg, según la edad del paciente.

Estenosis aórtica supravalvular

Representa menos del 7% de todas las formas fijas de obstrucción del tracto de salida del VI. Se ha asociado con una mutación del gen de la elastina en el cromosoma 7q11.23. Suele ocurrir como parte del síndrome de Williams-Beuren y puede asociarse a hipoplasia de toda la aorta, afección del *ostium* coronario o estenosis de ramas principales de la aorta o las arterias

pulmonares. Puede presentar tres tipos anatómicos: a) diafragma fibroso localizado en la unión sinotubular; b) deformidad en reloj de arena, más frecuente, o c) estenosis difusa de la aorta ascendente. Las indicaciones de la reparación quirúrgica son similares a las de la estenosis aórtica valvular o subvalvular.

Coartación de aorta

La coartación de aorta (CoAo) es una constricción de la luz de la aorta, situada inmediatamente después del origen de la arteria subclavia izquierda, en el punto de inserción del conducto arterioso. Supone el 7%-9% de las cardiopatías congénitas e incide más en varones. La asociación con VAB, valvulopatía mitral congénita o CIV es frecuente. Puede existir una aortopatía generalizada que continúa presente, y esto es muy importante, a pesar del tratamiento con éxito de una CoAo en la infancia.

Cuadro clínico y diagnóstico

En el primer año de vida, cuando la circulación colateral aún no está bien desarrollada, los pacientes pueden presentar insuficiencia cardíaca grave. La circulación colateral se desarrolla en las arterias subclavias, axilares, mamarias internas y sus ramas intercostales, y contribuye a mantener la perfusión de la mitad inferior del organismo. Aunque algunos pacientes pueden tener cefaleas, epistaxis, frialdad y claudicación con el ejercicio en las extremidades inferiores, la mayoría pueden permanecer asintomáticos durante varias décadas y no ser diagnosticados hasta la vida adulta. En general, el adulto se presenta muy frecuentemente con hipertensión arterial en las extremidades superiores, refractaria al tratamiento médico. La sospecha clínica inicial basada en la existencia de pulsos femorales débiles y retrasados, diferencia tensional de los miembros superiores e inferiores mayor de 20 mm Hg y soplo, junto con grados variables de hipertrofia ventricular izquierda en el ECG y la radiología torácica, puede confirmarse mediante ecocardiografía.

El *estudio radiológico* se caracteriza por: a) las erosiones de las costillas *(signo de Röesler)* producidas por la circulación colateral, particularmente en el arco posterior de la tercera a la quinta costillas, y b) un botón aórtico

anormal, rectificado («imagen en chimenea») o en forma de doble arco producido por la dilatación pre- y postestenótica *(«signo del 3»).* El ecocardiograma permite confirmar el diagnóstico y la gravedad de la obstrucción y comprobar si existe valvulopatía aórtica o mitral (insuficiencia, válvula en paracaídas) e hipertrofia ventricular. No obstante, la resonancia magnética se considera actualmente en el adulto el método de elección para planear el tratamiento quirúrgico y/o endovascular (fig. 60-6).

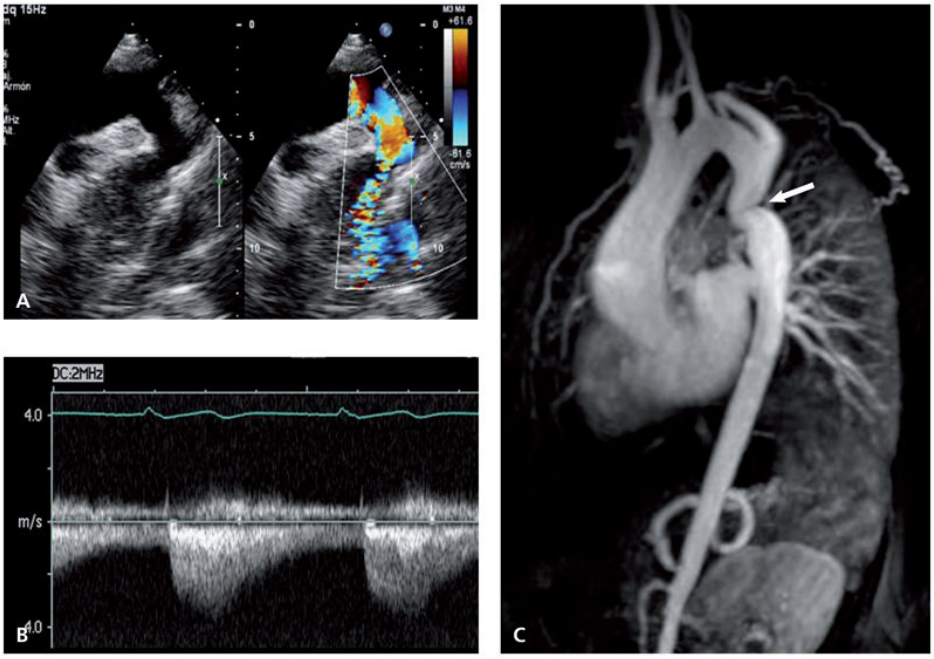


FIGURA 60-6 Coartación de aorta. **A.** Flujo turbulento en el istmo aórtico con patrón «en mosaico» en color (observado desde ventana supraesternal). **B.** La ecocardiografía Doppler permite valorar la gravedad: una velocidad sistólica máxima de 3,2 m/s y la persistencia de flujo en diástole apuntan a una coartación grave. **C.** Angio-RM de aorta en tres dimensiones con contraste de gadolinio, que muestra la localización y extensión de la estenosis *(flecha),* las dimensiones de la aorta pre- y poscoartación y la circulación colateral.

Pronóstico

La esperanza media de vida de un paciente con CoAo no reparada es de 35 años. Sin intervención se produce un progresivo aumento de la mortalidad a partir de la tercera década y sólo el 20% de los pacientes estarían vivos a

partir de los 50 años. Las complicaciones cardiovasculares tardías incluyen: a) las de la hipertensión arterial, que son hipertrofia e insuficiencia cardíaca izquierda (28%) y enfermedad arterial coronaria prematura; b) accidentes cerebrovasculares (12%), facilitados por la frecuente asociación con aneurismas congénitos del polígono de Willis; c) complicaciones de la pared aórtica de tipo aneurismas o disección (21%), principalmente cuando se asocia una VAB; d) la endocarditis infecciosa (18%), y e) el desarrollo de estenosis valvular aórtica sobre una válvula bicúspide.

Tratamiento

Todos los pacientes deben ser intervenidos mediante resección quirúrgica o angioplastia percutánea, con o sin implantación de un *stent*. El momento ideal se sitúa entre 1 y 5 años, para evitar la persistencia de la hipertensión y reducir el riesgo de recoartación. La intervención quirúrgica tiene una mortalidad inferior al 2%, pero es del 5%-10% en los adultos y la hipertensión residual en reposo o durante el ejercicio es del orden del 30%-50%. El tratamiento endovascular es el de elección en las complicaciones, como en disección o aneurismas (5%) y recoartación (persistencia de un gradiente mayor de 20 mm Hg o hipertensión arterial con estenosis angiográfica, es decir, una reducción del calibre del vaso superior al 50% con respecto al calibre del vaso normal).

Estenosis valvular pulmonar

La estenosis congénita de la válvula pulmonar tiene una forma muy característica en «cúpula» y se presenta preferentemente en las mujeres, con la embriopatía rubeólica y en el síndrome de Noonan.

Fisiopatología

La estenosis puede ser ligera (gradiente máximo menor de 36 mm Hg), moderada (36-60 mm Hg) o grave (superior a 60 mm Hg), y la presión del ventrículo derecho puede ser inferior, igual o superior a la sistémica, dado que el tabique interventricular se encuentra intacto. En presencia de CIA, puede aparecer cortocircuito D-I y cianosis *(trilogía de Fallot).*

Cuadro clínico

La mayoría de los pacientes son asintomáticos y la estenosis valvular pulmonar se descubre casualmente por la auscultación de un soplo sistólico de eyección, romboidal, parecido al de la estenosis aórtica, rudo, intenso, casi siempre con frémito, en los focos de la base y se irradia al cuello. Si la estenosis es grave, pueden aparecer disnea, fatiga y síncopes de esfuerzo o un cuadro de insuficiencia cardíaca. La aparición de un galope auricular y una onda *a* prominente en el pulso yugular, que refleja la contracción enérgica de la aurícula, es un signo de estenosis grave e hipertrofia ventricular. La radiología torácica es muy característica (v. fig. 60-3 B). El *ECG* orienta acerca de la gravedad de la estenosis. En los casos ligeros, la altura de la onda R en V_1 es inferior a 10 mm o aparece un bloqueo incompleto de rama derecha con R-R'. Cuando la estenosis es importante, aparecen ondas R altas en precordiales derechas y ondas T negativas que pueden extenderse más allá de V_1. Las ondas P son de tipo *pulmonale* (v. fig. 60-3 B). La ecocardiografía Doppler es el método de elección para estimar la gravedad de la obstrucción.

Tratamiento

La valvuloplastia percutánea con balón está indicada en pacientes sintomáticos con un gradiente superior a los 30 mm Hg y en los asintomáticos con gradiente superior a los 40 mm Hg. La recurrencia de la estenosis es muy rara en el adulto (inferior al 5%-10%). La insuficiencia valvular residual es frecuente y la sustitución valvular pulmonar puede ser necesaria a los 25-30 años de evolución posquirúrgica.

Cardiopatías congénitas cianóticas

Cardiopatías congénitas cianóticas con flujo pulmonar aumentado (plétora)

Transposición de grandes arterias

La transposición de grandes arterias (TGA) se caracteriza por una discordancia ventriculoarterial. La sangre desaturada, que retorna por las venas cavas a la aurícula derecha, vuelve a la aorta, que se origina en el ventrículo derecho, sin haber pasado por la circulación pulmonar. La sangre oxigenada, que retorna por las venas pulmonares a la aurícula izquierda, vuelve a dirigirse a los pulmones a través de la arteria pulmonar, que se origina en el ventrículo izquierdo. Así se producen dos circuitos independientes y paralelos. Como lesiones más frecuentemente asociadas destacan la CIV, la EP, el *ductus* permeable y la CIA. Estas dos últimas son esenciales para la supervivencia inmediatamente después del nacimiento. En ausencia de EP, el flujo pulmonar está normal o aumentado, con lo que puede desarrollarse congestión e incluso edema pulmonar.

Cuadro clínico y diagnóstico. Las manifestaciones clínicas son disnea y cianosis desde el nacimiento, retraso en el crecimiento e insuficiencia cardíaca congestiva. En la auscultación cardíaca el segundo ruido cardíaco es intenso en la base, debido a que la válvula aórtica está muy próxima a la pared torácica. Puede parecer único, debido a la situación posterior más lejana de la válvula pulmonar con escasa transmisión del componente pulmonar del segundo ruido. Existe un soplo sistólico corto, de intensidad II/IV en casos de septo intacto, y soplo sistólico largo de intensidad III-IV/IV, en casos de CIV o EP. El electrocardiograma suele ser normal al nacer, pero posteriormente se desarrollan signos típicos de hipertrofia del corazón derecho (fig. 60-7). En los pacientes con grandes CIV o *ductus*, se puede encontrar alguna manifestación de hipertrofia del ventrículo izquierdo. La radiografía de tórax muestra morfología ovoide de la silueta cardíaca con un pedículo vascular estrecho y aumento de la vascularización pulmonar. La eco-2D y Doppler es fundamental para el diagnóstico de la

malposición de grandes arterias y la discordancia ventriculoarterial. El cateterismo diagnóstico en principio no es necesario hoy en día.

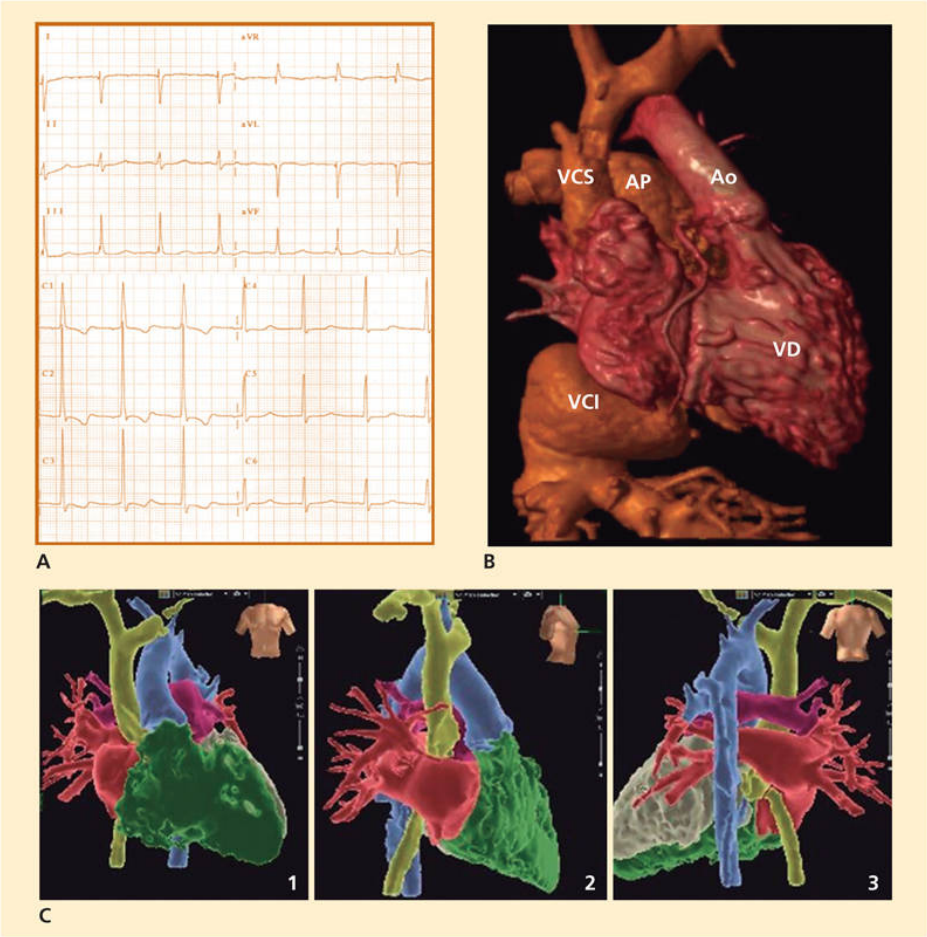


FIGURA 60-7 Paciente adulto con transposición de grandes arterias. El ECG **(A)** muestra una onda P sinusal de baja amplitud y una desviación marcada del eje QRS a la derecha. Hay una onda R dominante en derivaciones anteroseptales e inversión de onda T (V_1-V_3), reflejo de la localización anterior del ventrículo derecho sistémico. **B.** Reconstrucción volumétrica mediante RM de un caso de transposición completa de grandes arterias, que pone de manifiesto la característica *discordancia ventriculoarterial:* la aorta, que se origina en el infundíbulo del ventrículo sistémico anatómicamente derecho, típicamente se sitúa en la posición anterior respecto a la arteria pulmonar que se sitúa posterior. **C.** Mapa electroanatómico de un caso de corrección fisiológica de tipo Senning en una vista anterior *(1),* lateral derecha *(2)* y posterior *(3).* En esta intervención se deriva el retorno venoso sistémico al ventrículo izquierdo y el retorno venoso pulmonar al ventrículo derecho. En *amarillo,* la reconducción del retorno venoso sistémico al ventrículo izquierdo *(blanco),* en posición subpulmonar. En *rojo,* reconducción del retorno venoso pulmonar al ventrículo derecho *(verde),* en posición subaórtica. En *azul,* la aorta, y en *morado,* la arteria pulmonar. Ao: aorta; AP: arteria pulmonar; VCI: vena cava inferior; VCS: vena cava superior; VD: ventrículo derecho.

Tratamiento. La creación o ampliación de una CIA con catéter balón (atrioseptostomía de Rashkind) aumenta la mezcla intracardíaca de sangre venosa y arterial en las primeras 48 h de vida. Existen varias correcciones quirúrgicas; en la reparación fisiológica (técnica de Mustard o Senning; v. fig. 60-7), hoy en desuso, el ventrículo anatómicamente derecho permanece como ventrículo sistémico. El tratamiento de elección actualmente es la corrección quirúrgica anatómica (Jatene) en los primeros días de vida (de los 4 a los 12-15 días). Consiste en reconectar los grandes vasos con sus ventrículos correspondientes (la aorta con el VI y la pulmonar con el VD) y reimplantar las arterias coronarias en la neoaorta.

Historia posquirúrgica. Sin intervención, la mayoría de los niños con TGA simple fallecen en los 3 primeros meses de vida, y el 90%, en el primer año de vida. La asociación de CIV o, mejor, de una CIA o CIV + EP mejora algo más la evolución precoz. En la evolución postoperatoria de la reparación fisiológica, como en la *transposición congénitamente corregida de grandes arterias (ccTGA)*, aparece dilatación y disfunción del ventrículo derecho sistémico e insuficiencia de la válvula AV. Esto es causa de insuficiencia cardíaca y muerte súbita en el adulto joven. Además, pueden presentarse obstrucciones o cortocircuitos residuales en la septación de los canales creados quirúrgicamente en las aurículas, que pueden requerir en ocasiones intervenciones percutáneas y arritmias auriculares o disfunción del nodo sinusal postoperatorias. Con la corrección quirúrgica anatómica precoz el pronóstico es excelente para los casos con TGA simple y TGA más CIV, pero hay que vigilar la aparición de alteraciones coronarias, EP o dilatación de la neorraíz aórtica.

Cardiopatías congénitas cianóticas con flujo pulmonar reducido (isquemia)

En este grupo se encuentran todos los defectos cardíacos simples o complejos asociados a un aumento de las RVP o a una obstrucción valvular o subvalvular al flujo pulmonar en los que un defecto septal permite el cortocircuito de D-I. Así, esta fisiopatología es común tanto para un defecto simple como una CIA con estenosis valvular pulmonar grave como para un

complejo ventrículo único con malposición de grandes arterias y atresia de la válvula pulmonar.

Lesiones obstructivas a la salida ventricular: tetralogía de Fallot

Es la cardiopatía cianótica más frecuente después del primer año de vida. Se caracteriza por la asociación de cuatro elementos (tetralogía): 1) *obstrucción a la salida del ventrículo derecho (VD)*, generalmente infundibular; 2) *CIV* amplia; 3) *cabalgamiento de la aorta* sobre el defecto interventricular, y 4) *hipertrofia del VD.* Puede acompañarse de otras malformaciones: a) arco aórtico a la derecha (25%); b) vena cava superior izquierda; c) CIA (pentalogía de Fallot); d) insuficiencia aórtica; e) agenesia e insuficiencia de la válvula pulmonar; f) ausencia o estenosis de las ramas pulmonares, y g) anomalías de las arterias coronarias, que atraviesan el infundíbulo y pueden dificultar la corrección quirúrgica.

Fisiopatología

Los dos ventrículos presentan una amplia comunicación entre sí a través de la CIV y las presiones se igualan (ventrículo único funcional). Los ventrículos se vacían preferentemente en la aorta (cortocircuito venoarterial) o en la arteria pulmonar, según la importancia de la EP. Esto determina las manifestaciones clínicas. Se distinguen tres variedades de tetralogía de Fallot: a) rosada o acianótica, con estenosis ligera que no impide que exista cortocircuito de I-D; b) clásica o cianótica, con flujo pulmonar reducido y cortocircuito de D-I importante, y c) extrema o seudotruncus, con atresia pulmonar y cianosis intensa, cuya circulación pulmonar se mantiene gracias a la circulación bronquial.

Cuadro clínico

El paciente presenta cianosis y disnea de esfuerzo desde el nacimiento o antes del primer año de vida. Otras manifestaciones son hipodesarrollo físico y acropaquías. Después de un esfuerzo, es característico que adopten la posición en cuclillas. Con esta maniobra aumentan las resistencias sistémicas y reducen el cortocircuito D-I, con lo que mejora la saturación. Pueden presentar crisis hipóxicas, con gran riesgo para la vida. Es

característica la auscultación de un segundo ruido intenso y único, un soplo sistólico de la estenosis infundibular y el soplo continuo de la circulación colateral bronquial. El ECG es similar al de la estenosis valvular, con ondas T negativas en precordiales derechas que se limitan a V_1, pues la sobrecarga del ventrículo derecho nunca excede la presión sistémica. En la radiografía de tórax sorprende la ausencia de cardiomegalia. El arco medio pulmonar es normal o cóncavo, por falta de dilatación postestenótica de la pulmonar. El arco aórtico a la derecha es un signo adicional muy sugestivo. El ecocardiograma es diagnóstico y permite diferenciarla de otras malformaciones cianóticas.

Tratamiento

El tratamiento de elección es la corrección total temprana, preferentemente durante el primer año. Esta consiste en cerrar la CIV y liberar la salida del ventrículo derecho, lo que puede requerir resección del infundíbulo y/o ampliación del anillo pulmonar con un parche. Esto último puede generar una insuficiencia pulmonar libre. En lactantes demasiado pequeños para reparación intracardíaca pueden ser necesarias intervenciones paliativas precoces para mantener el flujo pulmonar. La intervención paliativa incluye fístulas sistémico-pulmonares (entre la arteria subclavia y la arteria pulmonar) y valvulotomía pulmonar.

Pronóstico

Sólo el 11% de los pacientes sobreviven hasta los 20 años sin cirugía. Durante la vida adulta, en el paciente operado los problemas clínicos relacionados con la intervención quirúrgica más importantes son la insuficiencia valvular pulmonar, la disfunción del ventrículo derecho, las arritmias, auriculares y ventriculares y la muerte súbita. Otros problemas son estenosis residual de ramas pulmonares, dilatación de aorta ascendente e insuficiencia de la válvula aórtica. En ocasiones ocurre también disfunción del ventrículo izquierdo, cuyo origen es multifactorial. Aunque es de esperar una supervivencia del 90% a los 30 años, pueden ser necesarias reintervenciones, quirúrgicas o percutáneas, para tratar estas lesiones residuales y secuelas de la cirugía y las complicaciones postoperatorias.

Aumento de resistencias vasculares pulmonares: síndrome de Eisenmenger

Se define como una comunicación sistémico-pulmonar, *con cortocircuito bidireccional o predominante de derecha-izquierda*, con $\dot{Q}_P/\dot{Q}_S$ inferior a 1, secundario a la aparición de *hipertensión pulmonar* (aumento de las RVP). En la actualidad es, junto con la tetralogía, la cardiopatía congénita cianótica más frecuente en los adultos. Su causa puede ser un defecto pretricuspídeo (CIA, drenaje venoso pulmonar anómalo total, aurícula única) o postricuspídeo (canal AV completo, CIV, ductus, *truncus*, ventrículo único o transposición de grandes vasos). La aparición del síndrome suele ser tardía en los defectos pretricuspídeos (alrededor de los 25 años). En los postricuspídeos, habitualmente asociados a cardiopatías complejas, el cuadro puede aparecer ya en los primeros años de vida y la supervivencia es corta.

Cuadro clínico

Las manifestaciones principales son: a) cianosis de aparición gradual; b) disnea y angina de esfuerzo; c) síncopes de esfuerzo, dado que el gasto cardíaco es fijo y no aumenta con el ejercicio; d) hemoptisis, causadas por la rotura de las pequeñas lesiones angiomatosas pulmonares o los infartos de pulmón por trombosis locales o embolias; e) síndrome de hiperviscosidad, secundario a la eritrocitosis compensadora, que puede producir cefaleas intensas cuando el hematocrito es muy alto, y f) insuficiencia cardíaca derecha, rara antes de los 30 años. Debido a la cianosis crónica, los afectados son propensos a padecer problemas debidos a: a) poliglobulia progresiva y hematocrito elevado, con riesgo de trombosis pulmonar o cerebral; b) anemia ferropénica, que agrava la hipoxia; c) endocarditis infecciosa, y d) embolia paradójica, que puede originar un infarto o absceso cerebral.

Pronóstico y tratamiento

Dado que es un cuadro irreversible, el tratamiento es fundamentalmente sintomático. Si el síndrome de hiperviscosidad lo requiere y el hematocrito es superior al 65%, puede indicarse flebotomía. Deben evitarse la hipotensión, la hipovolemia, los cambios bruscos de temperatura o altitud,

los antiagregantes plaquetarios y los anticoagulantes, salvo que se esté en presencia de embolia o de fibrilación auricular, así como el embarazo. Los pacientes pueden tener una vida prolongada si están bien controlados y pueden sobrevivir hasta la cuarta o quinta década; la muerte súbita, las hemorragias y la insuficiencia cardíaca son las causas más frecuentes de muerte. Los vasomoduladores pulmonares han demostrado beneficio en la calidad de vida, la clase funcional y la supervivencia de los pacientes. Incluyen antagonistas de los receptores de la endotelina (bosentán), análogos de prostaciclina (epoprostenol y treprostinil) o inhibidores de la fosfodiesterasa (sildenafilo). Finalmente, existe la posibilidad del trasplante, ya sea cardiopulmonar o sólo pulmonar, con la concomitante reparación cardíaca del cortocircuito.

Cardiopatías congénitas cianóticas con mezcla total

Ventrículo único. Circulación de Fontan

Hay varias anomalías que se engloban funcionalmente bajo la denominación de *ventrículo único:* ventrículo único de doble entrada (ambas aurículas se conectan a un solo ventrículo a través de dos válvulas AV o una válvula AV común), atresia tricuspídea (la válvula tricúspide no existe y el VD es hipoplásico), estenosis o atresia mitral (SCIH), canal AV con ventrículos desequilibrados (en que uno de ellos es hipoplásico) y heterotaxias (síndromes complejos en que además del corazón están afectados las vísceras abdominales).

Existen varias situaciones posibles:

- *Tracto de salida pulmonar no restrictivo.* Al existir mezcla total sin obstrucción al flujo pulmonar existe hiperflujo pulmonar, que provoca mayor retorno pulmonar que sistémico, por lo que la mezcla entre los retornos venosos da lugar a saturaciones sistémicas sobre el 80% e incluso en torno al 90%. Las manifestaciones clínicas, además de la cianosis, son similares a las de un cortocircuito de I-D e, incluso, pueden desarrollar fisiología Eisenmenger.

- *Tracto de salida pulmonar moderadamente restrictivo y circulación balanceada*, ya sea por EP o por la realización de un cerclaje quirúrgico de la arteria pulmonar *(banding).* Ambas situaciones disminuyen la presión y el flujo pulmonar, pero incrementan el grado de cianosis.
- *Tracto de salida muy restrictivo e intervención quirúrgica paliativa en la infancia* (fístula sistémico-pulmonar), que mejore el flujo pulmonar cuando la EP es muy grave y la cianosis es demasiado acusada.
- *Intervención quirúrgica paliativa en la infancia* de tipo conexión de la vena cava superior con la arteria pulmonar derecha *(operación de Glenn)* y/o conexión total del retorno venoso sistémico, procedente de las venas cavas, a la arteria pulmonar (*operación de Fontan* o *anastomosis cavopulmonar total*) (fig. 60-8).
- *Evolución posquirúrgica.* La intervención quirúrgica permite una supervivencia del 54% a los 25 años, pero las complicaciones tardías de la circulación univentricular son frecuentes: a) obstrucciones o estenosis de las conexiones; b) cortocircuitos persistentes o neoformados; c) arritmias supraventriculares por dilatación auricular y formación de trombos intracavitarios (v. fig. 60-8); d) disfunción ventricular e insuficiencia de la válvula AV, y e) enteropatía pierde-proteína. La mayoría son debidas a congestión venosa sistémica y/o bajo gasto. La insuficiencia cardíaca congestiva es la principal causa de muerte en estos pacientes y sólo el trasplante cardíaco es la alternativa terapéutica al fracaso de la circulación Fontan.

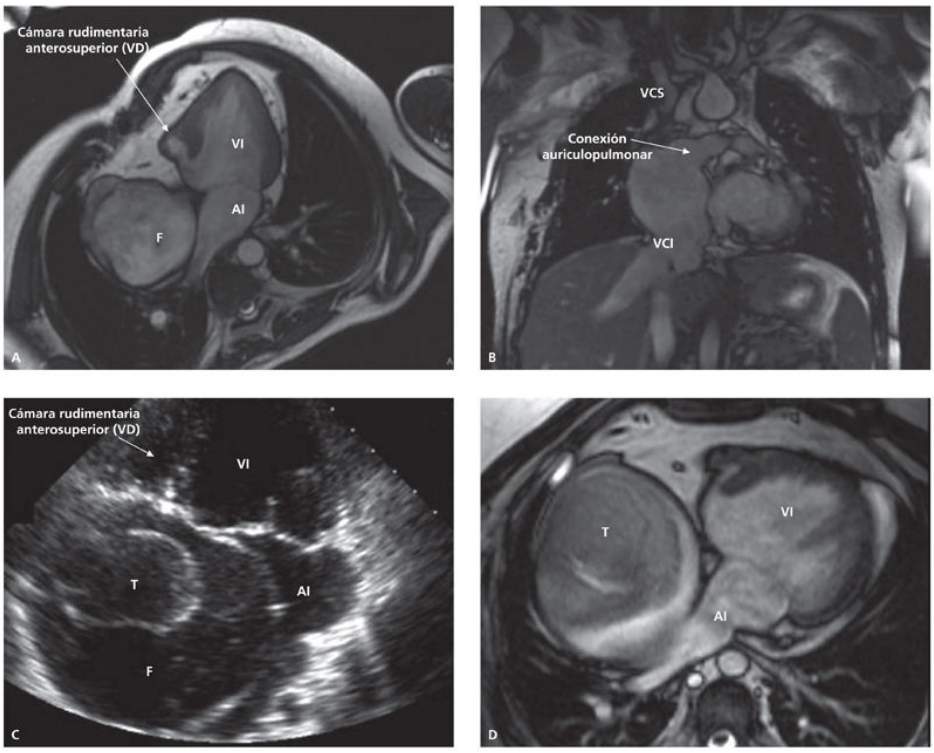


FIGURA 60-8 RM en la atresia tricuspídea operada en la infancia con técnica de Fontan intracardíaco. **A.** Se observa un ventrículo único de morfología izquierda (VI) y una cámara rudimentaria anterosuperior que corresponde al ventrículo derecho (VD) hipoplásico conectado con el VI a través de una comunicación interventricular. Circulación de Fontan (F). **B.** En la imagen coronal se observa la conexión de la aurícula derecha con la arteria pulmonar. **C** y **D.** Imágenes ecocardiográficas y de RM de un paciente adulto con atresia tricuspídea intervenida con técnica de Fontan con trombosis intracavitaria (T). AI: aurícula izquierda; VCI: vena cava inferior; VCS: vena cava superior.

Bibliografía especial

Baumgartner H, Bonhoeffer P, De Groot NM, de Haan F, Deanfield JE, Galie N, et al. Task Force on the Management of Grown-up Congenital Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC); Association for European Paediatric Cardiology (AEPC); ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010). *Eur Heart J*. 2010;31:2915–2957.

Oliver JM, Gallego P, Gonzalez-Garcia AE, Garcia-Hamilton D, Peinado R, Avila P, et al. Risk factor for excess mortality in adults with congenital heart diseases. *European Heart Journal*. 2017;38(16):1233–1241.

Perloff JK, Warnes CA. Challenges posed by adults with repaired congenital heart disease. *Circulation*. 2001;103:2637–2643.

Stout KK, Daniels CJ, Aboulhosn JA, Bozkurt B1, Broberg CS, Colman JM, et al. 2018 AHA/ACC Guideline for the Management of Adults With Congenital Heart Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019;139(14):e637–e697.

Webb GD, Smallhorn JF, Therrien J, Redington AN. Congenital heart disease. In: Zipes, Libby P, Bonow RO, Braunwald E, eds. *Braunwald's Heart Disease*. Philadelphia: Elsevier/Saunders; 2005:1489–1552.

61

Endocarditis infecciosa

J.M.ª Miró Meda

P. Tornos Mas

Concepto

La endocarditis infecciosa (EI) es una infección microbiana del endocardio, en la mayoría de los casos de origen bacteriano. La lesión característica la constituyen las vegetaciones que suelen asentar en el endocardio valvular, aunque pueden también afectar a las cuerdas tendinosas, los músculos papilares o el endocardio mural. Puede producirse también la infección microbiana del endotelio extracardíaco, por ejemplo, en la coartación de aorta o en el conducto arterioso persistente, lo que origina un cuadro clínico totalmente superponible al de la EI que recibe el nombre de *endarteritis*. En la era preantibiótica la endocarditis se clasificaba en formas agudas y subagudas. En la actualidad, esta clasificación no se utiliza, ya que se considera que corresponde sólo a formas de presentación de la enfermedad que dependen básicamente del microorganismo responsable. En nuestros días se reconocen cuatro tipos de EI: la que afecta a válvulas nativas, la que asienta sobre prótesis valvulares biológicas, mecánicas u homoinjertos, la que acontece en los usuarios de drogas por vía parenteral (UDVP) y las endocarditis derechas en pacientes portadores de marcapasos y desfibriladores.

Por otra parte, el microorganismo causante define la enfermedad (p. ej., endocarditis estreptocócica sobre válvula mitral nativa). La endocarditis suele afectar más a los varones que a las mujeres y tiene una incidencia aproximada de 1 por cada 1.000 ingresos hospitalarios. En los últimos años, el espectro clínico de la enfermedad está variando: la población de portadores de prótesis (incluyendo TAVI), marcapasos y desfibriladores está en aumento, disminuye el número de casos que afectan a los UDVP, la enfermedad se diagnostica cada vez en personas de edad más avanzada, varía la cardiopatía de base dada la importante reducción en la cardiopatía reumática y cambian también los microorganismos; es especialmente notorio el aumento de las infecciones estafilocócicas y la disminución de las estreptocócicas. Asimismo, están en aumento la endocarditis nosocomial (intrahospitalaria) y la relacionada con manipulaciones hospitalarias (catéteres, sondas), que suelen afectar a pacientes mayores, pluripatológicos y que tienen, por tanto, un pronóstico especialmente grave, y la endocarditis

relacionada con los cuidados sanitarios, la que se adquiere en las unidades de diálisis, los hospitales de día y el domicilio (tratamiento domiciliario), los centros sociosanitarios de drenaje hospitalario y los geriátricos. Esta endocarditis tiene una etiología y un pronóstico similares a los de la nosocomial.

Patogenia

Endocarditis sobre válvula nativa

En la patogenia de la endocarditis sobre una válvula nativa existen dos hechos fundamentales: por un lado, el desarrollo de un trombo fibrinoplaquetario, generalmente como consecuencia de una lesión endotelial, y, por otro, su colonización, como consecuencia de una bacteriemia, que originará una vegetación séptica (fig. 61-1).

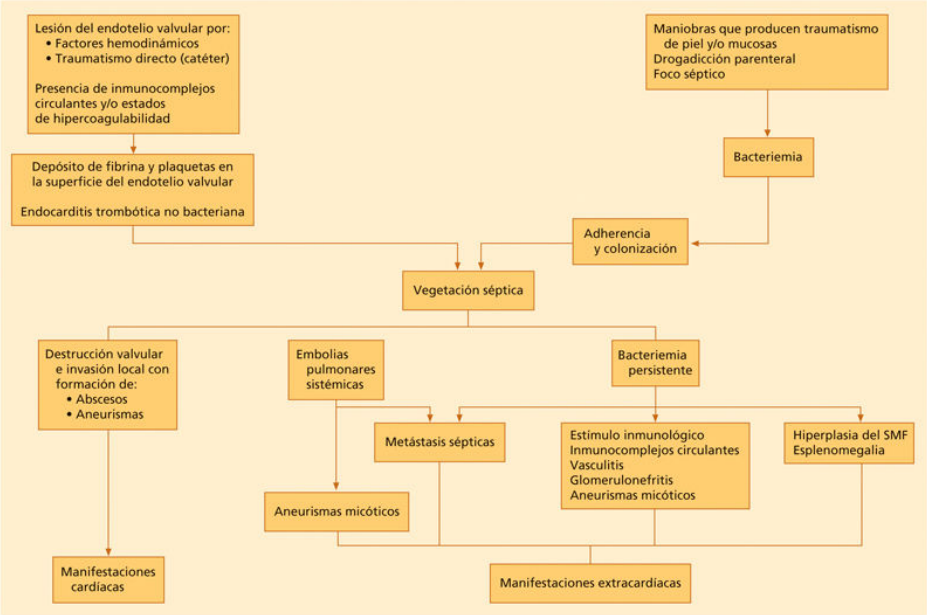


FIGURA 61-1 Patogenia de la endocarditis infecciosa. SMF: sistema mononuclear fagocítico.

El primer paso para el desarrollo de una endocarditis es la aparición de un trombo fibrinoplaquetario adherido al endotelio valvular, que recibe el nombre de *endocarditis trombótica no bacteriana* (ETNB). Este trombo se observa esencialmente cuando se lesiona el endotelio valvular, ya que la fibrina y las plaquetas se depositan sobre la zona de endotelio erosionado. El daño endotelial se puede producir como consecuencia de fenómenos hemodinámicos originados por el flujo sanguíneo en pacientes con cardiopatías predisponentes o por el traumatismo directo del endotelio en la

cirugía valvular o por el roce de un catéter o dispositivo similar. La posterior colonización bacteriana originará la enfermedad.

La ETNB también puede formarse cuando existen inmunocomplejos circulantes o estados de hipercoagulabilidad, con coagulopatía intravascular diseminada (CID) o sin ella, como ocurre en pacientes con determinadas neoplasias, enfermedades crónicas caquectizantes o del tejido conectivo (lupus eritematoso sistémico). En estos casos, la ETNB recibe el nombre de *endocarditis marasmática.* Las vegetaciones son estériles y no producen destrucción valvular, pero pueden alcanzar un gran tamaño y, al desprenderse o fragmentarse, originar embolias sistémicas, que constituyen la principal manifestación clínica de esta entidad.

Las cardiopatías mencionadas a continuación predisponen al desarrollo de endocarditis:

- *Cardiopatía reumática.* La importancia de la cardiopatía reumática como causa de endocarditis ha disminuido notoriamente en las 2-3 últimas décadas. Actualmente, se observa en el 25%-30% de los casos de endocarditis.
- *Cardiopatías congénitas*. En particular predisponen el conducto arterioso, la comunicación interventricular, la coartación aórtica, la tetralogía de Fallot, la estenosis pulmonar y la aorta bicúspide. En conjunto se identifican en el 4%-26% de los casos. Son especialmente difíciles los casos de EI que afectan a pacientes con cardiopatías congénitas complejas intervenidas con colocación de prótesis vasculares o valvulares.
- *Cardiopatías degenerativas.* La esclerosis y la calcificación de la válvula mitral o de las sigmoides aórticas son factores predisponentes cada vez más frecuentes en pacientes de edad avanzada.
- *Prolapso de la válvula mitral.* El riesgo de padecer una endocarditis es mayor cuando el prolapso origina insuficiencia valvular.
- *Otras cardiopatías.* La miocardiopatía hipertrófica obstructiva, el síndrome de Marfan y las valvulopatías de cualquier otra etiología son, asimismo, cardiopatías predisponentes. La existencia de un episodio previo de endocarditis, aunque no haya originado lesión

valvular evidenciable, favorece la aparición de nuevos episodios de endocarditis, que se localizan en la misma válvula.

En el 20%-40% de los pacientes con endocarditis no se encuentra una valvulopatía subyacente. Es probable que gérmenes virulentos como *Staphylococcus aureus* puedan implantarse en válvulas aparentemente normales. Por otra parte, los drogadictos tienen una elevada incidencia de endocarditis derecha en ausencia de cardiopatía subyacente. Probablemente, ello se debe a la lesión del endotelio tricúspide secundario a los adulterantes que se inyectan con la droga.

Para que los gérmenes colonicen el trombo fibrinoplaquetario y se desarrolle una vegetación séptica es preciso que, en primer lugar, invadan el torrente circulatorio y, en segundo lugar, sean capaces de adherirse a él. La puerta de entrada de la bacteriemia suele ser un foco séptico (p. ej., infección urinaria, sepsis por catéter) en la endocarditis nosocomial o relacionada con los cuidados sanitarios o una maniobra cruenta que traumatice la piel o las mucosas en la endocarditis comunitaria, ya que permite el paso a la sangre de los microorganismos que los colonizan, aunque en ocasiones la colonización es espontánea. La mucosa oral y de la orofaringe es la puerta de entrada de estreptococos del grupo *viridans*, el aparato genitourinario y el tracto digestivo del enterococo, *Streptococcus gallolyticus* (denominado antiguamente *S. bovis*) y los bacilos gramnegativos y la piel de los estafilococos. El origen de la bacteriemia en los UDVP es variado; la piel de los drogadictos es el origen de las infecciones estafilocócicas, y la droga, el material de inyección o los disolventes contaminados que utilizan son el origen de las infecciones por enterococos, bacilos gramnegativos y hongos.

No todos los microorganismos producen endocarditis. Para ello es necesario que posean capacidad de adherirse a los receptores del trombo fibrinoplaquetario. Cuanto mayor es el grado de adherencia, menor es el inóculo bacteriano que se necesita para producir una endocarditis. Los estreptococos, los enterococos y *S. aureus* son los microorganismos que se adhieren con mayor facilidad a la superficie del trombo fibrinoplaquetario.

Los mecanismos moleculares por los cuales los microorganismos se unen a la ETNB o al endotelio dañado (cirugía cardíaca, cambios degenerativos, enfermedad reumática entre otros) o activado (sepsis, drogadicción,

disfunción endotelial, entre otros) pueden variar considerablemente. La unión se realiza mediante receptores de la superficie microbiana que reconocen moléculas de matriz adhesiva como la fibronectina, la laminina y el colágeno. También pueden unirse directamente o ser internalizados por las células endoteliales activadas. Este parece ser uno de los mecanismos por el cual *S. aureus* infecta las válvulas cardíacas, aunque sean estructuralmente normales. La adhesión está mediada por proteínas de superficie específicas de *S. aureus* que se unen al fibrinógeno, como el *clumping factor,* la coagulasa y la fibronectina, uniéndose esta última a las defensinas de la superficie endotelial, cuya unión favorece la internalización de *S. aureus*. Factores de virulencia adicionales, como la α-toxina, juegan un papel en la persistencia y la proliferación de las bacterias en las vegetaciones maduras. Cuando el endotelio está dañado, *S. aureus* también se puede unir al factor de von Willebrand que expresan las células endoteliales y a la fibrina que se deposita, mediante adhesinas dependientes del gen *sortasa A*, como el *clumping* factor y la proteína de unión al factor de von Willebrand, y en este escenario las plaquetas no juegan un papel primordial. Por el contrario, cuando el endotelio está activado, se externalizan defensinas (que se unen a la fibrinonectina) y el factor de von Willebrand, que puede capturar directamente a *S. aureus* y unir grandes cantidades de plaquetas, originándose la vegetación valvular.

Endocarditis sobre prótesis valvulares

La infección de una válvula protésica durante los 12 meses que siguen a su implantación (endocarditis protésica precoz) se produce generalmente por colonización de la prótesis valvular durante la intervención quirúrgica o en el postoperatorio inmediato. Durante la intervención quirúrgica, los gérmenes proceden de la piel del paciente, del personal médico o de la contaminación de la bomba de circulación extracorpórea (*Staphylococcus epidermidis*, difteromorfos) y, con menor frecuencia, del aire ambiental (*Aspergillus* spp.). En el postoperatorio, los microorganismos alcanzan la prótesis en el curso de una bacteriemia cuya puerta de entrada puede ser la infección de un catéter, de la herida quirúrgica, del pulmón o de la vía urinaria. A partir de los 12 meses, la patogenia de la endocarditis protésica tardía y los microorganismos responsables se parecen a los descritos en la

infección de la válvula nativa, es decir, en estos casos la prótesis se contamina a partir de bacteriemias con puerta de entrada orofaríngea, genitourinaria o digestiva en la mayoría de los casos. La infección de la prótesis por *S. epidermidis* sólo se puede erradicar con la exéresis de la prótesis, ya que este microorganismo produce una biopelícula *(biofilm)* que lo adhiere a la prótesis y lo protege de la acción de los antibióticos o de los polimorfonucleares.

Endocarditis sobre marcapasos y desfibriladores

Estos sistemas están compuestos por un generador, que generalmente se implanta en el tejido subcutáneo en la región infraclavicular, y unos cables que por vía venosa alcanzan las cavidades derechas del corazón. La infección de la bolsa del generador o de los cables se origina durante la intervención quirúrgica o en el postoperatorio inmediato por estafilococos, principalmente coagulasa negativos, que proceden de la piel del propio paciente y en menor medida del personal médico. La infección de la bolsa del generador también puede desarrollarse meses o años después de su implantación si aparecen úlceras cutáneas o fístulas por el decúbito que puede originar la propia presión del generador sobre la piel del paciente. El cable puede infectarse a través de la infección de la bolsa del generador o directamente en el período peri- o postoperatorio precoz (2 meses), ya que su implantación origina una lesión endotelial directa, con infección del cable o el endotelio erosionado circundante si existe una contaminación peroperatoria o una bacteriemia en el postoperatorio. A partir de los 2-3 meses el cable está reendotelizado, pero puede originar pequeñas fracturas endoteliales que favorezcan el depósito de agregados fribrinoplaquetarios susceptibles de ser colonizados si existe una bacteriemia por gérmenes capaces de adherirse. Al igual que hemos dicho previamente, para curar las infecciones por estafilococos coagulasa negativos (ECN) debe realizarse una exéresis de todo el sistema implantado.

Anatomía patológica

Una vez que el trombo fibrinoplaquetario es colonizado por un microorganismo, se constituye una vegetación séptica. El microorganismo se multiplica en su interior para formar colonias, y estas crecen por el depósito de nuevas capas de fibrina y plaquetas, y en unos días alcanza su tamaño definitivo. La vegetación es la lesión característica de la EI (fig. 61-2). Se trata de un agregado fibrinoplaquetario, no vascularizado, en cuya matriz existen colonias de microorganismos y escasos leucocitos polimorfonucleares y hematíes. La concentración de gérmenes en su interior es muy elevada, de aproximadamente 10^8-10^{10} microorganismos por gramo de tejido. Su forma y tamaño son variables. Por lo general, se localizan en las válvulas izquierdas, aunque en los drogadictos predominan en la válvula tricúspide y se asientan en la superficie auricular de las válvulas auriculoventriculares (AV) o en la ventricular de las sigmoides. Las consecuencias de la infección se describen en la figura 61-1. En el corazón, los microorganismos pueden invadir y destruir las válvulas nativas, las cuerdas tendinosas o los músculos papilares y extenderse hacia el anillo de implantación valvular, el miocardio o la raíz de la aorta para dar lugar a abscesos, fístulas, pericarditis o aneurismas del seno de Valsalva. Los abscesos originados en el anillo aórtico pueden afectar al tejido específico de conducción y provocar distintos grados de bloqueo AV. En los pacientes con prótesis valvulares la infección asienta en la línea de sutura y puede causar una dehiscencia de la prótesis y abscesos paraprotésicos. En los marcapasos o desfibriladores la infección asienta sobre el cable y en ocasiones se afectan la válvula tricúspide y el endotelio mural de la aurícula o el ventrículo derechos.

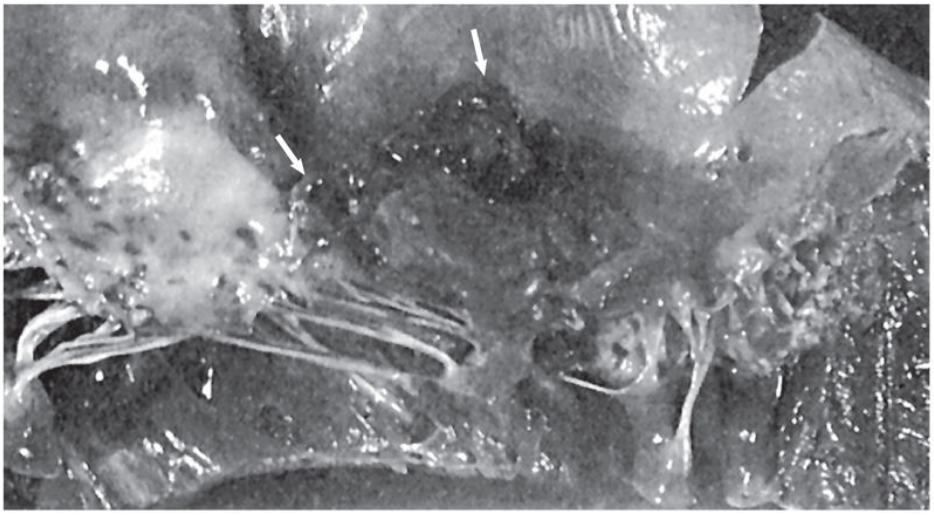


FIGURA 61-2 Vegetaciones en la válvula mitral *(flechas)*.

Las manifestaciones extracardíacas son consecuencia de las embolias y la bacteriemia persistente. Las vegetaciones pueden fragmentarse o desprenderse y provocar embolias pulmonares o sistémicas según su localización; estas últimas afectan principalmente a las arterias cerebrales, renales, esplénicas, coronarias y grandes arterias periféricas.

La bacteriemia puede originar diversas manifestaciones clínicas. Si el germen es virulento (p. ej., *S. aureus*, neumococo o estreptococos del grupo A), puede producir metástasis sépticas en cualquier localización, sobre todo en el bazo, los riñones, los huesos o las articulaciones y el sistema nervioso central. Por el contrario, si la infección está producida por gérmenes poco virulentos (como estreptococos del grupo *viridans*, *S. epidermidis*, *Coxiella burnetii*), la endocarditis puede evolucionar durante períodos prolongados de tiempo. En estos casos, la bacteriemia persistente origina un estímulo constante del sistema inmunitario y de la actividad del sistema mononuclear fagocítico. El resultado es la aparición de hipergammaglobulinemia policlonal, inmunocomplejos circulantes, factor reumatoide, crioglobulinas, anticuerpos antinucleares y otros autoanticuerpos, que desaparecen con el tratamiento. El depósito renal de inmunocomplejos circulantes puede producir glomerulonefritis focal o difusa con hipocomplementemia, histológicamente indiferenciable de la postestreptocócica. La participación del sistema mononuclear fagocítico en la eliminación de las bacterias circulantes origina hiperplasia de este con la consiguiente

hepatoesplenomegalia y aparición de células mononucleares en sangre periférica.

Las lesiones cutaneomucosas características de la endocarditis (petequias, nódulos de Osler, manchas de Janeway, hemorragias en astilla), las manchas de Roth y muchas manifestaciones musculoesqueléticas tienen una patogenia inmunológica o por embolias sépticas. Lo mismo ocurre con los aneurismas micóticos. Se originan por embolias sépticas o por depósito de inmunocomplejos circulantes en los *vasa vasorum* que irrigan la pared arterial. Su necrosis y reblandecimiento originan estas dilataciones aneurismáticas, que pueden llegar a romperse. Se detectan durante la endocarditis o meses después de ella y se descubren en el 10%-15% de las autopsias. Por lo general, se localizan en las bifurcaciones arteriales, preferentemente en las ramas periféricas de la arteria cerebral media, aunque pueden afectar a cualquier arteria del organismo.

Etiología

Potencialmente, cualquier microorganismo puede causar una endocarditis, aunque, en conjunto, los estreptococos y los estafilococos son responsables del 80% de los casos. En la tabla 61-1 se exponen los microorganismos aislados en casi 2.500 episodios de EI en adultos diagnosticados en 61 centros sanitarios de 27 países de la *International Collaboration on Endocarditis* (ICE) entre los años 2000 y 2006. Por lo general, la endocarditis es monomicrobiana, aunque en el 2% de los casos se aísla más de un microorganismo. Por otra parte, en menos del 10% de los casos la endocarditis cursa con hemocultivos negativos. Globalmente, *S. aureus* es el microorganismo más frecuente.

Tabla 61-1

Microorganismos aislados en 2.447 episodios de endocarditis infecciosa en adultos diagnosticados en 61 centros sanitarios de 27 países de la *International Collaboration on Endocarditis* (ICE) desde 2000 hasta 2006

	ENDOCARDITIS INFECCIOSA						
	VÁLVULA NATIVA				VÁLVULA PROTÉSICA[a]		
	Comunitaria	Nosocomial (intrahospitalaria)	Relacionada con los cuidados sanitarios[b]	Drogadictos	Precoz	Precoz	Marcapasos y desfibriladores
Total de episodios	1.065	303	254	266	53	331	175
Estafilococos							
Staphylococcus aureus[c]	20%	47%	42%	68%	36%	18%	35%
Coagulasa negativos	6%	12%	15%	3%	17%	20%	31%
Estreptococos							
Grupo *viridans*	28%	11%	6%	10%	2%	10%	3%
Streptococcus gallolyticus	10%	3%	3%	1%	2%	7%	1%
Neumococo	2%	—	—	—	—	1%	1%
Streptococcus agalactiae	3%	—	—	—	—	1%	1%
Otros estreptococos	3%	—	—	1%	—	3%	3%
Enterococo	9%	14%	17%	4%	8%	13%	5%
Grupo HACEK[d]	3%	—	—	—	—	2%	—
Otros gérmenes				3%	9%	8%	5%
Hongos	—	2%	2%	2%	9%	3%	—
Polimicrobiana	—	1%	1%	2%	—	2%	1%
Cultivo negativo	11%	5%	6%	6%	17%	12%	14%

[a] La endocarditis protésica es precoz si se desarrolla antes de los 12 meses de la implantación de la prótesis y es tardía si aparece a partir de los 12 meses.

[b] La endocarditis asociada a cuidados sanitarios es la endocarditis que se adquiere en las unidades de hemodiálisis, hospitales de día, hospitalización a domicilio, centros sociosanitarios de drenaje hospitalario y geriátricos.

[c] El porcentaje global de casos de endocarditis por *S. aureus* resistente a meticilina (SARM) en no drogadictos fue del 33%, siendo las mayores tasas en la endocarditis sobre válvula nativa nosocomial, la relacionada con cuidados sanitarios y la endocarditis protésica precoz, que fueron del 57%, el 41% y el 53%, respectivamente.

[d] Microorganismos del grupo HACEK: *Haemophilus parainfluenzae, H. aphrophilus, H. paraphrophilus, H. influenzae, Actinobacillus actinomycetemcomitans, Cardiobacterium hominis, Eikenella corrodens, Kingella kingae* y *K. denitrificans*.

Endocarditis sobre válvula nativa

En la mayoría de los casos, la infección se adquiere en la comunidad. Los estreptococos, especialmente del grupo *viridans*, causan el 30%-35% de las endocarditis, aunque su incidencia ha disminuido en los últimos años. El grupo *viridans* incluye diferentes grupos y especies de estreptococos, como los grupos: *S. mutans* (*S. mutans*, entre otras especies), *S. salivarius* (*S. salivarius*, entre otras), *S. mitis* (*S. mitis*, *S. sanguinis*, *S. oralis* y *S. gordonii*, entre otras), *S. anguinosus/milleri (S. anguinosus*, *S. constellatus*, *S. intermedius)* y *S. gallolyticus* (*S. gallolyticus* subesp. *gallolyticus*, entre otras). Los grupos de *S. mitis*, *S. mutans* y *S. gallolyticus* son los estreptococos del grupo *viridans* responsables de más del 80% de los casos. *S. gallolyticus* (denominado antiguamente *S. bovis*) se identifica en el 5%-10% de los casos. En más del 50% de los pacientes, la bacteriemia por este germen se origina a partir del tubo digestivo (adenomas, carcinoma de colon). Los estreptococos con deficiencias nutricionales, que antes se clasificaban dentro de los estreptococos del grupo *viridans*, ahora se han reclasificado en dos nuevos géneros, *Abiotrophia (A. defectiva)* y *Granulicatella* (*G. adiacens* y *G. elegans*, entre otras). Los estreptococos microaerófilos, los estreptococos de los grupos A, B, C o G y el neumococo son poco frecuentes. Los enterococos producen el 5%-15% de las endocarditis (*E. faecalis*, 90%, y *E. faecium*, 10%). Cuando la bacteriemia por *E. faecalis* es de origen desconocido, debe también descartarse que no haya una neoplasia de colon. La incidencia de endocarditis estafilocócica ha aumentado y es responsable del 20%-35% de los casos. *S. aureus* sensible a la meticilina causa más del 95% de los episodios. La endocarditis por ECN sobre válvula nativa en la comunidad es poco frecuente. Está causada por especies generalmente distintas a *S. epidermidis* como *S. lugdunensis*, *S. haemolyticus*, *S. xylosus*, *S. hominis*, *S. capitis*, *S. warneri*, *S. cohnii*, *S. gallinarum*, *S. intermedius* y *S. schleiferi*, entre otras especies; en los últimos años ha adquirido una especial relevancia *S. lugdunensis.* La endocarditis por este microorganismo puede afectar a válvulas nativas,

protésicas o marcapasos, tiene un curso muy agresivo y se acompaña de una elevada morbimortalidad. La incidencia de la endocarditis por bacilos gramnegativos es inferior al 10%. Suele tratarse de microorganismos del grupo HACEK (*Haemophilus* spp., *Aggregatibacter* spp., *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* y *Kingella* spp.), *Pseudomonas aeruginosa*, *Brucella* spp. y enterobacterias. Otros gérmenes como los microorganismos anaerobios, *Neisseria gonorrhoeae*, *Listeria* spp., *Legionella* spp., *C. burnetii* (fiebre Q), *Chlamydophila psittaci*, *Bartonella* spp., *Mycoplasma* spp., *Tropheryma whipplei* (agente causal de la enfermedad de Whipple) y hongos son muy infrecuentes. La endocarditis por *Bartonella* spp. *(B. henselae, B. quintana)* se observa en pacientes con un nivel socioeconómico bajo (sin hogar o alcohólicos). Es una causa de endocarditis con hemocultivo negativo y la serología tiene una reacción cruzada con las infecciones por *Chlamydophila.*

La incidencia de endocarditis nosocomial y la relacionada con cuidados sanitarios está aumentando. La puerta de entrada en estos casos suele ser la infección de un dispositivo intravascular o la infección de la herida quirúrgica. Los gérmenes responsables suelen ser *S. aureus* (que en hasta el 50% de los casos puede ser resistente a la meticilina) y *S. epidermidis* y, con menor frecuencia, *Enterococcus* spp., bacilos gramnegativos, entre ellos *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *Pseudomonas* spp. y *Candida* spp.

Endocarditis en usuarios de drogas por vía parenteral

En España, *S. aureus* sensible a la meticilina (> 95%) es el microorganismo responsable de la mayoría de los episodios. Cuando la endocarditis es derecha, la incidencia de infección por *S. aureus* es superior al 90%. La endocarditis por *P. aeruginosa* o por *Candida* spp. se observa con poca frecuencia y es casi exclusiva de los UDVP. La epidemia de la infección por el HIV y los programas sustitutivos de metadona han reducido notablemente el número de casos de EI en UDVP desde principios de los años noventa y ha modificado su patrón clínico y microbiológico y su pronóstico, de modo que los UDVP infectados por el HIV tienen una mayor incidencia de endocarditis derecha estafilocócica, mientras que en los

UDVP que no están infectados por el HIV tienen más afección izquierda y la etiología estreptocócica.

Endocarditis sobre prótesis valvulares

Existe una clara diferencia entre los gérmenes aislados en la endocarditis precoz (< 12 meses) y en la tardía (> 12 meses). En la endocarditis precoz predominan los ECN y, prácticamente de forma exclusiva por *S. epidermidis*, que en más del 60%-70% de los casos es resistente a la meticilina. En menor medida puede estar causada por *S. aureus* y raramente por *Corynebacterium* spp. (difteromorfos), bacilos gramnegativos (entre ellos, *Legionella pneumophila*) y hongos (*Aspergillus* spp. y *Candida albicans*). En la endocarditis tardía la distribución de microorganismos es similar a la observada sobre válvula nativa.

Endocarditis sobre marcapasos y desfibriladores

La mayoría de las infecciones (85%) son estafilocócicas y, en particular, por ECN y *S. aureus*.

Cuadro clínico

La EI puede tener un curso agudo o subagudo y manifestarse por una amplia gama de síntomas y signos referidos a cualquier aparato o sistema del organismo. La expresividad clínica de la enfermedad depende básicamente de la bacteriemia persistente, del tipo de microorganismo responsable, de las complicaciones cardíacas secundarias a las alteraciones valvulares e invasión miocárdica, de las embolias y de la presencia de inmunocomplejos circulantes. Aproximadamente en el 30% de los casos existen antecedentes de la puerta de entrada de la infección. Los casos causados por microorganismos agresivos como los estafilococos suelen diagnosticarse rápidamente, ya que los pacientes presentan un cuadro agudo y séptico. Por el contrario, en las formas debidas a estreptococos u otros gérmenes poco virulentos el diagnóstico suele demorarse hasta una media de 4-5 semanas tras el inicio de la sintomatología, probablemente porque los síntomas iniciales son inespecíficos.

Endocarditis sobre válvula nativa

La endocarditis sobre válvula nativa es la forma más frecuente de la enfermedad y asienta por lo general en las válvulas del corazón izquierdo, sobre todo en la válvula aórtica, seguida de la mitral o de la afección de ambas válvulas. Excepcionalmente, se afectan también las válvulas derechas. Clínicamente, la endocarditis puede presentarse en forma de un síndrome febril aislado o asociado a distintas manifestaciones cardíacas, neurológicas, renales, osteoarticulares o secundarias a fenómenos embólicos.

Síntomas generales

El síntoma inicial de la endocarditis suele ser la fiebre, a veces precedida de un cuadro general consistente en astenia, anorexia, pérdida de peso y síntomas locomotores inespecíficos como lumbalgia, artromialgias o polialtralgias. La fiebre está presente en más del 90% de los casos de

endocarditis, aunque puede faltar en los ancianos o en pacientes que han recibido tratamiento antibiótico previo o presentan insuficiencia cardíaca o renal avanzadas. En las formas más habituales de endocarditis, producidas por microorganismos poco virulentos como los estreptococos del grupo *viridans*, gérmenes del grupo HACEK o *S. epidermidis*, la fiebre o febrícula suele ser bien tolerada y se acompaña de un discreto síndrome tóxico (formas subagudas o lentas).

Por el contrario, las endocarditis causadas por gérmenes más virulentos, como *S. aureus*, *S. pneumoniae* o estreptococos del grupo A, cursan con un cuadro agudo de fiebre elevada con escalofríos y muchas veces existen ya en el momento del diagnóstico metástasis sépticas y signos de insuficiencia cardíaca por destrucción valvular.

Manifestaciones cardíacas

El hallazgo de un soplo cardíaco de carácter regurgitante constituye un elemento básico del diagnóstico. La aparición de signos de insuficiencia cardíaca en el curso de una endocarditis es un signo de mal pronóstico. La insuficiencia cardíaca puede deberse a la descompensación de la cardiopatía de base, como consecuencia de la anemia y de la fiebre, o bien a la sobrecarga hemodinámica aguda secundaria a la destrucción valvular. Este segundo mecanismo afecta sobre todo a las EI que asientan en la válvula aórtica y ocurre aproximadamente en el 30% de los pacientes, lo que obliga a plantear el recambio valvular urgente. Otros síntomas cardiológicos menos frecuentes son la aparición de trastornos de conducción en el ECG o la pericarditis, presente en casos de abscesos perianulares aórticos, o la posibilidad de infarto de miocardio por embolia coronaria a partir de las vegetaciones.

Manifestaciones extracardíacas

Determinados signos cutáneos, como las petequias y las hemorragias subungueales, están presentes en el 20% de los casos y, aunque inespecíficos, son orientativos de la enfermedad. El panadizo de Osler es una manifestación clásica de la endocarditis que se observa en las formas de curso subagudo o lento. Consiste en un nódulo eritematoso y doloroso de

aparición súbita en el pulpejo de un dedo. Las manchas de Janeway son maculopápulas eritematosas que aparecen en las palmas de las manos y las plantas de los pies y suelen verse en las endocarditis por *S. aureus*. En el 5% de los casos se observan en el fondo de ojo las manchas de Roth, lesiones con un núcleo ovalado pálido rodeadas de un halo eritematoso. La esplenomegalia era, en la época preantibiótica, un elemento básico del diagnóstico. En la actualidad, se observa con menor frecuencia y en casos de presentación lenta.

Las embolias sistémicas constituyen la complicación más común de la enfermedad y ocurren en el 20%-30% de los casos. Las embolias más habituales son las cerebrales, seguidas de las esplénicas, las renales y de extremidades inferiores. En ocasiones, estas embolias sépticas pueden ser origen de abscesos viscerales que perpetúen el cuadro febril y tóxico de la enfermedad.

Los aneurismas micóticos constituyen una complicación temible, aunque afortunadamente poco frecuente (2%-5%). Pueden aparecer en muchos territorios arteriales, pero suelen hacerlo en arterias del cerebro y en general no dan manifestaciones clínicas antes de su rotura.

En el 25% de los casos hay manifestaciones neurológicas. Pueden consistir en signos focales secundarios a embolias, abscesos o aneurismas micóticos, o bien en síndromes meníngeos o encefalopáticos en las fases sépticas iniciales de la enfermedad. La trombectomía mecánica puede ser de utilidad en las embolias cerebrales de gran vaso con el fin de reducir su morbilidad y mortalidad. Son frecuentes también los signos de afección renal, en forma de microhematuria. La nefropatía, de origen séptico o embólico, no suele tener trascendencia clínica. Raras veces puede aparecer una grave glomerulopatía aguda por depósito de inmunocomplejos que puede ser incluso la forma de presentación de la enfermedad.

Endocarditis en usuarios de drogas por vía parenteral

En estos pacientes, previamente sin valvulopatía en la inmensa mayoría de los casos, la forma más común de endocarditis es la que asienta sobre la válvula tricúspide, y el microorganismo responsable es *S. aureus* en la

mayoría de los casos. El cuadro clínico consiste en fiebre y manifestaciones respiratorias como dolor pleurítico, hemoptisis, disnea o tos secundarias a embolias pulmonares sépticas. La auscultación de soplo de insuficiencia tricuspídea es muy poco habitual, y la aparición de signos de insuficiencia cardíaca, excepcional. Otras veces los pacientes UDVP pueden presentar endocarditis que afecten a las válvulas izquierdas. En estos casos las endocarditis tienen un curso similar a la de los pacientes no adictos.

Endocarditis sobre prótesis valvulares

La endocarditis es una de las complicaciones más graves que puede sufrir un paciente portador de una prótesis valvular. Se reconoce la existencia de dos tipos: endocarditis protésica precoz y endocarditis protésica tardía. La incidencia de endocarditis protésica precoz ha disminuido radicalmente con las medidas higiénicas y profilácticas antes de la cirugía de recambio valvular. Por el contrario, la incidencia de las formas tardías está en aumento al ser cada vez más numerosa la población de pacientes portadores de prótesis valvulares.

El cuadro clínico de la endocarditis protésica consiste en fiebre, síndrome tóxico y posibles fenómenos embólicos y signos de disfunción protésica. En las formas precoces el diagnóstico diferencial se plantea con cuadros sépticos secundarios a infección de la herida operatoria, de las vías de acceso vascular o de las sondas urinarias. La ecocardiografía transesofágica es muy útil en estos casos, ya que permite demostrar la existencia de vegetaciones en un alto porcentaje de pacientes y asegurar así el diagnóstico de endocarditis. Por otra parte, el tipo de microorganismo aislado en el hemocultivo también orienta el diagnóstico: si es un estafilococo, hay que pensar siempre en una endocarditis, mientras que si se trata de bacilos gramnegativos, se debe considerar siempre la sepsis como la primera posibilidad diagnóstica y exigir una demostración inequívoca de afección de la prótesis antes de aceptar el diagnóstico de endocarditis. Las formas de endocarditis protésicas tardías tienen un cuadro clínico superponible al de las endocarditis sobre válvula nativa, si bien la posibilidad de desinserción de la prótesis y la frecuente asociación con abscesos periprotésicos les confieren una gravedad mayor.

En los últimos años se está describiendo una nueva modalidad de endocarditis sobre prótesis valvulares aórticas que se han implantado por vía transfemoral o transapical en pacientes no operables con estenosis aórtica grave (válvulas transcatéter [TAVI, del inglés *transcatheter aortic-valve implantation*]). Aunque este tipo de endocarditis es similar a la endocarditis protésica, estos pacientes tienen una mayor edad, una mayor proporción de abscesos paravalvulares y de etiología enterocócica y una mortalidad muy elevada cuando no se pueden operar de forma convencional.

Endocarditis sobre marcapasos y desfibriladores

En estos pacientes se observa raramente la aparición de endocarditis, que en general está producida por ECN. El cuadro clínico es de fiebre o febrícula, por lo general poco aparente, y pueden darse fenómenos embólicos pulmonares que simulan una neumonía comunitaria. Por ello, el aislamiento de ECN en los hemocultivos no debe considerarse como contaminaciones. No suelen existir soplos cardíacos. La curación de esta infección exige administrar antibióticos y la exéresis de todo el sistema del marcapasos o desfibrilador (generador y cables intracavitarios).

Exploraciones complementarias

Hemocultivo

Junto con el cuadro clínico, el hemocultivo constituye la base del diagnóstico. En la endocarditis la bacteriemia es continua y de poca magnitud. Con dos hemocultivos se aísla el agente etiológico en más del 90% de los casos. Se recomienda obtener al menos tres hemocultivos no simultáneos y extraer como mínimo 10 mL de sangre por cultivo. La sangre se debe cultivar en medio aerobio y anaerobio y conservarse varias semanas para detectar la presencia de gérmenes de crecimiento lento. Existe aproximadamente un 10% de endocarditis con hemocultivo negativo. Estos casos se deben en su mayor parte a la administración previa de antibióticos (realizar hemocultivos en frascos con resinas), aunque en ocasiones corresponden a gérmenes de crecimiento lento e intracelular *(Bartonella, Brucella, Chlamydophila, Coxiella burnetii, Legionella, Mycobacterium, Mycoplasma, Tropheryma whipplei),* a formas de infección no bacteriana como los hongos filamentosos (*Aspergillus* y *Mucor*). En todo caso de endocarditis con hemocultivo negativo hay que practicar exámenes serológicos para descartar estas posibilidades etiológicas (p. ej., brucelosis, fiebre Q, legionelosis, bartonelosis, *Chlamydophila*) y estudios de biología molecular (PCR, 16S, 18S) del material obtenido por cirugía cardíaca o de las embolectomías.

Ecocardiograma

La ecocardiografía proporciona un dato de gran valor diagnóstico al permitir demostrar la existencia de vegetaciones. Estas se observan en alrededor del 60% de los casos con la técnica transtorácica habitual (fig. 61-3) y en más del 90% con la técnica transesofágica. La ecocardiografía es, pues, de gran ayuda diagnóstica, ya que sus hallazgos constituyen uno de los criterios diagnósticos de la enfermedad, y es especialmente importante en los casos con hemocultivos negativos. Si en el ecocardiograma transtorácico se observan imágenes claras de vegetaciones, no es imprescindible proceder a la técnica transesofágica para establecer el

diagnóstico. Sin embargo, si los datos del ecocardiograma transtorácico no son concluyentes o son negativos y la sospecha clínica es fuerte, debe procederse a la práctica de un ecocardiograma transesofágico, ya que esta técnica tiene una mayor sensibilidad diagnóstica. Por otra parte, si el ecocardiograma transesofágico no muestra vegetaciones, el diagnóstico de endocarditis debe cuestionarse, ya que un ecocardiograma transesofágico negativo tiene un valor predictivo negativo muy elevado. El ecocardiograma transesofágico debe practicarse en todos los casos de sospecha de endocarditis sobre prótesis, ya que la técnica transtorácica es muy poco útil en este contexto. Es también la técnica de elección en el diagnóstico de vegetaciones en portadores de cables de marcapasos o desfibriladores (fig. 61-4). Por último, la ecocardiografía transesofágica es también la técnica más adecuada para el diagnóstico de los abscesos perivalvulares (fig. 61-5).

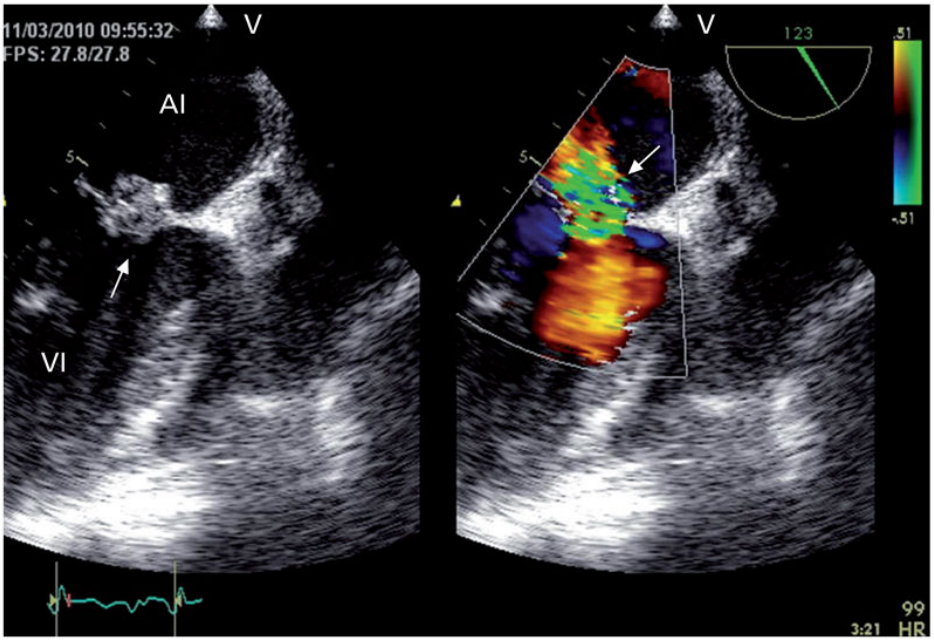


FIGURA 61-3 Ecocardiograma transesofágico. Endocarditis. *Izquierda:* se observa la válvula mitral abierta con una gran vegetación en el extremo del velo anterior *(flecha)*. *Derecha:* se observa perforación del velo mitral anterior y el flujo turbulento *(flecha)* correspondiente al chorro de regurgitación a través de la perforación. AI: aurícula izquierda; VI: ventrículo izquierdo.

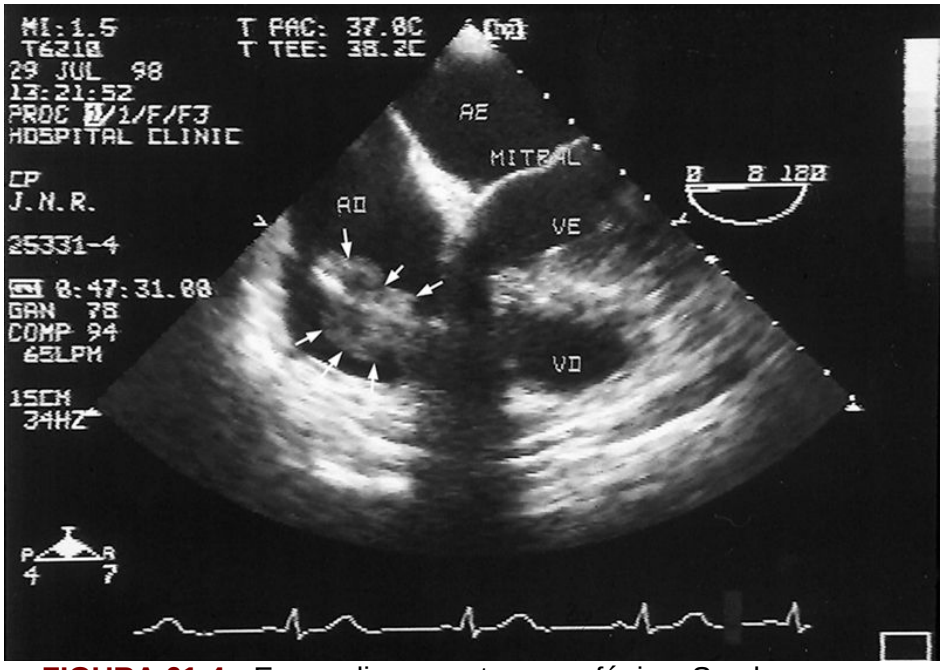


FIGURA 61-4 Ecocardiograma transesofágico. Se observa una masa de 2 cm de diámetro que engloba el cable del desfibrilador *(flechas)* en un paciente con una endocarditis por estafilococos coagulasa negativos.

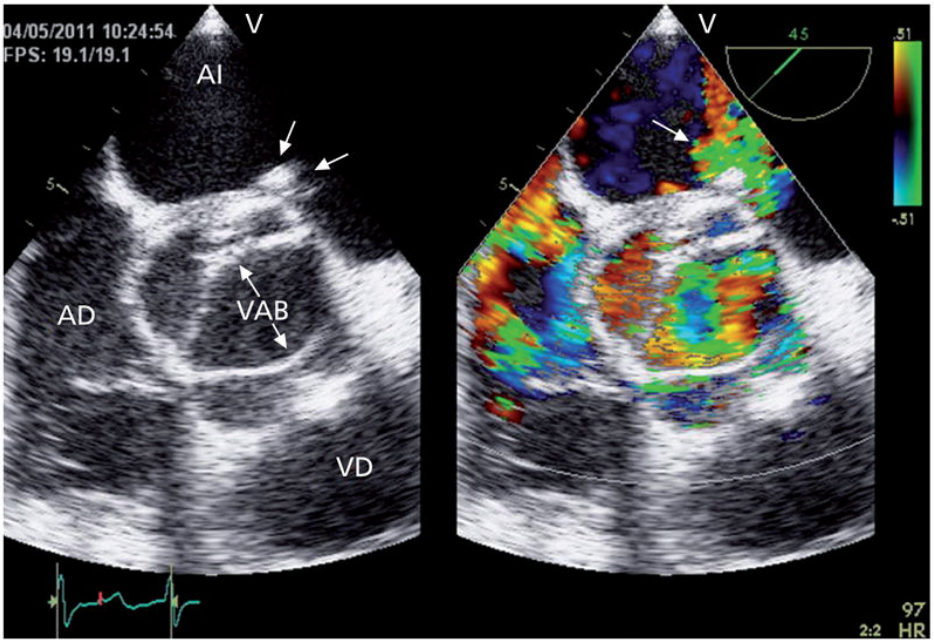


FIGURA 61-5 Ecocardiograma transesofágico. Endocarditis aórtica. *Izquierda:* válvula aórtica bicúspide en sístole (las *flechas* señalan las dos sigmoideas abiertas). Las flechas localizadas en la aurícula izquierda señalan absceso perianular que se extiende a la interfibrosa mitroaórtica, con fistulización entre tracto de salida y aurícula izquierda. *Derecha:* la turbulencia localizada en la aurícula izquierda corresponde *(flecha)* a la comunicación del trayecto fistuloso con la aurícula. AD: aurícula derecha; AI: aurícula izquierda; VAB: válvula aórtica bicúspide; VD: ventrículo derecho.

Además de su papel en el diagnóstico de la enfermedad, el ecocardiograma aporta otros datos pronósticos de gran utilidad: permite valorar la gravedad de las lesiones valvulares, el funcionalismo de las prótesis en casos de endocarditis protésica, el estado de la función cardíaca y la presencia de complicaciones sépticas como los abscesos perianulares o las fístulas entre cavidades. Por este motivo, debe repetirse un ecocardiograma cuando en el transcurso de la enfermedad aparece o se sospecha alguna complicación como la persistencia del síndrome febril o la aparición de nuevos soplos o de signos de insuficiencia cardíaca. Un problema creciente lo constituye la bacteriemia estafilocócica nosocomial o relacionada con los cuidados sanitarios. Un ecocardiograma muy precoz puede ser negativo. Por ello, se recomienda repetirlo a los 10-14 días si existe la sospecha de endocarditis.

Otras técnicas de imagen

Recientemente, la TC y las técnicas de medicina nuclear, en especial la PET/TC, han demostrado su utilidad en el diagnóstico de endocarditis sobre prótesis valvulares o dispositivos de electroestimulación cardíaca, para lo que el ecocardiograma tiene limitaciones, y la PET/TC y el TC se han incorporado con criterio diagnóstico mayor en la endocarditis protésica en las guías europeas del 2015 del diagnóstico de la endocarditis infecciosa.

Análisis de laboratorio

Es frecuente la anemia normocítica, la VSG suele estar elevada y en las formas agudas es común la leucocitosis con desviación a la izquierda. Son habituales las alteraciones del sedimento urinario, especialmente la microhematuria. En las formas subagudas o lentas puede haber hipergammaglobulinemia, factor reumatoide, disminución del complemento sérico e inmunocomplejos circulantes. La PCR puede ser una determinación muy útil en la endocarditis. Este reactante de fase aguda es una glucoproteína que se sintetiza en el hígado como respuesta a la IL-6 y aumenta en los procesos infecciosos agudos. La PCR se detecta a las 4-6 h, alcanza la concentración máxima a los 2-3 días y se normaliza a los 8-10 días de la resolución del proceso infeccioso. La PCR es mayor de 5 mg/dL en más del 85% de episodios, superior a 10 mg/dL en más del 50% de los casos. Una PCR normal va en contra del diagnóstico. Además, la PCR puede ser útil para monitorizar la respuesta al tratamiento antibiótico. La procalcitonina puede ser de mayor utilidad que la PCR para el diagnóstico de la EI. Unos niveles plasmáticos en el ingreso de 2,3 ng/mL tuvieron una sensibilidad, una especificidad y unos valores predictivos negativo y positivo del 81%, el 85%, el 92% y el 72%, respectivamente.

Electrocardiograma

Las alteraciones electrocardiográficas son las propias de la cardiopatía de base, si esta existe. Durante el curso de la endocarditis debe vigilarse la aparición de trastornos de conducción que suelen reflejar la existencia de

abscesos perianulares aórticos. En algunos casos pueden aparecer imágenes de infarto de miocardio secundarios a embolias coronarias.

Radiografía de tórax

Al igual que ocurre con el ECG, la presencia o la ausencia de cardiopatía de base definirá el tipo de silueta cardíaca. Durante la enfermedad debe vigilarse periódicamente la aparición de signos de insuficiencia cardíaca. En las endocarditis derechas en drogadictos o portadores de marcapasos o desfibriladores son frecuentes los infiltrados pulmonares bilaterales.

Diagnóstico

El diagnóstico definitivo de la endocarditis sólo puede establecerse con absoluta certeza por medio del examen histológico y microbiológico de las vegetaciones obtenidas en el acto quirúrgico o en la necropsia. Desde el punto de vista clínico, no existe ningún hallazgo que permita establecer el diagnóstico con absoluta seguridad, por lo que este se establece sobre la base de la presencia de determinadas características clínicas, resultado de los hemocultivos y hallazgos del ecocardiograma y de las técnicas de imagen, especialmente el ecocardiograma, pero también del TAC y del PET/TAC. Se han descrito unos criterios diagnósticos que han sido ampliamente validados y reconocidos y recientemente actualizados (cuadros 61-1 y 61-2). Se consideran criterios mayores la presencia de bacteriemia continua para microorganismos habitualmente responsables de endocarditis y la presencia de claras alteraciones en las técnicas de imagen: presencia en el ecocardiograma Doppler de vegetaciones, abscesos o disfunciones protésicas, imágenes de captación positiva en el PET/TAC o SPECT/CT con leucocitos marcados y/o lesiones paravalvulares en la TAC. La fiebre, la presencia de cardiopatía predisponente o drogadicción, los fenómenos vasculares (incluidos los diagnosticados por técnicas de imagen) o inmunológicos y algún dato microbiológico (sin cumplir requisitos de criterio mayor) se consideran criterios menores. El diagnóstico se considera definitivo cuando existen dos criterios mayores, un criterio mayor y tres menores o cinco criterios menores. El diagnóstico se considera posible cuando existe un criterio mayor y otro menor o tres criterios menores.

Cuadro 61-1 Criterios diagnósticos de la endocarditis infecciosa

Diagnóstico definitivo

Criterios patológicos (vegetaciones, émbolos o abscesos)

Presencia de microorganismos: mediante su demostración por cultivo o tinciones, o

Lesiones histológicas de endocarditis activa en las vegetaciones o abscesos intracardíacos

Criterios clínicos

Dos criterios mayores (hemocultivos y soplo/vegetaciones), o

Un criterio mayor y tres criterios menores, o

Cinco criterios menores

Diagnóstico posible

Un criterio mayor y uno menor

Tres criterios menores

Diagnóstico rechazado

Cuando existe un diagnóstico alternativo evidente, o

Resolución del síndrome endocardítico, con ≤ 4 días de tratamiento antibiótico, o

Falta de evidencia patológica de endocarditis infecciosa en la intervención quirúrgica o autopsia después de un máximo de 4 días de tratamiento antibiótico

---

Adaptado de las Guías de Endocarditis Infecciosa de la Sociedad Europea de Cardiología del año 2015.

Cuadro 61-2 Definiciones utilizadas para los criterios diagnósticos

Criterios mayores de endocarditis

Hemocultivos positivos

Microorganismo típico de EI (dos hemocultivos no simultáneos)

Estreptococos del grupo *viridans*, *S. bovis*, microorganismos del grupo HACEK o *Staphylococcus aureus* o enterococo en ausencia de un foco primario, o

Hemocultivos persistentemente positivos

Hemocultivos positivos separados por 12 h o más, o

- Tres de tres hemocultivos o la mayoría de 4 o más hemocultivos no simultáneos positivos separados 1 h como mínimo entre el primero y el último
- Hemocultivo o serología positiva (IgG anti-fase I > 1/800) para *Coxiella burnetti*

Técnicas de imagen

- Ecocardiograma positivo para endocarditis (ETT/ETE):
  - Vegetación/masa intracardíaca oscilante sobre una válvula o estructura subyacente, o en la zona de un *jet* de regurgitación o sobre material implantado, en ausencia de una explicación anatómica alternativa, o
  - Absceso, o
  - Nueva dehiscencia parcial de una prótesis valvular
- Evidencia de lesión paravalvular en el TAC
- Captación patológica periprotésica en la PET/TC o SPECT/TC con leucocitos marcados

Criterios menores de endocarditis

- Factores predisponentes: cardiopatía predisponente o drogadicción
- Fiebre mayor o igual a 38 °C
- Fenómenos vasculares (tanto clínicos como documentados por técnicas de imagen): embolias arteriales, infartos pulmonares sépticos, aneurismas micóticos, hemorragia intracraneal, hemorragias conjuntivales y lesiones de Janeway
- Fenómenos inmunológicos: glomerulonefritis, nódulos de Osler, manchas de Roth, factor reumatoideo
- Evidencia microbiológica: hemocultivos positivos, pero sin reunir los criterios mayores anteriormente definidos o evidencia serológica de infección activa por un microorganismo que pueda causar EI

EI: endocarditis infecciosa; ETE: ecocardiografía transesofágica; ETT: ecocardiografía transtorácica.

Adaptado de las Guías de Endocarditis Infecciosa de la Sociedad Europea de Cardiología del año 2015.

Las dificultades diagnósticas de la endocarditis derivan de la gran variedad de síntomas con que se puede presentar la enfermedad. Ello hace que en muchas ocasiones no se piense en la posibilidad de endocarditis hasta etapas avanzadas o ante la presencia de alguna complicación. Hay que pensar en ella no sólo ante cualquier cardiópata que presenta un síndrome febril, sino también en pacientes, con cardiopatía conocida o sin ella, que padecen accidentes embólicos, abscesos cerebrales, síntomas neurológicos, hematurias o glomerulonefritis asociados a fiebre inexplicada. En las formas de presentación aguda las manifestaciones sépticas extracardíacas pueden hacer olvidar el diagnóstico de endocarditis. En el cuadro 61-3 se describe cómo debe efectuarse la evaluación diagnóstica inicial cuando se sospecha esta entidad.

Cuadro 61-3 Evaluación diagnóstica inicial de un paciente con sospecha de endocarditis infecciosa

Anamnesis y exploración física

Identificar factores predisponentes y signos y síntomas de EI

Analítica general

Analítica general básica, VSG, PCR o procalcitonina y sedimento de orina

Estudios microbiológicos

Tres hemocultivos no simultáneos en 1 h. Si el paciente ha tomado antibióticos, efectuarlos con medios de cultivo con resinas. Si son negativos, considerar la realización de serologías para *Brucella*, *Coxiella burnetii*, *Chlamydia*, *Bartonella*, *Legionella* y hongos
Tinción de Gram y cultivo del material obtenido de una metástasis séptica, émbolo o vegetación (extraídos por punción o mediante

cirugía)
Biología molecular (16S, 18S) del material obtenido mediante cirugía (vegetaciones, émbolos)

Pruebas de imagen

Radiografía de tórax
Ecocardiografía (ETT/ETE)
PET/TC, TC y/o gammagrafía con leucocitos marcados cardíaca y corporal
Otras según sintomatología (ecografía, RM, TC, angio-RM cerebral)

Otras pruebas

ECG

ETE: ecocardiografía transesofágica; ETT: ecocardiografía transtorácica; PCR: proteína C reactiva.

El diagnóstico diferencial de la enfermedad se plantea con todas las causas de síndrome febril prolongado, neoplasias, vasculitis, lupus eritematoso sistémico, síndrome antifosfolipídico, fiebre reumática o mixoma auricular, enfermedades todas que comparten rasgos clínicos similares.

Pronóstico

Antes de la era antibiótica la mortalidad de la endocarditis era prácticamente del 100% y la causa fundamental de muerte era la insuficiencia cardíaca. En nuestros días, la mortalidad global de la enfermedad se aproxima al 20%-25% y, además de la insuficiencia cardíaca, las causas más comunes de muerte son los accidentes vasculares cerebrales, las complicaciones sépticas y el postoperatorio de un recambio valvular practicado en la fase activa de la infección.

En la endocarditis sobre válvula nativa las cifras de mortalidad son del 15%-20% y dependen sobre todo del microorganismo responsable. Así, la mortalidad en una endocarditis sobre válvula nativa por estreptococos del grupo *viridans* es inferior al 10%, en tanto que puede llegar a ser del 25%-30% en casos de infección estafilocócica, neumocócica o enterocócica. Otros factores que influyen negativamente en el pronóstico son el retraso en establecer el diagnóstico, la edad avanzada, la afectación de la válvula aórtica, la bacteriemia persistente (> 7 días con hemocultivos positivos) y la aparición de complicaciones mayores (embolias, accidentes vasculares cerebrales, absceso paravalvular o insuficiencia cardíaca) en el curso de la enfermedad. Las endocarditis de adquisición nosocomial o relacionada con los cuidados sanitarios constituyen un grupo de especial mal pronóstico, ya que suelen afectar a pacientes pluripatológicos, están producidas por microorganismos virulentos y resistentes a los antibióticos y las características de los pacientes hacen que en muchos casos el tratamiento quirúrgico no pueda considerarse.

Los que sobreviven tras un episodio de endocarditis tienen una supervivencia a los 10 años del 81%. Es destacable, sin embargo, que una proporción superior al 30% requiere recambio valvular en los primeros años de seguimiento, especialmente los que han padecido una endocarditis aórtica. Por otra parte, el riesgo de sufrir otra endocarditis al cabo de los años es superior en estos pacientes que en la población de pacientes cardiópatas en general.

La endocarditis derecha del drogadicto es la forma más benigna de endocarditis y en más del 90%-95% de los casos se consigue la curación

con tratamiento antibiótico. La presencia de grandes vegetaciones tricuspídeas (> 2 cm) y de distrés respiratorio del adulto se asocia de forma independiente a una mayor mortalidad. La infección por el HIV en los UDVP empeora el pronóstico, independientemente de la afección de las válvulas izquierdas, en aquellos pacientes gravemente inmunodeprimidos (linfocitos CD4 < 200/μL o con criterios de sida).

La endocarditis sobre prótesis valvular es la forma más grave de endocarditis. En las formas precoces y en todos los casos debidos a estafilococos las cifras de mortalidad superan el 50%. La endocarditis sobre marcapasos y desfibriladores tiene una elevada morbilidad y una mortalidad de alrededor del 10%.

Tratamiento

Normas generales

El abordaje de la endocarditis es muy complejo y requiere de consulta con muchos especialistas. Las Unidades de Endocarditis (Endocarditis *team*), formadas por cardiólogos, especialistas en enfermedades infecciosas, microbiólogos, expertos en imagen y cirujanos cardíacos, se han mostrado muy útiles tanto para mejorar el diagnóstico como para tomar las decisiones terapéuticas más adecuadas. Actualmente, los buenos resultados obtenidos aconsejan que los pacientes con esta enfermedad sean atendidos en centros que dispongan de estas unidades.

El tratamiento de la endocarditis se basa en la administración del antibiótico más adecuado, en las dosis necesarias y durante el tiempo suficiente para erradicar el germen responsable de las vegetaciones endocárdicas (tabla 61-2). Este tratamiento requiere, en algunos casos, complemento con la resección quirúrgica de las válvulas afectas. Los antibióticos han de ser bactericidas, ya que los bacteriostáticos pueden suprimir la bacteriemia, pero no erradicar la infección. Los antibióticos más utilizados son los β-lactámicos, que pueden emplearse asociados a aminoglucósidos. Esta asociación ha demostrado sinergia en los estudios *in vitro* y clínicamente consigue una desaparición más rápida de la bacteriemia y de la fiebre. Además, esta asociación es imprescindible para lograr un efecto bactericida ante microorganismos tolerantes a los β-lactámicos, como los enterococos y algunas cepas de estreptococos. Sin embargo, en los últimos años ha habido cuatro cambios importantes en el tratamiento antibiótico de la EI: 1) las indicaciones y el patrón de uso de los aminoglucósidos han cambiado y ya no se recomiendan en endocarditis estafilocócica sobre válvula nativa, porque sus beneficios clínicos no se han demostrado y aumenta la toxicidad renal; cuando se indican en otras endocarditis (p. ej., la enterocócica), deben administrarse en una sola dosis diaria con el fin de reducir la nefrotoxicidad; 2) la rifampicina sólo debe utilizarse en las endocarditis protésicas después de 3-5 días de tratamiento antibiótico eficaz, una vez que se haya aclarado la bacteriemia; el motivo es

doble: por un lado, con el fin de evitar la selección de variantes resistentes y, por otro, debido al efecto antagonista de las combinaciones de antibióticos con rifampicina contra las bacterias planctónicas; por el contrario, existe sinergia contra las bacterias durmientes de las biocapas; 3) la daptomicina se ha incorporado al tratamiento de la endocarditis estafilocócica y enterocócica; cuando se administra, se debe dar en dosis altas (≥ 10 mg/kg una vez al día) y debe combinarse con un segundo antibiótico (β-lactámicos, fosfomicina) con el fin de aumentar su actividad y evitar el desarrollo de resistencias, y 4) la combinación de dos β-lactámicos (ampicilina y ceftriaxona) es eficaz y segura para el tratamiento de la endocarditis por *E. faecalis*, independientemente de si tiene o no alta resistencia a los aminoglucósidos.

Tabla 61-2

Bases del tratamiento antibiótico de la endocarditis infecciosa

Vegetación séptica	Tratamiento antibiótico
Ausencia de leucocitos	Antibióticos bactericidas Combinaciones sinérgicas
Ausencia de vascularización	Dosis altas de antibióticos i.v. para su difusión en el interior de la vegetación Tener en cuenta en los patrones de difusión de los antibióticos en el interior de la vegetación[a]
Inóculo elevado (10^9-10^{10} CFU/g) Potencial aparición de cepas resistentes[b]	Administrar los antibióticos β-lactámicos y los glucopéptidos a intervalos adecuados para evitar el crecimiento bacteriano[c]
Población bacteriana con metabolismo disminuido	Tratamiento prolongado (4-6 semanas)[d]
Riesgo de destrucción valvular, de extensión local y de metástasis	Combinaciones sinérgicas de antibióticos con una actividad bactericida rápida

CFU: unidad formadora de colonias.

[a] Los β-lactámicos difunden por gradiente, con concentraciones más altas en la periferia de la vegetación que en su interior; los aminoglucósidos, la rifampicina, la daptomicina y las quinolonas difunden de forma homogénea y los glucopéptidos se concentran sólo en la periferia de la vegetación.

[b] Al existir un inóculo tan elevado puede haber algunas cepas resistentes (p. ej., quinolonas, rifampicina) que se seleccionen durante el tratamiento. Por otra parte, algunos antimicrobianos pueden perder actividad (efecto inóculo).

[c] Los antibióticos β-lactámicos y los glucopéptidos actúan sobre la pared celular de las bacterias y no tienen efecto postantibiótico (EPA). Por tanto, puede existir crecimiento bacteriano cuando las concentraciones plasmáticas son menores que la CIM de las bacterias. Los aminoglucósidos y quinolonas tienen un EPA prolongado, por lo que inhiben el crecimiento bacteriano durante períodos prolongados y ello puede permitir su administración una vez al día.

[d] Los antibióticos β-lactámicos y los glucopéptidos sólo son activos cuando las bacterias se multiplican y sintetizan sobre la pared celular. Por tanto, no son activos sobre la población bacteriana metabólicamente latente. La daptomicina despolariza la membrana celular de las bacterias, tiene un efecto bactericida rápido y destruye las bacterias que están tanto en fase de crecimiento como en reposo.

Los antibióticos han de utilizarse en dosis altas y por vía i.v. para conseguir un gradiente alto entre la concentración de antibiótico en el

plasma y en el interior de la vegetación que asegure su penetración. Por último, el tratamiento debe ser prolongado (4-6 semanas en las formas más habituales) para evitar las recidivas y erradicar los posibles focos metastásicos. En ocasiones puede ser recomendable iniciar un tratamiento empírico, siempre tras la toma de al menos tres hemocultivos, pero antes de disponer de su resultado. Este tratamiento empírico está justificado cuando la sospecha diagnóstica es muy elevada (p. ej., cuadro clínico muy sugestivo e imágenes claras de vegetaciones en el ecocardiograma) y, sobre todo, cuando la forma de presentación es aguda, ya que en estos casos la aparición de complicaciones graves en las primeras horas o días no es infrecuente. Las pautas antibióticas que se han de utilizar en este contexto dependerán de cada caso: se empleará una pauta para estreptococos del grupo *viridans* y enterococos en casos de endocarditis sobre válvula nativa de presentación subaguda y se cubrirá la posibilidad de infección estafilocócica y enterocócica en todas las formas de presentación aguda, en las endocarditis protésicas, en los UDVP y en la endocarditis nosocomial o relacionada con los cuidados sanitarios. Por tanto, se recomienda como tratamiento empírico la combinación de ampicilina y gentamicina en la presentación subaguda, añadiendo cloxacilina en las formas agudas, de la endocarditis nativa o protésica tardía de origen comunitario y la combinación de daptomicina con un β-lactámico en la endocarditis protésica precoz, nosocomial o relacionada con los cuidados sanitarios.

Los criterios de buena respuesta al tratamiento antibiótico son la apirexia y la negativización de los hemocultivos. La persistencia del cuadro febril o la aparición de fiebre durante el tratamiento plantean varias posibilidades diagnósticas que deben descartarse en cada caso: fiebre medicamentosa, flebitis en relación con la vía de administración del antibiótico (catéter) y absceso extracardíaco o intracardíaco o de embolias sépticas. Deben efectuarse hemocultivos de control a los 3 días de iniciarse el tratamiento antibiótico y a los 7 días si a los 3 días son positivos. La persistencia de hemocultivos positivos más de 7 días con un tratamiento antibiótico apropiado es un factor de mal pronóstico y estos pacientes deben ser considerados para cirugía cardíaca.

Debe aprovecharse el ingreso hospitalario para efectuar la búsqueda y, en su caso, la erradicación de la puerta de entrada de la infección, como focos dentarios en casos de formas estreptocócicas o afección urológica o

gastrointestinal en casos de infecciones por enterococo o *S. bovis*. Una vez finalizado el tratamiento antibiótico, deben efectuarse hemocultivos de control antes de asegurar la curación bacteriológica. Habitualmente se recomienda la práctica de hemocultivos a las 48 h de finalizado el tratamiento y posteriormente al mes. Si aparece una recidiva (generalmente durante el primer mes), se tratará de nuevo médicamente y se planteará el recambio valvular si se trata de gérmenes de tratamiento difícil o muy virulentos o si la endocarditis es protésica.

El tratamiento anticoagulante no está indicado en la endocarditis. De todas formas, si la cardiopatía de base lo hace necesario, como ocurre en los pacientes portadores de prótesis valvulares, el tratamiento debe mantenerse. En estos casos es prudente sustituir los dicumarínicos por heparina las primeras semanas de tratamiento, ya que durante este período el riesgo embólico es el más alto y si aparecen embolias cerebrales podrá suspenderse con más rapidez la anticoagulación.

Tratamiento domiciliario

Las instituciones que dispongan de unidades de hospitalización a domicilio podrían incluir en sus programas de tratamiento antibiótico domiciliario a pacientes con endocarditis no complicada por estreptococos del grupo *viridans*, *S. gallolyticus*, enterococos, estafilococos o por microorganismos del grupo HACEK que reciban tratamiento antibiótico con una dosis única al día de antibióticos (p. ej., ceftriaxona, daptomicina, dalbavancina) o a través de bombas de infusión, tras haber sido evaluados exhaustivamente, considerados de bajo riesgo y tratados los primeros 10-14 días en el hospital. Recientemente se ha demostrado en un ensayo clínico aleatorizado que este mismo tipo de pacientes con endocarditis no complicadas pueden finalizar el tratamiento antibiótico por vía oral en el domicilio utilizando combinaciones de dos antibióticos orales.

Tratamiento antibiótico

Una vez aislado el microorganismo y conocida su sensibilidad antibiótica, debe adecuarse el tratamiento antibiótico. En la tabla 61-3 se especifica el tratamiento recomendado para las endocarditis por estreptococos del grupo

viridans (incluido *S. gallolyticuss*), enterococos, estafilococos y microorganismos del grupo HACEK.

Tabla 61-3

Tratamiento antibiótico de la endocarditis por estreptococos del grupo *viridans* (incluyendo *S. bovis*), enterococos, estafilococos y microorganismos del grupo HACEK[a]

Microorganismos	Pautas de elección	Duración (semanas)	Pautas en alérgicos a la penicilina	Duración (semanas)
Estreptococos del grupo *viridans* o *S. bovis* sensibles a la penicilina G (CIM ≤ 0,12 µg/mL)[b]	Penicilina G, 12-18 MU/día en 6 dosis i.v., o	4-6	Vancomicina[c] 30 mg/kg/24 h dividida en 2 dosis i.v., o	4-6
	Ceftriaxona[e], 2 g/día i.v./i.m.	4-6	Teicoplanina[d], 6-10 mg/kg/12 h las 9 primeras dosis y cada 24 h a partir de la décima dosis por vía i.v./i.m.	
	Penicilina G o ceftriaxona (mismas dosis) más gentamicina, 3 mg/kg cada 24 h i.m./i.v.	2		
Estreptococos del grupo *viridans* o *S. bovis* con sensibilidad intermedia a la penicilina G (CIM > 0,12 y ≤ 0,5 µg/mL), cepas tolerantes y variantes nutricionales[b]	Penicilina G o ceftriaxona (misma dosis)	4-6	Vancomicina (misma dosis), o	4-6
	más gentamicina (misma dosis)	2	Teicoplanina (misma dosis)	
Estreptococos del grupo *viridans* con resistencia a la penicilina (CIM > 0,5 µg/mL)	Penicilina G, 24 MU/día i.v., o ampicilina, 12 g/día i.v. en 6 dosis, más gentamicina[f], 3 mg/kg cada 24 h i.m./i.v.	4-6	Vancomicina (misma dosis) más gentamicina (misma dosis)	6
Enterococcus faecalis sin alta resistencia a los aminoglucósidos (CIM gentamicina ≤ 500 mg/L)[g]	Ampicilina, 12 g/día i.v. en 6 dosis	4-6	Vancomicina (misma dosis) más gentamicina (misma dosis)	6
	más gentamicina[f], 3 mg/kg cada 24 h i.v., o	2		
	más ceftriaxona, 2 g/12 h i.v.	4-6		
Enterococcus faecalis con alta resistencia a los aminoglucósidos (CIM gentamicina > 500 mg/L)[g]	Ampicilina, 12 g/día i.v. en 6 dosis, más ceftriaxona, 2 g/12 h i.v.	4-6	Daptomicina 10 mg/kg/24 h i.v. más β-lactámicos o fosfomicina 2 g/6 h i.v.	6
Estafilococos *(S. aureus)* o ECN (*S. epidermidis* u otros) sobre válvula nativa[h,i]	Sensible a meticilina, endocarditis derecha (UDVP) no complicada:		Cefazolina 6 g/día en 3 dosis i.v.	4
	Cloxacilina, 12 g/día en 6 dosis i.v.	2	Ciprofloxacino, 750 mg/12 h p.o. más	4
			[illegible]	[illegible]

			rifampicina, 300 mg/12 h p.o.	4
			Daptomicina (misma dosis) más β-lactámicos o	4
			fosfomicina (misma dosis)	4
	Sensible a meticilina, endocarditis izquierda:		Cefazolina 6 g/día en 3 dosis i.v.	4-6
	Cloxacilina, 12 g/día en 6 dosis i.v.	4-6	Daptomicina (misma dosis)	4-6
			más fosfomicina (misma dosis)	4-6
	Resistente a meticilina: CIM vancomicina ≤ 1 mg/L		Daptomicina (misma dosis)	4-6
	Vancomicina (ajustar dosis a Cmin 20 mg/L) o	4-6	más fosfomicina (misma dosis)	4-6
	Daptomicina (misma dosis) más doxacilina o ceftarolina (misma dosis) o fosfomicina (misma dosis)	4-6		
	CIM vancomicina > 1 mg/L	4-6		
	Daptomicina (misma dosis) más doxacilina o ceftarolina (misma dosis) o fosfomicina (misma dosis)			
Estafilococos *(S. aureus)* o ECN (*S. epidermidis* u otros) sobre válvula protésica u otro cuerpo	Sensible a meticilina:		Vancomicina (misma dosis) más	≥ 6
	Cloxacilina, 12 g/día	≥ 6	rifampicina, 300	≥ 6

extraño[j]	Cloxacilina, 12 g/día en 6 dosis	≥ 6	rifampicina, 300 mg/8 h p.o. más	2
	i.v., más rifampicina, 300 mg/8 h	≥ 6	gentamicina (misma dosis)	2
	i.v./p.o., más gentamicina (misma dosis)	2		
	Resistente a meticilina:		Misma pauta	
	Vancomicina (ajustar dosis a Cmin 20 mg/L) más rifampicina,	≥ 6		
	300 mg/8 h i.v./p.o., más	≥ 6		
	gentamicina (misma dosis)	2		
HACEK[k]	Ceftriaxona (misma dosis), o	4-6	Ciprofloxacino, 400 mg/8-12 h i.v.	4-6
	Ampicilina, 12 g/día en 6 dosis i.v., más gentamicina (misma dosis)	4-6		

ECN: estafilococos coagulasa negativos; CIM: concentración inhibitoria mínima; Cmin: concentración en el valle; UDVP: usuarios de drogas por vía parenteral.

[a] Las dosis recomendadas deben ajustarse en pacientes con alteración de la función renal. La dosificación de los aminoglucósidos o de los glucopéptidos en función del peso (dosis en mg/kg) produce concentraciones más elevadas en pacientes obesos, por lo que en estos casos la dosis debe administrarse en función del peso ideal. En caso de alergia a las penicilinas, no deben utilizarse cefalosporinas si existe antecedente de anafilaxis a la penicilina por la potencial alergia cruzada entre las cefalosporinas y las penicilinas. La ceftriaxona, la teicoplanina y la daptomicina, antibióticos que se administran una vez al día, se utilizan en los programas de hospitalización a domicilio. Microorganismos del grupo HACEK: *Haemophilus* spp., *Aggregatibacter* spp., *Cardiobacterium hominis, Eikenella corrodens* y *Kingella* spp.

[b] La duración del tratamiento antibiótico es de 6 semanas en la endocarditis protésica. El tratamiento durante 2 semanas sólo se puede realizar en la endocarditis sobre válvula nativa no complicada, en pacientes sin afectación renal ni del par craneal VIII ni endocarditis por *Abiotrophia, Granulicatella* o *Gemella* spp.

[c] En la endocarditis por estreptococos del grupo *viridans,* las concentraciones séricas de vancomicina obtenidas 1 h después de su infusión oscilan entre 30-45 mg/L y el valle es 10-15 mg/L. En la endocarditis estafilocócica, deben obtenerse niveles valle de 20 mg/L, por lo que la dosis administrada puede incrementarse a 45-60 mg/kg/día dividida en 2-3 dosis. La vancomicina debe administrarse lentamente por vía i.v. (1-2 h) para reducir el riesgo del «síndrome del hombre rojo» secundario a la liberación de histamina.

[d] Las concentraciones séricas pico y valle de la teicoplanina son de 30-40 mg/L y 10-12 mg/L, respectivamente. La teicoplanina puede administrarse por vía i.v. en bolo o por vía i.m. Su posología una vez al día permite su uso en programas de hospitalización a domicilio.

[e] Su posología una vez al día permite su uso en programas de hospitalización a domicilio. La administración i.m. es dolorosa.

[f] Los niveles pico y valle de gentamicina cuando se administra cada 8 h son de 3-4 mg/L y < 1 mg/L, respectivamente.

[g] Hay algunas cepas con alta resistencia a la gentamicina que no la presentan a la estreptomicina, pudiéndose utilizar este aminoglucósido. Las pautas recomendadas para *Enterococcus faecium* son similares, a excepción de que la combinación de ampicilina más ceftriaxona no es eficaz. Para enterococos con resistencia a la vancomicina, la combinación de daptomicina con β-lactámicos (ceftarolina, ertapenem o ampicilina) o fosfomicina es la recomendada. La duración del tratamiento es de 6 semanas en la endocarditis sobre válvula nativa cuando la duración de los síntomas es de más de 3 meses o en casos de endocarditis protésica.

[h] Si los estafilococos son sensibles a la penicilina (CIM ≤ 0,1 µg/mL), puede sustituirse la cloxacilina por penicilina G sódica (24 MU/día en 6 dosis) durante 4-6 semanas. En casos graves de endocarditis por *S. aureus* sensible a meticilina, algunos autores recomiendan añadir daptomicina a la cloxacilina. Cuando se utiliza la vancomicina para el tratamiento de una endocarditis por *S. aureus* resistente a meticilina, se recomienda que el cociente área bajo la curva (ABC)/CIM sea > 400. En estudios de bacteriemia, la daptomicina es superior a la vancomicina cuando la CIM a la vancomicina es > 1 mg/L.

[i] La duración del tratamiento puede ser de 4 semanas si la respuesta clínica y microbiológica (hemocultivos negativos a los 3 días) es buena, no existen complicaciones (abscesos cardíacos, afectación del sistema nervioso central o metástasis sépticas) ni prótesis valvulares. En caso contrario, el tratamiento antibiótico debe prolongarse 6 semanas.

[j] Existe muy poca experiencia con daptomicina, aunque algunos autores prefieren utilizar este antibiótico en lugar de la vancomicina. La rifampicina es muy importante en las infecciones sobre cuerpos extraños y se recomienda administrarla 5 días más tarde que los otros dos antibióticos, una vez aclarada la bacteriemia. La gentamicina se utiliza para evitar el desarrollo de resistencia a la rifampicina. Su eficacia en infecciones por *S. aureus* es controvertida (v. texto). La rifampicina aumenta los requerimientos de dicumarínicos, metadona y anticonceptivos orales (inductor enzimático).

[k] El tratamiento de 6 semanas se reserva a los pacientes con prótesis valvulares. Las quinolonas (ciprofloxacino, levofloxacino o moxifloxacino) están sólo recomendadas en pacientes que no toleren los β-lactámicos.

Estreptococos del grupo *viridans* o *Streptococcus bovis* sensibles a la penicilina

Más del 80% de las cepas de estreptococos del grupo *viridans* son sensibles a la penicilina (concentración inhibitoria mínima [CIM] ≤ 0,125 mg/mL). Los regímenes terapéuticos indicados en la tabla 61-3 tienen una eficacia similar y un índice de curaciones superior al 98%. El tratamiento de elección en la endocarditis sobre válvula nativa no complicada en pacientes con función renal normal y sin afección del par craneal VIII es la combinación de penicilina G o ceftriaxona y gentamicina durante 2 semanas, que además permite una hospitalización más corta.

Las pautas de 4 semanas con penicilina o ceftriaxona evitan la nefrotoxicidad de los aminoglucósidos y, cuando se utiliza, la ceftriaxona puede permitir el tratamiento domiciliario al poder administrarse una sola vez al día. La penicilina G sódica se puede administrar intermitentemente o en infusión continua (en 24 h).

La vancomicina o la teicoplanina administradas durante 4 semanas son los antibióticos de elección en los pacientes que presentan hipersensibilidad de tipo inmediato a la penicilina o a otros β-lactámicos. La teicoplanina puede administrarse una vez al día por vía i.v. en bolo (dosis inicial de 6 mg/kg/12 h durante 3 días, seguida de 6-10 mg/kg/día), lo que puede facilitar su uso domiciliario.

En pacientes que presentan una endocarditis nativa complicada, protésica o una infección de otro material protésico, la pauta recomendada es de 6 semanas de penicilina G o ceftriaxona asociada a gentamicina durante las 2 primeras semanas. Si el paciente es alérgico a los β-lactámicos, debe administrarse vancomicina o teicoplanina. La daptomicina en monoterapia no debería administrarse, ya que estos microorganismos desarrollan *in vitro* alto nivel de resistencia.

Estreptococos del grupo *viridans* con concentración inhibidora mínima para la penicilina de 0,25-0,5 mg/mL, cepas tolerantes y variantes nutricionales (*Abiotrophia* spp., *Granulicatella* spp.)

El tratamiento de las endocarditis en estos casos y en los causados por cepas tolerantes a la penicilina (relación concentración bactericida mínima [CBM]/CIM > 32) o con requerimientos nutricionales (*Abiotrophia* spp., *Granulicatella* spp.) consiste en penicilina G o ceftriaxona durante 4

semanas y gentamicina durante 2 semanas (v. tabla 61-3). En los casos de alergia a la penicilina, esta se sustituye por vancomicina o teicoplanina. Si el paciente es portador de una prótesis o la endocarditis sobre válvula nativa es complicada, debería prolongarse el tratamiento hasta 6 semanas.

Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes (grupo A) y estreptococos de los grupos B, C y G

La endocarditis causada por estos gérmenes es relativamente poco frecuente, sin que existan largas series de casos mediante evaluación de distintas pautas terapéuticas. En la endocarditis causada por neumococo debe conocerse la sensibilidad a la penicilina. En los últimos años se ha observado un aumento en el número de neumococos con sensibilidad intermedia a la penicilina (CIM de 0,125-2 mg/L) o con alta resistencia a la misma (CIM ≥ 4 mg/L). De la misma manera, también está en aumento la resistencia del neumococo a otros antibióticos como las cefalosporinas. En el caso de una endocarditis por neumococo sensible a la penicilina (CIM ≤ 0,06 mg/L), puede administrarse penicilina G (12-18 MU/día, i.v. repartidos en 6 dosis) o ceftriaxona (2 g/día). Si la resistencia es intermedia, pueden administrarse altas dosis de penicilina G (24 MU/día, i.v. repartidos en 6 dosis) si no existe afección meníngea o una cefalosporina de tercera generación (cefotaxima, 12 g/día, o ceftriaxona, 2 g/día). Si la resistencia es alta, la vancomicina (2 g/día) es el antibiótico de elección. Si existe meningitis concomitante, véase el tratamiento antibiótico de la meningitis neumocócica (v. cap. 251, Infecciones meningocócicas). En las endocarditis por los estreptococos de los grupos A, B, C y G el tratamiento de elección es penicilina G o una cefalosporina (cefazolina o ceftriaxona) durante 4-6 semanas y algunos autores sugieren añadir gentamicina las 2 primeras semanas.

Enterococos y estreptococos del grupo *viridans* resistentes a la penicilina (CIM > 0,5 mg/L)

Aunque algunas guías clínicas consideran que los estreptococos del grupo *viridans* son resistentes a la penicilina cuando la CIM es superior a 0,5 mg/L, otras indican que cuando la CIM oscila entre 0,25 y 2 mg/L existe resistencia intermedia y que las cepas resistentes son aquellas que tienen

una CIM superior o igual a 4 mg/L. En cualquier caso, entre el 15% y el 20% de las cepas de estreptococos del grupo *viridans* tienen valores de CIM a la penicilina superiores a 0,5 mg/L y estos casos deben tratarse como una endocarditis enterocócica.

La endocarditis enterocócica está causada principalmente por *Enterococcus faecalis* (90% de los casos) y, más raramente, por *Enterococcus faecium* (5% de los casos) u otras especies. *E. faecalis* tiene valores de CIM a penicilina y ampicilina (1-8 mg/L) más elevados que los estreptococos del grupo *viridans*. *E. faecium* suele ser resistente a estos antibióticos (CIM > 8 mg/L). La endocarditis enterocócica plantea dos grandes problemas. En primer lugar, los enterococos son tolerantes a los antibióticos en monoterapia, y la erradicación requiere la administración prolongada (hasta 6 semanas) de combinaciones sinérgicas y bactericidas de ampicilina con aminoglucósidos (p. ej., gentamicina) o de dos β-lactámicos (p. ej., ampicilina más ceftriaxona, que originan una saturación complementaria de todas las proteínas de unión a la penicilina [PBP, del inglés *peniciline binding proteines*] en *E. faecalis*). En segundo lugar, hay cepas de *Enterococcus* spp. que pueden ser resistentes a múltiples antibióticos, incluyendo los aminoglucósidos (resistencia de alto nivel), los β-lactámicos (a través de la modificación de la PBP5 y a veces por producción de β-lactamasas), y a la vancomicina.

La combinación de ampicilina o vancomicina con gentamicina o estreptomicina tiene un efecto sinérgico y bactericida frente a dicho microorganismo y constituye el tratamiento de elección de esta endocarditis (v. tabla 61-3). Un gran avance ha sido demostrar que en la endocarditis por *E. faecalis* la gentamicina puede administrarse una sola vez al día y el tratamiento puede acortarse a las 2 semanas, con lo que se reduce notablemente la toxicidad renal. Sin embargo, este efecto bactericida sinérgico desaparece cuando los enterococos presentan resistencia de alto nivel a los aminoglucósidos (CIM > 500 μg/mL de gentamicina o > 1.000 μg/mL de estreptomicina), una situación clínica relativamente frecuente. Por ello, es muy importante conocer con detalle en cada aislado de endocarditis su patrón de sensibilidad antibiótica. Otro gran avance ha sido demostrar *in vitro*, en modelos animales y en ensayos clínicos y estudios de cohortes, que la combinación de ampicilina con cefalosporinas de tercera generación (p. ej., ceftriaxona) es sinérgica y bactericida en cepas de *E.*

faecalis sin resistencia a las penicilinas con o sin alto nivel de resistencia a los aminoglucósidos. En la actualidad, esta combinación de ampicilina y ceftriaxona es tan eficaz y más segura que la combinación de ampicilina y gentamicina para el tratamiento de la endocarditis por *E. faecalis* sin alto nivel de resistencia a los aminoglucósidos y es el tratamiento de elección cuando existe alto nivel de resistencia a los aminoglucósidos (v. tabla 61-3). Esta combinación no es útil para el tratamiento de la endocarditis por *E. faecium*.

En algunas áreas geográficas, una importante proporción de infecciones enterocócicas (sobre todo *E. faecium*) está producida por cepas con resistencia a la penicilina, a la vancomicina o a las dos. La resistencia intrínseca a la penicilina y a la ampicilina (por alteración de las proteínas fijadoras de penicilina) ha aumentado en frecuencia y desde 1983 se ha objetivado la producción de β-lactamasas en *E. faecalis*, aunque no se ha descrito en Europa. Esta forma de resistencia a la penicilina no se detecta con las CIM realizadas con los métodos estándar. La detección requiere utilizar la nitrocefina (una cefalosporina cromógena). La vancomicina es el antibiótico de elección; mientras que si la resistencia a la penicilina depende de la producción de β-lactamasas, se puede utilizar la combinación de penicilinas con inhibidores de β-lactamasas (p. ej., ampicilina-sulbactam), imipenem (que resiste la hidrólisis) o vancomicina con gentamicina para conseguir un efecto sinérgico. Para los microorganismos resistentes a la penicilina y a la vancomicina debe conocerse la sensibilidad a la teicoplanina, ya que puede ser sensible (sólo el fenotipo vanB). Para los enterococos con resistencia de alto nivel a los aminoglucósidos, véase el párrafo anterior. Para el tratamiento de cepas multirresistentes, en especial *E. faecium* resistente a la vancomicina, se considerará la utilización de la asociación de daptomicina en dosis elevadas (≥ 10 mg/kg/día) con un β-lactámico (ampicilina, ceftarolina, ertapenem) o tigeciclina, siendo alternativas la dalfopristina/quinupristina (no es activa frente a *E. faecalis*), el linezolid u otros antibióticos activos frente a cocos grampositivos multirresistentes (telavancina, oritavancina).

Staphylococcus aureus y estafilococos coagulasa negativos

La endocarditis estafilocócica puede estar causada por estafilococos coagulasa positivos *(S. aureus)* o por ECN (*S. epidermidis*, *S. lugdunensis*, *S. hominis* u otros ECN). Aunque tanto *S. aureus* como los ECN pueden infectar las válvulas nativas como las válvulas protésicas, la mayoría de las endocarditis por ECN, y en particular por *S. epidermidis*, ocurren en pacientes portadores de válvulas protésicas y son resistentes a meticilina. A continuación se describe por separado el tratamiento antibiótico de la endocarditis estafilocócica sobre la base de si afecta o no a material protésico.

Endocarditis por *S. aureus* o estafilococos coagulasa negativos sobre válvula nativa

En la tabla 61-3 se indican los regímenes terapéuticos recomendados; la cloxacilina administrada por vía i.v. durante 4-6 semanas es el tratamiento de elección para la endocarditis estafilocócica sensible a la meticilina. Si la respuesta clínica es buena y no existen complicaciones (abscesos cardíacos, afección del sistema nervioso central o metástasis sépticas), el tratamiento puede pararse a las 4 semanas. En caso contrario debe prolongarse 6 semanas. En la actualidad, no se recomienda la asociación de gentamicina. Por el contrario, en los casos graves de endocarditis por *S. aureus*, algunos autores recomiendan la adición de daptomicina a la cloxacilina.

En el caso de que la endocarditis esté producida por estafilococos sensibles a la penicilina (CIM ≤ 0,12 mg/L), esta puede tratarse con penicilina G en las mismas dosis que las recomendadas en el caso de infección por estreptococos del grupo *viridans*. Los pacientes alérgicos a los β-lactámicos pueden ser tratados con daptomicina o con cefalosporinas de primera generación según la alergia sea de tipo anafiláctico o no.

Si el paciente tiene una endocarditis por *S. aureus* resistentes a meticilina, la daptomicina es el antibiótico de elección cuando la CIM a la vancomicina es superior a 1 mg/dL. En caso contrario, los pacientes también pueden ser tratados con vancomicina. La daptomicina debe administrarse en dosis iguales o superiores a 10 mg/kg cada 24 h i.v. y combinada con cloxacilina o con fosfomicina si existe alergia a las penicilinas (los β-lactámicos aumentan la fijación de la daptomicina a la membrana celular al reducir su carga eléctrica positiva). Las alternativas en

los pacientes que no toleran la vancomicina o la daptomicina o tienen resistencia son las combinaciones de fosfomicina con β-lactámicos (imipenem), el linezolid con carbapenemes, la cloxacilina con vancomicina, el trimetoprim-sulfametoxazol con clindamicina o nuevos β-lactámicos con gran afinidad para la PBP2a como la ceftarolina, que también se podría dar combinada con la daptomicina. La telavancina, la dalbavancina y la oritavancina podrían ser otras alternativas.

En las endocarditis por ECN resistentes a meticilina, la vancomicina es el tratamiento de elección, siendo la daptomicina el tratamiento alternativo.

Endocarditis derecha por *S. aureus* en usuarios de drogas por vía parenteral

La endocarditis derecha no complicada por *S. aureus* sensible a la meticilina de los UDVP tiene un pronóstico muy bueno, con unas tasas de cirugía y mortalidad inferiores al 2% y el 5%, respectivamente. El tratamiento de elección para la endocarditis tricuspídea no complicada es la combinación de cloxacilina y gentamicina durante 2 semanas, aunque en un ensayo clínico se observó que no era necesaria la adición de gentamicina a la cloxacilina, ya que con monoterapia con cloxacilina durante 2 semanas se obtenían tasas de curación similares (90%).

La endocarditis derecha por *S. aureus* sensible a la meticilina también puede tratarse con éxito con la combinación de ciprofloxacino y rifampicina por vía oral durante 4 semanas (v. tabla 61-3). Sin embargo, recomendamos esta pauta como alternativa en casos seleccionados en los que se pueda asegurar un buen cumplimiento del tratamiento y se pueda seguir clínicamente al paciente, ya que pueden aparecer resistencias al ciprofloxacino o a la rifampicina durante el tratamiento. La daptomicina es eficaz en la endocarditis derecha estafilocócica y debería darse combinada con β-lactámicos o fosfomicina.

Endocarditis por *S. aureus* o estafilococos coagulasa negativos sobre material protésico

En la tabla 61-3 se indican los regímenes terapéuticos recomendados. Los ECN que producen endocarditis sobre válvula protésica suelen ser estafilococos resistentes a meticilina (CIM ≥ 0,5 mg/L), especialmente si la

endocarditis protésica es precoz (durante el primer año después de la intervención). Por tanto, el tratamiento empírico debe dirigirse frente a los estafilococos resistentes a meticilina. La vancomicina y la rifampicina deben administrarse durante 6 semanas como mínimo y la gentamicina se administra durante las dos primeras de tratamiento. La rifampicina debe iniciarse 3-5 días más tarde que la vancomicina y la gentamicina, cuando la bacteriemia se ha aclarado, tal como se ha comentado previamente. Existe poca experiencia con el tratamiento con daptomicina en este escenario. La daptomicina sería el fármaco de elección para el tratamiento de la endocarditis protésica producida por ECN resistentes a la vancomicina o que fracasen o no toleren la vancomicina. Aunque existen pocos datos, si los ECN son sensibles a meticilina (CIM ≤ 0,25 mg/L), la endocarditis protésica puede tratarse con cloxacilina, rifampicina y gentamicina. En pacientes alérgicos a la penicilina, las cefalosporinas de primera generación o la vancomicina o la daptomicina pueden sustituir a la cloxacilina. El papel de otros antibióticos activos frente a los cocos grampositivos multirresistentes como el linezolid, la tigeciclina, la dalfopristina con quinupristina u otros antibióticos (telavancina, dalbavancina, oritavancina, ceftarolina o quinolonas) está por definir en este tipo de endocarditis. Dado que la endocarditis protésica por *S. aureus* tiene una elevada mortalidad (> 60%), se recomienda efectuar cirugía valvular precoz y administrar un tratamiento antibiótico combinado (v. tabla 61-3).

Cocos gramnegativos

La endocarditis por meningococo y gonococo puede tratarse con ceftriaxona (2 g/24 h) durante 4 semanas. La ceftriaxona erradica el estado de portador faríngeo de meningococo. Si las cepas son sensibles a la penicilina, puede tratarse con penicilina G (18-24 MU al día).

Bacilos gramnegativos aerobios y anaerobios

El tratamiento se realiza de acuerdo con los estudios de sensibilidad *in vitro* mediante asociación de un antibiótico β-lactámico y un aminoglucósido durante 4-6 semanas. En todos los casos debe evaluarse el tratamiento quirúrgico.

El tratamiento de la endocarditis por microorganismos del grupo HACEK se describe en la tabla 61-3.

En la endocarditis por *Escherichia coli*, *Proteus* spp., *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp. o *Serratia marcescens* se aconseja administrar una cefalosporina de tercera generación o un carbapenem asociado a un aminoglucósido durante 6 semanas y valorar el recambio valvular. En la endocarditis por *Serratia* es necesario realizar simultáneamente recambio valvular en el lado izquierdo y valvulectomía tricuspídea en el derecho. En la endocarditis por *Pseudomonas aeruginosa* el tratamiento aconsejado es la combinación de una ureidopenicilina (piperacilina-tazobactam), una cefalosporina antiseudomónica (ceftazidima), un carbapenem (meropenem) o una quinolona (ciprofloxacino) asociados a altas dosis de un aminoglucósido (tobramicina) durante 6 semanas como mínimo. En el lado izquierdo debe efectuarse recambio valvular, mientras que en el derecho el tratamiento antibiótico puede ser curativo; se recomienda practicar vegetectomía o valvulectomía tricuspídea si persiste la infección (bacteriemia de más de 7 días) o si se produce una recidiva.

Las endocarditis por *Salmonella* spp. se trata con ceftriaxona durante 4-6 semanas. Si el germen es alérgico a los β-lactámicos se puede administrar una quinolona (ciprofloxacino) en su lugar.

La endocarditis por *Brucella* spp., relativamente frecuente en nuestro medio, se trata con la asociación de doxiciclina, rifampicina y cotrimoxazol durante 3-6 meses y gentamicina el primer mes, y con frecuencia se requiere practicar recambio valvular para la curación. El tratamiento debe mantenerse un tiempo mínimo de 3 meses tras la intervención quirúrgica.

La EI por *Legionella pneumophila* se ha descrito sólo en pacientes portadores de prótesis valvulares. El tratamiento recomendado es levofloxacino o claritromicina con rifampicina durante al menos 6 semanas.

El tratamiento de la endocarditis por *Bartonella* spp. se basa en la administración de doxiciclina (200 mg/24 h p.o.) y rifampicina durante 4-6 semanas junto con gentamicina las 2 primeras semanas. La mayoría de los casos precisan sustitución valvular.

La endocarditis por microorganismos anaerobios es rara, se acompaña de una elevada mortalidad y está generalmente producida por cocos o bacilos grampositivos anaerobios (*Peptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Clostridium* spp.) seguidos de *Bacteroides fragilis* y *Fusobacterium* spp. Si

participa *B. fragilis*, se aconseja utilizar metronidazol; el imipenem/meropenem y la piperacilina-tazobactam son alternativas razonables. De lo contrario, el antibiótico de elección es la penicilina G. En ambos casos el tratamiento se mantendrá durante 6 semanas.

Hongos

El tratamiento de la EI fúngica sobre válvula nativa o protésica plantea dificultades especiales porque las vegetaciones suelen adquirir gran tamaño y la concentración de antifúngico en el seno de las mismas es baja. La mortalidad de los pacientes con EI fúngica es muy elevada, aunque en las series recientes ha disminuido al 50%-60%. En la endocarditis por *Candida* spp., después de 7-14 días de tratamiento con dosis plenas de anfotericina B liposomal (3-5 mg/kg cada 24 h i.v.) o caspofungina (75 mg/día y después 50 mg/día) asociada o no a flucitosina (25 mg/kg cada 6 h p.o.), es necesario efectuar recambio de las válvulas izquierdas o valvulectomía de las derechas y a continuación seguir con el mismo tratamiento durante como mínimo 6 y 8 semanas. Otras alternativas en la endocarditis por *Candida* spp. son la combinación de una equinocandina (p. ej., caspofungina) con fluconazol (600-800 mg/24 h) o de voriconazol. Finalizado el tratamiento de la fase aguda es necesario continuar con un tratamiento supresivo con un azol oral durante como mínimo 1 año y controlar al paciente durante un período de tiempo prolongado, ya que se han observado recidivas hasta varios años después. Se han publicado algunos casos aparentemente curados de EI por *Candida* spp. sin tratamiento quirúrgico en los que se ha mantenido un tratamiento supresor prolongado con azoles. La endocarditis por *Aspergillus* spp. se recomienda tratar con voriconazol (6 mg/kg cada 12 h el primer día seguido de 3-4 mg/kg cada 12 h i.v.) solo o asociado a una equinocandina (p. ej., caspofungina) o anfotericina B liposomal durante la fase aguda de la infección. En la endocarditis por *Aspergillus* se recomienda continuar con un tratamiento oral indefinido con voriconazol (tratamiento «supresor»).

Otros microorganismos

La endocarditis por *Corynebacterium* spp. (difteromorfos) se trata dependiendo de la especie y de su patrón de sensibilidad antibiótica. Si son

sensibles a los β-lactámicos, se pueden tratar con penicilina G y gentamicina durante 6 semanas. Las corinebacterias más resistentes suelen ser sensibles a vancomicina, linezolid, tigeciclina y daptomicina. La endocarditis por *Coxiella burnetii* (fiebre Q) es una de las causas más frecuentes de EI con hemocultivos negativos. El tratamiento de elección es la combinación de doxiciclina (200 mg/24 h) e hidroxicloroquina (200-600 mg/24 h) p.o. un mínimo de 18 meses. El tratamiento se puede suspender cuando los títulos de IgG frente a la fase I de *C. burnetti* son menores de 1:200 y los de las IgM e IgA deben ser inferiores a 1:50. La hidroxicloroquina disminuye el pH de los fagolisosomas y aumenta de forma notable la actividad de la doxiciclina. Se recomienda el recambio valvular sólo cuando existe fracaso hemodinámico. En caso de intolerancia a la hidroxicloroquina, esta puede sustituirse por una quinolona (p. ej., levofloxacino, 400 mg/día) y como otras alternativas rifampicina o cotrimoxazol. La endocarditis por *Chlamydia psittaci* también suele precisar recambio valvular y tratamiento con doxiciclina o una quinolona (p. ej., moxifloxacino) durante un período mínimo de 3 meses, aunque la duración exacta es desconocida. El tratamiento de la endocarditis por *Mycoplasma* spp. es el levofloxacino (400 mg/12 h p.o.) que debe administrarse como mínimo 6 meses. Finalmente, el tratamiento de la endocarditis por *Tropheryma whipplei* (agente de la enfermedad de Whipple) se realiza con doxiciclina (200 mg/24 h) e hidroxicloroquina (200-600 mg/24 h) durante un mínimo 18 meses, aunque la duración óptima es desconocida. Debe descartarse siempre la afectación del sistema nervioso central. En caso de existir, se recomienda añadir sulfadiazina (1,5 g/6 h p.o.). Una alternativa es administrar ceftriaxona (2 g/24 h i.v.) durante 2-4 semanas o penicilina G sódica (2 MU cada 4 h IV) y estreptomicina (1 g/24 h i.v.) durante 2-4 semanas, seguidas de cotrimoxazol (800 mg/12 h p.o.). El trimetoprim no es activo frente a *T. whipplei*.

Endocarditis con hemocultivos negativos

La endocarditis cursa con hemocultivos negativos en menos del 10% de los casos. En estos casos debe mantenerse el tratamiento empírico administrado según el grupo de riesgo del paciente (población general, drogadictos, portadores de prótesis, asociada a los cuidados sanitarios) y la duración de

la sintomatología (si es más de 30 días, no debe cubrirse *S. aureus*). Si el paciente responde favorablemente, debe mantenerse el tratamiento durante 4-6 semanas. En caso contrario, deben descartarse otras entidades infecciosas y no infecciosas, pero si la sospecha de endocarditis es alta (ecocardiografía con datos positivos) y el paciente persiste febril a las 2 semanas o existe un deterioro hemodinámico, debe valorarse la necesidad de recambio valvular con fines terapéuticos y diagnósticos (estudio etiológico mediante biología molecular).

Tratamiento quirúrgico

La intervención quirúrgica, asociada al tratamiento antibiótico, ha mejorado el pronóstico de determinadas formas de endocarditis. Entre un 30% y un 50% de los pacientes con endocarditis precisará un tratamiento quirúrgico en el curso de la infección; si es posible, se diferirá hasta que el cuadro séptico mejore tras unos días de tratamiento antibiótico. Sin embargo, existe un subgrupo de pacientes con alto riesgo evolutivo en quienes debe indicarse la intervención en plena fase activa de la enfermedad. La decisión de operar a un paciente en esta situación puede ser difícil, ya que en ocasiones el estado general está muy afectado por el cuadro séptico o los pacientes han sido sometidos recientemente a una sustitución valvular (en las formas de endocarditis protésica precoz). Si la indicación quirúrgica es clara, debe procederse a la misma sin dilación, aunque el paciente sólo haya recibido unas horas de tratamiento antibiótico. La mortalidad quirúrgica y la posible disfunción de la prótesis son mayores en estos pacientes que en aquellos valvulares intervenidos sin infección; sin embargo, no hay duda de que el tratamiento quirúrgico ha mejorado el pronóstico de la endocarditis y, por otra parte, la recidiva de la endocarditis por el mismo germen sobre la prótesis recién implantada es muy poco frecuente. En general, el tratamiento quirúrgico consiste en retirar el material infectado e implantar una prótesis valvular. En los pacientes con gran destrucción del anillo aórtico la implantación de un homoinjerto es posiblemente la técnica quirúrgica de elección. Recientemente las técnicas de reparación mitral, sin implantación de prótesis, se han empezado a utilizar con éxito en pacientes seleccionados con endocarditis mitral. En los drogadictos con endocarditis

tricuspídea la vegetectomía o la valvulectomía o la implantación de un homoinjerto mitral en posición tricuspídea son las técnicas de elección.

Es especialmente difícil la decisión de intervenir si ha habido un accidente embólico cerebral reciente. En ausencia de infarto hemorrágico, puede procederse al tratamiento quirúrgico si el paciente lo precisa. Si el infarto es hemorrágico, se recomienda, si es posible, retrasar una o varias semanas la intervención. Finalmente, es importante resaltar que la endocarditis protésica precoz constituye una indicación casi absoluta para el tratamiento quirúrgico y, en la gran mayoría de los casos, con carácter de urgencia. Otro problema es el tratamiento quirúrgico de los drogadictos con EI que a su vez están infectados por el HIV. La morbimortalidad de la operación cardíaca no es mayor en los pacientes infectados por el HIV. Por otra parte, ni aquella ni la circulación extracorpórea aceleran el curso de la infección por el HIV en estos pacientes. En estos momentos se consideran indicaciones de intervención en la fase activa de la infección las siguientes:

- *Insuficiencia cardíaca.* La aparición de signos de insuficiencia cardíaca es el motivo fundamental que obliga a plantear el recambio valvular en el curso de una EI. Esta complicación ocurre en más del 30% de los casos y, sobre todo, en la endocarditis aórtica con regurgitación valvular grave. En estos pacientes debe procederse con rapidez al recambio valvular. Los intentos de compensación con tratamiento médico suelen ser infructuosos y retrasan la intervención, con empeoramiento de los resultados quirúrgicos. En los pacientes con afección mitral la necesidad de intervención es mucho menos frecuente. En los pacientes con prótesis valvular la insuficiencia cardíaca puede estar producida por disfunción de la prótesis por dehiscencia o por obstrucción de la prótesis por vegetaciones. En ambos casos el tratamiento debe ser quirúrgico y precoz.
- *Abscesos o fístulas intracardíacas.* Por lo general, la demostración de un absceso u otras complicaciones supurativas intracardíacas (fístulas, abscesos miocárdicos) constituye una indicación de intervención quirúrgica. Los pacientes que presentan estas complicaciones suelen, además, tener afección valvular aórtica e infecciones causadas por microorganismos virulentos, motivos

adicionales que aconsejan proceder a dicho tratamiento. Si la situación hemodinámica es estable, se aconseja realizar un período de tratamiento antibiótico, aunque sea breve, antes de proceder al recambio valvular.

- *Infecciones por gérmenes difíciles de tratar.* En este grupo se incluyen las endocarditis producidas por hongos y las producidas por *Brucella* spp., *Bartonella* spp. o *C. psitacci*, para las que no existen antibióticos bactericidas. En estos casos la intervención se propone ante la imposibilidad de conseguir la erradicación de la infección con el tratamiento médico. No es, pues, una indicación de intervención quirúrgica urgente y si la situación hemodinámica del paciente es estable, se recomienda hacer un período de tratamiento médico antifúngico o antibiótico antes de proceder a la sustitución valvular. En la actualidad, sólo se realiza recambio valvular en la EI por *C. burnetii* cuando existe alteración hemodinámica. Otras posibles indicaciones son las endocarditis izquierdas por microorganismos muy virulentos como *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *P. aeruginosa* u otros BGN y en aquellos casos en que persista la bacteriemia más de 1 semana con tratamiento adecuado. En estos casos debe individualizarse el tratamiento, pero en ausencia de una respuesta clínica claramente favorable y rápida lo más aconsejable es proceder a la sustitución valvular. Esta recomendación es absoluta y urgente cuando estas infecciones ocurren en portadores de prótesis valvulares. Finalmente, se considerará la sustitución valvular en todas aquellas endocarditis que recidiven con un tratamiento antibiótico adecuado.
- *Embolias.* Las embolias constituyen, junto con la presencia de vegetaciones o al tamaño de las mismas, las indicaciones más controvertidas de sustitución valvular en el curso de una endocarditis. En general, no se aconseja la intervención quirúrgica para prevenir embolias si este es el único criterio, aunque un ensayo clínico recientemente publicado ha demostrado en pacientes con endocarditis sobre válvula nativa de etiología mayoritariamente estreptocócica con vegetaciones de más de 1 cm de longitud e insuficiencia valvular aguda que la cirugía muy precoz (< 72 h desde el diagnóstico) previno de forma significativa

el desarrollo de embolias sistémicas. Sin embargo, se sabe también que haber padecido ya un fenómeno embólico tiene un importante valor predictivo de presentar un nuevo episodio. Por ello, si un paciente ya ha tenido una embolia y persisten imágenes de vegetaciones en el ecocardiograma se aconseja proceder a la sustitución valvular.

Otras intervenciones

La aparición de abscesos viscerales secundarios a embolias sépticas puede obligar a la práctica de intervenciones quirúrgicas para su tratamiento. La situación más frecuente es la del absceso esplénico que obliga a realizar una esplenectomía. Más difícil es la actuación terapéutica en los raros casos en los que se diagnostica un aneurisma micótico antes de su rotura. En esta situación debe considerarse la intervención quirúrgica o un tratamiento percutáneo y actuar de acuerdo con la accesibilidad del aneurisma. En los pacientes con endocarditis derecha en relación con una infección del marcapasos o desfibrilador es obligada la exéresis de todo el sistema (generador y cables intracavitarios) para conseguir la curación de la infección.

Profilaxis

Los pacientes afectos de cardiopatías que predisponen a la EI deben recibir instrucciones sobre medidas de prevención de la enfermedad y también de medidas de actuación ante la aparición de un síndrome febril. Es importante que los pacientes acudan con regularidad al dentista y tengan una excelente higiene bucal. Por otra parte, deben saber que si presentan fiebre durante varios días sin focalidad aparente nunca deben tomar antibióticos sin que previamente se haya considerado la posibilidad diagnóstica de endocarditis y se haya valorado la obtención de hemocultivos. En los pacientes con cardiopatías que están ingresados en centros sanitarios o que requieren manipulaciones instrumentales se debe ser extremadamente cuidadoso en la manipulación de vías venosas o catéteres, para intentar evitar el riesgo de endocarditis nosocomial.

Las recomendaciones de la profilaxis antibiótica de la EI de la *American Heart Association* (AHA) de 2007 y de la *European Society of Cardiology* (ESC) de 2009 son considerablemente distintas a las anteriores y sólo recomiendan administrar profilaxis antibiótica a los pacientes con cardiopatías de alto riesgo (cuadro 61-4), como son las prótesis valvulares, la endocarditis previa, y algunas cardiopatías congénitas.

Cuadro 61-4 Cardiopatías de alto riesgo en las que la profilaxis antibiótica está recomendada según la *European Society of Cardiology* (ESC, 2009)*

Pacientes con una válvula protésica o material protésico utilizado para la reparación de válvulas cardíacas
Pacientes con endocarditis infecciosa previa
Pacientes con cardiopatía congénita
Cardiopatía cianótica congénita, sin cirugía de reparación, o con defectos residuales, cortocircuitos o conductos paliativos
Cardiopatía congénita con reparación completa con material protésico bien colocado por intervención quirúrgica o por técnica percutánea, hasta 6 meses después del procedimiento
Cuando un defecto residual persiste en el lugar de implantación de un material protésico o dispositivo por intervención quirúrgica o por técnica percutánea

* No se recomienda la profilaxis antibiótica en otras formas de cardiopatía valvular o congénita.

Además, sólo consideran la profilaxis antibiótica en los procedimientos dentales que incluyan la manipulación de tejido gingival o de la zona periapical de los dientes o la perforación de la mucosa bucal (p. ej., una extracción dentaria). No se recomienda la profilaxis antibiótica en los procedimientos gastrointestinales o genitourinarios. Debe administrarse profilaxis si se efectúa un procedimiento del tracto respiratorio o sobre un tejido infectado (p. ej., incisión y drenaje de un absceso) en los pacientes de alto riesgo.

Los antibióticos deben cubrir a los estreptococos del grupo *viridans* en los procedimientos dentales. En la tabla 61-4 se indica el antibiótico de elección en condiciones normales y en los pacientes alérgicos a la penicilina, las dosis y las vías de administración. Es suficiente con administrar una única dosis de antibióticos antes del procedimiento, ya que se ha comprobado que la bacteriemia es de corta duración. Por otra parte, estas guías recomiendan extremar la higiene dental.

Tabla 61-4

Profilaxis antibiótica de la endocarditis infecciosa para adultos

Tipo de procedimiento	Pauta de elección	Pautas en alérgicos a la penicilina[b]
Procedimientos dentales	Vía oral, administrar 1 h antes (dosis única): Amoxicilina[a], 2 g	Vía oral, administrar 1 h antes (dosis única): Cefalexina[c], 2 g, o Azitromicina/claritromicina, 500 mg
	Vía parenteral, administrar 30 min antes por vía i.m. o i.v. (dosis única): Ampicilina[a], 2 g	Vía parenteral, administrar 30 min antes por vía i.m. o i.v. (dosis única): Cefazolina o ceftriaxona, 1 g, o
Procedimientos gastrointestinales o genitourinarios	No se recomienda la profilaxis antibiótica	
Cirugía cardíaca valvular[d]	Cefazolina, 2 g i.v., o	Vancomicina[e,f], 1 g i.v., más gentamicina, 1,5 mg/kg (< 120 mg), o cefazolina, 2 g i.v.
	Cefuroxima, 2 g i.v.	

[a] Cuando se sospecha que el paciente tiene cepas de estreptococos del grupo *viridans* resistentes a la penicilina (antibioticoterapia previa), se recomienda utilizar clindamicina, un macrólido o un glucopéptido.

[b] Las cefalosporinas no deberían utilizarse en los pacientes con antecedentes de hipersensibilidad inmediata a las penicilinas (urticaria, angioedema o anafilaxis).

[c] U otras cefalosporinas orales de primera o segunda generación en dosis equivalentes para adultos.

[d] El antibiótico debe administrarse en la inducción anestésica, y se debe repetir la dosis en las intervenciones prolongadas (> 3-4 h) o al finalizar la cirugía extracorpórea en los casos de cirugía cardíaca valvular. En los pacientes sometidos a cirugía de revascularización coronaria o implantación de un marcapasos/desfibrilador, una sola dosis de antibiótico en la inducción anestésica es suficiente.

[e] La vancomicina debe administrarse lentamente por vía i.v. (1-2 h), ya que puede producir hipotensión y *rash* cutáneo, lo que puede ser especialmente peligroso durante la inducción anestésica. En Europa, la teicoplanina (400-600 mg) puede ser una alternativa a la vancomicina al poder administrarse en bolo por vía i.v. o por vía i.m. y no tiene los efectos secundarios de la vancomicina.

[f] Se recomienda un antibiótico glucopeptídico (vancomicina o teicoplanina) en pacientes alérgicos a las penicilinas o cefalosporinas y en aquellos hospitales con una alta prevalencia de estafilococos resistentes a la meticilina.

Según la *European Society of Cardiology* (ESC, 2009). © 2007, American Heart Association, Inc.

Aunque el recambio de una válvula cardíaca se considera cirugía limpia y, por tanto, con un riesgo de infección inferior al 5%, su gravedad justifica la utilización de antibióticos profilácticos, como se recomienda en la tabla 61-4.

Bibliografía especial

Almirante B, Tornos P. *Actualización en endocarditis infecciosa*. Barcelona: Marge Books; 2011.

Baddour W, Wilson KA, Bayer M, Fowler PB, Tleyjeh LM, Rybak M, et al. Infective Endocarditis in Adults: Diagnosis, Antimicrobial Therapy, and Management of Complications: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. *Circulation*. 2015;132:1435–1754.

Habib G, Lancellotti B, Antunes P, Bongiorni F, Casalta B, Del Zotti I, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2015;36:3075–3128.

Holland TL, Baddour LM, Bayer AS, Hoen B, Miro JM, Fowler Jr VG. Infective endocarditis. *Nature Rev Dis Primers*. 2016;2:16059: doi: 10.1038/nrdp.2016.59.

Iversen K, Ihlemann N, Gill SU, Madsen T, Elming H, Jensen KT, et al. Partial Oral versus Intravenous Antibiotic Treatment of Endocarditis. *N Engl J Med*. 2019;380(5):415–424.

Tumores cardíacos

M.J. Melero Maseda

D.J. Piñeiro Ibáñez

Concepto

Los tumores cardíacos son infrecuentes y pueden ocurrir en cualquier edad. Las posibilidades diagnósticas que brindan el ecocardiograma (ECO) transtorácico y transesofágico, la TC y la RM han mejorado la identificación de estas lesiones, permitiendo su detección precoz y un tratamiento quirúrgico usualmente curativo.

Cuadro clínico

La gravedad del cuadro clínico depende del tamaño, la ubicación (pericárdica, miocárdica, endocárdica o valvular) y la friabilidad del tumor, y no sólo de su histopatología. La insuficiencia cardíaca es la manifestación cardinal (90%) en los enfermos sintomáticos, pero el 10% están asintomáticos y es un hallazgo incidental en un ECO u otra técnica de imagen.

Manifestaciones cardíacas

Los síntomas y signos son causados por: a) obstrucción intracardíaca al flujo sanguíneo que origina insuficiencia cardíaca; b) prolapso tumoral que provoca insuficiencia o estenosis valvular, y c) invasión local que causa trastornos de la contractilidad miocárdica, arritmias (fibrilación o aleteo auriculares) y/o derrame pericárdico, con o sin taponamiento cardíaco.

Manifestaciones extracardíacas

Las embolias tumorales, sistémicas (accidente isquémico transitorio, accidente cerebrovascular) o pulmonares, aparecen en un 25% de los casos. Son comunes en los fibroelastomas papilares de la válvula aórtica y en los mixomas de la aurícula izquierda. Los tumores pequeños con mínimas manifestaciones cardiovasculares, tienen mayor riesgo embolígeno.

Los síntomas constitucionales (astenia, pérdida de peso, fiebre, artralgias, mialgias), causados por la liberación de citocinas inflamatorias, son las manifestaciones iniciales más frecuentes en los pacientes con tumores malignos y mixomas cardíacos. Pueden asociarse con anemia, elevación de la eritrosedimentación y de la proteína C reactiva, y positividad de autoanticuerpos (factor antinuclear, factor reumatoideo).

Los tumores endocárdicos pueden provocar hemólisis mecánica con o sin anemia. Los tumores malignos primitivos pueden metastatizar u originar cualquier tipo de síndrome paraneoplásico.

Tipos

La frecuencia de los tumores cardíacos primarios en las autopsias de pacientes no seleccionados es del 0,001%-0,03%. La mayoría son benignos (50%-75%) y se originan en el endocardio o las válvulas cardíacas; el más común es el mixoma. En la tabla 62-1 se presentan las características principales del Registro Español de Tumores Cardíacos.

Tabla 62-1

Informe del Registro Nacional de Tumores Cardíacos (España, 1967-2006)

Sintomatología		**Frecuencia (%)**
Insuficiencia cardíaca		36,6
Síntomas generales		25,3
Embolias		13,2
Arritmias		9,3
Dolor torácico y/o IM		3,6
Síncope		3,0
Asintomáticos		27,9
Distribución histológica de los tumores primarios cardíacos	**Casos**	**Frecuencia (%)**
Benignos		
Mixoma	204	60,2
Rabdomioma	45	14,2
Quiste pericárdico	11	3,3
Fibroelastoma	11	3,3
Hemangioma	5	1,5
Fibroma	5	1,5
Mesotelioma del NAV o pericardio	4	1,2
Lipoma	2	0,6
Total	287	88
Malignos		
Angiosarcoma	19	5,5
Linfoma	7	2,1
Rabdomiosarcoma	5	1,5
Leiomiosarcoma	4	1,2
Mixosarcoma	2	0,6
Histiocitoma maligno	2	0,6
Condrosarcoma	2	0,6
Fibrosarcoma	1	0,3
Total	42	12

IM: infarto de miocardio; NAV: nodo auriculoventricular.

Primarios benignos

Mixoma

Se origina en las células progenitoras mesenquimáticas multipotenciales. Tiene un aspecto macroscópico parecido al de un trombo organizado, a veces con calcificaciones, forma polipoidea, consistencia gelatinosa y está unido al endocardio por un tallo. El 90% de los mixomas son esporádicos, 3 veces más frecuentes en las mujeres y se localizan en la aurícula izquierda. Se diagnostican con mayor frecuencia entre la cuarta y sexta décadas de la vida, por uno o más componentes de la tríada de embolias tumorales, obstrucción intracardíaca y síntomas constitucionales. La variabilidad de los síntomas y los signos, relacionada con cambios posturales, es una característica del mixoma. El ECO define certeramente la ubicación, el tamaño, la adherencia y la movilidad de estos tumores, y las potenciales consecuencias hemodinámicas.

El 10% de los mixomas aparecen en un síndrome de neoplasias múltiples (complejo de Carney), autosómico dominante (mutación *PRKAR1A*), que incluye tumores o hiperactividad endocrina, neurofibromas y lesiones cutáneas pigmentadas.

Otros tumores benignos

El fibroelastoma papilar, un papiloma endocárdico pequeño en las válvulas cardíacas, es el segundo tumor cardíaco primario más frecuente en los adultos. El diagnóstico habitualmente es casual, en un ECO realizado para la evaluación de una fuente de cardioembolia o por otros motivos. Los rabdomiomas (casi exclusivamente en los niños), los fibromas, los lipomas, los fibrolipomas, los hemangiomas y los linfangiomas son menos frecuentes. Producen obstrucciones valvulares o trastornos de la conducción. En el pericardio pueden aparecer quistes, lipomas y teratomas.

Primarios malignos

El 25% de los tumores cardíacos primitivos son malignos y el 75%-95% son sarcomas. El linfoma no hodgkiniano primario del corazón, en

enfermos inmunocomprometidos, y los mesoteliomas representan el porcentaje restante.

Sarcomas

Son tumores muy agresivos, invaden rápidamente el pericardio y metastatizan a distancia. Predominan en adultos jóvenes y se localizan preferentemente en el miocardio ventricular derecho. El refuerzo marcado en la fase arterial de la TC y la RM permite el diagnóstico de certeza. El angiosarcoma y el sarcoma pobremente diferenciado son los subtipos histológicos más comunes. El 80% de los enfermos tienen metástasis en el momento del diagnóstico, y el órgano más afectado es el pulmón.

Mesoteliomas

Afectan preferentemente al pericardio y son más comunes en los varones. Pueden provocar taponamiento o constricción pericárdica y bloqueos cardíacos.

Tumores malignos secundarios

Las metástasis hematógenas y la invasión carcinomatosa local desde el mediastino son 20-40 veces más frecuentes que los tumores primarios. También puede ocurrir el crecimiento de un carcinoma abdominal en el interior de la vena cava y su prolongación a la aurícula derecha (carcinoma de células renales, hepatocarcinoma).

Las metástasis de los tumores epiteliales se localizan en el pericardio y se manifiestan por un derrame neoplásico. El melanoma, los carcinomas de pulmón, mama, riñón y esófago y los linfomas son las localizaciones primitivas extracardíacas más frecuentes.

Diagnóstico

Las manifestaciones son variadas, por esto es necesario un alto grado de sospecha y el uso multimodal de técnicas de imagen para realizar un diagnóstico correcto.

El ECO es el estudio inicial, la TC y la RM (fig. 62-1) son complementarias. La RM con material de contraste tiene una excelente certeza diagnóstica para diferenciar un trombo de un tumor, puede ser útil para distinguir neoplasias benignas de las malignas y es una técnica ideal para la evaluación preoperatoria y el seguimiento de un paciente con un tumor cardíaco. La PET es ventajosa para identificar metástasis y mixomas cardíacos; integrada con la RM puede mejorar el diagnóstico de una masa cardíaca en pacientes seleccionados. La angiocardiografía convencional debe ser el último recurso diagnóstico, por el riesgo de provocar embolias. A veces, puede confirmarse el diagnóstico histopatológico estudiando el material obtenido de una embolectomía o por una biopsia transvenosa. La biopsia miocárdica tiene poca utilidad clínica.

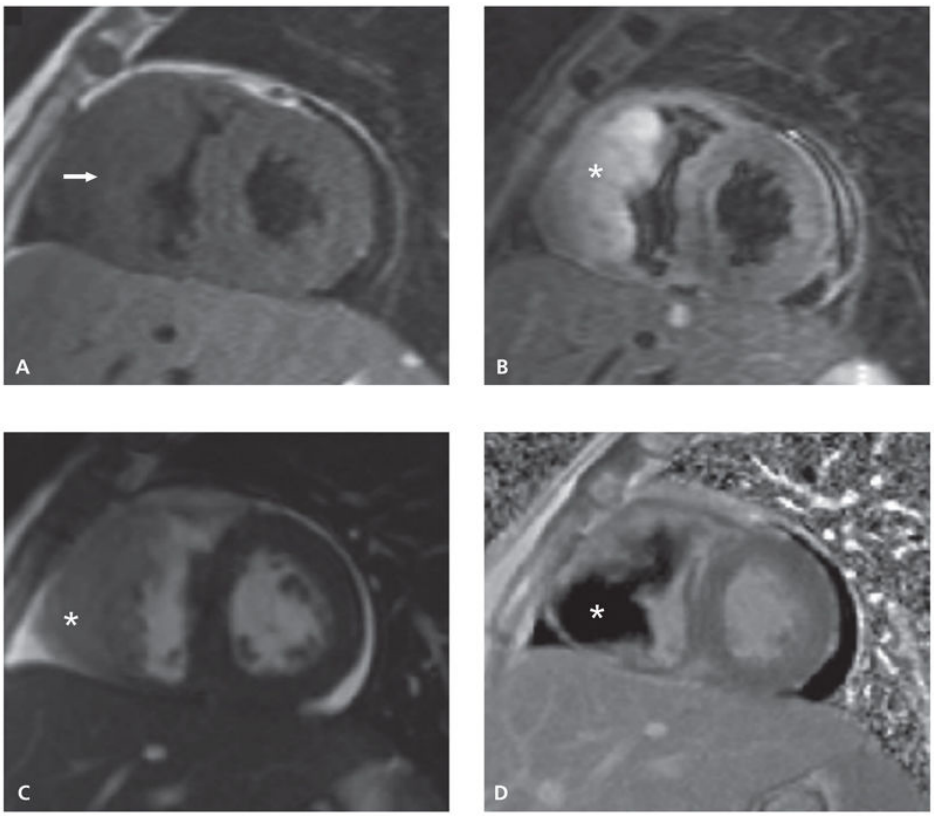


FIGURA 62-1 RM de corazón *(ejes cortos)*. **A.** Imagen ponderada en la secuencia T1 que muestra una masa isointensa en la pared libre del ventrículo derecho *(flecha).* **B.** Imagen ponderada en la secuencia T2-STIR, la masa es hiperintensa y la señal no se suprime en la saturación grasa *(asterisco).* **C.** En esta imagen en secuencia de cine-SSF, es ligeramente hiperintensa *(asterisco).* **D.** Imagen en la que la masa tiene un realce tardío heterogéneo con gadolinio y una gran zona central sin refuerzo que sugiere una zona avascular en el tumor *(asterisco).* (Por cortesía del Dr. Pérez de Arenaza. Diagnóstico histopatológico efectuado por biopsia de una metástasis hepática: leiomiosarcoma.)

Pronóstico y tratamiento

El tratamiento de elección, con excepción de los linfomas, es la resección completa, seguida de quimioterapia y/o radioterapia cuando corresponda. En algunos tumores puede ser curativa (mixomas, fibroelastomas) y la mortalidad operatoria es baja (5%). La histopatología tumoral, la duración de la circulación extracorpórea y la clase funcional preoperatoria III/IV son indicadores de mal pronóstico.

La mortalidad a largo plazo de los operados por un mixoma cardíaco es la de la población general. La tasa de recidivas es del 3% en las formas esporádicas y del 22% en las familiares. El riesgo de padecerlas disminuye a partir del cuarto año y se recomienda un ECO semestral durante ese tiempo. Otros tumores cardíacos benignos tienen peor supervivencia.

La terapéutica de los tumores malignos está pobremente definida y las recomendaciones deben ser individualizadas. Los procedimientos quirúrgicos recomendados son la reducción de la masa tumoral y extirpaciones agresivas (miocardioplastia, autotrasplante, trasplante cardíaco). Son poco sensibles a la radioterapia; la quimioterapia adyuvante ha sido eficaz en los sarcomas. Menos del 20% de los enfermos tratados están vivos 1 año después del diagnóstico.

Bibliografía especial

Basso C, Rizzo S, Valente M, Thiene G. Cardiac masses and tumours. *Heart*. 2016;102:1230–1245.

García Gallego F, Gamallo Amat C, Aguado MG. Registro Nacional de tumores (memoria 1996-1997). *Rev Esp Cardiol*. 1999;52:13–20.

Hudzik B, Miszalski-Jamka K, Glowacki J, Lekston A, Gierlotka M, Zembala M, et al. Malignant tumors of the heart. *Cancer Epidemiol*. 2015;39:665–672.

63

Cardiopatía y embarazo

V.I. Volberg Vincent

M.J. Melero Maseda

Introducción

El embarazo es una situación especial en la vida de la mujer donde aparecen modificaciones fisiológicas que incluyen hipercoagulabilidad, aumento de la masa eritrocitaria y del volumen plasmático, incremento de la frecuencia cardíaca (FC) y del volumen minuto, reducción de las resistencias periféricas como la presión arterial (PA). Durante el 3.er trimestre puede descender el volumen sistólico por compresión de la vena cava inferior, que ocasionará disminución del retorno venoso y edemas. El aumento mayor de la volemia que la masa eritrocitaria lleva a una anemia fisiológica por hemodilución. Inmediatamente posparto se elimina con la placenta el circuito de baja resistencia. Esto incrementa la precarga, que se suma a la descompresión mecánica de la vena cava. Con el parto vaginal se pierden habitualmente 300-400 mL de sangre y 500-800 mL con la cesárea. El VM se encuentra disminuido por 2-6 semanas (tabla 63-1).

Tabla 63-1

Comportamiento hemodinámico durante el embarazo y el puerperio

Variable	1.er trimestre	2.° trimestre	3.er trimestre	Periparto	Puerperio
Frecuencia cardíaca	↑ progresivo, normalmente 10-15 latidos	↑ máximo entre las semanas 20 y 24 (por ↑ de VS)	↑	↓	Se normaliza
Volumen plasmático	↑	↑ máximo en semana 32 (40%-50% de mayor a basal)	↑	↓ al 3.er día llegando al 40% en la 1.ª semana	Se normaliza a las 2-6 semanas posparto
Volumen sistólico	↑	↑	↑	↓	
Volumen minuto	↑	↑	↑ máximo en semanas 28 y 32	↓ 13% durante el puerperio inmediato	↓ 40% al final del puerperio
Resistencia vascular periférica	↓	↓ máximo entre las semanas 16 y 20	↑ 1/2 trimestre hasta llegar a valores previos al embarazo	↑ por pérdida de circuito placentario	Se recupera a valores normales
Presión arterial	↓	↓↓ 10-15 mm Hg	↓	↑ progresivo entre los días 3 y 6	Recupera valores basales a las 2 semanas

La incidencia de cardiopatías durante el embarazo es del 1%-3%, siendo un riesgo para la madre y el feto. Las variaciones hemodinámicas pueden exacerbar cardiopatías conocidas o manifestarse durante el embarazo.

Riesgo materno y fetal

El riesgo depende de la cardiopatía de base, la función ventricular, el compromiso valvular, la presión pulmonar, la clase funcional, la saturación de oxígeno y la presencia de cianosis. El riesgo aumenta según la cardiopatía subyacente. Existen diferentes puntajes de estimación de riesgo, como CARPREG *(Cardiac Disease in Pregnancy)*, ZAHARA *(Zwangerschap bij Aangeboren Hartafwijking)* o el propuesto por la Organización Mundial de la Salud (OMS). Se recomienda este último que incluye contraindicación de embarazo. Una categoría I tiene un riesgo del 2,5%-5% hasta la IV del 40%-100%.

Evaluación inicial y estudios complementarios

Investigar antecedentes personales y familiares permite sospechar alteraciones genéticas o congénitas, siendo muy importante preguntar específicamente acerca de muerte súbita o muertes a edades tempranas en la familia. La valoración de la disnea puede ser dificultosa en el contexto del embarazo, pero debe descartarse insuficiencia cardíaca (IC). Debe realizarse un cuidadoso examen físico teniendo en cuenta las variaciones hemodinámicas del embarazo.

El electrocardiograma es fundamental para la evaluación de palpitaciones y sospecha de alteraciones como QT-largo. La ergometría puede evaluar capacidad funcional, comportamiento de la FC y PA. El ecocardiograma Doppler permite la evaluación de soplos y probable origen cardíaco de la disnea. Además, determina diámetros, espesores y función sistodiastólica del ventrículo izquierdo como dimensiones auriculares, presiones pulmonares entre otros. Ocasionalmente puede requerirse un ecocardiograma transesofágico para la evaluación de la aorta, descartar endocarditis o fuente embólica. Los estudios citados son seguros sin radiación. Generalmente, no se requieren más estudios para el diagnóstico de cardiopatía.

Se sugiere evitar realizar radiografía de tórax, TC, angiografía o estudios de medicina nuclear por la radiación. Con respecto a la RM, se dispone de pocos datos, pero parece segura durante el segundo y tercer trimestre. Debe siempre ponderarse el riesgo-beneficio en la solicitud de estudios.

Arritmias

Generalmente producen palpitaciones y ocasionalmente síncope o muerte súbita. La causa más frecuente de palpitaciones es la taquicardia sinusal. El tratamiento depende de los síntomas, el tipo de arritmia y cardiopatía y es similar al de la población general utilizando drogas no teratogénicas. En caso de presentar una cardiopatía estructural que pueda generar arritmias, debe realizare un tratamiento preventivo.

De las *arritmias supraventriculares*, la taquicardia paroxística supraventricular es la más frecuente en las pacientes con corazón sano. La fibrilación auricular (FA) se relaciona con pacientes más añosas y con cardiopatía estructural. La estrategia recomendada no difiere de la habitual con control de FC o ritmo, y anticoagulación dependiendo del riesgo cardioembólico. En caso de descompensación hemodinámica, puede requerirse cardioversión eléctrica.

Las *arritmias ventriculares* están asociadas generalmente con cardiopatía orgánicas, aunque la taquicardia ventricular monomórfica idiopática puede aparecer en pacientes con corazón sano. Las pacientes con síndrome de QT largo tienen riesgo de padecer taquicardia ventricular especialmente durante el puerperio y deben recibir β-bloqueantes durante el embarazo y el puerperio. Las bradiarritmias y los trastornos de la conducción son menos frecuentes. El embarazo no modifica las indicaciones de marcapasos y/o cardiodesfibriladores.

Valvulopatías

La descompensación y la aparición de síntomas debidos a valvulopatías se relacionan con los cambios hemodinámicos citados. El tratamiento depende de la gravedad y descompensación hemodinámica. El estudio diagnóstico de referencia es el ecocardiograma Doppler. De las *valvulopatías estenóticas*, la *estenosis aórtica* es habitualmente bien tolerada, secundaria a bicúspide o reumática. En caso de síntomas graves debe efectuarse valvuloplastia percutánea. La *estenosis mitral*, casi siempre de origen reumático, es menos tolerada, especialmente por el incremento de la FC. Una estenosis mitral moderada (área < 1,5 cm^2) aumenta el riesgo de edema pulmonar, IC o arritmias (FA). El tratamiento consiste fundamentalmente en el control de la FC, anticoagulación y, eventualmente, valvuloplastia. Las lesiones regurgitantes *(insuficiencia mitral y aórtica)* suelen ser bien toleradas. Cuando son graves y causan IC, se medican como tal. Excepcionalmente, requieren intervención quirúrgica. No se recomienda profilaxis con antibióticos para endocarditis infecciosa durante el embarazo, el parto o la cesárea.

Prótesis valvulares

Las pacientes con prótesis valvulares mecánicas requieren tratamiento anticoagulante. Se desaconseja el embarazo, pero no se contraindica. El uso de antagonistas de la vitamina K durante el primer trimestre aumenta el riesgo de embriopatía y la heparina tiene elevado riesgo de tromboembolia y muerte materna. Según el riesgo-beneficio materno-fetal se elige el esquema de anticoagulación. El más empleado es: heparina durante el primer trimestre, luego warfarina hasta la semana 36-38 y posteriormente heparina hasta el parto. Otro esquema distinto sería iniciar la warfarina en dosis bajas desde el primer trimestre.

Aortopatías

Los síndromes de Marfan, Ehlers-Danlos y aorta bicúspide pueden comprometer la aorta ascendente. El riesgo de disección es del 1%-10% para los primeros y el 1% para la bicúspide. Se desaconseja el embarazo con diámetro aórtico > 40 mm para los dos primeros y > 45 mm en caso de historia familiar de disección. La disección proximal de la aorta ascendente constituye una emergencia quirúrgica. Se contraindica el parto vaginal en pacientes con dilatación aórtica.

Cardiopatías congénitas

El riesgo depende del tipo de cardiopatía congénita. Al igual que las valvulopatías, estas pueden exacerbarse por los cambios hemodinámicos. Se puede evaluar el riesgo con el puntaje de riesgo de la OMS.

Enfermedad tromboembólica venosa

La incidencia de la enfermedad tromboembólica venosa (ETV) es relativamente baja durante el embarazo (0,05%-0,2%) y es más frecuentemente durante las primeras 6 semanas del puerperio. La embolia pulmonar es la quinta causa de muerte materna en países desarrollados. La heparina de bajo peso molecular es el tratamiento de elección para profilaxis y tratamiento. No están recomendados los anticoagulantes orales. El tratamiento de la ETV debe mantenerse un mínimo de 6 meses, incluyendo las primeras 6 semanas del puerperio, período de mayor riesgo. La cesárea electiva sin complicaciones no requiere trombo-profilaxis, únicamente movilización precoz.

Hipertensión pulmonar

Se debe contraindicar el embarazo por la elevada mortalidad materno-fetal (hasta 30%) de pacientes con hipertensión pulmonar. El mayor riesgo ocurre en el período posparto y puerperio.

Miocardiopatías e insuficiencia cardíaca

La IC puede ocurrir en el contexto de una miocardiopatía periparto (MCPP) o dilatada (MCPD) de otro origen (50% idiopáticas), tóxica, miocarditis víricas, hipertrófica o de depósito. El método diagnóstico de elección es el ecocardiograma Doppler. El tratamiento es similar al de la población general, salvo que se contraindican los inhibidores de la angiotensina, los bloqueantes del receptor AT1, los antagonistas de la aldosterona o la ivabradina. Se debe desaconsejar el embarazo a las mujeres con dilatación ventricular y fracción de eyección (FE) < 50%. La MCPP puede presentarse en el último trimestre o durante el puerperio. Se desconoce el mecanismo. Muchas veces es difícil de diferenciar de la MCPD y tiene una mortalidad del 2% al 12,6%. Se sospecha por disnea o signos de IC. El tratamiento es el de la IC. La bromocriptina durante el puerperio está indicada cuando la FE < 25% o en casos de *shock* cardiogénico. Una FE < 30%, una dilatación del VI (≥ 6,0 cm) y un compromiso del ventrículo derecho se asocian a una evolución adversa. Existe elevada probabilidad de recuperación completa de la función ventricular, aunque también pueden presentar recidivas.

La enfermedad de Chagas puede ocasionar IC, arritmias y trastornos graves de la conducción materna. El recién nacido debe recibir tratamiento específico en caso de parasitemia materna por el riesgo de transmisión vertical.

Enfermedad coronaria

La incidencia de infarto es 3-4 veces mayor en comparación con la de mujeres de edades similares no embarazadas. Esto se relaciona con los factores de riesgo cardiovasculares convencionales y otros como preeclampsia, trombofilia, transfusión, abuso de cocaína, multiparidad y hemorragia posparto. El mecanismo es no aterosclerótico y se atribuye a fluctuaciones hormonales. Se relaciona con disección espontanea (43%), hiperreactividad (18%) y trombosis (17%) durante el embarazo tardío o puerperio. El diagnóstico y el tratamiento intervencionista son similares a los de la población general.

Hipertensión arterial

La HTA durante el embarazo es una de las causas más frecuentes de morbimortalidad. En la tabla 63-2 se citan los diferentes escenarios con los criterios diagnósticos. Se considera HTA una PA ≥ 140/90 mm Hg en dos o más registros. El riesgo se incrementa en primíparas, edad avanzada, HTA previa, diabetes, nefropatía, embarazo gemelar, obesidad y enfermedades autoinmunes. En todos los casos, con excepción de la eclampsia, se indican como tratamiento de primera elección α-metildopa, labetalol, nifedipina y, como segunda, atenolol. La eclampsia es una urgencia y requiere tratamiento parenteral con sulfato de magnesio.

Tabla 63-2

Cuadros clínicos de hipertensión arterial durante el embarazo y sus características distintivas

Tipo de cuadro	Características distintivas
HTA gestacional	Después de la semana 20 Sin proteinuria
Preeclampsia precoz	Entre las semanas 20 y 24
Preeclampsia	Después de la semana 20 HTA + proteinuria > 300 mg/24 h
Eclampsia	Forma convulsiva de preeclampsia afecta al 0,1% de los embarazos
HTA crónica	HTA (≥ 140/90 mm Hg) antes de embarazo o antes de semana 20
Preeclampsia superpuesta con HTA crónica	30% HTA crónica + proteinuria (3.er trimestre o incremento brusco) ↑ brusco de PA previamente controlada Trombocitopenia (< 100 x 10^9/L) ↑ enzimas hepáticas
HTA crónica sin control previo adecuado = HTA gestacional	Aparición en el 3.er trimestre HTA previa al embarazo No se resuelve con el parto

Fármacos cardiovasculares y embarazo

El posible efecto teratogénico de los fármacos durante el embarazo se clasifica, según el riesgo, en tipo A, sin riesgo por estudio en humanos; tipo B, sin riesgo en animales (p. ej., heparina, α-metildopa, hidroclorotiazida, clortalidona, amilorida, furosemida, labetalol, acebutolol, metoprolol); tipo C, no puede excluirse riesgo fetal (p. ej., clopidogrel, atropina, digoxina, lidocaína, amiodarona, hidralazina, nitroprusiato, nifedipina, propranolol, furosemida, manitol, niacina, gemfibrozilo); tipo D, hay indicios de riesgo fetal (warfarina, dicumarínicos), y tipo X, se contraindica (estatinas).

Conclusión

Tanto el embarazo como el puerperio son estados fisiológicos no exentos de riesgos, donde debe utilizarse cuidadosamente el criterio clínico y valorarse el riesgo-beneficio que ocasione el menor perjuicio materno-infantil.

Bibliografía especial

Canobbio MM, Warnes CA, Aboulhosn J, Connolly HM, Khanna A, Koos BJ, et al. Management of pregnancy in patients with complex congenital heart disease: A Scientific Statement for Healthcare Professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135:e50–e87.

Halpern DG, Weinberg CR, Pinnelas R, Mehta-Lee S, Economy KE, Valente AM. Use of medication for cardiovascular disease during pregnancy: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:457–476.

Lau ES, Scott NS. Valvular heart disease and pregnancy. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2018;20:46.

Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, Blomström-Lundqvist C, Cífková R, de Bonis M, ESC Scientific Document Groupet al. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J*. 2018;39:3165–3241.

Steinberg ZL, Domínguez-Islas CP, Otto CM, Stout KK, Krieger EV. Maternal and fetal outcomes of anticoagulation in pregnant women with mechanical heart valves. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:2681–2691.

64

Valoración del riesgo quirúrgico del paciente con cardiopatía

D.J. Piñeiro Ibáñez

M.J. Melero Maseda

Las complicaciones cardiovasculares perioperatorias (CCP) que pueden aparecer en un cardiópata sometido a una intervención quirúrgica no cardíaca (IQNC) se relacionan con su estado de salud previo, sus comorbilidades y su medicación, y la intervención. Las CCP se estratifican en grado I, cualquier alteración en el postoperatorio normal; grado II, aquellas que necesitan tratamiento específico; grado III, las que precisan una intervención quirúrgica; grado IV, complicación potencialmente mortal, y grado V, alteración que produce la muerte.

Valoración del riesgo quirúrgico cardiovascular

Estado previo del paciente

La mayor edad y los antecedentes de insuficiencia cardíaca, enfermedad cerebrovascular y cardiopatía orgánica aumentan los riesgos de CCP. Las cardiopatías activas que requieren evaluación y tratamiento son los síndromes coronarios inestables, el infarto de miocardio reciente, la insuficiencia cardíaca descompensada, las arritmias graves y la estenosis aórtica o mitral y la insuficiencia mitral graves.

Comorbilidades

Debe tenerse en cuenta la presencia de enfermedades concomitantes, como obesidad, diabetes mellitus insulinodependiente, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, cáncer, insuficiencia renal grave, hepatopatías, demencia y fragilidad.

Magnitud, tipo y duración de la intervención quirúrgica

El riesgo de padecer CCP depende del tipo de intervención quirúrgica. Son de bajo riesgo (< 1%) de muerte o infarto de miocardio (IM) las cirugías endocrinas, mamarias y oftalmológicas, así como las de tipo menor ginecológicas, ortopédicas o urológicas, las plásticas y odontológicas, y los procedimientos endoscópicos digestivos. Son de riesgo intermedio (1%-5%) las intervenciones abdominales (excepto si es general mayor), de cabeza y cuello, así como las mayores ginecológicas, ortopédicas o urológicas, la endarterectomía carotídea, las angioplastias periféricas y los procedimientos endoscópicos terapéuticos. Son de alto riesgo (>5%) las intervenciones aórticas (ya sean quirúrgicas o reparaciones endovasculares), las vasculares periféricas y las mayores generales, torácicas, vasculares o neuroquirúrgicas.

Condiciones en las que se realiza la intervención quirúrgica

Las intervenciones de urgencia (entre 24 y 72 h después del proceso agudo) y, especialmente, las de emergencia (dentro de las 24 h posteriores al proceso agudo) se asocian con un incremento de CCP.

Determinación de la capacidad funcional

Se considera que una capacidad funcional igual o superior a 4 MET (1 MET = tasa metabólica basal) garantiza un pronóstico postoperatorio bueno. La capacidad funcional puede estimarse por la anamnesis o ergometría.

Estimación del riesgo cardiovascular

El riesgo cardiovascular no depende de una sola variable, siendo imprescindible emplear modelos multivariables. La puntuación de Lee tiene en cuenta los antecedentes de enfermedad coronaria, enfermedad cerebrovascular, insuficiencia cardíaca, diabetes mellitus insulinodependiente, insuficiencia renal e intervención quirúrgica de alto riesgo. Se puede calcular la puntuación de Lee en https://qxmd.com/calculate/calculator_195/revised-cardiac-risk-index-lee-criteria.

Biomarcadores cardíacos, pruebas no invasivas y cinecoronariografía preoperatoria

La indicación de estos estudios está determinada por el marco de referencia de cada paciente. No se recomienda la medición sistemática de biomarcadores cardíacos. La cinecoronariografía preoperatoria está recomendada solamente en el paciente con un IM con elevación del segmento ST en curso, angina inestable o resistencia al tratamiento farmacológico.

Estrategias para reducir el riesgo cardiovascular perioperatorio

Es indispensable optimizar el tratamiento farmacológico de la cardiopatía subyacente. Además, debe considerarse la posibilidad de mantener todos los medicamentos activos consumidos habitualmente. Está indicado el uso de β-bloqueantes (iniciar el tratamiento entre 30 días y un mínimo de 2 días antes de la cirugía y continuar en el postoperatorio con un objetivo de frecuencia cardíaca de 60-70 latidos/min y PAS > 100 mm Hg) en pacientes con cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca con disfunción sistólica y previamente medicados con estos fármacos por arritmias o hipertensión arterial. Los que necesitan una IQNC electiva y consumen dos antiagregantes plaquetarios (AAS más clopidogrel, prasugrel o ticagrelor) por una revascularización miocárdica percutánea deben operarse con mantenimiento sólo del AAS. Además, la IQNC ha de postergarse al menos 14 días, 6 semanas o 1 año si se realizó una angioplastia con balón, con *stent* no recubierto o con *stent* farmacoactivo, respectivamente. La revascularización miocárdica profiláctica, quirúrgica o percutánea antes de una IQNC está recomendada en el paciente con una coronariopatía grave que debe ser sometido a una cirugía de alto riesgo.

Enfermedades específicas

Los pacientes con insuficiencia cardíaca, hipertensión arterial, valvulopatías, prótesis valvulares, arritmias cardíacas, hipertensión arterial pulmonar, enfermedad cerebrovascular, enfermedad renal crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, necesitan evaluación y tratamiento específico de estas condiciones.

Anestesia y controles perioperatorios

Las condiciones clínicas de cada paciente pueden determinar la necesidad de utilizar diferentes estrategias anestésicas y realizar controles perioperatorios con electrocardiograma, ecocardiografía bidimensional o transesofágica, glucemia y control adecuado del dolor.

En la figura 64-1 se presenta el algoritmo recomendado en 2014 por la *European Society of Cardiology* (ESC) para identificar a los pacientes que se benefician de una evaluación y un tratamiento cardiovascular, incluida la revascularización miocárdica, en el preoperatorio de una IQNC.

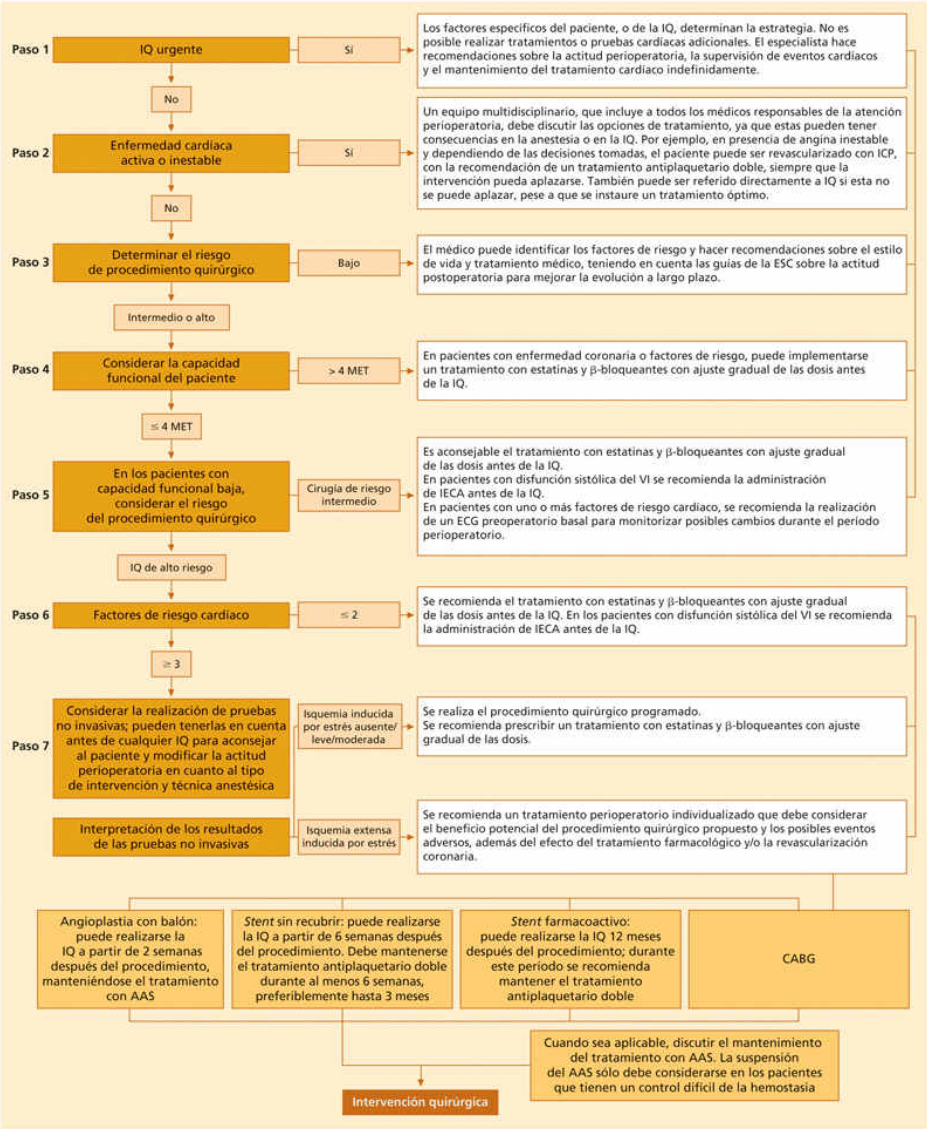


FIGURA 64-1 Evaluación preoperatoria del riesgo cardíaco y el manejo perioperatorio. Siempre que sea posible, se debe iniciar el tratamiento entre 30 días y un mínimo de 2 días antes de la cirugía y continuar en el postoperatorio con un objetivo de frecuencia cardíaca de 60-70 latidos/min y presión arterial sistólica > 100 mm Hg. AAS: ácido acetilsalicílico; CABG: cirugía de revascularización coronaria; ICP: intervención coronaria percutánea; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina; IQ: intervención quirúrgica; MET: equivalentes metabólicos; VI: ventrículo izquierdo. (Tomado de Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A, Anker S, Botker HE, Hert SD, et al. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management. Eur Heart J 2014;35:2383-431. © 2014 Oxford University Press.)

Bibliografía especial

Cohn SL. Preoperative Evaluation for Noncardiac Surgery. *Ann Intern Med*. 2016;165:ITC81–ITC96.

De Hert S, Staender S, Fritsch G, Hinkelbein J, Afshari A, Bettelli G, et al. Pre-operative evaluation of adults undergoing elective noncardiac surgery: Updated guideline from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol*. 2018;35:407–465.

Fleisher LA, Fleischmann KE, Auerbach AD, Barnason SA, Beckman JA, Bozkurt B, et al. 2014 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:e77–e137.

Krauss J, Botto F, Lucas L, Bagnatti R. Consenso argentino de evaluación de riesgo cardiovascular en cirugía no cardíaca. *Rev Argent Cardiol*. 2016;84(Supl. 1):1–38.

Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A, Anker S, Bøtker HE, Hert SD, et al. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur Heart J*. 2014;35:2383–2431.

Bibliografía general

Abbara S, Walker TG. *Diagnostic Imaging: Cardiovascular*. Salt Lake City: AmirsysInc; 2008.

Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ, Yakubov SJ, Coselli JS, Deeb GM, et al. U.S. CoreValve Clinical Investigators. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis. *N Engl J Med*. 2014;370(19):1790–1798.

Adler Y, Charron P, Imazio M, Badano L, Barón-Esquivias G, Bogaert J, Task Force Members 2015et al. ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases. The Task Force for the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: The European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EATCS). *Eur Heart J*. 2015;36:2921–2964.

Almirante B, Tornos P. *Actualización en endocarditis infecciosa*. Barcelona: Marge Books; 2011.

Arnett DK, Blumnethal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZA, Hahn EJ, et al. 2019 ACC/AHA Guidelines on Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019;140:e596–e646.

Azocar D, Ruiz Granell R, Ferrero A, Martínez Brotons A, Izquierdo M, Domínguez E, et al. Síncope y bloqueo de rama. Rendimiento del uso escalonado del estudio electrofisiológico y de la monitorización electrocardiográfica prolongada. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:213–219.

Baddour W, Wilson KA, Bayer M, Fowler PB, Tleyjeh LM, Rybak M, et al. Infective Endocarditis in Adults: Diagnosis, Antimicrobial Therapy, and Management of Complications: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. *Circulation*. 2015;132:1435–1754.

Badimon L, Padro T, Vilahur G. Atherosclerosis, platelets and thrombosis in acute ischaemic heart disease. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2012;1:60–74.

Badimon L, Storey RF, Vilahur G. Update on lipids, inflammation and atherothrombosis. *Thromb Haemost*. 2011;105:S34–42.

Badimon L, Suades R, Arderiu G, Peña E, Chiva-Blanch G, Padró T. Microvesicles in Atherosclerosis and Angiogenesis: From Bench to Bedside and Reverse. *Front Cardiovasc Med*. 2017;4:77.

Badimon L, Vilahur G. Thrombus formation on atherosclerotic lesions and plaque rupture. *J Intern Med*. 2014;276:618–632.

Baena-Díez JM, Félix FJ, Grau M, Cabrera de León A, Sanz H, Leal M, et al. Tratamiento y control de los factores de riesgo según el riesgo coronario en la población española del estudio DARIOS. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:766–773.

Banegas JR, Ruilope LM, de la Sierra A, Vinyoles E, Gorostidi M, de la Cruz JJ, et al. Relationship between clinic and ambulatory blood-pressure measurements and mortality. *N Engl J Med*. 2018;378:1509–1520.

Baron-Esquivias G, Morillo CA, Moya-Mitjans A, Martinez-Alday J, Ruiz-Granell R, Lacunza-Ruiz J, et al. Dual-chamber pacing with closed loop stimulation in recurrent reflex vasovagal syncope: the SPAIN Study. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:1720–1728.

Basso C, Rizzo S, Valente M, Thiene G. Cardiac masses and tumours. *Heart*. 2016;102:1230–1245.

Baumgartner H, Bonhoeffer P, De Groot NM, de Haan F, Deanfield JE, Galie N, et al. Task Force on the Management of Grown-up Congenital Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC); Association for European Paediatric Cardiology (AEPC); ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010). *Eur Heart J*. 2010;31:2915–2957.

Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, de Bonis M, Hamm C, Holm PJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *European Heart Journal*. 2017;38:2739–2791.

Becker MAJ, Cornel JH, van de Ven PM, van Rossum AC, Allaart CP, Germans T. The Prognostic Value of Late Gadolinium-Enhanced Cardiac Magnetic Resonance Imaging in Nonischemic Dilated Cardiomyopathy. A Review and Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol Img*. 2018;11(9):1274–1284.

Benito B, Brugada J, Brugada R, Brugada P. Síndrome de Brugada. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62(11):1297–1315.

Bosch X, Théroux P. Continuous risk stratification in acute coronary syndromes. In: Théroux P, ed. *Acute Coronary Syndromes. A Companion to Braunwald's Heart Disease*. New York: Elsevier/Saunders; 2003:322–329.

Breen JF, Callahan MJ, Lloyd MA. Cardiac Radiography. In: Murphy JG, Lloyd MA, eds. *Mayo Clinic Cardiology*. 4rd ed. Rochester: Mayo Clinic Scientific Press; 2013:159–176.

Brignole M, Menozzi C, Bartoletti A, Giada F, Lagi A, Ungar A, et al. A new management of syncope: prospective systematic guideline-based evaluation of patients referred urgently to general hospitals. *Eur Heart J*. 2006;27:76–82.

Brignole M, Moya A, de Lange FJ, Deharo JC, Elliott PM, Fanciulli A, et al. The Task Force for the Diagnosis and Management of Syncope of the European Society of Cardiology (ESC). 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *European Heart Journal*. 2018;39(21):1883–1948.

Brugada P, Brugada J. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: A distinct clinical and electrocardiographic syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 1992;20:1391–1396.

Brugada P, Brugada J, Mont L, Smeets J, Andries EW. New criteria for differential diagnosis of VT. *Circulation*. 1991;83:1649–1659.

Calvo N, Arbelo E, Berruezo A, Mont L, Tolosana JM, Brugada J. *Manual de Electrofisiología clínica y ablación*. Barcelona: Marge Medica Books; 2011.

Canobbio MM, Warnes CA, Aboulhosn J, Connolly HM, Khanna A, Koos BJ, et al. Management of pregnancy in patients with complex congenital heart disease: A Scientific Statement for Healthcare Professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 2017;21(135):e50–e87.

Carey RM, Calhoun DA, Bakris GL, Brook RD, Daugherty SL, Dennison-Himmelfarb CR, et al. Resistant Hypertension: Detection, Evaluation, and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension*. 2018;72:e53–e90.

Ceska R, Gil-Extremera B, Paolini JF, Giezek H, Vandormael K. Effcacy and safety of extended-release niacin/laropiprant plus statin vs. doubling the dose of statin in patients with primary hypercholesterolaemia or mixed dyslipidaemia. *Int J Clin Pract*. 2010;64:727–738.

Chen W, Sajadi MM, Dilsizian V. Merits of FDG PET/CT and functional molecular imaging over anatomic imaging with Echocardiography and CT Angiography for the diagnosis of cardiac device infections. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018;11(11):1679–1691.

Cid-Alvarez AB, Rodriguez Leor O, Moreno R, Pérez de Prado A. Registro Español de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista. XXVII Informe Oficial de la Sección de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista de la Sociedad Española de Cardiología (1990-2017). *Rev Esp Cardiol*. 2018;71:1036–1046.

Cinca J, Janse MJ, Morena H, Candell J, Valle V, Durrer D. Mechanism and time course of the early electrical changes during acute coronary artery occlusion. An attempt to correlate the early ECG changes in man to the cellular electrophysiology in the pig. *Chest*. 1980;77:499–505.

Cohn SL. Preoperative Evaluation for Noncardiac Surgery. *Ann Intern Med*. 2016;165:ITC81–ITC96.

Cosyns B, Plein S, Nihoyanopoulos P, Smiseth O, Achenbach S, Andrade MJ, et al. European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) position paper: multimodality imaging in pericardial disease. *Eur Heart J-Cardiovasc Imaging*. 2015;16:12–31.

Cowan JR, Ware SM. Genetics and Genetic Testing in Congenital Heart Disease. *Clin Perinatol*. 2015;42:373–393.

De Hert S, Staender S, Fritsch G, Hinkelbein J, Afshari A, Bettelli G, et al. Pre-operative evaluation of adults undergoing elective noncardiac surgery: Updated guideline from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol*. 2018;35:407–465.

De Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Delaye J, Mamelle N. Mediterranean diet, traditional risk factors and rate of cardiovascular disease after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation*. 1999;99:779–785.

Dégano IR, Salomaa V, Veronesi G, Ferrieres J, Kirchberger I, Laks T, Acute Myocardial Infarction Trends in Europe (AMITIE) Study Investigatorset al. Twenty-five-year trends in myocardial infarction attack and mortality rates, and case-fatality, in six European populations. *Heart*. 2015;101:1413–1421.

Di Carli M, Lipton MJ. *Cardiac PET and PET/CT Imaging*. Boston: Springer; 2007.

Elkayam U, Goland S, Pieper PG, Silverside CK. High-risk cardiac disease in pregnancy: Part I. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:396–410.

Elkayam U, Goland S, Pieper PG, Silversides CK. High-risk cardiac disease in pregnancy: Part II. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:502–516.

European Society of Cardiology *Textbook of Cardiovascular Imaging*. London: Springer-Verlag; 2010.

Farnier M, Roth E, Gil Extremera B, Mendez GF, MacDonnell G, Hamlin C, et al. Effcacy and safety of the coadministration of ezetimibe/simvastatin with fenofibrate in patients with mixed hyperlipidemia. *Am Heart J*. 2007;153: 335e1-8.

Fleisher LA, Fleischmann KE, Auerbach AD, Barnason SA, Beckman JA, Bozkurt B, et al. 2014 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:e77–e137.

García Fernández MA, Zamorano J. *Procedimientos en Ecocardiografía*. Madrid: McGraw-Hill; 2004.

García Gallego F, Gamallo Amat C, Aguado MG. Registro Nacional de tumores (memoria 1996-1997). *Rev Esp Cardiol*. 1999;52:13–20.

Gil Extremera B, Ivanova Georgieva R, Maldonado Martín A, Gómez Jiménez FJ. Hipertensión arterial y factores de riesgo cardiovascular. In: Aranceta J, Foz M, Gil Extremera B, Jover E,

Mantilla T, Millán J, eds. *Obesidad y riesgo cardiovascular. Estudio DORICA*. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2003:5–15.

Grau M, Elosúa R, Cabrera de León A, Guembe MJ, Baena-Díez JM, Vega Alonso T, et al. Factores de riesgo cardiovascular en España en la primera década del siglo xxi: análisis agrupado con datos individuales de 11 estudios de base poblacional, estudio DARIOS. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:295–304.

Grubb BP. Neurocardiogenic syncope. In: Grubb BP, Olhansky B, eds. *Syncope: Mechanisms and Management*. New York: Futura Publishing; 1998:73–106.

Habib G, Lancellotti B, Antunes P, Bongiorni F, Casalta B, Del Zotti I, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2015;36:3075–3128.

Haller H, Ito S, Izzo Jr JL, Januszewicz A, Katayama S, Menne J, ROADMAP Trial Investigatorset al. Olmesartan for delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2011;364:907–917.

Halpern DG, Weinberg CR, Pinnelas R, Mehta-Lee S, Economy KE, Valente AM. Use of medication for cardiovascular disease during pregnancy: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:457–476.

Hare JM. The dilated, restrictive and infiltrative cardiomyopathies. In: Mann DL, Zipes DP, Libby P, Bonow RO, eds. *Braunwald's Heart Disease*. 10th ed. Philadelphia: Saunders/Elsevier; 2015:1739–1762.

Hernáez Á, Zomeño MD, Dégano IR, Pérez-Fernández S, Goday A, Vila J, et al. Excess Weight in Spain, Current Situation, Projections for 2030, Estimated Direct Extra Cost for the Spanish Health System. *Rev Esp Cardiol*. 2018;S1885-5857(18):30440–30447.

Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, Dzavik V, Buller CE, Aylward P, et al. Early revascularization and long term survival in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *JAMA*. 2006;205:2511–2518.

Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC)et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2018;39:119–177.

Iskandrian AE, García EV. *Nuclear Cardiac Imaging. Principles and Applications*. New York: Oxford University Press; 2008.

Iung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Bärnwolf C, Levang OW, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Diseases. *Eur Heart J*. 2003;24:1231–1243.

Japp AG, Gulati A, Cook SA, Cowie MR, Prasad SK. The Diagnosis and Evaluation of Dilated Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:2996–3010.

Kapadia SR, Leon MB, Makkar RR, Tuzcu EM, Svensson LG, Kodali S, PARTNER trial investigatorset al. 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement compared with standard treatment for patients with inoperable aortic stenosis (PARTNER 1): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;385:2485–2491.

Kay IP, Sabaté M, Costa MA. *Cardiac Catheterization and Percutaneous Interventions*. London: Taylor & Francis Group; 2004.

Kennedy HL. Use of long-term (Holter) electrocardiographic recordings. In: Zipes DP, Jalife J, eds. *Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside*. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2004:772–792.

Kircher M, Lapa C. Novel noninvasive nuclear medicine imaging Techniques for cardiac inflammation. *Curr Cardiovasc Imaging Rep*. 2017;10:6.

Kirkpatrick JN, Wieselthaler G, Strueber M, St John Sutton MG, Rame JE. Ventricular assist devices for treatment of acute heart failure and chronic heart failure. *Heart*. 2015;101:1091–1096.

Kjeldsen SE, Sica D, Haller H, Cha G, Gil Extremera B, Harvey P. Nifedipine plus candesartan combination increases blood pressure control regardless of race and improves the side effect profile. *J Hypertens*. 2014;32:2488–2498.

Klocke FJ, Baird MG, Lorell BH, Bateman TM, Messer JV, Berman DS, et al. ACC/AHA/ASNC guidelines for the clinical use of cardiac radionuclide imaging-Executive Summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2003;108:1404–1418.

Krauss J, Botto F, Lucas L, Bagnatti R. Consenso argentino de evaluación de riesgo cardiovascular en cirugía no cardíaca. *Rev Argent Cardiol*. 2016;84(Supl. 1):1–38.

Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A, Anker S, Bøtker HE, Hert SD, et al. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur Heart J*. 2014;35:2383–2431.

Lacunza-Ruiz FJ, Moya-Mitjans A, Martinez-Alday J, Baron-Esquivias G, Ruiz-Granell R, Rivas-Gandara N, et al. Implantable loop recorder allows an etiologic diagnosis in one-third of patients. Results of the Spanish reveal registry. *Circ J*. 2013;77:2535–2541.

Lau ES, Scott NS. Valvular heart disease and pregnancy. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2018;20:46.

Lebo MS, Baxter SM. New molecular genetic tests in the diagnosis of heart disease. *Clin Lab Med*. 2014;34:137–156: Review.

Leon MB, Smith CR, Mack MJ, Makkar RR, Svensson LG, Kodali SK, PARTNER 2 Investigatorset al. Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2016;374(17):1609–1620.

Leon MB, Smith CR, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG. Partner Trial Investigators Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med*. 2010;363:1597–1607.

LeWinter MM, Imazio M. Pericardial Diseases. In: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Mann DL, Tomaselli GF, Braunwald G, eds. *Braunwald's Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 11th ed. Philadelphia: Elsevier; 2019:1662–1680.

Liu Y, Pan A, Wang DD, Liu X, Dhana K, Franco OH, et al. Impact of healthy lifestyle factors on life expectancies in the US population. *Circulation*. 2018;138:345–355.

Lluis-Ganella C, Subirana I, Lucas G, Tomas M, Muñoz D, Senti M, et al. Assessment of the value of a genetic risk score in improving the estimation of coronary risk. *Atherosclerosis*. 2012;222:456–463.

López-Sendón J, López de Sá E. Mechanical complications of myocardial infarction. In: Tubaro M, Vranckx P, eds. *The European Society of Cardiology Textbook of Intensive and Acute*

Cardiovascular Care. Oxford: Oxford University Press; 2015:398–408.

Macfarlane PW. Lead systems. In: Macfarlane PW, Van Oosterom A, Kligfield P, Janse MJ, Camm J, eds. *Comprehensive electrocardiology*. London: Springer-Verlag; 2011:377–425.

Mack MJ, Leon MB, Smith CR, Miller DC, Moses JW, Tuzcu EM, PARTNER 1 trial investigatorset al. 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement or surgical aortic valve replacement for high surgical risk patients with aortic stenosis (PARTNER 1): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;385:2477–2484.

Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, Makkar R, Kodali SK, Russo M, PARTNER 3 Investigatorset al. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Balloon-Expandable Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2019;380(18):1695–1705.

Marano R, Liguori C, Savino G, Merlino B, Natale L, Bonomo L. Cardiac silhouette findings and mediastinal lines and stripes: radiograph and CT scan correlation. *Chest*. 2011;139:1186–1196.

Marian AJ, Belmont J. Strategic approaches to unraveling genetic causes of cardiovascular diseases. *Circ Res*. 2011;108:1252–1269.

Marian AJ, Braunwald E. Hypertrophic Cardiomyopathy. Genetics, Pathogenesis, Clinical Manifestations, Diagnosis, and Therapy. *Circ Res*. 2017;121:749–770.

Marrugat J, Vila J, Baena-Díez JM, Grau M, Sala J, Ramos R, et al. Validez relativa de la estimación del riesgo cardiovascular a 10 años en una cohorte poblacional del estudio REGICOR. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:385–394.

Martín Moreiras J, Cruz González I. *Manual de imagen en cardiología*. Barcelona: Ediciones Pulso; 2011.

McNally EM, Mestroni L. Dilated Cardiomyopathy. Genetic Determinants and Mechanisms. *Circ Res*. 2017;121:731–748.

Mestres CA, Paré JC, Miró JM. Organization and Functioning of a Multidisciplinary Team for the Diagnosis and Treatment of Infective Endocarditis: a 30-years Perspective (1985-2014). *Rev Esp Cardiol*. 2015;68:363–368.

Mitrani RD, Myerburg RJ. Ten advances defining sudden cardiac death. *Trends Cardiovasc Med*. 2016;26(1):23–33.

Mont L, Brugada J. *A Practical Approach to Clinical Arrhyhtmology*. Barcelona: Marge Medica Books; 2010.

Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2013;34:2949–3003.

Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden Ch, Budaj A, et al. Grupo de Trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología sobre diagnóstico y tratamiento de la cardiopatía isquémica estable. Guía de Práctica Clínica de la ESC 2013 sobre diagnóstico y tratamiento de la cardiopatía isquémica estable. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67:135e1–135e81.

Morise AP. Exercise testing in nonatherosclerotic heart disease. Hypertrophic cardiomyopathy, valvular heart disease and arrhythmias. *Circulation*. 2011;123:216–225.

Motwani M, Swoboda PP, Plein S, Greenwood JP. Role of cardiovascular magnetic resonance in the management of patients with stable coronary artery disease. *Heart*. 2018;104(11):888–894.

Moya A, García-Civera R, Croci F, Menozzi C, Brugada J, Ammirati F, et al. On behalf of the Bradycardia detection in Bundle Branch Block (B4) study. Diagnosis, management, and outcomes of patients with syncope and bundle branch block. *Eur Heart J*. 2011;32:1535–1541.

Moya A, Permanyer G, Sagristà J, Carne X, Rius T, Mont L, et al. Limitations of head-up tilt test for evaluating the efficacy of therapeutic interventions in patients with vasovagal syncope. *J Am Coll Cardiol*. 1995;25:65–69.

Moya A, Sutton R, Ammirati F, Blanc JJ, Brignole M, Dahm JB, et al. Guidelines for the diagnosis and management of syncope (version 2009): the Task Force for the Diagnosis and Management of Syncope of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2009;30:2631–2671.

Myers J, Arena R, Franklin B, Pina I, Kraus WE, McInnis K, et al. American Heart Association Committee on Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention of the Council on Clinical Cardiology, the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism, and the Council on Cardiovascular Nursing. Recommendations for clinical exercise laboratories: a scientific from the American Heart Association. *Circulation*. 2009;119:3144–3161.

Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, ESC Scientific Document Groupet al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2019;40(2):87–165.

Newby DE, Adamson PD, Berry C, Boon NA, Dweck MR. SCOT-HEART Investigators. Coronary CT Angiography and 5-Year Risk of Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2018;379(10):924–933.

Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin 3rd JP, Fleisher LA, et al. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:252–289.

Noriega FJ, Vives-Borrás M, Solé-González E, García-Picart J, Arzamendi D, Cinca J. Influence of the extent of coronary atherosclerotic disease on ST-segment changes induced by ST elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2014;113:757–764.

Oh JK, Seward JB. *The Echo Manual*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.

Oliver JM, Gallego P, Gonzalez-Garcia AE, Garcia-Hamilton D, Peinado R, Avila P, et al. Risk factor for excess mortality in adults with congenital heart disease. *European Heart Journal*. 2017;38:1233–1241.

Otto CM, Schwaegler RG, Freeman R. *Echocardiography Review Guide*. Philadelphia: Elsevier/Saunders; 2011.

Pericas JM, Llopis J, Cervera C, Sacanella E, Falces C, Andrea R, et al. Infective endocarditis in patients with an implanted transcatheter aortic valve: clinical characteristics and outcome of a new entity. *J Infect*. 2015;70:565–576.

Perloff JK, Warnes CA. Challenges posed by adults with repaired congenital heart disease. *Circulation*. 2001;103:2637–2643.

Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons S, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. The Sixth Join Task Force of the European Society of Cardiology and other Societies on Cardiovascular Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J*. 2016;37:2315–2381.

Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37:2129–2200.

Pons-Lladó G. *Protocols for Cardiac MR and CT*. Switzerland: Springer International Publishing; 2016.

Puntmann VO, Peker E, Chandrashekhar Y, Nagel E. T1 Mapping in Characterizing Myocardial Disease. A Comprehensive Review. *Circ Res*. 2016;119(2):277–299.

Rader DJ. Human genetics of atherothrombotic disease and its risk factors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015;35:741–747.

Reardon MJ, Van Mieghem NM, Popma JJ, Kleiman NS, Søndergaard L, Mumtaz M, et al. SURTAVI Investigators. Surgical or Transcatheter Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2017;376(14):1321–1331.

Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, Blomström-Lundqvist C, Cífková R, ESC Scientific Document Groupet al. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J*. 2018;39:3165–3241.

Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueler C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2016;37:267–315.

Sabaté M, Brugaletta S. *Percutaneous Cardiac Interventions: Tips and Tricks of New Techniques beyond Stenting*. 2nd ed. Toulouse: Europa Edition; 2019.

Sharma S, Bhargava A, Krishnakumar R, Rajani M. Can pulmonary venous hypertension be graded by the chest radiograph? *ClinRadiol*. 1998;53:899.

Sitges M, Paré C. Ecocardiografía en el paciente crítico. In: Nicolás JM, Ruiz Moreno J, Jiménez Fábrega X, Castel À, eds. *Enfermo crítico y emergencias*. Barcelona: Elsevier; 2010.

Steinberg ZL, Domínguez-Islas CP, Otto CM, Stout KK, Krieger EV. Maternal and fetal outcomes of anticoagulation in pregnant women with mechanical heart valves. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:2681–2691.

Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT, Kar S, Lim DS, Mishell JM, et al. COAPT Investigators. Transcatheter Mitral-Valve Repair in Patients with Heart Failure. *N Engl J Med*. 2018;379(24):2307–2318.

Stout KK, Daniels CJ, Aboulhosn JA, Bozkurt B1, Broberg CS, Colman JM, et al. 2018 AHA/ACC Guideline for the Management of Adults With Congenital Heart Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019;139(14):e637–e697.

Subirana I, Fitó M, Diaz O, Vila J, Francés A, Delpon E, et al. Prediction of coronary disease incidence by biomarkers of inflammation, oxidation, and metabolism. *Sci Rep*. 2018;8:3191.

Task Force for the Diagnosis, Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC)2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2014;35:2733–2779: doi: 10.1093/eurheartj/ehu284.

The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC)Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal*. 2016;37(27):2129–2200.

Thibodeau JT, Turer AT, Gualano SK, Ayers CR, Velez-Martinez M, Mishkin JD, et al. Characterization of a novel symptom of advanced heart failure: bendopnea. *JACC HeartFail*. 2014;2:24–31.

Thiele H, Ohman EM, Desch S, Eitel I, de Waha S. Management of cardiogenic shock. *Eur Heart J*. 2015;36:1223–1230.

Thomson WR, Gordon NF, Pescatello LS. *ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription*. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2010.

Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J*. 2019;40:237–269.

Vives-Borras M, Maestro A, Garcia-Hernando V, Jorgensen D, Ferrero-Gregori A, Mustafa A, et al. Electrocardiographic distinction of left circumflx and right coronary artery occlusion in patients with inferior acute myocardial infaction. *Am J Cardiol*. 2019;123:1019–1025.

Webb GD, Smallhorn JF, Therrien J, Redington AN. Congenital heart disease. In: Zipes, Libby P, Bonow RO, Braunwald E, eds. *Braunwald's Heart Disease*. Philadelphia: Elsevier/Saunders; 2005:1489–1552.

Wellens HJJ, Conover M. The ECG in acute ST segment elevation myocardial infarction. In: Wellens HJJ, Conover M, eds. *The ECG in emergency decision making*. St. Louis: Saunders/Elsevier; 2006:1–60.

Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey Jr DE, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 2018;71:1269–1324.

Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti-Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2018;36:1953–2041.

Wright Jr JT, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, Rocco MV, SPRINT Research Groupet al. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med*. 2015;373:2103–2116.

Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casely Jr DE, Colvin MM, et al. 2016 ACC/AHA/HFSA Focused Update on New Pharmacological Therapy for Heart Failure: An Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Am Coll Cardiol*. 2016;134:e282–e293.

Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casely Jr DE, Colvin MM, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Am Coll Cardiol*. 2017;136:e137–e161.

Yusuf S, Bosch J, Dagenais G, Xavier D, Liu L, Pais P, et al. HOPE-3 investigators. Cholesterol lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2016;374:2021–2031.

Zareba W, Kennedy HL, Katritsis DG, Siontis GCM, Camm AJ, Rosero SZ, et al. Ambulatory ECG monitoring: clinical practice and research applications. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2013;56:125–229.

Zaret BL, Beller GA. *Clinical Nuclear Cardiology. State of the Art and Future Directions*. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2005.

Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, Buxton AE, Chaitman B, Fromer M, et al. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force; European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines; European Heart Rhythm Association; Heart Rhythm Society. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (writing committee to develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2006;114:e385–484.

SECCIÓN IV
Angiología

V. Riambau Alonso

M. Alonso Pérez
A. Botey Puig
F. S. Lozano Sánchez
F. X. Martí Mestre
G. Mestres Alomar
M. Miralles Hernández
R. M.ª Moreno Carriles
V. Obach Baurier
E. Puras Mallagray
V. Riambau Alonso
E. Roche Rebollo
X. Yugeros Castellnou

Capítulo 65: Introducción
Capítulo 66: Exploración del paciente vascular
Capítulo 67: Enfermedades arteriales de las extremidades
Capítulo 68: Aneurismas periféricos
Capítulo 69: Enfermedades de la aorta
Capítulo 70: Arteriopatías funcionales
Capítulo 71: Enfermedades de los troncos supraaórticos
Capítulo 72: Enfermedad vasculorrenal
Capítulo 73: Insuficiencia venosa crónica
Capítulo 74: Trombosis venosa
Capítulo 75: Enfermedades de las grandes venas

Capítulo 76: Linfedema
Capítulo 77: Malformaciones vasculares y tumores vasculares

65

Introducción

V. Riambau Alonso

El sistema vascular está formado por tres redes: arterial, venosa y linfática. Este sistema tiene como función el transporte de la sangre desde el corazón hacia los diferentes territorios y su retorno por la red venosa o linfática. También participa en la termorregulación y en la reserva de volumen sanguíneo. Además, el sistema linfático ofrece una función de defensa a través de sus ganglios.

La angiología tiene por objeto el conocimiento de la patología vascular en términos de diagnóstico, prevención y tratamiento. Si bien la mayoría de las afecciones patológicas de los vasos sanguíneos son secundarias a alteraciones estructurales de los mismos, otras obedecen a trastornos meramente funcionales. La arteriosclerosis es la causa más frecuente de las enfermedades arteriales. La insuficiencia valvular venosa es la causa más común de la patología de retorno. En ambas entidades, la prevalencia aumenta con la edad. Por ello, es previsible un incremento de estas enfermedades al crecer la esperanza de vida de la población general.

Determinadas afecciones vasculares comprometen la función de órganos vitales como el cerebro y los riñones. Por ello, su abordaje debe ser compartido con otras disciplinas médicas como la neurología y la nefrología.

Pese a la mayor disponibilidad de las pruebas complementarias de imagen, como la TC o la RM, la anamnesis y la exploración física constituyen las primeras herramientas clínicas para una correcta orientación diagnóstica. Las exploraciones vasculares no agresivas, como Doppler o eco-Doppler, son elementos de apoyo diagnóstico de gran valor. Aportan información objetiva sobre el estado hemodinámico y estructural del sector vascular examinado.

La terapéutica vascular comprende diferentes ámbitos o frentes. Las medidas profilácticas son de gran utilidad. En arteriosclerosis es muy útil el control de sus factores de riesgo, como el tabaco, la hipertensión, la diabetes mellitus y la dislipemia. En patología venosa resulta fundamental aplicar medidas y conductas fisioterapéuticas como el control del peso corporal, el ejercicio y la contención elástica gradual. El tratamiento farmacológico vascular específico es muy limitado y marginal. No obstante, existe un alto número de fármacos apropiados para las enfermedades funcionales. También se aplica como medida adyuvante a los tratamientos intervencionistas.

Los tratamientos reparadores o reconstructivos, quirúrgicos o endovasculares son los más empleados en patología vascular.

Las pruebas de imagen vascular han evolucionado notablemente en el último decenio y han modificado sustancialmente las técnicas de tratamiento. Además, los progresos en las técnicas basadas en el uso de guías y catéteres han transformado los abordajes terapéuticos y han ampliado las alternativas quirúrgicas del sistema vascular. Todo ello ha permitido reducir el grado de agresividad de las técnicas reparadoras, que son mejor toleradas por los pacientes. Así, las cifras de mortalidad y morbilidad son más reducidas para las técnicas denominadas «endovasculares» que para las reparaciones vasculares quirúrgicas más tradicionales. Sin embargo, estas últimas mantienen sus indicaciones. En el futuro, la prevención de las enfermedades vasculares adquirirá una especial relevancia. La identificación de los grupos poblacionales de riesgo, con participación de la genómica, contribuirá en gran medida al control y manejo de la historia natural de la patología vascular más grave.

En los siguientes capítulos se revisa el concepto, la etiopatogenia, la clínica, el diagnóstico y el tratamiento de las diferentes patologías vasculares que comprometen a las redes arterial, venosa y linfática.

Bibliografía especial

Ascher E, Haimovici H. *Haimovici's Vascular Surgery*. Oxford: Wiley-Blackwell; 2012.

Rassmussen TE. *Handbook of Patient Care in Vascular Diseases*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2018.

Rutherford RB. *Rutherford: Cirugía Vascular*. Barcelona: Elsevier Saunders; 2006.

66

Exploración del paciente vascular

F.X. Martí Mestre

Anamnesis

La anamnesis es la primera aproximación al estudio de la patología vascular. Sienta la razón por la que el paciente requiere evaluación vascular. Es importante plasmar los antecedentes de interés: tabaquismo, hipertensión arterial, diabetes mellitus y dislipemia; los antecedentes patológicos cardíacos, cerebrales, pulmonares, renales y hematológicos, y los antecedentes de trombosis venosa; también las intervenciones, los traumatismos o las fracturas sufridos.

Debe constar la clínica compatible con patología de los diversos territorios vasculares: insuficiencia vascular cerebral, clínica mesentérica y renal, y síntomas de enfermedad de la aorta torácica o abdominal.

El territorio vascular donde la anamnesis tiene más interés son las extremidades, sobre todo las inferiores. Se debe documentar si el paciente explica claudicación intermitente, cronología y lateralidad, y cómo cede. También se debe interrogar si padece dolor en reposo, y cómo cede. Se investigará la presencia de lesiones, su ubicación y cronología. Otros síntomas de una extremidad isquémica son la frialdad, la palidez o la cianosis, y las parestesias. Interesa documentar los fenómenos vasomotores: fenómeno de Raynaud, acrocianosis, eritromelalgia y *livedo reticularis.*

También se evaluarán los síntomas que puedan sugerir patología venosa o linfática: pesadez, dolor y congestión de las extremidades, presencia de prurito, alteraciones de la pigmentación cutánea, historial de lesiones tróficas maleolares, y su cronología. Finalmente, se debe reflejar la presencia de varices en las extremidades inferiores y su lateralidad.

Exploración física

Complementa a la anamnesis en el primer estudio de la patología vascular. Se ha de constatar el hábito constitucional del paciente y la presencia de cicatrices o lesiones cutáneas de algún tipo, en la inspección general.

A nivel cervical, la inspección constatará masas cervicales pulsátiles sugestivas de ectasia o elongación carotídea. Se palparán los pulsos temporales y carotídeos. La auscultación de soplos cervicales puede indicar estenosis carotídea importante en un tercio de los casos.

La auscultación cardíaca revelará soplos sugestivos de valvulopatía, patología de la aorta ascendente o arritmia cardíaca.

La inspección abdominal y la palpación de masas pulsátiles orientan a patología aneurismática. La auscultación de soplos abdominales puede indicar patología arterial estenótica visceral o ilíaca.

La inspección de las extremidades evalúa asimetría, causada por atrofia muscular o de anejos debida a la isquemia o por existencia de angiodisplasias. También valora alteraciones del color cutáneo en forma de palidez, cianosis o eritrosis, y la presencia de lesiones tróficas, su tamaño, profundidad, localización, fondo y bordes. La palpación de una extremidad isquémica denota frialdad. La presión cutánea de la extremidad isquémica muestra repleción enlentecida. Lo más importante en la exploración arterial de las extremidades es la palpación de pulsos (fig. 66-1). En el miembro inferior, se valorará el femoral, el poplíteo, el tibial posterior y el pedio. En el miembro superior, el subclavio, el axilar, el humeral, el cubital y el radial. Se debe referir su simetría respecto al contralateral, o la hiperpulsatilidad. La auscultación de soplos en las regiones subclavias o femorales orienta hacia estenosis en estas arterias.

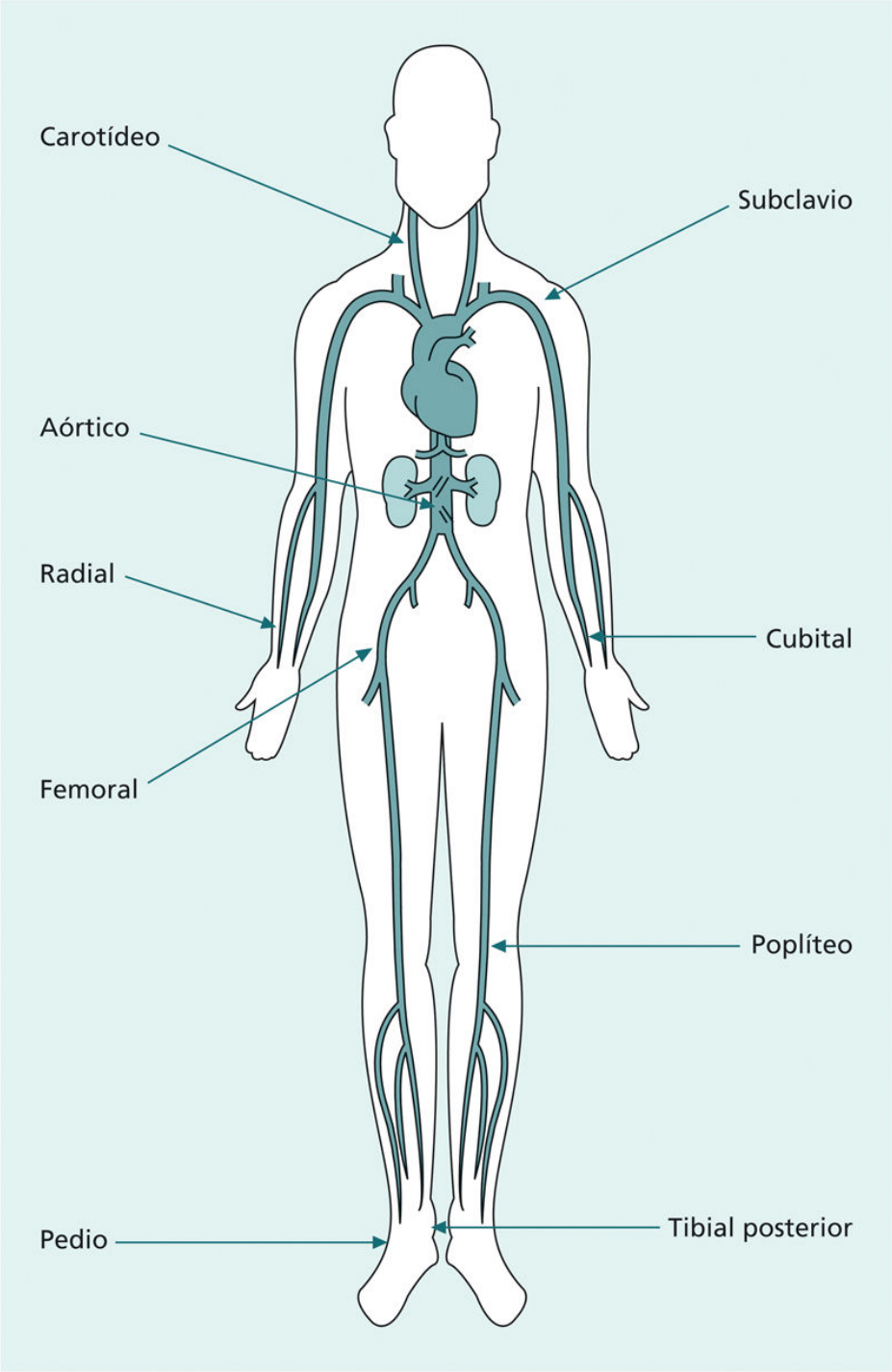


FIGURA 66-1 Localización de los pulsos palpables.

Hay maniobras que pueden constatar alteraciones compresivas arteriales en las extremidades superiores: la de Adson, la prueba de Eden y de Wright, y la maniobra de EAST. Provocan compresión del paquete vascular braquial a nivel del orificio torácico superior mediante maniobras forzadas,

evidenciando estas alteraciones. La prueba de Allen valora la compensación de los arcos palmares entre las arterias radial y cubital.

La búsqueda de patología venosa y linfática empieza por la inspección. El edema de las extremidades es signo esencial de patología venosa de estasis. Se estudiará la presencia de varices y su distribución. El eritema alerta sobre dermatitis de estasis, flebitis o celulitis. Los cambios cutáneos de estasis incluyen hiperpigmentación, áreas de atrofia blanca y lipodermatosclerosis. Se debe constatar la presencia de lesiones tróficas: tamaño, profundidad, localización y fondo.

Las exploraciones clásicas evalúan aspectos de la insuficiencia venosa. Las más conocidas son la prueba de Schwartz, la de Perthes y la de Trendelenburg. Estas evalúan diferentes niveles de lesión del sistema venoso superficial, profundo y las venas perforantes, y el estado de las válvulas venosas. Sin embargo, estas exploraciones se han visto desplazadas en la actualidad por las exploraciones ecográficas.

Exploración hemodinámica. laboratorio de diagnóstico vascular

El laboratorio de diagnóstico vascular es el espacio donde se estudian de forma no invasiva los vasos sanguíneos, morfológica y funcionalmente, tanto en la patología arterial como en la venosa. En él es donde empieza el estudio diagnóstico de todos los pacientes con patología vascular.

La exploración hemodinámica arterial de las extremidades permite confirmar, clasificar y seguir la patología isquémica. Para ello se emplea un aparato emisor-receptor Doppler continuo que detecta flujo arterial, incluso con lesiones en los vasos que impiden la palpación de pulsos. Mediante un esfigmomanómetro se puede medir la presión sistólica de un punto determinado (fig. 66-2). La presión sistólica en el tobillo forma parte de la definición de la isquemia crítica crónica de los miembros inferiores, definiéndose como la presencia de clínica compatible asociada a presiones sistólicas en el tobillo inferiores a 50-70 mm Hg.

FIGURA 66-2 Medición de la presión en la arteria pedia con Doppler continuo.

La relación de la presión sistólica en el tobillo respecto de la sistólica braquial, menos influida por el efecto estenótico arterioscleroso, ofrece el índice tobillo-brazo (ITB). Su valor normal está entre 0,9 y 1,29. Valores superiores indican no compresibilidad de la arteria, con una falsa lectura. Valores inferiores indican isquemia, mayor cuanto más bajo es el valor (tabla 66-1). Un ITB inferior o igual a 0,9 es indicativo de enfermedad oclusiva arterial periférica (EAP) con una sensibilidad del 75% y una especificidad del 86%. El ITB permite el diagnóstico diferencial de la EAP con otras entidades con clínica similar y posibilita el seguimiento objetivo de su evolución y de los tratamientos y las cirugías que se hayan realizado. Es un indicador independiente de enfermedad arteriosclerótica.

Tabla 66-1

Correlación entre el índice tobillo-brazo y el grado de isquemia de los miembros inferiores

ITB	Grado clínico
> 1	Normal
≤ 0,9	Arteriopatía
0,8-0,5	Claudicación
< 0,3	Dolor en reposo

La presión sistólica se puede valorar en diversos niveles de la extremidad: tobillo, infra- y supragenicular y en el tercio proximal de muslo. Esto define la determinación de presiones segmentarias. Establece una topografía de las lesiones causantes de la disminución de perfusión en la extremidad: caídas mayores de 15-20 mm Hg entre niveles contiguos implican significación en las lesiones, que se debe valorar.

La prueba de esfuerzo, o claudicometría, muestra el estado de la presión sistólica en los miembros inferiores antes y después de someter al paciente a un esfuerzo protocolizado de deambulación a velocidad y pendiente constantes. Es normal que aumente la presión sistólica con el ejercicio, mientras que la presencia de lesiones hace descender la presión sistólica con el ejercicio, además de provocar la aparición de dolor. Lo acusado del descenso y el tiempo de recuperación se relaciona con la gravedad de la patología y el número de sectores arteriales implicados.

La pletismografía valora el llenado sanguíneo de los capilares. Muestra un trazado morfológico de la onda de flujo sanguíneo a nivel capilar. El aplanamiento de esta traduce el grado de isquemia. Permite determinar la presión sistólica digital mediante un esfigmomanómetro digital en el primer dedo del pie. El diagnóstico de la isquemia crítica de los miembros inferiores incluye una presión digital inferior a los 30-50 mm Hg. También se puede determinar la relación de presiones dedo-brazo, con funciones similares al ITB. Es normal un índice dedo-brazo igual o superior a 0,70. La presión digital no está tan influida por la calcificación arterial.

Con utillaje adecuado, es posible medir la presión transcutánea de oxígeno ($pTcO^2$), relacionada con la cantidad de oxígeno que perfunde el

tejido cutáneo. La $pTcO^2$ define la isquemia crítica cuando es inferior a 30-50 mm Hg.

La exploración que mejor dimensiona el papel del laboratorio es el eco-Doppler, que combina la imagen ecográfica en modo B con la valoración del movimiento sanguíneo mediante la función Doppler, de forma cualitativa en modo color, o cuantitativa, mediante el estudio de la onda de flujo en modo Doppler pulsado. El diagnóstico de estenosis significativa se basa en parámetros hemodinámicos: velocidades sistólicas máximas elevadas, y ratios de velocidad entre el sector estenótico y el proximal elevadas.

El eco-Doppler permite un estudio no invasivo, repetible y barato, con el que se evalúa la morfología del vaso y las lesiones de la pared vascular, y la repercusión que estas tienen sobre el flujo. Tiene inconvenientes: variabilidad interobservador, ausencia de criterios universales de interpretación de resultados y limitaciones anatómicas del paciente.

En los troncos supraaórticos, permite el cribado de pacientes y el seguimiento de las lesiones encontradas y las cirugías practicadas, y puede ser prueba única para indicar cirugía (fig. 66-3). La sensibilidad y la especificidad para detectar lesiones en este sector es del 94% y el 92%, respectivamente, con una potencia global del 92%. Permite el cribado de patología aneurismática aórtica abdominal e ilíaca, así como su seguimiento, y puede servir para el seguimiento de las cirugías endovasculares de exclusión de estos aneurismas. Permite el estudio de la patología arterial isquémica de las extremidades para planificar cirugías de revascularización. La sensibilidad y la especificidad en estas arterias oscila entre el 81%-95% y el 55%-99%, según se valoren los sectores ilíaco, femoropoplíteo o distal, con potencias globales de entre el 86% y el 92%. Permite el seguimiento y el control de estas cirugías de revascularización. Permite el estudio de cribado de patología arterial isquémica de las arterias digestivas y renales.

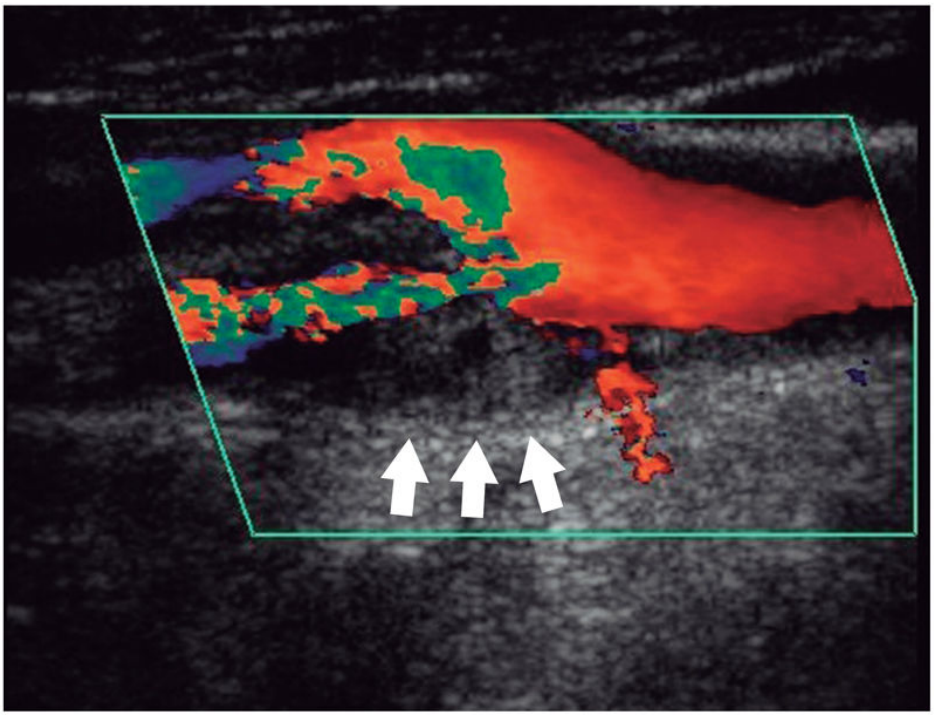


FIGURA 66-3 Imagen de eco-Doppler color longitudinal de la bifurcación carotídea, donde se observa una placa estenosante en el origen de la arteria carótida interna *(flechas).*

El eco-Doppler supone la herramienta más eficaz para planificar y monitorizar los accesos vasculares para hemodiálisis. También es la mejor herramienta para estudiar la patología venosa de las extremidades. Evalúa la insuficiencia venosa de las extremidades, estudiando la dirección del flujo venoso, con maniobras que revelan el reflujo que define esta insuficiencia en muchos casos. El estudio del reflujo en las venas superficiales ayuda a planificar terapéuticas en la cirugía de varices. El diagnóstico de trombosis venosa de casi todas las venas del organismo, excepto la vena cava superior y, a veces, la inferior, se realiza con ecografía. La ocupación de la luz venosa por material ecogénico (fig. 66-4), la ausencia de compresibilidad de la vena trombosada a la presión y la ausencia de flujo espontáneo en la vena estudiada son los principales criterios diagnósticos. La sensibilidad y la especificidad para el diagnóstico de trombosis se aproxima al 95%, siendo mayor en el sector femoropoplíteo que en el distal (fig. 66-5).

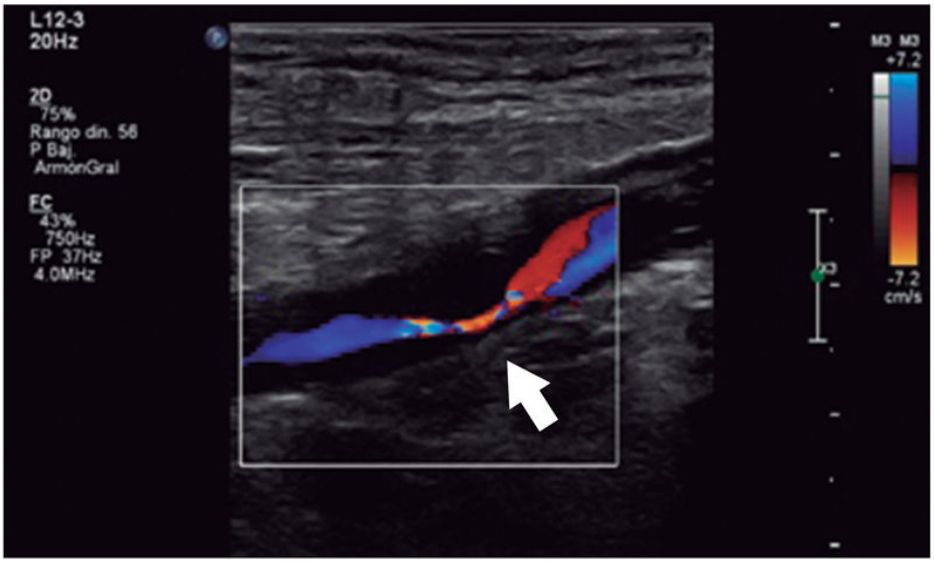


FIGURA 66-4 Imagen de eco-Doppler color longitudinal de la arteria femoral superficial, donde se observa estenosis grave en el tercio medio *(flecha).*

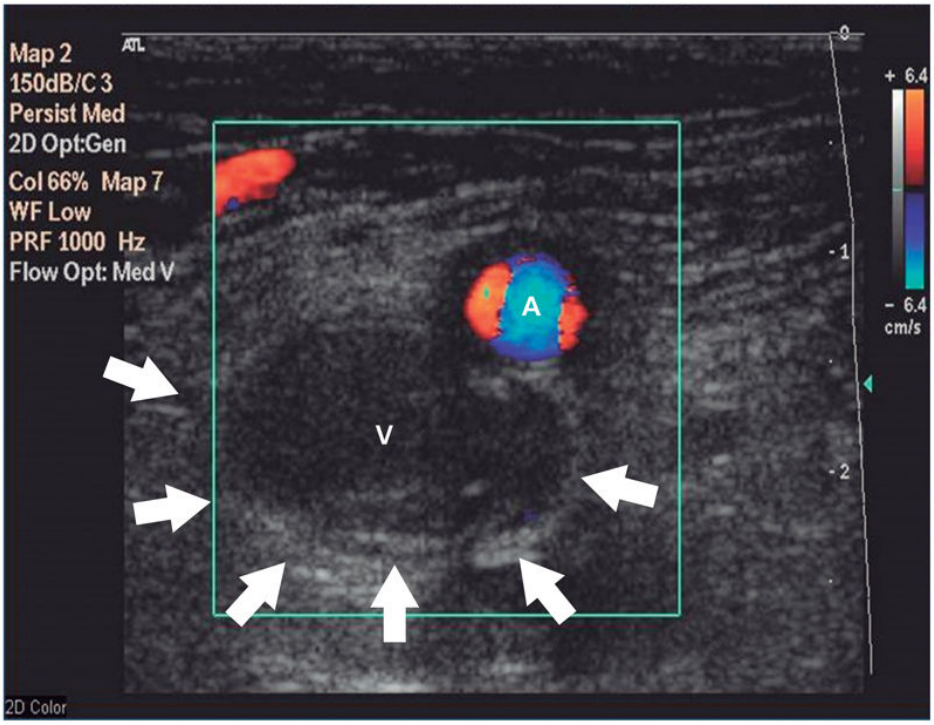


FIGURA 66-5 Imagen de eco-Doppler color transversal de la arteria *(A)* y la vena *(V)* femoral, donde se observa la vena ocupada por un trombo *(flechas).*

Angiotomografía axial computarizada (angio-TC)

Las técnicas de imagen caracterizan y localizan las lesiones vasculares, permitiendo planificar su reparación. La angio-TC es la técnica más extendida para este fin.

Entre sus ventajas están la disponibilidad, la rapidez de realización, la visualización de estructuras circundantes al vaso estudiado, la valoración de la pared vascular y la caracterización de la luz vascular y su grado de estenosis.

Aporta una valoración exhaustiva de toda la aorta, así como de sus ramas principales, tanto en patología estenótica y aneurismática como en el síndrome aórtico agudo en todas sus vertientes. Permite seguir la evolución de la enfermedad y de las intervenciones realizadas (fig. 66-6).

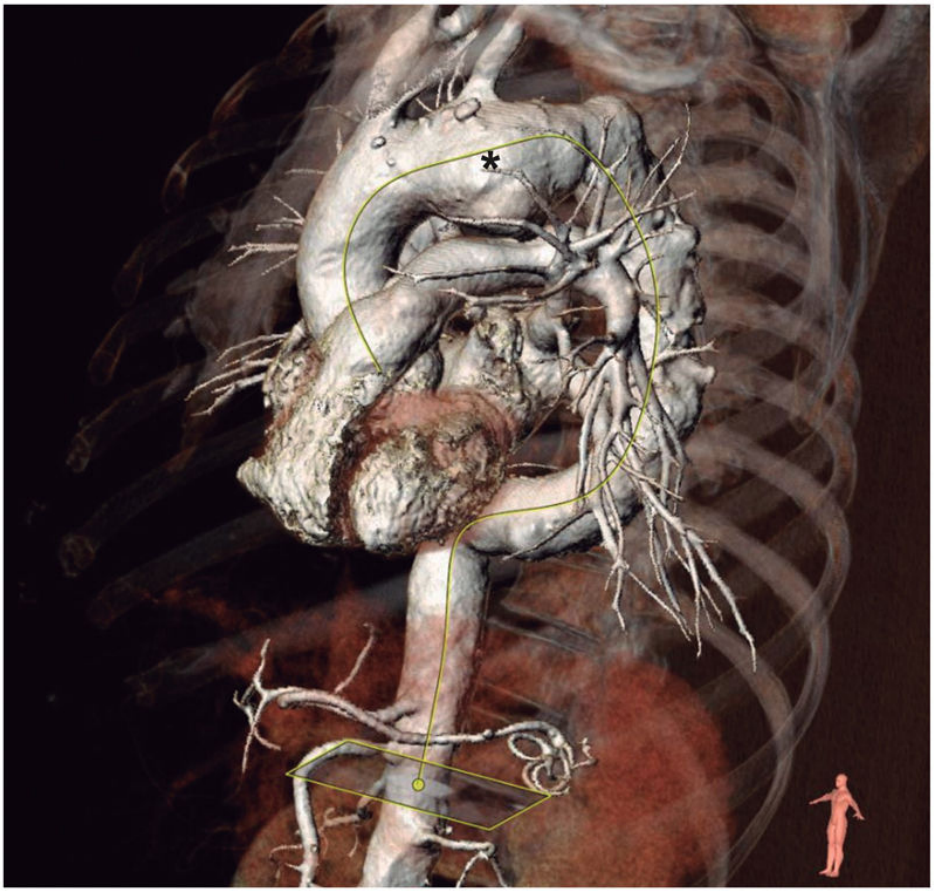


FIGURA 66-6 Imagen de reconstrucción en 3D de angiotomografía axial computarizada, donde se visualiza la aorta desde la raíz aórtica hasta el nivel infrarrenal. Existe aneurisma a nivel del cayado *(asterisco).*

Posibilita el estudio y la planificación terapéutica de la patología de las arterias viscerales, mesentéricas y renales, en sus vertientes aneurismáticas o estenóticas.

Estudia correctamente la patología estenótica de los troncos supraaórticos, con excelente sensibilidad y especificidad para detectar y caracterizar la placa de ateroma carotídea. Detecta la presencia de daño parenquimatoso en el sistema nervioso central.

En las arterias de los miembros inferiores, la angio-TC caracteriza adecuadamente las lesiones de la pared arterial, su extensión y la permeabilidad o no de las arterias del eje femoropoplíteo, aunque su potencia en los vasos distales decrece. Posee una sensibilidad del 90% y una especificidad del 74% para la detección de estenosis del 50% o más.

En patología venosa, la angio-TC se limita a la valoración de las venas cavas superior e inferior, y sus afluentes: troncos venosos innominados y ejes ilíacos, con las mismas ventajas que aporta en el estudio de las arterias.

Como inconvenientes, destacan la radiación ionizante empleada y la nefrotoxicidad por el contraste yodado usado, indispensable para esta exploración.

Angiorresonancia magnética (angio-RM)

Las indicaciones y los territorios vasculares en los cuales puede utilizarse este estudio se superponen a los indicados para la angio-TC. En los troncos supraaórticos posee una sensibilidad para la detección de lesiones del 98%, y una especificidad del 86%. En la patología arterial mesentérica, la potencia de la exploración se encuentra entre el 95% y el 97%.

La angio-RM aporta mayor sensibilidad en la caracterización de la placa de ateroma en lesiones estenóticas aórticas, y es un buen estudio de la pared aórtica en el síndrome aórtico agudo, pudiendo superar en este campo a la angio-TC. Permite un mejor estudio de partes blandas. No utiliza radiaciones ionizantes, ni contrastes yodados.

Como inconvenientes, destacan su menor disponibilidad y la necesidad de más tiempo de realización. Es inviable en presencia de materiales metálicos en el organismo, pues no deben ser sometidos a un campo magnético: prótesis o síntesis óseas, marcapasos e, incluso, materiales de cirugía endovascular. Debe evitarse la administración de contraste de gadolinio en pacientes con insuficiencia renal, pues puede causar fibrosis sistémica nefrogénica.

Angiografía

La exploración angiográfica es el patrón oro de las exploraciones para el estudio de la patología vascular: arteriografía de las arterias y flebografía de las venas.

Es aplicable a todos los sectores vasculares. Las intervenciones sobre las distintas patologías vasculares basan sus resultados en las angiografías. Pero no es perfecta: el uso de radiaciones ionizantes, de contrastes yodados nefrotóxicos y alergénicos, y la canalización de un vaso principal, con el riesgo de hemorragia, oclusión o infección, son sus inconvenientes. Tiene limitaciones: muestra sólo la luz del vaso, no estudia la pared vascular, no muestra estructuras adyacentes al vaso estudiado, no enseña la verdad hemodinámica de las lesiones y esta sólo se puede evaluar de forma indirecta, según la velocidad del paso de contraste.

Todo ello, con la aparición de exploraciones menos agresivas, limita mucho su uso como técnica diagnóstica exclusivamente. Esto no supone un desuso de la exploración. Al contrario: el auge de la cirugía endovascular hace que la angiografía sea el elemento central de esta estrategia terapéutica. No es concebible la realización de la terapéutica endovascular sin el uso de esta exploración.

La flebografía estaba desterrada del armamento diagnóstico de la enfermedad venosa. Sólo se usaba para la colocación de filtros de vena cava. La aparición de procedimientos endovasculares de recanalización de las venas ilíacas y cava inferior ha revitalizado su uso, no como exploración diagnóstica, sino como parte de los procedimientos endovasculares de recanalización venosa.

Otras exploraciones

Ecocardiografía transesofágica

Es una forma especial de ecocardiografía que proporciona una visión directa, detallada y a tiempo real de la válvula aórtica, la aorta ascendente, el cayado aórtico y el origen de los troncos supraaórticos, y la aorta torácica descendente. Es usada para el diagnóstico, la tipificación e, incluso, como ayuda al tratamiento endovascular en el síndrome aórtico agudo.

Ecografía intravascular

Consiste en la aplicación intravascular de ultrasonidos, mediante la implantación de una sonda ultrasónica microscópica en la punta de un catéter de navegación endovascular. Aporta imágenes de la pared vascular altamente sensibles y específicas en el estudio de lesiones vasculares: tipificación de la placa de ateroma, resultados de procedimientos endovasculares de angioplastia y colocación de *stent*, valoración del síndrome aórtico agudo y valoración de cirugía endovascular de exclusión de aneurismas.

PET-TC

Combina la tomografía computarizada (TC) con la tomografía por emisión de positrones (PET). Permite un mapeo de los lugares de mayor actividad de las moléculas-células marcadas mediante isótopos radioactivos que se administran y difunden dentro del organismo, entre las que destaca la molécula ^{18}F-fluorodesoxiglucosa (^{18}F-FDG). En patología vascular, tiene interés en la detección de fenómenos inflamatorios en la placa de ateroma, en el estudio de vasculitis de grandes vasos y en la detección de fenómenos infecciosos vasculares (fig. 66-7). Se valoran las emisiones radioactivas en la zona sospechosa, que están muy aumentadas en estos territorios en caso de infección o fenómeno inflamatorio.

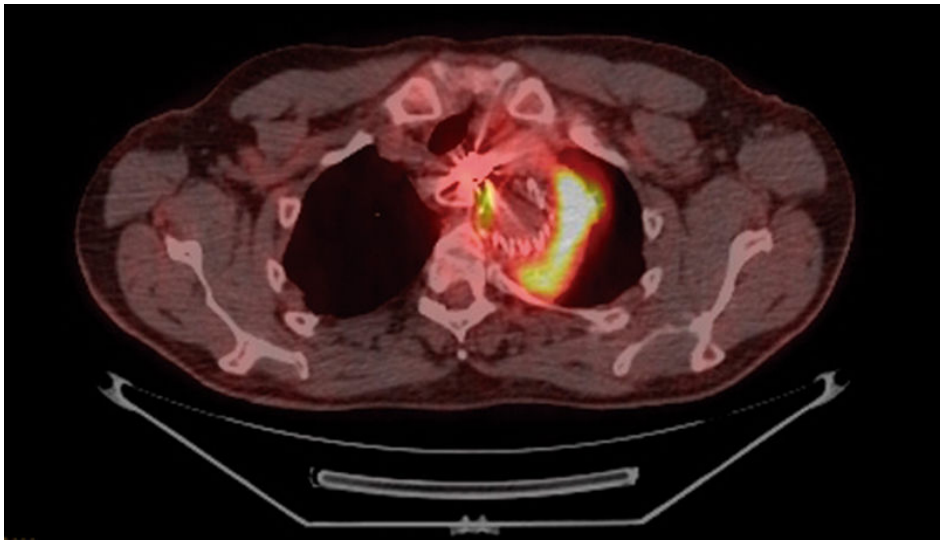


FIGURA 66-7 Imagen de PET-TC, en la que se observa acúmulo del trazador 18-FDG alrededor de la endoprótesis torácica.

Bibliografía especial

Aboyans V, Ricco JB, Bartelink ML, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2018;55:305–368.

Cronenwett, Johnston. *Rutherford's Vascular Surgery*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier; 2018.

Naylor AR, Ricco JB, de Borst GJ, Debus S, de Haro J, Halliday A, et al. Management of Atherosclerotic Carotid and Vertebral Artery Disease: 2017. Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2018;55:3–81.

Riambau V, Böckler D, Brunkwall J, Cao P, Chiesa R, Coppi G, et al. Management of Descending Thoracic Aorta Diseases. Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2017;53:4–52.

Wanhainen A, Verzini F, Van Herzeele I, Allaire E, Bown M, Cohnert T, et al. European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2019. Clinical Practice Guidelines on the Management of Abdominal Aorto-iliac Artery Aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2019;57:8–93.

67

Enfermedades arteriales de las extremidades

M. Miralles Hernández

Isquemia crónica

Concepto

El término *isquemia crónica* o *enfermedad arterial obstructiva crónica de las extremidades* hace referencia a un grupo de trastornos que conducen a una estenosis progresiva u obstrucción de la aorta distal y las arterias ilíacas e infrainguinales, que condiciona una disminución del flujo vascular a sus tejidos estructurales, especialmente muscular, nervioso y cutáneo.

A pesar de tratarse de un trastorno progresivo desde el punto de vista anatomopatológico, suele cursar de forma asintomática hasta alcanzar grados avanzados de lesión vascular. La isquemia crónica puede presentarse clínicamente como claudicación intermitente, dolor muscular a la deambulación o isquemia crítica, isquemia cutánea con dolor en reposo o necrosis, que puede conducir a la pérdida de viabilidad de la extremidad y a su amputación.

En ocasiones, se prefieren términos alternativos, como enfermedad vascular periférica, enfermedad arterial periférica o enfermedad arterial obstructiva periférica. La enfermedad vascular periférica alude a una multitud de síndromes que afectan al sistema arterial, venoso y linfático. La enfermedad arterial periférica incluye los trastornos que conducen a la estenosis progresiva, u obstrucción, o a la dilatación aneurismática de la aorta y sus ramas no coronarias, incluidas las carótidas y las arterias de las extremidades superiores. El término *enfermedad obstructiva arterial periférica* excluye, con respecto a la anterior, los trastornos vasorreactivos o aneurismáticos.

Etiología

Aunque existen muchas causas posibles de isquemia crónica de las extremidades (cuadro 67-1), la más frecuente es la arteriosclerosis, proceso que afecta a distintos lechos arteriales a la vez, aunque clínicamente suele manifestarse sólo en uno de ellos. Los pacientes con isquemia crónica presentan una elevada prevalencia de enfermedad coronaria y cerebrovascular.

Cuadro 67-1 Causas de lesiones obstructivas de las extremidades inferiores que pueden provocar isquemia crónica

Arteriosclerosis
Arteritis
Coartación de aorta congénita o adquirida
Endofibrosis de la arteria ilíaca externa
Displasia fibromuscular
Embolias periféricas
Aneurisma poplíteo (con tromboembolia secundaria)
Quiste adventicial de la arteria poplítea
Atrapamiento poplíteo
Tumores vasculares primarios
Seudoxantoma elástico
Traumatismo antiguo
Irradiación (arteritis actínica)
Enfermedad de Takayasu
Tromboangitis obliterante (enfermedad de Buerger)

Se estima que entre un 6% y un 8% de los individuos mayores de 65 años presentan la enfermedad y que esta es entre una y ocho veces más frecuente en varones que en mujeres. Los factores de riesgo arteriosclerótico, entre los que destacan los tradicionales (tabaquismo, hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemia e hiperhomocisteinemia) y los no tradicionales (inflamación, enfermedad renal crónica, factores genéticos, hipercoagulabilidad y síndrome metabólico), incrementan la posibilidad de desarrollar isquemia crónica, así como otras manifestaciones de arteriosclerosis.

Anatomía patológica

La arteriosclerosis es un proceso degenerativo de la pared arterial en el que se forma una placa de ateroma mediante un complejo proceso que implica disfunción endotelial, alteraciones lipídicas, activación plaquetaria,

activación de fibras musculares lisas, alteración de la matriz endotelial y remodelación arterial, para provocar estenosis arteriales. En su evolución se distinguen varios estadios, incluidas la estría grasa, la placa fibrolipídica y la placa de ateroma, constituida por un centro lipídico y una cubierta de células endoteliales y musculares lisas proliferadas desde la capa media. La estabilidad, o integridad, de la cubierta puede romperse por la acción de diversas enzimas como las metaloproteasas de la matriz (MMP), con las subsiguientes liberación y embolización de componentes de la placa. Por otra parte, la exposición de las capas subendoteliales y de las moléculas de factor von Willebrand presentes en ellas puede desencadenar la adhesión inicial de plaquetas y la activación de la cascada de la coagulación que, en última instancia, provocarán la formación local del trombo capaz de ocluir la luz del vaso.

La arteriopatía o macroangiopatía diabética es una de las causas principales de formación de placas de ateroma. No obstante, presenta características anatomopatológicas diferenciales, como la tendencia a la calcificación de la capa media arterial, similar a la que se observa en la insuficiencia renal avanzada. Asimismo, suele asociar un componente microangiopático, principalmente por acción de la glicosilación no enzimática de proteínas de las láminas basales y peroxidación lipídica de las membranas celulares características de la enfermedad.

Fisiopatología

Aunque la fisiopatología general de la isquemia crónica es similar en los tres cuadros clínicos (asintomático, claudicación intermitente, isquemia crítica), en general, el deterioro del flujo vascular no es detectable hasta que las lesiones (localizadas o difusas) ocupan, al menos, la mitad de la luz del vaso. Hasta superar dicho umbral, los pacientes asintomáticos y con claudicación intermitente presentan un flujo sanguíneo normal en reposo. Con el ejercicio, las lesiones obstructivas de los vasos arteriales de los músculos de la pierna limitan la capacidad de aumento del flujo sanguíneo, lo que conlleva un desequilibrio entre el aporte de oxígeno y la demanda metabólica del músculo y deriva en una isquemia muscular, con la consiguiente activación del metabolismo anaerobio y la generación de ácido láctico. La combinación de hipoxia y acidosis láctica es la responsable del

estímulo de los receptores nociceptivos y la sintomatología clínica de claudicación. En la isquemia crónica crítica, las lesiones arteriales deterioran el flujo sanguíneo hasta un punto en que no pueden satisfacerse las necesidades basales de nutrición tisular. En ocasiones, las consecuencias hemodinámicas de las lesiones arteriales pueden verse complicadas por una disminución del gasto cardíaco. Se considera que la isquemia crónica crítica es el resultado de una enfermedad arterial obstructiva multisegmentaria y se manifiesta como necrosis o dolor en reposo.

Cuadro clínico

La clasificación clínica clásica es la de Fontaine, que diferencia cuatro estadios: I, asintomático; II, claudicación intermitente, donde se diferencia el subestadio IIa (claudicación no invalidante, leve) y el subestadio IIb (invalidante, moderada o grave); III, dolor en reposo, y IV, lesión isquémica (úlcera o gangrena).

En la actualidad, se diferencian tres estadios clínicos, no obligatoriamente secuenciales en su evolución: enfermedad arterial asintomática, que sin presentar síntomas se detecta mediante exploración física o pruebas hemodinámicas o morfológicas; claudicación intermitente e isquemia crítica.

Claudicación intermitente

Se caracteriza por la obligación de detener la marcha ante la aparición de dolor en las piernas, típicamente en la zona gemelar, tras deambular una cierta distancia (distancia de claudicación); a los pocos minutos del reposo, dicho dolor cede, y reaparece al andar una distancia parecida a la anterior. En las pendientes, la distancia de claudicación es más corta. Popularmente se la conoce como *enfermedad de los escaparates.*

El *síndrome de Leriche* es un cuadro clínico clásico que combina los síntomas de claudicación glútea, impotencia *coeundi* y ausencia de pulsos femorales. Aparece habitualmente como consecuencia de una obliteración aortoilíaca bilateral más o menos extensa, con afección de las arterias hipogástricas.

Isquemia crítica

La denominación *isquemia crónica crítica* debe utilizarse para todos los pacientes con dolor en reposo isquémico crónico, úlceras o gangrena atribuibles a una enfermedad arterial obstructiva demostrada de forma objetiva. Implica cronicidad y debe diferenciarse de la isquemia aguda de las extremidades. Corresponde a los estadios III y IV de Fontaine.

El dolor isquémico puede llegar a ser extraordinariamente intenso y aparece habitualmente por la noche, aunque en casos graves puede ser continuo. Se localiza en la parte distal del pie o cercano a una úlcera. Suele despertar al paciente por la noche. El frío y la elevación de la pierna aumentan la intensidad del dolor, mientras que la posición en declive provoca un alivio parcial.

Algunos pacientes pueden presentar pérdida tisular. La gangrena suele afectar a los dedos o, en el paciente encamado, al talón. En los casos graves, puede afectar a la parte distal del antepié.

Diagnóstico

El diagnóstico se basa en la clínica, la anamnesis y la exploración, y se confirma mediante métodos hemodinámicos y de imagen.

Diagnóstico clínico

Debe analizarse la existencia de factores de riesgo de arteriosclerosis y antecedentes de clínica isquémica en otras localizaciones, presentes en un tercio de los casos, como cardiopatía isquémica o isquemia cerebrovascular; hasta un 25% de los casos presentan las dos simultáneamente.

La exploración física requiere la evaluación del sistema arterial en su conjunto. Se deben examinar los pulsos femorales, poplíteos, tibial posterior y pedio. La ausencia de pulso femoral orienta hacia una obstrucción en el sector aortoilíaco; la presencia de pulso femoral, con ausencia de poplíteo y distales, en el sector femoropoplíteo, y la presencia de pulso poplíteo y ausencia de distales sugiere una obstrucción en el sector infrapoplíteo. La presencia de pulsos no descarta necesariamente la arteriopatía. Adicionalmente, se deben auscultar las regiones inguinales y

laterocervicales en busca de soplos, y palparse el abdomen para detectar posibles masas pulsátiles que sugieran la presencia de aneurismas.

Métodos hemodinámicos

El método hemodinámico de mayor utilidad en el diagnóstico de isquemia crónica es el índice tobillo-brazo (ITB), llamado también *índice Doppler* o *índice de Yao*, en honor a James ST Yao, quien lo introdujo en la práctica clínica en los años setenta. Se define como la relación entre la presión arterial sistólica medida en el tobillo (arteria tibial anterior y pedia) y la presión arterial sistólica en el brazo. Se determina mediante un equipo Doppler que permite detectar flujos sanguíneos mínimos, a través de su representación acústica o gráfica en la pantalla de un osciloscopio, y un esfigmomanómetro. La colocación del manguito a distintos niveles de la extremidad permite detectar la localización proximal, femoropoplítea o distal de las lesiones. Un ITB menor de 0,9 permite detectar la enfermedad con una precisión (sensibilidad y especificidad) del 95% al 100%.

Cuanto menor es el ITB, peor pronóstico tiene la enfermedad. La claudicación se asocia a ITB entre 0,5 y 0,9. El dolor en reposo y las lesiones tróficas se asocian con valores de ITB inferiores a 0,5 y a 0,3, respectivamente. La calcificación de la pared arterial de los vasos distales, como puede ocurrir en la diabetes o en la insuficiencia renal, impide su compresión por el manguito de presión, lo que da lugar a valores falsamente elevados. En estos casos, puede realizarse con otros métodos, como el índice dedo-brazo, el análisis de curvas de flujo Doppler, la pletismografía segmentaria o la cuantificación del flujo con láser Doppler. El test de esfuerzo en tapiz rodante, o claudicometría, permite confirmar la causa isquémica de la claudicación y cuantificarla a través de la distancia de claudicación y la caída de la presión en la extremidad. En casos de perfusión tisular límite, por debajo del umbral de sensibilidad de los métodos anteriores, se ha sugerido la utilidad de la presión transcutánea de oxígeno (TcO_2), especialmente para determinar el nivel de amputación.

Métodos de imagen

Las técnicas de imagen se utilizan para localizar y cuantificar el grado de obstrucción arterial.

Arteriografía

La arteriografía era clásicamente la técnica de elección en la mayoría de los casos, y se consideraba el patrón de referencia del diagnóstico morfológico. Hoy por hoy se suele reservar para la realización de técnicas quirúrgicas endovasculares, como parte del procedimiento.

Ecografía y ecografía Doppler

No emplean radiaciones ionizantes y su coste es menor. Aportan información muy útil sobre la anatomía de las lesiones (características y extensión), así como información funcional del flujo (eco-Doppler). La desventaja es que se trata de una técnica dependiente del explorador y de su experiencia.

Angiorresonancia magnética

La angio-RM es muy útil a la hora de identificar lesiones obstructivas, por la detección de la disminución del flujo vascular e, incluso, por su cuantificación con *software* adecuado. Su principal desventaja es su menor resolución espacial en comparación con las técnicas de ecografía o con radiaciones ionizantes, así como la tendencia a sobrevalorar el grado de estenosis y los artefactos potenciales por prótesis endovasculares *(stents)* y flujo turbulento.

Angiotomografía computarizada

Por su precisión, la angio-TC debe considerarse la principal alternativa a la angiografía convencional para el diagnóstico de estenosis y obstrucciones arteriales de extremidades inferiores.

Tanto la angio-RM como la angio-TC permiten adentrarse en el análisis y el mapeo de los componentes de la placa de ateroma (fibrolipídico, hemorragia/necrosis y calcificación). Más recientemente, la ecografía endovascular (IVUS; resolución espacial < 0,1 mm) y la tomografía de coherencia óptica (TCO; resolución espacial < 0,005 mm), aunque invasivas, han demostrado su potencial diagnóstico al proporcionar imágenes cada vez más similares a las de la histología convencional (resolución espacial 0,001 mm).

Diagnóstico topográfico

En función de la localización y la extensión de las lesiones, se distinguen cuatro grados de afectación para las lesiones tanto aortoilíacas como femoropoplíteas y distales (clasificación TASC II) (fig. 67-1).

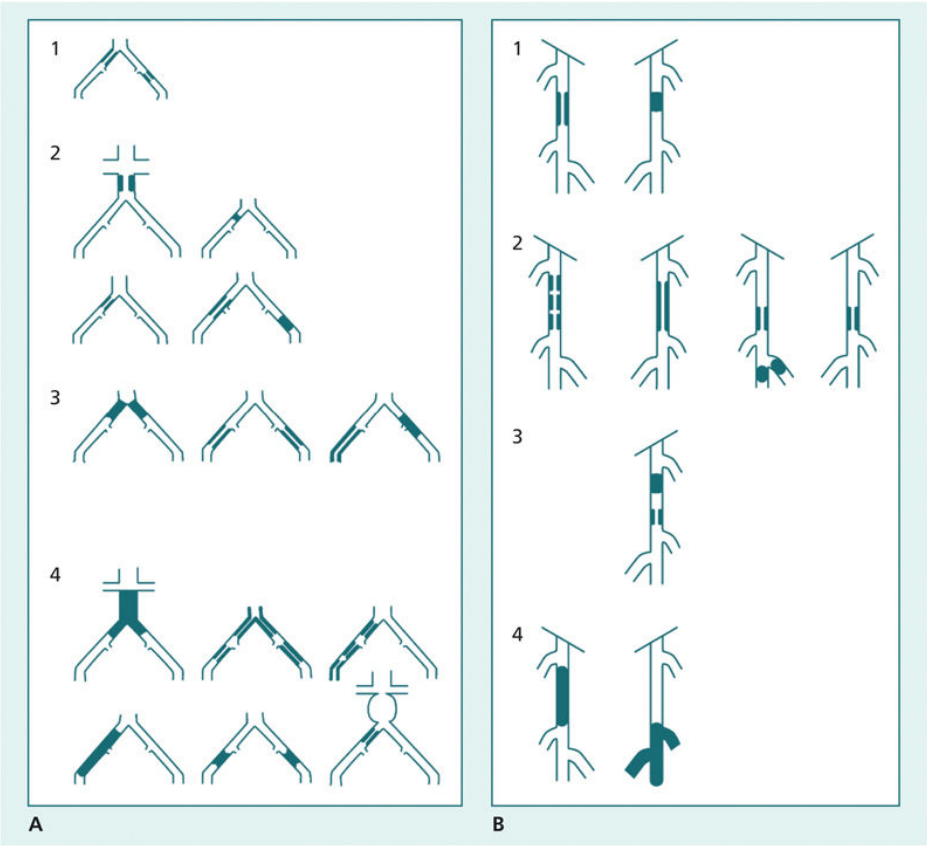


FIGURA 67-1 Clasificación topográfica de las lesiones aortoilíacas **(A)** y femoropoplíteas **(B)** según la clasificación TASC II. (Modificado de Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FGR, on behalf of the TASC II Working Group. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASCII). J Vasc Surg 2007; 45(1):S5A-S67A. © 2007 The Society for Vascular Surgery.)

Diagnóstico diferencial

Desde el punto de vista clínico, debe plantearse el diagnóstico diferencial de la claudicación intermitente, el dolor en reposo isquémico y las lesiones tróficas.

Diagnóstico diferencial de la claudicación intermitente

La claudicación intermitente debe diferenciarse de otros cuadros clínicos. La relación del dolor con el mismo grado de ejercicio, de forma reproducible, y su mejoría con el descanso hacen el diagnóstico diferencial relativamente sencillo.

Claudicación venosa

Aparece en los pacientes con insuficiencia venosa, ya sea esencial o por síndrome postrombótico. La hipertensión venosa basal empeora con el ejercicio y provoca sensación de ardor, pesadez, presión y tensión en el miembro. Se suele asociar con edema en la pierna. Mejora con el reposo y puede requerir la elevación de la extremidad.

Compresión nerviosa

Es un dolor radicular por herniación discal u osteófitos. Se distribuye por el dermatomo de la raíz afectada. Suele referirse desde el inicio de la marcha, generalmente en la pantorrilla o la cara posterior del muslo. No se alivia de inmediato al dejar de caminar y puede persistir en reposo. La compresión por estrechamiento del canal medular puede provocar dolor a la deambulación, aunque también en reposo en bipedestación, que mejora en sedestación o con la flexión de la columna lumbar.

Artrosis de cadera y rodilla

El dolor puede variar de un día a otro. Suele ser peor por la mañana y al inicio de la marcha, localizado en la articulación e irradiado a la ingle o el hueco poplíteo, respectivamente. No cesa tras el reposo o en bipedestación. Suele mejorar al sentarse, acostarse o reclinarse aliviando la carga sobre la articulación.

Otras causas

Desde el punto de vista etiológico, la claudicación intermitente arteriosclerótica debe diferenciarse de otras causas de obstrucción arterial (v. cuadro 67-1).

Diagnóstico diferencial del dolor en reposo de tipo isquémico

La neuropatía periférica generalmente es secundaria a diabetes, suele ser mixta y asociarse a alteraciones de la sensibilidad, y puede producir un dolor grave, incapacitante, urente, que empeora por la noche. A diferencia del dolor isquémico, el de la neuropatía suele ser simétrico en ambos pies, se asocia a hipersensibilidad cutánea y no mejora al colgar el pie.

La distrofia simpática refleja (o causalgia), la gota, la artritis reumatoide, el neuroma digital, el síndrome del túnel tarsiano o la fascitis plantar pueden provocar dolor incapacitante en reposo de características similares al dolor isquémico, aunque con mayor componente inflamatorio.

Diagnóstico diferencial de las lesiones tróficas

El 95% de las lesiones tróficas de las extremidades inferiores son isquémicas, neuropáticas o venosas.

Úlceras venosas

Se localizan en la pierna, generalmente en el maléolo interno. Se acompañan de pigmentación ocre de la piel y esclerosis del tejido celular subcutáneo, además de signos y síntomas de insuficiencia venosa crónica, y son, con frecuencia, indoloras. La clínica es de insuficiencia venosa, y el dolor, cuando aparece, se debe a complicaciones de la misma como eccema, celulitis o varicoflebitis.

Úlceras neuropáticas del diabético (pie diabético)

Si no se asocian a isquemia y no hay una infección, son indoloras. Aparecen en los puntos de presión, fundamentalmente en la cabeza de los metatarsianos o en el dorso de los dedos. Los pulsos están presentes, y suelen rodearse de tejido hiperqueratósico.

La asociación de arteriopatía (macro- y microangiopatía), neuropatía y lesiones tróficas sobreinfectadas se conoce como «pie diabético» y es objeto de estudio en la sección XVI, Endocrinología.

Otras

Pueden aparecer asociadas a enfermedades autoinmunes o del colágeno, enfermedades hematológicas o neoplásicas, pioderma gangrenoso,

necrobiosis lipoidea o en arteriolosclerosis hipertensiva (úlcera de Martorell).

Pronóstico

Pronóstico del paciente

Enfermedad arterial asintomática y claudicación intermitente

Presentan un riesgo muy elevado de complicaciones vasculares sistémicas, relacionado directamente con la gravedad de la enfermedad en la pierna; es decir, mayor cuanto menor es el ITB. La tasa de episodios vasculares mayores (infarto de miocardio, accidente vascular cerebral y muerte vascular) es del 5%-7% anual. La tasa de morbimortalidad por todas las causas se sitúa en torno al 30%, el 50% y el 70% a los 5, 10 y 15 años, respectivamente.

Isquemia crítica

Es el estadio terminal de la enfermedad arterial. Al año, el 20%-25% de los pacientes habrá muerto; a los 2 años, el 30%-35%, y el 50% a los 5 años. En los pacientes que requieren una amputación por isquemia crítica e imposibilidad de revascularización, lo que implica mayor extensión de las lesiones, a los 2 años la mortalidad es del 40% al 45%.

Pronóstico de la extremidad

Al igual que el pronóstico del paciente, el de la extremidad depende de la extensión de las lesiones arteriales.

Claudicación intermitente

A los 5 años, el 75% mejorarán de la claudicación o esta se estabilizará, y el 25% empeorará. El 5% del total requerirá una intervención y el 2% una amputación.

Isquemia crítica

El pronóstico de la extremidad de los pacientes con isquemia crítica es malo. Al año, el 45% de los que permanecen vivos han requerido una

amputación de la extremidad.

La clasificación WIfI permite estimar el riesgo inicial de amputación de pacientes con dolor en reposo o lesiones tróficas en función de tres factores: la herida (W, *wound*), la isquemia (I, *ischemia*) y la infección del pie (fI, *foot infection*). Su valoración a partir de criterios hemodinámicos (ITB, TcO_2, presión digital), extensión y evolución de las lesiones se clasifica individualmente en cuatro categorías (0 = ausente, 1 = leve, 2 = moderado y 3 = grave). Una calificación mayor de 4 implica elevado riesgo de amputación.

Tratamiento

El tratamiento de los pacientes con isquemia crónica de las extremidades se basa en el control de los factores de riesgo vascular (v. Prevención secundaria), el más importante de los cuales es el abandono del tabaco; programas de ejercicio físico supervisado, fármacos y procedimientos de revascularización endovascular o con cirugía convencional. El ejercicio físico supervisado ha demostrado su eficacia en la prolongación de la distancia de claudicación y mejoría de la calidad de vida.

El cilostazol, un inhibidor de la fosfodiesterasa 3, ha demostrado su capacidad para prolongar la distancia de claudicación en un 40%-60%. La pentoxifilina puede constituir una alternativa de segunda elección, aunque su eficacia no ha quedado demostrada en diversos estudios comparativos y metaanálisis. La revascularización mediante procedimientos endovasculares está indicada cuando existe una limitación en el estilo de vida del paciente y después de un período de prueba, tras corregir los factores de riesgo vascular y establecer un programa de ejercicio adecuado.

Actualmente, sólo existe unanimidad en la corrección de lesiones aortoilíacas y femoropoplíteas de tipo A de la clasificación *Transatlantic Intersociety Consensus II* (TASC II) mediante angioplastia simple, con balones impregnados en paclitaxel u otros fármacos antimitóticos o apoyada con la utilización de *stents*. La cirugía de revascularización como primera opción suele reservarse para aquellos casos con lesiones extensas (tipo D) y grados graves de isquemia (dolor en reposo o lesiones tróficas) con aceptable riesgo quirúrgico. En los casos intermedios (tipos B y C), suele

indicarse inicialmente la opción endovascular o quirúrgica en función de la gravedad de la sintomatología y la estimación individualizada del riesgo quirúrgico.

El fracaso del tratamiento farmacológico o endovascular puede hacer aconsejable la revascularización quirúrgica de la extremidad en pacientes con limitación grave de su actividad física. Las técnicas empleadas con mayor frecuencia son la endarterectomía y la derivación, o *bypass*, aortoilíaca o aortofemoral (uni- o bilateral).

Las revascularizaciones infrainguinales mediante derivación femoropoplítea y de troncos distales suelen reservarse para situaciones de isquemia crítica de la extremidad y, excepcionalmente, de claudicación invalidante. En general, se prefiere el material autólogo (venas safenas de la misma extremidad o de la contralateral, así como venas del brazo). Sólo ante la imposibilidad de utilizar un autoinjerto puede considerarse el material sintético (principalmente derivados del polietileno, como politetrafluoroetileno, PTFE) o el injerto de material homólogo (arterial criopreservado de cadáver).

La revascularización extraanatómica (*bypass* axilofemoral o cruzado femorofemoral) no está, en general, indicada en pacientes con claudicación intermitente, y se reserva como método de segunda elección en situaciones de isquemia crítica y elevado riesgo quirúrgico por morbilidad asociada. Los resultados de permeabilidad estimada a los 5 años de los principales métodos de revascularización aparecen reflejados en la figura 67-2. En casos de isquemia crítica, al ser el pronóstico de la extremidad malo, con altas tasas de amputación al año, en principio se recomienda el intento de revascularización mediante técnica endovascular, salvo en lesiones extensas (tipo D).

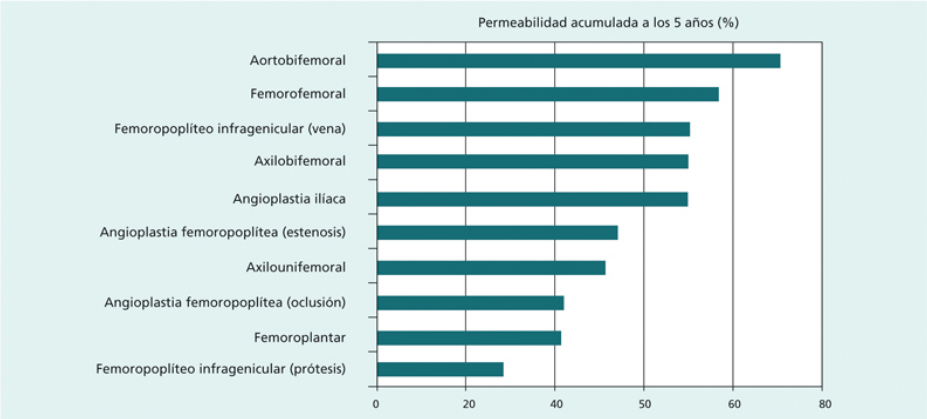


FIGURA 67-2 Resultados de los principales métodos de revascularización quirúrgica y endovascular. (Modificado de Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FGR, on behalf of the TASC II Working Group. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASCII). J Vasc Surg 2007; 45(1): S5A-S67A. © 2007 The Society for Vascular Surgery.)

Más recientemente, la terapia con células precursoras endoteliales (CPE) o mediante transferencia génica ha demostrado, en estudios en animales, la posibilidad de reactivar la formación de capilares (neoangiogénesis) o vasos (vasculogénesis). Sin embargo, aunque algunos estudios clínicos son sugestivos de un efecto positivo, al disminuir la tasa de amputaciones, el metaanálisis de estos estudios no ha permitido la generalización de su uso.

Prevención secundaria

La mejor profilaxis de la isquemia crónica de las extremidades es la prevención de los factores de riesgo vascular. La arteriopatía de las extremidades es uno de los principales marcadores de cardiopatía isquémica y mortalidad de origen cardiovascular. Por este motivo, tal como aparece en las principales guías de consenso, en estos pacientes deben utilizarse criterios similares a los de la prevención secundaria aplicados a pacientes con cardiopatía isquémica, a fin de prevenir la aparición de accidentes cardiovasculares mayores.

El tratamiento antiagregante está indicado, como prevención secundaria, para reducir el riesgo de accidentes cardiovasculares mayores (infarto de miocardio, accidente vascular cerebral y muerte de origen vascular). Diversos estudios aleatorizados y controlados, y metaanálisis

(Antithrombotic Trialists' Collaboration) sugieren que el AAS reduce dicho riesgo un 25%, y el clopidogrel un 8,3% más (estudio CAPRIE). En general, se recomienda el uso de AAS en dosis de 75-325 mg/día o clopidogrel (75 mg/día).

El tratamiento consiste en administrar estatinas a todos los pacientes con arteriopatía de las extremidades, a fin de alcanzar unas concentraciones de colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (LDL) inferiores a 100 mg/dL (especialmente en personas con diabetes o antecedentes de cardiopatía isquémica).

El tratamiento antihipertensivo en pacientes con isquemia crónica de las extremidades inferiores tiene como objetivo conseguir unos valores de presión sistólica inferiores a 140 mm Hg y diastólicas menores de 90 mm Hg, y en diabéticos o pacientes con nefropatía crónica, inferiores a 130 mm Hg de presión sistólica y 80 mm Hg de presión diastólica. Los β-bloqueantes son antihipertensivos eficaces y no están contraindicados en los pacientes con arteriopatía de las extremidades. Los inhibidores de la enzima conversora de la angiotensina (IECA) disminuyen el riesgo de muerte y de episodios cardiovasculares no mortales en pacientes con enfermedad coronaria y disfunción ventricular izquierda.

El tratamiento de la diabetes no tiene una relación tan directa con la evolución de la macroangiopatía y, por tanto, de la isquemia crónica de las extremidades como en la microangiopatía. Sin embargo, se recomienda el control de la glucemia y disminuir la hemoglobina A_{1C} por debajo del 7%, para reducir las complicaciones microvasculares, principalmente la nefropatía y la retinopatía diabéticas, y mejorar potencialmente los resultados cardiovasculares. La inspección frecuente de los pies por parte del paciente y del médico facilitará la identificación precoz de las lesiones ulcerosas y la rápida instauración del tratamiento apropiado. Aunque la hiperhomocisteinemia es un factor de riesgo independiente de arteriopatía de las extremidades y se ha aconsejado el uso terapéutico de suplementos de ácido fólico y vitamina B_{12} en pacientes con cifras de homocisteína superiores a 14 μmol, por el momento su uso no parece justificado.

Isquemia aguda

Concepto

La isquemia aguda de una extremidad consiste en una disminución brusca de la perfusión arterial. Su incidencia se estima que oscila en torno a 140 casos por millón de habitantes y año. La importancia de dicha enfermedad no sólo depende del pronóstico de la extremidad afectada, con una tasa de amputación a los 30 días del 10%-30%, sino que también presenta una elevada tasa de mortalidad al mes (5%-20%). Por ello, es fundamental un enfoque diagnóstico y terapéutico adecuado para evitar complicaciones tanto locales como sistémicas.

Etiología

La isquemia aguda puede ser originada por causas extrínsecas al vaso sanguíneo (traumatismos, atrapamientos musculares y síndromes compartimentales) o por mecanismos intrínsecos que involucran a la luz vascular (embolia y trombosis), según se enumeran en el cuadro 67-2. Entre las causas extravasculares, los traumatismos arteriales representan el grupo más frecuente. En cuanto a los mecanismos intrínsecos, los casos se reparten en similar proporción entre la embolia y la trombosis arterial.

Cuadro 67-2 **Etiología de la isquemia aguda**

Causas extrínsecas

Traumatismos
Síndromes compartimentales
Atrapamientos musculares

Causas intrínsecas

Embolia arterial
Cardíacas

- Cardiopatía isquémica
- Valvulopatía mitral (FA)
- Valvulopatía aórtica
- Prótesis valvulares
- Miocardiopatía
- Endocarditis
- Tumores cardíacos

Trombosis arterial aguda

Trombosis sobre arteria nativa

- Degenerativa
  - Arteriosclerosis
  - Aneurisma poplíteo
  - Disección arterial
  - Enfermedad quística adventicial
- Inflamatoria
  - Tromboangitis obliterante
  - Enfermedad de Takayasu
- Estados de hipercoagulabilidad
- Arteriopatía del HIV
- Ergotismo

Arterial

- Aneurisma aórtico (trombo)
- Aterosclerosis (ateroma)
- Yatrogenia (guías, catéteres)

Venosa

- Embolia paradójica (CIA)
- Fracaso de injertos de derivación o de técnicas endovasculares

Otros

- Carcinoma pulmonar primario o metastásico

CIA: comunicación interauricular; FA: fibrilación auricular; HIV: virus de la inmunodeficiencia humana.

Entre los casos de embolia arterial, el origen cardíaco del émbolo supone el 90% de los casos; en primer lugar, figura la cardiopatía isquémica,

seguida de las alteraciones valvulares. En cuanto a la trombosis arterial aguda, el fracaso de los injertos de derivación vascular o de las técnicas endovasculares representa el 50%-70% de los casos, mientras que el porcentaje restante corresponde a oclusiones sobre arterias nativas cuya principal causa es la arteriosclerosis.

La localización más frecuente es la bifurcación de la arteria femoral común en la embolia arterial, y el tercio distal de la femoral superficial en los casos de trombosis de arteria nativa.

Fisiopatología

Las fases iniciales son similares a las mencionadas para la isquemia crítica, con predominio de la hipoxia y la acidosis láctica por activación del metabolismo anaerobio.

En una segunda fase, se produce la paralización completa de la generación de energía por depleción de ATP que, a su vez, conlleva la inactivación de la bomba sodio-potasio y de la recaptación de Ca^{2+} por el retículo sarcoplásmico. El efecto de estos fenómenos se traduce en un aumento de los niveles citoplásmicos de Ca^{2+}, fosfato inorgánico y Na^{+}. La concentración intracelular de solutos desencadena el edema osmótico de la célula, junto con la activación de proteasas y lipasas Ca^{2+}-dependientes.

Si la situación de isquemia se prolonga en el tiempo (aproximadamente más de 6 h en la extremidad inferior y 12 h en la superior), se alcanza el umbral de irreversibilidad del proceso, con necrosis o muerte celular por lisis de sus componentes y estallido de sus membranas, que da salida a los componentes intracelulares, especialmente H^{+}, K^{+} y mioglobina. No obstante, la restauración del flujo arterial en esta fase puede dar lugar a un aumento paradójico de la necrosis por efecto del síndrome de reperfusión descrito en las complicaciones del tratamiento.

Cuadro clínico

El síndrome isquémico agudo se caracteriza por dolor, frialdad, palidez, ausencia de pulsos, parestesias, parálisis y entumecimiento muscular. El dolor es la manifestación más común y se caracteriza por su gran intensidad

y constancia; el inicio es brusco (oclusiones embólicas) o más larvado (trombosis arteriales), con una localización en el miembro que dependerá de la arteria afectada. La palidez cutánea, con enlentecimiento del relleno capilar y venoso, es un signo constante, aunque dicha coloración puede evolucionar hacia la cianosis en los casos muy graves.

La ausencia de pulsos sugiere una isquemia aguda pero no la diagnostica; aporta información topográfica, ya que la abolición de pulsos se produce distalmente a la oclusión. Las parestesias afectan al 50% de los pacientes, y las alteraciones de la sensibilidad y la motilidad (paresia y parálisis) son signos de mal pronóstico que indican que el tratamiento revascularizador debe realizarse lo antes posible. La palpación de los compartimentos musculares es una maniobra que orienta acerca del pronóstico para la extremidad, ya que la aparición de empastamiento y rigidez sugieren la irreversibilidad del cuadro por infarto y necrosis muscular.

La gravedad del cuadro permite clasificar la isquemia aguda en cuatro tipos (clasificación de Rutherford), con diferente tratamiento y pronóstico (tabla 67-1). Las isquemias más leves (grados 1 y 2a) se caracterizan por no presentar alteración de la motilidad, aunque pueden cursar con disminución de la sensibilidad digital (grado 2a). Las isquemias graves pero reversibles (grado 2b) producen una disminución de la motilidad parcial, y en las isquemias irreversibles (grado 3) la parálisis es total y aparecen signos de infarto muscular.

Tabla 67-1

Clasificación de Rutherford de la isquemia aguda

Grado	Descripción	Pérdida sensitiva	Debilidad muscular	Señales de Doppler arterial	Señales de Doppler venoso
1 (viable)	No necesita tratamiento inmediato	No	No	Audible	Audible
2a (tratable)	Salvable si tratamiento diferido	Mínima (en dedos) o no	No	Inaudible (a menudo)	Audible
2b (tratable)	Salvable si tratamiento inmediato	Sí	Moderada	Inaudible (generalmente)	Audible
3 (irreversible)	Pérdida de tejido mayor o daño nervioso inevitable	Anestesia profunda	Parálisis rígida	Inaudible	Inaudible

Diagnóstico

El diagnóstico de la isquemia aguda es esencialmente clínico y puede confirmarse con la exploración del flujo arterial y venoso mediante Doppler (v. tabla 67-1) y a través de la determinación del ITB. El diagnóstico diferencial comprende, en primer lugar, la exclusión de otros trastornos que pueden simular una isquemia aguda, como el *shock* sistémico, la *flegmasia cerulea dolens* y la neuropatía compresiva aguda.

Posteriormente, se determinará si la isquemia aguda se relaciona con un agente desencadenante (traumatismo, disección aórtica, etc.). Para terminar, se diferenciará entre trombosis y embolia arterial, mediante una anamnesis adecuada y con la realización de pruebas complementarias. La presencia de una embolia arterial se sospecha en pacientes con antecedentes de embolia, foco embolígeno conocido, ausencia de antecedentes de claudicación intermitente, comienzo agudo de la clínica y presencia de pulsos normales en la extremidad contralateral. Debe sospecharse una trombosis arterial cuando los pacientes son portadores de injertos de derivación o poseen antecedentes de técnicas endovasculares en dicho miembro, en pacientes

con neoplasias o estados de hipercoagulabilidad, y aquellos con antecedentes de claudicación y ausencia de pulsos en la extremidad contralateral.

Entre las pruebas complementarias disponibles, la arteriografía es la que permite una aproximación diagnóstica más exacta; sin embargo, es una técnica invasiva, por lo que su uso se deberá limitar a pacientes que precisan una revascularización quirúrgica o percutánea. La imagen característica de embolia arterial consiste en una interrupción brusca de una arteria, en forma de menisco o «pata de cangrejo», que afecta frecuentemente a bifurcaciones con un lecho arterial restante sano, mientras que las imágenes típicas de las trombosis consisten en el hallazgo de lesiones ateroscleróticas difusas, con desarrollo de importante circulación colateral.

La angio-RM y la angio-TC presentan una menor sensibilidad que la arteriografía por los motivos de resolución de imagen ya expuestos, pero aportan una valiosa información en el diagnóstico diferencial entre ambos procesos en función de las claves mencionadas. Asimismo, permiten identificar otras causas menos frecuentes, como el atrapamiento de la arteria poplítea, la trombosis aneurismática o el quiste adventicial, entre otras.

Además de las pruebas de imagen, deben realizarse las siguientes determinaciones: electrocardiograma para descartar arritmias, bioquímica (incluyendo glucemia, fracciones de colesterol y triglicéridos, parámetros de función renal y necrosis muscular [CPK]), hemograma y pruebas de hemostasia (incluyendo tasa de protrombina y tiempo de tromboplastina parcial activado). Si se sospecha un estado de hipercoagulabilidad, se realizará un estudio completo de trombofilia, diferido unas semanas tras el episodio trombótico.

Tratamiento

La actitud terapéutica ante un cuadro de isquemia aguda de las extremidades está condicionada por la gravedad de la isquemia y por su origen trombótico o embólico. En los pacientes con isquemia leve (grados 1 y 2a), se indica el tratamiento conservador mediante anticoagulación sistémica con heparina sódica, cuyo objetivo es prevenir la propagación del trombo y el agravamiento de la isquemia. Posteriormente, se realizará la

valoración angiográfica y el tratamiento revascularizador si es necesario, ya que la isquemia menos grave (grado 1) puede compensarse con un tratamiento médico adecuado. Los pacientes con una isquemia más grave (grado 2b) necesitarán un estudio angiográfico precoz para decidir cuál es el tratamiento revascularizador apropiado, y la administración de heparina debe posponerse hasta después de dicho tratamiento. Por último, los pacientes con una isquemia irreversible (grado 3) no necesitan pruebas complementarias y el único tratamiento aplicable es una amputación mayor.

Las dos opciones terapéuticas disponibles para conseguir la revascularización de un miembro son la cirugía convencional y las técnicas endovasculares. La revascularización quirúrgica se indica en pacientes con isquemia más grave, puesto que se necesita una revascularización rápida en casos de embolias arteriales, oclusiones trombóticas largas y trombosis del injerto precoz. La técnica empleada dependerá de la causa, y su complejidad varía desde una embolectomía simple hasta la realización de un nuevo injerto.

Por su sencillez y eficacia, la técnica de embolectomía con balón hinchable descrita por T. Fogarty y patentada en 1969 sigue siendo el método de elección para el tratamiento precoz de la embolia arterial. Las técnicas endovasculares son la trombólisis mecánica y el tratamiento trombolítico local. La trombólisis mecánica consiste en la disolución de un trombo mediante su aspiración, y sus resultados clínicos no están todavía demostrados. El tratamiento trombolítico consiste en la infusión local (en el lugar de la trombosis) de activadores de la fibrinólisis (urocinasa o activador tisular del plasminógeno) mediante un abordaje endovascular. Dicha técnica posee aparentemente unos resultados de salvamento de extremidad y supervivencia comparables a los obtenidos con la cirugía, pero con mayor riesgo de hemorragia grave y accidente cerebrovascular, aunque existen estudios que sugieren una disminución del riesgo cardiovascular.

Complicaciones. Síndrome de reperfusión

Independientemente del método de revascularización elegido, es necesario conocer y prevenir las posibles complicaciones derivadas de la reperfusión de los tejidos isquémicos. Desde el punto de vista local, la más frecuente es

el *síndrome compartimental* debido a aumento de la permeabilidad capilar y edema local capaz de bloquear el flujo capilar. Su tratamiento consiste en la fasciotomía o apertura longitudinal de los compartimentos musculares, especialmente del tibial anterior; la medición de una presión intracompartimental mayor de 30 mm Hg puede ayudar a establecer su indicación. En cuanto a las manifestaciones sistémicas, la primera consecuencia de la restauración del flujo en el tejido isquémico es una acidosis metabólica por la liberación de ácido láctico y otros componentes del metabolismo anaerobio, así como una hiperpotasemia como consecuencia de la liberación de iones intracelulares de las células necrosadas. Estos dos factores pueden desencadenar arritmias o, incluso, paro cardíaco si no se toman las medidas adecuadas, como la perfusión de bicarbonato, glucosa e insulina.

Por otra parte, la reentrada brusca de oxígeno en el tejido isquémico puede desencadenar un aumento paradójico de la necrosis muscular. Este efecto está motivado, al menos en parte, por la activación de vías metabólicas y enzimas como la superóxido dismutasa (SOD), capaces de generar sustancias con gran capacidad de oxidación (radicales libres del oxígeno, RLO). La reacción oxidativa en cadena provocada por los RLO conlleva la oxidación lipídica y la rotura de las membranas celulares de las fibras musculares, con la subsiguiente liberación masiva de mioglobina que, a su vez, puede desencadenar la necrosis tubular aguda por depósito de mioglobina en los túbulos renales. La prevención y el tratamiento suelen consistir en la hidratación, la alcalinización de la orina y la diálisis en aquellos casos con compromiso del filtrado glomerular.

Bibliografía especial

Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries. Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J*. 2018;39:763–816.

Falluji N, Mukherjee D. Critical and acute limb ischemia: an overview. *Angiology*. 2014;65:137–146.

Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, Barshes NR, Corriere MA, Drachman DE, et al. 2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients With Lower Extremity Peripheral Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:e71–e126.

Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FGR. on behalf of the TASC II Working Group Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASCII). *J Vasc Surg*. 2007;45:S5A–S67A.

Rooke TW, Hirsch AT, Misra S, Sidawy AN, Beckman JA, Findeiss LK, American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society for Vascular Medicine, Society for Vascular Surgeryet al. 2011 ACCF/AHA focused update of the guideline for the management of patients with peripheral artery disease (updating the 2005 guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society for Vascular Medicine, and Society for Vascular Surgery. *J Vasc Surg*. 2011;54:e32–58.

68

Aneurismas periféricos

X. Yugeros Castellnou

Concepto

Se considera un aneurisma periférico a cualquier dilatación localizada y permanente de al menos 1,5 veces el diámetro normal que afecte a cualquier arteria más allá de la aorta.

A pesar de que pueden aparecer en cualquier territorio, los aneurismas periféricos más frecuentes son los aneurismas poplíteos, seguidos de los aneurismas femorales y los aneurismas aislados (no asociados a aneurisma de aorta) de las arterias ilíacas. Los troncos supraaórticos y las arterias viscerales (sobre todo la arteria esplénica y las arterias renales) también pueden verse afectados, aunque de manera mucho menos frecuente.

En este capítulo se revisan las características clínicas y el manejo terapéutico de los principales aneurismas periféricos: poplíteos, femorales, ilíacos aislados y de los troncos supraaórticos. Los aneurismas de las ramas viscerales de la aorta se detallan en el capítulo 69, Enfermedades de la aorta.

Etiología

Igual que en los aneurismas de aorta, la causa más frecuente de los aneurismas periféricos es la aterosclerosa o degenerativa. Otras etiologías posibles son la postraumática, la infecciosa (aneurismas micóticos), las causas compresivas (p. ej., en casos de atrapamiento poplíteo o en síndromes del estrecho torácico), las vasculitis (enfermedad de Behçet, de Takayasu, etc.) o tras enfermedades del tejido conectivo como, por ejemplo, el síndrome de Marfan, de Ehlers-Danlos o la displasia fibromuscular.

Aneurismas poplíteos

Cuadro clínico

La forma más frecuente de presentación es mediante un cuadro de isquemia aguda de la extremidad inferior, o bien mediante fenómenos de embolización distal (síndrome de dedos azules). Los aneurismas de gran tamaño pueden presentar también clínica compresiva de estructuras adyacentes (venosas o nerviosas), pudiendo ser causa de edema, trombosis venosa o bien dolor.

Su presentación acostumbra a ser bilateral hasta en un 50% de los casos y no es infrecuente la coexistencia con otros aneurismas, típicamente de la aorta.

Diagnóstico

La sospecha diagnóstica se suele establecer dentro del estudio etiológico de un cuadro de isquemia aguda de la extremidad inferior, ya sea mediante la palpación de una masa pulsátil en la fosa poplítea o bien mediante pruebas de imagen (ecografía Doppler o angio-TC) (fig. 68-1).

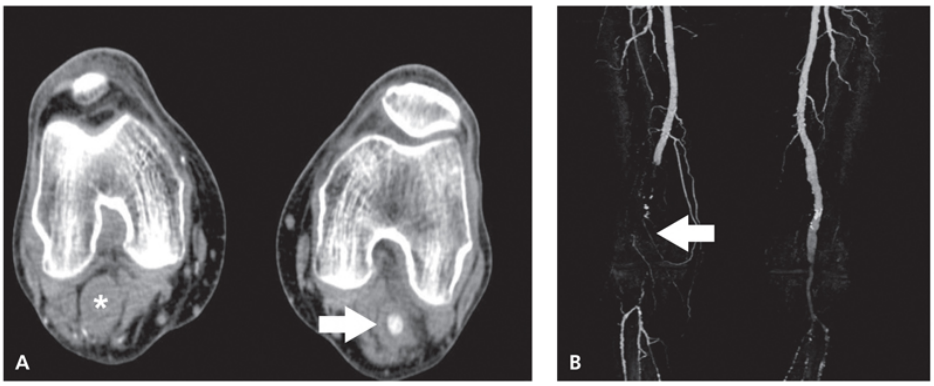


FIGURA 68-1 **A.** Angio-TC que muestra aneurisma poplíteo derecho trombosado *(asterisco).* Obsérvese el aneurisma poplíteo contralateral *(izquierdo)* de menor tamaño, aunque con trombo mural *(flecha).* **B.** Reconstrucción tridimensional del caso anterior, que evidencia la oclusión de la arteria poplítea derecha en toda su extensión *(flecha).*

La presencia de un pulso poplíteo expansivo o especialmente fácil de palpar en un paciente asintomático ha de hacer sospechar la posible presencia de un aneurisma poplíteo no complicado a dicho nivel.

Tratamiento

Los aneurismas poplíteos complicados (trombosados o con fenómenos de embolización distal) deben ser reparados quirúrgicamente. La cirugía consiste en la resección o exclusión (mediante ligadura proximal y distal) de la arteria poplítea aneurismática y la revascularización de la extremidad mediante un injerto venoso. En algunos casos, se puede plantear el tratamiento endovascular mediante la aspiración o la disolución del trombo distal y la posterior exclusión del aneurisma mediante una endoprótesis.

Los aneurismas poplíteos asintomáticos suelen manejarse de modo conservador, aunque se recomienda cirugía preventiva de manera programada cuando su diámetro es superior a los 2 cm.

Aneurismas femorales

Cuadro clínico

Dada la localización superficial de la arteria femoral, la forma más frecuente de presentación es una tumoración inguinal pulsátil asintomática descubierta de forma casual en una exploración médica o incluso por el propio paciente.

Cuando generan clínica, se suelen presentar mediante un cuadro de isquemia aguda o de embolización distal de la extremidad inferior. También se han descrito síntomas compresivos en forma de edema, trombosis venosa o dolor.

Igual que en los aneurismas poplíteos, es habitual la afectación bilateral.

Diagnóstico

El diagnóstico suele ser clínico, con la palpación de una masa inguinal pulsátil, y se confirma mediante pruebas de imagen como la ecografía Doppler o la angio-TC.

Es importante distinguir los aneurismas femorales verdaderos de los seudoaneurismas, un fenómeno relativamente frecuente en esta localización. Los seudoaneurismas son secundarios a procedimientos quirúrgicos o invasivos; la aparente dilatación arterial es, en realidad, una rotura parcial del vaso sanguíneo contenida por el engrosamiento de los tejidos circundantes.

Tratamiento

Los aneurismas femorales complicados deben ser reparados quirúrgicamente mediante resección e interposición de injerto protésico o venoso. Debido a su localización en una zona de flexión, así como la gran accesibilidad quirúrgica de la arteria femoral común, el tratamiento endovascular no suele estar indicado.

Los aneurismas asintomáticos suelen manejarse de modo conservador, aunque se recomienda cirugía preventiva de manera programada cuando su

diámetro es superior a los 2,5 cm.

Aneurismas de las arterias ilíacas

Clasificación

Lo más habitual es que afecten únicamente a la arteria ilíaca común (70%-90% de los casos), siendo poco frecuente la afectación aislada de la arteria ilíaca interna o hipogástrica (30%-10%) y prácticamente excepcional la localización exclusiva en la arteria ilíaca externa. Hasta un 25% de los casos son bilaterales.

Cuadro clínico

Dada su localización profunda en la pelvis, los aneurismas ilíacos suelen ser asintomáticos. Cuando generan síntomas, suelen ser derivados de su rotura, presentándose en forma de dolor (típicamente lumbar o abdominal) y los signos compatibles con un sangrado no filiado (hipotensión, *shock*, anemización, palidez, etc.).

Cuando son de gran tamaño, pueden asociarse también a clínica compresiva en forma de obstrucción ureteral o hematuria, edema, trombosis venosa o síntomas neurológicos en la extremidad inferior.

Diagnóstico

El diagnóstico suele ser mediante pruebas de imagen, generalmente angio-TC, y se detectan en su mayoría en fase asintomática mediante exploraciones abdominales realizadas por otro motivo. En fase sintomática, se suelen diagnosticar en el contexto de un abdomen agudo con un cuadro de sangrado de origen no filiado.

Su sospecha clínica en fase asintomática es compleja, ante la práctica ausencia de síntomas hasta su rotura y la localización profunda dentro de la pelvis, que no permite la palpación.

Tratamiento

Los aneurismas ilíacos complicados o sintomáticos deben ser reparados quirúrgicamente. Las alternativas se basan en la resección del segmento aneurismático y la interposición de un injerto protésico, todo ello generalmente mediante un abordaje retroperitoneal del lado afecto. El tratamiento endovascular es también de gran utilidad, con la exclusión del segmento aneurismático mediante una endoprótesis. En algunos casos con bajo riesgo de isquemia distal, se puede plantear la embolización endovascular del vaso afecto mediante sistemas de oclusión (*coils* o *plugs*) como, por ejemplo, en los aneurismas aislados de las arterias hipogástricas.

Los aneurismas asintomáticos suelen manejarse de modo conservador, aunque se recomienda cirugía preventiva de manera programada cuando su diámetro es superior a los 3-3,5 cm.

Aneurismas de los troncos supraaórticos

Cuadro clínico

Los aneurismas subclavios o del tronco braquiocefálico suelen presentarse en forma de dolor en el tórax, cuello u hombro, o bien como fenómenos congestivos o isquémicos en la extremidad superior. También es posible su presentación mediante compresión de estructuras nerviosas adyacentes (disfonía por compresión del nervio recurrente, síndrome de Horner, afectación del plexo braquial, etc.), respiratorias (disnea por compresión traqueal) o digestivas (disfagia por compresión esofágica).

En casos asintomáticos, se puede sospechar su presencia por la palpación de una masa pulsátil en la base del cuello o la región supraclavicular, aunque en su mayoría representan tortuosidades o elongaciones totalmente benignas de las arterias subclavias o carótidas.

Los aneurismas carotídeos se suelen presentar en forma de una masa cervical pulsátil, a veces asociada a dolor local. Pueden debutar también en forma de accidente cerebrovascular o accidente isquémico transitorio por embolización distal. La clínica compresiva local o la rotura aneurismática suelen ser bastante infrecuentes.

Diagnóstico

La presencia de una masa cervical o supraclavicular pulsátil y el ensanchamiento u ocupación de la región supraclavicular en la radiografía de tórax debe establecer la sospecha clínica. Asimismo, también debe sospecharse ante una clínica isquémica de las extremidades superiores o compresiva de estructuras neurovasculares del cuello. El diagnóstico de confirmación se puede hacer mediante ecografía Doppler, o bien mediante angio-TC o angio-RM en caso de aneurismas que afecten a la región supraclavicular o intratorácica (fig. 68-2).

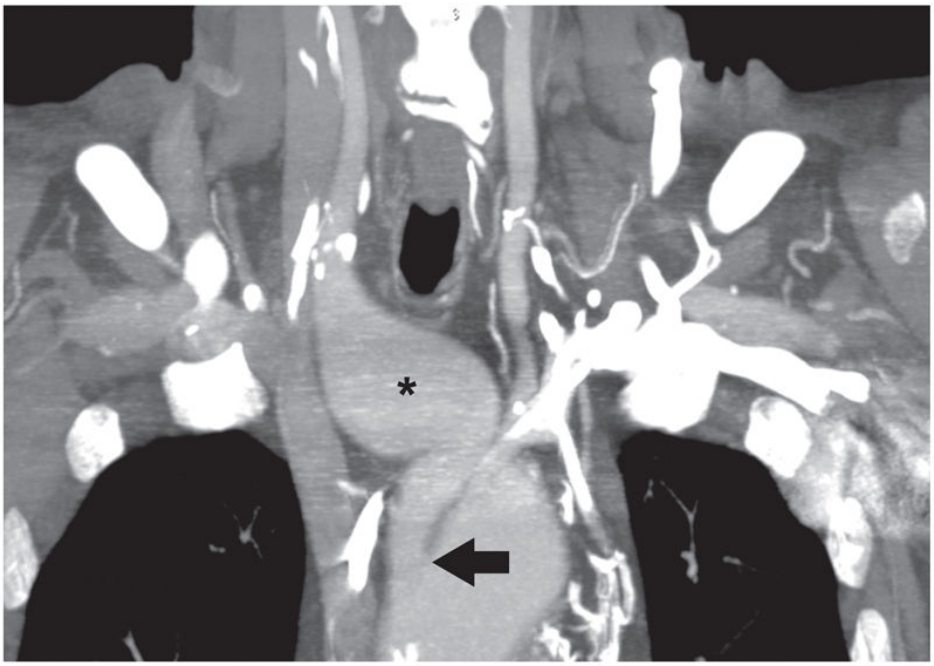


FIGURA 68-2 Imagen de angio-TC de un aneurisma del tercio medio-distal del tronco braquiocefálico *(asterisco),* en el que está respetado su origen *(flecha)* sobre el arco aórtico proximal.

Tratamiento

El tratamiento quirúrgico suele estar indicado en todos aquellos casos sintomáticos, y la técnica clásica de elección es la resección del segmento afecto y la interposición de un injerto protésico o autólogo. A pesar de ello, el tratamiento endovascular (exclusión del aneurisma mediante endoprótesis) es cada vez más frecuente, especialmente en aquellos aneurismas de localizaciones anatómicamente complejas, como puede ser la región intratorácica, o bien aquellos aneurismas carotídeos con extensión a la base del cráneo.

Dado lo infrecuente de dicha patología, no existe una recomendación clásica en cuanto a cuál debe ser el manejo en los casos asintomáticos, y se recomienda tratamiento conservador en los aneurismas pequeños (en general < 3 cm) o bien en aquellos pacientes con un elevado riesgo quirúrgico o una pobre expectativa de vida.

Bibliografía especial

Cury M, Greenberg RK, Morales JP, Mohabbat W, Hernandez AV. Supra-aortic vessels aneurysms: diagnosis and prompt intervention. *J Vasc Surg*. 2009;49(1):4–10.

Piffaretti G, Mariscalco G, Tozzi M, Rivolta N, Annoni M, Castelli P. Twenty-year experience of femoral artery aneurysms. *J Vasc Surg*. 2011;53(5):1230–1236.

Wanhainen A, Verzini F, Van Herzeele I, Allaire E, Bown M, Cohnert T, et al. European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2019 Clinical Practice Guidelines on the Management of Abdominal Aorto-iliac Artery Aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2019;57(1):8–93.

Welleweerd JC, den Ruijter HM, Nelissen BG, Bots ML, Kappelle LJ, Rinkel GJ, et al. Management of extracranial carotid artery aneurysm. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2015;50(2):141–147.

Wolf YG, Kobzantsev Z, Zelmanovich L. Size of normal and aneurysmal popliteal arteries: a duplex ultrasound study. *J Vasc Surg*. 2006;43(3):488–492.

69

Enfermedades de la aorta

V. Riambau Alonso

Introducción

La aorta es la arteria principal del cuerpo humano que se origina en la válvula aórtica y termina en la bifurcación ilíaca. La aorta torácica se compone de cuatro partes: la raíz aórtica (desde el anillo valvular aórtico hasta los senos de Valsalva); la aorta ascendente (desde la porción sinotubular hasta el origen del tronco braquiocefálico); el arco aórtico (desde el tronco braquiocefálico hasta el origen de la subclavia izquierda), y la aorta descendente (entre la salida de la subclavia izquierda y el diafragma). La aorta abdominal se origina en el paso del hiato aórtico diafragmático hasta la bifurcación ilíaca. En ella se concentran tres grandes grupos patológicos, la arteriosclerosis, los aneurismas y las disecciones.

Aterosclerosis de la aorta

La arteriosclerosis es más frecuente en la aorta abdominal que en la torácica. La consecuencia más temida de la arteriosclerosis de la aorta torácica es la embolia hacia los troncos supraaórticos. En la aorta abdominal, la arteriosclerosis es causa frecuente de enfermedad obstructiva crónica de los miembros inferiores. Las placas de ateroma pueden ulcerarse y llevar a la formación de aneurismas saculares de la aorta.

Aneurisma de aorta torácica

Etiología

Los aneurismas de aorta torácica son resultado de la enfermedad degenerativa de la capa media, una disección, enfermedades autoinmunes (aortitis), procesos infecciosos (aneurismas micóticos), traumatismos (seudoaneurismas) y aterosclerosis.

Anatomía patológica

La destrucción de las fibras elásticas y la desestructuración del estrato muscular abocan a la debilitación de la pared arterial, que es la causa inmediata de la formación aneurismática. Los aneurismas fusiformes corresponden generalmente a la degeneración de la media con desaparición de células musculares. La degeneración de la media se debe a un aumento de la actividad de las metaloproteasas, especialmente la MMP-2 y la MMP-9. Los aneurismas micóticos, por lo general saculares, presentan un infiltrado leucocítico y áreas de necrosis en la media. El denominado *trombo mural* que tapiza el interior del saco aneurismático se forma como consecuencia de las turbulencias generadas por los cambios de calibre del vaso aneurismático, en un intento de armonizar la hemodinámica.

Cuadro clínico

Los aneurismas torácicos, al igual que en otras localizaciones, suelen ser asintomáticos. Los aneurismas micóticos pueden asociarse a episodios febriles y de dolor torácico inespecífico. El dolor no es exclusivo de este tipo de aneurismas. Cuando se presenta, constituye un síntoma de alerta, por crecimiento o rotura. En ocasiones es de características anginosas y se irradia a la espalda o al epigastrio.

Un aneurisma de la aorta ascendente que dilate la raíz ocasionaría insuficiencia aórtica con o sin insuficiencia cardíaca secundaria. Más raramente puede provocar un síndrome de vena cava superior. Un aneurisma de cayado o de aorta descendente puede originar disfonía por

compresión del nervio recurrente, disnea o estridor por compresión de las vías respiratorias altas, hemoptisis por erosión de la tráquea o de un bronquio. En ocasiones, un aneurisma de la aorta torácica descendente comprime el esófago y causa disfagia y hematemesis por erosión.

Los pacientes afectados por síndrome de Marfan u otras alteraciones hereditarias del tejido conectivo, como el síndrome de Ehlers-Danlos de tipo IV y el síndrome de Loeys-Dietz, desarrollan con mayor frecuencia aneurismas de aorta torácica ascendente.

El contenido trombótico del saco aneurismático es causa de embolias hacia los troncos supraaórticos, las extremidades o las arterias viscerales, para dar lugar a cuadros de isquemia.

La disección de aorta puede ser causa o consecuencia evolutiva de un aneurisma torácico. En cualquier caso, la rotura constituye una fase final de esta entidad nosológica. Si la rotura se produce hacia el saco pericárdico, se origina un taponamiento agudo por hemopericardio. Si se rompe hacia el ventrículo o la aurícula derechos o hacia la arteria pulmonar, se crea un gran cortocircuito izquierda-derecha con insuficiencia cardíaca grave y muerte. Si se rompe hacia el mediastino, hacia la cavidad pleural (hemotórax masivo) o hacia el espacio retroperitoneal, se origina un cuadro de *shock* hipovolémico de consecuencias generalmente fatales.

Diagnóstico

La sospecha diagnóstica a través de la anamnesis o la exploración física es excepcional. La mayoría de los aneurismas de aorta torácica se evidencian en la radiografía simple de tórax (fig. 69-1). Se presentan como un ensanchamiento o masa mediastínica, con o sin compresión de estructuras vecinas, atribuible a un aneurisma de la aorta ascendente o descendente o del arco aórtico. La proyección lateral izquierda ofrece una información complementaria. Sin embargo, este método diagnóstico no es ideal para una correcta localización ni para diferenciar entre aneurisma y tortuosidad o elongación de la aorta.

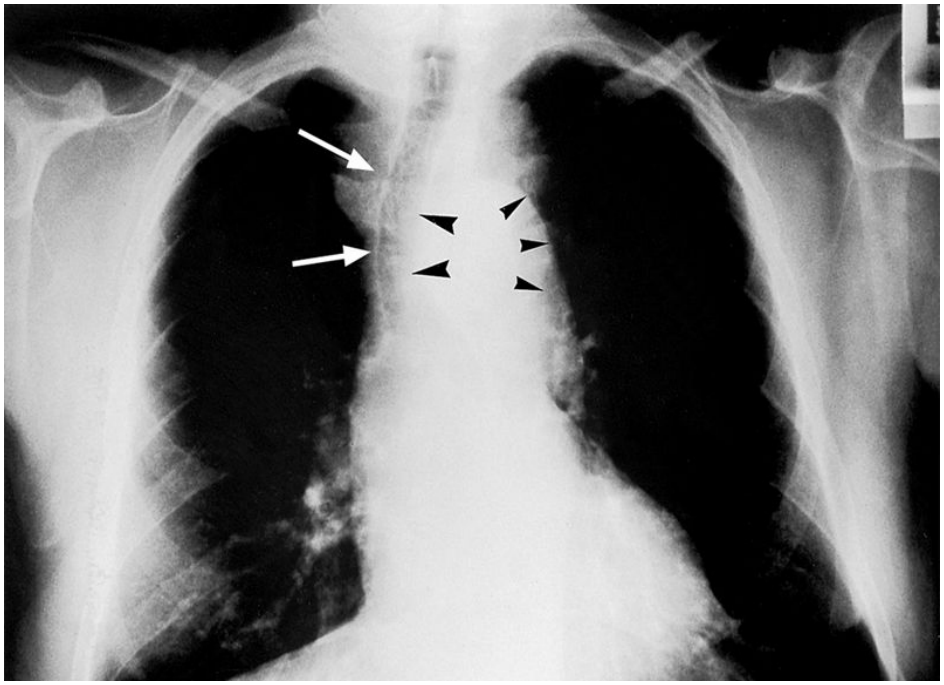


FIGURA 69-1 Radiografía simple de tórax en proyección posteroanterior. Obsérvense el ensanchamiento mediastínico y el desplazamiento de la tráquea *(flechas)* como consecuencia de un aneurisma de aorta torácica descendente *(puntas de flecha)*.

La TC es el método diagnóstico más útil para determinar el diámetro de la aorta y la extensión del aneurisma (fig. 69-2 A). Ofrece información sobre las características de la pared arterial, el grado de calcificación, el grosor y la distribución del trombo mural y el estado del tejido periaórtico. El estudio tomográfico con contraste informa además de posibles disecciones o de fugas por fisuración o rotura. Los actuales modelos de TC helicoidal permiten la reconstrucción tridimensional de la anatomía del aneurisma y su relación con ramas aórticas (fig. 69-2 B).

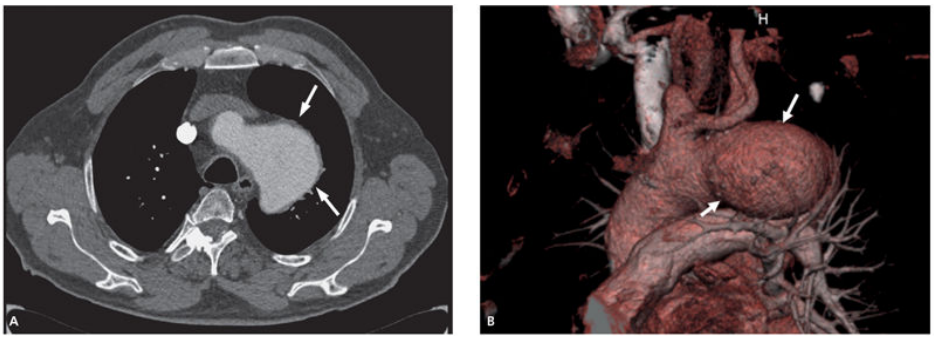


FIGURA 69-2 Aneurisma de aorta torácica en su cayado *(flechas).* **A.** TC en imagen axial convencional. **B.** TC multicorte con reconstrucción 3D.

La RM aporta información parecida a la suministrada por la TC. La RM puede informar sobre el estado del flujo sanguíneo sin necesidad de inyectar contraste yodado; sin embargo, el tiempo requerido para cada exploración y el coste son mayores que para la TC. La aortografía, con o sin sustracción digital, en varias proyecciones, permite definir la anatomía de la aorta, la extensión del aneurisma y la permeabilidad de las grandes y pequeñas ramas aórticas. Ha sido reemplazada por la TC con contraste (también llamada *angio-TC*).

El ecocardiograma transesofágico (ETE) permite obtener excelentes imágenes de la estructura y la función cardíaca, de la aorta y de los grandes vasos torácicos, mediante el empleo del esófago como ventana ultrasónica. La asociación con Doppler pulsado o en color ofrece la posibilidad de estudiar el flujo sanguíneo, la presencia de trombo mural, disección, rotura o hematoma periaórtico. Tiene la ventaja de ser un método poco cruento y muy económico.

Diagnóstico diferencial

Si el paciente presenta dolor torácico deben descartarse otras causas, como cardiopatía isquémica, disección de aorta, rotura espontánea de esófago (síndrome de Boerhaave), úlcera *(ulcus)* gastroduodenal, hernia de hiato esofágico, pericarditis, procesos torácicos osteoarticulares o procesos pleurales inflamatorios. Si se parte de una imagen radiográfica de tórax sospechosa, cabe hacer diagnóstico diferencial con tumoraciones mediastínicas o con tortuosidad o elongación de los grandes vasos

torácicos. Cuando la primera manifestación clínica es una hemoptisis o hematemesis, deben descartarse otros procesos broncopulmonares o esófago-gastroduodenales. Dada la peligrosidad que entrañaría empezar la investigación clínica con biopsias o mediastinoscopias, es preferible iniciar el estudio diagnóstico vascular con una TC.

Pronóstico

Como ya se ha mencionado, la evolución espontánea de los aneurismas torácicos es hacia la disección o rotura. El 80% de los aneurismas de más de 6 cm de diámetro se rompen después de 5 años desde el diagnóstico. La rotura suele conducir a la muerte por *shock* hipovolémico o por insuficiencia cardíaca grave. Por esto, los pacientes con riesgo quirúrgico y anestésico aceptable deben someterse a intervención para su reparación y evitar así este fatal desenlace.

Tratamiento

El tratamiento de los aneurismas aórticos torácicos es quirúrgico. Se acepta por consenso que la reparación quirúrgica debe indicarse en aneurismas torácicos sintomáticos o en asintomáticos que tengan un diámetro igual o superior a 6 cm de diámetro o que experimenten un crecimiento superior a 1 cm por año. La técnica empleada varía según la localización, extensión y forma del aneurisma. Actualmente, los aneurismas que comprometen la aorta ascendente se tratan sustituyendo el segmento aneurismático por una prótesis tubular. Si además está afectada la válvula, hay que cambiarla mediante una prótesis compuesta valvulada, y se reimplantan las coronarias (Operación de Bentall-De Bono).

Cuando se afecta el arco aórtico, se sustituye el segmento aórtico por un injerto tubular con reimplantación de los troncos supraaórticos. Cuando se afecta sólo la aorta torácica descendente, se reemplaza por una prótesis tubular. Cuando se trata de una enfermedad aneurismática difusa (mega-aorta) que compromete la aorta ascendente, el arco, la aorta descendente o la aorta toracoabdominal, la reparación se practica de modo secuencial a partir de la aorta ascendente y el arco aórtico (técnica *elephant trunk*), para que en una segunda operación se repare el resto de la aorta. La mayoría de

estas intervenciones precisan de la aplicación de circulación extracorpórea. La morbimortalidad asociada a este tipo de reparaciones quirúrgicas hace aconsejable que se realicen por grupos quirúrgicos con amplia experiencia. La complicación no mortal más temida es la paraplejía por isquemia de la médula espinal.

Recientemente, al igual que sucede para los aneurismas de aorta abdominal (AAA), se está aplicando la reparación de aneurismas de la aorta torácica descendente mediante técnicas endovasculares. Esta revolucionaria técnica, aplicada por vez primera en Ucrania por Nikolai Volodos en 1986, permite excluir el aneurisma a través del implante de una endoprótesis que, plegada en el interior de un catéter portador, que se hace avanzar desde la arteria femoral hasta el lugar de reparación, donde se despliega (fig. 69-3). De este modo se excluye el aneurisma, impidiendo así su rotura. Este procedimiento evita la toracotomía y la necesidad de pinzamiento aórtico y de circulación extracorpórea, para reducir así la morbimortalidad asociada. Actualmente es la técnica de elección cuando las condiciones anatómicas de acceso y de anclaje o sello proximal y distal lo permiten.

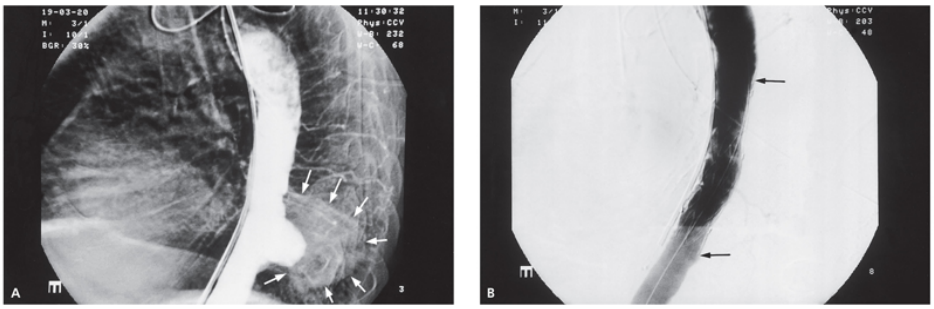


FIGURA 69-3 **A.** La angiografía previa a la intervención permite observar un gran aneurisma *(flechas).* **B.** Tras la intervención, la pared ha sido reparada satisfactoriamente *(flechas)*.

Aneurisma de aorta abdominal

Estos aneurismas son los de mayor incidencia. Su etiología es degenerativa, relacionada generalmente con la aterosclerosis. Suelen ser asintomáticos y de diagnóstico casual en el transcurso de exploraciones de imagen por otros motivos (digestivos, urológicos, ortopédicos o ginecológicos, entre otros). Puede manifestarse como una masa pulsátil que a veces se acompaña de dolor abdominal o lumbar inespecífico y dolor a la palpación del abdomen. En menos del 5% de los casos se acompaña de pérdida de peso y aumento de la VSG. En este caso, se trataría de un aneurisma inflamatorio tal que en la TC abdominal puede observarse un halo de inflamación periaórtica y fibrosis, con obstrucción ocasional de los uréteres.

La rotura es la complicación más temida. Clínicamente cursa con dolor abdominal o lumbar e hipotensión grave y mantenida; transitoriamente, la presión arterial puede mantenerse estable debido al efecto de contención de la hemorragia por el propio retroperitoneo. La mortalidad es cercana al 90%. De llegar a ser intervenido de urgencia, la mortalidad se sitúa en torno al 50%. La posibilidad acumulada de rotura de un aneurisma de diámetro superior a los 5 cm es del 25%-40% a los 5 años, mientras que sólo es del 1%-7% en el mismo período de tiempo si es de 4-5 cm. Por consiguiente, se aconseja el tratamiento quirúrgico cuando el diámetro del aneurisma supera los 5 cm. Su tratamiento consiste en la implantación de una prótesis sustitutiva a la zona dilatada por el método quirúrgico convencional o su exclusión con la colocación de una endoprótesis dependiendo de las condiciones clínicas y anatómicas (fig. 69-4). La primera experiencia clínica en el tratamiento endovascular de AAA fue practicada en Buenos Aires en 1990 por Juan Carlos Parodi. En la actualidad, alrededor del 70% de los AAA son tratados de modo endovascular por representar una marcada reducción en la mortalidad y morbilidad, de las necesidades transfusionales y de cuidados intensivos. Asimismo, se puede realizar el procedimiento con anestesia local y la estancia hospitalaria se reduce a 24-48 h. Todas las intervenciones sobre la aorta precisan de un seguimiento por imagen de por vida para descartar complicaciones, como las fugas

periprotésicas o la aparición de nuevos aneurismas en otros segmentos de la aorta.

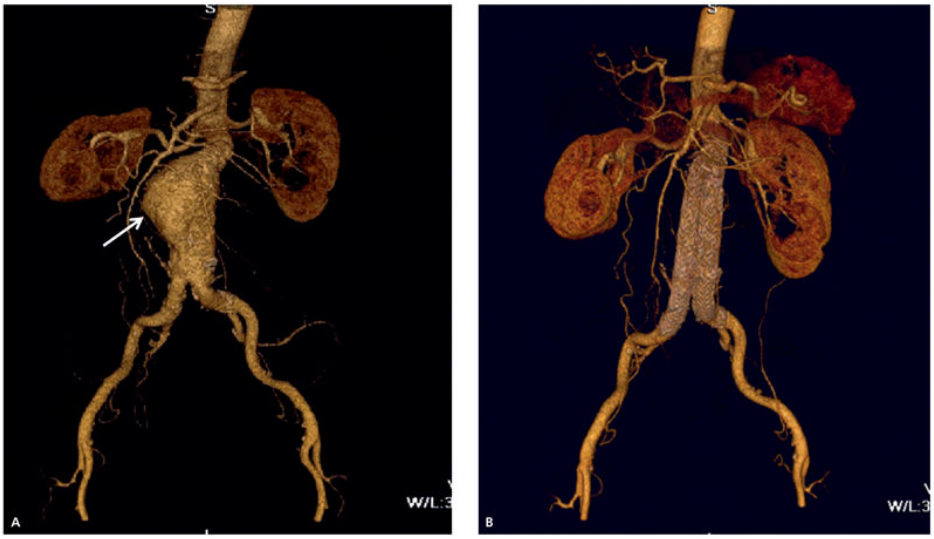


FIGURA 69-4 Imágenes de TC con reconstrucción tridimensional. Aneurisma de aorta abdominal *(flecha)* **(A)** y su reparación endovascular con endoprótesis **(B).**

Aneurismas toracoabdominales

De origen generalmente arteriosclerótico, afectan a la aorta torácica, la abdominal y, sobre todo, al sector de emergencia de las ramas viscerales, tronco celíaco, mesentérica superior y arterias renales. Su tratamiento mediante cirugía convencional, y una incisión toraco-freno-laparotómica, consiste en sustituir la zona dilatada por una prótesis de poliéster y en reimplantar las arterias digestivas. Alternativamente, se puede excluir endovascularmente la zona aneurismática con endoprótesis con ramas o ventanas para revascularizar las arterias viscerales con *stents* cubiertos (fig. 69-5). También es posible aplicar técnicas híbridas que combinan la revascularización de las arterias viscerales con derivaciones desde las ilíacas y la posterior aplicación de endoprótesis aórticas tubulares para excluir el aneurisma. Independientemente de la técnica seleccionada, el riesgo de paraplejía postoperatoria es alto. Este se reduce con el uso de maniobras protectoras de la médula espinal (circulación extracorpórea, monitorización con potenciales evocados, drenaje del líquido cefalorraquídeo, mantenimiento de los niveles de hemoglobina por encima de 10 mg/dL y de presiones arteriales medias superiores a 80 mm Hg).

FIGURA 69-5 **A.** Imagen 3D preoperatoria de un aneurisma toracoabdominal. **B.** Mismo paciente en el control postoperatorio transcurrido 1 año desde el implante de una endoprótesis con ramas viscerales. AMS: arteria mesentérica superior; D: derecha; I: izquierda.

Aneurismas de las ramas viscerales de la aorta

Son aquellos formados fundamentalmente en el tronco celíaco, la arteria mesentérica superior, la arteria esplénica (fig. 69-6) y las arterias renales. La rotura y, en menor medida, la trombosis pueden ser sus complicaciones. Su clínica suele derivar de las complicaciones. En numerosas ocasiones, el diagnóstico es casual durante la realización de pruebas diagnósticas de tipo ecografía o TC por otro motivo.

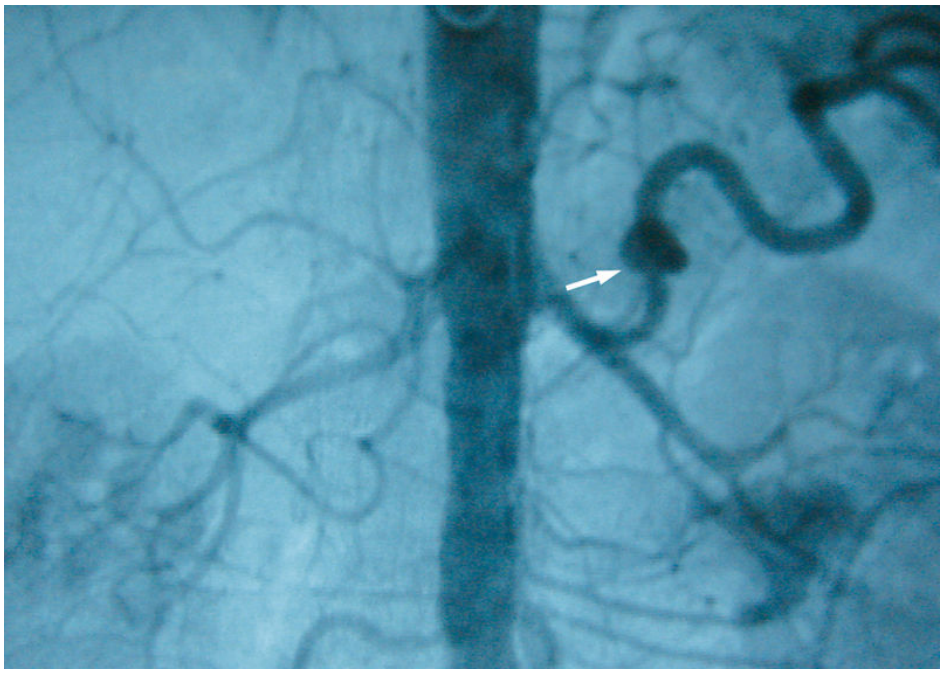


FIGURA 69-6 Angiograma de un aneurisma de la arteria esplénica *(flecha)*.

El tratamiento es quirúrgico o endovascular. Según la relevancia de la arteria y la anatomía, estos aneurismas pueden excluirse con ligaduras, con o sin derivaciones vasculares. También es posible tratarlos mediante la embolización si son saculares o con la aplicación de endoprótesis vasculares. La ligadura de la arteria esplénica suele tener escasa repercusión

isquémica, lo cual no sucede para las demás arterias viscerales, cuyo flujo arterial será preciso mantener tras la reparación del aneurisma.

Disección aórtica

Concepto

La disección aórtica se produce por un desgarro súbito de la capa íntima de la arteria, que abre el paso para que la sangre penetre en la pared arterial separando la media, hasta llegar a la lámina elástica externa, en un trayecto variable. Así se origina una falsa luz delimitada por dos capas: la lámina elástica externa unida a la adventicia y la media unida a la íntima. La disección suele propagarse en sentido distal y, en ocasiones, al final del trayecto se produce un segundo desgarro de la íntima con reentrada de la sangre desde la falsa luz a la verdadera. Al existir diferencias patogénicas, clínicas y de tratamiento entre la disección y los aneurismas de aorta, no debe utilizarse el término *aneurisma disecante*, que puede ocasionar confusión. La disección aórtica es una urgencia médica que requiere un diagnóstico rápido y preciso para aplicar el tratamiento adecuado a esta grave, y en ocasiones letal, enfermedad.

Etiopatogenia

Los cambios quísticos del colágeno y del tejido elástico originan la denominada *necrosis quística* o *degeneración de la capa media*, que es la lesión subyacente en la disección aórtica. A menudo es el resultado de un estrés mantenido sobre la pared aórtica como el que produce la hipertensión arterial, que está presente en el 80% de los casos. También forma parte del proceso normal de envejecimiento de la aorta y de alteraciones del colágeno como los síndromes de Marfan y Ehlers-Danlos. Por último, hay casos de disección yatrógena como los descritos después de la utilización de un balón de contrapulsación, tras la cirugía de revascularización o de sustitución valvular aórtica y, más raramente, después de un cateterismo cardíaco.

Clasificación

La clasificación se basa en la localización y la extensión de la disección. La de DeBakey diferencia tres tipos: los tipos I y II tienen su inicio en la aorta ascendente y se diferencian porque el tipo I se extiende al cayado y a la aorta descendente y el II afecta sólo a la ascendente respetando el cayado. El tipo III tiene su origen en la aorta descendente por debajo de la arteria subclavia. Otra clasificación basada en la afección de la aorta ascendente es la de Stanford, que habla de disección de tipo A cuando incluye la aorta ascendente y de tipo B si la respeta.

Cuadro clínico

El dolor torácico es el síntoma más frecuente y aparece en más del 90% de los casos. Los pacientes lo describen como muy intenso, lancinante o desgarrador, que se acompaña a menudo de manifestaciones vegetativas intensas. Es de inicio súbito e intensidad constante, a diferencia del coronario, que acostumbra a ir *in crescendo.* Su localización y su carácter migratorio ayudan a distinguirlo de otros dolores torácicos y orientan sobre el tipo de disección.

Por orden de frecuencia, el dolor se localiza en el tórax anterior, la zona interescapular, el epigastrio o la región lumbar, y no es infrecuente que aparezca de forma simultánea en varias de estas zonas o que se vaya propagando a todas. Como estas localizaciones son características de otras enfermedades más frecuentes, siempre se necesita un alto grado de sospecha de disección cuando aquellas no son evidentes. Si el dolor se localiza por encima y por debajo del diafragma, la sospecha debe ser muy elevada.

Algunas veces, la primera manifestación es un síncope, que es el más frecuente de los síntomas neurológicos y comporta mal pronóstico. Puede acompañar a otros síntomas de focalidad neurológica cuando existe oclusión de una arteria cerebral, pero con mayor frecuencia se provoca por el taponamiento cardíaco debido a la rotura de la disección en el saco pericárdico o es secundario a una reacción vasovagal.

Todas las manifestaciones de la disección aórtica están relacionadas con la compresión de la verdadera luz y de las ramas a las que afecta en su trayecto. Así, en más del 50% de los casos se desarrollan múltiples síntomas de malperfusión por oclusión de la circulación cerebral o

periférica como accidente vascular cerebral, paraplejía por infarto medular, isquemia mesentérica, insuficiencia renal aguda por isquemia renal o isquemia aguda de extremidades inferiores. En ocasiones, puede predominar la clínica de oclusión de la arteria femoral o subclavia y simular una embolia arterial. Si afecta a las arterias coronarias, puede provocar un infarto de miocardio. Puede causar una disrupción del soporte de la válvula aórtica con insuficiencia secundaria y rotura final en los sacos pericárdico o pleural.

En la exploración física se puede observar palidez, sudación profusa, generalmente hipertensión y taquicardia. Pueden hallarse cifras de presión arterial muy elevadas, con valores diastólicos de hasta 160 mm Hg. En casos de hipotensión arterial hay que sospechar taponamiento cardíaco, aunque también puede deberse a la estimulación vagal por el dolor.

La palpación de los pulsos periféricos es esencial, ya que en la mitad de los casos se aprecia disminución o ausencia de uno de los pulsos, que en ocasiones varían de una exploración a otra. El soplo de insuficiencia aórtica está presente en la misma proporción e implica generalmente la afección de la aorta ascendente. Si la falsa luz se rompe hacia el ventrículo derecho o hacia una aurícula, cabe auscultar un soplo continuo. El hallazgo de signos de taponamiento cardíaco, como pulso paradójico, ingurgitación yugular, ruidos cardíacos débiles con roce pericárdico e hipotensión, son signos de mal pronóstico y de cirugía urgente, pues el taponamiento es la causa más frecuente de muerte en la disección aguda de aorta.

Diagnóstico

El diagnóstico de esta afección se basa en un alto índice de sospecha clínica. La radiografía de tórax, el ECG y los datos de laboratorio formarán parte del proceso diagnóstico y serán las técnicas de imagen las que permitirán confirmarlo.

Exploraciones complementarias

Radiografía de tórax

Puede ayudar en el diagnóstico, aunque no ofrece hallazgos específicos. Sin embargo, es útil y debe realizarse porque ayuda en la identificación de otras causas de dolor torácico. Los hallazgos habituales son ensanchamiento del mediastino superior y de la silueta aórtica. Si hay calcificación del botón aórtico, una separación superior a 1 cm entre la íntima calcificada y el borde externo sugiere la existencia de una disección. El derrame pleural izquierdo puede acompañar a una disección de aorta descendente. La normalidad de la radiografía de tórax no excluye el diagnóstico.

Electrocardiograma

Puede mostrar signos de hipertrofia ventricular izquierda, pero a veces es estrictamente normal. En ocasiones ayuda en la distinción de otras causas de dolor torácico como la isquémica. En las determinaciones de laboratorio puede aparecer anemia por secuestro de sangre en la falsa luz, leucocitosis, aumento de la creatinina plasmática si se reduce la perfusión renal y aumento de la LDH por hemólisis. Todas estas alteraciones son inespecíficas.

Técnicas de imagen

La confirmación del diagnóstico de disección aórtica debe efectuarse de forma rápida y precisa con las técnicas diagnósticas de que se dispone actualmente.

Aortografía de contraste

Era el único método de diagnóstico hasta la aparición de las modernas técnicas de imagen (TC y RM), que han demostrado mayor sensibilidad y especificidad. En la actualidad sólo se utiliza cuando se quiere conocer el estado de las arterias coronarias (coronariografía).

Tomografía computarizada

La mayoría de hospitales dispone de TC las 24 horas del día. Además de ser incruenta, esta técnica tiene una elevada sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de disección aórtica (83% y 100%) cuando se utiliza con material de contraste. La imagen consiste en dos luces aórticas separadas por el colgajo miointimal desprendido. Las nuevas generaciones de TC

multicorte con reconstrucciones 3D ofrecen información anatómica precisa y rápida (fig. 69-7). Sus limitaciones son: la necesidad de emplear contraste y la imposibilidad de detectar la existencia de insuficiencia aórtica y de afección de las arterias coronarias.

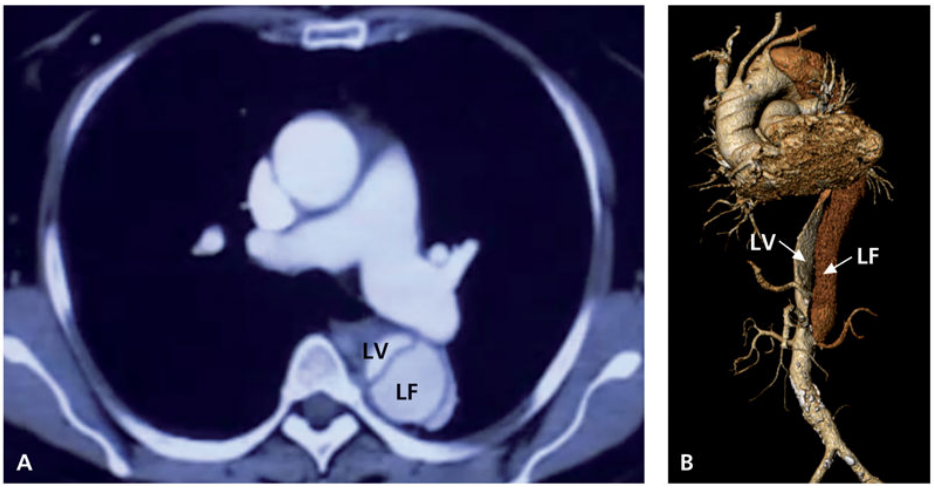


FIGURA 69-7 Imagen obtenida con TC de contraste de una disección aórtica de tipo III de DeBakey o B de Stanford. **A.** Corte axial que revela el colgajo de la íntima desprendida que separa la luz verdadera (LV) de la luz falsa (LF). El contraste rellena tanto la LV como la LF, la cual es mayor y tiene menor intensidad de contraste. **B.** Reconstrucción 3D del mismo paciente.

Resonancia magnética

Ofrece la ventaja de no ser obligatorio el uso de material de contraste y proporciona imágenes de alta resolución de toda la aorta. Así se facilita el diagnóstico no sólo de la disección sino de su extensión y de las ramas englobadas. En comparación con la ecocardiografía transesofágica (ETE), permite la exploración de toda la aorta en la práctica totalidad de los pacientes. Sin embargo, no puede realizarse en pacientes portadores de prótesis metálicas. La inestabilidad hemodinámica de muchos pacientes con disección aórtica aguda que requieren monitorización continua y medicación i.v. dificulta la realización de esta técnica que, además, no está disponible en muchos centros como un recurso de urgencia. En cambio, es idónea para el seguimiento de pacientes estables con disección crónica y también en el postoperatorio de dicha afección.

Ecocardiografía

La vía de acceso transesofágica (ETE) en la exploración ecocardiográfica ha ampliado el campo de aplicación de esta técnica a las enfermedades aórticas no abordables con precisión por la vía de acceso transtorácica. Su gran resolución espacial y temporal permite apreciar la íntima desprendida y su movimiento en el interior de la luz arterial y distinguir, por su expansión sistólica, la verdadera de la falsa luz (fig. 69-8). La codificación en color de la señal de Doppler o la aplicación de ecocontraste o las imágenes tridimensionales permiten apreciar con claridad la entrada y/o la salida del flujo a través del desgarro de la íntima. La sensibilidad de la ETE llega al 99% y su especificidad, al 98%. La afección de los troncos supraaórticos y de las principales ramas de la aorta no es valorable con ETE.

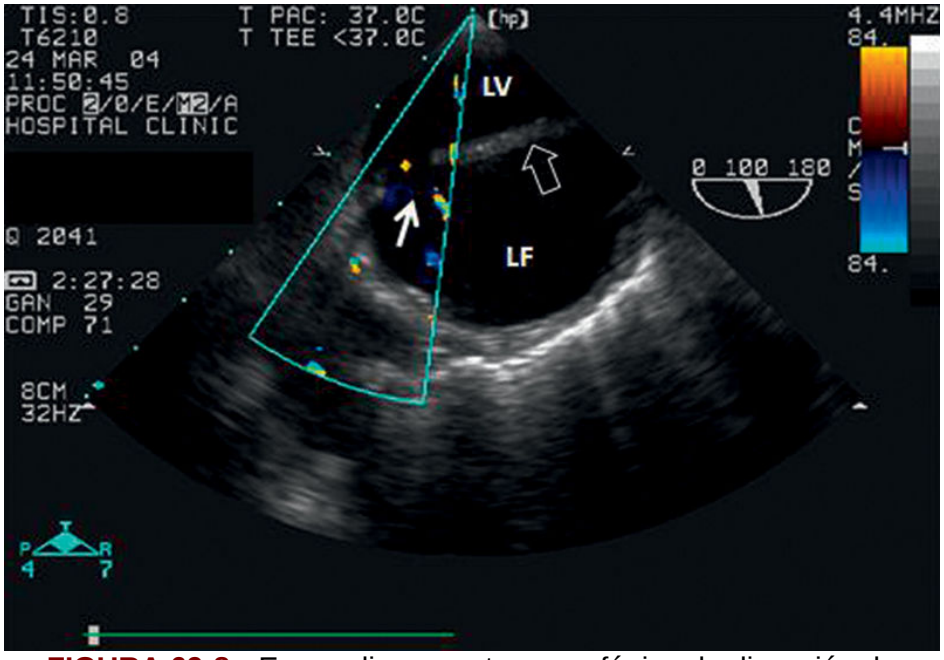


FIGURA 69-8 Ecocardiograma transesofágico de disección de aorta de tipo B. *Flecha blanca:* puerta de entrada o rotura de la íntima; *flecha hueca:* membrana de disección (íntima + media). LF: luz falsa; LV: luz verdadera.

La principal ventaja de la ecocardiografía estriba en el diagnóstico y cuantificación del taponamiento pericárdico, la insuficiencia aórtica y la

valoración de la función del ventrículo izquierdo, y puede realizarse a la cabecera del paciente o en quirófano.

Todas estas técnicas son complementarias, si bien la TC es la más disponible y rápida.

Tratamiento

Tratamiento médico

La disección aórtica que afecta la aorta ascendente tiene una elevada mortalidad sin tratamiento. Por tal motivo, ante el diagnóstico o la sospecha de disección aórtica el paciente debe ser trasladado a una unidad de cuidados intensivos para su monitorización y tratamiento médico, que debe aplicarse a todos los pacientes con independencia de si van a recibir tratamiento quirúrgico. El tratamiento médico se dirige a frenar la progresión de la disección, lo que se consigue mediante la reducción de la presión arterial sistólica y de la fuerza de eyección del ventrículo izquierdo (dP/dt). La disminución del dolor con morfina o derivados contribuye a la reducción de la presión sistólica y a la sedación del paciente.

Para el rápido control de la presión arterial se utilizan β-bloqueantes i.v. El propranolol es el β-bloqueante más utilizado en dosis de 1 mg i.v. cada 3-5 min hasta conseguir un grado suficiente de bloqueo que se logra cuando la frecuencia cardíaca es de 60-70 latidos/min sin sobrepasar 0,15 mg/kg. También son útiles el labetalol y el esmolol. Si existiera contraindicación para el uso de β-bloqueantes, o no se consiguiera controlar la hipertensión, los vasodilatadores o los antagonistas del calcio, o los inhibidores de la angiotensina, son buenas opciones.

Tratamiento quirúrgico

En la actualidad existe amplio acuerdo acerca de aplicar tratamiento quirúrgico en las disecciones que afectan la aorta ascendente. Sus resultados son mejores que los del tratamiento médico, al impedir que una ligera progresión proximal aboque en la muerte por taponamiento cardíaco, insuficiencia aórtica aguda o rotura aórtica. El tratamiento quirúrgico conlleva una mortalidad que llega al 20%.

Las disecciones que se localizan en la aorta descendente y no complicadas son tratadas médicamente y seguidas con técnicas de imagen. Si existe malperfusión visceral o de las extremidades se deben aplicar métodos instrumentales tales como la fenestración endovascular con o sin *stents* en las ramas obstruidas de la aorta. El tratamiento de sustitución quirúrgica de la aorta torácica descendente disecada en fase aguda tiene una elevadísima mortalidad. Por ello, actualmente, el tratamiento endovascular con endoprótesis ofrece mejores resultados. La endoprótesis tiene por objetivo cubrir el orificio de entrada y reperfundir la luz verdadera. El tratamiento con endoprótesis debe aplicarse en pacientes con disecciones de la aorta torácica descendente complicada (mala perfusión, dolor recurrente, hipertensión refractaria al tratamiento médico, signos morfológicos de rotura inminente). El tratamiento con endoprótesis, en fase subaguda entre las 2 y las 12 semanas posteriores al episodio inicial, puede considerarse en disecciones en riesgo para prevenir complicaciones aórticas en el seguimiento (expansión de la aorta, entrada de más de 10 mm, luz falsa de más de 22 mm, entre otros signos radiológicos).

Hematoma aórtico intramural y úlcera penetrante

Ambas entidades, juntamente con la disección aguda, constituyen el denominado *síndrome aórtico agudo.* Algunos autores las consideran formas de disección. De hecho, las tres pueden coexistir o evolucionar de una a la otra en un mismo paciente.

El hematoma intramural se inicia con la hemorragia de los vasos vasculares *(vasa vasorum)* de la media. La úlcera penetrante tiene su origen en la complicación de una placa de ateroma. Ambas pueden autolimitarse (en un tercio de los casos), pero existe el riesgo de complicación hacia la disección clásica, formación de seudoaneurismas o aneurismas saculares, o la rotura aórtica. La clínica es superponible a la de la disección, y lo más constante es el dolor torácico irradiado a la espalda. El tratamiento médico consiste en un estricto seguimiento con pruebas de imagen. Las que afectan a la aorta ascendente requieren mayor atención y deben ser reparadas con más frecuencia. El tratamiento endovascular es una buena alternativa en casos seleccionados.

Bibliografía especial

Riambau V, Böckler D, Brunkwall J, Cao P, Chiesa R, Coppi G, et al. J. Editor's Choice - Management of Descending Thoracic Aorta Diseases: Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2017;53(1):4–52.

Wanhainen A, Verzini F, Van Herzeele I, Allaire E, Bown M, Cohnert T, et al. Editor's Choice - European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2019 Clinical Practice Guidelines on the Management of Abdominal Aorto-iliac Artery Aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2019;57(1):8–93.

70

Arteriopatías funcionales

M. Alonso Pérez

Las *arteriopatías funcionales* son trastornos en los que aparecen síntomas y signos de afección arterial periférica sin hallar lesión orgánica alguna. Suelen afectar a las arterias pequeñas y las arteriolas de una forma permanente o paroxística, manifestándose preferentemente en las manos y los pies, por lo que se conocen también como *acrosíndromes.* En el cuadro 70-1 se resume su clasificación.

Cuadro 70-1 Clasificación de las arteriopatías funcionales

Arteriopatías por vasoconstricción

Síndrome de Raynaud idiopático o enfermedad de Raynaud
Síndrome de Raynaud secundario u oclusivo
Acrocianosis
Livedo reticularis y *livedo racemosa*

Arteriopatías por vasodilatación

Eritermalgia o eritromelalgia

Lesiones producidas por el frío

Perniosis aguda
Perniosis crónica
Pie de trinchera
Pie de inmersión

Congelaciones y sus secuelas

Síndromes neurovasculares

Algodistrofia
Síndrome del desfiladero torácico
Enfermedades del sistema nervioso autónomo

Fenómeno de Raynaud

Concepto

Es el trastorno vasomotor que con mayor frecuencia afecta a las extremidades, y se trata de una respuesta vascular hiperactiva desencadenada por el frío o el estrés emocional, que provoca cambios sensitivos y en la coloración de la piel de los dedos. Su prevalencia es mal conocida, estimándose entre un 2% y un 4,8%.

Fisiopatología

Debido al vasoespasmo, en el fenómeno de Raynaud típico se manifiestan tres fases: palidez (consecuencia de una importante reducción del flujo sanguíneo por intensa vasoconstricción), cianosis (hipoxia por la estasis en los capilares, que están anormalmente dilatados, que provoca una cesión aumentada de oxígeno) y rubor (enrojecimiento debido a hiperemia de reperfusión). Si bien originariamente estos cambios se atribuyeron a una hiperactividad simpática, su fisiopatología no está del todo aclarada. Existe un desequilibrio entre vasoconstricción y vasodilatación en las arterias de los dedos en el que influyen una gran cantidad de sustancias sintetizadas por el endotelio vascular. Factores favorecedores de la vasodilatación, como el óxido nítrico, parecen estar disminuidos, al igual que uno de sus mediadores, la óxido nítrico sintetasa. La endotelina 1 liberada por el endotelio vascular es un vasoconstrictor cuyos niveles plasmáticos se elevan como respuesta al frío, y parece que estos pacientes podrían tener sus niveles aumentados. Otros factores vasoconstrictores, como la angiotensina II, también están elevados. Los adrenorreceptores α1 y α2 son capaces de producir una respuesta vasoconstrictora intensa en respuesta al frío o las emociones, y sobre ellos pueden actuar determinados fármacos, también bloqueando su actividad para mejorar las crisis de vasoespasmo. Se barajan factores hormonales, puesto que el síndrome de Raynaud es más frecuente en mujeres jóvenes y parece que los estrógenos podrían incrementar la expresión de los adrenorreceptores α1 y α2, desencadenando el cuadro. Existe una elevación de la serotonina plasmática y de los

productos de actividad plaquetaria (tromboxano, β-tromboglobulina, etc.), con un desequilibrio entre coagulación y fibrinólisis, tanto en los casos primarios como en los secundarios. Cualquier situación que haga aumentar de forma anormal el tono simpático puede contribuir a la aparición del cuadro.

Cuadro clínico

Generalmente, tras la exposición al frío aparece palidez y una sensación de frialdad en los dedos acompañada de parestesias (hormigueos, pinchazos o entumecimiento) e incluso dolor, que durará varios minutos, seguida de la fase de cianosis y, finalmente, enrojecimiento y calor consecuencia de una hiperemia reactiva; en ocasiones, puede alcanzarse la recuperación sin desarrollar esta última fase. Aunque la afectación digital en las manos es la más frecuente, puede presentarse en otras partes del cuerpo: dedos de los pies, nariz u orejas. No sólo el frío puede desencadenar el cuadro clínico, sino también situaciones de elevada actividad simpática, como el estrés o el miedo.

Síndrome de Raynaud primario o vasoespástico

Es más habitual en mujeres jóvenes, menores de 20 años, sin signos o síntomas que sugieran una enfermedad del tejido conectivo subyacente. El episodio suele comenzar en un dedo de la mano y se extiende a los otros de forma simétrica y bilateral, respetando generalmente el pulgar. Dura entre 15 y 20 min y la fase isquémica no es muy intensa, siendo excepcional la presencia de lesiones tróficas.

Síndrome de Raynaud secundario u orgánico

Puede obedecer a diferentes etiologías subyacentes, que debemos tener presentes al realizar la historia clínica: lo más común son las alteraciones del tejido conectivo (esclerodermia, artritis reumatoide, LES), los fármacos (β-bloqueantes, ergotamina, bleomicina, cisplatino, cocaína, anfetaminas, nicotina), los procesos hematológicos (policitemia vera, leucemias, linfomas, crioglobulinemias, mieloma múltiple), el síndrome paraneoplásico (cáncer de pulmón, páncreas, ovario), determinadas

prácticas deportivas o profesiones que conllevan traumatismos repetidos de la mano (uso de martillo neumático), enfermedades arteriales, infecciones víricas (VHB, VHC), trastornos endocrinos (tiroiditis, feocromocitoma, síndrome carcinoide) o síndromes compresivos (síndrome del túnel carpiano, síndrome del desfiladero torácico). A diferencia del anterior, es más frecuente en varones y la edad de comienzo es más avanzada, después de los 20 años. La fase de palidez es más importante, porque los episodios de vasoconstricción son más graves, afectando a veces a un solo dedo; el pulgar también puede estar comprometido y no son infrecuentes las dilataciones capilares en el lecho ungueal. Además del cuadro vasoespástico, es posible encontrar signos y síntomas de enfermedades subyacentes como esclerodactilia, telangiectasias o lesiones tróficas digitales.

Diagnóstico

El diagnóstico del fenómeno de Raynaud es fácil de establecer por la anamnesis. La dificultad radica en saber si se trata de un síndrome idiopático o secundario. La exploración incluirá la palpación de pulsos, la auscultación de soplos y maniobras forzadas complementarias para descartar arteriopatías estenótico-oclusivas o compresivas en la entrada del tórax. Es importante inspeccionar la piel de los dedos en busca de signos que sugieran la presencia de una enfermedad autoinmune de fondo (atrofia, telangiectasias, esclerodactilia). El estudio Doppler descartaría una obstrucción arterial. Las pruebas de provocación clásicas (inmersión de las manos en agua fría y valoración de la recuperación tras el espasmo) no aportan nada al diagnóstico. Una analítica completa que incluya velocidad de sedimentación globular (VSG), proteína C reactiva (PCR), factor reumatoide (FR) y anticuerpos antinucleares (ANA), así como la capilaroscopia, pueden orientar hacia un síndrome de Raynaud secundario en caso de anormalidad. Probablemente se trate de un síndrome de Raynaud primario cuando hay: respuesta vasoespástica desencadenada por el frío o el estrés en pacientes jóvenes, afectación de ambas manos sin afectación del dedo pulgar, ausencia de lesiones tróficas cutáneas, ausencia de antecedentes relevantes en la historia clínica, capilaroscopia normal y serologías negativas.

Pronóstico

Su curso es variable. En ocasiones se observa mejoría en relación con el primer embarazo o parto, pero en la mayoría se mantiene estacionario. Otros pacientes padecen crisis cada vez más frecuentes, incluso sin desaparición completa de la palidez de los dedos, y trastornos en forma de atrofia cutánea, deformidades de las uñas y aparición de infecciones con necrosis o úlceras periungueales. Aun tratándose de un síndrome de Raynaud primario, generalmente con buen pronóstico, debe llevarse a cabo un seguimiento, especialmente durante los primeros años, ya que podría aflorar un proceso secundario de base.

Tratamiento

La actitud inicial será conservadora, evitando la exposición al frío y situaciones de estrés, además de eliminar el tabaco o determinados fármacos y corregir otros posibles factores asociados con un síndrome de Raynaud secundario. El objetivo será disminuir, retrasar o evitar la aparición de las crisis. Varios fármacos pueden ayudar a mejorar la calidad de vida de estos pacientes. Dentro de los vasodilatadores, la primera elección son los antagonistas del calcio, principalmente nifedipino y nicardipino. En una reciente revisión Cochrane, sólo el nifedipino se mostró efectivo para disminuir la frecuencia de los ataques, pero ninguno consiguió demostrar disminución en la gravedad del cuadro. Se recomienda empezar con una dosis baja e ir ajustándola según la respuesta, teniendo presentes los posibles efectos secundarios (hipotensión, edemas, palpitaciones, taquicardia, cefaleas) y las contraindicaciones (hipotensión, infarto de miocardio previo, angina, hipertensión pulmonar, estenosis aórtica grave). En caso necesario, se pueden emplear inhibidores de la fosfodiesterasa (sildenafilo), bien en terapia combinada o bien de forma independiente, puesto que parecen disminuir la duración y la frecuencia de los ataques. Y si aún no se obtiene un resultado satisfactorio, es posible el uso de nitratos locales sobre las zonas afectas, aunque no modifican ni la duración ni la frecuencia de los ataques. Dudosa eficacia tienen los IECA, los ARA-II o los bloqueantes α-adrenérgicos (prazosina), al igual que la pentoxifilina, el buflomedil y el naftidrofurilo. Ante cuadros muy graves que pudieran llegar

a producir lesiones tróficas a nivel digital, se pueden emplear prostaglandinas i.v. o, incluso, practicar un bloqueo simpático, o simpatectomía cervical, aunque su efecto nunca es permanente.

Acrocianosis

Concepto

Alteración funcional caracterizada por frialdad y cianosis persistente en las partes distales de las extremidades, fundamentalmente manos y pies, con ausencia de dolor, debido a un descenso de la oxihemoglobina. Las lesiones tróficas cutáneas son excepcionales.

Etiología

Se puede clasificar como primaria (o idiopática) y secundaria, relacionada con: vasculitis, conectivopatías, síndrome antifosfolipídico, síndrome de Sneddon, crioglobulinemias, anemia de células falciformes, embolismos, fármacos (antiparkinsonianos, interferón α-2a), neoplasias (pulmón, ovario), anorexia nerviosa, trastornos mentales y déficits metabólicos.

Fisiopatología

Los mecanismos que producen los cambios vasculares se desconocen. Se cree que obedecen a un vasoespasmo crónico de las pequeñas arterias y arteriolas cutáneas, con una dilatación compensatoria en los capilares y en las vénulas poscapilares, lo que motiva un flujo sanguíneo lento que aumenta la extracción de oxígeno por los tejidos y provoca la cianosis. La anatomía patológica revela una hipertrofia de la capa media de las arteriolas cutáneas, dilatación de las asas capilares, aumento de tamaño de las vénulas, fibrosis de la piel y proliferación de la red capilar superficial.

Cuadro clínico

Afecta sobre todo a mujeres y, aunque podría iniciarse en la infancia, habitualmente lo hace en la pubertad o antes de los 20 años, con afectación bilateral y simétrica caracterizada por extremidades violáceas y frías. La clínica predomina en los dedos de las manos y, en menor grado, en los de los pies, aunque pueden verse afectados también la nariz, los labios y las

orejas. El frío no actúa como desencadenante, sino como factor agravante de la sintomatología que, aunque suele durar todo el año, es menos acentuada en épocas de calor. Normalmente no existe dolor, si bien en invierno y con temperaturas muy frías puede presentarse edema, con áreas sensibles y dolorosas. Siempre se aprecia hiperhidrosis en las zonas palmares, en ocasiones muy intensa y agravada por situaciones emocionales.

Diagnóstico

El diagnóstico es fundamentalmente clínico. Los pulsos arteriales distales estarían ausentes si se hubiera tratado de una arteriopatía oclusiva. Una valoración completa del paciente permite descartar una enfermedad de base subyacente.

Pronóstico

El trastorno suele persistir durante toda la vida, y puede mejorar con los embarazos. A medida que avanza la edad, los cambios de color pueden ser menos acentuados. El pronóstico es benigno, sin aparición de úlceras ni gangrena, aunque puede ser causa de alteraciones psíquicas que requieran tratamiento.

Tratamiento

Generalmente, resulta suficiente evitar ambientes o elementos fríos y el tabaco. El tratamiento farmacológico es similar al del síndrome de Raynaud, con resultados mediocres.

Eritema pernio

Concepto

Se trata de un trastorno vasoespástico que afecta a la piel tras la exposición a bajas temperaturas en climas húmedos.

Etiología

Es desconocida, pero probablemente está en relación con una vasoconstricción desencadenada por el frío en pacientes susceptibles que emplean escasa protección frente a este.

Fisiopatología

En la capilaroscopia se puede apreciar una dilatación de la red venosa subpapilar y los capilares pueden adoptar formas diversas. El estudio histológico demuestra signos de vasculitis con un infiltrado perivascular de leucocitos polimorfonucleares.

Clínica

Afecta tanto a hombres como a mujeres de cualquier edad, aunque más frecuentemente al sexo femenino entre los 15 y los 30 años. Puede presentarse de forma aguda o crónica. En la primera, aparecen lesiones rojizas y/o violáceas en las extremidades inferiores, generalmente en la zona distal de los dedos de los pies, aunque también pueden aparecer en los dedos de las manos, la nariz o las orejas. Al principio producen prurito en la zona afecta, pero cuando evolucionan terminan provocando flictenas y ulceraciones que duran pocos días y tienden a la cicatrización. La forma crónica se conoce como «sabañón» y se presenta después de estar expuesto de manera repetida al frío, como áreas azuladas y, al mismo tiempo, otras con flictenas y úlceras dolorosas. Fundamentalmente ocurre en adultos con especial susceptibilidad al frío y una mala protección.

Diagnóstico

Es clínico: lesiones desencadenadas por el frío que evolucionan a la curación sin grandes complicaciones, con exploración vascular normal. Sin embargo, a veces puede resultar difícil diferenciar el cuadro de otros procesos (acrocianosis, síndrome de Raynaud, determinadas formas de lupus, embolismo arterial o sarcoidosis), y ocasionalmente se indica la realización de una biopsia cutánea.

Tratamiento

La base del tratamiento consiste en la protección frente al frío y la humedad, empleando indumentaria adecuada. Normalmente, el eritema pernio agudo remite de forma espontánea, mientras que el crónico puede producir cicatrices y atrofia cutánea. Las cremas hidratantes y emolientes han demostrado su utilidad, y el tratamiento con fármacos vasodilatadores como el nifedipino (20-60 mg/día) y el amlodipino (2,5-10 mg/día) puede aliviar los síntomas, favorecer la cicatrización y evitar la recidiva.

Pronóstico

Generalmente, tanto el dolor como las lesiones tróficas suelen evolucionar favorablemente en el curso de pocas semanas si se evita el frío y con curas apropiadas.

Livedo reticularis y *livedo racemosa*

Concepto

Con el término *livedo reticularis* se conoce un síndrome caracterizado por la presencia de un retículo de coloración rojo-violácea en la piel que afecta preferentemente a las extremidades, pero que puede ser generalizado. Esta coloración reticulada es secundaria a una alteración orgánica o funcional de las arterias y/o arteriolas. Es una manifestación cutánea frecuente, por lo general sin significación patológica, pero que conviene tener presente porque a veces se asocia con enfermedades graves. Algunos autores distinguen entre *livedo reticularis* y *livedo racemosa.* La primera suele ser fisiológica y se manifiesta como mallas homogéneas, con polígonos cerrados, desencadenadas generalmente por el frío; la *livedo racemosa* presenta polígonos abiertos, muchas veces no confluentes, de forma discontinua, que afectan a diferentes partes del cuerpo, y es siempre secundaria a un proceso orgánico y no funcional.

Etiología

Entre los factores etiológicos más importantes se consideran la hipertensión arterial y la inestabilidad emocional. Se han descrito casos asociados con intoxicación por arsénico y plomo; también con embolia de las arterias dérmicas por cristales de colesterol procedentes de ateromas localizados proximalmente en el árbol arterial (ateroembolismo). En otras ocasiones, se ha observado en relación con el tratamiento con amantadina para la enfermedad de Parkinson y como efecto adverso de la minociclina. La *livedo reticularis* también puede ser demostrativa de un síndrome de Sneddon. Recientemente, se ha relacionado con la presencia de crioglobulinas, LES y anticuerpos anticardiolipina en el contexto de un síndrome antifosfolipídico primario, y puede observarse en casos de calcifilaxia en pacientes en hemodiálisis prolongada.

Fisiopatología

Se baraja una disminución o un cese del flujo sanguíneo en determinados puntos del trayecto vascular, ya sea por espasmo, inflamación u obstrucción intravascular. La forma primaria probablemente obedece a un vasoespasmo de las arteriolas cutáneas y a una dilatación de los capilares y vénulas, que lleva a un enlentecimiento del flujo sanguíneo con desaturación de oxígeno y que provoca la eritrocianosis periférica. En los casos de *livedo racemosa*, existirá siempre una enfermedad de base, que suele provocar oclusión de los pequeños vasos arteriales, bien por inflamación de su pared, por trombosis o por embolia.

Anatomía patológica

Revela proliferación de la íntima en arteriolas aisladas y pequeñas arterias. En algunos casos, existe obstrucción completa no sólo de las arteriolas, sino también de las vénulas. También se ha referido hipertrofia de la capa muscular.

Cuadro clínico

La *livedo reticularis*, cuando es fisiológica, se conoce también como *cutis marmorata*, y casi siempre orienta a un trastorno vasomotor. Suele manifestarse entre los 20 y los 30 años de edad, más frecuentemente en mujeres jóvenes con piel clara y fina. Consta de pequeñas mallas cianóticas cutáneas que suelen presentarse en las zonas de receptores adrenérgicos; es decir, las cuatro extremidades e incluso el tronco, aunque los miembros superiores se ven afectados en menor grado. Puede tener una extensión variable, más frecuentemente en las zonas declives; se acentúa durante el invierno y se agrava con la exposición al frío, pero no desaparece en las épocas de calor. Sin embargo, también puede aparecer como manifestación de otros procesos clínicos, en ocasiones graves, como los cuadros de hipoperfusión, en los que hay una reorientación del flujo sanguíneo hacia los órganos principales *(shock)*, disminuye la perfusión a nivel cutáneo y puede observarse su aparición inicialmente en la zona de las rodillas para, posteriormente, extenderse por todo el cuerpo. La amantadina, utilizada en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, también puede provocarla, y su retirada haría desaparecer el cuadro en pocas semanas, pero la *livedo*

reticularis no justifica suspender el fármaco. No es raro observar *livedo reticularis* en situaciones de movilidad reducida en las extremidades por desregulación neurológica, tanto a nivel central como periférico, como, por ejemplo, en la paraplejía.

En la *livedo racemosa*, el contexto es diferente y siempre orienta a una enfermedad importante subyacente, generalmente con obstrucción vascular, que puede ser por fenómenos trombóticos, embólicos o vasculíticos. Dentro de los primeros, hay entidades como la atrofia blanca idiopática, en la que aparecen lesiones necróticas, generalmente muy dolorosas, rodeadas por una red livinoide. Las lesiones se localizan en los miembros inferiores y la anatomía patológica revela una hialinosis de los vasos dérmicos superficiales. También la coagulación intravascular diseminada que, por lo general, conllevará una necrosis cutánea. Otras situaciones de trombosis son las causadas por la toma de fármacos anticoagulantes, tanto los antivitamina K (sobre todo en déficit de proteína C y S) como la heparina, sin que se asocien sistemáticamente a trombocitopenia. Las criopatías, igualmente, pueden acompañarse de *livedo racemosa*, frecuentemente asociadas a ulceraciones en zonas acras de las extremidades, la nariz y las orejas. En otras ocasiones, una *livedo racemosa* en zonas distales y simétricas, dolorosa y con áreas de necrosis, obliga a descartar la existencia de un síndrome mieloproliferativo de base. En la insuficiencia renal crónica avanzada pueden aparecer cuadros de calcifilaxia originados por depósitos agudos de calcio, con *livedo racemosa* en piernas, muslos e incluso tórax, con úlceras dolorosas y, en general, mal pronóstico vital. En el síndrome de Sneddon, la *livedo* afecta a los cuatro miembros, las nalgas, el tórax y, en ocasiones, la cara; suele diagnosticarse entre los 30 y los 50 años, pero las manifestaciones cerebrales en forma de pequeños infartos o ataques isquémicos transitorios detectables en la RM suelen ser más tardías.

El ateroembolismo, bien sea espontáneo o tras la manipulación de las placas de ateroma por una arteriografía, un cateterismo cardíaco u otro tipo de traumatismo arterial, produce una *livedo racemosa* que suele acompañarse de lesiones cutáneas intensamente dolorosas. Dependiendo del nivel en el cual se encuentre la placa, también puede haber un accidente isquémico cerebral (si está en la aorta ascendente o en el arco aórtico), insuficiencia renal o isquemia intestinal.

Además de todo lo mencionado, la *livedo racemosa* pueden aparecer en casos de vasculitis, como en la PAN y en las crioglobulinemias mixtas.

Diagnóstico

En la *livedo reticularis*, los resultados obtenidos por Doppler y capilaroscopia son normales y la biopsia realizada en una zona sana podrá poner de manifiesto los cambios estructurales mencionados. En la *livedo racemosa*, los hallazgos dependerán de la causa subyacente. En el ateroembolismo, la biopsia en las zonas afectas, con la presencia de cristales de colesterol, es patognomónica. El diagnóstico diferencial se puede plantear con la acrocianosis, la tromboangitis obliterante, la PAN y la esclerodermia.

Pronóstico

La *livedo reticularis* presenta una evolución favorable tras la modificación de las condiciones físicas que la propician (frío). En la *livedo racemosa*, la evolución suele ser progresiva, con tendencia a la ulceración y otras complicaciones sistémicas específicas de cada contexto.

Tratamiento

Es imprescindible la protección frente al frío y combatir los posibles factores etiológicos. El empleo de sustancias vasodilatadoras es útil en las épocas de frío. El bloqueo simpático farmacológico podría resultar beneficioso cuando otras medidas han fracasado.

Eritermalgia o eritromelalgia

Concepto

El término *eritromelalgia* hace referencia a un cuadro clínico caracterizado por una hiperperfusión por vasodilatación paroxística: enrojecimiento, calor y ocasionalmente dolor de determinadas áreas cutáneas, generalmente en la zona distal de las extremidades, especialmente de los pies.

Epidemiología

Afecta a cualquier grupo de edad, incluidos niños; es mucho más frecuente en mujeres y en el 10% de los casos existe una historia familiar. Los criterios diagnósticos no siempre están claros, por lo que las cifras de prevalencia son dispares: de 1,3/100.000 habitantes en EE. UU. a 15/100.000 en Nueva Zelanda. Puede asociarse con otras patologías, como síndromes mieloproliferativos (mielofibrosis, trombocitemia esencial y policitemia vera), enfermedades autoinmunes sistémicas y algunos tumores. Además, también puede aparecer con determinadas alteraciones neurológicas, intoxicaciones por setas y mercurio e infecciones por poxvirus. Atendiendo a la presencia o no de estas asociaciones, se distingue entre eritromelalgia primaria y secundaria.

Patogénesis

Se manejan dos hipótesis: a) vascular, en la que habría una apertura de los *shunts* microvasculares, lo que llevaría a un descenso del flujo sanguíneo nutricional, provocando una isquemia local y, con ello, la aparición de dolor, y b) neuronal, con alteración en las fibras musculares por diferentes desórdenes a nivel de los canales del sodio, y que se presenta más frecuentemente en los casos familiares.

Cuadro clínico

Suele involucrar a la parte distal de las extremidades, sobre todo los pies, aunque en un tercio de los casos puede afectar a las manos en forma de enrojecimiento, calor, sensación de quemazón y prurito. Debido al hiperaflujo sanguíneo, puede existir cierto grado de edema, además de dolor. La afectación es simétrica en la mayoría de los casos. Muchas veces puede existir un factor desencadenante, como una temperatura ambiental elevada, una determinada actividad física o caminar sobre un suelo caliente. La clínica es intermitente y puede durar de minutos a horas, ajustándose en ocasiones a un ciclo circadiano, con más intensidad en los últimos momentos de la tarde o la noche y menos en las primeras horas de la mañana. Típicamente, con el frío los pacientes tienen una sensación de alivio que les hace introducir muchas veces los pies en agua fría.

Diagnóstico

Es fundamentalmente clínico. Biopsias cutáneas o estudios electrofisiológicos no aportan nada al diagnóstico, y los test genéticos sólo están indicados cuando se presenta en niños o con una fuerte historia familiar. No se debe olvidar la existencia de casos asociados con otras enfermedades, que sospecharemos por la historia clínica y la exploración física.

Tratamiento

Se recomienda evitar la exposición a altas temperaturas y los factores desencadenantes. Nunca está indicada la aplicación de hielo o sustancias frías en las zonas afectas, ni sumergir los pies en agua muy fría. En los casos secundarios, se tratará la enfermedad de base. Se ha descrito el empleo de varios fármacos; el más usado es el AAS, especialmente en aquellos casos ligados a síndromes mieloproliferativos, aunque con resultados no muy alentadores. También se han empleado gabapentina, antidepresivos tipo amitriptilina, glucocorticoides o bloqueadores de los canales del sodio, con un resultado desigual. Algunos sugieren que el uso de prostanoides puede ser más prometedor.

Pronóstico

Es favorable, aunque pueden presentarse trastornos emocionales que requieran tratamiento y, excepcionalmente, se han descrito casos de suicidio.

Síndrome del desfiladero torácico

El abordaje en profundidad de esta entidad sobrepasa el ámbito de este capítulo y a continuación sólo se exponen sus aspectos básicos. El síndrome del desfiladero torácico (SDT) engloba un conjunto de signos y síntomas que se desencadenan por la compresión y/o irritación de las estructuras neurovasculares de la extremidad superior a nivel de la salida del tórax. Las causas son múltiples: anomalías anatómicas (costilla cervical, bandas musculares, etc.); movimientos repetidos del hombro con motivo de ciertas actividades, profesiones o deportes que ocasionan hipertrofia muscular y/o microtraumatismos repetidos; postural, y traumatismos y tumores de la zona. Dependiendo de la estructura que resulte más afectada, se habla de:

- *SDT neurológico*: supone alrededor del 95% de los casos y es motivado por una compresión del plexo braquial. El dolor, las parestesias y la debilidad muscular son habituales, aunque pueden seguir o no la distribución específica de un territorio nervioso determinado que llegue hasta la mano.
- *SDT venoso*: por compresión y/o traumatismo repetitivo de la vena subclavia; representa alrededor del 4% del total. El síntoma principal es el edema del miembro superior, que puede asociar cambios de coloración, cianosis y sensación de pesadez. La clínica puede aparecer de forma intermitente o ser mantenida en el caso de una trombosis venosa establecida (conocida como trombosis venosa de esfuerzo o síndrome de Paget-Schroetter).
- *SDT arterial*: por compresión de la arteria subclavia, que causa estenosis, una dilatación aneurismática postestenótica o una obstrucción. Es el menos habitual (1%). Con frecuencia es asintomático, aunque puede haber claudicación del miembro superior en determinadas pociones. La isquemia aguda es rara por la existencia de abundante circulación colateral, si bien pueden aparecer complicaciones embólicas distales en relación con la presencia de un aneurisma que causa isquemia en los dedos de la mano e, incluso, lesiones tróficas.

Con respecto al diagnóstico, existen maniobras forzadas del cuello y el hombro que pueden desencadenar la clínica, aunque resultan de poco valor en la práctica. Una radiografía simple puede poner de manifiesto alteraciones óseas (costilla cervical). La eco-Doppler color permite realizar una valiosa primera exploración, tanto arterial como venosa (aneurisma, estenosis, obstrucción arterial, trombosis venosa), pero generalmente una angio-TC o una RM aportarán importante información tanto de las estructuras neurovasculares como del resto de las partes blandas, permitiendo confirmar el diagnóstico. La arteriografía y la flebografía sólo estrían indicadas con un objetivo terapéutico (tratamiento endovascular, fibrinólisis). Los potenciales evocados y el EMG pueden ser útiles para descartar otras causas (lesión del plexo braquial, túnel carpiano).

El tratamiento inicialmente debe ser conservador, con fisioterapia durante al menos 6 semanas, en caso de un SDT neurológico; se reserva la intervención quirúrgica para los pacientes que no respondan. La cirugía también estaría indicada en caso de existir complicaciones arteriales. En la trombosis venosa aguda, hasta hace poco, la anticoagulación era la base del tratamiento, si bien podría estar justificada la fibrinólisis antes de la realización de cirugía, especialmente en pacientes jóvenes con importante sintomatología. La cirugía de descompresión, generalmente, consiste en la resección de la primera costilla.

Bibliografía especial

Garner R, Kumari R, Lanyon P, Doherty M, Zhan W. Prevalence, risk factors and associations of primary Raynaud's phenomenon: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ Open*. 2015;5:e006389.

Klein-Weigel PF, Volz TS, Richter JG. Erythromelalgia. *VASA*. 2018;47:91–97.

Kurklinsky AK, Miller VM, Rooke TW. Acrocyanosis: The Flying Dutchman. *Vasc Med*. 2011;16:288–301.

Shapiro SC, Wigley FM. Treating Raynaud phenomenon: Beyond staying warm. *Cleveland Clinic J Med*. 2017;84:797–804.

71

Enfermedades de los troncos supraaórticos

V. Obach Baurier

Concepto

En este capítulo se revisarán las enfermedades de la arteria carótida y vertebral. En otro capítulo de este libro se revisa de manera exhaustiva la enfermedad cerebrovascular (v. sección XII, Neurología).

Etiopatogenia

La principal causa de las enfermedades de los troncos supraaórticos es la arteriosclerosis y el mecanismo más frecuente responsable de la clínica neurológica es la embolia arterioarterial por el desprendimiento de una placa que es arrastrada por el flujo sanguíneo hasta ocluir la luz de una arteria más distal, que provoca una isquemia y, finalmente, un infarto del tejido cerebral. Una estenosis arterial es hemodinámicamente significativa cuando produce una reducción de la luz arterial mayor del 50% al ocasionar un gradiente de presiones que favorece el crecimiento y rotura de la placa. Por este motivo, la clasificación etiológica del ictus más ampliamente utilizada, denominada *TOAST*, exige que para el diagnóstico de ictus aterosclerótico haya una estenosis mayor del 50%.

Otro mecanismo más infrecuente es la hipoperfusión cerebral causada por una estenosis generalmente mayor del 90%. Habitualmente, la aparición de la sintomatología neurológica coincide con la presencia de un factor desencadenante de hipotensión o hipoxemia como el paso de decúbito a bipedestación, el uso de fármacos hipotensores, la disminución del gasto cardíaco o la presencia de anemia importante.

Además de la arteriosclerosis, la disección arterial es otra de las causas de isquemia cerebral por embolia arterioarterial o por hipoperfusión. A pesar de ser una causa poco frecuente debe considerarse en el paciente menor de 50 años, especialmente en ausencia de factores de riesgo vascular.

Cuadro clínico

La sintomatología del ictus carotídeo dependerá del territorio arterial cerebral afectado. La clínica puede ser transitoria, responder a un accidente isquémico transitorio (AIT) o persistir más de 24 h. Puede presentarse como una amaurosis monoocular ipsilateral a la estenosis carotídea y ser fugaz o persistente. Otros síntomas relacionados con la isquemia de grandes vasos cerebrales son hemianopsia homónima, déficit motor o sensitivo desproporcionado con afección predominantemente de una sola extremidad, presencia de afasia o de déficit hemisféricos derechos como la anosognosia (falta de reconocimiento del déficit), asomatognosia (falta de reconocimiento de la propia extremidad), extinción sensitiva o visual y negligencia visoespacial izquierda. La presencia de inestabilidad, vértigo, diplopía, síntomas o signos bilaterales o cruzados o una hemianopsia homónima aislada sugiere una isquemia vertebrobasilar y no del territorio carotídeo.

Es importante además detectar la presencia de factores desencadenantes que sugieran un mecanismo hemodinámico. La presencia de sintomatología vertebrobasilar en coincidencia con posturas de elevación de una extremidad o del giro de la cabeza sugiere un robo de la arteria subclavia por estenosis de esta arteria en su porción proximal al origen de la arteria vertebral.

Diagnóstico

El diagnóstico se basa en la detección y graduación de la afección arterial estenótica y en su repercusión en el parénquima cerebral.

La ecografía dúplex de troncos supraaórticos es la principal técnica de cribado de la estenosis carotídea o vertebral. Se recomienda su realización para todo paciente con ictus isquémico con independencia de la forma de presentación clínica. Además, se dispone de otras técnicas incruentas, como la RM angiografía extracraneal e intracraneal y la angio-TC, para confirmar y dar una mejor definición anatómica de la estenosis y de la circulación intracraneal. La arteriografía cerebral está siendo desplazada cada vez más por estas nuevas técnicas y ya no es indispensable disponer de ella para realizar una revascularización carotídea.

También es importante evaluar la repercusión de las enfermedades carotídea o vertebral sobre el parénquima cerebral mediante TC o RM. La presencia de un infarto cerebral de gran vaso en el territorio de la arteria extracraneal afectada apoya el mecanismo embólico arterioarterial. La detección de infartos en territorios frontera o limítrofes cerebrales sugiere una estenosis crítica con mecanismo hemodinámico asociado. La visualización de un infarto cerebral extenso junto con una repercusión clínica importante ayuda a optar por un tratamiento médico conservador no revascularizador. La detección de infartos cerebrales en diferentes territorios obliga a descartar una enfermedad cardioembolígena. Por último, la presencia de infartos silentes puede ayudar a una mejor categorización de la repercusión y el riesgo de recurrencia de una estenosis asintomática.

Tratamiento

Las opciones terapéuticas en la estenosis carotídea extracraneal incluyen el tratamiento médico y la revascularización carotídea mediante cirugía convencional (endarterectomía carotídea; fig. 71-1) o endovascular (*stenting* carotídeo; fig. 71-2). La modificación de los factores de riesgo cardiovasculares mediante tratamiento médico limita la progresión de la arteriosclerosis y disminuye los episodios cardiovasculares; es de especial interés el control de la hipertensión arterial. Además, está indicado el tratamiento antiagregante con AAS, AAS más dipiridamol o clopidogrel y uso de estatinas por sus efectos pleiotrópicos estabilizadores de la placa carotídea. El tratamiento médico y el control de los factores de riesgo es crucial en todos los pacientes y es el único tratamiento recomendado en pacientes en los que el riesgo de revascularización sobrepasa los beneficios, es decir, pacientes con bajo riesgo de ictus (estenosis carotídeas inferiores al 50% sintomáticas, lesiones asintomáticas inferiores al 70%) o casos en los que el riesgo de ictus o muerte relacionados con la revascularización es elevado debido a factores técnicos o clínicos.

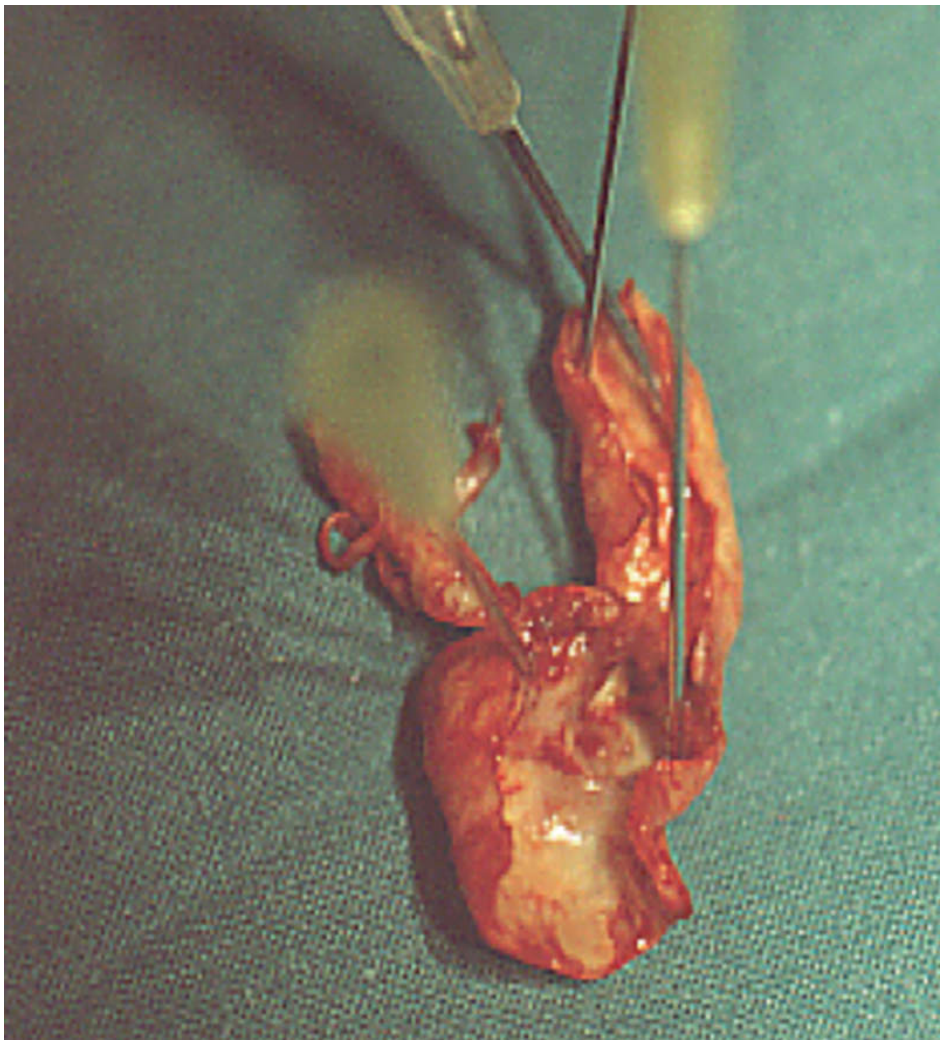


FIGURA 71-1 Espécimen quirúrgico de placa de ateroma carotídea extraída mediante endarterectomía.

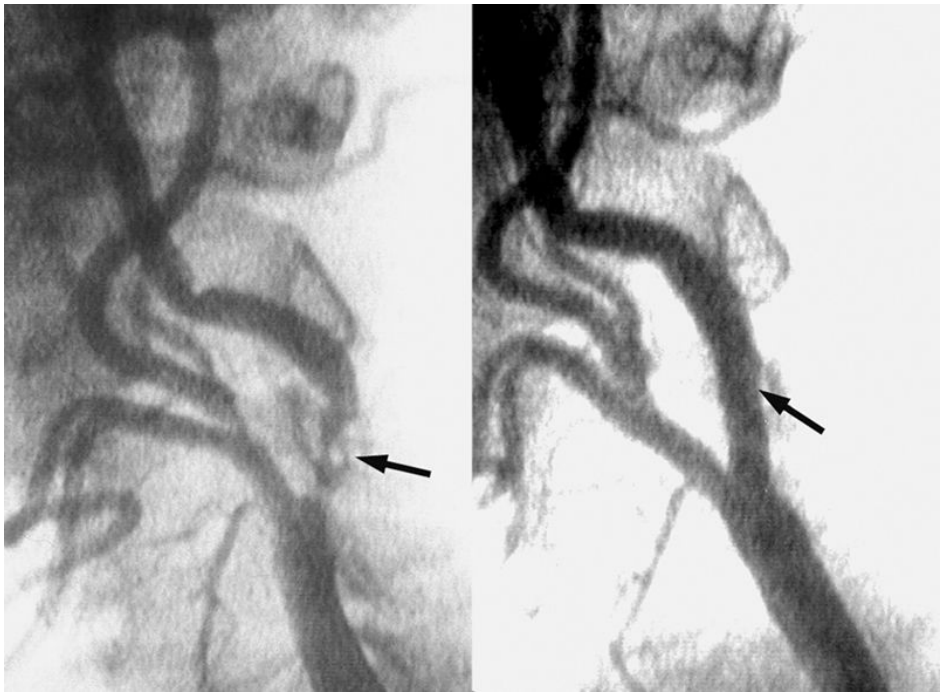


FIGURA 71-2 Estenosis carotídea grave tratada mediante *stenting* carotídeo *(flechas).*

En los ensayos NASCET y ECST llevados a cabo en los años noventa se comparó la endarterectomía más AAS frente a AAS solo en pacientes con estenosis carotídea sintomática y se analizó la tasa de ictus/muerte a los 30 días y a los 5 años. Después de 5 años, la endarterectomía se asoció con una reducción en el riesgo relativo del 48% en la aparición de ictus ipsilateral en pacientes con estenosis del 70%-99%, una reducción del 28% en estenosis del 50%-70% y ningún beneficio en pacientes con estenosis inferior al 50%. Los beneficios citados previamente no son tan claros en mujeres, en seudooclusiones carotídeas o en pacientes con episodios retinianos. En los pacientes con estenosis carotídea asintomática, en los estudios ACAS y ACST, se ha mostrado un beneficio de la endarterectomía en casos con estenosis de más del 60%, que es superior en varones y en pacientes mayores de 75 años, a pesar de que es necesario tratar a 85 pacientes para evitar un ictus. Las recomendaciones actuales para la realización de una endarterectomía incluyen, por tanto, pacientes sintomáticos con estenosis del 70%-99% o del 50%-69% siempre que el riesgo peroperatorio de ictus/muerte del equipo quirúrgico sea inferior al 6% y el 2%, respectivamente, y pacientes asintomáticos con estenosis superiores al 60%

en grupos quirúrgicos con morbimortalidad en los primeros 30 días inferior al 3%.

No obstante, cabe destacar que el tratamiento médico intensivo actual y el control más estricto de los factores de riesgo vascular han reducido de manera muy importante el riesgo de eventos vasculares, y esto podría modificar las indicaciones de intervenciones quirúrgicas o endovasculares para las lesiones estenosantes y asintomáticas de carótida. El estudio CREST-2, iniciado recientemente, contempla esta hipótesis.

Otra técnica de revascularización carotídea es el *stenting* carotídeo, menos invasivo que la endarterectomía y que, por tanto, permite ampliar las indicaciones de revascularización en pacientes de elevado riesgo quirúrgico. Los resultados de los estudios llevados a cabo confirman que el *stenting* carotídeo es equiparable a la endarterectomía, aunque se asocia a un incremento del riesgo de ictus en pacientes de más de 75 años.

Bibliografía especial

Brott TG, Hobson 2nd RW, Howard G, Roubin GS, Clark WM, Brooks W, CREST Investigatorset al. Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis. *N Engl J Med*. 2010;363:11–23.

Coward LJ, McCabe DJ, Ederle J, Featherstone RL, Clifton A, Brown MM. CAVATAS Investigators Long-term outcome after angioplasty and stenting for symptomatic vertebral artery stenosis compared with medical treatment in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): a randomized trial. *Stroke*. 2007;38:1526–1530.

Raman G, Moorthy D, Hadar N, Dahabreh IJ, O'Donnell TF, Thaler DE, et al. Management strategies for asymptomatic carotid stenosis. A systematic review and meta-analysis. *Ann Int Med*. 2013;158:676–685.

Enfermedad vasculorrenal

A. Botey Puig

Concepto

Se llama *enfermedad vasculorrenal* a toda lesión, generalmente estenótica, o anomalía de las arterias renales o sus ramas principales desde su inicio en la aorta hasta la entrada en el parénquima renal, sin que ello prejuzgue significación clínica alguna.

Etiología

Con mucho, la causa más frecuente es la lesión arteriosclerótica de las arterias renales, y la prevalencia de tales lesiones aumenta con la edad y con la presencia de factores de riesgo ateroscleróticos: hipercolesterolemia, tabaquismo, diabetes y/o hipertensión arterial. En edades superiores a los 75 años, más del 40% de los individuos presenta enfermedad vasculorrenal. La localización de la enfermedad aterosclerótica es casi siempre cercana al origen, aunque puede observarse en cualquier parte de la arteria y, con frecuencia, constituye una extensión de una placa aórtica dentro de la arteria renal. En cerca del 50% de los casos se encuentra una lesión bilateral. Se observa algún grado de estenosis en las arterias renales en alrededor de una tercera parte de los pacientes sometidos a una angiografía coronaria o de las extremidades inferiores.

Con menor frecuencia, la enfermedad se debe a displasia fibromuscular (DFM), que incluye aneurisma, disección, oclusión y tortuosidad. Esta displasia es una lesión idiopática, segmentaria, no inflamatoria y no arteriosclerótica. Su principal localización son las arterias renales principales y los vasos supraaórticos, pero puede afectar a cualquier territorio, incluidas las coronarias, en forma de disección espontánea. La lesión puede ser focal o multifocal.

Otras lesiones son: fístula arteriovenosa (congénita o traumática), tromboembolia, disección aórtica con prolongación a la arteria renal, coartación aórtica (síndrome de Alagille), etc. No es infrecuente el hallazgo de una oclusión segmentaria de la arteria renal después de un traumatismo abdominal ocurrido varios años antes. En ocasiones, la causa radica en una inflamación de la propia arteria (arteritis de Takayasu, arteritis de células gigantes, poliarteritis nudosa, etc.) o una compresión extrínseca de esta (tumor o metástasis). Más raramente, la lesión puede corresponder a neurinomas en la arteria renal debidos a una neurofibromatosis de von Recklinghausen tipo 1.

Fisiopatología

La integridad de los vasos renales es esencial para mantener la filtración glomerular y un balance hidrosalino correctos. Por tanto, la clínica dependerá de si la estenosis es hemodinámicamente significativa y compromete el flujo sanguíneo renal, y de si es uni- o bilateral. La isquemia renal de un parénquima suficientemente competente conlleva el estímulo del sistema de renina y del sistema nervioso simpático, así como una reducción en la excreción de sodio y agua como respuesta a un flujo renal disminuido. Estos mecanismos afectan también el riñón contralateral. Con cierta frecuencia, la retención de volumen provocada por la estenosis conllevará episodios de insuficiencia cardíaca congestiva, sobre todo si la estenosis es bilateral o el riñón contralateral no está indemne. Por último, hay que tener presente que las lesiones arterioscleróticas pueden progresar en más de la mitad de los casos en un período de 5 años (15% de oclusión total), aunque en ocasiones son muy estables.

Cuadro clínico

Aunque la manifestación más común es la HTA secundaria, los signos y síntomas dependerán de la etiología, del tipo de lesión, de si es uni- o bilateral, de la gravedad de la estenosis (incluidas su progresión y complicaciones) y de si están afectos otros territorios cuya isquemia provocará, además, cefaleas, dolor abdominal, acúfenos, soplos abdominales o cervicales, *angor*, claudicación intermitente, etc. Un porcentaje de estenosis superior al 75%, en una o ambas arterias renales, o al 50% con dilatación postestenótica, sugiere que el paciente presenta al menos un componente de hipertensión vasculorrenal (v. cap. 57, Hipertensión arterial). Esta hipertensión puede aparecer *de novo* o, como es más frecuente, exacerbar una hipertensión preexistente. En otras ocasiones, la isquemia renal compromete el filtrado glomerular y el paciente presentará una insuficiencia renal, lo que se conoce con el nombre de *nefropatía isquémica* (v. sección VI, Nefrología). La presencia de aterosclerosis en otros territorios junto con hipertensión refractaria; exacerbación de una hipertensión esencial; unos riñones de tamaño asimétrico; episodios recurrentes de edema pulmonar resistente a diuréticos, y un aumento inexplicable, brusco y sostenido de la creatinina en plasma mayor de un 30% tras el inicio de antihipertensivos, y más si es con un IECA o un antagonista de los receptores de la angiotensina, son datos clínicos de sospecha, sobre todo en el contexto de un paciente de edad avanzada, de etnia blanca, fumador o con otros factores de riesgo cardiovascular. En algunas ocasiones, las lesiones no dan sintomatología alguna y se descubren al explorar angiográficamente otros territorios. La DFM de la arteria renal se asocia a hipertensión arterial en pacientes jóvenes; acostumbra a ser bilateral, afectando a los tercios medio y distal de la arteria; predomina en el sexo femenino y puede asociarse a ptosis renal y aneurismas intracraneales. Raramente, se observan formas familiares de DFM, y también raramente, a diferencia de la etiología ateromatosa, se asocia a insuficiencia renal.

Diagnóstico

La arteriografía constituye la exploración de referencia morfológica de las lesiones o anomalías de la arteria renal y sus ramas. Esta prueba requiere una punción de la arteria femoral o humeral, así como la administración de contraste yodado. Por ello, la arteriografía se reserva a aquellos casos con disparidad diagnóstica entre otras exploraciones menos invasivas, lesiones vasculares complejas o de las ramas de la arteria renal o, sobre todo, como parte integrante de un procedimiento de angioplastia renal percutánea con previa medición o no del gradiente de presión traslesional como índice de funcionalidad de la estenosis. A los pacientes con sospecha clínica de enfermedad vasculorrenal se les debe indicar, en primer lugar, una eco-Doppler renal, una angio-TC o una angio-RM. Otras pruebas diagnósticas de indicación actualmente más restringida y de valor limitado son el renograma isotópico con captopril, que se usa para determinar la función relativa de cada riñón, y la medida de la renina en las venas renales, cuya lateralización predice la reducción de la presión arterial después de la revascularización, pero es un procedimiento invasivo, difícil y con muchos falsos negativos.

La eco-Doppler permite medir: a) a nivel de las arterias renales, un aumento de la velocidad del flujo (≥ 200 cm/s), y una estenosis se considera significativa cuando el cociente de velocidad renoaórtico es superior a 3,5, y b) a nivel del parénquima, en las arterias interlobulillares y *arcuatas*, la morfología de la onda Doppler *(parvus-tardus)* y el índice de resistencia, cuyo valor elevado (> 0,8) puede indicar una enfermedad vascular intrarrenal irreversible. La prueba es inocua y repetible, permite valorar la progresión y tiene un valor más funcional que morfológico.

La angio-TC y la angio-RM proporcionan una información morfológica semejante a la obtenida con la arteriografía, especialmente en lesiones del tronco principal de la arteria renal. No obstante, la angio-TC requiere también la administración de contraste yodado (por vía i.v.) y disminuye su rendimiento en presencia de lesiones calcificadas de la arteria renal. La angio-RM, por otra parte, puede magnificar la gravedad de ciertas lesiones estenosantes, y debe indicarse también con precaución si la función renal

está alterada (el gadolinio también puede empeorar momentáneamente la función renal, aunque actualmente pueden visualizarse las arterias renales sin administrarlo). En pacientes con DFM, está indicada una angio-TC o una angio-RM de los vasos supraaórticos e intracraneales en busca de estenosis o aneurismas.

El reto para el profesional clínico es saber si la alteración morfológica de la arteria conlleva una traducción funcional en forma de hipertensión arterial o insuficiencia renal, pues ello condicionará el tratamiento.

Tratamiento

En general, ante lesiones arterioscleróticas, estaría indicada la angioplastia con colocación de un *stent* en: a) una estenosis mayor del 70% en un riñón no atrófico (> 9,5 cm); b) una estenosis en pacientes con episodios repetidos de edema agudo de pulmón de causa poco clara y, por tanto, atribuible a la retención hidrosalina por la estenosis; c) una estenosis con una insuficiencia renal rápidamente progresiva (deterioro > 0,1 mg/dL por mes), y d) una hipertensión arterial recientemente exacerbada o refractaria. Es decir, la velocidad a la que empeora la hipertensión y/o la función renal es el principal indicador de mejora de uno u otro parámetro tras el procedimiento, y no una insuficiencia renal o una hipertensión estables. Resumiendo, todo lo que empeora rápidamente es susceptible de mejorar al corregir la estenosis. Poco beneficio adicional se obtiene con una revascularización renal si la presión arterial está bien controlada con antihipertensivos y la función renal permanece estable. No obstante, hay una serie de problemas potenciales con el tratamiento médico aislado en las lesiones arterioscleróticas: 1) progresión de la estenosis, con el riesgo de oclusión vascular; 2) deterioro de la función renal con fármacos que inhiben la angiotensina, y 3) daño isquémico crónico del riñón con estenosis. Debido a que una estenosis puede recidivar por hiperplasia de la íntima intra-*stent*, se requiere siempre un seguimiento periódico con eco-Doppler renal.

Las lesiones secundarias a DFM pueden tratarse con angioplastia simple y no está indicada la colocación de un *stent*, que queda reservada a complicaciones de la angioplastia o para el tratamiento de algunos aneurismas. En este caso, con frecuencia se cura la hipertensión, a diferencia de lo que ocurre con les lesiones arterioscleróticas. La cirugía abierta (*bypass* a ortorrenal con injerto autólogo o sintético) constituye una alternativa a la angioplastia percutánea, aunque su indicación suele reservarse a casos en que la angioplastia no puede practicarse o ha resultado fallida.

En términos generales, tienen indicación de reparación vascular todos los aneurismas sintomáticos o con un tamaño superior a 1,5-2 cm. Algunos

aneurismas de la arteria renal pueden ser también tributarios de tratamiento endovascular, básicamente mediante embolización percutánea o con la implantación de *stents* cubiertos de material sintético que permitan excluir el aneurisma de la circulación. Si ello no es posible, el tratamiento debe ser quirúrgico, con resección o exclusión del aneurisma y restauración de la integridad vascular con un injerto autólogo (vena safena, arteria hipogástrica) o sintético y, en ocasiones, recurriendo a un autotrasplante en la fosa ilíaca.

Bibliografía especial

Gernik HL, Persu A, Adlam D, et al. First international consensus on the diagnosis and management of fibromuscular dysplasia. *J Hypertens*. 2019;37:229–252.

Ritchie J, Alderson HV, Kalra PA. Where now in the management of renal artery stenosis? Implications of the ASTRAL and CORAL trials. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2014;23:525–532.

73

Insuficiencia venosa crónica

E. Puras Mallagray

Concepto

La insuficiencia venosa crónica (IVC) describe una entidad clínica que afecta al sistema venoso de las extremidades inferiores, sobre la base de una hipertensión venosa (HTV) ambulatoria persistente, que se expresa clínicamente como dolor, edema, cambios en la piel y ulceraciones.

La IVC es un problema común, con una repercusión muy importante tanto para el sistema sanitario como para los pacientes que la sufren. La función venosa normal requiere: a) que las venas principales de las extremidades mantengan una serie de válvulas venosas funcionantes; b) que exista un adecuado drenaje de las venas perforantes para permitir la comunicación del sistema venoso superficial al sistema venoso profundo, y c) una adecuada función de las bombas musculares venosas. La disfunción de cualquiera de las estructuras normales puede conducir a hipertensión y al desarrollo de IVC.

Entre los factores de riesgo que se encuentran asociados a la IVC están la edad, el sexo, los antecedentes familiares de varices, la obesidad, el embarazo y la flebitis previa de la pierna. También existen factores ambientales o de comportamiento asociados a la IVC, como aquellas profesiones que obligan a permanecer de pie durante largos períodos de tiempo.

Las consecuencias más graves de la IVC, tales como úlceras venosas, tienen una prevalencia estimada del ≈0,3%, aunque las úlceras activas o cicatrizadas se ven en el ≈1% de la población adulta. El impacto socioeconómico de la ulceración venosa es dramático, porque supone un deterioro y una reducción de la calidad de vida y conduce a la pérdida de horas de trabajo productivo.

Etiopatogenia

Las venas de la extremidad inferior se dividen en venas superficiales, profundas y perforantes. El sistema venoso superficial está ubicado por encima de la fascia muscular. Está compuesto por una red interconectada de venas, entre las que se incluyen la vena safena interna y la vena safena externa, así como varias venas accesorias, que pueden desarrollar una patología que contribuye a la IVC. El sistema venoso profundo está ubicado por debajo de la fascia muscular. Las venas profundas de la extremidad inferior están formadas por venas axiales, que siguen el curso de las arterias principales, y venas intramusculares, que incluyen sinusoides venosos y plexos. Las venas perforantes atraviesan la capa fascial anatómica para conectar el sistema venoso superficial al sistema venoso profundo.

Las válvulas dentro de las venas son esenciales para asegurar que la sangre fluya en la dirección correcta, particularmente en posición de bipedestación. Existe una serie de válvulas bicúspides ubicadas a lo largo de las venas profundas y superficiales que se abren para permitir el flujo sanguíneo hacia el corazón y se cierran para evitar el retorno de la sangre hacia los pies.

La disfunción o incompetencia de las válvulas en el sistema venoso superficial permite el flujo retrógrado de sangre, que se denomina «reflujo» y produce un aumento de las presiones hidrostáticas. Este fallo valvular de las venas superficiales puede deberse principalmente a debilidad preexistente en la pared del vaso o puede ser secundaria a una lesión directa, flebitis superficial o distensión venosa excesiva por efecto de acciones hormonales o por una presión venosa elevada.

La obstrucción de las venas profundas puede limitar el flujo de sangre, causando un aumento de la presión venosa con la contracción muscular, con desarrollo progresivo de una disfunción secundaria de la bomba muscular. La obstrucción venosa puede deberse a una estenosis venosa secundaria a una compresión extrínseca o a la trombosis venosa profunda crónica. Esta obstrucción del flujo venoso juega un papel importante en la patogenia de la IVC. La obstrucción venosa postrombótica, al igual que la disfunción de las válvulas venosas profundas, da paso a una progresión más rápida de la

enfermedad y está ligada a una tasa importante de desarrollo de ulceración venosa.

La HTV comporta un enlentecimiento en el flujo sanguíneo en la vénula y el capilar, que genera alteraciones hemorreológicas de tipo reversible si la HTV es transitoria. No obstante, cuando esta es mantenida, se produce una adhesión endotelioleucocitaria cuya consecuencia es la trombosis capilar y la lisis endotelial. En estas circunstancias, se produce una migración de macrófagos al intersticio celular y la liberación de radicales libres, cuya etapa final puede dar lugar a cambios dérmicos con hiperpigmentación, progresar a la fibrosis tisular subcutánea (denominada *lipodermatosclerosis*) y, eventualmente, llegar a la ulceración.

Únicamente entre el 30% y el 35% de las varices presentan complicaciones en forma de varicoflebitis, varicorragia, alteraciones cutáneas o úlcera. En sentido inverso, se considera que el 80% de los enfermos que han desarrollado una trombosis venosa presentan signos y síntomas graves en un período de 8 a 10 años.

Cuadro clínico

La IVC representa un espectro de enfermedades que van desde simples telangiectasias o venas reticulares hasta las etapas más avanzadas, con la fibrosis de la piel y la aparición de úlceras venosas. Las principales características clínicas de la IVC son venas dilatadas, edema, dolor de piernas y cambios cutáneos en la pierna. Las venas varicosas son venas dilatadas superficiales que se hacen progresivamente más tortuosas.

La obstrucción del sistema venoso profundo puede conducir a claudicación venosa y se describe como una incomodidad intensa en la pierna que aparece con la deambulación.

La clasificación de los estadios de la IVC ha sido objeto de diversas modificaciones en los últimos 25 años. En la actualidad, la que presenta un mayor grado de consenso es la denominada *clasificación CEAP*, que ordena la enfermedad en función de los signos clínicos (C), la etiología (E), la anatomía de los sectores venosos afectados (A) y la fisiopatología (P) (tabla 73-1). La clasificación clínica tiene siete categorías (0-6) y se distinguen, además, por la presencia o ausencia de síntomas. La clasificación etiológica se realiza según si la patología es congénita o primaria y si las causas de la disfunción venosa son secundarias. Entre las enfermedades congénitas, están los síndromes bien reconocidos de Klippel-Trenaunay (varices y malformaciones venosas, malformación capilar e hipertrofia del miembro) y Parkes-Weber (malformaciones venosas y linfáticas, malformaciones capilares y fístulas arteriovenosas). La clasificación anatómica describe los múltiples segmentos venosos que pueden estar involucrados y los sistemas venosos superficiales, profundos y perforantes. La clasificación fisiopatológica describe el mecanismo subyacente que da lugar a la IVC, incluidos reflujo y/u obstrucción venosa.

Tabla 73-1

Clasificación CEAP para la insuficiencia venosa crónica

Clase	Descripción
0	Ausencia de signos visibles o palpables de enfermedad venosa
1	Telangiectasias/venas reticulares
2	Varices tronculares
3	Edema
4	Cambios cutáneos
5	Clase 4 + antecedentes de úlcera
6	Clase 4 + úlcera activa

Tomado de Porter JM, Moneta GL. International Consensus Committee on Chronic Venous Disease: reporting standards in venous diseases: an update. J Vasc Surg 1995; 21: 635-45. © 1995 SVS, ISCS and NAC. Published by Mosby.

Entre los signos clínicos de la IVC, cabe distinguir las formas no complicadas de las complicadas.

Formas no complicadas

Varices

Constituyen el signo más prevalente de la IVC. En función de su morfología y distribución, se clasifican en varices tronculares, varices reticulares y telangiectasias.

Generalmente, se asocian a un edema que comienza en la región perimaleolar y asciende por la pierna, causado por una acumulación de líquido. Las molestias en las piernas a menudo se describen como pesadez o dolor después de estar de pie durante mucho tiempo y se alivian con la elevación de la pierna. También puede haber un aumento de la sensibilidad a lo largo de las venas varicosas debido a la distensión venosa.

Formas complicadas

Angiodisplasias

Las angiodisplasias comprenden los síndromes de Klippel-Trenaunay y de Parkes-Weber y los aneurismas venosos. El primero constituye la displasia congénita más frecuente y cursa de modo manifiesto desde los primeros años de vida, en forma de la tríada de varices, nevos *(nevus)* planos e hipertrofia ósea en la extremidad. El segundo corresponde a una ectasia vascular hipertrófica secundaria a fístulas arteriovenosas congénitas. Las dilataciones saculares que constituyen aneurismas en el sistema venoso profundo cursan de forma asintomática, excepto cuando se complican en forma de trombosis.

Varicoflebitis

Es la trombosis de una vena previamente varicosa. Debe diferenciarse de la trombosis superficial, que asienta sobre una vena superficial normal, y de la trombosis venosa profunda, que se produce en el sistema venoso profundo. Cursa con tumefacción de la variz e hipersensibilidad cutánea a los estímulos de baja intensidad. En términos generales, no existe un componente séptico, sino únicamente inflamatorio.

Dermatitis varicosa

Es una reacción cutánea en forma de máculas rojizas en el trayecto o en la vecindad de una variz. Está ocasionada por la sequedad cutánea con la que suele cursar la IVC y que favorece la colonización micótica y bacteriana.

Angiodermatitis

Es una complicación cutánea en forma de pigmentación que se localiza en el dorso y las zonas laterales del pie («acroangiodermatitis»), y que se establece por la proliferación de fibroblastos observada en la HTV mantenida.

Dermatitis ocre

Es una lesión cutánea semejante a la angiodermatitis, provocada por la extravasación de hemosiderina a partir de la lisis capilar, y en la que se

observa un incremento de la actividad de los melanocitos. Su localización más prevalente es la supramaleolar.

Atrofia blanca

Consiste en una placa cutánea mal delimitada, de coloración blanquecina y surcada por telangiectasias. Es secundaria a la fragmentación, la degeneración y la absorción de las fibras elásticas y del colágeno. Su localización más prevalente es la zona lateral interna del tercio inferior de la pierna.

Celulitis indurativa

Es una lesión de carácter inflamatorio y causa séptica, que cursa en forma de placas irregulares. Debe realizarse diagnóstico diferencial con la varicoflebitis, que es de distribución segmentaria en el trayecto de una variz.

Lipodermatosclerosis

Lesión cutánea que constituye un estadio evolutivo de las hipodermitis descritas con anterioridad y que se caracteriza por pérdida de elasticidad en la piel y la hipodermis.

Úlcera de etiología venosa

Es la úlcera de la extremidad inferior con mayor prevalencia (70%-75%). Constituye el estadio terminal de la mayor parte de las formas clínicas complicadas descritas, y su desencadenante más frecuente es un traumatismo. Su localización prevalente, en la cara lateral interna del tercio distal de la pierna, guarda relación con el sector de influencia de las venas perforantes de Cockett. Aunque inicialmente puede presentar una morfología variable, a las pocas semanas de evolución adopta forma oval. Sus bordes, y en relación con otras úlceras de la extremidad inferior, son excavados y bien delimitados, con expresión de dolor baja (fig. 73-1).

FIGURA 73-1 Úlcera de etiología venosa en su zona típica, supramaleolar interna.

Diagnóstico

Una historia completa y un examen físico correcto son importantes para establecer un diagnóstico adecuado de la IVC, que debe ser completado con estudios no invasivos.

Exploración física

El examen físico ayuda en el establecimiento de un diagnóstico y juega un papel importante para ayudar a guiar la terapia en la IVC. La inspección visual y la palpación pueden revelar la existencia de trastornos venosos. La piel se examina para detectar anomalías como dilataciones venosas superficiales, telangiectasias, venas reticulares o venas varicosas. La distribución de estas venas varicosas puede seguir el curso de la vena superficial afectada, como la vena safena interna y/o externa. Esta evaluación debe realizarse siempre en bipedestación, para permitir la distensión máxima de las venas.

Pruebas no invasivas

Imagen venosa por ecografía Doppler: dúplex

El dúplex venoso se utiliza para confirmar el diagnóstico de la IVC y para evaluar su etiología y la anatomía. La técnica dúplex combina el modo B de imágenes (estudio en escala de grises) de las venas profundas y superficiales con la evaluación mediante Doppler pulsado de la dirección del flujo. La presencia de obstrucción venosa debido a la trombosis venosa profunda crónica o a estenosis venosa puede ser visualizada directamente o sospecharse por las alteraciones en las características del flujo venoso espontáneo. La dirección del flujo también se debe evaluar por medio de maniobras de Valsalva o después de aumentar el flujo con la compresión manual de la masa muscular de las extremidades. Una exploración mediante eco-Doppler del sistema venoso se considera normal si cumple los siguientes criterios: 1) la vena explorada debe ser colapsable con la presión ejercida con el transductor sobre la piel (si existe trombo en su interior, la

vena no se colapsa con la presión); 2) el flujo venoso ha de ser fásico, aumentar con la inspiración (presión negativa ejercida por la cavidad torácica) y disminuir en la fase de espiración; 3) se aprecia ausencia de reflujo con el aumento de la presión abdominal (maniobra de Valsalva), y 4) se produce una onda de aumento positiva en la velocidad de flujo venoso al comprimir la masa muscular por debajo del segmento explorado. La duración del reflujo se conoce como *tiempo de reflujo.* Un tiempo de reflujo de más de 0,5 s para las venas superficiales y de 1 s para las venas profundas se suele utilizar para diagnosticar la presencia de reflujo.

Tomografía computarizada y flebografía por resonancia magnética

Estas técnicas son muy útiles para evaluar las venas más proximales y sus estructuras circundantes, así como imágenes de obstrucción intrínseca o compresión extrínseca. En general, se solicitan cuando existen dudas respecto a la afectación del territorio ilíaco/vena cava.

Pruebas invasivas

Flebografía

La flebografía puede ser utilizada para visualizar directamente el sistema venoso mediante una punción venosa ascendente o descendente La flebografía ascendente implica la inyección de contraste en el dorso del pie con la visualización de contraste ascendente en el sistema venoso profundo de la extremidad. Esta técnica ofrece detalles de la anatomía venosa que pueden ser útiles para plantear intervenciones quirúrgicas y pueden ayudar a distinguir la enfermedad primaria de la secundaria. La flebografía descendente implica la inyección proximal de contraste en posición semivertical, en una mesa que permita una inclinación, y el uso de la maniobra de Valsalva. Es más útil para identificar reflujo en la vena femoral común y en la unión safenofemoral, pero puede utilizarse para evaluar otros lugares. Las indicaciones más comunes del estudio con flebografía ascendente son: diagnóstico no concluyente de la trombosis venosa profunda mediante eco-Doppler, angiodisplasias o estudio preoperatorio

para la realización de técnicas de reconstrucción endovascular, fundamentalmente en el sector ilíaco.

Ecografía intravascular

La ecografía intravascular utiliza una sonda de ultrasonido en el extremo distal de un sistema de catéter, para visualizar la anatomía vascular periluminal y evaluar la enfermedad obstructiva o estenótica del sistema venoso. Esta técnica está ganando rápidamente aceptación en el tratamiento de la enfermedad venosa como herramienta para orientar las intervenciones del sector ílio-cava.

Tratamiento

Fisioterapia y terapia de compresión

Las anomalías en la función de la bomba muscular de la pantorrilla juegan un papel significativo en la fisiopatología de la IVC. Existen programas para rehabilitar la acción de la bomba muscular que consiguen mejorar los síntomas clínicos. El tratamiento fisioterápico se basa en favorecer el bombeo de la masa muscular soleogemelar y evitar el edema. La fisioterapia pasiva consiste en aplicar técnicas de masaje manual o de presoterapia neumática intermitente; en la fisioterapia activa, al paciente se le indican ejercicios de contracción y relajación muscular basados en dorsiflexiones activas de la articulación del tobillo.

En todas las clases clínicas de la clasificación CEAP, la terapia de compresión es recomendable. El objetivo es proporcionar una compresión externa graduada a la pierna y oponerse a las fuerzas hidrostáticas de la HTV. Existen diferentes sistemas de compresión disponibles, como las medias de compresión elástica graduada, los vendajes en capas y otras prendas de compresión con velcro. El tratamiento con una media de compresión de 30-40 mm Hg debe proporcionar una mejora significativa en el dolor, la hinchazón, la pigmentación de la piel, la actividad y el bienestar, si se logra su uso mantenido. Las diferentes presiones en grados de compresión se basan en la gravedad clínica: 20-30 mm Hg para la clase CEAP C_2 a $C_{3,}$ 30-40 mm Hg para la clase CEAP C_4 a C_6 y 40-50 mm Hg para las úlceras recurrentes.

El uso de cremas hidratantes tópicas, a menudo con lanolina, ayuda a reducir la fisuración y la rotura de la piel, asociadas a la sequedad.

Tratamiento médico

Es difícil valorar con parámetros clínicos o hemodinámicos la acción terapéutica de la mayoría de las sustancias empleadas en el tratamiento de esta patología. La evaluación actual sobre su eficacia se basa fundamentalmente en parámetros de calidad de vida. Las sustancias más

empleadas tienen una acción antiinflamatoria y sobre el tono parietal venoso, y son el ácido flavónico, la diosmina y la hidrosmina.

Se cree que los flavonoides actúan en los leucocitos y el endotelio para modificar el grado de inflamación y reducir el edema. En pacientes con edema venoso persistente pueden emplearse de manera muy restrictiva, y durante períodos de tiempo cortos (7-10 días), diuréticos del tipo de los derivados tiazídicos (50 mg/24 h) o la espironolactona (100 mg/24 h). En el tratamiento de la úlcera venosa, la pentoxifilina (agente hemorreológico), asociada a la terapia de compresión, ha demostrado una tendencia a la cicatrización un 30% superior comparada con el placebo y la terapia de compresión sola.

Terapia intervencionista

Escleroterapia

Se basa en la eliminación de las varices mediante la inducción de un proceso inflamatorio sobre el endotelio venoso, obtenido por la inyección i.v. de sustancias químicas, que concluye con la fibrosis de la vena. Las sustancias empleadas más comúnmente son polidocanol, tetradecilsulfato sódico y glicerina cromada, en diferentes concentraciones y volúmenes.

La escleroterapia puede ser utilizada como un tratamiento primario o en conjunción con procedimientos quirúrgicos en la corrección de la IVC. La escleroterapia está indicada para una gran variedad de condiciones, incluidas las arañas vasculares (< 1 mm), las venas varicosas de 1-4 mm de diámetro, las varices sangrantes y los pequeños hemangiomas cavernosos (malformación vascular). Las contraindicaciones más aceptadas para esta técnica son: isquemia arterial de la extremidad, trombosis venosa o embolia pulmonar previa, estados de trombofilia, embarazo y lactancia y enfermedades concomitantes graves. En la práctica actual, la escleroterapia se realiza en muchos casos con espumas, que se obtienen al mezclar estas sustancias con gases (O_2 y CO_2), obteniendo componentes más eficaces para lograr la obliteración de las venas tratadas.

Terapia por ablación térmica endovenosa

La energía térmica en forma de radiofrecuencia o láser se utiliza para la eliminación de venas tronculares y perforantes incompetentes. Esta técnica se utiliza con frecuencia para el reflujo de las venas safenas interna y externa, como una alternativa a la extracción. El calor generado por estos catéteres causa una lesión térmica local en la pared de la vena, lo que conduce a la trombosis y a la posterior fibrosis. Con la ablación por radiofrecuencia de la vena safena interna, hay un cierre completo en el 85% de los casos después de 2 años con tasas de recanalización de alrededor del 11%. El tratamiento con láser, ya sea con un diodo de 810 nm, de 940 nm o, más recientemente, de 1.470 nm, ha dado excelentes resultados, con obliteración de la vena safena en el 93% de los casos a los 2 años y sin casos de trombosis venosa profunda. Tanto la radiofrecuencia como el tratamiento con láser se realizan con anestesia local tumescente para prevenir quemaduras en la piel y reducir el dolor, de forma que los pacientes pueden retomar más rápidamente sus actividades de la vida diaria.

Las nuevas tecnologías de ablación se dirigen a no utilizar la anestesia tumescente para, de este modo, reducir el dolor y las lesiones en los nervios que pueden ocurrir con la energía térmica. El nuevo método de ablación mecánico-químico ClariVein® provoca una lesión física asociada a la administración de un agente químico esclerosante para causar la oclusión del vaso. Más recientemente se han introducido terapias con pegamentos biológicos que están dando excelentes resultados para la eliminación del reflujo, al ser aplicados a ejes venosos incompetentes como las venas safenas interna y externa.

Recientemente, los investigadores del ensayo de ablación temprana de reflujo venoso (EVRA, *Early Venous Reflux Ablation*) han publicado los hallazgos que indican que la eliminación endovenosa temprana del reflujo venoso superficial como complemento de la terapia de compresión da como resultado un tiempo más corto para la curación de la úlcera comparada con la terapia de compresión sola. Además, se ha demostrado que la intervención temprana es una estrategia costo-efectiva.

En el grupo de intervención temprana, los pacientes tenían la intención de someterse a ablación endovenosa safena dentro de las 2 semanas de la aleatorización. En el grupo de intervención diferida, la ablación se

consideró bien después de que la úlcera había curado o al menos 6 meses después de la aleatorización si no lo había hecho.

Entre los datos clave se encuentran una mediana de tiempo de curación de la úlcera de 56 días en el grupo de intervención temprana frente a 82 días en el grupo de intervención diferida. Los pacientes en el grupo de intervención temprana también observaron tasas más altas de curación de la úlcera a las 24 semanas: 85,6% para la intervención temprana frente a 76,3% en el grupo de intervención diferida. Un año después de la aleatorización, el 93,8% de los pacientes en el grupo de intervención temprana exhibieron úlceras cicatrizadas, mientras que esta tasa en el grupo de intervención diferida fue del 85,8%. Los informes de calidad de vida también favorecieron significativamente al grupo de intervención temprana.

Por todo ello, cualquier persona con una úlcera venosa debe tener una evaluación rápida y, si es adecuado, se le debe ofrecer una intervención rápida para tratar su reflujo venoso superficial. Estos resultados deberían conducir a cambios en las pautas con respecto al tratamiento de úlceras provocadas por enfermedades venosas.

Terapia endovenosa del sistema profundo

La terapia endovenosa del sistema profundo se ha convertido en una opción de tratamiento cada vez más importante en caso de IVC con el objetivo de restaurar el flujo venoso y aliviar la obstrucción.

La colocación del *stent* para la obstrucción del flujo venoso iliofemoral da como resultado un alto éxito técnico y tasas aceptables de complicaciones, independientemente de la causa de la obstrucción. En una reciente revisión sobre un total de 37 estudios con 2.869 pacientes (estenosis no trombótica, 1.122; trombosis aguda, 629, y postrombótico crónico, 1.118), las tasas de éxito técnico fueron comparables entre los grupos, con un rango del 94% al 96%. Al año, la permeabilidad primaria y secundaria fue del 96% y el 99% para las estenosis no trombóticas, del 87% y del 89% para los trombóticos agudos, y del 79% y del 94% para los pacientes postrombóticos crónicos.

Tratamiento quirúrgico

El tratamiento quirúrgico de la IVC puede considerarse en pacientes refractarios al tratamiento médico y endovenoso para complementar el uso de los sistemas de compresión. Está indicado, fundamentalmente, en pacientes con discapacidad y malestar persistente y con úlceras venosas que no cicatrizan. Las opciones quirúrgicas también pueden ser consideradas en los sujetos que no pueden cumplir con la terapia de compresión o en los que tienen recurrencias de venas varicosas.

Los principios básicos sobre los que se basa este tratamiento son la interrupción de los puntos de reflujo (mediante ligadura-sección de los cayados de la vena safena interna o externa y de las venas comunicantes insuficientes) y la extirpación de los segmentos venosos insuficientes (safenectomías y flebectomías). Se puede aplicar a todas las clases clínicas de la clasificación CEAP con reflujo de la vena safena interna o externa, o de las venas perforantes. Actualmente son numerosas las guías clínicas que consideran esta modalidad de cirugía obsoleta debido al alto índice de recidivas en el tiempo.

La técnica llamada *cura hemodinámica de la insuficiencia venosa ambulatoria (CHIVA)* es una estrategia quirúrgica aplicable a todas las varices esenciales y basada en el estudio minucioso de la hemodinámica venosa mediante el dúplex. Consiste en desconectar los puntos de reflujo o fuga venosa, eliminar los segmentos venosos insuficientes suprafasciales y preservar las venas perforantes como circuito de reentrada. Los resultados de esta estrategia son comparables a los de la cirugía convencional.

Reconstrucción valvular

La lesión o disfunción de las válvulas venosas puede contribuir al desarrollo y a la progresión de la IVC. La reconstrucción de las válvulas de las venas profundas se ha realizado selectivamente en casos de IVC avanzada con úlceras recurrentes y síntomas incapacitantes.

Bibliografía especial

Eberhardt RT, Raffetto JD. Chronic venous insufficiency. *Circulation*. 2014;130:333–346.

Gloviczki P, Comerota AJ, Dalsing MC, Eklof BG, Gillespie DL, Gloviczki ML, Society for Vascular Surgery, American Venous Forumet al. The care of patients with varicose veins and associated chronic venous diseases: clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery and the American Venous Forum. *J Vasc Surg*. 2011;53(5 Suppl):2S–48S.

Noel AA, Gloviczki P, Cherry Jr KJ, Rooke TW, Stanson AW, Driscoll DJ. Surgical treatment of venous malformations in Klippel-Trenaunay syndrome. *J Vasc Surg*. 2000;32:840–847.

Raju S, Darcey R, Neglen P. Unexpected major role for venous stenting in deep reflux disease. *J Vasc Surg*. 2010;51:401–408.

Rutherford RB, Padberg Jr FT, Comerota AJ, Kistner RL, Meissner MH, Moneta GL. Venous severity scoring: an adjunct to venous outcome assessment. *J Vasc Surg*. 2000;31:1307–1312.

Trombosis venosa

E. Roche Rebollo

Concepto

La trombosis venosa (TV) es un proceso clínico-patológico que se produce cuando aparece un trombo o un coágulo sanguíneo en el interior de una vena. Actualmente se utiliza más comúnmente la denominación de enfermedad tromboembólica venosa (ETV), que engloba diferentes manifestaciones, como la trombosis venosa profunda (TVP) y la trombosis venosa superficial (TVS), así como algunas de las complicaciones que pueden aparecer durante su evolución. Estas complicaciones son la embolia pulmonar (EP) y el síndrome postrombótico (SPT). Se calcula que entre 1 y 2 personas por cada 1.000 personas y año se ven afectadas por esta patología. Presenta una tasa mayor en hombres que en mujeres y casi se duplica por cada década de edad. Su diagnóstico es complejo, dada la variabilidad de manifestaciones y posibles diagnósticos diferenciales. A pesar de un correcto tratamiento, entre un 1% y un 8% presentará una EP y alrededor de una tercera parte desarrollará un SPT.

Etiología

El origen de la ETV es multifactorial y es precisamente este hecho una de las razones de la complejidad de su diagnóstico. Existen dos grandes grupos de factores predisponentes: los adquiridos y los hereditarios. En el caso de que ambos tipos de riesgos aparecieran en un paciente, la probabilidad de trombosis se multiplica.

Entre los factores predisponentes adquiridos cabe resaltar la edad avanzada, la enfermedad neoplásica (aun siguiendo tratamiento), situaciones de inmovilización prolongada relacionadas con la convalecencia de una intervención, el ingreso hospitalario, sufrir un accidente vascular cerebral, alteraciones hormonales o tratamientos farmacológicos relacionados. Otras enfermedades, como la insuficiencia cardíaca, las enfermedades reumáticas y renales, la patología inflamatoria intestinal y los antecedentes de ETV suponen también un aumento de riesgo de sufrir este tipo de eventos.

El otro gran grupo de factores predisponentes son los de tipo genético y/o hereditario, que provocan estados de hipercoagulabilidad o de trombofilia. Existen alteraciones genéticas de mayor o menor riesgo relativo, según sea su manifestación homo- o heterocigota y según la gravedad con la que afecten a la cascada de la coagulación. De forma muy resumida, podemos hablar de tres grados de riesgo. El déficit de antitrombina III, de proteína C y de proteína S supone un riesgo elevado. Hay riesgo moderado en el caso del factor V de Leiden, la protrombina 20210ª, el grupo sanguíneo 0 y el fibrinógeno 10034T. De bajo riesgo son las variantes de los factores XIII y XI, y el fibrinógeno.

Anatomía patológica

El trombo venoso está formado por glóbulos rojos y fibrina. Una vez que se inicia la agregación plaquetaria, aparecen los glóbulos blancos y se inicia un proceso de depósito y organización de mallas de fibrina. Se generan así las estrías de Zahn. Aunque esta formación parece tener adherencia a las paredes, puede fragmentarse y viajar hasta el pulmón, provocando una EP. Dependiendo del diámetro del vaso y de la extensión del trombo, puede formarse un trombo con oclusión total o parcial. Diferentes sistemas propiciarán la progresión y el crecimiento del trombo o se facilitará la lisis. En el caso de que la trombosis se cronifique, existe una migración de histiocitos, fibroblastos y capilares venosos, que generan una especie de cicatriz interna que condicionará una zona de alta resistencia al flujo. Al margen del efecto farmacológico de las heparinas, el organismo tiene tendencia a activar los mecanismos autólogos de lisis, llamada *trombólisis endógena*. De forma espontánea, suele prevalecer la recanalización del trombo frente a la cronificación de la oclusión venosa.

Fisiopatología

Virchow, en el siglo XIX, describió de forma muy gráfica cuáles eran los tres elementos o factores que determinaban la aparición de una trombosis. Esta tríada se compone de los estados de hipercoagulabilidad, la estasis venosa y la lesión endotelial.

Estos tres factores no favorecen separadamente con la misma intensidad la trombogénesis, siendo el estado de hipercoagulabilidad o trombofilia el factor más determinante.

Estasis

Este concepto, en nuestro caso, significa detención o estancamiento de la progresión de la sangre en un territorio venoso. De forma aislada, no es el factor más determinante. Estrictamente la sangre sólo queda estancada sin movimiento en cavidades cerradas o aisladas; sin embargo, se pueden dar situaciones ligadas a estados de inmovilidad donde el flujo venoso se ve enlentecido. En esas situaciones se puede favorecer el depósito de plaquetas y células sanguíneas en lagos venosos (dilataciones), o incluso en las propias válvulas venosas. Estas situaciones de inmovilidad son comunes tras intervenciones del aparato locomotor, en postoperatorios de cirugías graves y en pacientes ancianos encamados o que pasan muchas horas sentados. Incluso se ha descrito en viajeros que pasan muchas horas sentados en una posición estática con la pierna flexionada y sin ejercer movimientos de contracción muscular. En esta situación, si el paciente presenta algún otro elemento facilitador de la trombosis, como un estado de hipercoagulabilidad, se inicia la trombogénesis.

Lesión endotelial

El aparato circulatorio está predeterminado para controlar y reparar las lesiones que se producen a nivel endotelial, y ello significa que, ante una mínima alteración de su superficie, se activan sistemas de reparación basados en una actividad fibrinolítica local, activación leucocitaria y

mediadores de la inflamación. En estado basal, el aparato circulatorio ha de mantenerse en un estado de vasodilatación e inhibición de la coagulación.

Ante una agresión en el endotelio vascular, se inicia una reacción inflamatoria que, en sí misma, facilita la trombosis. Esta reacción se inicia con el reflejo de la vasoconstricción mediada por la endotelina 1 y el factor activador de plaquetas. La exposición de la sangre al espacio subendotelial genera cambios plaquetarios y exposición al factor tisular. Todo ello activa la vía extrínseca de la coagulación. Este proceso suele iniciarse a nivel de las válvulas insuficientes, tras traumatismos externos o en venas que han sido manipuladas y lesionadas por mecanismos yatrogénicos como la colocación de vías centrales o implantaciones de catéteres u otros dispositivos.

Hipercoagulabilidad

Este estado agrupa una serie de situaciones que suponen un aumento de riesgo de sufrir un proceso trombótico. Son estados conocidos como procoagulantes.

El proceso de la coagulación implica una cascada de reacciones enzimáticas donde un precursor enzimático inactivo (zimógeno) y un cofactor glicoproteico se activan para catalizar una nueva reacción. Existen más de 12 proteínas implicadas y otras moléculas, como fosfolípidos de membrana celular. La cascada de la coagulación se divide en tres vías: la vía intrínseca o de activación por contacto, la extrínseca o de activación del factor tisular y la vía común. Las vías intrínseca y extrínseca suelen ser las vías de iniciación de la cascada, mientras que la vía común es hacia donde confluyen estas para acabar convirtiendo el fibrinógeno en fibrina. El equilibrio entre los sistemas protrombóticos y antitrombóticos (antitrombina y proteína C-trombomodulina) determina la homeostasis vascular.

De forma aislada, este factor de la tríada de Virchow es el que genera mayor riesgo, aunque requiere de la existencia de algún otro elemento desencadenante. Dada la gran cantidad de factores intervinientes en las vías de la coagulación, existen numerosas situaciones que generan una situación de trombofilia. En el apartado de etiología ya se han nombrado algunas de las alteraciones más comunes, si bien a continuación se enumeran las más frecuentes:

- *Trombofilias congénitas:* factor V de Leiden (mutación del factor V que genera una resistencia a la proteína C activada), variante G20210A de la protrombina, déficit de proteína S y proteína C, déficit de antitrombina, disfibrinogenemias y déficit de plasminógeno.
- *Trombofilias adquiridas:* síndrome antifosfolipídico (SAF); hiperhomocisteinemia; aumento de actividad de los factores IX, XI o VIII; déficit de plasminógeno, y resistencia a la proteína C activada (embarazo, anticonceptivos orales).

De todas ellas, las más graves son el déficit de antitrombina, el SAF y las formas homocigotas de las mutaciones mencionadas.

La TVP se inicia tras un desencadenante inflamatorio o de estasis venosa. Es importante señalar que, por sí mismo, un estado de hipercoagulabilidad no desencadena este cuadro y, por ello, las trombosis se inician localmente, bien en los senos venosos de una vena profunda, bien en una dilatación varicosa superficial o bien en una vena que ha sufrido una manipulación.

Cuadro clínico

Las manifestaciones clínicas más características de la TVP son la aparición de edema, la distensión de la extremidad y el dolor. Es una enfermedad que puede aparecer de forma aguda y espontánea, con un gran cortejo sintomático, pero también puede aparecer de forma larvada, lenta y asociada a otras situaciones clínicas que generan confusión diagnóstica. Es frecuente la necesidad de asociar exploraciones complementarias y analíticas para confirmar su diagnóstico.

Los síntomas que aparecen en el paciente están relacionados con el efecto mecánico de bloqueo o disminución de flujo venoso que se provoca. Por tanto, la intensidad de los síntomas y la localización de la clínica estarán en directa relación con la topografía de la obstrucción venosa.

La TVP es mucho más frecuente a nivel de las extremidades inferiores que a nivel de los brazos, aunque pueden producirse trombos en venas viscerales, venas del cuello y venas localizadas en el tórax. De hecho, puede afectar a cualquier vena del organismo.

Lógicamente, el grado de obstrucción venosa (trombosis parcial o trombosis total) determina la intensidad de los síntomas. Por ello, cuando ocurre una trombosis parcial en algunas áreas del organismo con capacidad de circulación compensadora, puede pasar desapercibida.

En general, una trombosis venosa profunda típica se manifiesta en forma de aumento del diámetro de la extremidad, distensión de los tejidos y cambio de coloración cutánea. Suele ser unilateral, y la superficie de la extremidad puede adquirir un color rojo-violáceo, que se hace más brillante por el aumento de la distensión de los tejidos. Es frecuente el aumento de temperatura y el aumento de la red venosa superficial. El paciente suele manifestar dolor profundo y sensación de tensión. Clásicamente, se habla del signo de Homans positivo cuando, con la rodilla en extensión, la dorsiflexión del pie provoca un dolor localizado en la zona gemelar y en el hueco poplíteo. Este signo aparece en el 33% de los pacientes con TVP positiva, pero puede aparecer hasta en el 50% de los pacientes con una clínica sospechosa, pero sin TVP, por lo que no se puede considerar una exploración diagnóstica de certeza.

Las características del edema y del dolor pueden confundir una TVP con otras patologías, como la rotura fibrilar gemelar, la rotura de un quiste de Baker o, incluso, con la propia insuficiencia venosa crónica profunda.

Es útil observar la simetría de las extremidades e, incluso, determinar los diámetros de estas a diferentes niveles (en la pierna: contorno maleolar, gemelar o de muslo) para evaluar las diferencias y valorar el edema real. Existen situaciones excepcionales de trombosis venosas masivas a nivel de las extremidades inferiores que generan un bloqueo de drenaje abrupto y, si no existe una capacidad alternativa de drenaje, se pueden provocar cuadros de trombosis venosas isquémicas. Esta situación se produce porque el déficit de drenaje colapsa y trombosa el lecho venoso capilar y, en consecuencia, se produce un fenómeno de isquemia por falta de aporte sanguíneo a través de la red arteriolocapilar. Esta forma grave es conocida como *flegmasia cerulea dolens*, y puede comportar la gangrena venosa de la extremidad. La *flegmasia alba dolens* es otra manifestación grave de la trombosis venosa de la extremidad en la que el elemento dominante es el espasmo arterial secundario al bloqueo venoso, y clínicamente se muestra con gran edema, palidez y frialdad cutánea. Estos cuadros suelen asociarse a enfermedad neoplásica y pueden tener una elevada mortalidad.

El cuadro clínico más común es la trombosis venosa del territorio femoropoplíteo y distal. Cuanto más proximal sea la oclusión venosa, mayor efecto habrá sobre el drenaje; por tanto, las trombosis distales (por debajo de la rodilla) suelen dar poca clínica, aunque se reporta sensación de dolor profundo y moderada asimetría a nivel maleolar. Si la trombosis afecta a la vena poplítea, la sensación de dolor, congestión y empastamiento a nivel gemelar suele ser muy sugerente para el explorador. A medida que la trombosis progresa hacia la vena femoral, la clínica se hace más generalizada en la pierna y se activan sistemas de circulación colateral. Las trombosis proximales de venas ilíacas son las que provocan mayor clínica, por forzar a la extremidad a compensar un bloqueo de drenaje importante.

Es importante identificar un grupo de trombosis venosas que están asociadas a síndromes compresivos o situaciones anatómicas que generan una dificultad de drenaje, ya que estos factores desencadenantes pueden ser tratables.

Las trombosis del sector iliofemoral del lado izquierdo pueden relacionarse con el *síndrome de May-Turner* o el *síndrome de Cockett*. Son

trombosis que suelen afectar a pacientes relativamente jóvenes (por debajo de los 50 años) y que se generan por el pinzamiento que ejercen la 5.ª vértebra lumbar y la arteria ilíaca común derecha sobre la vena ilíaca común izquierda. En esta encrucijada, la vena queda atrapada por estas otras estructuras y se favorece el enlentecimiento venoso y el bloqueo del drenaje. La clínica suele ser muy aguda, con aumento del diámetro de toda la extremidad hasta la raíz del muslo. El tratamiento actual tiende a tratar este estrechamiento mediante la implantación de un *stent.*

Otro cuadro compresivo clásico que afecta a la extremidad superior es el *síndrome de Paget-Schroetter,* que se relaciona con la existencia de un problema de drenaje a nivel del estrecho torácico y el ejercicio intenso. También la existencia de un síndrome de estrecho torácico, aisladamente, puede generar variedad de síntomas y molestias, con o sin trombosis asociada. El estrecho torácico es el área localizada como confluencia de la cara posterior de la clavícula y la porción anterior de la primera costilla, por detrás y distal del músculo escaleno. En estos casos, la trombosis genera una importante asimetría y un edema de la extremidad que los pacientes identifican claramente en estadios incipientes con hinchazón de la mano. La clínica de trombosis a nivel del brazo suele tener una gran capacidad compensadora y se desarrollan de forma muy rápida vías de flujo compensatorio a través de venas subcutáneas.

Finalmente, es necesario hablar de la trombosis venosa de venas superficiales, también denominada tromboflebitis superficial o flebitis. Clásicamente, este tipo de manifestación trombótica no se incluía en el grupo de trombosis venosas, pero actualmente se considera que forma parte de la ETV. Se trata de la ocupación por trombo de venas ubicadas en un plano superficial en el tejido celular subcutáneo y por encima de planos musculares. Suelen tener un comportamiento más benigno, aunque clínicamente son más evidentes, ya que generan inflamación local, enrojecimiento y dolor a la palpación. Normalmente se muestran como cordones venosos endurecidos y engrosados, con una reacción perivenosa. Pueden afectar a venas varicosas de las piernas y a venas que han sufrido una manipulación por punción, generalmente en los brazos.

Diagnóstico

El diagnóstico de esta patología es complejo, ya que las manifestaciones clínicas son muy variadas. Dado que la exploración clínica no ofrece garantías de certeza, se han confeccionado escalas y se utilizan algoritmos para optimizar el diagnóstico. La prueba diagnóstica no invasiva más utilizada es la eco-Doppler venosa.

Escala de Wells

Esta escala se confeccionó para identificar o predecir la probabilidad de que cierto cuadro clínico se corresponda con un evento trombótico. Consiste en dar una puntuación a diferentes signos y síntomas. Tras la suma de estos, se concluye la existencia probable (prevalencia de TVP del 75%) o improbable (prevalencia de TVP del 3%). Esta escala sólo es válida en pacientes sintomáticos ambulatorios, y conviene excluir de este método predictivo a mujeres embarazadas, pacientes en tratamiento anticoagulante, amputados de una extremidad o aquellos en los que se sospecha una EP (tabla 74-1).

Tabla 74-1

Escala de predicción de Wells (probabilidad pretest de TVP)*

Características clínicas	Puntuación
Cáncer activo (recibiendo tratamiento para el cáncer en los 6 meses previos o recibiendo actualmente tratamiento paliativo)	1
Parálisis, paresia o inmovilización reciente con yeso en una extremidad inferior	1
Encamamiento reciente ≥ 3 días, o cirugía mayor con anestesia general o regional en las últimas 12 semanas	1
Dolor o hipersensibilidad localizada a lo largo de la distribución del sistema venoso profundo	1
Edema de toda la pierna	1
Edema de la pantorrilla ≥ 3 cm mayor que el de la pantorrilla asintomática (medido 10 cm por debajo del tubérculo tibial)	1
Edema con fóvea limitado a la extremidad sintomática	1
Venas colaterales superficiales (no varicosas)	1
Antecedentes de diagnóstico de TVP confirmada	1
Otras posibilidades diagnósticas al menos tan probables como la de TVP	−2

TVP: trombosis venosa profunda.

* Puntuación ≥ 2 = TVP probable; puntuación < 2 = TVP improbable.

Tomado de Wells PS, Hirsh J, Anderson DR, Lensing AW, Foster G, Kearon C, et al. Accuracy of clinical assessment of deep-vein thrombosis. Lancet 1995;345:1326-30. © 1995 Published by Elsevier Ltd.

Determinación de dímero D

El dímero D es un producto de degradación de la fibrina cuya determinación orienta sobre la actividad trombótica del organismo. Su valor predictivo negativo (VPN) es del 91%, y para el diagnóstico de TVP ofrece una sensibilidad alta (97%), aunque es muy inespecífico (35%). El valor elevado de dímero D puede encontrarse en procesos infecciosos, postoperatorios e inflamatorios; en traumatismos e, incluso, durante el

embarazo. Cuando se combina el valor improbable de la escala de Wells y un dímero D negativo, el VPN es del 99%.

Exploración eco-Doppler

La utilización de los ultrasonidos en la práctica médica es cada vez más habitual, dada su nula agresividad, y su versatilidad y eficiencia. Sin embargo, es un tipo de prueba explorador-dependiente y, en ocasiones, el equipo no es accesible. El examen se realiza colocando la sonda ecográfica sobre la piel del paciente al mismo nivel de la vena que se quiere examinar, y mediante maniobras de compresibilidad se comprueba la ocupación o no del vaso. La nitidez de las imágenes es variable y depende del vaso explorado, de la cantidad de tejido adiposo e, incluso, del aparato utilizado. Comúnmente, los trombos antiguos suelen ser más ecogénicos y se ven de un color más gris en la pantalla. Los trombos recientes ricos en suero y plasma son poco ecogénicos y no se ven por ultrasonidos, aunque ante maniobras de compresibilidad se comprueba la ocupación de la luz venosa.

Flebografía con contraste

Este tipo de exploración sólo se realiza en casos aislados para completar estudios o bien para plantear tratamientos mediante cateterismos que persiguen la lisis de los coágulos, la dilatación de venas obstruidas o, incluso, la implantación de *stents* en zonas de estrechamiento o estenosis. Se utiliza un acceso a través de la piel (acceso percutáneo) y, tras la colocación de un pequeño introductor, se inyecta contraste yodado, que rellenará la luz del vaso. En el caso de ocupación interior de la luz, se observan defectos de repleción que se corresponden con zonas con trombo más o menos evolucionado.

Tomografía computarizada

Este tipo de exploración ofrece mucha información y puede mostrar zonas difíciles o imposibles de visualizar con técnicas no agresivas como la eco-Doppler. Permite analizar no sólo la permeabilidad del vaso, sino las estructuras de alrededor. Requiere de la administración de contraste yodado

y su principal desventaja radica en su accesibilidad, su coste y el alto índice de radiación.

Resonancia magnética

Al igual que la TC, esta prueba ofrece una información completa de las estructuras circundantes del vaso. Requiere la administración de un contraste llamado gadolinio. Es una prueba poco utilizada para el estudio venoso y muy común en la exploración de la vascularización arterial. Su accesibilidad y su coste son un factor limitante.

Algoritmo diagnóstico

Teniendo en cuenta fundamentalmente el uso de tres métodos diagnósticos, se puede confirmar o descartar la mayoría de las TVP:

- Una TVP improbable (Wells) con dímero D negativo excluye el diagnóstico.
- Una TVP improbable (Wells) con dímero D positivo requiere la realización de una eco-Doppler para confirmar o rechazar el diagnóstico.
- Una TVP probable (Wells), independientemente del dímero D, requiere el diagnóstico de confirmación mediante eco-Doppler. Si el dímero D es negativo y la eco-Doppler es negativa, se descarta TVP. Sin embargo, ante una TVP probable con dímero D positivo y eco-Doppler negativa, es necesario buscar otra localización del trombo o realizar pruebas diagnósticas más sofisticadas.

Diagnóstico diferencial

Para realizar un buen diagnóstico diferencial es fundamental conocer otras enfermedades o situaciones clínicas que se muestran de forma similar.

Tal como se ha comentado en varias ocasiones en el capítulo, la ETV puede mostrar signos y síntomas que se asemejan a otras patologías. Lo más común es confundir cuadros de tipo inflamatorio del aparato locomotor o, incluso, episodios de infecciones cutáneas con la TVP. Los procesos crónicos de desgaste articular asociados a derrames articulares, alguna rotura fibrilar o incluso la rotura de los quistes de Baker ubicados en la cara posterior del hueco poplíteo pueden debutar con edema, aumento del diámetro de la extremidad y dolor. Estos signos y síntomas son comunes a ambas patologías, por lo que es necesario pensar en ellas. La insuficiencia venosa crónica evolucionada con edema por estasis o el propio síndrome postrombótico pueden determinar un edema crónico con episodios de exacerbación. Algunos episodios de infección cutánea (celulitis) con afectación linfática (linfangitis) pueden provocar cuadros de inflamación y empastamiento de la extremidad que nos desorientan en el correcto diagnóstico.

Pronóstico

La ETV es una enfermedad potencialmente grave con riesgo de muerte y con un índice de secuelas importante. El pronóstico depende de varios factores: la localización y extensión del trombo, la precocidad y la efectividad del tratamiento y, finalmente, de si existe una enfermedad asociada al episodio y la naturaleza de esta. Las potenciales complicaciones de la ETV son la EP y el SPT.

La EP puede aparecer en el 15%-25% de los casos diagnosticados de TVP que afectan a las extremidades inferiores. La mortalidad asociada al ingreso por EP es del 11,6%. La mortalidad asociada al ingreso por TVP es del 2,8%. Sin embargo, en diferentes estudios en los que se examinó mediante gammagrafía de ventilación/perfusión la posibilidad de una EP silente, se ha demostrado que existe un elevado porcentaje de pacientes que sufren embolias asintomáticas (del 30% al 60%). La mortalidad precoz tras TVP es del 5%, pero la tardía, a 5 años, puede alcanzar el 50%. El cáncer es el principal motivo de mortalidad tras TVP sin EP. El riesgo de muerte en pacientes con TVP y cáncer persiste al menos 3 años tras el primer diagnóstico, si bien en los casos de TVP secundaria a causas benignas se equipara con los riesgos de la población tras los 6 meses de tratamiento.

Los índices de recurrencia a los 3 meses, a pesar de seguir un tratamiento correcto, se sitúan entre el 3% y el 6%, y a los 8 años en el 30%. Los pacientes afectados por algún estado de hipercoagulabilidad o los que padecen alguna neoplasia son el grupo con más riesgo de recurrencia.

El SPT puede aparecer en el 25% de las TVP. De estos, el 30% es grave. Los signos y síntomas propios del SPT son el edema crónico, las alteraciones cutáneas con dermatitis ocre, la atrofia cutánea y la alta incidencia de aparición de úlceras flebostáticas que suelen ser muy refractarias al tratamiento. La causa de estos trastornos tróficos es la destrucción de las válvulas venosas motivada por la remodelación del trombo.

Tratamiento

La TVP tiene como tratamiento común la administración de fármacos anticoagulantes con el objetivo de evitar la progresión del trombo, y reducir el riesgo de EP y la tasa de recurrencia. Los fármacos más utilizados actualmente se dividen en los anticoagulantes de prescripción aguda o precoz y los anticoagulantes de prescripción de continuidad.

En la primera fase de tratamiento, los más utilizados son la heparina no fraccionada (HNF) y las heparinas de bajo peso molecular (HBPM), que son administradas mediante inyección subcutánea. En una segunda fase, los anticoagulantes más utilizados son los dicumarínicos orales (4-hidroxicumarina y acenocumarol), en situaciones especiales las HBPM y, cada vez con un papel más importante, una nueva familia de anticoagulantes orales que son los inhibidores selectivos del factor X (dabigatrán, apixabán, edoxabán y rivaroxabán). Estos fármacos, conocidos como *nuevos anticoagulantes orales* o NACOS, se han desarrollado con el objetivo de ofrecer comodidad de administración y un mayor perfil de seguridad en comparación con los dicumarínicos.

La pauta de tratamiento se inicia con HBPM, que suelen ajustarse al peso del paciente, y se solapa durante 5 días con una pauta de dicumarínicos con el objetivo de obtener un INR de entre 2 y 3. Existen excepciones y pautas especiales en pacientes neoplásicos, en los que se recomienda mantener una pauta de HBPM. Tras esta primera fase, la duración del tratamiento puede ser de 3 meses, 6-12 meses o indefinida, dependiendo de cada caso (cuadro 74-1).

Cuadro 74-1 Duración de la anticoagulación en el tratamiento de la TVP

3 meses

Primer episodio de TVP secundaria (desencadenada por un factor transitorio)
Primer episodio de TVP idiopática con alto riesgo de hemorragia

Tratamiento prolongado (de 6 a 12 meses)

Primer episodio de TVP idiopática con riesgo bajo o moderado de hemorragia
Primer episodio de TVP en pacientes con síndrome antifosfolipídico, en los homocigotos para el factor V de Leiden y en los doblemente heterocigotos para el factor V de Leiden y mutación del gen de la trombina

Tratamiento indefinido

TVP recurrente no explicada
TVP + neoplasia (mientras el cáncer permanezca activo)

TVP: trombosis venosa profunda.

Actualmente, está en discusión el abordaje terapéutico mediante fibrinólisis y recanalización de las trombosis del segmento ilíaco y a nivel axilosubclavio cuando se descubre que la TVP está asociada a un síndrome obstructivo (síndrome de estrecho torácico o síndrome de May-Turner). En estos casos, se plantea una lisis farmacomecánica, ultrasónica o farmacológica mediante cateterización selectiva y, tras obtener la recuperación del flujo, se implantan uno o varios *stents* para corregir la reducción de espacio.

Cabe destacar que parte del tratamiento consiste en la aplicación de terapia compresiva de forma precoz con medias elásticas. Si bien se ha intentado demostrar que el tratamiento precoz con medias de compresión reduce la incidencia de SPT, este tratamiento sólo incide en la mejoría del edema y de los síntomas, sin aportar suficiente evidencia sobre la reducción del SPT.

Profilaxis

Es importante destacar que la TVP y la EP son la principal causa de mortalidad hospitalaria prevenible, ya que el seguimiento de las guías clínicas para la prevención de la ETV aún es mejorable.

Entendemos como profilaxis primaria el tratamiento anticoagulante prescrito en determinadas circunstancias antes de que se produzca un evento trombótico. La incidencia de TVP en pacientes hospitalizados médicos sin profilaxis fluctúa entre el 10% y el 20%, y aumenta hasta el 40% en pacientes quirúrgicos. Una correcta profilaxis reduce a la mitad esa incidencia. En el ambiente hospitalario, todos los pacientes ingresados, por motivos médicos o quirúrgicos, deben seguir tratamiento profiláctico.

Se pueden asociar complementariamente sistemas de compresión mecánica intermitente, la deambulación precoz y medias elásticas como complemento a las medidas farmacológicas.

Bibliografía especial

Appelen D, van Loo E, Prins MH, Neumann MH, Kolbach DN. Compression therapy for prevention of post-thrombotic syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;26:9.

Gómez Caravaca J, Mira Sirvent F, Masegosa Medina A. Diagnóstico de la enfermedad tromboembólica venosa. In: SEACV, ed. *Tratado de las enfermedades vasculares*. Barcelona: Viguera Editores; 2006:1031–1039.

Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, Gutterman DD, Schünemann HJ. American College of Chest Physicians Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis Panel. Antithrombotic therapy end prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):7s–47s.

Monreal M, Suárez C, González-Fajardo JA, Barba R, Uresandi F, Valle R, the RIETE investigatorset al. Management and outcome of patients with acute venous thromboembolism: A prospective Registry including over 6,000 consecutive patients. *Vasomed*. 2003;16:10–16.

Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Forgie M, Kearon C, Dreyer J, et al. Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis. *N Engl J Med*. 2003;349:1227–1235.

75

Enfermedades de las grandes venas

G. Mestres Alomar

En este capítulo se revisan las enfermedades que afectan a las venas cavas superior e inferior (consideradas las *grandes venas*).

Malformaciones congénitas

Las malformaciones congénitas de las venas cavas son relativamente frecuentes (afectan al 1% de la población) y habitualmente cursan sin síntomas, aunque pueden asociarse a fenómenos tromboembólicos (pueden ser la causa de hasta el 16% de las trombosis venosas ilíacas en pacientes jóvenes) o defectos de drenaje venoso (síndromes de cava superior o inferior).

Las más frecuentes son la *duplicidad de la vena cava* (superior o inferior), la *vena cava inferior izquierda* y la *agenesia o hipoplasia de la vena cava inferior* (prerrenal, renal o posrenal). Otras alteraciones menos frecuentes son las denominadas *sinequias de Cockett* (localizadas en la región iliocava inferior), la *vena cava inferior preureteral* o el *anillo venoso periureteral.*

Habitualmente, el diagnóstico es casual en exploraciones diagnósticas o terapéuticas, y su corrección se plantea cuando producen síndromes de vena cava o fenómenos tromboembólicos, en cuyo caso se aconseja anticoagulación de larga duración.

Síndrome de la vena cava superior

Concepto

Es el cuadro clínico causado por la obstrucción al drenaje de la vena cava superior, ya sea por su trombosis, su compresión extrínseca o intrínseca, o su malformación.

Etiología

Las causas más frecuentes de síndrome de vena cava superior son la compresión extrínseca o infiltración por tumores mediastínicos (85% de los casos; por carcinoma broncogénico, linfoma, carcinoma de mama o metástasis y, raramente, tumores cardíacos) y la trombosis venosa (habitualmente secundaria al uso de vías venosas centrales o marcapasos, o menos frecuentemente, por progresión de una trombosis venosa de la extremidad superior). Raramente se puede deber a compresión extrínseca benigna (bocio endotorácico, aneurisma de aorta torácica, mediastinitis, fibrosis mediastínica, pericarditis constrictiva) o traumatismos.

Cuadro clínico

La presentación clínica está relacionada con las alteraciones hemodinámicas (edema facial y de brazos, dilatación venosa yugular y pectoral), respiratorias (disnea, tos, ronquera) y neurológicas (síncopes, cefalea, mareo). La embolia pulmonar a partir de una trombosis de vena cava superior es poco frecuente. La clínica será más florida si la oclusión se localiza por debajo del origen de la vena ácigos.

Diagnóstico

Esta entidad nosológica puede sospecharse a partir de una anamnesis y una exploración clínica correctas. Para un diagnóstico de confirmación, son necesarias la flebografía, la TC o la RM. La flebografía es la prueba por excelencia; permite localizar y describir la obstrucción y la circulación

colateral, y puede permitir un abordaje terapéutico endovascular en el mismo acto. Sin embargo, no informa de las estructuras extraluminales, por lo que no es útil para el estudio etiológico. La TC, sí permite, además de diagnosticar la oclusión, observar los tejidos y las estructuras vecinos, e identificar la causa de la oclusión o compresión venosa; por ello, es la prueba de elección en el estudio diagnóstico del síndrome de cava superior.

La eco-Doppler no permite visualizar correctamente las venas intratorácicas y sólo ofrece signos indirectos de oclusión de cava. Otros procedimientos diagnósticos agresivos, como la broncoscopia, la mediastinoscopia o la esofagoscopia, deben indicarse con mucha cautela por el riesgo de hemorragia, debido a la presencia de abundante circulación colateral.

Tratamiento

En casos de clínica leve y tumores no resecables o patología benigna no quirúrgica, se aconseja un tratamiento conservador (elevar la cabecera de la cama, medicación diurética y anticoagulación en casos agudos o con trombosis venosa asociada). Los tumores mediastínicos pueden disminuir de tamaño con quimio- y radioterapia, y mejorar el síndrome de vena cava. Sin embargo, en casos de clínica grave o invalidante, se planteará una revascularización de la vena cava.

En aquellas causas tratables que requieran una reparación quirúrgica (p. ej., patología tumoral o de aorta candidata a reparación quirúrgica) sin afectación de la pared venosa, esta cirugía puede ser suficiente como para restablecer el flujo venoso. En casos de afectación mural tumoral o estenosis residual, se puede realizar una resección de cava y una reconstrucción en el mismo acto quirúrgico (mediante plastia o derivación).

Sin embargo, la forma más habitual de tratar el síndrome de cava superior es mediante técnicas endovasculares (angioplastia y colocación de *stent*), dado que ofrecen buenos resultados y mucha menor comorbilidad que la cirugía abierta (fig. 75-1). Si bien presentan elevadas tasas de reestenosis, se aconsejan angioplastias repetidas y anticoagulación de larga duración para mantener la revascularización permeable. En trombosis agudas de cava, se puede usar tratamiento fibrinolítico inicial en casos seleccionados, seguido del tratamiento endovascular habitual.

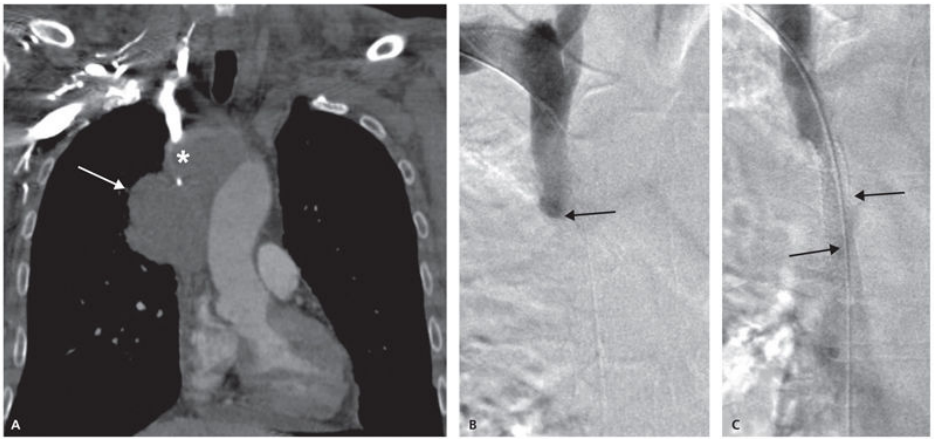


FIGURA 75-1 Paciente afecto de un tumor pulmonar *(flecha)* con oclusión de la vena cava superior *(asterisco),* visualizado mediante angio-TC **(A)** y flebografía *(flecha)* **(B),** que fue tratado mediante colocación de un *stent* en la vena cava superior *(flechas)* **(C).**

El pronóstico vital es el de la enfermedad causante de la clínica y, en caso de patología tumoral, es poco esperanzador (incluso con tratamiento quirúrgico, la supervivencia se sitúa en alrededor del 10% a los 2,5 años de seguimiento).

Síndrome de la vena cava inferior

Concepto

Con este nombre se designa el cuadro clínico causado por la obstrucción al drenaje de la vena cava inferior.

Etiología

A diferencia de la cava superior, la causa más frecuente de síndrome de vena cava inferior es la progresión de una trombosis venosa profunda desde el área iliofemoral hasta la cava. Menos frecuentes son los procesos proliferativos de la vecindad que invaden la cava (el más frecuente es el tumor de células renales, que se propaga por vía intraluminal desde la vena renal), y es excepcional que el cuadro se deba a un tumor primitivo del vaso (leiomiosarcoma). Entre las causas no tumorales, cabe citar causas congénitas (descritas anteriormente), fibrosis retroperitoneal, enfermedad de Weber-Christian, traumatismos, procesos sépticos, aneurisma de la aorta abdominal o procedimientos terapéuticos (trombosis de filtros de cava o la interrupción profiláctica de la vena cava inferior).

Cuadro clínico

Depende de la causa, el grado y el nivel de obstrucción y el desarrollo de circulación colateral. Las manifestaciones más frecuentes son edema bilateral de las extremidades inferiores, edema de los genitales externos y presencia de una dilatación de la red venosa en la pared del abdomen. La oclusión de la vena renal puede ocasionar proteinuria e insuficiencia renal (sobre todo si es bilateral). La obstrucción suprahepática origina un síndrome de Budd-Chiari. En fases más crónicas o de secuela, se desarrolla una semiología de insuficiencia venosa de extremidades inferiores o síndrome postrombótico (v. caps. 73 y 74). Al contrario de lo que sucede en la vena cava superior, las embolias pulmonares son relativamente frecuentes.

Diagnóstico

La sospecha diagnóstica parte de la anamnesis y la exploración física. La existencia de una trombosis venosa profunda previa de la extremidad inferior o la sospecha de una tumoración abdominal son antecedentes que han de tenerse en cuenta. La confirmación diagnóstica puede realizarse mediante eco-Doppler, habitualmente utilizada en el diagnóstico de trombosis venosas de los miembros inferiores, que es suficiente en la mayoría de los casos. La TC y la RM, además de confirmar el diagnóstico, pueden ayudar en el diagnóstico de otras causas subyacentes, en caso de sospecha diagnóstica (fig. 75-2). La iliocavografía, si bien no informa de patología extraluminal, puede informar con mayor precisión del grado y del nivel de oclusión, ayudar a plantear un tratamiento quirúrgico o, incluso, permitir un abordaje terapéutico endovascular en el mismo acto; sin embargo, al ser una prueba invasiva, se reserva para casos seleccionados. A pesar de estas exploraciones, en ocasiones es difícil diferenciar si lo que ocupa la luz de la cava es un trombo o un tumor, por lo que exámenes específicos en esta línea pueden resultar útiles.

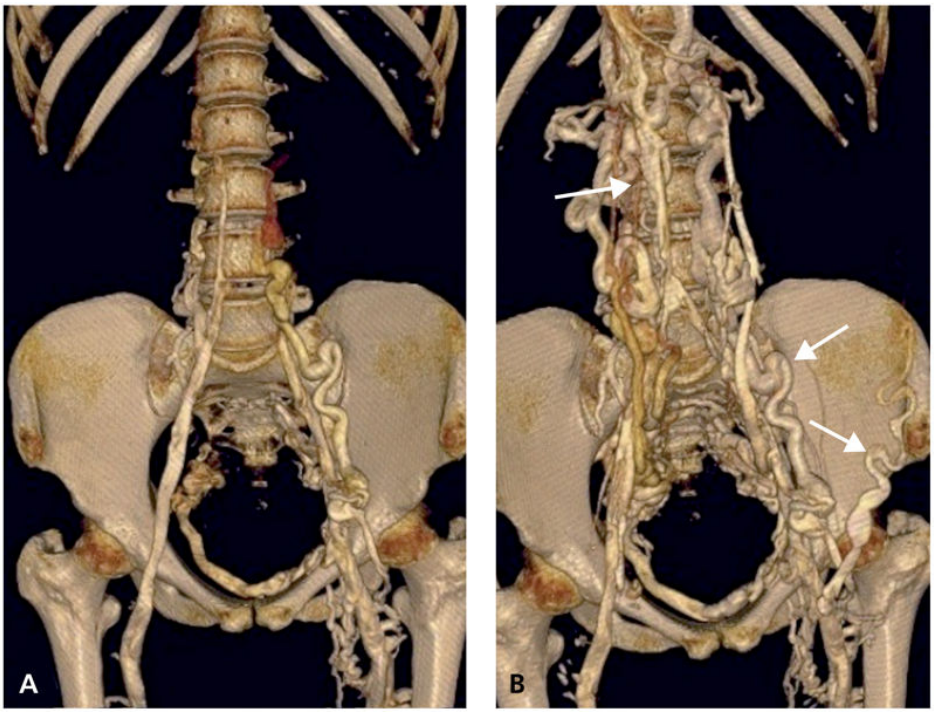


FIGURA 75-2 Paciente afecto de una trombosis de vena cava inferior antigua, secundaria a una trombofilia. En la fase precoz de angio-TC con inyección de contraste en las venas de las extremidades inferiores, se observan la permeabilidad de las venas femorales e ilíacas y la oclusión de la cava inferior **(A);** en las fases tardías de la misma exploración, se observa una abundante circulación colateral abdominal *(flechas)* **(B).**

Tratamiento

En casos sin patología concomitante que requiera cirugía (habitualmente trombosis de cava por progresión de trombosis venosa de miembros inferiores, la causa más frecuente de este síndrome), se aconseja el mismo tratamiento que el aplicado para la trombosis venosa de miembros inferiores: anticoagulación y medias de compresión elástica, sobre todo si la clínica es leve o moderada, además del estudio etiológico de la trombosis. En casos de clínica grave o invalidante, el uso de fibrinolíticos (si se utilizan de forma precoz para repermeabilizar la vena, y con filtros de vena cava para evitar embolias pulmonares durante el procedimiento) y la angioplastia y el *stent* venoso se han demostrado eficaces para mejorar la clínica en casos seleccionados. Sin embargo, presentan elevadas tasas de

reestenosis y trombosis del *stent* durante el seguimiento, por lo que se recomienda anticoagulación de larga duración.

Los tumores asociados al síndrome de cava inferior que requieren cirugía tienen mejor pronóstico que los que afectan a la cava superior. En estos casos, la extirpación quirúrgica de la neoplasia se asociará a la reconstrucción de la vena cava si esta se encuentra invadida. Cuando se trata de procesos proliferativos irresecables y clínica grave a pesar del tratamiento anticoagulante, las técnicas endovasculares pueden ofrecer una alternativa de tipo paliativo, aunque con baja permeabilidad.

Bibliografía especial

Cheng S. Superior vena cava syndrome: a contemporary review of a historic disease. *Cardiol Rev*. 2009;17:16–23.

Garg N, Gloviczki P, Karimi KM, Duncan AA, Bjarnason H, Kalra M, et al. Factors affecting outcome of open and hybrid reconstructions for nonmalignant obstruction of iliofemoral veins and inferior vena cava. *J Vasc Surg*. 2011;53:383–393.

González J, Gaynor JJ, Albéniz LF, Ciancio G. Inferior Vena Cava System Anomalies: Surgical Implications. *Curr Urol Rep*. 2017;18:10.

Lauten A, Strauch J, Jung C, Goebel B, Krizanic F, Baer FM. Endovascular treatment of superior vena cava syndrome by percutaneous venoplasty. *Heart Lung Circ*. 2010;19:681–683.

Yu JB, Wilson LD, Detterbeck FC. Superior vena cava syndrome–a proposed classification system and algorithm for management. *J Thorac Oncol*. 2008;3:811–814.

76

Linfedema

F.S. Lozano Sánchez

Concepto

El linfedema es un edema por insuficiencia del drenaje linfático locorregional. El resultado es un incremento del volumen intersticial por acúmulo de linfa (líquido rico en proteínas) en los tejidos blandos (extraaponeuróticos).

El sistema linfático mantiene su suficiencia siempre que la capacidad de transporte sea mayor que la carga linfática. Cuando esa carga linfática supera la capacidad de drenaje, se produce insuficiencia dinámica. La insuficiencia mecánica sucede cuando el sistema no es capaz de reabsorber y evacuar las proteínas del intersticio por una alteración de la capacidad de transporte.

Puede aparecer en diversas zonas (cara, tronco y genitales), pero su principal localización son las extremidades (80%). La localización en las piernas suele asociarse a infección, insuficiencia venosa crónica y cáncer (útero, próstata, etc.), mientras que en el brazo se asocia fundamentalmente al cáncer de mama. La localización más habitual es la distal.

Etiología

Etiológicamente, los linfedemas se clasifican en primarios, esenciales o idiopáticos (causa desconocida) y secundarios (causa conocida); los últimos son mucho más frecuentes. En ambos grupos existen situaciones benignas y malignas (cuadro 76-1).

Cuadro 76-1 Clasificación de los linfedemas*

Linfedemas primarios

- Congénitos (presentación menor a 1 año)
  - Simple
  - Hereditario o familiar (enfermedad de Milroy)
- Precoz (durante la pubertad): síndrome de Meige
- Tardío (pasados los 35 años)
- Síndromes por malformación
  - Síndrome de Turner
  - Síndrome de Noonan
  - Síndrome de las uñas amarillas

Linfedemas secundarios

- Infecciosos: erisipela, linfangitis, adenitis
- Neoplásicos
- Traumatismos
- Cirugía: exéresis de linfáticos con criterio oncológico o yatrógeno
- Radioterapia (terapéutica o yatrógena)
- Inflamatorios: sarcoidosis, fibrosis retroperitoneal
- Síndrome postrombótico
- Parasitarios: filariasis
- Otros

* Clasificación de Allen modificada.

Afecta a más de 200 millones de personas en todo el mundo. No existen datos para España. El linfedema primario es muy raro (1/100.000 individuos). El 99% de los linfedemas son secundarios y su prevalencia es de 1/1.000 individuos. Afecta más a mujeres, entre la quinta y la sexta década de la vida. La filariasis es la causa más frecuente de linfedema secundario en el mundo.

El linfedema primario está causado por mutaciones genéticas o anomalías del desarrollo del sistema linfático. Según la edad de aparición, se subdivide en: congénito (poco después del nacimiento), precoz (alrededor de la pubertad) y tardío.

La *enfermedad de Milroy* (linfedema hereditario congénito) se transmite con carácter autosómico dominante. A veces se asocia a linfangiectasia intestinal y colestasis. En su origen parecen intervenir las mutaciones del gen *VEGFR-3 (vascular endothelial growth factor receptor 3).* La *enfermedad de Meige* también se transmite como trastorno autosómico dominante y puede asociarse con otras anomalías como distiquiasis (segunda fila parcial o completa de pestañas). Es probable que, en su origen, intervengan mutaciones del gen *FOXC2.* En estos linfedemas primarios, existen diversos trastornos por malformación de los linfáticos (aplasia, hiperplasia, etc.). Los linfedemas secundarios se deben a numerosas situaciones clínicas que inducen obliteración o exéresis de los linfáticos.

Linfedema posmastectomía

El linfedema es una complicación frecuente después de mastectomía por cáncer de mama. Es el ejemplo más demostrativo de linfedema secundario a una cirugía (linfadenectomía axilar). Las actuales técnicas quirúrgicas sobre la mama han reducido la frecuencia de linfedema. Su aparición induce deformación del miembro superior, con dolor, limitación funcional y alteración psíquica y de la calidad de vida. Otras intervenciones que resecan ganglios de la región pélvica o inguinal son causas de linfedema secundario en la extremidad inferior.

Linfedema posradioterapia

La radioterapia sobre una mama previamente amputada impide la regeneración de canales linfáticos y puede afectar a la circulación linfática colateral debido a la fibrosis tisular que produce. Ello incrementa el riesgo, y la proporción, de linfedema en el brazo. Igual que han mejorado las técnicas quirúrgicas sobre la mama, también lo han hecho las técnicas de radioterapia. Ambas mejoras y la inclusión de la quimioterapia han reducido el número de linfedemas de las extremidades superiores por estas causas. En estas circunstancias, es muy importante la prevención, mediante sencillos ejercicios y recomendaciones postoperatorias.

Linfedema filariásico

En países tropicales, es frecuente la parasitación por filarias (p. ej., *Wüchereria bancrofti*). Estas anidan en las vías linfáticas y durante la noche vierten sus microfilarias a la sangre. Dicha parasitación produce fibrosis, obstrucción y bloqueo regional linfático. La enfermedad evoluciona con brotes agudos (fiebre, linfangitis y adenitis). Al final, la situación conduce a elefantiasis. La localización más frecuente es la pierna y el pie (respeta la planta), pero también la mama o el escroto. Existe tratamiento antiparasitario en fases tempranas. En situaciones evolucionadas se puede indicar cirugía.

Cuadro clínico

El proceso se manifiesta por pesadez de la extremidad, debida a un edema pálido (no inflamatorio), de consistencia elástica/dura *(sin fóvea a la presión digital)*, que respeta la planta del pie. Suele ser progresivo e irreversible. Es asimétrico, difuso (proximal, distal o en toda la extremidad) y no cede con el decúbito. No tiene tendencia a la ulceración. No es posible pellizcar los tejidos en la base dorsal de los dedos del pie *(signo de Kaposi-Stemmer)*, que es patognomónico de linfedema.

Evolución

El linfedema es una enfermedad crónica y evolutiva.

La *International Society of Lymphology* (2013) define cuatro estadios evolutivos: una fase subclínica de meses o años (estadio 0); un edema inicialmente elástico (que cede algo al decúbito) (estadio I) que, sin tratamiento eficaz, se fibrosa (fibredema) y evoluciona a duro (e irreversible) (estadio II); finalmente, el edema complicado con cambios en la piel (verrugosis linfostásica) y linfangitis intercurrentes deriva en elefantiasis (estadio III).

La escala evolutiva (grados de Cheng, 2015) se basa en tres conceptos (gravedad de los síntomas, circunferencia de la extremidad y resultados de la escintigrafía); tiene cinco grados y se utiliza para indicar el tipo de tratamiento: 0) reversible; I) escasa; II) moderada; III) grave, y IV) muy grave.

Fibredema

El fibredema, o fibroedema, es la fibrosis del tejido celular subcutáneo, consecutiva a episodios repetidos de celulitis y linfangitis en una extremidad afectada por linfedema. Supone la evolución natural de un linfedema no controlado.

Elefantiasis

Es la evolución final de un linfedema. En ella, la piel y el tejido celular subcutáneo están muy fibrosados y el edema es irreversible. La extremidad presenta tres características: proporciones elefantinas (gigantescas), dificultad para la movilización de la extremidad y trastornos tróficos de la piel. La elefantiasis no es una entidad nosológica, sino la consecuencia evolutiva y desafortunada de un linfedema.

Complicaciones

Cabe distinguir los tres grupos siguientes:

1. *Infecciones.* La riqueza proteica del líquido intersticial facilita que se produzcan complicaciones infecciosas de tipo linfangitis, erisipela, hipodermitis, celulitis y micosis, que deberían evitarse en lo posible, puesto que contribuyen a una mayor obstrucción de los vasos linfáticos y a su evolución desfavorable hacia fibredema y elefantiasis.
2. *Elefantiasis.* Se trata del tercer estadio evolutivo del linfedema, consistente en una notable deformación de la extremidad. La piel adquiere un aspecto duro y verrugoso, similar al de los paquidermos. Induce limitación física y altera el estado psíquico del enfermo.
3. *Degeneración tumoral.* Es excepcional. En grandes y prolongados linfedemas puede surgir una rara complicación neoplásica, el llamado *linfangiosarcoma.* Tras la mastectomía, se conoce como *síndrome de Stewart-Treves.*

Diagnóstico

Es esencialmente clínico. La anamnesis y la exploración física son determinantes. Existen diversas exploraciones complementarias.

Linfografía directa

Permite el estudio morfológico de los linfáticos. Exige la disección quirúrgica de un linfático, su cateterización y la inyección del contraste. Su práctica puede ocasionar complicaciones (embolia lipídica, hipersensibilidad al contraste, linfangitis y adenitis, extravasación del contraste, etc.). Estos inconvenientes limitan la técnica a indicaciones muy selectivas.

Linfografía indirecta

Estudia el drenaje espontáneo (estudio funcional más que morfológico) de una sustancia inerte inyectada en la dermis o la hipodermis.

Azul patente *(patent blue)*

Es la linfografía indirecta más simple y antigua. Se inyecta azul de Evans en la dermis de la región en estudio (generalmente, el primer espacio interdigital). Un examen normal muestra rápidamente un canalículo linfático. La técnica presenta falsos positivos y negativos. Puede presentar efectos secundarios (alergia al colorante). Esta prueba se realiza antes de la linfografía directa para descubrir el linfático que se debe canular. Las ventajas de la linfoescintigrafía han relegado a las linfografías directas e indirectas a un segundo plano.

Microlinfangiografía de fluorescencia

Consiste en la inyección de isotiocianato de fluoresceína en la dermis y su observación bajo microscopio de fluorescencia, idealmente con un registro videográfico. Ello permite observar la difusión del marcador en el inicio de los vasos linfáticos. Es más útil para la investigación que para la clínica.

Linfoescintigrafía

Se inyectan en la dermis o la hipodermis partículas inertes marcadas con un isótopo radiactivo (^{99m}Tc). Es la prueba de elección, por su tolerancia y por la buena información funcional sin los inconvenientes de la linfografía directa.

Ecografía Doppler

Permite valorar la participación del sistema venoso en el edema y conocer el estado de la dermis y otros tejidos.

Tomografía computarizada y resonancia magnética

Permiten estudiar modificaciones tisulares (fibrosis o engrosamientos). Su mayor utilidad se da en las regiones axilar, inguinal y abdominal. La RM también es útil para visualizar vasos linfáticos dilatados (fig. 76-1).

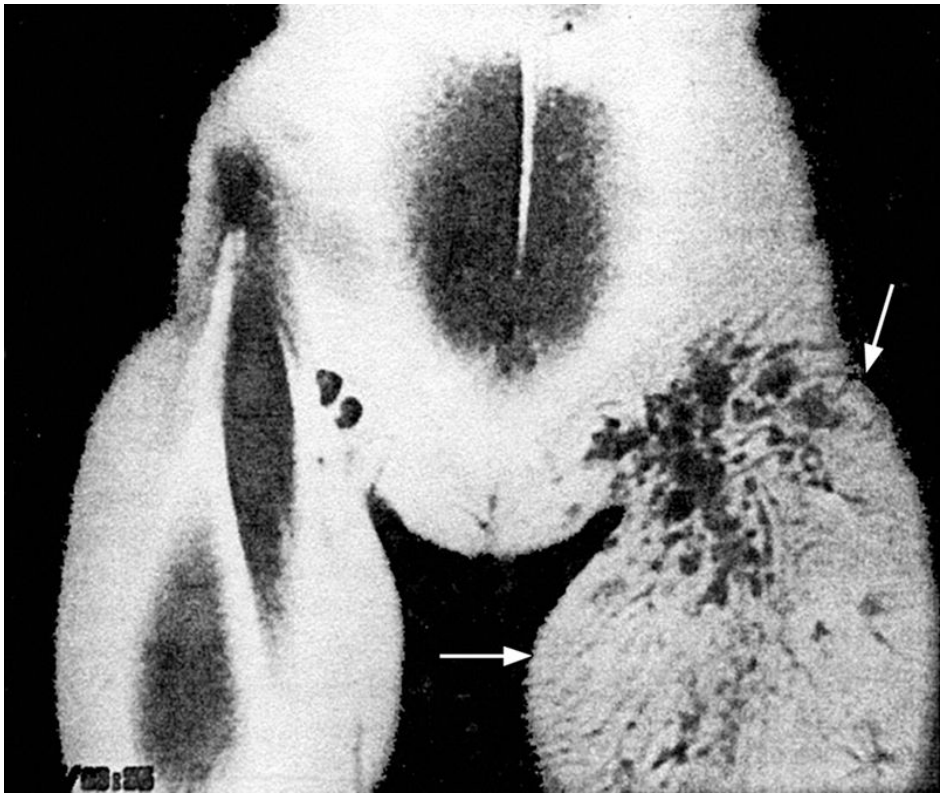


FIGURA 76-1 RM de un linfedema de la extremidad inferior izquierda *(flechas).*

Espectrografía por bioimpedancia

Es una prueba indolora que permite determinar la cantidad de fluido extracelular. Es de interés para determinar precozmente la existencia de linfedema. Permite valorar la efectividad de diferentes intervenciones terapéuticas antes de que la clínica sea evidente.

Laboratorio

Visualización de filarias al microscopio o determinación del antígeno de las filarias mediante inmunoensayo (ELISA).

Estudio histológico

Poco empleados por inespecíficos. La biopsia, salvo en los raros casos para descartar un linfosarcoma, está contraindicada por el riesgo de incrementar

la lesión cutánea.

Estudio genético

En los linfedemas primarios. Existen paneles comerciales multigenes.

Diagnóstico diferencial

El linfedema puede diagnosticarse errónea o tardíamente, porque simula otras causas de edema de las extremidades. Existen numerosas causas sistémicas y locales (cuadro 76-2) que obligan al diagnóstico diferencial de un edema. En ocasiones, es difícil distinguir entre linfedema y *flebedema* (edema de origen venoso), pues ambos pueden coexistir *(linfoflebedema).* Con el término *lipedema* se designan las adiposidades localizadas, pero no se trata de un auténtico edema, ya que no contiene líquido intersticial, sino grasa (fig. 76-2).

Cuadro 76-2 **Clasificación de los edemas**

Edemas generalizados

Cardíacos: insuficiencia cardíaca de débito cardíaco elevado (tirotoxicosis, anemia, fístulas arteriovenosas) o bajo débito (insuficiencia cardíaca global, insuficiencia cardíaca derecha, pericarditis, embolia pulmonar, broncopatías)
Renales: síndrome nefrótico, síndrome nefrítico, insuficiencia renal
Hepáticos: cirrosis, hipertensión portal sin cirrosis, insuficiencia hepática
Hormonales: hipertiroidismo, hipercortisolismo
Digestivos: malnutrición, malabsorción
Medicamentosos: que aumentan la permeabilidad capilar (p. ej., antagonistas del calcio), retienen (p. ej., AINE) o aportan sodio (p. ej., penicilinas)
Ginecológicos: embarazo, toxemia gravídica, síndrome premenstrual
Capilar: edema cíclico idiopático

Edemas locorregionales

Traumáticos
Infecciosos

Alérgicos
Tumorales
Adiposis localizada («lipedema»)
Venosos: trombosis venosa profunda, síndrome postrombótico, insuficiencia venosa primitiva, compresión extrínseca, fístulas arteriovenosas
Arteriales: posrevascularización y síndrome compartimental
Mecánicos: quiste de Baker, en profesionales por vibración
Edemas fácticos: torniquete

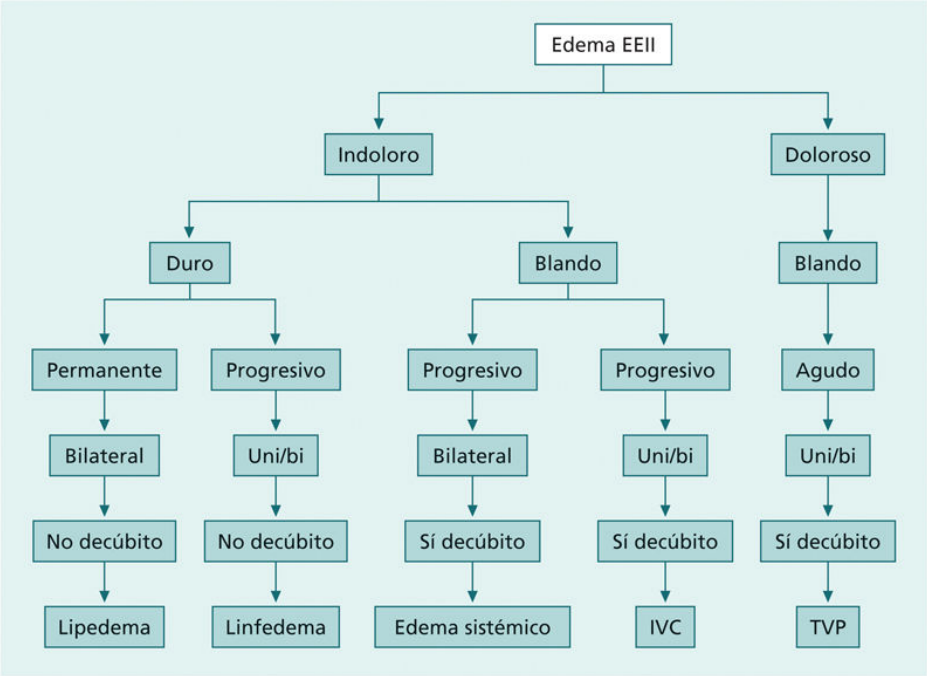


FIGURA 76-2 Parámetros básicos para la diferenciación de los edemas de las extremidades inferiores (EEII): síntomas (indoloro/doloroso), consistencia (duro/blando), aparición (permanente/progresivo/agudo), localización (uni- o bilateral) y modificación con el decúbito (sí/no). IVC: insuficiencia venosa crónica; TVP: trombosis venosa profunda.

Tratamiento

El linfedema no tiene cura, pero puede controlarse con un diagnóstico y un tratamiento precoces.

Los objetivos terapéuticos son disminuir el edema y evitar recidivas y secuelas, así como mejorar la calidad de vida. El tratamiento del linfedema es multidisciplinario y la cirugía se reserva para casos seleccionados.

Tratamiento conservador

Es el tratamiento de elección. El masaje linfático, la presoterapia y las medidas de compresión (aplicables por este orden) actúan directamente sobre la motilidad y la permeabilidad del linfático. Por el contrario, los linfofármacos ejercen su función de forma indirecta sobre la formación de la linfa. El resto de las medidas conservadoras, aunque importantes, son coadyuvantes. Una correcta información o la psicoterapia adquieren gran relevancia.

La base del tratamiento conservador del linfedema se centra en la denominada *terapia descongestiva compleja* (TDC), que consiste en la asociación de drenaje linfático manual, medidas compresivas, ejercicios y cuidados de la piel.

Masaje linfático

Es el componente central de la terapia descongestiva y tiene como objetivo obtener una hipertrofia de los vasos linfáticos indemnes, para que suplan a los lesionados. El fluido es desplazado desde las regiones de mayor a las de menor edema. Se realiza mediante técnicas especializadas (Földi) por profesionales cualificados. Aplicado correctamente, es uno de los métodos más eficaces para reducir el linfedema. Está contraindicado en situaciones de erisipela o linfangitis.

Presoterapia

Los aparatos de compresión secuencial (de la periferia al centro) son preferibles a los de compresión uniforme intermitente. No es aconsejable su

aplicación exclusiva para descongestionar un linfedema. La actuación inicial debe ser el masaje linfático. Se recurre a presoterapia y contención elástica para reforzar y mantener el drenaje efectuado previamente.

Medidas compresivas

Consiste en vendajes compresivos fuertes, aplicados desde la raíz de los dedos hasta el muslo o la axila. Son de elección los *vendajes multicapas*, aplicados después de las sesiones de drenaje linfático. En ocasiones, es necesario el vendaje aislado de cada uno de los dedos. Si se emplean medias o guantes elásticos, deben ser de alta compresión.

Datos recientes informan que una presión de compresión muy fuerte ejercida por un material con alta rigidez es cuestionable en el tratamiento del linfedema. Una baja presión proporciona los mejores resultados en el linfedema del brazo, mientras que una presión de 40-60 mm Hg proporciona una mayor eficacia en el linfedema de las piernas.

Fármacos

Los diuréticos están desaconsejados. Las benzopironas tienen una efectividad no contrastada, aunque se les atribuye cierta eficacia. Los antibióticos (p. ej., penicilina) están indicados en episodios bacterianos (linfangitis, celulitis, erisipela) y micóticos (p. ej., fluconazol).

El avance en el conocimiento de la linfangiogénesis, hace prever a corto plazo la aparición de fármacos específicos.

Tratamiento postural

Siempre que sea posible, es importante mantener elevada la extremidad linfedematosa. Es muy eficaz en los períodos iniciales del linfedema (antes de la fibrosis).

Ejercicios gimnásticos

Están encaminados a la movilización de las articulaciones y al fortalecimiento muscular. Existen tablas gimnásticas que deben ser controladas por especialistas. La deambulación, la natación y la bicicleta, todas de forma moderada, también son de utilidad.

Medidas higiénico-dietéticas

Son recomendables una higiene extrema y los cuidados de la piel, evitar ropas que compriman y los traumatismos y heridas (que son focos de linfangitis). No se usarán cosméticos irritantes. Se debe controlar o reducir el peso corporal y se evitará la sal. La sauna suele estar contraindicada. Se debe evitar el sol o el calor directo. No se administrarán inyecciones y se evitará la toma de la presión arterial en la extremidad afectada.

Tratamiento quirúrgico

El linfedema de las extremidades raramente es tributario de cirugía; no así el genital, en el que la cirugía de resección está indicada. Sólo los pacientes que no responden al tratamiento conservador (10%) son candidatos al tratamiento quirúrgico, en especial en los linfedemas secundarios.

Se han descrito varias técnicas quirúrgicas, pero muchas de ellas han sido abandonadas por inefectivas. Actualmente existen dos abordajes: resección y reconstrucción.

Las *técnicas de resección* tienen como objetivo reducir el volumen, es decir, el exceso de tejido linfedematoso (métodos de Charles o Thompson). Son técnicas agresivas y producen desfiguración de la extremidad. Una moderna variante de las técnicas de resección es la liposucción (lipectomía), método mínimamente invasivo de mayor indicación y utilidad.

Las *técnicas de reconstrucción* son el *bypass* linfovenoso y la transferencia de ganglios linfáticos vascularizados. Son técnicas microquirúrgicas ayudadas recientemente mediante robótica. Son menos invasivas y más eficaces, pero sólo se realizan en centros muy especializados e, incluso en manos muy expertas, también tienen sus limitaciones.

Es muy importante mantener todos los métodos de tratamiento conservador después de un tratamiento quirúrgico satisfactorio.

Bibliografía especial

Allen Jr RJ, Cheng MH. Lymphedema surgery: patient selection and overview of surgical techniques. *J Surg Oncol*. 2016;113:923–931.

Grada AA, Phillips TJ. Lymphedema: Diagnostic workup and management. *J Am Acad Dermatol*. 2017;77(6):995–1006.

Grada AA, Phillips TJ. Lymphedema: Pathophysiology and clinical manifestations. *J Am Acad Dermatol*. 2017;77(6):1009–1020.

International Society of Lymphology. The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema: 2016 Consensus Document of the International Society of Lymphology. *Lymphology*. 2016;49(4):170–184.

Lee BB, Andrade M, Antignani PL, Boccardo F, Bunke N, Campisi C, et al. Diagnosis and treatment of primary lymphedema. Consensus Document of The International Union of Phebology (IUP)-2013. *Int Angiol*. 2013;32(6):541–574.

77

Malformaciones vasculares y tumores vasculares

R.M.ª Moreno Carriles

Concepto

Las malformaciones vasculares congénitas (MVC) son lesiones producidas durante el proceso embrionario y se caracterizan por un gran polimorfismo estructural y clínico. Pueden afectar a uno o a varios sistemas circulatorios (arterial, venoso y linfático). Están presentes desde el nacimiento, aunque su reconocimiento puede ser más claro con el paso del tiempo y nunca involucionan.

Embriología

El sistema vascular se desarrolla desde la tercera semana de gestación con el fin de aportar oxígeno y nutrientes al organismo, así como de recoger sustancias de desecho.

En el desarrollo del sistema vascular periférico se reconocen tres estadios: a) fase de red capilar indiferenciada; b) fase retiforme, de reabsorción parcial y coalescencia, en la que se van definiendo las aferencias arteriales y las eferencias venosas, y c) estadio de madurez con diferenciación definitiva, arterial, venosa y capilar.

Existen en la actualidad dos conceptos que deben considerarse:

1. Vasculogénesis, la formación *de novo* de los vasos por los precursores mesodérmicos (angioblastos) que, tras la acción del factor de crecimiento fibroblástico (bFGF), induce a las células pluripotenciales del blastodermo. Intervienen también el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y sus receptores.
2. Angiogénesis, proceso de conformación de los vasos preexistentes. Estimulada por el factor transformador del crecimiento β (TGF-β), el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), la angiopoyetina 1 (Ang-1) y sus respectivos receptores.

Existen también factores puramente hemodinámicos y de la tensión de oxígeno.

Dependiendo del momento y de la fase en la que actúe una posible causa desencadenante, se producirán diferentes tipos de malformaciones y un gran polimorfismo anatomoclínico. Esto justifica que, a menudo, la distinción entre las malformaciones y los tumores vasculares, como el hemangioma neonatal, no sea fácil.

Las denominadas *lesiones extratronculares* obedecen a anomalías que se producen en la fase reticular, con características de células mesodérmicas (angioblastos), lo que les confiere un modo de comportamiento infiltrativo sobre las estructuras adyacentes, y con capacidad de proliferar cuando se someten a estímulos internos (cambios hormonales por menarquia o

embarazo) y externos (traumatismos); también tienen capacidad de recurrencia.

Las *lesiones tronculares* producidas en una fase posterior, de diferenciación completa, no comparten las características de las células mesenquimatosas. Tienen menos potencial de crecimiento y, por tanto, menos riesgo de recurrencia, pero se suelen asociar a importantes consecuencias hemodinámicas y aparecen en diferentes modalidades, desde las más inmaduras (hipoplasia, aplasia) hasta las más desarrolladas (hiperplasia).

Etiología y patogenia

Actualmente, se han identificado una serie de factores, como anomalías genéticas y cromosómicas, generadas por la edad de la madre o por toxicidad química durante el primer trimestre del embarazo; infecciones (p. ej., rubéola, citomegalovirus, toxoplasmosis y herpes virus); uso de fármacos (p. ej., talidomida, ciclofosfamida, quinina, cortisona) y enfermedades maternas (p. ej., enfermedades tiroideas, diabetes mellitus). Según el estadio en el que se produzca la alteración, podrán aparecer lesiones diversas.

Clasificación

Dada la gran variabilidad clínica de estas entidades, es de gran utilidad el empleo de una clasificación para su correcta identificación. La clasificación de Hamburgo, basada en un consenso de 1988, y posteriormente la de la *International Society for the Study of Vascular Anomalies* (ISSVA) de 1996, son las más empleadas y han sido revisadas e integradas en 2013 por la Unión Internacional de Flebología y, en 2015, por la ISSVA (tabla 77-1).

Tabla 77-1

Sistema integrado de clasificación de las malformaciones vasculares congénitas (MVC) y tumores vasculares

MALFORMACIONES VASCULARES CONGÉNITAS (MVC)					
Bajo flujo			**Alto flujo**		
Forma anatómica predominante					
Venoso	Extratroncular	Difuso	Arterial	Extratroncular	Difuso
		Localizado			Localizado
	Troncular	Obstrucción		Troncular	Obstrucción
		Dilatación			Dilatación
Linfático	Extratroncular	Difuso	Arteriovenoso	Extratroncular	Difuso
		Localizado			Localizado
	Troncular	Obstrucción		Troncular	Obstrucción
		Dilatación			Dilatación
Capilar					
Combinado					
Síndrome asociado			Síndrome asociado		
Tumores vasculares					
Benignos			Hemangioma infantil		
			Hemangioma congénito		
			Angioma en penacho		
			Angioma de células fusiformes		
			Hemangioma epitelioide		
			Granuloma piógeno		
Localmente agresivos			Hemangioendotelioma kaposiforme		
			Hemangioendotelioma retiforme		
			Sarcoma de Kaposi		
Malignos			Angiosarcoma		
			Hemangioendotelioma epitelioide		

Incluye las malformaciones según la forma anatómica predominante: arterial, venosa, linfática, fístulas arteriovenosas, formas combinadas y capilares. Las más frecuentes son las venosas; las más graves, las arteriovenosas. En estas últimas se deben diferenciar los casos clínicamente

hipoactivos (microcomunicaciones), de «bajo flujo», generalmente bien tolerados, de los activos (macrocomunicaciones), de «alto flujo», en los que el tamaño de la comunicación o su excesivo número en una determinada zona corporal condicionan la repercusión regional o general responsable de su ulterior curso evolutivo y el tipo de tratamiento que deberá emplearse.

La utilización de esta clasificación integrada facilita la identificación y la planificación del tratamiento más adecuado.

Fisiopatología

En términos fisiopatológicos, las MVC son susceptibles de provocar efectos mecánicos en las estructuras vecinas, o bien efectos hemodinámicos, dependiendo del tipo o subtipo al que pertenecen.

Las lesiones de origen en fase extratroncular tienen un efecto mecánico de escasa importancia inicial, que se agrava si se produce un crecimiento significativo, con la consiguiente compresión de estructuras adyacentes; dependiendo de su variada localización, pueden comprometer funciones como la respiración, la deglución o la audición, y convertirse incluso en lesiones capaces de generar compromiso vital si alteran la vía aérea. Sus efectos hemodinámicos suelen ser de mayor importancia cuando son de alto flujo.

Las lesiones tronculares implican, fundamentalmente, un impacto hemodinámico cuyo carácter es muy variable según su naturaleza, desde un linfedema o un edema venoso por aplasia o hipoplasia venosa hasta una sobrecarga por fístula arteriovenosa (con sobrecarga cardíaca), o bien efecto de robo sanguíneo arterial e hipertensión venosa por sobrecarga.

En ocasiones existen consecuencias en los tejidos u órganos afectos. Las MVC de localización intraósea pueden generar un crecimiento óseo anómalo y, en última instancia, alteraciones de la marcha por dismetrías. Estas se producen por el crecimiento asimétrico y el impacto que provoca la diferente longitud entre las extremidades. La localización gastrointestinal, pulmonar o urológica puede generar manifestaciones específicas muy variadas.

Cuadro clínico

Las manifestaciones clínicas, habida cuenta de la génesis y la fisiopatología de todas estas lesiones, son muy diversas, ya que la posible afectación arterial, venosa o linfática de la fístula arteriovenosa o capilar y, a su vez, la posible localización en todo el organismo, así como sus posibles formas combinadas, son extraordinariamente dispares. De forma genérica, se pueden evidenciar ciertos perfiles clínicos, que son la base inicial del diagnóstico.

Malformaciones capilares

Aparecen como manchas, de tamaño muy variable y de color vino de Oporto en la piel de cualquier localización, y frecuentemente se acompañan de otras anomalías vasculares en diferente localización.

Malformaciones venosas

Constituyen tumoraciones azuladas que desaparecen a la presión. Si se encuentran en las extremidades, aumentan con la maniobra de Valsalva y desaparecen con la elevación del miembro. Dada la estasis venosa que generan, pueden asociarse a procesos de trombosis venosa profunda y tromboembolia pulmonar. Si afectan a la musculatura, al hueso, a vísceras abdominales o al sistema nervioso, aparecen con síntomas específicos (p. ej., fracturas patológicas, hemorragia gastrointestinal, síntomas cerebrovasculares). Si afectan a la bucofaringe o a la lengua, pueden incluso comprometer la vía aérea.

Malformaciones linfáticas

Su manifestación difusa genera linfedema e higromas si está localizada. Este linfedema de carácter primario se manifiesta de manera inespecífica. A veces es poco sintomático, hasta que se complica por una infección (linfangitis) sobreañadida, lo que incrementa la sintomatología de forma significativa.

Malformaciones arteriovenosas

Se acompañan de venas visibles aumentadas de calibre, así como calor local, soplo y frémito a la exploración. Son origen de lesiones cutáneas con necrosis asociada y posibilidad de hemorragias profusas tras su ulceración. Pueden generar hipervolemia e insuficiencia cardíaca.

Malformaciones vasculares sindrómicas

Síndrome de Klippel-Trenaunay

Consiste en la asociación de manchas en vino de Oporto localizadas, a veces en el aspecto lateral de una o las dos extremidades inferiores; hipertrofia con aumento de la longitud de la extremidad; varices de gran tamaño en la extremidad, en grandes colectores venosos que suelen drenar al sistema pélvico venoso, y, ocasionalmente, hipoplasia del sistema venoso profundo y linfedema.

Síndrome de Parkes-Weber

Comparte las anomalías del síndrome de Klippel-Trenaunay y se asocia a fístulas arteriovenosas.

Síndrome de Struge Weber

Malformación capilar facial de distribución trigeminal, angiomatosis leptomeníngea y glaucoma.

Síndrome *blue rubber bleb nevus* (BRBNS)

Se caracteriza por la presencia de pequeñas malformaciones venosas generalizadas, tanto cutáneas como internas.

Otras manifestaciones vasculares sindrómicas

- Síndrome Proteus: malformaciones vasculares, lipohipoplasia troncal, escoliosis, *nevus*, gigantismo parcial y anomalías digitales.
- Síndrome de Maffucci: hemangioendotelioma y osteólisis.

- Síndrome CLOVE con MVC, lipomatosis, *nevus* y anomalías espinales o esqueléticas.

Diagnóstico

Diagnóstico clínico

Debe realizarse una anamnesis detallada por órganos y aparatos desde el nacimiento; recoger los antecedentes patológicos maternos, así como posibles exposiciones durante el embarazo; llevar a cabo un examen físico completo general que incluya inspección, palpación y auscultación sobre las lesiones visibles con el paciente en decúbito y de pie, y observar la marcha.

Exploraciones complementarias

En virtud de la información aportada por el diagnóstico clínico, existen multitud de estudios que aportan —de manera invasiva, poco invasiva o invasiva (cuadro 77-1)— gran cantidad de información acerca de la repercusión funcional, de los límites anatómicos de la afectación, de la coexistencia de lesiones múltiples y de las posibilidades terapéuticas. De especial interés son la angio-RM (fig. 77-1) y la angio-TC. Si se plantea un tratamiento invasivo, entonces deberán realizarse pruebas invasivas, como la arteriografía (fig. 77-2), la flebografía o la linfografía, que permiten realizar la planificación terapéutica completa, ya sea endovascular, quirúrgica o mixta.

Cuadro 77-1 Pruebas diagnósticas para las malformaciones vasculares congénitas

Estudios no invasivos o mínimamente invasivos

Eco-Doppler color
Pletismografía aérea
RM
Escintigrafía (hematíes marcados/linfoescintigrafía)
Angio-RM (arterio-, veno- y linfografía)
Angio-TC (reconstrucción tridimensional)

Estudios invasivos

Arteriografía
Flebografía
Linfografía

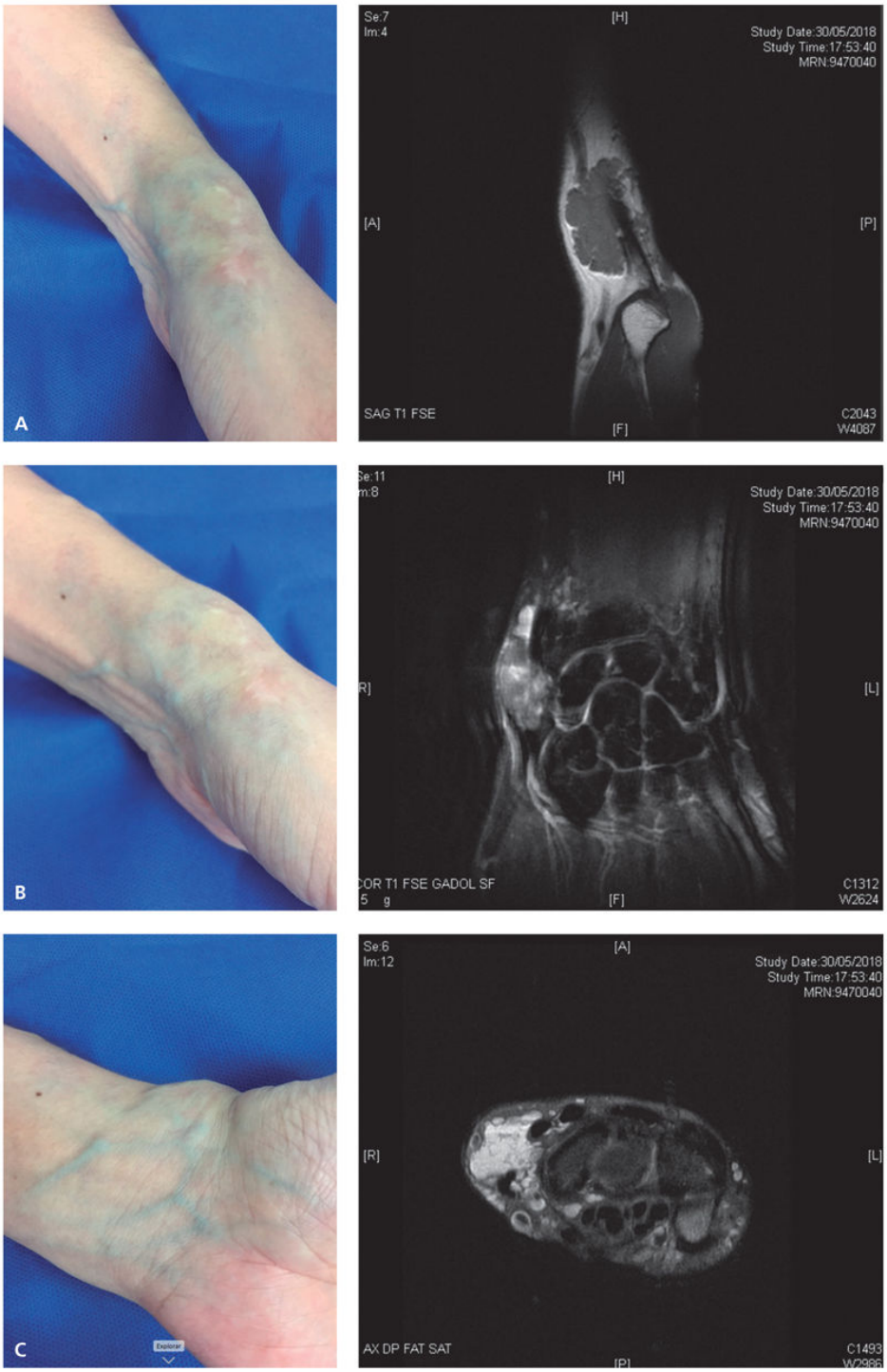


FIGURA 77-1 Angio-RM del miembro superior centrada en la mano, con estudio dinámico. Lesión en la cara cubital, margen lateral, con morfología cerebriforme, compatible con maloración venosa de bajo flujo. **A.** Proyección sagital. **B.** Proyección coronal. **C.** Proyección axial.

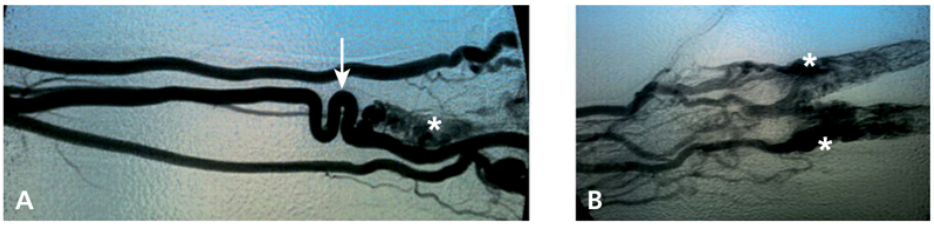


FIGURA 77-2 Arteriografía selectiva de malformación arterio-venosa en fase arterial **(A)**, observándose elongación y tortuosidad de las arterias *(flechas),* y **(B)** proliferación de venas formando conglomerados venosos *(asteriscos)* por la presencia de múltiples microfístulas.

A estos estudios específicos, se sumarán todos aquellos inespecíficos para la evaluación de los efectos colaterales: cardíacos, óseos, gastrointestinales o de cualquier otra índole.

Diagnóstico diferencial

De trascendental importancia, por su diferente historia clínica y morbilidad asociada, es la diferenciación de una MVC de un hemangioma, tumor vascular que no suele existir al nacimiento y que se caracteriza por una fase de rápido crecimiento, generalmente autolimitado.

Esta diferencia clínica se confirma al realizar estudios complementarios, básicamente Eco-Doppler y/o angio-RM.

Tratamiento

Las indicaciones terapéuticas actuales están bien definidas (cuadro 77-2). Sin embargo, no todas las MVC deben tratarse y siempre ha de considerarse que las lesiones extratronculares tienden a recidivar. Nunca se pueden controlar completamente si no se elimina la zona denominada *nidus* de unión entre arterias y venas, y siempre ha de realizarse un estricto balance de riesgos y beneficios del tratamiento. Las malformaciones arteriovenosas deben considerarse potencialmente peligrosas para la viabilidad de la extremidad (fig. 77-3) e, incluso, de riesgo vital; sin embargo, las malformaciones venosas suelen tener un curso muy benigno y muy pocas necesitan ser tratadas de manera agresiva.

Cuadro 77-2 Indicaciones terapéuticas de las malformaciones vasculares congénitas

- Hemorragia
- Insuficiencia cardíaca
- Isquemia
- Hipertensión venosa
- Lesiones con riesgo vital por su localización (vía aérea) o que afectan a funciones vitales (vista, oído, alimentación)
- Dolor no controlado
- Alteración funcional
- Deformidad estética
- Afectación ósea
- Localizaciones con posibilidad de complicación (hemartros, TVP, TEP)
- Alteración linfática (con o sin infección)
- Infección recurrente (local o general)

TEP: tromboembolia pulmonar; TVP: trombosis venosa profunda.

FIGURA 77-3 Malformación vascular congénita (MVC) complicada con lesiones cutáneas e infección, que requirió amputación parcial de dos dedos de la mano.

Habida cuenta de la disparidad en cuanto a formas clínicas, es de especial importancia plantear el tratamiento de las MVC en el contexto de un equipo multidisciplinar en el que idealmente participen cirujanos vasculares, pediátricos y plásticos; traumatólogos; dermatólogos; otorrinolaringólogos; neurocirujanos; radiólogos; patólogos; anestesistas y rehabilitadores.

Tratamiento endovascular

El desarrollo de las técnicas de embolización, mediante cateterización supraselectiva con microcatéteres, ha mostrado su efectividad y es actualmente de primera elección para el tratamiento de las MVC.

En las lesiones de alto flujo, se emplean diversos materiales, como espirales *(coils)* de acero o nitinol, partículas de diversos componentes o agentes adhesivos. Su elección se basa en sus efectos. En ocasiones, partículas de colágeno o espumas reabsorbibles se utilizan para practicar tratamientos combinados antes de realizar exéresis quirúrgicas, ya que se reabsorben en un determinado período de tiempo, lo que permite la

recanalización de la lesión. El acceso a las lesiones se realiza por vía arterial, por punción directa o por vía venosa.

En las lesiones de bajo flujo puede plantearse la escleroterapia, realizando punción directa de la lesión. Es preciso repetir las sesiones de escleroterapia para mantener el efecto a lo largo del tiempo. Los agentes esclerosantes empleados son el etanol, el polidocanol y el tetradecilsulfato de sodio, que dañan el endotelio, con posterior trombosis y fibrosis.

Dada la naturaleza de las lesiones, el tratamiento casi nunca es definitivo con un solo procedimiento, y debe comunicarse al paciente que existe alta probabilidad de que sean precisos procedimientos múltiples a lo largo del tiempo.

Tratamiento quirúrgico

Se utiliza como medida inicial para lesiones bien localizadas y quirúrgicamente accesibles, mediante la extirpación completa. Por lo general, consiste en la ligadura de los vasos que alimentan fundamentalmente la lesión, o bien en la esqueletización de todas las conexiones arteriovenosas asociando o no la extirpación completa. En ocasiones, también se realiza después de que aparezcan complicaciones de las MVC cuando han provocado hemorragia o necrosis. Las escisiones pueden conllevar amputaciones cuando se producen en las extremidades.

Tumores vasculares

Concepto

Los tumores vasculares constituyen un grupo de neoplasias que comparten un origen común con los componentes del sistema vascular. Tienen un origen anatómico en el sistema vascular. Poseen múltiples y variadas presentaciones clínicas, características biológicas y opciones terapéuticas. Los más frecuentes son los denominados hemangiomas infantiles (HI).

Clasificación

Los tumores vasculares han sido clasificados por distintos autores según sus características anatómicas, patológicas, embriológicas o biológicas. Las clasificaciones iniciales expresaban un amplio espectro de características histológicas y términos descriptivos para documentar estas lesiones. Estos términos han permanecido en la bibliografía médica y han generado enorme confusión. Mulliken y Glowacki clarificaron el sistema de clasificación de las marcas de nacimiento y establecieron la diferenciación entre hemangiomas y malformaciones vasculares, atendiendo a sus características biológicas, celulares y clínicas (v. tabla 77-1). Esta clasificación fue posteriormente redefinida por Mulliken y Young. En 1996 fue adoptada por la ISSVA y actualmente (v. cuadro 77-2) aún se utiliza, según la revisión de 2015.

Hemangiomas

Aunque también pueden desarrollarse en la edad adulta, los más frecuentes son los infantiles. Los HI son tumores benignos y frecuentes; aparecen en un 1%-2,6% de la población infantil, con predominio en el sexo femenino (entre 3 y 5 veces más frecuente), y están compuestos por células endoteliales. Se caracterizan por un patrón único de comportamiento biológico en tres fases: una rápida proliferación, que ocurre en los primeros meses de la vida (8-12); un período involutivo (1-12 años), que puede llegar a ser total, y, finalmente, un estadio residual fibroadiposo. Aparecen días o

semanas después del nacimiento (algunos son congénitos). Afectan a todas las etnias, con mayor frecuencia a niños prematuros.

Etiología y patogenia

Los HI están compuestos fundamentalmente por células endoteliales; también contienen pericitos, fibroblastos, células intersticiales y mastocitos. El mecanismo de proliferación que experimentan no es hoy día claramente interpretado, pero existen algunas teorías. Podrían producirse a partir de angioblastos diferenciados a través de un fenotipo placentario. Esta hipótesis se sustenta en el hallazgo de marcadores, como el transportador de glucosa de tipo eritrocítico (GLUTI-1) encontrado en estos tumores, lo que significa que las células de los HI comparten el mismo inmunofenotipo que las células placentarias. Por otra parte, el perfil molecular de las células endoteliales de los HI tiene una expresión idéntica a la de las células epiteliales placentarias.

También se han relacionado con alteraciones de la barrera maternofetal, como los que se producen en la placenta previa o durante la preeclampsia. Algunos propugnan una influencia genética, puesto que se han identificado casos aislados familiares, con transmisión autosómica dominante.

Cuadro clínico

Aparecen como lesiones pequeñas, aisladas y no complicadas. En el 60% de los casos se encuentran en la cabeza y el cuello, y provocan, por tanto, alteraciones estéticas. También pueden aparecer en el tronco, las extremidades, los genitales, el hígado, el intestino y, menos frecuentemente, en el pulmón. Suelen ser de color rojo y elevadas, y fluctúan. En su mayoría, los HI permanecen bien circunscritos, con dimensiones de entre 0,5 y 5 cm de diámetro, y afectan a la capa superficial de la piel, en cuyo caso se denominan hemangiomas superficiales, o pueden proliferar en la dermis profunda y el tejido subcutáneo, en los llamados hemangiomas cavernosos, que aparecen como tumoraciones macizas y abultadas con vasos sanguíneos.

Pueden provocar complicaciones durante la fase de crecimiento, como ulceración, hemorragia, compromiso de la vía aérea y, raramente,

insuficiencia cardíaca congestiva. Cuando afectan al párpado, pueden interferir en el desarrollo normal de la visión.

Tras la regresión completa, se produce una reparación con piel normal en el 50% de los pacientes, mientras que en el 10%-38% tienen cambios permanentes graves y deformidades estéticas importantes. Los HI pueden crecer como tumores extensos en un área local o bien proliferar en múltiples localizaciones en todo el cuerpo; en tal caso, se conocen como *hemangiomatosis difusa neonatal*. Se ha descrito la *asociación PHACE*, consistente en malformaciones de la fosa posterior, hemangiomas, anomalías arteriales, coartación de aorta, defectos cardíacos y anomalías oculares. Se denomina *síndrome PHACE* cuando se asocian defectos de desarrollo ventrales, en la zona del esternón o del rafe supraumbilical.

Diagnóstico

Es eminentemente clínico, pero se deben realizar estudios complementarios no invasivos o mínimamente invasivos, como la eco-Doppler, la RM o la TC, especialmente cuando existen HI múltiples, para descartar la coexistencia de angioma hepático o cualquier otra anomalía asociada. Sólo excepcionalmente es necesaria una angiografía, en la que ha de valorarse el carácter invasivo adicional por la punción arterial, especialmente si se trata de pacientes de corta edad.

Tratamiento

Las indicaciones de tratamiento se basan clásicamente en la existencia de destrucción tisular, sangrado importante, obstrucción y compromiso de funciones vitales, coagulopatía, insuficiencia cardíaca (hemangiomas cutáneos múltiples y hepáticos) o deformidad estética importante.

Las alternativas terapéuticas son múltiples y existe escasa evidencia científica sobre su eficacia. Para determinar en qué momento debe iniciarse el tratamiento ha de considerarse la posibilidad de involución. Este hecho implica que inicialmente, en muchos casos, la actitud debe basarse únicamente en la observación a intervalos trimestrales o semestrales, con visitas y documentación fotográfica.

En HI complicados, que provocan distorsión evidente de los rasgos faciales, o que presentan hemorragias reiteradas, ulceración o infección, o

cuando se producen interferencias en las funciones vitales (respiración, audición, visión, alimentación), la terapia con glucocorticoides es la contemplada inicialmente, sobre todo en la fase proliferativa. Es posible la administración de glucocorticoides en la propia lesión, especialmente cuando está afectada la visión (HI periorbitarios) y en los que afectan a los labios, la mejilla o el pabellón auricular. Si esta terapia no es eficaz, puede utilizarse algún inhibidor de la proliferación celular, como un interferón. Actualmente el propranolol por vía oral se considera el tratamiento de elección, a dosis de 3 mg/kg peso.

La luz pulsada es útil en los hemangiomas faciales superficiales, ya que actúa a una profundidad de 0,75-1,5 mm. El tratamiento quirúrgico se reserva para los casos complicados o tras la involución, para resecar la piel redundante. El láser CO_2 se utiliza para la escisión de HI subglóticos cuando existe obstrucción intensa y ausencia de respuesta a los glucocorticoides. La embolización arterial se aplica a casos inoperables y que no han respondido a otras terapias. El α-2β-interferón, la radioterapia, la crioterapia y la escleroterapia también han sido utilizados.

Hemangioendotelioma kaposiforme

Su localización más frecuente es el retroperitoneo. Es un tumor con agresividad local. Ocasionalmente (de tres a nueve pacientes en la descripción original) se asocia a linfangiomatosis. Puede producir una coagulopatía por consumo (fenómeno de Kasabach-Merritt). En las lesiones grandes y profundas, el tratamiento de elección se basa en glucocorticoides e interferón, mientras que las superficiales pueden extirparse quirúrgicamente. Histológicamente se distingue por presentar características propias de los HI y del sarcoma de Kaposi.

Angioma en penacho

Es un tumor benigno consistente en una masa tumoral indurada, a veces con lanugo, que afecta más a los miembros. Aparece a veces con lesiones papulosas de tipo granuloma piógeno en superficie, y a veces es adquirida de forma temprana y crece lentamente. En profundidad, puede extenderse hacia el tejido celular subcutáneo, la fascia y el músculo. La localización

más frecuente es el cuello, los hombros, el tórax y la espalda, aunque también puede afectar a la cabeza y las extremidades.

Hemangiopericitoma

Hay dos formas clínica e histológicamente diferentes: el adulto, que puede ser benigno o maligno, y el congénito o infantil, que es benigno. Aunque se han descrito formas cutáneas y subcutáneas, la localización más frecuente son los tejidos blandos de las extremidades, la fosa pélvica y el retroperitoneo. La forma infantil puede desarrollarse en recién nacidos y, a diferencia de los HI y a pesar de estar muy vascularizados, raramente progresan; se dan más en niñas y se caracterizan por nódulos indurados únicos o múltiples de coloración rojiza recubiertos por piel, en ocasiones necrótica o ulcerada. En caso de duda, la biopsia es necesaria para confirmar el diagnóstico.

Glomangioma o tumor glómico

Es una neoplasia vascular benigna, extraordinariamente dolorosa, de color rojo azulado, que afecta a anastomosis arteriovenosas glomeriformes (cuerpo del glomo) y puede localizarse en cualquier parte de la piel, frecuentemente en la porción distal de los dedos (pies y manos), a menudo subungueal. Está compuesto por pericitos especializados (a veces denominados células glómicas), generalmente en masas nodulares únicas encapsuladas que pueden alcanzar algunos milímetros de diámetro.

Granuloma piógeno o hemangioma capilar lobular

Es una pequeña protuberancia rojiza que aparece en la piel y puede producir hemorragia con facilidad, debido a una concentración anormalmente alta de vasos sanguíneos. Estas lesiones a menudo aparecen en el sitio de un traumatismo previo. Suelen localizarse en las manos, los brazos y la cara. Son comunes en niños, y ocasionalmente en la boca de mujeres embarazadas.

Sarcoma de Kaposi

Es una proliferación vascular maligna multicéntrica, caracterizada por el desarrollo de nódulos cutáneos rojo-azulados, en general en los miembros inferiores, casi siempre en los dedos de los pies, que lentamente aumentan su tamaño y se diseminan próximamente. Pueden presentar afección visceral. Existe una variante endémica en niños en África. Aparecen en el 0,04% de los pacientes con trasplante renal y tienen una elevada incidencia en los pacientes con sida.

Angiosarcoma

Es un tumor maligno infrecuente y constituido por células anaplásicas, de estirpe endotelial, muy proliferativas e infiltrativas.

Bibliografía especial

Baselga E, Bernabéu J, Van Esso DL, Feber MI, Carrasco A, De Lucas R, et al. Consenso Español sobre el Hemangioma Infantil. *An Pediatr (Barc)*. 2015;85:221–280.

Lee BB, Baumgartner I, Berlien P, Bianchini G, Burrows P, Gloviczki P, et al. Diagnosis and Treatment of Venous Malformations. Consensus Document of the International Union of Phlebology (IUP): updated 2013. *Int Angiol*. 2015;34:97–149.

Moure C, Revnaert G, Lehmman P, Testelin S, Devauchell B. Classification of vascular tumors and malformations: basis for classification and clinical purpose. *Rev Stomatol Chir Maxilofac*. 2007;108:201–209.

Wassef M, Blei F, Adams D, Alomari A, Baselga E, Berenstein A, et al. Vascular Anomalies Classification: Recomendations From the International Society for the Study of Vascular Anomalies. *Pediatrics*. 2015;136(1):e203–e214.

Bibliografía general

Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MLEL, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2018;55:305–368.

Appelen D, van Loo E, Prins MH, Neumann MH, Kolbach DN. Compression therapy for prevention of post-thrombotic syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Sep 26;9:CD004174.

Björck M, Koelemay M, Acosta S, Bastos-Goncalves F, Kölbel T, Kolkman JJ, et al. Management of the Diseases of Mesenteric Arteries and Veins. Clinical Practice Guidelines of the European Society of Vascular Surgery (ESVS). *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2017;53:460–510.

Gloviczki P, Comerota AJ, Dalsing MC, Eklof BG, Gillespie DL, Gloviczki ML, Society for Vascular Surgery, American Venous Forumet al. The care of patients with varicose veins and associated chronic venous diseases: clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery and the American Venous Forum. *J Vasc Surg*. 2011;53(5 Suppl):2S–48S.

Gornik HL, Persu A, Adlam D, Aparicio LS, Azizi M, Boulanger M, et al. First international consensus on the diagnosis and management of fibromuscular dysplasia. *J Hypertens*. 2019;37:229–252.

Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, Gutterman DD, Schünemann HJ. American College of Chest Physicians Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis Panel. Antithrombotic therapy end prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):7s–47s.

International Society of Lymphology. The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema: 2016 Consensus Document of the International Society of Lymphology. *Lymphology*. 2016;49:170–184.

Lee BB, Andrade M, Antignani PL, Boccardo F, Bunke N, Campisi C, et al. Diagnosis and treatment of primary lymphedema. Consensus Document of The International Union of Phebology (IUP)-2013. *Int Angiol*. 2013;32:541–574.

Lee BB, Baumgartner I, Berlien P, Bianchini G, Burrows P, Gloviczki P, et al. Diagnosis and Treatment of Venous Malformations. Consensus Document of the International Union of Phlebology (IUP): updated 2013. *Int Angiol*. 2015;34(2):97–149.

Naylor AR, Ricco JB, de Borst GJ, Debus S, de Haro J, Halliday A, et al. Management of Atherosclerotic Carotid and Vertebral Artery Disease: 2017. Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2018;55:3–81.

Noel AA, Gloviczki P, Cherry Jr KJ, Rooke TW, Stanson AW, Driscoll DJ. Surgical treatment of venous malformations in Klippel-Trenaunay syndrome. *J Vasc Surg*. 2000;32:840–847.

Raju S, Darcey R, Neglen P. Unexpected major role for venous stenting in deep reflux disease. *J Vasc Surg*. 2010;51:401–408.

Rassmussen TE. *Handbook of Patient Care in Vascular Diseases*. Philadelphia: Lippincott/Williams & Wilkins; 2018.

Riambau V, Böckler D, Brunkwall J, Cao P, Chiesa R, Coppi G, et al. Management of Descending Thoracic Aorta Diseases. Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2017;53:4–52.

Schmidli J, Widmer MK, Basile C, de Donato G, Gallieni M, Gibbons CP, et al. Vascular Access: 2018. Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2018;55:757–818.

Sidawy AN, Perler BA. *Rutherford's Vascular Surgery*. 9th ed. Philadelphia: Elsevier; 2018.

Wanhainen A, Verzini F, Van Herzeele I, Allaire E, Bown M, Cohnert T, et al. European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2019. Clinical Practice Guidelines on the Management of Abdominal Aorto-iliac Artery Aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2019;57:8–93.

Wassef M, Blei F, Adams D, Alomari A, Baselga E, Berenstein A, et al. Vascular Anomalies Classification: Recomendations From the International Society for the Study of Vascular Anomalies. *Pediatrics*. 2015;136(1):e203–e214.

Wittens C, Davies AH, Bækgaard N, Broholm N, Cavezzi A, Chastanet S, et al. Management of Chronic Venous Disease. Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2015;49:678–737.

SECCIÓN V
Neumología

J. R. Badia Jobal

A. Agustí García-Navarro
C. Agustí García-Navarro
J. L. Álvarez-Sala Walther
J. Ancochea Bermúdez
J. R. Badia Jobal
F. Barbé Illa
J. A. Barberà Mir
I. Blanco Vich
F. Burgos Rincón
C. Embid López
M. Ferrer Monreal
D. Jiménez Castro
P. Landete Rodríguez
R. M.ª Marrades Sicart
M. Molina Molina
L. Molins López-Rodó
J. M.ª Montserrat Canal
C. Picado Valles
J. Roca Torrent
F. Rodríguez de Castro
F. Rodríguez Panadero
R. Rodríguez-Roisin
A. Roman Broto
M. Sánchez González
J. Sellarés Torres
O. Sibila Vidal
N. Soler Porcar

A. Torres Martí
A. L. Valero Santiago
I. Vilaseca González
I. Vollmer Torrubiano

Capítulo 78: Manifestaciones clínicas de las enfermedades respiratorias
Capítulo 79: Métodos diagnósticos
Capítulo 80: Enfermo respiratorio crítico
Capítulo 81: Enfermedades de las vías aéreas
Capítulo 82: Malformaciones broncopulmonares
Capítulo 83: Enfermedades difusas del pulmón
Capítulo 84: Infecciones respiratorias
Capítulo 85: Enfermedades vasculares del pulmón
Capítulo 86: Tumores broncopulmonares
Capítulo 87: Enfermedades de la pleura
Capítulo 88: Enfermedades del mediastino
Capítulo 89: Trastornos ventilatorios
Capítulo 90: Trasplante de pulmón

78

Manifestaciones clínicas de las enfermedades respiratorias

J.L. Álvarez-Sala Walther

Dos componentes esenciales de la práctica médica son el diagnóstico y el tratamiento de las enfermedades. En el primero se incluyen todas las acciones que se encaminan a clarificar el origen de los síntomas y los signos que presenta el enfermo; en el segundo se engloban todas las medidas destinadas a eliminar o a mejorar dichos síntomas y signos, en definitiva, a curar o a aliviar la enfermedad. La anamnesis y la exploración física son fundamentales para establecer un diagnóstico correcto. De ellas depende en gran medida la correcta utilización de las técnicas y procedimientos disponibles (técnicas de imagen, pruebas funcionales respiratorias, exploraciones endoscópicas, registros respiratorios del sueño, etc.).

Síntomas

Tos

La tos es el síntoma más frecuente en el paciente respiratorio. Sus causas son muy variadas (tabla 78-1). En su estudio, siempre deben investigarse los siguientes aspectos:

- *Tiempo de instauración.* Reciente (aguda) o persistente (crónica, cuando se mantiene más de cuatro o, quizás mejor, seis semanas).
- *Periodicidad.* Continua o esporádica; diurna o nocturna (esta última puede sugerir una cardiopatía izquierda o un asma, con o sin reflujo gastroesofágico asociado); estacional (primavera-otoño), que puede indicar la existencia de hiperreactividad bronquial.
- *Productividad.* Es decir, si se acompaña o no de expectoración.
- *Características:* intensidad (si permite descansar al paciente por la noche o no, si interfiere con las relaciones sociales, si tiene factores modificantes, etc.), factores precipitantes (ejercicio físico, frío, humos, olores, vapores, fármacos, etc.), tonalidad y sonoridad (bitonal, espasmódica o sibilante, emitizante, coqueluchoide, etc.) y curso (constante, intermitente, en accesos o crisis, etc.).
- *Cambios recientes*. Cualquier cambio en las características de la tos (frecuencia, duración, tonalidad) de aparición reciente puede deberse a una causa sobreañadida, entre ellas un origen tumoral.

Tabla 78-1

Causas de tos crónica más frecuentes

Causa	Porcentaje
Asma*, hiperreactividad bronquial y bronquitis eosinofílica	25-35
Enfermedades de la vía aérea superior (síndrome del goteo nasal posterior*, sinusitis crónica, poliposis nasal, rinitis crónica)	10-80
Infecciones respiratorias agudas (viriasis, traqueobronquitis agudas, infecciones agudas de la vía aérea superior, neumonías)	10-25
Infecciones respiratorias crónicas (tuberculosis, aspergiloma y otras micosis, fibrosis quística, bronquiectasias*)	4-6
Enfermedades crónicas de la vía aérea inferior (EPOC, bronquitis crónica no obstructiva, broncomalacia)	5-10
Reflujo gastroesofágico*	15-20
Neoplasias (carcinoma broncogénico, tumores benignos de la vía aérea, masas mediastínicas)	2
Enfermedades cardíacas (estenosis mitral, insuficiencia cardíaca izquierda, etc.)	2
Enfermedades del parénquima pulmonar (fibrosis pulmonar idiopática, neumopatías intersticiales difusas, sarcoidosis, enfisema pulmonar)	1
Psicógena	4
Fármacos (inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina*, fentanilo, antirretrovíricos, amiodarona, diclofenaco, paroxetina, carbamazepina, losartán, etc.)	10-20
Aspiración broncopulmonar, cuerpos extraños aspirados	1-2
Otras causas (tóxicos inhalados, miopatías, neuralgia occipital, irritación del conducto auditivo externo, enfermedades inmunológicas, neumopatías laborales u ocupacionales, idiopática)	1

* Causas más frecuentes.

Modificado de Álvarez-Sala Walther et al., 2017.

Expectoración

El individuo sano no tose ni expectora. Sin embargo, produce unos 100 mL de secreciones respiratorias cada día. El sistema mucociliar transporta ese

moco hacia la faringe, en la que se deglute insensiblemente y de forma constante. Sólo cuando su producción excede el volumen mencionado aparecen la tos y la expectoración. En general, la tos productiva o húmeda (la que se acompaña de expectoración, en contraposición a la tos seca) refleja la existencia de una enfermedad inflamatoria o infecciosa de las vías aéreas; por el contrario, una tos no productiva suele traducir la presencia de una enfermedad parenquimatosa pulmonar (neumopatía intersticial difusa). No obstante, esta distinción dista de ser absoluta, ya que una tos seca, en apariencia irritativa, puede ser la única manifestación clínica de un asma bronquial, un reflujo gastroesofágico, o una laringitis o traqueobronquitis víricas. Una expectoración muy abundante (broncorrea) sugiere el diagnóstico de bronquiectasias o, rara vez por su infrecuencia, de una proteinosis alveolar o de un carcinoma broncoalveolar.

En todos los casos deben investigarse las características físicas y organolépticas de la secreción respiratoria (esputo) que se elimina. La bronquitis crónica cursa con tos y expectoración serosa o mucosa clara, salvo que coexista una infección de las vías aéreas, en cuyo caso se hace purulenta (de color amarillento o verdoso). El paciente con asma bronquial, especialmente durante las crisis de agudización, tiene una expectoración escasa, muy viscosa, blanquecina y difícil de eliminar (esputo perlado). El enfermo con neumonía suele tener una expectoración purulenta, a veces hemoptoica y típicamente de color ocre oscuro (esputo herrumbroso); si además la expectoración es muy maloliente, cabe sospechar la existencia de una infección por microorganismos anaeróbicos (absceso pulmonar, neumonía necrosante). La expectoración hemoptoica puede aparecer en el carcinoma broncogénico, el infarto pulmonar, las bronquiectasias, la estenosis mitral o el edema agudo de pulmón de origen cardiogénico (en este caso, la expectoración suele ser rosada, con abundantes burbujas, como *agua de lavar carne*).

La anamnesis de un paciente con tos y expectoración puede llevar a establecer el diagnóstico de bronquitis crónica, ya que esta enfermedad se define por la presencia de tos y expectoración diaria durante más de 3 meses al año y durante, al menos, 2 años consecutivos (en ausencia de otro trastorno que pueda explicar la tos y la expectoración). La bronquitis crónica puede acompañarse o no de obstrucción crónica al flujo aéreo,

detectable si se realiza una espirometría. En este caso puede sugerirse el diagnóstico de EPOC.

Hemoptisis

La hemoptisis es la emisión por la boca de sangre procedente del aparato respiratorio. Es un síntoma que suele asociarse con enfermedades graves (neoplasia broncopulmonar, tuberculosis, bronquiectasias, bronquitis crónica, valvulopatía mitral, tromboembolia pulmonar, malformaciones vasculares), por lo que siempre es conveniente diferenciar entre una hemoptisis de intensidad leve o moderada (que no amenaza la vida del enfermo) y una grave o masiva. En este último caso el volumen del sangrado oscila, en general, entre 100 y 600 mL en menos de 24 h. En el cuadro 78-1 se reseña la etiología de las hemoptisis, indicando cuáles son las causas más frecuentes. Antes de adscribir la hemoptisis a una enfermedad del tracto respiratorio, es preciso asegurarse de que verdaderamente se trata de una hemorragia broncopulmonar y no de un sangrado de origen otorrinolaringológico o digestivo (hematemesis).

Cuadro 78-1 Causas de hemoptisis

Enfermedades de las vías aéreas

Bronquitis aguda o crónica*
Bronquiectasias*

Infecciones respiratorias

Tuberculosis pulmonar*
Infecciones pulmonares bacterianas, micóticas o parasitarias
Absceso de pulmón

Neoplasias traqueobroncopulmonares

Carcinoma broncogénico (sobre todo el epidermoide y el microcítico)*

Tumor carcinoide*
Adenoma bronquial
Tumores laríngeos y traqueales
Metástasis pulmonares

Enfermedades cardiopulmonares

Estenosis mitral, otras valvulopatías
Infarto pulmonar y tromboembolia pulmonar*
Insuficiencia cardíaca izquierda (edema agudo de pulmón)
Aneurismas aórticos o pulmonares
Hipertensión pulmonar
Malformaciones y fístulas arteriovenosas

Enfermedades autoinmunes

Lupus eritematoso diseminado
Granulomatosis con poliangitis
Síndrome de Goodpasture
Vasculitis pulmonares de otro tipo
Hemorragia alveolar idiopática

Traumatismos

Contusión pulmonar
Rotura traqueal o bronquial
Yatrogenia (exploraciones broncoscópicas, cateterismos pulmonares, biopsias pulmonares, intubación orotraqueal)

Otras causas

Diátesis hemorrágicas (coagulopatías, trombopenias, leucosis, etc.)
Secuestro pulmonar
Neumonía lipoidea
Endometriosis de la vía aérea
Facticia

* Causas más frecuentes.

Modificado de Álvarez-Sala Walther et al., 2017.

Disnea

La disnea es la sensación subjetiva de falta de aire, con la percepción por parte del paciente de que se está realizando un trabajo respiratorio excesivo. Suele reflejar la existencia de una enfermedad pulmonar o cardíaca avanzada, aunque también puede tener su origen en otras causas (p. ej., anemia, obesidad intensa). Debe diferenciarse de la trepopnea (disnea que aparece al adoptar un decúbito lateral concreto), de la hiperpnea (aumento del volumen minuto respiratorio), de la taquipnea (aumento de la frecuencia respiratoria), de la platipnea (disnea que se alivia o desaparece con el decúbito supino) y de la batipnea (aumento de la profundidad de las excursiones ventilatorias); estas dos últimas son respuestas fisiológicas que se observan en numerosas circunstancias (p. ej., ejercicio físico, ansiedad, dolor). Como primer paso en la evaluación de la disnea debe intentar establecerse su origen, que suele estar en el sistema respiratorio o en el aparato cardiovascular. La intolerancia al decúbito (ortopnea) o el dolor de tipo anginoso orientan hacia el origen cardiovascular de la disnea. Por el contrario, la tos y la expectoración crónicas sugieren una causa broncopulmonar. En ocasiones puede ser muy difícil establecer si el motivo es cardíaco o respiratorio. Así, por ejemplo, a veces no es fácil diferenciar entre un edema agudo de pulmón nocturno y un broncoespasmo nocturno en un sujeto con asma. En el caso de disnea de origen no determinado, suele ser de ayuda la práctica de una prueba de tolerancia al ejercicio o, aún mejor, de una ergometría respiratoria. La anemia puede agravar o ser el motivo de la disnea.

Es útil cuantificar el grado de disnea para seguir la evolución del paciente y, en su caso, valorar la eficacia terapéutica. A este respecto, existen diversas escalas y cuestionarios destinados a cuantificar la intensidad de la disnea. Las dos que más se utilizan son la tabla de *Borg* (que varía entre 0 y 10) y la escala propuesta por el *Medical Research Council* (MRC), que define cuatro grados (grado I, o disnea al caminar deprisa por terreno llano

o subiendo una cuesta ligera; grado II, o disnea al caminar por terreno llano al paso normal de otras personas; grado III, o disnea que obliga a pararse para coger aire al caminar por terreno llano al paso del enfermo, y grado IV, o disnea que aparece con sólo vestirse o asearse). No obstante, en la práctica es útil valorar el número de pisos que el enfermo puede subir caminando sin detenerse o, por lo menos, una aproximación a la distancia que el sujeto es capaz de recorrer sin detenerse. Se habla así de disnea de un piso, de dos pisos o de 50 m. En casos extremos, el paciente puede ser incapaz de realizar esfuerzos mínimos (vestirse, lavarse) o la padece, incluso, estando en reposo.

Otra característica que ha de investigarse en la anamnesis de cualquier disnea es su cronicidad, ya que precisar su origen y progresión en el tiempo es muy útil para conocer su causa. Por otro lado, en ocasiones, si la disnea es de instauración lenta y de duración prolongada suele valorarse muy poco por el propio paciente, ya que este suele adaptar su estilo de vida a las limitaciones impuestas por su enfermedad. Por el contrario, la disnea de aparición aguda (crisis de asma, neumotórax, tromboembolia pulmonar) suele detectarse y referirse casi instantáneamente por el enfermo.

Dolor torácico

Deben investigarse sus principales características (localización, inicio, duración, intensidad, cualidad, cambios con los movimientos corporales o con la respiración profunda, irradiación, circunstancias que lo alivian, factores desencadenantes o agravantes, y cronicidad) y diferenciar su origen respiratorio, cardiovascular (cardiopatía isquémica, pericarditis, aneurisma aórtico), digestivo, mamario u osteoneuromuscular. Ha de recordarse que el parénquima pulmonar, en sí mismo, no duele, por lo que las enfermedades parenquimatosas no son motivo de dolor torácico. El origen más frecuente de este último es la afección pleural, como ocurre en la tromboembolia pulmonar, la neumonía, el neumotórax, las pleuritis o las neoplasias pleurales (mesotelioma). Cuando las dos hojas pleurales se separan (derrame pleural), el dolor suele desaparecer. Cuando el dolor torácico es continuo, de gran intensidad y se asocia con la retracción de la pared costal, debe considerarse el diagnóstico de mesotelioma.

Además de la pleura, otras estructuras intratorácicas que pueden ser origen de dolor torácico son la tráquea y las estructuras osteomusculares. La inflamación traqueal (traqueítis) produce dolor retroesternal de tipo urente, que empeora con la tos. Las fracturas costales, las distensiones musculares, las metástasis costales y vertebrales, las neuropatías costales y la osteocondritis costal *(síndrome de Tietze)* pueden causar dolor, que se caracteriza por su localización precisa (a punta de dedo) y su empeoramiento con la presión local. Las enfermedades del mediastino no suelen ocasionar dolor torácico alguno, pero sí pueden relacionarse con cierta sensación de malestar, especialmente si existe un síndrome de la vena cava superior. El herpes zóster puede ser el motivo de dolor de tipo neurítico, que con frecuencia precede a la aparición de la típica erupción cutánea. También pueden ser causa de dolor torácico las enfermedades digestivas (úlcera péptica, pancreatitis, litiasis biliar), sobre todo las esofágicas (esofagitis, hernia de hiato, cáncer de esófago), y las de la mama (mastitis, carcinoma mamario). No debe olvidarse que el dolor torácico tiene a veces un origen funcional o psicógeno.

Otros síntomas de posible origen respiratorio

Los ronquidos, las pausas respiratorias nocturnas referidas y la somnolencia diurna excesiva (hipersomnia) son síntomas frecuentes en la población general adulta que deben sugerir la posibilidad de un síndrome de apnea obstructiva del sueño. La hipersomnia puede objetivarse y, hasta cierto punto, cuantificarse de manera estandarizada si se recurre a escalas validadas al respecto, por ejemplo el test de Epworth. Otros síntomas respiratorios posibles, además de los señalados hasta ahora, son el estridor, la disfonía, la voz bitonal, las sibilancias audibles, etc.

Signos

Alteraciones ventilatorias

La taquipnea (frecuencia respiratoria superior a 30 respiraciones/min) es un signo de gravedad, aunque no puede descartarse su origen funcional. La *respiración de Kussmaul* se caracteriza por profundas excursiones ventilatorias, sobre todo inspiratorias, y suele asociarse con estados de acidosis (coma diabético, acidosis urémica). La *respiración de Cheyne-Stokes* (ciclopnea o respiración periódica) se identifica bien por la aparición de episodios repetidos de apnea, seguidos por un aumento progresivo de la frecuencia respiratoria, que alcanza un cenit y vuelve a disminuir hasta que se produce una nueva apnea, con lo que el ciclo recurre una y otra vez de forma rítmica o periódica. Se observa en la hipertensión intracraneal, las encefalitis y en los estados de narcosis hipercápnica y también se asocia a veces con la insuficiencia cardíaca izquierda. La respiración de Biot, atáxica o caótica se asemeja a la de Cheyne-Stokes, pero es mucho más irregular y no ciclopneica. Se observa en la hipertensión intracraneal y suele ser de mal pronóstico.

Utilización de la musculatura respiratoria accesoria

El diafragma es el músculo respiratorio más importante. La musculatura respiratoria accesoria (músculos intercostales, escalenos, esternocleidomastoideos, pectorales) no suele emplearse durante la respiración en reposo en condiciones normales. Por el contrario, los pacientes que padecen una enfermedad respiratoria, en especial si cursa con limitación crónica al flujo aéreo grave, pueden precisarla y tienen que recurrir a ella para mantener la ventilación. Su utilización es, por tanto, un signo que expresa un incremento del trabajo ventilatorio.

Incoordinación respiratoria toracoabdominal

Cuando aumenta mucho el trabajo ventilatorio puede producirse cansancio y agotamiento (fatiga) muscular, que se define como la incapacidad del individuo para mantener una contracción muscular respiratoria regular y eficaz. Se trata de una situación que suele ser reversible con el reposo muscular. Sin embargo, cuando la fatiga es más intensa y afecta al diafragma, la musculatura accesoria de la respiración se contrae para generar la presión pleural negativa necesaria para que se lleve a cabo la inspiración. Se «succiona» así el diafragma en sentido craneal y, con él, el contenido abdominal. Como consecuencia se produce una depresión de la pared del abdomen. Esta respiración, catalogada como paradójica, es un signo de gravedad, que indica que existe fatiga diafragmática y sugiere que puede requerirse ventilación mecánica. La respiración paradójica debe explorarse con el paciente en decúbito supino. De lo contrario, la fuerza de la gravedad puede evitar que se reconozca en la exploración física.

Cianosis

La cianosis es un signo que se refiere a la aparición de una coloración azulada en la piel y las mucosas. Se observa cuando aumenta la concentración de hemoglobina reducida en la sangre arterial (desoxihemoglobina) como consecuencia de la falta de oxígeno (hipoxemia). No tiene nada que ver con el aumento de la presión arterial de anhídrido carbónico (hipercapnia). Para un mismo grado de hipoxemia, la anemia puede enmascarar la aparición de cianosis, mientras que la poliglobulia puede hacer que sea más intensa e, incluso, que se observe con una hipoxemia más leve. Debe diferenciarse entre la cianosis central (producida por un intercambio pulmonar de gases defectuoso, incluyendo algunas cardiopatías congénitas y malformaciones vasculares pulmonares) y la cianosis periférica (debida a un flujo sanguíneo periférico alterado). Aunque en ambos casos existe cianosis, en el primer caso las extremidades mantienen una temperatura normal, mientras que en el segundo es característica la frialdad de las partes acras. Debe diferenciarse de la argiria (seudocianosis).

Acropaquia

El término *acropaquia* describe el agrandamiento del extremo distal de los dedos, que adoptan una forma en palillo de tambor. Su patogenia se desconoce. El primer signo de acropaquia es la pérdida del ángulo ungueal que, en condiciones normales, es cóncavo hacia arriba (uñas «en vidrio de reloj»). Aunque existe una larga lista de enfermedades que pueden causar acropaquia, en la práctica clínica las más frecuentes son las bronquiectasias, el carcinoma broncogénico y las neumopatías intersticiales difusas del pulmón. Otras menos frecuentes son la cirrosis hepática, la enfermedad de Crohn y algunas cardiopatías congénitas.

Insuficiencia cardíaca derecha

Diversas enfermedades crónicas del pulmón se caracterizan por dar lugar a hipertensión arterial pulmonar y, con el tiempo, a insuficiencia cardíaca derecha (*cor pulmonale* crónico). Los signos de la insuficiencia cardíaca derecha en el paciente con una enfermedad pulmonar son los siguientes: ingurgitación yugular (que debe explorarse con el paciente situado en semidecúbito, a 45°), reflujo hepatoyugular (explorado en la misma posición), hepatomegalia y edemas maleolares (que en sus fases iniciales pueden detectarse solamente mediante el signo de la fóvea). Los datos del ECG y del ecocardiograma contribuyen a definir la existencia del *cor pulmonale* y a valorar su gravedad. La causa más importante del *cor pulmonale* agudo es la tromboembolia pulmonar.

Adenopatías y visceromegalias

Aunque no se trata de un signo propiamente pulmonar, siempre debe buscarse la existencia de adenopatías y de visceromegalias cuando se lleva a cabo la exploración física del paciente respiratorio. Son numerosas las enfermedades que pueden ocasionar alteraciones de este tipo. Las más frecuentes son el carcinoma broncogénico, la tuberculosis pulmonar, los linfomas y la sarcoidosis. El hallazgo de una hepatoesplenomegalia en un paciente con acropaquia y cianosis intensa, sin otra causa de enfermedad cardiopulmonar, debe hacer pensar en la posible existencia de un síndrome hepatopulmonar (cirrosis hepática, acropaquia y cianosis o *síndrome de Flückiger*).

Anamnesis

La anamnesis debe ser sistemática, con especial atención al motivo de la consulta y a los antecedentes patológicos personales y familiares. Sin embargo, diversos aspectos concretos adquieren gran relevancia práctica en el paciente con una enfermedad respiratoria.

Hábitos tóxicos

El hábito tóxico de mayor trascendencia en neumología es el consumo de tabaco, que debe investigarse en cualquier paciente afecto de una enfermedad respiratoria. Para cuantificar la cantidad total de tabaco que un sujeto determinado ha fumado a lo largo de su vida (carga tabáquica) se utiliza el índice denominado *paquete-año.* Aunque se trata de un término poco afortunado (a primera vista podría parecer que se refiere al número de paquetes que un individuo fuma cada año, cuando en realidad pretende cuantificar la carga tabáquica global de una persona), su empleo tiene gran interés porque se usa y se acepta en todo el mundo. Para calcular el índice paquete-año debe multiplicarse el número de paquetes de tabaco que el individuo fuma cada día por el número de años que ha estado fumando esa cantidad de tabaco. Por ejemplo, un enfermo que fume un paquete al día durante 20 años tiene un índice de 20 paquete-año; un paciente que haya fumado medio paquete al día durante 40 años, también tiene el mismo índice de 20 paquete-año. La cuantificación de la carga tabáquica en el caso de los fumadores de puros o de pipa y en el tabaquismo pasivo es más difícil.

Otros hábitos tóxicos que deben investigarse son los antecedentes referidos a la ingesta alcohólica (ya que los individuos alcohólicos con frecuencia padecen traumatismos torácicos, que a veces se siguen de una neumonía por broncoaspiración), al empleo de fármacos capaces de producir neumopatías de tipo inmunológico (amiodarona, nitrofurantoína, metisergida) o a la utilización de anticonceptivos orales (por aumentar el riesgo de tromboembolia pulmonar).

Dada la relevancia epidemiológica del sida y de su relación con las enfermedades respiratorias (tuberculosis pulmonar, neumonía por *P. jirovecii*), también es obligado preguntar sobre los correspondientes factores de riesgo (drogadicción, hábitos sexuales, transfusiones de sangre).

Antecedentes laborales

Numerosas enfermedades respiratorias se asocian con trabajos específicos (cuadro 78-2), por lo que siempre debe preguntarse al paciente sobre los trabajos previos que ha tenido y los que pueda tener actualmente, insistiendo en cuál ha sido la duración de esos trabajos. Tampoco debe olvidarse inquirir sobre otras ocupaciones y sobre las aficiones (caseras o no) del sujeto, una fuente infravalorada de enfermedades respiratorias esporádicas, que muchas veces pasa desapercibida.

Cuadro 78-2 Elementos más relevantes en la anamnesis respiratoria profesional y ambiental

Enfermedad actual
Síntomas relacionados con el trabajo o la ocupación
Posible afección de otros trabajadores
Exposición actual a humos, productos químicos o biológicos
Antecedentes laborales, empleos previos y cambios en el puesto de trabajo
Características del lugar y del tipo de trabajo
Ventilación en la zona de trabajo y medidas preventivas existentes
Revisiones de salud efectuadas con anterioridad y sus resultados
Guardias nocturnas (en su caso)
Jornadas laborales perdidas en el último año
Antecedentes patológicos generales
Exposición a ruidos, radiaciones o productos químicos en el trabajo
Datos del entorno laboral y ambiental
Ubicación del trabajo y del domicilio actual y pasado
Polución atmosférica en la zona
Aficiones y ocupaciones no laborales

	Calefacción y aislamiento del domicilio

Modificado de Broaddus et al., 2016.

Antecedentes familiares

Es importante investigar los antecedentes familiares de posibles enfermedades de base genética (fibrosis quística, déficit de α_1-antitripsina, asma bronquial, microlitiasis alveolar). Además, debe estudiarse la exposición familiar a otro tipo de situaciones de riesgo, por ejemplo, la convivencia con pacientes afectos de tuberculosis pulmonar o de sida.

Somnolencia diurna

La prevalencia del síndrome de apneas e hipopneas obstructivas del sueño en la población general es muy alta. Por ello, y por la elevada morbimortalidad que se asocia con este síndrome si no se identifica y se trata adecuadamente, es imperativo tener en cuenta este posible diagnóstico y preguntar sobre sus síntomas más habituales (somnolencia diurna excesiva, pausas de apnea referidas por la pareja, ronquidos y nicturia), si es que el propio enfermo no los refiere espontáneamente.

Viajes recientes

Siempre es importante indagar sobre la posibilidad de que el enfermo haya efectuado algún viaje reciente a algún lugar distante de su residencia habitual, sobre todo si ha sido al extranjero o a países con enfermedades endémicas, sobre todo si son respiratorias. La confirmación de estos viajes puede sugerir el diagnóstico de ciertas neumopatías infecciosas o medioambientales. Las recientes epidemias del síndrome agudo respiratorio grave (SARS, por sus siglas en inglés) o neumonía asiática, de la gripe pandémica o de la enfermedad de Ébola son un claro ejemplo en este sentido.

Exploración física

Exploración general

La exploración física debe ser sistemática, ordenada, detallada, detenida y completa en cualquier paciente, tanto si es respiratorio como si no lo es. Por su especial relevancia en el campo de las enfermedades respiratorias, la exploración cardiovascular también debe ser particularmente cuidadosa. De esta forma, por ejemplo, puede facilitarse la diferenciación del origen cardiovascular o respiratorio de la disnea. Por otra parte, como ya se ha comentado, es obligada la búsqueda de otros síntomas y signos generales (adenopatías, visceromegalias).

Exploración del aparato respiratorio

En la tabla 78-2 se reseñan los datos clínicos observados con más frecuencia en los enfermos respiratorios.

Tabla 78-2

Datos clínicos más frecuentes en la exploración física de un paciente con una enfermedad respiratoria

Enfermedad	Inspección	Palpación	Percusión	Auscultación
Agudización grave del asma	Hiperinsuflación Uso de la musculatura accesoria	Expansión y frémito vocal disminuidos	Timpanismo Descenso diafragmático	Espiración alargada Sibilancias inspiratorias y espiratorias Murmullo vesicular abolido
Neumotórax (completo)	Normal o distensión del lado afecto	Frémito vocal ausente	Timpanismo	Murmullo vesicular ausente
Atelectasia lobular	Normal	Frémito vocal disminuido Desplazamiento de los ruidos cardíacos hacia el lado afecto	Matidez	Murmullo vesicular ausente
Neumonía	Normal	Frémito vocal aumentado	Matidez	Estertores crepitantes húmedos Soplo tubárico
Derrame pleural masivo	Normal	Frémito vocal disminuido Desplazamiento de los ruidos cardíacos hacia el hemitórax contralateral	Matidez	Murmullo vesicular ausente Soplo pleural espiratorio
Fibrosis pulmonar	Normal	Expansión inspiratoria disminuida	Normal	Estertores crepitantes secos, teleinspiratorios
Cáncer de pulmón	Normal (¿adenopatías?, ¿síndrome de la vena cava superior?)	Normal (¿dolor costal localizado?)	Normal (excepto si hay complicaciones: derrame pleural, atelectasia)	Normal (excepto si hay complicaciones: derrame pleural, atelectasia)

Modificado de Broaddus et al., 2016.

Inspección

Los extremos distales de las falanges del paciente teñidas de amarillo indican un consumo de tabaco activo, aunque su ausencia no lo descarta. La somnolencia diurna excesiva sugiere un síndrome de apneas e hipopneas obstructivas del sueño. La cianosis indica mala oxigenación arterial. La existencia de anomalías esqueléticas (cifoescoliosis, asimetrías torácicas, como en las toracoplastias, tórax en quilla o tórax en embudo) o de hiperinsuflación pulmonar (tórax en tonel) puede proporcionar información relevante sobre la enfermedad del paciente. La observación de circulación colateral en el tercio superior del tórax, de un cuello proconsular o de un edema en esclavina es habitual en el síndrome de la vena cava superior. La acropaquia sugiere la existencia de una neumopatía intersticial difusa, una neoplasia broncopulmonar o bronquiectasias. Algunos enfermos pueden tener asterixis, es decir, un típico temblor aleteante de las manos *(flapping tremor)*, dato que suele indicar que se está reteniendo anhídrido carbónico (hipercarbia o hipercapnia). Si la retención es muy intensa y, especialmente, si se ha producido de manera aguda, pueden producirse alteraciones de la consciencia, situaciones de obnubilación e, incluso, un estado de estupor o de coma. La asterixis también puede aparecer en el coma hepático.

Palpación

La palpación del tórax puede demostrar la existencia de un frémito vocal (transmisión de las vibraciones vocales) conservado, disminuido o aumentado, lo que a veces se asocia con enfermedades respiratorias específicas (neumotórax, derrame pleural, neumonía). Asimismo, puede evidenciar un posible enfisema subcutáneo.

Percusión

La percusión torácica normal produce un ruido claro y limpio (sonido claro pulmonar), que indica que existe aire en el interior del tórax. El aumento de este ruido (hipersonoridad o timpanismo) o su disminución (matidez) son anormales y su detección también sugiere que pueden estar presentes algunas enfermedades respiratorias concretas (neumotórax, derrame pleural, atelectasia, enfisema).

Auscultación

La auscultación respiratoria normal permite oír un murmullo vesicular suave y homogéneo. En algunas neumopatías pueden auscultarse, junto al murmullo vesicular normal o en su sustitución, ruidos respiratorios adventicios o accesorios. Los más importantes, clasificados en función de su lugar de origen, son los que se describen a continuación (fig. 78-1).

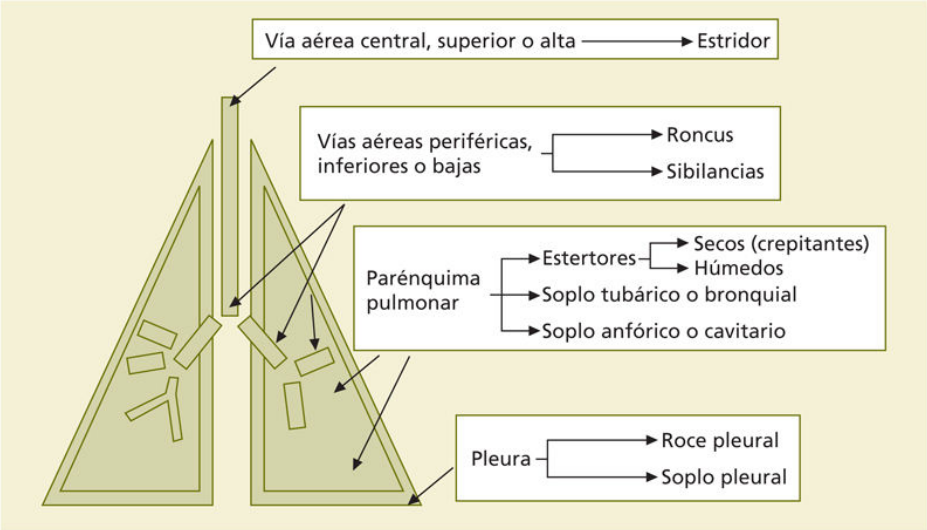


FIGURA 78-1 Esquema del origen de los diferentes ruidos respiratorios adventicios.

Ruidos originados en la vía aérea central, superior o alta

La compresión y la estenosis de la vía aérea central o superior (por encima de la bifurcación traqueal o del *ángulo de Louis*, manubrio esternal) pueden producir un ruido inspiratorio o espiratorio rudo y áspero (estridor). Las causas de estridor más frecuentes son las enfermedades de las cuerdas vocales, las estenosis traqueales, los cuerpos extraños ubicados en la vía aérea superior, el bocio endotorácico y los tumores de la tráquea.

Ruidos originados en las vías aéreas periféricas, inferiores o bajas

Los roncus son ruidos respiratorios groseros, que hablan de la existencia de secreciones abundantes en las vías aéreas de gran calibre. Es típico que se modifiquen con la tos. Aparecen en la bronquitis crónica y en la neumonía. Las sibilancias son ruidos inspiratorios o espiratorios de tonalidad elevada,

que traducen la presencia de estenosis en el árbol bronquial más periférico. Pueden ser generalizadas o localizadas. El asma bronquial agudo se caracteriza por la existencia de sibilancias generalizadas y el carcinoma broncogénico que cursa con una compresión bronquial por la auscultación de sibilancias localizadas.

Ruidos originados en el parénquima pulmonar

Los estertores crepitantes son ruidos respiratorios originados en los alvéolos. Pueden ser secos o húmedos. Los estertores secos se describen como un ruido de despegamiento tipo velcro. Se originan como consecuencia de las anomalías localizadas en la zona alveolointersticial y son típicos de algunas neumopatías intersticiales difusas. Los estertores húmedos se caracterizan por su tonalidad más grave e indican la existencia de líquido en los bronquíolos y los alvéolos. Este líquido puede ser pus (neumonía), sangre (hemorragia alveolar, infarto pulmonar) o agua (edema alveolar cardiogénico, distrés respiratorio agudo). El soplo tubárico (bronquial) es un ruido respiratorio muy sonoro y fácil de oír, que se produce cuando el aire circula a través de bronquios rodeados de parénquima pulmonar hepatizado. Es característico de las neumonías bacterianas. El soplo anfórico o cavitario se ausculta en la proximidad de grandes cavidades o bullas pulmonares.

Alteraciones en la auscultación de la voz

La broncofonía, la pectoriloquia, la pectoriloquia áfona y la egofonía (voz caprina) son anomalías en la auscultación de la voz que se observan en distintas enfermedades respiratorias (neumonía, atelectasia, derrame pleural, neumotórax).

Ruidos originados en la pleura

La pleura puede ser origen de ruidos respiratorios adventicios. El roce pleural se debe al ruido producido por el contacto y rozamiento de las dos hojas pleurales. Puede auscultarse en las pleuritis que no cursan con un derrame pleural (pleuritis secas). Se ha comparado con el ruido que se produce por la fricción de dos trozos de cuero o al pisar nieve en polvo. El soplo pleural aparece cuando existe líquido entre las dos superficies

pleurales; en este caso, el roce pleural se sustituye por un ruido espiratorio soplante en «E», que se ausculta sobre todo en la zona más alta del derrame.

Bibliografía especial

Álvarez-Sala Walther JL, Casan Clará P, Rodríguez de Castro F, Rodríguez Hermosa JL, Villena Garrido V. *Neumología clínica*. 2. ª ed. Barcelona: Elsevier; 2017.

Bourke SJ, Burns GP. *Respiratory Medicine. Lecture Notes*. 9th ed. New York: Wiley Blackwell; 2015.

Broaddus VC, Mason RJ, Ernst JD, King TE, Lazarus SC, Murray JF, et al. *Murray and Nadel Textbook of Respiratory Medicine*. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2016.

Des Jardins T, Barton GG. *Clinical Manifestations of Respiratory Diseases*. 7th ed. New York: Elsevier; 2015.

Grippi MA, Elias JA, Fishman JA, Kotloff RM, Pack AI, Senior RM. *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*. 5th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2015.

79

Métodos diagnósticos

M. Sánchez González

J. Roca Torrent

F. Burgos Rincón

C. Agustí García-Navarro

L. Molins López-Rodó

Diagnóstico por imagen

M. Sánchez González

Radiografía de tórax y otros estudios radiológicos

La exploración inicial y básica en pacientes con síntomas respiratorios es, en la mayoría de las ocasiones, la radiografía de tórax. Consta siempre que sea posible de las proyecciones posteroanterior y lateral (fig. 79-1). Se realiza con el paciente de pie, en inspiración máxima y con una técnica de alto kilovoltaje. Proporciona información sobre el parénquima pulmonar, la pleura, la pared torácica, la silueta cardíaca y el mediastino. La radiografía lateral es imprescindible para la localización de lesiones y la valoración de zonas ciegas o de difícil valoración en la proyección posteroanterior.

A

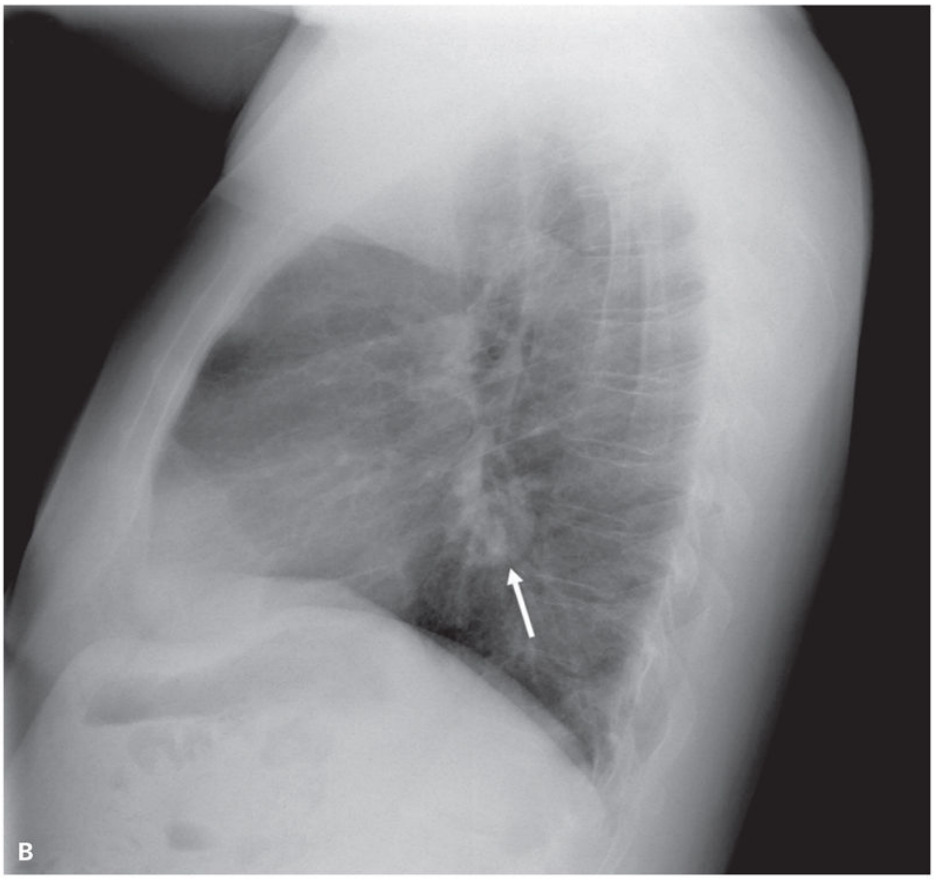


FIGURA 79-1 Radiografía de tórax mediante las proyecciones posteroanterior (PA) **(A)** y lateral **(B).** Existe un nódulo pulmonar de 1 cm de diámetro de difícil visualización en la región retrocardíaca en la proyección PA y claramente delimitado en la proyección lateral *(flecha).*

En los pacientes en la UCI o que no pueden permanecer en bipedestación se realiza una única radiografía en proyección anteroposterior con el paciente en decúbito o semiincorporado, muchas veces realizada con aparatos portátiles con tiempos de exposición más largos. Debido a estos factores existen con frecuencia movimientos respiratorios y una magnificación del corazón y las estructuras mediastínicas; todo esto conlleva que sean radiografías de calidad inferior, lo que condiciona su contribución diagnóstica.

Para la correcta valoración del estudio radiológico, este ha de tener una calidad aceptable, ya que una radiografía de mala calidad puede ser causa de múltiples errores. Por ello, siempre se empezará la lectura con una valoración de las características técnicas de la radiografía, como la posición

del paciente, el centrado y la penetración del haz de rayos. Una radiografía de calidad ha de permitir ver las vértebras y el parénquima pulmonar por detrás del corazón, debe estar inspirada de forma que sean visibles un mínimo de seis espacios intercostales anteriores u ocho espacios intercostales posteriores y centrada con las apófisis espinosas equidistantes de las clavículas. Una vez valorada la calidad de la radiografía se debe valorar, de forma secuencial, el marco óseo y las partes blandas, el mediastino (incluye la silueta cardíaca y los hilios pulmonares) y ambos campos pulmonares. Existen diversos signos radiológicos que se aplican en la lectura de las radiografías, como el broncograma aéreo que se observa en las lesiones alveolares (visualización de bronquios aireados en el interior de una consolidación) o el signo de la silueta, que consiste en la pérdida del plano de separación entre dos estructuras de la misma densidad que están en contacto y que ayudan a la localización de las lesiones. Por ejemplo, una opacidad radiológica que borra el borde derecho de la silueta cardíaca está localizada en el lóbulo medio o el mediastino anterior; si borra el botón aórtico, está localizado en el lóbulo superior izquierdo o el mediastino medio. Existen patrones radiológicos que pueden cursar con disminución o con aumento de la densidad radiológica. La disminución de la densidad puede ser de forma localizada, como en bullas, quistes y lesiones cavitadas, o difusa, como en el enfisema. Los principales patrones que cursan con aumento de la densidad radiológica son el patrón nodular, el patrón alveolar y el patrón intersticial.

En el patrón nodular, el nódulo pulmonar se define por lesiones menores de 3 cm y las masas, por lesiones iguales o superiores a 3 cm. El patrón alveolar consiste en la ocupación del espacio aéreo y está ocasionado por edema, hemorragia pulmonar, neumonías y neoplasias, como algunos tipos de adenocarcinoma de pulmón y el linfoma. El patrón intersticial está ocasionado por la ocupación o el engrosamiento del intersticio pulmonar y se manifiesta como opacidades reticulonodulillares. Se observa en enfermedades intersticiales difusas del pulmón, enfermedades infecciosas y linfangitis carcinomatosa. En la valoración radiológica de este tipo de patrón es fundamental la TC.

Existen proyecciones especiales con indicaciones concretas, como las radiografías en decúbito lateral para la valoración de la presencia y la movilidad de los derrames pleurales. Las radiografías en inspiración y

espiración se utilizan para la valoración del neumotórax. Otras proyecciones se realizan cada vez menos por la mayor accesibilidad a los equipos de TC, como son las proyecciones lordóticas.

La única indicación actual de la fluoroscopia pulmonar es la valoración de la movilidad/disfunción diafragmática por su capacidad de proporcionar una imagen dinámica del tórax. Si existe una parálisis diafragmática, el diafragma afecto se desplazará hacia arriba al practicar una rápida maniobra inspiratoria *(sniff test).* La misma valoración es posible realizarla mediante ecografía o RM.

Tomografía computarizada

La TC torácica, la TC con técnica de alta resolución (TCAR) y los estudios de angiografía por TC se han convertido en exploraciones fundamentales para el estudio de las enfermedades torácicas debido a su mayor resolución espacial y de contraste sobre la radiografía convencional. Se realizan tras la práctica de una radiografía de tórax, ya sea para estudiar una alteración observada en la misma o por una sospecha clínica con radiografía de tórax normal.

Los equipos de TC multicorte actuales son capaces de explorar todo el pulmón y las estructuras mediastínicas con secciones submilimétricas, lo que permite reconstrucciones del parénquima pulmonar, vasculares o de la vía aérea de gran calidad, sin artefactos de volumen parcial o movimiento. Permiten realizar estudios dinámicos, en inspiración y espiración, y múltiples tipos de reconstrucciones multiplanares en cualquier plano del espacio, tridimensionales y volumétricas. Estos mismos equipos permiten realizar reconstrucciones tridimensionales de la vía aérea y de broncoscopia virtual.

La TC permite distinguir diferencias de densidad entre estructuras y evaluar el tamaño exacto de las lesiones. Si se realiza con contraste i.v., permite la perfecta diferenciación entre estructuras vasculares y adenopatías o masas. Es la técnica de elección para valorar la presencia de grasa o calcio en los nódulos pulmonares y para la valoración de los hilios pulmonares y el mediastino. Es la técnica idónea para estudiar la relación entre lesiones y las estructuras vecinas.

La TCAR se basa en la realización de cortes de 1-2 mm, con aumento al máximo del tamaño de la imagen y reconstrucción con un filtro de alta resolución, con lo que se logra identificar con gran detalle estructuras del parénquima pulmonar y de la vía aérea, de tal forma que llega a obviar en algunos casos la biopsia quirúrgica, como en el diagnóstico de neumonía intersticial usual con panalización. Ello la convierte en la técnica ideal para el estudio de las bronquiectasias, el enfisema y las enfermedades de las pequeñas vías aéreas. Es la exploración radiológica principal en el estudio de las enfermedades intersticiales difusas del pulmón, en las que existen patrones radiológicos característicos de algunas entidades, como la neumonía intersticial usual, la sarcoidosis, la histiocitosis pulmonar de células de Langerhans y la neumonitis por hipersensibilidad.

Las indicaciones de la TC torácica son la estadificación del carcinoma broncogénico, el estudio de nódulos y masas pulmonares, el diagnóstico de las enfermedades intersticiales difusas del pulmón, el estudio de masas y ensanchamientos mediastínicos, las alteraciones de los hilios pulmonares y el diagnóstico de enfermedades pleurales y de la pared torácica. Las indicaciones en pacientes con radiografía de tórax normal son la detección de metástasis pulmonares, la hemoptisis y el estudio de bronquiectasias, la evaluación del timo en pacientes con miastenia grave, el diagnóstico de enfermedades infecciosas (especialmente en el paciente inmunodeprimido), la valoración de pacientes con alteraciones paraneoplásicas asociadas con neoplasia de pulmón y la sospecha de enfermedad pulmonar intersticial.

Es posible realizar estudios de angiografía por TC con la administración de contraste i.v. Permite obtener estudios angiográficos de gran calidad y superponibles a la angiografía convencional (fig. 79-2 A). Es la técnica de elección para valorar la aorta, y permite valorar de forma similar a la angiografía los vasos pulmonares y los vasos de pequeño calibre, como pueden ser las arterias bronquiales. Esta exploración tiene gran sensibilidad para el estudio de la enfermedad tromboembólica pulmonar, la valoración de pacientes con hipertensión pulmonar tromboembólica crónica y el estudio de malformaciones vasculares. Otras indicaciones son el diagnóstico de enfermedades de la aorta, el síndrome de la vena cava superior y la valoración de las hemoptisis antes de la embolización terapéutica.

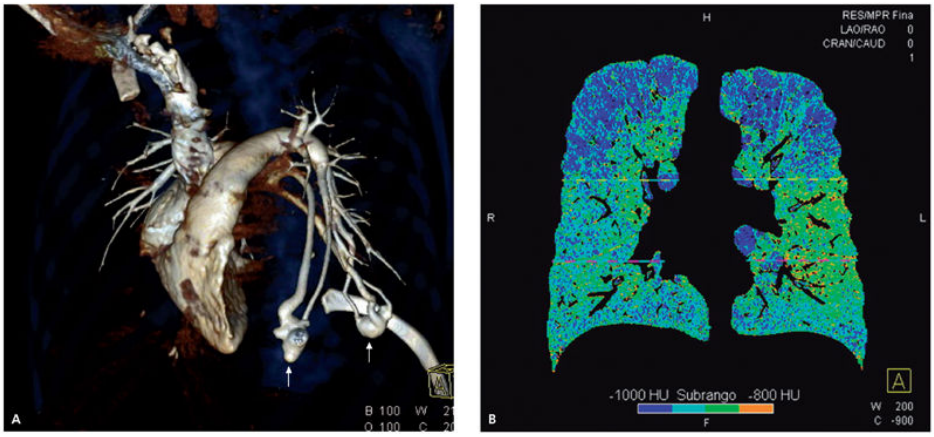


FIGURA 79-2 **A.** Angio-TC pulmonar. Reconstrucción de volumen coronal oblicua de un paciente con enfermedad de Rendu-Osler que muestra el aporte arterial y el drenaje venoso de dos malformaciones arteriovenosas localizadas en la língula y el lóbulo inferior izquierdo *(flechas).* **B.** Reconstrucción de una TC asistida por ordenador para cuantificar un enfisema; todos los *puntos azules* corresponden a vóxeles con densidad inferior a –950 UH que representan las zonas de enfisema.

La TC puede servir de guía para la práctica procedimientos diagnósticos y terapéuticos, como la realización de biopsias transtorácicas de lesiones pulmonares, pleurales o mediastínicas con el fin de obtener muestras para un estudio anatomopatológico o microbiológico. Otros procedimientos guiados por TC incluyen la colocación de drenajes, la ablación tumoral y la localización prequirúrgica de lesiones.

Un aspecto importante que se debe tener en cuenta en la realización de una TC es la dosis de radiación, que en una TC torácica puede oscilar entre 4 y 8 mSv. Es importante la realización de TC con baja dosis de radiación (dosis ≤ 1,5 mSv) en casos de exploraciones repetidas del mismo paciente, como en el seguimiento de nódulos pulmonares, en sujetos jóvenes o en los programas de cribado de cáncer de pulmón.

El futuro de la imagen, y en especial de la TC, es pasar de una imagen cualitativa a una imagen cuantitativa mediante posproceso de las imágenes asistido por ordenador, que permite cuantificar, entre otros, un enfisema, una fibrosis o una perfusión tumoral (fig. 79-2 B). Este campo de la imagen va a evolucionar hacia la radiómica y los biomarcadores por imagen con incorporación de la inteligencia artificial, el aprendizaje profundo y la minería de datos.

Ecografía

La ecografía tiene limitaciones en el tórax, dada la abundancia de estructuras aéreas y óseas que constituyen barreras acústicas. Sin embargo, la ecografía torácica es útil en la valoración de enfermedades del parénquima pulmonar periférico, la pleura, la pared torácica y el diafragma, y también es de gran utilidad como guía de procedimientos intervencionistas diagnósticos y terapéuticos. Sus principales ventajas radican en la ausencia de radiaciones ionizantes, la capacidad de explorar en tiempo real y la posibilidad de realizar la exploración en la cabecera del paciente. Es una técnica ideal para la valoración de la pleura y del derrame pleural, y sirve como guía para la punción y el drenaje de los derrames pleurales. Está especialmente indicada para la valoración de derrames pleurales de pequeña cuantía, loculados o difíciles de detectar en la radiografía de tórax.

Resonancia magnética

En el tórax, la RM está limitada por su menor resolución espacial, los movimientos respiratorios y las deficientes imágenes ocasionadas por la presencia de aire sin protones de hidrógeno. Su principal ventaja es que no utiliza radiaciones ionizantes, por lo que está indicada en niños, personas jóvenes o ante la perspectiva de estudios de seguimiento repetidos. Indicaciones de la RM son tumores del *sulcus pulmonar* (tumor de Pancoast), mediastínicos, pleurales y de la pared torácica.

Angiografía pulmonar

La arteriografía pulmonar permite el estudio de la vascularización pulmonar mediante la inyección directa del contraste en la arteria pulmonar, con un catéter introducido a través de una arteria periférica. Es la técnica de referencia para el diagnóstico de la tromboembolia pulmonar crónica y en el estudio de malformaciones vasculares, pero, dado que se trata de una técnica invasiva, está siendo sustituida por la angio-TC, reservando la angiografía para procedimientos terapéuticos.

La arteriografía bronquial está indicada en las hemoptisis masivas como intervención diagnóstico-terapéutica con embolización de las arterias bronquiales. La cavografía está indicada para la colocación de prótesis endovasculares en el síndrome de la vena cava superior.

Gammagrafía pulmonar

La gammagrafía pulmonar de ventilación/perfusión consiste en la administración i.v. de macroagregados de albúmina marcados con ^{99m}Tc y, por vía inhalada, de ^{133}Xe. Se utiliza para el diagnóstico de la tromboembolia pulmonar. Su valoración diagnóstica es con criterios de probabilidad (baja, intermedia, alta). La rentabilidad diagnóstica de esta prueba está limitada en pacientes con otras enfermedades pulmonares con alteraciones de la ventilación/perfusión. Otra indicación de la gammagrafía por perfusión es la valoración de pacientes con alteración de la función respiratoria y candidatos a cirugía de resección pulmonar para prever la función pulmonar residual posresección.

Tomografía de emisión de positrones

La PET se basa en la inyección de glucosa marcada con un isótopo, ^{18}F-fluorodesoxiglucosa (^{18}F-FDG), que es captada por las células metabólicamente activas. Actualmente los equipos son híbridos, y combinan una unidad PET y un equipo de TC (PET/TC). La PET/TC ofrece información metabólica de la PET unida a la resolución anatómica de la TC. Posee mayor sensibilidad y especificidad que la PET o la TC por separado. La PET/TC es una técnica fundamental en la estadificación de la neoplasia de pulmón, por su valoración de la extensión ganglionar mediastínica y la presencia de metástasis a distancia. Otras indicaciones de la PET/TC serían la valoración del nódulo pulmonar, de la respuesta neoplásica y de enfermedades infecciosas o inflamatorias como la sarcoidosis.

Bibliografía especial

Fraser RS, Paré P, Colman N, Müller NL. Diagnosis of Diseases of the Chest, 4th ed. Orlando: WB Saunders/HBJ; 1999.

Goodman LR. Felson's Principles of Chest Roentgenology, 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2014.

Walker CM, Chung JH Muller's Imaging of the Chest: Expert Radiology Series, 2nd ed. Philadelphia: Elsevier; 2018.

Webb WR, Higgins CB. Thoracic Imaging. Pulmonary and Cardiovascular Radiology, 3rd ed. Philadelphia: Lippincott/Williams & Wilkins; 2016.

Exploración de la función respiratoria

J. Roca Torrent, F. Burgos Rincón

Las técnicas de exploración de la función pulmonar aportan información para el diagnóstico y la evaluación del grado de disfunción pulmonar. También tienen un papel en la valoración preoperatoria del riesgo quirúrgico, en particular en la cirugía abdominal alta y torácica. Además, se utilizan en la valoración de la incapacidad laboral en los pacientes con enfermedades pulmonares.

Las técnicas de exploración de la función pulmonar (cuadro 79-1) se agrupan, de acuerdo con las funciones básicas del aparato respiratorio, en: a) pruebas de medición de la capacidad ventilatoria y de evaluación de la reactividad del tono bronquial; b) medición del intercambio pulmonar de gases, y c) estudio de la circulación pulmonar. Se consideran con entidad propia el análisis del gas exhalado, las pruebas de ejercicio cardiorrespiratorio y el registro de eventos respiratorios asociados al sueño (polisomnografía).

Cuadro 79-1 Técnicas de exploración de la función pulmonar

- Capacidad ventilatoria
  - Espirometría forzada
  - Estudio de la hiperreactividad bronquial (prueba broncodilatadora, pruebas de broncoprovocación)
  - Asas de flujo-volumen
  - Medición de los volúmenes pulmonares estáticos
  - Medición de las propiedades mecánicas del pulmón y la caja torácica
- Intercambio pulmonar de gases
  - Capacidad de transferencia de CO por el método de respiración única (DLCO)

- Análisis de pO_2, pCO_2 y pH en la sangre arterial
- Estudio del óxido nítrico exhalado (FeNO)
- Técnicas de monitorización (O_2 y CO_2 en el aire espirado, pulsioximetría)

Circulación pulmonar

- Hemodinámica pulmonar (catéter de Swan-Ganz)
- Técnicas angiográficas
- Técnicas radioisotópicas

Análisis del gas exhalado

Pruebas de esfuerzo

Polisomnografía respiratoria

La espirometría forzada destaca del resto de técnicas por su importancia en la atención primaria. Es una prueba básica que el médico generalista debe realizar para la orientación diagnóstica de los pacientes con tos y/o disnea. Debe formar parte, junto con la radiografía de tórax, de las primeras pruebas complementarias para la evaluación del paciente neumológico. La calidad de los equipos de medición, así como la estandarización de la prueba, sitúan a la espirometría forzada como una técnica esencial para el diagnóstico y el control de enfermedades pulmonares crónicas muy prevalentes, como el asma bronquial y la EPOC. La reciente incorporación de tecnologías de la información y la comunicación (TIC) para el soporte remoto de profesionales no especializados, el control de calidad de la prueba y los análisis de la evolución temporal de los valores espirométricos abre perspectivas innovadoras para la realización de la exploración de la función pulmonar en el ámbito de la atención primaria. Cabe señalar que la caracterización de la espirometría forzada de los ciudadanos al final de la adolescencia, o en fases iniciales de la vida adulta, tiene un valor pronóstico bien establecido y podría tener interés para la detección precoz de susceptibilidad para el desarrollo de patología respiratoria crónica en fases avanzadas de la vida.

En la atención especializada existe un conjunto de tres pruebas básicas que se utilizan de forma conjunta para establecer el perfil de la función pulmonar. Dichas pruebas son la espirometría forzada con prueba broncodilatadora, la pletismografía corporal y la transferencia de monóxido

de carbono (CO) por el método de respiración única (DLCO) y, en algunos casos, la gasometría arterial. Esta última está indicada cuando existe la sospecha clínica de insuficiencia respiratoria.

Espirometría forzada con prueba broncodilatadora

La espirometría forzada consiste en la realización de una maniobra de espiración con el máximo esfuerzo y rapidez, desde la posición torácica de inspiración máxima (TLC) hasta el volumen residual (RV). Se cuantifica el volumen total espirado o capacidad vital forzada (FVC), el volumen espirado en el primer segundo (FEV_1) y el cociente FEV_1/FVC (FEV_1/FVC, %). Estas variables espirométricas se describen en la figura 79-3. Es una técnica que mide de forma global los diferentes factores que determinan la capacidad ventilatoria. Permite distinguir entre las alteraciones de la capacidad ventilatoria que cursan con disminución del flujo espiratorio máximo, denominadas alteraciones ventilatorias de tipo obstructivo, y las caracterizadas por la reducción del volumen pulmonar, alteraciones ventilatorias de tipo no obstructivo o restrictivo. En las primeras se observa una disminución del FEV_1 y del cociente FEV_1/FVC (tabla 79-1). En adultos de entre 25 y 65 años se considera que valores del cociente FEV_1/FVC inferiores a 0,70 son indicativos de alteración ventilatoria obstructiva. Si bien el cociente FEV_1/FVC sirve para efectuar el diagnóstico de este tipo de alteración ventilatoria, su magnitud se evalúa por el grado de alteración del FEV_1 (v. tabla 79-1). La alteración ventilatoria obstructiva se observa en enfermedades que cursan con aumento de la resistencia de las vías aéreas (asma bronquial) o disminución de la elasticidad pulmonar (enfisema). El registro de la curva de flujo-volumen (fig. 79-4) de la espirometría forzada presenta una concavidad característica en la parte media y final de la curva.

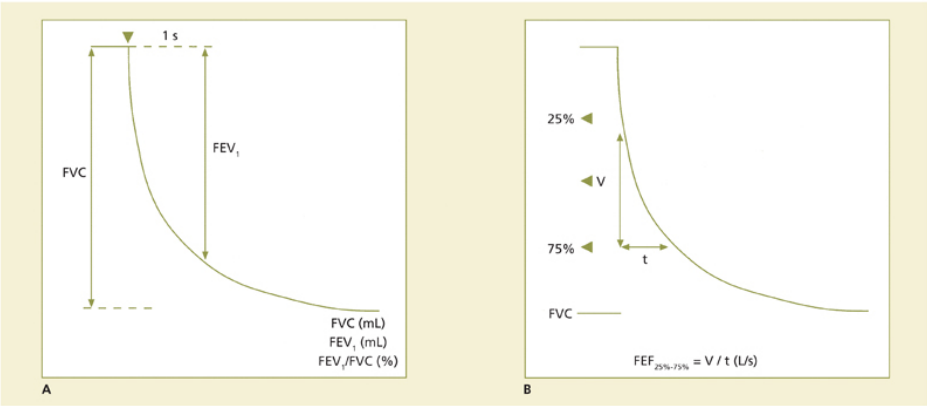


FIGURA 79-3 Registro convencional (volumen-tiempo) de la maniobra de espirometría forzada. En **(A)** se hallan representados los parámetros FVC y FEV_1. En **(B)** se indica el parámetro $FEF_{25\%-75\%}$. t: tiempo; V: volumen.

Tabla 79-1

Patrones de alteración de la espirometría forzada

Alteración ventilatoria obstructiva	
FEV_1/FVC	< 0,70
FVC	Normal o ↓
FEV_1	↓ (< 80% del valor de referencia)
Grados de la alteración obstructiva	
Ligera	65% > FEV_1< 80% del valor de referencia
Moderada	50% ≤ FEV_1< 65% del valor de referencia
Grave	30% ≤ FEV_1< 50% del valor de referencia
Muy grave	FEV_1 < 30% del valor de referencia
Alteración ventilatoria no obstructiva	
FEV_1/FVC	> 0,80
FVC	↓↓ (< 80% del valor de referencia)
FEV_1	↓

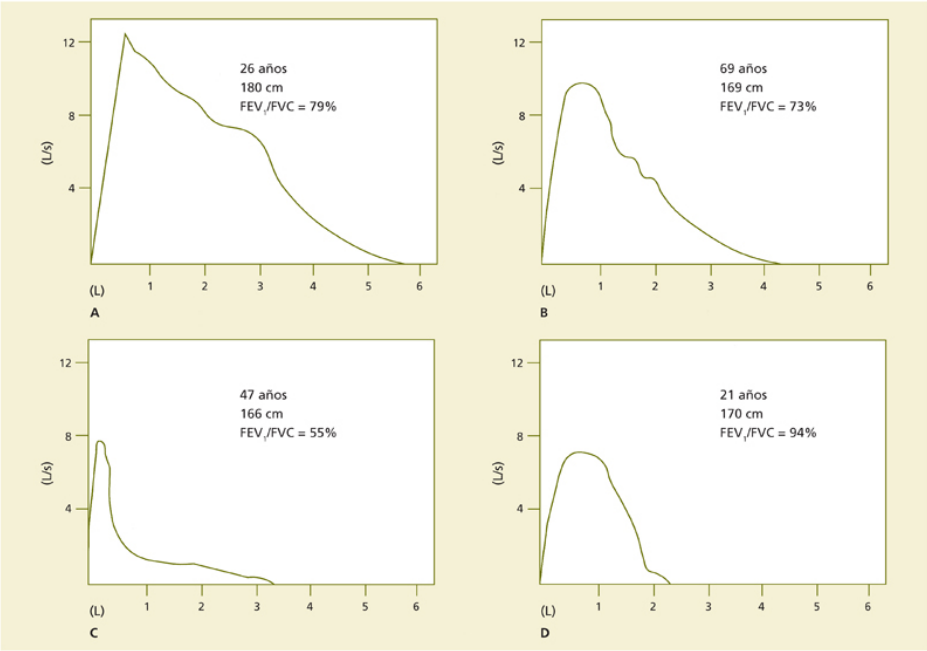


FIGURA 79-4 Morfología de la curva espirométrica (registros de flujo-volumen). **A.** Individuo sano joven. **B.** Individuo sano mayor. **C.** Paciente con alteración ventilatoria de tipo obstructivo. **D.** Alteración ventilatoria de tipo no obstructivo. Para las abreviaturas, véase el texto.

En la alteración ventilatoria de tipo no obstructivo o restrictivo, el problema básico es la disminución del volumen pulmonar. En este tipo de alteración, el FEV_1 disminuye de forma menos acentuada que la FVC. En consecuencia, se observa un aumento del cociente FEV_1/FVC. La morfología de la curva de flujo-volumen se caracteriza por presentar una convexidad en la porción media y final del registro, lo que indicaría la relativa preservación del flujo espiratorio máximo incluso al final de la espiración (v. fig. 79-4). En las alteraciones ventilatorias de tipo mixto se observa la coexistencia de un componente obstructivo y un componente restrictivo. Suele observarse en pacientes con EPOC que presentan una masa pulmonar o después de una exéresis de parénquima pulmonar. En estos casos, el cociente FEV_1/FVC puede ser normal. La espirometría forzada es una prueba sencilla y de fácil aplicabilidad, pero que exige el cumplimiento de las recomendaciones de estandarización para facilitar una correcta evaluación de los resultados.

La prueba broncodilatadora se efectúa de forma habitual junto con la espirometría forzada y constituye la exploración funcional de uso más general para el diagnóstico de hiperreactividad del tono muscular bronquial. Consiste en la administración de un broncodilatador de acción rápida, generalmente salbutamol (400 µg), una vez realizada la prueba de espirometría forzada; a los 15 min de administrar el fármaco se repite la espirometría. En el cuadro 79-2 se describen el cálculo de la respuesta broncodilatadora y los límites de significación establecidos en una población de referencia autóctona. El FEV_1 es la variable funcional más utilizada para evaluar el resultado de la respuesta broncodilatadora debido a que presenta una variabilidad intraindividual reducida. Algunos pacientes con asma o EPOC presentan mejoría de la FVC posbroncodilatador debido a los efectos beneficiosos del fármaco sobre el atrapamiento aéreo. La existencia de una respuesta broncodilatadora positiva significativa indica reversibilidad del tono bronquial por la acción del broncodilatador y es diagnóstica de labilidad del tono bronquial, característica del asma bronquial y de otras enfermedades que cursan con hiperreactividad bronquial. La prueba broncodilatadora es sencilla de realizar y no presenta contraindicaciones. Aunque la especificidad de la prueba es elevada, su sensibilidad es baja en relación con las pruebas de provocación bronquial. Es decir, cuando la respuesta broncodilatadora es positiva, es diagnóstica de hiperreactividad bronquial, pero la falta de respuesta broncodilatadora significativa no excluye el diagnóstico de hiperreactividad bronquial.

Cuadro 79-2 Prueba broncodilatadora

Cálculo de la respuesta broncodilatadora (PBD)

$$FEV_1 - PBD(\%) = \frac{FEB_{1post-PBD} - FEV\,1pre-PBD}{FEV_{1pre-PBD}} \times 100$$

Límites de significación de la PBD

$$FEV_1 - PBD(\%) \geq 12\% \text{ y } 200\text{ m}$$

En algunos casos, la espirometría forzada puede indicar por sí sola la presencia de hiperreactividad bronquial. Eventos como: 1) la tos desencadenada por las maniobras de espirometría forzada; 2) el descenso progresivo y significativo del FEV_1 en las sucesivas maniobras durante la exploración, o 3) la variabilidad muy elevada del FEV_1 entre diferentes exploraciones son datos sugestivos de hiperreactividad bronquial. Las pruebas de provocación bronquial están indicadas cuando existe sospecha de asma bronquial con manifestaciones clínicas atípicas y la espirometría forzada con prueba broncodilatadora presenta valores dentro de los límites de referencia.

Asas de flujo-volumen

Consiste en realizar una maniobra de espirometría forzada seguida de una inspiración máxima con registro gráfico de las curvas de flujo-volumen correspondientes (espiratoria e inspiratoria). Se trata de una maniobra simple que aporta información sobre la existencia de obstrucciones funcionales y orgánicas en las vías respiratorias centrales. Aunque existen diversos índices numéricos, los resultados se evalúan por medio del análisis de la morfología de las curvas inspiratoria y espiratoria máximas. Los patrones de obstrucción de las vías aéreas centrales son los que se indican en la figura 79-5 y se describen en el apartado Patrones de alteración de la función pulmonar.

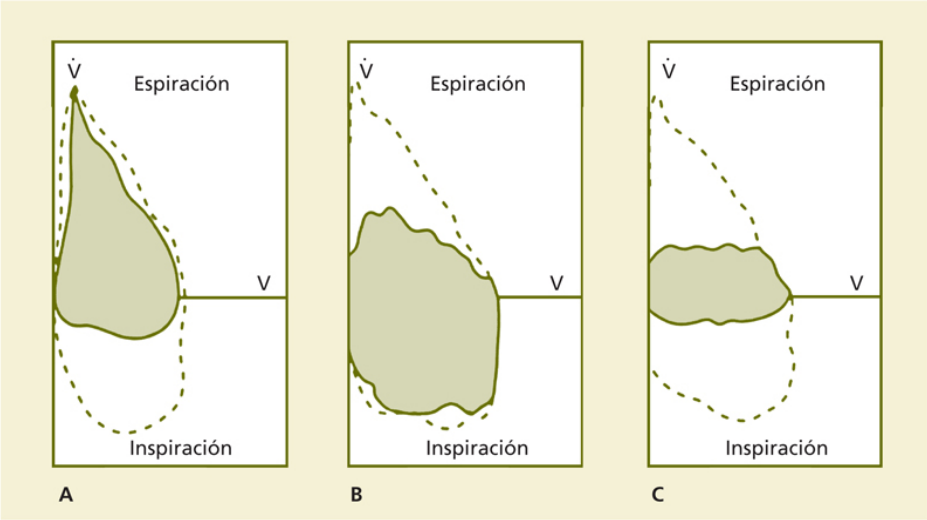


FIGURA 79-5 Asas de flujo-volumen. Patrones correspondientes a obstrucciones de las grandes vías. (Mediante la *línea de puntos* se indica la morfología normal.) **A.** Obstrucción de carácter variable y localización extratorácica, por encima del manubrio esternal. Obsérvese la disminución de los flujos inspiratorios máximos, sin afectar apenas a la espiración. Las presiones transparietales negativas durante la inspiración determinan el incremento de la obstrucción, en este caso debida a una neoplasia de laringe. **B.** Obstrucción intratorácica de carácter variable. Se observa la limitación sobre todo en los flujos espiratorios máximos. Corresponde a una lesión traqueal secundaria a intubación prolongada. **C.** Obstrucción de carácter fijo. La obstrucción no varía con los cambios de presiones transparietales que se producen durante las maniobras de inspiración y espiración. Se observa la limitación de los flujos máximos, tanto inspiratorios como espiratorios. Corresponde a una lesión laríngea neoplásica con gran fibrosis y rigidez. $\dot{V}$: flujo; V: volumen.

Volúmenes pulmonares estáticos

Con la maniobra de espirometría simple se efectúa una inspiración máxima (a TLC) a partir de la posición torácica de reposo (capacidad residual funcional, FRC), seguida de una espiración hasta el RV. A diferencia de la espirometría forzada, la espirometría simple se lleva a cabo de forma relajada, sin pretender el desarrollo de máximo esfuerzo y rapidez. Esta prueba permite medir algunos volúmenes pulmonares estáticos, como la capacidad inspiratoria (IC) y la capacidad vital (VC), pero no el RV, la TLC o la FRC. Para el cálculo de estos últimos (TLC o FRC) existen tres

métodos: a) pletismografía corporal; b) técnicas de dilución de un gas marcador, y c) técnicas radiológicas.

La pletismografía corporal es el método de referencia para la medición del volumen de gas torácico a FRC y, por su fácil aplicación, es la técnica de elección. En la misma exploración permite la medición de la resistencia de las vías aéreas (Raw). La disminución de los volúmenes pulmonares estáticos, en especial de la TLC, permite establecer el diagnóstico de alteración ventilatoria restrictiva. El aumento del RV y del cociente RV/TLC facilita el diagnóstico de atrapamiento aéreo. La medición de los volúmenes pulmonares estáticos con pletismografía constituye un complemento de la espirometría forzada para precisar el tipo de alteración de la capacidad ventilatoria. Es útil para el diagnóstico de las alteraciones ventilatorias de tipo restrictivo y resulta de interés para la identificación de las situaciones con alteración ventilatoria de tipo mixto, en las que coexisten ambos tipos de alteración ventilatoria obstructiva y restrictiva en un mismo paciente. La medición de la espirometría simple (VC) con el paciente sentado y en decúbito supino puede resultar de interés en la evaluación de enfermedades de los músculos respiratorios, en especial la parálisis diafragmática.

Propiedades mecánicas del pulmón y de la caja torácica

La medición de las propiedades mecánicas del pulmón que influyen sobre la capacidad ventilatoria tiene poco interés. Estas propiedades son: a) la resistencia de las vías aéreas; b) la distensibilidad pulmonar estática; c) la presión de retracción elástica del pulmón; d) las presiones inspiratoria máxima (PIM) y espiratoria máxima (PEM), y e) la presión transdiafragmática. Su medición está indicada cuando se ha establecido el perfil funcional básico del paciente y se plantea algún problema de diagnóstico diferencial, o bien cuando se precisa monitorizar alguna de las propiedades mecánicas referidas.

Intercambio pulmonar de gases

La transferencia de monóxido de carbono por el método de respiración única (DLCO) y la gasometría arterial son las pruebas utilizadas para la evaluación de la eficacia del pulmón como intercambiador de gases.

Transferencia de monóxido de carbono

La DLCO es una prueba que se utiliza, junto con la espirometría forzada y la medición de los volúmenes estáticos, para establecer el perfil funcional del paciente con enfermedad respiratoria. Los resultados de la DLCO están modulados por diferentes factores que influyen en el intercambio pulmonar de gases: a) fracción inspiratoria de O_2; b) distribución de la ventilación alveolar; c) volumen pulmonar; d) heterogeneidad de las relaciones de ventilación/perfusión ($\dot{V}A/\dot{Q}$); e) estado funcional de la interfase alveolocapilar; f) volumen de sangre en el capilar pulmonar; g) concentración de hemoglobina, y h) características de afinidad de la curva de disociación de la hemoglobina. A pesar de la multiplicidad de factores que modulan la DLCO, la interpretación empírica de los resultados resulta muy útil, en especial para el diagnóstico y la monitorización de las enfermedades pulmonares intersticiales. Además, la alteración de la DLCO es indicativa de la magnitud del enfisema en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Gasometría arterial

La medición del pH, de la presión parcial de O_2 (PaO_2) y de la presión parcial de CO_2 ($PaCO_2$) en la sangre arterial constituye una técnica esencial para el diagnóstico y el tratamiento de la insuficiencia respiratoria. Está indicada en: a) pacientes que presentan clínica sugestiva de insuficiencia respiratoria; b) la evaluación de pacientes con alteración ventilatoria restrictiva grave; c) casos de alteración ventilatoria obstructiva de grave intensidad (FEV_1 inferior al 35% del valor de referencia o DLCO inferior al 50% del valor de referencia); d) estudios preoperatorios de cirugía de alto riesgo, y e) la prescripción de oxigenoterapia. En el estudio de las neumopatías intersticiales y de determinados casos de peritaje de incapacidad laboral es útil la realización de una gasometría arterial de reposo y durante el ejercicio máximo tolerado por el paciente.

La muestra de sangre debe obtenerse por punción o a través de un catéter arterial. La arteria radial, en el túnel carpiano, constituye la zona más segura y accesible para la punción arterial. Si dicha arteria no presenta una circulación colateral adecuada o su acceso resulta difícil, la segunda alternativa es la punción de la arteria humeral, en la fosa antecubital. La arteria femoral sólo debe puncionarse en casos excepcionales. Durante la punción arterial, el paciente debe permanecer relajado, sentado o semiincorporado durante unos 10 min. Después de localizar la arteria radial por palpación, se administra anestesia local, a fin de evitar el dolor y la hiperventilación generados por la punción. La PaO_2, la $PaCO_2$ y el pH se miden de forma directa mediante electrodos polarográficos.

Los demás datos que aporta la gasometría arterial (bicarbonatos, CO_2 total y exceso de base) se estiman mediante el nomograma de *Sigaard-Andersen.* Dado que las mediciones se expresan a la temperatura de 37 °C, en situaciones de hipotermia o hipertermia, los valores obtenidos deben corregirse en función de la temperatura corporal; dicha corrección puede efectuarse según diferentes fórmulas. Una de las más utilizadas es la de *Severinghaus.* La PaO_2, la $PaCO_2$ y el cálculo del gradiente alveoloarterial de O_2 ($AaPO_2$) informan sobre el intercambio pulmonar de gases. El pH, la $PaCO_2$ y el exceso de base son variables esenciales para la interpretación del equilibrio acidobásico.

Análisis de los gases respiratorios mediante técnicas no invasivas

La *pulsioximetría* permite medir los niveles de oxihemoglobina y es una técnica no invasiva de utilidad para monitorizar la oxigenación de la sangre arterial, pero no para efectuar el diagnóstico y la caracterización de las alteraciones del intercambio pulmonar de gases. Suele utilizarse en las siguientes situaciones: a) control de pacientes con insuficiencia respiratoria una vez que han sido caracterizados mediante gasometría arterial; b) práctica de fibrobroncoscopia; c) protocolos de ejercicio, y d) estudios de detección del síndrome de apneas durante el sueño o control de desaturaciones nocturnas en otras enfermedades. Debemos tener especial atención en las situaciones en las que exista posibilidad de intoxicación por

monóxido de carbono CO, dado que la pulsioximetría no discrimina entre la combinación del monóxido de carbono (CO), y del oxígeno (O_2), con la hemoglobina, COHb y O_2Hb, respectivamente.

El análisis del O_2 y CO_2 al final de la espiración (*end-tidal* O_2 y CO_2) es una técnica no invasiva útil para la monitorización de los pacientes durante la anestesia.

Estudio hemodinámico pulmonar

La ecografía cardíaca es una técnica no invasiva que permite evaluar el grado de sobrecarga del ventrículo derecho. La inyección intravenosa de suero salino (ecocardiograma de contraste) permite descartar la existencia de comunicaciones arteriovenosas pulmonares y el estudio de enfermedades que cursan con vasodilatación de la circulación pulmonar, como la descrita en el síndrome hepatopulmonar.

La colocación de un catéter de Swan-Ganz por punción (técnica de Seldinger) de una vena central y su progresión a través de las cavidades cardíacas derechas hasta la arteria pulmonar permite obtener información sobre la hemodinámica pulmonar. La medición de la hemodinámica pulmonar está indicada para el diagnóstico y el tratamiento de la hipertensión pulmonar. Puede ser útil en algunos casos de insuficiencia respiratoria aguda en situación crítica (síndrome de distrés respiratorio agudo con inestabilidad hemodinámica).

Las técnicas de imagen pulmonar (TC y radioisótopos) tienen un papel central en el estudio de las alteraciones de la circulación pulmonar en la clínica.

Análisis del gas exhalado

El análisis de las características del gas exhalado puede tener potencial para el diagnóstico precoz y la evaluación de algunas enfermedades pulmonares. El estudio del óxido nítrico exhalado, los componentes volátiles y el condensado de gas exhalado, y el empleo de narices electrónicas, estas últimas en fase experimental, constituyen diversas modalidades de evaluación para el diagnóstico precoz del cáncer de pulmón y para el

estudio no invasivo de la inflamación y del estrés oxidativo. Sólo el estudio del óxido nítrico exhalado se ha incorporado como una prueba clínica convencional para la valoración de algunos casos de asma bronquial y el seguimiento de los niveles de inflamación.

Pruebas de ejercicio cardiorrespiratorio

Las pruebas de ejercicio cardiorrespiratorio permiten el análisis integrado de las respuestas pulmonar, cardíaca y metabólica del organismo durante el ejercicio. Existen varias modalidades de protocolos de ejercicio, desde métodos simples (prueba de la marcha de 6 min, prueba de la lanzadera) hasta métodos más complejos (bicicleta ergométrica, tapiz rodante) en los que se controla la carga de trabajo durante la prueba. La modalidad de ejercicio recomendada para el estudio de pacientes neumológicos es la cicloergometría de tipo incremental. Las pruebas de esfuerzo están indicadas en las siguientes situaciones: a) diagnóstico y evaluación de neumopatías intersticiales; b) evaluación del grado de disfunción en pacientes con diagnóstico establecido; c) evaluación preoperatoria de pacientes de alto riesgo con indicación de toracotomía con exéresis de parénquima pulmonar; d) estudio de disnea de origen no establecido, y e) evaluación y seguimiento de rehabilitación cardiopulmonar.

Análisis de los resultados de la función pulmonar

En la situación más frecuente se dispone de una única exploración del paciente. En estas circunstancias se plantea la decisión de si el valor observado para una variable determinada (FEV_1, DLCO) debe considerarse normal o no y, en este último supuesto, establecer el grado de alteración. Dada la dependencia de la mayoría de los índices funcionales con respecto al sexo, la talla, la edad y la etnia, la interpretación de los resultados es más adecuada si se reduce la variabilidad interindividual mediante la utilización de valores de referencia estimados a partir de ecuaciones de predicción obtenidas a partir de poblaciones de no fumadores sanos. Para un índice funcional determinado, el valor de referencia calculado a partir de la

ecuación de predicción correspondiente equivale al valor medio de dicho índice funcional en los individuos de referencia con iguales características de sexo, edad y etnia. Las ecuaciones de predicción para la espirometría forzada, los volúmenes pulmonares estáticos y la DLCO se describen en el Apéndice. Los resultados obtenidos en el estudio de la función pulmonar suelen expresarse en forma de porcentaje respecto al valor de referencia correspondiente (p. ej., FEV_1 observado/FEV_1 referencia × 100). Así, se habla de un FEV_1 del 80% del valor de referencia o de una FVC del 70%. En general, para el FEV_1, la FVC, la DLCO y la TLC se utiliza, de forma arbitraria, el 80% del valor de referencia como límite inferior de la normalidad. En la actualidad se tiende de forma progresiva a complementar el porcentaje en relación con el valor de referencia, con otras formas de expresión de los resultados que son conceptualmente más correctas, como el límite inferior de la normalidad (LIN) y el *z-score*.

En este sentido, la expresión del valor observado en forma de dispersión en relación con el valor de referencia correspondiente resulta una forma más correcta de expresión de los resultados. Dicha dispersión suele normalizarse por la magnitud del intervalo de confianza al 95% (IC al 95%). El IC al 95% equivale al error estándar estimado de la ecuación de predicción correspondiente multiplicado por 1,645. En la situación indicada se evalúa el resultado absoluto y la dispersión en relación con el valor de referencia. Cuando la exploración de la función pulmonar se efectúa para monitorizar la evolución de un paciente durante el curso de la enfermedad o para valorar los efectos del tratamiento, las mediciones previas son el valor de referencia óptimo para evaluar los resultados.

Patrones de alteración de la función pulmonar

Las pruebas de función pulmonar no aportan información específica que permita, por sí sola, establecer un diagnóstico determinado. Sin embargo, con ellas es posible delimitar una serie de perfiles funcionales que les confiere un gran valor como medio complementario de diagnóstico. Ante la presencia de alteración ventilatoria de tipo obstructivo, las posibilidades diagnósticas son varias: asma bronquial, EPOC, bronquiectasias y bronquiolitis. La presencia de alteración ventilatoria obstructiva acompañada de reducción de la DLCO y disminución de la elasticidad

pulmonar descarta el asma bronquial. La alteración ventilatoria de tipo obstructivo, total o parcialmente reversible con broncodilatadores, y la DLCO dentro de los valores de referencia permiten el diagnóstico de asma bronquial. A su vez, la alteración ventilatoria de tipo restrictivo y la DLCO reducidas son indicativas de enfermedad pulmonar intersticial difusa.

Alteración ventilatoria de tipo obstructivo

Se distinguen, por una parte, la alteración ventilatoria obstructiva causada por la disminución de la luz en las vías aéreas centrales y, por otra, la debida a enfermedades pulmonares difusas. En este último caso, los exponentes nosológicos más característicos son el asma bronquial y la EPOC.

Alteración ventilatoria obstructiva por lesión localizada en las vías aéreas centrales

Este patrón funcional se debe a alteraciones funcionales u orgánicas de la laringe, la tráquea o los grandes bronquios. En este tipo de alteraciones, el máximo trastorno se produce en el ápice de flujo de las curvas de inspiración o espiración máximas. El análisis de la morfología de las asas de flujo-volumen (v. fig. 79-5) constituye el principal medio diagnóstico de tipo no invasivo. Las asas de flujo-volumen permiten identificar tres subtipos de obstrucción de las vías aéreas centrales: 1) obstrucción de las vías aéreas centrales intratorácica o extratorácica de carácter fijo (v. fig. 79-5 C); 2) obstrucción de las vías aéreas centrales extratorácica de carácter variable (v. fig. 79-5 A), y 3) obstrucción de las vías aéreas centrales intratorácica de carácter variable (v. fig. 79-5 B).

Alteración ventilatoria obstructiva por enfermedad pulmonar difusa

Se caracteriza por la disminución de los flujos espiratorios máximos en ausencia de un deterioro equivalente del volumen pulmonar. Por esta razón, la disminución del FEV_1, del cociente FEV_1/FVC y la forma cóncava de la curva de flujo-volumen espiratorio son los datos más característicos (v. fig. 79-5). Se acepta que, en individuos adultos, un cociente FEV_1/FVC inferior al 70% define la presencia de alteración ventilatoria de tipo obstructivo. Sin

embargo, se aconseja utilizar el límite inferior de referencia (LIN) del FEV_1/FVC como criterio para efectuar el diagnóstico de alteración ventilatoria obstructiva. El objetivo es evitar errores diagnósticos en sujetos jóvenes (< 25 años) y en pacientes mayores (> 65 años). Tal como se ha comentado, el grado de disfunción en la alteración ventilatoria obstructiva se evalúa por la magnitud de la alteración del FEV_1 (v. tabla 79-1).

Alteración ventilatoria de tipo restrictivo

Se caracteriza por la disminución del volumen pulmonar, que puede deberse a las siguientes causas: a) enfermedades difusas del parénquima pulmonar; b) alteraciones que cursan con disminución del volumen de la caja torácica (enfermedades pleurales, neuromusculares o deformidades de la estructura ósea), y c) resecciones quirúrgicas del parénquima pulmonar o lesiones residuales por tuberculosis pulmonar.

El diagnóstico de alteración ventilatoria restrictiva se establece por la medición de los volúmenes pulmonares estáticos (TLC inferior al 80% del valor de referencia). La espirometría forzada es sugestiva de este tipo de alteración ventilatoria cuando la reducción de la FVC es superior o paralela a la del FEV_1 y de los flujos espiratorios máximos, es decir, cuando el cociente FEV_1/FVC es superior al 80%. La morfología de la curva espiratoria de flujo-volumen presenta una convexidad característica (v. fig. 79-5). La DLCO tiene un papel destacado en la evaluación de la alteración ventilatoria de tipo restrictivo. La DLCO y la DLCO corregida por el volumen pulmonar (KCO, cociente DLCO/VA) se hallan disminuidas en las alteraciones difusas del parénquima pulmonar, mientras que el KCO suele ser siempre normal en las alteraciones de la caja torácica y en las resecciones del parénquima pulmonar. En el diagnóstico y el seguimiento de las enfermedades pulmonares intersticiales, la DLCO y, probablemente, la gasometría de esfuerzo tienen un papel destacado. En estas enfermedades es característica la disminución de la PaO_2 durante el ejercicio. La medición de la capacidad ventilatoria (espirometría forzada y volúmenes pulmonares estáticos) es útil para el seguimiento evolutivo de las afecciones de la caja torácica. En las enfermedades neuromusculares, la medición de la PIM y la PEM constituye una prueba de utilidad para el diagnóstico precoz; en cambio, su papel en el seguimiento evolutivo es limitado, debido a que los

valores de PIM y PEM suelen deteriorarse en las fases iniciales de la enfermedad. La alteración ventilatoria de tipo restrictivo debida a enfermedades de la caja torácica tiende a provocar, en fases avanzadas, insuficiencia respiratoria crónica con hipercapnia y *cor pulmonale*. La evaluación de la gasometría arterial en reposo debe considerarse una prueba necesaria en estos pacientes.

Alteración ventilatoria de tipo mixto

Algunas enfermedades tienen un comportamiento funcional que presenta, de forma concurrente, las características de la alteración ventilatoria obstructiva (disminución del FEV_1 y de los flujos espiratorios máximos) y de la restrictiva (disminución del volumen pulmonar). El resultado puede ser valores normales y discretamente disminuidos del cociente FEV_1/FVC. El comportamiento de la DLCO y de la gasometría arterial varía en las diferentes enfermedades. La alteración ventilatoria de tipo mixto es característica de la fibrosis quística, las bronquiectasias, las enfermedades granulomatosas pulmonares y la insuficiencia cardíaca; asimismo, es un hallazgo común en las lesiones fibróticas residuales de la tuberculosis pulmonar. El diagnóstico de esta alteración funcional requiere la medición de la espirometría forzada y de los volúmenes pulmonares estáticos.

Alteraciones aisladas de la DLCO

La anemia, las hemoglobinopatías y la carboxihemoglobinemia son causas extrapulmonares de disminución de la DLCO por reducción de la captación sanguínea de CO en la maniobra de respiración única. Excluidas estas causas, pueden encontrarse valores bajos de DLCO en las fases iniciales de las neumopatías intersticiales difusas, incluso antes de la aparición de signos radiológicos de la enfermedad. Asimismo, la alteración aislada de la DLCO es un hallazgo común en las enfermedades vasculares del pulmón. Por el contrario, el hallazgo de una DLCO anormalmente alta es un buen indicador de la presencia de hemorragia intrapulmonar reciente. La extravasación de hematíes dentro del alvéolo incrementa la captación pulmonar de CO y determina la sobrevaloración de los resultados de la DLCO.

Bibliografía especial

Agusti A, Noell G, Brugada J, Faner R. Lung function in early adulthood and health in later life: a transgenerational cohort analysis. Lancet Respir Med 2017;5(12):935-45.

Burgos F, Disdier C, López de Santamaría E, Galdiz B, Roger N, Rivera ML, et al. Telemedicine enhances quality of forced spirometry in primary care. Eur Respir J 2012;39:1313-8.

Burgos F, Melia U, Vallverdú M, Velickovski F, Lluch-Ariet M, Caminal P, et al. Clinical decision support system to enhance quality control of spirometry using information and communication technologies. JMIR Med Inform 2014;2:e29.

Cotes JE, Chinn DJ, Miller MR. Lung Function, 6th ed. London: Blackwell Scientific Publications; 2006.

Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, Baur X, Hall GL, Culver BH, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations. Eur Respir J 2012;40:1324-43.

Otras exploraciones complementarias

C. Agustí García-Navarro

Broncoscopia

La broncoscopia es una exploración fundamental en el diagnóstico y el tratamiento de las enfermedades respiratorias. Existen dos técnicas para la exploración endoscópica del árbol bronquial: la broncoscopia rígida y la fibrobroncoscopia. Las indicaciones principales de la broncoscopia rígida son la extracción de cuerpos extraños, la aplicación de tratamientos endobronquiales y la colocación de prótesis. Mientras que la broncoscopia rígida debe practicarse con anestesia general, la fibrobroncoscopia no requiere el ingreso hospitalario del paciente y se realiza, en la mayoría de los casos, con anestesia local y sedación consciente.

Las indicaciones de la fibrobroncoscopia se pueden clasificar en dos grupos: diagnósticas y terapéuticas (cuadro 79-3). La indicación diagnóstica más frecuente es el estudio de los tumores broncopulmonares. Permite conocer su situación y su extensión en el árbol bronquial, obtener el diagnóstico histológico, y la posible evaluación de la extensión tumoral a las adenopatías mediastínicas. La rentabilidad diagnóstica de la fibrobroncoscopia en los tumores broncopulmonares oscila entre el 30% y el 95%. Es más elevada en los tumores de mayor tamaño y con localización perihiliar. En las neoplasias de situación periférica y pequeño tamaño (nódulo pulmonar solitario) que no son visibles mediante el fibrobroncoscopio es útil realizar la fibrobroncoscopia bajo control fluoroscópico, con el fin de dirigir las pinzas de biopsia al lugar de la lesión. La fibrobroncoscopia es también útil en la estadificación mediastínica del cáncer de pulmón (v. más adelante, Ecografía endobronquial). Ante la presencia de hemoptisis debe practicarse una fibrobroncoscopia, si bien su rentabilidad diagnóstica es muy baja en los casos con TC de tórax normal.

Cuadro 79-3 **Indicaciones de la broncoscopia**

Indicaciones diagnósticas

Diagnóstico de tumores broncopulmonares
Diagnóstico de infecciones por micobacterias
Hemoptisis
Diagnóstico bacteriológico de neumonías
Derrame pleural de etiología desconocida
Diagnóstico de enfermedades intersticiales difusas del pulmón
Diagnóstico de infiltrados pulmonares en pacientes inmunodeprimidos
Asma atípica
Valoración de la extensión traqueobronquial en neoplasias de esófago
Absceso pulmonar
Neumonías de lenta resolución y de repetición
Afonía sin alteraciones morfológicas de las cuerdas vocales
Síndrome de la vena cava superior
Tos persistente de etiología desconocida
Cáncer oculto
Traumatismos torácicos
Aspiración pulmonar
Síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño
Intubación y extubación endotraqueales
Estridor
Alteración de las asas flujo-volumen
Fístulas bronquiales

Indicaciones terapéuticas

Retención de secreciones-atelectasias
Extracción de cuerpos extraños
Resecciones endobronquiales y traqueales
Colocación de prótesis
Tratamiento de las fístulas bronquiales
Tratamiento endoscópico del enfisema

En los casos de asma bronquial que no responden al tratamiento (asma atípica), la fibrobroncoscopia puede aportar información y descartar neoplasias pulmonares, cuerpos extraños, estenosis traqueales o traqueobroncomalacia, que podrían ser responsables de los síntomas asmáticos. En los pacientes con neoplasia de esófago, el examen endoscópico puede determinar si existe invasión neoplásica del árbol traqueobronquial. La fibrobroncoscopia está indicada en los derrames pleurales de etiología desconocida, con el fin de determinar si su causa es una neoplasia broncopulmonar. En las infecciones pulmonares, las principales indicaciones son el diagnóstico de la tuberculosis pulmonar y otras micobacteriosis en los casos en que el análisis del esputo haya sido negativo, el diagnóstico etiológico de las neumonías que no respondan al tratamiento antibiótico y el diagnóstico de los infiltrados pulmonares en pacientes inmunodeprimidos. En las neumonías de resolución lenta y en las neumonías de repetición debe realizarse la fibrobroncoscopia para descartar una obstrucción bronquial neoplásica o de otra etiología (inflamatoria, cuerpos extraños). En los pacientes con parálisis de la cuerda vocal izquierda sin ninguna etiología local, la fibrobroncoscopia debe practicarse para descartar la presencia de cáncer broncopulmonar en la región hiliar izquierda que afecte el nervio recurrente. Otra indicación es la tos persistente sin causa evidente. Algunos pacientes con citología de esputo positiva para células neoplásicas presentan radiografía de tórax, TC y fibrobroncoscopia normales (cáncer oculto). Para su diagnóstico se utiliza la fibrobroncoscopia de autofluorescencia, que utiliza la capacidad de células displásicas que, al ser excitadas con radiaciones ultravioleta de determinada longitud de onda, emiten florescencia, lo que permite identificar lesiones premalignas o el carcinoma *in situ*.

En los traumatismos de tórax, la presencia de enfisema subcutáneo o hemoptisis puede indicar la existencia de laceración traqueobronquial, que debe descartarse mediante fibrobroncoscopia. En la aspiración pulmonar, la fibrobroncoscopia permite extraer los restos alimentarios del árbol bronquial. En el síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño, la fibrobroncoscopia es útil para valorar las anomalías morfológicas de la vía aérea superior. En algunas enfermedades intersticiales difusas del pulmón, la endoscopia está indicada para la práctica de biopsia transbronquial y lavado broncoalveolar. La fibrobroncoscopia facilita la intubación

endotraqueal en pacientes con traumatismos maxilofaciales o lesiones de la columna cervical que se someten a intervención quirúrgica. Es aconsejable extubar a los pacientes intervenidos por lesiones traqueales o tiroideas con control fibrobroncoscópico, ya que no es infrecuente que presenten traqueomalacia o estenosis traqueales postoperatorias. En pacientes con estridor o con alteraciones en las asas flujo-volumen (v. Espirometría forzada con prueba broncodilatadora), la fibrobroncoscopia permite descartar estenosis u otras lesiones de la vía aérea superior. Otra indicación es la sospecha de fístulas bronquiales o traqueoesofágicas.

Las indicaciones terapéuticas de la fibrobroncoscopia son las siguientes: a) atelectasia por retención de secreciones, frecuente en el postoperatorio de intervenciones quirúrgicas y en pacientes ingresados en la UCI; b) extracción de cuerpos extraños; c) resecciones endobronquiales y traqueales, cuando existen neoplasias pulmonares inoperables o estenosis o lesiones granulomatosas que obstruyen el árbol bronquial; estas resecciones se realizan mediante láser, crioterapia, electrocauterio, argón-plasma, braquiterapia o terapia fotodinámica combinada con láser; d) colocación de prótesis endobronquiales en pacientes con obstrucción del árbol traqueobronquial por compresión extrínseca debida a tumores o adenopatías, o por estenosis neoplásicas o inflamatorias; e) tratamiento de las fístulas bronquiales, y f) tratamiento endoscópico del enfisema o de las fístulas broncopleurales mediante la colocación de válvulas endobronquiales.

Las principales complicaciones de la fibrobroncoscopia son: a) broncoespasmo, particularmente en los pacientes con asma bronquial, por lo que, en estos casos, es aconsejable la administración previa de broncodilatadores; b) hipoxemia, en especial en los ancianos y los pacientes con insuficiencia respiratoria; c) arritmias cardíacas en los pacientes ancianos o con cardiopatías; d) hemorragia provocada por la toma de muestras biópsicas; e) fiebre, sobre todo en los pacientes a los que se ha practicado lavado broncoalveolar y que, en ocasiones, se acompaña de bacteriemia transitoria; f) neumotórax y neumomediastino secundarios a la práctica de biopsias transbronquiales o punciones transbronquiales aspirativas, y g) epistaxis secundaria a la introducción del fibrobroncoscopio por vía nasal. La mortalidad asociada a la

fibrobroncoscopia es inferior a 1 por cada 10.000 exploraciones y casi siempre se produce en pacientes con estado clínico grave (cuadro 79-4).

Cuadro 79-4 Complicaciones y contraindicaciones de la broncoscopia

Complicaciones

- Epistaxis
- Laringoespasmo
- Broncoespasmo
- Arritmias cardíacas
- Fiebre
- Hipoxemia
- Hemorragia (toma de muestras biópsicas)
- Neumotórax (toma de muestras biópsicas)
- *Exitus* (< 1/10.000 exploraciones)

Contraindicaciones

- Insuficiencia respiratoria grave
- Arritmias cardíacas graves
- Infarto de miocardio reciente
- Hipertensión intracraneal
- Diátesis hemorrágica (toma de muestras biópsicas)

Apenas existen contraindicaciones absolutas para la fibrobroncoscopia. En los pacientes con insuficiencia respiratoria, arritmias cardíacas, infarto de miocardio reciente o hipertensión intracraneal deben valorarse las ventajas de la exploración y la posibilidad de aparición de complicaciones. En los pacientes con diátesis hemorrágica puede llevarse a cabo la exploración, pero no la toma de biopsias. Es recomendable no obtener muestras biópsicas cuando el recuento de plaquetas es inferior a 50×10^9/L o el tiempo de protrombina es inferior al 50% (v. cuadro 79-4).

Biopsia bronquial

Sus indicaciones son el diagnóstico del cáncer pulmonar y de otras lesiones de la mucosa traqueobronquial (enfermedades inflamatorias y granulomatosas, neoplasias benignas).

Broncoaspirado

Consiste en la introducción a través del canal de aspiración del fibrobroncoscopio de 2-3 alícuotas de 5-10 mL de solución salina en el árbol bronquial y en su posterior aspiración. El análisis citológico del broncoaspirado es útil para el diagnóstico del cáncer de pulmón. El análisis microbiológico está indicado en el diagnóstico de las infecciones pulmonares, principalmente de las ocasionadas por micobacterias.

Cepillado bronquial

Consiste en la introducción de un cepillo a través del canal de aspiración del aparato, con el que se fricciona repetidamente la lesión endobronquial concreta con el fin de obtener células descamadas para su análisis citológico. Es un método útil para el diagnóstico del cáncer de pulmón, y su rentabilidad es similar a la del broncoaspirado.

Catéter telescopado de doble luz y oclusión distal

También denominado *catéter protegido*, consiste en un cepillo especialmente diseñado para la obtención de secreciones bronquiales, con lo que se evita la contaminación de la muestra por los gérmenes saprofitos de las vías aéreas superiores. Esta técnica es útil para el diagnóstico de las infecciones bacterianas y fúngicas, aunque ha disminuido su utilización, ya que tanto el broncoaspirado como el lavado broncoalveolar poseen una rentabilidad similar.

Biopsia transbronquial

Consiste en la obtención de muestras biópsicas del parénquima pulmonar a través del fibrobroncoscopio. Puede ser útil en el diagnóstico de diferentes enfermedades pulmonares con afección difusa del parénquima, como enfermedades intersticiales, eosinofilias pulmonares, neoplasias (linfangitis

carcinomatosa, carcinoma broncoalveolar) e infecciones (neumonía por *P. jirovecii*, citomegalovirus, tuberculosis miliar).

Criobiopsia

La utilización de una criosonda que, mediante el enfriamiento de óxido nitroso, permite alcanzar temperaturas en su extremo distal del orden de –80 °C es útil para la obtención de muestras de un tamaño muy superior al conseguido con las pinzas de biopsia clásica, y su utilización es cada vez más común en el diagnóstico de enfermedades pulmonares difusas.

Punción aspirativa transbronquial

Se realiza mediante una aguja protegida por un catéter de teflón, con la cual se obtienen muestras para análisis citológico o histológico. Su indicación primordial es en el diagnóstico de enfermedades que cursan con adenopatías mediastínicas y en especial en la estadificación mediastínica del cáncer de pulmón, lo que se consigue mediante punción a través de la pared bronquial en localizaciones anatómicas preestablecidas. Otras indicaciones son el estudio de las compresiones extrínsecas del árbol bronquial, tumoraciones endobronquiales de aspecto necrótico, en las cuales las muestras biópsicas permiten sólo obtener el material necrótico que rodea a la neoplasia. La punción aspirativa está también indicada en el diagnóstico de tumoraciones situadas en los bronquios apicales de los lóbulos superiores, cuando son inalcanzables con las pinzas de biopsia, y en la punción de nódulos solitarios periféricos.

Lavado broncoalveolar

Con el fibrobroncoscopio enclavado en un bronquio segmentario, se instila solución salina al 0,9% distribuida en tres alícuotas de 50 mL que se aspiran sucesivamente. El objetivo es obtener una muestra valorable del espacio aéreo distal (espacio alveolar). Por lo general se obtiene el 50%-70% del líquido introducido con el que se pueden realizar análisis citológicos, microbiológicos y de otras sustancias (proteínas, enzimas, mediadores inflamatorios, partículas minerales).

El lavado broncoalveolar permite analizar las poblaciones celulares alveolares. En sujetos sin enfermedad respiratoria, la fórmula celular está

constituida por macrófagos alveolares (80%-90%), linfocitos (< 12%) y neutrófilos (< 3%). La presencia de eosinófilos y mastocitos es rara, y representa menos del 1% de las células. El cociente linfocitos T colaboradores/linfocitos T supresores citotóxicos es 1,6-1,8, aunque en fumadores puede ser algo inferior. El estudio de las alteraciones de la fórmula celular se utiliza en el diagnóstico de las enfermedades intersticiales difusas del pulmón (v. Enfermedades intersticiales difusas del pulmón, en cap. 83). En las eosinofilias pulmonares, el lavado muestra un marcado incremento de eosinófilos, lo cual constituye un dato diagnóstico de interés. En las neoplasias difusas (linfangitis carcinomatosa) y en el cáncer de pulmón periférico (nódulo pulmonar solitario), el análisis citológico puede mostrar células atípicas y aumentar el rendimiento diagnóstico de la fibrobroncoscopia. En la neumonía lipoidea, el lavado puede mostrar macrófagos alveolares cargados de grasa, hallazgo que, aunque no es patognomónico, refuerza la sospecha diagnóstica.

En los pacientes inmunodeprimidos, el lavado broncoalveolar es la técnica de elección para el diagnóstico etiológico de los infiltrados pulmonares. El rendimiento diagnóstico es elevado en la neumonía por *P. jirovecii* y en algunas infecciones víricas (citomegalovirus), en las hemorragias pulmonares y en las infecciones por micobacterias. En las hemorragias pulmonares difusas, el aspecto macroscópico del líquido obtenido es hemorrágico, y el porcentaje de hemosiderófagos es superior al 5%. La fiabilidad diagnóstica del lavado broncoalveolar es menor en las infecciones fúngicas. La buena tolerancia y el rendimiento de esta exploración han determinado que la biopsia transbronquial no se utilice de forma habitual en el diagnóstico de los infiltrados pulmonares en estos pacientes.

El lavado broncoalveolar puede ser útil para el diagnóstico de las neumonías bacterianas, especialmente si se realiza un análisis semicuantitativo de unidades formadoras de colonias. Una modalidad de lavado para el diagnóstico de las infecciones pulmonares es el lavado broncoalveolar protegido, que se practica a través de un catéter, que posee un balón inflable capaz de ocluir un bronquio segmentario, con lo que supuestamente se obtiene una muestra sin contaminación de gérmenes procedentes de las vías aéreas superiores.

En la valoración de las enfermedades ocupacionales, el lavado broncoalveolar puede ser útil para la detección de los cuerpos de asbesto (v. Enfermedades pulmonares de origen ocupacional, en cap. 83). El lavado broncoalveolar tiene aplicación terapéutica en la proteinosis alveolar, para extraer el material lipoproteico de los espacios alveolares.

Después de la práctica del lavado broncoalveolar, permanece en los espacios alveolares cierta cantidad del líquido administrado, que ocasiona infiltrados radiográficos de características alveolares en el lóbulo lavado, que suelen desaparecer al cabo de 4-12 h. En el 2%-3% de los casos aparece fiebre, casi siempre inferior a 38 °C.

Ecografía endobronquial

La integración de un transductor en el extremo distal del fibrobroncoscopio permite la visualización ecográfica directa de las diferentes estructuras mediastínicas, incluidos los vasos (efecto Doppler), lo que posibilita el abordaje de tumores y ganglios mediastínicos y pulmonares a través de una punción aspirativa con aguja fina (PAAF). Los buenos resultados conseguidos con la ecografía endobronquial y el hecho de que sea una técnica poco invasiva y sin complicaciones significativas la han convertido en la técnica de elección para el abordaje diagnóstico del mediastino.

Broncoscopia virtual

La broncoscopia virtual es una técnica de imagen obtenida mediante TC que permite la visualización intraluminal del árbol traqueobronquial hasta los bronquios segmentarios de cuarto orden. Las imágenes obtenidas son similares a las que se consiguen mediante la broncoscopia convencional. Sus indicaciones son la valoración de las estenosis traqueobronquiales, el estudio de la extensión extrabronquial del cáncer broncopulmonar y la identificación de la etiología de las compresiones extrínsecas del árbol bronquial. Recientemente se ha utilizado con éxito como guía para identificar el recorrido que el broncoscopio ha de seguir a través de los diversos bronquios subsegmentarios para alcanzar lesiones pulmonares periféricas.

Navegación electromagnética endobronquial

Es una técnica que consiste en un sistema de navegación electromagnética a través del árbol bronquial que facilita la biopsia de nódulos periféricos y adenopatías mediastínicas, mediante la información de la localización de las lesiones obtenida al llevarse a cabo una TC.

Ecografía torácica

Se ha convertido en una técnica imprescindible para el manejo diagnóstico de las enfermedades pulmonares. La rentabilidad diagnóstica de la ecografía torácica en el neumotórax es incluso superior a la radiografía de tórax. Identifica derrames pleurales y facilita la toracocentesis y la biopsia pleural. La ecografía torácica permite valorar la excursión diafragmática y puede ser una alternativa para el diagnóstico de tumores pleuropulmonares cuando están en contacto con la pared torácica.

Toracocentesis y biopsia pleural

La toracocentesis está indicada en todos los casos de derrame pleural, con el fin de obtener líquido pleural para análisis bioquímicos, microbiológicos y citológicos. Siempre se aconseja practicar la toracocentesis bajo control ecográfico.

La biopsia pleural a ciegas está indicada en los derrames pleurales que presenten características de exudado y sean de etiología desconocida. La rentabilidad diagnóstica de la biopsia pleural puede incrementarse de forma significativa cuando se hace bajo control ecográfico. Se suele obtener tejido histológicamente valorable en más del 90% de los casos. En el mesotelioma, el pequeño tamaño de las muestras no suele ser suficiente para obtener el diagnóstico de certeza.

La aparición de neumotórax, infecciones del espacio pleural y hemotórax secundario a la laceración de la arteria intercostal es excepcional.

Punción pulmonar transparietal

Es una técnica que se realiza bajo control de TC. Permite obtener muestras del parénquima pulmonar para un análisis citohistológico, mediante la aspiración con una aguja a través de la pared torácica. Su principal indicación es el diagnóstico de nódulos y masas pulmonares periféricas en los cuales no se ha podido establecer el diagnóstico mediante fibrobroncoscopia. Las complicaciones son la aparición de neumotórax secundario (el 10%-15% de los casos, la mitad de los cuales requieren un tubo de drenaje para su solución) y la expectoración hemoptoica, que suele ceder de forma espontánea. En los casos en los que la lesión pulmonar contacta con la pleura, la punción se puede realizar con control ecográfico, lo que evita la irradiación del paciente y los operadores.

Análisis de esputo

El análisis microbiológico del esputo es poco específico para el diagnóstico de las infecciones bacterianas, debido a la contaminación de las muestras por gérmenes colonizadores presentes en la cavidad orofaríngea. En cambio, es una técnica adecuada para el diagnóstico de las infecciones por micobacterias. El esputo inducido, obtenido después de la inhalación de solución salina hipertónica, posee una alta sensibilidad diagnóstica en el diagnóstico de las infecciones por *P. jirovecii* y micobacterias, lo cual evita la práctica de exploraciones más invasivas (lavado broncoalveolar). El análisis de células inflamatorias (eosinófilos) y otros mediadores en el esputo inducido es un método útil para el estudio de la inflamación de las vías aéreas en el asma bronquial y en la EPOC. El análisis citológico del esputo está indicado en los pacientes en los que, a causa de su estado clínico, se halla contraindicada la fibrobroncoscopia.

Otras técnicas diagnósticas no quirúrgicas

Las pruebas cutáneas tienen interés en el diagnóstico de diversas enfermedades respiratorias. El *prick test* es de utilidad para el diagnóstico de enfermedades alérgicas (rinitis alérgica y asma bronquial). Es más sensible y específico que las pruebas intradérmicas. La inyección intradérmica de sustancias antigénicas se utiliza para el diagnóstico de la tuberculosis pulmonar (prueba de Mantoux), en el diagnóstico de las

neumonitis por hipersensibilidad y en la valoración de la inmunidad retardada. La prueba del sudor se emplea para el diagnóstico de la fibrosis quística.

Procedimientos quirúrgicos

L. Molins López-Rodó

Pleuroscopia (toracoscopia) y videotoracoscopia

La pleuroscopia o toracoscopia consiste en la observación de la cavidad pleural y la obtención de muestras biópsicas mediante un toracoscopio conectado a una cámara e introducido a través de un espacio intercostal. Sus indicaciones son el diagnóstico de los derrames pleurales cuando la toracocentesis y la biopsia pleural a ciegas no han permitido establecer su etiología, el tratamiento de derrames pleurales malignos mediante pleurodesis con talco u otras sustancias sinfisantes y las biopsias de masas intratorácicas pleurales, pulmonares y mediastínicas. Se realiza a través de un solo orificio y puede realizarse bajo anestesia local y sedación. Sus contraindicaciones son la insuficiencia respiratoria grave y las diátesis hemorrágicas.

Los procedimientos quirúrgicos asistidos por vídeo (videotoracoscopia o intervención endoscópica), a diferencia de la toracoscopia, son los que se realizan habitualmente a través de tres pequeñas incisiones (una para la cámara y dos para el instrumental) y tienen por objetivo realizar los mismos procedimientos quirúrgicos que se realizan a través de una toracotomía. Se evitan las incisiones quirúrgicas convencionales, por lo que disminuye el dolor postoperatorio y se acorta la estancia hospitalaria. Sus indicaciones son la práctica de biopsias pulmonares en pacientes con enfermedades pulmonares difusas, la resección de nódulos pulmonares periféricos y de bullas enfisematosas, y la estadificación del cáncer de pulmón (valoración de la resecabilidad y biopsia de las estaciones ganglionares mediastínicas que no estén al alcance de la mediastinoscopia). Se ha utilizado también con éxito en el tratamiento de la hiperhidrosis palmoaxilar primaria, mediante la interrupción de la cadena simpática, en la resección de tumores benignos

mediastínicos, en la práctica de ventana pericárdica e incluso en las resecciones pulmonares.

Mediastinoscopia

Es un procedimiento diagnóstico que requiere anestesia general, aunque no necesariamente hospitalización, que se realiza con introducción de un mediastinoscopio a través de una pequeña incisión supraesternal hasta alcanzar la parte anterior de la tráquea. Su indicación principal es la obtención de muestras biópsicas de los ganglios linfáticos mediastínicos con el fin de descartar la infiltración neoplásica en el cáncer de pulmón. También está indicada en el diagnóstico de enfermedades que cursan con adenopatías mediastínicas, como el linfoma o la sarcoidosis. Sus complicaciones son muy infrecuentes, y consisten en hemorragia y parálisis de las cuerdas vocales por lesión del nervio recurrente.

Biopsia pulmonar quirúrgica

Suele practicarse mediante intervención quirúrgica asistida por vídeo (videotoracoscopia), a no ser que el paciente no tolere la ventilación unipulmonar que requiere esta técnica. Está indicada cuando con otros procedimientos menos invasivos no se ha obtenido el diagnóstico etiológico de masas o nódulos pulmonares y de infiltrados pulmonares difusos. Su indicación debe establecerse en cada caso en particular, ya que depende tanto del estado clínico del paciente como de la actitud terapéutica que pueda adoptarse en función del diagnóstico obtenido.

Bibliografía especial

Decaluwé H, Dooms C, D'Journo XB, Call S, Sanchez D, Haager B, et al. Mediastinal staging by videomediastinoscopy in clinical N1 non-small cell lung cancer: a prospective multicentre study. *Eur Respir J*. 2017;50(6): pii 1701493. doi 10.1183/13993003.01493-2017.

Du Rand IA, Barber PV, Goldring J, Lewis RA, Mandal S, Munawar M. British Thoracic Society guideline for advanced diagnostic and therapeutic flexible bronchoscopy in adults. *Thorax*. 2011;66(Suppl 3): iii1-21.

Du Rand IA, Blaikley J, Booton R, Chaudhuri N, Gupta V, Khalid S. British Thoracic Society guideline for diagnostic flexible bronchoscopy in adults. *Thorax*. 2013;68: i1-44.

Gasparini S, Zuccatosta L, Bonifazi M, Bolliger CT. Bronchoscopic treatment of emphysema: state of the art. *Respiration*. 2012;84:250–263.

Rivera MP, Mehta AC, Wahidi MM. Establishing the diagnosis of lung cancer: diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013;143:42S–65S.

Enfermo respiratorio crítico

J.R. Badia Jobal

A. Torres Martí

M. Ferrer Monreal

Insuficiencia respiratoria

J. R. Badia Jobal

Concepto y definición

La función principal del aparato respiratorio es garantizar el correcto transporte de oxígeno presente en nuestra atmósfera hasta la célula y la mitocondria. Es a este nivel donde el oxígeno permite la fosforilación oxidativa y la producción de energía necesaria para las funciones de la vida celular. Para desarrollar este proceso eficazmente es necesaria una adecuada mecánica ventilatoria, el correcto intercambio pulmonar de gases y el transporte sistémico de oxígeno a los tejidos mediante el aparato cardiovascular y la hemoglobina. Sólo si estos sistemas están preservados se consigue una oxigenación tisular eficaz y una correcta eliminación del CO_2 producido por el metabolismo celular.

Como referencia, los valores normales de la presión arterial de oxígeno (PaO_2) se sitúan entre 90 y 95 mm Hg y no deben ser inferiores a 80 mm Hg, y la presión parcial de CO_2 ($PaCO_2$) normal es inferior a 45 mm Hg en el sujeto sano. En la práctica clínica, el término hipoxemia indica una PaO_2 inferior a 80 mm Hg y se define hipercapnia como una $PaCO_2$ mayor de 45 mm Hg. Estos términos deben distinguirse claramente del concepto de insuficiencia respiratoria que se define a continuación.

La insuficiencia respiratoria es un síndrome clínico que ocurre cuando el sistema respiratorio no es capaz de mantener su función principal, el intercambio de gases, y la PaO_2 desciende por debajo de 60 mm Hg respirando aire ambiente (fracción inspiratoria de oxígeno [FiO_2] 21%) al nivel del mar y/o la $PaCO_2$ es mayor de 50 mm Hg.

Por tanto, la insuficiencia respiratoria es un concepto biológico y depende exclusivamente del valor de los gases en la sangre arterial. Por ello, la realización de una gasometría arterial es obligada para establecer el diagnóstico de insuficiencia respiratoria. Un método no invasivo, como la medición de la saturación de la hemoglobina arterial (SaO_2) mediante

pulsioximetría, permite estimar la presencia y el grado de insuficiencia respiratoria, pero no sustituye a la gasometría arterial.

Epidemiología

La insuficiencia respiratoria es un síndrome más que un proceso de enfermedad o fallo de órgano único. Por ello, su incidencia y prevalencia son difíciles de establecer y no son bien conocidas. Respecto a la insuficiencia respiratoria aguda que motiva atención en servicios de urgencias, emergencias u hospitalización, se estima una incidencia de 500-800 casos por cada 100.000 habitantes. La epidemiología de la insuficiencia respiratoria cónica en los pacientes con enfermedades cardiopulmonares y otras enfermedades avanzadas también es difícil de establecer. Datos a partir del uso de sistemas de oxigenoterapia domiciliaria en países desarrollados sugieren una incidencia estimativa superior a los 60 casos por cada 100.000 habitantes.

Fisiopatología

Se describen cuatro mecanismos principales de insuficiencia respiratoria con hipoxemia arterial o hipercapnia que son clínicamente relevantes: hipoventilación alveolar, cortocircuito izquierda-derecha o *shunt,* desequilibrios de las relaciones ventilación-perfusión y trastornos de la difusión. Las características fundamentales de los mecanismos de insuficiencia respiratoria que se describen a continuación se recogen en la tabla 80-1. Es importante señalar que, en la práctica clínica, en la hipoxemia arterial pueden darse simultáneamente combinaciones de más de un mecanismo patogénico, si bien es cierto que en cada situación clínica es posible identificar una alteración dominante.

Tabla 80-1

Mecanismos fisiopatológicos principales de insuficiencia respiratoria

Mecanismo	PaO_2	$PaCO_2$	$D(A-a)O_2$	Respuesta al O_2	Ejemplo clínico
Hipoventilación alveolar	↓	↑↑	N	↑↑	Depresión del SNC
Cortocircuito o *shunt*	↓	N o ↓	↑	–	Neumonía
Desequilibrios V/Q	↓	N o ↑	↑↑	↑	EPOC
Trastorno de la difusión	↓	N o ↓	↑	↑	Fibrosis pulmonar

$D(A-a)O_2$: gradiente alveoloarterial de oxígeno; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; N: normal; SNC: sistema nervioso central; V/Q: ventilación perfusión.

La reducción de la presión inspiratoria de oxígeno con la altitud debido a la reducción de la presión atmosférica es probablemente la causa de hipoxemia arterial más frecuente considerando la población mundial sana. Los cambios que se producen con la altitud y la adaptación del ser humano a esta situación quedan fuera del objetivo de esta sección.

Hipoventilación alveolar

En este caso se produce una disminución de la fracción de la ventilación/minuto que realmente alcanza el alvéolo e interviene en el intercambio de gases. La relación entre la ventilación alveolar (VA) y la $PaCO_2$ es hiperbólica e inversamente proporcional, y se formula de la siguiente manera, donde VCO_2 corresponde a la producción de CO_2.

$$PaCO_2 = VCO_2/VA$$

Así, la disminución de la ventilación alveolar se asocia a un incremento de la $PaCO_2$. Por tanto, la insuficiencia respiratoria hipoxémica causada por hipoventilación alveolar se asocia siempre a hipercapnia y disminución de la ventilación/minuto. Característicamente se corrige con la administración de fracciones de oxígeno elevadas. Ejemplos representativos son la patología del sistema nervioso central que cursa con disminución del estímulo de los núcleos respiratorios, las enfermedades neuromusculares o la sobredosis de sedantes, analgésicos opioides o drogas de abuso, la

afectación de los nervios periféricos o los músculos respiratorios periféricos, o la obstrucción de la vía aérea principal.

Cortocircuito intrapulmonar de derecha a izquierda *(shunt)*

Esta alteración se observa cuando áreas significativas del pulmón presentan unidades alveolares que no reciben ventilación, pero sí mantienen la perfusión. Con ello, la sangre atraviesa el circuito pulmonar sin tener posibilidad de intercambiar gases al no acceder a alvéolos ventilados. Las causas más frecuentes son las patologías que provocan una ocupación completa o colapso de la luz alveolar, como el edema agudo de pulmón cardiogénico, las hemorragias alveolares, la neumonía o las atelectasias y microatelectasias, o el síndrome de distrés respiratorio agudo. Debe destacarse que el *shunt* o cortocircuito puede ser extrapulmonar, como las fístulas vasculares, las malformaciones congénitas cardíacas complejas o las comunicaciones intracardíacas. Todas estas situaciones cursan con hipoxemia e hipocapnia, y se caracterizan por la falta de respuesta o refractariedad a la aplicación de concentraciones elevadas de oxígeno que no consigue mejorar suficientemente la PaO_2. Constituye una situación relativamente frecuente en las enfermedades pulmonares agudas de los pacientes en estado crítico. El gradiente alveoloarterial es en estos casos muy elevado y ni tan sólo la administración de oxígeno suplementario al 100% es en ocasiones capaz de mejorar suficientemente las PaO_2 para garantizar el aporte de oxígeno adecuado a los tejidos.

Desequilibrios en las relaciones ventilación-perfusión

Este tipo de alteración constituye la causa principal y más frecuente de hipoxemia e insuficiencia respiratoria. En esta situación concurren áreas ventiladas inadecuadamente perfundidas y áreas perfundidas mal ventiladas, en las que disminuye la relación entre ventilación y perfusión. Es la causa más frecuente de insuficiencia respiratoria crónica y está presente en todas las enfermedades que afectan tanto a las vías respiratorias de pequeño calibre como al parénquima pulmonar. Algunos ejemplos de este mecanismo son la EPOC o las bronquiectasias, tanto en fase de

estabilidad como en las agudizaciones de estas enfermedades. La hipoxemia se asocia en ocasiones a retención de CO_2 en las fases más evolucionadas de la enfermedad. El gradiente alveoloarterial de O_2 está aumentado y responde bien a la administración de oxígeno suplementario.

Trastornos de la difusión alveolocapilar de oxígeno

Los trastornos de la difusión alveolocapilar de oxígeno son una causa de hipoxemia mucho menos frecuente que la anterior. Este tipo de alteración es la que se manifiesta en pacientes con neumopatías intersticiales como la fibrosis pulmonar. En estas enfermedades hay un aumento del depósito de colágeno y células inflamatorias en el espacio intersticial que dificulta la difusión de los gases entre el alvéolo y la fase capilar que lo rodea. Se acompaña, por lo general, de hipocapnia, y la ventilación/minuto es elevada. En los casos en los que predomina este mecanismo es esperable una respuesta a la administración de fracciones inspiratorias de oxígeno elevadas.

Mecanismos de hipercapnia

Las dos causas de hipercapnia son la hipoventilación alveolar y los desequilibrios de las relaciones ventilación-perfusión. Ambas situaciones se pueden diferenciar midiendo la ventilación/minuto y el gradiente alveoloarterial de oxígeno. En la hipoventilación alveolar, la ventilación está reducida y el gradiente es normal, ya que no hay afectación del parénquima pulmonar. Por el contrario, en la hipercapnia asociada a desequilibrios de la ventilación y percusión, el gradiente se encuentra elevado, traduciendo la alteración del parénquima pulmonar.

Hipoxia y otras situaciones clínicas

El término *hipoxia* se emplea cuando el aporte de O_2 a los tejidos es insuficiente, y debe remarcarse que no es sinónimo de hipoxemia (esta indica una disminución de la PaO_2 arterial). La hipoxia puede ser de origen respiratorio debida a insuficiencia respiratoria hipoxémica grave o presentarse por otras causas.

Ya se ha comentado el efecto de la altitud sobre el intercambio de gases y la oxigenación tisular. Hay otras circunstancias específicas que merecen considerarse.

La hipoxia anémica puede producirse ante una disminución significativa de la hemoglobina y, por tanto, de la capacidad de transporte de oxígeno. La PaO_2 puede permanecer inalterada, pero disminuye el volumen absoluto de oxígeno puesto a disposición de los tejidos. En estas circunstancias, la extracción periférica de O_2 aumenta y puede disminuir la PaO_2 de la sangre venosa mezclada.

La intoxicación por monóxido de carbono es otra situación especial que hay que considerar. En esta situación, la hemoglobina queda ocupada por el monóxido de carbono (HbCO) y no está disponible para el transporte de oxígeno. El porcentaje de hemoglobina carboxilada será un factor crítico que determina la gravedad de la hipoxia tisular y el pronóstico.

La hipoxia circulatoria es una situación más frecuente en la clínica. El aporte de oxígeno a los tejidos (Od) no sólo depende del contenido arterial de O_2 (CaO_2), sino del funcionamiento del sistema cardiocirculatorio y del gasto cardíaco (Q).

$$CaO_2 = Hb \times 1,36(SaO_2/100) + (PaO_2\, 0,0031)$$
$$Od = CaO_2 \times Q$$

Así, el aporte de O_2 a los tejidos se define como el producto del gasto cardíaco por el CaO_2. La hipoxia circulatoria generalizada se produce en la insuficiencia cardíaca y en todas las formas de situación de *shock*, ya sea cardiogénico, distributivo o hemorrágico (donde coexiste con el mecanismo anémico). El déficit local de flujo sanguíneo, ya sea por obstrucción arterial, por mecanismos retrógrados en la obstrucción venosa o por vasoconstricción arterial intensa, produce hipoxia tisular local y regional de la zona afectada.

Por estos motivos, la administración de O_2 puede ser necesaria en muchas situaciones clínicas de *shock*, isquemia o anemia intensa que cursan con hipoxia tisular, aunque la gasometría arterial no muestre hipoxemia.

La hipoxia puede producirse también por aumento de las necesidades de oxígeno y mayor extracción al paso de la sangre por los capilares y tejidos.

La causa más frecuente es el aumento del metabolismo basal por fiebre o sepsis con o sin *shock* y circunstancias análogas. Por otro lado, en la sepsis pueden coexistir también mecanismos de *shunt* difuso a nivel tisular que pueden añadir un componente de falta de extracción periférica en otros casos.

Por último, el eslabón final de la cascada de oxígeno es el aprovechamiento intracelular de oxígeno por los propios tejidos. Un ejemplo de disfunción a este nivel es la intoxicación por sales de cianuro que bloquea los mecanismos intracelulares para emplear el O_2 para la respiración celular y la producción de energía. Este mecanismo se conoce también como hipoxia disóxica o hipoxia histotóxica.

Clasificación de la insuficiencia respiratoria

Existe una variedad de propuestas de clasificación de la insuficiencia respiratoria. Son clasificaciones operativas y, en muchas ocasiones, emplear una u otra depende más de la escuela y la costumbre del entorno que de otros factores.

Clasificación por criterios evolutivos. Según su forma de presentación y evolución en el tiempo, se divide en insuficiencia respiratoria aguda, insuficiencia respiratoria crónica o insuficiencia respiratoria aguda sobre crónica. La insuficiencia respiratoria aguda se presenta en sujetos previamente sanos. Ejemplos representativos de este grupo son la neumonía, el edema pulmonar no cardiogénico o el síndrome de distrés respiratorio agudo. La insuficiencia respiratoria crónica, en general, implica la existencia de una enfermedad previa prolongada. Por ello es esperable que el organismo haya puesto en marcha medidas destinadas de compensación que hacen compatible el mantenimiento de la homeostasis y la minimización de síntomas clínicos. Estos cambios incluyen los mecanismos de respuesta renales frente a la acidosis y la hipercapnia o la poliglobulia en los pacientes con hipoxemia más acentuada, y se pueden objetivar mediante exploraciones complementarias. Por último, la insuficiencia respiratoria aguda sobre crónica hace referencia al deterioro o agravamiento del intercambio de gases en personas con insuficiencia respiratoria crónica previa.

Clasificación por criterios fisiopatológicos o gasométricos. Se puede clasificar la insuficiencia respiratoria en función de los mecanismos fisiopatológicos subyacentes ya descritos en esta sección. En la práctica, puesto que la insuficiencia respiratoria se define específicamente por las alteraciones de la PaO_2 y la $PaCO_2$, es más conveniente clasificarla en dos grandes grupos en función de la asociación o no de la hipoxemia arterial a hipercapnia. Así, es frecuente distinguir entre insuficiencia respiratoria con y sin hipercapnia. La figura 80-1 recoge una de estas clasificaciones. También es posible encontrar en muchos textos referencias a insuficiencia respiratoria de tipo I o hipoxémica cuando la PaO_2 es menor de 60 mm Hg si no se acompaña de hipercapnia, y a insuficiencia respiratoria de tipo II o global cuando se acompaña de $PaCO_2$ superior a 50 mm Hg.

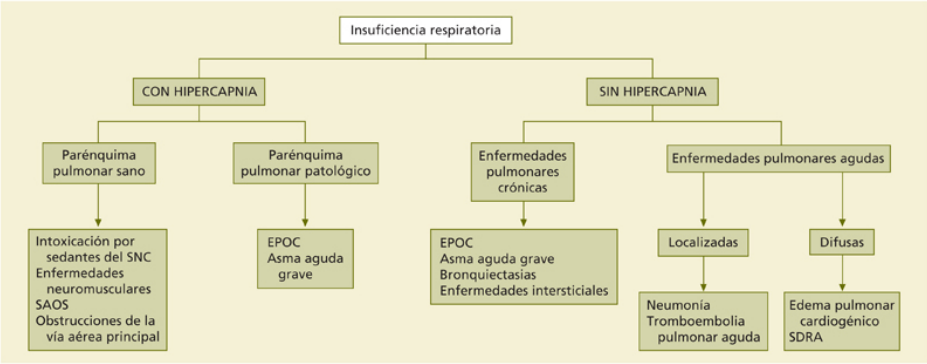


FIGURA 80-1 Clasificación clínica de la insuficiencia respiratoria. EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; SAOS: síndrome de apnea obstructiva del sueño; SDRA: síndrome de distrés respiratorio agudo.

También puede resultar de utilidad, en el caso de la insuficiencia respiratoria que cursa con hipercapnia, distinguir si se produce en un paciente con parénquima pulmonar sano o no. Si se produce con parénquima pulmonar sano, también se denomina insuficiencia ventilatoria, puesto que la anomalía principal está en la eliminación de CO_2, es decir, una disminución de la ventilación alveolar. En general, se debe a causas de presentación aguda. Por otro lado, en la insuficiencia respiratoria hipercápnica con parénquima pulmonar patológico la ventilación/minuto está conservada y el mecanismo responsable de la retención de CO_2 son los

desequilibrios de las relaciones entre ventilación y perfusión pulmonar, particularmente en la EPOC.

Cuadro clínico

La respuesta fisiológica de compensación cuando los tejidos no reciben suficiente oxígeno siempre incluye varios mecanismos defensivos. En primer lugar, se incrementa la frecuencia respiratoria aumentando el volumen/minuto, y el gasto cardíaco aumentando la frecuencia cardíaca y el volumen de sangre expulsado en cada latido si la reserva cardíaca es adecuada. En segundo lugar, los tejidos son capaces de extraer mayor cantidad de oxígeno de la sangre. En tercer lugar, las células ponen en marcha mecanismos de producción de energía no dependientes del oxígeno, aunque el metabolismo anaerobio es mucho menos eficiente.

Clínicamente podremos observar una serie de signos y síntomas que son consecuencia directa de la falta de oxígeno en los tejidos y de los mecanismos de compensación. Los más frecuentes en la clínica se recogen en el cuadro 80-1.

Cuadro 80-1 Manifestaciones clínicas de la insuficiencia respiratoria

Manifestaciones respiratorias

- Taquipnea
- Aumento del volumen minuto
- Aleteo nasal
- Tiraje intercostal
- Uso de otra musculatura accesoria
- Incoordinación toracoabdominal
- Cianosis central o periférica
- Disnea
- Auscultación pulmonar patológica

Manifestaciones cardiocirculatorias

Taquicardia
Hipertensión arterial
Bradicardia
Hipotensión
Shock
Oliguria
Arritmias
Sobrecarga ventricular derecha

Manifestaciones neurológicas

Inquietud
Ansiedad
Irritabilidad
Cefalea
Cambios conductuales
Somnolencia
Agitación
Confusión
Convulsiones
Asterixis
Encefalopatía hipercápnica
Convulsiones
Coma

El incremento de la frecuencia respiratoria es una de las primeras respuestas que se producen ante la hipoxemia. Se puede observar también uso de musculatura accesoria, incoordinación toracoabdominal o asterixis, temblores y somnolencia como signos de encefalopatía difusa hipercápnica. Otra manifestación respiratoria es la observación de cianosis de la piel y las mucosas. Es un signo tardío que no se observa hasta que la insuficiencia respiratoria es muy grave. La cianosis sólo se observa cuando la concentración de la hemoglobina reducida es superior a 5 g/dL. La cianosis de causa primariamente central es la que se observa en las enfermedades pulmonares. Por el contrario, un ejemplo de cianosis periférica sería la cianosis en pacientes con *shock* cardiogénico y mala perfusión de los tejidos

o con una obstrucción arterial. La hipoxia tisular a nivel cerebral provoca síntomas muy variables, que pueden ir desde la simple inquietud, nerviosismo o irritabilidad a la agitación y la confusión, el estupor o el coma. En los ancianos, las manifestaciones neurológicas pueden ser muy precoces y una de las primeras manifestaciones asociadas a la insuficiencia respiratoria aguda. A medida que progresa el deterioro del intercambio de gases aparece bradicardia, depresión miocárdica y, finalmente, colapso cardiocirculatorio. La disnea es una manifestación frecuente en la insuficiencia respiratoria. Es una sensación subjetiva y está más en relación con fenómenos de la mecánica del movimiento del pulmón y mecanorreceptores locales que con el grado y la gravedad de la insuficiencia respiratoria. Muchos pacientes pueden experimentar disnea intensa con una gasometría conservada; por ejemplo, pacientes con asma bronquial o EPOC en la que predomina el enfisema.

Tratamiento

Insuficiencia respiratoria aguda

El manejo clínico de esta situación se basa en dos puntos: tratamiento de la enfermedad causal o de base y medidas de soporte de la insuficiencia respiratoria aguda. Estas medidas comprenden todas las intervenciones encaminadas a conseguir unos niveles aceptables de oxigenación arterial y ventilación alveolar. Se incluyen: administración de oxígeno, medidas de soporte asociadas, ventilación no invasiva y ventilación mecánica convencional o invasiva. La indicación de medidas de soporte se establece por criterios clínicos y gasométricos que, como se ha explicado, definen la existencia de insuficiencia respiratoria: $PaO_2 < 60$ mm Hg y/o $PaCO_2 > 50$ mm Hg. Los objetivos que se persiguen son obtener niveles aceptables de oxigenación arterial, desplazando la PaO_2 de la zona peligrosa de la curva de saturación de la hemoglobina. En general, debe buscarse conseguir valores de $PaO_2 > 60$-65 mm Hg y/o saturación de hemoglobina > 90%-92%. Por otro lado, es necesario garantizar una ventilación alveolar adecuada. Los niveles de $PaCO_2$ que se obtendrán dependerán directamente del tipo de paciente y de la situación clínica.

Además, las medidas de soporte tienen por objeto mejorar otros problemas clínicos frecuentemente asociados a la insuficiencia respiratoria, como la eliminación de secreciones bronquiales o la administración de fármacos en aerosol.

Oxigenoterapia

La administración de oxígeno siempre está indicada y es la medida básica de soporte en la insuficiencia respiratoria, aumentando la FiO_2 que reciben los pacientes. La administración de oxígeno persigue tratar la hipoxemia y evitar el sufrimiento tisular, disminuir el trabajo respiratorio y el trabajo miocárdico. Los niveles de FiO_2 apropiados para mantener una correcta oxigenación tisular son variables según el tipo y la causa de la insuficiencia respiratoria. Por ello se dispone de sistemas de alto y bajo flujo.

Son sistemas de alto flujo todos los que permiten administrar el flujo de oxígeno necesario sin que la FiO_2 se modifique en función de la ventilación del paciente. Ejemplos de estos sistemas de administración de oxígeno son las mascarillas con sistema Venturi, las cánulas nasales de alto flujo o los ventiladores mecánicos. Son sistemas de bajo flujo aquellos en los que el flujo de gas no llega a satisfacer todos los requerimientos inspiratorios, de manera que una parte del gas inspirado por el paciente procede del aire ambiente. Ejemplos de sistemas de bajo flujo son la sonda nasofaríngea, las cánulas nasales y las mascarillas con bolsa reservorio. En este tipo de sistema, la FiO_2 real que recibe el paciente no es conocida.

El oxígeno es un gas medicinal y como tal medicamento requiere atención no sólo para establecer la indicación adecuada, sino respecto al seguimiento y el control del tratamiento. En los pacientes hospitalizados está indicada la administración de oxígeno cuando la PaO_2 basal es inferior a 60 mm Hg. En la práctica clínica debe diferenciarse entre la insuficiencia respiratoria aguda hipercápnica y la no hipercápnica.

Paciente con IRA no hipercápnica. En esta situación, el principal mecanismo fisiopatológico es el *shunt* intrapulmonar. Se debe iniciar la oxigenoterapia con sistemas de alto flujo de tipo Venturi con concentración elevada (35%-40%). Se ajustará la FiO_2 al nivel más bajo posible que permita obtener valores de $PaO_2 > 60$ mm Hg. Si no es suficiente, se

requerirán sistemas Venturi (hasta un 50%), cánulas de alto flujo o sistemas de bajo flujo con bolsa reservorio.

Pacientes con IRA hipercápnica. El ejemplo paradigmático son las exacerbaciones de la EPOC. En este caso se inicia la oxigenoterapia con un sistema de alto flujo de tipo Venturi a la concentración más baja posible (24%). Si no se puede mantener la PaO_2 por encima de 60 mm Hg, se puede aumentar la FiO_2 controlando el posible incremento de la hipercapnia y la acidosis respiratoria secundaria. Un uso liberal no controlado de la oxigenoterapia puede conducir al agravamiento de la situación clínica con incremento progresivo de la hipercapnia, la acidosis y la encefalopatía, y poner en riesgo a los pacientes.

Es necesario un control clínico una vez que se indica tratamiento con oxigenoterapia. La eficacia de la oxigenoterapia se valorará en función de la mejoría en la frecuencia respiratoria, la frecuencia cardíaca, la tensión arterial y el nivel de consciencia. Es necesario un control gasométrico posterior. A los 20-30 min de aplicar oxígeno o de cualquier cambio en las características de su administración, es recomendable realizar una gasometría arterial. La interpretación de los resultados tendrá en cuenta la FiO_2 a la que se obtiene la gasometría y la situación clínica del paciente. Una mesura incruenta de control de la oxigenación arterial es el control de la saturación de oxígeno de la hemoglobina mediante pulsioximetría. Su empleo permite la monitorización y el seguimiento del paciente grave y evita la realización de muchas gasometrías arteriales, aunque no aporta información respecto a la presión de CO_2, el pH y los aspectos metabólicos. Para una correcta utilización de la pulsioximetría es necesario conocer adecuadamente los fundamentos de la técnica, sus ventajas y sus limitaciones.

Ventilación mecánica

Si, a pesar de todo, el paciente empeora, hay que plantearse la posibilidad de la ventilación artificial, ya sea en su modalidad no invasiva o invasiva. La elección del tipo de soporte ventilatorio depende de la situación clínica, el tiempo de evolución, la gravedad y la enfermedad de base. Estas modalidades de soporte ventilatorio y del intercambio de gases se discuten ampliamente en los siguientes capítulos de esta sección.

Insuficiencia respiratoria crónica

La oxigenoterapia continua domiciliaria está indicada en la insuficiencia respiratoria crónica. En el cuadro 80-2 se resumen las indicaciones principales de la oxigenoterapia domiciliaria. Este tratamiento ha demostrado capacidad de evitar la progresión de la hipertensión pulmonar crónica y mejorar la calidad de vida y la supervivencia, en particular en los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Si bien se recomienda administrar la oxigenoterapia un mínimo de 16 h/día, con el fin de que el paciente pueda llevar una vida relativamente activa durante las 8 h restantes, cuantas más horas (idealmente 24 h/día) se utilice, mayor será su eficacia. El empleo de las lentillas nasales, a un flujo de 1-2 L/min, preferentemente mediante el concentrador de O_2, es el sistema de administración más empleado.

Cuadro 80-2 Indicaciones de la oxigenoterapia domiciliaria

- Paciente con EPOC estable y correctamente tratado con PaO_2 basal < 55 mm Hg
- Paciente con EPOC estable y correctamente tratado con PaO_2 basal entre 55 y 59 mm Hg y que asocie:
  - Hipertensión pulmonar
  - Hematocrito > 55%
  - Sobrecarga ventricular derecha
  - *Cor pulmonale*
  - Arritmias cardíacas
- Paciente con enfermedad pulmonar crónica distinta de la EPOC, con PaO_2 basal < 60 mm Hg

Bibliografía especial

Cousins JL, Wark PA, McDonald VM. Acute oxygen therapy: a review of prescribing and delivery practices. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2016;11:1067-75.

Hall J, Wood LDH. Oxygen therapy in the critically ill patient. En: Hall J, Hall JB, Schmidt GA, Wood LDH. Principles of critical care. New York: McGraw-Hill Inc.; 1992. p. 165-73.

Rodríguez-Roisin R, Roca J. Mechanisms of hypoxaemia. Intensive Care Med 2005;31:1017-9.

Roussos C, Kousoukou A. Respiratory failure. Eur Respir J 2003;22(Suppl. 47):3s-14s.

Stefan MS, Shieh MS, Pekow PS, Rothberg MB, Steingrub JS, Lagu T, et al. Epidemiology and Outcomes of Acute Respiratory Failure in the United States, 2001-2009: A National Survey, NIH. J Hosp Med 2013;8(2):76-82.

Síndrome de distrés respiratorio agudo

A. Torres Martí

Concepto

El distrés respiratorio agudo es un síndrome caracterizado por edema pulmonar no cardiogénico debido a la alteración de la permeabilidad de la membrana capilar pulmonar y que se presenta con insuficiencia respiratoria grave, infiltrados pulmonares bilaterales difusos y disminución de la distensibilidad pulmonar. Es un síndrome con un curso rápidamente evolutivo, sus causas son numerosas, tiene fundamentalmente origen pulmonar (neumonía, aspiración) y su mortalidad es aún muy elevada (40%).

Epidemiología y etiología

Este síndrome fue descrito por Ausbaugh et al. en la década de los sesenta. Ha recibido diversas denominaciones, como *pulmón blanco, pulmón de shock* o *pulmón de sepsis.* El nombre actual es *síndrome de distrés respiratorio agudo* (SDRA). Hasta hace muy poco se le denominaba *síndrome de distrés respiratorio del adulto.* La incidencia varía debido a las diferentes definiciones que se han utilizado, pero podría estar en 10 casos por cada 100.000 habitantes por año. La incidencia del SDRA ha disminuido debido a la mejor detección clínica del síndrome y a la mejoría en el tratamiento de los pacientes ingresados en la UCI.

Las causas son múltiples (cuadro 80-3). Estudios epidemiológicos recientes demuestran que aproximadamente el 80% de las causas son de origen pulmonar (60%, neumonía, y 20%, neumonía aspirativa). El 20% restante es de causas muy heterogéneas, como sepsis extrapulmonar, politraumatismo, transfusiones, etc. Según la causa, el SDRA se clasifica de la siguiente forma: 1) por afección pulmonar directa (aspiración, neumonía vírica o bacteriana), y 2) por afección pulmonar indirecta: a) síndrome

séptico; b) traumatismo extratorácico, y c) causa politransfusional. Existen diferencias en la patogenia, la anatomía patológica, la mecánica pulmonar y el pronóstico, según si la causa es pulmonar o extrapulmonar.

Cuadro 80-3 Factores de riesgo para el SDRA

Origen local

- Neumonía bacteriana o vírica
- Neumonía por aspiración
- Contusión pulmonar
- Ahogamiento
- Inhalación tóxica

Origen sistémico

- Sepsis extrapulmonar
- Politraumatismo
- Embolia grasa
- Politransfusión
- Pancreatitis
- Ahogamiento

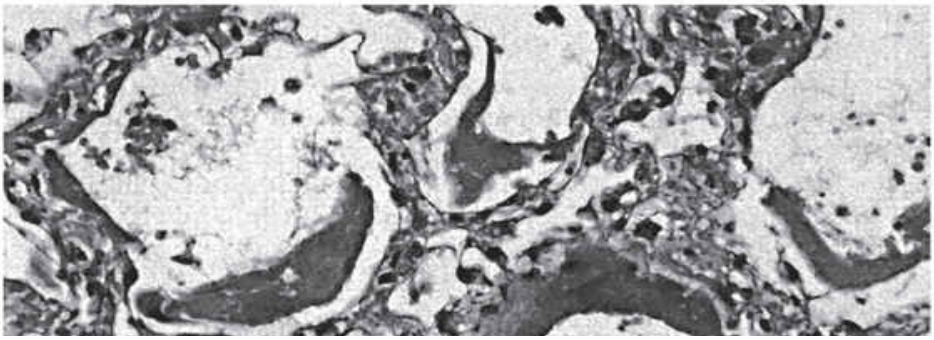
Fisiopatología

El fenómeno patogénico es la lesión epitelial pulmonar y la alteración de la microcirculación pulmonar, que provoca la extravasación de plasma rico en proteínas, el desarrollo de edema y la puesta en marcha de los sistemas de activación del complemento y de la coagulación, así como de las células que participan en las reacciones inflamatorias (leucocitos, plaquetas, macrófagos y células endoteliales). La alteración de la integridad vascular contribuye a la aparición de hemoconcentración, hipertensión pulmonar y alteración de las relaciones ventilación/perfusión. Estas alteraciones conducen al colapso de las unidades alveolares, la reducción de los volúmenes pulmonares, la disminución de la distensibilidad pulmonar, el aumento del trabajo respiratorio y la aparición de insuficiencia respiratoria

secundaria a un mecanismo de cortocircuito. En el SDRA se acumula gran cantidad de neutrófilos en la microcirculación pulmonar que liberan o estimulan la liberación de las diferentes sustancias que dañarán los capilares arteriales. Se han establecido diferencias en función de si la causa es pulmonar o extrapulmonar. En el primer caso, las lesiones son intraalveolares, mientras que en el segundo existe congestión microvascular y edema intersticial con mayor preservación de los espacios alveolares. Esta distinción tiene repercusiones en el tratamiento de la hipoxemia.

Anatomía patológica

Las lesiones macroscópicas del pulmón consisten en un aumento de peso y consistencia, congestión intensa, edema y exudado sanguinolento. Las lesiones microscópicas reciben la denominación de *daño alveolar difuso.* Estas consisten en congestión y edema, inflamación intersticial, presencia de membranas hialinas y fibrosis intersticial. La primera fase (aguda o exudativa) se produce durante la primera semana y se caracteriza por edema, exudación y formación de membranas hialinas. El segundo estadio es la fase proliferativa o de organización, que se presenta a la semana del inicio del síndrome y se caracteriza por hiperplasia del epitelio de revestimiento alveolar y fibrosis. La tercera fase o residual comienza después de la segunda semana, y se observa fibrosis intersticial y alteraciones vasculares. Aunque la diferenciación de estas fases es útil para determinar el estadio de la enfermedad, hay que tener en cuenta que no siempre están bien delimitadas y que existen lesiones solapadas entre las diferentes fases. En la figura 80-2 se muestran imágenes histológicas correspondientes a las tres fases del proceso.



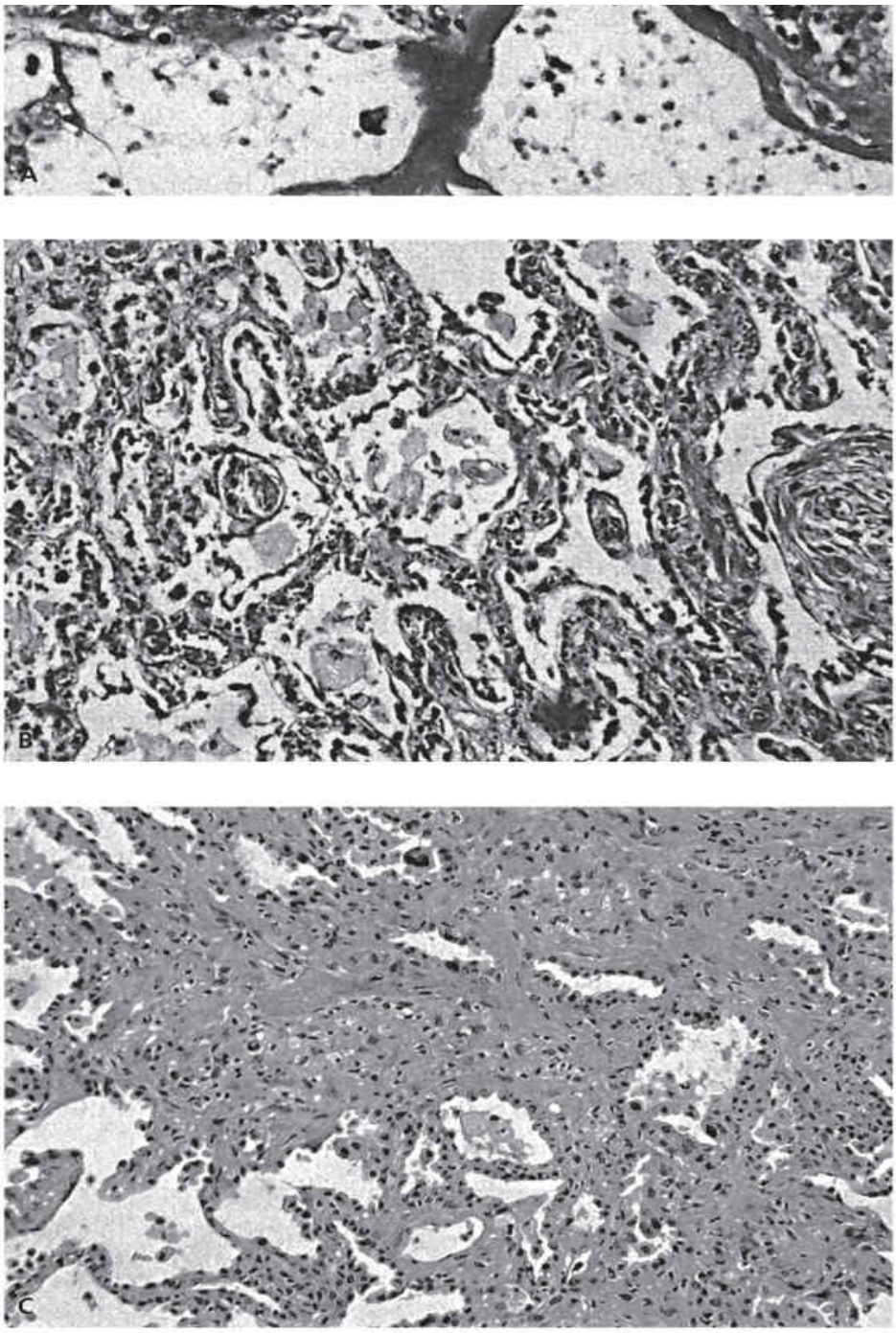


FIGURA 80-2 **A.** Lesión alveolar difusa en fase exudativa con membranas hialinas que cubren la mayor parte de las paredes alveolares. No se observa revestimiento epitelial residual. (Hematoxilina-eosina, ×400.) **B.** Lesión alveolar difusa en fase fibroproliferativa temprana. Se observa engrosamiento intersticial con células inflamatorias e hiperplasia regenerativa del revestimiento alveolar. (Hematoxilina-eosina, ×250.) **C.** Lesión alveolar difusa en fase proliferativa avanzada con fibrosis intersticial extensa y escasos alvéolos residuales revestidos por neumocitos de tipo II.

(Hematoxilina-eosina, ×200.) (Por cortesía del Dr. J. Ramírez, Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Clínic de Barcelona.)

Cuadro clínico

Existen dos formas de presentación clínica. La primera corresponde a la que se produce, por ejemplo, después de la aspiración masiva de contenido gástrico, con aparición inmediata de taquipnea, insuficiencia respiratoria grave e infiltrados radiológicos alveolares, difusos y bilaterales. La segunda forma, de carácter menos agudo, es la que aparece, por ejemplo, después de una sepsis de más de 48 h de duración. En este caso puede existir un período de latencia en el que sólo habrá una discreta taquipnea y un aumento del gradiente alveoloarterial de oxígeno. La progresión de los hallazgos clínicos en los diferentes períodos de evolución está resumida en el cuadro 80-4.

Cuadro 80-4 Períodos clínicos en el síndrome de distrés respiratorio agudo

Fase inicial

Exploración física y radiografía de tórax normales
Aparición de taquicardia, taquipnea y alcalosis respiratoria

Fase latente

Aparece 6-48 h después del inicio
Apariencia clínica estable
Hiperventilación e hipocapnia
Moderado incremento del trabajo respiratorio
Anormalidades en la radiografía de tórax

Fase de insuficiencia respiratoria

Taquipnea y disnea

Estertores pulmonares bilaterales
Infiltrados radiológicos difusos

Fase consolidada

Hipoxemia refractaria
Acidosis respiratoria y metabólica

En el síndrome establecido, la exploración física muestra aumento del trabajo respiratorio, con utilización de la musculatura accesoria, taquipnea, taquicardia y sudación. La auscultación respiratoria suele revelar estertores bilaterales. Los hallazgos físicos restantes dependerán de la enfermedad subyacente. En la radiografía de tórax pueden apreciarse en la fase inicial infiltrados intersticiales bilaterales de predominio basal y, posteriormente, infiltrados alveolares bilaterales (fig. 80-3). Puede haber derrame pleural bilateral. El dato funcional más característico es la presencia de insuficiencia respiratoria. En las fases iniciales del síndrome se observan hipocapnia y aumento del gradiente alveoloarterial de oxígeno, y en fases más avanzadas, hipoxemia grave, que responde parcialmente o no a la administración de oxígeno.

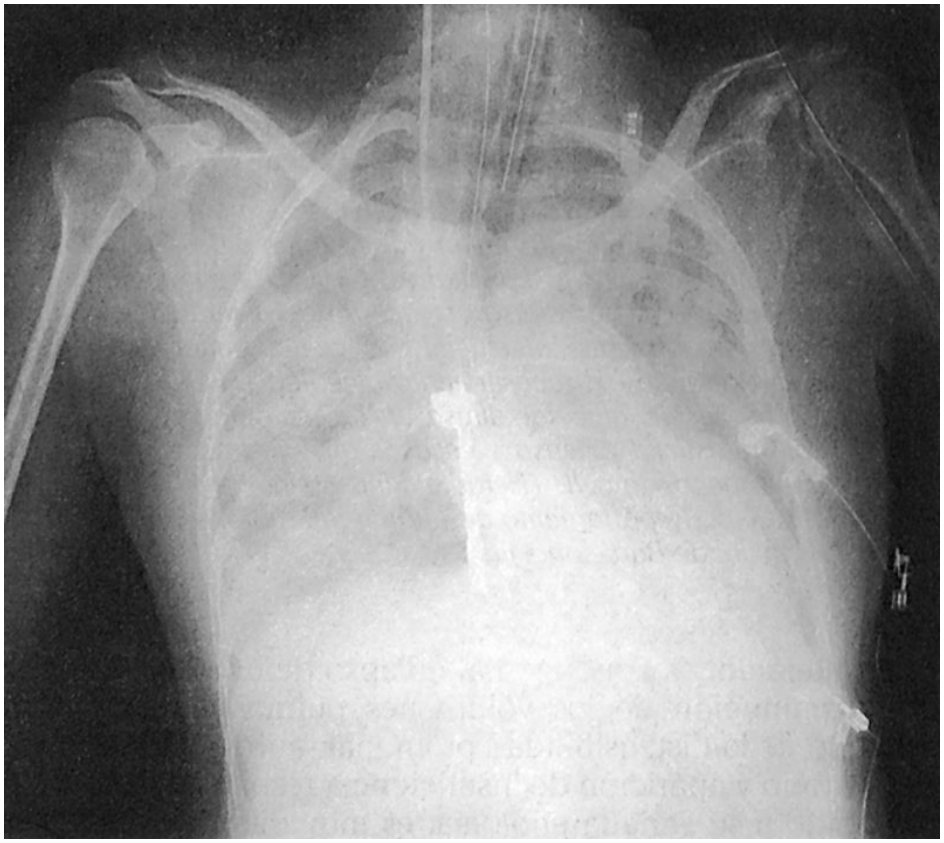


FIGURA 80-3 Radiografía de tórax en un caso de síndrome de distrés respiratorio agudo. Se observan infiltrados pulmonares bilaterales.

En el estudio hemodinámico se observa aumento de la presión en la arteria pulmonar, pero con la presión capilar enclavada normal, dato que diferencia el SDRA del edema pulmonar cardiogénico. Se ha observado que puede coexistir hipertensión pulmonar capilar.

La evolución clínica es variada: a) mala evolución inicial en 1-2 días, con muerte del paciente por hipoxemia; esta evolución es la menos frecuente; b) buena evolución y curación en 48-72 h; c) empeoramiento progresivo del cuadro respiratorio en 15 días, con aparición de fibrosis pulmonar y muerte por insuficiencia respiratoria, y d) empeoramiento durante los primeros 10 días, al que sigue un período de estabilidad con mejoría progresiva. En las situaciones c y d, la causa de la muerte es en su mayoría por fallo multiorgánico.

La conferencia de consenso de Berlín, en 2012, estableció la siguiente clasificación del SDRA de acuerdo con la oxigenación y el valor de la PEEP o la CPAP: 1) SDRA leve: PaO_2/FiO_2 entre 200 y 300; 2) moderada:

PaO_2/FiO_2 entre 100 y 200, y 3) grave: PaO_2/FiO_2 igual o inferior a 100. En los tres grados se requiere una PEEP o una CPAP igual o inferior a 5 cm H_2O. Las complicaciones del SDRA son las propias de la insuficiencia respiratoria, de la ventilación mecánica y de la enfermedad desencadenante del síndrome. Los pacientes ventilados mecánicamente pueden presentar neumotórax y enfisema subcutáneo o mediastínico, debidos a las elevadas presiones de insuflación con que se realiza la respiración artificial. Muy a menudo, a partir de la primera semana de ventilación mecánica se presentan neumonías nosocomiales, debido a que las lesiones del parénquima pulmonar y las alteraciones de los neutrófilos favorecen la aparición de infecciones.

En los pacientes que sobreviven al SDRA se observan alteraciones funcionales respiratorias que, en su mayoría, desaparecen con el transcurso del tiempo. En las fases iniciales de la recuperación predominan las alteraciones ventilatorias de tipo restrictivo. Un tercio de los pacientes presenta disminución de la TLC, y casi la mitad, reducción de la DLCO. Estas alteraciones suelen normalizarse al cabo de 1 año, aunque la disminución de la DLCO puede permanecer durante mucho tiempo. El 20% de los pacientes presentan reducción del $FEF_{25\%-75\%}$, y el 6%, hiperreactividad bronquial. Las alteraciones tardías son las anomalías en el intercambio de gases. Aunque en la mayoría de los pacientes la PaO_2 basal es normal, en alrededor del 50% de ellos se observa su descenso durante la prueba de esfuerzo. Estas anomalías funcionales pueden deberse a la presencia de fibrosis pulmonar, como se ha demostrado en los pocos casos en los que se dispone de estudios anatomopatológicos.

Diagnóstico

Es clínico y se basa en los datos mencionados en el apartado anterior según los criterios de Berlín. El diagnóstico diferencial debe efectuarse con el edema pulmonar cardiogénico. Los antecedentes, el cuadro clínico y la presión en el capilar pulmonar (no siempre) ayudan a diferenciar ambas entidades clínicas. En la actualidad hay acuerdo en que debería obtenerse una prueba de imagen, como una Rx de tórax o una TC, que permitiera determinar las características de los infiltrados pulmonares, su distribución,

la presencia de líquido pleural y descartar la existencia de neumotórax. En la figura 80-3 puede observarse una radiografía de tórax de una paciente con SDRA. La ecografía cardíaca se está utilizando cada vez más para valorar la función cardíaca.

Pronóstico

A pesar de los avances en el tratamiento de los pacientes que ingresan en UCI, la mortalidad es aún elevada. Sin embargo, ha descendido alrededor de un 20% en las últimas décadas, para situarse alrededor de un 40%. Los avances en el tratamiento de los pacientes graves y el mejor conocimiento del síndrome son los hechos que han influido en el descenso de la mortalidad. Estudios multicéntricos han revelado que los pacientes con mejor comportamiento gasométrico durante las primeras 48 h presentan mejor pronóstico. Los siguientes factores están asociados a mayor mortalidad: edad superior a 65 años, presencia de fallo multiorgánico, diferencia alveoloarterial de O_2 superior a 585 mm Hg (77,9 kPa), distensibilidad efectiva inferior a 28 cm H_2O/mL, exceso de base inferior a −8 mEq/L (−8 mmol/L), CO_3H inferior a 20 mEq/L (inferior a 20 mmol/L), pH inferior a 7,4, presencia de fístula broncopleural y más del 10% de neutrófilos no segmentados en la fórmula leucocitaria. Más recientemente se ha descrito que una *driving pressure* (presión de distensión del parénquima durante la inspiración a causa de la administración del volumen tidal o volumen corriente) igual o superior a 15 se relaciona significativamente con la mortalidad (fig. 80-4). Es recomendable realizar mediciones secuenciales de la *driving pressure*.

$$DP = \frac{Vt}{CP} = \frac{\frac{Vt}{Vt}}{Pplateau - PEEP} = \mathbf{Pplateau - PEEP}$$

FIGURA 80-4 Cálculo de la *driving pressure*. CP: compliancia (sistema respiratorio); DP: *driving pressure;* PEEP: presión positiva al final de la espiración; Pplateau: presión meseta al final de la inspiración; Vt: volumen tidal.

La inmunodepresión asociada a la enfermedad de base es otro factor de mal pronóstico. Se ha comprobado que las entidades clínicas o fallos orgánicos que contribuyen a una mayor mortalidad son la sepsis, la insuficiencia renal, el infarto de miocardio, la obstrucción del tracto gastrointestinal, las alteraciones graves del SNC y los trastornos de la coagulación.

Tratamiento

El tratamiento consiste en la instauración de las medidas terapéuticas adecuadas precoces de la enfermedad desencadenante. Cuando no se logra resolver la afección de base, tampoco se consigue curar el SDRA. Es primordial considerar los aspectos relacionados con la profilaxis, el tratamiento de la insuficiencia respiratoria y de los trastornos hemodinámicos, así como las posibilidades de tratamiento farmacológico. Con respecto a la profilaxis del SDRA, las controversias más relevantes han surgido en cuanto a la utilización o no de glucocorticoides. Estudios realizados doble ciego parecen indicar que la administración profiláctica de glucocorticoides a pacientes con riesgo de adquirir SDRA carece de sentido. La aplicación precoz de PEEP tampoco se ha mostrado útil como maniobra profiláctica. La única estrategia profiláctica es el tratamiento precoz de la causa desencadenante posible.

El tratamiento de la insuficiencia respiratoria comprende la administración de oxígeno, la aplicación de presión positiva en la vía aérea sin intubación traqueal y la ventilación mecánica a través de una vía aérea artificial con aplicación de PEEP. La administración inicial de oxígeno debe

realizarse en concentraciones elevadas mediante mascarillas basadas en el efecto *Venturi.* A menudo, ello es insuficiente para mantener una oxigenación arterial adecuada y debe recurrirse a sistemas de bajo flujo que proporcionan FiO_2 elevadas, pero variables (entre el 60% y el 90%). Más recientemente, la administración de O_2 mediante lentillas de alto flujo, que proporcionan concentraciones elevadas de oxígeno, se ha demostrado que puede ser eficaz en este síndrome antes de la necesidad de ventilación artificial. No existe evidencia de que la administración de concentraciones elevadas de oxígeno durante períodos prolongados tenga efectos irreversibles para el pulmón. El tratamiento de la hipoxemia se basa en la aplicación de PEEP, con la que se consigue aumentar la capacidad residual funcional, desplegar alvéolos que estaban colapsados y, de esta manera, incrementar la superficie útil para el intercambio de gases y aumentar la PaO_2 al disminuir el cortocircuito intrapulmonar. La PEEP tiene efectos secundarios, como la disminución del gasto cardíaco y el aumento de la presión transpulmonar, con el consiguiente riesgo de barotraumatismo. La PEEP utilizada debe ser la que optimice el intercambio de gases sin alterar excesivamente el gasto cardíaco y, por consiguiente, su transporte (*Oxygen Delivery*, DO_2) a los tejidos. La PEEP se puede aplicar por medio de mascarillas nasobucales (ventilación mecánica no invasiva) o mediante ventilación mecánica invasiva a través de una vía aérea artificial.

Para evitar las complicaciones de la intubación traqueal es aconsejable probar el tratamiento de la insuficiencia respiratoria mediante sistemas de ventilación mecánica no invasiva en el SDRA leve. Estos sistemas se aplican con mascarillas nasobucales herméticas y requieren el uso complementario de PEEP. La ventilación mecánica no invasiva debe intentarse en las primeras fases del SDRA, pero no prolongarse si no se observa mejoría en un período razonable de tiempo. Como se ha comentado anteriormente, la utilización de lentillas nasales de alto flujo que pueden administran altas concentraciones de oxígeno está sustituyendo a los sistemas de ventilación mecánica no invasiva. La ventilación mecánica por vía artificial permite asegurar la ventilación alveolar adecuada, al tiempo que administra la FiO_2 requerida y la PEEP óptima. La estrategia en la ventilación artificial es conseguir presiones intraalveolares lo más bajas posible mediante volúmenes corrientes de 6-8 mL/kg, emplear FiO_2 no muy

elevadas si es posible y utilizar modalidades de respiración artificial que disminuyan sus efectos sobre el gasto cardíaco. Con respecto a la oxigenación, el objetivo es conseguir presiones arteriales de oxígeno superiores a 60 mm Hg (9 kPa) o una saturación igual o superior al 92%. En la tabla 80-2 se muestran las recomendaciones para la selección de PEEP en función de la FiO_2 requerida según las recomendaciones de la *Acute Respiratory Distress Syndrome Network.* El ajuste puede no ser apropiado en todos los casos y debe siempre primar la consecución de unas presiones meseta inferiores a 30 cm H_2O.

Tabla 80-2

Recomendaciones de la *Acute Respiratory Distress Syndrome Network* para la selección de PEEP en función de la fracción inspiratoria de oxígeno requerida

FIO_2	PEEP
0,3	5
0,4	5
0,4	8
0,5	8
0,5	10
0,6	10
0,7	10
0,7	12
0,7	14
0,8	14
0,9	14
0,9	16
0,9	18
1	18-24

La utilización de volúmenes corrientes bajos conlleva el incremento de la $PaCO_2$. Se ha comprobado que la estrategia de utilizar volúmenes corrientes entre 6 y 8 cc por kg de peso, PEEP óptima y limitación de la presión meseta (no superior a 30 cm H_2O) conlleva una reducción de la mortalidad del 20% en comparación con otras estrategias ventilatorias debido a que probablemente se modera el daño pulmonar generado por la propia

ventilación artificial. Más recientemente, se ha demostrado que la curarización del paciente las primeras 48-72 h para conseguir una adaptación óptima de este al ventilador y colocar al paciente en decúbito prono precoz y mantenido (en pacientes intubados con insuficiencia respiratoria grave que tengan un cociente PaO_2/FIO_2 igual o inferior a 150) son estrategias que también disminuyen un 20%-30% la mortalidad y ya se aplican de forma rutinaria en la práctica clínica.

El tratamiento de los trastornos hemodinámicos debe ir encaminado a mantener la perfusión tisular adecuada, siempre con la intención de que la volemia no esté elevada, aunque esta medida ya no se considera imprescindible. La ecografía cardiopulmonar está sustituyendo las mediciones invasivas de la función cardíaca. El mantenimiento de la Hb normal y del gasto cardíaco adecuado se efectuará mediante las medidas habituales (transfusión sanguínea y administración de líquidos o de fármacos vasoactivos).

El oxigenador de membrana con la creación de un cortocircuito arteriovenoso periférico permite mantener el intercambio de gases sin tener que recurrir a la ventilación mecánica. No se ha demostrado que la supervivencia de los pacientes con SDRA mejore con este sistema, que debe reservarse para casos con hipoxemia refractaria al tratamiento. Los nuevos métodos permiten que esta técnica se utilice de forma más fácil desde el punto de vista del acceso vascular, menos dificultad para controlar la coagulación y mejores resultados, como los que se han observado en la reciente epidemia de virus de la gripe H1N1.

Respecto al tratamiento farmacológico del SDRA, apenas existen medidas útiles comprobadas científicamente. Se ha demostrado que los glucocorticoides no son eficaces en las fases iniciales. También parece claro que no son efectivos en la fase tardía del SDRA y aumentan el riesgo de infección nosocomial, y que deberían considerarse de forma individual. La administración de surfactante se ha mostrado útil tanto en la prevención del SDRA del recién nacido como en su tratamiento, debido a la importancia de esta sustancia en la fisiopatología del síndrome. No se ha demostrado que la administración de surfactante sea eficaz en el adulto. Dado que la mayoría de los pacientes con SDRA presentan hipertensión pulmonar, es lógico que se haya ensayado la administración de diversos fármacos vasodilatadores

(PGE_1) con la idea de disminuir las resistencias pulmonares y aumentar el gasto cardíaco y el aporte de oxígeno a los tejidos. La inhalación de óxido nítrico en concentraciones no tóxicas (menos de 100 partes por millón) produce vasodilatación pulmonar selectiva sin efectos sistémicos. Esta propiedad permite elevar la PaO_2 y, disminuir la FiO_2. Con la administración de óxido nítrico se lograría evitar la muerte por hipoxemia refractaria, mientras se intenta solucionar la enfermedad que desencadenó el SDRA. No se ha demostrado que ninguna de estas medidas disminuya la mortalidad de los pacientes con SDRA. La colocación del paciente en decúbito prono tendría un efecto de mejoría sobre la oxigenación arterial y aumentaría el volumen aireado pulmonar, permitiendo una ventilación mecánica menos dañina. Por este motivo, probablemente, esta medida disminuye la mortalidad si se aplica de forma precoz y mantenida en los casos de SDRA grave. En cuanto al tratamiento de las complicaciones del SDRA, deben tenerse en cuenta los barotraumatismos durante la ventilación mecánica y el tratamiento antibiótico de las infecciones respiratorias. El pronóstico del SDRA no está en relación con la gravedad inicial de la insuficiencia respiratoria, sino con el número de órganos que fallan, y especialmente con el fallo multiorgánico.

Bibliografía especial

Albert RS, Slutsky A, Ranieri M, Takkala J, Torres A. Clinical Critical Care Medicine, 1st ed. New York: Mosby Elsevier; 2006.

Bellani G, Laffey JG, Pham T, Fan E, Brochard L, Esteban A, et al.; LUNG SAFE Investigators; ESICM Trials Group. Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries. JAMA 2016;315(8):788-800.

Gattinini L, Pelosi P, Brazzi L, Valenza F. Acute respiratory distress syndrome. En: Gattinini L, Pelosi P, Brazzi L, Valenza F, eds. Clinical Critical Care Medicine. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2006. p. 237-62.

Janz DR, Ware LB. Approach to the patient with acute respiratory distress syndrome. Clin Chest Med 2014;35:685-96.

Ware LB, Bastarache JA, Calfee CS. Acute Respiratory Distress Syndrome. Clin Chest Med 2014;35:xv-xvi.

Ventilación mecánica

Ventilación mecánica no invasiva

M. Ferrer Monreal

Concepto

La ventilación no invasiva (VNI) es toda forma de soporte ventilatorio que no requiera la creación de una vía aérea artificial (intubación traqueal). La VNI se circunscribe actualmente a la ventilación con presión positiva, aplicada mediante una máscara, habitualmente nasal o nasobucal, que hace de interfaz entre el paciente y el ventilador, y permite sellar los orificios respiratorios y así aplicar la presión positiva sobre el sistema respiratorio.

El conocimiento de la morbilidad y la mortalidad asociadas a la intubación traqueal y a la ventilación mecánica invasiva, la mejoría en las técnicas ventilatorias y la monitorización, así como una mejor comprensión de la fisiopatología de la insuficiencia respiratoria aguda (IRA), han permitido utilizar la VNI con éxito en distintas situaciones clínicas. En este capítulo también se tratarán otras formas de soporte respiratorio no invasivo distintas de la VNI. Todas ellas permiten disminuir el trabajo respiratorio de los pacientes y mejorar el intercambio de gases.

Modalidades

Ventilación no invasiva ciclada por presión

Se genera un nivel constante de presión durante toda la inspiración tras detectar un esfuerzo inspiratorio del paciente. Asimismo, se mantiene cierto grado de presión positiva durante la espiración. Esta modalidad es de elección en el ámbito hospitalario en pacientes con IRA, debido al mayor confort para el paciente, un elemento crucial en la VNI.

Ventilación no invasiva ciclada por volumen

Se suministra un volumen prefijado en cada ciclo ventilatorio y una frecuencia mínima. Esta modalidad suele utilizarse en la ventilación

domiciliaria de algunos pacientes con trastornos ventilatorios restrictivos, ya que asegura una ventilación completa en situación de apnea; sin embargo, debe coordinarse con los ciclos respiratorios espontáneos de los pacientes.

Respiración espontánea con presión positiva continua en la vía aérea

La CPAP (del inglés *Continuous Positive Airway Pressure*) se suele aplicar mediante fuentes de alto flujo de gas, junto con una válvula espiratoria en la máscara, que permite la respiración a un nivel de presión positivo respecto a la atmosférica e impide que la presión caiga por debajo de un valor determinado, o bien con ventiladores convencionales.

Terapia con cánulas nasales de alto flujo

Las terapias con cánulas nasales de alto flujo (CNAF) suministran un flujo elevado de gas previamente calentado y humidificado, que se aplica en los orificios nasales con unas cánulas especiales. Tienen una gran tolerancia y eficacia en disminuir la disnea, proporcionan cierto nivel de presión positiva en la vía aérea, facilitan el aclaramiento mucociliar de secreciones respiratorias y facilitan la eliminación del gas espirado.

Indicaciones clínicas

Insuficiencia respiratoria aguda

Estas medidas de soporte de la IRA están indicadas en los casos con mayor gravedad en que la oxigenoterapia es insuficiente, pero que no precisan medidas de soporte vital, como la intubación traqueal y la ventilación mecánica invasiva. El objetivo general es aportar un soporte eficaz en pacientes con IRA grave, a la vez que se trata la enfermedad causal, con el objetivo de alcanzar la estabilización clínica sin necesitar la intubación traqueal.

Las ventajas de estas medidas residen en poder evitar las complicaciones potencialmente asociadas a la intubación traqueal, la mejor tolerancia para los pacientes, la preservación de los mecanismos de defensa de la vía aérea superior y, en el caso de las máscaras nasales y las CNAF, la conservación

del habla y la deglución. Las limitaciones residen en la necesidad de colaboración por parte de los pacientes, la presencia de fugas aéreas alrededor de la máscara en el caso de la VNI o CPAP, la falta de acceso directo a la vía aérea, lo que dificulta el tratamiento de pacientes con abundantes secreciones respiratorias, la aerofagia y el desarrollo de lesiones cutáneas faciales o nasales debido a la presión ejercida por la máscara. En la IRA, las máscaras más utilizadas son las nasobucales, ya que abarcan todos los orificios respiratorios y son eficaces en pacientes disneicos que con frecuencia respiran con la boca abierta.

Las contraindicaciones de la VNI hospitalaria están resumidas en el cuadro 80-5. Cuando la VNI en cualquiera de las modalidades descritas está contraindicada o ha resultado fallida, será aconsejable proceder a la intubación traqueal y a la ventilación invasiva.

Cuadro 80-5 Contraindicaciones de la ventilación no invasiva

Situaciones que requieran intubación traqueal inmediata:

- Paro respiratorio o cardíaco o cuando estos se prevean inminentes
- Agitación psicomotora que requiera sedación
- Broncoaspiración masiva
- Disminución del nivel de consciencia, excepto la encefalopatía hipercápnica, con imposibilidad de proteger la vía aérea
- Fracaso orgánico no respiratorio grave
- Hemorragia gastrointestinal grave
- Inestabilidad hemodinámica grave
- Isquemia miocárdica aguda
- Arritmias cardíacas graves
- Obstrucción de la vía aérea alta
- Incapacidad de los pacientes para cooperar o eliminar secreciones respiratorias
- Deformidades, traumatismos o intervención quirúrgica facial o esofágica reciente

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica agudizada

Es la indicación mejor establecida para la VNI en el ámbito hospitalario. Estos pacientes suelen tener una EPOC avanzada con insuficiencia respiratoria crónica. En el curso de una agudización grave se deteriora la limitación crónica al flujo aéreo por inflamación de la vía aérea, impactación mucosa bronquial y broncoconstricción, con lo que aparecen hiperinsuflación pulmonar dinámica y un mayor atrapamiento aéreo. Esta sobrecarga mecánica del sistema respiratorio aumenta el trabajo respiratorio, por lo que los pacientes desarrollan un patrón ventilatorio rápido y superficial que, si bien disminuye la disnea y el trabajo respiratorio, facilita la aparición de hipercapnia aguda o el deterioro de la hipercapnia crónica y el desarrollo de acidosis respiratoria.

La VNI está indicada cuando existe insuficiencia respiratoria hipercápnica y signos de gravedad a pesar de tratar adecuadamente la agudización, como la presencia de acidosis respiratoria (pH < 7,35 en la gasometría arterial), la encefalopatía hipercápnica o la incoordinación toracoabdominal. Al disminuir el trabajo respiratorio, la VNI permite mantener un patrón ventilatorio más eficaz, disminuir la hipercapnia y corregir la acidosis respiratoria. La VNI también es útil en pacientes con neumonía cuando tienen EPOC y presentan insuficiencia respiratoria hipercápnica con acidosis respiratoria.

En estos pacientes suele utilizarse ventilación ciclada por presión. El nivel de presión inspiratoria se ajusta según la tolerancia del paciente. Asimismo, se mantiene un nivel positivo de presión espiratoria con el objetivo de disminuir la parte de trabajo respiratorio ocasionada por la hiperinsuflación pulmonar dinámica y el atrapamiento aéreo.

Otras enfermedades respiratorias crónicas agudizadas

Los pacientes con trastornos ventilatorios restrictivos, especialmente el síndrome de obesidad-hipoventilación, pero también deformidades de la caja torácica, bronquiectasias sin excesiva broncorrea y secuelas respiratorias de tuberculosis pulmonar, también se pueden beneficiar del uso de VNI durante las agudizaciones graves, aunque las evidencias al respecto son más escasas. En todos estos casos, las indicaciones son similares a las mencionadas en la EPOC agudizada.

Edema agudo de pulmón cardiogénico grave

En estos pacientes, la aplicación de presión positiva produce: 1) aumento de la presión intratorácica, que disminuye la precarga cardíaca por disminución del retorno venoso, así como la poscarga por disminución de los esfuerzos inspiratorios y la presión transmural del ventrículo izquierdo, y 2) incremento de la capacidad residual funcional del sistema respiratorio, que aumenta la oxigenación arterial y disminuye el trabajo respiratorio. Todo ello mejora el rendimiento cardíaco y contribuye a disminuir la congestión pulmonar.

Tanto la CPAP como la VNI, cuando se administran junto con el tratamiento médico, acortan el tiempo de resolución del episodio agudo y pueden disminuir la necesidad de intubación traqueal y mejorar la supervivencia. La CPAP y la VNI son especialmente eficaces en pacientes hipertensos y en los que el edema agudo de pulmón es secundario a isquemia miocárdica. Los estudios muestran una eficacia similar de ambas modalidades.

Insuficiencia respiratoria hipoxémica grave

Esta indicación está más controvertida, por la heterogeneidad de estos pacientes y la menor eficacia mostrada por la VNI. La reciente introducción de las CNAF ha demostrado mayor eficacia en estos pacientes, y actualmente se considera la primera elección cuando no se requiere intubación traqueal inmediata. Junto con el tratamiento de la enfermedad causal, tanto las CNAF como la VNI están indicadas en: 1) pacientes inmunodeprimidos que presentan episodios de fiebre, infiltrados radiológicos pulmonares e IRA; 2) pacientes con neumonía e IRA hipoxémica grave; 3) pacientes con traumatismo torácico grave, y 4) pacientes intervenidos de cirugía torácica o abdominal alta que presentan IRA en el período postoperatorio. En pacientes con síndrome de distrés respiratorio agudo o enfermedades pulmonares intersticiales difusas no se ha demostrado la eficacia de estas medidas. La VNI está desaconsejada en pacientes con IRA hipoxémica grave de cualquier causa que presenten *shock*, acidosis metabólica u otras disfunciones orgánicas graves distintas a la insuficiencia respiratoria.

Retirada de la ventilación mecánica invasiva

Los pacientes con EPOC intubados y ventilados presentan con frecuencia retirada difícil de la ventilación mecánica una vez resuelto el episodio agudo, con intolerancia de las pruebas de respiración espontánea. Estos pacientes pueden beneficiarse de una extubación precoz con soporte de VNI, incluso antes de tolerar totalmente la respiración espontánea, con el objetivo de acortar el tiempo de intubación traqueal y las consecuencias derivadas de la intubación prolongada. Asimismo, cuando estos pacientes toleran las pruebas de respiración espontánea, pero muestran hipercapnia en la gasometría arterial u otros factores de riesgo de fracaso respiratorio postextubación, tanto la VNI como las CNAF tras la extubación previenen esta complicación y mejoran la supervivencia.

Ventilación no invasiva domiciliaria

El uso nocturno de VNI mejora el intercambio diurno de gases en pacientes con diversas enfermedades respiratorias cuando presentan insuficiencia respiratoria crónica hipercápnica en fase estable. La mejoría ocurre no sólo de los valores diurnos de la PaO_2 y la $PaCO_2$, sino también de los síntomas asociados, como cefalea matutina, hipersomnia diurna, disnea, así como una disminución en la frecuencia de ingresos hospitalarios.

Las indicaciones de la VNI domiciliaria están bien establecidas en este tipo de pacientes cuando aparecen los síntomas diurnos atribuibles a la hipoventilación nocturna. También está indicada tras un episodio de insuficiencia respiratoria agudizada que ha requerido ventilación mecánica en el hospital, cuya retirada ha resultado infructuosa, de forma que la VNI domiciliaria resulta ser una indicación no electiva. En algunos de estos pacientes se puede necesitar previamente realizar una traqueostomía permanente.

Entre las indicaciones de la VNI domiciliaria están las enfermedades neuromusculares crónicas lentamente progresivas, como distrofias musculares (congénitas y adquiridas), secuelas de poliomielitis o esclerosis múltiple, deformidades de la caja torácica (cifoescoliosis dorsal, secuelas óseas de poliomielitis) y el síndrome de obesidad asociada a hipoventilación alveolar. Otras indicaciones serían el síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño con hipoventilación persistente a pesar del uso

de CPAP nasal nocturna. En enfermedades neuromusculares rápidamente progresivas, como la esclerosis lateral amiotrófica, la indicación de VNI es más controvertida. Finalmente, estudios recientes muestran que la VNI es también eficaz en la EPOC avanzada con insuficiencia respiratoria hipercápnica en fase estable cuando se aplica con niveles elevados de presión positiva.

La VNI domiciliaria tiene unos objetivos distintos de la VNI hospitalaria. Estos son: a) la mejora de la calidad de vida, con una mayor integración social de los pacientes; b) la disminución de los ingresos hospitalarios por agudización y la morbilidad y el coste económico asociados, y c) mediante la mejora en el intercambio de gases nocturno, conseguir una menor progresión de la enfermedad crónica. En pacientes con EPOC también se ha demostrado un aumento de la supervivencia a largo plazo. En la VNI domiciliaria, las máscaras más utilizadas son las nasales, debido a que son más confortables.

Bibliografía especial

Hernández G, Roca O, Colinas L. High-flow nasal cannula support therapy: new insights and improving performance. Crit Care 2017;21:62.

Lightowler JV, Wedzicha JA, Elliott MW, Ram FS. Non-invasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure resulting from exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. BMJ 2003;326:185-9.

Nava S, Hill N. Non-invasive ventilation in acute respiratory failure. Lancet 2009;374:250-9.

Rochwerg B, Brochard L, Elliott MW, Hess D, Hill N, Nava S, et al. Official ERS/ATS Clinical Practice Guidelines: Noninvasive ventilation for acute respiratory failure. Eur Respir J 2017;50:1602426.

Weng CL, Zhao YT, Liu QH, Fu CJ, Sun F, Ma YL, et al. Meta-analysis: Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema. Ann Intern Med 2010;152:590-600.

Ventilación mecánica invasiva

A. Torres Martí

Concepto

La ventilación mecánica invasiva (VMI) es una técnica de soporte vital avanzado que tiene como objetivos reemplazar total o parcialmente la ventilación espontánea y mejorar la oxigenación. Permite mantener con vida a un paciente mientras la causa subyacente de insuficiencia respiratoria aguda (IRA) se resuelve o controla mediante el tratamiento de la misma. Cuando se utiliza VMI, es imprescindible una vía aérea artificial, habitualmente a través de un tubo orotraqueal o mediante una traqueostomía. Estos pacientes deben ser ingresados en la UCI para una adecuada monitorización y, si es necesario, administrar otras técnicas de soporte vital.

La intubación traqueal debe realizarse bajo sedación y parálisis muscular (curarización), mediante un laringoscopio que permite visualizar las cuerdas vocales y así insertar el tubo a través de la glotis hasta la tráquea. El tubo endotraqueal tiene un balón inflable que evita las fugas de gas alrededor del mismo y permite una adecuada ventilación pulmonar.

Los ventiladores mecánicos utilizan aire y oxígeno presurizados y pueden regular la FiO_2 entre 0,21 y 1. Mediante un sistema de generación de alta

presión y alta resistencia interna, se genera un elevado gradiente de presión entre el generador y el paciente, que permite entregar el flujo de gas de manera constante a pesar de los importantes cambios en las características mecánicas de los pulmones que se van a ventilar.

Indicaciones

La indicación fundamental es la IRA grave, en situaciones de riesgo vital inmediato como la parada respiratoria o cardíaca, las pausas respiratorias con disminución del nivel de consciencia o signos de boqueo, la aspiración masiva, la imposibilidad de eliminar las secreciones respiratorias, la bradicardia extrema con pérdida del estado de alerta o la inestabilidad hemodinámica sin respuesta a la infusión de líquidos y fármacos vasoactivos.

Además, se debe plantear la necesidad de VMI en pacientes con IRA grave cuando están presentes los siguientes signos y no hay mejoría clínica después de iniciar otras medidas terapéuticas, incluida la ventilación no invasiva o las lentillas de alto flujo: frecuencia respiratoria persistentemente superior a 35/min, pH arterial persistentemente inferior a 7,30, PaO_2 inferior a 45 mm Hg tras administrar la máxima concentración posible de oxígeno, disnea muy grave con tiraje intercostal o realización de gran trabajo respiratorio, o confusión mental moderada. En otras ocasiones, se planteará intubar e iniciar la VMI cuando exista disminución del nivel de consciencia y riesgo de aspiración, para la protección de las vías aéreas.

Modalidades

Desde un punto de vista clínico, las modalidades de VMI se pueden clasificar en:

- *Modos de sustitución ventilatoria total.* Se sustituye totalmente la función ventilatoria. Los más utilizados en la práctica clínica son la ventilación con volumen controlado y la ventilación con presión controlada.
- *Modos de sustitución ventilatoria parcial.* En este caso, los pacientes inician de forma espontánea los ciclos ventilatorios y el ventilador añade un soporte parcial. Los más relevantes en la

práctica clínica son la ventilación controlada-asistida y la ventilación con presión de soporte.

La ventilación con volumen controlado es la modalidad fundamental por cuanto garantiza al paciente la sustitución total de la función ventilatoria. La inspiración con presión positiva se genera en intervalos fijos de tiempo de forma automática. En esta modalidad, la frecuencia respiratoria y el volumen corriente del ventilador se programan y se pueden modificar según las necesidades del paciente. Los ciclos ventilatorios (fig. 80-5) constan de: 1) fase inspiratoria, en la que el gas es insuflado hacia las vías aéreas y el parénquima pulmonar con un patrón de flujo habitualmente constante; 2) pausa inspiratoria, opcional, porque se pueden programar los ciclos ventilatorios sin la misma, en la cual no hay flujo de gas y este se distribuye homogéneamente por todo el parénquima pulmonar, y 3) fase espiratoria, en la que el gas sale pasivamente al exterior debido a las características elásticas del parénquima pulmonar.

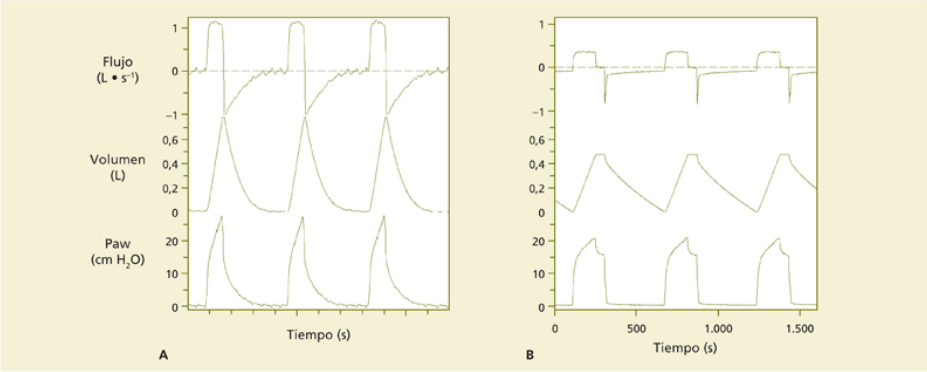


FIGURA 80-5 Curvas de flujo, volumen y presión en vías aéreas a través del tiempo durante la ventilación con volumen controlado en dos tipos de pacientes. **A.** Con lesión pulmonar aguda, sin utilizar pausa inspiratoria. **B.** Con enfermedad pulmonar obstructiva crónica mediante pausa inspiratoria. Paw: presión media de la vía aérea.

En la ventilación con presión controlada, lo que se programa, junto con la frecuencia respiratoria, es un nivel constante de presión inspiratoria. Ambas están indicadas en los períodos iniciales de la VMI y en todas las circunstancias en las que el paciente no puede generar, o no interesa que genere, ningún esfuerzo, como el tórax inestable o los traumatismos

craneoencefálicos, y en toda situación en que el paciente genera un gran trabajo respiratorio o no se adapta a modalidades asistidas de ventilación.

Para que el paciente esté bien adaptado al ventilador y no se generen presiones elevadas en la vía aérea se deben eliminar (en general) el estímulo del CO_2 mediante una adecuada ventilación y el estímulo hipóxico mediante una correcta oxigenación, y se empleará sedación y analgesia farmacológica por vía endovenosa. Los fármacos más utilizados son principalmente benzodiazepinas (p. ej., midazolam) o propofol, junto con opiáceos (p. ej., cloruro mórfico, fentanilo o remifentanilo), para deprimir el centro respiratorio. Recientemente se ha introducido la dexmedetomidina, fármaco que permite un tipo de sedación vigil muy adecuada. En situaciones especiales puede ser necesario en las primeras la paralización de los músculos respiratorios mediante fármacos curarizantes.

La ventilación controlada-asistida consiste en ventilación con volumen controlado cuando el paciente realiza esfuerzos inspiratorios, lo que aumenta la frecuencia respiratoria preestablecida. En la ventilación con presión de soporte, el paciente siempre inicia el ciclo ventilatorio con un esfuerzo inspiratorio y el ventilador suministra un nivel positivo predeterminado de soporte de presión. En estas modalidades es importante la sensibilidad, o *trigger*, que es el mecanismo por el que el ventilador detecta el esfuerzo inspiratorio e inicia el ciclo ventilatorio. Es importante que la sensibilidad esté correctamente ajustada para evitar tanto un excesivo esfuerzo inspiratorio como el autociclado del ventilador, y así evitar que los ciclos se inicien de forma automática. El tiempo de respuesta en la apertura de la válvula inspiratoria también es muy importante y depende del nivel de sensibilidad empleado y del tipo de ventilador.

Presión positiva teleespiratoria

En cualquier modalidad ventilatoria se suele mantener un nivel positivo de presión en las vías aéreas durante la espiración. Ello se consigue al aumentar la resistencia al flujo espiratorio y terminar la espiración cuando se alcanza el valor prefijado de presión positiva en las vías aéreas. El uso de PEEP es habitual en la VMI, con dos finalidades principales: a) en enfermedades con ocupación de alvéolos pulmonares (síndrome de distrés respiratorio agudo, neumonía, edema pulmonar cardiogénico), mantener

una presión positiva sobre el parénquima pulmonar durante todo el ciclo respiratorio ayuda a prevenir el colapso alveolar y mejora el intercambio de gases, y, al prevenir el colapso-reclutamiento alveolar cíclico, disminuye la lesión pulmonar inducida por la VMI, y b) en enfermedades que cursan con limitación al flujo aéreo (enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma bronquial), la VMI aumenta la hiperinsuflación pulmonar dinámica, con presencia de PEEP intrínseca, lo que supone una sobrecarga añadida para los músculos respiratorios al iniciar un ciclo ventilatorio espontáneo; el uso de PEEP disminuye esta sobrecarga y facilita los esfuerzos inspiratorios espontáneos.

Retirada de la ventilación mecánica invasiva

Consiste en el conjunto de medidas encaminadas a la desconexión de los pacientes del ventilador tras la recuperación del proceso causal. En la mayor parte de los pacientes, la VMI se puede retirar cuando la enfermedad de base causante de insuficiencia respiratoria está resuelta o controlada. Sin embargo, una proporción de pacientes con soporte ventilatorio, principalmente los que tienen trastornos respiratorios crónicos avanzados, no pueden ser extubados inmediatamente después de la resolución de la fase aguda, por lo que se necesita una retirada progresiva del ventilador, denominada *destete (weaning)*.

En general, se puede intentar la desconexión del ventilador cuando se cumplen las siguientes condiciones: a) resolución o control adecuado de la enfermedad aguda que llevó a la VMI, nivel de consciencia normal tras eliminar sedantes y opiáceos, ausencia de fiebre o sepsis, estabilidad hemodinámica, y ausencia de trastornos anémicos, electrolíticos y metabólicos graves; b) corrección de la hipoxemia arterial: PaO_2 igual o superior a 60 mm Hg, con FiO_2 igual o menor de 0,40 y PEEP igual o inferior a 5 cm H_2O, y c) adecuada capacidad para eliminar las secreciones de las vías aéreas.

Cuando se cumplen las condiciones anteriores de estabilidad, se puede hacer una prueba de respiración espontánea a través del tubo endotraqueal, por ejemplo, con una pieza de O_2 Venturi en T. Durante la desconexión se debe controlar la tolerancia clínica subjetiva, la frecuencia respiratoria y cardíaca, la presión arterial, la saturación de hemoglobina mediante

pulsioximetría y la capacidad para toser y expectorar eficazmente, así como determinar los gases arteriales. Si los pacientes presentan síntomas y signos de intolerancia a la respiración espontánea (taquipnea, taquicardia, hiper- o hipotensión arterial, cianosis, diaforesis, incoordinación toracoabdominal, agitación u obnubilación), deben ser reconectados al ventilador. El tiempo recomendado para evaluar a los pacientes durante una desconexión del ventilador puede oscilar entre 30 min y 1 h como máximo; en este período se debería decidir si se procede o no a la extubación. Asimismo, se debe evaluar la capacidad del paciente para toser y expectorar. En ausencia de intolerancia a la respiración espontánea, con buena capacidad para expectorar, se puede considerar la extubación.

En los siguientes días, los pacientes pueden presentar insuficiencia respiratoria postextubación y necesitar reintubación traqueal. Se estima que entre el 10% y el 15% de los pacientes extubados de forma planeada precisarán reintubación en los primeros 3 días después de la extubación. Los pacientes que deben ser reintubados tienen peor pronóstico, más probabilidad de tener una neumonía y desarrollan más complicaciones, por lo que es importante intentar predecir de forma adecuada qué pacientes pueden presentar esta complicación.

Finalmente, los pacientes con VMI prolongada (más de 2 semanas) que no tienen una adecuada progresión del destete, que han necesitado reintubación y presentan debilidad muscular con dificultad para una correcta eliminación de las secreciones respiratorias o que no han recuperado adecuadamente el nivel de consciencia, pueden precisar una traqueostomía con el objetivo de facilitar la retirada de la VMI, lo que a la vez permite una correcta eliminación de las secreciones respiratorias. Se estima que entre el 10% y el 15% de los pacientes ventilados van a necesitar una traqueostomía para facilitar la retirada de la VMI.

Complicaciones

Las complicaciones son las derivadas de la presencia de un tubo endotraqueal, la ventilación con presión positiva, la necesidad de recibir sedación y opiáceos y el tiempo de encamamiento. Las principales complicaciones son: a) la neumonía adquirida durante la ventilación, relacionada principalmente con la intubación traqueal y la pérdida de los

mecanismos de defensa de la vía aérea superior; b) el barotraumatismo y/o el volutraumatismo, debidos a la administración de una presión y/o un volumen excesivamente altos, con ruptura alveolar y daño tisular que incluye neumotórax, neumomediastino y enfisema subcutáneo; c) la debilidad muscular asociada al paciente crítico, relacionada con la gravedad de la enfermedad causal, el encamamiento prolongado y algunos tratamientos farmacológicos, y d) cuadros de delirio, en relación con la sedación, otros fármacos y el entorno mecanizado de la UCI.

Bibliografía especial

Esteban A, Ferguson ND, Meade MO, Frutos-Vivar F, Apezteguia C, Brochard L, et al. Evolution of mechanical ventilation in response to clinical research. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177:170–177.

Sellares J, Ferrer M, Cano E, Loureiro H, Valencia M, Torres A. Predictors of prolonged weaning and survival during ventilator weaning in a respiratory ICU. *Intensive Care Med*. 2011;37:775–784.

Thille AW, Richard JCM, Brochard L. The decision to extubate in the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187:1294–1302.

81

Enfermedades de las vías aéreas

A.L. Valero Santiago

C. Picado Valles

A. Agustí García-Navarro

R. Rodríguez-Roisin

O. Sibila Vidal

N. Soler Porcar

I. Vilaseca González

J.R. Badia Jobal

Rinitis y poliposis nasal

A. L. Valero Santiago

Las enfermedades inflamatorias que afectan a la mucosa nasal y sinusal tienen una alta prevalencia tanto en las sociedades industrializadas como en los países en desarrollo, y se les asocia a un importante coste socioeconómico. La rinitis alérgica afecta al 20%-30% de la población general en los países industrializados; la rinosinusitis, al 10%-15%, y la poliposis nasal, al 2%-5%.

Rinitis alérgica

Concepto y clasificación

La rinitis se define como una inflamación de la mucosa nasal que se caracteriza por síntomas nasales, como el prurito nasal, los estornudos, la rinorrea y la obstrucción nasal; síntomas que se deben de presentar 2 días o más consecutivos y al menos de 1 h de duración la mayor parte de los días.

La rinitis alérgica es una enfermedad inflamatoria de la mucosa nasal causada por un mecanismo inmunológico mediado por IgE. Según la presencia ambiental del alérgeno desencadenante, la rinitis alérgica se clasifica en estacional y perenne. La estacional o polínica se debe a alérgenos polínicos, en España preferentemente pólenes de gramíneas, olivo, ciprés, platanero y parietaria. La perenne se debe a alérgenos presentes de forma continua en el medio ambiente, como los ácaros *(Dermatophagoides pteronyssinus)* del polvo doméstico, los animales domésticos, los mohos o los alérgenos del ambiente laboral.

El consenso *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma* (ARIA) clasifica la rinitis con independencia del alérgeno causante: según la duración de los síntomas puede ser intermitente (< 4 días o < 4 semanas consecutivas) o persistente (> 4 días y > 4 semanas consecutivas); y según el impacto sobre la calidad de vida (sueño; actividades diarias, deporte y tiempo libre; rendimiento escolar o productividad laboral; síntomas molestos) puede ser

leve (no afectada), moderada (1-3 ítems afectados) o grave (todos los ítems afectados) (fig. 81-1).

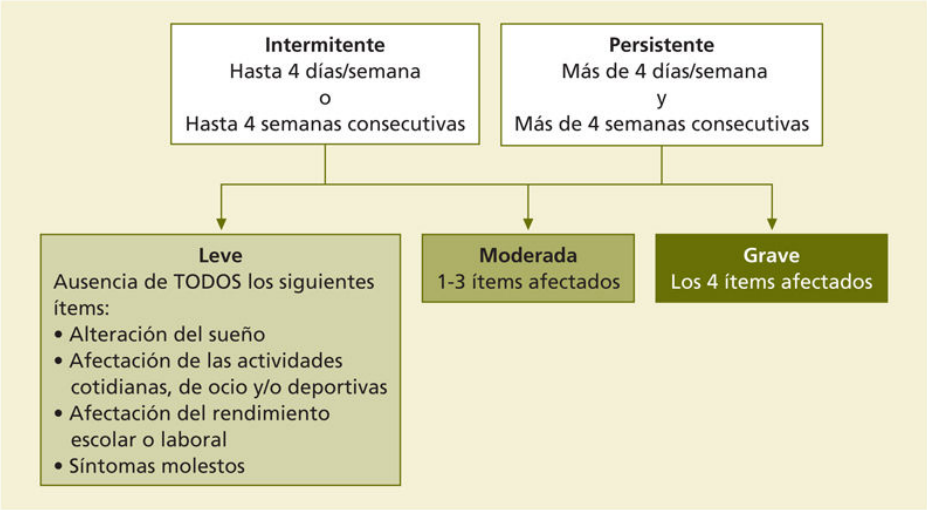


FIGURA 81-1 Clasificación de la duración y la gravedad de la rinitis alérgica.

Epidemiología

La rinitis alérgica representa el 80% de las rinitis no infecciosas, tiene una prevalencia del 23% de la población española y afecta a todas las edades, con predominio en niños y adultos jóvenes. Su frecuencia viene dada por el impacto sobre la calidad de vida y por la carga socioeconómica que representa (> 5.000 millones de euros en la Unión Europea); un estudio realizado en España asigna unos costes (directos e indirectos) de 1.585 euros/año para una rinitis alérgica leve, 1.639 en el caso de la moderada y 2.378 en el caso de la grave. Se asocia con diferentes frecuencias a asma, conjuntivitis, otitis o rinosinusitis. El 60%-80% de los pacientes también tienen conjuntivitis, el 20%-40% tienen asma y el 70%-90% de los que padecen asma tienen rinitis.

Patogenia

En la rinitis alérgica, la inflamación nasal está causada por una reacción alérgica a alérgenos. En la fase de sensibilización al alérgeno se produce una selección de linfocitos Th2 y la producción de citocinas específicas (IL-

4, IL-13) que estimulan la producción por las células plasmáticas de IgE que se unirá a sus receptores específicos (FceRI) en los mastocitos. Tras una nueva exposición, el alérgeno se une a la IgE y causa la desgranulación del mastocito y la liberación de histamina y otros mediadores que provocan la aparición de una respuesta alérgica inmediata desencadenando síntomas nasales y/o conjuntivitis y/o bronquiales. La liberación de factores quimiotácticos (IL-5, eotaxina, RANTES, GM-CSF) provoca la aparición de hipereosinofilia nasal, responsable de la respuesta alérgica tardía (en 4-8 h) y de la inflamación crónica de la mucosa nasal que clínicamente se manifiesta fundamentalmente por congestión nasal y rinorrea.

Diagnóstico

Se basa en la historia familiar y personal de alergia, los síntomas, la exploración física y las pruebas alérgicas. El diagnóstico de la rinitis es exclusivamente clínico. Una anamnesis detallada y la realización de pruebas alérgicas cutáneas o IgE específica en el suero permiten identificar, en la mayoría de los casos, el alérgeno implicado. Todo paciente con rinitis debe ser investigado sobre la posibilidad de tener asma, así como todo paciente con asma debe ser investigado sobre la posibilidad de tener rinitis. Se ha descrito un subtipo denominado *rinitis alérgica local*, con síntomas de rinitis y pruebas alérgicas negativas, pero con eosinófilos e IgE específica en la mucosa nasal y provocación nasal con alérgenos específicos positiva.

La afectación de diferentes órganos diana (nariz, ojo y pulmón) en la respuesta alérgica a aeroalérgenos puede estar relacionada con el alérgeno al que esta sensibilizado, a la presión alergénica (cantidad de exposición ambiental) a la que está sometido y al lugar de residencia, que también puede condicionar la mayor o menor exposición al aeroalérgeno.

Diagnóstico diferencial

Los síntomas de las enfermedades que afectan a la mucosa nasal pueden ser muy parecidos. En la afección aguda debe diferenciarse entre rinitis alérgica y rinitis vírica (resfriado), mientras que en la afección crónica debe diferenciarse entre rinitis alérgica, rinitis no alérgica y rinosinusitis con o sin pólipos nasales. La rinitis no alérgica eosinofílica afecta a adultos y se

caracteriza por hidrorrea intensa, obstrucción nasal y anosmia o hiposmia. Los pacientes presentan hiperreactividad nasal frente a irritantes inespecíficos (aire frío, perfumes, detergentes, sustancias mentoladas, humo del tabaco), hipereosinofilia nasal y pruebas alérgicas negativas. En algunos casos pueden desarrollar rinosinusitis, pólipos nasales, asma e intolerancia a los AINE. Otras formas de rinitis no alérgica son: a) rinitis gustatoria (colinérgica), síntomas nasales por especies culinarias; b) rinitis medicamentosa, en la cual la congestión nasal se produce por la toma de fármacos anovulatorios o antihipertensivos, o el uso prolongado de vasoconstrictores tópicos nasales, y c) rinitis hormonal, asociada al embarazo o la menstruación y al hipotiroidismo.

En general, podemos decir que la obstrucción nasal es el síntoma que implica mayor gravedad en este tipo de patología nasal, y se define como la percepción subjetiva de disconfort o dificultad en el paso del aire a través de las fosas nasales. Repercute mucho en la calidad de vida (especialmente con alteración del sueño) y disminuye la eficiencia laboral o escolar.

Tratamiento

El objetivo primordial de la estrategia terapéutica utilizada es alcanzar el control de la enfermedad. El control de la rinitis alérgica es el grado en el que las manifestaciones clínicas están ausentes o se ven reducidas al máximo por las intervenciones terapéuticas, y se cumplen de esta forma los objetivos del tratamiento. El control refleja en buena medida la idoneidad del tratamiento, que a efectos prácticos incluye las características clínicas de la enfermedad (síntomas y exacerbaciones).

Según el consenso ARIA, las bases del tratamiento son el consejo médico, la evitación alergénica, el uso de fármacos y la inmunoterapia específica con alérgenos (fig. 81-2). El médico debe aconsejar al paciente sobre su enfermedad, sus causas y cómo evitarlas, las medidas preventivas y el uso correcto de las terapias prescritas. La medida más efectiva para prevenir y controlar la rinitis alérgica es evitar la exposición al alérgeno. En el caso de alergia a los ácaros del polvo doméstico deben eliminarse moquetas, alfombras y cortinas, lavar la ropa de cama a temperaturas altas (> 65 °C) y proteger el colchón y la almohada con fundas antialérgicas. En la alergia a los animales domésticos, hay que evitar su exposición. La

supresión de la exposición a pólenes no es tarea fácil, ya que obliga a viajar con las ventanillas del coche cerradas, evitar salir los días de sol y viento, y no desplazarse a zonas con altas concentraciones de polen.

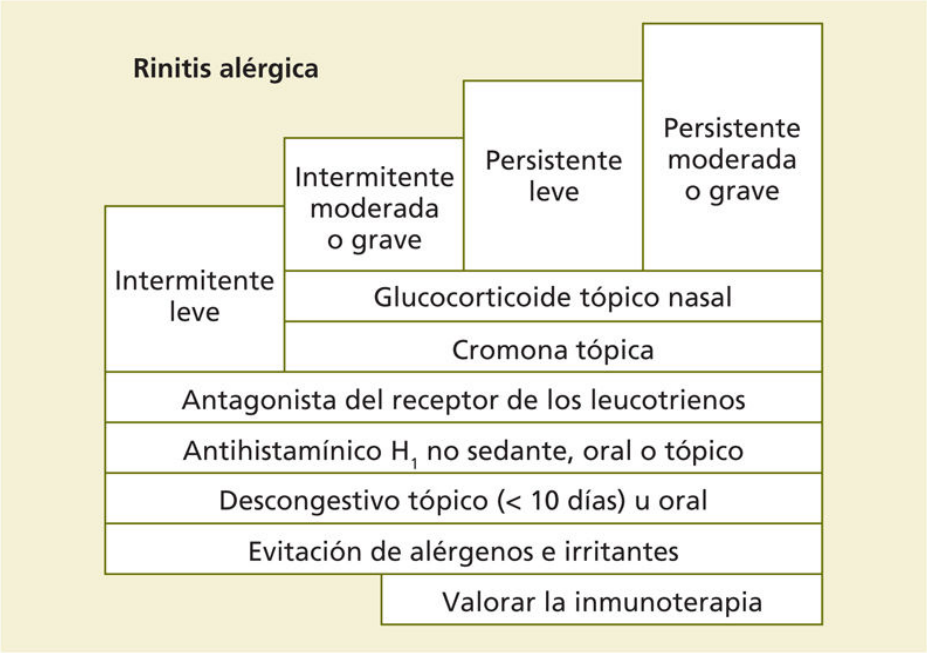


FIGURA 81-2 Esquema de tratamiento de la rinitis alérgica (*Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma* [ARIA], 2008).

Los fármacos para el tratamiento sintomático incluyen antihistamínicos, glucocorticoides, anticongestivos nasales y antileucotrienos, anticolinérgicos y cromonas. Los antihistamínicos de segunda generación (ebastina, loratadina, cetirizina, fexofenadina, mizolastina, azelastina, desloratadina, levocetirizina, rupatadina, bilastina), en dosis de 5-20 mg/día son eficaces en reducir el prurito, los estornudos, la rinorrea y los síntomas oculares, pero tienen poco efecto sobre la obstrucción nasal. Pueden administrarse por vía oral o tópica (nasal, ocular), y están indicados como primera línea de tratamiento. El tratamiento se debe realizar por escalones terapéuticos según la gravedad y el control conseguido con la estrategia terapéutica (cuadro 81-1).

Cuadro 81-1 Escalones terapéuticos de la rinitis alérgica según ARIA

Escalón 1 (leve): antihistamínicos intranasales u orales.
Escalón 2 (moderado-grave): glucocorticoides intranasales (incrementar la dosis si es necesario).
Escalón 3 (no controlados en el escalón 2): combinación de antihistamínicos y glucocorticoides intranasales.
Escalón 4: añadir pauta corta de glucocorticoides orales (si se controlan, pasar al escalón 3).

Nota: Se deben considerar la eficacia de los tratamientos previos, la adherencia al tratamiento, las preferencias del paciente, los efectos secundarios y el coste del tratamiento.

Bousquet J et al. MACVIA clinical decision algorithm in adolescents and adults with allergic rhinitis. J Allergy Clin Immunol 2016;138:367-74.

Los glucocorticoides tópicos (budesonida, triamcinolona, fluticasona, mometasona), en dosis de 55-200 µg/día, son eficaces sobre los síntomas nasales y oculares. Son fármacos muy seguros que no provocan efectos sistémicos importantes, aunque pueden producir algunos efectos locales, como epistaxis o costras. Están indicados en el tratamiento de la rinitis alérgica y no alérgica. En casos de rinitis grave que no responden a los antihistamínicos y glucocorticoides tópicos se puede recurrir a su administración oral, en dosis de 30 mg/día de prednisona o prednisolona durante 4-7 días, que puede retirarse de forma brusca, para seguir después por vía tópica y con antihistamínicos. Los descongestionantes nasales (seudoefedrina, xilometazolina, oximetazolina) son eficaces contra la obstrucción nasal y pueden usarse en forma tópica, limitados a un máximo de 7-10 días para evitar la rinitis medicamentosa, o por vía oral, lo que puede causar hipertensión en individuos predispuestos o empeorarla en hipertensos.

Los antagonistas de los receptores de leucotrienos (montelukast, zafirlukast), en dosis de 5-10 mg/día, son menos eficaces que los glucocorticoides. Están indicados en el tratamiento de la rinitis alérgica, en especial en la asociada al asma.

El tratamiento farmacológico de la rinitis alérgica se establece de acuerdo con su gravedad. Cuando la rinitis es leve (síntomas ocasionales y leves), se

recomienda emplear un antihistamínico o un antileucotrieno. Cuando es moderada o grave (síntomas diarios, alteración del sueño y la calidad de vida), se debe emplear un glucocorticoide tópico nasal asociado o no a un antihistamínico o antileucotrieno. Si no se consigue una buena respuesta, puede añadirse un descongestionante tópico u oral, en ausencia de contraindicaciones, o incluso un ciclo corto de un glucocorticoide oral. En los casos con pobre respuesta se debe reevaluar el diagnóstico por la posible presencia de otras enfermedades (rinosinusitis crónica, poliposis nasal) o alteraciones morfológicas (desviación septal, cuerpo extraño, inhalación de tóxicos), y se debe valorar la posibilidad de tratamiento quirúrgico.

La inmunoterapia específica con alérgenos, tanto en su forma subcutánea como sublingual, está indicada en la rinitis por ácaros, pólenes, mohos y epitelios. La inmunoterapia subcutánea debe practicarla personal especializado, ya que pueden producirse reacciones sistémicas graves durante su aplicación. La inmunoterapia sublingual presenta igual eficacia, pero con mayor seguridad. La inmunoterapia en comprimidos orales en dosis fijas está indicada en la rinitis alérgica a pólenes de gramíneas. La indicación de la inmunoterapia debe considerarse en los casos moderados y graves, cuando el paciente está sensibilizado a algún alérgeno que es clínicamente relevante.

Rinosinusitis crónica y poliposis nasal

Concepto y clasificación

La rinosinusitis crónica es una enfermedad inflamatoria de la mucosa de los senos paranasales y de la mucosa nasal, que impide la correcta ventilación y drenaje de los senos paranasales debido al bloqueo del complejo ostiomeatal. La poliposis nasal constituye una enfermedad dentro de la rinosinusitis crónica con hiperplasia de la mucosa de los senos paranasales hacia la cavidad nasal.

Epidemiología

La rinosinusitis crónica afecta al 10%-15% de la población, y la poliposis nasal, al 2%-5%, con un predominio (2:1) en los varones, excepto en los casos de intolerancia a AINE con predominio en las mujeres. En España,

según el estudio OLFACAT, el 5% de la población ha sido diagnosticado de rinosinusitis crónica. Con frecuencia, la poliposis nasal se asocia a otras enfermedades, como asma, intolerancia a AINE, rinitis alérgica y no alérgica o fibrosis quística. Los pólipos nasales afectan al 10%-30% de los asmáticos adultos y a más del 90% de los pacientes con asma e intolerancia a AINE *(tríada de Samter o de Widal).* El 30% de los pacientes con poliposis nasal padecen atopia, una proporción similar a la de la población general, y los pólipos nasales aparecen sólo en el 2% de los pacientes con rinitis alérgica. Los pacientes con bronquiectasias presentan rinosinusitis crónica en el 80% de los casos, y poliposis nasal, en el 25%.

Patogenia

No se conoce la causa responsable de la aparición de pólipos nasales. La teoría inflamatoria está sustentada en mecanismos de hipersensibilidad y en el hallazgo de eosinófilos, mastocitos, células plasmáticas y citocinas en los pólipos nasales. En los pólipos, sobre todo en los asociados a asma e intolerancia a los AINE, las concentraciones de PGE_2 están disminuidas, mientras que las de cisteinil-leucotrienos están aumentadas. También se ha observado la presencia de *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* y gérmenes anaerobios en la rinosinusitis crónica. El aumento de la IgE específica frente a enterotoxinas estafilocócicas sugiere un posible papel de estos superantígenos como causantes de la poliposis. Aunque se ha implicado a los hongos como posible causa de los pólipos nasales, pruebas científicas van en contra de la relevancia de estos microorganismos.

Diagnóstico

El diagnóstico se basa en la historia clínica, la exploración clínica (endoscopia nasal) y el diagnóstico por la imagen (TC). Además, siempre debe realizarse un estudio alergológico para descartar una alergia asociada. La obstrucción nasal y la rinorrea anterior o posterior, junto con la pérdida del olfato, establecen la sospecha de poliposis nasal. La presencia de otros síntomas, como dolor o presión facial, estornudos o molestias faríngeas, es de menor importancia. Los síntomas típicos de rinosinusitis aguda, como la rinorrea mucopurulenta o el dolor facial, pueden también aparecer como complicaciones de la rinosinusitis crónica y la poliposis nasal. La

exploración de las fosas nasales debe realizarse mediante endoscopia nasal. La aplicación de un vasoconstrictor nasal puede ayudar a la mejor visualización de las fosas nasales. El tamaño de los pólipos suele clasificarse de 0 a 3 según su relación con unos límites anatómicos nasales precisos.

La prueba de imagen más fidedigna es la TC. Sirve para revelar cambios en la mucosa de los senos paranasales y en el complejo ostiomeatal, y también para identificar la extensión de la enfermedad en los senos paranasales y mostrar el detalle de las lesiones anatómicas en los casos en que está indicada la intervención quirúrgica. La RM se emplea sólo cuando existe la sospecha de complicaciones oculares o intracraneales. La radiografía simple de los senos paranasales aporta poca información, por lo que su uso no está indicado.

En la poliposis nasal, la detección de los olores se afecta precozmente, muchas veces incluso antes de que los pólipos sean visibles en las fosas nasales. Siempre debe realizarse una evaluación del sentido del olfato, ya sea mediante anamnesis u olfatometría subjetiva. Existen diferentes técnicas (*University of Pennsylvania Smell Identification Test* [UPSIT], *Cain's odor identification test Connecticut Chemosensory Clinical Research Center* [CCCRC], *Zurich Olfaction Screening Test* [ZOST]), pero, para la población española, está validado el *Barcelona Smell Test 24* (BAST-24) con gustometría incluida.

Tratamiento

Según el consenso europeo sobre rinosinusitis y poliposis, *European Consensus on Rhinosinusitis and Nasal Polyps* (EP3OS), para el tratamiento de la poliposis nasal leve se recomienda el uso de lavados nasales con suero salino y glucocorticoides tópicos nasales (fig. 81-3). Deben utilizarse como terapia continua y prolongada (meses e incluso años). En la poliposis moderada debe aumentarse la dosificación de glucocorticoides tópicos o aplicarlos en gotas nasales y añadir un ciclo corto de estos fármacos por vía oral cuando sea preciso (máximo 2-4 al año). Si la poliposis es grave (síntomas graves, asma, intolerancia a AINE) o el tratamiento con glucocorticoides nasales y orales no es eficaz, debe valorarse la cirugía endoscópica nasosinusal. Tras la intervención debe

mantenerse siempre el tratamiento con glucocorticoides por vía nasal para evitar o retardar la recidiva.

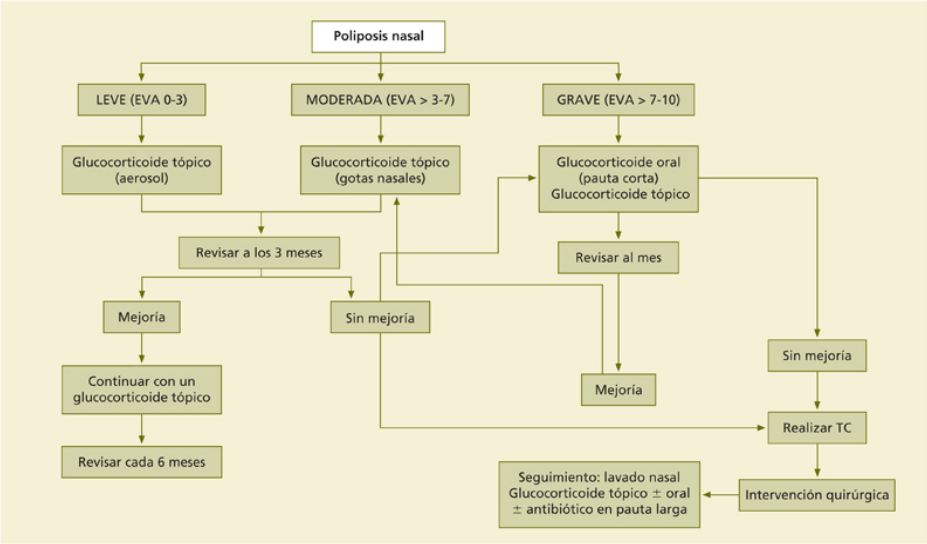


FIGURA 81-3 Esquema del diagnóstico y el tratamiento de la rinosinusitis crónica con poliposis nasal (*European Consensus on Rhinosinusitis and Nasal Polyps* [EP3OS], 2012). EVA: escala visual analógica.

En el futuro es muy probable que se puedan utilizar diferentes tratamientos biológicos en la poliposis nasosinusal. Hay estudios muy avanzados sobre la eficacia del omalizumab, y los anti-IL-5, IL-4 e IL-13.

Bibliografía especial

GEMA. Guía Española para el Manejo del asma 4.4, 2019. Disponible en: http://www.gemasma.com (Acceso el 30 de diciembre de 2019.)

SEAIC-SEORL. Consensus Document on Nasal Polyposis. POLINA Project. J Investig Allergol Clin Immunol 2011;21(Suppl 1):1-58.

Smith KA, Pulsipher A, Gabrielsen DA, Alt JA. Biologics in chronic rinosinusitis: an update and thoughts for future directions. Am J Rhinol Allergy 2018;32(5):412-23.

Valero A, Quirce S, Davila I, Delgado J, Dominguez-Ortega J. Allergic respiratory disease: Different allergens, different symptoms. Allergy 2017; 72(9):1306-16.

Wise SK, Lin SY, Toskala E. International consensus statement on allergy and rhinology: allergic rhinitis-executive summary. Int Forum Allergy Rhinol 2018;8:85-107.

Asma bronquial

C. Picado Valles

Concepto

La mayoría de las definiciones propuestas incluyen tres aspectos considerados como los más característicos de la enfermedad: inflamación, obstrucción bronquial oscilante y reversible e hiperrespuesta bronquial inespecífica. De acuerdo con ello, se puede considerar el asma como una enfermedad inflamatoria de las vías aéreas a la que se asocia intensa hiperrespuesta bronquial frente a estímulos diversos. Si actúan conjuntamente, ambos fenómenos ocasionan la obstrucción bronquial, cuya intensidad varía de manera espontánea o por la acción terapéutica.

Epidemiología

Existe una gran variabilidad de un país a otro y entre regiones de un mismo país en la prevalencia de la enfermedad. Factores genéticos y ambientales explican las diferencias en la prevalencia de la enfermedad en diversas comunidades y regiones del mundo. En los países con mayor prevalencia (Australia, Nueva Zelanda), el asma afecta al 30% de los niños. En España, la prevalencia oscila entre el 3% de algunas regiones y el 12% de otras. Los niños están más predispuestos que las niñas al desarrollo de asma. En los adultos jóvenes, la enfermedad afecta más a las mujeres. Esta predominancia desaparece en los ancianos, en los que el asma se presenta en ambos sexos con la misma frecuencia.

Cuando se analiza la evolución del asma de manera prospectiva desde la infancia a la edad adulta, se observa que la mayoría de los niños que presentan síntomas en los primeros 3 años de vida *(sibiladores precoces)* suelen presentar una remisión de sus síntomas en los siguientes 3 años. Los síntomas de estos niños no se consideran debidos al asma y se atribuyen al hecho de poseer un menor tamaño de las vías aéreas, lo que facilita el desarrollo de sibilancias con las infecciones víricas, fenómeno que

desaparece con el crecimiento. Cuando los síntomas de asma comienzan más tarde *(sibiladores tardíos)* o en los sibiladores precoces en los que persisten los síntomas más allá de los 3 años, suele encontrarse historia familiar de asma, títulos elevados de IgE sérica y sensibilización a alérgenos, lo cual sugiere que su proceso es un asma real que está relacionada con el desarrollo de atopia.

En las cuatro últimas décadas se ha observado un aumento en la prevalencia de la enfermedad. Dado que en la mayoría de los casos el asma se inicia en la infancia, se cree que alteraciones en el sistema inmunitario del niño podrían favorecer la aparición de enfermedades de base alérgica. El aumento de la prevalencia del asma se ha asociado a una menor exposición a sustancias procedentes del reino animal (endotoxinas), alteraciones en la flora intestinal ocasionadas por cambios en los hábitos dietéticos y al hábito tabáquico de las madres gestantes. Las familias numerosas sufren menos asma que las que cuentan con uno o dos hijos, fenómeno que ha sido atribuido a que con menos hijos se producen y se transmiten menos infecciones víricas infantiles de un hermano a los otros. La vida rural también protege del asma, hecho que se atribuye a que la exposición a endotoxinas de origen animal (vacas, cerdos, perros) ocasiona cambios en las respuestas del sistema inmune innato y adaptativo que dan como resultado una reducción en las respuestas inmunológicas del tipo 2.

En las dos últimas décadas numerosos estudios han relacionado el aumento paralelo de la obesidad y del asma en los niños. Los mecanismos que explican esta asociación entre dos enfermedades consideradas inflamatorias son por ahora desconocidos.

En dos ocasiones, el aumento de las muertes por asma ha alcanzado el grado de epidemia. El primer episodio ocurrió en los años sesenta en Gran Bretaña, y el segundo, en Nueva Zelanda en los ochenta. En ambas ocasiones se relacionó el fenómeno con la utilización de dosis elevadas de broncodilatadores β-miméticos. En el primer caso se trataba del isoproterenol, y en el segundo, del fenoterol.

Fisiopatología

En la fisiopatología del asma bronquial se deben tener en cuenta los siguientes aspectos: inflamación bronquial, alergia y atopia e hiperrespuesta

bronquial.

Inflamación bronquial

En la inflamación intervienen células y mediadores químicos.

Células

La acumulación de eosinófilos y sus productos (proteína mayor básica, proteína catiónica, peroxidasa y neurotoxina) es una de las características del asma. El infiltrado eosinófilo es el resultado de varios fenómenos: a) aumento de la formación de eosinófilos en la médula ósea; b) atracción hacia la mucosa bronquial desde los vasos por citocinas, adhesinas y factores quimiotácticos, y c) activación *in situ* para que liberen sus productos. El trasiego de eosinófilos está regulado por linfocitos T del tipo CD4 activados por alérgenos, pero también lo está por la activación de la inmunidad innata que ocasiona la producción excesiva de citocinas (IL-3, IL-5, GM-CSF y eotaxina), que atraen y activan la supervivencia de los eosinófilos. También se observa un aumento del número de mastocitos activados localizados en la proximidad de la musculatura lisa bronquial. Los eosinófilos y mastocitos activados en el epitelio y en la luz bronquial ocasionan el aumento de las concentraciones de los productos elaborados por estas células (histamina, prostaglandina D_2 y leucotrienos). Los mastocitos poseen receptores que se unen a las IgE específicas de los diversos alérgenos y provocan la liberación de los gránulos (desgranulación) que almacenan estos metabolitos responsables finales de las manifestaciones alérgicas (estornudos, rinorrea, tos y broncoespasmo).

Mediadores químicos

Los eosinófilos y los mastocitos pueden liberar sustancias químicas capaces de ocasionar edema y broncoconstricción de la mucosa respiratoria; entre ellas destacan la histamina, los eicosanoides (derivados del ácido araquidónico) y el factor activador de las plaquetas (PAF). La histamina es broncoconstrictora y, según se ha demostrado, aumenta en las secreciones bronquiales tras una reacción alérgica. Los eicosanoides y el PAF se sintetizan a partir de los fosfolípidos de las membranas celulares por la acción de una enzima denominada fosfolipasa A_2 (fig. 81-4). Los

eicosanoides pueden seguir dos vías metabólicas: la de la COX y la de la lipooxigenasa. Por medio de la primera se forman las prostaglandinas, los tromboxanos y la prostaciclina. Entre las prostaglandinas, la PGD_2 y la PGF_{2a} actúan como potentes broncoconstrictores, mientras que la PGE_2 ejerce una acción broncodilatadora. Durante las reacciones alérgicas inmediatas se encuentran cantidades elevadas de PGD_2 en las secreciones bronquiales, lo que permite suponer que esta prostaglandina es en parte responsable de la obstrucción bronquial. A través de la lipooxigenasa se sintetizan diferentes metabolitos según las enzimas que intervengan. Las tres vías más importantes son la 5, la 12 y la 15, aunque sólo la primera y la última participan en el asma bronquial. Por la vía de la 5-lipooxigenasa se forman los leucotrienos LTB_4, LTC_4, LTD_4 y LTE_4. Los tres últimos se conocen como *leucotrienos cisteinilos.* El PAF es un broncoconstrictor quimiotáctico de los eosinófilos, por lo que su liberación, durante las reacciones alérgicas puede ocasionar el reclutamiento de estas células hacia el árbol bronquial.

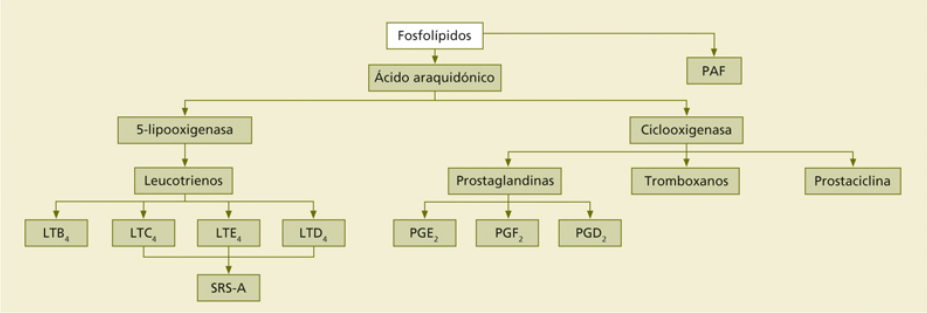


FIGURA 81-4 Vías metabólicas del ácido araquidónico. LT: leucotrieno; PAF: factor activador de las plaquetas; PG: prostaglandina; SRS-A: sustancia de reacción lenta de la anafilaxia.

Alergia y atopia

La atopia es una condición hereditaria caracterizada por una respuesta inmunológica excesiva, debida a la producción elevada de IgE frente a sustancias del medio ambiente. El asma es una enfermedad con una predisposición genética compleja en la que están implicados diversos genes cuya interacción con los factores ambientales se empieza a conocer. Los

estudios genéticos realizados han identificado numerosos alelos y locus asociados al desarrollo del asma. La mayoría de los estudios señalan variantes en el locus 17q21 y su relación con la expresión de ORMDL3, GSDMA, GSDMB y PGAP3 como la región del genoma más implicada en la predisposición genética del asma.

Alérgenos

Los antígenos o alérgenos capaces de desencadenar reacciones de hipersensibilidad inmediata y tardía son sustancias procedentes del medio ambiente: pólenes, ácaros del polvo de las casas, hongos, sustancias dérmicas de origen animal y sustancias químicas de origen industrial (cuadro 81-2). Los pólenes son causa frecuente de rinitis y asma bronquial. Los pacientes con alergia a los pólenes desarrollan los síntomas en las épocas de polinización. El tipo de pólenes responsables de provocar reacciones alérgicas varía de una zona geográfica a otra. En España, en la zona mediterránea, *Parietaria judaica*, que florece de marzo hasta septiembre, es la responsable de muchos casos de rinitis y asmas. Los pólenes de gramíneas son también con frecuencia causantes de rinitis y asma. Entre los árboles destacan el olivo en el sur de la península Ibérica, que poliniza en junio; el plátano de sombra, que lo hace en marzo, y el abedul en el norte de Europa. El ciprés, que poliniza en febrero, puede ser el origen de algunas rinitis y asmas en los meses fríos.

Cuadro 81-2 Principales alérgenos causantes de asma alérgica

Pólenes

Gramíneas silvestres: *Lollium* spp. (ballico), *Dactylis* spp. (caracolillos), *Poa pratensis*, *Phleum* (hierba timotea), *Cynodon* spp. (grama)
Gramíneas cultivadas (cereales): *Secale cereale* (centeno), *Triticum sativum* (trigo), *Avena sativa*
Hierbas, malezas y flores: *Plantago lanceolata* (llantén), *Parietaria judaica*, *Taraxacum* (diente de león)

Árboles ornamentales y frutales: *Olea* spp. (olivo), *Fraxinus* spp. (fresno), *Quercus* (encina), *Corylus avellana* (avellano), *Ulmus* spp. (olmo)

Ácaros

Dermatophagoides pteronyssinus, D. farinae, Tyrophagus spp., *Sitophilus granarium*
El polvo es una mezcla de componentes inorgánicos y orgánicos de origen animal y vegetal, y microorganismos.

Hongos aerógenos

Alternaria spp., *Aspergillus* spp., *Penicillium* spp., *Cladosporium* spp., *Pullularia* spp., *Mucor* spp., *Fusarium* spp., *Botrylis* spp., *Stemphyllium* spp., royas

Animales

Epitelios de gato, perro y rata, plumas, caspa de caballo, fluidos biológicos (orina y saliva de gato y ratas)

Por su poder alergizante destaca el papel de los ácaros, sobre todo de *Dermatophagoides pteronyssinus*, que constituye la fracción más antigénica del polvo doméstico. Los antígenos responsables de las reacciones alérgicas han sido identificados; así, se sabe que son glucoproteínas excretadas con las deyecciones de los ácaros. Los alérgenos identificados se conocen con las siglas *Der p I (D. pteronyssinus)* y *Der f I (D. farinae).* Los ácaros proliferan sobre todo en ambientes húmedos y cálidos. Tienen dificultades para sobrevivir en cotas superiores a 1.000 m, donde predomina el clima seco con temperaturas bajas. Moquetas, alfombras, librerías, armarios de ropa y, sobre todo, colchones y almohadas son los lugares donde proliferan los ácaros.

Otros antígenos responsables de crisis asmáticas son los procedentes de los animales domésticos (perros, gatos, hámster), de granja (conejos) o de laboratorio (cobaya, ratón, rata). Los hongos aerógenos constituyen otro

grupo de alérgenos cuya importancia real no se conoce bien debido a las dificultades que plantea su estudio. Entre ellos destacan *Alternaria*, *Aspergillus fumigatus*, *Pullularia*, *Cladosporium* y *Penicillium.* La lista de alérgenos se amplía con numerosos productos (antibióticos, enzimas, polvos vegetales) que, presentes en el medio laboral, pueden ocasionar asma por mecanismos alérgicos (v. Asma de tipo ocupacional).

Hiperrespuesta bronquial

La hiperrespuesta bronquial se define como la tendencia del árbol bronquial a la respuesta broncoconstrictora excesiva frente a estímulos de diversa índole (físicos o químicos). La mayoría de los asmáticos son hiperreactivos, aunque también hay individuos sanos que pueden presentar hiperrespuesta bronquial y, sin embargo, no tienen síntomas asmáticos. La reactividad bronquial se evalúa mediante estímulos químicos (metacolina, histamina, monofosfato de adenosina), físicos (ejercicio, hiperventilación) y modificadores de la osmolaridad (manitol) del líquido periepitelial bronquial. El grado de hiperrespuesta al monofosfato de adenosina se correlaciona mejor con la intensidad de la inflamación que la observada con metacolina o histamina. Las infecciones víricas, el ozono y la exposición a los alérgenos pueden incrementar la hiperrespuesta bronquial. El hecho de que en el asma la disminución de la inflamación bronquial se acompañe de la disminución del grado de hiperrespuesta bronquial ha llevado a pensar que ambos fenómenos están, al menos en parte, relacionados.

Anatomía patológica

Las lesiones anatomopatológicas del asma son fragilidad del epitelio, infiltración de este y de la submucosa por células inflamatorias, engrosamiento de la membrana basal, hipertrofia e hiperplasia de la musculatura lisa bronquial y de las glándulas de secreción mucosa. En los pacientes con asma moderada o grave es habitual la presencia de numerosos tapones de moco que ocluyen parcial o totalmente la luz de los bronquios y los bronquíolos.

La fragilidad del epitelio se traduce por su tendencia a la descamación. El infiltrado inflamatorio destaca por estar constituido por eosinófilos

activados, hecho que se demuestra por la presencia de productos citotóxicos segregados por ellos. Junto con la infiltración eosinofílica destaca la presencia de linfocitos colaboradores (CD4) activados y de fenotipo Th2 predominante. El número de mastocitos activados en la mucosa bronquial también está aumentado y se encuentran localizados predominantemente entre las fibras del músculo liso. Se ha demostrado que el engrosamiento de la membrana basal se debe a un aumento en el depósito de colágeno en la lámina *reticularis* de la membrana basal.

Algunas alteraciones de las vías aéreas (engrosamiento de la membrana basal, hipertrofia e hiperplasia del músculo liso bronquial) se consideran secundarias a la reparación de las lesiones de la mucosa producidas por la respuesta inflamatoria. Sin embargo, no se puede descartar que esta reparación con rasgos propios o atípica (remodelado) pueda ocurrir como un fenómeno autónomo independiente de la inflamación.

Cuadro clínico

Desde el punto de vista clínico, el asma se clasifica en intermitente, persistente y atípica.

Asma intermitente

Cursa con episodios de disnea con sibilancias, de intensidad variable, intercalados con períodos asintomáticos. Esta forma clínica predomina en la infancia. Los episodios pueden estar relacionados con causas desencadenantes alérgicas o no alérgicas (ejercicio, exposición a tóxicos ambientales, infecciones víricas) o no mostrar relación con causas evidentes. El número de episodios asmáticos es muy variable de un paciente a otro y en un mismo individuo en diversas épocas. En ocasiones, las crisis sólo aparecen en relación con hechos concretos, como el trabajo esporádico con una sustancia desencadenante de ataques asmáticos. También es variable la intensidad de las crisis, que pueden ser leves, percibidas como opresiones torácicas, o presentarse en forma de ataques de gran intensidad. Cuando la crisis es intensa, el paciente experimenta sensación de dificultad respiratoria, sobre todo durante la inspiración. El aumento del trabajo respiratorio es evidente al advertirse la utilización de los músculos

auxiliares de la ventilación, por lo cual el paciente debe permanecer sentado. Asimismo, suelen auscultarse abundantes *roncus* y sibilancias. En general, el asma intermitente tiene buen pronóstico, ya que en muchos casos se observa mejoría de los síntomas a lo largo de los años o persistencia de una situación estacionaria con síntomas leves. Es frecuente que en los niños con asma intermitente los síntomas de la enfermedad mejoren, e incluso desaparezcan, al llegar a la adolescencia.

Asma persistente

Se caracteriza por síntomas continuos en forma de tos, sibilancias y sensación disneica oscilante y variable en su intensidad. Los síntomas suelen aumentar por las noches, durante las primeras horas de la madrugada. El empleo de fármacos broncodilatadores es obligado en estos pacientes, los cuales con frecuencia presentan agudizaciones graves de su enfermedad. Esta forma de presentación clínica es poco frecuente en el asma infantil y suele observarse en los asmáticos que inician la enfermedad en la edad adulta, aunque en algunos casos se recoge en la historia clínica la existencia de asma intermitente en la infancia que se cronifica. Algunos pacientes refieren el antecedente de asma en la infancia que, tras desaparecer al llegar a la adolescencia, se reinicia de nuevo en la edad adulta, pero esta vez en forma de asma persistente. En ocasiones, algunos pacientes evolucionan a la cronicidad tras un corto período de tiempo de síntomas intermitentes.

Muchos enfermos relacionan el inicio de su enfermedad con un episodio catarral de aparente etiología vírica. La tos y la disnea del asma persistente suelen sufrir oscilaciones que pueden guardar relación con alguna enfermedad específica u ocurrir sin causa aparente. La alergia como causa desencadenante es detectada en una proporción baja de pacientes en comparación con el asma intermitente, aunque un número no despreciable de asmas persistentes se debe a la exposición continuada a alérgenos (ácaros, animales domésticos, alérgenos laborales). Es característico del asma persistente que los síntomas empeoren durante las primeras horas de la madrugada. Si se realiza un control continuado de la función ventilatoria, por ejemplo, mediante la determinación del flujo espiratorio máximo (PEF), se observa que la obstrucción bronquial sigue un ritmo circadiano y se

acentúa por las mañanas. Cuando la diferencia entre los valores del flujo máximo correspondientes a la madrugada y al resto del día es pronunciada, se considera que el asma muestra un patrón de caídas matutinas (fig. 81-5). Este tipo de oscilaciones se atribuye a la amplificación exagerada de un fenómeno que ocurre en las personas sanas, ya que, en estas, las resistencias bronquiales también oscilan, aunque de forma menos acentuada que en los asmáticos. En algunos casos se puede observar en las gráficas del PEF oscilaciones erráticas que incluso ocurren cuando el paciente recibe tratamiento antiasmático adecuado. A este modelo de asma se le denomina *asma lábil.* El asma persistente tiene peor pronóstico que el intermitente, y el paciente con esta forma clínica rara vez llega a curarse y suele requerir tratamiento y supervisión médica de por vida.

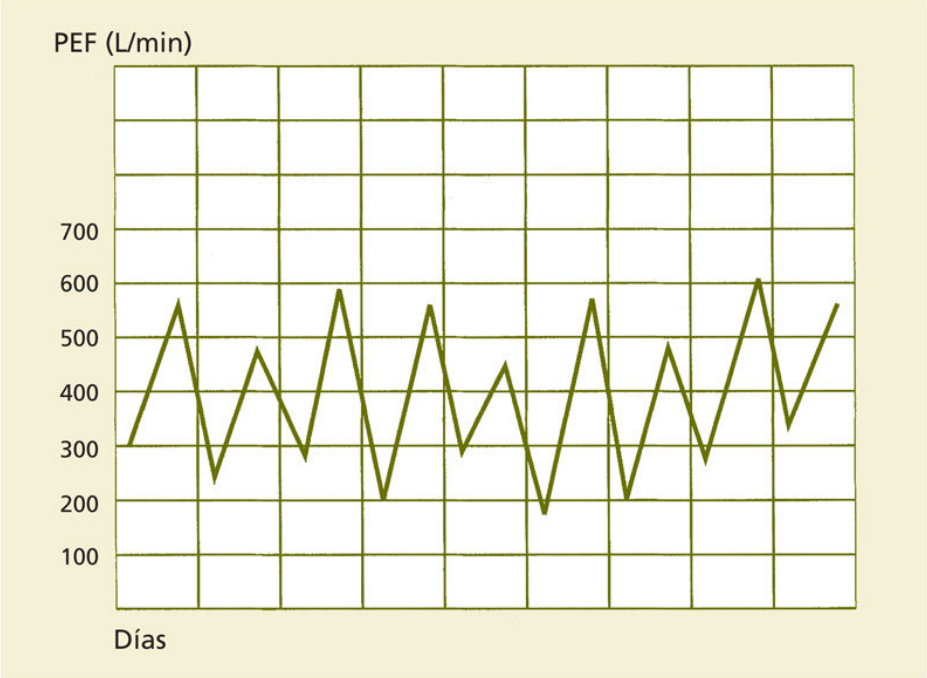


FIGURA 81-5 Medición diaria (mañana y noche) del flujo espiratorio máximo (PEF) o *peak flow.* Se observa una notable variación entre ambas determinaciones, cuyos valores más bajos corresponden a las mediciones de la mañana. Este patrón se denomina *de caídas matutinas.*

Asma atípica

En algunos asmáticos, la enfermedad se presenta en forma de tos persistente. El diagnóstico de asma atípica debe considerarse sobre todo si la tos se acompaña de sibilancias y la exploración de la función ventilatoria muestra una obstrucción bronquial reversible con un broncodilatador. Una prueba terapéutica con broncodilatadores y glucocorticoides inhalados ayuda a discernir si la tos del paciente es, o no, de etiología asmática.

Exploración física

Los *roncus* y las sibilancias son los signos característicos. En las intercrisis, el asma puede cursar con una exploración física normal, aunque no es raro auscultar sibilancias en enfermos asintomáticos. En la mayoría de los pacientes con asma persistente se auscultan *roncus* y sibilancias. Sin embargo, la auscultación puede ser normal en algunos pacientes que afirman tener síntomas diarios y en los que las pruebas de función pulmonar demuestran obstrucción bronquial. En los asmáticos con agudización grave del asma (AGA), la obstrucción es en ocasiones tan acentuada que el tórax puede mostrarse mudo, es decir, no ofrecer ruidos respiratorios adventicios. Este hecho no debe interpretarse como un signo de obstrucción leve, ya que señala lo contrario. En el asma persistente iniciado en la infancia pueden observarse deformaciones torácicas en forma de tórax de pichón o tórax en tonel.

Agudización grave del asma

Una agudización del asma es grave cuando requiere el inicio inmediato de tratamiento enérgico bajo supervisión médica hasta su resolución. Existen dos tipos de AGA de acuerdo con la instauración de la gravedad del ataque. La forma más frecuente es la subaguda, en la cual el empeoramiento del asma ocurre de manera progresiva a lo largo de varios días o semanas. El paciente presenta inicialmente síntomas nocturnos que le impiden dormir con normalidad. Posteriormente, los síntomas también se producen durante el día y progresan en su intensidad, hecho que el paciente advierte por la aparición de disnea ante esfuerzos mínimos. El empleo de broncodilatadores es continuo y el asmático percibe que su efecto es inferior al habitual y que la duración de su acción broncodilatadora se

acorta día a día. Finalmente, la progresión de la obstrucción lleva al paciente a una situación crítica que obliga a su traslado a un servicio de urgencias hospitalario.

Otra forma de AGA es la de presentación súbita, que se caracteriza por la aparición en minutos de un cuadro grave de obstrucción en un paciente aparentemente estable. Estas formas súbitas pueden ocurrir de forma epidémica o aislada. El asma epidémica se ha detectado en grandes ciudades, como Nueva Orleans, Nueva York, Brisbane y Barcelona. Estos episodios se caracterizan por afectar al mismo tiempo a varios asmáticos residentes en la ciudad. En el caso de Barcelona se pudo descubrir que el polvo de soja era el responsable de las epidemias. Ante un paciente con AGA súbita es obligado descartar que el ataque esté relacionado con la ingesta de AINE. Debe recordarse que este tipo de fármacos se encuentran en numerosos preparados farmacéuticos empleados en el tratamiento de muchas y variadas enfermedades. Algunos pacientes presentan agudizaciones graves y súbitas en repetidas ocasiones y sin motivo aparente. Es posible que factores ambientales, alérgicos o no, sean responsables de estos episodios. Se ha descrito que la alergia a un hongo, *Alternaria alternata*, puede causar agudizaciones asmáticas súbitas.

Los síntomas y signos de gravedad permiten clasificar a los pacientes en dos categorías: a) extrema gravedad, que obliga a considerar inmediatamente maniobras extraordinarias que incluyen la ventilación mecánica, y b) potencial gravedad, que permite iniciar medidas terapéuticas que no incluyen inicialmente la ventilación mecánica. En los casos con extrema gravedad, la presencia de una de las siguientes características indica la existencia de una situación límite: cianosis, bradicardia y confusión, inconsciencia o agotamiento. En los casos potencialmente graves, la presencia de alguno de los siguientes datos señala una AGA que obliga a establecer tratamiento bajo observación continuada: silencio pulmonar en la auscultación, frecuencia respiratoria elevada (> 25 respiraciones/min), taquicardia (> 120 latidos/min), PEF inferior a 200 L/min y pulso paradójico (caída de la presión arterial sistólica más de 10 mm Hg).

Para valorar la gravedad de una agudización asmática se debe realizar una gasometría arterial y un balance acidobásico. En el ataque asmático, la evolución de los gases arteriales puede dividirse en cuatro estadios (tabla

81-1) (v. Función pulmonar). Cuando la agudización es súbita, el paciente puede llegar a la situación más avanzada sin pasar por los pasos previos. La presencia de normocapnia con hipoxemia moderada no debe interpretarse como sinónimo de benignidad del ataque; todo lo contrario, son datos que señalan que la intensidad de la obstrucción es acentuada y que el paciente está en situación de peligro (v. tabla 81-1). La existencia de ingresos hospitalarios previos y el antecedente de asma persistente corticodependiente son datos que sugieren gravedad potencial del ataque asmático.

Tabla 81-1

Evolución de los gases arteriales y del equilibrio acidobásico en la agudización del asma

Fases	I	II	III	IV
PaO_2	N	↓	↓↓	↓↓↓
$PaCO_2$	↓	↓	N	↑
pH	↑	↑	N	↓

N: normal.

Factores desencadenantes

Alergia

La alergia es el desencadenante más frecuente de asma bronquial. La mayoría de los alérgenos responsables son proteínas procedentes de los reinos vegetal y animal. Los alérgenos involucrados varían de acuerdo con el ecosistema en el que vive el paciente. Entre los alérgenos más comunes destacan: ácaros del polvo de las casas, pólenes, sustancias dérmicas procedentes de los animales domésticos y mohos (v. cuadro 81-2).

En España, las proteínas presentes en las deyecciones de los ácaros del polvo de las casas (*D. pteronyssinus* y *D. farinae*) son los alérgenos más comunes. Cuando alguna actividad moviliza los alérgenos (barrer, consultar libros, extraer ropa de un armario), se facilita su dispersión en el aire y, por consiguiente, su inhalación, que provoca síntomas en las personas alérgicas. En el caso de los pólenes, el carácter estacional de las manifestaciones

permite, en la mayoría de los casos, detectar su origen. Los alérgenos procedentes de los animales domésticos (gatos y perros) son también responsables de un número no despreciable de asmas alérgicas. El diagnóstico de alergia a los hongos a través de la historia es difícil, y los pacientes rara vez relacionan sus síntomas con la exposición a hongos en lugares húmedos (bodegas, fábricas de quesos) o de objetos que contienen hongos (legajos antiguos).

El diagnóstico de alergia se establece a partir de la anamnesis y se confirma mediante pruebas cutáneas o análisis de laboratorio para constatar la presencia de niveles elevados de IgE frente a uno o más alérgenos.

Asma de tipo ocupacional

Son numerosas las profesiones relacionadas con el asma (tabla 81-2). La enfermedad puede estar inducida por reacciones alérgicas, por irritación sobre los receptores del epitelio bronquial o por mecanismos desconocidos. En el primer caso, los síntomas asmáticos suelen aparecer tras un período de latencia, cuya duración depende del grado de predisposición individual a desarrollar reacciones de hipersensibilidad inmediata y del tipo y grado de la exposición. Los síntomas respiratorios pueden presentarse de forma diversa. En algunos pacientes se observa una respuesta inmediata tras la exposición. En otros casos, los síntomas aparecen varias horas después del contacto, por ejemplo por la noche, lo que no permite establecer una relación causa-efecto y, por consiguiente, el desencadenante puede pasar inadvertido. Algunos pacientes presentan reacciones inmediatas y tardías, mientras que en otros los síntomas son continuos, por ejemplo, en forma de disnea de esfuerzo, sin oscilaciones ni agudizaciones. El alejamiento de la fuente de exposición (baja laboral, vacaciones o fines de semana) y la consiguiente mejoría de los síntomas permiten sospechar el origen profesional de la enfermedad.

Tabla 81-2

Causas de asma de tipo ocupacional

Antígenos	Profesión
De origen animal	
Caballo, cobaya, rata, hámster	Campesinos, zoólogos, personal de laboratorio
De origen vegetal	
Polvo de cereales	Panaderos, agricultores
Lino, cáñamo, yute, miraguano	Tapiceros, tejedores
Café, té, aceite de ricino	Trabajadores expuestos
Maderas (exóticas, nogal, pino)	Ebanistas, carpinteros
Gomas vegetales (arábiga, de acacia)	Impresores, industria farmacéutica
Látex	Personal médico
Polvo de *P. ispaghula* (laxante)	Personal médico
De origen químico	
Platino, cromo, metales preciosos	Químicos, operarios
Antibióticos (penicilina, ampicilina, espiramicina)	Laboratorios farmacéuticos
Enzimas proteolíticas	Laboratorios farmacéuticos, industrias de alimentación y plásticos
Isocianatos	Aislamiento térmico y acústico
Aluminio, acetileno	Soldadores
Etilendiamina	Barnizadores
Resina epoxi	Pintores, barnizadores, soldadores
Metacrilato	Protésicos dentales
Persulfatos	Peluqueros
Anhídridos ácidos	Fabricación de plásticos, adhesivos y resinas industriales

Se puede confirmar el diagnóstico mediante comparación con los valores del PEF obtenidos mientras el paciente está expuesto con los registrados durante los períodos que este permanece alejado de su puesto de trabajo. Si hay dudas en el diagnóstico, se puede recurrir a pruebas de provocación.

Ejercicio e hiperventilación

El broncoespasmo puede aparecer después de realizar un esfuerzo. La hiperventilación y el esfuerzo están relacionados. El mecanismo responsable de este fenómeno es desconocido. Cuando el aire que respira el paciente es seco y frío, el ejercicio desencadena broncoespasmo más fácilmente. La importancia de la temperatura del aire y su grado de humedad en el desencadenamiento de la obstrucción bronquial ha hecho también suponer que los cambios de temperatura de la mucosa podrían actuar como estímulo sobre los mastocitos, lo que provoca su desgranulación y la liberación de sustancias broncoactivas. Se ha sugerido que los cambios osmóticos producidos por la hiperventilación son los que desencadenan la activación mastocitaria. Se ha comprobado que la producción de leucotrienos cisteinílicos aumenta durante la broncoconstricción inducida por el ejercicio y que los fármacos con acción antileucotriénica previenen el broncoespasmo, lo cual sugiere que una liberación de estos productos, probablemente a partir de los mastocitos, es responsable de la reacción broncoespástica.

Infecciones

Las infecciones víricas son responsables de exacerbaciones asmáticas, sobre todo en los niños. Las infecciones bacterianas no parecen desempeñar un papel importante en el asma.

Fármacos

La intolerancia a los AINE es excepcional en el asma infantil, pero puede afectar al 5% de la población asmática adulta. Sólo los AINE que inhiben la COX-1 provocan ataques; por el contrario, los inhibidores selectivos de la enzima inducible COX-2 denominados *coxibs* (celecoxib) son bien tolerados por estos pacientes. Durante los ataques de asma producidos por los AINE aumenta la producción de leucotrienos cisteinílicos. Estos hechos hacen suponer que, por mecanismos desconocidos, la inhibición de la COX-1, propiedad común a la mayoría de los AINE, provoca el aumento de leucotrienos, los cuales serían los responsables de la reacción broncoespástica. Dado que los asmáticos intolerantes a los AINE pueden serlo frente a todos los productos de esta estirpe farmacológica, deben

extremarse las precauciones al administrar un analgésico o antiinflamatorio de estas características a estos pacientes.

La anamnesis se caracteriza por la presencia de rinosinusitis crónica con poliposis nasal. Es habitual que una rinitis con intensa hidrorrea preceda el comienzo del asma. La rinitis con frecuencia se acompaña de anosmia. El asma puede iniciarse meses o años después del comienzo de la rinitis. En ocasiones, el primer ataque de asma es desencadenado por un AINE. Los asmáticos con intolerancia a los AINE suelen sufrir asma persistente moderada o grave. El paracetamol y los inhibidores selectivos de la COX-2 suelen ser bien tolerados por la mayoría de los pacientes y son los fármacos de elección. Dado que algunos pacientes pueden desarrollar crisis de asma con estos fármacos, sobre todo cuando se administran en dosis elevadas, es conveniente realizar una prueba en la que se administra el producto bajo supervisión médica.

Reflujo gastroesofágico

El empeoramiento del asma se ha atribuido en algunos casos a la presencia de hernia de hiato y reflujo gastroesofágico. La aplicación de medidas terapéuticas ha ofrecido resultados contradictorios y, en general, pobres.

Menstruación y embarazo

Algunas mujeres (un estudio señala que una de cada tres) refieren que los días previos a la menstruación empeoran sus síntomas. El embarazo puede repercutir sobre la evolución de la enfermedad asmática de todas las maneras posibles: el asma puede permanecer igual, mejorar o empeorar. Los mecanismos responsables de la influencia de los cambios hormonales durante el ciclo menstrual y el embarazo en el asma son por ahora desconocidos.

Obesidad

El sobrepeso y la obesidad se asocian a un asma más grave, en parte debido a la peor respuesta al tratamiento antiinflamatorio de los glucocorticoides inhalados de los asmáticos obesos.

Exploraciones complementarias

Análisis del esputo

La eosinofilia en la sangre y en el esputo es frecuente. En el esputo pueden encontrarse *espirales de Curschmann* (material mucinoso compuesto de glucoproteínas y células) y *cristales de Charcot-Leyden*, que son estructuras de forma espicular originadas en productos procedentes de los eosinófilos, como la proteína catiónica eosinofílica. También pueden observarse agregados de células epiteliales, denominados *cuerpos de Créola.* En algunos pacientes, las células inflamatorias predominantes en el esputo son los neutrófilos (asma neutrofílica), y en otros se encuentra una inflamación mixta neutrofílica y eosinofílica. La presencia de eosinófilos predice una buena respuesta a los glucocorticoides, mientras que el predominio neutrofílico predice lo contrario. En algunos pacientes, el análisis del esputo no muestra un grado elevado de celularidad inflamatoria (asma paucigranulocítica), hecho que cuestiona el origen inflamatorio comúnmente aceptado del asma.

Estudio de la concentración de óxido nítrico en el aire exhalado

La medición de la concentración de óxido nítrico (ON) en el aire exhalado por medios no invasivos se utiliza como marcador de la actividad inflamatoria eosinofílica en las vías aéreas de los asmáticos. Valores elevados señalan un mal control de la inflamación. El tratamiento antiinflamatorio disminuye la concentración de ON. La medición del ON se puede utilizar para evaluar el grado de control de la enfermedad, realizar cambios en el tratamiento y evaluar la adhesión del paciente al mismo.

Radiografía de tórax

Suele ser normal en la mayoría de los asmáticos. En los pacientes con asma persistente de inicio en la infancia se pueden observar signos de hiperinsuflación y atrapamiento aéreo. En todo enfermo asmático es conveniente contar con una radiografía de tórax. Su repetición está indicada en las crisis de asma resistentes a la terapéutica, cuando la crisis se presenta con dolor torácico y si el paciente tiene fiebre o afección del estado general.

Métodos inmunológicos

Pruebas alérgicas cutáneas

Es el método más sencillo, sensible y específico para corroborar una historia de alergia como factor desencadenante del asma. Se realizan mediante vertido en la piel (generalmente del antebrazo) de unas gotas de soluciones que contienen los alérgenos que se desea estudiar. Mediante una lanceta se realiza una punción superficial de la epidermis (método de la picadura). Si existe alergia, se producirá una reacción en forma de eritema y edema (pápula). Para llevar a cabo la prueba deben cumplirse una serie de requisitos, entre los que se incluye suprimir con suficiente antelación el tratamiento con antihistamínicos, utilizar alérgenos de calidad y emplear una solución control para descartar reacciones inespecíficas.

Determinación de la IgE

Valores de IgE sérica superiores a 100 UI/mL (240 mg/L) suelen considerarse altos. Este dato tiene escaso valor práctico; por una parte, los valores de la IgE varían con la edad y, por otro, diversos factores no inmunológicos pueden aumentar el valor de esta inmunoglobulina, como es el caso del hábito tabáquico. Además, individuos alérgicos pueden presentar valores normales de IgE.

Determinación de la IgE específica

Los métodos más utilizados son el radioinmunoanálisis y el enzimoinmunoanálisis. Su empleo está indicado en los casos en los que la prueba cutánea no se pueda realizar o produzca reacciones inespecíficas.

Función pulmonar

El estudio de la capacidad ventilatoria es fundamental, ya que ofrece información objetiva sobre la gravedad de la enfermedad. El asma bronquial se caracteriza por una obstrucción bronquial que es variable y reversible. La variabilidad en la resistencia de las vías aéreas es un fenómeno que se traduce en cambios en la intensidad de la obstrucción de las vías aéreas según un ritmo circadiano, en el que destaca el aumento de las resistencias en las primeras horas de la mañana. La variabilidad de la

obstrucción suele evaluarse mediante la medición seriada del PEF. Los aparatos medidores del PEF son sencillos y manejables, lo que permite al enfermo realizar la valoración repetida de su capacidad ventilatoria (fig. 81-6). La obstrucción bronquial reversible espontáneamente o por la acción del tratamiento es otra de las propiedades del asma. La reversibilidad puede ser total o parcial.

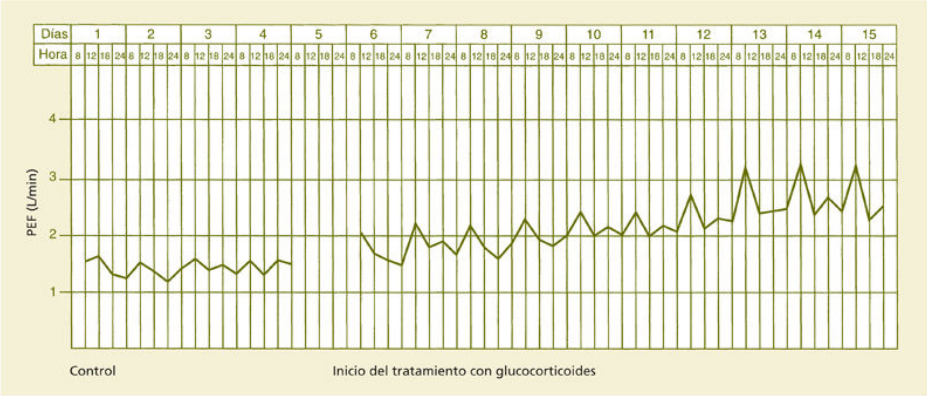


FIGURA 81-6 Evolución del flujo espiratorio máximo (PEF) o *peak flow* de un paciente diagnosticado de bronquitis crónica obstructiva, en el que se pudo comprobar la reversibilidad de la obstrucción al administrarle tratamiento con prednisona (30 mg/día). Las pronunciadas oscilaciones del grado de obstrucción bronquial, dependientes de la hora de medición del flujo máximo (mañana o noche), son, asimismo, muy sugestivas de asma bronquial.

Cuando se utiliza la espirometría forzada, la presencia de obstrucción bronquial se traduce en la disminución del FEV_1, ya que el aumento de las resistencias bronquiales enlentece el vaciado de los pulmones. Si la obstrucción bronquial es acentuada, la FVC también puede disminuir. La obstrucción bronquial ocasiona alteraciones en la ventilación alveolar, puesto que algunas zonas del pulmón están mal aireadas. Si en estas zonas la perfusión se mantiene de manera adecuada, la relación entre ventilación y perfusión se ve alterada, con el consiguiente desarrollo de hipoxemia. Cuando la obstrucción es extrema, la entrada de aire en la zona de intercambio gaseoso puede ser tan pobre que se llegue a producir hipoventilación alveolar, que acentúa aún más el desequilibrio en el intercambio de gases.

En la fase inicial de los ataques asmáticos se producen hiperventilación y tendencia a la alcalosis respiratoria con descenso de la $PaCO_2$. Esta hiperventilación es producida por estímulos nociceptivos procedentes de la mucosa bronquial irritada. A medida que el ataque progresa, se observa la disminución de la PaO_2, secundaria al desequilibrio de las relaciones ventilación/perfusión, y la normalización de la $PaCO_2$. En las fases más avanzadas, la hipoxemia se acentúa y aparecen hipercapnia y acidosis. Esta última suele ser mixta, ya que al descenso del pH ocasionado por la hipercapnia se le añade la acidosis metabólica, debida a que el desequilibrio producido por el aumento del trabajo respiratorio y la disminución en el aporte de oxígeno ocasiona acidosis láctica. La normocapnia y la hipoxemia moderada son signos de alarma y, por consiguiente, debe considerarse que el estado del paciente es grave e instaurar tratamiento adecuado bajo supervisión médica continuada (v. tabla 81-1).

Tratamiento

El tratamiento del asma tiene como objetivos: a) suprimir o disminuir los síntomas de manera que no entorpezcan la actividad cotidiana del paciente; b) mantener una función pulmonar normal o cercana a la normalidad; c) prevenir las agudizaciones y, si ocurren, acortar su duración, y d) evitar los efectos secundarios de la medicación mediante el uso del menor número posible de fármacos y en las dosis mínimas que permitan alcanzar los fines antes señalados. Para lograr estos objetivos se exige llevar a cabo una estrategia terapéutica estructurada sobre tres puntos esenciales: la instauración de medidas preventivas, el empleo de la terapia farmacológica y la educación y participación del paciente en el cuidado de la propia enfermedad.

Medidas preventivas

La eliminación total o parcial de los alérgenos más comunes del entorno del asmático plantea diversas dificultades, aunque debe siempre intentarse. Es importante evitar el tabaquismo activo o pasivo y la exposición a los alérgenos y sustancias irritantes presentes en el lugar de trabajo que empeoran el asma, de ser posible, con el cambio de actividad laboral. Los

pacientes con intolerancia a los AINE que requieran analgesia deben tratarse con paracetamol siempre que la dosis no exceda los 1.000 mg. Para una analgesia más potente, cabe recurrir, de forma progresiva, a: a) asociar codeína al paracetamol; b) emplear dextropropoxifeno, y c) administrar pentazocina o derivados mórficos. Cuando se necesite un tratamiento antiinflamatorio, cabe emplear como alternativa los inhibidores selectivos de la COX-2 (celecoxib, meloxicam). La reducción del peso en los pacientes obesos permite mejorar el control y reducir las exacerbaciones. El hábito tabáquico dificulta el control del asma, en parte debido a que disminuye el efecto antiinflamatorio de los glucocorticoides inhalados.

Tratamiento farmacológico

Los antiasmáticos se agrupan bajo dos categorías: los fármacos de mantenimiento y los fármacos de rescate. Los primeros se emplean de manera pautada, en busca de un efecto estabilizador de la enfermedad a largo plazo. Los segundos, usados a demanda, actúan para revertir la obstrucción bronquial y aliviar los síntomas.

Fármacos de mantenimiento

Glucocorticoides

Constituyen la alternativa de preferencia para tratar la inflamación asmática y sus preparados inhalados han permitido reducir los efectos indeseables que conlleva el empleo sistémico de estos agentes. Por vía inhalada, los más utilizados son budesonida, beclometasona, fluticasona propionato, fluticasona furoato, mometasona y ciclesonida; se administran mediante dos tipos de dispositivos: cartuchos presurizados e inhaladores de polvo seco. El uso de cartuchos presurizados exige la existencia de coordinación entre los movimientos de la mano que acciona el inhalador y la respiración. Los pasos que se deben seguir son los siguientes: a) quitar el tapón y agitar el cartucho; b) colocar el inhalador en la boca con los labios cerrados a su alrededor; c) soplar hacia fuera a través del cartucho y vaciar los pulmones; d) aspirar lentamente el aire por la boca a través del inhalador, accionar el sistema 1 o 2 s después de iniciada la inspiración y mantener la aspiración hasta alcanzar el máximo posible, y e) contener la respiración durante 10 s

y espirar luego con normalidad. Muchos pacientes tienen dificultades a la hora de ejecutar de forma correcta tales maniobras, y en esas situaciones hay que recurrir a la ayuda de cámaras inhalatorias. Con ellas el paciente sólo debe aspirar varias veces para absorber el aerosol, una vez introducido en su interior. Las cámaras, además, mejoran la distribución y la cantidad de glucocorticoide que llega al árbol bronquial, reducen su depósito de partículas en la boca y la orofaringe, y disminuyen la biodisponibilidad sistémica del fármaco. Para los inhaladores de polvo seco, la destreza requerida es menor y el sujeto únicamente tiene que: a) cargar el aparato; b) vaciar los pulmones; c) colocar el inhalador en la boca y aspirar hasta la capacidad inspiratoria máxima, y d) permanecer en apnea durante 10 s. Algunos dispositivos nuevos se disparan cuando el paciente los activa al inspirar, lo que facilita y mejora la efectividad del tratamiento.

Los glucocorticoides inhalados no están desprovistos de efectos secundarios, ya que pueden ocasionarlos tanto locales (candidiasis, disfonía) como sistémicos (osteoporosis, alteración del eje hipófisis-suprarrenal, retraso del crecimiento, fragilidad capilar dérmica y cataratas). En el adulto, dosis de budesonida o similar inferiores a 800 µg/día conllevan efectos sistémicos indeseables de escasa importancia. En el niño, dosis iguales o inferiores a 400 µg tienen poca o nula repercusión sobre el crecimiento. Los glucocorticoides p.o. o i.v., quedan reservados para las exacerbaciones moderadas o intensas y el asma grave no controlada con las medidas habituales.

Aunque el asma es una enfermedad que responde bien a los glucocorticoides, en un porcentaje de asmáticos no resultan todo lo eficaces que cabría esperar. Se trata de pacientes con sintomatología diaria, agudizaciones frecuentes y obstrucción al flujo aéreo, a pesar de un tratamiento médico aparentemente óptimo (asma de difícil control). Algunos necesitan glucocorticoides inhalados y orales para conseguir un estado clínico aceptable (asma corticodependiente), pero otros mantienen una mala situación incluso con la terapia con glucocorticoides en altas dosis (asma corticorresistente). Un asma de difícil control exige analizar la historia clínica del paciente para: a) confirmar que realmente se trata de un asma; b) comprobar que el tratamiento instaurado es suficiente y adecuado; c) descartar una pobre adherencia al tratamiento; d) valorar si la técnica inhalatoria es correcta; e) asegurar que se han evitado los estímulos capaces

de desencadenar, mantener o agravar la sintomatología, y f) excluir la presencia de trastornos mentales relacionados con el estado de ánimo o una personalidad emocionalmente inestable.

Cuando exista la certeza de que ninguno de los apartados anteriores justifica la mala evolución y se haya llevado a la práctica un plan estricto durante al menos 6 meses, se podrá pensar que se trate de una corticorresistencia verdadera. La ausencia de mejoría (< 15%) en el FEV_1 matutino prebroncodilatador, tras la toma de prednisona o similar (40 mg/día, durante 2 semanas), confirmará la sospecha.

Antileucotrienos

La actividad antiinflamatoria está ligada a su capacidad para antagonizar los receptores específicos de los cisteinil-leucotrienos (montelukast). Los ensayos clínicos practicados demuestran que mitigan la sintomatología y la hiperrespuesta bronquial, atenúan la broncoconstricción inducida tras el ejercicio o la exposición a alérgenos y resultan efectivos en el asma exacerbada por AINE. Se administran oralmente y el perfil de seguridad es satisfactorio. Las dosis de montelukast son: 10 mg, en el adulto, y 5 o 4 mg para niños de entre 6 y 14 años o de entre 2 y 6 años, respectivamente, ambos en una toma al día.

Simpaticomiméticos β_2 inhalados de acción prolongada

De entre todas las sustancias con actividad relajadora sobre la musculatura lisa de la vía aérea, los agonistas adrenérgicos β_2 representan la mejor opción para el asma. El salmeterol, el formoterol y el vilanterol son los simpaticomiméticos β_2 de larga duración disponibles por vía inhalada. La broncodilatación obtenida persiste hasta 12 h en el caso de los dos primeros y 24 h con el vilanterol. La diferencia sustancial entre ellos radica en el inicio del efecto, que es rápido con el formoterol y el vilanterol, y más lento con el salmeterol. Los adrenérgicos β_2 de acción prolongada se emplean en el tratamiento de fondo del asma y siempre asociados a los glucocorticoides inhalados. No están indicados en las crisis, para las cuales se deben usar los de acción corta. Diversos estudios recientes proponen el uso de la combinación de budesonida/formoterol o de beclometasona/formoterol como tratamiento de mantenimiento y alivio de las exacerbaciones (terapia

TEMA), ya que con ello se logra un mejor control de la enfermedad y se reduce la frecuencia de las exacerbaciones.

La toma regular de β_2 puede inducir una cierta pérdida de sus efectos, en concreto la capacidad para inhibir o atenuar la broncoconstricción inducida por estímulos específicos (alérgenos) e inespecíficos (ejercicio).

Teofilinas de liberación retardada

Las teofilinas son inhibidores fosfodiesterásicos inespecíficos, de actividad broncodilatadora inferior a la de los simpaticomiméticos β_2 y ventana terapéutica estrecha. Niveles séricos de teofilina inferiores a 10 mg/L modifican muy poco el tono del músculo liso bronquial y por encima de los 20-25 mg/L, y suelen asociarse a efectos secundarios digestivos (epigastralgia, náuseas, vómitos), de tipo cafeínico (nerviosismo, insomnio) e incluso más graves (arritmias, convulsiones o coma). Su metabolismo puede verse modificado ante varios factores (edad, obesidad, tabaquismo, hepatopatías, hipertiroidismo, dieta y toma de macrólidos). Las pautas de seguridad indican que la teofilinemia debe mantenerse en 5-15 mg/L. Las concentraciones más bajas tienen una discreta actividad antiinflamatoria. Las teofilinas pueden administrarse p.o. o i.v. Por vía oral, sólo se recurre a preparados de acción prolongada, pautados cada 12 o 24 h.

Anticuerpos monoclonales

Anti-IgE (omalizumab)

El omalizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado anti-IgE que forma complejos con la IgE circulante libre al fijarse sobre el dominio Ce3 de dicha inmunoglobulina. De ese modo, bloquea su unión con el receptor de alta afinidad FceRI presente en la superficie celular e impide el desarrollo de la respuesta mediada por IgE. El omalizumab se administra en forma de inyección subcutánea cada 2-4 semanas en función del peso y los niveles basales de IgE del paciente y está indicado en el asma alérgica persistente grave y mal controlada con la medicación habitual.

Anti-IL-5 (mepolizumab, reslizumab y benralizumab)

Los anti-IL-5 son anticuerpos monoclonales humanizados que bloquean la IL-5 (mepolizumab, reslizumab) o su receptor (benralizumab), se administran por vía subcutánea (mepolizumab, benralizumab) o endovenosa (reslizumab) en pautas de 4 semanas (mepolizumab, reslizumab) o de 8 semanas (benralizumab). Están indicados en el asma grave no controlada eosinofílica (300 eosinófilos o más/mL en la sangre).

Fármacos de rescate

Simpaticomiméticos β_2 inhalados de acción corta

Los agonistas adrenérgicos β_2 inhalados de acción corta (el salbutamol es el más usado) se prescriben de diversas formas. La inhalada es la mejor por eficacia y amplio margen terapéutico. El comienzo de la acción ocurre a los 1-6 min, la broncodilatación máxima a los 15-60 min y la duración del efecto es de 4-6 h. La administración se realiza con dispositivos similares a los ya descritos en el apartado de glucocorticoides y se utilizan cuando hay síntomas o, como medicación preventiva, antes de la exposición a un desencadenante potencial o conocido. Las normativas recomiendan que su toma se haga a demanda. Si el enfermo recurre a ellos más de tres o cuatro veces al día, eso indica un asma mal controlada.

Teofilinas de acción rápida

La teofilina i.v. se emplea en el tratamiento de las agudizaciones graves del asma y conviene evitarla en hepatópatas y cardiópatas. La terapéutica se inicia con una dosis de ataque de 5,6 mg/kg de peso, disuelta en 200 mL de suero glucosado y que se administrará en 20 min. El tratamiento se prosigue con la perfusión continuada del fármaco; la dosis se calcula según la edad y el peso del paciente (0,7 mg/kg de peso y hora en los individuos jóvenes y 0,5 mg/kg de peso y hora en los mayores de 50 años).

Antimuscarínicos

El bromuro de ipratropio y el tiotropio se administran a través de la vía inhalatoria y carecen de efectos secundarios relevantes. No están considerados como medicación de primera línea, salvo para algunas situaciones muy concretas: en combinación con los β-miméticos en las

exacerbaciones graves (bromuro de ipratropio). El tiotropio tiene efectos aditivos sobre la obstrucción bronquial en pacientes asmáticos con respuesta limitada al tratamiento con β-miméticos de acción prolongada y glucocorticoides inhalados.

Inmunoterapia específica

La inmunoterapia consiste en la administración de concentraciones progresivas del alérgeno al que se le atribuye un papel relevante en el desencadenamiento de la respuesta asmática, con el propósito de hiposensibilizar al paciente frente a posteriores exposiciones al mismo. Puede indicarse en el asma desencadenada por un solo alérgeno y con fracaso parcial de las medidas terapéuticas convencionales o con la finalidad de reducir la necesidad de tratamiento farmacológico. Se puede administrar por vía subcutánea, sublingual y oral. Si se decide realizar inmunoterapia, deben cumplirse las siguientes condiciones: a) el tratamiento han de aplicarlo médicos entrenados, con extractos de calidad contrastada y disponibilidad de los medios adecuados para tratar posibles reacciones anafilácticas graves, y b) el paciente ha de permanecer bajo observación al menos durante 1 h después de la administración del alérgeno. En los adultos, la inmunoterapia específica puede estar indicada en el asma y rinitis producida por alergia a un único alérgeno (pólenes o ácaros), cuyo papel etiológico esté claramente demostrado, y el cual además presente una obstrucción bronquial leve ($FEV_1 > 70\%$).

Otros tratamientos

La azitromicina administrada en forma intermitente (500 mg a días alternos) disminuye la frecuencia de las exacerbaciones en el asma neutrofílica en estudios con duración corta (6-12 meses). La eficacia y los efectos secundarios con su empleo de forma regular por períodos prolongados son desconocidos.

La termoplastia bronquial consiste en la aplicación de calor generado por radiofrecuencia, mediante un catéter que se introduce en el árbol bronquial con broncoscopia flexible, para reducir la cantidad y contractilidad del músculo liso. Los resultados de varios estudios clínicos muestran unos beneficios clínicos en algunos pacientes con asma grave no controlada que

no responde a los tratamientos farmacológicos, incluyendo los anticuerpos monoclonales.

Pautas terapéuticas

La utilización del arsenal antiasmático antes descrito contempla dos escenarios distintos: el tratamiento de mantenimiento y el tratamiento de las agudizaciones.

Tratamiento de mantenimiento

Hasta hace poco, las pautas recomendadas se han aplicado según un diseño ajustado a la gravedad de la enfermedad, con arreglo a la intensidad y la frecuencia de los síntomas y al grado de obstrucción bronquial (intermitente, persistente leve, moderada o grave) (tabla 81-3). Sin embargo, las normativas recientes proponen un nuevo enfoque. En lugar de categorizar al paciente por gravedad, lo que se debe hacer es realizar su valoración según el tratamiento recibido, la adherencia al mismo y el grado de control del asma. Se distinguen tres situaciones posibles: asma bien controlada, asma parcialmente controlada y asma fuera de control. Un asma está bien controlada cuando la función pulmonar es normal, la clínica es escasa (síntomas durante el día y necesidad de β_2 de rescate no más de dos veces por semana) y no existen síntomas nocturnos, limitación en las actividades ni exacerbaciones. Un asma está parcialmente controlada si concurre al menos una de las siguientes circunstancias: síntomas diurnos más de dos veces por semana, necesidad de agonistas β_2 de acción corta más de dos veces por semana, cualquier limitación para la actividad física, cualquier síntoma nocturno, FEV_1 menor del 80% y una o más exacerbaciones al año. Finalmente, el asma no controlada es la que cursa con una exacerbación en cualquier semana o cumple tres características o más del asma parcialmente controlada en cualquier semana.

Tabla 81-3

Clasificación del asma por gravedad y características clínicas antes del tratamiento

	Intermitente	Persistente leve	Persistente moderada	Persistente grave
Sintomatología	Menos de una vez por semana	Más de una vez por semana, pero menos de una vez al día	Diarios	Diarios
	Exacerbaciones de corta duración	Las exacerbaciones pueden afectar a la actividad y al sueño	Las exacerbaciones afectan a la actividad y al sueño	Exacerbaciones frecuentes
	Síntomas nocturnos no más de dos veces al mes	Síntomas nocturnos más de dos veces al mes	Síntomas nocturnos más de una vez a la semana	Síntomas nocturnos frecuentes
			Uso diario de inhaladores β_2 de acción corta	Limitación de las actividades físicas
Función pulmonar	FEV_1 o PEF ≥ 80% del predicho	FEV_1 o PEF ≥ 80% del predicho	FEV_1 o PEF un 60%-80% del predicho	FEV_1 o PEF ≤ 60% del predicho
	Variabilidad del FEV_1 o PEF < 20%	Variabilidad del FEV_1 o PEF < 20%-30%	Variabilidad del FEV_1 o PEF > 30%	Variabilidad del FEV_1 o PEF > 30%

Con estas premisas, el esquema general del tratamiento se establece en seis pasos. Cada paciente es asignado inicialmente a uno de ellos y los ajustes posteriores estarán determinados por el control obtenido. Si el control no se logra con una terapia, se pasará a un escalón superior hasta conseguirlo. De la misma forma, si el control se ha alcanzado y mantenido durante al menos 3 meses, habrá que intentar bajar de escalón con un control que implique la menor medicación posible. A continuación se detallan los escalones terapéuticos propuestos. Antes de proceder a subir el escalón debe comprobarse que el paciente esté realizando el tratamiento (cumplimiento), que emplee los inhaladores de forma correcta y que esté tomando las medidas preventivas adecuadas (no fumar, control del peso, evitar exposición a alérgenos).

Escalón 1

Los broncodilatadores de acción rápida conforman el primer escalón en el tratamiento del asma y, de todos los disponibles, la mejor opción son los simpaticomiméticos β_2 por rapidez en el inicio del efecto y seguridad.

Deben usarse siempre a demanda y no según una pauta prefijada.

Escalón 2

Si la enfermedad no se controla sólo con el broncodilatador a demanda, hay que introducir necesariamente medicación de mantenimiento. Los glucocorticoides inhalados son aún los fármacos de elección, y su toma debe iniciarse en dosis bajas (200 µg/12 h de budesonida, 250 µg/12 h de beclometasona, 100 µg/12 h de fluticasona o 160 µg/24 h de ciclesonida). Otra posibilidad es administrar antileucotrienos en los pacientes con rinitis alérgica concomitante y en los incapaces de utilizar los dispositivos de inhalación o con efectos secundarios locales no tolerables. También puede considerarse el uso de inmunoterapia específica en pacientes con componente alérgico relevantes (ácaros o pólenes).

Escalón 3

Cuando la respuesta no resulta adecuada o el asma cumple de entrada criterios de persistente moderada, está indicado el uso de glucocorticoides inhalados en dosis intermedias (400-800 µg/12 h de budesonida, 500-1.000 µg/12 h de beclometasona o 250 µg/12 h de fluticasona) o lo que parece más conveniente: combinar dosis bajas de glucocorticoides y un agonista β_2 de larga duración (formoterol, salmeterol, vilanterol). También se puede considerar en estos pacientes usar la terapia TEMA, que consiste en utilizar de base el tratamiento con la combinación de glucocorticoide inhalado (budesonida o beclometasona) y formoterol, que también se utiliza como medicación de rescate en caso de necesidad para aliviar los síntomas. También se puede recurrir al empleo de dosis bajas de glucocorticoides más un antileucotrieno.

También puede considerarse el uso de inmunoterapia específica en pacientes con componente alérgico relevante (ácaros o pólenes).

Escalón 4

Incluye el empleo de glucocorticoides inhalados en dosis intermedias o altas (800-1.000 µg/12 h de budesonida, 1.250-2.000 µg/12 h de beclometasona o 500 µg/12 h de fluticasona) combinados con agonistas β_2 de larga duración.

Paralelamente, cabe añadir antimuscarínicos (tiotropio) antes de llegar a las dosis altas de glucocorticoide inhalado o incluso cuando al alcanzarse no se logra el control de la enfermedad.

Escalón 5

Este escalón terapéutico contempla que con la medicación propuesta en el paso anterior, es decir, 800-1.000 µg/12 h de budesonida, 1.250-2.000 µg/12 h de beclometasona o 500 µg/12 h de fluticasona, combinados con agonistas β_2 de larga duración y tiotropio, no se logra el control de la enfermedad, lo que se traduce en agudizaciones frecuentes (con o sin ingreso hospitalario) que obligan a tratamientos repetidos con glucocorticoides sistémicos (orales o intramusculares) o incluso en los casos más graves a la necesidad de mantener una dosis regular de glucocorticoide oral (asma corticodependiente).

En estos casos de asma grave no controlada está indicado referir el paciente a una unidad especializada en el manejo del asma grave en donde se analizará la conveniencia de iniciar un tratamiento con anticuerpos monoclonales.

En el asma alérgica grave no controlada, el anticuerpo monoclonal recomendado es el omalizumab. La respuesta al tratamiento debe hacerse a las 16 semanas. Si entonces no hay ninguna evidencia de mejoría, debe suspenderse su administración; si se observan resultados parciales o totales (mejoría clínica evidente, reducción de las exacerbaciones), el tratamiento deberá mantenerse durante un período de tiempo aún no determinado.

En los pacientes con asma grave no alérgica eosinofílica (300 eosinófilos/mL en la sangre), el tratamiento recomendado es uno de los anticuerpos monoclonales dirigidos a bloquear la acción de la citosina IL-5 (mepolizumab, reslizumab, benralizumab). Los tres muestran una eficacia clínica similar en los metaanálisis de los ensayos clínicos, sin que existan estudios comparativos entre ellos. La eficacia del tratamiento debe ser evaluada (mejoría clínica, disminución exacerbaciones, mejoría de la

función pulmonar), y su tratamiento, detenido o mantenido. El tratamiento deberá mantenerse por un período de tiempo aún no determinado.

En los pacientes con asma alérgica eosinofílica existen dos opciones: omalizumab o un anti-IL-5. No hay estudios comparativos entre ambas opciones, y la decisión se tomará de forma individualizada teniendo en cuenta, entro otros, el papel relevante del componente alérgico en la clínica del paciente. En caso de fracaso terapéutico se procederá a utilizar la segunda opción.

Escalón 6

Cuando la propuesta terapéutica del escalón 5 ha fracasado y el asma grave alérgica o no alérgica permanece incontrolada, se puede considerar la termoplastia bronquial.

Tratamiento de las agudizaciones

El tratamiento de la exacerbación asmática exige, como paso previo, determinar su intensidad. Para tal fin, el clínico buscará en primer lugar la existencia de parámetros que indiquen extrema gravedad: disminución del nivel de consciencia, cianosis, bradicardia, hipotensión, pulso paradójico, contracción de la musculatura respiratoria accesoria, imposibilidad de terminar las palabras a causa de la disnea y silencio auscultatorio. En ausencia de estos signos de riesgo vital, la valoración de la gravedad se realizará según el grado de obstrucción al flujo aéreo presente, determinado con los dispositivos portátiles de medición del PEF o FEV_1. De acuerdo con los valores de PEF obtenidos, la agudización se considerará leve (> 70% del teórico o 300 L/min), moderada (entre el 50% y el 70% o entre 150 y 300 L/min) o grave (< 50% o menos de 150 L/min).

El tratamiento inicial de la AGA incluye los siguientes puntos:

- Administración de oxígeno en concentraciones suficientes para corregir la hipoxemia y guiada por oximetría o gasometría arterial.
- Agonistas adrenérgicos β_2 de acción corta inhalados, bien sea con nebulizadores (5 mg de salbutamol diluidos en 3 mL de suero fisiológico) o con cartuchos presurizados unidos a cámaras de inhalación. En ese caso se recomienda realizar cuatro disparos

consecutivos de salbutamol, con un intervalo de separación entre ellos de 30 s. Posteriormente se administrará un nuevo disparo cada minuto, hasta que mejore el broncoespasmo o aparezcan efectos secundarios; por lo general no suelen necesitarse más allá de 8-10 inhalaciones. La adrenalina (0,3 mg/s.c., repetida hasta tres veces, cada 15-20 min) es también otra opción.

- Pulso de glucocorticoides en dosis altas (metilprednisolona, 1-2 mg/kg i.v., o hidrocortisona, 200 mg i.v.).
- En situaciones en que haya signos de riesgo vital o un PEF inferior al 33%, cabe añadir bromuro de ipratropio nebulizado (0,5 mg) o en cartucho presurizado con espaciador (4-6 inhalaciones consecutivas; 0,02 mg por inhalación).

Los pacientes deben permanecer bajo vigilancia del personal médico, ya que en cualquier momento pueden sufrir un empeoramiento que obligue a intubación y ventilación mecánica. Transcurrido un tiempo no superior a la media hora, el paciente es valorado de nuevo. Si el PEF es entonces mayor que el 50% del teórico y no hay signos clínicos de gravedad, se continuará durante las siguientes 24 h con adrenérgicos β_2 pautados cada 4-6 h, glucocorticoides sistémicos y oxígeno cuando sea preciso. Si, por contra, el PEF no mejora o resulta inferior al 50%, se administrarán de nuevo simpaticomiméticos y puede añadirse además teofilina en perfusión i.v. Cuando, a pesar de todo, la situación clínica y la gasométrica experimentan deterioro o el PEF no supera el 33% del teórico, el paciente debe ser trasladado a la unidad de vigilancia intensiva.

El tratamiento de las agudizaciones moderadas guarda bastante similitud y consiste, una vez administrado oxígeno, en adrenérgicos β_2 por vía inhalada y glucocorticoides sistémicos. Las pautas y dosis recomendadas son iguales a las ya descritas. Si pasados 30 min el PEF es superior al 70%, el tratamiento para los siguientes días incluirá adrenérgicos β_2 inhalados a demanda, glucocorticoides inhalados en dosis altas ($\geq$ 1.200 µg/día de budesonida o equivalentes) y tanda de glucocorticoides orales (40 mg/día). Caso de que el PEF permanezca igual o empeore, se recurrirá de nuevo a los simpaticomiméticos β_2, suplementados con ipratropio y, de ser necesario, teofilina en perfusión.

Las agudizaciones leves se tratan con administración, en cartucho presurizado o en polvo seco, de simpaticomiméticos β_2 de acción corta (2-4 aplicaciones intercaladas entre sí 30 s). Este tratamiento inmediato debe siempre complementarse, mientras dure la clínica y no se normalice el PEF, con glucocorticoides inhalados en dosis intermedias-altas. Los pacientes que ya recibían glucocorticoides duplicarán su dosis diaria durante al menos 8-10 días, para luego volver a la pauta de mantenimiento cuando se produzca mejoría.

Consejo médico

Como sucede con cualquier otra enfermedad crónica, la colaboración del paciente constituye un elemento clave dentro de la estrategia terapéutica global. Lo que se pretende es que el enfermo conozca cuándo y cómo utilizar el arsenal farmacológico, de qué modo ha de aplicar las medidas preventivas, cuáles son las estrategias para impedir la aparición de agudizaciones, qué hacer ante ellas y cuándo debe buscar ayuda médica. El plan debe permitir que el paciente tome consciencia del estado de su enfermedad a través de la valoración de los síntomas, las necesidades de medicación broncodilatadora y las variaciones en el PEF. La enseñanza estructurada de estas habilidades puede verse facilitada mediante programas de educación específicos.

Bibliografía especial

Bush A. Pathophysiological mechanisms of asthma. Frontiers in Pediatrics 2019;7:68.

Cisneros Serrano C, Melero C, Almoacid C, Perpiñá M, Picado C, Martínez Moregón E, et al. Normativa sobre asma grave no controlada. Archiv Bronconeumol 2015;15:235-46.

Guía española de manejo del asma. Gema 4,3. Disponible en: www.gemasma.com (Acceso el 30 de diciembre de 2019.)

Papi A, Brightling C, Pedersen SE, Reddel HK. Asthma. Lancet 2018;391: 783-800.

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

A. Agustí García-Navarro, R. Rodríguez-Roisin

Concepto

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es heterogénea, compleja y dinámica. Es *heterogénea* porque está constituida por alteraciones que pueden afectar a las vías aéreas (bronquitis, bronquiolitis, bronquiectasias), los alvéolos (enfisema) y/o la circulación pulmonar (disfunción endotelial, hipertensión pulmonar) y que, además, con frecuencia se asocia a alteraciones extrapulmonares (multimorbilidad), incluyendo enfermedades cardiovasculares (enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca, arritmias), metabólicas (diabetes), osteomusculares (osteoporosis, disfunción muscular esquelética, caquexia), neurológicas (ansiedad, depresión) y oncológicas (cáncer de pulmón). No todas estas alteraciones están presentes en todos los pacientes con EPOC en cualquier momento de su evolución. Es *compleja* porque la relación entre estas alteraciones no es lineal, por lo que no se puede predecir una a partir de otra. Finalmente, es *dinámica* porque todos estos elementos pueden cambiar a lo largo del tiempo, como resultado de la evolución natural de la enfermedad o de su tratamiento.

Por todo ello, hoy en día la EPOC debe entenderse como un *síndrome* y no como una enfermedad única. Este síndrome es prevenible y tratable, puede afectar a ambos sexos, como todo síndrome reconoce orígenes diversos (no sólo el hábito tabáquico) y se caracteriza por síntomas respiratorios crónicos (disnea, tos y/o expectoración) debidos a la presencia de alteraciones estructurales de las vías aéreas (bronquitis, bronquiolitis, bronquiectasias) y/o alvéolos (enfisema) que causan limitación al flujo aéreo de gravedad variable, en general poco reversible y a menudo progresiva. La circulación pulmonar también puede verse afecta en este síndrome y, con frecuencia la EPOC se asocia a diversas enfermedades

extrapulmonares (multimorbilidad), incluyendo enfermedades cardiovasculares, osteomusculares, neurológicas y/o oncológicas.

Diagnóstico

El diagnóstico de EPOC debe *sospecharse* en cualquier individuo que presente disnea, tos y/o expectoración, particularmente si es fumador o ha estado expuesto a alguno de los otros factores de riesgo que se discuten a continuación. Esta *sospecha diagnóstica clínica* precisa, obligatoriamente, la práctica de una espirometría forzada para *confirmar* el diagnóstico de EPOC mediante la objetivación de la existencia de una alteración obstructiva poco reversible (cociente $FEV_1/FVC < 0,7$ después de la prueba broncodilatadora) (fig. 81-7).

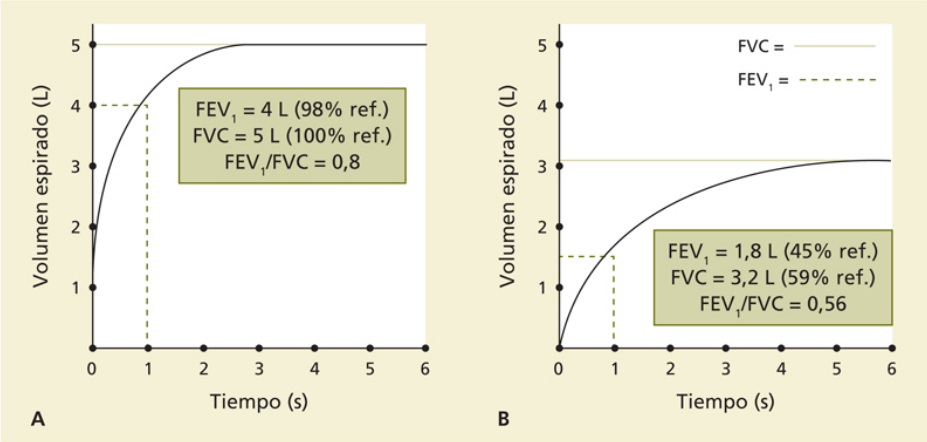


FIGURA 81-7 Espirometría forzada normal **(A)** y obstructiva **(B).** Un individuo sano es capaz de espirar en el primer segundo de la maniobra (FEV_1) más del 70% del volumen final espirado (FVC). Un paciente con EPOC presenta una limitación al flujo aéreo caracterizada por un cociente $FEV_1/FVC < 0,7$. La gravedad de la obstrucción se evalúa sobre el valor de FEV_1 expresado en forma de porcentaje (%) de un valor de referencia (v. fig. 81-10) determinado según el sexo, la edad y la talla del paciente. (Modificado con autorización de www.goldcopd.org.)

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de la EPOC debe establecerse con otras enfermedades respiratorias que también puedan cursar con limitación al flujo aéreo, como el asma bronquial, la bronquiolitis obliterante y las bronquiectasias, ligadas o no a fibrosis quística. El asma bronquial puede iniciarse a cualquier edad, incluidos niños, y tiene un curso clínico oscilante con períodos en los que la espirometría puede ser normal, especialmente si el paciente recibe tratamiento adecuado; en la EPOC, la reversibilidad de la limitación del flujo aéreo es limitada y la espirometría nunca se normaliza totalmente. En ocasiones, el asma y la EPOC pueden coexistir (ACO: *asthma-COPD overlap*). La bronquiolitis obliterante puede presentarse a cualquier edad y está relacionada con un factor desencadenante específico (trasplante de órganos, exposición a humos, infecciones víricas, artritis reumatoide). La fibrosis quística (o mucoviscidosis) es una enfermedad genética que se manifiesta ya en los primeros años de la vida y puede cursar también con limitación crónica al flujo aéreo (v. fig. 81-7). La disponibilidad actual de la TC de tórax ha mostrado que muchos pacientes con EPOC también presentan bronquiectasias, no siempre causadas por fibrosis quística.

Epidemiología

La prevalencia de la EPOC en España en la población adulta de más de 40 años se sitúa alrededor del 10%. La OMS estima que la EPOC será la tercera o cuarta causa de mortalidad en el mundo en 2020, y que pasará de ser la 13.ª causa de incapacidad sociolaboral en el mundo en 2004 a la 5.ª en 2030. A pesar de estas cifras, la EPOC sigue siendo una enfermedad infradiagnosticada en el 70%-80% de los casos, por lo que la gran mayoría de los pacientes con EPOC en el mundo no reciben tratamiento. En España, el 80% de los pacientes con EPOC son varones, aunque la incidencia de la enfermedad en las mujeres está en aumento, debido probablemente a su mayor consumo de cigarrillos. De hecho, en los países anglosajones, la incidencia de la EPOC es similar en las mujeres y en los hombres.

Etiología y factores de riesgo

El conocimiento sobre la etiología de la EPOC ha cambiado notablemente en los últimos años. De ser tradicionalmente considerada una enfermedad que afectaba casi exclusivamente a varones de entre 60-70 años de edad, autoinfligida por el tabaco, hoy sabemos que las alteraciones estructurales que caracterizan el síndrome de la EPOC se deben a la interacción acumulada a lo largo de la vida del individuo, tanto antes como después del parto, entre factores de riesgo ambientales y genéticos que determinan la trayectoria seguida por la función pulmonar del individuo, tanto en su fase de crecimiento y desarrollo (hasta los 20-25 años) como de declive asociada al envejecimiento pulmonar fisiológico (hasta la muerte del individuo) (fig. 81-8). En este contexto, es importante, por tanto, destacar que se puede desarrollar EPOC por alteraciones del desarrollo pulmonar en etapas tempranas de la vida que limitan la función pulmonar máxima alcanzada y/o por la aceleración del proceso de pérdida fisiológica de función pulmonar con la edad (v. fig. 81-8). Igualmente, debe señalarse que un porcentaje de niños con mala función pulmonar inicial son capaces de recuperar *(catch-up)* una trayectoria pulmonar normal en la infancia y la adolescencia (v. fig. 81-8).

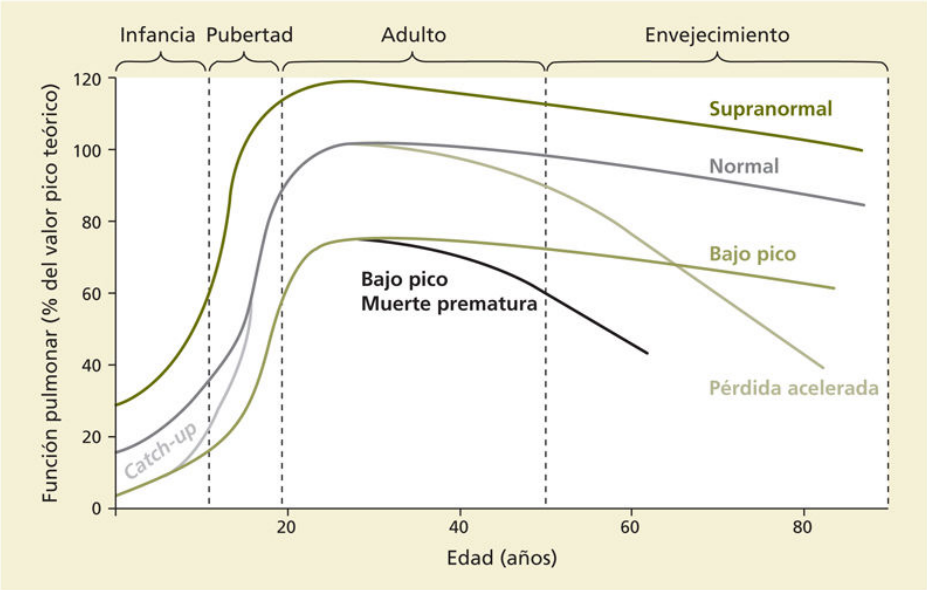


FIGURA 81-8 Diferentes trayectorias de función pulmonar. Para más explicaciones, véase el texto. (Modificado con autorización a partir de Agusti A, Faner R. Lung function trajectories in health and disease. The Lancet Respiratory Medicine 2019;4:358-64.)

En consecuencia, hoy se considera que los *factores de riesgo* de EPOC son *ambientales* y/o *genéticos.* La inhalación de humo de tabaco (principalmente de cigarrillos, pero también de puros, pipa, marihuana y, muy posiblemente, cigarrillos electrónicos) es el factor de riesgo *ambiental* de EPOC más importante, pero no es el único, ya que entre el 20%-40% de los pacientes con EPOC en el mundo no son fumadores. Otros factores de riesgo ambiental incluyen la exposición al humo de combustión de biomasa empleada para cocinar o como calefacción, especialmente en los países en desarrollo; este elemento sería particularmente lesivo en las mujeres y los niños (en los que puede alterar su desarrollo pulmonar normal (v. fig. 81-8). El papel de la contaminación atmosférica como causa de EPOC es más incierto, pero también posible, especialmente durante la fase de desarrollo pulmonar en la infancia y la adolescencia. Los trabajadores expuestos a polvo orgánico o inorgánico, o a agentes químicos también tienen mayor riesgo de padecer EPOC. Por otra parte, diversas situaciones clínicas al inicio de la vida, como el tabaquismo materno durante el embarazo (o pasivo tras el parto), la prematuridad, el déficit de crecimiento intrauterino, la displasia broncopulmonar o las infecciones y el déficit nutricionales en la

infancia y la adolescencia también pueden alterar el desarrollo pulmonar y contribuir con ello al riesgo de EPOC en la edad adulta (v. fig. 81-8).

Los *factores de riesgo genéticos* también juegan un papel importante en la etiopatogenia de la EPOC, ya que sólo un 30%-50% de todos los fumadores (el factor de riesgo ambiental mejor estudiado) desarrollan la enfermedad. El déficit de α_1-antitripsina es el factor de riesgo genético de EPOC mejor investigado. Los individuos homocigotos portadores del alelo Z de este gen tienen un riesgo incrementado para desarrollar EPOC, especialmente si son fumadores. Estudios genéticos más recientes han identificado más de 100 polimorfismos asociados a la EPOC (ya sea porque se asocian con el nivel de función pulmonar alcanzado al final de la adolescencia o la susceptibilidad individual a factores ambientales), aunque el incremento de riesgo que comportan de forma aislada es reducido.

Biopatología

Los mecanismos biopatológicos precisos que los diferentes factores de riesgo ambientales y/o genéticos enumerados anteriormente determinan todavía no son bien conocidos, pero se considera que los más relevantes son:

- *Respuesta inflamatoria pulmonar anormal*, en la que participa tanto la respuesta inmune *innata* (macrófagos, neutrófilos) como la *adquirida* (linfocitos B y T), que producen diversos mediadores capaces de destruir el parénquima pulmonar. Debido a mecanismos aún no suficientemente esclarecidos, pero posiblemente relacionados con una respuesta autoinmune, la respuesta inflamatoria que caracteriza la EPOC puede mantenerse después del abandono del hábito tabáquico y contribuir así a la progresión de la enfermedad.
- *Desequilibrio de proteasas-antiproteasas*, debido fundamentalmente a la producción aumentada de enzimas proteolíticas por neutrófilos y macrófagos alveolares, y a la inactivación oxidativa de la α_1-antitripsina por estrés oxidativo (v. más adelante).

- *Estrés oxidativo.* Los radicales libres de oxígeno contenidos en el humo de tabaco, o liberados por macrófagos activados, tienen capacidad de degradar la matriz proteica pulmonar y de inactivar la α_1-antitripsina.
- *Alteraciones en el proceso de reparación pulmonar.* El humo del tabaco inhibe la lisil-oxidasa, enzima que cataliza la formación de elastina y colágeno y altera el proceso de reparación tras la lesión del tejido pulmonar. El posible papel de alteraciones en la capacidad de células madre (tanto las residentes en el pulmón como las potencialmente reclutadas desde la médula ósea) en el proceso de reparación y mantenimiento pulmonar es todavía poco conocido, pero potencialmente importante.
- *Otros mecanismos biopatológicos pulmonares* potenciales incluyen apoptosis epitelial y endotelial excesiva, y diversos mecanismos asociados al envejecimiento celular prematuro, como la senescencia celular, alteraciones mitocondriales y el acortamiento de la longitud de los telómeros cromosómicos.
- Finalmente, algunos pacientes con EPOC también presentan *inflamación sistémica*, con niveles séricos elevados de citocinas proinflamatorias (TNF-α, IL-6, IL-8), reactantes de fase aguda (proteína C reactiva), estrés oxidativo y activación de células inflamatorias (neutrófilos, monocitos y linfocitos). La inflamación sistémica puede desempeñar un papel importante en la patogénesis de muchas de las manifestaciones extrapulmonares de la enfermedad (multimorbilidad).

Anatomía patológica

La EPOC se caracteriza por la presencia de alteraciones anatomopatológicas en las vías aéreas, el parénquima alveolar y/o los vasos sanguíneos pulmonares (fig. 81-9), cuya proporción varía en diferentes pacientes.

- Entre las alteraciones de las vías aéreas de la EPOC es importante diferenciar las de las *vías aéreas centrales* y las de las *periféricas (diámetro < 2 mm)* o bronquíolos, ya que en las últimas la pared

carece de cartílago y, por tanto, es menos rígida y más colapsable, por lo que contribuye significativamente a la limitación crónica al flujo aéreo propia de la EPOC (v. fig. 81-7). En las *vías aéreas centrales*, la lesión más característica de la EPOC es el aumento del espesor de la capa glandular, que contribuye a los síntomas de tos y expectoración crónicas (bronquitis crónica). Existe, además, hipertrofia de la capa muscular, infiltrado inflamatorio submucoso y atrofia cartilaginosa. Estas alteraciones producen engrosamiento de la pared y reducción de la luz bronquial, pero no contribuyen de forma significativa a la limitación al flujo aéreo característica de la enfermedad. Por el contrario, en las *pequeñas vías aéreas* (bronquíolos) se produce una lesión epitelial que, por una parte, estimula la liberación de mediadores proinflamatorios y, por otra, expone las fibras nerviosas no adrenérgicas-no colinérgicas a agentes irritantes, lo que contribuye a aumentar la respuesta inflamatoria (inflamación neurogénica). Esta inflamación bronquiolar es la anomalía morfológica más precoz de las vías aéreas en la EPOC (al menos en la asociada al tabaquismo, la más estudiada de todas las posibles causas de EPOC) y causa engrosamiento de la pared, contracción de la musculatura lisa y obstrucción al flujo aéreo (v. fig. 81-7). Su perpetuación produce fibrosis de la pared e hipertrofia muscular lisa, lo que produce más estrechamiento bronquiolar, aumento de la resistencia de las vías aéreas (Raw) al flujo aéreo. Esta *bronquiolitis* se caracteriza por aumento de células caliciformes con metaplasia de células escamosas e infiltrado inflamatorio mural, constituido por macrófagos, linfocitos T (predominantemente CD8), linfocitos B (que en ocasiones forman folículos linfoides) y fibroblastos. En estadios más avanzados se observa fibrosis e hipertrofia muscular lisa (v. fig. 81-9). Estas alteraciones provocan engrosamiento de la pared, y distorsión y estrechamiento de la luz bronquiolar, que, a diferencia de las alteraciones histológicas observadas en las vías aéreas centrales, sí contribuye de forma muy relevante a la limitación al flujo aéreo de la EPOC. El infiltrado inflamatorio puede extenderse a los tabiques alveolares peribronquiales y destruirlos, lo que supone pérdida de soporte estructural de las vías

aéreas durante la espiración y contribuye al aumento de la resistencia al flujo aéreo.

- El *enfisema* se define por el aumento anómalo de los espacios aéreos distales a los bronquíolos terminales debido a destrucción de la pared alveolar. Estas alteraciones reducen la superficie alveolar disponible para el intercambio de gases (oxígeno [O_2] y anhídrido carbónico [CO_2]) y reducen la capacidad de retracción elástica del pulmón (lo que también contribuye a la limitación al flujo aéreo característica de la EPOC). Existen tres tipos de enfisema: 1) *enfisema centroacinar o centrolobulillar,* en el que la zona central del ácino (unidad respiratoria básica ventilada por un bronquíolo terminal) está destruida, mientras que se mantiene intacta su zona periférica (alvéolos propiamente dichos). Este tipo de enfisema es prácticamente exclusivo de los fumadores, pero no el único tipo de enfisema que estos pueden desarrollar, y adquiere mayor gravedad en los campos pulmonares superiores (v. fig. 81-9); 2) *enfisema panacinar o panlobulillar,* en el que todas las estructuras del ácino están destruidas de forma homogénea. Suele afectar más a los lóbulos pulmonares inferiores y es típico de los pacientes con déficit de α_1-antitripsina, y 3) *enfisema paraseptal*, generalmente en zonas próximas a lesiones pulmonares residuales (p. ej., tuberculosis). No es un tipo de enfisema relacionado con la EPOC.
- Las principales alteraciones de la *circulación pulmonar* en la *EPOC* consisten en el engrosamiento de la capa íntima en las arterias musculares (v. fig. 81-9) y la muscularización de las arteriolas. Estos cambios se asocian a disfunción endotelial y pueden estar presentes en fases iniciales de la enfermedad, aunque son más pronunciados en las más avanzadas, cuando puede existir hipertensión pulmonar. Esta aparece en el 10% de los pacientes con EPOC grave y se debe a la combinación de alteraciones estructurales (pérdida de capilares asociada al desarrollo de enfisema, hiperplasia de la capa íntima, hiperplasia e hipertrofia de la capa muscular lisa) y funcionales (aumento de la vasoconstricción hipóxica en las pequeñas arterias pulmonares).

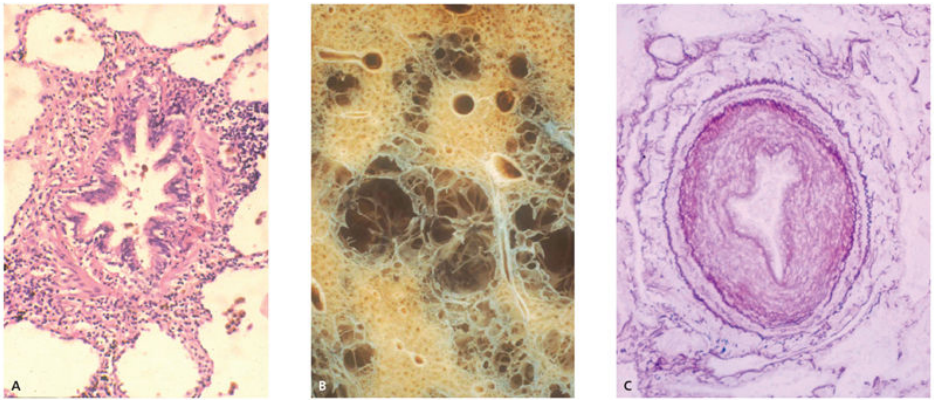


FIGURA 81-9 Alteraciones anatomopatológicas de la EPOC. **A.** Bronquíolo en el que se aprecia un intenso infiltrado inflamatorio mononuclear, aumento de la cantidad de músculo liso y cierto grado de fibrosis. Estas lesiones producen el engrosamiento de la pared y reducen el diámetro de la luz bronquiolar. (Hematoxilina-eosina, ×100.) **B.** Imagen macroscópica de enfisema centrolobulillar. **C.** Arteria muscular pulmonar en la que se observa un notable engrosamiento de la capa íntima que reduce la luz arterial. (Tinción de fibras elásticas, ×100.)

Fisiopatología

La EPOC se asocia a diversas alteraciones de la función pulmonar. La limitación crónica y poco reversible al flujo aéreo espiratorio es la anomalía funcional que define la enfermedad (v. fig. 81-7). Se debe tanto a alteraciones de las vías aéreas (especialmente las de pequeño calibre) como del parénquima alveolar (enfisema). Las primeras aumentan la resistencia al flujo aéreo por disminución de la luz bronquial debido a engrosamiento de la pared, contracción de la musculatura lisa bronquial o pérdida del soporte elástico ofrecido en condiciones normales por el parénquima alveolar, lo que facilita su colapso durante la espiración. Las segundas disminuyen la retracción elástica pulmonar y, con ello, la presión necesaria para la generación de flujo aéreo. Eventualmente, estas alteraciones pueden provocar atrapamiento aéreo (aumento del volumen residual [RV] y de la capacidad de la residual funcional [FRC]) e hiperinflación pulmonar (aumento de la capacidad pulmonar total [TLC]), disminución de la capacidad de transferencia pulmonar para el monóxido de carbono (DLCO) y alteraciones del intercambio pulmonar de gases con aparición de hipoxemia arterial con o sin hipercapnia. Diversas técnicas de exploración

de la función pulmonar permiten valorar la presencia y la gravedad de estas diversas alteraciones fisiopatológicas:

- La *espirometría forzada* es la prueba diagnóstica fundamental en la EPOC. Una persona sana que realice una espirometría forzada debe ser capaz de espirar el 70% del volumen final espirado (capacidad vital forzada [FVC]) en el primer segundo (FEV_1), por lo que la relación FEV_1/FVC será superior a 0,7 (v. fig. 81-7); además, para considerar una espirometría forzada normal, los valores absolutos (litros) de FEV_1 y FVC deben ser superiores al 80% de un valor teórico de referencia que se calcula teniendo en cuenta el género, la edad y la talla del individuo. Por el contrario, un paciente con EPOC mostrará un cociente $FEV_1/FVC < 0,7$ (v. fig. 81-7), que demuestra la existencia de limitación al flujo aéreo (debida a un aumento de la resistencia de las vías aéreas [obstrucción] y/o a una reducción de la retracción elástica pulmonar [enfisema]). La gravedad de dicha limitación al flujo aéreo (ligera, moderada, grave o muy grave) se determina basándose en el valor del FEV_1 expresado en forma de porcentaje sobre su valor teórico de referencia (fig. 81-10). Estas alteraciones espirométricas son poco o nada reversibles con broncodilatadores, a diferencia de lo que ocurre en un paciente con asma.
- La *pletismografía* corporal permite constatar el aumento de la resistencia de la vía aérea (Raw) y de los volúmenes pulmonares estáticos (hiperinflación pulmonar [aumento de la TLC] y atrapamiento aéreo [aumento de la FRC, la RV y la RV/TLC]).
- La destrucción de tabiques alveolares y la consiguiente pérdida de la red capilar de los pulmones que ocasiona el *enfisema* reducen la superficie de intercambio gaseoso, lo que puede detectarse por la disminución de DL_{CO}.
- Las alteraciones de las vías aéreas y del parénquima pulmonar originan un *desequilibrio de las relaciones ventilación-perfusión* ($\dot{V}_A/\dot{Q}$), con unidades alveolares cuya ventilación efectiva está reducida, lo que supone la aparición de áreas con cocientes $\dot{V}_A/\dot{Q}$ reducidos (con más perfusión [$\dot{Q}$]que ventilación [$\dot{V}_A$]) que,

eventualmente, pueden llegar a cero *(shunt)*, y la aparición de hipoxemia con o sin hipercapnia arterial. En paralelo, la pérdida de la red capilar determina la existencia de áreas con cocientes $\dot{V}A/\dot{Q}$ elevados (con más ventilación que perfusión), denominadas *espacio muerto.*

- El trabajo de los *músculos inspiratorios* aumenta cuando lo hace la resistencia de la vía aérea y/o en condiciones de hiperinflación pulmonar, por lo que eventualmente se puede producir fatiga diafragmática y fallo de la bomba ventilatoria, lo que comporta la aparición de hipoxemia e hipercapnia arteriales. Esta circunstancia es relativamente frecuente durante las exacerbaciones de la enfermedad (v. más adelante).
- La *capacidad de ejercicio* puede estar limitada en pacientes con EPOC debido a: 1) aumento de la resistencia al flujo aéreo que limita el aumento de la ventilación/minuto requerida durante el ejercicio para dar respuesta a la superior demanda metabólica que este comporta; 2) descensos de la oxigenación arterial durante el ejercicio, lo que limita el aporte de oxígeno al músculo esquelético; 3) pérdida de masa muscular esquelética y *disfunción* de la masa muscular restante, y 4) otros factores cardiovasculares (cardiopatía, arritmias) o hematológicos (anemia crónica) que pueden comprometer el aporte tisular de oxígeno.

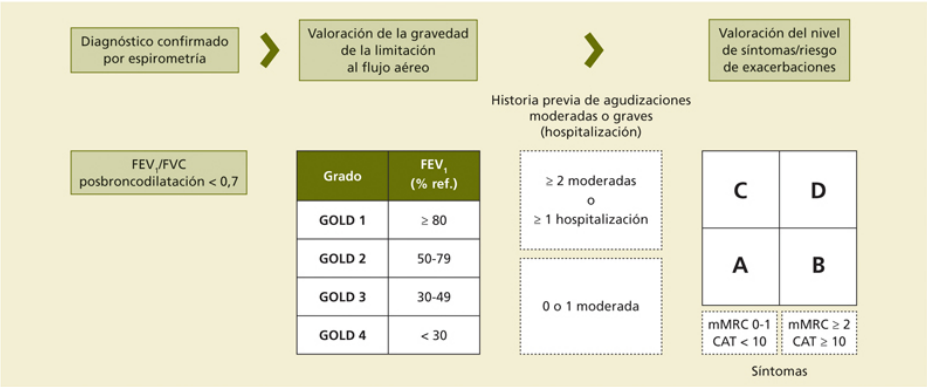


FIGURA 81-10 Diagnóstico (espirométrico), grados de gravedad de la limitación al flujo aéreo presente (GOLD1-GOLD4) y valoración clínica inicial multidimensional del paciente basado en el grado de disnea (evaluado mediante cuestionario [mMRC o CAT]) y la historia previa del número de agudizaciones en el año anterior. Para más explicaciones, véase el texto. (Modificado con autorización de www.goldcopd.org.)

Cuadro clínico

Síntomas

El principal motivo de consulta hacia los 50-60 años de edad es la *disnea* de esfuerzo, que con frecuencia ha progresado a lo largo de los últimos años; en casos graves, puede llegar a ser de reposo. La ortopnea y la disnea paroxística nocturna, típicas de la insuficiencia cardíaca, no se observan en la EPOC. A diferencia del asma, la disnea en el paciente con EPOC no es episódica y suele estar presente siempre en el mismo nivel de actividad y empeorar con los cuadros catarrales y las infecciones bronquiales, aunque los pacientes suelen adaptar su estilo de vida para minimizarla.

Con frecuencia, los primeros síntomas (tos y expectoración) pueden aparecer con anterioridad a la percepción de disnea, ya que los pacientes suelen acudir a la consulta médica sólo cuando la disnea interfiere en la actividad cotidiana. Si la tos y/o la expectoración habitual se prolongan durante más de 3 meses al año durante, al menos, 2 años seguidos, en ausencia de otras causas que la justifiquen (p. ej., bronquiectasias), se habla de *bronquitis crónica.* Es importante señalar que no todos los pacientes con bronquitis crónica tienen limitación al flujo aéreo (que es el elemento funcional que define la EPOC), pero, por desgracia, estos síntomas a

menudo se consideran «normales» o simplemente la «tos del fumador», incluso por el médico que atiende al paciente, y no se reconocen como la manifestación de una posible EPOC que precisa diagnóstico (espirometría) (v. fig. 81-10) y tratamiento adecuado. El esputo suele ser de color blanquecino y su cuantía es difícil de evaluar, ya que, a menudo, es deglutido de forma inconsciente, por lo que hay que considerar anómala cualquier cantidad de expectoración crónica. Los pacientes con bronquitis crónica son más propensos a las infecciones de las vías aéreas, que se manifiestan por aumento de su tos y expectoración habituales y por cambios en las características del esputo, que adquiere una coloración amarillenta o verdosa. La fiebre es rara y, cuando aparece, debe sospecharse una infección respiratoria grave (p. ej., neumonía).

Los pacientes con EPOC también pueden referir *sibilancias*, si bien la disnea nocturna con sibilancias, más característica del asma y la insuficiencia cardíaca, es poco frecuente. En los estadios avanzados de la enfermedad puede haber pérdida de peso no intencional (y masa muscular), que conlleva mal pronóstico. El *dolor torácico* no es un síntoma característico de la EPOC, por lo que su presencia obliga a descartar otras enfermedades, como afecciones pleurales, tromboembolia pulmonar o neumotórax. La *hemoptisis* de escasa cantidad mezclada con el esputo (esputo hemoptoico) puede presentarse en los episodios de infección bronquial, pero, si la hemoptisis es más intensa o persistente, deben descartarse otras enfermedades, como cáncer de pulmón y tuberculosis pulmonar. Finalmente, es muy importante identificar (y tratar) posibles multimorbilidades acompañantes (v. más adelante).

Exploración física

Los hallazgos de la exploración física varían con la evolución de la enfermedad. En estadios iniciales, la exploración física puede ser normal. La inspección debe ir dirigida a documentar el grado de dificultad respiratorio, hiperinflación y funcionamiento de la musculatura respiratoria. Algunos pacientes con disnea intensa espiran con los labios fruncidos. La insuflación torácica se manifiesta por aumento del diámetro anteroposterior del tórax (tórax en tonel). La retracción traqueal y de los espacios intercostales durante la inspiración indica aumento del trabajo respiratorio.

Debe explorarse el uso de los músculos respiratorios accesorios, como el esternocleidomastoideo y los escalenos durante la inspiración, y los músculos abdominales durante la espiración. Los pacientes con limitación grave al flujo aéreo incrementan la efectividad de la musculatura accesoria al sentarse inclinados hacia delante y sujetar un objeto con los brazos, con el fin de fijar la cintura escapular en la que se insertan los músculos inspiratorios. La respiración paradójica (movimiento hacia dentro de la pared abdominal superior durante la inspiración) indica contracción diafragmática débil o ineficaz, y pueden señalar fatiga muscular respiratoria inminente. La cianosis de tipo central (caliente) sólo se detecta en estadios muy avanzados o en situaciones de insuficiencia respiratoria aguda. La *acropaquia* no es característica de la EPOC y su presencia debe sugerir la de otras enfermedades pulmonares (p. ej., cáncer de pulmón, bronquiectasias o fibrosis pulmonar) o cirrosis hepática, aunque existen casos de acropaquia familiar sin relevancia patológica.

Si existe insuflación pulmonar, la percusión torácica puede ser timpánica. En la auscultación, el murmullo vesicular puede estar disminuido (en proporción a la gravedad del enfisema presente; en casos graves, puede haber silencio ventilatorio), y el tiempo espiratorio, prolongado. Es frecuente auscultar *roncus* y sibilancias y, en ocasiones, estertores inspiratorios, generalmente húmedos. Los estertores crepitantes secos pueden sugerir la presencia de fibrosis pulmonar combinada con enfisema.

La auscultación cardíaca en el paciente con EPOC (especialmente si tiene insuflación pulmonar) está atenuada. En las fases avanzadas de la enfermedad suele haber taquicardia y, en ocasiones, arritmias. Debe prestarse atención a la presencia de signos indicativos de insuficiencia ventricular derecha, como la elevación del pulso yugular, la hepatomegalia y el edema en las extremidades inferiores.

Multimorbilidad

La prevalencia de alteraciones cardiovasculares (enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca), metabólicas (diabetes), osteomusculares (osteoporosis, caquexia), neurológicas (ansiedad, depresión) y oncológicas (cáncer de pulmón) es superior en los pacientes con EPOC que en los sujetos sin EPOC de edad similar. Los mecanismos patobiológicos que

subyacen esta observación no son bien conocidos, pero pueden ser el resultado de factores de riesgo comunes (edad, tabaquismo, sedentarismo) y/o de la inflamación sistémica que presentan algunos pacientes con EPOC. En cualquier caso, la multimorbilidad deteriora la calidad de vida y el pronóstico de los pacientes con EPOC, por lo que su diagnóstico y tratamiento apropiado es imperativo.

Exploraciones complementarias

Exploración funcional respiratoria

- La *espirometría forzada* es imprescindible para establecer el diagnóstico de EPOC (v. fig. 81-7) mediante la objetivación de una alteración obstructiva definida por la presencia de un cociente FEV_1/FVC inferior a 0,7 posbroncodilatación. La espirometría forzada debe obtenerse ante cualquier sospecha clínica de EPOC, especialmente en fumadores o exfumadores que refieran disnea, tos o expectoración habitual. En los estadios iniciales de la enfermedad, el FEV_1 puede ser normal (> 80% del valor de referencia), pero en fases avanzadas, el valor del FEV_1 posbroncodilatador (expresado en forma de % de su valor de referencia) permite establecer la gravedad de la limitación al flujo aéreo (GOLD 1-GOLD 4) (v. fig. 81-10). Algunos pacientes con EPOC pueden presentar una prueba broncodilatadora positiva (aumento del $FEV_1 \geq 12\%$ y 200 mL) en algún momento de su evolución, pero esta característica no suele ser estable en el tiempo en la mayor parte de ellos, por lo que no se considera un factor importante para guiar el tratamiento farmacológico de la enfermedad.
- La medición de los *volúmenes pulmonares estáticos* (FRC, TLC, RV) y de la DLCO no es necesaria de forma rutinaria en todos los pacientes con EPOC, pero, en casos determinados, permite una mejor definición del impacto funcional de la enfermedad.
- En pacientes con EPOC leve (GOLD 1) o moderada (GOLD 2) (v. fig. 81-10), la *gasometría arterial* suele ser normal y no debe

considerarse una exploración de rutina. En casos graves (GOLD 3) o muy graves (GOLD 4) puede aparecer hipoxemia arterial (PaO_2 60-80 mm Hg) o insuficiencia respiratoria (PaO_2 < 60 mm Hg), con o sin aumento de la $PaCO_2$ (≥ 45 mm Hg). En estos pacientes (GOLD 3-4) sí se recomienda obtener una gasometría arterial, así como siempre que existan signos de insuficiencia respiratoria (saturación arterial de la oxihemoglobina [SaO_2] < 90%) o insuficiencia cardíaca. La *pulsioximetría* es una buena alternativa no invasiva para evaluar la evolución de la insuficiencia respiratoria, pero no proporciona información ni sobre el valor del pH arterial ni sobre el de la $PaCO_2$, por lo que, si el valor de la SaO_2 es inferior al 90%, debe practicarse una gasometría arterial que permita valorarlos adecuadamente.

- En los pacientes que presentan disnea inexplicada o mala capacidad de ejercicio, la *prueba de esfuerzo* puede proporcionar información objetiva sobre el grado de limitación al ejercicio, así como posibles alteraciones respiratorias, cardíacas y/o metabólicas que también pueden contribuir a la disnea del paciente. Existen diversas alternativas para valorar la capacidad de ejercicio en pacientes con EPOC, entre ellas la prueba de la marcha de 6 min (6MWT, por sus siglas en inglés), la bicicleta ergométrica y el tapiz rodante. La 6MWT no precisa tecnología sofisticada, es fácil de realizar y proporciona información integrada de utilidad pronóstica.

Técnicas de imagen

- La *radiografía de tórax* en un paciente con EPOC es a menudo normal, pero, en ocasiones, sobre todo en pacientes graves, puede mostrar alguna de las siguientes anomalías (fig. 81-11): 1) insuflación pulmonar, que se manifiesta por el descenso de la posición del diafragma (se sitúa por debajo del borde anterior de la séptima costilla) y su aplanamiento o inversión en la proyección lateral y aumento del diámetro anteroposterior del tórax; 2) oligohemia, con campos pulmonares hiperclaros y disminución de la trama vascular, que afecta preferentemente a la periferia del

pulmón, por lo que las estructuras hiliares aparecen más marcadas, y 3) bullas (áreas de hiperclaridad rodeadas de una pared fina).

- La *TC del tórax* no es necesaria para el diagnóstico de EPOC y no se recomienda en todos los pacientes, pero sí resulta útil, si: 1) se quiere evaluar la presencia de enfisema (fig. 81-12) para valorar la indicación de la intervención quirúrgica o endoscópica de reducción de volumen pulmonar, y 2) si se sospecha la presencia de bronquiectasias, cáncer de pulmón o coexistencia de enfermedad intersticial. La TC de tórax en un paciente con EPOC puede proporcionar información adicional de interés clínico acerca de la posible presencia de osteoporosis vertebral, calcificaciones de las arterias coronarias y/o atrofia muscular esquelética *(pectoralis major).*

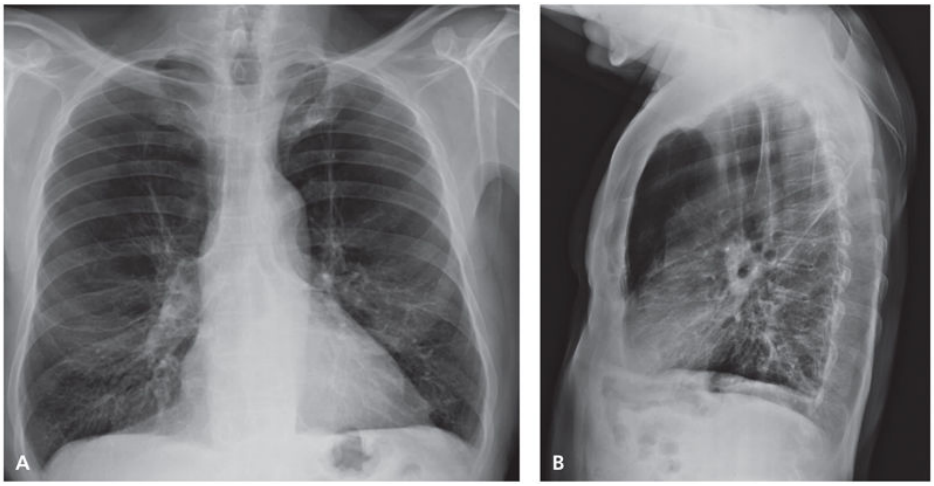


FIGURA 81-11 Radiografía de tórax en la EPOC. **A.** Proyección posteroanterior, en la que se aprecian una reducción de la trama vascular periférica (oligohemia), especialmente en los campos superiores, y un descenso del diafragma. **B.** Proyección lateral, en la que son manifiestos los signos de hiperinflación pulmonar: aplanamiento del diafragma y aumento del espacio aéreo retroesternal.

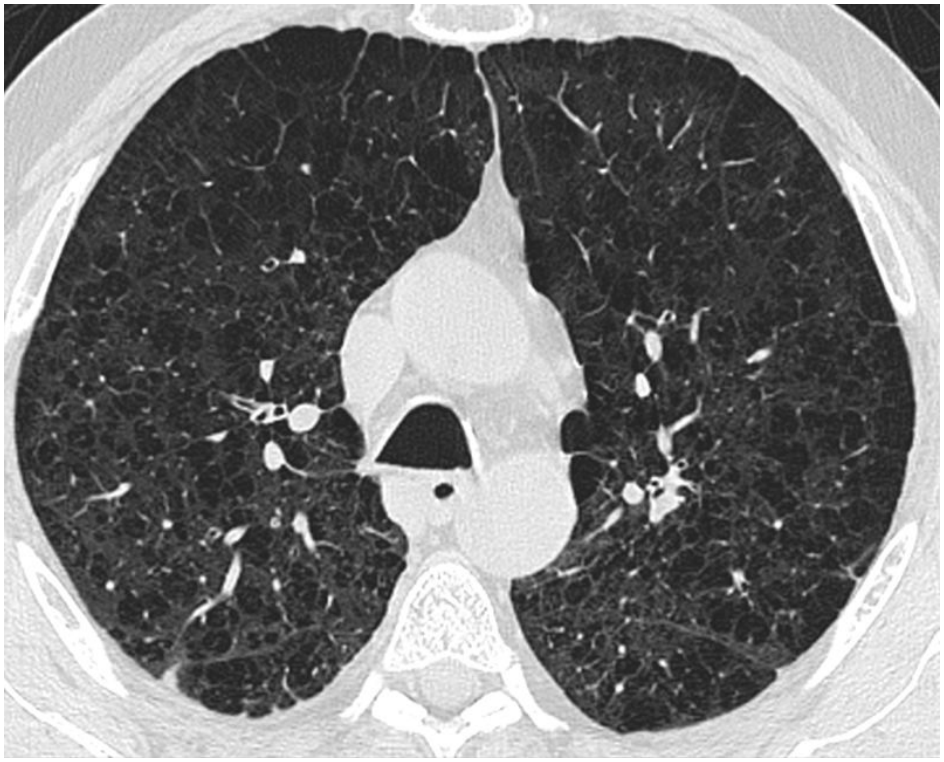


FIGURA 81-12 TC de tórax que muestra un enfisema centrolobulillar y paraseptal homogéneo bilateral.

Otras exploraciones complementarias

- Se recomienda determinar los *valores de α_1-antitripsina* una única vez en todos los pacientes con EPOC, porque existe la posibilidad de terapia sustitutiva específica, especialmente indicada en los individuos jóvenes y con limitación al flujo aéreo leve-moderado, donde dicha terapia sustitutiva puede ser más eficaz. Si los niveles de α_1-antitripsina son bajos, debe determinarse su genotipo (MZ, ZZ) por las implicaciones pronósticas y de consejo genético que puede acarrear.
- Se recomienda evaluar un *hemograma* para descartar la presencia de *anemia* (que puede contribuir a la disnea y la limitación al ejercicio) y, especialmente, para evaluar el valor de eosinófilos circulantes para guiar la terapéutica con glucocorticoides inhalados (v. más adelante).

Exacerbaciones

Algunos pacientes con EPOC pueden presentar episodios de empeoramiento relativamente agudo de su sintomatología (disnea, tos y/o expectoración [que puede volverse purulenta]) más allá de la variabilidad diaria habitual del paciente, que se denominan *exacerbaciones.* Estas exacerbaciones se consideran *leves* si no precisan cambios en la medicación habitual del paciente, *moderadas* cuando sí los precisan (antibióticos, glucocorticoides sistémicos) y *graves* si requieren hospitalización. Las exacerbaciones moderadas y graves reducen el FEV_1, empeoran la percepción del estado de salud, elevan los costes sanitarios y aumentan la mortalidad, por lo que su prevención es un objetivo terapéutico clave en la EPOC.

Las exacerbaciones pueden reconocer diversas causas. En el 60% de los casos son de origen infeccioso (vírico y/o bacteriano). El microbioma bronquial del paciente con EPOC estable ya está alterado, y la aparición de nuevas cepas se asocia a episodios de agudización. La contaminación atmosférica también puede desencadenar exacerbaciones. En un tercio de los casos, no se puede identificar ninguna causa específica de agudización, pero otras enfermedades (p. ej., insuficiencia cardíaca, arritmia) pueden producir síntomas similares que se pueden confundir con los de una agudización, por lo que el diagnóstico diferencial (y su tratamiento específico) es esencial. Finalmente, estudios recientes demuestran que existe un subgrupo de pacientes con agudizaciones frecuentes (≥ 2/año). Es posible que estos pacientes tengan un umbral de percepción de disnea menor que el de los pacientes con exacerbaciones infrecuentes.

La exploración física durante un episodio de agudización puede mostrar la presencia de cianosis central, taquipnea, taquicardia y empleo de la musculatura respiratoria accesoria, con signos de broncoespasmo y atrapamiento aéreo. Debe prestarse especial atención a la posible existencia de insuficiencia respiratoria (v. Insuficiencia respiratoria, en cap. 80).

Prevención

Existen diversas estrategias para prevenir el desarrollo y progresión de la EPOC. Dado que el tabaquismo es el factor de riesgo más prevalente, la

abstención tabáquica (o su abandono precoz) supone hoy en día la mejor estrategia preventiva de EPOC. Sin embargo, también deben evitarse otras exposiciones ambientales (p. ej., exposición a biomasa o laboral) que también pueden contribuir a la patogenia de la enfermedad. Por otra parte, dada la creciente importancia patogénica que se da a factores de riesgo durante el embarazo, la infancia y la adolescencia (como tabaquismo materno, prematuridad, mala nutrición, infecciones de repetición y alergias, entre otros; v. fig. 81-8), en el futuro próximo será importante prestar atención a dichos factores y, eventualmente, desarrollar posibles intervenciones terapéuticas que contribuyan a mejorar el desarrollo pulmonar en estas etapas tempranas de la vida.

Tratamiento de la EPOC estable

Medidas generales

El abandono del consumo de tabaco es fundamental, ya que contribuye a reducir la progresión de la enfermedad, mejora los síntomas de bronquitis crónica y aumenta la expectativa de vida. El elemento más importante para dejar de fumar es la voluntad del propio paciente, pero esta puede ser reforzada con medidas de apoyo psicológico y del entorno familiar más próximo, así como con tratamiento sustitutivo con nicotina (goma de mascar, parche cutáneo, inhalador nasal), el antidepresivo bupropión o el antagonista nicotínico vareniclina. El empleo del cigarrillo electrónico como medida complementaria para la abstención tabáquica no está indicado. Igualmente, debe evitarse la exposición a otros contaminantes ambientales y debe recomendarse la vacunación antigripal anual. La vacuna antineumocócica está indicada en los pacientes mayores de 65 años, o en los pacientes más jóvenes si el FEV_1 es inferior al 40% del valor de referencia.

Tratamiento farmacológico

Los objetivos del tratamiento farmacológico en la EPOC son reducir: 1) los síntomas de la enfermedad (disnea fundamentalmente), y 2) la frecuencia y gravedad de las exacerbaciones. Para ello se dispone, básicamente, de fármacos broncodilatadores y antiinflamatorios.

Broncodilatadores

El uso apropiado de broncodilatadores inhalados constituye la base fundamental del tratamiento farmacológico del paciente con EPOC. Los broncodilatadores agonistas β_2-adrenérgicos (salbutamol o terbutalina) o anticolinérgicos (o antimuscarínicos; bromuro de ipratropio) de *acción corta* se reservan como medicación de rescate, de uso intermitente (a demanda), y pueden contemplarse en pacientes con EPOC leve y sintomatología esporádica. Sin embargo, si el paciente requiere tratamiento broncodilatador crónico para aliviar su disnea habitual (el caso más habitual), se recomienda utilizar broncodilatadores de *acción prolongada* que, además de mejorar su nivel habitual de disnea, pueden aumentar el FEV_1 hasta 100-150 mL, disminuir el grado de atrapamiento aéreo, mejorar la tolerancia al esfuerzo y el nivel de salud, y reducir el riesgo de exacerbaciones. Existen dos clases farmacológicas de broncodilatadores inhalados de *acción prolongada* útiles en el tratamiento de la EPOC: agonistas β_2-adrenérgicos (LABA) y anticolinérgicos (o antimuscarínicos; LAMA).

El efecto broncodilatador de los LABA se produce por estimulación del sistema adrenérgico, lo que en ocasiones puede ocasionar efectos secundarios no deseables cardiovasculares y musculares. Los LABA pueden tener una duración de acción de 24 h (indacaterol o vilanterol) o de 12 h (salmeterol o formoterol). Existen formulaciones en forma de polvo seco (DPI) o aerosol (MDI) (tabla 81-4). Estos últimos (MDI) pueden combinarse con el empleo de cámara espaciadora que facilite la inhalación del fármaco en pacientes con dificultades de coordinación de la maniobra inhalatoria *(hand-lung syndrome)*, frecuentes en pacientes de edad avanzada.

Tabla 81-4

Fármacos inhalados de acción prolongada más frecuentemente utilizados en el tratamiento del paciente con EPOC estable*

Categoría farmacológica y nombre genérico	Tipo de inhalador	Duración de la acción
β_2 agonistas (LABA)		
Formoterol	DPI	12 h
Indacaterol	DPI	24 h
Olodaterol	SMI	24 h
Salmeterol	MDI y DPI	12 h
Anticolinérgicos (LAMA)		
Bromuro de aclidinio	DPI, MDI	12 h
Bromuro de glicopirronio	DPI	12-24 h
Tiotropio	DPI, SMI	24 h
Umeclidinio	DPI	24 h
Combinación de LABA-LAMA en un solo dispositivo		
Formoterol/aclidinio	DPI	12 h
Formoterol/glicopirronio	MDI	12 h
Indacaterol/glicopirronio	DPI	12-24 h
Olodaterol/tiotropio	SMI	24 h
Vilanterol/umeclidinio	DPI	24 h
Combinación LABA-GCI en un solo dispositivo		
Formoterol/beclometasona	MDI	12 h
Formoterol/budesonida	MDI, DPI	12 h
Formoterol/mometasona	MDI	12 h
Salmeterol/fluticasona	MDI, DPI	12 h
Vilanterol/furoato de fluticasona	DPI	24 h
Triple combinación (LABA-LAMA-GCI) en un solo dispositivo		
Formoterol/glicopirronio/beclometasona	MDI	12 h
Vilanterol/umeclidinio/fluticasona	DPI	24 h

DPI: inhalador de polvo seco *(Dry Powder Inhaler);* GCI: glucocorticoide inhalado; MDI: inhalador en aerosol *(Metered Dose Inhaler).*

* Ordenados alfabéticamente por categoría farmacológica.

Los LAMA bloquean los receptores colinérgicos M_1 y M_3 e inhiben el tono vagal de las vías aéreas, produciendo broncodilatación. Al igual que los LABA, los LAMA también pueden tener una duración de acción de 24 h (tiotropio, bromuro de glicopirronio o umeclidinio) o de 12 h (bromuro de aclidinio) (v. tabla 81-4).

La combinación de un LABA y un LAMA (doble broncodilatación) (v. tabla 81-4) potencia su acción broncodilatadora y su eficacia terapéutica sobre síntomas y riesgo de futuras exacerbaciones, sin efectos adversos secundarios notables.

La aminofilina y la teofilina son broncodilatadores orales con mucha menor eficacia terapéutica que los fármacos inhalados y con frecuentes e importantes efectos secundarios (gastrointestinales, cardiovasculares y neurológicos), por lo que no se recomienda su empleo.

Antiinflamatorios

A diferencia del asma bronquial, los glucocorticoides inhalados (GCI) no están recomendados como tratamiento de mantenimiento de forma aislada (monoterapia), aunque sí se pueden indicar en determinadas circunstancias clínicas y siempre en combinación con uno o dos broncodilatadores. Los glucocorticoides sistémicos (orales, intramusculares) tampoco están indicados como tratamiento de mantenimiento debido a su limitada eficacia terapéutica y a sus numerosos efectos secundarios.

El objetivo terapéutico fundamental de los GCI en los pacientes con EPOC es reducir el riesgo de exacerbaciones en el futuro. Por eso, están indicados en los enfermos que, a pesar de recibir un tratamiento broncodilatador de acción prolongada adecuado con uno (LAMA o LABA) o dos fármacos (LABA-LAMA), siguen presentando episodios de agudización. Diversos estudios recientes han mostrado que su efecto protector de agudizaciones es particularmente evidente en los pacientes que, en fase de estabilidad clínica, tengan una cifra de eosinófilos en la sangre circulante superior a 300 cel/μL. Por otra parte, el empleo de GCI aumenta el riesgo de sufrir una neumonía (aunque sin mayor mortalidad asociada), particularmente en pacientes ancianos, con bajo peso y con una cifra de

eosinófilos en la sangre circulante < 100 cel/μL, por lo que su uso se desaconseja en estas circunstancias.

El roflumilast es un fármaco antiinflamatorio oral que inhibe la fosfodiesterasa IV (PDE4). Su adición al tratamiento broncodilatador (con o sin GCI) mejora la función pulmonar y reduce la frecuencia de exacerbaciones en pacientes con EPOC grave que presenten criterios de bronquitis crónica. Sin embargo, puede ocasionar efectos secundarios gastrointestinales (náuseas, diarreas) y pérdida de 4-6 kg de peso, potencialmente autolimitados en el tiempo y reversibles al interrumpir su administración.

También se ha recomendado el uso de azitromicina en dosis bajas (250-500 mg/48 h), sobre todo en exfumadores, ya que ha demostrado una reducción del 27% de las exacerbaciones cuando se añade al tratamiento broncodilatador de larga duración. Sin embargo, el uso de azitromicina se asocia a cambios de resistencia antibiótica e hipoacusia, por lo que su empleo no debe generalizarse.

Otros fármacos

El tratamiento sustitutivo con α_1-antitripsina purificada i.v. a pacientes con déficit homocigoto de la proteína (fenotipo PI_{ZZ}) está indicado en fases iniciales de la enfermedad para evitar o reducir su progresión.

No existe evidencia científica que apoye el tratamiento con mucolíticos (excepto, quizás, la carbocisteína) o expectorantes, antibióticos, inmunomoduladores, estimulantes respiratorios, vasodilatadores o algunos preparados antiasmáticos secundarios (cromonas, antagonistas de leucotrienos).

Recomendaciones farmacológicas iniciales y durante el seguimiento del paciente

Una vez establecido el diagnóstico de EPOC y la gravedad de la limitación al flujo aéreo mediante espirometría forzada (v. fig. 81-10), se debe proceder a una *valoración clínica inicial multinivel* que considere: 1) el nivel de *síntomas*, en particular el grado de disnea, mediante cuestionarios estandarizados, como el mMRC (tabla 81-5) o el *COPD Assessment Test* (CAT), y 2) historia de *agudizaciones* previas, ya que son el mejor factor

pronóstico de agudizaciones futuras. En función de estos dos criterios, el paciente se clasifica en uno de cuatro grupos (A, B, C o D) (v. fig. 81-10). La figura 81-13 muestra el tratamiento farmacológico inicial recomendado en cada uno de estos grupos. El efecto del tratamiento farmacológico inicial debe ser evaluado durante el seguimiento del paciente (fig. 81-14) y optimizado si es preciso (fig. 81-15). La frecuencia de esta reevaluación depende de la gravedad inicial del paciente. En casos graves debe reevaluarse en un período de tiempo relativamente corto (1-3 meses) y en casos moderados o leves (4-6 meses). Es importante evaluar la adherencia al tratamiento prescrito y la corrección de la maniobra inhalatoria (v. fig. 81-14). En función de todo ello, puede plantearse «escalar», «desescalar» o «cambiar» el tipo de inhalador o molécula prescrita (v. fig. 81-15). Para introducir cambios terapéuticos se recomienda seguir el algoritmo mostrado en la figura 81-15. Para ello deben considerarse los dos «rasgos tratables» *(treatable traits)* más relevantes: el nivel de disnea y la frecuencia de agudizaciones que el paciente presenta a pesar del tratamiento inicial establecido, de forma que, después de haber determinado cuál de los dos rasgos tratables es el objetivo terapéutico principal en un paciente individual concreto (use la vía de las exacerbaciones si se dan los dos rasgos tratables), el paciente debe «colocarse» en la casilla que corresponde al tratamiento actual y seguir la flecha. Finalmente, debe investigarse además la posible presencia de multimorbilidad asociada para iniciar, si es preciso, un tratamiento adecuado de estas enfermedades.

Tabla 81-5

Escala de disnea según el cuestionario modificado del *Medical Research Council* (mMRC)

Grado	Actividad
0	Ausencia de disnea, excepto al realizar ejercicio muy intenso
1	Disnea al andar deprisa o al subir una cuesta poco pronunciada
2	Incapacidad de mantener el paso de otras personas de la misma edad mientras se camina en llano, debido a la dificultad respiratoria, o tener que parar a descansar al andar en llano al propio paso
3	Tener que parar a descansar al andar unos 100 m o a los pocos minutos de andar en llano
4	La disnea impide al paciente salir de casa o aparece con actividades como vestirse o desvestirse

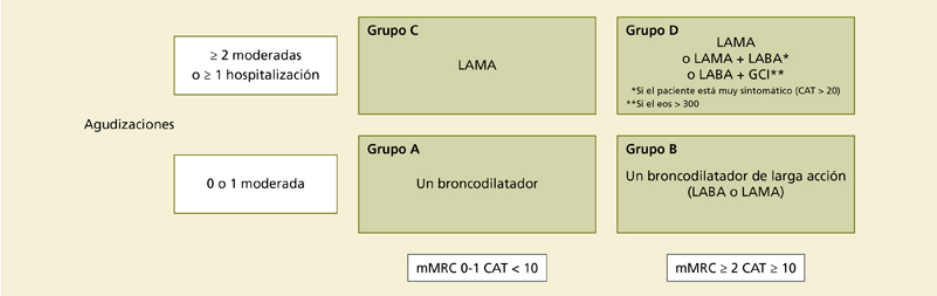


FIGURA 81-13 Propuesta de tratamiento inicial de un paciente con EPOC en función de su valoración multidimensional (v. fig. 81-10). En el grupo A, el broncodilatador puede ser de acción corta o prolongada. Para más explicaciones, véase el texto. eos: valor de eosinófilos en la sangre; GCI: glucocorticoide inhalado; LABA: broncodilatador β_2 adrenérgico de larga acción; LAMA: broncodilatador antimuscarínico de larga acción. (Modificado con autorización de www.goldcopd.org.)

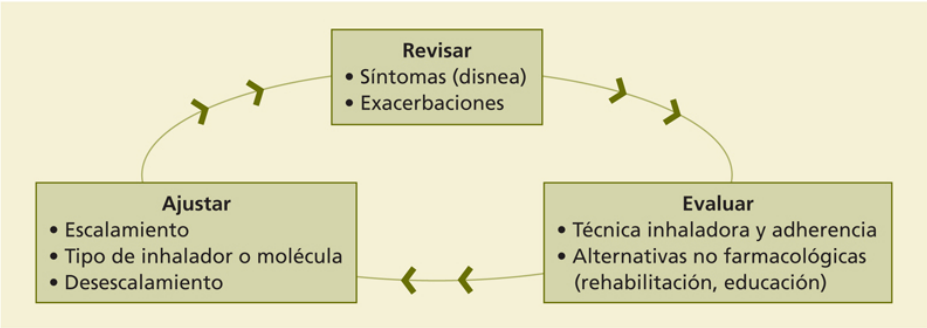


FIGURA 81-14 Después de prescribir el tratamiento farmacológico inicial (v. fig. 81-13), se debe revaluar (seguimiento) su efecto clínico en cada paciente y adoptar medidas correctoras si es necesario. Para más explicaciones, véase el texto. (Modificado con autorización de www.goldcopd.org.)

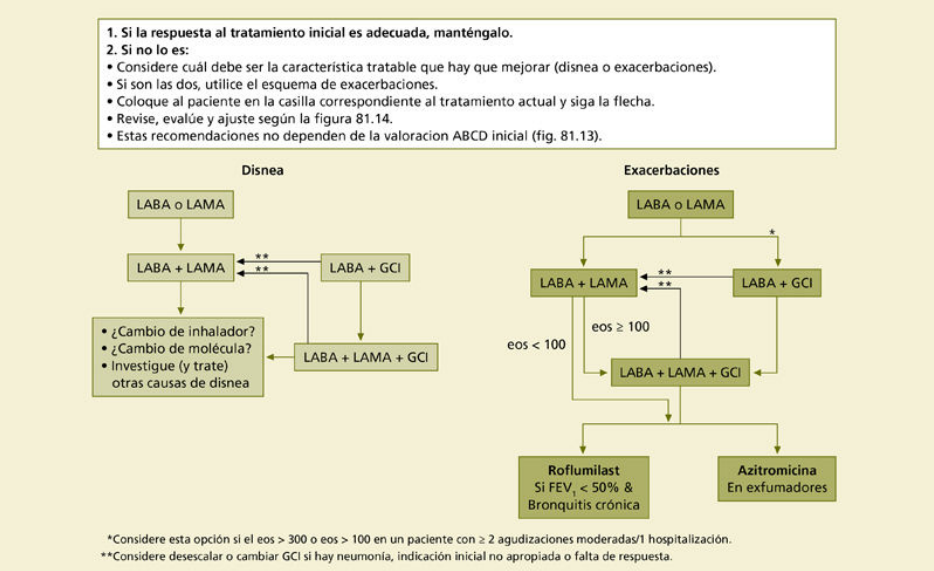


FIGURA 81-15 Propuesta de tratamiento farmacológico (escalar o desescalar) durante el seguimiento del paciente, después del tratamiento inicial (v. fig. 81-13) y de la evaluación de sus resultados (v. fig. 81-14). Para más explicaciones, véase el texto. eos: valor de eosinófilos en la sangre; GCI: glucocorticoide inhalado; LABA: broncodilatador β_2 adrenérgico de larga acción; LAMA: broncodilatador antimuscarínico de larga acción. (Modificado con autorización de www.goldcopd.org.)

Tratamiento no farmacológico

Existen diversas opciones terapéuticas no farmacológicas que siempre deben considerarse en un paciente con EPOC.

Rehabilitación

Debido a la disnea de esfuerzo característica de la EPOC, muchos pacientes adoptan un estilo de vida sedentario (p. ej., tomar el ascensor en vez de subir las escaleras a pie). A la larga, ello supone una menor adaptación del sistema cardiovascular al esfuerzo y pérdida de masa muscular, con lo que se establece un círculo vicioso que empeora la capacidad para realizar actividades físicas. Todo ello se agrava por problemas psicosociales, como ansiedad, depresión y aislamiento del entorno, frecuentes en las fases más avanzadas de la enfermedad. Los programas de rehabilitación están dirigidos a romper este círculo vicioso. Por tanto, debe aconsejarse que todo paciente en condiciones estables, incluso en casos de EPOC moderada, practique actividades físicas simples de la vida diaria, como andar, pasear y subir escaleras, o pedalear en una bicicleta estática o nadar.

Se aconseja que los programas de rehabilitación reglados, controlados por fisioterapeuta, tengan una duración de 8 semanas consecutivas e incluir entrenamiento muscular de las extremidades. Estos programas mejoran los síntomas, la capacidad de ejercicio, la percepción del estado de salud y la calidad de vida. Están indicados en pacientes con síntomas no controlados pese al tratamiento farmacológico óptimo. La rehabilitación dirigida específicamente a los músculos inspiratorios no es más útil que la actividad física regular. Entre las medidas de rehabilitación también debe incluirse una nutrición adecuada y educación sobre la enfermedad, tanto al paciente como a sus familiares, así como apoyo psicológico en los casos de depresión o ansiedad.

Oxigenoterapia

La oxigenoterapia domiciliaria continuada durante al menos 12 h/día está indicada en pacientes con insuficiencia respiratoria crónica, porque aumenta su supervivencia.

Ventilación no invasiva crónica

La eficacia de la ventilación no invasiva domiciliaria crónica en el domicilio para pacientes con EPOC estable e insuficiencia respiratoria no está bien establecida, pero estudios recientes sugieren un efecto beneficioso en pacientes con hipercapnia persistente.

Tratamiento quirúrgico

Existen diversas alternativas quirúrgicas y endoscópicas potencialmente indicadas en el tratamiento del paciente con enfisema/EPOC grave (fig. 81-16). La cirugía de reducción de volumen (LVRS) supone la resección de las áreas pulmonares con mayor grado de destrucción parenquimatosa (enfisema). Está indicada en pacientes con enfisema grave de distribución heterogénea y predominio en los lóbulos superiores, y con escasa tolerancia al esfuerzo después de un programa de rehabilitación. Esta intervención quirúrgica mejora la supervivencia, la calidad de vida y la capacidad de ejercicio de estos pacientes. La colocación de válvulas endobronquiales (ELV) o *coils* (LVRC), o el uso de ablación mediante vapor (VA) son alternativas endoscópicas de reducción de volumen (BLRV), indicadas en algunos tipos especiales de pacientes (v. fig. 81-5). Finalmente, el trasplante pulmonar está indicado en pacientes con EPOC muy grave y edad inferior a 65 años. Su supervivencia media oscila en torno a los 7 años, y proporciona mejoría clínico-funcional significativa.

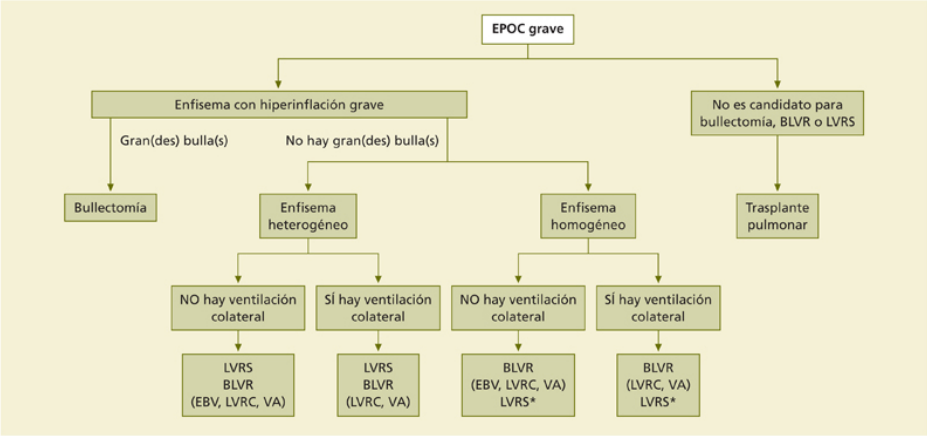


FIGURA 81-16 Opciones quirúrgicas y de endoscopia intervencionista para el tratamiento de un paciente con enfisema grave. BLVR: reducción de volumen broncoscópica; EBV: válvulas endobronquiales; LVRC: reducción de volumen mediante *coil;* LVRS: reducción de volumen quirúrgica; VA: ablación mediante vapor. (Modificado con autorización de www.goldcopd.org.)

Tratamiento de las exacerbaciones

Las exacerbaciones moderadas pueden ser tratadas ambulatoriamente, con control evolutivo a las 48-72 h, mediante broncodilatadores de acción corta cada 6 h, preferentemente mediante la combinación de un fármaco β_2-adrenérgico y uno antimuscarínico (en un solo inhalador o en dos, o mediante nebulizador), prednisona oral (40 mg/día durante 5 días, con reducción progresiva de la dosis en 1 semana) y/o antibióticos si existe purulencia del esputo y/o fiebre (amoxicilina-ácido clavulánico o levofloxacino vía oral durante 7-10 días).

Los pacientes que evolucionan desfavorablemente con tratamiento ambulatorio o que presentan algún criterio clínico de gravedad (uso de la musculatura respiratoria accesoria, movimientos paradójicos de la caja torácica, cianosis central, edema periférico, inestabilidad hemodinámica y/o estado mental deteriorado) deben ser tratados hospitalariamente, con un planteamiento farmacológico similar al indicado para el régimen ambulatorio, aunque en condiciones más estrictas de control clínico. El tratamiento incluirá los mismos broncodilatadores de acción corta en aerosol. Los glucocorticoides sistémicos y antibióticos están también indicados, con las mismas dosis y pautas que en las exacerbaciones

moderadas. Los gérmenes asociados con mayor frecuencia en las exacerbaciones son *S. pneumoniae*, *H. influenzae* y *M. catarrhalis.* La selección del antibiótico debe basarse en las resistencias bacterianas conocidas localmente. En pacientes con exacerbaciones frecuentes o limitación del flujo aéreo grave o muy grave, o bien exacerbaciones que requieran ventilación mecánica, es recomendable practicar cultivos de esputo o de secreciones bronquiales, ya que las bacterias gramnegativas (p. ej., *Pseudomonas* spp.) o los microorganismos patógenos resistentes pueden ser importantes y ser insensibles a los antibióticos antes indicados. Se utilizará oxigenoterapia para la corrección de la hipoxemia arterial y soporte ventilatorio (invasivo o no invasivo) en caso necesario.

Deben descartarse (y tratarse si es preciso) otras enfermedades que pueden simular o agravar una agudización, como neumonía, tromboembolia pulmonar, insuficiencia cardíaca y arritmias cardíacas.

Pronóstico

El pronóstico de los pacientes con EPOC depende de la intensidad de la limitación del flujo aéreo, el abandono del consumo de tabaco, el número y la gravedad de las exacerbaciones que puedan sufrir y la coexistencia de comorbilidades.

Bibliografía especial

Agusti A, Faner R. Lung function trajectories in health and disease. The Lancet Respiratory Medicine 2019;4:358-64.

Agusti A, Hogg J. Update on the pathogenesis of COPD. N Engl J Med 2019;381:1248-56.

Agusti A, Elisabeth B, Thomas M, Vogelmeier C, Brusselle G, Hogate S, et al. Treatable Traits: Toward Precision Medicine of Airway Diseases. Eur. Respir J 2016;47:410-19.

Celli BR, Wedzicha JA. Update on Clinical Aspects of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. N Engl J Med 2019;381:1257-66.

Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2019. Disponible en: www.goldcopd.org.

Bronquiectasias

O. Sibila Vidal

Concepto

Las bronquiectasias no debidas a fibrosis quística (en lo sucesivo, bronquiectasias) son una enfermedad inflamatoria crónica caracterizada por una dilatación irreversible de la luz bronquial que puede producirse por diferentes causas. Se asocian a un cuadro clínico caracterizado por tos y expectoración crónica, con agudizaciones frecuentes de origen infeccioso. Pueden asociarse a infección bronquial crónica y a un declive progresivo de la función pulmonar, que podrá derivar en un deterioro de la calidad de vida y en un incremento de la morbimortalidad.

Las bronquiectasias no deben confundirse con las dilataciones bronquiales reversibles secundarias a procesos agudos, como traqueobronquitis, neumonía o atelectasias, que suelen resolverse en períodos de tiempo no superiores a 3 meses, y con las bronquiectasias por tracción secundarias a otras enfermedades pulmonares.

Epidemiología

Las bronquiectasias pueden afectar ambos géneros a cualquier edad, aunque son más frecuentes en las mujeres y su incidencia aumenta con la edad, sobre todo a partir de los 60 años. La prevalencia real es desconocida, aunque se estima que se sitúa entre 42-566 casos por cada 100.000 habitantes, cosa que la sitúa como la tercera enfermedad inflamatoria de la vía aérea, después del asma y de la EPOC.

En los últimos años se ha experimentado un fuerte aumento en el número de casos diagnosticados de bronquiectasias, posiblemente debido al aumento de la esperanza de vida de la población y al uso generalizado de la tomografía computarizada de alta resolución (TCAR), técnica de imagen necesaria para confirmar su diagnóstico. Este incremento se espera que continúe en los próximos años.

El coste anual medio por paciente es elevado. En España se estima en 4.700 euros, y es más elevado a mayor gravedad de la enfermedad. Se estima que el 25% de los pacientes consumen el 75% de los recursos. La mayor parte de este coste se deriva de las hospitalizaciones por agudización y del tratamiento antibiótico inhalado.

La mortalidad atribuible a las bronquiectasias, ajustada por la edad, es de más del doble que la de la población general. Esta se ha relacionado con la gravedad de la enfermedad, y no está claramente influenciada por la causa responsable, a excepción de enfermedades asociadas, como la EPOC, que empeoran el pronóstico.

Etiología

Las bronquiectasias pueden deberse a distintas causas, tanto pulmonares como sistémicas (cuadro 81-3). Las bronquiectasias de origen postinfeccioso y las idiopáticas son las más frecuentes en la mayoría de las series. Se consideran *postinfecciosas* las bronquiectasias que aparecen tras una infección aguda por bacterias (sobre todo las responsables de producir neumonías necrosantes), tuberculosis, micobacterias no tuberculosas, virus y/o hongos. Y se consideran bronquiectasias *idiopáticas o de origen desconocido* los casos en que no se determine una causa a pesar de un exhaustivo estudio etiológico que incluya déficits inmunológicos específicos (inmunodeficiencias primarias y secundarias), enfermedades sistémicas (artritis reumatoide, lupus, enfermedad inflamatoria intestinal, etc.), enfermedades congénitas (síndrome de Williams-Campbell, síndrome de Mounier-Kuhn o síndrome de Ehlers-Danlos), hipersensibilidad (aspergilosis broncopulmonar alérgica), discinesias ciliares, causas locales obstructivas, neumonitis postinflamatoria (por aspiración, reflujo gastroesofágico, inhalación de gases tóxicos o radioterapia) u otras enfermedades de la vía aérea, como la EPOC o el asma. Pueden existir variaciones importantes en la frecuencia de estas etiologías en función de la zona geográfica.

Cuadro 81-3 Etiología y enfermedades asociadas a las bronquiectasias

Enfermedades postinfecciosas

Neumonías
Tuberculosis
Micobacteriosis no tuberculosa
Infecciones víricas
Infecciones por hongos

Enfermedades respiratorias crónicas

EPOC
Asma
Déficit de α_1-antitripsina
Síndrome de Swyer-James

Inmunodeficiencias

Primarias (inmunodeficiencia común variable, déficit de IgG, déficit de producción de anticuerpos específicos, síndrome de Good)
Secundarias (infección por HIV, neoplasias, tratamientos inmunodepresores, trasplantes)

Hipersensibilidad

Aspergilosis broncopulmonar alérgica

Enfermedades sistémicas

Artritis reumatoide
Síndrome de Sjögren
Otras (espondilitis anquilosante, esclerosis sistémica, lupus eritematoso sistémico, policondritis recidivante)

Enfermedades congénitas

Secuestro pulmonar intralobular
Traqueomegalia congénita (síndrome de Mounier-Kuhn)
Síndrome de William-Campbell (déficit de cartílago bronquial)
Síndrome de Ehlers-Danlos
Síndrome de Marfan

Discinesias ciliares

Discinesia ciliar primaria
Síndrome de Young

Neumonitis inflamatoria

Aspiración
Reflujo gastroesofágico
Radioterapia
Inhalación de tóxicos (drogas, gases, etc.)

Obstrucción bronquial

Intrínseca (estenosis cicatricial, cuerpo extraño, tumor)
Extrínseca (adenopatías, tumor, aneurisma)

Otras

Enfermedad inflamatoria intestinal
Síndromes de las uñas amarillas
Amiloidosis
Etiología desconocida

La relación de las bronquiectasias con otras patologías de la vía aérea es un campo de creciente interés. Se ha descrito que entre un 30% y un 50% de los pacientes con EPOC grave y un 20% y un 30% de los pacientes con asma grave o no controlada presentan bronquiectasias. Se desconoce si existe un mecanismo fisiopatológico común o si existe una relación de

causalidad entre estas enfermedades, que podrían compartir plausibilidad biológica.

Anatomía patológica

Las lesiones estructurales de las bronquiectasias afectan a los distintos componentes de la pared bronquial, como el cartílago, el músculo y el tejido elástico. A nivel anatomopatológico, encontramos fibrosis bronquial y peribronquial, sustitución del epitelio ciliar por epitelio escamoso e hiperplasia de las glándulas mucosas, que condicionan una obstrucción distal total o parcial por la presencia de moco. Las arterias bronquiales son hipertróficas y tortuosas, y pueden sangrar con facilidad.

Según su aspecto, las bronquiectasias se clasificarán como cilíndricas (bronquios dilatados de forma uniforme y terminación brusca), varicosas (patrón de dilatación irregular) y quísticas o saculares (forma redondeada que aumenta a medida que progresan periféricamente y acaban en fondos de saco).

Fisiopatología

La fisiopatología de las bronquiectasias es compleja y poco conocida. Existe un círculo vicioso que se caracteriza por una alteración del sistema mucociliar epitelial que impide la correcta movilización y eliminación de las secreciones. Este hecho facilita el crecimiento bacteriano, que aumenta la respuesta inflamatoria local. Una vez instaurada, la infección bronquial crónica será responsable de empeorar el daño estructural bronquial y de perpetuar este círculo vicioso. La causa etiológica y factores intercurrentes, como el tabaquismo y la polución, o procesos agudos pulmonares, como las infecciones víricas, pueden tener un fuerte impacto en este círculo vicioso.

La inflamación bronquial es de predominio neutrofílico. El mantenimiento de dicha inflamación, sobre todo en los casos que se asocia a infección bronquial crónica, parece desempeñar un papel clave en el pronóstico y la evolución de la enfermedad. Un porcentaje elevado de pacientes con bronquiectasias presentan también un incremento en la inflamación sistémica en fase estable de la enfermedad.

Cuadro clínico

Los síntomas más frecuentes son la tos crónica y la expectoración, que puede ser también crónica o intermitente. Otros síntomas de presentación menos frecuentes son la hemoptisis, la disnea, las sibilancias y el dolor torácico. Es habitual que los pacientes con bronquiectasias presenten síntomas relacionados con las infecciones respiratorias de repetición que sufren, como fiebre o febrícula, y aumento de la tos y del volumen del esputo, que se convierte en más purulento. Entre episodios, pueden permanecer asintomáticos. Otros síntomas variarán en función de la etiología de las bronquiectasias: la rinosinusitis es frecuente en la discinesia ciliar y las inmunodeficiencias primarias, y los dolores articulares, en las enfermedades sistémicas del tejido conectivo.

La exploración física suele mostrar estertores crepitantes de predominio inspiratorio en las zonas afectadas, así como *roncus* y sibilancias cuando existe obstrucción al flujo aéreo. En fases avanzadas, pueden aparecer acropaquias y signos de malnutrición.

Exploraciones complementarias

Radiología

La TCAR es la técnica de elección para realizar el diagnóstico de bronquiectasias. El signo fundamental será la detección de una dilatación bronquial, tomando como referencia el diámetro de la arteria bronquial adyacente, y se considerará dilatación cuando el índice broncoarterial sea mayor de 1 (fig. 81-17). Otros signos directos sugestivos de bronquiectasias en la TCAR serán las anormalidades del contorno bronquial, la falta de afilamiento bronquial y la visualización de bronquios periféricos, a menos de 1 cm de la pleura costal o en contacto con la pleura mediastínica. Y signos indirectos asociados a las bronquiectasias serán el engrosamiento peribronquial, la visualización de impactos mucoides, la presencia de atelectasias, áreas de consolidación y áreas focales de atrapamiento aéreo.

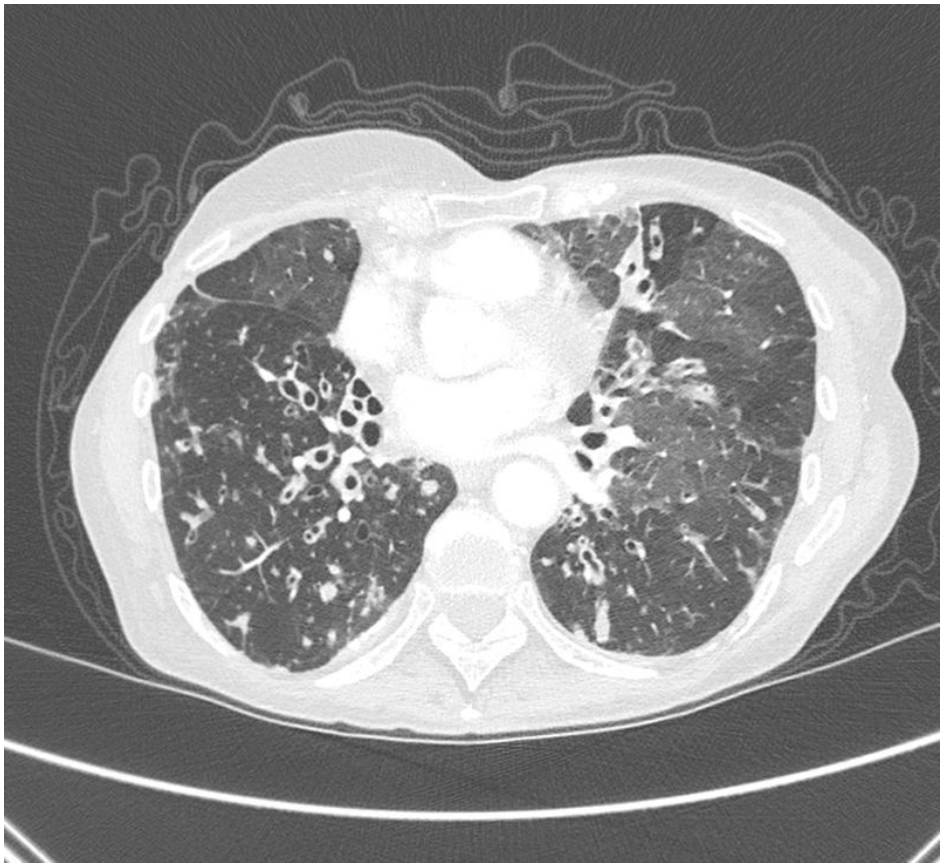


FIGURA 81-17 Bronquiectasias en corte de TCAR torácica.

La radiografía de tórax muestra una baja sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de bronquiectasias. Se utilizará ante la sospecha de complicaciones como neumotórax, neumonías o atelectasia.

Función pulmonar

No hay ningún hallazgo funcional pulmonar característico de las bronquiectasias, aunque suelen cursar con una obstrucción crónica al flujo aéreo no reversible de grado variable, que en algunos casos se acompaña de hiperreactividad bronquial. Esta obstrucción bronquial será más acusada en pacientes fumadores o con EPOC. La capacidad vital forzada será normal o ligeramente reducida en la mayoría de los casos. Pueden aparecer patrones mixtos en las formas postuberculosas, fibróticas o destructivas, aunque la alteración ventilatoria restrictiva es muy infrecuente y suele deberse a la presencia de atelectasias. En fases avanzadas de la enfermedad puede

aparecer hipoxemia, hipercapnia y descenso en la capacidad de difusión pulmonar del monóxido de carbono (DLCO).

Análisis bioquímicos

Los hallazgos analíticos son inespecíficos en pacientes con bronquiectasias. Algunos marcadores inflamatorios sistémicos, como la proteína C reactiva y la velocidad de sedimentación globular, pueden verse aumentados. La alteración en los niveles de inmunoglobulinas y proteinograma se observarán en los casos secundarios a inmunodeficiencias.

Broncoscopia

No tiene utilidad diagnóstica en las bronquiectasias. Su papel está reservado en los casos de hemoptisis para localizar el punto de sangrado.

Microbiología

En todos los pacientes con sospecha de bronquiectasias es aconsejable realizar un estudio microbiológico de una muestra respiratoria que incluya bacterias, micobacterias y hongos. La muestra preferible es el esputo espontáneo, y el esputo inducido o las muestras broncoscópicas se reservan para casos graves o refractarios al tratamiento. La infección bronquial se produce habitualmente por bacterias potencialmente patógenas (BPP), entre las que destacan, por orden de frecuencia, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* y *Staphylococcus aureus.* También es habitual, aunque menos frecuente, aislar hongos *(Aspergillus fumigatus*, *Candida albicans*, *Scedosporium apiospermum)* y micobacterias no tuberculosas.

Diagnóstico

Las bronquiectasias deben sospecharse en pacientes con tos y expectoración persistente, infecciones respiratorias recurrentes o hemoptisis recidivantes. El diagnóstico, en todos los casos, se confirmará mediante la realización de una TCAR. Una vez establecido, deberá investigarse su etiología. Con esta finalidad, se recomienda realizar en el momento del diagnóstico de las bronquiectasias la determinación de inmunoglobulinas séricas (IgG, IgA e

IgM), las pruebas necesarias para descartar ABPA (*prick test* para *Aspergillus*, IgG para *Aspergillus fumigatus* e IgE sérica) y un cultivo de esputo que incluya bacterias y micobacterias.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de las bronquiectasias incluirá distintas entidades, tanto clínicas como radiológicas. Desde el punto de vista clínico, habrá que descartar otras enfermedades de la vía aérea, como la EPOC, el asma, la fibrosis quística y las infecciones pulmonares de lenta resolución causadas principalmente por gérmenes oportunistas. Desde el punto de vista radiológico, será necesario realizar un diagnóstico diferencial con enfermedades quísticas pulmonares (linfangioleiomiomatosis, esclerosis tuberosa, histiocitosis X), enfermedades que comportan destrucción del parénquima pulmonar (enfisema pulmonar centroacinar, bullas pulmonares, enfermedad intersticial avanzada) y enfermedades que se asocian a cavitación (infecciones, lesiones neoplásicas y otras enfermedades, como la amiloidosis, la neumonía intersticial descamativa y la neurofibromatosis).

Pronóstico

El pronóstico de las bronquiectasias es multifactorial, y existen diferentes puntuaciones radiológicas y clínicas para determinarlo. De las distintas escalas radiológicas, destaca la puntuación de *Reiff* modificada, que se basa en el cociente diámetro de la luz bronquial/diámetro del vaso adyacente en cada lóbulo pulmonar, obteniendo la máxima puntuación cuando la relación es igual o mayor de 3. Desde el punto de vista clínico, existen dos puntuaciones multidimensionales para valorar el pronóstico y la gravedad inicial de las bronquiectasias, el FACED y el *bronchiectasis severity index* (BSI). El FACED contempla la función pulmonar (FEV1), la edad, la infección bronquial crónica por *P. aeruginosa*, la extensión radiológica y la disnea. El BSI añade la colonización por otros microorganismos, el número de agudizaciones, la presencia de hospitalizaciones previas y el índice de masa corporal.

La historia natural de las bronquiectasias es la de una enfermedad irreversible de progresión variable. La aparición de agudizaciones

frecuentes (3 o más en 12 meses), los ingresos hospitalarios y la infección bronquial crónica por *Pseudomonas aeruginosa* se han asociado a una progresión más rápida de la enfermedad.

Tratamiento

El tratamiento de las bronquiectasias deberá considerar múltiples aspectos, como el tratamiento de la enfermedad de base, y el manejo de la retención de secreciones, de la obstrucción al flujo aéreo, de la inflamación e infección bronquial y de las agudizaciones de la enfermedad. El objetivo de todas estas medidas será mejorar la calidad de vida, prevenir la progresión del daño pulmonar y disminuir la aparición de agudizaciones. En la actualidad, no existe tratamiento curativo, a excepción de la cirugía en casos de bronquiectasias localizadas.

Tratamiento de la enfermedad de base

En las etiologías causantes de las bronquiectasias que tengan un tratamiento específico, este deberá administrarse con el fin de detener la progresión del daño pulmonar. Esto incluye inmunoglobulinas en las inmunodeficiencias, glucocorticoides orales y antifúngicos en la ABPA, inhibidores de la secreción de ácido gástrico en el reflujo gastroesofágico y el tratamiento de otras enfermedades asociadas, como la EPOC, el asma y las enfermedades sistémicas.

Drenaje de las secreciones

El drenaje de las secreciones bronquiales está indicado en todos los pacientes clínicamente estables con tos productiva, ya que facilita la eliminación de las secreciones y el aclaramiento mucociliar. Su uso ha demostrado mejorar de forma significativa la calidad de vida de los pacientes con bronquiectasias, sobre todo en los que tienen hipersecreción bronquial y agudizaciones frecuentes. Existen varias técnicas, que incluyen la fisioterapia convencional, el drenaje autógeno, la espiración lenta con glotis abierta y el ciclo activo de técnicas respiratorias (ACBT), así como distintas técnicas instrumentales, como la presión espiratoria positiva (PEP), la oscilación espiratoria positiva (OPEP) y la oscilación

extratorácica de alta frecuencia (HFCWO, del inglés *High Frequency Chest Wall Oscillation*). La elección de la técnica deberá tener en cuenta la habilidad e interferencia en la vida diaria del paciente, ya que se recomienda su realización un mínimo de dos sesiones al día con una duración de 15-30 min por sesión. En casos de inestabilidad clínica, broncoespasmo o hemoptisis, el drenaje de las secreciones estará contraindicado.

Las sustancias hipertónicas administradas de forma nebulizada pueden facilitar el drenaje de las secreciones en pacientes con bronquiectasias y una expectoración superior a 10 mL al día. Por el contrario, los fármacos mucolíticos no han demostrado un beneficio claro en las bronquiectasias.

Tratamiento de la obstrucción al flujo aéreo

Aunque la evidencia es escasa, se recomienda el uso de broncodilatadores β-adrenérgicos de acción prolongada en los casos de obstrucción bronquial sintomática. No existe información sobre el uso de anticolinérgicos, que se administrarán en los casos de EPOC coexistente o en los casos en los que el resto de tratamiento broncodilatador no haya producido el beneficio esperado. Los glucocorticoides inhalados no están indicados en los pacientes con bronquiectasias, excepto en los casos de hiperreactividad bronquial asociada.

Tratamiento de la inflamación bronquial

Los macrólidos, administrados de forma crónica, han demostrado modular la inflamación bronquial en pacientes con bronquiectasias. Se recomienda su administración en los pacientes que han presentado tres o más agudizaciones en el año previo a pesar de realizar un tratamiento de base correcto. De las diferentes posologías estudiadas, la más establecida es azitromicina 500 mg, tres veces por semana. Antes de su inicio se deben descartar alteraciones en el electrocardiograma (prolongación del segmento ST), analíticas (función hepática) y cultivo negativo para micobacterias.

Tratamiento de la infección bronquial

Los antibióticos son la base del tratamiento de la infección bronquial, de fuerte impacto en la historia natural y el pronóstico de las bronquiectasias.

Deberá diferenciarse entre los casos de primoinfección o infección inicial, definida como un primer cultivo positivo por una BPP no aislada en cultivos periódicos previos, y la infección bronquial crónica, definida por la presencia de tres o más cultivos consecutivos positivos para una misma BPP en un período de al menos 6 meses en muestras separadas entre sí al menos por 1 mes.

En los casos de primoinfección por *Pseudomonas aeruginosa*, se recomienda realizar un tratamiento con fin erradicador que incluirá un tratamiento con una fluoroquinolona oral durante 2-3 semanas, que se asociará a terapia antibiótica inhalada o endovenosa en función de la gravedad de las bronquiectasias y de la sensibilidad antibiótica de la bacteria, con una duración total que pude llegar a los 3 meses de tratamiento. Para la primoinfección para el resto de BPP, la decisión de un tratamiento erradicador deberá individualizarse en función de la BPP, la clínica que provoca y la gravedad de las bronquiectasias, y se recomienda terapia con antibióticos vía oral según antibiograma durante 2 semanas.

En los casos de infección bronquial crónica, se considerará el tratamiento antibiótico inhalado prolongado en los casos de infección crónica por *Pseudomonas aeruginosa* y tres o más agudizaciones en el año previo. Podrá utilizarse colistimetato de sodio, tobramicina o gentamicina. Su elección dependerá del antibiograma de la bacteria y de la tolerancia del paciente al antibiótico, que puede producir broncoespasmo. La duración dependerá de la respuesta al mismo, y no existen protocolos bien establecidos de administración, que varían desde la administración alternada con períodos de descanso de 14-28 días hasta mantener la pauta inhalada mientras el beneficio/riesgo sea favorable, que pueden ser años. En los casos de infección bronquial crónica por otros BPP y tres o más agudizaciones en el año previo, se priorizará el tratamiento crónico con macrólidos por vía oral. En caso de mala respuesta, se valorará añadir un antibiótico inhalado, que se escogerá en función de la bacteria y su sensibilidad antibiótica.

Tratamiento de la insuficiencia respiratoria

En los casos en que las bronquiectasias provoquen insuficiencia respiratoria, se administrará oxigenoterapia siguiendo las indicaciones

habituales para otras enfermedades respiratorias crónicas, como la EPOC. En los casos de insuficiencia respiratoria hipercápnica en fases de estabilidad clínica, se utilizará ventilación mecánica no invasiva.

Tratamiento de las agudizaciones

Se define como agudización al episodio clínico caracterizado por un mínimo de tres de los siguientes síntomas: tos, cambios en el volumen y consistencia del esputo, purulencia del esputo, aumento de la disnea o disminución de la tolerancia al ejercicio, fatiga o mal estado general, y hemoptisis, que comportarán un cambio en el tratamiento habitual. Se clasificarán como leves o moderadas las que pueden controlarse de manera ambulatoria, y se considerarán agudizaciones graves las que requieran hospitalización por necesidad de tratamiento endovenoso o que cursan con insuficiencia respiratoria, fiebre elevada u otros criterios de sepsis, hemoptisis franca y/o deterioro significativo de la saturación de oxígeno o de la función pulmonar.

El tratamiento de las agudizaciones se centrará en facilitar la eliminación de las secreciones mediante fisioterapia respiratoria, en el manejo del broncoespasmo asociado mediante tratamiento broncodilatador y glucocorticoides sistémicos, con una pauta semejante a las agudizaciones de la EPOC, y en el tratamiento antibiótico. Este se iniciará de manera empírica basándose en el cultivo de esputo previo, si existe. En los casos de aislamientos anteriores de *Pseudomonas aeruginosa*, ciclos repetidos de antibioterapia previa, hospitalizaciones frecuentes, estancia reciente en una unidad de cuidados intensivos y enfermedad de base grave, se deberá considerar un tratamiento antibiótico empírico anti-*Pseudomonas.*

Otros tratamientos

La cirugía (segmentectomía o lobectomía) se reservará para los casos de bronquiectasias localizadas que provoquen una importante repercusión clínica y para los casos de hemoptisis grave refractaria al tratamiento médico y la embolización arterial.

El trasplante pulmonar se valorará en casos graves, definidos por una mala función pulmonar (FEV1 < 30% del valor de referencia), insuficiencia

respiratoria crónica con hipercapnia, hipertensión pulmonar y agudizaciones o complicaciones graves frecuentes.

Prevención

Para la profilaxis de la infección bronquial se recomienda la vacuna antigripal anual y la vacuna antineumocócica conjugada 13-valente en todos los pacientes con bronquiectasias. En los pacientes que asocien inmunosupresión, se aconseja la administración de las vacunas antineumocócicas conjugada 13-valente y la polisacárida 23-valente, que deberá readministrarse pasados 5 años.

Bibliografía especial

Martínez-García MA, Máiz L, Olveira C, Girón RM, de la Rosa D, Blanco M, et al. Normativa sobre el tratamiento de las bronquiectasias en el adulto. Arch Bronconeumol 2018;54(2):88-98.

Polverino E, Goeminne PC, McDonell MJ, Aliberti S, Marshall SE, Loebinger MR, et al. European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis. Eur Respir J 2017;50:1700629

Suarez-Cuartin G, Chalmers JD, Sibila O. Diagnostic challenges in bronchiectasis. Resp Med 2016;116:70-7.

Bronquiolitis

N. Soler Porcar

Concepto y clasificación

La bronquiolitis es un proceso inflamatorio inespecífico que afecta a las vías respiratorias de pequeño calibre (diámetro interno < 2 cm) sin cartílago y que incluyen los bronquíolos respiratorios, los membranosos y, en ocasiones, los conductos alveolares. Las bronquiolitis son relativamente comunes y ocurren en una variedad de condiciones clínicas, incluyendo enfermedades del tejido conectivo y otras enfermedades autoinmunes, toxicidad asociada a fármacos, inhalación de gases, enfermedad inflamatoria intestinal y disfunción crónica del injerto postrasplante de órganos (médula ósea, pulmonar y cardiopulmonar), entre otras. Las enfermedades que afectan a los bronquíolos pueden ser de dos tipos: a) afectación de los bronquios de forma aislada que causa inflamación y daño epitelial (p. ej., bronquiolitis infecciosa), y b) lesión asociada a otra enfermedad de las vías respiratorias, donde la bronquiolitis aparece como manifestación de otras enfermedades (EPOC, neumonitis por hipersensibilidad, histiocitosis de células de Langerhans, neumonía organizativa o bronquiolitis respiratoria asociada a enfermedad pulmonar intersticial). Numerosos estudios han descrito previamente diferentes esquemas de clasificación basándose en variedad de hallazgos clínicos, radiológicos e histopatológicos. Sin embargo, ningún esquema de clasificación ha sido ampliamente aceptado, dado que a veces se utilizan términos similares para distintas categorías, lo cual produce confusión.

Etiología

Las causas de bronquiolitis son múltiples. En los niños, las más frecuentes son las bronquiolitis de etiología infecciosa, particularmente las producidas por virus respiratorios. En los adultos, en ocasiones son de origen infeccioso o tienen relación con el consumo de tabaco; en otros casos, están asociadas a enfermedades del tejido conectivo, como la artritis reumatoide,

la enfermedad inflamatoria intestinal (colitis ulcerosa), la exposición a partículas minerales, la inhalación de gases y la toxicidad por fármacos. Entre las bronquiolitis de comienzo agudo se encuentran las infecciones (víricas o bacterianas), las debidas a inhalación de agentes volátiles y las reacciones a fármacos. Las bronquiolitis idiopáticas suelen tener un comienzo más insidioso y aparecen en el contexto de una condición clínica subyacente (trasplante de órgano, enfermedad del tejido conectivo o colitis ulcerosa) o bien en ausencia de enfermedad previamente conocida, como en el caso de la bronquiolitis constrictiva criptogenética o la panbronquiolitis difusa (cuadro 81-4).

Cuadro 81-4 **Clasificación de las bronquiolitis**

Bronquiolitis primarias

Bronquiolitis constrictiva (bronquiolitis obliterativa)
Bronquiolitis respiratoria del fumador
Bronquiolitis folicular
Panbronquiolitis difusa

Bronquiolitis por inhalación

Polvos minerales (asbesto, sílice, óxido de hierro, talco, mica, óxido de nitrógeno, amonio, óxido de aluminio, carbón)
Gases irritantes
Agentes volátiles (amoníaco, cloro)

Bronquiolitis infecciosa

Virus (VRS, adenovirus, virus de la influenza, virus de la parainfluenza, CMV), *Mycoplasma pneumoniae*, *Pneumocystis jirovecii*

Toxicidad inducida por fármacos y drogas de abuso

Busulfán, penicilamina, amiodarona, sales de oro, cocaína

Bronquiolitis asociadas a otras enfermedades

Trasplante de órganos (pulmón, corazón-pulmón, médula ósea)
Artritis reumatoide
Síndrome de Sjögren
Lupus eritematoso sistémico
Enfermedad inflamatoria intestinal (colitis ulcerosa)
Vasculitis
Pénfigo paraneoplásico
Colangitis biliar primaria
Síndrome de Stevens-Johnson

Enfermedad pulmonar intersticial con bronquiolitis prominente

Neumonitis por hipersensibilidad
Bronquiolitis respiratoria asociada a enfermedad intersticial pulmonar difusa
Neumonía organizativa criptogenética
Otros (histiocitosis de células de Langerhans y sarcoidosis)

Bronquiolitis en enfermedades de las vías respiratorias

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
Bronquiectasias (incluyendo fibrosis quística)
Asma bronquial

Patogenia

La patogenia no es del todo conocida, si bien, en la mayoría de los casos, la lesión se inicia en el epitelio bronquiolar con una inflamación persistente que frecuentemente se extiende a los alvéolos adyacentes. La lesión inicial puede revertir de manera completa o evolucionar hacia una proliferación de tejido de granulación provocando una obliteración de la luz de los bronquíolos. En algunos casos, se origina una fibrosis peribronquiolar y de

la submucosa que da lugar a la obliteración extrínseca irreversible de la luz del bronquíolo.

Anatomía patológica

Se han definido varios patrones histopatológicos: bronquiolitis constrictiva, bronquiolitis proliferativa, bronquiolitis folicular, bronquiolitis crónica con fibrosis y panbronquiolitis difusa.

La bronquiolitis constrictiva u obliterante y la proliferativa son descripciones histopatológicas no específicas y pueden coexistir. En la mayoría de los casos, la bronquiolitis proliferativa se comporta como una lesión inicial que puede resolverse de manera parcial o completa. Es la forma más frecuente y se caracteriza por un exudado organizado en la luz bronquiolar y una proliferación fibroblástica intraluminal que producen oclusión de la luz bronquiolar (figs. 81-18 y 81-19). La bronquiolitis constrictiva u obliterante se caracteriza por una estenosis concéntrica de la pared bronquiolar debido a infiltración celular y engrosamiento de la lámina propia por depósito de fibras de colágeno. Este depósito de matriz de colágeno disminuye la luz del bronquíolo y puede dar lugar a retención de secreciones, compresión extrínseca, destrucción y distorsión de la pared bronquiolar, y fibrosis cicatricial peribronquiolar.

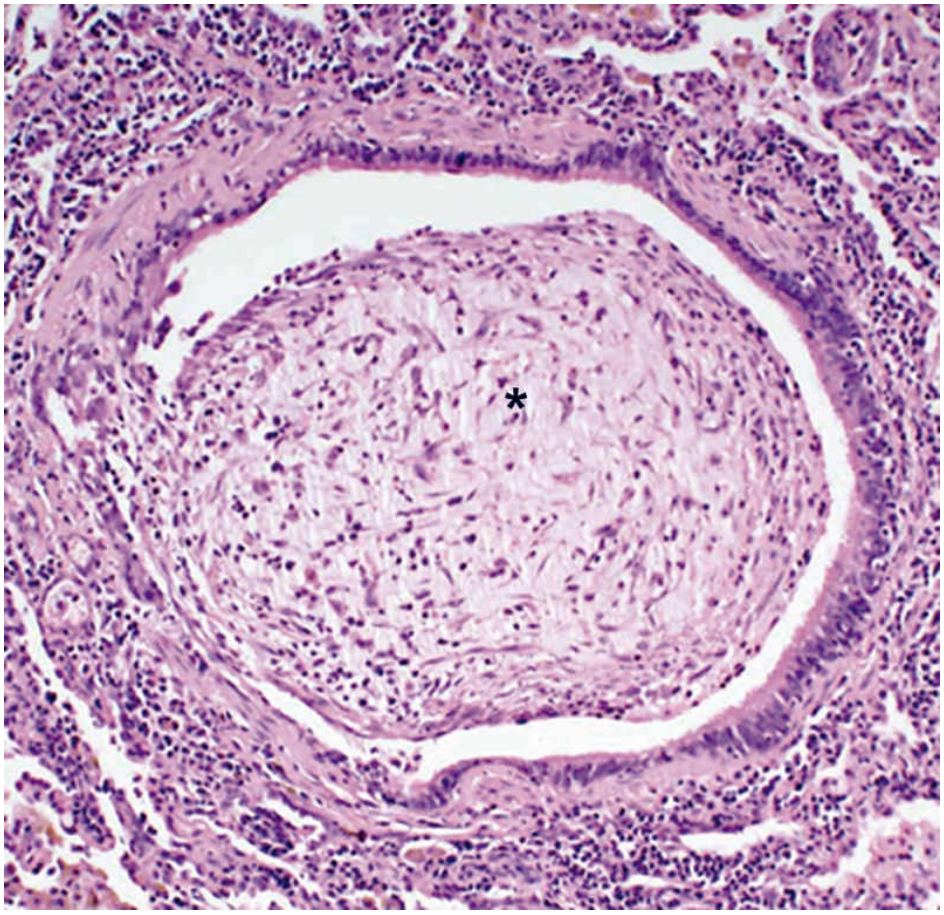


FIGURA 81-18 Bronquíolo membranoso con un cuerpo de Masson intraluminal *(asterisco)*. (Bronquiolitis proliferativa. Hematoxilina-eosina, ×10.)

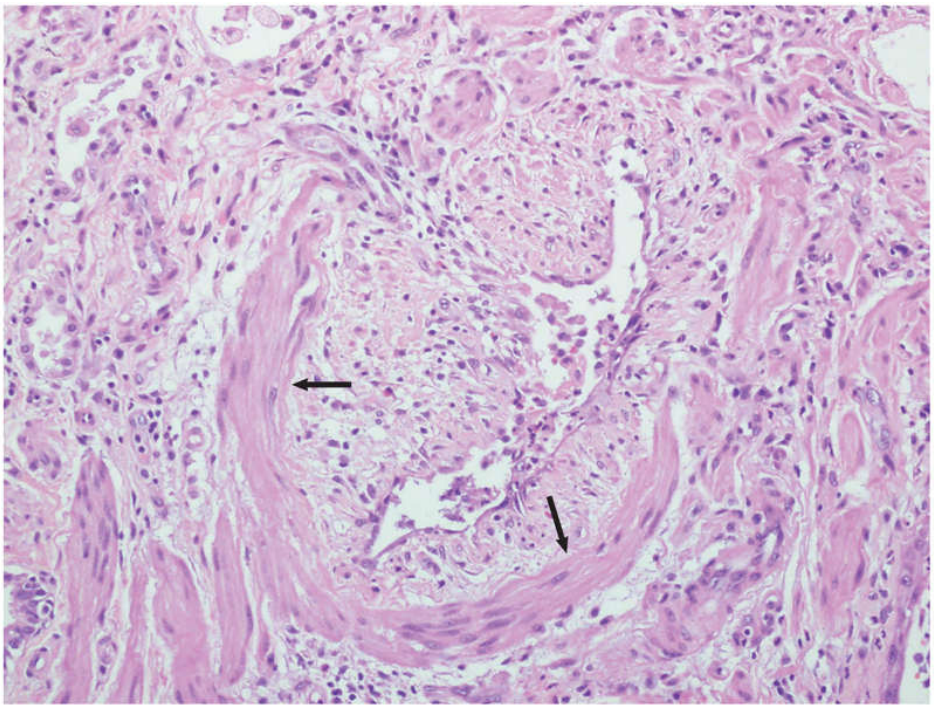


FIGURA 81-19 Síndrome de bronquiolitis obliterante (SBO) en un paciente con trasplante de pulmón donde se aprecia engrosamiento de la lámina propia por fibrosis *(flechas).*

La bronquiolitis folicular se caracteriza por la hiperplasia de los folículos linfoides distribuidos prominentemente en forma de agregados a lo largo de los bronquíolos. En la bronquiolitis crónica con fibrosis, se pueden encontrar infiltrados inflamatorios centrolobulillares y bronquiolocéntricos con fibrosis peribronquiolar y ausencia de granulomas. El hallazgo más común que caracteriza la panbronquiolitis difusa es una infiltración bronquiolocéntrica de linfocitos, células plasmáticas y macrófagos espumosos, junto con un extenso exudado intraluminal.

Diagnóstico

La bronquiolitis se caracteriza por un cuadro clínico de tos intermitente o persistente y disnea con una duración de semanas o meses. En muchos casos se acompaña de una enfermedad previa (infección vírica, enfermedad del tejido conectivo, enfermedad inflamatoria intestinal), una historia de exposición a polvo mineral o un trasplante. Debe sospecharse en especial cuando el paciente no es fumador y no tiene historia previa de asma bronquial. En pacientes con bronquiolitis constrictiva, la función pulmonar

puede ser normal o mostrar un trastorno ventilatorio de tipo obstructivo e hiperinflación. En ocasiones, se observa una limitación al flujo aéreo grave sin respuesta a la prueba broncodilatadora. En otras formas de enfermedad bronquiolar, por ejemplo, la bronquiolitis proliferativa, el trastorno ventilatorio más común es de tipo restrictivo o mixto. La radiografía de tórax puede ser normal o mostrar anormalidades inespecíficas, incluyendo grados variables de hiperinflación, en especial en la bronquiolitis constrictiva. Se han descrito otros signos radiológicos, como atenuación vascular periférica y opacidades difusas, más marcadas en la bronquiolitis proliferativa.

La TC torácica de alta resolución ha demostrado ser una herramienta de primera línea para el diagnóstico de estos casos, dado que los diferentes tipos de bronquiolitis se pueden presentar bajo diversos patrones de imagen. Las imágenes descritas en la TC se pueden dividir entre signos directos e indirectos (fig. 81-20). Los signos directos de enfermedad bronquiolar son las opacidades centrolobulillares, ya sean focales o difusas. Cuando hay taponamiento de la luz bronquiolar por secreciones, como sucede en los pacientes con bronquiolitis infecciosa, aparecen unas opacidades centrilobulares agrupadas en forma de racimos denominadas patrón de árbol en brotes *(tree in bud).* A menudo, este patrón puede observarse en asociación con signos inflamatorios, como engrosamiento de la pared bronquiolar y bronquiolectasias. Si la inflamación está primariamente localizada en los espacios peribronquiolares o perivasculares, pueden observarse nódulos infracentimétricos mal definidos en forma de vidrio esmerilado. El signo indirecto más importante es el hallazgo del patrón de atenuación en mosaico, especialmente en la fase espiratoria. Esta imagen parcheada, a menudo bilateral, resulta de la obstrucción de las vías aéreas y puede observarse aisladamente o en asociación con otros signos directos.

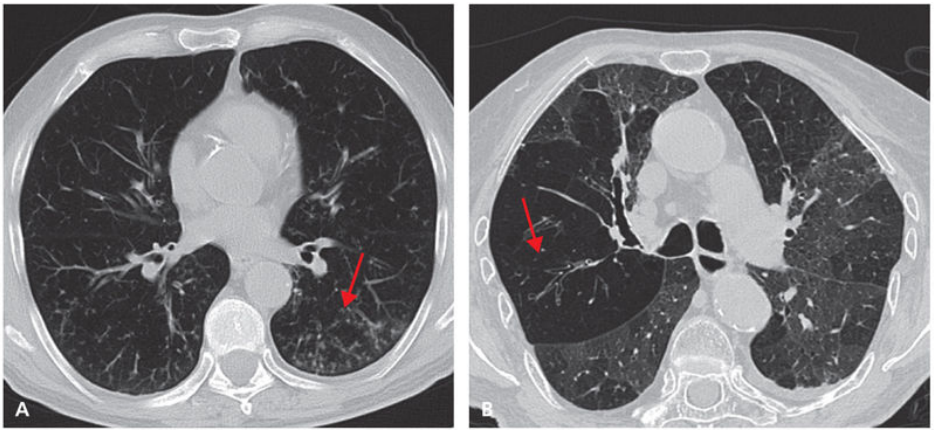


FIGURA 81-20 **A.** TCAR torácica que muestra micronódulos con morfología de árbol en brote *(flecha)* en ambos lóbulos inferiores, el lóbulo medio y la língula, asociados a engrosamiento parietal bronquial en un paciente con bronquiolitis infecciosa. **B.** TCAR torácica en un paciente con bronquiolitis obliterante que muestra un patrón de atenuación en mosaico bilateral *(flecha),* más marcado en el lóbulo superior derecho (LSD), consistente en imágenes parcheadas, geográficas de diferente atenuación parenquimatosa, con zonas de mayor y menor densidad (oligohémicas). Se asocia a bronquiectasias cilíndricas en el LSD.

Excepto en los pacientes con una clara sospecha de bronquiolitis infecciosa y cuyo aislamiento microbiológico sea concluyente, el estudio histopatológico mediante biopsia pulmonar quirúrgica suele ser necesario para establecer el diagnóstico definitivo. Una alternativa a la biopsia pulmonar serían las muestras obtenidas mediante biopsia o criobiopsia transbronquial, que, en algunos casos, podrían resultar suficientes.

Tratamiento

En la bronquiolitis constrictiva y proliferativa, la historia natural de la enfermedad es difícil de predecir. El curso clínico de bronquiolitis constrictiva tiende a ser progresivo y responde mal al tratamiento, mientras que en la proliferativa suele existir una respuesta parcial o completa. Está indicado el empleo de broncodilatadores inhalados y antitusígenos para el tratamiento de la tos persistente, aunque con resultados variables. Los antibióticos macrólidos, como la azitromicina (250-500 mg/día) y la claritromicina (500 mg/día), son utilizados cada vez con más frecuencia como tratamiento a largo plazo en la bronquiolitis criptogenética debido a su efectividad demostrada en mejorar los síntomas, la función pulmonar y

el pronóstico en pacientes con panbronquiolitis difusa. Los glucocorticoides por vía sistémica se han demostrado efectivos en pacientes con bronquiolitis proliferativa asociada a neumonía organizativa en dosis de 0,5-1 mg/kg de peso y día, administrados en una única dosis por la mañana durante 2 meses y reducción gradual hasta la supresión a los 6 meses. Los glucocorticoides también han mostrado efectividad en algunos casos de bronquiolitis respiratoria del fumador o por inhalación de tóxicos tanto en la fase aguda como tardía de la enfermedad, y en la bronquiolitis constrictiva asociada a artritis reumatoide.

Bronquiolitis obliterante

Concepto

El *síndrome de bronquiolitis obliterante* (SBO) es un término clínico que hace referencia a la progresiva limitación al flujo aéreo originada por obstrucción de la pequeña vía aérea que puede ocurrir en pacientes trasplantados de pulmón y que causa un significativo aumento de la morbimortalidad en gran número de pacientes. El SBO es una forma de rechazo del órgano trasplantado o la expresión pulmonar de la enfermedad del injerto contra el receptor. Esta complicación raramente se manifiesta antes de los 6 meses del trasplante, pero su frecuencia se incrementa con el tiempo, con una prevalencia entre el 34% y el 65% a los 5 años después del trasplante.

Patogenia

Los mecanismos fisiopatológicos de esta complicación no se conocen del todo. Se trata de una lesión mediada por el sistema inmunitario sobre las células epiteliales y endoteliales. Los posibles factores de riesgo descritos incluyen episodios previos de rechazo celular, neumonitis por CMV, presencia de anticuerpos anti-HLA específicos del donante, reflujo gastroesofágico con micro- o macroaspiraciones recurrentes, infección por virus respiratorios, isquemia-reperfusión e incumplimiento de la medicación.

Anatomía patológica

Se caracteriza por una bronquiolitis fibroproliferativa que afecta a las pequeñas vías aéreas de manera parcheada. En una primera fase se produce una inflamación de la mucosa y submucosa del bronquíolo mediada por linfocitos, neutrófilos y células plasmáticas, asociada a necrosis de las células epiteliales con denudación de la mucosa. En una segunda fase parece existir una infiltración de fibroblastos y miofibroblastos que secretan

colágeno, con lo que se forma un tejido fibromixoide polipoideo intraluminal que acaba obstruyendo el bronquíolo.

Cuadro clínico y diagnóstico

El inicio suele ser insidioso y se caracteriza por un cuadro de disnea de esfuerzo y tos crónica junto con un trastorno ventilatorio de tipo obstructivo progresivo. En fases avanzadas, la tos es productiva, y se incrementa la sintomatología con un mayor grado de disnea, marcada limitación del esfuerzo y colonización crónica por *Pseudomonas aeruginosa*. La TC evidencia atrapamiento aéreo en la espiración con patrón en mosaico y, en fases avanzada, bronquiectasias periféricas. El diagnóstico histopatológico resulta dificultoso, ya que la biopsia transbronquial convencional tiene una baja sensibilidad. No obstante, recientemente se ha demostrado un incremento de la sensibilidad mediante la técnica de biopsia transbronquial por crioterapia. El lavado broncoalveolar, aunque poco específico, suele mostrar incremento del recuento de los neutrófilos. A falta de confirmación histológica, el SBO puede definirse clínicamente como el descenso irreversible del FEV_1 al menos del 20% con respecto del valor basal postrasplante.

Tratamiento

El SBO es una de las complicaciones tardías más serias después de un trasplante de pulmón y sigue siendo un reto terapéutico. El tratamiento médico consiste en aumentar la inmunosupresión, aunque suele ser una medida poco eficaz. Como alternativas, se recomiendan la administración de glucocorticoides en dosis elevadas, la irradiación linfoide total y la administración prolongada de macrólidos. La fotoféresis extracorpórea es una terapia inmunomoduladora que ha mostrado resultados prometedores en los pacientes que desarrollan un SBO refractario al tratamiento con azitromicina. En último lugar, en casos resistentes muy graves, se puede valorar la posibilidad del retrasplante.

Bibliografía especial

Barker AF, Bergeron AB, Rom WN, Hertz MI. Obliterative bronchiolitis. N Engl J Med 2014;370:1820-8.

Devakonda A, Raoof S, Sung A, Travis WD, Naidich D. Bronchiolar disorders: A clinical-radiological Diagnostic Algorithm. Chest 2010;137:938-51.

Rice A, Nicholson AG. The pathologist's approach to small airsways disease. Histopathology 2009;54:117-33.

Smyth RL, Openshaw PJ. Bronchiolitis. Lancet 2006;368:312-22.

Verleden GM, Fisher AJ, Boehler A, Estenne M. Bronchiolitis obliterans syndrome. Europ Resp Soc Monograph 2009;45:197-211.

Enfermedades obstructivas de las vías aéreas superiores, Hiperclaridad pulmonar unilateral Y Enfisema bulloso

I. Vilaseca González, J. R. Badia

Concepto

Las enfermedades obstructivas de las vías aéreas superiores son las que afectan a los segmentos que van desde las fosas nasales hasta la tráquea. Son de etiología variada, y clínicamente se manifiestan por disnea, que puede instaurarse de manera aguda o de forma progresiva, y se confunde con otras enfermedades obstructivas de las vías aéreas.

Etiología

En el cuadro 81-5 se indican las principales enfermedades que pueden causar obstrucción de las vías aéreas superiores.

Cuadro 81-5 Principales enfermedades que pueden causar obstrucción faringolaríngea

Obstrucción aguda

Etiología infecciosa

Amigdalitis
Laringotraqueítis *(crup)*
Epiglotitis
Absceso retrofaríngeo

Etiología no infecciosa

- Edema
- Alergia, anafilaxia
- Edema angioneurótico
- Inhalación de tóxicos, quemaduras
- Inhalación de cuerpos extraños
- Traumatismos

Obstrucción crónica

Congénitas

- Laringomalacia
- Parálisis de las cuerdas vocales
- Estenosis subglótica congénita
- Membranas laríngeas
- Hemangioma subglótico
- Laringocele

Adquiridas

- Infecciosas
  - Papilomatosis
  - Tuberculosis
- Traumáticas
  - Estenosis postintubación o postraqueotomía
  - Estenosis secundarias a traumatismos o quemaduras
- Neurológicas
  - Centrales
  - Periféricas
- Neoplásicas
  - Tumores benignos de faringe/laringe/tráquea
  - Tumores malignos de faringe/laringe/tráquea
  - Compresión/invasión de tráquea
  - Bocio
  - Carcinoma de tiroides
  - Carcinoma de esófago

- Tumores malignos de mediastino (linfoma, nódulos metastásicos)
- Aneurismas

Autoinmunes sistémicas

- Granulomatosis con poliangitis
- Policondritis recidivante
- Sarcoidosis

Obstrucción aguda

La mayor parte de las obstrucciones agudas se deben a infecciones, y se producen habitualmente en la edad infantil. Las más frecuentes son la faringoamigdalitis y la laringotraqueítis aguda. La faringoamigdalitis por *Streptococcus pyogenes* cursa inflamación amigdalar, pero el compromiso de la vía aérea suele ser raro. En la mononucleosis infecciosa (causada por el virus de Epstein-Barr), la hipertrofia linfoidea del anillo de Waldeyer puede provocar una marcada obstrucción de la vía aérea, con mayor compromiso respiratorio. Este último cuadro tiene una excelente respuesta a los glucocorticoides.

La laringotraqueítis aguda, conocida también como *crup*, está causada por el virus de la parainfluenza o el virus respiratorio sincitial. Se manifiesta con estridor, tos perruna y disfonía. El menor diámetro de la laringe y la tráquea, junto con una mayor laxitud de los tejidos conectivos, determinan que un mismo grado de edema subglótico ocasione una obstrucción mucho mayor en el niño que en el adulto.

De especial gravedad por su riesgo vital son el absceso retrofaríngeo o las epiglotitis agudas. El absceso retrofaríngeo se forma por la necrosis de los ganglios de las cadenas linfáticas situadas entre la fascia prevertebral y la pared posterior faríngea, provocando un cuadro séptico, con disfagia, sialorrea y estridor. La epiglotitis aguda suele estar causada por *H. influenzae*, *S. aureus* o *S. pneumoniae*, afecta principalmente a niños entre los 2 y los 6 años, y cursa con dolor de garganta, sialorrea, voz ronca y estridor inspiratorio, que empeora con el decúbito. Su incidencia ha disminuido drásticamente desde la introducción a finales de los años ochenta de la vacuna frente a *H. influenzae* de tipo B.

Otra causa de obstrucción aguda lo constituye el edema faringolaríngeo de etiología no infecciosa, que puede ser secundario a traumatismos cervicales, a la inhalación de gases irritantes o a un edema angioneurótico. El edema angioneurótico puede ser de origen alérgico (anafiláctico), por déficit o disfunción del inhibidor de la C_1-esterasa o idiopático. Puede afectar a toda la vía respiratoria, desde la boca hasta la tráquea, y en los casos graves se requiere intubación o traqueotomía.

Los cuerpos extraños, frecuentes en niños menores de 3 años, también pueden producir una obstrucción aguda. Pueden manifestarse como una urgencia vital (si se enclavan en la laringe o la tráquea) o pasar desapercibidos durante largos períodos de tiempo, y pueden presentarse con sintomatología inespecífica o remedando cuadros asmáticos.

Obstrucción crónica

Puede producirse por múltiples causas, y las estenosis subgloticotraqueales asociadas a intubación endotraqueal son una de las más frecuentes. La presión del balón de insuflación sobre la pared traqueal o el roce persistente de la cánula sobre el estoma pueden ocasionar inflamación de la pared, fibrosis y retracción. La realización de una traqueotomía profiláctica en los casos de intubación prolongada ha disminuido significativamente el número de estenosis. Las lesiones por quemaduras o inhalación de humos tóxicos producen edema en las primeras 24 h y estenosis cicatriciales en la tráquea de aparición tardía.

Entre los tumores faringolaríngeos destaca la papilomatosis laríngea (de origen vírico y características benignas) y el carcinoma escamoso infiltrante. En la glotis, la disfonía constituye el síntoma de alarma y favorece un diagnóstico precoz. En la supraglotis, los síntomas son más inespecíficos y se diagnostican tardíamente, cuando ya se ha instaurado la disnea. Los tumores subglototraqueales (condromas, leiomiomas, carcinoma escamoso, condrosarcoma) son infrecuentes. Permanecen asintomáticos hasta alcanzar un estadio avanzado. Con mayor frecuencia, la tráquea puede estar afectada por la compresión externa de tumores de tiroides, esófago o pulmón, o por linfomas mediastínicos.

La tuberculosis laríngea se manifiesta en forma de múltiples lesiones ulceronecróticas que se confunden fácilmente con el carcinoma escamoso.

El dolor en la fonación debe hacernos sospechar esta entidad. La poliangitis necrosante puede afectar a la región subglótica, provocando inflamación aguda y estenosis cicatricial que requiere tratamiento sistémico y local. La amiloidosis laringotraqueal es rara y se caracteriza por el acúmulo de una proteína extracelular en forma de tumoraciones submucosas que progresivamente obstruyen la vía aérea.

Entre las causas de obstrucción funcional de la vía aérea se incluye la parálisis laríngea, que puede ser de origen periférico, por la lesión de uno o dos nervios recurrentes durante la cirugía de tiroides, esofágica o pulmonar, pero también debida a traumatismos externos, intubación prolongada o neoplasias en la región cervical. La parálisis unilateral cursa habitualmente con disfonía, mientras que la parálisis bilateral cursa con disnea y estridor inspiratorio. Las parálisis laríngeas centrales ocurren por afectación del núcleo ambiguo. Se produce una paresia o parálisis uni- o bilateral que se manifiesta con estridor nocturno o diurno, como ocurre en la atrofia multisistémica o en la esclerosis lateral amiotrófica.

En la disfunción de las cuerdas vocales se produce una aducción paradójica de las cuerdas vocales durante la inspiración, que origina episodios agudos de disnea, estridor laríngeo, disfonía, tos seca, tiraje muscular torácico y respiración superficial, lo que en muchas ocasiones se confunde con asma. Se ha asociado con el ejercicio, la inhalación de gases irritantes y trastornos psiquiátricos, pero también en algunas formas de distonía laríngea. El diagnóstico se basa en la observación de este movimiento paradójico en la fibrolaringoscopia y en la presencia de una amputación de los flujos inspiratorios en las curvas de flujo-volumen.

La laringotraqueomalacia, frecuente en niños y caracterizada por la debilidad de los cartílagos de sostén, origina colapso laríngeo y traqueal. La policondritis recidivante, enfermedad sistémica que afecta a los cartílagos de distintas zonas del organismo, afecta habitualmente a adultos, y se asocia a menudo a otras enfermedades autoinmunes, como la artritis reumatoide o el lupus eritematoso sistémico.

Fisiopatología

La fisiopatología de las enfermedades obstructivas de las vías aéreas superiores depende de la etiología de las mismas, y se distingue entre las

obstrucciones orgánicas y las producidas por disfunción neuromuscular. Las lesiones orgánicas afectan el flujo aéreo de forma variable, según sea su localización extra- o intratorácica.

Cuadro clínico

La obstrucción crónica de las vías aéreas superiores suele ser asintomática hasta que se produce una disminución significativa de la luz, que puede llegar al 70%-75% de su diámetro. El síntoma más frecuente es la disnea. La presencia de estridor sugiere una obstrucción aguda y obliga a realizar una exploración fibrolaringoscópica. Si el estridor es inspiratorio, es muy sugestivo de obstrucción extratorácica. Si aparece sólo durante la espiración, puede confundirse con otras enfermedades obstructivas bajas. La disfonía se presenta en las enfermedades que afectan a la glotis. También puede existir tos persistente no productiva, en ocasiones acompañada de hemoptisis.

En la exploración física es importante escuchar la respiración cerca del paciente, tanto durante la respiración tranquila como durante la respiración forzada, para detectar el estridor. La presencia de una tumoración cervical sugerirá una etiología tumoral. En las obstrucciones agudas que afectan gravemente a la vía aérea es posible observar cianosis y aumento de la fuerza ejercida por los músculos inspiratorios, que se manifiesta por retracción supraclavicular, intercostal y del abdomen superior.

Diagnóstico

Las obstrucciones crónicas pueden pasar inadvertidas durante largo tiempo. El estudio mediante fibroendoscopio flexible debe realizarse ante la menor sospecha, puesto que nos permitirá en la mayor parte de los casos establecer el diagnóstico, el grado de obstrucción y su extensión. Puede complementarse con un estudio funcional con curvas de flujo-volumen para cuantificar la obstrucción. La obstrucción extratorácica se caracteriza por una disminución del flujo inspiratorio al tiempo que se conserva el flujo espiratorio. La obstrucción intratorácica se caracteriza por una reducción generalizada del flujo espiratorio con conservación del flujo inspiratorio. La

TC y la RM permitirán definir las características de la lesión con mayor precisión.

El diagnóstico diferencial debe efectuarse con otras enfermedades obstructivas de las vías aéreas, especialmente con el asma bronquial y la EPOC.

Tratamiento

El tratamiento principal es asegurar la permeabilidad de las vías aéreas mediante la intubación endotraqueal o la traqueotomía cuando la intubación no es posible. En las obstrucciones agudas, la nebulización de adrenalina racémica (0,5 mL de solución al 2,25%) o de L-adrenalina (5 mL de solución al 1:1.000) puede contribuir a reducir el edema, dado su potente efecto vasoconstrictor. Los glucocorticoides son de utilidad en las laringotraqueítis víricas y en las enfermedades en las que el componente inflamatorio contribuye a la obstrucción.

El tratamiento de la lesión obstructiva dependerá de su naturaleza. En las laringomalacias y las estenosis yatrógenas o tumorales debe considerarse la indicación quirúrgica como primera opción, y el problema se soluciona en una mayoría de los casos. Cuando la obstrucción asienta en la tráquea y su resección no es posible, puede valorarse la colocación de una prótesis endotraqueal o la reducción tumoral con intención paliativa.

Hiperclaridad pulmonar unilateral

Concepto

Se define como la disminución de la densidad pulmonar vista en una radiografía de tórax y que afecta a un pulmón o a un lóbulo.

Etiología

Existen múltiples causas de hiperclaridad pulmonar unilateral, que van desde anomalías de la pared torácica (mastectomía, ausencia de músculo pectoral mayor), pulmón denso contralateral, hiperinsuflación compensadora por obstrucción bronquial, alteraciones parenquimatosas (bronquiolitis constrictiva o *síndrome de Swyer-James*, *enfisema*), alteraciones vasculares como la tromboembolia pulmonar unilateral, u alteraciones congénitas como la agenesia de la arteria pulmonar.

Patogenia

Depende de la etiología de la hiperclaridad pulmonar. El *síndrome de Swyer-James* se ha asociado a infecciones en la infancia que evolucionan a la obliteración fibrosa de la vía aérea ocasionando alteraciones en el desarrollo del parénquima pulmonar y vascular. El volumen del pulmón afectado dependerá de la edad del paciente en el momento de la infección.

Cuadro clínico

Puede cursar de forma asintomática hasta la edad adulta e, incluso entonces, descubrirse en una radiografía de tórax de rutina. Las manifestaciones clínicas incluyen tos, disnea de esfuerzo y hemoptisis ocasional, más frecuente si existen bronquiectasias. La exploración física revela timpanismo en la percusión, disminución del murmullo vesicular y estertores crepitantes dispersos.

Diagnóstico

La radiografía de tórax evidencia un pulmón o un lóbulo radiolúcido y de tamaño normal o menor, hipovascularización, atrapamiento aéreo en la espiración y bronquiectasias. Es recomendable una broncoscopia para descartar la presencia de obstrucción endobronquial. La TC y la RM muestran el déficit de perfusión y la disminución del volumen del pulmón comprometido. La gammagrafía de ventilación-perfusión confirma la menor ventilación y perfusión del área afectada, y las pruebas funcionales respiratorias ponen de manifiesto una reducción de la FVC y de los flujos espiratorios.

Tratamiento

El tratamiento es sintomático con antibióticos para controlar las infecciones y preventivo, mediante la vacunación antigripal y antineumocócica.

Enfisema bulloso

Concepto y etiología

Son un conjunto de alteraciones parenquimatosas pulmonares que cursan con la formación de una o más bullas que comprimen al resto del pulmón normal o relativamente indemne. Las bullas son espacios aéreos > 1 cm de diámetro, sin pared epitelial, que pueden verse en el parénquima pulmonar enfisematoso (80%) o en el normal (20%). Si ocupa la mitad de un hemitórax, se denomina bulla gigante. Pueden ser únicas o múltiples; presentarse en pulmones normales, sobre cicatrices o bronquíolos respiratorios inflamados, o formar parte de un enfisema generalizado.

Cuadro clínico

En pacientes con pulmones normales, las bullas suelen ser asintomáticas y permanecer estables durante años. Si son de gran tamaño, causan disnea y dolor torácico. Si se rompen, producen neumotórax. La presencia de tos, expectoración, fiebre y dolor torácico es indicativa de infección de la bulla, y la de hemoptisis, de hemorragia.

Diagnóstico

El diagnóstico de las bullas enfisematosas se basa en la clínica y en los estudios funcionales y de imagen que permiten detectar la enfermedad y sus complicaciones. La radiografía de tórax sólo identifica el 15% de las bullas. La TC permite evaluar el tamaño, el número y la relación de las bullas con el parénquima accesorio, y pone de manifiesto el enfisema del resto del parénquima, si existe. El estudio funcional respiratorio revela un aumento del aire atrapado con una obstrucción del flujo aéreo, hipoxemia e hipercapnia, y descenso de la capacidad de difusión (DLCO). El diagnóstico diferencial debe establecerse con la presencia de bronquiectasias quísticas, neumatoceles, absceso de pulmón, tuberculosis, carcinoma pulmonar e infecciones fúngicas.

Tratamiento

Los pacientes asintomáticos no requieren tratamiento. En los pacientes con bullas sintomáticas que presenten de forma recidivante hemoptisis, infecciones o neumotórax, debe considerarse el tratamiento quirúrgico. La presencia de una alteración obstructiva grave con disminución de la DLCO sugiere enfisema difuso y un pobre resultado funcional.

Bibliografía especial

Basterra Alegría J. *Tratado de Otorrinolaringología y Patología Cérvico-Facial*. Barcelona: Elsevier Masson; 2009.

Llorente JL, Núñez F, Suárez C. Disnea y estridor en el niño. Manejo de la obstrucción aguda de la vía aérea. In: Tomás Barberán M, Bernal-Sprekelsen M, eds. *Tratado de Otorrinolaringología Pediátrica*. Girona: Gráficas Alzamora; 2000:367–374.

Martínez FJ, Bullous. Diseases of the lung. Fishman A, ed. *Pulmonary Diseases and Disorders*, Vol. I. New York: McGraw-Hill; 2015:849–863.

82

Malformaciones broncopulmonares

I. Vollmer Torrubiano

Introducción

El desarrollo del aparato respiratorio empieza alrededor de la cuarta a la sexta semanas de vida intrauterina, cuando surge un divertículo en la pared ventral del intestino anterior *(foregut)* que se extiende en dirección caudal. Posteriormente, este divertículo será separado del intestino anterior por la aparición del tabique traqueoesofágico. El proceso de formación pulmonar se divide en cinco fases principales: embrionaria, seudoglandular, canalicular, sacular y alveolar. No obstante, el desarrollo de la tráquea y el esófago es un tema todavía controvertido en relación con el papel desempeñado por el tabique traqueoesofágico, pero también por la escasez de embriones con las alteraciones esperables en las distintas fases de la organogénesis. La mayoría de las malformaciones tienen sus orígenes referidas en la fase embrionaria y seudoglandular.

El diagnóstico de las anomalías del desarrollo pulmonar en los adultos puede llegar a ser un reto, puesto que muchas de ellas pueden ser asintomáticas, tardar muchos años en dar síntomas o, incluso, llegar a confundirse con otras patologías. La mayoría de ellas pueden clasificarse en función del tipo de afectación: pulmonar (árbol traqueobronquial o pulmón), vascular (venosa, arterial o ambas) o combinadas (pulmonar y vascular).

Malformaciones del árbol traqueobronquial

Es muy difícil clasificar adecuadamente a las anomalías congénitas broncopulmonares. Se han realizado varias propuestas, aunque ninguna de ellas concluyente. Boyden et al. manifestaron que el desarrollo de los segmentos bronquiales y sus anomalías asociadas es tan complejo que raramente una sola hipótesis podría explicar todas las variaciones. En la siguiente revisión se ha optado por una clasificación basada en criterios anatómicos, embriológicos y funcionales.

Complejo agenesia-hipoplasia

Dependiendo de cuándo se produzca la noxa que afecte al desarrollo embriológico del pulmón, pueden clasificarse como:

- Agenesia: ausencia de bronquios, vasos y parénquima.
- Aplasia: ausencia de parénquima, con bronquios rudimentarios (fondo ciego).
- Hipoplasia: descenso en el número y el tamaño de las vías aéreas, vasos y alveolos.

En los adultos, lo habitual es que sean malformaciones lobares o segmentarias, sin claro predominio por ningún pulmón. La agenesia y la aplasia pulmonar lobar o segmentaria se describen más frecuentemente en el lóbulo superior derecho, y suelen ser asintomáticas cuando son aisladas. Los pacientes presentan sintomatología de forma más habitual cuando afectan al lado derecho y, especialmente, en los casos en los que existe un bronquio ciego que actúe como reservorio de infecciones. La hipoplasia aparece más frecuentemente de forma secundaria (hernia congénita diafragmática, quiste congénito, hipoperfusión pulmonar focal…) y puede acompañarse de otras condiciones, como bronquio esofágico, atresia y estenosis bronquial.

Obstrucción o compresión

- *Estenosis traqueal:* es una rara anomalía caracterizada por una reducción del diámetro de la luz traqueobronquial, usualmente superior al 50%. El estrechamiento puede ser focal, generalizado o fusiforme, y está condicionado por la presencia de anillos cartilaginosos de manera aislada o asociada a alguna anomalía vascular o a un quiste congénito que condicionen una compresión extrínseca. En condiciones excepcionales, estos pacientes alcanzan la edad adulta sin haber sido previamente diagnosticados. En ocasiones, se descubre en un paciente con asma de difícil control desde la infancia. No obstante, una vez descubierta una estenosis traqueobronquial, deben descartarse causas adquiridas.
- *Atresia bronquial:* consiste en la obliteración focal de un bronquio segmentario, con normalidad de las estructuras distales, sin clara causa definida. Se atribuye el desarrollo de esta entidad a una interrupción vascular con discontinuidad celular probablemente después de la 15.ª semana de gestación. La aireación del parénquima distal a la impactación mucosa se debe a los canales alveolares colaterales. Afecta más frecuentemente a los lóbulos superiores. Usualmente es asintomática, aunque en un tercio de los casos puede presentarse con disnea leve, tos o infecciones de repetición. Los hallazgos por radiografía y TC incluyen la visualización de la impactación mucosa en una ramificación bronquial (broncocele), asociada a una zona de hiperclaridad pulmonar. La menor atenuación parenquimatosa viene condicionada por una combinación de oligohemia focal y atrapamiento aéreo, que es más evidente en la espiración. El diagnóstico diferencial debe hacerse con las bronquiectasias, la aspergilosis broncopulmonar alérgica y la obstrucción tumoral.
- *Dilatación traqueal (síndrome de Mounier-Kuhn):* fue descrita por Mounier-Kuhn en 1932. Se caracteriza por una marcada debilidad o flacidez intrínseca de la pared traqueal y los bronquios principales, que ocasiona una dilatación traqueobronquial en la inspiración, con formación de divertículos/herniaciones a través de

los anillos traqueales y colapso en la espiración. La mayoría de los casos corresponden a varones de entre 20 y 50 años. La etiología precisa todavía se desconoce, aunque hay implicación tanto de factores congénitos como adquiridos. Esta enfermedad altera la depuración de las secreciones traqueobronquiales y predispone al desarrollo de infecciones pulmonares recurrentes y a la aparición de bronquiectasias y de fibrosis pulmonar. Sin embargo, muchos pacientes presentan pocos o ningún síntoma. Si bien esta entidad no tiene un tratamiento específico, un diagnóstico precoz previene o retrasa la aparición de complicaciones.

Malformaciones broncopulmonares comunicantes del intestino anterior

Las malformaciones broncopulmonares comunicantes del intestino anterior son anomalías poco habituales caracterizadas por la existencia de una comunicación patente entre un segmento del tracto respiratorio con el esófago o el estómago.

Una de las clasificaciones propuestas divide este grupo en cuatro categorías:

1. Atresia esofágica (presente solamente en este grupo) + fístula esofagotraqueal + origen lobar o pulmonar del esófago distal.
2. Origen esofágico de todo un pulmón (pulmón esofágico/pulmón accesorio).
3. Origen esofágico de un único lóbulo o segmento (bronquio esofágico).
4. Comunicación simple entre el sistema bronquial y el esófago, con vascularización sistémica.

De todo lo anterior, el bronquio esofágico (fig. 82-1) es la anomalía que puede encontrarse de forma más probable en un adulto. Los síntomas claves son tos frecuente tras la deglución y antecedentes de infecciones respiratorias de repetición. La comunicación más frecuente se da entre el

tercio medio-distal del esófago con el lóbulo inferior derecho, y es más común en las mujeres.

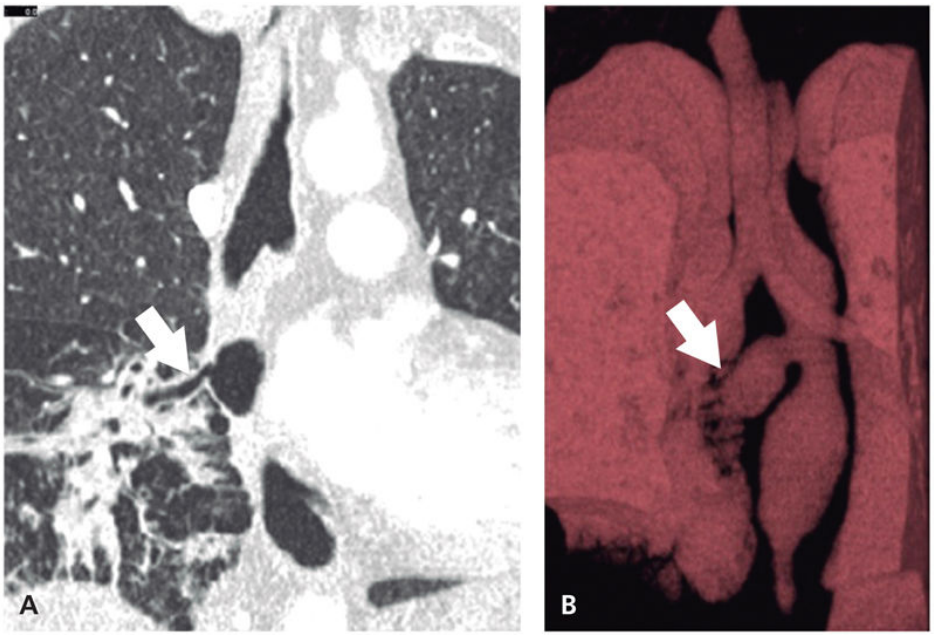


FIGURA 82-1 Bronquio esofágico. TC con reconstrucción coronal en ventana de pulmón **(A)** y reconstrucción volumétrica **(B).** Las *flechas* señalan una estructura tubular que proviene de una dilatación esofágica y que comunicaba con el lóbulo inferior derecho. La paciente presentaba clínica de infecciones de repetición en dicho lóbulo secundarias a la comunicación traqueoesofágica.

Segmentaciones ectópicas o supernumerarias del árbol traqueobronquial

- *Bronquio traqueal:* este término hace referencia a un bronquio anómalo que se origina directamente de la tráquea o en el bronquio principal, usualmente localizado desde 6 cm por encima de la carina hasta 2 cm por debajo. Puede corresponder a un bronquio desplazado (forma más habitual) o a un supernumerario (poco frecuente). Se considera supernumerario cuando coexiste con el resto de la segmentación normal del árbol bronquial y desplazado cuando se asocia a la ausencia de algún otro bronquio. Es más

frecuente en el lado derecho y en los lóbulos superiores. La variante más común es el bronquio traqueal desplazado hacia el lóbulo superior derecho, que se considera la anomalía congénita más frecuente del árbol traqueobronquial. Suele ser asintomático. Cuando presenta síntomas, usualmente infecciones de repetición o tos persistente, es más común en los bronquios traqueales izquierdos y en los supernumerarios. También se han descrito dificultades para la intubación y la ventilación mecánica.

- *Bronquio cardíaco accesorio:* se trata de un bronquio originado en la pared medial del bronquio principal derecho o del bronquio intermediario (fig. 82-2), en el lado opuesto al origen del bronquio del lóbulo superior derecho. Se trata de un bronquio supernumerario. Tiene un trayecto caudal que se dirige al pericardio. Suele terminar en fondo ciego, pero puede presentarse con un parénquima rudimentario asociado. Está revestido de mucosa bronquial y tiene cartílago, lo que lo diferencia de un divertículo o una fístula adquirida. La gran mayoría son asintomáticos. En ocasiones, los pacientes pueden presentar cuadros de neumonías de repetición, tos crónica o hemoptisis.
- *Divertículo traqueobronquial:* se consideran un remanente de una división abortada del brote pulmonar primario. Suelen originarse en el margen lateral derecho de la tráquea a unos 4-5 cm por debajo de las cuerdas vocales. Presentan una estructura histológica similar a la traqueal, y es habitual que se muestren en el diagnóstico rellenos de aire o de moco. El principal diagnóstico diferencial debe hacerse con los divertículos adquiridos, que son simples evaginaciones. Los congénitos muestran un cuello estrecho, y los adquiridos, ancho. Los divertículos congénitos suelen ser asintomáticos, pero pueden sobreinfectarse o presentar síntomas dependiendo de su localización (compresión).
- *Quistes broncogénicos:* son remanentes del intestino anterior/brote pulmonar y son resultado de ramificaciones anómalas. Tienen paredes finas, revestidas de epitelio ciliado columnar, y suelen contener material seroso o mucoso. La localización más frecuente es la subcarinal, seguida de la región paratraqueal. Cuando son intrapulmonares, la localización más común es en los lóbulos

inferiores. Su posición depende del período embrionario en el que ocurrió el defecto que lo originó. Si el origen es precoz en la vida embrionaria, tiene una localización pericarinal, y, si el origen es tardío, será intraparenquimatosa. También pueden presentarse en el mediastino paravertebral o, más raramente, ser trans- o infradiafragmáticos. En general, son asintomáticos y descubiertos como un hallazgo incidental, aunque no es extraño que se presenten como una sobreinfección. También pueden causar sintomatología por compresión. El diagnóstico diferencial debe establecerse con los quistes de duplicación esofágica o los pericárdicos.

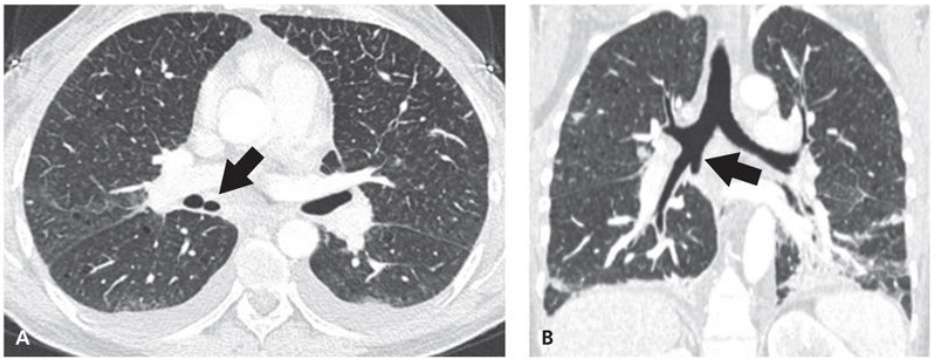


FIGURA 82-2 Bronquio cardíaco. TC con reconstrucciones axial **(A)** y coronal **(B).** Las *flechas* señalan una estructura tubular que se origina del bronquio intermediario y termina en fondo de saco, dirigiéndose hacia el pericardio.

Malformaciones pulmonares

Malformación adenomatoide quística

Representa el 25% de todas las malformaciones congénitas pulmonares. La lesión consiste en una proliferación adenomatoide de los bronquiolos que forman quistes en lugar de alveolos normales. Se han descrito tres tipos:

- Tipo I: quistes que miden entre 2 y 10 cm. Es el tipo más común.
- Tipo II: múltiples quistes uniformes y de muy pequeño tamaño que miden entre 0,5 y 2 cm.
- Tipo III: lesiones sólidas macroscópicas que presentan pequeños quistes en la microscopia.

Normalmente es unilateral, aunque se han descrito casos bilaterales. En ocasiones raras se ha descrito de forma asociada a un secuestro pulmonar. Esta patología se diagnostica generalmente en el período neonatal y en los primeros 2 años de vida. Se diagnostica de forma muy rara en la edad adulta. Cuando se diagnostica en adultos, normalmente se presenta en los lóbulos inferiores. Los quistes pueden ser únicos o múltiples y estar rellenos de aire, líquido o ambos.

Enfisema lobar congénito

Se diagnostica generalmente en el período neonatal o en la infancia. Es más frecuente en los hombres que en las mujeres. Los lugares más frecuentes de afectación son el lóbulo superior izquierdo y el lóbulo medio. Existe controversia acerca de si esta patología es congénita o adquirida. Si existe afectación de los cartílagos, sugeriría un origen embriológico.

Malformaciones vasculares

Las diferentes malformaciones vasculares se detallan según el vaso o los vasos que participen en ellas.

Malformaciones arteriales

Agenesia de la arteria pulmonar principal

Es más frecuente la afectación de la arteria pulmonar derecha que la de la izquierda. El pulmón afectado se muestra de menor tamaño, así como su hilio. Los vasos arteriales que se introducen en dicho pulmón son sistémicos y de pequeño tamaño. La agenesia de la arteria pulmonar izquierda se asocia generalmente a malformaciones cardíacas.

Origen anómalo de la arteria pulmonar izquierda desde la derecha

Esta entidad se diagnostica usualmente en la infancia porque esta lesión condiciona una estenosis traqueal o bronquial. Muy raramente se diagnostica de forma incidental en adultos. En algunos casos se ha reimplantado quirúrgicamente la arteria pulmonar izquierda al tronco de la pulmonar.

Malformaciones venosas

Drenaje venoso pulmonar anómalo parcial

Es una anomalía congénita en la que una o más de las venas pulmonares se conectan directamente con la aurícula derecha o con alguna otra rama venosa sistémica, y tiene una frecuencia aproximada del 0,04%. La localización más frecuente de drenaje anómalo es la vena cava superior (derecha o izquierda), seguida en orden decreciente por la aurícula derecha, la vena cava inferior y el seno coronario. Esta entidad se asocia a otras malformaciones cardíacas congénitas, que incluyen estenosis mitral, estenosis pulmonar y persistencia del *ductus* arterioso. El retorno venoso

anómalo condiciona una comunicación izquierda-derecha cuya significación clínica guardará relación con el grado de *shunt.* El drenaje anómalo en condiciones normales no tendrá significación hemodinámica, aunque sí será significativo cuando el drenaje anómalo abarque todo un pulmón.

Drenaje venoso pulmonar anómalo total

Es una anomalía congénita excepcional en la que todo el retorno venoso pulmonar acaba en la aurícula derecha. Se asocia con defecto del septo interauricular, aunque también se puede presentar defecto del interventricular. Existen tres principales variantes dependiendo del lugar de drenaje de las venas pulmonares: supracardíaca, intracardíaca e infracardíaca. Pueden existir variantes mixtas donde dos o más variantes coexistan. Esta entidad es incompatible con la vida debido a que se crea un circuito cerrado de la sangre oxigenada, por lo que requerirá corrección quirúrgica.

Mixtas

Malformaciones arteriovenosas pulmonares

Las malformaciones arteriovenosas pulmonares pueden ocurrir de forma aislada, ser múltiples o formar parte de una enfermedad sistémica, como el síndrome de telangiectasia hemorrágica hereditaria o síndrome de Rendu-Osler-Weber. Se clasifican en simples o complejas: las simples presentan un único vaso arterial pulmonar aferente y una sola vena pulmonar eferente (fig. 82-3), mientras que las complejas son las que presentan más de un vaso aferente o eferente o en las que alguno de los vasos que participan en la malformación es sistémico. El tratamiento de estas malformaciones puede ser quirúrgico o mediante embolización.

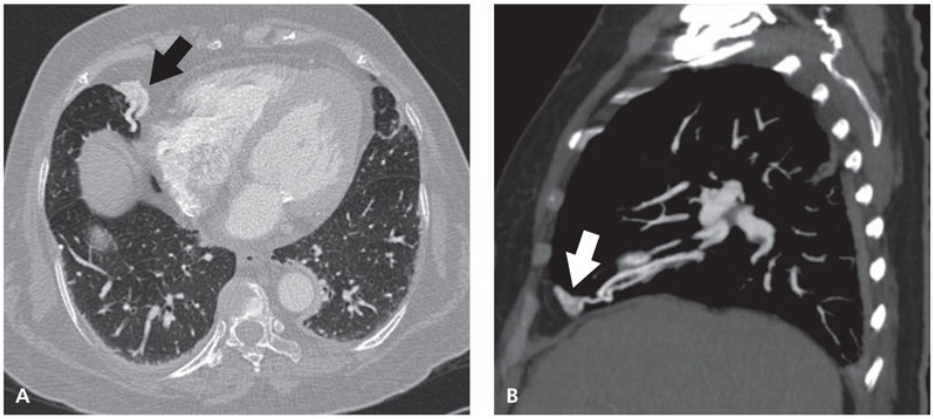


FIGURA 82-3 Malformación arteriovenosa pulmonar. TC con reconstrucción axial en ventana de pulmón **(A)** y reconstrucción multiplanar **(B).** La *flecha negra* indica un ovillo vascular localizado en el segmento medial del lóbulo medio. La *flecha blanca* señala dicho ovillo con dos vasos aferentes, arterial y venoso, lo que indica que se trata de una malformación arteriovenosa simple.

El síndrome de telangiectasia hemorrágica hereditaria (Rendu-Osler-Weber) es una enfermedad genética con patrón de herencia autosómico dominante. Se caracteriza por la presencia de múltiples lesiones telangiectásicas diseminadas por la piel, las membranas mucosas, el pulmón, el cerebro, el tracto gastrointestinal y el hígado. Está ligado a los genes *HHT1* y *HHT2.* Se puede presentar como una mutación del gen *endoglin (ENG)* en el cromosoma 9 que se asocia a comunicaciones arteriovenosas en el pulmón hasta en un 40%, o como una mutación del gen *ALK* en el cromosoma 12, que se relaciona con hipertensión pulmonar. Su prevalencia es de 1/8.000 personas, y se calcula que en España hay unos 5.000 pacientes afectados de esta enfermedad.

El síndrome de telangiectasia hemorrágica hereditaria supone el 60%-70% de todas las malformaciones vasculares pulmonares, aunque sólo presentarán fístulas arteriovenosas pulmonares el 15%-20% de los pacientes afectos de este síndrome.

La historia natural de estas malformaciones arteriovenosas es hacia el crecimiento, especialmente cuando son múltiples. Raramente desaparecen. La tasa de mortalidad es del 4%-22% en los pacientes sintomáticos. Las complicaciones más frecuentes son la disnea, la fatiga, la hemoptisis, la cianosis y la policitemia, todas ellas relacionadas con la existencia de

comunicaciones derecha-izquierda. También pueden presentarse como complicaciones más infrecuentes abscesos o infartos cerebrales.

El diagnóstico se establece con los criterios de Curaçao:

- Epistaxis: sangrados nasales espontáneos y recurrentes.
- Múltiples telangiectasias mucocutáneas.
- Lesiones viscerales (p. ej., telangiectasias en el tracto gastrointestinal con o sin sangrado).
- Malformaciones vasculares en el hígado, el cerebro o el pulmón.
- Historia familiar: diagnóstico previo de síndrome de telangiectasia hemorrágica hereditaria en familiares de primer orden.

El diagnóstico definitivo se realizará cuando estén presentes tres o cuatro criterios; en cambio, será diagnóstico de sospecha cuando se presenten dos criterios, y de probabilidad, cuando sólo haya uno.

El tratamiento clásico consistía en la resección pulmonar. Actualmente, el tratamiento de elección es la embolización de las malformaciones mediante angiografía.

Malformaciones combinadas

Síndrome del pulmón hipogenético (síndrome de la cimitarra)

Consiste en el desarrollo anómalo del pulmón que usualmente sucede en el pulmón derecho. El pulmón es pequeño y tiene una pequeña arteria pulmonar (o incluso puede estar ausente) y puede tener aporte sistémico. El drenaje venoso usualmente es a la vena cava inferior por debajo del hemidiafragma, aunque se han descrito drenajes muy diversos. El árbol bronquial puede ser anómalo y, cuando sucede en la derecha, puede asemejarse al del pulmón izquierdo.

Secuestro pulmonar

Representa una anomalía del desarrollo traqueobronquial con retención del aporte arterial sistémico. Es una de las malformaciones pulmonares más frecuentes. Muchos de ellos son asintomáticos, aunque pueden presentarse con hemoptisis o infecciones recurrentes. La radiografía muestra una masa que normalmente se localiza en los lóbulos inferiores. Los secuestros intralobares son más frecuentes que los extralobares (6:1) y usualmente se diagnostican en adultos. Los extralobares se diagnostican usualmente en neonatos y son más frecuentes en varones (80%). En cambio, los intralobares no muestran diferencias de género. Los intralobares son más frecuentes en la base izquierda (60%), mientras que los extralobares se localizan en un 90% en el lado izquierdo en contacto con el diafragma y hasta un 80% se asocian a hernia diafragmática congénita. Ambos presentan un aporte arterial sistémico que usualmente proviene de la aorta (fig. 82-4). En cambio, el drenaje venoso de los intralobares es hacia las venas pulmonares, y el de los extralobares, hacia las venas sistémicas (ácigos o hemiácigos). La asociación con otras malformaciones es frecuente en los extralobares, y es rara en los intralobares.

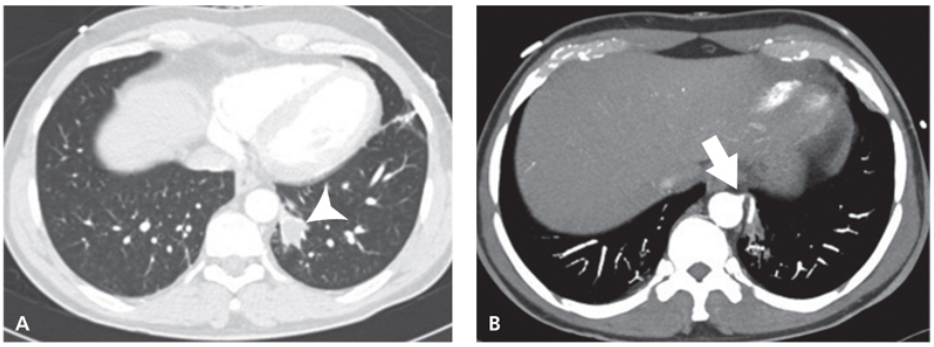


FIGURA 82-4 Secuestro intralobar. TC con reconstrucción axial en ventana de pulmón **(A)** y reconstrucción multiplanar **(B).** La *punta de flecha* señala una consolidación focal en el lóbulo inferior izquierdo con un vaso aferente que proviene de la aorta torácica descendente *(flecha).*

Bibliografía especial

Mata JM, Cáceres J, Lucaya J, García-Conesa JA. CT of congenital malformations of the lung. *Radiographics*. 1990;10:651–674.

McDougall AR. Uncovering the mechanisms undelying congenital lung malformations. Can we improve treatments? *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197:1246–1247.

Panicek DM, Heitzmen ER, Randall PA, Groskin SA, Chew FS, Lane Jr EJ, et al. The continuum of pulmonary developmental anomalies. *Radiographics*. 1987;7:747–772.

Rappaport DC, Herman SJ, Weisbrod GL. Congenital bronchopulmonary diseases in adults: CT findings. *AJR Am J Ronetgenol*. 1994;162:1296–1299.

Zylak CJ, Eyler WR, Spizarny DL, Stone CH. Developmental lung anomalies in the adult: Radiologi-Pathologi correlation. *Radiographics*. 2002;22:S25–43.

83

Enfermedades difusas del pulmón

J. Sellarés Torres

M. Molina Molina

J. Ancochea Bermúdez

P. Landete Rodríguez

Enfermedades intersticiales difusas del pulmón

J. Sellarés Torres

Generalidades

Concepto

Las enfermedades intersticiales difusas del pulmón constituyen un grupo de afecciones con manifestaciones clínicas, radiológicas y funcionales respiratorias similares, en las cuales las principales alteraciones anatomopatológicas afectan a las estructuras alveolointersticiales. El término *enfermedad intersticial difusa* no describe realmente el sustrato anatomopatológico de dichas entidades clínicas, puesto que estas afectan no sólo a las estructuras alveolointersticiales, sino también, en muchas ocasiones, a las pequeñas vías aéreas, así como a las arterias y venas pulmonares.

Etiología

La etiología de las enfermedades intersticiales difusas del pulmón es muy variada, aunque sólo en el 35% de los casos es posible identificar el agente causal. Se clasifican en tres grupos: neumonías intersticiales idiopáticas, las de causa conocida o asociadas a otras entidades clínicas bien definidas, y las primarias o asociadas a otras enfermedades no bien definidas (cuadro 83-1). El 6%-10% son inclasificables, debido a la presencia de datos clínicos, radiológicos o anatomopatológicos inadecuados o discordantes, por tratamiento previo que puede alterar los datos radiológicos o patológicos, o por la presencia de características que puedan corresponder a entidades diferentes.

Cuadro 83-1 Clasificación de las enfermedades intersticiales difusas del pulmón

Neumonías intersticiales idiopáticas

- Principales neumonías intersticiales idiopáticas
  - Fibrosis pulmonar idiopática
  - Neumonía intersticial aguda
  - Neumonía intersticial no específica
  - Bronquiolitis respiratoria/enfermedad pulmonar intersticial difusa
  - Neumonía intersticial descamativa
  - Neumonía organizativa criptógena
- Neumonías intersticiales idiopáticas raras
  - Neumonía intersticial linfocítica
  - Fibroelastosis pleuroparenquimatosa
  - Neumonías intersticiales idiopáticas no clasificables

De causa conocida o asociadas

- Asociadas a enfermedades autoinmunes sistémicas
- Neumoconiosis
- Inducidas por fármacos y radioterapia
- Neumonitis por hipersensibilidad
- Asociadas a enfermedades hereditarias
  - Hipercalciuria hipercalcémica
  - Neurofibromatosis
  - Síndrome de Hermansky-Pudlak
- Asociadas a enfermedades inflamatorias del intestino

Primarias o asociadas a otras enfermedades no bien definidas

- Sarcoidosis
- Microlitiasis alveolar
- Linfangioleiomiomatosis
- Eosinofilias pulmonares
- Histiocitosis de células de Langerhans
- Amiloidosis

Patogenia

La mayoría de las enfermedades intersticiales difusas del pulmón tienen una patogenia similar. Como consecuencia de la acción de un agente causal (conocido o no), células inflamatorias y mesenquimatosas (fibroblastos, células epiteliales alveolares) secretan mediadores celulares que actúan de forma autocrina y/o paracrina entre sí, lo cual da lugar a inflamación alveolar (alveolitis) y a la aparición de fibrosis pulmonar. No todas las enfermedades intersticiales conducen a la fibrosis pulmonar. Ciertos factores modulan la evolución de la alveolitis hacia la fibrosis. Entre ellos cabe destacar la naturaleza del agente etiológico, la integridad de la membrana basal del intersticio pulmonar, la predisposición genética y el estado de las defensas del huésped.

Aunque esta secuencia patogénica es aplicable a la mayoría de las enfermedades intersticiales, existen algunas excepciones: la fibrosis pulmonar idiopática se caracteriza por una reepitelización anómala del epitelio alveolar; la linfangioleiomiomatosis, por la proliferación de fibras musculares lisas; la amiloidosis, por el depósito de sustancia amiloide; la proteinosis alveolar, por la presencia de material lipoproteináceo en los alvéolos, y la microlitiasis alveolar, por el depósito de microlitos en los alvéolos.

Anatomía patológica

Cada enfermedad pulmonar intersticial se caracteriza por alteraciones anatomopatológicas bien definidas. Las principales características son los infiltrados inflamatorios intersticiales y las alteraciones morfológicas del tejido conectivo pulmonar, en ocasiones asociadas a lesiones en las vías aéreas, la pleura y los vasos pulmonares. En algunas enfermedades, el infiltrado inflamatorio conduce a la aparición de lesiones histológicas más específicas, como los granulomas de la sarcoidosis y de la neumonitis por hipersensibilidad. Junto con la alveolitis es frecuente el hallazgo de edema intersticial y exudado fibrinoso en los espacios alveolares, con hiperplasia de los neumocitos de tipo II. La fibrosis se caracteriza por la desestructuración del tejido conectivo pulmonar que ocasiona la obliteración de los espacios alveolares. Las lesiones fibróticas de la neumonía intersticial usual son características y consisten en la presencia de

focos fibroblásticos y la heterogeneidad temporal de las lesiones. Cuando la desorganización del parénquima pulmonar es extensa, no se reconocen las estructuras alveolointersticiales. Este cuadro se denomina *estadio final de las enfermedades intersticiales*, el cual se caracteriza por quistes aéreos de pequeño tamaño, separados por amplias bandas de tejido fibroso (pulmón en panal). Además, pueden apreciarse lesiones vasculares (engrosamiento de la pared y obliteración de los vasos) como consecuencia de la hipertensión pulmonar secundaria. En este estadio, los pulmones son pequeños y de consistencia aumentada, y en ocasiones resulta difícil determinar el tipo de enfermedad que ha condicionado la aparición de las lesiones.

Cuadro clínico

Los síntomas más frecuentes son disnea de esfuerzo y tos seca. La disnea es el síntoma capital, por lo general de instauración lenta. Algunas enfermedades pueden cursar con síntomas de instauración subaguda o aguda, en ocasiones con fiebre y otros síntomas sistémicos: neumonía intersticial aguda, neumonitis por hipersensibilidad, neumonitis por fármacos, neumonía organizativa y eosinofilias pulmonares. En las fases iniciales, los pacientes pueden estar asintomáticos o presentar disnea con radiografía de tórax normal. Los datos más relevantes de la exploración física son los estertores crepitantes y la acropaquia, aunque no están presentes en todas las enfermedades. A medida que la enfermedad progresa, puede aparecer hipertensión pulmonar que ocasiona signos y síntomas de *cor pulmonale*. Aparte de estas características generales, cada tipo de enfermedad intersticial posee peculiaridades clínicas propias. Algunas de estas entidades se describen en otras secciones de esta obra, por lo que no se tratarán en este capítulo.

Exploraciones complementarias

Análisis de sangre

Las eosinofilias pulmonares cursan con eosinofilia. La LDH está elevada en la proteinosis alveolar y puede estarlo en la fibrosis pulmonar idiopática. En la sarcoidosis, pueden estar elevadas las concentraciones de calcio en la

sangre y la orina. Deben determinarse los anticuerpos propios de las enfermedades autoinmunes sistémicas, ya que pueden asociarse a las neumonías intersticiales idiopáticas (en especial a la neumonía intersticial usual y a la neumonía intersticial no específica) y, en ocasiones, pueden ser la primera manifestación de la enfermedad sistémica. La determinación de ANCA es aconsejable, ya que la neumonía intersticial usual y la neumonía intersticial no específica pueden asociarse a poliangitis microscópica. Ante la sospecha diagnóstica de neumonitis por hipersensibilidad, deben determinarse las IgG específicas en el suero frente a los antígenos que con más frecuencia pueden causar la enfermedad.

Exploración radiológica

Los patrones radiográficos son: vidrio deslustrado, nodulillar, reticular, reticulonodulillar y pulmón en panal, que afectan de forma difusa a ambos hemitórax. En los estadios iniciales, la radiografía de tórax es normal en el 10% de los casos. La imagen en vidrio deslustrado se presenta cuando existe un aumento del tejido intersticial que ocasiona el aumento de la densidad radiográfica. La imagen nodulillar consiste en la diseminación de nódulos de pequeño tamaño. La imagen reticular consiste en una trama de opacidades lineales. La imagen reticulonodulillar, ocasionada por la combinación de nódulos y opacidades lineales, es la más frecuente. La imagen en panal consiste en pequeños quistes aéreos, que miden entre 5 y 10 mm de diámetro, rodeados por paredes gruesas. Es la imagen radiográfica más representativa de fibrosis pulmonar constituida.

Algunas enfermedades pueden cursar con un patrón alveolar*:* neumonía intersticial aguda, neumonía intersticial descamativa, neumonía organizativa, neumonía intersticial linfocítica, proteinosis alveolar, neumonitis por fármacos, neumonitis por hipersensibilidad y eosinofilias pulmonares.

La distribución de las alteraciones radiográficas puede orientar hacia un diagnóstico determinado. Algunas enfermedades se caracterizan por afección de las zonas basales del pulmón: fibrosis pulmonar idiopática, neumonía intersticial no específica y asbestosis; otras, por afección predominante de las zonas pulmonares apicales: silicosis, neumonitis por

hipersensibilidad, sarcoidosis, fibroelastosis pleuroparenquimatosa e histiocitosis de células de Langerhans.

Una de las características radiográficas de las enfermedades intersticiales es la disminución del tamaño de los campos pulmonares. El tamaño pulmonar puede ser normal o estar aumentado en la sarcoidosis, la neumonitis por hipersensibilidad, la histiocitosis de células de Langerhans, la linfangioleiomiomatosis y cuando existe enfisema pulmonar asociado.

La presencia de otras alteraciones radiográficas tiene interés en la valoración diagnóstica. La presencia de adenopatías hiliares simétricas es muy indicativa de sarcoidosis. La asbestosis y la fibroelastosis pleuroparenquimatosa cursan con engrosamientos pleurales. Cuando un patrón radiográfico intersticial se asocia a derrame pleural, hay que descartar las enfermedades del colágeno y la linfangioleiomiomatosis. El neumotórax es frecuente en la linfangioleiomiomatosis, la fibroelastosis pleuroparenquimatosa y la histiocitosis de células de Langerhans.

La TC torácica de alta resolución posee gran interés en la valoración diagnóstica. Permite la detección de la enfermedad en los casos con radiografía de tórax normal y resulta útil para valorar la extensión de las lesiones parenquimatosas y su naturaleza. En la fibrosis pulmonar idiopática, la histiocitosis de células de Langerhans, la asbestosis y la linfangioleiomiomatosis, los hallazgos de la TC se consideran como criterio diagnóstico. La TC permite seleccionar el lugar adecuado para la práctica del lavado broncoalveolar y de las biopsias transbronquial y quirúrgica. La RM no aporta datos de interés para el diagnóstico de estas enfermedades. La gammagrafía con ^{67}Ga no posee sensibilidad y especificidad para detectar la inflamación pulmonar. El uso de la tomografía por emisión de positrones con ^{18}F-fluorodesoxiglucosa (PET-[^{18}F-FDG] FDG) combinado con tomografía computarizada (PET/TC) es de creciente interés en las enfermedades respiratorias inflamatorias. En las enfermedades pulmonares intersticiales, la experiencia es limitada y fundamentalmente se utiliza en la sarcoidosis, donde la PET permitiría el estudio de la actividad pulmonar en las lesiones fibróticas y el estudio inflamatorio fuera del pulmón para evaluar la actividad sistémica de la enfermedad.

Exploración de la función respiratoria

Constituye un elemento básico para valorar el pronóstico, la evolución de la enfermedad y la respuesta al tratamiento. En el 15% de los casos, la alteración de la función pulmonar es la primera manifestación de estas enfermedades. La espirometría forzada muestra una alteración ventilatoria de tipo restrictivo. Algunas enfermedades pueden cursar con alteración ventilatoria obstructiva: neumonitis por hipersensibilidad, sarcoidosis, histiocitosis de células de Langerhans, eosinofilias pulmonares, neumonía intersticial usual asociada a enfisema y linfangioleiomiomatosis. La TLC y los volúmenes pulmonares están disminuidos. En las neumopatías intersticiales asociadas a enfisema pulmonar, la FVC y los volúmenes pulmonares pueden ser normales. La DLCO está disminuida y es uno de los indicadores más sensibles de las enfermedades intersticiales, y la DLCO normalizada por el volumen alveolar (VA; cociente DLCO/VA, o KCO) suele ser normal o moderadamente baja. La hipoxemia arterial sólo aparece en las fases avanzadas de la enfermedad, y la hipercapnia, en las fases finales.

La periodicidad de la realización de las pruebas funcionales dependerá de la gravedad de la enfermedad, aunque es recomendable la práctica de espirometría, volúmenes pulmonares, DLCO y pulsioximetría en reposo cada 3-6 meses. La práctica de gasometría arterial depende de la gravedad de la enfermedad. Incrementos iguales o superiores al 10% en la FVC, o iguales o superiores al 15% en la DLCO, indican buena evolución. Su disminución igual o superior al 10% y al 15%, respectivamente, indica mala evolución. La distancia recorrida y la saturación arterial de oxígeno en la prueba de la marcha de los 6 min se han mostrado útiles para valorar la evolución de la enfermedad y la tolerancia al ejercicio, y es recomendable su realización junto con las otras exploraciones funcionales respiratorias.

Diagnóstico

Con una correcta anamnesis se orienta el diagnóstico en la tercera parte de los casos. Los antecedentes familiares son de interés para el diagnóstico de la fibrosis pulmonar familiar y de las enfermedades intersticiales asociadas a enfermedades hereditarias. La neumonía intersticial descamativa, la bronquiolitis respiratoria asociada a enfermedad pulmonar intersticial y la histiocitosis de células de Langerhans son propias de fumadores. Ocurre lo

contrario en la sarcoidosis y la neumonitis por hipersensibilidad. La historia ocupacional y laboral es esencial para el diagnóstico de las neumoconiosis y la neumonitis por hipersensibilidad. Deben anotarse todos los fármacos que el paciente ha recibido, la dosis y la duración del tratamiento. La presencia de síntomas extrapulmonares puede orientar en el diagnóstico de neumopatías intersticiales asociadas a enfermedades autoinmunes sistémicas. En pacientes que han recibido radioterapia torácica, esta puede ser la causa de la enfermedad.

Ante la sospecha clínica de neumopatía intersticial debe practicarse una radiografía de tórax y una exploración funcional respiratoria. En presencia de datos radiográficos y/o funcionales respiratorios sugestivos de enfermedad intersticial debe practicarse una TC de alta resolución y valorar la realización de fibrobroncoscopia con biopsia transbronquial y lavado broncoalveolar. La biopsia transbronquial permite el diagnóstico de varias neumopatías intersticiales (sarcoidosis, neumonitis por hipersensibilidad, histiocitosis de células de Langerhans, amiloidosis, linfangioleiomiomatosis, proteinosis alveolar, neumonía organizativa). La biopsia transbronquial mediante criobiopsia aumenta su rentabilidad diagnóstica y permite el diagnóstico de algunas enfermedades intersticiales idiopáticas, en especial la fibrosis pulmonar idiopática y la neumonía intersticial no específica. En ocasiones, el diagnóstico anatomopatológico es el de fibrosis pulmonar o inflamación intersticial, que no debe considerarse como diagnóstico específico de una enfermedad intersticial en concreto, ya que áreas del parénquima pulmonar próximas a granulomas u otras lesiones específicas pueden presentar estas características. El hallazgo de parénquima pulmonar normal no descarta la presencia de enfermedad intersticial.

El análisis celular del lavado broncoalveolar posee valor diagnóstico en la proteinosis alveolar, la granulomatosis de células de Langerhans y las eosinofilias pulmonares. En otras enfermedades, el valor diagnóstico del lavado es orientativo (cuadro 83-2). La determinación de las subpoblaciones linfocitarias tiene interés en el diagnóstico de las enfermedades con linfocitosis: sarcoidosis, neumonía organizativa y neumonitis por hipersensibilidad. En la primera, el cociente linfocitos T colaboradores/T supresores citotóxicos está elevado (un cociente superior a 3,5 tiene una especificidad del 95% y una sensibilidad del 50%-60%),

mientras que en las otras está disminuido. La determinación de cuerpos de asbesto es útil para el diagnóstico de asbestosis. La práctica seriada del lavado broncoalveolar no tiene utilidad para la valoración del pronóstico o de la respuesta al tratamiento.

Cuadro 83-2 Análisis del lavado broncoalveolar en las enfermedades intersticiales difusas del pulmón

Enfermedades en las que posee un valor diagnóstico

- Proteinosis alveolar
  - Aspecto lechoso del líquido obtenido
  - Material proteináceo PAS-positivo, azul alciano negativo
  - Cuerpos lamelares (microscopia electrónica)
- Histiocitosis de células de Langerhans
  - Células CD1 > 5%
  - Células de Langerhans con gránulos de Birbeck (microscopia electrónica)
- Eosinofilias pulmonares
  - Eosinofilia

Enfermedades en las que posee un valor orientativo

- Sarcoidosis
  - Linfocitosis
  - Cociente linfocitos T CD4/CD8 > 3,5
- Fibrosis pulmonar idiopática
  - Neutrofilia con o sin eosinofilia
- Neumonitis por hipersensibilidad
  - Linfocitosis, mastocitosis
  - Cociente linfocitos T CD4/CD8 disminuido
- Asbestosis
  - Neutrofilia con o sin eosinofilia
  - Cuerpos de asbesto
- Neumonía organizativa
  - Linfocitosis con o sin moderada neutrofilia/eosinofilia

Cociente linfocitos T CD4/CD8 disminuido

La biopsia pulmonar quirúrgica está indicada cuando, después de las exploraciones antes citadas, no se ha obtenido un diagnóstico específico. Su indicación debe valorarse en cada caso, ya que dependerá del estado clínico del paciente y de las ventajas que pueda implicar desde el punto de vista pronóstico y terapéutico.

Diagnóstico diferencial

Debe realizarse con enfermedades que ocasionan manifestaciones clínicas y radiográficas similares:

- *Insuficiencia cardíaca.* El edema pulmonar puede ocasionar un patrón intersticial bilateral. Debe sospecharse en pacientes con antecedente de enfermedad cardíaca, si se observan cardiomegalia, líneas B de Kerley, derrame pleural e infiltrados de predominio perihiliar en la radiografía de tórax.
- *Bronquiectasias.* Aunque las bronquiectasias difusas pueden cursar con un patrón intersticial en la radiografía de tórax, las manifestaciones clínicas (expectoración abundante, hemoptisis) y los hallazgos de la TC las diferencian de las enfermedades intersticiales.
- *Neumonía.* El cuadro clínico y las manifestaciones radiográficas de las neumonías pueden confundirse con la forma aguda de las neumonitis por hipersensibilidad, las eosinofilias pulmonares y la neumonía organizativa.
- *Linfangitis carcinomatosa.* El cuadro clínico es subagudo, con disnea progresiva y tos persistente. Es rara la presencia de estertores crepitantes y acropaquia. La radiografía de tórax muestra pequeños derrames pleurales, unilaterales o bilaterales, junto con líneas B de Kerley.
- *Infiltrados pulmonares en pacientes inmunodeprimidos.* Estos pacientes pueden presentar infiltrados pulmonares intersticiales, de etiología infecciosa u ocasionados por la enfermedad de base o por hemorragia pulmonar. Deben distinguirse de las enfermedades

pulmonares intersticiales ocasionadas por citostáticos, fármacos con que suelen ser tratados estos pacientes.

- *Hemorragia pulmonar difusa.* La radiografía de tórax muestra imágenes alveolares o alveolointersticiales difusas. Las manifestaciones clínicas (hemoptisis) y los hallazgos del lavado broncoalveolar (líquido obtenido de aspecto hemorrágico con presencia de hemosiderófagos) son suficientes para diferenciarlas de las enfermedades intersticiales.
- *Neumonía lipoidea.* Es una enfermedad ocasionada por la aspiración repetida de aceites minerales en pacientes tratados de forma continuada con laxantes o gotas nasales que contienen estas sustancias. La radiografía de tórax puede evidenciar imágenes muy diversas: infiltrados alveolares localizados, opacidades similares a las observadas en el cáncer de pulmón e infiltrados intersticiales difusos. El diagnóstico se establece por la detección de partículas de grasa en los macrófagos obtenidos por lavado broncoalveolar o por biopsia pulmonar.

Tratamiento

Consiste en evitar la exposición al agente causal y la administración de fármacos para tratar las lesiones pulmonares. La supresión de la exposición al agente causal sólo es posible en las enfermedades de etiología conocida. La supresión de la alveolitis es el único medio terapéutico eficaz en las neumopatías intersticiales de etiología desconocida. En la actualidad, existen fármacos antifibróticos para el tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática, pero no para otros tipos de fibrosis pulmonar. El tratamiento varía según el tipo de enfermedad. El trasplante pulmonar se ha practicado con buenos resultados en neumonías intersticiales que no responden al tratamiento farmacológico (v. cap. 90, Trasplante de pulmón).

Fibrosis pulmonar idiopática

La fibrosis pulmonar idiopática se define como una neumonía intersticial fibrosante crónica, limitada al pulmón, de etiología desconocida, que afecta generalmente a adultos mayores de 50 años, y asociada al patrón

radiológico y/o histológico de la neumonía intersticial usual. Se estima que su incidencia es de 4,6-7,4 casos/100.000 habitantes, y su prevalencia, de 13 casos/100.000 habitantes en las mujeres y de 20 casos/100.000 en los hombres. Es la enfermedad pulmonar intersticial más frecuente. No se conoce con certeza su etiología, aunque es probable que la enfermedad sea la consecuencia de la acción de diversos factores en sujetos con predisposición genética. La relevancia de la predisposición genética está fundamentada en la existencia de formas familiares de la enfermedad. Entre el 2,2% y el 3,7% de las fibrosis pulmonares idiopáticas son familiares. Las alteraciones genéticas son las mutaciones en los genes que mantienen la longitud de los telómeros *(TERT, TERC)*, en la proteína C del surfactante y en la región promotora de la mucina 5B *(MUC5B).* El tabaquismo y la exposición a sílice, latón, acero y polvo de madera se consideran factores de riesgo. El hecho de que más del 50% de los pacientes presenten reflujo gastroesofágico ha motivado que se haya relacionado con el desarrollo de la enfermedad. No existe evidencia para considerar que las infecciones víricas sean factores etiológicos. La posible contribución de la autoinmunidad se basa en que el patrón histológico y radiológico de la neumonía intersticial usual puede asociarse a enfermedades del tejido conectivo.

El cuadro clínico es de inicio insidioso y se caracteriza por disnea de esfuerzo progresiva y tos seca persistente. La presencia de síntomas sistémicos debe hacer sospechar un diagnóstico alternativo. En las fases avanzadas es habitual la insuficiencia respiratoria crónica. La exploración física muestra estertores crepitantes en el 90% de los casos y acropaquia en el 50%. No existen alteraciones específicas en los análisis sanguíneos. La VSG, la PCR y las IgG pueden estar elevadas. Los ANA y el FR son positivos en el 10%-20% de los casos, aunque los títulos son bajos. La fibrosis pulmonar familiar es una forma de fibrosis que afecta a dos o más miembros de la misma familia. El cuadro clínico es similar, aunque suele diagnosticarse a edades más tempranas.

En la radiografía de tórax se observan opacidades reticulares asociadas o no a imágenes en panal, de distribución basal y periférica, y bilateral. La presencia de imágenes alveolares debe plantear la posibilidad de un diagnóstico alternativo. Los hallazgos de la TC consisten en afectación pulmonar de predominio basal y subpleural, y presencia de imágenes reticulares y de panalización con o sin bronquiectasias/bronquiolectasias de

tracción. La presencia de áreas en vidrio deslustrado debe ser mínima o inexistente (fig. 83-1). Su sensibilidad diagnóstica es superior al 90%. El lavado broncoalveolar se caracteriza por neutrofilia, con o sin eosinofilia, en el 85% de los casos. En algunos casos, la fórmula celular es normal. Cuando existe linfocitosis (> 20%) deben descartarse otros diagnósticos, en especial la neumonitis por hipersensibilidad crónica.

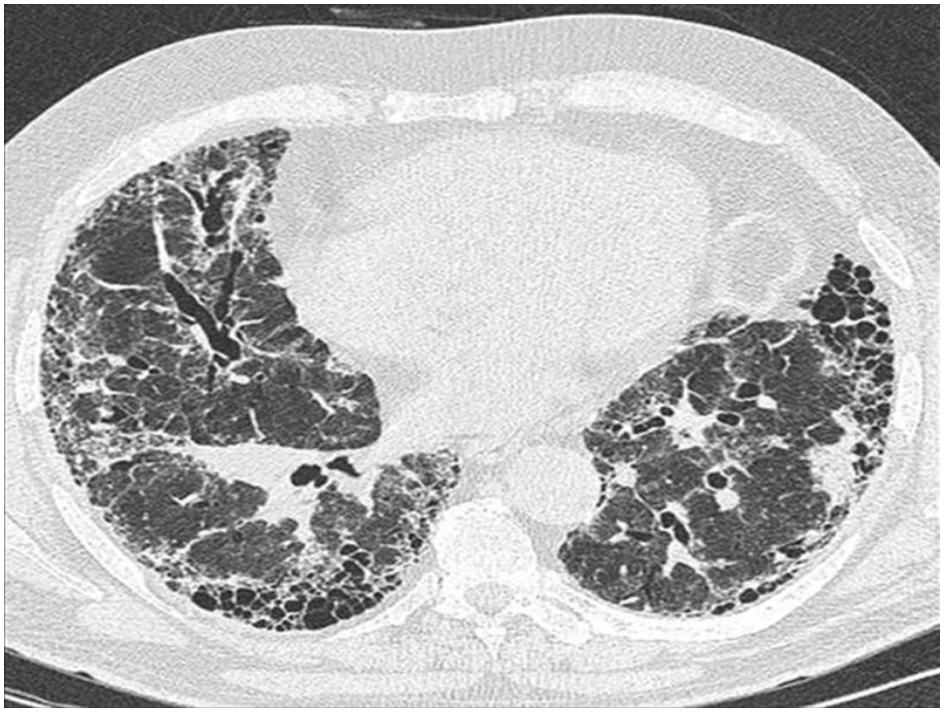


FIGURA 83-1 TC. Patrón de neumonía intersticial usual. Imágenes reticulares y de panalización subpleurales, bibasales y periféricas.

Los criterios diagnósticos consisten en: a) exclusión de otras causas de enfermedad pulmonar intersticial, y b) presencia del patrón histológico de neumonía intersticial usual en las muestras de biopsia pulmonar, o evidencia del patrón de neumonía intersticial usual en la TC, o ambas. La biopsia está indicada en los casos en que la TC no ponga de manifiesto los hallazgos típicos de neumonía intersticial usual. El diagnóstico de fibrosis pulmonar idiopática es clínico-patológico. El hallazgo de neumonía intersticial usual en el examen histológico del parénquima pulmonar no es sinónimo de fibrosis pulmonar idiopática, ya que también puede observarse en las neumopatías intersticiales asociadas a enfermedades del colágeno, en

la enfermedad intersticial por fármacos, en las formas crónicas de la neumonitis por hipersensibilidad, en la asbestosis y en el síndrome de Hermansky-Pudlak.

La evolución es muy variable. La enfermedad puede permanecer asintomática durante 2-3 años y en ocasiones es estable durante largos períodos de tiempo. En algunos casos los síntomas pueden preceder el diagnóstico durante 6-24 meses. La evolución más común es la progresión lenta, aunque existen formas aceleradas que conducen a insuficiencia respiratoria en 6-12 meses. Es una enfermedad con mal pronóstico. La supervivencia media es de 2-5 años desde el inicio de los síntomas si no se recibe tratamiento antifibrótico.

Las pacientes con fibrosis pulmonar idiopática pueden presentar complicaciones y comorbilidades que modifican el curso clínico y el pronóstico. La enfermedad puede asociarse a enfisema pulmonar, en especial en los fumadores. En estos casos, los volúmenes pulmonares y la FVC son normales, y en la espirometría forzada se observa una alteración ventilatoria obstructiva. La TC muestra enfisema en los lóbulos superiores y fibrosis en los inferiores. Con frecuencia se asocia hipertensión pulmonar y el pronóstico es peor que la fibrosis pulmonar idiopática sin enfisema. Se ha descrito la asociación de fibrosis pulmonar con vasculitis ANCA positivas, principalmente anti-MPO. El diagnóstico de la fibrosis pulmonar antecede al de la vasculitis, que en la mayoría de los casos es una poliangitis microscópica.

La incidencia de hipertensión pulmonar varía entre el 30% y el 45%, sobre todo en pacientes con enfermedad avanzada. La exacerbación aguda es un cuadro clínico de aparición aguda, caracterizado por aumento de la disnea de menos de 1 mes de duración, insuficiencia respiratoria grave y aparición de infiltrados alveolares en la radiografía de tórax y en vidrio deslustrado en la TC torácica, en ausencia de insuficiencia cardíaca y de otras enfermedades que cursan con un cuadro clínico similar (sepsis, aspiración). Se ha demostrado que, aunque se identifique la causa infecciosa de la exacerbación o no, el pronóstico es similar en ambos grupos (idiopática o de causa infecciosa conocida). No tiene relación con la evolución previa de la enfermedad, ya que puede ser la forma de presentación. Se estima que su incidencia varía entre el 7% y el 12%. Aunque se han implicado infecciones víricas y fenómenos inmunológicos,

su etiología es desconocida. El mismo cuadro clínico se ha observado en otras enfermedades pulmonares intersticiales, en concreto en la neumonía intersticial no específica, la neumonitis por hipersensibilidad crónica y las enfermedades intersticiales asociadas a enfermedades del colágeno. El examen histológico del parénquima pulmonar muestra daño alveolar difuso en la mayoría de los casos, aunque puede evidenciarse neumonía organizativa o acumulación de fibroblastos, además de las alteraciones propias de la neumonía intersticial usual. La evolución es variable, aunque la mortalidad es aproximadamente del 70%.

La prevalencia de reflujo gastroesofágico es elevada (66%-78%), en ocasiones es asintomático y es frecuente la presencia de hernia de hiato. En este contexto, se ha postulado que las microaspiraciones podrían influir en la patogenia y la progresión de la enfermedad. Los pacientes presentan una prevalencia elevada de síndrome de apneas-hipopneas del sueño. La prevalencia de cáncer de pulmón varía entre el 15% y el 20%. El hábito tabáquico y la expresión aumentada de las moléculas p53 y p21 en las células epiteliales alveolares podrían influenciar la carcinogénesis. Los tumores predominan en los lóbulos inferiores, zonas en que se localizan las lesiones fibróticas. Los pacientes con fibrosis pulmonar presentan un estado de hipercoagulabilidad, con una incidencia elevada de accidentes vasculares cerebrales, tromboembolia pulmonar y enfermedades coronarias. La prevalencia de neumotórax es del 11%. En la mayoría de los casos no se resuelve con drenaje torácico, por la rigidez del parénquima pulmonar, que impide la reexpansión del pulmón.

El tratamiento depende de la gravedad de la enfermedad. En la enfermedad de leve a moderada intensidad (definida por una FVC > 50% y una DLCO > 35%) está indicada la pirfenidona, fármaco con propiedades antifibróticas que disminuye la progresión de la enfermedad, en dosis de 2.403 mg/día p.o., o el nintedanib, antifibrótico que también disminuye la progresión de la enfermedad, en dosis de 150 mg/12 h p.o. La duración del tratamiento depende de la evolución de la enfermedad. En la enfermedad grave, definida por una FVC < 50% y una DLCO < 35%, debe plantearse la posibilidad de trasplante pulmonar. Para el tratamiento de la tos seca persistente están indicados el fosfato de dimemorfano (20 mg/8 h p.o.) o el fosfato de codeína (30 mg/8 h p.o.). La prednisona en dosis bajas (5-10 mg/día p.o.) puede ser eficaz para la tos refractaria a los antitusígenos. En la

exacerbación aguda de la enfermedad no existen pautas terapéuticas establecidas. El tratamiento más utilizado son los bolos de glucocorticoides en dosis altas (metilprednisolona, 500-1.000 mg/día i.v.) durante 3 días, seguidos de prednisona (0,5 mg/kg al día), que se disminuyen de forma progresiva. La ventilación mecánica invasiva y la no invasiva no son eficaces en la insuficiencia respiratoria grave.

Neumonía intersticial no específica

Es una entidad clínico-patológica que actualmente se considera bien definida, ya que las características histológicas de la fibrosis pulmonar son bien diferenciadas de las de la fibrosis de la neumonía intersticial usual. Se distinguen dos formas: celular (predomino de inflamación en el parénquima pulmonar) y fibrótica (predominio de fibrosis).

El cuadro clínico se caracteriza por disnea de esfuerzo y tos seca, de inicio insidioso o subagudo. Los estertores crepitantes están presentes en el 12% de los casos, y la acropaquia, en el 25%. Puede ser idiopática o asociada a enfermedades autoinmunes sistémicas (esclerosis sistémica, dermatomiositis y síndrome de Sjögren primario), neumonitis por hipersensibilidad, inhalación de sustancias tóxicas y administración de fármacos. Se ha postulado que podría representar la manifestación pulmonar de la enfermedad indiferenciada del tejido conectivo. La forma idiopática es más frecuente en mujeres no fumadoras. La radiografía de tórax muestra infiltrados intersticiales o alveolointersticiales de predominio en los lóbulos inferiores. No existe ningún patrón específico en la TC, aunque los hallazgos pueden orientar el diagnóstico. Los hallazgos del lavado broncoalveolar son variables y no son diagnósticos. El diagnóstico debe establecerse por biopsia pulmonar quirúrgica, aunque no se recomienda cuando son secundarias a enfermedades del colágeno. Se han observado lesiones de neumonía intersticial usual y de neumonía intersticial no específica en el mismo paciente, lo que plantea la hipótesis de que la neumonía intersticial no específica puede ser precursora de la neumonía intersticial usual.

El pronóstico depende de la etiología y del grado de inflamación en el parénquima pulmonar. El pronóstico es mejor en los casos en que la enfermedad se asocia a otras entidades y cuando el estudio histológico

muestra predominio de la inflamación. En cualquier caso, el pronóstico es mejor que el de la fibrosis pulmonar idiopática. La supervivencia es del 50% a los 10 años. El tratamiento consiste en glucocorticoides p.o. en dosis de 1 mg/kg de peso y día durante 1 mes, que se disminuye de forma progresiva hasta 5-10 mg en días alternos, pauta que se mantiene hasta la resolución clínica y la estabilización de las pruebas funcionales. En caso de ausencia de respuesta a los glucocorticoides, es recomendable añadir azatioprina en dosis de 50-150 mg/día p.o. En las formas asociadas a enfermedades autoinmunes sistémicas, el micofenolato mofetilo en dosis de 2-3 g/día p.o. se ha mostrado eficaz.

Neumonía intersticial aguda

Es una enfermedad poco frecuente, caracterizada por la presencia de daño alveolar difuso en el parénquima pulmonar. El daño alveolar difuso es la característica anatomopatológica del síndrome de distrés respiratorio agudo. El término *neumonía intersticial aguda* debe utilizarse en los casos de síndrome de distrés respiratorio agudo idiopático.

El cuadro clínico se caracteriza por disnea de aparición aguda o subaguda, precedida por síntomas similares a los ocasionados por una enfermedad vírica: astenia, mialgias, artralgias, fiebre y escalofríos. La enfermedad evoluciona a insuficiencia respiratoria grave en pocos días. La radiografía de tórax muestra infiltrados alveolares bilaterales con broncograma aéreo, y la TC, imágenes en vidrio deslustrado y de consolidación. En las fases avanzadas de la enfermedad pueden aparecer bronquiectasias de tracción e imágenes en panal. El lavado broncoalveolar muestra marcada neutrofilia. Es una enfermedad con mal pronóstico, ya que la supervivencia es del 50% a los 2 meses del diagnóstico. En algunos casos, la enfermedad puede resolverse por completo, presentar recaídas o evolucionar a fibrosis pulmonar. El diagnóstico debe establecerse por biopsia pulmonar quirúrgica. Cuando ello no es posible por el estado clínico del paciente, el diagnóstico puede establecerse por el cuadro clínico y los hallazgos de la TC y del lavado broncoalveolar. El tratamiento consiste en metilprednisolona 1 g/día i.v. durante 3 días, seguida de prednisona 1 mg/kg de peso y día p.o. durante 4 semanas con disminución progresiva de la dosis.

Bronquiolitis respiratoria asociada a enfermedad pulmonar intersticial

Es una entidad clínica poco frecuente. La bronquiolitis respiratoria es una lesión común en fumadores y consiste en el acúmulo de macrófagos hiperpigmentados en los bronquíolos. En ocasiones, las lesiones se extienden a los espacios alveolointersticiales y dan lugar a enfermedad intersticial. Es una enfermedad relacionada con el consumo de tabaco y afecta a fumadores de más de 30 paquetes/año, con edad entre 40 y 50 años. Puede representar la fase inicial de la neumonía intersticial descamativa. El cuadro clínico consiste en tos y disnea de esfuerzo, aunque en ocasiones la enfermedad es asintomática. La radiografía de tórax muestra imágenes reticulonodulillares, y la TC, engrosamiento de las paredes bronquiales, nodulillos centrolobulillares e imágenes en vidrio deslustrado, que pueden orientar al diagnóstico. En el lavado broncoalveolar se observan macrófagos hiperpigmentados, hallazgo frecuente en los fumadores sin enfermedad respiratoria. El diagnóstico se establece por biopsia pulmonar quirúrgica, aunque no suele ser necesaria si el diagnóstico es muy sugestivo por TC de tórax. En las muestras obtenidas por biopsia no es infrecuente la coexistencia de lesiones de la histiocitosis de células de Langerhans, bronquiolitis respiratoria asociada con enfermedad intersticial y neumonía intersticial descamativa, lo que demuestra el espectro de enfermedades intersticiales relacionadas con el tabaquismo. El pronóstico es bueno, con curación de la enfermedad en la mayoría de los casos. No obstante, en algunos pacientes la enfermedad es persistente a pesar del tratamiento, aunque es excepcional la progresión a insuficiencia respiratoria. El tratamiento consiste en el abandono del hábito tabáquico. En caso de persistencia de alteraciones radiológicas o funcionales se recomienda la administración de glucocorticoides en las mismas dosis que las utilizadas en la neumonía intersticial no específica.

Neumonía intersticial descamativa

Es una entidad caracterizada por el acúmulo intraalveolar de macrófagos. Se considera como la fase final de la bronquiolitis respiratoria asociada con enfermedad pulmonar difusa, debido a la similitud de los hallazgos

anatomopatológicos y su asociación con el hábito tabáquico. Es una enfermedad que afecta a fumadores entre 40 y 50 años. El cuadro clínico es de inicio insidioso o subagudo y se caracteriza por disnea de esfuerzo progresiva y tos seca. En algunos casos puede evolucionar a insuficiencia respiratoria grave. El 50% de los pacientes presentan acropaquia. Se han descrito casos asociados al consumo de marihuana, a enfermedades autoinmunes sistémicas y a la inhalación de partículas inorgánicas. La radiografía de tórax y la TC no son diagnósticas y muestran imágenes en vidrio deslustrado, en ocasiones con imágenes reticulares. El lavado broncoalveolar se caracteriza por la presencia de macrófagos hiperpigmentados con alteraciones variables de la fórmula celular. El diagnóstico se establece por biopsia pulmonar quirúrgica. El pronóstico es bueno, ya que la mayoría de los pacientes mejoran tras el abandono del hábito tabáquico y el tratamiento con glucocorticoides. La supervivencia es del 70% a los 10 años del diagnóstico. El tratamiento consiste en el abandono del hábito tabáquico y glucocorticoides en las mismas dosis utilizadas en la neumonía intersticial no específica.

Neumonía intersticial linfocítica

Es una enfermedad rara caracterizada por infiltrados linfocitarios intersticiales. El cuadro clínico es de inicio subagudo y se caracteriza por disnea de esfuerzo, tos seca y síntomas sistémicos (artralgias, fiebre, pérdida de peso). En los análisis sanguíneos es frecuente la anemia y la hipergammaglobulinemia. Suele asociarse a enfermedades de naturaleza inmunológica: enfermedades autoinmunes sistémicas (síndrome de Sjögren), miastenia grave, anemia perniciosa, inmunodeficiencia común variable, tiroiditis de Hashimoto y colangitis biliar primaria. También se ha descrito en pacientes con sida, sobre todo en niños. La forma idiopática es muy rara. La radiografía de tórax muestra imágenes alveolointersticiales y, con menos frecuencia, nódulos diseminados. Los hallazgos de la TC no son diagnósticos y consisten en imágenes en vidrio deslustrado, en ocasiones con quistes perivasculares. Los hallazgos del lavado broncoalveolar son inespecíficos y consisten en linfocitosis. El diagnóstico se establece por biopsia pulmonar quirúrgica. El 70% de los pacientes responden al tratamiento con glucocorticoides. En el 20%-30% de los casos la

enfermedad evoluciona a la fibrosis pulmonar. El tratamiento consiste en la administración de glucocorticoides a las mismas dosis que las utilizadas en la neumonía intersticial no específica.

Histiocitosis de células de Langerhans

Se refiere en las enfermedades del sistema mononuclear fagocítico en la sección XIV, Hematología.

Linfangioleiomiomatosis

Es una enfermedad poco frecuente caracterizada por la proliferación de células inmaduras de la musculatura lisa (células LAM) en los vasos linfáticos, los bronquíolos y los vasos pulmonares, aunque puede afectar a otros órganos: riñón, vasos linfáticos peritoneales, hígado, útero y páncreas. Se asocia a mutaciones de los genes *TSC1* y *TSC2* de la esclerosis tuberosa. Afecta de forma casi exclusiva a mujeres jóvenes en edad fértil. El hecho de que la enfermedad empeore durante el embarazo, en el posparto y después de tratamientos con estrógenos indica que existen factores hormonales en su patogenia. Se han descrito casos después de la menopausia en pacientes con tratamientos estrogénicos. El cuadro clínico consiste en tos, disnea de esfuerzo, hemoptisis, neumotórax recurrente y derrame pleural quiloso, y, con menos frecuencia, ascitis, derrame pericárdico, quiloptisis, quiluria y linfedema de las extremidades inferiores. Se asocia con frecuencia a angiolipomas renales y linfangioleiomiomas abdominales. En el 25% de los casos, la linfangioleiomiomatosis se asocia con la esclerosis tuberosa. La radiografía de tórax y la TC muestran opacidades micronodulillares y líneas B de Kerley en las fases iniciales. En las fases más evolucionadas se observan quistes aéreos diseminados de paredes delgadas, principalmente en las zonas basales. En un contexto clínico apropiado, los hallazgos de la TC son muy sugestivos de la enfermedad. El diagnóstico se establece por biopsia transbronquial o quirúrgica. El anticuerpo HMB-45 tiñe de forma selectiva la proliferación muscular de esta enfermedad, incluso en muestras de biopsia transbronquial. Los tratamientos antiestrogénicos (progesterona, agonistas liberadores de gonadotrofinas, tamoxifeno) y la ovariectomía bilateral no son eficaces. Estudios clínicos han demostrado que el sirolimus

estabiliza las alteraciones de la exploración funcional respiratoria y mejora la sintomatología. La mayoría de los casos evolucionan a insuficiencia respiratoria grave.

Microlitiasis alveolar

Es una enfermedad rara de etiología desconocida, que se caracteriza por el depósito de microlitos constituidos por calcio y fósforo en los alvéolos. Se asocia a mutaciones del gen *SLC34A2*, que regula la homeostasis de los fosfatos. La edad de presentación es variable, y se han descrito casos que afectan a varios miembros de la misma familia. En las fases iniciales, la enfermedad es asintomática. Cuando los microlitos ocupan los espacios alveolares o se desarrolla fibrosis pulmonar, los pacientes presentan disnea, tos seca y estertores crepitantes y acropaquia en la exploración física. Los hallazgos de la radiografía de tórax y de la TC consisten en opacidades micronodulillares difusas de densidad cálcica en los lóbulos inferiores, que forman conglomerados y borran la silueta cardíaca y el diafragma. Algunos casos cursan con infiltrados reticulares o reticulonodulillares. Un signo radiográfico típico es el de la pleura negra, que resulta del contraste de la densidad cálcica del parénquima pulmonar con la ausencia de afección pleural. El diagnóstico se establece mediante los hallazgos radiológicos y la biopsia transbronquial o quirúrgica. La evolución es variable. Se han descrito casos con evolución superior a los 30 años, aunque en ocasiones la enfermedad evoluciona a fibrosis pulmonar e insuficiencia respiratoria. No existe ningún tratamiento eficaz.

Proteinosis alveolar

Es una enfermedad rara de etiología desconocida caracterizada por el depósito en los alvéolos de componentes del surfactante pulmonar. Se distinguen tres formas clínicas: congénita, idiopática y secundaria. La forma congénita es propia de recién nacidos y los primeros años de la vida, y es consecuencia de mutaciones genéticas, La forma idiopática se debe a la falta de aclaramiento del surfactante debido a la inhibición de la acción del GM-CSF sobre los macrófagos alveolares La forma secundaria se asocia a enfermedades hematológicas (leucemia mieloide, linfoma), exposición a

polvos inorgánicos (sílice, aluminio, titanio, fibras de vidrio), fármacos (busulfán, clorambucilo) e infección por el HIV. La asociación con infecciones (*N. asteroides*, *M. tuberculosis* y otros gérmenes oportunistas) es frecuente. El cuadro clínico consiste en tos y disnea de esfuerzo, aunque en el 30% de los casos la enfermedad es asintomática. La fiebre sugiere infección, aunque la febrícula puede ser expresión de la enfermedad. El 30% de los pacientes presentan acropaquia. Los análisis sanguíneos muestran aumento marcado de la LDH, aunque no es un factor pronóstico. En la radiografía de tórax se observan infiltrados alveolares bilaterales y simétricos sin broncograma aéreo en los campos pulmonares medios e inferiores, que adoptan la forma de alas de mariposa. La TC muestra imágenes en vidrio deslustrado y consolidación (imagen en empedrado).

El diagnóstico puede realizarse mediante lavado broncoalveolar. El líquido obtenido tiene aspecto lechoso, y su análisis muestra material lipoproteináceo PAS-positivo y azul alciano negativo, y cuerpos lamelares en la microscopia electrónica. En caso de duda, el diagnóstico debe establecerse por biopsia transbronquial o quirúrgica. La forma idiopática se caracteriza por la presencia de autoanticuerpos séricos frente al GM-CSF. El tratamiento consiste en el lavado broncoalveolar terapéutico con el fin de extraer el material lipoproteico de los espacios alveolares. No deben tratarse todos los pacientes, sino sólo aquellos en los que la enfermedad es progresiva. Los glucocorticoides están contraindicados, ya que aumentan el riesgo de infección pulmonar. Una alternativa es el tratamiento con GM-CSF por vía s.c. o inhalada. El pronóstico es variable. La enfermedad puede remitir de forma espontánea (el 25% de los casos), presentar un curso estable con recurrencias o evolucionar a insuficiencia respiratoria grave.

Enfermedades pulmonares intersticiales ocasionadas por fármacos

Los fármacos ocasionan enfermedad intersticial difusa del pulmón por su efecto tóxico directo sobre el parénquima pulmonar, o por mecanismos inmunológicos o inflamatorios. Los citostáticos y la amiodarona son los fármacos que con mayor frecuencia ocasionan neumopatía intersticial. No es el objetivo de esta obra la elaboración de una lista exhaustiva de todos

los fármacos que pueden ocasionar neumopatías intersticiales; el lector interesado puede acudir a la dirección de Internet http://www.pneumotox.com, en la que existe una actualización permanente de las complicaciones pulmonares ocasionadas por fármacos. Los fármacos pueden ocasionar varios tipos de enfermedad intersticial: neumonía intersticial usual, daño alveolar difuso, neumonía organizativa, neumonía intersticial descamativa, neumonía intersticial no específica, eosinofilia pulmonar y sarcoidosis. El pronóstico depende del tipo de enfermedad intersticial que ocasione el fármaco. El tratamiento consiste en la interrupción de la administración del fármaco, y, en los casos en que persista el cuadro clínico, están indicados los glucocorticoides en las dosis utilizadas en otros tipos de enfermedad intersticial (v. Neumonía intersticial no específica, anteriormente).

Enfermedad pulmonar intersticial por radioterapia

La radioterapia torácica puede ser causa de neumopatía intersticial difusa. Debido a las nuevas modalidades de radiación, la enfermedad es menos frecuente. Aunque la gravedad de la enfermedad depende de la dosis de irradiación y de la extensión de tejido pulmonar irradiado, se han descrito casos con dosis bajas de irradiación. Se distinguen dos formas clínicas: la aguda y la crónica. La forma aguda aparece en los 2 meses siguientes a la irradiación y se caracteriza por la presencia de daño alveolar difuso en el parénquima pulmonar. La radiografía de tórax y la TC muestran imágenes alveolares parcheadas o confluentes, que suelen coincidir con la zona irradiada, pero pueden ser más extensas, incluso contralaterales. Los pacientes pueden presentar febrícula y dolor torácico. La forma crónica se caracteriza por fibrosis pulmonar y suele aparecer entre 6 y 12 meses después de la radioterapia.

La radiografía de tórax y la TC muestran un patrón reticular o en panal, en ocasiones con bronquiectasias de tracción. Se han descrito casos de neumonía organizativa tras la radiación pulmonar, en especial en pacientes con cáncer de mama. La forma aguda tiene buen pronóstico, con buena respuesta al tratamiento con glucocorticoides. En la forma crónica, el

tratamiento con glucocorticoides no es eficaz. En los casos con neumonía organizativa, el pronóstico y el tratamiento son los mismos que en la forma idiopática.

Fibroelastosis pleuroparenquimatosa

Es una enfermedad rara de reciente descripción. Se caracteriza por fibrosis pleural y del parénquima pulmonar subpleural en los lóbulos superiores. Puede ser idiopática, o secundaria a la administración de citostáticos y como complicación tardía de los trasplantes de células hematopoyéticas, o pulmonar. El cuadro clínico consiste en disnea de esfuerzo progresiva y tos seca. Es frecuente la presencia de neumotórax. La radiografía de tórax muestra engrosamientos pleurales e imágenes reticulonodulillares, y la TC, engrosamientos pleurales y consolidaciones subpleurales. El diagnóstico se establece mediante biopsia pulmonar. Es una enfermedad progresiva con mal pronóstico para la que no existe tratamiento eficaz.

Otras enfermedades pulmonares intersticiales difusas

La *fibrosis intersticial centrada en las vías aéreas* cursa con manifestaciones clínicas radiológicas y funcionales respiratorias propias de las neumonías intersticiales idiopáticas, pero con alteraciones anatomopatológicas caracterizadas por fibrosis bronquiolar y fibrosis intersticial localizada alrededor de las vías aéreas. Se asocia con la inhalación de agentes de origen orgánico o inorgánico (productos de limpieza, humo de madera, polvo de tiza, fibras de algodón, polvo de pastos, compuestos químicos agrícolas y cocaína). La *metaplasia peribronquiolar* es un hallazgo histológico frecuente en las enfermedades intersticiales difusas. Se han descrito casos de enfermedad intersticial en los que el único hallazgo es la metaplasia bronquiolar. Su etiología no está bien definida, aunque algunos casos se asocian con enfermedades autoinmunes sistémicas y exposición al asbesto. La *fibrosis pulmonar relacionada con el tabaco* se caracteriza por fibrosis hialinizada asociada a enfisema y bronquiolitis respiratoria. Es un hallazgo anatomopatológico detectado en el

parénquima pulmonar de lobectomías practicadas a pacientes con cáncer de pulmón. La TC muestra infiltrados micronodulillares y opacidades en vidrio deslustrado.

Bibliografía especial

Richeldi L, Collard HR, Jones MG. Idiopathic pulmonary fibrosis. Lancet 2017;389:1941-52.

Taveira DA, Silva AM, Moss J. Clinical features, epidemiology and therapy of lymphangioleiomyomatosis. Clin Epidemiol 2015;7:249-57.

Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE, Lynch D, Nicholson AG, et al. An official ATS/ERS statement: update of the internacional multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. Am J Respir Crit Care Med 2013;188:733-48.

Wallis A, Spinks K. The diagnosis and management of interstitial lung diseases. BMJ 2015;350:h2072.

Xaubet A, Ancochea J, Bollo E, Fernández-Fabrellas E, Franquet T, Molina-Molina M, et al. Normativa para el diagnóstico y tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática. Arch Bronconeumol 2013;49:343-53.

Neumonitis por hipersensibilidad y Neumonía organizativa

M. Molina Molina

Neumonitis por hipersensibilidad

Concepto

La neumonitis por hipersensibilidad, también conocida como alveolitis alérgica extrínseca, es una enfermedad bronquioloalveolar inducida por una amplia variedad de antígenos orgánicos o inorgánicos («inductores»), inmunomediada, que se desarrolla en sujetos susceptibles. Se caracteriza por una reacción inflamatoria intersticioalveolar, con predominio de linfocitos, células plasmáticas y macrófagos, que en ocasiones resuelve (neumonitis por hipersensibilidad aguda) y en otras ocasiones asocia una alteración reparativa del pulmón, progresando a fibrosis pulmonar (neumonitis por hipersensibilidad crónica).

Etiología

La neumonitis por hipersensibilidad suele ser la consecuencia de la inhalación de productos orgánicos o inorgánicos, aunque raramente puede deberse a fármacos o sustancias tóxicas. Esta hipersensibilidad asocia una respuesta inmune que activa la inflamación en el alvéolo, los bronquíolos distales y el tejido intersticial. Esta ocupación del espacio provoca la disminución en la capacidad del intercambio de gases y manifestaciones clínicas respiratorias. Los potenciales antígenos o sustancias que pueden inducir neumonitis por hipersensibilidad se incrementan progresivamente, y los más prevalentes en nuestro país son los antígenos aviares (paloma, periquito, gallina) y fúngicos *(Candida*, *Aspergillus*, *Penicillium).* En algunas ocasiones, el origen antigénico y la enfermedad que se genera resultan de tipo laboral (tabla 83-1). En la neumonitis por hipersensibilidad aguda, la exposición al antígeno suele ser masiva en un momento determinado, mientras que en la forma crónica, la exposición al antígeno

puede ser mantenida o en diferentes fases, aunque en menor cantidad, por lo que suele resultar más difícil identificar su origen.

Tabla 83-1

Principales agentes antigénicos asociados a la neumonitis por hipersensibilidad y enfermedades laborales en España

Enfermedad	Fuente del antígeno	Antígeno
Pulmón del cuidador de aves	Paloma, periquito, cotorra, gallina, etc.	Proteínas plumas, epitelio, heces
Pulmón del granjero	Heno enmohecido	*Thermoactinomyces vulgaris*, *Aspergillus flavus*, *A. fumigatus* y otros
Suberosis	Corcho enmohecido	Proteínas del corcho *Aspergillus*, *Penicillium* y otros
Pulmón del isocianato	Espuma, adhesivos, pinturas, frenos de coches, etc.	Isocianatos
Pulmón del chacinero (limpiador de embutidos)	Embutidos humedecidos	*Aspergillus*, *Penicillium*
Pulmón del instalador de aire	Aire acondicionado	*Actinomiceto termófilo*, protozoos, bacterias termoambientales
Espartosis	Esparto	*Aspergillus*, *Penicillium*
Neumonitis del carpintero	Madera	Hongos que la colonizan
Pulmón de peleteros	Pieles de astracán y zorro	Polvo de la piel
Neumonitis del *jacuzzi*	Surtidor de *jacuzzi* contaminado	*Mycobacterium*

Tomado de www.pneumologica.es.

Patogenia y fisiopatología

La respuesta por hipersensibilidad que se activa tras el contacto o exposición con el antígeno puede ser de tipo III, con generación de anticuerpos específicos IgG (precipitinas), o de tipo IV, con activación de los linfocitos T. En la neumonitis por hipersensibilidad aguda, la respuesta inmunológica e inflamatoria inducida, así como las alteraciones pulmonares tisulares, suelen revertirse al retirar el antígeno y asociar glucocorticoides. Por otro lado, en la neumonitis por hipersensibilidad crónica, además de la respuesta inmunológica, suele existir una alteración en los mecanismos de reparación tisular, lo que asocia una fibrosis pulmonar progresiva.

Cuadro clínico

La neumonitis por hipersensibilidad *aguda* suele aparecer tras la exposición súbita o masiva a antígenos. Los síntomas principales son disnea progresiva de intensidad variable, tos seca, mal estado general, hipoxemia y, en ocasiones, puede asociar incluso fiebre y opresión-dolor torácico. En la auscultación respiratoria se identifican estertores crepitantes y, en ocasiones, sibilantes inspiratorios. El cuadro clínico puede ser de gravedad variable, pero, cuando asocia hipoxemia acusada y disnea en reposo o a esfuerzo mínimo, los pacientes suelen requerir ingreso hospitalario. Característicamente, el paciente presenta mejoría a las 24-48 h del ingreso, al evitar la exposición.

La neumonitis por hipersensibilidad *crónica* puede presentarse de forma progresiva o tras episodios repetidos de exposición aguda-subaguda, especialmente en caso de no retirar el agente causal a tiempo. Los pacientes con esta forma crónica debutan con síntomas respiratorios muy parecidos a la fibrosis pulmonar idiopática, disnea de esfuerzo progresiva, pero asocian tos seca con mayor frecuencia. En algunas ocasiones pueden presentar también obstrucción al flujo aéreo, pero básicamente de las vías aéreas distales.

Exploraciones complementarias

Pruebas funcionales respiratorias

En la neumonitis por hipersensibilidad aguda suele ser imposible realizar un estudio funcional respiratorio debido a la gravedad y la rápida instauración

del cuadro. Sin embargo, en la forma crónica se observa una alteración ventilatoria restrictiva (descenso de la capacidad pulmonar total y disminución de la capacidad vital forzada), junto con alteración de la capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO). La vía aérea periférica (mesoflujos) puede resultar disminuida.

Radiología

En la forma aguda, la radiografía de tórax y la tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) revelan un patrón micronodulillar y/o reticular, y también alveolar en vidrio deslustrado (fig. 83-2). Los signos radiológicos mejoran espontáneamente al desaparecer el contacto con el antígeno, entre 1 y 3 días, y vuelven a aparecer si se produce una nueva exposición. Tanto en la forma aguda como en la crónica, la TCAR puede identificar áreas de hiperclaridad (atrapamiento aéreo) que consiguen dar un aspecto en *mosaico*, o bien, cuando se alternan con áreas en vidrio deslustrado con diferentes densidades, un patrón en *cabeza de jabalí*. Las formas crónicas pueden presentar un patrón radiológico fibrosante muy similar al que se observa en la fibrosis pulmonar idiopática o en la neumonía intersticial no específica; reticulación subpleural, bronquiectasias traccionales y panalización, con escaso vidrio deslustrado. En algunas ocasiones, algún signo permite pensar en esta forma crónica; cuando al patrón fibrosante se le añaden áreas de atrapamiento aéreo o la panalización es más predominante en los lóbulos superiores (v. fig. 83-2).

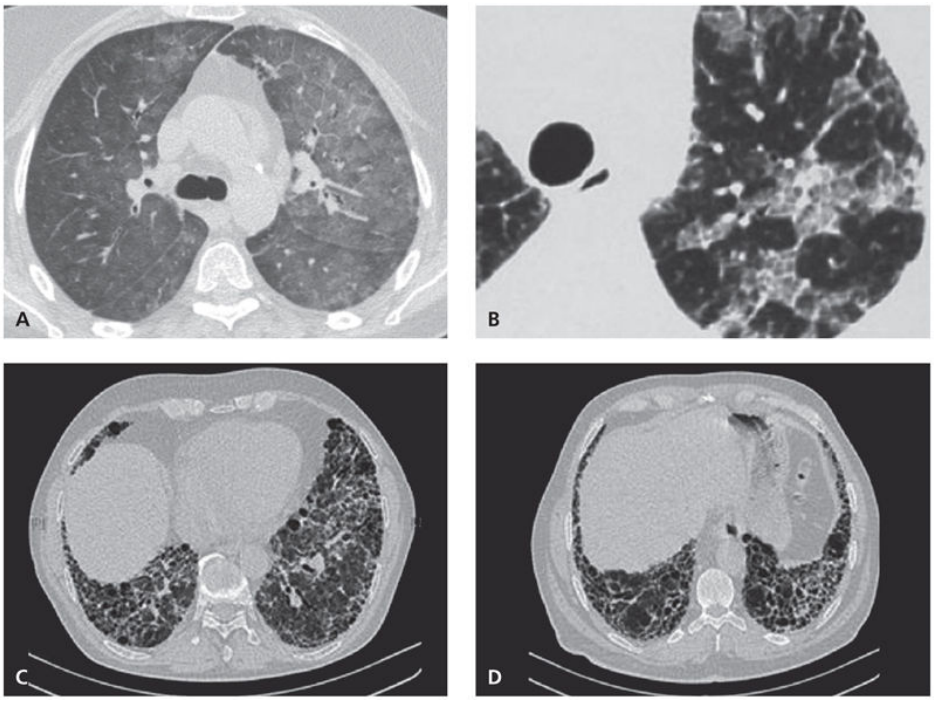


FIGURA 83-2 Patrón radiológico de la neumonitis por hipersensibilidad aguda (**A** y **B**), en el que predomina vidrio deslustrado bilateral, en ocasiones alternando con áreas de atenuación (patrón en mosaico). A veces estas formas agudas pueden asociar áreas de consolidación, pero suelen ser escasas. Habitualmente estas imágenes disminuyen al sacar al paciente de la exposición y/o iniciar tratamiento glucocorticoide oral. El patrón radiológico de la neumonitis por hipersensibilidad crónica (**C** y **D**) es con frecuencia similar al observado en la fibrosis pulmonar idiopática: predominio de reticulación (tanto subpleural como central o peribronquial), bronquiectasias traccionales y, en ocasiones, áreas de panalización. Pueden existir también áreas de vidrio deslustrado y áreas de atrapamiento aéreo. A diferencia de la fibrosis pulmonar idiopática, las áreas de fibrosis pueden predominar en los lóbulos superiores más que en los inferiores.

Citología-lavado broncoalveolar

En ocasiones la realización de una fibrobroncoscopia con lavado broncoalveolar (LBA) de una de las áreas con más afectación por TCAR de tórax puede identificar signos que apoyan o sugieren la existencia de neumonitis por hipersensibilidad. La existencia de mastocitos en el recuento celular del LBA es muy sugestiva de esta enfermedad. Sin embargo, este hallazgo es muy infrecuente, y lo que más se observa es la presencia de linfocitosis (% de linfocitos mayor del 12%), con una disminución del

cociente linfocitos T colaboradores/supresores-citotóxicos, asociado o no a leve eosinofilia.

Anatomía patológica

El patrón histológico característico incluye una tríada formada por: 1) infiltrados linfocitarios e histiocitarios alveolares e intersticiales; 2) existencia de granulomas histiocitarios, menos numerosos y más laxos que los de la sarcoidosis, y 3) bronquiolitis por inflamación de la pared bronquiolar. Los granulomas histiocitarios no siempre se identifican en las biopsias pulmonares. En la neumonitis por hipersensibilidad crónica o fibrosante se puede observar un patrón de neumonía intersticial usual, con focos fibroblásticos, incremento de colágeno, alternancia de áreas fibrosantes con áreas de normalidad y micropanalización, aunque con frecuencia los hallazgos fibrosantes son de predominio peribronquiolar y no claramente subpleural (a diferencia del patrón de neumonía intersticial usual identificado en la fibrosis pulmonar idiopática). Menos frecuente, pero también posible, es observar patrones histológicos de neumonía organizativa, neumonía intersticial no específica, agregados linfoides (sin centros germinales) y lesiones que predominan en el centro del lobulillo. En algunas ocasiones se pueden identificar signos de más de uno de estos patrones en la misma muestra pulmonar.

Diagnóstico

El diagnóstico en las formas agudas suele ser clínico, radiológico, epidemiológico, y se confirma mediante la identificación del agente antigénico (exposición y positividad de IgG) y su evitación. En ocasiones puede requerir evaluación citológica mediante LBA o histológica mediante criobiopsia transbronquial (muy raramente se realiza en estos casos una biopsia quirúrgica).

El diagnóstico de las formas crónicas suele ser más complejo. El TCAR de tórax puede ser sugestivo en caso de que exista alguno de los patrones típicos (mosaico, cabeza de jabalí). La existencia previa de temporalidad tusígena ante alguna exposición determinada o de sibilantes audibles, así como el empeoramiento de la disnea en alguna situación específica, puede hacer sospechar esta enfermedad. El análisis inmunológico de las IgG

específicas (aviares y fúngicas como más frecuentes) mediante analítica de sangre indica exposición previa e identifica el potencial antígeno. La fibrobroncoscopia puede ser de ayuda al identificar linfocitosis en el LBA (en las formas crónicas con frecuencia el recuento es normal). Finalmente, en caso de faltar alguno de los criterios previos, la evaluación histológica de una biopsia pulmonar (por criobiopsia transbronquial o por videotoracoscopia) acaba confirmando el diagnóstico.

Cuando existe una duda diagnóstica, se desea ratificar el diagnóstico o identificar claramente el foco antigénico, se realizará la prueba de broncoprovocación (hacer inhalar al paciente el antígeno potencial). Antes de la prueba y tras 8 h de esta, se realiza un recuento y fórmula leucocitarios, se practica una espirometría y determinación de la DLCO, y se toma la temperatura. La concentración antigénica inicial es de 0,01 mg/mL, y se repite a 0,1 mg/mL al día siguiente y al otro día en caso de negatividad e, incluso, si es necesario, se puede exponer al individuo directamente, de modo controlado, a la fuente antigénica.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de la neumonitis por hipersensibilidad aguda incluye la infección (*tuberculosis*, *Pneumocystis jirovecii*, especialmente en el caso de pacientes inmunodeprimidos), la hemorragia pulmonar, el distrés respiratorio o daño alveolar difuso y la neumonía eosinofílica. En caso de la forma crónica, el principal diagnóstico diferencial se realiza con la fibrosis pulmonar idiopática y la neumonía intersticial no específica, lo que requiere una meticulosa historia ocupacional y de exposiciones en general, así como un análisis inmunológico de confianza.

Aunque muy ocasionalmente, se puede confundir la neumonitis por hipersensibilidad con el síndrome tóxico por polvos orgánicos (micotoxicosis), que presenta un cuadro clínico muy parecido a la neumonitis, pero con IgG específicas negativas, predominio neutrofílico en el LBA y radiografía de tórax normal, y suele agregar la existencia de otros casos en el mismo sitio de trabajo tras exponerse a cantidades masivas de polvo mineral.

Tratamiento

Prácticamente todos los casos de neumonitis por hipersensibilidad aguda remiten tras abandonar la exposición, aunque en casos graves también se requiere tratamiento con glucocorticoides sistémicos (0,5 mg-1 mg/kg/día). En situaciones de exposición laboral, el cambio del sitio de trabajo o la protección de la vía aérea son prioritarios.

En casos de exposición persistente, frecuentemente sin conocimiento del sujeto sobre el potencial efecto nocivo de la exposición o incluso sin ser consciente de la exposición, el desarrollo de fibrosis puede comportar irreversibilidad de los cambios pulmonares. El tratamiento con glucocorticoides orales (15-20 mg/día) alivia y acorta la fase aguda, y puede mejorar la función pulmonar en algunos casos en fase crónica, pero no avanzada. Hasta la fecha, ningún tratamiento ha demostrado beneficio en pacientes con neumonitis por hipersensibilidad crónica con patrón fibrosante de tipo neumonía intersticial usual.

Pronóstico

La neumonitis por hipersensibilidad aguda suele presentar buen pronóstico, en especial si se diagnostica y trata rápidamente y no empeora la gravedad del proceso antes de retirar al paciente del foco causal.

La neumonitis por hipersensibilidad crónica que presenta de entrada un patrón radiológico y/o histológico de neumonía intersticial usual asocia peor mortalidad. Los patrones fibrosantes progresivos de las formas crónicas que cursan con brotes o agudizaciones leves pueden beneficiarse de tratamiento glucocorticoide oral. La supervivencia en estos casos es variable.

Neumonía organizativa

Concepto

La neumonía organizativa, anteriormente conocida como bronquiolitis obliterante con neumonía organizada (BOOP, del inglés *bronchiolitis obliterans organizing pneumonia*), se caracteriza por una respuesta inflamatoria de predominio linfocitario que afecta a los alvéolos y a las paredes de los bronquíolos terminales y respiratorios. En la mayoría de casos, la neumonía organizativa es asociada o inducida a algún proceso

pulmonar o extrapulmonar, pero, cuando no se identifica ninguna causa o asociación, se adjetiva como neumonía organizativa criptogénica (NOC). La evolución semántica de BOOP a NOC data de inicios de este siglo y se realizó para diferenciar esta entidad de lo que se considera bronquiolitis obliterante pura o bronquiolitis constrictiva (sin neumonía organizativa), que presenta una causa, un curso clínico, un tratamiento y un pronóstico diferente a la NOC.

Etiología

A continuación, se detallan las principales causas o asociaciones de la neumonía organizativa:

- Infecciones (bacterianas y víricas principalmente).
- Medicamentos o sustancias como sales de oro, algunos antibióticos o anticonvulsivos, cocaína, quimioterápicos o radioterapia.
- Enfermedades autoinmunes sistémicas, especialmente lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide o esclerodermia.
- Trasplante de médula ósea, pulmón, riñón o de células madre.
- Cáncer.
- Hipersensibilidad.

La neumonía organizativa criptogénica, como su nombre indica, se considera idiopática. Resulta de especial relevancia diferenciar la neumonía organizativa secundaria o asociada de lo que sería la forma criptogénica o NOC. Clínica, radiológica e histológicamente no se pueden diferenciar, sólo el exhaustivo estudio y descarte de las posibles asociaciones o causas permite hacerlo.

Patogenia y fisiopatología

Se considera que la neumonía organizativa es una reacción inflamatoria exagerada del pulmón de predominio linfocitario. Se desconocen exactamente los mecanismos implicados en su desarrollo, pero suele ser una alteración pulmonar reversible. Sin embargo, existen sujetos en los que los mecanismos reparativos del pulmón se encuentran alterados y se produce una fibrosis pulmonar tras la fase aguda. Además, hasta el 20% de los casos

pueden debutar como una enfermedad fibrosante pulmonar, con clínica y radiología diferentes a las formas agudas, por lo que se considera fundamental la integridad de los mecanismos de reparación pulmonar en el proceso evolutivo de la NOC.

Anatomía patológica

El patrón histológico de neumonía organizativa se caracteriza por la presencia de tejido de granulación en el interior de los alvéolos y bronquíolos llamados cuerpos de Masson, asociada a infiltrado linfocitario intersticial. El resto de tejido pulmonar se encuentra completamente preservado. La identificación de este patrón se puede obtener a través de biopsia pulmonar quirúrgica o de biopsia transbronquial mediante fibrobroncoscopia.

Cuadro clínico

El cuadro clínico de debut más frecuente es prácticamente indiferenciable de una neumonía bacteriana o de una infección respiratoria, con tos, fiebre y disnea rápidamente progresiva. En ocasiones se puede asociar mal estado general, artromialgias y pérdida de peso. Suele afectar a adultos, e incluye un rango de edad muy amplio, entre 20 y 80 años, aunque en raras ocasiones se puede identificar también en niños, especialmente asociado a alguna enfermedad multiorgánica. En la auscultación respiratoria frecuentemente se identifican crepitantes secos en la región torácica de la zona afectada, aunque en fases iniciales la auscultación puede ser normal. En el análisis sanguíneo, los reactantes de fase aguda, como leucocitos, proteína C reactiva (PCR) o velocidad de eritrosedimentación globular (VSG), pueden estar discretamente incrementados (no con valores tan elevados como en la infección).

Estudio radiológico

En la radiografía de tórax se observan infiltrados alveolares periféricos y/o áreas de condensación alveolar, que pueden localizarse en un segmento o lóbulo, o más difusa, en varias localizaciones. La TCAR de tórax permite identificar mejor el área de afectación y, además, en ocasiones muestra signos radiológicos muy sugestivos de esta entidad, como el signo del *halo*

invertido o atolón (fig. 83-3). Estos infiltrados pueden disminuir espontáneamente, y frecuentemente lo hacen tras tratamiento glucocorticoide. En ocasiones, y de forma característica, los infiltrados pueden ser cambiantes o recidivantes. Es habitual que el paciente pueda haber estado orientado clínica y radiológicamente como una neumonía bacteriana, tratado con antibióticos, y sospecharse más tarde la posibilidad de NOC cuando ha presentado recidiva de los infiltrados en otras localizaciones. Una minoría de casos radiológicamente pueden presentarse con un patrón intersticial reticular difuso; en estos casos, el diagnóstico diferencial se realiza con otras enfermedades pulmonares intersticiales fibrosantes.

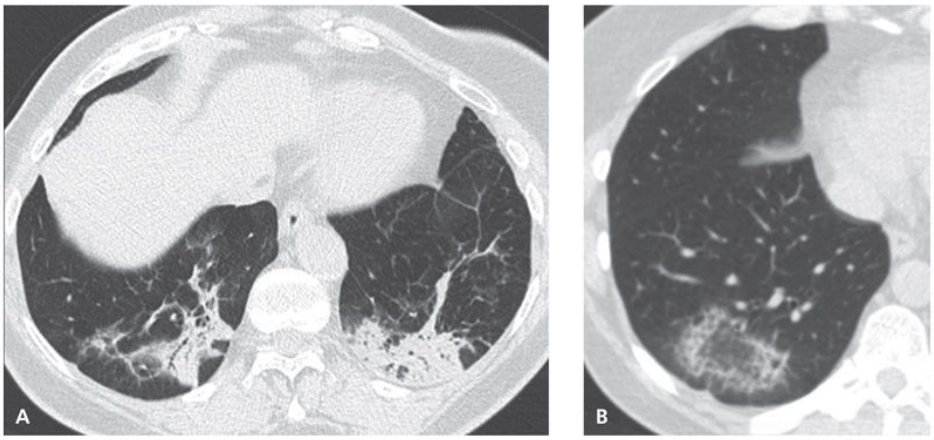


FIGURA 83-3 Imágenes de TCAR torácica típicas de neumonía organizativa. **A.** Neumonía organizativa criptogénica. La imagen muestra áreas de condensación con bronquiectasias en su interior, el diagnóstico diferencial se debe realizar con neumonía (bacteriana o vírica). **B.** Halo invertido. Obsérvese el halo invertido o signo del atolón, muy característico de neumonía organizativa.

Diagnóstico

En el debut o momento agudo de la enfermedad no suelen realizarse pruebas funcionales respiratorias por el estado clínico del paciente. El diagnóstico en estos casos se realiza mediante sospecha clínico-radiológica (TCAR tórax), y se confirma con una biopsia pulmonar transbronquial (convencional o criobiopsia) mediante fibrobroncoscopia cuando el estado clínico del paciente lo permite. Raramente la confirmación diagnóstica

requiere biopsia pulmonar quirúrgica. En casos recidivantes o crónicos, la prueba funcional respiratoria puede mostrar un patrón restrictivo (descenso TLC) e identificar reducción de la DLCO.

La fibrobroncoscopia no muestra secreciones purulentas (a diferencia de las condensaciones o infiltrados de origen infeccioso), y la fórmula celular del lavado broncoalveolar suele ser de predominio linfocítico, con disminución del cociente linfocitos T CD4/CD8.

Ante la sospecha o confirmación de una neumonía organizativa, el estudio inmunológico exhaustivo y el despistaje de posibles causas (historia clínica, marcadores tumorales y serológicos) resulta fundamental para acabar de catalogar el caso como NOC o como neumonía organizativa asociada a otro proceso.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial incluye procesos que asocian infiltrados o condensaciones como la neumonía de origen infeccioso (bacteriana o vírica), u otros procesos intersticiales que cursan con infiltrados bilaterales, como la neumonía eosinófila crónica (en este caso los infiltrados suelen ser periféricos, y clínicamente se asocia con mayor frecuencia clínica similar al asma). En los casos en los que la enfermedad se presenta como enfermedad intersticial, el diagnóstico diferencial debe realizarse con otras neumonías intersticiales idiopáticas, procesos granulomatosos como sarcoidosis o neumopatías intersticiales inducidas o asociadas.

Tratamiento y pronóstico

El tratamiento de la NOC se basa en glucocorticoides sistémicos (endovenoso en los casos graves u oral en los casos que no requieren hospitalización), en dosis entre 0,5 mg/kg/día y 1 mg/kg/día en función de la gravedad. Aunque esta recomendación se sustenta en una escasa evidencia científica, la respuesta al tratamiento glucocorticoide o la mejoría clínica suele darse a las 24-48 h de su inicio. En alguna ocasión, los infiltrados resuelven espontáneamente. El descenso de la dosis de cortisona debe ser gradual y progresivo, especialmente al disminuir desde los 20 mg/día hasta su suspensión (se suele realizar en un período de 6-12 meses). Un descenso brusco de la cortisona puede asociar con más frecuencia

recidiva. En casos de recidiva no asociada a descenso rápido del tratamiento siempre se deben investigar posibles causas o exposiciones subyacentes que puedan ser el origen de la recidiva.

Bibliografía especial

American Thoracic Society/European Respiratory Society. International multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. Am J Respir Crit Care Med 2002;165:277-304.

Cordier JF. Cryptogenic organizing pneumonia. Eur Respir J 2006;28:422-46.

Glazer CS. Chronic hypersensitivity pneumonitis: important considerations in the work-up of this fibrotic lung disease. Curr Opin Pulm Med 2015;21:171-7.

Morell F, Villar A, Montero MA, Muñoz X, Colby TV, Pipwath S, et al. Chronic hypersensitivity pneumonitis in patients diagnosed with idiopathic pulmonary fibrosis: a prospective case-cohort study. Lancet Respir Med 2013;1:685-94.

Vasakova M, Selman M, Morell F, Sterclova M, Molina-Molina M, Raghu G. Hypersensitivity pneumonitis: current concepts of pathogenesis and potential targets for treatment. Am J Respir Crit Care Med 2019;200:301-8.

Eosinofilias pulmonares

J. Ancochea Bermúdez, P. Landete Rodríguez

Concepto

Las eosinofilias pulmonares son un grupo heterogéneo de enfermedades parenquimatosas difusas caracterizadas por la presencia de eosinofilia alveolar y/o periférica junto con infiltrados pulmonares radiológicos. Esta definición tiene interés práctico al permitir plantear un diagnóstico diferencial entre un grupo diverso, pero limitado, de procesos.

Los infiltrados radiológicos suelen manifestarse como opacidades bilaterales de distribución segmentaria, de aspecto no homogéneo y carácter a menudo cambiante o migratorio. Se acepta como eosinofilia en la sangre periférica una cifra de al menos 1.000 eosinófilos/µL, aunque esta eosinofilia periférica puede no estar presente, en particular en la fase inicial de la neumonía eosinófila aguda y en pacientes en tratamiento con glucocorticoides. La existencia de infiltración eosinófila del pulmón puede objetivarse mediante lavado broncoalveolar (LBA), especialmente si el porcentaje de eosinófilos en el recuento diferencial celular es superior al 25%, o biopsia transbronquial. Recientemente se ha demostrado que altas concentraciones de periostina en el LBA apoyan el diagnóstico de eosinofilia pulmonar.

Un enfoque sencillo y práctico permite agrupar las eosinofilias pulmonares en tres categorías (cuadro 83-3): las idiopáticas, las de etiología conocida y un grupo misceláneo de enfermedades que pueden asociarse a eosinofilia de grado variable.

Cuadro 83-3 Clasificación de las eosinofilias pulmonares

Idiopáticas

Neumonía eosinófila crónica

Neumonía eosinófila aguda
Asociada a enfermedades autoinmunes sistémicas:
- Granulomatosis eosinofílica con poliangitis
- Síndrome hipereosinófilo
- Bronquiolitis obliterante hipereosinofílica

De etiología conocida

Parásitos y otros agentes infecciosos
Fármacos y agentes tóxicos
Aspergilosis broncopulmonar alérgica y síndromes relacionados
Granulomatosis broncocéntrica

Otras enfermedades asociadas con eosinofilia pulmonar

Asma y bronquitis eosinófila
Neumonía organizativa
Fibrosis pulmonar idiopática
Histiocitosis de células de Langerhans
Neoplasias
Síndrome de Heiner
Trasplante de pulmón

Eosinofilias pulmonares idiopáticas

Neumonía eosinófila crónica

La neumonía eosinófila crónica (NEC), si bien rara (< 3% de las enfermedades pulmonares intersticiales difusas), es la entidad más frecuente dentro de este grupo. La acumulación de eosinófilos en el pulmón se ha relacionado con la acción de factores quimiotácticos específicos, como eotaxina y RANTES *(Regulated on Activation, Normal T cell Expressed and Secreted)*, y con el papel clave desempeñado por la IL-5 en la biología de estas células. Afecta con mayor frecuencia a mujeres (2:1) no fumadoras de mediana edad y tiene una evolución subaguda o crónica. El 50% de los enfermos presentan atopia, rinitis alérgica o pólipos nasales, y el 65%

tienen antecedentes de asma, que a menudo es grave y puede progresar a una obstrucción persistente del flujo aéreo aproximadamente en el 10% de los pacientes.

El cuadro clínico, generalmente de varios meses de evolución en el momento del diagnóstico, se caracteriza por tos seca (90%), disnea (60%-90%), fiebre, pérdida de peso, sudoración nocturna y malestar. La exploración física puede mostrar sibilancias en casi la mitad de los casos, crepitantes secos o signos de consolidación. Los hallazgos radiológicos son a menudo característicos, aunque no específicos. Se suelen observar infiltrados pulmonares periféricos bilaterales que pueden adoptar la denominada *imagen en negativo* del edema pulmonar, que consiste en infiltrados alveolares bilaterales mal definidos, de predominio periférico, y que están presentes aproximadamente en el 25% de los pacientes (fig. 83-4). No obstante, la NEC puede tener otras expresiones radiográficas, cuya valoración es siempre más precisa mediante TC, que van desde infiltrados en vidrio deslustrado migratorios casi siempre bilaterales y con predominio en los lóbulos superiores y las áreas subpleurales periféricas, hasta condensaciones densas; ocasionalmente existen adenopatías mediastínicas, nódulos cavitados, atelectasias o derrame pleural.

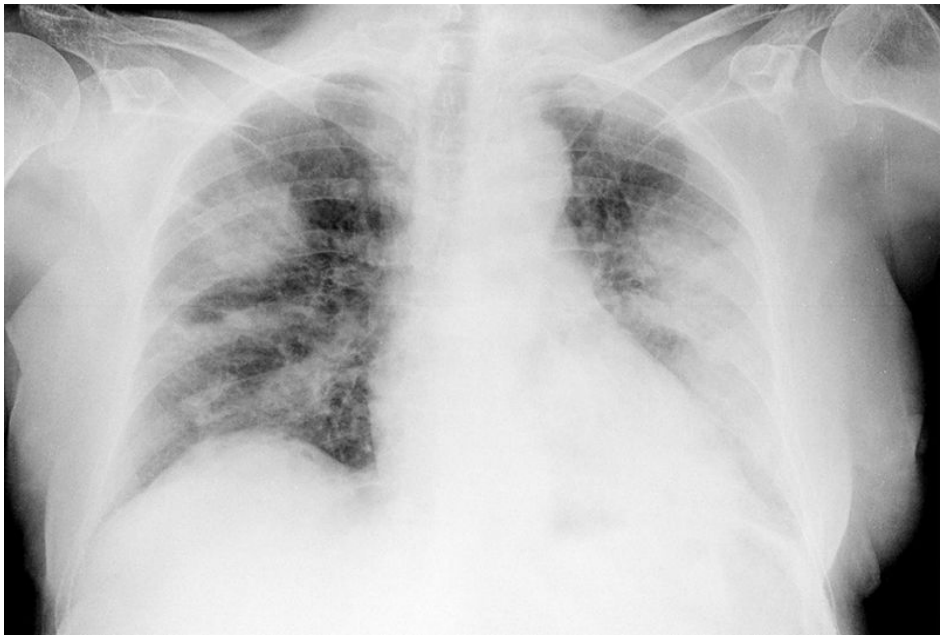


FIGURA 83-4 Radiografía de tórax en proyección posteroanterior. Infiltrados alveolares bilaterales de distribución periférica en negativo del edema pulmonar.

La neumonía organizativa puede manifestarse radiológicamente de forma similar. Algunos autores han postulado que dicha afección puede representar un estadio tardío de NEC no tratada. Otros datos característicos de los infiltrados pulmonares son su rápida resolución total o parcial en 48-72 h tras iniciar el tratamiento con glucocorticoides y la recurrencia de las lesiones con la misma distribución radiológica en caso de recaída. Las pruebas funcionales respiratorias pueden ser normales entre las exacerbaciones y durante las recaídas leves. Las exacerbaciones más graves se acompañan de un patrón restrictivo, disminución de la DLCO y, a menudo, hipoxemia. Aproximadamente en la mitad de los pacientes se objetivan obstrucción al flujo aéreo e hiperreactividad bronquial.

En cuanto a los datos de laboratorio, la eosinofilia periférica (generalmente entre el 10% y el 40% de leucocitos) está presente en el 85% de los pacientes que no han recibido glucocorticoides. La VSG, la PCR y la IgE sérica suelen estar elevadas durante las exacerbaciones y volver a la normalidad en las remisiones; este dato, aunque carece de especificidad para esta enfermedad, puede ser útil para guiar la dosis y la duración del tratamiento.

En la enfermedad activa siempre existe eosinofilia en el LBA, con un porcentaje muy elevado de eosinófilos (generalmente superior al 40%; se estima una media del 58% en las grandes series). La eosinofilia del esputo puede estar presente, pero es menos valiosa para el diagnóstico. Algunos autores recomiendan la práctica de biopsia transbronquial para confirmar el diagnóstico. La biopsia pulmonar por videotoracoscopia se reserva para casos excepcionales. Por definición, el diagnóstico de NEC requiere una clínica y una radiología compatibles, hallazgos en el LBA característicos y la exclusión de las causas conocidas de eosinofilia pulmonar. El diagnóstico diferencial incluye infecciones (tuberculosis y criptococosis), sarcoidosis, neumonía organizativa, neumonía intersticial descamativa e histiocitosis de células de Langerhans. Si bien la remisión espontánea está descrita en el 10% de los casos, el tratamiento de elección es la prednisona o prednisolona en dosis de 0,5 mg/kg de peso y día p.o. La mejoría clínica y el aclaramiento de los infiltrados radiológicos suelen producirse en las primeras 48-72 h. La duración del tratamiento es variable, pero generalmente debe mantenerse durante 6-12 meses y, en ocasiones, los pacientes requieren dosis bajas de glucocorticoides durante varios años, debido a la alta tasa de recidivas. Las recaídas ocurren en más de la mitad de los pacientes al disminuir la dosis o tras suspender los corticosteroides; sin embargo, la respuesta suele ser buena tras la reanudación del tratamiento con corticosteroides.

Neumonía eosinófila aguda

Puede afectar a sujetos de cualquier edad o sexo, si bien es más frecuente en varones jóvenes. Aunque clasificada como idiopática, se ha sugerido una relación con el hábito tabáquico de reciente comienzo y con la exposición a polvos ambientales, fármacos (entre los que destacan antibióticos de uso común, agentes AINE e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina) y drogas inhaladas (como cocaína, anfetaminas, marihuana y heroína). Suele presentarse, en un sujeto previamente sano, como una enfermedad febril aguda de corta evolución (< 7 días), acompañada de disnea, mialgias, dolor pleurítico, infiltrados pulmonares bilaterales e hipoxemia, que puede confundirse con una neumonía bacteriana y progresar a insuficiencia respiratoria grave y requerir ventilación mecánica. El estudio

radiológico muestra inicialmente un patrón intersticial fino con líneas B de Kerley que evoluciona en pocas horas o días a patrón alveolar bilateral y difuso, a menudo acompañado de derrame pleural eosinófilo que suele ser bilateral. Las pruebas funcionales reflejan un patrón restrictivo y un descenso de la DLCO. En las fases iniciales puede existir leucocitosis con neutrofilia en ausencia de eosinofilia periférica, que aparece en días posteriores. Por el contrario, el LBA evidencia eosinofilia superior al 25%, acompañada de neutrofilia y linfocitosis. Se han descrito niveles elevados de IL-5, IL-1, IL-33 y otras citocinas y quimiocinas en el líquido del LBA y en la sangre periférica. Recientemente, se ha observado que un recuento inicial de eosinófilos es más común en la neumonía eosinófila aguda relacionada con el hábito de fumar que en la idiopática o relacionada con la medicación. El diagnóstico de neumonía eosinófila aguda es de exclusión e incluye los criterios clínicos, radiológicos y analíticos señalados.

El tratamiento consiste en el cese del hábito tabáquico y la administración de prednisona o metilprednisolona en dosis altas (1-2 mg/kg de peso cada 6 h durante 1-3 días i.v.), seguidas de dosis más bajas (0,5 mg/kg de peso y día durante 2 semanas) y la posterior disminución progresiva hasta su suspensión en otras 2 semanas. La respuesta al tratamiento con glucocorticoides es rápida y completa, con desaparición de los síntomas en 24-48 h y resolución completa de los infiltrados pulmonares en 1-2 semanas, y es característica la ausencia de recaídas, aunque se han descrito en pacientes fumadores al reanudar el consumo de cigarrillos después de la abstinencia inicial.

Granulomatosis eosinofílica con poliangitis

Entre las vasculitis con infiltrados pulmonares y eosinofilia, la más característica es la granulomatosis eosinófila con poliangitis, en la que puede evidenciarse eosinofilia pulmonar, acompañada de asma, rinitis y enfermedad eosinófila extrapulmonar con vasculitis de pequeños vasos. El 40% de los pacientes presentan valores de ANCA elevados (la mayoría p-ANCA con especificidad antigénica antimieloperoxidasa). Se ha descrito también eosinofilia pulmonar en algunos casos de granulomatosis con poliangitis y poliarteritis nudosa (v. cap. 135, Vasculitis). La eosinofilia en la sangre periférica alcanza valores promedio entre 5 y 20.000 células/μL en

el momento del diagnóstico. Se acompaña de eosinofilia en el LBA superior al 25% y generalmente superior al 40%.

Síndrome hipereosinófilo primario

Esta rara y heterogénea entidad se define por los siguientes criterios: eosinofilia sanguínea persistente (> 1.500 eosinófilos/μL) durante más de 6 meses, ausencia de causa conocida e infiltración difusa por eosinófilos de diversos órganos, como el corazón, la piel, el SNC, el tracto gastrointestinal y los pulmones. Hoy en día se sabe que este síndrome puede ser el resultado de una proliferación clonal de eosinófilos (variante mieloproliferativa) o de una proliferación clonal de linfocitos que producen quimiocinas eosinofilopoyéticas (variante linfoproliferativa). La mayoría de los casos se han descrito en varones, y la edad de presentación suele estar entre los 20 y los 50 años. El 85% de los pacientes presentan más de un 30% de eosinófilos en la sangre periférica, y en algunos casos el recuento total de eosinófilos es superior a 20.000/μL. La afección pulmonar ocurre en el 40% de los casos, sin clínica específica, y lo más habitual es tos, disnea, así como consolidación y pequeños nódulos en vidrio esmerilado en la imagen torácica. La IgE sérica suele estar elevada. El pronóstico es malo, especialmente si existe afección cardíaca (fibrosis endocárdica, miocardiopatía restrictiva o lesiones valvulares) o presencia de formas blásticas en la sangre periférica. Los glucocorticoides constituyen el tratamiento de elección en la variante linfoproliferativa, mientras que el mesilato de imatinib (inhibidor de la tirosín-cinasa) lo es en la mieloproliferativa. En el subtipo linfoproliferativo se han comunicado resultados prometedores con el anticuerpo anti-IL-5 mepolizumab.

Bronquiolitis obliterante hipereosinófila

Es una entidad recientemente descrita, definida por la demostración de bronquiolitis, junto con eosinofilia en la sangre periférica y/o alveolar, y obstrucción persistente al flujo aéreo a pesar de dosis altas de broncodilatadores inhalados y corticosteroides. La presencia de bronquiolitis se puede confirmar mediante biopsia pulmonar o sospechar si la TC muestra signos directos de bronquiolitis. La bronquiolitis obliterante hipereosinófila puede ser idiopática, pero también puede ocurrir en el

contexto de neumonía eosinófila crónica, aspergilosis pulmonar alérgica, eosinofilia pulmonar inducida por medicamentos y, posiblemente, en el asma grave. La clínica habitual es tos y disnea de esfuerzo. La obstrucción al flujo aéreo suele ser grave, pero reversible en todos los casos con tratamiento oral. Está descrita la aparición de granulaciones traqueales y bronquiales blanquecinas, así como lesiones ulcerativas bronquiales con eosinofilia en la biopsia bronquial. El tratamiento se basa en los corticosteroides orales.

Eosinofilias pulmonares de etiología conocida

Eosinofilia pulmonar por parásitos y otros agentes infecciosos

La infección parasitaria es la principal causa de neumonía eosinófila en el mundo, y es menos común en Europa y América del Norte.

Se debe a Löffler (1932) la descripción del cuadro de fiebre, infiltrados pulmonares migratorios y eosinofilia periférica, producido por la invasión pulmonar por larvas de *Ascaris lumbricoides.* Posteriormente se aplicó el término *síndrome de Löffler* (eosinofilia pulmonar simple) para cualquier infestación helmíntica. En la actualidad se considera síndrome de Löffler todo cuadro caracterizado por infiltrados pulmonares fugaces, eosinofilia en la sangre periférica y escasas manifestaciones clínicas, que evoluciona en menos de 4 semanas, independientemente de su etiología. La levedad de los síntomas (tos, fiebre, disnea moderada) hace que, en ocasiones, constituya una sorpresa radiológica.

En nuestro entorno, los principales parásitos causantes de eosinofilia pulmonar son *Ascaris lumbricoides, Toxocara, Trichinella spiralis* y *Ancylostoma duodenale.* Otros helmintos, como *Fasciola hepatica* y *Entamoeba histolytica,* si bien pueden producir eosinofilia pulmonar, se asocian más frecuentemente a lesiones hepáticas. La eosinofilia tropical, causada por microfilarias *(Brugia malayi, Wuchereria bancrofti),* es frecuente en países endémicos (India, Pakistán, sudeste asiático). En estos pacientes no existen antecedentes de asma bronquial, la eosinofilia y la elevación sérica de la IgE son muy marcadas, y deben realizarse tres

determinaciones de parásitos en las heces, una cada 15 días, para cubrir el paso por el intestino durante el ciclo parasitario. En general, la evolución es benigna y no se precisa tratamiento. Puede estar recomendado el uso de mebendazol (100 mg 2 veces al día, durante 3 días) o piperazina (4 g en una única dosis), y sólo en situaciones excepcionales es necesario el uso de glucocorticoides. Otros agentes infecciosos, como hongos (*Coccidiosis immitis*, *Bipolaris* spp., *Pneumocystis jirovecii*) y bacterias *(Corynebacterium pseudotuberculosis*, *Mycobacterium simiae)*, pueden ser causa de eosinofilia pulmonar.

Aspergilosis broncopulmonar alérgica

Se presenta en el 1%-2% de los adultos asmáticos y en el 7%-10% de los pacientes con fibrosis quística. También se han notificado casos aislados en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. La enfermedad se produce como consecuencia de una reacción inmunológica de tipos I y III, y quizá de tipo IV (mediada por anticuerpos IgE, IgG e hipersensibilidad retardada), frente a antígenos de *A. fumigatus.* Una respuesta celular B exagerada y la producción de inmunoglobulinas en respuesta a la IL-4 circulante parecen jugar un papel central en su patogenia. Se caracteriza por la presencia de asma, bronquiectasias centrales (el 65%-85% de los casos), aumento de la IgE sérica total y específica frente a *A. fumigatus* y/o la IgG frente a *A. fumigatus,* y reacción cutánea inmediata a *Aspergillus* positiva. Puede presentarse a cualquier edad en sujetos con asma bronquial (también se ha descrito hasta en el 10% de los pacientes con fibrosis quística). Clínicamente se manifiesta en su forma típica por tos crónica, disnea y sibilancias, en un sujeto con asma de difícil control, junto con febrícula (el 70% de los casos), rinitis, malestar general, dolor torácico, infiltrados pulmonares, eosinofilia periférica y, con frecuencia, esputo. El cuadro clínico puede acompañarse de expectoración de tapones mucosos y, en ocasiones, de expectoración hemoptoica. Las alteraciones radiológicas deben ser estudiadas mediante TC, y las más habituales son las bronquiectasias cilíndricas centrales (incluso en lóbulos superiores), el engrosamiento de la pared bronquial, el taponamiento mucoso (impacto mucoide) con patrón de «dedo en guante», que aparece en el 25% de los casos y se debe a impactación de la mucosa bronquial, la atenuación en

vidrio deslustrado e, incluso, atelectasias. El curso de la enfermedad es variable. Algunos pacientes presentan un solo brote de la enfermedad, en tanto que la mayoría padecen episodios recurrentes o desarrollan cambios irreversibles. Se han descrito cinco formas de aspergilosis broncopulmonar alérgica: aguda, en remisión, exacerbaciones recurrentes, asma corticodependiente y estadio final fibrótico. El tratamiento se orienta a la resolución de los síntomas agudos y a la prevención de lesión pulmonar irreversible. La base del tratamiento en los brotes son los glucocorticoides p.o. Los glucocorticoides inhalados y el itraconazol oral pueden mejorar el control y reducir la necesidad de glucocorticoides p.o. La terapia recombinante anti-IgE (omalizumab) también puede ser eficaz.

Se han descrito cuadros similares a la aspergilosis broncopulmonar alérgica relacionados con *Pseudallescheria boydii*, *Cladosporium herbarum*, *Candida albicans*, *Stemphylium* spp., *Torulopsis* spp., *Curvularia lunata*, *Bipolares* spp., *Trichosporon terrestre*, *Rhizopus* spp., *Fusarium vasinfectum* y *Helminthosporium* spp.

Granulomatosis broncocéntrica

Se trata de un proceso inflamatorio granulomatoso y destructivo de predominio peribronquiolar, sin vasculitis y con abundantes eosinófilos en el parénquima circundante. Su diagnóstico es histológico y de exclusión. En la actualidad, se considera un proceso inespecífico que se asocia a entidades diversas, como la aspergilosis broncopulmonar alérgica. Es frecuente la presencia de asma (50%). La radiología puede mostrar una o varias masas, lesiones nodulares o consolidación focal a menudo unilateral y de predominio en los lóbulos superiores. El tratamiento consiste en la administración de glucocorticoides.

Eosinofilia pulmonar secundaria a fármacos y agentes tóxicos

Numerosos fármacos pueden ser causantes de eosinofilia pulmonar (cuadro 83-4). El cuadro clínico suele cursar con fiebre, tos seca, disnea, dolor torácico e infiltrados pulmonares, que pueden acompañarse de derrame pleural y manifestarse unas horas o días después de la administración del fármaco, sin que exista relación con la dosis o la duración del tratamiento.

La eosinofilia periférica es un hallazgo constante. La retirada del fármaco conduce de forma casi sistemática a la resolución del cuadro. Sólo en algunas ocasiones puede ser necesario administrar prednisona o prednisolona, en dosis de 0,5 mg/kg de peso y día durante 1 semana.

Cuadro 83-4 Fármacos y otras sustancias causantes de eosinofilia pulmonar*

AAS
Aceite de colza adulterado
Ácido tolfenámico
Amiodarona
Ampicilina
Anticonceptivos orales
Antidepresivos tricíclicos
Azatioprina
Beclometasona
Bleomicina
Captopril
Carbamazepina
Clofibrato
Clorpromazina
Clorpropamida
Cocaína inhalada
Contraste yodado
Cromoglicato sódico
Desipramina
Diclofenaco
Estreptomicina
Etambutol
Fembufeno
Fenilbutazona
Fenitoína
GM-CSF
Heroína inhalada

Hidralazina
Ibuprofeno
Imipramina
Isoniazida
L-triptófano
Mefenesina
Metilfenidato
Metotrexato
Minociclina
Naproxeno
Níquel
Nitrofurantoína
Paracetamol
Penicilamina
Penicilina
Pentamidina
Piroxicam
Procainamida
Salazopirina
Sales de oro
Sulfasalazina
Sulfonamidas
Sulindaco
Tamoxifeno
Tetraciclinas
Tiazidas
Tiopronina
Tolazamida
Tolbutamida
Trimetoprim-sulfametoxazol

---

* Una lista más extensa de fármacos que pueden causar eosinofilia pulmonar se encuentra en www.pneumotox.com.

El *síndrome de mialgias con eosinofilia* combina la presencia de eosinofilia con afección multiorgánica. Las mialgias dominan el cuadro clínico y se acompañan de fiebre, debilidad, afección neuromuscular, exantema, eosinofilia periférica y, en la mitad de los pacientes, afección pulmonar, manifestada como infiltrados pulmonares intersticiales bilaterales. El nexo común en los casos descritos es la ingesta de L-triptófano para combatir el insomnio, la obesidad, el síndrome premenstrual, la depresión-ansiedad o las cefaleas. En España están comercializados cerca de una docena de preparados que contienen L-triptófano. El componente pulmonar de este síndrome responde generalmente bien a la retirada del fármaco y al tratamiento corto con glucocorticoides.

En el síndrome del aceite tóxico, secundario a la ingesta de aceite de colza adulterado, también existen mialgias y eosinofilia, pero la clínica respiratoria es mucho más llamativa. Los pacientes suelen presentar tos, disnea, infiltrados pulmonares e intensa eosinofilia, a veces acompañados de hipoxemia. Pueden aparecer mialgias intensas, induración de la piel y las fascias, y neuropatía axonal progresiva. El antecedente de consumo de aceite tóxico establece la clave para el diagnóstico. La eosinofilia pulmonar puede estar también relacionada con el consumo de cocaína y cannabis. En mujeres con historia de asma o atopia sometidas a radioterapia por cáncer de mama se ha observado la presencia de eosinofilia pulmonar crónica.

Otras enfermedades asociadas con eosinofilia pulmonar

La inflamación eosinófila en la vía aérea es una de las características esenciales del asma. La determinación de la presencia de eosinófilos en el esputo puede ser útil para ajustar el tratamiento y reducir exacerbaciones asmáticas.

La bronquitis eosinófila es una entidad clínica que se manifiesta por tos crónica en no fumadores, en ausencia de disnea y sibilancias, y que mejora con glucocorticoides inhalados. Estos pacientes presentan eosinofilia en el esputo, espirometría normal, variabilidad del flujo pico espiratorio dentro de la normalidad y ausencia de hiperreactividad bronquial.

Hasta el 10% de las eosinofilias sanguíneas pueden asociarse a neoplasias, en la mayoría de los casos a tumores sólidos y hemopatías malignas, si bien la eosinofilia puede ser secundaria a la quimioterapia. Alrededor del 50% de las muestras quirúrgicas de carcinoma broncogénico muestran eosinofilia del tumor y/o parénquima adyacente, hecho también observado en el 20% de los casos de enfermedad de Hodgkin. Se ha descrito eosinofilia pulmonar en un paciente con carcinoma gástrico productor de GM-CSF e IL-5.

En la fibrosis pulmonar idiopática es frecuente la presencia de una ligera eosinofilia en el LBA. Se observa también eosinofilia discreta en el LBA en el 15% de las sarcoidosis, en la neumonitis por hipersensibilidad, en la neumonía intersticial no específica, en la neumonía intersticial descamativa y en la histiocitosis de células de Langerhans. En la neumonía organizativa puede existir eosinofilia en el LBA, lo cual puede dificultar el diagnóstico diferencial con formas atípicas de NEC. Se han descrito otras enfermedades asociadas a eosinofilia en el LBA, como colitis ulcerosa, gastroenteritis eosinófila, síndrome hereditario de ataxia-telangiectasia y pacientes trasplantados de pulmón y de médula ósea.

Síndrome de Heiner

Este raro trastorno inicialmente relacionado con la ingestión de leche de vaca se acompaña de hemosiderosis pulmonar, sibilancias, anemia por deficiencia de hierro y eosinofilia periférica. También se ha informado que la soja, el huevo y el cerdo pueden causar este síndrome. La enfermedad se describe principalmente en bebés.

Trasplante de pulmón

El rechazo crónico que se produce en los aloinjertos pulmonares se puede caracterizar fisiológicamente en procesos obstructivos (como la bronquiolitis obliterante crónica) y disfunción crónica del aloinjerto pulmonar. En un análisis retrospectivo del LBA después del trasplante, 66 de 319 pacientes mostraron un recuento de eosinófilos mayor del 2%. El recuento elevado de eosinófilos en la sangre se asoció con una peor supervivencia, y un recuento mayor de 240 células/μL tuvo una sensibilidad del 71% y una especificidad del 86% para predecir la supervivencia a 1 año.

La eosinofilia periférica está altamente correlacionada con la eosinofilia del LBA en estos pacientes.

Bibliografía especial

Cottin V. Eosinophilic Lung Diseases. Clin Chest Med 2016;37(3):535-56.

De Giacomi F, Vassallo R, Yi ES, Ryu JH. Acute Eosinophilic Pneumonia. Causes, Diagnosis, and Management. Am J Respir Crit Care Med 2018;197(6):728-36.

Furuta GT, Atkins FD, Lee NA, Lee JJ. Changing roles of eosinophils in health and disease. Ann Allergy Asthma Immunol 2014;113:3-8.

Weissler JC. Eosinophilic Lung Diseases. Am J Med Sci 2017;354(4):339-49.

Zimmermann N, Wikenheiser-Brokamp KA. Hypereosinophilic síndrome in the differential diagnosis of pulmonary infiltrates with eosinophilia. Ann Allergy Asthma Immunol 2018;121(2):179-85.

Enfermedades pulmonares de origen ocupacional

J. Ancochea Bermúdez, P. Landete Rodríguez

Concepto

Las enfermedades pulmonares de origen ocupacional afectan al aparato respiratorio y son consecuencia de una exposición profesional o en el ambiente laboral. La vía de exposición fundamental es la inhalatoria y, aunque las empresas deben desarrollar políticas de salud laboral para proteger a sus trabajadores, la prevalencia de estos procesos es todavía relativamente elevada.

El primer paso para la prevención es conocer la exposición al agente causal. La historia laboral es esencial y debe orientarse a la identificación de contaminantes específicos, la disponibilidad y el uso de dispositivos de protección respiratoria, el tamaño y la ventilación de la zona de trabajo, y la investigación para saber si otros trabajadores presentan clínica similar. La lesión pulmonar desencadenada por la inhalación de partículas en el medio de trabajo depende de diversos factores, como el tamaño y la forma de las mismas, la concentración en el medio de trabajo, el tiempo y la intensidad de la exposición, la distribución y los mecanismos de depuración, y los factores individuales que pueden condicionar la respuestas inmune e inflamatoria. Una característica común de estas enfermedades es el tiempo de latencia entre la exposición y la aparición de síntomas o el diagnóstico de la enfermedad, generalmente prolongado. La radiografía de tórax es la exploración inicial para el diagnóstico y debe complementarse con las pruebas funcionales respiratorias para evaluar la repercusión del proceso en la función pulmonar. Para intentar unificar la lectura de las radiografías de tórax, la International Labour Office (ILO) desarrolló una clasificación que codifica los cambios radiológicos según la naturaleza y el tamaño de las opacidades y el grado de afección del parénquima pulmonar. No obstante, la TC ha mejorado la sensibilidad para identificar alteraciones

parenquimatosas difusas, permite una mejor definición de las lesiones y aporta una mayor precisión diagnóstica.

Las enfermedades causadas por la inhalación de polvo inorgánico se denominan *neumoconiosis.* En la tabla 83-2 se relacionan las principales neumoconiosis, junto con su agente causal, la actividad laboral relacionada, y los hallazgos histológicos y radiológicos.

Tabla 83-2

Principales neumoconiosis

Agente	Enfermedad	Actividad laboral	Anatomía patológica	Radiografía de tórax
Sílice	Silicosis	Minería, excavación de túneles, canteras, abrasivos, chorro de arena	Nódulo con fibrosis central colágena y corona celular	Patrón nodular en los lóbulos superiores, adenopatías mediastínicas
Carbón	Neumoconiosis en trabajadores del carbón	Minería del carbón	Macrófagos cargados de carbón (mácula), enfisema	Patrón nodular en los campos superiores y medios
Polvo mixto	Neumoconiosis por polvo mixto	Minería de hematita, carbón, pizarra, fundición, industria cerámica	Nódulos de reticulina y colágeno con macrófagos cargados de polvo en forma de estrella	Opacidades irregulares en los lóbulos superiores y medios
Asbesto	Asbestosis	Minería de amianto, abrasivos, aislantes, frenos, edificios, astilleros, calderas, electricidad, mecánica	Neumonía intersticial Enfermedades pleurales	Patrón intersticial en los lóbulos inferiores, placas pleurales, derrame pleural
Talco	Neumoconiosis por talco	Fabricación de cerámica, pinturas, papel, cosmética, productos farmacéuticos	Granuloma de cuerpo extraño, formas mixtas	Patrón nodular, placas pleurales, patrón intersticial si hay contaminación por amianto
Caolín	Neumoconiosis del caolín	Industria cerámica, ladrillos, papel, fármacos, caucho	Granulomas, nódulos, fibrosis intersticial y pleural	Patrón nodular o reticular, lóbulos inferiores o medios
Mica (flogopita, vermiculita, moscovita)	Neumoconiosis por mica	Aislamiento eléctrico y térmico, lubricantes, construcción	Nódulos y fibrosis intersticial	Patrón nodular y reticular en los lóbulos inferiores
Cobalto en aleación con tungsteno o titanio	Neumoconiosis por metales pesados	Fabricación y procesado de la aleación	Neumonía intersticial descamativa o de células gigantes	Patrón intersticial en los campos medios e inferiores
Berilio	Beriliosis	Industria electrónica, aeroespacial, armamentística y nuclear, telecomunicaciones	Granulomas de tipo sarcoideo	Patrón reticular y nodular con adenopatías hiliares y mediastínicas
Mezcla de cobalto, cromo y	Neumoconiosis del protésico dental	Fabricación de prótesis dentales	Fibrosis intersticial	Patrón intersticial

cromo y molibdeno	dental			
Hierro	Siderosis	Pulido, soldadura, fundición, minería, metalurgia	Mácula	Nódulos hiperdensos

Modificado de Xaubet A, Ancochea J, Blanquer R, Montero C, Morell F, Rodríguez Becerra E, et al. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades pulmonares intersticiales difusas. Arch Bronconeumol 2003;39:580-600.

Silicosis

Concepto

La silicosis es una enfermedad pulmonar fibronodular difusa crónica causada por la inhalación de polvo de sílice cristalina (SiO_2).

Etiología

Su incidencia se ha reducido en los últimos años debido a la mejora en las condiciones laborales. La sílice es un mineral natural y el componente principal de la mayoría de las rocas y del suelo terrestre. Existe en varias formas cristalinas (cuarzo, cristobalita y tridimita) y en forma no cristalina amorfa (vidrio y tierra de diatomeas), que, sometida a altas temperaturas, puede dar lugar a formas cristalinas. La exposición a la sílice ocurre por inhalación de partículas minerales de tamaño respirable (diámetro de 0,2-10 µm). Se calcula que el 30% de las partículas de 5 µm y el 100% de las de 1 µm son capaces de alcanzar las unidades alveolares. Los sectores laborales de mayor exposición son la minería subterránea y a cielo abierto, la explotación de canteras, las excavaciones, las perforaciones de túneles, los trabajos con piedras ornamentales, las marmolerías, la construcción, la elaboración de productos refractarios, las fundiciones, la limpieza con chorro de arena, el uso de abrasivos, la sílice molida, los molinos de piedra, y la industria del vidrio y de la cerámica.

Patogenia

La silicosis se produce como consecuencia del depósito en exceso de partículas de sílice y las reacciones tisulares consiguientes. La probabilidad de contraer la enfermedad viene dada por la intensidad y el tiempo de exposición, aunque otros aspectos, como factores genéticos del individuo, tabaquismo o historia previa de tuberculosis, también pueden ser importantes. Las partículas de sílice son fagocitadas por los macrófagos alveolares, los cuales, a su vez, se activan. Los macrófagos activados liberan diversos factores que atraen y activan a los fibroblastos, y liberan enzimas lisosómicas y radicales libres que contribuyen al desarrollo de la fibrosis.

Anatomía patológica

Las partículas de sílice tienden a depositarse en grandes cantidades en los alvéolos y en el espacio intersticial para formar nódulos silicóticos, que constituyen la lesión anatomopatológica característica de esta neumoconiosis. Los nódulos, de 2-3 mm de diámetro, están formados por capas de tejido colágeno dispuestas en forma de bulbo de cebolla que se distribuyen por todo el parénquima pulmonar, con predominio en los campos superiores y medios. Los nódulos pueden calcificarse. Poseen un contenido variable de sílice que se puede detectar por birrefringencia en el examen microscópico. Estas lesiones fibróticas progresan y, con el tiempo, pueden afectar a los bronquios, vasos sanguíneos y linfáticos. Estos hallazgos corresponden a la forma simple, que puede evolucionar hacia la forma complicada, conocida como fibrosis masiva progresiva, caracterizada por la formación de masas por coalescencia de los nódulos. Estas masas son redondeadas, acelulares, con bordes irregulares, de diámetro variable, pero superior a 10 mm, y de localización predominantemente apical. Tienden a confluir en conglomerados cada vez de mayor tamaño y pueden cavitarse. Cuando la exposición es de gran intensidad, como en el caso de los trabajadores que emplean chorro de arena, puede producirse otro tipo de lesión silicótica de rápida progresión. Esta forma de la enfermedad, denominada *silicoproteinosis*, consiste en la infiltración celular intersticial difusa con acumulación intraalveolar de material proteináceo PAS-positivo, con escasos nódulos silicóticos. El polvo inhalado también se acumula en

los ganglios linfáticos intratorácicos, en especial en los hiliares, que pueden hipertrofiarse y calcificarse.

En la actualidad, los RNA circulantes asociados a silicosis han sido estudiados en profundidad. Se ha visto que, ante la exposición a la sílice, aumenta la expresión de las proteínas ZC3H4 y HEZCD1/HECTD1, que producen activación macrofágica y formación de fibroblastos, por lo que estas proteínas podrían ser dianas terapéuticas en un futuro.

Cuadro clínico

Según su evolución, la silicosis se clasifica en dos formas: a) evolución aguda: silicoproteinosis y silicosis acelerada, y b) evolución crónica: silicosis simple y silicosis complicada o fibrosis masiva progresiva. La silicoproteinosis suele producirse transcurridos 1-3 años de intensa exposición y cursa con disnea e insuficiencia respiratoria progresiva. La silicosis acelerada suele aparecer entre 5 y 10 años de exposición a concentraciones elevadas de sílice, y sus características clínicas, radiológicas y patológicas son iguales a las formas crónicas, pero con una progresión más rápida. Las formas crónicas suelen darse tras una exposición de 10-20 años y pueden cursar de manera asintomática durante años, sobre todo la forma simple. Las diferentes formas de presentación se manifiestan con tos con o sin expectoración. Las hemoptisis repetidas de escasa cuantía no son infrecuentes. La disnea acostumbra a ser un síntoma tardío. La silicosis complicada tiende a ser más sintomática que la silicosis simple. En la auscultación pulmonar pueden detectarse *roncus* y sibilancias, si existe obstrucción al flujo aéreo, y estertores crepitantes posterobasales, inconstantes, variables y más audibles en el inicio de la inspiración. Al contrario que en la asbestosis, no suele haber acropaquia. Los hallazgos semiológicos pueden variar si existen complicaciones. En los análisis de sangre puede detectarse aumento de la VSG y positividad del FR y de los ANA, especialmente en las formas complicadas.

Las alteraciones fisiopatológicas pulmonares guardan cierta relación con el grado de extensión y profusión de las imágenes radiológicas pulmonares, de modo que las formas simples suelen cursar con una exploración funcional respiratoria normal, y las complicadas, con una alteración ventilatoria de tipo restrictivo o mixto. No obstante, las disociaciones

clínico-radiológicas y funcionales no son infrecuentes. Dada la elevada prevalencia del hábito tabáquico en los pacientes afectos de silicosis, puede resultar difícil discernir si la silicosis es causa del componente obstructivo de la alteración ventilatoria característica, que es de tipo mixto. En un porcentaje limitado de casos, alrededor del 10%-15%, la prueba broncodilatadora es positiva, lo que puede indicar la presencia de hiperreactividad bronquial asociada. En cuanto al intercambio gaseoso, pueden observarse disminución de la DLCO e insuficiencia respiratoria normocápnica o hipercápnica en los estadios más avanzados de la enfermedad.

En las formas acelerada y simple, la radiografía de tórax revela imágenes nodulillares regulares, de diámetro siempre inferior a 10 mm, en número variable y localización difusa y bilateral, preferentemente en los lóbulos superiores. No obstante, este patrón radiográfico puede ir precedido o acompañado de imágenes lineales irregulares, en disposición reticular, entre las que se incluyen las líneas de Kerley A y B. Alrededor del 20% de los casos, los nódulos se calcifican. En la silicoproteinosis, el patrón radiográfico es de tipo alveolar, en alas de mariposa, al igual que en el edema pulmonar. Las formas complicadas se caracterizan por grandes imágenes densas, de diámetro superior a 10 mm, bordes irregulares y aspecto seudotumoral (fig. 83-5). Estas masas, localizadas en las áreas posteroapicales, suelen entremezclarse con zonas de enfisema y bullas. En esta fase ya no existe gran profusión de nódulos, puesto que las grandes masas son el resultado de la progresiva coalición de aquellos; así, cuanto mayores son las condensaciones, se observan menos nódulos y aparecen más áreas de oligohemia e hiperinsuflación pulmonar. Con el tiempo aparecen nuevas masas debido a la continua progresión de las lesiones. Los ganglios hiliares y mediastínicos suelen hipertrofiarse en cualquiera de los estadios radiográficos de la silicosis, y frecuentemente muestran una calcificación periférica y producen una imagen característica en cáscara de huevo (fig. 83-6).

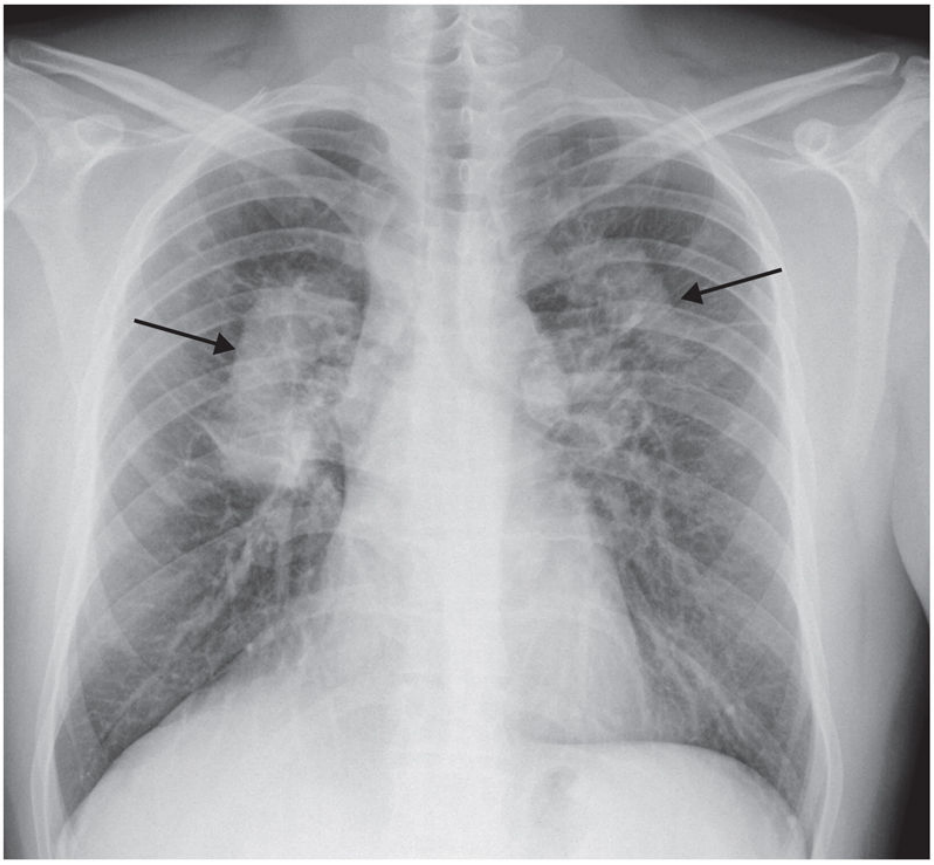


FIGURA 83-5 Radiografía de tórax en proyección posteroanterior. Grandes conglomerados silicóticos perihiliares de aspecto seudotumoral *(flechas).*

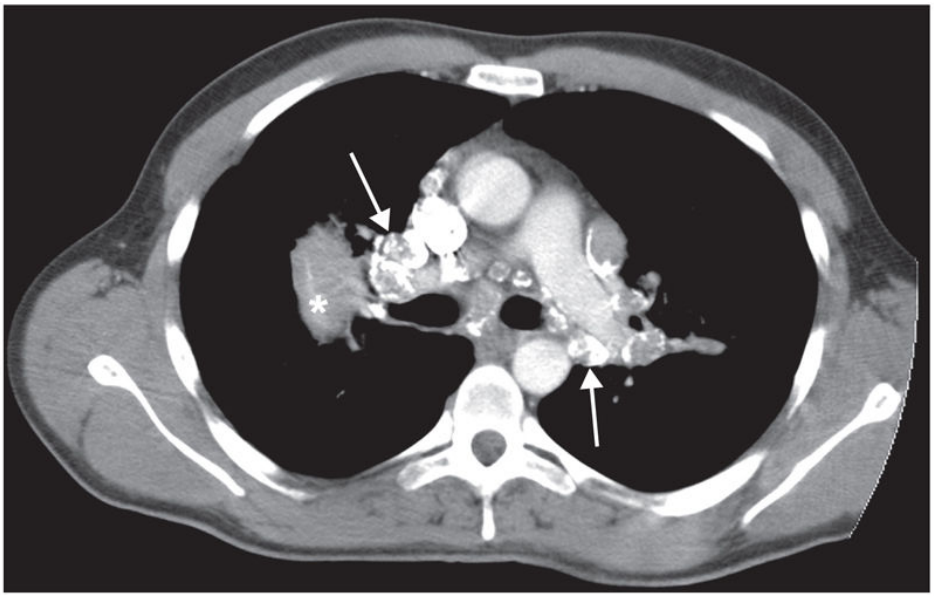


FIGURA 83-6 TC torácica con ventana de mediastino. Adenopatías mediastínicas calcificadas con morfología en cáscara de huevo *(flechas).* Conglomerados silicóticos perihiliares *(asterisco).*

Complicaciones y asociaciones

Tuberculosis (silicotuberculosis)

La silicosis es un factor predisponente para la enfermedad tuberculosa, sobre todo en mayores de 40 años. De diagnóstico a menudo difícil, debe sospecharse ante la aparición de fiebre, afección del estado general, pérdida de peso, hemoptisis o cambios en la radiografía de tórax. En ocasiones. el cuadro clínico lo producen micobacterias atípicas, en especial *M. kansasii*.

Enfermedades autoinmunes

La esclerosis sistémica es más prevalente en pacientes con silicosis, y esta también se ha asociado a LES, síndrome seco y artritis reumatoide. El síndrome seco también podría deberse al depósito y efecto local de la sílice en las glándulas salivales y lacrimales. En la artritis reumatoide asociada a silicosis, la radiografía de tórax muestra grandes nódulos pulmonares con necrosis central *(síndrome de Caplan).* Su incidencia es del 2%-6%. Estos nódulos, que se suman a los de la neumoconiosis subyacente, se diferencian de los de la fibrosis masiva progresiva por presentar una zona central necrótica, separada del tejido colágeno circundante por una capa infiltrada

de macrófagos y leucocitos polimorfonucleares, con la típica conformación histológica reumatoide.

Hipertrofia ganglionar mediastínica

Las adenopatías pueden comprimir vasos y bronquios y ocasionar hemoptisis grave, así como el esófago (disfagia) y el nervio frénico (parálisis diafragmática).

Cáncer de pulmón

Existe un riesgo, independiente del tabaquismo, entre dos y seis veces mayor entre los pacientes con silicosis que entre las personas no expuestas a la sílice.

Bronquitis crónica y enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Hay evidencia de un mayor riesgo de estas enfermedades en las personas expuestas a la sílice, independientemente del tabaquismo, e incluso de la silicosis.

Afección pleural

Los engrosamientos y derrames pleurales son poco frecuentes y pueden aparecer incluso en trabajadores expuestos a sílice sin silicosis.

Diagnóstico

Para establecer el diagnóstico de silicosis se requieren tres criterios: 1) historia laboral de exposición a la sílice cristalina; 2) estudio radiológico con hallazgos característicos, y 3) exclusión de otras enfermedades. Las alteraciones radiológicas deben ser evidentes en la radiografía de tórax (categoría 1 o más, según la clasificación de la ILO) o en la TC, y la exposición debe ser suficiente en cuanto a intensidad, duración y período de latencia. En el diagnóstico diferencial deben plantearse otras neumoconiosis inorgánicas, histoplasmosis, linfangitis carcinomatosa y otras enfermedades intersticiales difusas del pulmón.

Tratamiento y prevención

La silicosis es una enfermedad crónica y progresiva. No se dispone de un tratamiento efectivo para revertir las lesiones o frenar su progresión. Se han realizado escasos ensayos clínicos sin resultados satisfactorios, por lo que los esfuerzos deben centrarse en tres niveles de prevención:

1. *Prevención primaria.* Se basa en mantener los niveles de polvo respirable en el ambiente laboral dentro de los límites que marca la legislación.
2. *Prevención secundaria.* Dirigida a sospechar y diagnosticar la enfermedad en las fases iniciales y a prevenir complicaciones. Dado el papel carcinógeno de la sílice y la posible sinergia con el tabaco en el desarrollo de EPOC, la deshabituación tabáquica en este colectivo debe ser un objetivo prioritario. Vacunación antineumocócica y vacunación antigripal anuales.
3. *Prevención terciaria.* Consiste en tratar de frenar la progresión de la enfermedad y las complicaciones asociadas. Mantener un alto nivel de vigilancia y sospecha de tuberculosis y neoplasia pulmonar. Tratamiento sintomático, y de la insuficiencia respiratoria y otras complicaciones. El trasplante pulmonar puede ser la única opción en casos seleccionados en personas jóvenes.

Neumoconiosis del trabajador del carbón

Es la neumoconiosis que afecta a los mineros del carbón. Según su antigüedad geológica, existen tres tipos de carbón: antracita, hulla y lignito. La antracita tiene el mayor contenido de carbón (98%) y, por tanto, mayor poder fibrosante. El grafito, que puede ser un mineral natural o artificial derivado del carbón calentado, también puede producir esta enfermedad. Se relaciona con la minería, la extracción de carbón mineral, el almacenamiento, la utilización y la producción de negro de carbón. Cuando, además de polvo de carbón, existe inhalación de sílice, la neumoconiosis resultante puede ser por polvo mixto.

Las lesiones anatomopatológicas consisten en la mácula, los nódulos y las masas de fibrosis masiva progresiva. La mácula consiste en una colección focal de macrófagos cargados de polvo de carbón, sobre todo en las divisiones de los bronquíolos respiratorios. Los nódulos y las masas

suelen ser de coloración negruzca, más predominantes en los lóbulos superiores y los segmentos posteriores.

Existen dos formas clínicas: simple y complicada. En la simple se observa un patrón nodular radiológico, y en la complicada, masas de fibrosis masiva progresiva. La clínica, la radiología, la evolución, las complicaciones y el tratamiento son similares a la silicosis. La melanoptisis consiste en la expectoración de material negruzco procedente de las masas de fibrosis masiva progresiva cavitadas. El tratamiento, como en la silicosis, debe incidir en la prevención y el abandono del hábito tabáquico.

Enfermedad pleuropulmonar causada por el asbesto

El asbesto o amianto (inextinguible o inagotable en griego) es un mineral metamórfico constituido por silicatos de variada composición que se disponen en forma de finas y alargadas estructuras que se agrupan para formar fibras. Las fibras de asbesto se clasifican en dos grandes grupos: el grupo serpentinas (fibras curvadas), del que forma parte el crisotilo o asbesto blanco, y el grupo anfíboles (fibras rectas), formado por la crocidolita o asbesto azul, la amosita o asbesto marrón, la antofilita, la tremolita y la actinolita. Los más utilizados han sido el crisotilo (el 95% de la producción), seguido por la amosita y la crocidolita. Existen tres tipos de exposición al asbesto: la ocupacional, la doméstica y la ambiental. La primera es la que se asocia a la exposición en el lugar de trabajo, que puede ser directa por manipulación o indirecta por exposición en el ambiente laboral. La exposición doméstica puede producirse por la inhalación de fibras transportadas por el trabajador desde el lugar de trabajo o bien por exposiciones contaminantes dentro del hogar, como la producida por paneles aislantes térmicos deteriorados, entre otros. La exposición ambiental la causa la presencia de fibras de asbesto en el aire ambiente. Datos epidemiológicos indican que disminuye el número de casos de asbestosis relacionados con actividades en que se podía estar muy expuesto y, en cambio, las enfermedades pleurales benignas y el mesotelioma siguen en aumento al darse con exposiciones menores. Las fuentes relacionadas

con la construcción serán probablemente en los próximos años las más importantes.

Las afecciones respiratorias relacionadas con la inhalación de asbesto pueden dividirse en benignas o malignas. Entre las benignas se encuentran la asbestosis (neumopatía intersticial), las lesiones pleurales benignas (placas hialinas, fibrosis y derrame pleural benigno) y la atelectasia redonda; entre las malignas, el mesotelioma maligno pleural y el carcinoma broncopulmonar.

Asbestosis

Concepto

Es la enfermedad pulmonar intersticial difusa producida por la inhalación de fibras de amianto. El tiempo de latencia suele ser de 15-20 años desde el inicio de la exposición, aunque se han descrito formas aceleradas con desarrollo tras 5-10 años de exposición.

Patogenia

Al ser inhaladas las fibras de crisotilo, largas y enrolladas, son retenidas con mayor facilidad en zonas más proximales, en donde el sistema mucociliar puede eliminarlas. Por el contrario, los anfíboles, más cortos y rígidos, alcanzan con mayor facilidad los alvéolos. Una minoría de fibras, habitualmente las mayores de 10 µm, son recubiertas de ferroproteína y se denominan *cuerpos ferruginosos* o *cuerpos de asbesto.*

Anatomía patológica

El aspecto anatomopatológico macroscópico y microscópico de la asbestosis puede ser similar al de la neumonía intersticial usual, excepto por el hallazgo de cuerpos de asbesto por microscopia óptica o fibras por microscopia electrónica.

Cuadro clínico

La disnea de esfuerzo, lentamente progresiva, suele preceder a otros síntomas, como tos seca y opresión centrotorácica. Los crepitantes inspiratorios aparecen precozmente, incluso en presencia de radiografía de

tórax y pruebas funcionales respiratorias normales. Inicialmente son más audibles en las zonas axilares y las bases pulmonares. Las acropaquias son un signo habitualmente tardío y asociado a formas más graves de la enfermedad. En fases más avanzadas puede aparecer insuficiencia respiratoria y signos de *cor pulmonale.*

Las alteraciones iniciales en la radiografía de tórax son pequeñas opacidades irregulares reticulares o reticulonodulillares localizadas en bases y zonas subpleurales, y la proyección lateral es más sensible que la posteroanterior para su diagnóstico. En las fases avanzadas progresan a un patrón lineal más evidente que se extiende hacia los campos medios, con borramiento de la silueta cardíaca y diafragmática. Las alteraciones pleurales benignas se detectan en el 50% de los casos de asbestosis. La TC tiene mayor sensibilidad en el diagnóstico de la afección pleural y parenquimatosa (fig. 83-7). Los signos de asbestosis que pueden detectarse mediante TC son opacidades subpleurales redondas o ramificadas, líneas septales intralobulillares, líneas curvilíneas subpleurales, bandas parenquimatosas y patrón en panal.

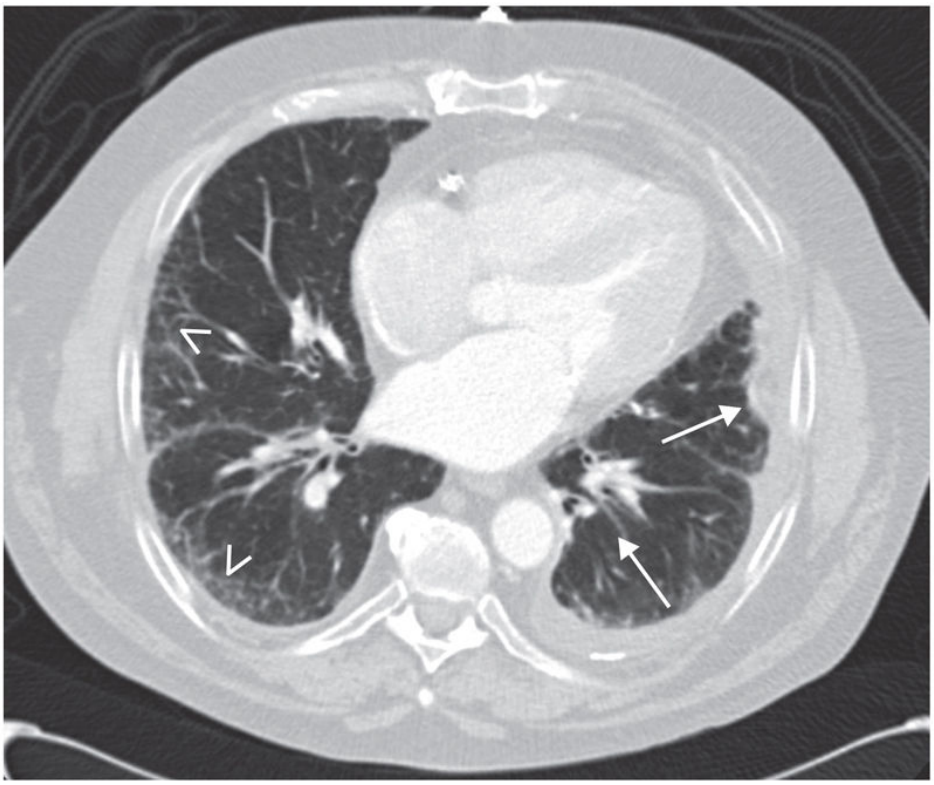


FIGURA 83-7 TC torácica con ventana de parénquima pulmonar. Engrosamiento pleural *(flechas)* y reticulación periférica basal bilateral en un paciente con asbestosis *(puntas de flecha).*

La PET/TC puede ser útil en su diagnóstico, ya que ayuda a diferenciar la enfermedad pleural benigna de un proceso maligno.

En las pruebas funcionales respiratorias, la DLCO está reducida de formar precoz. En las fases de fibrosis establecida suele existir un patrón restrictivo, aunque en pacientes fumadores puede existir obstrucción bronquial asociada.

Diagnóstico

El diagnóstico se fundamenta en tres criterios: 1) antecedentes de exposición; 2) patrón intersticial radiológico, y 3) exclusión de otras enfermedades que pudieran provocar un cuadro clínico-radiológico similar. Las alteraciones en la radiografía de tórax deben ser evidentes (categoría 1 o más según la clasificación de la ILO). En caso de duda, o si la radiografía es normal, pero existen alteraciones funcionales, se debe realizar una TC, en la que se considera que tres o más de los signos previamente mencionados establecen el diagnóstico de forma muy probable. La

exposición debe ser suficiente en cuanto a intensidad, duración y período de latencia. Se acepta que no se producirá asbestosis por debajo de una exposición de 25 fibras/mL/aire y año. Así, la enfermedad se observa habitualmente en personas con exposiciones intensas durante muchos años. El mejor indicador de exposición es la historia laboral detallada. En caso de duda, el contenido de cuerpos y fibras de asbesto del lavado broncoalveolar (LBA) y del tejido pulmonar puede ser indicativo. Se considera que ha existido exposición ocupacional valorable cuando se constata 1 cuerpo de asbesto/mL en el LBA, 1×10^3 cuerpos de asbesto por gramo de tejido pulmonar seco, 1×10^6 fibras (> 1 μm) o bien $0{,}1 \times 10^6$ fibras (> 5 μm) por gramo de tejido pulmonar seco. No obstante, un resultado negativo no excluye la exposición, y un resultado positivo nunca es evidencia de enfermedad, sólo de exposición.

Pronóstico

La asbestosis puede progresar aunque la exposición al asbesto haya cesado. El riesgo de progresión es inversamente proporcional al tiempo de latencia y no está ligado al grado de afectación según las técnicas de imagen en el momento del diagnóstico. Cuando se suprime la exposición en fases tempranas, el tiempo de supervivencia viene condicionado más por la existencia de enfermedades asociadas, como la neoplasia broncopulmonar o el mesotelioma, que por la enfermedad en sí. En estadios avanzados aparecen insuficiencia respiratoria crónica y *cor pulmonale* crónico.

El cáncer de pulmón (epidermoide o adenocarcinoma) se asocia con frecuencia a la exposición prolongada al asbesto. A mayor exposición, mayor riesgo de desarrollarlo. Por otra parte, existe un efecto multiplicador o sinergismo asbesto-tabaco para el desarrollo de carcinoma broncogénico. El mesotelioma maligno peritoneal también tiende a asociarse con la asbestosis pulmonar.

Tratamiento

La asbestosis carece de un tratamiento efectivo. La prevención y el cese de la exposición son las medidas fundamentales. En los trabajadores expuestos deben realizarse controles médicos periódicos. Es importante el abandono

del tabaquismo debido al riesgo incrementado de cáncer broncopulmonar. Las medidas de sostén son las mismas que en otros procesos fibrosantes.

Lesiones pleurales benignas

La inhalación de fibras de amianto produce con frecuencia alteraciones pleurales benignas, entre las que se incluyen las placas pleurales, la fibrosis pleural difusa y el derrame pleural benigno (v. cap. 87, Enfermedades de la pleura). El mecanismo por el cual las fibras llegan a la pleura no se conoce con certeza, pero se postula que es por progresión directa a través del parénquima pulmonar o bien de forma retrógrada a través del sistema linfático de la pleura parietal. No se ha podido demostrar que las lesiones pleurales benignas se malignicen, pero, al ser indicativas de exposición al amianto, los pacientes que las presenten tienen mayor probabilidad de presentar una neoplasia secundaria.

Placas pleurales

Son las lesiones más comunes y aparecen aproximadamente en la mitad de las personas con una exposición prolongada e intensa, con una mediana de exposición de 17,5 años. Consisten en engrosamientos fibrohialinos circunscritos que pueden calcificarse y que afectan a la pleura parietal costal, mediastínica y diafragmática. Estas placas, constituidas por estructuras colágenas acelulares e hialinizadas revestidas por una capa de células mesoteliales, no contienen cuerpos ferruginosos, y las escasas fibras de asbesto que se detectan en ellas suelen ser de crisotilo, aunque en el parénquima pulmonar predominen los anfíboles. Su diagnóstico suele ser un hallazgo radiológico. Aunque la radiografía de tórax es el método de cribado recomendado en los individuos expuestos al asbesto, su rendimiento para el diagnóstico de placas pleurales es más limitado que la TC, que a la vez permite valorar el parénquima pulmonar. Las placas pleurales suelen ser bilaterales y, cuando son unilaterales, afectan con preferencia al lado izquierdo. Tienen márgenes bien delimitados, aunque habitualmente irregulares, por lo que se les ha dado el nombre descriptivo de en gotas de cera o en hoja de acebo. No suelen ocasionar alteraciones de la función pulmonar, excepto en casos muy extensos en que puede aparecer un trastorno restrictivo.

Fibrosis pleural difusa

A diferencia de las placas pleurales, afecta a la pleura visceral y no muestra márgenes bien delimitados. Consiste en un depósito de colágeno paucicelular con hiperplasia de células mesoteliales en la pleura. Suele acompañarse de fibrosis subpleural de menos de 1 cm. En la radiografía de tórax, además del engrosamiento pleural que predomina en los campos medios e inferiores, suelen observarse líneas periféricas en el parénquima que se dirigen perpendicularmente a la pleura engrosada y producen una imagen de pata de gallo. Estas alteraciones se visualizan mejor con la TC, así como las atelectasias redondas que pueden acompañarlas. La fibrosis pleural puede ser asintomática cuando su extensión es limitada, pero en los casos extensos puede aparecer dolor torácico y disnea de esfuerzo. La exploración funcional respiratoria muestra una alteración ventilatoria restrictiva con disminución de los volúmenes pulmonares.

Atelectasia redonda

Aunque la causa más frecuente es la exposición al asbesto, cualquier reacción pleural inflamatoria con derrame pleural acompañante puede ser el origen de este síndrome. Otros nombres que recibe son los de pulmón atrapado, seudotumor pulmonar o síndrome de Blesovsky. Consiste en un atrapamiento de una zona del pulmón periférico por parte del engrosamiento pleural adyacente. En la TC torácica se observa una masa redondeada en contacto con la superficie pleural que se encuentra engrosada y que presenta la típica imagen de cola del cometa, que refleja el arqueamiento vascular y bronquial convergente. Esta imagen típica permite su diferenciación con tumores broncopulmonares, lo cual evita en la mayoría de los casos pruebas diagnósticas agresivas. La lesión puede desarrollarse y progresar en algunos meses o en varios años.

Mesotelioma maligno de la pleura

El mesotelioma difuso es una neoplasia maligna originada en las células mesoteliales (v. cap. 87, Enfermedades de la pleura).

Silicatosis

Las silicatosis son las neumoconiosis causadas por la inhalación de otros silicatos distintos al asbesto, como el talco, la mica, el caolín o la tierra de Fuller. La inhalación de cualquiera de estos silicatos suele causar una neumoconiosis por polvo mixto, ya que el mineral está habitualmente contaminado por sílice o asbesto u otros minerales. En estos casos, las manifestaciones clínico-radiológicas pueden ser similares a las de la silicosis o la neumoconiosis del trabajador del carbón. Las ocupaciones más relacionadas con su inhalación y principales hallazgos histológicos y radiográficos se resumen en la tabla 83-2.

Beriliosis

El berilio puede producir una neumonitis aguda o, mucho más a menudo, una neumonitis intersticial crónica. La beriliosis es una rara entidad granulomatosa y multisistémica que afecta predominantemente a los pulmones y que es el resultado de la respuesta inmunológica desencadenada por la inhalación de polvo de berilio, vapores o sales metálicas. Es un metal que, por sus propiedades de ligereza y a la vez gran resistencia, es muy utilizado en industrias como la nuclear, la aeroespacial, la electrónica y la cerámica. Se produce en el 1%-20% de los trabajadores expuestos, y el período de latencia oscila entre 2 y 15 años. Su presentación clínica, hallazgos radiológicos e histopatológicos guardan gran similitud con los de la sarcoidosis. Los criterios diagnósticos de beriliosis incluyen el antecedente de exposición, un test de proliferación linfocítica en sangre o LBA positivo y hallazgos histológicos compatibles (granulomas no caseificantes e infiltrado celular mononuclear). La principal medida terapéutica es el cese de la exposición. El uso de glucocorticoides, tanto inhalados como sistémicos, es controvertido, ya que no mejoran el pronóstico ni los parámetros de función pulmonar. Los corticosteroides inhalados podrían mejorar la disnea y la tos.

Otras neumoconiosis por metales

Otras neumoconiosis causadas por metales son la siderosis, causada por la inhalación de hierro y distinta de la hemosiderosis, en la que el hierro tiene un origen endógeno, la baritosis, en los trabajadores que manipulan bario, la

bauxitosis y la estannosis, estas dos últimas causadas por la inhalación de polvo de bauxita (aluminio) y estaño. La neumoconiosis o enfermedad por metales duros o pesados es causada fundamentalmente por la inhalación del cobalto presente en aleaciones metálicas y cursa con el cuadro clínico propio de las enfermedades intersticiales difusas del pulmón. El examen histológico del parénquima pulmonar se caracteriza por la neumonía intersticial de células gigantes.

Enfermedades pulmonares de tipo ocupacional por inhalación de gases, vapores y humos

Cuando se produce una inhalación de gases, vapores o humos a una concentración elevada, habitualmente accidental, puede aparecer enfermedad respiratoria aguda, que a veces llega a cronificarse. Los agentes más solubles e irritantes, como el amoníaco, actúan de forma predominante sobre las vías respiratorias superiores, donde causan una traqueobronquitis. Penetran escasamente hasta la vía respiratoria inferior, a no ser que persista la exposición, en cuyo caso podrían ocasionar también alteraciones en los bronquíolos terminales. Los gases y vapores poco solubles, como el dióxido nitroso, son poco irritantes y pueden inhalarse sin que se perciba su efecto. Penetran en mayor medida en el árbol bronquial y pueden causar bronquiolitis, edema pulmonar y daño alveolar difuso, que pueden cursar con insuficiencia respiratoria aguda grave. Estas alteraciones son potencialmente reversibles, pero, después del episodio agudo, en ocasiones pueden producir alteraciones crónicas, en concreto, síndrome de disfunción reactiva de la vía aérea, neumonía organizativa, bronquiolitis constrictiva y fibrosis pulmonar.

La exposición crónica a aerosoles de aceites minerales lubricantes en ingeniería mecánica se ha asociado a la aparición de cuadros subagudos que pueden evolucionar hacia la fibrosis pulmonar y ocasionalmente a insuficiencia respiratoria crónica. Lo mismo puede suceder con la exposición a vapores de acramina, colorante utilizado como tinte en la industria textil, que ha dado lugar al síndrome de Ardystil.

Síndrome del edificio enfermo

El síndrome del edificio enfermo (v. secciones XVIII, Toxicología clínica, y XIX, Enfermedades causadas por agentes físicos), descrito en la década de los setenta en edificios mal ventilados, se atribuye a la exposición, generalmente ocupacional, a una atmósfera de mala calidad ligada a sistemas de ventilación artificial, proliferación de aparatos de oficina (ordenadores, impresoras, fotocopiadoras), sistemas de iluminación fluorescente, uso generalizado de materiales sintéticos y volátiles, agentes biológicos, exposición al humo del tabaco, etc., que genera unos efectos para la salud (en un número no habitual de personas que trabajan o conviven en un edificio determinado) que son cada vez mejor conocidos. La Organización Mundial de la Salud estima que este síndrome afecta al 10%-30% de los ocupantes de un 30% de los edificios modernos.

Se manifiesta por un conjunto de síntomas: astenia, irritación conjuntival (lagrimeo, escozor y/o enrojecimiento ocular), irritación de las mucosas de las vías aéreas superiores (picor de garganta, tos, disfonía) e inferiores (sibilancias, disnea), síntomas neurotóxicos (cefalea, somnolencia, falta de concentración, alteraciones del olfato y de la visión) y afección cutánea (prurito, sequedad, irritación, erupción). Estos síntomas tienden a aparecer durante la jornada laboral y mejoran al abandonar el lugar de trabajo.

Exposición a las mareas negras

Más de 2,2 miles de millones de toneladas se transportan cada año por mar mediante una flota compuesta por 11.000 barcos petroleros. Entre 1974 y 2008 se notificaron más de 9.000 incidentes, de los que 348 vertieron más de 700 toneladas de petróleo o derivados. Además, las plataformas marinas extractoras suponen un riesgo adicional de vertidos como el ocurrido en el golfo de México en 2010. Las consecuencias de los vertidos se han evaluado habitualmente en términos de daño ambiental, efectos sobre las especies marinas y pérdidas económicas, y se ha estudiado muy poco su efecto sobre la salud humana.

El *Estudio epidemiológico de las repercusiones clínicas, biológicas y funcionales del vertido de fuel del buque Prestige (noviembre de 2002) sobre la salud respiratoria en marineros de la costa de Galicia* (estudio

SEPAR-Prestige) analiza el impacto respiratorio a medio y largo plazo de la exposición a vertidos de fuel en los marineros gallegos. Se trata de un estudio transversal en dos fases: Prestige I, que se llevó a cabo entre 20 y 27 meses después de la exposición, y Prestige II, que se realizó a los 5 años del accidente. Los resultados del Prestige I demostraron que los sujetos expuestos muestran una mayor frecuencia de síntomas de bronquitis crónica, con tos, producción de esputo y disnea que los no expuestos. En el condensado de gas exhalado de los sujetos expuestos no fumadores, el 8-isoprostano, un marcador de estrés oxidativo, y los factores de crecimiento de fibroblastos y endotelial vascular están más frecuentemente elevados que en los no expuestos. Además, una mayor proporción de sujetos expuestos tiene alteraciones cromosómicas estructurales, sobre todo alteraciones no balanceadas. Ambos, los marcadores de inflamación pulmonar y las alteraciones cromosómicas, parecen incrementarse con el grado de exposición.

En 2007 se produjo en Corea del Sur un nuevo vertido masivo debido al hundimiento del buque petrolero *Hebei Spirit* frente a la costa oeste en el mar Amarillo, y en 2010, tras un incendio accidental, la plataforma *Deepwater Horizon*, situada en el golfo de México, vertió durante más de 3 meses cientos de miles de toneladas de petróleo crudo y contaminó gravemente las costas del estado de Luisiana, en EE. UU.

España, Corea del Sur y EE. UU. investigan actualmente los efectos sobre la salud humana de los vertidos de petróleo y derivados, y han establecido mecanismos de colaboración científica para acelerar la producción de conocimiento acerca de la amenaza de los vertidos sobre la salud humana.

Hasta el momento no se han descrito nuevas enfermedades pulmonares relacionadas con la exposición laboral, lo que sugiere una probable mejor prevención ante la exposición a posibles agentes neumotóxicos.

Bibliografía especial

Cullinan P, Reid P. Pneumoconiosis. *Prim Care Respir J*. 2013;22:249–252.

Fernández R, Martínez C, Quero A, Blanco JJ, Carazo L, Prieto A. *Normativa SEPAR sobre diagnóstico y seguimiento de la silicosis*. Barcelona: Editorial Respira; 2015.

Harris A, Musk A, Klerk N, Reid A, Franklin P, Brims FJH. Diagnosis of asbestos-related lung diseases. *Expert Rev Respir Med*. 2019;13(3):241–249.

Perlman DM, Maier LA. Occupational Lung Disease. *Med Clin North Am*. 2019;103(3):535–548.

Rodríguez-Trigo G, Zock JP, Pozo-Rodríguez F, Gómez FP, Monyarch H, Bouso L, et al. Health changes in fishermen two years after clean-up of the Prestige oil spill. *Ann Intern Med*. 2010;153:489–498.

84

Infecciones respiratorias

A. Torres Martí

F. Rodríguez de Castro

Bronquitis aguda

A. Torres Martí

Concepto

Es una inflamación aguda, difusa y autolimitada de la mucosa bronquial que se traduce clínicamente en un cuadro agudo o subagudo de tos, con o sin expectoración, que habitualmente dura menos de 3 semanas y que suele acompañarse de síntomas de las vías aéreas superiores y cuadro constitucional. En esta definición se pueden englobar otras entidades nosológicas, y no hay características clínicas inequívocas que permitan diferenciar la bronquitis aguda de otros procesos inflamatorios de las vías aéreas.

Epidemiología

Es uno de los diagnósticos más frecuentes en una consulta de medicina general. Se estima una incidencia de 50-60 casos por cada 1.000 habitantes/año y, aunque afecta a todos los rangos de edad, es más frecuente en niños y en fumadores. Puede aparecer en cualquier época del año, pero su mayor frecuencia se registra en los meses de invierno y en primavera.

Etiología

Entre el 50% y el 90% de los episodios de bronquitis aguda son de origen vírico. Los agentes más frecuentemente implicados por orden de importancia son rinovirus, influenza (tipos A y B), coronavirus, adenovirus y virus respiratorio sincitial. Sólo una pequeña proporción de casos se debe a microorganismos diferentes a los virus, fundamentalmente *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* y, a pesar de la vacunación previa, *B. pertussis.* También se pueden diagnosticar otras bronquitis bacterianas en pacientes con enfermedades preexistentes (EPOC y asma) y tras producirse lesiones focales del epitelio respiratorio después de una infección vírica. En estas circunstancias, los organismos implicados suelen ser *S. pneumoniae*,

H. influenzae y *M. catarrhalis.* La frecuencia de unos u otros agentes en la etiología dependerá de diversos factores, como la edad de los pacientes, la existencia o no de una epidemia, la estación del año que se analice o la tasa de vacunación frente a la gripe de la población que se considere. Aunque más raramente, la bronquitis aguda también puede desarrollarse tras la exposición a tóxicos, irritantes, alérgenos y contaminantes atmosféricos.

Fisiopatología

Se considera que la bronquitis aguda refleja una respuesta inflamatoria frente a la infección del epitelio bronquial que, con frecuencia, se traduce en la descamación de las células epiteliales, la denudación de la mucosa hasta la membrana basal y la infiltración linfocítica. El resultado de todo ello es un edema de la mucosa bronquial y la producción de moco. La inflamación es transitoria y habitualmente desaparece una vez resuelta la infección. Sin embargo, en algunos pacientes puede durar varias semanas y condicionar un cuadro de hiperrespuesta bronquial de origen vagal. También se han implicado otros mecanismos, como el desequilibrio adrenérgico-colinérgico en el tono broncomotor y la liberación de histamina mediada por IgE. La persistencia de fragmentos del genoma del virus en la mucosa bronquial después de una infección aguda puede inducir la liberación mantenida de citocinas proinflamatorias y otros mediadores por parte del epitelio respiratorio, que condicionan una respuesta inflamatoria bronquial semejante a la asmática. Se han encontrado evidencias serológicas de infección por *C. pneumoniae* en adultos con asma de reciente comienzo, lo que sugiere que este patógeno podría desempeñar algún papel en la transición de la inflamación aguda de la bronquitis a los cambios inflamatorios crónicos del asma.

Cuadro clínico

La bronquitis aguda suele presentarse como un cuadro catarral de las vías aéreas superiores que cursa con fiebre, mialgias, malestar general y tos. El síntoma fundamental es la tos, que suele ser el motivo de consulta. A los 3-4 días, la tos comienza a ser productiva, con esputo claro o purulento, y puede aparecer un dolor urente retroesternal con la tos. La expectoración

purulenta puede observarse hasta en el 50% de los pacientes. La tos, principal y a veces único síntoma, persiste durante 2-3 semanas en la mayoría de los casos, y en una cuarta parte de los pacientes puede mantenerse más de 1 mes. Esta situación de hiperrespuesta bronquial tras la bronquitis, o síndrome de hiperrespuesta bronquial posvírica o postinfección, además de la tos, se puede acompañar de sibilancias e incluso disnea. En la auscultación pulmonar se pueden detectar *roncus*, sibilancias, alargamiento del tiempo espiratorio u otros signos de obstrucción bronquial.

Diagnóstico

El diagnóstico es clínico y, en general, fácil de establecer. El síntoma fundamental, la tos, es muy inespecífico y ni siquiera la apariencia del esputo es útil para diferenciar claramente la etiología vírica de la bacteriana. Tampoco se dispone de datos exploratorios patognomónicos o de pruebas complementarias definitivas. Por tanto, los esfuerzos diagnósticos deben orientarse más a descartar otras enfermedades clínicamente semejantes que a confirmar el diagnóstico. Los estudios microbiológicos están indicados sólo en casos graves, ante la persistencia de síntomas, cuando se sospeche una etiología bacteriana o con fines epidemiológicos. La radiografía de tórax suele ser normal, aunque se puede observar un cierto grado de engrosamiento peribronquial. Su principal interés radica más en su capacidad para descartar la presencia de una neumonía u otras enfermedades respiratorias que en su contribución al diagnóstico de la bronquitis. No obstante, no debe practicarse de forma habitual y sólo estaría indicada ante hallazgos semiológicos llamativos, en situaciones de inmunodepresión o en pacientes mayores. El 60% de los pacientes tienen un patrón espirométrico obstructivo que se normaliza a las 4-5 semanas. No se aconseja realizar espirometrías durante el episodio agudo. Un porcentaje significativo de adultos con bronquitis aguda tiene una prueba de hiperrespuesta bronquial inespecífica positiva, que persiste varias semanas y que también se resuelve espontáneamente.

Diagnóstico diferencial

La bronquitis aguda y la neumonía pueden presentar un cuadro clínico semejante que la radiografía de tórax ayuda a diferenciar. El asma, la bronquiolitis y determinadas enfermedades ocupacionales o exposiciones ambientales también pueden confundirse con la bronquitis aguda. Además, puesto que los pacientes pueden desarrollar una hiperrespuesta bronquial, transitoria o no, y la infección es una causa frecuente de exacerbación del asma, esta siempre debe considerarse en pacientes con episodios recidivantes de bronquitis aguda. La persistencia de tos durante más de 3 semanas, especialmente en sujetos jóvenes, que empeora por la noche o que se desencadena tras la exposición al frío o el ejercicio, debe hacer sospechar un equivalente asmático de la tos. Una historia cuidadosa, que incluya el contacto previo con sujetos enfermos, puede sugerir una etiología específica. La tos ferina suele presentarse con un cuadro de tos de 2 o 3 semanas de duración en un adolescente o en un adulto joven, y la fiebre es menos frecuente que en la bronquitis aguda vírica. En el diagnóstico diferencial también deben incluirse las infecciones de las vías rinosinusales, el síndrome del goteo nasal posterior, y otras causas de tos y disnea de origen no pulmonar, como la insuficiencia cardíaca o el reflujo gastroesofágico.

Tratamiento

El tratamiento se basa en medidas de soporte, como una correcta hidratación y humidificación de las vías aéreas, antitérmicos y reposo, con evitación de los irritantes ambientales. Los antitusígenos (dextrometorfano o codeína) deben emplearse en casos de tos crónica, no productiva, que provoque vómitos, impida el sueño o sea muy molesta para el paciente. En situaciones en las que se auscultan sibilancias o se sospecha hiperrespuesta bronquial, la administración de agonistas β_2 inhalados asociados o no a glucocorticoides inhalados durante 1-2 semanas podría ser beneficiosa. El papel de los broncodilatadores anticolinérgicos o los mucolíticos en la bronquitis aguda no está establecido. Dado que la causa más frecuente es la infección vírica, la antibioticoterapia debería ser considerada muy cuidadosamente. Una de las excepciones es la bronquitis aguda por *B. pertussis*, que debe considerarse en los adultos con un cuadro tusígeno

prolongado o persistente que han estado en contacto con personas infectadas, o en el seno de un brote epidémico. Los antimicrobianos recomendados en estos casos son los macrólidos y las quinolonas respiratorias. En caso de sospecha de infección por *M. pneumoniae*, el tratamiento son los macrólidos (azitromicina o claritromicina). La administración oral de los inhibidores de la neuraminidasa (oseltamivir) es eficaz en el tratamiento de las infecciones por influenza A y B en los adultos, siempre que se administren precozmente. Se ha propuesto la medición de concentraciones séricas de proteína C reactiva en gota de sangre como un medio de diferenciar la etiología vírica de la bacteriana y, por tanto, útil para establecer la decisión de prescribir o no antimicrobianos.

Bibliografía especial

Ieven M, Coenen S, Loens K, Lammens C, Coenjaerts F, Vanderstraeten A, et al. Aetiology of lower respiratory tract infection in adults in primary care: a prospective study in 11 European countries. Clin Microbiol Infect 2018;24(11):1158-63.

Little P, Stuart B, Francis N, Douglas E, Tonkin-Crine S, Anthierens S, et al. Antibiotic Prescribing for Acute Respiratory Tract Infections 12 Months After Communication and CRP Training: A Randomized Trial. Ann Fam Med 2019;17(2):125-32.

Rattinger GB, Mullins CD, Zuckerman IH, Onukwugha E, Walker LD, Gundlapalli A, et al. A sustainable strategy to prevent misuse of antibiotics in acute respiratory infections. PloS One 2012;7:e51149.

Smith SM, Fahey T, Smucny J, Becker LA. Antibiotics for acute bronchitis. Cochrane Database Syst Rev 2014;3:CD000245.

Wark P. Bronchitis (acute). BMJ Clin Evid 2015. pii:1508.

Neumonía extrahospitalaria

A. Torres Martí

Concepto

La neumonía es una inflamación del parénquima pulmonar debida a un agente infeccioso. Cuando afecta a la población no ingresada en un hospital, se denomina *neumonía adquirida en la comunidad*, o *extrahospitalaria*, para diferenciarla de la que aparece en pacientes ingresados en un hospital, que tiene un espectro etiológico distinto y, en general, un peor pronóstico. La neumonía extrahospitalaria está causada por diferentes microorganismos y puede afectar a diferentes tipos de personas, lo que condiciona una epidemiología, una fisiopatología, un cuadro clínico y un pronóstico específicos.

Epidemiología

La incidencia real es difícil de establecer, porque una gran parte de los casos no llegan a ser diagnosticados con certeza. La mayoría de los estudios publicados sólo proporcionan información sobre pacientes hospitalizados, lo que probablemente suponga menos de la mitad del total de casos de neumonía extrahospitalaria. En estudios poblacionales, la incidencia anual en los adultos oscila entre 1,6 y 13,4 casos por cada 1.000 habitantes, con tasas significativamente superiores a partir de los 65 años, en los varones y durante el invierno. La incidencia también aumenta en pacientes con enfermedades respiratorias crónicas, pacientes con HIV y pacientes con hepatopatía crónica o diabetes, y en pacientes fumadores y con hábito enólico aumentado.

La neumonía extrahospitalaria es la infección que con mayor frecuencia justifica el ingreso de un paciente en el hospital y la causa más frecuente de muerte de origen infeccioso, con tasas inferiores al 2% entre pacientes tratados ambulatoriamente y del 10% entre los enfermos ingresados en el hospital. En general, los diferentes estudios sugieren que se hospitaliza al

40%-60% de los pacientes con neumonía extrahospitalaria. Alrededor del 5% de los pacientes ingresados requieren ingreso en una UCI, con una mortalidad media del 20%.

Etiología

La etiología depende de la población y de la zona geográfica considerada, de la aparición de posibles epidemias, de la utilización de determinadas técnicas diagnósticas y de su calidad, y de la administración previa o no de antibióticos. En la mayoría de los estudios epidemiológicos no se puede demostrar una etiología específica en alrededor del 50% de los casos, a pesar del empleo exhaustivo de diversos métodos diagnósticos. Más de un centenar de microorganismos pueden causar una neumonía extrahospitalaria, aunque sólo un reducido número de ellos está implicado en la mayor parte de los casos. Se considera que *Streptococcus pneumoniae* es el agente etiológico de casi la mitad de los casos. El neumococo es el primer microorganismo causal, independientemente de la gravedad de la neumonía.

Mycoplasma pneumoniae es el microorganismo que se identifica con mayor frecuencia en adultos jóvenes sin comorbilidades significativas que forman parte de poblaciones cerradas y por un microorganismo frecuente en los casos leves. Globalmente es responsable del 1%-37% del total de los casos, aunque su incidencia varía según las ondas epidémicas de lenta instauración que ocurren cada 3-4 años. Fuera de estos períodos, sólo se observan casos esporádicos. *Chlamydophila pneumoniae* se considera responsable del 4%-19% del total de casos y, como el resto de los patógenos llamados atípicos, tiene un carácter endémico y epidémico. Su importancia como patógeno no está del todo aclarada, debido a las dificultades para establecer un diagnóstico de certeza y al hallazgo de otros microorganismos acompañantes hasta en el 40% de los casos. La incidencia de neumonía extrahospitalaria debida a *Legionella pneumophila* varía ampliamente de unas zonas a otras. Estudios recientes en Alemania y en el área mediterránea muestran que *L. pneumophila* es igual de frecuente, independientemente de la gravedad (6%-8%). Pueden aparecer brotes epidémicos, casi siempre en relación con la contaminación de sistemas de refrigeración y depósitos de agua, y, más frecuentemente, casos esporádicos

que suelen afectar a fumadores, a ancianos y a enfermos crónicos o en tratamiento con glucocorticoides u otros fármacos inmunodepresores. La infección por *Coxiella burnetii*, también conocida por fiebre Q, es una etiología frecuente de infección respiratoria en muchos países europeos, y el contacto directo o indirecto con animales es clave en su epidemiología. Las infecciones víricas por influenza A y B, parainfluenza 1, 2 y 3, adenovirus y VRS son responsables del 1%-18% de los casos. Son más frecuentes en los niños y casi siempre aparecen en forma de epidemias invernales. Las infecciones víricas recientes, especialmente por el virus de la influenza, pueden facilitar la infección bacteriana secundaria por *S. pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* o *Haemophilus influenzae*, casi siempre en sujetos con enfermedades crónicas. Otras infecciones víricas, como la reciente epidemia de virus de la gripe H1N1, pueden causar neumonía durante la fase epidémica.

La incidencia de neumonía por *H. influenzae* varía entre el 2% y el 11%, y clásicamente se ha asociado a pacientes ancianos o con otra enfermedad de base, como la EPOC. En alrededor del 10% de los pacientes con neumonía extrahospitalaria ingresados en el hospital, los microorganismos implicados son enterobacterias, que afectan sobre todo a enfermos crónicos, a ancianos (particularmente los que residen en asilos) o a pacientes con cuadros más graves. *Pseudomonas aeruginosa* se identifica en el 4%-5% de los casos de neumonía extrahospitalaria con etiología definida. También es más frecuente en situaciones graves y en individuos con defectos estructurales del pulmón. *P. aeruginosa*, las enterobacterias productoras de β-lactamasas y el estafilococo resistente a la meticilina (PES) no pueden tratarse con cefalosporinas de tercera generación (ceftriaxona, cefotaxima), que son el tratamiento recomendado para la mayoría de los pacientes. El acrónimo PES se utiliza para referirse a estos microorganismos.

Estudios más recientes y que han utilizado técnicas moleculares de diagnóstico sugieren que los virus (influenza, rinovirus, virus respiratorio sincitial) son mucho más frecuentes de lo que se pensaba, y que *H. influenzae* es el patógeno bacteriano con mayor prevalencia.

En definitiva, ante el diagnóstico de neumonía extrahospitalaria, siempre se debe pensar en el neumococo como microorganismo responsable y tener en cuenta además la situación epidemiológica local. En alrededor del 15% de los casos puede aislarse más de un patógeno; la asociación de un virus

con una bacteria es la más frecuente. La relativamente baja frecuencia de neumonía extrahospitalaria por microorganismos PES hace que sólo se consideren como potenciales patógenos causales en circunstancias especiales (cuadro 84-1).

Cuadro 84-1 Factores de riesgo y situaciones epidemiológicas relacionadas con etiología no habitual en la neumonía extrahospitalaria

- Gramnegativos entéricos
- Residencia en asilos
- Presencia de otras enfermedades coexistentes[a]
- Tratamiento antimicrobiano reciente[b]
- *P. aeruginosa*
  - Defectos estructurales en el pulmón (bronquiectasias)
  - Malnutrición
  - Tratamiento antimicrobiano reciente[b]
  - Tratamiento con glucocorticoides[c]
- *S. aureus*
  - Residencia en asilos
  - Infección reciente por influenza
  - Diabetes mellitus
  - Insuficiencia renal
  - Usuarios de drogas por vía parenteral
- Anaerobios
  - Alcoholismo
  - Higiene dental deficiente
  - Residencia en asilos
  - Alteraciones del nivel de consciencia u otros riesgos de aspiración
- Obstrucción endobronquial
- *S. pneumoniae* resistente a penicilina
- Edad > 65 años
- Alcoholismo
- Inmunodepresión[d]

	Comorbilidades asociadas[a]
	Contacto con niños en guarderías
	Tratamiento con β-lactámicos en los últimos 3 meses

[a] EPOC, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia renal crónica, hepatopatía crónica, enfermedad cerebrovascular, diabetes y neoplasia activa en el último año.
[b] De amplio espectro y durante más de 1 semana en los últimos 3 meses.
[c] Más de 10 mg de prednisona al día.
[d] Incluido el tratamiento con glucocorticoides sistémicos.

Patogenia

La mayoría de las neumonías están producidas por microorganismos que llegan hasta los alvéolos y los bronquíolos terminales a través de las vías aéreas, bien como parte de aerosoles inhalados o, más frecuentemente, de contenidos en las secreciones orofaríngeas aspiradas. La inhalación es la forma más frecuente de alcanzar el tracto respiratorio inferior para los virus, organismos atípicos, hongos y micobacterias. Para el resto de los microorganismos, el mecanismo habitual es la colonización de las vías aéreas superiores y la posterior aspiración de las secreciones contaminadas. La flora orofaríngea de una persona sana contiene diversas especies de microorganismos aerobios y anaerobios que, en conjunto, permanece bastante estable a lo largo del tiempo. En un porcentaje de la población muy variable, y generalmente de forma transitoria, se pueden encontrar otros microorganismos potencialmente patógenos, como *S. pneumoniae*, *S. aureus* y *H. influenzae*. En condiciones normales, la mucosa faríngea es resistente a la colonización por bacilos gramnegativos (BGN), y sólo se aíslan en recuentos y porcentajes muy bajos. En enfermos crónicos, este porcentaje se incrementa notablemente, debido a los cambios que se producen en la superficie epitelial y en el contenido enzimático de la saliva y de las secreciones respiratorias, que facilitan la adherencia de estas bacterias y dificultan su eliminación. A pesar de la constante inhalación de microorganismos y de la frecuente microaspiración de secreciones orofaríngeas contaminadas por gérmenes potencialmente patógenos, en condiciones normales, las vías aéreas situadas por debajo de la glotis se mantienen relativamente estériles gracias a la acción conjunta de varios

mecanismos de defensa, fundamentalmente las barreras anatómicas y los péptidos antimicrobianos. La eliminación de los microorganismos que alcanzan el alvéolo depende básicamente de los macrófagos alveolares. En condiciones normales, estas células fagocitan y destruyen los patógenos que ocasionalmente alcanzan las regiones distales del pulmón, sin provocar una infección clínicamente evidente. Si, por el contrario, el inóculo bacteriano al que se enfrenta es mayor o particularmente virulento, el macrófago inicia una respuesta inflamatoria con atracción de polimorfonucleares circulantes al espacio alveolar, que prestarán una ayuda fundamental en la fagocitación y en la destrucción de los patógenos.

Anatomía patológica

La respuesta inflamatoria aguda que se desarrolla para asegurar la completa eliminación de los patógenos es la manifestación histológica de la neumonía. Consiste en una infiltración neutrofílica y en la exudación de proteínas plasmáticas que afecta preferentemente a los alvéolos y que puede extenderse a unidades respiratorias adyacentes. Algunos microorganismos, especialmente anaerobios, *S. aureus* o *Klebsiella pneumoniae*, pueden producir necrosis con formación de abscesos. Normalmente, la recuperación estructural del pulmón es total, aunque en algunos casos se puede originar una fibrosis local residual.

Fisiopatología

La ocupación alveolar por el exudado inflamatorio provoca la aparición de alvéolos perfundidos, pero no ventilados, que condicionan la aparición de hipoxemia (efecto *shunt*). En respuesta a esta hipoxemia se produce una hiperventilación secundaria y una alcalosis respiratoria.

Cuadro clínico

Se caracteriza por la presencia de fiebre, afección del estado general y cualquier combinación de síntomas atribuibles al aparato respiratorio, como tos (90%), expectoración (66%), disnea (66%), dolor torácico pleurítico (50%) y emisión de esputo hemoptoico (15%). La forma de presentación

varía considerablemente de unos pacientes a otros. En los ancianos, los síntomas iniciales son a menudo un cuadro confusional, la disminución del nivel de consciencia o la descompensación de una enfermedad crónica preexistente. La ausencia de fiebre es muy frecuente. En general, suelen tener un cuadro clínico menos evidente que los pacientes más jóvenes, lo que no debe interpretarse como expresión de una menor gravedad de la neumonía.

En la exploración física, los signos más frecuentes son taquipnea, taquicardia e hipertermia. La auscultación pulmonar suele ser anómala, aunque los signos específicos de consolidación pulmonar —matidez en la percusión, soplo tubárico o egofonía— están presentes sólo en un tercio de los casos que precisan ingreso hospitalario, y casi nunca se observan en los cuadros más leves. No hay una combinación de datos de la anamnesis o hallazgos semiológicos que permita confirmar o descartar la presencia de neumonía con suficiente fiabilidad.

Exploraciones complementarias

Alrededor de la mitad de los pacientes con infección respiratoria del tracto respiratorio inferior se diagnostican y tratan en la comunidad sin necesidad de investigaciones adicionales y únicamente por el cuadro clínico y la exploración física.

Estudios analíticos

Aunque la presencia de leucocitosis suele asociarse a una infección bacteriana, no es un dato suficientemente sensible o específico. La PCR está elevada. La determinación de procalcitonina en la sangre puede ser útil para distinguir la neumonía bacteriana de otros cuadros respiratorios agudos y también para la estrategia terapéutica y su duración. Los estudios bioquímicos y hematológicos, así como la pulsioximetría o la gasometría arterial, suponen una ayuda para establecer la gravedad y la necesidad de hospitalización, pero no son útiles para determinar el agente causal.

Estudio radiológico

Para establecer inicialmente el diagnóstico de neumonía se requiere la existencia de infiltrados pulmonares en la radiografía de tórax. Aunque los hallazgos radiológicos son inespecíficos para la mayoría de los microorganismos, pueden sugerir la implicación de determinados agentes, como *Mycobacterium tuberculosis*, identificar la existencia de derrame pleural, detectar la presencia de cavitación, evaluar la extensión de la afectación y, a veces, establecer otros diagnósticos alternativos o asociados a la neumonía. Se recomienda una proyección AP y otra lateral.

Diagnóstico

En la práctica, toda condensación radiológica de reciente aparición y no atribuible a otra causa, acompañada de fiebre de menos de 1 semana de evolución, debe considerarse y tratarse como una neumonía mientras no se demuestre lo contrario. Sin embargo, el diagnóstico de neumonía no siempre es fácil. Existen otras enfermedades respiratorias que cursan con fiebre e infiltrados pulmonares y que deben descartarse, especialmente si el cuadro clínico es de más de 1 semana.

Identificar el patógeno responsable permite el tratamiento antimicrobiano dirigido. Algunos datos clínicos, epidemiológicos y radiológicos pueden ayudar a diferenciar a pacientes con una mayor probabilidad de infección por ciertos microorganismos, pero ningún patrón clínico o radiológico es lo suficientemente específico como para permitir un diagnóstico etiológico, sobre todo en pacientes ancianos o con alguna enfermedad de base. La forma habitual de detección del agente responsable supone el empleo de distintos métodos microbiológicos. Su utilización dependerá fundamentalmente de la gravedad de la neumonía, de su evolución y de la respuesta al tratamiento. En general, se deben emplear más técnicas diagnósticas cuanto más graves son las neumonías, y pocas o ninguna en las leves. No hay ninguna prueba diagnóstica que permita identificar todos los patógenos potencialmente implicados en la etiología, y todas tienen sus ventajas y sus limitaciones.

Tinción de Gram y cultivo de esputo

La rentabilidad diagnóstica de la tinción de Gram del esputo depende en gran medida de la calidad de la muestra y de la rapidez en su procesamiento, del criterio usado para definir un resultado positivo, de la experiencia del observador y de si el paciente ha recibido o no tratamiento antimicrobiano previo. Alrededor del 40% de los pacientes, especialmente los ancianos, o no tienen tos productiva o son incapaces de expectorar. Además, sólo un tercio de las muestras de esputo recogidas pueden considerarse aceptables. En esas circunstancias, la visualización de una bacteria predominante, especialmente si se trata de *S. pneumoniae*, puede ser útil para establecer la etiología. La tinción de Gram no puede detectar ciertos patógenos frecuentes, como *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *Legionella* spp. o virus respiratorios, y algunos morfotipos, como *H. influenzae*, son difíciles de identificar. Por todo ello, la sensibilidad y la especificidad diagnóstica de la tinción de Gram de esputo son muy variables. El valor predictivo positivo de la tinción de Gram en relación con el cultivo es superior cuando se observan cocos grampositivos en comparación a bacilos gramnegativos. El cultivo del esputo plantea problemas parecidos. Se puede mejorar la información que proporciona si en el análisis se consideran los resultados obtenidos en la tinción de Gram. Es posible aislar patógenos atípicos y virus en secreciones respiratorias, pero se precisan técnicas especiales no disponibles de forma generalizada. El cultivo de algunos microorganismos, como *Legionella* spp. o *M. tuberculosis*, es específico al 100%, pero requiere varios días y medios especiales.

Hemocultivo

En general, debe realizarse en todos los pacientes hospitalizados con neumonía extrahospitalaria, sobre todo en los casos graves. Su sensibilidad disminuye enormemente si hay tratamiento antibiótico previo. Sólo proporciona el diagnóstico etiológico en el 5%-14% de los casos, pero tiene alta especificidad y valor pronóstico.

Detección de antígenos

Diversas técnicas microbiológicas permiten detectar la presencia de ciertos agentes —básicamente neumococo, *L. pneumophila* y virus respiratorios—

mediante la identificación de alguno de sus componentes en el esputo, la orina, el suero u otras muestras biológicas. En el caso del neumococo, la prueba más extendida en la actualidad es el análisis inmunocromatográfico en la orina, que detecta antígeno polisacárido C de la pared del patógeno. Es una prueba rápida, sencilla, con una especificidad (> 90%) y una sensibilidad (50%-80%) aceptables en los adultos, y con capacidad para establecer el diagnóstico de neumonía neumocócica una vez iniciado el tratamiento antibiótico. En la actualidad, existen métodos detección que permiten determinar los serotipos causales de la enfermedad. Por este método también se puede determinar la antigenuria de *L. pneumophila* serogrupo 1, que es responsable de la mayoría de las infecciones comunitarias por este patógeno. Su sensibilidad es del 70%-90%, y su especificidad se acerca al 100%. Pueden pasar varios días antes de registrarse resultados positivos y, en ocasiones, la antigenuria persiste durante semanas. La detección de antígenos por inmunofluorescencia directa en secreciones respiratorias también se puede utilizar en el diagnóstico de la neumonía extrahospitalaria por *L. pneumophila*, VRS e influenza, aunque es una prueba relativamente insensible, especialmente para los dos primeros.

Estudios serológicos

La detección en el suero de una respuesta de anticuerpos específica tiene interés, porque permite el diagnóstico de infección por patógenos que son difíciles de aislar en cultivos, como virus, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *C. psittaci*, *C. burnetii* y *L. pneumophila.* Un título aislado elevado de anticuerpos específicos en presencia de enfermedad neumónica aguda puede tener utilidad diagnóstica en algunos casos. Sin embargo, en la práctica clínica, alrededor del 70% de los casos positivos se basan en la demostración de una seroconversión a las 4-9 semanas. Por tanto, en el mejor de los casos, la serología proporciona una información tardía de interés fundamentalmente epidemiológico. Además, en más del 20% de los casos no se produce la seroconversión y, aunque la especificidad se considera aceptable, se han descrito algunos falsos positivos.

Técnicas de biología molecular

Mediante la reacción en cadena de la polimerasa se pueden detectar secuencias de DNA de los principales patógenos respiratorios en distintas muestras biológicas. Estas pruebas tendrán probablemente un papel relevante cuando se puedan realizar *in situ (point of care)* y detectar DNA de diversos virus y bacterias a la vez. Los estudios realizados hasta la fecha demuestran que estas técnicas son muy específicas para la determinación de virus como el de la influenza y el respiratorio sincitial. Para detectar bacterias su papel no está totalmente establecido, ya que pueden detectar DNA de microorganismos colonizantes y faltan estudios que las comparen con métodos *gold standard.* Pueden tener relevancia cuando se sospechan microorganismos PES, ya que estos microorganismos requieren un tratamiento antibiótico diferente al habitual.

Técnicas invasivas

La toracocentesis es la más frecuente y la que está indicada en todos los pacientes con neumonía y derrame pleural significativo, ya que la presencia de empiema pleural es uno de los principales factores asociados a fallo terapéutico en los primeros días del ingreso hospitalario. El cultivo de esta muestra tiene una sensibilidad muy baja, pero un resultado positivo tiene un gran impacto en la evaluación del paciente. También se pueden emplear técnicas inmunológicas para la detección de antígenos bacterianos, especialmente del neumococo. Otras determinaciones en el líquido pleural, en concreto glucosa, LDH, proteínas totales y pH, permitirán descubrir la presencia de complicaciones. La punción aspirativa transtorácica, los cultivos cuantitativos de muestras obtenidas mediante catéter telescopado o lavado broncoalveolar, e incluso la biopsia pulmonar abierta o por videotoracoscopia pueden ser útiles en casos muy seleccionados, especialmente en pacientes intubados orotraquealmente, en los que el acceso a la vía aérea inferior está garantizado.

Pronóstico

Aunque la mayor parte de los pacientes recuperan su actividad normal en varias semanas, la mortalidad global de los pacientes con neumonía extrahospitalaria que requieren ingreso en el hospital se estima en torno al

10%-15%. Está mortalidad puede aumentar hasta el 30% al cabo de 1 año y está, en parte, relacionada con las complicaciones cardiovasculares que se observan después del alta hospitalaria. En general, la mortalidad aumenta con la edad. También se relaciona con determinadas enfermedades acompañantes, como la diabetes mellitus o las neoplasias, y el deterioro del estado mental. Ciertos patógenos, la bacteriemia, una leucocitosis superior a 30×10^9/L o una leucopenia inferior a 4×10^9/L y la afección radiológica de más de un lóbulo se asocian con mayor mortalidad. Una relación PaO_2/FiO_2 inferior a 250 o una hipercapnia también reflejan una enfermedad más grave y un peor pronóstico.

Tratamiento

Dadas las limitaciones de las pruebas microbiológicas para identificar el microorganismo causal en un número significativo de casos, la selección inicial del tratamiento antimicrobiano se basa, en general, en la presunción de los patógenos que más probablemente son los causantes de la infección, si se atiende fundamentalmente a los patrones epidemiológicos específicos de cada área geográfica, a la gravedad del cuadro clínico y a la existencia o no de factores que sugieran la implicación de microorganismos menos frecuentes o con mayor probabilidad de resistencia antimicrobiana (v. cuadro 84-1).

Lugar del tratamiento

Una de las primeras decisiones consiste en determinar dónde se va a tratar al paciente. Esta decisión está condicionada por la evolución del cuadro clínico en las primeras horas, el riesgo de muerte o complicaciones, la presencia de morbilidades asociadas y su estabilidad, las características psicosociales del enfermo y la disponibilidad de recursos para la atención domiciliaria. Una estrategia sencilla y útil es la siguiente.

En la actualidad se utilizan dos escalas pronósticas que han sido ampliamente validadas: el *Pneumonia Severity Index* (PSI) y la escala CRB65. En la escala PSI, las clases de riesgo IV y V son las que requieren ingreso hospitalario. Si se utiliza la escala CRB65, se recomienda el ingreso

si la puntuación es igual o superior a 2. En la figura 84-1 se detallan dichas escalas.

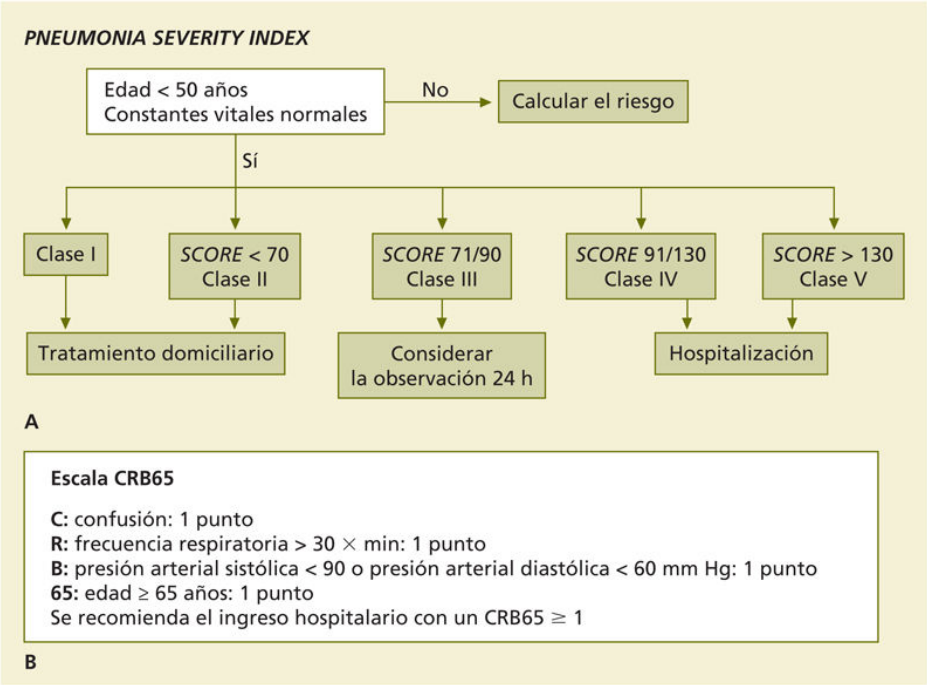


FIGURA 84-1 Estratificación del riesgo en la neumonía adquirida en la comunidad según el *Pneumonia Severity Index* **(A)** y la escala CRB65 **(B).**

Elección del agente antimicrobiano

A continuación se describen las prescripciones empíricas iniciales que dependen de la gravedad del cuadro clínico y, por consiguiente, del lugar donde el paciente va a ser tratado.

Pacientes tratados ambulatoriamente

El tratamiento debe dirigirse fundamentalmente a cubrir el neumococo, lo que se consigue con amoxicilina p.o., 1 g/8 h. Estas dosis son efectivas en neumonías causadas por neumococos con CIM igual o inferior a 2 mg/mL que, por el momento, constituyen la mayoría de los aislamientos. Los macrólidos (claritromicina p.o., 500 mg/12 h, o azitromicina p.o., 500 mg/día) son activos frente a *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *L. pneumophila* y otros microorganismos atípicos relevantes en la neumonía

extrahospitalaria y no cubiertos por los β-lactámicos. Es preciso tener en cuenta, no obstante, que, en España, alrededor de un tercio de las cepas de neumococo presentan tasas elevadas de resistencias frente a los macrólidos, por lo que la monoterapia con estos antimicrobianos no es aconsejable. Existe un subgrupo de pacientes que pueden ser tratados de forma ambulatoria, pero que tienen enfermedades crónicas u otros factores de riesgo asociados a un mayor riesgo de neumococo resistente a antimicrobianos, *H. influenzae* o BGN entéricos (v. cuadro 84-1). En estos casos, el tratamiento de elección es una fluoroquinolona antineumocócica (levofloxacino p.o., 500 mg/12 h, o moxifloxacino p.o., 400 mg/día), que también son buenas opciones si se quieren cubrir los microorganismos atípicos (pacientes más jóvenes, en determinadas circunstancias epidemiológicas, o con una presentación clínica altamente sugestiva). Como alternativa, podría emplearse amoxicilina-ácido clavulánico p.o., 875/125 mg/8 h, sin olvidar su falta de actividad frente a microorganismos atípicos. Las autoridades sanitarias han alarmado globalmente sobre los efectos secundarios de las quinolonas, como tendinitis, alargamiento del segmento QT, diarreas e intolerancia gástrica. Los macrólidos presentan no infrecuentemente alteraciones del QT y otras arritmias.

Pacientes tratados en el hospital

Cuando se ha decidido la hospitalización del paciente por motivos clínicos, *S. pneumoniae* es aún el patógeno causal más frecuente, pero la probabilidad de que el paciente tenga factores asociados a un mayor riesgo de neumococo resistente a antimicrobianos o gramnegativos entéricos es más alta (v. cuadro 84-1). Además, los patógenos atípicos, incluida *Legionella* spp., pueden estar implicados aproximadamente en el 10% de las neumonías con etiología definida. Por tanto, en estas circunstancias, el tratamiento empírico inicial debe incluir cualquiera de los siguientes regímenes: cefalosporina de tercera generación (cefotaxima i.v., 1 g/6 h, o ceftriaxona i.v., 1-2 g/24 h) o amoxicilina-ácido clavulánico i.v., 1.000/200 mg/8 h, asociados a un macrólido (claritromicina i.v., 500 mg/12 h, azitromicina i.v., 500 mg/día). En muchos pacientes se podrá utilizar la vía oral con combinaciones que incluyan un macrólido y amoxicilina-ácido clavulánico en las dosis mencionadas. Una alternativa a la terapia

combinada podría ser una fluoroquinolona antineumocócica en monoterapia, como moxifloxacino i.v., 500 mg/24 h, o levofloxacino i.v., 500 mg/12 h.

Los pacientes que presentan un cuadro inicial muy grave (ingreso en UCI) constituyen un subgrupo más seleccionado y homogéneo que se debe tratar con una cefalosporina de tercera generación en dosis altas (cefotaxima i.v., 2 g/6-8 h; ceftriaxona i.v., 2 g/24 h), siempre asociada a un macrólido i.v. o a una fluoroquinolona antineumocócica (levofloxacino i.v., 1.000 mg/día). Estudios observacionales de los últimos años sugieren que la inclusión de un macrólido en el tratamiento empírico (asociado a un β-lactámico) disminuye la mortalidad de los pacientes con neumonía neumocócica en pacientes de más de 65 años y en los que requieren ingreso en la UCI.

En la neumonía que requiere ingreso en la UCI, y durante la época de gripe, se aconseja añadir oseltamivir (75 mg/día p.o.) al tratamiento antibacteriano hasta tener un test de PCR negativo para la gripe en el frotis faríngeo. Si el test resulta positivo, deben completarse al menos 5 días de tratamiento con oseltamivir.

Si existen factores de riesgo para infección por *P. aeruginosa* (v. cuadro 84-1), el paciente debe ser tratado con combinación de antibióticos activos frente a este patógeno, sin olvidar la cobertura frente al neumococo potencialmente resistente y *Legionella* spp. Esto se puede conseguir con una cefalosporina de cuarta generación (cefepima i.v., 1-2 g/12 h), piperacilina-tazobactam i.v. (4.000/500 mg/8 h), imipenem o meropenem i.v. (0,5-1 g/6-8 h), asociado a una fluoroquinolona (ciprofloxacino i.v., 400 mg/8 h; o, levofloxacino i.v., 750-1.000 mg/día). Uno de los β-lactámicos señalados, junto con un aminoglucósido (preferiblemente tobramicina o amikacina) y azitromicina, podría ser otra alternativa.

Vía de administración y duración del tratamiento

La utilización de la vía intravenosa viene determinada por la gravedad del cuadro, la dificultad para la deglución o si se sospecha malabsorción. En la mayor parte de los casos, el paso a la vía oral se puede realizar al tercer día del tratamiento, cuando el paciente mejora clínicamente, se mantiene hemodinámicamente estable, permanece afebril durante 24 h y no hay

confusión mental u otras infecciones activas. Como pauta general, 1 semana de tratamiento antimicrobiano suele ser suficiente. Sin embargo, con un cuadro clínico inicial más grave, cuando los microorganismos implicados son *L. pneumophila*, *P. aeruginosa* o *S. aureus*, si aparecen complicaciones como empiema, meningitis o endocarditis, o se observan cavidades u otros signos de necrosis, se deben administrar tratamientos más prolongados. Cuando se utilizan quinolonas, pasados los primeros 3 días se puede pasar a tratamiento p.o. con la misma dosis, dada su buena absorción. Con las mismas dosis p.o. se alcanzan idénticas concentraciones en la sangre por la vía i.v.

Pronóstico

En general, el cuadro clínico suele mejorar en 2-3 días y, por tanto, la pauta antibiótica seleccionada no debería modificarse antes de las primeras 72 h, a no ser que se produzca un deterioro clínico significativo o se obtenga nueva información clínica o microbiológica. Según la causa de la neumonía y las características del huésped, la fiebre persiste entre 3 y 6 días, y la tos, alrededor de 1 semana. Los estertores crepitantes se pueden auscultar durante más de 1 semana en un tercio de los pacientes y, cuando la evolución es favorable, la leucocitosis desaparece al cuarto día. Los signos radiológicos regresan mucho más lentamente, e incluso pueden empeorar durante los primeros días. Sólo en la mitad de los pacientes se observa la resolución radiológica completa a las 2 semanas. El término *fallo de tratamiento* o *falta de respuesta* se emplea para definir una situación en la que se produce una respuesta clínica inadecuada a pesar del tratamiento antibiótico. En pacientes hospitalizados se observan dos patrones: progresión y deterioro clínico, que habitualmente ocurre en las primeras 72 h; y ausencia o retraso en la consecución de criterios de estabilidad clínica. En este sentido, conviene recordar que una cuarta parte de los pacientes tarda más de 6 días en alcanzar estos criterios. La neumonía de lenta resolución hace referencia a la persistencia de los infiltrados radiológicos a los 30 días del inicio del cuadro, y alrededor del 20% de estos pacientes tienen una enfermedad distinta de la neumonía. Cuando no se observa una respuesta adecuada al tratamiento, se debe sospechar que este sea incorrecto, que hayan aparecido complicaciones o que el cuadro clínico se

deba a una enfermedad pulmonar no infecciosa (cuadro 84-2). En estas situaciones, casi siempre están indicados estudios complementarios adicionales, como fibrobroncoscopia, TC torácica o nuevas investigaciones microbiológicas.

Cuadro 84-2 Causas de falta de respuesta al tratamiento empírico en la neumonía extrahospitalaria

Tratamiento inapropiado o ineficaz
Patógenos resistentes al tratamiento antimicrobiano o no cubiertos[a]
Microorganismos infrecuentes o no sospechados[b]
Duración o posología insuficiente
Vía de administración inapropiada
Malabsorción
Falta de cumplimiento
Alteración de los mecanismos de defensa
Neumonía recurrente[c]
Inmunodeficiencias sistémicas
Presencia de complicaciones
Empiema
Focos sépticos a distancia (meningitis, artritis séptica, pericarditis, endocarditis)
Flebitis o infecciones por catéter
Fiebre por fármacos
Neumonía nosocomial
Otras complicaciones no infecciosas (insuficiencia renal o cardíaca, SDRA)
Diagnóstico incorrecto[d]
Atelectasia
Tromboembolia pulmonar
Carcinoma broncogénico o metastásico
Edema agudo de pulmón
Hemorragia pulmonar
Neumonía eosinófila

Neumonitis por hipersensibilidad
Neumonía intersticial aguda
Vasculitis pulmonares
Neumonía organizativa
Secuestro pulmonar
Cuerpo extraño

SDRA: síndrome de distrés respiratorio agudo.

[a] Considerar microorganismos atípicos si no están cubiertos. Muchas de las pautas propuestas tampoco cubren adecuadamente *S. aureus*. En algunas regiones, las cepas de *H. influenzae* productor de β-lactamasas pueden superar el 30%. Otros patógenos pueden hacerse resistentes durante el tratamiento.

[b] Hongos, parásitos, micobacterias.

[c] La neumonía recurrente es la que vuelve a aparecer tras un período asintomático y después de la resolución radiológica. Ocurre sobre todo en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, bronquiectasias, cardiopatías, fibrosis quística e inmunodeficiencias. Si aparece siempre en el mismo lóbulo, se debe sospechar la coexistencia de una obstrucción bronquial.

[d] Diagnóstico diferencial.

Prevención

Los factores de riesgo prevenibles y que claramente aumentan el riesgo de neumonía extrahospitalaria (en pacientes no inmunodeprimidos) son los siguientes: tabaquismo, alcoholismo, higiene dental inadecuada, nutrición inadecuada, contacto con niños que presentan infección respiratoria, disfagia y ausencia de vacunación antigripal o antineumocócica.

Vacunas antineumocócicas

En el cap. 250 (Infecciones neumocócicas) de la sección XVII (Enfermedades infecciosas) se exponen con detalle los diversos tipos de vacunas contra este microorganismo. Durante los últimos tiempos existe la evidencia de utilizar no sólo en los niños, sino también en los adultos, la vacuna conjugada 13-valente, asociada a la clásica polisacárida 23-valente. Los candidatos a esta vacunación son los pacientes inmunocompetentes con enfermedades crónicas y los inmunodeprimidos, es decir, los portadores del HIV, los esplenectomizados, los afectos de linfoma, leucemia, mieloma múltiple o insuficiencia renal crónica, y los sometidos a trasplante. Un

grupo de expertos del *Center of Disease Control* de Atlanta aconsejaron incluir en este tipo de doble vacunación también a los adultos sanos de 65 años o más, los cuales clásicamente recibían únicamente la vacuna polisacárida 23-valente cada 5 años. Las dos vacunas no se administran simultáneamente, sino, en general, con varios meses de separación entre una y otra. Habitualmente se comienza con la vacuna conjugada 13-valente, excepto si el sujeto ya ha recibido previamente la vacuna polisacárida 23-valente a los 65 años o más.

Vacuna antigripal

Se debe administrar todos los años durante los meses de otoño a personas con riesgo de sufrir complicaciones por un cuadro gripal (ancianos, residentes en instituciones cerradas, sujetos con enfermedades crónicas) y a aquellos con peligro de transmitir la infección a personas de alto riesgo (personal sanitario o al cuidado de enfermos). Su eficacia está condicionada por la similitud entre las cepas incluidas en la vacuna y las que realmente producen la epidemia. Cuando se incluyen en la vacuna los antígenos apropiados, su eficacia en la prevención de la enfermedad es del 70%-90% en las personas sanas menores de 65 años.

Quimioprofilaxis antiviral

La rimantadina y la amantadina se han utilizado con una eficacia del 70%-90% en la prevención de infecciones víricas por influenza A, pero en la actualidad no se recomiendan por la elevada tasa de resistencias que presentan las cepas circulantes. Los inhibidores de la neuraminidasa (oseltamivir y zanamivir) inducen menos resistencias y son eficaces tanto frente a influenza A como B. Están indicados en las personas no vacunadas o inmunodeprimidos con escasa producción de anticuerpos o en sujetos que han recibido la vacuna, pero que precisan terapia adyuvante durante las primeras semanas que se requieren para producir anticuerpos. Se desconoce su efecto sobre las nuevas vacunas vivas atenuadas antigripales intranasales.

Bibliografía especial

Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Barlett JG, Campbell GD, Dean NC, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the management of Community-Acquired Pneumonia. Clin Infect Dis 2007;44:S27-72.

Prina E, Ranzani OT, Torres A. Community-acquired pneumonia Lancet 2015;386(9998):1097-108.

Torres A, Barberan J, Falguera M. Guía multidisciplinar para la valoración pronóstica, diagnóstico y tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad. Med Clin (Barc) 2013;140:223.e1-19.

Torres A, Lee N, Cilloniz C, Vila J, Van der Eerden M. Laboratory diagnosis of pneumonia in the molecular age. Eur Respir J 2016;48(6):1764-78.

Wunderink RG, Waterer GW. Clinical practice. Community-acquired pneumonia. N Engl J Med 2014;370(6):543-51.

Neumonía intrahospitalaria

F. Rodríguez de Castro

Concepto

La neumonía intrahospitalaria (NIH) es una infección pulmonar que se desarrolla una vez transcurridas las primeras 48 h del ingreso del paciente en el hospital. La neumonía asociada a la ventilación mecánica (NAVM) es un subgrupo de NIH que ocurre en enfermos con ventilación mecánica después de 48 h de realizada la intubación traqueal. Muchos de los datos clínicos y microbiológicos de las NIH se han obtenido por extrapolación de la información recogida en pacientes con NAVM.

Epidemiología

La NIH es la segunda causa más frecuente de infección nosocomial y la primera en la UCI. Su incidencia oscila entre 5 y 20 casos por cada 1.000 ingresos. Es más frecuente en los ancianos, en los pacientes inmunocomprometidos o que han sido intervenidos quirúrgicamente, y en los que reciben nutrición enteral por sonda nasogástrica. Un tercio de las NIH se adquieren en la UCI, y la mayoría de ellas están asociadas a la ventilación mecánica. La NAVM ocurre en el 9%-40% de los pacientes intubados y alcanza su pico de incidencia entre el quinto y el noveno días de ventilación mecánica.

La NIH implica un notable incremento de la estancia hospitalaria y supone una mortalidad global del 27%-51%. La mortalidad cruda de la NAVM puede alcanzar un 70%, y la directamente atribuible se sitúa en torno al 10%.

Etiología

La etiología de la NIH varía en función de diversos factores, como los días de estancia en el hospital, el tratamiento previo con antimicrobianos, la duración de la ventilación mecánica, la epidemiología local y los posibles

brotes epidémicos. Los agentes etiológicos más frecuentes son los BGN entéricos (tabla 84-1). Las infecciones causadas por cocos grampositivos se deben principalmente a *Staphylococcus aureus* (resistente o sensible a la meticilina). En conjunto, *S. aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., *Klebsiella* spp. y *Enterobacter* spp. son responsables de casi el 80% de los casos de NIH.

Tabla 84-1

Bacterias más frecuentemente aisladas en la neumonía intrahospitalaria y en la neumonía asociada a la ventilación mecánica

Microorganismo	NIH (%)	NAVM (%)
Bacterias gramnegativas		
Pseudomonas aeruginosa	19	22
Acinetobacter spp.	10	17
Klebsiella spp.	11	9
Enterobacter spp.	7	7
Escherichia coli	7	5
Serratia marcescens	3	3
Haemophilus spp.	3	7
Stenotrophomonas maltophilia	3	2
Bacterias grampositivas		
Staphylococcus aureus	27	19
Streptococcus pneumoniae	4	3
Enterococcus spp.	1	1

NAVM: neumonía asociada a la ventilación mecánica; NIH: neumonía intrahospitalaria.

El principal determinante etiológico de la NIH es el cambio precoz que se produce en la flora orofaríngea del paciente hospitalizado, sobre todo en el intubado, incluso en ausencia de tratamiento antimicrobiano previo. La NAVM de inicio temprano es la que se desarrolla dentro de los primeros 4 días desde el comienzo de la ventilación mecánica y suele deberse a patógenos respiratorios de la microbiota orofaríngea comunitaria habitual *(S. aureus, Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae).* Por el contrario, la de comienzo tardío, que ocurre a partir del quinto día de ventilación mecánica, es causada fundamentalmente por microorganismos

nosocomiales y potencialmente multirresistentes (MR), como SARM y bacterias gramnegativas productoras de β-lactamasas de espectro extendido (BLEE). Estos microorganismos MR también pueden ser aislados en neumonías de inicio precoz en pacientes con determinados factores de riesgo (cuadro 84-3).

Cuadro 84-3 Factores de riesgo para patógenos multirresistentes[a]

- Tratamiento antimicrobiano en los últimos 90 días
- Duración del episodio de hospitalización actual ≥ 5 días
- Alta prevalencia de resistencia antimicrobiana en la comunidad o en la unidad asistencial[b]
- Enfermedad y/o tratamiento inmunodepresor
- Colonización previa por patógeno MR
- *Shock* séptico
- SDRA previo al desarrollo de la NAVM
- Terapia renal sustitutiva aguda antes de la aparición de la NAVM
- Factores de riesgo específicos
  - *Pseudomonas aeruginosa:* defectos estructurales en el pulmón, malnutrición, tratamiento antimicrobiano reciente, tratamiento con glucocorticoides, estancia prolongada en la UCI
  - *Staphylococcus aureus:* traumatismo craneoencefálico, coma, diabetes mellitus, gripe, insuficiencia renal, UDVP
  - *Streptococcus pneumoniae:* pacientes < 2 años o > 65 años; alcohólicos, inmunodeprimidos o con múltiples comorbilidades asociadas; contacto con niños en guarderías; tratamiento reciente con β-lactámicos

[a] Patógenos no sensibles al menos a un agente de tres o más clases de antimicrobianos.
[b] Unidades con una prevalencia de patógenos resistentes (incluidos BGN y SARM) > 25%.

Los agentes causales de las NIH no asociadas a la ventilación mecánica y de las NAVM son similares, aunque *S. aureus* y *Klebsiella pneumoniae*

predominan en los enfermos no intubados, y *P. aeruginosa* y *Acinetobacter* spp., en los pacientes ventilados artificialmente. Asimismo, hay una mayor proporción de *S. aureus* en los pacientes sometidos a cirugía y neurocirugía, y de *Legionella* spp. en los enfermos con neoplasias (sobre todo hematológicas) o que han recibido dosis altas de glucocorticoides. En cualquier caso, existen marcadas diferencias en la incidencia de agentes etiológicos entre distintos hospitales y UCI, por lo que es importante conocer la epidemiología local y el patrón de resistencias de los microorganismos en cada centro.

El papel que desempeñan los virus y los hongos en la etiología de la NIH no está claro. El VHS y el CMV se detectan frecuentemente en enfermos inmunocompetentes ingresados en la UCI y pueden ser causa de neumonía en pacientes con intubaciones prolongadas. Se deben sospechar en enfermos con SDRA y en los tratados con glucocorticoides, especialmente si no se ha podido aislar ningún agente bacteriano. Aunque la colonización del tracto respiratorio inferior por *Candida* spp. es frecuente en los pacientes intubados (18%-56%), raramente es la causante de una NAVM. Se considera que la colonización por *Candida* favorece el desarrollo de NAVM por *P. aeruginosa* u otros microorganismos MR e implica un mal pronóstico. *Aspergillus* spp. puede ser responsable de alrededor de un 3% de las NAVM de comienzo tardío.

Patogenia

El mecanismo patogénico habitual de la NIH es la aspiración de microorganismos potencialmente patógenos que colonizan la orofaringe o la cavidad gástrica de los individuos hospitalizados. El origen de los agentes causales de la colonización e infección puede ser exógeno, cuando proceden del entorno —inhalación de aerosoles infectados, nebulizadores contaminados, tubuladuras de ventiladores, equipos de anestesia, broncoscopios, manos e indumentaria del personal sanitario—, o endógeno, cuando proviene de la microbiota bacteriana habitual del paciente (primaria) o de los organismos hospitalarios que la han reemplazado (secundaria). Las neumonías endógenas primarias serían las NIH de inicio precoz (en los primeros 4 días de estancia hospitalaria) causadas, fundamentalmente, por agentes comunitarios, como *S. pneumoniae*, *H.*

influenzae o *S. aureus*. Las neumonías endógenas secundarias o de inicio tardío (a partir del cuarto día del ingreso) se deben habitualmente a BGN entéricos y *P. aeruginosa*. La diseminación hematógena y la traslocación de bacterias desde la luz del tubo digestivo son mecanismos de infección mucho menos frecuentes. El estómago y los senos paranasales también pueden comportarse como reservorios bacterianos que posibilitan la ulterior colonización de la vía aérea.

En pacientes intubados, la aspiración de secreciones orofaríngeas colonizadas por microorganismos se produce alrededor del balón de sellado traqueal. Los agentes patógenos también pueden crecer en la superficie interna del tubo endotraqueal formando biocapas complejas que se adhieren a la superficie interna del mismo y que están formadas por agregados bacterianos. Estos microorganismos, que son menos accesibles a los mecanismos de defensa del individuo y a la acción de los antimicrobianos, se desprenden fácilmente por efecto de la ventilación mecánica o de las sondas de succión, lo que favorece la inoculación distal.

En los pacientes hospitalizados existen diversas situaciones clínicas, relacionadas con la alteración de los mecanismos defensivos del huésped (intrínsecas) o con manipulaciones diagnóstico-terapéuticas (extrínsecas), que facilitan la aspiración silente de secreciones, aumentan la cantidad y patogenicidad de los microorganismos inoculados, y/o disminuyen las defensas locales y sistémicas (cuadro 84-4).

Cuadro 84-4 Factores de riesgo para la neumonía intrahospitalaria

Factores intrínsecos

- Edad avanzada
- Enfermedades crónicas subyacentes
  - EPOC
  - Otras enfermedades pulmonares
  - Enfermedades neuromusculares
  - Enfermedades del SNC
  - Diabetes mellitus
  - Insuficiencia renal/diálisis

- Hepatopatía crónica
- Neoplasias hematológicas
- Tabaquismo y alcoholismo
- Alteración del nivel de consciencia
- Coma
- Traumatismo craneoencefálico
- Sinusitis
- Malnutrición
- *Shock* e hipotensión
- Fracaso multiorgánico
- Acidosis
- SDRA
- Inmunodepresión

Factores extrínsecos

- Intubación traqueal
- Reintubación
- Traqueostomía
- Sondas nasogástricas
- Aerosoles
- Hospitalización prolongada/encamamiento
- Antibioticoterapia prolongada/inapropiada
- Otros tratamientos
  - Antisecretores gástricos
  - Citotóxicos
  - Glucocorticoides
  - Sedantes
  - Etomidato en la intubación
- Nutrición enteral
- Transfusiones de más de 4 U de hemoderivados
- Cirugía mayor
- Posición en decúbito supino
- Mal control de la infección
  - Mala higiene de manos
  - No cambiarse los guantes

	No aislar correctamente a los pacientes

SDRA: síndrome de distrés respiratorio agudo.

Cuadro clínico

Debe sospecharse la existencia de una NIH en los enfermos que, transcurridas las primeras 48 h desde su ingreso, comienzan a presentar secreciones traqueobronquiales purulentas y en cuya radiografía de tórax aparecen infiltrados pulmonares nuevos o progresivos. En pacientes ventilados, el cuadro clínico es particularmente poco orientativo, y se considera un criterio de creciente importancia el empeoramiento de la oxigenación (incremento de la FiO_2 o de la PEEP) durante más de 48 h.

En la exploración física se objetiva una temperatura corporal igual o mayor de 38 °C, aunque en pacientes inmunodeprimidos, desnutridos, hemodinámicamente inestables o tratados con glucocorticoides, la temperatura puede ser normal o incluso estar disminuida. No suelen apreciarse los signos clásicos de consolidación pulmonar y, para establecer la sospecha clínica, puede ser más relevante la presencia de taquipnea, inestabilidad hemodinámica o un deterioro en el nivel de consciencia.

La radiografía simple de tórax es un elemento esencial en el diagnóstico, aunque su interpretación es compleja, y su especificidad, muy baja. La forma de presentación habitual es la de focos bronconeumónicos bilaterales.

Los exámenes de laboratorio suelen revelar leucocitosis con desviación a la izquierda, aunque esto no es constante en pacientes ancianos o inmunodeprimidos. También puede observarse leucopenia. En pacientes ventilados, la hipoxemia mantenida comienza a considerarse una condición *sine qua non* para el diagnóstico de NAVM, incluso en ausencia de hallazgos radiológicos claros. En estos enfermos, la disminución de la PaO_2 o del cociente PaO_2/FiO_2 precede frecuentemente a los infiltrados radiológicos. Como en cualquier proceso séptico grave, en la NIH pueden observarse un aumento de las enzimas hepáticas y trastornos de la coagulación.

La dificultad diagnóstica de las NIH ha llevado al desarrollo de un índice denominado *Clinical Pulmonary Infection Score* (CPIS), en el que se valoran siete variables clínicas diferentes (temperatura, recuento leucocitario, aspecto de las secreciones respiratorias, oxigenación, radiografía de tórax, tinción de Gram y cultivo del aspirado traqueal) el primer día que se plantea la posibilidad diagnóstica y nuevamente 72 h después. La suma total de los puntos que puede llegar a tener un enfermo puede variar entre 0 y 12. Una puntuación superior a 6 se asocia significativamente con la existencia de una NIH. La variabilidad, su moderada sensibilidad y especificidad, y su falta de validación para entidades como el SDRA o en pacientes con traumatismo ha llevado a que recientemente se hayan propuesto algunas modificaciones en el cálculo del CPIS.

Diagnóstico

Dado que los criterios clínicos, considerados aisladamente, tienen un valor predictivo moderado, deberían complementarse con el diagnóstico microbiológico.

El diagnóstico microbiológico de certeza se basa en el aislamiento de un microorganismo potencialmente causal de neumonía en la sangre, en el líquido pleural o en una muestra válida de secreciones respiratorias. Las muestras para estos estudios deben recogerse lo antes posible, pero en ningún caso esta recolección de muestras debe suponer un retraso en el inicio del tratamiento empírico. El hemocultivo es positivo en alrededor del 20% de los casos, pero, en pacientes críticos con cateterizaciones venosas y urinarias, el microorganismo aislado no siempre es necesariamente el responsable de la infección pulmonar. Por el contrario, el aislamiento de un microorganismo en el cultivo del líquido pleural confirma habitualmente el diagnóstico etiológico de la neumonía.

El cultivo simple del esputo o de los aspirados traqueales debe interpretarse con cautela, porque estas muestras están a menudo contaminadas por los microorganismos que colonizan la cavidad orofaríngea o las vías aéreas centrales (tráquea y grandes bronquios). El análisis microbiológico cuantitativo de los aspirados traqueales permite distinguir entre una colonización bacteriana y una infección respiratoria

activa (concentraciones iguales o superiores a 10^6 UFC/mL de secreción), con resultados comparables a los obtenidos con procedimientos invasivos, como el lavado broncoalveolar (LBA) o el cepillado bronquial protegido. Estas últimas son técnicas indicadas en las NIH graves, en especial en pacientes intubados o traqueostomizados que no responden al tratamiento antibiótico empírico inicial. Se pueden realizar con el broncoscopio o a ciegas, sin que esto altere la precisión diagnóstica de forma significativa. Se acepta que un agente patógeno tiene un papel causal o infectante cuando se encuentra en el líquido del LBA en concentraciones iguales o superiores a 10^4 UFC/mL. Además de cultivos bacterianos, el LBA permite el estudio de microorganismos oportunistas y virus, lo que es especialmente útil en pacientes inmunodeprimidos. La sensibilidad y la especificidad de la técnica son elevadas (90%). La presencia de microorganismos intracelulares en más del 2% de los macrófagos o de los neutrófilos recogidos en el LBA es muy específica de NIH. Aunque se utiliza cada vez menos, el catéter telescopado de doble luz y oclusión distal permite obtener muestras de las vías aéreas inferiores no contaminadas por la flora orofaríngea, con una sensibilidad y una especificidad similares a las del LBA. Se ha establecido en 10^3 UFC/mL el límite para distinguir entre colonización e infección cuando se emplea este tipo de catéter. La sensibilidad de estos procedimientos disminuye notablemente cuando se emplean en pacientes que han recibido o reciben antimicrobianos.

Otras pruebas empleadas en el diagnóstico de las NIH son las que se basan en la determinación sérica o en el líquido del LBA de ciertos biomarcadores, como la PCR, la procalcitonina, el receptor soluble activador expresado por las células mieloides (sTREM-1), las IL-1β y 8, el G-CSF y el inhibidor del activador del plasminógeno 1 (PAI-1), entre otros. Hasta la fecha, no se dispone de datos suficientes que justifiquen su utilización clínica habitual en el diagnóstico de la NIH.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de la NIH debe realizarse con enfermedades que pueden producir fiebre e infiltrados pulmonares. Algunas de las más importantes son la hemorragia alveolar, las atelectasias, el infarto pulmonar,

la aspiración química, la insuficiencia cardíaca congestiva, la toxicidad pulmonar por fármacos, la neumonía organizativa o el SDRA en su fase proliferativa. En pacientes con ventilación mecánica es particularmente difícil diferenciar los infiltrados pulmonares de origen infeccioso de los que no tienen esta causa. Esta ambigüedad condiciona frecuentemente un exceso de diagnósticos de NAVM y, en consecuencia, un uso innecesario de antimicrobianos.

Pronóstico

Las complicaciones más frecuentes de la NIH son la insuficiencia respiratoria o su agravamiento, la insuficiencia renal y la CID. La edad avanzada, la ventilación mecánica prolongada, las enfermedades subyacentes graves, la falta de mejoría en la oxigenación al tercer día de tratamiento y la presencia de *shock* son factores de riesgo asociados a fracaso clínico y a mayor mortalidad. Los patógenos causales que se asocian a peor pronóstico son los BGN (*P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., *Enterobacter* spp. y *Klebsiella pneumoniae* productora de BLEE) y SARM. El tratamiento empírico inicial adecuado, apropiado y precoz es la medida controlable más importante para disminuir la mortalidad de la NIH.

Tratamiento

La elección empírica de los antimicrobianos debe basarse en tres criterios: la existencia de factores de riesgo para patógenos MR (v. cuadro 84-3), la epidemiología local y el tiempo de hospitalización previo a la aparición de la neumonía. En la tabla 84-2 se muestran los esquemas terapéuticos recomendados en el tratamiento de las NIH, tanto precoces como tardías, en pacientes con o sin factores de riesgo para infecciones por agentes patógenos MR.

Tabla 84-2

Tratamiento empírico inicial de los pacientes con neumonía intrahospitalaria

NIH/NAVM DE INICIO PRECOZ (≤ 4 DÍAS DE ESTANCIA HOSPITALARIA/VM) SIN FACTORES DE RIESGO PARA PATÓGENOS MR[a]		NIH/NAVM DE INICIO TARDÍO (≥ 5 DÍAS DE ESTANCIA HOSPITALARIA/VM) O CON ALGÚN FACTOR DE RIESGO PARA PATÓGENOS MR[a]	
Patógenos más probables	**Antimicrobianos recomendados**	**Patógenos más probables[b]**	**Antimicrobianos recomendados**
Staphylococcus aureus Streptococcus pneumoniae Otros estreptococos *Haemophilus* spp. *Enterobacteriaceae* *Escherichia coli* *Klebsiella pneumoniae* *Enterobacter* spp. *Serratia marcescens* *Proteus* spp.	Ceftriaxona, cefotaxima o Levofloxacino, moxifloxacino o Aminopenicilina/inhibidor de β-lactamasas o Ertapenem	SARM *Pseudomonas aeruginosa* *Acinetobacter* spp. Otros BGN no fermentadores *Enterobacteriaceae* MR[c] *Stenotrophomonas maltophilia* *Legionella pneumophila*	Cefepima, ceftazidima o Imipenem/cilastatina, meropenem o Piperacilina/tazobactam + Ciprofloxacino, levofloxacino o Amikacina, gentamicina, tobramicina ± Linezolid, vancomicina[d]

MR: multirresistentes; NAVM: neumonía asociada a la ventilación mecánica; NIH: neumonía intrahospitalaria; VM: ventilación mecánica.

[a] Véase el cuadro 84-3.

[b] Considere también los patógenos habituales de la NIH de inicio precoz.

[c] Considere los productores de β-lactamasas de espectro extendido y las carbapenemasas, según la epidemiología local.

[d] Cuando se sospeche SARM.

En pacientes con NIH de inicio precoz (en los primeros 4 días de estancia hospitalaria) y sin factores de riesgo para bacterias MR, se recomienda iniciar tratamiento antimicrobiano de espectro limitado con cualquiera de las siguientes alternativas: una cefalosporina de tercera generación no antipseudomonas (ceftriaxona), la asociación de un antibiótico β-lactámico y un inhibidor de las β-lactamasas, una fluoroquinolona con actividad antineumocócica (levofloxacino o moxifloxacino) o un carbapenem sin actividad antipseudomona (ertapenem).

En pacientes con NIH de inicio tardío o con factores de riesgo para microorganismos MR, se recomienda iniciar tratamiento antimicrobiano combinado de amplio espectro con al menos dos antibióticos con actividad

antipseudomonas: a) una cefalosporina (cefepima o ceftazidima), un carbapenem (imipenem o meropenem) o una penicilina asociada a un inhibidor de las β-lactamasas (piperacilina/tazobactam), y b) un aminoglucósido (amikacina o tobramicina) o una fluoroquinolona (ciprofloxacino o levofloxacino). En caso de evolución satisfactoria, el aminoglucósido o la quinolona pueden suspenderse tras 3 días de tratamiento combinado. Si hay sospecha o factores de riesgo para SARM, o si este microorganismo es endémico en el hospital, se debe añadir vancomicina a los anteriores o, especialmente en el caso de pacientes con enfermedad renal previa, linezolid. Si se considera una infección por enterobacterias productoras de BLEE y otras bacterias gramnegativas MR, los carbapenemes antipseudomonas (imipenem/cilastatina y meropenem) son los β-lactámicos más utilizados en Europa. Asimismo, el uso de aminoglucósidos puede ser preferible al de quinolonas, dadas la elevada tasa de resistencia de *P. aeruginosa* a estos últimos y la posibilidad de alcanzar concentraciones bactericidas en el pulmón con dosis altas de los primeros (p. ej., 25 mg/kg para la amikacina).

Un nuevo abordaje terapéutico en la NAVM es el uso de antimicrobianos nebulizados, que permite alcanzar altas concentraciones locales, inducir una tasa menor de resistencias, una eliminación rápida, una absorción sistémica más baja y, como consecuencia, menos toxicidad. No obstante, la evidencia disponible en su utilización en la NIH es escasa, y el número de fármacos específicamente autorizados para su administración por esta vía limitado. La colistina inhalada puede ser efectiva en el tratamiento de la NAVM por bacterias gramnegativas MR como segundo antimicrobiano asociado a terapia intravenosa.

Al segundo o tercer día de tratamiento se debe evaluar la respuesta clínica y modificar el régimen establecido según los resultados microbiológicos. Hay que evitar el uso excesivo de antimicrobianos y, en lo posible, reducir su espectro. La dosis, la vía de administración y la duración del tratamiento deben individualizarse en función de la gravedad de la enfermedad, las características del paciente, la rapidez de la respuesta clínica y el microorganismo causal. Se sugiere que, en los individuos que han recibido un régimen antimicrobiano inicial apropiado y presentan una evolución clínica favorable, puede acortarse la duración tradicional de 2-3 semanas a sólo 7-8 días, siempre y cuando el agente etiológico no sea un

patógeno MR. La determinación de procalcitonina sérica puede auxiliar en la decisión de interrumpir o modificar el tratamiento antimicrobiano.

Prevención

Entre las estrategias implicadas en la prevención de la NIH se contemplan las dirigidas a evitar la contaminación de los equipos de terapia respiratoria, modificar los factores relacionados con la colonización y la aspiración, e impedir la transmisión de microorganismos entre los pacientes.

Es preciso evitar cambios o manipulación de las tubuladuras del respirador y prevenir el paso inadvertido del agua que se condensa en las mismas —frecuentemente contaminada— a las vías aéreas del paciente. Los circuitos y tubuladuras no deberían cambiarse rutinariamente y nunca más de una vez a la semana. Los humidificadores y los nebulizadores son los equipos más peligrosos. Deberían limpiarse diariamente y utilizar agua estéril para el llenado de los depósitos.

La descontaminación selectiva mediante el uso tópico de antibióticos en la orofaringe y el tracto gastrointestinal reduce drásticamente el riesgo de NAVM. En pacientes con disminución del nivel de consciencia, administrar ciclos cortos (2-3 días) de antibioterapia sistémica puede ser una medida profiláctica complementaria o alternativa. Los tubos endotraqueales recubiertos de plata previenen la formación de biocapa, tienen actividad bactericida, reducen la carga bacteriana, y disminuyen la inflamación y la incidencia de NAVM. Debe evitarse la intubación nasotraqueal, por el riesgo incrementado de sinusitis nosocomial.

La alteración de los mecanismos de defensa glóticos, los fármacos que deprimen el nivel de consciencia, la utilización de sondas nasogástricas o la instrumentación de las vías aéreas, son factores que pueden favorecer el desarrollo de una neumonía. En este sentido, la formación específica en el manejo de la vía aérea se ha asociado a una reducción significativa de las tasas de infección nosocomial. La posición semiincorporada a 30-45° disminuye el reflujo y la aspiración, y es una estrategia especialmente efectiva en pacientes con nutrición enteral. Hay que evitar traslados intrahospitalarios innecesarios y, en todo caso, suspender la nutrición enteral 4 h antes de ellos. La ventilación mecánica no invasiva como medida para corregir la insuficiencia respiratoria reduce el riesgo y la

mortalidad de la NIH, especialmente en pacientes inmunodeprimidos y con EPOC. El uso de PEEP, la monitorización de la presión del neumotaponamiento entre 25 y 30 cm H_2O, y el empleo de tubos endotraqueales que permiten la aspiración de secreciones acumuladas en la región subglótica también se consideran medidas preventivas eficaces. Son útiles los protocolos de retirada de la ventilación mecánica y de reducción de la sedación, y siempre deben evitarse, en la medida de lo posible, las reintubaciones.

Finalmente, el lavado y/o la desinfección de manos por parte del personal sanitario, antes y después del contacto con los enfermos, es una maniobra sencilla, barata y de eficacia probada para reducir la transferencia de patógenos entre pacientes. Dada la complejidad de la patogenia de la NIH/NAVM, se han propuesto varios paquetes de medidas para ser aplicados de forma conjunta, lo que se ha mostrado más eficaz que las intervenciones preventivas aisladas.

Bibliografía especial

Álvarez Lerma F, Sánchez García M, Lorente L, Gordo F, Añón JM, Álvarez J, et al. Guidelines for the prevention of ventilator-associated pneumonia and their implementation. The Spanish “Zero-VAP” bundle. Med Intensiva 2014;38(4):226-36.

Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, et al. Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. Clin Infect Dis 2016;63(5):e-61-e111.

Torres A, Niederman MS, Chastre J, Ewig S, Fernández-Vandellós P, Hanberger H, et al. International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia. Eur Respir J 2017;50(3). pii:1700582.

Absceso de pulmón y neumonía necrosante

F. Rodríguez de Castro

Concepto

Se denomina *absceso de pulmón* a una zona necrótica del parénquima pulmonar que contiene material purulento y que se produce por la acción de un agente infeccioso. Habitualmente, este material encuentra salida a través del árbol bronquial, por lo que en la radiografía de tórax suele observarse una cavidad con un nivel hidroaéreo (fig. 84-2).

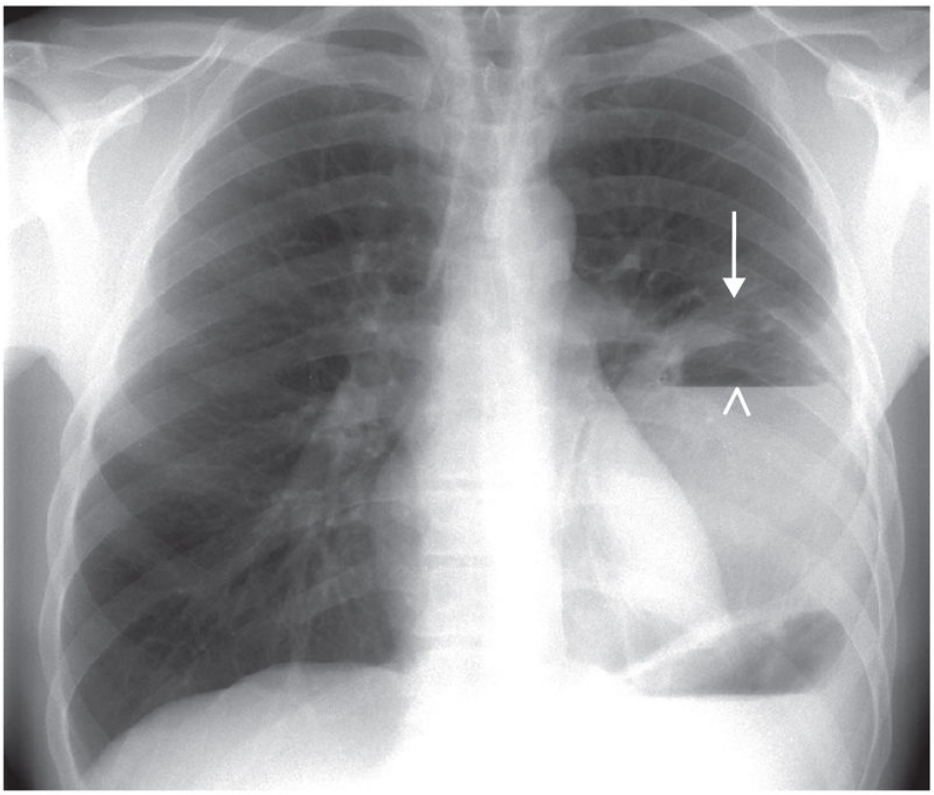


FIGURA 84-2 Radiografía simple de tórax en proyección posteroanterior. Absceso *(flecha)* en el lóbulo inferior izquierdo, con nivel *(punta de flecha).*

Aunque básicamente se trata del mismo proceso, el término *neumonía necrosante* se emplea para describir los casos en que existen una o múltiples cavitaciones de pequeño tamaño (< 2 cm) en el interior de una condensación extensa. La denominación de *absceso* se reserva para una lesión más evolucionada, con una cavidad de un tamaño superior a 2-3 cm de diámetro, única o predominante, y que prevalece sobre la condensación.

Etiopatogenia

La microaspiración de secreciones orofaríngeas es habitual en sujetos normales, sobre todo durante el sueño, y posiblemente contribuye a la estabilidad del microbioma pulmonar. En condiciones normales, las secreciones orofaríngeas contienen alrededor de 10^7 UFC/mL de microorganismos anaerobios y 10^6 UFC/mL de gérmenes aerobios y anaerobios facultativos, fundamentalmente estreptococos. Así pues, basta la aspiración de pequeñas cantidades de secreciones nasales u orofaríngeas para que el inóculo bacteriano que alcanza las vías aéreas distales sea muy elevado. Habitualmente, este inóculo es eliminado de forma muy eficaz por los mecanismos de defensa pulmonar, pero, cuando la carga bacteriana del material aspirado aumenta o los mecanismos de defensa son defectuosos, se puede producir una infección pulmonar. Este es el principal mecanismo patogénico de la mayoría de las neumonías.

Los principales factores que predisponen al desarrollo de un absceso pulmonar son los que: 1) aumentan el volumen y/o la frecuencia de la aspiración; 2) condicionan una mayor colonización bacteriana de las secreciones orofaríngeas; 3) alteran los mecanismos de defensa pulmonar, o 4) contemplan varias de las circunstancias anteriores (cuadro 84-5). La lesión inicial es una neumonitis sin características distintivas respecto a una neumonía convencional, excepto por la tendencia a localizarse en los segmentos gravitacionales del pulmón. Si tras 1-2 semanas de evolución el paciente no recibe un tratamiento antimicrobiano adecuado, esta neumonitis inicial progresa a una neumonía necrosante o a un absceso pulmonar. La etiología de los abscesos pulmonares depende de las circunstancias en que se produce la aspiración de secreciones orofaríngeas, de los microorganismos que colonizan esas secreciones y de su capacidad para

producir necrosis tisular. Cuando estos abscesos o neumonías necrosantes se han adquirido fuera del hospital, la flora implicada suele ser inicialmente polimicrobiana. Aunque su predominancia ha disminuido en los últimos años, los anaerobios son responsables de una elevada proporción de abscesos, si bien no es infrecuente el hallazgo simultáneo de otros microorganismos no anaerobios o aerobios facultativos, especialmente cocos grampositivos, como *S. aureus*, *S. pneumoniae* y *Streptococcus pyogenes*. Es difícil determinar cuál es el papel etiológico real que desempeña esta flora mixta y si el tratamiento debe dirigirse sólo frente a los microorganismos anaerobios predominantes. Entre estos últimos, los más frecuentes son *Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella melaninogenica asaccharolyticus*, cocos, estreptococos microaerófilos (*Peptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp.) y otros anaerobios grampositivos. *Bacteroides fragilis* y *Veillonella* spp. son causas más raras de infección pulmonar. Los organismos anaerobios implicados no parecen determinantes en la naturaleza, la extensión o la gravedad del proceso infeccioso pleuropulmonar, tal vez con la excepción de *Fusobacterium necrophorum*, que es especialmente virulento. Si la aspiración ocurre en el hospital, los anaerobios están implicados en una menor proporción de casos, debido a que los pacientes hospitalizados, sobre todo los ancianos, los diabéticos, los que sufren una enfermedad cardiopulmonar crónica o los que han recibido tratamiento antimicrobiano de amplio espectro, suelen presentar cambios en la flora orofaríngea, con predominio de BGN no anaerobios, generalmente enterobacterias, y, con menor frecuencia, *S. aureus*.

Cuadro 84-5 Factores de riesgo del absceso pulmonar primario

Aspiración masiva de contenido orofaríngeo

- Alteración del nivel de consciencia
  - Intoxicación etílica
  - Accidente cerebrovascular agudo
  - Epilepsia-convulsiones
  - Parada cardiorrespiratoria
  - Sobredosis. UDVP

- Antipsicóticos
    - Anestesia general
- Disfagia
    - Enfermedad esofágica (divertículos, hernias, estenosis, cáncer)
    - Origen neurológico
    - Ausencia del reflejo nauseoso
- Obstrucción intestinal o disfunción del cardias
- Disfunción de las cuerdas vocales y/o alteración del reflejo tusígeno
    - Tumores laríngeos
    - Demencia y otros trastornos neurológicos
    - Fármacos
- Instrumentación de las vías aéreas superiores
    - Intubación y extubación traqueal
    - Sonda nasogástrica (nutrición enteral)
    - Traqueostomía
    - Broncoscopia

Microaspiraciones orofaríngeas altamente contaminadas

- Pacientes con enfermedad periodontal
    - Gingivitis
    - Sinusitis
    - Piorrea
    - Abscesos periodontales
    - Caries
- Tratamiento con antihistamínicos H_2 o antiácidos

Microaspiraciones en pacientes con enfermedad pulmonar

- Neoplasia broncopulmonar
- Infarto pulmonar
- Neumonía previa
- Quistes broncogénicos y bullas
- Cuerpos extraños

En la patogenia del absceso pulmonar primario también puede considerarse la posibilidad de una obstrucción bronquial con infección retrógrada y la siembra pulmonar hematógena de microorganismos procedentes de otros focos infecciosos, como endocarditis tricuspídea, supuraciones abdominales, tromboflebitis, osteomielitis, abortos sépticos, catéteres intravenosos o fístulas arteriovenosas para hemodiálisis. En estas circunstancias se pueden producir émbolos sépticos que dan lugar a múltiples infiltrados pulmonares cavitados, bilaterales, de pequeño tamaño y, generalmente, fáciles de distinguir de los abscesos pulmonares por anaerobios. El microorganismo causal habitual en estos casos es *S. aureus*.

En ocasiones, los patógenos pueden alcanzar el pulmón por extensión directa transdiafragmática a partir de un absceso subfrénico u otras infecciones abdominales. En estas situaciones, *B. fragilis* es el agente etiológico más frecuente.

Cuadro clínico

El cuadro clínico habitual es el de una neumonía aguda con fiebre alta, escalofríos y sudoración. Puede haber dolor pleurítico, lo que sugiere la asociación de empiema. Suele afectar a varones de edad media, con antecedentes de enolismo, malnutrición, mala higiene bucal y/o enfermedad periodontal avanzada. También puede asociarse a enfermedades neurológicas o a disminución del nivel de consciencia secundaria a crisis comiciales, drogadicción, accidentes o anestesia general. En una proporción importante de los pacientes, especialmente si están implicados anaerobios, el comienzo es más indolente, con un cuadro clínico de malestar, febrícula, tos productiva, e incluso hemoptisis, adelgazamiento y anemia, lo que obliga a establecer el diagnóstico diferencial con una neoplasia. Una vez producida la cavitación, en la mitad de los casos se puede observar la presencia de expectoración fétida y abundante, especialmente en infecciones por anaerobios productores de metano y otros gases (*Prevotella* spp., *Porphyromonas* spp. y *Bacteroides* spp.). A veces, la expectoración viene precedida de un cuadro de vómica (expulsión súbita de una cantidad importante de pus), que indicaría el establecimiento de una comunicación bronquial.

La exploración física en la fase inicial puede mostrar signos de consolidación pulmonar con o sin participación pleural. Más tarde, cuando el absceso se abre al árbol bronquial, en la auscultación se puede escuchar un soplo anfórico o cavernoso. Es orientativo el hallazgo de aliento fétido, desaparición del reflejo nauseoso, desnutrición, mal estado general y, en especial, la presencia de factores predisponentes a la macroaspiración y la existencia de una boca séptica.

Diagnóstico

Las claves para el diagnóstico son la observación directa de la aspiración, o la constatación de factores predisponentes o patogénicos (v. cuadro 84-5); la comprobación radiológica de una cavitación, con o sin empiema, en un segmento pulmonar declive; la existencia de expectoración pútrida, y la morfología microscópica de organismos característicos en especímenes obtenidos por una técnica que permita eludir la contaminación orofaríngea.

Desde el punto de vista del laboratorio, suele encontrarse leucocitosis con desviación a la izquierda, y no es infrecuente el hallazgo de trombocitosis, anemia, y elevación de la VSG y de la PCR.

La radiografía de tórax puede mostrar, dependiendo de la fase evolutiva del cuadro, una neumonía necrosante o un absceso. Las alteraciones radiológicas son características en dos sentidos: tienen una predilección por los segmentos declives y una forma piramidal, con la base sobre la superficie pleural y el vértice hacia el hilio. Cuando existe empiema, su distribución suele ser atípica, con tabicaciones, colecciones localizadas y niveles hidroaéreos que pueden confundirse con una afectación parenquimatosa. La TC es más sensible y permite detectar pequeñas cavitaciones y diferenciar un absceso pulmonar de niveles hidroaéreos en el espacio pleural. La presencia de múltiples imágenes cavitadas de tamaño similar y de distribución bilateral sugiere la posibilidad de una diseminación hematógena.

Dada la gran cantidad de microorganismos anaerobios que colonizan la orofaringe, el esputo no es un espécimen válido para el diagnóstico etiológico, aunque puede ser de utilidad en el diagnóstico diferencial con otras entidades infecciosas causantes de cavitación pulmonar, como es el caso de *Nocardia* spp., micobacterias u hongos. El hemocultivo es poco

sensible, porque este tipo de infecciones suele cursar sin bacteriemia. La punción transtorácica, el catéter telescópico protegido o el lavado broncoalveolar pueden ser técnicas válidas para la obtención de muestras en estos pacientes, aunque sólo estarían indicadas en caso de evolución desfavorable. Si existe derrame pleural, debe hacerse una toracocentesis con cultivo del líquido. Sea cual sea la muestra obtenida, debe colocarse en condiciones de anaerobiosis y en un medio de cultivo adecuado inmediatamente después de su extracción.

En el abordaje diagnóstico no hay que olvidar la investigación de posibles factores predisponentes, lo que frecuentemente puede requerir exploraciones complementarias, como la fibrobroncoscopia, el ecocardiograma o la ortopantomografía, entre otras.

Diagnóstico diferencial

La presentación clínico-radiológica del absceso pulmonar obliga a un diagnóstico diferencial amplio (cuadro 84-6). Prácticamente cualquier infección pulmonar puede cavitarse y, en nuestro medio, es particularmente importante considerar la TB, que puede cursar con un cuadro clínico semejante al absceso pulmonar de causa aspirativa.

Cuadro 84-6 Diagnóstico diferencial de las lesiones pulmonares cavitadas

Enfermedades malignas
Cáncer de pulmón[a]
Linfoma[b]
Sarcoma de Kaposi[b]
Granulomatosis linfomatoide
Metástasis
Enfermedades autoinmunes
Granulomatosis con poliangitis
Sarcoidosis
Espondilitis anquilosante
Nódulos reumatoides[c]

Amiloidosis primaria

Miscelánea

Infarto pulmonar (embolia séptica en UDVP)

Neumonía organizada criptogénica

Histiocitosis pulmonar de células de Langerhans

Silicosis con fibrosis masiva progresiva

Malformaciones congénitas (secuestro pulmonar, quiste broncogénico)

Infecciones

Infecciones bacterianas comunes

- *Klebsiella pneumoniae*
- *Staphylococcus aureus*
- Anaerobios
- Neumococo
- *Haemophilus influenzae*
- *Salmonella enterica*[b]

Infecciones bacterianas poco frecuentes

- Actinomicosis
- Nocardiosis
- Melioidosis
- *Rhodococcus equi*[b]

Infecciones por micobacterias

- Tuberculosis
- Micobacterias no tuberculosas[d]
- Infecciones por hongos
- Aspergilosis
- Cigomicosis (mucormicosis)
- Histoplasmosis
- Blastomicosis
- Coccidioidomicosis
- Paracoccidioidomicosis
- Criptococosis
- *Penicillium marneffei*[b]
- *Pneumocystis jirovecii*[b]

Infecciones por parásitos

- *Echinococcus granulosus*

Echinococcus multilocularis
Paragonimiasis
Causa mixta

---

[a] En especial, el carcinoma epidermoide.
[b] Fundamentalmente, en pacientes infectados por el HIV.
[c] Debe descartarse siempre la existencia de infección o neoplasia.
[d] *Mycobacterium avium complex, Mycobacterium kansasii, Mycobacterium malmoense, Mycobacterium xenopi,* otras micobacterias de crecimiento rápido *(Mycobacterium abscessus, Mycobacterium chelonae, Mycobacterium fortuitum).*

Las denominadas *bullas infectadas* son en realidad bullas preexistentes que han acumulado una cierta cantidad de líquido, habitualmente no infectado, generado por un proceso inflamatorio de vecindad. En estos casos no es raro que el paciente esté asintomático a pesar de la aparatosidad de las imágenes. En general, el nivel hidroaéreo tiende a desaparecer espontáneamente en semanas. Las *bronquiectasias quísticas,* cuando son de gran tamaño, también pueden simular un absceso pulmonar. En ambas circunstancias será de gran utilidad revisar la información radiológica previa.

Cuando la presentación clínica corresponde a un cuadro insidioso y subagudo, hay que descartar la existencia de una *neoplasia,* especialmente si las lesiones cavitadas aparecen en zonas no declives y afectan a un paciente fumador, con buena higiene bucal, desdentado o sin factores predisponentes de aspiración. Además, debe tenerse en cuenta que el absceso pulmonar puede ser secundario a la existencia previa de un carcinoma, especialmente en su variedad epidermoide, ya sea por infección de las zonas de necrosis intratumorales o bien de las zonas atelectasiadas por la obstrucción tumoral. En la población pediátrica siempre debe tenerse en cuenta la posibilidad de aspiración de un cuerpo extraño.

Tratamiento

Como sucede con las neumonías convencionales, el tratamiento del absceso pulmonar suele ser empírico y raramente se recurre a procedimientos invasivos para la obtención de un diagnóstico etiológico. La asociación de

amoxicilina con ácido clavulánico (2.000/200 mg/8 h, i.v.) o la clindamicina (600 mg/6 h, i.v.) son los tratamientos de elección. En unas 2-3 semanas, tras conseguir la mejoría clínica y radiológica, se continuará p.o. durante varias semanas más. Otras pautas antibióticas con buena actividad frente a patógenos anaerobios son la ampicilina asociada a sulbactam o moxifloxacino. El ertapenem también puede ser de utilidad en el tratamiento de las infecciones pulmonares aspirativas.

La administración de penicilina G sódica (2-4 × 10^6 U/4 h, i.v.) durante períodos prolongados puede ser un tratamiento efectivo para las infecciones anaerobias pleuropulmonares, aunque en las últimas décadas han aparecido cepas productoras de β-lactamasas, fundamentalmente del grupo *Prevotella* spp. y *Bacteroides* spp. También se han descrito fracasos con la clindamicina, particularmente relacionados con *H. influenzae* o con algunas especies anaerobias primariamente resistentes, como *Eikenella corrodens.* Otro antibiótico utilizado clásicamente en el tratamiento de las infecciones por anaerobios es el metronidazol. Aunque tiene unas propiedades anaerobicidas muy notables que justifican su utilización en la infección abdominal, es poco activo frente a diversas especies aerobias. Por ello, es obligada su asociación con otro antibiótico, habitualmente un β-lactámico. En la actualidad se utiliza poco en el tratamiento del absceso de pulmón debido a la existencia de alternativas más eficaces.

Cuando existe un absceso pulmonar en un contexto nosocomial, en pacientes con una neoplasia concomitante (laríngea, bronquial), o en los casos más graves en los que se sospeche la posibilidad de una infección asociada por enterobacterias o *P. aeruginosa,* puede recurrirse al meropenem o el imipenem (500 mg/6 h, i.v.), o a la piperacilina-tazobactam (4.000/500 mg/6-8 h i.v.), asociados con amikacina. Finalmente, si la causa de la infección es *S. aureus,* puede utilizarse cloxacilina (2-4 g/día, i.v.) o, si se trata de una cepa resistente a la meticilina, vancomicina (1 g/12 h, i.v.) o linezolid (600 mg/12 h, p.o. o i.v.).

El empleo de fisioterapia y drenaje postural es controvertido, porque puede favorecer la diseminación de la infección. En caso de empiema se realizará drenaje torácico. En la actualidad, dada la eficacia de los antimicrobianos, no suele ser necesario el drenaje transtorácico o endoscópico del absceso ni su resección quirúrgica.

Pronóstico

El pronóstico dependerá de los factores predisponentes y de las enfermedades subyacentes. Es importante la instauración de un tratamiento antimicrobiano precoz y apropiado, porque la enfermedad puede extenderse con rapidez, provocando la destrucción del parénquima pulmonar e induciendo gangrena tisular. Las principales complicaciones que pueden aparecer en la evolución de un absceso pulmonar son la extensión pleural, con formación de empiema; la diseminación broncógena por rotura del absceso, con invasión bilateral e insuficiencia respiratoria grave, y, muy raramente en la actualidad, las metástasis sépticas cerebrales. En ausencia de tratamiento adecuado también pueden desarrollarse fístulas broncopleurales o pleurocutáneas. El absceso pulmonar por anaerobios conlleva una mortalidad global del 1%-8,7%, que será mayor cuando sean de gran tamaño, afecten a pacientes de edad avanzada o inmunodeprimidos, si coexisten con una neoplasia o si están implicados *S. aureus*, *Klebsiella* spp. o *P. aeruginosa*.

Prevención

Se deben adoptar medidas que eviten la aspiración, especialmente en pacientes ingresados en instituciones sanitarias o sociosanitarias que tengan factores de riesgo. La elevación de la cabecera de la cama durante la ingesta y una cuidadosa higiene bucal reducen la incidencia de neumonía aspirativa. Se debe evaluar la deglución de los pacientes con disfagia, que puede conducir a adoptar medidas posturales adicionales, rehabilitación nutricional, modificaciones dietéticas y otras disposiciones encaminadas a mejorar la fisiología de la deglución. La gastrostomía percutánea o las sondas nasogástricas u orogástricas no protegen contra la aspiración. En pacientes con AVC, el uso de cilostazol como antiagregante plaquetario e IECA como antihipertensivos puede reducir el riesgo de neumonía aspirativa, posiblemente por el incremento de la sustancia P.

Bibliografía especial

Gadkowski LB, Stout JE. Cavitary pulmonary disease. *Clin Microbiol Rev*. 2008;21:305–333.

Mandell LA, Niederman MS. Aspiration pneumonia. *N Engl J Med*. 2019;380:651–663.

Takayanagi N, Kagiyama N, Ishiguro T, Tokunaga D, Sugita Y. Etiology and outcome of community-acquired lung abscess. *Respiration*. 2010;80:98–105.

85

Enfermedades vasculares del pulmón

J.A. Barberà Mir

I. Blanco Vich

R. Rodríguez-Roisin

D. Jiménez Castro

Hipertensión pulmonar

J. A. Barberà Mir, I. Blanco Vich

Concepto

La circulación pulmonar es un sistema de baja resistencia y gran distensibilidad que acomoda todo el caudal cardíaco con presiones intravasculares mucho menores que las de la circulación sistémica. El límite superior de la normalidad de la presión arterial pulmonar (PAP) media en reposo es de 20 mm Hg. La PAP varía con el gasto cardíaco, aunque, debido al reclutamiento y a la distensibilidad de los vasos pulmonares, no suele ser superior a 30 mm Hg, incluso en situaciones de gasto cardíaco elevado, como sucede durante el esfuerzo.

Se considera que existe hipertensión pulmonar (HP) cuando la PAP media es igual o superior a 25 mm Hg en reposo. La repercusión clínica más importante de la HP es la sobrecarga del ventrículo derecho (VD), que puede llegar a fracasar y producir la muerte.

Nomenclatura y clasificación

La HP es un trastorno hemodinámico definido por el incremento de la PAP que puede presentarse en múltiples situaciones clínicas. La clasificación actual de los procesos que pueden producir HP se muestra en el cuadro 85-1. Se distinguen cinco grandes grupos: 1) hipertensión arterial pulmonar (HAP); 2) HP debida a enfermedad cardíaca izquierda; 3) HP debida a enfermedad respiratoria y/o a hipoxia; 4) HP tromboembólica crónica (HPTEC) y otras obstrucciones de las arterias pulmonares, y 5) HP de mecanismo incierto y/o multifactorial.

Cuadro 85-1 Nomenclatura y clasificación de la hipertensión pulmonar*

Hipertensión arterial pulmonar (HAP)

- Hipertensión arterial pulmonar idiopática (HAPi)
- Hipertensión arterial pulmonar hereditaria (HAPh)
  - Mutación *BMPR2*
  - Otras mutaciones
- Inducida por fármacos y toxinas
- Hipertensión arterial pulmonar asociada
  - Enfermedades autoinmunes sistémicas
  - Infección por el HIV
  - Hipertensión portal
  - Cardiopatía congénita
  - Esquistosomiasis
- Enfermedad venooclusiva pulmonar y/o hemangiomatosis capilar pulmonar
  - Idiopática
  - Hereditaria:
  - Mutación *EIF2AK4*
  - Otras mutaciones
  - Inducida por fármacos, toxinas y radiaciones
  - Asociada a:
  - Enfermedad del tejido conectivo
  - Infección por el HIV
- Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido (HPPN)

HP debida a cardiopatía izquierda

- Disfunción sistólica del ventrículo izquierdo
- Disfunción diastólica del ventrículo izquierdo
- Enfermedad valvular
- Obstrucción congénita/adquirida del tracto de entrada/salida del ventrículo izquierdo y miocardiopatías congénitas
- Estenosis congénita o adquirida de las venas pulmonares

HP debida a enfermedad pulmonar y/o hipoxia

- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
- Enfermedad pulmonar intersticial

Otras enfermedades pulmonares con patrón mixto restrictivo y obstructivo
Trastornos respiratorios del sueño
Hipoventilación alveolar
Exposición crónica a grandes alturas
Anomalías del desarrollo pulmonar

Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica y otras obstrucciones de la arteria pulmonar

Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC)
Otras obstrucciones de la arteria pulmonar
- Angiosarcoma
- Otros tumores intravasculares
- Arteritis
- Estenosis congénita de las arterias pulmonares
- Parásitos (hidatidosis)

Hipertensión pulmonar de mecanismo incierto y/o multifactorial

Enfermedades hematológicas: anemia hemolítica, trastornos mieloproliferativos, esplenectomía
Enfermedades sistémicas: sarcoidosis, histiocitosis pulmonar, linfangioleiomiomatosis, neurofibromatosis
Trastornos metabólicos: enfermedad del almacenamiento del glucógeno, enfermedad de Gaucher, trastornos tiroideos
Otros: microangiopatía pulmonar tumoral trombótica, mediastinitis fibrosante, insuficiencia renal crónica (con/sin diálisis), hipertensión pulmonar segmentaria

---

* Adaptado de Galiè N, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Respir J 2015;46:903-75.

Hipertensión arterial pulmonar

La HAP es una entidad clínica caracterizada por HP precapilar, en ausencia de otras causas de la misma (enfermedad pulmonar, tromboembolia pulmonar crónica u otras enfermedades raras). La HAP incluye formas clínicas distintas que comparten un cuadro clínico similar y cambios anatomopatológicos en la microcirculación pulmonar prácticamente idénticos. Dentro de la HAP se incluyen distintas formas: idiopática, hereditaria, inducida por fármacos o agentes tóxicos, asociada a otros procesos y formas que cursan con afección venosa o capilar significativa (enfermedad venooclusiva pulmonar, hemangiomatosis capilar pulmonar) (v. cuadro 85-1). La etiopatogenia, los hallazgos anatomopatológicos, las características clínicas, los métodos diagnósticos y el tratamiento son comunes para la mayoría de las formas de HAP.

Hipertensión arterial pulmonar idiopática

Concepto

El diagnóstico de HAP idiopática es de exclusión. Para establecerlo deben descartarse los factores de riesgo o condiciones clínicas que puede producir o asociarse a HP (v. cuadro 85-1). La HAP idiopática es una enfermedad minoritaria. La incidencia de la HAP es de 3,2 casos nuevos por millón de habitantes y año, de los cuales un 39% pertenecen a la forma idiopática. La enfermedad suele presentarse entre la tercera y la cuarta décadas de la vida, la distribución por raza es homogénea y es más frecuente en las mujeres.

Etiopatogenia

Factores genéticos. En la HAP hereditaria existen antecedentes familiares de la enfermedad, que se transmite según un patrón de herencia autosómico dominante con penetrancia incompleta. En estas familias, sólo el 10%-20% de los individuos portadores de anomalías genéticas padecen la enfermedad, y se produce el fenómeno de anticipación genética, que se define por el adelanto en la edad de aparición de los síntomas en generaciones sucesivas. En el 80% de estos casos se encuentran mutaciones en el gen del receptor II de las proteínas morfogénicas del hueso *(BMPR-II)*, que forma parte de la vía de señalización del factor transformador de crecimiento β (TGF-β).

También se han descrito mutaciones de otros genes (receptor de activina-cinasa 1 *[ALK1]*, endoglina *[ENG]*, *Smad 9*). Dada la escasa penetrancia de la enfermedad, se considera que deben existir factores adicionales, genéticos o ambientales, para que se desarrolle.

Disfunción endotelial. El endotelio es fundamental en la regulación del tono vascular y el control de la proliferación celular. En condiciones fisiológicas existe equilibrio entre la síntesis endotelial de agentes vasodilatadores y antiproliferativos, como la prostaciclina y el óxido nítrico (NO), y agentes vasoconstrictores y mitógenos celulares, como el tromboxano A_2 y la endotelina 1 (ET-1). En la HAP idiopática se produce un aumento de la excreción de tromboxano A_2 y una disminución de la expresión de las sintasas de prostaciclina y NO. La producción pulmonar de ET-1 está incrementada, así como su expresión en el endotelio pulmonar. Todo ello indica que el mecanismo fisiopatológico más importante en la HAP es la disfunción endotelial, causada por un estímulo externo en individuos genéticamente susceptibles. El desequilibrio en la síntesis de mediadores endoteliales favorece el aumento del tono y el desarrollo de lesiones estructurales en el lecho vascular. La diversidad en la naturaleza del estímulo capaz de producir lesión endotelial explica que la HAP pueda presentarse asociada a procesos que no guardan relación entre sí (v. cuadro 85-1).

Anatomía patológica

Los cambios anatomopatológicos en las arterias pulmonares en las distintas formas de HAP, incluida la idiopática, se caracterizan por la proliferación de la íntima, la hipertrofia de la capa media, el aumento de la adventicia, la obliteración de las arterias pequeñas y, en ocasiones, fenómenos de vasculitis y cambios en las paredes de las venas pulmonares. También pueden observarse lesiones plexiformes, que están formadas por la proliferación de canales endoteliales rodeados de miofibroblastos, células musculares lisas y tejido conectivo.

Cuadro clínico

Anamnesis

Los síntomas más frecuentes son disnea de esfuerzo, episodios sincopales o presincopales con el esfuerzo, dolor torácico, fatiga, palpitaciones y edema periférico. Dada la escasa especificidad de estos síntomas y su aparición gradual, es frecuente que el diagnóstico de HAP se establezca tardíamente. El síncope y el dolor torácico con el ejercicio orientan a una mayor limitación del gasto cardíaco. Es necesario interrogar sobre los factores de riesgo asociados a hipertensión pulmonar, así como sobre los antecedentes familiares y el uso de fármacos, especialmente anorexígenos (v. cuadro 85-1). Debe definirse en qué medida la enfermedad limita las actividades de la vida diaria. Para ello se utiliza la escala de clase funcional de la *New York Heart Association* (NYHA) modificada (escala de la Organización Mundial de la Salud [OMS]) (tabla 85-1), que tiene utilidad pronóstica y terapéutica.

Tabla 85-1

Escala de clase funcional de la Organización Mundial de la Salud

Clase funcional	Descripción
Clase I	Pacientes con hipertensión pulmonar sin limitación de la actividad física. La actividad física ordinaria no causa disnea, fatiga, dolor torácico ni episodios presincopales
Clase II	Pacientes con hipertensión pulmonar con ligera limitación de la actividad física. Los pacientes están confortables en reposo. La actividad física ordinaria causa disnea, fatiga, dolor torácico o episodios presincopales
Clase III	Pacientes con hipertensión pulmonar con marcada limitación de la actividad física. Los pacientes están confortables en reposo. La actividad física, incluso menor de la ordinaria, causa disnea, fatiga, dolor torácico o episodios presincopales
Clase IV	Pacientes con hipertensión pulmonar con incapacidad para llevar a cabo cualquier actividad física sin síntomas. Los pacientes manifiestan signos de insuficiencia cardíaca derecha. Puede presentarse disnea y/o fatiga incluso en reposo. La sensación de malestar aumenta con cualquier actividad física

Exploración física

Los signos físicos más frecuentes son: refuerzo y/o desdoblamiento del segundo tono cardíaco en el foco pulmonar, frémito palpable en el borde esternal izquierdo, soplo sistólico de insuficiencia tricuspídea y soplo diastólico de insuficiencia pulmonar que se percibe en el borde esternal izquierdo *(soplo de Graham-Steel).* Cuando existe disfunción del VD, se observa aumento de la presión venosa yugular, aumento de la onda «v» del pulso yugular, ingurgitación yugular, reflujo hepatoyugular, edemas maleolares, hepatomegalia y, en ocasiones, ascitis. En la exploración física debe prestarse atención a los signos que sugieran la presencia de una enfermedad sistémica potencialmente asociada a la HAP.

Exploraciones complementarias

Los objetivos de las pruebas diagnósticas son determinar el tipo de HP, identificar sus posibles causas y valorar la gravedad:

- *Determinaciones analíticas.* Se deben realizar estudios de función hepática y tiroidea, serología del HIV, el VHB y el VHC, y análisis de anticuerpos asociados a enfermedades autoinmunes sistémicas (ANA, anticentrómero, anti-DNA, anticardiolipina y anti-U1-RNP). Los pacientes con HAP idiopática pueden presentar títulos elevados de ANA sin otros indicadores de enfermedad del tejido conectivo. El valor del péptido natriurético cerebral (BNP), o de su prohormona NT-pro-BNP, que es secretado por los ventrículos cardíacos, se relaciona con el grado de sobrecarga y dilatación del VD, y constituye un marcador pronóstico de la enfermedad.
- *Radiografía de tórax.* Habitualmente existe ensanchamiento de las arterias pulmonares principales y de sus ramas proximales, con disminución de la vascularización periférica. Es frecuente el aumento del tamaño de la silueta cardíaca por crecimiento de la aurícula o del VD. En el 6% de los casos, la radiografía de tórax puede ser normal.
- *Electrocardiograma.* Es anormal en el 90% de los casos. Los hallazgos más comunes son: desviación del eje QRS hacia la derecha, signos de hipertrofia ventricular derecha con ondas R monofásicas en V1 y ondas S persistentes en V5-V6, signos de sobrecarga de VD con inversión de las ondas T en precordiales

derechas o bloqueo de la rama derecha y crecimiento auricular derecho.

- *Ecocardiograma.* La ecocardiografía con técnica de Doppler es un examen imprescindible, dado que permite estimar de forma no invasiva la PAP sistólica, valorar signos indirectos de HP y descartar una cardiopatía izquierda como origen de la HP. En la mayoría de los casos existe insuficiencia tricuspídea, que permite calcular el gradiente de presión sistólica entre la aurícula derecha (AD) y el VD a partir de la velocidad pico del flujo regurgitante transtricuspídeo (VRT). Un valor de VRT > 3,4 m/s sugiere una probabilidad alta de HP. Constituyen signos ecocardiográficos indirectos de HP la dilatación del VD, el aplanamiento del septo interventricular, la disminución del tiempo de aceleración pulmonar, el aumento de superficie de la AD y la dilatación de la vena cava inferior. La superficie de la AD > 18 cm^2 y la presencia de derrame pericárdico son indicadores de mal pronóstico.
- *Gammagrafía pulmonar.* La gammagrafía pulmonar con macroagregados de albúmina marcados con ^{99m}Tc debe realizarse en todos los pacientes con HP a fin de descartar un tromboembolismo crónico como causa de la HP. En la mayoría de los casos con HAP, la gammagrafía pulmonar es normal, aunque en ocasiones pueden observarse pequeños defectos subsegmentarios parcheados. Si el resultado de la gammagrafía es dudoso, debería realizarse una angio-TC y/o una arteriografía pulmonar selectiva para descartar con certeza un proceso tromboembólico.
- *Exploración funcional respiratoria.* Permite evaluar la repercusión sobre la función respiratoria y detectar una enfermedad respiratoria como causa de la HP. La alteración más frecuente es la disminución de la DLCO. También puede observarse un trastorno restrictivo de grado moderado. En la gasometría arterial suele haber hipoxemia e hipocapnia.
- *Tomografía computarizada.* Se recomienda realizar una TC de alta resolución cuando se sospeche una neumopatía intersticial y para descartar enfermedad venooclusiva pulmonar o hemangiomatosis

capilar pulmonar. La angio-TC es de utilidad para la localización de trombos en la HPTEC.

- *Prueba de esfuerzo.* La medición objetiva de la tolerancia al esfuerzo puede realizarse con pruebas sencillas (prueba de marcha de 6 min) o complejas (prueba de esfuerzo cardiopulmonar). La distancia recorrida en la prueba de marcha de 6 min se correlaciona con el pronóstico, el estado hemodinámico y la clase funcional. En la prueba de esfuerzo cardiopulmonar se observa reducción de la carga tolerada, del consumo pico de oxígeno, del pulso de oxígeno y de la eficiencia ventilatoria, así como un umbral láctico precoz.
- *Estudio hemodinámico pulmonar.* Practicado mediante cateterismo cardíaco derecho, es el principal examen diagnóstico de la HP, dado que lo confirma, y proporciona información sobre la gravedad y el pronóstico de la enfermedad. Su realización es imprescindible para establecer el diagnóstico de HP.

Durante el cateterismo debe valorarse el grado de reversibilidad de la hipertensión, mediante la prueba de reactividad vascular pulmonar (PRVP), en la que se estudian los cambios hemodinámicos agudos producidos por vasodilatadores de acción rápida (NO inhalado o prostaciclina i.v.). El resultado de la PRVP determina el plan terapéutico.

Diagnóstico

En el proceso diagnóstico de la HP se distinguen varias fases, que van desde la sospecha clínica a la evaluación de la gravedad (fig. 85-1). La herramienta fundamental para la detección de la HP es el ecocardiograma transtorácico. Si en dicho examen la probabilidad de HP es alta o intermedia, debe descartarse cardiopatía izquierda o enfermedad respiratoria que la justifiquen. Si estas no se confirman, se realizará gammagrafía de ventilación y perfusión (V/Q) para descartar un tromboembolismo pulmonar. En este punto es conveniente la derivación a una unidad experta en HP para completar la evaluación de una posible HPTEC en el caso de que existan defectos de perfusión pulmonar o efectuar cateterismo cardíaco derecho (CCD) en el caso de que no los haya. Si se confirma el diagnóstico de HAP, se efectuarán estudios específicos para identificar el subtipo.

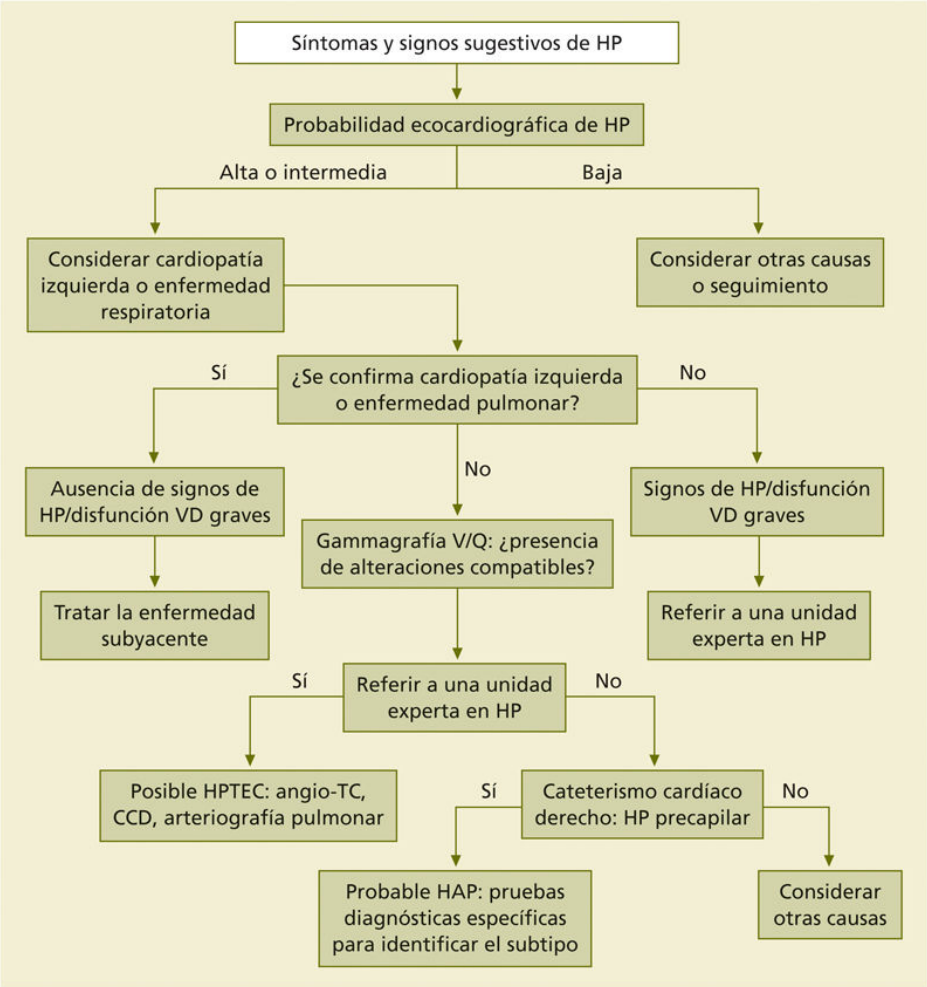


FIGURA 85-1 Algoritmo diagnóstico de la hipertensión arterial pulmonar. CCD: cateterismo cardíaco derecho; HAP: hipertensión arterial pulmonar; HP: hipertensión pulmonar; HPTEC: hipertensión pulmonar tromboembólica crónica; TC: tomografía computarizada; VD: ventrículo derecho; V/Q: ventilación-perfusión.

Pronóstico

El pronóstico de la HAP sin tratamiento no es bueno. La supervivencia media después del diagnóstico de los pacientes con HAP idiopática es de unos 2,8 años si no reciben tratamiento adecuado. Las principales causas de muerte en la HAP idiopática son insuficiencia cardíaca derecha y muerte súbita.

En todos los pacientes con HAP debe efectuarse una estratificación del riesgo de mortalidad en el inicio y en el seguimiento de la respuesta. Para la estratificación pronóstica se consideran de forma multidimensional

parámetros clínicos (signos de insuficiencia cardíaca derecha, progresión de los síntomas, presencia de síncope y clase funcional), de tolerancia al esfuerzo (distancia recorrida en la prueba de marcha de 6 min, o consumo pico de oxígeno y eficiencia ventilatoria en la prueba de esfuerzo cardiopulmonar), valor de BNP o NT-pro-BNP en el plasma, ecocardiográficos (área de AD, presencia de derrame pericárdico) o hemodinámicos (índice cardíaco, presión de AD, saturación de O_2 en la sangre venosa mezclada).

Tratamiento

Medidas generales

Debe advertirse a los pacientes que limiten la actividad física y eviten los fármacos que pueden agravar la HP (descongestionantes nasales, β-bloqueantes). Asimismo, debe insistirse acerca de una contracepción efectiva en las mujeres, debido a que la sobrecarga hemodinámica que representa el embarazo, sobre todo en el posparto inmediato, se tolera mal y puede llegar a producir la muerte materna en más del 30% de los casos.

Tratamiento farmacológico

Antagonistas del calcio. Están indicados en los pacientes que presentan una respuesta significativa en la PRVP. Este tipo de respuesta sólo se observa en el 13% de los casos. Dado el efecto inotrópico negativo de estos fármacos, sólo se administrarán cuando no exista insuficiencia cardíaca derecha. Los fármacos empleados más comúnmente son el nifedipino y el diltiazem en dosis altas. Los efectos adversos incluyen hipotensión, edemas maleolares e hipoxemia.

Fármacos específicos. Son fármacos que actúan sobre la función endotelial, ejerciendo acción vasodilatadora y eventualmente antiproliferativa. Existen cuatro tipos: prostanoides, antagonistas de los receptores de ET-1, inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (PDE-5) y estimuladores de la guanilato ciclasa soluble (sGC).

Prostanoides. La prostaciclina es una sustancia natural sintetizada por el endotelio con propiedades vasodilatadoras y antiproliferativas. Se dispone de prostaciclina sintética (epoprostenol) y de preparados análogos (iloprost,

treprostinilo). Los prostanoides prolongan la supervivencia, mejoran la hemodinámica pulmonar, aumentan la tolerancia al ejercicio y alivian los síntomas en pacientes con HAP.

Epoprostenol. Debe ser administrado en infusión i.v. continua debido a que su vida media es extraordinariamente corta (3-5 min), mediante una bomba de perfusión continua, conectada a un catéter venoso central permanente. Las dosis efectivas oscilan entre 20 y 40 ng/kg de peso por minuto. Los principales efectos adversos se derivan del método de administración: mal funcionamiento de la bomba, infecciones del catéter y trombosis venosa. La interrupción brusca de la perfusión del fármaco puede ser mortal. Los efectos secundarios más comunes son dolor mandibular, cefalea, eritema cutáneo, diarrea y artralgias. El desarrollo de tolerancia es frecuente, por lo que suele ser necesario incrementar progresivamente las dosis.

Iloprost. Tiene una vida media algo más prolongada que el epoprostenol y puede administrarse por vía i.v. o en nebulización. El iloprost nebulizado tiene un efecto terapéutico similar a la prostaciclina tanto a corto como a largo plazo. Se administra en sesiones repetidas cada 4 h en dosis de 2,5-5 µg por sesión. Como efecto secundario más importante cabe destacar la posibilidad de síncope.

Treprostinilo. Puede administrarse por vía s.c., i.v., p.o. o en nebulización. Habitualmente se emplea la vía s.c. en dosis que oscilan entre 20 y 80 ng/kg de peso por minuto. El efecto adverso más común es la aparición de eritema y dolor en el lugar de inserción del catéter subcutáneo.

Selexipag. Es un agonista del receptor IP de la prostaciclina que se administra por vía oral. Se ha demostrado que retrasa el deterioro clínico. Se emplea en dosis entre 800 y 1600 µg/12 h según tolerancia. Los efectos secundarios más comunes son similares a los de los agentes prostanoides.

Antagonistas de los receptores de la ET-1. La ET-1 es un péptido de síntesis endotelial con potente acción vasoconstrictora y mitógena, que se une a dos tipos de receptores, A y B. La acción sobre ambos receptores en la célula muscular lisa es la que da lugar a los efectos deletéreos de la ET-1. Sin embargo, la unión de la ET-1 con los receptores de tipo B presentes en la célula endotelial tiene acción vasodilatadora y antiproliferativa. Se dispone de tres fármacos en este grupo terapéutico, bosentán, ambrisentán y macitentán, que se administran p.o. El bosentán y el macitentán son

inhibidores duales de los receptores A y B, que se administran en dosis de 125 mg/12 h y 10 mg/24 h, respectivamente. El ambrisentán es un inhibidor selectivo de los receptores de tipo A de la ET-1 que se administra en dosis de 5 o 10 mg/día. Con los antagonistas de los receptores de la ET-1 se ha observado una mejoría de la sintomatología, la tolerancia al esfuerzo y la función ventricular derecha en la HAP. Con el macitentán se ha demostrado, además, un retraso en el empeoramiento clínico. El efecto indeseable más común es la elevación de las transaminasas hepáticas, lo que obliga a su control periódico.

Inhibidores de la PDE-5. La PDE-5 inactiva el GMPc intracelular, por lo que su inhibición incrementa la concentración intracelular de GMPc y produce vasodilatación. La PDE-5 se expresa abundantemente en los vasos pulmonares. Se dispone de dos fármacos que actúan por esta vía, el sildenafilo y el tadalafilo. El sildenafilo se administra p.o. en dosis de 20 mg/8 h, aunque también pueden ser efectivas dosis de hasta 80 mg/8 h, y el tadalafilo, en dosis de 40 mg/día. El empleo de estos fármacos proporciona una mejoría de la clase funcional, el perfil hemodinámico y la tolerancia al esfuerzo. Los efectos adversos más frecuentes son hipotensión, cefalea y dispepsia.

Estimuladores de la sGC. La sGC cataliza la formación de GMPc a partir de GTP. Los estimuladores de la sGC promueven la formación de GMPc de forma independiente al NO. Se dispone de un fármaco que actúa por esta vía, el riociguat, que se administra p.o. en dosis crecientes de 1 mg/8 h hasta 2,5 mg/8 h. Con el riociguat se ha observado una mejoría de la sintomatología, la tolerancia al esfuerzo y la función ventricular derecha en la HAP y en la HP tromboembólica crónica.

Medidas de soporte

Están dirigidas al tratamiento de las complicaciones de la enfermedad, principalmente la insuficiencia cardíaca derecha y la hipoxemia. El tratamiento de la insuficiencia cardíaca derecha incluye la dieta baja en sal y los diuréticos. Los diuréticos están indicados si hay signos de fallo ventricular derecho. Deben administrarse con cautela, porque la sobrediuresis puede producir un llenado inadecuado del VD y comprometer

su función. En los pacientes con hipoxemia arterial es aconsejable el aporte suplementario de O_2.

Anticoagulantes. La supervivencia de la HAP idiopática mejora con el uso a largo plazo de anticoagulantes. Están indicados en las formas idiopática, hereditaria y asociada a tóxicos o fármacos. Puede utilizarse acenocumarina o warfarina en dosis adecuadas para mantener una razón internacional normalizada (INR) de entre 1,5 y 2,5.

Procedimientos invasivos

Trasplante pulmonar. Debe reservarse para los pacientes con HAP en clase funcional III-IV que no responden al tratamiento médico óptimo, incluida la administración i.v. de epoprostenol. Actualmente suele realizarse trasplante bipulmonar.

Septostomía auricular. Procedimiento paliativo que consiste en la creación de un cortocircuito intracardíaco de la aurícula derecha a la izquierda, con el objetivo de disminuir las presiones de llenado del VD en los pacientes con insuficiencia cardíaca derecha grave que no responden al tratamiento médico. El cortocircuito derecha-izquierda empeora la oxigenación arterial, por lo que los candidatos deben tener una $SatO_2$ superior al 90% respirando aire ambiente.

Algoritmo de tratamiento

En la figura 85-2 se muestra de forma esquemática el algoritmo de tratamiento de los pacientes con HAP en función del riesgo. Dadas la escasa prevalencia de la HAP, la gravedad de la enfermedad y la necesidad potencial del empleo de fármacos de administración compleja, se recomienda que estos pacientes sean controlados en unidades con experiencia en la enfermedad. El tratamiento convencional de soporte incluye anticoagulantes, diuréticos y oxigenoterapia. La administración de fármacos más específicos se establece en función del resultado de la PRVP. Si es positiva, se administrarán antagonistas del calcio, en la dosis que ejerza la máxima acción vasodilatadora pulmonar con menos efectos adversos. La eficacia del tratamiento se reevaluará a los 3-6 meses. En los pacientes con PRVP negativa con riesgo intermedio o bajo se administrarán fármacos de administración p.o., preferentemente en combinación. En los

pacientes con riesgo alto, el tratamiento de elección es epoprostenol i.v., combinado con otros fármacos. En el caso de que la respuesta clínica no sea favorable, se considerará añadir un tercer fármaco y el trasplante pulmonar.

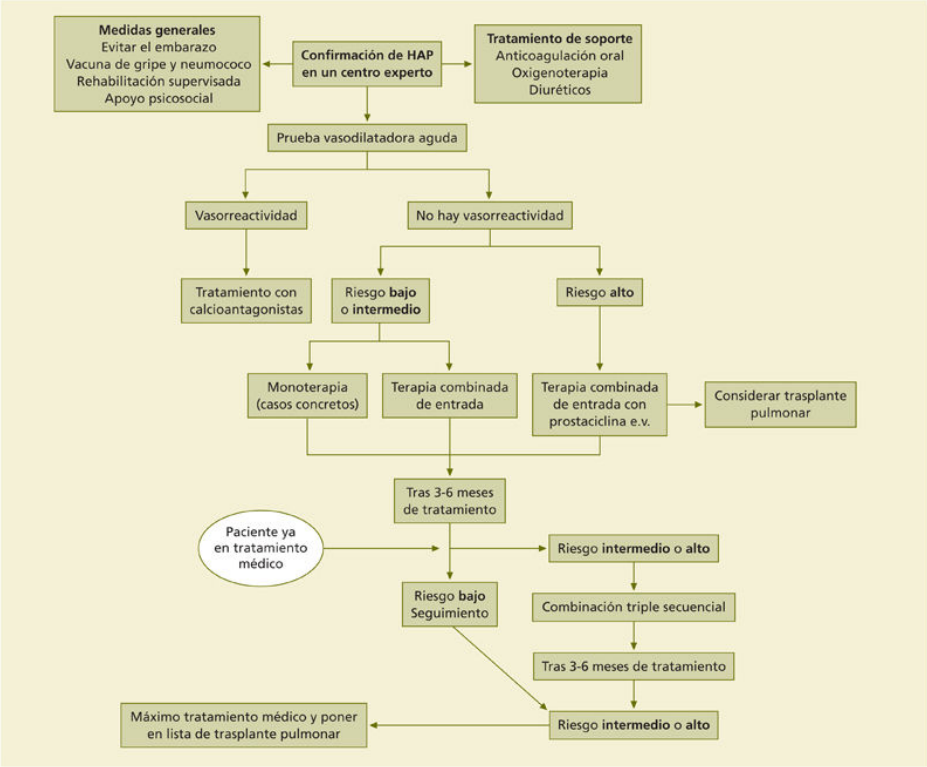


FIGURA 85-2 Algoritmo de tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar. HAP: hipertensión arterial pulmonar.

Hipertensión arterial pulmonar asociada a otros procesos

Enfermedades autoinmunes sistémicas

La HP es una de las posibles complicaciones pulmonares de las enfermedades autoinmunes sistémicas. La enfermedad que más frecuentemente se asocia a la HP es la esclerosis sistémica, especialmente en la forma con esclerodermia limitada, que puede observarse hasta en el 30% de los pacientes. Se han observado cambios compatibles con HP en el 50% de los pacientes con síndrome CREST. En la enfermedad mixta del

tejido conectivo, la incidencia de HP es similar a la de la esclerosis sistémica, mientras que en el LES es inferior (5%-10%).

La presentación clínica es superponible a la de la HAP idiopática. La ecocardiografía es la principal herramienta de detección, por lo que debe practicarse de forma habitual una vez al año en todos los pacientes con probabilidad elevada de desarrollar dicha complicación (esclerosis sistémica, síndrome CREST o enfermedad mixta del tejido conectivo). El tratamiento es análogo al de la HAP idiopática (v. fig. 85-2).

Hipertensión portal

La asociación de hipertensión portal e hipertensión pulmonar se conoce como *hipertensión portopulmonar (HPoP).* Su incidencia en pacientes con hepatopatía avanzada candidatos a trasplante hepático es del 3,5%. La HP es un factor de mal pronóstico tras el trasplante hepático, por lo que es recomendable efectuar un ecocardiograma a todos los candidatos a trasplante hepático. Se aconseja suspender los β-bloqueantes y no administrar anticoagulantes. Recientemente, un ensayo clínico controlado con macitentán ha demostrado mejoría clínica y hemodinámica en la HPoP. Estudios no controlados han demostrado mejoría con el empleo de prostanoides o inhibidores de la PDE-5. Los mejores resultados en supervivencia en series no controladas se han obtenido con la combinación de fármacos específicos para la HP y el trasplante hepático.

Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana

La incidencia anual de HP en los pacientes con infección por el HIV es del 0,1%-0,2%. La presencia de HP comporta una mortalidad elevada, incluso en los pacientes tratados con terapia antirretroviral. La presencia de HP no guarda relación con la gravedad de la infección por el HIV. El cuadro clínico es análogo al de otras formas de HAP. El papel de la terapia antirretroviral en el tratamiento de la HP no está establecido. Se han descrito casos de mejoría con terapia de alta actividad, aunque también existen casos de rápido empeoramiento. Por consiguiente, es recomendable efectuar un régimen de tratamiento análogo al de la HAP idiopática (v. fig. 85-2).

Enfermedad venooclusiva pulmonar y hemangiomatosis capilar pulmonar

La enfermedad venooclusiva pulmonar y la hemangiomatosis capilar pulmonar conforman un espectro de alteraciones vasculares con afectación capilar y venular pulmonar. Pueden presentarse de forma idiopática; hereditaria, asociada a mutaciones en el gen *EIF2AK4*, o asociarse a agentes tóxicos (tricloroetileno) o a otras enfermedades, en particular a la esclerosis sistémica (v. cuadro 85-1). La presentación clínica es indistinguible de otras formas de HAP. Sin embargo, en estas enfermedades se observan cambios en la TC de alta resolución (nódulos centrolobulillares, opacidades en vidrio deslustrado y engrosamientos septales) que permiten diferenciarla. Los pacientes con enfermedad venooclusiva pulmonar o hemangiomatosis capilar pulmonar pueden desarrollar edema pulmonar con los fármacos vasodilatadores, en particular con la prostaciclina, lo cual se considera diagnóstico del proceso. La única medida de tratamiento recomendable actualmente es el trasplante pulmonar.

Hipertensión pulmonar por tromboembolia crónica

Hasta un 3,8% de los pacientes con tromboembolia pulmonar pueden desarrollar HP debido a la persistencia de lesiones trombóticas en el lecho vascular pulmonar. La HPTEC puede abarcar tanto los segmentos proximales como los distales del árbol arterial pulmonar. Si existe afección de los segmentos proximales, es posible corregir quirúrgicamente el proceso. Se sospechará HPTEC cuando persista la clínica de disnea tras un episodio agudo de embolia pulmonar, a pesar del tratamiento anticoagulante. El diagnóstico se establece mediante la demostración de HP mediante cateterismo cardíaco derecho y por la presencia de fenómenos trombóticos en las arterias pulmonares, tras más de 3 meses de tratamiento anticoagulante correcto. Los estudios diagnósticos estarán orientados a la localización precisa de las lesiones trombóticas mediante angiografía selectiva de sustracción digital y angio-TC. El tratamiento de elección es la extracción de las lesiones obstructivas vasculares mediante endarterectomía pulmonar. El procedimiento está indicado cuando las lesiones trombóticas

son accesibles quirúrgicamente y no existen arteriopatía periférica ni comorbilidades significativas. La intervención es muy compleja y debe realizarse sólo en centros con equipos quirúrgicos y médicos experimentados, por lo que es recomendable que todos los pacientes con HPTEC sean evaluados en dichos centros para establecer la indicación quirúrgica. Los registros de casos publicados demuestran que la endarterectomía pulmonar aumenta la supervivencia, mejora la clínica y, en más del 50% de los pacientes, normaliza la hemodinámica pulmonar.

Recientemente se ha introducido la angioplastia pulmonar con balón como medida terapéutica en pacientes no candidatos a endarterectomía pulmonar que presentan lesiones distales en las arterias pulmonares segmentarias o subsegmentarias. Este procedimiento está en fase de consolidación y debe realizarse en pacientes que no tienen indicación quirúrgica y en centros con amplia experiencia en HPTEC.

En los pacientes con HPTEC debe efectuarse tratamiento anticoagulante de por vida. En los que presentan lesiones periféricas y en los casos con HP residual tras la endarterectomía pulmonar está indicado el tratamiento médico específico. Se ha demostrado que el riociguat y el macitentán mejoran la hemodinámica pulmonar y la tolerancia al esfuerzo en los pacientes con HPTEC, por lo que su empleo está indicado en los casos no tributarios de endarterectomía pulmonar o en la HP residual tras endarterectomía pulmonar.

Hipertensión pulmonar en la cardiopatía izquierda y en la enfermedad respiratoria

Las causas más comunes de HP son las cardiopatías izquierdas y las enfermedades respiratorias crónicas. En estos casos, la HP suele ser de escasa gravedad, aunque el pronóstico empeora. El tratamiento será el propio de la enfermedad de base. Los estudios efectuados hasta la actualidad no han demostrado que los fármacos específicos de HP tengan ninguna eficacia en estas situaciones clínicas, por lo que su uso está desaconsejado. Existe un porcentaje reducido de pacientes con enfermedades respiratorias crónicas que presentan alteración ventilatoria moderada e HP grave, en los que hay dudas acerca de la naturaleza del

proceso. Es aconsejable derivar a dichos pacientes a centros expertos en HP para su diagnóstico preciso y tratamiento.

Bibliografía especial

Barberà JA, Román A, Gómez-Sánchez MÁ, Blanco I, Otero R, López-Reyes R, et al. Guía de diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar: Resumen de recomendaciones. Arch Bronconeumol 2018;54(4):205-15.

Frost A, Badesch D, Gibbs JSR, Gopalan D, Khanna D, Manes A, et al. Diagnosis of pulmonary hypertension. Eur Respir J 2019;53(1). pii: 1801904.

Galiè N, Channick RN, Frantz RP, Grünig E, Jing ZC, Moiseeva O, et al. Risk stratification and medical therapy of pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J 2019;53(1). pii: 1801889.

Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Respir J 2015;46:903-75.

Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowka M, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. Eur Respir J 2019;53(1). pii: 1801913.

Síndrome hepatopulmonar

R. Rodríguez-Roisin

Se trata de una entidad clínica caracterizada por la tríada de: 1) hepatopatía crónica; 2) defecto de oxigenación arterial, y 3) dilataciones vasculares pulmonares. Se presenta sobre todo en la cirrosis hepática de cualquier causa y, también, en otras hepatopatías crónicas, como la hepatitis crónica activa, y en la hipertensión portal primitiva. Su prevalencia es del 15%-20% en los pacientes candidatos a trasplante hepático.

Los mecanismos biopatológicos no han sido todavía bien identificados. Se especula en torno a que los mecanismos más probables serían una insuficiente inactivación hepática o la producción anómala de sustancias vasodilatadoras. En el cuadro se han involucrado diversas sustancias con acción vasodilatadora, como la prostaciclina, el glucagón y el óxido nítrico. Últimamente toma cuerpo la hipótesis adicional de un proceso vasculogenético. El hallazgo morfológico pulmonar más característico es el aumento difuso del calibre de los vasos periféricos, precapilares y poscapilares, de distribución topográfica heterogénea en el contexto de una estructura del parénquima pulmonar bien conservada. Pueden coexistir también comunicaciones arteriovenosas, aunque menos frecuentemente, con presencia de arañas vasculares en la superficie pleural. El comportamiento de la circulación pulmonar en este síndrome es paradójico, ya que combina una respuesta hipóxica vasopresora reducida, cuando no nula, con una vasoconstricción pulmonar hipóxica activa.

La hemodinámica pulmonar se caracteriza por gasto cardíaco aumentado, PAP normal o baja y resistencia vascular pulmonar reducida. El mecanismo fisiopatológico fundamental de la hipoxemia arterial consiste en un desequilibrio marcado de las relaciones ventilación-perfusión al que se asocia, en las fases más avanzadas, *shunt* intrapulmonar a través de comunicaciones arteriovenosas y un trastorno de la difusión alveolocapilar de O_2 debido al incremento del diámetro capilar y a la disminución del tiempo de tránsito capilar por el gasto cardíaco elevado.

El cuadro clínico se caracteriza por disnea asociada o no a platipnea, arañas vasculares, acropaquia y, en su caso, cianosis. El examen funcional respiratorio siempre se asocia a un descenso aislado de la DLCO.

El diagnóstico se establece mediante la demostración del defecto de oxigenación arterial y de las dilataciones vasculares intrapulmonares. La alteración del intercambio gaseoso puede no reflejarse en la PaO_2, debido al efecto compensador que desempeñan el aumento del gasto cardíaco y la hiperventilación alveolar que suelen presentar los pacientes. Por ello es necesario calcular el gradiente alveoloarterial de O_2, que se encuentra invariablemente incrementado (por encima de 15 mm Hg). La medición de la SaO_2 no es de utilidad para el diagnóstico.

La demostración de dilataciones vasculares pulmonares debe efectuarse mediante ecocardiografía de contraste o técnicas isotópicas. La ecocardiografía con inyección intravenosa de suero salino agitado es la prueba diagnóstica por excelencia y permite visualizar microburbujas de aire en el corazón izquierdo unos 3-6 latidos después de su paso por el ventrículo derecho, que, en condiciones normales, deberían quedar atrapadas en la red capilar pulmonar y no se visualizarían en el ventrículo izquierdo. La gammagrafía pulmonar con macroagregados de albúmina marcada con ^{99m}Tc permite demostrar la captación extrapulmonar del radioisótopo.

No existe ningún tratamiento farmacológico para este síndrome. Tan sólo el trasplante hepático revierte completamente el cuadro clínico-funcional en el 90% de los casos. Los pacientes con insuficiencia respiratoria muy grave (PaO_2 inferior a 50 mm Hg) pueden tener mayor riesgo operatorio.

Bibliografía especial

Rodríguez-Roisin R, Krowka MJ. Hepatopulmonary syndrome—a liver-induced lung vascular disorder. N Engl J Med 2008;358:2378-87.

Rodríguez-Roisin R, Krowka MJ, Agustí A. Hepatopulmonary disorders: gas exchange and vascular manifestations (Chronic Liver Disease). Compr Physiol 2018;8:711-29.

Rodríguez-Roisin R, Krowka MJ, Hervé P, Fallon MB. ERS Task Force Pulmonary- Hepatic Vascular Disorders (PHD) Scientific Committee. Pulmonary-Hepatic vascular Disorders (PHD). Eur Respir J 2004;24:861-80.

Tromboembolia pulmonar

D. Jiménez Castro

Concepto

La trombosis venosa profunda (TVP) y la tromboembolia pulmonar (TEP) son las dos manifestaciones de una misma enfermedad, la enfermedad tromboembólica venosa (ETV). La TEP consiste en el enclavamiento en las arterias pulmonares de un trombo desprendido (émbolo) desde alguna parte del territorio venoso. Aunque el origen del émbolo puede ser una trombosis venosa de localización diversa (extremidades superiores, venas prostáticas, uterinas, renales y cavidades derechas), en la mayoría de los casos (90%-95%) se trata de una TVP de las extremidades inferiores.

Factores de riesgo

Los factores de riesgo para desarrollar TEP están relacionados con uno o varios de los mecanismos etiopatogénicos de la enfermedad: estasis, lesión endotelial e hipercoagulabilidad (tríada de Virchow). Se clasifican como mayores o menores, en función de que su riesgo protrombótico sea alto o moderado-bajo, respectivamente. Entre los factores de riesgo mayores se incluyen la prótesis o la fractura de cadera o de rodilla, la cirugía mayor, los politraumatismos y el daño espinal. Los factores de riesgo menores incluyen la inmovilización con férula de escayola de las extremidades inferiores, el ictus con parálisis de las extremidades inferiores, el reposo en cama > 3 días, los viajes prolongados de > 6-8 h, el cáncer, los catéteres o dispositivos venosos centrales, el uso de quimioterapia, el uso de fármacos antipsicóticos, fármacos o dispositivos hormonales estrogénicos, el embarazo, el puerperio, la artroscopia de rodilla, la cirugía laparoscópica, la enfermedad inflamatoria intestinal, la psoriasis, la edad avanzada, la obesidad mórbida, las varices, los antecedentes de TEP o TVP y la trombofilia (hereditaria o adquirida). Cuando la ETV se asocia a factores de riesgo desencadenantes, se califica como *provocada* o *secundaria* (el 50%

por factores de riesgo transitorios [p. ej., cirugía] y el 20% por cáncer). Cuando no concurren factores desencadenantes, se denomina *no provocada*, *espontánea* o *idiopática* (el 25% de los pacientes).

La trombofilia hereditaria aumenta el riesgo de TEP. Las dos mutaciones autosómicas dominantes más frecuentes son el factor V Leiden (que produce resistencia a la proteína C activada) y la mutación del gen de la protrombina (que aumenta la concentración plasmática de protrombina). Las deficiencias de los anticoagulantes naturales antitrombina III, proteína C y proteína S son mucho más infrecuentes. La hiperhomocisteinemia aumenta el riesgo de ETV, pero la reducción de los niveles de homocisteína con folato, vitamina B_6 o vitamina B_{12} no disminuye este riesgo. El síndrome antifosfolipídico es la causa más frecuente de trombofilia adquirida y aumenta el riesgo de trombosis arterial y venosa.

Epidemiología

La TEP es la tercera causa de muerte cardiovascular, después del ictus y del infarto agudo de miocardio, y la causa prevenible más frecuente de muerte entre los pacientes hospitalizados. Los pacientes con TEP son mayores que los pacientes con TVP, con más frecuencia presentan enfermedades cardiopulmonares crónicas y con menos frecuencia son portadores del factor V Leiden. Tres cuartas partes de las TEP son un primer episodio, mientras que una cuarta parte son recurrencias, fundamentalmente en pacientes que han suspendido la anticoagulación; el 75% de las embolias se producen en la comunidad, y el resto son de adquisición hospitalaria. La incidencia se dobla con cada década de vida, y alcanza 1 por cada 1.000 a los 60 años. Se produce con igual frecuencia en los hombres y en las mujeres, excepto en las mujeres jóvenes, en las que la incidencia aumenta por el uso de anticonceptivos orales.

Fisiopatología

El riesgo de desprendimiento de émbolos de la trombosis venosa aislada de las venas de la pantorrilla es pequeño. Sin embargo, alrededor de la mitad de los pacientes con TVP proximal de la pierna (vena poplítea o más proximal) o trombosis venosa pélvica tienen TEP, que suele ser

asintomática. Un 50% de los pacientes con TEP no tienen evidencia de TVP concomitante, porque el trombo ha migrado completamente al pulmón. Cuando el émbolo alcanza el lecho vascular pulmonar, se producen los siguientes efectos:

- Aumento de la resistencia vascular pulmonar debida a la obstrucción vascular o a los agentes neurohumorales.
- Alteración del intercambio gaseoso debido al aumento del espacio muerto alveolar, hipoxemia como consecuencia de trastornos ventilación-perfusión, cortocircuito derecha-izquierda y transferencia alterada de monóxido de carbono debido a la pérdida de la superficie de intercambio gaseoso.
- Hiperventilación alveolar debida a la estimulación refleja de los receptores de irritación.
- Aumento de las resistencias de las vías respiratorias.
- Disminución de la distensibilidad pulmonar por edema pulmonar, hemorragia pulmonar o pérdida de tensioactivo.

La insuficiencia cardíaca derecha es la causa más frecuente de muerte tras la TEP. Al aumentar la resistencia vascular pulmonar se produce dilatación y disfunción del ventrículo derecho (liberación de péptidos natriuréticos). El aumento de la tensión de la pared ventricular derecha también comprime la arteria coronaria derecha y puede precipitar la isquemia miocárdica y el infarto ventricular derecho (liberación de troponinas cardíacas). El ventrículo derecho dilatado comprime el ventrículo izquierdo y puede llevar a una caída del gasto ventricular izquierdo y de la presión arterial sistémica, provocando isquemia miocárdica debida a la perfusión comprometida de la arteria coronaria. Finalmente, puede producirse un colapso circulatorio y la muerte.

Cuadro clínico

Las manifestaciones clínicas de la TEP son inespecíficas. Tradicionalmente se han descrito tres grandes síndromes clínicos (de mayor a menor gravedad): 1) colapso circulatorio, que se manifiesta como síncope, hipotensión o cianosis; 2) disnea aislada, y 3) infarto pulmonar, que cursa

con dolor torácico pleurítico y/o hemoptisis. El uso creciente de la TC de tórax ha permitido identificar un cuarto grupo de pacientes, constituido principalmente por pacientes con cáncer, que presenta embolias incidentales (no sospechadas, que cursan con pocos síntomas o sin ellos). En los pacientes con TEP aguda, la disnea es el síntoma más frecuente, y la taquipnea, el signo más frecuente.

Exploraciones complementarias

Las pruebas analíticas no aportan datos útiles para el diagnóstico, excepto para excluir otras enfermedades. La leucocitosis es común. La gasometría arterial muestra habitualmente hipoxemia con normocapnia o hipocapnia, pero la PaO_2 puede ser normal hasta en el 30% de los pacientes. En cualquier caso, una hipoxemia inexplicada debe sugerir el diagnóstico, particularmente cuando la radiografía de tórax está poco alterada o es normal. El estrés del miocito cardíaco produce una elevación de los péptidos natriuréticos. Las troponinas cardíacas y la proteína ligadora de ácidos grasos cardíacos se elevan en caso de isquemia miocárdica y microinfarto de ventrículo derecho. El pronóstico de los pacientes con TEP empeora cuando estos biomarcadores están elevados.

La presencia de escasas alteraciones en la radiografía de tórax aumenta la sospecha de TEP; sin embargo, lo habitual es que existan anomalías. Las más frecuentes son: elevación del diafragma, infiltrado pulmonar y derrame pleural, en general escaso y serohemático. Otros signos menos comunes son la joroba de Hampton (condensación parenquimatosa de base pleural), la oligohemia localizada secundaria a la oclusión vascular (signo de Westermark) y las alteraciones laminares.

Los trastornos del ECG son insensibles, pero relativamente específicos. Los signos que se consideran más sugestivos son: inversión de la onda T en las derivaciones precordiales derechas, hipertrofia y sobrecarga de las cavidades derechas, y el clásico patrón S1Q3T3, que es raro e indicativo de hipertensión pulmonar.

Diagnóstico

Ninguna prueba aislada es lo suficientemente sensible y específica como para confirmar o descartar la presencia de TEP aguda sintomática. Por este motivo, el diagnóstico de la enfermedad debe combinar la sospecha clínica, los resultados del dímero D y los resultados de las pruebas de imagen. El proceso diagnóstico no justifica demoras en el inicio del tratamiento anticoagulante, que debe ser precoz en los pacientes con sospecha clínica intermedia o alta.

Se debe considerar el diagnóstico de TEP aguda sintomática en todo paciente que refiera disnea de nueva aparición, empeoramiento de su disnea habitual, dolor torácico, síncope o hipotensión sin una explicación alternativa, cuando las pruebas complementarias básicas (analítica, radiografía de tórax, ECG y gasometría arterial) han descartado otros diagnósticos diferenciales. En ese momento, la evaluación estandarizada mediante reglas de predicción de la probabilidad clínica clasifica a los pacientes en categorías con prevalencia de TEP distinta (aproximadamente el 10% para probabilidad baja, el 25% para probabilidad intermedia y > 60% para probabilidad alta) y facilita la interpretación de las demás pruebas diagnósticas. La escala de Wells es la más ampliamente utilizada (tabla 85-2).

Tabla 85-2

Escalas de puntuación de Wells para la graduación de la probabilidad clínica en la tromboembolia pulmonar aguda sintomática

Escala de Wells	Puntuación
Diagnóstico alternativo menos probable que la TEP	3,0
Síntomas o signos de TVP	3,0
Antecedentes de TEP o TVP	1,5
Inmovilización de al menos 3 días o cirugía en el último mes	1,5
Frecuencia cardíaca > 100/min	1,5
Hemoptisis	1,0
Cáncer en tratamiento activo o paliativo en los últimos 6 meses	1,0

Probabilidad baja: < 2 puntos.

Probabilidad intermedia: 2-6 puntos.

Probabilidad alta: ≥ 6 puntos.

TEP: tromboembolia de pulmón; TVP: trombosis venosa profunda.

El dímero D es un producto de degradación de la fibrina presente en el trombo, que se genera cuando esta es proteolizada por la plasmina. Es una prueba de alta sensibilidad, pero de baja especificidad, porque su elevación también se asocia a otras situaciones clínicas, como edad avanzada, infección, infarto agudo de miocardio, cáncer, embarazo, ingreso hospitalario o tras una cirugía. En pacientes con probabilidad baja o intermedia de TEP, un dímero D negativo (< 500 ng/mL) excluye el diagnóstico de TEP. En pacientes mayores de 50 años con probabilidad baja o intermedia de TEP, el uso de un punto de corte de dímero D ajustado a la edad (i.e., edad × 10) es una estrategia segura que disminuye la solicitud de pruebas de imagen.

En el momento actual, la angiotomografía (angio-TC) de tórax multidetector es la prueba de imagen de elección para el diagnóstico de la TEP. Se debe realizar en pacientes con probabilidad clínica alta, o en los que tienen probabilidad no alta y un resultado positivo de dímero D. El diagnóstico definitivo depende de la visualización de un defecto de llenado intraluminal en más de un corte. En los pacientes que padecen TEP, la angio-TC multidetector permite evaluar el tamaño del ventrículo derecho y aporta información pronóstica. En los pacientes que no padecen TEP, las imágenes del parénquima pulmonar permiten establecer diagnósticos alternativos no manifiestos en las radiografías de tórax que explican los síntomas y signos de presentación, como neumonía, enfisema, fibrosis pulmonar, lesiones pulmonares que ocupan espacio y trastornos patológicos de la aorta.

La gammagrafía de ventilación/perfusión (V/Q) se suele reservar para pacientes con alergia a contrastes yodados, para los que tienen insuficiencia renal o para mujeres embarazadas con sospecha de TEP en las que la ecografía de las extremidades inferiores ha sido negativa, y siempre que la radiografía de tórax sea normal. La gammagrafía V/Q de alta probabilidad (dos o más defectos segmentarios de perfusión con ventilación normal) confirma el diagnóstico, mientras que la gammagrafía normal descarta una TEP clínicamente significativa. La gammagrafía V/Q de probabilidad baja o intermedia se considera no diagnóstica y obliga a la realización de pruebas de imagen adicionales.

La ecografía de las extremidades inferiores es el método de elección para la detección de TVP concomitante en pacientes con TEP. El criterio

diagnóstico principal es la falta de compresibilidad de la luz venosa. Actualmente su uso se reserva para pacientes con sospecha de TEP y discordancia entre la probabilidad clínica y el resultado de las pruebas de imagen torácicas (p. ej., clínica de alta probabilidad y gammagrafía de baja probabilidad), para pacientes con gammagrafía V/Q no diagnóstica y para pacientes embarazadas como primera exploración diagnóstica.

En general, la ecocardiografía transtorácica carece de utilidad para el diagnóstico de los pacientes con sospecha de TEP. Aunque la TC multidetector también es la prueba diagnóstica de elección en los pacientes inestables hemodinámicamente con sospecha de TEP, la ecocardiografía realizada a pie de cama puede aportar información diagnóstica muy valiosa en los centros en los que la angio-TC multidetector no esté disponible, o en los casos en los que la inestabilidad del paciente impida su traslado a la sala de radiología. En los pacientes inestables, la ausencia de signos ecocardiográficos de disfunción o sobrecarga de cavidades derechas descarta la TEP como causa de compromiso hemodinámico.

Las figuras 85-3 y 85-4 muestran el algoritmo diagnóstico para pacientes con sospecha de TEP aguda sintomática.

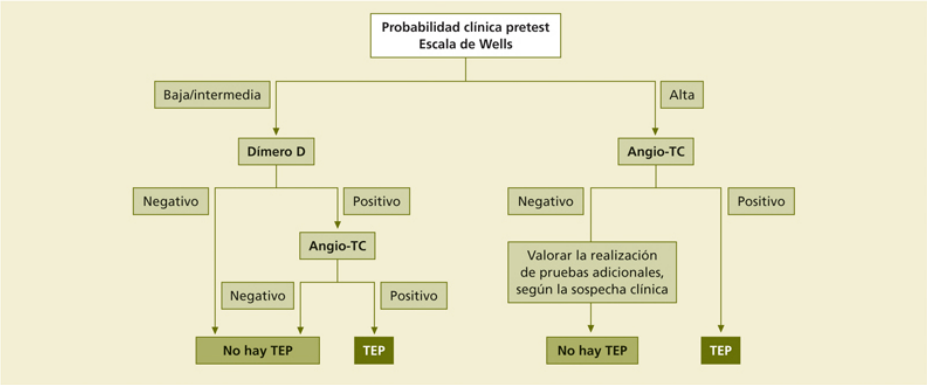


FIGURA 85-3 Algoritmo para el diagnóstico del paciente estable hemodinámicamente con sospecha de TEP. TEP: tromboembolia de pulmón.

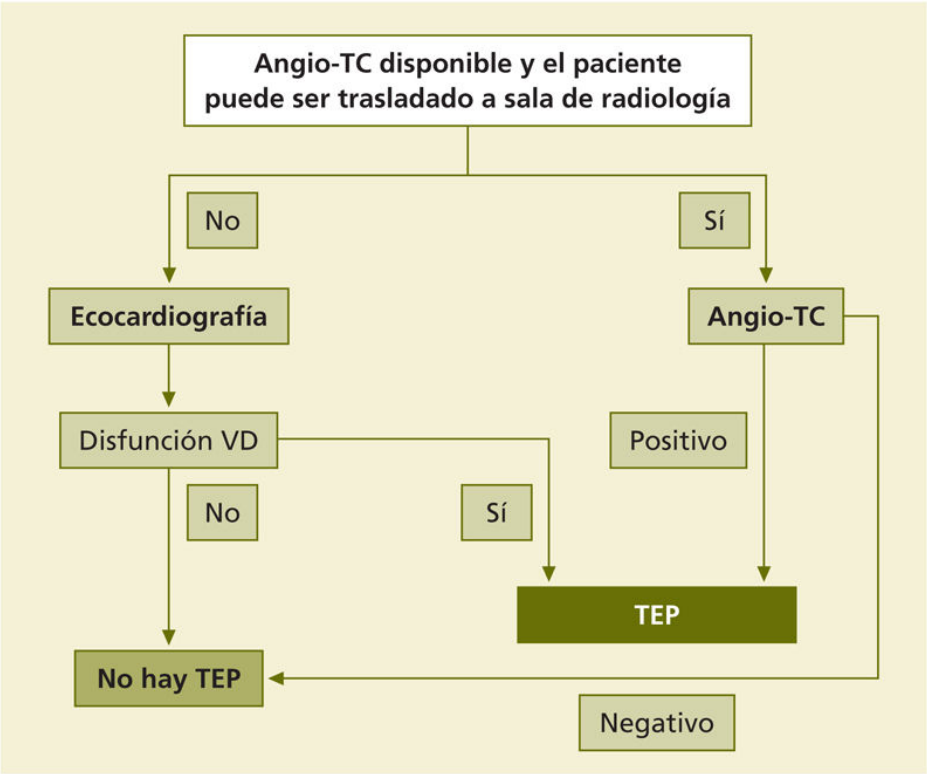


FIGURA 85-4 Algoritmo para el diagnóstico del paciente inestable hemodinámicamente con sospecha de TEP. TEP: tromboembolia de pulmón; VD: ventrículo derecho.

Pronóstico

Una vez diagnosticada la TEP, la *estratificación pronóstica* de los pacientes es fundamental para la elección del mejor tratamiento. La inestabilidad hemodinámica (*shock* cardiogénico o hipotensión arterial [tensión arterial sistólica < 90 mm Hg]) identifica a un grupo de pacientes de *alto riesgo* (también denominada TEP masiva) que requiere tratamiento de recanalización de urgencia (trombólisis o embolectomía; v. Tratamiento). Entre los pacientes estables hemodinámicamente, los que tienen dilatación/disfunción del ventrículo derecho y elevación de los biomarcadores cardíacos presentan un *riesgo intermedio* de complicaciones (también llamada TEP submasiva) y requieren anticoagulación y vigilancia hospitalaria estrecha con monitorización. La evolución de la mayoría de los pacientes con TEP de *bajo riesgo* (TEP no masiva) es satisfactoria con el

tratamiento anticoagulante convencional, y pueden ser dados de alta del hospital precozmente (p. ej., en los primeros 5 días).

Tratamiento

La tabla 85-3 muestra el tratamiento de los pacientes con TEP aguda sintomática, según su estratificación pronóstica.

Tabla 85-3

Tratamiento de la fase aguda de la tromboembolia de pulmón según la estratificación del riesgo

Gravedad	Identificación	Tratamiento	Contraindicación
TEP de alto riesgo (masiva)	*Shock* cardiogénico o hipotensión arterial (PAS < 90 mm Hg)	Trombólisis sistémica en dosis completas Ingreso en la unidad de vigilancia intensiva	Embolectomía quirúrgica o percutánea (si hay contraindicación absoluta) Trombólisis sistémica en dosis reducidas o trombólisis local (si hay contraindicación relativa)
TEP de riesgo intermedio (submasiva)	PAS ≥ 90 mm Hg y disfunción/dilatación ecocardiográfica del ventrículo derecho y daño miocárdico	Anticoagulación convencional Si hay deterioro hemodinámico después del diagnóstico, trombólisis Vigilancia hospitalaria con monitorización	Filtro de la vena cava inferior
TEP de riesgo bajo (no masiva)	PAS ≥ 90 mm Hg y escalas clínicas pronósticas* negativas. En caso de disponer de pruebas de imagen o biomarcadores, ausencia de disfunción/dilatación del ventrículo derecho y de daño miocárdico	Anticoagulación convencional Ingreso hospitalario y alta precoz (p. ej., en los primeros 5 días)	Filtro de la vena cava inferior

PAS: presión arterial sistólica; TEP: tromboembolia de pulmón.

* Escala *Pulmonary Embolism Severity Index* (PESI), PESI simplificada o criterios de Hestia.

Medidas generales

La mayoría de los pacientes con TEP aguda pueden movilizarse desde el momento del diagnóstico. Sólo deben permanecer en reposo (durante las primeras 48-72 h) los pacientes con TEP de alto riesgo y los que presentan

TEP de riesgo intermedio y TVP concomitante. En estos pacientes, la embolización del trombo residual de las extremidades inferiores podría desencadenar el fracaso de un ventrículo derecho ya disfuncionante. Se debe administrar oxigenoterapia a los pacientes con TEP y una saturación de oxígeno menor del 90%. La insuficiencia respiratoria que no se corrige con oxigenoterapia es infrecuente y debería hacer sospechar la presencia de un foramen oval permeable.

Los pacientes inestables hemodinámicamente con TEP se benefician de la administración de cantidades modestas de volumen (no más de 500 mL de suero salino). Un aumento excesivo de la precarga podría precipitar el fracaso del ventrículo derecho. La noradrenalina es el inotrópico de elección en los pacientes con TEP y *shock* cardiogénico.

Tratamiento anticoagulante

Hay varias estrategias para el tratamiento anticoagulante de la TEP:

1. Anticoagulación parenteral (HBPM, fondaparinux o HNF) solapada y seguida por antagonistas de la vitamina K (p. ej., acenocumarol). La anticoagulación parenteral sólo puede ser suspendida a partir del 5.° día, y siempre que haya una determinación de INR por encima de 2,0.
2. Anticoagulación parenteral (5-10 primeros días) seguida de los anticoagulantes orales de acción directa dabigatrán (inhibidor directo de la trombina) o edoxabán (inhibidor directo del factor X activado).
3. Monoterapia con los inhibidores directos del factor X activado apixabán o rivaroxabán. Ambos fármacos requieren dosis mayores durante el inicio de tratamiento (primera semana en el caso del apixabán y primeras 3 semanas en el caso del rivaroxabán).
4. Monoterapia con HBPM durante todo el tratamiento en los pacientes con cáncer y en las mujeres embarazadas. En los pacientes con cáncer, las HBPM son más eficaces que el tratamiento con antagonistas de la vitamina K, y son más sencillas de usar en los que reciben quimioterapia concomitante o requieren procedimientos invasivos. Se deben usar HBPM en las mujeres

embarazadas, porque los antagonistas de la vitamina K tienen efecto teratógeno.

Las HBPM, el fondaparinux y los anticoagulantes orales de acción directa no requieren controles de laboratorio. La HNF sí requiere controles de laboratorio y se reserva para los pacientes inestables hemodinámicamente, con insuficiencia renal grave, en los que se considere la posibilidad de tratamiento fibrinolítico o en los que pudiera ser necesario revertir el efecto anticoagulante con rapidez.

Los anticoagulantes orales de acción directa son tan eficaces como el tratamiento convencional (p. ej., antagonistas de la vitamina K), no requieren controles de laboratorio y se asocian a un menor riesgo de sangrados mayores. Están contraindicados en la insuficiencia renal grave (p. ej., aclaramiento de creatinina < 30 mL/min), y aún hay poca experiencia sobre su uso en pacientes con cáncer.

Tratamiento trombolítico

El tratamiento trombolítico sistémico (t-PA [de elección], uroquinasa o estreptoquinasa) acelera la lisis del coágulo y produce una mejoría hemodinámica más rápida que el tratamiento con HNF, aunque no hay diferencias en la trombosis residual después de 5-7 días. El tratamiento trombolítico sistémico está indicado en pacientes con TEP aguda sintomática e inestabilidad hemodinámica (definida como *shock* cardiogénico o presión arterial sistólica < 90 mm Hg mantenida, no debida a hipovolemia, sepsis o arritmias cardíacas). Entre las contraindicaciones para la trombólisis sistémica se incluyen las enfermedades intracraneales, la cirugía reciente y el antecedente de trauma reciente. Hay alrededor del 1%-3% de riesgo de hemorragias intracraneales. La mejor manera de minimizar el riesgo de hemorragia es seleccionar cuidadosamente a los pacientes en relación con las contraindicaciones de la trombólisis.

Embolectomía pulmonar

La embolectomía pulmonar (quirúrgica o percutánea a través de un catéter) está indicada para los pacientes con TEP de alto riesgo y contraindicación absoluta para la trombólisis sistémica. En los pacientes con TEP y

contraindicación relativa para la trombólisis sistémica en dosis completas, las técnicas percutáneas se pueden complementar con la administración local (p. ej., en las arterias pulmonares) de dosis reducidas de fármaco trombolítico.

Filtros de la vena cava

Lo filtros de la vena cava están indicados en: 1) pacientes con TEP y contraindicación para la anticoagulación, y 2) recurrencia tromboembólica a pesar de anticoagulación adecuada. Siempre que sea posible se deberá colocar un filtro recuperable, y este deberá ser retirado tan pronto como se pueda iniciar la anticoagulación.

Duración del tratamiento anticoagulante

Todos los pacientes con TEP deberían recibir un mínimo de 3 meses de tratamiento anticoagulante (si no hay contraindicación para su uso). El tratamiento anticoagulante extendido (p. ej., más allá de esos 3 meses y sin fecha predefinida de suspensión) reduce el riesgo de recurrencias trombóticas un 90%, pero multiplica el riesgo de sangrado por 3. Por este motivo, la decisión de tratar a los pacientes con TEP de forma extendida requiere un balance entre el riesgo de recurrencia al suspender el tratamiento, el riesgo de sangrado si se mantiene, y las preferencias del paciente y el gasto sanitario asociado.

De forma general, los pacientes con un segundo episodio de TEP idiopática y los pacientes con síndrome antifosfolipídico deberían recibir tratamiento extendido. Los pacientes con trombosis asociada a cáncer deberían recibir tratamiento anticoagulante mientras el cáncer permanezca activo. Se recomienda suspender el tratamiento a los 3 meses en los pacientes con TEP secundaria a un factor de riesgo mayor transitorio (y resuelto), y se sugiere suspender el tratamiento a los 3 meses en los pacientes con TEP secundaria a un factor de riesgo menor transitorio (y resuelto). En los pacientes con TEP idiopática se sugiere un tratamiento indefinido con reevaluaciones periódicas (anuales). Si se valora la suspensión de la anticoagulación en este grupo, el riesgo de recurrencia es menor en las mujeres y en los pacientes con una determinación de dímero D negativa al suspender los anticoagulantes.

Hipertensión pulmonar por tromboembolia crónica

Aproximadamente un 4% de los pacientes que sobreviven a un episodio de TEP desarrollarán hipertensión pulmonar en los años posteriores al evento trombótico (v. Hipertensión pulmonar, anteriormente). Muchos pacientes no manifiestan síntomas como disnea, hemoptisis o insuficiencia cardíaca derecha hasta fases avanzadas de la enfermedad; esto hace que el diagnóstico precoz sea difícil. En la mayoría de los casos, el tratamiento se realiza cuando la enfermedad está avanzada, lo que empeora el pronóstico. La tromboendarterectomía es el tratamiento de elección de estos pacientes. No obstante, entre el 10% y el 50% de los pacientes evaluados son rechazados para la cirugía, y es un procedimiento quirúrgico mayor asociado a un alto riesgo perioperatorio.

Vasculitis pulmonares

Las vasculitis pulmonares constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades caracterizadas por inflamación, isquemia y necrosis de la pared de cualquier vaso sanguíneo (arterias, arteriolas, venas, vénulas o capilares). La lesión producida está relacionada con la oclusión por inflamación y la necrosis tisular resultante. Las manifestaciones clínicas son diversas y dependen del calibre del vaso sanguíneo y el órgano afecto (v. cap. 135, Vasculitis).

Hemorragias pulmonares difusas

Concepto

Las hemorragias alveolares difusas constituyen un síndrome que se caracterizan por hemoptisis (aunque puede estar ausente en un tercio de los pacientes), presencia de infiltrados alveolares bilaterales, caída de los valores de hemoglobina y aumento de la capacidad de difusión de monóxido de carbono por encima del 30%. Cuando las hemorragias alveolares se asocian a glomerulonefritis, el proceso se denomina *síndrome pulmón-riñón.*

Clasificación

Desde un punto de vista diagnóstico y terapéutico, las hemorragias alveolares se pueden dividir en dos grandes grupos: las asociadas a fenómenos inflamatorios de los capilares pulmonares (capilaritis) y las no asociadas a capilaritis. Entre las primeras se pueden citar la granulomatosis con poliangitis, la poliangitis microscópica, la capilaritis pulmonar aislada, las enfermedades autoinmunes sistémicas, el síndrome antifosfolipídico, la crioglobulinemia mixta, el síndrome de Behçet, la púrpura de Henoch-Schönlein, la glomerulonefritis pauciinmunitaria, la glomerulonefritis con depósito de inmunocomplejos, el rechazo agudo en el trasplante o la inducida por tóxicos o fármacos. Las hemorragias alveolares no asociadas a capilaritis incluyen la hemosiderosis pulmonar idiopática, el lupus eritematoso sistémico, el síndrome de Goodpasture, la lesión alveolar difusa, la estenosis mitral, las alteraciones de la coagulación o la enfermedad venooclusiva, entre otras.

Diagnóstico

El diagnóstico de hemorragia alveolar difusa se confirma mediante el lavado broncoalveolar. El líquido obtenido es hemorrágico y contiene hemosiderófagos. Para realizar el diagnóstico etiológico primeramente deben descartarse la estenosis mitral, las alteraciones de la coagulación o la

exposición a tóxicos (anhídrido trimelítico, cocaína, detergentes, isocianatos, pesticidas) o fármacos (amiodarona, nitrofurantoína, penicilamina, sirolimus). En una segunda fase se deben realizar diferentes pruebas analíticas:

- Análisis de orina y determinación de la creatinina sérica y BUN para descartar el síndrome pulmón-riñón.
- Determinación de los péptidos natriuréticos para descartar la estenosis mitral o la insuficiencia cardíaca.
- ANCA: positivos en pacientes con granulomatosis con poliangitis o poliangitis microscópica. Los c-ANCA se asocian más frecuentemente a la granulomatosis con poliangitis, mientras que los p-ANCA se suelen asociar a la poliangitis microscópica o a la granulomatosis eosinofílica con poliangitis.
- Anticuerpos antimembrana basal del glomérulo: orientan a enfermedad de Goodpasture, aunque se prefiere una biopsia renal para el diagnóstico definitivo.
- Serología para diagnóstico de lupus eritematoso sistémico: complemento, ANA, anticuerpos contra DNA de doble hélice.
- Anticuerpos antifosfolipídicos.
- Estudios microbiológicos.

Tratamiento

El tratamiento de la hemorragia pulmonar difusa asociada a capilaritis consiste en la administración de dosis altas de glucocorticoides. La necesidad de añadir otros agentes inmunosupresores depende de la gravedad del cuadro, de la respuesta esperada a los glucocorticoides y de la enfermedad de base:

- Vasculitis sistémicas: se recomienda añadir ciclofosfamida o rituximab a los glucocorticoides.
- Síndrome de Goodpasture: se recomienda añadir ciclofosfamida a los glucocorticoides y realizar plasmaféresis.
- Hemosiderosis pulmonar idiopática: dosis altas de glucocorticoides.

Bibliografía especial

Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry. *Lancet*. 1999;353:24–27.

Jaff MR, Archer SL, Cushman M, Goldenberg N, Goldhaber SZ, Jenkins S, on behalf of the American Heart, Association Council on Cardiopulmonary CC, Perioperative and Resuscitation, Council on Peripheral Vascular Disease, and Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biologyet al. Management of Massive and Submassive Pulmonary Embolism, Iliofemoral Deep Vein Thrombosis, and Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123:1788–1830.

Jiménez D, Aujesky D, Yusen RD. Risk stratification of normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Br J Haematol*. 2010;151:415–424.

Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Chest guideline and expert panel report. *Chest*. 2016;149:315–352.

Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galiè N, et al. Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 2014;35:3033–3069.

86

Tumores broncopulmonares

C. Agustí García-Navarro

R.M.ª Marrades Sicart

L. Molins López-Rodó

Cáncer de pulmón

C. Agustí García-Navarro, R. M.ª Marrades Sicart

Epidemiología y factores de riesgo

El cáncer de pulmón constituye la causa principal de muerte por cáncer en el mundo. En 2018, representaba el 14% de todos los cánceres en los varones y el 13% en las mujeres. La supervivencia a los 5 años en las últimas décadas era del 12%, y en la actualidad es del 18%. Debido a la alta prevalencia de tabaquismo en los países en desarrollo, el número de casos está en crecimiento, y el cáncer de pulmón figura entre las 10 causas de muerte más frecuentes. La entrada del nuevo siglo ha coincidido con avances en el conocimiento de los mecanismos biológicos de desarrollo del cáncer de pulmón y en los métodos diagnósticos y de estadificación. Además, han aparecido tratamientos biológicos que suponen el inicio de la llamada *terapia diana*, que contempla un tratamiento personalizado basado en las alteraciones moleculares y que probablemente justifica el discreto incremento en la supervivencia observado en los últimos años.

Hábito tabáquico

El humo de tabaco es el principal factor de riesgo para el cáncer de pulmón, y se estima que es responsable del 90% de los casos. Entre los fumadores crónicos, un 15% desarrollarán cáncer de pulmón. Tan sólo el 15% de los casos de cáncer de pulmón se dan en no fumadores. El humo de tabaco contiene 4.000 sustancias químicas, entre las que se incluye un mínimo de 40 componentes con potencial cancerígeno demostrado, como las nitrosoureas y el benzopireno. El riesgo de desarrollar un cáncer de pulmón aumenta con el número de cigarrillos fumados al día, el número de años que se fuma, la edad de inicio del tabaquismo, el grado e intensidad de las inhalaciones, el contenido en alquitrán y nicotina, y el consumo de cigarrillos sin filtro. El hábito tabáquico se asocia a todos los tipos histológicos de cáncer de pulmón. Otras formas de tabaquismo (puro, pipa)

también se han relacionado con cáncer de pulmón, si bien dicha relación no es tan evidente.

Tabaquismo pasivo

El 15% de los casos de cáncer de pulmón se dan en no fumadores, y el 5% de las muertes por esta enfermedad se atribuyen a tabaquismo pasivo. El paciente no fumador incrementa un 20% el riesgo de desarrollar cáncer de pulmón si se expone al humo de tabaco en el ambiente familiar o laboral.

Sexo

En EE. UU., la incidencia de cáncer de pulmón ha pasado de una relación varón:mujer de 7:1 hace unos años a una relación 2:1 en la actualidad, y constituye la causa más frecuente de muerte por cáncer en la mujer, por delante del de mama. En los países donde el hábito tabáquico en la mujer apareció más tarde, se detecta un incremento progresivo en la incidencia, y es de esperar un comportamiento epidemiológico similar al norteamericano.

Etnia

Los varones de etnia negra tienen un riesgo mayor de desarrollar un cáncer de pulmón que los varones caucásicos para un mismo grado de tabaquismo. Por el contrario, los varones de origen asiático parecen tener mejor pronóstico que los caucásicos, hecho que podría estar determinado por las características específicas del tumor.

Distribución geográfica

La prevalencia del cáncer de pulmón varía notablemente según la geografía y está en relación directa con el hábito tabáquico de la zona evaluada.

Dieta

Existe evidencia epidemiológica de que la ingesta de frutas y vegetales en abundancia disminuye el riesgo de desarrollar cáncer de pulmón. No se conocen los constituyentes específicos de estos alimentos que confieren protección.

Polución atmosférica

Existe una diferencia pequeña, pero consistente, en la incidencia y la mortalidad por cáncer de pulmón entre las áreas urbanas y las rurales, lo que sugiere que la polución atmosférica podría desempeñar un papel carcinogénico en las zonas urbanas densamente pobladas.

Edad

La edad es uno de los factores predisponentes, debido a factores biológicos como la alteración del DNA y el acortamiento de telómeros. La edad media de presentación del cáncer de pulmón es de 70 años tanto en los varones como en las mujeres.

Enfermedades respiratorias e infecciones crónicas

La fibrosis pulmonar idiopática, la EPOC y la infección por el HIV se asocian a un riesgo incrementado de desarrollar cáncer de pulmón.

Predisposición hereditaria

El hecho de que sólo el 15% de los fumadores serán diagnosticados de cáncer de pulmón al llegar a los 75 años de edad sugiere que existe una predisposición genética que influye en la probabilidad de desarrollar la enfermedad. Estudios epidemiológicos demuestran una clara agregación familiar, de tal manera que el riesgo de padecer cáncer de pulmón es mayor en fumadores con antecedentes familiares, en especial cuando se dan varios casos en la familia. Enzimas del citocromo P450 y transferasas del glutatión actúan como metabolizadores de carcinógenos. Se han identificado polimorfismos de los genes de estos sistemas de metabolización que influyen en el riesgo de sufrir cáncer de pulmón.

Factores ocupacionales

El radón es un gas inerte natural derivado de la degradación del uranio. En EE. UU., la exposición al radón es la segunda causa de cáncer de pulmón, y es responsable del 10% de los casos, especialmente en fumadores. La exposición al radón se ha convertido en un tema de gran interés epidemiológico, dado que podría constituir una amenaza para grupos

amplios de población al demostrarse su filtración desde el suelo y las rocas a través de los cimientos de los edificios. El grado de exposición dependerá de la zona geográfica concreta y de sus características geológicas, así como del tipo de construcción. La exposición al asbesto es la responsable de alrededor del 3%-4% de los casos. Los casos de cáncer de pulmón secundarios a exposición al asbesto aparecen 20 años después del primer contacto. Existe una relación íntima entre intensidad de la exposición y riesgo de desarrollar cáncer de pulmón; no obstante, y a diferencia de otros carcinógenos, una exposición corta puede causar este cáncer si ha sido suficientemente intensa. En este grupo de trabajadores, el tabaco supone un riesgo multiplicativo y no aditivo, y se especula que el asbesto actuaría como cocarcinógeno del tabaco.

Otros factores ocupacionales que incrementan el riesgo de desarrollar cáncer de pulmón son los compuestos de arsénico (p. ej., mineros, fundidores, agricultores que utilizan pesticidas), níquel, berilio, cadmio e hidrocarbonos policíclicos aromáticos.

Cáncer de pulmón en no fumadores

Es la séptima causa de muerte por cáncer y se ha incrementado en los últimos años. Se estima que el 25% de los casos en el mundo se dan en personas que nunca han fumado, mayoritariamente mujeres y en edades tempranas. El tipo histológico más común es el adenocarcinoma, a menudo con mutaciones en oncogenes dominantes. Se considera que factores ambientales, como tabaquismo pasivo, polución y exposición al radón, juegan un papel relevante en estos casos.

Etiología y patogenia

El humo del tabaco causa un «campo de cancerización» a lo largo del epitelio respiratorio, correspondiente a las áreas de aspecto histológico normal que presentan alteraciones moleculares premalignas. En una fase inicial, estos cambios moleculares conducen a una alteración en los mecanismos de reparación de las células progenitoras. Diversos cambios genéticos y epigenéticos darán lugar a la proliferación de clones celulares aberrantes que sustituirán de forma progresiva al epitelio normal. La

extensión y la progresión de este «estado premaligno» constituyen el principio fundamental para el desarrollo del cáncer.

Los fenómenos celulares y moleculares que gobiernan la transformación de lesiones premalignas a cáncer de pulmón son fundamentalmente la activación de oncogenes, la deleción o inactivación de genes supresores tumorales, la alteración de la apoptosis y el trastorno en los mecanismos de reparación del DNA.

Oncogenes

Los protooncogenes son genes que sintetizan proteínas con una función esencial en el crecimiento y la diferenciación celular. Si el protooncogén muta (se transforma en oncogén), la proteína que sintetiza tiene una actividad funcional distinta y puede alterar el metabolismo de la célula, de forma que adquiera las características propias de una célula neoplásica. La plena transformación en célula cancerosa requiere un complejo proceso molecular que puede necesitar cambios genéticos secundarios, como la activación de otros oncogenes o la pérdida de genes específicos que tienen la función de inhibir el crecimiento celular. La mutación del gen supresor tumoral *P53*, situado en el brazo corto del cromosoma 17, es la alteración genética más frecuente en el cáncer de pulmón. La mutación de este gen impide el correcto control del crecimiento y la división celulares, y favorece el desarrollo de carcinomas. El *K-RAS* es uno de los tres oncogenes *RAS* que codifican la proteína p21, la cual es esencial para la transducción de señales de crecimiento a través de la membrana celular. Un 30% de los casos de adenocarcinoma muestran una mutación de este oncogén dominante, y su presencia parece relacionarse con el tabaquismo y tener significación pronóstica. La expresión aberrante de otra familia de oncogenes, como la *ERB-B* en el carcinoma que no es de células pequeñas o la del oncogén *myc* en el carcinoma de células pequeñas, representa otra de las alteraciones genéticas que se observan con frecuencia en el cáncer de pulmón.

Factores de crecimiento

Diversos factores de crecimiento desempeñan un papel esencial en la activación de los genes que controlan el desarrollo y la diferenciación

celulares. La mayoría de los factores de crecimiento se liberan de forma paracrina, a partir de células vecinas, o autocrina, por la misma célula. Se ha demostrado que en el carcinoma de células pequeñas existe una liberación autocrina de diversos neuropéptidos que actúan como factores de crecimiento y control del desarrollo tumoral. Por otra parte, cuando el factor de crecimiento epidérmico (EGF) se une a su receptor específico, se produce un aumento de expresión de diversos oncogenes, como el *C-MYC* y el *C-FOS.* El receptor del EGF se identifica en dos tercios de los casos de carcinoma que no es de células pequeñas (hasta un 85% de los carcinomas escamosos), pero es excepcional en el carcinoma de células pequeñas. Se han clonado y seleccionado diferentes receptores específicos para factores de crecimiento, como el del péptido liberador de gastrina (GRP) y el EGF, lo que ha impulsado el desarrollo de nuevas modalidades terapéuticas basadas en intentar inhibir el crecimiento autocrino de los tumores mediante fármacos que actúan como antagonistas o compiten con los receptores específicos. La identificación de los determinantes biológicos que influyen en la sensibilidad a dichos fármacos es una de las líneas de investigación más activas en el tratamiento del cáncer de pulmón. La pérdida de función de genes supresores tumorales o la activación de oncogenes a través de mutaciones genéticas no son los únicos mecanismos por los que la carcinogénesis está aumentada en pacientes con cáncer de pulmón. Otros mecanismos epigenéticos (cambios heredados en la expresión genética que no conllevan alteraciones en la secuencia del DNA), como metilación del DNA, cambios en la cromatina o alteraciones en los micro-RNA (miRNA), tienen también un papel determinante.

Anatomía patológica

El cuadro 86-1 muestra la clasificación histopatológica de los tipos de cáncer de pulmón. En los últimos años, y en los países desarrollados, se ha apreciado un descenso significativo en la incidencia de los dos tipos histológicos que más se asocian con el hábito tabáquico, y que son el carcinoma escamoso y el de células pequeñas. Dicho descenso es un reflejo de la caída global del consumo de tabaco. Los porcentajes relativos de los cuatro grandes grupos histológicos, que constituyen el 95% del total de tumores malignos pulmonares, son: adenocarcinoma, 38%; carcinoma

escamoso, 20%; carcinoma neuroendocrino de células pequeñas, 13%, y carcinoma de células grandes, 5%.

Cuadro 86-1 Clasificación histológica del cáncer de pulmón. Tumores epiteliales (Organización Mundial de la Salud, 2015)

- Adenocarcinoma
  - Lesiones preinvasivas
    - Hiperplasia atípica adenomatosa
    - Adenocarcinoma *in situ*
  - Adenocarcinoma mínimamente invasivo
    - Mucinoso
    - No mucinoso
  - Lepídico
  - Acinar
  - Papilar
  - Micropapilar
  - Mucinoso
  - Coloide
  - Fetal
  - Entérico
- Carcinoma escamoso
  - Lesiones preinvasivas
    - Carcinoma escamoso *in situ*
  - Queratinizante
  - No queratinizante
  - Basaloide
- Tumores neuroendocrinos
  - Lesiones preinvasivas
    - Hiperplasia de células neuroendocrinas difusas del pulmón
  - Carcinoma de células pequeñas
  - Carcinoma de células pequeñas combinado
  - Carcinoma neuroendocrino de células grandes
  - Carcinoma neuroendocrino de células grandes combinado

Tumor carcinoide
Típico
Atípico
Carcinoma de células grandes
Carcinoma adenoescamoso
Carcinoma pleomórfico
Carcinosarcoma
Blastoma pulmonar
Carcinoma de células gigantes
Otros carcinomas no clasificables
Carcinoma de tipo glándula salival
Mucoepidermoide
Adenoide quístico
Epitelial-mioepitelial

Adenocarcinoma

La característica histológica fundamental es la formación de estructuras glandulares atípicas con diferenciación tubular, acinar o papilar y formación de moco.

El adenocarcinoma invasivo representa más del 75% de los casos. El patrón más frecuente es el mixto, moderadamente diferenciado y de tipo acinar. En el estudio inmunohistoquímico muestra positividad para mucina y TTF-1. La última clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (v. cuadro 86-1) diferencia los adenocarcinomas de crecimiento lepídico (diseminación en una única capa sobre el septo alveolar, sin invasión del estroma, los vasos sanguíneos o la pleura), como el adenocarcinoma *in situ*, lesión preinvasiva de hasta 3 cm de diámetro máximo y sin infiltración, que a su vez es un proceso evolutivo de la hiperplasia adenomatosa atípica (crecimiento lepídico, pero hasta 5 mm de diámetro); el adenocarcinoma mínimamente invasivo, de hasta 3 cm de diámetro máximo y áreas de invasión de menos de 0,5 cm, y el adenocarcinoma lepídico, antiguamente denominado *carcinoma bronquioloalveolar* (término que se ha desechado en la clasificación actual) y que sería cualquier adenocarcinoma con áreas de invasión de más de 0,5 cm y que contiene áreas de componente lepídico no invasivo.

Carcinoma escamoso

El carcinoma escamoso suele originarse en el epitelio que cubre los bronquios principales y su crecimiento es lento, por lo que los síntomas suelen estar relacionados con la obstrucción bronquial. La característica microscópica más sobresaliente es la presencia de queratinización celular y de desmosomas. El carcinoma escamoso puede producir una marcada respuesta en el tejido pulmonar del huésped con presencia de infiltrados linfoplasmocitarios y células histiocitarias gigantes multinucleadas. Con cierta frecuencia existen necrosis central y cavitación. El análisis inmunohistoquímico del carcinoma escamoso es muy útil, especialmente en casos mal diferenciados, y revela positividad para la queratina de alto peso molecular, CK5/6 y p63, y negatividad para TTF-1, CK7 y marcadores neuroendocrinos (CD56, cromogranina).

Suele ser un tumor de crecimiento local, y las metástasis a distancia son menos frecuentes que en los demás subtipos histológicos, por lo que, en general, tienen un pronóstico algo mejor.

Carcinoma de células grandes

Aunque está reconocido como un tipo histológico concreto, es posible que se trate de una neoplasia que incluye variantes poco diferenciadas de adenocarcinoma y carcinoma escamoso. Representa el 5% de los tumores pulmonares malignos. Se trata de un tumor de células grandes con abundante citoplasma y sin diferenciación escamosa o glandular ni evidencia de secreción de moco.

Tumores neuroendocrinos. Carcinoma de células pequeñas

Los tumores neuroendocrinos contienen en sus células gránulos que secretan hormonas peptídicas (marcadores de diferenciación neuroendocrina) como la l-DOPA descarboxilasa, el GRP y la enolasa neuroespecífica. Este grupo incluye tumores pobremente diferenciados y muy invasivos, como el carcinoma de células pequeñas (el tumor neuroendocrino más frecuente) y el carcinoma neuroendocrino de células grandes (antes dentro del grupo de carcinoma de células grandes), y

también tumores de bajo grado, como los carcinoides típicos y atípicos. La identificación de marcadores de diferenciación neuroendocrina es típica, pero no patognomónica, del carcinoma de células pequeñas. El carcinoma de células pequeñas suele ser de localización central y se asocia con frecuencia a adenopatías mediastínicas. El análisis histológico demuestra que se trata de células redondas u ovales de pequeño tamaño, escaso citoplasma y núcleo hipercromático que se asemejan a linfocitos, con abundantes mitosis y presencia de necrosis. Tanto el curso clínico como los datos morfológicos revelan que el carcinoma de células pequeñas es un tumor de extrema malignidad, con gran facilidad para desarrollar metástasis tanto por vía linfática como hematógena. El carcinoma de células pequeñas combinado con otro tipo de los descritos representa el 20% de los carcinomas de células pequeñas, y suele ser más localizado y tener mejor pronóstico. Los avances conseguidos en el campo de la microscopia electrónica y la biología celular y molecular han confirmado que los tumores pulmonares son heterogéneos desde el punto de vista histológico. La utilización de dos únicos términos diagnósticos, *carcinoma de células pequeñas* y *carcinoma que no es de células pequeñas*, permite una consistencia en el diagnóstico superior al 90%. Sin embargo, el empleo de marcadores inmunohistoquímicos para determinar el tipo histológico específico es cada vez más necesario para el correcto tratamiento con fármacos que actúan como antagonistas o compiten con receptores biológicos específicos.

Cuadro clínico

La mayoría de los casos de cáncer de pulmón se diagnostican en fases avanzadas de la enfermedad. La presencia de síntomas es un reflejo de enfermedad avanzada y conlleva un pronóstico desfavorable. Los síntomas que provoca el cáncer de pulmón pueden deberse a: 1) el propio tumor; 2) su extensión intratorácica; 3) su diseminación metastásica, y 4) manifestaciones sistémicas no metastásicas (síndromes paraneoplásicos).

Manifestaciones clínicas debidas al propio tumor

La tos es el síntoma más frecuente. Sin embargo, a menudo pasa desapercibida, dada su inespecificidad en pacientes fumadores. Un cambio en las características habituales de la tos en fumadores de edad superior a 40 años obliga a realizar una radiografía de tórax. La disnea, a menudo asociada a tos y expectoración, puede deberse a obstrucción de la vía aérea principal, derrame pleural o infiltración linfática (linfangitis carcinomatosa). La hemoptisis es una manifestación que se presenta en los tumores de localización central. La cantidad de sangre expectorada suele ser escasa, pero en casos avanzados la erosión de una arteria bronquial puede dar lugar a una hemorragia masiva. La fiebre está asociada a neumonitis obstructiva. La ausencia de resolución de los signos y síntomas de neumonía en fumadores obliga a descartar la presencia de una tumoración subyacente. En ocasiones, la fiebre es una manifestación paraneoplásica o se debe a la formación de un absceso necrótico tumoral o a la presencia de metástasis.

Manifestaciones clínicas debidas a la extensión intratorácica

Pueden deberse a afección: 1) de los ganglios linfáticos; 2) nerviosa; 3) de la pleura y la pared torácica; 4) vascular y cardíaca, y 5) visceral. La invasión linfática por el tumor es frecuente y tiene un significado pronóstico desfavorable. Deben evaluarse siempre los ganglios linfáticos escalenos y supraclaviculares, ya que se afectan en el 20% de los pacientes en algún momento de la enfermedad. La utilización de ultrasonidos puede identificar ganglios no accesibles en la palpación.

A diferencia de lo que ocurre con los ganglios linfáticos, la invasión de raíces nerviosas provoca diversos síntomas y signos. El *tumor de Pancoast* (o del *sulcus* superior) es el término que se aplica a las neoplasias originadas en el ápex pulmonar, en general de estirpe escamosa, crecimiento lento y metástasis tardías. Causan afección del plexo braquial con dolor en el hombro que se irradia al brazo según la zona inervada por la raíz afectada. En ocasiones, la afección del ganglio estrellado provoca el *síndrome de Horner*, caracterizado por enoftalmos, ptosis palpebral y miosis unilateral, con anhidrosis de la hemicara y la extremidad superior. El diagnóstico de tumor de Pancoast se suele establecer en fases tardías y es

común objetivar infiltración neoplásica de las primeras costillas o incluso de algún cuerpo vertebral. La incidencia de metástasis cerebrales en los pacientes con tumor de Pancoast es elevada. La disfonía se debe a parálisis de la cuerda vocal izquierda por afección tumoral del nervio recurrente izquierdo cuando rodea al cayado aórtico. Suele aparecer en los tumores que se localizan en el lóbulo superior izquierdo. La elevación de un hemidiafragma con movimiento paradójico durante los movimientos respiratorios es secundaria a afección del nervio frénico. La presencia de dolor torácico es frecuente en algún momento de la evolución. Cuando el dolor es intenso y localizado, puede ser la manifestación de la invasión directa de la pleura o la pared torácica por el tumor o debido a la presencia de metástasis óseas. El derrame pleural es una manifestación de mal pronóstico que se debe a infiltración neoplásica de la pleura visceral en la mayoría de las ocasiones, si bien puede ser también secundario a compresión linfática mediastínica, neumonitis obstructiva o alguna enfermedad concomitante (insuficiencia cardíaca congestiva). El derrame pleural maligno suele ser un exudado ipsilateral al tumor, de características hemáticas, escasa celularidad y predominio linfocitario.

El *síndrome de la vena cava superior* se debe a compresión tumoral o a formación de trombosis. Hasta el 75% de los casos de síndrome de la vena cava superior se deben a cáncer de pulmón. El tipo histológico más frecuente es el carcinoma de células pequeñas. La afección vascular provoca plétora facial y distensión de las venas de cuello y torso. El derrame pericárdico por afección metastásica es raro y se presenta en fases evolucionadas de la enfermedad en forma de arritmias o aumento de la silueta cardíaca en la radiografía de tórax. Ocasionalmente da lugar a taponamiento pericárdico.

Manifestaciones clínicas debidas a extensión extratorácica

El 30% de los pacientes con cáncer de pulmón presentan síntomas de diseminación metastásica en el momento del diagnóstico. La presencia de síntomas constitucionales, en especial pérdida de peso, debe alertar sobre su presencia. La gran vascularización pulmonar explica el frecuente y temprano desarrollo de metástasis. Aunque el cáncer de pulmón puede

metastatizar en cualquier órgano, las localizaciones más frecuentes son el SNC, los huesos, las glándulas suprarrenales, el hígado, la pleura y el pulmón. El carcinoma de células pequeñas y los carcinomas poco diferenciados son los que con más frecuencia dan lugar a metástasis a distancia. El 10% de los pacientes con cáncer de pulmón tienen metástasis cerebrales en el momento del diagnóstico, y otro 20% las desarrollarán a lo largo de la evolución. Estas metástasis suelen tener una localización supratentorial con predilección por los lóbulos frontales. Pueden ser asintomáticas, aunque a menudo aparecen síntomas debidos a aumento de la presión intracraneal (cefalea, náuseas, vómitos, cambios de conducta) o síntomas focales (hemiparesia). Los tipos histológicos que con más frecuencia provocan metástasis cerebrales son el carcinoma de células pequeñas y el adenocarcinoma. La afección medular es rara y suele verse en pacientes con afección vertebral tumoral y compresión extradural secundaria. La presencia de dolor mecánico en la columna obliga a descartar dicha compresión; es imperativo iniciar un tratamiento específico (radioterapia) en el caso de que se demuestre destrucción vertebral incluso en ausencia de síntomas neurológicos.

Las metástasis óseas afectan a los huesos del esqueleto axial (columna, costillas, pelvis, fémur). Debe sospecharse cuando existe dolor localizado, aumento de la fosfatasa alcalina o hipercalcemia. Las metástasis óseas son osteoclásticas, aunque ocasionalmente pueden ser osteoblásticas en algunos carcinomas de células pequeñas y adenocarcinomas. En el 20%-25% de los casos, las metástasis óseas son asintomáticas. Las glándulas suprarrenales constituyen una localización frecuente de metástasis, pero suelen ser clínicamente silentes. Las metástasis hepáticas son frecuentes en fases evolucionadas de la enfermedad. A menudo son asintomáticas o dan lugar a síntomas inespecíficos, como anorexia o epigastralgia. Los datos analíticos pueden ser normales hasta que las metástasis son numerosas, y se evidencia un discreto aumento de transaminasas y de la fosfatasa alcalina. El carcinoma de células pequeñas afecta en ocasiones al páncreas y otros órganos endocrinos, como la glándula tiroides. Las metástasis cutáneas suelen localizarse en la calota, el cuello y el tronco en forma de nódulos indoloros de crecimiento rápido. Los escotomas y la visión borrosa pueden ser síntomas de metástasis de la coroides.

Síndromes paraneoplásicos

Aparecen en el 10% de los pacientes con cáncer de pulmón y pueden ser la primera manifestación de la enfermedad, o aparecer en una fase tardía o incluso en el momento de la recidiva. El carcinoma de células pequeñas es el tipo histológico que con mayor frecuencia da lugar a un síndrome paraneoplásico. En el cuadro 86-2 se recogen los síndromes paraneoplásicos más frecuentes en el cáncer de pulmón.

Cuadro 86-2 Síndromes paraneoplásicos más frecuentes en el cáncer de pulmón

Manifestaciones generales

Anorexia, pérdida de peso, caquexia
Fiebre

Síndromes endocrinos

Síndrome de Cushing
Síndrome de secreción inadecuada de ADH
Hipercalcemia
Ginecomastia

Síndromes neurológicos

Neuropatías periféricas
Síndrome miasteniforme de Lambert-Eaton
Mononeuritis múltiple

Síndromes hematológicos

Anemia
Policitemia
Reacción leucoeritroblástica
Trombocitosis

Eosinofilia

Coagulopatías

Coagulación intravascular diseminada
Síndromes de hipercoagulabilidad
Endocarditis trombótica no bacteriana

Síndromes esqueléticos

Acropaquia
Osteoartropatía hipertrofiante

Síndromes cutáneos

Hipertricosis lanuginosa
Eritema *gyratum repens*
Acroqueratosis (enfermedad de Bazex)
Prurito y urticaria

Enfermedades autoinmunes sistémicas

Dermatomiositis/polimiositis
Lupus eritematoso sistémico
Vasculitis

Más del 80% de los casos de acropaquia se deben a cáncer de pulmón. Pueden afectar a los dedos de las manos y de los pies. La *osteoartropatía hipertrófica (osteopatía de Bamberger-Marie)* se caracteriza por acropaquia, formación ósea perióstica y artritis. El *síndrome de Cushing*, por secreción ectópica de la ACTH, es característico del carcinoma de células pequeñas. La sintomatología es la propia de la hipercortisolemia, con alcalosis hipopotasémica, intolerancia a los hidratos de carbono, edemas, y debilidad y atrofia musculares. La hipercalcemia, asociada al carcinoma escamoso, se debe a la secreción humoral de un polipéptido relacionado con la hormona paratiroidea y origina una absorción ósea

osteoclástica. Provoca síntomas de deshidratación, náuseas, estreñimiento, vómitos, confusión, letargo y coma. El síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética por una producción aumentada de ADH se observa en el carcinoma de células pequeñas, y en la mayoría de las ocasiones se debe a la secreción ectópica de ADH. Se caracteriza por la presencia de hiponatremia, osmolaridad plasmática inferior a 280 mOsm/kg, osmolaridad urinaria por encima de 500 mOsm/kg y secreción urinaria de sodio superior a 20 mEq/L.

Los síndromes neurológicos son los síndromes paraneoplásicos más frecuentes en el cáncer de pulmón. En su mayoría son consistentes con reacciones autoinmunes y es frecuente que los síntomas precedan a la identificación del cáncer en varios meses. La presencia de una neuropatía periférica sensitiva de origen no explicado en un fumador obliga a descartar la ganglionitis de raíces dorsales, síndrome paraneoplásico asociado al carcinoma de células pequeñas y que se identifica por la presencia en suero de los llamados *anticuerpos anti-Hu.* El síndrome miasténico de *Eaton-Lambert*, asociado al carcinoma de células pequeñas, es más frecuente en las mujeres y parece ser que se debe a la presencia de anticuerpos anti-IgG que provocarían una inhibición de la secreción de acetilcolina. Se diferencia de la miastenia grave porque los músculos oculares y bulbares están preservados, la fuerza muscular mejora con el ejercicio y presentan una pobre respuesta al edrofonio. El 20% de los pacientes con cáncer de pulmón en fases avanzadas presentan anemia normocrómica o microcítica hipocrómica, que es de causa multifactorial. Cuando existe infiltración neoplásica de la médula ósea, pueden objetivarse reacciones leucoeritroblásticas o incluso leucemoides. La trombocitosis es un dato analítico frecuente en los pacientes con cáncer de pulmón avanzado. Pueden aparecer trastornos de la coagulación; son característicos los episodios de tromboflebitis múltiples que afectan a territorios venosos poco comunes *(síndrome de Trousseau).* La endocarditis trombótica no bacteriana (o marásmica) se caracteriza por la formación de verrugas fibrinoplaquetarias en las válvulas cardíacas, en especial las izquierdas, que pueden provocar embolias cerebrales y en otros órganos. Suele asociarse al adenocarcinoma. Hasta el 20% de los pacientes con dermatomiositis está afecto de cáncer; se asocia en especial con el adenocarcinoma de pulmón. Otras dermopatías

paraneoplásicas incluyen hipertricosis lanuginosa, *erythema gyratum repens* y acroqueratosis (enfermedad de *Bazex*).

Exploraciones complementarias

Radiografía de tórax

Suele ser la técnica que hace sospechar el diagnóstico. Los signos radiográficos más comunes son el ensanchamiento hiliar (por el tumor o por la presencia de adenopatías mediastínicas) y la atelectasia. A menudo se observa una condensación distal por retención de secreciones bronquiales y neumonitis infecciosa secundaria. En estos casos, el cuadro clínico y radiográfico es difícil de diferenciar del de una neumonía, y debe sospecharse la existencia de un tumor endobronquial cuando la condensación radiográfica no se altera después de 3 semanas de tratamiento antibiótico o cuando se producen episodios repetidos de neumonitis infecciosa en la misma localización anatómica. Diversos patrones radiográficos pueden hacer sospechar el tipo histológico concreto: el carcinoma de células pequeñas tiene una localización perihiliar en el 80% de los casos y se asocia a adenopatías mediastínicas. El carcinoma escamoso puede manifestarse como una masa central de gran tamaño que a menudo se cavita. El adenocarcinoma se presenta frecuentemente como un nódulo o masa de distribución periférica y ocasional presencia de broncograma aéreo.

Tomografía computarizada de tórax

Está indicada en todos los pacientes con sospecha de cáncer de pulmón. Permite definir el tamaño, la localización y las características de la lesión primaria, identificar lesiones adicionales no evidenciadas en la radiografía simple de tórax y definir las relaciones con estructuras anatómicas vecinas (fig. 86-1). La inyección i.v. de contraste ayuda a la detección de adenopatías mediastínicas, y la extensión de las secciones al abdomen superior permite detectar metástasis hepáticas y suprarrenales.

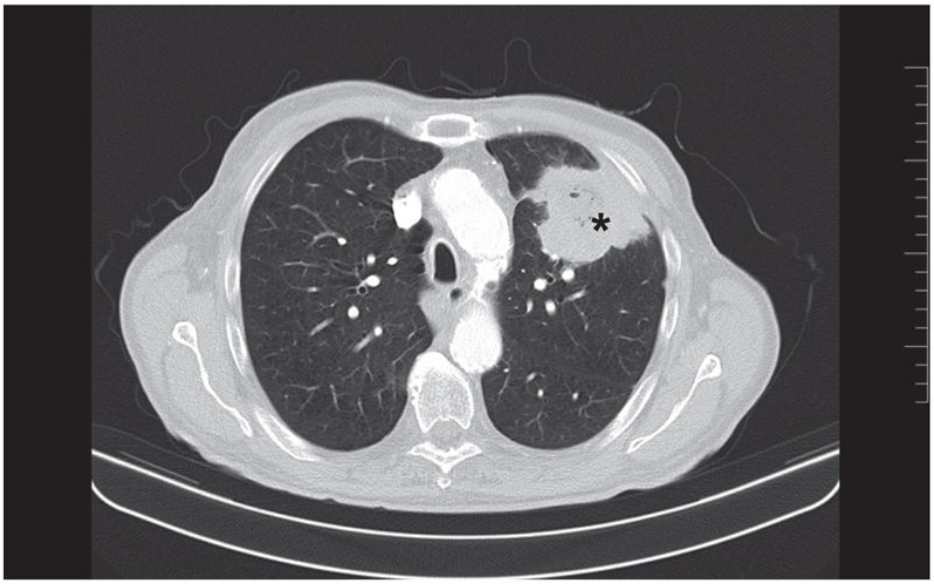


FIGURA 86-1 TC de tórax. Masa pulmonar en el lóbulo superior derecho *(asterisco).*

Análisis citológico del esputo

Los avances conseguidos con las técnicas endoscópicas han desplazado al análisis citológico del esputo, que puede ser útil en casos excepcionales.

Fibrobroncoscopia

Es fundamental en la evaluación de los tumores broncopulmonares centrales. Además, permite definir la relación existente entre el tumor y las estructuras anatómicas vecinas. La rentabilidad diagnóstica es óptima cuando se visualiza la tumoración, se realizan de tres a seis biopsias y se combina con el estudio citológico del broncoaspirado y del cepillado bronquial, pero disminuye en los tumores periféricos y de tamaño inferior a 3 cm. En los tumores periféricos y en la linfangitis carcinomatosa es útil la realización de biopsias transbronquiales y de lavado broncoalveolar.

Punción pulmonar transparietal

Guiada a través de la TC, es la técnica diagnóstica de elección en los casos en que la fibrobroncoscopia no aporta el diagnóstico, como sucede a menudo en los nódulos periféricos. Tiene sensibilidad y valor predictivo positivo superior al 90%. Un resultado negativo no excluye el diagnóstico

de malignidad, ya que el 30% de estos casos se diagnosticarán finalmente como cáncer. Alrededor del 15% de las punciones transparietales presentan como complicación neumotórax, que en la mitad de los casos requieren drenaje pleural. Cuando la lesión pulmonar tiene contacto pleural, la punción pulmonar transparietal puede realizarse mediante control ecográfico, con excelentes resultados.

Otras técnicas

En casos concretos, el diagnóstico se puede alcanzar a través de la biopsia de diversos órganos en los que se sospecha la presencia de metástasis, como el hígado, el hueso o la glándula suprarrenal. La confirmación de la existencia de invasión tumoral en estos órganos no sólo aportará el diagnóstico, sino también el grado de extensión de la enfermedad.

Diagnóstico

El diagnóstico se lleva a cabo en función del cuadro clínico, las exploraciones complementarias y la evaluación de la extensión tumoral. El diagnóstico precoz representa una de las opciones más sólidas para intentar mejorar la supervivencia. El empleo de la TC helicoidal en pacientes de riesgo detecta un mayor número de casos de cáncer en estadio precoz que la radiografía de tórax, y la gran mayoría son resecables. Los programas de detección precoz con TC multidetector de baja radiación parecen mejorar la supervivencia global, y es probable que en un futuro próximo se recomiende su utilización en grupos de riesgo.

Evaluación de la extensión tumoral en el carcinoma que no es de células pequeñas

Una vez confirmada la naturaleza neoplásica de la lesión, la conducta que ha de seguirse dependerá del tipo histológico. La mejor opción terapéutica en el carcinoma que no es de células pequeñas es la exéresis quirúrgica. Se valorará tanto la posible resecabilidad del tumor (dependiente de su extensión) como la operabilidad potencial del paciente (que depende de su capacidad funcional respiratoria y de la presencia de enfermedades asociadas). Para determinar la extensión tumoral se han de realizar

exploraciones encaminadas a descartar la invasión tumoral mediastínica o la presencia de metástasis a distancia que contraindiquen la cirugía de resección con intención curativa.

Evaluación de la extensión tumoral intratorácica

La TC de tórax permite evaluar la extensión mediastínica o a la pared torácica y la presencia de adenopatías mediastínicas. Se considera que una adenopatía mediastínica es patológica cuando el diámetro menor es superior a 1 cm. Según este criterio, la sensibilidad es del 60%, y la especificidad, del 80%. La baja sensibilidad de la TC viene dada por su incapacidad para reconocer la presencia de micrometástasis. Aunque la especificidad es superior, el 20% de los pacientes con cáncer de pulmón tendrán adenopatías aumentadas de tamaño sin estar invadidas por el tumor. La RM es superior a la TC en el estudio de la afección de la vena cava superior, las arterias pulmonares y el corazón, y en la valoración de los tumores apicales (tumor de Pancoast), al delimitar mejor la invasión del plexo braquial, la arteria subclavia y el canal medular. Los ultrasonidos pueden ser de utilidad en la obtención de muestras de biopsia de los ganglios linfáticos, la invasión de la pared torácica, el derrame o la tumoración pleural y la sospecha de metástasis hepáticas.

La combinación de la PET y la TC (PET-TC) permite la obtención en un único examen de imágenes superpuestas, lo que aporta información anatómica y de actividad metabólica de manera simultánea y mejora la resolución espacial de la PET. La sensibilidad y la especificidad de la PET en el estudio de las adenopatías mediastínicas, de alrededor de un 80%, son superiores a las de la TC.

La baja especificidad de la TC de tórax y la frecuencia de falsos positivos de la PET, en torno al 15%, obligan a la confirmación histológica de la naturaleza neoplásica de las adenopatías mediastínicas sospechosas, siempre que no exista posibilidad de enfermedad neoplásica diseminada más allá del mediastino y cuando el enfermo pueda tolerar una futura cirugía de resección pulmonar.

La punción aspirativa transbronquial permite obtener muestras de los ganglios paratraqueales y subcarinales. La sensibilidad diagnóstica no supera el 70%, al no tener una visión directa del territorio que se somete a

biopsia. La especificidad es del 95%. Su ventaja principal es que se puede realizar durante la exploración endoscópica con fines diagnósticos y puede evitar la exploración quirúrgica del mediastino.

La punción aspirativa guiada por ecografía endoscópica o EBUS (del acrónimo inglés *EndoBronchial UltraSound*) es la técnica de elección para la evaluación de las adenopatías mediastínicas. La rentabilidad diagnóstica es muy elevada, con sensibilidades y especificidades superiores al 85%. La utilización simultánea de la vía digestiva y la aérea optimiza su rentabilidad. En los casos con adenopatías mediastínicas aumentadas de tamaño o con captación patológica en la PET en los que la EBUS no ha evidenciado células neoplásicas está indicada la realización de una mediastinoscopia. La mediastinoscopia tiene fácil acceso a las adenopatías paratraqueales y traqueobronquiales proximales. Las adenopatías situadas en la ventana aortopulmonar y en el arco aórtico son inaccesibles a la mediastinoscopia y requieren una mediastinotomía anterior o una videotoracoscopia. La realización de pruebas para descartar la presencia de metástasis debe ser racional y condicionada a las opciones terapéuticas individuales. La realización sistemática de cortes abdominales con la TC de tórax permite determinar la presencia de metástasis suprarrenales y diferenciarlas de los adenomas que suelen tener grasa en su interior. En los casos dudosos se requiere confirmación histológica. Las metástasis hepáticas deben sospecharse ante la presencia de hepatomegalia y cuando las enzimas hepáticas están elevadas. Los cortes abdominales superiores de la TC de tórax pueden descubrir lesiones focales que, en ocasiones, son indiferenciables de lesiones quísticas o hemangiomas. En estos casos está indicada la realización de una ecografía (con o sin punción).

La PET-TC se ha confirmado como una técnica indispensable en la valoración de la extensión tanto intra- como extratorácica, al permitir detectar la presencia de metástasis en diferentes órganos con una alta sensibilidad. Debe realizarse en todo paciente con sospecha de cáncer de pulmón y detectará metástasis silentes hasta en un 15% de los casos.

La TC o la RM cerebral están indicadas cuando existe sintomatología neurológica. El 30% de los pacientes con cáncer de pulmón tienen derrame pleural asociado que, en la gran mayoría de los casos, será secundario a la presencia de metástasis pleurales, si bien siempre debe demostrarse la presencia de células atípicas en la pleura. La técnica diagnóstica de elección

es la toracocentesis, que es positiva en el 60% de los casos con metástasis pleurales, un porcentaje que puede aumentar si se repite por segunda vez la punción pleural. Un pequeño porcentaje de casos de derrame pleural no es metastásico y puede deberse a neumonitis infecciosa, insuficiencia cardíaca o compresión linfática mediastínica.

Se han empleado diversas moléculas como marcadores tumorales con el objetivo de detectar de manera precoz y específica la presencia del cáncer de pulmón. Destaca el antígeno carcinoembrionario, que está elevado en el 70% de los casos, y la enolasa neuroespecífica, elevada en los tumores con diferenciación neuroendocrina.

Clasificación TNM

Agrupa los casos de cáncer de pulmón según la extensión de la enfermedad neoplásica. La categoría T se refiere al tumor primario y el número acompañante describe el tamaño del mismo, la invasión de estructuras vecinas o ambos. La categoría N se centra en los ganglios linfáticos regionales y el correspondiente número describe el grado de extensión. La categoría M con su respectivo número describe la presencia o ausencia de metástasis a distancia. El cuadro 86-3 muestra la última clasificación TNM. Los diversos grupos TNM se fusionan en diversos estadios, lo que permite agrupar a pacientes con pronóstico y opciones terapéuticas similares (tabla 86-1). La clasificación TNM está aceptada universalmente, y para su correcta utilización es necesario incluir la información proporcionada por las diferentes exploraciones utilizadas en la evaluación de la extensión de la enfermedad. En los casos en los que el tratamiento seleccionado es la exéresis quirúrgica, la clasificación basada en la evaluación clínica (cTNM) se debe comparar con la obtenida tras evaluar los hallazgos anatomopatológicos durante la intervención quirúrgica (pTNM), y que es más precisa en la valoración de la extensión del tumor.

Cuadro 86-3 Clasificación TNM

Tumor primario (T)

Tx: tumor detectado por citología (esputo, broncoaspirado), pero sin localización precisa en el territorio broncopulmonar

T0: sin evidencia de tumor primario
Tis: carcinoma *in situ*
T1: tumor ≤ 3 cm de diámetro mayor, rodeado por pulmón o pleura visceral y sin evidencia broncoscópica de invasión de bronquios lobulares o principales
T1(mi): adenocarcinoma mínimamente invasivo
T1a: tumor ≤ 1 cm de diámetro mayor
T1b: tumor > 1 cm, pero ≤ 2 cm de diámetro mayor
T1c: tumor > 2 cm, pero ≤ 3 cm de diámetro mayor
T2: tumor > 3 cm, pero ≤ 5 cm o tumor con alguna de las siguientes características:
- Invasión del bronquio principal sin afectación de carina
- Invasión de la pleura visceral
- Asociado a atelectasia o neumonitis obstructiva que se extiende al hilio, y afecta a parte o a la totalidad del pulmón

T2a: tumor > 3 cm, pero ≤ 4 cm de diámetro mayor
T2b: tumor > 4 cm, pero ≤ 5 cm de diámetro mayor
T3: tumor > 5 cm, pero ≤ 7 cm de diámetro mayor, o tumor de cualquier tamaño que invade alguna de las siguientes estructuras:
- pared torácica (incluido tumor de Pancoast), nervio frenético, pericardio parietal o nódulo(s) en el mismo lóbulo del tumor primario

T4: tumor de > 7 cm o de cualquier tamaño que invada: diafragma, mediastino, corazón, grandes vasos, tráquea, nervio recurrente, esófago, cuerpo vertebral, carina, nódulos pulmonares asociados en diferentes lóbulos del mismo pulmón que el primario

Ganglios linfáticos (N)

Nx: no se puede valorar la posible invasión ganglionar
N0: ausencia de metástasis ganglionares intratorácicas o supraclaviculares
N1: metástasis en ganglios peribronquiales y/o hiliares del mismo lado del tumor primario (homolaterales), incluida la extensión directa

N2: metástasis en ganglios mediastínicos homolaterales y/o en los subcarinales
N3: metástasis en ganglios hiliares o mediastínicos contralaterales o escalenos y supraclaviculares de cualquier lado

Metástasis (M)

M0: ausencia de metástasis a distancia
M1: metástasis a distancia
M1a: nódulo(s) pulmonar(es) en el lóbulo contralateral, nódulos pleurales o derrame pleural y/o pericárdico maligno
M1b: metástasis única en un órgano extratorácico
M1c: metástasis múltiples extratorácicas en uno o varios órganos

---

Tomado de Rami-Porta R, Bolejack V, Giroux DJ, Chansky K, Crowley J. The IASLC Lung Cancer Staging Project: the new database to inform the 8th edition of the TNM classification of lung cáncer. J Thorac Oncol 2014;9:1618-24. © 2007 IASLC. Published by Elsevier Inc.

Tabla 86-1

Clasificación por estadios del cáncer de pulmón

Estadio	Categoría T	Categoría N	Categoría M
Carcinoma oculto	Tx	N0	M0
Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio IA1	T1a (mi)	N0	M0
Estadio IA2	T1b	N0	M0
Estadio IA3	T1c	N0	M0
Estadio IB	T2a	N0	M0
Estadio IIA	T2b	N0	M0
Estadio IIB	T1a	N1	M0
	T1b	N1	M0
	T1c	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N1	N1
	T3	N0	N0
Estadio IIIA	T1a	N2	M0
	T1b	N2	M0
	T1c	N2	M0
	T2a	N2	M0
	T2b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0	N0
	T4	N1	N1
Estadio IIIB	T1a	N3	M0
	T1b	N3	M0
	T1c	N3	M0
	T2a	N3	M0
	T2b	N3	M0
	T3	N2	M0
	T4	N2	M0
Estadio IIIC	T3	N3	M0
	T4	N3	M0
Estadio IVA	Cualquier T	Cualquier N	M1a
	Cualquier T	Cualquier N	M1b
Estadio IVB	Cualquier T	Cualquier N	M1c

Evaluación preoperatoria de la capacidad funcional respiratoria

Debido al hábito tabáquico, los pacientes con cáncer de pulmón presentan a menudo EPOC asociada. Por ello, en los pacientes que son candidatos a resección pulmonar es obligado realizar un estudio funcional respiratorio completo. Se considera que los pacientes con un FEV_1 y una DLCO superiores al 60% de los valores de referencia pueden someterse a una neumectomía (o cualquier otra resección menor) sin realizar otras exploraciones funcionales. Cuando el FEV_1 es inferior al 60%, la realización de una gammagrafía de perfusión pulmonar cuantificada con ^{99m}Tc permitirá predecir el FEV_1 residual posquirúrgico (el FEV_1 preoperatorio multiplicado por el porcentaje de perfusión del pulmón que no se extirpará es igual al FEV_1 residual posquirúrgico). Esta fórmula es válida para calcular la DLCO posquirúrgica. En los pacientes con un FEV_1 (y probablemente DLCO) postoperatorio previsto igual o superior al 40% está indicada la neumectomía (el 0%-15% de complicaciones graves). En los casos restantes, el riesgo quirúrgico es muy elevado y deben plantearse otras opciones terapéuticas. El mal pronóstico de los pacientes que no son operados obliga a evaluar los casos que se encuentran en los límites de la operabilidad. La prueba de esfuerzo parece aportar información adicional en pacientes con un FEV_1 previsto posquirúrgico del 35%-40% de los valores de referencia, de forma que en los casos en los que se alcanza un consumo máximo de oxígeno superior a 14 mL/kg de peso por minuto está indicada la intervención. Existen fórmulas similares para calcular la capacidad funcional respiratoria cuando se trata de realizar resecciones menores, como lobectomías o segmentectomías. La hipoxemia y la hipercapnia son contraindicaciones relativas que deben valorarse de manera individual.

Evaluación de la extensión tumoral en el carcinoma de células pequeñas

La división del carcinoma de células pequeñas en dos grupos (intratorácico y extratorácico) ha quedado relegada, y en la actualidad se utiliza la clasificación TNM en este tipo de tumor, al demostrarse que tiene mejor estratificación pronóstica. Dada la capacidad de diseminación del

carcinoma de células pequeñas, el estudio de extensión debe incluir, además de la TC de tórax, una TC o una resonancia magnética cerebral y una PET.

Tratamiento

Tratamiento médico

La situación del tratamiento médico del cáncer de pulmón es un campo que avanza de forma continua. Combina en el momento actual tratamientos quimioterápicos convencionales, nuevos tratamientos biológicos y radioterapia, entre otras posibilidades. Este creciente arsenal terapéutico se describe ampliamente en la sección VIII, concretamente en el apartado Cáncer de pulmón perteneciente al capítulo 145, Diagnóstico y tratamiento de los principales tumores.

Tratamiento quirúrgico

L. Molins López-Rodó

La resección quirúrgica es el tratamiento más eficaz para la curación del cáncer de pulmón que no es de células pequeñas (CPNCP). La intervención tiene como objetivo la resección completa de la lesión.

Resección pulmonar y disección ganglionar sistemática

El principio oncológico de resección completa implica la realización de una resección anatómica del lóbulo o los lóbulos afectos por la tumoración. La lobectomía es la resección más utilizada y, junto a la bilobectomía, permite la conservación de la función pulmonar del parénquima restante. La neumonectomía representa aproximadamente el 20% de las resecciones pulmonares y está indicada cuando el tumor infiltra el bronquio principal e invade estructuras del hilio pulmonar ipsilateral o la cisura mayor. Cuando son técnicamente posibles, se utilizan técnicas broncoplásticas y angioplásticas (lobectomía en manguito) para preservar el tejido pulmonar y evitar una resección mayor, con resultados comparables a los de las resecciones regladas.

La invasión de estructuras adyacentes puede obligar a la resección en bloque de las estructuras intratorácicas, con extensión de la resección

pulmonar a la pared torácica, el pericardio, el diafragma y, excepcionalmente, la vena cava superior, el cuerpo vertebral y el esófago. El concepto de resección completa incluye, además, una disección ganglionar sistemática con linfadenectomía de todas las regiones mediastínicas, hiliares e intrapulmonares de acuerdo con el mapa ganglionar propuesto por la *International Association for the Study of Lung Cancer* (IASLC) (fig. 86-2).

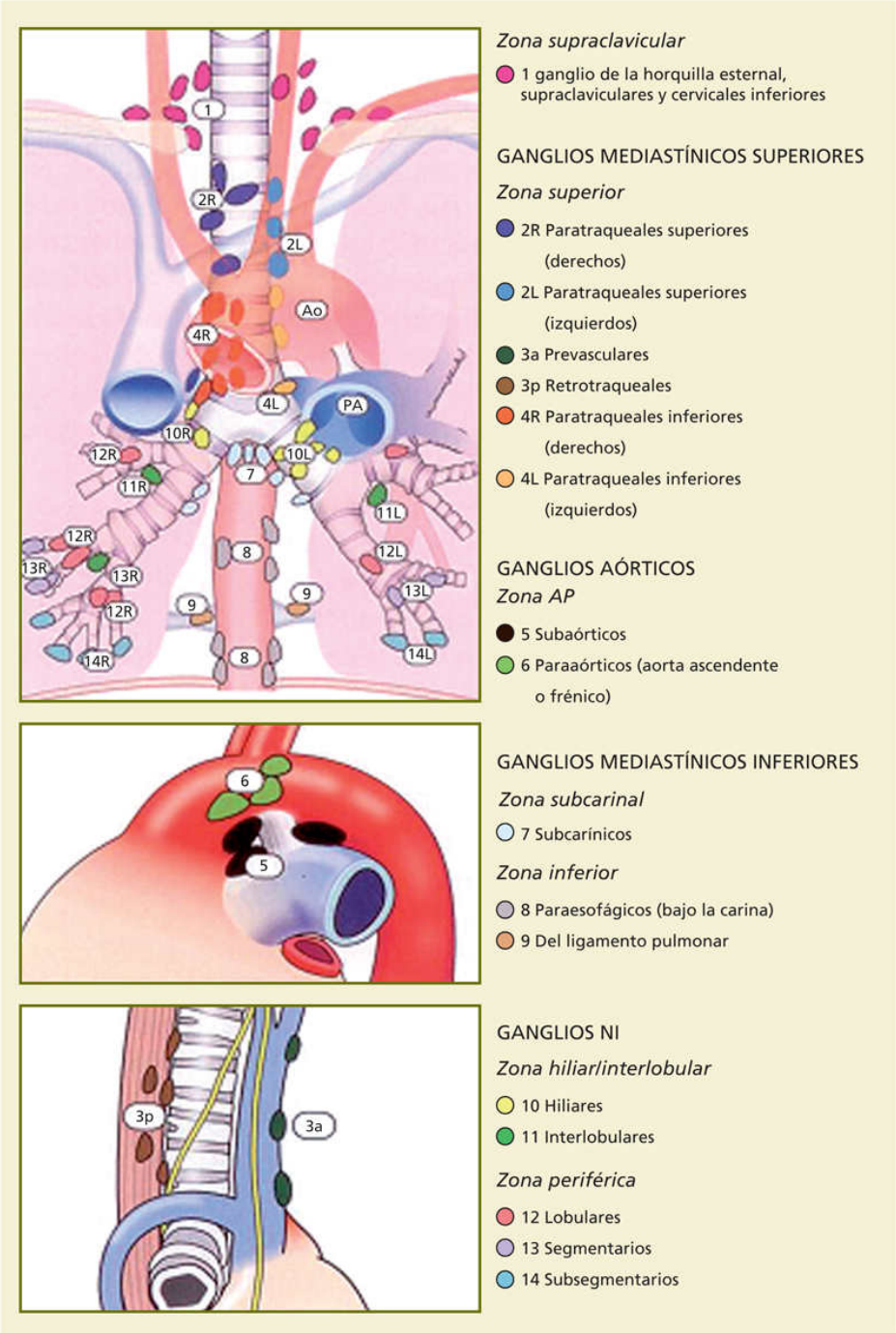


FIGURA 86-2 Mapa ganglionar de la *International Association for the Study of Lung Cancer* (IASLC), con estaciones y zonas. AP: anteroposterior; NI: ganglios catalogados como NI en la clasificación TNM.

Resecciones pulmonares menores

Las resecciones pulmonares segmentarias típicas (según los planos anatómicos de los segmentos pulmonares) o atípicas (resecciones en cuña) se acompañan de un mayor índice de recaídas locorregionales que la lobectomía. Sin embargo, en pacientes con limitación funcional pulmonar se puede plantear una resección limitada. También se acepta en lesiones metacrónicas (aparición de nuevas lesiones) o sincrónicas (lesiones simultáneas), cuando no pueden practicarse dos lobectomías. En los tumores no invasivos menores de 2 cm de diámetro (adenocarcinoma *in situ*), la segmentectomía típica ofrece una supervivencia similar a la de la lobectomía, y están en curso estudios aleatorizados para validar su eficacia en tumores invasivos de pequeño tamaño.

Vías de abordaje y complicaciones

La resección pulmonar se realiza a través de una incisión de toracotomía posterolateral o anterolateral, más limitada y amiotómica. La videotoracoscopia con minitoracotomía de asistencia se utiliza cada vez con mayor asiduidad para las lobectomías en pacientes con tumores en estadio I, con similar supervivencia que la lobectomía realizada por toracotomía y menor agresión quirúrgica. Con la mejoría de las técnicas quirúrgicas y anestésicas y del cuidado perioperatorio, la mortalidad postoperatoria ha disminuido en los últimos años. Tras una neumonectomía debe ser inferior al 6%, y después de una lobectomía, inferior al 3%. Las complicaciones postoperatorias se presentan en el 20%-30% de los pacientes. Las más frecuentes son fugas aéreas que persisten más de 7 días (8%-25%), arritmias supraventriculares e insuficiencia respiratoria. El dolor postoperatorio es frecuente. Otras complicaciones son hemotórax, fallo de sutura bronquial y empiema.

Tratamiento quirúrgico del carcinoma pulmonar que no es de células pequeñas según el estadio clínico (tabla 86-2)

Estadios IA (T1a T1b N0 M0) y IB (T2a N0 M0)

Constituye el grupo más numeroso de pacientes con indicación quirúrgica. El tratamiento de elección es resección pulmonar completa y disección ganglionar sistemática. La supervivencia a los 5 años es del 58%-77%.

Tabla 86-2

Resumen del tratamiento quirúrgico del cáncer de pulmón que no es de células pequeñas

Estadio	Clasificación TNM	Tratamiento
Estadio 0	Tis N0M0	Resección quirúrgica
Estadio IA	T1a, T1bN0M0	Resección pulmonar
Estadio IB	T2aN0M0	Resección pulmonar
Estadio IIA	T1a, T1bN1M0, T2bN0M0, T2aN1M0	Resección pulmonar
Estadio IIB	T2bN1M0, T3N0M0	Resección pulmonar
Estadio IIIA	T3N1M0, T1-3N2-M0, T4N0 N1M0	Potencialmente resecable
Estadio IIIB	T4N2M0	Potencialmente resecable
	Cualquier T N3M0	Irresecable (resecable en casos particulares)
Estadio IV	Cualquier T, cualquier N M1a, M1b	Irresecable (resecable en casos particulares)

Estadios IIA (T2b N0 M0 y T1a T1b T2a N1 M0) y IIB (T2b N1 M0, T3 N0 M0)

El tratamiento consiste en la resección pulmonar completa con disección ganglionar sistemática. La supervivencia a los 5 años es del 25%-55%. Empeoran el pronóstico el tamaño de la lesión y la afección de más de un ganglio linfático

Estadio IIIA (T1 T2 N2 M0; T3 N1 N2 M0 y T4 N0 N1 M0)

El estadio IIIA está constituido por pacientes con CPNCP local o regionalmente avanzado, potencialmente resecable. Los pacientes con enfermedad ganglionar mediastínica (cN2) diagnosticada preoperatoriamente pueden beneficiarse de un tratamiento neoadyuvante seguido de resección completa con intención curativa. Los pacientes diagnosticados de afección ganglionar mediastínica durante la intervención

quirúrgica (pN2) son los que más se benefician de la quimioterapia adyuvante. La supervivencia es del 30% a los 5 años. En los pacientes con un carcinoma localizado en el *sulcus* superior (tumor de Pancoast) se consideran resecables los tumores T3-4 y N0-1, y el tratamiento recomendado es la radioterapia y quimioterapia preoperatoria, con posterior resección quirúrgica y quimioterapia adyuvante.

Estadio IIIB (T4 N2 M0, T1-4 N3 M0)

Los pacientes en estadio IIIB son potenciales candidatos a una intervención extendida, siempre que sea presumible una resección completa.

Estadio IV (cualquier T, cualquier N, M1a, M1b)

Los pacientes en estadio IV están fuera de cualquier opción quirúrgica, excepto en casos muy concretos. Si presentan una segunda lesión que puede ser considerada como un segundo tumor primario, se realizará la resección de ambas lesiones. En el caso de metástasis única cerebral, la resección de la misma antes de la intervención quirúrgica del pulmón puede aumentar la supervivencia al 20% a los 5 años. También es indicación quirúrgica la metástasis única en las glándulas suprarrenales y la metástasis única en otros órganos si ha habido respuesta a la quimioterapia de inducción y las lesiones son resecables.

Otros tumores broncopulmonares malignos

R. M.ª Marrades Sicart

Tumores traqueales

Los tumores traqueales se consideran un grupo diferenciado dentro de los tumores broncopulmonares. Se trata de tumores raros (constituyen el 0,3% de los tumores broncopulmonares malignos) y de difícil diagnóstico por su escasa expresión radiográfica. Las manifestaciones clínicas consisten en tos o cambio en sus características. En casos avanzados pueden presentarse en forma de estridor. La técnica diagnóstica de elección es la fibrobroncoscopia. La TC cervicotorácica debe realizarse para delimitar la extensión de la lesión. El tratamiento consiste en la exéresis quirúrgica cuando es técnicamente posible, si bien no existen datos comparativos concluyentes con respecto a la radioterapia radical. Como tratamiento endoscópico coadyuvante o paliativo está indicado el láser Nd-YAG, y también se ha utilizado la braquiterapia, la crioterapia y la diatermia con resultados variables.

El carcinoma escamoso supone el 50% de los tumores traqueales. Afecta a pacientes varones fumadores entre 50 y 60 años. Tiene capacidad para invadir ganglios linfáticos e infiltrar estructuras mediastínicas vecinas. En fases avanzadas puede ocasionar metástasis a distancia. La supervivencia a los 5 años es del 20%. El carcinoma adenoide quístico o cilindroma constituye el 20% de los tumores malignos de tráquea y es más frecuente en esta localización que en el árbol bronquial. Es más frecuente en el sexo femenino en edades más tempranas que el carcinoma escamoso, y tiene un crecimiento submucoso, de manera que con frecuencia la extensión de la enfermedad sobrepasa los límites objetivados durante la fibrobroncoscopia o incluso durante la exéresis quirúrgica. La evolución suele ser muy lenta, con frecuentes recidivas, pero con escasa capacidad para infiltrar estructuras vecinas. La supervivencia media a los 10 años es del 50%.

Tumor carcinoide

Se trata de una neoplasia neuroendocrina que deriva de las células enterocromafines. Actualmente se considera que forma parte del espectro de los tumores neuroendocrinos pulmonares. El carcinoide pulmonar representa el 25% de los tumores carcinoides y el 1%-2% de los broncopulmonares. No tiene relación con el hábito tabáquico. Con frecuencia es asintomático y constituye un hallazgo radiográfico. Sus síntomas consisten en hemoptisis, neumonitis obstructiva, disnea y síndromes paraneoplásicos. El tumor carcinoide puede secretar péptidos vasoactivos, principalmente serotonina. La presencia de síndrome carcinoide es excepcional y sólo el 1% de los casos muestran el cuadro típico de sofocos, broncoespasmo y diarreas. También se ha descrito síndrome de Cushing y acromegalia. El 80% de los casos son visibles por fibrobroncoscopia, y su aspecto endoscópico es muy característico, como una tumoración lisa, bien delimitada e hipervascularizada que obstruye un bronquio principal o lobular.

Se diferencian dos tipos de tumor carcinoide: el *carcinoide típico*, que es un tumor bien diferenciado, con apenas atipias y comportamiento benigno, con una supervivencia del 90% a los 5 años, y el *carcinoide atípico*, que tiene una malignidad intermedia entre el carcinoide típico y el carcinoma de células pequeñas. La característica histológica más utilizada para distinguir entre carcinoide típico y atípico es la proporción de mitosis por campo y la presencia o ausencia de necrosis. Los carcinoides típicos tienen menos de dos mitosis por campo y no se observa necrosis, mientras que los atípicos presentan entre 2 y 10 mitosis por campo con áreas de necrosis. Puede extenderse a los ganglios mediastínicos y ocasionar metástasis a distancia en el hígado y los huesos. La supervivencia a los 5 años es del 27%-47%. En ambos casos, el tratamiento de elección es la exéresis quirúrgica. Se han conseguido resultados prometedores en el tratamiento del tumor carcinoide metastásico con análogos de la somatostatina (octreótido).

Linfoma primario de pulmón

La afección pulmonar primaria por linfoma es rara, lo que contrasta con la elevada frecuencia con la que el linfoma de origen ganglionar afecta al

mediastino, el pulmón y la pleura. Se considera que el linfoma es de origen primario cuando no existe evidencia de extensión extratorácica al menos 3 meses después del diagnóstico. El cuadro clínico consiste en tos, disnea, dolor torácico o fiebre persistente. En ocasiones se asocia a crioglobulinemia. La expresión radiológica más común es la de una masa no cavitada, pero también puede adoptar una forma nodular o un patrón intersticial. La fibrobroncoscopia con biopsia bronquial y/o punción transbronquial rara vez proporciona tejido suficiente para su diagnóstico. En un 70% de los casos se trata de un linfoma B indolente de tipo MALT (del inglés *mucosal-associated lymphatic tissue*, «tejido linfoide asociado a mucosa»), en cuyo caso el tratamiento de elección es la exéresis quirúrgica. En el 30% restante, el tratamiento indicado es la quimioterapia.

Carcinoma mucoepidermoide

Es un tumor poco frecuente que deriva de las glándulas salivales de la tráquea o los bronquios. Consiste en tumores polipoideos recubiertos por mucosa de aspecto normal. Los síntomas suelen ser los debidos a la obstrucción bronquial. De forma característica presenta áreas de proliferación escamosa y glandular bien diferenciadas. Se considera un tumor cuyo grado de malignidad varía según su tipo histológico, y el tratamiento de elección es la exéresis quirúrgica.

Sarcoma primario de pulmón

Constituye el 1% de los tumores malignos pulmonares. Puede originarse en la pared bronquial o en el parénquima pulmonar. Con frecuencia invade la pared torácica. En ocasiones se acompaña de hiperglucemia y osteoartropatía hipertrofiante. El tratamiento es la exéresis quirúrgica.

Blastoma pulmonar

Es un tumor raro, invasivo y de mal pronóstico que aparece tanto en la infancia como en la edad adulta. Se caracteriza por la asociación de un componente glandular que parece un adenocarcinoma fetal bien diferenciado y un componente semejante a un sarcoma primitivo o tejido

mesenquimal. La parte epitelial expresa de forma característica el factor de transcripción tiroidea 1 (TTF-1; habitual en el adenocarcinoma pulmonar), que no se observa en el componente mesenquimal. Este tumor también puede expresar marcadores neuroendocrinos en su parte epitelial.

Tumores broncopulmonares benignos

Existen diversos tipos de tumores pulmonares benignos, aunque su incidencia es muy baja, y se calcula que por cada caso se diagnostican un mínimo de 100 tumores malignos. Las características clínicas y radiográficas de los tumores benignos son indistinguibles de las observadas en los tumores malignos, aunque el dolor torácico por infiltración ósea es menos frecuente. El adenoma es un tumor epitelial benigno muy raro derivado de las glándulas mucosas del bronquio. El papiloma puede presentarse como una formación solitaria del árbol bronquial constituida por estroma conectivo y epitelio columnar (o cilíndrico) o, más comúnmente, como parte de la papilomatosis laringotraqueal en la que se forman papilomas múltiples en la laringe y la tráquea y que se ha asociado a infección por papilomavirus humano. El hamartoma es el tumor pulmonar benigno más frecuente. Se trata de una malformación en la que se mezclan diferentes constituyentes mesenquimatosos, como cartílago, grasa, músculo y hueso. Se cree que se origina en el período embrionario debido al desarrollo anómalo de una parte del árbol bronquial que se separa del resto en una fase temprana.

El tumor se detecta en la edad adulta, es más frecuente en los varones y crece lentamente. Se localiza en el parénquima pulmonar y sólo el 10% tienen expresión endobronquial. La radiografía de tórax puede aportar el diagnóstico cuando evidencia una lesión nodular bien delimitada con calcificaciones irregulares en palomitas de maíz. La presencia de grasa en el interior del tumor evidenciada en la TC es diagnóstica de hamartoma. Cuando el tamaño del tumor es pequeño y no provoca síntomas, no requiere tratamiento, y sólo es necesario un seguimiento radiográfico. En caso contrario, el tratamiento de elección es la exéresis quirúrgica. Otros tumores benignos de aparición excepcional y que, a diferencia del hamartoma, están constituidos por un solo tipo de tejido mesenquimal son el leiomioma, el lipoma, el fibroma y el condroma pulmonar.

Metástasis pulmonares

Son neoplasias de muy diversa localización que metastatizan en el pulmón (v. sección VIII, Oncología médica). Existen cuatro vías potenciales por las que las células neoplásicas pueden anidar en el parénquima pulmonar: 1) *circulación venosa*, a través de la cual muchas células neoplásicas alcanzan la circulación venosa pulmonar a partir de las venas de drenaje de la tumoración primitiva, si bien muy pocas van a ser capaces de formar colonias viables que generen metástasis; 2) *circulación linfática*, con invasión de los ganglios linfáticos en una primera escala y posterior entrada en la circulación venosa pulmonar que drena los vasos linfáticos mayores en una segunda etapa; desde los ganglios linfáticos, las células atípicas pueden circular también de forma retrógrada a los linfáticos pulmonares (linfangitis carcinomatosa); 3) *extensión directa*, a partir de tumores de la pared torácica, vísceras abdominales, pared torácica o mediastino, y 4) *diseminación broncógena*, que se ha postulado en algunos tumores como el carcinoma bronquioloalveolar.

En general, las metástasis pulmonares no ocasionan síntomas y, cuando lo hacen, es en fases avanzadas, en cuyo caso dependerán de la localización y el tamaño. El dolor pleurítico es común, dada su frecuente distribución periférica en el parénquima pulmonar. En metástasis de gran tamaño y distribución central, los síntomas son indistinguibles de los de un tumor primario pulmonar. La radiografía de tórax puede poner de manifiesto una o varias metástasis de tamaño variable que, en ocasiones, se cavitan. La presencia de derrame pleural es frecuente; los engrosamientos lineales debidos a ingurgitación de los vasos linfáticos (líneas B de Kerley) sugieren linfangitis carcinomatosa.

La TC es más sensible que la radiografía en la detección de las metástasis pulmonares. El diagnóstico debe individualizarse en cada caso, si bien se aceptan varios preceptos: 1) en los pacientes con antecedentes de neoplasia, la aparición de lesiones nodulares múltiples en ambos campos pulmonares es prácticamente diagnóstica de metástasis pulmonares y, en general, no se requiere confirmación histológica; 2) en los pacientes en los que las posibles metástasis múltiples constituyen la primera manifestación

neoplásica debe realizarse una estrategia diagnóstica completa con el fin de localizar la enfermedad primaria, y 3) en los pacientes con antecedentes de neoplasia y que presentan una lesión pulmonar única hay que establecer el diagnóstico diferencial entre metástasis única y carcinoma primario de pulmón, en especial en los pacientes fumadores mayores de 40 años. En este último caso, si la lesión es potencialmente resecable, se pueden obviar las técnicas para establecer un diagnóstico histológico, ya que, independientemente del resultado (carcinoma primario de pulmón o metástasis pulmonar), el tratamiento será quirúrgico. En los casos de probable metástasis única no resecable se deberá intentar establecer el diagnóstico histológico, dado que el tratamiento puede variar en virtud del tipo de tumor. Las técnicas diagnósticas que se utilizarán varían según la localización y el tamaño de la lesión, e incluyen fibrobroncoscopia, punción pulmonar transparietal y toracoscopia. El tratamiento de elección es la exéresis quirúrgica, que se considerará siempre que se den los siguientes preceptos: 1) neoplasia primaria controlada y sin evidencia de enfermedad residual o de recidiva; 2) ausencia de metástasis en territorios extrapulmonares, y 3) presencia en el paciente de una capacidad funcional pulmonar suficiente para soportar la exéresis quirúrgica.

La técnica quirúrgica depende de la localización y el número de metástasis. Las metástasis de distribución periférica son muy accesibles a la toracoscopia. Cuando son múltiples y bilaterales, puede ser necesario realizar una esternotomía media para tener acceso a ambos pulmones. Los factores pronósticos dependen de la naturaleza de la enfermedad neoplásica primaria, el número de metástasis (mejor pronóstico cuanto menor es el número de metástasis detectadas y resecadas), el tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la enfermedad primaria y la aparición de las metástasis, y el tiempo de duplicación de las mismas. Los mejores resultados se obtienen con el sarcoma osteogénico y de partes blandas y los tumores de origen genitourinario, con supervivencias a los 5 años hasta de un 50%.

Linfangitis carcinomatosa

Se debe a la diseminación de células neoplásicas a través de los linfáticos pulmonares. Se observa en especial en el adenocarcinoma de origen primario pulmonar o sistémico (cáncer de mama). La radiografía de tórax muestra un patrón reticulonodulillar bilateral con engrosamiento septal (ingurgitación de los vasos linfáticos) de predominio en los ángulos costofrénicos que puede acompañarse de adenopatías mediastínicas y derrame pleural unilateral o bilateral. Puede afectar a un solo hemitórax cuando el tumor primario es pulmonar. La TC es más sensible que la radiografía en la detección de la linfangitis carcinomatosa. La broncoscopia con realización de biopsias y lavado broncoalveolar suele aportar el diagnóstico.

Nódulo pulmonar solitario

Se define como una lesión pulmonar redondeada de hasta 3 cm de diámetro, bien delimitada, rodeada de parénquima pulmonar sano y sin evidencia de obstrucción bronquial. En pacientes de más de 35 años y fumadores, un nódulo pulmonar solitario debe considerarse potencialmente maligno y, por tanto, susceptible de exéresis quirúrgica excepto en las siguientes situaciones: 1) si muestra calcificación concéntrica o en palomitas de maíz (otros patrones de calcificación pueden asociarse a carcinomas); 2) si no ha crecido de tamaño después de 2 años; 3) si ha disminuido de tamaño con respecto a exploraciones previas; 4) cuando la TC muestra la presencia de grasa en su interior, indicativo de lipoma o hamartoma, y 5) si los hallazgos de la TC son característicos de otras lesiones benignas, como atelectasia redonda o micetoma.

Bibliografía especial

Besse B, Adjei A. BAASP. 2nd ESMO Consensus Conference on Lung Cancer: non-small-cell lung cancer first-line/second and further lines of treatment in advanced disease. *Ann Oncol*. 2014;8:1475–1484.

Pisters KM, Evans WK, Azzoli CG. Cancer Care Ontario and American Society of Clinical Oncology adjuvant chemotherapy and adjuvant radiation therapy for stages I-IIIA resectable non small-cell lung cancer guideline. *J Clin Oncol*. 2007;25:5506–5518.

Rosell R, Carcereny E, Gervais R. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2012;13:239–246.

Silvestri GA, Gonzalez AV, Jantz MA, Marfolis ML, Gould MK, Tanoue LT, et al. Methods for staging non-small cell lung cancer: diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed, American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013;143(Suppl): e211S-50S.

Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG. *WHO classification of tumours of the lung, pleura, thymus and heart*. 4th ed. Lyon: International Agency for Research of Cancer; 2015.

87

Enfermedades de la pleura

F. Rodríguez Panadero

Derrame pleural

Concepto

La pleura normal es una fina lámina lisa y semitransparente que recubre, separadamente en el lado izquierdo y derecho del tórax, el pulmón y sus cisuras (pleura visceral), la porción lateral de las estructuras mediastínicas, el diafragma y la cara interna de la pared torácica (pleura parietal), y ocupa una superficie total que se ha estimado aproximadamente en 2.000 cm^2 en un adulto. El espacio entre pleura parietal y visceral se denomina cavidad pleural. En condiciones fisiológicas, esta cavidad está ocupada por una mínima cantidad de líquido (aproximadamente 0,26 mL/kg en cada lado) que contiene baja cantidad de proteínas (1-2 g/dL) y aproximadamente 1.000-2.000 leucocitos/µL, con claro predominio de monocitos-macrófagos, algo más de un 20% de linfocitos y una pequeña proporción de células mesoteliales (exfoliadas del revestimiento pleural y con mitosis ocasionales). La concentración de Na^+ es más baja en el líquido pleural que en el plasma, y la de HCO_3^- más elevada, lo que provoca que el pH pleural normal sea superior al de la sangre (igual o mayor de 7,50). El líquido pleural se produce por filtración desde la circulación sistémica al espacio pleural, sobre todo a través de la pleura parietal y —en condiciones fisiológicas— aproximadamente el 80% se reabsorbe por los linfáticos en la pleura parietal. En la porción caudal de la pleura parietal, y especialmente sobre la superficie diafragmática, se observa la presencia de estomas de 0,5-20 µm de diámetro, que conectan directamente la cavidad pleural con una serie de espacios lacunares submesoteliales que, a su vez, desembocan en la circulación linfática profunda. La pleura visceral es muy poco permeable al paso de líquido, pero en caso de edema pulmonar este mecanismo defensivo puede alterarse. Excesos moderados en la producción de líquido pueden compensarse por un aumento en la absorción linfática a través de la pleura parietal, y sólo cuando se sobrepasa esta capacidad de absorción se acumula el líquido para dar lugar al derrame pleural. Este derrame provoca una alteración ventilatoria restrictiva, con disminución de las capacidades pulmonar total, residual funcional y vital forzada. Puede producirse también

hipoxemia, aumento de la diferencia alveoloarterial de oxígeno, desequilibrios de las relaciones ventilación/perfusión y empeoramiento de la función de los músculos inspiratorios por descenso o incluso inversión del diafragma. Los derrames masivos pueden provocar disfunción diastólica, con la consiguiente disminución del gasto cardíaco.

Etiopatogenia

En la producción del derrame pleural pueden intervenir varios mecanismos:

- *Mecanismos que alteran el balance de presiones transpleurales.* Son de origen extrapleural (frecuentemente asociados a aumento de la presión venosa pulmonar, por insuficiencia cardíaca izquierda en la mayoría de los casos) y provocan la aparición de trasudados por salida de líquido desde el pulmón a la cavidad pleural a través de la pleura visceral. Se caracterizan por un contenido bajo en proteínas (proteínas totales en líquido pleural/proteínas en plasma ≤ 0,5) y LDH baja (< 200 U/L). Una sobrecarga de líquido (yatrógena o por insuficiencia renal) o una pericarditis constrictiva pueden provocar trasudados, que también pueden presentarse por aumento de la presión negativa intrapleural en atelectasias masivas o si existe «pulmón atrapado», por engrosamiento tumoral o fibroso de la pleura visceral.
- *Alteraciones en el drenaje linfático.* Pueden tener su origen en alteraciones (inflamatorias o neoplásicas) de la propia pleura o en el bloqueo de la circulación linfática.
- *Aumentos en la permeabilidad capilar y mesotelial.* Están implicados en la mayoría de los *exudados* pleurales que, en contraste con los trasudados, tienen alto contenido en proteínas (cociente pleura/sangre > 0,5) y LDH (> 200 U/L) (cuadro 87-1). El mesotelio pleural puede tomar parte activa en la liberación de mediadores implicados en el aumento de permeabilidad asociada a exudados de diverso origen (infecciones, embolia pulmonar, conectivopatías y neoplasias), y en la mayoría de estas situaciones se altera el balance coagulación/fibrinólisis pleural a favor de la actividad procoagulante y la consiguiente formación de fibrina y

multiloculaciones. Por el contrario, en condiciones fisiológicas y en la mayoría de los trasudados predomina la actividad fibrinolítica intrapleural, que mantiene la cavidad libre de adherencias. Un aumento de esta capacidad fibrinolítica se observa también en muchos de los derrames pleurales asociados a afección tumoral extensa de la pleura.

Cuadro 87-1 Etiología del derrame pleural

Trasudado

- Insuficiencia cardíaca
- Cirrosis hepática
- Nefropatías: síndrome nefrótico, glomerulonefritis, urinotórax, diálisis peritoneal
- Otras: mixedema, sarcoidosis, tromboembolia pulmonar

Exudado

- Infecciones
- Tuberculosis
- Bacterias
- Otras: virus y *Mycoplasma*, parásitos, hongos
- Neoplasias
  - Metastásicas
  - Primaria (mesotelioma)

Miscelánea

- Traumatismo (hemotórax)
- Tromboembolia pulmonar
- Enfermedades abdominales (absceso subfrénico, hepático o esplácnico, pancreatitis, intervención quirúrgica abdominal)
- Derrame pleural benigno por asbesto
- Uremia

Enfermedades autoinmunes sistémicas (lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, síndrome de Sjögren)
Fármacos (nitrofurantoína, amiodarona, metotrexato, bleomicina, minoxidilo)
Otras: sarcoidosis, síndromes de Meigs y Dressler, trasplante pulmonar y hepático, intervención quirúrgica coronaria, amiloidosis, radioterapia, pulmón atrapado, pericarditis

Cuadro clínico

Aunque la existencia de afección pleural se puede sospechar por la aparición de dolor de tipo pleurítico, el derrame puede pasar clínicamente desapercibido y constituir un hallazgo en una radiografía de tórax realizada por otros motivos. Si el líquido pleural ocupa más de un tercio del hemitórax, suele acompañarse de cierto grado de disnea. En cuanto a la exploración física, en derrames de gran tamaño se puede observar un discreto abombamiento y disminución de los movimientos respiratorios, matidez marcada en la percusión y disminución de las vibraciones vocales en la auscultación.

Exploraciones complementarias

Técnicas de imagen

Ante la sospecha de derrame pleural, hay que confirmarlo mediante radiografía de tórax en proyecciones posteroanterior y lateral. Cuando el derrame es libre, la radiografía puede mostrar el típico aspecto de condensación homogénea, con amplia base de contacto en la pared torácica y con borde superior cóncavo. Por el contrario, el borde superior pierde esa forma cuando el derrame está encapsulado o si existe condensación pulmonar asociada. Si el derrame es pequeño, puede presentar una localización subpulmonar, que se manifiesta como curvatura asimétrica que podría confundirse con la silueta del diafragma, pero con corte brusco de los vasos pulmonares visibles a su través. En el derrame subpulmonar izquierdo se observa un aumento del espacio aparente entre la cámara gástrica y el borde superior del diafragma, y en la proyección lateral hay

que prestar especial atención a la obliteración del seno costodiafragmático posterior, que se hace más patente a medida que aumenta el volumen del derrame. Cuando se sospecha la existencia de un derrame pleural encapsulado o multiloculado, la ecografía pleural proporciona una información superior a cualquier otra técnica (incluida la TC), y puede ser de ayuda para realizar toracocentesis. La TC es adecuada para estudiar la asociación de derrame con engrosamiento pleural, sobre todo si este es irregular, y para detectar la presencia de posibles enfermedades en el pulmón subyacente.

Toracocentesis

La punción pleural está indicada en el estudio inicial de todos los derrames pleurales, salvo en presencia de coagulopatía grave no corregible o de una enfermedad habitualmente asociada al trasudado (insuficiencia cardíaca, cirrosis hepática, síndrome nefrótico, insuficiencia renal crónica). En estos casos habría que tratar la causa y observar la evolución antes de proceder a ulteriores estudios del derrame.

El líquido extraído se debe distribuir en varios tubos estériles para su estudio, incluido uno para tinción de Gram y otros para cultivo de aerobios y anaerobios (cuando se sospecha derrame paraneumónico complicado o empiema), y también para bacilos resistentes a ácido-alcohol. Debe prepararse otra muestra diluida al 50% con etanol —o en cualquier medio adecuado, como Cytolyt®, que elimina los hematíes en la muestra— para el estudio citopatológico. No es recomendable la adición de heparina si la muestra es hemática, porque puede contribuir a disminuir el pH del líquido pleural y falsear su medición. También es recomendable utilizar para la extracción de líquido pleural una jeringa diferente a la que contiene la anestesia tópica empleada para la piel y la pared costal, por el riesgo de diluir la muestra y también de disminuir el pH. Todas las muestras han de trasladarse a los respectivos laboratorios en un plazo máximo de 2 h, y deben mantenerse refrigeradas a 4 °C si se prevé una demora en el traslado.

El rendimiento de la citología puede mejorarse si se centrifugan 30-50 mL de líquido y se incluye el botón celular en bloque de parafina, para su posterior procesamiento como si se tratara de una biopsia. El rendimiento microbiológico ante sospecha de derrame pleural infeccioso mejora si se

incluye una muestra de líquido en un recipiente de los que se utilizan para hemocultivo. En todos los casos se debe realizar un recuento celular total y diferencial, así como un estudio bioquímico (proteínas totales, LDH, glucosa, pH, ADA), que puede orientar hacia algún diagnóstico de presunción. La LDH es de gran valor para deslindar trasudados que tienen proteínas en valores límite a causa del uso de diuréticos, y en la mayoría de las ocasiones no se requiere su determinación simultánea en suero. El pH del líquido pleural forma parte de los algoritmos de diagnóstico de los derrames pleurales paraneumónicos complicados; no obstante, su papel en este campo se ha de encuadrar siempre en el contexto del cuadro clínico que presente el paciente. Para su determinación es necesario utilizar la misma técnica anaerobia que la gasometría arterial y procesar la muestra con rapidez. Mientras los trasudados presentan pH que oscila entre 7,45 y 7,55 (con la excepción del urinotórax, en que es ácido), la gran mayoría de los exudados pleurales lo tienen entre 7,30 y 7,45. Si se exceptúan los pacientes diabéticos con hiperglucemia mantenida, los valores de pH se correlacionan con los de glucosa en el líquido pleural, con la única excepción del urinotórax, rara enfermedad ocasionada por reflujo de orina desde la cápsula renal hacia el espacio pleural en casos de uropatía obstructiva grave. La presencia de un pH pleural bajo (< 7,30) se asocia a un espectro estrecho de enfermedades (empiema, pleuritis reumatoide, algunos derrames tuberculosos agudos y neoplasias avanzadas).

Según la sospecha diagnóstica y las características organolépticas del líquido, se deben realizar algunas investigaciones especiales. Así, si el líquido tiene olor fétido, se debe solicitar estudio de anaerobios, y si huele a orina, se sospechará urinotórax, en cuyo caso es necesario determinar la creatinina en la sangre y en el líquido pleural (cociente pleura/sangre superior a 1 en el urinotórax).

El simple aspecto del líquido puede ser de gran ayuda para el diagnóstico de derrames paraneumónicos complicados, y también en algunos casos especiales, como el quilotórax, cuyo hallazgo orienta (en ausencia de traumatismo o intervención quirúrgica previa) hacia algunas enfermedades, como linfoma, linfangiomiomatosis o cirrosis hepática complicada. La mayoría de los derrames que plantean problemas diagnósticos son exudados, lo cual implica que, a diferencia de los trasudados, la pleura está directamente afectada, y este grupo de exudados plantea los mayores

problemas diagnósticos. Cuando el aspecto del líquido es hemorrágico, hay que pensar en la posibilidad de neoplasia, derrame asociado a exposición al asbesto, síndrome pospericardiotomía, infarto pulmonar o traumatismo, y en estos casos conviene centrifugar y medir el hematocrito. Normalmente, incluso en derrames neoplásicos muy hemáticos, es inferior al 5%. Cuando supera el 20% se trata de un hemotórax, y hay que descartar una hemorragia activa en la cavidad pleural.

Ante la sospecha clínica de pancreatitis, hay que solicitar amilasa en el líquido pleural, y lo habitual es que se mantenga elevada durante más tiempo que en la sangre. La presencia de valores elevados de la isoenzima salival de amilasa en el líquido pleural es un marcador precoz de perforación esofágica, y este tipo de derrame suele infectarse con relativa rapidez.

Enfermedades infecciosas de la pleura

Pleuritis tuberculosa

Etiopatogenia

La pleuritis tuberculosa está causada por *Mycobacterium tuberculosis*, y se produce por la rotura de un foco caseoso ubicado en la zona subpleural del pulmón. Sobre en todo en áreas con alta prevalencia de tuberculosis, suele ocurrir entre 6 y 12 semanas después de la primoinfección, mientras que puede ser el resultado de la reactivación de una infección latente en áreas con baja incidencia. El derrame pleural se produce por una reacción de hipersensibilidad retardada frente a los antígenos de la micobacteria, incluso si el número de bacilos es escaso. Esta respuesta está mediada por células mesoteliales, neutrófilos, linfocitos ($CD4^+$), monocitos y sus correspondientes citocinas (IL-1-6, IL-8, interferón gamma [IFN-γ], VEGF), que son responsables de la inflamación local, el incremento de la permeabilidad vascular y la acumulación de líquido en la cavidad pleural. Una vez sensibilizados, los linfocitos T activados promueven la diferenciación del macrófago y la formación de granulomas característicos, con frecuente presencia de necrosis central (granulomas caseificantes).

Cuadro clínico

La tuberculosis pleural se manifiesta con dolor pleurítico, fiebre y tos no productiva. Un tercio de los pacientes refieren síntomas de pocos días de evolución, aunque en ocasiones la sintomatología es crónica, con febrícula, astenia, anorexia y pérdida de peso. Los pacientes con infección por el HIV pueden presentar formas más insidiosas y síntomas adicionales, como disnea, taquipnea, astenia y diarrea, y presentar más a menudo hepatomegalia, esplenomegalia y linfadenopatías.

En la radiografía de tórax se aprecia un derrame pleural que, en general, ocupa menos de la mitad del hemitórax y raramente es masivo o bilateral. El líquido pleural tuberculoso suele ser claro (muy rara vez

serohemorrágico), tiene características de exudado casi en el 100% de los casos, es rico en proteínas y también en linfocitos. El hallazgo de un número muy elevado de células mesoteliales debe hacer dudar del diagnóstico. En los primeros días puede observarse un predominio de neutrófilos, que posteriormente vira a predominio linfocitario. La proporción de linfocitos T es mayor en el líquido pleural que en la sangre en los pacientes con tuberculosis pleural, y se debe a un enriquecimiento selectivo de linfocitos Th 1 ($CD4^+$ $CDw29^+$) por proliferación local en el espacio pleural, con producción de IFN-γ cuando se estimulan durante la infección tuberculosa activa. En su forma aguda, la pleuritis tuberculosa puede confundirse con un derrame paraneumónico, tanto por la clínica como por el predominio de polimorfonucleares en el líquido pleural, y en las formas subagudas se plantea el diagnóstico diferencial con el derrame neoplásico.

Diagnóstico

El diagnóstico definitivo de pleuritis tuberculosa se basa en la demostración de *M. tuberculosis* en el esputo, en cualquier otra muestra biológica o en el tejido pleural obtenido mediante biopsia.

El rendimiento de la baciloscopia directa en el líquido pleural es muy bajo (< 10%), y la positividad del cultivo para *M. tuberculosis* varía según la prevalencia de la enfermedad en una región en concreto, y también según la incidencia de empiemas tuberculosos, que son raros en la actualidad. El rendimiento diagnóstico del líquido pleural aumenta en pacientes con derrame de predominio neutrofílico, probablemente en relación con la fase aguda de la enfermedad. En pacientes infectados por HIV, la baciloscopia directa puede ser positiva en más del 20% de los casos. En cuanto al cultivo del líquido en estos pacientes, el rendimiento es muy variable, si bien la mayoría de las series publicadas muestran una positividad superior al 30%. Estos resultados están variando notablemente en los últimos años, por el uso de tratamiento antirretroviral en pacientes con HIV.

El análisis de tejido pleural puede mostrar granulomas caseificantes y supone un diagnóstico presuntivo. Su sensibilidad es superior al 80%, y el rendimiento diagnóstico aumenta si se observan bacilos ácido-alcohol resistentes. En áreas con alta prevalencia de tuberculosis, la presencia de

granulomas no caseificantes puede ser de gran ayuda, aunque también es posible encontrarlos en infecciones fúngicas, sarcoidosis y algunas enfermedades autoinmunes. El rendimiento del cultivo del tejido pleural obtenido por biopsia percutánea (que se debe ayudar con ecografía en tiempo real siempre que sea posible) puede variar entre el 40% y el 80%, y este porcentaje suele aumentar tras la realización de una segunda biopsia. La toracoscopia es muy superior en rendimiento diagnóstico, pero se debe reservar para casos especiales en los que se duda entre tuberculosis y neoplasia, con negatividad de todas las técnicas diagnósticas menos invasivas.

Hay notables diferencias en el rendimiento —y, sobre todo, en la rapidez para obtener los resultados— entre el clásico cultivo en medio sólido (*Löwenstein-Jensen*, cuyos resultados suelen tardar entre 3 y 6 semanas) y los métodos que usan medios líquidos o resinas especiales. Entre estos últimos destacan los métodos radiométricos *(BACTEC 460TB®)*, que detectan automáticamente el crecimiento micobacteriano midiendo la cantidad de CO_2 producido por la metabolización de sustratos marcados con ^{14}C, y suelen proporcionar el resultado en 15-20 días. El sistema BACTEC® tiene la posibilidad de identificar *M. tuberculosis* en 4-5 días y de realizar antibiogramas a los fármacos de primera elección en tiempos medios de 3-6 días, en lugar de los 21-42 días que exigen los métodos convencionales, pero su principal desventaja radica en utilizar isótopos radiactivos, por lo que se requieren instalaciones especiales. Para tratar de eliminar el uso de ^{14}C se han desarrollado técnicas que permiten detectar el crecimiento micobacteriano mediante fluorescencia (BACTEC MGIT®). El análisis de observación microscópica de susceptibilidad a drogas (*MODS*, del inglés *microscopic observation drug susceptibility*) permite obtener resultados en 2 semanas, y también tiene un rendimiento mayor que el cultivo en medio de Löwenstein-Jensen.

Ante la dificultad de conseguir resultados microbiológicos rápidos, habitualmente se acude a la determinación de marcadores en el líquido pleural para orientar el diagnóstico y decidir la realización de una biopsia pleural. Los más usados se exponen a continuación.

La *adenosina desaminasa (ADA)* tiene un importante papel en la diferenciación de las células linfoides, es más abundante en linfocitos,

principalmente linfocitos T activos, y su determinación es útil en países en los que la prevalencia de la tuberculosis es elevada. Por otro lado, el valor predictivo positivo de la ADA queda muy limitado —aunque el predictivo negativo se mantiene— en las áreas con prevalencia baja. Se debe establecer un punto de corte específico para cada laboratorio, pero, en general, se considera un valor de 35 U/L como límite inferior para el diagnóstico de pleuritis tuberculosa. El rendimiento de la ADA es variable según las series, pero mejora en pacientes jóvenes y con derrame pleural de predominio linfocitario. Debe tenerse en cuenta que hay derrames pleurales linfocitarios con ADA elevado en otras enfermedades no tuberculosas, como derrames paraneumónicos, linfomas, mesotelioma y empiemas no tuberculosos. No obstante, es necesario un cultivo negativo para *M. tuberculosis* antes de confirmar falso positivo de ADA, ya que en ocasiones coexisten tumor pleural e infección tuberculosa. Los niveles de ADA > 250 U/L son altamente sugestivos de linfoma o empiema, más que de tuberculosis. Dentro de la molécula de ADA se distinguen dos isoenzimas: la ADA1 se encuentra en varios tipos celulares (incluyendo linfocitos y monocitos activados) y está elevada en empiemas no tuberculosos, mientras que la isoenzima ADA2 predomina en los monocitos y los macrófagos y es más específica del derrame tuberculoso. Por otro lado, un derrame pleural con cifras elevadas de ADA y proporción de ADA1/ADA total menor de 0,45 es prácticamente diagnóstico de tuberculosis.

El *IFN-γ (interferón γ)*, que está producido fundamentalmente por linfocitos Th1, activa los macrófagos y participa en la formación de los granulomas. En series amplias se ha encontrado una sensibilidad y una especificidad del 98% para un punto de corte de 3,7 UI/mL, sin que el estado inmunológico del paciente influyera en los resultados. No obstante, su determinación es considerablemente más costosa que la de la ADA.

El desarrollo de técnicas basadas en biología molecular para optimizar el diagnóstico de tuberculosis tiene también aplicación en la pleuritis tuberculosa: las técnicas basadas en amplificación de ácidos nucleicos muestran alta especificidad para *M. tuberculosis*, pero sensibilidad variable para detectar enfermedad activa, aunque algunos sistemas, como *Xpert MTB/RIF*® —diseñado originalmente para estudiar posibles resistencias a la rifampicina—, mejoran significativamente este aspecto, especialmente

cuando se usan en muestras de tejido pleural. Estas técnicas constituyen un apoyo para el diagnóstico de tuberculosis, pero no sustituyen a las clásicas ya expuestas.

Como orientación para la toma de decisiones con finalidad diagnóstica, se puede afirmar que, en países con alta prevalencia de tuberculosis, el hallazgo de un derrame pleural clasificable como exudado, con predominio linfocitario y altos niveles de ADA, orienta fuertemente hacia la tuberculosis (especialmente en pacientes jóvenes), y no se requeriría hacer biopsia. Por otro lado, en áreas de baja prevalencia de tuberculosis, los niveles bajos de ADA en el líquido pleural descartan razonablemente la tuberculosis, y sólo en caso de duda (especialmente si existe una alta tasa de resistencias a *M. tuberculosis*) se aconsejaría acudir a la biopsia pleural.

Pronóstico y tratamiento

El derrame pleural tuberculoso tiende a resolverse de forma espontánea, pero hasta el 65% de los pacientes pueden llegar a desarrollar tuberculosis pulmonar activa en los siguientes 5 años si no se aplica tratamiento. No hay diferencia entre el tratamiento de la tuberculosis pulmonar y el de la pleuritis tuberculosa. Se utilizan cuatro fármacos: isoniazida (5 mg/kg de peso y día, hasta 300 mg/día por vía oral [p.o.]), rifampicina (10 mg/kg de peso y día, hasta 600 mg/día p.o.), pirazinamida (20-30 mg/kg de peso y día, máximo 2 g/día p.o.) y etambutol (15-10 mg/kg de peso y día, máximo 800-1.600 mg/día p.o.). El tratamiento en pacientes no tratados previamente debería consistir en 2 meses de tratamiento con esos cuatro fármacos; el etambutol puede suspenderse durante la fase inicial si se confirma la sensibilidad del microorganismo a los otros tres fármacos utilizados. Posteriormente, el tratamiento debe continuarse con dos fármacos, con preferencia isoniazida y rifampicina, durante al menos 4 meses más. Es recomendable añadir fisioterapia respiratoria en las primeras semanas de tratamiento.

La evacuación por toracocentesis del líquido pleural es un procedimiento habitual, aunque no se ha demostrado su eficacia para prevenir secuelas tardías. Los glucocorticoides producen una disminución precoz de la fiebre y aceleran la resolución del derrame, pero a largo plazo no alteran la

evolución de la enfermedad, por lo que no deben indicarse de modo rutinario.

Los pacientes con tuberculosis pleural en tratamiento suelen presentar una mejoría sintomática en las primeras 2 semanas, con resolución del derrame entre 6 semanas y 4 meses desde el inicio del tratamiento. En algunos casos puede llegar a observarse un aumento del derrame pleural en las primeras semanas, con buena evolución posterior sin necesidad de suspender el tratamiento. En raras ocasiones se produce una acumulación de pus rico en bacilos en la cavidad pleural (empiema tuberculoso). Estos pacientes suelen tener afección pulmonar y, en ocasiones, fístula broncopleural. El cuadro clínico es tórpido, y en casos avanzados se produce el denominado *empiema de necesidad (empyema necessitatis)*, o salida al exterior del material purulento a través de la pared torácica. El diagnóstico se establece al aislar *M. tuberculosis* en el pus, y el paciente puede mejorar con el tratamiento antituberculoso y la evacuación del pus por toracocentesis. En caso contrario se debe colocar un tubo de drenaje pleural (que puede llegar a durar años) o recurrir a la decorticación pleural u otros tipos de tratamiento quirúrgico.

El seudoquilotórax tuberculoso es una complicación rara, propia de pacientes con pleuritis tuberculosa tratados muchos años antes con sección de adherencias y neumotórax artificial. En estos casos se produce un engrosamiento pleural que dificulta la reabsorción del derrame y favorece la acumulación de colesterol en el líquido pleural por rotura de las membranas celulares. El tratamiento es el mismo que el de la pleuritis tuberculosa no complicada.

Pleuritis infecciosas no tuberculosas

Derrame pleural paraneumónico

Se define como derrame pleural no purulento y estéril producido por una neumonía, absceso pulmonar o bronquiectasias infectadas. Más del 40% de las neumonías bacterianas suelen cursar con derrame pleural; en cuanto a la etiología, en los derrames asociados a neumonía adquirida en la comunidad, los gérmenes más frecuentes son grampositivos aeróbicos, como el estreptococo y *Staphylococcus aureus*, seguidos por los anaerobios —

frecuentes en la neumonía por aspiración—, y por algunos gramnegativos (enterobacterias, *Escherichia coli* y *Haemophilus influenzae*), sobre todo en pacientes con comorbilidad, especialmente diabetes o alcoholismo. En el derrame asociado a neumonía nosocomial el germen más frecuente es *S. aureus* (en la mayoría de los casos resistente a meticilina), al que siguen en frecuencia los gramnegativos aerobios (*E. coli*, *Enterobacter* spp. y *Pseudomonas* spp.), junto con gramnegativos y anaerobios. Las infecciones fúngicas son infrecuentes, y *Candida* spp. es el hongo más común, sobre todo en pacientes inmunodeprimidos.

Cuadro clínico

Suele ser el propio de la neumonía (fiebre, dolor pleurítico y tos), y para detectarlo suele bastar una radiografía de tórax o una ecografía. La TC puede ser de ayuda para visualizar la afección pulmonar y la colección pleural.

Se distinguen las siguientes fases evolutivas:

- *Pleuritis seca.* La pleura visceral se inflama por la extensión de la inflamación pulmonar, pero sin una clara presencia de derrame pleural.
- *Pleuritis exudativa.* Se acumula líquido estéril en el espacio pleural, debido al aumento de permeabilidad en la pleura visceral. El líquido pleural en esta fase es claro, con recuento bajo de leucocitos (< 10.000/μL), LDH relativamente baja (< 1.000 UI/L), y valores normales de glucosa (> 60 mg/dL) y de pH (> 7,30).
- *Pleuritis fibropurulenta.* Puede desarrollarse muy rápidamente (en unas horas) en pacientes que no reciben los antibióticos adecuados. Se caracteriza por el depósito de fibrina que cubre las hojas visceral y parietal de la pleura, con formación de tabiques y membranas. Se acumulan en la pleura gran cantidad de polimorfonucleares, bacterias y detritus celulares procedentes de la infección pulmonar. La elevada actividad metabólica y citolítica se traduce en valores bajos de glucosa (< 40 mg/dL) y de pH (< 7,20), y cifras elevadas de LDH (> 1.000 UI/L).
- *Pleuritis organizada.* En esta fase se deposita gran cantidad de colágeno y fibrina, procedentes de la proliferación de fibroblastos,

que ocasionan un marcado engrosamiento de la pleura parietal y visceral y alteración de la función pulmonar. La evolución puede variar notablemente, desde la persistencia de deterioro funcional pulmonar hasta el desarrollo de formas crónicas de empiema, con alto riesgo de complicaciones, como fístula broncopleural, absceso pulmonar o *empyema necessitatis.*

- *Empiema.* Se define como la acumulación de pus o de líquido con presencia de gérmenes (tinción de Gram) o cultivos positivos en la cavidad pleural. En más de la mitad de estos pacientes hay alguna enfermedad subyacente, como diabetes, neoplasia o alcoholismo.

Los siguientes mecanismos pueden dar lugar a un empiema: a) infección de un órgano vecino, como el pulmón, o del espacio abdominal, como el absceso subfrénico; b) intervención quirúrgica sobre el tórax, en especial la neumonectomía, o manipulación instrumental de la pleura; c) heridas punzantes de la pared torácica; d) perforación esofágica, accidental (por cuerpos extraños) o instrumental (esofagoscopia), y e) foco séptico distante, en especial de la zona periodontal.

Al igual que en el derrame paraneumónico, el cuadro clínico del empiema es el propio de una neumonía, con fiebre, dolor pleurítico y tos, y con intensa leucocitosis. En los pacientes alcohólicos, diabéticos o inmunodeprimidos —en especial si la infección es por anaerobios, con líquido pleural maloliente en muchos casos—, la clínica puede ser más tórpida, con pérdida de peso, febrícula con leucocitosis y anemia. La persistencia o la reaparición de la fiebre, o la persistencia en la sangre de niveles altos de proteína C reactiva (PCR) 3-4 días después de haber aplicado el tratamiento antibiótico adecuado en un paciente con neumonía, sugieren el desarrollo de un derrame pleural paraneumónico complicado o un empiema. También se debe sospechar si reaparece o aumenta la fiebre después de haber mejorado en los primeros días de tratamiento.

Pronóstico y tratamiento

Para evitar complicaciones mayores, es esencial conseguir un diagnóstico de derrame pleural complicado tan pronto como sea posible y aplicar el correspondiente tratamiento. De forma empírica, se recomiendan antibióticos de amplio espectro que cubran gérmenes aerobios y anaerobios,

y adaptar el tratamiento a los resultados de los cultivos cuando se disponga de ellos. En las neumonías adquiridas en la comunidad se puede utilizar una combinación de cefalosporinas de tercera generación (ceftriaxona) asociadas a clindamicina o metronidazol, o bien monoterapia con amoxicilina-ácido clavulánico. Los pacientes alérgicos a la penicilina pueden tratarse con clindamicina, habitualmente en combinación con una quinolona o una cefalosporina. Si el origen es una infección nosocomial, hay que combatir *S. aureus* resistente a meticilina (con vancomicina o linezolid), y también plantear el uso de penicilinas antipseudomonas (piperacilina-tazobactam), carbapenem o cefalosporinas de tercera generación con metronidazol. Los aminoglucósidos tienen una escasa penetración pleural, y en ningún caso está indicada la utilización de antibióticos intrapleurales.

Existe consenso en que el riesgo de complicación (paso a fases fibropurulenta y organizada) es elevado en los siguientes casos: a) pacientes con derrame pleural que ocupa más de la mitad del hemitórax y que aparece tabicado o con marcado engrosamiento pleural en el examen ecográfico; b) presencia de microorganismos en muestras de líquido pleural, detectada por tinción de Gram o por cultivo, y c) pH en el líquido pleural inferior a 7,20. Se recomienda proceder al drenaje de la cavidad pleural en todos estos casos. Además, en derrames no purulentos puede ayudar a la toma de decisiones la determinación de la PCR en el líquido pleural (se recomienda drenar si es mayor de 100 mg/L). La fístula broncopleural, cuya existencia hay que sospechar si el paciente presenta abundante expectoración y existe un nivel hidroaéreo en la radiografía de tórax, exige también el drenaje pleural para evitar la diseminación del líquido infectado a la vía aérea.

El drenaje pleural por simple toracocentesis sólo es recomendable si las colecciones son muy pequeñas, y en esos casos puede ayudar el lavado con suero salino después de la evacuación del líquido pleural.

Tratamiento intrapleural con fibrinolíticos

Si la ecografía torácica detecta multiloculaciones o el drenaje es ineficaz, se aconseja la administración intrapleural de fibrinolíticos, con la excepción de la fístula broncopleural, en que están contraindicados. Estos agentes facilitan la disolución de las adherencias de fibrina y evitan, por tanto, la

fibrosis pleural. Se pueden utilizar 100.000 U de urocinasa o 250.000 U de estreptocinasa, diluidas en 100 mL de solución salina, y clampando el tubo de drenaje durante 1-2 h a continuación. La administración puede repetirse diariamente hasta conseguir el drenaje adecuado, que se debe vigilar mediante el control del volumen drenado y con ecografía torácica. Estudios recientes han destacado la eficacia del tratamiento intrapleural con alteplasa combinada con DNasa, que reduce la viscosidad del líquido.

Si el drenaje pleural con adición de fibrinolíticos no es efectivo, puede optarse por la cirugía videotoracoscópica para eliminar las loculaciones, y también debe considerarse la limpieza de la pleura mediante toracotomía si los anteriores procedimientos resultaran insuficientes o persistiera el estado séptico del paciente (fig. 87-1). En pacientes con alto riesgo quirúrgico se puede considerar un drenaje abierto con resección costal. A pesar de las distintas opciones terapéuticas, se ha descrito una mortalidad hasta del 20% en estos pacientes, y es esencial la aplicación de un soporte nutricional adecuado desde el mismo momento en que se hace el diagnóstico de empiema pleural.

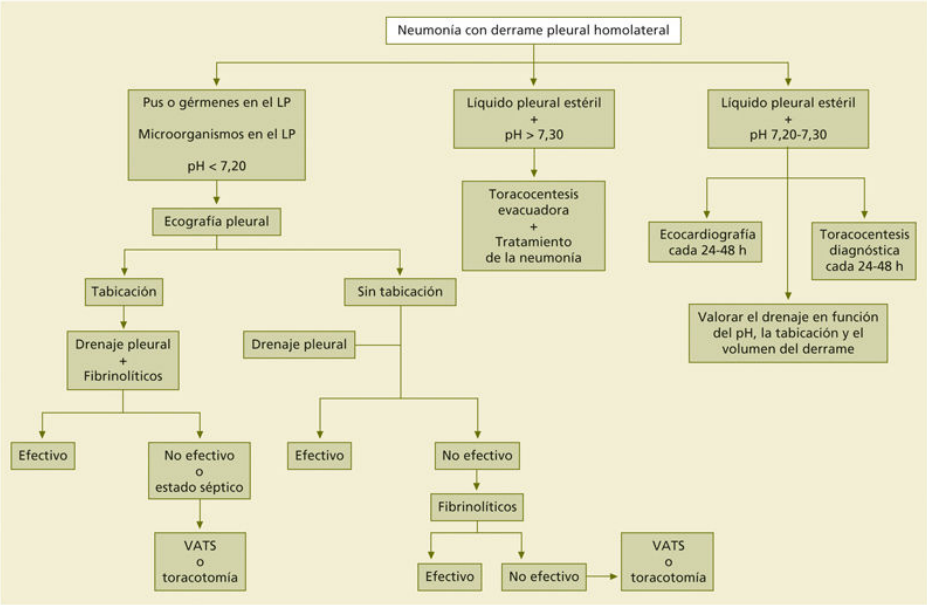


FIGURA 87-1 Conducta ante un paciente con neumonía y derrame pleural homolateral (paraneumónico). LP: líquido pleural; VATS: videotoracoscopia.

Pleuritis víricas y por *Mycoplasma*

Alrededor del 20% de los pacientes con neumonía atípica presentan derrame pleural. Los gérmenes implicados con más frecuencia son *Mycoplasma pneumoniae*, adenovirus y virus de la influenza. El cuadro clínico sugiere neumonía atípica con fiebre, cefalea, tos y artromialgias como síntomas más frecuentes. Los derrames pleurales suelen ser transitorios, de escasa cuantía, acompañados de infiltrado pulmonar, y sólo raramente masivos o persistentes. El líquido pleural es un exudado con predominio de células mononucleares, y el aislamiento del germen en el líquido pleural es excepcional. El diagnóstico se basa en el cultivo del germen en muestras respiratorias o en el aumento del título de anticuerpos específicos en dos determinaciones separadas por al menos 15 días. Si el cuadro clínico apunta a que el derrame es secundario a infección por *Mycoplasma*, se recomienda el uso de macrólidos (claritromicina o azitromicina) o quinolonas, con preferencia de aquellos sobre estas en los pacientes pediátricos.

Enfermedades tumorales de la pleura

El derrame pleural neoplásico es responsable de más de un tercio de los exudados, y su frecuencia parece aumentar en todas las series, a expensas sobre todo del cáncer de pulmón y del de mama. Es importante tener en cuenta que la afección neoplásica de la pleura puede cursar sin derrame pleural casi en la mitad de los casos. Este hecho es particularmente relevante en pacientes con cáncer de pulmón potencialmente resecable en los que se podría encontrar una diseminación pleural metastásica si se practica una toracoscopia previa a la toracotomía. En el cuadro 87-2 se expone la clasificación de los tumores que pueden afectar a la pleura. Aproximadamente un tercio de los derrames pleurales malignos están relacionados con el cáncer de pulmón, y el cáncer de mama suele ser el segundo en frecuencia. Dependiendo de la prevalencia de exposición al amianto, el mesotelioma también ocupa un lugar relevante entre los tumores malignos de la pleura. Basándose en datos de 2008, su incidencia se ha estimado en más de 14.000 casos por año en el mundo, y en los últimos 10 años se está observando un discreto aumento.

Cuadro 87-2 **Clasificación de los tumores pleurales**

Tumores primitivos

- De la capa mesotelial (mesoteliomas)
  - Localizados (benignos o malignos)
  - Difusos (siempre malignos)
- De la capa submesotelial
  - Fibromas
  - Lipomas
  - Sarcomas

Tumores secundarios

- A partir de estructuras próximas

- Tumores mediastínicos que invaden la pleura
- Tumores de la pared torácica (sarcomas con afección costal, tumores de mama con invasión pleural directa)
- Tumores pulmonares con invasión de la pleura visceral

Metastásicos (orígenes más frecuentes)

- Pulmón
- Mama
- Ovario
- Tracto gastrointestinal
- Riñón y vías urinarias

Afectación pleural por hemopatías malignas

- Linfoma
- Mieloma
- Macroglobulinemia de Waldenström

Tumores primarios de la pleura: mesotelioma

Concepto y etiopatogenia

De entre los tumores primarios de la pleura, el mesotelioma es el más frecuente, y puede ser localizado o difuso. El localizado puede ser benigno o maligno y su etiología se desconoce, mientras que el mesotelioma difuso es siempre maligno. Desde la década de los cincuenta del siglo XX se conoce la asociación del mesotelioma maligno con el asbesto, particularmente en sus formas de «amianto (o asbesto) azul» (crocidolita) y «amianto blanco» (crisotilo), y también es bien conocida su relación con la exposición a la erionita, que es un contaminante natural del suelo en varias regiones del mundo, particularmente en la región de Capadocia (Turquía), donde se observa una incidencia muy elevada de este tumor, probablemente asociada también con una cierta susceptibilidad genética.
Aproximadamente en el 90% de los casos de mesotelioma en los hombres hay una clara relación con la exposición laboral al amianto, con un amplio espectro de profesiones implicadas. En las mujeres, la exposición laboral es mucho más baja, y muy frecuentemente el mesotelioma ha sido provocado en ellas por la exposición doméstica, en convivencia con trabajadores expuestos al amianto. En estos casos, el tiempo de latencia entre la primera

exposición al amianto y la manifestación de la enfermedad puede sobrepasar los 50 años. Hay que tener en cuenta también la posible exposición ambiental, en general por vecindad con minas o fábricas donde se manipula el mineral, o por contaminación a través de la ropa de trabajadores del asbesto. Se ha demostrado una relación dosis-respuesta entre exposición acumulada al asbesto (altos niveles de exposición, duración de la exposición o ambos) y mesotelioma maligno, y no hay ningún umbral por debajo del cual se descarte el riesgo de contraer la enfermedad. En Europa se estima la incidencia de mesotelioma en 20 casos por millón/año, con una notable variación entre países (también en relación con la historia de la exposición al asbesto en el pasado), pero en todo caso se prevé un aumento global, debido al largo período de latencia entre exposición y manifestación de la enfermedad, que se sitúa alrededor de los 40 años, con un amplio margen entre los valores extremos (15-75 años, según estudios necrópsicos).

Cuadro clínico

El mesotelioma localizado suele ser asintomático, cursa sin derrame pleural y generalmente se descubre en un estudio radiográfico realizado por otros motivos. En cuanto al difuso, puede acompañarse o no de derrame, que no suele presentar características especiales. El dato clínico más frecuente es la presencia de dolor torácico, que suele ser discreto al principio, pero persistente y lentamente progresivo, sin claros caracteres pleuríticos. Con el transcurso del tiempo, el derrame pleural del mesotelioma puede llegar a desaparecer por completo y ser sustituido por engrosamiento masivo y difuso de la pleura.

Diagnóstico

Técnicas de imagen

La radiografía de tórax puede proporcionar información sobre la presencia de derrame y engrosamiento pleural difuso o masas, pero la TC es esencial para la elección de los pasos diagnósticos que se deben seguir: un engrosamiento pleural difuso y con prominencias nodulares sugiere mesotelioma, especialmente en un paciente con historia de exposición

previa a asbesto. La RM proporciona un mejor contraste que la TC para definir la invasión de la pared torácica, el pericardio o el diafragma, pero no detecta la presencia de enfermedad metastásica en otras localizaciones. La ecografía tiene una alta sensibilidad (> 90%) para detectar derrames pleurales malignos si se observa engrosamiento nodular de la pleura costal y diafragmática o masas pleurales, pero la sensibilidad cae al 40% para detectar específicamente un mesotelioma. No obstante, la punción-biopsia percutánea guiada por ecografía en tiempo real es de gran utilidad diagnóstica. La PET, especialmente si se combina con la TC (PET-TC), es útil para valorar la extensión subdiafragmática del tumor en estudios preoperatorios, pero su sensibilidad es baja para valorar la extensión mediastínica, y también pueden producirse falsos positivos en casos de pleuritis tuberculosa, empiema o pacientes con historia de pleurodesis previa.

Análisis del líquido pleural

La toracocentesis puede proporcionar algunos datos sugestivos, pero rara vez diagnósticos, de mesotelioma: niveles altos de ácido hialurónico (> 100.000 ng/mL) son altamente sugestivos, y también se atribuye un marcado valor pronóstico a este parámetro, de modo que unos niveles elevados se relacionan con mejor supervivencia.

Los valores elevados de LDH en el líquido pleural se han correlacionado con peor pronóstico, con 500 U/L como punto de corte, pero parecen ser más relevantes el pH y la glucosa: un pH y una glucosa bajos se han relacionado con supervivencia más corta en derrames pleurales carcinomatosos, y también tienen valor pronóstico en los mesoteliomas. Es importante resaltar que el pH y la glucosa pleural son significativamente más bajos en los mesoteliomas que en los carcinomas metastásicos, muy probablemente en relación con el hecho de que el mesotelioma pleural maligno tiene un metabolismo hipóxico y glucolítico, con la consiguiente producción de ácido láctico, sobre todo en las zonas más agresivas, lo que le confiere una alta resistencia a la quimioterapia.

Se ha trabajado mucho sobre la investigación de biomarcadores para detectar la existencia de un mesotelioma, especialmente en personas con historia de exposición al asbesto. Los más relevantes son la *mesotelina* y la

fibulina-3, y lo ideal sería que tuviesen una alta sensibilidad y especificidad para detectar la presencia del tumor en las fases precoces, lo cual requeriría una alta precisión diagnóstica de su análisis en la sangre, pero no se ha llegado aún a esta meta, aunque la presencia de mesotelina elevada en el líquido pleural tiene un alto valor diagnóstico, especialmente si se combina con valores bajos de *CEA (antígeno carcinoembrionario)*. Los niveles de ADA pueden encontrarse elevados en pacientes con mesotelioma, pero —antes de etiquetarlos como falsos positivos de la ADA— hay que tener en cuenta que en ocasiones pueden coexistir un mesotelioma maligno y una pleuritis tuberculosa, y por ello se recomienda realizar un cultivo para *M. tuberculosis* en estos casos. En los últimos años se está presentando gran atención al estudio de *micro-RNA (miR*, pequeños fragmentos de RNA no codificantes de proteínas, pero que contribuyen a regular la expresión génica). Se ha comprobado repetidamente que la expresión de *miR-126* está reducida en el mesotelioma, tanto en muestras de tejido como en el plasma.

La citología del líquido pleural puede sugerir la presencia de un mesotelioma, pero con frecuencia plantea problemas entre células mesoteliales reactivas benignas y mesoteliales malignas, y también presenta dificultad para distinguir entre un mesotelioma epitelial maligno y una metástasis de un adenocarcinoma. Las técnicas inmunocito- e histoquímicas son siempre necesarias para establecer la distinción entre mesotelioma y adenocarcinoma metastásico en la pleura, y para ello se requiere obtener tejido mediante biopsia (con aguja guiada por ecografía en tiempo real o mediante toracoscopia), o bien preparar bloques celulares mediante la inclusión en parafina del botón celular obtenido tras centrifugar un volumen suficiente de líquido pleural (> 100 mL).

Estudio histopatológico

Por las implicaciones legales que supone el diagnóstico de mesotelioma maligno, y también cuando se plantea la intervención quirúrgica o tratamientos personalizados, hay que intentar obtener muestras amplias de tejido para tipificar con mayor seguridad este tumor. La biopsia pleural percutánea es poco satisfactoria, por el pequeño tamaño de las muestras, pero su eficacia puede mejorar si se realiza con la ayuda de una TC o una ecografía en tiempo real, especialmente si se observa un marcado

engrosamiento de la pleura costal. La toracoscopia es mucho más rentable, porque permite la toma de más y mayores muestras, y se puede realizar con anestesia local y analgesia/sedación intravenosa (fig. 87-2). La cirugía videotoracoscópica permite una mejor tipificación y estadificación del tumor, e incluso realizar una pleurectomía/decorticación cuando la extensión del tumor lo permita.

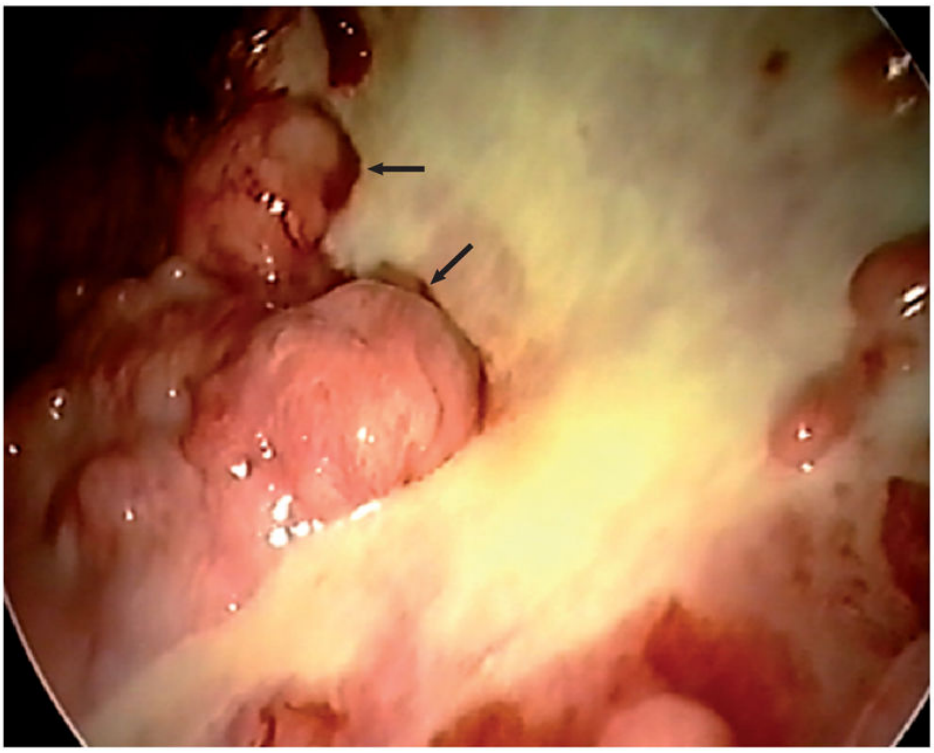


FIGURA 87-2 Aspecto toracoscópico de un mesotelioma *(flechas),* en coexistencia con placas pleurales *(en amarillo),* provocadas por la exposición al asbesto.

En el mesotelioma maligno se distinguen los tipos epitelioide, sarcomatoso y bifásico, y también hay raros subtipos, como el desmoplásico (que se puede confundir con la pleuritis fibrosa benigna), el mesotelioma de células pequeñas y el linfohistiocitoide (que podría confundirse con un linfoma). Para diferenciarlos es imprescindible recurrir a estudios inmunohistoquímicos con distintos paneles de anticuerpos monoclonales, incluyendo al menos dos marcadores positivos para mesotelioma (en el subtipo epitelioide serían preferibles la calretinina, el antígeno 1 del tumor de Wilms [*WT-1*, del inglés *Wilms tumor antigen 1*] o

el antígeno de la membrana epitelial [*EMA*, del inglés *epithelial membrane antigen*]) o citoqueratinas de amplio espectro y bajo peso molecular, como las CK5 o CK6, y dos marcadores negativos, como el *Ber-EP4* (marcador de membrana) y el factor de transcripción tiroidea 1 (*TTF-1*, del inglés *thyroid transcription factor 1*, marcador nuclear). El CEA es útil para distinguir el adenocarcinoma metastásico, especialmente de origen pulmonar, del mesotelioma, en el que prácticamente siempre es negativo. La falta de expresión nuclear de la proteína 1 asociada a BRCA *(BAP1)* refuerza el diagnóstico de mesotelioma de tipo epitelioide frente a mesoteliomas con componente sarcomatoso, tumores de otro origen o hiperplasia mesotelial reactiva. La mutación en este gen se ha asociado a una mayor predisposición para padecer este tumor.

En caso de sospecha de mesotelioma en mujeres, es conveniente estudiar receptores hormonales y también comprobar la expresión de retículo endoplásmico (ER, del inglés *endoplasmic reticulum*), que nunca aparece en el mesotelioma y sí en los tumores metastásicos de mama. Cuando el tumor presenta un componente sarcomatoso, es necesario distinguirlo de los tumores metastásicos, apoyándose en algunos de los anticuerpos usados para el mesotelioma epitelioide y también algunos otros, como la deleción de *p16/CDKN2A* (que se debe estudiar mediante hibridación *in situ*, FISH).

Pronóstico y tratamiento

El mesotelioma suele tener escasa respuesta a la quimioterapia y a la radioterapia, y la cirugía pocas veces es curativa, porque generalmente el tumor se diagnostica demasiado tarde. Por otra parte, los intentos de pleurodesis suelen fallar más en los pacientes con mesotelioma que en otros derrames pleurales malignos.

Cuando se plantea la cirugía radical, es crítico evaluar la función pulmonar y cardíaca, la presencia de otros factores de comorbilidad, y el estado físico y psicológico del paciente. El principal objetivo de la cirugía es resecar todo el tumor, con objeto de mejorar la calidad de vida del paciente y la supervivencia. La evidencia acumulada sugiere que no es posible conseguir una resección completa, y por ello la tendencia actual se orienta a controlar localmente la enfermedad, eliminar el derrame pleural, liberar el pulmón atrapado por el tumor si es posible, mejorar los trastornos

de ventilación/perfusión y paliar el dolor provocado por la invasión de la pared torácica. En todo caso, cualquier tipo de tratamiento se ha de plantear en el marco de una *terapia multimodal* que se apoye en el uso combinado de cirugía, radioterapia y quimioterapia, a la que este tumor es particularmente resistente. La única terapia que ha conseguido una moderada mejora en la supervivencia y en controlar el progreso de la enfermedad ha sido la combinación de cisplatino + pemetrexed + bevacizumab. Del mismo modo que ocurre en otros campos de la oncología, se prevé un amplio desarrollo de terapias inmunomoduladoras en los próximos años para el mesotelioma pleural y otros derrames pleurales malignos, aunque hasta ahora no se han producido resultados relevantes en este tumor.

En pacientes con mala situación clínica y derrame pleural recidivante se puede plantear la simple realización de pleurodesis o colocación de un catéter pleural tunelizado, con el fin de paliar los síntomas asociados al acúmulo de líquido.

Tumores secundarios de la pleura

Concepto y etiopatogenia

Además de los tumores primarios, la afección neoplásica de la pleura se puede producir por contigüidad a partir de un tumor originado en un órgano próximo (pulmón, mama, mediastino, pared torácica) o, más frecuentemente, por metástasis pleurales hematógenas (excepto en el caso del cáncer de pulmón homolateral, que se puede extender a la pleura por vecindad o por embolia tumoral desde el pulmón hacia la pleura visceral). Salvo en esos casos excepcionales, las células tumorales llegan por vía sanguínea al pulmón, desde el cual embolizan a la pleura visceral y después se diseminan por la cavidad pleural, con siembra secundaria en la pleura parietal. Aunque puede existir una enfermedad neoplásica difusa en la pleura sin presencia de derrame, lo más frecuente es que este se desarrolle, bien como una consecuencia directa de la invasión tumoral, con aumento de permeabilidad vascular, o por obstrucción del drenaje linfático pleural, pulmonar y/o mediastínico.

Puede haber derrame pleural coexistiendo con un tumor maligno en algún órgano, pero sin que realmente exista afección tumoral directa de la pleura; estos derrames se denominan *paramalignos.* Sus principales causas pueden ser neumonitis obstructiva o atelectasia, tromboembolia pulmonar, bloqueo linfático mediastínico, obstrucción del conducto torácico (con o sin quilotórax), síndrome de la vena cava superior, afección tumoral del pericardio, síndrome posradio- o posquimioterapia, o hipoalbuminemia. Para establecer el diagnóstico de derrame paramaligno se requiere descartar la presencia de lesiones tumorales en la cavidad pleural, pero ni la citología ni la biopsia percutánea son suficientemente sensibles, y la toracoscopia sería la mejor opción.

Cuadro clínico y diagnóstico

La mayoría de los derrames malignos cursan con disnea de esfuerzo, que es progresiva a medida que el derrame aumenta. La disnea suele ser más marcada cuando el paciente se coloca acostado sobre el lado opuesto al del derrame y se alivia cuando se evacúa el líquido. Si la disnea no mejora con la toracocentesis evacuadora, hay que sospechar otra causa distinta del derrame pleural, sobre todo linfangitis carcinomatosa en el pulmón subyacente o afección bilateral. La tos también puede estar presente y aliviarse con la toracocentesis; hay que ser cauteloso con estos pacientes, que pueden presentar complicaciones cuando se evacua muy rápidamente o si se extraen grandes cantidades de líquido. La evacuación se ha de suspender inmediatamente si aparece tos, sobre todo por el riesgo de provocar neumotórax o desplazamiento brusco del mediastino, con el consiguiente colapso vascular. El dolor torácico no es una manifestación llamativa en el derrame pleural maligno, con la excepción ya mencionada del mesotelioma.

En la gran mayoría de los derrames pleurales malignos se trata de un exudado. Se pueden encontrar trasudados en el cáncer de pulmón con obstrucción del bronquio principal, y también en los linfomas y otros tumores. El bloqueo del drenaje linfático puede ser la causa de esos trasudados, pero hay que descartar siempre la presencia de insuficiencia cardíaca o cualquier otro problema asociado.

El rendimiento de la citología oscila alrededor del 60% y depende de la extensión del tumor en la cavidad pleural, y también de la naturaleza de la neoplasia primaria (así, el carcinoma epidermoide, cuyas células están enlazadas por abundantes puentes de unión, muestra un peor rendimiento de la citología que otros tumores más laxos, como el microcítico). En general, la positividad de la citología es más alta en las neoplasias de mama y ovario, y más baja en los linfomas, los sarcomas y los mesoteliomas. No es rentable repetir la citología más de dos veces, y se recomienda incluir biopsia pleural cuando se requiera una segunda citología. Un dato que puede ayudar en la estimación de las posibilidades de obtener citología positiva en presencia de neoplasia pleural es la determinación de la glucosa y el pH en el líquido pleural. La citología es positiva en la mayoría de los derrames que cursan con pH inferior a 7,30 y glucosa inferior a 60 mg/dL (3,3 mmol/L), mientras que la positividad alcanza sólo al 50% de los casos con glucosa y pH superiores a dichas concentraciones. De acuerdo con estos datos, se propone el algoritmo diagnóstico de la figura 87-3.

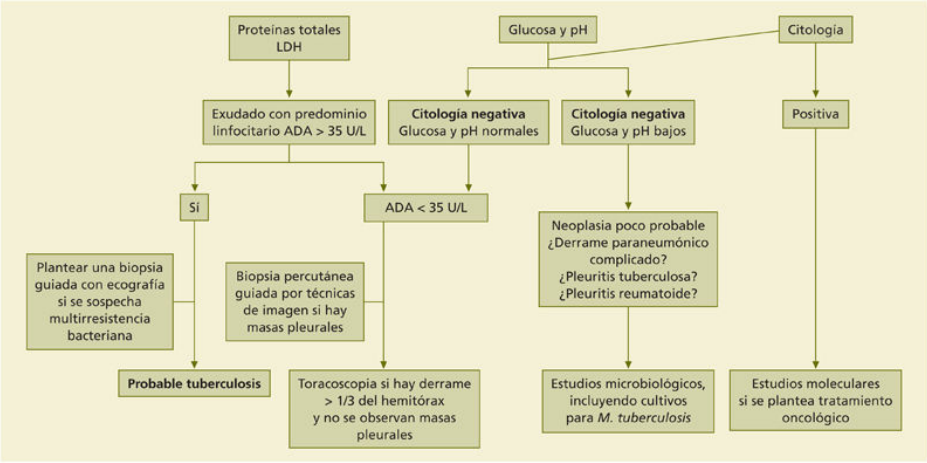


FIGURA 87-3 Algoritmo diagnóstico en los exudados pleurales de más de 2 semanas de evolución. Cuando se plantea biopsia con aguja, se recomienda realizarla con ayuda de ecografía en tiempo real.

El desarrollo de la biología molecular está conduciendo a notables progresos en el desarrollo de *biomarcadores* para diversos tumores (sobre todo, carcinoma de pulmón no microcítico), que se orientan a la aplicación de terapias personalizadas. Entre ellos destacan las mutaciones en *EGFR*

(epidermal growth receptor), traslocaciones en *ALK (anaplastic lymphoma kinase)* y *ROS1 (rat osteosarcoma)* y expresión de *PD-L1 (programmed death ligand 1)*. La PD-L1 es un buen marcador de respuesta a la inmunoterapia; se une a los linfocitos PD1+ e inactiva su capacidad antitumoral, inhibiendo la apoptosis de las células neoplásicas. Sus resultados pueden variar según el tipo de muestra en que se investiga y su estado de conservación. Es preferible obtener muestras grandes mediante biopsia, pero, si esto no es factible, se pueden usar muestras de líquido pleural, siempre que contengan suficiente cantidad de células neoplásicas. Es posible usar técnicas de enriquecimiento celular en las muestras líquidas y seleccionar las áreas tumorales mediante microdisección en las muestras de tejido. Si se sospecha linfoma, puede ser de gran ayuda el estudio del líquido pleural mediante citometría de flujo.

Cuando predomina el engrosamiento pleural sobre el derrame, se debe plantear la realización de punción-biopsia percutánea guiada por TC o ecografía.

Pronóstico y tratamiento

La presencia de metástasis pleurales implica enfermedad neoplásica avanzada, por lo que no es posible el tratamiento curativo. En consecuencia, la terapia se suele orientar a paliar los síntomas y a controlar el derrame pleural. La mediana de supervivencia oscila alrededor de 6 meses, aunque puede variar significativamente en tumores sensibles a quimioterapia (linfoma, carcinomas de mama, ovario y carcinoma pulmonar de células pequeñas, entre otros). Antes de aplicar quimioterapia es conveniente eliminar el derrame pleural mediante la inducción de sínfisis de la pleura visceral y parietal (pleurodesis), ya que algunos de los agentes citostáticos pueden acumularse en el espacio pleural y provocar reacciones tóxicas.

En la mayoría de los pacientes que presentan derrame pleural maligno masivo y recidivante se recomienda que se realice una pleurodesis tan pronto como sea posible, para evitar el desarrollo de un pulmón atrapado, lo que dificultaría o impediría la reexpansión pulmonar completa. Con el creciente desarrollo de *terapias personalizadas*, que tienen en cuenta la posible presencia de mutaciones (EGFR, ALK, ROS-1), se recomienda hacer estudio de estas mutaciones —no sólo en el tejido tumoral pulmonar,

sino también en muestras pleurales, cuyas mutaciones son con frecuencia distintas al tumor primario— antes de proceder a la realización de pleurodesis en los derrames pleurales metastásicos. También es importante asegurar que el pulmón sea reexpansible antes de intentar la pleurodesis. La TC puede ayudar para excluir la presencia de obstrucción bronquial proximal o marcado engrosamiento de la pleura visceral, y también es de gran ayuda la medida de la presión pleural, que se asocia a atrapamiento pulmonar si sus valores son muy negativos. El pH pleural guarda relación con la intensidad de la afección de la pleura visceral, de modo que, cuando es inferior a 7,20, se suele asociar a atrapamiento pulmonar y a fracaso de la pleurodesis. Por otro lado, la expectativa de supervivencia en los casos que cursan con glucosa y pH bajos es significativamente inferior a la de los pacientes con valores más elevados, por lo que es preferible recurrir a medidas más conservadoras (toracocentesis repetidas o colocación de un catéter pleural tunelizado) en esos casos.

El talco es el agente de elección para pleurodesis y —con objeto de minimizar el riesgo de complicaciones— se requiere que esté libre de contaminantes y que el tamaño de sus partículas sea suficientemente grande (> 15 μm), para evitar su diseminación extrapleural. La mejor técnica para su aplicación es la pulverización mediante toracoscopia después de crear una cámara de neumotórax. Otra posibilidad, usada frecuentemente en diversos centros, es la instilación de talco mezclado con suero fisiológico (100-150 mL) a través de un tubo de drenaje torácico. Esta opción es preferible en pacientes con afección pleuropulmonar contralateral (que no tolerarían el colapso unipulmonar necesario para realizar la toracoscopia), o en los que tienen un bajo *índice de Karnofsky* (inferior a 40). No obstante, no se consigue una distribución uniforme del talco en la cavidad pleural, por lo que suele provocar multiloculaciones; además, el talco es insoluble en agua y forma grumos, que en parte vuelven a salir de la cavidad a través del drenaje cuando se despinza y se aplica aspiración, y esto reduce aún más su eficacia. Como alternativas al talco pueden instilarse doxiciclina, povidona yodada o nitrato de plata, pero ninguno de ellos está exento de complicaciones, y su efectividad suele ser inferior a la del talco.

Cuando la pleurodesis está contraindicada, o cuando ha fallado un intento de pleurodesis previa, la inserción de un catéter pleural tunelizado es una alternativa muy válida. Aunque en la mitad de los pacientes

aproximadamente se produce sínfisis pleural espontánea, también se ha planteado la posibilidad de instilar talco a su través para complementar su efecto terapéutico. Los principales problemas de los catéteres pleurales tunelizados radican en el riesgo de infección, invasión neoplásica de la zona de inserción y pérdida de proteínas por las repetidas evacuaciones del líquido pleural.

Otras enfermedades pleurales

Derrame pleural de origen cardiovascular

Insuficiencia cardíaca

Se asocia a los trasudados más frecuentes y también constituye una de las entidades más frecuentes en el contexto global de los derrames pleurales. En general, el derrame es bilateral, con ligera predisposición por el lado derecho, se suele acompañar de cardiomegalia, desaparece habitualmente con el tratamiento cardiotónico y diurético, y no requiere toracocentesis, salvo en caso de no respuesta al tratamiento tónico-depletivo. En este caso, pueden elevarse las proteínas por encima del límite entre trasudado y exudado, y los valores de péptido natriurético *(NT-pro-BNP)* tienen un gran poder discriminante, tanto en el líquido pleural como en la sangre, para afirmar o excluir el origen cardíaco. En este contexto pierde bastante relevancia la clásica distinción entre exudados y trasudados. Si después del tratamiento adecuado persiste un derrame —presuntamente de origen cardíaco— con proteínas y LDH elevadas, y el péptido natriurético presenta resultados dudosos, hay que plantearse otros procedimientos diagnósticos, eventualmente incluyendo toracoscopia si se sospecha la existencia de una neoplasia.

Derrame posquirúrgico de revascularización coronaria

En el postoperatorio inmediato de cirugía de revascularización con *bypass* aortocoronario, muchos pacientes presentan derrames pleurales en los que hay que descartar quilotórax o complicaciones infecciosas. Frecuentemente son hemáticos y ricos en eosinófilos, a veces requieren varias toracocentesis terapéuticas y, muy raramente, también tratamiento con AINE.

Síndrome de Dressler

Se manifiesta por fiebre, pleuropericarditis e infiltrados pulmonares que aparecen varias semanas después de infarto de miocardio, intervención quirúrgica del corazón, traumatismo o implantación de marcapasos. Su incidencia tras el infarto de miocardio oscila entre el 3% y el 15%, y

alcanza el 30% tras la cirugía cardíaca. En su etiopatogenia se implican mecanismos autoinmunes no bien definidos, y no hay rasgos diagnósticos definitivos, excepto el contexto clínico y la presencia de derrame serohemorrágico. El hallazgo de anticuerpos antimiocardio en el líquido pleural puede ser orientativo.

El derrame pleural por síndrome de Dressler es generalmente autolimitado y responde bien a los AINE, aunque los glucocorticoides están también indicados cuando se observa tendencia al engrosamiento pleural o pericárdico. La respuesta favorable suele ocurrir en el plazo máximo de 3 semanas, y para prevenir las recidivas es útil la colchicina (0,5 mg cada 12 h durante varias semanas).

Tromboembolia pulmonar

Aproximadamente la mitad de los casos se acompañan de derrame pleural, que en general es muy pequeño, queda relegado a un segundo lugar por el cuadro clínico de la tromboembolia y desaparece espontáneamente en pocos días. El mecanismo de producción es el aumento de permeabilidad secundario al infarto pulmonar provocado por la tromboembolia, y por ello es frecuente que el aspecto sea serohemorrágico. Puede presentar características bioquímicas de exudado, y raramente se presenta como trasudado. En ocasiones se desarrollan derrames tras una tromboembolia con entidad propia —más voluminosos y persistentes que los habituales—, cuyo diagnóstico es difícil, especialmente porque la enfermedad tromboembólica acompaña con cierta frecuencia a las neoplasias malignas, sobre todo a las de origen abdominal (páncreas, colon sigmoides, ovario). Según estudios necrópsicos, el 25% de los casos de derrame pleural no neoplásico y coexistente con una neoplasia maligna en otro órgano se deben a tromboembolia pulmonar.

El tratamiento es el de la enfermedad de base, ya que lo habitual es que no se requiera toracocentesis y que su evolución sea autolimitada. No debe olvidarse el derrame hemorrágico que puede aparecer en el curso del tratamiento anticoagulante de la enfermedad tromboembólica (hemotórax), que obliga a suspender la anticoagulación, insertar un drenaje y plantear la eventual interrupción de la vena cava inferior mediante la colocación de un filtro.

Derrame pleural asociado a enfermedades digestivas

Cirrosis hepática

Aproximadamente el 10% de los pacientes con cirrosis hepática y ascitis presentan derrame pleural (hidrotórax hepático), generalmente derecho. Su mecanismo de producción reside en el paso del líquido ascítico a la cavidad pleural a través de defectos de continuidad en el diafragma. Aunque las características del líquido son las de un trasudado —similares a las del líquido ascítico si no está complicado—, no es excepcional que tenga aspecto serohemorrágico por los trastornos de la coagulación que presentan estos pacientes. El tratamiento del hidrotórax hepático es el de la ascitis que lo provoca (restricción salina y diuréticos); cuando estas medidas fallan, hay que plantear el trasplante hepático, o derivación portosistémica transyugular si no es posible realizar el trasplante. Aunque estos tratamientos constituyen la mejor opción, también puede ser una alternativa válida la colocación de un catéter pleural tunelizado. Por el contrario, no es recomendable la pleurodesis con talco, que tiene una alta tasa de fallos en este caso, por la gran pérdida de líquido a través del drenaje pleural —sobre todo si coexiste con ascitis—, lo que impide la aposición de la pleura parietal y la visceral para lograr una sínfisis.

Pancreatitis

En general se producen derrames en el lado izquierdo y se asocian a pancreatitis en diversos estadios de evolución. En ocasiones se deben a la formación de fístulas pancreatopleurales o pancreato-mediastínico-pleurales (en particular, cuando existe un seudoquiste pancreático), si bien hay otros casos en los que sólo hay una comunicación transdiafragmática por vía linfática. Pueden ser serofibrinosos (pancreatitis subaguda o crónica) o hemorrágicos (pancreatitis aguda).

El diagnóstico se debe sospechar ante la aparición de un derrame pleural en un paciente que padece una pancreatopatía y presenta niveles altos de amilasa en el líquido pleural (en general, varios miles de U/L, que superan los valores del suero en cantidad y persistencia, sobre todo en casos de pancreatitis crónica). No obstante, la amilasa elevada en el líquido pleural

no es patognomónica de este tipo de derrames, ya que se puede encontrar también en pleuritis neoplásicas y en la rotura esofágica. En esta última se detecta amilasa de tipo salival en el líquido pleural. El hallazgo de un seudoquiste pancreático mediante ecografía o TC en presencia de un derrame pleural izquierdo es sugestivo de afección secundaria a una fístula pancreatopleural. En ocasiones es necesario acudir a la pancreatografía retrógrada para llegar a un diagnóstico de certeza. Esta última puede ser de gran ayuda para adoptar las decisiones terapéuticas adecuadas, entre ellas la posibilidad de realizar una esfinterotomía por vía endoscópica, con eventual colocación de una endoprótesis pancreática transitoria, encaminada a drenar convenientemente el conducto de Wirsung y sus ramas. En ausencia de infección sobreañadida, el derrame pleural de origen pancreático puede presentar un pH elevado, debido a que el pH del jugo pancreático se aproxima a 8.

El tratamiento es el de la pancreatitis subyacente, aunque, si el derrame es hemorrágico, debe colocarse un tubo de drenaje pleural, para preservar el tejido pulmonar de la agresión por las enzimas proteolíticas que suele contener el líquido. En algunos casos se ha controlado el derrame pleural asociado a pancreatitis con el uso de octreótido (análogo sintético de la somatostatina, que también podría controlar el hidrotórax asociado a cirrosis hepática y quilotórax idiopático).

Derrame pleural en las enfermedades renales

Síndrome nefrótico

El mecanismo etiopatogénico es el descenso de la presión oncótica secundario a hipoalbuminemia, que provoca la salida de líquido al espacio pleural. El derrame suele ser bilateral, tiene aspecto claro, con características bioquímicas de trasudado y glucosa y pH normales. Si el líquido es hemorrágico, los valores de proteínas están por encima del límite normal de los trasudados y se observan abundantes polimorfonucleares, y entonces hay que descartar tromboembolia pulmonar, que se asocia con gran frecuencia al síndrome nefrótico.

El tratamiento se debe orientar en primer lugar a reponer las pérdidas proteicas. El líquido se ha de evacuar sólo cuando provoque problemas respiratorios graves. En ocasiones puede ser necesaria la realización de pleurodesis, pero hay que ser cauto con la pauta de aspiración en este caso, pues el descenso de la presión oncótica predispone al edema pulmonar por reexpansión.

Diálisis peritoneal

Se trata de derrames pequeños y bilaterales, pero en ocasiones son masivos, localizados en el lado derecho, y secundarios a la formación de fístulas transdiafragmáticas. En la toracocentesis se obtiene un líquido pleural con características de trasudado similar al de la diálisis y con niveles de glucosa muy elevados. El tratamiento consiste en el cambio de diálisis peritoneal a hemodiálisis; en casos muy problemáticos podría ser eficaz la pleurodesis con doxiciclina.

Urinotórax

Es secundario a la obstrucción del sistema nefroexcretor, con hidronefrosis secundaria, y la orina puede pasar al espacio pleural a través de las vías linfáticas o por formación de fístulas transdiafragmáticas. El líquido pleural tiene características de trasudado, huele a orina, y la relación entre la creatinina pleural y la plasmática es superior a 1. El pH puede ser muy ácido, como el de la orina, pero no es excepcional que sea intermedio entre el de esta y el sanguíneo, probablemente por la rápida reabsorción de hidrogeniones durante el paso transdiafragmático. El tratamiento es la resolución de la obstrucción de las vías urinarias.

Insuficiencia renal crónica

En general aparece tras varios meses de uremia persistente. En su mecanismo etiopatogénico hay que tener en cuenta los trastornos microvasculares y de la coagulación que acompañan a la misma. El derrame suele ser unilateral, serohemorrágico o francamente hemorrágico, con características de exudado y con alto contenido en creatinina, pero (a diferencia del urinotórax) la relación pleura/sangre es inferior a 1.

Derrame pleural en las enfermedades autoinmunes sistémicas

Artritis reumatoide

Es la manifestación intratorácica más frecuente de esta enfermedad, pero su incidencia está infravalorada, porque en muchas ocasiones el derrame es asintomático. El líquido puede tener aspecto turbio por su alto contenido en colesterol y corresponde a un exudado con glucosa y pH bajos, LDH alta y factor reumatoide positivo. En ocasiones se ha descrito la presencia de unas células consideradas características, de gran tamaño, alargadas y multinucleadas *(ragocitos)*, pero no son patognomónicas. La biopsia pleural tampoco suele ser específica, por lo que el diagnóstico se ha de basar en el contexto clínico y analítico; asimismo, se debe descartar una neoplasia mediante toracoscopia si la citología o la clínica hacen sospechar su presencia. La pleuritis reumatoide tiende a provocar fibrosis pleural, razón por la cual se aconseja el uso de antiinflamatorios y, eventualmente, de glucocorticoides por vía sistémica.

Lupus eritematoso sistémico

La incidencia de derrame pleural es muy alta en el curso de esta enfermedad y no es raro que constituya la primera manifestación clínica. El derrame suele ser bilateral, se acompaña frecuentemente de pericarditis, y los niveles de glucosa y pH en el líquido son normales. La presencia de células LE, características del LES, se considera patognomónica. El tratamiento, que incluye siempre glucocorticoides, es el de la enfermedad y sólo excepcionalmente se requieren toracocentesis evacuadoras.

Algunos fármacos son capaces de provocar una pleuritis que clínicamente es indistinguible de la lúpica, y que están contraindicados en pacientes que padecen esta enfermedad: procainamida (que puede provocar el síndrome lúpico incluso cuando se administra en dosis normales), clorpromazina, hidralazina (en relación con dosis altas), quinidina, fenitoína e isoniazida (sólo ocasionalmente). En general, la retirada del fármaco en cuestión mejora la evolución del síndrome.

Sarcoidosis

El derrame en esta enfermedad es infrecuente, pero debe tenerse en cuenta, porque la biopsia pleural puede mostrar la presencia de granulomas con necrosis no caseosa. No obstante, incluso en estos casos hay que descartar la existencia de tuberculosis o micosis mediante los correspondientes cultivos del tejido pleural. Siempre hay que plantearse la posibilidad de otras causas, independientemente del diagnóstico de sarcoidosis.

Derrame pleural de características especiales

Hemotórax

Consiste en la acumulación de sangre en la cavidad pleural, y no debe confundirse con el derrame serohemorrágico, que es menos denso y suele presentar un hematocrito inferior al 5%. Por el contrario, en el hemotórax, el hematocrito supera a la mitad del de la sangre y en casos agudos se aproxima mucho a él. La etiología más frecuente es la traumática, ya sea accidental o yatrógena por alguna maniobra invasiva, pero el hemotórax también puede ser espontáneo, secundario a la rotura de un aneurisma aórtico o a una lesión muy vascularizada en algunos casos de neumotórax espontáneo (hemoneumotórax). En raras ocasiones, el hemotórax se produce en el curso de la tromboembolia pulmonar, especialmente asociado al tratamiento anticoagulante; en algunos casos se debe a una hemorragia espontánea por lesiones tumorales necrosadas. Se ha de considerar la posibilidad de que esté causado por trastornos de la coagulación o vasculitis. Aunque rara vez produce un cuadro pleural clínicamente relevante, se ha de sospechar la presencia de endometriosis ante un hemotórax que aparece en una mujer en edad fértil.

El diagnóstico se sospechará ante un paciente con cuadro agudo de dolor torácico que cursa con hipotensión, anemia y opacificación total o parcial de un hemitórax. Se confirmará por toracocentesis, que revela la presencia de sangre: esta puede tener coágulos ya formados, pero no coagula *a posteriori*, a diferencia de la contaminación traumática provocada por alguna maniobra exploratoria, incluida la propia punción pleural.

El tratamiento se ha de orientar al de la enfermedad causal, aunque también se impone la colocación de un tubo de drenaje para liberar la

cavidad pleural de coágulos y prevenir el enclaustramiento del pulmón por fibrina. En pacientes hemodinámicamente inestables o con pérdidas estimadas en más de 300 mL deberá implantarse, previa administración de antibioterapia profiláctica, un drenaje pleural de grueso calibre (24 o 28 Fr). Si el drenaje inicial es mayor de 1.500 mL/24 h o el ritmo de drenaje es mayor de 200 mL/h durante más de 3 h consecutivas, está indicada la toracotomía de urgencia. Si se sospecha que el hemotórax puede ser secundario a la rotura de un aneurisma aórtico, no está indicado el drenaje, por riesgo de provocar exanguinación, y hay que plantear el tratamiento urgente del aneurisma, si es técnicamente posible.

Quilotórax y seudoquilotórax

Se caracterizan por la presencia de un líquido pleural de aspecto lechoso, completamente blanco en ocasiones y algo coloreado (amarillento o rojizo) en otras. El quilotórax presenta ese aspecto por su elevado contenido en linfa y está causado, en la mayoría de los casos, por la rotura del conducto torácico debido a un traumatismo (accidental o quirúrgico) o por invasión neoplásica, en general a partir de adenopatías malignas (especialmente en linfomas). En raras ocasiones se produce un quilotórax por bloqueo linfático pulmonar, como ocurre en la linfangioleiomiomatosis, que se acompaña con frecuencia de episodios repetidos de neumotórax y quilotórax.

El seudoquilotórax se desarrolla en derrames muy crónicos, especialmente el reumatoide y el empiema tuberculoso, y presenta un aspecto muy similar al quilotórax, pero con elevado contenido en colesterol (muy superior al sanguíneo) y relativamente bajo en triglicéridos (< 50 mg/dL [0,5 g/L]). En el verdadero quilotórax se invierten estos términos, ya que el valor de triglicéridos suele ser superior a 100 mg/dL (1 g/L).

El tratamiento varía según se trate de un quilotórax o un seudoquilotórax; en este último debe tratarse la enfermedad de base, y sólo en raras ocasiones se requiere un drenaje pleural. En el quilotórax es necesario adoptar varias medidas especiales, como colocación de drenaje pleural, nutrición parenteral para reducir la producción de linfa intestinal y disminuir el flujo a través del conducto torácico, y tratamiento oncológico adecuado en caso de etiología neoplásica. En caso de quilotórax de origen

traumático hay que intentar la ligadura quirúrgica del conducto torácico, especialmente cuando hay gran pérdida de linfa, que puede conducir a estados de inmunodepresión y desnutrición. En último término se considerará la realización de pleurodesis, sobre todo en casos de etiología maligna. Al tratar el quilotórax hay que prestar especial atención a la asepsia, pues presenta gran tendencia a la sobreinfección, debido a la elevada cantidad de sustancias nutrientes que posee el líquido quiloso.

Pleuritis benigna asociada a la exposición al asbesto

Se produce aproximadamente en el 3% de los individuos expuestos (v. Enfermedades pulmonares de origen ocupacional, en cap. 83). El período de latencia puede oscilar entre un plazo tan corto como 1 año y tan largo como 50. Aunque algunos pacientes pueden tener dolor torácico, la mayoría están asintomáticos, y el derrame es un hallazgo casual en exámenes radiológicos de control. En la radiografía de tórax se pueden observar placas pleurales, por lo común sin calcificación visible, aproximadamente en el 20% de los casos. La pleuritis asociada a la exposición al asbesto puede conducir a la fibrosis pleural, con limitación de la función respiratoria. El líquido puede ser serohemorrágico, sin claras características bioquímicas o citológicas especiales (a veces con eosinofilia), y siempre debe descartarse razonablemente la presencia de mesotelioma antes de afirmar que estamos ante una pleuritis asbestósica benigna. Un estudio cuidadoso usando TC con contraste puede ayudar en este aspecto, y, si surge la menor duda, se debería proceder a la realización de una toracoscopia.

Derrame pleural asociado a enfermedades ginecológicas no malignas

El clásico *síndrome de Meigs* se describió en relación con fibromas ováricos asociados a ascitis y derrame pleural, que desaparecían tras la extirpación del tumor ovárico. Por lo general, el derrame pleural se localiza en el lado derecho, en ocasiones puede ser masivo y las características bioquímicas o celulares del líquido son inespecíficas. Cuando el tumor ovárico es maligno, se emplea el término *seudosíndrome de Meigs*, y es necesario descartar la naturaleza metastásica del derrame antes de plantear el tratamiento quirúrgico del tumor primitivo. También pueden aparecer

derrames pleurales combinados con ascitis en la endometriosis y en el síndrome de hiperestimulación ovárica; en ambos casos el tratamiento implica un adecuado control hidroelectrolítico y de los perfiles hormonales, así como la prevención de una enfermedad tromboembólica.

Derrame pleural inducido por fármacos

En la mayoría de los casos, los derrames de este origen se asocian a infiltrados pulmonares, expresivos de edema pulmonar intersticial que se extiende al espacio pleural. Es probable que se trate de una reacción mediada por fenómenos inmunológicos, y puede aparecer eosinofilia en el líquido pleural y en la sangre periférica. Los casos más frecuentes se atribuyen a nitrofurantoína, amiodarona, metotrexato, minoxidilo, bromocriptina y otros fármacos relacionados con la producción de enfermedad pulmonar intersticial difusa. La enfermedad mejora con la supresión del fármaco implicado.

Neumotórax

Concepto

El neumotórax consiste en la ocupación de la cavidad pleural por aire, procedente del pulmón subyacente o directamente del exterior a través de una solución de continuidad en la pared torácica. Dado que en el espacio pleural existe una presión negativa respecto a la atmosférica, la entrada de aire provoca el colapso del pulmón, que será más o menos inmediato e intenso, dependiendo de la presencia o no de adherencias preexistentes y de la rigidez del parénquima pulmonar.

Etiopatogenia

El neumotórax puede ser espontáneo o provocado por traumatismos que afecten a la pared torácica y/o del pulmón, o por una maniobra diagnóstica o terapéutica (yatrógeno). El neumotórax espontáneo se ha relacionado clásicamente con la rotura de quistes o ampollas pulmonares situadas en la zona próxima a la pleura visceral, que a veces son muy pequeñas (de sólo unos milímetros de diámetro, *blebs*), pero estudios recientes han demostrado que —más frecuentes que los *blebs*— la principal causa de neumotórax espontáneo es la existencia de áreas especialmente débiles en la pleura parietal que provocan una fuga aérea hacia la cavidad pleural («porosidad pleural»). Los neumotórax yatrógenos se deben a: a) intentos de canalizar la vena subclavia; b) punciones pleurales o pulmonares; c) rotura de la pleura al realizar biopsias pulmonares por vía transbronquial, o d) rotura de *blebs* (pequeñas ampollas subpleurales de paredes muy finas) o ampollas durante la ventilación mecánica (barotraumatismo).

Cuadro clínico y diagnóstico

Cuando el neumotórax es pequeño, puede ser asintomático, pero en general cursa con dolor torácico de tipo pleurítico acompañado de disnea más o menos súbita. La exploración física del tórax muestra asimetría en la intensidad del murmullo vesicular y en la sonoridad a la percusión, pero

ninguno de estos signos es patognomónico. El diagnóstico de certeza se obtiene mediante radiografía de tórax, que debe realizarse siempre en bipedestación o con el paciente sentado en la cama, con objeto de poder visualizar la colección de aire en la zona apical. En los casos dudosos se debe practicar una radiografía en espiración forzada, ya que así se consigue distinguir más fácilmente las pequeñas cámaras de neumotórax apicales. Las *blebs* suelen ser invisibles en la radiografía de tórax, y pueden detectarse mediante TC de alta resolución.

Pronóstico y tratamiento

Se persigue el doble objetivo de reexpandir el pulmón y prevenir las recidivas. La reexpansión del pulmón se puede producir espontáneamente si el neumotórax es pequeño y se ha restaurado la solución de continuidad en el pulmón o la pared torácica que lo produjo, ya que el aire se reabsorbe. Sin embargo, cuando no se dan estas circunstancias, es necesario restaurar la presión negativa intrapleural mediante aspiración, ya sea con aguja y jeringa (en neumotórax muy pequeños) o insertando un tubo de drenaje conectado a un sistema de aspiración, y en general es suficiente con drenajes de pequeño calibre (≤ 14 Fr). En este caso se debe intercalar un frasco con agua o suero fisiológico para amortiguar las oscilaciones de la presión y evitar el reflujo del aire extraído desde la cavidad pleural. También se han diseñado algunos sistemas valvulares de drenaje de pequeño calibre que, en algunos casos, permiten la reexpansión pulmonar en régimen ambulatorio *(válvula de Heimlich).*

En el barotraumatismo por ventilación mecánica se puede llegar a producir una fístula broncopleural que haga muy difícil el control del neumotórax, dada la necesidad de mantener la ventilación mecánica y de eliminar el aire de la cavidad pleural. En casos seleccionados se puede combinar el drenaje pleural con la inserción de una válvula endobronquial que sólo permite el flujo unidireccional (espiratorio) en la zona fistulizada. Otra opción que se ha planteado en algunas ocasiones en el pasado, y que parece ganar relevancia en los últimos años, es la inyección de sangre autóloga a través del tubo de drenaje, con objeto de intentar sellar las zonas de fuga aérea, y en muchos casos puede ser necesario plantear tratamientos combinados.

En los últimos años se está prestando gran atención al tratamiento de las fugas de aire a través de la pleura visceral. La prevención de las recidivas se orienta también a lograr la sínfisis entre las pleuras visceral y parietal, ya que la probabilidad de que se vuelva a producir neumotórax tras el primer episodio oscila entre el 20% y el 50%. El tubo de drenaje puede inducir sínfisis pleural aproximadamente en la mitad de los casos, a causa de la irritación pleural que provoca, pero las opciones terapéuticas que se consideran más aceptables en el neumotórax incluyen pleurectomía parcial y bullectomía, pero siempre es necesario aplicar un tratamiento más difuso sobre la pleura visceral. En este aspecto, la pleurodesis puede ser una opción válida. También se ha intentado sellar las zonas deterioradas en la pleura visceral mediante colas biológicas, pero es necesario asociar algún tipo de irritación de la pleura parietal —mediante raspado o escarificación— para potenciar el efecto sinfisante, o hacer pleurodesis.

Si se usa el talco adecuado (en composición y tamaño de partículas, que han de ser siempre mayores de 15 μm), varios estudios han demostrado que la pleurodesis con talco mediante toracoscopia es eficaz y segura en el neumotórax. La dosis de los agentes sinfisantes para el neumotórax ha de ser significativamente menor (alrededor de la mitad), porque el dolor que se provoca es mucho más intenso que en los derrames malignos, dada la mayor superficie de pleura normalmente reactiva en el neumotórax.

Aunque se ha observado que las alteraciones funcionales provocadas por el talco a largo plazo son leves en el neumotórax, muchos grupos plantean objeciones a su aplicación en pacientes jóvenes, y la controversia es especialmente relevante en pacientes con fibrosis quística y neumotórax, en los que un eventual trasplante de pulmón podría complicarse mucho por las firmes adherencias provocadas por el talco. En estos casos se recomienda adoptar una actitud lo más conservadora posible, con realización de bullectomía y escarificación de la pleura parietal si el simple drenaje no consigue controlar la fuga aérea.

Bibliografía especial

Porcel JM. Biomarkers in the diagnosis of pleural diseases: a 2018 update. *Ther Adv Respir Dis*. 2018;12:1–11.

Rivas de Andrés JJ, Jiménez López MF, Molins López-Rodó L, Pérez Trullén A, Torres Lanzas J. Normativa sobre el diagnóstico y tratamiento del neumotórax espontáneo. *Arch Bronconeumol*. 2008;44:437–448.

Rodriguez Panadero F. Aspectos diagnósticos y terapéuticos en el mesotelioma pleural maligno. *Rev Med Clin Condes*. 2015;26(3):325–337.

Scherpereel A, Astoul P, Baas P, Berghmans T, Clayson H, de Vuyst P, et al. Guidelines of the European Respiratory Society and the European Society of Thoracic Surgeons for the management of malignant pleural mesothelioma. *Eur Respir J*. 2010;35:479–495.

Villena Garrido V, Cases Viedma E, Fernández Villar A, de Pablo Gafas A, Pérez Rodríguez E, Porcel Pérez JM, et al. Normativa sobre el diagnóstico y tratamiento del derrame pleural. Actualización. *Arch Bronconeumol*. 2014;50(6):235–249.

88

Enfermedades del mediastino

L. Molins López-Rodó

Concepto

El mediastino es la región anatómica del tórax que se sitúa entre ambas cavidades pleurales. Contiene todos los órganos torácicos, excepto los pulmones. Para el estudio de sus enfermedades, el mediastino se divide en compartimentos. El compartimento anterior o prevascular está situado entre la cara posterior del esternón y la cara anterior del pericardio; el compartimento medio o visceral, entre la cara anterior del pericardio y el borde anterior del cuerpo vertebral, y el compartimento posterior o surco paravertebral, entre el borde anterior del cuerpo vertebral y la cara anterior de las costillas en su porción paravertebral (fig. 88-1).

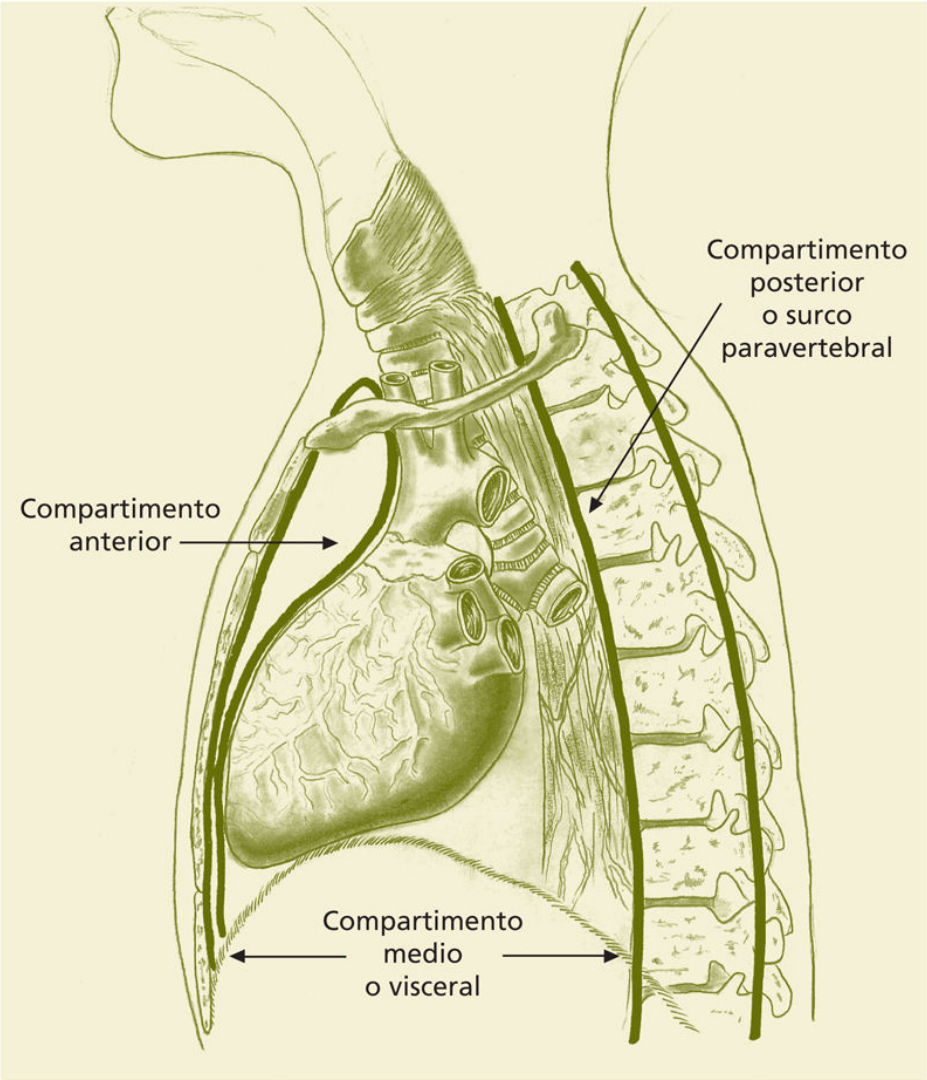


FIGURA 88-1 División en compartimentos del mediastino: anterior, medio y posterior.

Etiología

En el mediastino pueden asentarse masas (tumorales o quísticas) e infecciones (agudas o crónicas). Las masas más frecuentes del mediastino son timomas, linfomas, bocios intratorácicos, neurofibromas y teratomas. Entre todos ellos comprenden el 75%. Su situación en los compartimentos se indica en la tabla 88-1.

Tabla 88-1

Localización y tipo de procesos que afectan al mediastino

Localización	Enfermedad asociada
Mediastino anterior	
Ganglios linfáticos	Linfoma Linfadenopatías metastásicas
Timo	Timoma
Tiroides	Bocio
Paratiroides	Adenoma de paratiroides
Tejido endocrino	Tumor carcinoide
Tejido celuloadiposo	Lipoma
Tejido embrionario	Tumor de células germinales Teratoma
Otros tejidos	Tumor mesenquimal Carcinoma primario
Mediastino medio	
Ganglios linfáticos	Linfoma Linfadenopatías metastásicas
Tráquea Bronquios principales	Quiste broncogénico
Corazón Grandes vasos Aorta ascendente-descendente	Quiste pericárdico Aneurisma de la aorta ascendente
Esófago	Quiste enterógeno Tumor de esófago
Vértebras dorsales	Tumor vertebral
Mediastino posterior	
Ganglios linfáticos	Linfoma
Nervios raquídeos Cadena simpática	Tumor neurogénico Neurilemoma Neurofibroma Neurosarcoma Ganglioneuroma Neuroblastoma Quemodectoma

Cuadro clínico

Aunque un gran número de lesiones mediastínicas constituyen hallazgos radiológicos, el 60% de las descubiertas en niños y el 30% en adultos presentan sintomatología. Los signos y síntomas dependen de factores generales (producción de marcadores biológicos específicos y enfermedades paraneoplásicas asociadas) y locales (compresión o invasión de estructuras próximas). Las enfermedades benignas suelen ser asintomáticas (95%) y a menudo constituyen un hallazgo radiológico. Los tumores malignos presentan síntomas en el 50% de los casos y pueden producir un síndrome de invasión de estructuras vecinas. La sintomatología variará según su localización. De este modo, la afección del árbol traqueobronquial dará lugar a tos y disnea, la invasión pleural a dolor torácico y derrame pleural, la afección venosa a un síndrome de vena cava superior, las lesiones con afección cardíaca a insuficiencia cardíaca y arritmias, las lesiones esofágicas a disfagia, la compresión o invasión de nervios intercostales a dolor torácico parietal, en nervios frénicos a parálisis diafragmática, en nervio recurrente izquierdo a disfonía y en el ganglio estrellado del sistema nervioso simpático al síndrome de Claude-Bernard-Horner.

Diagnóstico

El hallazgo de una lesión mediastínica en la radiografía de tórax es indicación de llevar a cabo estudios complementarios. Debe realizarse una cuidadosa evaluación de la historia clínica. Hay que considerar la edad del paciente, la localización de la masa y los síntomas y signos asociados. El diagnóstico se confirma mediante las pruebas de imagen que proporcionan una definición óptima de las lesiones mediastínicas y su relación con las estructuras vecinas. Las principales son la TC, la RM y la PET. Si se necesita confirmación histopatológica mediante una biopsia existen diversos procedimientos de diagnóstico mínimamente invasivo.

Tomografía computarizada

Es la prueba de imagen de elección y se emplea de forma habitual en el diagnóstico de los tumores mediastínicos. Su principal limitación es la distinción entre tumoraciones sólidas y quistes.

Resonancia magnética

Está indicada para diferenciar tumores mediastínicos de estructuras vasculares y bronquiales, en especial cuando el uso del contraste está contraindicado. La RM también está indicada para evaluar la invasión tumoral de los grandes vasos, el corazón, la columna vertebral y la pared torácica. Es más precisa que la TC en la distinción entre tumores sólidos y quistes.

Tomografía de emisión de positrones

Es útil en la diferenciación del timoma de la hiperplasia tímica en la miastenia grave, y en la predicción del grado de malignidad de los tumores tímicos de estirpe epitelial, así como para valorar la presencia de enfermedad residual tras quimioterapia en los tumores de células germinales. La fusión de las imágenes de la PET con las de la TC aumenta la rentabilidad diagnóstica.

Estudios con contraste

El esofagograma se utiliza para la valoración de las lesiones mediastínicas viscerales. La angiografía digital o convencional se utiliza en algunos tumores neurogénicos con extensión intraespinal para identificar la arteria de Adamkiewicz. Esta exploración se puede sustituir por la RM.

Estudios gammagráficos

La gammagrafía tiroidea con ^{131}I está indicada en el estudio del bocio endotorácico o en las metástasis de carcinomas tiroideos bien diferenciados. La gammagrafía con ^{67}Ga se emplea para la valoración de las infecciones mediastínicas agudas y crónicas. La gammagrafía con ^{99m}Tc puede ser utilizada para identificar mucosa gástrica en los quistes neuroentéricos en el compartimento visceral.

Marcadores tumorales

Los marcadores tumorales y las hormonas elevadas están presentes en los pacientes con diversos tumores mediastínicos. Su determinación no es sistemática y sólo está indicada ante la sospecha de ciertos tumores. En los pacientes en edad infantil debe cuantificarse la concentración de adrenalina y noradrenalina en orina; su producción aumentada se asocia a la presencia de neuroblastomas y ganglioneuroblastomas. En los adultos jóvenes deben determinarse los valores de α-fetoproteína y gonadotropina coriónica; su elevación está presente en los casos de tumores de células germinales no seminomatosos. En pacientes con timoma deben medirse los anticuerpos antirreceptor de acetilcolina dada la posibilidad de una miastenia grave asintomática. En los linfomas mediastínicos pueden estar elevadas las cifras de receptores para la IL-2. En pacientes con un tumor carcinoide del timo pueden hallarse elevadas las concentraciones de cortisol y ACTH.

Exploraciones invasivas

La naturaleza específica de una lesión mediastínica no puede determinarse con exactitud sin una biopsia. Ante una lesión en el compartimento anterior

clínicamente benigna se debe realizar la resección quirúrgica sin biopsia previa. De hecho, la biopsia en el timoma benigno está contraindicada para no alterar su cápsula. Si la lesión es clínicamente maligna, se debe proceder a una biopsia transtorácica por vía percutánea, excepto si se sospecha linfoma.

En este último caso es preferible la biopsia directa del tumor, y se realizará mediante la mediastinoscopia cervical. Esta técnica se utiliza para valorar los ganglios mediastínicos y determinar el estadio del carcinoma broncogénico. También se utiliza para identificar otras enfermedades como infecciones granulomatosas y neoplasias.

La videotoracoscopia es útil para biopsiar y valorar lesiones mediastínicas no accesibles a la mediastinoscopia. Esta técnica también se utiliza para evacuar quistes mediastínicos y abscesos. La broncoscopia tiene un valor limitado en el diagnóstico de las masas mediastínicas, excepto en los casos en que se sospeche una neoplasia bronquial o adenopatías secundarias a sarcoidosis.

Diagnóstico diferencial

Tumores primarios

Tumores del timo

Se localizan exclusivamente en el compartimento mediastínico anterior y representan aproximadamente el 50% de las masas. Existen diferentes tipos histológicos: timomas benignos y malignos, carcinoma tímico, carcinoide, tumores germinales y linfomas. Los timomas representan el 20% de las tumoraciones del mediastino y son frecuentes en el compartimento anterior. Su pico de incidencia está entre la tercera y quinta década. El tumor puede surgir de elementos epiteliales en el 40% de los casos y de tejido linfoide en otro 40%, mientras que el 20% restante es de origen mixto o linfoepitelial. El 15%-65% de los timomas son benignos. La diferenciación entre benignidad y malignidad está determinada por la presencia de invasión capsular y de estructuras adyacentes o metástasis. El cuadro clínico en los tumores malignos se caracteriza por tos, disnea, dolor torácico, hemoptisis y síndrome de la vena cava superior. Estos tumores se pueden asociar a miastenia grave, anemia aplásica y LES. Con menos frecuencia se asocian a síndrome de Cushing, síndrome de Good (hipogammaglobulinemia y timoma), hipergammaglobulinemia, dermatomiositis, artritis reumatoide, megaesófago, miocarditis granulomatosa, leucemia linfoblástica aguda de células T, hiperparatiroidismo ectópico puro, encefalitis límbica, linfomas y trastornos de la coagulación. El timolipoma es una variante histológica del timoma, donde se encuentra tejido tímico mezclado con tejido graso.

Los carcinomas tímicos son raros, con mal pronóstico. Se distinguen del timoma invasor por la presencia de mayor incidencia de invasión local y émbolos metastásicos. Los subtipos histopatológicos incluyen: carcinoma de células escamosas, linfoepitelioma indiferenciado de células claras, mucoepidermoide y carcinoide. El tratamiento de los tumores tímicos es la extirpación quirúrgica. Los casos que asocian invasión regional o metástasis requieren radioterapia y quimioterapia.

Adenopatías benignas

Las linfadenitis granulomatosas se acompañan de adenopatías mediastínicas, sobre todo en el compartimento visceral, en las regiones paratraqueales y traqueobronquiales. Sus causas más frecuentes son la tuberculosis y las infecciones micóticas, sobre todo histoplasmosis, sarcoidosis, silicosis y granulomatosis con poliangitis. La enfermedad de Castleman es una enfermedad de etiología desconocida que cursa con adenopatías mediastínicas. En la mayoría de los casos los pacientes están asintomáticos, aunque pueden presentar fiebre, anemia y pérdida de peso. El diagnóstico se suele establecer por la biopsia o la resección quirúrgica de las adenopatías mediastínicas.

Adenopatías metastásicas

Pueden ser consecuencia de diversas neoplasias, en particular epiteliales, como el cáncer de pulmón, y con menor frecuencia de vías aéreas altas, páncreas, estómago, próstata y riñón.

Linfomas

Se sitúan en el mediastino medio. Tanto la enfermedad de Hodgkin como los linfomas no hodgkinianos pueden manifestarse al inicio o a lo largo de su evolución por la presencia de adenopatías mediastínicas.

Tumores germinales benignos

Son infrecuentes y representan el 5%-8% de los tumores mediastínicos. Su prototipo es el teratoma. Está constituido por ectodermo maduro (piel, pelos), mesodermo (músculo, hueso) y endodermo (tejido respiratorio y gastrointestinal). Los marcadores tumorales ayudan a diferenciarlo de las entidades malignas. El tratamiento de elección es la resección quirúrgica.

Tumores germinales malignos y seminomas primitivos del mediastino

Representan el 1%-5% de las neoplasias de células germinales. El seminoma es el más frecuente y casi exclusivo de los varones. El carcinoma embrionario, el tumor del seno endodérmico, el teratocarcinoma y el coriocarcinoma son más frecuentes en los varones. Estos tumores suelen

presentar más de un patrón histológico. El diagnóstico se debe sospechar en todo paciente joven con una masa mediastínica y su valoración incluye la TC y la determinación de los marcadores tumorales, tales como la gonadotropina coriónica y la α-fetoproteína. Pueden asociarse al síndrome de Klinefelter. El tratamiento es quirúrgico en pacientes asintomáticos y con tumores totalmente encapsulados, lo que es posible en menos de una cuarta parte de los casos. En el resto, la terapia quirúrgica se complementará con quimioterapia y radioterapia. La mayoría de los pacientes con seminoma tienen buen pronóstico.

Tumores neurogénicos

Los tumores neurogénicos derivan de la cresta neural ectodérmica. Se presentan con más frecuencia en el mediastino posterior, en especial en la región costovertebral (el 90% de los tumores se origina en los nervios intercostales y la cadena simpática). Pueden ocupar otros compartimentos del mediastino según la estructura nerviosa en que se originen. Son las neoplasias primitivas más frecuentes del mediastino. Existe una mayor incidencia entre la tercera y cuarta década de la vida, sin preferencia de sexo y con amplia prevalencia de las formas benignas (70%-80%). Más del 50% de los pacientes son asintomáticos. El síntoma más común es el dolor, que puede ser leve o neurálgico. Cuando el tumor se introduce en el canal raquídeo ocasiona síntomas neurológicos por compresión medular. La neurofibromatosis de von Recklinghausen se acompaña de tumores mediastínicos, en muchas ocasiones malignos. Los ganglioneuromas y los ganglioneuroblastomas pueden mostrar imágenes quísticas con calcificación en el borde. Hasta en el 10% de los casos el tumor puede crecer hacia el canal vertebral en forma de reloj de arena, a través del foramen oval que aumenta su diámetro, para provocar síntomas neurológicos por compresión medular.

La utilización de la punción percutánea diagnóstica en los tumores neurogénicos es limitada, se circunscribe a tumores de diagnóstico dudoso, en especial de aspecto maligno e invasor. Su rentabilidad diagnóstica es del 80%. Los tumores de aspecto benigno, circunscritos y bien delimitados pueden resecarse sin diagnóstico histológico previo.

Tumores no primarios

Bocio endotorácico

Constituye una entidad poco frecuente, que alcanza alrededor del 10% de las masas mediastínicas y aparece con más frecuencia en el mediastino anterior. Los bocios endotorácicos pueden ser primarios (bocio verdadero o ectópico) o secundarios (bocio falso o cervicomediastínico). Los primarios se originan de restos tiroideos mediastínicos, reciben irrigación de vasos intratorácicos, no tienen conexión con la glándula cervical, que presenta tamaño y posición normal, y constituyen menos del 1% de los tumores del mediastino. Los secundarios se manifiestan como una extensión inferior del tejido tiroideo localizado normalmente en el cuello y reciben su riego sanguíneo a partir de la arteria tiroidea.

Higroma cervicomediastínico

Es una anomalía congénita del recién nacido. Puede diagnosticarse por ecografía intrauterina. Su tratamiento es la resección quirúrgica y su evolución suele ser buena.

Otras tumoraciones

Otras enfermedades que pueden cursar con masas mediastínicas son cordoma torácico, meningoceles, hernias hiatales o diafragmáticas tipo Morgagni, abscesos paravertebrales, seudoquistes pancreáticos y aneurisma de la aorta torácica.

Quistes

Los quistes del mediastino constituyen el 15%-20% de las masas mediastínicas. Asientan en todos los compartimentos del mediastino e incluyen quistes broncogénicos (50%-60%), quistes pericárdicos (20%-30%), quistes esofágicos (7%-15%) y otros menos frecuentes como quistes tímicos, linfangiomas quísticos, teratomas quísticos y meningoceles. Suelen ser lesiones redondeadas de márgenes bien definidos, recubiertas por epitelio, y contienen líquido en su interior. Constituyen un hallazgo radiológico casual y su caracterización puede ser compleja, debido a la

variable composición del fluido y a las complicaciones asociadas como hemorragia o infección, que condicionan que las manifestaciones radiológicas se solapen. Generalmente, son asintomáticos, salvo si alcanzan gran tamaño y producen clínica compresiva. La TC y la RM permiten realizar un diagnóstico prequirúrgico preciso. El tratamiento de elección es la exéresis completa del quiste.

Infecciones

Mediastinitis aguda

La mediastinitis aguda se define como la infección del tejido conectivo laxo que envuelve las estructuras mediastínicas. Es una enfermedad grave, poco frecuente y sobre la cual no existe consenso en las pautas diagnósticas y terapéuticas que han de seguirse. Puede deberse a traumatismos (heridas penetrantes), complicaciones de intervención quirúrgica (osteomielitis postesternotomía), extensión de una infección de tejidos adyacentes (tejido retrofaríngeo, pulmón, pericardio, pleura, adenopatías, retroperitoneo, abscesos subfrénicos). La causa más frecuente es la ruptura de esófago, ocasionada por traumatismos (heridas penetrantes), ingestión de cuerpos extraños, yatrogenia (endoscopias), ruptura esófago por hiperemesis (síndromes de Boerhaave y de Mallory-Weiss) o necrosis de un cáncer esofágico.

Los síntomas son agudos y consisten en fiebre, dolor retroesternal irradiado al cuello, taquipnea y signos de sepsis. Si la causa es la perforación esofágica, es frecuente la presencia de neumomediastino, que se manifiesta por enfisema subcutáneo. La radiografía de tórax muestra derrame pleural, neumotórax o ensanchamiento del mediastino. El esofagograma revela extravasación del medio de contraste hacia el espacio periesofágico o la cavidad pleural. El tratamiento consiste en drenaje quirúrgico, soporte hemodinámico y antibióticos eficaces frente a gérmenes anaerobios, grampositivos y gramnegativos. El pronóstico es grave, en especial en casos diagnosticados en forma tardía, en los cuales la mortalidad sobrepasa el 50%.

La mediastinitis necrosante descendente es secundaria a infecciones cervicales por abscesos orofaríngeos, sobre todo consecutivos a infecciones

dentales. El tratamiento consiste en el drenaje extenso de cuello y mediastino a través de cervicotomía y toracotomía.

Mediastinitis crónica

También denominada *mediastinitis crónica fibrosa.* Es poco frecuente y se debe a inflamación crónica granulomatosa (tuberculosis, histoplasmosis) o a causas desconocidas, que suele asociarse a fibrosis retroperitoneal (enfermedad de Ormond). La enfermedad puede ser asintomática, aunque en algunos casos puede cursar con signos graves de compresión de estructuras mediastínicas. La diferenciación entre mediastinitis granulomatosa e idiopática es histológica. El tratamiento de la mediastinitis granulomatosa es el de la enfermedad causal.

Neumomediastino

El neumomediastino se define por la presencia de aire o gas en el mediastino. Su etiología puede ser primaria (neumomediastino espontáneo) o secundaria (neumomediastino traumático). El origen del neumomediastino traumático puede ser directo (rotura de la tráquea, bronquio principal o esófago) o indirecto (entrada del aire por retroperitoneo o por la fosa supraesternal).

El neumomediastino espontáneo no suele revestir gravedad. En la mayoría de los casos constituye una entidad asintomática que se detecta en la radiografía de tórax. La aparición del signo de Hamman (crujido pericárdico, sincrónico con los latidos cardíacos) es muy variable (5%-85%).

En el neumomediastino traumático la clínica (disnea y opresión torácica) depende de la cantidad de aire acumulado y del tamaño de la perforación. La exploración física evidencia ingurgitación yugular. En casos de neumomediastino masivo puede producirse un taponamiento cardíaco con taquicardia e hipotensión arterial. El pronóstico es variable. El tratamiento consiste en una descompresión del plano pretraqueal mediante cervicotomía o mediastinotomía y cierre quirúrgico del punto de entrada del aire.

Bibliografía especial

Detterbeck FC. Clinical implication of the new TNM classification of thymic malignancies. *J Thorac Dis*. 2018;Suppl22:S2692–S2695.

Duwe BV, Sterman DH, Musani AI. Tumors of the mediastinum. *Chest*. 2005;128:2893–2909.

Fernández-Fau L, Freixinet Gilart J, Mediastino. Fernández-Fau L, Freixinet Gilart J, eds. *Tratado de cirugía torácica*, Vol. 2. Madrid: SEPAR/Edimsa; 2010:1869–2028.

Fibla J, Molins L, Mier JM, Mauri E, Quistes del mediastino. Fernández-Fau L, Freixinet Gilart J, eds. *Tratado de cirugía torácica*, Vol. 2. Madrid: SEPAR/Edimsa; 2010:2017–2026.

Venuta F, Ferguson MK. Diseases of the mediastinum. *Thorac Surg Clin*. 2009;19:xi.

89

Trastornos ventilatorios

J.M.ª Montserrat Canal

F. Barbé Illa

C. Embid López

Síndrome de apneas-hipopneas del sueño

J. M.ª Montserrat Canal, F. Barbé Illa

Introducción

El ser humano pasa aproximadamente un tercio de su existencia durmiendo. Sin embargo, la naturaleza, la función y los acontecimientos que suceden son a menudo desconocidos. El sueño es un fenómeno activo en el que se repiten, de un modo cíclico, varios estadios caracterizados por patrones neurofisiológicos definidos (fig. 89-1). Cualquier anomalía que altere la estructura del sueño hace que este no sea reparador y, en consecuencia, durante el día aparecen somnolencia o cansancio, entre otros síntomas. Además, durante el sueño, especialmente durante la fase REM, se produce una reducción general del tono muscular y también de la fuerza de los músculos que mantienen abierta la vía superior (VAS), que puede dar lugar a apneas/hipopneas (fig. 89-2).

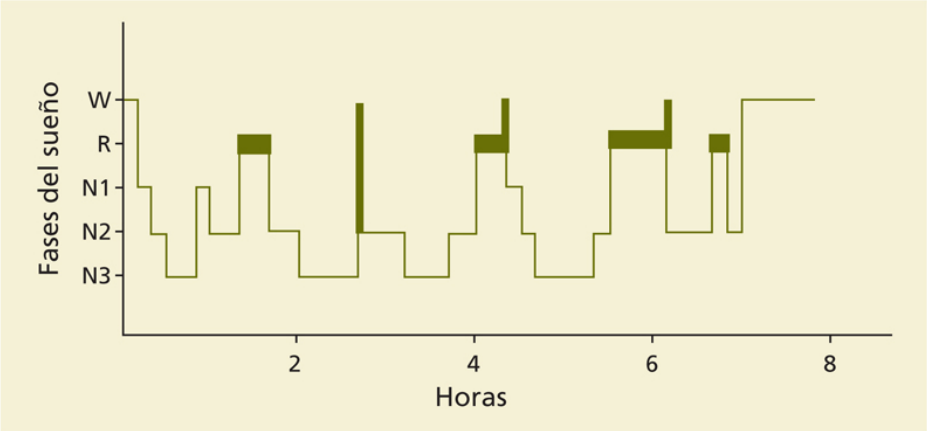


FIGURA 89-1 Histograma del sueño. Son las fases que se producen al dormir para que el sueño sea reparador. El esquema habitual es que desde la fase 1 se pase a la 2 y a la 3. Posteriormente, de nuevo a la 2 y después a la fase *rapid eye movements* (REM). Este ciclo se repite 3-4 veces durante la noche.

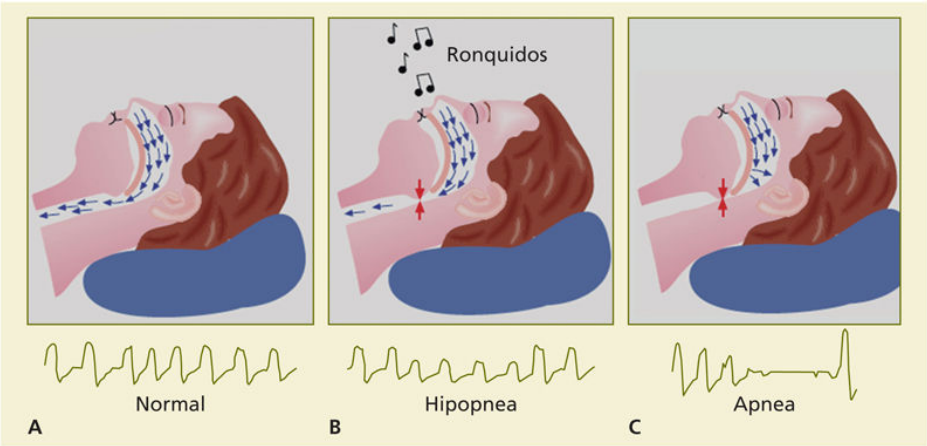


FIGURA 89-2 Se puede observar en el apartado **(A)** una vía aérea superior (VAS) normal y un flujo normal; en **(B),** una VAS parcialmente cerrada con ronquido con un flujo reducido (hipopnea), y, finalmente, en **(C),** un cierre total de la VAS, y en el flujo se observa una apnea.

Concepto

La apnea se define como el cese intermitente del flujo aéreo en la nariz y la boca durante el sueño, con una duración superior a 10 s. La hipopnea consiste en la disminución discernible del flujo aéreo en la boca/nariz durante más de 10 s y que se acompaña de una desaturación de oxihemoglobina superior del 3% y/o un despertar transitorio no consciente *(arousal).* La suma de los episodios de apnea/hipopnea dividido por las horas de sueño se denomina índice de apneas/hipopneas (IAH). Cuando es superior a 5 (aunque algunos autores consideran 10), se considera anormal, y cuando es superior a 30, se valora como grave (en este capítulo se incluye los *respiratory related arousals* (RERAS) como hipopneas, pues ambos tienen la misma etiopatogenia. Cuando las apneas/hipopneas cursan con síntomas, la entidad se conoce con el nombre de síndrome de apneas/hipopneas durante el sueño (SAHS). Cuando un paciente tiene un IAH superior a 30 aun en ausencia de sintomatología notoria, se considera ya una entidad claramente a valorar (en EE. UU. se considera 15). En la práctica clínica, sin embargo, parece razonable utilizar un IAH > 15 como claramente anormal. Cuando se utiliza la poligrafía respiratoria como metodología diagnóstica, hay que tener en cuenta que el IAH está

infravalorado, pues en lugar de utilizar el tiempo de sueño se utiliza el tiempo que el sujeto está en la cama. Como promedio, si el paciente relata haber dormido bien, la diferencia puede ser incluso de 5-10 puntos. Otro índice que se utiliza es el número de desaturaciones hora del 3% (ID 3%) (v. más adelante). Es el número de veces que la saturación se reduce en un 3%. Sus valores también suelen ser 5 o 10 puntos inferiores al IAH.

Clasificación

Existen tres tipos diferentes de apneas/hipopneas (fig. 89-3): a) obstructivas, mucho más frecuentes, que se caracterizan por el cese o la disminución del flujo aéreo en la boca y/o la nariz a pesar de los esfuerzos de la musculatura ventilatoria que lucha contra una obstrucción situada en la VAS; b) centrales, poco frecuentes, en las que el cese o la disminución del flujo aéreo nasobucal se acompaña del cese o la disminución de la actividad de los músculos ventilatorios por la reducción de la actividad de los centros respiratorios, y c) mixtas, en las que la apnea/hipopnea es inicialmente central y luego obstructiva.

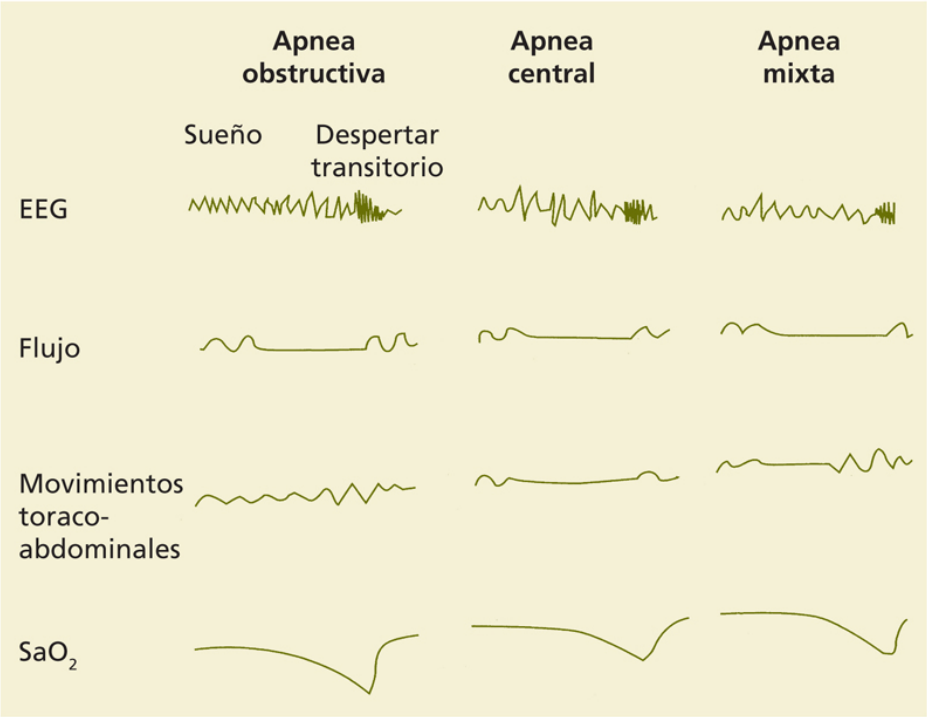


FIGURA 89-3 Trazado polisomnográfico esquemático en el que se muestran las principales características de las apneas obstructiva, central y mixta. Obsérvese en todos los casos el cese del flujo aéreo nasobucal. En la apnea obstructiva se mantienen los movimientos toracoabdominales, mientras que estos desaparecen en la apnea central. La apnea mixta inicialmente es central y, luego, obstructiva. EEG: electroencefalograma; SaO_2: saturación arterial de oxígeno. Todos los eventos acaban con un despertar transitorio *(arousal).*

Epidemiología

Aunque depende de los diversos estudios epidemiológicos, en los hombres, un IAH > 5 afecta a un 26% de la población; un IAH > 10, a un 15%-20%, y un IAH > 30 sin síntomas puede llegar al 2% de la población. El SAHS es una enfermedad muy prevalente que afecta al 6%-8% de los varones; en las mujeres, a un 4%, especialmente después de la menopausia, y en la población infantil, entre el 1% y el 3% padece la enfermedad.

La prevalencia del SAHS aumenta con la edad. Los factores de riesgo son: 1) género masculino; 2) obesidad (un porcentaje relevante de pacientes con SAHS son obesos); 3) alcohol; 4) tabaco, por fenómenos de irritación e inflamación de la VAS; 5) fármacos depresores, y 6) posición corporal

(algunos pacientes sólo tienen SAHS al adoptar la posición de decúbito supino (se define cuando el IAH en decúbito supino dobla al obtenido con el resto de posiciones). La ausencia de ejercicio físico, el reflujo gastroesofágico y el dormir poco son factores que empeoran el SAHS y, por lo tanto, hay que tenerlos muy en cuenta en el tratamiento.

Etiopatogenia

Factores responsables del inicio de las apneas

La ventilación se inicia en los centros respiratorios que generan una serie de estímulos, los cuales descienden por la médula espinal y se dirigen a dos grupos musculares: a) a los músculos ventilatorios, que transforman mecánicamente este impulso central, con lo que se produce una presión pleural subatmosférica (negativa) que da lugar a la ventilación pulmonar y un ulterior intercambio de gases, y b) a los músculos que mantienen abierta la luz de la VAS con el objeto de que permanezca permeable durante la inspiración. Las figuras 89-4 y 89-5 resumen la etiopatogenia. Existen una serie de factores anatómicos, como la obesidad, el cuello ancho, las anomalías maxilomandibulares) o la propia presión negativa que se produce durante la inspiración, que aumentan la colapsabilidad de la VAS y favorecen su cierre. Cuando los factores mencionados prevalecen sobre la fuerza de los músculos de la VAS cuya función es mantenerla abierta, bien porque son débiles o porque los centros no los estimula adecuadamente durante la noche, la VAS se cierra. Existen una serie de moduladores que favorecen o disminuyen la colapsabilidad y, en consecuencia, el número de apneas/hipopneas (v. fig. 89-5). El umbral de respuesta *(open loop)* es particularmente importante. Como consecuencia de los repetidos cambios gasométricos en algunos pacientes, los centros, especialmente los receptores carotídeos, son inestables y reaccionan de un modo exagerado a los cambios gasométricos y, en consecuencia, ventilatorios que se producen durante el día frente a la noche. Esta inestabilidad hace que la colapsabilidad aumente y, por lo tanto, también el número de apneas/hipopneas. Otro aspecto importante es la arousabilidad de los pacientes. En caso de que el sujeto tenga despertares transitorios por los eventos de un modo fácil, ello puede provocar también una mayor

colapsabilidad de la VAS. Diversos sedantes o la trazodona podrían ser útiles, pues reducirían la facilidad del despertar. En la actualidad, sin embargo, son precisos más estudios. La obesidad es un elemento muy importante que contribuye a reducir el espacio de la VAS (compresión extrínseca). Un fenómeno especialmente importante es el hecho de que en pacientes sedentarios se producen edemas en los miembros inferiores. Por la noche, al estar estirados en la cama, se desplazan caudalmente hasta el cuello, lo cual favorece las apneas. Por ello, el ejercicio es imprescindible en estos pacientes.

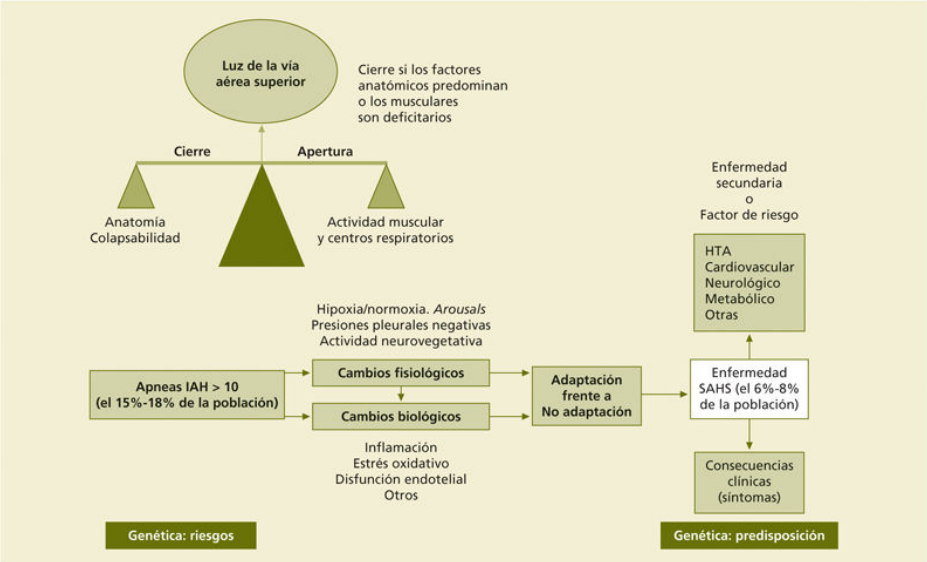


FIGURA 89-4 Fisiopatología básica del síndrome de apnea durante el sueño. La obstrucción de la vía aérea superior (VAS) es como consecuencia de un desequilibrio entre las fuerzas que tienden a mantenerla abierta o cerrada, y, por lo tanto, pueden dar lugar a apneas o hipopneas. Ello explica que un número elevado de la población tenga un IAH elevado. Posteriormente acontecen una serie de cambios fisiológicos y biológicos que dan lugar a la enfermedad secundaria. Nótese que existen una serie de mecanismos de adaptación o mal adaptación que determinan los efectos deletéreos. IAH: índice de apneas/hipopneas; SAHS: síndrome de apneas/hipopneas durante el sueño.

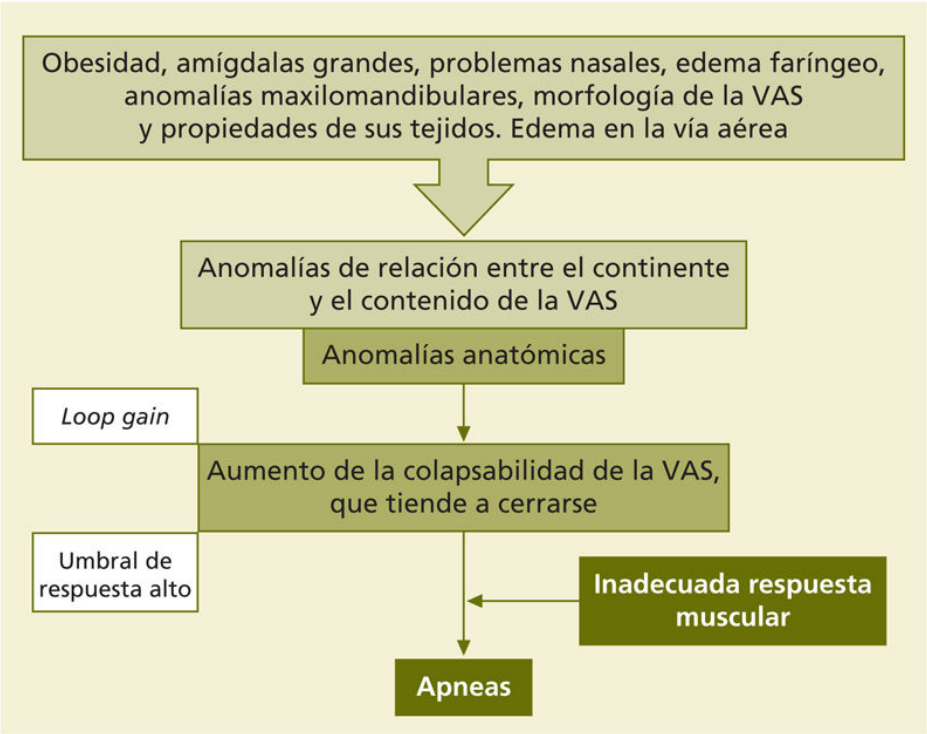


FIGURA 89-5 Existen una serie de elementos anatómicos que tienden a cerrar la VAS mediante un aumento de su colapsabilidad. Si la acción de los músculos de la VAS no es adecuada, se producen las apneas o las hipopneas. Sin embargo, existen una serie de factores que modulan la colapsabilidad de la VAS (*open loop* o umbral de respuesta [arousabilidad, v. texto]) y, en consecuencia, que pueden reducir el número de apneas/hipopneas.

Factores responsables del final de las apneas

Como consecuencia de la obstrucción faríngea, se generan cada vez más esfuerzos inspiratorios hasta que el propio esfuerzo respiratorio y/o la hipoxemia inducida por las apneas provocan un despertar transitorio *(arousal)*, que es el responsable del final de la apnea. Este despertar transitorio tiene un efecto dispar; por una parte, es beneficioso, ya que induce el final de la apnea, y, por otra parte, deletéreo porque fragmenta el sueño, con lo cual deja de ser reparador.

Fisiopatología

La secuencia de fenómenos que ocurren durante la noche en los pacientes con SAHS origina una serie de cambios fisiopatológicos y biológicos

responsables de las principales manifestaciones clínicas de la enfermedad. De un modo constante se repite siempre el mismo ciclo: sueño, apnea, cambios gasométricos, despertar transitorio y fin de la apnea (fig. 89-6). Durante las apneas/hipopneas, y como consecuencia de la obstrucción de la VAS, se generan presiones pleurales cada vez más negativas, lo que provoca el aumento de la poscarga de ambos ventrículos. Los cambios gasométricos repetidos producen vasoconstricción pulmonar y sistémica, y, en consecuencia, hipertensión arterial y pulmonar, lo que puede inducir a enfermedades cardiovasculares. La fragmentación del sueño da lugar a somnolencia, entre otros síntomas diurnos.

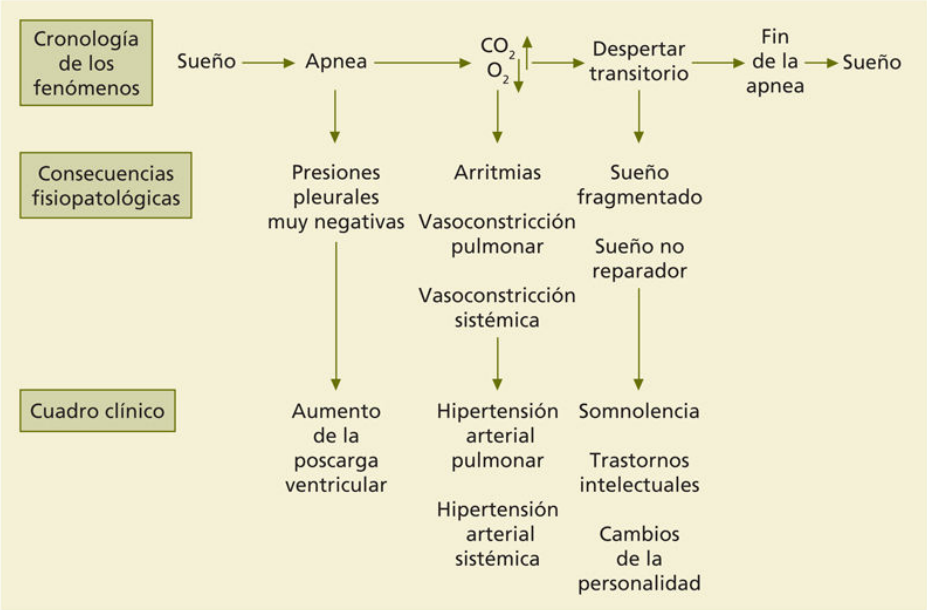


FIGURA 89-6 Cronología de los fenómenos, y sus consecuencias, que ocurren durante las apneas/hipopneas.

En resumen, los episodios de hipoxia/reoxigenación, los *arousals* y el esfuerzo respiratorio desencadenan diversas reacciones fisiológicas, biológicas y también incremento de la actividad neurovegetativa, entre otras, que dan lugar a inflamación sistémica, anomalías metabólicas y disfunción endotelial responsables de consecuencias de diversas clínicas (v. fig. 89-4). Existen una serie de factores que pueden de alguna manera hacer que las apneas sean más o menos dañinas, es decir, factores de adaptación o

de mal adaptación (v. figs. 89-4 y 89-5). La obesidad es un factor negativo que agrava los fenómenos nocivos secundarios a las apneas/hipopneas.

Cuadro clínico

Los síntomas más frecuentes de las apneas/hipopneas obstructivas son tres: somnolencia y/o cansancio diurno, este último especialmente en las mujeres, ronquidos nocturnos y apneas observadas durante la noche por la pareja que en ocasiones cursan con asfixias. Con frecuencia estos pacientes han sufrido accidentes de tráfico, tienen antecedentes de hipertensión arterial y otros antecedentes cardiovasculares. La sintomatología nocturna y diurna se resume en el cuadro 89-1. La excesiva somnolencia diurna es difícil de medir, tanto objetiva como subjetivamente, pues constituye un síntoma muy prevalente que afecta en torno al 20% de la población general, por lo que su evaluación debe ser realizada con cuidado. Una forma fácil de valorarla es la somnolencia que dificulta la vida social o laboral (en condiciones pasivas o activas) o conduciendo. La exploración física puede mostrar obesidad, cuello corto y, en algunos casos, retrognatia u otras anomalías maxilomandibulares. La exploración otorrinolaringológica puede revelar una faringe edematosa y pequeña, y también amígdalas hipertróficas, además de obstrucción nasal (fig. 89-7). Los signos de insuficiencia cardiorrespiratoria sólo aparecen cuando el SAHS se asocia a enfermedades respiratorias crónicas o a un SAHS muy grave. Los signos o síntomas para detectar a pacientes que pudieran padecer un SAHS se muestran en el cuadro 89-2. Nótese que la mayoría de ellos no son subjetivos y conforman un aspecto muy importante para el manejo del SAHS, pues sugieren que en estos sujetos existe una alta posibilidad de padecerlo, y ello comporta que puedan gestionarse de un modo más simple.

Cuadro 89-1 Síntomas diurnos y nocturnos del SAHS

Síntomas nocturnos

Ronquidos
Apneas (observadas)
Episodios asfícticos

Movimientos anormales
Diaforesis
Despertares frecuentes
Nicturia (adultos) y enuresis (niños)
Pesadillas
Sueño agitado
Insomnio
Reflujo gastroesofágico

Síntomas diurnos

Excesiva somnolencia diurna
Sensación de sueño no reparador
Cansancio crónico
Cefalea matutina
Irritabilidad
Apatía
Depresión
Dificultades de concentración
Pérdida de memoria
Disminución de la libido

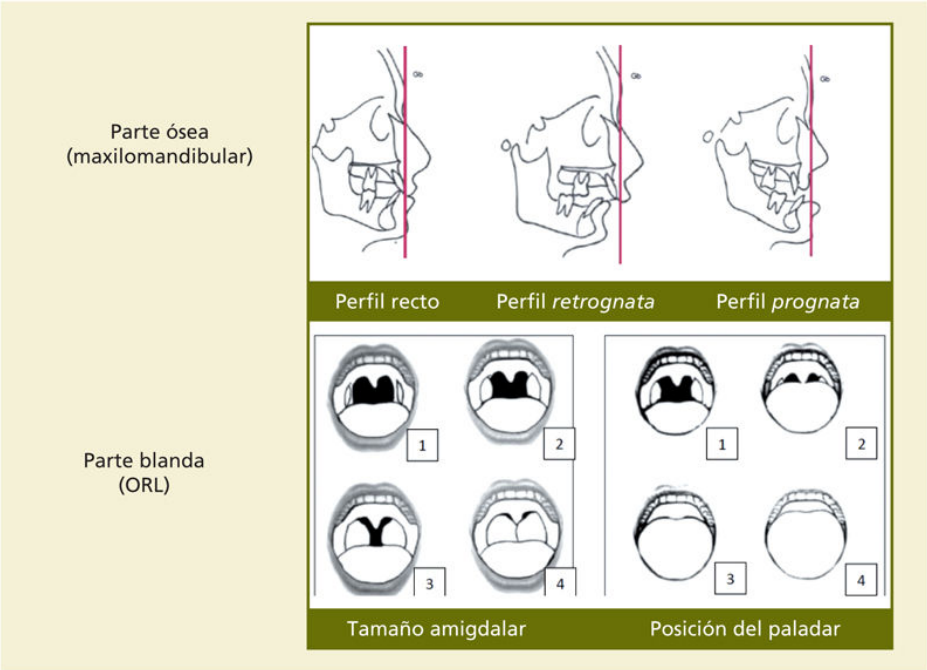


FIGURA 89-7 Exploración básica de la VAS. En la *parte superior,* las características maxilomandibulares, y en la *inferior*, las de las partes blandas (clasificación de Friedman). El tamaño de las amígdalas 3-4 es una buena opción quirúrgica, pero no así el de las 3-4 de la posición del paladar. (Por cortesía de los Dres. I. Vilaseca y E. Esteller.)

Cuadro 89-2 Variables que sugieren una alta posibilidad de SAHS

Alta probabilidad de padecer SAHS

Roncadores intensos con apneas observadas/asfixias nocturnas
Obesos, especialmente con el cuello > 40 cm de diámetro en las mujeres o > 43 cm en los varones
Anomalías craneofaciales
Hombres: edad > 50 años
En estos casos, la práctica de una oximetría con un ID (3%) > 17 predice un IAH > 30 mediante PSG en muchos casos

Datos complementarios

Definir un caso como de alta posibilidad se ve reforzado cuando se acompaña de somnolencia o cansancio (especialmente en las mujeres) no explicados por otra causa que dificultan la actividad laboral o social

En estos casos, la práctica de una oximetría con un ID (3%) > 17 predice un IAH > 30 mediante PSG en muchos casos

IAH: índice de apneas-hipopneas; ID: número de desaturaciones por hora; SAHS: síndrome de apneas/hipopneas durante el sueño.

Exploraciones complementarias

El hemograma puede mostrar poliglobulia en casos muy avanzados o asociados a EPOC u obesidad. La radiografía de tórax y el ECG suelen ser normales. La exploración funcional respiratoria puede mostrar una alteración ventilatoria restrictiva e hipoxemia secundarias a la obesidad, aunque habitualmente leves. En los casos muy avanzados puede incluso existir una hipoventilación alveolar con hipercapnia (síndrome de obesidad hipoventilación). El SAHS es un factor que empeora diversas enfermedades, como la EPOC, la hipertensión pulmonar e incluso la fibrosis pulmonar. La TC craneofacial y de cuello y la laringoscopia son útiles para valorar la VAS.

Diagnóstico

El SAHS puede ocurrir a cualquier edad (incluso en niños a causa de amígdalas hipertrofiadas o en niños obesos). En ocasiones, el número de apneas/hipopneas puede ser muy elevado, y los síntomas, mínimos. El diagnóstico definitivo se establece por la polisomnografía (PSG), que incluye la medición de una serie de variables fisiológicas durante el sueño. Dichas variables son: a) neurológicas, como el EEG, los movimientos oculares y la actividad muscular del geniogloso, que permiten analizar el sueño, sus estadios y su calidad, y b) respiratorias, como el flujo aéreo en la boca/nariz, movimientos toracoabdominales y saturación de la oxihemoglobina, que permiten clasificar los eventos como apneas o hipopneas, así como si son centrales (no movimiento toracoabdominal),

obstructivas (con movimiento toracoabdominal) o mixtas, y además se valora el grado de desaturación de la oxihemoglobina. También se estudian otras variables, como la intensidad del ronquido, la posición, los movimientos de las piernas y el ECG. La figura 89-8 A muestra un registro polisomnográfico casi normal (hay algunas variaciones del flujo), y en la 89-8 B se pueden observar eventos respiratorios obstructivos.

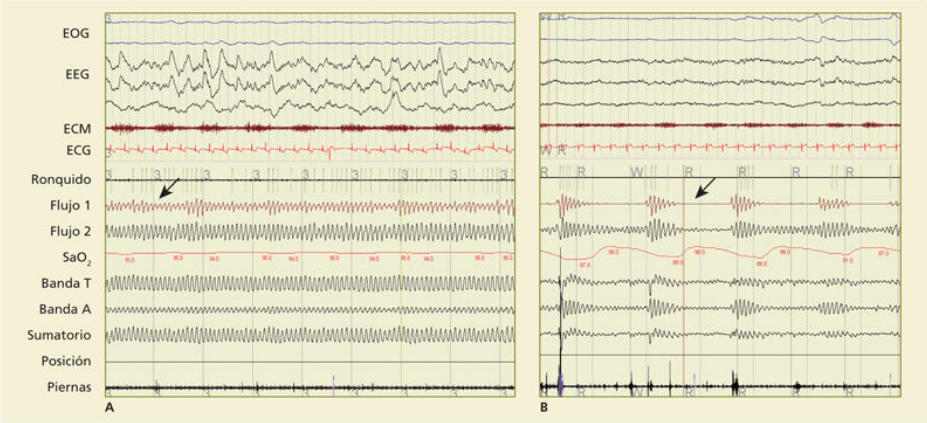


FIGURA 89-8 Dos trazados polisomnográficos. Uno es prácticamente normal **(A),** aunque existen algunos cambios de flujo *(flecha),* y el otro **(B)** muestra apneas *(flecha)*. Banda A: banda abdominal; Banda T: banda torácica; ECG: electrocardiograma; EEG: electroencefalograma; EMG: electromiograma del geniogloso; EOG: electrooculograma; Flujo 1: flujo por presión; Flujo 2: flujo por calor (termistor); Piernas: registo de las contracciones de la extremidades inferiores mediante EMG del músculo tibial anterior; Posición: posición corporal; Sumatorio: sumatorio de ambas bandas.

La poligrafía respiratoria (PR) únicamente analiza las variables respiratorias (fig. 89-9). Puede utilizarse tanto en el domicilio como en el laboratorio del sueño. Son útiles y coste-efectivas para el diagnóstico en muchos casos. Concretamente siempre deben hacerse en pacientes con una elevada probabilidad de padecer un SAHS (v. cuadro 89-2) sin comorbilidad grave asociada. Es más, en la actualidad puede decirse que es preciso reservar la PSG para los casos complejos, ante sospecha de SAHS en sujetos con otra enfermedad grave (insuficiencia cardíaca, insomnio, fatiga crónica) o cuando se sospeche enfermedad neurológica. Si la clínica no concuerda con los resultados de la PR, debe hacerse una PSG. La figura 89-10 sugiere un esquema que se debe seguir para el diagnóstico de la

enfermedad desde la medicina primaria a los hospitales de referencia. En un futuro próximo, las nuevas tecnologías van a permitir hacer la mayoría de los diagnósticos y tratamientos en el domicilio, incluso por profesionales no especialistas en sueño, aunque estos profesionales sí deben ser supervisados de alguna forma. Tal como se ha citado, la PR infravalora el IAH, ya que se tiene en cuenta el tiempo de registro y no el de sueño.

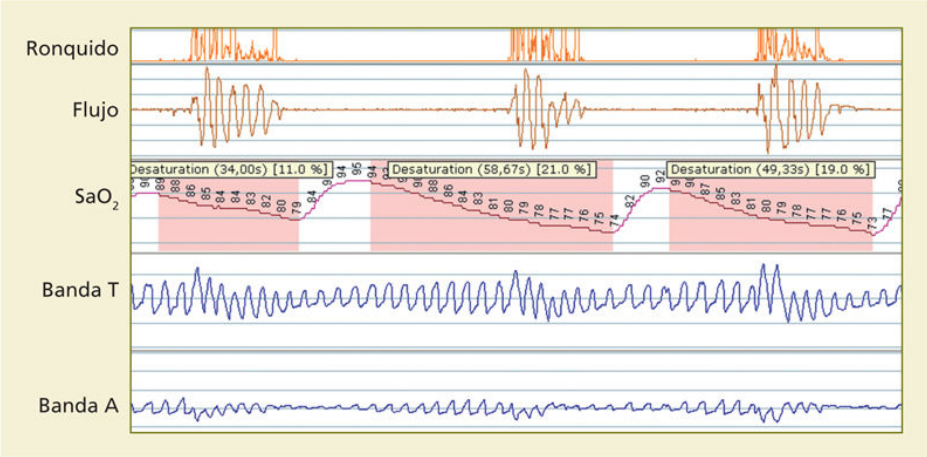


FIGURA 89-9 Poligrafía respiratoria. Se miden únicamente las variables respiratorias. Es muy útil para el diagnóstico de SAHS en pacientes que no sean muy complejos.

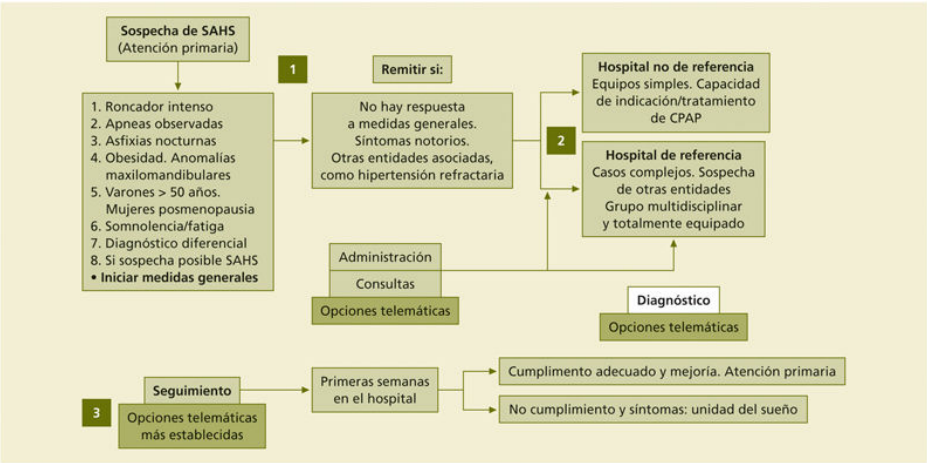


FIGURA 89-10 Procedimiento sugerido para el abordaje diagnóstico de sujetos con sospecha de SAHS desde la atención primaria hasta los centros de referencia. Nótese que la telemedicina tiene opciones importantes para las diferentes etapas del abordaje de estos pacientes.

La oximetría analiza la saturación de la oxihemoglobina de modo continuo y permite priorizar a los pacientes (fig. 89-11). En este caso concretamente se valoran: el CT90 (tiempo que la saturación está por debajo del 90%), un parámetro sensible pero muy poco especifico, ya que puede alterarse por cualquier enfermedad respiratoria (EPOC o incluso obesidad) (valores de normalidad < 1% en el grado grave a > 15%), y 2) el número de desaturaciones cíclicas por hora (*index desaturations* [ID]) mayor del 3%. Es un parámetro mucho más específico y, tal como se ha mencionado, se correlaciona con el IAH, aunque con 5-10 puntos menos. La figura 89-12 muestra un esquema global de manejo de los pacientes.

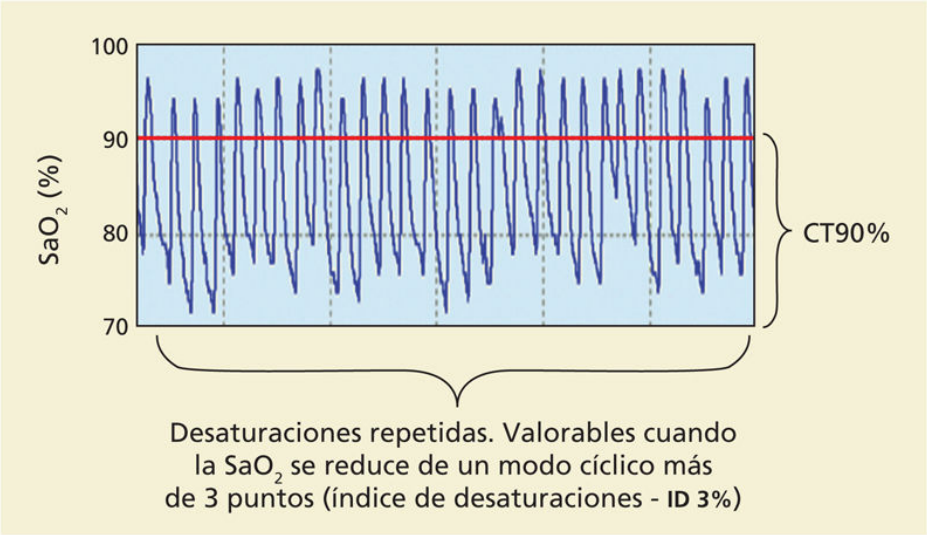


FIGURA 89-11 Oximetría. Típico registro en dientes de sierra de las apneas. Existen dos conceptos: a) el CT90%, o sea el tiempo que la SaO_2 está por debajo del 90% (debería ser inferior a 1% del registro; es grave cuando es superior al 15%, y b) el índice de desaturaciones es del 3% (ID 3%). Sus valores son entre 5-10 inferiores al IAH, y de ahí puede establecerse su grado de gravedad.

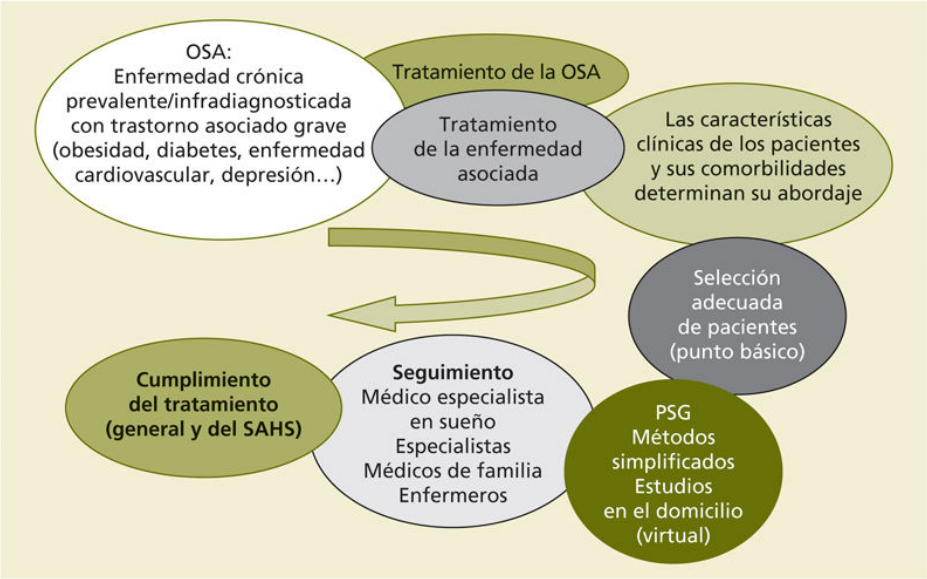


FIGURA 89-12 Abordaje de los pacientes con SAHS. Se debe tener especialmente en cuenta la necesidad de tratar las entidades crónicas acompañantes. OSA: *Obstructive Sleep Apnea;* PSG: polisomnografía.

Diagnóstico diferencial

El cuadro 89-3 muestra la hoja de derivación de los pacientes desde la medicina primaria a las unidades de sueño. Las preguntas que se realizan se refieren al diagnóstico diferencial de las principales patologías del sueño. Entre las circunstancias o entidades más frecuentes son: mala higiene del sueño, depresión, movimientos periódicos de las piernas o narcolepsia.

Cuadro 89-3 Protocolo de derivación de pacientes con sospecha de SAHS y diagnóstico diferencial con otras entidades
PR: poligrafía respiratoria; PSG: polisomnografía convencional.

Nombre:
Peso: Talla: Edad: Profesión:

Mala higiene del sueño

Horas que duerme habitualmente en los días laborables/fines de semana:
¿Trabaja usted a turnos que incluyen la noche? Sí No

SAHS

¿Ronca? Sí No
¿Sabe si hace paradas de respirar al dormir? Sí No No sabe
¿Tiene sueño o cansancio durante el día que le dificulta su actividad? Sí No
¿Tiene sueño al conducir? Sí No A veces
¿Tiene hipertensión? Sí No
¿Tiene diabetes? Sí No
¿Ha sufrido un ictus? Sí No

Enfermedad neurológica o psiquiátrica

Frente a una emoción intensa (p. ej., reír), ¿pierde fuerza e incluso se cae? Sí No
¿Tiene insomnio? Sí No A veces
¿Está habitualmente irritable o nervioso? Sí No
Sentado por la tarde o noche, ¿tiene nerviosismo en las piernas que lo obliga a andar? Sí No
¿Tiene conductas agresivas mientras duerme? Sí No
Por la noche, ¿tiene terrores, es sonámbulo o se levanta muy confuso? Sí No

Exploración (debe cumplimentarlo el médico)

Valorar anomalías maxilomandibulares, la macroglosia que impide ver el área amigdalar, las amígdalas hipertróficas y las anomalías nasales (especificar)
Tipo de prueba solicitada: PR en el hospital PR en el domicilio PSG
Tipo de derivación: Urgente Normal

PR: poligrafía respiratoria; PSG: polisomnografía convencional.

Tratamiento

Los dos pilares básicos del tratamiento son las medidas higiénico-dietéticas del sueño y la CPAP. La intervención quirúrgica maxilofacial, la otorrinolaringológica y las prótesis de adelantamiento mandibular son opciones útiles en casos seleccionados. Los síntomas más frecuentes para iniciar el tratamiento son la excesiva somnolencia/cansancio durante el día junto con las asfixias nocturnas. Otras circunstancias, como la presencia de hipertensión, en especial si es refractaria, pueden constituir indicación de tratamiento por sí mismas. La presencia de otras patologías en las cuales el SAHS pudiera ser un factor de riesgo (ictus, diabetes entre otras) debe individualizarse.

Un concepto importantísimo es entender que el SAHS es una enfermedad crónica y que como tal hay que tratarlo, pues no en pocas ocasiones las

comorbilidades asociadas, que son muy frecuentes, dominan el cuadro y, desde el punto de vista pronóstico, son incluso más graves que las propias apneas/hipopneas; entre otras, la obesidad, la diabetes, la depresión etc. La figura 89-12 muestra un esquema del manejo global de estos pacientes, el tratamiento de las enfermedades de base, el procedimiento diagnóstico y terapéutico, y, finalmente, el cumplimiento del tratamiento. Las medidas obligatorias que se deben implantar son: 1) pérdida de peso si procede; 2) ejercicio físico diario; 3) dormir las horas suficientes; 4) evitar el tabaco, el alcohol y los sedantes; 5) dormir en decúbito lateral, y 6) tratar si procede la obstrucción nasal y el reflujo. Los dispositivos mandibulares producen un desplazamiento de la mandíbula hacia adelante, con lo que aumenta el espacio retrofaríngeo y se evita la caída de la mandíbula y la lengua hacia atrás. Están especialmente indicados en los sujetos sin obesidad que tengan apneas/hipopneas posturales en un número leve-moderado. Este tratamiento requiere la colaboración de un odontólogo especializado. Su eficacia varía según diferentes autores en función básicamente de los criterios de indicación y la experiencia del equipo.

El tratamiento quirúrgico consiste fundamentalmente en uvulopalatofaringoplastia o resección parcial del paladar (operación de las partes blandas) o intervención quirúrgica de adelantamiento maxilomandibular (operación de la parte ósea). Ambas opciones quirúrgicas siempre deben considerarse en pacientes seleccionados con alteraciones específicas en dichas áreas (retrognatia, amígdalas muy gigantes, etc.). La operación bariátrica debe valorarse siempre cuando estos pacientes presentan una obesidad mórbida. En un porcentaje pequeño de casos, las apneas/hipopneas pueden persistir.

La *CPAP* durante el sueño constituye actualmente el tratamiento de elección del SAHS. Consiste en la aplicación a través de una máscara nasal de una presión positiva que se transmite a la faringe y evita su colapso. La figura 89-13 muestra un gráfico de cómo se aplica la CPAP, así como de su titulación para obtener la presión óptima tanto por vía manual como automática (v. pie de figura).

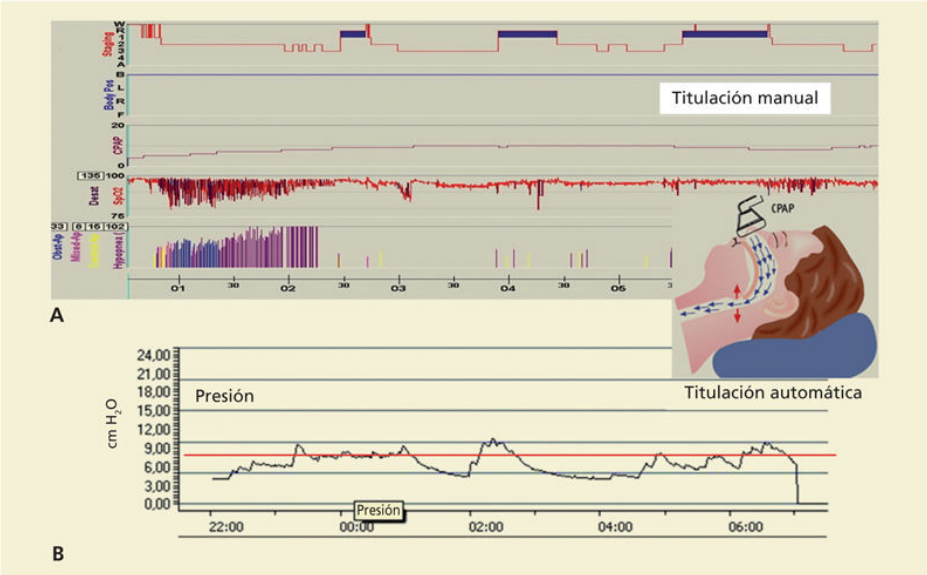


FIGURA 89-13 Titulación de la CPAP. **A.** Titulación manual. El técnico va incrementando la presión hasta que los eventos desaparecen (se normaliza la saturación y los eventos representados en la parte inferior; *líneas verticales de la parte inferior*). Al final de la noche, cuando se reduce la presión, aparecen algunos eventos. **B.** Curva de presión de un equipo automático que aumenta o reduce la presión según las necesidades. Para obtener la presión fija se traza una línea que cubre el 90% de la curva de presión, evitando los picos. Es importante fijarse en las fugas.

La indicación de tratamiento del SAHS de un modo concreto se resume en la figura 89-14. Siempre hay que valorar individualmente a los pacientes, y con respecto al IAH es aconsejable tenerlo en cuenta como un valor orientativo, tal como se ha mencionado cuando la PR infravalora el número de eventos. La CPAP no es un tratamiento curativo, lo cual implica que su aplicación debe ser continuada durante toda la noche. La mayoría de los pacientes la tolera perfectamente, con una mejoría espectacular de su sintomatología clínica y un buen cumplimiento terapéutico. En estos pacientes es importante un adecuado control, en especial durante los primeros 1-3 meses, pues determinan el futuro cumplimiento. Este control permitirá solventar la mayoría de los efectos secundarios, que se agrupan en cuatro aspectos: rinitis, boca seca, fugas y autorretirada de la CPAP mientras los pacientes duermen.

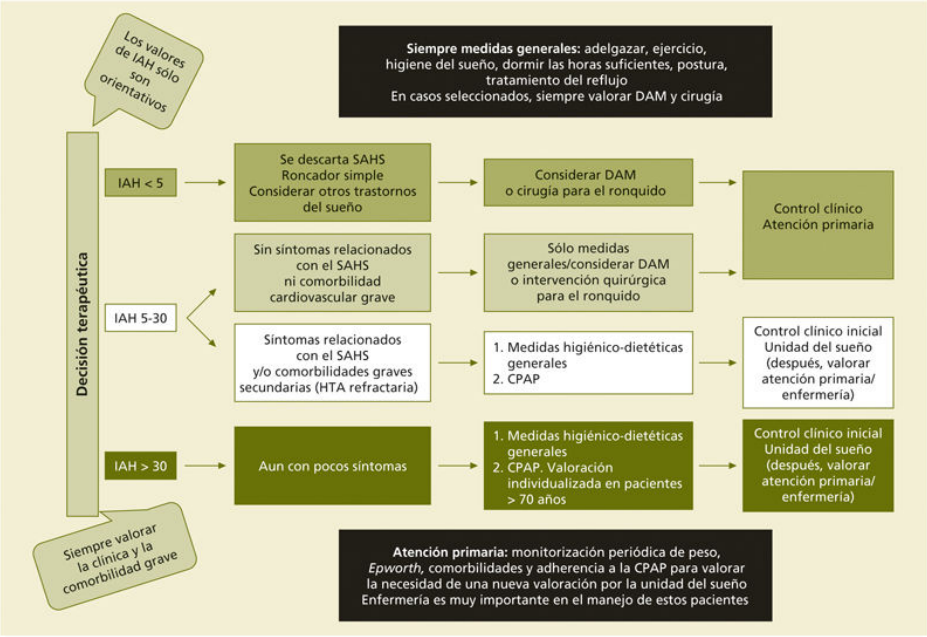


FIGURA 89-14 Recomendaciones terapéuticas. Siempre debe empezarse con las medidas higiénico-dietéticas generales, que pueden mejorar en un número muy valorable de casos el SAHS sin necesidad de tratarlos con CPAP. CPAP: presión positiva continua en la vía aéra; DAM: dispositivo de avance mandibular; IAH: índice apneas-hipopneas.

Cada paciente precisa una presión determinada de CPAP, por lo cual esta debe determinarse individualmente mediante un estudio nocturno. Los principales métodos de medición del nivel de la CPAP son la PSG, sistemas automáticos o los que se conocen como estudios de «noche partida» (análisis de la PSG en dos partes durante la noche: una primera PSG basal y una segunda en la que se realiza la titulación de CPAP). Al igual que en el diagnóstico, en la mayoría de los pacientes la titulación puede hacerse por sistemas simplificados, y la PSG convencional debe reservarse para los casos complejos. Existen elementos importantes que condicionan un adecuado tratamiento y medición del nivel de presión requerido con la CPAP: 1) una buena indicación del tratamiento y sistema de titulación; 2) una adecuada preparación del paciente; 3) la titulación propiamente dicha, y 4) el control y seguimiento. En el caso de la titulación manual, los técnicos van incrementando progresivamente (cada 5-15 min) la presión hasta que desaparecen todos los eventos respiratorios, incluso el ronquido. Cuando los eventos son más sutiles, el incremento de presión debe de ser más lento (v. fig. 89-13). Los sistemas simplificados y automáticos son muy útiles, pues a

través del análisis visual se obtiene una presión de CPAP fija en la mayoría de los casos (v. fig. 89-13). Los equipos de CPAP automáticos en la actualidad pueden ser opciones directas para el tratamiento, pues no precisan titulación. La figura 89-14 muestra las indicaciones de tratamiento del SAHS.

La tecnología que se dispone en la actualidad va a ser de gran ayuda en la mayoría de los pasos para el diagnóstico y el tratamiento. Especialmente va a ser útil en el seguimiento, pues ya es posible en la actualidad que los pacientes (autocuidado) y los médicos reciban desde los equipos de CPAP variables que indican cómo cumplen el tratamiento. Las variables que hay que remitir son cumplimiento del tratamiento, fugas, eventos residuales y presiones del equipo. La figura 89-10 muestra las diferentes opciones telemáticas existentes en la actualidad.

Apnea central y respiración de Cheyne-Stokes

La apnea central ocurre cuando falla el estímulo procedente de los centros respiratorios, por lo que cesa el flujo aéreo nasobucal por 10 s o más. Cesa la actividad de los músculos respiratorios. Las consecuencias clínicas, aparte de las secundarias a la enfermedad de base, pueden ser similares a las apneas obstructivas, aunque en ocasiones el insomnio es el síntoma predominante. En la práctica clínica son poco frecuentes. A modo de resumen se pueden dividir en dos grupos. Las que van con hipercapnia (anomalías de los centros respiratorios, miopatías, Arnold-Chiari, tumores cerebrales o tóxicos de tipo mórficos). Su patrón respiratorio es la apnea sin ningún cambio ventilatorio pre o post (fig. 89-15 A). Otro tipo de apneas centrales son las que cursan sin hipercapnia, incluso con hipocapnia, y típicamente, tal como muestra la figura 89-15 B, tienen un tipo ventilatorio distinto. Existe una apnea, pero previa y posteriormente existe una ventilación *crescendo/decrescendo.* Este tipo de apneas se produce habitualmente en los casos de insuficiencia cardíaca, patología cerebral o en las alturas. Hay que tener en cuenta que, en ocasiones, durante la titulación o el inicio del tratamiento con CPAP, pueden aparecer apneas centrales *(complex sleep apnea).* El diagnóstico, al igual que para las apneas obstructivas, debe realizarse mediante un estudio nocturno.

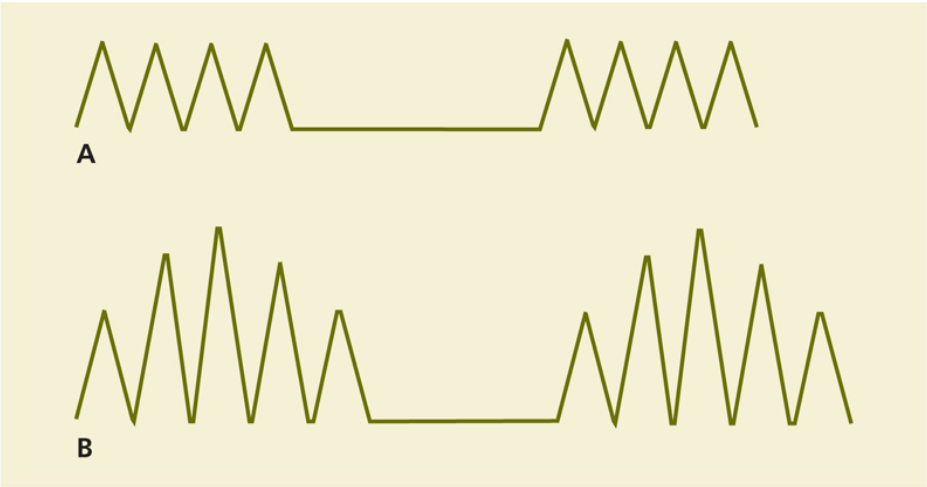


FIGURA 89-15 Patrón respiratorio de Cheyne-Stokes que tiene lugar en la insuficiencia cardíaca grave. **A.** Patrón respiratorio regular y presencia de apnea central con detención del flujo nasobucal. **B.** Patrón creciente/decreciente entre los períodos de apnea.

Respecto al tratamiento, siempre que el tratamiento intenso de la enfermedad de base no normalice la ventilación, las recomendaciones en general son: siempre que exista un componente obstructivo, se debe iniciar tratamiento con CPAP. En el caso de las apneas centrales, como en ocasiones ocurre, si van acompañadas de hipoventilación, la utilización de un equipo de ventilación mecánica será útil. Existe en estos casos la posibilidad de utilizar lo que se conoce como ventilación adaptativa (ASV). Se trata de un equipo que sólo ventila al paciente cuando existe apnea. Su uso en este tipo de apneas no está tan claro. Tal como se ha citado, otro tipo de apneas centrales son las que tienen un patrón *crescendo/decrescendo* y que, en el caso de patología cardíaca, ocurren cuando la fracción de eyección baja. Su etiología está relacionada con la inestabilidad y la especial sensibilidad de los centros respiratorios para la $PaCO_2$. Su presencia implica un mal pronóstico de la cardiopatía. Aparte, tal como se ha citado, debe optimizarse el tratamiento de base y usar la CPAP; si existe un componente obstructivo, la utilización de la ASV puede ser más útil. No se recomienda utilizar en estos casos con una fracción de eyección inferior a 45. La oxigenoterapia puede ser útil.

Síndrome de hipoventilación alveolar secundaria a obesidad y otras enfermedades de la caja torácica

Concepto

El pulmón no posee una actividad intrínseca propia, y el ritmo respiratorio está determinado por los centros respiratorios, situados en el tronco cerebral (fig. 89-16), de los cuales emergen diversos estímulos que descienden por la médula espinal y provocan la contracción de los músculos ventilatorios, que transforman mecánicamente este impulso central para dar lugar a la ventilación pulmonar y el intercambio de gases. Este proceso está regulado por receptores cuya función es controlar la ventilación en función de las necesidades individuales. Se distinguen tres grandes grupos de receptores: a) quimiorreceptores que controlan los gases en la sangre, de modo que ante una hipoxemia o una hipercapnia se estimulan los quimiorreceptores y posteriormente los centros aumentan la ventilación; b) receptores pulmonares, y c) receptores neuromusculares, que modulan el ritmo respiratorio según las características del aparato respiratorio. Este conjunto se denomina control automático de la respiración. Por otra parte, el sujeto, estando despierto, hiperventila. De noche, la ventilación está regulada únicamente por el control automático, por lo que cualquier anomalía en los eslabones que configuran el control automático puede inducir a una hipoventilación alveolar que provocará trastornos fisiológicos, biológicos y clínicos, tanto de día como durante la noche.

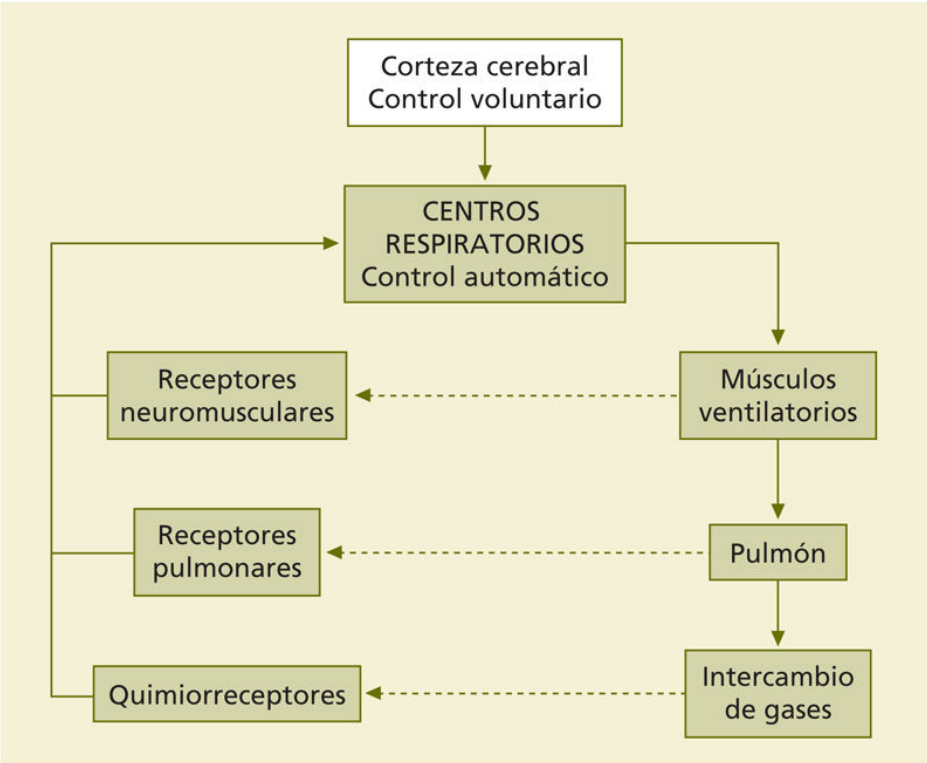


FIGURA 89-16 Desde los centros respiratorios emergen estímulos que descienden por la médula espinal hasta la musculatura de la caja torácica, que transforma mecánicamente estos impulsos en ventilación pulmonar, y de ahí el intercambio de gases.

La hipoventilación alveolar se define como la disminución de la ventilación pulmonar en relación con las necesidades del individuo. La ventilación no es capaz de eliminar el CO_2. Específicamente, una $PaCO_2$ arterial superior 45 mm Hg a nivel del mar define una hipoventilación alveolar en el contexto de las enfermedades responsables que muestra el cuadro 89-4. El concepto es que la hipercapnia no se deba a una neumopatía crónica, como una EPOC.

Cuadro 89-4 Hipoventilación. Etiologías más frecuentes

Alteraciones de los centros respiratorios
Traumatismos, tumores, fármacos, tóxicos, idiopático (síndrome de Ondine)
Enfermedades neuromusculares

Lesiones medulares, mielitis, enfermedad del asta anterior, esclerosis lateral amiotrofia, síndrome de Guillain-Barré

Alteraciones del fuelle ventilatorio

Cifoscoliosis, espondilitis anquilopoyética, miopatías, enfermedades del diafragma

Síndrome de obesidad-hipoventilación

Clasificación

El cuadro 89-4 muestra las principales causas de hipoventilación alveolar. Se pueden dividir en cuatro grandes grupos: a) enfermedades con alteraciones en el funcionamiento de los centros respiratorios o el control automático de la ventilación; b) alteraciones en el fuelle ventilatorio (cifoscoliosis); c) miopatías (enfermedades neuromusculares o musculares [esclerosis lateral amiotrófica, distrofias musculares]), y d) síndrome de obesidad-hipoventilación. Aunque no estén englobadas dentro del concepto de hipoventilación alveolar, las enfermedades del parénquima pulmonar, como una EPOC aguda que durante el día utiliza casi toda su musculatura durante la noche, pueden empeorar por la falta de fuerza y/o el tono de los músculos ventilatorios.

Cuadro clínico

La tabla 89-1 muestra las manifestaciones clínicas y los criterios diagnósticos. Las manifestaciones clínicas difieren según los tres grandes grupos mencionados previamente. En caso de un fallo central (p. ej., en el síndrome de Ondine) se producen repetidas apneas centrales durante el sueño, con lo cual este deja de ser reparador. Aparece somnolencia diurna muy intensa. Los pacientes relatan embotamiento y cefalea al levantarse, e incluso algunos pueden relatar que notan cómo dejan de respirar en el inicio del sueño. Al igual que los otros grupos de hipoventilación alveolar, pueden cursar con *cor pulmonale* y aumento del hematocrito. Durante el día, los pacientes son capaces de hiperventilar, pues su control voluntario es normal y, en consecuencia, la $PaCO_2$ disminuye. Los pacientes con enfermedades neuromusculares o de la caja torácica durante el día padecen limitaciones ventilatorias importantes que les ocasionan disnea. Para ellos, el sueño

representa un factor de gravedad, ya que la función pulmonar se deteriora y aparece la hipoventilación alveolar. En pacientes con enfermedades musculares suelen aparecer apneas centrales y obstructivas. El síndrome de obesidad-hipoventilación puede considerarse una entidad diferente. Aparece sobre todo en pacientes con obesidad mórbida. En estos casos aumenta el trabajo ventilatorio y se produce un elevado consumo energético. Algunos obesos no generan un impulso ventilatorio compensatorio y pueden desarrollar hipercapnia. Un 80% de los pacientes padecen apneas obstructivas, lo que contribuye de un modo notorio a la hipoventilación, pues las apneas/hipopneas puedan alterar la sensibilidad de los centros respiratorios. Después del tratamiento con CPAP, en muchos pacientes desaparece la hipercapnia.

Tabla 89-1

Hipoventilación. Clínica y pruebas funcionales respiratorias

Criterios diagnósticos básicos				
Hipercapnia diurna (PaO_2 > 45 mm Hg) Incremento de la $PaCO_2$ nocturna > 10 mm Hg respecto a la diurna Hipoxemia. Capacidad vital como mínimo < 50% Bicarbonato elevado como manifestación de una hipercapnia crónica *Cor pulmonale*, somnolencia diurna, cefalea y embotamiento al levantarse				
Características				
	Entidades que afectan a los centros respiratorios	**Enfermedades neuromusculares**	**Enfermedades de la caja torácica**	**Obesidad**
Espirometría	Normal	Alterada	Alterada	Alterada leve
Presiones inspiratorias máximas	Normales	Alteradas graves	Alteradas leves	Alteradas leves
Ventilación voluntaria máxima	Normal	Alterada grave	Alterada	Alterada
Respuestas ventilatorias a la hipoxia y la hipercapnia	Anormales intensas	Anormales	Normales	Normales

Tratamiento

Existen recomendaciones generales para el tratamiento de cada una de las entidades descritas, aunque en la mayoría de casos no hay un tratamiento específico. Cuando existe insuficiencia respiratoria, la oxigenoterapia puede ser útil. Sin embargo, para el tratamiento de la hipoventilación o la hipercapnia diurna con clínica, el único tratamiento es la ventilación mecánica no invasiva (VMNI) para mejorar la ventilación alveolar y lograr que reposen los músculos ventilatorios. Al corregirse la hipoventilación alveolar, desaparece la hipercapnia nocturna y diurna, y los quimiorreceptores recobran su sensibilidad, lo que da lugar a una mejoría en el impulso respiratorio. En los casos de enfermedades moderadas suele bastar la ventilación durante la noche mediante mascarilla nasal. En los casos graves, la ventilación se usa durante 24 h y se realiza a través de una traqueostomía.

Los ventiladores más usados son los de presión de tipo *ventilatory support,* que generan un flujo de aire hasta que se alcance una presión determinada para que el paciente consiga una ventilación adecuada. En este caso, los pacientes disparan el ventilador, aunque siempre debe colocar una frecuencia de rescate por si los pacientes dejan de ventilar. Es importante en estos casos poner una alarma de volumen, pues, si por un motivo u otro hubiera incremento de la resistencia de la vía aérea, la presión prefijada podría no ser suficiente. Los ventiladores de volumen se utilizan menos en la actualidad, habitualmente en intoxicados o en pacientes que no tienen un impulso ventilatorio para disparar los equipos. En estos casos, simplemente se establece una frecuencia determinada (14-18 por minuto) y un volumen corriente de aproximadamente 7-9 mL/kg de peso. Siempre debe tenerse una alarma de presión, pues estos ventiladores para inyectar el volumen establecido realizan o pueden realizar presiones máximas que pueden provocar barotraumatismos.

Los aspectos esenciales para una adecuada ventilación en estos pacientes siguen el curso siguiente. En primer lugar, y muy importante, se aplica la «técnica de la silla», o sea, hay que sentarse al lado del paciente durante el tiempo que haga falta para que se adapte (ventilación de confort inicial). Hay que conseguir que los parámetros que establecemos en el ventilador se adapten al paciente y no al revés. El paciente debe sentirse cómodo con la frecuencia de disparo, los volúmenes, la fuerza que tiene que realizar para disparar el ventilador (*trigger* inspiratorio) o como acaba la fase inspiratoria

(*trigger* espiratorio). Es trascendental escoger bien la mascarilla y ver si existen fugas o asincronías al respirar, aspectos estos dos últimos puntos básicos para valorar la comodidad y la adecuada ventilación.

Cuando el paciente esté adaptado, se le deja utilizar el ventilador durante al menos 1 h o más y se practica una gasometría arterial para compararla con la basal, por si hubiera que modificar los parámetros ventilatorios. Finalmente, después de varios días de uso del ventilador debe realizarse un estudio nocturno para ajustar los parámetros ventilatorios, pues la fisiología es diferente durante la noche y podría pasar que los parámetros del ventilador diurnos no fueran adecuados durante la noche.

Para una adecuada titulación de la ventilación mecánica no invasiva es necesario un estudio de titulación durante el sueño. Un resumen del procedimiento de titulación se muestra en la figura 89-17. La figura 89-18 muestra una gráfica de presión tiempo en donde se compara la CPAP con la ventilación mecánica con presión positiva intermitente. El cuadro 89-5 muestra todo el procedimiento resumido que hay que realizar en los pacientes con ventilación mecánica.

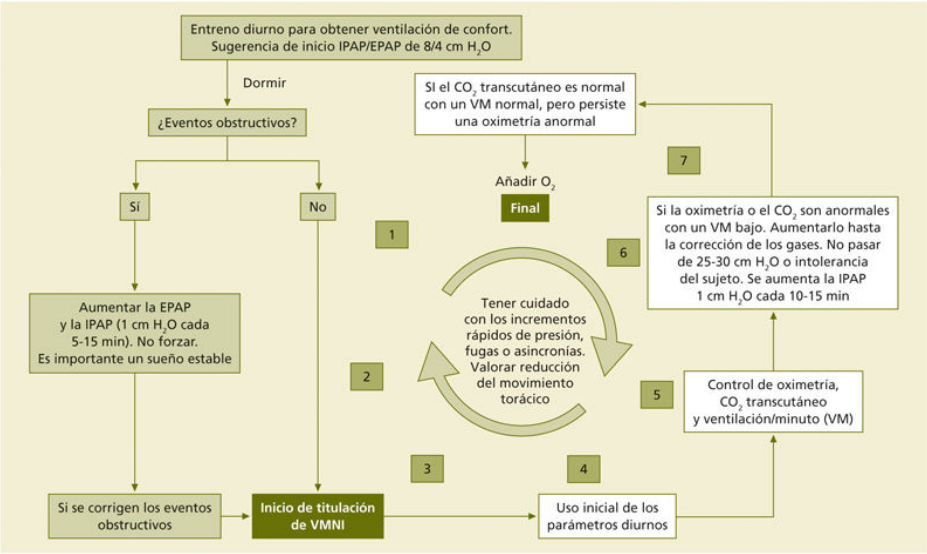


FIGURA 89-17 Titulación de ventilación mecánica no invasiva (VMNI). Tras obtener una ventilación de confort durante el día, por la noche se inicia la titulación. En primer lugar, si existen eventos obstructivos se incrementa la presión inspiratoria (IPAP) y la espiratoria (EPAP) de un modo conjunto; posteriormente, se inicia la titulación de la VMNI incrementando lentamente sólo la IPAP. Es importante controlar una serie de parámetros, que son volumen/minuto (VM), oximetría y CO_2, mediante un sensor transcutáneo. Si tras obtener un VM adecuado persisten las anomalías gasométricas, se sugiere añadir oxígeno.

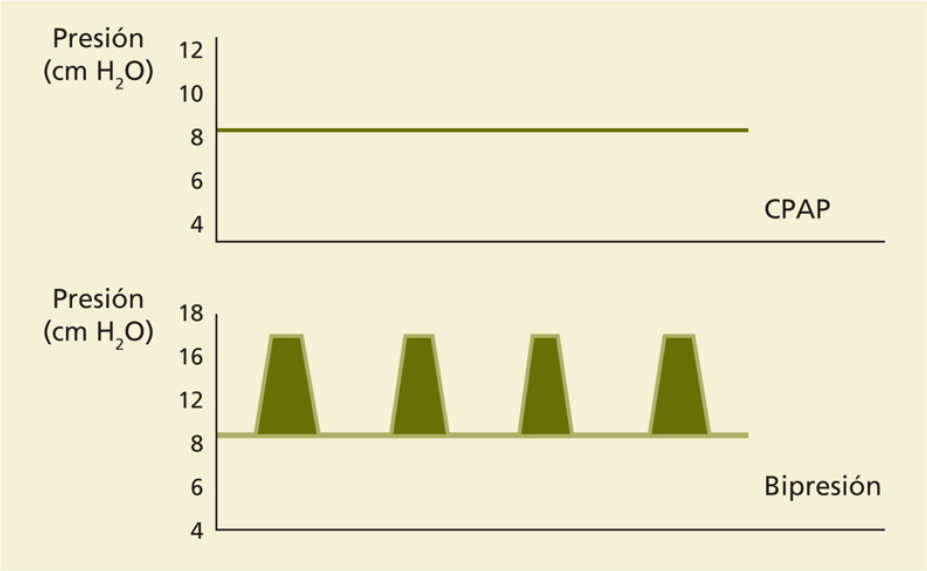


FIGURA 89-18 Comparación entre la CPAP y la presión positiva intermitente. La CPAP *(panel superior)* se utiliza en el tratamiento de síndrome de apneas del sueño para mantener la vía aérea abierta y estable. Durante la aplicación de la presión positiva intermitente *(panel inferior)* se genera un volumen/minuto de soporte, y está indicada en las enfermedades de caja torácica o en los pacientes con enfermedades neuromusculares, entre otros casos.

Cuadro 89-5 Procedimiento global para una adecuada ventilación mecánica no invasiva

1. Adecuada indicación y adaptación (ventilación de confort).
2. Estudio nocturno mediante polisomnografía convencional para regular los parámetros del ventilador (v. fig. 89-17).
3. Es muy posible que durante la primera noche no puedan corregirse todos los eventos. Es importante no «forzar» la titulación.
4. En caso de no corregirse, puede realizarse otro estudio o refinar la titulación mediante técnicas telemáticas a distancia.
5. El seguimiento durante el primer mes es esencial para la adaptación. Aparte de un buen control clínico, las técnicas telemáticas que valoran a distancia (presiones, fugas, eventos residuales, cumplimiento y ventilación/minuto) son muy útiles.
6. Dos aspectos fundamentales. Son precisos equipos con experiencia y tener en cuenta la mascarilla, las fugas y las asincronías.

Bibliografía especial

Elliott MW. Non-invasive ventilation: Essential requirements and clinical skills for successful practice. Respirology 2018;24:1156-64.

Lévy P, Kohler M, McNicholas WT, Barbé F, McEvoy RD, Somers VK, et al. Obstructive sleep apnoea syndrome. Nat Rev Dis Primers 2015;1:15015.

Masa JF, Pépin JL, Borel JC, Mokhlesi B, Murphy PB, Sánchez-Quiroga MÁ. Obesity hypoventilation syndrome. Eur Respir Rev 2019;14;28(151). pii: 180097.

Simonds AK. Home Mechanical Ventilation: An Overview. Ann Am Thorac Soc 2016;13:2035-44.

Tarraubella N, Sánchez-de-la-Torre M, Nadal N, De Batlle J, Benítez I, Cortijo A, et al. Management of obstructive sleep apnoea in a primary care vs sleep unit setting: a randomised controlled trial. Thorax 2018;73:1152-60.

Enfermedades del diafragma y de los músculos respiratorios

C. Embid López

Concepto

El diafragma es el principal músculo inspiratorio. Es una estructura con forma de cúpula compuesta por dos hojas musculares unidas a una cúpula tendinosa central. El diafragma se inserta en la caja torácica ósea a lo largo de la superficie interna de las seis costillas inferiores y los cartílagos costales anterolateralmente, y los tres cuerpos vertebrales lumbares superiores posteriormente. Separa el tórax del abdomen y, cuando se contrae, sirve para aumentar el volumen del tórax e inflar el pulmón al disminuir la presión intrapleural. El diafragma aumenta el tamaño torácico de dos formas: por el descenso del diafragma en forma de pistón y por la expansión de la caja torácica a través de un aumento de la presión abdominal. Está inervado por el nervio frénico que procede de las raíces espinales (C3-C5). La debilidad o la parálisis del diafragma pueden involucrar a una de las valvas del diafragma (unilateral) o a ambas (bilateral). En circunstancias en las que se incrementa la demanda ventilatoria o cuando el diafragma falla, participan en la inspiración otros músculos respiratorios accesorios: intercostales externos y paraesternales. La espiración es un fenómeno fundamentalmente pasivo, normalmente la relajación de los músculos inspiratorios es suficiente para que acontezca. Existen algunas situaciones fisiológicas (tos o ejercicio físico) o patológicas (EPOC o enfermedades neuromusculares) en las que se precisa la participación de músculos espiratorios: abdominales, principalmente oblicuos mayor y menor, y transverso. Los pacientes afectos de enfermedades neuromusculares o algunos tipos de neumopatías pueden presentar afectación de la musculatura respiratoria a lo largo de la evolución de su enfermedad, ocasionando un fracaso de la bomba muscular y el desarrollo de insuficiencia respiratoria. En pacientes con enfermedades obstructivas e hiperinsuflación pulmonar, el aplanamiento diafragmático

secundario dificulta su contracción, y puede fracasar más rápidamente en situaciones de mayor demanda ventilatoria, como durante las agudizaciones.

Cuadro clínico

Síntomas

Los hallazgos más frecuentemente encontrados en la anamnesis de estos pacientes son: a) disnea de esfuerzo; b) intolerancia al decúbito: es señal inequívoca de afectación diafragmática; al adoptar el decúbito, el diafragma debe desplazar las vísceras abdominales en cada inspiración, lo que supone sobrecargar a un músculo intrínsecamente débil; por el contrario, en bipedestación, la fuerza de la gravedad favorece la función diafragmática; c) ineficacia de la tos, dado que para una tos eficaz son necesarios músculos espiratorios potentes y una adecuada inspiración previa, y d) otros síntomas: somnolencia diurna, cefalea matutina, obnubilación, cambios de carácter, dificultad para concentrarse, malestar, cansancio, embotamiento y deterioro intelectual.

Exploración física

Se debe valorar: a) auscultación respiratoria: valore el grado de ventilación alveolar (hipofonesis generalizada) y la existencia de secreciones (roncus y crepitantes); b) frecuencia respiratoria: su aumento en reposo indica un patrón de respiración rápida y superficial característica de la afectación muscular respiratoria, y este patrón respiratorio es poco efectivo en términos de ventilación alveolar, ya que gran parte del volumen de aire es utilizado para ventilar el espacio muerto; c) incoordinación toracoabdominal: es más llamativa con el paciente en decúbito supino, y consiste en la depresión de la pared del abdomen durante la inspiración, y d) aparición de signos de insuficiencia respiratoria: tiraje intercostal, obnubilación, cianosis, taquipnea o, en general, cualquiera que sugiera la presencia de insuficiencia respiratoria.

Exploraciones complementarias

Valoración funcional respiratoria (v. tabla 89-1): las pruebas funcionales más específicas son:

- *Espirometría:* se muestra una alteración ventilatoria de tipo restrictivo, con FVC < 80%, FEV1 < 80% y FEV1/FVC > 0,7. Cuando la FVC es inferior a 1 L o del 50% del teórico, es adecuado iniciar ventilación mecánica no invasiva. Una caída > 25% de la FVC en decúbito al perder la ayuda de la gravedad indica debilidad diafragmática importante.
- *Presiones musculares máximas inspiratorias (PIM) y espiratorias (PEM):* son parámetros más sensibles que la FVC, y se ha demostrado que valores de PIM < 60 cm H_2O establecen la necesidad de iniciar la ventilación mecánica no invasiva.
- *Presión inspiratoria esnifando (SNIP):* es muy útil cuando hay debilidad facial o mala oclusión bucal, y se ha demostrado que tiene buena correlación con la presión esofágica. Consiste en realizar un esfuerzo inspiratorio máximo a través de la nariz con la boca cerrada (maniobra de *sniff*).
- *Presión transdiafragmática (Pdi):* sería el *gold standard*, si bien es una medida invasiva que se realiza insertando por la nariz un catéter con doble balón, esofágico y gástrico. En condiciones normales, la presión es > 80 cm H_2O en las mujeres y 100 en los hombres.
- *Determinación del pico flujo de tos (PFT):* se realiza con un medidor de pico-flujo o un neumotacógrafo y es un reflejo de la eficacia de los músculos espiratorios.
- *Gasometría arterial:* aunque en una fase incipiente puede detectarse hipoxia con hipocapnia, la hipercapnia con gradiente alveoloarterial normal es el hallazgo más típico, acompañado de retención de bicarbonato e hipocloremia.
- *Pulsioximetría nocturna:* la presencia de desaturación nocturna ($SatO_2$ < 88% > 5 min y/o un CT90 > 10%) es signo de hipoventilación nocturna e indicación de soporte con ventilación nocturna. Se recomienda realizar una pulsioximetría domiciliaria y,

según los resultados, completar el estudio con una poligrafía o polisomnografía.

Exploración radiológica y ecográfica. La visualización en la Rx simple de tórax en bipedestación de la elevación de uno o ambos hemidiafragmas sugiere la presencia de una paresia o parálisis diafragmática. La radioscopia dinámica del diafragma nos permite evaluar su movilidad y confirmar el grado de afectación mediante el comportamiento del diafragma en el *sniff test.* En esta prueba se observa un movimiento ascendente o «paradójico» del hemidiafragma paralizado durante una vigorosa maniobra de inhalación en respuesta al aumento de la presión abdominal (y la disminución de la presión pleural) creado por la contracción del hemidiafragma normal. La ecografía diafragmática nos permite visualizar la presencia o ausencia de excursión diafragmática, así como medir el grosor del diafragma, y es signo sugestivo de afectación del mismo la visualización de un diafragma delgado que no se engrose con la inspiración.

Enfermedades del diafragma

Parálisis diafragmática

La parálisis diafragmática unilateral es más frecuente que la bilateral, y ambas son producidas por las mismas causas potenciales (tabla 89-2). La parálisis unilateral es habitualmente asintomática en reposo, o los pacientes pueden referir cierto grado de disnea de esfuerzo. Las causas más frecuentes incluyen la lesión quirúrgica del nervio frénico, el herpes zóster, las enfermedades de la médula espinal cervical o la infiltración o compresión tumoral. La parálisis bilateral, en cambio, suele aparecer en el contexto de enfermedades que cursan con debilidad muscular generalizada, como en miopatías o enfermedades neuromusculares (ELA). Los pacientes pueden presentar disnea en esfuerzo e incluso en reposo y ortopnea. Ante la sospecha clínica, deben realizarse las pruebas de función respiratoria y de intercambio de gases diurnas y nocturnas anteriormente descritas, así como de imagen para la confirmación diagnóstica. La insuficiencia respiratoria es el factor pronóstico más importante en la mayoría de los casos. Con frecuencia, los pacientes deben utilizar los músculos accesorios para

mantener la ventilación, aunque este mecanismo puede resultar insuficiente. Su situación ventilatoria es extremadamente vulnerable y puede presentar un empeoramiento ante procesos banales (infección respiratoria) o incluso situaciones fisiológicas (sueño). La evaluación funcional debe realizarse desde el inicio y durante el seguimiento de la enfermedad. En etapas avanzadas debe recomendarse el soporte ventilatorio, cuyas indicaciones son sintomáticas y funcionales (hipercapnia diurna, FVC < 50% o marcada desaturación nocturna).

Tabla 89-2

Principales causas de hipoventilación y parálisis del diafragma uni- y bilateral

Principales causas de hipoventilación	
Alteraciones del sistema nervioso central Corteza cerebral: ictus, traumatismos, tumores Troncoencefálica: fármacos, tóxicos Enfermedades de la médula espinal Traumatismos, mielitis Anomalías motoras (asta anterior) Esclerosis lateral amiotrófica Enfermedad de transmisión del estímulo nervioso Síndrome de Guillain-Barré, miastenia grave Miopatías Distrofia muscular Enfermedades de la caja torácica Cifoscoliosis, espondilitis anquilopoyética Síndrome de obesidad-hipoventilación	
Causas de parálisis del diafragma	
Unilateral	**Bilateral**
Neoplasias Pulmonares Mediastínicas Metastásicas	Neoplasias Neuritis paraneoplásica Encefalomielitis neoplásica
Idiopática	Idiopática
Yatrógena	Yatrógena
Sección quirúrgica	Intervención sobre discos cervicales
Manipulación cervical	
Punción venosa cervical	

Otras enfermedades del diafragma

Hernias. El diafragma actúa como un tabique anatómico entre las cavidades torácica y abdominal. Si fracasa en esta función, se producen las hernias, que pueden ser congénitas (a través de los propios hiatos del diafragma) o adquiridas (facilitadas por un aumento de la presión abdominal, como en el

embarazo). Las hernias más frecuentes son las del hiato esofágico, que pueden ser asintomáticas. En la región posterolateral del hemidiafragma izquierdo puede aparecer la *hernia de Bochdalek*, que afecta sobre todo a recién nacidos y puede provocar problemas ventilatorios, y en el diafragma anterior puede aparecer la *hernia de Morgagni*, característica de pacientes obesos y que suele ser asintomática.

Neoplasias. Son muy infrecuentes, pueden ser benignas (lipomas, leiomiomas y tumores neurogénicos), asintomáticas y diagnosticarse de forma casual en un examen radiológico, o malignas (fibrosarcoma, histiocitoma maligno y leiomiosarcoma). Su clínica suele ser inespecífica, y consiste en dolor epigástrico o torácico. El diafragma puede afectarse también por neoplasias de estructuras vecinas o por metástasis.

Disfunción de los músculos espiratorios

Suele producirse como consecuencia de enfermedades neuromusculares o abdominales que provoquen dolor. Afecta sobre todo a la capacidad de toser de forma efectiva, lo que aumenta el riesgo de infección y facilita la formación de atelectasias. En caso de que el pico-flujo de tos sea inferior a 270 L/min, indica deterioro en la capacidad para eliminar secreciones y establece la necesidad de aplicar técnicas de tos asistida.

Bibliografía especial

Barrot E, Zafra MJ. *Manual SEPAR de procedimientos: Terapias respiratorias y cuidados del paciente neuromuscular con afectación respiratoria*. Barcelona: Editorial Respira; 2012.

Gibson G. Diaphragmatic paresis: Pathophysiology, clinical features, and investigation. *Thorax*. 1989;44:960–970.

Hart N, Nickol AH, Cramer D, et al. Effect of severe isolated unilateral and bilateral diaphragm weakness on exercise performance. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165:1265–1270.

Mier-Jedrzelowicz A, Brophy C, Moxham J, Green M. Assessment of diaphragm weakness. *Am Rev Respir Dis*. 1988;137:877–883.

Qureshi A. Diaphragm paralysis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2009;30:315–320.

90

Trasplante de pulmón

A. Roman Broto

El trasplante pulmonar (TP) en la era moderna se inició en 1980, y actualmente está presente en la mayoría de los sistemas de salud del mundo occidental, fundamentalmente en EE. UU., Canadá, Europa y Australia. En otros países su implantación es más escasa e irregular. El número de TP que se realizan cada año en el mundo continúa creciendo, y también sus indicaciones. En 2019 podemos calcular que se realizan en el mundo más de 4.000 TP bipulmonares, 800 unipulmonares y un número menor a un centenar de cardiopulmonares. De todos estos, entre un 6% y un 8% se realizan en España.

Selección del receptor

En los lugares en donde se dispone, el tratamiento mediante un TP se hace en menos del 1% de los pacientes con insuficiencia respiratoria crónica. En general, puede ser candidato a trasplante pulmonar todo paciente con insuficiencia respiratoria crónica avanzada e irreversible, con mal pronóstico vital en los siguientes 2 años, que acepte el procedimiento, sea capaz de soportar la lista de espera y esté dispuesto a seguir la medicación y los cuidados del postoperatorio. Además, el paciente no ha de presentar una dificultad quirúrgica insalvable o una dificultad médica que pueda comprometer seriamente los resultados postoperatorios. Las contraindicaciones absolutas y relativas para el trasplante pulmonar se describen en el cuadro 90-1.

Cuadro 90-1 Contraindicaciones absolutas y relativas para el TP

Absolutas

- Tumor maligno reciente. Se requiere un intervalo libre de enfermedad mínimo de 2 años en el caso de un tumor de bajo riesgo de recidiva. Para la mayoría de los tumores, un intervalo libre de enfermedad mínimo de 5 años (tumores hematológicos, sarcomas, melanomas, mama, vejiga o riñón)
- Malfunción de otro órgano no corregible. Considerar trasplante combinado
- Arteriosclerosis grave no corregida, especialmente coronaria
- Enfermedad aguda e inestable
- Diátesis hemorrágica
- Infección no controlada. Tuberculosis activa no tratada
- Deformidades graves de la caja torácica que se prevea que afecten al resultado
- Obesidad con índice de masa corporal superior a 35 kg/m^2
- Evidencia de mal cumplimiento terapéutico grave

Trastorno psiquiátrico no corregido que ponga en riesgo el cumplimiento
Fragilidad grave no mejorable
Ausencia de un sistema de soporte social mínimo

Relativas

Obesidad corregible
Malnutrición no corregida
Osteoporosis sintomática
Intervención quirúrgica previa del tórax extensa
Ventilación mecánica o sistema de oxigenación extracorpórea
Infección por gérmenes resistentes
Infecciones por HIV o virus de hepatitis no controladas
Infecciones por *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia gladioli* o *Mycobacterium abscessus*
Arteriosclerosis generalizada que haga prever un alto riesgo de fallo de otros órganos en el postoperatorio

Complicaciones postoperatorias más relevantes

Rechazo agudo celular y rechazo mediado por anticuerpos

El rechazo agudo celular (RAC) es una reacción inflamatoria linfocitaria parcheada de localización perivascular desencadenada por la activación de linfocitos TCD4. Su máxima incidencia se da en las primeras semanas del postoperatorio, aunque el riesgo de un RAC siempre existe. La sospecha diagnóstica se basa en una combinación de febrícula, disnea, crepitantes en el injerto, infiltrados pulmonares tenues y presencia de hipoxemia o empeoramiento de la espirometría que no son específicos del proceso. El diagnóstico definitivo necesita la histología pulmonar. Más recientemente se ha descrito el rechazo agudo mediado por anticuerpos (RAMA) en el TP. Consiste en la presencia de empeoramiento de la función del injerto, anticuerpos anti-HLA específicos del donante en la sangre y presencia de lesiones anatomopatológicas de capilaritis neutrofílica con signos de activación del complemento a nivel endovascular (tinción de C4d positiva). Existe la certeza de que el rechazo mediado por anticuerpos puede ser también crónico, como pasa en el trasplante renal, pero todavía no se ha descrito.

Complicaciones de la anastomosis bronquial

Entre un 4% y un 15% de las anastomosis bronquiales van a presentar una complicación. La situación más frecuente es la estenosis, y en alguna ocasión puede presentarse una dehiscencia parcial y más raramente total.

Infecciones

La incidencia de infecciones de cualquier tipo en el postoperatorio del TP es muy elevada y puede afectar a más del 80% de los pacientes. La enfermedad más frecuente es la traqueobronquitis bacteriana, que puede ser

producida tanto por gérmenes grampositivos como por gramnegativos. Le sigue la neumonía bacteriana, que tiene un momento de máximo riesgo en el postoperatorio inmediato.

Las infecciones víricas se producen en el postoperatorio por virus del grupo herpes, especialmente por citomegalovirus. La prevalencia de la infección citomegálica, cercana al 95% en donantes y receptores, hace que se hayan diseñado estrategias de profilaxis universal que han hecho descender esta incidencia a un 15%-25% de los pacientes.

Las infecciones producidas por hongos, especialmente filamentosos, son frecuentes en el TP, las más prevalentes están producidas por *Aspergillus* spp. Existen estrategias de prevención mediante el uso de azoles en el perioperatorio y/o anfotericina be por vía inhalada.

Disfunción crónica del injerto (DCI)

La DCI constituye la primera causa de muerte en el postoperatorio del trasplante pulmonar a partir del primer año. La DCI es una reacción de base inflamatoria insidiosa y con evolución bien a fibrosis localizada en los bronquiolos, que se conoce como bronquiolitis obliterante constrictiva, bien a una afectación intersticial pulmonar con presencia de lesiones de neumonía organizada, neumonitis fibrinosa y, en fases avanzadas, lesiones de fibroelastosis pleuropulmonar. En el primer caso hablamos de DCI fenotipo bronquiolitis obliterante y, en el segundo caso, hablamos de DCI fenotipo síndrome restrictivo del injerto. Clínicamente, la DCI se detecta por una pérdida insidiosa de los valores de FEV_1 con el paciente libre de síntomas y la presencia o no de infiltrados radiológicos. Para establecer el diagnóstico se han de excluir otras causas de pérdida de FEV_1 o de infiltrados radiológicos.

Resultados

Las posibilidades de supervivencia tras el TP han ido mejorando a lo largo de los años. En la actualidad podemos afirmar que el 55% de los pacientes trasplantados están vivos al cabo de 5 años y el 32% de ellos al cabo de 10 años. Los supervivientes a más largo plazo conocidos han pasado de los 25 años. Por otra parte, más del 90% de los pacientes que superan su trasplante consiguen una recuperación de la función pulmonar que les permite una vida razonablemente normal. La capacidad de ejercicio se llega a normalizar en la mayor parte de los pacientes que superan el procedimiento. Los estudios de calidad de vida han mostrado una mejoría dramática tras el TP.

Bibliografía especial

Glanville AR, Verleden GM, Todd JL, Benden C, Calabrese F, Gottlieb J, et al. Chronic lung allograft dysfunction: Definition and update of restrictive allograft syndrome-A consensus report from the Pulmonary Council of the ISHLT. *J Heart Lung Transplant*. 2019;38(5):483–492.

Weill D, Benden C, Corris PA, Dark JH, Davis RD, Keshavjee S, et al. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014-an update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2015;34(1):1–15.

Bibliografía general

Baughman RP, du Bois RM. *Diffuse Pulmonary Disease: a Practical Approach*. 2nd ed. New York: Springer; 2012.

Burns KE, Meade MO, Dempsey JA, Veasey SC, Morgan BJ, O'Donnell CP. Pathophysiology of sleep apnea. *Physiol Rev*. 2010;90:47–112.

Galie N, Simonneau G. Proceedings of the 5th World Symposium on Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(Suppl D):D1–D128.

Jordan AS, McSharry DG, Malhotra A. Adult obstructive sleep apnoea. *Lancet*. 2014;383:736–747.

Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, et al. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis*. 2016;63(5):e61–e111.

Kim D, George MP. Pulmonary Hypertension. *Med Clin North Am*. 2019;103(3):413–423.

Miller MR, Capro R, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, et al. General considerations for lung function testing. *Eur Respir J*. 2005;26:153–161.

Miller MR, Capro R, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005;26:319–338.

Pellegrino M, Viegi J, Brusasco V, Capro RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J*. 2005;26:948–968.

Riley CM, Sciurba FC. Diagnosis and Outpatient Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Review. *JAMA*. 2019;321(8):786–797.

Selman M, Pardo A. *Comtemporary approaches to idiopathic pulmonary fibrosis*. London: Future Medicine; 2015.

Spira A, Halmos B, Powell CA. Update in Lung Cancer 2014. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192(3):283–294.

Stamatis G. Staging of lung cancer: the role of noninvasive, minimally invasive and invasive techniques. *Eur Respir J*. 2015: pii: ERJ-01267-2014.

Tobin MJ. *Principles and Practice of Mechanical Ventilation*. 3rd ed. New York: McGraw-Hill Medical; 2013.

Veasey SC, Rosen IM. Obstructive Sleep Apnea in Adults. *N Engl J Med*. 2019;380(15):1442–1449.

Villena Garrido V, Cases Viedma E, Fernandez Villar A, de Pablo Gafas A, Perez Rodriguez E, Porcel Perez JM, et al. Normativa sobre el diagnóstico y tratamiento del derrame pleural. Actualización. *Arch Bronconeumol*. 2014;50:235–249.

Xaubet A, Molina-Molina M, Acosta O, Bollo E, Castillo D, Fernández-Fabrellas E, et al. Guidelines for the medical treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Arch Bronconeumol*. 2017;53(5):263–269.

SECCIÓN VI
Nefrología

E. Poch López de Briñas

A. Alcaraz Asensio
R. Alcázar Arroyo
M. Blasco Pelicano
J. M.a Campistol Plana
A. Cases Amenós
F. Diekmann
C. E. Durán Rebolledo
A. Franco de Castro
V. García Nieto
A. Martínez Vea
J. Mensa Pueyo
G. T. Obrador Vera
E. Oliva Dámaso
A. Ortiz Arduan
E. Poch López de Briñas
M. Praga Terente
L. F. Quintana Porras
J. C. Rodríguez Pérez
D. Soy Muner
A. Tejedor Jorge
R. Torra Balcells
J. V. Torregrosa Prats
A. Torres Ramírez

Capítulo 91: Exploración y principales síndromes del aparato excretor

Capítulo 92: Alteraciones del metabolismo hidrosalino
Capítulo 93: Alteraciones del metabolismo del potasio
Capítulo 94: Alteraciones del metabolismo del calcio, del fósforo y del magnesio
Capítulo 95: Alteraciones del equilibrio acidobásico
Capítulo 96: Síndrome nefrótico
Capítulo 97: Insuficiencia renal aguda
Capítulo 98: Enfermedad renal crónica
Capítulo 99: Hemodiálisis y diálisis peritoneal
Capítulo 100: Trasplante renal
Capítulo 101: Nefropatías glomerulares primarias
Capítulo 102: Nefropatías glomerulares secundarias
Capítulo 103: Nefropatía diabética
Capítulo 104: Nefropatías de origen vascular
Capítulo 105: Infecciones de las vías urinarias
Capítulo 106: Nefropatía obstructiva y nefropatía del reflujo
Capítulo 107: Nefropatías intersticiales
Capítulo 108: Nefropatías tóxicas
Capítulo 109: Enfermedades del túbulo renal
Capítulo 110: Malformaciones congénitas y enfermedades quísticas del riñón
Capítulo 111: Litiasis renal
Capítulo 112: Tumores del riñón y del urotelio
Capítulo 113: Enfermedades de las vías urinarias de interés en medicina interna
Capítulo 114: Uso de fármacos en la insuficiencia renal

91

Exploración y principales síndromes del aparato excretor

E. Poch López de Briñas

Introducción

La unidad funcional del parénquima renal es la *nefrona*, que se compone de un corpúsculo vascular o glomérulo y de un túbulo renal. Cada riñón contiene entre 750.000 y 1.000.000 de nefronas. Las nefronas realizan las funciones básicas del riñón, consistentes en la regulación del volumen y la composición del líquido extracelular del organismo y la eliminación de productos de desecho (urea, creatinina y otros). Estas funciones se realizan a través de dos procesos consecutivos: la *filtración glomerular* y el *transporte tubular de agua y solutos* (reabsorción y secreción), los cuales dan lugar a la formación de la orina.

En cuanto a la filtración, en el glomérulo se distingue un lecho capilar precedido por una arteriola (la aferente) y seguido de otra arteriola (la eferente). Además de la presión arterial sistémica, la regulación de estas arteriolas es fundamental para mantener la presión que se requiere en los capilares glomerulares para mantener la ultrafiltración glomerular (presión de filtración). Una doble capa de células epiteliales rodea a los capilares glomerulares para generar la cápsula de Bowman. La capa visceral o interna está compuesta por los podocitos, que abrazan a los capilares fenestrados del glomérulo para definir las propiedades del ultrafiltrado glomerular. Este será idéntico al plasma, excepto en que no contiene proteínas de peso molecular superiores a 60 kDa, como la albúmina. La capa epitelial o externa forma la pared del glomérulo, con lo que se separa el espacio urinario del intersticio renal. En cuanto al transporte tubular, los túbulos renales son unidades especializadas con funciones diferenciadas según el segmento de que se trate (túbulo contorneado proximal, asa de Henle descendente y ascendente, túbulo contorneado distal y túbulo conector) y la localización (cortical o medular). El contenido de varias nefronas es drenado en conductos colectores, que terminan en la papila renal. La *función tubular,* por su parte, es un proceso sumamente activo en el que se debe *reabsorber* el 99% de los 180 L de plasma ultrafiltrados cada 24 h, además de *excretar* algunos elementos del plasma.

Asimismo, el riñón tiene una función endocrina, principalmente con la síntesis de eritropoyetina, de vitamina D dihidroxilada (activa) y de los

componentes del sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Análisis de orina

La prueba más rápida y sencilla para analizar la orina es el empleo de *tiras reactivas* que estiman de forma semicuantitativa la presencia de proteínas, glucosa, cuerpos cetónicos, leucocitos y hemoglobina, así como el pH y la densidad urinaria y el contenido en nitratos de la orina. Los hallazgos deben confirmarse con pruebas más precisas de laboratorio.

Proteinuria

Es la presencia en la orina de proteínas totales en cantidad anormal. Se detecta fácilmente con el uso de *tiras reactivas*, que dan un resultado positivo, una o más cruces (+) si la orina contiene más de 30 mg/dL de proteínas (tabla 91-1). Con la tira reactiva, una muestra de orina muy concentrada o con un pH alcalino puede dar un falso resultado positivo, y una muestra muy diluida (poliuria), un falso resultado negativo. Además, las tiras reactivas no detectan proteínas diferentes a la albúmina, como las cadenas ligeras de las inmunoglobulinas (proteinuria de Bence-Jones).

Tabla 91-1

Estimación de la proteinuria*

	Método	Proteinuria
Orina reciente	Tira reactiva (semicuantitativo)	+ (> 30 mg/dL); ++ (> 100 mg/dL); +++ (> 300 mg/dL); ++++ (> 2.000 mg/dL)
	Cuantitativo Concentración ajustada por creatinina (mg/g)	> 100 mg/L > 200 mg/g de Cr
Orina de 24 h	Cuantitativo	> 150 mg/24 h

Cr: creatinina en orina.

* La tira reactiva se utiliza con una primera muestra de orina por la mañana y detecta sobre todo albúmina en orina de forma semicuantitativa. La detección cuantitativa de proteínas en orina de 24 h se efectúa con diferentes métodos de laboratorio. (Para la evaluación cuantitativa de albuminuria, v. cap. 103, Nefropatía diabética.)

Cuando la proteinuria es positiva se puede cuantificar la cantidad excretada en orina de 24 h o del período nocturno (concentración × volumen de la diuresis) o en mg/g de creatinina. La concentración de proteínas en la orina se mide con la técnica del *ácido sulfosalicílico* (turbidimétrica), poco precisa o del *rojo de pirogalol* (colorimétrica), que es muy sensible y específica. La proteinuria es patológica si es superior a 150 mg/24 h. Como la recolección de orina de 24 h es engorrosa y está sujeta a errores, cada vez se usa más el *cociente proteínas/creatinina* en orina reciente, que se considera patológico si es superior a 200 mg/g de creatinina.

La proteinuria puede ser *transitoria* (esfuerzo físico, fiebre, exposición al frío o insuficiencia cardíaca) o permanente. La proteinuria *permanente* es patológica y requiere evaluación cuidadosa (cuadro 91-1). En términos cuantitativos, la proteinuria se define como *nefrótica* cuando es superior o igual a 3,5 g/24 h. La electroforesis de las proteínas contenidas en la orina (uroproteinograma) permite clasificar la proteinuria según su origen sea *glomerular* (predominio de albúmina), *tubular* (poca albúmina y predominio de globulinas de bajo peso molecular como la β_2-microglobulina) o por *sobrecarga* (proteinuria de Bence-Jones,

mioglobinuria, hemoglobinuria y lisozimuria). La detección de proteínas monoclonales se efectúa por inmunoelectroforesis o por inmunoensayo en el caso de las cadenas ligeras libres.

Cuadro 91-1 Tipos y causas de proteinuria

Proteinuria transitoria (generalmente < 1 g/día)

- Esfuerzo físico intenso
- Fiebre
- Exposición al frío
- Insuficiencia cardíaca
- Infusión de albúmina
- Infusión de vasopresores

Proteinuria ortostática (generalmente < 2 g/día)

- Rara en mayores de 30 años

Proteinuria persistente

- Glomerular (magnitud variable, a menudo de rango nefrótico)
  - Enfermedades glomerulares primarias
  - Enfermedades glomerulares secundarias
  - Nefropatía diabética
  - Nefroangiosclerosis
- Tubulointersticial (generalmente < 3 g/día)
  - Nefropatías intersticiales agudas y crónicas (tóxicas, autoinmunes, alérgicas, infecciones, necrosis tubular aguda)
- Por hiperaflujo (magnitud variable; puede llegar a rango nefrótico)
  - Mieloma múltiple (cadenas ligeras monoclonales)
  - Hemólisis (hemoglobinuria)
  - Rabdomiólisis (mioglobinuria)
- Posrenal (< 1 g/día)
- Infecciones del tracto urinario
- Nefrolitiasis

Tumores de vías urinarias

Albuminuria

La excreción permanente de cantidades de albúmina superiores a 30 mg/24 h es patológica. Cuando la excreción se sitúa entre 30 y 300 mg/24 h existe *albuminuria elevada* (anteriormente *microalbuminuria*). Su detección requiere técnicas específicas, ya que la tira reactiva convencional no detecta las bajas concentraciones de albúmina. Cantidades superiores a 300 mg/24 h se considera *albuminuria muy elevada*, anteriormente conocida como *macroalbuminuria* o simplemente *albuminuria clínica* (detectada con tiras reactivas).

La albuminuria entre 30 y 300 mg/24 h es un marcador sensible y precoz de enfermedad renal, ya que indica daño renal cuando este todavía no cursa con proteinuria convencional. Es muy utilizado en la detección temprana de la nefropatía diabética y es el signo más precoz de nefroangiosclerosis en los pacientes con hipertensión arterial (HTA). La albuminuria también se expresa en forma de *cociente albúmina/creatinina*, es decir, concentración de albúmina por gramo de creatinina en una muestra de orina de la mañana.

Sedimento urinario

El examen del sedimento de orina es un procedimiento diagnóstico sencillo y muy valioso. En un individuo sano, la orina contiene menos de tres hematíes/campo, menos de cinco leucocitos/campo y algunos cilindros hialinos, células epiteliales y cristales. Cuando el recuento se expresa por minuto, los individuos normales excretan menos de 2.000 hematíes y de 5.000 leucocitos por minuto.

La *hematuria macroscópica* constituye un motivo frecuente de consulta, pero la presencia de sangre en la orina se debe confirmar siempre con el examen del sedimento urinario. El resultado de las tiras reactivas es positivo si existe hemoglobina en la orina, ya sea porque hay hematíes (hematuria) o porque existe hemoglobina libre (hemoglobinuria). La mioglobina puede dar también una reacción positiva. La *hematuria microscópica* puede existir aislada o junto con otras alteraciones de la orina (proteinuria o bacteriuria). La importancia de la hematuria no depende de su

intensidad, sino de la causa que la motiva. La hematuria puede tener su origen en cualquier nivel del aparato urinario, desde el glomérulo renal hasta la uretra anterior. En el cuadro 91-2 se especifican las principales causas de hematuria. El hallazgo de hematuria junto con proteinuria significativa, cilindros hemáticos o hematíes dismórficos indica que la hematuria es de origen glomerular. Los *hematíes dismórficos*, con diferentes tamaños, formas y contenido en hemoglobina, son fáciles de reconocer con el microscopio de contraste de fases.

Cuadro 91-2 **Principales causas de hematuria**

Hematuria glomerular

Glomerulonefritis aguda
Glomerulonefritis rápidamente progresiva
Nefropatías glomerulares primarias (nefropatía mesangial IgA, glomerulonefritis mesangiocapilar, nefropatía membranosa, glomerulosclerosis focal)
Nefropatías glomerulares secundarias (endocarditis bacteriana, sepsis, LES, púrpura de Schönlein-Henoch, vasculitis necrosantes, síndrome de Alport, síndrome urémico-hemolítico, crioglobulinemia)
Hematuria familiar benigna (nefropatía con membranas finas)

Hematuria no glomerular

De origen renal

Tumores (hipernefroma, nefroblastoma)
Quistes (poliquistosis)*
Tuberculosis
Traumatismos
Necrosis papilar
Hipercalciuria, hiperuricosuria
Nefritis intersticial aguda*

De origen en la vía urinaria

Infecciones
Tumores
Obstrucciones
Tuberculosis
Litiasis
Traumatismos
Cuerpos extraños

De origen sistémico

Alteraciones de la hemostasia (hereditarias, adquiridas, anticoagulantes)
Ciclofosfamida

---

* Puede cursar con proteinuria.
LES: lupus eritematoso sistémico.

La *leucocituria* es el hallazgo de un número anormalmente elevado de leucocitos en el sedimento de orina (superior a 5 leucocitos/campo). La leucocituria se debe en general a una infección aguda o crónica del tracto urinario (uretritis, cistitis, prostatitis, pielonefritis), pero puede ser un hallazgo inespecífico que indica inflamación del riñón o de la vía excretora. Un número de eosinófilos en orina superior al 5% o *eosinofiluria* es frecuente en la nefritis intersticial por hipersensibilidad.

El sedimento de orina puede mostrar *cilindros* formados al precipitar en la luz de los segmentos distales de la nefrona proteínas secretadas por el túbulo renal (proteína de Tamm-Horsfall), así como otros elementos. En condiciones normales, la orina contiene un número muy escaso de *cilindros hialinos*, que deben su nombre a su aspecto translúcido. Los restantes tipos de cilindros (hemáticos, granulosos, céreos) son siempre patológicos e indican un daño parenquimatoso renal. Los *cilindros hemáticos* son característicos de inflamación aguda glomerular.

El sedimento urinario puede mostrar también diferentes tipos de *cristales*, aunque su identificación rara vez es de gran ayuda para el diagnóstico, excepto cuando aparecen cristales de cistina (cistinuria) o de oxalato (intoxicación por etilenglicol).

La *citología* urinaria es un análisis específico que se realiza con una o varias muestras de orina fresca por un citopatólogo cuando se sospecha un tumor del urotelio.

Urinocultivo

La orina debe recogerse con la máxima asepsia en un recipiente estéril, y se toma una muestra durante la mitad de la micción. El laboratorio de bacteriología efectúa el recuento del número de unidades formadoras de colonias (UFC) que crecen por mililitro de orina sembrada e identifica el germen (v. cap. 105, Infecciones de las vías urinarias).

Otros análisis de orina

El *pH* urinario varía entre límites muy amplios, pero, en condiciones normales, la orina suele ser ácida y con un pH < 6,5 unidades, ya que debe eliminar la producción metabólica diaria de ácidos no volátiles. La utilidad de una medida aislada del pH de orina es muy limitada, excepto cuando se relaciona con el estado acidobásico de la sangre. La capacidad renal de acidificación urinaria se explora mediante pruebas de sobrecarga. La *densidad* urinaria es un método sencillo, aunque inexacto, para estimar la concentración total de solutos en una muestra de orina, aunque su medida puede sobrevalorarse cuando la orina contiene cantidades elevadas de proteínas o de contraste radiológico. Por esta razón es preferible determinar la *osmolalidad* urinaria mediante un osmómetro. La osmolalidad de la orina varía entre 40 y 1.200 mOsm/kg y refleja el grado de concentración o dilución de la orina.

La presencia de *glucosa* en la orina en cantidades superiores a 20 mg/dL es siempre anormal y suele deberse a hiperglucemia, aunque a veces es consecuencia de un descenso del umbral de reabsorción de la glucosa (glucosuria normoglucémica). El hallazgo de *cuerpos cetónicos* (cetonuria) puede ser indicativo de acidosis diabética y se investiga con tiras reactivas.

La presencia de aminoácidos en la orina en cantidades significativas (aminoaciduria) es patológica y se debe investigar con la reacción de Brand.

El *ionograma* urinario informa de las concentraciones de sodio, cloro y potasio en la orina y, cuando se conoce el volumen de la diuresis, permite calcular las cantidades diarias excretadas. En condiciones normales, la excreción urinaria de estos iones refleja fielmente los aportes de la dieta y sus variaciones. La excreción urinaria de sodio en un adulto con una dieta normal va de 100 a 200 mEq/24 h y la de potasio, de 50 a 100 mEq/24 h. La determinación de calcio, fósforo, magnesio, ácido úrico y oxalatos en orina forma parte de la exploración del enfermo con litiasis renal.

Análisis de sangre

La *urea* es el principal metabolito de las proteínas y constituye alrededor del 50% de los solutos contenidos en la orina. La concentración de urea en sangre se encuentra entre 10-40 mg/dL (1,7-6,7 µmol/L) y aumenta si disminuye la función renal. La mayoría de los laboratorios expresa su concentración en términos de nitrógeno ureico en sangre (BUN o *blood urea nitrogen*) y su concentración normal se halla entre 5 y 20 mg/dL (0,8-3,3 µmol/L). Su equivalencia es urea = BUN × 2,14. La concentración de urea o de BUN en sangre es, sin embargo, una medida bastante imperfecta de la función renal, ya que depende también del aporte de proteínas en la dieta, del catabolismo proteico y del volumen de la diuresis. Es posible hallar cifras algo elevadas aun cuando la función de los riñones sea normal.

La *creatinina* es un producto del metabolismo muscular de la creatina y se elimina casi exclusivamente por filtración glomerular. Su concentración sérica es mucho más constante y depende menos de la ingesta proteica que la concentración de urea y, por este motivo, es más fiable como índice de funcionalismo renal. Su concentración en sangre depende sobre todo de la masa muscular de cada individuo y en los adultos la concentración normal es igual o inferior a 1,2 mg/dL en el varón e igual o inferior a 1,0 mg/dL en la mujer, aunque estos valores normales varían según los laboratorios.

La concentración de creatinina sérica (S_{cr}) sólo sobrepasa el límite normal cuando la función renal se ha reducido a menos de la mitad, debido a que la relación entre la concentración sérica y el filtrado glomerular (FG) es de tipo hiperbólico (fig. 91-1). Como la creatinina procede del metabolismo muscular, su concentración está aumentada en sujetos normales con mucha masa muscular, en ingesta excesiva de creatina y en los estados de rabdomiólisis (tabla 91-2). Por el contrario, incluso cuando la función renal es deficiente, la concentración de S_{cr} puede ser inapropiadamente normal o poco elevada en sujetos de edad avanzada, con atrofia muscular, inactividad o malnutrición.

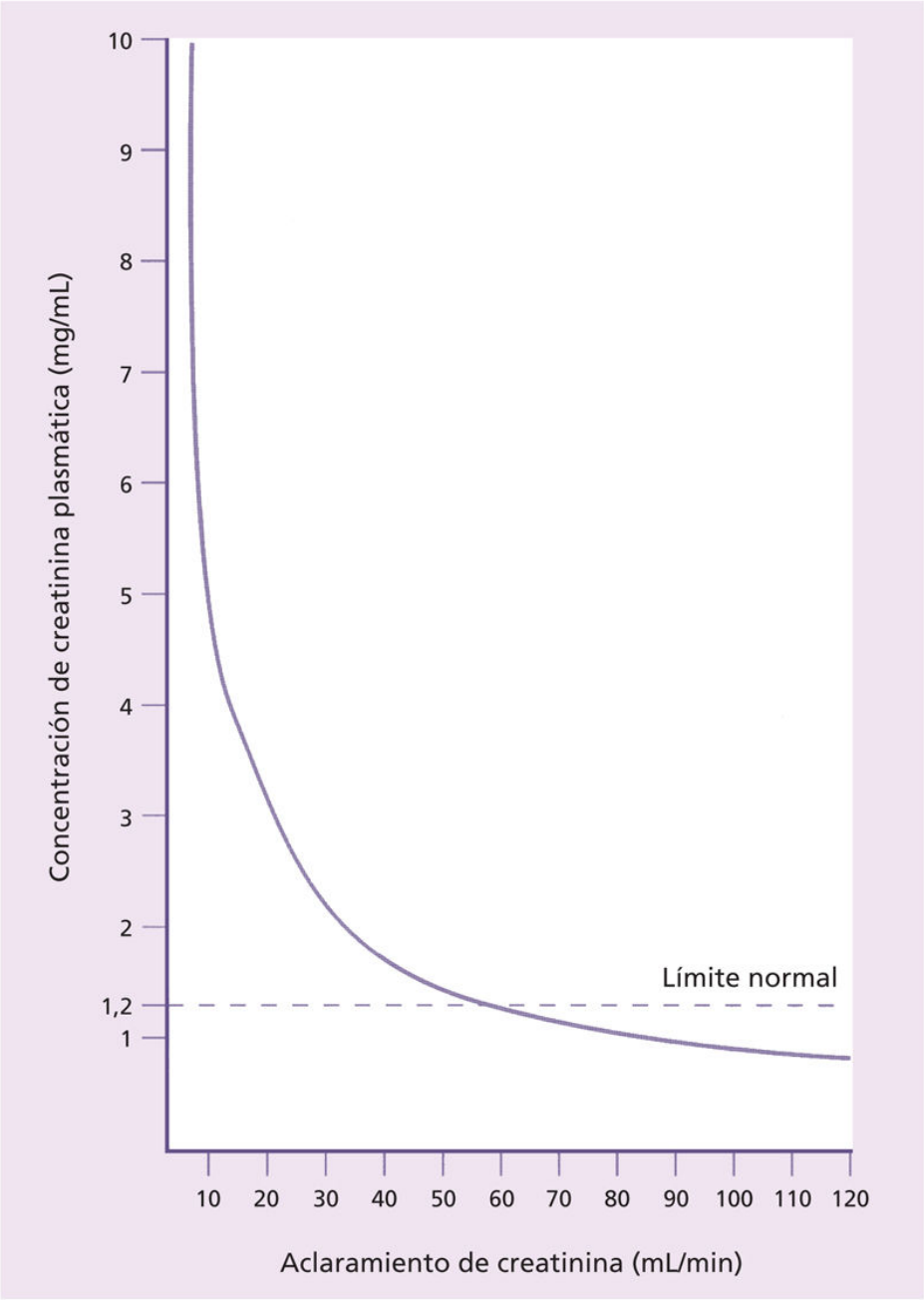


FIGURA 91-1 Relación (hiperbólica) entre la creatinina plasmática y el filtrado glomerular, medido por el aclaramiento de la creatinina.

Tabla 91-2

Factores que influyen en la concentración de creatinina sérica*

Factores	Mecanismo
Aumento	
Insuficiencia renal	Disminución del filtrado glomerular
Ingesta reciente de carne cocida (creatina)	Aumento transitorio de la generación de Cr
Masa muscular aumentada	Exceso de generación de Cr
Rabdomiólisis	Exceso de generación de Cr
Trimetoprim	Inhibición de la secreción tubular de Cr
Cimetidina	Inhibición de la secreción tubular de Cr
Cefalosporinas	Interferencia en análisis del laboratorio
Cetoacidosis	Interferencia en análisis del laboratorio
Disminución	
Edad avanzada	Generación de Cr disminuida
Atrofia o masa muscular escasa	Generación de Cr disminuida
Malnutrición	Generación de Cr disminuida
Dieta vegetariana	Generación de Cr disminuida

* Diversos procesos aumentan o disminuyen la creatinina (Cr) sérica al modificar la tasa de generación y las tasas de filtración o de secreción tubular de creatinina, o por interferir en las determinaciones de laboratorio.

Las concentraciones séricas de *cistatina C* guardan una correlación excelente con el grado de funcionalismo renal, ya que esta proteína se elimina exclusivamente por filtración glomerular y parece ser más sensible que la creatinina. No obstante, el coste de su determinación, mucho más elevado que el de la creatinina, la falta de estandarización, la potencial elevada variabilidad intraindividual y las posibles interacciones (glucocorticoides, inflamación, disfunción tiroidea, entre otras) han limitado por el momento su uso.

Los análisis de sangre en pacientes renales incluyen además hemoglobina, ionograma (Na, Cl, K), equilibrio acidobásico (pH, pCO_2, HCO_3^-), calcio, fósforo, ácido úrico y albúmina sérica. En los pacientes con historia clínica sugestiva de alteraciones inmunológicas están indicados

otros exámenes complementarios: anticuerpos antinucleares, anti-DNA, factores del complemento (C3, C4, CH_{50}), inmunocomplejos circulantes, crioglobulinas, anticuerpos antimembrana basal glomerular (anti-MBG), anticuerpos antirreceptor de fosfolipasa A2 (anti-PLA2R) y anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos (ANCA).

Pruebas de funcionalismo renal

La mayoría de las pruebas destinadas a examinar la capacidad renal de excreción de una sustancia que se elimine por la orina utiliza la noción de aclaramiento renal o *clearance*. Otras exploran el comportamiento del riñón en situaciones de máximo esfuerzo, como la prueba de concentración y dilución o la prueba de acidificación urinaria.

El aclaramiento o capacidad renal de excretar una sustancia se calcula con la fórmula:

$$C_x = \frac{O_x}{S_x} \times V$$

donde O_x es la concentración de una sustancia *x* en orina, S_x su concentración sérica y V el volumen minuto de orina. Esta fórmula expresa la relación entre la cantidad de sustancia eliminada por la orina ($O_x \times V$) y su concentración sérica (S_x). El resultado se expresa en mL/min y equivale al volumen de plasma que se depura completamente de la sustancia *x* durante su paso por los riñones en la unidad de tiempo. Cuando una sustancia se elimina exclusivamente por filtración glomerular (sin reabsorción, ni secreción tubular adicional), su aclaramiento en mL/min coincide con el FG.

Medida del filtrado glomerular

En el glomérulo renal se obtiene un filtrado libre de macromoléculas. Este proceso, denominado *filtración glomerular*, se produce sólo por la interacción de fuerzas físicas. El volumen de filtrado glomerular está determinado en primer lugar por la diferencia entre las presiones hidrostática y coloidosmótica (oncótica) existentes entre el interior de los capilares glomerulares y el espacio de Bowman, diferencia que tiende a causar la salida de líquido ultrafiltrado. Los otros factores que intervienen como determinantes del FG son el área total de la superficie filtrante y la permeabilidad hidráulica de la pared capilar. Como corresponde a un

órgano destinado a producir un gran volumen de filtración, la permeabilidad hidráulica de los capilares del glomérulo es muy superior a la de otros tejidos.

El FG normal es de alrededor de 120 mL/min por 1,73 m^2 de superficie corporal. El FG disminuye en las siguientes circunstancias: a) descenso de la presión hidrostática intracapilar (hipotensión); b) aumento de la presión oncótica del plasma (deshidratación); c) aumento de la presión hidrostática en el espacio de Bowman (obstrucción urinaria); d) disminución del flujo sanguíneo renal (insuficiencia cardíaca), y e) disminución del área o de la permeabilidad de los capilares glomerulares (enfermedad renal intrínseca).

Aclaramiento de inulina

El aclaramiento de inulina es el procedimiento más exacto para medir el FG, y de hecho constituye el método de referencia, ya que la inulina se elimina de forma exclusiva por filtración glomerular. No obstante, como requiere una perfusión continua intravenosa, es poco aplicable en la práctica clínica diaria y se reserva para la investigación clínica.

Aclaramiento de creatinina

Esta prueba requiere determinar las concentraciones de creatinina en suero y orina y medir el volumen de orina, habitualmente de 24 h, aunque pueden usarse tiempos más reducidos (2-12 h). La creatinina se elimina en su mayor parte por filtración, razón por la que se utiliza para medir el FG. Sin embargo, la creatinina se secreta también por los túbulos renales y, en consecuencia, el aclaramiento de creatinina (Ccr) *sobrestima* el FG verdadero en un 10%-15%. En condiciones normales, el aclaramiento de creatinina es de 90-130 mL/min por 1,73 m^2. El Ccr aumenta durante el embarazo y disminuye con la edad a partir de los 45 años a razón de 1 mL/min al año. Su mayor desventaja radica en que la recolección de la orina durante 24 h es incómoda para el paciente y comporta frecuentes errores. Por esta razón, se han propuesto diversas fórmulas que estiman el aclaramiento de creatinina o el FG verdadero y que no requieren la recogida de orina. Existen, sin embargo, algunas situaciones específicas en las que se recomienda valorar directamente el aclaramiento de creatinina, que se detallan en el cuadro 91-3.

Cuadro 91-3 **Indicaciones del aclaramiento de creatinina con orina de 24 h***

Edades extremas de la vida
Índices de masa corporal extremos (< 19 o > 35 kg/m^2)
Desnutrición u obesidad intensas
Paraplejía o tetraplejía
Dieta vegetariana
Cambios rápidos de la función renal
Embarazo

* Factores que influyen en la concentración de creatinina sérica de tal forma que esta no refleja el grado de funcionalismo renal, por lo que se aconseja medir el aclaramiento de creatinina.

Fórmula de Cockcroft-Gault

Aunque sólo de forma aproximada, el Ccr puede estimarse a partir de la S_{cr}, la edad, el sexo y el peso corporal del individuo mediante la fórmula de *Cockcroft-Gault* (v. apéndice, Pruebas de función renal).

Si la creatinina está expresada en µmol/L, se debe transformar a mg/dL, y se hace dividiendo aquella por 88,4. Para corregir el resultado en función de la superficie corporal, debe multiplicarse por 1,73 y dividirse por la superficie corporal, que se calcula en función del peso y de la altura del sujeto según la fórmula:

$$SC\ (m^2) = \sqrt{\text{altura (cm)} \times \text{peso (kg)}/3.600}$$

De hecho, la ecuación de Cockcroft-Gault fue creada para estimar el Ccr y, por consiguiente, al igual que esta prueba sobrestima el FG verdadero en más de un 10%. Esta diferencia aumenta a medida que progresa la insuficiencia renal, por lo que no se debe emplear cuando el FG es inferior a 30 mL/min. Asimismo, la ecuación de Cockcroft-Gault se desarrolló en una población de varones caucásicos y no se puede generalizar a género femenino, diferencias de raza, masa muscular ni superficie corporal. Tampoco se debe utilizar en laboratorios donde la creatinina se encuentre

estandarizada. Su principal indicación en la actualidad es su utilización para la prescripción de medicamentos ajustada a la función renal, ya que aquella se basa todavía en el Ccr.

Ecuación MDRD

La ecuación MDRD permite calcular el FG con una fórmula abreviada que incluye sólo la edad, el sexo, la raza y la S_{cr} (v. apéndice, Pruebas de función renal). Como se ha estandarizado para la superficie corporal, no es necesario introducir el peso o la talla.

Para aplicar esta fórmula sin necesidad de efectuar cálculo matemático alguno se puede recurrir a calculadoras *online*, si bien la mayoría de laboratorios clínicos reportan el valor calculado junto a la creatinina sérica. La ecuación MDRD se recomienda para sujetos con un FG inferior a 60 mL/min por 1,73 m^2, ya que en este rango de FG tiene buena precisión. Sin embargo, la ecuación MDRD no es tan precisa en niveles más altos de FG y tiende a sobrestimar la prevalencia de enfermedad renal crónica en la población general. Por esta razón, el laboratorio no especifica una cifra concreta cuando el resultado es superior a 60 mL/min.

Ecuación CKD-Epi

La ecuación CKD-Epi utiliza las mismas variables que la ecuación MDRD (v. apéndice, Pruebas de función renal); sin embargo, es más precisa en sujetos con FG superior a 60 mL/min por 1,73 m^2. Al utilizar esta fórmula, las tasas de estimación de ERC han disminuido debido a su mejor precisión en los sujetos en este rango. A diferencia de la ecuación MDRD, diferentes subgrupos tales como trasplante, diabéticos y otras razas fueron validados en el estudio, por lo que la ecuación es más generalizable.

Filtrado glomerular isotópico

El aclaramiento de ^{125}*I-iotalamato*, ^{51}*Cr-EDTA*, ^{99m}*Tc-DTPA* o ^{169}*Y-DTPA* y calculado a partir de la curva de aclaramiento plasmático de estos radiofármacos también permite medir con exactitud el FG sin necesidad de recolección de orina, pero es un procedimiento costoso y que requiere un

utillaje más complejo. Se reserva para situaciones especiales (donante de riñón).

Medida del flujo plasmático renal

En condiciones normales, los riñones reciben alrededor del 20% del gasto cardíaco, lo que representa para un adulto aproximadamente 1-1,2 L de sangre por minuto y, en consecuencia, alrededor de 600 mL de plasma por minuto. A medida que la sangre circula a través de los riñones, alrededor del 20% del volumen plasmático atraviesa la pared de los capilares glomerulares hacia el espacio urinario de Bowman. En condiciones normales, el volumen del FG es de alrededor de 120 mL/min y representa la quinta parte del flujo plasmático renal (FPR). La relación entre el FG y el FPR o *fracción de filtración* es, por consiguiente, de 1/5.

El FPR disminuye por vasoconstricción arteriolar en presencia de hipotensión intensa, al estimular la actividad simpática y con la administración de noradrenalina, angiotensina II, inhibidores de las prostaglandinas y clorotiazida. El descenso del FPR es significativo cuando la presión arterial media disminuye por debajo de 80 mm Hg (límite de la autorregulación renal). El FPR aumenta con la obstrucción ureteral, la administración de acetilcolina, bradicinina, furosemida o prostaglandinas. Los glucocorticoides provocan un aumento del FPR y, en particular, la metilprednisolona puede incrementarlo en un 25%.

El FPR se mide con el aclaramiento del *paraaminohipurato*, sustancia que tiene la particularidad de eliminarse completamente del plasma a su paso por los riñones, ya que la filtra el glomérulo y al mismo tiempo la secreta el túbulo renal. Requiere la perfusión continua intravenosa de paraaminohipurato y se reserva para trabajos de investigación clínica. De forma más cómoda, el FPR se mide con técnicas isotópicas a partir de las curvas de aclaramiento plasmático de *ortoyodohipurato* (hippuran) marcado con ^{131}I.

Pruebas de concentración y dilución urinarias

El riñón normal es capaz de diluir la orina hasta alcanzar una densidad de 1.001 (40 mOsm/kg) y de concentrarla hasta una densidad de 1.035 (1.200 mOsm/kg). La prueba de *concentración* explora la capacidad del riñón para concentrar la orina en condiciones de máxima restricción acuosa (pérdida del 3%-5% de peso corporal) o bajo el efecto de 2-4 µg de desmopresina por vía subcutánea. Los individuos normales alcanzan una densidad superior a 1.025 (900 mOsm/kg). La prueba es innecesaria en las personas cuya densidad urinaria espontánea en ayunas es superior a 1.020 (800 mOsm/kg). La capacidad del riñón de concentración está disminuida en ausencia de hormona antidiurética o ADH (diabetes insípida hipofisaria), cuando el túbulo renal es insensible a la ADH (diabetes insípida nefrogénica) y cuando aumenta la carga osmótica por nefrona (diuresis osmótica e insuficiencia renal crónica). La prueba de concentración está indicada para detectar pérdidas selectivas de la capacidad de concentración en pacientes con alteraciones tubulares aisladas pero con FG normal y en el diagnóstico diferencial entre la diabetes insípida y la poliuria psicógena.

La prueba de *dilución* explora la capacidad renal para diluir la orina en condiciones de sobrecarga acuosa (1.200 mL de agua en ayunas) y se considera normal si la orina alcanza una densidad < 1.003 (80 mOsm/kg). La utilidad clínica de la prueba de dilución es bastante limitada. La capacidad de dilución disminuye en los estados de depleción de volumen, en la cirrosis hepática con ascitis, en la insuficiencia cardíaca, cuando se emplean diuréticos y en los casos de secreción inapropiada de ADH. En la insuficiencia renal crónica, la capacidad de dilución sólo disminuye de modo significativo cuando el FG es inferior a 20 mL/min. Todas estas circunstancias disminuyen la capacidad de dilución urinaria y favorecen el desarrollo de hiponatremia. En algunos casos, el trabajo renal de excreción de agua y solutos se expresa de forma independiente en términos de *aclaramiento de agua libre* (CH_2O) y de *aclaramiento osmolar* (C_{osm}) (v. apéndice, Pruebas de función renal).

Pruebas de acidificación

El pH urinario se encuentra entre 4,5 y 7,8 unidades. En condiciones normales, la orina suele ser ácida y su pH inferior a 6,5, ya que debe

eliminar la producción metabólica diaria de ácidos no volátiles. Incluso con un pH ácido, la cantidad de iones H^+ libres en la orina es cuantitativamente muy escasa (0,01 mEq/L para un pH de 5) porque la mayoría de los iones H^+ se secretan en forma de acidez titulable (AT) y de ion amonio (NH_4^+). Sin embargo, desde un punto de vista fisiológico, el pH urinario es importante porque guarda una relación estrecha con la cantidad de iones H^+ que se excretan en forma de AT y NH_4^+.

La capacidad máxima de acidificación de la orina puede explorarse mediante una sobrecarga ácida, como la administración oral de *cloruro amónico* (0,1 g/kg de peso) y la recolección de sucesivas muestras de orina durante un período de 6-8 h. La prueba de sobrecarga con cloruro amónico se utiliza en el diagnóstico de la acidosis tubular renal (ATR) incompleta (pH de orina > 5,3 a pesar de la sobrecarga). Esta prueba no se debe efectuar en pacientes con insuficiencia renal ni tampoco es necesaria en individuos con acidosis metabólica espontánea (ATR completa). En este caso, el hallazgo de un pH urinario > 5,3 es ya *per se* indicativo de ATR. Más recientemente se ha evaluado otro test de provocación de acidificación urinaria mediante administración de furosemida y fludrocortisona, con una sensibilidad de 85% y un valor predictivo negativo de 98% y apenas efectos secundarios, al contrario que la sobrecarga ácida, lo que lo hace muy útil como *screening*. Otra prueba empleada es la sobrecarga con *bicarbonato,* destinada a explorar la capacidad de acidificación distal a través del comportamiento de la pCO_2 urinaria. La ventaja de esta prueba radica en su sencillez y en que se tolera mejor que una prueba de sobrecarga ácida.

Técnicas de imagen

La exploración del paciente renal con técnicas de imagen incluye la radiografía de abdomen, la urografía intravenosa (UIV), la ecografía, la TC, la RM y la angiografía renal.

Radiografía de abdomen

Una radiografía de abdomen de buena calidad suministra información acerca de la situación, el tamaño y la forma de los riñones, al tiempo que permite descubrir calcificaciones renales en la vía urinaria o en las arterias renales.

Urografía intravenosa

La inyección intravenosa de contraste radiológico permite visualizar la imagen radiodensa del parénquima renal (nefrograma), así como el molde opaco del sistema colector (pielograma) y del resto de la vía urinaria. La mayor parte del contraste se elimina por filtración glomerular y, por consiguiente, la calidad de las imágenes empeora en presencia de insuficiencia renal. La restricción acuosa facilita la concentración del medio de contraste, pero esta restricción puede ser peligrosa cuando la función renal es deficiente. En la actualidad se utiliza infrecuentemente debido a la necesidad de infundir un volumen considerable de contraste, a la radiación importante que comporta y a que la información que se obtiene la pueden proporcionar la ecografía, la TC helicoidal o la urografía por resonancia magnética.

Ecografía

La ecografía es uno de los métodos más rápidos, eficaces y cómodos para explorar los riñones (fig. 91-2). La ecografía permite estudiar los riñones y detectar masas renales y pararrenales, formaciones quísticas (poliquistosis), dilatación de las cavidades (hidronefrosis) y alteraciones de la ecoestructura renal, así como valorar la ecogenicidad, el grosor cortical y el grado de

diferenciación corticomedular y guiar la introducción de agujas destinadas a la biopsia renal. El examen ecográfico es independiente del grado de actividad funcional del riñón y, por consiguiente, en los pacientes con anuria o insuficiencia renal grave puede explorarse el tamaño renal con facilidad y rapidez. Si existe obstrucción de la vía urinaria, la ecografía muestra la dilatación del uréter y de las cavidades renales y, como puede repetirse cuantas veces sea necesario, permite el seguimiento de la obstrucción. La ecografía permite objetivar masas renales con un tamaño superior a 2 cm y diferenciar las masas sólidas de los quistes renales con alto grado de fiabilidad. La *ecografía Doppler* permite valorar el flujo sanguíneo de los vasos renales y es útil para detectar estenosis arteriales, trombosis venosas y fístulas arteriovenosas, tanto en riñones nativos como en un injerto renal. El efecto Doppler se puede codificar en color rojo y azul según el flujo se acerca o aleja del transductor y superponerlo a la imagen ecográfica convencional, lo que constituye el fundamento de la ecografía *Doppler-color.* La *ecografía con contraste*, en la que se emplean microesferas que se inyectan por vía endovenosa, permite diferenciar quistes complicados de masas sólidas, áreas cicatriciales, además de ser útil para valorar la perfusión cortical (fig. 91-3). No es útil para valorar la vía urinaria (más allá de la ecografía simple) debido a que las microesferas no se filtran.

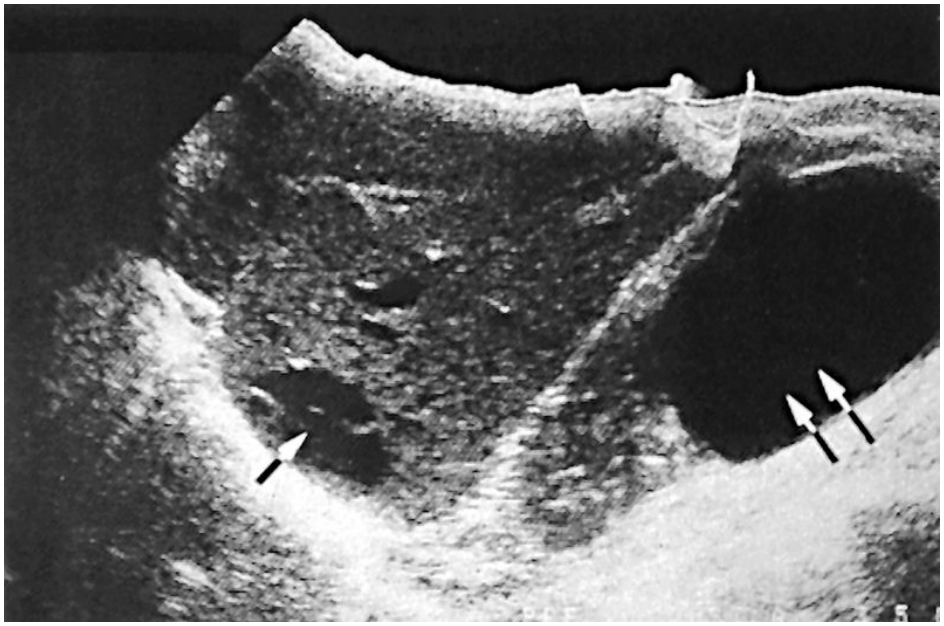


FIGURA 91-2 Ecografía abdominal. Imagen correspondiente a un gran quiste renal *(doble flecha).* El hígado presenta, asimismo, un quiste más pequeño *(flecha)*.

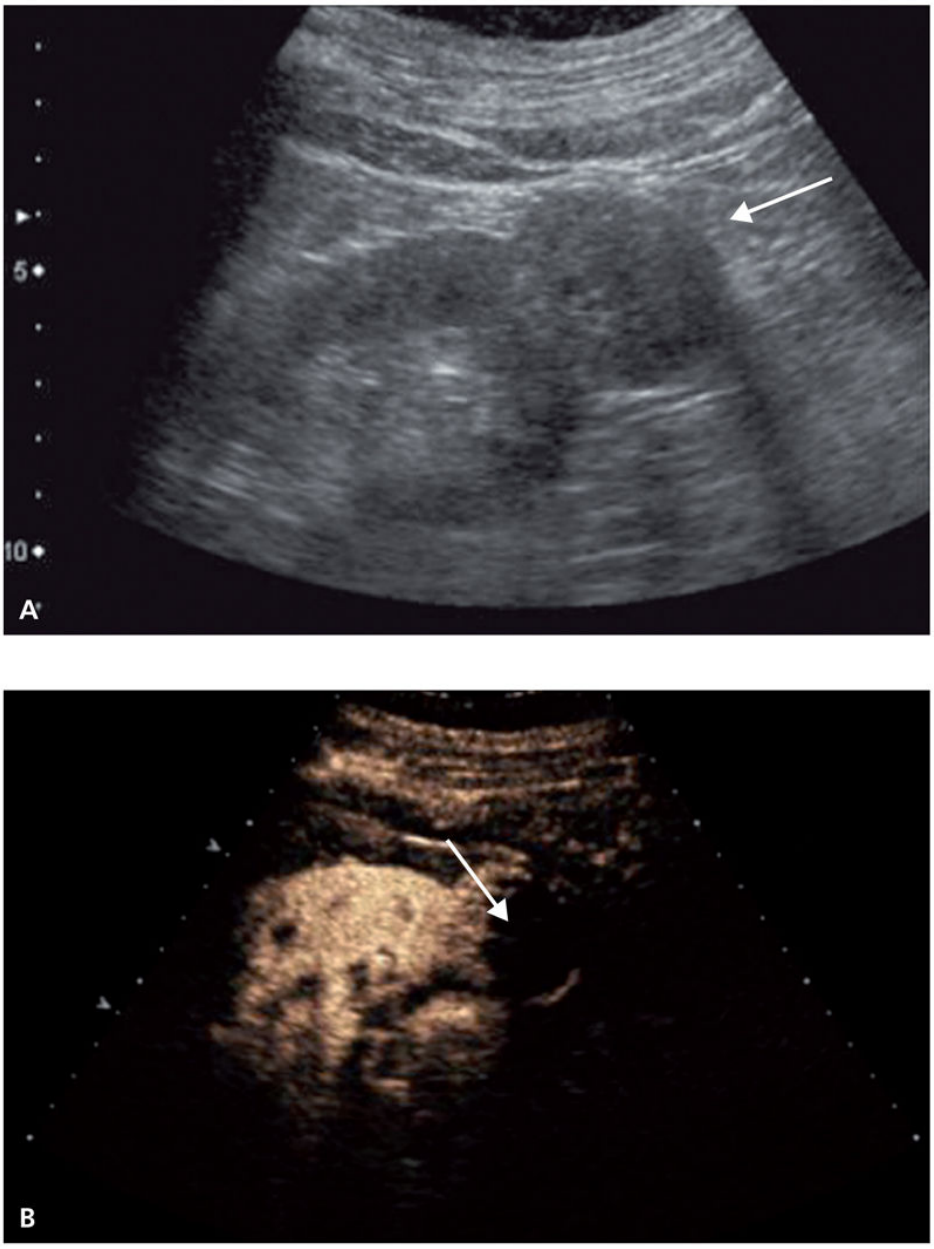


FIGURA 91-3 **A.** Ecografía simple en la que se observa una imagen quística no simple y sospechosa *(flecha).* **B.** Ecografía con contraste. Captación mural nodular del contraste por el mismo quiste *(flecha),* que lo caracteriza ahora como tumor quístico (grado Bosniack IV). (Por cortesía de M. C. Sebastià, Hospital Clínic de Barcelona, con autorización.)

Tomografía computarizada

La principal indicación de la TC en la exploración del aparato urinario es la detección, delimitación y análisis densitográfico de las masas renales (fig. 91-4), con una resolución espacial de 0,5 a 1 cm. Los carcinomas renales muestran una densidad heterogénea y contornos imprecisos y se diferencian con facilidad del resto del parénquima. Por el contrario, los quistes renales aparecen bien delimitados y su densidad es inferior a la de los tumores sólidos. La TC ha sustituido a la UIV en la mayoría de sus indicaciones y ha pasado a ser la prueba de elección o inicial para detectar cálculos renales (TC helicoidal sin contraste), para identificar abscesos renales y perirrenales, en casos de traumatismo renal, hematuria, masas renales y anomalías uroteliales. Son fáciles de identificar con esta técnica las anomalías de forma, tamaño y situación de los riñones, así como la hidronefrosis (puede detectar el punto de obstrucción urinaria), la poliquistosis renal, los aneurismas de la aorta abdominal, la trombosis de la vena cava inferior y las masas ganglionares paraaórticas. La variante de TC conocida como *TC helicoidal* permite una adquisición más veloz de la imagen, lo que es útil para captar imágenes en múltiples fases (arterial, cortical renal, medular y del sistema colector o tardía). Otra ventaja de esta técnica es la posibilidad de realizar una *angiografía por TC* (angio-TC) que permite visualizar las estructuras vasculares en tres dimensiones, por lo que proporciona buenos resultados en la detección de estenosis de la arteria renal, es menos invasiva que la angiografía convencional y utiliza menor cantidad de contraste.

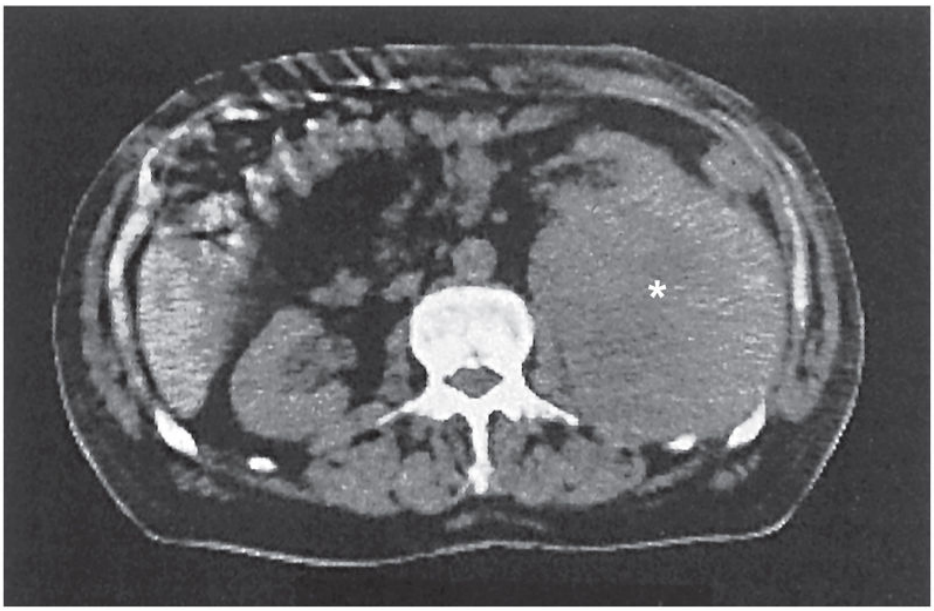


FIGURA 91-4 Tomografía computarizada. Masa renal izquierda correspondiente a un carcinoma de células renales *(asterisco)*.

Resonancia magnética

La RM define de forma precisa la arquitectura intrarrenal, aunque el aspecto de los riñones es diferente según la técnica específica de RM que se utilice. Una aplicación importante de la RM en nefrología es el empleo adicional de un medio de contraste como el *gadolinio*, el cual ha mejorado el valor de la RM en el estudio morfológico y funcional de los riñones, ya que se excreta principalmente por filtración glomerular y permite la visualización de diferentes fases (cortical, tubular, ductal y excretora). Debido a su excelente capacidad para diferenciar tejidos blandos, la RM está particularmente indicada para detectar la extensión venosa de los tumores renales y la presencia de adenopatías retroperitoneales. La *angio-RM* también es útil en el estudio de las lesiones estenosantes de la arteria renal, ya que permite una visualización de la vasculatura renal en tres dimensiones. El gadolinio es bien tolerado en pacientes con insuficiencia renal, en el sentido de que no es nefrotóxico a dosis bajas, pero desde la primera década del siglo XXI, algunos contrastes basados en gadolinio se han visto asociados a *fibrosis sistémica nefrogénica*, una complicación infrecuente pero grave. Existe afección dermatológica inicial parecida a la

esclerodermia, pero puede afectar a muchos otros órganos; con frecuencia es progresiva, con lo que puede ser fatal, y solamente aparece en enfermos con una insuficiencia renal previa. Por ello se aconseja valorar el riesgo/beneficio antes de indicar una angio-RM en pacientes con FG inferior a 30 mL/min por 1,73 m^2 de superficie corporal.

Angiografía renal

La *angiografía clásica* permite visualizar con detalle la vascularización del riñón. El medio de contraste se inyecta mediante un catéter introducido por vía femoral en la aorta abdominal o incluso en el interior de la arteria renal principal. La angiografía permite objetivar lesiones congénitas o adquiridas de las arterias renales, como estenosis, trombosis, aneurismas y fístulas arteriovenosas. Tiene un papel importante en el diagnóstico de la hipertensión vasculorrenal y se halla indicada cuando esta sospecha se fundamenta en datos clínicos (HTA resistente, soplo abdominal) o en otras exploraciones previas (ecografía Doppler, renograma, angio-TC) o cuando está indicada una *angioplastia transluminal*. La angiografía permite además visualizar masas renales de tamaño reducido y establecer el diagnóstico diferencial entre quistes y tumores renales. De modo característico algunos tumores malignos se acompañan de imágenes de neoformación vascular. La angiografía renal rara vez constituye la primera exploración de un paciente y puede estar indicada cuando la TC muestra una masa o tumor renal, signos de sangrado activo después de un traumatismo o normalidad en hematuria de causa desconocida. También es útil para el diagnóstico de la poliarteritis nudosa (aneurismas).

La *angiografía intravenosa por sustracción digital*, conocida en inglés como *DIVAS*, permite obtener imágenes angiográficas secuenciales del territorio arterial tras la inyección intravenosa de un medio de contraste. Las imágenes previas a la inyección del contraste se sustraen mediante un ordenador de las imágenes posteriores, para un mejor contraste de las arterias renales. Esta técnica refinada, mucho menos invasiva que la angiografía convencional, permite observar las arterias renales y sus ramas de división con resultado satisfactorio en más del 90% de los casos. Su principal indicación es la detección de estenosis de la arteria renal, aunque en manos experimentadas es preferible la angio-TC o angio-RM si se

dispone de ellas. A diferencia de la angiografía por vía intraarterial, no permite efectuar en el curso de la misma la dilatación transluminal percutánea de las lesiones observadas.

La *flebografía renal* consiste en la opacificación detallada del territorio mediante la inyección de contraste a través de un catéter en el interior de la cava o de las propias venas renales. Esta técnica invasiva ha sido sustituida por la ecografía Doppler, la TC y la RM en la detección de trombosis de estos vasos.

Exploraciones isotópicas

Algunos radioisótopos inyectados por vía intravenosa se acumulan o excretan por el riñón para proporcionar información útil acerca de la morfología y el funcionalismo del aparato excretor. Las cantidades inyectadas son muy pequeñas y las exploraciones isotópicas suelen considerarse cómodas para el paciente y con escaso riesgo.

Renograma isotópico

Es un registro temporal de la radiactividad acumulada en el riñón tras la inyección de un radiofármaco de eliminación renal como el dietilentriaminopentaacético (DTPA) o la *mercaptoacetiltriglicina* (MAG3) marcados con un isótopo del tecnecio (^{99m}Tc). Una vez inyectado, el radiofármaco se diluye en el volumen extracelular y, tras alcanzar el riñón, se inicia su excreción por filtración glomerular (^{99m}Tc-DTPA) o por secreción tubular (^{99m}Tc-MAG3); en su mayor parte se elimina en el plazo de 20 min. Permite obtener una curva de cada riñón cuya morfología se altera si se modifica el flujo sanguíneo renal, el funcionalismo tubular o si existe una dificultad excretora (obstrucción) (fig. 91-5). La eliminación del radiofármaco se puede también seguir mediante una gammacámara, en cuyo caso es posible obtener imágenes del parénquima renal a intervalos de tiempo regulares y de intensidad decreciente. La principal aplicación del renograma es la detección de lesiones estenosantes de la arteria renal y de obstrucciones de la vía urinaria. La *prueba del captopril* para el estudio de la HTA vasculorrenal se basa en los cambios que se producen en un segundo renograma obtenido tras la administración oral de captopril. Por el contrario, los obstáculos de la vía urinaria se descubren más fácilmente con otros procedimientos (urografía, TC, ecografía).

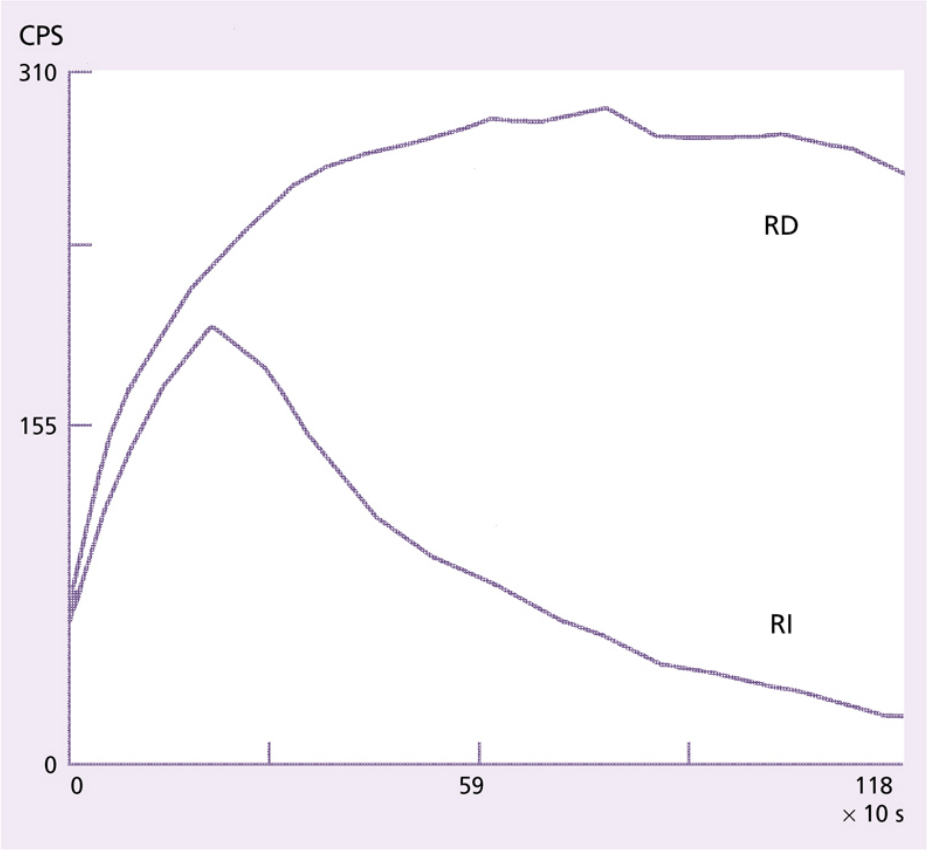


FIGURA 91-5 Renograma. Asimetría de las curvas del renograma. Riñón izquierdo (RI): curva normal. Riñón derecho (RD): curva en la que no se observa eliminación del radiofármaco, propia de la obstrucción urinaria. CPS: cuentas por segundo.

Gammagrafía renal

La inyección de radiofármacos de eliminación renal permite observar con una gammacámara de alta resolución los riñones y la vía urinaria. El empleo de una sustancia de eliminación rápida como el ^{99m}Tc-DTPA proporciona una visión dinámica del paso del trazador a través del riñón y del sistema excretor. Ello permite valorar la perfusión renal, la acumulación en el parénquima y la excreción urinaria de un modo secuencial. También se puede recurrir a la gammagrafía con *dimercaptosuccinato* (ADMS) marcado con ^{99m}Tc, que es un radiofármaco de eliminación lenta, que permanece fijado al tejido renal durante varias horas y resulta bastante sensible para detectar lesiones como infartos, tumores, quistes y

hematomas. No obstante, el estudio actual de lesiones ocupantes de espacio se efectúa preferentemente con otras técnicas de imagen (ecografía, TC, RM), por lo que la gammagrafía con ^{99m}Tc-ADMS se reserva para algunas indicaciones más específicas, como por ejemplo la detección de cicatrices corticales pospielonefríticas.

Angiogammagrafía renal

La inyección directa del isótopo ^{99m}Tc en forma de *pertecnetato* también permite visualizar durante breves instantes la aorta abdominal y el tronco principal de las arterias renales (primer tránsito). La resolución de las imágenes obtenidas es baja y la angiogammagrafía renal sólo está indicada cuando se sospecha una oclusión aguda y reciente de la arteria renal (trombosis o embolia). Esta exploración puede ser útil en el seguimiento del injerto renal y de la cirugía vascular del riñón.

Biopsia renal

La biopsia renal está indicada en enfermedades del parénquima renal de carácter difuso. No constituye una exploración inicial, sino que se reserva para aquellos casos en que no se puede obtener un diagnóstico definitivo con otros medios. Generalmente se practica para establecer un diagnóstico, sugerir un pronóstico o como guía de un tratamiento. Las principales indicaciones de la biopsia renal son las siguientes: a) proteinuria permanente superior a 1 g/día; b) hematuria microscópica persistente o macroscópica recurrente; c) síndrome nefrótico; d) insuficiencia renal aguda de origen incierto o de duración prolongada; e) afección renal en las enfermedades sistémicas, y f) disfunción del riñón trasplantado.

La biopsia renal es una exploración invasiva cuyo riesgo se debe valorar y contrastar con los posibles beneficios de su empleo. En la actualidad, el uso de la ecografía para localizar el riñón y el empleo de dispositivos semiautomáticos con agujas de 18 G ha relativizado las contraindicaciones clásicas. En principio se halla contraindicada en casos de: a) riñón único; b) alteraciones de la coagulación; c) hipertensión no controlada, y d) insuficiencia renal terminal. No es útil realizar biopsia de riñones atróficos o de tamaño muy reducido por nefropatía crónica. La complicación clínica más frecuente es la hematuria, que puede ser macroscópica en un 10% de los pacientes y que suele resolverse en 2-3 días. Entre un 0,1% y un 3% de pacientes requiere transfusión por hematuria persistente. Un 57%-85% de los pacientes desarrolla hematoma perinéfrico, aunque sólo es sintomático en un 1%-2% de los casos.

Principales síndromes del aparato excretor

Algunos de los principales síndromes que afectan al aparato excretor son exclusivos de las enfermedades renales, pero todos forman parte, por razones diversas, del área de interés de la nefrología. Las causas de cada uno de estos síndromes se detallan en los apartados correspondientes.

Las *alteraciones urinarias aisladas* (proteinuria, hematuria o leucocituria) constituyen un hallazgo relativamente frecuente. La *proteinuria aislada* es a menudo el primer signo de una enfermedad renal evolutiva de origen glomerular. La *hematuria aislada*, única o recurrente, requiere descartar mediante una exploración completa (ecografía, TC, cistoscopia, entre otras) cualquier causa de hemorragia en el aparato urinario. La *leucocituria aislada*, sin infección urinaria, es poco frecuente y se observa a veces en nefropatías intersticiales.

El *síndrome nefrítico agudo* consiste en la aparición de hematuria (macroscópica o microscópica) junto con alteraciones agudas del funcionalismo renal (oliguria, descenso del FG), HTA y formación de edemas. Traduce una inflamación aguda de los glomérulos renales. El sedimento suele contener hematíes dismórficos o cilindros hemáticos.

El *síndrome nefrótico* se define como una proteinuria superior a 3,5 g/24 h por 1,73 m^2, acompañada de hipoalbuminemia, edemas e hiperlipemia. Traduce un aumento anormal de la permeabilidad de la membrana basal glomerular para las proteínas del plasma. El criterio imprescindible para el diagnóstico es la magnitud de la proteinuria, pero la hipoalbuminemia (albúmina sérica inferior a 3 g/dL) es prácticamente constante y los edemas son muy frecuentes. La hiperlipemia es menos constante.

La *insuficiencia renal aguda* (IRA) es un síndrome caracterizado por un deterioro agudo o rápido del FG. La aparición de oliguria o de anuria es un dato muy sugestivo, pero puede cursar con diuresis conservada. La IRA puede estar causada por una lesión del parénquima renal o por una obstrucción vascular, pero también puede ser de origen *prerrenal* (funcional) o *posrenal* (obstructiva).

El término *enfermedad renal crónica* (ERC) indica que el FG se encuentra reducido o que exista la presencia de marcadores de lesión renal tales como albuminuria o hematuria. Estos hallazgos deben persistir a lo largo de un período de 3 meses antes de establecer el diagnóstico de ERC.

Los *defectos tubulares aislados* son alteraciones selectivas del túbulo renal no asociados a una disminución del FG. Suelen consistir en una disminución de la capacidad para el transporte tubular de solutos (glucosuria, fosfaturia, aminoaciduria) o para concentrar o acidificar la orina (ATR).

La *HTA* se define por la presencia mantenida de cifras de PAS igual o superior a 140 mm Hg o PAD igual o superior a 90 mm Hg, o ambas.

El diagnóstico de *infección urinaria* requiere la presencia de un número significativo (urocultivo con más de 100.000 UFC/mL) de bacterias en la orina o la demostración de otros gérmenes menos frecuentes *(M. tuberculosis, C. albicans)* mediante técnicas específicas.

La *litiasis renal* se define por la expulsión de uno o varios cálculos, su observación con técnicas de imagen o su extracción por endoscopia o cirugía. El cólico nefrítico no constituye *per se* una evidencia suficiente.

El diagnóstico de *obstrucción urinaria* puede sospecharse por sus manifestaciones clínicas, pero siempre requiere la comprobación de que el vaciado de la vejiga es incompleto (obstrucción urinaria baja) o de que existe dilatación del uréter o de la pelvis y cálices renales (obstrucción urinaria alta).

Bibliografía especial

Cavanaugh C, Perazella MA. Urine Sediment Examination in the Diagnosis and Management of Kidney Disease: Core Curriculum 2019. *Am J Kidney Dis*. 2019;73:258–272.

Coll E, Botey A, Álvarez ML, Poch E, Quinto LL, Saurina A, et al. Serum cystatin C a new maker for noninvasive estimation of glomerular filtration rate is a maker for early renal impairment. *Am J Kidney Dis*. 2000;36:29–34.

McClennan BL. Imaging the renal mass: a historical review. *Radiology*. 2014;273(Suppl 2):S126–S141.

Smith ER, Cai MM, McMahon, Wright DA, Holt SG. The value of simultaneous measurements of urinary albumin and total protein in proteinuric patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27:1534–1541.

Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function-measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med*. 2006;354:2473–2483.

Alteraciones del metabolismo hidrosalino

A. Martínez Vea

Introducción

Todos los líquidos corporales, intra- o extracelulares son soluciones diluidas constituidas principalmente por electrólitos. El mantenimiento de un volumen apropiado de estos líquidos en los diversos compartimentos corporales tiene una enorme trascendencia para la vida. Las complejas actividades enzimáticas y electrofisiológicas necesarias para mantener la vida requieren un control estricto de la concentración iónica del medio ambiente. Así, el sodio desempeña un papel fundamental en el mantenimiento de la osmolalidad y del estado de hidratación de este medio. Otros electrólitos, como el potasio, el calcio y el magnesio, tienen una importancia vital en la fisiología neuromuscular y hormonal. La concentración de hidrogeniones es crucial para diversas funciones enzimáticas celulares. Finalmente, los riñones desempeñan un papel fundamental al regular la composición y el volumen de los líquidos corporales.

Las alteraciones electrolíticas incluyen, por tanto, alteraciones en la osmorregulación y en la distribución de los líquidos corporales (metabolismo hidrosalino), en la concentración de otros iones, como el potasio y el calcio, y en el equilibrio acidobásico. El reconocimiento de las primeras situaciones, su análisis fisiopatológico y su abordaje terapéutico serán el objeto del presente capítulo.

Compartimentos corporales

Agua corporal

En el adulto sano, el agua corporal representa aproximadamente el 60% de su peso; este porcentaje es algo menor en las mujeres, alrededor del 50%, y disminuye al 50% y 45% del peso corporal en varones y mujeres, respectivamente, mayores de 60 años. Los niños en su primer año de vida poseen mayor contenido de agua (65%-75% del peso).

La mayor parte del agua corporal se distribuye en el espacio intracelular (40% del peso) y el resto (20%), en el espacio extracelular; en este último, el agua se reparte entre el espacio intravascular (5%) y el intersticial (15%). En el espacio extracelular se define un pequeño espacio denominado *transcelular*, que comprende alrededor del 1%-2% del agua total corporal; en este se incluyen pequeños compartimentos separados por una capa de epitelio. Cuando aumenta de forma inusual se le denomina *tercer espacio*, debido a que el líquido contenido en su interior no se intercambia fácilmente con el resto del líquido extracelular.

Composición química

Aunque los solutos de los espacios intra- y extracelular son similares, sus concentraciones difieren de forma notable. Así, el espacio intracelular contiene grandes cantidades de potasio, fosfato, magnesio y proteínas; por el contrario, los electrólitos más importantes del espacio extracelular son el sodio, el cloro, el calcio y el bicarbonato. Los principales cationes de los espacios extracelular e intracelular son, respectivamente, el sodio y el potasio (tabla 92-1). La distribución de iones entre las células y el espacio extracelular depende de su continuo transporte activo y pasivo a través de las membranas celulares. La bomba Na^+-K^+-ATPasa, que mantiene un bajo contenido de sodio y una elevada concentración de potasio en las células, es el más importante de estos sistemas de transporte. Las membranas que separan el espacio vascular del espacio intersticial son permeables a muchos electrólitos, a diferencia de las membranas que separan el espacio extracelular del intracelular, que no permiten el paso pasivo de electrólitos.

Por el contrario, la mayoría de las membranas celulares permiten el paso del agua a través de unos canales específicos denominados *acuaporinas 1*. La distribución de partículas osmóticas no iónicas como la glucosa depende de su transporte a través de las membranas y de su metabolismo celular. Así, la glucosa sólo se encuentra en cantidades significativas en el espacio extracelular debido a que, después de su entrada en la mayoría de las células, se metaboliza y se convierte en glucógeno y otros metabolitos. La urea pasa libremente por la mayoría de las membranas celulares, para alcanzar concentraciones similares en todos los espacios corporales. En circunstancias normales las proteínas intravasculares no atraviesan la pared vascular, por lo que crean una presión oncótica que retiene agua en el espacio intravascular.

Tabla 92-1

Composición iónica de los principales compartimentos hídricos corporales

	CATIONES (mmol/L)				ANIONES (mmol/L)			
	Na^+	K^+	Ca^{++}	Mg^{++}	Cl^-	CO_3H^-	PO_4	Proteínas (g/dL)*
Plasma	142	4,3	2,5	1,1	104	24	2	8
Líquido intersticial	145	4,4	2,4	1,1	117	27	2,3	0
Líquido intracelular*	12	150	4	34	4	12	40	54

* Referido a células del músculo esquelético.

Desplazamiento del agua entre los espacios intra- y extracelular

El desplazamiento del agua entre estos espacios está determinado por la diferencia de concentración de solutos osmóticamente activos a cada lado de las membranas celulares. La medida del número total de solutos en una solución se denomina *osmolalidad;* esta se relaciona directamente con la concentración molar de todos los solutos y con el número de partículas en las que se disocian en dicha solución. Los principales determinantes de la osmolalidad plasmática son el sodio con sus aniones acompañantes, la glucosa y la urea. Cuando la osmolalidad de un compartimento disminuye,

el agua se desplaza al compartimento de mayor osmolalidad con el objeto de igualar las diferencias de osmolalidad.

Los valores normales de la osmolalidad plasmática se encuentran entre 285-295 mOsm/kg (mmol/kg). La osmolalidad plasmática también puede calcularse a través de las concentraciones molares de los tres solutos mayores, sodio, glucosa y urea, mediante la fórmula:

$$\text{Osmolalidad plasmática} = 2 \times \text{Na (mmol/L)} + \text{glucosa (mg/dL)}/18 + \text{urea (mg/dL)}/6$$

En caso de utilizar nitrógeno ureico (BUN) en lugar de urea, se debe dividir entre 2,8. En ausencia de hiperglucemia o de insuficiencia renal, la osmolalidad del líquido extracelular está relacionada directamente con la concentración plasmática del sodio y sus aniones acompañantes y, a efectos prácticos, puede estimarse como el doble de la concentración plasmática de sodio.

En determinadas circunstancias otros solutos también pueden contribuir a la osmolalidad plasmática; así ocurre, por ejemplo, con sustancias de bajo peso molecular, como el metanol, el etanol o el etilenglicol, ingeridas accidental o voluntariamente, o con el manitol, administrado con fines terapéuticos. En estos casos, la determinación del «hiato osmolal», que es la diferencia entre la osmolalidad medida por el laboratorio y la calculada (valores normales inferiores a 10 mOsm/kg [mmol/kg]), será de gran utilidad diagnóstica. Un hiato osmolal elevado indica la presencia en el plasma de una sustancia osmóticamente activa que no está incluida en el cálculo de la osmolalidad plasmática.

La denominada *osmolalidad efectiva* es una medida del movimiento de agua a través de membranas semipermeables; está determinada por los solutos que no penetran libremente en las células y que son capaces de crear un gradiente osmótico. Estos solutos son el sodio y sus aniones acompañantes, y la glucosa. La osmolalidad efectiva se calcula mediante la siguiente fórmula:

$$\text{Osmolalidad efectiva} = 2 \times \text{Na (mmol/L)} + \text{glucosa (mg/dL)}/18 = 285 \text{ mOsm/kg}$$

Un aumento de la osmolalidad efectiva suele traducir la existencia de un estado de deshidratación, mientras que un descenso generalmente indica la presencia de hiperhidratación.

Regulación del volumen intravascular e intersticial

La transferencia de líquido entre los compartimentos vascular e intersticial ocurre en los capilares y los linfáticos y está determinada por la permeabilidad del capilar y por los gradientes de presión hidrostática y de presión oncótica (fuerzas de Starling) entre el espacio intravascular y el intersticial. La mayor parte del líquido filtrado a través de los capilares retorna a estos en su porción más distal, donde la presión hidrostática es más baja, y la presión oncótica más elevada debido a la salida previa de líquido fuera del capilar; el resto de líquido vuelve a la circulación a través de los linfáticos.

Balance hidrosalino y regulación renal

A pesar de las amplias variaciones en la ingesta, el volumen y la composición de los líquidos corporales se mantienen constantes. Cualquier soluto añadido al organismo, ya sea a través de la ingesta o por producción endógena, se equilibra mediante la eliminación del organismo, por excreción renal o por utilización endógena, de una cantidad similar. El balance de agua se ajusta de forma muy precisa por las variaciones en la ingesta, controladas por los mecanismos de la sed, y por la excreción renal.

De los aproximadamente 2,6 L de agua incorporada al día por un adulto, alrededor del 85% proviene del agua libre ingerida y de la contenida en los propios alimentos, mientras que el resto procede del agua endógena generada por la oxidación de los hidratos de carbono, las grasas y las proteínas. Estas entradas se contrarrestan por la eliminación de agua a través de la orina y las heces y por las pérdidas insensibles de la piel y del tracto respiratorio (tabla 92-2).

Tabla 92-2

Balance diario de agua

Entradas (mL)		Pérdidas (mL)	
Ingestión de líquidos	1.400	Orina	1.500
Alimentos	850	Insensibles	
Agua endógena	350	Piel	500
		Pulmón	400
		Heces	200
Total	2.600		2.600

De los 1.200 mOsm de solutos ingeridos diariamente, alrededor del 40% consiste en sodio (150-200 mEq [mmol/L]), potasio (50-100 mEq [mmol/L]) o cloro contenidos en los alimentos; otro 25%-30% es urea generada por el metabolismo de las proteínas, y el resto corresponde en su mayor parte al sodio, potasio o cloro añadidos incidentalmente a los

alimentos. La mayoría de estos iones se elimina por la orina después de una serie de procesos de reabsorción-secreción a lo largo de los túbulos renales. Así, en condiciones normales, la eliminación diaria de sodio y potasio es equivalente a las cantidades ingeridas, alrededor de 200 y 100 mEq/día (mmol/día), respectivamente.

La eliminación renal de agua está controlada por la hormona antidiurética (ADH), que regula la reabsorción de agua libre en el túbulo colector. El agua libre se genera en la parte gruesa del asa de Henle que es impermeable al agua y permeable a solutos. Junto con el agua excretada, el riñón debe eliminar alrededor de 600 mOsm (mmol) por día de solutos urinarios, principalmente en forma de urea y sales de sodio y potasio. De hecho, es la capacidad máxima de dilución (50 mOsm/L [mmol/L]) y de concentración urinaria (1.200 mOsm/L [mmol/L]), combinada con la carga osmótica, lo que determina las variaciones diarias en el volumen urinario, desde 0,5 L (600 mOsm [mmol]: 1.200 mOsm/L [mmol/L]) hasta 12 L (600 mOsm [mmol]: 50 mOsm/L [mmol/L]). Así, el volumen mínimo de orina necesario para excretar la producción diaria de solutos en una orina muy concentrada es de 0,5 L/día. La cantidad de agua libre excretada o reabsorbida se determina mejor con el aclaramiento de agua libre de electrólitos (CH_2O_e) que con la osmolalidad urinaria. Este aclaramiento es similar al aclaramiento de agua libre, pero sustituye la osmolalidad urinaria por la concentración de Na + K en la orina y la osmolalidad plasmática por la concentración plasmática de sodio. Así, el $CH_2O_e = V$ (volumen urinario) $\times (1 - [Na_o + K_o]/Na_p)$. Si fuera positivo el riñón excreta agua libre de electrólitos y, cuando es negativo, el riñón la reabsorbe.

Regulación del balance hídrico

Los factores que mantienen el equilibrio hídrico son la sensación de sed y la utilización del agua por parte del riñón. Esto último depende básicamente del filtrado glomerular (FG), de la reabsorción tubular proximal, de la reabsorción activa de sodio y cloro en la rama ascendente del asa de Henle y de la reabsorción del agua en el túbulo colector bajo la influencia de la ADH. Esta hormona y la sensación de sed están sujetas a las modificaciones de la osmolalidad plasmática. Un aumento de la osmolalidad plasmática,

expresión de la pérdida de agua del organismo, estimula la sed y la secreción de ADH a través de unos osmorreceptores situados en el hipotálamo. Por el contrario, su disminución induce una inhibición de la secreción de ADH y de la sensación de sed. La ADH y la sed se estimulan cuando la osmolalidad plasmática supera los 280-285 mOsm/kg (mmol/kg) y los 290-295 mOsm/kg (mmol/kg), respectivamente. Otros estímulos «no osmóticos» adicionales para la secreción de ADH y la sensación de sed son la hipotensión, la disminución del volumen efectivo circulante, algunas hormonas como el sistema renina-angiotensina, diversos estímulos neurogénicos, como el dolor, el estrés y la ansiedad, y varios fármacos.

La ADH aumenta la permeabilidad al agua en la parte distal del túbulo distal y en el túbulo colector renal. Existen diversos canales específicos para la entrada y salida del agua en las membranas de los túbulos renales, que están constituidos por unas proteínas, las acuaporinas, expresadas en diversos segmentos tubulares. La reabsorción de agua en la porción cortical del túbulo colector estaría mediada por la acción de la ADH a través de los receptores V_2, que estimularían no sólo la transcripción del gen de la acuaporina 2, sino también la inserción de esta proteína en la membrana apical del túbulo colector, lo que facilita la reabsorción de agua.

Regulación renal de la natremia

El riñón regula el volumen extracelular a través de su capacidad para controlar el sodio a lo largo de las nefronas. En condiciones normales, cambios en la ingestión de sodio provocan alteraciones en el volumen circulante, que se traducen en modificaciones de la excreción urinaria de dicho ion con el objeto de mantener estable el volumen extracelular. La expansión del volumen extracelular disminuye la reabsorción renal de sodio, mientras que la depleción de volumen la aumenta.

La excreción renal de sodio se inicia con el filtrado de 180 L/día de agua plasmática que contienen 25.000 mEq (mmol) de sodio (FG × sodio plasmático = 180 × 140). Los túbulos reabsorben casi todo el sodio filtrado, para dejar sólo 100-200 mEq (mmol) para su excreción en condiciones normales (menos del 1% del sodio filtrado).

La excreción urinaria de sodio está regulada por los cambios en el FG y en la reabsorción tubular de dicho ion. Diversos mecanismos atenúan el papel del FG en la excreción renal de sodio; entre ellos, los más importantes son: a) el proceso de autorregulación renal que previene grandes variaciones en el FG a pesar de fluctuaciones en el flujo sanguíneo renal; b) el balance glomerulotubular, con cambios paralelos en el sodio filtrado y el reabsorbido, y c) el *feedback* tubuloglomerular con una disminución refleja del FG inducida por un incremento en la llegada de solutos a la mácula densa.

Los factores que intervienen en el mantenimiento del balance glomerulotubular y en la regulación de la reabsorción de sodio son las fuerzas de Starling peritubulares, sistemas hormonales que disminuyen la excreción de sodio como las catecolaminas, la angiotensina II y la aldosterona, y otros sistemas como las prostaglandinas renales y los péptidos natriuréticos cardíacos que aumentan la excreción urinaria de sodio.

Alteraciones del metabolismo del agua (variaciones en el volumen)

Las alteraciones de volumen en los compartimentos corporales pueden producirse tanto por defecto (reducción de volumen) como por exceso (hiperhidratación).

Reducción del volumen extracelular. Deshidratación

El término *deshidratación* se refiere al déficit de agua intracelular como consecuencia de un trastorno del metabolismo del agua y de un estado de hipertonicidad. En estos casos, los pacientes presentan signos y síntomas de hipernatremia como sed y un estado progresivo de confusión, coma y parálisis respiratoria. Los signos de hipovolemia son mínimos o ausentes, ya que la reducción del volumen intravascular es mínima. Ello se debe a que, aunque se comparten proporcionalmente por todos los compartimentos, el 92% de las pérdidas de agua son intracelulares e intersticiales y el resto proviene del compartimento vascular. Por el contrario, *depleción de volumen extracelular* define la pérdida del sodio total corporal y una reducción del volumen intravascular, y está provocada por una pérdida de sangre o una reducción del contenido de sodio corporal. Dado que el volumen del espacio extracelular depende básicamente del contenido total de sodio, para que un paciente desarrolle hipovolemia es casi una condición *sine qua non* que exista un déficit o reducción de sodio. La respuesta hemodinámica a la reducción de volumen (fig. 92-1) consiste en un estímulo de la actividad simpática, del sistema renina-angiotensina, de la endotelina I y de la secreción de ADH, y en una disminución de la secreción del péptido natriurético auricular. Esta respuesta está mediada por el estímulo que ejerce la hipovolemia sobre los barorreceptores vasculares. Como consecuencia de estos cambios hormonales, aumentan la sensación de sed, la reabsorción tubular de sodio y agua y la frecuencia cardíaca,

disminuye el FG y se produce una vasoconstricción arterial que intenta mantener la presión arterial.

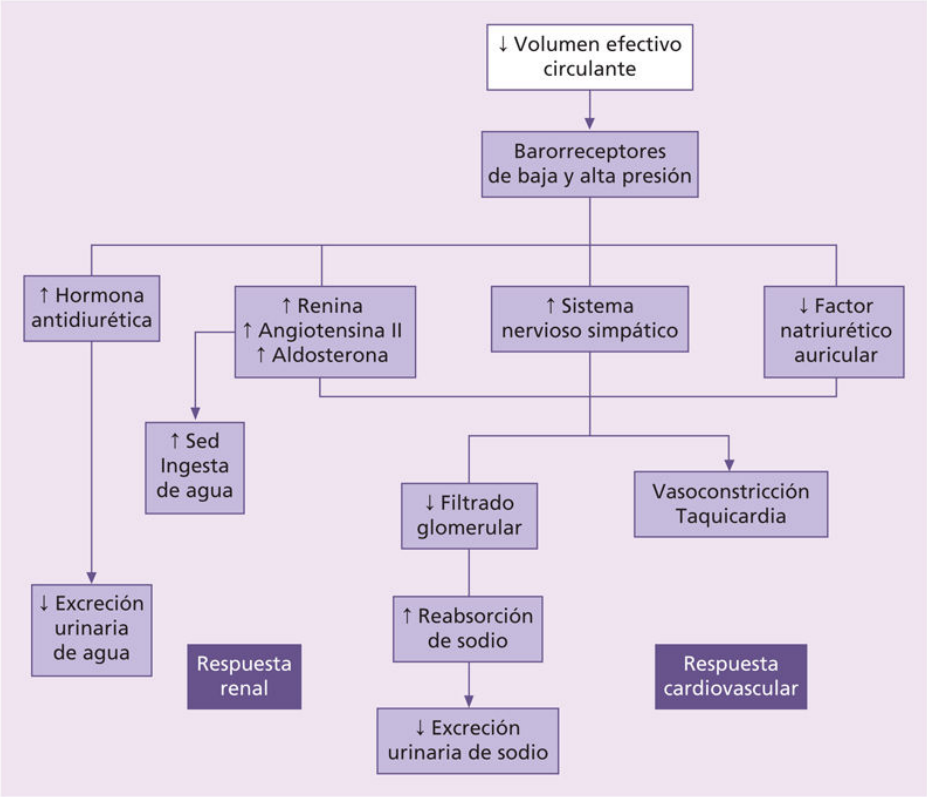


FIGURA 92-1 Respuesta cardiovascular y renal a la reducción de volumen.

Etiología

La reducción de volumen se debe a pérdidas de sangre de cualquier origen o a pérdidas extrarrenales o renales de sodio y agua (cuadro 92-1); las pérdidas digestivas son la causa más frecuente de hipovolemia. La disminución de volumen también puede producirse por pérdidas de líquido intersticial e intravascular a un «tercer espacio». Las pérdidas cutáneas raras veces provocan reducción de volumen, ya que el contenido de sodio en el sudor es bajo y el volumen de agua que se pierde diariamente por la piel sólo es de 500 mL. No obstante, pacientes con quemaduras o enfermedades dermatológicas extensas pueden desarrollar signos de hipovolemia.

Cuadro 92-1 **Causas de reducción de volumen**

Pérdidas de sangre

Hemorragia de cualquier origen

Pérdidas extrarrenales

Gastrointestinales: vómitos, aspiración nasogástrica, diarreas, fístulas y drenajes biliares, pancreáticas, de intestino delgado
Cutáneas: quemaduras, dermatitis graves
Secuestro en un «tercer espacio»: peritonitis, pancreatitis, obstrucción intestinal, aplastamiento muscular

Pérdidas renales

Diuréticos
Diabetes insípida
Diuresis osmótica
Déficit de aldosterona: insuficiencia suprarrenal, hipoaldosteronismo
Nefropatías perdedoras de sal

Cuadro clínico

Los síntomas inducidos por la reducción de volumen se deben a la disminución de la perfusión tisular y a la respuesta hemodinámica consiguiente. Inicialmente, los pacientes presentan debilidad, fatiga, sed y, según la gravedad de la hipovolemia, cefaleas, náuseas, calambres, hipotensión y mareos posturales. Cuando la depleción del volumen extracelular es de un 10%-15% aparece hipoperfusión renal con oliguria y retención de sodio y agua. Si la hipovolemia es intensa, con pérdidas superiores al 15%-25% del volumen sanguíneo, es característica la aparición de *shock* hipovolémico con hipotensión, taquicardia, vasoconstricción periférica con extremidades frías y cianóticas, estupor y coma. Los signos físicos que sugieren la existencia de una reducción de volumen son la sequedad de piel y mucosas, la taquicardia en reposo, la

hipotensión postural (descenso de más de 20 mm Hg de PAS o de más de 10 mm Hg de PAD en sedestación o bipedestación), la disminución de la presión venosa central, que se traduce en un aplanamiento o falta de visualización de las venas yugulares en decúbito supino o en un registro de presión venosa central baja (menos de 3 cm H_2O), la oliguria y la hipotensión arterial. Los signos más fidedignos en la evaluación de la hipovolemia son la taquicardia y la hipotensión postural. Por último, la pérdida de peso es un índice cuantitativo muy preciso del déficit del volumen extracelular que presentan los pacientes.

Exploraciones complementarias

La respuesta renal a la reducción de volumen se manifiesta por retención de agua y sodio y azoemia prerrenal. La orina está relativamente concentrada (osmolalidad urinaria superior a 450 mOsm/kg [mmol/kg]) y, con excepción de las pérdidas renales de sodio, la concentración urinaria de sodio es baja (menor de 10-15 mEq/L [mmol/L]). La reabsorción tubular proximal de urea está aumentada, por lo que la relación BUN/creatinina plasmática es superior a 20:1 (normal, 10-20:1). La creatinina plasmática aumentará sólo si la hipovolemia es suficientemente grave para disminuir el FG.

En muchas situaciones de reducción de volumen, como ocurre en las pérdidas a un «tercer espacio» o en las pérdidas por drenajes biliares, el líquido que se pierde es isoosmótico con el plasma, con lo que la concentración plasmática de sodio no se modifica sustancialmente. Sin embargo, la reducción de volumen estimula la sed y la secreción de ADH, por lo que pueden aumentar la ingesta de líquidos y la reabsorción renal de agua, para favorecer la retención de agua y la aparición de hiponatremia. Si la pérdida de agua es superior a la de sodio, el paciente presentará hipernatremia. Por último, dado que la albúmina y los hematíes están confinados en el espacio vascular, una reducción del volumen plasmático tenderá a elevar las cifras de hematocrito y albúmina plasmática por un fenómeno de hemoconcentración. Los efectos de la reducción de volumen sobre el equilibrio acidobásico son variables y dependen del origen de la hipovolemia.

Diagnóstico

Los pasos diagnósticos que deben seguirse ante una reducción de volumen se resumen en la figura 92-2. En primer lugar, debe excluirse la existencia de pérdidas de sangre por la historia clínica, la exploración física y la presencia de un hematocrito inferior al 40%. No obstante, debido al fenómeno de hemoconcentración, el descenso del hematocrito en las hemorragias agudas sólo es valorable al cabo de unas horas. Si no existen pérdidas sanguíneas, a continuación se determinará el sodio urinario, que permitirá distinguir si el origen de las pérdidas de sodio y agua es renal (sodio superior a 20 mEq/L [mmol/L]) o extrarrenal (sodio inferior a 10-20 mEq/L [mmol/L]). En la evaluación del sodio urinario deben tenerse en cuenta situaciones clínicas que pueden conducir a una interpretación errónea del origen de la hipovolemia, como la coexistencia de insuficiencia renal, el uso de diuréticos y la bicarbonaturia asociada a vómitos recientes con alcalosis metabólica.

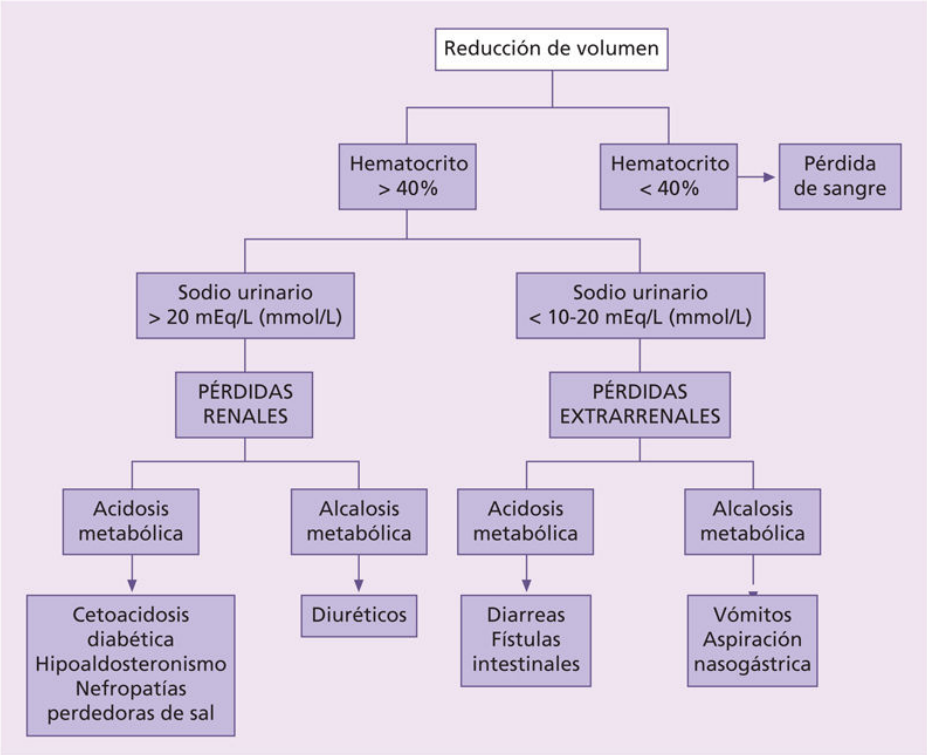


FIGURA 92-2 Algoritmo diagnóstico ante una reducción de volumen.

Por último, es de gran ayuda determinar el equilibrio acidobásico: la presencia de acidosis metabólica sugerirá que el origen de la hipovolemia está relacionado con pérdidas intestinales (diarreas), cetoacidosis diabética, nefropatías perdedoras de sal o estados de hipoaldosteronismo. Por el contrario, una alcalosis metabólica orientará hacia pérdidas digestivas altas (vómitos o aspiración nasogástrica) o al uso de diuréticos.

Tratamiento

El objetivo del tratamiento es restaurar la normovolemia y corregir los trastornos hidroelectrolíticos y del equilibrio acidobásico asociados. Esto puede hacerse mediante la reposición de líquidos, en ocasiones por vía oral, en los casos de reducciones ligeras o moderadas, o, con mayor frecuencia, por vía intravenosa.

Para la corrección de los trastornos de la volemia se dispone de soluciones isotónicas de cristaloides (suero salino al 0,9% o soluciones salinas balanceadas con menor contenido de cloro como las soluciones de Ringer lactato o Plasma-Lyte®) y soluciones hipotónicas (suero glucosado o suero glucosalino). Las soluciones que contienen sodio como principal soluto expanden preferentemente el espacio extracelular, mientras que las soluciones hipotónicas expanden en mayor proporción el espacio intracelular y tienen un efecto mínimo sobre el espacio intravascular. Por último, existen diversas soluciones de coloides, como la albúmina, el dextrano, los polímeros de gelatina y el hidroxietilalmidón, que permanecen en el espacio intravascular y expanden selectivamente el volumen intravascular. El tipo de soluciones que se debe perfundir depende básicamente del origen del líquido perdido y de las concentraciones plasmáticas de sodio, potasio y bicarbonato. Por regla general, todo déficit del volumen extracelular se reemplaza con soluciones isotónicas de cristaloides, y las reducciones de volumen acompañadas de hipernatremia, con soluciones isotónicas y, una vez que el volumen extracelular ha sido expandido, con soluciones hipotónicas. Las soluciones salinas al 0,9% pueden provocar hipercloremia, acidosis metabólica y vasoconstricción renal con disminución del flujo plasmático renal y del filtrado glomerular; estos efectos no se presentan con las soluciones salinas balanceadas. Las soluciones de coloides semisintéticos pueden asociarse con alteraciones en

la hemostasia, nefrotoxicidad y aumento de la mortalidad, por lo que no se recomienda su uso.

Aumento del volumen extracelular. Edemas

Concepto

Los edemas consisten en una acumulación excesiva de agua en el espacio intersticial, y se deben básicamente a un incremento de la presión hidrostática o a una disminución de la presión oncótica del capilar, a un aumento de la permeabilidad del capilar o a una obstrucción linfática. En función de la distribución de estas alteraciones, los edemas se clasifican como localizados o generalizados (cuadro 92-2).

Cuadro 92-2 Situaciones con expansión del volumen extracelular

Edemas localizados

- Obstrucción venosa: trombosis, compresión tumoral
- Obstrucción linfática: compresión tumoral
- Aumento de la permeabilidad capilar: inflamación, traumatismos, quemaduras

Edemas generalizados

- Desequilibrio entre la presión hidrostática y la presión oncótica de los espacios vascular e intersticial
  - Con disminución del volumen efectivo circulante (edemas por «infrallenado»)
    - Insuficiencia cardíaca congestiva
    - Cirrosis hepática
    - Síndrome nefrótico
  - Con aumento del volumen efectivo circulante (edemas por «sobrellenado»)
    - Glomerulonefritis aguda

Insuficiencia renal
Trastornos de la permeabilidad vascular
Edemas por fármacos
Edema idiopático
Síndrome del «escape» capilar

Clasificación

Edemas localizados

Afectan a territorios aislados del organismo, con una localización preferente en extremidades. Su distribución suele ser asimétrica y apenas se modifican con los cambios posturales. Se producen por un aumento de la permeabilidad del lecho capilar debido a un proceso alérgico, inflamatorio o a un trastorno vasomotor, o bien por una obstrucción del flujo de retorno venoso o linfático.

Edemas generalizados

Afectan a todos los territorios del organismo, si bien su distribución puede estar influida por la postura y por la intensidad y la naturaleza de la patología subyacente. Se deben a un desequilibrio entre la presión hidrostática y oncótica de los espacios vascular e intersticial de tipo sistémico, asociado en la mayoría de los casos a una retención renal de sodio o a un trastorno de la permeabilidad vascular.

Patogenia

Desequilibrio entre la presión hidrostática y la oncótica de los espacios vascular e intersticial

Este es el mecanismo más frecuente de formación de edemas generalizados (fig. 92-3). Según el estado del *volumen efectivo circulante*, que es el volumen intravascular que es perfundido de forma eficaz a todos los tejidos y que está determinado no sólo por el propio volumen intravascular, sino también por el gasto cardíaco y las resistencias vasculares sistémicas, este grupo de edemas se clasifica en los grupos que se detallan a continuación.

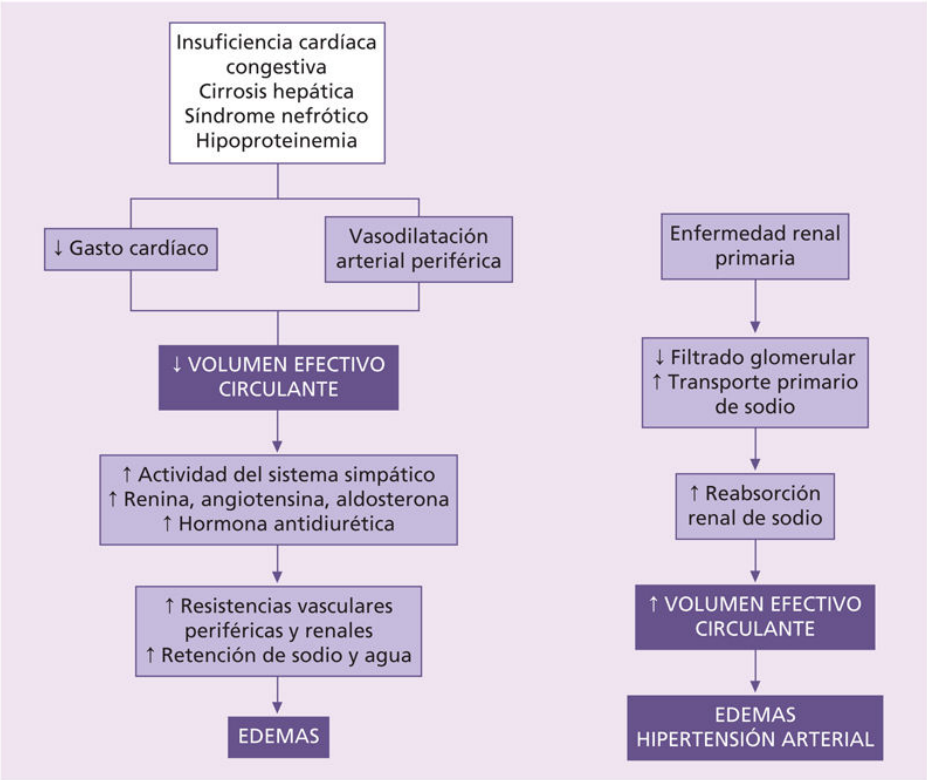


FIGURA 92-3 Mecanismos fisiopatológicos de los estados hipervolémicos.

Edemas con disminución del volumen efectivo circulante (edemas por «infrallenado»). En la insuficiencia cardíaca congestiva, la cirrosis hepática con ascitis y el síndrome nefrótico o estados de hipoalbuminemia importante con albúmina sérica inferior a 2 g/dL (20 g/L), existe una disminución del volumen efectivo circulante que puede estar causado por una disminución del gasto cardíaco o por una vasodilatación arterial periférica. La reducción del volumen efectivo circulante provoca una vasoconstricción periférica y renal con una mayor reabsorción de sodio y agua y aparición de edemas. La respuesta renal está mediada por la activación de los sistemas nervioso-simpático, de renina-angiotensina-aldosterona y de la ADH. La reducción que se aprecia en el flujo sanguíneo renal comporta un incremento de la fracción de filtración (relación entre el FG y el flujo plasmático renal), con lo que aumenta la presión oncótica peritubular que, junto con una presión hidrostática peritubular ya reducida, condiciona una mayor reabsorción proximal de agua y sal. La hipoperfusión renal y la relativa baja concentración de sodio que llega al túbulo distal estimulan la mácula densa que producirá más renina y, de forma secundaria,

aldosterona, que favorece así la retención de agua y sodio por el túbulo distal.

Edemas con aumento del volumen efectivo circulante (edemas por «sobrellenado»). Existen situaciones en las que la causa inicial de la formación de edemas generalizados se encuentra en el propio riñón; este retiene de manera primaria, y no como consecuencia de un volumen efectivo circulante disminuido, una cantidad excesiva de agua y sal. Esto puede observarse en enfermedades renales primarias que se acompañan de un FG relativamente conservado, como sucede en la glomerulonefritis aguda, o en la insuficiencia renal avanzada como consecuencia del balance hidrosalino positivo característico de esta enfermedad. En todos estos casos, los edemas suelen asociarse a hipertensión arterial.

Existen algunas situaciones clínicas que cursan con expansión tanto del volumen extracelular como del volumen efectivo circulante, pero que de forma característica no cursan con edemas. Esto sucede en las producciones primarias excesivas de mineralocorticoides (hiperaldosteronismo primario, síndrome de Cushing). Estos estados se acompañan de hipertensión arterial, con tendencia a una hipernatremia e hipopotasemia moderadas; la ausencia de edemas se justifica por el denominado fenómeno de *escape renal de sodio o escape a la aldosterona.*

Trastornos de la permeabilidad vascular

Edemas por fármacos. Diversos fármacos hipotensores con acción vasodilatadora directa periférica, como la hidralazina, el minoxidilo y el diazóxido, o con acción inhibidora de los canales celulares del calcio, como los antagonistas del calcio, pueden inducir la aparición de edemas. Otros fármacos que también pueden causar edemas son los AINE, las glitazonas y diversos preparados hormonales.

Edema idiopático. Es un trastorno que se presenta en mujeres premenopáusicas y que se caracteriza por una retención anormal hidrosalina con edemas generalizados y aumento de peso, que de forma característica se presenta durante el período diurno y con el ortostatismo. Muchas de estas pacientes son obesas, padecen problemas psicológicos e ingieren intermitentemente laxantes o diuréticos. El denominador común fisiopatológico en este trastorno es la evidencia de depleción de volumen

con hiperaldosteronismo secundario y retención salina durante el ortostatismo. La depleción de volumen puede deberse a una trasudación anormal de líquido a través de los vasos o al uso crónico de diuréticos. Otros factores que también se han implicado en algunos pacientes son anomalías hipotalámicas, trastornos en la liberación y metabolismo renal de la dopamina, vasoconstricción anormal de la microvasculatura precapilar y un aumento primario de la permeabilidad del capilar. El diagnóstico de este proceso es por exclusión de las otras causas que provocan edemas generalizados. La evidencia de una menor excreción urinaria de agua o de sodio durante el ortostatismo en comparación con la observada en decúbito puede ayudar a confirmar el diagnóstico. El tratamiento del edema idiopático es dificultoso. Se aconseja reducir el peso, dietas con bajo contenido de sal e hidratos de carbono y uso de medias elásticas. El tratamiento con diuréticos es controvertido, aunque a menudo inevitable; la espironolactona es el diurético de elección, ya que previene los efectos del hiperaldosteronismo secundario característico de este síndrome. Ocasionalmente se han utilizado otros fármacos, como los IECA, agonistas dopaminérgicos o agentes simpaticomiméticos.

Síndrome del «escape» capilar. Este es un síndrome infrecuente que se caracteriza por una hiperpermeabilidad capilar episódica debida a un aumento de citocinas, con paso de líquido y proteínas desde el espacio intravascular al intersticial. Los pacientes presentan episodios recurrentes de hipotensión, hemoconcentración, hipoalbuminemia e insuficiencia renal aguda, seguidos de una fase de normalización de la extravasación capilar con sobrecarga aguda intravascular del líquido extravasado y aparición de edema pulmonar. En muchos casos este síndrome está presente en pacientes con sepsis, aunque se ha asociado a otras entidades. El tratamiento inicial es sintomático, con medidas para restaurar la perfusión tisular; de forma aguda se utilizan inmunoglobulinas i.v. para reducir la frecuencia y gravedad de los brotes de la enfermedad y mejorar la supervivencia. El tratamiento con esteroides puede ser efectivo en algunos casos.

Cuadro clínico

Los síntomas comunes a los trastornos hipervolémicos se relacionan con la aparición de edemas y la sobrecarga circulatoria, esta última en los casos

asociados al aumento del volumen plasmático. Las fuerzas de Starling determinan la distribución del exceso de sodio y agua en el espacio intersticial. En los estados de hipoproteinemia y en la insuficiencia renal, la distribución de los edemas tiende a ser más difusa, en forma de anasarca, mientras que en la insuficiencia cardíaca el líquido intersticial se acumula en áreas declives donde la presión hidrostática capilar es más elevada; estas áreas están situadas preferentemente en las extremidades inferiores en pacientes en ortostatismo o en la región sacra en pacientes encamados. Son característicos de los estados edematosos generalizados el incremento del peso corporal, la oliguria y la nicturia. En los casos en que existe sobrecarga circulatoria, esta se manifiesta en forma de hipertensión arterial, por aumento de la precarga cardíaca, y de edema pulmonar debido al aumento de las presiones de llenado cardíaco. La persistencia de los edemas periféricos favorece la aparición de celulitis, trombosis venosas, dolor y, a veces, limitación de la actividad funcional. En los casos de ascitis no son infrecuentes los trastornos de la absorción intestinal, una mayor incidencia de reflujo esofágico y hernias abdominales, disnea por dificultad en la movilización diafragmática y, a veces, peritonitis bacterianas espontáneas.

Por último, en los estados edematosos generalizados pueden observarse diversos trastornos biológicos, como hiponatremia dilucional acompañada de un sodio urinario disminuido (inferior a 20 mEq/L [mmol/L]), azoemia prerrenal con aumento de la relación BUN/creatinina plasmática (mayor de 20:1) como respuesta a la disminución del volumen efectivo circulante e hipopotasemia por hiperaldosteronismo secundario.

Diagnóstico

La diferenciación del origen de los edemas se basa en su carácter localizado o generalizado y en las manifestaciones clínicas y datos de laboratorio de las causas que los originan. Remitimos al lector a los capítulos correspondientes a las causas de los edemas (insuficiencia cardíaca, síndrome nefrótico, etc.) para completar el diagnóstico de estas entidades.

Tratamiento

En todos los casos de formación de edemas, el tratamiento debe dirigirse a la enfermedad subyacente. Sin embargo, es necesario aplicar una serie de

medidas terapéuticas comunes a todos los estados edematosos. Los principios fundamentales en el tratamiento de los edemas generalizados residen en reposo, restricción del aporte de sodio y agua, y el uso de diuréticos:

- *Reposo.* Reposo en cama con elevación de las extremidades y la utilización de medias elásticas, para ayudar a movilizar los edemas y a minimizar la estasis venosa. El reposo en cama aumenta el retorno venoso y puede favorecer el estímulo de mecanismos natriuréticos, como el péptido natriurético auricular, e inhibir la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona, lo que favorece una mayor excreción de sodio.
- *Restricción del aporte de sodio y agua.* La restricción salina estricta (ingestión inferior a 25 mEq/día [mmol/día]) es necesaria para crear un balance negativo de sodio; estas dietas son inaceptables para la mayoría de los pacientes, por lo que la restricción de sal tiene más importancia para limitar el desarrollo posterior de edemas que para inducir su resolución. En la práctica, se aconseja reducir a la mitad la ingestión de sodio (50-100 mEq/día [mmol/día]); esto puede conseguirse simplemente si se evitan las comidas con alto contenido de sal y no se añade sal a los alimentos durante las mismas. Además, es necesario controlar la cantidad ingerida de agua, ya que muchos pacientes con edemas no sólo presentan un defecto en la excreción renal de sodio, sino también en la excreción de agua. La ingesta diaria de líquidos debe ser igual o inferior a la suma del volumen urinario y de las pérdidas insensibles diarias.
- *Uso de diuréticos.* Los diuréticos inducen natriuresis y diuresis con disminución del volumen intravascular y de la presión hidrostática capilar, lo que favorece el movimiento del líquido intersticial hacia el compartimento vascular. En la tabla 92-3 se resumen los sitios de acción y las características de los diuréticos de uso más frecuente. Los diuréticos de elección son los del asa de Henle (furosemida, bumetanida, torasemida). Los diuréticos antialdosterónicos se reservan para aquellos casos en los que exista un hiperaldosteronismo asociado al estado edematoso y se utilizan

de forma preferente en los edemas por cirrosis hepática y en el edema idiopático. Cuando los edemas son resistentes al tratamiento diurético habitual se aconseja: a) investigar el cumplimiento del tratamiento farmacológico y de la dieta prescrita, con determinación de la excreción urinaria de sodio; si esta es superior a 100 mEq/día (mmol/día), se deberá insistir en la reducción de la ingesta de sal; b) incrementar las dosis y la frecuencia de administración de los diuréticos de asa, especialmente en pacientes con insuficiencia renal o síndrome nefrótico, y c) si no se obtiene respuesta, considerar la administración intravenosa o en infusión continua de un diurético de asa; esta última modalidad puede ser más efectiva que los bolos intravenosos intermitentes. Finalmente, si a pesar de todas estas medidas no se logra una respuesta adecuada, se aconseja asociar un diurético de asa y uno tiazídico, debido a que la efectividad de los diuréticos puede estar contrarrestada por una mayor reabsorción de sodio en segmentos tubulares más distales al lugar de acción de los diuréticos de asa.

Tabla 92-3

Características de los diuréticos de uso más frecuente

Diurético	Lugar y mecanismo de acción	Potencia diurética (excreción máxima de sodio filtrado)	Dosis (mg/día)	Dosis en la insuficiencia renal	Duración de la acción	Efectos indeseables
Tiazidas	Túbulo distal Inhiben el cotransporte Na-Cl	5%-10%		No administrar (poco eficaces si el filtrado glomerular < 30 mL/min)	6-12 h	Hipopotasemia
Clorotiazida			500-1.000		12-18 h	Hiponatremia
Hidroclorotiazida			25-100		24 h	Hiperuricemia
Clortalidona			50-100			Alcalosis metabólica
Metolazona			2,5-10		24-48 h	
Indapamida			1,5-5		12-24 h	
Xipamida			20-40		12-24 h	
Inhibidores de la anhidrasa carbónica	Túbulo proximal Inhiben la anhidrasa carbónica	5%		No administrar		Acidosis tubular proximal de tipo II
						Hipopotasemia
Acetazolamida			250-500		6-8 h	Nefrolitiasis
Ahorradores de potasio	Túbulo distal y porción cortical del túbulo colector	2%		No administrar*		Acidosis tubular distal de tipo IV
Espironolactona	Antagonizan la aldosterona		25-400		2-3 días	Hiperpotasemia
Eplerenona			25-100			
Triamtereno	Inhiben los canales del Na		100-300		12-16 h	
Amilorida			5-10		24 h	
De asa	Porción gruesa del asa ascendente de Henle	20%-30%				Hiponatremia Hipopotasemia
Furosemida	Inhiben el cotransporte de Na, K, Cl		40-160	160-400	6 h	Hipocalcemia Alcalosis metabólica
Ácido etacrínico			50-200		6-8 h	
Bumetanida			1-3	4-10	4-5 h	Hiperuricemia
Torasemida			10-20	20-100	12-24 h	

* Si creatinina > 2 mg/dL en mujeres, > 2,5 mg/dL en varones o K > 5 mmol/L.

En ocasiones, estas medidas generales no son efectivas para el tratamiento de los edemas y es necesario utilizar otras medidas más específicas: a) paracentesis evacuadoras, en casos de cirrosis; b) expansión del volumen plasmático mediante la perfusión de soluciones hiperoncóticas de albúmina si las cifras de albúmina sérica son inferiores a 2 g/dL (20 g/L); c) tratamiento farmacológico con vasodilatadores, IECA o antagonistas de los receptores de la angiotensina II en la insuficiencia cardíaca, y d) diversas modalidades de ultrafiltración en casos de insuficiencia cardíaca descompensada.

Alteraciones del metabolismo del sodio (variaciones en la osmolalidad)

Hiponatremia (hiposmolalidad)

Concepto

La hiponatremia se define como una concentración plasmática de sodio inferior a 135 mEq/L (mmol/L). Junto con las verdaderas hiponatremias, hiposmolales, conviene identificar previamente la *seudohiponatremia*, que se presenta en pacientes con *hipertrigliceridemias* o *hiperproteinemias* importantes. El ascenso en 1.000 mg/dL (11,3 mmol/L) de los triglicéridos induce un descenso de 1,7 mEq/L (mmol/L) en la natremia, y un aumento de 1 g/dL de las proteínas plasmáticas comporta una disminución de 0,7 mEq/L (mmol/L) en los niveles de sodio. El mecanismo común reside en la reducción del agua plasmática al aumentar la fase sólida del plasma por las elevadas concentraciones de proteínas o triglicéridos. Se trata pues de una hiponatremia de laboratorio que se produce sólo con las técnicas que usan diluciones de la fase líquida de la muestra de plasma (fotometría de llama y potenciometría indirecta). Por el contrario, la potenciometría directa no implica dilución de la muestra y la medida de sodio no se afecta por concentraciones muy elevadas de triglicéridos o proteínas. La *seudohiponatremia* no tiene traducción clínica y se distingue de las verdaderas porque la osmolalidad plasmática es normal. Un segundo tipo de hiponatremia no hiposmolal se presenta en situaciones en las que existe un exceso de sustancias osmóticamente activas exclusivamente en el espacio extracelular, como la *glucosa*, el *manitol* o la *glicina;* se genera un gradiente osmolar con paso de agua del espacio intracelular al extracelular, para crear una *hiponatremia distributiva*. En situaciones de hiperglucemia, por cada 100 mg/dL (5,6 mmol/L) de ascenso de la glucemia, la natremia desciende aproximadamente 2 mEq/L (mmol/L). En estos casos, la osmolalidad plasmática estará elevada por la propia glucosa. No se deben intentar corregir estos tipos de hiponatremia.

Etiopatogenia

Hiponatremia verdadera o síndrome hiposmolal

En general, las situaciones de hiponatremia hipotónica o hiposmolal son consecuencia de una incapacidad para diluir suficientemente la orina y se acompañan siempre de hiposmolalidad plasmática. Esta incapacidad puede deberse a: a) secreción continua de ADH a pesar de la hiposmolalidad plasmática que debería frenarla (p. ej., en el síndrome de secreción inapropiadamente alta de ADH [SIADH] o en la secreción fisiológica de ADH inducida por hipovolemia), o b) factores intrarrenales, como un descenso del FG junto con un aumento de la reabsorción proximal de agua y de sodio que impide la llegada de suficiente volumen urinario a las partes distales o dilutoras de la nefrona (p. ej., en la insuficiencia renal grave). Con el objeto de permitir una aproximación más fácil y didáctica a estas situaciones, las hiponatremias se valoran de acuerdo con el volumen bajo, normal o alto del espacio extracelular (fig. 92-4).

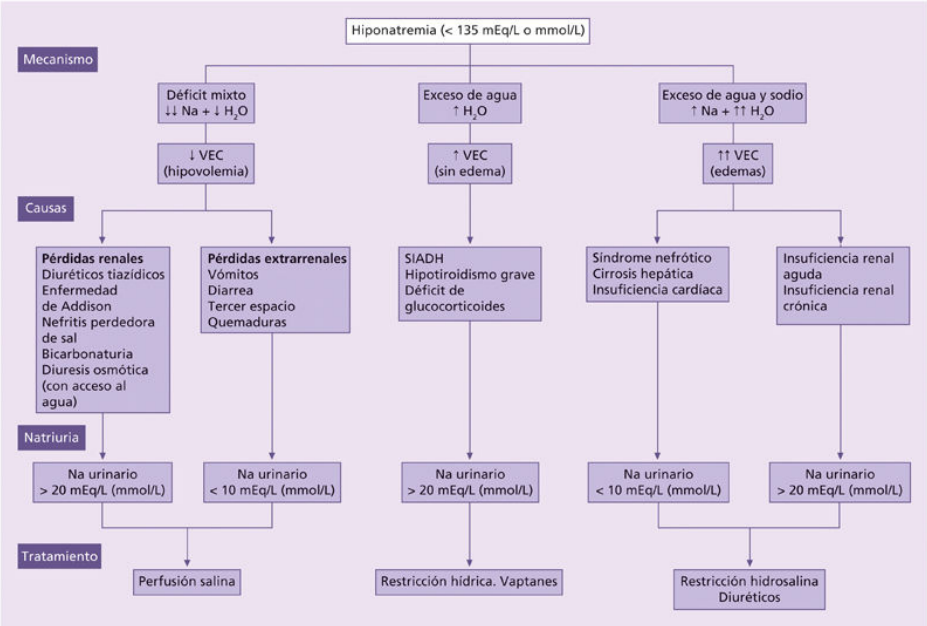


FIGURA 92-4 Diagnóstico y tratamiento de las hiponatremias verdaderas. *Vaptanes* se refiere a antagonistas del receptor de la vasopresina. SIADH: síndrome de secreción inapropiadamente alta de ADH; VEC: volumen extracelular.

Hiponatremia con volumen extracelular y sodio corporal disminuidos

Cuando coexisten sobre la ADH el efecto inhibitorio de una hiponatremia y el estimulador de una hipovolemia, como sucede en una deshidratación hipotónica, predomina el efecto estimulador con el objeto de restaurar la volemia, aun a expensas de potenciar la hiponatremia. Factores intrarrenales, como la reabsorción proximal de sodio y agua producida por hipoperfusión renal, disminuyen el flujo urinario distal y su capacidad de dilución urinaria, y se potencia la hiponatremia. Así pues, la corrección de la hipovolemia es esencial en el tratamiento de las hiponatremias.

La disminución del volumen extracelular se manifiesta clínicamente por pérdida de peso, hipotensión, taquicardia, sequedad de piel y mucosas, hemoconcentración y grados variables de insuficiencia renal funcional.

Reducción de volumen de causa extrarrenal

Esta situación suele acompañarse de un sodio urinario inferior a 10 mEq/L (mmol/L) y traduce la respuesta renal fisiológica con retención de sodio y agua ante una depleción de volumen intravascular. Este cuadro es evidente ante pérdidas gastrointestinales provocadas por vómitos y diarreas. Sin embargo, ante la falta de estos signos clínicos puede sospecharse la existencia de un «tercer espacio», como en casos de peritonitis, pancreatitis, quemaduras o traumatismos musculares. Hay situaciones, denominadas de *natriuria obligada*, en las que a pesar de la existencia de hipovolemia por pérdidas extrarrenales, la natriuria puede «no» ser baja; tal es el caso de: a) uso concomitante de diuréticos; b) bicarbonaturia (anión) importante que «arrastra» eléctricamente sodio (catión), por ejemplo, en la alcalosis metabólica inducida por vómitos intensos; en este caso, el cloro urinario bajo (inferior a 10 mEq/L o mmol/L) es aún un índice fiel; c) cetonuria por ayuno o diabetes con natriuria obligada, y d) insuficiencia renal importante.

Reducción de volumen de causa renal

Esta situación hipovolémica e hiponatrémica se reconoce por una natriuria superior a 20 mEq/L (mmol/L); deben descartarse antes las altas natriurias «obligadas» de causa extrarrenal ya mencionadas:

- *Uso de diuréticos.* El uso o abuso de diuréticos, especialmente las tiazidas y con menor frecuencia los diuréticos de asa de tipo furosemida, es la situación más frecuente de hiponatremia asociada a hipovolemia. Varios factores influyen en su desarrollo: a) secreción de ADH inducida por la hipovolemia; b) disminución de la reabsorción de NaCl en la porción ascendente del asa de Henle, que impide la dilución de la orina; c) la hipovolemia provoca tanto una disminución, aunque pequeña, del FG como un aumento de reabsorción proximal de sodio, hechos que disminuyen el flujo de orina a las partes distales de la nefrona para limitar la capacidad de eliminar agua libre; d) la caliuresis y la hipopotasemia consiguiente favorecen el paso de sodio al espacio intracelular, y e) la continua ingestión de agua, si bien puede corregir parcialmente la hipovolemia, potencia en cambio la hiponatremia.
- *Nefropatías perdedoras de sal.* En estas situaciones existe una incapacidad propiamente renal para ahorrar sodio (y agua) especialmente manifiesta en condiciones de una limitación hidrosalina; se desarrolla así una hipovolemia con hiponatremia y natriuria elevada. En este contexto se pueden diferenciar dos situaciones clínicas: a) pacientes portadores de insuficiencia renal avanzada (FG inferior a 15 mL/min) de cualquier etiología, cuya natriuresis es fija y con un estrecho margen de regulación ante restricciones sódicas y donde un insuficiente aporte sódico agravará la hipovolemia y con ello la insuficiencia renal, y b) pacientes con FG relativamente conservado, superior a 30 mL/min, portadores de nefropatías con afección preferentemente tubulointersticial.
- *Enfermedad de Addison.* Debe sospecharse en pacientes portadores de signos de hipovolemia, hipotensión y moderada insuficiencia renal-prerrenal, junto con hiponatremia, hiperpotasemia y sodio urinario superior a 20 mEq/L (mmol/L). El desarrollo de este cuadro viene determinado por el déficit de mineralocorticoides, que impide la reabsorción distal de sodio en intercambio con potasio y de agua; la hipovolemia inducida por dicha pérdida hidrosalina estimula la secreción de ADH y favorece la hiponatremia.

- *Diuresis osmótica.* La diuresis osmótica inducida por una importante *glucosuria* ocasiona unas pérdidas urinarias obligadas de agua y en menor cuantía de sodio, lo que conduce a una situación de hipovolemia y, habitualmente, de hiponatremia si se tiene acceso al agua como restitución de la volemia; si hubiese restricción de agua se desarrollaría una hipernatremia. En cualquier caso, debe considerarse el efecto descrito previamente de hiponatremia distributiva inducida por la propia hiperglucemia. La poliuria después de la *desobstrucción* en una *insuficiencia renal obstructiva*, o durante el curso de una perfusión de *manitol* puede producir, a través de una diuresis osmótica, una hiponatremia. La *bicarbonaturia* que acompaña a la alcalosis metabólica o a la acidosis tubular renal proximal puede provocar, asimismo, pérdidas renales de agua y electrólitos con hipovolemia e hiponatremia. Una situación semejante puede ocurrir en las *cetonurias* importantes, alcohólica o diabética.

Hiponatremia con volumen extracelular «mínimamente aumentado», sin edemas y con sodio corporal normal

Los pacientes con hiponatremia sin evidencia de hipovolemia ni de edemas se incluyen en unas situaciones relativamente poco frecuentes debidas a una retención primaria de agua y no de sodio. La ausencia de edemas se debe a que el agua, sin el sodio que la retenga en el espacio extracelular, pasa por gradiente osmótico en su mayor parte al espacio intracelular; sólo el 8% permanece en el espacio extracelular. Antes de manifestarse edemas sistémicos por este mecanismo se produciría un edema cerebral mortal. Las causas más frecuentes de hiponatremia con volumen extracelular normal están en relación con una «secreción primaria e inapropiadamente alta de ADH»; estas concentraciones de ADH no son secundarias, por tanto, a estímulos fisiológicos como la hipovolemia, la hiperosmolalidad, el estrés o el dolor. Dentro de este grupo de hiponatremias se hallan las relacionadas con el déficit de glucocorticoides y con el hipotiroidismo grave; su patogenia es poco conocida, y la ADH interviene sólo parcialmente. Existen numerosos fármacos que por estimulación de la secreción de ADH o por

aumentar la sensibilidad renal a la ADH pueden inducir hiponatremia (cuadro 92-3).

Cuadro 92-3 Fármacos o drogas que aumentan la secreción de ADH o que aumentan su acción

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina
Nicotina
Clofibrato
Antidepresivos tricíclicos
Ciclofosfamida
Opiáceos
Carbamazepina, oxicarbamazepina
Valproato
Clorpropamida
Vincristina, vinblastina
Tolbutamida
Fenformina
AINE
Isoproterenol
Cisplatino
Antipsicóticos
Pregabalina
Amiodarona
Ciprofloxacino
MDMA (éxtasis)
Análogos de la ADH
Oxitocina

Síndrome de secreción inapropiada de ADH o síndrome de Schwartz-Bartter

En el SIADH existe una secreción inapropiadamente alta de ADH en relación con la hiposmolalidad plasmática (la forma más frecuente) o, más raramente, una supresión inapropiada a osmolalidades más bajas de las normales *(reset osmostat).* Este síndrome debe tenerse en cuenta tras la

exclusión de otras causas de hiponatremia o seudohiponatremia cuando, además, las funciones renal, cardíaca, suprarrenal y tiroidea son normales; debe también evidenciarse tanto la ausencia de hipovolemia como de edemas. Las características biológicas de este cuadro incluyen, junto con hiponatremia e hiposmolalidad, una orina concentrada de forma inapropiada (osmolalidad urinaria > 100 mOsm/kg) y una natriuria elevada (superior a 30-40 mEq/L o mmol/L), en coincidencia con una ingesta normal de agua y de sal; el cuadro suele ser reversible con la restricción acuosa y la corrección de la causa. El aumento del aclaramiento renal de ácido úrico se manifiesta con la característica hipouricemia. Las causas de dicho síndrome comprenden tres tipos fundamentales de procesos: neoplasias, enfermedades pulmonares y alteraciones del SNC, además de los fármacos citados anteriormente. En unos casos sería consecuencia de una secreción ectópica de ADH por los tumores o tejidos lesionados y, en otros, se debería a una estimulación hipofisaria por parte de los procesos neurológicos o pulmonares.

Hiponatremia con volumen extracelular y sodio corporal aumentados (edemas)

En estas situaciones hay un *balance positivo simultáneo de agua y de sodio,* aunque proporcionalmente mayor de agua. Se desarrolla una hiponatremia dilucional a pesar de que el capital sódico corporal en valores absolutos esté elevado. La detección de edemas sistémicos define esta situación, según se ha analizado en el apartado Aumento del volumen extracelular. Edemas.

Otras hiponatremias

En pacientes psicóticos puede manifestarse una ingesta compulsiva de agua, denominada *polidipsia primaria o psicógena,* e hiponatremia; en estos casos de patogenia multifactorial se reconoce un mecanismo alterado de la sed, una secreción no osmótica de ADH junto con la acción de fármacos empleados en el tratamiento psiquiátrico. La osmolalidad urinaria en estos casos es apropiadamente baja (< 100 mOsm/kg). En otras ocasiones puede presentarse hiponatremia relacionada con el escape renal de sal de origen cerebral o *cerebral salt wasting.* Este síndrome que se observa sobre todo en procesos cerebrales agudos como la hemorragia subaracnoidea, y se

caracteriza por una depleción de volumen extracelular debido a una inapropiada pérdida urinaria de sodio que se ha relacionado con una mayor liberación del péptido natriurético cerebral y/o la disminución de la actividad simpática central. Es frecuente la *hiponatremia postoperatoria*, en la que se suma al estímulo quirúrgico no osmótico de la ADH, dolor y estrés, las perfusiones hipotónicas postintervención. El *síndrome posprostatectomía* con hiponatremia se produce como consecuencia de irrigaciones uretrales con soluciones hipotónicas con manitol o glicina después de una extensa resección prostática transuretral. La *perfusión de oxitocina* induce hiponatremia por su acción antidiurética. En el *ejercicio prolongado*, como el de los corredores de maratón, la combinación de ingestión excesiva de agua o líquidos hipotónicos y las concentraciones aumentadas de ADH limita la habilidad de los riñones para excretar agua y facilita la aparición de hiponatremia. La *malnutrición* en grandes bebedores de cerveza puede inducir hiponatremia al limitarse la capacidad de dilución de la orina por el escaso aporte de solutos (sodio, potasio y urea) a la orina.

Cuadro clínico

La hiponatremia *per se* ocasiona una serie de manifestaciones clínicas, fundamentalmente neurológicas, cuya intensidad depende tanto del valor de la hiponatremia como de la rapidez de su instauración. Por debajo de 120 mEq/L o mmol/L, las manifestaciones pueden ser importantes y son expresión del edema cerebral (cefalea, náuseas, letargia, convulsiones, coma). Ocasionalmente los pacientes pueden presentar edema pulmonar no cardiogénico. Las hiponatremias agudas, desarrolladas en menos de 48 h, son especialmente graves en el postoperatorio de mujeres premenopáusicas; los estrógenos y la hipoxia limitan los mecanismos de adaptación cerebral en estas circunstancias de hiponatremia. También suponen un mayor riesgo de manifestaciones neurológicas las hiponatremias inducidas por tiazidas en sujetos de edad avanzada y las hiponatremias en niños. Las hiponatremias crónicas suelen ser menos sintomáticas para una misma cifra de natremia; ello se debe a la desactivación con el tiempo de los idiosmoles intracelulares con la consiguiente reducción del gradiente osmótico y, con ello, del edema cerebral. Sin embargo, recientemente se ha evidenciado que la hiponatremia moderada (sodio de 126-134 mEq/L) tiene un efecto

negativo sobre la función cognitiva y la estabilidad de la marcha, y se asocia a caídas, osteoporosis, fracturas y mortalidad hospitalaria.

Tratamiento

El paso fundamental previo al tratamiento de una hiponatremia es su diagnóstico etiológico adecuado. Su intensidad y la situación del volumen extracelular indicarán el primer abordaje terapéutico:

- *Hiponatremia aguda sintomática*. Ante manifestaciones neurológicas graves como convulsiones, obnubilación o coma debe aumentarse con rapidez la osmolalidad plasmática con perfusión de suero salino hipertónico al 3% ([Na] = 513 mEq/L). Se aconseja incrementar el sodio plasmático en 4-6 mEq/L en unas 6 h, con bolos de 100-150 mL de suero salino hipertónico que pueden repetirse a intervalos de 10 min, con un máximo de tres bolos si no hay mejoría clínica. Cada bolo incrementa el sodio plasmático aproximadamente en 2 mEq/L. Un aumento de la concentración plasmática de sodio de 4-6 mEq/L es suficiente para revertir la herniación cerebral y controlar las convulsiones. El objetivo terapéutico final no debe exceder un aumento de 10 mEq/L en las primeras 24 h y 18 mEq/L en las 48 h posteriores. En los casos en que exista una sobrecorrección de la hiponatremia puede administrarse suero glucosado o desmopresina.
- *Hiponatremia crónica*. El tratamiento en estos casos debe efectuarse en función de su mecanismo fisiopatológico de producción, y debe evitarse una corrección excesivamente rápida que pueda producir una alteración neurológica denominada *síndrome de desmielinización osmótica,* consistente en una mielinólisis pontina central. Este cuadro se presenta con mayor frecuencia en pacientes alcohólicos, desnutridos con hipopotasemia, en la hiponatremia crónica (> 48 h) o grave (< 115 mEq/L), y en situaciones de sobrecorrección de la hiponatremia (aumento del sodio plasmático más de 25 mEq/L en las primeras 48 h). Se manifiesta en forma de una reducción inicial de los síntomas neurológicos seguida de paraplejía o cuadriplejía, convulsiones y cuadro seudobulbar, e

incluso puede evolucionar a un síndrome de desaferenciación o seudocoma *(locked-in syndrome).* La hiponatremia con volumen extracelular disminuido se trata mediante la administración de soluciones salinas isotónicas (al 0,9%). La cantidad necesaria de miliequivalentes de sodio se calcula de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$\text{Na (mEq)} = \Delta\text{Na} \times \text{agua total corporal}$$

es decir:

$$\text{Na (mEq)} = (140 - \text{Na}_{\text{actual}}) \times (0{,}6 \times \text{peso en kg})$$

donde:

$$\text{Agua total corporal} = 60\% \text{ del peso} = 0{,}6 \times \text{peso en kg}$$

En la práctica, suele administrarse la mitad de esta cantidad en el transcurso de las primeras 12-24 h y luego se efectúan reevaluaciones correctoras. En situaciones más leves puede ser suficiente permitir la ingestión de sal y la supresión de diuréticos si eran estos los causantes. En casos de hipocorticismo se administrarán hormonas corticosuprarrenales. La estabilidad hemodinámica es un índice de la adecuada reposición de volumen.

El tratamiento de la hiponatremia con volumen extracelular aumentado (edemas) se expone en el apartado Aumento del volumen extracelular. Edemas. Fundamentalmente implica la restricción de líquidos y de sal, la administración de diuréticos y el tratamiento etiológico propio de cada caso. El tratamiento se dirige al control de los edemas y no específicamente a la normalización de la natremia.

La hiponatremia con volumen extracelular mínimamente aumentado (sin edemas) por SIADH se trata con: a) tratamiento de la causa; b) restricción de la ingestión acuosa; secuencialmente, según la respuesta; c) administración de furosemida con el objetivo de eliminar la hipertonicidad del intersticio renal, con inhibición del mecanismo de contracorriente; d) cloruro sódico vía oral para aumentar la excreción obligada de agua; e) urea

oral, agente osmótico que aumenta la excreción de agua libre, y f) empleo de agentes acuaréticos. Estos fármacos, conocidos como *vaptanes*, bloquean los receptores V2 de la ADH y disminuyen la acuaporina 2 en el túbulo colector, con el consiguiente aumento de la excreción de agua libre sin afectar a la excreción de electrólitos. Hasta la actualidad, sólo dos vaptanes han sido aprobados para su utilización clínica: el tolvaptán, antagonista selectivo de los receptores V2 que se administra p.o.; y el conivaptán, que es un antagonista no selectivo de los receptores V1a/V2 y que se utiliza i.v. Estos fármacos han demostrado ser efectivos en el tratamiento de la hiponatremia normovolémica e hipervolémica, lo que incluye insuficiencia cardíaca, cirrosis y SIADH. No están indicados en la hiponatremia hipovolémica ni en la hiponatremia aguda sintomática y no deben administrarse concomitantes con el suero salino hipertónico ni en pacientes con niveles de sodio inferiores a 120 mEq/L. La utilidad del tolvaptán está limitada por el riesgo de hepatotoxicidad, elevado coste, la potencial sobrecorrección del sodio que requiere ingreso hospitalario para el inicio de este tratamiento y la falta de evidencia de beneficio en la morbimortalidad de estos pacientes.

Hipernatremia (hiperosmolalidad)

Concepto

Se considera hipernatremia una concentración plasmática de sodio superior a 145 mEq/L o mmol/L; se acompaña siempre de hiperosmolalidad. Su mecanismo básico de producción reside en la limitación en la capacidad de concentración urinaria. Puede ser la consecuencia de: a) insuficiente acción de la ADH, tanto por déficit de producción central como por falta de respuesta renal; b) pérdidas excesivas de agua en relación con el sodio que sobrepasan la capacidad de concentración fisiológica urinaria, o no acceso a la reposición con agua, y c) balances positivos de sal excesivos (yatrogenia, hiperaldosteronismo primario). Una alteración de la sed suele ser un factor asociado fundamental. Este trastorno es menos frecuente que la hiponatremia; su incidencia es mayor en los niños y en pacientes de edad avanzada. El volumen intracelular siempre está disminuido, aunque el volumen extracelular puede ser normal, reducido o aumentado. Las

hipernatremias pueden abordarse de acuerdo con el balance relativo de agua y sodio (fig. 92-5).

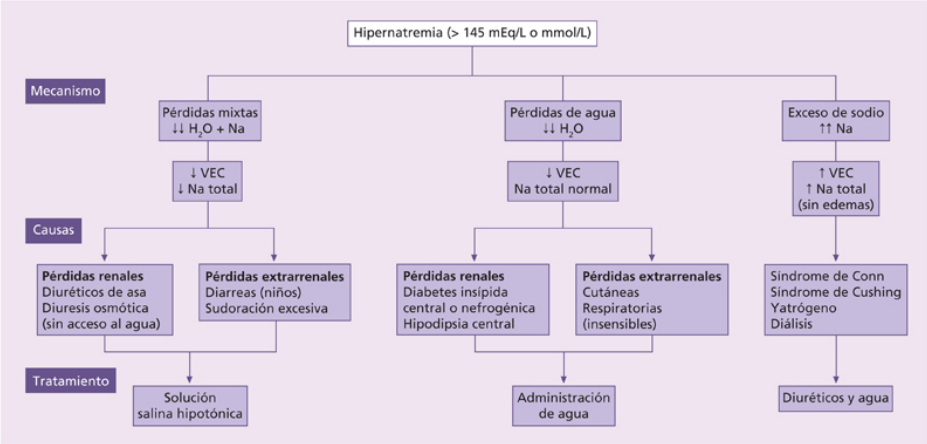


FIGURA 92-5 Diagnóstico y tratamiento de las hipernatremias. VEC: volumen extracelular.

Etiopatogenia

Hipernatremia por pérdidas de agua superiores a las de sodio

Estos pacientes suelen presentar signos propios de hipovolemia, como hipotensión, taquicardia y sequedad de piel y mucosas. Puede deberse a: a) pérdidas hipotónicas extrarrenales a través de la piel durante una sudoración copiosa o a través de pérdidas gastrointestinales, especialmente en diarreas infantiles; dado que los mecanismos renales de conservación de agua y sal se hallan intactos, en estos casos la osmolalidad urinaria suele ser alta y la natriuria baja, y b) pérdidas hipotónicas a través del riñón durante la diuresis osmótica inducida por manitol, glucosa o urea; en estos casos, los agentes osmóticos urinarios «arrastran obligadamente» cantidades importantes de agua y sodio. La concentración final de sodio en estos casos reflejará el balance entre la dilución de sodio por el movimiento osmótico del agua fuera de las células, la pérdida de sodio y agua inducida por la diuresis osmótica y, finalmente, la ingestión de agua.

Hipernatremia por pérdida «exclusiva» de agua

La pérdida de agua sin sal raras veces conduce a situaciones de hipovolemia clínica; esta circunstancia se debe a que sólo un tercio del déficit total de agua repercute directamente en el espacio extracelular; los dos tercios restantes provienen del agua intracelular atraída por el gradiente osmótico. Puede presentarse en dos circunstancias fundamentales: a) por pérdidas extrarrenales de agua a través de la piel y la respiración, especialmente durante los estados hipercatabólicos y febriles en los que coincidan unos aportes de agua insuficientes (la osmolalidad urinaria será elevada, y la natriuria variable y de acuerdo con la ingesta de sal), y b) por pérdidas renales de agua como en la diabetes insípida.

Diabetes insípida central (valores bajos de ADH circulante)

Se produce por un defecto total o parcial en la síntesis o secreción de ADH hipofisaria. Este defecto de instauración brusca determina una incapacidad para concentrar adecuadamente la orina y cursa con poliuria y polidipsia (6-8 L/día); la osmolalidad urinaria es baja y oscila entre 50 y 200 mOsm/kg o mmol/L. Si el mecanismo de la sed y el acceso al agua se mantienen, la hipernatremia suele ser poco importante. El 50% de los casos de diabetes insípida central son de tipo idiopático. Las otras causas son traumatismos cerebrales, hipofisectomías, neoplasias cerebrales tanto primitivas como metastásicas, encefalitis, sarcoidosis, granulomas eosinófilos y tuberculosis.

Diabetes insípida nefrogénica

Existen numerosas situaciones clínicas en las que hay una falta o insuficiencia de respuesta renal a la ADH; las formas adquiridas de diabetes insípida nefrogénica (insuficiencia renal, litio, hipercalcemia, hipopotasemia) predominan sobre las congénitas.

Existen diversas pruebas para diferenciar los dos tipos de diabetes insípida, tanto en sus formas completas como incompletas, que permiten a su vez el diagnóstico diferencial con otros síndromes poliúricos, en especial la polidipsia primaria o potomanía. La prueba más utilizada es la de la «deshidratación», con la correspondiente determinación secuencial de la osmolalidad urinaria, que en condiciones normales debería aumentar progresivamente. Una limitación de la capacidad de concentración urinaria tras la deshidratación permite, con algunas excepciones, sentar el

diagnóstico de diabetes insípida. Esta se filiará como central o como nefrogénica según este defecto se corrija o no con la administración de ADH. La infusión de suero salino hipertónico con determinación de los niveles de copeptina, componente C-terminal de la pre-pro-ADH, ha demostrado mayor utilidad que la prueba de la deshidratación para el estudio de pacientes con poliuria hipotónica.

Entre el grupo de pacientes hipernatrémicos y euvolémicos se describe un cuadro denominado *hipodipsia esencial con hipernatremia,* que se asocia a enfermedades del SNC, relacionado con una diabetes insípida central parcial con disminución al estímulo de la sed.

Hipernatremia por balance positivo de sodio

El desarrollo de hipernatremia con un sodio corporal total alto es una situación poco frecuente. Con la excepción de una hipernatremia moderada en los síndromes de exceso de mineralocorticoides, la mayoría de los casos son yatrógenos. En este último grupo se halla la administración de grandes cantidades de bicarbonato sódico durante las maniobras de reanimación cardiopulmonar o durante el tratamiento de una acidosis láctica.

Cuadro clínico

La mayoría de los síntomas de la hipernatremia son neurológicos y se relacionan con la deshidratación intracelular cerebral. La gravedad de estas manifestaciones depende tanto de la magnitud de la hipernatremia como de la rapidez de su instauración. La sed es una manifestación constante. Los síntomas neurológicos son especialmente manifiestos a partir de natremias superiores a 160 mEq/L (mmol/L).

Mientras en su inicio pueden manifestarse sólo por irritabilidad e hipertonicidad muscular, posteriormente aparecen alteraciones del sensorio con convulsiones, coma y muerte. La deshidratación y reducción de la masa encefálica puede ocasionar microtraumatismos vasculares, con hemorragias subaracnoideas o intraparenquimatosas. En las hipernatremias crónicas, la generación de idiosmoles protege la deshidratación de las células cerebrales. Por este motivo, la corrección de las hipernatremias crónicas también debe ser lenta, pues de lo contrario se produciría un edema cerebral por la persistencia todavía activa de los idiosmoles intracelulares.

Tratamiento

El tratamiento de la hipernatremia se dirige tanto a la restauración de la osmolalidad plasmática, para evitar las manifestaciones neurológicas, como al control de la causa desencadenante y a la normalización del volumen extracelular. En la hipernatremia con hipovolemia se administrarán inicialmente soluciones salinas isotónicas hasta que los signos de hipovolemia se hayan controlado; se seguirá luego con una perfusión hipotónica (solución salina al 0,45% o glucosada al 5%) hasta corregir la hipernatremia. El volumen de agua preciso para diluir la hipernatremia, si se consideran valores para el agua total corporal un 10% inferiores a los valores de referencia (50% y 40% en varones y mujeres, respectivamente), en pacientes con hipernatremia que están deplecionados de agua, se calcula mediante la siguiente fórmula:

$$\text{Déficit de agua (L)} = \text{agua total corporal} \times ([\text{Na sérico}/140] - 1)$$

donde:

$$\text{Agua total corporal} = 50\% \text{ o } 40\% \text{ peso corporal} = 0,5 \text{ o } 0,4 \times \text{peso/kg}$$

Esta fórmula no tiene en cuenta cualquier otro déficit isoosmótico adicional asociado a la pérdida de agua ni las pérdidas insensibles diarias (1,2 L), por lo que estos déficits deben también ser reemplazados. La reposición de volumen nunca debe producir una reducción de la natremia mayor de 1 mEq/L/h o 10 mEq/L/día, y se aconseja no administrar más del 50% del déficit de agua calculado en las primeras 24 h.

En la *diabetes insípida central*, el tratamiento agudo de las formas completas consiste en la administración de 5-10 U de vasopresina acuosa, por vía i.m. o s.c. cada 4-6 h, hasta controlar la poliuria. Para el tratamiento crónico se utilizan el tanato de vasopresina en suspensión oleosa por vía i.m., con una duración de acción de 24-72 h, las preparaciones intranasales de lisina-vasopresina cada 3-4 h o desamino-8-D-arginina (dDAVP) 0,1-0,2 mg cada 8 h. En casos de diabetes insípida central parcial pueden utilizarse la clorpropamida (250-500 mg/día), que aumenta la acción de la ADH

endógena, o el clofibrato (500 mg/día), que estimula la liberación de la ADH hipofisaria; también se emplea la carbamazepina (400-600 mg/día).

En la *diabetes insípida nefrogénica*, la poliuria puede disminuirse al reducir la carga de solutos que llega a las partes distales o dilutoras de la nefrona. De ahí que una dieta hipoproteica e hiposódica pueda ser útil. Por último, los diuréticos tiazídicos, como la hidroclorotiazida, 25-50 mg/día, al inducir una contracción del volumen extracelular provocan una reabsorción tubular proximal de agua y sodio que reduce su llegada a la nefrona distal; con ello se limita la dilución urinaria. La administración de sal hace ineficaz este tratamiento.

Bibliografía especial

Hoorn EJ, Zietse R. Diagnosis and treatment of hyponatremia: Compilation of the Guidelines. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28:1340–1349.

Rondon-Berrios H, Berl T. Vasopressin receptor antagonists: characteristics and clinical role. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2016;30:289–303.

Severs D, Hoorn EJ, Rookmaaker MB. A critical appraisal of intravenous fluids: from the physiological basis to clinical evidence. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30:178–187.

Sterns RH. Disorders of plasma sodium. Causes, consequences and correction. *N Engl J Med*. 2015;372:55–65.

Verbalis JG, Greenberg A, Burst V, Haymann P, Johannsson G, Peri A, et al. Diagnosing and treating the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. *Am J Med*. 2016;129:537e9–537e23.

93

Alteraciones del metabolismo del potasio

J.M.ª Campistol Plana

Consideraciones fisiológicas

Los trastornos del metabolismo del potasio constituyen una de las alteraciones hidroelectrolíticas más frecuentes de la práctica clínica diaria, siendo su espectro de gravedad variable, desde ligeras hipopotasemias inducidas por diuréticos sin aparente trascendencia clínica hasta hiperpotasemias graves de consecuencias letales. Para comprender las características fisiopatológicas de los trastornos del potasio es preciso conocer su metabolismo y los factores que regulan su distribución interna y excreción.

El potasio es el catión más abundante en el organismo humano, con un contenido total de 4.000 mEq (4.000 mmol). El 98% del potasio está localizado en el espacio intracelular y sólo 60 mEq están en el extracelular. La relación entre la concentración de potasio intra- y extracelular determina el potencial eléctrico transmembrana, y alteraciones en la concentración de potasio provocan manifestaciones clínicas secundarias a cambios en la polaridad de la membrana celular, especialmente a nivel neuromuscular. La concentración de potasio sérico se mantiene en márgenes muy estrechos entre 3,5-5 mEq/L (3,5-5 mmol/L), con regulación de su homeostasis mediante dos sistemas: a) intercambio intra- y extracelular (regulación rápida), y b) excreción de potasio (regulación lenta).

Regulación rápida

La fuerza que retiene el potasio en el interior de la célula es la carga negativa transmembrana, mantenida gracias al transporte activo mediado por la bomba Na-K-ATPasa de la membrana celular, que intercambia tres iones sodio por dos de potasio. La salida de los iones potasio de la célula se efectúa a través de los canales de potasio, con intercambio de un catión por cada ion potasio excretado y mantenimiento, con ello, del potencial eléctrico transmembrana. La insulina y las catecolaminas son las dos principales hormonas que regulan la entrada de potasio al interior de la célula a través de la activación de la bomba Na-K-ATPasa. La insulina estimula la entrada electroneutra de potasio a la célula al intercambiar

potasio por hidrogeniones, mientras que las catecolaminas a través de los receptores β_2-adrenérgicos intercambian potasio por sodio intracelular. Las hormonas tiroideas regulan la síntesis de la Na-K-ATPasa de la membrana celular y participan también de forma secundaria en la regulación del potasio. Las alteraciones del pH extracelular constituyen otro factor que influye de manera esencial en la distribución transcelular de potasio. El exceso de hidrogeniones en el espacio extracelular presente en la acidosis metabólica utiliza los sistemas tampón intracelulares para equilibrar el pH, con intercambio de hidrogeniones por iones potasio. La acidosis metabólica y respiratoria provoca la salida del potasio del interior de la célula al espacio extracelular y, por el contrario, la alcalosis, metabólica o respiratoria, desplaza el potasio desde el espacio extracelular al intracelular. Una disminución de pH de 0,1 U produce un aumento de alrededor de 0,5 mEq/L (0,5 mmol/L) en el potasio sérico y un ascenso de pH de 0,1 U induce una reducción similar. La osmolalidad del líquido extracelular determina también movimientos del potasio del espacio extracelular al intracelular. Así, en situaciones de hiperosmolalidad marcada, como ocurre en estados de hiperglucemia grave, se produce una salida masiva de agua del interior de la célula al espacio extracelular con deshidratación intracelular compensatoria y aumento en la concentración intracelular de potasio. En estas circunstancias, el movimiento pasivo de potasio desde el compartimento intracelular hasta el extracelular se ve facilitado, con el consiguiente riesgo de hiperpotasemia.

Regulación lenta

La ingesta de potasio en la dieta es variable y precisa mecanismos que regulen su homeostasis. El riñón elimina el 90%-95% del potasio ingerido en la dieta, y el resto se elimina a través del tubo digestivo. La adaptación renal a una sobrecarga aguda de potasio es relativamente lenta y necesita entre 6-12 h para normalizar las concentraciones séricas de potasio, mientras que la respuesta del riñón a la restricción dietética de potasio es todavía más lenta y no está plenamente activada hasta al cabo de 7-10 días. Incluso entonces, las pérdidas urinarias de potasio suelen ser superiores a 20 mEq/día.

El potasio plasmático se filtra libremente por el glomérulo, y es completamente reabsorbido en el túbulo proximal y asa de Henle. En el túbulo distal y colector, el potasio se excreta a la luz tubular para su eliminación por la orina. Por ello, la regulación renal del potasio se efectúa básicamente en el túbulo distal y colector, donde interaccionan factores favorecedores e inhibidores de la excreción de potasio. Cinco factores estimulan la excreción de potasio en el túbulo distal y colector: a) aldosterona; b) concentración elevada de sodio en la luz del túbulo distal y colector; c) volumen urinario elevado; d) concentración elevada de potasio en las células tubulares, y e) alcalosis metabólica. La excreción de potasio se produce a través de los canales de potasio, abundantes en esta región de la nefrona y gracias a la existencia de una carga electronegativa en el interior de la luz del túbulo respecto a las células tubulares. La carga electronegativa de la membrana tubular viene condicionada por la reabsorción rápida de sodio y lenta de cloro. La aldosterona estimula directamente la actividad de la bomba Na-K-ATPasa del túbulo distal y colector, facilitando la excreción de potasio a la luz tubular. La reabsorción de sodio en el túbulo colector se produce a través de canales específicos de sodio, que crearán una carga electronegativa en la luz tubular respecto a las células tubulares, lo que favorece la salida de cationes (potasio e hidrogeniones) al interior de la luz tubular. El epitelio del intestino delgado y el colon, estimulados por la aldosterona, son capaces también de eliminar potasio a través de las heces.

Potasio y excitabilidad neuromuscular

El potasio interviene en diversos procesos enzimáticos, pero su efecto fisiológico más importante es la influencia sobre los mecanismos de activación de los tejidos excitables (neuromuscular), como el corazón, el músculo esquelético y el músculo liso. La polarización de la membrana de estos tejidos depende principalmente de la diferencia entre las concentraciones intra- y extracelular de potasio. Las principales manifestaciones clínicas asociadas a los trastornos del potasio (hipo- e hiperpotasemia) son secundarias a alteraciones en los fenómenos eléctricos transmembrana en los tejidos excitables y se traducen en trastornos de la conducción cardíaca y de la función neuromuscular.

Hipopotasemia

Concepto

Cifras de potasio sérico por debajo de 3,5 mEq/L (3,5 mmol/L) indican hipopotasemia. Resulta importante diferenciar entre hipopotasemia y déficit de potasio. El déficit de potasio es el estado resultante de un balance persistentemente negativo de potasio. La hipopotasemia se refiere exclusivamente a una concentración plasmática baja de potasio en un momento determinado. La hipopotasemia puede resultar de un balance negativo de potasio o de una redistribución del potasio corporal, con entrada al compartimento intracelular.

Etiología

La hipopotasemia debida a una ingesta insuficiente de potasio resulta excepcional, ya que el riñón tiene capacidad para ahorrar potasio y el potasio está presente en la mayoría de los alimentos. Por ello, la mayoría de las hipopotasemias suelen deberse a pérdidas intestinales y/o renales excesivas o a la entrada masiva de potasio a la célula (cuadro 93-1). Cuadros de vómitos y/o diarreas graves (gastroenteritis, tumores del sistema APUD, adenoma velloso) son causa frecuente de hipopotasemia, no solamente por la pérdida digestiva de potasio, especialmente en los síndromes diarreicos, sino también por el hiperaldosteronismo secundario y la pérdida renal de potasio, en los casos de vómitos persistentes.

Cuadro 93-1 **Causas de hipopotasemia**

- Ingesta inadecuada de potasio (malnutrición grave)
- Pérdidas extrarrenales de potasio
  - Vómitos
  - Diarrea
- Pérdidas renales de potasio
  - Diuréticos (de asa, tiazidas, acetazolamida)

- Diuresis osmótica
- Hipopotasemia con hipertensión arterial
  - Aldosteronismo primario
  - Síndrome de Cushing
  - Hipertensión maligna
  - Hipertensión vasculorrenal
  - Reninoma
  - Hipertensión esencial tratada con diuréticos
  - Síndrome de Liddle
  - Déficit de 11-β-hidroxiesteroide deshidrogenasa
    - Genético
    - Adquirido (ácido glicirrícico)
  - Hiperplasia suprarrenal congénita
- Hipopotasemia con presión arterial normal
  - Acidosis tubular renal de tipos I y II
  - Síndrome de Bartter
  - Síndrome de Gitelman
  - Hipomagnesemia (cisplatino, aminoglucósidos, alcohol, anfotericina B)
- Hipopotasemia por entrada celular de potasio
  - Fármacos
    - Insulina (i.v.)
    - Agonistas β_2-adrenérgicos (i.v./nebulizados)
    - Intoxicación por bario, cloroquina, risperidona, quetiapina
    - Intoxicación por verapamilo y cloroquina
  - Exceso de catecolaminas (estrés)
  - Parálisis periódica hipopotasémica familiar
  - Parálisis por tirotoxicosis
  - Hipotermia
- Otras
  - Pérdidas por sudor, diálisis, plasmaféresis

Las pérdidas excesivas renales de potasio representan la causa más frecuente de hipopotasemia. Para su clasificación y comprensión es útil diferenciar tres grupos de entidades clínicas distintas: a) hipopotasemia con

hipertensión arterial; b) hipopotasemia con normotensión arterial, y c) hipopotasemia inducida por fármacos.

Hipopotasemia asociada a hipertensión arterial

Aldosteronismo primario

Es una hipersecreción autónoma de aldosterona por parte de la corteza suprarrenal. Se produce retención de sodio y eliminación excesiva de potasio por parte del túbulo distal. Cursa clínicamente con hipertensión arterial volumen-dependiente, hipopotasemia y alcalosis metabólica. Se observan unas concentraciones elevadas de aldosterona, no inhibible, con concentraciones bajas de renina. Pruebas de imagen abdominal (TC o RM) confirman la existencia de un adenoma suprarrenal o una hiperplasia suprarrenal bilateral.

Hipertensión vasculorrenal, hipertensión maligna y tumores secretores de renina

Estos pacientes cursan con hipertensión arterial e hipopotasemia, debido a un hiperaldosteronismo secundario por la hipersecreción de renina.

Déficit de 11-β-hidroxiesteroide deshidrogenasa

Es un defecto en la conversión del cortisol a cortisona en los tejidos periféricos, con aumento de la concentración de cortisol, que activará los receptores mineralocorticoides para inducir hipertensión e hipopotasemia. Este trastorno puede ser genético o adquirido por la ingesta de sustancias que contienen ácido glicirrínico (regaliz, licores, carbenoxolona, gosipol, tabaco de mascar).

Síndrome de Cushing

La hipopotasemia es una de las alteraciones metabólicas más constantes en el *síndrome de Cushing* y en los *síndromes paraneoplásicos* con producción ectópica de ACTH, debido al efecto mineralocorticoide de los glucocorticoides.

Hiperplasia suprarrenal congénita

El déficit de la enzima 11-β-hidroxilasa condiciona un trastorno en el metabolismo de los mineralocorticoides y glucocorticoides de la corteza suprarrenal, con concentraciones bajas de aldosterona y renina y elevadas de DOC (mineralocorticoide) y andrógenos.

Síndrome de Liddle

Enfermedad autosómica dominante, consistente en una mutación en los canales de sodio del túbulo colector, que induce un aumento en la absorción de sodio con excesiva eliminación urinaria de potasio. Cursa con hipertensión arterial volumen-dependiente, hipopotasemia y concentraciones bajas de aldosterona y renina (v. cap. 109, Enfermedades del túbulo renal).

Parálisis periódica hipopotasémica familiar

Constituye un trastorno hereditario infrecuente (autosómico dominante) en el canal de calcio de la membrana celular, con el desarrollo de cuadros episódicos de debilidad muscular acompañados de marcada hipopotasemia. El diafragma y los músculos bulbares están preservados durante los episodios de debilidad muscular. En general, los episodios están precipitados por un ejercicio físico intenso o por exceso en la ingesta de hidratos de carbono o de sodio en la dieta. Fuera de los episodios de parálisis muscular, las concentraciones séricas de potasio son normales. Un cuadro clínico similar se puede observar en pacientes afectos de *hipertiroidismo grave*, especialmente en varones de origen oriental.

Hipopotasemia con presión arterial normal

Acidosis tubular renal de tipos I (distal) y II (proximal)

Ambos trastornos cursan con hipopotasemia por pérdidas renales excesivas (v. cap. 109, Enfermedades del túbulo renal).

Síndrome de Bartter

Es una enfermedad hereditaria, caracterizada por hipopotasemia, alcalosis metabólica, hipercalciuria y normotensión arterial con concentraciones elevadas de renina y aldosterona (v. cap. 109, Enfermedades del túbulo

renal). Una variedad del síndrome de Bartter es el *síndrome de Gitelman*, que cursa con hipocalciuria e hipomagnesemia, secundario a una mutación en el cotransporte sodio-cloro tiazida-sensible.

Hipopotasemia inducida por fármacos

Multitud de fármacos pueden producir hipopotasemia por pérdidas renales excesivas de potasio. Los *diuréticos del asa* (furosemida, bumetanida), tiazidas, indapamida, manitol y acetazolamida, incrementan la excreción urinaria de potasio. Los *mineralocorticoides* (α-fludrocortisona) y *glucocorticoides* exógenos estimulan la eliminación de potasio en el túbulo colector. Durante el tratamiento con *carbenicilina* y *otras penicilinas* se pueden observan hipopotasemias, al actuar estos fármacos como aniones no reabsorbibles que aumentan la electronegatividad de la luz del túbulo distal y promueven la secreción distal de potasio. La *anfotericina B* eleva la permeabilidad de la membrana luminal al potasio, lo que facilita su excreción urinaria. Los *aminoglucósidos*, *cisplatino*, *foscarnet* y *alcohol* incrementan las pérdidas urinarias de magnesio por lo que se asocian a hipopotasemia.

Diversas circunstancias clínicas pueden provocar una entrada rápida y masiva de potasio al interior de la célula, para desencadenar una hipopotasemia. La administración de *insulina* por vía intravenosa y de *agonistas β_2-adrenérgicos* (intravenosa o mediante nebulizador) pueden provocar una hipopotasemia aguda. La ingesta abundante de *xantinas* (cafeína o teofilina) inducen una liberación de aminas simpaticomiméticas que a través de los receptores β_2-adrenérgicos facilitará la entrada de potasio al interior de la célula. Durante el tratamiento de las anemias megaloblásticas con *ácido fólico* o *vitamina B_{12}* se pueden observar moderadas hipopotasemias debidas al secuestro de potasio en el interior de los eritrocitos jóvenes. La *intoxicación por bario* produce una redistribución del potasio hacia el interior de la célula con hipopotasemia; en ocasiones desencadena cuadros de parálisis muscular. La intoxicación por *verapamilo* y *cloroquina* provoca también una entrada masiva de potasio al interior de la célula y se asocia a hipopotasemia. Los *deportistas* profesionales, en especial los corredores de larga distancia, también pueden presentar hipopotasemia crónica por un mecanismo de redistribución del

potasio al espacio intracelular. La intoxicación aguda por inhalación de *tolueno* se asocia a hipopotasemia profunda y a acidosis normoclorémica (por metabolismo a ácido hipúrico), mientras que la crónica produce una acidosis tubular renal (hiperclorémica) asociada también a hipopotasemia.

Cuadro clínico

Las manifestaciones clínicas más características de la hipopotasemia corresponden al sistema neuromuscular. Concentraciones de potasio sérico entre 2 y 2,5 mEq/L (2 y 2,5 mmol/L) se asocian a debilidad muscular, que puede transformarse en parálisis arrefléxica en situaciones de hipopotasemia grave. En el tubo digestivo, este trastorno se manifiesta en forma de constipación y, en casos graves, en la de íleo paralítico. En casos graves, la parálisis muscular conduce a insuficiencia respiratoria. Asimismo, la pérdida de grandes cantidades de potasio del músculo esquelético puede acompañarse de rabdomiólisis y mioglobinuria en situaciones de demanda muscular excesiva de oxígeno.

En el corazón, la hipopotasemia produce trastornos electrofisiológicos con traducción electrocardiográfica. Los más frecuentes son el aplanamiento de las ondas T y la aparición de ondas U, que si se observan conjuntamente puede dar lugar a la impresión errónea de una prolongación del intervalo QT (fig. 93-1). La hipopotasemia predispone al desarrollo de extrasístoles auriculares y ventriculares, y en casos graves puede desencadenar taquicardia y fibrilación ventricular. En enfermos tratados con digital, la hipopotasemia potencia la toxicidad digitálica.

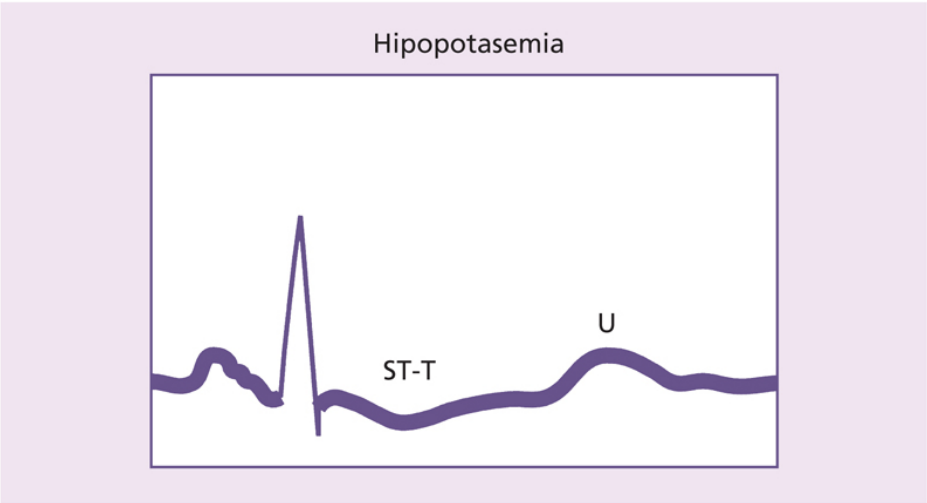


FIGURA 93-1 Cambios electrocardiográficos en la hipopotasemia. Obsérvense el aplanamiento de la onda T y la aparición de la onda U.

En el riñón, la hipopotasemia induce un descenso moderado y reversible del filtrado glomerular y, en algunos casos, un cuadro de diabetes insípida nefrogénica. Como la hipopotasemia provoca un aumento en la producción renal de amonio, en pacientes con hepatopatía crónica predispone al desarrollo de encefalopatía hepática. La hipopotasemia grave (potasio sérico inferior a 2 mEq/L [2 mmol/L]) inhibe la reabsorción de cloro en la porción ascendente del asa de Henle y provoca pérdidas urinarias excesivas de cloro, con alcalosis metabólica hipoclorémica. La hipopotasemia crónica y prolongada puede desarrollar cambios estructurales en el riñón, que se caracterizan por la vacuolización del túbulo proximal y la fibrosis intersticial. Estos cambios pueden producir un grado moderado de insuficiencia renal crónica; la uremia terminal es excepcional. La hipopotasemia crónica puede favorecer el desarrollo de quistes renales.

La hipopotasemia también induce una serie de cambios endocrinos, como la inhibición de la secreción de insulina y aldosterona, y la estimulación de la secreción de renina. Al mismo tiempo, produce un aumento en la producción renal de prostaglandinas.

El diagnóstico etiológico de la hipopotasemia se debería basar en una correcta anamnesis; es especialmente importante incidir en la ingesta de fármacos y/o situaciones clínicas que inducen la pérdida de potasio. Desde el punto de vista analítico, resulta útil la determinación del potasio urinario (excreción de potasio en 24 h) y el equilibrio ácido-base. Mediante ambas

determinaciones deberíamos ser capaces de orientar la mayoría de cuadros de hipopotasemia.

Tratamiento

Consiste en la administración de sales de potasio, además de corregir el trastorno responsable de la hipopotasemia. Se considera que una reducción del potasio sérico de 0,25 mEq/L equivale a un déficit de unos 100 mEq del potasio total corporal. En general se puede utilizar la vía oral, pero si existen trastornos digestivos o aparecen manifestaciones neuromusculares, especialmente cardíacas, es aconsejable la administración por vía intravenosa. Para evitar el riesgo de hiperpotasemia es preferible utilizar soluciones con una concentración de potasio no superior a 50 mEq/L y administrarlo a una velocidad que no exceda los 20 mEq/h. La cantidad total de potasio administrada en 1 día deberá ser inferior a 200 mEq. La sal utilizada para la administración i.v. de potasio es el cloruro potásico, aunque cuando existe hipofosfatemia concomitante, como por ejemplo en la cetoacidosis diabética, el potasio también puede perfundirse como fosfato potásico. Durante la reposición por vía parenteral, el potasio sérico debe monitorizarse con intervalos frecuentes, según el estado clínico del enfermo. El cloruro potásico se debe administrar a través de una vena periférica gruesa, para prevenir el riesgo de flebitis, y se debe evitar su administración por vía central (intracardíaca) por el riesgo de arritmias graves. Para que el potasio sérico aumente 1 mEq (1 mmol) se requiere aproximadamente el aporte de unos 100-200 mEq de potasio exógeno. En la corrección de la hipopotasemia se debe monitorizar el magnesio, con frecuencia disminuido, que deberá corregirse para facilitar la normalización del potasio.

Para la administración oral son más convenientes las sales orgánicas de potasio, como el gluconato o el citrato, porque producen menos irritación gastrointestinal que el cloruro potásico. Además, las tabletas de cloruro potásico con recubrimiento entérico pueden causar úlceras en el intestino delgado. Sin embargo, el gluconato y el citrato potásico carecen de eficacia en la alcalosis metabólica hipopotasémica con hipocloremia asociada y, en esta circunstancia, se requieren los suplementos en forma de cloruro potásico.

Los episodios de hipopotasemia asociados a la parálisis periódica familiar o a tirotoxicosis se previenen y/o corrigen con la administración de β-bloqueantes no selectivos (propranolol).

Hiperpotasemia

Concepto

La hiperpotasemia, definida por cifras de potasio sérico superiores a 5,5 mEq/L (5,5 mmol/L), es la más grave de las alteraciones electrolíticas, por el riesgo de provocar arritmias ventriculares letales de forma rápida. Ante toda hiperpotasemia, lo primero es descartar la existencia de una seudohiperpotasemia, que consiste en elevaciones ficticias del potasio sérico por liberación del potasio de las células sanguíneas en el tubo de laboratorio. Se puede observar en situaciones de hemólisis *in vitro*, trombocitosis y leucocitosis marcadas. La seudohiperpotasemia por hemólisis *in vitro* puede ser confirmada al observar la tonalidad rojiza del suero. La inducida por trombocitosis o leucocitosis grave puede confirmarse mediante la determinación simultánea de potasio en suero y plasma; el potasio en plasma será normal. Para diferenciar entre la hiperpotasemia verdadera y la seudohiperpotasemia también es útil registrar un ECG, para descartar la presencia de trastornos del trazado asociados a la hiperpotasemia verdadera.

Etiología

La hiperpotasemia verdadera está producida por un balance positivo de potasio (defecto de eliminación o exceso de aporte) o por una salida rápida del potasio del espacio intracelular al extracelular (cuadro 93-2). En la práctica clínica, la mayoría de las situaciones de hiperpotasemia tienen un origen multifactorial y con frecuencia en presencia de grados variables de insuficiencia renal.

Cuadro 93-2 **Causas de hiperpotasemia**

Seudohiperpotasemia

Hemólisis
Trombocitosis

Leucocitosis marcada

Defecto de eliminación renal

Insuficiencia renal aguda y crónica
Hipoaldosteronismo hiporreninémico
    Nefropatía diabética
    Uropatía obstructiva
    Nefropatía intersticial crónica
Insuficiencia suprarrenal (enfermedad de Addison)
Fármacos que inhiben la excreción renal de potasio
Alteraciones renales que alteran el túbulo distal
Trasplante renal
Lupus eritematoso sistémico
Drepanocitosis
Amiloidosis-mieloma múltiple

Alteraciones en la distribución del potasio

Déficit de insulina
Bloqueantes β-adrenérgicos
Acidosis metabólica o respiratoria
Parálisis periódica hiperpotasémica familiar

Liberación de potasio por destrucción celular

Rabdomiólisis
Lisis tumoral
Quemaduras
Traumatismo
Hematomas
Ejercicio físico intenso

Defecto de eliminación renal

La causa más frecuente de hiperpotasemia verdadera es la *insuficiencia renal aguda* o *crónica*. En general, en la insuficiencia renal no se observa hiperpotasemia hasta que el filtrado glomerular se ha reducido a valores muy bajos (< 10-15 mL/min). La hiperpotasemia es mucho más frecuente en el contexto de la insuficiencia renal aguda que en la crónica, por los mecanismos de compensación renal activados en la forma crónica. Además, el hipercatabolismo asociado con frecuencia a la insuficiencia renal aguda puede favorecer la aparición de hiperpotasemia. También se produce hiperpotasemia con reducciones moderadas del filtrado glomerular si existe una disminución de la secreción de potasio en el túbulo distal y colector. Esto ocurre en el *hipoaldosteronismo hiporreninémico*, también denominado *acidosis tubular renal de tipo IV* (v. cap. 109, Enfermedades del túbulo renal). La *enfermedad de Addison* también se acompaña con frecuencia de hiperpotasemia. Algunos pacientes con trasplante renal, lupus eritematoso sistémico, drepanocitosis, amiloidosis y mieloma múltiple presentan hiperpotasemia por un defecto específico del túbulo distal en la secreción de potasio, independiente del efecto de la aldosterona.

Muchos fármacos pueden inducir hiperpotasemia, especialmente en presencia de insuficiencia renal. Los *diuréticos ahorradores de potasio*, espironolactona, eplerenona, triamtereno y amilorida, son causa frecuente de hiperpotasemia. La espironolactona es un inhibidor competitivo de la aldosterona en el túbulo distal y colector, que disminuye la excreción renal de potasio. El triamtereno y la amilorida bloquean los canales de sodio en el túbulo colector. El *trimetoprim* y la *pentamidina* bloquean también los canales de sodio del túbulo colector, lo que puede desencadenar hiperpotasemia. La *ciclosporina A* y el *tacrolimus* bloquean la bomba Na-K-ATPasa del túbulo distal. Diversos fármacos, por su efecto sobre la síntesis de aldosterona, pueden inducir hiperpotasemia. Los IECA, los ARA-II y el inhibidor de la renina (aliskiren) disminuyen la síntesis de aldosterona y pueden inducir hiperpotasemia, especialmente en presencia de disfunción renal. Los AINE inhiben la síntesis de renina y, secundariamente, de aldosterona. La *heparina* inhibe la síntesis de aldosterona en la corteza suprarrenal, al disminuir el número y la afinidad de los receptores de la angiotensina II en la zona glomerulosa de la corteza suprarrenal. El *tacrolimus* también disminuye la síntesis de aldosterona.

Alteraciones en la distribución del potasio

Otro mecanismo de desarrollo de hiperpotasemia es el paso de potasio del compartimento intracelular al extracelular. Esto ocurre en situaciones como la acidosis metabólica o respiratoria y en estados de hiperosmolalidad. La *hiperosmolalidad* que acompaña a la hiperglucemia grave puede inducir hiperpotasemia, en especial en diabéticos con insuficiencia renal. El mecanismo patogenético implicado es el aumento en la concentración intracelular de potasio debido a la deshidratación intracelular y la posterior salida pasiva de potasio al espacio extracelular. Otros factores que pueden influir en esta situación son la ausencia de insulina y el posible hipoaldosteronismo hiporreninémico asociado a la diabetes. La intoxicación aguda por *fluoruro sódico* (veneno contra ratas) provoca una hiperpotasemia grave por salida masiva de potasio de la célula. La *parálisis periódica hiperpotasémica* es una enfermedad hereditaria autosómica dominante, secundaria a una mutación en los canales de sodio de la membrana celular, y que consiste en episodios súbitos de parálisis muscular asociados a hiperpotasemias graves. La hiperpotasemia se produce por el paso masivo y rápido de potasio del espacio intracelular al extracelular, desencadenado con frecuencia por el ejercicio físico intenso o por la ingesta de potasio. Por mecanismos no bien aclarados, la acetazolamida y el salbutamol evitan los episodios de hiperpotasemia y las crisis de parálisis periódica asociada. Otros fármacos actúan de manera que facilitan la salida de potasio del interior de la célula y pueden desarrollar hiperpotasemia, como los *antagonistas* β_2*-adrenérgicos* (propranolol, nadolol), el anestésico *succinilcolina*, la perfusión del aminoácido *arginina* o la *somatostatina* que inhibe la síntesis endógena de insulina. La *intoxicación digitálica* se acompaña con frecuencia de hiperpotasemia por inhibición de la bomba Na-K-ATPasa en el músculo.

Liberación de potasio por destrucción celular

La destrucción celular masiva en circunstancias como traumatismos, quemaduras, hematomas, rabdomiólisis, hipertermia maligna, ejercicio intenso, hemólisis o lisis tumoral posquimioterapia, se asocia con frecuencia a hiperpotasemia por la salida de potasio del espacio intracelular al extracelular. Además, en muchas de estas circunstancias se asocia un

cierto grado de insuficiencia renal aguda, que facilita la hiperpotasemia por un defecto asociado de eliminación renal.

Cuadro clínico

La hiperpotasemia se manifiesta principalmente en forma de alteraciones neuromusculares y cardíacas. En el sistema neuromuscular puede producir parestesias, debilidad muscular, incluso parálisis flácida y parada respiratoria. En los pacientes con insuficiencia renal, la debilidad brusca de las piernas o la dificultad para andar deben hacer sospechar la presencia de hiperpotasemia. Sin embargo, el principal peligro de la hiperpotasemia lo constituye su efecto sobre la conducción cardíaca. Por este motivo, el ECG es fundamental para valorar el riesgo que comporta la hiperpotasemia. La alteración electrocardiográfica inicial asociada a la hiperpotasemia es la aparición de ondas T picudas, que aparecen con concentraciones séricas de potasio de alrededor de 6,5 mEq/L (6,5 mmol/L). Con valores de potasio sérico superiores 7-8 mEq/L (7-8 mmol/L) se prolonga el intervalo PR, se pierde la onda P y más tarde se produce un ensanchamiento del complejo QRS (fig. 93-2). Cuando el potasio sérico excede los 8 mEq/L (8 mmol/L), el QRS puede converger con la onda T y formar una onda sinuosa, hasta producir una parada cardíaca. En cualquier punto de esta progresión pueden aparecer arritmias ventriculares.

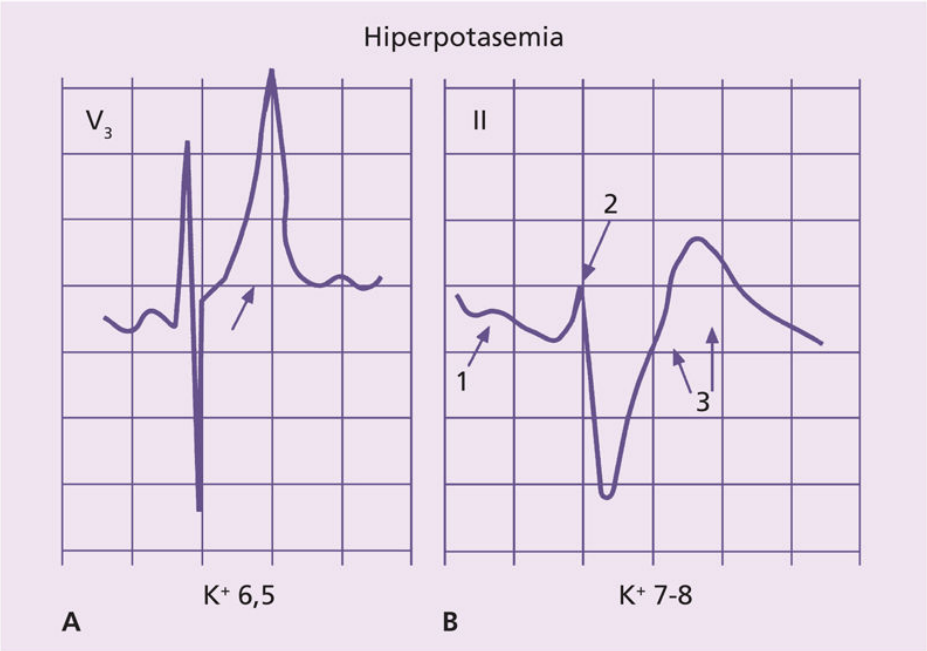


FIGURA 93-2 Alteraciones del ECG en la hiperpotasemia. **A.** Inicialmente, la hiperpotasemia (K^+ 6,5 mEq/L o 6,5 mmol/L) produce ondas T altas y picudas. **B.** Al agravarse (K^+ 7-8 mEq/L o 7-8 mmol/L) se pierde la onda P *(1),* se ensancha el QRS *(2)* y converge con la onda T *(3).*

La hiperpotasemia también tiene una serie de efectos hormonales. Estimula la secreción de aldosterona por las suprarrenales y la de insulina y glucagón por el páncreas y, por contra, inhibe la producción de renina. En el riñón, la hiperpotasemia mantenida provoca defectos de acidificación urinaria por disminución de la bomba H-K-ATPasa en el túbulo colector y por la reducción en la síntesis de amonio.

Tratamiento

La hiperpotasemia grave con alteraciones electrocardiográficas constituye una situación crítica, con necesidad de tratamiento urgente. El tratamiento de la hiperpotasemia se basa en tres tipos de medidas, que con frecuencia deberán combinarse para aumentar su eficacia, especialmente en las hiperpotasemias graves. Estas medidas son la estabilización miocárdica, la transferencia del potasio del espacio extracelular al intracelular y la eliminación de potasio del organismo mediante diuréticos, resinas de intercambio catiónico y diálisis.

Estabilización miocárdica

La administración i.v. de gluconato cálcico (10-30 mL de una solución al 20% en 1 min) no modifica el potasio sérico, pero mejora de forma inmediata el ECG. El efecto del gluconato cálcico es transitorio y en algunos casos se precisa una segunda administración.

Transferencia del potasio del espacio extracelular al intracelular

La transferencia del potasio del espacio extracelular al intracelular se realiza para disminuir rápidamente el potasio sérico mediante la utilización de insulina, β_2-agonistas y bicarbonato sódico. A pesar de la eficacia y rapidez de esta medida, no puede olvidarse su carácter temporal, ya que no se modifica el capital total de potasio, y la desaparición de la acción de estos fármacos se acompaña con frecuencia de la reaparición de la hiperpotasemia.

La insulina constituye la vía más rápida y eficaz de disminuir el potasio sérico; su efecto se observa 15 min después de la administración. La administración de 10 U de insulina rápida junto con 50 mL de dextrosa al 50%, seguido por una perfusión de dextrosa al 5%, representa el tratamiento de elección en la hiperpotasemia grave.

La glucosa se administra conjuntamente con la insulina para prevenir la hipoglucemia; no es recomendable superar la proporción de 1 U de insulina por cada 4 g de glucosa porque puede producir hipoglucemia, sobre todo en pacientes de edad avanzada. En enfermos con hiperglucemia intensa es suficiente con la administración aislada de insulina, sin que se necesite la perfusión concomitante de glucosa por el riesgo de un efecto paradójico al incrementar el potasio sérico.

Los β_2-agonistas administrados por vía inhalatoria o endovenosa producen una entrada rápida de potasio en la célula, que permite controlar de forma transitoria la hiperpotasemia. La administración de 0,5 mg de salbutamol por vía i.v. es un método rápido, seguro y eficaz de tratar la hiperpotasemia, aunque preferentemente se usa la vía inhalatoria, 10-20 mg en 4 mL de suero salino inhalado durante 10 min. Su único efecto secundario es la inducción de taquicardia transitoria. El efecto de los β_2-

agonistas es sinérgico al efecto de la insulina. El bicarbonato sódico, a razón de 40-150 mEq por vía i.v., facilita la entrada de potasio al interior de las células en un intervalo de 3-4 h, sobre todo en enfermos acidóticos, pero también en pacientes con un pH sanguíneo normal.

Eliminación de potasio del organismo

Los *diuréticos*, especialmente del asa (furosemida), aumentan la excreción urinaria de potasio en pacientes con función renal preservada. Las *resinas* de intercambio catiónico actúan en el intestino para intercambiar potasio por sodio en igual proporción. Su efecto es relativamente lento y se precisan 4-6 h para observar un descenso del potasio. Cada gramo de resina elimina de 0,5 a 1 mEq de potasio. La vía rectal es más eficaz y rápida que la vía oral.

Finalmente, la *hemodiálisis* o la *diálisis peritoneal* constituyen métodos eficaces de eliminación del potasio corporal y de corrección de la hiperpotasemia, particularmente útil en los pacientes con insuficiencia renal aguda o crónica y en casos de hipercatabolismo.

En pacientes con hiperpotasemias moderadas sin cambios electrocardiográficos suele ser suficiente con la administración de resinas de intercambio catiónico o diuréticos de asa, además de suspender la administración del fármaco responsable de la hiperpotasemia.

Bibliografía especial

Ben Salem C, Badreddine A, Fathallah N, Slim R, Hmouda H. Drug-induced hyperkalemia. *Drug Saf*. 2014;37:677–692.

Kardalas E, Paschou SA, Anagnostis P, Muscogiuri G, Siasos G, Vryonidou A. Hypokalemia: a clinical update. *Endocr Connect*. 2018;7:R135–R146.

Kovesdy CP. Management of hyperkalaemia in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2014;10:653–662.

Lakkis JI, Weir MR. Hyperkalemia in the Hypertensive Patient. *Curr Cardiol Rep*. 2018;20:12–18.

Long B, Warix JR, Koyfman A. Controversies in Management of Hyperkalemia. *J Emerg Med*. 2018;55:192–205.

Alteraciones del metabolismo del calcio, del fósforo y del magnesio

J.V. Torregrosa Prats

A. Torres Ramírez

Regulación hormonal del balance calcio-fósforo

La regulación de la homeostasis del calcio y el fósforo depende de la acción de las denominadas *hormonas calciotropas:* hormona paratiroidea (PTH), calcitriol ($1,25[OH]_2D_3$), calcitonina y del factor de crecimiento fibroblástico (FGF-23). La PTH regula las concentraciones de calcio a través de tres mecanismos: aumento de la resorción ósea, estímulo de la metabolización renal de calcidiol en vitamina D activa (calcitriol) y reabsorción de calcio en el túbulo distal y colector. Por otro lado, la PTH es una hormona fosfatúrica. El calcitriol o $1,25(OH)_2D_3$ actúa también a tres niveles: estimula la absorción intestinal de calcio y fósforo, la resorción ósea de calcio y fósforo y frena la síntesis y secreción de PTH. La calcitonina disminuye la calcemia a través de una inhibición de resorción ósea. Y, por último, el FGF-23 fundamentalmente aumenta la fosfaturia, inhibe la síntesis de calcitriol y aumenta la secreción de PTH.

Del total del calcio plasmático, un 40% se encuentra unido a albúmina, un 10% lo hace con diferentes aniones (citrato, fosfato, bicarbonato) y un 50% se encuentra de forma libre o ionizada. Los cambios en las concentraciones de calcio iónico son los fisiológicamente relevantes y son detectados por el *receptor de calcio* en la paratiroides y el túbulo renal. El fósforo plasmático está compuesto por fosfolípidos, ésteres de fosfato y fósforo inorgánico. El fósforo inorgánico es el que se encuentra bajo control homeostático. La concentración plasmática de fósforo se mantiene fundamentalmente a través de los cambios en la excreción urinaria de fosfato, que está regulada por el FGF-23 y la PTH.

Hipercalcemia

Concepto

Los mecanismos de regulación mencionados mantienen la concentración sérica de calcio total en los límites normales de 8,5 a 10,5 mg/dL (2,1-2,6 mmol/L).

Si los valores son superiores, existe hipercalcemia, aunque antes hay que descartar que no se trate de una *seudohipercalcemia*, en la que las elevaciones del calcio sérico total se deben a un incremento en la concentración de sus proteínas transportadoras (albúmina o una paraproteína). Por cada g/dL (mmol/L) de elevación de la albúmina, se eleva el calcio total 0,8 mg/dL (0,2 mmol/L).

Etiología

La hipercalcemia verdadera constituye un problema clínico común y se produce cuando la entrada de calcio en el torrente sanguíneo es superior a su excreción por orina. Las fuentes más importantes de aporte de calcio son el intestino y el hueso, y resulta útil clasificar las hipercalcemias atendiendo a estos dos orígenes (cuadro 94-1). Más del 90% de los casos de hipercalcemia son debidos a neoplasias o a hiperparatiroidismo primario. Globalmente, el hiperparatiroidismo primario es la primera causa de hipercalcemia, aunque en el ámbito hospitalario lo son las neoplasias.

Cuadro 94-1 **Causas de hipercalcemia**

Aumento de la resorción ósea

- Hiperparatiroidismo primario
- Hiperparatiroidismo secundario y terciario
- Tumores sólidos
  - Metástasis
  - Hipercalcemia humoral maligna (proteína relacionada con la hormona paratiroidea) (tumores sólidos no metastásicos:

pulmón, cerebro, cuello, esófago, riñón, vejiga y ovario)
Hipertiroidismo
Inmovilización
Otros (hipervitaminosis A, ácido retinoico)

Aumento de la absorción intestinal

Con disminución de eliminación renal
Insuficiencia renal crónica
Síndrome de leche y alcalinos
Asociado a aumento de vitamina D
Uso de derivados de la vitamina D
Producción extrarrenal de calcitriol
Granulomatosis (sarcoidosis, beriliosis, coccidioidomicosis, histoplasmosis, lepra, granulomas inducidos por silicona, tuberculosis)
Linfoma de Hodgkin y no hodgkiniano

Miscelánea

Fármacos: litio, tiazidas, teofilina
Insuficiencia renal aguda por rabdomiólisis
Insuficiencia suprarrenal
Feocromocitoma
Acromegalia
Hipercalcemia hipocalciúrica familiar e hiperparatiroidismo grave neonatal

Hipercalcemia por aumento de la resorción ósea

Hiperparatiroidismo primario

En el 80%-85% de los casos se debe a un adenoma único de las paratiroides, en el 15% a hiperplasia difusa y en el 1%-3% de los pacientes a carcinoma de paratiroides. El hiperparatiroidismo debido a hiperplasia es

especialmente frecuente cuando forma parte de los síndromes familiares de neoplasia endocrina múltiple (MEN).

Hiperparatiroidismo secundario o terciario

En pacientes con enfermedad renal crónica sin tratamiento renal sustitutivo (diálisis o trasplante renal) suele asociarse a hipocalcemia. En pacientes con enfermedad renal crónica en diálisis puede producir hipercalcemia, que es debida a un hiperparatiroidismo más acusado con hiperplasia nodular de las glándulas paratiroides y concentraciones de PTH séricas elevadas difícilmente controlables con tratamiento médico, de ahí que también se pueda denominar *hiperparatiroidismo terciario.* La persistencia del hiperparatiroidismo secundario (también llamado *terciario*) después del trasplante renal se manifiesta con hipercalcemia (aproximadamente en un 10% de los pacientes), y en este caso suele ir acompañada de hipofosfatemia.

Hipercalcemia asociada a neoplasias

Un 10%-20% de los enfermos con neoplasia desarrolla hipercalcemia, generalmente en las fases tardías de la enfermedad, y el diagnóstico suele ser evidente. Las neoplasias que más comúnmente producen hipercalcemia son el cáncer de mama, el de pulmón y el mieloma múltiple. En el contexto de una neoplasia, la hipercalcemia puede producirse por tres mecanismos distintos: a) *metástasis osteolíticas* con liberación local de citocinas como IL-1, y TNF-α; b) liberación a la circulación por el tumor de la *proteína relacionada con la PTH* (PTHrP), que se denomina *hipercalcemia humoral maligna*. La PTHrP tiene una gran homología con el extremo aminoterminal de la PTH que le permite unirse al receptor de PTH de tipo 1, estimular la adenilato ciclasa y reproducir la mayoría de sus acciones (aumento de resorción ósea, fosfaturia y aumento de la conservación renal de calcio). Los efectos de la PTHrP sobre la síntesis renal de calcitriol son menos potentes que los de la PTH. De hecho, las concentraciones de calcitriol en este tipo de neoplasias suelen estar normales o disminuidas. Es la causa más frecuente de hipercalcemia en los tumores sólidos no metastásicos, y c) *producción de calcitriol* por el tumor, o por los linfocitos, como se puede observar en los linfomas de Hodgkin o no hodgkiniano.

Finalmente, y por razones desconocidas, el hiperparatiroidismo primario es más frecuente en los pacientes con neoplasias que en la población general, lo cual implica que, aunque el diagnóstico de hipercalcemia por neoplasia sea evidente, se recomiende medir los valores de PTH siempre que de ello se deriven cambios en el enfoque del paciente.

Otras causas

Hipertiroidismo. Un 10%-20% de los pacientes presentan hipercalcemia asintomática que no suele ser superior a 11,5 mg/dL (2,8 mmol/L), secundaria a un aumento del remodelado óseo.

Pacientes inmovilizados. No es frecuente, siendo la hipercalciuria aislada más frecuente que la hipercalcemia, excepto en individuos menores de 25 años de edad, en los que el remodelado óseo está aumentado. En adultos inmovilizados que desarrollan hipercalcemia suele existir una enfermedad de base con remodelado óseo aumentado, enfermedad de Paget o insuficiencia renal.

Hipercalcemia por aumento de la absorción intestinal de calcio

Asociada a menor excreción renal de calcio

En los sujetos normales, una ingesta elevada de calcio no produce hipercalcemia al aumentar rápidamente la calciuria. Sin embargo, cuando en esta circunstancia la excreción renal de calcio está disminuida, puede aparecer hipercalcemia. Esto ocurre en dos situaciones: a) *insuficiencia renal en estadios avanzados o en diálisis*, si se emplean cantidades elevadas de calcio oral, habitualmente como captores orales del fósforo (carbonato o acetato de calcio), y b) *síndrome de leche y alcalinos*, en cuyo caso la alcalosis metabólica generada por el aporte de carbonato estimula la reabsorción tubular de calcio.

Asociada a aumento de vitamina D

Hipervitaminosis D

La administración de dosis altas de calcidiol (25[OH]D_3) o de vitamina D nativa (colecalciferol, ergocalciferol) puede producir hipercalcemia e hipercalciuria difíciles de controlar, debido a que la vitamina se deposita en músculo, hígado y tejido adiposo, liberándose lentamente, mientras que la hipercalcemia por administración de calcitriol, α-calcidiol o *paricalcitol* desaparece en 24-48 h al tratarse de metabolitos menos lipofílicos. Por último, el *calcipotriol* tópico, un análogo de la vitamina D utilizado en ciertas enfermedades dermatológicas, también puede producir hipercalcemia.

Sarcoidosis y otras granulomatosis

Las enfermedades granulomatosas, en particular la sarcoidosis, pero también aquellas debidas a coccidioidomicosis, histoplasmosis, beriliosis, tuberculosis y a los granulomas inducidos por silicona, suelen provocar hipercalcemia. La hipercalcemia está mediada por la síntesis de calcitriol en los macrófagos del granuloma, por lo que la PTH sérica está disminuida.

Miscelánea

Litio

El litio interfiere en la señalización del receptor de calcio; por tanto, en presencia de litemias elevadas, se necesitan concentraciones más altas de calcio para inhibir la secreción de PTH.

Tiazidas

Los diuréticos tiazídicos incrementan la reabsorción tubular renal de calcio. En sujetos normales, la calcemia no llega a elevarse por encima de los valores normales. En cambio, en sujetos con un aumento de la resorción ósea o con un aumento de la absorción intestinal de calcio, la administración de tiazidas suele producir una leve hipercalcemia.

Insuficiencia renal aguda

En la fase poliúrica de la insuficiencia renal aguda, en especial la debida a rabdomiólisis, se puede observar hipercalcemia. Esto se debe principalmente a la movilización del calcio acumulado en el músculo

lesionado, aunque otros factores, como la corrección de la hiperfosforemia, pueden desempeñar un papel importante.

Insuficiencia suprarrenal

Las causas de la hipercalcemia son múltiples, siendo la más relevante el aumento de la reabsorción tubular renal de calcio secundario a la contracción de volumen.

Feocromocitoma

La hipercalcemia suele estar relacionada en esta circunstancia con un hiperparatiroidismo primario encuadrado en un síndrome de MEN-I.

Mutaciones del receptor de calcio

La *hipercalcemia hipocalciúrica familiar* es una enfermedad autosómica dominante producto de una mutación del gen que codifica al receptor de calcio y que ocasiona pérdida de su función. La menor sensibilidad de las paratiroides al calcio extracelular condiciona unas concentraciones normales o discretamente elevadas de PTH en presencia de hipercalcemia, pero que son suficientes para provocar aumento de la reabsorción tubular de calcio.

Diagnóstico

En primer lugar, se debe determinar la concentración de proteínas totales y albúmina para asegurarse de que se trata de una hipercalcemia verdadera, así como el calcio iónico (fig. 94-1).

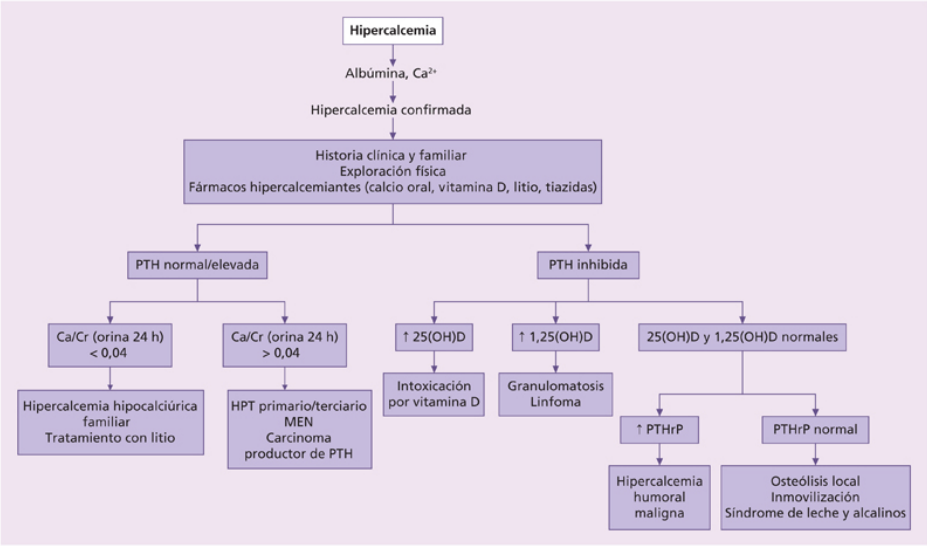


FIGURA 94-1 Diagnóstico diferencial de la hipercalcemia. HPT: hiperparatiroidismo; MEN: síndrome de neoplasia endocrina múltiple; PTH: hormona paratiroidea; PTHrP: proteína relacionada con la hormona paratiroidea.

A continuación, y considerando que más del 90% de los casos de hipercalcemia se deben a hiperparatiroidismo primario o neoplasia, la simple historia clínica y exploración física aportarán una valiosa información. En el hiperparatiroidismo primario el paciente suele estar asintomático, con una exploración física normal, con hipercalcemia de larga duración, y es raro que los valores séricos de calcio sean superiores a 11-11,5 mg/dL (2,7-2,8 mmol/L). En las neoplasias, la hipercalcemia se suele descubrir cuando la enfermedad está evolucionada y el estado general del paciente, comprometido, y los valores séricos de calcio frecuentemente son superiores a 13 mg/dL (3,2 mmol/L). En la historia clínica siempre hay que indagar el consumo de fármacos como litio, tiazidas y sobre todo de preparados de calcio y vitamina D. Finalmente, una historia familiar de hipercalcemia orienta a un hiperparatiroidismo primario con o sin MEN o a una hipercalcemia hipocalciúrica familiar.

Tras la correcta historia clínica, el siguiente paso será la determinación analítica de PTH, calcidiol, calcitriol y el cociente calcio/creatinina en orina. La determinación de la concentración sanguínea de PTH establece el diagnóstico de la hipercalcemia con una precisión del 99%. Los límites normales son de 10-65 pg/mL (10-65 ng/L), y la respuesta fisiológica a la hipercalcemia es un descenso de la PTH por debajo de 20-30 pg/mL (20-30

ng/L). Ante la presencia de hipercalcemia con concentraciones de PTH normal o elevadas o pobremente inhibidas (más de 20-30 pg/mL [20-30 ng/L]) habrá que medir la calciuria. En la mayoría de las hipercalcemias (hiperparatiroidismo primario o terciario, MEN, carcinoma de paratiroides), la calciuria se encuentra dentro de valores normales o ligeramente elevados por el aumento de la carga filtrada. Sin embargo, la presencia de hipocalciuria definida como un cociente calcio-creatinina (ambos en mg/dL) menor de 0,04 (o una excreción fraccional inferior al 1%) es típica de hipercalcemia hipocalciúrica familiar, o de tratamiento con litio.

Cuando la PTH está adecuadamente inhibida (menos de 20-30 pg/mL) el origen de la hipercalcemia hay que buscarlo en alguna de las otras causas (v. cuadro 94-1) y, por su frecuencia, la primera sospecha debe ser una neoplasia. Cuando el diagnóstico no es evidente, se puede recurrir a la determinación de las concentraciones circulantes de vitamina D: $25(OH)D_3$ y $1,25(OH)_2D_3$. En la intoxicación por vitamina D como colecalciferol o calcidiol, las concentraciones de $25(OH)D_3$ se encuentran elevadas. Los valores elevados de $1,25(OH)_2D_3$ son propios de las enfermedades granulomatosas, sobre todo la sarcoidosis, y de trastornos linfoproliferativos. En las neoplasias con lesiones osteolíticas y en aquellas con hipercalcemia humoral maligna, las concentraciones de ambos metabolitos son normales o bajas.

La determinación de las concentraciones circulantes de PTHrP nos podrá ayudar en el diagnóstico. Valores de PTHrP superiores a 1,5 pmol/L confirman el diagnóstico de hipercalcemia humoral maligna.

Cuadro clínico

La sintomatología es muy variable, según la magnitud y rapidez de la instauración de la hipercalcemia, así como de la enfermedad de base.

La *crisis hipercalcémica* constituye una emergencia médica producto de una hipercalcemia intensa (superior a 14-15 mg/dL [3,5-3,7 mmol/L]) y que se caracteriza básicamente por deshidratación, insuficiencia renal y obnubilación progresiva. Si no se trata, puede complicarse con la aparición de insuficiencia renal aguda oligúrica, coma y arritmias ventriculares. La crisis hipercalcémica se observa con mayor frecuencia en las neoplasias,

pero, aunque excepcionalmente, también puede ocurrir en el curso del hiperparatiroidismo primario o en la intoxicación por vitamina D.

En la hipercalcemia de evolución subaguda, la *anorexia* y el *estreñimiento* suelen ser las primeras manifestaciones digestivas, seguidas por las náuseas y vómitos. También se ha observado un aumento de incidencia de *úlcera péptica* y de *pancreatitis.*

La hipercalcemia, especialmente si es intensa y aguda, puede asociarse a HTA con renina plasmática alta. El *acortamiento del intervalo QT* es el signo electrocardiográfico más característico, y no hay que olvidar que potencia el efecto de la digital sobre el corazón y puede inducir arritmias importantes.

En el sistema nervioso, las primeras manifestaciones son apatía, dificultad para la concentración, insomnio y estado depresivo. En los casos graves se añaden somnolencia, confusión y coma.

En el riñón, la hipercalcemia antagoniza el efecto de la hormona antidiurética (ADH) sobre el túbulo distal y colector e induce cierto grado de *diabetes insípida nefrogénica.* La hipercalcemia puede producir una *disminución aguda y reversible del filtrado glomerular,* debida posiblemente a vasoconstricción arteriolar. Las formas crónicas de hipercalcemia pueden conducir a nefrolitiasis, nefrocalcinosis, *nefropatía intersticial* y, finalmente, a insuficiencia renal crónica.

Tratamiento

El objetivo es disminuir la concentración de calcio extracelular mediante actuación a distintos niveles: aumento de su excreción renal, inhibición de su resorción ósea y disminución de su absorción intestinal. Como medida general, se debe evitar la inmovilización. El grado de hipercalcemia, así como la rapidez de su instauración, condiciona tanto la clínica como la urgencia del tratamiento. Cuando la calcemia es inferior a 12 mg/dL (3 mmol/L) y el paciente permanece asintomático, no se requiere tratamiento inmediato, sino la corrección de la causa.

Aumento de la excreción renal de calcio

En los pacientes sintomáticos la expansión del volumen extracelular mediante la infusión de suero salino isotónico debe ser el primer paso. Suele comenzarse con 200-500 mL/h si la función cardíaca del paciente lo permite, para mantener una diuresis de 100-150 mL/h. Una vez normalizada la volemia, se pueden emplear diuréticos de asa (furosemida 20-40 mg/4-6 h, que producen un aumento de la excreción renal de sodio y calcio; no deben utilizarse las tiazidas, pues aumentan la reabsorción distal de calcio. En la hipercalcemia más grave (calcemia superior a 14 mg/dL, con poca respuesta diurética) y en especial con función renal seriamente comprometida, una solución segura y práctica puede ser la *hemodiálisis* con concentración baja de calcio en el líquido de diálisis.

Disminución de la resorción ósea

La *calcitonina* de salmón disminuye la resorción ósea. Su acción hipocalcemiante se observa en pocas horas, pero su efecto dura sólo 48-72 h. Se administra a dosis de 4-8 UI/kg vía i.m. o s.c. cada 6-12 h. La rapidez de su acción aconseja su uso de entrada en la hipercalcemia grave para dar tiempo a que actúen agentes más potentes.

Los *bisfosfonatos* son análogos del pirofosfato con una gran afinidad por el hueso, donde inhiben la resorción. En el tratamiento de la hipercalcemia se puede utilizar una infusión intravenosa de pamidronato (60-90 mg diluido en suero fisiológico que pasará en al menos 1 h), ibandronato (3 mg en 1 h) o ácido zoledrónico (4 mg en al menos 15 min). El ácido zoledrónico es también muy útil en la prevención de la recurrencia en la hipercalcemia tumoral.

El *denosumab*, un anticuerpo monoclonal análogo de la osteoprotegerina, provoca una franca inhibición de la resorción ósea y el consiguiente descenso de la calcemia. Puede sustituir a los bifosfonatos en la prevención de la recurrencia en la hipercalcemia tumoral. Se suele comenzar con una dosis subcutánea de 60 mg o de 120 mg en la enfermedad ósea metastásica.

Los *calcimiméticos* (cinacalcet) alteran la conformación del receptor-sensor de calcio aumentando su sensibilidad al calcio, por lo que facilitan una mayor inhibición de la secreción de PTH y la consiguiente reducción de la calcemia. Son útiles para el control de hipercalcemias moderadas por

hiperparatiroidismo primario, secundario o hiperparatiroidismo persistente después del trasplante renal.

Disminución de la absorción intestinal de calcio

En situaciones de aumento de vitamina D (endógena o exógena), los glucocorticoides pueden ser útiles, ya que disminuyen la absorción intestinal de calcio y la producción de calcitriol, y aumentan discretamente su excreción renal. Comienzan a actuar a los 2-5 días de iniciado el tratamiento, y se puede empezar con 1 mg/kg de peso y día de prednisona.

Hipocalcemia

Concepto

La hipocalcemia se define como un descenso de la concentración de calcio total por debajo de 8,5 mg/dL (2,1 mmol/L) en ausencia de hipoalbuminemia, o de la concentración de calcio iónico por debajo de 1,05 mmol/L.

Etiología

La hipocalcemia puede aparecer como consecuencia de la formación de complejos intravasculares o la salida de calcio del compartimento sanguíneo, por disminución de la resorción ósea o por disminución del aporte de calcio desde el intestino (cuadro 94-2).

Cuadro 94-2 **Causas de hipocalcemia**

Ligamiento intravascular de calcio

Quelantes/ligantes del calcio (citrato, acidosis láctica, EDTA, foscarnet)

Salida de calcio del compartimento sanguíneo (depósito extravascular)

Hiperfosforemia (enfermedad renal crónica, altas dosis de fosfato, rabdomiólisis, síndrome de lisis tumoral)
Pancreatitis aguda
Metástasis osteoblásticas (próstata)
Síndrome del hueso hambriento (posparatiroidectomía)

Disminución de la resorción ósea

Hipoparatiroidismo

Intervención quirúrgica de paratiroides o cuello
Irradiación
Infiltración (hemocromatosis, amiloidosis)
Idiopático (síndrome poliglandular autoinmune, hipocalcemia autosómica dominante)
Hipermagnesemia intensa
Enfermos críticos (sepsis y grandes quemados)

Resistencia ósea a la PTH (seudohipoparatiroidismo)

Insuficiencia renal crónica
Hipomagnesemia

Fármacos

Intoxicación por flúor
Tratamiento con antirresortivos (bisfosfonatos o denosumab)

Disminución de la absorción intestinal

Deficiencia de vitamina D
Dieta e insolación insuficientes
Síndromes malabsortivos
Intervención quirúrgica del tracto digestivo superior
Enfermedad hepatobiliar
Insuficiencia renal
Síndrome nefrótico
Anticonvulsionantes (difenilhidantoína y barbitúricos)

EDTA: ácido etilendiaminotetraacético; PTH: hormona paratiroidea.

Formación de complejos intravasculares

El calcio puede formar complejos con sustancias aniónicas disponibles en el espacio intravascular. Es el caso de la administración de *citrato* durante las

politransfusiones de sangre o plasma, así como en la plasmaféresis o recambios plasmáticos y del exceso de lactato en la acidosis láctica debida a *shock* o sepsis. La administración de quelantes del calcio como el EDTA, utilizado en la intoxicación por ciertos metales, o de *foscarnet*, que se emplea para el tratamiento de la enfermedad por citomegalovirus, también puede producir hipocalcemia aguda.

Salida de calcio del compartimento sanguíneo

Hiperfosforemia

Se forman complejos fosfocálcicos que se depositan en tejidos blandos, para dar lugar a hipocalcemia.

Pancreatitis

Existe una liberación de ácidos grasos libres tras la autodigestión de la grasa mesentérica, los cuales ligan el calcio formando sales cálcicas. Además, la respuesta de las paratiroides a la hipocalcemia resultante es inadecuada en parte por la hipomagnesemia acompañante.

Metástasis osteoblásticas

En especial las de próstata, pueden acompañarse de hipocalcemia debida a la aposición de calcio en el hueso. Un mecanismo similar ocurre en el *síndrome del hueso hambriento* que aparece tras la paratiroidectomía. La rápida aposición ósea de minerales determina que con frecuencia se acompañe de hipofosforemia e hipomagnesemia.

Disminución de la resorción ósea

Disminución primaria de la secreción de PTH (hipoparatiroidismo)

Puede deberse a: a) intervención quirúrgica de paratiroides, tiroides o del cuello; b) irradiación o infiltración de las paratiroides (hemocromatosis, amiloidosis); c) *hipoparatiroidismo idiopático* en el contexto de un síndrome poliglandular autoinmune familiar de tipo 1, que se acompaña de candidiasis crónica mucocutánea e insuficiencia suprarrenal; d)

hipocalcemia autosómica dominante y mutación activante en el gen del receptor de calcio, que lo hace más sensible al calcio extracelular; e) hipermagnesemia marcada (más de 6 mg/dL [2,4 mmol/L]), y f) sepsis, grandes quemaduras y, en general, en los pacientes críticos ocurre un fenómeno similar por la acción inhibidora de citocinas y mediadores de la inflamación sobre la secreción de PTH.

Resistencia a la acción de la PTH *(seudohipoparatiroidismo)*

En estos casos se suele generar hipocalcemia que estimulará la secreción de PTH, de ahí que sea característica una elevación de sus concentraciones (enfermedad renal crónica, hipomagnesemia).

Fármacos

Intoxicación por flúor, tratamiento fármacos antirresortivos (bisfosfonatos o denosumab).

Disminución de absorción intestinal (hipovitaminosis D)

En el adulto, a través de una disminución de la absorción intestinal de calcio, el déficit de vitamina D provoca hipocalcemia e hiperparatiroidismo secundario. Los casos crónicos se acompañan de osteomalacia.

Cuadro clínico

La manifestación más característica de la hipocalcemia es la *tetania*, producida por un aumento de la irritabilidad neuromuscular. Empieza con parestesias circumorales y acras para seguir con espasmos musculares que pueden terminar en el característico *espasmo carpopedal.* La tetania latente puede ponerse de manifiesto con un ligero estímulo de la zona del nervio facial anterior al pabellón auditivo para producir una contracción de los músculos faciales *(signo de Chvostek)*, o mediante el inflado de un manguito de presión por encima del límite de la presión arterial sistólica durante 3 min para producir el espasmo carpal *(signo de Trousseau).* La hipocalcemia intensa aguda puede llegar a ocasionar *convulsiones* y edema de papila. Se puede dar toda una variedad de *trastornos extrapiramidales*, desde la coreoatetosis hasta el hemibalismo. En el sistema cardiovascular, la

hipocalcemia *alarga el intervalo QT* del ECG, disminuye la sensibilidad a la digital, reduce la contractilidad miocárdica y puede contribuir al desarrollo de *insuficiencia cardíaca* y *arritmias ventriculares.* La hipocalcemia crónica puede acompañarse de *cataratas.* En el hipoparatiroidismo existen con mucha frecuencia *alteraciones ectodérmicas:* dermatitis, eccema, psoriasis, alopecia o presencia de surcos transversales en uñas.

Diagnóstico

Inicialmente se debe confirmar la presencia de hipocalcemia verdadera mediante la corrección de las concentraciones de calcio por la albúmina y la determinación de calcio iónico, como se mencionó anteriormente (fig. 94-2). También se debe considerar que, en la alcalosis, ocurre un descenso del calcio iónico con calcemia total normal debido a un aumento de su unión a la albúmina. A continuación, la propia historia clínica determinará su causa en la mayoría de las ocasiones, como es el caso de la intervención quirúrgica de paratiroides o del cuello, la pancreatitis aguda o las politransfusiones. La determinación de las concentraciones de creatinina descarta la insuficiencia renal, y la de magnesio descartará la hipomagnesemia, todas ellas causas muy frecuentes de hipocalcemia. Posteriormente la determinación de la concentración de PTH, la de fósforo y del porcentaje de *reabsorción tubular de fósforo (%RTP)* nos ayudará en el diagnóstico. El %RTP se calcula a partir de la siguiente fórmula:

$$\%RTP = (1 - [Up \times Pcr/Ucr \times Pp]) \times 100$$

donde Up y Ucr corresponden a las concentraciones en una muestra de orina de fósforo y creatinina, respectivamente, y Pcr y Pp, a las concentraciones plasmáticas respectivas.

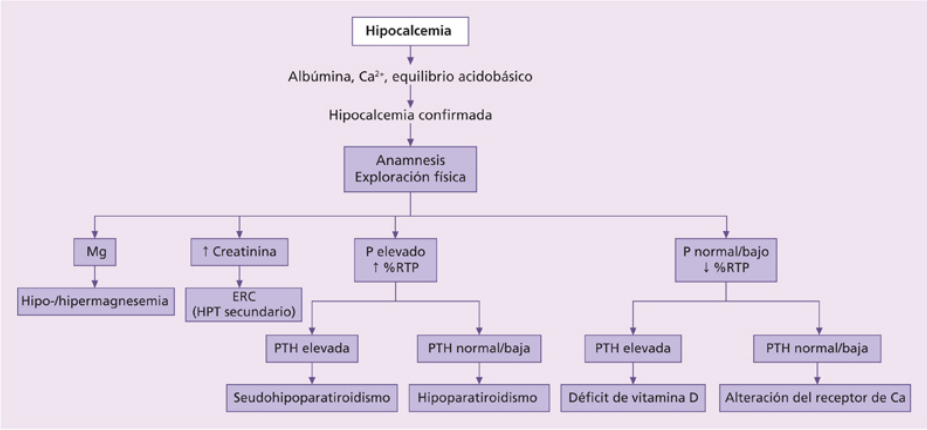


FIGURA 94-2 Diagnóstico diferencial de la hipocalcemia. Ca: calcio; ERC: enfermedad renal crónica; HPT: hiperparatiroidismo secundario; P: fósforo; PTH: hormona paratiroidea; RTP: reabsorción tubular de fósforo.

En el hipoparatiroidismo es característica la presencia de hipocalcemia, hiperfosforemia, %RTP elevado (superior al 95%) y concentraciones de PTH disminuidas; en cambio, en el seudohipoparatiroidismo, la PTH está elevada. Cuando el problema radica en un déficit de vitamina D, nos encontraremos un fósforo normal o bajo, el %RTP disminuido (inferior al 85%) y la PTH elevada, debiéndose determinar las concentraciones de vitamina D para su confirmación (tabla 94-1).

Tabla 94-1

Aproximación diagnóstica de la hipocalcemia según parámetros de laboratorio

Causa de la hipocalcemia	Fósforo	PTH	25-vitamina D	1,25-vitamina D
Enfermedad renal crónica	Elevado	Elevada	Normal/baja	Baja
Hipoparatiroidismo	Elevado	Baja	Normal	Normal/baja
Seudohipoparatiroidismo	Elevado	Elevada	Normal	Normal
Mutación de CaSR	Elevado	Normal/baja	Normal	Normal
Déficit de vitamina D	Normal/bajo	Elevada	Baja	Normal

CaSR: receptor sensor del calcio.

Tratamiento

La intensidad del tratamiento dependerá de la profundidad de la hipocalcemia y de las manifestaciones clínicas. En el tratamiento de la hipocalcemia es muy importante considerar inicialmente la posibilidad de que exista una *hipomagnesemia* de base, en cuyo caso se iniciará el tratamiento con la infusión de una ampolla de 1,5 g de sulfato de magnesio (10 mL; 12 mEq de magnesio elemento) diluida en 50-100 mL de suero salino isotónico o glucosado al 5% en 15 min. Si es necesario, se debe mantener una perfusión de hasta 1 g/100 mL/h.

En la *hipocalcemia aguda,* sintomática o con cifras de calcemia inferior a 7 mg/dL (1,7 mmol/L) se administrará calcio i.v. Si la situación es de emergencia, inicialmente se utilizan 1-3 ampollas de 10 mL de gluconato cálcico al 10% (90 mg de calcio elemento por ampolla) diluidas en 100-250 mL de suero glucosado al 5% (nunca se ha de utilizar bicarbonato por el peligro de precipitación) durante un período de al menos 10-15 min con el fin de evitar arritmias, sobre todo si el enfermo recibe tratamiento con digoxina. A continuación, o de entrada si la situación no es de emergencia, se infunde 1-2 mg/kg de peso y hora de calcio elemento (5-9 ampollas en 500 mL de glucosado 5% o suero fisiológico, cada 8 h) con monitorización de la calcemia cada 6 h. Deben evitarse infusiones intravenosas con más de 200 mg de calcio por 100 mL de solvente. Si se sospecha que la hipocalcemia va a ser duradera, se administrará en cuanto sea posible el tratamiento oral con calcio y vitamina D.

En la *hipocalcemia crónica* debe intentarse mantener la calcemia en concentraciones que estén en el límite bajo de la normalidad (8-8,5 mg/dL [2-2,1 mmol/L]) para prevenir un aumento de la carga filtrada de calcio que sólo produce hipercalciuria y, a largo plazo, nefrolitiasis y nefrocalcinosis. El tratamiento se basa en el aporte de suplementos de *calcio por vía oral* y de *vitamina D.* El calcio se puede administrar en forma de lactato, gluconato, acetato o carbonato cálcico, a dosis de 1-1,5 g de calcio elemento por día. Si coexiste hiperfosforemia, el carbonato o el acetato cálcico, administrado con las comidas, son los preparados de elección por su efecto captor del fósforo en el intestino. Respecto a la vitamina D, lo más aconsejable son metabolitos activos como el α-calcidiol o el calcitriol por su mayor rapidez de acción a dosis de entre 0,5 y 2 μg/día.

Hiperfosforemia

Concepto

Los valores normales de fósforo en el adulto son de 2,5-4,5 mg/dL (0,8-1,45 mmol). En una situación estable, las concentraciones de fósforo están condicionadas primariamente por la capacidad del riñón para excretar el fósforo de la dieta. Así, mínimas elevaciones de la fosforemia tras la ingesta condicionan una inhibición del cotransporte sodio-fósforo en el túbulo proximal y escape del mismo. Este es un mecanismo muy eficiente, siempre que la sobrecarga de fósforo no sea masiva. En la evaluación de una hiperfosforemia deben descartarse en primer lugar *seudohiperfosforemias* por hiperglobulinemia (mieloma y gammapatías monoclonales), hiperlipemia e hiperbilirrubinemia, que pueden interferir en la determinación analítica.

Etiología

En la práctica se puede generar hiperfosforemia por tres mecanismos, que se detallan a continuación y se recogen en el cuadro 94-3.

Cuadro 94-3 **Causas de hiperfosforemia**

Disminución de la excreción renal

- Insuficiencia renal aguda o crónica
- Hipoparatiroidismo (idiopático, posquirúrgico, irradiación, infiltración)
- Seudohipoparatiroidismo (resistencia a la acción de PTH)
- Calcinosis tumoral
- Tratamiento con bisfosfonatos
- Acromegalia

Sobrecarga aguda exógena de fósforo

Sales con fósforo: intravenosa, oral (laxantes), rectal (enemas)
Altas dosis de vitamina D

Movimiento transcelular de fósforo

Síndrome de lisis tumoral (linfoma, algunas leucemias)
Rabdomiólisis, hemólisis, hipercatabolismo (hipertermia maligna)
Acidosis láctica
Cetoacidosis diabética

Disminución de la excreción renal de fósforo

La causa más frecuente es la insuficiencia renal aguda o crónica. En la enfermedad renal crónica, la retención de fósforo, aunque comienza en etapas precoces, está compensada inicialmente por el aumento del FGF-23 y posteriormente también de la PTH, por lo que no suele manifestarse hasta filtrados inferiores a 30 mL/min por 1,73 m^2. En el hipoparatiroidismo y en el seudohipoparatiroidismo, la reabsorción tubular de fósforo está aumentada y el calcitriol, disminuido, a diferencia de la *calcinosis tumoral*, que se manifiesta con reabsorción tubular de fósforo y el calcitriol aumentados, y se acompaña de calcificaciones de partes blandas.

Sobrecarga aguda exógena de fósforo

Suele producirse por la administración intravenosa, oral (laxantes) o rectal (enemas) de sales de fósforo. La administración de laxantes orales o enemas que contienen fósforo como preparación para la colonoscopia a pacientes con disminución de la función renal, puede provocar hiperfosforemia grave, hipocalcemia y tetania, así como deterioro de la función renal.

Movimiento transcelular de fósforo

El síndrome de lisis tumoral se produce con el tratamiento citotóxico de neoplasias con gran carga tumoral y alto recambio celular (linfoma no hodgkiniano, linfoma de Burkitt, ciertas leucemias). Una situación similar se genera en la rabdomiólisis, la hemólisis y los estados hipercatabólicos. En la acidosis láctica, la hiperfosforemia se genera por la conversión de AMP a ADP y fósforo en las células, secundariamente a la hipoxia. En la

cetoacidosis diabética, la hiperfosforemia aparece por una utilización disminuida del fósforo en el interior de las células a pesar del déficit corporal total del mismo; una vez corregido el déficit de líquidos y de insulina, y restituido el equilibrio acidobásico, aparece hipofosforemia franca.

Cuadro clínico

Cuando la elevación de la fosforemia es rápida, como en el caso de la lisis tumoral, o con el uso de enemas con fósforo, se produce un descenso de la calcemia cuando las cifras plasmáticas de fósforo alcanzan tan sólo 6 mg/dL (1,9 mmol/L). Sin embargo, cuando la elevación es más lenta la calcemia apenas se modifica. La hiperfosforemia mantenida, especialmente en los pacientes con insuficiencia renal, facilitará las calcificaciones vasculares, de válvulas cardíacas y las *calcificaciones de partes blandas.*

Tratamiento

Si la función renal es normal, o sólo está discretamente deteriorada, la hiperfosforemia aguda se trata forzando la diuresis con suero salino al 0,9% (3-6 L/día). La acetazolamida (15 mg/kg de peso cada 3-4 h) puede favorecer la excreción urinaria de fósforo. La hiperfosforemia crónica, como es el caso de la insuficiencia renal, se trata con restricción del fósforo de la dieta y administración de captores orales de fósforo (v. cap. 128, Enfermedades óseas).

Hipofosforemia

Concepto

La hipofosforemia se define como concentración de fósforo sérico inferior a 2,5 mg/dL (0,8 mmol/L) y ocurre en un 10%-15% de los pacientes hospitalizados, aunque la forma grave (menos de 1 mg/dL [0,32 mmol/L]) es menos frecuente.

Etiología

La hipofosforemia puede generarse por tres grandes mecanismos, que se detallan a continuación y se recogen en el cuadro 94-4.

Cuadro 94-4 **Causas de hipofosforemia**

Redistribución del fósforo extracelular

Cetoacidosis diabética, hiperglucemia no cetósica
Cetoacidosis alcohólica
Realimentación de sujetos alcohólicos o con malnutrición
Alcalosis respiratoria
Síndrome del hueso hambriento
Bisfosfonatos

Depleción de fósforo por disminución de la absorción intestinal

Consumo de antiácidos captores del fósforo (aluminio, magnesio)
Malabsorción, esteatorrea y diarrea crónica
Inanición
Déficit de vitamina D

Depleción por pérdida renal

Hiperparatiroidismo primario

Déficit de vitamina D con hiperparatiroidismo secundario
Postrasplante renal
Raquitismo hipofosfatémico autosómico dominante o ligado al cromosoma X
Osteomalacia oncogénica. Raquitismo hipofosfatémico familiar con hipercalciuria
Fármacos: mesilato de imatinib, diuréticos, bicarbonato, glucocorticoides

Redistribución del fósforo extracelular

Con el aumento de la glucólisis intracelular se forman hidratos de carbono fosforilados en el hígado y músculo esquelético a través de un proceso estimulado por la insulina. Al ser el fósforo inorgánico extracelular la fuente del intracelular, en estas situaciones puede aparecer hipofosforemia. Esto ocurre en: a) tratamiento de la cetoacidosis diabética o de la hiperglucemia no cetósica; b) administración de hidratos de carbono en el proceso de realimentación (pacientes alcohólicos o con malnutrición), y c) alcalosis respiratoria, que estimula la fosfofructocinasa intracelular que, a su vez, estimula la glucólisis, siendo la causa más común de hipofosforemia grave en pacientes hospitalizados.

Depleción por disminución de la absorción intestinal

El consumo de antiácidos que contienen aluminio o magnesio capta el fósforo en el intestino y su abuso puede producir hipofosforemia y osteomalacia. En la esteatorrea y en la diarrea crónica la hipofosforemia, generalmente discreta, se debe no sólo a una menor absorción de fósforo sino a la coexistencia de un déficit de vitamina D.

Depleción por pérdida renal

El efecto fosfatúrico de la PTH puede producir hipofosforemia en el hiperparatiroidismo primario. Algo similar ocurre en el hiperparatiroidismo secundario a las situaciones de déficit de vitamina D (v. tabla 94-1). En las primeras semanas del trasplante renal puede aparecer un escape tubular de fósforo e hipofosforemia secundario a persistencia de concentraciones elevadas de FGF-23 y/o PTH. Las mutaciones genéticas que condicionan

alteraciones del metabolismo de FGF-23 (raquitismo hipofosfatémico autosómico dominante y raquitismo ligado al cromosoma X), así como la *osteomalacia oncogénica*, cursan con elevación de sus concentraciones en plasma e hipofosforemia. Las mutaciones en el cotransportador sodio-fosfato del túbulo proximal también producen hipofosforemia, asociada en este caso a hipercalciuria (raquitismo hipofosfatémico hereditario con hipercalciuria). El *mesilato de imatinib* utilizado en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica también puede provocar hipofosforemia con elevación de la PTH por un mecanismo desconocido.

Para el diagnóstico diferencial se requiere conocer, además de la calcemia, la fosfaturia. Una fosfaturia superior a 100 mg/día (32,2 mmol/L) o un porcentaje de *reabsorción tubular de fósforo* inferior al 95% en presencia de hipofosforemia apuntan a una pérdida renal.

Cuadro clínico

Puede aparecer disminución del gasto cardíaco y ocasionar una *insuficiencia cardíaca congestiva*, así como *fracaso respiratorio* por afección muscular, en general cuando la fosforemia es inferior a 1 mg/dL (0,32 mmol/L). En el músculo esquelético es frecuente la miopatía proximal e incluso la *rabdomiólisis* en los casos graves en pacientes alcohólicos. Puede producirse hemólisis cuando los valores de fósforo se sitúan por debajo de 0,5 mg/dL (0,16 mmol/L).

Tratamiento

Cuando la fosforemia es superior a 2 mg/dL (0,64 mmol/L) no suele ser necesario el tratamiento con suplementos, con lo que debe sólo corregirse el trastorno de base (p. ej., tratar la cetoacidosis diabética o administrar suplementos de vitamina D en caso de depleción). Con cifras inferiores debe intentarse preferiblemente el suplemento oral de 1 a 2 g/día de fósforo elemento como fosfato sódico y potásico neutro en dosis repartidas (1 mmol de fosfato = 31 mg de fósforo elemento). Una medida complementaria útil es aumentar la ingesta de productos lácteos, pues cada litro de leche contiene aproximadamente 1 g de fósforo. Cuando la vía oral no es posible o la hipofosforemia es grave hay que recurrir a la vía intravenosa. La dosis

de fosfato oscila entre 2,5-5 mg/kg en 500 mL de suero salino, que se perfundirá en 6 h (ampollas de fosfato monosódico 1 M de 10 mL) según la gravedad de la hipofosforemia. El tratamiento profiláctico con fosfato i.v. sólo tiene como indicación la nutrición parenteral; se recomiendan 450 mg de fosfato por cada 1.000 kcal perfundidas. Después del trasplante renal, para el control de la hipofosfatemia por hiperparatiroidismo persistente puede ser útil el cinacalcet a dosis de 30 mg/día.

Hipermagnesemia

Concepto

La hipermagnesemia se define como una concentración plasmática de magnesio superior a 2,5 mg/dL (1 mmol/L).

Etiología

La hipermagnesemia es excepcional y suele ser debida a una excesiva ingesta de magnesio. Dada la eficacia del riñón en la eliminación del magnesio circulante, la mayoría de las hipermagnesemias se encuentran en pacientes con *insuficiencia renal*, que reciben antiácidos, laxantes o enemas que contengan magnesio, aunque la *administración de enemas* que contengan magnesio en pacientes con función renal normal también puede provocar hipermagnesemia. El tratamiento habitual de la preeclampsia o eclampsia con sulfato de magnesio puede producir hipermagnesemia transitoria. La hipercalcemia hipocalciúrica familiar, el síndrome de lisis tumoral, la cetoacidosis diabética, la insuficiencia suprarrenal y el tratamiento con litio pueden ser otras causas de hipermagnesemia moderada.

Cuadro clínico

La hipermagnesemia inhibe la liberación presináptica de acetilcolina, con lo que bloquea la transmisión neuromuscular y deprime asimismo el sistema de conducción del corazón. A partir de concentraciones superiores a 4 mg/dL (2,5 mmol/L) pueden aparecer progresivamente *debilidad* y *parálisis muscular, cuadriplejía e insuficiencia ventilatoria, junto con bradiarritmias,* que pueden llegar al *bloqueo auriculoventricular* completo y al paro cardíaco, aunque estas últimas suelen requerir concentraciones superiores a 8 mg/dL para presentarse. El magnesio tiene efecto vasodilatador periférico, y a altas concentraciones puede provocar *hipotensión.* La hipermagnesemia también desciende la calcemia al

disminuir la secreción de PTH a través de su unión al receptor sensor del calcio.

Tratamiento

Si la hipermagnesemia es acusada y el paciente tiene sintomatología muscular o cardíaca, el tratamiento inmediato es la administración de *gluconato cálcico*. El calcio actúa como antagonista del magnesio en los tejidos periféricos de manera transitoria. En pacientes con insuficiencia renal, la *hemodiálisis* con un baño de diálisis sin magnesio es otro método efectivo para corregir rápidamente la hipermagnesemia. La hipermagnesemia crónica moderada y asintomática habitualmente no requiere tratamiento.

Hipomagnesemia

Concepto

La hipomagnesemia se define como una disminución de la concentración plasmática de magnesio por debajo de 1,5 mg/dL (0,6 mmol/L).

Etiología

La hipomagnesemia puede deberse a un déficit de ingesta, a un déficit de absorción intestinal, a redistribución desde el espacio extracelular hacia el intracelular o a pérdidas renales (cuadro 94-5). Las dos primeras son las más importantes. El 10% de los pacientes ingresados en un hospital y el 65% de los ingresados en UCI presentan hipomagnesemia.

- *Disminución de la ingesta.* Inanición, alcoholismo, nutrición parenteral.
- *Pérdidas intestinales.* La concentración de magnesio en el tracto digestivo alto es de 1 mEq/L y en el tracto digestivo bajo de 15 mEq/L, por lo que los vómitos y en mayor medida la diarrea provocarán hipomagnesemia, aunque la causa más frecuente de hipomagnesemia es probablemente el alcoholismo, que provoca disminución de ingesta, disminución de absorción y, además, aumenta la eliminación urinaria.
- *Redistribución del espacio extracelular.* La pancreatitis aguda también puede producir hipomagnesemia por saponificación del magnesio en la grasa necrótica. En las politransfusiones se puede producir hipomagnesemia por el efecto ligante del citrato, y en el síndrome de hueso hambriento tras paratiroidectomía, por su depósito en el hueso. Durante la corrección de la cetoacidosis diabética es frecuente observar hipomagnesemia, que puede llegar a ser intensa. En este caso, intervienen principalmente dos factores: en primer lugar, la diuresis osmótica y la eliminación urinaria de ácidos orgánicos fuerzan pérdidas considerables de magnesio con la orina, y en segundo lugar se produce un paso de magnesio hacia

el compartimento intracelular. El paso de magnesio al interior de la célula también ocurre con la administración de insulina o en la nutrición parenteral desprovista de magnesio, así como en pacientes que reinician alimentación con altas dosis de hidratos de carbono tras un período de desnutrición.

- *Pérdidas renales.* Estos casos se identifican por una magnesiuria elevada en presencia de hipomagnesemia. En efecto, cuando esta se debe a pérdidas intestinales o redistribución, la excreción fraccional de magnesio permanece siempre inferior al 3%, y se sitúa por encima de esa cifra cuando subyace una pérdida renal. Como orientación inicial, una magnesiuria superior a 20 mg/día (8,2 mmol/día) en presencia de hipomagnesemia sugiere pérdidas renales. Las pérdidas renales de magnesio pueden producirse por dos grandes mecanismos: a) por inhibición de la reabsorción pasiva de magnesio secundaria a la del sodio, o b) por un trastorno tubular primario (v. cuadro 94-5).

Cuadro 94-5 **Causas de hipomagnesemia**

Disminución de la ingesta

Inanición
Alcoholismo
Nutrición parenteral

Pérdidas intestinales

Vómitos
Sonda nasogástrica productiva prolongada
Síndrome malabsortivo
Diarrea aguda o crónica
Intervención quirúrgica de intestino delgado *(bypass)*
Fístulas intestinales y biliares
Alcoholismo

Redistribución

- Pancreatitis aguda
- Posreinicio de la alimentación oral
- Politransfusiones
- Síndrome del hueso hambriento
- Corrección de cetoacidosis diabética
- Nutrición parenteral
- Abstinencia de alcohol

Pérdidas renales

- Inhibición de la reabsorción pasiva secundaria a la de sodio
  - Diuréticos tiazídicos y de asa
  - Hiperaldosteronismo primario (asociado a escape de aldosterona)
  - Agentes nefrotóxicos: aminoglucósidos, ciclosporina, tacrolimus, cisplatino, anfotericina B, pentamidina
  - Hiperparatiroidismo primario
  - Nutrición parenteral crónica
  - Diuresis osmótica (glucosa, urea)
- Trastorno tubular renal
  - Poliuria postobstructiva
  - Postrasplante renal (acción de anticalcineurínicos)
  - Síndrome de Bartter
  - Síndrome de Gitelman
  - Hipomagnesemia hipercalciúrica familiar asociada a nefrocalcinosis

Cuadro clínico

En la mayoría de los casos, la disminución del magnesio sérico (por encima de 1,5 mg/dL) no ocasiona manifestaciones clínicas. Cuando existe hipomagnesemia grave, se facilita la liberación de acetilcolina en la placa motora y se produce el cuadro clínico de hiperexcitabilidad neuromuscular, que puede aparecer con concentraciones de magnesio inferiores a 1,5 mg/dL (0,61 mmol/L), y se manifiesta con fasciculaciones, mioclonías, signos de Chvostek y Trousseau positivos o incluso *tetania* franca. No

obstante, la gran mayoría de los casos de tetania que aparecen durante el curso de la reducción de magnesio se deben a *hipocalcemia*. En este último caso se observa que la hipocalcemia es resistente a la administración de calcio y vitamina D.

La disminución de magnesio favorece la aparición de *arritmias* graves ventriculares y supraventriculares, así como prolongación de P-R y Q-T, en especial pero no exclusivamente en *enfermos digitalizados.* También se puede llegar a observar *encefalopatía metabólica*, con desorientación, convulsiones y obnubilación. La reducción de magnesio también limita la capacidad renal de conservación del potasio, de manera que es muy común observar *hipopotasemia* junto con hipomagnesemia. En estos casos, al igual que ocurre con la hipocalcemia, la hipopotasemia es refractaria a la administración de potasio, pero se corrige al aportar magnesio.

Tratamiento

En primer lugar, debe corregirse el trastorno de base que ocasiona la hipomagnesemia. La vía de administración de los suplementos de magnesio dependerá de la gravedad de las manifestaciones clínicas. En los sujetos asintomáticos son suficientes los aportes orales, como cloruro o lactato de magnesio (300-600 mg/día de magnesio elemento en dosis divididas). Por el contrario, los pacientes con tetania e hipocalcemia asociada, y aquellos con hipomagnesemia e hipopotasemia con arritmias ventriculares, deben recibir sulfato de magnesio intravenoso, como se ha detallado al tratar de la hipocalcemia.

Bibliografía especial

Chang WT, Radin B, McCurdy MT. Calcium, magnesium, and phosphate abnormalities in the emergency department. *Emerg Med Clin North Am*. 2014;32:349–366.

Kestembaum B, Drüeke T. Disorders of calcium, phosphate, and magnesium metabolism. In: Johnson RJ, Feehally J, Floege J, eds. *Comprehensive Clinical Nephrology*. 5th ed. St Louis: Elsevier-Saunders; 2015.

Konrad M. Disorders of magnesium metabolism. In: Geary D, Shaefer F, eds. *Comprehensive Pediatric Nephrology*. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2008:461–475.

Leehey DJ. Magnesium Homeostasis in CKD. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2018;25(3):222–223.

Shaker JL, Deftos L. Calcium and phosphate homeostasis. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, Dungan K, Grossman A, eds. *Endotext [Internet]*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc; 2000-2018 Jan 19.

Alteraciones del equilibrio acidobásico

A. Tejedor Jorge

Consideraciones fisiológicas

La concentración de protones ([H^+]) es fundamental para el funcionamiento de todos los sistemas enzimáticos, tanto intra- como extracelulares, porque H^+ se une con avidez a las proteínas, aumentando su carga positiva y cambiando su estructura terciaria. Por ello, la [H^+] debe mantenerse constante dentro de unos márgenes muy estrechos, en torno a 40 nmol/L en el líquido extracelular y 100 nmol/L en el intracelular. El organismo tiende a mantener constante la concentración extracelular de H^+, a pesar de que el metabolismo produce cada día cantidades importantes (más de 20×10^9 nmol) de H^+ y de OH^-.

Los mecanismos que intervienen son diferentes para los ácidos fijos y los ácidos volátiles. Los ácidos fijos necesitan ser degradados (metabolizados) o eliminados por la orina; los ácidos volátiles, constituidos en su totalidad por ácido carbónico ($CO_3H_2 \leftrightarrow CO_2 + H_2O$), son directamente eliminados con la respiración (ventilación alveolar).

Ácidos fijos

Están constituidos por un anión y un protón (o por un anión divalente y dos protones, o un anión trivalente y tres protones, etc.). El H^+ es neutralizado por HCO_3^-. Cada H^+ neutralizado destruye un HCO_3^-, que tendrá que ser regenerado. El anión tiene que eliminarse, por el metabolismo (lactato, hidroxibutirato) además de la excreción renal en algunos (hidroxibutirato), o bien sólo por excreción renal (como los aniones inorgánicos SO_4^{-2} de la cisteína y la metionina y el NH_3^{-3} de las bases nitrogenadas, que no pueden ser metabolizados).

En todos los casos, los H^+ acompañantes del anión habrán destruido una cantidad proporcional de HCO_3^- estimada en unos 70 mEq/día para una persona de 70 kg (1 mEq/kg/día). El HCO_3^- necesario es sintetizado *de novo* por el túbulo colector cortical (fig. 95-1 B).

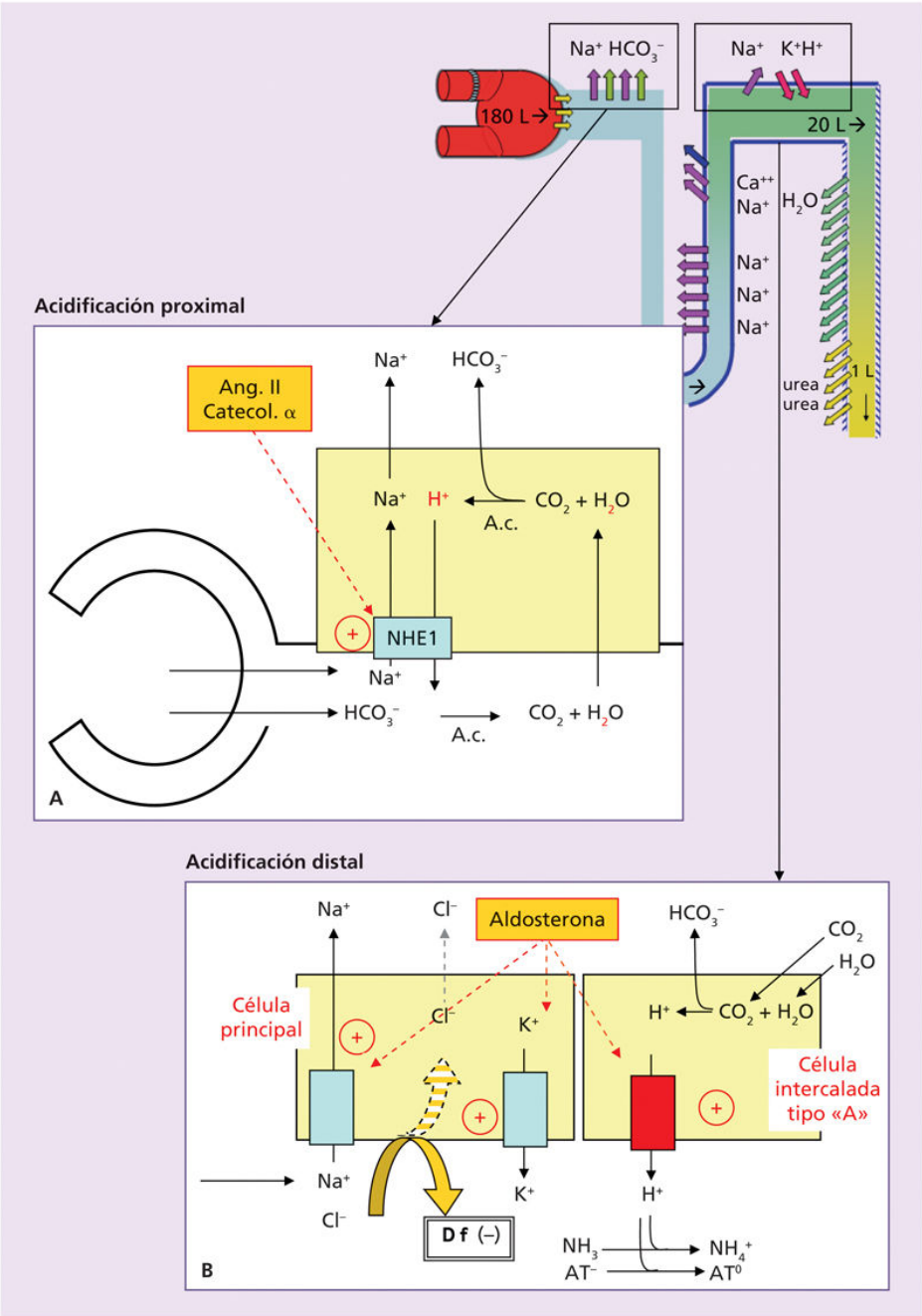


FIGURA 95-1 Esquema general de la nefrona con los sitios de acidificación proximal y distal. **A.** La acidificación proximal tiene como objetivo recuperar la casi totalidad del bicarbonato filtrado (24 mEq/L × 180 L/día = 4.300 mEq/día). El intercambiador Na-H (NHE1) reabsorbe el sodio, y el protón excretado, en presencia de una anhidrasa carbónica, se combina con el bicarbonato para formar CO_2 y agua, que se reabsorben. En el interior celular, otra anhidrasa carbónica condensa ambos para formar un bicarbonato que se envía con el sodio al capilar, y un protón que vuelve a ser secretado cerrando el círculo (obsérvese en *color rojo* el protón que está

siempre dando vueltas). La actividad del NHE1 es regulada por el pH, pero está también bajo el control de la angiotensina II y las catecolaminas α (v. explicaciones en el texto). **B.** El objetivo de la acidificación distal es sintetizar *de novo* el bicarbonato consumido diariamente por el metabolismo de los «ácidos fijos» (70 mEq/día). La célula principal genera un gradiente electroquímico negativo en la luz al transportar sodio y tener una bajísima permeabilidad para el cloro. Este gradiente negativo favorece la secreción de potasio (célula principal) y de protones (célula intercalada tipo «A») a la luz. Por cada protón atrapado en la luz tubular, se devuelve al capilar un bicarbonato nuevo, con el sodio procedente de la célula principal. Para atrapar los protones dentro del túbulo es necesaria la existencia de dos «cazaprotones»; el NH_3 atrapa 50 mEq/día formando NH_4^+, y la acidez titulable (fosfato, sulfato y nitrato) los 20 mEq/día restantes. La excreción neta de ácido (ENA) en condiciones basales es de 70 mEq/día. Una pequeña fracción de H^+ (0,1 mEq/día) queda libre, acidificando la orina (pH: 4,5-5). Cuando en la alcalosis metabólica este segmento se enfrenta a la necesidad de deshacerse de bicarbonato, los transportadores apicales de la célula intercalada se ponen en posición basolateral y viceversa. La célula resultante devuelve protones al capilar y segrega bicarbonato a la luz tubular. Es la célula intercalada tipo «B».

Ácidos volátiles

La práctica totalidad de los ácidos volátiles está constituida por el ácido carbónico (CO_3H_2) procedente de la condensación del CO_2 generado en la combustión de los esqueletos carbonados de carbohidratos, grasas y proteínas. La denominación se debe a que este ácido es eliminado hacia el aire ambiente mediante la ventilación alveolar.

El CO_2 producido en los tejidos es transportado por los hematíes donde, por la acción de la anhidrasa carbónica, se convierte en ácido carbónico. Los protones así formados son tamponados por la hemoglobina (tampón intracelular), con salida de ion bicarbonato e intercambio con cloro. Cuando la sangre circula por los capilares pulmonares, entra bicarbonato en el hematíe (con la consiguiente salida de cloro), que se combina con el protón para formar ácido carbónico que, a su vez, se disocia en CO_2 y agua. Este CO_2 se difunde a través de la membrana del hematíe y el epitelio alveolar. En circunstancias normales, la producción de CO_2 tisular se mantiene

constante y sus concentraciones en sangre dependen de la ventilación pulmonar. El aparato respiratorio, además de eliminar la producción endógena de CO_2, utiliza la variación de la pCO_2 como un mecanismo de adaptación (respuesta) a cambios de concentración de hidrogeniones, inducidos por alteraciones no respiratorias.

La producción diaria de CO_2 es de 20.000 nmol al día, pero su eliminación no implica la destrucción de HCO_3^-, ya que todo el ácido es eliminado por el pulmón.

Sistema tampón: ecuación de Henderson-Hasselbach

El objetivo de mantener constante la $[H^+]_p$ en torno a 40 nmol/L se logra neutralizando rápidamente los H^+ procedentes de los ácidos fijos con HCO_3^- y los H^+ procedentes de los ácidos volátiles (CO_2) con la Hb del glóbulo rojo. El destino final de los protones de los ácidos fijos será el riñón. El de los ácidos volátiles, el pulmón:

$$\begin{array}{ccccccc} \textit{Ácidos volátiles} \rightarrow & CO_2 & + H_2O & \leftrightarrow & HCO_3^- & + H^+ & \leftarrow \textit{Ácidos fijos} \\ & \downarrow & & & \downarrow & & \\ & \text{eliminación} & & & \text{eliminación} & & \\ & \text{por el pulmón} & & & \text{por el riñón} & & \end{array} \qquad \textbf{[1]}$$

El HCO_3^- es capaz de aceptar un H^+; el CO_2 (léase H_2CO_3) es capaz de liberar un H^+. El conjunto en equilibrio HCO_3^-/CO_2 actúa como un *tampón* que permite preservar la concentración de H^+, porque cada uno de sus componentes es regulado por separado.

El comportamiento del tampón permite conocer la concentración de cualquiera de sus componentes si se conoce la concentración de los otros dos (por convenio, la concentración de H_2O en los líquidos fisiológicos es de 1 mM).

La $[H^+]$ plasmática puede ser estimada en función de la $[HCO_3^-]$ y de la $[CO_2]$ plasmáticas. A su vez, la concentración de CO_2 depende de su

presión parcial en sangre y de su coeficiente de solubilidad. La relación entre el pH (−log [H^+]) y los componentes de este sistema tampón se expresa por la ecuación de Henderson-Hasselbach:

$$pH = pK + \log \frac{(HCO_3^-)}{H_2CO_2} \quad \textbf{[2]}$$

donde pK es la constante de disociación de ácido carbónico ($H_2CO_3 = H^+ + HCO_3^-$) y tiene un valor de 6,1 a 37 °C; HCO_3^- es la concentración de bicarbonato en plasma expresado en mEq/L (mmol/L); y H_2CO_3 es la concentración de ácido carbónico en plasma, que es igual a αpCO_2 (en mm Hg [kPa]), donde α es la constante de solubilidad del dióxido de carbono y tiene un valor de 0,031 ($CO_2 + H_2O \leftrightarrow H_2CO_3$). Por tanto, para el sistema tampón bicarbonato, el pH dependerá del cociente entre la concentración de bicarbonato y el CO_2 disuelto, cociente que tiende a mantenerse constante y que, en condiciones normales, con una presión parcial de CO_2 (pCO_2) de 40 mm Hg (40 kPa) y un bicarbonato de 24 mEq/L (mmol/L), es de 20:1. Así, el pH normal es:

$$pH = 6,1 + \log \frac{24}{0,03 \times 40} = 6,1 + \log 20 = 7,4 \quad \textbf{[3]}$$

Tampones intracelulares

El principal tampón intracelular es el anillo imidazólico del aminoácido histidina, seguido en importancia por el HCO_3^-/CO_2 intracelular y el par $H_2PO_4^-/HPO_4^{2-}$. Los tampones intracelulares son capaces de asumir el 60% de una sobrecarga ácida en el plazo de minutos a pocas horas. La entrada de H^+ a las células para ser tamponado tiende a desplazar el K_i^+ fuera de estas. La acidosis metabólica se suele acompañar de hiperpotasemia.

Tampones transcelulares: el hueso

Otro mecanismo implicado en el tamponamiento de una carga ácida es el CO_3Ca del hueso. El esqueleto contiene una cantidad considerable de carbonatos intercambiables con el plasma, que son utilizados para tamponar de modo mantenido acidosis crónicas persistentes, generalmente metabólicas. La utilización del carbonato óseo para tamponar H^+ tiene dos consecuencias importantes: pérdida de carbonato en forma de CO_2 espirado y pérdida del calcio libre a través del riñón, causando hipercalciuria y eventual nefrocalcinosis.

Elementos del equilibrio acidobásico

Riñón

Las cuatro funciones del riñón en el equilibrio acidobásico son:

1. Reabsorción del bicarbonato filtrado: los riñones filtran al día unos 4.300 mEq de HCO_3^-, que deben ser recuperados a lo largo de la nefrona (fig. 95-1 A).
2. Regeneración del bicarbonato consumido durante el tamponamiento de la sobrecarga de ácidos (v. fig. 95-1 B).
3. Eliminación del bicarbonato generado en exceso durante la alcalosis metabólica (v. fig. 95-1 B).
4. Eliminación de los aniones (y en mucha menor proporción, cationes) orgánicos no metabolizables aparecidos tras la sobrecarga de ácido fijo.

Para llevar a cabo estas cuatro funciones, el riñón dispone de varios mecanismos: la *regulación del filtrado glomerular*, con lo que varía la carga de bicarbonato filtrado; la *secreción proximal de* H^+, que conlleva la reabsorción proximal del 80% del bicarbonato filtrado (v. fig. 95-1 A); la *amoniogénesis* (v. fig. 95-1 B) y la *secreción distal de* H^+ que, aunque cuantitativamente menor que en el túbulo proximal, tiene una importancia capital en la regulación, ya que es la que determina el pH urinario final (v. fig. 95-1 B).

Un filtrado glomerular normal es esencial para permitir la presencia en la orina distal de los «cazaprotones» conocidos como acidez titulable (aniones inorgánicos: SO_4^{2-}, PO_4^{3-}, NO_3^{2-}) (v. fig. 95-1 B). Por otro lado, es la única forma de deshacerse de dichos aniones inorgánicos procedentes del catabolismo de proteínas y bases nitrogenadas (ácido úrico).

Dieta y metabolismo

Dieta

Las entradas habituales generan una carga ácida neta de 1 mmol de H^+/kg de peso (50-70 mEq/día). Una dieta vegetariana disminuye y una dieta carnívora aumenta esta carga. Pero entradas inhabituales pueden cambiar este panorama: ingesta de alcoholes (o aldehídos) que se metabolizan a ácidos o nutriciones parenterales con un contenido inapropiado de aniones.

Metabolismo

El metabolismo habitual produce y consume ácidos. Una desviación de esta normalidad se puede transformar rápidamente en una fuente endógena de ácido: hipoxia tisular, insuficiencia hepatocelular, incremento en la producción de ácidos (p. ej., láctico en el ejercicio intenso, las convulsiones o la isquemia) o reducción en la disponibilidad de glucosa.

Tubo digestivo

El estómago segrega 150 mEq/día de HCl a la luz gástrica como parte de la secreción necesaria para la digestión. Esta secreción genera una carga para el organismo de 150 mEq/día de HCO_3^-. Algunos fármacos como el omeprazol minimizan este proceso, mientras que la secreción de gastrina (gastrinomas) o la infusión de pentagastrina lo exageran.

Por otro lado, las secreciones pancreática, duodenal y biliar requieren un medio alcalino para un óptimo funcionamiento enzimático. El páncreas, el duodeno y la vía biliar segregan 200 mEq/día de HCO_3^-. De ellos, 150 mEq se combinan con los H^+ procedentes del estómago. Los 50 mEq de HCO_3^- restantes son reabsorbidos en el intestino. El resultado es un sistema en equilibrio, que requiere la integridad de todos los elementos que mantienen su homeostasis. Pero hay distintas maniobras que pueden alterar este equilibrio: la aspiración del contenido gástrico (H^+) impide la neutralización del HCO_3^- duodenal, que se reabsorbe masivamente en el yeyuno, provocando una ganancia neta de HCO_3^- y alcalosis metabólica; y la aspiración o derivación de las secreciones biliopancreáticas tienden a deplecionar al organismo de HCO_3^-, causando acidosis metabólica.

Volemia

La activación del eje renina-angiotensina condiciona un aumento de aldosterona y de ADH dependiente de angiotensina II. La aldosterona aumenta la reabsorción de Na^+ a nivel distal, lo que condiciona una salida excesiva de K^+ y H^+ hacia la orina, con desarrollo de alcalosis e hipopotasemia (siempre y cuando exista suficiente oferta distal de Na). El exceso de bicarbonato normalmente se corregiría aumentando el filtrado glomerular (mayor carga filtrada de bicarbonato) e inhibiendo la reabsorción proximal de bicarbonato (v. fig. 95-1), siempre que no haya hipovolemia, que impide esta eliminación y puede perpetuar una alcalosis metabólica (v. Alcalosis metabólica).

Trastornos acidobásicos primarios

Equilibrio de los sistemas tampón

El equilibrio de los sistemas tampón se calcula mediante fórmula [1] (v. página anterior).

Teniendo en cuenta la ecuación, hay dos tipos de procesos que pueden causar elevación de $[H^+]$:

1. *Adición de CO_2 al sistema:* si aumenta la $[CO_2]$, la ecuación [1] se desplaza hacia la derecha, aumentando $[HCO_3^-]$ y $[H^+]$. El aumento de $[H^+]$ determina la reducción del pH (el aumento de CO_2 es siempre mayor que el aumento de HCO_3^-, ya que una parte próxima al 50% del CO_2 añadido no se unirá al H_2O ni se disociará en HCO_3^- y H^+).
2. *Extracción/destrucción de HCO_3^-:* si se reduce la $[HCO_3^-]$, la ecuación de nuevo se desplaza hacia la derecha, en un intento de restaurar la $[HCO_3^-]$. Como consecuencia, se eleva $[H^+]$. Esto reduce la $[CO_2]$, pero siempre es mayor la reducción primaria de $[HCO_3^-]$.

Por tanto, siempre que hay un desplazamiento hacia la derecha de la ecuación [1] aumenta la $[H^+]$. Cuando hay un aumento de la $[H^+]$, este aumento puede obedecer a:

- Aumento de pCO_2: acidosis respiratoria.
- Desaparición de HCO_3^-: acidosis metabólica.

Recíprocamente, siempre que hay un desplazamiento hacia la izquierda de dicha ecuación, desciende la $[H^+]$. Cuando hay un descenso de la $[H^+]$, este descenso puede obedecer a:

- Disminución de pCO_2: alcalosis respiratoria.
- Aumento de HCO_3^-: alcalosis metabólica.

El descenso en el pH por exceso de H^+ se conoce como *acidemia*, para diferenciarlo de la enfermedad que lo provoca: *acidosis*. El ascenso del pH por defecto de H^+ (o exceso de OH^-) es una *alcalemia*, y la enfermedad que lo provoca, una *alcalosis*.

Compensaciones

La $[H^+]$ plasmática se percibe a nivel arterial por el cuerpo carotídeo, pero, además, condiciona cambios proporcionales (aunque menores) en la $[H^+]$ del líquido cefalorraquídeo (LCR), que son recogidos por los quimiorreceptores bulbares. Cuando las $[H^+]$ plasmáticas y del LCR aumentan, los receptores centrales y periféricos estimulan el centro respiratorio, aumentando la ventilación alveolar y la eliminación de CO_2 por los pulmones. La reducción consiguiente de la PCO_2 tiende a contrarrestar la elevación de $[H^+]$.

Cuadro 95-1 Compensaciones de los trastornos acidobásicos simples

Acidosis metabólica

Por cada descenso de la $[HCO_3^-]$ de 1 mEq/L (desde 25 mEq/L), la PCO_2 debe descender 1 mm Hg (desde 40 mm Hg).

Alcalosis metabólica

Por cada elevación de la $[HCO_3^-]$ de 1 mEq/L (desde 25 mEq/L), la PCO_2 debe subir 0,7 mm Hg (desde 40 mm Hg).

Acidosis respiratoria

Por cada elevación de la PCO_2 de 10 mm Hg (desde 40 mm Hg), la $[HCO_3^-]$ se eleva 1 mEq/L (desde 25 mEq/L) si es aguda o 3 mEq/L si es crónica.

Alcalosis respiratoria

Por cada descenso de la PCO_2 de 10 mm Hg (desde 40 mm Hg), la $[HCO_3^-]$ se reduce 2,5 mEq/L (desde 25 mEq/L) si es aguda o 5 mEq/L si es crónica.

Cuando la $[H^+]$ se reduce en el plasma y el LCR, tiene lugar el fenómeno opuesto, elevándose la PCO_2.

La compensación respiratoria es esperable en los trastornos primariamente metabólicos. La compensación metabólica es esperable en los trastornos respiratorios. En el cuadro 95-1 se presentan las compensaciones respiratorias esperadas en los casos de acidosis y alcalosis metabólica. Es importante cuantificar si la magnitud de la compensación es adecuada, ya que, de otro modo, pasan desapercibidos los trastornos mixtos, en los que coexisten una alteración primaria metabólica con otra primaria respiratoria de signo opuesto. Se admite un error de ±2 en la comparación debido a la variabilidad analítica.

Así pues, existen *trastornos mixtos*, en los que dos anomalías primarias coexisten simultáneamente. Esto puede desviar el pH a niveles peligrosos (p. ej., cuando coexisten una acidosis metabólica y una acidosis respiratoria), o bien puede presentar unos valores de pH, pCO_2 y HCO_3^- casi normales (cuando coexisten una acidosis y una alcalosis metabólicas), como puede ocurrir en la uremia que desarrolla una alcalosis metabólica por vómitos. La coexistencia de dos trastornos metabólicos se acompaña de una discrepancia entre el aumento del hiato aniónico (Δ HA) (v. más adelante) y el descenso de bicarbonato (ΔHCO_3^-), cuyo *cociente* será aproximadamente: a) < 0,4 en casos de acidosis hiperclorémica pura; b) entre 0,4 y 1 en caso de acidosis metabólica mixta; c) entre 1 y 2 en casos de acidosis pura de hiato aniónico elevado, y d) > 2 en caso de acidosis con hiato aniónico elevado combinada con alcalosis metabólica.

Acidosis metabólica

Concepto y fisiopatología

En la acidosis metabólica se produce una reducción primaria en la concentración de HCO_3^- plasmático, lo que desplaza la ecuación [1] hacia la derecha.

Se identifica por la reducción simultánea en la $[HCO_3^-]_p$, en el pH y en la pCO_2. El descenso de pH se debe al aumento en la $[H^+]_p$. El descenso de la pCO_2 tiene un origen doble: por un lado, la ley de acción de masas indica que si la $[HCO_3^-]$ se reduce, la ecuación se desplaza a la derecha, reduciéndose el término CO_2. Por otro lado, la acidosis estimula los sensores del centro respiratorio, aumentando la frecuencia ventilatoria y bajando la pCO_2.

La barrera hematoencefálica es permeable al CO_2, pero en la acidosis metabólica el pH arterial y la concentración de bicarbonato descienden más rápidamente que el pH en el LCR, por lo que en la acidosis metabólica aguda deben transcurrir 6-12 h para obtenerse la máxima compensación respiratoria. Cuando se alcanza la máxima compensación respiratoria de la acidosis metabólica, es de esperar que la pCO_2 haya descendido 1 mm Hg por cada descenso de la $[HCO_3^-]$ de 1 mEq/L (v. cuadro 95-1).

Si la disminución de la pCO_2 fuera inferior y, por tanto, hubiera unos valores de pCO_2 superiores a los esperados, existiría una acidosis respiratoria concomitante, como puede ocurrir en un paciente con diarrea grave que recibe opiáceos como astringentes y desarrolla una acidosis metabólica y respiratoria a la vez. Si la pCO_2 es inferior a la calculada, habrá una acidosis metabólica asociada a una alcalosis respiratoria, como puede ocurrir en la intoxicación por salicilatos, en una enfermedad hepática grave o en una sepsis por gramnegativos (la endotoxemia por gramnegativos tiene efecto estimulador directo del centro respiratorio).

Rara vez el descenso de la pCO_2 secundario a una acidosis metabólica se sitúa por debajo de 15 mm Hg. Si la función renal está conservada, el riñón

empieza a aumentar la excreción de ácidos; al principio aumenta la titulación de fosfato urinario y, a los pocos días, lo hace la producción de amonio, que llega a ser el mecanismo cuantitativamente más importante para la excreción neta de ácido.

Etiopatogenia

En la acidosis metabólica (cuadro 95-2), el trastorno primario es una reducción en la concentración plasmática de HCO_3^-. Esta condición se puede ver en dos circunstancias:

1. La producción de ácidos fijos aumenta bruscamente, ya sea por aumento en la producción de los ácidos fijos habituales (o disminución en su degradación), o por aparición de un ácido fijo atípico, inhabitual e inesperado. Al disociarse el ácido fijo en H^+ + anión$^-$, el H^+ destruye el bicarbonato a una velocidad superior a la que el riñón puede reponerlo (reposición habitual: 1 mEq de HCO_3/kg/día, que puede llegar a quintuplicarse). El anión va aumentando su concentración en sangre hasta que es metabolizado o excretado (aparición de un «anión oculto» o hiato aniónico).
2. No hay aumento en la producción de ácido fijo, pero tiene lugar un aumento en las pérdidas renales e intestinales de HCO_3^-, o un impedimento para su síntesis. Se produce una reducción en la $[HCO_3^-]_p$, pero sin aparición de un «anión oculto». En ocasiones, puede producirse un aumento de ácidos fijos, pero con una peculiaridad: cuando el ácido de nueva aparición es HCl^- (metabolismo de lisina, arginina, infusión de NH_4Cl o uso de hidrocloroderivados de aminoácidos en la nutrición parenteral), el mecanismo es el descrito en el punto 1. Pero el anión que se acumula es el Cl^-, que no se considera «anión oculto». Estas acidosis, conocidas como «cloroacidosis», se incluyen en el segundo grupo de acidosis metabólicas con hiato aniónico normal.

Cuadro 95-2 **Causas de acidosis metabólica**

Producción excesiva de ácido

Hiato aniónico normal

- Infusión de NH_4Cl
- Infusión de HCl lisina
- Infusión de HCl arginina
- Hiperalimentación

Hiato aniónico aumentado

Acidosis endógenas

- L-lactacidosis
  - Tipo A (hipoxia absoluta o relativa)
    - Disminución del contenido sanguíneo de O_2 (baja PO_2, anemia, hemoglobinopatía)
    - Disminución de la perfusión tisular (obstrucción arterial local, hipovolemia, insuficiencia cardíaca)
    - Aumento de las demandas tisulares de O_2 (ejercicio intenso, intoxicación por dinitrofenol)
    - «Naftalina», fiebre, tirotoxicosis, catabolismo tumoral
    - Tipo B (reducción del metabolismo de lactato sin hipoxemia)
    - Insuficiencia hepatocelular (infiltración tumoral, cirrosis)
    - Interferencia con el metabolismo hepático normal (etanol, cianuro, fenformina, fructosemia, glucogenosis, déficit de tiamina, metformina)
    - Aumento de la producción de piruvato (metabolismo tumoral)
- D-lactacidosis
  - Sobreproducción gastrointestinal de ácido D-láctico
  - Síndrome de traslocación bacteriana
- Cetoacidosis
  - Alcoholismo
  - Diabetes

Ayuno prolongado

Acidosis exógenas

Sin hiato osmolar
- Salicilatos
- Paraldehído

Con hiato osmolar
- Etanol (ácido láctico, acético)
- Metanol (ácido láctico, fórmico)
- Etilenglicol (ácido oxálico)

Pérdida excesiva de bases (hiato aniónico normal)

Pérdidas gastrointestinales

Diarrea
Drenaje de intestino delgado
- Ileostomía
- Yeyunostomía
- Duodenostomía
- Drenaje biliar (tubo en «T»)
- Íleo paralítico
- Drenaje de fístula intestinal
- Adenoma velloso
- Ureterosigmoidostomía

Pérdidas renales (defecto de acidificación proximal)

Inhibidores de la anhidrasa carbónica
- Acetazolamida
- Sulfamidas

Acidosis tubular proximal (tipo II)
Expansión de volumen
Hiperparatiroidismo primario
Corrección aguda de una hipocapnia

Regeneración insuficiente de bases

Hiato aniónico normal

- Inhibición de la síntesis/disponibilidad distal de NH_4^+
  - Hiperpotasemia
  - Acidosis tubular tipo IV
  - Enfermedad quística medular
  - Uropatía obstructiva
- Defecto de la acidificación distal
  - Acidosis tubular distal (tipo I)
  - Acidosis tubular tipo IV (v. cuadro 109-2)
  - Ileocistoplastia y colecistoplastia
  - Insuficiencia renal

Hiato aniónico aumentado

- Reducción de la eliminación de aniones orgánicos
  - Insuficiencia renal avanzada

Hiato aniónico

El *hiato aniónico* (intervalo, brecha, *trou anionique* o *anion gap*) representa la diferencia entre las cargas negativas medidas de rutina ($[Cl^-]_p$, $[HCO_3^-]_p$) y las cargas positivas (habitualmente $[Na^+]$, o $[Na^+] + [K^+]$).

$$\begin{aligned}\text{Hiato aniónico (HA)} &= [Na^+] - [Cl^-]_p, -[HCO_3^-]_p \\ &= 10 \pm 2 \text{ mEq/L}\end{aligned} \quad \textbf{[4]}$$

Cuando sólo se considera el Na^+, tiene un valor de 10 ± 2 mEq/L, y está constituido por aniones e intermediarios metabólicos con carga negativa, fundamentalmente la albúmina, el fosfato, el ácido láctico y los intermediarios del ciclo de Krebs. Si se considera $[Na^+] + [K^+]$, el valor es de 12 ± 2.

Si el descenso de HCO_3^- se acompaña de la aparición de un anión nuevo, distinto del Cl^-, aumenta la concentración de «hiato aniónico» y la

concentración de cloro no varía: acidosis normoclorémica. Si el descenso de HCO_3^- no se acompaña de la aparición de un anión nuevo, el «hiato aniónico» no varía y la reducción en la concentración de HCO_3^- se acompaña de un aumento proporcional del resto de los aniones, el más abundante de los cuales es el cloro: acidosis hiperclorémica.

Con las nuevas técnicas analíticas para determinar el Cl^-, el valor normal del HA se acerca más a 8 ± 2 mEq/L. Es útil para:

- Identificar la acidosis metabólica. En un trastorno mixto en el que no hay acidemia, la única clave diagnóstica puede ser un HA aumentado.
- Clasificar la acidosis metabólica e iniciar el proceso diagnóstico.
- Monitorizar la evolución de la acidosis metabólica.
- Identificar trastornos mixtos acidobásicos (v. anteriormente, cociente $\Delta HA/\Delta HCO_3^-$): por cada mEq/L que el HA aumente sobre su valor basal de 10, la $[HCO_3^-]_p$ debe descender 1 mEq/L. Si desciende *menos*, hay una alcalosis metabólica asociada (p. ej., recuperación tras una reanimación cardiopulmonar, cetoacidosis con vómitos intensos). Si desciende *más*, hay una acidosis hiperclorémica asociada a la acidosis con HA aumentado (p. ej., D-lactacidosis asociada a diarrea en una salmonelosis).

En algunas condiciones, puede haber retención aniónica, pero con un HA no superior a su valor habitual de 10 ± 2 mEq/L:

- Hipoalbuminemia: los 40 g/L de albúmina plasmática tienen una equivalencia aniónica próxima a 12 mEq/L. Una reducción a la mitad de la albúmina plasmática permite que aumentos del HA de hasta 6 mEq/L pasen desapercibidos.
- Mieloma: las inmunoglobulinas tienen carga neta catiónica y su aumento monoclonal reduce el HA.
- Hiperlipemia, intoxicación con iodo o bromo: inducen errores al alta en la determinación de Cl^- y simulan un HA reducido.
- Excreción de anión orgánico: en la cetoacidosis diabética, una excreción urinaria rápida del cetoácido puede dejar invariable el

HA.

En los pacientes con períodos de ingreso moderados o largos en unidades de cuidados intensivos, la evolución del HA tiende a dar valores inferiores al valor ideal de 10 mEq/L.

Cuando el valor del HA normal es inferior a 10 mEq/L ($Na^+ - Cl^- - HCO_3^- < 10$ mEq/L) por alguna de las causas mencionadas anteriormente, la aparición de una acidosis con nueva formación de ácido (lactacidosis, cetoacidosis) puede pasar desapercibida. Esta situación hace que la eficacia diagnóstica del HA así calculado en la UCI sea sólo del 33%. La solución práctica a esta situación, habitual en la sala de cuidados intensivos, es el cálculo directo del hiato aniónico.

Cálculo directo del hiato aniónico en función de la albúmina y el fosfato: en la UCI es preferible hacer una estimación diferente del HA. En lugar de calcularlo como la diferencia entre el Na, el Cl y el HCO_3^-, se calcula:

$$\text{Hiato aniónico} = 2 \times \text{Alb g/dL} + \tfrac{1}{2}\ \text{fosfato mg/dL} \qquad \textbf{[5]}$$

Cuando se usa este cálculo del HA, la exactitud diagnóstica mejora del 33% al 96%. En este caso, el exceso aniónico (diferencia de HA [DHA]) se calcula como la diferencia entre el HA clásico y el HA así calculado:

$$\begin{aligned}\text{DHA} = {} & (Na^+ - Cl^- - HCO_3^-) \\ & - (2 \times \text{Alb g/dL} + \tfrac{1}{2}\ \text{fosfato mg/dL})\end{aligned} \qquad \textbf{[6]}$$

La DHA debe valer 0. Si el valor es positivo, indica la aparición de una de las clásicas «acidosis con hiato aniónico aumentado o normoclorémicas».

La comparación de la DHA con el exceso de bases (EB) de la gasometría en una acidosis metabólica permite saber si toda la acidosis se debe a la aparición de un ácido nuevo (DHA = EB), si hay asociado un componente de acidosis metabólica por pérdida o déficit en la síntesis de bicarbonato —acidosis hiperclorémica (DHA < EB)— o si, por el contrario, existe una alcalosis metabólica asociada por vómitos, hiperaldosteronismo, hipopotasemia, etc. (DHA > EB).

Acidosis metabólica con «hiato aniónico» aumentado

Acidosis endógenas (v. cuadro 95-2)

L-lactacidosis

Tipo A. Puede ser debida a hipoxemia, hipotensión o isquemia. La falta de O_2 impide la oxidación mitocondrial de NADH y fuerza el desplazamiento de la lacticodeshidrogenasa hacia la formación de ácido láctico. Es, por tanto, el resultado de un metabolismo anaerobio.

Tipo B. Una situación diferente la constituye la acidosis láctica tipo B, en la cual no hay hipoxemia y el ciclo de Krebs funciona con normalidad. Es habitual observarla en insuficiencia hepática y en presencia de tumores sólidos con grandes masas tumorales.

D-lactacidosis

Las bacterias del tracto gastrointestinal son capaces de metabolizar, bajo ciertas condiciones, los carbohidratos de la celulosa en ácidos orgánicos. El enlentecimiento del tránsito gastrointestinal, el cambio de la flora intestinal y el síndrome de traslocación bacteriana son capaces de favorecer la producción de ácido D-láctico, no detectable por los test habituales de laboratorio (sólo detectan ácido L-láctico). Es frecuente en la salmonelosis, con o sin megacolon tóxico. Debe sospecharse ante cualquier acidosis con hiato aniónico aumentado de causa poco clara, con historia de diarrea, cirugía de resección intestinal o sospecha de isquemia intestinal. Se exacerba típicamente tras la ingesta de carbohidratos.

Cetoacidosis

Al igual que con el lactato, la acumulación de cuerpos cetónicos (β-hidroxibutirato, acetoacetato) en el plasma ocasiona acidosis metabólica con HA aumentado. La cetoacidosis obedece siempre a un defecto relativo de insulina que conlleva una movilización excesiva de grasas, oxidación hepática de ácidos grasos y producción de cetoácidos. El déficit de insulina puede obedecer a una disfunción de las células β del islote pancreático (diabetes mellitus) o a un defecto en el estímulo normal de la secreción de

insulina: hipoglucemia secundaria a ayuno o a glucogenosis tipo I, insuficiencia hepática, aumento del tono adrenérgico, ingesta mantenida de alcohol con vómitos o contracción de volumen. Por último, el ejercicio excesivo y la sobredosis de salicilatos pueden producir acidosis en las que una parte del «hiato aniónico» aumentado se debe a cetoácidos derivados de un exceso de lipólisis, sin modificaciones en la secreción de insulina.

Cuando la cetoacidosis coexiste con un exceso mitocondrial de NADH, el equilibrio habitual entre acetoacetato y β-OH-butirato, favorece la formación de este:

$$\text{Acetoacetato}^- + \text{NADH} + \text{H}^+ \leftrightarrow \beta\text{-OH-butirato}^- + \text{NAD}^+ \quad \textbf{[7]}$$

El β-OH-butirato no se detecta por las tiras reactivas urinarias (nitroprusiato), y deben añadirse a la orina unas gotas de un oxidante (agua oxigenada) para ponerlo de manifiesto.

Por otro lado, cuando predomina la formación de acetona, su rápida excreción renal puede enmascarar el aumento esperado en el hiato aniónico («cetoacidosis oculta»).

Acidosis exógenas (v. cuadro 95-2)

Con aumento del hiato osmolar

Etanol. Cuando el etanol pasa a la sangre, antes de ser metabolizado a ácido acético, aumenta la osmolaridad del plasma. Si se compara la osmolaridad medida con la osmolaridad calculada, es posible observar una diferencia importante entre ambas, ya que la segunda se calcula en función de las concentraciones de Na, K (opcional), urea y glucosa, y no tiene en cuenta otras sustancias como el etanol, habitualmente ausentes:

$$\begin{aligned}\text{Osm calculada} = {} & ([\text{Na}^+\text{mEq/L}] + [\text{K}^+\ \text{mEq/L}]) \times 2 \\ & + \text{glu mg/dL}/18 + \text{urea mg/dL}/6\end{aligned} \quad \textbf{[8]}$$

Dicha diferencia se conoce como hiato osmolar u osmolal (normal habitualmente < 10 mOsmol/kg):[1]

$$\text{Hiato osmolar} = \text{Osm medida} - \text{Osm calculada}^1$$

A medida que el alcohol va siendo metabolizado por la enzima alcohol deshidrogenasa, se transforma primero en acetaldehído y después en ácido acético. La aparición de este condiciona el desarrollo progresivo de una acidosis metabólica normoclorémica. El hiato aniónico aumenta a medida que el hiato osmolar se reduce. Así pues, la relación entre ambos permite calcular el tiempo transcurrido desde la intoxicación, un dato importante a la hora de establecer el tipo de tratamiento. **[9]**

Metanol. El «alcohol de quemar» ha causado intoxicaciones graves cuando, debido a su bajo precio, ha sido utilizado como adulterante de bebidas alcohólicas o como sustituto del etanol por adictos alcohólicos o en intentos autolíticos. Se transforma por la alcohol deshidrogenasa en formaldehído y ácido fórmico. La velocidad de producción de ácido puede llegar a ser de 300 mmol/h, aunque es mayor en alcohólicos crónicos o en pacientes bajo tratamiento crónico con inductores microsomales (barbitúricos). El formaldehído tiene gran afinidad por el tejido nervioso y puede causar ceguera, daños del SNC irreversibles y la muerte.

Etilenglicol. Usado como anticongelante, el etilenglicol se comercializa desnaturalizado en nuestro país. Sin embargo, ocasionalmente, se ven intoxicaciones con etilenglicol. Tras una fase inicial marcada por profunda acidosis con «hiato osmolar» y afección del sistema nervioso central, aparece fallo cardíaco y edema pulmonar. El paciente que sobrevive desarrolla un fracaso renal por precipitación intratubular del ácido oxálico generado por el metabolismo del etilenglicol.

Sin aumento del hiato osmolar

Salicilatos. La intoxicación por salicilatos (siempre aguda, prácticamente nunca crónica) es relativamente común. Es tanto más intensa cuanto más joven es el sujeto. Es característico encontrar alcalosis respiratoria asociada a la acidosis metabólica, motivada por el estímulo central de los salicilatos a nivel del tallo del encéfalo.

Acidosis metabólica con «hiato aniónico» normal

Las acidosis metabólicas hiperclorémicas o con «hiato aniónico» normal obedecen a una o más de tres causas:

1. Infusión de sustancias capaces de generar HCl (cloroacidosis).
2. Incapacidad renal para reabsorber o regenerar HCO_3^- (acidosis tubular renal, acetazolamida, diuréticos ahorradores de K^+).
3. Pérdidas extrarrenales de HCO_3^-, habitualmente digestivas.

Pérdidas gastrointestinales

Las secreciones del intestino delgado, el páncreas y la vía biliar tienen un contenido alto en HCO_3^-, destinado, entre otras cosas, a neutralizar el HCl procedente del estómago. La secreción excesiva (adenoma velloso) o la interferencia con la reabsorción distal normal de dichas secreciones (estomas, fístulas, diarreas, íleo paralítico) causan acidosis metabólica hiperclorémica. Es habitual observar hipopotasemia debido a las pérdidas intestinales de K^+ por la diarrea, y renales por el hiperaldosteronismo secundario a la hipovolemia. La hipopotasemia estimula la producción renal de NH_3 y su excreción por orina, con *carga neta urinaria*

$$[Cl]_o - ([Na]_o + [K]_o) \qquad \textbf{[10]}$$

negativa, habitualmente > –20 mEq/L, que indica acidificación correcta por parte del riñón (Cl^- es habitualmente el anión de NH_4^+).

Pérdidas renales

Incluyen los trastornos en la reabsorción del bicarbonato filtrado (acidosis tubular proximal [tipo II]; v. cap. 109, Enfermedades del túbulo renal).

Regeneración renal de bicarbonato incompleta

La regeneración distal de bicarbonato es proporcional a la cantidad de H^+ segregado a la luz. Este mecanismo puede fallar a nivel de excreción de protones, disponibilidad de NH_3 o disponibilidad de acidez titulable. Obedece a una de dos situaciones: disfunción selectiva de la célula

intercalada *(acidosis tubular distal tipo I)* y disfunción no selectiva de las células principal e intercalada *(acidosis tubular distal tipo IV)* (v. cap. 109, Enfermedades del túbulo renal).

Defectos en la disponibilidad de NH_3 a nivel distal

Cualquier situación que inhiba la síntesis proximal de NH_3 o su liberación a la nefrona distal impedirá la secreción distal de H^+ en cantidad suficiente como para que la producción de HCO_3^- sea significativa: al no haber suficiente «tampón» distal, el pH urinario cae precozmente y se frena la secreción distal de H^+. La hiperpotasemia y las enfermedades de predominio medular (uropatía obstructiva, enfermedad quística medular, nefropatía por analgésicos) tienen este efecto.

Defecto en el gradiente electronegativo luminal distal

En el *síndrome de Gordon* (seudohipoaldosteronismo tipo II) o en la intoxicación por ciclosporina, la permeabilidad distal al cloro está aumentada. La reabsorción de Na^+ se acompaña de reabsorción de Cl^-, que deja de generar el gradiente electronegativo necesario para segregar K^+ o H^+. La reabsorción de Na^+ y Cl^- causa hipertensión, y la falta de secreción de K^+ o H^+ produce acidosis metabólica hiperclorémica e hiperpotasemia. Es una forma particular de acidosis distal tipo IV.

Defecto en el mantenimiento del pH urinario

Cuando el túbulo colector cortical segrega iones H^+ que son atrapados por el NH_3 en forma de NH_4^+, se atrapan más cuanto mayor sea la proporción entre NH_4^+ y NH_3. Dicha proporción depende del pH urinario. Dado que la máxima acidez urinaria es 4,5-5, a dicho pHo, la proporción NH_4^+/NH_3 es máxima, y la cantidad de H^+ segregados es la mayor posible. De ahí la importancia de que la orina sea vehiculizada hasta su salida a través de conductos cubiertos por urotelio, impermeable a los H^+ libres. El uso de intestino (íleon o colon) como reservorio en cirugías derivativas urinarias, o la más clásica ureterosigmoidostomía causan una acidosis con «mecanismo

distal». Al no haber secreción de H^+ (y sí de bicarbonato) hacia la luz, se eleva el pHo, lo que desplaza el par NH_4^+/NH_3 a favor del último, que difunde libremente hacia la circulación, impidiendo la eliminación de los H^+ previamente segregados y destruyendo el bicarbonato previamente generado por el túbulo colector cortical. La interposición de un parche de estómago en la plastia intestinal o el uso de plastias gástricas corrigen el defecto *(ileogastrocistoplastia)*.

Cuadro clínico

Aunque la acidosis metabólica causa alteraciones profundas en la regulación del volumen extracelular y del equilibrio hidroelectrolítico, su expresión clínica suele ser la del proceso de base.

Durante la acidosis metabólica, se produce vasodilatación capilar central y periférica, y aumento en la facilidad periférica de la hemoglobina para intercambiar O_2 por H^+. Ambos efectos permiten la oxigenación de tejidos pobremente perfundidos.

Si la acidosis es muy acusada, se añade sintomatología inespecífica de debilidad muscular, anorexia, vómitos, deterioro del estado mental, cefalea, confusión, estupor y coma. Hay un descenso de la contractilidad miocárdica (insuficiencia cardíaca), tendencia a la hipotensión (vasodilatación), taquicardia y predisposición a arritmias ventriculares. La acidosis predispone al desarrollo de edema pulmonar con mínima sobrecarga hidrosalina, debida a un descenso en la capacitancia del lecho vascular pulmonar.

Potasio

La acidosis crónica tiende a causar hiperpotasemia, al desplazarse el K^+ fuera de la célula a medida que los H^+ entran en la misma para ser tamponados: el 60% de una carga ácida se tampona a nivel intracelular. Existen, básicamente, tres excepciones en las que la acidosis cursa con hipopotasemia: 1) acidosis tubular distal tipo I; 2) acidosis tubular proximal tipo II, y 3) acidosis asociadas a hipovolemia, con activación del sistema renina-aldosterona. En esta situación, con frecuencia la acidosis puede ser sustituida o reducida por una alcalosis de contracción.

Por cada 0,1 U de descenso del pH hay un incremento promedio de la potasemia de 0,6 mEq/L. Estos incrementos sólo se observan cuando la acidosis metabólica se debe a pérdida de HCO_3^- o a acumulación de ácidos inorgánicos, y apenas cuando es por ácidos orgánicos.

Calcio, magnesio y fósforo

Aunque la acidemia produce aumento del calcio iónico por desplazamiento del calcio unido a proteínas, este efecto parece irrelevante en la acidosis aguda. Sin embargo, el tamponamiento de la carga ácida por el fosfato cálcico óseo determina una pérdida de masa ósea notable en las acidosis crónicas, y desempeña un papel en la patogénesis de la osteodistrofia renal y en la osteoporosis. Con la notable excepción de la acidosis tubular proximal, la acidosis metabólica aumenta la pérdida renal de calcio, fósforo y magnesio, y puede producir nefrocalcinosis.

Función respiratoria

En la acidosis metabólica se produce hiperventilación por estímulo del pH_{LCR} ácido sobre el centro respiratorio. Cuando es muy intensa, recibe el nombre de respiración de Kussmaul.

Función endocrina y exocrina

Diaforesis intensa, aumento en las secreciones ácidas gástricas, depresión del sistema nervioso central, activación inflamatoria y resistencias a insulina y a catecolaminas.

Diagnóstico

Gasometría o ionograma sanguíneo

La acidosis metabólica viene marcada por acidemia (pH ácido) y descenso del bicarbonato. La pCO_2 debe estar también reducida, 1 mm Hg por cada descenso del bicarbonato de 1 mEq/L. Si está menos, hay una acidosis respiratoria asociada y deben buscarse causas medicamentosas de depresión del centro respiratorio, agotamiento, restricción u obstrucción ventilatoria. Si desciende más, hay algún estímulo del centro respiratorio extra, además

de la propia acidosis, y se debe buscar una hipoxemia (neumonía, edema agudo de pulmón, tromboembolia pulmonar) o un estímulo directo del centro respiratorio (ictus isquémico, endotoxemia por gramnegativos, AAS, ansiedad/histeria, fiebre, dolor).

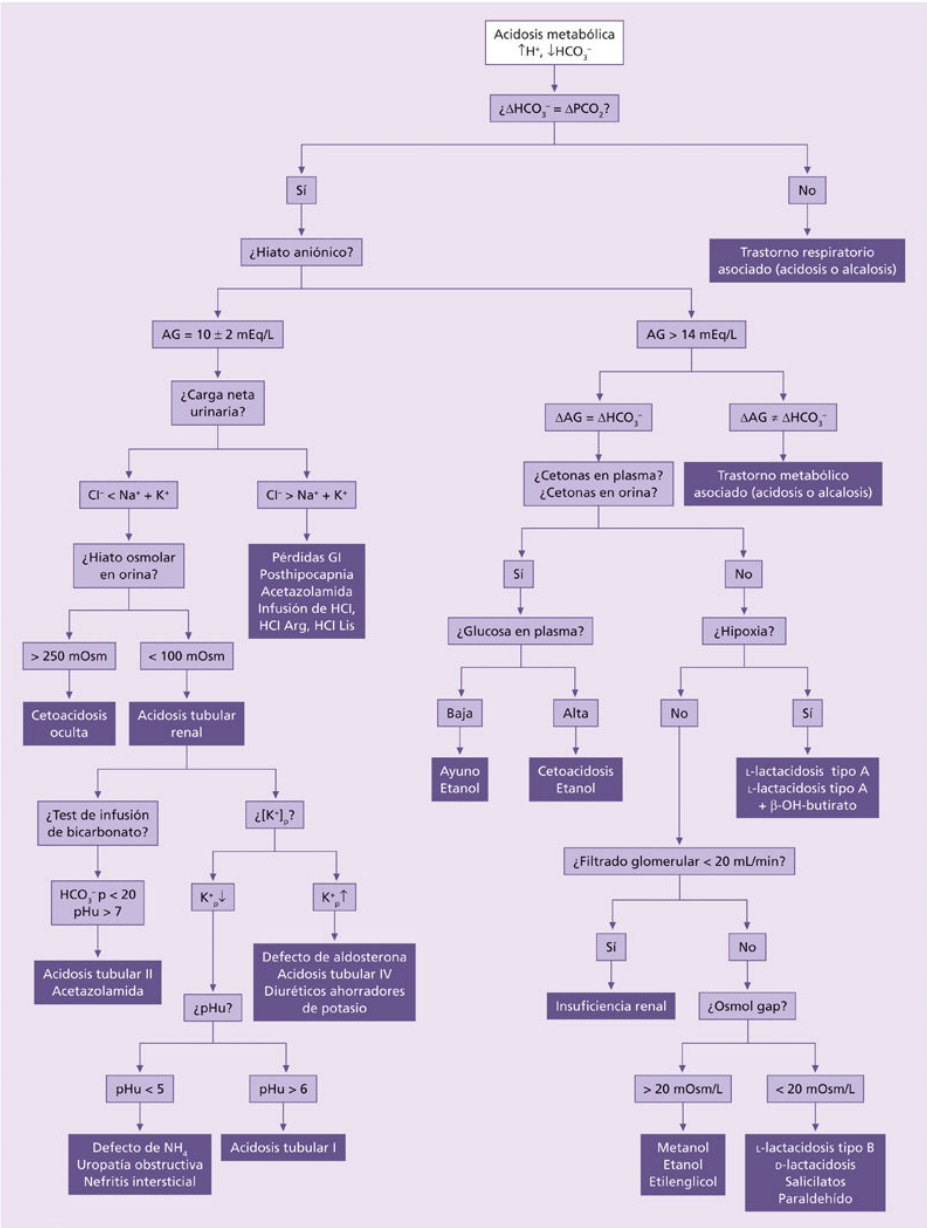


FIGURA 95-2 Algoritmo diagnóstico para las acidosis metabólicas y el despistaje de trastornos mixtos. El diagnóstico de sospecha viene de la observación de bajadas simultáneas en pH, bicarbonato y pCO_2. La comparación de las bajadas respectivas de bicarbonato y pCO_2 (independientemente del tipo de acidosis) indica la presencia o no de un trastorno respiratorio asociado. El hiato aniónico clasifica las acidosis metabólicas en acidosis por pérdida GI/pérdida renal/falta de síntesis renal de nuevo bicarbonato (acidosis con hiato aniónico normal) a la izquierda de la figura, y en acidosis por destrucción de bicarbonato debido a la aparición de un ácido nuevo que no debería estar, o a un aumento en la producción de un ácido muy por encima de su producción habitual (acidosis con hiato aniónico aumentado) en la parte derecha de la figura. En las acidosis

por pérdida de bicarbonato, la carga urinaria ayuda a saber si las pérdidas son extrarrenales o renales. En estas últimas, el potasio plasmático ayuda a saber si la aldosterona está implicada, y el pH a diferenciar, dentro de las causas renales, a las que se deben a pérdida de bicarbonato de las que obedecen a un defecto en la amoniogénesis. En las acidosis con aparición de ácidos nuevos, la comparación del aumento o la diferencia del hiato aniónico con el descenso de bicarbonato indica, si coinciden, que hay un solo trastorno metabólico. Si son diferentes, hay un segundo trastorno metabólico asociado generando o perdiendo bicarbonato de modo independiente. En estas acidosis, la historia clínica y la búsqueda específica del ácido implicado contienen las claves del diagnóstico.

El *ionograma sanguíneo* es imprescindible para evaluar rápidamente una acidosis metabólica. Si el valor de la DHA (v. fórmula [6]) es superior a 2 a favor del HA clásico, se trata de una acidosis con aumento del hiato aniónico o normoclorémica.

Carga neta urinaria (v. fórmula [10])

En las situaciones con hiato aniónico normal, la presencia de una carga urinaria negativa (habitualmente > de –20 mEq/L) hablará de pérdida extrarrenal de base, administración de ácidos inorgánicos y cloruros o defectos proximales en la reabsorción de HCO_3^-. Por el contrario, en las situaciones en las que la carga urinaria es neutra o positiva, habrá que descartar la presencia de HCO_3^- o de aniones no reabsorbibles en la orina. El K plasmático permitirá separar en dos grandes grupos las acidosis tubulares distales: las dependientes de hipomineralocorticismo, con hiperpotasemia (acidosis tubular tipo IV); y las dependientes de un defecto primario en la acidificación distal, con hipopotasemia (acidosis tubular tipo I).

Hiato osmolar (v. fórmula [9])

En aquellas acidosis en las que el hiato aniónico está aumentado, el diagnóstico final vendrá por la determinación del ácido láctico y las cetonas, la sospecha de tóxicos exógenos (hiato osmolar en plasma) o la evidencia de una insuficiencia renal avanzada con retención de aniones orgánicos.

En orina, el hiato osmolar (osmolalidad medida – suma de electrólitos, urea y glucosa; vn 100 mOsm/kg) puede ayudar a desvelar acidurias orgánicas (cetoacidosis) cuando el HA en plasma es normal.

En la figura 95-2 se propone un algoritmo diagnóstico para estudiar una acidosis metabólica.

Tratamiento

El tratamiento de la acidosis metabólica consiste en tratar la enfermedad causal, cuando sea posible, y administrar cantidades adecuadas de bicarbonato, cuando sea necesario. Si el bicarbonato plasmático es superior a 15 mEq (mmol)/L (pH superior a 7,20) y la causa de la acidosis puede tratarse, la administración de bicarbonato no sería necesaria, ya que el riñón normal podría corregir el equilibrio acidobásico en varios días. Si el pH es inferior a 7,20 o la bicarbonatemia es inferior a 10 mEq (mmol)/L, además de tratar la causa, es preciso administrar bicarbonato (excepto en la cetoacidosis diabética).

Como regla general, en las primeras 12 h debería administrarse la mitad del déficit de bicarbonato y evitar así las consecuencias de corregir rápidamente el equilibrio acidobásico extracelular en comparación con el del LCR. El volumen aparente de distribución del bicarbonato es del 50% del peso corporal (aunque en acidosis muy intensas, con bicarbonatemias de 10 mEq [mmol]/L, puede ser del 80%). Así, el cálculo debería ser:

$$\text{Déficit de bicarbonato (en mEq/L o mmol/L)} = \text{déficit de concentración del bicarbonato en plasma [24 mEq (mmol)/L} - \text{bicarbonato actual]} \times 0{,}5 \times \text{peso corporal (kg)}$$

Lo anterior es sólo una orientación y debe ajustarse a las necesidades del paciente con arreglo a las pérdidas de bicarbonato o la generación de hidrogeniones durante el período de tratamiento. Si la causa ya no existe, la perfusión de bicarbonato se interrumpirá al alcanzar un pH de 7,25 y un bicarbonato plasmático de 15 mEq (mmol)/L.

Durante la administración intravenosa, deben tenerse en cuenta una serie de posibles complicaciones: a) sobrecarga de volumen o de sodio cuando se requieren grandes cantidades de bicarbonato sódico, sobre todo en reanimaciones cardiopulmonares, en pacientes con función miocárdica

precaria o insuficiencia renal; b) hipopotasemia como resultado del desplazamiento de este ion del líquido extracelular al intracelular al corregir la acidosis; c) alcalosis postratamiento, que puede ser por persistencia (durante varios días incluso) de una hiperventilación al corregir más rápidamente el pH del líquido extracelular que el del LCR o por exceso de bicarbonato (alcalosis metabólica) al normalizar la cifra de bicarbonato por el tratamiento y añadirse el bicarbonato resultante del metabolismo de ácidos orgánicos (acetoacetato, lactato) al tratarse la causa de la acidosis; por ambos mecanismos se puede provocar tetania, alteraciones del estado mental y convulsiones, y d) la perfusión rápida de bicarbonato no diluido (o en forma de bolo) en catéteres intravenosos centrales puede producir arritmias importantes e, incluso, mortales.

En la *cetoacidosis diabética*, la administración de insulina provoca un incremento en la utilización de glucosa y, en consecuencia, una oxidación completa de cetoácidos a bicarbonato, por lo que raras veces requiere tratamiento alcalino. Por tanto, sólo está indicado tratamiento con bicarbonato en la cetoacidosis diabética cuando el pH arterial está por debajo de 7,1 (o cuando el bicarbonato en plasma es inferior a 6-8 mEq/L o mmol/L) y existe alteración de la contractilidad miocárdica. En el tratamiento de la *cetoacidosis alcohólica*, generalmente es suficiente la administración de soluciones salinas (deshidratación asociada) y glucosa, teniendo en cuenta que puede coexistir con hipopotasemia, hipomagnesemia e hipofosforemia, que deben corregirse. Esta última suele aparecer tras varias horas y puede exacerbarse tras la infusión de glucosa y, si es grave, puede producir rabdomiólisis. En las *intoxicaciones* con *salicilatos, metanol o etilenglicol*, además de tratamiento alcalinizante, se requiere extraer el tóxico mediante diálisis. En la *insuficiencia renal* aguda de cualquier etiología, al acumularse ácidos cuyos aniones no son metabolizables, se debería administrar bicarbonato hasta alcanzar niveles de 20-22 mEq (mmol)/L, con diuréticos del asa en caso de sobrecarga de volumen o tratamiento dialítico si estuviera indicado (v. cap. 97, Insuficiencia renal aguda).

En la insuficiencia renal crónica, es razonable tratar con bicarbonato o citrato sódico por vía oral. La dosis inicial de 3 g/día se incrementa poco a poco hasta que la cifra de bicarbonato plasmático se mantenga entre 20 y 22 mEq (mmol/L). Un gramo de bicarbonato sódico equivale a 11,9 mEq

(mmol) de ion bicarbonato y otros tantos de sodio. Con ello puede aliviarse la sintomatología de fatiga, anorexia y malestar general. La administración excesiva de sustancias alcalinas puede fácilmente desencadenar tetania en un enfermo que presenta hipocalcemia por su osteodistrofia renal. Hay evidencia reciente de que la administración precoz de 0,5 mEq (mmol/kg de peso y día) es una buena medida de nefroprotección en la nefropatía hipertensiva, sin que se observe incremento alguno de las cifras de presión arterial.

Cuando la acidosis se debe a pérdidas digestivas (diarrea) de bicarbonato, al tratamiento alcalino debe asociarse a reposición de volumen y de potasio. Las acidosis tubulares renales se tratan con bicarbonato o citrato, o bien con fludrocortisona en la tipo IV.

Alcalosis metabólica

Concepto y fisiopatología

Es el proceso en el que se produce una elevación en la concentración de $[HCO_3^-]_p$ junto con un descenso en la $[H^+]_p$.

Cuando la alcalosis metabólica es el único trastorno acidobásico existente, hay una elevación de la pCO_2 de 0,7 mm Hg por cada elevación de 1 mEq/L de la $[HCO_3^-]_p$ (v. cuadro 95-1), y un descenso de la $[H^+]_p$ que puede ser estimado por la ecuación de Henderson-Hasselbach [2].

Sin embargo, no es infrecuente ver la alcalosis metabólica complicando un cuadro de acidosis respiratoria o acompañando a una alcalosis respiratoria. En dichos casos, la PCO_2 puede ser respectivamente más alta o más baja de lo esperado, y la $[H^+]$ casi normal o, por el contrario, estar anormalmente reducida.

Para el desarrollo de una alcalosis metabólica hace falta una *causa generadora* que, por lo general, es la pérdida renal o extrarrenal exagerada de Cl^-, y un *factor de mantenimiento* que evite que se elimine el exceso de bicarbonato por la orina.

Causas generadoras de alcalosis metabólica (cuadro 95-3)

Pérdida neta de Cl^- y un catión (pérdidas isoeléctricas e isohídricas de cloro)

Al reducirse la cantidad de cloro y el líquido extracelular en el que va diluido, la concentración del resto de los aniones aumenta. El HCO_3^- es el principal anión extracelular después del cloro, y en el que más se hace notar el aumento de concentración.

Cuadro 95-3 **Causas generadoras de alcalosis metabólica**

1. Pérdida de H^+

Pérdida gastrointestinal: drenaje gástrico continuo, terapia antiácida, bloqueo de secreciones pancreatoduodenales con octreótido, cloridorrea
Pérdida renal: dieta pobre en cloro, dieta pobre en sal, diuréticos tiazídicos y de asa, hiperaldosteronismo primario o secundario, carbenicilina, hipercalcemia, síndrome de leche y alcalinos
Pérdida pulmonar: corrección aguda de hipercapnia aguda
Desplazamiento intracelular de protones: hipopotasemia, depleción de K^+, hiperpolarización celular (intoxicación por bario)

2. Exceso de HCO_3^-

Transfusiones masivas de hemoderivados (citrato)
Administración excesiva de HCO_3^- (reanimación cardiopulmonar)
Síndrome de leche y alcalinos

3. Alcalosis por contracción de volumen (pérdida de Cl^- y Na^+)

Diuréticos de asa y tiazídicos
Cloridorrea
Pérdidas de volumen gastrointestinales, cutáneas

Las pérdidas de cloro pueden ser:

- *Cl^- con K^+:* por depleción de potasio intracelular y captación de KCl desde el espacio extracelular.
- *Cl^- con H^+:* por vómitos o aspiración nasogástrica continua.
- *Cl^- con NH_4^+:* característica del uso de diuréticos del asa y tiazídicos, del síndrome de Bartter o de la hipomagnesemia.
- *Cl^- con Na^+:* por pérdida intestinal (cloridorrea secundaria a adenoma velloso o diarrea coleriforme) o por pérdida urinaria (en situaciones de amoniogénesis inhibida: diuréticos, síndrome de Bartter, hipomagnesemia).

Aumento en la producción de bicarbonato o reducción en sus pérdidas

La introducción de fármacos análogos de la somatostatina de larga vida media (octreótido) en el tratamiento de la pancreatitis aguda o subaguda ha permitido reconocer este síndrome desconocido hasta hace poco. Cuando dicha inhibición se acompaña de aspiración nasogástrica, la alcalosis metabólica puede ser grave.

Tanto la angiotensina II como las catecolaminas aumentan la reabsorción proximal de bicarbonato. Las situaciones con aumento de actividad del sistema simpático o del eje renina-angiotensina-aldosterona (dieta pobre en Cl^-, dieta pobre en Na^+, diuréticos, contracción de volumen, insuficiencia cardíaca, *cor pulmonale* crónico) pueden causar alcalosis metabólica.

El exceso de aldosterona primario condiciona alcalosis hipopotasémica debido al mayor intercambio distal de Na^+ por K^+ y H^+. En el hiperaldosteronismo secundario, en cambio (insuficiencia cardíaca, síndrome nefrótico, cirrosis), no suele haber alcalosis, porque la reducción del filtrado glomerular y el aumento de la reabsorción proximal y en el asa de Henle determinan una reducción en el aporte de Na^+ a nivel de los sitios distales de intercambio por K^+ y H^+. En estas condiciones, el uso de diuréticos del asa, al aumentar la oferta de Na^+ al túbulo colector cortical, se acompaña indefectiblemente de alcalosis metabólica e hipopotasemia.

Aumento en el aporte de HCO_3^- exógeno

La ingestión crónica de leche y bicarbonato como tratamiento antiácido origina hipercalcemia, supresión de PTH, hipercalciuria, disfunción renal y alcalosis con reducción en la eliminación renal de HCO_3^- (síndrome de leche y alcalinos).

La administración de más de ocho unidades de sangre con citrato como conservante y anticoagulante puede elevar el pH sanguíneo. Otro tanto ocurre con la administración de solución Ringer-lactato y otros expansores que contienen acetato, lactato o citrato. Todos estos aniones orgánicos son capaces de generar HCO_3^- al metabolizarse, produciendo alcalosis si hay disfunción renal.

Causas de mantenimiento de la alcalosis metabólica (cuadro 95-4)

El riñón está capacitado para deshacerse con rapidez de cualquier exceso en la concentración plasmática de bicarbonato: aumenta la carga filtrada de HCO_3^-, inhibe la reabsorción proximal, inhibe la amoniogénesis proximal y aumenta la excreción distal (células intercaladas B) (v. fig. 95-1).

Cuadro 95-4 Causas perpetuadoras de alcalosis metabólica

1. Alcalosis sensibles al cloro o hipocloruréticas ($[Cl^-]_u$ < 10 mEq/L)

- Aumento de la reabsorción proximal de HCO_3^- secundaria a hipovolemia
- Estímulo del eje renina-aldosterona secundario a hipovolemia
  - Pérdida gastrointestinal
  - Postratamiento diurético
  - Posthipercapnia
  - Reducción de cloro, cloridorrea congénita

2. Alcalosis resistentes al cloro o normocloruréticas ($[Cl^-]_o$ > 20 mEq/L)

- Disminución del filtrado glomerular (más sobrecarga alcalina)
- Estímulo primario de la secreción distal de H^+
  - Hiperaldosteronismo primario
  - Hiperreninismo
  - Hipercorticismo. Síndromes con exceso de DOC
  - Ingesta de regaliz
  - Síndrome de Bartter
  - Síndrome de Liddle
  - Hipocaliemia, depleción de K^+, acidosis intracelular (acidemia paradójica)

Hipomagnesemia
Aniones urinarios no reabsorbibles
Hipercalcemia
Combinación de quelantes de fósforo y resinas de intercambio iónico

Por tanto, para que exista mantenimiento de una alcalosis metabólica, es necesario que existan una o más de las tres causas que se exponen a continuación.

El primer mecanismo es la presencia de una *reducción de volumen* que perpetúa la alcalosis, porque una gran proporción de sodio plasmático va unida al ion bicarbonato y la reabsorción de sodio filtrado conduce a una reabsorción proximal del álcali. Por tanto, toda alcalosis que se acompaña de reducción de volumen tiende a perpetuarse, a no ser que se lleve a cabo una expansión de volumen con cloruro sódico al 0,9%. De esta forma, se disminuye la avidez del riñón por el sodio y, además, se proporciona cloro como anión alternativo en la reabsorción de sodio. El resultado final es que puede excretarse el exceso de bicarbonato por la orina. Se dice que esta alcalosis es sensible al cloro. El segundo mecanismo de perpetuación de la alcalosis es un *hipermineralocorticismo*, puesto que, por cada hidrogenión secretado, se genera (y, por tanto, aumenta en plasma) un ion bicarbonato. Aquí no existe reducción de volumen ni déficit de cloro y, por tanto, este tipo de alcalosis metabólica no responde a la administración de cloruro sódico. Un tercer mecanismo es el *déficit de potasio.* La alcalosis puede causar hipopotasemia por desplazamiento al espacio intracelular del ion potasio, a la vez que el déficit de este ion en las células de la nefrona distal favorece la secreción tubular de hidrogeniones y, por tanto, la regeneración de bicarbonato. No obstante, como mecanismo inicial, sólo una hipopotasemia inferior o igual a 2 mEq (mmol)/L puede ser causa de alcalosis metabólica, de forma que los descensos de menor magnitud se consideran consecuencia de este trastorno, pero pueden ayudar al mantenimiento de una alcalosis metabólica de otra etiología. Con frecuencia, en la clínica confluyen a la vez varios de estos mecanismos.

La alcalosis aparecida tras pérdidas gastrointestinales de fluido o tras el uso prolongado de diuréticos persiste a pesar de corregir la situación que causaba los vómitos o suspender el uso de diuréticos. El denominador

común a todas estas alcalosis es la depleción de Cl^-, visible al medir la $[Cl^-]_u$ < 10 mEq/L. La única excepción se observa en aquellos casos en los que el paciente acaba de recibir una dosis de diurético. En todas estas situaciones, existe un cierto grado de contracción de volumen y activación del eje renina-aldosterona. Sin embargo, la corrección del volumen por sí sola puede no ser suficiente para corregir la alcalosis. En estas circunstancias, es necesario suplir la depleción de cloro. Por eso, ante toda alcalosis metabólica con depleción de volumen, el primer intento terapéutico debe hacerse con suero salino (o suplementos orales de NaCl), evitando otro tipo de expansores. Es crucial reponer simultáneamente KCl^- oral e intravenoso si se sospecha depleción de K^+. Bajo ningún concepto deben usarse los derivados aspartato, gluconato, glucoheptonato o bicarbonato del K^+ en esta situación, ya que perpetúan la depleción de Cl^- y la pérdida renal de K^+ (efecto «anión no reabsorbible»).

Las situaciones con reducción del filtrado, los hiperaldosteronismos primarios o secundarios, los defectos tisulares del transporte de K^+ (síndrome de Bartter, síndrome de Gitelman) o de Na^+ (síndrome de Liddle), la hipomagnesemia o la presencia de aniones urinarios no reabsorbibles (cetoácidos, carbenicilina, contrastes yodados) son causas de alcalosis metabólicas que no se resuelven con el aporte de cloro; se caracterizan por tener una $[Cl]_o$ > 20 mEq/L, no tener contracción de volumen, tener con frecuencia hipertensión (con la notable excepción del síndrome de Bartter y de Gitelman, y de la hipomagnesemia), y no se corrigen con la administración de NaCl o KCl.

Cuadro clínico

Independientemente de las situaciones derivadas del trastorno de base, se debe sospechar la existencia de alcalosis metabólica ante cualquier trastorno del nivel de consciencia que curse sin focalidad neurológica y con disminución —no siempre evidente— de la frecuencia respiratoria.

Dependiendo de la rapidez de instauración y de la intensidad de la alcalosis, pueden observarse cuadros neuromusculares diferentes y, a veces, opuestos: en la alcalosis metabólica de instauración aguda hay signos de irritabilidad muscular e hiperreflexia debido a la unión a proteínas del

calcio iónico plasmático. Aunque el calcio total no varía, puede producirse tetania si el pH plasmático sube de 7,6. En cambio, en la alcalosis metabólica crónica es muy rara la irritabilidad muscular. Por el contrario, puesto que con frecuencia se acompaña de hipopotasemia, suele observarse debilidad muscular e hiporreflexia.

La alcalosis metabólica complica, con frecuencia, la evolución de pacientes sometidos a cuidados intensivos. Puede ser responsable de arritmias ventriculares y supraventriculares y de fallo cardíaco que sólo responden a la corrección de la alcalosis. En estos pacientes, la alcalosis es perpetuada por el uso de presiones positivas espiratorias elevadas en el respirador, produciendo un efecto central de torniquete que reduce el gasto cardíaco.

El volumen extracelular está con frecuencia alterado en la alcalosis metabólica: la depleción de volumen es la principal causa de alcalosis metabólica en pacientes tanto hospitalizados como ambulantes. En el síndrome de Bartter o en la hipopotasemia de otro origen suele haber pérdida excesiva de Na^+ urinario e hipotensión; por el contrario, en la alcalosis asociada a hiperaldosteronismo suele haber retención de Na^+, expansión de volumen e hipertensión. Por tanto, la exploración del volumen extracelular suele ser de gran ayuda en la evaluación clínica de la alcalosis.

La ausencia de antecedentes compatibles con trastornos del volumen extracelular con presencia de alcalosis metabólica crónica (ausencia de alcalemia grave por compensación renal, ausencia de hiperreflexia, depresión respiratoria leve o ausente) debe hacer pensar en la existencia de una tubulopatía o, más frecuentemente, un síndrome de Cushing primario o paraneoplásico.

Diagnóstico

En la figura 95-3 se presenta un algoritmo diagnóstico útil para la evaluación etiológica de una alcalosis metabólica. La existencia de una alcalosis metabólica persistente implica siempre un mecanismo de mantenimiento renal. Por tanto, debe descartarse, ante todo, una insuficiencia renal. De existir, modifica no sólo la marcha diagnóstica, sino el tratamiento.

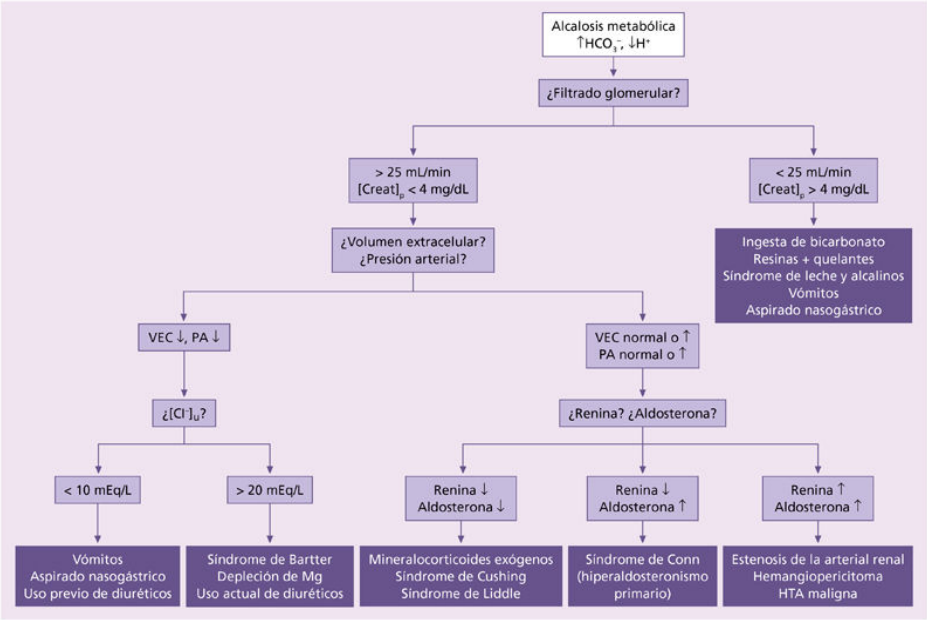


FIGURA 95-3 Algoritmo diagnóstico de la alcalosis metabólica. La alcalosis metabólica se detecta al encontrar elevados de modo simultáneo el pH, el bicarbonato y la pCO_2. La comparación del delta de bicarbonato con el delta de pCO_2 permite detectar trastornos respiratorios asociados. Es esencial saber si el filtrado glomerular está reducido, ya que es el principal elemento en la autocorrección o perpetuación de una alcalosis metabólica. El segundo elemento de decisión es el estado de activación del eje renina-angiotensina II-aldosterona. La exploración del volumen extracelular (VEC), la presión arterial (PA), el gradiente transtubular de K (GTTK) o la determinación de renina y aldosterona pueden llegar a ser críticos. En caso de hipovolemia de causa poco clara, la carga urinaria ayuda a poner el peso de la culpa en el tubo digestivo o en el riñón, además de ofrecer información valiosa relativa a la clorosensibilidad de la alcalosis.

Si la reducción del filtrado glomerular no es responsable de la perpetuación de la alcalosis, la clave siguiente la ofrece la valoración del volumen extracelular y, especialmente, la existencia o no de hipertensión. De existir hipertensión, debe sospecharse la presencia de un hipercorticismo, ya sea por exceso exógeno o endógeno de glucocorticoides o de mineralocorticoides. Aunque el nivel de hipopotasemia es variable de una a otra situación, en general, el K^+ plasmático no es de utilidad en el diagnóstico diferencial. Sí lo es, en cambio, la determinación basal y tras estímulo (deambulación, deambulación más furosemida) de la actividad de la renina y de la aldosterona plasmática. Habitualmente, en todos los casos

se observará una cloruresis elevada (> 20 mEq/L), así como pérdida renal de K^+.

Una $[Cl^-]_o$ < 10 mEq/L sugiere la existencia de un riñón con buena respuesta tubular a la alcalosis, capaz de responder sin complicaciones a la reposición de cloro; una $[Cl^-]_o$ > 20 mEq/L habla de un riñón con pérdida inapropiada de Cl^-: será necesario identificar y corregir previamente el problema antes de conseguir controlar la alcalosis.

Tratamiento

En las formas que cursan con reducción del volumen (vómitos, diuréticos), la administración de cloruro sódico es suficiente para que el organismo elimine el exceso de bicarbonato por el riñón. De todas formas, si coexiste una hipopotasemia, es aconsejable añadir cloruro potásico, sobre todo en la alcalosis inducida por diuréticos y en pacientes que toman digoxina. En las causas que cursan sin reducción de volumen, la administración de cloruro potásico es la base del tratamiento. No deben administrarse sales orgánicas de potasio, cuyo metabolismo aumenta los niveles de bicarbonato. Se pueden reducir las pérdidas ácidas gástricas con antagonistas H_2 o inhibidores de la bomba de protones. En los hipermineralocorticismos, el tratamiento consiste en corregir el déficit de potasio, tratar la causa y restringir la sal de la dieta, a fin de disminuir la absorción distal y, por tanto, su intercambio con potasio. En pacientes con insuficiencia cardíaca y alcalosis grave (pH > 7,55), puede administrarse acetazolamida con suplementos de potasio.

Muy raras veces, la alcalosis metabólica es tan intensa que requiere la administración de sustancias acidificantes. Estarían indicadas en aquellos casos en los que la alcalosis metabólica condicione una hipoventilación significativa (pCO_2 > 60 mm Hg). Puede ser útil la administración de cloruro amónico al 7% por vía oral en situaciones de alcalosis metabólica resistente al tratamiento, y en pacientes con insuficiencia cardíaca e hipopotasemia en los que no se puede administrar acetazolamida, KCl ni NaCl i.v. En tales casos, 10-20 mL de NH_4Cl al 7% en dos dosis suelen ser suficientes para corregir el trastorno.

La administración de ácido clorhídrico estéril o sales de aminoácidos, como la arginina y la lisina, puede realizarse lentamente por vía intravenosa. Al igual que el cloruro amónico, están contraindicadas en pacientes con insuficiencia hepática. La hemodiálisis con un líquido de diálisis con contenido bajo en bicarbonato y alto en cloro puede ser efectiva cuando la función renal está alterada.

Acidosis respiratoria

Concepto y fisiopatología

La acidosis respiratoria se caracteriza por un descenso del pH (aumento de $[H^+]$) debido a una elevación de la pCO_2 y un aumento compensador de la concentración de bicarbonatos en plasma. La producción de CO_2 por los tejidos es muy elevada y su difusión a los hematíes, y de estos al alvéolo, es muy rápida, por lo que la acumulación del CO_2 es casi siempre sinónimo de hipoventilación alveolar. En la acidosis respiratoria *aguda*, casi todos los hidrogeniones generados son amortiguados por los tampones intracelulares, ya que el bicarbonato extracelular no puede tamponar el CO_2. La capacidad de tamponamiento intracelular es limitada, y en la acidosis respiratoria aguda (menos de 12-24 h) lo máximo que se eleva la cifra de bicarbonato en plasma es 2-3 mEq (mmol)/L. Por cada 10 mm Hg o kPa de incremento de la pCO_2, la concentración sanguínea de bicarbonato aumenta en 1 mEq (mmol)/L. Es decir, en la fase aguda se produce un descenso brusco del pH sólo tamponado por la acumulación intracelular de hidrogeniones sin apenas aumentar la bicarbonatemia. Si la hipercapnia se mantiene, en el plazo de 12-24 h empieza a producirse un estímulo de la reabsorción proximal de bicarbonato y de la secreción de hidrogeniones (amoniogénesis y acidez titulable), con el consiguiente aumento de la cifra de bicarbonato en plasma. Este mecanismo compensador se completa en 3-5 días, según el incremento de la pCO_2. En la acidosis respiratoria *crónica*, el bicarbonato plasmático se eleva 3-4 mEq (mmol)/L por cada 10 mm Hg o kPa de incremento de la pCO_2, hasta cifras de 80 mm Hg o kPa. El resultado final es la elevación de la concentración sanguínea de bicarbonato, que no acostumbra a sobrepasar los 38 mEq (mmol)/L. Una vez completada la compensación renal, los valores de amonio urinario y excreción neta de ácido se normalizan, con lo que se logra una nueva situación estable que, aunque no normaliza el pH sanguíneo, reduce la concentración de hidrogeniones a un 35%-40% de la que se observaba en la fase aguda. En

estos estados crónicos, la cantidad de CO_2 eliminada por los pulmones iguala la producción tisular, pero a un grado más elevado de pCO_2.

Etiopatogenia

Las causas de la acidosis respiratoria se indican en el cuadro 95-5. Una acidosis respiratoria *aguda* se produce por una depresión súbita del centro respiratorio (opiáceos, anestesia), por fatiga de los músculos respiratorios (hipopotasemia) o alteración de la transmisión neuromuscular, por obstrucción aguda de las vías aéreas, por traumatismo torácico que dificulta la ventilación y por paro cardiorrespiratorio. Las causas más frecuentes de acidosis respiratoria *crónica* son la EPOC (bronquitis crónica, enfisema), la cifoscoliosis intensa y una obesidad extrema (síndrome de Pickwick). Las enfermedades, tanto agudas como crónicas, que interfieren en el intercambio alveolar de gas (fibrosis pulmonar, edema pulmonar, neumonía) normalmente causan hipocapnia más que hipercapnia, debido a que la hipoxia asociada estimula la ventilación y el CO_2 es mucho más susceptible de difusión que el oxígeno. La hipercapnia se establece cuando aparece fatiga muscular o en casos de enfermedad grave.

Cuadro 95-5 **Causas de acidosis respiratoria**

Centrales

Depresión del centro respiratorio
Sobredosis de sedantes, anestesia, morfina
Infarto, traumatismo o tumor cerebral
Hipoventilación alveolar primaria
Poliomielitis bulbar
Apnea del sueño, obesidad, síndrome de Pickwick
Mixedema

Toracopulmonares

Enfermedades del aparato respiratorio

Obstrucción aguda de las vías aéreas, asma
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
Neumonitis o edema pulmonar grave
Neumotórax, hemotórax, hidrotórax
Distrés respiratorio
Cifoscoliosis acusada, espondilitis anquilosante
Traumatismo torácico (barotraumatismo)
Paro cardíaco

Neuromusculares

Enfermedades neuromusculares
Síndrome de Guillain-Barré
Hipopotasemia intensa
Lesión del nervio frénico
Crisis miasténica
Fármacos: curare, suxametonio, aminoglucósidos
Otras enfermedades: poliomielitis, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica

Cuadro clínico y diagnóstico

El cuadro clínico depende de la concentración de pCO_2, de la rapidez de instauración y de si existe hipoxemia acompañante. La acidosis respiratoria aguda puede producir ansiedad, somnolencia, confusión, alucinaciones, psicosis y coma cuando las concentraciones de pCO_2 superan los 70 mm Hg o kPa. También puede observarse trastorno del sueño, pérdida de la memoria, cambios en la personalidad, mioclonías y asterixis. Debido a las propiedades vasodilatadoras cerebrales del CO_2, pueden aparecer ingurgitación y dilatación de los vasos de la retina, así como edema de papila. No es infrecuente observar ingurgitación conjuntival y rubicundez facial.

El laboratorio muestra, en las formas agudas, una acidemia con elevación de la pCO_2 sin apenas incrementos de la bicarbonatemia. La acidosis del paro cardiorrespiratorio es una combinación de acidosis respiratoria aguda y

acidosis láctica. En la acidosis respiratoria crónica, los decrementos del pH se acompañan de incrementos significativos del bicarbonato en plasma. En pacientes con grados moderados de hipercapnia crónica, pueden observarse valores de pH normales o incluso algo elevados, sin que exista una explicación para esta sobrecompensación. No obstante, las elevaciones significativas del pH con hipercapnia crónica se deben casi siempre a la asociación de una alcalosis metabólica. Los trastornos respiratorios no se acompañan apenas de alteraciones en el equilibrio transcelular de potasio.

Si se considera el tiempo de instauración de un estado hipercápnico, por la retención compensadora del bicarbonato es posible diagnosticar los trastornos metabólicos asociados. La presencia de una bicarbonatemia elevada en una retención aguda de CO_2 indicará la coexistencia de acidosis respiratoria aguda y alcalosis metabólica. Por el contrario, una cifra de bicarbonato en plasma inferior a la esperada en una hipercapnia crónica de más de 5 días indica un trastorno mixto de acidosis metabólica aguda y acidosis respiratoria crónica.

Tratamiento

El tratamiento de la forma aguda debe dirigirse a la enfermedad causal. La ventilación mecánica es necesaria en las formas graves o acompañadas de hipoxemia. La ventilación asistida ante una hipercapnia crónica está indicada sólo si existe un aumento agudo de la pCO_2 (p. ej., neumonía sobreañadida), teniendo en cuenta que la oxigenoterapia puede disminuir o anular el estímulo respiratorio en tales pacientes.

Alcalosis respiratoria

Concepto y fisiopatología

La alcalosis respiratoria se caracteriza por un aumento del pH debido a una disminución de la pCO_2 como consecuencia de una hiperventilación. Al descender la concentración de hidrogeniones, se produce como respuesta inmediata un desplazamiento de estos del espacio intracelular al extracelular, con lo que desciende el bicarbonato en plasma. Esta acción de los tampones intracelulares se agota en unos minutos y es bastante ineficaz. Por cada 10 mm Hg o kPa de descenso de la pCO_2, el bicarbonato en plasma desciende 2 mEq (mmol)/L. Además, en la alcalosis respiratoria aguda, como ya se ha citado anteriormente, se estimula la glucólisis, por lo que se incrementa la producción de ácido láctico y pirúvico; por este mecanismo desciende también la cifra de bicarbonato. En el plazo de 2-6 h empiezan a manifestarse los mecanismos compensadores renales. El descenso de la pCO_2 inhibe la reabsorción y la regeneración tubular de bicarbonato. Este mecanismo compensador es máximo a los 3-5 días, y por cada 10 mm Hg o kPa de descenso de la pCO_2 logra disminuir el bicarbonato en plasma 4-5 mEq (mmol)/L. Este mecanismo compensador renal es tan eficaz que puede, a diferencia de otros trastornos del equilibrio acidobásico, normalizar la concentración de hidrogeniones en plasma.

Etiopatogenia

Las principales causas de alcalosis respiratoria se indican en el cuadro 95-6. La hiperventilación *aguda*, con frecuencia, se debe a una crisis acusada de ansiedad, aunque también puede originarse por enfermedades graves como una sepsis por gramnegativos (fases iniciales), embolia pulmonar, neumonía o insuficiencia cardíaca congestiva. Otras causas de alcalosis respiratoria aguda son fiebre, intoxicación por salicilatos y enfermedades que afectan directamente el centro respiratorio (ictus, encefalitis, meningitis, tumor cerebral). La alcalosis respiratoria *crónica* es menos frecuente y, por lo

general, se debe a enfermedades crónicas hepáticas o pulmonares, o a neoplasias del SNC.

Cuadro 95-6 **Causas de alcalosis respiratoria**

Hipoxia

Enfermedad pulmonar
Neumonía
Embolia pulmonar
Edema pulmonar
Fibrosis intersticial
Grandes alturas
Anemia intensa

Alteraciones del sistema nervioso central

Accidente vascular cerebral
Encefalitis, meningitis
Tumor cerebral
Traumatismo

Trastornos psiquiátricos

Ansiedad

Estímulo directo del centro respiratorio

Dolor
Fiebre
Sepsis por gramnegativos (endotoxemia)
Intoxicación por salicilatos, xantinas
Insuficiencia hepática (cirrosis)
Embarazo (progesterona)
Ventilación mecánica excesiva

Cuadro clínico y diagnóstico

La hipocapnia aguda, en parte como consecuencia del descenso del calcio iónico del líquido extracelular, produce irritabilidad neuromuscular, parestesias peribucales y, en partes acras, calambres musculares; en casos muy graves causa tetania. También se produce una vasoconstricción cerebral, por descenso agudo de la pCO_2, que puede provocar vértigos, confusión mental y convulsiones, incluso en ausencia de hipoxemia. Por el contrario, la alcalosis respiratoria crónica suele ser asintomática o cursar con la sintomatología propia de la enfermedad causal.

El laboratorio muestra un descenso de la pCO_2 con aumento del pH y ligera reducción de la bicarbonatemia en las formas agudas, con decrementos de bicarbonato en plasma y apenas variación del pH en las formas crónicas. La alcalosis respiratoria aguda provoca hipofosforemia por entrada de fósforo en el espacio intracelular. Dado que en la alcalosis respiratoria crónica el valor de pH es normal, los trastornos metabólicos asociados producirán acidemia (acidosis metabólica) o alcalemia (alcalosis metabólica), junto con desviaciones en la concentración de bicarbonato en plasma, como se ha descrito en apartados anteriores.

Tratamiento

El tratamiento de la alcalosis respiratoria se basa en tratar la enfermedad causal. La hiperventilación por crisis de ansiedad acostumbra a ceder si se hace respirar al paciente en un ambiente rico en CO_2 (p. ej., mascarilla de *ventimask* con orificios tapados), aunque, si fracasa esta maniobra, está indicada la sedación.

Bibliografía especial

Berend K, de Vries API, Gans ROB. Physiological approach to assessment of acid-base disturbances. *N Engl J Med*. 2014;371:1434–1445.

DuBose Jr TD. Disorders of acid-base balance. *Brenner and Rector's. The Kidney*. 9th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012:595–639.

Kamel KS, Halperin ML. Acid-base problems in diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med*. 2015;372:546–554.

Kraut JA, Madias NE. Lactic acidosis. *N Engl J Med*. 2014;371:2309–2319.

Tejedor Jorge A. Trastornos del equilibrio ácido-base. In: Hernando L, ed. *Nefrología Clínica*. 3.ª ed. Madrid: Panamericana; 2008:72–102.

---

[1] Para disoluciones acuosas poco concentradas y a 37 °C, como los líquidos fisiológicos, el valor numérico de la osmolalidad (mOsmol/kg de disolvente) coincide con el valor numérico de la osmolaridad (mOsmol/L de disolución). En el hiato osmolar, lo que se mide es la osmolalidad y lo que se calcula, la osmolaridad.

Síndrome nefrótico

R. Alcázar Arroyo

Concepto

El síndrome nefrótico es patognomónico de enfermedad glomerular. Es la consecuencia clínica del aumento de la permeabilidad glomerular, que se traduce en proteinuria masiva e hipoalbuminemia y que se acompaña de forma variable de edema, hiperlipemia y lipiduria. De forma arbitraria, se define como proteinuria de rango nefrótico (esto es, capaz de inducir un síndrome nefrótico) la que es superior a 3,5 g/24 h por 1,73 m^2 en adultos o a 40 mg/h por 1 m^2 en niños.

De forma restrictiva, se utiliza el término *síndrome nefrótico idiopático* para englobar al síndrome nefrótico asociado a anomalías histológicas del riñón no específicas; incluye la nefropatía con cambios mínimos, la glomerulosclerosis focal y la glomerulonefritis proliferativa mesangial.

El síndrome nefrótico, si se mantiene en el tiempo, representa un factor de mal pronóstico en la evolución de la lesión renal. Por otro lado, el síndrome nefrótico *per se* se asocia a notables complicaciones sistémicas y, por ello, se precisa un abordaje terapéutico global independiente de la nefropatía de base.

Etiología

Cualquier enfermedad glomerular, primaria o secundaria, puede cursar con síndrome nefrótico en algún momento de su evolución. Las glomerulonefritis primarias más significativas se recogen en la tabla 96-1, y las enfermedades glomerulares secundarias en el cuadro 96-1. La incidencia del síndrome nefrótico es de 2-3/100.000 habitantes. Constituye el principal síndrome por el que se realizan biopsias renales. En niños, la causa más frecuente es la nefropatía de cambios mínimos. En adultos, es una lesión glomerular secundaria: la nefropatía diabética. La prevalencia de glomerulonefritis primarias en adultos con síndrome nefrótico es variable, según la región geográfica y la población estudiada; la glomerulosclerosis focal es la causa más frecuente en EE. UU., por su mayor prevalencia en afroamericanos, mientras que en Europa la nefropatía membranosa es la glomerulonefritis primaria que con mayor frecuencia produce síndrome nefrótico en el adulto. Una vez descartadas causas secundarias (farmacológicas, infecciosas, metabólicas y neoplásicas), es aconsejable realizar una biopsia renal, por sus implicaciones diagnósticas, pronósticas y terapéuticas.

Tabla 96-1

Etiología del síndrome nefrótico: glomerulonefritis primarias biopsiadas

	Niños (< 18 años) (%)	Adultos (18-65 años) (%)	Ancianos (> 65 años) (%)
Nefropatía con cambios mínimos	37,7	15,2	15,1
Glomerulosclerosis focal	16,0	12,8	9,1
Nefropatía membranosa	6,9	21,2	24,6
Glomerulonefritis mesangiocapilar	4,6	4,9	4,4
Nefropatía mesangial IgA	8,6	6,1	5,4

Fuente: Registro Español de Glomerulonefritis, Sociedad Española de Nefrología. Años 2009-2018.

Cuadro 96-1 Etiología del síndrome nefrótico: enfermedades glomerulares secundarias

Enfermedades sistémicas

Lupus eritematoso sistémico*
Síndrome de Goodpasture
Lipodistrofia parcial
Dermatomiositis
Púrpura de Schönlein-Henoch
Síndrome de Sjögren
Enfermedad mixta del tejido conectivo
Vasculitis sistémicas
Sarcoidosis
Artritis reumatoide
Crioglobulinemia mixta esencial
Glomerulonefritis fibrilar

Enfermedades metabólicas y heredofamiliares

Diabetes mellitus*
Amiloidosis*
Enfermedad de Fabry
Síndrome de Alport
Síndrome nefrótico congénito
Hipotiroidismo
Drepanocitosis
Enfermedad de Graves-Basedow
Déficit de α_1-antitripsina

Enfermedades infecciosas

Bacterianas (GN postestreptocócicas, endocarditis infecciosa, nefritis de *shunt*, sífilis, tuberculosis, pielonefritis crónica)
Víricas (VHB, VHC, HIV, CMV, Epstein-Barr, herpes zóster)
Otras (paludismo, toxoplasmosis, filariasis, tripanosomiasis)

Fármacos

AINE*
Captopril*
Mercurio*
Sales de oro*
Penicilamina*
Heroína
Interferón α
Warfarina
Contrastes yodados
Probenecid
Rifampicina
Litio
Clorpropamida
Pamidronato

Neoplasias

Tumores sólidos (carcinomas y sarcomas)*
Linfomas y leucemias

Otros

Preeclampsia
HTA vasculorrenal unilateral
Nefropatía crónica del injerto renal*
Nefropatía por reflujo
Nefroangiosclerosis
Obesidad mórbida
Necrosis papilar

---

* Las más frecuentes.
GN: glomerulonefritis; HTA: hipertensión arterial.

Fisiopatología y cuadro clínico

El fenómeno fisiopatológico central del síndrome nefrótico radica en la alteración de la barrera de filtración glomerular, que condiciona la pérdida de proteínas por la orina (proteinuria) y, como consecuencia, la hipoalbuminemia y el resto de las alteraciones del síndrome nefrótico.

Proteinuria

La barrera de filtración glomerular, formada por células endoteliales glomerulares fenestradas, la membrana basal glomerular (MBG) y los pedicelos de los podocitos (células epiteliales viscerales glomerulares), representa una gran restricción al paso transcapilar de proteínas en relación con su tamaño, forma y carga eléctrica (fig. 96-1).

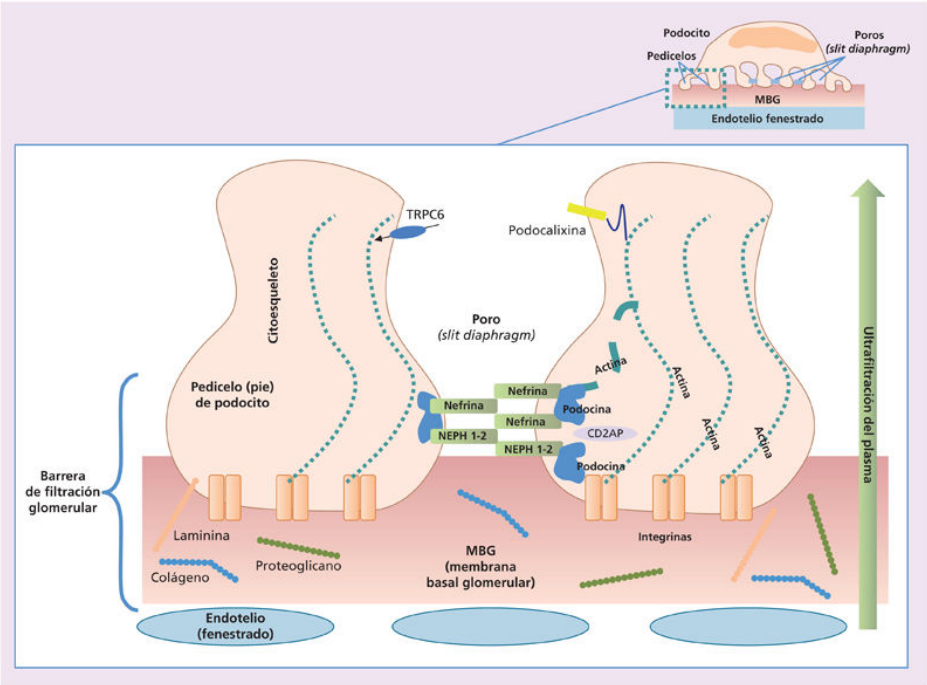


FIGURA 96-1 Estructura de la barrera de filtración glomerular. En el proceso de filtración se atraviesan el endotelio fenestrado de las asas capilares, la membrana basal glomerular y los poros entre los podocitos. El buen funcionamiento de las proteínas que anclan los podocitos a la membrana basal glomerular, así como de las que constituyen los poros (podocina, nefrina, NEPH 1 y 2, entre otras), es esencial para evitar la pérdida de proteínas por la orina. CD2AP: molécula multifuncional adaptadora 2; MBG: membrana basal glomerular; NEPH 1-2: proteínas similares a la nefrina 1 y 2; TRPC6: canal permeable al calcio con potencial receptor transitorio 6.

En la limitación por tamaño tiene un papel primordial la existencia de poros entre los pedicelos de los podocitos de 12,1 nm de diámetro, cerrados por una membrana delgada *(slit diaphragm)*, que evitarían el paso de macromoléculas de tamaño superior a 150 kDa. Diversas proteínas como la nefrina, la NEPH1 y la podocina, junto con proteínas del citoesqueleto, son los constituyentes fundamentales de estos poros. Las alteraciones de estas proteínas podocitarias (disfunción podocitaria), bien por trastornos genéticos (tabla 96-2) o inmunológicos o bien por daño directo, son fundamentales en la etiopatogenia de la proteinuria y en la progresión a la esclerosis glomerular. La barrera en función de la carga se debe a la electronegatividad de la pared capilar, fundamentalmente por los proteoaminoglucanos de la MBG como el heparansulfato y por el glicocálix

rico en podocalixina que recubre el endotelio fenestrado. La mayoría de las proteínas están cargadas negativamente, en particular la albúmina, y son, por tanto, repelidas por la barrera de filtración glomerular.

Tabla 96-2

Principales causas genéticas de síndrome nefrótico

Proteína	Gen	Función	Síndrome	Herencia
Nefrina	*NPHS1*	*Slit diaphragm*	SN congénito/SNCR	AR
Podocina	*NPHS2*	*Slit diaphragm*	SN congénito/SNCR	AR
CD2AP	*CD2AP*	*Slit diaphragm*	SNCR	AR/AD
TRCP6	*TRPC6*	Canal iónico	SNCR	AD
α-actinina 4	*ACTN4*	Regulador de la actina	SNCR del adulto	AD

AD: autosómica dominante; AR: autosómica recesiva; SN: síndrome nefrótico; SNCR: síndrome nefrótico corticorresistente.

En el síndrome nefrótico, la proteinuria podría producirse, al menos teóricamente, por una pérdida de la electronegatividad de la barrera de filtración o por una desestructuración de esta que condicione un aumento del tamaño de los poros. La nefropatía de cambios mínimos constituye el paradigma de las enfermedades causadas por un trastorno glomerular electroquímico. En estos casos, la proteinuria es altamente selectiva (se pierde sobre todo albúmina y otras proteínas negativas, mientras quedan retenidas las de mayor peso molecular, como la IgG) y no se observan anomalías morfológicas con la microscopia óptica, aunque sí por microscopia electrónica; en concreto, la fusión de los pedicelos de los podocitos, un hallazgo constante en todas las nefropatías que cursan con proteinuria masiva. Cuando la lesión estructural de la barrera de filtración glomerular es mayor, como ocurre en la mayoría de las nefropatías que cursan con síndrome nefrótico, se pierden proteínas de forma no selectiva, no sólo por su carga, sino por el tamaño, y se aprecian alteraciones morfológicas con microscopia óptica en la barrera de filtración.

Hipoproteinemia

Cuando la proteinuria y el catabolismo tubular renal de la albúmina filtrada superan la tasa de síntesis hepática de esta proteína, se produce

hipoalbuminemia (albúmina sérica inferior a 3 g/dL [30 g/L [435 μmol/L]). La gravedad de la hipoalbuminemia se correlaciona bien con la magnitud de la proteinuria, si bien puede variar según la edad, el estado nutricional, la capacidad de síntesis hepática de albúmina y el tipo de lesión renal, lo que justifica que haya pacientes con proteinuria muy elevada que no desarrollan hipoalbuminemia. Este hallazgo es característico de algunas lesiones glomerulares que cursan con hiperfiltración, como la nefropatía de la obesidad, la nefropatía de reflujo o la secundaria a reducción de masa renal.

El incremento en la síntesis proteica hepática afecta a todo tipo de proteínas, lo que justifica el aumento de concentración plasmática de aquellas con mayor peso molecular, ya que no se perderán por la orina (IgA, IgM, IgE, fibrinógeno). Las de menor peso molecular se perderán por el riñón, y su concentración en plasma disminuirá (IgG, factores del complemento, plasminógeno). Estas variaciones en las proteínas plasmáticas favorecen la aparición de trastornos nutricionales, inmunológicos y situaciones de hipercoagulabilidad que pueden ensombrecer la evolución del síndrome nefrótico (tabla 96-3).

Tabla 96-3

Posibles efectos adversos de la proteinuria*

Proteína	Consecuencia clínica
↓ Albúmina	Edemas, hiperlipemia, descenso del hiato aniónico, balance nitrogenado negativo
↓ IgG	Inmunodeficiencia, tendencia a infecciones
Alteración de factores del complemento: ↓ factor B, C1q, C2, C8, C9	Déficit de opsonización bacteriana
Alteraciones en proteínas del sistema hemostático:	Predisposición a trombosis arteriales y venosas
↑ Fibrinógeno, ↑ tromboxano A_2	
↑ Factores procoagulantes: V, VII, VIII	
↓ Factores IX, XII	
↓ Inhibidores de la coagulación: antitrombina	
Alteración del sistema fibrinolítico: ↓ plasminógeno, ↑ α_2-antiplasmina	
Alteración de proteínas de transporte:	
↓ Transferrina	Anemia microcítica, hipocrómica
↓ Cinc	Disgeusia, impotencia, trastornos en la inmunidad celular
↓ VDBP (proteína ligadora de vitamina D)	↓ 25 OH vitamina D, si bien los niveles de vitamina D libre son normales. Riesgo muy bajo de hipocalcemia, hiperparatiroidismo secundario
↓ TBG (globulina fijadora de tiroxina)	↓ Tiroxina total, si bien la tiroxina libre y la TSH son normales
↓ Eritropoyetina	Anemia

* Estas alteraciones no aparecen de forma constante en todo síndrome nefrótico, ya que dependen de la intensidad de la proteinuria y de factores individuales.

Edema

El edema es el signo clínico más llamativo y suele ser el motivo de consulta, especialmente en los niños. Se trata de edemas blandos, con fóvea, que se localizan en las zonas declives (pies, sacro) y donde la presión tisular es leve, como en la región periorbitaria. Si la hipoalbuminemia es grave, puede aparecer ascitis y derrame pleural, si bien el edema pulmonar no ocurre a menos que exista algún otro proceso asociado (insuficiencia renal o cardíaca).

Existen dos mecanismos que explican la aparición de edemas en el síndrome nefrótico (fig. 96-2). En el primero, por *hipovolemia*, más frecuente en niños con nefropatía por cambios mínimos o en casos de hipoproteinemia grave, la disminución de la presión oncótica plasmática resultante de la hipoalbuminemia favorece la aparición de edema, hipovolemia y la activación del sistema renina-angiotensina, que precipitará un aumento de la reabsorción renal de sodio. Sin embargo, en la mayoría de los pacientes con síndrome nefrótico predomina la *expansión de volumen* secundaria a una retención renal primaria de sodio. Los factores intrarrenales responsables de la retención de sodio son glomerulares a través de la reducción del coeficiente de filtración glomerular, y muy especialmente los tubulares por la activación de transportadores de sodio en el túbulo colector renal (activación del canal epitelial de sodio – (EnaC) y la bomba Na^+-K^+-ATPasa). Como resultado, hay un aumento del volumen plasmático y supresión de renina, angiotensina y vasopresina, resistencia relativa al péptido atrial natriurético e hipertensión arterial. Entre los mecanismos últimos que generan estas alteraciones se postulan la liberación de angiotensina II y oxidantes por el infiltrado leucocitario intersticial renal, hallazgo habitual en las glomerulonefritis, así como la excesiva pérdida urinaria de proteasas, que activarían los canales epiteliales de sodio.

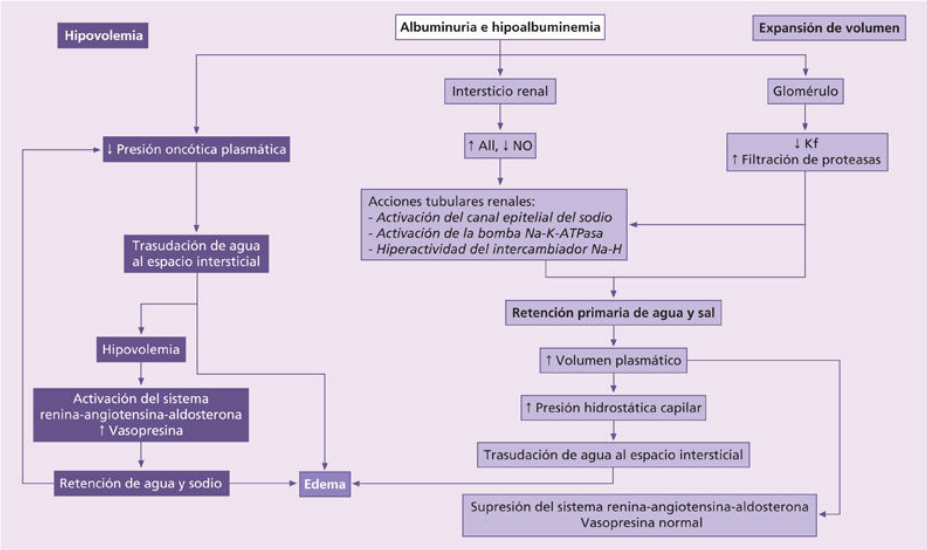


FIGURA 96-2 Mecanismos de la formación del edema en el síndrome nefrótico. AII: angiotensina II; Kf: coeficiente de ultrafiltración; NO: óxido nítrico.

Por otra parte, hay un aumento en la permeabilidad capilar que, junto con los mecanismos anteriores, favorece el desarrollo del edema.

Manifestaciones extrarrenales

Hiperlipemia

La alteración lipídica más constante es la hipercolesterolemia, que aparece en más del 85% de los pacientes; es superior a 400 mg/dL (10,36 µmol/L) en el 25% y se correlaciona de forma inversa con la magnitud de la hipoalbuminemia. La hipertrigliceridemia es menos frecuente y suele aparecer cuando la albúmina sérica disminuye por debajo de 1-2 g/dL (10-20 g/L [145-290 µmol/L]). La hiperlipemia nefrótica se caracteriza por incrementos en las LDL, VLDL, IDL y la lipoproteína (a). Las HDL no suelen modificarse, si bien en casos de hipoalbuminemia grave desciende la fracción HDL2, forma madura y rica en colesterol, disminuyendo el transporte inverso de colesterol. De forma muy característica, existe lipiduria, con cilindros grasos en el sedimento de orina formados por diversos lípidos que se han filtrado por el glomérulo lesionado.

La patogenia es multifactorial, fundamentalmente por el descenso en el aclaramiento de las lipoproteínas, facilitado por un menor número de

receptores tisulares de LDL (debido al incremento en la expresión de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 [PCSK9]) y el descenso en la actividad de las enzimas lipoproteinlipasa y lecitín-colesterol-aciltransferasa. También contribuye, aunque en menor medida, el incremento en la síntesis hepática de lipoproteínas, muy ligado al incremento en la actividad de la HMG-CoA reductasa.

Los pacientes con síndrome nefrótico prolongado tienen un riesgo cardiovascular muy elevado (aproximadamente 5 veces más riesgo). Se piensa que la dislipemia de estos pacientes es uno de los principales factores que influyen en este riesgo, dado el evidente perfil aterógeno de las alteraciones lipídicas.

Otra consecuencia clínica de la hiperlipemia es su posible participación en la progresión del daño renal, por la lesión tóxica directa del exceso de lipoproteínas tanto en los podocitos como en las células tubulares renales.

Trombosis

El síndrome nefrótico constituye una situación de hipercoagulabilidad, por lo que la trombosis de la vena renal y, en general, los fenómenos tromboembólicos constituyen una de las complicaciones más importantes de este síndrome. Hasta un 10% de los adultos y un 2% de los niños con síndrome nefrótico desarrollarán un episodio clínico de tromboembolia, especialmente en los meses iniciales de la enfermedad. En los adultos predominan las venosas, sobre todo de las venas renales y de las venas profundas de los miembros inferiores. Las trombosis arteriales son más frecuentes en las arterias femoral y pulmonar.

Por causas no explicadas, la incidencia de trombosis es mayor en la nefropatía membranosa. El riesgo de trombosis es proporcional a la gravedad de la hipoalbuminemia, siendo elevado si la albúmina sérica es inferior a 2 g/dL (20 g/L [29 µmol/L]).

La trombosis de la vena renal, unilateral o bilateral, tiene una incidencia muy elevada en pacientes adultos con síndrome nefrótico (2%-28% según las series), y es todavía mayor en la nefropatía membranosa (20%-60%). Otras nefropatías con riesgo aumentado de trombosis de la vena renal son la glomerulonefritis membranoproliferativa y la nefropatía del lupus eritematoso sistémico.

La presentación clínica puede ser aguda sintomática (v. cap. 104, Nefropatías de origen vascular) o, más frecuentemente, crónica, con poca sintomatología. Muchas veces el diagnóstico se establece ante la aparición de un edema en los miembros inferiores desproporcionado para el grado de hipoalbuminemia (sobre todo si la trombosis se extiende hasta la cava) o de una embolia de pulmón (detectable hasta en el 35% de los pacientes con trombosis de la vena renal). No obstante, no se justifica la realización de cribado diagnóstico de trombosis de la vena renal en todos los pacientes con síndrome nefrótico, sino sólo en aquellos en los que exista un deterioro rápido e inexplicable de la función renal, dolor agudo en la fosa lumbar, hematuria macroscópica o clínica sugerente de tromboembolia pulmonar.

Entre los mecanismos propuestos para explicar la elevada incidencia de trombosis en estos pacientes, se incluyen anomalías en la agregación plaquetaria, en las proteínas de la coagulación y en la fibrinólisis, como consecuencia directa de la proteinuria (v. tabla 96-3). Se ha atribuido especial importancia al déficit de antitrombina. Otros factores involucrados son: trombocitosis, estasis venosa, lesión endotelial, aumento de la viscosidad sanguínea, hiperlipemia y administración de diuréticos y glucocorticoides. La mayor incidencia de trombosis de vena renal se ha intentado explicar a través de la formación intrarrenal de trombina y la hemoconcentración secundaria a la ultrafiltración que se produce en el glomérulo renal.

Infecciones

Los pacientes con síndrome nefrótico, especialmente los niños, presentan un riesgo aumentado de infecciones de todo tipo, especialmente bacterianas, con elevada morbilidad y una mortalidad estimada del 1,5%-4,5%. Hay mayor prevalencia de peritonitis espontánea en niños y de celulitis en adultos. Los gérmenes implicados suelen ser bacterias encapsuladas, particularmente *Streptococcus pneumoniae*. La celulitis se presenta en pacientes muy edematosos a partir de una lesión cutánea, la mayoría de las veces yatrógena (venopunción, biopsia de grasa subcutánea). Los microorganismos implicados son el estreptococo β-hemolítico y diversos gramnegativos. El déficit de IgG, las anomalías en factores de la vía alternativa del complemento, el déficit de cinc y transferrina, los trastornos

de la inmunidad celular y el uso de fármacos inmunodepresores contribuyen a esta mayor predisposición a la infección.

Hipovolemia e insuficiencia renal aguda

Hasta el 34% de los pacientes con síndrome nefrótico sufren deterioro de la función renal, facilitado por episodios de hipovolemia, especialmente en situaciones de hipoalbuminemia grave o tras un tratamiento intenso con diuréticos. Suele afectar a pacientes de edad avanzada y con histología de síndrome nefrótico por cambios mínimos, en los que existe una intensa hipoalbuminemia. En estas circunstancias, el volumen plasmático efectivo y, por tanto, la perfusión renal se encuentran muy disminuidos, con lo que puede producirse una necrosis tubular aguda de origen isquémico que suele ser reversible.

También puede aparecer insuficiencia renal aguda no asociada a hipovolemia, bien por edema intrarrenal, bien por disminución de la permeabilidad secundaria a la fusión de los podocitos y al descenso del coeficiente de ultrafiltración, o por la administración de fármacos que bloquean el sistema renina-angiotensina, como los AINE o los anticalcineurínicos.

Otras complicaciones

En el síndrome nefrótico de larga duración pueden aparecer otras complicaciones. Así, la proteinuria continuada y el aumento del catabolismo renal de las proteínas desencadenan un balance negativo de nitrógeno y una malnutrición proteica. De hecho, los pacientes con síndrome nefrótico pierden entre un 10% y un 20% de su masa magra. Las consecuencias clínicas de la pérdida de algunas proteínas concretas se resumen en la tabla 96-3. Se han descrito trastornos endocrinos y alteraciones tubulares proximales, como glucosuria, hiperfosfaturia y síndrome de Fanconi, entre otros. Por último, el aumento en la fracción sérica libre de algunos fármacos de elevada fijación proteica puede facilitar la aparición de efectos secundarios. Especial precaución debe seguirse con el uso de anticoagulantes orales y de fármacos hipolipemiantes del tipo de los fibratos (riesgo aumentado de rabdomiólisis).

Diagnóstico

Ante un enfermo con síndrome nefrótico, reviste especial importancia filiar su causa, ya que, si bien existe un tratamiento general, el tratamiento de la enfermedad de base es prioritario. La evaluación clínica y de laboratorio se resume en el cuadro 96-2. Las pruebas solicitadas deben adecuarse al contexto clínico del paciente. Así, no se ha demostrado la utilidad de la determinación indiscriminada de pruebas serológicas en todo síndrome nefrótico, salvo que exista la sospecha de un proceso sistémico subyacente. Del mismo modo, ante todo adulto con síndrome nefrótico no es necesario buscar una neoplasia con pruebas costosas y molestas, salvo que la anamnesis y la exploración física muestren algún dato sospechoso. Es aconsejable un estudio de sangre oculta en heces en mayores de 50 años, mamografía en mujeres mayores de 40 años y un antígeno prostático en varones mayores de 50 años. También hay que recordar que la velocidad de sedimentación está elevada en más de 2/3 de los pacientes con síndrome nefrótico, sin que indique la existencia de un trastorno sistémico.

Cuadro 96-2 Evaluación clínica y de laboratorio del síndrome nefrótico

Anamnesis

- Antecedentes, signos y síntomas de enfermedades sistémicas (lupus eritematoso sistémico, vasculitis, amiloidosis, diabetes)
- Antecedentes de enfermedades infecciosas (infección faríngea, por VHC, VHB o HIV)
- Ingesta de fármacos (AINE, captopril, sales de oro, penicilamina)

Exploración física

- Signos de enfermedad sistémica
- Situación hemodinámica (presión arterial, ortostatismo, frecuencia cardíaca, ingurgitación yugular)

Intensidad de los edemas. Peso y diuresis frecuentes

Pruebas de laboratorio de base

Suero: glucosa, creatinina, urea, iones, proteínas totales, albúmina, colesterol LDL y HDL y triglicéridos
Orina: proteinuria de 24 h (al menos dos determinaciones; en el seguimiento puede utilizarse el cociente proteínas/creatinina en muestra de orina reciente), iones
Filtrado glomerular estimado por fórmulas. Puede considerarse aclaramiento de creatinina
Sedimento urinario

Pruebas serológicas específicas

Fracciones C3 y C4 del complemento
Anticuerpos antinucleares, anti-ADN[a]
Proteinograma[a]
ANCA[a]
Crioglobulinas[a]
HBsAg[a,b]
Anticuerpos frente a HIV y VHC[a]
Anticuerpos frente al receptor de la fosfolipasa A_2 (PLA_2R)[a]
Serología de sífilis[a]
Crioglobulinas[a]

Técnicas de imagen

Ecografía renal

---

[a] No deben determinarse de forma sistemática sin que exista cierto grado de sospecha clínica.
[b] Especialmente en niños.
AINE: antiinflamatorios no esteroideos; ANCA: anticuerpos frente al citoplasma de los neutrófilos; HBsAg: antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (antígeno Australia); HDL: lipoproteínas de alta densidad; HIV: virus de la inmunodeficiencia humana; LDL: lipoproteínas de baja densidad; VHC: virus de la hepatitis C.

Si tras esta evaluación inicial no se descubre la causa del síndrome nefrótico, estaría indicada la biopsia renal, por las implicaciones pronósticas y terapéuticas que representa.

Tratamiento

Independientemente de la causa del síndrome nefrótico, existe un tratamiento general que pretende disminuir la morbimortalidad de este síndrome y que incluye medidas higiénicas, dietéticas y farmacológicas.

Tratamiento del edema

En la mayoría de los casos, el edema no suele tener mayor trascendencia clínica. En ocasiones puede ser grave, con derrame pleural y pericárdico acompañante. El objetivo del tratamiento no es tanto conseguir la desaparición completa de los edemas como reducirlos hasta un nivel tolerable.

Dieta

Incluye la restricción de sal a 5 g diarios (equivalente a 2 g y a 85 mEq de sodio). En los períodos de máximo edema (anasarca), debe restringirse parcialmente la ingestión de líquidos, que nunca debe superar la diuresis.

Medidas posturales

El reposo en decúbito supino es recomendable en la anasarca, ya que favorece la diuresis al disminuir la presión hidrostática de las extremidades inferiores y pasar líquido desde el espacio intersticial hacia el plasmático. La colocación de vendas elásticas hasta la raíz del muslo, junto con una adecuada profilaxis antitrombótica, favorece la diuresis.

Diuréticos

Las medidas dietéticas no suelen ser suficientes para conseguir un balance negativo de agua y sodio, por lo que es habitual la utilización de diuréticos. En ocasiones, los diuréticos tiazídicos o ahorradores de potasio pueden ser suficientes. Sin embargo, en la mayoría de los casos se necesitarán diuréticos de asa, teniendo presente que la respuesta natriurética a estos diuréticos es inferior a la observada en sujetos normales. Ello se debe al

aumento de la distribución del diurético en el espacio extravascular secundario a la hipoproteinemia, lo que reduce su aporte renal. Las dosis que se utilizarán, por tanto, deben ser dos o tres veces las normales (furosemida, 40-120 mg i.v., 80-240 mg p.o.; torasemida, 15-50 mg p.o.) y administrarse con mayor frecuencia. Deben monitorizarse periódicamente la función renal y la situación hemodinámica, ya que los diuréticos pueden disminuir el volumen circulante efectivo y precipitar hipotensión, fracaso renal agudo y trombosis, especialmente en hipoalbuminemias graves.

Si se precisa mayor efecto diurético, pueden asociarse a los diuréticos de asa, tiazidas, acetazolamida o diuréticos distales ahorradores de potasio, que actúan en segmentos distintos del túbulo renal. A veces estas asociaciones tienen efectos sinérgicos inesperados, por lo que deben monitorizarse con frecuencia el peso y el potasio, el bicarbonato y el sodio séricos; sin olvidar que las causas más frecuentes de refractariedad al tratamiento diurético son la ingesta excesiva de sal y la administración de dosis inadecuadas de diuréticos.

En casos refractarios y con hipoalbuminemia inferior a 2 g/dL (20 g/L [29 μmol/L]) e hipovolemia, se ha sugerido el empleo de una perfusión i.v. de albúmina concentrada pobre en sal (20-40 g), asociada a furosemida (40-80 mg), ya que teóricamente facilitaría la secreción tubular de furosemida mediada por albúmina y mejoraría la respuesta diurética, si bien los resultados de los estudios no son concluyentes y, en cualquier caso, muy modestos.

Tratamiento de la hipoproteinemia

A pesar de que la proteinuria mantenida puede producir malnutrición proteicocalórica, las dietas hiperproteicas no se recomiendan, ya que inducen mayor proteinuria, que puede agravar la lesión glomerular renal. Se recomienda la ingesta de 0,8-1 g/kg de peso y día de proteínas de alto valor biológico (dieta normoproteica). En los niños sí se recomienda una ingesta algo superior (1,5 g/kg/24 h) para prevenir alteraciones del crecimiento. La ingesta calórica debe ser elevada (35 kcal/kg de peso y día) para garantizar una adecuada síntesis hepática de proteínas. En los pacientes con deterioro de la función renal y síndrome nefrótico no se recomiendan las dietas hipoproteicas.

Los IECA, los antagonistas de los receptores de la angiotensina II y los antialdosterónicos son fármacos muy eficaces para disminuir de forma inespecífica la proteinuria. Su asociación, si bien tiene un efecto sinérgico, presenta una tasa elevada de efectos secundarios (hiperpotasemia e insuficiencia renal aguda), por lo que no se aconseja combinar estos fármacos, salvo que se garantice una estricta monitorización por personal experimentado.

Tratamiento de la hiperlipemia

Dado que la hiperlipemia puede representar un factor de riesgo de enfermedad vascular acelerada, debe tratarse de forma activa. A pesar de las medidas higiénico-dietéticas, en la mayoría de los pacientes se hace necesario el tratamiento farmacológico con el objetivo de conseguir un colesterol LDL inferior a 100 mg/dL. Las estatinas son de elección en monoterapia. La asociación de estatinas con ezetimiba ha demostrado ser eficaz para disminuir la morbilidad cardiovascular en pacientes con enfermedad renal crónica, si bien se desconoce si esta eficacia es trasladable al síndrome nefrótico.

Los fibratos mejoran los triglicéridos, con un efecto más discreto sobre el colesterol. Si se utilizan, se debe reducir su dosis en al menos un 50%, ya que su fracción libre está aumentada en situaciones de hipoalbuminemia; si no se ajusta la dosis, se favorecerá la aparición de miopatía y rabdomiólisis, especialmente si se utilizan combinados con las estatinas. Si bien fisiopatológicamente es una opción interesante, se desconoce la utilidad de los inhibidores de la PCSK9 en la dislipemia del síndrome nefrótico.

Tratamiento de las complicaciones infecciosas

Toda infección debe diagnosticarse y tratarse de forma precoz y agresiva. Algunos autores recomiendan el empleo de penicilina profiláctica en niños, por lo menos mientras están edematosos, como medida eficaz para prevenir infecciones por neumococo. La administración mensual de

inmunoglobulinas (10-15 g) podría disminuir el riesgo de infecciones si la IgG sérica es inferior a 600 mg/dL.

Se aconseja la vacunación frente al virus de la varicela zóster y frente al neumococo, con al menos una dosis de vacuna conjugada (VNC13) y, posteriormente, vacuna polisacárida (VNP23) cada 5 años.

Tratamiento de las complicaciones trombóticas

En presencia de cualquier fenómeno tromboembólico, se debe iniciar tratamiento con heparina, seguido de anticoagulación oral durante al menos 6 meses. Si persiste el síndrome nefrótico, es aconsejable mantener la anticoagulación, por lo menos hasta que la albúmina sérica sea superior a 2 g/dL (20 g/L [303 µmol/L]).

En la práctica habitual, si bien no hay evidencia que lo justifique, la mayoría de los centros mantienen políticas de anticoagulación profiláctica con heparinas de bajo peso molecular o con anticoagulantes orales en aquellas situaciones de alto riesgo (encamamiento prolongado, intervenciones quirúrgicas) o en pacientes con nefropatía membranosa o con albúmina sérica inferior a 2 g/dL (20 g/L [303 µmol/L]). Si bien la evidencia es pequeña, pueden usarse los nuevos anticoagulantes orales en caso de fallo terapéutico de los anticoagulantes clásicos. No hay evidencia que justifique la utilización de antiagregantes plaquetarios.

Bibliografía especial

Agrawal S, Zaritsky JJ, Fornoni A, Smoyer WE. Dyslipidaemia in nephrotic syndrome: mechanisms and treatment. *Nat Rev Nephrol*. 2018;14:57–70.

Gupta S, Pepper RJ, Ashman N, Walsh SB. Neprhotic syndrome: oedema formation and its treatment with diuretics. *Front Physiol*. 2019;9:1868.

Meyrier A, Niaudet P. Acute kidney injury complicating nephrotic syndrome of minimal change disease. *Kidney Int*. 2018;94:861–869.

Perico L, Conti S, Benigni A, Remuzzi G. Podocyte-actin dynamics in health and disease. *Nat Rev Nephrol*. 2016;12:692–710.

Wang C, Greenbaum LA. Nephrotic Syndrome. *Pediatr Clin N Am*. 2019;66:73–85.

97

Insuficiencia renal aguda

E. Poch López de Briñas

Concepto

La insuficiencia renal aguda (IRA) es un síndrome caracterizado por un descenso rápido (en horas o días) y sostenido de la tasa de filtrado glomerular (FG). La IRA puede tener lugar en riñones con función basal normal o en riñones con insuficiencia crónica previa. En cualquier caso, el descenso de la tasa de FG se evidencia por un aumento de la concentración plasmática de BUN y de creatinina, reflejo de la retención de productos de desecho, y puede acompañarse o no de un descenso de la diuresis. La *oliguria* se define como una diuresis inferior a unos 20 mL/h o aproximadamente de 400 mL/día, y tiene lugar en alrededor de la mitad de los casos. Como en estadios iniciales el cuadro clínico suele ser poco aparente, es fundamental la determinación seriada de creatinina en los pacientes con riesgo de padecer IRA. Es importante resaltar que siempre se deben tener en cuenta las limitaciones del BUN y de la creatinina plasmáticas como marcadores de función renal (v. Pruebas de funcionalismo renal, en cap. 91).

La aparición de biomarcadores de lesión precoz del riñón, de uso potencial en la clínica, juntamente con la visión de que un diagnóstico y tratamiento precoces son básicos para mejorar el pronóstico, ha llevado a la acuñación reciente del término anglosajón *acute kidney injury* (AKI) para sustituir al clásico de IRA. En castellano se podría traducir como *alteración renal aguda* (ARA), para indicar el proceso progresivo y reversible, producido por causas hemodinámicas o tóxicas, que abarca desde el desarrollo de lesiones subletales de las células renales identificables por biomarcadores (fase de *lesión renal aguda*) al daño estructural caracterizado por necroapoptosis de las células tubulares *(necrosis tubular aguda)*. En este capítulo emplearemos el término clásico de IRA, que tiene una definición consensuada por criterios funcionales, por parte de grupos multidisciplinares de expertos (*Acute Kidney Injury Network* [AKIN], *Acute Dialysis Quality Initiative* [ADQI]) y la *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* [KDIGO] que ha sido adoptada de forma generalizada. Esta definición incluye criterios de aumento tanto absoluto como porcentual de la creatinina plasmática y de descenso de la diuresis, por sus implicaciones

pronósticas (tabla 97-1). La elección de este incremento aparentemente pequeño de creatinina se sustenta en su asociación independiente a mayor mortalidad en pacientes ingresados. Además, la clasificación funcional estratifica la IRA en grados según gravedad (v. tabla 97-1), que se correlacionan con el pronóstico renal y vital.

Tabla 97-1

Clasificación funcional de la IRA según la AKIN, ADQI (RIFLE) y KDIGO*

Estadio AKIN	Criterios de creatinina (en 48 h o menos)	Criterios de diuresis
1	Δ creatinina ≥ 0,3 mg/dL o Δ creatinina entre 1,5 y 1,9 veces la basal	< 0,5 mL/kg/h durante 6 h
2	Δ creatinina entre 2 y 2,9 veces la basal	< 0,5 mL/kg/h durante 12 h
3	Δ creatinina > 3 veces la basal o creatinina ≥ 4 mg/dL con un aumento agudo ≥ 0,5 mg/dL o necesidad de TRS	< 0,3 mL/kg/h durante 24 h o anuria durante 12 h
Estadio RIFLE (ADQI)	**Criterios de creatinina (en 7 días o menos)**	**Criterios de diuresis**
R *(risk)*	Δ creat. 1,5 a 1,9 veces o ↓ FG > 25%	< 0,5 mL/kg/h durante 6 h
I *(injury)*	Δ creat. 2 a 2,9 veces o ↓ FG > 50%	< 0,5 mL/kg/h durante 12 h
F *(failure)*	Δ creat. >3 veces o ↓ FG > 75% o creatinina > 4 mg/dL con un aumento agudo > 0,5 mg/dL o necesidad de TRS	< 0,3 mL/kg/h durante 24 h o anuria durante 12 h
L *(loss)*	IRA persistente = pérdida de función renal > 1 mes	
E *(end-stage)*	Enfermedad renal terminal = diálisis > 3 meses	

Los pacientes que requieren tratamiento renal sustitutivo se consideran estadio 3 independientemente del estadio en que se encuentren en el momento de iniciarlo.

Para la conversión de la concentración de creatinina expresada en unidades convencionales a las unidades estándar, se multiplicará por 88,4. Los pacientes se categorizan según la creatinina, la diuresis o ambas, y entran en el estadio según el parámetro que lo categoriza en el peor estadio. Los criterios de creatinina se basan en el incremento por encima del valor basal. Si se desconoce el valor basal o una historia renal previa, la creatinina premórbida se calcula mediante la fórmula MDRD (v. cap. 91, Exploración y principales síndromes del aparato excretor) si se supone una tasa de FG de 75 mL/min × 1,73 m^2.

Δ creatinina: incremento de la creatinina sérica respecto a la basal; FG: filtrado glomerular; ↓ FG: descenso del filtrado glomerular respecto al basal; IRA: insuficiencia renal aguda; TRS: tratamiento renal sustitutivo; RIFLE: r*isk* = riesgo, i*njury* = lesión, f*ailure* = fallo renal, l*oss* = pérdida de función renal, e*nd-stage* = enfermedad renal terminal.

[*] KDIGO (2012) sintetiza ambas definiciones y clasificaciones considerando AKI el aumento absoluto de creatinina de 0,3 mg/dL en 48 h o menos, o bien un incremento de 1,5 veces la basal en 7 días o menos. Los estadios funcionales son 3 y coinciden con los de AKIN.

La IRA es un trastorno frecuente, pero la incidencia depende de las definiciones utilizadas en los estudios antes del consenso y también de la población analizada. En Europa, la incidencia anual de IRA está entre 200 y 500 casos por millón de habitantes y aproximadamente entre 7 y 30 habitantes por millón requieren tratamiento sustitutivo renal agudo. Entre un 1% y un 13% de los pacientes ingresados pueden desarrollar IRA. En cuanto a pacientes de cuidados intensivos, entre un 1% y un 35% puede desarrollar IRA, mientras que la necesidad de tratamiento sustitutivo renal afecta a un 6% de los pacientes.

Según la etiología y el mecanismo, la IRA se divide en tres categorías mayores, que implican además un proceso diagnóstico y terapéutico diferenciado. La IRA *prerrenal*, que representa un 50%-60% de las IRA, es el resultado de un descenso de la perfusión renal debido a múltiples causas y, por definición, consiste en un trastorno reversible cuando se corrige la causa, ya que no compromete la integridad del tejido renal. La IRA *intrínseca* está producida por trastornos que afectan directamente al tejido renal y representa aproximadamente un 40% de las IRA. Finalmente, la IRA *posrenal*, que representa un 5%, se debe a trastornos que condicionan una obstrucción al paso de la orina en cualquier zona del tracto urinario.

Etiología

Las principales causas de los diferentes tipos de IRA se exponen en el cuadro 97-1.

Cuadro 97-1 Clasificación etiológica de la IRA

IRA prerrenal

- Hipovolemia
  - Reducción de volumen circulante: hemorragia, pérdida digestiva, renal o cutánea, drenajes quirúrgicos
  - Redistribución del líquido extracelular: hipoalbuminemia grave, traumatismos, quemaduras, pancreatitis, peritonitis
- Bajo gasto cardíaco: insuficiencia cardíaca, arritmias, infarto de miocardio, embolia pulmonar, valvulopatías, TEP masiva, hipertensión pulmonar, ventilación mecánica con presión positiva
- Vasodilatación periférica: sepsis, fístulas arteriovenosas, anafilaxia, cirrosis con ascitis, fármacos antihipertensivos, anestesia
- Vasoconstricción renal: noradrenalina, adrenalina, dopamina a dosis altas, cirrosis hepática con ascitis, hipercalcemia, toxemia gravídica, ciclosporina, tacrolimus, contrastes yodados, anfotericina B
- Interferencia en autorregulación renal: AINE, inhibidores de la COX-2, IECA, ARA-II
- Síndrome de hiperviscosidad (raro): mieloma múltiple, macroglobulinemia, policitemia

IRA intrínseca

- Lesión de grandes vasos del riñón
  - Arterias: trombosis, tromboembolia, ateroembolia, disección, vasculitis (Takayasu)
  - Venas: trombosis venosa bilateral, compresión
- Lesiones glomerulares y de la microcirculación

- Inflamatorias: glomerulonefritis agudas y rápidamente progresivas, vasculitis de vasos pequeños, rechazo injerto renal, radiación
- Vasoespásticas: hipertensión maligna, toxemia gravídica, esclerodermia, contrastes yodados, hipercalcemia, fármacos, cocaína
- Hematológicas: microangiopatía trombótica (SUH, PTT), CID, síndromes de hiperviscosidad

Necrosis tubular aguda

- Isquemia renal mantenida (v. Insuficiencia renal aguda prerrenal)
- Nefrotoxinas endógenas: mioglobinuria, hemoglobinuria, cadenas ligeras, ácido úrico
- Nefrotoxinas exógenas: antibióticos, quimioterápicos, contrastes yodados, tóxicos, fármacos

Lesiones tubulointersticiales

- Nefritis intersticial alérgica
- Infecciones: vírica, bacteriana, fúngica
- Rechazo agudo del injerto renal
- Obstrucción tubular difusa
- Infiltración: linfoma, leucemia, sarcoidosis

IRA posrenal

Lesiones ureterales

- Intraluminales: litiasis, coágulos, necrosis papilar, bolas fúngicas, cristales (ácido úrico, sulfamidas, indinavir)
- Intramurales: edema postintervención ureteral, fibrosis inducida por virus BK en injerto renal
- Extrínsecas: tumores próximos, ligaduras en intervención quirúrgica pélvica, fibrosis retroperitoneal

Lesiones del cuello vesical

- Intraluminales: litiasis, coágulos, papilas necrosadas
- Intramurales: carcinoma vesical, cistitis con edema mural, disfunción neurógena, fármacos*
- Extramurales: hipertrofia y carcinoma prostáticos

Lesiones de uretra

Traumatismos, fimosis, válvulas congénitas, estenosis, tumor

---

* Generalmente precipitan la obstrucción en pacientes con lesiones subclínicas del cuello vesical (antidepresivos tricíclicos, bloqueantes ganglionares, anticolinérgicos, levodopa, analgésicos opioides).

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; ARA-II: antagonista del receptor de la angiotensina II; CID: coagulación intravascular diseminada; COX-2: ciclooxigenasa de tipo 2; IECA: inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina; IRA: insuficiencia renal aguda; PTT: púrpura trombótica trombocitopénica; SUH: síndrome urémico-hemolítico; TEP: tromboembolia pulmonar.

Insuficiencia renal aguda prerrenal

La IRA prerrenal se produce como respuesta fisiológica apropiada del riñón ante una reducción de la presión de perfusión. Puede resultar como consecuencia de cualquier trastorno que comporte una hipovolemia verdadera y/o una reducción en el volumen arterial efectivo, como sucede en situaciones de bajo gasto cardíaco, vasodilatación sistémica o vasoconstricción intrarrenal. Mientras que, por definición, el parénquima renal está indemne, la IRA prerrenal grave o prolongada puede conducir a necrosis tubular aguda isquémica.

En el sujeto sano, el riñón recibe un 20% del gasto cardíaco, con una distribución no uniforme del flujo sanguíneo ya que la corteza renal recibe el 90%. A pesar de ello, el riñón es muy susceptible a la hipoperfusión debido a que la médula funciona en un estado de hipoxia relativa, con una baja perfusión sanguínea y una elevada extracción de oxígeno para mantener el elevado consumo del mismo que supone la actividad de reabsorción tubular de sodio y cloro, sobre todo en el asa gruesa ascendente de Henle y en la porción S_3 del túbulo proximal.

En situaciones de hipovolemia verdadera o efectiva asociadas a reducción de la presión arterial media se ponen en marcha mecanismos neurohumorales que implican barorreceptores, activación del sistema simpático, renina-angiotensina y vasopresina. Todo ello con el fin de mantener la presión arterial sistémica y preservar la perfusión miocárdica y cerebral mediante la vasoconstricción de otros territorios vasculares, como

el musculocutáneo y el esplácnico, la estimulación de la sed y la promoción de retención renal de sal y agua.

El riñón responde a los cambios en la presión de perfusión mediante la autorregulación del flujo sanguíneo renal y de la tasa de FG, de manera que estos permanecen estables a pesar de variaciones amplias (de 80 a 150 mm Hg) en la presión de perfusión renal gracias fundamentalmente a la modulación de las resistencias de las arteriolas preglomerulares, así como también de las posglomerulares. La adaptación del riñón a la hipoperfusión está mediada por su capacidad de mantener la tasa de FG gracias a la regulación de forma independiente del tono de la arteriola aferente (entrante) y del de la eferente (saliente) de cada glomérulo. La respuesta a descensos de la presión de perfusión genera vasodilatación de la arteriola aferente, en la que participan diversas prostaglandinas, el reflejo miogénico y el óxido nítrico. Por otro lado, la angiotensina II induce una vasoconstricción preferente de la arteriola eferente, donde se concentran la mayoría de sus receptores. Con todo ello se mantiene la presión de filtración intraglomerular y, por tanto, la tasa de FG a pesar de una reducción de la presión de perfusión renal. Otro mecanismo que contribuye es el *feedback* tubuloglomerular, que regula el tono de la arteriola aferente a través de un mecanismo que detecta el aporte de fluido tubular y de iones (NaCl) a la mácula densa (túbulo distal) del aparato yuxtaglomerular. Un aumento de presión de filtración provoca más FG y mayor llegada de NaCl a la mácula densa, lo que activa la síntesis de renina por el aparato yuxtaglomerular, y causa vasoconstricción de la arteriola aferente y vuelta de la tasa de FG a valores normales. No obstante estos mecanismos, cuando la presión de perfusión renal cae por debajo del límite de la autorregulación, la activación de vasoconstrictores endógenos (incluida la angiotensina II) tiene como efecto neto una vasoconstricción de la arteriola aferente, lo que conduce a la IRA prerrenal.

Si bien en condiciones normales el límite de la autorregulación corresponde a una presión arterial media de 80 mm Hg, por debajo de la cual se produce una caída de tasa de FG y por ello IRA, en riñones con vasculatura aferente «rígida», como ancianos, pacientes hipertensos con nefrosclerosis, nefropatía diabética, insuficiencia renal crónica y enfermedad renovascular, la pérdida de la autorregulación se produce a presiones sensiblemente más altas. Mientras no se sobrepasen estos límites,

en estas circunstancias el riñón se puede adaptar a estados límite de hipovolemia o reducción del volumen arterial eficaz gracias a mecanismos mediados sobre todo por la angiotensina II y las prostaglandinas. Es en este estado de equilibrio o hipoperfusión renal compensada, muchas veces clínicamente silente y con tasa de FG «preservada», cuando la administración de IECA, ARA-II o de AINE (también los inhibidores de la COX-2) puede desequilibrar la balanza, conducir a una vasoconstricción aferente relativa y precipitar una IRA prerrenal. La ingesta crónica de estos agentes, así como cualquier agente o circunstancia que comprometa la circulación y la autorregulación renales (ciclosporina, tacrolimus, contrastes, sepsis, hipercalcemia, cirrosis, insuficiencia cardíaca), pueden también precipitar IRA prerrenal a presiones de perfusión aparentemente normales. Asimismo, estas mismas circunstancias pueden precipitar una necrosis tubular aguda en pacientes que están en IRA prerrenal.

Insuficiencia renal aguda intrínseca

Diversas enfermedades del parénquima renal pueden manifestarse clínicamente como IRA. Desde el punto de vista clínico-patológico, las causas de IRA intrínseca se clasifican en: 1) enfermedades de los grandes vasos del riñón; 2) enfermedades glomerulares y de la microcirculación del riñón; 3) lesión aguda de los túbulos renales, generalmente necrosis tubular aguda isquémica y tóxica, y 4) enfermedades tubulointersticiales agudas. En este capítulo sólo se tratará la *necrosis tubular aguda*, ya que las demás causas de IRA intrínseca se detallan en otros capítulos de esta sección.

La *necrosis tubular aguda* (NTA) es con diferencia la causa más frecuente, ya que representa el 75%-80% de los casos de IRA intrínseca. La prevalencia de NTA isquémica es algo superior a la de NTA tóxica. La NTA isquémica es la manifestación de una hipoperfusión renal grave o prolongada, a menudo en combinación con otras agresiones al riñón. Así, es de destacar que estados de hipoperfusión grave transitoria, como el clampaje aórtico o la parada cardíaca remontada, no se asocian a NTA en ausencia de una lesión renal preexistente o de una agresión nefrotóxica adicional como, por ejemplo, fármacos vasoactivos. A diferencia de la IRA prerrenal, en la NTA no se restablece la función renal de forma inmediata después de normalizar la perfusión renal aunque, como se verá más

adelante, el riñón tiene capacidad de regeneración y la mayoría de casos de NTA se suelen recuperar después de un tiempo variable. La forma más extrema de hipoperfusión renal es la necrosis cortical, que suele manifestarse como IRA anúrica y, a menudo, irreversible.

La NTA *isquémica* se observa sobre todo en pacientes sometidos a cirugía mayor, traumatismos, hipovolemia grave, sepsis y quemaduras. En el contexto de la cirugía, la IRA suele ser multifactorial y los principales factores de riesgo son: insuficiencia renal crónica preexistente, diabetes mellitus, edad superior a 65 años, cirugía vascular mayor, *bypass* cardiovascular de duración superior a 3 h y exposición reciente a agentes nefrotóxicos o a algunos fármacos que limiten la adaptación renal a la isquemia (AINE). Un 50% de casos de NTA posquirúrgica tiene lugar sin un antecedente documentado de hipotensión. En el caso de *bypass* aortocoronario, la incidencia de IRA que requiere diálisis es de un 2%-5%, con una mortalidad de un 50%, mientras que en la intervención quirúrgica de la aorta abdominal suprarrenal, la incidencia es de un 5,5%, con una mortalidad del 63%. Tanto el clampaje aórtico suprarrenal como el infrarrenal pueden producir IRA, principalmente mediante la inducción de una vasoconstricción intrarrenal que puede persistir incluso horas después del desclampaje.

La sepsis es el factor más frecuentemente asociado a la IRA que requiere tratamiento sustitutivo renal en las unidades de cuidados intensivos, y llega a estar presente en casi un 50% de los casos. La IRA se produce por una hipoperfusión regional que resulta de la combinación de vasoconstricción renal y vasodilatación sistémica. Además, las endotoxinas sensibilizan el riñón frente a los efectos de la isquemia.

La NTA *tóxica* se puede producir tanto por toxinas endógenas como exógenas (v. cuadro 97-1) que inducen IRA mediante una combinación de vasoconstricción renal, lesión tubular directa y obstrucción intratubular. La susceptibilidad del riñón a diferentes toxinas viene dada por la rica vascularización, la capacidad de concentración en el intersticio de la médula renal por el mecanismo de contracorriente y, en las células epiteliales, a través de diferentes transportadores. Además, hay que añadir la función del riñón en el metabolismo de diversos xenobióticos. En el capítulo 108, Nefropatías tóxicas, se detallan los fármacos que pueden producir NTA, y a

continuación sólo se insiste en aquellos que la producen con mayor frecuencia.

La *IRA por contraste* yodado se produce por una combinación de vasoconstricción renal y lesión tubular directa. Los principales factores de riesgo son la presencia previa de insuficiencia renal (filtrado glomerular por debajo de 45 mL/min), la depleción de volumen, la nefropatía diabética, la insuficiencia cardíaca y el uso concomitante de AINE o IECA. Se manifiesta típicamente por un descenso de la tasa de FG a las 24-48 h de la administración del contraste, con un pico del valor de creatinina a los 3-5 días y regreso a valores normales en 1 semana. Aunque el diagnóstico es sencillo por la presencia del antecedente, siempre se debe realizar el diagnóstico diferencial con la enfermedad ateroembólica y descartar otras nefrotoxinas. Típicamente el sedimento de orina es casi normal, la proteinuria escasa y el patrón de orina es de IRA prerrenal, con una fracción de excreción de Na inferior al 1%. Los contrastes más modernos, no iónicos y de baja osmolalidad o bien isosmolares, no parece que reduzcan el riesgo de nefrotoxicidad en pacientes sin riesgo elevado, en comparación con los iónicos e hiperosmolares, por lo que, dado su elevado coste, no se justifica su uso indiscriminado, sino que deben reservarse sólo para pacientes de riesgo elevado. Asimismo, no se ha demostrado que el volumen de contraste administrado se asocie a mayor incidencia o gravedad de la nefropatía, aunque siempre se recomienda utilizar el menor posible.

Entre los fármacos que pueden producir IRA intrínseca principalmente por toxicidad directa sobre el epitelio de los túbulos renales se encuentran agentes antiinfecciosos como aminoglucósidos, anfotericina B, aciclovir, indinavir, cidofovir, pentamidina y foscarnet, así como antineoplásicos como cisplatino e ifosfamida. El etilenglicol puede producir IRA principalmente por obstrucción tubular mediada por cristales de oxalatos. A menudo, el cuadro clínico de IRA se asocia a trastornos que reflejan disfunción tubular, como hipomagnesemia, hipopotasemia e hipofosfatemia. La toxicidad por fármacos se trata en el capítulo 108, Nefropatías tóxicas.

En cuanto a las *nefrotoxinas endógenas*, las más frecuentes son la mioglobina, la hemoglobina, el ácido úrico y las cadenas ligeras de inmunoglobulinas. Aproximadamente un 30% de los casos de rabdomiólisis se asocia a disfunción renal de grado diverso. Por el contrario, la NTA asociada a hemoglobinuria es mucho más rara y se suele encontrar después

de reacciones transfusionales. En ambos casos, los principales mecanismos de IRA son la vasoconstricción por consumo de NO, la obstrucción intratubular y, probablemente, la lesión directa del túbulo por liberación de radicales libres, efectos que se magnifican en situaciones de acidosis o de hipovolemia. En el caso de la afección aguda renal por cadenas ligeras o por ácido úrico, el mecanismo principal es la obstrucción tubular, favorecida en orinas concentradas y ácidas. En la nefropatía por uratos, la NTA suele observarse a partir de niveles en sangre de ácido úrico superiores a 15-20 mg/dL (a no ser que coexista hipovolemia y pH urinario bajo) y suele acompañarse de las manifestaciones del síndrome de lisis tumoral (v. cap. 108, Nefropatías tóxicas).

Insuficiencia renal aguda posrenal

Es debida a la interrupción del flujo de la orina desde los cálices renales hasta la uretra. Debido a que un solo riñón tiene capacidad para eliminar la carga diaria de desechos nitrogenados, para producir una IRA, la obstrucción debe tener lugar entre el cuello vesical y el meato uretral, en ambos uréteres o bien en un solo uréter en caso de riñón único funcionante o en pacientes con insuficiencia renal crónica preexistente.

La causa más frecuente es la obstrucción en el cuello vesical, que puede ser debida a afección prostática (hipertrofia, neoplasia o infección), vejiga neurógena o tratamientos con fármacos anticolinérgicos. Algunas causas menos frecuentes de obstrucción urinaria baja son los coágulos, la litiasis y la uretritis con espasmo. La obstrucción ureteral puede ser de origen intraluminal (cálculos, coágulos, papilas renales necróticas desprendidas), por infiltración de la pared ureteral (neoplasia) o por compresión extrínseca (fibrosis retroperitoneal, neoplasia, absceso, ligadura quirúrgica involuntaria).

En las fases iniciales de la obstrucción se mantiene la tasa de FG, lo que conduce a un aumento de la presión intraluminal en la parte proximal de la obstrucción y, finalmente, a una dilatación de vía urinaria que alcanza los cálices renales, con lo que la filtración acaba por cesar. Además, la obstrucción urinaria termina por producir vasoconstricción renal, lo que limita aún más la tasa de FG.

Fisiopatología

Los mecanismos de producción de IRA por NTA isquémica o tóxica se basan en dos alteraciones principales debidas a la hipoxia y la depleción de ATP: la lesión endotelial-vascular y la lesión tubular. Ambas contribuyen al descenso marcado de la tasa de FG que caracteriza la IRA.

La patogenia se atribuye a una serie de procesos interrelacionados que incluyen un *tono vasomotor aumentado* con reducción del flujo sanguíneo renal, lesión del epitelio tubular con necrosis y apoptosis frecuente y desprendimiento de las células tubulares de la membrana basal que conduce a *obstrucción de la luz tubular* más distal por cilindros compuestos por células tubulares desprendidas, restos necróticos ensamblados todos en proteína de Tamm-Horsfall, *retrodifusión* del FG desde la luz tubular a los vasos por la pérdida de la barrera epitelial, la activación del *feedback* tubuloglomerular por el mayor contenido de NaCl en la luz tubular por pérdida de la polaridad del epitelio tubular y, en la reperfusión, inflamación y lesión de estrés oxidativo mediado por la infiltración de leucocitos.

Desde el punto de vista evolutivo, la NTA se divide en cuatro fases: iniciación, extensión, mantenimiento y recuperación. En la iniciación tiene lugar la agresión renal que conduce a la IRA y a la cascada de fenómenos mostrados referidos anteriormente (depleción de ATP, lesión endotelial y tubular). A continuación (1-3 días de la agresión al riñón) tiene lugar la fase de extensión, en la que las lesiones microvasculares y la inflamación inciden sobre la función renal. Posteriormente entra en una fase de mantenimiento, que se prolonga (de días a semanas) a pesar de haber cesado la causa que la ha producido. En esta fase tiene lugar la regeneración del tejido renal. Aunque desde hace tiempo se ha considerado que sólo las células tubulares son susceptibles de regeneración mediante desdiferenciación, migración y proliferación, existen evidencias de que la regeneración también puede tener lugar en el endotelio vascular dañado. En la fase de recuperación se produce el restablecimiento total o parcial de la función renal gracias a los procesos de rediferenciación y repolarización de las células tubulares.

Cuadro clínico

La clínica es fundamental en el diagnóstico etiológico de la IRA. Básicamente se deberá buscar la respuesta a cinco preguntas fundamentales: 1) ¿es una IRA en riñón previamente normal o sobre una enfermedad renal crónica preexistente o se trata de una ERC?; 2) ¿existe obstrucción de la vía urinaria?; 3) ¿existe reducción del volumen efectivo del líquido extracelular?; 4) ¿puede haberse producido una oclusión de un vaso grande?, y, finalmente, 5) ¿puede haber una enfermedad parenquimatosa renal diferente a la NTA? La figura 97-1 esquematiza los pasos a seguir en el diagnóstico de la IRA o AKI.

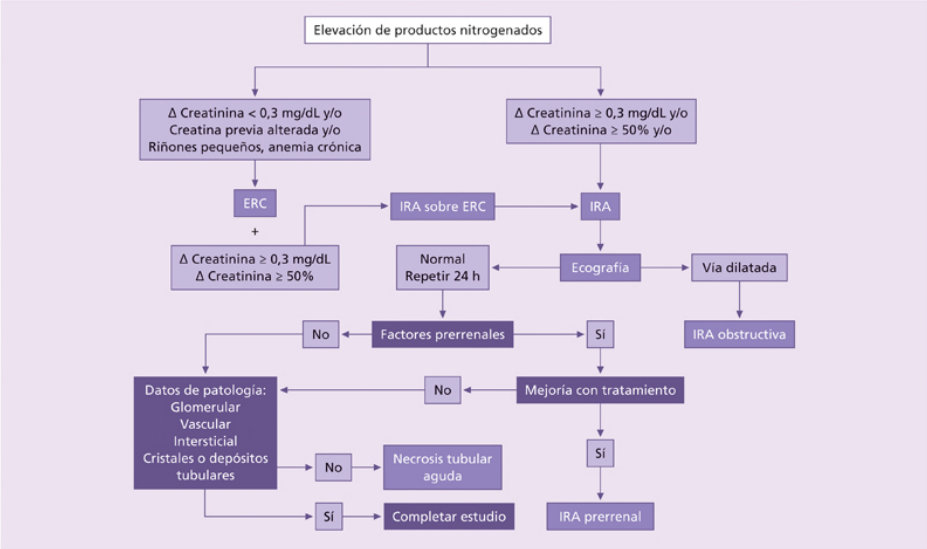


FIGURA 97-1 Algoritmo diagnóstico de la IRA. ERC: enfermedad renal crónica; IRA: insuficiencia renal aguda. (Modificado de Liaño F et al. 2011, con permiso.)

En el enfoque diagnóstico de la IRA es particularmente importante realizar una buena *anamnesis*. Se debe revisar en los antecedentes o en la historia clínica el balance de fluidos (pérdidas por vómitos, diarrea, etc.) en los días previos al desarrollo de la IRA en busca de posibles causas prerrenales. Asimismo, se debe revisar la evolución del patrón de la diuresis y alteraciones de la micción en busca de posibles causas obstructivas. Es de

especial importancia un registro de todos los fármacos o cualquier agente nefrotóxico o que puedan interferir en la función renal o con la micción y que hayan sido ingeridos en días o semanas previos. Siempre se debe investigar si existen antecedentes de ERC, HTA de larga evolución o diabetes y, siempre que sea posible, obtener también resultados de laboratorio que indiquen la función renal previa. Asimismo, se debe indagar sobre síntomas de enfermedad sistémica que orienten sobre la posibilidad de IRA intrínseca diferente a la NTA. Las *manifestaciones clínicas* propias de la IRA son las de sus complicaciones (síndrome urémico, alteraciones hidroelectrolíticas, hipervolemia). No obstante, debido a que la IRA es un síndrome, existen múltiples manifestaciones clínicas que pueden orientar su etiología. Así, debe examinarse con detalle el estado del volumen del líquido extracelular, teniendo en cuenta que cuando son evidentes los signos de depleción de volumen (hipotensión, taquicardia, sequedad de mucosas) existe una pérdida de un 10%-20% del líquido extracelular. Entre las situaciones de reducción de la volemia arterial efectiva con aumento del líquido extracelular se incluyen la hepatopatía crónica, la cardiopatía y el síndrome nefrótico, y se deben buscar signos que indiquen estas patologías. Asimismo, debe examinarse la piel en busca de *rash* (nefritis intersticial), *livedo reticularis* (ateroembolia), púrpura (vasculitis, microangiopatías), los ojos en busca de alteraciones en la úvea y el fondo de ojo y cualquier otro signo que sugiera una posible causa de IRA intrínseca diferente a la NTA.

El volumen de la diuresis puede dar algunas claves diagnósticas. En las IRA prerrenales suele estar reducido excepto si la causa es depleción de origen renal (diuresis osmótica, diabetes insípida, insuficiencia adrenal), en las que se mantiene la diuresis hasta que la tasa de FG cae de forma crítica. En las IRA obstructivas suele estar mantenido excepto si la obstrucción es total, y puede haber poliuria en las incompletas por defecto tubular en la capacidad de concentración de la orina. Finalmente, en las IRA intrínsecas suele estar mantenido en las NTA y suele haber oliguria o anuria en las glomerulonefritis rápidamente progresivas (GNRP), la nefritis intersticial aguda y la oclusión de grandes vasos renales.

Exploraciones complementarias

Pruebas de laboratorio

Por definición, en la IRA se encuentra elevación de las cifras de creatinina y BUN plasmáticos. El patrón de elevación de estos parámetros puede en ocasiones sugerir la etiología de la IRA. Así, en la IRA prerrenal suele aumentar más el BUN que la creatinina. Lo contrario puede ocurrir en las rabdomiólisis. En la IRA prerrenal, la creatinina suele fluctuar en concordancia con el estado de la volemia. La creatinina suele aumentar a las 24-48 h después de la isquemia renal o tras contraste radiológico y suele alcanzar el pico en 3-5 días y descender en 5- 7 días, a diferencia de lo que ocurre en las NTA nefrotóxicas y en la ateroembolia, en las que el pico de creatinina se alcanza a los 7-10 días.

Otros parámetros que pueden sugerir la causa de la IRA son el hemograma (anemia microangiopática, trombopenia, eosinofilia), la calcemia, las CK y la uricemia. En el caso de que exista sospecha clínica, la determinación de serología (complemento, ANCA, anti-GBM, etc.) puede ser de gran ayuda. El examen del *sedimento de orina* es muy importante y en él debe buscarse la presencia de células, cilindros y cristales. En la IRA prerrenal, el sedimento suele ser normal o bien contener cilindros hialinos, que se producen por la agregación de componentes normales de la orina cuando esta es concentrada. También suele ser normal en la IRA posrenal, aunque puede observarse hematuria o leucocituria según la causa de la obstrucción. En la NTA isquémica o nefrotóxica se observan en el 80% de casos cilindros granulosos de color marrón o cilindros de células epiteliales desprendidas y células epiteliales aisladas y puede haber microhematuria. Los cilindros hemáticos son característicos de las enfermedades glomerulares agudas y a menudo se asocian con la presencia de hematíes dismórficos. En la nefritis intersticial se suelen observar cilindros leucocitarios y granulosos no pigmentados. Aunque la presencia de eosinofiluria sugiere nefritis intersticial alérgica, también se puede hallar en la enfermedad ateroembólica y, en menor cuantía (inferior al 5%), en las glomerulonefritis proliferativas, pielonefritis, cistitis y prostatitis. En cuanto

a los cristales, la presencia de los de ácido úrico, además de IRA prerrenal, sugieren nefropatía por uratos. Los cristales de oxalatos y de hipurato sugieren intoxicación por etilenglicol. La hemoglobinuria y la mioglobinuria orientan hacia estados de hemólisis o rabdomiólisis, respectivamente. Finalmente, la proteinuria suele ser inferior a 1 g/día en la IRA isquémica o nefrotóxica (proteinuria tubular), mientras que grados superiores de proteinuria sugieren enfermedad glomerular o mieloma; la proteinuria de grado nefrótico asociada a IRA de forma simultánea sugiere nefritis intersticial alérgica por AINE, rifampicina o interferón α.

Análisis bioquímico de la orina en el diagnóstico diferencial

El análisis bioquímico de la orina puede ayudar en el diagnóstico diferencial de la IRA prerrenal y la IRA intrínseca en fases iniciales (tabla 97-2). En situaciones de IRA prerrenal, la indemnidad del parénquima renal permite la respuesta apropiada del riñón que consiste en una conservación de agua y sal (Na), lo que dará lugar a una orina concentrada pobre en electrólitos, urea y creatinina. No obstante, hay que tener en cuenta que parámetros que sugieren IRA prerrenal se pueden encontrar en la NTA no oligúrica, en la glomerulonefritis, en las fases iniciales de la obstrucción urinaria y en la nefropatía por contraste, así como en otras que se caracterizan por vasoconstricción renal intensa (rabdomiólisis, sepsis, hemólisis y síndrome hepatorrenal). Por otro lado, parámetros de IRA intrínseca pueden ser confusos y ocurrir en casos de IRA prerrenal en los ancianos (que tienen defectos en la concentración urinaria), en pacientes con insuficiencia renal crónica previa, en insuficiencia suprarrenal y en aquellos pacientes bajo tratamiento, ya sea crónico o reciente, con diuréticos. Entre los índices más útiles se encuentran la fracción de excreción de Na y el índice de fallo renal, con una especificidad y sensibilidad del 90%.

Tabla 97-2

Parámetros urinarios en el diagnóstico diferencial de la IRA

Parámetros	IRA prerrenal	IRA intrínseca
Excreción fraccional de Na[a]	< 1	> 2
Na en orina reciente (mEq/L)	< 10	> 20
Cociente creatinina orina/plasma	> 40	< 20
Cociente BUN orina/plasma	> 8	< 3
Densidad de orina	> 1,018	< 1,012
Osmolalidad de orina (mOsm/kg H_2O)	> 500	< 250
Cociente BUN/creatinina en plasma	> 20	< 10-15
Índice de fallo renal[b]	< 1	> 1
Fracción de excreción de BUN	< 35	> 35

IRA: insuficiencia renal aguda.

[a] $(Na_o \times Cr_p)/(Na_p \times Cr_o) \times 100$.

[b] $Na_o/(Cr_o/Cr_p) \times 100$.

Biomarcadores de lesión renal

Dado que los criterios diagnósticos de IRA se basan en parámetros funcionales (creatinina, diuresis) y que, por tanto, implican una detección tardía, se han investigado multitud de biomarcadores de lesión renal, que se elevarían antes del deterioro funcional (se han dado en llamar *troponinas renales*). Los más investigados han sido NGAL *(neutrophil gelatinase-associated lipocalin)*, ya sea urinario o plasmático; KIM-1 *(kidney injury molecule)* urinario; IL-18 urinaria; L-FABP *(liver fatty acid binding protein)*, y los marcadores de detención del ciclo celular TIMP-2 e IGFBP-7. Aunque sus resultados en investigación son alentadores en algunos contextos, que conducen a un diagnóstico de lesión renal previo al aumento de creatinina, algunas limitaciones no han permitido todavía su uso extendido en la práctica clínica. No obstante, han llevado a una subclasificación conceptual de los pacientes de riesgo en cuatro categorías de pronóstico bien diferente: a) todos los biomarcadores normales (integridad del riñón); b) biomarcadores de lesión alterados y de función normales (lesión renal subclínica); c) biomarcadores de lesión normales y

de función alterada (IRA prerrenal), y d) biomarcadores de lesión y de función alteradas (lesión y pérdida de función establecidas).

Pruebas de imagen

Las pruebas de imagen se indican generalmente para descartar o confirmar una causa obstructiva de la IRA o la presencia de alteraciones que sugieran ERC. La ecografía renal suele ser la prueba inicial de elección en estos casos, ya que puede definir el tamaño renal, el grosor de la cortical y la diferenciación corticomedular, así como la presencia de dilatación de vías urinarias en caso de obstrucción. Debe tenerse en cuenta que la dilatación de vías puede no observarse en la IRA obstructiva en las primeras 24-48 h de la obstrucción aguda y en casos de depleción de volumen grave, fibrosis retroperitoneal, infiltración retroperitoneal por neoplasia o en cálices poco distensibles. La TC es útil para definir el nivel de la obstrucción. Cuando se sospecha afección de grandes vasos, una ecografía Doppler renal o una angio-RM pueden dar el diagnóstico. Los estudios isotópicos pueden suministrar resultados equívocos y se reservan para el seguimiento poscirugía del trasplante renal.

Biopsia renal

La biopsia renal generalmente no es necesaria practicarla en la IRA por NTA, que suele ser un diagnóstico de exclusión. No obstante, es muy útil y debe practicarse en aquellos casos en los que la clínica y las exploraciones complementarias sugieran una causa con potencial tratamiento específico, como es el caso de las GNRP, la nefritis intersticial alérgica, la IRA asociada a mieloma, las microangiopatías trombóticas y el rechazo agudo del injerto. Finalmente, la biopsia renal se puede indicar en casos de sospecha de NTA y sin recuperación de la función renal a las 3-4 semanas. En estos casos, la anatomía patológica puede clarificar la causa y establecer un pronóstico renal.

A pesar de la denominación de NTA, la necrosis de los túbulos no es un hallazgo universal y, cuando está presente, se encuentra parcheada en zonas. Las regiones más afectadas son la médula externa, la parte recta (S3) del túbulo contorneado proximal y la rama gruesa del asa de Henle. Con mayor

frecuencia se observan células o grupos de células desprendidas del epitelio tubular que dejan espacios de membrana basal denudada y que a veces se ven en la luz tubular. Las células desprendidas pueden mostrar cambios de necrosis, apoptosis o ser de morfología normal. Las células adyacentes restantes suelen estar aplanadas, ya que se extienden con el fin de cubrir los espacios de membrana basal desprovistos de células. Un hallazgo destacable es la lesión o pérdida del ribete en cepillo del epitelio tubular en el córtex y en la médula externa. Otro hallazgo característico es la presencia de cilindros intratubulares que contienen proteína de Tamm-Horsfall, células desprendidas y fragmentos de ribete en cepillo. Los vasos peritubulares también pueden estar afectos en la NTA y mostrar grados diversos de congestión. En el intersticio se pueden observar a veces infiltrados pequeños, sobre todo en el área de los *vasa recta*.

También es posible observar diferentes signos de regeneración del epitelio tubular, como son la presencia de células grandes con citoplasma basófilo, núcleos hipercromáticos y mitosis ocasionales. A veces, los signos de lesión aguda y de regeneración se pueden ver de forma simultánea, lo que sugiere la presencia de agresiones renales recurrentes en la fase de mantenimiento.

Complicaciones

La IRA comporta la pérdida de la capacidad de los riñones de eliminar Na^+, K^+ y agua, de mantener la homeostasis de cationes divalentes y del equilibrio acidobásico y de eliminar los productos de desecho del metabolismo. Por este motivo, la IRA se complica frecuentemente con el desarrollo de hipervolemia, hiperpotasemia, hiponatremia, hiperfosforemia, hipercalcemia, hipermagnesemia, acidosis metabólica y clínica de uremia. En general, la gravedad de estas manifestaciones viene dada por el grado de la lesión renal, pero también por la situación catabólica del paciente y por las causas de IRA que se asocian a destrucción celular masiva. En pacientes con IRA no oligúrica en situación no catabólica, la creatinina plasmática aumenta una media de 0,5 a 1 mg/dL por día y el BUN entre 10 y 20 mg/dL, pero en situaciones de oligoanuria, hipercatabolismo o destrucción celular masiva, estos incrementos diarios pueden llegar a ser de 3 y 100 mg/dL, respectivamente.

La hipervolemia es una complicación frecuente y potencialmente mortal si se manifiesta en forma de edema agudo de pulmón. La hiperpotasemia es frecuente y particularmente marcada en situaciones de destrucción celular masiva, acidosis grave y obstrucción urinaria. La hipopotasemia es menos frecuente y suele encontrarse en casos de nefrotoxicidad por aminoglucósidos, anfotericina B y cisplatino. La acidosis de la IRA es típicamente con hiato aniónico elevado. Es frecuente la hiperuricemia asintomática de hasta 15 mg/dL, mientras que valores superiores deben hacer sospechar la presencia de nefropatía aguda por uratos (lisis tumoral).

La hiperfosfatemia suele ser leve y asintomática y se acompaña generalmente de hipocalcemia asintomática. La hiperfosfatemia grave se suele observar en el síndrome de lisis tumoral, la rabdomiólisis y la hemólisis. La hipermagnesemia suele ser leve y se observa en la IRA oligúrica, mientras que la hipomagnesemia se puede observar en la toxicidad por aminoglucósidos, cisplatino y anfotericina B. La anemia es común, generalmente leve y de causa multifactorial. Puede existir trombocitopenia o trombocitopatía urémica que conducen a complicaciones hemorrágicas y probablemente una inmunidad deprimida que conduce a una

elevada tasa de infecciones, que constituyen la causa más frecuente (75%) de mortalidad.

En fases avanzadas aparecen complicaciones del síndrome urémico: gastrointestinales (anorexia, náuseas y vómitos, íleo), neurológicas (letargia, confusión, estupor, coma, agitación, psicosis, asterixis, mioclonías, hiperreflexia, síndrome de piernas inquietas y convulsiones), cardiovasculares (pericarditis con posible derrame pericárdico y taponamiento cardíaco, hipertensión) y hematológicas (diátesis hemorrágica urémica).

Tratamiento

Tratamiento etiológico

En la IRA prerrenal, el restablecimiento de la perfusión renal debe normalizar las cifras de creatinina. Deben utilizarse soluciones cristaloides, ya que los coloides no sólo no aportan ventajas, sino que se asocian a efectos secundarios y a mayor incidencia de insuficiencia renal que requiere diálisis. El cristaloide más usado es el cloruro sódico isotónico (suero salino al 0,9%), aunque en ciertas pérdidas gastrointestinales hipotónicas es recomendable usar el suero salino 0,45% o una combinación de salino y glucosado. El aporte de K^+ y de bicarbonato dependerá de la composición del fluido perdido por el paciente. En caso de hipovolemia por hemorragia, si hay inestabilidad hemodinámica lo ideal es la transfusión de concentrado de hematíes. El tratamiento de las situaciones prerrenales asociadas a insuficiencia cardíaca y a cirrosis hepática se describe en los capítulos correspondientes, al igual que el de las otras causas específicas de IRA (glomerulonefritis, HTA acelerada, mieloma, SUH-PTT, etc.).

Tratamiento específico

No existe tratamiento específico eficaz para el riñón en el caso de la IRA intrínseca por NTA. A pesar de que diversos agentes han demostrado eficacia en la IRA experimental, su traslado a la clínica ha sido siempre decepcionante. Es importante señalar que dos prácticas comunes en el pasado se deben abandonar en la actualidad por su falta de resultado y complicaciones: el uso de la dopamina a dosis bajas («dosis renal») en la IRA oligúrica, y la utilización prolongada de furosemida a dosis altas con otra intención que no sea el control de la volemia si hay diuresis. Una práctica prudente es el uso de bolo de furosemida en dosis apropiadas, cuya administración se continuará, preferentemente en perfusión continua, si la respuesta diurética es adecuada (incremento de un 30% aproximadamente).

En la IRA obstructiva, el tratamiento se dirige a la causa de la obstrucción, aunque a veces se requiere una resolución temporal mediante nefrostomía percutánea, sondaje vesical o suprapúbico hasta instaurar el

tratamiento definitivo. Cuando se resuelve la obstrucción, típicamente se inicia una diuresis adecuada que, en algunos casos en los que ha habido lesión tubular, puede ser abundante y causar hipovolemia, hiponatremia e hipopotasemia, que hay que corregir de forma precoz.

Tratamiento de las complicaciones

Un aspecto de capital importancia es el mantenimiento del balance hídrico. Una vez conseguida la euvolemia, deben restringirse las entradas, de manera que sean iguales o como máximo 400 mL superiores a las pérdidas (urinarias, digestivas, cutáneas). La sobrecarga hídrica constituye la única indicación sólida para el empleo de los diuréticos de asa para restablecer o incrementar la diuresis, con la condición de no sobrepasar el techo terapéutico de 480 mg/día y de suspenderlos en los pacientes resistentes. En ocasiones, la asociación con diuréticos tiazídicos, sobre todo por vía intravenosa, es eficaz para promover una buena diuresis.

La corrección de los trastornos electrolíticos se trata en los capítulos correspondientes. En cuanto a la acidosis metabólica, no es necesaria la administración de bicarbonato a no ser que su valor en plasma esté por debajo de 15 mEq/L o con pH < 7,2 o se acompañe de hiperpotasemia.

Un aspecto importante es el aporte nutricional, que debe consistir en la restricción de proteínas a menos de 0,8 g/kg de peso en pacientes no hipercatabólicos y a menos de 1,4 g/kg de peso en pacientes hipercatabólicos o en tratamiento sustitutivo renal continuo y en un aporte mínimo de 100 g/día de hidratos de carbono. El aporte diario de calorías debe ser de 25-30 kcal/kg de peso.

La anemia es frecuente y puede corregirse mediante transfusión o con la administración de agentes eritropoyéticos. El sangrado asociado a uremia puede corregirse mediante desmopresina, corrección de la anemia, estrógenos o con el inicio de diálisis. Aunque los pacientes con IRA son propensos a padecer infecciones, no se ha demostrado que los antibióticos profilácticos reduzcan su incidencia o gravedad.

Tratamiento sustitutivo renal

El tratamiento sustitutivo renal (TSR) tiene como objetivos el tratamiento de las complicaciones (volemia, electrólitos y uremia) de la IRA y la reposición de la función de los riñones en espera de que se produzca la fase de recuperación renal. De este modo, es importante que el TSR no interfiera en la recuperación renal con nuevas agresiones, como pueden ser la hipotensión o la activación leucocitaria asociada a la diálisis. Aunque no existe consenso generalizado, en la tabla 97-3 se resumen los criterios propuestos para iniciar el TSR en la IRA.

Tabla 97-3

Indicaciones del tratamiento sustitutivo renal en la IRA

Situación clínica	Concepto
Oliguria	Diuresis < 200 mL durante 12 h
Anuria	Diuresis < 50 mL durante 12 h
Hipervolemia	Edema pulmonar que no responde a diuréticos o grave
Hiperpotasemia	K^+ > 6,5 mEq/L con cambios en el ECG y resistente a tratamiento médico
Acidosis metabólica grave	pH < 7,2 resistente al tratamiento médico
Clínica atribuible a uremia	Encefalopatía, neuropatía/miopatía, pericarditis
Intoxicación por droga o fármaco dializable	Droga o fármaco capaz de atravesar la membrana del filtro

ECG: electrocardiograma; IRA: insuficiencia renal aguda.

Modalidades de tratamiento sustitutivo renal en la insuficiencia renal aguda

Las modalidades de TSR se clasifican según los mecanismos de eliminación de fluidos y de solutos y según la naturaleza continua o intermitente del tratamiento (v. cap. 99, Hemodiálisis y diálisis peritoneal). En todas ellas es necesaria la colocación de un acceso vascular, generalmente un catéter de doble luz y de diámetro y longitud apropiados según el lugar de colocación (preferentemente en vena yugular interna o vena femoral).

La principal *modalidad intermitente* es la hemodiálisis intermitente (HDI). La HDI utiliza la difusión para el aclaramiento de solutos y la ultrafiltración para la eliminación de volumen. Las ventajas incluyen una eliminación rápida de solutos y volumen, un coste y una complejidad y unos requerimientos de anticoagulación relativamente pequeños. La principal desventaja es el riesgo de hipotensión, de tal manera que hasta un 30% de los pacientes con IRA no pueden tolerarla debido a inestabilidad hemodinámica. Además, el movimiento rápido de solutos al espacio extravascular puede producir edema cerebral, por lo que está contraindicada en pacientes con traumatismo craneoencefálico o con encefalopatía hepática. También se puede aplicar una modalidad de hemodiálisis que combina un tratamiento más prolongado (entre 8 y 12 h) a flujos de sangre y líquido de diálisis más reducido, con lo que la tolerancia suele ser mejor (diálisis lenta de baja eficiencia o SLED).

Las *modalidades continuas* de TSR son la diálisis peritoneal y las terapias continuas de depuración extrarrenal (TCDE). Las TCDE incluyen una serie de modalidades que utilizan, todas ellas, ultrafiltración y que pueden usar, además, convección, difusión o ambas, además de adsorción. Consisten en terapias que duran las 24 h del día, con flujos sanguíneos y un flujo de líquido de diálisis (en caso de técnicas con difusión) y de sustitución (en caso de convección) relativamente bajos. Las ventajas de las TCDE radican en su naturaleza continua y de baja intensidad: tanto el aclaramiento de solutos como la sustracción de volumen se realizan más lentamente, lo que permite mayor estabilidad hemodinámica con extracción de volumen más alto al estar repartido en 24 h y mayor control de la concentración de solutos. Las principales desventajas residen en la anticoagulación prolongada con heparina y en el coste elevado de los líquidos. En cuanto a supervivencia renal y del paciente, ambas modalidades son esencialmente equivalentes, siempre y cuando se prescriban con una dosis mínima adecuada (para la HDI una sesión cada 48 h con una dosis [Kt/V] mínima de 1,3 por sesión, y para las TCDE con dosis de efluente de 25 mL/kg de peso y hora).

La *diálisis peritoneal*, común como TSR en la ERC terminal, no se utiliza en la IRA en los países con recursos sanitarios avanzados. Conlleva riesgo aumentado de peritonitis, está contraindicada en intervención quirúrgica abdominal reciente o sepsis abdominal, ofrece un aclaramiento

de solutos escaso en pacientes catabólicos y reduce la función respiratoria al limitar la excursión diafragmática. No obstante, tiene la ventaja de su bajo coste y utilización de pocos recursos, por lo que aún se utiliza en áreas con recursos sanitarios limitados.

Prevención

La medida preventiva más eficaz es el mantenimiento de una presión arterial y un volumen intravascular adecuados. Así, una hidratación correcta es capaz de prevenir la IRA nefrotóxica, como demuestran numerosos ejemplos. En los pacientes críticos, estudios recientes han demostrado una relación entre balance hídrico positivo y mortalidad en la IRA, por lo que estas medidas se deben aplicar de forma juiciosa.

En pacientes susceptibles, se deben extremar las medidas de prevención, utilizar con extremo cuidado o evitar en lo posible los agentes nefrotóxicos (contrastes, AINE, etc.), monitorizar sus niveles plasmáticos (ciclosporina, tacrolimus, aminoglucósidos) y ajustes y optimización en las dosis (aminoglucósidos en dosis única diaria) y en los preparados (anfotericina B liposomal). En pacientes con riesgo de padecer nefropatía aguda por uratos durante la quimioterapia (linfomas, leucemias), el alopurinol o la rasburicasa han demostrado eficacia preventiva. La hidratación forzada, con bicarbonato si el pH de orina es < a 6,5 está indicada para evitar la precipitación tubular de ácido úrico o metotrexato y en la rabdomiólisis.

Si se usa contraste yodado, la hidratación con bicarbonato sódico isoosmolar o con suero salino isotónico es capaz de reducir la incidencia de nefrotoxicidad en pacientes de riesgo (FG < 45 mL/min). Se administran a ritmo de 3 mL/kg en 1 h durante la hora previa al procedimiento y posteriormente 1 mL/kg de peso y hora durante las 6 h que siguen al procedimiento. El uso de *N*-acetilcisteína no se recomienda por falta de eficacia demostrada.

Pronóstico

La mortalidad de los pacientes críticos afectos de IRA con TSR intrínseca se aproxima al 50% y esta cifra no ha variado mucho en las últimas décadas. Quizá esta falta de mejora sea más aparente que real, debido a la creciente edad y comorbilidad de los pacientes sometidos a tratamientos médicos y quirúrgicos agresivos y a que la IRA se detecta cada vez más asociada a fallo multiorgánico. Por ello, las mejoras introducidas en el cuidado de los pacientes con IRA han supuesto probablemente un aumento de supervivencia que no se ha evidenciado por el cambio de las características de la población afecta. Por ejemplo, en los pacientes con sepsis, la mortalidad en la actualidad está entre el 60% y el 90%. La mortalidad suele deberse a la enfermedad que originó la IRA, aunque está demostrado que la IRA *per se*, incluso con aumentos de creatinina plasmática tan pequeños como 0,3 mg/dL, es un factor independiente de mortalidad en pacientes ingresados. La mortalidad de los pacientes no críticos y con IRA menos grave va de un 15% a un 30%. La IRA puede afectar de forma independiente la mortalidad del paciente a largo plazo, incluso años después del alta. Entre los factores que se asocian a mayor mortalidad están la edad, el sexo masculino, la oliguria, los eventos cardiovasculares, la sepsis, el distrés respiratorio, el fallo hepático, la trombocitopenia y el incremento en la cifra de creatinina.

La mayoría de los pacientes con IRA recupera la función renal. No obstante, un 5%-10% pasa a depender de la diálisis y en un 5% adicional se presenta insuficiencia renal progresiva después de la recuperación inicial. Se ha demostrado que los pacientes que padecen un episodio de IRA tienen un riesgo aumentado de ERC *de novo*, de progresión si ya existía ERC y de enfermedad renal terminal. Una NTA prolongada o la presencia de enfermedad renal previa aumentan el riesgo de estas secuelas. En aproximadamente un 50% de los pacientes quedan alteraciones subclínicas en la función tubular (capacidad de concentración) y, en ocasiones, fibrosis glomerular y tubulointersticial. Así, la IRA recuperada es un factor de riesgo de desarrollar ERC futura. Los pacientes que han sobrevivido a un

episodio de IRA son más susceptibles a desarrollar otro episodio si son sometidos a isquemia o nefrotoxinas.

Bibliografía especial

Abuelo JG. Normotensive Ischemic Acute Renal Failure. *N Eng J Med*. 2007;357:797–805.

Bellomo R, Kellum JA, Ronco C. Acute kidney injury. *Lancet*. 2012;380:756–766.

Bosch X, Poch E, Grau JM. Rhabdomyolysis and acute kidney injury. *N Eng J Med*. 2009;361:62–72.

KDIGO Work Group AKI KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl*. 2012;17:1–138.

Liaño F, Candela A, Tenorio MT, Rodríguez-Palomares JR. La IRA en la UCI: Concepto, clasificaciones funcionales, epidemiología, biomarcadores, diagnóstico diferencial y pronóstico. In: Poch E, Liaño F, Gaínza FJ, eds. *Manejo de la disfunción aguda de riñón del paciente crítico en la práctica clínica*. Madrid: Ergón; 2011:1–22.

98

Enfermedad renal crónica

G.T. Obrador Vera

Concepto

La enfermedad renal crónica (ERC) se define como la presencia persistente durante > 3 meses de alteraciones estructurales o funcionales del riñón que tienen implicaciones para la salud y que se manifiestan por: a) indicadores de lesión renal, como alteraciones en estudios de laboratorio en sangre u orina (p. ej., elevación de la creatinina sérica, proteinuria o hematuria glomerular), en estudios de imagen (p. ej., riñón poliquístico) o en una biopsia (p. ej., glomerulopatía crónica), independientemente de que se acompañen o no de una disminución del filtrado glomerular (FG), y b) un FG menor de 60 mL/min por 1,73 m^2 de superficie corporal, independientemente de que se acompañe o no de otros indicadores de lesión renal.

La ERC se clasifica en cinco estadios según la gravedad de la reducción de la tasa de FG estimada (FGe) con alguna fórmula, de preferencia la de CKD-EPI. En la revisión más reciente de la clasificación, se subdividió el estadio 3 en 3a y 3b (el punto de corte es un FGe de 45 mL/min), se añadieron tres niveles de albuminuria para cada uno de los estadios y se incluyó el diagnóstico de la causa de la ERC (tabla 98-1).

Tabla 98-1

Clasificación de KDIGO de la enfermedad renal crónica y plan de acción[a]

1. Categorías según el nivel de FGe (mL/min/1,73 m^2)		**2. Categorías de albuminuria (cociente Alb/Cr [mg/g] o TEA [mg/24 h])**		**Plan de acción[b] (estadios 1-5 de ERC)[c]**
G1	≥ 90 (normal o elevado)	**A1** (normal o aumento leve)	< 30	Diagnóstico y tratamiento de: La causa de la ERC Factores reversibles Comorbilidades Factores de riesgo y/o ECV Intervenciones que retrasan la progresión de la ERC
G2	60-89 (descenso leve)	**A2** (aumento moderado)	30-300	Monitorización de la velocidad de progresión
G3a	45-59 (descenso leve-moderado)	**A3** (aumento grave)	> 300	Prevención y tratamiento de las complicaciones de la ERC
G3b	30-44 (descenso moderado)			
G4	15-29 (descenso grave)	**3. Posible causa de la ERC[a]**		Preparación para el TSR
G5D[d]	< 15 (fallo renal)			Inicio oportuno del TSR

Alb/Cr: albúmina/creatinina; ECV: enfermedad cardiovascular; ERC: enfermedad renal crónica; FGe: filtrado glomerular estimado; KDIGO: *Kidney Disease Improving Global Outcomes;* TEA: tasa de excreción de albúmina.

[a] Además de las cinco categorías basadas en el nivel del FGe (G1-G5) y las tres categorías basadas en el nivel de albuminuria (A1-A3), la clasificación incluye el diagnóstico clínico de la causa de la ERC en alguna(s) de las siguientes categorías: diabetes mellitus, hipertensión arterial, glomerulopatías, otras causas, nefropatía crónica del trasplante y causa desconocida.

[b] El plan de acción incluye las intervenciones de los estadios previos.

[c] Los estadios 1 y 2 de ERC requieren la presencia de indicadores de lesión renal (p. ej., albuminuria A2 o A3 que persiste durante más de 3 meses), además del nivel de FG

mencionado en la tabla (G1 o G2). Los estadios 3 a 5 se definen solamente por el nivel de FG, sin que sea necesaria la presencia de otros indicadores de lesión renal.

[d] Al paciente que recibe tratamiento con diálisis se le clasifica como estadio 5D. Al que recibe tratamiento con trasplante renal se le añade una T al estadio de ERC en que se encuentre.

Adaptado de *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney Int Suppl 2013;3:1-150.

En los estadios 1 y 2 de la ERC, el nivel de FGe debe acompañarse de un indicador de lesión renal que implique riesgo de una reducción progresiva del FG (p. ej., albuminuria moderada en la nefropatía diabética o múltiples quistes en una ecografía en la enfermedad renal poliquística temprana). Este punto es importante para no catalogar como ERC algunos tipos de lesiones que prácticamente nunca progresan, como los quistes renales simples.

Desde el punto de vista clínico, la disminución progresiva del FG secundaria a la pérdida irreversible de nefronas funcionantes, independientemente de la causa, se manifiesta inicialmente por una elevación persistente (> 3 meses) de los niveles plasmáticos de los productos de desecho del metabolismo que normalmente se excretan por el riñón, como el BUN y la creatinina. Conforme progresa la lesión renal, aparecen otras alteraciones de laboratorio y, finalmente, manifestaciones clínicas. El síndrome urémico se refiere al conjunto de síntomas y signos que ocurre en etapas avanzadas de la ERC (FG inferior a 10-15 mL/min) y que refleja una disfunción generalizada de todos los órganos y sistemas secundaria a la uremia.

Frecuencia y etiología

En España, el estudio EPIRCE reportó que la ERC afecta a uno de cada siete adultos, con una prevalencia del 15,1% (1,5% en estadio 1, 1,8% en estadio 2, 10,0% en estadio 3a, 1,6% en estadio 3b, 0,27% en estadio 4 y 0,0% en estadio 5 [3 pacientes]). La ERC que requiere tratamiento sustitutivo renal (TSR) con diálisis (estadio 5D) o trasplante (estadio 5T) es relativamente frecuente, con una incidencia y una prevalencia en España de 141 y 1.284 casos por millón de habitantes y año, respectivamente, en 2017. Las causas son nefropatía diabética (23,9%), nefropatías no filiadas (21,6%), nefropatías vasculares (12,9%), glomerulonefritis (12,8%), pielonefritis/nefritis intersticiales crónicas (7,1%), enfermedad renal poliquística (6,6%), enfermedades sistémicas (6,1%), otras nefropatías hereditarias (2,0%) y otras nefropatías (6,9%). La modalidad más frecuente de inicio del TSR es la hemodiálisis (78,0%), seguida de la diálisis peritoneal (17,1%) y el trasplante renal anticipado (4,9%). De los más de 60.000 pacientes que recibían TSR en España en 2017, aproximadamente la mitad estaba en diálisis (41,0% en hemodiálisis y 5,2% en diálisis peritoneal) y 53,8% tenía un trasplante renal funcionante.

A nivel mundial, la prevalencia estimada de ERC es del 11,8% en hombres y el 10,4% en mujeres. En 2010, 2,6 millones de personas recibían TSR con diálisis, aunque se estimó que entre 4,9 y 9,7 millones podrían requerirla. Los países con la prevalencia más alta de ERC 5D son Taiwán, Japón y EE. UU., y la nefropatía diabética es la causa más frecuente. La diabetes y la hipertensión arterial explican más de dos terceras partes de las causas de ERC 5 en EE. UU. Los individuos de etnia negra son más susceptibles de desarrollar ERC secundaria a hipertensión arterial que los de etnia caucásica. Ciertos polimorfismos en el gen APOL1 explican la susceptibilidad genética de estos individuos para desarrollar ERC secundaria a hipertensión, así como el inicio más precoz y la progresión más rápida de la ERC, particularmente si tienen diabetes tipo 2.

Fisiopatología

La pérdida de nefronas de la ERC se acompaña de una disminución progresiva de la función renal, lo que resulta en: 1) alteraciones del equilibrio hidroelectrolítico y acidobásico; 2) acumulación de solutos orgánicos que normalmente son excretados por el riñón, y 3) alteraciones en la producción y el metabolismo de ciertas hormonas, como la eritropoyetina y la vitamina D. Afortunadamente, conforme disminuye la función renal se activan una serie de mecanismos de compensación, lo que explica que un paciente con ERC pueda estar totalmente asintomático a pesar de haber perdido más del 70% de la masa renal.

Uno de los principales mecanismos de compensación es la hiperfiltración glomerular, que consiste en que las nefronas no dañadas por la lesión inicial se vuelven hiperfuncionantes, lo que compensa parcialmente la disminución del FG de las nefronas que se han perdido. La hiperfiltración glomerular permite mantener un balance aceptable de los líquidos y electrólitos corporales hasta fases relativamente avanzadas de la ERC, pero lo hace a expensas de inducir una glomerulosclerosis, que contribuye a aumentar el daño en las nefronas remanentes. Cuando el número de nefronas funcionantes alcanza un nivel crítico, los mecanismos de compensación se vuelven insuficientes y se producen las alteraciones bioquímicas y clínicas típicas del síndrome urémico.

El mecanismo por el que se produce la hiperfiltración en las nefronas remanentes es un aumento de la presión hidrostática en los capilares glomerulares (hipertensión glomerular), que procede de la transmisión de la presión sistémica a los glomérulos o de cambios hemodinámicos locales, como incremento del flujo plasmático secundario a vasodilatación predominante de la arteriola aferente. La hipertensión capilar glomerular sostenida daña directamente los capilares glomerulares y distiende las células mesangiales, lo que resulta en aumento de la síntesis de citocinas con capacidad de inducir proliferación y fibrogénesis. Desde el punto de vista patológico, estos cambios se traducen en hipertrofia glomerular y, finalmente, glomerulosclerosis. La pérdida adicional de nefronas debida a la glomerulosclerosis favorece la hiperfiltración en las nefronas remanentes

aún sanas, con lo que se crea un círculo vicioso que hace que progrese hacia la ERC terminal. Es importante notar que la glomerulosclerosis inducida por la hiperfiltración glomerular contribuye a la progresión del daño renal, independientemente de la actividad de la causa primaria de la ERC. Otros factores que secundariamente pueden contribuir a la progresión de la lesión renal son:

- *Proteinuria.* Contribuye debido al efecto tóxico de algunas proteínas sobre las células y la matriz mesangiales, y sobre las células tubulares, así como por inducción de la síntesis de moléculas proinflamatorias y citocinas.
- *Hipertensión arterial.* Además de ser un factor de riesgo cardiovascular, favorece la progresión de la ERC al aumentar la presión capilar glomerular y, por tanto, los fenómenos de hiperfiltración y glomerulosclerosis; adicionalmente, las alteraciones vasculares propias de la hipertensión arterial (hiperplasia e hialinosis arteriolar) causan disminución del flujo plasmático renal y del FG, tanto más acusado cuanto mayor es el incremento de las cifras de PA y su duración.
- *Lesiones tubulointersticiales.* La dilatación tubular y la fibrosis intersticial ocurren en prácticamente todos los casos de ERC, independientemente de la causa, y suelen ser un mejor índice pronóstico de la reducción del FG que las mismas lesiones glomerulares. Aunque el mecanismo no se conoce del todo, varios factores pueden contribuir a su desarrollo, como la participación del intersticio en el proceso inflamatorio que acompaña a las glomerulonefritis, el depósito en el intersticio de fosfato cálcico y amonio (este último se acumula en las nefronas hiperfuncionantes que excretan una cantidad mayor de ácido y puede causar lesión al activar el complemento por la vía alternativa), las alteraciones (activación y rarefacción) del endotelio de los capilares peritubulares debidas a isquemia y el posible efecto proinflamatorio de las proteínas y el hierro libre en contacto con los túbulos. También contribuye el efecto fibrogénico de la angiotensina II y la aldosterona.

- *Hiperlipemia.* Puede contribuir a la lesión renal al activar la proliferación de las células mesangiales (las cuales tienen receptores para LDL), la fibronectina (que es un componente de la matriz mesangial), los factores quimiotácticos de los macrófagos y las especies reactivas de oxígeno. Sin embargo, la evidencia clínica es insuficiente para confirmar el efecto del tratamiento de la hiperlipemia en la progresión de la ERC, así como el objetivo terapéutico más apropiado.
- *Tabaquismo.* Puede contribuir a la progresión de la ERC por varios mecanismos, como hiperfiltración glomerular, disfunción endotelial e incremento de la proteinuria. Sin embargo, no hay estudios prospectivos que demuestren el efecto de la suspensión del consumo de tabaco en la progresión de la ERC.
- *Factores genéticos.* Ciertos polimorfismos del gen de la apolipoproteína E (apoE) se asocian con un mayor riesgo de aterosclerosis y progresión de la ERC.
- *Otros factores.* Aunque la anemia, la hiperuricemia, la acidosis y las alteraciones del metabolismo mineral pueden contribuir a la progresión, la evidencia es todavía insuficiente como para recomendar su corrección únicamente con el fin de retrasar la progresión de la ERC.

Alteraciones del equilibrio hidroelectrolítico y acidobásico

Excreción de sodio y agua

El balance de sodio generalmente se mantiene de forma aceptable hasta fases relativamente avanzadas de la ERC, debido al aumento de la excreción de sodio en las nefronas remanentes hiperfuncionantes. Cuando los mecanismos de compensación se vuelven insuficientes, los riñones no pueden excretar cargas excesivas de sodio y se produce sobrecarga de volumen, hipertensión arterial y edema. Por el contrario, en situaciones en las que el riñón normalmente responde con un aumento de la reabsorción de sodio, como en la hipovolemia asociada con dosis excesivas de diuréticos o diarrea grave, se puede producir depleción de volumen con facilidad. Es

importante notar que en algunas causas de ERC caracterizadas por daño tubular, como la enfermedad quística medular, la nefritis intersticial crónica y la uropatía obstructiva, la natriuresis es excesiva, por lo que se conocen como *nefropatías pierde-sal*.

El balance de agua también está alterado en la ERC avanzada. Cuando la ingesta de agua es excesiva, se puede producir sobrehidratación e hiponatremia debido a la incapacidad de los riñones de producir orina máximamente diluida. Por el contrario, en situaciones en las que el riñón responde con un aumento de la reabsorción de agua, como en la deshidratación que acompaña a la fiebre o a la sudoración excesiva, se puede producir deshidratación e hipernatremia con facilidad debido a la incapacidad de los riñones de producir orina máximamente concentrada.

Excreción de potasio

El balance de potasio también se mantiene de forma aceptable hasta fases relativamente avanzadas de la ERC debido al aumento de la excreción por las nefronas remanentes hiperfuncionantes y por el tracto gastrointestinal. Cuando los mecanismos de compensación se vuelven insuficientes, los riñones no pueden excretar cargas excesivas de potasio y se produce hiperpotasemia. También existen algunas causas de ERC que se asocian con pérdidas renales excesivas de potasio, pero son raras.

Excreción de hidrogeniones

Inicialmente se mantiene el equilibrio acidobásico por el aumento de la secreción de hidrogeniones en las nefronas remanentes hiperfuncionantes. Cuando el FG disminuye a menos de 30 mL/min, los mecanismos compensatorios se vuelven insuficientes y se puede empezar a producir retención de hidrogeniones y acidosis metabólica.

Excreción de ácido úrico y magnesio

Los pacientes con ERC tienen tendencia a retener ácido úrico y magnesio debido a la disminución de la capacidad de excretarlos. La hiperuricemia raramente ocasiona episodios de gota en estos pacientes por mecanismos no del todo conocidos.

Metabolismo del calcio y del fosfato

El metabolismo del calcio y del fosfato es anormal en pacientes con ERC, lo que ocasiona varios tipos de lesiones óseas que, en su conjunto, se denominan *osteodistrofia renal*, así como alteraciones bioquímicas y calcificaciones vasculares y extravasculares. La fisiopatología de esta complicación es compleja y se esquematiza en la figura 98-1.

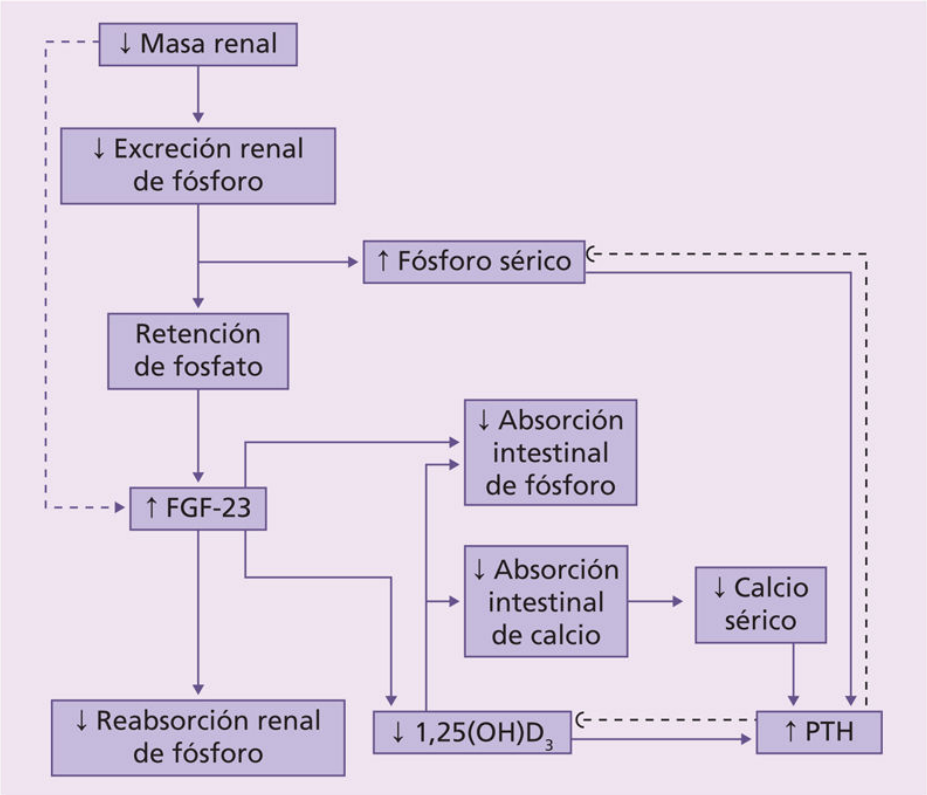


FIGURA 98-1 Mecanismos fisiopatológicos de las alteraciones del metabolismo óseo y mineral asociadas a la enfermedad renal crónica. FGF-23: factor de crecimiento fibroblástico 23; PTH: hormona paratiroidea.

Conforme progresa la ERC, la excreción renal de fosfato disminuye, lo que estimula la producción del factor de crecimiento de los fibroblastos 23 (FGF-23) por los osteocitos, el cual inhibe al cotransportador Na/P del túbulo contorneado proximal, con el resultado de un aumento de la excreción renal de fosfato. El FGF-23 también inhibe la 1-α-hidroxilasa, lo que reduce la producción de vitamina D activa (1,25-

dihidroxicolecalciferol). Lo anterior resulta en un aumento de la síntesis de PTH (hiperparatiroidismo secundario), el cual contribuye al incremento de la fosfaturia al disminuir la reabsorción de fosfato en el túbulo proximal. En fases más avanzadas de la ERC (FG < 30 mL/min), las respuestas fosfatúricas no compensan la retención de P, lo que lleva a hiperfosforemia. Además, las concentraciones séricas de calcio y vitamina D activa tienden a disminuir, lo que constituye un estímulo adicional para la síntesis de PTH. La hipocalcemia se debe a la precipitación de calcio junto con el fosfato (favorecida por la hiperfosfatemia) y, más importante aún, a la disminución de la producción de vitamina D activa (1,25-dihidroxicolecalciferol) por la reducción del número de nefronas funcionantes y por efecto directo de la sobrecarga de fosfato en el túbulo proximal.

Un mecanismo adicional que contribuye a la producción excesiva de PTH es la reducción del número de receptores de vitamina D, sensores de calcio, FGF-23 y klotho (correceptor que permite la unión de FGF-23 a su propio receptor) en las paratiroides; también la resistencia a la inhibición de la síntesis de PTH por el FGF-23 y una resistencia al efecto de la PTH en el hueso por disminución de los receptores. El hiperparatiroidismo secundario eleva la calcemia al estimular la reabsorción ósea, la producción renal de 1,25-dihidroxicolecalciferol en las nefronas remanentes y la reabsorción tubular renal de calcio.

Desafortunadamente, aunque este mecanismo de compensación puede llegar a normalizar la calcemia y la fosfatemia durante un tiempo, lo hace a expensas de inducir alteraciones óseas como la osteítis fibrosa quística, que es la lesión típica del hiperparatiroidismo. Otra posible complicación es la calcificación inadecuada de los huesos (osteomalacia), la cual es secundaria a la deficiencia predominante de vitamina D activa. La biopsia ósea permite distinguir la participación de los distintos tipos de lesiones de osteodistrofia renal.

Acumulación de solutos orgánicos

En la ERC se acumulan varias sustancias que normalmente se excretan por el riñón, como los productos del catabolismo proteico y otras sustancias exógenas que pueden ser absorbidas y/o producidas por la flora intestinal alterada debido a la uremia. Se llama *toxinas urémicas* a aquellas sustancias

que contribuyen a la disfunción generalizada de los órganos y sistemas que se observa en el síndrome urémico. Aunque la urea es el prototipo de toxina urémica, los niveles séricos de urea se correlacionan sólo de forma inconsistente con los síntomas de uremia, por lo que se han tratado de identificar otras posibles toxinas urémicas.

Algunas de estas sustancias tienen un papel relativamente bien establecido, como la urea, las guanidinas, la PTH y la β_2-microglobulina. La urea es una sustancia de bajo peso molecular y soluble en agua que interfiere en los mecanismos de control del volumen celular y la regulación extrarrenal del potasio al inhibir el cotransportador Na-K-2Cl de los eritrocitos; también inhibe la síntesis de óxido nítrico en los macrófagos y es precursora de la formación de guanidinas como el ácido guanidinosuccínico.

Las guanidinas son un grupo de metabolitos de la arginina que inhiben la producción de superóxido por los neutrófilos y la respuesta de los linfocitos *killer;* la dimetilarginina asimétrica reduce la síntesis de óxido nítrico al inhibir competitivamente la NO sintetasa, lo que puede ocasionar vasoconstricción, hipertensión, disfunción del sistema inmunitario y alteraciones neurológicas.

La PTH y la β_2-microglobulina pertenecen a las llamadas *moléculas medias*, cuyo peso molecular va de 300 a 12.000 dalton. La PTH causa una disfunción celular generalizada al aumentar la concentración de calcio intracelular, y entre sus efectos se incluyen alteraciones de la permeabilidad de la membrana celular, estímulo del catabolismo proteico y calcificación en los tejidos. También se le ha atribuido un papel patogénico en el desarrollo de algunas complicaciones, como la neuropatía, la encefalopatía, la miocardiopatía, la anemia y la intolerancia a la glucosa. La β_2-microglobulina puede acumularse en varios tejidos, ocasionando una amiloidosis asociada a la diálisis.

Otras toxinas urémicas son las sustancias de bajo peso molecular solubles en agua, como el oxalato, el fosfato, la creatinina, el ácido úrico, los hidrogeniones, las poliaminas y el *N*-óxido de trimetilamina; sustancias que están ligadas a proteínas, como la homocisteína, los indoles, el p-cresol y el p-cresol sulfato; así como otras moléculas medias, incluidas la leptina, los productos de glucosilación avanzados y la grelina, entre otros.

Algunas intervenciones han demostrado reducir los niveles de toxinas urémicas, como las dietas hipoproteicas; el uso de prebióticos, probióticos y simbióticos que modifican la flora intestinal; el uso de adsorbentes intestinales, como el AST-120, que reduce los niveles de indoles y p-cresol; las modificaciones en el tratamiento dialítico, como el uso de dializadores con membranas de alto flujo, hemodiafiltración y una mayor duración del tratamiento hemodialítico convencional; y, finalmente, las intervenciones que preservan la función renal residual.

Alteraciones de la producción y del metabolismo hormonales

Los riñones normalmente producen eritropoyetina y vitamina D activa. La disminución de la producción de estas hormonas desempeña un papel importante en el desarrollo de anemia y enfermedad ósea. Por otro lado, varias hormonas peptídicas, como la insulina, el glucagón, la gastrina, la calcitonina y la PTH, son catabolizadas en el riñón. Por tanto, en la ERC aumentan los niveles plasmáticos y se alarga la vida media de estas hormonas. En el caso de la PTH, el aumento de los niveles se debe más al hiperparatiroidismo secundario que a la disminución de su catabolismo.

Cuadro clínico

En la ERC temprana los pacientes suelen estar asintomáticos. En fases más avanzadas (generalmente cuando el FG es < 10-15 mL/min) pueden aparecer síntomas poco específicos, como malestar general, debilidad, insomnio, anorexia, náuseas y vómitos de predominio matutino. Posteriormente aparecen otros síntomas y signos que reflejan una disfunción generalizada de los órganos y sistemas (síndrome urémico) y que se describen a continuación.

Manifestaciones cutáneas

Los pacientes con ERC avanzada tienen un color de la piel pálido terroso característico. La *palidez* se relaciona con la anemia, y el *aspecto terroso* con la tendencia a la hiperpigmentación secundaria a los niveles elevados de β-MSH y a la retención de carotenos y urocromos. En las *uñas* puede observarse desaparición de la lúnula. El *prurito* generalizado es frecuente y puede acompañarse de lesiones de rascado; si es intenso, el paciente suele buscar atención médica porque interfiere en el sueño. Aunque el mecanismo no es del todo conocido, varios factores parecen contribuir a su desarrollo, como el hiperparatiroidismo secundario, la hiperfosfatemia (por depósito de fosfato cálcico en la piel), la anemia (o posiblemente otra manifestación de la deficiencia de eritropoyetina), la xerosis (por atrofia de las glándulas sudoríparas) y la neuropatía periférica, entre otros.

Otra manifestación cutánea de la ERC avanzada es la *escarcha urémica*, que resulta de la cristalización de la urea contenida en el sudor una vez que este se evapora, lo que le confiere el típico aspecto blanquecino; en la actualidad es infrecuente esta complicación debido al inicio más temprano del tratamiento sustitutivo con diálisis. También pueden ocurrir *equimosis* y *hematomas*, y se relacionan con sangrado fácil debido a trastornos de la hemostasia. Menos frecuentemente se observan *necrosis cutáneas* secundarias a calcificación de los vasos de la piel (calcifilaxis) y *lesiones de tipo ampolloso* que pueden o no estar relacionadas con el acúmulo de porfirinas.

Manifestaciones cardiovasculares

Las alteraciones cardiovasculares son la causa más frecuente de morbimortalidad en pacientes con ERC, e incluyen hipertensión arterial, cardiopatía isquémica, hipertrofia ventricular izquierda, insuficiencia cardíaca y pericarditis urémica. La *hipertensión arterial* se debe fundamentalmente a la sobrecarga de volumen secundaria a la retención de sodio y agua y, en menor medida, a la elevación de los niveles de renina-angiotensina. La *arteriosclerosis* progresa rápidamente debido a una mayor frecuencia de factores de riesgo «tradicionales», como la HTA, la hiperlipemia y el tabaquismo, y de factores «no tradicionales», consecuencia de las alteraciones hemodinámicas y metabólicas de la ERC, como la sobrecarga de volumen, la anemia, la intolerancia a la glucosa, la hiperhomocisteinemia, la inflamación y el hiperparatiroidismo.

La *hipertrofia ventricular izquierda* se encuentra en el 65%-75% de los pacientes con ERC avanzada, y la HTA y la anemia están implicadas en su desarrollo. La *insuficiencia cardíaca congestiva* suele deberse a sobrecarga de volumen y HTA, anemia y una mayor frecuencia de cardiopatía isquémica; también se ha descrito una miocardiopatía urémica que se ha puesto en relación con la acumulación de toxinas y PTH.

Los *trastornos del ritmo cardíaco* ocurren con frecuencia debido a alteraciones electrolíticas, acidosis metabólica, calcificación del sistema de conducción y alteraciones isquémicas o de disfunción miocárdica. Por último, la *pericarditis urémica* ocurre en el 6% al 10% de los pacientes con ERC avanzada antes o poco después del inicio de la diálisis. El mecanismo por el que se produce no es del todo conocido, pero suele correlacionarse con valores altos de BUN (generalmente superiores a 120 mg/dL [42 µmol/L]). Aunque el cuadro clínico es similar al de otras causas de pericarditis, generalmente no se acompaña de la típica elevación difusa del segmento ST y las ondas T en el electrocardiograma. Al menos en la mitad de los casos se observa derrame pericárdico mediante ecocardiografía, el cual suele ser de tipo hemorrágico.

Manifestaciones pulmonares

Los pacientes con ERC avanzada pueden desarrollar *edema pulmonar* de origen cardiogénico por las razones mencionadas anteriormente. También edema pulmonar no cardiogénico, probablemente debido a un aumento de la permeabilidad capilar secundaria a la retención de toxinas urémicas. Una manifestación típica de este tipo de edema es el «pulmón urémico», que se caracteriza por infiltrados de tipo alveolar en las regiones perihiliares que parecen alas de mariposa. Las *infecciones* pulmonares, tanto por organismos típicos como atípicos, son frecuentes debido a las alteraciones de la inmunidad que ocurren en la ERC. Por último, también pueden observarse *fibrosis* y *calcificaciones parenquimatosas*, lo que provoca trastornos funcionales como disminución de la capacidad vital y de la difusión de CO.

Manifestaciones neurológicas

Los *accidentes cerebrovasculares* son frecuentes debido a la arteriosclerosis acelerada. La *encefalopatía urémica* es una complicación de la uremia avanzada que se caracteriza por insomnio, alteraciones del patrón habitual del sueño, incapacidad para concentrarse, alteraciones de la memoria, confusión, desorientación, labilidad emocional, ansiedad, depresión y ocasionalmente alucinaciones. Si no se trata, puede progresar a coma, *convulsiones* generalizadas y muerte. También puede haber manifestaciones neurológicas, como disartria, temblor y mioclonías y, en fases avanzadas, hiperreflexia, *clonus patelar* y signo de Babinski.

El electroencefalograma suele mostrar enlentecimiento difuso de la actividad cerebral y tendencia a paroxismos de ondas lentas. La diálisis corrige la mayoría de las manifestaciones de encefalopatía urémica. Otra complicación es la *neuropatía periférica*, que generalmente se manifiesta como una polineuropatía simétrica de tipo mixto en la que el componente sensitivo precede al motor. El inicio suele ser insidioso, con afección de las extremidades inferiores distalmente y progresión lenta hacia las porciones proximales; las extremidades superiores también pueden estar afectas, pero generalmente después de las inferiores.

Las alteraciones sensitivas suelen manifestarse por parestesias como el síndrome de las piernas inquietas, que consiste en una sensación molesta en las piernas durante el reposo que mejora con el movimiento o caminando;

también es frecuente el dolor de tipo quemante en los pies, que puede ser lo suficientemente intenso como para interferir en la deambulación. Las alteraciones motoras suelen manifestarse por debilidad de las extremidades, marcha inestable (en parte también por disminución de la sensación vibratoria) y disminución de los reflejos osteotendinosos. Ocasionalmente, pueden evolucionar a paraparesia e incapacidad para moverse. El sistema nervioso autónomo también suele estar afecto, lo que resulta en hipotensión postural, alteraciones de la sudoración, impotencia y una respuesta anormal a la maniobra de Valsalva.

Manifestaciones digestivas

Anorexia, *náuseas* y *vómitos* son complicaciones que se presentan frecuentemente en la uremia avanzada. La anorexia suele ser el síntoma más temprano; puede ser intermitente y, en ocasiones, se relaciona con algún tipo de alimentos como la carne. Aunque las náuseas y los vómitos suelen ser de predominio matutino, eventualmente pueden ocurrir a lo largo del día. La presencia de estos síntomas resulta en disminución de la ingesta, que conduce a una progresiva *malnutrición proteicocalórica.*

Otros factores que contribuyen a la malnutrición son: a) alteraciones hormonales (resistencia a la insulina y a la hormona del crecimiento, que tienen efecto anabólico); b) acidosis metabólica (promueve el catabolismo proteico y la disminución de la síntesis de albúmina); c) producción de citocinas debido al estado inflamatorio que acompaña a la ERC; d) enfermedades concomitantes (p. ej., la gastroparesia diabética), y e) efectos secundarios de los fármacos.

El *fetor urémico* se caracteriza por un olor amoniacal, urinoso, del aliento que frecuentemente se acompaña de un sabor metálico de la boca, y que está relacionado con la transformación de la urea en amonio en la saliva. Conforme avanza la ERC también pueden aparecer *lesiones inflamatorias* y/o *ulcerativas* del tracto digestivo, como gingivoestomatitis, gastritis, duodenitis, ileítis, colitis o proctitis. La presencia de estas lesiones, sobre todo de gastritis, úlcera péptica y angiodisplasia, así como la tendencia al sangrado, explica la aparición de *hemorragia digestiva*, la cual frecuentemente es oculta y contribuye a aumentar significativamente las pérdidas de hierro del organismo.

Otras complicaciones son la *diverticulosis*, que es más frecuente en pacientes que reciben diálisis y los que tienen enfermedad renal poliquística, y la *pancreatitis*, que es relativamente frecuente en autopsias, pero no suele dar lugar a manifestaciones clínicas. A este respecto, es importante notar que la amilasa sérica puede estar elevada en pacientes con ERC sin evidencia clínica de pancreatitis, presumiblemente debido a la disminución de la excreción renal. Sin embargo, esta elevación es leve y no suele sobrepasar más de tres veces el valor normal.

Manifestaciones hematoinmunológicas

En la ERC se producen alteraciones de la serie roja, blanca y plaquetaria. La *anemia* comienza a producirse en fases relativamente tempranas de la ERC y, con algunas excepciones, como la enfermedad renal poliquística, está presente en prácticamente todos los pacientes con uremia avanzada. El mecanismo principal por el que ocurre es una producción deficiente de eritropoyetina por los riñones enfermos. Otros factores que contribuyen al desarrollo de esta complicación son una respuesta disminuida de los precursores de la serie roja a la eritropoyetina y una reducción de la vida de los eritrocitos por aumento de la eritrocateresis secundaria a la uremia.

La deficiencia de hierro debida a sangrado (sobre todo del tubo digestivo) y ciertas deficiencias vitamínicas secundarias a la disminución de la ingesta pueden contribuir a la génesis de esta complicación. A menos que se asocie con deficiencias significativas de hierro o ácido fólico, la anemia es típicamente normocítica normocrómica y de tipo hipoproliferativo. En cuanto a la serie blanca, el número de glóbulos blancos suele ser normal y aumenta en respuesta a las infecciones; sin embargo, la capacidad fagocítica de los leucocitos está disminuida lo que, junto con otras *alteraciones del sistema inmunitario*, explica la tendencia de estos pacientes a desarrollar infecciones.

En lo relativo a la serie plaquetaria, aunque el número de plaquetas suele ser normal o ligeramente disminuido, el tiempo de sangría frecuentemente está alargado en la uremia avanzada debido a *disfunción plaquetaria* y aumento de la fragilidad capilar, lo que explica la tendencia al sangrado fácil. Clínicamente suele manifestarse por hemorragias cutáneas y por sangrado en los sitios de cirugía o traumatismo. La hemorragia espontánea

de órganos internos es rara, por lo que, en un paciente con hemorragia digestiva, se deben buscar causas específicas como la úlcera péptica, y no simplemente considerarla secundaria a la diátesis hemorrágica. Otros parámetros de la coagulación, como los tiempos de protrombina y de tromboplastina, suelen ser normales.

Manifestaciones óseas

Las *alteraciones del metabolismo óseo y mineral* asociadas a la ERC son: a) alteraciones bioquímicas en los niveles de calcio, fosfato, PTH y metabolismo de la vitamina D; b) alteraciones del recambio óseo, mineralización, volumen, crecimiento lineal y fuerza, y c) calcificaciones vasculares y de tejidos blandos. El término *osteodistrofia renal* se refiere al conjunto de lesiones óseas que resultan de las alteraciones del metabolismo mineral, y que incluyen: a) hiperparatiroidismo secundario; b) osteomalacia; c) enfermedad ósea adinámica, y d) lesiones mixtas. Otras alteraciones son la osteosclerosis, la osteoporosis y el retraso del crecimiento en niños. Aunque el hiperparatiroidismo secundario es la forma más frecuente de osteodistrofia renal, puede predominar algún otro tipo de lesión o haber lesiones mixtas. Aunque se encuentra evidencia patológica de osteodistrofia renal en cerca del 100% y radiológica en el 40% de los pacientes con ERC avanzada, menos del 10% tienen síntomas, como dolor óseo o fracturas, antes de empezar a recibir tratamiento con diálisis. La osteodistrofia renal se puede prevenir o atenuar con un control adecuado del calcio y del fosfato desde etapas tempranas de la ERC.

El *hiperparatiroidismo secundario* se caracteriza por recambio óseo acelerado, aumento del número y actividad de los osteoclastos y osteoblastos e incremento de la resorción ósea, lo que ocasiona las típicas lesiones de osteítis fibrosa quística. Clínicamente, se puede manifestar por dolor óseo, y en las radiografías se puede observar reabsorción subperióstica, que es más evidente en el aspecto radial de las falanges medias de los dedos índice y medio y en el extremo distal de las clavículas; en casos graves pueden observarse quistes en los huesos largos o planos, así como lesiones escleróticas en la parte superior e inferior de las vértebras. También se pueden observar lesiones de «sal y pimienta» en el cráneo

debido a la combinación de áreas de osteopenia y osteosclerosis, pero no son exclusivas del hiperparatiroidismo.

La *osteomalacia* se caracteriza por recambio óseo lento, disminución del número de osteoblastos y osteoclastos y aumento del volumen de osteoide insuficientemente calcificado. Clínicamente se puede manifestar por dolor óseo y fracturas, sobre todo en los huesos planos, las cuales son difíciles de detectar radiológicamente. La mayoría de los casos se deben a acúmulo de aluminio en los huesos. Dado que actualmente no se utilizan a largo plazo quelantes de fosfato que contengan aluminio, la frecuencia de la osteomalacia ha disminuido considerablemente.

La *enfermedad ósea adinámica* es otro tipo de osteodistrofia renal de recambio óseo lento, como la osteomalacia, pero, a diferencia de esta, la formación de osteoide no está aumentada. Se ha relacionado con una excesiva inhibición de las paratiroides con vitamina D activa (y calcio) en un intento de prevenir el hiperparatiroidismo secundario. En algunos casos, puede deberse a acúmulo de aluminio en el hueso. Este tipo de lesión es más frecuente en diabéticos y en pacientes que reciben tratamiento con diálisis. Clínicamente, se puede manifestar por hipercalcemia debido a la captación disminuida de calcio en el hueso, así como por un mayor riesgo de fracturas.

Otra consecuencia del metabolismo anormal del calcio y del fosfato en pacientes con ERC avanzada son las *calcificaciones metastásicas* en arterias, tejidos blandos, articulaciones y vísceras. Las calcificaciones arteriales suelen detectarse radiográficamente y pueden afectar a cualquier arteria del organismo. Las calcificaciones oculares son la forma más frecuente de calcificación de los tejidos blandos y se manifiestan por el típico «ojo rojo» transitorio de la uremia o por depósitos asintomáticos en la conjuntiva o en la córnea *(queratopatía en banda).*

Las calcificaciones periarticulares pueden ser asintomáticas o manifestarse con un cuadro agudo de dolor (periartritis calcificada). La tendosinovitis aguda es otra posible complicación articular. Las calcificaciones viscerales pueden afectar a órganos como el miocardio, el pulmón, el estómago y el riñón. Las calcificaciones cutáneas pueden manifestarse como pequeñas máculas o pápulas de consistencia firme. Una forma rara, pero especialmente grave, es la calcifilaxis, que se caracteriza por calcificación de la media de las arterias, isquemia distal y desarrollo

progresivo de necrosis y úlceras en la piel de los dedos de pies y manos, muslos, piernas y tobillos. Esta complicación suele presentarse en pacientes con ERC avanzada en fase de tratamiento sustitutivo con hemodiálisis o trasplante renal y, más raramente, en aquellos que aún no requieren diálisis; aunque la patogenia no es del todo conocida, el riesgo de calcifilaxis aumenta significativamente cuando el producto calcio y fosfato sobrepasa los 55 mg^2/dL^2 y con la administración de ciertos medicamentos, como la warfarina y los glucocorticoides.

Manifestaciones endocrinológicas y metabólicas

La *disfunción sexual* es muy frecuente en pacientes con ERC. Típicamente se observa una elevación de la FSH, la LH y la LH-RH, y una disminución de los niveles de testosterona en varones y de progesterona en mujeres. Clínicamente, estas alteraciones se traducen en impotencia, atrofia testicular y disminución del recuento de espermatozoides en varones; y en amenorrea, dismenorrea y disminución de la fertilidad en mujeres. Además, hay disminución de la libido en ambos sexos. También suele haber hiperprolactinemia secundaria a un aumento de la producción y a una disminución del aclaramiento renal de la prolactina; la hiperprolactinemia resulta en galactorrea y contribuye a la disfunción sexual en mujeres. Con respecto a la hormona tiroidea, los niveles de T_4 total, T_3 total y T_3 libre están frecuentemente disminuidos, mientras que los de T_4 libre, T_3 reversa y TSH suelen ser normales; la respuesta a la hormona liberadora de tirotropina (TRH) suele estar ligeramente disminuida. Aunque el perfil tiroideo podría sugerir un hipotiroidismo relativo, la normalidad de los niveles de T_4 libre, TSH y metabolismo basal indica que la mayoría de estos pacientes son eutiroideos.

En cuanto a la hormona del crecimiento (GH), los niveles suelen estar elevados, pero hay resistencia a su efecto, lo que en parte explica el retraso del crecimiento en niños urémicos y el hecho de que sólo respondan a dosis suprafisiológicas de GH humana recombinante. Por último, otras alteraciones hormonales, como la elevación del cortisol y de las catecolaminas, no parecen tener significado clínico.

En cuanto al metabolismo de los hidratos de carbono, en fases iniciales de la ERC suele haber intolerancia a la glucosa debido a resistencia a la insulina. En fases avanzadas, la *hipoglucemia* es frecuente por el aumento de la vida media de la insulina y sus precursores (proinsulina, péptido C), a consecuencia de la reducción de su catabolismo renal. El metabolismo lipídico también es frecuentemente anormal. Típicamente se observa una *hiperlipemia* con elevación de los triglicéridos y de las lipoproteínas de baja densidad (VLDL), así como disminución de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) por una disminución de la actividad de la lipoproteinlipasa. El colesterol suele ser normal y la lipoproteína (a) puede estar elevada. Estas alteraciones explican, en parte, la tendencia de estos pacientes a desarrollar complicaciones arterioscleróticas. El metabolismo proteico también es anormal, pues hay *disminución de la síntesis de proteínas* y *aumento del catabolismo proteico.*

Diagnóstico

El diagnóstico de ERC se realiza fácilmente mediante la demostración de indicadores de lesión renal y/o una disminución persistente (durante más de 3 meses) e irreversible de la tasa de FG; por ejemplo, a través de la elevación de los niveles de creatinina sérica. Una vez diagnosticada y clasificada la ERC, se debe tratar de identificar la causa, para lo cual bastan, en algunos casos, la historia clínica, la exploración física y estudios simples de laboratorio e imagen (p. ej., ecografía renal), mientras que en otros se requieren pruebas adicionales como la biopsia renal. Otros aspectos importantes de la evaluación inicial de pacientes con ERC incluyen: a) identificación y tratamiento de factores reversibles que pueden contribuir a la disfunción renal, como la depleción de volumen, el uso de fármacos nefrotóxicos o contraste radiológico, la obstrucción urinaria (sobre todo en varones mayores de 60 años) y el uso de fármacos que en determinadas circunstancias pueden disminuir el FG, como IECA, AINE (incluidos los inhibidores selectivos de la COX-2), ciclosporina y tacrolimus; b) evaluación de la gravedad de la ERC a través del cálculo del FG o la medición del aclaramiento de creatinina en algunos casos, así como la magnitud de la proteinuria; c) identificación de complicaciones de la ERC, como HTA, anemia, desnutrición, acidosis y alteraciones del metabolismo del calcio y del fosfato, algunas de las cuales suelen aparecer cuando el FG es menor de 60 mL/min (estadio 3), y d) identificación de enfermedades concomitantes, como la diabetes mellitus y sus complicaciones y las enfermedades cardiovasculares.

Como las consecuencias más importantes de la ERC son la evolución hacia la ERC terminal (estadio 5) y el desarrollo de complicaciones cardiovasculares, es importante estratificar a los pacientes desde el inicio sobre la base de estos parámetros. El riesgo de progresión de la ERC se puede evaluar mediante la presencia de ciertos factores demográficos y clínicos que se asocian con una reducción más rápida del FG: a) la causa de la ERC (la nefropatía diabética, la enfermedad renal poliquística y las enfermedades glomerulares progresan más rápidamente que la nefropatía hipertensiva y las enfermedades tubulointersticiales); b) factores no

modificables, como mayor edad, sexo masculino, raza negra y un nivel basal de FG más bajo, y c) factores modificables, como la HTA, la diabetes descontrolada, la proteinuria, la hipoalbuminemia y el tabaquismo. Mediciones seriadas del nivel de FG permiten evaluar la rapidez de la progresión del daño renal. También se pueden usar fórmulas que predicen el riesgo de llegar a fallo renal y requerir TSR en un tiempo determinado. Con respecto a la estratificación del riesgo cardiovascular, es necesario identificar factores de riesgo «tradicionales» y «no tradicionales».

Tratamiento

Aspectos generales

El tratamiento de la ERC inicialmente es «conservador», con dieta y fármacos y, en fases avanzadas (generalmente cuando la tasa de FG es menor de 10-15 mL/min), «sustitutivo» con diálisis o trasplante renal. Algunos pacientes, particularmente los de mayor edad y con un alto grado de comorbilidades, pueden beneficiarse del tratamiento conservador (sin diálisis) y/o paliativo. En este capítulo se describe este tratamiento «conservador», el cual idealmente debería estar a cargo de un equipo multidisciplinario que incluya nefrólogo, dietista, enfermera y trabajador social.

Los objetivos del tratamiento conservador son: 1) tratar la enfermedad causal de la ERC si es posible, y también las causas reversibles de empeoramiento de la función renal; 2) implementar intervenciones que retrasan la progresión de la ERC; 3) prevenir y/o tratar las complicaciones asociadas con la ERC; 4) prevenir y/o tratar las enfermedades concomitantes, y 5) preparar adecuadamente al paciente para el inicio del tratamiento sustitutivo con diálisis o trasplante renal. Además, se deben evaluar periódicamente los fármacos que toma el paciente para evitar los que sean nefrotóxicos, ajustar la dosis de los que se eliminan por vía renal, medir niveles séricos en algunos casos y comprobar posibles interacciones medicamentosas. Adicionalmente, se recomienda el uso de vacunas contra la influenza en todos los pacientes con ERC, a menos que esté contraindicado, y contra el neumococo y la hepatitis B en pacientes con estadios 4 y 5, así como medidas preventivas de episodios de lesión renal aguda. En la tabla 98-2 se resumen las metas del tratamiento.

Tabla 98-2

Objetivos del tratamiento de los pacientes con ERC

Tratamiento	Objetivo
IECA o ARA-II	Descenso de FGe < 2 mL/min/año Proteinuria < 500-1.000 mg/día
Control de la HTA[a]	PA < 130/80 mm Hg si la albuminuria es > 30 mg/día (IECA o ARA-II son de elección) PA < 140/90 mm Hg si la albuminuria es < 30 mg/día[b]
Control glucémico	HbA_{1c} ~ 7%[c]
Restricción proteica	0,8 g/kg de peso al día (en ERC 4-5) Individualizar si < 0,8 g/kg de peso al día
Tratamiento hipolipemiante	Dosis moderada y fija de estatina en ERC 1-5
Metabolismo mineral	Calcio y fosfato: concentración cercana a lo normal (estadios 3-5) PTH intacta: se desconoce el nivel óptimo[d]
Anemia	Nivel de hemoglobina: 100-115 g/L (KDIGO) o 120 g/L (ERBP)
Acidosis	Mantener el bicarbonato sérico en el rango normal
Cambios en el estilo de vida	Reducción de peso en obesos (IMC 18,5-24,9), del consumo de sal (< 2 g/día de sodio o < 5 g/día de sal) y suspender el hábito tabáquico

ARA-II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II; ERBP: *European Renal Best Practice;* ERC: enfermedad renal crónica; FGe: filtrado glomerular estimado; HTA: hipertensión arterial; IECA: inhibidor de la enzima conversora de la angiotensina; IMC: índice de masa corporal; KDIGO: *Kidney Disease Improving Global Outcomes;* PA: presión arterial; PTH: hormona paratiroidea.

[a] Las recomendaciones de nivel objetivo de la presión arterial se aplican a pacientes con nefropatía tanto diabética como no diabética, aunque es todavía un tema debatido.

[b] En pacientes con nefropatía diabética o no diabética con albuminuria < 30 mg/g, se puede usar cualquier antihipertensivo, aunque algunos opinan que los IECA o ARA-II son de elección en los pacientes con diabetes e hipertensión, independientemente del nivel de albuminuria.

[c] El nivel de HbA_{1c} puede ser > 7% (p. ej., entre 7 y 8) en pacientes que tienen comorbilidad grave, una expectativa de vida baja y riesgo de hipoglucemia.

[d] Aunque se desconoce el nivel óptimo de PTH en pacientes con ERC, algunos recomiendan iniciar tratamiento con calcitriol o algún análogo de la vitamina D si el nivel de PTH es persistentemente > 150-200 pg/mL (aproximadamente 2-3 veces el valor normal),

siempre y cuando la fosfatemia esté controlada y el nivel de calcio sérico no supere los 9,5 mg/dL, y mantenerlo por debajo de 150 pg/mL.

Para determinar en qué momento se debe derivar a los pacientes con ERC a nefrología, en general, se recomienda hacerlo cuando la tasa de FG es menor de 30 mL/min (estadio 4), con el fin de permitir una adecuada preparación para el tratamiento sustitutivo con diálisis o trasplante, a menos que se trate de pacientes mayores de 80 años sin indicadores de daño renal o signos de progresión, o que tengan comorbilidad asociada grave y una expectativa de vida corta (< 6 meses). La referencia oportuna al nefrólogo se ha asociado con una morbimortalidad y un costo del tratamiento menores. También se recomienda el seguimiento conjunto del médico de atención primaria con el nefrólogo desde etapas más tempranas de la ERC (p. ej., a partir del estadio 3) en ciertas situaciones, como: a) la presencia de datos de progresión rápida de la ERC, incluido un cambio de estadio a uno de menor FG (p. ej., de estadio 3 a 4), siempre y cuando dicho cambio se acompañe de una reducción ≥ 25% del FG; o bien una disminución del FG > 5 mL/min/año (o > 10 mL/min en 5 años); b) la presencia de albuminuria creciente (p. ej., un incremento del cociente albúmina/creatinina ≥ 50%) o mayor de 300 mg/g, a pesar del tratamiento y el control adecuado de la presión arterial; c) un descenso sostenido del FG > 25% en menos de 1 mes después de haber descartado causas frecuentes de lesión renal aguda; d) la presencia de hematuria no urológica persistente (p. ej., cilindros hemáticos o más de 20 eritrocitos/campo sin que haya una causa clara); e) la presencia de complicaciones como anemia persistente después de corregir la ferropenia, alteraciones sostenidas del nivel sérico de potasio o HTA refractaria, y f) nefrolitiasis diseminada o recurrente y enfermedad renal hereditaria.

Intervenciones que retrasan la progresión de la enfermedad renal crónica

Se ha demostrado que ciertas intervenciones, como el control de la HTA, el uso de IECA y/o ARA-II y el control de la glucemia en diabéticos, retrasan la progresión de la ERC, especialmente si se aplican en estadios tempranos de la enfermedad. El *control de la HTA* es esencial, no sólo porque reduce

la progresión de la ERC, sino también porque la HTA es un factor de riesgo cardiovascular y de hipertrofia del ventrículo izquierdo. Los objetivos actuales del tratamiento y los antihipertensivos de elección se presentan en la tabla 98-2, aunque es muy probable que estas recomendaciones sean reformuladas por KDIGO a partir de los resultados de ensayos clínicos recientes.

Los IECA son los antihipertensivos de elección, porque disminuyen la hipertensión capilar glomerular por un doble mecanismo: reducción de la presión arterial sistémica y vasodilatación preferencial de la arteriola eferente. Además, mejoran la permeabilidad de la membrana glomerular y disminuyen la producción de citocinas fibrogénicas. Los ARA-II parecen ser igualmente efectivos y tienen menos efectos secundarios que los IECA, como la tos y la hiperpotasemia, pero su coste es más elevado. Es importante notar que una dieta baja en sodio potencia el efecto antiproteinúrico de los IECA y ARA-II. Estudios recientes han demostrado que la combinación de un IECA y un ARA-II no retrasa la progresión de la ERC y se asocia con efectos secundarios importantes, como la hiperpotasemia y la reducción aguda del FG, por lo que no se recomienda su uso. Tampoco se recomienda la combinación de un ARA-II con inhibidores directos de la renina como el aliskiren. Los diuréticos (preferentemente de asa, aunque las tiazidas también son efectivas en los estadios 1-3 de la ERC) se recomiendan como fármacos de segunda elección para reducir la hipervolemia que frecuentemente acompaña a la HTA.

Si el control de la presión arterial aún no es óptimo, se pueden añadir otros antihipertensivos, como los antagonistas del calcio y los β-bloqueantes; la elección del fármaco se suele hacer según la presencia o no de enfermedades concomitantes, sobre todo de tipo cardiovascular. Habitualmente se requieren dos o más antihipertensivos para alcanzar el objetivo de reducir la presión arterial a las cifras recomendadas (v. tabla 98-2). En pacientes diabéticos normotensos con albuminuria muy elevada (mayor de 300 mg/g), y en aquellos con albuminuria elevada (sobre todo diabéticos tipo 1), también se recomienda considerar el uso de estos fármacos por su efecto renoprotector. El *control de la glucemia en diabéticos* (HbA_{1c} ~7%) es otra intervención que ha demostrado eficacia

en prevenir la aparición y retrasar la progresión de la nefropatía diabética, particularmente si se implementa en las fases tempranas de normoalbuminuria y albuminuria elevada. En pacientes que tienen riesgo de hipoglucemia, se debe evitar un nivel objetivo de HbA_{1c} < 7%. Adicionalmente, dicho nivel puede ser > 7% en pacientes que tienen comorbilidad grave, una expectativa de vida baja y riesgo de hipoglucemia. Respecto al tipo de hipoglucemiantes, recientemente se ha demostrado que los inhibidores del transportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT-2, por sus siglas en inglés), canagliflozina y empagliflozina, reducen el riesgo de progresión de la ERC y de eventos cardiovasculares. Sin embargo, este grupo de fármacos se asocia con un mayor riesgo de infecciones urinarias y micóticas genitales, y además está contraindicado su uso en pacientes con un alto riesgo de requerir amputación o con historia clínica de estas. Otros hipoglucemiantes, como los agonistas del receptor de GLP-1 liraglutida y dulaglutida, también han reportado efectos nefroprotectores. En cambio, los inhibidores de la dipeptidil-peptidasa 4 (DPP-4) no han demostrado reducir el riesgo de desarrollar nefropatía o enlentecer su progresión.

El efecto de la *dieta hipoproteica* para retrasar la progresión de la ERC es controvertido. Por un lado, la restricción proteica disminuiría la hiperfiltración glomerular y el acúmulo de productos de desecho del metabolismo proteico, lo que resultaría en enlentecimiento de la progresión de la ERC y en retraso en la aparición de los síntomas de uremia, además de otros efectos beneficiosos como reducción del nivel de toxinas urémicas, producción de ácido e ingesta de fosfato. Por otro lado, la dieta hipoproteica puede contribuir al desarrollo de desnutrición, y esta complicación es un factor predictivo de mortalidad importante en estos pacientes. Adicionalmente, varios estudios han reportado que el efecto de las dietas hipoproteicas en retrasar la progresión de la ERC es modesto. Por tanto, se recomienda reducir la ingesta proteica a 0,8 g/kg de peso y día en pacientes con estadio 4-5 de ERC que no tienen síndrome nefrótico. El uso de dietas hipoproteicas más estrictas se debe individualizar y debe restringirse a pacientes que han demostrado buena adhesión a los tratamientos y en los que es posible una vigilancia estrecha de su estado nutricional por personal cualificado; además deben tener acceso a suplementos de α-cetoanálogos de los aminoácidos si la ingesta proteica es muy baja.

En cuanto a *otras intervenciones* que podrían retrasar la progresión de la ERC, la evidencia actual es insuficiente para recomendar la corrección parcial de la anemia, la hiperuricemia, la acidosis, la hiperlipemia y las alteraciones del metabolismo mineral con la sola finalidad de retrasar la progresión de la ERC. Sin embargo, con la excepción de la hiperuricemia, dichas intervenciones están indicadas en estos pacientes por otros motivos. Otras intervenciones que están indicadas en el tratamiento de estos pacientes y que podrían retrasar la progresión de la ERC son evitar el tabaquismo, el sobrepeso y la obesidad, y seguir una dieta baja en sodio.

Prevención y tratamiento de las complicaciones

Para el control de las *alteraciones del metabolismo hidroelectrolítico y acidobásico* es necesario hacer ajustes en la dieta, la cual debe modificarse conforme avanza la ERC. Para disminuir la retención de sodio y, en consecuencia, la sobrecarga de volumen, es necesario restringir la ingesta dietética de sodio a 2 g/día (inferior a 100 mEq) o 5 g/día de cloruro de sodio. Si esta medida es insuficiente, se puede forzar la natriuresis con la administración de diuréticos, preferentemente de asa como la furosemida. La hiponatremia se puede prevenir si se permite una ingesta moderada de agua (p. ej., 1,5 L/día). La hiperpotasemia se puede evitar mediante restricción de potasio de la dieta a 40-70 mEq/día (1.500-2.700 mg) en fases más avanzadas de la ERC (estadios 3-5). En lo posible, se deben evitar otras fuentes exógenas de potasio, como las transfusiones de sangre o los sustitutos de la sal, así como combinaciones de fármacos que interfieren en la excreción renal de potasio, como los AINE y los diuréticos ahorradores de potasio.

Los IECA y los ARA-II se pueden utilizar por su efecto renoprotector, pero siempre con una monitorización adecuada de la potasemia y, en caso necesario, con medidas apropiadas para reducir los valores séricos de potasio. Entre estas se incluyen los diuréticos de asa o las resinas de intercambio iónico, así como la corrección de la acidosis metabólica, con la recomendación de mantener la concentración sérica de bicarbonato en el rango normal mediante la administración de bicarbonato de sodio. Esta

última intervención puede asociarse con retraso de la progresión de la ERC, un mejor estado nutricional y óseo, reducción de la disnea en pacientes sintomáticos y prevención del retraso del crecimiento en niños. Es necesario vigilar el estado de volemia por la sobrecarga de sodio asociada con la administración de bicarbonato.

El tratamiento del *prurito* grave incluye un control adecuado del metabolismo del calcio y del fosfato, corrección de la anemia con eritropoyetina, terapia con luz ultravioleta y tratamiento sintomático con antihistamínicos H_1, gabapentina o pregabalina, cremas emolientes y pomadas analgésicas locales. Respecto a las *manifestaciones cardiovasculares*, la sobrecarga de volumen y la HTA se tratan como se indicó anteriormente. En pacientes con ERC, es esencial tratar los factores de riesgo de la enfermedad cardiovascular. Por último, la pericarditis urémica es una indicación absoluta para iniciar tratamiento sustitutivo con diálisis; ocasionalmente, también es necesario administrar glucocorticoides o AINE para disminuir el dolor y la inflamación, durante un tiempo corto. Si hay datos de taponamiento pericárdico, se debe realizar pericardiocentesis de urgencia.

Entre las *manifestaciones neurológicas*, la encefalopatía urémica es una indicación para iniciar tratamiento con diálisis. La neuropatía también suele estabilizarse o mejorar con el tratamiento sustitutivo con diálisis y, más consistentemente, con el trasplante renal. La gabapentina y los antidepresivos tricíclicos pueden mejorar los síntomas neuropáticos. En cuanto a las *manifestaciones digestivas*, la anorexia, las náuseas y los vómitos son una indicación para iniciar tratamiento con diálisis; también se deben excluir otras causas de estos síntomas, como la gastroparesia diabética o la enfermedad acidopéptica.

En cuanto a las *manifestaciones hematológicas*, la anemia asociada a la ERC responde al tratamiento inicialmente con hierro p.o. o i.v., al que también se pueden añadir agentes estimulantes de la eritropoyesis de acción corta, como la eritropoyetina α y β, o de acción larga, como la darbepoyetina y el activador continuo del receptor de la eritropoyetina (CERA, por sus siglas en inglés). Estudios clínicos recientes sugieren individualizar el tratamiento con los agentes estimulantes de la eritropoyesis al considerar el balance entre beneficios (mejoría de la calidad de vida y

menos transfusiones sanguíneas) y riesgos (accidente vascular cerebral, trombosis del acceso vascular, hipertensión) cuando las concentraciones de hemoglobina sean cercanas o inferiores a 100 g/L. En general, se sugiere mantener dichas concentraciones entre 100-115 y 120 g/L, y evitar valores superiores a 130 g/L por asociarse con un mayor riesgo de eventos cardiovasculares. También se sugiere no usar estos fármacos o hacerlo con mucha cautela en pacientes que tengan historia de accidente vascular cerebral o neoplasia maligna previa o actual; en el último caso, por asociarse con un mayor riesgo de mortalidad. Como la causa más frecuente de resistencia a la eritropoyetina es la deficiencia de hierro, se recomienda vigilar los depósitos con frecuencia y administrar hierro p.o. o i.v. en caso necesario para mantenerlo en valores adecuados (ferritina que no sobrepase los 500 ng/mL [pmol/L] y la saturación de transferrina en un 30%). En general, no se recomienda tratar la anemia de la ERC con transfusiones sanguíneas, particularmente en pacientes que son candidatos a trasplante renal, por el riesgo de sensibilización a los antígenos HLA, a menos que haya una indicación muy clara. En cuanto a la disfunción plaquetaria, está indicado el tratamiento en pacientes con sangrado activo y en aquellos que van a ser sometidos a un procedimiento quirúrgico (p. ej., una biopsia renal), con una o más de las siguientes medidas: a) corregir la anemia de forma aguda con transfusiones de sangre o de forma crónica con eritropoyetina; b) administrar desmopresina o infundir crioprecipitados cuando se requiere una corrección rápida de la disfunción plaquetaria; c) administrar estrógenos conjugados para una corrección a más largo plazo, y d) reducir la azoemia con hemodiálisis o diálisis peritoneal si está indicado.

Las *manifestaciones óseas* se pueden corregir con un tratamiento adecuado de las alteraciones del calcio, el fosfato y la PTH. En los estadios 3-5 de la ERC, se recomienda mantener las concentraciones séricas de fosfato y calcio cercanas a los límites normales (para el fosfato preferentemente en el límite superior y para el calcio en el límite inferior de lo normal); en lo que se refiere al nivel óptimo de PTH intacta, no hay suficiente evidencia para hacer una recomendación precisa (v. tabla 98-2). Respecto al abordaje de la hiperfosfatemia, una elevación progresiva o persistente de la fosfatemia es indicación para pautar una dieta restringida en fósforo (800-1.000 mg diarios) y el uso de quelantes de fosfato. En la dieta se prefieren las fuentes de fósforo orgánico de origen animal a las de

origen vegetal, porque se absorben mejor, y se deben evitar los alimentos procesados ya que contienen aditivos de fosfato inorgánico. Los quelantes de fosfato pueden contener calcio, como el carbonato o el acetato de calcio, lo que permite reducir los valores séricos de fosfato y aumentar los de calcio. Sin embargo, debido al riesgo de inducir hipercalcemia, se recomienda limitar la ingesta total de calcio elemental (incluido el de los quelantes y la dieta) a menos de 2.000 mg diarios y monitorizar con frecuencia la concentración de calcio. La presencia de calcificaciones vasculares en una radiografía lateral de abdomen o en un ecocardiograma son indicadores de un alto riesgo cardiovascular, por lo que en estos pacientes es especialmente importante limitar la ingesta de calcio.

Se pueden utilizar, asimismo, quelantes que no contienen calcio, como el sevelamer o el carbonato de lantano, pero su costo es más elevado; se suelen usar en pacientes con ERC en estadios 4 y 5, particularmente si tienen hipercalcemia, enfermedad ósea adinámica, concentraciones bajas de PTH o calcificaciones vasculares y/o de tejidos blandos; también junto con un quelante que contiene calcio si no se puede controlar la hiperfosfatemia con este último. Los quelantes que contienen aluminio en vez de calcio pueden usarse en pacientes con valores altos de fosfato sérico (superiores a 7 mg/dL), pero sólo durante un período corto (menos de 4 semanas) para evitar posibles complicaciones asociadas con la acumulación de aluminio en el organismo, como neurotoxicidad, anemia, osteomalacia y enfermedad ósea adinámica.

Si a pesar de controlar la fosfatemia se observa una elevación progresiva o persistente del nivel de PTH intacta (p. ej., 2-3 veces el límite superior del valor normal), está indicado iniciar tratamiento con vitamina D y/o calcitriol o análogos de la vitamina D. Como la deficiencia de vitamina D es frecuente en pacientes con ERC, se recomienda administrar ergocalciferol (vitamina D_2) cuando los valores de 25-hidroxicolecalciferol son inferiores a 30 ng/mL. Eventualmente, es necesario corregir la deficiencia de vitamina D activa (1,25-dihidroxicolecalciferol) con calcitriol (0,25-0,50 μg diarios o en días alternos) u otro análogo sintético de la vitamina D, como el α-calcidiol, el doxercalciferol y el paricalcitol. Los calcimiméticos (cinacalcet p.o. y etelcalcetide i.v.) son un tipo de fármacos que aumentan alostéricamente la sensibilidad de los receptores

sensores de calcio de las paratiroides, lo que resulta en una reducción de la síntesis de PTH y de la hiperplasia paratiroidea. Si bien se ha demostrado la eficacia de los calcimiméticos en pacientes con ERC 5D, no se recomienda su uso en pacientes en prediálisis por el riesgo de producir hipocalcemia grave y aumentar la excreción renal de calcio; una posible excepción podría ser un hiperparatiroidismo grave que no responde a otras medidas farmacológicas, con una monitorización estrecha de la calcemia.

La paratiroidectomía está indicada en pacientes con hiperparatiroidismo grave asociado con hipercalcemia y/o hiperfosfatemia que son refractarios al tratamiento médico; esto ocurre generalmente cuando el hiperparatiroidismo secundario no ha sido tratado a tiempo, lo que redunda en hiperplasia paratiroidea excesiva y producción autónoma de PTH (hiperparatiroidismo terciario). El tratamiento quirúrgico consiste en paratiroidectomía subtotal o paratiroidectomía total con implantación de una porción de glándula paratiroidea, generalmente en el antebrazo. Por último, en pacientes con osteodistrofia renal en los que predomina la osteomalacia, está indicada la terapia con vitamina D, y en aquellos con enfermedad ósea adinámica se deben reducir las dosis de calcio y vitamina D activa para permitir que aumenten las concentraciones de PTH y, en consecuencia, el recambio óseo.

En cuanto a las manifestaciones endocrinológicas y metabólicas, la disfunción sexual ocurre con más frecuencia en pacientes con ERC terminal; el tratamiento consiste en maximizar la dosis de diálisis, eliminar los fármacos que contribuyan a la disfunción sexual, corregir la anemia y utilizar medidas específicas para otras manifestaciones. Por último, el tratamiento recomendado del colesterol LDL para la prevención primaria en pacientes con ERC 1-5 consiste en una combinación de dieta, cambios en el estilo de vida y fármacos hipolipemiantes (una dosis moderada y fija de estatina con o sin ezetimibe en pacientes de 50 o más años de edad, y en aquellos entre 18 y 49 años sólo si han tenido enfermedad arterial coronaria [infarto de miocardio, revascularización coronaria], historia de accidente vascular cerebral, diabetes o un riesgo a 10 años de muerte de origen cardiovascular o infarto de miocardio no fatal mayor del 10%). La hipertrigliceridemia se puede tratar con modificaciones del estilo de vida (p. ej., bajar de peso, aumentar la actividad física, reducir el consumo de alcohol y tratar la hiperglucemia si está presente); no se recomienda el uso

de fibratos con la finalidad de reducir el riesgo de pancreatitis y cardiovascular, a menos que los niveles de triglicéridos en ayunas sean mayores de 1.000 mg/dL (v. tabla 98-2).

Prevención y tratamiento de las enfermedades concomitantes

La prevención y el tratamiento de los factores de riesgo y de las enfermedades cardiovasculares son de suma importancia, ya que constituyen la causa más frecuente de muerte en pacientes con ERC. Además de las metas incluidas en la tabla 98-2, se recomienda una dosis baja de AAS (alrededor de 100 mg/día) en pacientes con ERC, aunque su uso se debe individualizar dependiendo del riesgo cardiovascular, porque se asocia con un aumento del riesgo de sangrado; en pacientes con diabetes, el AAS es efectivo en la prevención secundaria de eventos cardiovasculares y en la prevención primaria en pacientes con alto riesgo cardiovascular (> 10% a 10 años). Respecto al control adecuado de la diabetes, algunas sulfonilureas de segunda generación, como la gliquidona, la glipizida, la glimepirida y la gliclazida, son de elección porque se metabolizan en el hígado y no generan metabolitos activos que incrementen significativamente el riesgo de hipoglucemia. También la repaglinida y las tiazolidinedionas, aunque estas últimas pueden producir retención de líquido y precipitar insuficiencia cardíaca, por lo que no se recomienda su uso en pacientes con ERC avanzada. Otras sulfonilureas de primera generación y algunas de segunda generación, como la gliburida (o glibenclamida), pueden acumularse e incrementar el riesgo de hipoglucemia, por lo que no se recomienda su uso. La metformina está contraindicada en pacientes con estadio 4 de ERC por el riesgo de inducir acidosis metabólica. En pacientes con estadio 3 puede usarse con cautela si la función renal está estable. Se recomienda suspender la administración de metformina si hay cambios agudos de la función renal, o durante períodos de enfermedades que pueden inducir dichos cambios (p. ej., gastroenteritis o depleción de volumen) o causar hipoxia (p. ej., por insuficiencia cardíaca o respiratoria). No se recomienda usar los inhibidores de la α-glucosidasa, como la acarbosa y el miglitol. De los agonistas del receptor de GLP-1, la

exenatida y la lixisenatida se deben evitar en pacientes con FG menor de 30 mL/min; otros como la liraglutida, la dulaglutida y la semaglutida no se excretan por vía renal, pero se sugiere usarlos con cautela en pacientes con ERC debido a que hay pocos estudios realizados en esta población. Lo mismo se aplica a los inhibidores de la DPP-4, de los cuales sólo la linagliptina no requiere ajuste de dosis. Por último, dependiendo del tipo de fármaco, en general no se recomienda usar los SGLT-2 en pacientes con FG menor de 45-60 mL/min, y están contraindicados si el FG es menor de 30 mL/min.

Preparación para la terapia renal sustitutiva o el tratamiento conservador (sin diálisis)

Una adecuada preparación incluye: a) información acerca de las diferentes modalidades de tratamiento sustitutivo y de tratamiento conservador y/o paliativo; b) educación sobre cómo preservar las venas en anticipación de la colocación de un acceso vascular para hemodiálisis; c) trabajo social para preparar la logística; d) colocación de un acceso vascular para hemodiálisis, preferentemente una fístula arteriovenosa (FAV), al menos 6 meses antes del inicio de la hemodiálisis; si se usa un injerto arteriovenoso, debe colocarse con 3-6 semanas de anticipación, y e) colocación de un catéter de diálisis peritoneal 2-4 semanas antes del inicio de esta modalidad de diálisis.

Bibliografía especial

Cheung AK, Chang TI, Cushman WC, Furth SL, Ix JH, Pecoits-Filho R, et al. Blood pressure in chronic kidney disease: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int*. 2019;95:1027–1036.

Eckardt KU, Bansal N, Coresh J, Evans M, Grams ME, Herzog CA, et al. Improving the prognosis of patients with severely decreased glomerular filtration rate (CKD G4+): conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int*. 2018;93:1281–1292.

Gorostidi M, Sanchez-Martinez M, Ruilope LM, Graciani A, de la Cruz JJ, Santamaria R, et al. Chronic kidney disease in Spain, Prevalence, impact of accumulation of cardiovascular risk factors. *Nefrologia*. 2018;38(6):606–615.

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl*. 2013;3:1–150.

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl*. 2017;7:1–59.

99

Hemodiálisis y diálisis peritoneal

A. Cases Amenós

Introducción

Los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) y aguda graves pueden precisar tratamiento sustitutivo renal (TSR) con diálisis. Los objetivos del TSR en el paciente con ERC terminal son: aumentar la supervivencia, reducir la morbilidad y mejorar su calidad de vida. Incluye: a) las *técnicas de diálisis* (la hemodiálisis y técnicas afines y la diálisis peritoneal), que suplen algunas funciones del riñón (funciones exocrinas), y b) el *trasplante renal*, que restablece la función renal en su globalidad, incluidas las funciones endocrinometabólicas. Por ello, y por su menor mortalidad, esta última es la modalidad de elección en pacientes susceptibles.

La hemodiálisis y la diálisis peritoneal proporcionan unas tasas de supervivencia similares, por lo que la elección de la modalidad será del paciente, siempre que no existan impedimentos técnicos o médicos para alguna de ellas. Es importante, pues, que el paciente con ERC avanzada sea remitido a tiempo a nefrología para informarle de las diferentes opciones terapéuticas, decidir consensuadamente la modalidad inicial de TSR, crear un acceso de diálisis e iniciar de forma programada el TSR, así como controlar las complicaciones de la ERC avanzada. Así, el TSR es un modelo integrado en el que el paciente elige la técnica inicial, pero que contempla el cambio entre las distintas opciones terapéuticas, si es preciso.

La incidencia de pacientes con ERC que inician TSR en España es de 141 pacientes por millón de población (pmp) (hemodiálisis, 78%; diálisis peritoneal, 17,1%; trasplante renal, 4,9%). La prevalencia es de 1.284 pmp (hemodiálisis, 41%; diálisis peritoneal, 5,2%; trasplante renal, 53,8%) y ha aumentado un 45% desde el año 2001. Las principales causas por las que los pacientes con ERC terminal inician TSR en España son la diabetes (23,9%), la ERC no filiada (21,6%) y la hipertensión (HTA)/nefropatía vascular (12,9%). Otras causas son las glomerulonefritis, la pielonefritis crónica/nefropatía intersticial o la poliquistosis renal.

Indicación de diálisis

Los criterios establecidos de inicio de diálisis incluyen la presencia de uno o más de los siguientes: signos (pericarditis, pleuritis o encefalopatía) o síntomas de uremia (astenia, anorexia, náuseas, prurito), hipervolemia o HTA resistentes al tratamiento médico, deterioro del estado nutricional, hiperpotasemia o acidosis metabólica graves refractarias al tratamiento médico, o la diátesis hemorrágica. Un inicio de diálisis más precoz no se asocia a una mayor supervivencia o a una menor morbilidad, por lo que su indicación se basará en criterios clínicos, lo que ocurre generalmente cuando el filtrado glomerular estimado (FGe) está entre 9 y 6 mL/min/1,73 m^2. En todo caso, se iniciará diálisis si el FGe es ≤ 6 mL/min/1,73 m^2, aun en ausencia de clínica urémica.

Contraindicaciones de la diálisis

Aunque la diálisis no tiene contraindicaciones absolutas, se consideran como tales el deterioro cognitivo irreversible o los procesos neoplásicos avanzados (excepto el mieloma múltiple), entre otras.

Hemodiálisis

Principios físicos

La hemodiálisis es una técnica de depuración extracorpórea basada en el intercambio de agua y solutos entre la sangre y el líquido de diálisis a través de la membrana semipermeable del dializador, lo que permite el aclaramiento de toxinas urémicas, la eliminación del líquido acumulado y el restablecimiento del equilibrio electrolítico y acidobásico. Las membranas semipermeables permiten el paso de agua y solutos, pero no el paso de células ni solutos de peso molecular superior a 50 kDa, como la albúmina.

Los principios físicos implicados en la hemodiálisis son los siguientes.

Eliminación de fluidos: ultrafiltración

La *ultrafiltración* persigue la eliminación del exceso de líquido del paciente y se consigue mediante la generación de un gradiente de presión hidrostática entre ambos lados de la membrana por el monitor de diálisis, que permite el paso de agua y solutos del compartimento sanguíneo al del dializado. Los factores que influyen en la tasa de ultrafiltración son: el gradiente de presión transmembrana, y la permeabilidad hidráulica y la superficie de la membrana.

Eliminación de solutos: difusión y convección

Los principales mecanismos de eliminación de solutos son la difusión y la convección. La *difusión* consiste en el movimiento de solutos a través de una membrana semipermeable a favor de un gradiente de concentración. La eficacia del transporte difusivo depende del gradiente de concentración y el peso molecular del soluto; la superficie, la porosidad y el grosor de la membrana; y el flujo de sangre y del dializado. El coeficiente de transferencia de masas (KoA) de la urea define la capacidad de aclaramiento de cada dializador.

Durante la ultrafiltración, el agua arrastra consigo los solutos disueltos en ella. La *convección* es la transferencia de solutos que ocurre durante el movimiento del agua a través de la membrana con la ultrafiltración. El

transporte convectivo permite una mejor eliminación de moléculas de mayor peso molecular, como la β_2-microglobulina, cuyo aclaramiento por difusión es limitado. La capacidad depurativa de la convección dependerá esencialmente de la cantidad de volumen eliminado.

Técnica de hemodiálisis

Para realizar la hemodiálisis se precisa: un acceso vascular, un monitor, un dializador o filtro, las líneas del circuito extracorpóreo y la solución de diálisis (dializado). Los dializadores pueden ser de fibras capilares o de placas paralelas. Los dializadores de fibra capilar son los más utilizados y están formados por un haz de miles de fibras dentro de una carcasa de plástico, de tal forma que la sangre circula por el interior de los capilares y el líquido de diálisis los baña por fuera. La membrana del dializador puede ser de celulosa regenerada, celulosa modificada o de origen sintético. El tipo y la superficie de membrana determinan la ultrafiltración (permeabilidad) y el aclaramiento de solutos, así como el grado de respuesta biológica del paciente a la membrana (activación celular, del complemento, de la coagulación, etc.; es la llamada *biocompatibilidad*). Las membranas sintéticas de alta permeabilidad tienen unos poros de mayor tamaño, lo que mejora el aclaramiento de moléculas de tamaño medio, como la β_2-microglobulina, y muestran una mayor biocompatibilidad que las membranas celulósicas, lo que les confiere ventajas clínicas que han extendido su uso.

La sangre del paciente se obtiene a través del acceso vascular; es conducida al compartimento sanguíneo del dializador mediante un circuito de líneas flexibles de plástico (línea arterial) y es impulsada mediante una bomba rotatoria del monitor a un flujo de 300-500 mL/min. La sangre, ya depurada tras pasar por el dializador, es devuelta al paciente a través de la línea venosa del circuito extracorpóreo. El líquido de diálisis circula a contracorriente al otro lado de la membrana a un flujo de 500-800 mL/min, para conseguir el máximo gradiente de concentración. En el compartimento del dializado, se genera la presión hidrostática negativa para conseguir la ultrafiltración deseada.

La solución de diálisis se forma en el monitor de diálisis al mezclar agua de la red, previamente tratada y desionizada mediante osmosis inversa, con un concentrado ácido (que contiene un ácido, electrólitos y glucosa) y un concentrado de bicarbonato, para conseguir una composición final conocida y similar a la del plasma.

Los monitores de diálisis permiten y monitorizan la seguridad de la hemodiálisis. Incluyen la bomba peristáltica para bombear la sangre; un sistema de generación, calentamiento y distribución de la solución de diálisis; y sensores y alarmas (de presión, de aire, de conductividad, de ultrafiltración, de sangre, de volumen sanguíneo, etc.) que garantizan la seguridad del proceso.

La pauta habitual de hemodiálisis es de tres sesiones semanales de unas 4-5 h/sesión, aunque existen opciones de diálisis más largas o más frecuentes. La hemodiálisis suele realizarse en régimen asistido en un centro de diálisis o en un hospital, aunque también puede realizarse en régimen domiciliario, previo entrenamiento del paciente.

Acceso vascular

El acceso vascular proporciona el flujo sanguíneo suficiente para realizar una hemodiálisis. El acceso vascular de elección es la fístula arteriovenosa interna (FAVI), por su menor riesgo de infección y su mayor supervivencia. Para ello, se anastomosa una arteria con una vena a fin de desarrollar una red venosa arterializada capaz de ofrecer un flujo sanguíneo adecuado y que pueda puncionarse repetidamente. Como primera opción, se realiza en el antebrazo, entre la arteria radial y la vena cefálica, aunque si no es posible o falla existen otras opciones en las extremidades superiores. Como complicaciones destacan la estenosis o la trombosis. En ausencia de venas superficiales adecuadas, se puede utilizar una prótesis vascular, normalmente de politetrafluoroetileno (PTFE), que se implanta subcutáneamente, mediante anastomosis de un extremo a una arteria y del otro a una vena. Como complicaciones de las prótesis destacan las estenosis, la trombosis, la infección y el desarrollo de aneurismas, que son más frecuentes que con la FAVI. Si no se dispone de una FAVI o prótesis, se puede implantar un catéter en una vena central. La vena yugular interna es la preferida por la menor incidencia de complicaciones, seguida de la vena

femoral, aunque esta última tiene un mayor riesgo de infección. La vena subclavia debe evitarse por la alta incidencia de estenosis poscateterización, que puede comprometer la realización de una futura FAVI/prótesis en la extremidad ipsilateral. Actualmente, la mayoría de los catéteres son de doble luz y pueden ser temporales o permanentes. Los *catéteres temporales* son accesos transitorios indicados en pacientes con insuficiencia renal aguda, o con ERC sin acceso vascular o con acceso pendiente de maduración. Los *catéteres permanentes* están indicados en pacientes sin posibilidad de creación de FAVI o prótesis, en problemas del acceso vascular con solución en un plazo superior a 1 mes o en pacientes con una corta expectativa de vida. Estos catéteres requieren la tunelización y la fijación subcutánea, a fin de reducir la traslocación bacteriana desde la piel y el riesgo de infección respecto a los catéteres temporales. Su principal ventaja es que pueden utilizarse inmediatamente tras su colocación, pero son los accesos con más complicaciones, incluidas la infección y la trombosis del catéter, y la estenosis o trombosis de las venas afectas. Además, se asocian a una mayor morbimortalidad, especialmente por complicaciones infecciosas.

A fin de prevenir la trombosis del circuito extracorpóreo, se requiere una anticoagulación durante la hemodiálisis. La heparina sódica requiere una dosis inicial seguida de una infusión constante. Alternativamente, puede utilizarse una dosis única de una heparina de bajo peso molecular, que permite mantener la anticoagulación durante la sesión, dada su mayor vida media. En pacientes con alto riesgo de sangrado, pueden utilizarse una heparinización mínima, hemodiálisis sin heparina o anticoagulación con citrato. También existen dializadores que requieren una mínima anticoagulación.

Modalidades de hemodiálisis

Las diferentes modalidades de hemodiálisis se diferencian en el tipo principal de transporte de solutos:

- *Hemodiálisis convencional.* El principio fundamental es la difusión, a la que se añade la ultrafiltración necesaria para eliminar la sobrecarga hídrica.

- *Hemofiltración*. Consiste en la ultrafiltración de un volumen de líquido superior a 20 L/sesión, que es reemplazado por un líquido de sustitución libre de toxinas urémicas. Al no usar dializado, es *convección* pura, sin componente difusivo.
- *Hemodiafiltración* (HDF). Combina el transporte difusivo y el convectivo con dializado y líquido de sustitución, y consiste en ultrafiltrar un volumen que se repone con líquido de sustitución para mejorar la eficacia depurativa de la hemodiálisis convencional. El volumen convectivo conseguido es muy importante, por lo que la tendencia actual es conseguir volúmenes altos y la utilización del propio líquido de diálisis como solución de reposición (HDF-*online*). Esta técnica se ha asociado a una mejor estabilidad hemodinámica durante la sesión y, posiblemente, a una menor mortalidad cardiovascular respecto a la hemodiálisis.

Diálisis adecuada

Se define como diálisis adecuada aquella que satisfaga los requisitos de ser eficaz y suficiente, consiga una buena tolerancia, mejore la calidad de vida y prolongue la supervivencia de los pacientes. Para monitorizar la dosis de diálisis se usa el modelo cinético de la urea, al ser un método sencillo, práctico, objetivo y reproducible. Como parámetros de diálisis adecuada, se utilizan el índice Kt/V (donde K es el aclaramiento de urea del dializador, t es la duración de la sesión y V el volumen de distribución de la urea, que equivale al agua corporal total) o el porcentaje de reducción de la urea (PRU). Las recomendaciones mínimas actuales son un Kt/V de 1,3 y un PRU del 70%. La dosis de diálisis es un buen marcador de diálisis adecuada, ya que se ha relacionado con la mejoría de la anemia, del control de la HTA, del estado nutricional y de la supervivencia del paciente.

Complicaciones

Complicaciones agudas

Las complicaciones agudas son las que aparecen durante la sesión de hemodiálisis o en las horas siguientes. Son variadas y repercuten

negativamente en la eficacia y la tolerancia de esta. Gracias a los avances tecnológicos en los monitores, biosensores, dializadores, soluciones de diálisis y en el tratamiento del agua, han disminuido en intensidad y frecuencia.

La *hipotensión* es la complicación más frecuente durante la sesión. Su etiología es multifactorial; las causas principales son la disminución excesiva del volumen plasmático por ultrafiltración excesiva, un inadecuado rellenado vascular, un ajuste inadecuado de las resistencias vasculares a la caída del volumen plasmático o un gasto cardíaco insuficiente, entre otras. Su tratamiento consiste en reducir la tasa de ultrafiltración, la reposición de volumen y la colocación del paciente en posición de Trendelenburg. Para prevenirla, se recomienda evitar dar medicación antihipertensiva en las horas previas a la sesión y una ultrafiltración excesiva (> 13 mL/kg/h).

Los *calambres musculares* son otra complicación común. Se deben principalmente a ultrafiltración excesiva, hiponatremia o sodio bajo del dializado. Suelen ceder al reducir la ultrafiltración y con la administración de suero fisiológico o agentes hipertónicos.

La *cefalea* es otra complicación frecuente, que sucede más comúnmente al final de la sesión y persiste después de esta. El *síndrome de desequilibrio de diálisis* es una complicación muy poco frecuente y evitable. Característicamente, aparece en las primeras sesiones y es debida al rápido descenso de la osmolaridad asociado al aclaramiento de urea, lo que produce un desequilibrio osmótico entre la sangre y el cerebro, con el resultado de edema cerebral. Las manifestaciones neurológicas pueden ser desde leves hasta muy graves, con convulsiones y coma. Se previenen con un inicio a tiempo de la diálisis (evitando niveles séricos de urea muy altos) y la prescripción de sesiones más frecuentes y de menor intensidad, para minimizar los cambios de osmolaridad.

Las *reacciones de hipersensibilidad* son muy infrecuentes y pueden ser de dos tipos. La reacción de tipo A es debida a una hipersensibilidad al óxido de etileno, utilizado como esterilizante, y está mediada por IgE. Se caracteriza por la aparición, en los primeros minutos de la sesión, de una reacción de tipo anafiláctico. Cuando aparece este cuadro, se debe detener la diálisis sin retornar la sangre del circuito extracorpóreo y, según su gravedad, administrar antihistamínicos, glucocorticoides, adrenalina o

reanimación cardiopulmonar. Las reacciones de tipo B son debidas a la activación del complemento; son menos graves, aparecen más tarde que las de tipo A y suelen remitir con el paso del tiempo. Los síntomas más frecuentes son dolor torácico o de espalda, disnea, náuseas, vómitos e hipotensión.

Las *arritmias cardíacas*, favorecidas por los rápidos cambios hemodinámicos y de los niveles de electrólitos durante la sesión, y la *angina* son complicaciones relativamente frecuentes durante la sesión, sobre todo en pacientes con cardiopatía isquémica, anemia acusada y/o ultrafiltración intensa. La necesidad de anticoagulación durante la hemodiálisis, así como la trombopatía urémica, conllevan un riesgo potencial de *complicaciones hemorrágicas.* Las *complicaciones mecánicas y/o yatrógenas*, como la hemólisis o la embolia gaseosa, son muy infrecuentes con los nuevos equipos.

Las complicaciones derivadas del acceso vascular son la principal causa de hospitalización en estos pacientes. La *infección del acceso vascular*, frecuentemente debida a *Staphylococcus aureus*, puede originar sepsis y, en ocasiones, endocarditis bacteriana. La *disfunción* o *trombosis del acceso vascular* son también frecuentes y requieren un diagnóstico y una corrección precoces.

Complicaciones crónicas o a largo plazo

La principal causa de mortalidad en estos pacientes es la patología cardiovascular, responsable de alrededor del 40% de las muertes, e incluye: enfermedad cerebrovascular, cardiopatía isquémica, enfermedad vascular periférica, insuficiencia cardíaca, o arritmia y muerte súbita. La HTA es muy prevalente en esta población y requiere control y tratamiento. Estos pacientes presentan alteraciones de la inmunidad, asociadas a un mayor riesgo de infecciones, que son la segunda causa de mortalidad; están relacionadas con la producción de citocinas proinflamatorias y el consiguiente estado proinflamatorio, el cual se ha asociado (o contribuye) a otras complicaciones propias de estos pacientes, como la malnutrición, la anemia, la enfermedad cardiovascular o la mortalidad. La patología osteoarticular incluye la enfermedad oseomineral y la amiloidosis asociada a diálisis por depósito de β_2-microglobulina. La prevalencia de esta última

es proporcional al tiempo en diálisis, y las manifestaciones clínicas pueden aparecer a partir de los 5 años en TSR. El síndrome del túnel carpiano es su presentación más frecuente, seguida por dolores articulares u óseos, quistes óseos y fracturas. La utilización de dializadores de alta permeabilidad, por su mayor eliminación de β_2-microglobulina, y de líquido de diálisis ultrapuro (libre de endotoxinas bacterianas) ha reducido actualmente su prevalencia. Otras complicaciones son la *polineuropatía urémica,* o una mayor incidencia de *hepatitis víricas B* (que requiere aislamiento del paciente durante la sesión de diálisis) o *C* (la más frecuente, aunque los tratamientos actuales han reducido su prevalencia).

Diálisis peritoneal

Esta modalidad de TSR se basa en la capacidad de la membrana peritoneal, ricamente vascularizada, y con una superficie efectiva de entre 1 y 2 m^2, de permitir el intercambio de solutos y agua entre los capilares peritoneales y la solución de diálisis introducida en la cavidad peritoneal. Los principios físicos implicados en la técnica son la *difusión* y la *ultrafiltración*, esta última permite la eliminación del exceso de líquido mediante el gradiente osmótico generado por la solución de diálisis hipertónica. La diálisis peritoneal es menos eficiente en el aclaramiento de solutos que la hemodiálisis, por ello es una técnica continua.

Características técnicas

Para realizar la diálisis peritoneal se precisan el *catéter* y las *soluciones de diálisis*. El *catéter peritoneal* es flexible, habitualmente de silicona, y permite el acceso bidireccional a la cavidad peritoneal. El extremo interno se ubica en el fondo de saco de Douglas y presenta múltiples orificios por donde fluye y drena el líquido de diálisis. El extremo externo emerge a través de la piel en la zona paraumbilical, tras seguir un trayecto subcutáneo, y tiene dos manguitos de dacrón que generan una reacción fibrótica para sellar el túnel y fijarse a la pared abdominal, lo que impide el paso de bacterias desde la piel a la cavidad peritoneal y la fuga de líquido peritoneal. La parte distal del extremo externo del catéter se conecta a un prolongador, también de silicona, que permite la conexión segura con las soluciones de diálisis para realizar los intercambios. Este prolongador se recambia cada 6 meses. El catéter puede implantarse por vía percutánea *(a ciegas)*, mediante técnica quirúrgica o por laparoscopia, y requiere un tiempo de espera desde su implantación hasta el inicio de la diálisis.

La *solución de diálisis* se presenta en bolsas estériles de plástico transparente y está constituida por agua, electrólitos (Mg^{2+}, Na^{+}, Ca^{2+}, Cl^{-}), un agente osmótico y un tampón. El agente osmótico habitual es la glucosa, que a distintas concentraciones (entre 1,36% y 4,25%) genera un gradiente osmótico creciente con el capilar sanguíneo peritoneal, permitiendo el paso

de agua desde los vasos hacia la cavidad peritoneal, para lograr la depuración convectiva y un balance hídrico negativo. A pesar de la mayor ultrafiltración lograda, el uso de soluciones con alta concentración de glucosa tiene efectos adversos tanto a nivel sistémico como sobre la membrana peritoneal, por lo que deben evitarse. En el proceso de esterilización de las soluciones se generan productos de degradación de la glucosa (PDG), que son precursores de los productos avanzados de glucosilación. Estos mediadores proinflamatorios lesionan la membrana peritoneal y comprometen su viabilidad a medio/largo plazo. Para mitigarlo, se han desarrollado modificaciones técnicas para reducir la formación de PDG y soluciones exentas de glucosa (con mezclas de aminoácidos o con icodextrina, un carbohidrato no absorbible), aunque tampoco están libres de inconvenientes. Como agente tampón, en las soluciones de diálisis peritoneal se utilizan el lactato, el bicarbonato o soluciones mixtas.

Existen dos modalidades de diálisis peritoneal: la diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA) y la diálisis peritoneal automatizada (DPA). Ambas se realizan a diario y en el domicilio del paciente. En la DPCA, el paciente realiza varios intercambios de la solución de diálisis a lo largo del día, habitualmente cuatro, con una permanencia en la cavidad peritoneal de entre 4 y 8 h. En cada uno de los intercambios, el paciente infunde por gravedad, a través del catéter, un volumen de 2 L de la solución de diálisis, a temperatura corporal, en la cavidad peritoneal. Previamente habrá drenado por gravedad el líquido de la permanencia anterior, con un volumen recuperado mayor al infundido, al sumarse el líquido ultrafiltrado por el gradiente osmótico generado. Según los resultados obtenidos, se pueden aumentar o reducir el número y/o el volumen de los intercambios. En la DPA, los intercambios se realizan automáticamente con la ayuda de un dispositivo llamado *cicladora* durante el período de descanso nocturno (8-9 h). La *cicladora* realiza la entrada y la salida de los volúmenes de la solución de diálisis de forma automática, según la prescripción. A diferencia de la DPCA, los tiempos de permanencia de la solución en la cavidad peritoneal son menores y, aunque los volúmenes infundidos suelen ser similares, el volumen total es mayor al realizarse un mayor número de intercambios. Las ventajas de la DPA son el menor número de manipulaciones por conexión y desconexión, lo que reduce el riesgo de infección; una mejora de la calidad de vida y más tiempo libre y autonomía

para el paciente. Ambas técnicas muestran similares resultados clínicos, pero no todos los pacientes son tributarios de la DPA, ya que depende de las características funcionales del peritoneo.

Debe monitorizarse periódicamente la eficacia de la diálisis y la función renal residual (FRR), que se conserva durante más tiempo que en hemodiálisis y contribuye a la eliminación de agua y solutos. La persistencia de la FRR se asocia a una menor morbimortalidad de los pacientes, por lo que deben mantenerse las medidas de nefroprotección en diálisis peritoneal. El objetivo es conseguir los objetivos de dosis de diálisis y control de volemia. Para monitorizar la adecuación del tratamiento, se usan el Kt/V semanal, el aclaramiento semanal de creatinina y la ultrafiltración diaria, cuyos valores recomendados son 1,7 y 50 L/semana/1,73 m^2 y 0,75-1 L/día, respectivamente. Con el tiempo, la prescripción de diálisis peritoneal debe ajustarse para compensar la disminución de la FRR. Para la prescripción y la elección de la modalidad de diálisis peritoneal es importante conocer las características de transporte de la membrana peritoneal, mediante el test de equilibrio peritoneal.

Uso clínico

La diálisis peritoneal presenta resultados clínicos similares a la hemodiálisis, con los beneficios de la privacidad y la flexibilidad de un tratamiento domiciliario, un mayor grado de autonomía, una depuración más lenta y continuada, mayor estabilidad hemodinámica, mejor control de la anemia y mejor preservación de la FRR; además, no precisa acceso vascular ni anticoagulación. Entre las desventajas están la mayor duración de la técnica, su frecuencia diaria y la implicación del paciente y sus familiares. No existen contraindicaciones absolutas, salvo contadas excepciones: defectos de la pared abdominal (intervenciones quirúrgicas abdominales recientes o complicadas, ostomías), hernias incorregibles, enfermedad inflamatoria intestinal, EPOC grave, limitaciones psicofísicas graves y/o un entorno familiar y social inadecuado. El paciente que elige esta modalidad lo hará tras recibir la formación necesaria para poder realizar la técnica en su domicilio.

Complicaciones

Las complicaciones propias de la técnica son las infecciosas (peritonitis o las relacionadas con el catéter), la disfunción del catéter o el fallo de la membrana peritoneal. La infección del *orificio* de inserción es frecuente y requiere un tratamiento precoz, generalmente tópico. La infección del trayecto subcutáneo requiere tratamiento antibiótico sistémico que, de no ser efectivo, precisa la retirada del catéter colonizado. La *peritonitis* es la complicación más frecuente, aunque los nuevos sistemas de conexión y la vigilancia activa han reducido su incidencia a menos de un episodio por paciente cada 2 años. La causa más habitual es la manipulación incorrecta durante la conexión o la desconexión. En ocasiones, la puerta de entrada puede ser el orificio de inserción o el trayecto subcutáneo infectados, o la traslocación de gérmenes intestinales (vía transmural). En raras ocasiones, la peritonitis es consecuencia de la colonización de un foco a distancia por vía hematógena. Clínicamente se presenta como dolor abdominal y un efluente peritoneal turbio, frecuentemente acompañado de fiebre, náuseas, vómitos y, en ocasiones, diarrea. En la exploración física, destaca un abdomen doloroso con signos de irritación peritoneal. El orificio de inserción y el trayecto subcutáneo del catéter pueden presentar signos de infección si son la puerta de entrada. El efluente peritoneal drenado es turbio y en el recuento celular se objetivan más de 100 leucocitos/mm^3, con más de un 50% de neutrófilos. En general, se trata por vía intraperitoneal con una combinación empírica de dos antibióticos que cubran gérmenes grampositivos (vancomicina o cefalosporinas) y gramnegativos (cefalosporinas de tercera generación o aminoglucósidos), según la experiencia y la ecología de cada centro. Tras obtener el resultado del cultivo, se ajusta la pauta según el antibiograma y, si la evolución es buena, se debe tratar durante 2 o 3 semanas, según el germen. Los gérmenes grampositivos son responsables de más de un 50% de los casos, como *Staphylococcus epidermidis* y *aureus*, lo que refleja su origen cutáneo. Los gramnegativos representan alrededor de un 20% de los casos y destacan las infecciones por *Pseudomonas* spp., que precisan un tratamiento durante 3 semanas y con frecuencia requieren la retirada del catéter. Las infecciones fúngicas representan un 1%-7% y tienden a colonizar el catéter, por lo que se precisa su retirada en casi todos los casos. La presencia de una peritonitis

pluribacteriana sugiere un origen intestinal. La disfunción del catéter por estreñimiento, mala colocación o migración de este, oclusión por fibrina o por atrapamiento por las asas o epiplón puede dificultar la realización de la técnica. Frecuentemente basta con mejorar el ritmo intestinal, pero en ocasiones se requieren maniobras endoluminales con guía de alambre bajo control radiológico, o su recolocación mediante cirugía. Otras complicaciones están relacionadas con el aumento de la presión intraabdominal, como fugas que pueden dar lugar a hidrotórax, fugas pericatéter, hernias abdominales, etc. Otras complicaciones son el hemoperitoneo o dolor durante la infusión del líquido de diálisis. Finalmente, con los años, se desarrolla una esclerosis de la membrana peritoneal que conlleva una pérdida de la capacidad de difusión y de ultrafiltración, y obliga a cambiar de técnica a hemodiálisis.

La absorción sistémica de la glucosa de la solución de diálisis aumenta el riesgo de ganancia de peso, intolerancia hidrocarbonada, dislipemia o desarrollo o agravamiento de diabetes mellitus tipo 2. Se puede perder albúmina y otras proteínas a través de la membrana peritoneal, lo que obliga a aumentar la ingesta proteica para mantener el balance nitrogenado y evitar la malnutrición. Por otro lado, la diálisis peritoneal permite una dieta más liberal que la hemodiálisis.

Bibliografía especial

Arias Rodríguez M, Aljama García P, Egido de los Ríos J, Lamas Peláez S, Praga Terente M, Serón Mica D. *Hernando. Nefrología Clínica*. 4.ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2013.

Himmelfarb J, Ikizler TA. Hemodialysis. *N Engl M Med*. 2010;363:1833–1845.

KDIGO 2012. Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl*. 2013;3:1–150.

Lorenzo V, López-Gómez JM. Nefrología al día. Disponible en: https://nefrologiaaldia.org/.

Montenegro Martínez J, Correa-Rotter R, Riella MC. *Tratado de diálisis peritoneal*. 2.ª ed. Barcelona: Elsevier; 2015.

100

Trasplante renal

J.M.ª Campistol Plana

F. Diekmann

El trasplante renal es el tratamiento de elección de la insuficiencia renal crónica. En España se practican cada año más de 3.000 trasplantes renales, la mayor parte de donantes cadáver (> 90%).

Histocompatibilidad

Una adecuada compatibilidad entre donante y receptor en el *sistema HLA (human leukocyte antigens)* y en el sistema del grupo sanguíneo ABO son esenciales a fin de evitar el rechazo del injerto. A pesar de esto, el trasplante renal de un donante de grupo sanguíneo incompatible es factible bajo ciertas condiciones en el trasplante de donante vivo. En la especie humana, los genes de los antígenos del sistema HLA se encuentran en el cromosoma 6. Hasta ahora se han identificado seis *loci* que controlan la expresión de los antígenos. Los antígenos HLA son glucoproteínas que se expresan en la mayoría de las superficies celulares, excepto en los hematíes maduros. El sistema HLA consta de antígenos de dos tipos: los denominados *antígenos de clase I*, codificados por tres *loci* diferentes (A, B y C), y los *antígenos de clase II*, codificados por los *loci* DR, DP y DQ. Cada uno de estos *loci* puede ser ocupado por alelos distintos, que darán lugar a la expresión de distintos antígenos de membrana en cada persona. Cada individuo posee dos antígenos de cada uno de los seis *loci*, uno de la madre y otro del padre.

El sistema HLA es muy polimórfico y el número de combinaciones antigénicas posibles es muy elevado. En la práctica, si se tiene en cuenta que en el trasplante de órganos hay que respetar la compatibilidad de los grupos sanguíneos ABO, la probabilidad de alcanzar la plena compatibilidad en los antígenos HLA entre donante y receptor es muy escasa. Los candidatos a un trasplante renal pueden haber desarrollado anticuerpos linfocitotóxicos dirigidos contra antígenos del sistema HLA por transfusiones sanguíneas, embarazos o trasplantes previos. La presencia de anticuerpos linfocitotóxicos contra antígenos del potencial donante antes del trasplante se asocia con un aumento del riesgo de rechazo y pérdida del órgano trasplantado, y puede llegar a ser una contraindicación al trasplante. Entre las técnicas de búsqueda de anticuerpos, se encuentran la prueba cruzada por citotoxicidad (CDC con suero del receptor y células del donante concreto) y la búsqueda de anticuerpos anti-HLA por técnicas de citotoxicidad contra una población de donantes (*panel reactive antibodies* CDC), y la prueba cruzada por citometría de flujo (más sensible que la prueba cruzada por citotoxicidad); además, hay técnicas basadas en

microbeads que sólo requieren suero del donante para detectar anticuerpos HLA. Es aconsejable evitar la presencia de anticuerpos específicos de donante (DSA), porque su presencia en el momento del trasplante o su desarrollo posterior se asocian con un riesgo elevado de rechazo y de pérdida del injerto a corto o largo plazo. Los pacientes candidatos a un trasplante renal son sometidos periódicamente a la búsqueda de anticuerpos contra antígenos HLA. A los pacientes con una reactividad alta frente a los antígenos del panel se los considera hipersensibilizados.

El porcentaje de enfermos hipersensibilizados en las listas de espera de trasplante renal es aproximadamente del 20%-25%. Estos pacientes tienen una probabilidad baja de recibir un trasplante comparados con los pacientes no hipersensibilizados. Además, la supervivencia del injerto en los pacientes hipersensibilizados es inferior a la de los no hipersensibilizados. Inmediatamente antes del trasplante, se realiza una prueba cruzada entre donante y receptor. En la prueba cruzada se emplean muestras de suero históricas del paciente, utilizadas para la detección de anticuerpos linfocitotóxicos durante su estancia en la lista de espera, y suero extraído inmediatamente antes del trasplante. La prueba cruzada sirve para detectar la existencia de anticuerpos linfocitotóxicos específicos para aquel donante, que podrían determinar la aparición de un rechazo hiperagudo. Una prueba cruzada negativa frente a linfocitos T pretrasplante es requisito indispensable para proceder a él. Cada vez más la prueba cruzada mediante citometría de flujo se realiza como prueba de rutina en los laboratorios de histocompatibilidad, tanto en los trasplantes de donante fallecido como en los trasplantes de donante vivo.

En la selección inmunológica de la pareja donante-receptor se exige identidad o compatibilidad del grupo eritrocitario ABO. En caso de una concentración de isoaglutininas suficientemente baja, y después de un tratamiento de acondicionamiento, se puede realizar un trasplante de grupo sanguíneo incompatible. Además, se busca la máxima compatibilidad en los antígenos DR, DQ, B y A, dada su mayor influencia en la supervivencia del injerto. En datos extraídos de grandes registros, se ha observado que la incompatibilidad acumulada aumenta la probabilidad de fracaso del injerto, con un riesgo relativo de 1,06 para cada incompatibilidad HLA, si bien se considera que estos datos pueden no ser extrapolables a los resultados de centros individuales.

Reacción frente al injerto

Si no existe total histocompatibilidad entre donante y receptor, difícil de conseguir en clínica humana, el riñón trasplantado será reconocido como no propio por el sistema inmunitario del receptor, el cual iniciará una serie de mecanismos de respuesta contra el aloinjerto que se conocen como *reacción frente al injerto.* La respuesta frente a los aloantígenos es, en esencia, similar a las reacciones frente a los antígenos. La primera fase consiste en el reconocimiento de los aloantígenos presentados al sistema inmunitario del receptor por las denominadas *células presentadoras de antígeno* (APC). Pueden actuar como APC los macrófagos, las células dendríticas del intersticio renal, los linfocitos B e, incluso, las células endoteliales. Las APC adquieren la mayoría de los antígenos exógenos por pinocitosis y los degradan a fragmentos peptídicos que se ligan a una molécula del MHC en la superficie de la APC. Dicho complejo es reconocido por el linfocito T a través de su receptor específico para el antígeno (TCR). Los linfocitos T $CD4^+$ reconocen principalmente los antígenos de clase II, y los linfocitos T $CD8^+$, sobre todo los antígenos de clase I.

Este reconocimiento constituye la llamada *primera señal.* La segunda señal (coestimulación) para la activación linfocitaria proviene de la interacción entre CD28 (sobre el linfocito T) y CD80/86 (sobre la APC). En ausencia de esta segunda señal, el linfocito T entra en un estado de hiporrespuesta conocido como *anergia clonal*. Los linfocitos activados sintetizan y secretan, entre otras citocinas, interleucina 2 (IL-2), la cual se fija sobre los linfocitos a través de su receptor, lo que constituye la tercera señal que induce la síntesis de DNA y la proliferación celular. Los linfocitos T $CD8^+$ reconocen los aloantígenos de clase I, se activan y pasan a expresar receptores para la IL-2, por lo que la IL-2 producida por los linfocitos T $CD4^+$ causa la proliferación de los linfocitos T $CD8^+$. Los linfocitos $CD8^+$ activados adquieren su capacidad citotóxica y lisan las células del aloinjerto. El bloqueo de la tercera señal se realiza mediante el empleo de anticuerpos monoclonales dirigidos contra el receptor de IL-2. El bloqueo de la segunda señal puede ser de interés para la inducción de tolerancia. Además, la activación y la proliferación de los linfocitos $CD4^+$ pueden

causar lesiones tisulares, al atraer y activar los monocitos hacia el injerto, por un mecanismo de hipersensibilidad retardada. La IL-2 estimula la producción de interferón γ, que aumenta la expresión de los antígenos de clase II por parte de las células alogénicas, que son así fácilmente reconocidas.

Los linfocitos T activados liberan citocinas activadoras de los linfocitos B (IL-4, IL-5). Estos se dividen y diferencian en células plasmáticas que secretan anticuerpos dirigidos contra los aloantígenos, lo que desencadena su destrucción mediada por complemento o a través de la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos. Además de la lesión citotóxica descrita, las células NK *(natural killer)* pueden reconocer las células diana a través de un puente establecido entre el fragmento Fc del anticuerpo dirigido contra la célula diana y el receptor Fc de la célula NK. La respuesta inmune frente a los antígenos reconocidos requiere la migración de las células inmunocompetentes a los lugares de estimulación antigénica. En este proceso, desempeñan un papel esencial las moléculas de adhesión que median la fijación de los linfocitos circulantes a las células endoteliales y a la matriz extracelular. La respuesta inmune desencadena los mecanismos de la inflamación y del sistema de la coagulación, que contribuyen a la lesión del aloinjerto.

Donante y receptor

En España, más del 90% de los trasplantes renales se realizan con órganos de donante cadáver, con un cambio sustancial en las características de los donantes, que tienden a tener más edad y alguna enfermedad de base asociada (HTA, arteriosclerosis, etc.). El donante cadáver debe hallarse libre de infecciones, enfermedad neoplásica, antecedentes de nefropatía y HTA grave, y ser seronegativo para el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV). La donación de cadáver incluye la donación en muerte encefálica y la donación en asistolia. En España se suele aceptar la donación de muerte en asistolia controlada (clasificación de Maastricht tipo III) y asistolia no controlada (Maastricht tipo II), que ha llegado a más de un 30% de toda la donación de cadáver. Los criterios de aceptación de los candidatos a trasplante renal excluyen a los pacientes con neoplasias recientes, infecciones activas, psicosis no controladas o drogadicción. A los pacientes con nefropatía diabética en contexto de diabetes mellitus de tipo 1 se les puede efectuar doble trasplante (renal y pancreático) si reúnen los criterios médicos necesarios. En los pacientes con hepatitis C se aconseja un tratamiento de erradicación antes del trasplante renal, aunque un tratamiento de erradicación en el postrasplante también es posible con los nuevos fármacos antivirales. En caso de pacientes con hepatitis crónica por virus B, se recomienda un tratamiento antiviral crónico en el postrasplante. A los pacientes que sufren ERC y hepatopatía crónica grave se les ofrece el doble trasplante renal y hepático. El trasplante renal es el mejor tratamiento renal sustitutivo en cuanto a supervivencia del paciente y calidad de vida. El trasplante renal se puede realizar sin entrar en un programa de diálisis crónica (trasplante anticipado o preemptivo), o después de haber empezado la diálisis. Desde el punto de vista pronóstico y de la calidad de vida, es aconsejable realizar un trasplante renal de forma anticipada.

Tratamiento inmunodepresor

Los fármacos inmunodepresores más empleados en el trasplante renal son los anticalcineurínicos, los glucocorticoides, los antimetabolitos, los inhibidores de mTOR, los bloqueadores de la coestimulación y los anticuerpos antilinfocitarios policlonales o monoclonales.

Anticalcineurínicos

Estos fármacos han sido la pieza clave de la inmunodepresión en el trasplante de órganos en los últimos años y forman parte, por tanto, de la mayoría de los regímenes inmunodepresores. La *ciclosporina A* (CsA) es un profármaco polipeptídico que penetra en el citoplasma celular y se une a una inmunofilina, la ciclofilina. El complejo resultante es un potente inhibidor de la actividad fosfatasa de la calcineurina y, como consecuencia, inhibe la síntesis de IL-2 y de otras citocinas. La nefrotoxicidad es el principal efecto adverso de la CsA. Para evitarla, se han reducido gradualmente las dosis empleadas. En la actualidad, se utilizan habitualmente dosis de 6-8 mg/kg de peso y día inicialmente, que más tarde se ajustan con el fin de mantener las concentraciones sanguíneas valle entre 100 y 150 ng/mL. Otros efectos secundarios de la CsA son hepatotoxicidad, hipertrofia gingival, hirsutismo y temblor. En los últimos años, el uso *de novo* de la CsA es menos frecuente y se utiliza más el tratamiento con tacrolimus.

El *tacrolimus* es un macrólido que, en el citoplasma celular, se une a una inmunofilina llamada *FKBP*. El complejo resultante, al igual que en el caso de la CsA, tiene actividad anticalcineurínica. Por tanto, el mecanismo de acción y la toxicidad del tacrolimus son similares a los de la CsA, aunque con una actividad inmunodepresora superior. El tacrolimus no induce hirsutismo ni hipertrofia gingival y, aunque se considera más neurotóxico y diabetógeno que la CsA, estos efectos adversos se atenúan al reducir las dosis empleadas, que oscilan entre 0,15 y 0,2 mg/kg de peso y día para mantener concentraciones sanguíneas de entre 5 y 10 ng/mL. Ambos agentes se asocian con HTA e hipercolesterolemia. Actualmente, el

tacrolimus es el inhibidor de la calcineurina más utilizado, por su mayor potencia inmunodepresora y su mejor perfil de seguridad.

Glucocorticoides

Los *glucocorticoides* inhiben la producción de IL-1, IL-6 e interferón por parte de las APC (monocitos-macrófagos). Los glucocorticoides se asocian siempre a otros inmunodepresores. La metilprednisolona y la prednisona son los glucocorticoides más utilizados, en dosis de 0,5-0,25 mg/kg de peso y día, desde el momento del trasplante. La tendencia actual es hacia un menor uso de glucocorticoides, y muchos grupos los suprimen a los pocos meses del trasplante renal en pacientes de riesgo inmunológico bajo si la evolución ha sido satisfactoria. También se emplean a dosis elevadas en el tratamiento del rechazo agudo.

Antimetabolitos

La azatioprina inhibe la síntesis de DNA y RNA. Anteriormente se usaba con glucocorticoides y CsA, pero ha sido sustituida por el micofenolato en la terapia *de novo.* Sus principales efectos secundarios son mielodepresión, hepatotoxicidad, anemia megaloblástica y alopecia. No se recomienda la administración concomitante de alopurinol (inhibidor de dicha enzima) para evitar toxicidad grave, especialmente la anemia aplásica.

El ácido micofenólico (MPA), o en forma de profármaco *micofenolato de mofetilo* (MMF) o de micofenolato sódico (MS), es un antipurínico (como la azatioprina) y se considera parte del tratamiento estándar en combinación con un anticalcineurínico y con glucocorticoides. Tanto el MMF como el MS son rápidamente absorbidos en el tracto intestinal y su metabolito activo convertido a ácido micofenólico. El MPA es un inhibidor no competitivo y reversible de la inosín monofosfato deshidrogenasa, y bloquea la síntesis *de novo* de los nucleótidos de guanosina, sustratos necesarios para la síntesis de ácidos nucleicos. Dado que los linfocitos T y B dependen de la vía *de novo* de las purinas, el MPA es un fármaco altamente selectivo para estas células. La depleción celular de nucleótidos de guanosina inhibe además la glucosilación y la expresión de algunas moléculas de adhesión que intervienen en la reacción del aloinjerto. La

dosis recomendada de MMF es de 2 g/día, y la de MS, de 1,44 g/día, en asociación con CsA o tacrolimus y glucocorticoides en la profilaxis del rechazo; la dosis se ajustará según la tolerancia clínica. Los principales efectos adversos son diarrea y epigastralgias, anemia y leucopenia.

Inhibidores de mTOR

El *sirolimus* (SRL) y el *everolimus* (EVR) son inmunodepresores macrólidos que inhiben la enzima mTOR *(mammalian target of rapamycin)*, que regula la fosforilación de cinasas dependientes del ciclo celular. Ambos se fijan a la misma inmunofilina que el tacrolimus (FKBP-12) pero no inhiben la actividad de la calcineurina, sino la actividad mTOR, lo cual bloquea la proliferación celular. La combinación de SRL o EVR con CsA o tacrolimus y glucocorticoides es eficaz en la prevención de los episodios de rechazo y se considera una alternativa al tratamiento con tacrolimus en combinación con micofenolato. El SRL y el EVR tienen un potente efecto antitumoral y antiviral (citomegalovirus [CMV] y virus BK), que podría ser beneficioso en el trasplante de órganos sólidos. Los efectos secundarios principales son dislipemia, mielotoxicidad, dificultad de cicatrización y neumonitis.

Belatacept

Es una proteína de fusión que inhibe la coestimulación a través del bloqueo de la señal CD28 de los linfocitos T. Se administra por vía i.v.; en combinación con MMF y basiliximab, demuestra una eficacia elevada en la prevención del rechazo agudo, aunque algo menos potente que los anticalcineurínicos. A pesar de esto, el tratamiento con belatacept se asocia a mejor función del injerto renal a medio y largo plazo y a menor generación de DSA. Su limitación principal es el riesgo de linfomas postrasplante y de infecciones oportunistas (CMV). Por el riesgo de linfoma postrasplante, el fármaco está contraindicado en pacientes EBV seronegativos.

Anticuerpos policlonales y monoclonales

Se trata de anticuerpos monoclonales o policlonales que inhiben la función y/o provocan la lisis de linfocitos T. Los anticuerpos policlonales producen linfólisis mediada por complemento, opsonización y apoptosis linfocitarias. Se emplean tanto en regímenes profilácticos como en el tratamiento del rechazo agudo corticorresistente. Los efectos adversos son fiebre, trombopenia, leucopenia, erupciones cutáneas, enfermedad del suero y, muy raras veces, reacciones anafilácticas. El control de los linfocitos totales en sangre periférica permite alcanzar las dosis óptimas y minimizar sus efectos secundarios. La duración del tratamiento suele ser de entre 3 y 10 días.

El anticuerpo anti-CD25 (basiliximab) se ha introducido en los últimos 15 años en la prevención del rechazo agudo en trasplante renal. Es un anticuerpo dirigido contra el receptor de IL-2 (CD25) que únicamente se expresa sobre los linfocitos activados, por lo que su acción es altamente selectiva. Se emplea en la prevención del rechazo agudo asociado a otros inmunodepresores con excelente tolerabilidad.

Pautas inmunodepresoras

La disponibilidad de diversos fármacos inmunodepresores permite la individualización del tratamiento, para adaptarse a las características clínicas e inmunológicas del donante/receptor. La combinación de inicio más usada es tacrolimus con MMF o equivalente y glucocorticoides, con inducción con basiliximab o anticuerpos antilinfocitarios según el riesgo inmunológico. La incidencia de rechazo agudo es aproximadamente del 10%. La utilización de inhibidores de mTOR de inicio con un anticalcineurínico puede ser una alternativa al tratamiento con micofenolato. Es importante utilizar los inhibidores mTOR *de novo* sólo en pacientes con riesgo bajo de problemas quirúrgicos (dificultad de cicatrización). Un inhibidor mTOR como tratamiento concomitante puede ofrecer la misma eficacia que el micofenolato.

La pauta más extendida de *inmunodepresión de mantenimiento* es el empleo de tacrolimus, glucocorticoides y micofenolato. Según datos de registros multicéntricos, el MMF/MS reduce la aparición de rechazo agudo tardío y aumenta la supervivencia del injerto y el receptor. El tratamiento del rechazo agudo mediado por linfocitos T consiste en pulsos de glucocorticoides (metilprednisolona i.v., 500 mg/día durante 3 días) y, en casos de falta de respuesta, se administran anticuerpos policlonales durante un período de 7-10 días. Si se produce rechazo agudo mediado por anticuerpos, se utiliza el tratamiento con recambios plasmáticos y gammaglobulinas inespecíficas, a menudo en combinación con *rituximab*, para frenar y eliminar los anticuerpos anti-HLA.

Cuadro clínico del trasplante renal

Función renal

Tras el reimplante del aloinjerto renal, si la función del órgano es íntegra, se produce una poliuria abundante que obliga a una adecuada reposición hidroelectrolítica, con rápida desaparición de la retención nitrogenada. Sin embargo, en ocasiones se produce una insuficiencia renal postrasplante (IRPT) derivada del daño renal inducido por la isquemia-reperfusión. La incidencia de IRPT en el trasplante de donante cadáver varía entre el 15% y el 40%, y a su aparición contribuyen el tipo de donación (donante en asistolia o donante en muerte encefálica), la inestabilidad hemodinámica del donante, su edad y los tiempos de isquemia fría y de reanastomosis vasculares prolongados. El diagnóstico se establece por la clínica, y es útil la exploración isotópica del injerto, que informa, además, de su perfusión sanguínea. En casos de IRPT oligoanúrica, debe establecerse el diagnóstico diferencial con el rechazo, la trombosis vascular del injerto y la fístula u obstrucción urinarias. El tratamiento de la IRPT consiste en un adecuado balance hidroelectrolítico y diálisis en caso de necesidad. La duración de la IRPT suele ser de 1-3 semanas. Si la anuria persiste después de 1 semana, es aconsejable practicar una biopsia del injerto para descartar un rechazo agudo sobreañadido.

Rechazo del injerto

Según la cronología de presentación y el sustrato histológico, se distinguen tres tipos de rechazo, que se describen a continuación.

El *rechazo hiperagudo* se produce en las primeras 24 h después del trasplante o, incluso, en la misma mesa de operaciones. Se debe a la presencia de anticuerpos linfocitotóxicos circulantes preformados. Histológicamente, se observa una vasculitis aguda necrosante, con microtrombosis y necrosis cortical. Debe sospecharse en casos de anuria brusca a las pocas horas del trasplante. La ausencia de perfusión en las exploraciones ecográficas o isotópicas aconseja la revisión quirúrgica y, si se confirma el diagnóstico, debe efectuarse la trasplantectomía. En caso de

no realizarse, aparecen fiebre elevada, aumento de la LDH sérica, mal estado general e, incluso, coagulación intravascular diseminada. Gracias a la realización de la prueba cruzada pretrasplante y a las pautas inmunodepresoras modernas, el rechazo hiperagudo es actualmente excepcional.

El *rechazo agudo* suele ocurrir a partir del cuarto día del trasplante y, sobre todo, durante el primer trimestre, aunque puede presentarse incluso al cabo de años. La incidencia del rechazo agudo varía entre el 10% y el 20%, según el estado inmunitario del receptor y la pauta de inmunodepresión. Se manifiesta por deterioro de la función renal, proteinuria, HTA, aumento del tamaño y de la consistencia del injerto y, a veces, fiebre. En la ecografía se comprueban aumento del tamaño renal y edema del injerto. Con los nuevos y potentes inmunodepresores, las manifestaciones clínicas del rechazo pueden estar muy atenuadas. El diagnóstico se establece mediante la biopsia. Clásicamente, se describen dos tipos de rechazo agudo: el rechazo mediado por linfocitos T y el rechazo mediado por anticuerpos, aunque pueden coexistir ambos. El rechazo agudo celular se caracteriza por edema intersticial e infiltrado celular con predominio de linfocitos, que pueden invadir los túbulos (tubulitis). Suele tener buena respuesta a los glucocorticoides. El rechazo mediado por anticuerpos se caracteriza por daño microvascular con capilaritis peritubular, glomerulitis y, a menudo, presencia de C4d como parámetro de implicación del sistema de complemento. Este tipo de rechazo suele ser resistente a los glucocorticoides.

Para la clasificación histológica del rechazo agudo, en la actualidad se suele emplear el *esquema de Banff*, que reconoce tres intensidades de rechazo celular según su intensidad. El tipo I (A y B) es un rechazo tubulointersticial sin arteritis, el tipo II (A y B) es vascular con endarteritis y el tipo III es un rechazo muy grave con arteritis transmural y/o necrosis fibrinoide de la pared vascular. Además, se reconoce el rechazo mediado por anticuerpos en el esquema Banff.

El *rechazo crónico* aparece al cabo de meses o años y es la principal causa de fracaso tardío del injerto (5% anual). Suele manifestarse con un deterioro gradual de la función renal, HTA y proteinuria. Este cuadro clínico suele corresponder histológicamente al *rechazo vascular crónico*, que se caracteriza por endarteritis fibrosa, glomérulos isquémicos y fibrosis

intersticial. Puede hallarse también la *glomerulopatía del trasplante*, de probable base inmunológica. Se caracteriza por dobles contornos, engrosamiento y reduplicación de la membrana basal glomerular, incremento de la matriz mesangial, mesangiólisis y esclerosis glomerular. El diagnóstico diferencial debe establecerse con glomerulonefritis membranoproliferativa y esclerosis segmentaria y focal.

La disfunción crónica del injerto renal también puede tener causas no aloinmunes, como nefrotoxicidad de los inhibidores de la calcineurina, HTA, senescencia renal, etc. La fibrosis intersticial y la atrofia tubular (IFTA) pueden tener causas inmunológicas y no inmunológicas, y están contempladas en la clasificación de Banff.

Infecciones

El tratamiento inmunodepresor favorece las infecciones oportunistas. Alrededor de un 15% de las muertes en estos pacientes trasplantados se deben a infecciones. Durante el primer mes, el paciente tiene riesgo de contraer infección por el virus del herpes simple, infección de la herida quirúrgica, neumonía bacteriana, infección urinaria y sepsis bacteriana. El período de mayor riesgo de infección es el comprendido entre el primer y el sexto mes. Durante este período, el paciente puede contraer infección por CMV, virus de Epstein-Barr, varicela y adenovirus; infecciones fúngicas; infecciones pulmonares por *Legionella pneumophila* y *Pneumocystis jirovecii* a menudo asociado a CMV; e infecciones del SNC por *Listeria*, *Aspergillus*, *Nocardia*, *Toxoplasma* y *Cryptococcus.* Pasados los primeros 6 meses, el paciente sufre infecciones de etiología similar al resto de la población. La infección por CMV es la más importante tras el trasplante renal; aparece en un 20% de los pacientes previamente seropositivos y hasta en el 70% de los enfermos seronegativos que reciben un órgano de donante seropositivo, por lo que debe realizarse profilaxis con valganciclovir oral en estos últimos pacientes. La infección por CMV puede manifestarse por enfermedad vírica sistémica y/o invasora de los tejidos (pulmonar, hepática, gastrointestinal). El tratamiento de elección consiste en ganciclovir i.v. o valganciclovir p.o. La infección por el virus de Epstein-Barr puede causar síndromes linfoproliferativos, debidos a la proliferación de linfocitos B. Los pacientes de mayor riesgo son los seronegativos que reciben un órgano

seropositivo y aquellos tratados con altas dosis de anticuerpos antilinfocitarios. La reactivación de infección por poliomavirus (virus BK) en pacientes fuertemente inmunodeprimidos puede causar estenosis ureteral, cistitis hemorrágica y nefritis intersticial con pérdida gradual de la función renal. La infección urinaria es la infección bacteriana más frecuente (hasta el 40%) después del trasplante.

Neoplasias

La prevalencia de neoplasias entre los receptores de un trasplante renal es del 5%-15%, proporcional a los años de trasplante. Las neoplasias más frecuentes son las de piel (52%), seguidas de linfomas (3%-12%), sarcoma de Kaposi (6%-10%), carcinoma de pulmón (10%), carcinoma de mama (5%) y los carcinomas renales, del tubo digestivo y otros. La elevada prevalencia de neoplasias entre la población trasplantada se atribuye a la inmunodepresión, que altera la inmunovigilancia oncológica y facilita las infecciones por virus oncogénicos. Los inhibidores de la calcineurina podrían tener un efecto oncogénico directo dosis-dependiente. Por el contrario, los inhibidores de mTOR tendrían un efecto preventivo en el desarrollo de cáncer. Las neoplasias son responsables de un 15% de las muertes en los primeros 5 años del trasplante.

Otras complicaciones

Los eventos cardiovasculares son la primera causa de muerte de la población trasplantada renal adulta, con incidencia y prevalencia muy superiores a la población general de la misma edad. En el paciente trasplantado se concentran la mayoría de los factores de riesgo cardiovascular, como HTA, dislipemia, diabetes mellitus, obesidad, tabaco, etc., lo que justifica la elevada incidencia de mortalidad cardiovascular (40%-50% de las muertes en la población trasplantada renal). La HTA es originada por los riñones nativos, los anticalcineurínicos, la nefropatía crónica del aloinjerto o la estenosis de la arteria renal de este. La HTA puede estar presente hasta en un 70% de los pacientes trasplantados. Existe, además, una correlación inversa entre las cifras de PA y la supervivencia del injerto.

El hiperparatiroidismo secundario puede persistir después del trasplante renal, aunque actualmente, con el uso de calcimiméticos, su incidencia y su relevancia han disminuido significativamente. La osteoporosis está favorecida por el uso de glucocorticoides y se produce una importante pérdida de masa ósea durante los primeros 6 meses del trasplante, cuando se emplean las dosis más elevadas de glucocorticoides. La osteonecrosis aparece actualmente en menos del 2% de los pacientes. La eritrocitosis, secundaria a una producción excesiva de eritropoyetina por parte del injerto renal, afecta al 5%-10% de los pacientes y puede tratarse con sangrías o bloqueo del sistema renina-angiotensina (IECA o ARA-II). La hemorragia digestiva se ha reducido de manera significativa en los últimos años gracias a la utilización de inhibidores de la bomba de protones y a la reducción de la dosis de glucocorticoides, y se debe a úlcera péptica o gastritis erosiva.

Desde hace algunos años, se dispone de fármacos eficaces para el tratamiento de la hepatitis por virus C también en pacientes con insuficiencia renal, por lo que se recomienda efectuar dicho tratamiento pretrasplante. A diferencia del tratamiento con interferón, estos tratamientos antivirales para hepatitis C también se pueden realizar después de un trasplante renal. La hepatitis B se trata de manera convencional con lamivudina u otros antivirales. La diabetes *de novo* postrasplante es una de las complicaciones más frecuentes de esta población (10%-25%); los principales factores etiopatogénicos son sobrepeso y tratamiento con glucocorticoides e inhibidores de la calcineurina, especialmente tacrolimus e inhibidores mTOR. Además de las nefropatías propias del aloinjerto renal, sobre este pueden recidivar diversas glomerulopatías, como, por ejemplo, glomerulonefritis membranoproliferativa (hasta el 90%), glomerulonefritis IgA (50%) e hialinosis segmentaria y focal (30%). En el injerto pueden darse también glomerulopatías *de novo* (membranosas o membranoproliferativas), a menudo asociadas a virus C.

Pronóstico

La supervivencia del injerto renal es del 90%-95% tras el primer año del trasplante, y la mortalidad se ha reducido a cerca del 2%-3% en este período según la edad y comorbilidad del receptor. A los 5 años, la supervivencia del paciente se sitúa alrededor del 85%. En este tiempo, la principal causa de muerte es cardiovascular, seguida de infección y cáncer, como se ha referido. La supervivencia del injerto renal ha aumentado en los últimos años gracias a la introducción de los nuevos fármacos inmunodepresores. Datos recientes de registros internacionales refieren una supervivencia del injerto renal del 85% y el 65% a los 5 y 10 años, respectivamente, con donante vivo, y del 75% y el 55% con donante cadavérico. En las curvas de supervivencia actuarial del injerto renal, la muerte del paciente (por causa cardiovascular o de cáncer) con injerto funcionante representa la primera causa de pérdida del injerto renal a largo plazo, seguida por el desarrollo de la disfunción crónica del injerto. La individualización del tratamiento inmunodepresor adaptado a cada paciente durante toda la evolución del trasplante y un estricto control de los factores de riesgo cardiovascular deberían permitir mejorar y prolongar la supervivencia a largo plazo del injerto y del paciente con trasplante renal.

Bibliografía especial

Geissler EK, Schlitt HJ. The potential benefits of rapamycin on renal function, tolerance, fibrosis, and malignancy following transplantation. *Kidney Int*. 2010;78:1075–1079.

Jordan SC, Vo AA. Donor-specific antibodies in allograft recipients: etiology, impact and therapeutic approaches. *Curr Opin Organ Transplant*. 2014;19:591–597.

Nankivell BJ, Kuypers DR. Diagnosis and prevention of chronic kidney allograft loss. *Lancet*. 2011;378:1428–1437.

Pilmore HL, Skeans MA, Snyder JJ, Israni AK, Kasiske BL. Cardiovascular disease medications after renal transplantation: results from the Patient Outcomes in Renal Transplantation study. *Transplantation*. 2011;91:542–551.

Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med*. 1999;341:1725–1730.

101

Nefropatías glomerulares primarias

M. Praga Terente

Concepto

Las nefropatías glomerulares son enfermedades renales en las que el glomérulo es la única o la principal estructura afecta. El glomérulo es el conjunto de capilares contenidos en el interior del corpúsculo renal, una estructura esferoidal de aproximadamente 200 μm de diámetro constituida por la cápsula de Bowman y el ovillo capilar contenido en su interior. La cápsula, revestida interiormente por un epitelio aplanado, posee dos aberturas: el polo vascular, a través del cual penetra la arteriola aferente y emerge la eferente, y el polo urinario, que comunica con el túbulo renal. El ovillo capilar o glomérulo procede de la división de la arteriola aferente en varias ramas, cada una de las cuales origina una red capilar independiente y formada por varios capilares dispuestos alrededor de una región común de soporte, o mesangio. La pared de los capilares del glomérulo está constituida por una membrana basal glomerular (MBG) revestida en su interior por un endotelio y externamente por los podocitos (fig. 101-1).

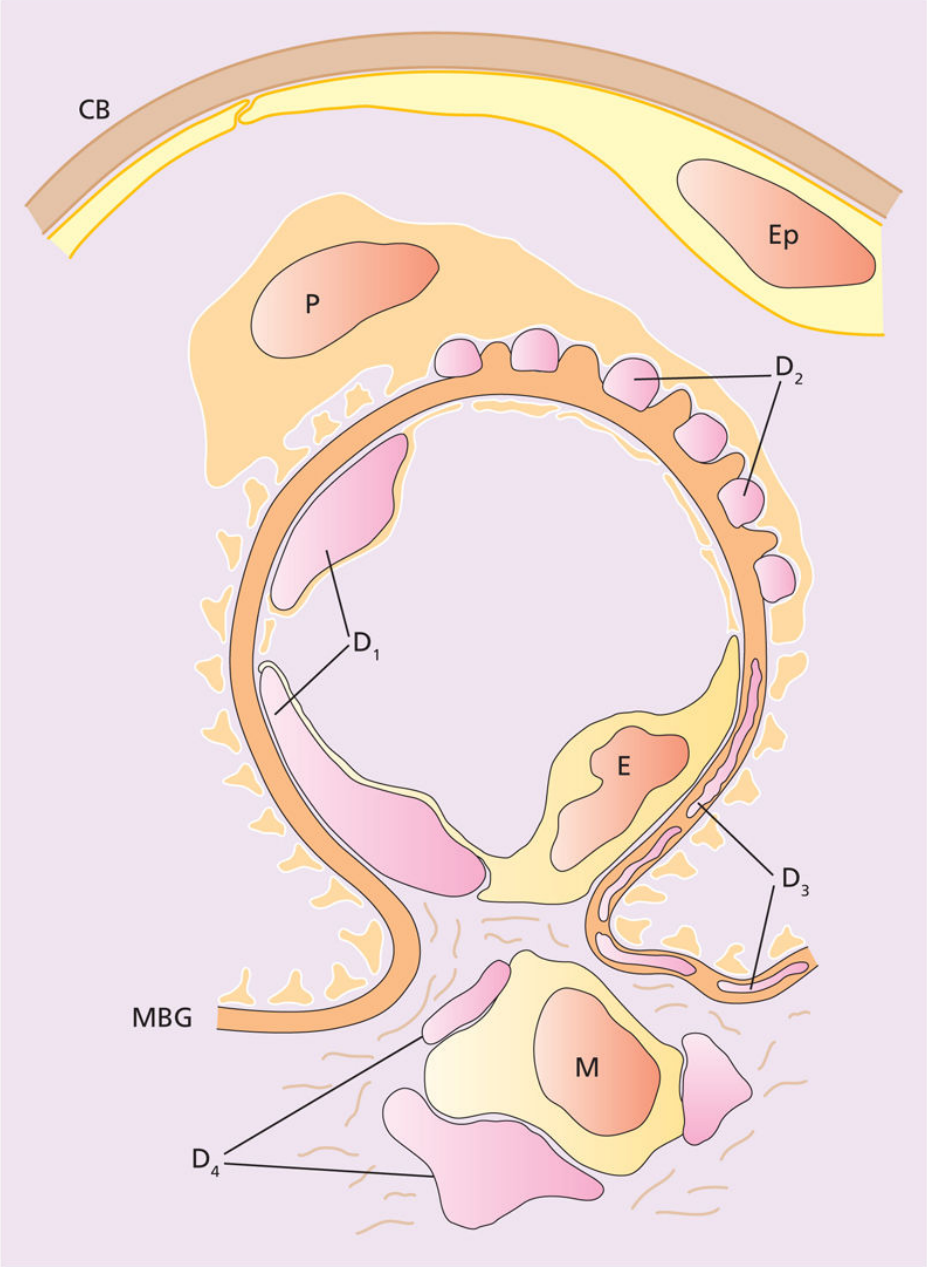


FIGURA 101-1 Esquema del glomérulo renal con la localización de los diferentes depósitos de complejos inmunes. El epitelio capsular y el epitelio visceral (podocitos) son células «extracapilares». El endotelio vascular y las células mesangiales son células «endocapilares». CB: cápsula de Bowman; D_1: depósito subendotelial; D_2: depósito subepitelial (extramembranoso); D_3: depósito intramembranoso; D_4: depósito mesangial; E: endotelio vascular; Ep: epitelio capsular; M: célula mesangial; MBG: membrana basal glomerular; P: podocito (epitelio visceral).

Las células endoteliales separan la MBG de la luz del capilar. La MBG es una estructura laminar continua formada principalmente por colágeno de tipo IV, proteoaminoglucanos (heparansulfato), laminina y entactina; está revestida por fuera por las prolongaciones citoplasmáticas de los podocitos y por dentro por el endotelio vascular. Los podocitos son células sin capacidad de división que poseen una estructura muy característica. De su citoplasma nacen prolongaciones (o «pies», de ahí su nombre) que se apoyan en la MBG para formar una estructura en forma de cremallera que abraza por entero la cara externa del capilar glomerular (v. fig. 101-1). Los espacios que separan los pies de los podocitos se conocen como *diafragmas de hendidura*, y su estructura molecular es clave para mantener las funciones normales de filtro que realiza la pared capilar (v. cap. 96, Síndrome nefrótico). La MBG no rodea por completo la pared del capilar glomerular sino que, después de un recorrido más o menos circular, se refleja sobre sí misma y pasa a constituir la membrana basal del capilar adyacente. Esta particular disposición de la MBG contribuye a delimitar un espacio central, común a varios capilares, denominado *mesangio glomerular.* El mesangio se compone de células y de un material extracelular conocido como *matriz mesangial;* las células mesangiales poseen actividad fagocítica y contráctil. Además, en el polo vascular del glomérulo se localiza el aparato yuxtaglomerular, el cual es rico en terminaciones adrenérgicas y desempeña un papel importante en la conservación del sodio, el control de la presión arterial (secreción de renina) y la regulación del filtrado glomerular.

Esta fina y compleja estructura glomerular se puede alterar en circunstancias y por mecanismos muy diferentes. Las nefropatías glomerulares primarias se caracterizan porque, con independencia de su etiología o su patogenia, la afección renal es única o predominante y no la consecuencia de una enfermedad generalizada o sistémica que afecta a diferentes órganos o tejidos.

Cuadro clínico

La función principal de la pared capilar glomerular es permitir el paso de enormes cantidades de filtrado plasmático, que finalmente acabarán por formar la orina, pero sin que se transfieran elementos celulares (hematíes, leucocitos) o proteínas de peso molecular > 50 kDa. Esta función de barrera se altera en las glomerulonefritis (GN) de muy diversas maneras, según la localización, la agresividad y la rapidez de instauración del daño histológico. Puede haber *hematuria*, que puede ser microscópica o macroscópica. En este último caso, el propio enfermo se da cuenta del aspecto anormal de la orina (color «Coca-Cola»). La hematuria de origen glomerular es típicamente asintomática. A diferencia de las glomerulares, la hematuria de origen urológico suele tener un color más rojo y acompañarse a menudo de síntomas: disuria, polaquiuria o expulsión de coágulos que pueden interrumpir la micción. La presencia de *cilindros hemáticos* o un elevado porcentaje de hematíes dismórficos en el sedimento urinario son altamente sugestivos de que la hematuria es de origen glomerular. La presencia y cuantía de la *proteinuria* es de enorme importancia a la hora de catalogar el tipo y el pronóstico de las GN. Lo mismo puede decirse de la *albuminuria*, que constituye el tipo de proteína que con mayor abundancia se pierde en las enfermedades glomerulares. La proteinuria y la albuminuria deben expresarse en cantidades excretadas por unidad de tiempo (v. cap. 91, Exploración y principales síndromes del aparato excretor) y pueden alcanzar el rango *nefrótico* (v. cap. 96, Síndrome nefrótico).

La *hipertensión arterial* es también un hallazgo clínico frecuente en determinadas enfermedades glomerulares, sobre todo cuando coexiste insuficiencia renal. Determinados procesos glomerulares pueden tener un comienzo explosivo, causando una *insuficiencia renal aguda* como manifestación más destacada. Por el contrario, otras enfermedades glomerulares se caracterizan por un curso insidioso y a menudo asintomático; los datos derivados de una *insuficiencia renal crónica* pueden ser las primeras manifestaciones de la enfermedad. Por último, algunas GN se manifiestan por un *síndrome nefrítico* (v. cap. 91, Exploración y principales síndromes del aparato excretor). Mientras el edema del

síndrome nefrótico se debe principalmente a la hipoalbuminemia y la consiguiente disminución de la presión oncótica intracapilar, el edema del síndrome nefrítico es secundario a la retención de sal y agua, debida, a su vez, a la disminución de la superficie de filtración glomerular que acompaña a determinadas GN proliferativas agudas.

Diagnóstico, clasificación y tratamiento general

En la mayoría de los casos, el diagnóstico de las GN primarias requiere la realización de una biopsia renal. No obstante, no todos los pacientes en los que se sospecha la existencia de una enfermedad glomerular deben ser sometidos a tal intervención. La biopsia está indicada en pacientes con síndrome nefrótico (excepto en niños, en los que se indica la biopsia si el síndrome nefrótico es resistente a los glucocorticoides o muestra una evolución poco compatible con la de unas lesiones mínimas), en casos con deterioro agudo de la función renal en los que se sospecha una enfermedad glomerular por la presencia concomitante de hematuria y/o proteinuria, o en pacientes con síndrome nefrítico (con la excepción de brotes epidémicos de GN aguda postestreptocócica). Por el contrario, en pacientes con alteraciones urinarias asintomáticas (p. ej., microhematuria persistente aislada o acompañada de proteinuria inferior a 1 g/24 h) no se indica generalmente biopsia renal, salvo que exista sospecha de enfermedad sistémica asociada. Una vez realizada la biopsia renal, el tejido debe ser examinado con microscopia óptica (MO), mediante el uso de todas las tinciones y técnicas de inmunohistoquímica que se consideren necesarias; inmunofluorescencia (IF) y microscopia electrónica (ME). Algunas entidades, como la nefropatía IgA, necesitan el estudio de IF para establecer el diagnóstico; la ME es necesaria para completar el estudio y el diagnóstico que, en ocasiones (como en las enfermedades de la membrana basal), se basa fundamentalmente en esta técnica.

Son muchas las clasificaciones propuestas para las GN primarias. Las clasificaciones basadas exclusivamente en datos clínicos tienen el inconveniente de la relativa inespecificidad de los mismos. Por otra parte, las clasificaciones exclusivamente histopatológicas presentan también limitaciones, dado que un mismo patrón anatomopatológico de daño glomerular puede tener muy diversas etiologías. Por todo ello, hoy en día se tiende al reconocimiento simplificado de varias entidades con un perfil anatomoclínico característico que engloban la mayoría de los casos

observados en la clínica. En la tabla 101-1 se resumen las principales manifestaciones clínicas de las GN primarias.

Tabla 101-1

Correlaciones clínicas principales en las glomerulonefritis primarias

	Síndrome nefrótico	Síndrome nefrítico	Hematuria/proteinuria no nefrótica	Hematuria macroscópica recurrente	IRA	IRC	HTA
LM	+++						
GSF	+++		+			+	++
NM	+++		+				
GNMP	++	++	+		+		++
NIgA			+++	+++	+	++	++
GNA		+++			++		+++
GNRP		+	++		+++	+	++

GNA: glomerulonefritis aguda postinfecciosa; GNMP: glomerulonefritis membranoproliferativa; GNRP: glomerulonefritis rápidamente progresiva; GSF: glomerulosclerosis focal; HTA: hipertensión arterial; IRA: insuficiencia renal aguda; IRC: insuficiencia renal crónica; LM: lesiones mínimas; NIgA: nefropatía IgA; NM: nefropatía membranosa.

Además del tratamiento específico de cada GN primaria, existe una serie de recomendaciones generales, aplicables a todas estas entidades (cuadro 101-1). Dichas recomendaciones revisten una particular importancia en la fase de cronicidad de las enfermedades glomerulares, en las que la cuantía de la proteinuria y el control de la presión arterial son determinantes para evitar la progresión de la lesión renal y disminuir el riesgo de complicaciones cardiovasculares.

Cuadro 101-1 Tratamiento general de las glomerulonefritis primarias

Dieta hiposódica
Prevención y tratamiento de la obesidad (la obesidad es causa directa de proteinuria y agrava la debida a cualquier proceso glomerular)
Ejercicio físico programado

- Abandono del tabaquismo (el tabaco induce directamente proteinuria y lesiones de esclerosis glomerular)
- Control de la presión arterial, con los siguientes objetivos:
  - PA < 135/80 mm Hg si proteinuria < 1 g/día y
  - PA < 125/75 mm Hg si proteinuria > 1 g/día
- Control y tratamiento de la hiperlipemia (dieta, estatinas) con objetivo de LDL-colesterol < 100 mg/dL
- Consecución de una proteinuria lo más baja posible (objetivo idóneo < 0,5 g/día; en casos de difícil respuesta son aceptables valores < 50%-75% del basal o, al menos, en rango no nefrótico) con fármacos antiproteinúricos no inmunodepresores durante el seguimiento a largo plazo
- Fármacos antiproteinúricos no inmunodepresores
  - IECA
  - ARA-II
  - Diuréticos antialdosterónicos (espinolactona, eplerenona)
  - Otros diuréticos (tiazidas, furosemida)
- Incremento de dosis de IECA, ARA-II o antialdosterónicos, o combinaciones entre ellos para obtener el objetivo fijado de proteinuria, vigilando estrechamente complicaciones de estos tratamientos, como el fracaso renal agudo y la hiperpotasemia

---

En pacientes con síndrome nefrótico, véase el capítulo 96, Síndrome nefrótico.
ARA-II: antagonista de los receptores de la angiotensina II; IECA: inhibidor de la enzima conversora de la angiotensina; LDL: lipoproteínas de baja densidad; PA: presión arterial.

Enfermedades glomerulares que cursan con síndrome nefrótico

Síndrome nefrótico por lesiones mínimas

Concepto

Es la causa más frecuente de síndrome nefrótico en la infancia y constituye el 80% de los casos diagnosticados entre los 2 y los 6 años. Además, es responsable de aproximadamente el 20% de los casos de síndrome nefrótico idiopático del adulto.

Etiopatogenia

La etiología de la enfermedad es desconocida y tampoco está aclarada su patogenia. La nefropatía parece ser el resultado de una actividad anormal de los linfocitos T (probablemente de tipo $CD34^+$), que liberarían linfocinas y factores circulantes aún no identificados. El aumento de permeabilidad capilar inducido por estos hipotéticos factores se debe a una modificación de los pies de podocitos, que lleva a una fusión completa de los mismos y a una modificación de las cargas aniónicas de la MBG. Esto permite que proteínas del plasma de bajo peso molecular y con carga negativa, como la albúmina sérica, atraviesen con mayor facilidad la pared de los capilares glomerulares. La asociación de síndrome nefrótico por lesiones mínimas (LM) con casos de linfoma de Hodgkin u otros linfomas apoya esta relación con una disfunción de linfocitos T. No obstante, el hecho de que algunos pacientes muestren una respuesta favorable al rituximab, un anticuerpo monoclonal contra los linfocitos B $CD20^+$, ha sido invocado como prueba de una posible implicación paralela de linfocitos B. La toma de AINE puede desencadenar un síndrome nefrótico por LM y es posible que esta conexión patogénica pase desapercibida en bastantes casos.

Anatomía patológica

La característica fundamental es la normalidad en el estudio al MO y la negatividad en la IF. El único dato anómalo se encuentra con el ME, en el

que se objetiva una fusión completa y difusa de los pies de los podocitos.

Cuadro clínico

Es el de un *síndrome nefrótico* evidente, con edema generalizado y habitualmente intenso y edema de miembros inferiores y facial que puede ir acompañado de ascitis y derrame pleural. Por lo general, el edema aparece abruptamente, en cuestión de días. Analíticamente, encontramos todos los componentes característicos del síndrome nefrótico: proteinuria superior a 3,5 g/día y que frecuentemente alcanza valores masivos de pérdidas proteicas (proteinurias superiores a 10 g/día), con hipoproteinemia e hipoalbuminemia, y una acentuada hiperlipemia. El sedimento urinario suele ser normal, aunque en un 10%-15% de los casos se comprueba microhematuria. La hipoproteinemia es constante y la albúmina sérica está francamente descendida, aunque no existe una correlación estricta entre la intensidad de la proteinuria y el grado de hipoalbuminemia. Se observa un aumento en sangre de colesterol, triglicéridos y fosfolípidos, aumentos que guardan una correlación inversa con los valores de albúmina sérica. Las LDL y las VLDL están aumentadas y la concentración de HDL puede ser alta, normal o baja. En la mayoría de los casos se comprueba una hiperlipemia de tipo IIa o IIb (60%) y, con menor frecuencia, tipo V (30%) o IV (10%). La hipertensión es un hallazgo poco frecuente. Las diferentes fracciones del complemento sérico son normales. La función renal es normal en la gran mayoría de los pacientes, aunque en la fase inicial disminuye la diuresis. Algunos pacientes desarrollan un fracaso renal agudo grave cuya patogenia es desconocida, aunque se ha sugerido un edema intersticial resultante del edema generalizado o una tubulotoxicidad directa por la proteinuria. Los pacientes ancianos con LM son más proclives a presentar fracaso renal agudo.

Pronóstico y tratamiento

Mientras persiste el síndrome nefrótico, el paciente está en riesgo de presentar sus complicaciones características, sobre todo trombosis venosas e infecciones. El tratamiento obligado son los glucocorticoides, que inducen remisión completa del cuadro en más del 90% de los casos infantiles. En adultos, la respuesta es también muy elevada, aunque de aparición más

lenta que en niños. La dosis inicial de prednisona recomendada es de 1 mg/kg de peso y día (máximo 80 mg/día) o 2 mg/kg de peso y día en días alternos (máximo 120 mg/día) en adultos, y 60 mg/m^2 por día en niños. Se recomienda mantener esta dosis inicial durante 3-4 semanas para reducirla posteriormente de manera gradual y suspenderla al cabo de 3-5 meses de tratamiento. Cuando la aparición de la remisión se retrasa, se recomienda mantener más tiempo esta dosis inicial, siempre que sea tolerada por el paciente. Aunque no existen estudios controlados, diversos estudios observacionales sugieren que el riesgo de recidivas del síndrome nefrótico aumenta con duraciones cortas del tratamiento con glucocorticoides.

Tras el primer brote de la enfermedad, son frecuentes las recaídas que, en algunas series, afectan a más de la mitad de los pacientes. Cuando son aisladas, se deben tratar con la misma pauta que el brote inicial. Algunos pacientes presentan un comportamiento clínico definido como «recaedores» frecuentes (más de dos o tres recaídas al año). En estos casos, un ciclo de ciclofosfamida p.o. (2 mg/kg de peso al día durante 8 semanas) es efectivo para disminuir o, incluso, erradicar las recaídas. Otros pacientes presentan una corticodependencia, definida como la reaparición del síndrome nefrótico durante la reducción de los glucocorticoides o inmediatamente tras su suspensión. La ciclofosfamida puede ser también eficaz en estos casos, pero menos acusadamente que en los que recaen con frecuencia. Sin embargo, en los últimos años se está imponiendo el uso de rituximab en los pacientes con recaídas frecuentes o corticodependencia, pues estudios prospectivos randomizados han mostrado su eficacia para disminuir el número de recaídas y reducir la dosis total acumulada de glucocorticoides. La pauta usada más habitualmente es la de 375 mg/m^2 i.v. semanal durante 4 semanas consecutivas, o 1 g i.v. cada 15 días (dos dosis) en adultos.

En los pacientes que no responden a la ciclofosfamida o el rituximab, o que no los toleran, se emplean los anticalcineurínicos (ciclosporina o tacrolimus), con los que se consigue remisión del síndrome nefrótico en una gran mayoría de los casos. Sin embargo, la dependencia de los glucocorticoides persiste a menudo durante períodos muy prolongados de tiempo (años), por lo que existe el riesgo de nefrotoxicidad inducida por estos fármacos. El micofenolato ha mostrado una efectividad similar a la de los anticalcineurínicos, sin el riesgo de nefrotoxicidad.

Un porcentaje escaso (5%-10%) de síndrome nefrótico por LM muestra resistencia total a los glucocorticoides, definida como persistencia del síndrome nefrótico tras más de 2-3 meses de tratamiento con estos fármacos. Su tratamiento es superponible al de la glomerulosclerosis segmentaria y focal (GSF). Aunque algunos pacientes presentan numerosos brotes de síndrome nefrótico o corticodependencia prolongada, el pronóstico de las LM es excelente. El principal problema procede de las complicaciones derivadas de los tratamientos.

Glomerulosclerosis segmentaria y focal

Concepto

La GSF se caracteriza por el hallazgo de áreas de esclerosis glomerular (fig. 101-2) que afectan a partes de algunos glomérulos en pacientes cuya principal sintomatología es un síndrome nefrótico o una proteinuria sin repercusión bioquímica. Su incidencia ha aumentado de manera notable en los últimos años, sobre todo en determinados países, como EE. UU. Es probable que la actual epidemia mundial de obesidad guarde una relación con este incremento, dado que la obesidad es una causa conocida de GSF.

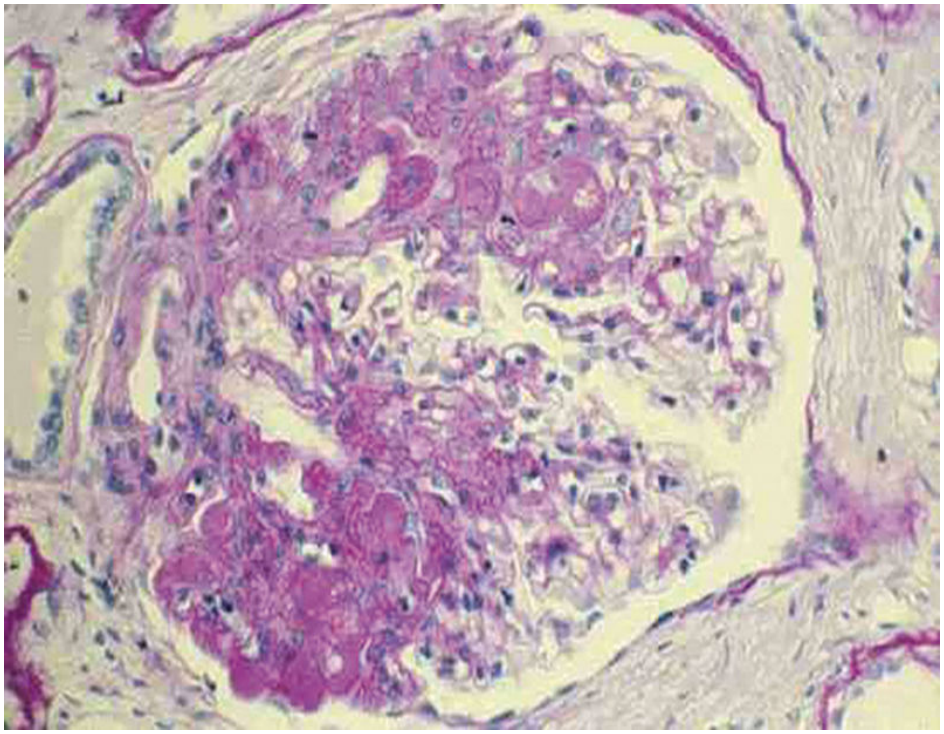


FIGURA 101-2 Glomérulo con lesiones de glomerulosclerosis en un paciente con síndrome nefrótico. Obsérvese una glomerulosclerosis segmentaria y focal (tinción de PAS, ×200).

Etiopatogenia

Existen numerosas causas posibles que producen lesiones de GSF. En el cuadro 101-2 se reflejan las principales. Estas causas pueden dividirse en cuatro grandes grupos: las debidas a anomalías genéticas, las producidas por un hipotético factor circulante permeabilizador (aún no descubierto), las secundarias a hiperfiltración y las causadas por otras enfermedades glomerulares que producen este patrón histológico.

Cuadro 101-2 Causas de glomerulosclerosis segmentaria y focal

Genéticas (mutaciones en genes que codifican nefrina, podocina, α-actinina-4, gen supresor del tumor de Wilms, CD2AP o canales iónicos como TRPC6)

- Primarias o idiopáticas (debidas a factor[es] circulante[s] que aumenta[n] la permeabilidad del capilar glomerular a las proteínas)
- Secundarias
  - Hiperfiltración
    - Por reducción de masa renal (agenesia renal, riñones hipoplásicos, reflujo vesicoureteral, oligomeganefronia, destrucción o resección masiva de parénquima renal)
    - Sin reducción de masa renal (obesidad, diabetes, enfermedades cardíacas congénitas, anemia drepanocítica)
    - Cicatrización de procesos glomerulares previos (vasculitis, NIgA, nefropatía membranosa, preeclampsia)
  - Formas colapsantes (nefropatía, HIV, otras infecciones víricas)
  - Tóxicos y fármacos (heroína, litio, pamidronato)

HIV: virus de la inmunodeficiencia humana; NIgA: nefropatía IgA.

Durante las dos últimas décadas, se han descubierto varias alteraciones genéticas en genes que codifican proteínas esenciales para el mantenimiento de una estructura y una función normales del podocito. Las mutaciones en el gen de la nefrina, que causan el llamado *síndrome nefrótico finlandés*, fueron las primeras que se descubrieron; posteriormente, la lista de mutaciones genéticas se ha engrosado paulatinamente, y las más frecuentes son las que afectan a genes que codifican la síntesis de podocina, la α-actinina-4, el gen supresor del tumor de Wilms, CD2AP o los canales iónicos del podocito, como TRPC6. La gran mayoría de estos cuadros de base genética se manifiesta clínicamente en la infancia y, en muchos casos, tienen antecedentes familiares. No obstante, algunas mutaciones parecen asociarse a cuadros esporádicos y de presentación en la edad adulta. Por otra parte, el desarrollo de lesiones de GSF es frecuente en los pacientes con hematuria familiar y adelgazamiento de la membrana basal (mutaciones patogénicas en los genes que codifican las cadenas de colágeno COL4A3 y COL4A4). Como la hematuria familiar es una entidad muy frecuente en la población, los estudios genéticos en cohortes de pacientes con GSF demuestran mutaciones en los genes COL4A3 y COL4A4 en una proporción notable de casos.

Las formas de GSF causadas por un hipotético factor circulante se presentan habitualmente con un síndrome nefrótico claro. Para muchos autores, el síndrome nefrótico por LM y la GSF primaria serían dos estadios distintos de una misma enfermedad: en los casos de LM corticosensibles, la remisión del síndrome nefrótico con glucocorticoides impediría la progresión de la enfermedad y la aparición de lesiones de GSF. Por el contrario, en casos corticorresistentes, la persistencia de la proteinuria masiva causaría la progresiva instauración de lesiones de esclerosis en glomérulos que inicialmente sólo presentaban los cambios típicos de las LM. En pacientes con GSF que reciben un trasplante renal y en los que recidiva el síndrome nefrótico se ha observado una transición histológica como la comentada por medio de biopsias renales repetidas.

La hiperfiltración glomerular se debe a una vasodilatación preferente de la arteriola aferente glomerular, que causa hiperperfusión y aumento de la filtración glomerular. La reducción extrema en el número de nefronas funcionantes, por cualquiera de las causas enumeradas en el cuadro 101-2, produce una hiperfiltración adaptativa en las nefronas restantes. Sin embargo, existen otras causas de hiperfiltración glomerular no asociada a reducción de masa renal; la diabetes mellitus y la obesidad son las más importantes. La obesidad constituye una causa reconocida de proteinuria y GSF. Por otra parte, la presencia de obesidad acelera la progresión de la insuficiencia renal en otras muchas enfermedades (reducciones extremas de masa renal, nefropatía del reflujo, nefropatía IgA), y las variaciones en el peso corporal inciden marcadamente en la cuantía de la proteinuria.

Por último, diversas enfermedades inflamatorias glomerulares dejan como secuela lesiones de GSF. Las vasculitis ofrecen un ejemplo característico. En otras entidades glomerulares primarias, como la nefropatía IgA o la nefropatía membranosa, pueden observarse lesiones de GSF, asociadas a una mayor cuantía de la proteinuria y un peor pronóstico. Algunos fármacos pueden inducir GSF.

Anatomía patológica

Las áreas de esclerosis sólo afectan a algunos glomérulos (focal) y, en los glomérulos afectos, únicamente a algunas asas capilares (segmentaria). La IF muestra depósitos granulosos de IgM y C3 en las áreas afectas, pero es

negativa en el resto. El examen al ME muestra la fusión de podocitos característica de las LM, además de las lesiones inespecíficas de esclerosis en las áreas afectas. En los casos secundarios, la fusión no es difusa como en los primarios, sino segmentaria. Al igual que en las LM, no se observan depósitos.

Se han descrito cinco variantes histológicas de GSF: clásica, perihiliar, celular, *tip* y colapsante. Aunque la correlación clínico-patológica no está aceptada universalmente, la variante perihiliar parece más frecuente en los casos secundarios a hiperfiltración, y la forma *tip* tiene un pronóstico más benigno, con una alta tasa de sensibilidad a los glucocorticoides. La forma colapsante se creyó casi patognomónica de la nefropatía inducida por el HIV, pero hoy en día se conocen otras causas. La forma clásica puede encontrarse en cualquier etiología y la variante celular es relativamente poco frecuente. En los casos asociados a hiperfiltración, suelen observarse glomérulos hipertrofiados.

Cuadro clínico

El síndrome nefrótico completo es la manifestación habitual de la GSF primaria y de los casos genéticos. Una minoría de casos se presenta con proteinuria no nefrótica. Cursa con hematuria microscópica en el 65% de los casos, aunque la hematuria macroscópica es rara. Algunos pacientes presentan hipertensión (30%-50%) o insuficiencia renal (20%-30%) en el momento de descubrir la enfermedad, sobre todo los adultos.

En los casos secundarios a hiperfiltración, puede observarse proteinuria no nefrótica aislada o proteinuria en rango nefrótico. No obstante, es característica la ausencia de síndrome nefrótico en los pacientes con nefropatías de la hiperfiltración, incluso en casos con proteinurias masivas. No se conocen los mecanismos implicados en esta peculiaridad, que tiene una gran importancia para el diagnóstico diferencial entre causas primarias y secundarias. Otro hecho diferencial lo constituye una aparición y progresión de proteinuria característicamente lenta (a lo largo de años) en la GSF asociada a obesidad u otros tipos de hiperfiltración, mientras que la proteinuria de los casos primarios se presenta abruptamente, con un síndrome nefrótico desarrollado en semanas.

Pronóstico y tratamiento

El diagnóstico diferencial entre las formas primarias y secundarias es fundamental, dado que el enfoque terapéutico es radicalmente distinto. En las formas secundarias, el tratamiento radica en todos los puntos enumerados en el cuadro 101-1 acerca del tratamiento general, no inmunodepresor, de las GN. El uso adecuado de los fármacos bloqueantes del sistema renina-angiotensina-aldosterona es básico para reducir la proteinuria hasta límites razonables (generalmente inferiores a 1 g/día), en los que no suele asociarse a progresión del daño renal. Obviamente, la pérdida de peso es decisiva en los casos de GSF por obesidad.

El diagnóstico de mutaciones genéticas es también decisivo, dado que estos casos no responden a los tratamientos inmunodepresores. En los raros casos primarios con proteinuria no nefrótica, el tratamiento será conservador, con IECA/ARA-II y un adecuado control de la PA como pilares. No obstante, en los casos con síndrome nefrótico completo, que son la mayoría, el tratamiento inicial radica en los glucocorticoides. La dosis es similar a la indicada en las LM: 1 mg/kg de peso y día (máximo 80 mg/día) o 2 mg/kg de peso y día en días alternos (máximo 120) en adultos, y 60 mg/m^2 al día en niños. Los glucocorticoides consiguen una remisión completa en el 20%-30% de los casos tratados durante un mínimo de 8 semanas, pero se obtienen remisiones parciales o completas en más del 50% cuando se mantienen durante períodos más prolongados (6-12 meses). No obstante, la tolerancia a dosis altas de glucocorticoides mantenidos durante varios meses es mala, particularmente en adultos. Por este motivo, se recomienda pasar a una segunda línea de tratamiento ante un paciente con síndrome nefrótico cuya proteinuria no muestra clara tendencia a la reducción transcurridos 2-3 meses de tratamiento con dichos fármacos.

La segunda línea terapéutica radica en los anticalcineurínicos: ciclosporina (4-5 mg/kg de peso y día) o tacrolimus (0,05-0,1 mg/kg de peso y día), en general asociados a dosis bajas de prednisona (0,5 mg/kg de peso en días alternos). Más de dos tercios de los casos muestran remisión (más a menudo parcial) del síndrome nefrótico con anticalcineurínicos, pero un 50%-60% recaen tras su suspensión. Por ello, se recomienda mantener anticalcineurínicos durante períodos de 1-2 años, con una reducción muy lenta. El micofenolato de mofetilo se ha usado en casos resistentes o que no

toleran glucocorticoides o anticalcineurínicos. Aunque alguna serie muestra resultados prometedores, no existen estudios controlados. El rituximab, al igual que ocurre en las LM, puede ser eficaz en casos corticodependientes, pero no lo es en casos corticorresistentes.

Al contrario que las LM, la GSF puede evolucionar hacia la insuficiencia renal terminal si no se trata adecuadamente, si presenta una anomalía genética de base o si los casos primarios no responden al tratamiento inmunodepresor. La velocidad de progresión es variable y difícil de predecir. La mayoría alcanza el estadio terminal al cabo de 5 a 20 años del diagnóstico.

La recidiva de la enfermedad original se produce en alrededor del 30% de los trasplantes renales efectuados en pacientes con GSF primaria, en aquellos casos que presentaron síndrome nefrótico corticorresistente y que tampoco respondieron a las otras terapias mencionadas. La plasmaféresis ha demostrado ser eficaz en un 70% de los casos de recidiva, aunque algunos casos continúan presentando recaídas de la proteinuria tras su suspensión. En los casos debidos a anomalías genéticas, la enfermedad no recurre tras el trasplante renal, dado que reciben un riñón carente de la alteración genética que la causó.

Nefropatía membranosa

Concepto

A diferencia de las LM y de la GSF, la nefropatía membranosa (NM) es una enfermedad causada por antígenos específicos y anticuerpos dirigidos contra ellos, que se depositan en la cara externa de la MBG. También a diferencia de las dos entidades comentadas, predomina en adultos y ancianos y es una de las principales causas de síndrome nefrótico en estos rangos de edad.

Etiopatogenia

La NM se considera el prototipo de nefropatía crónica causada por complejos inmunes. Existen numerosas entidades que pueden desencadenar una NM secundaria, como se refleja en el cuadro 101-3. Agentes infecciosos, tumores y fármacos son los principales responsables, y en

alguno de ellos, como ocurre con determinadas infecciones, el antígeno responsable ha sido caracterizado.

Cuadro 101-3 Causas principales de nefropatía membranosa

- Primarias: anticuerpos contra el receptor de la fosfolipasa A2 del tipo M (anti-PLA2R) o contra *thrombospondin-like domain* 7A (anti-THSD7A)
- Secundarias
  - Neoplasias
    - Carcinoma (pulmón, colon, estómago, mama, melanomas)
    - Linfoma de Hodgkin y linfomas no hodgkinianos
  - Infecciones
    - Hepatitis B y C
    - Sífilis (congénita y adquirida)
    - Lepra
    - Paludismo *(Plasmodium malariae)*
    - Hidatidosis
    - Filariasis
    - Esquistosomiasis
  - Fármacos
    - Metales pesados (oro y mercurio)
    - Penicilamina, captopril, trimetadiona, probenecid, levamisol, AINE, fluconazol
  - Enfermedades autoinmunes sistémicas
    - Lupus eritematoso sistémico, enfermedad mixta del tejido conjuntivo, síndrome de Sjögren, dermatomiositis, artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, sarcoidosis, tiroiditis
  - Otros
    - Trasplante de precursores hematopoyéticos, drepanocitosis, síndrome de Fanconi, rechazo crónico del injerto renal, diabetes, dermatitis herpetiforme, penfigoide bulloso

A lo largo de los últimos años, se ha demostrado que antígenos constituidos por proteínas de los podocitos son los desencadenantes de la enfermedad en los casos anteriormente denominados idiopáticos. Uno de estos antígenos podocitarios, el receptor de la fosfolipasa A_2 del tipo M (PLA2R, por sus siglas en inglés), es el antígeno responsable de más del 80% de las NM primarias. Los anticuerpos formados contra esta proteína (anti-PLA2R) atraviesan el capilar glomerular y se unen a la proteína a lo largo de la vertiente externa de la pared capilar, para formar los típicos depósitos subepiteliales de la enfermedad. No se conocen los mecanismos que ponen en marcha estos procesos de autoinmunidad contra una proteína que es constituyente normal del podocito y cuya función específica no ha sido aclarada aún. Existe una base genética, asociada a determinados alelos HLA y a los genes que codifican PLA2R, que predispone a la enfermedad. Las remisiones de proteinuria en la NM, tanto espontáneas como inducidas por tratamientos inmunodepresores, van precedidas de un descenso progresivo en el título de anticuerpos anti-PLA2R, y el título de anti-PLA2R en el momento del diagnóstico tiene un valor predictivo importante: cuanto mayor es este, peor es el pronóstico del paciente y menores las posibilidades de responder a tratamientos inmunodepresores. Más recientemente, se ha identificado otro antígeno podocitario que es el responsable de aproximadamente un 5% de los casos de NM primaria, por mecanismos de autoinmunidad similares a los casos asociados a anti-PLA2R: la *thrombospondin-like domain* 7A (THSD7A). Se ha demostrado la participación de antígenos procedentes de la leche de vaca, plantados en la vertiente externa de la pared capilar, como responsables de NM primarias del niño.

Los anticuerpos, una vez depositados en la pared del capilar glomerular, activan el complemento. Los factores terminales del mismo (C5-9) tienen un papel patogénico importante; lesionan los diafragmas de hendidura y todas las estructuras glomerulares que impiden el paso de proteínas.

Anatomía patológica

La NM se caracteriza por un engrosamiento uniforme y difuso de la pared de los capilares glomerulares, sin proliferación celular asociada. Este engrosamiento se debe a la presencia de los depósitos de complejos

inmunes, como se ha descrito en la patogenia, a lo largo de toda la pared capilar. Al MO, se observan unas imágenes características, conocidas como *espículas (spikes)*, que parten de la MBG hacia fuera y que, como prolongaciones de esta, tratan de englobar los complejos inmunes. Por IF se detectan depósitos de IgG y C3 a lo largo de la pared capilar. Al ME, el hallazgo característico es la presencia de depósitos electrón-densos distribuidos homogéneamente por la vertiente subepitelial de todos los glomérulos. El hallazgo de depósitos similares en otras localizaciones (mesangio, vertiente subendotelial) debe hacer sospechar una NM secundaria, principalmente una membranosa lúpica.

Cuadro clínico

En el 80% de los casos, la NM se presenta en forma de un síndrome nefrótico y en el resto se descubre por el hallazgo casual de proteinuria asintomática, con microhematuria o sin ella. La hematuria macroscópica es muy rara y sugiere una posible trombosis de las venas renales. En el momento del diagnóstico, la mayoría de las NM presentan una función renal normal y la presión arterial suele ser también normal. Debido a la frecuencia de formas secundarias, se deben efectuar determinaciones sistemáticas de anticuerpos antinucleares, anti-DNA, factor reumatoide, VDRL y virus B y C, así como orientar el estudio en busca de enfermedades asociadas y, en particular, de neoplasias (v. cuadro 101-3).

Pronóstico y tratamiento

El curso clínico es variable y el tratamiento debe individualizarse según esta diversidad evolutiva. Un hecho peculiar de esta nefropatía es la elevada tasa de remisiones espontáneas: un 30%-35% de los casos muestran reducción progresiva de la proteinuria, hasta alcanzar remisión parcial (inferior a 3,5 g/día) o completa (inferior a 0,3 g/día) de la proteinuria en ausencia de tratamiento inmunodepresor. Una cuantía escasa de proteinuria, la edad inferior a 50 años, el sexo femenino y la toma de IECA o ARA-II se asocian con la aparición de remisión espontánea. No obstante, las remisiones espontáneas pueden aparecer también en alrededor de un 20%-25% de los pacientes con proteinuria superior a 8 g/día. Por este motivo, se recomienda un período de 6-12 meses de observación antes de

decidir el inicio de un tratamiento inmunodepresor. De esta fase de tratamiento conservador se deben excluir los pacientes que presentan deterioro de la función renal en compañía del síndrome nefrótico. En estos pacientes, así como en aquellos en los que el síndrome nefrótico permanece estable tras más de 6-12 meses de tratamiento conservador, se recomienda tratamiento inmunodepresor.

La primera opción es el tratamiento combinado con glucocorticoides y ciclofosfamida. El esquema clásico consiste en un tratamiento de 6 meses, con administración de glucocorticoides en dosis elevadas en los meses pares y ciclofosfamida oral en los impares (pauta de Ponticelli modificada). La posibilidad de efectos secundarios con este tratamiento, particularmente cuando la dosis de ciclofosfamida total es elevada, ha estimulado la búsqueda de otras opciones terapéuticas. Sin embargo, la pauta de Ponticelli ha demostrado su eficacia en varios estudios controlados, y es el único régimen terapéutico en el que los efectos favorables han sido evaluados y confirmados a largo plazo.

Los anticalcineurínicos (ciclosporina, tacrolimus) han demostrado también una alta eficacia, con remisiones en más del 80% de los casos. No obstante, existe una elevada tendencia (50% de los casos) a la recaída del síndrome nefrótico al retirar estos fármacos. La administración de rituximab (generalmente una dosis semanal de 375 mg/m^2 durante 4 semanas consecutivas o 1 g cada 15 días [dos dosis] al inicio de la reducción de la dosis de anticalcineurínicos) puede disminuir la aparición de recaídas.

El rituximab ha sido usado como tratamiento de primera línea en cohortes amplias de pacientes con NM con prometedores resultados, lográndose remisiones completas o parciales en un 60%-70% de los casos. Aunque no existen aún estudios comparativos entre los regímenes basados en ciclofosfamida y el rituximab, los datos disponibles sugieren que la aparición de remisión es más rápida con los primeros y que la eficacia del rituximab puede ser menor en los pacientes con títulos elevados de anti-PLA2R.

La recurrencia de la NM idiopática en el riñón trasplantado es más frecuente de lo que se creía. No existen estudios terapéuticos controlados, aunque algunos grupos han mostrado resultados positivos con rituximab.

La determinación de anti-PLA2R ha revolucionado el tratamiento clínico de la NM. Se ha propuesto que la biopsia renal no sería necesaria en pacientes con síndrome nefrótico y anti-PLA2R positivos, dada la alta especificidad de estos últimos para establecer el diagnóstico de NM. Los títulos elevados de anti-PLA2R predicen un curso clínico más agresivo, y su positividad al final de un tratamiento aumenta el riesgo de recaídas. Por el contrario, las remisiones espontáneas o la respuesta favorable a un tratamiento inmunodepresor van precedidas por una desaparición progresiva de los anti-PLA2R, que antecede en semanas o, incluso, meses a la disminución de la proteinuria.

Glomerulonefritis primarias con presentación clínica variable

Nefropatía IgA

Concepto

La nefropatía IgA (NIgA) es el tipo de GN primaria más frecuente y representa el 10%-20% de las nefropatías glomerulares primarias diagnosticadas en EE. UU., alrededor del 20% en Europa y entre el 30% y el 40% en Japón. La enfermedad es más frecuente en adolescentes y adultos jóvenes y es la principal causa de hematuria macroscópica idiopática de curso recurrente, aunque son diversas las presentaciones clínicas y las variables evolutivas de esta entidad.

Etiopatogenia

Aunque la etiología última se desconoce, la lesión renal se debe al depósito en el mesangio glomerular de agregados o complejos inmunes circulantes que contienen principalmente IgA_1, pero no IgA_2. La IgA_1 de los pacientes con NIgA está deficientemente glucosilada, lo que favorece su agregación en forma de polímeros (IgA polimérica) y la formación de anticuerpos específicos contra ella. Estos complejos inmunes IgG-IgA_1, depositados en el mesangio, producen incremento en la síntesis de matriz mesangial y proliferación celular. Diversas evidencias apuntan a un papel determinante de la hiperactividad del sistema del complemento en la repercusión histológica y clínica de estos depósitos de inmunocomplejos. La presencia de C4d y de C3 en la IF de la biopsia renal se asocia a un peor pronóstico, y polimorfismos y mutaciones en los genes que regulan el sistema del complemento condicionan la presentación y el curso clínico de la enfermedad. Es posible que exista una producción excesiva de IgA_1 en respuesta a antígenos ambientales en contacto con las mucosas respiratoria o digestiva (ciertos alimentos, bacterias o virus), sugerida por la asociación frecuente de una infección respiratoria alta con un episodio de hematuria macroscópica. El origen humoral de la anomalía causante de la NIgA

concuerda con el hecho de que la enfermedad recidiva frecuentemente en el riñón trasplantado.

Se admite que la NIgA es una forma monosintomática de la vasculitis IgA, puesto que la patogenia (IgA_1 deficientemente glucosilada, formación de anticuerpos específicos contra ella, depósito de inmunocomplejos en el riñón y otros órganos afectos) es similar en ambos procesos. Los depósitos mesangiales de IgA son también frecuentes en la nefropatía de los pacientes con cirrosis hepática alcohólica. Además, se ha descrito la asociación de NIgA con diversas enfermedades (enteropatía inflamatoria; enfermedad celíaca; dermatitis herpetiforme; espondilitis anquilosante; psoriasis; adenocarcinomas de pulmón, páncreas y colon; micosis fungoide; epiescleritis; uveítis y síndrome de Sjögren, entre otras).

Anatomía patológica

La NIgA se caracteriza por depósitos aislados o predominantes de IgA en el mesangio glomerular, junto con proliferación de las células mesangiales y aumento de la matriz mesangial. En el examen de la biopsia renal por IF, los depósitos mesangiales de IgA son constantes y se acompañan de C3 en más del 80% de los casos. La ME confirma los depósitos electrón-densos en el mesangio. La clasificación de Oxford ha propuesto una valoración sistemática y protocolizada de las biopsias con NIgA *(MEST-C score)*, adjudicando una puntuación a la presencia de proliferación de células mesangiales y endoteliales, lesiones de glomerulosclerosis, grado de fibrosis tubulointersticial y porcentaje de glomérulos con semilunas. Numerosos estudios han demostrado que el *MEST-C score* tiene un valor pronóstico significativo y probablemente debería ser considerado para decidir qué pacientes deben recibir tratamientos inmunodepresores.

Cuadro clínico

La NIgA es dos veces más frecuente en el varón que en la mujer y se descubre de modo preferente en adultos jóvenes, entre los 16 y los 35 años. La nefropatía se manifiesta por hematuria macroscópica recurrente en casi la mitad de los casos, de forma más frecuente en niños que en adultos. De modo característico, la hematuria sobreviene durante las primeras 24 o 48 h de una infección de vías respiratorias altas. En algunos casos, esta

hematuria macroscópica se acompaña de fracaso renal agudo, probablemente debido al daño tubular producido por los cilindros hemáticos que obstruyen su luz y liberan hemoglobina. En estos casos, la lesión histológica principal radica en los túbulos, con cilindros hemáticos, mientras los glomérulos evidencian proliferación mesangial y, en ocasiones, semilunas aisladas en menos del 15%. La resolución de la hematuria se sigue de una recuperación de la función renal, que puede ser incompleta en casos de hematuria macroscópica de muy larga duración (semanas).

En los intervalos entre los brotes de hematuria macroscópica, y en los pacientes que no los presentan, la microhematuria es un hallazgo habitual. Algunos pacientes desarrollan proteinuria progresiva, cuya cuantía a lo largo del seguimiento será determinante para la supervivencia renal. La HTA es frecuente en pacientes con varios años de evolución, particularmente si existe algún grado de insuficiencia renal. Algunos casos presentan HTA maligna (cifras muy elevadas de PA, hemorragias y exudados en fondo de ojo) durante la evolución o (más frecuentemente) como forma de presentación de la enfermedad. El pronóstico de estos casos, en cuanto a supervivencia renal, es malo. Otra forma infrecuente de presentación consiste en insuficiencia renal aguda con hematuria que muestra en la biopsia renal semilunas en más del 50% de los glomérulos. En el conjunto de los pacientes, los valores séricos de IgA están elevados en un 30%-50% de los casos y no existe hipocomplementemia.

Aunque menos frecuente, la NIgA puede afectar también a sujetos adultos y ancianos. El fracaso renal agudo asociado a hematuria macroscópica es una presentación frecuente en ellos, y la anticoagulación puede ser un factor desencadenante. El pronóstico general es mucho peor que en los pacientes jóvenes.

Pronóstico y tratamiento

La NIgA tiene a menudo un curso progresivo. La supervivencia renal a los 10 años del comienzo aparente de la enfermedad es de alrededor del 85% y, a los 20 años, del 75%. En los pacientes con microhematuria, acompañada o no de brotes de hematuria macroscópica que no presentan proteinuria significativa en el momento del diagnóstico, el curso clínico es habitualmente benigno. En el resto, la cuantía de la proteinuria es

determinante para la supervivencia renal. La mayoría de los pacientes con proteinuria inferior a 0,5-1 g/día muestran función renal estable durante períodos de tiempo prolongados. Cuando la proteinuria se sitúa entre 1 y 3 g/día, la supervivencia renal es de un 50% a los 15 años, e inferior al 30% cuando la proteinuria se mantiene por encima de 3 g/día. La presencia de microhematuria persistente en cuantía importante tiene también significación pronóstica y su desaparición se asocia con una mejoría de la supervivencia renal, incluso en pacientes con proteinuria.

Se recomienda un tratamiento conservador (v. cuadro 101-1) para la mayoría de los pacientes, con IECA o ARA-II administrados en función de la PA pero, sobre todo, con el objetivo de reducir la proteinuria por debajo de 0,5-1 g/día. El bloqueo del sistema renina-angiotensina debería acompañarse de medidas como la pérdida de peso en obesos, el control adecuado de la PA y el abandono del tabaquismo y el sedentarismo.

El uso de inmunodepresores en la NIgA sigue siendo controvertido. Los glucocorticoides, administrados durante 6 meses, han mostrado efectos favorables, pero limitados por sus conocidos efectos secundarios. El uso concomitante de micofenolato de mofetilo permite reducir la dosis total de esteroides, y algunos estudios sugieren una eficacia específica de este fármaco. Los pacientes que mantienen una proteinuria > 1 g/día y microhematuria persistente, a pesar del tratamiento conservador comentado anteriormente, serían los candidatos para recibir inmunodepresores, sobre todo si presentan un *MEST-C score* elevado y un deterioro progresivo de la función renal.

En los casos con semilunas en más del 50%, se han descrito efectos favorables de pulsos de glucocorticoides, ciclofosfamida y recambios plasmáticos. Cuando la enfermedad cursa de forma lentamente progresiva y las cifras de creatinina sérica son superiores a 3 mg/dL, probablemente se ha sobrepasado el «punto de no retorno» y casi siempre se evoluciona hacia la insuficiencia renal terminal.

Glomerulonefritis membranoproliferativa

Concepto

También conocida como *mesangiocapilar*, la glomerulonefritis membranoproliferativa (GNMP) es una afección poco frecuente y, desde 1980, su incidencia ha disminuido en los países desarrollados, debido probablemente al descenso de ciertas infecciones bacterianas y al mayor uso de antibióticos. La clasificación de la GNMP se basa en los hallazgos de la IF en la biopsia renal, con un grupo de GNMP que presentan depósitos aislados o predominantes de C3 y otro en el que, además de C3, se observan depósitos de inmunoglobulinas (IgG, IgA, IgM). Las primeras corresponden a anomalías en el sistema del complemento, con una hiperactividad desregulada de la vía alterna del mismo, e incluyen la enfermedad por depósitos densos y la GN C3. Las segundas se deben a un depósito de inmunocomplejos que activan secundariamente al complemento e incluyen casos secundarios a infecciones, tumores, enfermedades sistémicas o casos idiopáticos en los que no se logra identificar el antígeno causante.

Etiopatogenia

Las GNMP con depósitos de inmunoglobulinas son el tipo más frecuente, sobre todo las debidas a infecciones. Existen numerosas enfermedades infecciosas que pueden causarla y probablemente su incidencia en los países menos desarrollados sea relativamente alta. En las regiones desarrolladas, la principal causa es la infección por el virus de la hepatitis C y la crioglobulinemia asociada. La GN C3 y la enfermedad por depósitos densos son menos frecuentes. La hiperactividad del complemento puede deberse a mutaciones en los genes que codifican proteínas reguladoras del complemento, como el factor H, o a autoanticuerpos dirigidos contra estas proteínas, como el factor nefrítico C3 *(C3NeF).*

Una de las características más relevantes de la GNMP es el hallazgo frecuente de hipocomplementemia. En las GNMP por inmunocomplejos se observa una disminución de los valores séricos de los componentes iniciales C1q, C4 y C2 del complemento, lo que sugiere una activación por la vía clásica, mientras que en la GNMP por trastornos específicos del complemento se encuentra hipocomplementemia C3 más frecuentemente.

Por último, se han descrito series de casos de GNMP asociados a gammapatías monoclonales, cuya patogenia es incierta.

Anatomía patológica

Se caracteriza por una intensa proliferación de células y matriz mesangial, que penetra en las paredes capilares para producir una imagen característica de engrosamiento con doble contorno. En la ME se observan depósitos subendoteliales, aunque en las GNMP mediadas por complemento se observan, además, depósitos subendoteliales e intramembranosos. Los depósitos en estas últimas entidades son más osmiofílicos e intensos, sobre todo en la enfermedad por depósitos densos.

Cuadro clínico

Es más frecuente en sujetos jóvenes. La presentación clínica puede consistir en síndrome nefrótico (50%), síndrome nefrítico (25%) o proteinuria y microhematuria asintomáticas (25%).

Pronóstico y tratamiento

El pronóstico y el tratamiento de las GNMP por inmunocomplejos dependen de la enfermedad causante. En las formas idiopáticas no tratadas, el pronóstico es malo, excepto en las presentaciones más benignas. Un 60%-65% de los casos precisa diálisis a los 10 años del diagnóstico. Los ciclos prolongados de glucocorticoides pueden influir favorablemente en la enfermedad, pero no hay estudios controlados. Igualmente, se han publicado series de casos tratados con glucocorticoides más micofenolato, con resultados positivos. Series recientes de pacientes tratados con *rituximab* muestran datos alentadores. En las GNMP mediadas por complemento no existen tratamientos de probada eficacia, aunque los esteroides más micofenolato de mofetilo han sido eficaces en algunos pacientes. El bloqueo del complemento con *eculizumab* se ha ensayado en casos resistentes, con resultados diversos. Mientras que la GNMP por inmunocomplejos recidiva en un 30% de los casos tras el trasplante renal, la recidiva es mucho más frecuente en los casos mediados por complemento.

Glomerulonefritis primarias que se presentan con síndrome nefrítico o deterioro de la función renal

Glomerulonefritis aguda postinfecciosa

Concepto

La glomerulonefritis aguda (GNA) postinfecciosa es un cuadro clínico caracterizado por una inflamación glomerular aguda precedida por un proceso infeccioso, que cursa con un síndrome nefrítico en la mayoría de los casos y que tiende a la recuperación espontánea de la normalidad. Su incidencia ha disminuido mucho en los países desarrollados en las últimas décadas, en paralelo a la de la GNMP. Aunque la infrecuente realización de biopsias renales no permite afirmarlo, diversos datos sugieren que su incidencia en países con condiciones sociosanitarias deficientes se mantiene elevada. Teóricamente, cualquier agente infeccioso puede desencadenar una GNA. No obstante, la GNA postestreptocócica es la forma más frecuente y mejor estudiada.

Etiopatogenia

La GNA postinfecciosa es una enfermedad causada por el depósito de complejos inmunes relacionados con antígenos específicos del agente infeccioso responsable. Casi todas las GNA de origen estreptocócico proceden de una infección faringoamigdalar o cutánea previa. Una forma especial de GNA postinfecciosa es la denominada GN IgA dominante asociada a infecciones por estafilococo. Se caracteriza por cuadros graves, con fracaso renal agudo, hematuria y proteinuria, que tienen un pronóstico desfavorable en muchos casos pese al tratamiento de la infección. En la biopsia presentan depósitos de IgA predominantes, en contraposición con el depósito de IgG y C3 habitual en otras GN agudas postinfecciosas.

Anatomía patológica

La GNA postinfecciosa se caracteriza por proliferación endocapilar difusa acompañada de infiltración leucocitaria (polimorfonucleares y monocitos/macrófagos) (fig. 101-3). Por IF se observan depósitos granulares de IgG y C3 en las paredes capilares y/o el mesangio glomerular, y al ME se observan depósitos nodulares voluminosos situados por fuera de la MBG, denominados *jorobas (humps).*

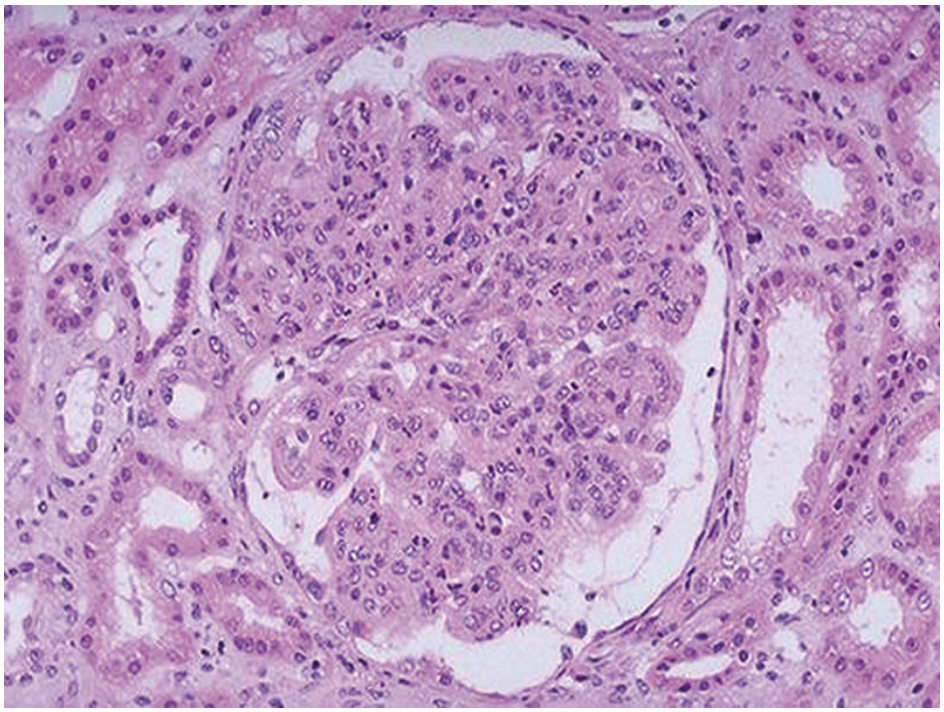


FIGURA 101-3 Glomerulonefritis aguda postinfecciosa. Glomérulo con intensa proliferación celular endocapilar e infiltración por polimorfonucleares (tinción de PAS, ×200).

Cuadro clínico

El cuadro clínico de la GNA postestreptocócica es aplicable, con algunas variantes, a todas las GNA postinfecciosas. La GNA postestreptocócica predomina en la infancia, con una prevalencia máxima entre los 2 y los 12 años, aunque puede ocurrir a cualquier edad. En el adulto, la GNA postinfecciosa es más frecuente en pacientes diabéticos, alcohólicos y drogadictos.

Es característico un período de latencia entre la infección y el inicio de las manifestaciones clínicas de afección glomerular. La presentación clínica habitual es la de un síndrome nefrítico. La hematuria macroscópica es frecuente (30%). El edema es uno de los signos más constantes (90%), así como la hipertensión arterial (75%). En sujetos ancianos, el síndrome nefrítico puede manifestarse como insuficiencia cardíaca refractaria al tratamiento. El grado de deterioro de la función renal no suele ser importante, pero algunos casos presentan oliguria prolongada y deterioros más graves y persistentes de la función renal.

Más del 90% de los enfermos con GNA postinfecciosa muestran un descenso transitorio del componente C3 del complemento sérico en las fases iniciales de la enfermedad, con C1q y C4 normales. El C3 se normaliza en el plazo de 8-12 semanas. En los casos típicos de GNA postestreptocócica en niños, con un cuadro clínico típico, no se indica la realización de biopsia renal. Esta se reserva para los casos atípicos o de mala evolución.

Pronóstico y tratamiento

Las formas postestreptocócicas epidémicas tienen un pronóstico uniformemente bueno en el niño y el adolescente. La evolución es algo menos favorable en las formas esporádicas del adulto. Un número pequeño pero indeterminado de pacientes desarrolla oliguria prolongada o anuria, junto con proliferación extracapilar en más del 50% de los glomérulos, lo que condiciona un pronóstico más desfavorable.

El tratamiento es sintomático, dado que la mayoría de los casos se resuelven espontáneamente en pocos días/semanas. La dieta sin sal, el control de líquidos y el tratamiento de la hipertensión son la base del cuidado de estos pacientes, junto con el tratamiento específico de la infección responsable. En los casos con progresión a la insuficiencia renal grave, se han usado glucocorticoides a dosis elevadas, con algunos resultados favorables. No obstante, no existen estudios controlados al respecto.

Glomerulonefritis rápidamente progresiva

La glomerulonefritis rápidamente progresiva (GNRP) se caracteriza por una insuficiencia renal intensa asociada a lesiones de proliferación del epitelio glomerular con formación de semilunas en un elevado porcentaje de glomérulos. Se conoce también como *GN extracapilar* o *GN con semilunas (crescentic GN).* El cuadro clínico consiste fundamentalmente en una insuficiencia renal rápidamente progresiva en cuestión de semanas o pocos meses, acompañada de hematuria (frecuentemente macroscópica) y proteinuria (en general no nefrótica). La hipertensión no es un hecho distintivo, al menos en la fase aguda. Según su mecanismo patogénico, las GNRP se dividen en tres tipos fundamentales (cuadro 101-4):

1. *GNRP de tipo I*. Causadas por anticuerpos anti-MBG. Se observan de modo característico en el síndrome de Goodpasture, pero también existe una forma exclusivamente renal sin hemorragia pulmonar.
2. *GNRP de tipo II*. Provocadas por el depósito de complejos inmunes. Pueden ser idiopáticas, secundarias a otros procesos o sobreañadidas a una nefropatía previa.
3. *GNRP de tipo III o pauciinmunes*. Constituyen el grupo más frecuente y se consideran una forma exclusivamente renal de vasculitis necrosante sistémica de vaso pequeño. Un porcentaje considerable presenta positividad para los ANCA.

Cuadro 101-4 Clasificación de las glomerulonefritis rápidamente progresivas

GNRP de tipo I (por anticuerpos anti-MBG)

Idiopática
Síndrome de Goodpasture

GNRP de tipo II (por complejos inmunes)

Idiopática
Postinfecciosa (GNA postestreptocócica, endocarditis infecciosa, infección de la derivación ventriculoperitoneal, sepsis)

Sistémica (LES, vasculitis IgA, crioglobulinemia mixta esencial, policondritis recidivante, neoplasias)
Sobreañadida a otra nefropatía (glomerulonefritis mesangiocapilar, nefropatía mesangial IgA, nefropatía membranosa)

GNRP de tipo III (inmunonegativa o pauciinmune)

Idiopática con ANCA positivos
Granulomatosis con poliangitis
Poliangitis microscópica

Otras GNRP

Tipo IV (anti-MBG y ANCA positivos)

ANCA: anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos; GNA: glomerulonefritis aguda; LES: lupus eritematoso sistémico; MBG: membrana basal glomerular.

Dada la coexistencia de anticuerpos anti-MBG y de ANCA observada en algunos pacientes con GNRP, se ha propuesto añadir a la clasificación una *GNRP de tipo IV*, que incluiría estos casos de patogenia mixta.

Glomerulonefritis rápidamente progresiva de tipo I (por anticuerpos anti-MBG)

Constituye alrededor del 20% de las GNRP. La enfermedad está causada por anticuerpos específicos dirigidos contra un antígeno propio de la región NC1 de las cadenas α-3 del colágeno IV presente en la MBG (antígeno de Goodpasture). Los anticuerpos anti-MBG se detectan también en el suero de los pacientes. La causa de la formación de estos autoanticuerpos es desconocida. En alrededor de la mitad de los casos, la nefropatía se acompaña de hemorragia pulmonar y de anticuerpos que reaccionan con la membrana basal de los alvéolos pulmonares, lo que constituye el *síndrome de Goodpasture*. Los casos restantes cursan sin hemorragia pulmonar y, por consiguiente, se consideran formas idiopáticas de la GNRP de tipo I.

La GNRP por anticuerpos anti-MBG afecta de modo preferente a adultos jóvenes y es algo más frecuente en los varones. Puede ir precedida por una infección respiratoria alta o una exposición reciente a hidrocarburos o disolventes orgánicos volátiles. La hemorragia pulmonar puede ser masiva y comprometer la vida del paciente, o bien discreta y pasar desapercibida a menos que se recurra a ciertas exploraciones (TC de alta resolución, búsqueda de hemosiderófagos en el esputo). La asociación de GN y hemorragia pulmonar *(síndrome renopulmonar)* se puede observar en otras afecciones, particularmente en vasculitis sistémicas.

Los riñones son de tamaño normal y la biopsia evidencia una GN con abundantes semilunas epiteliales. De forma característica, la IF muestra depósitos lineales de IgG a lo largo de la MBG, pero en la ME no se objetivan depósitos electrodensos. El diagnóstico serológico se basa en la presencia de anticuerpos anti-MBG en el suero del paciente. Los valores de C3 sérico son normales. Hasta un 30% de los casos son también positivos para ANCA.

El pronóstico es desfavorable, con insuficiencia renal irreversible excepto en los casos tratados precozmente o que muestran un porcentaje de semilunas relativamente bajo. El tratamiento incluye recambios plasmáticos (7-14 sesiones), pulsos de glucocorticoides (500-1.000 mg i.v. de metilprednisolona al día durante 3 días consecutivos), y a continuación glucocorticoides p.o. (1 mg/kg de peso y día de prednisona durante 2-4 semanas y reducir progresivamente a lo largo de 6 meses) y ciclofosfamida (2 mg/kg de peso y día durante 3 meses). No obstante, en casos con semilunas en el 100% de los glomérulos, semilunas circunferenciales de carácter fibroso y acelular (lo que indica que ha transcurrido ya un cierto tiempo desde su aparición) o persistencia de anuria tras varias semanas de tratamiento, se aconseja un tratamiento inmunodepresor menos enérgico y de menor duración.

En casos similares con hemorragia pulmonar (síndrome de Goodpasture), el tratamiento debe estar enfocado a la resolución de la hemorragia (pulsos de glucocorticoides, ciclofosfamida, recambios plasmáticos), y se suspenderá una vez resuelta esta si no hay posibilidades de recuperación de la función renal. Aunque existe más experiencia con ciclofosfamida oral, algunos casos han sido tratados con choques intravenosos de ciclofosfamida cada 3-4 semanas, de forma similar al tratamiento de las GNRP de tipo III.

Al contrario que en las GNRP de tipos II o III o las GNRP en el contexto de vasculitis, no existe tendencia a los rebrotes, por lo que, en principio, no se debe prescribir un tratamiento de mantenimiento. A pesar de ello, algunos autores han recomendado el uso de micofenolato o azatioprina durante 1 año tras la suspensión de ciclofosfamida. Se aconseja no efectuar un trasplante renal hasta pasados al menos 6 meses del brote inicial. La aparición de una GNRP por anti-MBG se ha descrito en el riñón trasplantado de pacientes con enfermedad de Alport, ya que estos pacientes carecen del antígeno de Goodpasture en sus propias membranas basales y, por tanto, nunca desarrollaron tolerancia inmunológica para este antígeno.

Glomerulonefritis rápidamente progresiva de tipo II (por complejos inmunes)

Esta variedad representa actualmente el 10%-20% de los casos de GNRP. En la mayoría de los casos, la nefropatía es secundaria a ciertas infecciones (estreptocócicas, estafilocócicas, endocarditis, derivación ventriculoperitoneal infectada) o a una enfermedad sistémica (LES, vasculitis IgA crioglobulinemia), pero en algunos casos se sobreañade a una nefropatía glomerular preexistente (GNMP, NIgA, NM). Por último, en un pequeño porcentaje de casos no se identifica la enfermedad causal y se consideran formas idiopáticas de GNRP de tipo II.

En la GNRP de tipo II idiopática, la existencia de depósitos inmunes de tipo granular sugiere un mecanismo patogénico relacionado con la formación de complejos inmunes. La detección de crioglobulinas puede ser positiva y el C3 puede estar disminuido. Además de las características semilunas epiteliales, la biopsia renal muestra en algunos casos proliferación endocapilar asociada. La IF se caracteriza por depósitos granulares de IgG, IgM y C3 difusos y de ubicación capilar o mesangial. La ME confirma la existencia de depósitos electrón-densos. En las formas secundarias de GNRP por complejos inmunes, tanto las manifestaciones clínicas como los datos de laboratorio y la biopsia renal presentan a menudo aspectos que orientan hacia el diagnóstico de la enfermedad original.

A diferencia de otros tipos de GNRP, esta variedad puede tener una mayor tendencia a la recuperación espontánea, sobre todo en casos de origen postinfeccioso. En general, se recomienda un tratamiento con pulsos

de metilprednisolona (1 g i.v. durante 3 días), seguido de prednisona p.o. (1 mg/kg de peso y día durante 4 semanas y reducción hasta suspender en 3 meses). No obstante, en los casos graves (porcentaje de semilunas elevado, insuficiencia renal grave), se tiende a aplicar un tratamiento similar al de la GNRP de tipo III. En los casos asociados a otras entidades (LES, crioglobulinemia), se aplicará el tratamiento indicado para estas entidades.

Glomerulonefritis rápidamente progresiva de tipo III (inmunonegativa)

En la actualidad, es la forma más frecuente de GNRP, ya que constituye el 50%-70% de los casos. Se caracteriza por la ausencia de depósitos inmunes en el glomérulo y por la presencia en el suero de anticuerpos de tipo ANCA. Este tipo de GN incluye la afección renal de vasculitis sistémicas como la granulomatosis con poliangitis, la poliangitis microscópica y y la granulomatosis eosinofílica con poliangitis, así como una forma exclusivamente renal o idiopática.

La GNRP de tipo III idiopática se considera una forma de vasculitis necrosante de vaso pequeño limitada al riñón, es decir, sin manifestaciones sistémicas. La enfermedad predomina en sujetos de más de 50 años, aunque puede sobrevenir a cualquier edad y es más frecuente en los varones. Suele estar precedida de un cuadro seudogripal y, en algunos casos, de manifestaciones sugestivas de proceso sistémico (fiebre, artralgias o dolor abdominal). Las manifestaciones renales son similares a las observadas en otras GNRP. El dato serológico más característico es el hallazgo de ANCA positivos en el 75%-90% de los casos, con especificidad para la mieloperoxidasa (MPO) o para la proteinasa 3 (PR3). La biopsia renal muestra una GN proliferativa con semilunas y, a menudo, lesiones necrosantes segmentarias o difusas del ovillo glomerular. En general, no se detectan lesiones evidentes de necrosis en los vasos renales. La IF es, por definición, negativa (pauciinmune). No se observan depósitos electrón-densos en el ME.

El tratamiento debe separarse en dos fases. Durante la primera, o tratamiento de inducción, el objetivo debe ser la recuperación de la función renal, total o parcialmente. El grado de eficacia de dicha recuperación dependerá fundamentalmente de la precocidad del tratamiento, por lo que es

fundamental un correcto diagnóstico (realización de biopsia renal) lo antes posible. El tratamiento inicial consiste en pulsos de metilprednisolona (500-1.000 mg i.v. al día durante 3 días consecutivos), y a continuación prednisona p.o. (1 mg/kg de peso y día y reducción progresiva hasta alcanzar una dosis de mantenimiento) y ciclofosfamida. Existe evidencia de que los pulsos de ciclofosfamida (0,5-1 g/m^2, con dosis ajustadas a la función renal) administrados mensualmente tienen una eficacia similar a la de la ciclofosfamida p.o. (2 mg/kg de peso y día), pero con menos efectos secundarios y una menor dosis acumulada total del fármaco. En pacientes con insuficiencia renal grave o con hemorragia pulmonar asociada, se recomienda un ciclo de recambios plasmáticos. El rituximab, administrado solamente con glucocorticoides o con uno o dos pulsos de ciclofosfamida sin terapia de mantenimiento, puede ser una alternativa válida al clásico esquema con ciclofosfamida. Generalmente, la fase de inducción suele ser de unos 6 meses. Tras esta fase, se debe iniciar el tratamiento de mantenimiento, cuyo objetivo es la prevención de recaídas. Las dosis bajas de glucocorticoides y la azatioprina (1-2 mg/kg de peso y día) han mostrado hasta el momento la mayor eficacia terapéutica. La duración del mantenimiento debe prolongarse al menos 18-24 meses y siempre según las características del paciente. Estudios recientes muestran que el rituximab en dosis bajas (500 mg semestrales) puede ser una terapia de mantenimiento más efectiva que la azatioprina. El micofenolato es una alternativa para el mantenimiento en pacientes que no toleren azatioprina o rituximab.

En casos de diagnóstico tardío, con lesiones histológicas avanzadas o cuando no existe recuperación de la función renal tras un período de tratamiento, es aconsejable evitar un tratamiento agresivo y asegurar la supervivencia del paciente con hemodiálisis periódicas.

Otras glomerulonefritis

Glomerulonefritis mesangial no IgA, nefropatía IgM y nefropatía C1q

Algunos pacientes con síndrome nefrótico muestran en la biopsia una GN proliferativa mesangial sin depósitos predominantes de IgA. En otras ocasiones, el hallazgo principal en la IF son depósitos relativamente intensos y predominantes de IgM o de C1q. Existe discusión acerca de si se trata de entidades con una patogenia y un perfil clínico-terapéutico independiente o si deben considerarse variantes de GSF primaria con características peculiares en la IF. El cuadro clínico más frecuente es un síndrome nefrótico, resistente a los glucocorticoides en la mayoría de los casos, aunque algunos responden de manera muy similar a la de las LM. En general, se recomienda un tratamiento similar al de las GSF.

Glomerulonefritis fibrilares e inmunotactoides

Se caracterizan por el depósito glomerular de proteínas fibrilares no amiloides de pequeño tamaño (diámetro de 20 nm), orientadas de modo aleatorio (fibrilares) o por estructuras de mayor tamaño (diámetro de 30 a 50 nm), en paralelo y en forma de microfibras o microtúbulos (inmunotactoides). En ambos casos, la tinción con rojo Congo es negativa, lo que descarta su origen amiloide. Los glomérulos pueden presentar alteraciones diversas en la MO, pero el diagnóstico depende del estudio con el ME. La GN inmunotactoide puede asociarse con afecciones linfoproliferativas. Se ha identificado recientemente una proteína (DNAJB9) como posible biomarcador muy específico de las GN fibrilares. La mayoría de los pacientes presentan proteinuria nefrótica y rápido deterioro de la función renal. Se ha descrito evolución favorable en algunos casos tratados con rituximab, aunque la experiencia es escasa. También se ha observado su recidiva en el trasplante renal.

Bibliografía especial

De Vriese AS, Glassock RJ, Nath KA, Sethi S, Fervenza FC. A Proposal for a Serology-Based Approach to Membranous Nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28:421–430.

Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, Khouatra C, Aumaître O, Cohen P. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2014;371:1771–1780.

Maas RJ, Deegens JK, Smeets B, Moeller MJ, Wetzels JF. Minimal change disease and idiopathic FSGS: manifestations of the same disease. *Nat Rev Nephrol*. 2016;12:768–776.

Rauen T, Eitner F, Fitzner C, Sommerer C, Zeier M, Otte B, et al. Intensive Supportive Care plus Immunosuppression in IgA Nephropathy. *N Engl J Med*. 2015;373:2225–2236.

Smith RJH, Appel GB, Blom AM, Cook HT, D'Agati VD, Fakhouri F, et al. C3 glomerulopathy - understanding a rare complement-driven renal disease. *Nat Rev Nephrol*. 2019;15:129–143.

102

Nefropatías glomerulares secundarias

L.F. Quintana Porras

Concepto

Diversas enfermedades sistémicas pueden causar lesión glomerular y la glomerulopatía puede ser el hallazgo predominante o una manifestación subclínica, solapada por el compromiso de otros órganos. Esta afección glomerular se denomina *secundaria*, para diferenciarla de la enfermedad glomerular primaria en la que la afección se limita a los riñones. El abordaje ideal de las nefropatías glomerulares se basa primero en identificar el síndrome de inicio clínico (p. ej., nefrítico o nefrótico), después definir el patrón histopatológico mediante la biopsia renal (p. ej., proliferativo extracapilar, membranoso, etc.) y, finalmente, establecer la etiología de la lesión glomerular en el contexto clínico de cada paciente. La autoinmunidad, las infecciones por virus y las complicaciones derivadas del uso de medicamentos suelen ser causas frecuentes y pueden coexistir varias etiologías en un mismo paciente.

Enfermedades autoinmunes

Lupus eritematoso sistémico

El compromiso renal es frecuente en el LES; se trata de una complicación seria que incrementa la morbimortalidad de esta enfermedad. Entre un 30%-75% de los pacientes con LES presentan evidencia clínica de enfermedad renal y existe una amplia variabilidad mundial en su prevalencia debido a que el riesgo de desarrollar nefropatía lúpica (NL) depende de las diferencias étnicas, la predisposición genética y su interacción con el ambiente. Existen diversos patrones histológicos de lesión renal asociados al LES, y estos pueden afectar a todos los compartimentos del tejido renal; si bien la lesión glomerular constituye el hallazgo patológico más frecuente, la inflamación y/o fibrosis tubulointersticial tiene un valor pronóstico indudable.

La NL se considera el prototipo de las enfermedades mediadas por inmunocomplejos circulantes, constituidos principalmente por antígenos del nucleosoma (DNA nativo + histonas), IgG y complemento. Estos pueden demostrarse mediante inmunofluorescencia (IF) durante la evaluación de la biopsia renal. Con el fin de unificar criterios histológicos de una forma reproducible y práctica, la Sociedad Internacional de Nefrología (2004) clasifica las lesiones glomerulares en el LES en seis categorías.

El *tipo I* o *enfermedad mínima mesangial* se caracteriza por la presencia de depósitos inmunes identificados por IF y/o microscopio electrónico (ME) y por la ausencia de lesiones en el examen con microscopia óptica (MO). La NL *proliferativa mesangial* o *de tipo II* se caracteriza por proliferación de las células del mesangio y la expansión de la matriz mesangial en la MO. La IF evidencia escasos depósitos granulares de inmunoglobulinas y complemento de localización subepitelial y endotelial, y el ME pone de manifiesto depósitos densos con idéntica localización. La NL *proliferativa focal* o *de tipo III* se define en la MO por la presencia de proliferación endo- o extracapilar, que afecta a menos del 50% de los glomérulos. Las lesiones se asocian con depósitos subendoteliales en la ME y siempre se debe evaluar el índice de cronicidad de las lesiones.

La NL *proliferativa difusa* o *de tipo IV* se caracteriza por una proliferación endocapilar y/o extracapilar que compromete más del 50% de los glomérulos evaluados y engrosamiento acusado de las paredes capilares en asa de alambre, que se produce por la presencia masiva de depósitos predominantemente subendoteliales, infiltración por polimorfonucleares, áreas de necrosis, cariorrexis, trombos capilares y cuerpos de hematoxilina. En algunos casos se observa además una proliferación extracapilar extensa, tipo glomerulonefritis rápidamente progresiva (GNRP), lesiones propias de vasculitis. La IF y la ME demuestran la difusión de las lesiones y su localización tanto mesangial como capilar. La clase IV debe subclasificarse en segmentaria (IV-S), cuando la lesión compromete menos del 50% del penacho glomerular, o global (IV-G), si más del 50% del penacho glomerular está afecto, y siempre se debe añadir la valoración de los índices de actividad y cronicidad de las lesiones. Ejemplos de lesiones «activas» son la presencia de proliferación extracapilar (semilunas), la proliferación glomerular difusa y la infiltración inflamatoria del intersticio (fig. 102-1). Por el contrario, las lesiones de cronicidad indican fibrosis y comprenden fundamentalmente la esclerosis glomerular y la fibrosis intersticial.

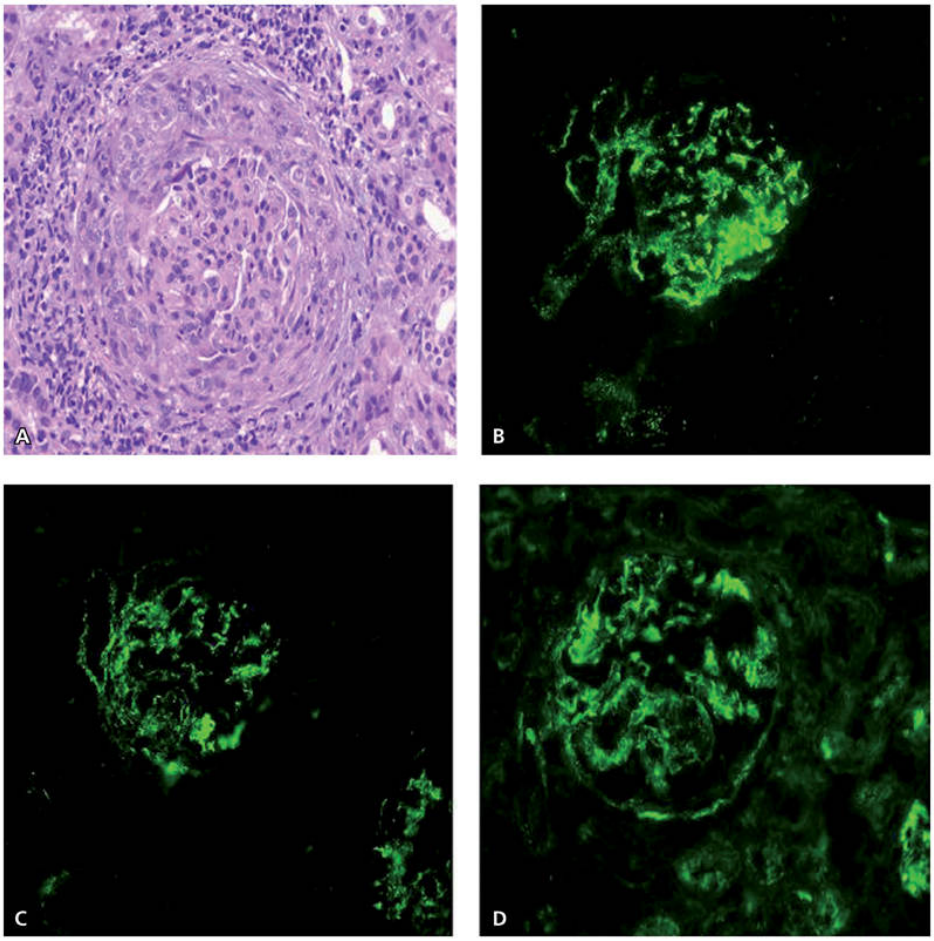


FIGURA 102-1 Lesiones activas de glomerulonefritis lúpica de tipo IV-S. **A.** Glomérulo con presencia de una semiluna celular, rodeado de un moderado infiltrado inflamatorio de tipo linfocitario (tinción de PAS ×200). En el estudio de IF directa se observan depósitos *(en color verde)* de predominio mesangial de C1q **(B),** C3 **(C)** e IgG **(D)** (×200).

La NL *membranosa* o *de tipo V* se caracteriza por engrosamiento difuso de la pared capilar glomerular en la MO y por la presencia de depósitos inmunes subepiteliales en IF y ME acompañadas en general de mayor proliferación mesangial y de depósitos situados también en el mesangio glomerular. Finalmente, la NL *de tipo VI* se caracteriza por la *esclerosis global* de más del 90% de los glomérulos evaluados.

Las alteraciones tubulointersticiales suelen presentarse asociadas a la enfermedad glomerular y, de forma muy ocasional, son la única manifestación renal del LES. Igualmente, las alteraciones vasculares son frecuentes en el riñón de estos pacientes. Ambos tipos de alteración

influyen directamente en el pronóstico de la enfermedad renal. Es importante destacar que hasta un 10% de estos pacientes pueden presentar trombos en capilares glomerulares y otros vasos sanguíneos en relación con la coexistencia de anticuerpos antifosfolipídicos. La trombosis glomerular puede acompañarse de mesangiólisis, interposición mesangial con duplicación de la membrana basal glomerular (MBG) y aparición de material subendotelial en el ME. Estos hallazgos son semejantes a los descritos en otros tipos de microangiopatía trombótica.

Los depósitos glomerulares de la NL contienen IgG y C3, así como IgM, IgA, fibrina, C1q, C4, C3 proactivador (C3PA) y properdina. La presencia de C1q es muy frecuente y contribuye al diagnóstico diferencial de otras nefropatías glomerulares (v. fig. 102-1).

Las *manifestaciones clínicas* de la NL son muy variadas y, aunque las lesiones histológicamente más marcadas tienen una tendencia a dar lugar a manifestaciones clínicas más graves, la histología renal no se puede predecir con certeza a partir del cuadro clínico. La prevalencia de síndrome nefrótico en la NL focal es inferior al 20% y, en general, no existe HTA o insuficiencia renal. La NL proliferativa difusa puede cursar con proteinuria moderada, síndrome nefrótico, microhematuria, HTA e insuficiencia renal. La NL clase V se caracteriza por proteinuria, acompañada en general de síndrome nefrótico y microhematuria. Si bien los hallazgos en la biopsia renal se suelen encuadrar en alguna de estas clases de nefropatía, también puede encontrarse la coexistencia de formas mixtas o la transformación de un tipo hacia otro distinto, ya sea de forma espontánea o inducida por el tratamiento.

Las *anomalías serológicas* son habituales en los pacientes con NL, especialmente durante las exacerbaciones. Estas anomalías, más frecuentes en los pacientes no tratados, consisten en niveles elevados de anticuerpos anti-DNA nativo y, de modo característico, disminución muy acusada de los componentes iniciales (C1q, C4 y C2) y tardíos (C3 y C5) del complemento sérico, así como de la actividad hemolítica total. También es frecuente observar una activación adicional de la vía alternativa, con descenso de los niveles de properdina y C3 proactivador (C3PA). A diferencia de otros tipos histológicos, la NL de tipo V puede presentarse sin estos hallazgos serológicos característicos del LES. Las alteraciones analíticas pueden aparecer varios meses antes de las primeras manifestaciones de la

nefropatía, y por ello debe controlarse de forma periódica en estos pacientes la proteinuria y el sedimento urinario y practicarse una biopsia renal siempre que la proteinuria sea superior a 500 mg/día o se detecten alteraciones en el sedimento urinario o la función renal.

El *pronóstico* de los pacientes con NL difiere según el tipo de nefropatía que presentan, incluso con independencia del tratamiento empleado. La supervivencia ha mejorado considerablemente durante las últimas décadas, pero la presencia de NL clase III/IV es aún un factor de mal pronóstico en el paciente con LES y aproximadamente un 20% de estos pacientes progresan hasta la insuficiencia renal crónica avanzada. El riesgo de requerir tratamiento sustitutivo renal es inferior al 10% en la clase V y extremadamente bajo en las clases I y II.

El *tratamiento* de la NL se basa en el tipo histopatológico. Se compone de una primera fase de *inducción a la respuesta* y una segunda de *mantenimiento de la respuesta.* En los pacientes con NL clase I no está indicado un tratamiento específico, y aquellos con diagnóstico de la clase II tienen una supervivencia renal superior al 90% y suelen tratarse con dosis moderadas de glucocorticoides, pero suficientes para controlar las manifestaciones extrarrenales de la enfermedad, con adición de hidroxicloroquina 200 mg al día.

En los pacientes con NL de clase III, el tratamiento de inducción se basa en el uso de prednisona a dosis de 1 mg/kg al día durante 3-4 semanas asociado a un derivado del ácido micofenólico. Si la respuesta es completa se reduce progresivamente la dosis de prednisona y a partir de los 6 meses reducción progresiva de la dosis de micofenolato; la terapia se mantendrá durante un mínimo de 3 años.

Los pacientes con NL clase IV deben tratarse de forma precoz, para evitar el desarrollo y la progresión a enfermedad renal crónica. La supervivencia en la actualidad es superior al 80% a los 5 años y al 60% a los 10 años, con regímenes terapéuticos de inducción que incluyen glucocorticoides a dosis altas (prednisona p.o. 1 mg/kg de peso y día) y ciclofosfamida i.v. (500 mg/15 días durante 3 meses) o derivados del ácido micofenólico como el micofenolato de mofetilo (2-3 g/día) o el micofenolato sódico (720-1.440 mg/día). En las formas graves con proliferación extracapilar se ha sugerido el empleo previo de bolo de metilprednisolona (500 mg/día i.v. durante 3 días). Los resultados son

mejores cuando existen lesiones glomerulares activas (necrosis, proliferación celular, etc.) que en presencia de lesiones esclerosantes. La elección de ciclofosfamida o derivados del ácido micofenólico depende de consideraciones clínicas (hay mejor respuesta con ciclofosfamida en pacientes con GNRP) y del riesgo individual de desarrollar toxicidad farmacológica (las mujeres en edad fértil prefieren evitar la toxicidad ovárica relacionada con la ciclofosfamida). A pesar de conseguir habitualmente respuestas clínicas tempranas con el tratamiento de inducción, el riesgo de recaída de la NL proliferativa es superior al 50%. Además, el tratamiento no está libre de efectos colaterales mayores y requiere un control clínico y analítico muy cuidadoso. Por ello, actualmente se insiste en pautas secuenciales que incluyen inicialmente la administración de ciclofosfamida con dosis menores (fase de inducción), seguida de otros inmunodepresores como el micofenolato o la azatioprina (fase de mantenimiento). Los pacientes con NL de tipo V tienen un pronóstico relativamente bueno y, aun cuando la remisión del síndrome nefrótico con glucocorticoides rara vez es completa, la supervivencia renal a los 5 años es superior al 80%.

Para prevenir la progresión de la enfermedad renal crónica en estos pacientes es fundamental seguir las pautas de nefroprotección recomendadas en esta situación clínica (v. cap. 98, Enfermedad renal crónica). En presencia de IRC avanzada (FG inferior a 15 mL/min) se recurre a la diálisis o al trasplante renal.

Vasculitis sistémicas

Las vasculitis de gran vaso no se acompañan habitualmente de lesiones glomerulares y, en las de vaso mediano, como la poliarteritis nudosa clásica, los glomérulos se colapsan de forma indirecta por isquemia, lo que puede manifestarse como proteinuria de rango no nefrótico e insuficiencia renal progresiva, pero con un sedimento urinario normal (v. sección VII, Reumatología y enfermedades sistémicas). La afección en forma de glomerulonefritis (GN) es frecuente en las entidades que se detallan a continuación.

Vasculitis asociadas a anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos

Las vasculitis necrosantes sistémicas asociadas a anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos (ANCA) incluyen la poliangitis microscópica, la granulomatosis con poliangitis y la granulomatosis eosinofílica con poliangitis (v. sección VII, Reumatología y enfermedades sistémicas). En ellas, es frecuente el desarrollo de GN y, aunque estas enfermedades tienen aspectos clínico-patológicos distintivos, la afección renal es común a todas ellas y habitualmente consiste en una GN necrosante con proliferación extracapilar y sin depósitos significativos de inmunoglobulinas, C3, C4 (pauciinmune), hallazgos que definen la GNRP de tipo III. Sin embargo, estudios recientes han confirmado que existe activación de la vía alternativa del complemento y depósitos glomerulares de C5a en pacientes con GN asociada a ANCA de mal pronóstico. Además, existe un 10% de pacientes en los que, a pesar de cursar con una vasculitis necrosante sistémica de pequeño vaso y afección renal, la determinación de ANCA es negativa.

En 2010 se estableció un sistema de clasificación de la GN asociada a ANCA que comprende cuatro tipos: focal (si más del 50% de los glomérulos son normales), proliferativo extracapilar (si en más del 50% hay proliferación extracapilar), esclerótico (si más del 50% de los glomérulos están esclerosados) y mixto (cuando no se puede clasificar en ninguno de estos tres grupos). Este sistema ha sido validado en varias cohortes, demostrando tener valor pronóstico, pues el riesgo de enfermedad renal avanzada después de 5 años es máximo en el tipo esclerótico y el tipo focal tiene el mejor pronóstico.

Poliangitis microscópica

Consiste en una vasculitis necrosante que afecta a vasos pequeños, principalmente a arteriolas de pequeño calibre, capilares y vénulas, con especial predilección por los capilares glomerulares y en ocasiones los capilares pulmonares, por lo que puede presentarse como un síndrome renopulmonar. En algunos casos puede coexistir arteritis necrosante de arterias de pequeño tamaño e incluso de tamaño mediano (fig. 102-2).

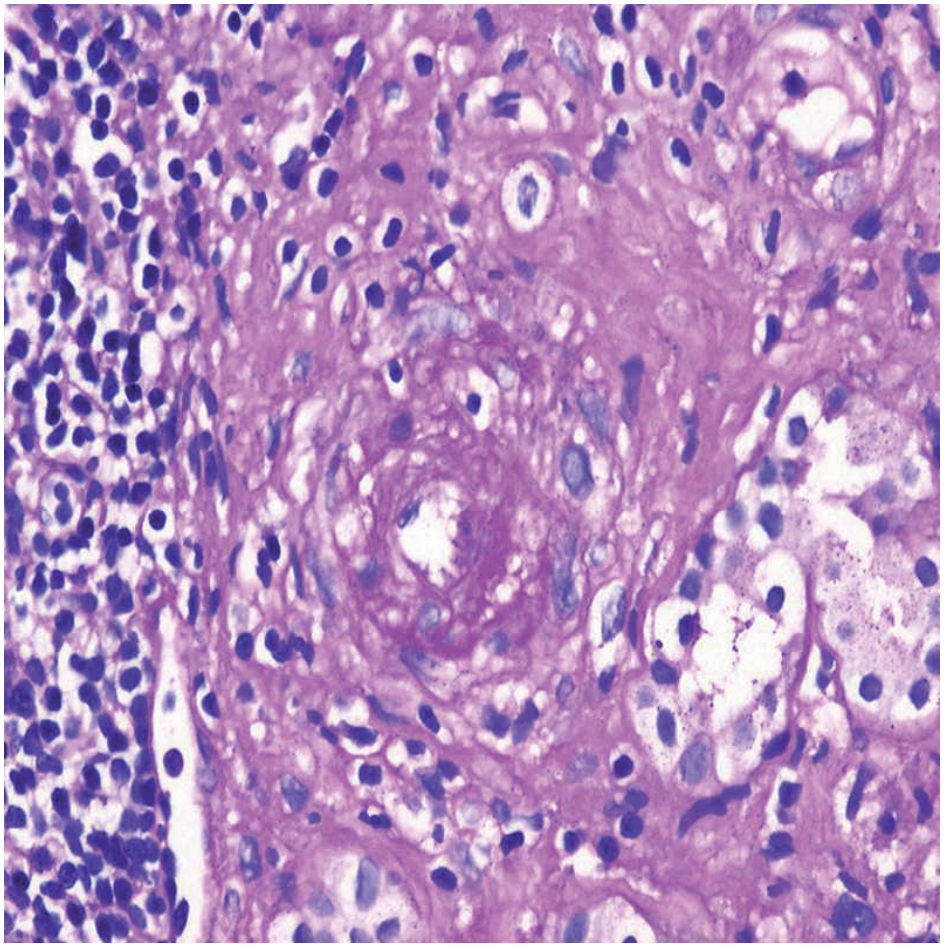


FIGURA 102-2 Vasculitis asociada a ANCA. Imagen de una arteria de pequeño calibre con presencia de linfocitos en su pared, así como depósitos de fibrina (tinción de PAS ×400).

En ocasiones, la poliangitis microscópica afecta únicamente al riñón. Estos casos, clasificados inicialmente como *GNRP de tipo III idiopática*, se consideran actualmente una forma de poliangitis y se denomina también *vasculitis limitada al riñón*, aunque un porcentaje no despreciable de los mismos puede desarrollar manifestaciones extrarrenales posteriormente.

La poliangitis microscópica, tanto sistémica como exclusivamente renal, suele aparecer en el anciano, aunque puede presentarse en la edad media de la vida y la mayoría de los pacientes inician su sintomatología de forma inespecífica con artromialgias y síntomas constitucionales (fiebre, malestar general, pérdida de peso). Es común la elevación de reactantes de fase aguda.

Es habitual la presencia de lesiones cutáneas en forma de púrpura que histológicamente corresponden a una vasculitis leucocitoclástica. La

afección pulmonar se presenta en un 40% de los casos en forma de disnea y hemoptisis, y en la radiografía de tórax se observan infiltrados pulmonares sin cavitación que reflejan la existencia de hemorragia alveolar. En raras ocasiones, la hemorragia pulmonar por capilaritis pulmonar de origen vasculítico puede presentarse en ausencia de afección renal como única expresión de vasculitis. La hemorragia pulmonar constituye siempre un signo de gravedad.

La afección renal ocurre en un porcentaje muy elevado de pacientes con vasculitis sistémica. Las manifestaciones renales consisten en hematuria micro- o macroscópica con proteinuria generalmente de rango no nefrótico. El grado de deterioro de la función renal en estos pacientes está determinado en parte por el tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico de la enfermedad.

La determinación de los ANCA es positiva con patrón perinuclear y especificidad antigénica para la mieloperoxidasa (MPO) y tiene una especificidad del 80% para el diagnóstico de esta enfermedad. En alguna ocasión, los ANCA pueden exhibir un patrón citoplasmático con especificidad para proteinasa 3 (PR3). La biopsia renal, que se debe practicar lo antes posible, demuestra una GN necrosante pauciinmune con diferentes grados de proliferación epitelial que van desde pequeñas lesiones focales hasta la formación de grandes semilunas que pueden llegar a ocupar la mayor parte del glomérulo.

Granulomatosis con poliangitis

Se trata de una vasculitis necrosante con formación de granulomas que afecta a varios órganos, en particular al aparato respiratorio y los riñones (v. sección VII, Reumatología y enfermedades sistémicas). Es frecuente que la enfermedad se inicie con síntomas derivados de la lesión de otros órganos, pero la afección renal es frecuente y, aunque no esté presente inicialmente, aparece en un 80% de los casos en algún momento durante el curso evolutivo de la enfermedad. Inicialmente se manifiesta por proteinuria de rango no nefrótico, hematuria y alteraciones del sedimento. Una vez que aparecen estas anomalías, la progresión hacia la insuficiencia renal es rápida, a menos que se instituya el tratamiento adecuado. Los ANCA suelen ser positivos con patrón citoplasmático y especificidad antigénica para PR3.

La biopsia renal pone de manifiesto una GN *necrosante focal* con proliferación extracapilar, idéntica a la existente en la poliangitis microscópica. Aunque cursa con vasculitis de pequeños vasos y formación de granulomas, estas lesiones pueden faltar en los fragmentos de biopsia renal, pero pueden demostrarse en otras localizaciones.

Granulomatosis eosinofílica con poliangitis

Se trata de una vasculitis necrosante sistémica que afecta a arterias, arteriolas, capilares y vénulas, caracterizada por la formación de granulomas extravasculares e infiltración por eosinófilos que aparece en pacientes con asma y eosinofilia (v. sección VII, Reumatología y enfermedades sistémicas, y sección V, Neumología). La afección renal en la granulomatosis eosinofílica con poliangitis no es muy frecuente, y aparece únicamente en el 30% de los pacientes. En la mayor parte de los casos corresponde a una GN necrosante con proliferación extracapilar. En estos casos, los ANCA, con patrón perinuclear y especificidad anti-MPO, pueden ser positivos o negativos. Otras formas de afección renal en esta enfermedad incluyen la nefritis intersticial eosinofílica y la GN mesangial.

Tratamiento de vasculitis asociadas a anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos

El compromiso y el pronóstico clínico de este tipo de vasculitis se correlacionan con la especificidad de los ANCA. La mayoría de los pacientes con enfermedad limitada al riñón suelen ser ANCA-MPO positivos (81%), y aquellos con lesiones destructivas de las vías respiratorias superiores son positivos para ANCA-PR3 (94%). La existencia de afección renal condiciona el tratamiento de las vasculitis asociadas a ANCA porque los hallazgos histopatológicos renales tienen un gran valor pronóstico en la supervivencia del paciente y en el riesgo de desarrollar ERC avanzada. Cuando existe afección renal, el tratamiento es común para todas las vasculitis asociadas a ANCA y consta de una fase de inducción de remisión y otra de mantenimiento para prevenir recaídas, que suelen ser más frecuentes en los pacientes con ANCA-PR3.

La fase de inducción consiste en la administración de glucocorticoides y ciclofosfamida que consigue la remisión en el 90% de los pacientes. El

rituximab es una alternativa tan efectiva como la ciclofosfamida y en los pacientes que no responden o tengan contraindicado este tratamiento. Habitualmente se utiliza prednisona en dosis de 1 mg/kg al día (máximo 70 mg/día) durante 1 mes con reducción posterior. En los casos asociados a GN proliferativa extracapilar o afección pulmonar grave se recomienda empezar con 3 pulsos de metilprednisolona i.v. de 500-1.000 mg/día. La ciclofosfamida puede administrarse en forma oral en dosis de 2 mg/kg de peso al día o en forma de pulsos i.v. trisemanales o mensuales en dosis de 0,5-0,6 g/m^2 s.c. La administración en pulsos es eficaz para inducir la remisión y conlleva una dosis acumulada de ciclofosfamida menor. Las dosis de ciclofosfamida deben ajustarse según la función renal y la edad para evitar efectos tóxicos indeseables. Todos los pacientes en tratamiento con ciclofosfamida deben recibir profilaxis para la neumonía por *Pneumocystis jirovecii.* El período de inducción de remisión habitualmente dura entre 3 y 6 meses. El tratamiento adyuvante durante la inducción con recambios plasmáticos mejora la recuperación de la función renal en los pacientes que presentan una GN proliferativa extracapilar y una creatinina en el momento del diagnóstico superior a 5,6 mg/dL o requieren tratamiento sustitutivo renal. Esta terapia extracorpórea también es útil para el control de la enfermedad en casos de hemorragia alveolar.

En la granulomatosis con poliangitis localizada en las vías aéreas o con afección renal leve, el metotrexato en dosis de 20-25 mg semanales se ha mostrado eficaz en inducir la remisión. Durante el seguimiento las recidivas son más frecuentes que en los pacientes tratados con ciclofosfamida, pero los efectos secundarios son mucho menores.

Para el mantenimiento de la remisión, el fármaco de elección es la azatioprina en dosis de 1,5-2 mg/kg al día junto con dosis mínimas de prednisona durante aproximadamente 2 años, pues la duración ideal de esta fase está aún por esclarecer. En caso de intolerancia a la azatioprina, se puede utilizar el ácido micofenólico. El rituximab constituye otra alternativa válida sobre todos en casos en los que la adherencia al tratamiento de mantenimiento vía oral no es óptima. Es importante remarcar que las recidivas son frecuentes, por lo que estos pacientes deben ser controlados cuidadosamente.

Enfermedad de Goodpasture

Este síndrome renopulmonar es más frecuente en varones entre la tercera y séptima décadas de la vida, con una incidencia descrita de 0,5-1 casos por millón de habitantes de raza blanca (v. cap. 101, Nefropatías glomerulares primarias). Los pacientes suelen consultar por insuficiencia renal aguda, hematuria y proteinuria de rango no nefrótico. La afección pulmonar en forma de hemorragia alveolar está presente en el 60%-70% de los pacientes, pero no hay típicamente signos de afección en otros órganos y su presencia obliga a descartar la concurrencia de una vasculitis sistémica.

El diagnóstico requiere la demostración de anticuerpos anti-MBG, por lo que, además de realizar la determinación serológica de estos anticuerpos, es muy recomendable la realización de una biopsia renal para demostrar el depósito lineal de IgG en el tejido renal y los signos histológicos renales de actividad y/o cronicidad, que pueden guiar el tratamiento que ha de seguirse en cada caso. Siempre que se realice una determinación de anti-MBG debe solicitarse también una prueba para ANCA, ya que hasta un 15% de los pacientes con enfermedad por anti-MBG tiene ANCA anti-MPO positivos y puede cursar con una vasculitis asociada, que modifica el tratamiento y el pronóstico de estos pacientes.

La aproximación terapéutica más racional consiste en la eliminación de los anticuerpos anti-MBG y en el bloqueo de su síntesis (v. cap. 101, Nefropatías glomerulares primarias). La mayoría de los pacientes que precisan hemodiálisis o que ya presentan cifras de creatinina superiores a 6,7 mg/dL (600 µmol/L) no recuperan la función renal aun cuando reciban el tratamiento más completo posible. Por ello, no parece justificable exponer a los pacientes con insuficiencia renal grave a los riesgos de una inmunodepresión intensa salvo que presenten hemorragia pulmonar o que, en la biopsia renal, muestren lesiones de proliferación celular extracapilar, potencialmente reversibles y susceptibles de beneficiarse del tratamiento. En cualquier caso, si la situación clínica ofrece alguna duda, el tratamiento inmunodepresor debería iniciarse lo antes posible. En pacientes con cifras de creatinina < 6,7 mg/dL (600 µmol/L), el tratamiento puede llevar a la recuperación parcial de la función renal. El tratamiento debería prolongarse al menos 3 meses y las recurrencias en la producción de anticuerpos son poco comunes. El trasplante renal no es recomendable antes de que el título

de anticuerpos anti-MBG sea negativo o hasta que hayan pasado al menos 6 meses sin actividad clínica.

Síndrome de Schönlein-Henoch

Este síndrome se caracteriza por manifestaciones cutáneas, articulares y digestivas, acompañadas con frecuencia de GN. Las lesiones cutáneas son casi constantes y consisten en una púrpura petequial no trombocitopénica y la biopsia cutánea muestra una vasculitis leucocitoclástica. La afección articular se manifiesta por poliartralgias y los síntomas digestivos incluyen dolor abdominal, vómitos y melenas. La enfermedad predomina en niños y adolescentes, y sólo en el 5% de los casos aparece después de los 15 años. El cuadro clínico puede estar precedido por un episodio infeccioso de las vías respiratorias altas. La afección renal es muy frecuente, superior al 50% en la mayoría de las series publicadas. Sin embargo, si se efectúan análisis de orina en la fase aguda, la prevalencia de nefritis podría alcanzar el 80%. Los pacientes con lesión renal presentan proteinuria (70%), hematuria macroscópica o microscópica (60%) y, con menor frecuencia, síndrome nefrótico (40%) e insuficiencia renal progresiva (25%). Las fracciones del complemento sérico C3-C4 suelen ser normales y, en la mitad de los casos, se han observado niveles séricos elevados de IgA.

En casos leves y estudiados tempranamente, la biopsia renal suele mostrar lesiones mesangiales discretas o una GN proliferativa segmentaria y focal. En casos más graves se comprueba una GN proliferativa difusa, a menudo con áreas de necrosis, infiltración leucocitaria, semilunas epiteliales, esclerosis focal y adherencias capsulares. En una minoría de casos se observa una proliferación extracapilar en más del 50% de los glomérulos, asociada en general a proteinuria franca e insuficiencia renal. La IF muestra de modo característico depósitos granulares de IgA y fibrina, de carácter difuso y localización preferentemente mesangial, pero también de IgG y C3, mientras suelen faltar los depósitos de C1q y C4. La ME revela depósitos electrodensos de localización mesangial o subendotelial.

La etiología es desconocida. En general, se considera que la enfermedad es una vasculitis difusa de vasos muy pequeños debida a inmunocomplejos circulantes que contienen IgA. Su desarrollo podría favorecerse por las

anomalías en la glicosilación de la IgA_1. La enfermedad tiene un curso recurrente en alrededor del 40% de los casos. El pronóstico está determinado por la presencia y la gravedad de la GN y de forma análoga a lo que sucede en la nefropatía por IgA. La mayoría de los pacientes curan completamente o presentan sólo anomalías menores, como leve proteinuria persistente, al cabo de varios años del comienzo clínico. Sin embargo, el 5%-25% de los pacientes con compromiso renal desarrollan insuficiencia renal progresiva y HTA. El uso de tratamiento inmunodepresor es controvertido, pues no se ha confirmado que modifique sustancialmente el curso de la enfermedad. Sin embargo, un tratamiento agresivo con glucocorticoides, recambios plasmáticos e inmunomoduladores puede estar justificado cuando se manifiesta como GNRP. Se han descrito recidivas de la nefropatía en pacientes trasplantados.

Vasculitis crioglobulinémica

La crioglobulinemia mixta es una enfermedad mediada por complejos inmunes con una repercusión sistémica y gravedad muy variable de un individuo a otro. En los casos más leves puede cursar únicamente con vasculitis leucocitoclástica cutánea. Es frecuente el desarrollo de GN de intensidad variable y, en los casos más graves, puede aparecer una vasculitis necrosante sistémica con afección de pequeñas arterias (v. sección VII, Reumatología y enfermedades sistémicas). La afección renal de la crioglobulinemia se describe en el apartado sobre enfermedad glomerular por depósito de paraproteínas (fig. 102-3).

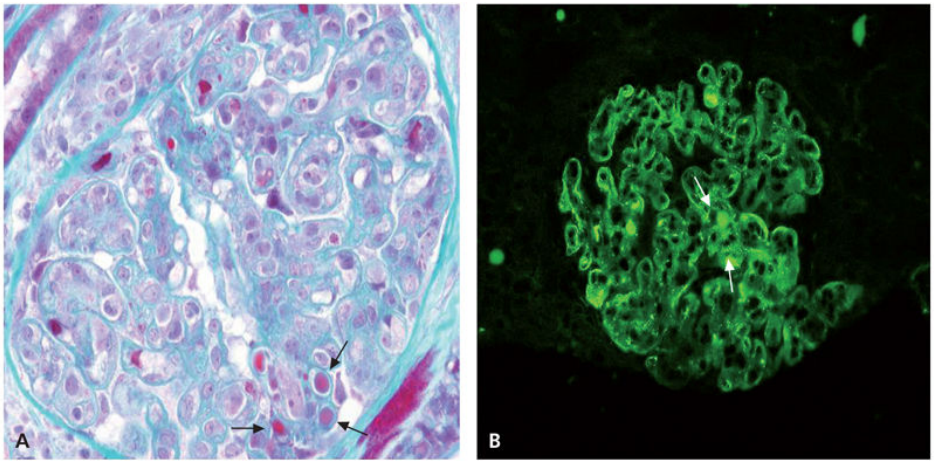


FIGURA 102-3 Glomerulonefritis asociada a crioglobulinemia mixta esencial. **A.** Glomérulo con hipercelularidad endocapilar y con imágenes de trombos intracapilares en su porción inferior *(flechas)* (tricrómico ×400). **B.** El estudio de IF demuestra depósitos capilares de IgM y resalta la presencia de trombos *(flechas)* (×200).

Bibliografía especial

Bajema IM, Wilhelmus S, Alpers CE, Bruijn JA, Colvin RB, Cook HT, et al. Revision of the International Society of Nephrology/Renal Pathology Society classification for lupus nephritis: clarification of definitions, and modified National Institutes of Health activity and chronicity indices. Kidney Int 2018;93(4):789-96.

Chen M, Jayne DRW, Zhao MH. Complement in ANCA-associated vasculitis: mechanisms and implications for management. Nat Rev Nephrol 2017;13:359-67.

Kronbichler A, Brezina B, Gauckler P, Quintana LF, Jayne DRW. Refractory lupus nephritis: When, why and how to treat. Autoimmun Rev 2019;18:510-8.

Quintana LF, Jayne D. Sustained remission in lupus nephritis: still a hard road ahead. Nephrol Dial Transplant 2016;31:2011-8.

Quintana LF, Peréz NS, de Sousa E, Rodas LM, Griffiths MH, Solé M, et al. ANCA serotype and histopathological classification for the prediction of renal outcome in ANCA-associated glomerulonephritis. Nephrol Dial Transplant 2014;29:1764-9.

Enfermedades asociadas a depósito glomerular de inmunoglobulinas monoclonales

La enfermedad glomerular secundaria a depósito de proteínas anómalas se caracteriza por la acumulación de inmunoglobulinas o sus fragmentos en el glomérulo en el contexto de discrasias de células plasmáticas. Este grupo de entidades incluye la amiloidosis primaria, la enfermedad por depósito de cadenas ligeras, la macroglobulinemia de Waldenström, la crioglobulinemia y las glomerulonefritis fibrilar e inmunotactoide (cuadro 102-1). Sin embargo, la alteración renal más frecuente y característica en este tipo de pacientes es el riñón del mieloma o nefropatía por cilindros de cadenas ligeras intratubulares, que no presenta afección glomerular y se describe en el capítulo 107, Nefropatías intersticiales.

Cuadro 102-1 Nefropatías asociadas a depósito monoclonal de inmunoglobulinas

Glomerular

Enfermedad por depósito de cadenas pesadas y ligeras
Amiloidosis AL
Crioglobulinemia mixta esencial
Glomerulonefritis fibrilar/inmunotactoide

Tubulointersticial

Nefropatía por cilindros (riñón de mieloma)
Tubulopatía proximal (síndrome de Fanconi)
Nefritis tubulointersticial aguda

Vascular

Nefropatía isquémica

Otras

Síndrome de hiperviscosidad
Infiltración renal por linfoma

Amiloidosis renal

La afección renal en el contexto de las amiloidosis sistémicas AL (primaria) y AA (secundaria) es prácticamente constante ya que se presenta en más del 90% de los casos. La amiloidosis AL se comporta como una discrasia de células plasmáticas y, en efecto, cerca de un 10% de los pacientes afectos desarrollan un mieloma múltiple clínicamente evidente. En cuanto a la amiloidosis AA es una afección secundaria a enfermedades inflamatorias crónicas activas; destaca la asociación con artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica y fiebre mediterránea familiar en el contexto geográfico específico (v. Amiloidosis AH, en cap. 141).

También existen causas genéticas de amiloidosis renal en las que se detectan mutaciones en el gen de la proteína amiloidogénica. Las mutaciones que de forma más frecuente se asocian con afección renal por amiloidosis son las de las siguientes proteínas: ALECT2, fibrinógeno (AFib), AApoA1 y AApoAIV, que se caracterizan por grandes depósitos de amiloide restringidos a la médula y gelsolina (AGel). Si bien la microscopia óptica es muy útil, la tipificación precisa de estas amiloidosis requiere una inmunohistoquímica específica o microdisección con láser y estudios de espectrometría de masas de los depósitos rojo Congo positivos.

La afección glomerular es la más frecuente y suele cursar con proteinuria intensa, no selectiva, y desarrollo de síndrome nefrótico. La afección vascular es menos frecuente y, en general, se acompaña de lesión glomerular, aunque a veces los depósitos vasculares pueden ser exclusivos o predominantes y suelen corresponder a formas de amiloidosis AA con insuficiencia renal grave. En casos excepcionales, los depósitos de sustancia amiloide son predominantemente tubulares y cursan con manifestaciones clínicas propias de las alteraciones tubulares, síndrome de Fanconi, acidosis

tubular renal de tipo I, defectos de concentración o diabetes insípida nefrogénica.

La lesión histológica característica de la amiloidosis renal consiste en depósitos de sustancia amiloide predominantemente en glomérulos, con la presencia de un material amorfo, hialino, inicialmente mesangial y, posteriormente, en la pared de los capilares glomerulares con las características tintoriales específicas de la sustancia amiloide, rojo Congo positivo y birrefringencia verde-manzana en el estudio con luz polarizada. En el caso de la amiloidosis AL, el acúmulo amiloideo está relacionado con el depósito de cadenas ligeras predominantemente λ y, en la secundaria, el depósito corresponde a la proteína amiloide A, un reactante de fase aguda cuya fisiología no es aún bien conocida, pero su concentración se correlaciona con la supervivencia y el pronóstico renal de estos pacientes.

El diagnóstico de la amiloidosis renal se basa en la sospecha clínica y se confirma mediante biopsia renal. La punción aspirativa de grasa abdominal subcutánea se puede utilizar como técnica de cribado de la amiloidosis sistémica. En los últimos años se han introducido técnicas isotópicas en el diagnóstico de la amiloidosis sistémica, especialmente el marcaje del componente P del amiloide con yodo-123 (^{123}I), que ha demostrado una aceptable sensibilidad y especificidad, para mostrar la hipercaptación del trazador en los órganos con depósitos amiloideos. El estudio ecográfico renal revela la existencia de unos riñones de tamaño normal o aumentado, incluso en presencia de insuficiencia renal avanzada, con aumento en la ecogenicidad cortical.

La afección renal en el curso de la amiloidosis sistémica suele progresar a ERC avanzada y requiere tratamiento sustitutivo con diálisis o trasplante renal, aunque en la amiloidosis AA el curso clínico y la respuesta al tratamiento de la enfermedad inflamatoria asociada influyen en el pronóstico renal. La experiencia con trasplante renal es limitada, aunque la supervivencia de estos pacientes suele ser inferior a la media. Se han descrito casos exitosos de trasplante renal combinado con trasplante autólogo de médula ósea en pacientes con amiloidosis AL.

Nefropatía por depósito de cadenas ligeras o pesadas

La afección renal está presente en el 90% de los casos de enfermedad por cadenas ligeras y frecuentemente es el hallazgo predominante. Esta nefropatía representa otro patrón de lesión renal en el contexto de las discrasias de células plasmáticas (mieloma múltiple, síndromes linfoproliferativos y otras). Consiste en una enfermedad sistémica, con afección predominantemente renal, hepática y cardíaca. La lesión renal se caracteriza por depósitos de cadenas ligeras y/o pesadas de carácter monoclonal en la membrana basal de glomérulos o túbulos y en el mesangio con formación de nódulos eosinófilos, amorfos, acelulares, morfológicamente con aspecto de glomerulosclerosis segmentaria y focal hasta en un 33% de los casos. El estudio con IF nos permitirá diferenciar entre nefropatía por cadenas pesadas o ligeras (80% son κ en esta entidad) y, a su vez, realizar el diagnóstico diferencial de la amiloidosis AL, pues a diferencia de esta última típicamente se deposita la región constante de la cadena ligera. La enfermedad por cadenas pesadas puede ir acompañada de hipocomplementemia y un falso positivo (ELISA) para el virus de la hepatitis C. Las manifestaciones clínicas son la presencia de proteinuria intensa y desarrollo de síndrome nefrótico, acompañado de diversos grados de insuficiencia renal. La quimioterapia puede mejorar la función renal y disminuir la proteinuria. El pronóstico de esta entidad es pobre cuando se presenta en el contexto del mieloma múltiple.

Macroglobulinemia de Waldenström

Se trata de una gammapatía monoclonal asociada a un síndrome proliferativo linfoplasmocítico, secretor de IgM de expresión en médula ósea, clásicamente sin lesiones en ganglios periféricos. La presencia en sangre de grandes cantidades de IgM puede condicionar un cuadro de hiperviscosidad plasmática, aunque en general la afección renal se debe a la precipitación en el capilar glomerular de agregados de IgM, que condiciona una proteinuria y una insuficiencia renal progresiva. En algunas ocasiones, la macroglobulinemia de Waldenström se asocia a una amiloidosis AL (10%-15%). El tratamiento de la macroglobulinemia consiste en recambio

plasmático (para disminuir la hiperviscosidad y el componente monoclonal IgM), rituximab y/o trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Crioglobulinemia mixta esencial

Las crioglobulinas son inmunoglobulinas que se caracterizan por precipitar en frío. Su presencia en suero define la existencia de una crioglobulinemia. Según el tipo de inmunoglobulinas se definen tres tipos de crioglobulinemias: tipo I, inmunoglobulina con carácter monoclonal asociada a paraproteinemias (Waldenström, mieloma múltiple o linfoma); tipos II y III, crioglobulinemias mixtas constituidas por dos inmunoglobulinas, habitualmente con actividad de factor reumatoide; tipo II, componente monoclonal IgM y policlonal IgG, y tipo III, componente policlonal IgM e IgG. Las crioglobulinemias mixtas de tipos II y III se asocian habitualmente a enfermedades autoinmunes, infecciones crónicas y enfermedades hepáticas. Habitualmente la mayoría de los casos de crioglobulinemia mixta estaban relacionados con la infección crónica por el virus de la hepatitis C, pero actualmente la frecuencia de este tipo de afección está disminuyendo debido a la eficacia de las nuevas terapias contra el VHC.

Las manifestaciones clínicas de la crioglobulinemia mixta esencial corresponden a un cuadro de vasculitis sistémica, con afección cutánea (vasculitis leucocitoclástica), artralgias, fenómeno de Raynaud, neuropatía periférica y glomerulonefritis. La GN característica de la crioglobulinemia mixta esencial es una membranoproliferativa de tipo I, excepcionalmente de tipo III, con depósitos subendoteliales de IgG, IgM y complemento y moderada proliferación mesangial y en ocasiones trombos intracapilares (v. fig. 102-3). La afección renal cursa con proteinuria, síndrome nefrótico, microhematuria y grados diversos de insuficiencia renal. Típicamente se observa una hipocomplementemia por la vía clásica, con disminución de los niveles circulantes de CH50, C3, C4 y C1q. La eliminación de crioglobulinas mediante recambio plasmático se acompaña en general de mejoría de la función renal y disminución de la proteinuria. En los casos asociados a infección por el virus de la hepatitis C está indicado el tratamiento antiviral.

Glomerulonefritis fibrilar y glomerulopatía inmunotactoide

Aunque este tipo de GN (v. cap. 101, Nefropatías glomerulares primarias) suele ser de carácter primario, ocasionalmente se asocia a linfomas y discrasias de células plasmáticas. Otra forma aún más rara de este tipo de GN es la glomerulopatía por depósito de fibronectina.

Es importante resaltar que, de forma poco habitual, es posible diagnosticar en la biopsia renal realizada por indicación clínica alguno de los patrones de lesión asociados al depósito de una proteína monoclonal sin tener evidencia macroscópica de una clona tumoral de células linfoplasmocitarias. En estos casos el cuadro se identifica como una gammapatía monoclonal de significado renal, y suele estar acompañada de una gammapatía monoclonal de significado incierto en sangre periférica. El tratamiento de este tipo de entidades es aún materia de controversia.

Enfermedad glomerular asociada a neoplasias

Diversos patrones de lesión glomerular se han asociado a neoplasias de órgano sólido, pero la asociación más destacable es la coexistencia de una nefropatía membranosa con tumores de pulmón, tracto gastrointestinal, mama, ovario y riñón. El desarrollo de un síndrome nefrótico en este contexto puede preceder incluso al diagnóstico oncológico y la incidencia estimada de neoplasia oculta varía entre 1%-10%. Existe controversia sobre el valor predictivo negativo de los anticuerpos antifosfolipasa A_2 en este contexto, pero la mayoría de las nefropatías membranosas secundarias a neoplasia suelen tener título negativo de estos anticuerpos.

La afección renal asociada a linfoma es un fenómeno conocido, pero frecuentemente no caracterizado debido a la baja frecuencia con que se realizan biopsias en estos pacientes. La infiltración parenquimatosa renal por linfoma no es un fenómeno infrecuente, y en estudios *post mortem* se ha encontrado hasta en el 34% de los casos estudiados, pero sólo el 14% de estos casos fueron diagnosticados *pre mortem* debido a la baja incidencia de manifestaciones clínicas en estos pacientes. En diferentes series se ha

demostrado que la infiltración linfomatosa renal se asocia con un pobre pronóstico desde el punto de vista hematológico. Además, existen otros patrones de lesión glomerular asociados a linfoma; cabe destacar la asociación de la enfermedad de cambios mínimos con el linfoma de Hodgkin, donde esta glomerulopatía representa el 40% de los casos con enfermedad renal. La afección renal asociada a paraproteínas sintetizadas por el linfoma linfoplasmocitario es una asociación excepcional, a pesar de que aproximadamente un 20% de estos cursan con crioglobulinemia y a la presencia casi siempre de gammapatía monoclonal IgM-κ. Existen casos de enfermedad de cadenas ligeras, amiloidosis y glomerulonefritis inmunotactoide como causas de proteinuria e insuficiencia renal en pacientes con linfoma.

Bibliografía especial

Dember LM. Amyloidosis-associated kidney disease. J Am Soc Nephrol 2006;17:3458-71.

Fermand JP, Bridoux F, Kyle RA, Kastritis E, Weiss BM, Cook MA, et al.; International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. How I treat monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS). Blood 2013;122:3583-90.

Pérez NS, García-Herrera A, Rosiñol L, Palos L, Santiago E, Espinosa G, et al. Lymphoplasmacytic lymphoma causing light chain cast nephropathy. Nephrol Dial Transplant 2012;27:450-3.

Sethi S, Theis JD. Pathology and diagnosis of renal non-AL amyloidosis. J Nephrol 2018;31:343-50.

Glomerulonefritis asociadas a infecciones

Se exponen resumidas en la tabla 102-1.

Tabla 102-1

Glomerulonefritis asociadas a infecciones

Patrón histológico de lesión	Enfermedad infecciosa
Glomerulonefritis proliferativa difusa (postinfecciosa)	Faringitis por estreptococos Endocarditis bacteriana aguda Fiebre tifoidea Sífilis Leptospirosis Lepra lepromatosa Toxoplasmosis Malaria por *P. falciparum* Varicela Mononucleosis infecciosa Parotiditis, sarampión, rubéola Hepatitis B y C
Glomerulonefritis membranoproliferativa	Endocarditis bacteriana subaguda Nefritis por *shunt* Hepatitis B y C Malaria por *P. falciparum* Esquistosomiasis
Nefropatía membranosa	Sífilis Filariasis Esquistosomiasis Hepatitis B y C Malaria por *P. malariae* Lepra Hidatidosis
Glomerulosclerosis focal y segmentaria	Infección por el HIV Esquistosomiasis
Amiloidosis AA renal	Infecciones supurativas crónicas Osteomielitis crónica Tuberculosis

Infecciones bacterianas

Existe un grupo considerable de infecciones bacterianas que pueden asociarse a enfermedad glomerular. Desde la afección renal que puede ocurrir en el contexto de la sífilis congénita (excepcional en la sífilis secundaria) y que suele ser una GN membranosa o, en algunos casos, una GN proliferativa difusa con síndrome nefrótico asociado, hasta las asociaciones más frecuentes que se describen a continuación.

Endocarditis infecciosa y abscesos viscerales

Las GN asociadas a endocarditis infecciosa o abscesos viscerales suelen deberse a infecciones subagudas o crónicas por *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus viridans* o gérmenes gramnegativos, aunque se han descrito asociadas a cualquier microorganismo, como la endocarditis por fiebre Q *(Coxiella burnetii).* La incidencia de GN asociada a endocarditis infecciosa ha aumentado en los últimos años, especialmente en enfermos inmunodeprimidos, alcohólicos, ancianos y adictos a drogas por vía parenteral. La afección renal está en el contexto de una enfermedad por inmunocomplejos circulantes, con depósitos glomerulares, aunque otros mecanismos implicados en la aparición de insuficiencia renal pueden ser infartos renales de origen embólico y necrosis tubular en el contexto de sepsis. La lesión renal característica es una GN proliferativa focal, con áreas de necrosis fibrinoide o trombos intracapilares. En ocasiones, la GN es proliferativa difusa, con proliferación extracapilar en forma de semilunas epiteliales. La IF demuestra los depósitos granulares de IgG y C3 mesangiales y capilares; por ME se observa la localización subendotelial y subepitelial de los mismos.

Las manifestaciones renales suelen desarrollarse semanas después de iniciado el cuadro infeccioso y consisten principalmente en proteinuria y hematuria. En ocasiones se desarrolla un síndrome nefrítico agudo; el síndrome nefrótico es infrecuente. Las formas con proliferación extracapilar se acompañan de grados diversos de insuficiencia renal. De forma característica y frecuente se detectan inmunocomplejos circulantes, crioglobulinemia mixta de tipo III e hipocomplementemia (C3 y CH50). El tratamiento antibiótico y la curación de la enfermedad infecciosa de base se acompañan en general de la resolución completa del cuadro renal, aunque

en ocasiones las alteraciones renales pueden persistir durante períodos prolongados.

Glomerulonefritis por *shunt*

La infección crónica de la derivación ventriculoperitoneal o ventriculoauricular en niños afectos de hidrocefalia puede desarrollar una GN mesangial o mesangiocapilar de tipo I con depósitos de IgG, IgM y C3 en el 1%-4% de los casos. El germen más frecuente es *Staphylococcus epidermidis*, aunque también se pueden observar casos debidos a *Staphylococcus aureus* o gérmenes gramnegativos. En sangre se detectan valores bajos de CH50 y C3 y presencia de inmunocomplejos circulantes y factor reumatoide. El recambio del drenaje, junto con un tratamiento antibiótico prolongado, resulta imprescindible para la curación del proceso.

Infecciones víricas

Virus de las hepatitis B y C

La infección crónica por el VHC se asociaba frecuentemente a afección renal, tanto en riñones nativos como trasplantados, y más de un 30% de los pacientes infectados por este virus desarrollaba alguna manifestación renal. La lesión renal más frecuente es una GN membranoproliferativa de tipo I asociada a crioglobulinemia mixta de tipo III, aunque se han descrito también casos de GN membranosa y proliferativa focal. Es una GN mediada por la formación de inmunocomplejos circulantes y crioglobulinas que se depositan en el glomérulo. El cuadro clínico suele consistir en proteinuria de diversa cuantía, microhematuria, grados variables de insuficiencia renal y lesiones extrarrenales por crioglobulinemia (vasculitis cutánea y artritis).

El tratamiento de las glomerulopatías asociadas al VHC era complejo debido su origen multifactorial y su presentación clínica variable. Sin embargo, la mejora ostensible en la erradicación de los antígenos víricos mediante nuevos fármacos está mejorando el panorama de estos pacientes, y en los pocos casos en que no es posible controlar la carga vírica se puede intentar suprimir la expansión clonal de células B reactiva a la infección vírica, con asociación de recambios plasmáticos y rituximab.

La infección crónica por el virus de la hepatitis B se asocia a diversas enfermedades glomerulares, especialmente GN membranosa, membranoproliferativa y proliferativa mesangial. El cuadro clínico más frecuente es el desarrollo de un síndrome nefrótico, aunque en ocasiones puede cursar como una GN aguda. En los pacientes se suele detectar positividad para HBsAg y HBeAg, valores bajos de complemento (C3 y C4), inmunocomplejos y crioglobulinas circulantes. Se han detectado partículas víricas (HBeAg y HBsAg) en la MBG. El tratamiento antiviral parece lo más adecuado en los casos con afección renal y proliferación vírica activa.

Virus de la inmunodeficiencia humana

Diferentes tipos de GN se han asociado a la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (HIV). La variedad más frecuente es la nefropatía asociada al HIV, un tipo de glomerulosclerosis focal con una incidencia variable (5%-10%), por diferencias raciales y geográficas; es más frecuente en varones afroamericanos con antecedentes de adicción a drogas por vía parenteral (heroína) y recuento bajo de CD4. Existe proteinuria intensa, síndrome nefrótico, riñones aumentados de tamaño y rápida progresión a la insuficiencia renal avanzada. En general, se observa mejoría de la función renal y retraso en su progresión con el tratamiento antirretroviral administrado y con la recuperación del recuento de CD4. La lesión renal característica corresponde a una glomerulosclerosis segmentaria y focal con depósitos de IgM y C3 y colapso glomerular. El estudio con ME evidencia la presencia de inclusiones tubulorreticulares confluentes en el citoplasma de las células mesangiales, endoteliales e intersticiales. En el intersticio renal se observa atrofia y dilatación tubular, con intensos infiltrados linfocitarios. La patogenia de la nefropatía por HIV está directamente relacionada con la propia infección vírica, basada en el efecto citopático del HIV sobre las células mesangiales, endoteliales y tubulares.

También se han descrito otras GN mediadas por inmunocomplejos en los pacientes con infección por el HIV, como GN membranoproliferativa, nefropatía membranosa y nefropatía IgA. En general, están relacionadas con la infección por el HIV y con otras infecciones concomitantes, en

especial el VHC. Se ha descrito una nueva variedad de glomerulopatía *lupus-like*, similar a la nefropatía C1q, en pacientes HIV positivos, que cursa con un síndrome nefrótico, hematuria e insuficiencia renal; todos los marcadores serológicos de lupus son negativos. La histología renal muestra una GN proliferativa difusa o focal, y el curso de la enfermedad acostumbra a ser progresivo hacia la enfermedad renal crónica avanzada.

Otros virus

También se han observado cuadros de GN proliferativa en el curso de diversas infecciones víricas, como virus de la influenza A y B, *Hantavirus*, *Parvovirus* de tipo B19, CMV (especialmente en el trasplantado renal), virus de Coxsackie, virus ECHO, adenovirus, EBV y herpes zóster.

Infecciones por parásitos

La infección crónica por *Plasmodium malariae* es causa de síndrome nefrótico y se asocia a hipocomplementemia e inmunocomplejos circulantes. La biopsia renal puede poner de manifiesto una GN membranosa, lesiones mínimas o diversas formas de GN membranoproliferativa; el hallazgo más característico es el engrosamiento de la MBG con dobles contornos, denominado *nefropatía de la malaria cuartana.* Por el contrario, en la infección aguda por *Plasmodium falciparum* puede observarse un cuadro similar a la GN aguda con proteinuria, hematuria, edemas e HTA, que es transitorio en más del 50% de los casos.

En algunas infecciones, como la filariasis, la esquistosomiasis y la toxoplasmosis, se han descrito casos de síndrome nefrótico, asociados en general a GN membranosa o membranoproliferativa.

Enfermedad glomerular inducida por fármacos y tóxicos

Una gran variedad de compuestos químicos que atraviesan la barrera endotelio-epitelio glomerular puede producir lesión de los podocitos y manifestarse como proteinuria aislada o incluso síndrome nefrótico (tabla

102-2). Por el contrario, es menos frecuente que los fármacos induzcan lesiones de tipo GN proliferativa aguda. Las asociaciones más frecuentes de glomerulopatía y fármacos son las relacionadas con:

- *Antiinflamatorios no esteroideos (AINE).* Pueden producir múltiples patrones de lesión histológica renal; destacan las nefritis intersticiales aguda y crónica. Sin embargo, no es infrecuente la presentación clínica en forma de síndrome nefrótico y un patrón histológico ópticamente normal (especialmente con ibuprofeno o naproxeno), que se resuelve tras la retirada del medicamento.
- *Heroína.* Los pacientes adictos a heroína presentan con frecuencia lesiones glomerulares que se manifiestan con proteinuria, síndrome nefrótico y desarrollo de insuficiencia renal progresiva; en la biopsia renal se observa un patrón de glomerulosclerosis segmentaria y focal con depósitos mesangiales de IgM y C3 en la IF. La incidencia de esta entidad ha disminuido notablemente en los últimos años y no está claro si la toxicidad está relacionada con la heroína o con algún contaminante o aditivo asociado al uso de esta droga por vía parenteral.
- *Terapias oncológicas dirigidas.* Los fármacos que bloquean al receptor del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) se pueden asociar a la presencia de microangiopatía trombótica a nivel glomerular. También está descrita la aparición de podocitopatía con patrón de lesión que va desde la enfermedad de cambios mínimos hasta nefropatía membranosa, en pacientes bajo tratamiento con antagonistas de CTLA4 e inhibidores de tirosín-cinasa del receptor de VEGF.

Bibliografía especial

Camprubí D, Balerdi L, Quintana LF, Almuedo-Riera A, Valls ME, García-Herrera A, et al. Post-splenectomy acute glomerulonephritis due to a chronic infection with Plasmodium falciparum and malariae. J Travel Med 2019; 26(4). pii: taz029. doi: 10.1093/jtm/taz029.

Jhaveri KD, Wanchoo R, Sakhiya V, Ross DW, Fishbane S. Adverse Renal Effects of Novel Molecular Oncologic Targeted Therapies: A Narrative Review. Kidney Int Rep 2016;2:108-23.

Szczech LA, Gupta SK, Habash R, Guasch A, Kalayjian R, Appel R, et al. The clinical epidemiology and course of the spectrum of renal diseases associated with HIV infection. Kidney Int 2004;66:1145-52.

Tabla 102-2

Enfermedad glomerular inducida por fármacos

Patrón histológico	Causa
Cambios glomerulares mínimos	AINE, interferón-α y -γ, rifampicina Ampicilina Cefalosporinas Pamidronato Litio
Nefropatía membranosa	Antifactor necrosis tumoral (etanercept, infliximab, adalimumab) Penicilamina Sales de oro Mercurio Clometiazol Captopril AINE
Glomerulosclerosis focal y segmentaria	Heroína Litio Adriamicina
Glomerulonefritis rápidamente progresiva	Sulfonamidas Anfetaminas Rifampicina Penicilamina Amoxicilina

AINE: antiinflamatorios no esteroideos.

Enfermedades hereditarias

Síndrome de Alport

Es una enfermedad glomerular hereditaria asociada habitualmente a sordera neurosensorial y anomalías oculares y caracterizadas por una afección primaria de la membrana basal secundaria a mutaciones en varios genes que codifican para proteínas de la familia del colágeno de tipo IV. Desde el punto de vista genético es una enfermedad heterogénea porque se transmite mediante patrones de herencia diferentes: la herencia ligada al cromosoma X (85%), la herencia autosómica recesiva (15%) y la autosómica dominante en casos muy raros. Todos comparten unas características clínicas comunes.

El síndrome de Alport ligado al cromosoma X (SALX) se caracteriza por hematuria, proteinuria significativa, HTA, sordera neurosensorial y progresión hacia ERC terminal. Estos síntomas son generales a todas las formas de este síndrome, pero en el caso del SALX se limitan únicamente a pacientes varones. Sin embargo, las mujeres portadoras de síndrome de Alport ligado al cromosoma X tienen una clínica muy variable que se cree debida a diferentes patrones de inactivación del cromosoma X. Si el cromosoma X portador de la mutación está preferentemente inactivado, la clínica será muy leve, mientras que si se inactiva el cromosoma sin mutación la clínica puede ser grave. El síndrome de Alport autosómico recesivo se caracteriza por los síntomas clásicos de la enfermedad, pero con la misma gravedad en varones que en mujeres. La prevalencia y el patrón clínico en los individuos portadores están aún por determinar, aunque la hematuria parece ser uno de los síntomas más frecuentes y debe sospecharse cuando un individuo exhibe el cuadro clínico y patológico de la enfermedad pero carece de antecedentes familiares, especialmente si se trata de una mujer que posee síntomas indicativos de enfermedad grave, como sordera, insuficiencia renal o proteinuria grave en la juventud.

El síndrome de Alport se debe a mutaciones en los genes *COL4A3*, *COL4A4* y *COL4A5*. Las mutaciones en el gen *COL4A5* (Xq22) son causa de la forma ligada al sexo. Las mutaciones en los genes *COL4A3* y

COL4A4 (2q35-37) son responsables del síndrome de Alport autosómico recesivo.

La mayoría de los casos de síndrome de Alport se descubren en niños y adultos jóvenes, y el síntoma más frecuente es la hematuria, que puede ser microscópica o macroscópica. La proteinuria suele ser discreta o incluso puede faltar en las primeras fases de la enfermedad. En los varones aparece una insuficiencia renal progresiva a partir de la adolescencia, que alcanza la fase terminal hacia la segunda década de la vida. La gravedad de la afección renal es también variable dentro de una misma familia. En el 40%-60% de los pacientes existe algún grado de sordera neurosensorial, en particular de las frecuencias altas (4.000-8.000 Hz). Se han descrito también alteraciones oculares en el 15%-30% de los pacientes (cataratas, esferofaquia, lenticono, miopía, retinitis pigmentaria y otras); la única patognomónica es el lenticono anterior.

Las lesiones renales son inespecíficas al MO. En estados iniciales, el aspecto de los glomérulos puede ser normal, pero cuando la enfermedad progresa hay proliferación de células y matriz mesangiales, engrosamiento de las paredes capilares y adherencias de la cápsula de Bowman. La IF es negativa. La fibrosis intersticial y la atrofia tubular son frecuentes, así como la infiltración intersticial por células espumosas, pero constituyen hallazgos inespecíficos. La anomalía más temprana y característica del síndrome de Alport se localiza en la MBG, se evalúa con el ME y se caracteriza por engrosamientos y estrechamientos alternativos, aspecto laminar y agrietado de lámina densa, áreas de rarefacción y, en ocasiones, partículas muy densas. En fases iniciales de la enfermedad puede apreciarse tan sólo una membrana basal delgada. La enfermedad carece de tratamiento específico y progresa a enfermedad renal terminal prácticamente en todos los hombres afectos. No se han comprobado recidivas de la enfermedad original en el riñón trasplantado; sin embargo, el 2%-4% de los receptores de trasplante pueden generar anticuerpos anti-MBG y presentar una GNRP, dado que el injerto renal contiene determinantes antigénicos (antígeno de Goodpasture) ausentes en el riñón nativo.

Enfermedad de membranas finas

Esta entidad puede afectar hasta a un 5%-10% de la población con hematuria monosintomática, usualmente presentan escasa proteinuria asociada y no es infrecuente que pase inadvertido clínicamente, ya que en raras ocasiones progresa hacia la insuficiencia renal por lo que también se conoce con el nombre de *hematuria familiar benigna* (HFB). Algunas variantes de síndrome de Alport autosómico dominante y portadores del síndrome de Alport autosómico recesivo son reconocidas actualmente como una enfermedad de membranas finas. Estos hallazgos tienen importantes consecuencias de cara al consejo genético, ya que los hijos de una pareja con hematuria familiar pueden padecer un síndrome de Alport. No obstante, ni todas las familias con HFB muestran ligamiento al *locus COL4A3/COL4A4* ni todos los portadores de síndrome de Alport autosómico recesivo presentan hematuria, lo que confirma la penetrancia variable de esta rara asociación entre paciente con síndrome de Alport autosómico dominante y la HFB.

Síndrome nefrótico congénito

Este término se refiere al síndrome nefrótico de aparición antes del tercer mes de vida. Se han identificado mutaciones en cinco genes que explican la mayoría de las anomalías proteicas del podocito relacionadas con este grupo de pacientes; en el 95% de los casos se trata de mutaciones de los genes *NPHS1* y *NPHS2*. Los cinco genes descritos son los siguientes:

1. *NPHS1*. Codifica para la proteína nefrina, un componente fundamental del diafragma podocitario, que causa el *SN congénito de tipo finlandés* (SNF), una afección poco frecuente, excepto en Finlandia, donde es responsable del 15%-20% de los casos de síndrome nefrótico congénito. Los niños afectos suelen ser prematuros y con placentas muy grandes. Los glomérulos pueden ser ópticamente normales, pero evolucionan hacia el colapso y la esclerosis. La IF es negativa. El pronóstico de la enfermedad es malo, ya que la mayoría de los niños afectos fallecen en la infancia. La actitud terapéutica suele ser la nefrectomía bilateral, para acabar con la pérdida incontrolable de proteínas, seguido de trasplante renal.

2. *NPHS2.* Codifica para podocina y ocasiona la glomerulosclerosis focal y segmentaria familiar, caracterizada por SN resistente a los glucocorticoides que se hereda de forma autosómica recesiva y cursa con insuficiencia renal progresiva.
3. *WT1*. Codifica para un factor de supresión de transcripción tumoral involucrado en el desarrollo renal y gonadal y es el responsable de la aparición del *síndrome de Denys-Drash* (seudohermafroditismo masculino, tumor de Wilms y ERC progresiva).
4. *LAMB2.* Codifica para la β_2 laminina, un componente de la MBG, responsable del *síndrome de Pierson.* Se caracteriza por la aparición de SN congénito secundario a esclerosis mesangial y alteraciones oculares (microcoria, cataratas o retinopatía).
5. *PLCE1*. Codifica para la fosfolipasa Cε1, una enzima citoplasmática necesaria para la maduración del podocito, y causa la esclerosis mesangial difusa de inicio precoz.

Enfermedad de Fabry

Es una enfermedad ligada al cromosoma X (Xq21,22) caracterizada por un error del metabolismo glucoesfingolipídico secundario a un déficit específico en la actividad de la α-galactosidasa A y que resulta de la acumulación en los tejidos de globotriaosil-ceramida. La afección es habitualmente multiorgánica y de aparición en la infancia; destacan la disfunción endotelial y las lesiones en corazón, sistema nervioso central y riñón. Existen casos raros diagnosticados en adultos, heterocigotos, con afección monoorgánica descritos en varones con mutaciones incompletas o en mujeres con inactivación anómala del cromosoma X.

La nefropatía se manifiesta por proteinuria e insuficiencia renal progresiva. La biopsia renal muestra células espumosas que son el resultado de la aparición de depósitos de lípidos tanto en células epiteliales como endoteliales, así como en los túbulos y el intersticio renal. El ME revela abundantes cuerpos intracelulares densos, redondeados y de estructura laminar (cuerpos cebra) que son característicos de la enfermedad. En otros órganos se observan lesiones análogas. Los varones desarrollan insuficiencia renal terminal hacia la quinta década de la vida y desde la

infancia presentan acroparestesias, angioqueratoma, hipohidrosis, trastornos gastrointestinales y córnea *verticilata*. Existe una variante cardíaca que cursa con hipertrofia ventricular izquierda y escasa sintomatología acompañante. Actualmente se dispone de terapia de reemplazo enzimático, pero su efecto sobre la historia natural de la enfermedad aún no se ha demostrado plenamente.

Síndrome de Bardet-Biedl

La afección renal es el sexto signo cardinal del *síndrome de Bardet-Biedl*. Los otros signos son: obesidad, discapacidad intelectual, polidactilia, retinopatía pigmentaria e hipogenitalismo. Existen al menos siete genes causantes de la enfermedad, localizados en los cromosomas 2q31, 3p13, 4q27, 11q13, 15q22.3, 16q21 y 20p12. Parece ser que la herencia de la enfermedad es trialélica; es decir, dos mutaciones de tipo recesivo en uno de los genes y otra mutación en otro de estos genes. El síndrome de Bardet-Biedl puede asociarse a reflujo vesicoureteral, quistes renales y alteraciones de tipo displásico. La biopsia renal muestra la presencia de glomerulosclerosis y proliferación mesangial asociada de forma variable a degeneración quística tubular.

Síndrome uña-rótula

Esta afección rara del tejido conectivo, denominada también *osteonicodisplasia*, se hereda de modo autosómico dominante. El gen causante de la enfermedad, *LMX1B*, se localiza en el cromosoma 9 (9q34.1), muy próximo al del grupo ABO. Se caracteriza por hipoplasia de las uñas, ausencia o hipoplasia de las rótulas, subluxación del codo, cuernos ilíacos bilaterales y afección renal. La nefropatía cursa con proteinuria, asociada a hematuria en el 50% de los casos, pero menos de un 10% de los pacientes desarrolla insuficiencia renal. En la biopsia renal destaca una GN proliferativa y esclerosante, y mediante el ME se aprecian áreas de rarefacción de la MBG rellenas de fibrillas colágenas.

Drepanocitosis

La drepanocitosis se debe a la presencia de una mutación en el codón que codifica para el sexto aminoácido del gen de la β-globina (v. Nefropatía de la drepanocitosis, en cap. 104).

Bibliografía especial

Hinkes BG, Mucha B, Vlangos CN, Gbadegesin R, Liu J, Hasselbacher K, et al. Nephrotic syndrome in the first year of life: two thirds of cases are caused by mutations in 4 genes (NPHS1, NPHS2, WT1, and LAMB2). *Pediatrics*. 2007;119:e907–e919.

Jain G, Warnock DG. Blood pressure, proteinuria and nephropathy in Fabry disease. *Nephron Clin Pract*. 2011;118:43–48.

Kashtan CE, Segal Y. Genetic disorders of glomerular basement membranes. *Nephron Clin Pract*. 2011;118:9–18.

103

Nefropatía diabética

E. Poch López de Briñas

Concepto y epidemiología

La nefropatía diabética (ND) consiste en la presencia de albuminuria persistente (≥ 300 mg/24 h o ≥ 200 µg/min), frecuentemente junto con retinopatía diabética y ausencia clínica o de laboratorio de otra enfermedad del riñón o las vías urinarias (v. Complicaciones renales, en cap. 229). Esta definición vale tanto para la diabetes de tipo 1 (DM1) como para la diabetes de tipo 2 (DM2). La presencia de albuminuria elevada (es decir, excreción urinaria de albúmina entre 30 y 300 mg/24 h) se define como nefropatía incipiente. En la tabla 103-1 se detallan las definiciones de las alteraciones en la excreción urinaria de albúmina. La ND se acompaña muy frecuentemente de HTA y disminución de la función renal. Aunque la presencia de retinopatía diabética apoya el diagnóstico de ND, su ausencia no excluye la existencia de ND.

Tabla 103-1

Clasificación de las anomalías en la excreción urinaria de albúmina

	Albúmina en orina de 24 h (mg/24 h)	Albúmina en orina minutada nocturna (µg/min)	ORINA RECIENTE		
			Albúmina (mg/L)	Cociente albúmina/creatinina	
				mg/mmol	mg/g
Normoalbuminuria	< 30	< 20	< 20	< 3,5	< 30
Albuminuria elevada[a]	De 30 a < 300	De 20 a < 200	De 20 a < 200	De 3,5 a < 35	De 30 a < 300
Albuminuria muy elevada[b]	≥ 300	≥ 200	≥ 200	≥ 35	≥ 300

Nota: A los 5 años del diagnóstico de la DM1 y en el momento del diagnóstico de la DM2, se debe determinar la proteinuria en orina reciente. Si es positiva, se debe confirmar con método cuantitativo y el paciente se puede considerar entonces afecto de nefropatía clínica. Si la proteinuria es negativa, se debe determinar la albuminuria en muestra de orina reciente (cociente albúmina/creatinina) o en orina de 24 h (mg/24 h). Dada la variabilidad en la excreción, se debe confirmar en dos de tres determinaciones en el espacio de 3 a 6 meses. En todos los casos, es importante señalar que algunas condiciones clínicas pueden elevar de forma transitoria la excreción urinaria de albúmina, de forma que, cuando se corrigen, esta desaparece. Estas situaciones clínicas son el ejercicio físico intenso en las 24 h previas al análisis, una infección activa o un síndrome febril agudo, la insuficiencia cardíaca descompensada, la hiperglucemia marcada, la HTA marcada no controlada, la piuria-bacteriuria y la hematuria. Por ello, deben descartarse o corregirse estas circunstancias antes de dar un valor de albuminuria por válido.

[a] Anteriormente denominada microlbuminuria.

[b] Anteriormente denominada macroalbuminuria o albuminuria clínica.

La mejora en el control de la DM ha reducido en los últimos años la proporción de individuos diabéticos que desarrollan enfermedad renal crónica (ERC). No obstante, el mejor pronóstico de la DM y el constante aumento de su incidencia hacen que la prevalencia de ERC no deje de crecer. De los pacientes con DM2, aproximadamente la mitad desarrollará ERC, aproximadamente un 20% con reducción por debajo de 60 mL/min en la tasa de filtrado glomerular (FG) y entre un 30% y un 50% con albuminuria patológica. En el caso de la DM1, se estima que un 30% de los pacientes desarrollará ERC en el curso de su vida. La incidencia, presentación y evolución de la ERC en pacientes diabéticos varía de país a país, con algunas diferencias raciales (más incidencia y peor pronóstico en

afroamericanos e hispanos), y dentro de un mismo país, ligada esta diferencia a factores económicos, sociales, educacionales, de acceso a una detección precoz y a un control estricto de los factores de riesgo. La ND es en la actualidad la primera causa de ERC terminal en Europa, EE. UU. y Japón, ya que entre un 25% y un 45% de los nuevos pacientes que inician tratamiento sustitutivo renal son diabéticos, sobre todo con DM2, por la mayor prevalencia de esta.

Fisiopatología y anatomía patológica

La fisiopatología de la ND es compleja, con numerosos mediadores y trastornos identificados. La *hiperglucemia* y la elevación de la presión arterial (PA) son los principales iniciadores, a los que se unen la activación del sistema renina-angiotensina y factores genéticos.

La hiperglucemia es responsable de la glucosilación no enzimática de proteínas circulantes y estructurales. Este proceso es capaz de inducir hiperfiltración glomerular e incrementar la secreción de citocinas y factores de crecimiento que producen proliferación mesangial e incremento de la matriz extracelular. Junto con el aumento en la expresión y la síntesis de TGF-β y PDGF, la hiperglucemia *per se* aumenta la expresión de receptores AT_1 de angiotensina II. Todo ello lleva a un acúmulo de matriz extracelular por aumento de producción y reducción de la degradación del colágeno.

La elevación de la PA produce lesión vascular e incrementa la presión intraglomerular. La transmisión de la PA sistémica a los capilares glomerulares se facilita por la disminución del tono de la arteriola aferente, característica de esta enfermedad, y por el incremento del tono de la arteriola eferente inducido por la angiotensina II. Se provoca así hipertensión intraglomerular, que induce proliferación mesangial y daño glomerular (v. Patogenia y fisiopatología, en cap. 98). La presencia de una vasodilatación excesiva de la arteriola eferente, que aumenta la presión intraglomerular, se explica en parte por una activación del *feedback* tubuloglomerular: la excesiva glucosuria aumenta la reabsorción tubular de glucosa acoplada a sodio, lo que reduce la llegada de este ion a la mácula densa. Es característica la hipertrofia y la hiperplasia tubular a nivel cortical. Aunque el paciente diabético presenta una actividad de renina plasmática disminuida, se ha demostrado una hiperactivación intrarrenal del sistema renina-angiotensina. Esta hiperactivación local aumenta la concentración de angiotensina II, que incrementa la expresión de citocinas, factores de crecimiento, estrés oxidativo y producción de colágeno de tipo IV. Es decir, la hiperactividad de angiotensina II amplifica los efectos de la hiperglucemia y de la HTA. El aumento de la fibrogénesis se atribuye a la acumulación de miofibroblastos en el intersticio renal, que provienen de los

fibroblastos del propio intersticio, en parte de la médula ósea y en parte por transdiferenciación de células epiteliales.

La existencia de una historia familiar de enfermedad renal o cardiovascular (como la HTA) es un factor de riesgo claro de desarrollo de nefropatía. Existen también mecanismos relacionados con la existencia de una inflamación crónica, ligada al incremento de TNF-α.

Cuando existe proteinuria, esta resulta tóxica para los túbulos y el intersticio, con lo que se acelera la progresión hacia la insuficiencia renal. En ausencia de tratamiento, el FG decrece a razón de 5 a 10 mL/min al año, y esta pérdida se acentúa con la mayor intensidad de la proteinuria y un peor control metabólico y de la PA.

Desde el punto de vista anatomopatológico, la lesión renal característica de la DM1 es la glomerulosclerosis nodular o *nefropatía de Kimmelstiel-Wilson,* con la presencia de lesiones nodulares entre los capilares glomerulares, que colapsan progresivamente las luces vasculares. No obstante, la lesión más constante es la expansión mesangial e intersticial por aumento de la matriz y el engrosamiento difuso de la membrana basal glomerular y tubular.

Por el contrario, en la DM2, estas lesiones aparecen sólo en un 30% de los pacientes; el resto presentan una combinación de hialinosis arteriolar, fibrosis intersticial y atrofia tubular con mínima afección glomerular o, incluso, sin ella, debido a que la DM2 se suele diagnosticar a edades más avanzadas, cuando la presencia de lesiones vasculares e intersticiales es más prevalente. El hallazgo de patrones o nefropatías diferentes en pacientes con DM2 se explica, en parte, porque la indicación de la biopsia renal en estos pacientes se basa en datos clínicos o analíticos que ponen en duda la ND (p. ej., ausencia de retinopatía, microhematuria).

Cuadro clínico

Cabe distinguir una fase preclínica que cursa con normoalbuminuria o albuminuria elevada y una fase clínica caracterizada por la presencia de albuminuria muy elevada. Los principales factores de riesgo que favorecen la aparición de nefropatía, tanto en la DM1 como en la DM2, son normoalbuminuria superior a la media, albuminuria elevada, sexo masculino, agregación familiar, HTA o predisposición a tenerla, etnia (afroamericana, mexicano- estadounidense), DM1 de inicio antes de los 20 años de edad, mal control glucémico, hiperfiltración (debatido) y tabaquismo. Tras una primera fase preclínica, a partir de los 5 años de evolución de la DM puede aparecer albuminuria elevada, que es la primera señal que muestra el riñón de la presencia de disfunción microvascular-endotelial. En un tercio de los pacientes con DM1, en las primeras fases de la enfermedad se observa hiperfiltración glomerular (tasa de FG superior a 120 mL/min), sobre todo al inicio del diagnóstico de la diabetes o en fases de mal control metabólico. El incremento en la excreción urinaria de albúmina y otras proteínas marca la progresión hacia la proteinuria establecida y el inicio de la nefropatía, que en la DM1 puede ir precedida de la aparición de HTA, mientras que en la DM2 esta suele ya estar presente cuando se diagnostica. Específicamente, la prevalencia de HTA en las fases de normo-, micro- y albuminuria es del 42%, el 52% y el 79%, respectivamente, en la DM1; y del 71%, el 90% y el 93%, respectivamente, para la DM2. La progresión vendrá marcada por el incremento de la proteinuria y el descenso progresivo de la tasa de FG. La ERC terminal suele llegar a los 20 o 30 años de evolución de la DM1. En la DM2, la evolución puede ser muy diferente, ya que, cuando se diagnostica la diabetes, la HTA suele estar presente e, incluso, el motivo de la detección de la diabetes es la presencia de nefropatía. Así, la presencia de lesiones de nefrosclerosis avanzada modifica el curso evolutivo de la ND, muchas veces con presencia de insuficiencia renal en ausencia de proteinuria o con proteinuria escasa.

En cuanto a la magnitud de la proteinuria, pacientes con proteinuria basal igual o superior a 3 g/día pueden tener hasta cinco veces más probabilidad

de duplicar la cifra de creatinina en el tiempo, y de hasta ocho veces más de llegar a ERC terminal que los pacientes con proteinuria inicial inferior a 3 g/día.

Los pacientes con ND tienen una elevada prevalencia de afección extrarrenal, como retinopatía (100% en DM1, 50%-60% en DM2), macroangiopatía (AVC, estenosis carotídea, enfermedad coronaria, hipertrofia ventricular izquierda, enfermedad vascular periférica) y neuropatía periférica y autonómica.

Debe sospecharse una nefropatía no diabética cuando existen signos clínicos «discordantes»: rápido deterioro de la función renal en forma de glomerulonefritis rápidamente progresiva, microhematuria persistente, proteinuria intensa de aparición brusca o progresiva, o fondo de ojo sin retinopatía, aunque cabe encontrar lesiones de ND en ausencia de retinopatía, especialmente en la DM2. En estos casos, se debe intentar practicar una biopsia renal, para descartar la existencia de una glomerulonefritis asociada, que podría tener un tratamiento diferenciado.

Pronóstico

En la DM1, la presencia de nefropatía aumenta de forma muy marcada la mortalidad, de manera que, en los estudios iniciales, el curso natural al cabo de 10 años conllevaba una tasa acumulada de mortalidad de entre el 50% y el 77%. No obstante, en estudios más recientes, esta tasa de mortalidad se ha reducido en un 40%.

En la DM2, los pacientes con proteinuria tienen un riesgo cuatro veces mayor de muerte prematura. La tasa acumulada de muerte a los 10 años del inicio de la proteinuria es del 70%, comparado con el 45% en pacientes sin proteinuria.

Tanto en la DM1 como en la DM2, la enfermedad renal terminal y la enfermedad cardiovascular son las causas más importantes de mortalidad. La albuminuria, que frecuentemente se asocia a inflamación crónica y a disfunción endotelial; la reducción de la tasa de filtración glomerular y la elevada prevalencia de hipertrofia ventricular izquierda, junto con otros factores de riesgo, explican la elevadísima tasa de mortalidad cardiovascular en estos pacientes.

Tratamiento y prevención

Los principales tratamientos que se han investigado son el control de la glucemia, de la HTA y de los lípidos, y la restricción de proteínas. A continuación se expone el efecto de los tratamientos en las diferentes fases de la enfermedad.

El *control glucémico* estricto es capaz de reducir el paso de normoalbuminuria a albuminuria elevada o muy elevada, tanto en la DM1 como en la DM2. Por el contrario, sus efectos en la regresión de la albuminuria elevada o de la nefropatía clínica con albuminuria muy elevada han sido menos evidentes. Además, recientemente se ha observado que el control demasiado estricto de la glucemia puede tener complicaciones (v. cap. 229, Diabetes mellitus). En cuanto al uso de hipoglucemiantes orales en la insuficiencia renal en estadio IIIb a V, las sulfonilureas y las biguanidas deben ser evitadas, mientras que están aceptados las glinidas, los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4) y los inhibidores del transportador tubular de glucosa SGLT2 o gliflozinas (estos hasta el estadio IIIb, filtrado hasta 45 mL/min). Los agonistas del receptor *glucagon like peptide 1* (GLP-1) también se pueden utilizar. La metformina está contraindicada en filtrados por debajo de 30 mL/min (estadio IV). Hay que destacar que los agonistas del GLP-1 y los inhibidores de SGLT2 reducen de forma significativa los eventos cardiovasculares y la progresión de la enfermedad renal, mientras que los inhibidores de la DPP-4 tienen un efecto neutro.

El *control de la presión arterial* es un pilar fundamental del tratamiento de la ND. Como prevención primaria en la fase de normoalbuminuria, la reducción de la presión arterial, especialmente con el bloqueo del sistema renina-angiotensina con IECA o ARA-II, retrasa la aparición de la albuminuria elevada en la DM1 y la DM2. En la fase de albuminuria elevada, evidencias de grado A establecen que el bloqueo del sistema renina-angiotensina mediante IECA en la DM1 o mediante ARA-II en la DM2 es la medida más eficaz para frenar la progresión desde albuminuria elevada a proteinuria, con unos efectos que, en parte, son independientes del nivel de PA alcanzado con el tratamiento. Incluso estos tratamientos

pueden promover la regresión a normoalbuminuria. En la nefropatía establecida (proteinuria), el tratamiento más eficaz se basa en IECA y ARA-II, que permiten frenar la progresión. La reducción de la PA disminuye la albuminuria y, además, enlentece la velocidad de descenso de la tasa de FG, aunque esto no se suele conseguir en fases avanzadas de la enfermedad. El control de la PA debe persistir en el tiempo para que sea eficaz. Además del descenso de la PA, la magnitud del descenso de la proteinuria en respuesta al tratamiento también es un factor independiente de protección renal.

Se recomienda rebajar las cifras de PA en el paciente diabético por debajo de 140/90 mm Hg para conseguir una renoprotección eficaz, aunque si la proteinuria es superior a 1 g/día se debe intentar reducir la PA a cifras algo inferiores a 130/80 mm Hg. De forma ideal, se debería reducir la magnitud de la albuminuria al menos un 50% e, idealmente, conseguir valores inferiores a 0,5-1 g/día en pacientes con nefropatía. La magnitud de la albuminuria es, además, un marcador independiente de riesgo cardiovascular, incluso en el rango bajo de albuminuria elevada y, por ello, su normalización constituye un objetivo terapéutico. Para conseguir estos objetivos de reducción de PA y proteinuria, a menudo, si no siempre, es necesario añadir a los IECA o ARA-II otros antihipertensivos, como calcioantagonistas (no dihidropiridínicos o dihidropiridínicos), tiazidas o diuréticos de asa si la tasa de FG es inferior a 30 mL/min y/o α-bloqueantes. Los β-bloqueantes se deberían reservar para pacientes con una indicación adicional para usarlos; por ejemplo, en prevención secundaria de cardiopatía isquémica.

La *restricción proteica* está recomendada para frenar la progresión de la ND. Conforme avanza la insuficiencia renal, ha de ser compensada para evitar la desnutrición y el riesgo de hipercatabolismo, con un ajuste de la ingesta proteica a 0,6-0,8 g/kg al día, con un 60% a 65% de hidratos de carbono, reducción de grasas saturadas a 1/3 de las calorías totales y reducción de peso, especialmente en la DM2.

Completan la protección de estos pacientes los *tratamientos concomitantes*, encaminados a controlar todos los factores que pueden influir en la progresión y el desarrollo de dicha complicación y en la morbimortalidad cardiovascular. Entre estos factores, se encuentran la obesidad, el control de los lípidos con estatinas (objetivo del colesterol

LDL: inferior a 100 mg/dL; colesterol HDL superior a 45 mg/dL en varones y a 55 mg/dL en mujeres; triglicéridos por debajo de 150 mg/dL) y el cese del hábito tabáquico. La antiagregación plaquetaria en mayores de 45 años como prevención primaria en la actualidad no se recomienda.

En presencia de insuficiencia renal crónica, la anemia es más precoz en el paciente diabético que en el no diabético y debe ser tratada tempranamente con agentes estimuladores de la eritropoyesis (v. cap. 98, Enfermedad renal crónica), dado que puede contribuir a mejorar la cardiopatía isquémica y a frenar la progresión de la hipertrofia ventricular izquierda y de la retinopatía, así como a mejorar la calidad de vida del paciente. En las fases avanzadas de insuficiencia renal, se debe prevenir la malnutrición con dieta adecuada y suplementos.

Cuando todas estas medidas fracasan y se avanza hacia la fase de ERC terminal, debe prepararse al paciente para su entrada en tratamiento sustitutivo renal. El paciente diabético puede ser candidato a un trasplante combinado renopancreático (en la DM1) o renal aislado (en la DM2), siempre bajo una estricta valoración del riesgo cardiovascular del paciente bien individualizada. La posibilidad de un trasplante de islotes pancreáticos aún no ofrece perspectivas exentas de un elevado riesgo.

En cuanto a la prevención, la detección precoz es fundamental. Por ello, a todos los pacientes con DM (en la DM2 desde el inicio y en la DM1 a partir de los 5 años de diagnóstico) se les debe monitorizar anualmente la función renal y el cociente albúmina/creatinina en orina reciente. Para reducir la incidencia de nefropatía, como se ha mencionado, además del control estricto de la glucemia y de la hipertensión, se debe evitar o corregir la obesidad, y promover la actividad física y los hábitos saludables.

Bibliografía especial

American Diabetes Association (ADA)Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care*. 2017;40(Suppl 1):S1–S134.

Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen HV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2003;348:534–542.

Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Neil AW, Matthews DR. Long-Term Follow-up after Tight Control of Blood Pressure in Type 2 Diabetes. *N Eng J Med*. 2008;359:1565–1576.

Roscioni SS, Lambers Heerspink HJ, de Zeeuw D. The effect of RAAS blockade on the progression of diabetic nephropathy. *Nat Rev Nephrol*. 2014;10:77–87.

Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JW, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M, for the EMPA-REG OUTCOME Investigatorset al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Eng J Med*. 2016;375:323–334.

104

Nefropatías de origen vascular

M. Blasco Pelicano

Concepto

Una adecuada perfusión de los riñones es imprescindible para un correcto funcionalismo renal. Aquellas enfermedades que afectan a los vasos principales renales y/o intraparenquimatosos suelen traducir una manifestación de una patología vascular generalizada, y pueden comprometer las diferentes funciones del parénquima. La afección renal de las vasculitis se trata en el capítulo 102, Nefropatías glomerulares secundarias.

Trastornos de los vasos renales principales

Tromboembolia de las arterias renales

Concepto y etiología

El infarto renal se produce cuando una arteria renal principal o segmentaria es ocluida por un émbolo o un trombo. Las tres causas principales son: la tromboembólica (generalmente a partir de trombos en el corazón o la aorta); la trombosis *in situ*, producida tras un daño de la pared arterial que ocasiona habitualmente una oclusión completa de la arteria renal principal o segmentaria de una de sus ramas; y los estados de hipercoagulabilidad.

Las principales causas de *embolia* de las arterias renales tienen su origen en el corazón y son trombos murales y/o émbolos de vegetaciones valvulares en la endocarditis, siendo bilaterales en cerca de una cuarta parte de los casos. Los aneurismas y las placas de ateroma de las arterias renales pueden constituir *per se* el origen de una embolización más periférica. Aunque sólo el 2% de las embolias periféricas secundarias a una fibrilación auricular afectan al riñón, estos pacientes tienen cuatro veces más riesgo de tromboembolia renal que los pacientes sin fibrilación auricular.

La *trombosis* aguda de la arteria renal puede producirse como consecuencia de traumatismos abdominales, progresión de una estenosis ateromatosa o displásica de la arteria renal, aneurisma de la aorta o arteria renal, procesos inflamatorios de la arteria (sífilis, poliarteritis nudosa, arteritis de Takayasu, arteritis de Horton, enfermedad de Behçet, etc.), o bien tras la práctica de una cateterización de la arteria renal. También se han descrito casos de trombosis espontánea, sobre todo en condiciones de hipercoagulabilidad (aunque es más típico una trombosis venosa) o ante sustancias vasoactivas (cocaína).

Cuadro clínico

Las manifestaciones clínicas de la tromboembolia de las arterias renales dependen de la masa renal afecta y de la rapidez de la oclusión. La

trombosis aguda bilateral conlleva una insuficiencia renal progresiva, mientras que la oclusión crónica de una arteria renal puede acompañarse del desarrollo de la circulación colateral y no manifestarse clínicamente. En los enfermos que presentan síntomas (alrededor de la mitad), los más frecuentes son dolor lumbar agudo y/o abdominal generalizado, acompañados frecuentemente de náuseas, vómitos y ocasionalmente fiebre. Suele asociarse la presencia de HTA aguda, posiblemente relacionada con un incremento en la liberación de renina (transitoria o persistente) por el parénquima isquémico. El infarto renal se acompaña de elevaciones en sangre de las enzimas presentes en el tejido renal: la lactato-deshidrogenasa (LDH), la transaminasa glutámico-oxalacética (GOT), la creatín-fosfocinasa (CPK) y la fosfatasa alcalina (FA). Signos de embolización extrarrenal (como déficits focales neurológicos e isquemia mesentérica y de extremidades) pueden coexistir.

Diagnóstico

El diagnóstico es difícil y requiere un alto grado de sospecha, sobre todo en pacientes de edad avanzada. Los principales diagnósticos diferenciales son el cólico renal y la pielonefritis. La prueba inicial más frecuentemente realizada, ya que permite una correcta diferenciación entre dichas entidades, suele ser la TC con contraste. No obstante, el renograma isotópico, la gammagrafía y la RM con contraste pueden mostrar también reducciones de la perfusión renal segmentarias o generalizadas. La prueba definitiva se obtiene mediante la angiografía renal, que revela la ausencia de flujo a través de la arteria renal comprometida.

Una vez superada la fase aguda, los hallazgos radiográficos más frecuentes son la reducción del tamaño del riñón y la presencia de cicatrices corticales y de calcificaciones parenquimatosas.

Tratamiento

El tratamiento de elección para la tromboembolia renal se desconoce por la ausencia de estudios comparativos. En los casos no traumáticos que afecten a la arteria principal renal o bien a sus ramas segmentarias, y especialmente si su indicación es precoz, la realización de tratamiento percutáneo endovascular puede estar indicada (trombólisis regional, trombectomía y/o

colocación de *stent*). El 80% de las revascularizaciones de la arteria renal efectuadas en las primeras 12 h tienen éxito. El tratamiento médico puede consistir también en anticoagulantes (heparina seguida de cumarínicos) o fibrinolíticos sistémicos, y es eficaz sobre todo si la oclusión es incompleta. Estará especialmente indicada la anticoagulación en etiologías como la fibrilación auricular, los trombos intracardíacos y los estados de hipercoagulabilidad. En los casos postraumáticos puede ser preciso restablecer quirúrgicamente el flujo renal.

Nefropatía isquémica

Concepto

El término *nefropatía isquémica* describe la insuficiencia renal debida a una reducción en el flujo renal por la presencia de una estenosis. Habitualmente, la insuficiencia renal progresiva sucede cuando se ve afectada la totalidad de la masa renal y, por tanto, la estenosis de la arteria renal suele ser bilateral o unilateral en un riñón único funcionante. La obstrucción crónica de las arterias renales adquiere importancia por ser una causa potencialmente curable de HTA y potencialmente reversible de insuficiencia renal crónica, incluso en estadios considerados como avanzados. Alrededor del 15% de los enfermos de más de 50 años que desarrollan una insuficiencia renal terminal lo hacen por esta enfermedad.

Etiología

Con mucho, la etiología más frecuente es una placa ateromatosa en el tercio proximal o en el *ostium* de ambas arterias renales. Los factores de riesgo cardiovascular mayores (tabaquismo, hiperlipemia, diabetes e HTA) son condicionantes que aceleran el desarrollo de placas arterioscleróticas tanto en las arterias renales como en otros territorios. Una placa establecida progresa a los 5 años en más del 50% de los casos, y en el 15% llega a una total oclusión del vaso. Menos frecuentemente, la estenosis es por una displasia fibromuscular, ya que, a diferencia de las de etiología arteriosclerótica, no acostumbran a progresar. Sólo en raras ocasiones puede corresponder a otras enfermedades de la propia arteria, como arteritis de Takayasu, arteritis de células gigantes, poliarteritis nudosa, etc., o a

neurinomas en la arteria renal debidos a una neurofibromatosis de von Recklinghausen.

La estenosis significativa de las arterias renales conduce a una hipoxia cortical que ocasiona una rarefacción de la microvasculatura, así como una activación de las vías de inflamación y oxidación, precipitando el desarrollo de fibrosis intersticial.

Cuadro clínico

Se debe sospechar una nefropatía isquémica en pacientes con un deterioro persistente y progresivo de la función renal, en ausencia de una causa alternativa de daño renal (sedimento de orina poco llamativo, proteinuria generalmente inferior a 1 g/día, ausencia de paraproteinemia, fármacos nefrotóxicos). Es más frecuente en pacientes de edad avanzada, de etnia blanca, fumadores, con antecedentes de dislipemia y HTA de muchos años de evolución. Estos pacientes suelen tener arteriosclerosis en otros territorios (coronariopatía isquémica, claudicación intermitente, etc.), y no es infrecuente el diagnóstico de estenosis de la arteria renal en el curso del estudio de estas afecciones. Cerca del 80% de los pacientes con enfermedad ateroembólica presentan una enfermedad renal isquémica. Otros hallazgos que sugieren enfermedad renovascular son: HTA aguda que puede ser resistente al tratamiento; un aumento agudo de creatinina en relación con un tratamiento antihipertensivo eficaz, y particularmente con la introducción de un IECA o con un ARA-II; episodios recurrentes de edema pulmonar y/o insuficiencia cardíaca refractaria (por la avidez de los riñones estenóticos por retener sodio); o insuficiencia renal aguda tras la colocación de una prótesis endovascular aórtica.

Diagnóstico

El diagnóstico de presunción de nefropatía isquémica se realizará mediante la documentación radiológica de una estenosis significativa (habitualmente superior al 70% de la luz vascular) de ambas arterias renales, o de una arteria renal en casos de riñón único funcionante. Se intentará evitar en lo posible el contraste yodado, por lo que son técnicas de elección la ecografía Doppler, la angio-TC y la angio-RM sin contraste. El diagnóstico definitivo habitualmente no se obtiene hasta la revascularización, en caso de obtenerse

una estabilización o mejoría en la función renal si esta resulta exitosa (descenso de la creatinina plasmática en un 20%).

En cuanto al diagnóstico diferencial, los pacientes con riesgo de nefropatía isquémica suelen tener también riesgo de padecer enfermedad ateroembólica y nefroangiosclerosis benigna, con las que comparten hallazgos clínicos similares, no pudiendo ser corregidas por cirugía o angioplastia.

Tratamiento

Ante una sospecha clínica elevada de nefropatía isquémica, las alternativas terapéuticas son: un tratamiento médico conservador, la revascularización mediante procedimiento endovascular o bien la cirugía. El tratamiento médico de la HTA (habitualmente con inhibidores del sistema renina angiotensina aldosterona [SRAA] junto con un diurético) y de los factores de riesgo cardiovascular debe ofrecerse a todos los pacientes, pudiendo incluso ser el único tratamiento en casos en los que la revascularización tiene pocas posibilidades de ofrecer un beneficio clínico relevante.

El restablecimiento del flujo arterial mediante angioplastia y *stent* estará especialmente indicado en pacientes con: una corta duración de la elevación de la presión arterial o bien un aumento rápido y reciente de la creatinina previa al diagnóstico de enfermedad renovascular; fracaso del tratamiento médico para un control óptimo de la presión arterial; intolerancia al tratamiento médico (deterioro de la función renal tras ajustar los antihipertensivos); edema agudo pulmonar recurrente y/o insuficiencia cardíaca refractaria. La reestenosis en el propio *stent* es frecuente (40% de los casos), por lo que deberá realizarse una monitorización estrecha mediante pruebas de imagen.

La intervención quirúrgica está restringida a pacientes con arterias múltiples de pequeño calibre o ramificación precoz de la arteria renal principal, aquellos que requieran una reconstrucción aórtica cercana a las arterias renales, o bien aquellos con fallo en la revascularización mediante *stent* o reestenosis intra-*stent* de repetición.

Trombosis de las venas renales

Puede ser secundaria a extensión de una *tromboflebitis* desde la vena cava, a la invasión de la vena renal por *neoplasias* renales o de órganos próximos, a *traumatismos*, a lesiones producidas durante *intervenciones quirúrgicas* sobre la zona, a episodios de *depleción de volumen* en lactantes (deshidratación, *shock*, sepsis, insuficiencia cardíaca, etc.) y a *embarazo* o uso de *anticonceptivos orales.* La trombosis de venas renales es rara en pacientes ambulatorios, excepto en los que presentan neoplasia renal o *síndrome nefrótico* (v. cap. 96, Síndrome nefrótico). El método diagnóstico de elección es la ecografía Doppler, y el tratamiento dependerá de la etiología de la trombosis.

Enfermedades vasculares de la microcirculación renal

Nefroangiosclerosis benigna

Concepto

El término *nefroangiosclerosis benigna* describe las alteraciones vasculares que se encuentran en el parénquima renal asociadas principalmente a la HTA, pero también al envejecimiento progresivo del árbol vascular que aparece en individuos de edad avanzada, dislipémicos y con intolerancia a la glucosa. (En autopsias de individuos normotensos mayores de 60 años de edad se demuestran lesiones vasculares intraparenquimatosas en el riñón en más del 70% de los casos.) En pacientes hipertensos, más de un 80% de los que se encuentran en la fase asintomática presentarían cambios de nefroangiosclerosis en los riñones. La nefroangiosclerosis hipertensiva no deja de ser una manifestación de un proceso que afecta a todo el sistema cardiovascular.

Etiología

Además de los niveles de presión arterial, está claro que también influyen factores individuales (raza negra, número de nefronas al nacer) y genéticos. El mecanismo patogénico principal es la isquemia que se produce por la reducción del calibre arteriolar, ya sea funcional (vasoconstricción) o estructural (arteriosclerosis hialina). También participan otros procesos, fundamentalmente mediados por el sistema renina-angiotensina, como la hipertensión-hiperfiltración glomerular en los glomérulos remanentes y la liberación de factores de crecimiento que aumentan la fibrogénesis.

Anatomía patológica

Existen cambios histológicos en el compartimento vascular, glomerular y tubulointersticial. A nivel vascular, existe un engrosamiento intimal, hipertrofia muscular y reduplicación de la lámina elástica, especialmente en arterias pequeñas y arteriolas, que conllevan una disminución de la luz

vascular. Asimismo, se produce un depósito de material hialino en la pared de los vasos dañados. Los glomérulos pueden mostrar cambios de esclerosis global o focal, así como cambios de glomerulosclerosis segmentaria y focal, traduciendo el daño mediado por la isquemia a la que son sometidos (pérdida de nefronas). El propio daño vascular y glomerular se asocia con cambios a nivel tubulointersticial que pueden ser frecuentemente graves. Se desconoce la etiología, pero podría estar mediada por mecanismos inmunológicos iniciados por la alteración de la expresión antigénica sobre las superficies de las células epiteliales tubulares, inducida por la isquemia.

Cuadro clínico

Los pacientes con nefroangiosclerosis suelen presentar antecedentes de hipertensión de larga evolución, elevaciones lentamente progresivas en los valores de creatinina plasmática y proteinuria moderada. La presencia de hiperuricemia (independientemente del tratamiento diurético) es un hallazgo relativamente precoz y refleja la reducción del flujo sanguíneo renal inducido por la patología vascular. El sedimento urinario habitualmente no presenta nada distintivo, aunque se pueden encontrar algunas células (hematíes y leucocitos aislados) o cilindros (granulosos o hialinos). La proteinuria, que típicamente es moderada (menos de 1 g/día), puede reflejar una hipertrofia compensadora de los glomérulos menos afectos debido a una mayor presión intraglomerular.

Sólo una minoría de los casos de nefroangiosclerosis benigna progresa hacia la insuficiencia renal avanzada. No obstante, el elevado número de pacientes hipertensos en la población general hace que este sea el segundo diagnóstico más frecuente de los pacientes que entran en programa de terapia de sustitución renal (diálisis o trasplante).

Diagnóstico

Viene dado por las características del cuadro clínico, debido a que sólo excepcionalmente está indicada la biopsia renal. En el cuadro 104-1 se resumen las características clínicas que apoyan el diagnóstico de nefroangiosclerosis.

Cuadro 104-1 **Características clínicas que apoyan el diagnóstico clínico de nefroangiosclerosis hipertensiva**

- Hipertensión de larga evolución o grave (suele preceder a la insuficiencia renal y/o proteinuria)
- Evidencia de cambios en el calibre y el aspecto de las arteriolas retinianas
- Presencia de hipertrofia ventricular izquierda
- Proteinuria presente con posterioridad al inicio de la hipertensión (normalmente con ascenso progresivo y de rango subnefrótico)
- Creatinina plasmática discretamente elevada (insuficiencia renal crónica lentamente progresiva, con disminución del tamaño renal)
- Sedimento de orina anodino
- Ausencia de evidencia de enfermedad renal primaria
- Etnia negra
- Antecedentes familiares de hipertensión arterial esencial
- Sistema pielocalicial normal
- Frecuente presencia de pequeños quistes corticales y cicatrices subcapsulares

Tratamiento

La probabilidad de progresión de la insuficiencia renal por nefroangiosclerosis está directamente relacionada con el grado de control de la PA, por lo que el tratamiento consiste en un control adecuado de la PA y de los factores aterógenos sobreañadidos (hiperuricemia, hiperlipemia, diabetes mellitus u obesidad). Episodios de hipertensión acelerada pueden incrementar su progresión; no obstante, la reducción de la PA debe efectuarse de modo paulatino y no bruscamente, debido a que, en la enfermedad hipertensiva, el riñón pierde parte de su capacidad para autorregular el flujo plasmático renal. Un descenso brusco de la PA puede comportar disminuciones importantes en la perfusión renal.

Existen dos cuestiones importantes con respecto al tratamiento de esta entidad. En primer lugar, está el nivel óptimo de PA que se debe alcanzar y, en segundo lugar, si hay diferencia en la eficacia entre los distintos

antihipertensivos. El control estricto de la PA (inferior a 140/90 mm Hg) y el bloqueo del sistema renina-angiotensina son particularmente eficaces.

Nefroangiosclerosis maligna

Concepto

La mayoría de los pacientes que presentan elevaciones significativas de PA (presión sistólica ≥ 180 mm Hg y/o diastólica ≥ 120 mm Hg) no presentan daño orgánico. Sin embargo, algunos pacientes manifiestan signos o síntomas de afección aguda de órganos diana, lo que constituye una emergencia hipertensiva. La nefroangiosclerosis maligna consiste en una insuficiencia renal acusada debido a la afección de los vasos renales a causa de una emergencia hipertensiva (hipertensión maligna), y constituye uno de los factores determinantes del pronóstico de estos enfermos.

Etiología

Se considera que la necrosis fibrinoide arteriolar, asociada a la nefroangiosclerosis maligna, es simplemente una consecuencia del daño endotelial producido por el grado de hipertensión (cifras altas de PA) y la rapidez de instauración, pues muchos de los cambios histopatológicos revierten al normalizar la PA.

Otros investigadores han atribuido al sistema renina-angiotensina un papel etiológico en el desarrollo de las lesiones de hipertensión maligna. Aunque los niveles sanguíneos de renina y aldosterona se hallan elevados con frecuencia, existe controversia sobre si son la causa o bien la consecuencia de las lesiones vasculares isquémicas (mecanismo de autoperpetuación).

Anatomía patológica

El cambio más típico de la nefroangiosclerosis maligna consiste en la *necrosis fibrinoide* de las arteriolas renales y el aspecto «en piel de cebolla» de las pequeñas arterias. Las paredes de los vasos se reemplazan por material granuloso y eosinófilo, que reduce la luz de la arteriola. Con frecuencia, la necrosis del vaso se extiende al ovillo glomerular. En ocasiones, únicamente se observa una *endarteritis proliferativa*, que

consiste en una acusada proliferación concéntrica de células de la íntima (miofibroblastos) y fibras colágenas, que predomina en las arteriolas aferentes y en las arterias interlobulillares (aspecto «en piel de cebolla»). Es importante señalar que este tipo de lesiones histológicas son indistinguibles de otras causas de microangiopatía trombótica.

Cuadro clínico

En la HTA esencial, el desarrollo de la fase maligna sigue, por lo general, a una fase «benigna» de duración variable, generalmente mal controlada, aunque en ocasiones puede presentarse ya de inicio. La cuarta década de la vida es la de mayor incidencia, si bien puede aparecer a cualquier edad. Con frecuencia aparece cuando se abandona el tratamiento antihipertensivo o se consumen sustancias vasoconstrictoras (cocaína, entre otras). Este proceso ocurre también como complicación de cualquier causa secundaria de hipertensión. La nefropatía *IgA* es una causa relativamente frecuente de hipertensión maligna y su presentación clínica puede ser indistinguible de la de la hipertensión maligna esencial. La incidencia es superior en los varones y, particularmente, en los de etnia negra.

La tríada básica consiste en: a) *hipertensión grave*, con presión diastólica generalmente superior a 120 mm Hg; b) *retinopatía hipertensiva*, con hemorragias, exudados y, a menudo, edema de papila (grados III o IV), y c) *insuficiencia renal aguda y progresiva* (si se deja su evolución espontánea sin tratamiento conduce a insuficiencia renal avanzada en el plazo de semanas o meses).

Los pacientes presentan a menudo afección de otros órganos diana en forma de encefalopatía hipertensiva (cefalea, visión borrosa, vértigo, alteración de la consciencia y convulsiones focales o generalizadas), e insuficiencia cardíaca congestiva y edema pulmonar.

En raras ocasiones, se produce una *anemia hemolítica microangiopática* (esquistocitos, aumento de las LDH, descenso de la haptoglobina, reticulocitosis, etc.) por la lesión endotelial debido a las cifras tan altas de PA. Casi siempre hay proteinuria, que puede ser intensa, incluso superior a los 3,5 g/24 h, sin que exista una glomerulopatía subyacente. En el sedimento de orina puede hallarse hematuria microscópica, leucocituria y cilindros granulosos o hemáticos y, en alrededor del 10% de los enfermos,

hematuria macroscópica. Como consecuencia de las lesiones arteriolares y la isquemia renal, la actividad de la renina plasmática se halla, de forma característica, aumentada, lo que conduce a un hiperaldosteronismo secundario con hipopotasemia y alcalosis metabólica.

Tratamiento

El tratamiento de la hipertensión maligna es una urgencia médica, por lo que debe instaurarse con rapidez y agresividad, acompañado de todas las medidas de soporte neurológico, cardiovascular y de la insuficiencia renal aguda que se precise. Los fármacos son los propios de cualquier hipertensión grave o de las crisis hipertensivas, si esta es la forma de presentación. Ambos tratamientos se detallan en el capítulo 57, Hipertensión arterial.

Microangiopatía trombótica

Concepto

El término *microangiopatía trombótica* (MAT) se refiere a una descripción anatomopatológica de trombos microvasculares (constituidos mayoritariamente por plaquetas y fibrina), consecuencia de la lesión endotelial de capilares y arteriolas; es común a diferentes entidades clínicas y afecta habitualmente a múltiples órganos. Es fundamental un rápido diagnóstico diferencial entre las diferentes causas para iniciar el tratamiento etiológico de forma precoz y cambiar la devastadora historia natural de dichos procesos patológicos.

Etiología

Las causas desencadenantes de una MAT son múltiples y pueden dividirse en dos grandes grupos según su etiología: primarias y secundarias. Entre las etiologías consideradas primarias encontramos: el síndrome hemolítico urémico típico o causado por infecciones, mayoritariamente por *Escherichia coli* productor de toxina Shiga (ECTS-SHU), pero también por *Shigella dysenteriae* y *Citrobacter,* o *Streptococcus pneumoniae* productor de neuraminidasa, el síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa), o disregulación de la vía alternativa del complemento, y la púrpura

trombótica trombocitopénica (PTT) o déficit congénito/adquirido de la metaloproteasa ADAMTS13 *(a disintegrin and metalloproeinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13).* Existen, a su vez, una gran cantidad de causas secundarias como: fármacos, enfermedades autoinmunes sistémicas, neoplasias, infecciones y trasplante (órgano sólido y/o progenitores hematopoyéticos). Las diferentes causas se especifican en el cuadro 104-2.

Cuadro 104-2 **Causas de microangiopatía trombótica**

Primarias

SHU típico (especialmente bacterias entéricas productoras de toxina Shiga): *E. coli, Shigella, Citrobacter; Streptococcus* (neuroaminidasa), etc.
SHU atípico (SHUa): disregulación de la vía alternativa del complemento, de causa genética (variantes genéticas en genes de complemento: factor H, factor I, MCP, C3, factor B; o bien anticuerpos antifactor H)
Púrpura trombótica trombocitopénica (PTT): déficit congénito o adquirido de la actividad de la metaloproteasa ADAMTS13 (< 5%-10% de actividad)

Secundarias

Fármacos: quimioterápicos (mitomicina C, gemcitabina, bevacizumab, sunitinib, cisplatino, bortezomib, carfilzomib, etc.); inmunodepresores (anticalcineurínicos, inhibidores m-TOR, etc.); otros (adalimumab, bupropión, ticlopidina, clopidogrel, famciclovir, imatinib, ketorolaco, mefloquina, metronidazol, nitrofurantoína, simvastatina, trimetropima/sulfametoxazol, ciprofloxacino, etc.)
Asociada a otras infecciones víricas: H1N1, parvovirus B19, CMV, poliomavirus, HIV, EBV, etc.
Asociada a embarazo: preeclampsia, eclampsia, síndrome HELLP. Pueden aparecer también PTT (normalmente en el primer trimestre) y SHUa (habitualmente posparto), relacionadas con el embarazo

Asociada a tumores
Asociada a enfermedades autoinmunes sistémicas: especialmente LES, SAF, esclerosis dérmica y AR
Asociada a trasplante: de órgano sólido (rechazo, isquemia-reperfusión, inmunodepresores, enfermedades oportunísticas) o de progenitores hematopoyéticos (especialmente enfermedad de injerto contra huésped)
Aciduria metilmalónica: defecto del metabolismo de la cobalamina o vitamina B_{12} (hiperhomocisteinemia)
Mutaciones en genes de la coagulación: trombomodulina, DGKE
Otras: malaria, HTA maligna, glomerulonefritis proliferativas, coagulación intravascular diseminada

---

ADAMTS13: *a disintegrin and metalloproeinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13;* AR: artritis reumatoide; CMV: citomegalovirus; DGKE: diacilglicerol cinasa ε; EBV: virus de Epstein-Barr; H1N1: influenzavirus A, subtipo H1N1; HELLP: *Hemolysis, Elevated Liver enzymes and Low Platelets;* HIV: virus de la inmunodeficiencia humana; HTA: hipertensión arterial; LES: lupus eritematoso sistémico; MCP: proteína cofactor de membrana; SAF: síndrome antifosfolipídico.

Fisiopatología

La MAT es una lesión de etiología muy variada cuyo trastorno subyacente básico consiste en una lesión del endotelio vascular, que provoca una activación local de la coagulación, deposición de fibrina, y activación y agregación plaquetarias.

En el caso del SHU típico, son las toxinas bacterianas las que ejercen un efecto lesivo directo sobre el endotelio vascular desencadenando diversos eventos celulares y vasculares que conducen al desarrollo de la MAT.

Los pacientes con SHUa presentan una disregulación de la vía alternativa del complemento sobre superficies celulares que provoca una lesión de las células endoteliales, especialmente a través del complejo de ataque de membrana (C5b-C9). Hasta en un 60% de los pacientes pueden detectarse variantes genéticas (mutaciones) en los genes reguladores del complemento, o bien la existencia de anticuerpos contra el factor H del complemento (CFH). La mayoría de estas mutaciones son de pérdida de función de genes que codifican proteínas que protegen a las células (endoteliales) de la

activación del complemento, como el CFH, el factor I (CFI) y la *proteína cofactor de membrana* (MCP). Otras veces son mutaciones de ganancia de función de genes que codifican el factor B del complemento (CFB) o el C3. Suele ser necesaria la predisposición genética con la coexistencia de varias mutaciones, mutaciones y polimorfismos de riesgo (CFH y MCP) o bien anticuerpos antifactor H junto con un factor precipitante ambiental (tóxicos, posparto, infecciones, etc.). Es la llamada teoría de los múltiples *hits*.

En la PTT, el mecanismo fisiopatológico es un déficit en la actividad de la metaloproteasa ADAMTS13, que tiene como función evitar la formación de multímeros de von Willebrand. Su actividad se encuentra gravemente disminuida (< 5%-10%) ante la presencia de un defecto congénito (mutación inactivante) o bien ante la presencia de una deficiencia adquirida (autoanticuerpo).

En los casos de MAT secundarias, los principales mecanismos patogénicos que dañan el endotelio son el daño tóxico directo y el inmunomediado, entre otros.

Anatomía patológica

La MAT es una lesión que puede encontrarse en diferentes órganos; no obstante, gran parte de las causas que pueden producirla tienen especial apetencia por la microcirculación renal. Las arteriolas y los capilares renales muestran engrosamiento de la íntima con edema, desprendimiento de las células endoteliales y de la membrana basal, e hipertrofia de las células de la capa muscular. La presencia de *trombos fibrinoides intraluminales* es muy llamativa, y a menudo se acompaña de necrosis de la pared. Las arterias interlobulillares también se hallan afectas, con un engrosamiento de la íntima, de aspecto mucinoso, que contribuye a reducir el calibre de la luz vascular. En los glomérulos puede observarse un engrosamiento de las paredes capilares, hinchazón de las células endoteliales y estrechamiento u obliteración de la luz capilar. Asimismo, pueden observarse dobles contornos (acumulación de material poco denso entre el endotelio y la membrana basal glomerular) y trombosis. En los casos más graves y, en especial, los relacionados con trastornos obstétricos, pueden aparecer áreas de *necrosis cortical*.

La IF demuestra la presencia de *fibrinógeno* en las paredes vasculares y los trombos arteriales y, a veces, en los glomérulos. También puede haber depósitos de C3 e IgM en las paredes vasculares y glomérulos.

Cuadro clínico

Se caracteriza por la presencia de: a) anemia hemolítica microangiopática; b) trombocitopenia o disminución en la cifra basal de plaquetas (> 25%), y c) afección orgánica (mayoritariamente renal, pero también del sistema nervioso central, gastrointestinal y cardiovascular). En ocasiones, el cuadro clínico puede ser incompleto, lo que dificulta la sospecha clínica.

La *anemia hemolítica microangiopática* es producida por el traumatismo mecánico que sufren los hematíes al circular por el lecho microvascular alterado, repleto de trombos. La presencia de esquistocitos en sangre periférica junto con un descenso de la haptoglobina, un aumento en la cifra de reticulocitos y un aumento importante de LDH definen el cuadro. El test de Coombs directo es negativo.

La *trombocitopenia* se debe al consumo periférico, y es especialmente marcada en casos de PTT. Precisamente en casos con trombocitopenia aguda, los pacientes pueden presentar púrpura cutánea; hemorragias retinianas, gingivales y digestivas; metrorragias; epistaxis o hematuria.

La *insuficiencia renal aguda* es debida a la microangiopatía trombótica a nivel renal. Suele haber también otros signos de afección renal, como hematuria micro- o macroscópica, proteinuria moderada (habitualmente subnefrótica) y presencia de cilindros hialinos, granulosos o hemáticos en el sedimento urinario. Junto con la insuficiencia renal, frecuentemente se observa una HTA grave y a veces maligna, probablemente a causa de la lesión microvascular y la consiguiente activación del sistema renina-angiotensina.

En cuanto a las manifestaciones extrarrenales, se han descrito episodios de abdomen agudo, pancreatitis y rabdomiólisis. La afección cardíaca puede aparecer en cerca de un 10% de los pacientes en forma de insuficiencia cardíaca, arritmias, infarto de miocardio, *shock* cardiogénico y muerte súbita, constituyendo una causa poco reconocida de mortalidad en esta enfermedad.

Puede haber hipocomplementemia, pero no es una condición necesaria para el diagnóstico. Dependiendo de la etiología, puede existir consumo de C3 (en el 50% de los casos de SHUa en fase aguda) o bien de C3 y C4 (especialmente en casos de LES). También puede darse en otras etiologías que pueden activar el complemento, como las propias toxinas bacterianas o víricas.

Las manifestaciones neurológicas no son constantes, y se dan de forma más habitual en casos de PTT. Suelen iniciarse bruscamente y son cambiantes en forma de cefaleas, desorientación, confusión, convulsiones, signos focales o coma.

Diagnóstico

La determinación de la actividad del ADAMTS13 (porcentaje del normal) es útil para el diagnóstico etiológico de la PTT (congénita o adquirida). Su determinación debe hacerse antes de iniciar terapia plasmática (recambios o infusión de plasma), pues estos aumentan su actividad (vida media de 2-3 días), pero, ante una fuerte sospecha clínica, el resultado no debe retrasar el inicio del tratamiento. Una actividad < 5%-10% indica deficiencia acusada y confirma el diagnóstico. Una actividad entre el 10% y el 50% puede observarse en pacientes hospitalizados con intensa inflamación (sepsis, neoplasia o SHUa) y no ayuda al diagnóstico.

En el caso del SHU típico, será necesaria una historia clínica y factores predisponentes compatibles (habitualmente la MAT aparece en el contexto de diarreas enterohemorrágicas tras consumo de alimentos contaminados), junto con la detección de los agentes microbianos responsables a través de diferentes cultivos y/o la presencia de la toxina responsable (Shiga o neuraminidasa) mediante técnicas de PCR y/o ELISA.

El diagnóstico del SHUa es un diagnóstico clínico por exclusión, por lo que, ante la sospecha clínica o confirmación histológica de MAT, deben excluirse todas las causas alternativas de la misma antes de llegar al diagnóstico. Siempre estará indicado un estudio completo genético-molecular de la vía alternativa del complemento, pero el resultado nunca demorará el inicio de un tratamiento etiológico precoz con bloqueadores del complemento. Deberán analizarse en busca de mutaciones o polimorfismos las diferentes proteínas reguladoras de complemento (CFH, CFI, MCP, C3,

CFB), así como la presencia de anticuerpos anti-CFH. No obstante, hasta en un 40% de los pacientes el estudio puede ser negativo, sin descartar el diagnóstico clínico.

Las MAT primarias deben diferenciarse de otros procesos que cursan con plaquetopenia de otro origen, como el LES, la púrpura trombocitopénica idiopática y la coagulación intravascular diseminada en el contexto de una sepsis. Otros procesos que pueden confundirse con la MAT son la glomerulonefritis aguda, la necrosis cortical, diversos tipos de vasculitis, el síndrome antifosfolipídico catastrófico y ciertas complicaciones obstétricas. Puede ser muy difícil distinguir las MAT primarias de la hipertensión maligna con anemia hemolítica microangiopática. Lo mismo cabe decir de la esclerodermia, aunque en esta última los cambios cutáneos suelen orientar el diagnóstico.

Tratamiento

La mayor parte de las causas de MAT, si no reciben el tratamiento etiológico adecuado, presentan una mortalidad cercana al 90%. El tratamiento de soporte, que incluye diálisis, tratamiento antihipertensivo, transfusiones de sangre y tratamiento de las complicaciones neurológicas, ha contribuido a la mejora del pronóstico. Deben evitarse en la medida de lo posible las transfusiones de plaquetas, ya que pueden agravar el cuadro clínico (deben reservarse para sangrados importantes y/o intervenciones quirúrgicas mayores).

La terapia plasmática (recambio plasmático con reposición de plasma fresco congelado, preferible a la infusión de plasma) constituye el tratamiento de elección en los casos de MAT por déficit acusado de la actividad de ADAMTS13 (PTT). Debe instaurarse de manera precoz e intensiva (diariamente hasta que se normalice el recuento plaquetario y cese la hemólisis). En el caso de identificar autoanticuerpos contra ADAMTS13 (formas adquiridas), junto con la terapia plasmática se instaurarán diferentes tratamientos inmunodepresores basados principalmente en: glucocorticoides, rituximab (anticuerpo monoclonal quimérico frente a CD20) y caplacizumab (anticuerpo monoclonal humanizado frente al factor de von Willebrand).

En el caso del SHU típico, el tratamiento de soporte es fundamental, y debe evitarse el uso de antibióticos que podrían favorecer la liberación masiva de toxinas al torrente sanguíneo, agravando el cuadro clínico (especialmente en la fase de diarrea enteroinvasiva). No existen tratamientos específicos que hayan demostrado su eficacia en esta entidad. No obstante, disponemos de ciertas evidencias que sugieren un potencial efecto beneficioso de eculizumab (anticuerpo monoclonal humanizado frente a la molécula de C5, fase terminal de complemento) y/o terapia plasmática, en casos con afección grave del sistema nervioso central y mal pronóstico vital.

Ante un diagnóstico clínico por exclusión de MAT por disregulación de la vía alternativa del complemento (SHUa), el tratamiento de elección (primera línea) es eculizumab. Este ha demostrado unas altas tasas de remisión hematológica (resolución completa de la hemólisis cercana al 90%) en diferentes ensayos clínicos, así como una elevada respuesta orgánica (especialmente renal) si su instauración es precoz. En el caso de evidenciarse anticuerpos contra CFH, la respuesta a eculizumab es excelente; no obstante, este puede sustituirse por diferentes inmunodepresores con similar respuesta. Evidentemente, en el proceso diagnóstico inicial y antes de la exclusión de otras causas como la PTT, la instauración de terapia plasmática precoz puede ser crucial. No obstante, una vez confirmado el diagnóstico de SHUa, debe pasarse a eculizumab a la mayor brevedad posible.

En los casos de insuficiencia renal crónica en estadio V en diálisis por SHUa que requieran trasplante renal, este deberá realizarse con un bajo título de anticuerpos anti-CFH en formas adquiridas, y deberá evaluarse el riesgo de recurrencia en las formas genéticas. En caso de mutaciones de alto riesgo de recurrencia y pérdida del injerto renal, deberán realizarse actitudes profilácticas como el uso de eculizumab, trasplante doble hepatorrenal (para mutaciones de proteínas generadas mayoritariamente en el hígado) y/o recambios plasmáticos.

En los casos de MAT secundaria con causa identificable, es fundamental su suspensión (fármacos) o su tratamiento específico (LES, vasculitis, etc.).

Nefropatía ateroembólica

Concepto y etiología

Se trata de una afección renal causada por microembolias constituidas por cristales de colesterol. El origen de los émbolos se encuentra en el desprendimiento y fragmentación de placas de ateroma ulceradas de la aorta y grandes arterias, que se depositan en las pequeñas arterias del riñón y otros órganos (retina, cerebro, páncreas, músculo y piel). Los principales factores de riesgo son la edad avanzada, el género masculino, la aterosclerosis generalizada, los antecedentes de tabaquismo, la HTA, la hipercolesterolemia y la diabetes mellitus. Los émbolos de colesterol pueden desprenderse de modo espontáneo o, con mayor frecuencia, tras una intervención quirúrgica de la aorta; tras la realización de exploraciones radiológicas endovasculares como arteriografía, cateterismo cardíaco o angioplastia; o, con menor frecuencia, tras el inicio de tratamiento anticoagulante o fibrinolítico. La incidencia no se ha determinado con exactitud, pero suele ser del 2% tras angiografía renal y alrededor de un 1% tras angiografía cardíaca.

Anatomía patológica

Los cristales de colesterol se reconocen por su característica forma alargada y su aspecto fusiforme, aunque en las biopsias incluidas en parafina se disuelven y sólo se observa su imagen en negativo. Los émbolos de colesterol producen una reacción a cuerpo extraño que consiste en proliferación de la íntima y formación de células gigantes, lo que conduce a una reducción de la luz arterial.

Cuadro clínico

Las manifestaciones renales tienen tres formas diferenciadas: a) insuficiencia renal aguda de evolución rápida al cabo de 1 a 14 días de un factor precipitante claro; b) insuficiencia renal subaguda de carácter progresivo y escalonada después de semanas de un posible factor precipitante, que es la forma más frecuente y se debe posiblemente a una combinación de embolización recurrente y reacción a cuerpo extraño, y c) la forma más rara: la insuficiencia renal crónica estable, similar a la nefropatía isquémica o a la nefroangiosclerosis; raramente se llega a un diagnóstico, ya que son pacientes que no se suelen someter a biopsia renal.

Debido a que los émbolos de colesterol presentan formas irregulares y no se distienden, típicamente no ocluyen por completo los vasos y las manifestaciones renales son las propias de una isquemia parenquimatosa distal, tales como: proteinuria discreta, microhematuria, algunos cilindros y leucocituria.

Las microembolias de colesterol pueden afectar simultáneamente a otros órganos y provocar trastornos visuales, cuadros neurológicos, pancreatitis, infarto mesentérico, hemorragia digestiva, gangrena de los pies o *livedo reticularis.* Aunque no es una manifestación común, una embolización masiva de cristales de colesterol puede producir rabdomiólisis. En los resultados de la analítica puede observarse hipocomplementemia, eosinofilia y eosinofiluria, alteraciones que suelen normalizarse en 1 semana si el proceso se autolimita.

Diagnóstico

El diagnóstico de nefropatía ateroembólica requiere una alta tasa de sospecha y el conocimiento de un factor de riesgo asociado. Un diagnóstico clínico puede establecerse en presencia de un evento potencial precipitante (habitualmente una angiografía), que se acompaña de un deterioro diferido de la función renal (semanas tras el procedimiento), especialmente si se acompaña de manifestaciones extrarrenales de ateroembolia. El diagnóstico diferencial con una nefropatía por contraste yodado, una vasculitis de pequeño vaso y una nefritis intersticial aguda por hipersensibilidad es un reto para el clínico.

El diagnóstico definitivo sólo puede establecerse mediante la demostración histológica de los cristales de colesterol en la luz de las arterias renales de pequeño calibre. Los indicios de émbolos de colesterol en la retina o en biopsias de músculo o piel son útiles en el diagnóstico y pueden evitar la biopsia renal.

Tratamiento

No se dispone de terapéutica específica, por lo que el tratamiento suele ser de soporte y preventivo (prevención secundaria de enfermedad cardiovascular intensiva y evitar factores precipitantes). Algunos profesionales clínicos recomiendan el uso de estatinas y glucocorticoides.

Si el proceso ateroembólico renal ha sido extenso, la recuperación espontánea es rara y los enfermos pueden requerir diálisis. El pronóstico suele ser malo por las lesiones cardiovasculares que suelen coexistir en estos pacientes.

En casos graves y generalizados, la exclusión de la placa ulcerada por tratamiento quirúrgico o por procedimiento intravascular es la única opción terapéutica viable.

Nefropatía de la esclerosis sistémica

Aproximadamente el 50% de los pacientes con esclerosis sistémica (esclerodermia) presentan evidencia clínica de afección renal, constituyendo uno de los principales factores determinantes del pronóstico de la enfermedad. En la mayor parte de los casos, el cuadro clínico se caracteriza por la presencia de proteinuria moderada, IRC (elevación de creatinina plasmática) y/o HTA crónica.

La afección más grave es la crisis renal esclerodérmica, que cursa con hipertensión maligna, insuficiencia renal aguda o de evolución rápida, oliguria y anemia hemolítica microangiopática que conduce a la uremia terminal en días o meses si no se trata. Esta forma se produce en el 5%-20% de los enfermos con esclerosis sistémica y suele ocurrir durante los 5 primeros años de la aparición de lesiones cutáneas, pero, en casos excepcionales, la nefropatía puede preceder a la afección cutánea. La lesión histológica es la microangiopatía trombótica común a múltiples entidades clínicas. Los principales factores de riesgo son: la afección cutánea difusa (especialmente en formas rápidamente progresivas), el uso de glucocorticoides (sobre todo a dosis altas) y la presencia de anticuerpos anti-RNA polimerasa III.

La alteración de la función renal en la esclerosis sistémica también puede reflejar una patología prerrenal asociada a insuficiencia cardíaca, hipertensión pulmonar, uso de AINE, toxicidad farmacológica (D-penicilamina, ciclosporina), diuréticos o hipovolemia por afección gastrointestinal y/o mala absorción.

El *tratamiento* se dirigirá principalmente al abordaje agresivo de la HTA para evitar la progresión de la insuficiencia renal. El tratamiento de elección son los IECA, a los que se pueden asociar los calcioantagonistas

dihidropiridínicos, ya que revierten la vasoconstricción inducida por angiotensina II y mantienen la perfusión tisular. Estos fármacos han mejorado notablemente el pronóstico de estos pacientes, dado que controlan la evolución de la enfermedad renal en un porcentaje elevado de casos (cercano al 70%), especialmente si se administran en fases tempranas.

Nefropatía de la drepanocitosis

La afección renal es común en la anemia drepanocítica (hasta uno de cada cuatro pacientes) y afecta tanto a los pacientes homocigotos (hemoglobina SS) como a los heterocigotos (hemoglobina SA). El daño renal es multifactorial, siendo la médula renal la principal estructura afecta, ya que los capilares de los *vasa recta* que la irrigan generan un ambiente propicio para la deformación falciforme de los hematíes, a través de un medio hipertónico, ácido y con hipoxia relativa o baja tensión de oxígeno. Todo ello induce la congestión y la estasis en los *vasa recta*, que conduce a isquemia medular e infartos *(necrosis papilar)*, con pérdida progresiva de función tubular y glomerular. También se produce una pérdida de las nefronas yuxtamedulares y se reduce el intercambio a contracorriente de la médula interna, lo que, a su vez, provoca una disfunción en la reabsorción de agua libre y en la capacidad de concentración urinaria; esto produce depleción de volumen, nicturia y poliuria.

Una de las manifestaciones renales más frecuentes es la hematuria recurrente. La hematuria es típicamente leve, unilateral y autolimitada. Para reducir la incidencia o la magnitud de la hematuria, es de utilidad la furosemida, por su efecto reductor de la tonicidad de la médula renal, lo que impide la aglutinación de los hematíes falciformes y la alcalinización de la orina. También puede utilizarse el ácido ε-aminocaproico.

El uso de hidroxiurea para el control de la drepanocitosis se ha asociado con un mejor pronóstico de la enfermedad renal.

Necrosis cortical

Concepto

Consiste en la destrucción de la corteza renal, que puede ser total o parcelar; en este último caso, afecta sólo a algunas porciones de la corteza. Es una enfermedad relativamente rara, aunque se estima que es responsable del 1%-2% de las causas de insuficiencia renal aguda.

Etiología

La gran mayoría de los casos de necrosis cortical está relacionada con complicaciones del *embarazo* que generan una coagulación vascular diseminada e isquemia renal grave. Destacan la hemorragia posparto, el hematoma retroplacentario, la toxemia gravídica, la sepsis puerperal y el aborto (espontáneo, provocado o séptico). La principal patogenia se deriva de un daño endotelial tan grave que limita la capacidad de liberación de óxido nítrico del endotelio, lo que favorece la tendencia a una trombosis acelerada (aumento de la agregabilidad plaquetaria). La necrosis cortical también puede aparecer tras todo tipo de sepsis graves, quemaduras, hemólisis masivas (en particular, postransfusionales), politraumatismos, episodios de deshidratación infantil y rechazo hiperagudo del trasplante renal. Existen tóxicos capaces de inducir necrosis cortical, entre los que destacan el etilenglicol, las pirazolonas, el fósforo o el veneno de serpiente.

Anatomía patológica

Durante la fase aguda, los riñones tienen un tamaño normal y en la corteza se observan zonas grisáceas necróticas que pueden afectar a su totalidad o tener un carácter focal *(necrosis cortical parcelar).* La zona medular se encuentra respetada y a menudo hay congestión vascular. Microscópicamente, se comprueba la destrucción completa de las zonas afectas, con necrosis de los glomérulos, del epitelio tubular y de las arterias de pequeño calibre. Con frecuencia, pueden hallarse trombos de fibrina en los capilares glomerulares que ocluyen la luz de los vasos, como traducción histológica de la coagulación intravascular diseminada que acompaña, y posiblemente produce, gran parte de los casos de necrosis cortical.

Cuadro clínico

La manifestación inicial de la necrosis cortical es la oliguria, que con frecuencia se acompaña de hematuria macroscópica, dolor en el flanco e

hipotensión, y que evoluciona rápidamente hacia la anuria completa y la uremia. Si la diuresis está conservada, pueden encontrarse PDF en la orina. La LDH en plasma y orina aumenta entre el segundo y el cuarto día de la enfermedad. El diagnóstico puede establecerse por ecografía con contraste o TC, mediante la demostración de áreas hipoecoicas o hipodensas en el córtex renal. La evolución y el pronóstico de estos pacientes dependen de la extensión del proceso.

Tratamiento

No existe una terapéutica específica que haya demostrado eficacia en esta entidad. Aunque es posible observar mejorías tardías del funcionalismo renal (20%-40%), especialmente si la necrosis cortical ha sido parcelar, la mayoría de los supervivientes requieren diálisis de mantenimiento o trasplante renal.

Riñón y embarazo

Durante el embarazo se producen diferentes cambios en la circulación renal para favorecer un correcto desarrollo fetal. Del mismo modo, determinadas condiciones patogénicas tendrán como diana la microcirculación renal, aunque en las últimas dos décadas han experimentado una evidente disminución en su prevalencia y gravedad (mejoría de la asistencia prenatal).

Modificaciones anatómicas y funcionales durante la gestación

El volumen renal puede incrementarse hasta un 30% (aumento de 1 a 1,5 cm de longitud), en relación con un aumento de la vascularización renal y del volumen intersticial. No existen cambios histológicos ni en el número de nefronas; no obstante, el filtrado glomerular se incrementa. Dicho aumento puede observarse desde el primer mes de embarazo, alcanza un incremento máximo del 40%-50% sobre los valores normales al inicio del segundo trimestre y, posteriormente, disminuye discretamente al término. Cabe destacar, que al final de la gestación, la posición lateral izquierda aumenta el filtrado glomerular y la excreción de sodio. El aumento fisiológico de filtrado glomerular conlleva una disminución en las concentraciones plasmáticas de creatinina de hasta 0,5 mg/dL y una disminución de los niveles de urea de aproximadamente 8-10 mg/dL.

El umbral osmótico de la sed y de secreción de arginina-vasopresina (AVP) disminuye, por lo que el embarazo normal se acompaña de un descenso en la natremia de 5 mEq/L, aunque ocasionalmente, debido a metabolismo de la AVP aumentado (vasopresinasas de origen placentario), se origina una *diabetes insípida transitoria.* Asimismo, existe una retención hidrosalina estimulada por una disminución de las resistencias vasculares periféricas, lo que condiciona un incremento del volumen extracelular, con ganancia de peso y edemas en las extremidades inferiores, que se consideran fisiológicos.

El descenso paulatino de la PA durante la gestación normal encuentra su punto más bajo hacia la semana 20-22, y se cree secundario a la elevada síntesis de prostaciclina, óxido nítrico y prolactina que produce vasodilatación periférica y resistencia a la acción vasopresora de la angiotensina II. A partir de entonces, sus cifras van subiendo hasta valores normales en el momento del parto. El débito cardíaco se mantiene elevado durante toda la gestación. Esta situación estimula el sistema renina-angiotensina-aldosterona. La síntesis aumentada de aldosterona es básica para mantener el balance de sodio en una situación de concentraciones aumentadas de progesterona.

Durante el embarazo, la excreción de proteínas por la orina aumenta, por lo que se considera como fisiológica una excreción de hasta 300 mg/24 h.

La pelvis renal y el sistema calicial pueden encontrarse dilatados como resultado de los efectos de la progesterona y la compresión mecánica de los uréteres en la pelvis (crecimiento uterino). Esta dilatación es más acusada en posición supina, más intensa sobre el lado derecho y puede persistir hasta 3 meses después del parto.

Hipertensión arterial en el embarazo

La HTA en la gestación se define como una PA sistólica ≥ 140 mm Hg o una PA diastólica ≥ 90 mm Hg en dos ocasiones, separadas al menos 4 h, después de la semana 20 de gestación en una mujer que era previamente normotensa. La HTA durante la gestación se considera grave si la PA sistólica es ≥ 160 mm Hg y/o la PA diastólica ≥ 110 mm Hg, confirmada en minutos. Constituye un marcador precoz de HTA esencial y de enfermedad cardiovascular futura.

Los procesos hipertensivos del embarazo se clasifican en: 1) preeclampsia-eclampsia; 2) HTA crónica (preexistente); 3) preeclampsia-eclampsia añadida a HTA crónica, y 4) HTA gestacional.

Preeclampsia-eclampsia

Concepto

Es un trastorno multisistémico caracterizado por una HTA de nueva aparición a partir de la semana 20 de gestación junto con proteinuria (≥ 0,3 g/24 h); o bien HTA junto con daño orgánico significativo: plaquetopenia (< 100 × 10^9/L), insuficiencia renal (creatinina sérica > 1,1 mg/dL o el doble de la basal en ausencia de otra nefropatía), dolor intenso persistente en el hipocondrio derecho y/o aumento de transaminasas (doble del valor normal), edema pulmonar o afectación del sistema nervioso central (síntomas visuales o cerebrales).

La prevalencia de preeclampsia se encuentra entre el 3% y el 8% de todos los embarazos, siendo menos frecuente antes de la semana 34 de gestación. Los siguientes factores de riesgo se asocian a un moderado riesgo de preeclampsia: primípara, edad ≥ 40 años o < 18 años, intervalo desde el último embarazo superior a 10 años, IMC ≥ 30 kg/m^2 y una historia familiar de preeclampsia. Son factores de riesgo alto: historia previa de preeclampsia, HTA crónica previa, enfermedad renal crónica previa, gestación múltiple, diabetes mellitus pregestacional y padecer una enfermedad autoinmune (anticuerpos antifosfolipídicos, LES).

Fisiopatología

En la patogenia de la preeclampsia intervienen tanto factores maternales (genéticos o no) como placentofetales. Se han documentado, semanas antes de la aparición de las manifestaciones clínicas, una implantación superficial del trofoblasto placentario y una incapacidad en la remodelación de las arterias espirales de la decidua y el miometrio (que provocan hipoperfusión de la unidad fetoplacentaria y un aumento excesivo del estrés oxidativo).

Además, parece decisivo el desequilibrio existente entre la síntesis de factores vasodilatadores (prostaciclina y óxido nítrico) y la de vasoconstrictores (tromboxano A_2, endotelina 1), con predominio de estos últimos, a la vez que se observa una desregulación de la angiogénesis, con un descenso en la producción de factores proangiogénicos (VEGF y factor de crecimiento placentario) y un aumento de factores antiangiogénicos (actor soluble tirosín-cinasa fms *like* [sFlt-1] y la endoglina soluble [sEng]), ambos precoces y de origen placentario.

También se ha estudiado el papel de mediadores de la disfunción endotelial (NO, CO y H_2S), la respuesta inmune tanto innata como

adaptativa y la presencia en la orina de podocitos en la fisiopatología de la preeclampsia.

La consecuencia final de dichos procesos fisiopatológicos es la aparición de una disfunción endotelial difusa en los vasos maternos que origina vasoespasmo generalizado (riñón, cerebro e hígado son los órganos diana del proceso), mayor sensibilidad a los agentes presores y activación de la coagulación.

Anatomía patológica

Las arteriolas del lecho placentario muestran signos de necrosis fibrinoide y células espumosas, pudiendo existir invasión intersticial uterina por citotrofoblastos. En la preeclampsia, el riñón muestra aumento del tamaño glomerular, engrosamiento de las células endoteliales, pérdida de las fenestraciones y disminución de la luz capilar. Estos cambios se reconocen con el nombre de endoteliosis glomerular.

Cuadro clínico y diagnóstico

La HTA de inicio reciente, y la proteinuria o la lesión de órganos diana, definen el cuadro clínico, siendo estos últimos los que indican la gravedad de la preeclampsia.

La magnitud de la proteinuria no parece afectar al pronóstico de la madre, pero cuando es de rango nefrótico se asocia a más pérdidas fetales. Revierte pocas semanas después del parto, por lo que su persistencia pasados 3 meses debe hacernos pensar en nefropatía de otro origen.

La clínica de daño orgánico puede manifestarse con síntomas de afectación del SNC, edema pulmonar, alteración del perfil hepático, trombopenia y/o insuficiencia renal.

La trombopenia es la alteración hematológica más frecuente. Una variante de la preeclampsia es el síndrome *HELLP* (del inglés *Hemolysis, Elevated Liver enzymes and Low Platelets;* anemia hemolítica microangiopática, elevación de las enzimas hepáticas y plaquetopenia), siempre de peligrosas consecuencias para la madre y el feto, que requiere la urgente terminación del embarazo. Este cuadro clínico, junto con la eclampsia y la *abruptio placentae,* constituyen las complicaciones más graves de un embarazo.

La preeclampsia casi siempre se asocia a retraso en el crecimiento fetal, y son frecuentes los partos prematuros (antes de la semana 37). La mortalidad perinatal está aumentada, aunque en los últimos años se ha reducido.

La eclampsia (del griego *eklampsis*, «relámpago») se diagnostica cuando se añaden crisis convulsivas generalizadas. Las convulsiones suelen dejar a la paciente en estado de coma. Pueden venir precedidas de síntomas como cefalea, diplopía, hiperreflexia generalizada y dolor epigástrico, o presentarse bruscamente sin signos premonitorios. Las convulsiones pueden observarse en mujeres con aumentos discretos de la PA, o pueden formar parte de un síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible. Hasta un 40%-50% de los casos de eclampsia se presentan *intrapartum* o en las primeras 24-48 h del posparto, aunque algún caso extremo ocurre algunas semanas posparto.

El diagnóstico diferencial ante una preeclampsia grave ha de hacerse con una esteatosis hepática aguda del embarazo, PTT, SHUa, exacerbación de un LES, síndrome antifosfolipídico y, raras veces, con la presencia de un feocromocitoma.

Tratamiento

Debe contemplar dos tipos de actuaciones concomitantes: primero, proteger a la madre de las complicaciones agudas de la hipertensión, y segundo, prevenir la morbimortalidad fetal y neonatal sin comprometer el flujo placentario. Si el feto ha madurado, la mejor terapéutica es finalizar el embarazo (> 37 semanas de gestación). Esta actitud de acelerar el fin de la gestación se indicará en todos los casos graves (HTA incontrolable, síndrome HELLP, eclampsia, insuficiencia renal o hepática, coagulopatía de consumo y edema pulmonar). Los fármacos antihipertensivos más seguros para el feto son la α-metildopa y el labetalol, y el agente anticonvulsionante más efectivo, el sulfato de magnesio (cuadro 104-3). Los casos con PA ≥ 160/110 mm Hg (HTA grave) suponen un riesgo inequívoco para la madre y el feto, y el uso de fármacos antihipertensivos conlleva un beneficio para ambos. En la práctica, se aconseja iniciar tratamiento antihipertensivo cuando la PAS es ≥ 150 mm Hg y la PAD ≥ 100 mm Hg, aunque no todos los autores coinciden. El objetivo es una PA de 140-150/90-100 mm Hg.

Cuadro 104-3 Tratamiento de la hipertensión arterial en el embarazo

- Reposo
- Indicación de fármacos antihipertensivos por vía oral
  - Si, pese al reposo, existe PAD ≥ 95 mm Hg y/o PAS ≥ 150 mm Hg
  - Fármacos de elección:
    - α-metildopa: 250-1.000 mg/24 h en dos o tres tomas, máximo 3.000 mg/día
    - Labetalol: 100-800 mg/24 h en dos tomas, máximo 2.400 mg/día
    - Nifedipino *retard**
    - Hidralazina: 40-100 mg/24 h en dos o cuatro tomas, máximo 200 mg/día
  - Fármacos que no se deben usar:
    - Diuréticos (excepto si hay fallo cardíaco asociado)
    - IECA, ARA-II e inhibidores de la renina (son fetotóxicos ya desde el primer trimestre)
- Emergencias hipertensivas (PA ≥ 160/110 mm Hg)
  - Nifedipino de acción corta*: 10 mg p.o., no sublingual. Puede repetirse a los 20-30 min, hasta un máximo de 30 mg
  - Labetalol i.v.: 10-60 mg/cada 10 min, o perfusión de 0,5-2 mg/min en suero glucosado al 5%
  - Hidralazina i.v.: 10-40 mg en 3-5 min; puede repetirse cada 20 min
  - Diazóxido, a dosis bajas; puede usarse en caso de fracasar los tres fármacos anteriores, en bolo de 30 mg. Puede interrumpir el parto y causar hipoglucemia en el feto
  - Nitroprusiato sódico: 0,25-5 µg/kg de peso/min en perfusión i.v. Es tóxico fetal. Sólo si fracasan las medidas previas y por un período breve de tiempo (4 h)
  - Furosemida i.v.: 20-100 mg si hay edema agudo de pulmón
- Prescripción de sulfato de magnesio

Como anticonvulsionante en eclampsia. También en preeclampsia muy grave como terapéutica preventiva de las convulsiones

- Dosis inicial: 4 g diluidos en 100 mL de salino y perfusión en 20 min
- Dosis de mantenimiento: perfusión i.v. de 1 g/h durante 24 h

Debe monitorizarse la cifra de magnesio sérico (2-4 µmol/L)

---

* Existe riesgo de hipotensión si se prescribe junto con sulfato: 30-90 mg/24 h en dos tomas, máximo 120 mg/día.

ARA-II: bloqueantes de los receptores de la angiotensina; IECA: inhibidor de la enzima conversora de la angiotensina; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.

Hipertensión arterial crónica

La HTA crónica (preexistente) se define por presencia de cifras tensionales elevadas (PA ≥ 140/90 mm Hg) ya conocida antes del embarazo o que se descubre antes de la semana 20, y que persiste después de la semana 12 posparto. La mayoría tienen una HTA esencial. Sin embargo, debe descartarse HTA secundaria, particularmente la estenosis de arteria renal por displasia fibromuscular, la HTA nefrógena y el feocromocitoma. En el 75% de los casos, los embarazos cursan sin apenas problemas y con un crecimiento fetal adecuado o ligeramente retardado. Hay que evitar su tratamiento si la HTA no está complicada (lesión en un órgano diana) y no alcanza cifras ≥ 150/100 mm Hg. Con cifras de 120/80 mm Hg, se aconseja disminuir dosis o suspender los antihipertensivos para no comprometer la perfusión placentaria.

Hipertensión crónica con preeclampsia añadida

En un 20%-25% de las mujeres con HTA crónica, el embarazo se complica con la aparición de una preeclampsia después de la semana 20 de gestación. En muchas ocasiones, el cuadro viene precedido por un incremento de la

uricemia. Es una situación grave que comporta mayor riesgo materno y una importante morbimortalidad fetal, sobre todo cuando esta HTA previa no está bien controlada. Tiende a recurrir en embarazos sucesivos.

Hipertensión arterial gestacional

La HTA aislada (sin proteinuria ni alteraciones de la coagulación, hepáticas o neurológicas) que se presenta después de la semana 20 y desaparece tras la semana 12 posparto se denomina *HTA gestacional*. Habitualmente, se asocia con un buen pronóstico materno y fetal. A largo plazo (14-15 años), más de la mitad de este grupo de mujeres tienen HTA esencial.

En ocasiones, la PA es más alta después del parto que antes o durante el mismo. Esta HTA *posparto* puede ser debida a preeclampsia tardía, a la administración de líquido intravascular durante el parto, a la movilización de líquido extracelular acumulado, a la administración de AINE o derivados ergotamínicos (control de la hemorragia) durante el parto, etc. Los fármacos que pueden prescribirse son los mismos que para pacientes no embarazadas, con ciertas limitaciones en mujeres lactantes, pues algunos se eliminan por la leche materna.

Bibliografía especial

Mol BWJ, Roberts CT, Thangaratinam S, Magee LA, de Groot CJM, Hofmeryr GJ. Pre-eclampsia. *Lancet*. 2016;387:999–1011.

Ngene NC, Moodley J. Role of angiogenic factors in the pathogenesis and management of pre-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet*. 2018;141:5–13.

Raina R, Krishnappa V, Blaha T, Kann T, Hein W, Burke L, et al. Atypical Hemolytic-Uremic Syndrome: An uptodate on pathophysiology, diagnosis, and Treatment. *Ther Apher Dial*. 2019;23:4–21.

Seccia TM, Caroccia B, Calò LA. Hypertensive nephropathy. Moving form classic to emerging pathogenic mechanisms. *J Hypertens*. 2017;35:205–212.

Shantsila A, Lip GYH. Malignant hypertension revisited-Does this still exist? *Am J Hypertens*. 2017;30:543–549.

105

Infecciones de las vías urinarias

J. Mensa Pueyo

Introducción

Las infecciones de las vías urinarias (IVU) siguen en frecuencia a las del aparato respiratorio. Se estima que más del 50% de las mujeres sufren al menos un episodio de IVU a lo largo de su vida. En el niño y en el varón adulto joven, tanto la bacteriuria como la infección sintomática son muy raras. A partir de los 50 años, la prevalencia de IVU en los varones aumenta paulatinamente en relación con patología prostática o la práctica de exploraciones urológicas. En la mujer, la prevalencia de IVU pasa del 1% en la edad escolar al 5% a los 20 años, coincidiendo con el inicio de las relaciones sexuales y los embarazos. A partir de esta edad sigue en aumento a razón del 1%-2% por cada década de vida, de modo que a los 70 años el 20% de las mujeres y el 10% de los varones tienen bacteriuria asintomática. En ancianos de ambos sexos afectos de una enfermedad debilitante crónica, ingresados en centros geriátricos u hospitalizados, la prevalencia de bacteriuria supera el 25% de la población.

La IVU puede localizarse en la uretra (uretritis), la vejiga (cistitis), la próstata (prostatitis) o el riñón (pielonefritis). La uretritis se describe en el capítulo 311, Infecciones de transmisión sexual.

Con independencia de su localización, la IVU se considera complicada en presencia de cualquiera de los siguientes factores: clínica de más de 7 días de evolución, embarazo, diabetes, insuficiencia renal, inmunodepresión importante o existencia de una anomalía funcional o anatómica de las vías urinarias.

Cistitis y pielonefritis

Concepto y patogenia

En condiciones normales la orina y las vías urinarias son estériles. Sólo la uretra distal está colonizada por flora cutánea y/o vaginal constituida por *Staphylococcus* coagulasa-negativa, difteroides, estreptococos del grupo *viridans* y *Lactobacillus.* Ocasionalmente, y de forma transitoria, puede encontrarse un escaso número de *Escherichia coli* o de otras enterobacterias. La mayoría de los episodios de IVU se preceden de la colonización periuretral significativa por estos microorganismos.

Varios factores capaces de reducir la población de *Lactobacillus* de la flora vaginal temporal o permanentemente, tales como el empleo de cremas espermicidas que contienen nonoxinol 9, el tratamiento con antibióticos y la falta de estrógenos en la mujer posmenopáusica, facilitan la aparición de *E. coli* en la flora vaginal. En el varón, la falta de circuncisión, el coito anal y, ocasionalmente, el coito con una mujer colonizada por una cepa de *E. coli* uropatógena pueden originar la colonización de la uretra distal. *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae* y *Staphylococcus saprophyticus* poseen asimismo mecanismos específicos de fijación al urotelio.

A partir del meato urinario los microorganismos pueden ascender a la vejiga. La uretra femenina es corta y el paso de microorganismos al interior de la vejiga es probablemente un fenómeno frecuente, en especial durante el coito. En cambio, en el varón, la mayor longitud de la uretra y la presencia de una sal de cinc con actividad antibacteriana, secretada por la próstata normal, evita el ascenso espontáneo de microorganismos a través de la uretra. En el varón, la cistitis obedece con frecuencia a la manipulación instrumental de la uretra o a la existencia de una prostatitis crónica o de una anomalía urológica anatómica o funcional.

Una vez los microorganismos han alcanzado la vejiga, el posterior desarrollo de infección está en relación con la densidad de población bacteriana presente en la orina y los factores de virulencia del microorganismo (especialmente, con su capacidad de adherirse al urotelio). Determinados serogrupos de *E. coli* (clones uropatógenos) están provistos

de prolongaciones de naturaleza proteica conocidas como «fimbrias» o *pili*. Los *pili* de tipo 1 median la unión del microorganismo a las uroplaquinas a través de la adhesina FimH situada en el extremo distal de los *pili*. Las uroplaquinas son glucoproteínas manosiladas que recubren la superficie luminal de las células en paraguas de la capa superficial del urotelio. Junto con las *tigh junctions* y un polisacárido sulfatado (glucosaminoglucano) que tapiza el urotelio, mantienen impermeable la pared vesical. *Klebsiella*, *Enterobacter* y *Citrobacter* spp. emplean, asimismo, la adhesina FimH para fijarse al urotelio. La unión de los *pili* con las uroplaquinas induce el reordenamiento de los filamentos de actina del citoesqueleto y la internalización del microorganismo. Las cepas de *E. coli* que expresan en su superficie fimbrias de tipo I se observan con mayor frecuencia en pacientes con IVU no complicada que en aquellos con IVU complicada o con bacteriuria asintomática. En el citoplasma de las células uroteliales, *E. coli* puede adoptar una dinámica de crecimiento semejante a la observada en biopelículas, con aparición de comunidades bacterianas intracelulares que conducen a la apoptosis y descamación celular y, eventualmente, a la formación de reservorios intracelulares quiescentes compuestos de 4 a 10 bacterias que no se replican y pueden permanecer viables durante meses, ocasionando infecciones recurrentes y bacteriuria asintomática. Las fimbrias o *pili* de tipo P reconocen residuos D-galactosa- D-galactosa que forman parte del complejo antigénico del grupo sanguíneo P de los hematíes. El antígeno P se encuentra sobre todo en la pelvis renal. La mayoría de *E. coli* uropatógenos que causan pielonefritis expresan fimbrias tanto de tipo 1 como de tipo P. El mecanismo de defensa de la vejiga más eficaz es la dilución de la población bacteriana por efecto del flujo urinario y la eliminación periódica de las bacterias con cada micción. El efecto dilucional del flujo urinario es elevado cuando el volumen de orina vesical es pequeño, pero disminuye rápidamente a medida que este aumenta. En condiciones normales, el vaciado completo de la vejiga con cada micción elimina los microorganismos que han penetrado en ella. Si, por el contrario, después de la micción queda un residuo de orina, la presencia de microorganismos se autoperpetúa, el efecto beneficioso de la dilución disminuye o desaparece y, en pocas horas, la densidad de bacterias en la orina alcanza el umbral crítico, por encima del cual se produce la invasión de la mucosa vesical. El valor de este umbral varía en función de la

adherencia de la cepa y de la presencia de otros factores de virulencia como la producción de aerobactina, hemolisina o el factor de necrosis citotóxica, entre otros. Los mecanismos intrínsecos de defensa de la mucosa probablemente desempeñan un papel poco importante. La proteína de Tamm-Horsfall, por su alto contenido en manosa, fija y elimina bacterias con fimbrias de tipo 1. La glucosuria originada por los inhibidores de la SGLT2 (cotransporte sodio-glucosa 2) aumenta ligeramente el riesgo de padecer infección urinaria.

Desde la vejiga los microorganismos pueden alcanzar la pelvis renal vehiculizados por la existencia de reflujo vesicoureteral o por su propia movilidad (*Proteus* spp.). La endotoxina de los bacilos gramnegativos disminuye el peristaltismo ureteral y favorece la aparición de reflujo. La osmolaridad elevada, el pH ácido, la hiperamoniemia y el escaso flujo sanguíneo característicos de la médula renal dificultan la actividad de los leucocitos y permiten el desarrollo de infección (pielonefritis) con inóculos bacterianos muy bajos.

Con menor frecuencia, los microorganismos alcanzan el riñón por vía hematógena. La infección estafilocócica (absceso renal o perirrenal), la tuberculosis, la infección por *Salmonella* spp. y la mayoría de las infecciones por *Candida* spp. obedecen a la diseminación hematógena del microorganismo. Durante el embarazo disminuye el peristaltismo de los uréteres, y tanto estos como la pelvis renal sufren una dilatación acentuada que no se normaliza hasta 2 meses después del parto.

Aproximadamente el 5% de las mujeres normales están predispuestas a sufrir IVU, debido a que durante períodos prolongados tienen colonización del meato urinario por *E. coli*. La prevalencia de bacteriuria asintomática en este colectivo es de alrededor del 75%. En el curso de 1 año, un tercio de estas mujeres presenta clínica de infección urinaria, otro tercio persiste con bacteriuria asintomática, el tercio restante negativiza el urocultivo y en un número similar de mujeres, inicialmente negativas, el urocultivo se positiviza. Durante el embarazo, la mayoría de las mujeres con bacteriuria intermitente asintomática pasan a tener bacteriuria continua desde los primeros meses. El 30% de estas pacientes sufre pielonefritis aguda, en particular durante el tercer trimestre de gestación. A partir de los 65 años, la prevalencia de la incontinencia urinaria, del cistocele y/o la retención

posmiccional explican la elevada tasa de bacteriuria observada a estas edades.

Etiología

E. coli es el microorganismo causal de más del 80% de las IVU no complicadas. Le siguen en orden de frecuencia otras enterobacterias (*Proteus mirabilis* y *Klebsiella pneumoniae*) y *S. saprophyticus*. *P. mirabilis* es particularmente frecuente en niños varones no circuncidados, debido a que coloniza el saco prepucial. *S. saprophyticus* causa cerca del 10% de los episodios de cistitis en mujeres de 15 a 25 años, especialmente durante el verano. Estreptococos del grupo B pueden causar IVU en mujeres embarazadas y en neonatos.

La infección urinaria complicada está producida por *E. coli* en el 50% de los casos. El resto se debe a otras enterobacterias, *Pseudomonas aeruginosa* o *Enterococcus* spp. La IVU es polimicrobiana en cerca del 5% de los casos, especialmente en pacientes con vejiga neurógena, sonda vesical o fístula vesicorrectal o vesicovaginal, entre otras causas.

Corynebacterium urealyticum y *Proteus* spp. producen una ureasa que descompone la urea en amonio. La orina se alcaliniza, disminuye la solubilidad de los fosfatos cálcico y magnésico y ambos pueden cristalizar y originar cálculos de fosfato cálcico (apatita) y fosfato amónico-magnésico (estruvita). La estruvita es el componente predominante de las incrustaciones que se forman en la superficie de la sonda vesical y raramente en la mucosa vesical (cistitis incrustada por *C. urealyticum*). *S. saprophyticus*, *K. pneumoniae* y, en menor grado, *Providencia*, *Morganella* y *P. aeruginosa* pueden producir ureasa.

Aunque los virus rara vez causan cistitis, puede observarse viruria asintomática en el curso de muchas infecciones víricas. Ciertos serotipos de adenovirus (particularmente el tipo 11) se han implicado en casos de cistitis hemorrágica epidémica en niños y en receptores de un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos. CMV y poliomavirus BK pueden producir cistitis en pacientes con sida u otros estados de inmunodepresión grave.

La presencia de *Candida* spp. en la orina suele observarse en pacientes diabéticos y/o portadores de una sonda vesical permanente y habitualmente

indica colonización simple. La infección ascendente por *Candida* spp. es excepcional en ausencia de obstrucción. La invasión del parénquima renal suele producirse por vía hematógena en el curso de un episodio de candidemia o de infección sistémica. En estos casos, la infección es bilateral y cursa con la formación de múltiples microabscesos.

Anatomía patológica

La cistitis es, por regla general, una inflamación superficial de la pared vesical, caracterizada por la aparición de un infiltrado inflamatorio, edema e hiperemia de la mucosa. Si la infección progresa, pueden aparecer hemorragias focales o difusas y exudado purulento.

En la pielonefritis se observa un infiltrado inflamatorio con predominio de leucocitos polimorfonucleares, generalmente localizado en un lóbulo renal. Si existe obstrucción ureteral puede afectarse todo el riñón y, en pocos días, la acción conjunta de infección e hidronefrosis puede originar una lesión irreversible del parénquima renal. En los primeros años de vida, la infección asociada a reflujo vesicoureteral y/o intrarrenal puede originar cicatrices con pérdida de grosor de la corteza renal, deformación de los cálices y deterioro progresivo de la función renal. Con el nombre de *nefritis bacteriana aguda focal* se designa una forma de pielonefritis aguda que cursa con una intensa respuesta inflamatoria local, ocasionalmente con formación de microabscesos. Probablemente se trata de una fase flemonosa previa al desarrollo de un absceso intrarrenal. Eventualmente, la rotura de un microabsceso cortical, a través de la cápsula renal, extiende la infección a la grasa de la celda renal y origina un absceso perinefrítico. En pacientes con diabetes, uropatía obstructiva o nefritis intersticial (secundaria al abuso de analgésicos, hipopotasemia, hiperuricemia o enfermedad vascular), la infección puede originar isquemia y necrosis de las papilas renales.

Cuadro clínico

La cistitis se caracteriza por la aparición de disuria, polaquiuria y micción urgente (síndrome miccional irritativo o síndrome cistítico). Con menor frecuencia se observa incontinencia, tenesmo y dolor suprapúbico, que puede aumentar con la micción (estranguria). La fiebre y otras

manifestaciones sistémicas son muy raras. Su aparición indica la existencia de pielonefritis o de prostatitis. La orina puede ser maloliente y turbia y ocasionalmente puede haber hematuria macroscópica (cistitis hemorrágica).

La pielonefritis suele comenzar de forma súbita con fiebre elevada, escalofríos y afección del estado general. La distensión de la cápsula renal origina dolor en la fosa lumbar, a veces con náuseas y vómitos. El dolor puede irradiar al flanco, a la fosa ilíaca del mismo lado o al epigastrio. La percusión de la fosa lumbar y la palpación bimanual suelen ser dolorosas. El cuadro puede acompañarse o ir precedido en 1 o 2 días de un síndrome cistítico. En pacientes ancianos la infección puede cursar con incontinencia urinaria, dolor abdominal vago, confusión, disminución de movilidad, caídas al suelo y deterioro de la función renal. En pacientes con vejiga neurógena por lesión medular o esclerosis múltiple la infección puede debutar con un aumento de la espasticidad muscular.

Cerca del 20% de los pacientes con pielonefritis aguda presentan bacteriemia y en torno al 5% sufren *shock* séptico. En el paciente diabético la pielonefritis puede complicarse con el desarrollo de necrosis papilar o necrosis del parénquima renal y formación de gas (pielonefritis enfisematosa descrita más adelante). La necrosis de una o varias papilas renales puede causar hematuria, obstrucción ureteral con dolor semejante al de un cólico nefrítico y deterioro de la función renal.

Diagnóstico

El diagnóstico de cistitis es clínico. Puede confirmarse por la existencia de leucocituria. Se dispone de tiras reactivas que revelan la presencia de esterasa leucocitaria y permiten detectar la leucocituria a la cabecera del enfermo con una sensibilidad y especificidad en torno al 90%. En el laboratorio puede realizarse un recuento de leucocitos en una cámara cuentaglóbulos o un examen del sedimento de una muestra de orina. Con la primera técnica, el 95% de las pacientes con cistitis tienen más de 10 leucocitos/mL de orina. El examen del sedimento es una prueba menos precisa pero más fácil de realizar. Se consideran patológicos los recuentos superiores a ocho leucocitos por campo. La presencia de cilindros leucocitarios indica que la infección se localiza en el parénquima renal. La leucocituria no es específica de IVU, puede observarse en la nefritis

intersticial, la necrosis papilar, la poliquistosis renal, la urolitiasis, los tumores del urotelio, la tuberculosis renal, la cistitis no bacteriana (cistitis intersticial, por radioterapia o ciclofosfamida o por presencia de un cuerpo extraño) y la esquistosomiasis, entre otros procesos. La contaminación de la orina con exudado procedente de una vaginitis, cervicitis, uretritis o balanitis produce un falso incremento del número de leucocitos en orina. La ausencia de leucocituria hace improbable el diagnóstico de infección urinaria, aunque no lo excluye. La infección en el paciente con neutropenia u obstrucción ureteral completa, la infección de un quiste renal y el absceso renal o perinefrítico de origen hematógeno pueden cursar sin leucocituria. En orina que se ha mantenido refrigerada durante varias horas, especialmente si es alcalina, los leucocitos pueden dañarse y el recuento (pero no la esterasa leucocitaria) puede alterarse.

Existen tiras reactivas que revelan la existencia de bacteriuria mediante la detección de la presencia de nitritos en la orina. La mayoría de los patógenos urinarios, con excepción de *Enterococcus* spp., *S. saprophyticus*, *P. aeruginosa* y *Candida* spp., reducen los nitratos de los alimentos a nitritos. Para que el resultado sea positivo es necesario que la orina haya permanecido más de 2 h en presencia de un número mayor a 10^4 unidades formadoras de colonias (UFC)/mL del microorganismo. La prueba es específica (superior al 90%), pero poco sensible (50%), especialmente si la densidad de microorganismos es baja o el tiempo de permanencia de la orina en la vejiga ha sido corto. Eventualmente puede resultar de utilidad la determinación del pH de una muestra de orina recién emitida. Un valor igual o mayor de 7 sugiere que el microorganismo presente en la orina es uno de los agentes productores de ureasa.

El urocultivo permite identificar el microorganismo causal y practicar un antibiograma. Durante la micción, la orina puede contaminarse con microorganismos de la uretra distal. Para minimizar la contaminación, el urocultivo se realiza con una muestra de orina de la segunda mitad de la micción. La orina es un buen medio de cultivo para la mayoría de las enterobacterias y a temperatura ambiente el número puede doblarse cada 30 min. Si no es posible realizar la siembra en el curso de las 2 h siguientes a la micción, la orina debe mantenerse refrigerada a unos 4 °C (temperatura a la que puede permanecer 24 h sin que el número de bacterias se modifique

significativamente). El resultado del cultivo se expresa como el número de UFC por mL de orina. Cada colonia corresponde a una bacteria de la orina original. En pacientes con síndrome cistítico y leucocituria se considera significativo el hallazgo de un microorganismo en cultivo puro en recuentos iguales o superiores a 10^3 UFC/mL. En la pielonefritis, el microorganismo causal se aísla en recuentos iguales o superiores a 10^5 UFC/mL en más del 80% de los casos. En el paciente asintomático, el urocultivo se realiza con una muestra de orina de la primera micción de la mañana. En estas condiciones, un recuento igual o superior a 10^5 UFC/mL en la mujer corresponde, en el 80% de los casos, a una bacteriuria verdadera o significativa. El aislamiento del mismo microorganismo en un segundo cultivo eleva a un 95% la probabilidad de bacteriuria significativa. En el varón es menos probable que la orina se contamine durante la micción y un recuento único igual o superior a 10^4 UFC/mL debe considerarse significativo. El aislamiento de más de un microorganismo, incluso con recuentos iguales o superiores a 10^5 UFC/mL, suele indicar contaminación, en particular si la paciente está asintomática, no tiene leucocituria o no lleva una sonda vesical. Si la muestra de orina se obtiene por punción suprapúbica o por sondaje vesical, un recuento igual o superior a 10^2 UFC/mL se considera indicativo de bacteriuria.

No es necesario practicar urocultivo ante un episodio aislado de cistitis no complicada. El urocultivo está indicado en caso de persistencia o recurrencia de la clínica, en la cistitis complicada y en toda pielonefritis, sea complicada o no. En caso de pielonefritis complicada deben practicarse hemocultivos y análisis generales que incluyan hemograma y determinaciones de creatinina sérica y proteína C reactiva o procalcitonina.

En el paciente con pielonefritis aguda, la existencia de criterios de sepsis o *shock* séptico, la aparición de hematuria macroscópica, la presencia de una masa renal a la exploración física y la persistencia del dolor o la fiebre al tercer o cuarto día de tratamiento antibiótico apropiado indican la práctica de una ecografía renal o de una uro-TC, con objeto de descartar la existencia de obstrucción, necrosis papilar, pielonefritis enfisematosa o absceso intrarrenal o perinefrítico. La TC con contraste es más sensible que la ecografía para identificar abscesos menores de 2 cm de diámetro y para el diagnóstico de la nefritis bacteriana aguda focal. La RM no ofrece ventajas

a la TC excepto si se desea evitar la administración de contraste. La sospecha de litiasis y la infección en el paciente diabético son asimismo indicación de estudio radiológico (radiografía simple o TC) o ecográfico renal.

A partir de las 6-8 semanas de un episodio de IVU complicada, recurrente, en el varón o causada por microorganismos productores de ureasa, ha de considerarse el estudio de la vía urinaria mediante ecografía renovesical o uro-TC y eventualmente con una cistografía retrógrada, para descartar la existencia de retención posmiccional, reflujo vesicoureteral, malformaciones congénitas, litiasis o cicatrices renales.

Diagnóstico diferencial

Si la paciente presenta urgencia miccional, incontinencia y polaquiuria, es muy probable que tenga una cistitis. El problema diagnóstico se plantea cuando el síntoma principal o único es la disuria con leucocituria. En el varón, el diagnóstico diferencial debe incluir la uretritis y la prostatitis. La presencia de descarga uretral sugiere el diagnóstico de uretritis. Las pruebas para confirmar el diagnóstico de prostatitis se describen en el apartado dedicado a esta entidad. La disuria en la mujer puede proceder de una cistitis, una uretritis o cervicitis (gonocócica por *Chlamydia trachomatis, Mycoplasma genitalium* o herpesvirus) o una vulvovaginitis (por *Candida, Trichomonas* o vaginosis bacteriana). Debe considerarse el diagnóstico de uretritis si se trata de una paciente joven con disuria de aparición solapada o de más de 1 semana de duración y si existe el antecedente de cambio reciente de pareja sexual o esta sufrió uretritis. Las pacientes con vaginitis suelen presentar flujo, dispareunia y escozor en los labios. El diagnóstico se confirma mediante un examen ginecológico.

El diagnóstico de pielonefritis aguda no plantea dificultades si la paciente presenta fiebre, dolor en la fosa lumbar y síndrome cistítico. El problema surge, especialmente en el paciente anciano, cuando faltan uno o más de estos datos o el dolor irradia o predomina en epigastrio, hipocondrio o fosa ilíaca. La pielonefritis del riñón derecho puede confundirse con una colecistitis o una apendicitis y la del izquierdo, con una diverticulitis. Cuando el síntoma predominante es el dolor lumbar y la fiebre falta o es poco importante, el cuadro puede confundirse con un cólico nefrítico, con

un infarto renal o con una hemorragia intraquística en el paciente con poliquistosis renal. En el varón la prostatitis es la causa más frecuente de infección urinaria con fiebre. En la figura 105-1 se ofrece un esquema del diagnóstico y tratamiento del paciente con disuria y/o síndrome miccional irritativo.

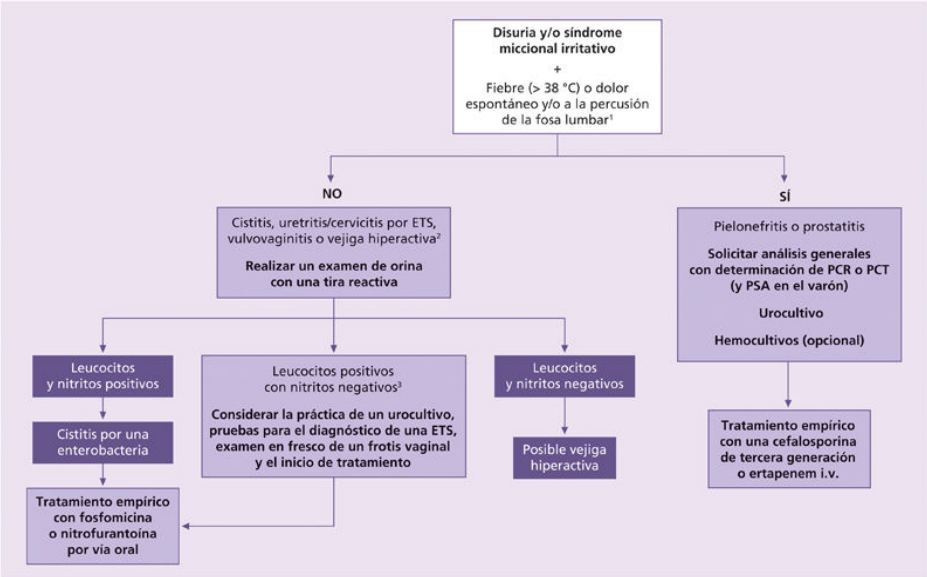


FIGURA 105-1 Algoritmo diagnóstico y tratamiento propuesto en el paciente con disuria y/o síndrome miccional irritativo. [1]Dolor lumbar o dolor perineal y/o próstata dolorosa al tacto. [2]Véase el diagnóstico diferencial clínico en el texto. [3]Los nitritos son negativos en caso de: a) bacteriuria por microorganismos que no reducen los nitratos (*Enterococcus, S. saprophyticus, Pseudomonas* o *Candida*); b) bacteriuria por una enterobacteria con densidad de población < 10^4 UFC/mL y/o tiempo de permanencia de la orina en la vejiga < 2 h; c) orina estéril en una cistitis intersticial, rádica o por ciclofosfamida, y d) uretritis o cervicitis por ETS. ETS: enfermedad de transmisión sexual; PCR: proteína C reactiva; PCT: procalcitonina; PSA: antígeno prostático específico.

Tratamiento

Cistitis

El antibiótico de elección para el tratamiento empírico de la cistitis debe ser activo frente a *E. coli* y ha de eliminarse en forma activa por la orina. En

España la tasa de resistencias de las cepas de *E. coli* aisladas en muestras de orina es del 40% frente a amoxicilina y cotrimoxazol, del 30% para las fluoroquinolonas y del 20% frente a cefalosporinas de primera y segunda generación. Cerca del 10% de las cepas de *E. coli* y hasta un 20% de *K. pneumoniae* inactivan las cefalosporinas de tercera generación mediante la producción de β-lactamasas de espectro extendido (BLEE) o de cefamicinasas. A menudo estas cepas son además resistentes a cotrimoxazol, quinolonas y aminoglucósidos debido a la presencia de plásmidos que codifican otros mecanismos de resistencia. La prevalencia de cepas productoras de BLEE es significativamente mayor en pacientes que han recibido tratamiento antibiótico o han estado ingresados en un hospital en los últimos 3 meses y en los procedentes de una residencia geriátrica. Fosfomicina, nitrofurantoína y colistina son activas frente > 95% de las cepas de *E. coli*, incluyendo las resistentes a cefalosporinas de tercera generación. Nitrofurantoína no es activa frente a *Proteus* spp. ni *P. aeruginosa*. La actividad de fosfomicina frente a *S. saprophyticus*, estreptococos y especialmente frente a *Enterococcus* spp. es variable y tanto fosfomicina como nitrofurantoína muestran tasas de resistencia en *Klebsiella* spp. cercanas al 30%. Sin embargo, en el tratamiento de la cistitis, las tasas de resistencia *in vitro* no se corresponden necesariamente con porcentajes similares de fracasos terapéuticos, entre otras razones porque la concentración en orina de la mayoría de los antibióticos puede superar la CIM de las bacterias consideradas resistentes.

El tratamiento empírico inicial de un episodio de cistitis no complicada puede hacerse con: fosfomicina trometamol 3 g en dosis única o nitrofurantoína 100 mg/12 h durante 5 días. Si la paciente no ha recibido tratamiento antibiótico en los últimos 3 meses, puede emplearse una cefalosporina oral de tercera generación (cefixima o cefditoreno 200 mg/12-24 h) o una fluoroquinolona (ciprofloxacino 500 mg/12 h o levofloxacino 500 mg/24 h) durante 3-5 días. No es aconsejable el empleo de amoxicilina-clavulánico en la mujer porque aumenta el riesgo de reinfección, probablemente debido a su actividad frente a *Lactobacillus* de la flora vaginal. En cistitis complicadas puede emplearse el mismo tratamiento antibiótico empírico inicial, ajustándolo después al resultado del urocultivo/antibiograma y manteniéndolo durante 7 días.

Si la evolución es favorable, la sintomatología desaparece en 24-48 h. En caso de persistencia de la disuria, debe practicarse un urocultivo con antibiograma y, en la mujer sexualmente activa, ha de considerarse la práctica de pruebas de amplificación de ácidos nucleicos para detección de *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis* o *M. genitalium* en una muestra de orina del inicio de la micción o en un frotis cervical. En espera de los resultados puede prescribirse tratamiento sintomático con fenazopiridina 200 mg/12 h o un AINE. En caso de disuria y piuria persistentes, con cultivos negativos, hay que considerar la práctica de una cistoscopia y el cultivo de varias muestras de orina en medio para aislamiento de micobacterias.

Bacteriuria asintomática

La mayoría de pacientes con bacteriuria asintomática no requieren tratamiento, salvo en caso de niños menores de 5 años con reflujo vesicoureteral, mujeres embarazadas, pacientes neutropénicos y pacientes a los que se ha de realizar litotripsia extracorpórea o una exploración endoscópica o quirúrgica de la vía urinaria. La bacteriuria por microorganismos productores de ureasa (*Proteus* spp., *C. urealyticum*) comporta cierto riesgo de desarrollo de litiasis, por lo que es necesario vigilar su evolución y, en su caso, tratarla. El tratamiento antibiótico se elige de acuerdo con la sensibilidad del microorganismo causal y se mantiene durante 7 días. En el primer trimestre de embarazo debe evitarse el uso de nitrofurantoína y cotrimoxazol. Puede emplearse un β-lactámico o fosfomicina. Finalizado el tratamiento han de realizarse controles mensuales hasta el parto y, si la bacteriuria recurre en más de una ocasión, puede optarse por una pauta de profilaxis con cefalexina o nitrofurantoína. En litotripsia y en la endoscopia o cirugía de la vía urinaria, con riesgo de sangrado de la mucosa, la profilaxis puede iniciarse 12 h antes del procedimiento.

Pielonefritis

La pielonefritis no complicada puede tratarse en régimen domiciliario con una cefalosporina de tercera generación administrada por vía oral (cefixima o cefditoreno 200-400 mg/12 h). Sin embargo, es aconsejable administrar la primera dosis de cefalosporina por vía parenteral (ceftriaxona 1 g i.v.). En

pacientes alérgicas a los β-lactámicos, el tratamiento puede iniciarse con un aminoglucósido administrado en dosis única diaria durante 2-3 días, seguido de una fluoroquinolona o de cotrimoxazol administrados por vía oral, si el urocultivo confirma la sensibilidad a estos antimicrobianos. En nuestro medio no es aconsejable el empleo de fluoroquinolonas como pauta de tratamiento empírico de la pielonefritis, por la elevada tasa de resistencia en *E. coli*. La infección complicada debe tratarse en el hospital, al menos durante las primeras 24-72 h, hasta disponer del resultado del urocultivo y confirmar que la evolución es favorable. El tratamiento puede hacerse con una cefalosporina de tercera generación administrada por vía parenteral (ceftriaxona o cefotaxima), un aminoglucósido o aztreonam (ambos de elección en caso de alergia anafiláctica a los β-lactámicos). En presencia de factores de riesgo de infección por enterobacterias productoras de BLEE mencionados antes, la cefalosporina puede sustituirse por ertapenem 1 g/24 h i.v. u otro carbapenem. En caso de sepsis grave o *shock* séptico el tratamiento empírico debe iniciarse con un carbapenem (imipenem o meropenem) o con ceftazidima-avibactam, en monoterapia o preferiblemente asociados a amikacina.

Si la evolución es favorable, en el plazo de 3-5 días se normaliza la temperatura y la proteína C reactiva desciende a menos de la mitad del valor inicial. Cuando se dispone del resultado del urocultivo, el tratamiento puede seguirse por vía oral hasta completar 7-10 días con un antibiótico elegido de acuerdo con el resultado del antibiograma. Puede emplearse una cefalosporina, una fluoroquinolona (ciprofloxacino 500 mg/12 h o levofloxacino 500 mg/24 h) o cotrimoxazol (160-800 mg/12 h) por vía oral.

La persistencia de la fiebre a las 72 h de tratamiento o la agravación clínica en cualquier momento antes, puede deberse a: a) infección por un microorganismo resistente al antibiótico administrado; b) existencia de una colección supurada (absceso, quiste infectado u obstrucción ureteral con pionefrosis); c) existencia de necrosis del parénquima renal con aparición de gas (pielonefritis enfisematosa), y d) entidades como la necrosis papilar y la nefritis bacteriana aguda focal que a menudo responden lentamente al tratamiento antibiótico apropiado. El tratamiento de la pionefrosis requiere la colocación inmediata de un tubo de nefrostomía y/o la desobstrucción mediante la colocación de un catéter ureteral de doble J. El tratamiento del absceso y de la pielonefritis enfisematosa se describe más adelante.

La candiduria asintomática no requiere tratamiento salvo en el paciente neutropénico o cuando ha de realizarse endoscopia u otra intervención sobre la vía urinaria. Si es posible debe retirarse la sonda vesical. La cistitis puede tratarse con fluconazol 200 mg/día y la pielonefritis, con 200 mg/12 h. En caso de infección por *C. glabrata* resistente a fluconazol puede emplearse flucitosina 100 mg/día para tratamiento de la cistitis y una equinocandina o una formulación lipídica de anfotericina B, en caso de pielonefritis. La existencia de una pelota de hongos en la pelvis renal requiere la extracción quirúrgica o endoscópica bajo tratamiento con fluconazol 400 mg/día.

Pronóstico y profilaxis

Si la evolución es favorable, no es necesario realizar un urocultivo para confirmar la desaparición de la bacteriuria después de un episodio de IVU no complicada.

La recurrencia de una infección urinaria puede deberse a una *recidiva* o a una *reinfección.* Las *recidivas* son la causa del 10% de las recurrencias. Por lo general ocurren en el curso de las 2 semanas siguientes a la aparente curación y se producen a partir de microorganismos que han persistido desde el primer episodio, porque el antibiótico o la duración del tratamiento no fueron adecuados o porque se encuentran en el seno de una biopelícula (sobre una cicatriz renal, litiasis o prostatitis crónica) o en el citoplasma de células del urotelio vesical (reservorios intracelulares quiescentes).

Cerca del 90% de las recurrencias se deben a *reinfecciones* producidas por el mismo o por un nuevo microorganismo. La reinfección es más frecuente en la mujer y es fácil de reconocer cuando el microorganismo es distinto del inicial. En la mujer joven y sana, la mayoría de las reinfecciones se deben a la persistencia de colonización periuretral por una cepa de *E. coli* uropatógeno y no pueden diferenciarse de una recidiva. En cambio, en la mujer posmenopáusica, la reinfección obedece a menudo a la existencia de obstrucción uretral asociada a prolapso vesicouterino, a la existencia de incontinencia urinaria o, raramente, a la presencia de reflujo vesicoureteral o de un divertículo de gran tamaño. El denominador común de varios de estos procesos es la retención de orina posmiccional. La ecografía y el

sondaje vesical realizados después de una micción espontánea permiten detectar y cuantificar la importancia de la retención.

El tratamiento de las recurrencias se hace con un antibiótico elegido de acuerdo con el resultado del antibiograma, dando preferencia a las fluoroquinolonas y al cotrimoxazol, por su espectro antibacteriano selectivo frente a bacilos gramnegativos y mayor eficacia sobre la población bacteriana que crece en biopelículas. En caso de recidiva, el tratamiento debe prolongarse 2 semanas en la mujer y hasta 4 semanas en el varón, por la posible existencia de un reservorio prostático. Las reinfecciones se tratan como un episodio agudo.

Si el número de reinfecciones sintomáticas es superior a tres al año o existe riesgo de infección grave (diabetes con antecedentes de pielonefritis enfisematosa, inmunodepresión importante, trasplante renal reciente) o riesgo de deterioro de la función renal (obstrucción ureteral, nefropatía intersticial, reflujo vesicoureteral en el niño) debe considerarse la prescripción de profilaxis antibiótica. Puede indicarse la toma diaria, antes de acostarse, de cualquiera de las siguientes pautas: 250 mg de cefalexina, medio comprimido de cotrimoxazol (40 mg de trimetoprim con 200 de sulfametoxazol), 100 mg de trimetoprim, 200 mg de norfloxacino o fosfomicina-trometamol de 3 g cada 7-10 días, durante períodos de 6-8 meses o durante tiempo indefinido en caso de vejiga neurógena o anomalía anatómica no corregible. Si las reinfecciones tienen relación con la actividad sexual, puede recomendarse la toma, después del coito, de una dosis de cualquiera de los antimicrobianos mencionados. En la paciente embarazada puede utilizarse cefalexina o fosfomicina. Si la tasa de reinfecciones es baja (hasta 3 episodios al año) puede recomendarse el autotratamiento precoz.

Es razonable aconsejar a la mujer con infección urinaria recurrente que orine a menudo (la ingesta abundante de líquidos asegura una micción frecuente), también después del coito, aunque no se ha confirmado que estos hábitos influyan de forma significativa en la tasa de reinfecciones.

El pH ácido confiere a la orina actividad antibacteriana al aumentar la fracción no ionizada de diversos ácidos orgánicos. Entre estos se encuentra el ácido hipúrico y la metenamina. Las sales de metenamina, a un pH urinario de 5,5, se hidrolizan y tienen efecto bacteriostático. Pueden ser la única alternativa en pautas de profilaxis de la infección por

microorganismos con resistencia a múltiples antibióticos. La ingesta de zumo de arándanos puede elevar la concentración urinaria de ácido hipúrico. Además, los arándanos contienen fructosa y proantocianidina. La fructosa puede recubrir las fimbrias de tipo 1 y la proantocianidina las fimbrias de tipo P de *E. coli*, para reducir la adherencia a los correspondientes receptores. Los resultados de los estudios clínicos publicados no son concluyentes respecto a la eficacia profiláctica de la ingesta diaria de zumo o de extractos de arándanos. En la mujer posmenopáusica con signos de atrofia urogenital, la aplicación tópica intravaginal de estradiol disminuye la frecuencia de recurrencias. La paciente con infección recurrente debe evitar el empleo de cremas espermicidas como método anticonceptivo.

Infección urinaria en situaciones especiales

Infección urinaria en el paciente con sonda vesical permanente

La incidencia de bacteriuria después de un sondaje vesical oscila entre menos del 1% en mujeres jóvenes y sanas y el 20% en gestantes en el último trimestre del embarazo. Si se utiliza una sonda permanente, conectada a un sistema cerrado, la incidencia de bacteriuria aumenta en cerca del 5% por día de sondaje, de forma que, a la segunda o la tercera semana de sondaje permanente, prácticamente todos los pacientes tienen bacteriuria producida por microorganismos que suelen hallarse incluidos en una biopelícula que recubre tanto la luz como la superficie externa de la sonda. Los microorganismos aislados con mayor frecuencia son enterobacterias, bacilos gramnegativos no fermentadores (especialmente *P. aeruginosa*), *Enterococcus* spp. y *Candida* spp. La aparición de fiebre, hipotensión, deterioro del estado general y/o desorientación, con aumento de reactantes de fase aguda, en un paciente portador de sonda vesical permanente, sugiere la posibilidad de infección relacionada con la sonda. Puede tratarse de una pielonefritis, una prostatitis, un episodio de bacteriemia aislada originada por el decúbito o el roce de la sonda en la uretra o, más raramente, de un absceso uretral. El tratamiento antibiótico empírico inicial debe ser activo frente a enterobacterias, *P. aeruginosa* y *Enterococcus* spp. Según la gravedad del caso y los antibióticos que el paciente haya recibido previamente, puede utilizarse piperacilina-tazobactam o la asociación de meropenem o ceftazidima-avibactam con un glucopéptido, linezolid o daptomicina. Tras el inicio del tratamiento antibiótico debe procederse al cambio de la sonda.

El síndrome de la *bolsa de la orina púrpura* es un proceso benigno, que se observa raramente en pacientes sondados, particularmente en mujeres con estreñimiento. La flora colónica convierte el triptófano en indol que se absorbe y se elimina con la orina en forma de indoxil sulfato. Bacterias

como *Proteus, Providencia* y *Klebsiella* pueden producir enzimas que a partir del indoxil originan índigo e indirrubina, azul y rojo respectivamente y tiñen la orina.

La profilaxis de la IVU en pacientes con sonda vesical permanente incluye: a) la colocación de un equipo estéril con la máxima asepsia posible; b) el lavado de las manos cada vez que deba manipularse la sonda; c) mantener el drenaje cerrado y la sonda permeable; d) fijar el catéter para evitar traumatismos del cuello vesical o la uretra originados por la tracción del balón o la sonda; e) evitar las irrigaciones a través de la sonda; f) mantener siempre la bolsa de drenaje por debajo del nivel de la vejiga; g) no cambiar la sonda, excepto en caso de obstrucción, y h) mantener una ingesta abundante de líquidos. Si el paciente vacía espontáneamente la vejiga, es preferible sustituir la sonda por un colector. La administración de un antibiótico con fines profilácticos en pacientes con sonda vesical permanente no evita la aparición de bacteriuria. La profilaxis con antibióticos puede considerarse en las siguientes circunstancias: a) cuando se prevé un sondaje breve (de menos de 7-10 días) y el desarrollo de bacteriuria entrañe algún riesgo; b) cuando se procede a cambiar la sonda del paciente con sondaje permanente que sufre inmunodepresión importante, y c) cuando la bacteriuria persiste en el paciente a las 48 h de haber retirado una sonda vesical.

Infección urinaria en la poliquistosis renal

La IVU es frecuente en pacientes con poliquistosis renal. Puede producirse incluso en fases avanzadas, después del trasplante renal, sobre un riñón no funcionante. Puede tratarse de una pielonefritis o de la infección de un quiste, primaria o secundaria a la pielonefritis. El diagnóstico de infección de un quiste y la identificación del quiste infectado es a menudo difícil. La ecografía, la TC o la RM no son concluyentes en la distinción entre infección y hemorragia intraquística. La gammagrafía con galio o indio y la PET-TC identifican mejor la presencia de inflamación. Generalmente, los quistes mayores de 2 cm no se hallan en comunicación con la vía urinaria y en ausencia de pielonefritis el urocultivo suele ser negativo. El tratamiento de la infección de quistes mayores de 3-5 cm requiere el empleo de antibióticos con baja fijación proteica, administrados por vía i.v. a dosis

altas. El tratamiento antibiótico se mantiene 2 semanas en caso de pielonefritis y entre 4 y 6 semanas en caso de infección de un quiste. Si la fiebre persiste a pesar del tratamiento, el microorganismo es sensible al antibiótico utilizado y se ha descartado la existencia de obstrucción, ha de plantearse el drenaje quirúrgico o por punción percutánea.

Cistitis y pielonefritis enfisematosas

Eventualmente, la infección de las vías urinarias puede cursar con la aparición de gas en la vejiga (cistitis enfisematosa), la pelvis renal (pielitis enfisematosa) o el parénquima renal con posible extensión al tejido perirrenal (pielonefritis enfisematosa). La infección enfisematosa suele observarse en pacientes diabéticos mal controlados, especialmente en mujeres mayores de 60 años, y a menudo coexiste con la presencia de litiasis renal y/o necrosis papilar. El microorganismo causal es *E. coli* u otras enterobacterias y raramente *Candida* spp. Se trata de microorganismos anaerobios facultativos que, en presencia de concentraciones elevadas de glucosa y/o cierto grado de isquemia, crecen en un entorno de bajo potencial *redox* tisular, incompatible con la vida celular. El resultado es la aparición de gas (CO_2, H) y la necrosis del parénquima renal. La presentación clínica corresponde a una pielonefritis grave. El diagnóstico se establece al observar la presencia de gas en una placa simple o una TC abdominal. El tratamiento de la cistitis y la pielitis enfisematosa se limita al empleo de antibióticos. El tratamiento de la pielonefritis incluye el desbridamiento o drenaje del tejido necrótico. Si la necrosis renal está localizada puede considerarse el drenaje por punción percutánea con un tubo de nefrostomía. El tratamiento antibiótico se mantiene un tiempo mínimo de 4 semanas. La necrosis renal extensa, la presencia de gas en la celda renal y la falta de respuesta al drenaje por punción, son indicación de nefrectomía urgente.

Pielonefritis xantogranulomatosa

Se trata de una forma rara de pielonefritis, de evolución crónica y de etiología infecciosa, en la que el parénquima renal es reemplazado por microabscesos y granulomas con macrófagos cargados de lípidos que les

confieren aspecto espumoso. Probablemente se debe a la existencia de un defecto de la actividad de los macrófagos para eliminar bacterias. Suele ser unilateral y puede afectar a parte o la totalidad del riñón e invadir la grasa perirrenal con formación de trayectos fistulosos.

Se observa con mayor frecuencia en mujeres de mediana edad. Las manifestaciones clínicas incluyen: afección del estado general, con anorexia, astenia, pérdida de peso, fiebre, generalmente moderada y de curso irregular y molestias en la fosa lumbar de varios meses de evolución. Menos de la mitad de los pacientes tienen o han tenido episodios recurrentes de cistitis. Puede palparse una masa sensible en la fosa lumbar.

La VSG está muy acelerada y puede existir anemia, leucocitosis, colestasis disociada y leucocituria. En el examen citológico de la orina pueden observarse células con aspecto espumoso que contienen lípidos. El urocultivo suele ser positivo. *E. coli* y *Proteus mirabilis* son los microorganismos aislados con mayor frecuencia.

La radiografía simple de abdomen muestra imágenes de litiasis en el 80% de los pacientes, generalmente de aspecto coraliforme. La ecografía y la TC o la RM abdominales orientan el diagnóstico, aunque a veces, la imagen no puede diferenciarse de la originada por un tumor. El tratamiento consiste en la administración de antibióticos y la nefrectomía total o parcial.

Malacoplaquia

Se denomina *malacoplaquia* a una reacción inflamatoria crónica, caracterizada por la aparición de grandes histiocitos con pequeñas esférulas intra- y extracitoplasmáticas, PAS positivas, conocidas como *cuerpos de Michaelis-Gutmann*, que probablemente se deben a la existencia de algún defecto en la actividad antibacteriana de los macrófagos. La lesión afecta a las vías urinarias, especialmente a la vejiga, pero puede encontrarse en otros órganos. Se manifiesta por la aparición de un síndrome cistítico, hematuria y bacteriuria generalmente con *E. coli*. Por cistoscopia pueden observarse nódulos o placas de aspecto amarillento en la mucosa vesical. Si las lesiones progresan, pueden obstruir el uréter. En los exámenes radiológicos, la afección del parénquima renal puede simular una tumoración. Debe instaurarse tratamiento antibiótico prolongado y si la lesión es extensa y no mejora, es necesaria la extirpación quirúrgica.

Absceso intrarrenal y perinefrítico

El desarrollo de un absceso intrarrenal o perinefrítico es una complicación poco frecuente de la pielonefritis aguda que se observa especialmente en el paciente con diabetes, litiasis o poliquistosis renal. Otra posibilidad es el origen metastásico por diseminación hematógena. En el primer caso, el microorganismo causal suele ser *E. coli* u otra enterobacteria y el absceso puede localizarse tanto en la corteza como en la médula renal, y en el segundo, el microorganismo más frecuente es *S. aureus* y el absceso suele localizarse en la corteza renal.

Desde el punto de vista clínico el absceso puede manifestarse como una pielonefritis aguda que no responde al tratamiento antibiótico o como un síndrome febril de varias semanas de evolución con escasa clínica local, debido a su localización profunda. Eventualmente, la aparición de una masa dolorosa en la región lumbar o de una psoítis sugiere el diagnóstico. Cuando el absceso es de origen hematógeno, a menudo no existe leucocituria y el urocultivo es negativo porque no hay comunicación con la vía urinaria. El diagnóstico se establece con una uro-TC o una ecografía abdominal. El tratamiento incluye el drenaje, quirúrgico o percutáneo, si el absceso es mayor de 3-5 cm. Las colecciones menores de 3 cm pueden resolverse con tratamiento antibiótico sin drenaje.

Bibliografía especial

de Cueto M, Aliaga L, Alós Jl, Canut A, Los-Arcos I, Martínez JA, et al. Executive summary of the diagnosis and treatment of urinary tract infection: Guidelines of the Spanish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (SEIMC). Enferm Infecc Microbiol Clin 2017;35:314-20.

Gupta K, Grigoryan L, Trautner B. Urinary Tract Infection. Ann Intern Med 2017;167:ITC49-ITC64.

Gupta K, Hooton TM, Naber KG, Wullt B, Colgan R, Miller LG, et al. International Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Acute Uncomplicated Cystitis and Pyelonephritis in Women: A 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. Clin Infect Dis 2011;52: 103-20.

Johnson JR, Russo TA. Acute Pyelonephritis in Adults. N Engl J Med 2018;378:48-59.

Wise GJ, Schlegel PN. Sterile Pyuria. N Engl J Med 2015;372:1048-54.

Prostatitis

Concepto

La inflamación de la glándula prostática o prostatitis se clasifica en tres categorías de acuerdo con la forma de presentación clínica y la etiología del proceso: a) prostatitis aguda bacteriana; b) prostatitis crónica bacteriana, y c) síndrome de dolor pélvico crónico (o prostatitis crónica no bacteriana). La prostatitis aguda bacteriana representa en torno al 1% de los casos de prostatitis, la forma crónica entre un 5% y un 10% y el 90% restante corresponde a casos de dolor pélvico crónico.

Etiopatogenia

La prostatitis bacteriana, tanto aguda como crónica, suele deberse a infección por bacilos gramnegativos (BGN), en particular por *E. coli*, seguido en orden de frecuencia por otras enterobacterias (*Klebsiella* spp., *Proteus* spp.) y por *Pseudomonas aeruginosa*. *Enterococcus* y *S. aureus* causan menos del 10% de los casos. Excepcionalmente la infección se debe a *N. gonorrhoeae*, *T. vaginalis*, *C. trachomatis*, *U. urealyticum*, *M. genitalium*, *M. tuberculosis*, *Cryptococcus* (especialmente en pacientes con sida) o parásitos *(Schistosomas).* Los microorganismos pueden alcanzar la próstata con el reflujo de orina infectada a través de los conductos prostáticos. Puede tratarse de un reflujo primario, o secundario a la presencia de una sonda vesical u otra manipulación urológica. Las cepas de *E. coli* que causan prostatitis poseen fimbrias de tipo P, tienen factores de virulencia y la capacidad de formar biopelícula, con mayor frecuencia que las cepas de la flora colónica. Otra posibilidad es el acceso por vía hematógena, en caso de infección por *S. aureus*, o por contaminación con flora fecal durante la práctica de una biopsia prostática transrectal, especialmente si el paciente no ha recibido profilaxis antibiótica o esta no es activa frente a *E. coli* productor de BLEE.

En la prostatitis aguda los microorganismos invaden el parénquima prostático; en cambio, en la forma crónica se localizan en la luz de los ácinos y a partir de aquí originan infección recurrente de la vía urinaria. Se

desconoce la causa del síndrome de dolor pélvico crónico. Se ha especulado sobre la posibilidad de que se trate de un proceso autoinmune, de una reacción inflamatoria originada por el reflujo intraprostático de ácido úrico, de un problema funcional (hipertonía del esfínter externo o disfunción del vaciado vesical) o de una infección por nanobacterias. Algunos datos sugieren la posible participación de microorganismos como *Staphylococcus epidermidis* y corinebacterias, que pueden crecer y formar biopelículas en la superficie luminal de los conductillos prostáticos, sobre los cuerpos amiláceos o sobre microlitiasis.

Cuadro clínico

La prostatitis aguda bacteriana cursa con fiebre elevada, a menudo de comienzo súbito, con escalofríos y afección del estado general. Puede acompañarse de un síndrome miccional irritativo (disuria, polaquiuria, urgencia miccional), síntomas de obstrucción uretral (dificultad al inicio de la micción, pérdida de fuerza del chorro miccional, micción en dos tiempos) y dolor o molestias en la región perineal o suprapúbica, en general discretos. Puede cursar con bacteriemia y, ocasionalmente, con el desarrollo de *shock* séptico. Al tacto rectal la próstata puede estar aumentada de tamaño y ser dolorosa y más consistente de lo normal. En el examen del sedimento de orina existe leucocituria. El antígeno prostático específico (PSA) aumenta en la mayoría de los casos y persiste elevado durante varias semanas.

La prostatitis crónica bacteriana se manifiesta por el desarrollo de infecciones recurrentes de la vía urinaria (cistitis y/o pielonefritis) producidas por el mismo microorganismo. El episodio inicial puede estar relacionado con un sondaje vesical u otro tipo de manipulación urológica. Pocas veces la forma crónica sigue a un episodio de prostatitis aguda. Entre los episodios de infección urinaria, el paciente puede estar asintomático, con o sin bacteriuria, o presentar molestias imprecisas en la pelvis o en la región perineal con cierto grado de disuria. La próstata es normal al tacto y el PSA no suele elevarse.

El síndrome de dolor pélvico crónico se observa con mayor frecuencia en adultos jóvenes. Cursa con molestias o dolor en la región perineal que puede irradiar hacia el recto, el sacro, los genitales externos o la zona

suprapúbica. A menudo existe un síndrome miccional irritativo u obstructivo discretos y, ocasionalmente, hematospermia o molestias con la eyaculación. El paciente permanece asintomático durante largos períodos con fluctuaciones de agravamiento de los síntomas. La próstata suele ser normal al tacto y el PSA no se eleva.

Diagnóstico

El diagnóstico de prostatitis aguda bacteriana debe considerarse ante toda infección urinaria febril en un varón. La detección de leucocituria y la presencia de nitritos en orina tiene un valor predictivo positivo superior al 90%. Si la puño-percusión renal es negativa, es muy probable que el paciente sufra una prostatitis. El tacto prostático, el aumento del PSA y eventualmente una ecografía transrectal pueden confirmar el diagnóstico. La ecografía transrectal puede mostrar una próstata aumentada de tamaño, con zonas heterogéneas. Habitualmente, no existe indicación de practicar una ecografía salvo en caso de que se sospeche la existencia de un absceso prostático. El microorganismo causal puede identificarse mediante la práctica de urocultivo y hemocultivos.

La existencia de una prostatitis crónica bacteriana debe sospecharse en el varón de mediana edad con historia de infección urinaria recidivante producida por el mismo microorganismo, sin otra anomalía urológica que la justifique. De hecho, la prostatitis crónica es la causa más frecuente de infección urinaria recidivante en el varón adulto. Fuera del episodio agudo, el diagnóstico de localización prostática de la infección puede establecerse mediante la práctica de dos urocultivos, el primero realizado con una muestra del chorro medio de la micción y el segundo, obtenido inmediatamente después, tras haber practicado un masaje prostático durante 1 min, ejerciendo presión sobre la glándula desde la periferia hacia el centro. Otra posibilidad es sustituir el masaje prostático por un cultivo de semen o de orina obtenida inmediatamente después de la obtención del semen. Se considera que el microorganismo aislado procede de la próstata si la densidad de bacterias en la segunda muestra es al menos 10 veces superior a la de la primera. En la práctica, la mayoría de los pacientes pueden tratarse sin realizar esta prueba. La ecografía permite descartar la

existencia de retención posmiccional como posible causa de infección urinaria recurrente.

En caso de síndrome de dolor pélvico crónico cabe diferenciar dos subcategorías de pacientes según tengan o no inflamación prostática, definida por la presencia de leucocitos en el semen, en la secreción prostática o en la orina obtenida tras el masaje prostático. El urocultivo es repetidamente negativo. Eventualmente puede ser útil la práctica de una ecografía, una flujometría, un estudio urodinámico o una citología de orina, con objeto de excluir otras patologías.

Tratamiento

El tratamiento empírico inicial de un episodio de prostatitis aguda, si el paciente no tiene criterios de sepsis ni factores de riesgo de infección por bacilos gramnegativos multirresistentes, puede realizarse con una cefalosporina de tercera generación (ceftriaxona o cefotaxima) o, en caso de alergia anafiláctica a la penicilina, con aztreonam o con un aminoglucósido administrado en dosis única diaria. Las siguientes situaciones se asocian con un riesgo significativo de colonización/infección por bacilos gramnegativos multirresistentes: a) adquisición de la infección en el hospital; b) antecedente de manipulación urológica reciente; c) paciente portador de sonda vesical permanente; d) haber recibido tratamiento antibiótico en los últimos tres meses, y e) antecedente de colonización o infección por una enterobacteria productora de β-lactamasas de espectro extendido. En cualquiera de estas circunstancias el tratamiento puede hacerse con ertapenem o meropenem y, si la infección no es grave, con piperacilina-tazobactam. En caso de sepsis o *shock* séptico, es necesario emplear meropenem o ceftazidima-avibactam, preferiblemente asociados con un antibiótico activo frente a *Enterococcus* spp., como daptomicina, linezolid, teicoplanina o vancomicina. Si la evolución es favorable, el tratamiento puede seguirse por vía oral con un antibiótico elegido de acuerdo con el resultado del antibiograma, dando preferencia a una fluoroquinolona (ciprofloxacino o levofloxacino) o a cotrimoxazol. Se recomienda mantener el tratamiento durante 2-4 semanas. Si se produce obstrucción uretral debe colocarse un catéter suprapúbico. En caso de persistencia de la fiebre a pesar de la administración de un antibiótico

apropiado, debe descartarse la existencia de un absceso, mediante la práctica de una ecografía o una TC. El absceso intraprostático puede drenarse mediante punción transrectal guiada por ecografía. Finalizado el tratamiento, es recomendable confirmar la erradicación del microorganismo mediante la práctica de urocultivos al cabo de 15 y 30 días.

En la prostatitis crónica bacteriana, la elección del antibiótico se realiza de acuerdo con la sensibilidad del microorganismo aislado en el urocultivo y la capacidad de difusión del antibiótico a la secreción prostática. Trimetoprim, fluoroquinolonas, doxiciclina, minociclina y fosfomicina, se incluyen entre los antibióticos que penetran mejor al ácino prostático. No obstante, la dificultad para erradicar el microorganismo de la próstata en infecciones crónicas probablemente no depende tanto de la dificultad de penetración del antibiótico en la secreción como del elevado nivel de resistencia que exhiben las bacterias cuando crecen en el seno de una biopelícula. El tratamiento ha de prolongarse entre 4 y 6 semanas si se prescribe una fluoroquinolona y de 6 a 8 semanas si se utiliza cotrimoxazol. En caso de infección por una enterobacteria resistente a fluoroquinolonas y a cotrimoxazol, si esta es sensible a fosfomicina con CIM ≤ 4 mg/L, se han obtenido resultados favorables con el empleo de fosfomicina trometamol 3 g/día durante una semana, seguido de 3 g a días alternos durante 6 semanas.

Si el tratamiento fracasa, puede optarse por una pauta de antibioticoterapia supresiva de larga duración, que puede realizarse con la administración diaria de un comprimido de cotrimoxazol (400/80 mg) o 250 mg de cefalexina o de ciprofloxacino.

El tratamiento del síndrome de dolor pélvico crónico debe individualizarse en función de las molestias predominantes. Inicialmente puede recomendarse un curso de tratamiento antibiótico, preferiblemente con una fluoroquinolona (levofloxacino o ciprofloxacino) durante 2-4 semanas. Si no se observa mejoría, no está indicado insistir con la administración de nuevos antibióticos. Si existen síntomas obstructivos con residuo posmiccional o un flujo urinario menor de 15 mL/s, puede indicarse un α-bloqueante con objeto de relajar la uretra proximal y evitar el reflujo intraprostático. Los inhibidores de la 5-*α*-reductasa (finasteride y dutasteride) y los extractos de la planta *serenoa repens*, administrados durante varios meses, pueden ser útiles en pacientes ancianos con hiperplasia prostática benigna. Agentes neuromoduladores como los

antidepresivos tricíclicos (amitriptilina), gabapentina y pregabalina y los AINE han obtenido algún beneficio en pacientes en los que predomina la clínica de dolor pélvico.

Bibliografía especial

Coker TJ, Dierfeldt DM. Acute Bacterial Prostatitis: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician*. 2016;93:114–120.

Gill BC, Shoskes DA. Bacterial prostatitis. *Curr Opin Infect Dis*. 2016;29:86–91.

Karaiskos I, Galani L, Sakka V, Gkoufa A, Sopilidis O, Chalikopoulos D, et al. Oral fosfomycin for the treatment of chronic bacterial prostatitis. *J Antimicrob Chemother*. 2019;5:1430–1437.

Nickel JC, Shoskes DA. Phenotypic approach to the management of the chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *BJU Int*. 2010;106:1252–1263.

Wagenlehner F, Weidner W, Pilatz A, Naber K. Urinary tract infections and bacterial prostatitis in men. *Curr Opin Infect Dis*. 2014;27:97–101.

106

Nefropatía obstructiva y nefropatía del reflujo

A. Tejedor Jorge

Nefropatía obstructiva

Concepto y etiopatogenia

La *nefropatía obstructiva* es el conjunto de cambios renales funcionales y morfológicos que ocurren como consecuencia de una obstrucción de las vías urinarias entre la unión pieloureteral y la uretra *(uropatía obstructiva)*, sea cual sea la causa.

Puede obedecer tanto a una obstrucción mecánica en el flujo de la orina (obstrucción estructural), como a una estasis por ausencia o bloqueo de la peristalsis en un segmento determinado (obstrucción funcional). En ambos casos, los resultados morfológicos y funcionales son similares, y pueden acabar produciendo un tipo especial de atrofia renal conocida como *hidronefrosis*. Si la obstrucción afecta a ambos riñones, o a un riñón único en un paciente monorreno, se puede producir una insuficiencia renal.

La nefropatía obstructiva puede ocurrir a cualquier edad, incluso intraútero. Puede ser infravesical, y afectar a todo el tracto urinario, incluidos ambos riñones, o supravesical, en la que la afectación será uni- o bilateral según la causa. Las obstrucciones intrarrenales suelen ser bilaterales. Según el grado de obstrucción, se habla de obstrucción completa (alto grado) o parcial (bajo grado).

Etiología

La obstrucción al paso de la orina generalmente se produce en el tracto urinario, aunque existen algunas condiciones patológicas en las que la obstrucción tiene lugar a nivel renal, cuando un número muy elevado de nefronas resulta obstruido por la precipitación de diversos materiales en su interior. La deshidratación del sujeto resulta crítica en la aparición de este tipo de obstrucciones intrarrenales (cuadro 106-1).

Cuadro 106-1 **Etiología de la nefropatía obstructiva**

Causas congénitas

- Valvas uretrales posteriores
- Estenosis del meato urinario
- Uréter ectópico
- Ureterocele ureterovesical
- Uréter retrocava, megauréter
- Disfunción de la unión ureteropélvica
- Disfunción de la unión ureterovesical
- Malformaciones espinales con daño del plexo sacro
    - Mielomeningocele
    - Espina bífida
- Reflujo vesicoureteral

Causas adquiridas

Intrarrenales

- Cristaluria masiva
    - Ácido úrico: síndrome de lisis tumoral
    - Oxalato cálcico: intoxicación con anticongelantes, anestésicos inhalados, vitamina C
    - Fármacos: metotrexato, sulfonamida, aciclovir, indinavir
- Pigmenturias (nefropatías pigmentarias)
    - Rabdomiólisis
    - Hemólisis
- Proteínas
    - Cadenas ligeras: riñón de mieloma
    - Mucoproteínas

Tracto urinario superior (supravesicales)

- Causas intrínsecas
    - Intraluminales: urolitiasis, coágulos, papilas necrosadas, esferas micóticas
    - Intramurales: disfunción ureteropiélica o vesicoureteral, válvula uretral, pólipo, estenosis, urotelioma, vasculitis
- Causas extrínsecas

Aparato genital: embarazo, prolapso, tumoraciones, endometriosis, abscesos tubáricos, restos ováricos, hiperestimulación ovárica, quiste de Gartner
Lesiones vasculares: aneurisma aórtico, periaortitis, aneurisma ilíaco, vasos aberrantes (unión pieloureteral), uréter retrocava
Tracto gastrointestinal: enfermedad de Crohn, diverticulitis, abscesos periapendiculares, tumores de sigma, tumores pancreáticos, abscesos, quistes
Retroperitoneo: fibrosis retroperitoneal idiopática, posradioterapia, brucelosis, tuberculosis, sarcoidosis, fibrosis poscirugía retroperitoneal, hematomas, tumores retroperitoneales (linfoma, sarcoma) o secundarios (cérvix, vejiga, colon, próstata), linfocele, pionefros, absceso perinefrítico, lipomatosis pélvica

Tracto urinario inferior (infravesicales)

Uretra: fimosis, parafimosis, estenosis, valvas anteriores, divertículos posteriores, abscesos periuretrales, cirugía uretral, cirugía antiincontinencia
Próstata: hipertrofia prostática benigna, cálculos prostáticos, absceso prostático, carcinoma de próstata
Vejiga: hiperplasia del cuello vesical, cálculo vesical, cáncer de vejiga, vejiga neurógena, espina bífida, diabetes, esclerosis múltiple, paraplejía, accidente cerebrovascular, enfermedad de Parkinson
Traumatismo: sobre la columna cervical o sobre la pelvis

En algunas ocasiones, la causa de la obstrucción urinaria es congénita. En ellas, la obstrucción puede ser sospechada durante el embarazo por la presencia de oligoamnios, y confirmada ecográficamente. En otras ocasiones, se hace evidente durante el período neonatal en forma de retraso en el crecimiento. Por último, pueden pasar desapercibidas hasta la edad adulta si son supravesicales y unilaterales.

Sin embargo, las causas más frecuentes de obstrucción urinaria son las de origen adquirido. Las obstrucciones intrarrenales se observan en ambos riñones, por precipitación de algún producto insoluble de la orina. Es

característica la obstrucción por cristales de ácido úrico en el síndrome de lisis tumoral, o por cristales de oxalato cálcico en la intoxicación por anticongelante, vitamina C o metoxifluorano. Una deshidratación de origen intra- o extrarrenal puede facilitar la precipitación intratubular de proteínas o cristales y desencadenar, en el primer caso, el cuadro de riñón de mieloma y, en el segundo, la insuficiencia renal aguda por sulfonamida usada en el tratamiento de la toxoplasmosis cerebral.

Las obstrucciones supravesicales obedecen, en general, a causas locales, por lo que suelen ser unilaterales. Como regla general, las obstrucciones agudas, reconocidas por la aparición de un cuadro clínico de cólico nefrítico, se deben a obstrucciones luminales por una litiasis que se desprende desde una papila, una papila necrosada en un cuadro de nefropatía crónica por AINE, una crisis drepanocítica, una pielitis diabética o un coágulo habitualmente procedente de un coágulo organizado en la pelvis renal. Las obstrucciones supravesicales crónicas unilaterales suelen ser asintomáticas, pasando clínica y analíticamente desapercibidas hasta que, por otro motivo, se realiza una técnica de imagen abdominal. Por su carácter unilateral, no provocan cambios detectables en la función renal.

Patogenia

Factores patogénicos durante la obstrucción urinaria

Existen tres factores patogénicos principales, que van a tener una representación variable a medida que el proceso progresa y que, por tanto, tendrán una influencia diferente entre las obstrucciones agudas y las crónicas. Estos factores son: 1) aumento de presión retrógrada, que afecta a la musculatura lisa, la cápsula de Bowman y los túbulos; 2) inducción de apoptosis tubular a lo largo de la nefrona, y 3) fibrosis iniciada por la transición epiteliomesenquimal y perpetuada por el cambio fenotípico tubular.

Obstrucción urinaria aguda

Condiciona un aumento brusco de la presión en la vía urinaria anterior a la zona obstruida. Este aumento de presión se transmite retrógradamente, más o menos lejos según la intensidad de la obstrucción, y puede dar lugar a los

siguientes cambios: 1) aumento de la presión intersticial medular, con aumento en la producción de prostaglandinas (PGE_2), vasodilatación de las arteriolas aferentes y aumento inicial y transitorio del filtrado glomerular, con distensión de la cápsula renal y dolor en la fosa lumbar. Los AINE interrumpen este mecanismo y mejoran rápidamente la sintomatología del dolor cólico en las obstrucciones agudas; 2) aumento de la presión hidrostática en la cápsula de Bowman, con reducción del filtrado glomerular. Si la obstrucción es unilateral, no se observa elevación de la creatinina; 3) aumento de la reabsorción proximal de urea, con elevación en la proporción ureap/creap > 40, similar a lo observado en el fracaso prerrenal; 4) aumento de presión en los segmentos distales de la nefrona: se reduce la sensibilidad del túbulo colector a la hormona antidiurética. Cuando desaparezca la obstrucción aguda, se producirá una poliuria desobstructiva; 5) lesión del túbulo colector cortical con defecto en la secreción de K^+ e hiperpotasemia y desarrollo de un fenotipo de acidosis tubular distal tipo IV; 6) desplazamiento retrógrado de uromodulina (proteína de Tamm-Horsfall), desde su zona de síntesis en el asa de Henle hasta segmentos proximales, y 7) rotura de la membrana basal tubular y extravasación de uromodulina.

Si la obstrucción no se resuelve en unas horas, el flujo sanguíneo renal y el filtrado glomerular comienzan a disminuir por vasoconstricción arteriolar secundaria a estímulo local del eje renina-angiotensina. Hay reducción del flujo posglomerular en los *vasa recta*, y daño medular por hipoxia. Las causas funcionales descritas que siguen a la obstrucción aguda ponen en marcha un conjunto de respuestas celulares (inflamación y fibrosis), comunes para la mayoría de las agresiones renales, que condicionan los hallazgos histológicos y determinan a partir de qué momento el daño estructural comienza a ser irreversible aunque se alivie o se elimine la obstrucción.

Aunque en los primeros días de la obstrucción es posible observar figuras mitóticas, como en cualquier cuadro de necrosis tubular aguda, en un tiempo relativamente precoz se frena el ciclo celular a la espera de que se recupere la lesión. De no ocurrir, se progresa hacia la muerte del túbulo.

Obstrucción urinaria crónica

Fase de compensación

Las obstrucciones urinarias crónicas son características de la patología benigna prostática y de las obstrucciones congénitas (v. cuadro 106-1). Para compensar el aumento de resistencia al flujo de salida, la musculatura se hipertrofia progresivamente. No se produce el cólico nefrítico característico de la obstrucción aguda, y puede pasar desapercibida. Cuando la obstrucción crónica es infravesical, aparecen en la vejiga trabeculaciones visibles con cistoscopia o cistografía. A nivel trigonal, la hipertrofia puede llegar a causar obstrucción secundaria de la unión ureterovesical. A medida que la obstrucción progresa, aumenta la orina residual tras las micciones que, a su vez, distiende más el trígono hipertrofiado. La presión intravesical empuja a la mucosa de la vejiga entre los haces musculares formando celdas. Si estas llegan a protruir a través de toda la musculatura de la vejiga, se forman divertículos, en cuya pared sólo hay mucosa, sin capa muscular.

A nivel de los uréteres, durante la fase de compensación, la pared se hipertrofia y el uréter se vuelve tortuoso, pudiendo producirse compresiones secundarias por bandas fibrosas. Una excepción a esta evolución es la infiltración ureteral durante la fibrosis retroperitoneal, en la que la infiltración fibrosa de los uréteres produce la retracción medial de ambos, y el peristaltismo cesa en largos segmentos del uréter, produciendo una obstrucción funcional.

Fase de descompensación: evolución a la hidronefrosis

En la fase de descompensación se produce la pérdida progresiva de tejido muscular liso de la pared del tracto urinario obstruido, con dilatación secundaria. Las secciones de aparato urinario con menos contenido muscular en su pared, como los cálices, la pelvis y el uréter, se dilatan más precozmente. La vejiga es capaz de mantener la compensación durante más tiempo. En este caso, la descompensación viene marcada por la aparición de orina residual en volúmenes progresivamente mayores.

Cuando la presión aumenta por obstrucción o por reflujo, se produce dilatación de la pelvis y los cálices. La dilatación es mayor si la obstrucción es próxima al riñón y de larga duración, y si la pelvis es extrarrenal (fig. 106-1). En las pelvis intrarrenales, la dilatación es menor, pero la presión transmitida al riñón es mayor, y la atrofia hidronefrótica más rápida. El

aumento de presión pielocalicial comprime las papilas produciendo la depresión convexa de estas. Puede haber necrosis papilar secundaria tanto a la compresión como a la isquemia.

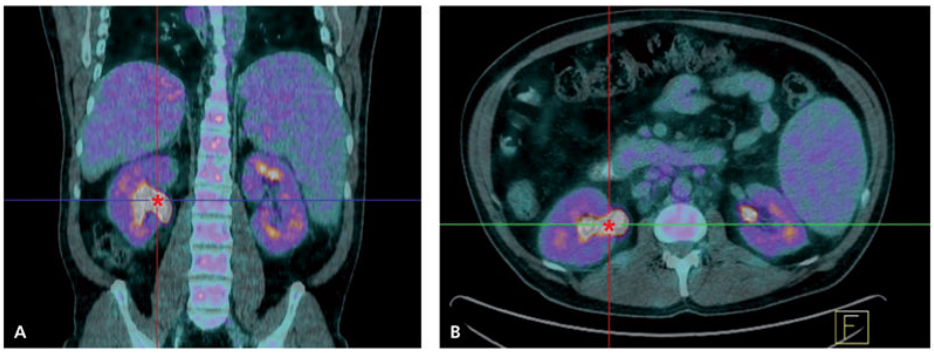


FIGURA 106-1 Imágenes híbridas PET-TC de cuerpo entero realizadas en equipo Siemens Biograph tras la administración de 10 mCi de ^{18}F-FDG. **A** y **B.** Se objetiva la presencia del marcador y la dilatación pielocalicial derecha sin aparente obstrucción *(asteriscos).* (Por cortesía del Dr. Javier Orcajo, Medicina Nuclear, Hospital Gregorio Marañón.)

La atrofia hidronefrótica se observa en las obstrucciones urinarias unilaterales completas de larga evolución. En la obstrucción completa, el riñón sigue filtrando, ya que la presión hidrostática no llega a igualar la presión de filtración glomerular, y la hidronefrosis progresa. Por otro lado, la orina va siendo reabsorbida hacia los vasos linfáticos. La inyección de un colorante en la pelvis renal de un riñón hidronefrótico por obstrucción unilateral completa se sigue, al cabo de unas horas, de la eliminación de dicho colorante por el riñón contralateral. En modelos de uropatía crónica obstructiva unilateral, se ha comprobado la existencia de linfangiogénesis activa, mediada por el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF).

Las obstrucciones completas bilaterales no son compatibles con la vida, ni con una larga evolución. Si los dos riñones aparecen igualmente hidronefróticos, son riñones cuyo filtrado se está manteniendo activo, y tienen más posibilidades de funcionar de nuevo cuando se alivia la presión.

Cuadro clínico

Las manifestaciones clínicas de la obstrucción urinaria varían según el sitio, el grado y la agudeza o cronicidad de la obstrucción.

La nefropatía obstructiva forma parte del diagnóstico diferencial del fracaso renal agudo posrenal. Para que dicha condición diagnóstica se cumpla, es preciso que la obstrucción:

1. Sea bilateral o unilateral sobre un riñón único funcionante.
2. Sea de instauración aguda o subaguda (días o semanas).

La primera condición se da en todas las etiologías infravesicales, incluidas las afecciones trigonales; en las afectaciones intrarrenales (v. cuadro 106-1); y en las supravesicales en monorrenos o trasplantados renales.

La segunda se da en las litiasis con obstrucción aguda, la necrosis de papila (crisis drepanocítica, AINE), las descompensaciones farmacológicas de uropatías infravesicales incompletas, las lisis tumorales, el mieloma múltiple sometido a deshidratación para pruebas radiológicas o endoscopias, los tratamientos antirretrovirales intensivos y las complicaciones de la vía urinaria en un trasplante renal.

La manifestación característica de la obstrucción aguda urinaria es el dolor cólico, relacionado con el aumento de la intensidad y la frecuencia de las ondas peristálticas del uréter. La sensación dolorosa del cólico nefrítico es recogida por el nervio genitocrural, y por eso se presenta con frecuencia dolor reflejo hacia el pene o el labio mayor correspondiente.

En la obstrucción crónica unilateral, el cuadro clínico puede pasar por completo desapercibido, pese a que el riñón implicado vaya perdiendo función renal progresiva e inicie una atrofia hidronefrótica. En tales casos, la HTA, la policitemia o la presencia de orina residual sospechada por infecciones urinarias de repetición pueden ser la única manifestación clínica de sospecha.

En la obstrucción crónica bilateral infravesical, son frecuentes los síntomas derivados de la irritación del trígono y de la presencia de orina residual: urgencia miccional, tenesmo, goteo posmiccional. En ella es posible observar variaciones interdiarias en el volumen de diuresis, características y muy marcadas, que preceden a una reducción progresiva de la diuresis al descompensarse la función del trígono. En ocasiones, el

encamamiento y el uso de analgésicos derivados de la morfina, de haloperidol en pacientes varones con patología prostática o de fármacos con acción colinérgica pueden desencadenar la descompensación aguda de una uropatía obstructiva incompleta previamente compensada. No son infrecuentes las retenciones urinarias agudas que siguen al uso de midriáticos para una funduscopia.

Por último, en la nefropatía obstructiva crónica con afección bilateral (ya sea infra- o supravesical), el cuadro puede pasar desapercibido si es de instauración muy lenta, hasta que el paciente comienza con anemia y signos y síntomas de uremia (v. cap. 98, Enfermedad renal crónica). Sin embargo, existen varios signos y datos analíticos que pueden permitir la sospecha de que existe una nefropatía crónica obstructiva subyacente: la mencionada variación interdiaria de la diuresis; la existencia de orina residual o de globo vesical; la historia de infecciones urinarias de repetición en el varón; la presencia de hematuria macroscópica; la historia de litiasis expulsivas o de una litotricia reciente; la existencia de un cistocele en la mujer; la incapacidad para concentrar la orina (poliuria, polidipsia y nicturia); la existencia de un ionograma urinario con $[Na^+]_o \approx [Na^+]_p$ y $[K^+]_o \approx [K^+]_p$, sugestivo de estasis urinaria prolongada con equilibrio electrolítico transurotelial; la existencia de un pH urinario alcalino (≥ 8), sugestivo de ureólisis y generación de litiasis por estruvita; la existencia de una insuficiencia renal crónica de origen no establecido, con datos de acidosis tubular distal IV (v. cap. 109, Enfermedades del túbulo renal); y la proporción urea/creatinina en plasma superior a 40. El sedimento puede contener cilindros céreos.

Diagnóstico

La historia clínica ayuda a orientar el diagnóstico. Siempre se deben tener en cuenta los antecedentes de litiasis urinaria. Las fluctuaciones en el volumen de orina sugieren obstrucción intermitente. El cólico renal, tras una ingesta líquida desusadamente alta, puede revelar una especie de estrechez congénita de la unión ureteropiélica. El procedimiento diagnóstico inicial es la ecografía, pero es aconsejable obtener una placa simple de abdomen para identificar litiasis radiopacas, especialmente en el

trayecto ureteral. La ecografía muestra el grosor del parénquima renal y la dilatación de las vías, aunque puede no precisar el lugar de la obstrucción. Los falsos positivos son frecuentes (24%), debido a que puede existir hidronefrosis sin obstrucción actual (v. fig. 106-1). La fiabilidad de la ecografía depende del operador, y su capacidad de detección es menor en las etapas tempranas de la obstrucción. La TC con contraste yodado (uro-TC) o la PET-TC (v. fig. 106-1) están indicadas si la ecografía no es concluyente, los riñones se visualizan con dificultad o no se identifica ecográficamente la causa de la obstrucción urinaria. La combinación de placa simple de abdomen, ecografía y TC consigue un diagnóstico adecuado en más del 90% de los casos. La RM se está usando con frecuencia creciente para el diagnóstico de compresiones extrínsecas y, en particular, para las relacionadas con tumores malignos, ya que ofrece la ventaja de colaborar al estadiaje sin exponer al paciente a radiación.

En la actualidad, la urografía intravenosa (UIV) ha sido totalmente sustituida por la uro-TC, debido a la posibilidad de obtener imágenes completas del aparato urinario a tiempos específicos tras la inyección de contraste i.v., en pocos segundos. La TC es la prueba de elección cuando se sospecha obstrucción aguda en presencia de síntomas de alarma que requieren un diagnóstico diferencial rápido: dolor intenso, náuseas o vómitos incoercibles, hematuria macroscópica, sospecha de urosepsis. Por último, su utilización es obligatoria en la obstrucción del paciente con poliquistosis renal.

Ante la sospecha de una retención urinaria aguda, algunos profesionales prefieren realizar directamente un sondaje vesical para medir la orina residual, especialmente si la ecografía no está disponible. Frente a los inconvenientes derivados de la incomodidad del paciente y del riesgo de infección o traumatismo del sondaje, ofrece la ventaja de aliviar la posible uropatía obstructiva y de obtener una muestra de orina para su análisis.

Es importante conocer que, al menos en tres situaciones, la obstrucción urinaria no se acompaña de dilatación de vías: a) entre el primer y el tercer día de obstrucción, cuando el sistema colector es relativamente poco distensible; en estos casos puede ser útil la ecografía Doppler, que muestra una disminución marcada del flujo sanguíneo; b) cuando el sistema excretor urinario está englobado en tumor o fibrosis retroperitoneales, y c) en la obstrucción de grado menor. La pielografía anterógrada, con la

administración de contraste por punción de la pelvis renal, y la pielografía retrógrada tienen una utilidad potencial más terapéutica que diagnóstica.

Por último, una prueba de obstrucción infravesical, irrefutable si se realiza en condiciones estándar, es la obtención de una flujometría identificando las variaciones en el volumen y la presión del flujo miccional.

Pronóstico

La existencia de orina residual puede producir infección urinaria, que llega a afectar a todo el sistema urinario. En casos extremos, el depósito de sedimentos urinarios en la vejiga puede condicionar la aparición de la rara litiasis vesical. La infección por gérmenes ureolíticos puede condicionar litiasis de estruvita que, a su vez, condiciona una mayor estasis en el sistema urinario superior, cerrando un ciclo abocado a la insuficiencia renal crónica. La infección urinaria empeora el daño renal. A lo largo de la evolución de una uropatía obstructiva con insuficiencia renal lentamente progresiva, es posible observar la aparición ocasional de lesiones de esclerosis glomerular segmentaria y focal.

La recuperación de la función renal tras la desobstrucción es variable. Aunque el daño renal irreversible, con fibrosis y atrofia tubular, comienza a verse a los 7-10 días de la obstrucción, la recuperación funcional suele ser la norma si la desobstrucción no se demora más allá de 4 semanas. Pasadas 12 semanas, la recuperación es mínima. El adelgazamiento cortical, la existencia de cicatrices corticales y las imágenes en martillo o en porra de los cálices son indicativos de lesión cicatricial irreversible renal.

El pronóstico depende de la altura, el tiempo y la intensidad de la obstrucción, y viene marcado por la presencia eventual de infecciones. En ocasiones, el paciente requiere diálisis incluso después de la desobstrucción, hasta que se produce una recuperación funcional que la mayoría de las veces es parcial.

Tratamiento

Los objetivos fundamentales del tratamiento en la obstrucción aguda son: 1) disminuir el dolor; 2) eliminar la obstrucción, y 3) controlar la infección. El abordaje del dolor puede hacerse con analgésicos convencionales, con o sin

espasmolíticos asociados, siendo el más común la dipirona (metamizol)-butilescopolamina. Una alternativa de uso frecuente es el empleo asociado de AINE. En cuadros dolorosos muy intensos, puede recurrirse a los analgésicos opiáceos, administrados por vía parenteral, oral o rectal.

Una obstrucción urinaria completa es una emergencia, y si su resolución mediante sondaje vesical no es efectiva (adenocarcinoma de próstata, obstrucción bilateral supravesical), debe buscarse una salida para la orina. Con este fin, se han desarrollado procedimientos intervencionistas no quirúrgicos, que incluyen nefrostomías percutáneas, *stents* ureterales y catéteres *pigtail*. En ningún caso debe permitirse la persistencia de una obstrucción que pueda aliviarse, aunque raras veces es necesario recurrir a la cirugía. La aparición de infección requiere el uso inmediato de antibióticos y acelerar la resolución de la obstrucción.

Las complicaciones esperables tras una descompresión vesical son la hematuria *ex vacuo* (2%-16% de los casos, raramente significativa), la hipotensión transitoria por hiperactividad parasimpática y la poliuria desobstructiva. El hábito de pinzar la sonda vesical de modo intermitente durante la desobstrucción no modifica la incidencia de estas complicaciones. En la poliuria desobstructiva, aunque la orina suele ser hipotónica, las cantidades totales eliminadas de sodio, potasio y magnesio pueden ser elevadas. En el período postobstructivo, la reposición de las pérdidas urinarias debe ser sólo la necesaria para prevenir la hipovolemia, la hipotensión y las alteraciones en la composición hidroelectrolítica. En este sentido, la administración de líquidos en exceso puede perpetuar la poliuria. Si la orina es hipotónica, es adecuado el aporte de suero salino hipotónico (NaCl 0,45%). Cuando la desobstrucción cursa con pérdidas masivas de sal y agua, la reposición debe hacerse inicialmente con suero salino isotónico (NaCl 0,9%), al ritmo de la diuresis, para evitar la deshidratación y el colapso vascular. Una alternativa práctica de reposición es la solución de Ringer lactato, algo hiposódico respecto al suero salino ([Na^+] 130 μmol/L), y que contiene potasio.

Hace años, la nefrectomía era una opción en caso de dolor intratable, HTA resistente al tratamiento, trasplante ortotópico de riñón, infecciones de repetición o hemorragia con altos requerimientos transfusionales. En la

actualidad, la nefrectomía por obstrucción crónica avanzada no complicada es excepcional.

Bibliografía especial

Klahr S. Obstructive nephropathy. Internal Medicine 2000;5(39):355-61.

Roth KS, Koo HP, Spottswood SE, Chan JC. Ostructive uropathy: an important cause of chronic renal failure in children. Clin Pediatr 2002;45:309-14.

Sutaria PM, Staskin DR. Hydronephrosis and renal deterioration in the elderly due to abnormalities of the lower urinary tract and ureterovesical junction. Int Urol Nephrol 2000;32:119.

Tanagho EA. Urinary Obstructive and Stasis. En: Tanagho EA, McAninch JW, eds. Smith's General Urology, 17th ed. New York: McGraw-Hill; 2008. p. 166-78.

Truong L, Mai K. Obstructive nephropathy: what the surgical pathologist should know. Pathology Case Reviews 2015;20:250-5.

Nefropatía del reflujo

Concepto y epidemiología

La *nefropatía de reflujo* es una afección morfológica y funcional del riñón atribuible a la existencia de *reflujo vesicouretral* (VRU), definido este como el paso retrógrado de la orina procedente de la vejiga a zonas del tracto urinario superior por incompetencia del mecanismo valvular vesicoureteral. No todos los reflujos desarrollan nefropatía de reflujo. La característica funcional imprescindible necesaria, aunque no suficiente, es la existencia de reflujo intrarrenal desde los cálices hasta los conductos de Bellini. La característica estructural macroscópica patognomónica pero irreversible es la existencia de cicatrices, que se producen en las áreas donde se da el reflujo intrarrenal.

El término *nefropatía de reflujo* engloba entidades que recibieron en el pasado otros nombres: pielonefritis crónica, pielonefritis crónica atrófica, hipoplasia renal segmentaria, riñón de Ask-Upmark o hidronefrosis prenatal. Hay autores que aún defienden la existencia de la pielonefritis crónica como entidad independiente, frecuentemente asociada a RVU.

En la patogenia de la nefropatía de reflujo influye tanto el aumento focal de presión en la luz de las nefronas afectas por el reflujo intrarrenal como la presencia de gérmenes en orina, cuya permanencia es facilitada por la falta de un vaciado urinario completo durante la micción. La orina residual que asciende y desciende por el uréter durante la micción permanece más tiempo en el organismo y, en caso de estar contaminada, aumenta el riesgo de infección.

La clasificación del RVU más utilizada se basa en los resultados de la UIV, y lo divide en: grado I, paso de orina hasta el uréter; grado II, paso al uréter y el sistema colector superior, sin dilatación; grado III, relleno del sistema superior, con dilatación moderada de los cálices; grado IV, dilatación importante de más del 50% de los cálices; y grado V, dilatación y pérdida de la morfología de todos los cálices. En función de la intensidad de la dilatación, cada grado tiene tres niveles, A, B y C (fig. 106-2). Más del 50% de los pacientes que padecen infección urinaria y RVU con dilatación

(grados III a V) desarrollan cicatrices renales, frente al 17% de los que no tienen dilatación (grados I-II). Otras formas de clasificación hacen hincapié en el grado de lesión cicatricial o en su patrón gammagráfico.

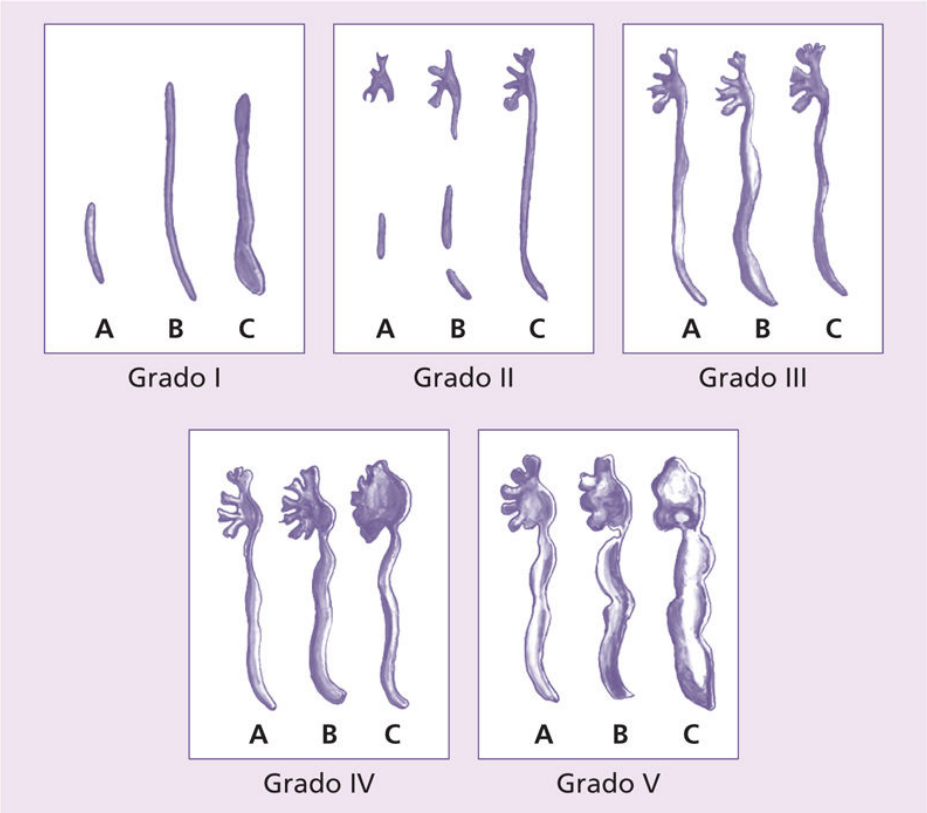


FIGURA 106-2 Grados de reflujo en función de su altura y de las estructuras afectadas. Véase la explicación en el texto. (Dibujo del autor, modificado de Williams, 2008.)

La prevalencia del RVU en la población infantil está en torno a un 1%-3%, aunque debido a que cerca del 50% desaparece espontáneamente, la prevalencia más probable está en torno a un 10%. Si hablamos sólo de niños que han tenido una infección urinaria febril, el porcentaje de RVU asciende a un 25%-40%. La probabilidad de presentar RVU también es mayor si uno de los progenitores tiene o ha tenido un RVU (20%), o si durante el embarazo se identificó un RVU en la madre (40%). En los casos de presentación familiar, se ha descrito todo tipo de herencia, pero la más habitual es la autosómica dominante. La incidencia de RVU en hermanos de pacientes con reflujo es de hasta un 30%-35%. En gemelos idénticos, el

RVU en uno de ellos anuncia la misma patología en el otro en el 80% de los casos.

La relación del RVU, y especialmente de la nefropatía de reflujo, con la infección urinaria ha sido también elusiva. No todos los RVU cursan con infección urinaria. El ejemplo más obvio es el del RVU detectado intraútero: si el 3% de los recién nacidos vivos presentan RVU, el 20% de ellos tendrán algún episodio de infección urinaria posterior, y el 6% infecciones urinarias de repetición.

La aparición de nefropatía de reflujo depende en buena medida de la precocidad del diagnóstico de RVU. Así, la probabilidad de cicatrices renales futuras varía según la edad de diagnóstico del RVU: 10% si intraútero, 26% si antes de los 8 años, 47% si después de los 8 años y 94% si en la edad adulta. Evidentemente, los RVU III-V tienen un riesgo de nefropatía de reflujo mayor que los RVU I-II (OR: 2,1; CI al 95%: 1,4-3,2). Un RVU de grado mayor o igual a IV en el diagnóstico garantiza la presencia de cicatrices en la edad adulta en más del 90% de los casos.

El perfil clínico del RVU puede ser variado (tabla 106-1) y es algo diferente entre el varón y la mujer. El RVU en el varón se suele diagnosticar pretérmino, por ecografía, y confirmarse en el posparto. Tiene peor pronóstico y mayor desarrollo de nefropatía de reflujo. En la edad adulta, es más probable que tenga HTA, proteinuria e insuficiencia renal. En la niña, el diagnóstico suele hacerse a raíz de un episodio febril por infección urinaria. El desarrollo es más benigno, y en la edad adulta predomina la clínica de infecciones urinarias de repetición.

Tabla 106-1

Presentaciones clínicas de la nefropatía obstructiva

Presentación	Causa
Fracaso renal agudo	Obstrucción bilateral completa Obstrucción riñón único
Insuficiencia renal crónica	Obstrucción parcial aguda
Cólico nefrítico, puñopercusión +	Obstrucción aguda unilateral parcial o completa
Poliuria, polidipsia, síndrome pierde-sal y/o acidosis tubular	Obstrucción parcial crónica, poliuria desobstructiva
Hipertensión arterial	Expansión de volumen, activación del eje RAA
Policitemia	Aumento de EPO renal por isquemia durante la obstrucción renal
Síndrome miccional (prostatismo, tenesmo, incontinencia, goteo posmiccional)	Obstrucción infravesical
Infecciones del tracto urinario de repetición	Presencia de orina residual

RAA: renina-angiotensina-aldosterona.

Etiología

En el RVU, la orina procedente de la vejiga alcanza el aparato urinario superior por la presión durante la micción. En función del volumen y de la presión refluidos, puede resultar afecto el uréter, la pelvis y los cálices renales, o haber incluso reflujo de orina hacia el interior del riñón (reflujo intrarrenal).

El RVU puede ser primario o secundario. El *reflujo primario* es congénito y se debe a un defecto anatómico del uréter, más concretamente de la unión ureterovesical, con reducción en la cantidad de tejido muscular liso de la porción intramural de la vejiga, que lo hace incompetente en su función. Un número importante de reflujos se corrigen con el crecimiento, al alargarse el segmento intravesical del uréter. El reflujo primario se resuelve de forma espontánea hasta en el 40% de los casos (tabla 106-2) y sucede, en general, con los grados de reflujo menores. La aparición de RVU primario es más frecuente en varones. La presencia de reflujo viene

sugerida por la detección de hidronefrosis prenatal. La duplicidad ureteral causa indefectiblemente reflujo en el uréter superior. Una forma rara de RVU bilateral es el que se asocia al síndrome de *Eagle-Barrett* (abdomen en ciruela), en el cual existe un fallo en el desarrollo de la musculatura abdominal y del músculo liso de los uréteres y la vejiga. Suele acompañarse de criptorquidia bilateral y puede haber alteraciones en las extremidades inferiores.

Tabla 106-2

Pronóstico del reflujo vesicoureteral según su intensidad

Grado del reflujo	Riesgo de cicatrización RR (IC al 95%)	% de regresión espontánea
I	1,2 (0,4-3,4)	80%
II	2,2 (1,3-3,6)	80%
III	2,5 (1,6-4,0)	70% (unilateral, < 2 años) < 20% (bilateral, > 5 años)
IV	4,6 (3,2-6,6)	60% (unilateral, < 2 años) < 10% (bilateral, > 5 años)

IC al 95%: intervalo de confianza al 95%; RR: riesgo relativo.

El *reflujo secundario* cursa con alteraciones dinámicas o estructurales del tracto urinario inferior, que aumentan la presión intravesical y/o distorsionan el mecanismo normal antirreflujo. Pueden ser causa de reflujo secundario la obstrucción uretral (p. ej., válvulas de uretra posterior o estrechamiento de la uretra prostática), la vejiga neurógena y el síndrome de vejiga inestable. Entre las causas yatrógenas de RVU, se encuentran la prostatectomía, la meatotomía ureteral, la resección en cuña del cuello vesical y la resección de un ureterocele en el hiato ureteral.

En ocasiones, el RVU puede ser transitorio, debido a cambios reversibles en la continencia de los esfínteres ureterales. Es característico que, durante el embarazo, la disposición habitual del útero hacia la derecha produzca en el tercer trimestre un reflujo de grado variable en el uréter derecho. Las

pielonefritis del tercer trimestre del embarazo suelen ser derechas y tienen su origen en el reflujo transitorio. Habitualmente, tras el parto, el RVU se corrige. Puede verse RVU transitorio asociado a cistitis en situaciones en las que la inflamación de la mucosa del trígono resulta limitante en el mecanismo antirreflujo de este. En esas situaciones, el inicio de la micción se acompaña de un dolor brusco en una de las fosas renales. Habitualmente, con el tratamiento de la cistitis se restaura la competencia del esfínter.

Fisiopatología

Considerado en su conjunto, el elemento estructural más relevante a la hora de impedir el RVU es el trígono.

A su llegada a la vejiga, las fibras musculares helicoidales del uréter pasan a tener una disposición longitudinal a lo largo del trayecto por la pared de la vejiga. En un momento dado, las fibras del techo del uréter se unen a las del suelo y forman un lazo uniéndose a las fibras correspondientes del otro lado. Las fibras continúan caudalmente y terminan alrededor del orificio uretral. Durante el llenado progresivo de la vejiga, la distensión del detrusor vesical apenas aumenta, mientras que la tensión en las fibras musculares de los dos uréteres va aumentando progresivamente debido a la distensión pasiva del trígono. Cuando el detrusor comienza a contraerse, unos segundos antes del aumento esperado en la presión intravesical, aumenta notablemente la tensión en los esfínteres ureterales, al tiempo que el cuello de la vejiga es estirado hacia arriba en forma de embudo, abriéndose. La presión en los esfínteres se mantiene hasta 20 s después de completarse el vaciado, y se relaja cuando la vejiga ya está vacía.

En los casos de implantaciones anormales de uréteres, fuera del área trigonal, el RVU es la norma. En las duplicaciones completas de los uréteres, el uréter más inferior desemboca siempre en el trígono, mientras que el uréter más superior desemboca siempre fuera del trígono, presentando reflujo.

Cuando existe reflujo, la orina que retrocede hacia el aparato urinario superior durante la micción y vuelve a la vejiga tras aquella se convierte en orina residual, con mayores posibilidades de dar cabida a la proliferación

bacteriana, por lo que la infección urinaria es un acompañante habitual del reflujo, muy determinante en la aparición de la nefropatía por reflujo.

El reflujo de orina hacia los conductos de Bellini y el árbol nefronal, conocido como *reflujo intrarrenal*, se produce cuando aumenta la presión retrógrada en la pelvis y los cálices renales. Pero el reflujo intrarrenal no es homogéneo en todo el riñón. En una papila simple, las aberturas de los conductos de Bellini son hendiduras que se colapsan fácilmente si aumenta la presión en el cáliz, evitando el reflujo intrarrenal. Este tipo de papilas predominan en los segmentos centrales medios, anteriores y posteriores del riñón, mientras que en los polos superior e inferior predominan las papilas compuestas (fig. 106-3).

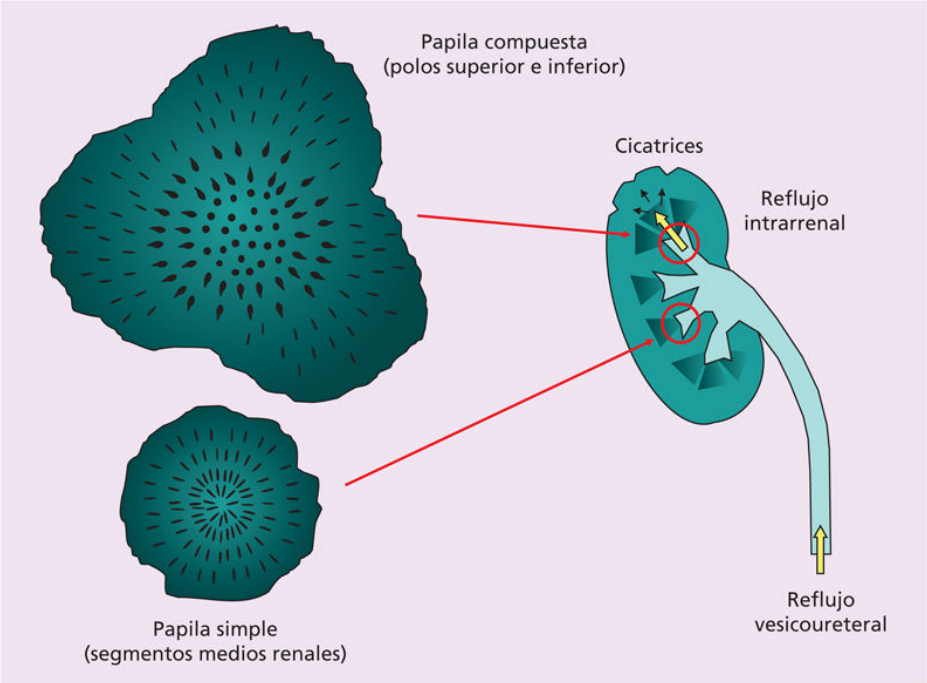


FIGURA 106-3 Diferente disposición de las aberturas de los conductos de Bellini en las papilas simples y en las papilas compuestas. Mecanismo lesional selectivo del polo superior en el RVU con reflujo intrarrenal.

En las papilas compuestas, las aberturas de los conductos de Bellini centrales son redondeadas, y no se colapsan fácilmente con el aumento de presión en el sistema pielocalicial. En los reflujos de intensidad igual o superior a III, se produce precozmente reflujo intrapapilar en ambos polos

renales, pero especialmente en el polo superior, por ser el que recibe directamente el chorro de orina impulsado desde la vejiga por la contracción del detrusor. Cuando existe dificultad miccional o hay alteraciones del tránsito intestinal asociadas, con realización frecuente de maniobras de Valsalva por parte del paciente, aumenta la presión intrarrenal y el daño es significativamente mayor; el riesgo de cicatrices aumenta de un 13% a un 44%. Los mecanismos lesionales implicados en la nefropatía de reflujo son similares a los vistos en la nefropatía obstructiva, con dos diferencias importantes: la precocidad del daño y su limitación inicial a los segmentos superiores. El cuadro final evolutivo de un reflujo IV-V recuerda en buena medida a una atrofia renal hidronefrótica.

El desarrollo de nefropatía de reflujo depende de varios factores, aunque no todos ellos bien identificados: infección, inicio del tratamiento de la infección, momento de detección del RVU (las cicatrices que conforman el aspecto diagnóstico más diferenciador de la nefropatía de reflujo están presentes antes de los 2 años de vida; la incidencia de nuevas cicatrices tras el diagnóstico es baja) e intensidad del reflujo.

El signo radiológico más reconocible de la nefropatía de reflujo es la necrosis de papila. En la figura 106-4 se ven algunos de sus signos patognomónicos en una UIV o en una angio-TC. Con frecuencia, es posible identificar ecográficamente imágenes de «anillo de sello» a nivel papilar, coincidentes con adelgazamiento cortical focal y cicatrización al mismo nivel.

FIGURA 106-4 Aspectos radiológicos que puede adoptar la necrosis papilar.

Cuadro clínico

El RVU suele ser asintomático. Los siguientes signos son los indicadores más habituales para sospechar la existencia de un RVU:

- Dilatación urinaria uni- o bilateral detectada en ecografía rutinaria durante el embarazo.
- RVU materno durante el embarazo; bacteriuria asintomática en el embarazo.
- Infecciones urinarias de repetición en la infancia.
- Enuresis nocturna (orina residual, no vaciado durante la micción).
- Pielonefritis aguda o infección urinaria febril en la niñez o en la adolescencia.
- Historia de corrección quirúrgica de un RVU.
- Hipertensión arterial de inicio en la infancia o en la adolescencia.
- Cifras de creatinina plasmática oscilantes o en ascenso durante la infancia o la adolescencia.
- Aparición de proteinuria +/– síndrome nefrótico corticorresistente.
- Hidronefrosis bilateral.
- Cálculos renales en ausencia de metabolopatías.

El 80%-86% de los RVU se diagnostican en los primeros años de vida tras un episodio sintomático febril de infección urinaria. El 4%-5% de las cistitis de repetición observadas en la mujer en relación con la actividad sexual (cistitis de la «luna de miel») se deben a la existencia de un RVU, en el que la cistitis descompensa un orificio ureteral con competencia límite, que pasa de ser competente a acompañarse de reflujo transitorio con una pielonefritis asintomática de baja intensidad. Por último, hasta un 5% de los reflujos se diagnostican cuando la nefropatía está ya en fases avanzadas de uremia.

Los síntomas más habitualmente asociados a la existencia de un RVU son:

- *Pielonefritis sintomática* con fiebre, escalofríos, dolor renal, náuseas y vómitos, acompañados de síntomas de cistitis. En el niño el cuadro puede ser menos expresivo, con fiebre, malestar abdominal y diarrea ocasional.

- *Cistitis recurrente:* la presencia de cistitis de repetición en varones, niños o ancianos, puede ocultar la existencia de un RVU con orina residual y pielonefritis subclínica.
- *Dolor lumbar* desencadenado por la micción. Es característico del RVU, aunque poco frecuente. Su presencia obliga a descartarlo.
- *Uremia* (v. cap. 98, Enfermedad renal crónica). La nefropatía por RVU es causa de insuficiencia renal crónica en un 5%-10% de los pacientes mayores de 16 años y en un 12%-24% de los menores de 16 años que inician tratamiento renal sustitutivo en Europa. La hidronefrosis y las pielonefritis de repetición van produciendo la atrofia y la esclerosis cicatricial del riñón afectado. Cuando el RVU es bilateral, el deterioro morfológico renal se acompaña de insuficiencia renal crónica progresiva. Además de la elevación de urea y creatinina, son característicos los hallazgos de acidosis metabólica e hiperpotasemia, incapacidad para concentrar la orina con nicturia, poliuria y polidipsia y anemia desproporcionada al grado de insuficiencia renal.
- *Proteinuria:* la proteinuria suele estar ausente en las primeras fases del desarrollo de la nefropatía de reflujo, pero es característica de las fases terminales, en las que la cicatrización preferente de los polos superiores de los riñones condiciona la aparición de una esclerosis segmentaria y focal. La aparición de proteinuria y síndrome nefrótico es un signo de mal pronóstico. No es modificable con tratamiento antibiótico, aunque sí es subsidiaria de tratamiento con inhibidores del eje renina-angiotensina II (IECA, ARA-II).
- *Hipertensión arterial:* la hipertensión arterial es un hallazgo tardío característico de la nefropatía por reflujo. En la edad pediátrica, hasta un 10%-14% de los pacientes con nefropatía por reflujo desarrolla HTA, siendo su incidencia mayor en adultos jóvenes. La nefropatía por este reflujo es la causa renal más frecuente de HTA en niños y pacientes jóvenes. Los pacientes con afección bilateral y mayor número de cicatrices propenden a una HTA más grave.
- *Litiasis coraliforme:* en la nefropatía por RVU, está incrementada la frecuencia de litiasis renal, siendo particularmente grave la formación de cálculos coraliformes. La erradicación de estos

cálculos es difícil, particularmente cuando existe infección crónica por bacterias ureolíticas.

Diagnóstico

En el 1%-5% de los embarazos que se someten a seguimiento ecográfico se detecta algún grado de ectasia. Cuando el diámetro anteroposterior de la pelvis renal es de al menos 2 cm, se habla de hidronefrosis. En algunas ocasiones, se debe a malformaciones fetales con obstrucción o con RVU. En el resto, se trata de ectasia renal simple.

Recientemente, se ha propuesto un algoritmo basado en tres pruebas de función renal altamente sensibles para determinar qué casos de dilatación leve y moderada detectada por ecografía deben ser sometidos a cistografía perimiccional o cistografía isotópica. Estas tres pruebas son: la osmolaridad urinaria máxima inducible (con desmopresina), el cociente albúmina/creatinina urinarias y el cociente *N*-acetilglucosaminidasa (NAG)/creatinina urinarias. Las tres pruebas muestran capacidad discriminativa para diferenciar la existencia o ausencia de RVU, confirmada por cistografía en niños previamente diagnosticados de ectasia piélica leve y moderada. La osmolalidad urinaria máxima y el volumen aumentado de diuresis son más sensibles para detectar pérdida de parénquima, con una especificidad > 80%. El cociente NAG/creatinina puede aumentar aún más la especificidad.

El diagnóstico de certeza del RVU consiste en demostrar flujo de orina de la vejiga al sistema colector. Esto puede hacerse mediante cistografía miccional o por cistografía con radionucleidos. Ambos son procedimientos que requieren cateterización vesical, dificultosa en neonatos y con riesgo de infección urinaria y, en casos extremos, rotura de la vejiga. La ecografía renal ha pasado a ser un método de rutina en la identificación del RVU, ya que hasta el 90% de los pacientes con este trastorno conocido tienen anomalías ecográficas. La conclusión práctica es que las pruebas invasivas mencionadas no estarían indicadas en niños que tras una infección urinaria tienen una ecografía normal.

Las técnicas con isótopos radioactivos aportan información sobre la función renal y la presencia de nefropatía de reflujo, con un nivel de radiación gonadal inferior al de la UIV. Por este motivo, actualmente el

diagnóstico de nefropatía por reflujo se establece por medio del estudio isotópico cortical, que ha sustituido a la UIV. La gammagrafía con ácido dimercaptosuccínico ^{99}Tc-DMSA, que es captado por los túbulos funcionantes, es el método de elección para visualizar las alteraciones corticales durante episodios de pielonefritis aguda y, a largo plazo, para detectar daño cicatricial permanente, así como para definir el parénquima renal funcionante. Su eficacia para identificar las cicatrices se ha estimado en un 97% frente a un 60% de la UIV. La visualización de la cicatriz renal se detecta más precozmente con el examen isotópico que con la UIV, aunque en ambos casos puede tardarse meses en identificar la cicatriz. Otras técnicas isotópicas son la cistografía con radionucleidos; el renograma con ^{99}Tc-MAG3, que se emplea para valorar la función individual de cada riñón; y la renografía funcional con ^{99}Tc-DTPA o ^{51}Cr-EDTA. Algunos autores recomiendan realizar a todos los niños menores de 7 años con pielonefritis aguda al menos una determinación de gammagrafía con ^{99}Tc-DMSA, un cistouretrograma miccional o una cistografía isotópica una vez resuelta la infección. No obstante, estos procedimientos no están justificados en menores de 1 año con su primer cuadro de infección del tracto urinario superior, tanto por su bajo rendimiento como por las dificultades de procedimiento.

La uro-TC se utiliza sólo en caso de no disponer de técnicas isotópicas y puede mostrar adelgazamiento cortical en la zona de los cálices deformados, que suelen localizarse en los polos renales. La ecografía renal es un método de baja sensibilidad para el diagnóstico de cicatrices, pero útil para el seguimiento. Se usa frecuentemente con este fin en pacientes adultos con lesiones definidas previamente por métodos isotópicos. La radiografía simple de abdomen en el recién nacido con sospecha ecográfica de RVU puede mostrar la existencia de espina bífida, confirmar un mielomeningocele o poner de manifiesto la ausencia de sacro.

Pronóstico

Incluso en los RVU con un grado III-IV en el momento del diagnóstico, se pueden producir resoluciones espontáneas. Se han descrito tasas de

resolución de hasta un 55% y un 69% en seguimientos a corto y a largo plazo, respectivamente (v. tabla 106-2).

El reflujo en el niño se suele detectar antes, incluso intraútero; desarrolla HTA con mayor frecuencia y precocidad, y evoluciona hacia la insuficiencia renal con mayor rapidez.

La principal complicación del RVU es el desarrollo de una nefropatía por reflujo. Los mecanismos implicados son las pielonefritis de repetición y la ureterohidronefrosis.

Aunque el reflujo estéril puede causar daños sobre el riñón al cabo del tiempo, lo que resulta devastador es el reflujo de orina infectada. El reflujo por sí mismo causa extravasación de orina en el polo superior del riñón, con reacción inflamatoria secundaria. Pero dicha reacción es mucho mayor si hay bacterias. Los glomérulos existentes en el territorio afecto presentan fibrosis periglomerular y esclerosis progresiva, que lleva a una esclerosis segmentaria y focal.

El grado de pérdida de función renal se relaciona con la extensión de las cicatrices parenquimatosas. En las formas más graves (grados III y IV), se aprecian cicatrices y atrofia cortical focal en el 30%-60% de los pacientes.

Tratamiento

El tratamiento del RVU se basa en el supuesto de que este predispone al paciente a pielonefritis agudas de repetición y, como consecuencia, a extensas cicatrices corticales y a pérdida funcional renal progresiva. Esta posible evolución debe tenerse en cuenta a la hora de proponer un abordaje terapéutico. La base del tratamiento radica en la detección de todos los pacientes con reflujo y en la prevención de la cicatrización progresiva.

Con la generalización de la ecografía prenatal, el diagnóstico de ectasia pielocalicial simple pretérmino ha aumentado exponencialmente. Por otro lado, la profilaxis antibiótica no ha cumplido las expectativas, con aumento en el riesgo de resistencias, fallos en el cumplimiento, aumento del coste y necesidad de monitorización del posible daño renal con imagen.

Varios estudios no han conseguido demostrar diferencias en la progresión de cicatrices renales en niños con infecciones urinarias de repetición y profilaxis antibiótica. En otros, la profilaxis antibiótica redujo la incidencia de infecciones urinarias, pero no la tasa de cicatrices renales. En la

actualidad, hemos pasado de una etapa de búsqueda activa de RVU ante cualquier infección en el niño a una etapa de banalización de la infección urinaria febril y la nefropatía de reflujo. Y, sin embargo, el daño renal muestra una fuerte asociación con las infecciones urinarias febriles recurrentes.

Tratamiento conservador

Es el tratamiento de elección en la mayoría de los casos, ya que existe la posibilidad de que, con el desarrollo del sujeto, el reflujo se reduzca o desaparezca espontáneamente (v. tabla 106-2). Los predictores positivos para la resolución espontánea del reflujo son:

- Reflujo unilateral.
- Reflujo de grado I o II.
- Edad precoz de presentación (< 2 años).
- Género masculino.
- Reflujos asociados a causas corregibles de obstrucción: valvas uretrales posteriores, estenosis del meato urinario.
- Reflujo asociado a cistitis de la «luna de miel», con resolución rápida de los síntomas tras tratamiento antibiótico durante 1-3 días. Especialmente cierto si el reflujo está ausente cuando la orina es estéril.

El mantenimiento de una orina estéril, aun con persistencia del reflujo, previene el empeoramiento del daño renal. Para ello, se intentan evitar las infecciones urinarias, mediante vaciado frecuente de la vejiga, vigilancia de la contaminación fecal del orificio uretral, profilaxis antimicrobiana en niños con RVU de grado III o superior, cultivos de orina frecuentes, cistouretrograma anual y, en mujeres, micción poscoital y aplicación de cremas antisépticas periuretrales previas al coito. Si fallan estas medidas, está indicado el tratamiento a largo plazo con dosis diarias, bajas y nocturnas de antibiótico, empleándose los de uso habitual en infecciones urinarias.

En el 2009, el *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) británico recomendó no usar una profilaxis antibiótica tras la

primera infección urinaria, hubiese o no RVU, reservándola para aquellos casos en los que apareciesen infecciones urinarias febriles de repetición. Dos años después, la *American Urological Association* hacía las siguientes recomendaciones:

- Uso recomendado de profilaxis antibiótica para cualquier RVU diagnosticado después de una infección urinaria.
- Uso recomendado de profilaxis antibiótica para RVU III-IV diagnosticado durante un estudio de despistaje.
- Uso opcional de profilaxis antibiótica para RVU I-II diagnosticado durante un estudio de despistaje.
- Uso recomendado de profilaxis antibiótica en RVU asociado a infecciones urinarias febriles recurrentes, dificultades de vaciado vesicointestinal o alteraciones cicatriciales de la corteza renal.

El tratamiento conservador incluye también una serie de medidas higiénico-dietéticas, especialmente importantes si existe RVU: tratamiento del estreñimiento, vaciado vesical frecuente y completo, *biofeedback*, uso de anticolinérgicos o α-bloqueantes y, en situaciones extremas de dificultad para el vaciado vesical espontáneo, autosondajes.

No existen guías basadas en la evidencia para el abordaje de la HTA, la proteinuria o la insuficiencia renal asociadas a la nefropatía de reflujo distintas de las de otras etiologías. El control tensional y el uso de IECA o ARA-II son esenciales para preservar la función renal.

Tratamiento quirúrgico

A pesar de que la cirugía es la forma de corrección más rápida del RVU, no hay evidencias que muestren su superioridad sobre el tratamiento conservador y profiláctico para las recurrencias de infecciones urinarias o el desarrollo de nefropatía de reflujo. Ambos tratamientos muestran la misma efectividad para la resolución de los RVU no dilatados I, II y III. Sin embargo, en los RVU de alto grado no existe evidencia suficiente para aconsejar uno u otro tratamiento. Los niños operados muestran menos progresión a pielonefritis, pero no hay diferencias en la protección renal en

términos de formación de nuevas cicatrices, progresión de estas, aparición de hipertensión arterial o progresión a insuficiencia renal.

La reparación quirúrgica se utiliza cada vez con menos frecuencia, y se recomienda para aquellos casos en los que no es esperable la desaparición espontánea del reflujo:

- Orificio ureteral ectópico.
- Duplicidad completa ureteral.
- Ureterocele asociado a duplicidad ureteral y reflujo en el uréter sin ureterocele.
- Orificio ureteral «en agujero de golf».
- Reflujo de baja presión con ureterohidronefrosis significativa.

Asimismo, la cirugía está indicada si:

- No es posible mantener la orina estéril y el reflujo persiste.
- Siguen produciéndose pielonefritis agudas de repetición a pesar del tratamiento antibiótico y antiséptico adecuado.
- Se producen daños renales progresivos objetivables mediante pruebas de imagen secuenciales.

Cuando se indica, la corrección quirúrgica del RVU debe ser precoz, ya que las cicatrices renales se forman en los primeros años de vida. Otra indicación quirúrgica es el dolor renal persistente. La nefrectomía puede estar indicada en casos de reflujo de alto grado en riñones sin función, para evitar complicaciones infecciosas o mejorar la HTA. Además, cuando el reflujo se asocia a otras malformaciones congénitas, el tratamiento debe dirigirse a la corrección de estas anomalías, ya que su resolución puede solucionar el reflujo.

Las técnicas quirúrgicas más habitualmente utilizadas son:

1. Drenaje urinario temporal mediante sonda vesical o construcción de una derivación definitiva tipo Bricker con reservorio ileal.
2. Transureteroureterostomía: propuesta por algunos cirujanos para reparar casos concretos de reflujos agudos unilaterales con válvula competente del uréter contralateral. Su realización no es habitual.

3. Ureterovesicoplastia: resecando 2 o 3 cm del uréter distal y reimplantándolo en la vejiga a través de un túnel submucoso que resulta comprimido al contraerse el detrusor (técnica de Paquin [1959] y de Politano [1958]). El 93% de los pacientes dejan de presentar reflujo tras la ureterovesicoplastia. El 3% desarrollan estenosis que requiere reintervención quirúrgica.

Tratamiento endoscópico

La inyección subureteral transuretral (STING) de un polímero tiene una eficacia correctora mayor del 70% en RVU de grados I y II, pero menor en los más graves. A pesar de que la experiencia y el grado de eficacia son menores que con los procedimientos quirúrgicos convencionales, la mínima invasividad del procedimiento lo convierte en una alternativa válida para el reflujo de grado menor.

Bibliografía especial

Álvarez García N, Gracia Romero J. Reflujo vesicoureteral. Fundamentos del tratamiento actual. *Cir Pediatr*. 2017;30:67–70.

Hoberman A, Greenfield SP. The RIVUR Trial Investigators. Antimicrobial Prophylaxis for Children with Vesicoureteral Reflux. *N Engl J Med*. 2014;370:2367–2376.

Shaikh N, Ewing AL, Bhatnagar S, Hoberman A. Risk of renal scarring in children with a first urinary tract infection: a systematic review. *Pediatrics*. 2010;126:1084–1091.

Tekgül S, Riedmiller H, Hoebeke P, Kočvara R, Nijman RJ, Radmayr C, et al. EAU Guidelines on Vesicoureteral Reflux in Children. *Eur Urol*. 2012;62:534–542.

Williams G, Fletcher JT, Alexander SI, Craig JC. Vesicoureteral reflux. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19:847–862.

107

Nefropatías intersticiales

A. Ortiz Arduan

Concepto

Las nefropatías intersticiales o tubulointersticiales son enfermedades que afectan de forma predominante al intersticio renal. El término *nefropatía tubulointersticial* refleja la frecuente coexistencia de lesión tubular histológica o funcional. Las enfermedades renales suelen afectar a todos los integrantes del parénquima (glomérulos, túbulos, intersticio, vasos), pero se requiere que el insulto patogénico y el mayor daño estructural se localicen en el intersticio para calificarlas como intersticiales.

Las nefropatías intersticiales pueden ser agudas o crónicas. La etiología es diversa (cuadro 107-1). La insuficiencia renal aguda es la manifestación más destacada de las formas agudas. Las crónicas presentan un cuadro clínico generalmente poco expresivo hasta el desarrollo de insuficiencia renal crónica avanzada.

Cuadro 107-1 Etiología de las nefropatías intersticiales

- Nefropatías intersticiales agudas
  - Fármacos
    - Antibióticos (penicilinas, cefalosporinas, rifampicina, etambutol, vancomicina, eritromicina), diuréticos, AINE, anticonvulsionantes, omeprazol, ranitidina, alopurinol, 5-aminosalicilatos
    - Inhibidores del *checkpoint* inmune (nivolumab, ipilimumab)
  - Infecciones
    - Bacterianas *(Streptococcus, Staphylococcus, Salmonella, Brucella, Legionella, E. coli)*
    - Víricas (hantavirus, citomegalovirus, Epstein-Barr, poliomavirus)
    - Varias *(Leptospira, Mycoplasma, Rickettsia)*
  - Neoplasias
    - Linfoma no hodgkiniano, leucemias, mieloma

- Alteraciones metabólicas
  - Hipercalcemia, hiperuricemia, hiperfosfatemia
- Enfermedades autoinmunes sistémicas y procesos de base inmunológica
  - Sarcoidosis, nefropatía tubulointersticial con uveítis (TINU), nefropatías por anticuerpos antimembrana basal tubular

Nefropatías intersticiales crónicas

- Fármacos
  - Analgésicos, litio, anticalcineurínicos (ciclosporina, tacrolimus), atazanavir, inhibidores de la bomba de protones (en duda)
- Tóxicos
  - Plomo, cadmio, mercurio, ácido aristolóquico (hierbas chinas, nefropatía de los Balcanes), hongos *(Cortinarius)*
- Neoplasias
  - Mieloma, leucemias
- Alteraciones metabólicas
  - Hipercalcemia, hipopotasemia, hiperuricemia, hiperoxaluria, cistinosis
- Procesos de base inmunológica
  - Sarcoidosis, Sjögren, LES, IgG_4
- Infecciones
  - Tuberculosis
- Nefropatía por radiación
- Nefropatías hereditarias
  - Nefropatía intersticial crónica autosómica dominante: mutaciones de *UMOD*, *REN*, *HNF1B*, *MUC1*
  - Nefritis intersticial cariomegálica: mutaciones de *FAN1*
  - Amiloidosis hereditaria apolipoproteína A-I (AApoAI)
  - Deficiencia de adenina fosforribosiltransferasa (*APRT*)
  - Porfiria aguda intermitente (mutaciones de *HMBS*)
  - Citopatías mitocondriales
- Nefropatía mesoamericana y otras nefropatías crónicas de causa desconocida (CKDu)

Secundaria a otra enfermedad renal o de la vía urinaria

Uropatía obstructiva crónica: hipertrofia prostática, litiasis coraliforme, anomalías congénitas, otras

Reflujo vesicoureteral

Nefropatía glomerular

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; LES: lupus eritematoso sistémico.

Nefropatías intersticiales agudas

La presentación habitual es la insuficiencia renal aguda, que puede requerir diálisis en los casos graves. Las nefropatías intersticiales agudas suponen el 15%-30% de las biopsias realizadas por fracaso renal agudo. Suele existir oliguria, aunque la diuresis puede estar conservada. La presión arterial suele ser normal, al menos en las fases iniciales, antes de que el deterioro de función renal sea grave. La hematuria macroscópica es rara, aunque la microhematuria es frecuente. La cuantía de la proteinuria, cuando existe, es moderada y siempre en rango inferior al nefrótico (menos de 3,5 g/24 h) salvo en la nefritis intersticial por AINE. Es frecuente la leucocituria estéril (cultivo de orina negativo); a veces se observan cilindros leucocitarios en el sedimento urinario. El tamaño renal es normal o discretamente aumentado, salvo si hay infiltración por células tumorales, en los que el aumento de tamaño renal puede ser llamativo. Una historia clínica detallada (nuevos fármacos, infecciones o tumores), la exploración física (erupción cutánea, signos de infección o neoplasia) y los datos analíticos (eosinofilia, hiperuricemia desproporcionada o hipercalcemia) son claves para la sospecha diagnóstica.

El diagnóstico definitivo se establece por biopsia renal, que muestra infiltrados celulares masivos en el intersticio, compuestos por linfocitos, células plasmáticas, leucocitos polimorfonucleares y eosinófilos. Además pueden observarse datos específicos de la causa.

Fármacos

Los fármacos causan el 60%-70% de las nefropatías intersticiales agudas. Casi cualquier fármaco puede desencadenar una nefritis intersticial inmunoalérgica (v. cuadro 107-1). Suele existir un intervalo de varias semanas entre el inicio del fármaco y la aparición de la insuficiencia renal. En casos de segunda exposición al fármaco, el intervalo puede ser mucho más corto. La patogenia parece relacionada con la hipersensibilidad mediada por células. Los inhibidores del *checkpoint* inmune pueden activar respuestas autoinmunes frente a varios órganos, pudiendo causar

nefropatías intersticiales agudas. La biopsia renal muestra infiltrados celulares de macrófagos, células plasmáticas, eosinófilos y linfocitos T CD4 y tubulitis (invasión de túbulos renales por linfocitos). Los glomérulos no suelen presentar anomalías relevantes. La IF no muestra depósitos de inmunocomplejos. No obstante, se han descrito casos (sobre todo, asociados a meticilina) con IF lineal en túbulos, debida a la presencia de anticuerpos contra la membrana basal tubular.

Se suele tratar de un fracaso renal agudo asociado a fiebre o febrícula (75% de los casos), erupción cutánea maculopapular (30%-50%) y eosinofilia (superior a 500 eosinófilos/µL), que se observa en más del 80% de los pacientes. La tríada fiebre, erupción cutánea y eosinofilia tiene una alta especificidad diagnóstica, pero los tres componentes sólo coexisten en menos de un 30% de los casos. La presión arterial suele ser normal hasta que el deterioro de función renal es grave y prolongado. Puede haber hematuria macroscópica, pero en estudios recientes fue infrecuente. Suele observarse microhematuria, leucocituria y cilindros leucocitarios. Más de la mitad de los pacientes presentan eosinofiluria. La proteinuria suele ser moderada o incluso normal. En los casos inducidos por AINE puede haber proteinuria masiva con síndrome nefrótico y ausencia de eosinofilia y eosinofiluria. En las causadas por rifampicina se puede observar anemia hemolítica autoinmune.

Otra causa de fracaso renal agudo con eosinofilia es la ateroembolia. Los antecedentes permiten el diagnóstico de sospecha, pero el diagnóstico diferencial definitivo requiere biopsia renal.

El tratamiento consiste en suspender el fármaco implicado. Puede ser difícil identificarlo en pacientes polimedicados. En estos casos se recomienda una suspensión amplia de fármacos, cambiándolos por otros de acción similar. La función renal suele mejorar tras retirar el fármaco responsable, pero en muchos pacientes la recuperación es incompleta y puede evolucionar a fibrosis renal residual. Estudios observacionales sugieren que los glucocorticoides aceleran y mejoran la recuperación de la función renal, sobre todo si se inician en la primera semana (1 mg/kg de peso al día de prednisona) y se mantienen 4-6 semanas; reduciendo la dosis progresivamente desde la segunda semana. Si hay sospecha clínica fundada (insuficiencia renal aguda con eosinofilia relacionado con algún fármaco) pero no se puede realizar biopsia renal, es recomendable tratar con

glucocorticoides aun sin confirmación diagnóstica. Casos resistentes a los glucocorticoides pueden mejorar con micofenolato.

Infecciones

En las pielonefritis agudas graves pueden existir infiltrados intersticiales extensos con insuficiencia renal aguda. También en las infecciones bacterianas sistémicas (estreptococos, estafilococos, *Salmonella*, *Brucella*, *Legionella*, *E. coli*, *Yersinia* y *Campylobacter*) se puede desarrollar una nefritis intersticial aguda por hipersensibilidad celular ante antígenos microbianos. Determinadas infecciones víricas (hantavirus, citomegalovirus, EBV, poliomavirus) pueden producir nefritis intersticial, y el virus invade células intersticiales y tubulares. Los hantavirus causan la fiebre hemorrágica con síndrome renal o nefropatía epidémica (fiebre, hemorragias, insuficiencia renal) que se presenta en brotes epidémicos ligados a roedores en Eurasia y se caracteriza por hemorragia intersticial en la biopsia renal. Los poliomavirus, fundamentalmente el BK, infectan las células tubulares y causan una nefritis intersticial en inmunodeprimidos, sobre todo en trasplantados con inmunodepresión intensa. La leptospirosis produce una insuficiencia renal por nefritis intersticial junto con fiebre, hemorragias, ictericia y afección pulmonar. En infecciones por *Rickettsia* y *Mycoplasma* puede existir afección intersticial renal. Se tratan con antimicrobianos y, en el poliomavirus, reduciendo la inmunodepresión.

Neoplasias

En las leucemias y los linfomas (sobre todo en los linfomas no hodgkinianos) puede observarse insuficiencia renal aguda por infiltración masiva del intersticio renal por células neoplásicas con aumento del tamaño renal. El tratamiento de la enfermedad primaria puede mejorar la función renal. En autopsias más de la mitad de los pacientes con linfomas y leucemias presentan focos de infiltración intersticial por células tumorales, aunque no suele tener repercusión funcional. Además, en leucemias, linfomas y mieloma, el riñón puede verse afectado por complicaciones metabólicas (hipercalcemia, hiperuricemia) causadas directamente por el tumor o por su terapia.

Alteraciones metabólicas

La hipercalcemia aguda puede producir insuficiencia renal aguda a través de una incapacidad para concentrar la orina, con la consiguiente poliuria y depleción de volumen. Además del tratamiento específico del proceso primario se debe expandir el volumen circulante con suero salino fisiológico y administrar furosemida (que aumenta la eliminación urinaria de calcio) en los casos graves, pero sólo tras una adecuada expansión de volumen.

La hiperuricemia aguda grave, como la que se observa en las lisis tumorales tras quimioterapia de tumores hematológicos, puede causar un depósito masivo de ácido úrico en los túbulos y el intersticio renal. En hiperuricemias por alteraciones enzimáticas, como el síndrome de Lesch-Nyhan, pueden observarse cuadros similares desencadenados por deshidratación. La prevención y el tratamiento de estos cuadros se basan en la administración de alopurinol en dosis altas para reducir la síntesis de ácido úrico, la uricasa recombinante (rasburicasa), la expansión del volumen circulante con líquidos intravenosos y la alcalinización de la orina con bicarbonato intravenoso.

La *nefropatía aguda por fosfatos* suele ser consecuencia de una hiperfosfatemia aguda a raíz de una preparación para colonoscopia con soluciones de fosfato sódico oral como Fosfosoda® o del uso repetido de enemas de fosfatos (p. ej., Casen®) en pacientes con factores de riesgo (insuficiencia renal previa, mujer, deshidratación, diabetes, uso de IECA o ARA-II). La incidencia de nefropatía después de esta preparación se ha estimado en el 1%-4%. Histológicamente se trata de una nefrocalcinosis, una nefritis tubulointersticial por depósito intratubular de fosfato cálcico. Cursa con fracaso renal agudo que suele dejar una insuficiencia renal crónica residual. Es imprescindible una anamnesis dirigida para la sospecha clínica y evitar el uso de estas soluciones en pacientes con factores de riesgo, lo que implica medir la creatinina sérica basal. El diagnóstico definitivo es por biopsia renal.

Enfermedades autoinmunes sistémicas y procesos de base inmunológica

De un 5% a un 40% de los pacientes con sarcoidosis presentan nefropatía y el 10%-50% presentan hipercalcemia y/o hipercalciuria por exceso de síntesis de calcitriol por los macrófagos activados. La hipercalcemia puede causar insuficiencia renal aguda. Algunos pacientes desarrollan insuficiencia renal de rápida instauración por nefritis intersticial con granulomas sarcoideos. Las manifestaciones de la sarcoidosis en otros órganos (pulmón, piel, ojos) suelen preceder a la afección renal, pero puede haber afección renal aislada. En estos casos debe descartarse la existencia de granulomatosis con poliangitis, tuberculosis o histoplasmosis antes de diagnosticar sarcoidosis. La respuesta al tratamiento con glucocorticoides es rápida y a menudo espectacular, con recuperación de función renal y desaparición de la hipercalcemia-hipercalciuria. Algunos casos precisan tratamiento prolongado con glucocorticoides, por recurrencia de la enfermedad al suspenderlos. En estas situaciones pueden ser útiles la cloroquina, la azatioprina, la ciclofosfamida o el micofenolato.

Existe un cuadro clínico e histológico superponible al de las nefritis intersticiales por fármacos sin que exista el antecedente de exposición a un fármaco. En algunos de estos casos se han detectado anticuerpos antimembrana basal tubular circulantes y depósito linear de los anticuerpos en la membrana basal tubular en la IF.

El *síndrome TINU (tubulointerstitial nephritis and uveitis)* es más frecuente en jóvenes (edad media, 15 años), especialmente mujeres, y se caracteriza por nefritis intersticial aguda, uveítis, afección del estado general y granulomas en la médula ósea. La nefritis intersticial puede contener eosinófilos y granulomas. La uveítis puede preceder, acompañar o seguir a la nefropatía. La etiopatogenia es probablemente autoinmune. Se han descrito diversos autoanticuerpos (ANA, ANCA, anticélulas tubulares) e hipocomplementemia. Puede ser idiopática o asociarse a sarcoidosis o Sjögren. Se ha sugerido que la elevación de Krebs Von Den Lunge-6 (KL-6) circulante puede diferenciar TINU de otras causas de nefritis intersticial con uveítis. En muchos casos responden a glucocorticoides con rápida recuperación de función renal. Los pacientes que empeoran al suspender o reducir los glucocorticoides pueden responder a dosis bajas de glucocorticoides o inmunodepresores (azatioprina, ciclofosfamida, micofenolato de mofetilo) de forma prolongada.

Nefropatías intersticiales crónicas

Las nefropatías intersticiales crónicas suelen presentar una evolución lenta y poco expresiva clínicamente. Con frecuencia se diagnostican cuando la insuficiencia renal está avanzada. Los síntomas suelen ser inespecíficos (astenia, anorexia) y sólo un interrogatorio dirigido o determinados datos analíticos orientan hacia estos trastornos. Es muy frecuente y relativamente precoz la pérdida de la capacidad de concentración de la orina, que se manifiesta por poliuria, polidipsia y nicturia. La reabsorción tubular del sodio puede estar alterada. Cuando el trastorno es muy acusado se habla de «nefropatías pierde-sal» y puede conducir a hipotensión arterial, astenia, hiponatremia y predisposición a los episodios de insuficiencia renal aguda funcional ante eventos precipitantes: vómitos, diarreas o dietas hiposódicas estrictas. La alteración de la capacidad de acidificación urinaria puede manifestarse como acidosis tubular renal, habitualmente de tipo IV. Algunos pacientes presentan síndrome de Fanconi, una alteración global de las funciones reabsortivas del túbulo proximal. La anemia puede ser más grave y de aparición más precoz que en otras nefropatías, probablemente por estar más afecta la producción de eritropoyetina en las células tubulares e intersticiales.

El volumen de diuresis suele ser normal, o incluso estar aumentado si hay incapacidad de concentrar la orina. La mayoría de los casos tienen presión arterial normal hasta que la insuficiencia renal es grave. La proteinuria es casi siempre moderada, inferior al rango nefrótico, y en el sedimento urinario es habitual la leucocituria. La progresión de la insuficiencia renal es generalmente lenta, aunque varía de unas etiologías a otras. En la biopsia renal predomina la atrofia tubular y la fibrosis intersticial. Los infiltrados celulares intersticiales son menos llamativos que en las formas agudas. Las lesiones más avanzadas se asocian a fibrosis periglomerular y glomerulosclerosis global secundarias. Los vasos presentan un engrosamiento fibrointimal progresivo.

Nefropatía por analgésicos

Los consumidores de analgésicos en grandes cantidades y durante períodos de tiempo prolongados (generalmente más de 5 años y con cantidades acumuladas de más de 3 kg) pueden desarrollar una nefropatía intersticial crónica con necrosis papilar. La principal responsable fue la fenacetina (que se metaboliza a paracetamol), y su retirada del mercado disminuyó los casos. Las mezclas de otros analgésicos que contienen paracetamol, AAS, AINE y cafeína también podrían causarla. El AAS solo no parece provocar nefropatía por analgésicos. El uso concomitante de AAS y AINE, a través de la inhibición en la síntesis de prostaglandinas, puede potenciar la nefrotoxicidad de los analgésicos. No está claro que la toma continuada de AINE sin otros analgésicos pueda causar daño intersticial crónico, aunque algunos estudios así lo sugieren.

En la patogenia se han implicado metabolitos tóxicos de los analgésicos, que generan radicales de oxígeno e inducen isquemia y toxicidad celular directa. Estos metabolitos se concentrarían en la médula renal, donde se localiza el daño inicial, para provocar la lesión papilar. No obstante, el paracetamol a altas concentraciones es un tóxico directo para células tubulares. Las lesiones histológicas más precoces consisten en una esclerosis de los capilares peritubulares y de las vías urinarias. En la médula renal y en las papilas se observan lesiones isquémicas, fibrosis intersticial, atrofia tubular y focos de infiltrados celulares, que se extienden progresivamente a todo el intersticio renal.

La enfermedad es más frecuente en mujeres, con una proporción de hasta 6:1 con respecto a los varones. Es frecuente una historia de cefaleas, dolores osteomusculares o molestias gástricas. La anemia desproporcionada con el grado de insuficiencia renal, la poliuria y nicturia, la HTA y la presencia de leucocituria persistente con urocultivos negativos son los datos clínicos y analíticos más frecuentes. Los episodios de necrosis papilar pueden ser asintomáticos o cursar con hematuria y cólico renoureteral al expulsar la papila necrosada, o con insuficiencia renal aguda y grave afección general cuando se necrosan varias papilas o hay sobreinfección bacteriana. El riesgo de tumores uroteliales está elevado a largo plazo.

Algunos pacientes ocultan el consumo de analgésicos, por lo que hay que sospechar esta entidad ante pacientes con nefropatía intersticial crónica de causa no clara. La TC sin contraste tiene un alto valor diagnóstico cuando

muestra riñones de tamaño reducido y contornos irregulares, con calcificaciones papilares.

La progresión de la insuficiencia renal es muy lenta. El pronóstico es favorable si se logra erradicar el consumo de analgésicos en las fases iniciales del proceso, antes de que aparezcan grados avanzados e irreversibles de fallo renal.

Nefropatía intersticial por plomo

La intoxicación aguda por plomo (plumbemia superior a 100 µg/dL [4,8 µmol/L]), habitualmente en niños, puede causar un síndrome de Fanconi agudo y reversible. Se observan cuerpos de inclusión intranucleares con plomo en células tubulares proximales que suelen estar ausentes en la nefropatía crónica por plomo. La intoxicación crónica (plumbemia persistentemente superior a 60 µg/dL [2,9 µmol/L] durante años) produce una nefropatía intersticial crónica, con insuficiencia renal lentamente progresiva, HTA, hiperuricemia y gota, habitualmente sin la clínica extrarrenal de las intoxicaciones agudas. Existe discusión sobre el potencial nefrotóxico de una exposición ambiental de menor nivel. Las pinturas ricas en plomo o el consumo de alcohol destilado ilegalmente han sido causas frecuentes de la intoxicación en algunos países. Ciertas profesiones (soldadores, trabajadores en fundiciones, fabricación de baterías, municiones, placas de radiografías, material de pintura) presentan un alto riesgo de exposición continuada al plomo. La población general de áreas industrializadas o de casas antiguas (tuberías de plomo) también podría padecer este problema por contaminación ambiental. Ante la sospecha se debe buscar exposición actual o pasada al plomo, medir la plumbemia y, si procede, determinar la plumburia tras administrar 1 g de EDTA cálcico.

La plumbemia superior a 10 µg/dL (0,48 µmol/L) obliga a estudiar y evitar fuentes actuales de exposición al plomo. La plumbemia puede ser normal si la exposición fue lejana. El EDTA moviliza el plomo acumulado en los huesos: una excreción urinaria de plomo mayor que 600 µg en las 72 h siguientes tras la administración de EDTA sugiere intoxicación crónica. No obstante, esta prueba tiene efectos adversos y sólo debe realizarse en pacientes potencialmente candidatos al tratamiento quelante con EDTA. Mediante la prueba del EDTA, algunos estudios han sugerido que la

prevalencia de intoxicación crónica por plomo en pacientes adultos con insuficiencia renal leve a moderada, hipertensión e hiperuricemia puede ser muy elevada. El tratamiento consiste en reducir o evitar la exposición al plomo, lo que puede evitar la progresión del daño renal en los casos no muy avanzados. En algunos estudios, el tratamiento prolongado con EDTA disminuyó el riesgo de progresión de la insuficiencia renal.

Nefropatía por ácido aristolóquico

El ácido aristolóquico es un tóxico tubular que se encuentra en las plantas del género *Aristolochia* y responsable del daño renal causado por determinadas hierbas chinas adelgazantes de curso ilegal, de la nefropatía de los Balcanes y, probablemente, de la alta incidencia de enfermedad renal crónica terminal en Taiwán. La llamada *nefropatía por hierbas chinas* se describió inicialmente en Bélgica, pero se han identificado casos en varios países. La nefropatía de los Balcanes es una forma de nefropatía intersticial crónica que se inicia a los 30-50 años de edad, tras más de 20 años de vivir en determinados valles de Serbia, Bosnia, Croacia, Bulgaria y Rumanía. La velocidad de progresión de la nefropatía hasta estadio terminal depende de la dosis y oscila desde 2-3 años (intoxicación subaguda por hierbas chinas) a décadas (nefropatía de los Balcanes). Cursa con proteinuria no nefrótica, ausencia de HTA y una nefropatía intersticial crónica. Hay una incidencia alta de tumores del tracto urinario, por lo que se debe valorar la nefroureterectomía bilateral preventiva. Aductos de DNA característicos permiten el diagnóstico de exposición.

Otros fármacos y tóxicos

El tratamiento crónico con litio, utilizado en trastornos psiquiátricos, puede producir una nefropatía intersticial con microquistes tubulares distales relacionada con la dosis y la duración del tratamiento. El litio causa una diabetes insípida nefrogénica (poliuria, polidipsia) en el 20%-40% de los pacientes e insuficiencia renal lentamente progresiva y habitualmente leve-moderada en el 10%-20%. La suspensión del litio no siempre evita la progresión de la insuficiencia renal.

Los fármacos inmunodepresores ciclosporina A y tacrolimus, usados en los trasplantes de órganos, pueden producir nefrotoxicidad crónica, con fibrosis intersticial parcheada, atrofia tubular y lesiones vasculares que afectan a las arteriolas aferentes de manera preferente. Estas lesiones pueden llegar a causar insuficiencia renal terminal. Se trata mediante reducción de la dosis o cambio a inmunodepresores menos nefrotóxicos, como inhibidores de mTOR. Metales pesados como el *cadmio* y el *mercurio* pueden causar nefropatías intersticiales crónicas en trabajadores expuestos. La intoxicación por hongos del género *Cortinarius* (síndrome orellánico) produce un fracaso renal agudo por nefropatía tubulointersticial irreversible.

Se recomienda consultar el capítulo 108, Nefropatías tóxicas, para ampliar la información.

Infecciones

La tuberculosis puede producir una nefritis intersticial granulomatosa en la que muy ocasionalmente se visualizan los bacilos.

Nefropatía del mieloma

El riñón de mieloma es una nefropatía intersticial causada por la toxicidad tubular de las cadenas ligeras y precipitación en túbulos distales de cilindros de cadenas ligeras. La presentación puede ser como insuficiencia renal aguda, que puede ser la primera manifestación de la enfermedad, precipitada por deshidratación, hipercalcemia, AINE o administración de contrastes yodados radiológicos. Las cadenas ligeras producidas en grandes cantidades por las células plasmáticas tumorales se filtran en el glomérulo en ausencia de lesión glomerular (proteinuria de Bence-Jones) y ejercen un efecto tóxico directo sobre las células tubulares. El mieloma es relativamente frecuente y debe descartarse siempre ante una insuficiencia renal aguda con proteinuria en personas de edad avanzada, sobre todo si existen otros datos de sospecha (dolores óseos, hipercalcemia). Además, las cadenas ligeras también causan una nefropatía intersticial crónica con pérdida progresiva de función renal caracterizada por cilindros intratubulares de cadenas ligeras monoclonales (κ o λ) (*myeloma cast*

nephropathy, en inglés), células gigantes multinucleadas, fibrosis intersticial y atrofia tubular.

Nefropatía intersticial secundaria a alteraciones metabólicas

La *hipercalcemia crónica* sostenida produce un daño intersticial crónico, con infiltrados celulares focales, fibrosis tubulointersticial y depósitos de calcio en intersticio, túbulos y vasos. Clínicamente se manifiesta por poliuria y nicturia, acidosis tubular distal, litiasis renal recurrente, nefrocalcinosis detectable radiológicamente, HTA e insuficiencia renal lentamente progresiva.

La *hipopotasemia crónica* (más de 1 mes) produce lesiones reversibles de vacuolización en células tubulares proximales y también distales. Si la hipopotasemia persiste, puede evolucionar a fibrosis intersticial y atrofia tubular con quistes en la médula renal. La corrección de la hipopotasemia disminuye el tamaño de los quistes, pero no mejora la lesión tubulointersticial establecida. Las manifestaciones más frecuentes son poliuria, polidipsia y nicturia y, más raramente, la insuficiencia renal de lenta progresión.

La nefropatía crónica por ácido úrico es una entidad controvertida. Durante muchos años se aceptó que la hiperuricemia y la gota podían causar una nefropatía intersticial crónica por depósito de uratos en túbulos e intersticio. Otros estudios han mostrado que un alto porcentaje de pacientes con hiperuricemia/gota que presentan HTA o insuficiencia renal cumplen criterios de intoxicación crónica por plomo. Evidencias más recientes apoyan el potencial nefrotóxico y promotor de HTA del ácido úrico.

La *hiperoxaluria primaria*, debida a anomalías enzimáticas de transmisión autosómico recesiva, se caracteriza por hiperoxaluria, depósito intratubular de oxalato, litiasis, nefrocalcinosis e insuficiencia renal que requiere diálisis crónica generalmente en la segunda o tercera década de la vida. En la hiperoxaluria secundaria la absorción intestinal excesiva de oxalato (enfermedad inflamatoria del intestino crónica, resección intestinal extensa, intervención quirúrgica bariátrica para la obesidad mórbida) puede producir un cuadro similar.

La forma infantil de *cistinosis* (defecto genético que origina un acúmulo intralisosomal de cistina) cursa con síndrome de Fanconi e insuficiencia renal progresiva por nefropatía intersticial que conduce a la insuficiencia renal terminal en la infancia. Se trata con cisteamina.

Nefropatías intersticiales crónicas de base inmunológica

Algunos casos de sarcoidosis tienen una presentación insidiosa, con insuficiencia renal lentamente progresiva. En el intersticio renal se observan granulomas no caseificantes. Esta afección intersticial puede ser totalmente silente. La frecuente hipercalciuria es la responsable de la elevada incidencia de litiasis renal recurrente o nefrocalcinosis. La respuesta a glucocorticoides es menos evidente en estos casos de presentación crónica, sobre todo si existe fibrosis intersticial avanzada. El micofenolato puede mejorar la respuesta y disminuir los efectos secundarios de una administración prolongada de glucocorticoides.

En el síndrome de Sjögren pueden observarse defectos en la concentración de la orina, síndrome de Fanconi, acidosis tubular renal, leucocituria estéril y proteinuria moderada. La causa es una infiltración intersticial por linfocitos similar a la observada en las glándulas salivales y lacrimales. En algunos pacientes con nefritis lúpica la afección tubulointersticial es particularmente llamativa, aunque en la mayoría de los casos es secundaria a brotes repetidos de afección glomerular grave y a la presencia de proteinuria sostenida.

La *nefritis intersticial asociada a* IgG_4 puede formar parte del complejo enfermedad sistémica por IgG_4/pancreatitis autoinmune o presentarse aislada. Cursa con concentraciones altas de IgG, IgG_4, e IgE en suero, frecuente hipocomplementemia, infiltrado intersticial de células plasmáticas IgG_4 que puede producir un efecto masa, depósito de inmunocomplejos tubulointersticiales y fibrosis renal. Se trata con glucocorticoides y si no responde a estos, con rituximab.

Puede observarse nefritis intersticial crónica autoinmune en el síndrome de poliendocrinopatía autoinmune-candidiasis-distrofia ectodérmica (APECED).

Nefropatía intersticial por radiación

Una dosis acumulada alta de radiación puede causar HTA grave con insuficiencia renal progresiva a partir del primer año de la radiación. El daño vascular causado por la radiación produce fibrosis intersticial y atrofia tubular. La radioterapia moderna incluye protección renal.

Otras nefropatías intersticiales crónicas

La *nefropatía intersticial crónica autosómica dominante* cursa con insuficiencia renal progresiva y puede ser consecuencia de mutaciones de los genes que codifican la uromodulina *(UMOD)*, renina *(REN)*, *hepatocyte nuclear factor-1β* (HNF1B) o mucina-1 (MUC1). Las mutaciones del gen *UMOD* son las más frecuentes nefropatías hereditarias tras la poliquistosis y cursan con gota precoz y las del gen *REN*, con anemia desde la niñez, hiperuricemia e hiperpotasemia leve (v. cap. 110, Malformaciones congénitas y enfermedades quísticas del riñón). La nefritis intersticial crónica cariomegálica se caracteriza por núcleos grandes de células tubulares y se debe a mutaciones del gen *FAN1* que codifica una nucleasa de reparación del DNA. La amiloidosis hereditaria apolipoproteína A-I es fundamentalmente tubulointersticial. En las citopatías mitocondriales es frecuente el síndrome de Fanconi pero puede haber nefritis intersticial crónica sin tubulopatía proximal. Son frecuentes las manifestaciones extrarrenales. Recientemente se ha descrito nefropatía intersticial crónica en pacientes con mutaciones de *APRT* y *HMBS*, esta última causante de la porfiria aguda intermitente.

Nefropatía mesoamericana o enfermedad renal crónica de causa desconocida

La nefropatía mesoamericana o enfermedad renal crónica de causa desconocida (CKDu, *chronic kidney disease of unknown etiology*) es una nefropatía intersticial idiopática que evoluciona a insuficiencia renal terminal y que predomina en trabajadores agrícolas expuestos a altas temperaturas ambientales de América Central, Sri Lanka, Egipto y la India.

Nefropatía secundaria a otra enfermedad nefrourológica

Se recomienda consultar el capítulo106, Nefropatía obstructiva y nefropatía del reflujo, para más información.

Uropatía obstructiva

En las uropatías obstructivas crónicas es muy frecuente el desarrollo de una nefropatía intersticial lentamente progresiva.

Nefropatía por reflujo

El término *pielonefritis crónica* está en desuso. Hace referencia a la presencia de cicatrices renales y cálices en porreta evidenciados radiológicamente. Se había atribuido a pielonefritis agudas de repetición usualmente en el contexto de reflujo vesicoureteral. Más recientemente se ha puesto en duda el papel de la infección y se ha sugerido que podría formar parte del espectro polimalformativo asociado al reflujo que incluiría hipogenesia renal.

Nefropatía intersticial crónica secundaria a nefropatía glomerular

En las nefropatías glomerulares crónicas se observa una afección tubulointersticial crónica que se ha relacionado con el efecto tóxico de la proteinuria de los procesos glomerulares sobre las células tubulares.

Bibliografía especial

Correa-Rotter R, Wesseling C, Johnson RJ. CKD of unknown origin in Central America: the case for a Mesoamerican nephropathy. *Am J Kidney Dis*. 2014;63:506–520.

Hara M, Suganuma A, Yanagisawa N, Imamura A, Hishima T, Ando M. Atazanavir nephrotoxicity. *Clin Kidney J*. 2015;8:137–142.

Kawano M, Saeki T. IgG4-related kidney disease-an update. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2015;24:193–201.

Praga M, Sevillano A, Auñón P, González E. Changes in the aetiology, clinical presentation and management of acute interstitial nephritis, an increasingly common cause of acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant*. 2015: 30:1472-9.

Zhou W, Otto EA, Cluckey A, Airik R, Hurd TW, Chaki M, et al. FAN1 mutations cause karyomegalic interstitial nephritis, linking chronic kidney failure to defective DNA damage repair. *Nat Genet*. 2012;44:910–915.

108

Nefropatías tóxicas

C.E. Durán Rebolledo

Concepto

A las alteraciones funcionales y/o estructurales del riñón causadas por productos químicos, farmacológicos o biológicos cuya acción puede producirse directamente o a través de sus metabolitos se las conoce como *nefropatías tóxicas.* Se estima que son la causa de un 17%-26% de la insuficiencia renal aguda intrahospitalaria, el motivo del 5% de las consultas nefrológicas y alrededor del 10% de los casos de insuficiencia renal crónica. El potencial nefrotóxico de un agente depende de los factores relacionados al medicamento o al tóxico, a los mecanismos de filtración, secreción, metabolismo y transporte a nivel intrarrenal y de los factores de riesgo asociados al paciente. La prevención de la toxicidad renal se puede realizar con una evaluación exhaustiva, adecuación de la dosis, evaluación de las interacciones medicamentosas, monitorización de los niveles terapéuticos, monitorización de los parámetros renales y consideración de los factores de riesgo del paciente.

Etiopatogenia

Factores asociados al medicamento

El riñón está expuesto a mayor flujo del medicamento y concentración del mismo, pues recibe el 25% del gasto cardíaco. Por otro lado, el mecanismo de transporte al interior del riñón va a predisponer al daño celular. Así sea por filtración glomerular, transporte a través de las células tubulares o acción directa en el túbulo colector, que además es un área de mayor hipoxia y metabólicamente activo.

Factores asociados al paciente

La edad avanzada y el sexo femenino se asocian disminución de la masa muscular y el contenido de agua corporal total, aumentando la concentración del medicamento y exponiendo a mayor toxicidad. Las comorbilidades del paciente pueden aumentar el riesgo de toxicidad: enfermedad renal crónica previa, disminución del volumen arterial efectivo (insuficiencia cardíaca, cirrosis, síndrome nefrótico), hipoalbuminemia, depleción de volumen (diuréticos) y enfermedades agudas concomitantes.

Al evaluar un paciente con probable toxicidad renal, es importante recordar que la función renal es un conjunto de funciones que agrupa el flujo vascular renal, la filtración glomerular, el intersticio renal, la concentración del medicamento y sus metabolitos al interior de los túbulos y la excreción final por las vías urinarias.

Cuadro clínico

Los fármacos y tóxicos pueden producir un abanico amplio de *síndromes clínicos* según su mecanismo y lugar de acción en el riñón (fig. 108-1).

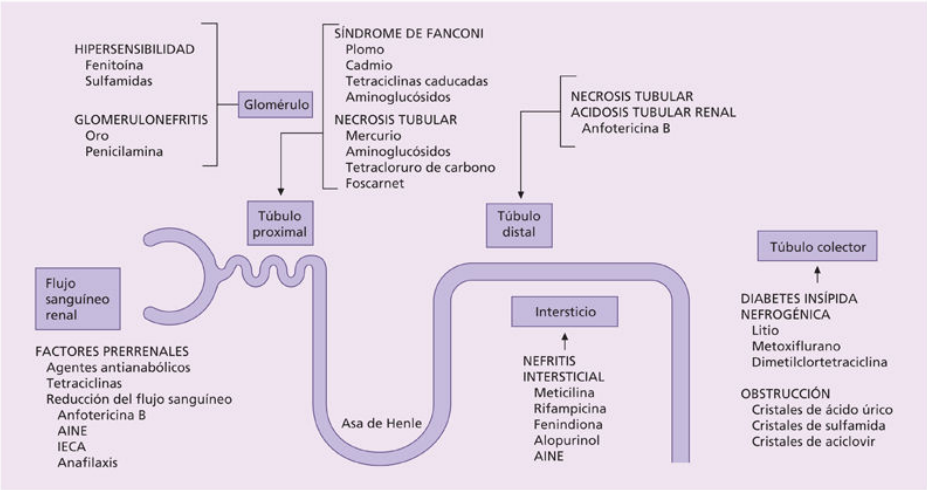


FIGURA 108-1 Lugares de acción de algunos agentes nefrotóxicos representativos. AINE: antiinflamatorios no esteroideos; IECA: inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina.

Insuficiencia renal aguda

Insuficiencia renal prerrenal o funcional

Los AINE, y los IECA en situaciones de hipoperfusión renal, interfieren en los mecanismos de autorregulación del flujo sanguíneo renal para inducir una disminución aguda del filtrado glomerular (v. cap. 97, Insuficiencia renal aguda).

Insuficiencia renal aguda orgánica (necrosis tubular aguda)

Las lesiones tubulointersticiales son las más frecuentemente producidas por tóxicos. Diversos fármacos pueden producir IRA por lesión orgánica, tanto por daño celular directo, citotoxicidad, como por fenómenos de

hipersensibilidad mediada inmunológicamente. La biopsia renal es fundamental para realizar el diagnóstico en estas últimas. Las lesiones citotóxicas tubulointersticiales son las más frecuentes. Así, los aminoglucósidos, el cisplatino o los metales pesados pueden actuar sobre los componentes de la membrana citoplasmática tubular y alterar tanto su permeabilidad como la actividad de sus bombas de transporte. Una parte de esta acción se relaciona con la depleción de antioxidantes que inducen estas sustancias, lo que permite la acción de radicales libres de oxígeno causando daño renal. La disminución brusca del filtrado glomerular como manifestación nefrotóxica puede acompañarse de oligoanuria, por ejemplo con sales inorgánicas de mercurio, o con volúmenes de diuresis conservada, como en la nefrotoxicidad por aminoglucósidos; en estos casos, la proteinuria es mínima, y las alteraciones del sedimento urinario, escasas, a diferencia de las nefritis intersticiales agudas por hipersensibilidad (v. cap. 107, Nefropatías intersticiales).

Insuficiencia renal posrenal

La toxicidad renal posrenal hace referencia a un grupo de medicamentos que tienen la capacidad de cristalizarse en los túbulos renales causando obstrucción de los mismos. El microambiente renal puede colaborar en la formación de los cristales, como ejemplo el metotrexato requiere un pH urinario bajo para que sus metabolitos formen cristales. Además, se han descrito cristales con medicamentos como las sulfamidas, aciclovir, indinavir o triamtereno.

Insuficiencia renal crónica

La exposición continuada a determinados agentes nefrotóxicos, por ejemplo combinación de analgésicos que contienen fenacetina, puede conducir al desarrollo lentamente progresivo de un cuadro de insuficiencia renal crónica (v. cap. 107, Nefropatías intersticiales).

Nefrotoxicidad por fármacos

Agentes antiinfecciosos

Aminoglucósidos

Entre un 10% y un 25% de los pacientes que reciben aminoglucósidos desarrollan algún grado de afección renal. El riesgo aumenta con la mayor duración de exposición al fármaco, estados hipovolémicos, preexistencia de insuficiencia renal crónica y mayor edad. En este grupo se incluyen, de mayor a menor nefrotoxicidad: neomicina, gentamicina, tobramicina, amikacina y estreptomicina, y son responsables de un 7% de las causas de IRA intrahospitalaria. Clínicamente se presenta a los 5-7 días de tratamiento, las primeras manifestaciones clínicas de su nefrotoxicidad son enzimuria de tipo *N*-acetil-β-glucosaminidasa (NAG), proteinuria tubular de tipo β_2-microglobulina, glucosuria renal y aminoaciduria, que son expresión de su acúmulo y toxicidad en las células tubulares proximales y distales. También pueden producir pérdidas urinarias elevadas de potasio y de magnesio causantes de hipopotasemia e hipomagnesemia e hipocalcemia junto con poliuria, como expresión de una diabetes insípida nefrogénica. La suspensión de los aminoglucósidos suele mejorar total o parcialmente la función renal. Las dosis fraccionadas en intervalos cortos suelen ser más nefrotóxicas que las dosis únicas. De igual forma, se debe hacer el ajuste de la dosis al grado de filtración glomerular.

β-lactámicos

Comprenden las penicilinas, las cefalosporinas y los carbapenemes. En general, su potencial nefrotóxico es bajo. Su expresión típica es la nefritis intersticial aguda.

Un 5% de los pacientes con reacción de hipersensibilidad a las penicilinas harán reacción a las cefalosporinas. La cefaloridina y la cefalotina son las más nefrotóxicas del grupo, mientras que la cefuroxima, la cefoxitina y la ceftacidima tienen un potencial nefrotóxico mínimo. Los actuales carbapenemes carecen de potencial nefrotóxico.

Sulfamidas

La afección renal más frecuente de las sulfamidas, tipo sulfadiazina y sulfametoxazol —este último es tal vez el más usado en la práctica clínica—, se relaciona con la producción de nefritis intersticial aguda. Sin embargo, hay que tener en cuenta que el sulfametoxazol inhibe la secreción de la creatinina; por tanto, puede causar aumento de la misma, y este efecto no se acompaña de disminución en la filtración glomerular, por lo cual no debe considerarse como IRA. Menos frecuentemente, y en especial en presencia de orina ácida, puede producirse la cristalización de las sulfamidas en el interior de los túbulos renales; se observan en el sedimento urinario como cristales en forma de aguja birrefringentes. Esta obstrucción intrarrenal se manifiesta en forma de dolor lumbar, insuficiencia renal, hematuria y la cristaluria característica. Puede prevenirse con una adecuada hidratación y alcalinización de la orina.

Vancomicina

La vancomicina es un glicopéptido usado como primera línea en infecciones por MRSA. La afección renal se observa como necrosis tubular aguda o nefritis intersticial aguda. Se ha calculado su incidencia entre el 5%-43%. Los factores de riesgo están dados por enfermedad renal previa, aplicación concomitante con otros fármacos como los aminoglucósidos, la duración de la terapia y los niveles valle de vancomicina mayores a 15 mg/L. Se debe ajustar la dosis de acuerdo con la tasa de filtración glomerular.

Anfotericina B

Tanto la acción sobre los hongos como su efecto nefrotóxico sobre el túbulo renal se deben a su capacidad de unirse al colesterol presente en las membranas celulares y alterar sus funciones; a este mecanismo se le añade un efecto vasoconstrictor renal. Las anomalías en el transporte tubular preceden al establecimiento de la insuficiencia renal. Las consecuencias de las primeras alteraciones son la pérdida urinaria elevada de potasio y magnesio y la presencia de uricosuria y fosfaturia elevadas, a lo que se añade una incapacidad parcial para eliminar hidrogeniones. Se configura así el cuadro característico de acidosis tubular renal hipopotasémica e

hipomagnesémica. Es frecuente el hallazgo de una diabetes insípida nefrogénica. El efecto nefrotóxico de mayor importancia clínica lo constituye el establecimiento de insuficiencia renal. Esta suele ser de escasa relevancia con dosis acumulativas inferiores a 600 mg; si se alcanza una dosis total de 2-3 g, las alteraciones renales afectan al 80% de los pacientes tratados, y estas son prácticamente constantes por encima de los 5 g. En la presentación aguda de la insuficiencia renal también desempeña un papel importante la isquemia renal por el efecto vasoconstrictor renal de la anfotericina. Una adecuada hidratación del paciente reduce el potencial nefrotóxico de la anfotericina. En fases avanzadas es característica la nefrocalcinosis con depósitos de calcio tanto en los túbulos como en el intersticio renal. Las preparaciones de anfotericina B en forma liposómica o de complejos lipídicos son menos nefrotóxicas.

Polimixina

Con la aparición de la resistencia a antibióticos, se han vuelto a utilizar algunos antibióticos como la polimixina (colistina y polimixina B), los cuales pueden producir nefrotoxicidad aguda por citotoxicidad directa y necrosis tubular aguda.

Pentamidina

La pentamidina i.v. produce nefrotoxicidad en un 25%-65% de los pacientes; la administración nebulizada por vía pulmonar es menos nefrotóxica. Su efecto es dependiente de la dosis, acumulativo y sinérgico con el de anfotericina B. Junto con insuficiencia renal aguda puede inducir hipocalcemia e hipomagnesemia. Es característica la presencia de hiperpotasemia por mecanismos semejantes a los diuréticos ahorradores de potasio.

Antivirales

Aciclovir

El efecto nefrotóxico está en relación con su precipitación y obstrucción intratubular, efecto que se potencia en situaciones de hipovolemia. Puede ser detectado en el sedimento urinario como cristales en forma de aguja

birrefringente. Sobre todo se ha descrito en pacientes con insuficiencia renal previa, infusión rápida del fármaco y tratamiento concomitante con otros nefrotóxicos. Clínicamente se manifiesta con dolor lumbar, hematuria, insuficiencia renal y cristaluria característica. Su profilaxis consiste en una adecuada hidratación. El *ganciclovir*, aunque relacionado estructuralmente con el aciclovir, no tiene efecto nefrotóxico.

Foscarnet

El *foscarnet* puede inducir insuficiencia renal aguda en un 20% de los pacientes a través del desarrollo de necrosis tubular aguda y alteraciones electrolíticas importantes como hipocalcemia, hipomagnesemia e hipopotasemia. Una hidratación con suero salino iniciada 24 h antes y mantenida durante el tratamiento es eficaz para prevenir esta complicación.

Antirretrovirales

La nefrotoxicidad de los antirretrovirales es escasa. Solamente con el uso del *tenofovi*r en grandes poblaciones se ha descrito insuficiencia renal leve a moderada en un pequeño porcentaje de casos, especialmente en pacientes diabéticos o hipertensos asociado o no a tubulopatía proximal, incluyendo el síndrome de Fanconi. La suspensión del medicamento suele ser suficiente; sin embargo, hay casos en los cuales puede progresar a insuficiencia renal crónica.

Los inhibidores de proteasa como el indinavir también pueden presentar insuficiencia renal por cristaluria, el atazanavir también se ha asociado a cristaluria, además se han asociado a casos de nefritis intersticial aguda (indinavir, abacavir, ritonavir y atazanavir).

Analgésicos y antiinflamatorios

Fenacetina-salicilatos

La presentación de nefritis intersticial crónica y de necrosis papilar en pacientes que ingieren grandes cantidades de analgésicos tiene una incidencia variable según las áreas geográficas, la sensibilidad de la población y los hábitos terapéuticos (v. cap. 107, Nefropatías intersticiales). La nefropatía por analgésicos es mucho más probable cuando se demuestra

una ingesta de al menos 1 g de fenacetina al día durante 1-3 años o una dosis acumulativa total de 1 a 2 kg de fenacetina, generalmente con AAS. Aunque la intoxicación por paracetamol puede causar insuficiencia renal aguda, su relación causal con la enfermedad renal crónica está debatida.

Antiinflamatorios no esteroideos

Las alteraciones renales inducidas por estos fármacos son fundamentalmente de dos tipos. La más frecuente está en relación con el desarrollo de una IRA funcional y reversible como consecuencia de alteraciones hemodinámicas intrarrenales; con mucha menor frecuencia causan nefritis intersticial aguda por hipersensibilidad. Entre los diversos AINE e inhibidores de la COX-2, el sulindaco parece tener menor potencial para inducir IRA. La insuficiencia renal inducida por estos fármacos, con oliguria o sin ella, suele ser reversible a las 8-48 h de la supresión del fármaco. Los pacientes pueden presentar hiperpotasemia de magnitud desproporcionada con el grado de insuficiencia renal, debido a la inhibición de la secreción de renina. En personas de edad más avanzada se ha descrito la aparición de síndrome nefrótico e IRA simultáneos en casos en los que histológicamente coexisten una nefritis intersticial aguda (clínicamente poco expresiva) con una glomerulopatía por cambios mínimos y que aparece tras una latencia de hasta varios meses.

Finalmente, los AINE administrados de forma crónica, al aumentar la retención de agua y sal, favorecen una mayor incidencia de hipertensión arterial.

Agentes antineoplásicos

La aparición masiva de antineoplásicos ha hecho que este grupo de medicamentos sea un eje central de la toxicidad renal. Incluso la literatura cada vez más describe la necesidad de subespecialidades como la onconefrología para el abordaje conjunto de estas complicaciones.

Ciclofosfamida

El efecto de la ciclofosfamida en las vías urinarias se manifiesta en forma de cistitis hemorrágica provocada por su metabolito, la acroleína. Su

profilaxis consiste en mantener una abundante diuresis mediante perfusiones salinas junto con la administración de mercaptoetanosulfonato (mesna), detoxicante de este metabolito. La ciclofosfamida puede inducir hiponatremia a través de su efecto antidiurético independiente de la ADH. La *ifosfamida* se transporta a través del OCT2 en las células tubulares, y en el interior se degrada a cloroacetaldehído, el cual es responsable de las lesiones tubulares. Es común la manifestación con síndrome de Fanconi, y por citotoxicidad directa puede causar necrosis tubular aguda. Su prevención se asocia principalmente a la expansión de volumen.

Cisplatino

Su nefrotoxicidad es dependiente de la dosis. Una dosis única de 2 mg/kg produce elevaciones transitorias de la creatinina en casi la mitad de los pacientes al cabo de 1-2 semanas del tratamiento. En general, la IRA suele ser reversible y está relacionada con una necrosis tubular en la que desempeñan un papel importante fenómenos de vasoconstricción e isquemia renal junto con un efecto proinflamatorio. No obstante, la administración repetida puede conducir a una fibrosis intersticial crónica. Aproximadamente la mitad de los pacientes tratados con cisplatino desarrolla hipomagnesemia por pérdidas urinarias de magnesio. Esta alteración puede persistir meses después de cesar la administración de cisplatino y suele asociarse a insuficiencia renal. Es frecuente el desarrollo de hipocalcemia e hipopotasemia intensas, hipomagnesemia, síndrome de Fanconi, hiponatremia por nefropatía perdedora de sal, acidosis tubular renal distal y microangiopatía trombótica, esta sobre todo con administración asociada a bleomicina. Para reducir al mínimo los efectos nefrotóxicos del cisplatino se han propuesto varias medidas: a) evitar su administración junto con otros agentes potencialmente nefrotóxicos y en presencia de insuficiencia renal (filtrado glomerular inferior a 50 mL/min), y b) prevenir la hipovolemia mediante hidratación del paciente con suero salino desde 12 h antes de la perfusión del cisplatino hasta 12 h después. La administración simultánea de tiosulfato sódico reduce la nefrotoxicidad del cisplatino. Los compuestos de platino *carboplatino* y *oxaliplatino* son significativamente menos nefrotóxicos.

Metotrexato

El efecto nefrotóxico del metotrexato se manifiesta en forma de IRA y se debe a la precipitación intratubular de 7-hidroximetotrexato, un metabolito muy poco soluble. Ocurre con dosis altas (1.000-33.000 mg/m^2) y se favorece con la deshidratación y pH urinarios bajos. Una hidratación adecuada y una alcalinización urinaria pueden disminuir la nefrotoxicidad.

El *pemetrexed* es un agente antifolatos que también tiene un efecto citotóxico directo causando necrosis tubular aguda; no obstante, además se ha descrito el desarrollo de diabetes insípida nefrogénica y acidosis tubular renal distal.

Mitomicina C

La nefrotoxicidad de este fármaco se produce en el 4%-10% de los pacientes tratados y tiene una relación significativa con la dosis administrada. La mayoría de los casos se han descrito cuando el fármaco se administra en asociación con 5-fluorouracilo. Se manifiesta en forma de insuficiencia renal, anemia hemolítica microangiopática y trombopenia.

Nitrosoureas

Las nitrosoureas, BCNU, CCNU y estreptozocina, son escasamente nefrotóxicas y se relacionan con una nefritis intersticial crónica.

Síndrome de lisis tumoral

Este término se aplica a un grupo de complicaciones metabólicas que se presentan después del tratamiento quimioterápico de ciertas neoplasias, leucemias y linfoma de Burkitt. Sus manifestaciones incluyen hiperfosfatemia, hipocalcemia (debido a la precipitación de fosfato cálcico), hiperpotasemia, hiperuricemia extrema e insuficiencia renal aguda. Dado el papel fundamental de la hiperuricemia en el desarrollo del cuadro, la profilaxis con alopurinol o bien rasburicasa i.v. (0,2 mg/kg de peso y día durante 5 días) de 4 a 24 h antes y una adecuada hidratación y alcalinización reducen la incidencia.

Agentes antiangiogénesis

El *sorafenib* y el *sunitinib*, al actuar contra el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), producen endoteliosis y secundariamente pueden inducir microangiopatía trombótica y eventualmente insuficiencia renal aguda. También pueden producir hipertensión arterial.

Interleucina 2

La IL-2 puede inducir hipotensión, oliguria, retención salina con edemas e insuficiencia renal, en la que también participa una nefrotoxicidad directa. Este cuadro se relaciona con el síndrome de «fuga» capilar (por aumento de la permeabilidad) y la consiguiente disminución de la volemia eficaz. El cuadro se agrava con la administración de AINE.

Inmunodepresores

Anticalcineurínicos

El efecto secundario más frecuente de la *ciclosporina* es la inducción de insuficiencia renal dependiente de la dosis; este hecho reviste especial trascendencia en el trasplante renal dada la dificultad clínica para distinguir el rechazo de la nefrotoxicidad. La nefrotoxicidad aguda y reversible por ciclosporina está relacionada con la vasoconstricción renal mediada por la endotelina y el tromboxano A_2. Aunque esta nefrotoxicidad aguda, reversible, se relaciona con concentraciones de ciclosporina en plasma elevadas, en ocasiones puede tener lugar en pacientes con niveles terapéuticos. La mayor incidencia de hipertensión arterial en los pacientes tratados con ciclosporina se ha relacionado con los cambios hemodinámicos, vasculares y tubulares inducidos por este fármaco. En raras ocasiones se puede presentar un cuadro microangiopático superponible clínica y biológicamente a un síndrome urémico-hemolítico. En pacientes con uso prolongado de ciclosporina, la nefrotoxicidad crónica está determinada por una insuficiencia renal lentamente progresiva en relación con fibrosis intersticial, atrofia tubular, esclerosis glomerular y arteriosclerosis acelerada. Este tipo de nefrotoxicidad se correlaciona poco con las dosis o las concentraciones plasmáticas del fármaco. Otros efectos descritos son la acidosis metabólica hiperclorémica e hiperpotasémica, en

relación con la inhibición del sistema renina-angiotensina, la hiperuricemia y la pérdida renal de magnesio.

Aunque el *tacrolimus* tiene una estructura química distinta a la de la ciclosporina, ejerce su acción farmacológica y sus efectos secundarios de manera semejante al ser también de la clase de inhibidores de la calcineurina.

Inhibidores de la diana de la rapamicina (mTOR)

El *sirolimus y el everolimus* a través de lesión glomerular pueden inducir proteinuria y retrasar la recuperación de la función renal en los pacientes trasplantados. A su vez, parte de su nefrotoxicidad puede deberse a la potenciación de la concentración de la ciclosporina y del tacrolimus.

Otros fármacos

Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y antagonistas del receptor de la angiotensina II

En el 1,2% de los casos el uso de captopril se asocia a una proteinuria superior a 1 g/día, y en el 0,3% de los pacientes tratados llega a desarrollarse un verdadero síndrome nefrótico por glomerulonefritis membranosa. Con menor frecuencia, junto con manifestaciones de hipersensibilidad sistémica puede desarrollarse una nefritis intersticial aguda. Otro de los efectos adversos de estos fármacos sobre el riñón se debe al bloqueo de los mecanismos de autorregulación hemodinámica intrarrenal que provoca IRA, oligúrica o no (v. cap. 97, Insuficiencia renal aguda).

Interferón

Tanto el IFN-α como el IFN-γ pueden producir insuficiencia renal. El IFN-α induce ocasionalmente proteinuria y síndrome nefrótico con lesiones mínimas.

Metoxiflurano

El metoxiflurano es un anestésico cuyo mayor efecto adverso es la nefrotoxicidad, especialmente importante después de altas dosis o anestesia

prolongada. Tras la exposición al anestésico aparece una poliuria resistente a la vasopresina (diabetes insípida nefrogénica), a la que puede seguir una insuficiencia renal. Es posible el desarrollo de una IRC irreversible. En relación con el grado de deterioro funcional y morfológico del riñón se produce una elevación plasmática y urinaria de fluoruro inorgánico y de ácido oxálico, a los que se atribuyen las lesiones renales.

Penicilamina

El 7%-10% de los pacientes tratados con penicilamina presenta proteinuria moderada, de los que el 30% llega a desarrollar un síndrome nefrótico por nefropatía membranosa. Raras veces se desarrolla insuficiencia renal, y la proteinuria suele desaparecer 6-8 meses después de retirar el fármaco. Ocasionalmente se ha descrito un síndrome renopulmonar semejante al síndrome de Goodpasture y, eventualmente, un síndrome similar al LES.

Inhibidores de la bomba de protones

Actualmente son el tratamiento de primera línea para la enfermedad acidopéptica y el reflujo gastroesofágico. Son unos de los fármacos que con mayor frecuencia producen nefritis intersticial aguda, además producen hipomagnesemia por pérdida renal. Varios estudios observacionales han relacionado los *inhibidores de la bomba de protones* con un mayor riesgo de fracaso renal agudo y de enfermedad renal crónica progresiva.

Inhibidores de la HMG-CoA reductasa

Las estatinas (lovastatina, atorvastatina, pravastatina, rosuvastatina) son los medicamentos de elección en el tratamiento de la hipercolesterolemia. Un efecto común es la miopatía inducida por estatinas, la cual puede llegar a producir rabdomiólisis; esta última es infrecuente, pero es más común en pacientes que usan, además, fibratos.

Bisfosfonatos

Estos compuestos pueden producir insuficiencia renal un tiempo después de su administración. El uso de altas dosis intravenosas se ha asociado a fallo renal. El *pamidronato* puede ocasionar una glomerulosclerosis focal y

segmentaria colapsante con síndrome nefrótico. El *zoledronato* causa lesiones tubulares asociadas a necrosis tubular aguda. El riesgo se asocia a una infusión rápida y altas dosis. Se puede prevenir ajustando la dosis en paciente con enfermedad renal y administración lenta.

Metales y metaloides

Plomo

La intoxicación aguda por plomo se manifiesta, aparte de los síntomas extrarrenales, por signos de lesión tubular renal fundamentalmente proximal. Es característica la elevada eliminación urinaria de plomo, ácido δ-aminolevulínico (ALA), coproporfirinas, urobilinógeno y pigmentos biliares. Histológicamente se observa degeneración de las células tubulares proximales, con unos cuerpos de inclusión intranucleares eosinófilos característicos; estas células pueden observarse en el sedimento urinario. En la intoxicación aguda se administran quelantes, como el EDTA cálcico disódico por vía parenteral, que favorecen la formación de complejos EDTA-plomo no tóxicos y fácilmente eliminables por el riñón en función del filtrado glomerular. Debe vigilarse la propia nefrotoxicidad del EDTA. También puede emplearse el ácido dimercaptosuccínico (DMSA) por vía oral aunque con menos experiencia. La intoxicación crónica por plomo produce una nefritis intersticial crónica de evolución muy lenta hacia la IRC (v. cap. 107, Nefropatías intersticiales).

Cadmio

La exposición aguda y grave se produce habitualmente por vía respiratoria; aparte de las manifestaciones de insuficiencia respiratoria y de alteraciones hepáticas puede ocasionar lesiones tubulares con necrosis tubular. La intoxicación crónica causa lesiones tubulares proximales, manifestadas por proteinuria de bajo peso molecular. La determinación en orina de las proteínas de origen tubular, como la de unión al retinol es de utilidad en el diagnóstico de este trastorno. Otras manifestaciones renales son glucosuria, aminoaciduria, déficit de concentración urinaria y acidosis tubular. Algunos de estos hechos conducen a una hipercalciuria, con la consiguiente litiasis renal, y a una osteomalacia muy dolorosa. La hipercalciuria y la ausencia de

hiperuricemia la distinguen de la nefropatía causada por plomo. La eliminación urinaria de cadmio es alta sólo durante la exposición. El diagnóstico definitivo se establece al determinar el contenido en cadmio en hígado y riñón mediante análisis por rayos γ. De forma crónica, el cadmio puede producir nefritis intersticial.

Mercurio

La toxicidad del mercurio depende de su forma química y de la vía de absorción. El mercurio elemental no es tóxico ingerido por vía digestiva; en cambio, la inhalación respiratoria de sus vapores metálicos produce lesiones bronquiales y encefalopatía. Las sales de mercurio orgánicas e inorgánicas son potencialmente nefrotóxicas; el bicloruro de mercurio ($HgCl_2$) es altamente nefrotóxico, con producción de necrosis tubular aguda.

Clínicamente, la intoxicación por mercurio se manifiesta por un sabor amargo-metálico, sensación de constricción faríngea, ardor retroesternal, náuseas, vómitos, gastritis, dolor abdominal, diarreas, *shock* e insuficiencia renal aguda. Antes de establecerse la anuria se halla proteinuria, hematuria, cilindros epiteliales, glucosuria, aminoaciduria y una elevada eliminación de mercurio por la orina. El dimercaprol (BAL) es el antídoto efectivo, dado que actúa en forma competitiva con los radicales sulfhidrilos biológicos. Dado que el complejo BAL-mercurio se elimina por vía renal y que su acumulación causa hipoglucemia y convulsiones, en caso de insuficiencia renal debe indicarse diálisis precozmente. Pueden utilizarse también otros quelantes como la penicilamina y el DMSA.

La exposición al mercurio elemental u orgánico se ha relacionado ocasionalmente con casos de síndrome nefrótico en cuya patogenia interviene en una primera fase una nefropatía por anticuerpos antimembrana basal glomerular a la que posteriormente se superpone una glomerulonefritis membranosa.

Sales de oro

Las alteraciones renales aparecen gradualmente, primero con proteinuria y posteriormente con un síndrome nefrótico. La microhematuria y la insuficiencia renal son raras. La proteinuria se halla hasta en el 30% de los pacientes tratados y su presencia no se correlaciona con los niveles de oro

en sangre ni en orina. El sustrato histológico de esta nefropatía corresponde en la mayoría de los casos a una nefropatía membranosa y sólo en ocasiones a una glomerulopatía con cambios mínimos. La supresión del fármaco suele negativizar la proteinuria al cabo de 4 a 18 meses. En estos casos no están indicados los glucocorticoides.

Litio

Hasta un 25% de los pacientes tratados con litio presenta diversos grados de poliuria con tendencia a la hipernatremia como expresión de una diabetes insípida nefrogénica. Su nefrotoxicidad se reduce de manera notable si se mantiene una concentración plasmática por debajo de 0,6 µmol/L (0,4 mg/dL). En la intoxicación aguda por litio puede producirse una insuficiencia renal aguda en la que deben evitarse tanto la hipovolemia como los diuréticos de asa por su efecto sobre el aumento de la reabsorción proximal de sodio y de litio. En cambio, la utilización de diuréticos tiazídicos y los AINE pueden estar indicados. En casos graves está indicada la hemodiálisis para su extracción plasmática. La nefrotoxicidad crónica puede inducir una nefritis intersticial crónica. También puede inducir una acidosis tubular distal incompleta. Excepcionalmente puede dar lugar a un síndrome nefrótico por glomerulosclerosis focal.

Radiocontrastes

El potencial nefrotóxico de los *contrastes yodados* se atribuye tanto a mecanismos de toxicidad celular directa como a la vasoconstricción renal producida por la alteración del balance endotelina/óxido nítrico. El riesgo de desencadenar una IRA en la población normal se cifra en el 0,3%. Este porcentaje es superior al 50% de los casos en pacientes deshidratados, diabéticos o con insuficiencia renal previa y se asocia al uso de IECA o ARA-II. En general, la insuficiencia renal aguda se inicia a las 12-24 h de administrar el contraste, es no oligúrica y la recuperación se inicia a los 3-5 días con un pico máximo a las 72 h. Frente a la mayor nefrotoxicidad de los iniciales compuestos iónicos e hiperosmolares (diatrizoatos), los actuales compuestos no iónicos y menos hiperosmolares (iohexol, iodinoxanol) parecen ser menos nefrotóxicos. En las primeras horas tras la

administración del radiocontraste las tiras reactivas urinarias pueden dar falsas proteinurias que no deben considerarse como daño glomerular. Una correcta hidratación con bicarbonato o con solución salina isotónica desde horas antes hasta horas después de la prueba y un adecuado estado hemodinámico constituyen la mejor profilaxis disponible en los pacientes con riesgo elevado (filtrado glomerular ≤ 45 mL/min). El *gadolinio*, contraste paramagnético utilizado en las exploraciones mediante RM, no es nefrotóxico, pero cuando se administra a pacientes con insuficiencia renal se ha relacionado con el desarrollo de la *dermopatía fibrosante nefrogénica* con eventual afección sistémica y evolución fatal, además se describe la hipocalcemia espuria.

Disolventes orgánicos

Etilenglicol

El metabolito del etilenglicol, el ácido oxálico, es el causante de la necrosis tubular renal, cristalización intratubular renal birrefringente de oxalato cálcico, dilatación tubular y edema e infiltración mononuclear intersticial. Antes de instaurarse la oliguria es posible observar cristales de oxalato cálcico en la orina junto con microhematuria. Puede desarrollarse una acidosis metabólica de extrema gravedad. La presencia en el contexto clínico de acidosis metabólica con hiato aniónico elevado, junto con la presencia de hiato osmolar plasmático aumentado, sugiere intoxicación por etilenglicol. El tratamiento consiste en la perfusión de soluciones alcalinas (bicarbonato sódico) y en inducir una diuresis forzada con diuréticos del tipo de la furosemida. Dado que el etanol utiliza la misma vía enzimática de metabolización, su administración puede retrasar la metabolización del etilenglicol a ácido oxálico. También puede eliminarse el etilenglicol circulante por diálisis.

Tetracloruro de carbono

El tetracloruro de carbono y sus metabolitos tienen efectos directamente tóxicos sobre el hígado, en el que origina una necrosis centrolobulillar, y sobre el riñón, donde provoca degeneración y necrosis tubular. La oliguria puede no ser aparente hasta pasados 7-10 días de la intoxicación y suele

durar de 1 a 2 semanas. El análisis de orina muestra microhematuria y proteinuria de forma más frecuente e intensa que en otros cuadros nefrotóxicos. Tóxicos relacionados capaces de producir lesiones hepáticas y renales son el cloroformo y el tricloroetileno. Este último, aparte de como consecuencia de su uso industrial, es responsable de casos de insuficiencia renal aguda en inhaladores de colas.

Otros

El *tolueno* es muy utilizado como disolvente y es responsable de lesión renal y, sobre todo, de acidosis tubular renal en inhaladores de cola. Además, diferentes hidrocarburos se han asociado temporalmente con el desarrollo de glomerulonefritis.

Bibliografía especial

Bentley ML, Corwin HL, Dasta J. Drug-induced acute kidney injury in the critically ill adult: Recognition and prevention strategies. *Crit Care Med*. 2010;38:169–174.

Izzedine H, Perazella MA. Thrombotic Microangipathy. Cancer and Cancer Drugs. *Am J Kidney Dis*. 2015;66:857–868.

Krishnan N, Perazella MA. Drug-induced Acute Interstitial Nephritis, pathology, pathogenesis and treatment. *Int J Kidney Disease*. 2015;9:3–13.

Luciano RL, Perazella MA. Crystalline-induced kidney disease: a case of urine microscopy. *Clin Kidney J*. 2015;8:131–136.

Pazhayattil GS, Shirali AC. Drug-induced impairment of renal function. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2014;7:457–468.

109

Enfermedades del túbulo renal

V. García Nieto

E. Poch López de Briñas

Concepto

Las enfermedades del túbulo renal o tubulopatías se definen como las alteraciones clínicas en las que existe una disfunción tubular específica con una afección escasa o nula de la función glomerular. Esta afirmación es válida únicamente en los estadios precoces, ya que en el curso evolutivo de una tubulopatía puede producirse también una alteración glomerular secundaria y, en algunos casos, desarrollarse una enfermedad renal crónica (ERC). Las disfunciones tubulares pueden ser *simples* o *complejas* según se afecte el transporte tubular de una o de varias sustancias, respectivamente. Pueden también representar una anomalía *primaria*, casi siempre hereditaria, del transporte tubular o ser la consecuencia de un trastorno *secundario* a otras enfermedades o a la administración de medicamentos y tóxicos. En general, pueden distinguirse los siguientes *tipos patogénicos:* 1) trastornos de reabsorción (por defecto de captación en la membrana luminal, escape retrógrado excesivo o utilización celular alterada); 2) trastornos de secreción, y 3) trastornos de transporte hormonodependientes (por unión inapropiada de la hormona con sus receptores tubulares o una transmisión inadecuada de la señal hormonal).

Glucosuria renal

Es un trastorno hereditario de la reabsorción de glucosa localizado en el túbulo renal. Se define por los siguientes criterios: 1) glucosuria constante; 2) glucemia normal; 3) utilización normal de los hidratos de carbono, y 4) ausencia de otras anomalías tubulares.

Se han propuesto dos tipos de herencia: autosómica dominante con penetrancia variable o autosómica recesiva. Los fenotipos A, B y 0 son fenotipos alélicos, con mutaciones en el gen codificador *(SLC5A2)* del cotransportador *SGLT2*, de baja afinidad/alta capacidad, que cotransporta una molécula de sodio y una molécula de glucosa en el lado epitelial de la célula tubular proximal.

El defecto tubular está representado por la disminución del *umbral* de reabsorción renal de glucosa, que se define como el nivel de glucemia a partir del cual la glucosuria excede 1 mg/min por 1,73 m^2 y es, por tanto, detectable por los métodos analíticos habituales. Esto ocurre normalmente cuando la glucemia alcanza 180-200 mg/100 mL, pero en los casos de glucosuria renal sucede aun con niveles normales de glucemia. Existen grados de gravedad diferentes. En la glucosuria renal de tipo A tanto el umbral como el transporte tubular máximo de glucosa (TmG) están disminuidos, mientras que en la de tipo B el umbral está disminuido pero el TmG es normal. Existe una tercera categoría, de gran rareza, la llamada *de tipo 0*, en la que no existe ningún transporte tubular de glucosa, dado que la eliminación urinaria es igual a la cantidad filtrada por el glomérulo. La glucosuria suele detectarse de manera continua y es de grado moderado (5-30 g/24 h), aunque puede alcanzar un grado importante (más de 100 g/24 h). Ocasionalmente es sólo evidente en el período posprandial.

Se trata de un proceso benigno, ya que los pacientes permanecen asintomáticos, con la rara excepción de una mala tolerancia al ayuno o poliuria-polidipsia como consecuencia de la diuresis osmótica. La diferenciación entre la glucosuria renal y la diabetes mellitus es esencial para evitar peligrosos errores terapéuticos. Hay que descartar también otras meliturias (pentosuria, galactosuria, etc.) o la glucosuria presente durante el embarazo.

No existe indicación terapéutica. La cantidad de glucosa presente en la orina es independiente de la cantidad de hidratos de carbono ingerida, por lo que no debe prescribirse ninguna restricción dietética.

Hiperfosfaturias

Entre el 80% y el 85% del fosfato inorgánico filtrado se reabsorbe normalmente en el túbulo renal proximal. Esta reabsorción está fundamentalmente regulada por la acción de la hormona paratiroidea, que inhibe dicho transporte al actuar a través del sistema adenilciclasa-AMP cíclico y disminuir la actividad de transportadores de membrana específicos. El 70%-80% del fosfato filtrado se reabsorbe a través de un transportador específico sodio-dependiente denominado *NPT2a*, que se expresa preferentemente en la membrana apical del túbulo contorneado proximal. La reabsorción tubular de fosfato depende estrechamente de la cantidad de fosfato ingerida, de manera que la eliminación urinaria aumenta o disminuye en respuesta a la ingesta. Este mecanismo de adaptación renal es independiente de la hormona paratiroidea. Las hiperfosfaturias de origen tubular renal están causadas por una disminución primaria de la reabsorción de fosfato y tienen como consecuencia clínica el raquitismo resistente a la vitamina D.

La causa genética de los raquitismos hipofosfatémicos hereditarios son: 1) raquitismo hipofosfatémico familiar ligado al sexo (mutaciones en el gen *PHEX;* 2) raquitismo hipofosfatémico familiar autosómico dominante (mutaciones activadoras en el gen codificador del factor de crecimiento fibroblástico 23 [FGF-23]); 3) raquitismo hipofosfatémico familiar autosómico recesivo (mutaciones inhibidoras en los genes codificadores de la proteína 1 de la matriz de la dentina (DMP1) y de la pirofosfatasa/fosfodiesterasa 1 (ENPP1), y 4) raquitismo hipofosfatémico familiar con hipercalciuria (mutaciones inhibidoras en el gen codificador del transportador luminal *NPT2c*). Recientemente, se ha descrito otra variante de raquitismo hipofosfatémico con hiperparatiroidismo debido a una traslocación *de novo* que cursa con valores elevados de α-Klotho. Se sabe que este último es un cofactor que facilita la activación del receptor basolateral de FGF-23.

Raquitismo hipofosfatémico familiar ligado al sexo

Concepto y etiología

Esta entidad constituye el defecto genético más frecuente causante de hiperfosfaturia aislada. Se estima una incidencia de 1/20.000 nacimientos. La enfermedad se transmite a través de una herencia dominante ligada al sexo, aunque pueden existir también formas aparentemente esporádicas. El gen causal, denominado *PHEX* y situado en la región Xp22.1, forma parte de la familia de genes que controlan la síntesis de *endopeptidasas.*

Fisiopatología

La enfermedad se caracteriza por un trastorno de la reabsorción tubular de fosfato inorgánico causado por un fallo de la degradación de una hormona polipeptídica, FGF-23 o *fosfatonina*, secretada en el osteoblasto y que inhibe la reabsorción tubular proximal de fosfato inorgánico por parte de la proteína transportadora apical NPT2a. La función del gen *PHEX* es esencial para limitar esta inhibición del transporte de fosfato.

Cuadro clínico

Clínicamente se caracteriza por la aparición, entre los 6-12 meses de edad, de un raquitismo que se revela resistente a la administración de las dosis habituales de vitamina D. Este raquitismo se suele asociar a un retraso de crecimiento importante y a deformidades óseas del tipo de *genu varum* y, más raramente, de *genu valgum.* En el adulto, la enfermedad permanece generalmente inactiva y se reduce a la presencia de talla baja y de deformidades óseas residuales. Ocasionalmente, la osteomalacia se acompaña de calcificaciones difusas de los tendones y formación de osteófitos (entesopatía). El signo bioquímico cardinal es la hipofosfatemia, que se acompaña de normocalcemia y de elevación de la fosfatasa alcalina.

La hipofosfatemia puede constituir el único signo clínico en mujeres portadoras de la alteración genética. La tasa circulante de hormona paratiroidea es normal. La concentración plasmática de $1,25(OH)_2D_3$ está relativamente disminuida (inadecuadamente normal) habida cuenta de la

coexistencia de una hipofosfatemia. Ello se debe al efecto inhibidor que el exceso de FGF-23 circulante ejerce sobre el gen codificador de la 1-α-hidroxilasa renal del 25(OH)D_3.

Tratamiento

El tratamiento es difícil y con frecuencia decepcionante, especialmente, en lo que respecta a la reaceleración del crecimiento. En este sentido y, también, para prevenir las deformidades óseas, debe iniciarse lo antes posible. El tratamiento consiste en la administración oral de fosfato neutro de sodio (1,5 g/24 h) (solución de Joulie, Phospate Sandoz®) y de calcitriol (1,25$[OH]_2D_3$: 0,25-2 µg/día) o α-calcidiol (1-α [OH]-D_3: 0,5-3 µg/día). Este tratamiento requiere controles regulares de la calcemia, la calciuria y la concentración de PTH intacta, así como de ecografías renales periódicas, con el objeto de detectar situaciones de sobredosificación que pueden conllevar la aparición de hipercalcemia, nefrocalcinosis o hiperparatiroidismo secundario. En general, cuando se eleva la calciuria y/o la calcemia, es mandatorio reducir la dosis del derivado de la vitamina D_3 y, al contrario, cuando se incrementan los niveles de PTH intacta, se debe disminuir el aporte de fosfato. Con un tratamiento mantenido se consigue curar las lesiones óseas y acelerar el crecimiento, aunque no se puede normalizar la hipofosfatemia. El tratamiento debe continuarse a lo largo de toda la infancia, incluida la adolescencia, si bien puede considerarse su supresión una vez alcanzada la edad adulta y finalizado el crecimiento. Desde hace muy poco tiempo está disponible el uso de burosumab, un anticuerpo monoclonal recombinante que se une a FGF-23 e inhibe su actividad.

Hiperfosfaturia de origen tumoral

Existe un grupo raro de pacientes en los que el desarrollo del raquitismo u osteomalacia hipofosfatémicos va ligado a la presencia de tumores «no endocrinos» de origen fibroso o mesenquimatoso. El hecho remarcable es la curación de las lesiones óseas tras la resección del tumor, lo que demuestra que el tumor secreta una sustancia hiperfosfatúrica de características idénticas a la FGF-23.

Hiperfosfaturia asociada a otras tubulopatías

Lesiones de raquitismo u osteomalacia hipofosfatémicos pueden también formar parte del cuadro clínico de un conjunto de síndromes de disfunción tubular renal, tales como el síndrome de Fanconi o la acidosis tubular renal distal. Serán tratados en los apartados correspondientes.

Hipouricemia de origen renal

Una vez filtrado, el ácido úrico es reabsorbido por un sistema de gran capacidad y afinidad, localizado en la porción contorneada del túbulo proximal, el transportador URAT1 que es codificado por el gen *SLC22A12* (11q3) y que pertenece a la familia de transportadores de aniones orgánicos (OAT). La excreción urinaria normal de ácido úrico es de 520 ± 147 mg/24 h/1,73 m^2, lo que, expresado en forma de aclaramiento, representa un valor entre 6-12 mL/min/1,73 m^2. Concentraciones de uricemia inferiores a 2 mg/dL son raras, y cuando ocurren pueden ser debidas a una disminución de la producción de ácido úrico o a un aumento de su excreción renal. La *hipouricemia por hipoproducción* se observa en la xantinuria, entidad causada por un defecto congénito de la enzima xantina-oxidasa, o tras la administración de alopurinol, que inhibe dicha enzima. La *hipouricemia de origen renal*, causada por un aumento de la excreción de ácido úrico, se observa fundamentalmente en casos de síndrome de Fanconi o en asociación con hipercalciuria. Excepcionalmente se encuentran como defecto aislado las mutaciones en el gen *SLC22A12* que codifica URAT1 y que originan la denominada *hipouricemia tubular renal de tipo 1*. Esta enfermedad, autosómica recesiva, es especialmente frecuente en Japón, y suele ser asintomática o expresarse tardíamente en la edad adulta en forma de nefrolitiasis o de episodios de insuficiencia renal aguda en situaciones de ejercicio y estrés oxidativo. La salida del ácido úrico hacia el espacio peritubular se realiza mediante el transportador basolateral GLUT9, que está codificado por el gen *SLC2A9.* Mutaciones en este gen son la causa de la hipouricemia tubular de tipo 2.

Hiperaminoacidurias

Los aminoácidos presentes en el filtrado glomerular se reabsorben de manera casi completa a lo largo del túbulo proximal. Los únicos aminoácidos normalmente excretados en cantidad apreciable son histidina, glicina y serina. La reabsorción tubular de aminoácidos se efectúa por un proceso de transporte activo específico. Existen sitios diferentes de transporte para aminoácidos aislados o para grupos de aminoácidos, con mecanismos de inhibición competitiva o no competitiva para dicho transporte. En muchos casos la absorción de aminoácidos en la mucosa intestinal parece alterarse simultáneamente con el transporte tubular renal, lo que señala la existencia de mecanismos de transporte análogos en ambos órganos.

Un primer sistema afecta a los *aminoácidos dibásicos* (lisina, arginina y ornitina). Aparece con deficiencia en la *cistinuria,* trastorno hereditario que conduce a un defecto de la reabsorción tubular renal de dichos aminoácidos dibásicos y de cistina, y en las *hiperaminoacidurias dibásicas,* de las que existen dos tipos: la *aminoaciduria dibásica simple,* en la que existe una excreción aumentada de lisina, arginina y ornitina, sin hiperexcreción de cistina, y la *intolerancia lisinúrica* a las proteínas, en la que el defecto de transporte está también presente en hígado e intestino. Estos hallazgos sugieren que existen al menos dos sistemas de transporte para los aminoácidos dibásicos, de los que sólo uno es utilizado también por la cistina. Este aminoácido puede también ser transportado en un sitio específico, no compartido por otros aminoácidos, y su alteración da origen a un síndrome de *hipercistinuria aislada.*

Un segundo mecanismo de transporte es utilizado por los *aminoácidos dicarboxílicos* (ácido glutámico y ácido aspártico). Las anomalías de este sistema son muy poco frecuentes.

Un tercer sistema de transporte afecta a los *iminoácidos* (prolina e hidroxiprolina) y a la *glicina.* Está específicamente alterado en la *iminoglicinuria familiar.* La glicina puede también reabsorberse por un sistema independiente, ya que existe un síndrome de *hiperglicinuria aislada,* sin iminoaciduria acompañante.

Un cuarto sistema de transporte afecta al conjunto de *aminoácidos neutros* (con exclusión de la glicina y los iminoácidos) y aparece específicamente alterado en la *enfermedad de Hartnup*. En el síndrome de *malabsorción de metionina* existe un defecto específico, renal e intestinal, de absorción de metionina acompañado de la excreción de grandes cantidades de ácido β-hidroxibutírico, producto de degradación de la metionina que se forma en el intestino por acción de la flora bacteriana.

Finalmente, existe un transporte común para los *compuestos* β-*aminados* (taurina, β-alanina, β-aminobutírico). Este sistema de transporte está inhibido competitivamente en individuos con β-alaninemia.

Cistinuria

Concepto y etiología

Representa un trastorno hereditario del transporte tubular renal e intestinal de cistina, lisina, arginina y ornitina. Es una enfermedad relativamente común, con una incidencia de 1/20.000 nacimientos. Se hereda con carácter autosómico recesivo y se distinguen dos subtipos genéticos. El *tipo 1* está causado por mutaciones del gen *SLC3A1*, localizado en 2p21, que codifica un cotransportador de cistina y aminoácidos dibásicos llamado *rBAT*. El *tipo no-1* está causado por mutaciones del gen *SLC7A9*, localizado en 19q13.1, que codifica una proteína denominada $b^{0,4}AT$ que forma un heterodímero con *rBAT*. Estos avances genéticos han permitido la subclasificación clínica de la cistinuria:

- *Cistinuria de tipo A*, causada por mutaciones de ambos alelos del gen *SLC3A1*. Los heterocigotos muestran una aminoaciduria normal.
- *Cistinuria de tipo B*, causada por mutaciones de ambos alelos del gen *SLC7A9*. Los heterocigotos muestran una elevación urinaria de cistina y aminoácidos dibásicos, pero en un 14% de los casos, el patrón de aminoaciduria puede ser normal.
- *Cistinuria de tipo AB*, causada por una mutación en *SLC3A1* y otra mutación en *SLC7A9*. Este tipo es infrecuente.

Fisiopatología

Los mecanismos de transporte transmembrana son independientes para la cistina y los aminoácidos dibásicos. El transportador de alta afinidad *rBAT* transporta tanto L-cistina como L-aminoácidos dibásicos, pero además existe un transportador de baja afinidad que solamente transporta L-cistina. Estudios de inmunolocalización han revelado que *rBAT* se expresa primariamente en las membranas luminales del túbulo proximal renal y del intestino delgado. La mutación más frecuentemente encontrada en España (40% de los cromosomas cistinúricos examinados) es la M467T.

Cuadro clínico

La importancia clínica deriva de la predisposición a formar cálculos de cistina por los individuos afectos. Los cálculos se forman cuando la concentración urinaria de cistina es superior a 250 mg de cistina por gramo de creatinina. La solubilidad de la cistina es mayor en pH alcalino (superior a 7,5) que en pH ácido. Los cálculos pueden aparecer precozmente en la vida y variar desde arenillas hasta grandes cálculos coraliformes que moldean la pelvis renal o la vejiga urinaria. Estos cálculos son poco visibles radiológicamente, aunque pueden serlo cuando contienen también sales cálcicas.

Diagnóstico

El diagnóstico puede efectuarse por la demostración de la hiperaminoaciduria dibásica característica. Debe sospecharse ante la aparición en la orina de abundantes cristales de cistina o ante una reacción de Brandt positiva. Esta reacción consiste en el desarrollo de un color purpúrico por la presencia de cistina cuando se añade a la orina cianuro sódico y nitroprusiato potásico. Esta prueba detecta la cistina sólo en concentraciones superiores a 75-125 mg/g de creatinina.

Tratamiento

Debe estar dirigido fundamentalmente a la prevención de la litiasis renal. Para ello es útil el incremento de la ingesta acuosa, la alcalinización constante de la orina con citrato potásico destinada a conseguir un pH

mantenido por encima de 7,5 y la disminución de la cistinuria mediante un régimen pobre en sodio. Si estas medidas son insuficientes puede también aumentarse la solubilidad urinaria de la cistina mediante administración de D-penicilamina, captopril o α-mercaptopropionilglicina (tiopronina).

Síndrome de Fanconi

Concepto

El síndrome de De Toni-Debré-Fanconi o, simplemente, síndrome de Fanconi, designa a una disfunción múltiple del túbulo proximal, caracterizada por un trastorno de la reabsorción de glucosa, aminoácidos, fosfato y, con frecuencia, también de bicarbonato, lo que se expresa clínicamente por glucosuria, aminoaciduria generalizada no específica, hiperfosfaturia y acidosis tubular renal proximal. Otras anomalías eventualmente presentes son proteinuria de tipo tubular, hiperuricosuria, conservación inadecuada de sodio y potasio e incapacidad para concentrar la orina, con poliuria y polidipsia. El término *síndrome de Fanconi* se utiliza indiscriminadamente para designar cualquier disfunción tubular proximal compleja, sea *completa* o *parcial*, e independientemente de la etiología responsable. Puede aparecer con carácter idiopático, ser secundario a enfermedades genéticas y adquiridas o estar causado por medicamentos y tóxicos (cuadro 109-1).

Cuadro 109-1 Clasificación etiológica del síndrome de Fanconi

Síndrome de Fanconi de origen genético

- Idiopático
  - Esporádico
  - Herencia autosómica dominante
  - Herencia autosómica recesiva
  - Herencia recesiva ligada al sexo
- Asociado a enfermedades genéticas
  - Síndrome de Dent

- Cistinosis
- Tirosinemia de tipo I
- Intolerancia hereditaria a la fructosa
- Galactosemia
- Síndrome de Bickel-Fanconi
- Enfermedad de Wilson
- Raquitismo vitamina D-dependiente de tipo I
- Síndrome oculocerebrorrenal de Lowe
- Citopatías mitocondriales

Síndrome de Fanconi de origen adquirido

- Asociado a enfermedades adquiridas
  - Mieloma múltiple y otras paraproteinemias disproteinemias
  - Síndrome nefrótico idiopático
  - Nefritis intersticial aguda con anticuerpos antimembrana basal tubular
  - Trasplante renal
  - Neoplasias
- Asociado a medicamentos y tóxicos
  - Antibióticos y fármacos antivirales (tetraciclina degradada, metil-3-cromona, gentamicina y otros aminoglucósidos, tenofovir)
  - Metales pesados (mercurio, uranio, plomo, cadmio, platino)
  - Quimioterápicos (ifosfamida, 6-mercaptopurina, estreptozotocina)
  - Ácido maleico, lisol, tolueno, paraquat
  - Ácido valproico
  - Ranitidina
  - Hierbas medicinales chinas (ácido aristolóquico)

Fisiopatología

El conocimiento de la fisiopatología del síndrome de Fanconi humano es limitado, pero su desarrollo parece depender de un trastorno del metabolismo oxidativo mitocondrial de la célula tubular proximal que

interfiere en la función de una serie de transportadores sodio-dependientes de la membrana luminal o de la membrana basolateral. La presencia de una proteinuria de bajo peso molecular refleja también la existencia de una anormalidad en el proceso de endocitosis/exocitosis del túbulo proximal altamente dependiente de dos receptores, *megalina* y *cubilina*, que permiten la reabsorción por endocitosis de las macromoléculas filtradas.

Cuadro clínico

Depende a la vez del grado de afección tubular y de la etiología del síndrome. En el niño, la clínica está siempre dominada por un retraso de crecimiento y por lesiones de raquitismo resistentes al tratamiento con dosis habituales de vitamina D. Puede haber poliuria y debilidad muscular o incluso parálisis periódicas atribuibles a hipocalemia. En el adulto, los síntomas más habituales son lesiones óseas (osteomalacia, dolor óseo, fracturas), debilidad muscular y fatiga. El estudio bioquímico revela hipofosfatemia y normocalcemia, así como elevación de la fosfatasa alcalina si existen lesiones activas de osteomalacia. La acidosis metabólica hiperclorémica, la hipouricemia y la hipopotasemia suelen completar el perfil bioquímico sanguíneo. El estudio urinario muestra glucosuria, proteinuria de tipo tubular, hiperaminoaciduria generalizada, hiperfosfaturia e hiperuricosuria. Puede existir, también, una pérdida urinaria de sodio, con hiponatremia moderada secundaria, hipercalciuria y un defecto de la capacidad de concentración urinaria. Los pacientes con proteinuria tubular evidencian una pobre acumulación renal de ^{99}Tc-DMSA que, sin embargo, aparece acumulado en la vejiga urinaria. Este fenómeno se debe a que este trazador no es reabsorbido por las células tubulares proximales.

Pronóstico

Dependen de la etiología particular causante del síndrome. Las disfunciones tubulares secundarias desaparecen, en general, al suprimir el agente o al tratar la enfermedad causal.

Tratamiento

Las lesiones óseas de raquitismo u osteomalacia deben tratarse de manera semejante a lo recomendado en los pacientes con raquitismo

hipofosfatémico familiar. Asimismo, el tratamiento de la acidosis metabólica y la hipopotasemia es similar al de la acidosis tubular. La administración de L-carnitina puede ser necesaria en determinados pacientes que demuestran concentraciones plasmáticas disminuidas y una miopatía secundaria a dicho déficit.

Síndrome de Fanconi idiopático

El síndrome de Fanconi primario o idiopático es raro y puede observarse tanto en la edad infantil como en la edad adulta. La mayoría de los aproximadamente 50 casos comunicados en la literatura tienen un carácter esporádico. Sin embargo, un cierto número de pacientes dependen, con seguridad, a algún tipo de herencia. Si bien se describe que pueden presentar una evolución estable, con frecuencia existe, por el contrario, una evolución progresiva a estadios avanzados de insuficiencia renal.

Enfermedad de Dent

La enfermedad descrita en 1964 por Dent y Friedman es la misma entidad que la comunicada en EE. UU. bajo el nombre de *urolitiasis familiar con herencia ligada al sexo*, en Japón como *proteinuria de bajo peso molecular familiar idiopática* y, en Italia, como *raquitismo hipofosfatémico recesivo ligado al sexo.* El gen mutado *(CLCN5)*, situado en Xp11.22, codifica la síntesis del intercambiador de cloro-protón ClC-5, presente en la pared de los endosomas en colocalización con la H^+-ATPasa. Este hecho hace suponer que ambas proteínas contribuyen a mantener la electroneutralidad fisiológica del endosoma. La ausencia de ClC-5 conduce no sólo a una alteración de la función del endosoma sino, también, a una interrupción de todo el mecanismo de la endocitosis como consecuencia de una alteración del tráfico intracelular de megalina y cubilina que ocasiona una pérdida selectiva del contenido de estos receptores en el reborde en cepillo de la célula tubular proximal (detectándose como reducción del contenido urinario de megalina). Algunas familias con fenotipo idéntico al síndrome de Dent no presentan mutaciones en el gen *CLCN5*, pero sí en el gen *OCRL1* (Dent2), que está característicamente mutado en el síndrome de Lowe (con mutaciones diferentes a Dent2).

Esta enfermedad se presenta únicamente en varones y suele presentarse como una tubulopatía proximal compleja incompleta (no existe pérdida urinaria de bicarbonato) de tipo Fanconi con proteinuria tubular e hipercalciuria durante la infancia y urolitiasis, nefrocalcinosis, litiasis e insuficiencia renal crónica durante la edad adulta. La evolución hacia una insuficiencia renal crónica, como consecuencia de la nefrocalcinosis, es variable y, cuando ocurre, tiene lugar en la edad adulta. Se tiene conocimiento de enfermos sometidos a trasplante renal con un seguimiento durante más de 10 años en los que no se desarrolló litiasis ni nefrocalcinosis. El tratamiento es exclusivamente sintomático.

Cistinosis

La cistinosis es un error congénito del metabolismo, heredado de forma autosómica recesiva, que se caracteriza por una acumulación de cistina libre en el interior de los lisosomas. El defecto genético implica a la proteína *cistinosina* que transporta la cistina a través de la membrana lisosomal. El gen mutado *(CTNS)* está situado en 17p13. El resultado es la acumulación de los cristales de cistina en todos los tejidos del organismo, con daño celular secundario progresivo.

Se distinguen tres tipos: *adulto*, *adolescente* e *infantil* o *nefropático.* El tipo *adulto* es una afección benigna, con depósito de cistina en la córnea y la médula ósea, pero sin anomalías renales acompañantes. El tipo *adolescente* es semejante al infantil, pero de comienzo más tardío, en la segunda década de la vida, y de una evolución más lenta a la insuficiencia renal. El tipo *infantil* o *nefropático* es la forma más frecuente y de mayor gravedad. La clínica del síndrome de Fanconi aparece en el primer año de la vida y comporta una evolución inexorable hacia la insuficiencia renal terminal en un período inferior a 10 años. Otros signos asociados son fotofobia, retinopatía periférica y un grado variable de disfunción tiroidea. El diagnóstico se establece por la demostración de cristales de cistina en diversos tejidos o, mejor, por el estudio del contenido intracelular de cistina libre en los leucocitos. Al tratamiento sintomático debe asociarse la administración de cisteamina, sustancia capaz de disminuir el contenido intracelular de cistina. Cuando se administra precozmente, antes de iniciarse la insuficiencia glomerular, puede contribuir a enlentecer la evolución hacia la insuficiencia renal. En todo caso, el trasplante renal puede acabar siendo necesario sin que se haya constatado recidiva en el injerto. No obstante, el trasplante renal no elimina los riesgos derivados de la acumulación de cistina en otros órganos, es decir, la aparición progresiva de ceguera, daño hepático con hipertensión portal, diabetes mellitus e insuficiencia pancreática exocrina, miopatía y atrofia cerebral. Existe la posibilidad de establecer un diagnóstico prenatal, tanto en el líquido amniótico como en la biopsia de las vellosidades coriales.

Síndrome oculocerebrorrenal o síndrome de Lowe

El síndrome de Lowe asocia un síndrome de Fanconi a afección neurológica, discapacidad intelectual grave y ceguera debida a catarata y glaucoma congénitos. Se trata de una entidad hereditaria, transmitida por herencia recesiva ligada al sexo. El gen mutado *(OCRL1)* ha sido localizado en la región Xq26 y codifica una proteína (fosfatidil-inositol 4,5-bifosfato 5-fosfatasa) que está presente también en las membranas lisosomales y que controla funciones celulares tales como la endocitosis, la exocitosis y el citoesqueleto de actina.

Acidosis tubular renal

La acidosis tubular renal (ATR) es un trastorno caracterizado por acidosis metabólica hiperclorémica causada por un defecto en la reabsorción renal de bicarbonato o en la excreción urinaria de ion hidrógeno (v. cap. 95, Alteraciones del equilibrio acidobásico, fig. 95-1). En este síndrome, a diferencia de lo que ocurre en la *acidosis urémica*, la función glomerular es normal o está comparativamente menos afecta que la función tubular. Aunque desde el punto de vista etiológico responde a numerosas causas, endógenas y exógenas, desde el clínico y fisiopatológico se puede clasificar en tres grandes categorías: a) ATR proximal o de tipo II; b) ATR distal o de tipo I, y c) ATR hiperpotasémica o de tipo IV. Cuando se asocia conjuntamente una ATR proximal con una distal, se denomina *ATR de tipo III*.

Acidosis tubular renal proximal

Concepto y etiología

Lo más frecuente es que la ATR proximal se asocie a síndrome de Fanconi o esté causada por fármacos o tóxicos. Menos frecuentemente, puede presentarse como una entidad primaria, es decir, idiopática y no asociada a otra anomalía tubular, y además puede adoptar un carácter transitorio o permanente (cuadro 109-2). En el adulto, las causas más frecuentes son el *mieloma múltiple* y el uso de *acetazolamida.* En los niños, lo son la forma idiopática, la provocada por *ifosfamida* y la *cistinosis.*

Cuadro 109-2 Clasificación etiológica de la acidosis tubular renal

Acidosis tubular renal proximal (tipo II)

- Primaria
  - Idiopática esporádica
  - Familiar

- Cistinosis
- Tirosinemia
- Intolerancia a la fructosa hereditaria
- Galactosemia
- Glucogenosis de tipo I
- Enfermedad de Wilson
- Síndrome de Lowe
- Osteopetrosis/déficit de anhidrasa carbónica de tipo II
- Déficit de piruvato carboxilasa

Adquirida

- Mieloma múltiple
- Amiloidosis
- Metales pesados: plomo, cadmio, mercurio, cobre, uranio
- Déficit de vitamina D
- Trasplante renal
- Hemoglobinuria paroxística nocturna
- Fármacos: acetazolamida, ifosfamida, mafenida, topiramato

Acidosis tubular renal distal (tipo I)

Primaria

- Idiopática, esporádica o persistente
- Familiar aislada (autosómica dominante, autosómica recesiva asociada a sordera nerviosa)
- Familiar asociada
- Osteopetrosis/déficit de anhidrasa carbónica II
- Eliptocitosis hereditaria
- Síndrome de Ehlers-Danlos
- Hiperoxaluria primaria de tipo I
- Síndrome de Marfan

Adquirida

- Enfermedades autoinmunes (Sjögren, LES, artritis reumatoide, hepatitis autoinmune, colangitis biliar primaria)
- Trasplante renal
- Riñón en esponja
- Hipertiroidismo

- Malnutrición
- Hipercalciuria
- Nefrocalcinosis
- Cirrosis hepática
- Hiperglobulinemia
- Drepanocitosis
- Uropatía obstructiva
- Enfermedad de Wilson
- Medicamentos y tóxicos: anfotericina B, sales de litio, tolueno, ifosfamida, analgésicos, ciclamato

Acidosis tubular renal hiperpotasémica (tipo IV)

- Estados de hipoaldosteronismo primario o secundario
  - Primarios (aldosterona)
    - Déficit aislado de aldosterona sintasa
    - Enfermedad de Addison
    - Hiperplasia suprarrenal congénita (déficit 21-hidroxilasa)
    - Heparina y heparina de bajo peso molecular
  - Hiporreninemia (déficit secundario)
    - Nefropatía diabética
    - Nefropatía intersticial de causa diversa
    - Infección por el HIV
    - Expansión de volumen
    - Algunas causas de uropatía obstructiva
    - Crioglobulinemia mixta
    - LES
    - Trasplante renal
    - Fármacos: IECA, AINE, ciclosporina A, tacrolimus, heparina, indometacina
- Resistencia a mineralocorticoides (seudohipoaldosteronismo [SHA])
  - Con pérdida salina, hipotensión
    - SHA de tipo I
  - Sin pérdida salina y con hipertensión
    - SHA de tipo II (síndrome de Gordon)

	Medicamentos y tóxicos: heparina, espironolactona, amilorida, triamtereno, trimetoprim, pentamidina, anfotericina B, tolueno, pegamentos y colas inhaladas

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; HIV: virus de la inmunodeficiencia humana; IECA: inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina; LES: lupus eritematoso sistémico.

Fisiopatología

En este tipo de ATR, la acidosis hiperclorémica es el resultado de un defecto del túbulo en la reabsorción del bicarbonato filtrado, mientras que son normales los mecanismos distales de acidificación de la orina (v. fig. 95-1). Es probable que uno o más de los tres factores primordiales en la reabsorción proximal de bicarbonato se encuentre afecto: el intercambiador Na^+-H^+ luminal, la Na^+-K^+-ATPasa basolateral y la anhidrasa carbónica (luminal e intracelular). El resultado es una disminución del umbral renal de excreción de bicarbonato, que normalmente se encuentra entre 22 mmol/L en el lactante y 26 mmol/L en el adulto. En general existe una tendencia a la pérdida renal de potasio debido a que también se reduce la reabsorción proximal de sodio y, así, se presenta en mayores cantidades en los segmentos distales de la nefrona.

Cuadro clínico

La forma *primaria transitoria* se observa en lactantes y presenta un carácter esporádico, no hereditario. Se manifiesta por un retraso de crecimiento, que responde bien a la terapéutica alcalina y que desaparece espontáneamente a los pocos años de evolución. Esta forma fue descrita por el nefrólogo pediátrico español Juan Rodríguez Soriano. Las formas *primarias permanentes* suelen tener un carácter familiar. Existe una forma transmitida con carácter autosómico dominante que se manifiesta también con retraso de crecimiento, sin anomalías asociadas, y otra forma transmitida con carácter autosómico recesivo, en la que el enanismo se acompaña de discapacidad intelectual y de anomalías oculares diversas. La clínica de las formas *secundarias* es la descrita en el síndrome de Fanconi.

Diagnóstico

El diagnóstico de una ATR proximal debe sospecharse ante un cuadro de acidosis metabólica hiperclorémica sin causa clara, con pH urinario variable y con un hiato aniónico *(anion gap)* urinario apropiadamente negativo (≥ –20 mmol/L) (v. cap. 95, Alteraciones del equilibrio acidobásico). Debido a que la función de acidificación distal está conservada, la acidez titulable y la excreción de amonio son apropiadas. La disminución del umbral de excreción renal de bicarbonato se demuestra con una sobrecarga intravenosa de bicarbonato sódico. Así, cuando se corrige la bicarbonatemia hasta niveles de alrededor de 20 mmol/L, el pH urinario asciende a más de 7,5 y la excreción fraccional de bicarbonato asciende a valores muy altos, y llega al 15%-20%. En la práctica, cuando un paciente requiere más de 6 mmol/kg de peso y día de bicarbonato o citrato para mantener una cifra de bicarbonato plasmático superior a 22 mmol/L y, sin embargo, es capaz de acidificar la orina por debajo de un pH de 5,5 tras una sobrecarga ácida, puede afirmarse que padece una ATR proximal.

Tratamiento

Debe dirigirse a compensar la pérdida urinaria de bicarbonato, por lo que se requiere la administración de dosis elevadas de bicarbonato (o citrato) (hasta 10-20 mmol/kg de peso y día), repartidas cada 2-4 h, durante el día y la noche. La administración de parte del bicarbonato en forma de sales de potasio es importante, ya que la terapia alcalina agrava la pérdida renal de potasio. La administración de hidroclorotiazida puede facilitar la corrección de la acidosis con dosis menores de alcalinos, ya que la depleción de volumen provoca un aumento de la reabsorción proximal de sodio y, secundariamente, de bicarbonato. No obstante, puede aumentar el riesgo de hipopotasemia.

Acidosis tubular renal distal

Concepto y etiología

En el niño, la ATR distal adopta casi siempre un carácter primario. La forma aislada es a menudo esporádica, aunque en algunos casos parece responder a una herencia autosómica dominante causada por mutaciones en

el gen del intercambiador Cl^--HCO_3^-*(AE1)*, localizado en 17q21-22. La forma asociada a sordera nerviosa presenta un carácter familiar y se transmite por herencia autosómica recesiva. En algunos de estos pacientes con ATR distal y sordera se han encontrado mutaciones en el gen que codifica la subunidad B1 de la H^+-ATPasa vacuolar *(ATP6B1)*, localizado en 2p13. Otra forma autosómica recesiva de ATR distal sin sordera está causada por mutaciones en el gen *ATP6V0A4*, que codifica la subunidad A4 de la H^+-ATPasa. Una asociación interesante es la descrita con la osteopetrosis autosómica recesiva. Estos niños presentan también calcificaciones cerebrales y el defecto genético corresponde a una deficiencia de anhidrasa carbónica II. Con frecuencia, estos enfermos presentan una ATR mixta, proximal y distal (tipo III).

En el adulto es una entidad generalmente adquirida y, aunque puede ser primaria, a menudo aparece en el contexto de enfermedades renales o sistémicas, especialmente de tipo autoinmune (v. cuadro 109-2). Se ha descrito una forma de ATR distal *incompleta*, sobre todo, en algunos pacientes afectos de litiasis cálcica y en familiares de pacientes con ATR distal.

Fisiopatología

En la ATR distal, el pH urinario es inapropiadamente elevado, es decir, superior a 5,5, a pesar de coexistir una acidosis metabólica sistémica. A diferencia de lo que ocurre en la ATR proximal, la excreción fraccional de bicarbonato es baja y no sobrepasa el 5% de la cantidad filtrada cuando se analiza dicha excreción después de conseguir niveles normales de bicarbonatemia.

Cuadro clínico

La *forma primaria* (enfermedad de Butler-Albright o *nephrocalcinosis infantum*) suele manifestarse de manera florida después de los primeros 2 años de edad, aunque, con frecuencia, la sintomatología está ya presente desde las primeras semanas de vida en forma de vómitos, poliuria, deshidratación y falta de ganancia ponderal. Más adelante, se hacen más evidentes el retraso de crecimiento y la poliuria. El raquitismo nunca se

observa en la primera infancia, aunque sí tras muchos años de evolución sin tratamiento. La nefrocalcinosis, por el contrario, es un hallazgo precoz y puede detectarse por ecografía aun en los casos en los que no es visible radiológicamente. En el adulto, la sintomatología más frecuente es la litiasis renal, que puede asociarse a nefrocalcinosis o aparecer de forma aislada. La coexistencia de hipercalciuria e hipocitraturia determina la precipitación cálcica en el tejido renal y las vías urinarias. La filtración glomerular es normal al inicio, pero puede disminuir como consecuencia del daño renal originado por la nefrocalcinosis.

Diagnóstico

El diagnóstico de una ATR distal debe sospecharse cuando la acidosis metabólica hiperclorémica se acompaña de normopotasemia o hipopotasemia y de un hiato aniónico urinario que no llega a –20 mmol/L o positivo. En estas circunstancias, la demostración conjunta de un pH urinario elevado (más de 5,5) y de una amoniuria y una acidez titulable disminuidas establece el diagnóstico. En la forma incompleta, la excreción neta de ácido está conservada, por lo que el bicarbonato plasmático suele ser normal. En estos casos, se puede realizar el test de furosemida-fludrocortisona, con elevado valor predictivo negativo, aunque el diagnóstico se establece mediante la administración de ácido (cloruro amónico), que reduce la bicarbonatemia en unos 5 mEq/L y con la que los pacientes con ATR distal *incompleta* mantendrán un pH urinario elevado (más de 5,3) a pesar de esta maniobra.

Pronóstico

La ATR distal primaria tiene un carácter permanente, es decir, el defecto de acidificación no se modifica a lo largo de la vida. Sin embargo, el pronóstico es excelente si el diagnóstico y el tratamiento son tempranos y se previene así la aparición de un grado importante de nefrocalcinosis. Sin embargo, cuando el tratamiento es tardío o el control es inadecuado, no podrá evitarse la progresión hacia la enfermedad renal crónica.

Tratamiento

Debe incluir la administración de bicarbonato (o citrato) en cantidad suficiente para compensar la producción endógena de ion hidrógeno. Los niños mayores y adultos suelen requerir alrededor de 1-3 mmol/kg de peso y día de bicarbonato o citrato, a la vez sódico y potásico. Una dosis correcta debe normalizar completamente el crecimiento, mantener una función glomerular normal y corregir la hipercalciuria y la hipocitraturia.

Acidosis tubular renal hiperpotasémica o de tipo IV

Concepto y etiología

Esta entidad debe sospecharse en todo paciente con hiperpotasemia persistente sin causa aparente, como puede ser en casos de insuficiencia renal avanzada, depleción de volumen efectivo o tras la ingesta inadecuada de diuréticos ahorradores de potasio.

Este tipo de ATR incluye pacientes con hipoaldosteronismo, tanto primario como asociado a hiporreninemia, o con seudohipoaldosteronismo (SHA) (resistencia tisular a la aldosterona) (v. cuadro 109-2).

Fisiopatología

La patogenia de esta ATR es compleja pero, en algunas formas, depende fundamentalmente de un defecto de la amoniogénesis, causado por el hipoaldosteronismo y por la propia hiperpotasemia. La forma más frecuente es el *hipoaldosteronismo hiporreninémico*, que se observa, sobre todo, en la nefropatía diabética con insuficiencia renal leve, en las nefritis intersticiales crónicas de diverso origen, tras la administración de AINE, IECA, ciclosporina o tacrolimus, sobre todo en el contexto de una insuficiencia renal. El trastorno fundamental es un defecto en la producción de renina y aldosterona. Existen formas genéticas de ATR IV. El SHA de tipo I, que se caracteriza por aparición en el período neonatal de pérdida renal de sal, hipotensión, deshidratación y ATR hiperpotasémica a pesar de unos niveles de aldosterona elevados. Hay dos formas de SHA de tipo I. La autosómica recesiva es grave y persiste toda la vida, y está causada por mutaciones inactivantes de los genes que codifican las subunidades α, β y γ del canal epitelial de sodio del túbulo colector cortical. El SHA de tipo I autosómico

dominante o esporádico es un trastorno más leve que remite con la edad y se produce por mutaciones en el gen del receptor de aldosterona. El SHA de tipo II (síndrome de Gordon) cursa con hipertensión arterial e hiperpotasemia. Es causado por mutaciones en las cinasas WNK 1 y 4 del túbulo contorneado distal que regulan el cotransportador Na-Cl sensible a tiazidas y ENaC de forma simultánea y diferenciada al canal ROMK, explicando así el cuadro clínico paradójico (HTA por retención de sodio con hiperpotasemia). Recientemente se han identificado también mutaciones en la *Kelch like protein 3* y *Cullin3*.

Cuadro clínico

Guarda relación con la enfermedad causal. En general, no suele asociarse a nefrocalcinosis o litiasis y las lesiones óseas sólo aparecen en individuos con uremia avanzada. Excepto en los casos de SHA de tipo I, el hipoaldosteronismo en adultos no se asocia con una marcada pérdida renal de sodio e hipovolemia debido a los mecanismos compensadores que aumentan la reabsorción renal de sodio (angiotensina II y noradrenalina). La acidosis es generalmente moderada, aunque la hiperpotasemia puede llegar a ser grave. El diagnóstico de una ATR hiperpotasémica o de tipo IV se establece fácilmente ante la presencia de acidosis metabólica hiperclorémica, hiperpotasemia con un gradiente transtubular de potasio bajo y una capacidad intacta de acidificación urinaria (pH urinario inferior a 5,3) tras sobrecarga ácida, con amoniuria disminuida. La medida de la renina plasmática y de la aldosterona, tanto basales como estimulados, es útil para distinguir estos procesos y serán, en general bajos excepto en el SHA de tipo I.

Tratamiento

Dependerá estrechamente de la etiología. En general, se debe suprimir siempre los fármacos que retienen potasio e intentar normalizar la potasemia mediante el uso de resinas de intercambio iónico o diuréticos de tipo furosemida. Si existe hipoaldosteronismo puede ser necesario administrar fludrocortisona. No obstante, muchos pacientes con hipoaldosteronismo hiporreninémico tienen hipertensión arterial o edemas que se agravan con la administración de fludrocortisona, lo que obliga a la

adición de diuréticos de asa o tiazidas. En algunos casos, debe también prescribirse bicarbonato sódico a una dosis aproximada de 1,5-2 mmol/kg de peso y día.

Síndrome de Bartter

Concepto

Esta entidad es una afección hereditaria, autosómica recesiva, caracterizada por alcalosis metabólica, hipopotasemia, hiperaldosteronismo secundario con presión arterial normal, hiperprostaglandinismo e hiperplasia del aparato yuxtaglomerular.

Fisiopatología

Existe en dos formas clínicas: la muy grave de presentación ante- o neonatal (síndrome de Bartter neonatal) y la de aparición algo más tardía, durante los primeros años de la vida (síndrome de Bartter típico). En todos los tipos, las mutaciones se encuentran en genes expresados en la rama gruesa del asa ascendente de Henle, e interfieren en la reabsorción de Na en esa porción de la nefrona (fig. 109-1). En el síndrome de Bartter neonatal se han identificado mutaciones en el gen *SLC12A1*, situado en 15q15-21, que codifica el cotransportador luminal Na^+-K^+-$2Cl^-$ sensible a la bumetanida (Bartter de tipo 1), y en el gen *KCNJ1*, situado en 11q24-25, (Bartter de tipo 2), que es necesario para mantener el funcionamiento del cotransportador antes mencionado. Recientemente se ha descrito una forma de Bartter antenatal grave pero transitoria, asociada a mutaciones en el gen *MAGED2*, en el cromosoma X y que codifica el antígeno asociado a melanoma D2 (MAGE-D2), que se expresa en la rama ascendente del asa de Henle y el túbulo contorneado distal y que parece inhibir la expresión de los cotransportadores luminales Na^+-K^+-Cl^- y Na^+-Cl^- de estas respectivas porciones tubulares. En el síndrome de Bartter típico la forma predominante en España es por mutaciones en el gen *CLCNKB* (Bartter de tipo 3) siendo A204T la única mutación puntual encontrada por el momento. El Bartter de tipo 4A, asociado a sordera neurosensorial, es producido por mutaciones en el gen *BSND*, situado en 1p31 y que codifica para la *barttina* (v. fig. 109-1). La razón por la que los pacientes con síndrome de Bartter de tipo 3 no

tienen sordera es que en el oído interno se expresa también el canal de cloro CIC-Ka, que compensaría la ausencia de actividad del canal CIC-Kb.

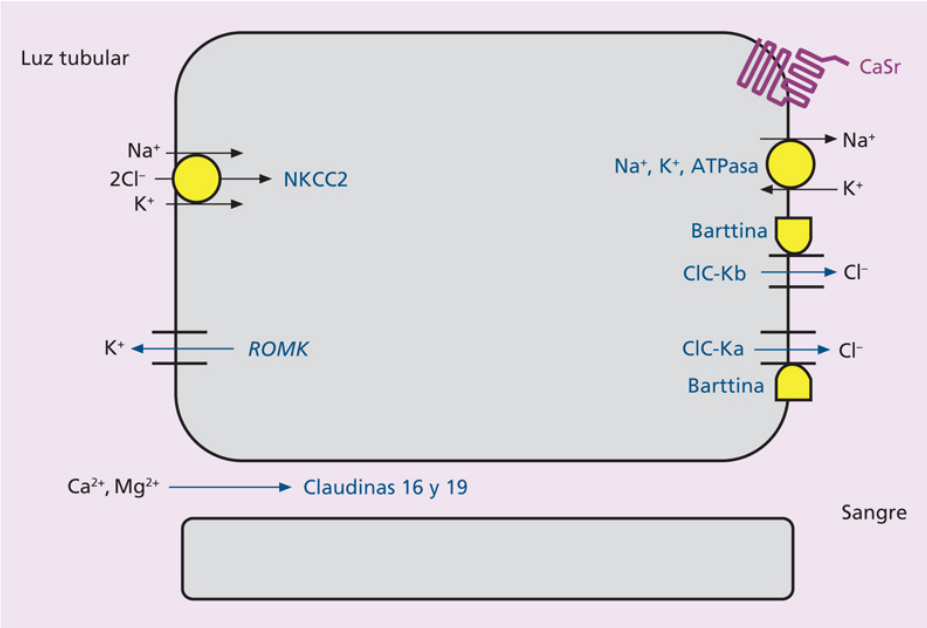


FIGURA 109-1 Reabsorción tubular de sodio, potasio y cloro en la rama gruesa ascendente del asa de Henle y las alteraciones en el síndrome de Bartter. La Na^+-K^+-ATPasa introduce K^+ en la célula y extrae Na^+ de la misma mediante el uso de la energía aportada por la hidrólisis del ATP. El gradiente de concentración resultante permite la acción del cotransportador NKCC2, que introduce Na^+, K^+ y Cl^- en la célula (mutaciones en el gen *SLC12A1*, 15q15-21, que codifica dicho transportador, son las causantes del síndrome de Bartter de tipo 1). Para que NKCC2 sea más eficaz, se precisa que la luz tubular sea positiva, por lo que sale K^+ de la célula (se recicla) mediante la acción del canal ROMK (mutaciones en el gen *KCNJ1*, 11q24-25, que codifica este canal, son las causantes del síndrome de Bartter de tipo 2). El Cl^- sale de la célula gracias a la mediación de los canales de cloro ClC-Ka y ClC-Kb (mutaciones en el gen *CLCNKB,* 1p36, que codifica el canal ClC-Kb, son las causantes del síndrome de Bartter de tipo 3). Para que ClC-Ka y ClC-Kb actúen, se precisa la actividad de una subunidad-β denominada *barttina* (mutaciones en el gen BSND, 1p31, que codifica esta subunidad, son las causantes del síndrome de Bartter de tipo 4A que cursa con sordera. Un cuadro clínico similar que se produce si existen mutaciones simultáneas en los genes *CLCNKA* y *CLCNKB* es conocido como *Bartter de tipo 4B*). La activación del receptor sensor del calcio (CaSr) por elevadas concentraciones de calcio extracelular inhibe la actividad del canal ROMK. En consecuencia, mutaciones activadoras o de «ganancia de función» del gen *CASR*, 3q13.3q21, que codifica ese receptor, son las causantes del síndrome de Bartter de tipo 5. En circunstancias normales, al ser la luz tubular positiva por efecto de gradiente, se permite la reabsorción intercelular de calcio y magnesio, gracias a la acción conjunta de las claudinas 16 y

19. Mutaciones en los genes que codifican estas proteínas causan la hipomagnesemia familiar con hipercalciuria y nefrocalcinosis. ClC-Ka y ClC-Kb: canales de cloro; NKCC2: *Na-K-2Cl cotransporter; ROMK:* gen del canal de K.

Todas las anomalías genéticas antes mencionadas tienen como consecuencia un defecto tubular renal de reabsorción de NaCl en la rama ascendente del asa de Henle. De hecho, la administración crónica de furosemida, que inhibe este transporte, ocasiona un cuadro clínico y bioquímico en todo similar al síndrome de Bartter. La llegada masiva de NaCl a zonas más distales de intercambio con potasio da origen a una marcada caliuresis con hipopotasemia secundaria.

Cuadro clínico y diagnóstico

El *síndrome de Bartter neonatal* se manifiesta ya prenatalmente por la presencia de polihidramnios y comporta un nacimiento prematuro y la aparición de un cuadro neonatal extremadamente grave de poliuria, deshidratación, retraso de crecimiento, hipercalciuria y desarrollo precoz de nefrocalcinosis. El *síndrome de Bartter típico* se inicia, por lo general, durante la infancia. Los primeros síntomas suelen ser poliuria y polidipsia, tendencia a la deshidratación, vómitos, anorexia, constipación y gran apetencia por los alimentos salados. El retraso de crecimiento es constante. Pueden también aparecer síntomas relacionados con la hipopotasemia. La presión arterial es siempre normal. Algunos pacientes presentan una discapacidad intelectual moderada. Los pacientes adultos pueden presentar crisis de artritis gotosa, que se han atribuido a una disminución del aclaramiento de ácido úrico como consecuencia de la alcalosis y la concentración de volumen. La nefrocalcinosis es menos frecuente. Bioquímicamente, el hallazgo fundamental es la presencia de hipopotasemia (en general, inferior a 2 mEq/L), que se acompaña de alcalosis metabólica e hipocloremia. Los datos urinarios más relevantes son hipercalciuria e hipercloruria. La única anormalidad renal constantemente presente es la disminución de la capacidad de concentración urinaria. Desde el punto de vista hormonal es característica la elevación de renina y aldosterona plasmática. Otro hallazgo sobresaliente es el aumento de la excreción urinaria de prostaglandina E_2.

Diagnóstico diferencial

Muchos de los hallazgos del síndrome de Bartter pueden ser simulados por otros trastornos, especialmente en la edad adulta. La *toma subrepticia de diuréticos* a menudo requiere la determinación de la concentración de diurético en orina para confirmarlo. Los *vómitos repetidos* autoinducidos o la aspiración nasogástrica prolongada se distinguirán por un cloro urinario < 20 mEq/L. Algunos tipos de *diarrea* como, a veces, ocurre en el adenoma velloso se asocian a pérdidas de cloro relativamente mayores que las de bicarbonato y, por tanto, se presentan con un cuadro de alcalosis metabólica hipopotasémica. Debe excluirse también el *abuso de laxantes.*

Tratamiento

El tratamiento está dirigido a corregir la hipopotasemia y debe, necesariamente, incluir la administración de cloruro potásico, asociada a un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas, tal como la indometacina (a la dosis de 2-5 mg/kg de peso y día). En ocasiones, es necesario asociar espironolactona (10-15 mg/kg de peso y día). El beneficio inmediato de esta terapéutica es aparente enseguida, con normalización casi completa de todas las alteraciones clínicas y bioquímicas, a excepción del mencionado defecto hereditario de transporte tubular de NaCl.

Síndrome de Gitelman

A diferencia del síndrome de Bartter, el de Gitelman se observa fundamentalmente en niños mayores y adultos y está caracterizado clínicamente por episodios repetidos de tetania y, bioquímicamente, por la presencia de hipopotasemia, alcalosis metabólica, hipomagnesemia e hipocalciuria. Esta enfermedad se transmite por herencia autosómica recesiva y está causada por mutaciones del gen *SLC12A3*, localizado en 16q13, que codifica el cotransportador Na^+-Cl^- sensible a tiazidas del túbulo contorneado distal (fig. 109-2). El cuadro clínico es muy semejante al observado tras la administración crónica de tiazidas. El tratamiento de estos pacientes requiere siempre la administración oral de cloruro de magnesio asociado a la administración concomitante de sales de potasio, indometacina, espironolactona o amilorida.

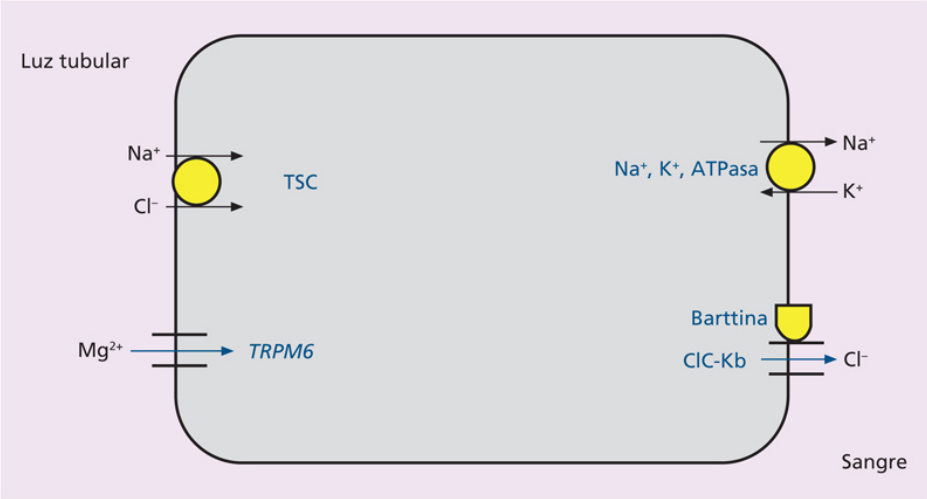


FIGURA 109-2 Mecanismos de transporte en el túbulo contorneado distal. Na^+ y Cl^- pasan desde la luz tubular al interior de la célula mediante el cotransportador de ClNa sensible a tiazidas (TSC). Mutaciones en el gen que codifica esa proteína causan la enfermedad de Gitelman. El Na^+ sale de la célula mediante la Na^+-K^+-ATPasa. El Cl^- sale de la célula mediante la acción del canal de cloro ClC-Kb. En la enfermedad de Gitelman, la hipomagnesemia se produce por una reducción en la actividad del canal epitelial de magnesio TRPM6. Mutaciones en el gen que codifica este último canal producen la hipomagnesemia familiar con hipocalcemia secundaria.

Síndrome de Liddle

Es un trastorno excepcional, de herencia autosómica dominante, que se caracteriza por hipertensión grave de aparición temprana, hipopotasemia y alcalosis metabólica. Se produce por un aumento de la reabsorción de sodio en el túbulo colector no mediado por la aldosterona. Como consecuencia de la expansión de volumen extracelular, cursa con renina baja y aldosterona plasmática baja. No responde a los antagonistas de la aldosterona como la espironolactona, pero sí mejora con inhibidores del canal epitelial de sodio como el triamtereno o el amilorida. La anomalía molecular consiste en mutaciones de ganancia de función de los genes de las subunidades β y γ del canal epitelial de sodio (ENaC) del túbulo colector que condicionan una activación constitutiva del mismo.

Hipomagnesemia con hipercalciuria y nefrocalcinosis

La hipomagnesemia con hipercalciuria y nefrocalcinosis familiar (FHHNC, *familial hypomagnesaemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis*) es una enfermedad producida por un trastorno tubular renal, de herencia autosómica recesiva y con un alto riesgo de evolución a ERC terminal. Clínicamente se caracteriza por poliuria, polidipsia, en ocasiones infecciones del tracto urinario, eliminación de cálculos o nefrocalcinosis y otras manifestaciones menos frecuentes como hematuria, dolor abdominal, crisis de tetania o retraso del crecimiento. Uno de los signos más característicos es la presencia de anomalías oculares que pueden variar desde nistagmo, coloboma macular y miopía magna a signos de retinitis. También se han descrito trastornos auditivos, aunque con mucha menor frecuencia.

Los signos bioquímicos más relevantes son hipomagnesemia, hipermagnesuria e hipercalciuria. Otros datos que cabe encontrar son elevación de las cifras de urea y creatinina, hiperuricemia, hipocalcemia, hiperparatiroidismo y acidosis tubular renal incompleta, todo ello en dependencia del estadio evolutivo de la enfermedad.

La enfermedad está producida por un defecto en la función en dos genes que codifican sendas proteínas de la familia de las claudinas, el gen *CLDN-16* que codifica la claudina-16 y el gen *CLDN-19*, que codifica la claudina-19. La mayoría de los pacientes españoles tienen mutaciones en ese último gen y, en concreto, una misma mutación en homocigosis, p.G20D (c.59G > A). Ambas proteínas de unión están expresadas en las *tight junction* de las células epiteliales de la rama gruesa ascendente del asa de Henle y túbulo contorneado distal (v. fig. 109-1) y facilitan la reabsorción intercelular de calcio y magnesio. El pronóstico de esta enfermedad es en general malo, lo que conduce a una progresiva pérdida de la función renal. Entre el 22% y el 70% de los pacientes ya presentan insuficiencia renal al diagnóstico y se llega a una situación terminal entre la segunda y la tercera década de la vida. No existe un tratamiento que pueda detener el curso de la enfermedad. Se deben administrar sales de magnesio. El uso de tiazidas disminuye la

hipercalciuria, pero puede empeorar la hipomagnesemia al disminuir la reabsorción tubular del magnesio. Tampoco se ha demostrado claramente que la administración de citrato potásico detenga el proceso de la enfermedad. La enfermedad no recidiva al realizarse un trasplante renal.

Diabetes insípida nefrogénica

Concepto

Consiste en la incapacidad, parcial o completa, del riñón para concentrar la orina en presencia de niveles altos de hormona antidiurética (ADH). Este trastorno puede reflejar bien una resistencia a la acción de la ADH en el túbulo colector renal, o bien, una interferencia en los mecanismos de la concentración medular de solutos.

Fisiopatología

La diabetes insípida (DI) nefrogénica *hereditaria* es una enfermedad rara, transmitida en la mayoría de los casos con carácter ligado al cromosoma X. El *defecto molecular* se encuentra en diversas mutaciones del gen del receptor V_2 de la vasopresina, localizado en Xq28, y que se traducen en un defecto de función. Aunque las portadoras son en general asintomáticas, hay casos con poliuria importante, por inactivación del cromosoma X normal y también porque diferentes mutaciones se traducen en grados variables de resistencia a la ADH. Además, mujeres asintomáticas pueden desarrollar poliuria importante durante el embarazo por el efecto de las vasopresinasas placentarias. Además, se ha descrito una forma de DI nefrogénica hereditaria que es autosómica recesiva por mutaciones del gen del canal de agua *acuaporina 2*, localizado en 12q13, y que impiden su función adecuada. En condiciones normales, la ADH promueve la expresión de acuaporina 2 en la membrana apical del túbulo colector, y media así la reabsorción de agua. Formas muy poco frecuentes con herencia autosómica dominante han podido también adscribirse a mutaciones en la zona C-terminal de la acuaporina 2.

Otras causas de DI nefrogénica son la *hipopotasemia*, la *hipercalcemia* y ciertos fármacos como el *metoxiflurano*, las sales de *litio*, el *propoxifeno*, la *anfotericina*, el *cidofovir*, el *foscarnet* y la *demeclociclina*. En un adulto con DI nefrogénica sintomática, las causas más habituales son la ingesta crónica de sales de *litio* y la *hipercalcemia*. En el caso de la hipopotasemia, el

defecto de concentración suele ser menos importante y raramente es sintomático.

Cuadro clínico y diagnóstico

Los defectos de concentración de escasa intensidad no producen en general manifestaciones clínicas. Si el defecto es más importante aparecen *polidipsia, poliuria* y *nicturia.* A veces se desarrollan episodios de *deshidratación* e *hipernatremia,* en especial si no existe acceso a la ingesta de agua. Como consecuencia del aumento del volumen urinario, en ocasiones se observa una *hidronefrosis* secundaria.

El diagnóstico diferencial debe realizarse con la polidipsia psicógena, la diuresis osmótica y la DI hipofisaria. La mejor manera de diferenciar estos procesos es con la *prueba de la deshidratación.* Al paciente se le priva del acceso al agua durante un período de varias horas, mientras se miden el flujo y la osmolalidad urinarios de forma seriada. En la DI persisten la hipoosmolalidad urinaria y la producción de un volumen importante de orina a pesar de la deshidratación. En la DI nefrogénica la administración exógena de vasopresina o desmopresina produce un efecto nulo o mínimo, al contrario que en la DI central. Esta prueba puede combinarse con la medición de los niveles circulantes de ADH. El aumento de osmolalidad plasmática que acompaña a la deshidratación en la DI hipofisaria no produce una elevación de ADH, mientras que esta aumenta en la DI nefrogénica sin acompañarse de un incremento paralelo en la osmolalidad urinaria. En la polidipsia primaria, los valores de ADH y la osmolalidad plasmática están reducidos.

Tratamiento

Siempre que sea posible hay que tratar la enfermedad causal. En caso contrario, el tratamiento se centra en proporcionar las cantidades adecuadas de líquidos para prevenir los episodios de deshidratación. Las secundarias a hipercalcemia suelen ser reversibles al normalizarse la calcemia. Sin embargo, las secundarias a sales de litio pueden ser irreversibles.

A pesar de la resistencia renal a la ADH existen diversas formas de reducir de forma significativa el flujo urinario en estos pacientes. En primer

lugar, paradójicamente, las tiazidas, solas o en combinación con amilorida, pueden ser muy útiles y producir reducciones importantes de la poliuria. Su mecanismo de acción parece residir en una natriuresis y contracción de volumen, que aumenta la reabsorción proximal de agua y solutos con lo que disminuye el flujo tubular hacia los lugares más distales de la nefrona. Debido a que las prostaglandinas antagonizan los efectos de la ADH, los AINE, sobre todo la indometacina, pueden ser eficaces para aumentar la capacidad de concentración y su efecto beneficioso es parcialmente aditivo con el propio de las tiazidas. Para reducir la excreción de solutos, una dieta pobre en sal y proteínas puede ser de ayuda. Finalmente, debido a que la mayoría de los pacientes presenta defectos parciales, algunos autores recomiendan ensayar desmopresina (dDAVP).

Bibliografía especial

Claverie-Martin F, Ramos-Trujillo E, García-Nieto V. Dent's disease: clinical features and molecular basis. *Pediatr Nephrol*. 2011;26:693–704.

Forster IC, Hernando N, Biber J, Murer H. Proximal tubular handling of phosphate: A molecular perspective. *Kidney Int*. 2006;70:1548–1559.

Naesens M, Steels P, Verberckmoes R, Vanrenterghem Y, Kuypers D. Bartter's and Gitelman's syndromes: from gene to clinic. *Nephron Physiol*. 2004;96:65–78.

Rjan SM, Levine MA. Molecular pathogenesis of hypophosphatemic rickets. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:2467–2473.

Rodríguez Soriano J. Renal tubular acidosis: the clinical entity. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13:2160–2170.

110

Malformaciones congénitas y enfermedades quísticas del riñón

R. Torra Balcells

Malformaciones congénitas del riñón

Aproximadamente entre el 3% y el 16% de la población nace con malformaciones del sistema urinario. Entre ellas, las formas esporádicas son más frecuentes que las hereditarias (cuadro 110-1). Actualmente, la ecografía prenatal detecta la mayoría de las anomalías del riñón y de la vía urinaria, que constituyen el 20%-30% de las anomalías detectadas en el período prenatal. Las malformaciones congénitas renales son la causa del 40% de los casos de insuficiencia renal crónica terminal en las tres primeras décadas de la vida. En inglés se asocian bajo el nombre de CAKUT *(congenital abnormalities of the kidney and urinary tract).* Puede ocurrir con afección exclusiva renal o con manifestaciones extrarrenales, formando parte de un cuadro sindrómico. Se han descrito más de 200 síndromes que cursan con CAKUT y más de 180 genes identificados que dan lugar a CAKUT. Sólo se ha identificado una causa monogénica en un 18% de los casos de CAKUT. Probablemente el porcentaje sea mayor, pero la gran variabilidad fenotípica causada por mutaciones en un mismo gen dificulta el diagnóstico. Los casos no monogénicos o bien tienen un patrón de herencia complejo o bien no son hereditarios. Bajo el calificativo de CAKUT se hallan diferentes alteraciones estructurales que se comentan a continuación. Cabe destacar que un mismo individuo puede presentar más de una anomalía urológica. *PAX2* y *HNF1b* son los genes más frecuentemente implicados en CAKUT. Las mutaciones en *HNF1b*, además de CAKUT, pueden dar lugar a diabetes tipo MODY *(maturity onset diabetes of the young)*, nefropatía intersticial, hipomagnesemia, hipopotasemia y enfermedad glomeruloquística, entre otras manifestaciones.

Cuadro 110-1 Clasificación de las malformaciones congénitas del riñón

Anomalías del parénquima renal

Agenesia renal
Hipoplasia renal

Displasia renal

Anomalías de posición y forma

Ectopia y fusión renales
Duplicidad pieloureteral
Riñón supernumerario

Anomalías del desarrollo de la vía urinaria

Hidronefrosis congénita

Anomalías del parénquima renal

Agenesia renal

La agenesia renal es la ausencia de riñón, que puede ser unilateral o bilateral y es debida a una anomalía en el desarrollo del mesénquima metanéfrico. La forma más frecuente es la *unilateral*, con una incidencia aproximada de 1 caso por cada 500-1.000 recién nacidos vivos. El uréter y el hemitrígono faltan en el 90% de los casos; en el resto se encuentra un uréter que acaba en fondo de saco ciego. En los varones, es bastante frecuente hallar un testículo no descendido en el mismo lado de la agenesia. El riñón contralateral suele estar hipertrofiado y presenta una incidencia aumentada de litiasis e infecciones por su asociación a ectopia y obstrucción. El diagnóstico suele ser casual.

La agenesia *bilateral* es menos frecuente y presenta una incidencia de 1 caso por cada 3.000 a 10.000 nacimientos. La gestación cursa con grave oligohidramnios por ausencia de orina. Es incompatible con la vida, por lo que suele producir muerte fetal o poco después del nacimiento.

Hipoplasia renal

Es la disminución congénita del tamaño del riñón, que contiene un número reducido de nefronas. La hipoplasia renal *unilateral* suele ser asintomática, aunque a veces los sujetos afectos presentan dolor lumbar persistente y recurrente. No presenta signos displásicos. Da lugar a un 2,5% de los casos

de riñones pequeños. Existe una incidencia aumentada de infecciones urinarias, litiasis y HTA, y es al explorar estos cuadros cuando suele detectarse el riñón disminuido de tamaño. En la pielografía se observa que el riñón y la pelvis son pequeños, con reducción del número de cálices, y que el uréter está uniformemente estrechado sin evidencia de obstrucción o estenosis. La arteriografía muestra arterias con un calibre reducido de forma uniforme. La disminución uniforme de los vasos sanguíneos y del uréter permite el diagnóstico diferencial con las enfermedades adquiridas, en especial con la pielonefritis, en la cual la disminución del calibre vascular no es uniforme. El riñón contralateral se halla hipertrofiado para conservar el funcionalismo renal. Si no existe evidencia de que el riñón hipoplásico produce sintomatología clínica, no está indicada la nefrectomía. La hipoplasia renal puede ser *bilateral,* en cuyo caso provoca insuficiencia renal en la infancia o *segmentaria,* que tiene escasa repercusión.

La *oligomeganefronia* es más común en los varones que en las mujeres, con una relación de 3:1. Los riñones son muy pequeños y contienen un reducido número de nefronas, que suele equivaler al 20% de las habituales. Estas presentan una hipertrofia acusada, con un tamaño glomerular que llega hasta 12 veces el tamaño normal. La hipertrofia de las nefronas se interpreta como el resultado de la sobrecarga funcional a que están expuestas. La oligomeganefronia puede producirse como parte de un síndrome multisistémico, como el síndrome del coloboma renal a consecuencia de mutaciones en el gen *PAX2* (10q24.31), o puede estar causado por alteraciones cromosómicas, incluido el síndrome de la deleción 22q11 o el síndrome de Wolf-Hirschhorn. El cuadro clínico cursa con poliuria y polidipsia llamativas que comienzan durante los primeros 2 años de vida. Son frecuentes los episodios de deshidratación con fiebre no explicada. El filtrado glomerular disminuye de forma progresiva y cursa con normotensión y retraso de crecimiento, así como necesidad de tratamiento renal sustitutivo hacia los 10-12 años. El tratamiento es sintomático e incluye la diálisis y el trasplante renal en la fase terminal. La *hipoplasia renal segmentaria,* o riñón de Ask-Upmark, se caracteriza por una o varias muescas en la superficie renal que marcan el plano de separación entre una porción hipoplásica y otra relativamente normal. Casi siempre es unilateral. El riñón contiene una o más zonas de hipoplasia medular y cortical, casi siempre aglomerulares, con túbulos atróficos y

vasos engrosados. Se puede asociar a litiasis y, sobre todo, a hipertensión arterial.

Displasia renal

Con este término se designan las anomalías del desarrollo causadas por una alteración de la nefrogénesis normal. La *displasia renal multiquística unilateral* es la anomalía congénita más frecuente del desarrollo renal. Su incidencia se estima en 1 de cada 4.300 recién nacidos vivos. La histología se caracteriza por la existencia de túbulos y glomérulos de aspecto primitivo rodeados de estroma mesenquimatoso con islotes de cartílago; también es común la presencia de quistes. La displasia renal se asocia, en el 90% de los casos, a anomalías obstructivas del tracto urinario, cuya importancia determina, por lo general, el grado de la displasia. El riñón displásico es hipofuncionante y, cuando la displasia es bilateral, conduce a la insuficiencia renal crónica terminal. Cuando hay una displasia unilateral, lo habitual es que el riñón contralateral aumente de tamaño debido a la presencia de una hipertrofia compensadora. La displasia puede ser segmentaria y afectar sólo a parte de un riñón.

El *riñón multiquístico* es una forma extrema de displasia quística, caracterizada por que la mayor parte del parénquima está reemplazado por quistes unidos por tejido fibroso. Constituye una masa de tejido no funcionante de tamaño variable, que en ocasiones adquiere un gran volumen intraabdominal. Suele asociarse a oclusión ureteropiélica o a ausencia ureteral. La displasia multiquística es el tipo más común de enfermedad quística en la infancia. La forma bilateral es rara y mortal en el recién nacido.

La afección unilateral es la presentación más común, y habitualmente ocurre como una anomalía aislada. Clínicamente puede manifestarse como una masa abdominal en el recién nacido. Es más frecuente en varones (relación 1:1,48). El diagnóstico diferencial incluye la hidronefrosis, el neuroblastoma y el tumor de Wilms. La ecografía abdominal demostrará la presencia de la masa quística. La evolución natural es hacia la involución total o parcial entre el mes de vida y los 20 años; el período de máxima involución es los primeros 2 años. Sólo en un 15%-28% de los casos no se produce involución. A pesar de que 5,4 de cada 1.000 pacientes pueden

presentar HTA (especialmente si el riñón contralateral no es normal) y que las infecciones del tracto urinario son más frecuentes que en la población normal (especialmente si hay anomalías del tracto urinario), actualmente no se recomienda la nefrectomía profiláctica. No está aumentado el riesgo de malignización, salvo en casos sindrómicos como el síndrome de Beckwith-Wiedemann. Aunque la displasia suele considerarse una lesión esporádica, se ha descrito una incidencia familiar como componente de diversos síndromes de malformaciones múltiples.

Anomalías de posición y forma

Ectopia y fusión renales

La *ectopia renal* es el desplazamiento congénito del riñón junto con arterias renales de origen anómalo (en la ptosis renal las arterias tienen un origen normal), unilateral o bilateral. La ectopia renal puede ser simple o cruzada. La ectopia simple se caracteriza porque el riñón, el uréter y el orificio ureteral están en el mismo lado; el uréter es relativamente corto y presenta a menudo un orificio ureteral ectópico en la vagina, la uretra, la vesícula seminal o el recto. En la ectopia cruzada, el uréter atraviesa la línea media. La ectopia renal se ha descrito en la población infantil con una incidencia de 1/5.000 niños y de 1/1.000 autopsias. En el 10%-20% de los casos, es un proceso bilateral y, en ocasiones, el riñón ectópico es el único presente. La ectopia renal se debe a un fallo en el proceso embriológico de ascenso desde su posición originariamente pélvica. Si no asciende, aparecerá el riñón ectópico pelviano; si asciende demasiado, puede dar lugar a riñón torácico. La ectopia se asocia con frecuencia a malformaciones de otros órganos (mielomeningocele y malformaciones cardiocirculatorias). Los riñones ectópicos son a menudo pequeños y los pélvicos suelen ser displásicos. Hay malrotación, con el hilio en posición anterior y, en general, una de las ramas arteriales mayores cruza por delante de la unión pieloureteral y puede causar obstrucción e hidronefrosis. El síntoma más común es el dolor abdominal o en el ángulo costovertebral, seguido de las infecciones. El riñón ectópico pélvico puede palparse como una masa infraumbilical.

La *fusión renal* es la unión de los dos riñones. La forma más común es el *riñón en herradura*, en el cual la unión se produce por delante de los grandes vasos abdominales mediante un istmo que puede ser una banda fibrosa o tejido renal funcionante; lo más frecuente es la fusión de los polos inferiores. Otras formas de fusión son la ectopia cruzada con fusión, el riñón «en torta» y el denominado «riñón en S» o sigmoide. Todas las variantes de fusión se caracterizan por la presencia de malrotación (pelvis en dirección ventral) y de anomalías de la vascularización. Los pacientes pueden estar asintomáticos o presentar complicaciones como obstrucción ureteral, cálculos e infecciones de repetición. En los casos con manifestaciones clínicas importantes, se puede practicar una pieloplastia o una división del istmo.

Duplicidad pieloureteral

Con este término se designa una anomalía caracterizada por que el riñón contiene dos pelvis que forman dos uréteres. Puede ser unilateral o bilateral, y la duplicidad ureteral, completa o parcial. En la duplicidad completa los uréteres entran por separado en la vejiga, mientras que en la incompleta, la forma más común, se unen antes y penetran por un solo punto. La prevalencia es del orden del 4% de la población y afecta con mayor frecuencia al lado izquierdo que al derecho. Uno de los orificios de entrada en la vejiga es a menudo ectópico y puede estar obstruido; asimismo, la porción intravesical puede estar dilatada y dar lugar a un quiste o un ureterocele. Casi siempre, el orificio ureteral ectópico corresponde al uréter que drena el polo renal superior y puede ser incontinente con reflujo. Las complicaciones clínicas que puede presentar corresponden a infecciones urinarias recidivantes. La duplicidad también puede descubrirse de forma casual. Si el paciente presenta una clínica acusada, el tratamiento de elección es la heminefrectomía. Si todo el riñón se encuentra muy lesionado, se practica la nefrectomía.

Riñón supernumerario

El riñón supernumerario es una anomalía muy rara que se caracteriza por la existencia de una masa renal sin comunicación parenquimatosa con el otro riñón, que posee pelvis y uréter propios con irrigación vascular

independiente. Por lo general, es más pequeño, se halla por debajo del riñón normal del mismo lado y habitualmente su uréter se une al del riñón superior. La conducta terapéutica cuando el riñón supernumerario ocasiona manifestaciones clínicas es la nefrectomía.

Anomalías del desarrollo de la vía urinaria

Hidronefrosis congénita

La hidronefrosis congénita se produce por obstrucción de la vía urinaria. Si la obstrucción es alta, suele ser una anomalía de la *unión pieloureteral;* es el trastorno congénito más importante y frecuente de la pelvis renal, con una incidencia de 1/500 nacidos vivos. La obstrucción pieloureteral se puede producir debido a vasos aberrantes, bandas fibrosas, anomalías de inserción del uréter en la pelvis o por causas no aclaradas que se interpretan como un defecto funcional que implica una dificultad en el vaciamiento normal de la pelvis renal. Puede ser unilateral o bilateral. La obstrucción de la unión pieloureteral suele asociarse a pelvis extrarrenal.

La obstrucción baja suele ser causada por la presencia de válvulas de uretra posterior. Se trata de un defecto localizado en la uretra prostática. Da lugar a la uropatía obstructiva más grave en la infancia. En ausencia de una intervención precoz, incluso prenatal, conduce a insuficiencia renal crónica terminal precoz por la lesión parenquimatosa grave causada por la hidronefrosis. Se acompaña siempre de vejiga trabeculada y, frecuentemente, de reflujo vesicoureteral.

La tercera causa de hidronefrosis congénita es el reflujo vesicoureteral congénito causado por una anomalía madurativa del mecanismo valvular de la unión ureterovesical. Entre el 1% y 2% de la población tiene algún grado de reflujo. La nefropatía del reflujo se revisa en el capítulo 106, Nefropatía obstructiva y nefropatía del reflujo.

Bibliografía especial

Nicolaou N, Renkema KY, Bongers EM, Giles RH, Knoers NV. Genetic, environmental, and epigenetic factors involved in CAKUT. Nat Rev Nephrol 2015;11(12):720-31.

Nigam A, Knoers NVAM, Renkema KY. Impact of next generation sequencing on our understanding of CAKUT. Semin Cell Dev Biol 2019;91:104-10.

van der Ven AT, Vivante A, Hildebrandt F. Novel Insights into the Pathogenesis of Monogenic Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract. J Am Soc Nephrol 2018;29(1):36-50.

Enfermedades quísticas del riñón

Existe un grupo heterogéneo de enfermedades, congénitas o adquiridas, con una causa genética o sin ella, que tienen en común la existencia de quistes renales. Generalmente, estos son de origen tubular y su causa más frecuente es una alteración en los procesos de diferenciación y proliferación del epitelio tubular. Las enfermedades quísticas renales de origen genético se agrupan actualmente bajo el epígrafe de *ciliopatías.* En todas ellas se ha localizado la proteína para la que codifica el gen causante de la enfermedad, en el cilio primario. A continuación se describen las enfermedades más importantes de este grupo (cuadro 110-2), salvo las displasias quísticas, que ya han sido tratadas.

Cuadro 110-2 **Clasificación de las enfermedades quísticas del riñón**

Hereditarias

Autosómicas dominantes

Poliquistosis renal autosómica dominante
Esclerosis tuberosa
Enfermedad de Von Hippel-Lindau
Nefropatía tubulointersticial autosómica dominante

Autosómicas recesivas

Poliquistosis renal autosómica recesiva
Nefronoptisis

Ligadas al sexo

Síndrome orofaciodigital

No hereditarias

Quistes simples
Enfermedad quística adquirida
Espongiosis renal (enfermedad de Cacchi-Ricci o ectasia ductal precaliciliar)
Neoplasias quísticas

Nefronoptisis

La *nefronoptisis* (NPH) es una enfermedad autosómica recesiva y constituye la principal causa de pérdida de función renal de origen hereditario dentro de la infancia-adolescencia. Su incidencia se ha estimado en 1/50.000, y representaría alrededor del 5% de los casos de enfermedad renal crónica terminal (ERCT) en edad pediátrica. Los síntomas iniciales son anemia, poliuria, polidipsia y enuresis. La ecografía mostrará riñones de tamaño normal que, en relación con la insuficiencia renal, se irán haciendo pequeños, con o sin quistes corticomedulares. En la histología se pueden visualizar, además de los quistes, una nefropatía intersticial y la desestructuración de la membrana basal. Según la edad a la que tenga lugar la ERCT, puede hablarse de NPH infantil (dentro de los 3 primeros años de vida) y juvenil (dentro de las tres primeras décadas de la vida).

Las manifestaciones extrarrenales se presentan en aproximadamente un 15% de los pacientes, y pueden afectar a órganos tan diversos como los ojos, el corazón, el sistema nervioso central, el hígado o los pulmones, para definir síndromes como los de *Senior-Loken* (retinosis pigmentaria), *Joubert* (nistagmo, ataxia cerebelar-hipoplasia del vermis, discapacidad intelectual) y *Cogan* (apraxia oculomotora). El gen mutado en cada paciente es el principal determinante del tipo de NPH y sus manifestaciones extrarrenales. Se trata de una enfermedad genéticamente muy heterogénea, pues se han identificado más de 20 genes causantes de la enfermedad en la actualidad. Entre los genes descritos, destaca *NPHP1* como causante de la mayoría de los casos de NPH juvenil.

Nefropatía tubulointersticial autosómica dominante

Bajo este epígrafe se incluyen una serie de enfermedades antes llamadas enfermedad medular quística o nefropatía hiperuricémica familiar. La nefropatía tubulointersticial autosómica dominante (NTAD) se presenta en la cuarta o la quinta décadas de la vida y su prevalencia es desconocida, aunque es infradiagnosticada. Su forma de presentación es parecida a la NPH, excepto en el retraso de crecimiento y las manifestaciones extrarrenales. Se conocen, hasta el momento, cinco genes causantes de la enfermedad: MUC1, UMOD, HNF1b, REN y SEC61A1, por este orden de frecuencia. La ERCT aparece entre los 40 y los 70 años, y existe una gran variabilidad intra- e interfamiliar. Son frecuentes la hiperuricemia y la gota en caso de mutaciones en MUC1 y, sobre todo, en UMOD. Las mutaciones en HNF1b pueden asociarse a alteraciones tipo CAKUT, diabetes, hiperuricemia, hipomagnesemia e hipopotasemia. En la NTAD, los riñones son pequeños y, ocasionalmente, tienen quistes de pequeño tamaño en la unión corticomedular. Suele tener una progresión muy lenta a ERCT y ausencia de hematuria y proteinuria significativas. La incapacidad para concentrar correctamente la orina es una constante en esta enfermedad. El grado de anemia suele superar al esperado por el deterioro de la función renal, especialmente en casos de mutación del gen REN. Puede haber hipertensión, aunque no es una característica de la enfermedad.

En la ecografía se aprecian unos riñones disminuidos de tamaño con ecogenicidad aumentada (similar a la del hígado). Pueden observarse quistes en la unión corticomedular, que son más fáciles de ver en la TC.

No existe tratamiento específico para la enfermedad. Debido al defecto de concentración, deben evitarse los diuréticos y la restricción de sodio.

Quistes renales simples

Los quistes renales simples, solitarios o múltiples, suelen ser intrascendentes. Su frecuencia aumenta con la edad: son raros en niños o adultos jóvenes y muy frecuentes en individuos de edad avanzada. No son hereditarios, pero se sabe poco de la contribución de factores genéticos y ambientales a su formación. Pueden medir unos pocos milímetros o varios centímetros de diámetro. Su pared consiste en tejido fibroso revestido interiormente por células epiteliales de origen tubular. Su contenido es un

líquido seroso cuya composición química es la de un trasudado de plasma. Pueden contener uno o varios tabiques incompletos.

Generalmente son asintomáticos, aunque los de gran tamaño pueden causar molestias en el abdomen y en la región lumbar. Raras veces una hemorragia intraquística o la rotura espontánea pueden causar dolor agudo de mayor gravedad. Excepcionalmente, un quiste simple puede causar hematuria micro- o macroscópica, pero casi siempre existe otra causa de estos signos. Los quistes localizados en el hilio renal pueden producir la apariencia urográfica de obstrucción calicial o hidronefrosis, por lo común sin trascendencia funcional (renograma antes y después de furosemida). Se han descrito casos de hipertensión nefrogénica por un quiste intrarrenal que causa compresión arterial e isquemia. Otra rara complicación, generalmente en mujeres, es la infección de un quiste, casi siempre por *Escherichia coli.* El cuadro clínico consiste en fiebre alta, dolor localizado y, a menudo, derrame pleural asociado.

El diagnóstico se realiza mediante ecografía o TC. La punción y la aspiración para exámenes citológicos o bacteriológicos están indicadas en la evaluación de quistes que no satisfacen completamente los criterios de quiste simple. El tratamiento quirúrgico está indicado sólo cuando hay sospecha de malignidad o en caso de quistes complicados que no pueden tratarse percutáneamente de forma adecuada.

Riñón en esponja

Llamado también *enfermedad de Cacchi-Ricci*, ectasia ductal precaliciliar o espongiosis renal. Es un trastorno frecuente caracterizado por la dilatación de la porción terminal de los túbulos colectores con quistes limitados a las pirámides medulares y, especialmente, las papilas renales. Se considera un proceso no hereditario, pero en algunas familias se ha observado una herencia autosómica dominante. El riñón en esponja puede asociarse al síndrome de Ehlers-Danlos y a hemihipertrofia congénita. El tamaño renal es normal o ligeramente aumentado. La escasa frecuencia con que este trastorno se diagnostica durante la infancia sugiere que es un proceso adquirido y no una anomalía congénita, aunque la explicación más lógica es que esta enfermedad sólo se diagnóstica por urografía intravenosa, exploración que ha caído bastante en desuso, especialmente en la población

pediátrica. Por lo general, es un trastorno benigno y, a menudo, asintomático. Puede acompañarse de trastornos de la función tubular. La complicación más frecuente es la formación de cálculos en las dilataciones quísticas de los conductos papilares, responsable de episodios de hematuria microscópica o macroscópica y cólicos renales. La frecuencia de hipertensión e infección urinaria parece similar a la observada en otros enfermos con nefrolitiasis. Excepcionalmente, enfermos con numerosos episodios de obstrucción, pielonefritis y múltiples intervenciones quirúrgicas pueden desarrollar insuficiencia renal. El diagnóstico se establece por la demostración mediante urografía de la dilatación de los conductos papilares (estriaciones lineales y formas quísticas «en ramo de flores o racimo de uvas»). El grado de dilatación tubular es muy variable. La presencia de cálculos renales en las papilas del riñón da lugar a la llamada nefrocalcinosis. No existe un tratamiento específico.

Poliquistosis renal de tipo autosómico recesivo

Concepto

Se caracteriza por la asociación de dilataciones quísticas de los túbulos colectores renales, fibrosis hepática congénita y, en ocasiones, dilatación no obstructiva de los conductos biliares intrahepáticos (enfermedad de Caroli).

Etiología

La prevalencia neonatal del estado homocigoto se estima entre 1:10.000 y 1:40.000. El gen de la poliquistosis renal de tipo autosómico recesivo, *PKDH1*, se ha localizado en el cromosoma 6p21 y codifica una proteína conocida como fibroquistina o poliductina.

Cuadro clínico

La mayor parte de los niños presentan al nacimiento riñones ecográficamente grandes y con aumento de ecogenicidad. En los casos más graves, los neonatos afectos presentan la «secuencia de Potter», con oligohidramnios grave e hipoplasia pulmonar. La mortalidad neonatal se

relaciona con la afección pulmonar (hipoplasia, atelectasia, neumotórax, neumomediastino) y no suele relacionarse con la disfunción renal. Las manifestaciones clínicas en los pacientes que sobreviven al período neonatal son: ERC, retraso de crecimiento, dificultad para la alimentación, HTA, infección urinaria, hiponatremia, trastornos de acidificación urinaria y, finalmente (secundaria a la fibrosis hepática), hipertensión portal. Si hay enfermedad de Caroli, pueden presentar también colangitis de repetición.

Diagnóstico

Las características ecográficas de los riñones incluyen el aumento de tamaño y de ecogenicidad (especialmente en la médula) y, a menudo, la presencia de pequeños quistes (de 2 cm o menos) alargados, orientados radialmente de la médula a la corteza. La asociación constante de fibrosis hepática congénita determina que las características ecográficas del hígado (aumento de tamaño y de ecogenicidad), el FibroScan® (mediante ecografía) e, incluso, la RM del hígado, así como la biopsia hepática, sean de utilidad en casos dudosos. La diferencia respecto a la poliquistosis renal autosómica dominante a nivel ecográfico radica en que, en presencia de insuficiencia renal, en la forma dominante los riñones están aumentados de tamaño, mientras que en la forma recesiva son de tamaño normal o disminuido. Actualmente es posible realizar el diagnóstico genético de la enfermedad, lo cual abre la posibilidad de realizar diagnóstico genético prenatal y preimplantacional.

Tratamiento

Consiste en un control estricto de la HTA, tratamiento de las complicaciones metabólicas de la ERC y, en caso necesario, diálisis y trasplante renal. Los enfermos con hipertensión portal sintomática serían excelentes candidatos para una derivación portosistémica, pero dada la elevada comorbilidad, suele practicarse doble trasplante renal y hepático. Es aconsejable evitar la manipulación de la vía biliar en casos de enfermedad de Caroli por el elevado riesgo de colangitis.

Poliquistosis renal de tipo autosómico dominante

Concepto

Es una enfermedad multisistémica de muy alta penetrancia y de expresión variable, que se caracteriza por la presencia de quistes renales bilaterales, quistes en otros órganos (hígado, páncreas, bazo, vesículas seminales) y anomalías extrarrenales que afectan a los sistemas cardiovascular (aneurismas intracraneales, enfermedad valvular cardíaca) y musculoesquelético (hernias abdominales). Es la enfermedad renal hereditaria más frecuente, con una prevalencia estimada de 1:1.000 nacidos vivos; es la cuarta causa de insuficiencia renal terminal y representa cerca del 10% de los pacientes que requieren tratamiento renal sustitutivo en España.

Etiología

Es una enfermedad genéticamente heterogénea, ya que puede estar causada por dos genes distintos. Mutaciones del gen *PKD1* (en el cromosoma 16p13) y del gen *PKD2* (en el cromosoma 4q21-23) son responsables del 85% y del 15% de los casos, respectivamente. Se han descrito otros dos genes que dan lugar a una enfermedad quística parecida de muy baja prevalencia: mutaciones en *GANAB* dan lugar a una forma leve de enfermedad quística que no progresa a ERCT, y las mutaciones en *DNAJB11* causan enfermedad quística, en el contexto de la cual puede alcanzarse la ERCT en ausencia de aumento de volumen renal.

Anatomía patológica

Cuando la insuficiencia renal es avanzada, los riñones suelen ser de gran tamaño, no conservan su silueta típica y contienen numerosos quistes de dimensiones variables en la corteza y en la médula. Histológicamente, el epitelio que reviste los quistes presenta áreas hiperplásicas de tipo papilar o polipoide, y una frecuencia elevada de apoptosis. Las membranas basales pueden ser normales o estar muy engrosadas o laminadas. Son frecuentes las lesiones vasculares (esclerosis arteriolar) e intersticiales (inflamación y fibrosis), incluso en estadios poco avanzados de la enfermedad.

Patogenia

Mediante microdisección de riñones poliquísticos, se ha demostrado la presencia de numerosos divertículos en todos los segmentos del túbulo renal. El mecanismo responsable de la formación de estas dilataciones focales podría ser una alteración de la membrana basal tubular o una proliferación primaria excesiva del epitelio tubular. Sea cual fuere el mecanismo inicial, al aumentar de tamaño, estos divertículos se desconectan de su origen tubular y crecen de forma autónoma. Se ha demostrado el origen clonal de los quistes renales y hepáticos. Diversos hallazgos sugieren que el primer paso es la expansión clonal de una célula epitelial, de manera que un quiste aparece cuando el alelo no afecto por la mutación germinal sufre una mutación somática y, por consiguiente, tiene lugar la inactivación de los dos alelos del gen *PKD*. Actualmente, se aduce también la dosis de proteína como factor determinante de la gravedad y la base patogénica de la enfermedad.

Cuadro clínico

Los primeros síntomas pueden presentarse a cualquier edad, aunque son muy infrecuentes en la infancia y, generalmente, aparecen entre la tercera y la quinta década de la vida. Consisten en dolor abdominal o lumbar, hematuria, HTA y, con menor frecuencia, infección urinaria, litiasis, insuficiencia renal descubierta de forma incidental o presencia de una masa abdominal palpable. Las causas de *dolor abdominal* son muy diversas, e incluyen distensión producida por los quistes, hemorragia intraquística, hematuria macroscópica con coágulos, hematoma perinéfrico o nefrolitiasis. También puede originarse por quistes hepáticos complicados, diverticulitis y aneurismas aórticos. La *hipertensión arterial* es muy frecuente y, a menudo, se desarrolla cuando la función renal es todavía normal, aunque el tamaño renal suele estar aumentado. Parece probable que en la poliquistosis renal exista un defecto intrínseco renal responsable de retención de sodio, expansión de volumen e hipertensión. Los niveles de aldosterona y la actividad de la renina plasmática son normales o ligeramente elevados. La mayoría de los pacientes con poliquistosis renal autosómica dominante desarrollan insuficiencia renal, y esta alcanza el estadio terminal si sobreviven el número suficiente de años.

El volumen renal es el factor pronóstico predictivo más importante de cara a la aparición de insuficiencia renal. Una vez que aparece la insuficiencia renal, el filtrado glomerular disminuye a razón de unos 5 mL/min cada año. Aproximadamente el 50% de los pacientes desarrolla ERCT alrededor de los 60 años. Los pacientes con mutaciones en el gen *PKD2* suelen tener un curso clínico más benigno que aquellos con mutaciones en *PKD1*, con una mayor supervivencia y una progresión más lenta de su insuficiencia renal. La edad media de entrada en diálisis es de 56 años para *PKD1* y de 74 para *PKD2*. Las mutaciones truncantes de *PKD1* dan lugar a las formas más graves de la enfermedad, con inicio de diálisis más precoz, frecuentemente antes de los 50 años. La *infección* de un quiste renal es más frecuente en mujeres y suele estar causada por microorganismos entéricos. Si no existe comunicación del quiste con la vía urinaria, los cultivos de orina pueden ser negativos. Si mediante ecografía o TC no se identifica el quiste infectado y es perentoria su identificación, dada la mala respuesta al tratamiento antibiótico y la necesidad de drenaje, se recomienda realizar una PET-TC. Uno de cada cinco pacientes con poliquistosis desarrolla *nefrolitiasis*. La composición química de los cálculos (generalmente, oxalato cálcico o ácido úrico) y la frecuencia de valores subnormales de citrato en la orina y de valores de pH urinario bajos indican la importancia de factores metabólicos, además de factores mecánicos, en la patogenia de esta complicación. No está aumentada la prevalencia de cáncer renal en esta enfermedad, aunque, si este existe, puede retrasarse el diagnóstico debido a la alteración de la arquitectura renal.

La presencia de *quistes hepáticos* generalmente es asintomática; se desarrolla más tarde que la poliquistosis renal y tiende a ser más grave en las mujeres que en los varones, pero incluso los hígados más afectados contienen suficiente parénquima residual para mantener una función hepática normal. El desarrollo de ascitis en un enfermo con poliquistosis hepática se debe, generalmente, a la compresión por quistes de las venas hepáticas en su confluencia con la cava inferior. Es más frecuente la descompensación ascítica grave en pacientes con poliquistosis hepática masiva que son sometidos a nefrectomía bilateral.

Estudios angiográficos con RM detectan *aneurismas intracraneales* en el 5%-10% de los pacientes con poliquistosis renal. La mayoría de estos

aneurismas son de tamaño muy pequeño, con un diámetro inferior a 6 mm, y el riesgo de rotura es muy bajo. No obstante, la incidencia de hemorragia subaracnoidea por rotura de un aneurisma intracraneal en la poliquistosis renal es de 5 a 10 veces superior a la observada en la población general. Existe un acuerdo general en no hacer el despistaje sistemático de aneurismas intracraneales a todos los pacientes con poliquistosis. Se aconseja realizar una angiorresonancia nuclear magnética cuando hay antecedentes familiares de hemorragia cerebral o accidente vascular cerebral no filiado, cuando hay síntomas neurológicos atribuibles a un posible aneurisma y cuando el paciente desarrolla un trabajo de riesgo en el que una pérdida de conocimiento brusca podría tener consecuencias funestas. Otros trastornos asociados a la poliquistosis renal autosómica dominante son anomalías cardiovasculares (prolapso de la válvula mitral, dilatación de la raíz aórtica, aneurismas o disecciones aórticas, válvula aórtica bicúspide y coartación de aorta) y hernias inguinales.

Diagnóstico

El método de elección para el diagnóstico de la enfermedad, por su rapidez, sensibilidad, seguridad y coste, es la ecografía. No obstante, antes de los 20 años de edad el número de falsos negativos es elevado. En los sujetos con un 50% de riesgo de padecer la enfermedad, los criterios ecográficos diagnósticos de poliquistosis renal son la presencia de al menos dos quistes, uno en cada riñón o dos en uno de ellos, antes de los 30 años; de dos quistes o más en cada riñón entre los 30 y los 59 años; y de cuatro quistes o más en cada riñón en sujetos de más de 60 años. La sensibilidad de estos criterios es casi del 100% para todos los pacientes mayores de 30 años e, incluso, para los pacientes más jóvenes si tienen mutaciones del gen *PKD1*, pero es sólo del 67% para pacientes con mutaciones en *PKD2* si tienen menos de 30 años.

El diagnóstico molecular suele hacerse mediante detección directa de mutaciones tanto en *PKD1* como en *PKD2*. Actualmente se realiza mediante técnicas de secuenciación masiva, lo cual facilita mucho el diagnóstico comparado con la secuenciación clásica por Sanger. Aun así, dados su coste y su complejidad, no se realiza de rutina en todos los pacientes, sino en casos dudosos, en ciertos casos de forma presintomática,

en casos infantiles graves, en donantes renales emparentados y para ofrecer opciones reproductivas seguras.

Tratamiento

Está dirigido a la prevención de complicaciones y, si es posible, a retrasar la progresión de la insuficiencia renal. El único fármaco modificador de la progresión aprobado para esta enfermedad es tolvaptán (antagonista del receptor V2 de la vasopresina). Dicho fármaco ha demostrado su efecto reduciendo la velocidad de crecimiento del volumen renal y enlenteciendo el declive de la función renal. El efecto acuarético del fármaco conlleva una gran poliuria/polidipsia. Asimismo, un 4% de los pacientes presentan una elevación de transaminasas en los primeros 18 meses de toma del fármaco. Independientemente de la existencia de un tratamiento específico, debe prestarse especial atención a la detección precoz y al tratamiento estricto de la hipertensión, así como a la corrección de otros factores de riesgo cardiovasculares, ya que las complicaciones cardiovasculares constituyen la principal causa de mortalidad. Los IECA y los antagonistas de los receptores de la angiotensina II parecen tener algunas ventajas sobre otros hipotensores. El estudio CRISP demostró que mantener la PA baja (≤ 110/75 mm Hg) no modifica la progresión de la enfermedad, pero disminuye la lesión subclínica de órgano diana. Se recomienda evitar la participación en deportes de contacto y la utilización de cinturones apretados, el abuso de opiáceos o analgésicos, las manipulaciones innecesarias del tracto urinario y el uso inadecuado de diuréticos o la restricción excesiva de sodio en enfermos con insuficiencia renal. Si existe una elevada sospecha de infección quística, se recomienda iniciar el tratamiento con quinolonas, endovenoso u oral, según la gravedad del cuadro. La descompresión quirúrgica o laparoscópica de riñones poliquísticos sólo está indicada en enfermos con dolor renal crónico incapacitante o infección refractaria al tratamiento antibiótico. Los aneurismas intracraneales con un diámetro superior a 10 mm deben tratarse quirúrgicamente; aquellos con un diámetro inferior a 6 mm tienen un bajo riesgo de rotura y deben evaluarse anualmente. No existe acuerdo general acerca del tratamiento de los aneurismas entre 6 y 9 mm de diámetro. Los

enfermos con ERCT son candidatos para tratamiento con diálisis y trasplante renal.

Síndrome orofaciodigital

Es una enfermedad hereditaria ligada al sexo, letal en varones y que en mujeres cursa con: alteraciones dentales y palatinas, hipoplasia de las aletas nasales, braquidactilia, discapacidad intelectual variable en algunos casos y riñones con múltiples quistes. Los riñones son parecidos a los de la poliquistosis dominante, pero de menor tamaño. A pesar de ser este el fenotipo clásico descrito, al igual que ocurre en la mayoría de las enfermedades genéticas en las que el acceso al diagnóstico genético es muy fácil, a medida que se diagnostican más casos se aprecia un amplio espectro fenotípico con pacientes con formas muy distintas a la referida. En las familias destaca la afección exclusiva de las mujeres. Su prevalencia estimada es de 1/250.000. Está causado principalmente por mutaciones en el gen *CXORF5*, localizado en Xp22, pero se han descrito varios genes más que causan cuadros clínicos semejantes (*C2CD3*, *TMEM107*, *INTU*, *KIAA0753*, *IFT57*, entre otros).

Esclerosis tuberosa

Es una enfermedad autosómica dominante de alta penetrancia y expresión muy variable. Está causada por dos genes distintos, el primero en el brazo largo del cromosoma 9 *(TSC1)* y el segundo en el brazo corto del cromosoma 16 *(TSC2)*, muy cerca del gen de la poliquistosis renal autosómica dominante *(PKD1)*. Puede afectar al SNC (túberes corticales, astrocitomas), la piel (manchas hipomelánicas, angiofibromas faciales, nódulos de Könen, lesiones rasposas), la retina, los riñones, el corazón y los pulmones.

La afección renal se caracteriza por la presencia de angiomiolipomas, quistes y, muy raramente, carcinomas. Los angiomiolipomas son tumores benignos compuestos de tejido adiposo, músculo liso y vasos sanguíneos anormales. El componente muscular puede ser pleomórfico, con células intensamente eosinófilas, núcleos hipercromáticos de gran tamaño y figuras mitóticas esporádicas, lo que puede inducir un diagnóstico erróneo de

malignidad. Los angiomiolipomas pueden ser asintomáticos o causar hematuria macroscópica, dolor lumbar o abdominal, hemorragia retroperitoneal y fiebre. La distinción entre un angiomiolipoma y un carcinoma renal suele ser sencilla por TC, que demuestra claramente la presencia de grasa. En caso de dudas, se debe realizar biopsia de la lesión. La prevalencia de carcinomas renales no está aumentada, aunque aparecen en edades más precoces y son de estirpe histológica más variada que en la población general. El tratamiento de los angiomiolipomas era, hasta ahora, mediante embolización arterial, enucleación o nefrectomía parcial si el tamaño de las lesiones era grande. Actualmente, están aprobados los inhibidores de mTOR (everolimus) como tratamiento de primera línea para la enfermedad. La insuficiencia renal es poco frecuente en estos pacientes y suele ser por intervenciones quirúrgicas repetidas sobre los riñones. Existe una forma de esclerosis tuberosa peculiar que consiste en la presencia de grandes masas quísticas renales al nacer y el resto de las manifestaciones propias de la esclerosis tuberosa. Se trata de un síndrome de genes contiguos, causado por la deleción de parte del gen *TSC2* y del gen *PKD1*. En estos casos, la aparición de insuficiencia renal en la infancia-juventud suele ser la norma.

Enfermedad de Von Hippel-Lindau

Es una enfermedad cancerosa familiar autosómica dominante con alta penetrancia y expresión variable, cuyo gen *(VHL)* se ha localizado en el brazo corto del cromosoma 3. Su prevalencia aproximada es de 1:40.000. Puede afectar al cerebelo, el bulbo y la médula espinal (hemangioblastomas); la retina (angiomatosis y hemangioblastomas); el riñón (quistes, hemangiomas, adenomas y carcinomas); el páncreas (quistes y, raras veces, neoplasias); el hígado (hemangiomas); el epidídimo (quistes y adenomas) y las glándulas suprarrenales (feocromocitoma). Los quistes renales, generalmente, están revestidos por un epitelio hiperplásico, a menudo con nódulos murales de carcinoma de células claras. Los carcinomas en esta enfermedad son con frecuencia multicéntricos y bilaterales. Los quistes suelen ser asintomáticos, pero los pacientes con riñones difusamente quísticos pueden desarrollar insuficiencia renal. Los

carcinomas renales y los hemangioblastomas del SNC son las principales causas de morbimortalidad.

La detección presintomática y el tratamiento precoz de las complicaciones revisten especial importancia. Cada año debe realizarse una TC o una RM del abdomen. Actualmente, se puede hacer un estudio genético de la enfermedad mediante la detección de mutaciones en el gen *VHL*. El tratamiento quirúrgico de un carcinoma renal debe preservar tanto tejido renal como sea posible debido a la alta probabilidad de que posteriormente se desarrollen nuevas lesiones. La nefrectomía bilateral está indicada en enfermos con insuficiencia renal terminal.

Enfermedad renal quística adquirida

Es la degeneración quística del parénquima renal que ocurre en riñones con ERCT, probablemente como consecuencia del estado de uremia prolongado. De alguna manera, el estado urémico proporciona una señal (trastorno metabólico, acumulación de un producto tóxico o factor de crecimiento) que, directa o indirectamente, estimula la proliferación del epitelio tubular. La regresión de la enfermedad quística observada en algunos enfermos después de un trasplante renal es compatible con esta hipótesis. El epitelio que reviste los quistes es de tipo cuboidal, a menudo hiperplásico y, en más del 90% de los quistes, de origen proximal. Al igual que en la poliquistosis renal autosómica dominante, los quistes se originan como dilataciones focales del túbulo renal.

Puede preceder al inicio de la diálisis y progresar independientemente del tipo de diálisis utilizado. La frecuencia aumenta con el tiempo en diálisis, con mayor riesgo en pacientes varones, afectos de nefroangiosclerosis o de etnia negra. Afecta a más de la mitad de los enfermos en diálisis crónica durante más de 3 años. Suele ser asintomática, pero dos complicaciones pueden causar manifestaciones clínicas: hemorragia y degeneración maligna. La hemorragia retroperitoneal, subcapsular, intraquística o en el sistema colector puede causar dolor o hipotensión grave. Los carcinomas de células renales son cuatro veces más frecuentes y ocurren a una edad más temprana en esta enfermedad que en la población general. Por razones de coste, no se puede justificar la evaluación indiscriminada de todos los pacientes en programas de diálisis. Obviamente, deben evaluarse aquellos

que desarrollan hematuria, dolor abdominal o lumbar, fiebre o enfermedad sistémica sin explicación aparente, y aquellos que van a recibir un trasplante renal. La TC con contraste intravenoso es mejor que la ecografía para la detección de un carcinoma en un riñón con enfermedad quística. Las lesiones sólidas de más de 2 cm de diámetro requieren tratamiento quirúrgico, generalmente una nefrectomía bilateral, debido a que los carcinomas renales en esta enfermedad son a menudo multifocales y bilaterales.

Bibliografía especial

Chebib FT, Torres VE. Recent Advances in the Management of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018;13:1765–1776.

König J, Kranz B, König S, Schlingmann KP, Titieni A, Tönshoff B, et al. Phenotypic Spectrum of Children with Nephronophthisis and Related Ciliopathies. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12:1974–1983.

Lam HC, Siroky BJ, Henske EP. Renal disease in tuberous sclerosis complex: pathogenesis and therapy. *Nat Rev Nephrol*. 2018;14:704–716.

111

Litiasis renal

E. Oliva Dámaso

J.C. Rodríguez Pérez

Concepto

La litiasis renal es un cuadro complejo en el que intervienen factores genéticos, anatómicos y ambientales. Aunque se percibe como una afección aguda, existe cada vez más evidencia de que se trata de una enfermedad sistémica que puede llevar a una insuficiencia renal crónica susceptible de precisar diálisis. Además, en los últimos años se ha sabido que se asocia con un riesgo aumentado de padecer HTA, obesidad, cardiopatía isquémica, síndrome metabólico y diabetes mellitus.

Epidemiología

La litiasis renal es un problema relativamente frecuente en la población general, cuya incidencia ha aumentado notablemente en los últimos años, aunque esta es muy variable según el área geográfica analizada. En Europa occidental, la incidencia estimada es del 0,5% en la población, con una prevalencia del 5% al 12% y una tendencia a la recidiva del 50% a los 5 años y del 75% a los 25 años. Predomina en el sexo masculino, con una relación de 2-4:1, y se presenta fundamentalmente durante la tercera década de la vida. Existe evidencia de que los determinantes genéticos de susceptibilidad de desarrollo de litiasis son más relevantes en los hombres que en las mujeres. En las mujeres existe un segundo pico de incidencia sobre la quinta década de la vida, como consecuencia de la hipercalciuria inducida por un aumento de resorción ósea relacionado con la menopausia. La población caucásica tiene mayor incidencia que la hispana, la asiática y la afroamericana, y aproximadamente un 30% tiene algún familiar de primer orden afecto de la misma enfermedad. Aunque la heredabilidad es compleja, y están también implicados factores ambientales y posibles efectos epigenéticos, se han descrito mutaciones de cuatro genes en el cromosoma X que podrían causar formas monogénicas de nefrolitiasis. Así, OCLR (Xq26.1) y CLCN5 (Xp11.23) pueden favorecer litiasis cálcicas, mientras que PRPS (Xq22.3) y HGPRT (Xq26.2-q26.3) pueden favorecer litiasis de ácido úrico.

Etiología y composición

Los cálculos renales son estructuras cristalinas incluidas en una matriz orgánica (una mucoproteína constituida en un 60% por proteínas y en un 20% por hidratos de carbono) y están compuestos por materiales que normalmente se eliminan por la orina. Se forman en las papilas renales y crecen hasta que, de forma aleatoria, se rompen y los fragmentos pasan al sistema excretor. Hasta un 70%-80% de los cálculos están constituidos por sales de calcio (los más frecuentes son los de oxalato cálcico), que pueden ser monohidratados (whewellita) o dihidratados (weddellita). Los cálculos de fosfato cálcico son poco frecuentes y están formados por apatita en el 7% y por brushita en el 1%. Aproximadamente un 20% de los cálculos son de estruvita, la cual únicamente se forma en presencia de bacterias que poseen la enzima ureasa, y suelen ser cálculos de gran tamaño. Sus cristales están constituidos por iones de magnesio, amonio y fosfato que adquieren una forma prismática-rectangular (en tapa de ataúd). En un 5% y 15% de los casos, según las series, los cálculos son de ácido úrico y adquieren un color rojo anaranjado; muestran birrefringencia a la luz polarizada. Los cálculos de *cistina* se dan en menos del 1% de las litiasis, son de gran dureza y son planos, hexagonales y de color amarillo.

Patogenia

Los cálculos renales suelen ser el resultado de la rotura de un delicado equilibrio entre solubilidad y precipitación de sales, y se dan con mayor probabilidad cuando existen uno o más factores que dan lugar a la saturación de la orina, la formación de cristales y la consiguiente agregación para formar el cálculo clínicamente detectable. En el momento actual existe controversia acerca del lugar de inicio de la formación del cálculo. Algunos autores creen que en los túbulos se forman agregados de cristales que crecen y se anclan al epitelio tubular. Sin embargo, existe evidencia creciente de que los cálculos se forman en el intersticio medular, y posteriormente se adhieren a la papila y dan lugar a la placa de Randall (calcificación en el vértice de la papila).

Saturación

La orina contiene sales litógenas y en un momento determinado puede estar sobresaturada de estas sustancias y favorecer la formación de un cálculo. El límite en la solubilidad se halla determinado por el pH, la temperatura y la concentración de dicha sustancia.

Nucleación

La nucleación espontánea ocurre cuando las moléculas en solución no pueden mantenerse aisladas entre sí y se agrupan para formar una estructura cristalina primitiva.

Inhibición de la cristalización

En la orina hay sustancias inhibidoras que impiden el crecimiento del cálculo y sustancias quelantes que se unen con los iones litogénicos para formar complejos solubles. Los inhibidores más importantes de los cristales de oxalato cálcico son los glucosaminoglucanos, la nefrocalcina y la proteína de Tamm-Horsfall, mientras que los inhibidores de los cristales de

fosfato cálcico son citrato, pirofosfato y magnesio. Los quelantes más importantes son magnesio para oxalato y citrato para calcio.

Alteración del pH urinario

La variación del pH urinario influye en gran manera en la formación de cálculos de ácido úrico (favorecidos por un pH ácido) y de estruvita (potenciados por un pH alcalino). El pH también influye, aunque de forma más moderada, en la formación de los cálculos de cistina (favorecidos por un pH ácido) y fosfato (favorecidos por un pH alcalino). Por el contrario, no influye en absoluto en los cálculos de oxalato cálcico.

Disminución del volumen urinario

La reducción del volumen de orina y la estasis urinaria favorecen la cristalización, la primera al aumentar la concentración de las sales y la segunda al favorecer el crecimiento del núcleo primitivo y retener más tiempo en el sistema urinario los núcleos cristalinos formados.

Cuadro clínico

El cuadro clínico de la litiasis renal es muy variable. Mientras el cálculo está fijo en la papila o el sistema excretor, suele ser asintomático, con excepción de la presencia de hematuria macroscópica o microscópica, que obligan a realizar un diagnóstico diferencial con quistes renales, neoplasias de riñón o del urotelio, tuberculosis o infecciones del aparato urinario. Sin embargo, cuando el cálculo se desprende y desciende por la vía urinaria produce un dolor agudo característico como consecuencia de la distensión de la vía urinaria, conocido como cólico nefrítico. El dolor del cólico nefrítico se localiza inicialmente en la fosa lumbar y su intensidad aumenta rápidamente hasta hacerse intolerable. Una vez instaurado, el dolor puede tener oscilaciones de intensidad. Es frecuente que se acompañe de náuseas, vómitos, sudoración, palidez y, en ocasiones, íleo paralítico, así como hematuria microscópica o macroscópica.

El paciente también puede presentar hipersensibilidad en la zona lumbar o en la parte anterior del abdomen, con rigidez muscular asociada. El dolor puede permanecer en la fosa lumbar o irradiarse inicialmente al flanco abdominal y, posteriormente, a la zona testicular o vulva. Si el dolor migra hacia abajo indica que el cálculo desciende por el uréter. Los cálculos en el tercio medio del uréter suelen producir dolor en el flanco y los situados en el tercio inferior ocasionan dolor abdominal bajo o genital. Cuando el cálculo está en la porción intravesical del uréter produce síndrome miccional o dolor en la zona genital. El dolor del cólico nefrítico suele desaparecer cuando el desplazamiento del cálculo permite la descompresión de la vía urinaria. La presencia de microhematuria en el urianálisis y de un cuadro clínico sugestivo de cólico nefrítico tiene un alto valor predictivo de la presencia de litiasis, si bien la ausencia de hematuria no excluye el diagnóstico. Otras manifestaciones de la litiasis son dolor lumbar continuo, infección urinaria, uropatía obstructiva y expulsión de pequeñas concreciones semejantes a arena (arenilla) con dolor.

Diagnóstico

El diagnóstico de la litiasis se basa en confirmar la presencia de la misma, evitar y/o detectar las complicaciones asociadas y finalmente intentar identificar la alteración específica causante de la formación de cálculos para poder aplicar un tratamiento específico. Para ello se precisa una anamnesis dirigida que incluya número de cálculos, frecuencia de formación, edad de inicio, tamaño y riñón afecto, tipo de litiasis si se conoce, necesidad previa de intervención urológica y respuesta, infecciones asociadas, antecedentes familiares, tipo de dieta, medicación concomitante y enfermedades de base (hiperparatiroidismo, enfermedades digestivas crónicas). Así, una litiasis de inicio temprano orientará hacia una cistinuria o una hiperoxaluria primaria, la repetición de episodios litiásicos en un mismo riñón sugiere una malformación renal o de la vía urinaria y la mala respuesta a la litotricia puede indicar la presencia de litiasis de cistina, que son de alta dureza. La lista de fármacos implicados en la aparición de litiasis se resume en el cuadro 111-1. Para completar el estudio metabólico también es preciso una exploración física completa, disponer de una prueba de imagen adecuada y realizar un estudio metabólico en caso de estar indicado (cuadro 111-2).

Cuadro 111-1 **Medicación asociada a litiasis**

Litiasis cálcica

Diuréticos de asa
Vitamina D
Glucocorticoides
Antiácidos
Teofilina

Litiasis úrica

Salicilatos
Probenecid

Contraste yodado
Alopurinol (relacionado con litiasis xantínica)

Litiasis que está formada por el fármaco

Triamtereno
Aciclovir (infusión rápida)
Indinavir
Saquinavir
Ritonavir
Penicilina
Sulfamidas
Cefalosporinas
Quinolonas

Cuadro 111-2 Indicaciones de estudio metabólico

Antecedentes familiares de litiasis
Presencia de litiasis bilateral
Enfermedades inflamatorias del intestino, diarrea crónica o síndromes de malabsorción
Antecedente de operación bariátrica
Afecciones asociadas a litiasis (hiperparatiroidismo primario, gota, acidosis tubular renal)
Presencia de nefrocalcinosis
Presencia de osteoporosis o fracturas esqueléticas patológicas
Litiasis de cistina, ácido úrico o fosfato cálcico
Niños

Exploraciones complementarias

Pruebas de imagen

La TC helicoidal sin contraste se considera la mejor prueba radiológica para el diagnóstico de litiasis urinaria, ya que detecta la mayoría de las litiasis y según su densidad, su localización y su apariencia, puede sugerir la composición del cálculo. Además, detecta obstrucciones de la vía urinaria y es capaz de definir otros diagnósticos diferenciales. En cuanto a la radiografía simple de abdomen, esta aporta mucha información en el diagnóstico y seguimiento y es muy fácil de realizar, pero sólo es útil en casos de litiasis radiopaca, sin que se visualicen las litiasis úricas y de xantina. La ecografía abdominal es la técnica de elección en embarazadas y permite además detectar litiasis radiolúcidas y obstrucciones de la vía urinaria, pero tiene como desventaja la dificultad de visualización de las litiasis ureterales y las de pequeño tamaño.

Estudio bioquímico y metabólico de la litiasis

Entre las pruebas de laboratorio iniciales, la positividad de nitritos o bacterias en la tira reactiva orientará hacia una infección de la vía urinaria. La presencia de cristales y el pH en la orina pueden orientar respecto a la etiología de la litiasis. También se recomienda realizar una analítica sanguínea básica que incluya función renal, ionograma y hemograma completo; el estudio metabólico se reserva para un segundo tiempo. Si se dispone físicamente de la litiasis tras ser expulsada, esta se remitirá al laboratorio para el análisis de su composición.

El estudio metabólico de la litiasis está encaminado a identificar la alteración que causa la litiasis con la intención de aplicar un tratamiento específico y sólo está indicado en las circunstancias expuestas en el cuadro 111-2.

Esta evaluación se efectúa en régimen ambulatorio, separado al menos 3 meses del último episodio de cólico nefrítico, tras una dieta libre y con la

medicación que el paciente toma habitualmente. Ha de incluir: perfil bioquímico sanguíneo (con pH), sedimento y cultivo de orina, determinación en orina de 24 h (con calcio, ácido úrico, oxalato, fosfato, sodio, cloro, citrato y magnesio). En los pacientes en que se detecta una hipercalciuria es aconsejable determinar: PTH, 25 hidroxivitamina D y calciuria/24 h tras una dieta de restricción de calcio después de un ayuno de toda la noche y tras sobrecarga oral de calcio. Esta técnica permite detectar la existencia de una hipercalciuria absortiva y clasificar esta como tipo I (no responde a la restricción de calcio y tiene una respuesta exagerada a la sobrecarga oral) o tipo II (en la que el calcio urinario se normaliza tras restringir el mismo en la dieta). La hipercalciuria tubular no se modifica por la restricción oral de calcio y cursa con niveles de PTH elevados y calcio sérico normal. Algunos autores recomiendan 3 determinaciones, ya que la determinación repetida de los parámetros urinarios incrementa la posibilidad de detectar alguna anomalía metabólica.

Tipos de litiasis

Litiasis cálcica

La litiasis cálcica es la causa más frecuente de litiasis renal y puede asociarse a hipercalciuria, hiperuricosuria, hiperoxaluria, hipocitraturia o cursar sin anomalías metabólicas conocidas, forma denominada *litiasis cálcica idiopática.* Es frecuente que en un mismo paciente con litiasis cálcica secundaria coexistan varias anomalías de las citadas.

Hipercalciuria

Ante un paciente con litiasis e hipercalciuria debe descartarse, en primer lugar, que esté afecto de hipercalcemia. La causa más frecuente de litiasis renal asociada a hipercalcemia es el hiperparatiroidismo primario, responsable del 5% de las litiasis; los cálculos están compuestos por oxalato cálcico o hidroxiapatita en la mayoría de las ocasiones (tabla 111-1). Cuando la calcemia es normal, se considera una hipercalciuria idiopática, si bien antes de establecer este diagnóstico hay que descartar otras causas como la acidosis tubular distal, tanto en su forma hereditaria como la esporádica, que son causa de nefrocalcinosis, litiasis renal e insuficiencia renal progresiva. La forma adquirida por otros procesos patológicos y la forma proximal no forman cálculos. Los cálculos de la acidosis tubular renal distal están compuestos por fosfato cálcico y resultan de la combinación de hipercalciuria, pH urinario alcalino, baja concentración de citrato en orina y elevada excreción urinaria de fosfato. Otras causas de hipercalciuria normocalcémica son la depleción de fosfato, el riñón en esponja medular, la diabetes mellitus, la artritis reumatoide juvenil y el uso prolongado de furosemida.

Tabla 111-1

Resumen de la etiología, diagnóstico y tratamiento de la litiasis renal

Tipo de litiasis	Causa	Enfermedad/trastorno de base	Diagnóstico	Tratamiento específico	Miscelánea
Cálcica	Hipercalciuria idiopática	¿Hereditaria?	Hipercalciuria inexplicable con normocalcemia EU calcio > 300 mg/día (varones) y > 250 mg/día (mujeres) Cociente calcio/creatinina > 0,33	Dieta baja en sodio y proteínas, y normal en calcio Tiazidas +/– citrato potásico +/– bicarbonato	Absortiva de tipo I (no responde a la restricción de calcio y tiene una respuesta exagerada a la sobrecarga oral) o tipo II (en la que el calcio urinario se normaliza tras restringir el mismo en la dieta)
	Hiperuricosuria	Dieta, gota, sobreproducción por neoplasias, fármacos	EU ácido úrico > 750 mg/día (mujeres) y > 800 mg/día (varones)	Dieta baja en purinas +/– alopurinol +/– citrato potásico +/– bicarbonato	El 80% de las litiasis son úricas y el resto contienen también calcio Alto índice de recidivas
	Hiperparatiroidismo primario	Adenoma o hiperplasia de paratiroides	Hipercalciuria asociada a hipercalcemia y PTH elevada	Intervención quirúrgica	
	Acidosis tubular renal distal	Hereditaria y esporádica	Hipercalciuria con normocalcemia, pH urinario > 5,5, hipocitraturia, hiperfosfaturia. Acidosis hiperclorémica. PTH elevada	Citrato potásico +/– bicarbonato	No se modifica por la restricción oral de calcio
	Hiperoxaluria primaria u oxalosis	Hereditaria AR	EU oxalato > 50 mg/día (ambos sexos). Biopsia hepática	Piridoxina Trasplante hepático	Progresa a nefrocalcinosis e insuficiencia renal. Miocardiopatía y alteraciones hematológicas
	Hiperoxaluria secundaria o adquirida	Síndromes de malabsorción intestinal	EU oxalato ≥ 50 mg/día (ambos sexos)	Dieta baja en oxalatos, aporte oral de carbonato cálcico, +/– citrato potásico +/– magnesio. Colestiramina	Se observa en dietas ricas en oxalato y bajas en calcio
	Hipocitraturia	Hereditaria y dieta	EU citrato < 300 mg/día (ambos sexos)	Dieta baja en sodio y proteínas y rica en cítricos. Citrato potásico	ATR, ERC, tratamiento con tiazidas, hipopotasemia e hipomagnesemia
	Idiopática	Desconocida	No se detectan alteraciones metabólicas	Medidas generales	
Úrica	Gota	Hereditaria	Diagnóstico clínico	Dieta baja en purinas +/– alopurinol +/– citrato potásico +/– bicarbonato	Cálculos radiotransparentes, de color rojo anaranjado, birrefringentes a la luz polarizada Alto índice de recidivas Favorecidos por pH urinario ácido
	Ingesta excesiva de proteínas de origen animal	Dieta	Pueden aparecer con normouricemia y nomouricosuria si pH urinario < 5,5 persistentemente		
	Tumores malignos	Neoplasia	Hiperuricemia en síndromes mieloproliferativos y lisis tumoral en relación con quimioterapia		

			quimioterapia		
	Idiopáticos	¿Hereditaria?	Cálculos de ácido úrico sin gota		
	Deshidratación frente a estados diarreicos	Alteraciones intestinales	Normouricemia y normouricosuria, pero aumento de concentración urinaria de ácido úrico por disminución del volumen urinario. pH ácido	Corrección de la causa, hidratación y bicarbonato	
	Síndrome de Lesch-Nyhan	Hereditaria AR	Déficit de hipoxantina-guanina-fosforribosil transferasa. Hiperuricemia e hiperuricosuria. Cursa con parálisis cerebral, coreoatetosis, espasticidad, etc.	Alopurinol	
	Fármacos uricosúricos	Farmacológica	Tratamiento con probenecid, salicilatos y contrastes yodados	Suspender los fármacos	
Cistina	Cistinuria	Hereditaria AR	Cristales amarillos, hexagonales patognomónicos. EU cistina > 200 mg/día. pH < 7,5	Dieta baja en sodio y proteínas animales +/– citrato potásico o bicarbonato potásico +/– captopril +/– penicilamina o tiopronina	Litiasis de alta dureza Mala respuesta a la litotricia
Estruvita	Gérmenes ureolíticos	Infecciosa	Cálculos coraliformes de gran tamaño. pH > 7. Forma prismática, rectangular, «en tapa de ataúd»	Antibióticos +/– tratamiento urológico	*Proteus, Klebsiella, Serratia, Ureaplasma*
Xantina	Xantinuria	Hereditaria AR	Déficit de xantina-oxidasa Litiasis radiotransparentes EU xantina aumentada Hipouricemia e hipouricosuria	Medidas generales	Cuadro similar al observado en pacientes tratados con alopurinol

*Pueden dar también hipercalciuria e hipercalcemia: metástasis, mieloma múltiple, linfomas, leucemias, intoxicación por vitamina D, sarcoidosis, síndrome de leche y alcalinos, inmovilización, tirotoxicosis, enfermedad de Paget y síndrome de Cushing.

AR: autosómica recesiva; ATR: acidosis tubular renal; ERC: enfermedad renal crónica; EU: eliminación urinaria en orina de 24 h, siempre y cuando se confirme que la orina está bien recogida; PTH: hormona paratiroidea.

La *hipercalciuria idiopática* es la causa más frecuente de litiasis renal, responsable del 60% de los casos de litiasis renal y del 70%-80% de los de hipercalciuria. Tiende a ser familiar, es más prevalente en varones que en mujeres y el primer episodio litiásico suele ocurrir durante la tercera década de la vida. Existen también distintas formas monogénicas de hipercalciuria, entre las cuales se encuentra la enfermedad de Dent. Los cálculos se

componen casi exclusivamente de oxalato cálcico, si bien el fosfato cálcico también puede formar parte de su composición.

Hipocitraturia

El citrato inhibe la nucleación espontánea del oxalato cálcico y retarda la aglomeración de los cristales preformados de este. Además, es un potente inhibidor del crecimiento de los cristales de fosfato cálcico y reduce la saturación urinaria de las sales cálcicas. La hipocitraturia (excreción urinaria menor de 300 mg/día en ambos sexos) aparece en el 30% de las litiasis cálcicas, y sus principales causas son la acidosis tubular renal, la enfermedad renal crónica, el tratamiento con acetazolamida o tiazidas, la depleción de potasio y magnesio, la inanición y la malabsorción intestinal. No obstante, lo más frecuente es que no se detecte ninguna causa conocida, situación que se denomina *hipocitraturia idiopática.*

Hiperoxaluria

El organismo humano no metaboliza el oxalato, por lo que este sólo puede eliminarse a través de la excreción renal, y proviene de dos fuentes: de la producción endógena y de la absorción intestinal a partir de los alimentos. La hiperoxaluria se define como la eliminación urinaria de oxalato superior a 50 mg/día.

La hiperoxaluria primaria (oxalosis) es el resultado de dos defectos genéticos bioquímicos del metabolismo del oxalato en el hígado. El tipo I se debe al déficit de la alanina-glioxilato aminotransferasa, de herencia autosómica recesiva, que cursa con una excreción urinaria alta de ácido glicólico y oxalato y se manifiesta clínicamente en la infancia con litiasis oxalocálcica recidivante que progresa hacia nefrocalcinosis e insuficiencia renal. Los pacientes con hiperoxaluria hereditaria de tipo II muestran deficiencia en la actividad de la enzima D-glicérico deshidrogenasa, y en la orina aparecen cantidades elevadas de oxalato y de ácido L-glicérico y, por tanto, cálculos de repetición. Ambas entidades se diagnostican por biopsia hepática y suelen presentar un depósito de oxalato cálcico generalizado en edades tempranas de la vida que suele condicionar además la aparición de una miocardiopatía y alteraciones hematológicas.

La hiperoxaluria secundaria o adquirida se ha descrito especialmente en pacientes con trastornos intestinales como fibrosis quística, enfermedad celíaca, enfermedad inflamatoria del intestino y resección ileal. Los ácidos grasos libres en alta concentración ligan el calcio y reducen su concentración intraluminal. Con ello se reduce la formación normal de oxalato cálcico insoluble y existe más oxalato soluble disponible para su absorción intestinal. Existe también una forma ligada, por lo general, a una ingesta excesiva de alimentos y líquidos ricos en oxalato (té, chocolate, nueces, espinacas, etc.).

Litiasis úrica

Hiperuricosuria

Al igual que en la hipercalciuria, en la hiperuricosuria (excreción urinaria de ácido úrico superior a 800 mg/día en el varón y 750 mg/día en la mujer) deben considerarse inicialmente los valores plasmáticos de ácido úrico para distinguir los estados en los que existe sobreproducción de ácido úrico, en general asociados con hiperuricemia, de aquellos en los que se observa disminución de su reabsorción tubular, en los que habitualmente se detecta hipouricemia. Las circunstancias más comunes asociadas a hiperuricemia son la ingesta excesiva de proteínas, la gota primaria y los síndromes mieloproliferativos y la quimioterapia de los tumores malignos por sobreproducción de ácido úrico. El 10%-25% de los enfermos con gota presentan litiasis úrica, y en estos casos, el 80% de los cálculos están compuestos sólo por ácido úrico mientras que el resto contienen oxalato o fosfato cálcico sobre un núcleo de este ácido. Es característico en este tipo de litiasis su alto índice de recidiva.

Existen otras formas más raras, como ciertos déficits enzimáticos y tubulopatías proximales complejas. Los cristales de ácido úrico se forman en pH ácido, por lo que pueden formarse incluso en presencia de normouricemia y normouricosuria, especialmente en pacientes con excesiva ingesta de proteínas de origen animal y pH urinario persistentemente por debajo de 5,5. Los estados diarreicos aumentan la concentración urinaria de ácido úrico al disminuir el volumen urinario por deshidratación y la

excreción de una orina ácida por pérdida de bicarbonato a través de las heces también colabora a la formación de cálculos de ácido úrico.

Otra causa de litiasis úrica es el uso de fármacos uricosúricos, como el probenecid, los salicilatos y los contrastes radiológicos yodados.

Litiasis cistínica

La cistinuria es una enfermedad hereditaria rara autosómica recesiva que se caracteriza por la recurrencia de cálculos de cistina, cuya solubilidad es muy baja cuando el pH urinario es inferior a 7,5. El diagnóstico de la enfermedad se basa en la historia familiar, la identificación de cristales hexagonales patognomónicos en el sedimento y la cuantificación de la cistina urinaria; se consideran valores normales de eliminación urinaria de cistina una excreción inferior a 200 mg/día o un cociente menor de 18 mg/g de creatinina.

Litiasis por estruvita (infecciosa)

Los cálculos de estruvita sólo se forman en presencia de gérmenes ureolíticos como *Proteus*, *Klebsiella*, *Serratia* y *Ureaplasma urealyticum*, y menos frecuentemente *Staphylococcus*, *Pseudomonas* y *Enterobacter.* La enzima ureasa de estas bacterias hidroliza la urea y libera amonio y bicarbonato que aumentan el pH urinario, lo cual favorece la cristalización, a menudo mixta, de fosfato de amonio y magnesio, fosfato de calcio y urato de amonio. Esto da lugar a cálculos de estruvita (fosfato-amónico-magnésico), los cuales son de gran tamaño y se ramifican para adoptar la forma de la pelvis y los cálices renales (cálculos coraliformes) (fig. 111-1). Constituyen focos de sepsis permanente y causan obstrucción de las vías urinarias, con posible anulación de la función renal e insuficiencia renal crónica si son bilaterales.

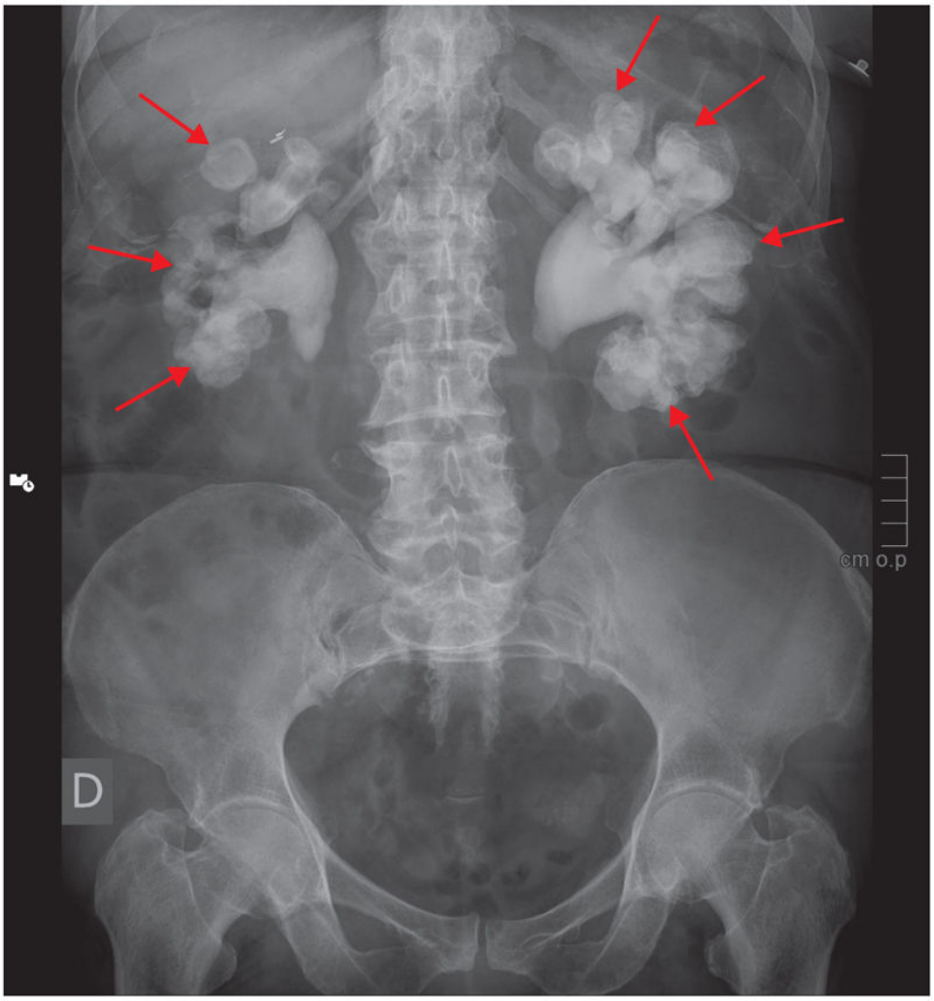


FIGURA 111-1 Radiología simple de abdomen donde se muestran cálculos coraliformes bilaterales que adoptan la forma de la pelvis y los cálices renales *(flechas)*.

Otras formas de litiasis

Síndrome de Lesch-Nyhan

Es una enfermedad hereditaria, que se transmite de forma autosómica recesiva y que se caracteriza bioquímicamente por el déficit completo de hipoxantina-guanina-fosforibosil-transferasa. Clínicamente cursa con alteraciones neurológicas graves (parálisis cerebral, coreoatetosis, espasticidad, automutilación) asociadas a hiperuricemia, hiperuricosuria y litiasis renal.

Xantinuria

Es una enfermedad hereditaria de carácter autosómico recesivo que se atribuye a un defecto de la xantina-oxidasa, enzima que bloquea el paso de xantina a ácido úrico. Dos tercios de los casos cursan de forma asintomática, mientras que un tercio se presenta en forma de litiasis renal radiotransparente formada por xantina y, en ocasiones, sinovitis y miopatía cristalina. Analíticamente destaca un aumento de la excreción urinaria de xantina asociado a hipouricemia e hipouricosuria. La administración de alopurinol, que igualmente bloquea el paso de xantina a ácido úrico, también puede producir cálculos de esta naturaleza.

Litiasis farmacológica

La litiasis medicamentosa representa el 1,6% del total de litiasis. En aproximadamente 2/3 partes el cálculo está formado por el fármaco y en el tercio restante el fármaco puede promover la formación de una litiasis de estructura habitual. La lista de fármacos implicados en la aparición de litiasis se resume en el cuadro 111-1.

Tratamiento

Se resume en la tabla 111-1.

Tratamiento del cólico nefrítico y abordaje urológico de la litiasis

El tratamiento del cólico nefrítico consta de hidratación y analgesia a la espera de la eliminación del cálculo. Para el tratamiento del dolor suele ser suficiente la combinación de analgésicos y espasmolíticos por vía parenteral. Los AINE tienen como ventaja que actúan en la musculatura lisa ureteral con inhibición del espasmo ureteral responsable del dolor y disminución del edema local, pero deben evitarse en casos de insuficiencia renal y utilizarse con precaución en pacientes con HTA. Si están contraindicados, puede administrarse metilprednisolona, 0,5-1 mg/kg de peso y día i.m. o i.v., en una o dos dosis. En los casos con distensión abdominal o íleo reflejo importante, los espasmolíticos pueden agravar la situación e impedir la ingesta de líquidos. No es infrecuente tener que utilizar analgésicos mayores (pentazocina u opiáceos).

El tamaño de la litiasis es el principal determinante de su eliminación espontánea. Así, la expulsión ocurre espontáneamente si la litiasis mide menos de 5 mm de diámetro y es improbable con 8-10 mm y en cálculos enclavados en el uréter proximal. Existen fármacos que, según se ha demostrado, incrementan el porcentaje de paso de las litiasis a través del uréter, como la tamsulosina y el nifedipino. Si tras 4 semanas no se ha producido la expulsión del cálculo se precisará abordaje urológico. También son casos de tratamiento urológico aquellos que cursan con dolor incontrolable, las litiasis de tamaño mayor de 1 cm, las litiasis con sepsis urinaria concomitante y las que cursan con insuficiencia renal y en pacientes monorrenos.

Si fuera necesaria la desobstrucción de la vía urinaria de urgencia se procederá a maniobras urológicas como colocación de catéter ureteral o nefrostomía según los casos, así como tratamiento antibiótico empírico hasta disponer de cultivo urinario. La actuación urológica posterior sobre

las litiasis depende fundamentalmente del tamaño y la localización de los cálculos. Así, los cálculos renales simples (menores de 2 cm) se tratan fundamentalmente con litotricia por ondas de choque con un porcentaje de éxito próximo al 80%-85%. En el resto se procederá a la pielolitotomía. Los cálculos complejos (mayores de 2 cm, cálculos coraliformes, riñones con anomalías anatómicas, litiasis resistentes a la litotricia, como las cistínicas) se tratan preferentemente con nefrolitotomía percutánea.

Para las litiasis localizadas en uréter: si tienen menos de 0,5 cm pasarán espontáneamente, si están entre 0,5-1 cm, y se hallan alojadas en el uréter proximal, o un tamaño menor pero no han respondido al tratamiento conservador, se utilizará preferentemente la litotricia. La ureteroscopia flexible se considera también una buena opción. Los porcentajes de éxito con estas técnicas en esta situación son muy altos (85%). Si la litiasis está en el uréter proximal y mide 1-2 cm, los porcentajes de éxito son inferiores, y si mide más de 2 cm, el tratamiento de elección es la nefrolitotomía percutánea. En los cálculos alojados en el uréter distal es más sencilla la expulsión espontánea, pero también puede ser necesaria la aplicación de litotricia o ureteroscopia con muy buenos resultados. Con este esquema de tratamiento, las maniobras agresivas han quedado restringidas a un número muy reducido de casos.

Tratamiento médico general

El principal objetivo del tratamiento médico en los pacientes con litiasis renal es la prevención de la formación de nuevos cálculos, y lo deben realizar todos los pacientes con independencia del tipo de cálculo que presenten. Es preciso asegurar una hidratación suficiente para que el volumen urinario esté entre 2 y 3 L/día, evitando las bebidas carbonatadas. Asimismo, se recomienda una restricción moderada de proteínas de origen animal y una restricción de la ingesta de sodio (entre 2 y 6 g/día), ya que una ingesta alta en sodio aumenta la calciuria, disminuye la citraturia y empeora la respuesta hipocalciúrica de las tiazidas. Se recomienda también una ingesta normal de calcio, sin restricción del mismo (entre 700-1.200 mg/día), ya que una dieta pobre en calcio aumenta el riesgo de litiasis. Finalmente se recomienda una dieta rica en fibra, fruta y vegetales, y evitar

una suplementación de vitamina C mayor de 1.000 mg/día debido al riesgo asociado de hiperoxaluria.

Tratamiento médico específico y prevención de recidivas

Hipercalciuria y litiasis cálcicas

Además de las medidas generales antes mencionadas se recomienda que los lácteos cubran las necesidades de calcio según la edad, sin defecto ni exceso. La toma de suplementos de calcio puede aumentar la recidiva de la litiasis, y una dieta pobre en calcio puede repercutir negativamente en la densidad mineral ósea y eleva, por otra parte, la oxaluria, al aumentar en la luz intestinal la cantidad de oxalato libre no unido al calcio. Es conveniente una ingesta adecuada de frutas (sobre todo cítricos), verduras (por su contenido en agua y magnesio), cereales integrales (los fitatos reducen la absorción intestinal de calcio) y pescado azul que, por su alto contenido en ácidos grasos ω-3, tiene un efecto protector en la formación de cálculos. Las dietas vegetarianas puras, sin embargo, son desaconsejables por su alto contenido en oxalato.

Para disminuir la hipercalciuria es útil administrar diuréticos del tipo hidroclorotiazida 25-50 mg/día o clortalidona 25-50 mg/día, con frecuencia asociados a citrato potásico para evitar la hipopotasemia y para contrarrestar el descenso de la citraturia que producen. También puede ser útil el amilorida (5 mg/día). Si después de esto aún persiste la hipercalciuria y el pH urinario es menor de 6,5, se puede administrar bicarbonato sódico (3-6 g/día) o citrato potásico (40-80 mEq/día o 5-10 g/día), ya que aumentan la concentración sérica de bicarbonato (que incrementa la reabsorción de calcio y disminuye la calciuria) y aumentan la citraturia. El alopurinol, sin embargo, no ha mostrado eficacia en la prevención de litiasis por oxalato cálcico en pacientes con niveles normales de ácido úrico.

Hipocitraturia

La citraturia se eleva por incremento de la ingesta de agua y de cítricos y reducción de la ingesta de proteínas de origen animal y de sal. El tratamiento médico consiste en citrato potásico oral, 1 mEq/kg de peso y

día, repartido en tres tomas, con administración de la mayor parte por la noche al acostarse, ya que es el momento del día en el que aumenta más el riesgo litógeno por ser mayor la concentración de la orina.

Hiperuricosuria y litiasis de ácido úrico

La litiasis úrica es la que mejor responde al tratamiento, ya que se pueden disolver los cálculos existentes y evitar la formación de otros nuevos. Debe evitarse el consumo excesivo de proteínas animales, así como el de purinas y la cerveza, y favorecer el consumo abundante de frutas y verduras que incrementan el pH urinario, con lo que se reduce el riesgo de formación de cálculos. En caso de que las medidas dietéticas no sean suficientes, se puede utilizar alopurinol (100-300 mg/día) en pacientes con hiperuricemia o hiperuricosuria. En la litiasis úrica con pH urinario persistentemente ácido, el tratamiento con citrato potásico y/o con bicarbonato sódico (3-6 g/día fraccionados en varias tomas) es de elección, con el objetivo de lograr un pH urinario de 6,5.

Hiperoxaluria

En la hiperoxaluria secundaria de origen intestinal, además de intentar corregir la diarrea, se aconseja reducir el contenido de oxalato de la dieta (evitar el té y la cola), y debe realizarse un aporte oral de calcio con las comidas (carbonato cálcico, 1-4 g/día), el cual, tras unirse al oxalato en la luz intestinal, se elimina en las heces. Pueden ser también necesarios aportes de magnesio y de citrato potásico, y un quelante de oxalato como la colestiramina (4 g/8 h). En la hiperoxaluria primaria el tratamiento es poco efectivo, aunque en algunos enfermos el uso de 300-1.200 mg/día de piridoxina reduce la oxaluria. Si no existe respuesta, se pueden añadir también ortofosfatos, si bien en las formas graves debe considerarse el trasplante hepático precoz, único tratamiento que restituye el déficit enzimático original.

Cistinuria

En la cistinuria es muy importante reducir la ingesta de sodio y de alimentos ricos en metionina (proteínas animales), por su estrecha relación con la excreción de cistina. Debe alcalinizarse la orina (con el objetivo de

lograr un pH urinario de 7-7,5), preferentemente con citrato potásico o bicarbonato potásico (nunca con sales sódicas), y añadir captopril (25-50 mg/día). Si con estas medidas no se logra reducir la cistinuria debe recurrirse a los tioles, como penicilamina (250-2.000 mg/día) o 2-mercaptopropionilglicina (2-MPG) o tiopronina, pero dados sus efectos secundarios (náuseas, fiebre, *rash* y síndrome nefrótico, entre otros) deben administrarse por ciclos, con administración de captopril en los períodos intermedios.

Litiasis por cálculos de estruvita

Es un tipo de litiasis que debe considerarse grave por las complicaciones que puede ocasionar. Los cálculos constituyen un foco continuado de sepsis, y su tratamiento consiste en combinar antibióticos con el abordaje urológico. En algunos casos concretos puede ser útil añadir ácido acetohidroxámico en dosis de 125-250 mg/8 h. El abordaje urológico consiste habitualmente en litofragmentación con ondas de choque o extracción del cálculo. Posteriormente, es necesario un seguimiento mediante pruebas de imagen y cultivos de orina seriados con el fin de detectar recidivas infecciosas o del cálculo y aplicar de nuevo tratamiento antes de que este adquiera gran tamaño.

Bibliografía especial

Dion M, Ankawi G, Chew B, Paterson R, Sultan N, Hoddinott P, et al. CUA guideline on the evaluation and medical management of the kidney stone patient-2016 update. *Can Urol Assoc J*. 2016;10:E347–E358.

Fink HA, Wilt TJ, Eidman KE, Garimella PS, MacDonald R, Rutks IR, et al. Medical Management to Prevent Recurrent Nephrolithiasis in Adults: A Systematic Review for an American College of Physicians Clinical Guideline. *Ann Intern Med*. 2013;158:535–543.

García Nieto CM. Litiasis renal. In: Lorenzo Sellares V, López Gómez JM, eds. *Nefrología al día*. Madrid: Grupo Editorial Nefrología de la Sociedad Española de Nefrología; 2010:133–147.

National Institute for Health and Care Excellence. Renal and ureteric stones: assessment and management. NICE guideline. Published: 8 January 2019. Disponible en: nice.org.uk/guidance/ng118 (Acceso el 15 de diciembre de 2019.)

Qaseem A, Dallas P, Forciea MA, Starkey M, Denberg TD. Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Dietary and Pharmacologic Management to Prevent Recurrent Nephrolithiasis in Adults: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2014;161:659–667.

112

Tumores del riñón y del urotelio

A. Alcaraz Asensio

Concepto

Los tumores renales suelen iniciarse como masas sólidas, sólo excepcionalmente como lesiones sólido-quísticas. Aproximadamente el 90% de las mismas son malignas y su origen es el parénquima renal. Otros tumores del riñón se originan en la vía urinaria y más raramente se trata de metástasis. La práctica totalidad de los tumores malignos de origen en el parénquima renal son los carcinomas de células renales; el carcinoma de células claras representa el 70% de los mismos. En la práctica clínica, el diagnóstico diferencial se debe realizar con los dos tumores benignos más comunes, el oncocitoma, prácticamente indiferenciable por imagen del carcinoma de células renales, y el angiomiolipoma, que suele ser fácilmente diagnosticable tanto por ecografía como por TC. En el cuadro 112-1 se incluye la clasificación de la OMS de las neoplasias renales originadas en la corteza renal. En el presente capítulo se hará una mención específica al nefroblastoma o tumor de Wilms, que es el tumor renal primario más común en la edad infantil.

Cuadro 112-1 Clasificación de los tumores de riñón más frecuentes (OMS, 2002) de características epiteliales

Benignos

Angiomiolipoma
Adenoma metanéfrico
Adenoma papilar
Oncocitoma

Malignos

Carcinoma de células renales
Carcinoma de células claras
Carcinoma papilar de células renales de tipos I y II

Carcinoma cromófobo
Carcinoma de conductos colectores o *ductus* de Bellini
Carcinoma renal medular
Carcinoma de células renales inclasificado

Tumores benignos del riñón

Oncocitoma

El oncocitoma renal es una neoplasia de crecimiento muy lento que habitualmente corresponde al 2%-5% de las neoplasias renales. Sin embargo, dentro de las masas de menos de 3 cm, puede representar hasta el 10% de estas. Tiene su origen en las células intercaladas del túbulo colector y está constituido por células de citoplasma amplio, intensamente eosinofílico, con gránulos que se corresponden con mitocondrias y núcleos pequeños redondos y uniformes (células oncocíticas). Para considerar estas neoplasias como oncocitomas deben carecer de mitosis atípicas y no deben existir otros grupos o tipos celulares.

Suele ser un tumor asintomático y su diagnóstico habitualmente es incidental por ecografía o TC. Macroscópicamente es un tumor bien delimitado, redondeado, con buena diferenciación entre el parénquima normal y el patológico. Los oncocitomas de mayor tamaño pueden tener un área central cicatricial de forma estrellada (imagen «en rueda de carro»). Se considera un tumor benigno, sin capacidad de producir metástasis, aunque puede producir alteraciones derivadas de su crecimiento local.

El tratamiento de elección del oncocitoma es la nefrectomía parcial, aunque también se puede contemplar la realización de una nefrectomía radical en tumores de gran tamaño, ante la imposibilidad de descartar totalmente la presencia de áreas de carcinoma renal de aspecto oncocítico, habitualmente carcinoma cromófobo.

Angiomiolipoma

Es un tumor benigno del mesénquima renal constituido por vasos sanguíneos, músculo liso y tejido adiposo (histología mesodérmica). Corresponde al 2%-5% aunque, al igual que el oncocitoma, esta frecuencia es mayor en los tumores menores de 3 cm. Puede ser esporádico o asociarse a la esclerosis tuberosa (síndrome de Bourneville); en este caso es más frecuente que sea múltiple, bilateral y que afecte también a otros órganos (hígado, útero o retroperitoneo). Su mayor riesgo es que presente

hemorragia espontánea, lo que puede originar una hemorragia retroperitoneal *(síndrome de Wunderlich)* debido a la fragilidad de los vasos neoformados y a la inexistencia de cápsula clásica. El síndrome de Wunderlich con la *tríada de Lenk* (dolor agudo, masa palpable y signos de hemorragia interna) se presenta en un 10% de los casos.

El tratamiento está condicionado por el riesgo de rotura y hemorragia. El factor pronóstico más importante para predecir dicha hemorragia es el tamaño tumoral, por lo que se suele aconsejar el tratamiento conservador expectante en lesiones de menos de 4 cm, y su exéresis o embolización a partir de este tamaño o bien tratamiento médico en contexto de esclerosis tuberosa (v. cap. 110, Malformaciones congénitas y enfermedades quísticas del riñón). El tratamiento quirúrgico de elección, siempre que técnicamente sea factible, es la nefrectomía parcial.

Otros tumores benignos

Otros tipos de tumores renales benignos son el adenoma metanéfrico y diversos tumores como fibromas, leiomiomas, hemangiomas (capaces de ocasionar hematuria recurrente), nefromas mesoblásticos congénitos y, excepcionalmente, el tumor yuxtaglomerular productor de renina (*síndrome de Robertson-Kiara* o reninismo primario). En este caso, la ablación del tumor comporta la normalización de la HTA en un 75% de los casos.

Tumores malignos del riñón

Carcinoma de células renales

Concepto

Antiguamente denominado *hipernefroma, adenocarcinoma renal* o *tumor de Grawitz*, es un carcinoma que se origina en las células epiteliales del túbulo renal. Es la décima neoplasia del varón en orden de frecuencia y la decimocuarta en la mujer. Representa el 2% de las neoplasias malignas y es más frecuente en varones que en mujeres (2:1). Su máxima incidencia se produce entre los 50-70 años, si bien puede aparecer a partir de los 35 años hasta la edad senil. En España, la incidencia es de 5-9 por 100.000 habitantes; cada año aparecen 4.000 casos nuevos. Existe una mayor frecuencia del cáncer renal en pacientes con insuficiencia renal en relación con el tiempo transcurrido en diálisis y el desarrollo de enfermedad renal quística adquirida. Así, los pacientes en diálisis llegan a representar entre el 4% y el 9% de los carcinomas de células renales sobre el riñón con enfermedad quística adquirida del adulto (1.000 veces más que en la población normal).

Su génesis se ha relacionado con la dieta hipercalórica (dietas ricas en grasas y colesterol), la obesidad, la HTA, el tabaco (incidencia 1,7 veces mayor) y otros factores ambientales como los metales pesados (cadmio), sin que en la mayoría de los casos pueda determinarse un factor etiológico claro.

Anatomía patológica

El tipo más frecuente es el carcinoma de células claras (70%). La variante papilar (tipo I y tipo II) constituye el 15% de las neoplasias renales malignas. El patrón histológico de carcinoma renal cromófobo está presente en el 5% de los tumores renales malignos. Una variedad excepcional y con gran agresividad corresponde al carcinoma de los *ductus* colectores, o carcinoma de Bellini (1%), y el carcinoma medular. El carcinoma de células renales tiene su origen en las células epiteliales del túbulo contorneado proximal (carcinoma de células claras) o túbulo colector (cromófobo y de

Bellini). Un 2% de los carcinomas renales no puede clasificarse de acuerdo con ninguno de estos parámetros y corresponde a los carcinomas no clasificados o indiferenciados (sarcomatoides y de células fusiformes).

La existencia de formas familiares de los subtipos histológicos más comunes del carcinoma de células renales ha permitido un buen conocimiento de las alteraciones genéticas subyacentes en estos tumores, al demostrarse que tanto las formas esporádicas como las hereditarias comparten similares alteraciones genéticas. La forma familiar del carcinoma de células claras se encuentra presente en la *enfermedad de von Hippel-Lindau*, donde la alteración genética inicial se encuentra en el gen del mismo nombre, situado en 3p25. La ausencia de expresión de este gen provoca un aumento de VEGF que resulta en aumento de la angiogénesis y proliferación de las células que conducen a la neoplasia. Dicho conocimiento ha permitido desarrollar fármacos específicos dirigidos a bloquear estas vías biológicas, que se han convertido en la opción mayoritaria de tratamiento de la enfermedad diseminada. La alteración genética presente en la forma familiar del carcinoma papilar de tipo I es una sobreexpresión de c-met que condiciona una activación de factor de crecimiento hepatocítico. También existen formas familiares del carcinoma papilar de tipo II, mientras que la *enfermedad de Birt-Hogg-Dubé* se asocia con el desarrollo tanto de tumores cromófobos como de oncocitomas.

Estadificación tumoral

En la estadificación del tumor renal, como en el resto de tumores sólidos, debemos tener en cuenta tanto la extensión tumoral, para la cual la clasificación más utilizada es la TNM, y por otra parte el grado de anaplasia celular (tabla 112-1). Una peculiaridad del tumor renal en su crecimiento local es su capacidad de progresión a través del sistema venoso que puede llegar a producir trombos de gran volumen que progresan a través de la vena cava inferior y que incluso pueden alcanzar la aurícula. En un 20%-30% de los casos, la primera manifestación de la enfermedad puede ser una metástasis, con localización preferente en pulmón (30%), huesos (15%), ganglios linfáticos (14%), suprarrenales (12%) y, con menor frecuencia, cerebro (8%), hígado (5%) y partes blandas.

Tabla 112-1

Estadios TNM del cáncer de riñón

T – Tumor primario			
TX	No se puede evaluar el tumor primario		
T0	No evidencia de tumor primario		
T1	Tumor ≤ 7 cm o inferior, en su dimensión máxima, limitado al riñón		
T1a	Tumor ≤ 4 cm o inferior		
T1b	Tumor > 4 cm pero ≤ 7 cm		
T2	Tumor > 7 cm en su dimensión máxima, limitado al riñón		
T2a	Tumor > 7 cm pero ≤ 10 cm		
T2b	Tumor > 10 cm, limitado al riñón		
T3	El tumor se extiende a venas importantes o tejidos perirrenales, pero no a la glándula adrenal ipsilateral ni sobrepasa la fascia de Gerota		
T3a	El tumor se extiende gravemente hacia la vena renal o sus ramas segmentarias (que contienen músculos), o el tumor invade la grasa del seno perirrenal y/o renal (grasa peripélvica), pero no más allá de la fascia de Gerota		
T3b	El tumor se extiende gravemente a la vena cava por debajo del diafragma		
T3c	El tumor se extiende gravemente hacia la vena cava sobre el diafragma o invade la pared de la vena cava		
T4	El tumor invade más allá de la fascia de Gerota (incluida la extensión contigua a la glándula suprarrenal ipsilateral)		
N – Ganglios linfáticos regionales			
NX	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales		
N0	Ausencia de metástasis ganglionares regionales		
N1	Metástasis en ganglio(s) regionales		
M – Metástasis a distancia			
M0	Ausencia de metástasis a distancia		
M1	Metástasis a distancia		
pTNM estadios			
Estadio I	T1	N0	M0
Estadio II	T2	N0	M0

Estadio III	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1	M0
Estadio IV	T4	Cualquier N	M0
	Cualquier T	Cualquier N	M1

Además de la extensión tumoral se debe conocer el tipo o patrón celular predominante, lo que confiere connotaciones especiales en cuanto a la posibilidad de multiplicidad, recidiva, progresión y aparición de metástasis. A lo anterior siempre es necesario añadir el grado de diferenciación celular. En el caso del cáncer de células renales, la *clasificación clásica de Fuhrman* se ha sustituido por la de ISUP; en ambas adquiere especial relevancia el grado de atipia nucleolar, con mayor agresividad tumoral en los grados III y IV que en los grados I y II.

Cuadro clínico

La tríada clásica de hematuria, dolor y masa palpable se presenta sólo en un 15% de los casos, en la mayoría de los cuales se trata de pacientes con enfermedad neoplásica avanzada (30% de ellos con metástasis). En la actualidad, la mayor parte de los tumores renales se diagnostica de forma incidental (antes de presentar sintomatología) al realizar una exploración ecográfica o TC para estudio de otro proceso. Estos casos presentan en general una mayor supervivencia (85% a los 5 años) por tratarse de tumores de pequeño volumen y, por tanto, de bajo estadio.

Cuando el tumor es sintomático, la hematuria es el síntoma más frecuente; es total, espontánea y de aparición caprichosa, sin molestias miccionales, pero en ocasiones capaz de provocar cólico nefrítico por la expulsión de coágulos ureterales.

El carcinoma de células renales puede aumentar la síntesis de hormonas y péptidos de origen renal y causar: a) hipercalcemia por hiperparatiroidismo ectópico; b) policitemia por aumento de secreción de eritropoyetina, y c) HTA por secreción de renina. Otras manifestaciones paraneoplásicas son la producción de péptidos y anticuerpos generados en respuesta a la neoplasia. Tumores de gran tamaño pueden presentarse con un cuadro inespecífico de fiebre, malestar general, anorexia y adelgazamiento, síntomas digestivos o síndrome endocrino paraneoplásico. El síndrome paraneoplásico más frecuente es la alteración funcional hepática con hepatoesplenomegalia,

ictericia, elevación de fosfatasa alcalina, aumento de la α_2-globulina y haptoglobina *(síndrome de Stauffer)*. Muchas de las manifestaciones paraneoplásicas desaparecen tras la extirpación del tumor renal.

Diagnóstico

El esquema diagnóstico de exploración ante la sospecha clínica de una masa renal aparece plasmado en el algoritmo de la figura 112-1.

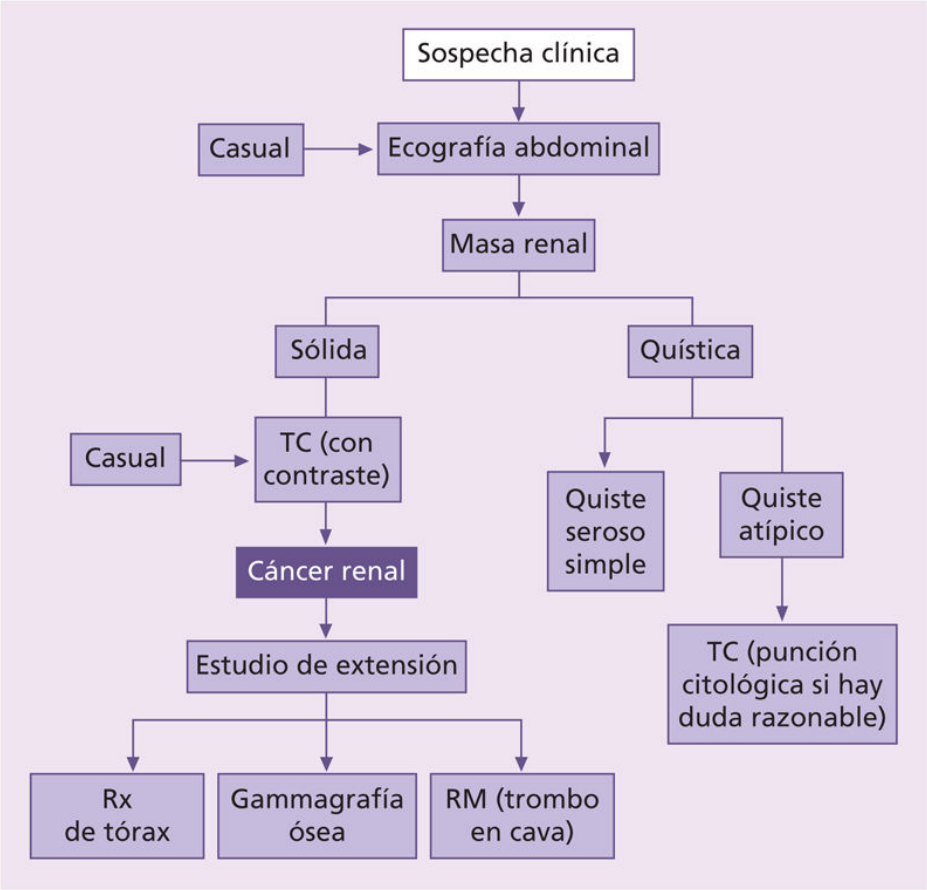


FIGURA 112-1 Algoritmo diagnóstico en el tumor renal. RM: resonancia magnética; Rx: radiografía; TC: tomografía computarizada.

La ecografía determina el tamaño y localización del tumor renal (fig. 112-2) y permite diferenciarlo claramente de las lesiones quísticas (quiste simple, quiste cortical o quiste seroso simple). Las lesiones quísticas con tabicaciones, engrosamiento parietal, hemorragia intraquística o la

presencia de imágenes papilares en su interior constituyen el denominado *quiste complicado*, que debe estudiarse con ecografía con contraste o con TC con contraste (fig. 112-3), que además permite determinar la extensión local y a distancia del tumor (TC toracoabdominal). Asimismo, permite determinar la indemnidad y la función del riñón contralateral. Hasta un 5% de los pacientes presentarán un tumor contralateral de forma sincrónica o metacrónica. La RM permite determinar la extensión de la lesión de la vena cava inferior por trombo tumoral y también determinar si hay afección de partes blandas en tumores con gran extensión retroperitoneal.

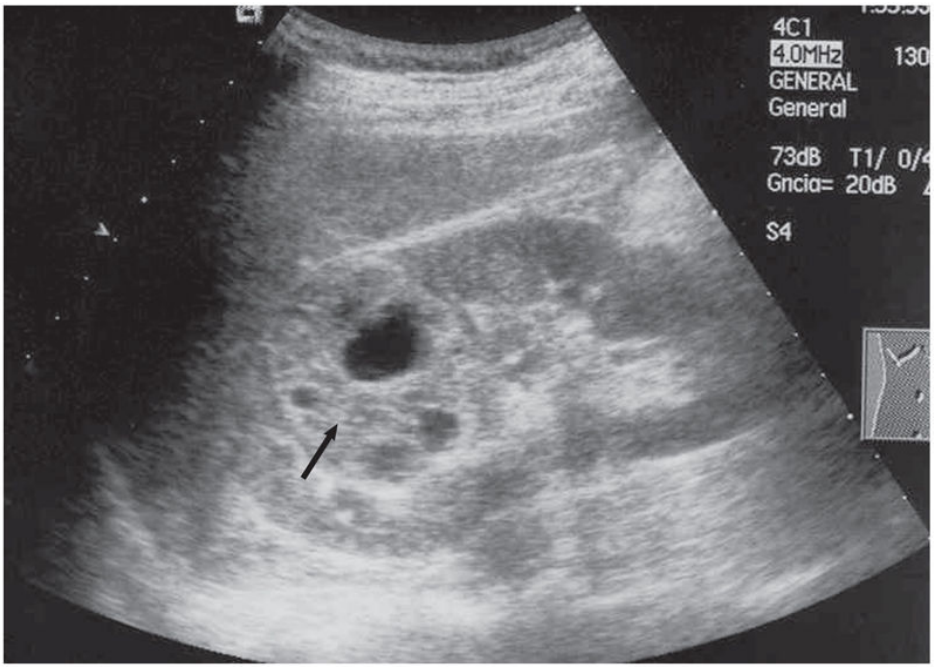


FIGURA 112-2 Ecografía renal. Tumor renal sólido en polo superior de riñón derecho con áreas heterogéneas hiperdensas y áreas quísticas en su interior *(flecha)*.

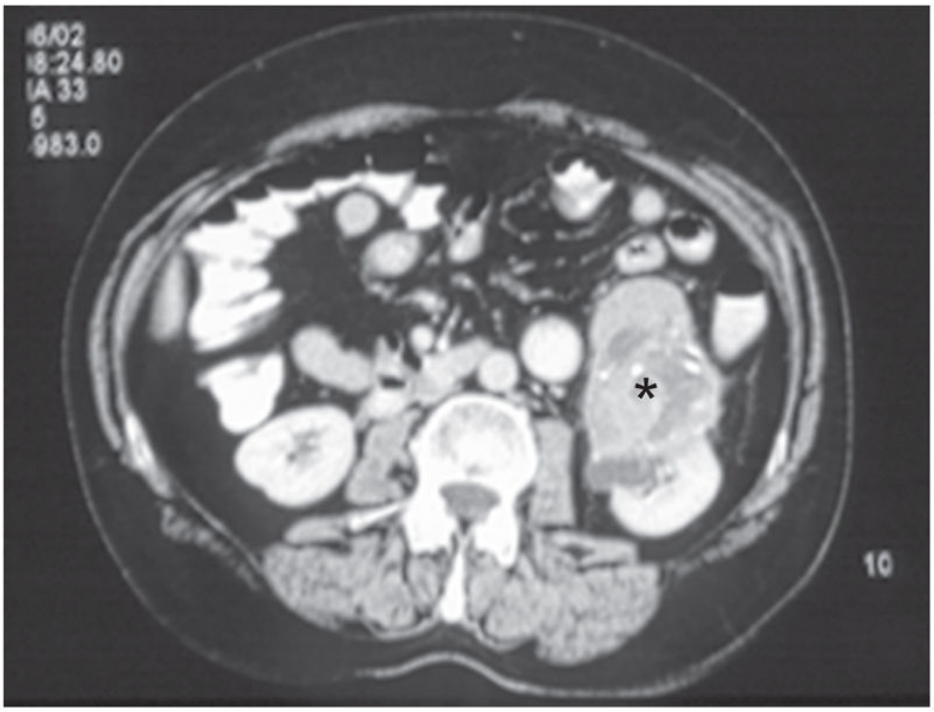


FIGURA 112-3 TC de abdomen. Lesión renal izquierda, de aspecto proliferativo, sólida e hipercaptante de contraste que indica abundante neovascularización *(asterisco)*.

Pronóstico

La supervivencia por estadios a los 5 años se establece en un 95% para el estadio T1, un 80%-90% para el T2, un 40%-60% para el T3 y un 20%-30% para el T4. En caso de afección ganglionar la supervivencia es de un 7%-15% y, si existen metástasis a distancia, la supervivencia es sólo del 10% a los 5 años. Sin embargo, en el enfermo metastásico la supervivencia es muy variable según los grupos de riesgo de los pacientes. Estos grupos vienen determinados por el número de factores de riesgo, que son: mal estado general (Karnofsky < 80), LDH elevada, anemia, hipercalcemia y posible nefrectomía previa. Son de pronóstico favorable si no hay ningún factor de riesgo, en cuyo caso la supervivencia media es de 30 meses; de pronóstico intermedio si hay 1 o 2 factores de riesgo, con una supervivencia de 20 meses y de mal pronóstico con 3 o más factores con una supervivencia media de 8 meses. El hecho de clasificar los pacientes en grupos de riesgo también tiene importancia a la hora de seleccionar la terapia más adecuada.

Tratamiento

El tratamiento de elección del carcinoma renal es su exéresis quirúrgica. En sus estadios localizados se realiza con pretensión de curación. En la enfermedad metastásica tratada con antiangiogénicos sólo se recomienda en los de buen pronóstico, y pronóstico intermedio. Desconocemos si es beneficiosa en pacientes tratados con inmunoterapia en primera línea. El carcinoma de células renales se considera radiorresistente y quimiorresistente.

El tratamiento quirúrgico empleado, la nefrectomía parcial o radical, depende del tamaño tumoral, de la posibilidad técnica de realizar la exéresis del tumor y del estado funcional del riñón contralateral. La nefrectomía parcial es la técnica de elección en los tumores en estadio I (menos de 7 cm), al haber demostrado igual supervivencia cáncer-específica que la nefrectomía radical pero mayor supervivencia global debido a la menor mortalidad cardiovascular de estos pacientes que mantienen una mayor reserva renal. La nefrectomía parcial ha de practicarse de forma obligada en casos de riñón único, afectos de patología concomitante (HTA, diabetes y enfermedades sistémicas susceptibles de provocar deterioro funcional renal). En tumores de estadio II o más es de elección la nefrectomía radical que incluye la exéresis en bloque del riñón afecto con envoltura grasa y fascia de Gerota. La linfadectomía regional se aconseja en tumores mayores de 10 cm, así como ante la presencia de adenopatías en las pruebas de imagen.

El tratamiento de la enfermedad diseminada (ganglionar o metastásica) se ha basado históricamente en la inmunoterapia, con interferón-α o interleucina 2, con tasas de respuesta bajas.

Posteriormente, los inhibidores tirosín-cinasas (sunitinib, sorafenib y pazopanib) y los anticuerpos anti-VEGF (bevacizumab) con marcado efecto antiangiogénico y antiproliferativo desplazaron la inmunoterapia clásica. Se emplean en enfermos metastásicos en los grupos de buen pronóstico y pronóstico intermedio. Los inhibidores de la vía m-TOR (temsirolimus y everolimus) se mostraron efectivos en los grupos de mal pronóstico y en el rescate de fracasos a inhibidores de la tirosín-cinasa.

Recientemente, la inmunoterapia dirigida a PD-1 y su ligando PDL-1, así como inhibidores de CTL-4, han demostrado superioridad sobre el

sunitinib. Concretamente, la combinación nivolumab/ipilimumab ha aumentado hasta los 4 meses de supervivencia en tumores metastásicos de pronóstico intermedio y malo. Otros fármacos, como pemblizumab o atezolizumab en combinación con antiangiogénicos, también han demostrado su superioridad sobre el sunitinib, que queda relegado a los tumores metastásicos de buen pronóstico. Los cambios en el tratamiento se están produciendo de forma rápida, por lo que es importante actualizar estas líneas generales. El futuro será determinar factores predictivos de respuesta para definir que opción es la más adecuada.

En caso de existencia de lesiones metastásicas únicas, estas pueden tratarse mediante intervención quirúrgica de rescate, sobre todo si son pulmonares, y mediante radioterapia estereotáctica las metástasis cerebrales.

Nefroblastoma (tumor de Wilms)

Concepto

Es un tumor renal de origen embrionario. Es el tumor sólido abdominal más frecuente en niños y la quinta lesión maligna en la infancia (1 de cada 200.000 niños). Más del 80% de estos tumores aparecen antes de los 5 años de edad, y son muy raros por encima de los 15 años. No suele haber diferencias significativas en la incidencia en cuanto a sexos. Un 75% de los casos se presentan en niños sanos, mientras un 25% se asocian a anomalías del desarrollo como malformaciones en la vía urinaria, ausencia del iris (aniridia) y hemihipertrofia (crecimiento desproporcionado de un lado del cuerpo). La presentación bilateral se observa entre el 5% y el 10% de los casos, de forma simultánea o sucesiva, respectivamente.

Anatomía patológica

Es un tumor capaz de mostrar una histología heterogénea. Macroscópicamente es una neoplasia encapsulada, de coloración parda al corte y con zonas de necrosis y áreas quísticas y hemorrágicas. Al examen microscópico se pueden encontrar tres tipos celulares entremezclados: células nefrogénicas (blastema); epiteliales, que forman estructuras tubulopapilares o glomeruloides renales de aspecto embrionario, y el

estroma, que puede diferenciarse en células fusiformes musculares lisas o estriadas (frecuente), grasa o cartílago (raro) o estructuras óseas (muy raro).

La anaplasia, presencia de núcleos grandes e hipercromáticos y mitosis atípicas, se correlaciona con un peor pronóstico, dentro de la buena expectativa general de estas neoplasias, con una buena tasa de supervivencia (80%-90%), con tratamiento multimodal. Las metástasis más frecuentes se localizan en pulmón, hígado y ganglios linfáticos.

Cuadro clínico

El tumor de Wilms suele presentarse en forma de masa abdominal palpable (75%) firme, indolora, lisa y unilateral. Si aparece dolor abdominal (30%-40% de los casos) suele ser difuso, pero si aparece de forma brusca con anemia e hipertensión suele ser debido a hemorragia intratumoral repentina. Puede haber fiebre o febrícula (18% de los casos) y hematuria macroscópica (por hemorragia aguda) o microhematuria (25% de los pacientes). La existencia de HTA puede deberse a una compresión del parénquima que genera isquemia renal o a la producción aumentada de renina.

Diagnóstico

Se realiza mediante TC, que permite indicar el tamaño tumoral, la existencia de adenopatías y establecer la posible presencia de metástasis hepáticas. La TC de tórax permite descartar la existencia de metástasis pulmonares o mediastínicas. Pueden ser necesarias exploraciones complementarias de gammagrafía ósea o RM. Puede solicitarse la determinación sanguínea de catecolaminas y ácido vanilmandélico si se sospecha un neuroblastoma, aunque en este caso la lesión suele ser más medial.

Tratamiento

El tratamiento depende de la extensión tumoral, con un abordaje preoperatorio, quirúrgico y postoperatorio mediante la combinación de quimioterapia, exéresis quirúrgica y radioterapia. La extirpación quirúrgica del tumor es necesaria, así como de otros tejidos adyacentes que puedan estar afectados. Desde la administración de radioterapia coadyuvante la

supervivencia de pacientes con este tipo de cáncer mejoró en un 40% y desde el comienzo del uso de quimioterapia se han alcanzado tasas de supervivencia entre un 80% y un 90%.

Sarcoma renal

Los sarcomas son tumores malignos de origen mesenquimal. Estas neoplasias representan alrededor del 2% de los tumores malignos que afectan al riñón. La presencia de componente epitelial en la lesión indica que se trata de un carcinoma renal sarcomatoide, que debe diferenciarse de estas neoplasias. Existen diferentes variedades según el tipo mesenquimal predominante: leiomiosarcoma (50%-60% de los sarcomas renales), fibrosarcoma (10%-20%), liposarcoma (19%) y rabdomiosarcoma.

Sus manifestaciones clínicas suelen ser dolor y masa en el flanco y hematuria, pero a menudo su presentación es silente, de tal forma que suelen descubrirse en estadios avanzados. Está contraindicada la punción-biopsia, por la posibilidad de implantes en el trayecto de la aguja.

El tratamiento de elección es la exéresis radical del tumor mediante nefrectomía radical, a pesar de lo cual son frecuentes las recidivas locales. La presencia de metástasis configura un pronóstico muy desfavorable, con una expectativa de vida inferior a 3-6 meses.

La quimioterapia sistémica complementaria con vincristina, ciclofosfamida y actinomicina D, junto con doxorubicina e ifosfamida, permite obtener respuestas objetivas. La radioterapia, a pesar de aplicarse con frecuencia, no ofrece beneficios considerables.

Tumores uroteliales de pelvis y uréter (carcinomas uroteliales)

Estos tumores que afectan la pelvis, el uréter o los cálices renales son poco frecuentes, y representan el 3%-5% de todos los tumores renales. Comparten factores etiopatogénicos con el cáncer de vejiga y no es infrecuente su concurrencia. Aproximadamente el 10% de los tumores vesicales pueden llegar a presentar un tumor de vías urinarias asociado y un tercio de los pacientes con tumores de vías presentarán un tumor vesical en

su evolución clínica, lo cual confirma un mismo agente etiológico y la posibilidad de enfermedad panurotelial.

La mayor parte de estas lesiones corresponden a carcinomas transicionales (95%), mientras otros tipos celulares, como el carcinoma de células escamosas, son raros, y excepcionales los adenocarcinomas. Se asientan sobre todo en la pelvis renal (75%) y en los cálices renales; un 25% de los mismos se localiza en el uréter, sobre todo en su trayecto distal. Suelen ser multitópicos (9%-25%) y pueden ser bilaterales, de forma sincrónica o asincrónica (2%-4%).

Como factores etiológicos predisponentes se encuentran el tabaco (el 70% de los varones y un 40% de mujeres con tumor de vías urinarias son fumadores), factores ocupacionales como la exposición a anilinas y aminas aromáticas (industrias químicas, tintes, imprentas, industrias del caucho y pinturas), tratamientos previos con ciclofosfamida, consumo de analgésicos (como la fenacetina) y, sobre todo, la denominada *nefropatía de los Balcanes.*

En función del grado celular se hacen infiltrantes de la pared muscular (cuanto mayor es el grado de anaplasia) y, dada esta afección de la pared muscular del uréter o de la pelvis renal, aparecerán metástasis linfáticas tempranas y a distancia, lo cual le confiere un peor pronóstico.

Suelen ser sintomáticos con hematuria total recidivante. El *diagnóstico* suele realizarse mediante TC con contraste, que pone de manifiesto un defecto de repleción lacunar en vía urinaria superior, realizada ante un primer diagnóstico de tumor vesical o ante la persistencia de hematuria con cistoscopia negativa. Además, la TC puede confirmar el diagnóstico y establecer si existe afección extraureteral o presencia de adenopatías, así como la existencia de metástasis viscerales. En casos de anulación renal puede ser útil para el diagnóstico la urografía por RM. Las exploraciones retrógradas con ureteroscopia permiten el diagnóstico en casos de duda, así como la toma de biopsia e incluso su resección si son muy papilares y exofíticos.

La citología de orina puede confirmar el diagnóstico. Es necesario investigar la posible existencia de tumor de vías cuando exista una citología urinaria positiva y la vejiga urinaria sea normal (con biopsias vesicales múltiples negativas para carcinoma *in situ*).

El único *tratamiento* efectivo es la exéresis quirúrgica. Se considera estándar la nefroureterectomía (extirpación del riñón, la pelvis y el uréter junto con un rodete perivesical, dada la posibilidad de implantes en sentido descendente). En tumores localizados y de bajo grado pueden realizarse resecciones del tumor con márgenes sanos mediante endoscopia o cirugía abierta, sobre todo si las lesiones son bilaterales. En este caso, el seguimiento clínico ha de ser muy estricto, para permitir un tratamiento temprano si se detecta recidiva.

El tratamiento de los pacientes con tumores infiltrantes o localmente avanzados y metastásicos exige complementarse con quimioterapia sistémica, con uso de cisplatino: M-VAC o en combinación con gemcitabina, a pesar de lo cual la tasa de progresión en estos casos es alta y el pronóstico desfavorable. La supervivencia en estadios Ta-T1-T2 es del 65%-100% a los 5 años, con disminución al 5%-30% en los estadios T4 y T3.

Bibliografía especial

Alcaraz A. Nephron-sparing surgery: some considerations regarding an underused standard of care. *Eur Urol*. 2010;58:346–348.

Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA. *WHO Classification Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs: Pathology and Genetics*. Lyon: IARC Press; 2004.

Huang WC, Levey AS, Serio AM, Snyder M, Vickers AJ, Raj GV, et al. Chronic kidney disease after nephrectomy in patients with renal cortical tumours: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol*. 2006;7:735–740.

Linehan WM, Walther MM, Zbar B. The genetic basis of cancer of the kidney. *J Urol*. 2003;170:2163–2172.

Simmons MN, Hillyer SP, Lee BH, Fergany AF, Kaouk J, Campbell SC. Functional recovery after partial nephrectomy: effects of volume loss and ischemic injury. *J Urol*. 2012;187:1667–1673.

113

Enfermedades de las vías urinarias de interés en medicina interna

A. Franco de Castro

Fibrosis retroperitoneal

Definición y epidemiología

La fibrosis retroperitoneal (FR) es una enfermedad poco frecuente caracterizada por la presencia de un proceso inflamatorio crónico a nivel retroperitoneal. El proceso fibrótico a menudo atrapa los uréteres y la vena cava inferior, y además puede afectar a órganos vecinos. Tiene una prevalencia de 1/200.000 habitantes y afecta preferentemente al varón (relación 2-3:1) entre la cuarta y la sexta décadas de la vida. Su incidencia real es desconocida (se estima en alrededor de 1/200.000-500.000 por año).

Etiología y fisiopatología

El 70% de los casos son idiopáticos, y la FR se considera en la actualidad parte del espectro de la periaortitis crónica. El complejo ceroide, polímero lipoproteico también presente en las placas de ateroma, podría tener un papel en su génesis. En un 30% de los casos se puede identificar una causa (drogas como la metisergida y otros alcaloides ergotínicos). Se ha asociado al uso de β-bloqueantes, metildopa, hidralazina y analgésicos. También con agentes biológicos como el infliximab y el etanercept. Otras causas de FR son: enfermedades malignas (carcinoide, enfermedad de Hodgkin, linfoma no hodgkiniano, sarcomas), infecciones (tuberculosis, histoplasmosis, actinomicosis) y tras radioterapia, hemorragia retroperitoneal y cirugía. La exposición al tabaco y el amianto pueden asociarse a FR.

Se sospecha que la FR constituye una afectación local de una enfermedad sistémica autoinmune, que se iniciaría como una aortitis primaria y acabaría provocando una respuesta fibrosoinflamatoria periaórtica. Los reactantes de fase aguda suelen estar elevados, así como la tasa de autoanticuerpos.

Macroscópicamente, se presenta como placas fibrosas en el retroperitoneo, centradas entre la cuarta y la quinta vértebras lumbares, que suelen ocasionar una afectación del psoas y los uréteres. Histológicamente, presentan un tejido inflamatorio inespecífico, con macrófagos, células plasmáticas y linfocitos T y B. La mayoría de las células plasmáticas expresan inmunoglobulina G4. Este hecho hace que la FR pueda constituir

una manifestación de la *IgG4-related disease* (IgG4-RD), enfermedad multisistémica caracterizada por la presencia de tumefacciones que afectan a diversos órganos, infiltrados linfoplasmocitarios ricos en células plasmáticas que expresan IgG4 y fibrosis. Sin embargo, la fisiopatología de la FR inducida por fármacos es hoy por hoy desconocida.

Cuadro clínico

En fases tempranas, las manifestaciones son fundamentalmente sistémicas: anorexia, pérdida de peso y fiebre. Posteriormente, según los órganos afectos, podemos encontrar uropatía obstructiva (con mucho la más frecuente), síndrome de la vena cava inferior y disfunción digestiva.

El síntoma más frecuente es el dolor lumbosacro (90%), de tipo sordo. Suele responder más al tratamiento con salicilatos que con narcóticos. En los varones podemos encontrar dolor testicular en casi la mitad de los casos.

En fases tardías, el cuadro clínico se debe a la obstrucción ureteral progresiva, que puede llegar a producir anuria. Sin tratamiento, la FR aboca a la insuficiencia renal crónica obstructiva. La lenta evolución de la enfermedad permite que la sintomatología pase muchas veces inadvertida. El deterioro general, la debilidad y la pérdida de peso secundarios a uremia pueden constituir los primeros indicios de la enfermedad. La compresión de la vena cava inferior puede favorecer la aparición de edemas, tromboflebitis e, incluso, síndrome de la vena cava inferior. Se han descrito casos de isquemia intestinal por compresión de los vasos mesentéricos. Puede haber hipertensión renovascular por afección de las arterias renales.

Diagnóstico

La FR a menudo se diagnostica de forma incidental en pacientes que debutan con obstrucción de la vía urinaria superior o con insuficiencia arterial o venosa. Normalmente, el diagnóstico inicial se realiza mediante TC o RM, tras una ecografía realizada por dolor lumbar que muestra dilatación de la vía urinaria alta. La ecografía se utiliza por su gran sensibilidad para detectar dilatación pielocalicial, aunque es poco sensible para detectar la placa fibrótica.

No se ha descrito ninguna determinación de laboratorio que sea diagnóstica de FR. La elevación de las cifras de creatinina y urea traduce la afección renal, y constituye un importante factor pronóstico en la evolución de la enfermedad.

La TC con contraste, con estudio de excreción, es la técnica de elección, ya que permite el estudio de la vía urinaria superior, así como la morfología y la extensión de la placa fibrótica.

La RM puede ayudar a distinguir entre una fibrosis de origen benigno o de origen neoplásico, puesto que las imágenes heterogéneas en T2 sugieren malignidad.

El papel de la biopsia de la zona es controvertido. En el caso de plantearse una cirugía por obstrucción ureteral, se recomienda biopsiar la masa en el mismo acto.

La indicación de biopsia de la masa debe plantearse cuando la disposición de esta sea atípica, si analíticamente hay sospecha de enfermedad infecciosa o neoplásica, cuando la masa se extiende por encima de las arterias renales o desplaza anteriormente a la aorta, si el centro sanitario que está llevando al paciente tiene una experiencia limitada en esta patología o ante la falta de respuesta al tratamiento de inicio. El estudio histológico de la placa es a menudo indistinguible entre la FR idiopática y la secundaria.

Tratamiento

Su finalidad es mantener o preservar el funcionalismo renal, evitar la progresión de la obstrucción y mejorar los síntomas. La presencia de dilatación de la vía urinaria superior aconseja su derivación, mediante la colocación de catéteres ureterales doble-J o de sondas de nefrostomía. La duración de la derivación estará determinada por la evolución del proceso y la respuesta al tratamiento.

Si se conoce la etiología de la FR, el tratamiento será el específico del proceso. En los casos idiopáticos, el tratamiento será distinto según el estadio evolutivo de la enfermedad. En una primera fase, cuando predomina el componente inflamatorio frente a la fibrosis, puede ensayarse el tratamiento con metilprednisolona a dosis de 1 mg/kg de peso y día durante 4 semanas, para posteriormente reducir la dosis a 10 mg/día de

mantenimiento hasta un plazo aproximado 6-18 meses. Debe hacerse una TC a las 4-6 semanas de iniciado el tratamiento y, en el caso de que no se aprecie disminución de la masa, se debe valorar la realización de una biopsia. Algunos autores recomiendan añadir al tratamiento azatioprina, metotrexato o micofenolato, ciclofosfamida o ciclosporina, cuando los esteroides no sean eficaces o para evitar dosis elevadas de glucocorticoides durante tiempo prolongado. También se han empleado con éxito la medroxiprogesterona, la progesterona y el tamoxifeno.

En estadios avanzados, cuando predomina el componente fibroso, se impone el tratamiento quirúrgico. Este consiste en la liberación del uréter de la placa fibrosa (ureterólisis) y la interposición entre este y la masa fibrosa, bien de epiplón (epiploplastia), bien de peritoneo (intraperitonización de los uréteres) para evitar la recidiva, pero con pobres resultados. La intervención puede realizarse mediante cirugía abierta, laparoscópica o robótica.

Obstrucción urinaria

Concepto

Se entiende por *obstrucción urinaria* la existencia de un obstáculo mecánico o funcional, de causa congénita o adquirida, al paso de la orina en alguna parte de la vía urinaria, desde las papilas del riñón hasta el meato uretral.

Etiología

En los primeros años de vida se observa sobre todo en procesos congénitos como válvulas uretrales o estenosis de la unión pieloureteral. En el varón joven, la litiasis, sobre todo de oxalato cálcico, es la causa más frecuente de obstrucción, y es tres veces más frecuente en el sexo masculino que en el femenino. En la mujer joven, la causa más frecuente de obstrucción es el embarazo, sobre todo en el lado derecho (aunque no suele tener repercusión funcional sobre el riñón). En edades posteriores, las causas más comunes suelen ser procesos neoplásicos ginecológicos en la mujer, y el adenoma, el carcinoma de próstata y los tumores vesicales en el varón.

Anatomía patológica

Las lesiones producidas por la obstrucción urinaria guardan relación con el lugar de la obstrucción, su grado, la duración y la posible infección añadida. En fases iniciales, se observa dilatación de la vía urinaria, aplanamiento de las papilas, dilatación tubular y edema renal. A la dilatación de los túbulos colectores le sigue la atrofia de su epitelio, situación que progresivamente se transmite a los túbulos proximales. Cuatro semanas después de iniciada la obstrucción, el grosor de la médula se reduce en un 50% y la corteza inicia también su adelgazamiento. A las 8 semanas se observa una disminución muy marcada del parénquima renal y fibrosis intersticial. Por último, aparece una fibrosis periglomerular progresiva y tendencia a la hialinización.

Cuadro clínico

El síntoma más importante en la obstrucción urinaria es el dolor. En situaciones agudas, el dolor es de tipo cólico, con irradiación al trayecto ureteral y los genitales. En la obstrucción subaguda (incompleta), el dolor es más impreciso y afecta al flanco y al hemiabdomen ipsilateral. La obstrucción crónica no suele acompañarse de dolor y puede darse el caso de que su primera manifestación clínica sea una insuficiencia renal. El volumen urinario suele ser un mal indicador de la obstrucción urinaria. Sólo en situaciones extremas, de obstrucción bilateral y completa, o en caso de obstrucción en el paciente monorreno, esta cursará con anuria. En caso de obstrucción incompleta, el volumen urinario puede ser normal o, incluso, cursar con poliuria y nicturia. La dilatación urinaria provocada por la obstrucción puede facilitar la aparición de infección, lo que empeora la función renal y pone en peligro la vida del paciente. En situaciones de obstrucción crónica incompleta, la infección urinaria puede ser el signo revelador. En caso de obstrucción urinaria completa y persistente, se produce una insuficiencia renal grave, acompañada con frecuencia de acidosis metabólica e hiperpotasemia (nefropatía obstructiva). Cuando la causa de la obstrucción urinaria es tumoral o litiásica, es frecuente la presencia de hematuria macroscópica.

Diagnóstico

La primera prueba que debe realizarse ante la sospecha de obstrucción urinaria es una ecografía, que permite visualizar el grado de dilatación de la vía urinaria y el grosor del parénquima renal. Su mayor inconveniente es su imprecisión para determinar el lugar y la causa de la obstrucción.

Entre los métodos radiológicos cabe considerar la radiografía simple de abdomen, que puede ser orientativa a partir de la valoración de signos indirectos como el tamaño de la silueta renal, la desaparición de la línea del psoas, la escoliosis de concavidad hacia el lado doloroso y la posible observación de un cálculo radiopaco. La TC permite demostrar en el estudio basal la presencia de cálculos urinarios y, en la fase de eliminación, el grado de repercusión de la obstrucción sobre los riñones. La uro-RM es

una prueba diagnóstica no invasiva y de gran rendimiento diagnóstico en enfermos alérgicos al contraste yodado o en insuficiencia renal.

Entre los métodos de medicina nuclear, destaca el renograma isotópico funcional mediante inyección endovenosa de ^{99}Tc-DTPA, con administración durante su realización de furosemida. Esta prueba permite diferenciar una dilatación causada por una obstrucción de una dilatación congénita o residual no acompañada de proceso obstructivo.

Tratamiento

Debe dirigirse a controlar el dolor, la obstrucción y la posible infección concomitante. En caso de coexistencia de obstrucción e infección urinaria, es imperativo el tratamiento rápido y enérgico de ambas, dado que existe peligro de sepsis y *shock* séptico. Cuando existen dudas de la posibilidad de recuperación de un riñón obstruido, es útil, antes de plantear una intervención quirúrgica agresiva, valorar la función renal residual mediante gammagrafía renal, nefrostomía por punción o cateterismo ureteral.

Hiperplasia benigna de próstata

Concepto y etiología

La hiperplasia benigna de próstata (HBP) es una entidad histopatológica específica caracterizada por el aumento del número de células epiteliales y estromales, que produce un incremento del volumen prostático. Los nódulos epiteliales y mesenquimales neoformados se localizan en la parte periuretral de la glándula, con la consecuente compresión de la zona periférica y obstrucción de la uretra.

Afecta de manera sintomática a los varones a partir de los 50 años. La presencia de síntomas atribuibles a la HBP es desde un 14% en la cuarta década hasta el 44% de los pacientes a partir de los 70 años. En la etiopatogenia del aumento del volumen prostático se consideran dos grupos distintos de factores: los extrínsecos, especialmente las hormonas, los factores ambientales o la predisposición hereditaria; y los intrínsecos, que actúan como reguladores locales y directos de la replicación y la diferenciación celular en la próstata, a través de procesos paracrinos y autocrinos. Los factores intrínsecos pueden dividirse en epiteliales, del estroma, endoteliales y de la matriz extracelular. Además, existe un componente de estimulación simpática con hiperactividad del esfínter interno, mediado por receptores α-1, que serán la diana del tratamiento con α-bloqueantes.

Cuadro clínico

Se distinguen dos tipos de síntomas del tracto urinario inferior (STUI): los de la fase de llenado y los de la fase de vaciado, o miccionales. Los primeros son la frecuencia miccional diurna elevada, la nicturia, la urgencia miccional y la incontinencia. Estos síntomas tienen su origen en la vejiga, que suele responder a la obstrucción con hiperactividad del detrusor. La nicturia puede ser debida también a una poliuria nocturna acompañante.

Entre los síntomas de la fase de vaciado están: la dificultad para iniciar la micción, el chorro fino, la sensación de micción incompleta y el goteo terminal. La obstrucción provocada por la HBP puede llegar a condicionar

la existencia de residuo posmiccional por deterioro de la capacidad contráctil del detrusor, dilatación de la vía urinaria superior e insuficiencia renal, así como infección urinaria, formación de divertículos vesicales y litiasis vesical secundaria.

Diagnóstico

En la actualidad, deben seguirse las directrices de la guía de la Asociación Europea de Urología (disponibles en https://uroweb.org/guidelines/).

Ha de constatarse un aumento del volumen prostático, la presencia de síntomas del llenado y miccionales y la existencia de obstrucción infravesical.

La valoración del tamaño prostático se realizará en todos los pacientes mediante la exploración física (tacto rectal) y el estudio ecográfico (transabdominal o, preferiblemente, transrectal). El tacto rectal pone en evidencia una próstata aumentada de volumen, no dolorosa y sin nódulos.

La sintomatología se evalúa mediante el cuestionario internacional IPSS (Escala Internacional de Síntomas Prostáticos), disponible en la web de la Asociación Española de Urología (www.aeu.es/PDF/IPSS.pdf). El IPSS se basa en la respuesta a siete preguntas relacionadas con los síntomas urinarios. Cada pregunta permite la elección entre cinco respuestas que indican la intensidad de los síntomas, con puntuaciones asignadas entre 0 y 5. Así, la valoración total puede fluctuar entre 0 y 35, y los resultados se han estratificado en leves (0-13), moderados (14-25) y graves (26-35).

La estimación de la calidad de vida se hace con una simple pregunta cuya respuesta abarca de 0 a 6, donde una respuesta 0 significa «placentera» y una respuesta 6 equivale a «terriblemente mala».

Para conocer mejor el ritmo miccional del enfermo o diagnosticar una poliuria nocturna, es altamente recomendable realizar un diario miccional de 3 días (disponible en la red: https://www.asociacionandaluzadeurologia.net/wp-content/uploads/libro_AAU_diagnostico_y_tratamiento_de_la_incontinencia_urina_ANEXOS_8.1.pdf).

Mediante la flujometría, pueden calcularse el caudal miccional máximo (Qmáx) y el volumen miccional, y con una ecografía, el residuo posmiccional. Una Qmáx por debajo de 10 mL/s es sugerente de

obstrucción en la mayoría de los pacientes, aunque el diagnóstico preciso de obstrucción precisaría un estudio urodinámico más complejo.

Es altamente recomendable la determinación del antígeno prostático específico (PSA), en los pacientes de entre 50 y 75 años que acuden por STUI, lo que orientará hacia la necesidad de realizar una biopsia (con RM multiparamétrica previa en la mayor parte de los casos) por la posibilidad de que pueda coexistir un cáncer de próstata junto con la HBP. El otro motivo para indicar una biopsia prostática es el tacto rectal sospechoso, incluso con valores de PSA dentro de la normalidad.

El diagnóstico diferencial deberá establecerse con procesos que ocasionan síntomas de la fase de llenado o de la miccional (carcinoma vesical papilar o *in situ*, disfunción miccional neurógena, estenosis de uretra o de meato y falta de relajación del esfínter interno, litiasis vesicales, infección urinaria específica o inespecífica, etc.). Muchos de estos procesos pueden ser perfectamente excluidos mediante una ecografía, citología urinaria y análisis de orina.

Tratamiento

Se dispone de tres grupos de fármacos:

- Los *fitoterápicos*, de escasa evidencia, pero que han sido usados de forma habitual.
- Los *bloqueantes α-adrenérgicos* (o *α-bloqueantes*) como alfuzosina (10 mg/día), doxazosina (4 mg/día), terazosina (5 mg/día) y tamsulosina (0,4 mg/día), utilizados sobre todo en casos de volúmenes prostáticos pequeños. Debe vigilarse la presión arterial, ya que estos fármacos pueden ocasionar hipotensión en pacientes predispuestos.
- Los *inhibidores de la 5-α-reductasa* (finasterida y dutasterida) están indicados preferentemente en casos de hipertrofia de mayor tamaño. Existe evidencia clínica suficiente sobre la efectividad del uso combinado de estos dos últimos tipos de fármacos (α-bloqueantes e inhibidores de la 5-α-reductasa) cuando el volumen glandular es superior a 40 mL.

El tratamiento de los síntomas vesicales se realiza con *anticolinérgicos* o *agonistas β-3*. Si fracasa el tratamiento médico, se recurrirá a la resección transuretral (RTU) de la próstata cuando esta no sea muy grande o, en caso contrario, el uso de láser o la adenomectomía suprapúbica en volúmenes glandulares grandes.

Enuresis nocturna

Es la pérdida de orina durante el sueño a partir de una edad en la que se considera que el paciente debería tener control de su continencia. Su prevalencia disminuye con la edad (15,5% a los 6-8 años; 4,1% a los 10-12 años). Se debe diferenciar la enuresis nocturna monosintomática (ENM) de la forma no monosintomática. Esta última se caracteriza por la presencia de sintomatología miccional acompañante (frecuencia miccional elevada, urgencia, incontinencia diurna, trastornos miccionales, retención urinaria, infección urinaria recidivante y fracaso terapéutico previo). Se puede diferenciar también una forma primaria de la secundaria, cuando el problema vuelve a presentarse tras 6 meses sin escapes nocturnos. Asimismo, se debe descartar siempre la denominada *seudoenuresis* (incontinencia nocturna asociada a epilepsia, diabetes, apnea del sueño o insuficiencia renal, y simuladores). El estudio de la ENM incluye una detallada historia clínica, la exploración física, el diario miccional (en que consten horas, volúmenes y escapes) y el análisis de orina. La forma no monosintomática precisa estudios especializados más complejos (urodinámicos y de imagen). La ENM parece ser un trastorno madurativo o del aprendizaje del niño, y tiene una indudable influencia familiar (la incidencia de un 15% en niños sin antecedentes familiares de enuresis se eleva a un 44%-77% en el caso de que el niño tenga uno o los dos progenitores con enuresis nocturna en la infancia). En su etiopatogenia se incluyen posibles factores neurológicos (de neurotransmisores o receptores), y alteraciones de la sensibilidad vesical y del ritmo circadiano. Esos tres factores contribuyen a la presencia de una capacidad vesical nocturna disminuida, incremento nocturno de la producción de orina y una alteración en la producción nocturna de la hormona antidiurética. También se ha asociado a la apnea obstructiva del sueño y al estreñimiento. Es más frecuente en los niños (7:3). Su tratamiento no debe iniciarse antes de los 7 años y se basa en el uso de alarmas nocturnas que despiertan al niño al detectar el escape y la desmopresina (120-240 µg al acostarse por vía sublingual). En una minoría de casos, se aprecia la presencia de hiperactividad del detrusor, que puede beneficiarse de un tratamiento con

anticolinérgicos (5 mg de oxibutinina al acostarse o cada 12 h, o 4 mg/día de tolterodina). El uso de antidepresivos hoy prácticamente está descartado. También se han usado con buenas expectativas el *biofeedback* (retroalimentación), el diario miccional y las técnicas de reeducación vesical. Es muy aconsejable informar al paciente y a la familia del buen pronóstico del cuadro, con evitación de comportamientos que ocasionen la presión psicológica y el estrés del enfermo.

Vejiga neurógena

Se denomina así a la alteración del aparato urinario inferior (AUI) atribuida a una causa neurológica conocida. El AUI tiene un comportamiento bifásico, ya que se comporta como un sistema de almacenamiento hasta que se vacía por la contracción del detrusor. La inervación del detrusor, verdadero motor de la micción, es predominantemente de tipo parasimpático (receptores M2 y M3), y su núcleo se encuentra en las astas intermediolaterales en los segmentos medulares S2-S4. El reflejo miccional se inhibe habitualmente desde centros superiores, localizados en la protuberancia (núcleo pontino de la micción), por inhibición del parasimpático y estimulación del simpático (receptores β-3), hasta el momento en que el paciente decide realizar la micción.

El sistema esfinteriano, por su parte, es doble: el interno (cuello vesical) está inervado por el sistema simpático torácico (receptores α-1), mientras que el esfínter externo lo está por el sistema somático voluntario (nervio pudendo), con centro medular en las astas anteriores de S2-S4 (núcleo de Onuf). Cualquier alteración del sistema nervioso puede comprometer el delicado sistema de control de la micción, y es posible esperar diferentes comportamientos vesicales y de sus esfínteres según el lugar de la lesión. Pacientes afectos por enfermedad de Parkinson, hidrocefalia, esclerosis múltiple, accidentes cerebrovasculares, mielomeningocele, traumatismos medulares, médula anclada, neuropatía diabética y compresión medular por hernias discales o metástasis óseas pueden presentar alteraciones del AUI.

Desde un punto de vista topográfico, las lesiones por encima del núcleo parasimpático de la micción (S2-S4) impiden la inhibición normal del reflejo, con lo que se aprecian vejigas «hiperactivas» con contracciones involuntarias del detrusor durante el llenado, que causan urgencia miccional (sensación de micción imperiosa con temor al escape) e incontinencia urinaria cuando la presión producida por el detrusor supera a la presión ejercida por los esfínteres. A veces se aprecian micciones reflejas con presiones intravesicales muy elevadas por contracción simultánea del esfínter externo (disinergia detrusor-esfínter externo), lo que puede dar lugar a dilatación de la vía urinaria superior, con deterioro de la función

renal. Cuanto más alta sea la lesión medular, más riesgo presentará el enfermo de sufrir un deterioro renal.

Si la lesión afecta al núcleo parasimpático de la micción o los nervios del arco sacro, se aprecian vejigas que durante la micción no se contraen (hipoactivas), con residuos posmiccionales elevados (p. ej., en la neuropatía diabética).

Los pacientes con lesiones por encima de la protuberancia, como en los accidentes cerebrovasculares, muestran una imposibilidad para inhibir el reflejo de la micción. Sin embargo, cuando esta se produce, el detrusor y los esfínteres están coordinados (no hay disinergia). No obstante, el enfermo orina muchas veces de forma inconsciente y, en muchos casos, en situaciones «socialmente incorrectas».

Los estudios urodinámicos son altamente aconsejables en estos enfermos, ya que existe una escasa correlación entre la clínica y la patología, sobre todo en los casos en los que pueda existir lesión renal.

El tratamiento depende del tipo de comportamiento que presente el AUI. En general, se basa en preservar la función renal, prevenir la elevación de la presión en la vía urinaria superior mediante anticolinérgicos o agonistas β-3, tratar la infección urinaria (antibióticos profilácticos ante la primera sospecha de infección) y controlar el residuo posmiccional y la incontinencia por hiperactividad, dada su incidencia en la calidad de vida del enfermo. Para tratar la hiperactividad se usan básicamente los anticolinérgicos (oxibutinina, 5 mg/8 h p.o.; cloruro de trospio, 20 mg/12 h p.o.; tolterodina, 4 mg/24 h p.o.; solifenazina, 5-10 mg/24 h p.o.; fesoterodina, 4-8 mg/24 h p.o.) o agonistas β-3 (mirabegron, 50 mg/24 h p.o.), y se recurre al cateterismo intermitente o la sonda vesical permanente para evacuar el residuo. Cuando existe una disinergia detrusor-esfínter externo con residuo, se utiliza el cateterismo intermitente. En los enfermos que no responden al tratamiento oral, está indicada la inyección intradetrusor de toxina botulínica a dosis de 200 u, tratamiento que necesita repetirse aproximadamente cada 9-12 meses.

Incontinencia urinaria

Se define por la presencia de escapes de orina. Puede ser un síntoma (referida por el enfermo), un signo (en la exploración física) o una «condición» o hallazgo urodinámico (si se produce durante un estudio funcional del aparato urinario inferior). En la mujer, el tipo más frecuente es la *incontinencia urinaria de esfuerzo*, que se produce como consecuencia de la debilidad esfinteriana y de la musculatura perineal tras los embarazos y los partos. Se presenta en situaciones en las que la presión intravesical supera a la presión uretral (tos, esfuerzos, estornudos). No es infrecuente que se asocie a cistocele, rectocele o prolapso uterino.

Cuando la incontinencia es leve, puede mejorar o solucionarse con la práctica de ejercicios orientados a fortalecer la musculatura del suelo pélvico (reeducación de la musculatura del suelo pélvico). Los casos más graves precisan corrección quirúrgica, con suspensión de la uretra por vía suprapúbica (TVT) o desde la zona obturatriz (TOT), mediante la colocación de una cinta de polipropileno trenzado monofilamento sin tensión.

Otro tipo de incontinencia es la denominada *incontinencia urinaria de urgencia.* Suele traducir la presencia de contracciones involuntarias del detrusor durante el llenado vesical y se caracteriza clínicamente por la tríada urgencia-frecuencia-incontinencia (vejiga hiperactiva). La *urgencia* se define como la aparición repentina de un deseo miccional fuerte, no aplazable. La frecuencia miccional es superior a ocho micciones diarias. (Es útil el uso de un diario miccional de 3 días [DM3D] para conocer la frecuencia miccional real.)

Su tratamiento consiste en administrar anticolinérgicos o agonistas β-3, aunque algunos pacientes responden sólo parcialmente. En el caso de respuesta insuficiente, puede usarse la toxina botulínica (100 u) mediante inyección intradetrusor con un cistoscopio. Este tipo de incontinencia puede ser secundaria a patología orgánica vesical (tumor vesical, carcinoma *in situ*, cálculo, infección, obstrucción), por lo que es obligado descartarla previamente (ecografía vesical, sedimento de orina).

La *incontinencia de esfuerzo masculina* suele ser consecuencia de lesiones del esfínter de origen yatrógeno (intervención quirúrgica prostática).

También es posible apreciar *incontinencia por urgencia* en el varón; suelen ser pacientes con detrusor hiperactivo asociado o no a obstrucción, o en los que, tras la resolución de la obstrucción, la hiperactividad no remite.

Existe un tipo de incontinencia, denominada *incontinencia por rebosamiento* o *paradójica*, que se presenta en pacientes que tienen retención urinaria crónica. Ante la presencia de incontinencia en estos enfermos, habitualmente ancianos, es aconsejable realizar una ecografía (que suele mostrar una vejiga dilatada, así como una dilatación de la vía urinaria alta bilateral) y un análisis de sangre con determinación de creatinina, potasio y equilibrio acidobásico (suele detectarse una elevación de la creatinina junto con una acidosis metabólica). El tratamiento se inicia mediante colocación de una sonda vesical y evacuación de la orina. Posteriormente, se deja la sonda conectada a una bolsa. Tras el sondaje, se precisa un minucioso control tanto de los iones como del equilibrio acidobásico, pues cabe esperar una abundante poliuria desobstructiva que puede alterar estos parámetros.

Finalmente, existe la denominada *incontinencia extraanatómica*, debida a causas tales como abocamientos ectópicos de los uréteres o fístulas vesicales (p. ej., vesicovaginales).

Bibliografía especial

Burkhard FC, Bosch JL, Cruz F, Lemack GE, Nambiar AK, Thiruchelvam N, et al. EAU Guidelines on Urinary Incontinence in Adults. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Copenhagen 2018. Disponible en: http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines/.

Chen LYC, Mattman A, Seidman MA, Carruthers MN. IgG4-related disease: what a hematologist needs to know. *Haematologica*. 2019;104:444–455.

Engelsgjerd JS, LaGrange CA. Retroperitoneal Fibrosis. NCBI Bookshelf. A service of the National Library of Medicine, National Institutes of Health. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019 Jan. Disponible en: https://knowledge.statpearls.com/chapter/0/28479?utm_source=pubmed.

Gravas S, Cornu JN, Drake MJ, Gacci M, Gratzke C, Herrmann TRW, et al. EAU Guidelines on Management of Non-Neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS), incl. Benign Prostatic Obstruction (BPO). EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Copenhagen 2018. Disponible en: http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines/.

Panicker JN, Fowler CJ, Kessler TM. Lower urinary tract dysfunction in the neurological patient: clinical assessment and management. *Lancet Neurol*. 2015;14:720–732.

114

Uso de fármacos en la insuficiencia renal

D. Soy Muner

Introducción

La actividad de la mayoría de los fármacos está relacionada con la concentración que estos alcanzan en los lugares de acción o biofase y, por tanto, esta debería ser la concentración diana que determinar. No obstante, debido a que esta es habitualmente poco accesible, se determinan las concentraciones de fármaco en otros fluidos (sangre, plasma, orina), con la suposición de que las concentraciones de fármaco en plasma están directamente relacionadas con las concentraciones de fármaco en la biofase. Las concentraciones que alcanza un fármaco en las diferentes partes del organismo están condicionadas por los procesos de disposición del fármaco, que abarca los procesos de absorción, distribución y eliminación (metabolismo y excreción) (ADME) del organismo.

Son numerosos los medicamentos utilizados en la práctica clínica que se eliminan mayoritariamente por vía renal. La insuficiencia renal provocará una disminución de la eliminación de estos fármacos y, en consecuencia, un aumento de sus concentraciones sanguíneas, con el riesgo de superar el margen terapéutico seguro y de que aparezcan, con más frecuencia, efectos tóxicos. La insuficiencia renal provoca modificaciones significativas en todos los procesos del ADME. A continuación, se describen las principales alteraciones de los procesos de ADME en pacientes con disfunción renal.

Alteración de los procesos farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia renal

Absorción

El proceso de absorción comprende: a) los procesos de entrada, paso a circulación sanguínea en velocidad y cantidad de los fármacos en el organismo desde el lugar de administración; b) los mecanismos de transporte, y c) las características de cada vía de administración y los factores que pueden alterarla.

La absorción se caracteriza por los siguientes parámetros y/o medidas farmacocinéticas: *constante de absorción* (Ka), *biodisponibilidad* (F), *concentración máxima* ($C_{máx.}$) y *tiempo* al que se alcanza la $C_{máx.}$ ($t_{máx.}$). La biodisponibilidad (F) se define como la fracción de la dosis administrada que alcanza la circulación sistémica del paciente de manera inalterada.

La absorción oral de algunos fármacos puede estar alterada en pacientes con insuficiencia renal, especialmente en aquellos que presentan concentraciones elevadas de sustancias nitrogenadas en sangre, lo que favorece un retraso en el vaciamiento gástrico y en el tránsito intestinal. Por otra parte, la administración de captores (p. ej., carbonato cálcico) en estos pacientes para el control de la hiperfosfatemia contribuye también a alterar la biodisponibilidad de los fármacos.

Distribución

Los procesos de distribución de un fármaco en el cuerpo pueden tipificarse mediante el valor de su *volumen aparente de distribución* (Vd) en estado de equilibrio estacionario. El Vd de un medicamento es el volumen necesario de un compartimiento en el que se tendría que disolver la cantidad total de fármaco en el organismo para alcanzar la misma concentración a la que se encuentra en el plasma. No es un volumen fisiológico *per se*, por lo que un Vd mayor que el compartimiento plasmático (más de 0,04 L/kg) sólo indica

que el fármaco está también presente en tejidos o líquidos extravasculares. El Vd es una estimación de la extensión corporal en la que se distribuye el fármaco y es, sin duda, una de las fuentes principales de variabilidad farmacocinética en pacientes con función renal alterada.

La insuficiencia renal conduce a una serie de modificaciones en los procesos de distribución. En pacientes oligúricos, la sobrecarga de líquidos por disminución de su eliminación (sobrehidratación) puede aumentar ligeramente el Vd de aquellos fármacos que se distribuyen mayoritariamente de manera homogénea en fluido extracelular o torrente sanguíneo (p. ej., aminoglucósidos: Vd_{FRN}: 0,20 L/kg; Vd_{IRCT}: 0,29 L/kg). También se producen cambios en la distribución de los fármacos en aquellos individuos con insuficiencia renal grave sometidos a técnicas de depuración extrarrenal. Asimismo, es posible observar un aumento del Vd de aquellos fármacos que presentan un elevado grado de unión a proteínas plasmáticas (mayor del 90%), principalmente a la albúmina (p. ej., daptomicina, teicoplanina, ceftriaxona, etc.). En pacientes urémicos, oligúricos o con función renal alterada, esta unión puede estar disminuida por: a) hipoalbuminemia; b) cambios cualitativos de la albúmina, con menor afinidad, o c) competición del fármaco por su unión a la albúmina con sustancias endógenas producto del metabolismo de las proteínas. Esto supone un aumento de la fracción libre del fármaco, un mayor aclaramiento plasmático y una disminución de sus concentraciones séricas totales. En fármacos con margen terapéutico estrecho, concentraciones totales disminuidas aparentemente subterapéuticas no son necesariamente una señal para aumentar la dosis prescrita. Sería recomendable la determinación analítica de las concentraciones libres de fármaco y, si esto no es posible por limitaciones técnicas, debe considerarse el empleo de ecuaciones matemáticas que permitan la corrección de la concentración del fármaco en función de los valores de albúmina sérica. Un ejemplo es la ecuación de Sheiner-Tozer (ecuación [1]) para la fenitoína o la corrección propuesta por Hermida *et al.* para el ácido valproico.

$$\mathrm{Conc}_{\mathrm{Fenit}}\ \mathrm{corregida}\left(\frac{\mu g}{mL}\right) = \mathrm{Conc}_{\mathrm{Fenit}}\ \mathrm{observada}\left(\frac{\mu g}{mL}\right)\left[0{,}9^{*} \times \mathrm{Conc}_{\mathrm{Alb}}\left(\frac{g}{dL}\right)\right] + 0{,}144\left(\frac{g}{dL}\right) \quad \textbf{[1]}$$

donde $Conc_{Fenit}$ significa concentración de fenitoína y $Conc_{Alb}$, concentración de albúmina sérica.

Eliminación

La eliminación de un fármaco del organismo es el conjunto de los procesos de metabolismo y excreción. Los procesos de eliminación de un fármaco en el cuerpo pueden tipificarse mediante el valor de su aclaramiento plasmático (CL) y de su semivida de eliminación ($t_{1/2}$).

El aclaramiento plasmático se define como el volumen de sangre que se depura del fármaco por unidad de tiempo y es la suma del aclaramiento específico de los distintos órganos eliminadores: riñón (CL_r), hígado (CL_h), etc. El Vd y el CL son parámetros farmacocinéticos independientes puesto que dependen sólo de parámetros fisiológicos y pueden variar independientemente uno del otro.

La semivida de eliminación es el tiempo (h) necesario para que la concentración plasmática de un fármaco se reduzca a la mitad. Se relaciona con otro parámetro farmacocinético, la constante de eliminación (K_e), que expresa la proporción de fármaco presente en el organismo que es eliminado por unidad de tiempo.

Metabolismo

El metabolismo, o biotransformación metabólica, es la conversión química de un fármaco por acción de los sistemas enzimáticos del organismo, para dar lugar a los metabolitos, sustancias en general más polares, hidrosolubles y con mayor eliminación renal y biliar. Estos procesos se producen generalmente en el hígado y, en menor grado, en pulmones, riñones y epitelio intestinal.

En la uremia, los procesos metabólicos hepáticos pueden sufrir alguna alteración que modifique las concentraciones y comportamientos cinéticos de determinados fármacos. Asimismo, los mecanismos de reducción e hidrólisis, propios de algunos procesos metabólicos, suelen estar disminuidos en la uremia. En otros casos, la alteración de la función renal

puede afectar no sólo al aclaramiento renal del fármaco, sino también al aclaramiento no renal (p. ej., vancomicina o ceftriaxona).

Excreción

Numerosos fármacos se eliminan por el riñón de manera totalmente inalterada o en forma de metabolitos, tras su biotransformación. Los que presentan escasa biotransformación y se eliminan mayoritariamente en orina se acumularán en la insuficiencia renal. Para la mayoría de los fármacos eliminados por el riñón existe una estrecha correlación entre el filtrado glomerular y el aclaramiento plasmático del fármaco.

Estimación del grado de funcionalidad renal

Los fármacos que se eliminan predominantemente por vía renal serán los más afectados por la insuficiencia renal y, en general, se produce un aumento de sus concentraciones sanguíneas. En fármacos con estrecho margen terapéutico (intervalo de concentraciones en las que se establece la máxima probabilidad de conseguir efecto terapéutico con el mínimo riesgo de toxicidad), este aumento de concentraciones puede suponer la aparición de efectos tóxicos. Determinar el grado de insuficiencia renal permitirá ajustar las dosis de los fármacos con el fin de mantener sus concentraciones sanguíneas dentro del margen considerado de seguridad.

El *filtrado glomerular* (FG) es el parámetro más empleado para la estimación de la función renal, al ser un buen reflejo de la masa renal funcionante. El empleo de biomarcadores endógenos como la creatinina sérica o la cistatina C son métodos más fácilmente aplicables, aunque presentan algunas limitaciones que se consideran a continuación (v. cap. 91, Exploración y principales síndromes del aparato excretor).

Estimación del filtrado glomerular a partir de la creatinina sérica

El aclaramiento de creatinina durante 24 h ($CLcr_{24h}$) se considera un buen marcador endógeno de FG (v. apéndice, Pruebas especiales en nefrología). La principal limitación de este método es la inexactitud en la recogida de orina durante 24 h.

Se ha demostrado que los períodos de recogida de orina más cortos (p. ej., 4 h) son también representativos.

Sin embargo, los métodos más empleados para la evaluación del FG son los que emplean ecuaciones que lo estiman basadas en las concentraciones séricas de creatinina. Las más conocidas son: a) Cockcroft-Gault (CG); b) *Modification of Diet in Renal Disease:* MDRD, y c) la sugerida por la

Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) (v. apéndice, Pruebas especiales en nefrología).

Dichos métodos pueden ser imprecisos en individuos con: alteraciones de la masa muscular (amputaciones, enfermedades musculares), índice de masa corporal inferior a 19 kg/m^2 o superior a 35 kg/m^2, presencia de hepatopatía grave, ascitis o edema generalizado, y concentraciones séricas de creatinina inestables en el tiempo. También han demostrado ser poco precisos en poblaciones especiales de pacientes, como, por ejemplo, en población pediátrica.

Estimación del filtrado glomerular a partir de la cistatina C

La cistatina C es una proteína no glucosilada de bajo peso molecular que se excreta por filtración glomerular y que posteriormente se reabsorbe a nivel tubular. Sus concentraciones séricas varían en función de la edad, el sexo, el peso, la talla y la concentración de proteína C reactiva y pueden verse afectados por la utilización de glucocorticoides, pero presentan menor variabilidad interindividual que la creatinina sérica. Por ello, el empleo de ecuaciones basadas en las concentraciones de cistatina C (ecuación de *Arnal-Dade* [2]) podría ser útil en pacientes con pérdida de masa muscular o con alta variabilidad de la función renal.

$$CLcr_{CCS} = 74{,}835/(CC_S)^{1{,}333} \quad \textbf{[2]}$$

donde $CLcr_{CCS}$ (mL/min por 1,73 m^2) es el aclaramiento de creatinina y CC_s, la cistatina C sérica (mg/dL).

La estimación del FG mediante el cálculo del CLcr permite evaluar el grado de insuficiencia renal para el posterior ajuste de dosis necesario, en aquellos fármacos (o sus metabolitos) que se excretan prioritariamente por vía renal. Cualquiera de los métodos propuestos puede ser empleado para ello, teniendo en cuenta las limitaciones presentes en cada caso, aunque todavía el más utilizado es el de *Cockcroft-Gault* (CG). En general, este tipo de correlaciones permiten predecir el cambio en la eliminación del fármaco

y son muy útiles para programar y corregir la posología en pacientes con distintos grados de disfunción renal.

Dosificación de fármacos en insuficiencia renal

Dosis de choque

En pacientes con insuficiencia renal es esperable un aumento de la $t_{1/2}$ y la acumulación sanguínea de aquellos fármacos que se eliminan principalmente por vía renal. Para un determinado régimen posológico, el tiempo para alcanzar el estado de equilibrio estacionario (EE), donde las concentraciones terapéuticas fluctúan poco, se admite que es de aproximadamente cinco veces la $t_{1/2}$ del fármaco.

No obstante, en algunos casos (sedación, taquicardia, convulsiones, etc.) es necesario obtener concentraciones terapéuticas de manera inmediata o más rápida, por lo que debe recurrirse a la administración de una *dosis «de choque»* (D*) (ecuación [3]). Es importante subrayar que la dosis «de choque» no está influida por el aclaramiento plasmático del fármaco, por lo que, *a priori*, no será necesario modificarla en pacientes con insuficiencia renal. Para aquellos fármacos que presentan un comportamiento farmacocinético lineal y monocompartimental, la D* se define como:

$$D^* = C_0 / Vd \qquad [3]$$

donde D* es la dosis de choque (mg); C_0, la concentración plasmática inicial deseada (mg/L), y Vd, el volumen aparente de distribución (L).

Es evidente que la D* depende principalmente del Vd y no del aclaramiento plasmático del fármaco.

Dosis de mantenimiento

La *dosis de mantenimiento* (D) o régimen de dosis múltiples sí estará influida por la funcionalidad renal en aquellos fármacos que presenten mayoritariamente eliminación vía renal. Tras la dosis de carga, la dosis de mantenimiento debe permitir mantener las concentraciones plasmáticas en EE dentro del margen terapéutico considerado seguro y eficaz.

Habitualmente, la dosis de mantenimiento se calcula en función del filtrado glomerular del paciente o del CLcr. Pueden encontrarse numerosas referencias sobre recomendaciones de dosificación sobre la base de los valores de CLcr. Dicha información debe formar parte de la ficha técnica del fármaco, documento legal que contiene la información necesaria para su aprobación y uso en clínica.

En las tablas 114-1 y 114-2 se muestran algunos ejemplos en fármacos antivíricos, antifúngicos y antimicrobianos. El ajuste de dosis puede realizarse mediante un alargamiento del intervalo posológico (p. ej., aminoglucósidos), una disminución de la dosis (p. ej., fluconazol) o la combinación de ambas estrategias. El aumento del intervalo posológico, sin modificación de la dosis, es recomendable en aquellos fármacos en los que su eficacia depende de las $C_{máx.}$, mientras que la disminución de la dosis debería realizarse en el caso de fármacos en los que su eficacia depende del mantenimiento de concentraciones medias en estado de equilibrio estacionario (C^{SS}) o exposición (ABC: área bajo la curva de las concentraciones séricas respecto al tiempo).

Tabla 114-1

Dosis de mantenimiento de algunos antibióticos y antifúngicos en función del CLcr

Fármaco/vía	Dosis en FR normal	CLcr 50-90 mL/min	CLcr 10-50 mL/min	CLcr < 10 mL/min
Amikacina i.v.	15-20 mg/kg/24 h (peso ajustado)	CLcr > 60: DFRN CLcr 40-60: dosis habitual/36 h	CLcr 20-40: dosis habitual/48 h CLcr < 20: 15 mg/kg/48 h Monitorización farmacocinética a las 0,5 h y 8 h después de 1.ª dosis	Ídem CLcr < 20 mL/min
Amoxicilina/clavulánico i.v.	1.000-2.000 mg/200 mg/6-8 h	DFRN	CLcr 30-50: DFRN CLcr 10-30: 500/100 mg/12 h	500/100 mg/24 h
Amoxicilina/clavulánico p.o.	250-875/125 mg/8-12 h	DFRN	CLcr 30-50: DFRN CLcr 10-30: 500/125 mg/12 h	500/125 mg/24 h
Ampicilina i.v.	1-2 g/4-6 h	DFRN	CLcr 30-50: 1-2 g/6 h CLcr 10-30: 1-2 g/8 h	1 g/12 h
Ceftarolina fosamil i.v.	600 mg/12 h	DFRN	CLcr 30-50: 400 mg/12 h CLcr 10-30: 300 mg/12 h	200 mg/12 h
Cefotaxima i.v.	1-2 g/6-8 h	DFRN	1-2 g/8 h	1 g/12 h
Ceftazidima i.v.	1-2 g/8-12 h ($t_{infusión}$: 3-4 h) o PF continua 6 g/24 h	DFRN	CLcr 30-50: 1 g/12 h o (PFcont: 4 g/24 h) CLcr 15-30: 1 g/24 h o (PFcont: 3 g/24 h)	1 g/24 h
Ceftazidima/avibactam i.v.	2.000/500 mg/8 h	DFRN	CLcr 30-50: 1.000/250 mg/8 h CLcr 10-30: 750/190 mg/12 h	750/190 mg/24 h
Ceftriaxona i.v./i.m.	1-2 g/24 h	DFRN	DFRN	1 g/24 h
Cefuroxima i.v./i.m.	750-1.500 mg/8 h	DFRN	CLcr 10-20: 750 mg/12 h	750 mg/24 h
Ciprofloxacino i.v.	200-400 mg/12 h *Infección grave:* 400 mg/8 h	DFRN	CLcr 30-50: DFRN CLcr < 30: 400 mg/24 h	400 mg/24 h
Ciprofloxacino p.o	250-750 mg/12 h	DFRN	CLcr 30-50: 250-500 mg/12 h CLcr < 30: 500 mg/24 h	500 mg/24 h
Claritromicina i.v./p.o.	250-500 mg/12 h	DFRN	CLcr 30-50: DFRN CLcr < 30: 500 mg/24 h	500 mg/24 h
Colistimetato i.v.	2-3 MUI/8 h	2-3 MUI/8 h	CLcr 30-50: 6 MUI/repartidos en 2 dosis/día CLcr < 30: 5 MUI/repartidos en 2 dosis/día	3 MUI/24 h

Cotrimoxazol i.v./p.o. (trimetoprim [T] + sulfametoxazol [S]) vial: 160(T)/800(S) mg comp *forte* = 1 vial comp: 80(T)/400(S) mg	160/800 mg/8-12 h *PjP (tratamiento):* 15-20(T) + 75-100(S) mg/kg al día, repartidos en 3-4 dosis	DFRN *PjP (tratamiento):* DFRN	CLcr 15-30: 160/800 mg/24 h *PjP (tratamiento):* CLcr 15-30: DFRN las primeras 48 h y después reducir dosis al 50%	No recomendado
Daptomicina i.v.	4 mg/kg/24 h *Endocarditis o bacteriemia por S. aureus:* 6 mg/kg/24 h *Infecciones graves:* 10 mg/kg/24 h	DFRN	CLcr 30-50: DFRN CLcr 10-30: 4 mg/kg/48 h *Endocarditis o bacteriemia por S. aureus:* 6 mg/kg/48 h	4 mg/kg/48 h *Endocarditis o bacteriemia por S. aureus:* 6 mg/kg/48 h
Etambutol p.o.	15 mg/kg/24 h	DFRN	DFRN	15 mg/kg/48 h
Fosfomicina p.o.	Sal cálcica: 0,5-1 g/6 h Trometamol: 3 g dosis única	DFRN	CLcr 20-40: reducir dosis al 75% CLcr 10-20: reducir dosis al 50%	Reducir dosis al 25%
Fosfomicina i.v.	100-300 mg/kg al día repartidos en 3-4 dosis	DFRN	CLcr 20-40: reducir dosis al 75% CLcr 10-20: reducir dosis al 50%	Reducir dosis al 25%
Flucitosina i.v./p.o.	25 mg/kg/6 h	DFRN	CLcr 30-50: 37,5 mg/kg/12 h CLcr 10-30: 37,5 mg/kg/24 h	37,5 mg/kg/48 h
Fluconazol i.v./p.o.	50-800 mg/24 h	DFRN	50-400 mg/24 h	50-200 mg/24 h
Gentamicina i.v.	5-7 mg/kg/24 h	CLcr > 60: DFRN CLcr 40-60: dosis habitual/36 h	CLcr 20-40: dosis habitual/48 h CLcr < 20: 5 mg/kg/48 h. Monitorización farmacocinética: 0,5 h y 8 h después de 1.ª dosis	5 mg/kg/48 h Monitorización farmacocinética a 0,5 h y 8 h después de 1.ª dosis
Imipenem/cilastatina i.v.	0,5-1 g/6-8 h ($t_{infusión}$: 3-4 h)	CLcr > 80: DFRN CLcr 50-80: 0,5-1 g/8 h ($t_{infusión}$: 3-4 h)	CLcr 20-50: 0,5 g/6-8 h ($t_{infusión}$: 3-4 h) CLcr < 20: 0,5 g/12 h	0,5 g/12 h
Levofloxacino i.v./p.o.	500 mg/24 h o D*: 500 mg/12 h	DFRN	CLcr 20-50: 500 mg/24 h	D* = 500 mg + 250 mg/24 h

	× 3 días + 500 mg/24 h		CLcr 10-20: D* = 500 mg + 250 mg/24 h	
Meropenem i.v.	0,5-1 g/8 h ($t_{infusión}$: 3-4 h)	DFRN	CLcr 25-50: 0,5-1 g/12 h ($t_{infusión}$: 3-4 h) CLcr 10-25: 0,5 g/12 h ($t_{infusión}$: 3-4 h)	0,5 g/24 h ($t_{infusión}$: 3-4 h)
Metronidazol i.v./p.o.	250-750 mg/8-12 h	DFRN	DFRN	500 mg/12 h
Penicilina G sódica i.v./i.m.	2-24 MUI/24 h a intervalos de 2-4 h	DFRN	Reducir dosis al 75%	≤ 4 MUI/24 h a intervalos de 8-12 h
Piperacilina/tazobactam i.v.	4/0,5 g/6-8 h ($t_{infusión}$: 3-4 h) PF continua 2 g bolo de 30 min + 12-14 g/24 h PF	DFRN	CLcr > 40: DFRN CLcr 20-40: 4/0,5 g/8 h o PF continua 2 g bolo de 30 min + 8-10 g/24 h PF CLcr < 20: 2/0,25 g/8 h o PF continua 2 g bolo de 30 min + 4-6 g/24 h PF	2/0,25 g/8 h
Pirazinamida p.o.	15-30 mg/kg/24 h (máx. 2 g/24 h)	DFRN	DFRN	15-30 mg/kg/48 h
Rifabutina p.o.	150-300 mg/24 h	DFRN	CLcr < 30: reducir dosis al 50%	Reducir dosis al 50%
Rifampicina i.v./p.o.	600 mg/24 h	DFRN	DFRN	300 mg/24 h
Teicoplanina i.v./i.m.	6-10 mg/kg × 3 dosis + 400-600 mg/24 h	CLcr > 60: DFRN CLcr 40-60: 400 mg/ 12 h × 3 dosis + 400 mg/24 h × 3 dosis + 400 mg/48 h	CLcr < 40: 400 mg/12 h × 3 dosis + 400 mg/72 h	400 mg/12 h × 3 dosis + 400 mg/72 h
Tobramicina (T)	5-7 mg/kg/24 h	CLcr > 60: DFRN CLcr 40-60: dosis habitual/36 h	CLcr 20-40: dosis habitual/48 h CLcr < 20: 5 mg/kg/48 h Monitorización farmacocinética: 0,5 h y 8 h después de 1.ª dosis	5 mg/kg/48 h Monitorización farmacocinética a 0,5 h y 8 h después de 1.ª dosis
Vancomicina i.v.	1 g/8-12 h (30-40 mg/kg/24 h repartidos en 2-3 dosis)	DFRN + monitorización farmacocinética a 3 h y 12 h después de 4.ª dosis	CLcr 20-50: 1 g/24 h + monitorización farmacocinética a 3 h y 12 h después de 3.ª	1 g + monitorización farmacocinética a 3 h y 12 h después de 1.ª dosis

			dosis CLcr < 20: 1 g + monitorización farmacocinética a 3 h y 12 h después de 1.ª dosis	

CLcr: aclaramiento de creatinina; DFRN: dosis FR normal; FR: función renal; i.m.: vía intramuscular; i.v.: vía intravenosa; MUI: millón de unidades internacionales; PjP: neumonía por *Pneumocystis jirovecii;* PF: perfusión; p.o.: vía oral.

ABX Dosage (Aplicación móvil). Disponible en: https://itunes.apple.com/es/app/abx-dosage/id1178687026?mt=8

Tabla 114-2

Dosis de mantenimiento de algunos antivíricos (no antirretrovirales) en función del CLcr

Fármaco/vía	Dosis en FR normal	CLcr 50-90 mL/min	CLcr 10-50 mL/min	CLcr < 10 mL/min
Aciclovir i.v.	5-10 mg/kg/8 h	DFRN	CLcr 25-50: 5-10 mg/kg/12 h CLcr 10-25: 5-10 mg/kg/24 h	2,5-5 mg/kg/24 h
Aciclovir p.o.	VHS: 200 mg/4 h (= noche) VHZ: 800 mg/4 h (= noche)	DFRN	VHS: DFRN VHZ: CLcr 10-25: 800 mg/8 h	VHS: 200 mg/12 h VHZ: 800 mg/12 h
Foscarnet i.v.	90 mg/kg/12 h	*CLcr (mL/kg/min)* *CLcr 1-1,4:* 70 mg/kg/12 h *CLcr 1-0,8:* 50 mg/kg/12 h	*CLcr (mL/kg/min)* *CLcr 0,6-0,8:* 80 mg/kg/24 h *CLcr 0,5-0,6:* 60 mg/kg/24 h *CLcr 0,4-0,5:* 50 mg/kg/24 h *CLcr < 0,4:* no recomendado	No recomendado
Ganciclovir i.v.	5 mg/kg/12 h	DFRN	CLcr 25-50: 2,5 mg/kg/12 h CLcr 10-25: 2,5 mg/kg/24 h	1,25 mg/kg/24 h
Ganciclovir p.o.	1.000 mg/8 h o 500 mg/4 h	CLcr > 70-90: DFRN CLcr 50-70: 1.500 mg/24 h o 500 mg/8 h	CLcr 25-50: 1.000 mg/24 h o 500 mg/12 h CLcr < 25: 500 mg/24 h	500 mg × 3 días por semana
Oseltamivir p.o.	*Profilaxis:* 75 mg/24 h *Tratamiento:* 75 mg/12 h	DFRN	CLcr 30-60: *Profilaxis:* 30 mg/24 h *Tratamiento:* 30 mg/12 h CLcr 10-30: *Profilaxis:* 30 mg/48 h *Tratamiento:* 30 mg/24 h	No recomendado
Valganciclovir p.o.	*Inducción:* 900 mg/12 h *Mantenimiento o profilaxis:* 900 mg/24 h	CLcr > 60: DFRN *Inducción:* CLcr 40-59: 450 mg/12 h *Mantenimiento o profilaxis:* CLcr 40-59: 450 mg/24 h	CLcr 25-39: *Inducción:* 450 mg/24 h *Mantenimiento/profilaxis:* 450 mg/48 h CLcr 10-24: *Inducción:* 450 mg/48 h *Mantenimiento/profilaxis:* 450 mg/2 días por semana	Se recomienda administrar ganciclovir
Valaciclovir p.o.	VHS: 0,5 g/12 h VHZ: 1 g/8 h	DFRN	CLcr 15-30: VHS: DFRN; VHZ: 1 g/12 h CLcr < 15: VHS: 0,5 g/24 h; VHZ: 1 g/24 h	Misma dosis CLcr < 15 mL/min

CLcr: aclaramiento de creatinina; DFRN: dosis FR normal; FR: función renal; i.v.: vía intravenosa; p.o.: vía oral; VHS: virus herpes simple; VHZ: virus herpes zóster.

Versión actual: ABX Dosage (Aplicación móvil). Disponible en: https://itunes.apple.com/es/app/abx-dosage/id1178687026?mt=8

Antibióticos

La sensibilidad del patógeno al antibiótico es el factor más elemental que ha de tenerse en cuenta al seleccionar la terapia antibiótica óptima. Habitualmente, la actividad intrínseca de los antimicrobianos se determina mediante la concentración inhibitoria mínima (CIM) de un germen frente a un antibiótico. La combinación de los datos de concentraciones séricas del antibiótico (FC) y su eficacia (FD) conlleva un mayor conocimiento y control sobre la terapia antimicrobiana, lo que debe traducirse en un aumento del éxito terapéutico y una disminución del riesgo de aparición de resistencias y de efectos secundarios.

La cuantificación de esta relación FC/FD ha sido tipificada mediante los índices FC/FD. En cada familia de fármacos, el índice FC/FD que presenta mejor correlación con la eficacia clínica y microbiológica depende principalmente del: a) patrón de actividad del fármaco; b) tipo de infección, y c) microorganismo implicado.

En antibioticoterapia, los índices FC/FD más estudiados son: ABC/CIM, $C_{máx.}$/CIM y $T_{>CIM}$ (fig. 114-1).

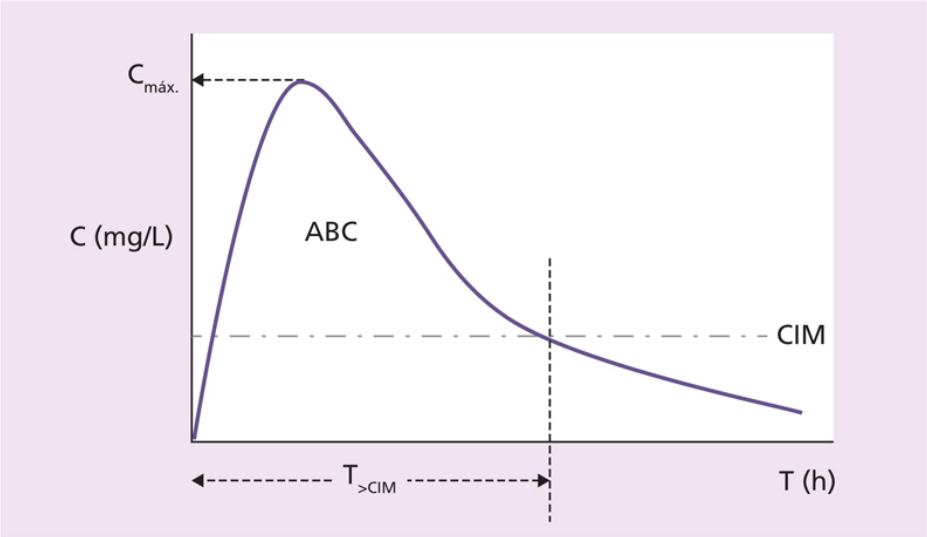


FIGURA 114-1 Gráfica de las concentraciones séricas de un fármaco (C: mg/L) respecto al tiempo (T: h). ABC: área bajo la curva (mg*h/L); CIM: concentración inhibitoria mínima (mg/L); $C_{máx.}$: concentración sérica máxima (mg/L); $T_{>CIM}$: tiempo durante el cual las concentraciones séricas de fármaco se mantienen por encima de la CIM (h).

Aminoglucósidos

Gentamicina, tobramicina y amikacina son antibióticos con actividad dependiente de concentración y un efecto postantibiótico amplio. En este grupo de fármacos, el objetivo FC/FD es obtener la máxima concentración en el lugar de la infección. Al aumentar la concentración también lo hace la probabilidad de erradicación microbiológica y, por consiguiente, de éxito terapéutico. Varios estudios han permitido cuantificar la relación entre las concentraciones séricas máxima ($C_{máx.}$) y la CIM con una respuesta clínica adecuada, lo que demuestra que la relación óptima debe ser: $C_{máx.}$/CIM superior a 10-12. Este concepto es la base de la dosificación de los aminoglucósidos en administración en régimen de intervalo extendido. Numerosos estudios han demostrado las ventajas de este régimen modificado en cuanto a eficacia clínica y microbiológica, ahorro económico y menor riesgo de aparición de nefrotoxicidad.

En pacientes con insuficiencia renal, si se produce un incremento del Vd podría producirse una disminución de las concentraciones séricas del aminoglucósido, en especial de la $C_{máx.}$, lo que afecta a la relación

$C_{máx.}$/CIM y compromete la eficacia del antibiótico. Para mantener las $C_{máx.}$ en concentraciones adecuadas se debería aumentar la dosis de aminoglucósido, sin olvidar que en pacientes con función renal alterada el aumento de la dosis supondrá también un mayor riesgo de nefrotoxicidad por acumulación del fármaco. El régimen de dosificación recomendado en los aminoglucósidos en pacientes con alteración de la función renal es de 5-7 mg/kg para gentamicina y tobramicina y de 15-20 mg/kg para amikacina, con un régimen posológico de ampliación de intervalo (c/36 h, c/48 h), posterior monitorización FC y recomendación individualizada de dosis (v. tabla 114-1).

β-lactámicos

En los β-lactámicos se observa que la máxima actividad bactericida se consigue cuando la concentración sanguínea del fármaco libre es de cuatro a cinco veces superior a la CIM del microorganismo causante de la infección y se mantiene por encima de la CIM durante, al menos, el 60%-70% del intervalo de dosificación ($T_{>CIM}$). Son fármacos de actividad tiempo-dependiente y con escaso efecto postantibiótico. La mejor estrategia de dosificación para maximizar dichos objetivos es la perfusión continua de β-lactámicos, la perfusión extendida en 3-4 h o pautas de dosificación de intervalo posológico corto. Con el fin de alcanzar concentraciones terapéuticas ($T_{>CIM}$) lo antes posible, es altamente recomendable la administración de una dosis de choque del β-lactámico, que, *a priori*, no estará afectada por la función renal del paciente.

Los β-lactámicos son antibióticos fundamentalmente de eliminación renal, salvo alguna excepción (p. ej., ceftriaxona y cloxacilina). Para evitar su acumulación en el torrente circulatorio, según el grado de disfunción renal, será necesario disminuir la dosis habitual y alargar el intervalo de dosificación (v. tabla 114-1).

La principal limitación de la administración en perfusión continua de los β-lactámicos es su inestabilidad química a corto/largo plazo cuando se diluyen en soluciones de gran volumen de un determinado vehículo y a cierta temperatura. Una posible solución a este problema es la administración en perfusión extendida del antibiótico. El meropenem, la piperacilina/tazobactam, la cefepima, etc., administrados a intervalos

regulares en perfusión extendida de 3-4 h permiten optimizar el índice farmacocinético/farmacodinámico (FC/FD) ($T_{>CIM}$ = 100%).

Otros grupos de antibióticos

La tabla 114-1 resume las recomendaciones de dosificación de los antibióticos más frecuentemente prescritos, sobre la base de distintos grados de funcionalismo renal, para lo cual se toma el CLcr como marcador. Debe destacarse que en ciertos casos es muy recomendable la monitorización farmacocinética de las concentraciones sanguíneas del antibiótico (p. ej., vancomicina) con el fin de optimizar su posología (ABC/CIM superior a 400). Sólo en algunos antibióticos no es necesario el ajuste de dosis en el caso de insuficiencia renal (tabla 114-3).

Tabla 114-3

Dosis de antibióticos y antifúngicos en los que no es necesario modificar su posología en pacientes con insuficiencia renal

Fármaco	Dosis
Antibióticos	
Azitromicina p.o.	500 mg/24 h (3 días)
Clindamicina i.v.	300-900 mg/6-8 h
Clindamicina p.o.	150-450 mg/6 h (máx. 1.800 mg al día)
Cloxacilina i.v.	1-2 g/4-6 h
Cloxacilina p.o.	0,5-1 g/4-6 h
Doxiciclina i.v./p.o.	100-200 mg/24 h
Fidaxomicina p.o.	200 mg/12 h
Isoniazida i.v./p.o.	5 mg/kg/24 h (máx. 300 mg)
Linezolid i.v./p.o.	600 mg/12 h
Moxifloxacino p.o.	400 mg/24 h
Quinina i.v.	D* = 20 mg/kg + 10 mg/kg/8-12 h
Quinina p.o.	600 mg/8 h
Antifúngicos	
Anfotericina B i.v.	Anfotericina B compl. lipídico: 3-5 mg/kg/24 h Anfotericina B liposomal: 3-5 mg/kg/24 h
Anidulafungina i.v.	D* = 200 mg + 100 mg/24 h
Caspofungina i.v.	D* = 70 mg + 50 mg/24 h
Isavuconazol iv./p.o.	D* = 200 mg/8 h × 2 días + 200 mg/24 h
Itraconazol p.o.	100-200 mg/24 h (máx. 200 mg/12 h)
Voriconazol p.o.	D* = 400 mg/12 h (2 dosis) + 200 mg/12 h

D*: dosis de choque.

Antifúngicos

La mayoría de los antifúngicos son fármacos que sufren procesos de biotransformación o hidrólisis hepática. El porcentaje de eliminación vía renal de manera inalterada es muy bajo (inferior al 10%), por lo que no será necesario el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal (v. tabla 114-3).

El fluconazol y la flucitosina son dos excepciones. El fluconazol se elimina fundamentalmente por vía renal y es necesario disminuir su dosificación en pacientes con insuficiencia renal. En el caso de los azoles frente a levaduras, el índice que mejor se correlaciona con la eficacia antifúngica es el ABC/CIM. Por ello, una buena estrategia para disminuir la exposición al fármaco es la disminución de la dosis (v. tabla 114-1). La flucitosina, por su parte, es un antimicótico con un Vd pequeño y poca unión a proteínas plasmáticas, que se elimina en más de un 80% por vía renal de manera inalterada. En el caso de disminución de la función renal, su dosificación debe ser ajustada sobre la base de los valores del CLcr (v. tabla 114-1).

Antivíricos

Antivíricos no antirretrovirales

La mayoría de los antivíricos (no antirretrovirales) requieren un ajuste de dosis en la insuficiencia renal. La tabla 114-2 muestra las recomendaciones de dosis en función del CLcr del paciente.

Antirretrovirales

Muchos de ellos, como los inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa (INTI): didanosina, emtricitabina, estavudina, lamivudina, tenofovir, precisan ajuste a valores de CLcr por debajo de 50 mL/min. Sólo sería necesario modificar la dosificación de zidovudina a CLcr inferiores a 15 mL/min. Para nuevos fármacos como el tenofovir alafenamida (TAF), los datos de ajuste de dosis en CLcr entre 15 y 30 mL/min o en hemodiálisis son todavía limitados y no se recomienda su empleo en pacientes con CLcr < 15 mL/min sin hemodiálisis. Excepcionalmente, abacavir no precisa modificación de la dosis en insuficiencia renal. Por otra parte, nevirapina, efavirenz, etravirina y rilpivirina, todos ellos inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (INNTI), fármacos con biotransformación hepática importante, no precisan ajuste de dosis por función renal. No obstante, todos ellos son sustratos de citocromos hepáticos, con lo que será necesario revisar las potenciales interacciones farmacológicas (inducción/inhibición

enzimática) que pueden producirse al asociarlos al tratamiento con otros fármacos.

Tampoco es necesario el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal en: los inhibidores de la proteasa (IP) (saquinavir, fosamprenavir, lopinavir, atazanavir, ritonavir, tripanavir y darunavir), los inhibidores de la fusión (enfuvirtida), antagonistas del CCR5 (maraviroc) o los inhibidores de la integrasa (raltegravir, dolutegravir, elvitegravir y bictegravir).

Otros grupos terapéuticos

Analgésicos

Los analgésicos son aquellos fármacos empleados para paliar y controlar el dolor. Pertenecen a distintas familias farmacológicas, entre las cuales las más representativas son las de los AINE y los derivados de la morfina (opiáceos o mórficos).

En cuanto al primer grupo, en el que se encuentran diclofenaco sódico, naproxeno, ibuprofeno, dexketoprofeno, ketorolaco, etc., es bien conocida la elevada prevalencia de fracaso renal agudo en pacientes de edad avanzada cuando se asocian al uso de diuréticos, depleción de volumen o existencia de insuficiencia renal previa. No es recomendable su utilización en pacientes con insuficiencia renal.

Respecto a los fármacos opiáceos, en función de su vía de eliminación será necesaria, o no, una modificación de su dosis según la función renal del paciente. Morfina, metadona, meperidina, fentanilo y tramadol, fármacos que presentan un cierto grado de eliminación vía renal de manera inalterada, precisarán una disminución de la dosis del 50%-75% cuando el CLcr es inferior a 10 mL/min. Su acumulación aumenta el riesgo de sedación excesiva y depresión respiratoria.

Remifentanilo (fármaco metabolizado por esterasas tisulares y sanguíneas inespecíficas que origina un metabolito inactivo) podría ser una buena elección en pacientes críticos que precisen sedación durante un período de tiempo corto y presenten insuficiencia renal.

Antiácidos y antisecretores

Los antiácidos son fármacos de prescripción frecuente. Los inhibidores anti-H_2 se eliminan prioritariamente por vía renal, por lo que es preciso el ajuste de dosis en caso de disminución de la función renal. La dosis de ranitidina, por ejemplo, debe ser reducida a un 75% cuando el CLcr está entre 10 y 50 mL/min y hasta un 50% cuando el CLcr es inferior a 10 mL/min. Sin embargo, no es preciso modificar la dosis en el caso de los inhibidores de la bomba de protones.

Antiepilépticos

La mayoría de los antiepilépticos (fenitoína, fenobarbital, ácido valproico, clonazepam, lamotrigina, etc.) presentan metabolismo hepático como vía mayoritaria de eliminación y su dosificación no se verá afectada por la insuficiencia renal. En el caso de la fenitoína y el ácido valproico, fármacos con un porcentaje de unión a albúmina superior al 80%, la hipoalbuminemia y la uremia que se observan en la insuficiencia renal producirán cambios en el valor de la fracción libre (activa) del fármaco, pudiendo producirse ya sea riesgo de toxicidad, ya de ineficacia terapéutica.

La gabapentina, la vigabatrina, el topiramato y el levetiracetam, por el contrario, son antiepilépticos que se eliminan predominantemente por vía renal, por lo que podría producirse acumulación y aparición de efectos tóxicos en caso de insuficiencia renal. Por ejemplo, la dosis habitual de levetiracetam en adultos (500-1.500 mg/día en 2 dosis) debe reducirse a 250-750 mg/día en dos dosis para CLcr de 50-79 mL/min por 1,73 m^2, 250-500 mg/día en 2 dosis para CLcr entre 30-49 mL/min por 1,73 m^2 y 500-1.000 mg/día en una dosis para CLcr inferior a 30 mL/min por 1,73 m^2. En cualquiera de las dos situaciones, la monitorización farmacocinética de las concentraciones séricas de los antiepilépticos es de gran ayuda para su optimización terapéutica. En el caso de perampanel no es necesario ajustar la dosis del fármaco en insuficiencia renal leve, pero no se recomienda su empleo en insuficiencia renal moderada/grave o en hemodiálisis.

Hipolipemiantes e hipocolesterolemiantes

Con el fin de minimizar el riesgo de aparición de efectos secundarios (p. ej., rabdomiólisis), para CLcr 10-50 mL/min, la dosis de bezafibrato debe reducirse en un 50% y para clofibrato debe incrementarse el intervalo

posológico a 12-24 h. Por el contrario, las estatinas (atorvastatina, lovastatina, pravastatina) no precisan ajuste de dosis. No obstante, cabe señalar que estos fármacos, sobre todo asociados con fibratos, han mostrado un incremento significativo de aparición de rabdomiólisis en pacientes con insuficiencia renal, por lo que se debería evitar su uso combinado en esta población de pacientes.

Dosificación de fármacos en pacientes sometidos a técnicas de reemplazo renal

Hemodiálisis

La hemodiálisis (HD) es una técnica de depuración extrarrenal que permite eliminar las sustancias tóxicas (urea, creatinina, ácido úrico, etc.) en insuficiencia renal grave (CLcr inferior a 10 mL/min). La hemodiálisis convencional suele durar entre 4-5 h, con una frecuencia de tres sesiones a la semana (a días alternos). La eliminación de un fármaco por hemodiálisis depende de varios factores: membrana de diálisis (tamaño de los poros), duración de diálisis, características físico-químicas y peso molecular del fármaco, y del grado de unión a proteínas plasmáticas. Aquellos fármacos hidrosolubles, con peso molecular bajo, Vd pequeño y escasa unión a proteínas plasmáticas (inferior a 70%-80%) serán los más fácilmente eliminables por hemodiálisis. También afectarán a su eliminación aspectos propios del paciente, tales como diuresis residual, volemia, insuficiencia hepática, etc. (tabla 114-4).

Técnicas continuas de depuración extrarrenal

Las terapias continuas de depuración extrarrenal (TCDE) tienen una duración continua de 24 h (a diferencia de la hemodiálisis convencional). Están indicadas en pacientes que no toleran la hemodiálisis intermitente debido, principalmente, a inestabilidad hemodinámica. Las TCDE permiten una mayor estabilidad hemodinámica al eliminar solutos y volumen de forma más lenta, y permiten un control preciso y adaptable de la volemia, lo que favorece además la eliminación de fármacos según sus características. La hemofiltración se fundamenta en un proceso convectivo, mientras que la hemodiafiltración se basa en dos procesos: convección y difusión.

En general, para que un soluto sea eliminado de forma efectiva por las TCDE deben cumplirse una serie de requerimientos, tales como: 1) eliminarse, en condiciones normales mayoritariamente por vía renal; 2) tener un peso molecular (Pm) inferior al tamaño de poro de las membranas; 3) unirse poco a proteínas plasmáticas, y 4) presentar un Vd bajo (poca distribución a tejidos). Respecto a las distintas TCDE, variaciones en los filtros empleados o en los flujos o en la administración del líquido de reposición (pre- o posfiltro), por ejemplo, también influyen en la extracción de los fármacos. En general, la eliminación de fármacos susceptibles de ser eliminados por TCDE es mayor cuanto mayor es el flujo de líquido de diálisis y/o reposición.

Los datos referentes a la farmacocinética de fármacos en hemodiálisis no pueden extrapolarse a las TCDE por la naturaleza continua de estas últimas y las diferencias en los flujos de los distintos líquidos o en los filtros. Tampoco son comparables los datos entre las diferentes TCDE debido principalmente a su diferente mecanismo de depuración. La tabla 114-4 muestra la recomendación de dosis en hemodiálisis y TCDE de antibióticos, antifúngicos y antivíricos.

Tabla 114-4

Dosis recomendadas en hemodiálisis y en TCDE

Fármaco	Dosis en hemodiálisis	TCDE
Antibióticos		
Aminoglucósidos		
A: Amikacina	*A:* 15 mg/kg/48 h post-HD	*A:* 15 mg/kg/48 h
G: Gentamicina	*G y T:* 5 mg/kg/48 h post-HD y monitorización farmacocinética pre-HD, post-HD predosis y 30 min después de dosis	*G y T:* 5 mg/kg/48 h y monitorización fármaco- cinética a los 30 min y 8 h después de 1.ª dosis
T: Tobramicina		
β-lactámicos		
Cefazolina	0,5 g/24 h + 500 mg post-HD	1-2 g/12 h
Cefotaxima	1-2 g/24 h + 1 g post-HD	1-2 g/12 h
Ceftriaxona	1 g/24 h	1-2 g/24 h
Ceftazidima	500-1.000 mg/24 h	D* = 2.000 mg + 2.000 mg/12 h
Ceftarolina	200 mg/12 h	300 mg/12 h
Cloxacilina	1.000-2.000 mg/4-6 h	*Sin cambios*
Carbapenemes		
Imipenem/cilastatina	0,25-0,5 g/12 h post-HD	D* =1.000 mg + 0,25-0,5g/6-8 h
Meropenem	0,5 g/12-24 h, post-HD	D* = 1.000 mg + 0,5 g/6-8 h
Ertapenem	0,5 g/24 h	1 g/24 h
Quinolonas		
Ciprofloxacino	i.v.: 400 mg/24 h; p.o.: 250-500 mg/24 h, los días coincidentes con HD, administrar post-HD D* = 500 mg + 250 mg/48 h, los días coincidentes con HD, administrar post-HD	i.v.: 200-400 mg/12h; p.o.: 250-500 mg/12 h
Levofloxacino		D* = 500 mg + 250 mg/24 h
(i.v./p.o.)		*Sin cambios*
Macrólidos		
Claritromicina	500 mg/24 h	NC
Azitromicina	*Sin cambios*	*Sin cambios*

Fármaco	Dosis en hemodiálisis	TCDE
Otros		
Vancomicina	D* = 1 g dosis inicial + 500 mg post-HD *(membranas de alto flujo)*	1 g/24 h *(flujo de diálisis > 1.500 mL/h)*
Teicoplanina	D* = 400 mg/12 h × 3 dosis + 400 mg/72 h	1 g/48 h *(flujo de diálisis 1.500 mL/h)*
Linezolid	*Sin cambios*	D* = 400 mg/12 h × 3 dosis + 400 mg/48 h
Daptomicina	4 mg/kg cada 48 h (6 mg/kg cada 48 h en endocarditis o bacteriemia por *S. aureus*), los días coincidentes con HD, administrar post-HD	*Sin cambios* 8-10 mg/kg/48 h (controlar CK)
Antifúngicos		
Anfotericina B	*Sin cambios*	*Sin cambios*
Azoles		
Fluconazol	50-400 mg post-HD	400-800 mg/24 h
Voriconazol	Contraindicado (acumulación del excipiente). Valorar beneficio-riesgo. Administrar p.o.	p.o.: *sin cambios*
Itraconazol	*Sin cambios*	*Sin cambios*
Isavuconazol	D*200 mg/8 h + 200 mg/24 h	*Sin cambios*
Equinocandinas		
Caspofungina	*Sin cambios*	*Sin cambios*
Anidulafungina	*Sin cambios*	*Sin cambios*
Micafungina	*Sin cambios*	*Sin cambios*

D*: dosis de choque; HD: hemodiálisis; NC: no conocido; p.o.: vía oral; TCDE: técnicas continuas de depuración extrarrenal.

Versión actual: ABX Dosage (Aplicación móvil). Disponible en: https://itunes.apple.com/es/app/abx-dosage/id1178687026?mt=8

Bibliografía especial

Asín-Prieto E, Rodríguez-Gascón A, Trocóniz IF, Soraluce A, Maynar J, Sánchez-Izquierdo JA, et al. Population pharmacokinetics of piperacillin and tazobactam in critically ill patients undergoing continuous renal replacement therapy: application to pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69:180–189.

Hermida J, Tutor C. A theoretical method for normalizing total serum valproic acid concentration in hypoalbuminemic patients. *J Pharmacol Sci*. 2005;97:489–493.

Soraluce A, Asín-Prieto E, Rodríguez-Gascón A, Barrasa H, Maynar J, Carcelro E, Soy D, et al. A. Population pharmacokinetics of daptomycin in critically ill patients. *Int J Antimicrob Agents*. 2018;52(2):158–165.

Ulldemolins M, Soy D, Llauradó-Serra M, Vaquer S, Castro P, Rodríguez A, et al. Meropenem population pharmacokinetics in critically ill patients with septic shock and continuous renal replacement therapy: influence of residual diuresis on dose requirements. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59(9):5520–5528.

Ulldemolins M, Vaquer S, Llauradó-Serra M, Pontes C, Calvo G, Soy D, et al. Beta-lactam dosing in critically ill patients with septic shock and continuous renal replacement therapy. *Crit Care*. 2014;18:227–242.

Bibliografía general

Abboud H, Heinrich WL. Stage IV Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2010;362:56–65.

Adrogué HJ, Madias NE. Hypernatremia. *N Engl J Med*. 2000;342:1493–1499.

Adrogué HJ, Madias NE. Hyponatremia. *N Engl J Med*. 2000;342:1581–1589.

Anders HJ, Davis JM, Thurau K. Basic implications of Clinical Observations: Nephron Protection in Diabetic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2016;375:2096–2098.

Anders HJ, Huber TB, Isermann B, Schiffer M. CKD in diabetes: diabetic kidney disease versus nondiabetic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2018;14:361–377.

Berend K, de Vries APJ, Gans ROB. Disorders of Fluids and Electrolytes: Physiological Approach to Assessment of Acid-Base Disturbances. *N Engl J Med*. 2014;371:1434–1445.

Berl T. Disorders of Fluids and electrolytes: Vasopressin Antagonists. *N Engl J Med*. 2015;372:2207–2216.

Brier ME, Aronoff GR. *Drug Prescribing in Renal Failure*. 5th ed. Philadelphia: American College of Physicians; 2007.

Chapman JR. The KDIGO clinical practice guidelines for the care of kidney transplant recipients. *Transplantation*. 2010;89:644–645.

Chawla LS, Eggers PW, Star RA, Kimmel PL. Acute Kidney Injury and Chronic Kidney Disease as Interconnected Syndromes. *N Engl J Med*. 2014;371:58–66.

D'Agati VD, Kaskel FJ, Falk RJ. Focal segmental glomerulosclerosis. *N Engl J Med*. 2011;365:2398–2411.

Daugirdas JT, Blake PG, Ing TS. *Handbook of dialysis*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2007.

Eckardt KU, Alper SL, Antignac C, Bleyer AJ, Chauveau D, Dahan K, et al. Autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease: diagnosis, classification, and management-A KDIGO consensus report. *Kidney Int*. 2015;88:676–683.

Eyler RF, Mueller BA. Antibiotic dosing in critically ill patients with acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol*. 2011;7:226–235.

Fervenza FC, Appel GB, Barbour SJ, Rovin BH, Lafayette RA, Aslam N, et al. Rituximab or Cyclosporine in the Treatment of Membranous Nephropathy. *N Engl J Med*. 2019;381:36–46.

Gansevoort RT, MatsushitaK, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, et al. Lower estimated GFR and higher albuminuria are associated with adverse kidney outcomes. A collaborative meta-analysis of general and high-risk population cohorts. *Kidney Int*. 2011;80:93–104.

Giebisch GH, Wang WH. Potassium transport - an update. *J Nephrol*. 2010;23(Suppl 16):97–104.

Gumz ML, Rabinowitz L, Wingo CS. An Integrated View of Potassium Homeostasis. *N Engl J Med*. 2015;373:60–72.

Himmelfarb J, Ikizler TA. Hemodialysis. *N Engl J Med*. 2010;363:1833–1845.

Himmelfarb J, Ikizler TA. Medical Progress: Hemodialysis. *N Engl J Med*. 2010;363:1833–1845.

Hogan J, Mohan P, Appel GB. Diagnostic tests and treatment options in glomerular disease: 2014 update. *Am J Kidney Dis*. 2014;63:656–666.

Jain G, Ong S, Warnock DG. Genetic disorders of potassium homeostasis. *Semin Nephrol*. 2013;33:300–309.

Johnson RJ, Feehally J, Floege J. *Comprehensive Clinical Nephrology*. 5th ed. Philadelphia: Elsevier; 2015.

Kavanagh D, Goodship T. Haemolytic uraemic syndrome. *Nephron Clin Pract*. 2011;118:c37–c42.

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl*. 2012;2:1–138.

Korbet SM, Schwartz MM. Multiple myeloma. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17:2533–2545.

Levey AS, Stevens LA. Estimating GFR using the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) Creatinine equation: more accurate GFR estimates, lower CKD prevalence estimates and better risk predictions. *Am J Kidney Dis*. 2010;55:622–627.

Lionaki S, Blyth ER, Hogan SL, Hu Y, Senior BA, Jennette CE, et al. Classification of antineutrophil cytoplasmic autoantibody vasculitides: The role of antineutrophil cytoplasmic autoantibody specificity for myeloperoxidase or proteinase 3 in disease recognition and prognosis. *Arthritis Rheum*. 2012;64:3452–3462.

Lodise TP, Lomaestro B, Drusano GL. Piperacillin-Tazobactam for Pseudomonas aeruginosa infection: clinical implications of an extended-infusion dosing strategy. *Clinical Infectious Diseases*. 2007;44:357–363.

Luciano RL, Perazella MA. Aristolochic acid nephropathy: epidemiology, clinical presentation, and treatment. *Drug Saf*. 2015;38(1):55–64.

Magee LA, von Dadelszen P, Rey E, Ross S, Asztalos KE, Menzies J, et al. Less-tight versus tight control of hypertension in pregnancy. *N Engl J Med*. 2015;372:407–417.

Martínez-Castelao A, Górriz JL, Bover J, Segura de la Morena J, Cebollada J, Escalada J, et al. Documento de consenso para la detección y manejo de la enfermedad renal crónica. *Nefrología*. 2014;34(2):243–262.

Mehran R, Dangas GD, Weisbord SD. Contrast-Associated Acute Kidney Injury. *N Engl J Med*. 2019;380:2146–2155.

Meyer TW, Hostetter TH. Uremia. *N Engl J Med*. 2007;357:1316–1325.

Moe OW, Pearle MS, Sakhaee K. Pharmacotherapy of urolithiasis: evidence from clinical trials. *Kidney Int*. 2011;79:385–392.

Murphy SP, Porrett PM, Turka LA. Innate immunity in transplant tolerance and rejection. *Immunol Rev*. 2011;241:39–48.

Muskiet MHA, Tonneijck L, Smits MM, van Baar MJB, Kramer H, Hoorn EJ, et al. GLP-1 and the kidney: from physiology to pharmacology and outcomes in diabetes. *Nat Rev Nephrol*. 2017;13:605–628.

National Kidney Foundation KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis. *Kidney Int*. 2012;2(Suppl):S163–S171.

Ong ACM, Devuyst O, Knebelmann B, Walz G. on behalf of the ERA-EDTA Working Group for Inherited Kidney Diseases Autosomal dominant polycystic kidney disease: the changing face of clinical management. *Lancet*. 2015;385:1993–2002.

Pichette V, Leblond FA. Drug metabolism in Chronic Renal Failure. *Curr Drug Metab*. 2003;4:91–103.

Poch E, Liano F, Gainza FJ. *Manejo de la disfunción aguda del riñón del paciente crítico en la práctica clínica*. Madrid: Ergon; 2011.

Ponticelli C, Moroni G, Glassock RJ. Recurrence of secondary glomerular disease after renal transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6:1214–1221.

Reich HN, Troyanov S, Scholey JW, Cattran DC. Remission of proteinuria improves prognosis in IgAN. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18:3177–3183.

Rennke HG, Denker BM. *Renal Pathophysiology: The Essentials*. 3th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2009.

Roscioni SS, Lambers HJ, de Zeeuw D. The effect of RAAS blockade on the progression of diabetic nephropathy. *Nat Rev Nephrol*. 2014;10:77–87.

Rose BD, Post T, Stokes J. *Clinical Physiologya of Acid-Base and Electrolyte Disorders*. 6th ed. New York: Mac Graw Hill; 2007.

Schrier RW. *Manual of Nephrology*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2016.

Schrier RW, Wang W, Poole B, Mitra A. Acute Renal Failure: definitions, diagnosis, pathogenesis, and therapy. *J Clin Invest*. 2004;114:5–14.

Seifter JL. Integration of Acid-Base and Electrolyte Disorders. *N Engl J Med*. 2014;371:1821–1831.

Sethi S, Fervenza FC. Medical Progress: Membranoproliferative Glomerulonephritis-A new Look at an Old Entity. *N Eng J Med*. 2012;366:1119–1131.

Sethi S, Rajkumar SV. Monoclonal gammopathy-associated proliferative glomerulonephritis. *Mayo Clin Proc*. 2013;88:1284–1293.

Smith RJH, Appel GB, Blom AM, Cook HT, D'Agati V, Fakhouri F, et al. C3 glomerulopathy-understanding a rare complement-driven renal disease. *Nat Rev Nephrol*. 2019;15:129–143.

Sneddon S, Ashman N, Chesser A, Cunningham J. *Oxford Handbook of Nephrology and Hypertension*. 2nd ed. London: Oxford University Press; 2014.

Sterns RH. Disorders of Plasma sodium-Causes, Consequences, and Correction. *N Engl J Med*. 2015;372:55–65.

Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function-measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med*. 2006;354:2473–2483.

Stevens PE, Levin A. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group Members. Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease: Synopsis of the Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2012 Clinical Practice Guideline. *Ann Intern Med*. 2013;158:825–830.

Taal MW, Chertow GM, Marsden PA, Skorecki K, Yu ASL, Brenner BM. *Brenner & Rector's The Kidney*. 10th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016.

Tanagho EA. Urinary Obstructive and Stasis. In: Tanagho EA, McAninch JW, eds. *Smith's General Urology*. 17th ed. New York: McGraw-Hill; 2008:166–178.

Tanagho EA, Nguyen HT. Vesicoureteral reflux. In: Tanagho EA, McAninch JW, eds. *Smith's General Urology*. 17th ed. New York: McGraw-Hill; 2008:179–192.

Turner NN, Lameire N, Goldsmith DJ, Winearls CG, Himmelfarb J, Remuzzi G. *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*. 4th ed. Oxford: University Press; 2015.

Vajdic CM, van Leeuwen MT. Cancer incidence and risk factors after solid organ transplantation. *Nat J Cancer*. 2009;125:1747–1754.

Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, Korzelius C, Schrier RW, Sterns RH, et al. Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Hyponatremia: Expert Panel Recommendations. *Am J Med*. 2013;126:S1–S42.

Wyatt RJ, Julian BA. IgA Nephropathy. *N Engl J Med*. 2013;368:2402–2414.

SECCIÓN VII

Reumatología y enfermedades sistémicas

Parte I: Reumatología
Parte II: Enfermedades sistémicas

PARTE I
Reumatología

J. M. Nolla Solé

J. Antón López
L. Arboleya Rodríguez
X. Ariza Cardenal
L. Barile Fabrís
F. J. Blanco García
J. C. Duró Pujol
D. Á. Galarza Delgado
J. González Macías
N. Guañabens Gay
X. Juanola Roura
M. Martínez-Lavín
J. M. Nolla Solé
A. Olivé Marqués
E. Pascual Gómez
M. Portela Hernández
R. Sanmartí Sala
J. Tornero Molina
M. Á. Vázquez Zaragoza

Capítulo 115: Introducción
Capítulo 116: Exploración y diagnóstico del paciente con enfermedad reumática
Capítulo 117: Artritis crónicas
Capítulo 118: Espondiloartritis
Capítulo 119: Artrosis

Capítulo 120: Infección osteoarticular
Capítulo 121: Artropatías microcristalinas
Capítulo 122: Enfermedades hereditarias del tejido conectivo
Capítulo 123: Formas misceláneas de artritis
Capítulo 124: Fibromialgia
Capítulo 125: Reumatismos de partes blandas
Capítulo 126: Dolor raquídeo
Capítulo 127: Hiperostosis anquilosante vertebral
Capítulo 128: Enfermedades óseas

115

Introducción

J.M. Nolla Solé

Las enfermedades que son competencia de la reumatología, las denominadas *enfermedades reumáticas*, constituyen un heterogéneo grupo de entidades que causan dolor e incapacidad funcional y, por ende, deterioro de la calidad de vida relacionada con la salud; algunas de ellas, además, se asocian a un incremento de la mortalidad y a una disminución de la esperanza de vida. Son trastornos que generan un importante impacto socioeconómico, dado que en su mayoría cursan de forma crónica y presentan una prevalencia elevada. En el cuadro 115-1 se expone una clasificación operativa de estas enfermedades, en la que se incluyen los procesos más frecuentes y con mayor trascendencia clínica.

Cuadro 115-1 Clasificación de las enfermedades reumáticas

- Enfermedades autoinmunes sistémicas
  - Artritis reumatoide
  - Artritis idiopática juvenil
  - Enfermedad de Still del adulto
  - Lupus eritematoso sistémico
  - Síndrome antifosfolipídico
  - Síndrome de Sjögren
  - Esclerosis sistémica
  - Enfermedad mixta del tejido conectivo
  - Síndromes de solapamiento
  - Dermatomiositis, polimiositis y otras miopatías inflamatorias idiopáticas
  - Vasculitis

- Espondiloartritis
  - Espondilitis anquilosante
  - Espondiloartritis axial no radiográfica
  - Artritis psoriásica
  - Artritis reactiva
  - Artritis asociada a enfermedad inflamatoria del intestino
  - Espondiloartritis indiferenciada
- Infección osteoarticular
  - Artritis infecciosa
  - Espondilodiscitis infecciosa
  - Osteomielitis
- Artritis microcristalinas
  - Gota
  - Enfermedad por depósito de cristales de pirofosfato cálcico
- Artrosis
  - Artrosis de los miembros
  - Espondiloartrosis
- Enfermedades hereditarias del tejido conectivo
- Reumatismos de partes blandas
- Enfermedades óseas
  - Osteoporosis
  - Osteomalacia
  - Enfermedad de Paget
  - Osteonecrosis
  - Distrofia simpático-refleja
  - Tumores
- Fibromialgia
- Otras enfermedades
  - Síndrome SAPHO
  - Reumatismo palindrómico
  - Artropatía neuropática
  - Osteoartropatía hipertrofiante
  - Sinovitis vellosonodular pigmentada
  - Hiperostosis anquilosante vertebral

En España, a partir de los datos de un estudio epidemiológico realizado por la Sociedad Española de Reumatología (estudio EPISER 2016), se conoce que, en adultos de edad superior a 20 años, la prevalencia de la artrosis lumbar es del 15,5%, la de la artrosis de rodilla del 13,9%, la de la gota del 2,5%, la de la fibromialgia del 2,4%, la de la artritis reumatoide del 0,9% y la de la artritis psoriásica del 0,6%. En Europa, a partir de diversos estudios, se ha evidenciado que un 20%-30% de los adultos sufre en algún momento de su vida dolor musculoesquelético y que las enfermedades reumáticas representan el 10%-20% del total de las consultas realizadas a los médicos de familia, así como la principal causa de incapacidad laboral. También se ha constatado que uno de cada cinco pacientes que sigue un tratamiento crónico presenta una enfermedad reumática.

Aproximación al diagnóstico del paciente con enfermedad reumática

Ante la sospecha de estar frente a una enfermedad reumática (v. cap. 116, Exploración y diagnóstico del paciente con enfermedad reumática), sentar un diagnóstico de certeza resulta absolutamente imprescindible para poner en marcha una adecuada estrategia terapéutica. En este sentido, como punto de partida del ejercicio de diagnóstico diferencial, es útil identificar cuál es la estructura del aparato locomotor que está causando el problema.

La primera decisión que se debe tomar tiene carácter dicotómico y se fundamenta en establecer si el paciente presenta o no afección articular. Si se evidencia compromiso de las articulaciones, el siguiente paso consiste en determinar si el paciente está afecto de un síndrome articular mecánico o inflamatorio.

En el síndrome articular mecánico, el dolor es de «función mecánica», es decir, aparece al iniciarse el movimiento y cede con el reposo; además, no se evidencia elevación de los parámetros que analizan la reacción de fase aguda (VSG, PCR). En el síndrome articular inflamatorio, el dolor es de «naturaleza inflamatoria», es decir, persiste en reposo y, característicamente, los reactantes de fase aguda están elevados. El mecanismo lesivo fundamental en el síndrome articular mecánico radica en la degradación del cartílago, mientras que en el síndrome articular inflamatorio la lesión esencial es la inflamación de la membrana sinovial (sinovitis, artritis).

La artrosis, la artropatía más frecuente, es la única enfermedad responsable del síndrome articular mecánico. En cambio, el número de enfermedades que pueden causar artritis es muy importante, si bien cabe considerar que muchas de ellas son extraordinariamente infrecuentes. Al realizar una aproximación al paciente con artritis suele ser suficiente contemplar cuatro grupos nosológicos: las enfermedades autoinmunes sistémicas —fundamentalmente la artritis reumatoide, el lupus eritematoso sistémico, el síndrome de Sjögren y la polimialgia reumática—, las espondiloartritis —especialmente, la espondilitis anquilosante y la artritis

psoriásica—, las artritis microcristalinas —la gota y la enfermedad por cristales de pirofosfato cálcico— y las artritis infecciosas.

Si no se evidencia compromiso de las articulaciones, hay que diferenciar si la enfermedad es consecuencia de la afección de las partes blandas periarticulares, de los huesos o de los músculos.

Las enfermedades de las partes blandas periarticulares incluyen un grupo amplio de procesos en los que se afectan estructuras que se sitúan en la vecindad de las articulaciones como los tendones, los ligamentos y las bolsas sinoviales. Suelen manifestarse en forma de síndromes dolorosos locorregionales, y las zonas corporales que se afectan con mayor frecuencia son el hombro, el codo, la cadera y la rodilla.

En el apartado de las enfermedades óseas, cabe contemplar las metabólicas, fundamentalmente la osteoporosis, y las tumorales. En cuanto a las enfermedades musculares, debe tenerse presente que buena parte de ellas se sitúan fuera de la esfera reumatológica; se incluyen aquí, esencialmente, las miopatías inflamatorias.

Esta aproximación diagnóstica basada en la estructura afecta, pragmática y útil en la práctica asistencial, excluye una entidad muy prevalente que tradicionalmente se ha asignado a la reumatología, la fibromialgia, un trastorno de sensibilización central que cursa con dolor generalizado, pero que no comporta ningún tipo de lesión estructural. El clínico debe tener presente esta circunstancia e incluir también la fibromialgia entre las enfermedades que se deben considerar en el momento de realizar el diagnóstico diferencial del paciente que consulta por dolor musculoesquelético.

Principios generales del tratamiento del paciente con enfermedad reumática

En los últimos años, con la llegada de las terapias biológicas, se ha producido una revolución en el tratamiento de las enfermedades reumáticas, especialmente de aquellas que cursan con artritis crónica. La posibilidad de interferir las señales que producen y amplifican los fenómenos inflamatorios permite atenuar de forma notoria las manifestaciones clínicas e incluso, en ocasiones, alcanzar la remisión del proceso, circunstancia que constituía una quimera hace relativamente poco tiempo.

En paralelo al desarrollo farmacológico, se ha producido un cambio notable en el paradigma del modelo de atención a los pacientes. En la actualidad, se asume sin reservas que la respuesta al tratamiento instaurado necesariamente debe medirse. Han surgido así las denominadas *medidas de desenlace* (*outcomes* en terminología anglosajona), un conjunto de variables que en cada enfermedad reumática reflejan la situación subyacente y permiten valorar de forma objetiva los resultados del tratamiento prescrito.

Además, al disponer de medidas de desenlace, es posible predefinir un objetivo (remisión o baja actividad de la enfermedad). En cada consulta, el clínico evalúa el estado del paciente y, en caso de no haberse alcanzado el objetivo preestablecido, realiza de forma sistemática ajustes o cambios en el tratamiento. Esta estrategia terapéutica, denominada *tratamiento por objetivos* (*treat to target* en terminología anglosajona), goza de gran predicamento en la práctica reumatológica actual. Para que funcione adecuadamente, se precisa que el paciente, informado acerca de la enfermedad y de su tratamiento, se implique de forma decidida en la toma de decisiones. Cabe considerar que la consecución del objetivo comporta la necesidad de contactar frecuentemente con el paciente para evaluar los logros alcanzados; este control estricto (*tight control* en terminología anglosajona) tiene especial interés en las fases iniciales de las enfermedades. A la par que se ha conseguido limitar, con los nuevos fármacos y con los cambios en el modelo de atención, la actividad de las

enfermedades reumáticas inflamatorias, ha aumentado claramente la concienciación sobre los procesos comórbidos que se asocian a ellas. Se considera ahora de forma unánime que el clínico debe prestar especial atención al control de las infecciones, de la osteoporosis y de los trastornos cardiovasculares, ya que estas comorbilidades determinan buena parte de la morbimortalidad que comportan las artropatías inflamatorias de naturaleza crónica. Asimismo, cada vez más arraiga la idea de que también debe valorarse la presencia de trastornos que como la fatiga, las disfunciones sexuales o la depresión distorsionan de forma acentuada la calidad de vida relacionada con la salud del paciente.

Bibliografía especial

Aslam F, Khan NA. Tools for the Assessment of Comorbidity Burden in Rheumatoid Arthritis. *Front Med (Lausanne)*. 2018;5:39.

Pincus T, Castrejón I. Evidence that the strategy is more important than the agent to treat rheumatoid arthritis. Data from clinical trials of combinations of non-biologic DMARDs, with protocol-driven intensification of therapy for tight control or treat-to-target. *Bull Hosp Jt Dis*. 2013;71(Suppl 1):S33–40.

Seoane-Mato D, Sánchez-Piedra C, Díaz-González F, Bustabad S. on behalf of EPISER 2016 working group Prevalence of rheumatic diseases in adult population in Spain. EPISER 2016 study. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(suppl):A535.

Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR, Bykerk V, Dougados M, Emery P, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:3–15.

116

Exploración y diagnóstico del paciente con enfermedad reumática

J.M. Nolla Solé

Ante la sospecha de estar frente a una enfermedad reumática, con relativa frecuencia es posible basar una hipótesis diagnóstica ya en el primer contacto con el enfermo, conjugando la información aportada por la anamnesis, la exploración física y las exploraciones complementarias.

Anamnesis

Se hará un especial énfasis en las manifestaciones musculoesqueléticas. El dolor es el síntoma principal de consulta. Los demás síntomas y signos son casi siempre manifestaciones acompañantes. La presencia de clínica constitucional y de manifestaciones de otros aparatos y sistemas suele indicar la existencia de una enfermedad autoinmune sistémica.

Dolor articular

El primer aspecto a considerar es el de su localización, ya que no siempre existe una correspondencia topográfica entre la zona en que el paciente percibe el dolor y la proyección cutánea de las estructuras afectadas. Las articulaciones de situación profunda pueden proyectar el dolor hacia zonas alejadas en sentido distal («dolor referido»).

El segundo aspecto a tener en cuenta es su relación con el movimiento. En la artrosis el dolor cede (o disminuye de forma muy acentuada) con el reposo y se exacerba al iniciar el movimiento (dolor «de función mecánica»). En las artritis el dolor es continuo, es decir, persiste en reposo («dolor inflamatorio»).

En las tendonitis y en las bursitis el dolor es continuo, aunque se exacerba con los movimientos de la zona afectada, y muy localizado. En la fibromialgia, el dolor es difuso.

Tumefacción

Constituye el aumento del volumen de una articulación como consecuencia del engrosamiento de la formación capsulosinovial o de la acumulación de líquido intraarticular.

Derrame articular

Es la situación en la que el líquido intraarticular alcanza una cantidad suficiente como para que sea detectable con la exploración.

Deformación

Es toda alteración de la forma de una articulación como consecuencia de variaciones en su volumen o en la posición respectiva de los elementos óseos.

Eritema

Es el enrojecimiento («rubor») de la región cutánea que cubre una articulación; indica la existencia de una sinovitis intensa con participación del tejido subcutáneo periarticular. Es propio de las artritis infecciosas y de las microcristalinas. En ocasiones, el eritema puede reflejar sólo la existencia de enfermedad, inflamatoria o infecciosa, de la piel y del tejido subcutáneo.

Aumento local del calor

Es otro signo de inflamación. No obstante, ligeros incrementos locales de la temperatura pueden observarse también en la artrosis.

Rigidez matutina

Es una sensación de engrosamiento y torpeza en distintas regiones articulares, pero esencialmente en las manos, que se nota al despertar por la mañana y persiste durante minutos o, incluso, horas. Es muy frecuente en la artritis reumatoide (AR).

Alteración de la movilidad

La disminución de la movilidad pasiva es un signo de afección articular. A la ausencia total de movimiento se la denomina *anquilosis;* aparece como consecuencia de la fusión de los elementos óseos de una articulación.

Ruido articular

En determinadas situaciones los movimientos articulares, habitualmente silenciosos, pueden provocar ruidos. Los *chasquidos* son ruidos de tono

alto, de breve duración y que aparecen una sola vez por movimiento; suelen producirse porque un tendón se engancha y se suelta bruscamente. Los *crujidos* son ruidos de tono más bajo y múltiples en cada movimiento; son frecuentes en la artrosis.

Parestesias

Su presencia suele indicar la existencia de un atrapamiento nervioso (síndrome del túnel carpiano, síndrome del túnel tarsiano) o bien una radiculalgia.

Debilidad

Traduce la existencia de pérdida de fuerza por afección muscular. Debe diferenciarse de la astenia.

Exploración física del aparato locomotor

Debe llevarse a cabo una exploración física general de forma sistematizada, con especial énfasis en el aparato locomotor. Aunque el paciente refiera síntomas localizados en una sola articulación deben explorarse todas.

Fases de la exploración

La exploración del aparato locomotor debe integrarse en la exploración general. Es útil realizar la exploración del aparato locomotor en fases sucesivas con el paciente en tres posiciones distintas.

En bipedestación

Se buscan alteraciones de la estática vertebral (escoliosis, cifosis) y de las extremidades inferiores *(genu valgo, genu varo)*, y se inspeccionan los pies *(hallux valgus)*. También se explora la movilidad de la columna lumbar y se observa si existen alteraciones en la marcha.

En posición de sentado

Se examina sucesivamente la columna cervical, las articulaciones temporomandibulares, los hombros, la columna dorsal, los codos, las muñecas, las manos, los tobillos y los pies.

En decúbito

Con el paciente en decúbito supino se exploran las articulaciones sacroilíacas, las caderas (maniobras del plano anterior) y las rodillas. Con el paciente en decúbito prono se evalúa el dolor a la presión de las apófisis espinosas dorsales y lumbares, y se efectúan las maniobras del plano posterior de las caderas.

Técnica de exploración

En cada articulación se investiga la presencia de tumefacción, deformación, derrame o dolor a la presión. También se evalúan la movilidad pasiva y la contrarresistencia de la articulación, la presencia de dolor al movimiento y la fuerza muscular.

Exploraciones complementarias

Estudio del líquido sinovial

El estudio de las características del líquido sinovial tiene gran interés en el diagnóstico de las artropatías. De forma prácticamente sistemática, debe practicarse: a) una evaluación macroscópica, con la consideración de la cantidad obtenida, el color y el grado de transparencia y de viscosidad; b) un análisis microbiológico, mediante cultivo del líquido articular en medios adecuados para microorganismos piógenos y, en determinados casos, para *Mycobacterium tuberculosis*, y practicar, además, tinciones (Gram y Ziehl-Neelsen) cuando la sospecha de infección sea alta; c) un estudio cristalográfico, que incluya cuanto menos la detección de cristales de ácido úrico y de pirofosfato cálcico, y d) un recuento celular, que permitirá clasificar los líquidos obtenidos en tres categorías: tipo I, si el recuento leucocitario es inferior a 2.000/μL (2×10^9/L) y el porcentaje de polinucleares inferior al 25%, que es propio de la artrosis; tipo II, si el recuento leucocitario se sitúa entre 2.000/μL (2×10^9/L) y 50.000/μL (50×10^9/L) y el porcentaje de polinucleares superior al 50%, que es propio de las artropatías inflamatorias, y tipo III, si el recuento leucocitario es superior a 50.000/μL (50×10^9/L) y el porcentaje de polinucleares superior al 75%, que es propio de las artritis infecciosas.

Análisis de sangre

Cabe distinguir dos tipos: las inespecíficas y las específicas. Las primeras engloban todos aquellos exámenes útiles para poner de manifiesto la existencia de un proceso inflamatorio y monitorizar su evolución, pero que no sirven para precisar su naturaleza; evalúan la «reacción de fase aguda». Las específicas son aquellas cuya positividad tiene, hasta cierto punto, valor para reconocer la presencia de una enfermedad determinada.

Pruebas inespecíficas

La *VSG* es una prueba con la que se evalúa de forma indirecta la concentración de las proteínas de fase aguda (PCR, fibrinógeno y la proteína amiloide sérica A, entre otras). Depende de la agregabilidad entre los hematíes, que es mayor cuando aumenta la concentración plasmática de proteínas de fase aguda.

La *PCR* es una gammaglobulina que debe su nombre a la capacidad de precipitar con el polisacárido C del neumococo. Su detección sérica es una medida directa de la reacción de fase aguda.

Pruebas específicas

Factores reumatoides

Son autoanticuerpos dirigidos contra el fragmento Fc de la inmunoglobulina G (IgG). Habitualmente son anticuerpos de clase IgM, aunque pueden detectarse isotipos IgG e IgA. Son característicos de la AR, se observan en un 70%-90% de los pacientes. No obstante, con frecuencia menor se detectan en individuos sanos (la prevalencia aumenta con la edad), en pacientes con otras enfermedades autoinmunes sistémicas, como el síndrome de Sjögren, o el LES, e incluso en pacientes afectos de infecciones, neoplasias o enfermedades pulmonares y hepáticas.

Anticuerpos antipéptidos citrulinados cíclicos

Los anticuerpos antipéptidos citrulinados cíclicos (Anti-PCC o ACPA) son anticuerpos frente a las proteínas citrulinadas, denominadas así porque contienen citrulina, aminoácido sintetizado a partir de la arginina, mediante la acción de la peptidil arginina desaminasa (PAD).

Se observan en el 60%-80% de los pacientes con AR y son muy específicos (91%-98%). La detección de los anti-PCC es muy útil a la hora de establecer un diagnóstico de certeza de AR en los pacientes que presentan una poliartritis de inicio reciente.

Anticuerpos antinucleares

Son anticuerpos dirigidos contra autoantígenos localizados en el núcleo celular. Son positivos en el 95%-100% de los pacientes con LES. Con frecuencias variables se observan en pacientes afectos de síndrome de

Sjögren, esclerosis sistémica, enfermedad mixta del tejido conectivo o AR. Pueden aparecer también en pacientes con enfermedades hepáticas, infecciosas o neoplásicas, e, incluso, en individuos sanos.

HLA-B27

La utilidad de la determinación de este antígeno de histocompatibilidad radica en que su presencia se asocia con las espondiloartritis. No obstante, debe tenerse presente que su prevalencia en la población sana se sitúa en un 5%-10%.

Pruebas de imagen

Estudio radiográfico

Constituye un elemento diagnóstico de gran ayuda, siempre que la información que aporta sea valorada en su justa medida. Nunca debe establecerse un diagnóstico en virtud de una imagen determinada; es necesario subordinar los datos radiológicos al juicio clínico. Además, hay que recordar que una exploración radiológica normal no descarta la existencia de una enfermedad articular. Hay entidades que cursan con una expresividad radiológica mínima. En las demás, siempre existe un período de latencia entre el comienzo de las manifestaciones clínicas y la aparición de los primeros signos radiográficos.

Cuando sea posible se realizarán proyecciones de frente y de perfil. Asimismo, es conveniente practicar un estudio bilateral en las articulaciones simétricas. La lectura de las radiografías debe ser sistemática. Deben evaluarse los bordes de la superficie articular, la posición respectiva de los segmentos óseos, la amplitud de la interlínea y las partes blandas periarticulares.

Ecografía

Es la técnica de elección en la valoración de la patología localizada de las partes blandas (tendonitis, bursitis). Sirve también para confirmar la existencia de derrame en articulaciones profundas y para evidenciar la existencia de erosiones, antes de que puedan detectarse mediante radiografías. Resulta también útil para confirmar o descartar la presencia de

inflamación sinovial en aquellas circunstancias en que existen dudas tras practicar la exploración física. Esta técnica ha arraigado enormemente en la práctica asistencial de la reumatología. A la cabecera del paciente, el clínico contrasta mediante la ecografía, los datos obtenidos con la anamnesis y la exploración física.

Tomografía computarizada

Es especialmente útil en la evaluación de las enfermedades de la columna (discopatías, estenosis de canal medular, tumores, infecciones).

Resonancia magnética

Su ventaja radica en la gran resolución de imagen que proporciona. Es útil en los mismos procesos que la TC y, además, en el estudio de las lesiones internas de las articulaciones, en las osteonecrosis y en las enfermedades de las partes blandas.

Gammagrafía ósea

Se utiliza habitualmente como isótopo el ^{99m}Tc. Permite detectar lesiones antes de que sean evidentes con la radiografía. Presenta el inconveniente de su inespecificidad.

Densitometría ósea

Permite evaluar de forma objetiva el estado de la densidad mineral ósea.

Electromiografía y electrografía

Constituyen un conjunto de pruebas de electrodiagnóstico neurológico que se utilizan para obtener una información cuantificada de la función motora y sensitiva. Son muy útiles para objetivar la presencia de una miopatía o de una neuropatía periférica.

Artroscopia

Permite explorar directamente las estructuras internas de la articulación. Con la generalización de la RM ha quedado un tanto relegada como técnica

de diagnóstico.

Biopsia sinovial

Se recurre a esta técnica cuando con las manifestaciones clínicas y con las exploraciones complementarias comentadas con anterioridad sea imposible sentar un diagnóstico. Su utilidad esencial radica en el diagnóstico etiológico de las artritis infecciosas.

Diagnóstico del paciente con enfermedad reumática

Aproximación inicial

En una primera aproximación el clínico debe investigar si el paciente presenta una enfermedad articular o si, en cambio, presenta una enfermedad que afecta a las partes blandas del esqueleto, a los músculos o a los huesos. Asimismo, especialmente cuando el paciente refiera dolor musculoesquelético generalizado, debe contemplar la posibilidad de estar frente a una fibromialgia.

En la práctica clínica, las entidades que se presentan con mayor frecuencia son las enfermedades articulares, los reumatismos de partes blandas y la fibromialgia. Establecer una diferencia entre ellas no suele comportar excesivos problemas. Asimismo, tampoco suele resultar difícil discernir si el paciente presenta una artrosis o una artropatía inflamatoria. La dificultad suele radicar en establecer un diagnóstico de certeza entre las diversas enfermedades que pueden cursar con artritis.

Diagnóstico diferencial del paciente con artritis

La lista de enfermedades que causan artritis es muy amplia, aunque ello no debe desalentar, ya que un gran número de entidades tienen una prevalencia muy baja. El diagnóstico diferencial del paciente con artritis es más fácil si se establece en términos de grupos nosológicos. Así, es útil dividir las afecciones articulares inflamatorias en artritis infecciosas, artritis microcristalinas, espondiloartritis y enfermedades difusas del tejido conectivo.

Valor de los datos proporcionados por la anamnesis

La edad de los pacientes ayuda en el proceso diagnóstico. Cuando un niño o un adolescente presentan una artritis, en general se trata de una artritis

idiopática juvenil. La artritis por depósito de cristales de pirofosfato cálcico y la polimialgia reumática son propias del paciente de edad avanzada.

Las enfermedades autoinmunes sistémicas afectan preferentemente a las mujeres. La gota interesa sobre todo a varones adultos y es excepcional en mujeres premenopáusicas.

Las características del comienzo de los síntomas son un dato orientativo. Las artritis microcristalinas y las artritis infecciosas, en especial las inducidas por microorganismos piógenos, suelen tener un inicio brusco, y las enfermedades autoinmunes sistémicas y las espondiloartritis presentan en general un comienzo insidioso.

Deben recogerse los antecedentes familiares. Es muy importante la existencia de psoriasis, así como datos que sugieran agregación familiar en torno a las espondiloartritis. Hay que conocer si el paciente tiene hábitos tóxicos, padece alguna enfermedad o sigue algún tratamiento que pueda determinar inmunodepresión y predisponer a la aparición de una artritis infecciosa.

Se indagará específicamente si ha sufrido con anterioridad episodios similares al que motiva la consulta. Una historia personal de episodios autolimitados de artritis sugiere la existencia de una artropatía por microcristales.

Es preciso conocer las manifestaciones clínicas que precedieron a la artritis, las circunstancias que supuestamente la desencadenaron y los síntomas extraarticulares que la acompañaron. Así, el antecedente de diarrea o uretritis sugiere una artritis reactiva; si la diarrea se acompaña de productos patológicos, cabe pensar en la artropatía asociada a la enfermedad inflamatoria del intestino. No es excepcional que un episodio de artritis gotosa ocurra después de un traumatismo o en el transcurso de un ingreso hospitalario por una intervención quirúrgica. La existencia del fenómeno de Raynaud orienta hacia la posibilidad de que se trate de una enfermedad autoinmune sistémica. La coexistencia de una artropatía inflamatoria de distribución rizomélica y cefalea sugiere arteritis de células gigantes. La asociación de una artropatía inflamatoria con xerostomía o xeroftalmia, síndrome de Sjögren.

Valor de los datos proporcionados por la exploración física

Manifestaciones articulares

Patrón de afección articular

Las artritis infecciosas y las microcristalinas se manifiestan fundamentalmente como monoartritis. En las espondiloartritis suele existir un patrón de afección oligoarticular y asimétrico. Las enfermedades difusas del tejido conectivo causan por lo general una poliartritis simétrica.

La afección del esqueleto axial orienta hacia la existencia de una espondiloartritis. En la AR y el LES suelen afectarse, al inicio, las pequeñas articulaciones de las manos y de los pies. En la gota, la artritis se localiza preferentemente en las articulaciones de las extremidades inferiores, en especial en la primera metatarsofalángica. La artritis infecciosa suele comprometer las grandes articulaciones.

La presencia de una dactilitis o «dedo en salchicha» (tumefacción difusa de un dedo de la mano o del pie) es una manifestación muy característica de las espondiloartritis, en especial de la artritis psoriásica.

Eritema periarticular

La presencia de eritema periarticular debe sugerir la existencia de una artritis infecciosa; las artritis microcristalinas, en especial la gota, también pueden asociarse a eritema. Por otro lado, las artritis infecciosas no siempre determinan eritema; de hecho, en las artritis infecciosas de evolución habitualmente subaguda, como las tuberculosas, brucelares y fúngicas, su hallazgo es infrecuente. Incluso en las infecciones por microorganismos piógenos no siempre está presente este signo.

Manifestaciones extraarticulares

Manifestaciones generales

La existencia de fiebre debe orientar hacia una artritis infecciosa. Cabe considerar que también puede constatarse fiebre, por lo general bien tolerada, en las artritis microcristalinas y en algunas enfermedades

autoinmunes sistémicas, fundamentalmente en el LES y en las vasculitis. La ausencia de fiebre no permite descartar sistemáticamente la existencia de una artritis infecciosa.

En las enfermedades autoinmunes sistémicas y en las artritis infecciosas, con relativa frecuencia se constata astenia, anorexia y pérdida ponderal; si estas manifestaciones son muy acusadas, cabe considerar la posibilidad de una artropatía paraneoplásica.

Manifestaciones cutáneo-mucosas

En un amplio abanico de enfermedades reumáticas inflamatorias pueden observarse lesiones cutáneas o mucosas. En ocasiones, estas manifestaciones extraarticulares son claves para el diagnóstico.

La exploración debe ser minuciosa. Debe incluir los pliegues submamarios y el interglúteo, la región umbilical y las uñas, puesto que estas zonas también se afectan en la psoriasis. Deben evaluarse los pulpejos de los dedos, donde pueden existir lesiones isquémicas sugestivas de vasculitis, y las palmas y las plantas, donde pueden observarse manifestaciones de psoriasis o la queratodermia blenorrágica propia de las artritis reactivas.

La presencia de ulceraciones en la cavidad oral es sugestiva de LES o de enfermedad de Behçet; también pueden observarse úlceras bucales, generalmente indoloras, en las espondiloartritis.

Ante determinadas presunciones diagnósticas se explorará la región genital. En el glande se manifiestan lesiones propias de las artritis reactivas. La evidencia de exudado uretral sugiere artritis reactiva y, en menor medida, artritis gonocócica. Las úlceras escrotales o vulvares son características de la enfermedad de Behçet.

Algunas lesiones cutáneas son prácticamente diagnósticas: el eritema malar del LES y el eritema en heliotropo de la dermatomiositis. En ocasiones las lesiones son más inespecíficas, pero, evaluadas en un contexto global, tienen utilidad diagnóstica. Destacan el exantema evanescente que acompaña a los accesos febriles en la enfermedad de Still o el eritema nudoso que aparece en la enfermedad de Behçet, sarcoidosis y artropatía asociada a la enfermedad inflamatoria del intestino.

La búsqueda de nódulos en las zonas de roce ha de ser sistemática. Sugieren fundamentalmente AR. En ocasiones son prácticamente indistinguibles de los tofos gotosos; estos, por lo general, se localizan también en el cartílago del hélix de la oreja.

Manifestaciones oculares

Muchas enfermedades reumáticas inflamatorias pueden cursar con enrojecimiento ocular. Las espondiloartritis, la enfermedad de Behçet, la artritis idiopática juvenil y la sarcoidosis originan uveítis. Puede observarse una conjuntivitis en la AR, el síndrome de Sjögren y en las espondiloartritis.

Otras manifestaciones extraarticulares

Si se comprueba un derrame pleural o pericárdico se deben considerar fundamentalmente el LES y la AR.

La constatación de alteraciones en la exploración física que sugieran un compromiso del sistema nervioso periférico orienta hacia una enfermedad autoinmune sistémica. Las neuropatías por atrapamiento, en especial el síndrome del túnel carpiano, están presentes en la AR y en el LES; la mononeuritis múltiple es característica de las vasculitis. La evidencia de alteraciones que sugieran compromiso del sistema nervioso central reduce el diagnóstico diferencial a las enfermedades autoinmunes sistémicas.

En el síndrome de Sjögren pueden observarse tumefacciones de la glándula parótida y de las glándulas lagrimales.

Valor de los datos proporcionados por las exploraciones complementarias

Estudios analíticos

El estudio analítico básico aportará información inespecífica pero útil. El hallazgo de anemia, leucopenia o trombocitopenia sugiere enfermedad autoinmune sistémica, fundamentalmente LES. La VSG estará, por lo general, aumentada, aunque no debe descartarse la presencia de una artritis si es normal. La hiperuricemia orienta hacia la existencia de gota, pero no

permite establecer un diagnóstico definitivo. Si se constata proteinuria a la vez que poliartritis de inicio, el diagnóstico más probable es el de LES.

En caso de sospecharse una espondiloartritis se determinará el HLA-B27, que tendrá únicamente un valor orientativo. Si se presume una artritis reactiva, será útil realizar estudios serológicos.

Si se sospecha una enfermedad autoinmune sistémica, bastará en la mayoría de los casos determinar inicialmente el factor reumatoide, los anti-PCC y los anticuerpos antinucleares. Los restantes parámetros inmunológicos se realizarán en virtud de esta aproximación inicial.

Pruebas de imagen

La presencia de calcificaciones en los meniscos de la rodilla, en la sínfisis pubiana y en el ligamento triangular del carpo es propia de la enfermedad por depósito de cristales de pirofosfato cálcico. En la AR pueden observarse erosiones, especialmente en las pequeñas articulaciones de las manos y de los pies, ya en los primeros meses de evolución. La observación de una rápida disminución de la interlínea articular junto con destrucción ósea sugiere artritis infecciosa.

Si se sospecha una espondiloartritis es útil practicar una radiografía de pelvis con la finalidad de visualizar si existen alteraciones sugestivas de sacroilitis. Si se estima que el paciente está en las fases iniciales de la enfermedad, se practicará una RM.

Según la sospecha diagnóstica que se haya establecido, se considerará la práctica de una radiografía de tórax. La rentabilidad es especialmente alta en las enfermedades autoinmunes sistémicas.

Bibliografía especial

Hernández JL, Casademont J, Nolla JM. Manifestaciones clínicas del aparato locomotor. In: García Conde J, Merino Sánchez J, González Macías J, eds. *Patología General*. Madrid: Marbán Libros; 2015:839–844.

Rassner U. Pearls and Pitfalls of Spine Imaging. *Radiol Clin North Am*. 2019;57:233–255.

Rubin DA. MRI and ultrasound of the hands and wrists in rheumatoid arthritis. I. Imaging findings. *Skeletal Radiol*. 2019;48:677–695.

Waits JB. Rational use of laboratory testing in the initial evaluation of soft tissue and joint complaints. *Prim Care*. 2010;37:673–689.

117

Artritis crónicas

R. Sanmartí Sala

J. Antón López

A. Olivé Marqués

Artritis reumatoide

R. Sanmartí Sala

Concepto

La artritis reumatoide (AR) es una forma de poliartritis crónica que se caracteriza por una inflamación sinovial (sinovitis) persistente con tendencia a la destrucción y deformidad articular. La AR tiene un curso persistente y puede producir diferentes grados de discapacidad con pérdida de la calidad de vida y un incremento de la mortalidad. Su etiología es desconocida y en su patogenia intervienen mecanismos que alteran la respuesta inmune. Se clasifica dentro de las enfermedades inmunomediadas en las que la diana principal son las articulaciones sinoviales, aunque el proceso inflamatorio puede afectar diversos órganos (enfermedad reumatoide).

Epidemiología

Es la forma de poliartritis crónica más frecuente con mayor impacto sociosanitario. Afecta a población de todas las razas y tiene una distribución universal. Su prevalencia en la población adulta es del 0,5%-1%. En un reciente estudio epidemiológico español (estudio EPISER) la prevalencia fue del 0,8%. Se han observado frecuencias más elevadas en algunas poblaciones nativas norteamericanas. Su incidencia anual es de 8 a 50 nuevos casos por 100.000 habitantes con diferencias notables en función de la población y los criterios diagnósticos utilizados. Afecta más al sexo femenino, con una relación mujer:hombre de 3:1. Puede iniciarse en cualquier época de la vida, siendo su pico máximo de incidencia entre los 30 y 60 años.

Etiopatogenia

Se desconoce la etiología de la enfermedad, pero se sabe que existen factores genéticos y ambientales que aumentan el riesgo de desarrollarla.

Factores genéticos

La gran mayoría de los casos de AR son esporádicos (más del 90% de los pacientes no tienen familiares de primer grado afectos de esta enfermedad), pero se conocen diferentes factores genéticos de predisposición. Se estima que el componente genético contribuye en un 60% a la susceptibilidad a la enfermedad. Dentro de los genes estudiados, los de mayor predisposición serían los genes HLA del sistema mayor de histocompatibilidad y, en especial, el alelo de clase II HLA-DRB1*04. En poblaciones del área mediterránea la asociación con este alelo no es tan relevante, habiéndose descrito otros alelos asociados como DRB1*01 o 10. Estos alelos comparten con HLA-DRB1*04 la codificación de las mismas secuencias peptídicas (QKRAA) en la tercera región hipervariable de la cadena β de la molécula HLA, lugar en el que se produce el reconocimiento del péptido entre la célula presentadora de antígeno y el linfocito T (es el denominado epítopo reumatoide o compartido), lo que explicaría su asociación con la AR. Los pacientes portadores de HLA-DRB1*04 y, especialmente, en estado homocigoto tendrían una enfermedad más grave. A pesar de que los genes HLA son los que confieren mayor susceptibilidad a la AR, se cree que sólo contribuyen en un 30%-40% al componente genético de la enfermedad. Diversos estudios ponen de manifiesto que la asociación entre HLA-DRB1*04 y AR se observaría únicamente en las formas con autoanticuerpos positivos, factor reumatoide y anticuerpos antipéptidos citrulinados, pero no en las formas seronegativas donde participarían otros genes HLA como HLA-DRB1*03. Más recientemente se han identificado otros factores genéticos de susceptibilidad, aunque de menos relevancia que los genes HLA, siendo el PTPN22 *(protein tyrosine phosphatase, non-receptor type)* el más importante. Otros genes implicados son STAT4 *(signal transducer and activation of transcription 4)* y PADI4 *(peptidyl arginine deiminase, type 4).*

Factores ambientales

El tabaco es el factor ambiental más conocido implicado en la predisposición a la enfermedad. Se asocia principalmente a la AR con presencia de anticuerpos antipéptidos citrulinados, habiéndose descrito una interacción con el sistema HLA, de tal manera que los pacientes fumadores

y portadores de HLA-DRB1*04 tendrían un mayor riesgo de desarrollar la enfermedad. El riesgo en fumadores se incrementa en función de la cantidad y la duración del hábito tabáquico. Se han implicado también otros factores ambientales, especialmente de naturaleza infecciosa vírica (parvovirus humano B19, virus de Epstein-Barr) o bacteriana *(Proteus mirabilis),* aunque con resultados inconsistentes. Diversos estudios recientes incriminan a la bacteria *Porphyromona gingivalis,* uno de los agentes causales de la periodontitis crónica, en el desarrollo de la enfermedad; de hecho, se ha demostrado que los pacientes con AR presentan una mayor prevalencia de periodontitis crónica. Esta bacteria posee como característica única una enzima (la peptidil arginina deaminasa) capaz de citrulinar proteínas, lo que favorecería el desarrollo de autoanticuerpos en sujetos genéticamente predispuestos. De forma interesante se conoce que el tabaco puede también citrulinar proteínas. Otros factores de predisposición serían la obesidad, los factores hormonales y la microbiota.

Patogenia

En el desarrollo de la AR se ha incriminado la interacción entre genética y ambiente que conduciría a una activación anómala de los linfocitos T, que se cree que son las células más implicadas en la fase inicial de la enfermedad, con la posterior participación de las células B con la producción de autoanticuerpos y células del sistema inmune innato como macrófagos, mastocitos y células dendríticas. Estas células, a través de la producción de diferentes proteínas (especialmente, las citocinas TNF-α e interleuquina 6), serían las responsables de la sinovitis crónica y la lesión del cartílago y hueso subcondral, junto con otras sustancias como las metaloproteasas.

Los pacientes con AR tienen ya alteraciones autoinmunes, como la presencia en sangre de factor reumatoide y especialmente anticuerpos contra péptidos citrulinados, antes de la aparición de la sintomatología clínica en forma de artritis. A esta fase de autoinmunidad sistémica la predeciría una fase de fenómenos autoinmunes locales que se cree que tendrían lugar en las mucosas (oral, pulmón) o los ganglios linfáticos, donde se produciría el estímulo antigénico que iniciaría la respuesta inmune

anómala. No obstante, la AR es una enfermedad articular y se desconoce cómo sería la transición de esta fase de autoinmunidad sistémica a la aparición de artritis clínica. Los anticuerpos contra péptidos citrulinados y otros autoanticuerpos como el factor reumatoide no serían capaces de originar una inflamación articular *per se* y sería obligatoria una segunda señal *(second hit)* que explicaría por qué la inflamación se produce básicamente en las articulaciones y no en otros órganos o sistemas. Esta segunda señal podrían ser factores vasculares, microtraumáticos o incluso infecciones transitorias que podrían conllevar la formación de inmunocomplejos en la articulación y el inicio de la cascada inflamatoria.

Anatomía patológica

La membrana sinovial que recubre la cara interna de las articulaciones diartrodiales (sinoviales) es el blanco del proceso inflamatorio en la AR. La lesión característica de la AR es la sinovitis crónica que en función de la fase evolutiva de la enfermedad puede acabar afectando al cartílago articular y al hueso subcondral provocando diferentes grados de destrucción articular. La membrana sinovial es un tejido mesenquimal en el que se incluyen macrófagos (sinoviocitos tipo A) y fibroblastos (sinoviocitos tipo B). La histopatología de la AR se caracteriza por un crecimiento hiperplásico de la membrana sinovial, que se organiza en múltiples capas junto con un intenso infiltrado inflamatorio por células de estirpe mieloide y linfoide en el estroma o *sublining* y formación de nuevos vasos sanguíneos (neoangiogénesis). Las células predominantes son macrófagos, linfocitos T y B y también células dendríticas y mastocitos. Estas células se organizan en algunos casos en estructuras que asemejan folículos linfoides, fenómeno que se conoce como neolinfogénesis, que es muy característico aunque no patognomónico de esta enfermedad.

La proliferación de los sinoviocitos de estirpe fibroblástica en la sinovial reumatoide forma un frente invasivo que invade el cartílago y hueso subcondral, que se denomina *pannus*. En el borde de la invasión y donde tiene lugar la típica erosión del hueso subcondral característica de esta enfermedad, se observan células multinucleadas que son osteoclastos. Estas células producen múltiples sustancias que son responsables de la

destrucción de la articulación degradando el cartílago y el hueso subcondral.

Cuadro clínico

Las manifestaciones clínicas de la AR se producen básicamente a nivel articular, en forma de dolor de naturaleza inflamatoria (empeoramiento con el reposo y típicamente dolor nocturno), tumefacción y rigidez matutina. En fases más avanzadas aparece la deformidad articular. Muchos pacientes presentan, además, síntomas generales como astenia; en un porcentaje variable de casos se producen manifestaciones extraarticulares.

Manifestaciones articulares

Artritis reumatoide de inicio

La AR puede afectar a prácticamente todas las articulaciones sinoviales (diartrodiales) del organismo, aunque tiene especial predilección por las pequeñas articulaciones de manos y pies, que suele representar la forma de inicio en la mayoría de los casos. En ocasiones, el inicio de la enfermedad es relativamente agudo con afección simultánea de múltiples articulaciones, pero es frecuente que se vaya instaurando de forma progresiva con un patrón aditivo en el que van comprometiéndose nuevos grupos articulares sin que remitan los inicialmente afectos. Las articulaciones de manos (metacarpofalángicas, interfalángicas proximales), muñecas y pies (metatarsofalángicas) son las que se afectan con mayor frecuencia al inicio de la enfermedad. La metatarsalgia puede ser el síntoma principal en algunos pacientes. También se afectan con frecuencia articulaciones grandes, como hombros, caderas, rodillas, tobillos o codos. Es habitual la presencia de tendosinovitis, especialmente en tendones extensores o flexores del carpo, que puede ocasionar un síndrome del túnel carpiano, y de flexores de los dedos. El patrón de afección articular suele ser simétrico con afectación bilateral de los distintos grupos articulares. Es muy característica la rigidez matutina que suele durar más de 1 h cuando la enfermedad está activa. En un 15%-20% de los casos los pacientes presentan una historia de artritis intermitente de corta duración denominada reumatismo palindrómico antes de configurar el cuadro clínico de la AR (v.

cap. 123, Formas misceláneas de artritis). En personas de edad avanzada el debut puede ser agudo simulando una polimialgia reumática. Mucho más raramente la primera manifestación es extraarticular, en forma de serositis o neumopatía intersticial.

Es también frecuente que en las fases iniciales de la enfermedad los pacientes presenten un cuadro clínico con artritis, muchas veces oligoarticular o asimétrico y que no cumpla los criterios actualmente vigentes de la enfermedad, son las denominadas *artritis indiferenciadas*. Finalmente se diagnostica AR en aproximadamente un 30% de las artritis indiferenciadas. Con relativa frecuencia, se observan pacientes con poliartralgias, de naturaleza y distribución inflamatoria (afección de pequeñas articulaciones de manos con rigidez matutina), pero sin evidencia de tumefacción articular (lo que se denomina *artralgia inflamatoria*). En algunos de estos pacientes se detectan autoanticuerpos, especialmente anticuerpos antipéptidos citrulinados. Estudios recientes confirman que aproximadamente la mitad de estos casos a medio plazo (2-3 años) acabarán desarrollando el cuadro completo de la AR (es la denominada *preartritis reumatoide*).

Artritis reumatoide establecida

En fases más avanzadas de la enfermedad se observa la presencia de tumefacción articular debida a la proliferación sinovial y/o al derrame articular con limitación de la movilidad de las articulaciones. No obstante, puede evolucionar de forma muy variable de un paciente a otro produciéndose a la larga, si no se controla la enfermedad, diferentes grados de deformidad articular y la consiguiente hipotrofia muscular. Con la estrategia de tratamiento actual estas deformidades, aunque presentes en algunos pacientes, son cada vez menos frecuentes.

En las manos las deformidades características son los dedos en cuello de cisne o en ojal, el pulgar en Z y la desviación cubital («mano en ráfaga») de los dedos (fig. 117-1). En el carpo puede aparecer una deformidad en flexión y es característica la luxación dorsal de la estiloides cubital. La rotura de los tendones extensores del 4.° y 5.° dedo de la mano es característica de casos muy evolucionados con afección importante del carpo. En los pies, por el compromiso de las articulaciones

metatarsofalángicas, se puede producir una deformidad característica («pie triangular») que puede ser muy incapacitante al dificultar la deambulación. En el curso evolutivo pueden afectarse articulaciones de tamaño mediano o grande. Una de las más frecuentes es la rodilla, con presencia de derrame articular y que a veces se acompaña de quiste poplíteo (quiste de Baker) que puede romperse y dar un cuadro de dolor y tumefacción en pantorrilla que puede simular una flebitis (síndrome seudotromboflebítico). La afección de la cadera es también frecuente y puede ocasionar una incapacidad funcional manifiesta. La AR no afecta el esqueleto axial, a excepción de la región cervical, siendo una de las complicaciones más temidas la luxación atloaxoidea que puede causar una mielopatía grave.

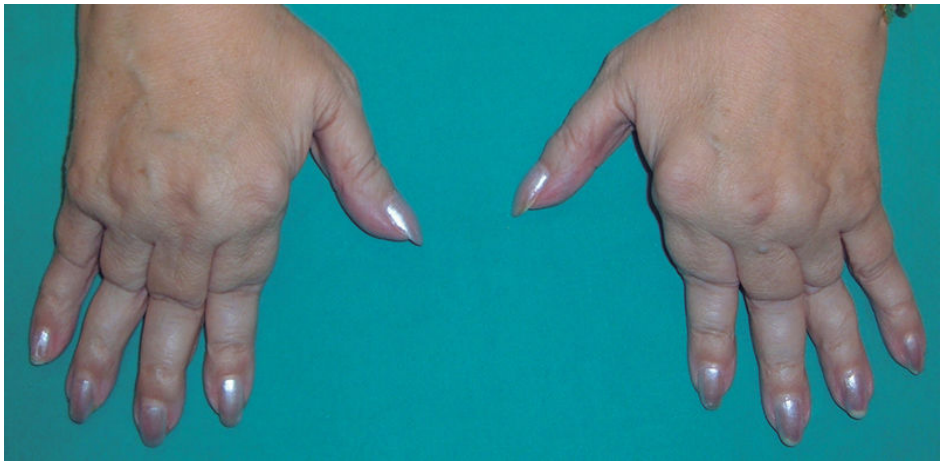


FIGURA 117-1 Imagen de AR evolucionada con poliartritis simétrica, desviación cubital y dedos en cuello de cisne.

Manifestaciones extraarticulares

Nódulos reumatoides

Se localizan a nivel subcutáneo en zonas de roce como el olécranon, el dorso de las manos y el tendón de Aquiles, entre otras. Son indoloros y de consistencia firme. Menos frecuentemente aparecen en otros órganos como pulmón (fig. 117-2), pleura y esclerótica. Se detectan en un 30% de los pacientes, siendo más frecuentes en formas seropositivas e identifican una enfermedad más grave. Pueden desaparecer espontáneamente o con el

tratamiento. El metotrexato puede inducir su aparición (nodulosis reumatoide). Su histopatología es muy característica, con una zona central de necrosis rodeada por histiocitos «en empalizada» y una zona externa con infiltrado de células inflamatorias.

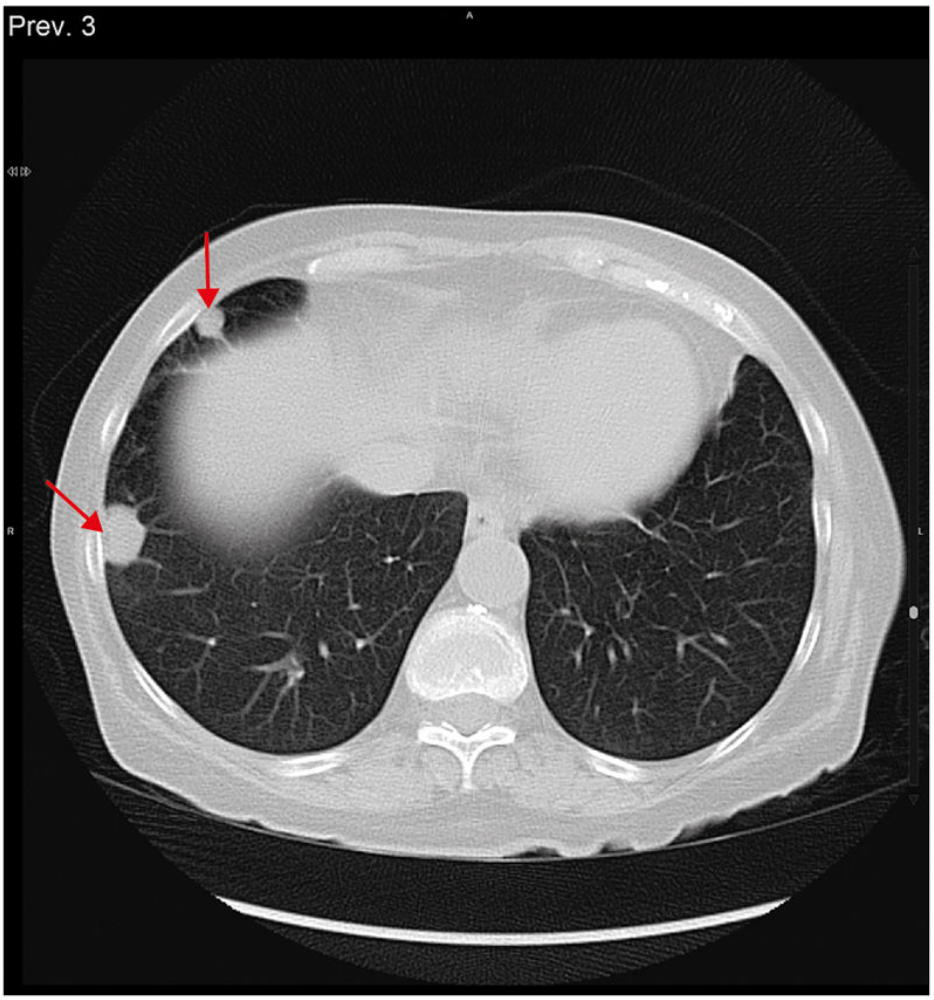


FIGURA 117-2 TC torácica donde se observan dos nódulos reumatoides *(flechas)*. Son redondeados y se localizan típicamente en la región subpleural. Pueden cavitarse.

Manifestaciones pulmonares

Pueden observarse en el 10%-20% de los casos y no siempre se acompañan de sintomatología clínica. La pleuritis se caracteriza por un derrame pleural con características de exudado y típicamente con glucosa muy baja; puede

resolverse de manera espontánea. La enfermedad pulmonar intersticial es probablemente más frecuente de lo que se pensaba sobre todo si se investiga de forma sistemática, ya que inicialmente puede ser subclínica. Se observa más frecuentemente en varones, con historia de tabaquismo y presencia de anticuerpos antipéptidos citrulinados. Los dos patrones más frecuentes son la neumopatía intersticial usual y la neumopatía intersticial no específica. Puede aparecer al inicio o en cualquier momento evolutivo de la enfermedad. Es una de las causas de mortalidad asociadas a la AR (10%), aunque en muchas ocasiones tiene una evolución relativamente lenta. El papel del metotrexato en la aparición o exacerbación de la enfermedad pulmonar intersticial es controvertido, aunque datos recientes apoyarían que juega un escaso papel. También se han descrito casos de bronquiolitis obliterante y una mayor frecuencia de bronquiectasias en los pacientes con AR.

Manifestaciones oculares

La AR es la causa más frecuente de síndrome de Sjögren secundario y cursa con queratoconjuntivitis seca. También pueden observarse epiescleritis y escleritis, siendo esta última potencialmente grave, ya que puede evolucionar hacia la perforación del globo ocular (escleromalacia perforante).

Vasculitis

Puede adoptar diferentes formas clínicas. La típica vasculitis reumatoide de naturaleza necrosante que se asemeja a la poliarteritis nudosa es hoy en día muy poco frecuente. Puede observarse vasculitis digital que ocasiona infartos periungueales o una vasculitis leucocitoclástica.

Manifestaciones cardíacas

La pericarditis es la más común y con frecuencia es asintomática, aunque se han descrito casos de pericarditis constrictiva con taponamiento cardíaco.

Manifestaciones neurológicas

Las más frecuentes son las neuropatías por atrapamiento, especialmente el síndrome del túnel carpiano y más raramente la neuropatía cubital o del

tibial posterior (síndrome del túnel tarsiano). Puede aparecer polineuritis o, más excepcionalmente, una mononeuritis múltiple en el contexto de una vasculitis reumatoide. La mielopatía cervical suele ser consecuencia de una luxación atloaxoidea, aunque también se ha descrito por compresión en otras zonas de la región cervical.

Amiloidosis

Es debida a una amiloidosis secundaria o tipo AA. Se manifiesta en forma de afección renal (proteinuria con o sin insuficiencia renal) o manifestaciones intestinales y puede tener un curso progresivo y mortal. Se observa en pacientes con una AR grave, pero su incidencia ha descendido notablemente en las últimas décadas.

Manifestaciones hematológicas

La anemia es la más frecuente y, aunque su origen es multifactorial, suele adoptar la forma de anemia normocítica de enfermedad crónica por bloqueo del hierro medular. La leucopenia es poco frecuente y cuando aparece suele ser por toxicidad farmacológica y mucho más raramente por el síndrome de Felty (leucopenia, esplenomegalia y AR). Muchos de los pacientes a los que se les ha diagnosticado este síndrome posiblemente están afectos de una expansión clonal de linfocitos grandes granulares (síndrome de seudo-Felty).

Comorbilidades y complicaciones

Las comorbilidades más frecuentes en la AR son las infecciones, la enfermedad cardiovascular, la osteoporosis y las neoplasias.

Los pacientes con AR tienen un incremento del riesgo de infecciones y su origen es multifactorial (la propia enfermedad, las comorbilidades y el tratamiento farmacológico, especialmente, los glucocorticoides). Las infecciones constituyen una de las mayores causas de morbilidad y mortalidad en estos pacientes. Suelen ser por gérmenes habituales, aunque hay un incremento también de infecciones oportunistas como la tuberculosis; las localizaciones más frecuentes son el aparato respiratorio y el urinario, la piel y las articulaciones.

La osteoporosis es frecuente en la AR y es de origen multifactorial, siendo el riesgo de fracturas de más del doble comparado con el de la población general. La enfermedad cardiovascular, especialmente la cardiopatía isquémica, es responsable de hasta el 50% del incremento de mortalidad en los pacientes con AR respecto a la población general; es debida en parte al proceso de aterosclerosis acelerada consecuencia de la misma inflamación reumatoide.

Los pacientes con AR tienen también mayor riesgo de linfoma y de cáncer de pulmón. La depresión es frecuente.

Exploraciones complementarias

Exámenes de laboratorio

Alteraciones inespecíficas de inflamación

Los pacientes con AR tienen elevación de la velocidad de sedimentación globular y de la proteína C reactiva que corre paralela al grado de actividad inflamatoria y son muy útiles para el seguimiento y monitorización del estado de la enfermedad y la respuesta al tratamiento. El líquido sinovial es de características inflamatorias con pleocitosis variable.

Autoanticuerpos

El *factor reumatoide* (FR), un anticuerpo dirigido contra la fracción constante de la inmunoglobulina G, está presente en aproximadamente el 70%-75% de los pacientes con AR. Su presencia se asocia a una enfermedad articular más grave y a determinadas manifestaciones extraarticulares como los nódulos o la vasculitis reumatoide. Se determina de forma cuantitativa por métodos de enzimoinmunoensayo, nefelometría o quimioluminiscencia. Aunque no sirve para monitorizar la enfermedad, sus concentraciones pueden descender incluso llegar a negativizarse en el curso evolutivo de la enfermedad o como consecuencia del tratamiento. El factor reumatoide es relativamente inespecífico, ya que puede observarse en otras enfermedades autoinmunes o infecciones crónicas e incluso en un 5%-10% de la población general, especialmente en sujetos de edad avanzada.

Los *anticuerpos antipéptidos citrulinados* (ACPA) constituyen una nueva familia de anticuerpos presentes en el suero de los pacientes con AR con una sensibilidad similar a la del factor reumatoide, pero con una especificidad mucho más alta (más del 95%). Su descubrimiento es relativamente reciente y constituye uno de los avances más relevantes en el conocimiento de la patogenia y el diagnóstico de esta enfermedad. Se pueden determinar por las mismas técnicas que el factor reumatoide, siendo el test del CCP2 el más utilizado. Suele correlacionar con el factor reumatoide, aunque puede detectar hasta un 40% de pacientes negativos para este autoanticuerpo. Son anticuerpos dirigidos contra péptidos que contienen el aminoácido citrulina, que es una modificación postraduccional de la arginina. Los anticuerpos antipéptidos citrulinados son especialmente útiles en el contexto de las artritis de inicio como las artritis indiferenciadas o los pacientes con artralgia inflamatoria, ya que su presencia es un factor de alto riesgo para el posterior desarrollo de AR. Son también marcadores pronósticos de enfermedad más destructiva (mayor que el propio factor reumatoide) y de respuesta a determinados tratamientos antirreumáticos. No sirven para monitorizar la enfermedad y sus concentraciones suelen mantenerse estables durante el curso evolutivo. Pueden aparecer muchos años antes que el inicio de las manifestaciones clínicas articulares. Recientemente se han descrito los anticuerpos anticarbamilados (antiCarP), que tienen, no obstante, una sensibilidad menor que los anticuerpos antipéptidos citrulinados (40%-50%) y una especificidad similar o algo inferior. Lo anticuerpos antinucleares se observan en el 30%-50% de los casos, siempre en ausencia de anti-DNA.

Pruebas de imagen

La radiología simple sigue siendo una herramienta útil para valorar el daño articular. En las fases iniciales se observa únicamente un engrosamiento de partes blandas y en ocasiones osteopenia periarticular. No obstante, las lesiones más características de la AR son el pinzamiento del espacio articular, testimonio de la lesión del cartílago hialino, y especialmente las erosiones subcondrales como consecuencia de la invasión del *pannus* sinovial en el hueso. Las erosiones son muy típicas y pueden aparecer a los pocos meses de evolución de la enfermedad. Suelen observarse inicialmente

en pies (metatarsofalángicas, fundamentalmente del quinto dedo) (fig. 117-3) y en manos (metacarpofalángicas, interfalángicas proximales y carpo, especialmente en la estiloides cubital), pudiendo observarse en el curso evolutivo en el resto de las articulaciones. En fases avanzadas se observan signos de desaxación, subluxación y diferentes grados de destrucción articular.

FIGURA 117-3 Radiografía de un pie en la que se observa la imagen típica de erosión a nivel de la 5.ª articulación metatarsofalángica.

La ecografía se utiliza cada vez más y sirve, a diferencia de la radiología, para observar la presencia de sinovitis activa especialmente cuando existe señal *Doppler*, aunque también puede detectar erosiones. La RM se utiliza con menor frecuencia, pero puede evidenciar la presencia de edema óseo subcondral que es la lesión que precede a las erosiones.

Diagnóstico

El diagnóstico de la AR es clínico, basado principalmente en la presencia de una poliartritis de distribución simétrica y en alteraciones de laboratorio. No existe ninguna prueba patognomónica que confirme el diagnóstico. Existen unos criterios de clasificación (EULAR/ACR 2010) (tabla 117-1) que se utilizan ampliamente en estudios epidemiológicos o ensayos clínicos, aunque menos en práctica clínica, que a diferencia de los anteriormente vigentes identifican pacientes en fases más precoces de la enfermedad, por lo que tienen una alta sensibilidad; no obstante, han perdido especificidad, con lo que pacientes que cumplen estos criterios pueden tener otras enfermedades reumáticas inflamatorias.

Tabla 117-1

Criterios de clasificación de artritis reumatoide ACR/EULAR 2010

Presencia de al menos una articulación con artritis clínicamente evidente y no atribuible a otra enfermedad	
	Puntuación
A. Compromiso articular (dolor/tumefacción)	
1 articulación grande	0
2-10 articulaciones grandes	1
1-3 articulaciones pequeñas (± compromiso de articulaciones grandes)	2
4-10 articulaciones pequeñas (± compromiso de articulaciones grandes)	3
> 10 articulaciones (al menos una articulación pequeña)	5
B. Serología	
FR y anti-CCP negativos	0
FR y anti-CCP positivos a títulos bajos	2
FR y/o anti-CCP positivos a títulos elevados	3
C. Reactantes de fase aguda	
PCR y VSG normales	0
PCR y VSG alteradas	1
D. Duración de los síntomas	
< 6 semanas	0
≥ 6 semanas	1
Una puntuación ≥ 6 = AR.	

Notas:
A. Las articulaciones pequeñas incluyen metacarpofalángicas, interfalángicas proximales, 2.ª a 5.ª metatarsofalángicas, interfalángica del 1.er dedo y carpos. No incluyen la 1.ª carpometacarpiana, la 1.ª metatarsofalángica o las interfalángicas distales. Las articulaciones grandes incluyen hombros, codos, caderas, rodillas y tobillos.
B. Se consideran positivos todos los valores por encima del punto de corte, positivos a títulos elevados aquellos que superan × 3 el punto de corte de normalidad.

El diagnóstico diferencial de la AR incluye diferentes entidades que pueden presentarse con poliartritis. Entre ellas destacan las espondiloartritis con afectación periférica y especialmente la artritis psoriásica, sobre todo en su forma poliarticular y cuando el paciente no presenta lesiones de psoriasis. Las enfermedades autoinmunes sistémicas y, especialmente, el

lupus eritematoso sistémico pueden simular una AR en sus fases iniciales. Las artropatías microcristalinas, fundamentalmente la enfermedad por depósito de pirofosfato cálcico, pueden ocasionar una poliartritis crónica parecida a la AR. El diagnóstico diferencial con la poliartrosis suele ser fácil por las características y distribución de la afección articular, pero algunas formas como la artrosis erosiva de manos pueden inducir un falso diagnóstico de AR. Existe un amplio listado de enfermedades que cursan con poliartritis, como la polimialgia reumática, la sarcoidosis o las poliartritis víricas, especialmente por parvovirus humano B19, que pueden confundirse en las fases iniciales con una AR.

Valoración clínica del paciente

Es importante valorar la actividad inflamatoria de la enfermedad en cada visita como parte de la monitorización y la evaluación de la respuesta al tratamiento. Para ello se utilizan diversos índices articulares que incluyen el recuento de las articulaciones con dolor e inflamación. Uno de los más utilizados es el DAS28 (*disease activity score* sobre 28 articulaciones), que incluye en su fórmula, además del recuento de articulaciones dolorosas e inflamadas, la valoración global del paciente del estado de la enfermedad (de 0 a 100) y un reactante de fase aguda (VSG o PCR). Según este índice se establecen diferentes estados de la enfermedad: a) < 2,6, remisión; b) 2,6-3,2, baja actividad; c) 3,2-5,1, actividad moderada, y d) > 5,1, alta actividad. En la actualidad, se tiende a sustituir este índice por fórmulas más sencillas como el *simplified disease activity index* (SDAI) o el *clinical disease activity index* (CDAI). La discapacidad suele medirse con cuestionarios específicos como el *Health Assessment Questionnaire* (HAQ). Cada vez con mayor frecuencia se utiliza el índice RAPID 3, otro instrumento que evalúa de forma conjunta actividad y discapacidad.

Pronóstico

La AR debería considerarse un síndrome más que una enfermedad. Su curso evolutivo y pronóstico es variable de un paciente a otro. No obstante, es una enfermedad crónica de curso más o menos progresivo. Sólo un pequeño porcentaje de casos logran la denominada *remisión libre de*

fármaco, es decir, ausencia de artritis sin tratamiento; estos pacientes suelen ser varones y con autoanticuerpos negativos, y algunos autores cuestionan si se trata de casos ciertos de AR. Algunos estudios cifran entre el 30% y el 50% los pacientes con AR que presentan una incapacidad manifiesta después de 10 años del inicio de los síntomas; no obstante, evidencias recientes ponen de manifiesto una clara mejoría del pronóstico en los últimos años como consecuencia de un control más adecuado de la enfermedad con las nuevas estrategias de tratamiento.

La mortalidad en la AR está aumentada, con un riesgo relativo respecto a la población general de entre 1,5 y 1,8. La gravedad de la enfermedad parece depender de factores geográficos, siendo más grave en países anglosajones que en los del área mediterránea.

Existen una serie de factores pronósticos que presentes al inicio de la enfermedad están asociados a un peor pronóstico: sociodemográficos (sexo femenino, bajo nivel educativo, tabaquismo), clínicos (alta actividad inflamatoria, mayor discapacidad, retraso diagnóstico), de laboratorio (autoanticuerpos positivos, HLADRB04) o de imagen (presencia precoz de erosiones).

Tratamiento

La AR es hoy en día una enfermedad que no tiene curación en el sentido estricto, pero con los tratamientos actuales la mayoría de los pacientes pueden lograr un control adecuado de la enfermedad reduciéndose al mínimo la sinovitis y sus consecuencias como las deformidades articulares y la pérdida de función física y de la calidad de vida El tratamiento de la AR se basa en medidas farmacológicas y no farmacológicas. Dentro de estas últimas se incluirían: reposo relativo en fases de actividad de la enfermedad y mantener buenos hábitos de vida evitando el sobrepeso. No existe evidencia científica clara de que la dieta pueda modificar el curso de la enfermedad. Los pacientes deben abandonar el hábito tabáquico. Sin embargo, la base del tratamiento es farmacológico, con la utilización de los llamados fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME) utilizados con una estrategia terapéutica determinada y cada vez más ambiciosa.

Las bases generales de la estrategia terapéutica actual en la AR incluyen: a) diagnóstico y tratamiento precoz con FAME, ya que la instauración precoz de una terapia efectiva permite obtener resultados clínicos más favorables y evitar la progresión de la enfermedad; b) objetivos terapéuticos definidos; la remisión o, en su caso, mantener una actividad inflamatoria mínima constituyen objetivos realistas y que deben ser cuantificados con la utilización de los índices articulares de actividad, y c) control estrecho de la enfermedad. Consiste en medir la actividad inflamatoria con visitas frecuentes y, en su caso, modificaciones terapéuticas efectivas hasta lograr el objetivo terapéutico. Todo ello es lo que se conoce como estrategia *treat to target* (tratar hasta conseguir el objetivo), que se considera tanto o más relevante que el tipo de fármaco que se utilice.

Fármacos

Analgésicos y antiinflamatorios no esteroideos

Tienen una relevancia secundaria y únicamente efecto sintomático, mejorando el dolor y la rigidez, siendo necesarios en algunas fases de la enfermedad como tratamiento temporal o en casos muy evolucionados con secuelas articulares (artrosis secundaria).

Glucocorticoides

Se utilizan ampliamente, siempre con las menores dosis y tiempo posibles, aunque algunos pacientes los necesitarán por un período prolongado.

Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME)

Constituyen la base del tratamiento de la AR, siendo obligatorio su uso en todo paciente al que se le haya diagnosticado esta enfermedad y de una forma lo más precoz posible. Son fármacos de naturaleza y mecanismos de acción diversos que han demostrado que no sólo mejoran o incluso remiten los signos y los síntomas de la artritis, sino que pueden normalizar los parámetros biológicos de inflamación y retrasar la progresión del daño estructural de las articulaciones. Existen diversos tipos de FAME, que se clasifican como se indica a continuación.

Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad sintéticos convencionales (FAMEsc)

Son los fármacos de naturaleza química más utilizados y que suelen administrarse por vía oral: metotrexato, salazopirina, leflunomida, hidroxicloroquina.

Metotrexato

Es el FAMEsc de referencia y la piedra angular del tratamiento de la AR tanto en fases iniciales como en fases evolucionadas de la enfermedad. El metotrexato es un fármaco antifólico que inhibe la enzima dihidrofolato reductasa necesaria para la síntesis de ácidos nucleicos; no obstante, su mecanismo de acción en la artritis es probablemente más complejo incluyendo otros efectos como el acúmulo intracelular de adenosina. Se puede utilizar por vía oral o subcutánea y siempre de forma semanal. La pauta recomendada es la llamada *escalada rápida de dosis*. La dosis inicial sería de 10 mg (algunos autores abogan por empezar con 15 mg) con incremento progresivo de la dosis en caso de respuesta parcial hasta llegar a los 2-3 meses aproximadamente a una dosis de 20-25 mg a la semana. Cuando se administra en dosis superiores a 15 mg/semana, se prefiere la vía subcutánea por su mejor biodisponibilidad. Se recomiendan suplementos de ácido fólico o folínico. Es un fármaco con tolerabilidad aceptable, siendo el efecto secundario más frecuente de tipo gastrointestinal, en especial, las náuseas. Puede producir también estomatitis y alopecia. Puede provocar anemia (macrocítica) y leucopenia, en general, leves. Es frecuente el aumento de transaminasas. Un efecto grave, aunque muy poco frecuente (0,4% de casos), es la neumonitis por hipersensibilidad que suele aparecer a los pocos meses de instaurado el tratamiento. Se elimina por vía renal, por lo que deben ajustarse las dosis en casos de insuficiencia renal. Es teratogénico.

Leflunomida

Es el FAMEsc más utilizado en nuestro país después del metotrexato. Inhibe la síntesis de pirimidinas al bloquear la dihidrato deshidrogenada, provocando una disminución de la activación del linfocito T. Se administra por vía oral en dosis de 20 mg/día, que puede disminuirse a 10 mg/día en

caso de intolerancia. Su vida media es larga y tiene circulación enterohepática. La leflunomida tiene un buen perfil de seguridad. Su efecto secundario más frecuente es la diarrea, siendo también frecuentes el aumento de transaminasas y la alopecia. Se considera también teratogénico.

Salazopirina (sulfasalazina)

En los países anglosajones se utiliza con mayor frecuencia que en nuestro país. La dosis es de 2-3 g/día y los efectos secundarios más frecuentes son los gastrointestinales. Puede utilizarse durante el embarazo.

Antimaláricos

Actualmente, se utiliza la hidroxicloroquina y no la cloroquina por su mejor perfil de seguridad, especialmente a nivel oftalmológico (retinopatía). La dosis máxima es de 5 mg/kg. Prácticamente siempre se utiliza en combinación con otros FAMEsc, ya que el beneficio clínico en monoterapia es muy discreto.

Otros fármacos

Otros fármacos utilizados anteriormente como sales de oro, ciclosporina o azatioprina no forman parte ya del arsenal terapéutico de la AR en la actualidad.

Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad biológicos (FAMEb)

Han representado una verdadera revolución en el campo de la AR, y otras enfermedades inmunomediadas por su gran eficacia clínica evitando la progresión del daño articular. Son proteínas de fusión o anticuerpos monoclonales diseñados con técnicas complejas de ingeniería genética producidos por cultivo de células. Van dirigidos contra diversas citocinas, especialmente el factor de necrosis tumoral y la interleucina 6, o contra antígenos de superficie celulares. Existen hoy en día 10 fármacos biológicos que tienen la indicación en la AR.

Antagonistas del factor de necrosis tumoral o inhibidores del TNF (TNFi)

Son los más utilizados y de los que se dispone de mayor experiencia clínica. En la actualidad hay cinco TNFi, cuatro anticuerpos monoclonales (adalimumab, certolizumab pegol, golimumab, infliximab) y una proteína de fusión del receptor soluble del TNF (etanercept). Todos bloquean el TNF soluble y de membrana a pesar de que tienen características farmacocinéticas y farmacodinámicas distintas. Se administran por vía subcutánea, excepto infliximab, que se administra por vía intravenosa. La posología recomendada es: a) etanercept, 50 mg a la semana; b) adalimumab, 40 mg cada 2 semanas; c) certolizumab, 200 mg cada 2 semanas (alternativamente, 400 mg cada 4 semanas); d) golimumab, 50 mg/mes (alternativamente, 100 mg/mes en caso de sobrepeso), y e) infliximab, 3 mg/kg a las 0, 2, 6 semanas y después cada 6-8 semanas (posibilidad de incremento a 5 mg/kg).

Los antagonistas del TNF ejercen un efecto rápido que se observa ya a los pocos días o semanas, siendo improbable que se observe beneficio clínico si este no se ha obtenido dentro de los 3 meses posteriores a su administración. No sólo produce mejoría clínica, incluida la remisión, sino que es el grupo farmacológico que ha demostrado más efecto sobre la progresión del daño articular (progresión radiológica). Debe utilizarse en lo posible en combinación con metotrexato, ya que aumenta de forma notable su efectividad. No todos los pacientes mejoran, ya que un 20%-30% no responden a este tratamiento. La enfermedad recidiva tras su abandono en la práctica totalidad de los casos. En ausencia de estudios *head to head*, se considera que todos tienen una eficacia similar. Los anticuerpos monoclonales producen inmunogenicidad en algunos pacientes (anticuerpos antifármaco), circunstancia que se asocia a una pérdida de eficacia y puede minimizarse con el uso de metotrexato en combinación. En la actualidad, se dispone de fármacos antagonistas de TNF biosimilares de etanercept, adalimumab e infliximab.

Antagonistas o inhibidores de la IL-6

Se dispone hoy en día de dos anticuerpos monoclonales dirigidos contra el receptor de la IL-6: tocilizumab y sarilumab. El tocilizumab es con el que se tiene más experiencia clínica y se utiliza por vía intravenosa (dosis de 8 mg/kg al mes) o subcutánea (162 mg/semana). El sarilumab, recientemente

comercializado, se administra por vía subcutánea en dosis de 200 mg cada 2 semanas (en determinadas circunstancias puede disminuirse a 150 mg). Su eficacia clínica es comparable entre sí y a la de los antagonistas del TNF. Como característica particular cabe destacar su efecto importante sobre los reactantes de fase aguda, que se normalizan de manera rápida, así como sus efectos beneficiosos sobre la anemia. Son los fármacos de los que se dispone de mayor evidencia sobre su eficacia en monoterapia (sin combinación con metotrexato).

Abatacept

Es una proteína de fusión del dominio extracelular del antígeno linfocitario CTL-4 y el fragmento Fc de la IgG. Se une a CD80 y CD86 de la superficie de las células presentadoras de antígeno y bloquea su interacción con el CD28 del linfocito T. Se utiliza por vía intravenosa de forma mensual (dosis entre 500 y 1.000 mg según el peso) o subcutánea (125 mg/semana). Su eficacia clínica es comparable a la del resto de los biológicos, debiéndose utilizar en combinación con metotrexato. Estudios recientes ponen de manifiesto que los ACPA podrían ser un biomarcador de mejor respuesta a este fármaco.

Rituximab

Es un anticuerpo monoclonal quimérico dirigido contra la molécula de superficie CD20 del linfocito B provocando su depleción. Su eficacia sería también similar a la del resto de los biológicos y se recomienda utilizarlo en combinación con metotrexato u otros FAMEsc como leflunomida. Se utiliza por vía intravenosa en dosis de 1 g a la semana 0 y la semana 2. Estos ciclos se repiten cada 6 meses. Es más eficaz en pacientes seropositivos (FR y, especialmente, ACPA).

Anakinra, un antagonista del receptor de la IL-1, también tiene indicación en la AR, pero no se utiliza por su menor efectividad respecto al resto de los biológicos.

Efectos secundarios de los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad biológicos

La seguridad de los FAMEb se ha analizado ampliamente en estudios observacionales y registros nacionales durante esta última década. Las principales preocupaciones han sido, entre otras, las infecciones y las neoplasias. Los pacientes con AR tienen de por sí un incremento del riesgo de infecciones oportunistas y no oportunistas. Los datos actuales indicarían que los FAMEb incrementarían de forma discreta el riesgo de infecciones graves, a excepción de la tuberculosis, donde el riesgo es mucho más elevado y está ampliamente documentado con todos los biológicos, especialmente los antagonistas del TNF. Se debe a una reactivación de una tuberculosis latente, por lo que en todo paciente que vaya a iniciar biológicos debe hacerse un despistaje de tuberculosis latente y administrarse tratamiento preventivo con isoniazida si los resultados son positivos. Se recomienda la vacunación antigripal y la antineumocócica antes de iniciar el tratamiento biológico. En cuanto a las neoplasias no parece que los FAMEb incrementen el riesgo de desarrollarlas, incluidos los linfomas. Otros efectos adversos menos graves que pueden aparecer con los FAMEb incluyen lupus eritematoso sistémico inducido (muy raro a pesar de que es muy frecuente la aparición de anticuerpos antinucleares e incluso anti-DNA), psoriasis paradójica o citopenias, entre otros.

Contraindicaciones de los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad biológicos

Los FAMEb están contraindicados en casos de infección activa o antecedentes recientes de neoplasia (en este caso rituximab, que tiene su indicación en linfoma, sería el de elección). Los antagonistas del TNF están contraindicados en la insuficiencia cardíaca (grados II-IV), mientras que parece que protegerían de la cardiopatía isquémica. Los antagonistas el TNF están también contraindicados en presencia de una enfermedad desmielinizante. Los antagonistas del TNF están considerados en la categoría B y el resto en la categoría C en cuanto a riesgo de teratogenicidad.

Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad sintéticos dirigidos (FAMEsd)

Los FAMEsd son fármacos de naturaleza química dirigidos específicamente a inhibir la señalización intracelular de distintas citocinas. Dentro de este grupo se incluyen los inhibidores de tirosín-cinasas (o jakinibs), el tofactitinib (inhibidor de JAK1 y JKA3) y el baricitinib (inhibidor de JAK 1 y JAK2), los cuales recibieron la aprobación en nuestro país para el tratamiento de la AR a finales de 2017. Se utilizan por vía oral en dosis de 5 mg cada 12 h en el caso del tofacitinib y de 4 mg/24 h (en situaciones especiales, 2 mg/24 h) en el caso del baricitinib. Su eficacia es en general similar a la de los FAMEb. Su acción es también muy rápida y han demostrado su efecto beneficioso sobre la progresión radiológica. Son eficaces en monoterapia. Sus efectos adversos son parecidos a los de los FAMEb, con la excepción de una mayor incidencia de infección por herpes zóster. Están en fases avanzadas del desarrollo clínico en la AR los inhibidores de JAK1 upadacitinib y filgotinib.

Estrategias de tratamiento de la artritis reumatoide

Existe en la actualidad un amplio consenso en la estrategia de tratamiento a utilizar en los pacientes, que dependerá de la fase evolutiva de la enfermedad y el uso de terapias previas.

Tratamiento de la artritis reumatoide de inicio reciente

En pacientes diagnosticados recientemente de AR debe empezarse el tratamiento lo antes posible con metotrexato en monoterapia en forma de escalada rápida de dosis. Se pueden utilizar los AINE de forma sintomática y se recomienda también utilizar de forma más o menos sistemática glucocorticoides como forma de terapia puente en espera de la respuesta al metotrexato. Se suelen utilizar dosis bajas, inferiores a 7,5-10 mg, o algo más elevadas con reducción progresiva de la dosis. Debe seguirse un control estrecho e intentar conseguir la remisión o la baja actividad de la enfermedad. En esta fase los controles deben ser frecuentes, cada 4-6 semanas, hasta la obtención del objetivo terapéutico. Muchos pacientes logran a los 3-6 meses un buen control de la artritis, pero en casi el 50% la terapia con metotrexato en monoterapia será insuficiente y deberá pasarse al siguiente escalón terapéutico. En caso de contraindicación al metotrexato (hepatopatía grave, insuficiencia renal) o intolerancia manifiesta, se pueden

utilizar otros FAMEsc como leflunomida o salazopirina. Aunque algunos FAMEb tienen la indicación en esta fase (pacientes previamente no tratados con metotrexato) y su eficacia clínica es superior en ensayos clínicos, no se recomienda el metotrexato en monoterapia en las distintas guías de tratamiento al no demostrarse de forma clara que sea una estrategia coste-eficaz y por la posibilidad de sobretratamiento.

Tratamiento de la artritis reumatoide después de no respuesta a una primera estrategia con fármacos modificadores de la enfermedad sintéticos

En estos casos las posibilidades terapéuticas son múltiples: a) utilizar tratamiento con FAMEsc generalmente en combinación (metotrexato + leflunomida) o la llamada triple terapia (metotrexato + salazopirina + hidroxicloroquina); b) introducir FAMEb, o c) introducir FAMEsd (jakinibs). La decisión de una u otra estrategia se hará en función de las características del paciente, la vía de administración (oral o parenteral), la presencia de posibles factores pronósticos, las comorbilidades y los costes. El rituximab no tendría esta indicación en España. No se ha demostrado que una estrategia sea claramente superior a otra, aunque cada vez más se opta por utilizar un FAMEb o un jakinib. No existe tampoco un algoritmo terapéutico que recomiende un FAMEb o un jakinib sobre otro en esta fase. Se recomienda realizar este tratamiento en combinación con metotrexato; en caso de que existiera intolerancia a este fármaco, debería emplearse un inhibidor de la IL-6 o un jakinib. Un 60%-70% de los pacientes responden favorablemente al tratamiento en esta fase, aunque en menos de la mitad se logra la remisión de la enfermedad.

Tratamiento de la artritis reumatoide después de fracaso a un fármaco modificador de la enfermedad biológico

Con la estrategia actual las evidencias que se tienen son fundamentalmente en caso de fracaso a un antagonista del TNF. En estos casos se puede utilizar otro FAMEb, incluso de la misma familia de los antagonistas del TNF, ya que el fracaso a uno no presupone necesariamente la falta de respuesta a otro. No obstante, cada vez más se tiende a utilizar un biológico con distinto mecanismo de acción (no antagonista del TNF). También

estarían indicados los jakinibs, que han demostrado eficacia en esta población. En esta fase del tratamiento las tasas de respuesta son inferiores, no habiéndose demostrado una superioridad de unos fármacos frente a otros. El rituximab sí tendría indicación en esta fase, beneficiándose sobre todo los pacientes seropositivos. Cuando el paciente falla a diversos FAMEb de distinto mecanismo de acción, se considera que tiene una AR refractaria; esta es una situación difícil que puede verse hasta en un 10%-20% de los casos. Es importante descartar que la clínica del paciente sea debida a actividad inflamatoria (sinovitis) y no a otras comorbilidades (fibromialgia, artrosis, depresión). En esta situación los jakinibs podrían ser especialmente útiles, ya que sus tasas de respuesta no parecen relacionarse con el número de FAMEb previos utilizados. Cuando el fracaso se produce después del tratamiento con un FAMEb no antagonista del TNF o un jakinib, se desconoce cuál debería ser la secuencia de tratamiento más efectiva.

Tratamiento de la artritis reumatoide en pacientes en que se ha cumplido el objetivo terapéutico

Los pacientes que logran una remisión mantenida de la enfermedad deben continuar con el tratamiento farmacológico, ya que su retirada se sigue de una reactivación clínica en prácticamente la totalidad de los casos. Los pacientes, sin embargo, pueden mantener un buen control de la enfermedad con dosis menores de fármaco, por lo que se permite en el caso de los FAMEb y, alternativamente, los jakinibs un ajuste de la dosis progresiva siempre de forma prudente y cuidadosa. En caso de recidiva clínica, la mayoría de los pacientes responden a la reintroducción de la dosis inicial. No se recomienda la retirada del metotrexato en pacientes tratados con FAMEb o FAMEsc, aunque es posible que necesiten dosis menores (10-15 mg/semana).

Otras posibilidades terapéuticas

La terapia local con glucocorticoides (acetónido o hexacetónido de triamcinolona) y, más raramente, la sinoviortesis radioactiva se pueden emplear en casos de artritis persistente que no mejora con tratamiento sistémico. El tratamiento quirúrgico incluye la artroplastia total,

generalmente de rodilla y cadera, en casos de artritis destructiva y de forma menos frecuente en otras articulaciones como hombros, muñecas, codos o tobillos. La cirugía de fijación de la columna cervical es obligatoria en caso de subluxación atloaxoidea que provoque clínica neurológica o incluso en casos asintomáticos con una distancia entre altas y apófisis odontoides del axis superior a 9 mm. En casos de afectación grave con subluxación de metatarsofalángicas, la alineación de metatarsianos suele ser efectiva junto con medidas ortopédicas. En ocasiones, es necesaria la sinovectomía quirúrgica con reparaciones de los tendones extensores de la mano en caso de rotura. La fisioterapia puede ser útil en algunos casos y deberá ser individualizada para cada paciente en función de la repercusión funcional y el estado de su enfermedad. Es aconsejable incidir en los hábitos saludables de vida, así como en la adherencia al tratamiento y establecer una buena comunicación médico-paciente. El papel de la enfermería es fundamental.

Bibliografía especial

Burmester GR, Pope JE. Novel treatment strategies in rheumatoid arthritis. Lancet 2017;389:2338-48.

Firestein GS, McInnes IB. Immunopathogenesis of Rheumatoid Arthritis. Immunity 2017;46:183-96.

Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. Lancet 2016;388:2023-38.

Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. Ann Rheum Dis 2017;76:960-77.

Artritis idiopática juvenil

J. Antón López

Concepto

La artritis idiopática juvenil (AIJ) comprende un grupo heterogéneo de enfermedades con diferentes manifestaciones iniciales, patogenia, curso evolutivo, pronóstico y tratamiento. Es el trastorno del tejido conectivo más frecuente en la infancia; es aún en algunos casos una causa de discapacidad a medio y largo plazo.

Clasificación

Desde 2001 se dispone de unos criterios clasificatorios consensuados con el apoyo de la *International League Against Rheumatism* (ILAR). La AIJ se define como una artritis de etiología desconocida, persistente durante 6 o más semanas, en un paciente menor de 16 años y en ausencia de otras enfermedades con participación articular. Se establecen *cinco exclusiones* y se consideran *siete categorías.* Las exclusiones son las siguientes: a) psoriasis o antecedentes de psoriasis en el paciente o en un familiar de primer grado; b) artritis en un niño HLA-B27+ de más de 6 años de edad; c) espondilitis anquilosante, artritis relacionada con entesitis, sacroilitis con enfermedad inflamatoria del intestino, síndrome de Reiter o uveítis anterior aguda, o antecedentes de uno de estos trastornos en un familiar de primer grado; d) presencia de un factor reumatoide (FR) de tipo IgM en al menos dos determinaciones con un intervalo de al menos 3 meses, y e) presencia de una AIJ de inicio sistémico.

Artritis idiopática juvenil de inicio sistémico

Se caracteriza por presencia de fiebre durante al menos 2 semanas, que se ha documentado al menos durante 3 días consecutivos y que se asocia con uno o más de los siguientes síntomas: exantema evanescente, adenopatías generalizadas, hepatomegalia, esplenomegalia o serositis, y que se

acompaña de artritis, concomitantemente o con posterioridad. Las exclusiones son: a, b, c y d.

Artritis idiopática juvenil oligoarticular

Es una artritis de una a cuatro articulaciones durante los primeros 6 meses de enfermedad. Se establecen dos subtipos: a) persistente, cuatro o menos articulaciones afectadas durante el curso de la enfermedad, y b) extensa, afecta a cinco o más articulaciones después de 6 meses de evolución de la enfermedad. Las exclusiones son: a, b, c, d y e.

Artritis idiopática juvenil poliarticular FR (–)

Es la afección de cinco o más articulaciones durante los primeros 6 meses de la enfermedad y FR negativo. Las exclusiones son: a, b, c, d y e.

Artritis idiopática juvenil poliarticular FR (+)

Es la afección de cinco o más articulaciones durante los primeros 6 meses de la enfermedad y FR positivo en al menos dos determinaciones con 3 meses de intervalo. Las exclusiones son: a, b, c y e.

Artritis psoriásica

Se caracteriza por artritis y psoriasis, o artritis y al menos dos de los siguientes: a) dactilitis; b) *pitting* ungueal u onicólisis, y c) psoriasis en un familiar de primer grado. Las exclusiones son: b, c, d y e.

Artritis relacionada con entesitis

Es una artritis y entesitis o artritis o entesitis con al menos dos de los siguientes: a) presencia de una historia de dolor en articulaciones sacroilíacas y/o dolor lumbosacro inflamatorio; b) HLA-B27+; c) inicio de la artritis en un niño de más de 6 años de edad; d) uveítis anterior aguda (sintomática), y e) historia de espondilitis anquilosante, artritis relacionada con entesitis, sacroilitis con enfermedad inflamatoria del intestino, síndrome de Reiter o uveítis anterior aguda en un familiar de primer grado. Las exclusiones son: a, d y e.

Otras artritis

Son características de un paciente con artritis de causa desconocida que persiste al menos 6 semanas y que no cumple criterios de ninguna de las otras categorías o cumple criterios para más de una de las otras categorías.

Recientemente, se ha hecho una nueva propuesta de clasificación que está pendiente de validación y que consideraría cinco grupos: a) artritis idiopática juvenil sistémica; b) artritis idiopática juvenil factor reumatoide positivo; c) artritis idiopática juvenil relacionada con entesitis/espondilitis; d) artritis idiopática juvenil con anticuerpos antinucleares positivos, de inicio precoz, y e) otras artritis.

Epidemiología

Los datos sobre incidencia de la AIJ varían entre 1,9 y 22,6 por 100.000 niños menores de 16 años/año. Las cifras de prevalencia oscilan entre 10 y 148,1 por 100.000 niños menores de 16 años. En España, en un estudio realizado en Cataluña se observó una incidencia de 6,9 y una prevalencia de 39,7, cifras similares a las de otros países del sur de Europa.

En un estudio de cohorte observacional, multinacional y transversal, se ha constatado que la forma sistémica y la relacionada con entesitis eran más frecuentes en el sureste de Asia, que la oligoarticular era más prevalentes en el sur de Europa y que la poliarticular factor reumatoide negativo lo era en Norteamérica.

Etiopatogenia

Se desconoce. Parecen existir factores predisponentes genéticos y ambientales. La existencia de familias con más de un miembro afecto destaca la importancia de la predisposición genética. Se han descrito asociaciones con moléculas HLA y no HLA. Así, la forma *oligoarticular* se ha asociado entre otros con HLA-A2, HLA-DRB1*11 y HLA-DRB1*08. La *AIJ poliarticular con FR positivo* se ha asociado con HLA-DR4, y un 76% de los pacientes con *artritis relacionada con entesitis* presenta HLA-B27.

La *AIJ poliarticular con FR positivo* es el equivalente en la infancia a la artritis reumatoide con FR positivo del adulto y comparte los mismos cambios anatomopatológicos. Por otra parte, entre el 60% y el 90% de estos pacientes presentan anticuerpos anticitrulina positivos.

En la actualidad, se incluye a la *AIJ de inicio sistémico* entre las enfermedades autoinflamatorias. A pesar de que su etiología no se conoce, en los últimos años se ha avanzado en la comprensión de su patogenia y en el papel que juegan algunas citocinas, como las interleucinas 1 (IL-1) y 6 (IL-6). Se ha constatado que el suero de pacientes con *AIJ de inicio sistémico* induce la expresión de genes de la inmunidad innata, entre ellos, los de la IL-1. Por otra parte, en diferentes estudios se ha demostrado que los valores de IL-6 están aumentados en el suero y el líquido sinovial de los pacientes con *AIJ de inicio sistémico*, y que las células mononucleares de sangre periférica o de la sinovial producen espontáneamente valores altos de IL-6. Además, en esta enfermedad hay un aumento significativo de las concentraciones del receptor soluble de IL-6 (sIL-6R), que forma complejos con IL-6 y tiene relevancia patogénica *in vivo*. Esto, junto con el hecho de que los valores de IL-6 se correlacionan con los picos de fiebre, con la actividad de la enfermedad, con el recuento plaquetario y con otras manifestaciones como el aumento de la osteoclastogénesis y el retraso del crecimiento, induce a considerar que la IL-6 puede explicar gran parte de los síntomas sistémicos y complicaciones secundarias de la AIJ de inicio sistémico.

Cuadro clínico y exploraciones complementarias

Artritis idiopática juvenil oligoarticular

Supone un 27%-56% de las AIJ. Se caracteriza por la inflamación de una a cuatro articulaciones durante los primeros 6 meses de la enfermedad. Normalmente se afectan grandes articulaciones (principalmente, rodillas y tobillos), y en la mitad de los casos, una sola articulación. Es más frecuente en la primera infancia con un pico de incidencia entre el año y los 2 años de edad; se observa más en niñas (3:1). No se observan manifestaciones sistémicas. Un 20% de estos pacientes pueden presentar una *uveítis*

anterior, habitualmente *crónica*, que puede ser unilateral o bilateral, y entre cuyas características destaca su inicio insidioso y su carácter de indolora. Puede ser causa de secuelas importantes (sinequias, queratopatía en banda y cataratas, entre otras). Habitualmente no se observa aumento de los reactantes de fase aguda. En un 65%-85% de los casos se constata positividad de los ANA.

Artritis idiopática juvenil poliarticular FR (–)

Constituye un 11%-28% de las AIJ. Se caracteriza por inflamación de cinco o más articulaciones durante los primeros 6 meses de la enfermedad y por la negatividad del FR. Se observa una incidencia aumentada sobre los 3 años y otro pico alrededor del final de la infancia-inicio de la adolescencia. Es más frecuente en niñas con una proporción de 3:1 en la primera infancia y de 10:1 en la preadolescencia. La artritis, que puede ser simétrica o no, afecta a articulaciones grandes y pequeñas. Ocasionalmente, puede acompañarse de febrícula.

Los parámetros de inflamación están discretamente aumentados. En virtud de la presencia o ausencia de ANA, se distinguen dos subgrupos de pacientes: a) ANA positivos, que acontece en un 20%-40% de los pacientes y suele comprometer a menores de 6 años, predominantemente a niñas, con afección articular asimétrica y un riesgo aumentado de uveítis, y b) ANA negativos, en el que el inicio es a una edad más avanzada (7-9 años), la afección articular es simétrica y el riesgo de uveítis es más bajo.

Artritis idiopática juvenil poliarticular FR (+)

Supone entre un 2% y un 7% de las AIJ. Las características clínicas son similares a las de la artritis reumatoide del adulto. El patrón más característico afecta de manera simétrica a las articulaciones metacarpofalángicas e interfalángicas proximales de las manos, las muñecas y las articulaciones metatarsofalángicas e interfalángicas proximales de los pies, aunque también pueden estar afectadas otras articulaciones de las extremidades y la columna cervical. Puede haber cierto grado de fatiga y pérdida de peso, pero la fiebre es rara. Un 30% de estos pacientes pueden presentar nódulos subcutáneos.

Artritis relacionada con entesitis

Suma en torno al 3%-11% de las AIJ. La media de edad en el momento del diagnóstico es de 11-12 años; es mucho más frecuente en niños (de 3:1 a 7:1). El inicio puede ser insidioso y los pacientes presentan dolor musculoesquelético, rigidez e inflamación de las articulaciones periféricas, sobre todo de las extremidades inferiores, acompañado de entesitis en una o más localizaciones alrededor de las rodillas o los pies. Aunque ausente al inicio, el compromiso axial puede aparecer posteriormente, con afección característica de las articulaciones sacroilíacas. En ocasiones puede haber febrícula. Estos pacientes pueden presentar una *uveítis aguda*, usualmente dolorosa, que suele ser unilateral y puede ser recurrente.

Artritis psoriásica

Supone un 2%-11% de las AIJ. Su inicio sigue un patrón bifásico y es más frecuente hacia los 2-3 años y, con posterioridad, hacia los 10-14 años. Los más jóvenes, con inicio antes de los 5 años, suelen ser niñas con ANA positivos y presentan dactilitis. Los pacientes con un inicio más tardío se caracterizan por presentar entesitis y afección axial; no se evidencia diferencia de género. La enfermedad suele presentarse como una oligoartritis, aunque en ausencia de tratamiento un 60%-80% de los casos progresarán a una afección poliarticular, usualmente asimétrica. Se observan lesiones de psoriasis en un 40%-60% de estos niños. En estos pacientes es más frecuente la afectación ungueal. Un 10%-15% pueden presentar una *uveítis crónica* similar a la de las formas oligoarticulares ANA positivos.

Artritis idiopática juvenil de inicio sistémico

Supone un 4%-17% de todas las AIJ. Se caracteriza por la presencia de síntomas sistémicos. La fiebre es característica, con picos una o dos veces al día hasta 39 °C, con un rápido descenso hasta la normalidad y un predominio por la tarde-noche. En algunas ocasiones al inicio de la enfermedad este patrón típico de la curva térmica puede no estar presente. También es característica la presencia de un exantema evanescente, de predominio en el tronco y la parte proximal de las extremidades. El exantema es migratorio, casi siempre asociado a los picos febriles, descrito

clásicamente como asalmonado, con un centro pálido, macular en un 90% y maculopapular en un 10%. En algunas ocasiones puede ser pruriginoso o tener un fenómeno de Koebner asociado (aparición de lesiones en zonas de presión o traumatismo). En unos 2/3 de los pacientes se asocia hepatomegalia, esplenomegalia y/o poliadenopatías, y en un 25% de los casos se observa poliserositis. La artritis afecta a una o más articulaciones y puede aparecer al inicio de la enfermedad o durante el desarrollo de la misma. El patrón más característico es un inicio oligoarticular con un curso poliarticular. Aproximadamente un 50% de los pacientes muestra un curso monocíclico o recurrente, mientras que el otro 50% presenta una inflamación persistente.

La complicación más grave, y que puede estar presente en mayor o menor grado hasta en un 40% de estos pacientes en el inicio, es el *síndrome de activación del macrófago*, un tipo de linfohistiocitosis hemofagocítica secundaria. Se caracteriza por una activación exagerada de los linfocitos T y los macrófagos que lleva a una respuesta inflamatoria excesiva. Este síndrome presenta clínicamente fiebre de difícil control, adenomegalias, hepatoesplenomegalia y, en casos más graves, ictericia, púrpura, equimosis, hemorragia en mucosas, afección del sistema nervioso central (convulsiones, desorientación) y fallo multiorgánico. En los análisis puede observarse una VSG normal, leucopenia, plaquetopenia y disminución del fibrinógeno, así como un aumento muy significativo en las cifras de ferritina, transaminasas, LDH y triglicéridos. La observación de hemofagocitosis en la punción medular o de otro órgano, si bien es confirmatoria del proceso, no siempre está presente.

Diagnóstico diferencial

Es muy amplio. La AIJ oligoarticular con afección monoarticular debe diferenciarse de las artritis infecciosas o traumáticas, pero también de enfermedades como hemofilia, neuroblastoma, tuberculosis o sinovitis vellonodular. La AIJ oligoarticular con afección de más de una articulación o la AIJ poliarticular deben incluir otros cuadros como artritis reactivas, artritis asociadas a otras enfermedades del tejido conectivo (como LES o enfermedad mixta del tejido conectivo), artritis asociada a enfermedad inflamatoria del intestino, sarcoidosis o neoplasias (leucemias, linfomas,

tumores óseos, metástasis). El diagnóstico diferencial de la AIJ de inicio sistémico debe incluir infecciones bacterianas, tuberculosis, infecciones víricas, neoplasias, enfermedades del tejido conectivo (enfermedad de Kawasaki, LES, poliarteritis nudosa, dermatomiositis) y algunos de los síndromes autoinflamatorios.

Pronóstico

Depende fundamentalmente de la forma de inicio y del tiempo transcurrido hasta conseguir el control de la enfermedad, así como de los efectos adversos de algunos tratamientos, como los glucocorticoides. Las formas de AIJ oligoarticular presentan fundamentalmente el riesgo de diferencias en la longitud de las extremidades inferiores en caso de actividad persistente no controlada en rodillas y/o tobillos, y de afección de la visión por *uveítis anterior crónica*, que en ocasiones puede llevar incluso a la ceguera. En las formas de AIJ poliarticular y de AIJ de inicio sistémico en las que puede tardarse meses o años en conseguir el control de la enfermedad, hay más riesgo de lesión articular. En las formas de AIJ de inicio sistémico con difícil control se ha descrito la aparición de amiloidosis, si bien hoy en día es una complicación muy rara.

Aunque se creía que tras la adolescencia estos pacientes entraban en remisión, hoy en día se conoce que no es así; las cifras varían entre los diferentes subtipos. En un estudio canadiense, llevado a cabo con una cohorte de 1.100 pacientes, se ha puesto de manifiesto que a los 5 años del inicio estarían en remisión (entendida como 12 meses de enfermedad inactiva una vez suspendidos todos los tratamientos) un 45% de los pacientes con AIJ de inicio sistémico, un 55% de los pacientes con AIJ oligoarticular, un 15% de los pacientes con AIJ poliarticular FR negativo y un 0% de los que presentan AIJ poliarticular FR positivo. En general, puede considerarse que un 60% de los pacientes persistirán con artritis a los 5 años.

Tratamiento

El tratamiento de la AIJ depende de la forma de inicio y su gravedad. En la forma de *AIJ oligoarticular* se recomienda la infiltración intraarticular con

glucocorticoides, junto con metotrexato oral en dosis de 10 mg/m^2 por semana (o 0,3 mg/kg por semana). En aquellos pacientes sin respuesta o con una respuesta incompleta a las 6-8 semanas, se puede aumentar a 15 mg/m^2 por semana s.c. Una alternativa es la leflunomida, y en pacientes con el subtipo *artritis relacionada con entesitis*, con afección de articulaciones periféricas, la sulfasalazina. En caso de falta de respuesta en otras 6-8 semanas, se recomienda pasar a uno de los anti-TNF (etanercept o adalimumab). Mención especial merecen los pacientes con *uveítis asociada a la AIJ*, en los que, en caso de falta de respuesta al tratamiento tópico con glucocorticoides y ciclopléjicos y metotrexato oral o subcutáneo, el anti-TNF de primera elección sería el adalimumab o, en su defecto, el infliximab, que han mostrado mejor respuesta en esta complicación que el etanercept.

En la forma de *AIJ poliarticular* se recomienda iniciar metotrexato en el diagnóstico, que puede acompañarse de AINE e infiltraciones intraarticulares de las articulaciones más limitantes para la calidad de vida del paciente. Asimismo, en ocasiones se recomienda la administración de glucocorticoides orales en dosis bajas. En caso de persistencia de la actividad inflamatoria a pesar del aumento de la dosis de metotrexato (de 10 a 15 mg/m^2 por semana), a los 3-6 meses se recomienda iniciar tratamiento con un anti-TNF (etanercept o adalimumab) o anti-IL-6 (tocilizumab). Si persiste la inflamación, se recomienda pasar a un segundo anti-TNF, cambiar de diana terapéutica (TNF o IL-6) o iniciar tratamiento con abatacept.

En la forma de *AIJ de inicio sistémico*, el tratamiento clásico han sido los glucocorticoides por vía oral (prednisona p.o., 1-2 mg/kg al día), aunque su administración en pulsos (metilprednisolona, 30 mg/kg al día; dosis máxima de 1 g) en ciclos de 3 días seguidos se ha asociado con una mejoría más rápida y una disminución de las dosis totales del fármaco y, por consiguiente, de sus efectos adversos asociados. En caso de pobre respuesta se recomienda añadir un anti-IL-1 (anakinra, canakinumab), o un anti-IL-6 como el tocilizumab. En la actualidad, algunos autores postulan el tratamiento inicial con un inhibidor de la IL-1 como la anakinra con o sin la administración concomitante de glucocorticoides.

Para el seguimiento de esta enfermedad se han definido unos criterios de inactividad y remisión con y sin tratamiento (criterios de Wallace). Por otra parte, existen encuestas específicas de calidad de vida validadas en castellano (*childhood Health Assessment Questionnaire* [cHAQ]), criterios de respuesta clínica y mejoría (ACR Pedi 30, 50, 70, 90), índices de actividad (*Juvenile Arthritis Disease Activity Score* [JADAS]) e índices de daño (*Juvenile Arthritis Damage Index* [JADI]).

La fisioterapia con el objetivo de mantener la movilidad articular, impedir la atrofia muscular y conseguir un correcto rendimiento aeróbico de los pacientes, junto con la atención al desarrollo somático y psicológico del niño, son también piezas claves en el tratamiento.

Bibliografía especial

Consolaro A, Giancane G, Alongi A, van Dijkhuizen EHP, Aggarwal A, Al-Mayouf SM, et al. Phenotypic variability and disparities in treatment and outcomes of childhood arthritis throughout the world: an observational cohort study. Lancet Child Adolesc Health 2019;3:255-63.

Guzman J, Oen K, Tucker LB, Huber AM, Shiff N, Boire G, et al. The outcomes of juvenile idiopathic arthritis in children managed with contemporary treatments: results from the ReACCh-Out cohort. Ann Rheum Dis 2015;74:1854-60.

Martini A, Ravelli A, Avcin T, Beresford MW, Burgos-Vargas R, Cuttica R, et al. Toward New Classification Criteria for Juvenile Idiopathic Arthritis: First Steps, Pediatric Rheumatology International Trials Organization International Consensus. J Rheumatol 2019;46:190-7.

Modesto C, Antón J, Rodríguez B, Bou R, Arnal C, Ros J, et al. Incidence and prevalence of juvenile idiopathic arthritis in Catalonia (Spain). Scand J Rheumatol 2010;39:472-9.

Enfermedad de Still del adulto

A. Olivé Marqués

Concepto

Es una enfermedad que se caracteriza por la asociación de fiebre en agujas, artritis o artralgias, exantema cutáneo y odinofagia. Puede manifestarse en cualquier edad, fundamentalmente entre los 18 y los 45 años. La relación varón:mujer es de 1:1. Actualmente, la enfermedad de Still del adulto y la forma sistémica de la artritis idiopática juvenil (enfermedad de Still del niño) se consideran una misma entidad.

Etiología

Se desconoce. La etiología vírica es plausible, aunque algunos autores postulan que se trata de una vasculitis. La predisposición genética puede tener un papel relevante, concretamente el antígeno de histocompatibilidad HLA-B35.

Anatomía patológica

No existe una anatomía patológica característica. En la biopsia de las lesiones cutáneas se evidencia un infiltrado perivascular de linfocitos; en ocasiones, se observa una vasculitis leucocitoclástica. En los ganglios existe hiperplasia reactiva y en el hígado puede haber dilatación sinusoidal.

Cuadro clínico

El comienzo de la enfermedad suele ser agudo. La fiebre es diaria y de predominio vespertino. Es típica la presencia de dos picos febriles diarios, superiores a 39 °C. Es habitual que se acompañe de odinofagia o incluso que esta preceda al resto de los síntomas. Las artralgias y la poliartritis afectan a las articulaciones de las rodillas, los tobillos y las muñecas, aunque pueden afectarse numerosas articulaciones. Los síntomas articulares

pueden ser migratorios al inicio, para después hacerse persistentes. El exantema cutáneo es evanescente; suele ser poco pruriginoso, de carácter macular o maculopapular y de color rosa asalmonado. Aparece en tronco, partes proximales de las extremidades y zonas de presión, por lo general durante los episodios febriles. Cursa con dermografismo. También puede haber adenopatías, pleuritis, pericarditis, miositis, neumonitis, hepatomegalia y esplenomegalia. En ocasiones, se produce un fallo multiorgánico.

Exploraciones complementarias

Es característica la elevación de los reactantes de fase aguda. La VSG es mayor que 70 mm/h. Otras características son leucocitosis con neutrofilia, anemia normocroma y normocítica e hipertransaminasemia. La ferritina plasmática suele estar aumentada. Los anticuerpos antinucleares, el factor reumatoide y los anticuerpos antipéptidos citrulinados son negativos. Las alteraciones radiológicas son inespecíficas. La afección de las articulaciones del carpo y metacarpofalángicas es característica. En la fase inicial suele existir osteopenia y tumefacción de partes blandas. La artropatía puede evolucionar hacia la anquilosis.

Diagnóstico

Debe hacerse por exclusión. Para facilitar el diagnóstico de la enfermedad de Still se han propuesto criterios mayores (fiebre, exantema cutáneo, artritis y neutrofilia) y menores (serositis, artralgias, mialgias, faringitis no exudativa, alteración hepática, adenopatías, esplenomegalia y afección de cualquier otro órgano). La presencia simultánea de los cuatro criterios mayores establecería el diagnóstico de certeza, y la existencia de fiebre, artritis, otro criterio mayor y uno o varios criterios menores indicaría el de probabilidad.

El diagnóstico diferencial es amplio. La fiebre y las artralgias son frecuentes en otras entidades tales como linfomas, infecciones, neoplasias, fiebre reumática y lupus eritematoso sistémico.

Pronóstico

Alrededor de un 30%-50% de los pacientes presenta un curso crónico con una artritis erosiva. Un tercio de los pacientes sufre un único brote (patrón monocíclico) y un cuarto evoluciona en forma de brotes (patrón policíclico). Las recidivas varían considerablemente en frecuencia y gravedad, si bien los síntomas en ellas suelen ser más leves que al inicio de la enfermedad. Un 80% de los pacientes mantiene una capacidad funcional de grado I o II, es decir, tiene autonomía. Durante la evolución puede instaurarse una afección erosiva de las articulaciones y desarrollarse una amiloidosis de tipo AA.

Tratamiento

No existen estudios controlados sobre el tratamiento de la enfermedad. Este debe ser individualizado, siempre con valoración de la gravedad del paciente. La mayoría de los autores está de acuerdo en comenzar con AINE. El AAS en dosis altas (3-6 g/día) y la indometacina (100-200 mg/día) son efectivos en muchos pacientes. No obstante, un 40%-60% de los pacientes son refractarios a estos tratamientos y requieren glucocorticoides (0,5-1 mg/kg/día de prednisona) para controlar las manifestaciones sistémicas.

En ocasiones es necesario asociar metotrexato, tanto para el control de la enfermedad como para disminuir al máximo glucocorticoides. Otros tratamientos empleados ocasionalmente son los bolos de metilprednisolona, las inmunoglobulinas i.v. y el bloqueo con fármacos anti-TNF-α. La anakinra, un fármaco biológico antagonista de la IL-1, en dosis de 100 mg/día por vía s.c., se ha mostrado eficaz en el control de la enfermedad; asimismo, evidencias iniciales parecen apoyar la eficacia del tocilizumab, un anticuerpo monoclonal capaz de neutralizar el efecto biológico de la IL-6 a través del bloqueo de su receptor específico, en pacientes refractarios a otros tratamientos. La tendencia actual es tratar las formas sistémicas con anakinra y las articulares con tocilizumab. En las formas resistentes a ambos fármacos puede utilizarse canakinumab.

Bibliografía especial

Narvaez J. Enfermedad de Still del adulto. *Med Clin*. 2018;150:348–353.

Riera E, Olivé A, Narváez J, Holgado S, Sancho P, Mateo L, et al. Adult onset Still's disease: review of 41 cases. *Clin Exp Rheumatol*. 2011;29:331–336.

118

Espondiloartritis

R. Sanmartí Sala

D.Á. Galarza Delgado

X. Juanola Roura

A. Olivé Marqués

Concepto y clasificación

R. Sanmartí Sala

El término *espondiloartritis* incluye un grupo de enfermedades interrelacionadas de etiología desconocida que comparten una serie de características clínicas y genéticas comunes como inflamación crónica del esqueleto axial (columna vertebral y articulaciones sacroilíacas), artritis periférica con una distribución de la afectación articular característica (asimetría, patrón oligoarticular y predominio en miembros inferiores), entesitis, dactilitis, uveítis, psoriasis, enfermedad inflamatoria del intestino y asociación con el antígeno de histocompatibilidad HLA-B27. Es característica de estas enfermedades la ausencia de factor reumatoide y otros autoanticuerpos, así como la tendencia a la agregación familiar. Su prevalencia estimada en Europa es del 1,2%.

Las distintas enfermedades o síndromes que se incluyen en este grupo de artritis son la espondilitis anquilosante, la artritis psoriásica, la artritis reactiva, las artritis enteropáticas (asociadas a colitis ulcerosa y a enfermedad de Crohn), una forma de inicio tardío de la artritis idiopática juvenil y las espondiloartritis indiferenciadas. Algunas de las enfermedades incluidas dentro del grupo de las espondiloartritis afectan de forma predominante al esqueleto axial, mientras que en otras la afectación axial es mínima o ausente, predominando claramente la afectación periférica con sinovitis, entesitis o dactilitis. Esta circunstancia motivó la búsqueda de nuevos criterios diagnósticos o de clasificación de este grupo de enfermedades que pongan mayor énfasis en las manifestaciones clínicas más importantes (axiales o periféricas) más que en intentar definir un tipo específico de enfermedad. La necesidad de realizar el diagnóstico en las fases precoces de la enfermedad, con la aplicación de técnicas de imagen como la RM, capaz de detectar la presencia de inflamación en sacroilíacas de forma muy precoz en ausencia de cambios radiológicos, ha llevado a redefinir algunos conceptos en estos últimos años. Así, el grupo ASAS *(Ankylosing Spondylitis Assessment Study)* ha desarrollado nuevos criterios de clasificación, subdividiendo a los pacientes afectos de espondiloartritis

en dos subtipos en función de la manifestación clínica articular predominante:

1. Espondiloartritis predominantemente axiales (cuadro 118-1), donde se incluirían la espondilitis anquilosante clásica y otras formas de espondiloartritis axial que no cumplirían criterios de espondilitis anquilosante al no evidenciarse sacroilitis radiológica (espondiloartritis axial no radiográfica). Estas dos formas de espondiloartritis axial serían clínicamente indistinguibles, se beneficiarían por igual del tratamiento antirreumático incluyendo los fármacos biológicos y probablemente representarían una única entidad en distintos estadios evolutivos.
2. Espondiloartritis predominantemente periféricas (cuadro 118-2), que incluirían la artritis psoriásica, la artritis reactiva, la artritis asociada a la enfermedad inflamatoria del intestino y las espondiloartritis indiferenciadas. El concepto actual del espectro global de las espondiloartritis puede observarse en la figura 118-1.

Cuadro 118-1 Criterios de clasificación de espondiloartritis axiales del grupo ASAS

Criterio obligado: dolor lumbar > 3 meses y edad < 45 años

Criterio necesario: sacroilitis por imagen* + ≥ 1 manifestación de espondiloartritis** o HLA-B27 positivo + ≥ 2 manifestaciones de espondiloartritis**

---

* Sacroilitis por imagen: inflamación activa (aguda) por RM altamente sugestiva de sacroilitis asociada a espondiloartritis *o* sacroilitis radiológica definida de acuerdo con los criterios de Nueva York modificados de espondilitis anquilosante.

** Manifestación de espondiloartritis:
Dolor lumbar inflamatorio
Artritis
Entesitis (talón)
Uveítis
Dactilitis
Psoriasis
Enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa
Buena respuesta a AINE

Historia familiar de espondiloartritis
HLA-B27
Proteína C reactiva elevada
ASAS: véase el texto.

Cuadro 118-2 Criterios de clasificación de espondiloartritis periféricas del grupo ASAS

Criterio obligado: presencia de artritis, entesitis o dactilitis y

- ≥ 1 de los siguientes criterios:
  - Psoriasis
  - Enfermedad inflamatoria del intestino
  - Infección previa
  - HLA-B27
  - Uveítis
  - Sacroilitis por imagen (radiográfica o por RM)
- O, alternativamente, ≥ 2 de los siguientes criterios:
  - Artritis
  - Dactilitis
  - Entesitis
  - Enfermedad inflamatoria del intestino en el pasado
  - Historia familiar positiva de espondiloartritis

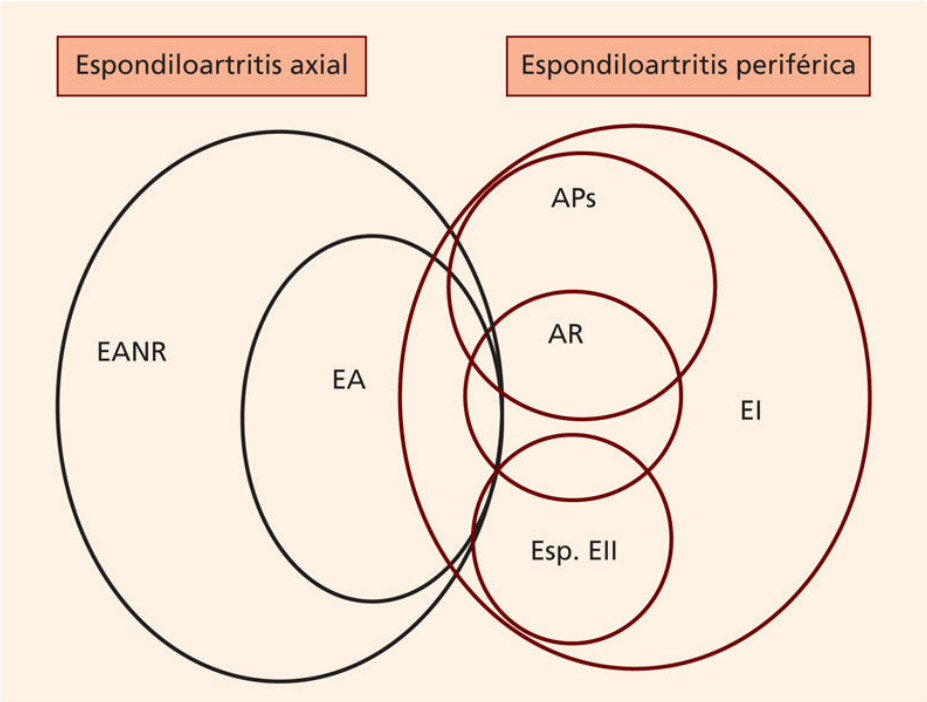


FIGURA 118-1 Concepto actual del espectro global de las espondiloartritis (EA). APs: artritis psoriásica; AR: artritis reactiva; EANR: espondiloartritis axial no radiográfica; EI: espondiloartritis indiferenciada; Esp. EII: espondiloartritis asociada a enfermedad inflamatoria del intestino.

Las principales ventajas de estos criterios es que permiten realizar el diagnóstico en fases más precoces de la enfermedad y dan relevancia tanto a técnicas de imagen (RM de sacroilíacas) como al HLA-B27. Asimismo, permiten diagnosticar a pacientes que anteriormente no se incluían en una enfermedad específica (caso de las espondiloartritis no radiográficas o indiferenciadas) y que por su actividad o gravedad precisarían terapia biológica. La utilidad de estos criterios para un correcto diagnóstico y clasificación ha sido corroborada en estudios recientes, confirmándose su buen balance entre sensibilidad y especificidad. Estas dos formas de espondiloartritis no son excluyentes entre sí, ya que en el curso evolutivo de la enfermedad muchos pacientes pueden pasar de uno a otro subtipo.

Bibliografía especial

Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Akkoc N, Brandt J, Chou CT, et al. The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. Ann Rheum Dis 2011;70:25-31.

Sepriano A, Rubio R, Ramiro S, Landewé R, van der Heijde D. Performance of the ASAS classification criteria for axial and peripheral spondyloarthritis: a systematic literature review and meta-analysis. Ann Rheum Dis 2017;76:886-90.

Espondilitis anquilosante

X. Juanola Roura

Introducción

La espondilitis anquilosante (EA) es una enfermedad inflamatoria crónica caracterizada por la afectación de las articulaciones sacroilíacas y del esqueleto axial. Se desconoce su etiología y está claramente asociada con el antígeno leucocitario humano HLA-B27. La afectación de las articulaciones periféricas, de predominio en extremidades inferiores, constituye en algunos casos un componente importante de la enfermedad. La espondilitis anquilosante puede acompañarse de manifestaciones clínicas extraesqueléticas, como la uveítis anterior aguda, la insuficiencia valvular aórtica, los defectos de la conducción cardíaca o la fibrosis de los lóbulos pulmonares superiores, entre otros. En algunos pacientes puede asociarse a psoriasis y a enfermedad inflamatoria intestinal. Su prevalencia en nuestro entorno se sitúa alrededor del 0,5%. Es más frecuente en hombres que en mujeres, con una proporción estimada de 2-3:1

Durante muchos años los criterios diagnósticos se han basado en la constatación de la presencia de una sacroilitis radiográfica junto con dolor axial inflamatorio, rigidez matutina y limitación de la movilidad de la columna vertebral. Sin embargo, en muchos casos la presentación clínica de la espondilitis anquilosante es poco específica y los signos radiográficos no aparecen en los primeros años de la enfermedad, circunstancias que conllevan un retraso diagnóstico superior a los 8 años en la mayoría de las series publicadas. Por ello, con el fin de disminuir la demora diagnóstica, en los últimos años se han desarrollado diversas propuestas de nuevos criterios de clasificación que incluyen los síntomas extravertebrales, los antecedentes familiares, las imágenes por RM o la positividad del HLA-B27. Todo ello ha confluido en la publicación por parte del *Assessment of SpondyloArthritis International Society* (ASAS) de los criterios de clasificación de *espondiloartritis axial* (v. cuadro 118-1) que posibilitan un diagnóstico más precoz de los pacientes y que ha comportado la

introducción de este nuevo término. Tras la clasificación de *espondiloartritis axial*, el paciente puede tener afectación radiográfica característica de las articulaciones sacroilíacas y, en este caso, se puede seguir manteniendo el término *espondilitis anquilosante* o puede que no presente cambios definitivos en las articulaciones sacroilíacas, en tal caso el término a utilizar sería el de *espondiloartritis axial no radiográfica.*

Etiopatogenia

Se desconocen la etiología y la patogenia de la enfermedad, aunque existe una marcada predisposición genética relacionada fundamentalmente con la presencia del HLA-B27, que es positivo en el 80%-90% de los pacientes. La base para la asociación entre HLA-B27 y la espondilitis anquilosante sigue sin explicarse completamente, aunque la principal hipótesis aboga por que determinados subtipos de HLA-B27 podrían relacionarse con un mal plegamiento de su estructura. Esta circunstancia podría asociarse con la producción de proteínas de cadenas pesadas anómalas que en el retículo endoplasmático promueven la producción de IL-23 desencadenando con ello la respuesta inflamatoria. Además del HLA-B27, otros dos *loci* genéticos se han asociado con la espondilitis anquilosante: el *ERAP1 (endoplasmic reticulum aminopeptidase)*, relacionado con la presentación de antígenos por el MHC de clase 1 y el receptor de la interleucina-23 *(rIL-23)* relacionado con la posterior secreción de la interleucina-17 (IL-17). El papel de la mucosa intestinal y de la piel como factores clave en la patogénesis de la espondiloartritis axial ha recobrado importancia con la aparición de nuevas evidencias. Parece fuera de duda la existencia de una inflamación intestinal subclínica en un alto porcentaje de pacientes con espondiloartritis y se ha evidenciado un solapamiento de susceptibilidad genética entre la espondilitis anquilosante y la enfermedad inflamatoria intestinal. Además, en pacientes con estas dos enfermedades se han descrito alteraciones de la microbiota intestinal que pueden tener una importante significación en su desarrollo.

Anatomía patológica

La espondilitis anquilosante se caracteriza por la presencia de entesitis y el posterior desarrollo de sinovitis y osteítis. Los principales estudios definen la entesis con un concepto de órgano que comprende la inserción del ligamento o tendón junto con el tendón adyacente, el fibrocartílago, la grasa, la bursa y la sinovial. La causa de la inflamación inicial no se conoce, aunque parece clara la implicación del eje IL-23/IL-17 y también del estrés mecánico en el desarrollo inicial de la entesitis. El proceso inflamatorio en la entesis provoca la erosión del fibrocartílago, el cartílago hialino y el hueso provocando osteítis con posterior osificación endocondral y anquilosis fibrosa, que conduce, en estadios avanzados de la enfermedad, a la anquilosis raquídea en algunos pacientes. En las articulaciones sacroilíacas las lesiones más precoces se caracterizan por hipertrofia sinovial, infiltración de la subsinovial por macrófagos, linfocitos y células plasmáticas. Posteriormente, aparecerían las erosiones óseas en el margen del cartílago con presencia de células mononucleares e inflamación subcondral de la médula ósea; a continuación, el tejido inflamatorio iría reemplazándose lentamente por tejido granulomatoso sobre el que se produciría el fenómeno de fibrosis y, finalmente, la osificación.

Cuadro clínico

Manifestaciones esqueléticas

La espondilitis anquilosante aparece por lo general en la tercera década de la vida, con un pico máximo alrededor de los 25 años; el inicio es muy poco frecuente después de los 40 años. La lumbalgia es el síntoma habitual de presentación, aunque al ser un síntoma muy frecuente (se observa en más del 80% de la población general) es importante tener en cuenta la existencia de características inflamatorias (dolor nocturno, inicio insidioso, no mejoría con el reposo) que son típicas en estos pacientes y que las diferencian del dolor lumbar de tipo mecánico. Es frecuente también la limitación progresiva de la movilidad y la rigidez lumbar matutina que puede durar hasta 3 h. En muchos casos el dolor progresa, comprometiéndose la columna dorsal y cervical.

La exploración física suele mostrar una limitación de la movilidad axial en todos los planos que se pondrá de manifiesto tanto para la flexión

anterior (prueba de Schöber) como para la flexión lateral. En fases avanzadas puede producirse una deformidad característica con aplanamiento de la lordosis fisiológica lumbar, marcada cifosis dorsal y limitación de la movilidad cervical en flexión que provoca una actitud en flexo de caderas para intentar corregir la visión hacia el suelo. Esta deformidad se pone de manifiesto en la exploración con la distancia *occipucio-pared* o *trago-pared.*

En algunos pacientes el dolor se localiza, ya en fases iniciales, en el tercio superior de la nalga, que es referido por la cara posterior del muslo hasta la rodilla, simulando una ciática (síndrome sacroilíaco). Con frecuencia el dolor es alternante a la derecha o a la izquierda. Este dolor tiene también características inflamatorias y en la mayoría de los pacientes suele observarse una mejoría significativa con la administración de AINE. En estas fases iniciales, en la exploración clínica, se suele evidenciar un aumento del dolor con la presión directa de las articulaciones sacroilíacas y al practicar las maniobras características (prueba de Fabere). Algunos pacientes localizan el dolor hacia la cresta ilíaca o en el trocánter mayor.

La afectación de las articulaciones costovertebrales, costoesternales o manubrioesternales puede causar dolor torácico. En ocasiones, puede confundirse con dolor de tipo pleurítico y puede estar asociado con aumento del dolor a la palpación de dichas articulaciones. En la exploración puede detectarse una reducción, de leve a moderada, de la expansión torácica.

Alrededor de la mitad de los pacientes presentan de inicio, o a lo largo de su evolución, artritis periférica, fundamentalmente de miembros inferiores (cadera, rodilla, tobillo y articulaciones metatarsofalángicas), generalmente asimétrica y oligoarticular. Es una forma de inicio frecuente en las formas juveniles y se observa en el 30% de las formas adultas. La artritis de cadera es la más frecuente y grave de las afectaciones articulares periféricas y constituye un factor de mal pronóstico para la evolución de la enfermedad. La afectación del tobillo o de la rodilla es frecuente también en pacientes con espondiloartritis axial y la artrocentesis suele mostrar un líquido sinovial de características claramente inflamatorias.

El denominado *síndrome entesítico* se debe a la inflamación de las inserciones tendinosas: talalgia crónica, dolor perirrotuliano y/o epicondilitis, que puede constituir la forma de inicio o ser en algunos casos la principal expresión clínica de la enfermedad. El dolor suele ser muy

persistente con poca respuesta a los AINE. Las infiltraciones locales de corticoides, las medidas físicas y ortopédicas y, en casos refractarios, la terapia biológica pueden ser necesarios para conseguir el control de los síntomas. La ecografía es la exploración complementaria de elección para su valoración; en fases evolucionadas pueden aparecer erosiones u osificaciones en el estudio radiográfico.

El curso clínico de la enfermedad es muy variable. En los casos más graves la limitación y la deformidad vertebral aumentan, la musculatura paravertebral se atrofia y la lordosis lumbar desaparece. El dolor de ritmo inflamatorio puede ser persistente, aunque es frecuente que curse con brotes.

En las mujeres el diagnóstico suele realizarse con mayor demora, ya que el índice de sospecha es menor y presentan una menor progresión radiográfica; sin embargo, los índices de actividad y de calidad de vida no son diferentes de los de los varones.

En las formas juveniles suelen predominar las manifestaciones periféricas en forma de artritis y entesitis. Los síntomas axiales y la afectación de articulaciones sacroilíacas aparecen más tardíamente.

Manifestaciones extraesqueléticas

En fases de actividad importante pueden observarse síntomas constitucionales, como fatiga, pérdida de peso o febrícula. Otras manifestaciones clínicas extraesqueléticas pueden constituir también la forma de inicio de la enfermedad o aparecer a lo largo de su evolución.

La más frecuente es la uveítis anterior aguda, que está presente en el 25% de los pacientes; suele ser unilateral y en muchos casos es recidivante. Se observa enrojecimiento del ojo y dolor con reducción de la visión y puede haber fotofobia y aumento del lagrimeo. Mediante un tratamiento adecuado, cede en 3-4 semanas sin secuelas en la mayoría de los pacientes. Si no se trata o se retrasa el tratamiento, pueden aparecer sinequias y glaucoma, pudiendo constituir un grave problema con complicaciones graves que pongan en riesgo la visión del paciente. La uveítis anterior aguda puede constituir el síntoma inicial de la espondiloartritis axial, sobre todo en pacientes con HLA-B27.

La enfermedad inflamatoria del intestino (enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa), que aparece en un 10%-20% de los pacientes con espondiloartritis axial, y la psoriasis (5%-10%) son manifestaciones ligadas claramente con las espondiloartritis. Al igual que ocurre con la uveítis, es muy importante una estrecha colaboración con las especialidades relacionadas con estas patologías para un diagnóstico más precoz y un tratamiento más adecuado en el contexto de un abordaje multidisciplinar. En las formas asociadas a psoriasis o a enfermedad inflamatoria del intestino, la frecuencia de la positividad del HLA-B27 es menor que en las formas no asociadas.

Otras manifestaciones sistémicas relacionadas con la espondilitis anquilosante son la insuficiencia aórtica, por inflamación de la raíz de la aorta (2%), los bloqueos cardíacos (1%), la fibrosis lobular apical bullosa pulmonar (< 1%) y la alteración restrictiva pulmonar debido a la disminución de la movilidad de la caja torácica. Se han descrito, sobre todo en pacientes de larga evolución, *síndrome de cola de caballo* por aracnoiditis y casos de subluxación atloaxoidea. En pacientes con actividad persistente puede desarrollarse amiloidosis que puede manifestarse en forma de proteinuria o de insuficiencia renal; sin embargo, en la mayor parte de los pacientes que presentan alteraciones de la función renal esta suele relacionarse con la administración de AINE.

La osteoporosis constituye una complicación frecuente de la espondilitis anquilosante que está claramente relacionada con la actividad axial. La aparición de fracturas vertebrales es un hallazgo frecuente en el estudio radiográfico dorsal y lumbar, aunque en muchas ocasiones pueden pasar desapercibidas clínicamente al atribuirse el dolor axial a actividad de la propia enfermedad. Deberán sospecharse en pacientes con dolor raquídeo de aparición brusca y de difícil control y sin otros signos de actividad.

Exploraciones complementarias

Pruebas de laboratorio

Para el diagnóstico de espondiloartritis axial es importante la determinación del antígeno HLA-B27, que constituye uno de los parámetros esenciales de los criterios de clasificación ASAS.

En relación con la determinación de la actividad, en algunos pacientes puede observarse elevación de los reactantes de fase aguda, con mayor frecuencia la proteína C reactiva (PCR) y en menor grado la velocidad de sedimentación globular (VSG); sin embargo, los resultados normales de ambos marcadores no sirven para descartar enfermedad activa. Característicamente, los pacientes presentan negatividad para el factor reumatoide.

Pruebas de imagen

La radiografía convencional muestra los signos más característicos en columna vertebral y articulaciones sacroilíacas. Las alteraciones evolucionan a lo largo de los años con un patrón poco regular. Los hallazgos radiográficos suelen ser simétricos y consisten en un borramiento de la cortical del ilíaco (imagen de «seudoensanchamiento»), seguido de la aparición de erosiones, esclerosis y finalmente la formación de puentes óseos hasta la fusión total de las articulaciones sacroilíacas en fases avanzadas (fig. 118-2). Las lesiones suelen ser más evidentes en el lado ilíaco y son más significativas cuando se observan en la parte inferior de la articulación.

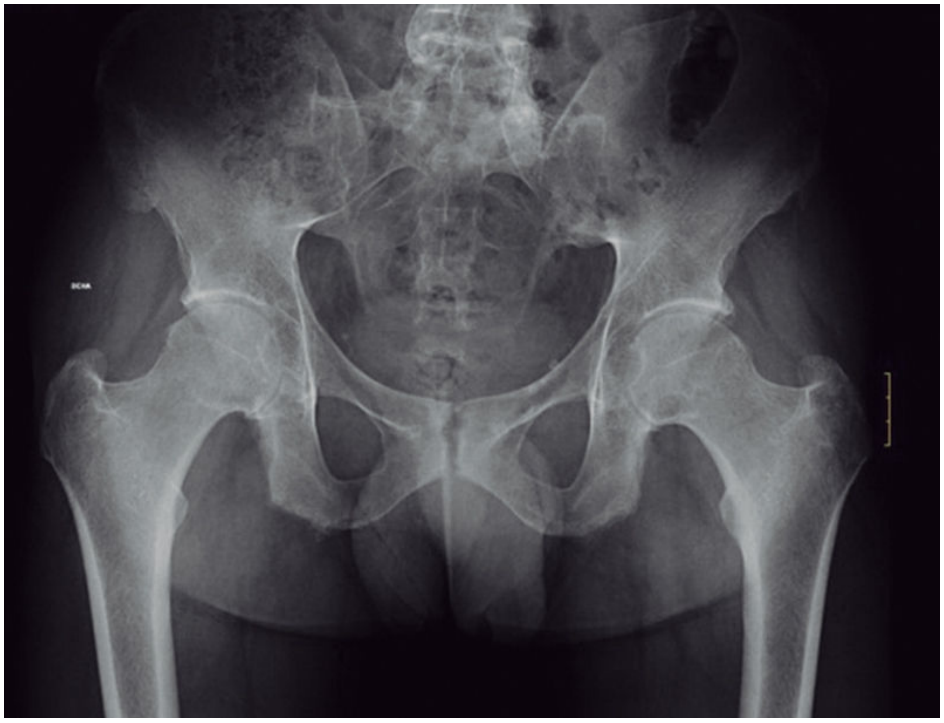


FIGURA 118-2 Radiografía de pelvis. Sacroilitis bilateral de grado IV (anquilosis de articulaciones sacroilíacas, con desaparición de la línea articular).

Las lesiones radiográficas de la columna vertebral son el resultado de la entesitis que caracteriza a la espondiloartritis axial. Esta inflamación se produce en las inserciones entre el anillo fibroso del disco intervertebral y la vértebra. En las fases iniciales, la inflamación de dichas inserciones puede manifestarse como lesiones erosivas en las esquinas vertebrales, seguidas de una fase de reparación con formación de tejido óseo. La observación en la radiografía lateral de columna de erosiones rodeadas de esclerosis de los rebordes vertebrales anteriores se denomina *signo de Romanus*. La progresión de la osificación puede evolucionar y mostrarse en forma de cuadramiento o *squaring* de los cuerpos vertebrales, o bien en forma de sindesmofitos, que son prolongaciones óseas verticales desde la esquina del cuerpo vertebral; en su evolución pueden unirse al sindesmofito de la vértebra adyacente formando los puentes óseos que caracterizan la espondilitis anquilosante (fig. 118-3). La fusión completa de la columna vertebral por estos sindesmofitos dará lugar, en la radiografía anteroposterior de columna dorsal y lumbar, a la imagen de *columna en caña de bambú*. Algunos pacientes presentan rigidez muy marcada de la

columna sin imágenes de sindesmofito y suele deberse a la presencia de anquilosis de las articulaciones interapofisarias posteriores. El disco intervertebral también puede afectarse dando lugar a una espondilodiscitis aséptica o *lesión de Anderson*, que se observa como esclerosis y erosiones en la porción central del margen superior o inferior de las plataformas vertebrales.

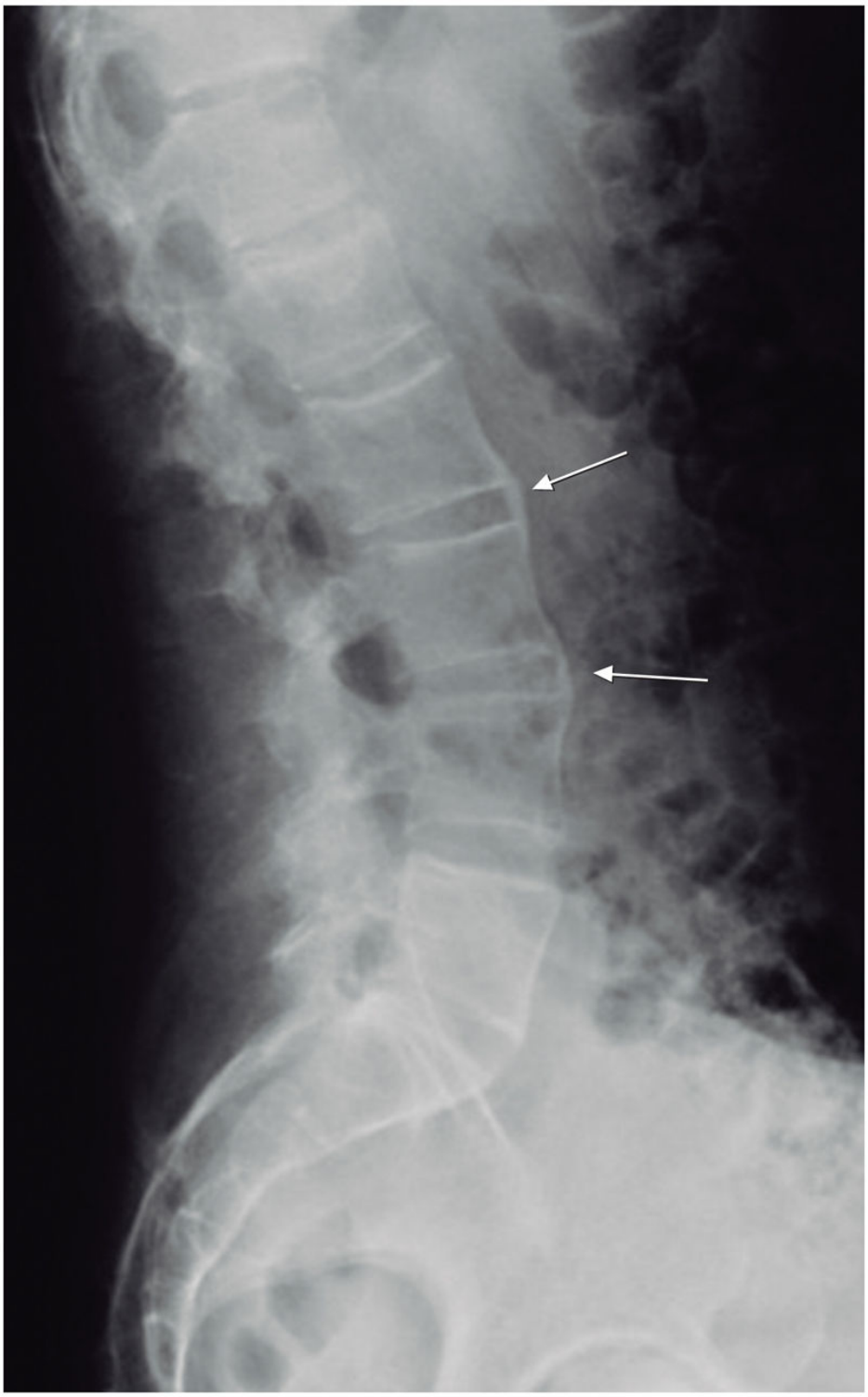


FIGURA 118-3 Radiografía de columna lumbar en perfil. Imágenes de sindesmofitos formando puentes entre L2-L3 y L3-L4 *(flechas).*

Pueden observarse también signos radiográficos relacionados con entesitis en otras localizaciones con aparición de erosiones óseas y osteítis en las inserciones de los tendones y ligamentos, especialmente en el calcáneo, tuberosidades isquiáticas, cresta ilíaca, trocánteres femorales y apófisis espinosas de las vértebras.

En articulaciones periféricas, esencialmente en hombros y caderas, los cambios radiográficos pueden combinar lesiones erosivas y destructivas con lesiones de neoformación ósea en forma de osteófitos o incluso de anquilosis articular completa.

La RM puede ser de gran ayuda, ya que la radiografía simple convencional de la pelvis no permite observar cambios inflamatorios, sino sólo imágenes de lesiones estructurales, por lo que tiene poca sensibilidad en las primeras fases de la inflamación sacroilíaca. En estos casos, la RM en secuencias combinadas de T1 y STIR será de utilidad para evidenciar la presencia de sacroilitis en fases iniciales (fig. 118-4). La inflamación de la columna vertebral en fase inicial tampoco puede ser valorada mediante radiografía convencional, por lo que puede ser de utilidad la realización de RM en las mismas secuencias citadas anteriormente.

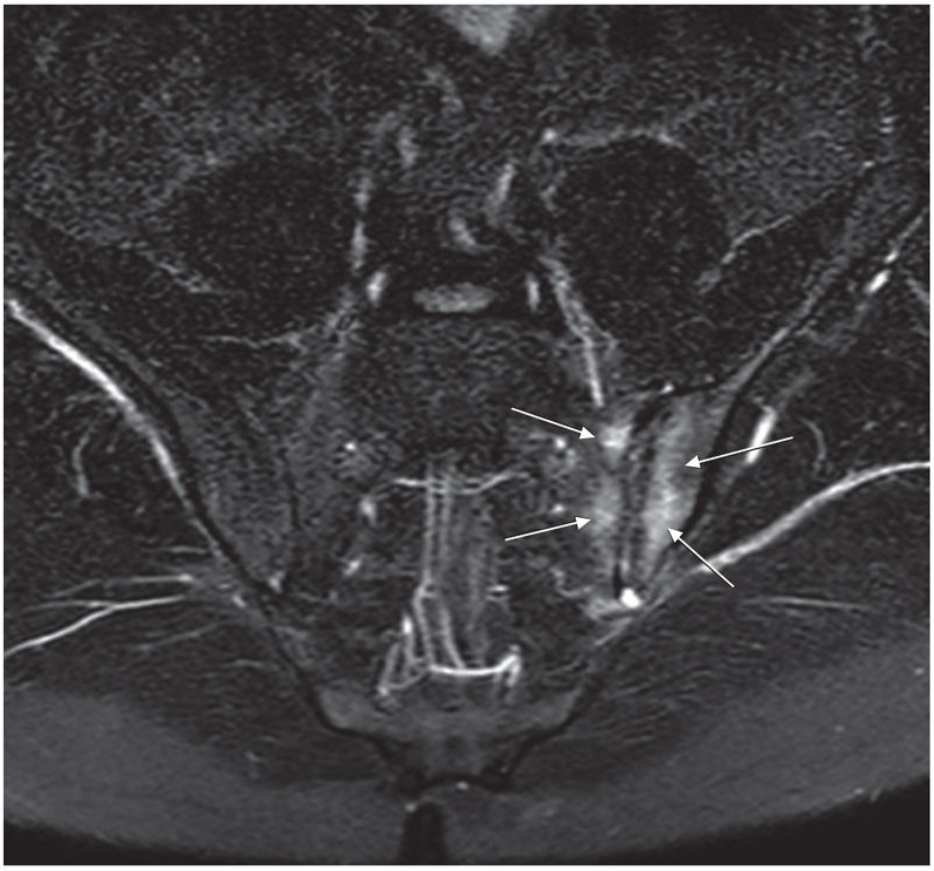


FIGURA 118-4 RM de articulaciones sacroilíacas. Secuencia STIR. Imagen hiperintensa en zona periarticular de sacroilíaca izquierda característica de edema óseo en zona sacra e ilíaca *(flechas).*

La TC es la técnica de imagen que ofrece mayor calidad para la detección de las alteraciones óseas, como erosiones y anquilosis, pero no permite valorar la presencia de inflamación. Por otro lado, al ser una técnica con rayos X no permite una repetición reiterada de la misma, por lo que sólo se aconseja su realización en casos muy determinados.

La ecografía es muy sensible y resulta muy útil para la detección de cambios inflamatorios en las entesis (entesitis plantar o tendinitis aquiliana).

Valoración de la enfermedad

Existen pocos datos objetivos que nos ayuden a conocer la actividad de la enfermedad. Las determinaciones de reactantes de fase aguda como la VSG o, sobre todo, la PCR pueden indicar la presencia de actividad, pero son

datos que no tienen buena correlación con la clínica o con hallazgos objetivos en el estudio por RM. Los síntomas clínicos subjetivos, como el dolor axial o periférico, la fatiga o la rigidez matutina son características que se modifican en los brotes de la enfermedad y, por ello, se han desarrollado y validado cuestionarios que nos ayudan a valorar la actividad de la enfermedad. El *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Disease* (BASDAI) y el *Ankylosing Spondylitis Disease Activity* (ASDAS) se han mostrado útiles para la valoración de la actividad, y el *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index* (BASFI), para la valoración de la funcionalidad de la EA.

Diagnóstico

El diagnóstico es fundamentalmente clínico, aunque son muy importantes también las técnicas de imagen. Los criterios clásicos de espondilitis anquilosante, los criterios de Nueva York modificados (cuadro 118-3), comportan la necesidad de síntomas axiales junto con la demostración de una sacroilitis radiográfica, generalmente bilateral y simétrica. Estos criterios son causa de importante demora diagnóstica y no incluyen signos clínicos también característicos de la espondiloartritis axial. Los nuevos criterios de clasificación de espondiloartritis axial, que incluirían a todos los pacientes con espondilitis anquilosante más un grupo importante de pacientes con espondiloartritis axial no radiográfica, permiten que el diagnóstico pueda realizarse en sujetos jóvenes con dolor vertebral crónico, pero sin sacroilitis radiográfica siempre y cuando tuvieran sacroilitis por RM o un B27 positivo, más otros datos clínicos de espondiloartritis. El HLA-B27 no tiene valor diagnóstico por sí mismo, aunque su papel se ha visto reforzado con los nuevos criterios de espondiloartritis axial. Una parte de los pacientes así identificados como espondiloartritis axial no radiográfica evolucionará a espondilitis anquilosante pasados unos años.

Cuadro 118-3 Criterios diagnósticos de espondilitis anquilosante (Nueva York; modificados, 1984)

Dolor lumbar y rigidez de más de 3 meses de duración que mejora con el ejercicio y no se alivia en reposo
Limitación de la movilidad de la columna lumbar en ambos planos, frontal y sagital
Limitación de la expansión torácica según valores normales corregidos en función de la edad y el sexo
Sacroilitis bilateral de grado 2 o superior, o bien unilateral de grado 3-4

Nota: Se considera espondilitis anquilosante *definida* si el criterio radiológico se asocia como mínimo a uno de los criterios clínicos. Se considera espondilitis anquilosante *probable* cuando existen los tres criterios clínicos sin el criterio radiológico, o bien el criterio radiológico sin ningún signo o síntoma que satisfaga los criterios clínicos, amén de excluir otras causas de sacroilitis.

La valoración de los cambios radiológicos en articulaciones sacroilíacas se realiza en función del grado de borrosidad de los márgenes articulares y la presencia de esclerosis, erosiones y pinzamiento. Por tanto, se distinguen los siguientes grados: 0, normal; 1, dudoso; 2, sacroilitis mínima; 3, sacroilitis moderada; 4, anquilosis.

Diagnóstico diferencial

El dolor lumbar es una causa muy frecuente de consulta, pero sólo el 5% de los pacientes con dolor lumbar crónico estarán afectados de espondiloartritis axial. Si el tipo de dolor es de características inflamatorias el porcentaje asciende al 14%. Debe sospecharse la enfermedad ante todo individuo con dolor vertebral crónico de carácter inflamatorio, definido como: a) edad de inicio menor de 40 años; b) inicio insidioso; c) presencia de dolor nocturno (con mejoría progresiva al levantarse); d) mejoría con el ejercicio, y e) no mejoría con el reposo.

En los pacientes con dolor axial inflamatorio el diagnóstico diferencial debería incluir otras opciones como la enfermedad degenerativa discovertebral, la espondilodiscitis infecciosa, las metástasis, los tumores óseos primarios, la enfermedad de Scheuermann o los linfomas con afectación ósea.

El síndrome sacroilíaco puede confundirse con una ciática radicular y en los casos de sacroilitis aguda, unilateral y febril se deberá descartar un origen infeccioso.

En cuanto a la imagen, la sacroilitis deberá diferenciarse de la osteítis condensante del ilíaco, frecuente en mujeres multíparas y que no suele ocasionar síntomas ni asociarse al HLA-B27. Los sindesmofitos no deben confundirse con los osteófitos artrósicos o las osificaciones paravertebrales de la hiperostosis anquilosante vertebral.

Pronóstico

El curso evolutivo de la espondilitis anquilosante es muy variable y en muchos casos se caracteriza por remisiones y exacerbaciones espontáneas. En general, el pronóstico se considera más bien favorable. La enfermedad puede seguir un curso relativamente leve o autolimitado, pero en algunos pacientes permanece activa durante muchos años. Los primeros 10 años de evolución son claves para conocer su tendencia a la progresión clínica y radiográfica.

En la espondilitis anquilosante reviste especial importancia la diversidad de expresiones clínicas y los grados de actividad observados en los pacientes. Se ha documentado que la afectación precoz de cadera, el mantenimiento de elevadas cifras de velocidad de sedimentación, la pobre eficacia de los AINE, la aparición de dactilitis, la limitación precoz de la movilidad lumbar, la presencia de oligoartritis y la edad de comienzo antes de los 16 años son elementos de peor pronóstico.

Para una peor progresión radiográfica son factores de mal pronóstico el sexo masculino, una elevación persistente de la PCR, una importante actividad objetivada por técnica de RM o la presencia precoz de sindesmofitos.

Tratamiento

El objetivo principal debe ser maximizar la calidad de vida a través del control de los síntomas, la prevención de la progresión del daño estructural, la preservación o normalización de la función y la participación social. La decisión terapéutica debería ser compartida con el paciente y requiere de una combinación de tratamiento farmacológico y no farmacológico. El tratamiento debe ser individualizado de acuerdo con las manifestaciones de la enfermedad (axial, periférica, entesitis y signos extraarticulares).

La fisioterapia, la educación sanitaria y el control de las comorbilidades deben ser considerados en cualquier pauta de tratamiento.

Los AINE, incluyendo los coxibs (AINE inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2), se recomiendan como primera línea de tratamiento farmacológico. En muchos casos se requerirá administrar dosis plenas para una respuesta adecuada. Es preferible el tratamiento continuo con AINE para los pacientes con enfermedad persistentemente activa y sintomática. Deberán considerarse los posibles riesgos cardiovasculares, gastrointestinales y renales en la prescripción de estos fármacos. En estos casos, los analgésicos tipo paracetamol o los opiáceos pueden ser de utilidad. Las infiltraciones con glucocorticoides suponen una buena elección cuando coexista afectación periférica con afectación mono- o pauciarticular y también en casos de entesopatía refractaria a otros tratamientos. La salazopirina, en dosis de 2-3 g/día, puede ser eficaz para algunos pacientes que no responden a los AINE y que presentan artritis periférica.

La terapia biológica dirigida contra el factor de necrosis tumoral alfa (anti-TNF-α) y contra la interleuquina 17 (anti-IL-17) ha demostrado una alta eficacia en la espondilitis anquilosante resistente a la terapia con AINE y ha constituido el principal avance terapéutico en esta enfermedad en los últimos años. Los fármacos anti-TNF-α con indicación para el tratamiento de la espondilitis anquilosante son: a) infliximab endovenoso (dosis de 5 mg/kg a las 0, 2 y 6 semanas y después mantenimiento cada 6-8 semanas); b) adalimumab subcutáneo (40 mg cada 2 semanas); c) golimumab subcutáneo (50 mg cada 4 semanas); d) certolizumab subcutáneo (200 mg cada 2 semanas o 400 mg cada 4 semanas); y e) etanercept subcutáneo (50 mg cada semana o 25 mg 2 veces a la semana). El adalimumab, el golimumab, el certolizumab y el etanercept tienen indicación también para la espondiloartritis axial no radiográfica.

El eje IL-23/IL-17 es clave en la patogenia de las espondiloartritis y ello ha llevado al desarrollo de moléculas anti-IL-17, que son muy eficaces en el tratamiento de la espondilitis anquilosante. Actualmente está comercializado el secukinumab, que es un anticuerpo monoclonal de origen humano que se administra en dosis de 150 mg por vía subcutánea cada 4 semanas. Requiere una pauta de inducción de 150 mg en la semana inicial y a las 1, 2, 3 y 4 semanas y, después, seguir con una dosis mensual.

La terapia biológica estará indicada en aquellos pacientes en que tras pauta de tratamiento con rehabilitación y AINE no se obtenga el objetivo terapéutico adecuado. Con la terapia biológica se consigue una mejoría rápida y significativa, tanto de los síntomas axiales como de los periféricos, en la gran mayoría de los pacientes; se ha constatado también mejoría en la calidad de vida relacionada con la salud, en los parámetros analíticos y en la progresión radiográfica de la enfermedad. Los inconvenientes de la terapia biológica radican en su elevado coste y en sus potenciales efectos adversos. En general, son fármacos bastante seguros, pero pueden ocasionar efectos secundarios graves como infecciones sistémicas, tuberculosis, insuficiencia cardíaca, aumento de enfermedad desmielinizante y reacciones de hipersensibilidad. Existen normas estrictas para su utilización que incluyen el despistaje de tuberculosis y algunas vacunaciones que deben realizarse previas a la utilización de estos fármacos.

Las manifestaciones extraarticulares observadas, como psoriasis, uveítis o enfermedad inflamatoria intestinal, deben ser tratadas en colaboración con los respectivos especialistas.

Las opciones quirúrgicas más frecuentes a considerar son la artroplastia de cadera y la osteotomía vertebral. La afectación de la articulación de la cadera puede dar lugar a una discapacidad grave y, en estos casos, la artroplastia puede ser la única alternativa posible. La osteotomía se indica en pocos casos que deben ser cuidadosamente seleccionados. El tipo de intervención puede ser compleja, con aparición de complicaciones, por lo que es necesario realizarla en centros con experiencia contrastada.

Bibliografía especial

Gratacós J, Díaz Del Campo P, Fernández-Carballido C, Juanola X, Linares LF, de Miguel E, et al. Recomendaciones de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en espondiloartritis axial. Reumatol Clin 2018;14:320-33.

Maksymowych WP. Imaging in Axial Spondyloarthritis: Evaluation of Inflammatory and Structural Changes. Rheum Dis Clin North Am 2016;42: 645-62.

Taurog JD, Chhabra A, Colbert RA. Ankylosing Spondylitis and Axial Spondyloarthritis. N Engl J Med 2016;374:2563-74.

van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, Baraliakos X, van den Bosch F, Sepriano A, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. Ann Rheum Dis 2017;75:978-91.

Artritis psoriásica

R. Sanmartí Sala

Concepto

La artritis psoriásica es una forma de artritis seronegativa (ausencia de factor reumatoide) que se manifiesta en pacientes con psoriasis.

Epidemiología

La prevalencia de psoriasis en la población general es del 2%-3%, mientras que la frecuencia de artritis en pacientes con psoriasis es del 20%-30%. La incidencia de la enfermedad es de 3,4 a 8 casos por 100.000 personas/año. La artritis psoriásica afecta por igual a ambos sexos. Puede iniciarse en cualquier época de la vida, aunque su pico máximo de incidencia es la cuarta década.

Etiopatogenia

Más del 40% de los pacientes con artritis psoriásica tiene un familiar de primer grado con psoriasis o artritis psoriásica. Se ha observado una frecuencia aumentada de psoriasis y artritis psoriásica en gemelos mono- y dicigotos. La herencia de la psoriasis y artritis psoriásica es poligénica. Se han descrito en estudios de genoma completo hasta 36 genes asociados a una mayor predisposición de psoriasis. Se ha descrito asociación de diversos alelos HLA, tanto de clase I (B13, B17, B27, B38, B39, Cw6) como de clase II (DR7 y DR4), en ambas formas de la enfermedad, cutánea y articular. El antígeno HLA-Cw0602 es el principal alelo de predisposición a la psoriasis cutánea y está asociado a un mayor riesgo de artritis psoriásica en sujetos que inician la psoriasis más tempranamente (antes de los 40 años). El antígeno HLA-B27 predispone básicamente al desarrollo de artritis de predominio axial. Algunos genes dentro *(MICA-9)* o fuera del sistema HLA (*CAR15-NOD2* y otros) se han asociado a la artritis psoriásica. Estudios recientes ponen en evidencia la asociación de distintos

genes de citocinas (IL-13, IL-23R), así como de PTPN22 y genes asociados al metabolismo de glucosaminoglicanos en la artritis psoriásica y no en la psoriasis cutánea.

Existen también factores ambientales implicados. Se ha evidenciado la aparición de psoriasis *guttata* después de infecciones estreptocócicas o el inicio explosivo de psoriasis cutánea o artritis psoriásica en pacientes con infección por el HIV. Se cree que también los traumatismos pueden jugar un papel relevante. Se han descrito casos de psoriasis paradójica de predominio palmoplantar con fármacos biológicos especialmente antagonistas del TNF. La obesidad se considera un factor de riesgo para la psoriasis y la artritis psoriásica, así como el tabaquismo.

Anatomía patológica

La artritis psoriásica se caracteriza por la presencia de sinovitis crónica y entesitis. La proliferación vascular (neoangiogénesis) cumple un papel relevante, con presencia de vasos tortuosos en la membrana sinovial y alta expresión de moléculas implicadas en la angiogénesis como el factor de crecimiento endotelial (VEGF). En el infiltrado inflamatorio se observa un predominio de linfocitos T $CD4^+$ con un patrón de producción de citocinas Th1 (IFN-γ e IL-2) similar al observado en las placas psoriásicas. Los linfocitos T $CD8^+$ predominarían, sin embargo, en el líquido sinovial y en el infiltrado de las entesis. Es característica de la sinovitis psoriásica, a diferencia de la artritis reumatoide, una mayor infiltración por polimorfonucleares, macrófagos $CD163^+$ y mastocitos, que reflejarían una mayor relevancia de la participación del sistema inmunitario innato en esta enfermedad. La expresión génica en la sinovial difiere de la observada en las placas cutáneas, con predominancia de IL-17 en estas últimas.

Cuadro clínico

Cualquier variedad de psoriasis cutánea puede acompañarse de artritis. No obstante, los pacientes con afección ungueal están más predispuestos a esta complicación. No existe una correlación estricta entre la extensión o la gravedad de la psoriasis con la presencia o no de artritis y de su gravedad. La psoriasis antecede cronológicamente a la artritis en el 80% de los

pacientes, generalmente por más de una década, mientras que la artritis precede a la psoriasis en el 15% de los casos.

La artritis periférica puede ser mono-, oligo- o poliarticular, y la afección es generalmente asimétrica. Es muy característica la afección de las articulaciones interfalángicas distales y un patrón de afección radial, es decir, la participación de diversas articulaciones de un mismo dedo (p. ej., metacarpofalángicas e interfalángicas) con frecuente preservación de otros dedos de manos o pies. Menos del 5% de los pacientes presentan una artritis grave y destructiva con osteólisis (artritis mutilante) que afecta principalmente a las pequeñas articulaciones de manos y pies.

La *dactilitis* o *dedo en salchicha*, ocasionada por la tendosinovitis de los flexores y frecuente presencia de artritis interfalángica, es muy característica de la artritis psoriásica, aunque no patognomónica. La dactilitis puede ser la manifestación inicial y única de la enfermedad. La presencia de dactilitis y oligoartritis en un mismo paciente es altamente indicativa de artritis psoriásica y obliga a una búsqueda sistemática de las lesiones cutáneas que pueden ser poco expresivas clínicamente. La entesitis está presente en el 30%-50% de los casos. La entesitis calcánea, en la fascia plantar o en el tendón de Aquiles, es muy característica.

Las manifestaciones axiales son el rasgo predominante en muchos pacientes con artritis psoriásica. El antígeno HLA-B27 es el marcador genético de este grupo de enfermos. La sacroilitis subclínica es muy frecuente, pero sólo un 5%-10% de los casos evoluciona a una espondilitis anquilosante definida. Posiblemente existen dos tipos de espondilitis psoriásica, una indistinguible de la espondilitis anquilosante primaria y otra caracterizada por una edad de inicio más tardía, afección predominante de la región cervical y aspecto radiológico característico (asimetría de las lesiones y sindesmofitos no marginales). En la mayoría de los pacientes, la espondilitis se asocia con sinovitis periférica, aunque en ocasiones puede constituir la única manifestación de la enfermedad.

La manifestación extraarticular más habitual es la uveítis, en estrecha asociación con HLA-B27. Con el resto de las espondiloartritis comparte las manifestaciones cardíacas y gastrointestinales, entre otras.

Formas clínicas

Hoy en día se discute la existencia y frecuencia de los patrones clínicos clásicos descritos por Moll y Wright en 1973 (oligoartritis asimétrica, poliartritis simétrica, espondilitis, artritis mutilante y artritis de interfalángicas distales), dado que muchas veces se observa más de un patrón en un mismo paciente y pueden cambiar en el curso de la evolución de la enfermedad. Sobre esta base, actualmente existe la tendencia a clasificar a los pacientes con artritis psoriásica en tres formas clínicas de presentación: oligoarticular, poliarticular y espondilítica.

Exploraciones complementarias

Los reactantes de fase aguda están elevados en fases de actividad de la enfermedad, aunque pueden ser normales en las formas axiales o en las oligoarticulares que afectan a pequeñas articulaciones. Típicamente no se observan autoanticuerpos. El líquido sinovial es de tipo inflamatorio.

Las imágenes radiológicas tienen rasgos distintivos peculiares. La ausencia de osteoporosis periarticular, las erosiones asociadas a cambios proliferativos, la anquilosis y la asimetría son los rasgos más característicos. En formas graves la destrucción de los extremos óseos de una articulación, habitualmente de manos, pies o ambos, es muy llamativa y origina imágenes típicas como la deformidad «en lápiz y copa». La periostitis y la reabsorción de los penachos de las falanges distales son otros rasgos distintivos de la enfermedad. La sacroilitis radiológica se observa en el 20%-40% de los casos; suele ser bilateral, pero con tendencia a la asimetría o unilateral. Los sindesmofitos suelen ser de distribución asimétrica, de aspecto más exuberante que en la espondilitis primaria y localización paramarginal.

Diagnóstico

Es esencialmente clínico. En principio, en todo paciente con psoriasis y artritis seronegativa debe sospecharse artritis psoriásica, aunque en ocasiones el diagnóstico no es fácil por la coexistencia de otros tipos de artritis, la presencia aislada de entesitis/dactilitis o la ausencia de manifestaciones cutáneas. En los criterios vigentes actuales (CASPAR) el paciente debe tener artritis o entesitis y sumar al menos tres puntos de los

siguientes: presencia de psoriasis (2 puntos), historia personal de psoriasis (1 punto), antecedentes familiares de psoriasis (1 punto), distrofia ungueal (1 punto), FR negativo (1 punto), presencia de dactilitis (1 punto) o historia de dactilitis (1 punto), radiografías de pies o manos con formación de nuevo hueso yuxtaarticular (1 punto). Con dichos criterios, un paciente puede no tener psoriasis cutánea y ser diagnosticado de artritis psoriásica.

La diferenciación entre poliartritis psoriásica y artritis reumatoide se basa en la presencia de un patrón asimétrico y/o radial, la coexistencia de entesis y/o dactilitis y la afección de las articulaciones interfalángicas distales junto con la ausencia de autoanticuerpos (factor reumatoide, antiproteínas citrulinadas). La artrosis erosiva (inflamatoria) de manos puede confundirse con la artritis psoriásica. El diagnóstico diferencial de las formas raquídeas incluye el resto de las espondiloartritis, las espondilitis infecciosas y la hiperostosis anquilosante vertebral.

Pronóstico

La enfermedad tiene un curso crónico con repercusiones importantes sobre la discapacidad y la calidad de vida. Más del 20% de los pacientes tendrán una artropatía deformante y destructiva con marcada discapacidad y más de las dos terceras partes de los pacientes tienen artritis erosiva. El patrón de inicio poliarticular tiene peor pronóstico. Los pacientes varones y con patrón oligoarticular tendrían mejor pronóstico. La mortalidad está elevada en comparación con la población general. Se ha evidenciado un incremento de la morbilidad cardiovascular en estos pacientes.

Tratamiento

Pueden utilizarse analgésicos, AINE o glucocorticoides como medicación sintomática. En las formas axiales puras, los AINE pueden producir un gran beneficio sintomático. No obstante, la mayoría de los pacientes precisarán fármacos antirreumáticos modificadores de enfermedad (FAME) para controlar la artritis y evitar la destrucción articular y la progresión de la enfermedad. Dentro de dicha terapia antirreumática se incluyen los FAME sintéticos (químicos) y la terapia biológica.

Los FAME sintéticos estarían indicados en todas las formas de artritis psoriásica con artritis periférica persistente, generalmente formas poliarticulares y oligoarticulares, que no se controlan con AINE y terapia local con glucocorticoides. No son útiles para las formas axiales. Los más utilizados son metotrexato, sulfasalazina, leflunomida y ciclosporina. El más utilizado es el metotrexato, aunque curiosamente los resultados de ensayos clínicos no han acabado de demostrar definitivamente su mayor eficacia. Se administra en dosis de 10-25 mg/semana y produciría una mejoría tanto de la artritis como de las lesiones cutáneas. Puede ocasionar diversos efectos secundarios; el más frecuente es la toxicidad hepática con elevación de transaminasas, un efecto algo más frecuente en los pacientes con artritis psoriásica que en los afectos de artritis reumatoide.

La sulfasalazina (salazopirina) es el fármaco que ha sido objeto de mayor número de ensayos clínicos en la artritis psoriásica. Su eficacia se ha confirmado en la artritis, especialmente en las formas poliarticulares, pero no en las lesiones cutáneas; se emplea en dosis de 2-3 g/día. La leflunomida ha demostrado también que es eficaz en la artritis psoriásica, tanto en el componente articular como en el cutáneo; la dosis recomendada es de 20 mg/día.

Los agentes biológicos disponibles para el tratamiento de la artritis psoriásica son los antagonistas del TNF-α (etanercept, infliximab, adalimumab, golimumab y certolizumab) y los antagonistas de la vía IL-17/IL-23 (ustekinumab, secukinumab e ixekizumab).

Los cinco antagonistas del TNF han demostrado en ensayos clínicos y estudios observacionales su eficacia en la artritis psoriásica resistente a FAME sintéticos. Dichos agentes mejoran la sintomatología articular (tanto axial como periférica, lo que incluye también la dactilitis y la entesitis) y cutánea de forma rápida. Además, se ha demostrado que frenan la progresión radiológica. Los efectos secundarios son los mismos que los observados en la artritis reumatoide. Se utilizan a las mismas dosis recomendadas en la espondilitis anquilosante. Los antagonistas del TNF pueden utilizarse en monoterapia o asociados a FAME sintéticos, como el metotrexato. Los cinco antagonistas del TNF tienen una eficacia similar sobre la artritis.

Los antagonistas de la vía IL-17/IL-23 constituyen un grupo de fármacos biológicos que son muy eficaces en la psoriasis cutánea y tienen también la

indicación en artritis psoriásica: el ustekinumab es un anticuerpo monoclonal dirigido contra la subunidad común p40 de las citocinas IL-12 e IL-23. Se utiliza en dosis de 45-90 mg en la semana 0 y la semana 4 y, posteriormente, cada 12 semanas por vía subcutánea. El secukinumab es un anticuerpo monoclonal dirigido contra la IL-17A. Se administra de forma subcutánea en dosis de 150 mg (300 mg en pacientes previamente refractarios a antagonistas del TNF) en las semanas 0, 1, 2, 3, 4 (fase de inducción) y después mensualmente. Recientemente se ha comercializado ixekizumab, un anticuerpo monoclonal también dirigido contra la IL-17A. Se administra por vía subcutánea de forma mensual en dosis de 80 mg cada 4 semanas (con una dosis inicial de 160 mg). Todos ellos tienen unos índices de respuesta en la artritis psoriásica parecidos entre sí y con los antagonistas del TNF frenando también la progresión radiológica. Pueden utilizarse en monoterapia o en combinación con metotrexato. Tienen un buen perfil de seguridad sin incrementar prácticamente el riesgo de infecciones.

Tanto los antagonistas del TNF como de IL-17/IL-23 se utilizan tras fracaso de la terapia con FAME sintéticos como metotrexato. La decisión de utilizar unos u otros se hará en función del perfil de paciente, la comodidad de administración, la experiencia clínica y los costes.

El apremilast es un fármaco de naturaleza química, que inhibe la fosfodiesterasa 4 y también tiene indicación en la artritis psoriásica. Se utiliza por vía oral en dosis de 30 mg dos veces al día. Su eficacia clínica es algo inferior a la de los fármacos biológicos.

Todos los pacientes con artritis psoriásica se pueden beneficiar de un programa fisioterápico adaptado a las necesidades individuales de cada uno. Las indicaciones quirúrgicas en pacientes con artritis psoriásica son semejantes a las que presentan los pacientes con artritis reumatoide o espondilitis anquilosante. Cada vez más, se recomienda el enfoque de la atención al paciente con artritis psoriásica en unidades multidisciplinarias (reumatología-dermatología).

Bibliografía especial

Queiro-Silva R. Artritis psoriásica. En: Alperi M, Balsa A, Blanco R, Hernández B, Medina J, Muñoz S, et al., eds. Manual SER de las enfermedades reumáticas, 6.ª ed. Barcelona: Elsevier; 2014. p. 271-7.

Torre JC, Díaz Del Campo P, Almodóvar R, Cañete JD, Montilla C, Moreno M, et al. Recommendations of the Spanish Society of Rheumatology on treatment and use of systemic biological and non-biological therapies in psoriatic arthritis. Reumatol Clin 2018;14(5):254-68.

Veale DJ, Fearon U. The pathogenesis of psoriatic arthritis. Lancet 2018; 391(10136):2273-84.

Artritis reactiva

D. Á. Galarza Delgado

Concepto

La artritis reactiva es una inflamación estéril de la membrana sinovial, el tendón y la fascia, desencadenada por una infección en un sitio distante, por lo general genital o gastrointestinal. Ocurre en individuos genéticamente susceptibles; el antígeno HLA-B27, presente en el 30%-50% de los pacientes, es el factor mejor conocido. Los principales patógenos asociados son *Chlamydia trachomatis*, *Shigella*, *Salmonella*, *Yersinia* y *Campylobacter.*

Epidemiología

El grupo de los 20 a 40 años de edad es el más afectado. La incidencia se estima en 30/100.000 sujetos. De 2 a 4 semanas después de una infección urinaria por *Chlamydia trachomatis* o una infección gastrointestinal, entre el 1% y el 5% de los pacientes desarrollarán artritis reactiva (hombre:mujer 3:1). El riesgo es 50 veces mayor en personas que presentan el HLA-B27. El HLA-B27 es positivo en un 50%-80% de los pacientes con artritis reactiva.

Etiología

La infección involucra a microorganismos que afectan al sistema genitourinario, el gastrointestinal y, en menor medida, el pulmonar (tabla 118-1). En más el 40% de los casos no se logra identificar el agente infeccioso causal.

Tabla 118-1

Agentes infecciosos que ocasionan artritis reactiva

Urinarios	Gastrointestinales	Otros
*Chlamydia trachomatis**	*Salmonella* spp.*	*Chlamydia pneumoniae*
Mycoplasma genitalium	*Shigella* spp.*	*Mycoplasma pneumoniae*
Ureaplasma urealyticum	*Yersinia* spp.*	*Haemophilus influenzae*
	Campylobacter spp.*	*Borrelia burgdorferi*
	Clostridium difficile	*Brucella*
		Streptococcus β-hemolítico

* Patógenos más comúnmente involucrados.

Patogenia

Los datos clínicos y epidemiológicos sustentan la noción de que una interacción entre los antígenos microbianos y la carga genética del huésped determina la predisposición a la enfermedad.

Los mecanismos exactos por los que HLA-B27 causa la susceptibilidad a desarrollar artritis reactiva aún no están claros. Resultados de estudios *in vivo*, *in vitro* y de modelos animales demuestran que la expresión de HLA-B27 puede modular la interacción huésped-microorganismo. Se piensa que funciona como presentador de antígenos bacterianos que fomentan la inflamación articular mediada por células T.

Los lipopolisacáridos y los ácidos nucleicos de las bacterias se han aislado en las articulaciones afectadas, lo que sugiere que los antígenos bacterianos podrían jugar un rol importante en la patogenia de la artritis reactiva. Es probable que en los ganglios linfáticos o en la mucosa intestinal estas bacterias sobrevivan y que los monocitos se encarguen de transportarlas a la articulación. La respuesta inmune contra los distintos antígenos bacterianos es regulada por la acción de citocinas procedentes de células Th1 y Th2. El desenlace de la artritis reactiva puede depender del equilibrio de estas citocinas en el lugar de la inflamación.

Se ha implicado a los receptores tipo Toll, que son capaces de reconocer microorganismos extracelulares y producir una respuesta celular del sistema inmune innato. TLR-4 reconoce lipopolisacáridos que se encuentran en la

membrana de las bacterias y podría tener un papel en la respuesta inflamatoria de la artritis reactiva.

Cuadro clínico

La presentación clínica es diversa. Típicamente los síntomas de la artritis reactiva se presentan entre 1 y 4 semanas después del inicio de la infección desencadenante, a menudo cuando los síntomas de la infección genitourinaria o gastrointestinal se han resuelto.

Los síntomas constitucionales, como astenia, fatiga, anorexia o fiebre, son comunes en el inicio de la enfermedad, aunque habitualmente leves. No existe una correlación directa entre la gravedad de la infección previa y los síntomas de la artritis reactiva.

Manifestaciones musculoesqueléticas

La artritis y la entesitis son las principales manifestaciones:

- Artritis: suele presentarse como oligoartritis aguda, asimétrica, no destructiva, de predominio en los miembros inferiores, principalmente rodillas, tobillos y pies. Un 30% de los pacientes puede presentar una raquialgia inflamatoria por la presencia de sacroilitis y de compromiso de la columna lumbar y, en menor medida, cervical y dorsal.
- Entesitis: se observa hasta en un 70% de los pacientes con artritis reactiva. Las inserciones calcáneas son las más afectadas (tendón aquíleo y fascia plantar).
- Dactilitis («dedos en salchicha»): se observa en aproximadamente el 15% de los pacientes.

Manifestaciones extraarticulares

No son específicas de la artritis reactiva y no se consideran imprescindibles para el diagnóstico. Se observan en el 30% de los pacientes:

- Oculares: la conjuntivitis es la manifestación más común; se presenta en la tercera parte de los pacientes con artritis reactiva y

en la mayoría de los que padecen infecciones intestinales; suele ser bilateral, indolora, no purulenta, leve y transitoria, aunque tiende a recurrir. La uveítis anterior puede presentarse en el 5% de los pacientes y es más común en aquellos con HLA-B27 positivo; produce dolor ocular, enrojecimiento, fotofobia y lagrimeo unilateral. Pueden también, ocasionalmente, observarse queratitis y episcleritis.

- Genitourinarias: la uretritis puede ser una manifestación principal aun en casos posdisentéricos y en ocasiones se acompaña de descarga mucoide estéril o mucopurulenta. Algunos pacientes pueden presentar lesiones genitales que, en el 20%-40%, corresponden a balanitis circinada, consistente en pequeñas úlceras superficiales del glande y el meato uretral con un borde serpenteante, indoloras y eritematosas. Aparece prostatitis hasta en el 80% de los casos; puede constatarse también salpingooforitis y cervicitis.
- Mucocutáneas: la *queratodermia blenorrágica* es una erupción cutánea hiperqueratósica, papuloescamosa e indolora que afecta a las plantas o las palmas; las lesiones son similares a las de la psoriasis pustulosa y están presentes en un 5%-30% de los pacientes. También puede observarse afectación ungueal (queratosis subungueal, onicólisis, *pitting*). Otras manifestaciones menos frecuentes incluyen las úlceras orales superficiales e indoloras y el eritema nudoso.

Excepcionalmente, pueden observarse manifestaciones cardíacas (insuficiencia aórtica, bloqueos, pericarditis, aortitis), pulmonares, renales y neurológicas.

Clásicamente se ha denominado *síndrome de Reiter* a la artritis reactiva que se acompañaba de uretritis y conjuntivitis; hoy en día este síndrome se considera un subtipo de presentación de artritis reactiva. En 2007 se decidió retirar este epónimo médico debido al papel jugado por el autor en la experimentación médica nazi durante la Segunda Guerra Mundial.

Exploraciones complementarias

En la etapa aguda de la enfermedad puede observarse leucocitosis con neutrofilia y elevación de la VSG y de la PCR. El FR, lo anticuerpos antipéptidos citrulinados y los ANA son negativos.

Se puede objetivar leucocituria, hematuria y proteinuria leve; la glomerulonefritis y la insuficiencia renal son raras. El recuento de leucocitos de líquido sinovial se sitúa entre 2.000 y 64.000 mm^3, y el cultivo es negativo. Se pueden observar cambios benignos en el ECG, que indica una carditis subclínica. La biopsia sinovial no tiene valor diagnóstico.

No existe un patrón radiográfico que defina a la artritis reactiva. Es posible observar anormalidades como el aumento de volumen de partes blandas en las fases iniciales; posteriormente, tras episodios repetidos de artritis, puede observarse proliferación ósea reactiva asimétrica en los sitios de inflamación, así como reacción perióstica y erosiones en las zonas de inserción tendinosa y ligamentaria, como en el tendón de Aquiles y la fascia plantar. La ecografía constituye una herramienta diagnóstica de ayuda, en particular para la evaluación de las bursitis y la entesitis. La RM se utiliza cada vez más por su capacidad para identificar anormalidades de la membrana sinovial, el cartílago, el tendón, la entesis y las sacroilíacas, aunque no hay información específica en artritis reactiva.

Diagnóstico

Se basa en las características clínicas y en demostrar la existencia de una infección:

- *Identificar las características clínicas de artritis reactiva*. Debe estar presente la típica artritis periférica, oligoarticular, asimétrica, con predominio de miembros inferiores; dolor en la nalga sugestivo de sacroilitis, entesitis, y lesiones extraarticulares asociadas, junto con el antecedente de infección intestinal o uretral en las semanas anteriores.
- *Demostrar la existencia de infección.* En la práctica no siempre es posible identificar el germen causal. Los cultivos de orina, exudado uretral, heces y faringe suelen ser negativos. La técnica de la PCR puede mostrar la presencia de *Chlamydia* en el tracto urogenital o

en el líquido sinovial, pero su sensibilidad y su especificidad están lejos de lo deseable. También se recomienda la serología para *Chlamydia*, *Yersinia*, *Salmonella y Campylobacter*, aunque con limitaciones similares.

Una historia clínica cuidadosamente realizada es aún la piedra angular para sentar el diagnóstico.

El *American College of Rheumatology* propuso los criterios de clasificación que se muestran en la tabla 118-2. Tienen una sensibilidad del 84% y una especificidad del 98%; sin embargo, su aplicación en la práctica clínica puede generar problemas, porque requieren de la identificación del microorganismo desencadenante y de la obtención de tejido sinovial para documentar infección persistente por *Chlamydia* mediante inmunohistoquímica y PCR.

Tabla 118-2

Criterios de clasificación para la artritis reactiva

Criterios mayores	Criterios menores
Artritis con dos o tres de las siguientes características: Asimétrica Mono- u oligoarticular Compromiso de miembros inferiores Infección sintomática precedente con una o dos de las siguientes: Enteritis: diarrea durante al menos 1 día, de 3 días a 6 semanas antes de la aparición de la artritis Uretritis: disuria o exudado uretral durante al menos 1 día, de 3 días a 6 semanas antes de la aparición de la artritis	Al menos uno de los siguientes: Evidencia de la infección desencadenante: Reacción de ligasa positiva en orina o uretral/hisopado cervical para *Chlamydia trachomatis* Coprocultivo positivo para patógenos entéricos asociados con la artritis reactiva Evidencia de infección sinovial persistente (inmunohistoquímica positiva o PCR para *Chlamydia*)

Diagnóstico definitivo: dos criterios mayores y uno menor.

Diagnóstico probable: dos criterios mayores o uno mayor y uno o más menores.

Por cortesía del Dr. C. Abud. Abud C. Artritis reactiva. En: Pérez R, Espinoza L, eds. Tratado de reumatología. San Luis Potosí, México: Editorial Universitaria Potosina; 1999. p. 142-9.

Diagnóstico diferencial

Especialmente debe establecerse con la artritis séptica, especialmente con la gonocócica. También deben considerarse la artritis psoriásica, la artritis reumatoide, la enfermedad de Still del adulto, la gota, la artritis vírica, la enfermedad de Behçet, la enfermedad de Whipple y la enfermedad celíaca.

Pronóstico

El curso articular puede seguir varios patrones: corto y autolimitado, recurrente o continuo. La duración promedio de la artritis es de 3 a 5 meses, aunque en un 70% de los pacientes dura más de 1 año. Un 15%-30% de los

pacientes desarrollarán artritis crónica o recurrente, secuelas o una espondiloartritis. Alrededor del 75% de los pacientes están en remisión completa al final del segundo año. En términos generales, las infecciones de origen genitourinario tienen peor pronóstico que las de origen gastrointestinal. La presencia del HLA-B27 se asocia con enfermedad más grave, así como con frecuencia superior de sacroilitis, manifestaciones extraarticulares y artropatía persistente. Otros factores pronósticos adversos incluyen sexo masculino, historia familiar de espondilitis anquilosante o espondiloartritis, presencia de coxitis e inflamación intestinal crónica.

Tratamiento

Los objetivos del tratamiento incluyen: aliviar el dolor, suprimir la inflamación, mantener la funcionalidad, proteger las articulaciones y, cuando sea posible, erradicar la infección.

Se debe restringir la actividad física, realizar terapia física con el uso de almohadillas frías para aliviar el dolor articular y el edema, utilizar fisioterapia para evitar la atrofia muscular y mejorar el rango de movimiento en las articulaciones afectadas.

La piedra angular en el tratamiento son los AINE, que se deben emplear lo más tempranamente posible, de forma regular y en dosis altas. La aplicación de glucocorticoides intraarticulares es útil para complementar el tratamiento. Administrados de forma sistémica son efectivos en la artritis periférica en dosis de 10-20 mg/día de prednisona, especialmente para casos de poliartritis (por 2 a 4 meses). El uso de fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad está justificado solamente en los pacientes que no responden a los AINE (20%-25%) durante los primeros 3 meses. El fármaco de elección es la sulfasalazina (2-3 g/día); si no existe respuesta en 6 meses, debe suspenderse. El metotrexato o la azatioprina pueden utilizarse en algunos casos. Cuando no se observa respuesta con estos fármacos, se considerará el inicio de terapia biológica con anti-TNF.

El uso de antibióticos en la artritis reactiva es controvertido; la mayoría de los estudios sugieren que son inefectivos. Se recomienda utilizarlos si la presencia de infección puede todavía ser identificada después del inicio de la artritis. En la artritis reactiva adquirida sexualmente, el uso apropiado de antibióticos para tratar el evento inicial de uretritis puede reducir

significativamente el riesgo de artritis reactiva tanto en el paciente como en su pareja. En pacientes con enfermedad de origen gastrointestinal no se recomienda el uso de antibioticoterapia, excepto que se trate de pacientes en edades extremas de la vida.

Los antibióticos con evidencia de eficacia son azitromicina, doxiciclina, rifampicina y ciprofloxacino. La duración del tratamiento en los ensayos clínicos oscila entre 3 meses y 1 año.

Bibliografía especial

Carter JD, Hudson AP. Recent advances and future directions in understanding and treating Chlamydia-induced reactive arthritis. Expert Rev Clin Immunol 2017;13:197-206.

Duba AS, Mathew SD. The Seronegative Spondyloarthropathies. Prim Care 2018;45:271-87.

García-Kutzbach A, Chacón-Súchite J, García-Ferrer H, Iraheta I. Reactive arthritis: update 2018. Clin Rheumatol 2018;37:869-74.

Schmitt SK. Reactive Arthritis. Infect Dis Clin North Am 2017;31:265-77.

Artritis asociada a la enfermedad inflamatoria del intestino

X. Juanola Roura

La enfermedad inflamatoria intestinal incluye fundamentalmente a la colitis ulcerosa y a la enfermedad de Crohn. La afectación osteoarticular es la manifestación extraintestinal más frecuente de estas entidades y puede ser axial o periférica y cursar en forma de artritis, entesitis, periostitis o tendinitis.

La artritis periférica ocurre en el 10%-20% de los casos y puede ser de dos tipos: a) tipo I, oligoartritis aguda, que suele evolucionar de forma paralela a los síntomas digestivos y asociarse a otras manifestaciones extraintestinales como el eritema nudoso o la uveítis; la rodilla es la articulación que se afecta con mayor frecuencia, y b) tipo II, poliartritis crónica, que sigue un curso independiente de la enteropatía. Ninguno de los dos tipos suele causar erosiones.

La afección axial (tipo III) ocurre en un 5%-10% de los casos y se manifiesta con un cuadro clínico superponible al de la espondiloartritis axial. Cursa de forma independiente a los síntomas digestivos y puede preceder en muchos años a su aparición. Se ha relacionado con la presencia del antígeno HLA-B27, aunque con menor frecuencia que en la espondilitis anquilosante. De hecho, en los casos de espondilitis anquilosante con HLA-B27 negativo debe considerarse la posibilidad de que exista asociación con la presencia de una enfermedad inflamatoria del intestino.

Puede observarse entesitis, sobre todo en la fascia plantar o el tendón de Aquiles, y también artralgias (en un tercio de los pacientes).

Los AINE mejoran parcialmente el proceso inflamatorio articular, aunque deben administrarse con cuidado (con la menor dosis y durante el menor tiempo posible) para evitar exacerbaciones de la enteropatía. Los glucocorticoides pueden controlar la inflamación intestinal y con ello algunas formas de artropatía asociada; en dosis bajas son útiles para la afección articular y pueden utilizarse de forma local (infiltraciones) en

algunos casos. La sulfasalazina también puede mejorar los síntomas intestinales y articulares. En casos refractarios seleccionados puede ser necesario recurrir a la administración de fármacos biológicos anti-TNF (infliximab, adalimumab o golimumab) o anti-IL-23 (ustekinumab).

Bibliografía especial

Caplan L, Kuhn KA. Gastrointestinal and Hepatic Disease in Spondyloarthritis. Rheum Dis Clin North Am 2018;44:153-64.

Pouillon L, Bossuyt P, Vanderstukken J, Moulin D, Netter P, Danese S, et al. Management of patients with inflammatory bowel disease and spondyloarthritis. Expert Rev Clin Pharmacol 2017;10:1363-74.

Espondiloartritis indiferenciada

X. Juanola Roura

Con el término *espondiloartritis indiferenciada* se hace referencia a los pacientes afectos de una espondiloartritis periférica que no cumplen criterios de artritis psoriásica, artritis reactiva o artritis asociada a la enfermedad inflamatoria del intestino.

Son esencialmente varones de menos de 45 años (85%) que presentan artritis periférica de predominio en extremidades inferiores y, en menor medida, entesitis y/o dactilitis; la combinación más frecuente es la coexistencia de artritis y de entesitis. A pesar de que no presentan dolor axial en el inicio de los síntomas, la evaluación radiográfica de las articulaciones sacroilíacas puede revelar cambios en el 20% de los pacientes, y el estudio mediante RM, en el 40%.

Los AINE en dosis plenas constituyen la primera línea de tratamiento. En casos de respuesta insuficiente debe valorarse la utilización de salazopirina; la dosis habitual será de 2 g/día durante al menos 3 meses. A pesar de la escasa evidencia científica disponible, se han utilizado también otros fármacos modificadores de la enfermedad como el metotrexato o la leflunomida. Las infiltraciones con glucocorticoides suponen una buena elección en casos de afectación mono- o pauciarticular y también en casos de entesopatía en los que no se evidencie respuesta a otros tratamientos.

En casos muy activos y refractarios a tratamientos previos puede recurrirse a la terapia biológica (antagonistas del TNF).

Bibliografía especial

Juanola X. Espondiloartritis axial. Espondiloartritis periférica e indiferenciada. Síndrome SAPHO. En: Alperi M, ed. Manual SER de enfermedades reumáticas. Barcelona: Elsevier; 2014. p. 289-94.

Mease P, Sieper J, van den Bosch F, Rahman P, Karunaratne PM, Pangan AL. Randomized Controlled Trial of Adalimumab in Patients With Nonpsoriatic Peripheral Spondyloarthritis. Arthritis Rheum 2015;67:914-23.

Síndrome SAPHO

A. Olivé Marqués

Concepto

El acrónimo SAPHO (*s*inovitis, *a*cné, *p*ustulosis, *h*iperostosis, *o*steítis) designa un síndrome caracterizado por la afección osteoarticular y cutánea. Es una afección ósea hiperostosante e inflamatoria acompañada de sinovitis, que puede asociarse a la pustulosis palmoplantar o al acné.

Etiología

No se conoce, aunque el bacilo *Propionibacterium acnes* se ha aislado ocasionalmente en biopsias óseas. Otro punto de interés es una mayor prevalencia en estos pacientes del antígeno de histocompatibilidad HLA-B27, hecho que, aunado a la afección axial, la asociación con la enfermedad inflamatoria del intestino y la uveítis, aboga por su inclusión en las espondiloartritis. Otra teoría aboga por su inclusión dentro de los síndromes autoinflamatorios.

Anatomía patológica

En el comienzo de la enfermedad el cuadro morfológico sugiere una osteomielitis. Por el contrario, en casos avanzados, el infiltrado se compone de linfocitos y plasmocitos y puede observarse fibrosis.

Cuadro clínico

La mayoría de los pacientes acude por presentar dolor y tumefacción en la pared torácica anterior. Están afectadas las articulaciones esternoclaviculares, manubrioesternal, costoesternales y costocondrales. La exploración pone de manifiesto tumefacción y dolor con la presión. Pueden afectarse otros huesos en forma de lesiones esclerosantes (mandíbula, ilíaco, tibia, clavícula). La lumbalgia con un carácter inflamatorio o un

síndrome sacroilíaco bilateral y alternante es semejante a la espondilitis anquilosante. La artritis periférica es poco frecuente. La afección cutánea puede anticipar, ser simultánea o aparecer después de la osteoarticular. Se caracteriza por pustulosis palmoplantar aislada o asociada a lesiones psoriásicas. Es un exantema que afecta palmas de manos y pies caracterizado por pústulas estériles. Su comienzo es agudo y puede ser transitorio. El acné es otra lesión cutánea que tiene protagonismo; puede ser de tipo *conglobata* o *fulminans*, o hidrosadenitis supurativa.

Exploraciones complementarias

No existe ninguna prueba de laboratorio específica. Los reactantes de fase aguda suelen estar aumentados. El HLA-B27 es positivo en un tercio de los casos.

La gammagrafía ósea es muy útil. Es característica la captación del radioisótopo en las articulaciones torácicas anteriores. La radiografía convencional y principalmente la TC tienen utilidad diagnóstica, ya que ponen de manifiesto lesiones osteoscleróticas, osteolíticas e hiperostósicas. El espacio articular puede estar aumentado o disminuido, en ocasiones, fusionado. Una de las características del síndrome SAPHO es la afección del esqueleto axial y, por tanto, las vértebras y articulaciones sacroilíacas pueden estar involucradas. En las vértebras se evidencian lesiones osteosclerosas *(vértebra de marfil)* y discitis aséptica. La afección de las articulaciones sacroilíacas es similar a la de las espondiloartritis, aunque existen diferencias: la predominancia unilateral y la mayor esclerosis de las lesiones con una mayor participación ilíaca.

Diagnóstico

Es eminentemente clínico y se complementa con los estudios de imagen. La presencia de manifestaciones cutáneas ayuda en el diagnóstico.

Es frecuente la sospecha diagnóstica de osteomielitis, enfermedad de Paget o tumor metastásico, a veces difícil de resolver si las manifestaciones cutáneas no se hallan presentes en la fase de actividad osteítica.

Pronóstico

El curso de la enfermedad es variable y puede evolucionar en brotes o, a veces, presentar un curso monocíclico.

Tratamiento

El único tratamiento sintomático lo constituyen los AINE. Para los casos resistentes se han utilizado, de forma abierta y no controlada, la sulfasalazina o el metotrexato. Los antibióticos no han demostrado eficacia en el tratamiento sintomático de las lesiones osteoarticulares. El pamidronato i.v. puede ser efectivo. Los fármacos antagonistas del TNF-α se han utilizado (estudios abiertos) con mejoría sintomática de los pacientes.

Bibliografía especial

Daoussis D, Konstantopoulo G, Kranotis P, Sakkas L, Liossis SN. Biologics in the SAPHO syndrome: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2019;48:618–625.

Sallés M, Olivé A, Pérez-Andrés R, Holgado S, Mateo L, Riera E, et al. The SAPHO syndrome: a clinical and imaging study. *Clin Rheumatol*. 2011;30:245–249.

119

Artrosis

F.J. Blanco García

J. Tornero Molina

Artrosis de los miembros

F. J. Blanco García

Concepto

La artrosis no puede ser descrita como una única enfermedad, sino como un grupo heterogéneo de enfermedades con manifestaciones clínicas similares y cambios patológicos y radiológicos comunes. Recientemente, la *Osteoarthritis Research Society International* (OARSI) ha definido la artrosis como un trastorno que afecta a las articulaciones móviles, que se caracteriza por estrés celular y degradación de la matriz extracelular del cartílago y que se inicia con la presencia de micro- y macrolesiones que activan respuestas mal adaptadas de reparación, entre las que se incluyen las vías proinflamatorias de la inmunidad innata. La enfermedad se inicia como una alteración molecular (anormal metabolismo de los tejidos articulares); posteriormente, surgen otras alteraciones (degradación del cartílago, remodelación ósea, formación de osteófitos, inflamación articular y pérdida de la función articular normal), que pueden comportar la aparición de la dolencia.

Epidemiología

A la hora de interpretar los datos epidemiológicos es importante conocer si los estudios han definido el caso como artrosis sintomática y/o radiológica.

Prevalencia e incidencia

La artrosis es la enfermedad reumática más prevalente; en España varía entre el 3% y el 26%. Este porcentaje, cambia en función de la localización del proceso, del sexo y la edad de la población estudiada. En el estudio EPISER 2016, que se realizó bajo el auspicio de la Sociedad Española de Reumatología, en mayores de 20 años, la prevalencia de artrosis en España en una o más de las localizaciones estudiadas (columna cervical y lumbar, rodilla, cadera y mano) se estableció en un 29,3%. La prevalencia de

artrosis cervical fue del 10,1% y la de artrosis lumbar fue del 15,5%. Ambas son más frecuentes en mujeres; la prevalencia aumenta con la edad y es superior en personas con niveles de estudios bajos y obesidad. La prevalencia de la artrosis de cadera se situó en el 5,1%, la de la artrosis de rodilla en el 13,9% y la de la mano en el 7,7%.

No existen estudios longitudinales que evalúen la incidencia de artrosis en España. En la cohorte de Framingham, la incidencia anual en mayores de 50 años se estimó en el 2% para la artrosis radiológica en rodilla y en el 2,8% en manos. Para la artrosis sintomática de rodilla se cifró en el 1%; se constató progresión radiológica en el 4%.

Factores de riesgo

Obesidad

Son numerosos los estudios que defienden la relación entre obesidad y artrosis de rodilla, cadera y manos. Sin embargo, no se conocen todavía los mecanismos causales. Existen al menos tres teorías: 1) el sobrepeso aumenta la presión realizada sobre una articulación, y esto puede inducir la rotura del cartílago, únicamente por un exceso de carga; 2) la obesidad actúa indirectamente induciendo cambios metabólicos, como intolerancia a la glucosa e hiperlipemia, o cambios en la densidad mineral ósea, y 3) determinados elementos de la dieta favorecedores de la obesidad producen daño en el cartílago, en el hueso y en otras estructuras articulares. La hipótesis más aceptada es la primera, aunque no explicaría la probable relación entre obesidad y artrosis de manos. Se calcula que el riesgo de padecer artrosis en las personas obesas con respecto a las no obesas es cuatro veces mayor en las mujeres y 4,8 veces en los varones.

Género

Hasta los 45 años, la artrosis de rodilla es poco frecuente y levemente más prevalente en los hombres. Entre los 45 y 55 años, la frecuencia es similar en ambos géneros. A partir de los 55 años, la enfermedad afecta de modo significativo a las mujeres. En las mujeres, además, es más grave y afecta a más articulaciones.

Edad

La correlación no es lineal; el incremento es exponencial a partir de los 50 años. La localización de la artrosis varía con la edad. La artrosis de rodilla se manifiesta principalmente en las mujeres de edad avanzada. Entre los mecanismos que explican la asociación entre el envejecimiento y la artrosis se incluyen pequeños cambios anatómicos de las articulaciones y alteraciones biomecánicas o bioquímicas en el cartílago articular que comprometen sus propiedades mecánicas. Se han confirmado los siguientes cambios en el cartílago: 1) descenso en el número de células; 2) aumento de la distensibilidad, lo cual propicia el contacto entre las dos superficies articulares; 3) mayor facilidad para inducir fatiga en la red de colágeno, lo que favorece su rotura; 4) disminución del contenido de agua; 5) aumento del contenido total de glucosaminoglucanos, principalmente a expensas del keratán-sulfato; también se registra mayor cantidad de condroitín 6-sulfato que de condroitín 4-sulfato, y 6) aumento de la cantidad de ácido hialurónico.

Susceptibilidad genética

Existen evidencias de que algunas formas de artrosis poseen mayor susceptibilidad genética. El estudio de los defectos genéticos en la artrosis se ha centrado en el gen del procolágeno de tipo II *(COL2A1)*. Hasta la fecha, se han encontrado en este gen 37 mutaciones que predisponen a padecer una forma prematura de artrosis, generalmente acompañada de alteraciones condrodisplásicas a otros niveles. Otros genes involucrados en la susceptibilidad de la artrosis son *GDF-5*, *ASPN*, *CHST11*, *DOTIL*, *MCF2L*, *locus* del cromosoma 7q22 y genes codificados en el DNA mitocondrial.

Ocupación y actividad laboral

En el estudio NHANES I y en el de Framingham se evidencia que la actividad laboral es un factor que contribuye al riesgo de padecer artrosis. Para la artrosis de rodilla son determinantes aquellas profesiones que obligan a su uso frecuente, especialmente en flexión (albañiles, bomberos, marineros).

Ejercicio físico

Los factores de riesgo relacionados con el desarrollo de artrosis en deportistas son la actividad física de competición, alteraciones anatómicas de la articulación, meniscectomía previa, rotura previa del ligamento cruzado anterior de la rodilla y la continuación de la práctica deportiva tras sufrir alguna lesión articular.

Densidad mineral ósea

La explicación para la correlación inversa entre la artrosis y la densidad mineral ósea no se ha aclarado todavía, pero se ha postulado que una masa ósea reducida puede incrementar la capacidad ósea de absorción de las vibraciones del hueso yuxtaarticular y proteger así el cartílago. Inversamente, un aumento de la densidad mineral ósea en la región subcondral puede aumentar la intensidad de las fuerzas que inciden en el cartílago y, de esta forma, predisponer a la artrosis.

Otros factores

Otros factores descritos que incrementan el riesgo de artrosis son la condrocalcinosis, la alteración en la alineación articular *(genu varum, genu valgum)*, las alteraciones en la morfología de las superficies articulares (condrodisplasia de cadera) y la etnia.

Cabe considerar que factores como la obesidad, la inestabilidad articular, las alteraciones de la alineación, la densidad mineral ósea, los niveles de vitamina D y los nódulos de Heberden se asocian también con la progresión de la artrosis, especialmente en la rodilla.

Etiopatogenia

La etiología de la artrosis no se conoce totalmente. No obstante, clásicamente se clasifica a la artrosis en primaria o idiopática y secundaria a procesos asociados (cuadro 119-1). Una clasificación más actual se basa en la información epigenética de los pacientes, la cual está modulada por diferentes factores ambientales. Según esta propuesta, la artrosis se clasifica en cuatro fenotipos: «metabólico», «envejecimiento», «biomecánico» e «inflamatorio» (fig. 119-1). El fenotipo «envejecimiento» se caracteriza por

un incremento en el estrés oxidativo y la población de más edad. El fenotipo «metabólico» se asocia con enfermedades metabólicas como la diabetes mellitus de tipo 2 y la obesidad. Los fenotipos «inflamatorio» y «biomecánico» se correlacionan con una situación de inflamación articular y con el daño de los tejidos articulares (cartílago articular, meniscos), respectivamente.

Cuadro 119-1 **Clasificación de la artrosis**

Idiopática

Localizada

- Manos: nódulos de Heberden y Bouchard, interfalángica erosiva, metacarpoescafoidea, trapecioescafoidea
- Pies: *hallux valgus*, *hallux rigidus*
- Rodilla
  - Compartimento medial
  - Compartimento lateral
  - Compartimento patelofemoral (condromalacia)
- Caderas
  - Excéntrica (superior)
  - Concéntrica (axial, medial)
  - Difusa *(coxae senilis)*
- Columna (principalmente cervical y lumbar)
  - Apófisis
  - Intervertebral (disco)
  - Espondilosis (osteófitos)
  - Ligamentos (hiperostosis, enfermedad de Forestier-Rotés)
- Otras localizaciones: hombro, temporomandibular, sacroilíaca, tobillo, muñeca, acromioclavicular

Generalizada: afecta a tres o más áreas articulares

- Articulaciones pequeñas y columna
- Articulaciones grandes y columna

Mixta: combinación de las anteriores

Secundaria

- Enfermedades congénitas o del desarrollo
  - Localizada
    - Enfermedades de la cadera: Legg-Calvé-Perthes, dislocación congénita de cadera
    - Factores mecánicos y locales: obesidad, diferente tamaño de piernas, exagerada deformidad en varo o valgo, síndromes de hipermovilidad, escoliosis
  - Generalizada
    - Displasias óseas: displasia de la epífisis, espondilodisplasias
    - Enfermedades metabólicas: hemocromatosis, ocronosis, enfermedad de Gaucher, hemoglobinopatía, Ehlers-Danlos
- Enfermedad por depósito de calcio
  - Depósito de pirofosfato cálcico
  - Artropatía por hidroxiapatita
  - Artropatía destructiva
- Postraumática
- Otras enfermedades del hueso y la articulación: necrosis avascular, artritis reumatoide, artritis gotosa, artritis séptica, enfermedad de Paget, osteopetrosis, osteocondritis
- Otras enfermedades
  - Endocrinas: diabetes mellitus, acromegalia, hipotiroidismo, hiperparatiroidismo
  - Artropatía neuropática: articulación de Charcot
  - Miscelánea: enfermedad de Kashin-Beck, enfermedad de Caisson

---

Modificado de Altman RD. Classification of disease: osteoarthritis. Semin Arthritis Rheum 1991;20:40-7.

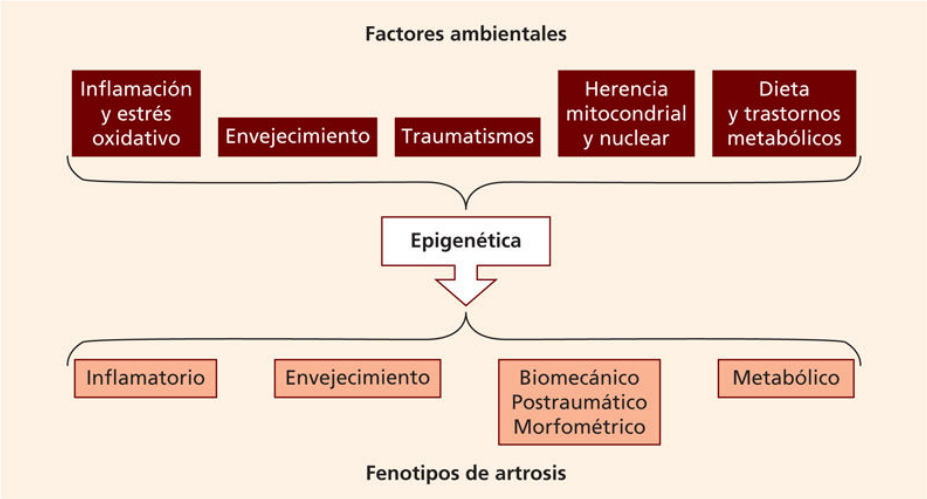


FIGURA 119-1 Etiopatogenia de la artrosis. Fenotipos.

Independientemente del tipo de artrosis, esta resulta de la pérdida de la función articular como consecuencia de la rotura del cartílago. El cartílago articular es de tipo hialino, carece de vascularización e inervación y está anclado en el hueso (hueso subcondral). Permite el deslizamiento fácil de las dos superficies articulares, facilita su acoplamiento y previene su abrasión, y, además, ayuda a que se difundan las fricciones sobre toda la superficie. Por su elasticidad, es capaz de amortiguar las violentas presiones que pueden producirse durante las carreras y los saltos. Las propiedades mecánicas del cartílago articular se explican gracias a los elementos que lo componen: la matriz extracelular y un reducido número de células (condrocitos). Estas son responsables de la síntesis y el mantenimiento de la matriz extracelular y representan menos del 1%-2% del volumen total del cartílago. La matriz está compuesta por colágeno, proteoglicanos y agua.

Aunque la degradación del cartílago articular es el evento central en la patogenia de la artrosis, el tejido sinovial y el hueso subcondral participan en el inicio y en el desarrollo de esta enfermedad. Son múltiples los factores que pueden producir alteraciones en los procesos de síntesis y degradación de la matriz extracelular del cartílago articular. El resultado final es una destrucción acelerada de la matriz por enzimas procedentes de los condrocitos y de las células sinoviales, seguida por alteraciones en los sistemas de reparación del cartílago. Asimismo, la reducción del número de condrocitos por el incremento en el número de células que mueren por

apoptosis y/o necrosis en el cartílago ayuda a comprender el proceso de destrucción del cartílago articular (fig. 119-2).

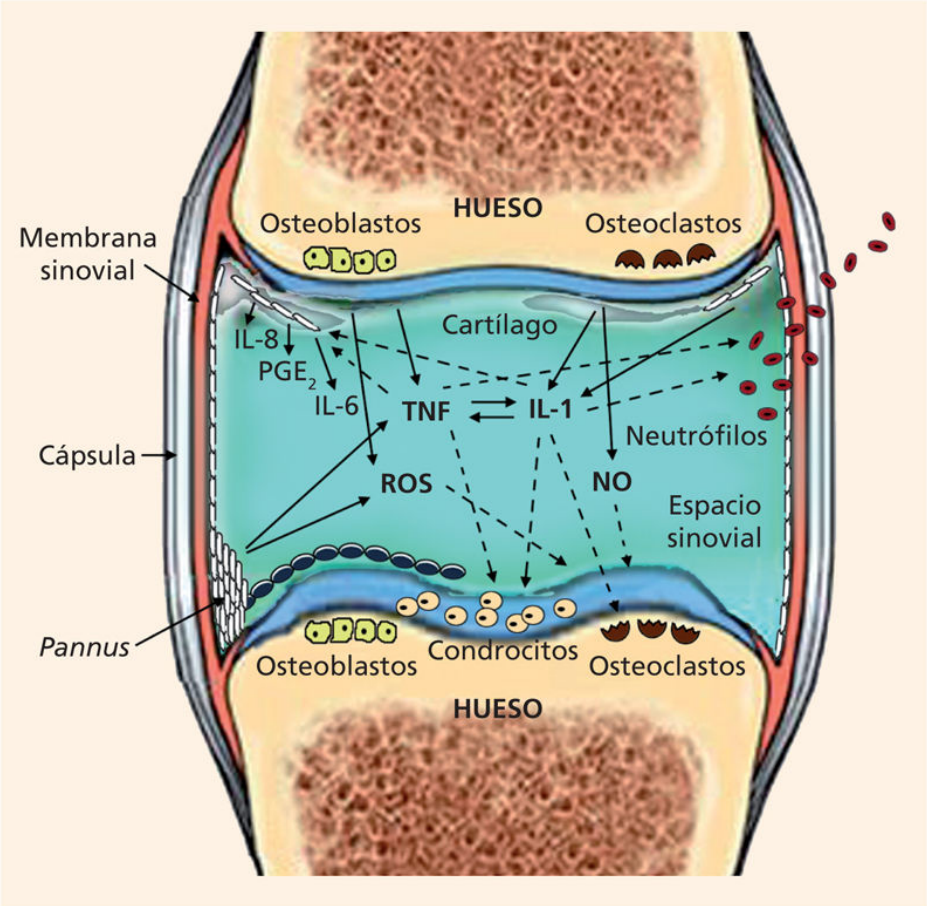


FIGURA 119-2 Esquema de una articulación con los mediadores implicados en el metabolismo del cartílago. Los factores etiológicos (independientemente de cuáles sean) desencadenan en el condrocito el programa catabólico y ocasionan un aumento de la síntesis de los mediadores proinflamatorios (IL-1, TNF, NO, PGE_2). Estos mediadores actúan sobre el cartílago y el tejido sinovial para producir la degradación del cartílago y la sinovitis. ROS: especies reactivas del oxígeno.

Mecanismos de degradación del cartílago

Factores mecánicos

Las articulaciones que soportan carga están sometidas a presiones repetidas y localizadas. Aunque una de las funciones de los tejidos periarticulares y del hueso subcondral es la de disipar la energía en las articulaciones de carga, algunas fuerzas mecánicas se transmiten al cartílago. En diversos estudios se ha demostrado que los factores mecánicos pueden favorecer su degradación. Existen dos formas de desgaste: el causado por la interacción entre las dos superficies articulares y el originado por una deformación de ambas producida por presiones repetitivas y cíclicas.

Mecanismos enzimáticos

Los grupos de enzimas que desarrollan una función esencial en la artrosis son las metaloproteasas, las serinoproteasas y las tiolproteasas. Existen dos tipos básicos de metaloproteasas involucrados en la destrucción del cartílago, las colagenasas y las proteoglicanasas. Las colagenasas son un grupo de enzimas con capacidad para degradar la triple hélice del colágeno; se distinguen tres formas diferentes, la colagenasa 1 (MMP-1), la colagenasa 2 (MMP-8) y la colagenasa 3 (MMP-13). Se han identificado dos formas de proteoglicanasas: la neutra (MMP-3 o estromelisina) y la ácida. Ambas están aumentadas en el cartílago artrósico, y sus valores guardan relación con la gravedad de las lesiones. La actividad biológica de las metaloproteasas está controlada mediante inhibidores fisiológicos, denominados *inhibidores tisulares de las metaloproteasas* (TIMP-1 y TIMP-2). En el cartílago artrósico se produce un desequilibrio entre la cantidad de TIMP-1 y las metaloproteasas, de lo que resulta un déficit relativo en la cantidad del inhibidor. Las serinoproteasas, que pertenecen al grupo de los activadores del plasminógeno/plasmina, son capaces de activar la colagenasa, para lo cual requieren la presencia de la estromelisina. En el cartílago artrósico se han detectado valores elevados de estas enzimas, así como un descenso de la proteína encargada de neutralizar su función, el inhibidor fisiológico del activador del plasminógeno (PAI-1). Otras proteasas que participan en el proceso de degradación del cartílago son la catepsina B y la catepsina K.

Citocinas, óxido nítrico y prostaglandinas

La IL-1 y el TNF-α son citocinas catabólicas e inducen *in vitro* efectos que originan la destrucción del cartílago. Por ello, tienen una función relevante en la patogénesis de la artrosis. El óxido nítrico (NO) se sintetiza a través de la oxidación del aminoácido L-arginina por una familia de enzimas denominadas *sintetasas del óxido nítrico* (NOS). En el cartílago articular y en los condrocitos únicamente se ha podido aislar la forma inducible de la enzima (iNOS). El NO producido en respuesta a la estimulación con citocinas ejerce unos determinados efectos catabólicos (aumento de metaloproteasas y de la apoptosis de los condrocitos) que favorecen la degradación del cartílago articular. La expresión de la forma inducible de la COX-2, está incrementada en el cartílago y en el tejido sinovial de pacientes con artrosis, que espontáneamente liberan PGE_2. Las prostaglandinas intervienen tanto en los fenómenos inflamatorios como en los destructivos, modulando la progresión de la enfermedad.

Mecanismos de reparación del cartílago

No se conocen bien, pero básicamente están formados por factores de crecimiento entre los que destacan el TGF-β, el IGF-1 y los TIMP y las células con potencial de diferenciación a condrocitos. Los pacientes con artrosis presentan un defecto en el mecanismo de reparación espontáneo del cartílago, lo que puede explicarse porque hay un defecto en el proceso de condrogénesis (diferenciación de las células madre mesenquimales a condrocitos).

Tejido sinovial

Clásicamente se ha considerado que la afectación del tejido sinovial en la artrosis es mínima y secundaria al daño originado en el cartílago articular. Sin embargo, recientes investigaciones han demostrado la existencia de inflamación del tejido sinovial en la artrosis, así como su participación en la destrucción del cartílago articular y en la cronificación de la enfermedad. No hay duda de que, en los estadios finales de la artrosis, la inflamación sinovial se mantiene, al menos en parte, por fragmentos de cartílago articular y por cristales liberados del cartílago dañado (v. fig. 119-2).

Anatomía patológica

La alteración más precoz que se observa en la artrosis es la que experimenta la superficie articular, cuya apariencia brillante, blanquecina y de consistencia elástica se vuelve opaca, amarillenta, rugosa o erosionada y de consistencia blanda. Macroscópicamente es posible graduar las alteraciones de la superficie articular en fibrilación, erosión y fragmentación. Los cambios histológicos del cartílago artrósico son: a) reducción de los proteoglicanos; b) aumento de agua, y c) multiplicación y migración de los condrocitos formando clones. En fases avanzadas, el número de condrocitos se reduce y aumenta el número de lagunas vacías. El balance entre la apoptosis, la autofagia y la senescencia celular es muy importante para regular el número de células en el cartílago. No suelen producirse alteraciones en la red de colágeno. Una de las características más llamativas de la artrosis es que la pérdida del cartílago articular se acompaña del desarrollo de excrecencias óseas, los osteófitos. El hueso subcondral experimenta, además, otras alteraciones como consecuencia de la pérdida del cartílago articular: la esclerosis y la eburneación. Los quistes o geodas constituyen otro hallazgo en el hueso de una articulación artrósica. La cápsula sufre normalmente un engrosamiento y, en ocasiones, aparece pegada al hueso adyacente, lo que provoca limitaciones en los movimientos articulares. El tejido sinovial muestra cambios inflamatorios. La superficie de la sinovial se encuentra hipervascularizada y se pueden observar zonas hemorrágicas y zonas nodulares con vellosidades hipertróficas.

Cuadro clínico

El dolor es el síntoma más frecuente. Es de tipo mecánico, se desencadena con el uso de la articulación y mejora con el reposo. A medida que progresa la enfermedad el dolor es más continuo, apareciendo en reposo e incluso por la noche, interfiriendo en el sueño. No existe siempre una correlación entre el dolor y el grado de daño estructural. El cartílago articular no presenta estructuras nerviosas, por lo que se estima que el origen del dolor es multifactorial. Se postulan los siguientes mecanismos causales: a) incremento en la presión intraósea secundario a una obstrucción intravenosa; b) estiramiento periostal secundario a la formación de

osteófitos y microfracturas subcondrales; c) hipertrofia sinovial que puede originar inflamación; d) distensiones capsulares y ligamentosas, y e) contracturas musculares.

La rigidez es otro de los síntomas característicos de la artrosis. Aparece en la articulación afectada, fundamentalmente, después de un período de inactividad (levantarse de una silla); puede existir también rigidez matutina. Su duración es corta (< 30 min), a diferencia de la de las enfermedades inflamatorias.

La incapacidad funcional es una consecuencia importante de la artrosis. La articulación afectada presenta dificultad para la movilidad, lo que origina, en ocasiones, imposibilidad de realizar tareas de la vida diaria; puede observarse aislamiento social y pérdida de oportunidades de trabajo. Todos estos factores dan lugar en algunos casos a depresión y ansiedad.

En la exploración física, la crepitación ósea al movimiento activo y pasivo de la articulación es un signo característico; es fácilmente perceptible mediante la palpación en todo el rango de movimiento. Puede existir dolor con la presión a lo largo de toda la línea articular. Con frecuencia se observa una disminución del movimiento articular con una pérdida de función de la articulación afectada. En ocasiones, se constata un incremento de temperatura en la articulación afectada con derrame articular de intensidad variable. En los casos en los que la artrosis está muy avanzada existe deformidad. La inestabilidad articular es infrecuente. En estadios avanzados puede existir atrofia de la musculatura periarticular debido al desuso o a una inhibición refleja de la contracción muscular.

La artrosis se localiza en un número determinado de articulaciones. Se desconoce la razón de la predilección de la enfermedad por ciertas articulaciones.

Mano y carpo

La artrosis afecta de forma característica a las articulaciones de los dedos, fundamentalmente las interfalángicas proximales (IFP) y distales (IFD). Es más frecuente en mujeres, iniciándose en la cuarta década de la vida aproximadamente. Existe, al principio, inflamación articular y periarticular, pueden formarse quistes mucosos que contienen ácido hialurónico y se localizan en la región posterolateral de las articulaciones interfalángicas.

Posteriormente, se desarrollan nódulos firmes en la región posterolateral de estas articulaciones; si se localizan en las IFD se denominan *nódulos de Heberden;* en las IFP se denominan *nódulos de Bouchard.* Cuando estos nódulos están perfectamente desarrollados, el dolor y la rigidez suelen desaparecer, el funcionamiento de la articulación habitualmente es bueno y rara vez se observa inestabilidad. Una variante es la denominada *artrosis nodal erosiva.* Se observan erosiones subcondrales en las radiografías y, en ocasiones, anquilosis de las articulaciones; puede existir compromiso en el funcionamiento articular. En el carpo la articulación más frecuentemente afectada es la primera carpometacarpiana (trapeciometacarpiana). La afectación de esta articulación suele ser muy sintomática, causando problemas en la actividad diaria del paciente (abrocharse, abrir botellas, escribir). En estadios avanzados se observa una cuadratura de la base del pulgar debido a la formación de osteófitos con marcada atrofia muscular de la eminencia tenar. La articulación escafotrapezoidea puede afectarse de forma aislada o conjuntamente con la primera carpometacarpiana; es menos dolorosa y no interfiere tanto en el funcionamiento articular.

Codo

La artrosis primaria de codo es rara. Suele ser secundaria a traumatismo o a enfermedades como la condrocalcinosis. Puede afectarse cualquiera de las tres articulaciones que forman el codo. No se compromete excesivamente el funcionamiento de la articulación.

Hombro

La articulación acromioclavicular se afecta frecuentemente. Existe dolor localizado que se exacerba con la abducción y la elevación del brazo. La articulación glenohumeral se afecta raramente, excepto en mujeres ancianas en las cuales es una causa frecuente de dolor e incapacidad. Ambos tipos de artrosis se asocian con rotura del manguito de los rotadores y con bursitis subacromial, lo que puede incrementar la incapacidad y complicar el cuadro clínico. La articulación esternoclavicular puede afectarse, aunque no suele originar síntomas.

Cadera

Se distinguen tres tipos de artrosis de cadera: a) la superior, que es la más habitual y afecta fundamentalmente a varones; suele ser unilateral; b) la medial, que es menos frecuente, afecta fundamentalmente a mujeres y suele ser bilateral, y c) la concéntrica, que se asocia a la artrosis generalizada. Clínicamente existe dolor en la región inguinal, aunque puede percibirse en el muslo o en la nalga; ocasionalmente existe dolor referido en la rodilla. Inicialmente el dolor se presenta al caminar, posteriormente aparece en reposo y finalmente en la cama, lo que impide el descanso nocturno. En la exploración física el dato más llamativo es la presencia de dolor con la rotación interna de la cadera flexionada.

Rodilla

La afección del compartimento tibiofemoral medial es la más frecuente. El compromiso del compartimento tibiofemoral lateral es menos habitual; suele aparecer a medida que se desarrolla la artrosis en los otros compartimentos. La afectación de la rodilla suele ser bilateral y es más frecuente en mujeres; si es unilateral, generalmente es secundaria a un proceso mecánico (traumatismo, rotura meniscal). El dolor se localiza en el compartimento afectado; es característica la presencia de rigidez y la dificultad para subir o bajar escaleras. En la exploración se observan crepitantes palpables y en casos avanzados claramente audibles, con disminución en el rango de flexión y extensión de la rodilla. Puede existir dolor en la línea articular y presencia de derrames sinoviales. La condromalacia rotuliana se caracteriza por una degradación del cartílago de la rótula ocasionada por causas desconocidas, aunque también se ha descrito una etiología traumática.

Tobillo y pie

La artrosis en el tobillo es poco frecuente, suele ser secundaria a traumatismos. Con mayor frecuencia se observa afectación de las articulaciones metatarsofalángicas del pie; suele ser asintomática, excepto cuando se afecta la primera, circunstancia que origina un *hallux valgus.*

Diagnóstico

El diagnóstico y la graduación de la gravedad de la artrosis de rodilla y cadera se realizan normalmente a partir de los datos clínicos (dolor mecánico) y la imagen radiológica. Los signos clásicos radiológicos son: disminución del espacio articular, osteófitos, esclerosis subcondral, quistes y anormalidades del contorno óseo (fig. 119-3). El sistema de graduación de los cambios radiológicos más utilizado es el desarrollado por Kellgren y Lawrence en 1957. Este índice valora de 0 a 4 la presencia de osteófitos, esclerosis subcondral y disminución del espacio articular. La ecografía y la RM son técnicas de imagen que permiten valorar la presencia de derrame articular, el grosor del cartílago y la existencia de afección periarticular. En la práctica clínica no se justifica realizar una ecografía o una RM para establecer el diagnóstico de artrosis, pero estas dos técnicas pueden ser útiles para descartar otras enfermedades asociadas. El *American College of Rheumatology* ha propuesto unos criterios para clasificar la artrosis. Estos criterios no son estrictamente de diagnóstico, pero sirven para orientar los casos dudosos y para homogenizar las poblaciones de pacientes con manifestaciones clínicas similares. En el caso de la artrosis de rodilla, la combinación de los criterios con mayor sensibilidad y especificidad incluyen el dolor de rodilla, la presencia de osteófitos y alguno de los siguientes: edad superior a los 50 años, rigidez matutina de menos de 30 min y crepitaciones con el movimiento de la rodilla.

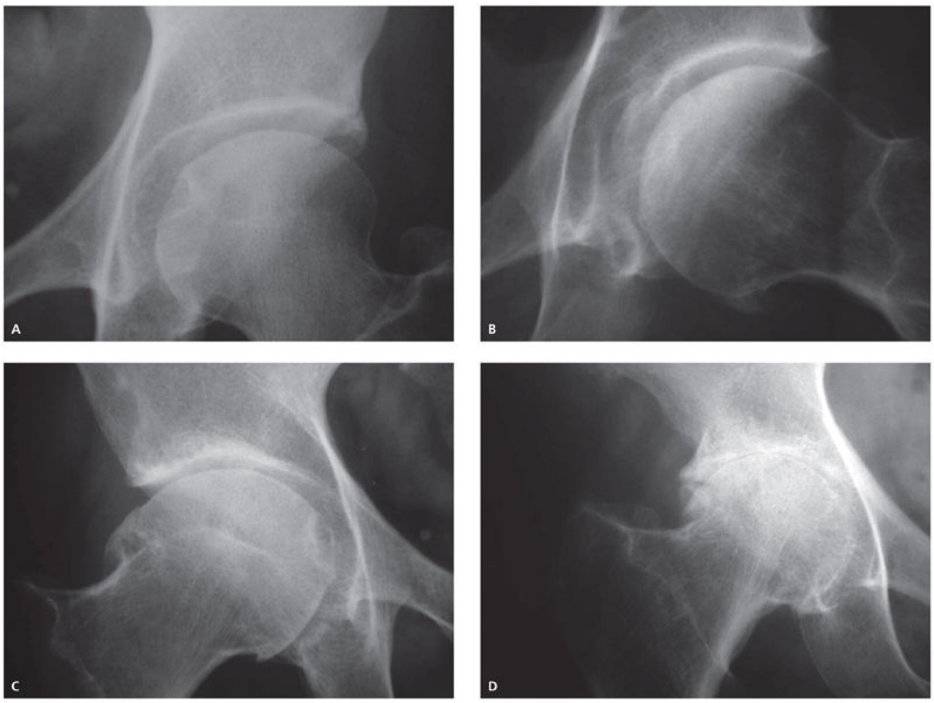


FIGURA 119-3 Progresión radiológica de la artrosis. Cadera izquierda (**A** → **B**) y cadera derecha (**C** → **D**).

Actualmente se pueden definir tres fases en el diagnóstico de la artrosis: 1) *artrosis consolidada*, que se caracteriza por la presencia de síntomas y signos característicos y clásicos de esta enfermedad, además de cambios radiológicos evidentes; 2) *artrosis temprana*, fase que se caracteriza porque los cambios radiográficos no están presentes, pero se pueden observar cambios en los tejidos articulares cuando se utiliza la RM, y 3) *artrosis muy temprana*, en la que los únicos datos presentes son la presencia de biomarcadores genéticos y proteicos. Esta es una fase asintomática y tanto la imagen radiográfica como la de RM son normales; esta fase todavía debe caracterizarse con exactitud.

La artrosis no determina alteraciones en los parámetros hematológicos o bioquímicos ni en los reactantes de fase aguda (VSG, PCR). Aunque no se ha identificado hasta la actualidad ningún marcador en el suero o en el líquido sinovial de los pacientes que permita hacer un diagnóstico o un seguimiento de la enfermedad, se están realizando importantes avances en el estudio de los denominados *marcadores biológicos de la artrosis.* Son productos que se liberan desde el cartílago articular al líquido sinovial, la orina o la sangre durante la síntesis y destrucción del cartílago. Algunos de

ellos son productos del colágeno de tipo II, del keratán-sulfato, del condroitín-sulfato, del ácido hialurónico o la proteína oligomérica de la matriz cartilaginosa (COMP).

El líquido sinovial de la artrosis presenta características *no inflamatorias* (tipo I). Es viscoso, no turbio, y el número de células es inferior a 2.000/μL. Siempre se debe analizar con el microscopio de luz polarizada para descartar la presencia de cristales, fundamentalmente de pirofosfato cálcico dihidratado.

Diagnóstico diferencial

En el diagnóstico diferencial de la artrosis primaria existen básicamente dos objetivos: a) descartar la presencia de una enfermedad inflamatoria, y b) diferenciar a los pacientes con artrosis primaria de los pacientes con secundaria (v. cuadro 119-1). La clínica y el patrón de afectación articular, así como los hallazgos radiológicos y de laboratorio, permiten en la mayoría de las ocasiones identificar a aquellos pacientes que presentan una artritis. En el diagnóstico diferencial de una gonalgia o de una coxalgia también deben tenerse en cuenta las complicaciones de origen inflamatorio, infeccioso y traumatológico que puede sufrir una articulación artrósica. En las del primer grupo la más frecuente es la artritis por microcristales, fundamentalmente la condrocalcinosis; en las del segundo, las infecciones producidas por microorganismos piógenos, en especial por *Staphylococcus aureus*, y en las del tercero, la meniscopatía degenerativa en la rodilla, y osteocondritis u osteonecrosis de la rodilla y de la cadera.

Pronóstico

Entre los factores pronósticos destacan la edad, la raza, el índice de masa corporal (IMC), el género y la menopausia, el alineamiento de las rodillas en cualquiera de sus formas (*varus* o *valgus*), siendo esta asociación más grande en las personas con sobrepeso y obesas. Los biomarcadores pronósticos presentan gran interés desde el punto de vista de la aplicación clínica, puesto que permiten clasificar a los pacientes en diferentes grupos en función de su tasa de progresión. Se ha demostrado una asociación estadísticamente significativa entre algunos polimorfismos del gen *ASPN* y

la progresión en la artrosis de manos en un estudio de seguimiento de 6 años. Asimismo, se ha observado una relación entre los niveles de COMP, el agrecano y el PINP medidos en suero y los telopéptidos urinarios uCTX-II con la progresión hacia artrosis de rodilla. Se ha relacionado una mayor concentración de COMP en suero con un aumento en el grado de afección radiológica, mientras que una mayor concentración de agrecano se relaciona con una menor destrucción de cartílago y menor reducción del espacio articular. Entre los factores radiológicos que presentan mayor relevancia en la progresión de la artrosis de rodilla se encuentran la reducción del espacio articular, el grosor del espacio articular, el grado de afección radiológica, los osteófitos y la condrocalcinosis. Otras variables identificadas por RM asociadas con el pronóstico de la artrosis son la pérdida del grosor del cartílago en la zona central y medial, el edema óseo, el daño en los meniscos y el desplazamiento de su posición natural. Actualmente, el fenotipo de artrosis rápidamente progresiva (ROAP) ha despertado gran interés tanto a nivel clínico como en investigación. Se define ROAP en la rodilla como la pérdida de espacio articular cóndilo-femoral mayor o igual a 1 mm durante 1 año. Su pronóstico es malo, no responde a tratamiento farmacológico y los pacientes tienen que ser sometidos a tratamiento quirúrgico.

Tratamiento

Los objetivos del tratamiento de la artrosis, que debe ser individualizado y ajustarse a la articulación afectada, son los siguientes: 1) controlar el dolor; 2) mantener la funcionalidad de la articulación, y 3) reducir al máximo la progresión de la artrosis. La estrategia terapéutica es doble: 1) tratamientos modificadores del síntoma (farmacológicos o no), que son aquellos que reducen el dolor del paciente, y 2) tratamientos modificadores de estructura, que son aquellos con capacidad de reducir, frenar o revertir la destrucción del cartílago articular. Es muy importante tener en cuenta el número de articulaciones afectadas y las diferentes comorbilidades de los pacientes, como la diabetes mellitus de tipo 2 y las patologías cardiovascular, gastrointestinal, hepática o renal. Con base en la presencia o la ausencia de estas comorbilidades se han definido algoritmos de tratamiento (fig. 119-4).

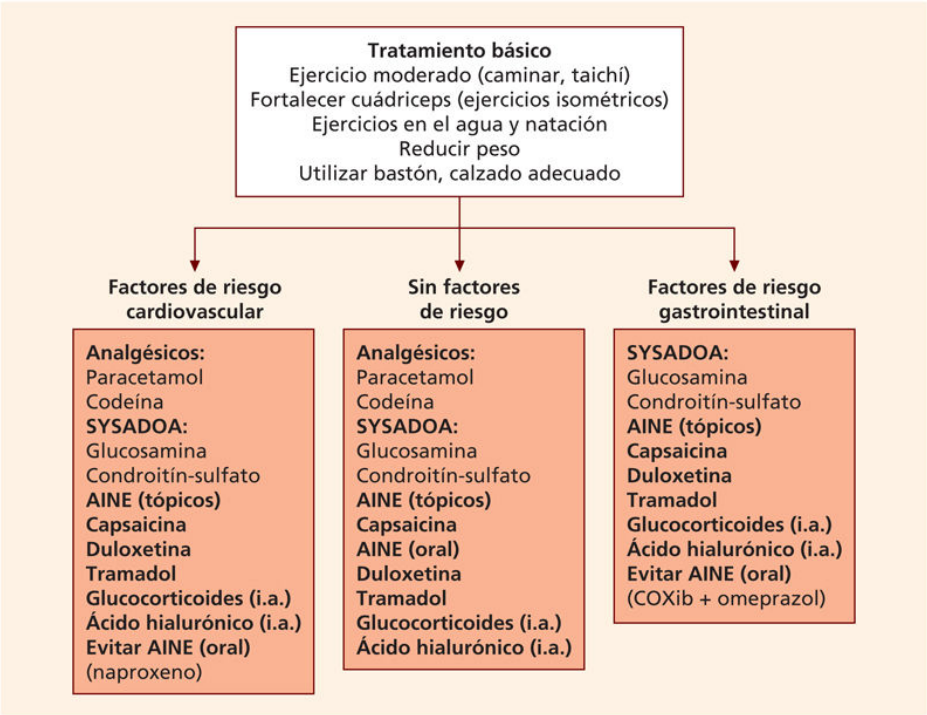


FIGURA 119-4 Algoritmos terapéuticos en la artrosis. i.a.: vía de administración intraarticular; SYSADOA: *symptomatic slow action drugs for osteoarthritis* (fármacos de acción lenta en el tratamiento de la osteoartritis).

Tratamiento no farmacológico

En primer lugar, se debe explicar al paciente la naturaleza de la enfermedad y suscitar en él actitudes positivas. Debe saber que sólo excepcionalmente la enfermedad es invalidante y que, aunque no existe un tratamiento curativo, sí que existen técnicas y fármacos capaces de asegurarle una vida confortable. Se expondrán cuáles son los factores de riesgo que influyen en la presencia y progresión de la artrosis, haciendo especial énfasis sobre los que son susceptibles de modificarse. Se ha demostrado que la disminución del peso en pacientes obesos reduce los síntomas y retarda la destrucción del cartílago articular. El uso del bastón ayuda a mitigar el dolor, permite una vida más activa y reduce el riesgo de caídas. El ejercicio aeróbico incrementa la fuerza muscular y mejora el flujo sanguíneo en la articulación, la nutrición del cartílago y el rango de movilidad. El fortalecimiento de la musculatura próxima a la articulación (el cuádriceps en la rodilla o los abductores y los extensores en la cadera) con ejercicios

isométricos es también beneficioso. El empleo de calzado adecuado puede disminuir el dolor de las articulaciones de las extremidades inferiores. En ocasiones, se pueden corregir alteraciones de la alineación (*genu varum* o *genu valgum*) incorporando al calzado unas cuñas laterales. El calor y el frío aplicados de diferente forma (diatermia, ultrasonidos, infrarrojos, baños de parafina, almohadillas eléctricas, entre otros) pueden ser útiles para aliviar el dolor. La terapia ocupacional puede desempeñar un papel importante en la educación del paciente.

Tratamiento farmacológico

El tratamiento farmacológico está sufriendo continuos cambios que se reflejan en las diferentes guías de tratamiento de las sociedades científicas. Estas guías, aunque en general son útiles, presentan discrepancias entre ellas ocasionando confusión en la toma de decisiones terapéuticas del clínico en su día a día. Los últimos análisis de la evidencia científica reflejan que la gran mayoría de los tratamientos farmacológicos tienen una pequeña-moderada eficacia clínica. La tendencia actual radica en buscar grupos de pacientes en los que estos fármacos presenten la mayor eficacia con el menor riesgo de efectos secundarios.

Fármacos modificadores de los síntomas

En este grupo se incluyen los de acción rápida, como los analgésicos y los AINE, y los de acción lenta, los llamados *SYSADOA (symptomatic slow action drugs for osteoarthritis).*

Analgésicos

Muchas guías terapéuticas recomiendan administrar en primer lugar el paracetamol en dosis de 3 g/día, pero actualmente su uso es controvertido por su pequeño efecto. Los motivos que han justificado su uso son: 1) el paracetamol en estas dosis es un fármaco eficaz en el control del dolor; aproximadamente un 40% de los pacientes responden a este tratamiento, y 2) el paracetamol en las dosis recomendadas es un fármaco seguro (actualmente, el perfil de seguridad está cambiando). Mediante ensayos controlados se está demostrando que los analgésicos opiáceos débiles (tramadol, codeína y dextropropoxifeno) son fármacos eficaces en el

paciente artrósico. Se pueden utilizar solos o asociados al paracetamol. Actualmente, la tendencia es no recomendar su uso debido a los efectos secundarios que pueden ocasionar en pacientes de edades avanzadas.

Antiinflamatorios no esteroideos

Los AINE se recomiendan como fármacos de segunda línea. No se ha demostrado que un AINE sea mejor que otro para el tratamiento de la artrosis. Tanto la eficacia como la tolerancia a los AINE varían de un paciente a otro. Son fármacos que se asocian con importantes efectos secundarios gastrointestinales, cardiovasculares y renales; por este motivo, su empleo debe realizarse con extrema precaución y analizando la situación de cada paciente. En este sentido se recomienda empezar con dosis analgésicas y, si no es suficiente, aumentar a dosis antiinflamatorias. Asimismo, se recomienda evitar su uso en pacientes con riesgo de toxicidad gastrointestinal y/o cardiovascular. Si fuese necesario administrarlos a pacientes con riesgo elevado de gastropatía asociada a AINE, se recomienda utilizar inhibidores de la ciclooxigenasa 2 (COXib) o AINE, asociados a inhibidores de la bomba de protones. Desde el punto de vista de eficacia, los COXib han demostrado presentar una eficacia igual que los AINE clásicos. Si fuese necesario administrar AINE a un paciente con riesgo de toxicidad cardiovascular, el naproxeno parece que es el que tiene mejor perfil de seguridad cardiovascular. La aplicación local de cremas o geles con AINE (o con capsaicina) constituye una alternativa que ha demostrado ser eficaz y que cada vez está adquiriendo más relevancia en el tratamiento de la artrosis de rodilla.

Fármacos modificadores de los síntomas de acción lenta

Este grupo se caracteriza por que su efecto se inicia tras 2-3 semanas de su administración y persiste de 2 a 6 meses después de su cese (efecto remanente). Forman parte de este grupo terapéutico el ácido hialurónico, el condroitín-sulfato, la diacereína y el sulfato de glucosamina. Aunque todos ellos cuentan con estudios que demuestran su eficacia para controlar el dolor de la artrosis, principalmente en la artrosis de rodilla, su uso es controvertido por su pequeño efecto clínico. Sin embargo, su buen perfil de seguridad y su comercialización como fármaco en algunos países como

España los mantiene como una alternativa terapéutica en determinado grupo de pacientes con importantes comorbilidades.

El ácido hialurónico es un polisacárido formado por una larga cadena de disacáridos (D-glucuronil-D-*N*-acetilglucosamina). Es un componente natural del cartílago y juega un papel esencial en la viscosidad del líquido sinovial. Además, disminuye la síntesis de PGE_2 e iNOS por estímulos inflamatorios, incrementa la síntesis de ácido hialurónico endógeno por el tejido sinovial e incrementa los niveles de TIMP. Se administra por vía intraarticular (rodilla, cadera o primera articulación metacarpofalángica). La dosis recomendada es de 20 mg una vez a la semana durante 3-5 semanas consecutivas. Actualmente, existen varios compuestos comercializados con diferente peso molecular, desde 500 kDa hasta 6.000 kDa. La influencia del peso molecular en la eficacia del fármaco no se conoce totalmente. La tolerancia es buena, sólo se han descrito casos aislados de derrame sinovial agudo después de su administración.

El condroitín-sulfato es un proteoglicano con diferentes efectos biológicos demostrados en estudios *in vitro*. Disminuye la síntesis de MMP (colagenasa, elastasa) y del NO e incrementa los niveles del ácido hialurónico endógeno y de los glucosaminoglucanos. Se administra por vía oral en dosis de 800-1.200 mg/día. Ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de las artrosis de rodilla, cadera y manos. Su tolerancia es buena.

La glucosamina es un aminomonosacárido necesario para la síntesis de los glucosaminoglucanos, los cuales forman parte de la matriz extracelular del cartílago articular. Los efectos biológicos del sulfato de glucosamina descritos en modelos *in vitro* son la inhibición de la síntesis de la colagenasa 1, de la agrecanasa y de la fosfolipasa A_2. Además, es capaz de estimular la síntesis de los glucosaminoglucanos. Se administra por vía oral en dosis de 1.500 mg/día. Ha demostrado ser eficaz principalmente en la artrosis de rodilla, con una buena tolerancia. Recientemente, la combinación de glucosamina y condroitín-sulfato ha demostrado ser tan eficaz como el celecoxib para reducir el dolor en la artrosis de rodilla.

Antidepresivos

Como algunos pacientes con artrosis tienen depresión y dolor neuropático, se ha estudiado el papel de fármacos como los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina y la noradrenalina. Se ha demostrado que la duloxetina tiene una capacidad de reducir el dolor superior a placebo.

Glucocorticoides

La administración por vía sistémica no está indicada. Sin embargo, la infiltración intraarticular de glucocorticoides (de larga duración) es una opción terapéutica que ha demostrado ser eficaz en la artrosis de rodilla. Durante años se dudó del posible daño que los glucocorticoides podrían ocasionar al cartílago articular. Actualmente, existe evidencia de que no son perjudiciales. Se recomienda la infiltración de glucocorticoides en los siguientes casos: 1) en el tratamiento de la sinovitis aguda que, en ocasiones, presentan los pacientes en algún momento de la evolución de la artrosis; 2) en los pacientes que están en espera de cirugía; 3) en estadios tardíos de la enfermedad, cuando son pocas las opciones terapéuticas que quedan por utilizar, y 4) en pacientes diagnosticados de artrosis con derrame sinovial a los que se les realiza una artrocentesis diagnóstica y/o terapéutica.

Fármacos modificadores de estructura

También se denominan *DMOAD (disease modifing osteoarthritis drugs).* Son aquellos capaces de reducir, frenar o revertir la destrucción del cartílago articular. En modelos *in vitro* o en modelos animales, el ácido hialurónico, el condroitín-sulfato, la diacereína y el sulfato de glucosamina han demostrado capacidad de preservar la destrucción del cartílago. También existen estudios que sugieren que el sulfato de glucosamina y el condroitín-sulfato frenan la pérdida progresiva del espacio articular del compartimento tibiofemoral medial de la rodilla cuantificado por radiología. Asimismo, existen evidencias científicas de que la diacereína frena la pérdida progresiva del espacio articular en la artrosis de cadera. Sin embargo, actualmente no existe ningún fármaco aprobado en España ni en otros países europeos para la artrosis con la indicación de fármaco modificador de la estructura.

Tratamiento quirúrgico

En este apartado se incluyen el lavado articular, las osteotomías correctoras y las prótesis articulares. El lavado articular se puede realizar con artroscopia o con aguja. El objetivo de este tratamiento es el de hacer desaparecer adhesiones intraarticulares, movilizar fragmentos de tejido cartilaginoso y citocinas con capacidad para inducir y cronificar la inflamación sinovial. Existe controversia en cuanto a su eficacia. Las osteotomías correctoras se realizan generalmente en pacientes menores de 65 años, en las fases sintomáticas iniciales de la artrosis de rodilla y cuando existen alteraciones de la alineación (*genu varum* o *valgum*). El objetivo es corregir la alteración de forma que se equilibran las fuerzas de carga y se consigue con éxito reducir el dolor y probablemente la progresión de la artrosis. También existe controversia en cuanto a su eficacia. La sustitución articular con una prótesis total ofrece resultados satisfactorios para suprimir el dolor y permitir la movilidad articular. Las principales indicaciones para el recambio protésico son el dolor refractario y el trastorno funcional grave de la articulación. Es aconsejable que el paciente sea mayor de 65 años.

Valoración de la respuesta terapéutica

En la valoración del paciente con artrosis se deben tener en cuenta el grado de dolor, el estado funcional de la articulación y el estado global del paciente. Para medir el grado de dolor y el estado global del paciente se recomienda utilizar la escala visual analógica (EVA) en formato de tipo Likert o cuantificada de 0 a 100 mm. Para valorar la función de la rodilla se utilizan el índice algo-funcional de Lequesne o el cuestionario de calidad de vida *Western Ontario McMaster University Osteoarthritis Index* (WOMAC). Existe una propuesta para definir la respuesta clínica mínima efectiva en la que se considera que una reducción del dolor del 45% y de 20 mm en la EVA es suficiente para considerar que un paciente ha respondido a un tratamiento con AINE por vía oral.

Bibliografía especial

Blanco FJ, Rego-Pérez I. Editorial: Is it time for epigenetics in osteoarthritis? Arthritis Rheumatol 2014;66:2324-7.

Blanco FJ, Ruiz-Romero C. New targets for disease modifying osteoarthritis drugs: chondrogenesis and Runx1. Ann Rheum Dis 2013;72:631-4.

Hunter DJ, Bierma-Zeinstra S. Osteoarthritis. Lancet 2019; 393:1745-59.

Kraus VB, Blanco FJ, Englund M, Karsdal MA, Lohmander LS. Call for standardized definitions of osteoarthritis and risk stratification for clinical trials and clinical use. Osteoarthritis Cartilage 2015;23:1233-41.

Artrosis vertebral

J. Tornero Molina

Concepto

La artrosis vertebral (o espondiloartrosis) es una artropatía degenerativa caracterizada por: a) pérdida del cartílago hialino de la articulación interapofisaria y/o el fibrocartílago articular del disco intervertebral; b) cambios reactivos en el hueso subcondral; c) proliferación osteocondral en los márgenes de la articulación (osteófitos), y d) fibrosis capsular y potenciales episodios intercurrentes de sinovitis. Puede afectar a cualquiera de las articulaciones de la columna vertebral: discovertebrales e interapofisarias (que forman una unidad biomecánica funcional) y uncovertebrales, en la región cervical. En EE. UU. la artrosis facetaria cervical afecta al 57% de los mayores de 65 años y la de interapofisarias lumbares se presenta en el 69% de los sujetos con 70 o más años.

Etiopatogenia

Las lesiones articulares agudas originan la liberación de mediadores proinflamatorios como el TNF-α y la IL-6. A pesar de producirse la reparación, estas sustancias permanecen en concentraciones altas de forma crónica, contribuyendo a la degradación tisular. Las citocinas asociadas con la obesidad (leptina) pueden promover un estado proinflamatorio de bajo grado, sistémico, que contribuya al proceso artrósico.

Existen formas de artrosis hereditaria debidas a mutaciones raras de los colágenos de tipos II, IX y XI; originan síntomas en la adolescencia, son rápidamente destructivas y afectan a múltiples articulaciones, y también al cuerpo vítreo ocular. El factor de crecimiento y diferenciación (GDF) 5 regula el desarrollo articular. Mutaciones del GDF-5 predisponen a la artrosis. Sin embargo, salvo las mutaciones del colágeno anteriormente descritas, se necesitan múltiples genes o la combinación de estos con

factores ambientales para el incremento notable en el riesgo de padecer artrosis vertebral.

La mecánica articular alterada por incongruencia, inestabilidad o laxitud origina cargas anormales y activas vías de mecano-transducción con el incremento consiguiente en la producción de mediadores inflamatorios y proteasas.

La estrecha asociación entre artrosis y edad avanzada puede explicarse por diversos mecanismos. En mujeres posmenopáusicas la artrosis aumentaría su frecuencia de presentación en relación con la pérdida de la secreción de estrógenos. Con el paso de los años se produce en la articulación un acúmulo de proteínas conteniendo productos de glicosilación avanzada final (AGE), también favorecida por los niveles elevados de glucemia sérica. Este acúmulo altera la fibra colágena y debilita la matriz cartilaginosa. Finalmente, el envejecimiento favorece el depósito de cristales de pirofosfato cálcico articular y contribuye a la fragilidad y lesión cartilaginosa.

Los mediadores inflamatorios (IL-1, TNF-α, IL-6, proteína macrofágica quimiotáctica [MCP] 1, proteína inducida por interferón [IP] 1 y monoquina inducida por interferón [MIG]) actúan como controladores del proceso de destrucción articular. Las alarminas (S100 proteínas) promueven la sinovitis y la degradación de la matriz al estimular diferentes proteasas. Durante el proceso artrósico se liberan numerosas proteínas desde la matriz dañada (fibronectina, proteína cartilaginosa oligomérica, fibromodulina, proteoglicanos y colágeno) que estimulan la respuesta inmune innata y promueven la sobreexpresión de vías de degradación que activan receptores *toll-like* e integrinas.

Algunos estudios sugieren que otros mediadores (proteínas óseas morfogenéticas [BMP], factores de crecimiento fibroblástico [FGF] y Wnts) podrían favorecer directamente la destrucción articular o inhibir la capacidad de reparación celular para restaurar la matriz dañada.

Cuadro clínico

La artrosis vertebral suele aparecer en personas mayores de 40 años. Se suele acompañar de artrosis en articulaciones acromioclaviculares, trapeciometacarpianas, interfalángicas proximales y distales de los dedos de

las manos, las caderas, las rodillas y la primera metatarsofalángica del pie *(hallux rigidus).*

Dolor espinal

En las fases iniciales el dolor es mecánico y aparece con el movimiento, la bipedestación y la carga, y se alivia con el reposo. A medida que progresa la enfermedad el dolor se hace más constante, con episodios de rigidez y discapacidad. En las fases avanzadas el dolor puede ser constante, en reposo e incluso durante el descanso nocturno, al cambiar de postura en la cama o dormir en decúbito supino (si existe estenosis del canal raquídeo lumbar).

Existe con frecuencia limitación funcional de la columna vertebral. Pueden desencadenarse deformidades espinales (con trastornos de la alineación vertebral) e inestabilidad. El dolor espinal por artrosis vertebral es la consecuencia de un proceso multifactorial biopsicosocial en el que participan estructuras no cartilaginosas de la columna vertebral, incluyendo los platillos vertebrales, la sinovial de las interapofisarias y las estructuras perivertebrales (músculos, ligamentos y aponeurosis).

La artrosis de interapofisarias o artrosis facetaria coexiste habitualmente con la degeneración del disco intervertebral. Clínicamente origina, especialmente en la región lumbar, el llamado síndrome facetario. En él el dolor lumbar se irradia uni- o bilateralmente hacia las nalgas y los muslos, sin sobrepasar la rodilla, con un aspecto seudorradicular (sin distribuirse por ningún nivel metamérico). Los síntomas empeoran durante la mañana y con la actividad, especialmente cuando concurren el estrés, el ejercicio, la extensión de la columna lumbar, los movimientos de rotación y cuando se permanece largo tiempo de pie o sentado. De forma similar, el síndrome facetario cervical puede cursar con dolor de cuello ipsilateral, que no se irradia más allá del hombro y se agrava con la rotación o flexión lateral del cuello. En la afección de las articulaciones discovertebrales (espondilosis), el dolor suele ser fijo y localizado en la región comprometida. La artrosis vertebral suele asentarse en las áreas de mayor flexibilidad espinal, es decir, alrededor de C5 y de L3.

La artrosis vertebral (especialmente en la columna cervical) puede acompañarse de dolor muscular regional de tipo miofascial, asociado a

puntos gatillo, bandas musculares tensas, nódulos palpables y sensibilidad a la presión.

Otras manifestaciones clínicas

La combinación de protrusión y desplazamiento discal posterior (por la discopatía degenerativa), junto con el crecimiento osteofitario de las facetas articulares de las interapofisarias y la hipertrofia de los ligamentos amarillos, contribuye a la estenosis del canal raquídeo, que es más frecuente y sintomático en la región lumbar. Se manifiesta clínicamente por la claudicación neurogénica, por la actitud simiesca (en flexión ventral de la columna al andar) y por no tolerar el decúbito supino ni la extensión espinal. Los osteófitos o las protrusiones/hernias discales pueden también comprimir las estructuras centrales del canal raquídeo, para originar una mielopatía por afección de la médula espinal cervical o un cuadro de *síndrome de cauda equina* por afección de la cola de caballo lumbar. También puede suceder que el proceso artrósico estenose los agujeros de conjunción intervertebrales y afecte a la salida de las raíces raquídeas (para originar cuadros de cervicobraquialgia o lumbociática).

Exploración física

Debe incluir: a) evaluación de la postura de la columna vertebral en reposo y con el movimiento; b) estimación de la movilidad espinal; c) palpación de las estructuras vertebrales y los músculos paraespinales, y d) examen neurológico, que deberá estudiar los reflejos osteotendinosos, la fuerza y la sensibilidad en las extremidades correspondientes, así como la evaluación de los haces nerviosos largos (piramidal, espinotalámico, cordones posteriores) y las maniobras provocadoras de dolor radicular. Se puede detectar dolor a la presión sobre las apófisis espinosas de los niveles espinales dañados y limitación de la movilidad. El examen neurológico permite descartar complicaciones relacionadas con la artrosis vertebral (tabla 119-1).

Tabla 119-1

Complicaciones neurológicas en la artrosis vertebral

Síndrome neurológico	Características clínicas
Mielopatía compresiva cervical	Dolor cervical (puede estar ausente)
	Hiperreflexia
	Signo de Babinski
	Marcha espástica
	Trastorno de esfínteres
	Paraparesia o tetraparesia
	Fasciculaciones
Radiculopatía compresiva cervical	Suele localizarse en C5-C6 y C6-C7
	Radiculopatía C6: parestesias en la cara externa del antebrazo + 1.er y 2.° dedos; si hay déficit motor, la muñeca se desvía al lado cubital; hiporreflexia estilorradial
	Radiculopatía C7: parestesias en el 3.er dedo; si hay déficit motor, afecta a extensión del codo, flexión de la muñeca o extensión de los dedos; hiporreflexia tricipital
Radiculopatía compresiva lumbar	Suele localizarse en L4-L5 y L5-S1
	Radiculopatía L5: parestesias en la cara lateral de la pierna y el dorso del pie hacia el primer dedo del pie; si hay déficit motor, afecta al extensor del 1.er dedo y común de los dedos (el paciente no puede andar de talones); no hay alteración de reflejos
	Radiculopatía S1: parestesias en la cara posterior de la pierna, el talón y la planta del pie; si hay déficit motor, afecta a los peroneos y el tríceps sural (el paciente no puede ponerse de puntillas, sobre los metatarsianos, varias veces seguidas); hiporreflexia aquílea
Estenosis del canal raquídeo lumbar	Claudicación neurogénica (seudoclaudicación)
	Dolor irradiado a ambos miembros inferiores que empeora con la extensión y mejora con la flexión del raquis
	A veces dolor radicular (uno o varios niveles, uni- o bilateral)
	Mala tolerancia al decúbito supino
	Actitud simiesca al andar: inclinado hacia delante con la columna lumbar en flexión
Síndrome de la cola de caballo	Puede no existir dolor lumbar
	Trastornos esfinterianos
	Paraparesia/debilidad muscular en ambos miembros inferiores
	Anestesia en círculos concéntricos perianales y región perineal

Diagnóstico

Es clínico. Las pruebas de laboratorio son de poca utilidad, salvo en aquellos casos en que se precise descartar otras causas de dolor espinal (inflamatorio, infeccioso, neoplásico o metabólico). La radiografía simple se debe interpretar adecuadamente, dada la gran frecuencia con la que se detectan signos artrósicos en la población general asintomática. Habitualmente se solicitan dos proyecciones: la anteroposterior y la lateral del segmento espinal correspondiente. Las radiografías oblicuas permiten estudiar los agujeros de conjunción cervicales y las articulaciones interapofisarias lumbares, junto con los pedículos y las láminas vertebrales lumbares. La radiología simple puede emplearse como instrumento de medida de la progresión mediante la estimación de la variación del estrechamiento del espacio discal o facetario. Los cambios radiológicos son poco sensibles y a menudo se correlacionan mal con los síntomas, al mismo tiempo el hallazgo radiológico de signos artrósicos suele ser un hallazgo incidental habitual en personas mayores, no siempre relacionado con su clínica.

Los signos radiológicos de artrosis vertebral incluyen (fig. 119-5): a) el pinzamiento del espacio discal o interapofisario; b) la esclerosis ósea en los platillos vertebrales o las facetas articulares, y c) el crecimiento del hueso en los márgenes del cuerpo vertebral o de la faceta articular, lo que origina las proliferaciones óseas que se conocen como osteófitos. En ocasiones, se puede observar la presencia de una fina imagen de densidad aérea entre los cuerpos vertebrales; este hallazgo, conocido como *signo del «vacío discal»*, traduce la degeneración del disco intervertebral. La espondilosis vertebral puede desencadenar trastornos de la alineación entre los cuerpos vertebrales en el plano sagital, con retrolistesis. La artrosis grave de interapofisarias lumbares puede originar, al cambiar la orientación de las carillas articulares, una seudoespondilolistesis, sin espondilólisis. Típicamente afecta a las articulaciones interapofisarias entre L4 y L5.

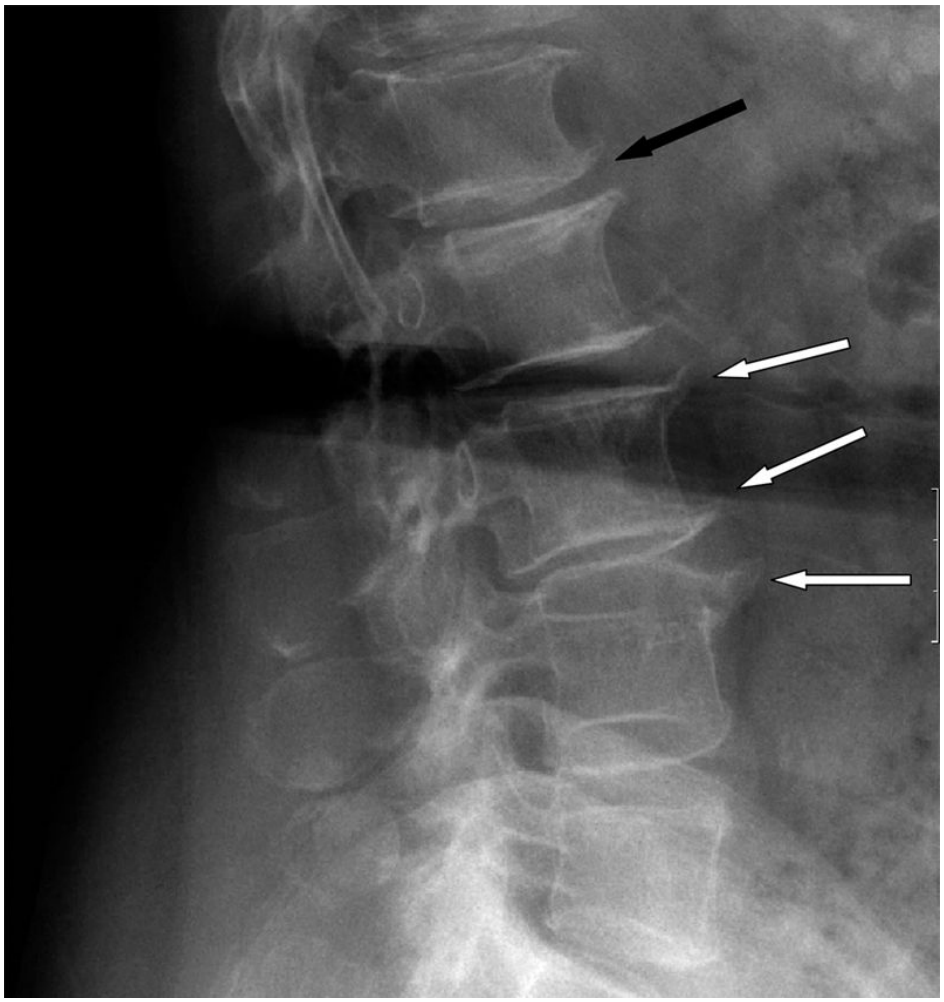


FIGURA 119-5 Signos radiológicos de la artrosis vertebral. Radiografía anteroposterior de la columna lumbar (detalle). Se aprecia pinzamiento discal con fenómeno de vacío discal *(flecha negra)* y osteófitos marginales *(flechas blancas);* ambos se consideran signos radiológicos de artrosis de la columna lumbar.

La ecografía puede ser útil para el estudio de las articulaciones interapofisarias y guiar la punción de las mismas. La TC y la RM se deberían indicar en individuos con déficit neurológico objetivable, evidencia de mielopatía cervical o compresión de la *cauda equina*, claudicación neurogénica por sospecha de estenosis del canal raquídeo o con síntomas radiculares persistentes. La TC permite detectar cambios degenerativos tales como hernias discales, estenosis foraminales, estenosis centrales, artrosis facetaria, tumores y fracturas. La RM informa, además, de posibles cambios en la médula espinal por mielopatía compresiva. Una limitación de esta última técnica es la existencia de protrusiones e incluso

extrusiones discales en individuos asintomáticos. Finalmente, los estudios electromiográficos son útiles para diferenciar las radiculopatías, especialmente cervicales, de las neuropatías por atrapamiento del nervio periférico en la extremidad correspondiente.

Diagnóstico diferencial

Se debe realizar con: a) espondiloartritis, en las que el dolor es inflamatorio y aparecen sacroilitis radiológica, vértebras cuadradas y sindesmofitos; b) hiperostosis anquilosante vertebral *(enfermedad de Forestier-Rotés-Querol)*, que cursa con rigidez intensa y poco dolor y se acompaña de grandes puentes óseos anteriores entre las vértebras, con conservación del espacio discal y sin cambios degenerativos en las articulaciones interapofisarias; c) enfermedades metabólicas y endocrinas que afectan a la columna vertebral (osteoporosis avanzada con múltiples aplastamientos y deformidad raquídea, ocronosis, acromegalia, artropatía por depósito de pirofosfato cálcico); d) reumatismos de partes blandas de la región espinal y fibromialgia, y e) polimialgia reumática, especialmente en la región cervical.

Tratamiento

Se debe informar al paciente sobre la etiología de la artrosis vertebral, los factores de riesgo para la misma (especialmente los que son modificables) y las expectativas pronósticas. El ejercicio puede ejercer un alivio del dolor similar al de los fármacos analgésicos. Debe ser individualizado, combinando modalidades aeróbicas con potenciación muscular. Permite mejorar la flexibilidad, mantener el tono y fortalecer la musculatura no sólo espinal, sino también la abdominal en pacientes con afección lumbar (esto permite también prevenir la hiperlordosis). Se deberán corregir posibles dismetrías entre ambos miembros inferiores. Se debe evitar la obesidad para minimizar el impacto de sobrecarga que ejerce sobre la columna vertebral. La natación y los ejercicios de taichí también son útiles en la protección espinal. El masaje muscular parece tener utilidad en el paciente con dolor lumbar subagudo o crónico.

No existen, hasta la fecha, *tratamientos farmacológicos* específicos que prevengan la progresión del daño en la artrosis vertebral. El alivio del dolor es, en ausencia de tratamiento curativo, el fin primordial que se persigue con los medicamentos. Entre estos, cabe incluir: el paracetamol, los AINE y los COXib, los opioides débiles y fuertes, los relajantes musculares y los antidepresivos tricíclicos en dosis bajas. En pacientes con dolor neuropático por compresión radicular resultan útiles algunos fármacos anticonvulsionantes, tales como la gabapentina o la pregabalina.

El *tratamiento quirúrgico* tiene indicación inmediata en los pacientes con complicaciones neurológicas graves (compresión medular o de la *cauda equina*). En los casos de estenosis del canal raquídeo o de compresión radicular se puede valorar la descompresión quirúrgica tras el fracaso del tratamiento conservador, según las características psicológicas y sociales del paciente.

Los bloqueos anestésicos de raíces espinales o de facetas articulares pueden eliminar de forma temporal el dolor radicular. La denervación por radiofrecuencia de las facetas articulares puede intentarse en casos de artrosis interapofisaria muy sintomática, sin respuesta a tratamiento conservador. En casos inveterados de artrosis vertebral con dolor neuropático grave o dolor mixto se puede recurrir a la administración intraespinal de opioides o a la estimulación medular de los cordones posteriores.

Bibliografía especial

Babío J. Clínica y diagnóstico de la artrosis (II): columna vertebral. In: Tornero J, Blanco FJ, eds. *Tratado de las enfermedades reumáticas de la SER*. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2018:603–610.

Gellhorn AC, Katz JN, Suri P. Osteoartrhtitis of the spine: the facet joints. *Nat Rev Rheumatol*. 2013;9:216–224.

Mandl LA. Osteoartrhtis year in review 2018: clinical. *Osteoarthritis Cart*. 2019;27:359–364.

Nieminen MT, Casula V, Nevalainen MT, Saarakkala S. Osteoartrhtis year in review 2018: imaging. *Osteoarthritis Cart*. 2019;27:401–411.

Nolla JM. Artrosis de la columna dorsal y lumbar. In: Benito P, Blanco FJ, Tornero J, Möller I, Monfort J, Batlle E, eds. *Artrosis: fisiopatología, diagnóstico y tratamiento*. Madrid: Editorial Médica Panamericana;; 2010:243–253.

120

Infección osteoarticular

J.M. Nolla Solé

X. Ariza Cardenal

Artritis infecciosa

Concepto

El término *artritis infecciosa* hace referencia al proceso inflamatorio originado por la colonización de la articulación por parte de un microorganismo. *Artritis séptica* se utiliza a menudo como sinónimo de artritis infecciosa, pero debe reservarse para la artritis ocasionada por microorganismos piógenos. La artritis séptica constituye una urgencia médica, ya que su existencia determina una acentuada destrucción articular y puede comportar un riesgo vital para el paciente.

Etiología

Las artritis producidas por microorganismos piógenos son las más frecuentes. aunque *Mycobacterium tuberculosis* desempeña todavía un papel relevante.

Artritis producida por microorganismos piógenos

La importancia relativa de los diversos microorganismos varía en relación con la edad y el grupo de población considerado. Globalmente, *Staphylococcus aureus* es el microorganismo más frecuente (es el responsable del 50%-60% de los casos); en los últimos años se constata un aumento de los casos producidos por *S. aureus* resistente a la meticilina (SARM), fundamentalmente en el contexto de infección nosocomial o en pacientes institucionalizados. En los recién nacidos son características, además, las infecciones por estreptococos del grupo B y por enterobacterias. En niños de 1 a 4 años, *Haemophilus influenzae* y *Kingella kingae* adquieren gran relevancia como agentes causales. En los pacientes con adicción activa a drogas por vía parenteral el predominio de *S. aureus* es muy notable; a diferencia de lo que ocurre en otras latitudes, la infección por bacilos gramnegativos es muy poco frecuente. La infección por bacilos gramnegativos, enterobacterias y *Pseudomonas aeruginosa* aumenta notablemente en los pacientes de edad avanzada con una enfermedad

debilitante de base. La infección estreptocócica está presente en mayor o menor grado en los diferentes grupos de pacientes, lo que incluye las infecciones debidas a *Streptococcus pneumoniae*, una miscelánea de estreptococos del grupo *viridans*, a veces asociada a endocarditis, y estreptococos β-hemolíticos, especialmente *Streptococcus agalactiae*, cuya frecuencia ha aumentado significativamente en los últimos años. Los estafilococos coagulasa negativos y particularmente *S. epidermidis* no suelen producir artritis séptica por vía hematógena, pero pueden ser responsables de las artritis que siguen a los procedimientos de artrocentesis y tienen un especial protagonismo en las infecciones posquirúrgicas, particularmente las que afectan a las prótesis articulares. Las artritis por gérmenes anaeróbicos y las polimicrobianas son excepcionales y suelen presentarse en pacientes portadores de enfermedades inmunodepresoras. En la actualidad, en Europa, las artritis debidas a *Neisseria gonorrhoeae* son infrecuentes.

Artritis producida por microorganismos no piógenos

La incidencia de artritis tuberculosa y brucelar, que se tratan específicamente en otros capítulos, es menor que la de las artritis causadas por microorganismos piógenos. La infección por el HIV ha tenido secundariamente un impacto notable en la incidencia de tuberculosis y de las infecciones debidas a otras micobacterias, con posible tropismo osteoarticular, como *Mycobacterium kansasii*. Las artritis fúngicas son raras y los agentes causales son *Candida albicans* y, en menor medida, *Criptococcus neoformans*.

Las artritis víricas suponen una forma especial de artritis infecciosa. Se expresan esencialmente en forma de poliartritis con afección preferente de las pequeñas articulaciones de las manos y los pies, tienen un curso autolimitado y no producen destrucción articular. El parvovirus B19, el virus de la rubéola, el virus de la parotiditis y los virus de la hepatitis B y C son los agentes más habituales.

Patogenia

La artritis infecciosa se establece, por lo general, por vía hematógena. La membrana sinovial está muy vascularizada y carece de membrana basal limitante, lo que favorece la colonización de la articulación en caso de bacteriemia. Los microorganismos pueden alcanzar también la articulación por otras vías. Así, al margen de la infección posquirúrgica, se detectan casos producidos tras maniobras diagnósticas o terapéuticas que comportan la punción de la articulación o como consecuencia de una diseminación por contigüidad a partir de un foco vecino de osteomielitis.

La anidación del germen en la articulación determina que se pongan en marcha una serie de mecanismos de gran potencial lesivo. A grandes rasgos, la destrucción del cartílago y del hueso es consecuencia de la actividad del microorganismo, de la marcada reacción inflamatoria y del aumento de la presión intraarticular. La reacción inflamatoria incluye una respuesta innata mediada por la IL-1β, IL-6, IL-17 y TNF-α y una respuesta específica de los linfocitos T. Las artritis causadas por los microorganismos piógenos tienen mayor capacidad de destrucción que las producidas por los no piógenos.

Con relativa frecuencia, en las artritis infecciosas se constata la existencia de algún factor general (neoplasia, cirrosis hepática, diabetes mellitus, insuficiencia renal, adicción a drogas por vía parenteral, terapéutica inmunodepresora, alcoholismo) o local (artropatía previa, prótesis articular), favorecedor de la infección articular.

Cuadro clínico

Artritis producida por microorganismos piógenos

Puede estar implicada cualquier articulación, aunque existe una predilección por las grandes articulaciones de las extremidades inferiores (rodilla, cadera) y superiores (hombro, muñeca). Recientemente se ha enfatizado que el compromiso de las articulaciones axiales (sacroilíacas, interapofisarias, esternoclaviculares, acromioclaviculares, condroesternales y sínfisis pubiana) puede ser superior al que tradicionalmente se ha considerado, alcanzando un 25% de los casos.

La afección suele ser monoarticular; no obstante, en un 10%-15% de los casos se constata el compromiso de dos o más articulaciones. La

enfermedad suele presentarse de forma aguda, con fiebre más o menos elevada, dolor de características inflamatorias, impotencia funcional y afección del estado general. Por el contrario, en cerca del 30% de los casos predominan los síntomas locales, con febrícula o apirexia.

Los signos inflamatorios suelen ser evidentes en las articulaciones superficiales y puede observarse eritema periarticular en un 50% de los casos. Por el contrario, en las articulaciones de localización profunda la tumefacción no es visible.

Las características particulares de los pacientes con drogadicción parenteral activa les confieren ciertas diferencias clínicas. El cuadro clínico suele instaurarse en el contexto de una sepsis estafilocócica, de forma aguda con fiebre en agujas y alteración del estado general. Se afectan las grandes articulaciones de las extremidades inferiores y, característicamente, las articulaciones axiales carentes de movilidad, especialmente las sacroilíacas y las esternoclaviculares.

La *artritis gonocócica* presenta unas manifestaciones clínicas especiales y se encuadra en un contexto epidemiológico diferenciado. Suele aparecer en pacientes previamente sanos, por lo general jóvenes y sexualmente activos. Existe un predominio femenino como consecuencia del carácter asintomático que la infección gonocócica tiene en las mujeres, lo que las expone a un mayor riesgo de diseminación. Durante la fase de bacteriemia se observa fiebre alta y lesiones cutáneas, inicialmente purpúricas, que se convierten en pústulas con centro necrótico. En esta fase es habitual observar tendosinovitis autolimitadas, así como poliartralgias e incluso oligoartritis o poliartritis migratorias; en el líquido sinovial raramente se aísla el microorganismo. En una fase posterior suele presentarse como una monoartritis como consecuencia de la colonización microbiana de una gran articulación de las extremidades superiores o inferiores. En esta fase existe un predominio de los signos y síntomas locales de la inflamación articular y puede cultivarse *N. gonorrhoeae* en el líquido articular. Por el contrario, no existen lesiones cutáneas y pierden protagonismo las manifestaciones generales.

Artritis producida por microorganismos no piógenos

El cuadro clínico difiere según la etiología, pero en general se instaura de forma subaguda; el compromiso habitualmente es monoarticular. En la artritis tuberculosa los síntomas locales y generales de inflamación suelen ser menos acentuados; ocasionalmente pueden inducir un trayecto fistuloso. La artritis brucelar tiene un gran polimorfismo clínico, a veces es poliarticular y migratoria y en general se acompaña de signos inflamatorios menos evidentes que las artritis producidas por gérmenes piógenos. Cursa a menudo con síntomas generales y coexiste con otras localizaciones propias de la enfermedad.

Diagnóstico y exploraciones complementarias

Análisis del líquido sinovial

La mayoría de las artritis infecciosas que comprometen a articulaciones no axiales se diagnostican a partir de los datos clínicos de inflamación articular y del estudio del líquido sinovial. El aspecto macroscópico del líquido, turbio o claramente purulento, orienta el diagnóstico. El recuento celular es usualmente superior a 50×10^9/L; no obstante, la variación es muy amplia. Es importante determinar de forma sistemática la presencia de microcristales, ya que las artritis microcristalinas son el principal diagnóstico diferencial y pueden coexistir con la artritis séptica.

Diagnóstico microbiológico

Ante la sospecha clínica de estar frente a una artritis infecciosa, es fundamental poner en marcha una estrategia de actuación encaminada a filiar el microorganismo causal.

Siempre que sea posible deberá practicarse una artrocentesis. El líquido articular se remitirá con la mayor rapidez posible al laboratorio y se procesará para cultivo de bacterias y, si las circunstancias clínicas lo aconsejan, para *M. tuberculosis* y hongos. La rentabilidad de los cultivos aumenta si el líquido se envía en un frasco de hemocultivos. En las artritis gonocócicas, la rentabilidad del cultivo del líquido sinovial es del 30%-50%; en las artritis piógenas no gonocócicas alrededor del 80%-85%.

En las artritis infecciosas producidas por microorganismos no piógenos oscila entre el 40% y el 60%.

Asimismo, se realizarán tinciones que permiten confirmar la etiología infecciosa del proceso a los pocos minutos de la realización de la artrocentesis y que pueden servir de orientación a la hora de iniciar una antibioticoterapia empírica a la espera de los resultados de los cultivos. Una tinción negativa no descarta un origen infeccioso de la artritis. La tinción de Gram es positiva en el 75% de las artritis producidas por gérmenes grampositivos y en el 50% de las producidas por gérmenes gramnegativos. La tinción de Ziehl-Neelsen es positiva en el 20% de los casos de artritis tuberculosa.

Se recomienda practicar la técnica de la PCR en líquido sinovial, especialmente en los casos en que con las tinciones y los cultivos no pueda establecerse un diagnóstico etiológico.

Se practicarán hemocultivos seriados, preferentemente durante un acmé febril. Su rentabilidad varía en virtud del microorganismo responsable y del período evolutivo de la infección. Puede considerarse que son positivos en un 40%-50% de los casos de artritis séptica no gonocócica. El microorganismo aislado a partir de los hemocultivos tiene valor patognomónico. Los hemocultivos adquieren especial importancia cuando existe compromiso de las articulaciones axiales, como las sacroilíacas, la sínfisis pubiana o las esternoclaviculares, dada la dificultad de obtener material para cultivo con la punción.

Si se sospecha la existencia de una artritis gonocócica, se obtendrán muestras de exudado oral, uretral y anal y se cultivarán en medio de Thayer-Martin. El crecimiento de *N. gonorrhoeae* en cualquiera de estos tres focos tendrá valor diagnóstico siempre que se acompañe de un cuadro clínico compatible.

Se realizarán cultivos de posibles focos infecciosos extraarticulares si se sospecha su existencia. Los resultados tendrán valor orientativo, pero no se considerarán patognomónicos.

Ante la sospecha de una artritis producida por gérmenes no piógenos, es recomendable practicar una prueba de rosa de Bengala, para descartar el diagnóstico de brucelosis, y la prueba del PPD para la tuberculosis.

Si las maniobras diagnósticas expuestas hasta ahora resultan negativas, pero persiste la sospecha de artritis infecciosa, se realizará una biopsia

sinovial. El material obtenido se procesará para estudio microbiológico (tinciones y cultivo de bacterias, micobacterias y hongos) y anatomopatológico; la constatación de granulomas caseificantes permitirá establecer el diagnóstico de tuberculosis.

Diagnóstico por imagen

Exploración radiológica convencional

En las fases iniciales el estudio radiográfico puede ser normal o poner de manifiesto signos muy inespecíficos como osteopenia periarticular y tumefacción de partes blandas. A partir de la tercera semana se observa una disminución del espacio articular y con posterioridad aparecen lesiones erosivas que traducen la existencia de una osteítis subcondral. Si no se detiene la progresión de la infección, se produce la destrucción de las epífisis. En las articulaciones dotadas de escasa movilidad, como las sacroilíacas, la fase de latencia es muy prolongada y las erosiones suelen ser el primer signo radiológico que se constata.

Estudios isotópicos

Hacen posible un diagnóstico precoz, ya que se observan acúmulos patológicos del trazador en las primeras 48 h de evolución de la infección. Son especialmente útiles en aquellos casos en que se sospecha el compromiso de articulaciones de las que es difícil obtener material por punción. Su principal inconveniente radica en la falta de especificidad.

Ecografía

Permite confirmar la presencia de líquido articular en las articulaciones profundas, como las coxofemorales, y en guiar la práctica de artrocentesis en ellas.

Tomografía computarizada y resonancia magnética

La TC puede estar indicada para evaluar la afección de articulaciones con escasa movilidad y cuando se sospeche la existencia de abscesos de partes blandas adyacentes a la articulación afecta. La RM, en virtud de la gran definición anatómica que proporciona, puede ser útil en la planificación

preoperatoria de algunos pacientes cuando se ha decidido practicar un desbridamiento quirúrgico. La aportación adicional del PET-TC aún no se ha establecido.

Diagnóstico diferencial

Para diagnosticar correctamente una artritis infecciosa es preciso mantener un elevado índice de sospecha. La dificultad diagnóstica suele plantearse en dos circunstancias: el reconocimiento de una etiología infecciosa en un paciente que consulta por artritis o la identificación de la afección de una articulación profunda o axial, en el contexto de una infección sistémica. Constituye una buena práctica clínica cultivar el material obtenido en una artrocentesis en medios adecuados para bacterias y micobacterias, con independencia de las características macroscópicas del líquido sinovial.

Entre las enfermedades que producen monoartritis, el diagnóstico diferencial se planteará fundamentalmente con las artropatías microcristalinas. Es preciso destacar que la presencia de cristales en el líquido sinovial no exime de practicar un estudio microbiológico.

Hay que resaltar que la presencia de una artropatía crónica de base, especialmente si obliga a un tratamiento inmunodepresor, facilita la aparición de una artritis infecciosa. Por ello se tendrá especial cuidado en descartar su existencia en todo paciente afecto de artritis reumatoide o cualquier otro tipo de conectivopatía, que consulte por fiebre, tumefacción articular o deterioro del estado general.

En las fases avanzadas de las artritis infecciosas pueden existir problemas de diagnóstico diferencial radiológico con las artropatías destructivas, fundamentalmente con las formas monoarticulares de la artritis reumatoide y con algunos tipos de artrosis rápidamente progresiva.

Pronóstico

Dependen del microorganismo causal, de las características del huésped y, fundamentalmente, de la rapidez con que se establezca el diagnóstico y se instaure el tratamiento. Las artritis gonocócicas y las artritis sépticas que comprometen a las articulaciones axiales en adictos suelen curar con escasas secuelas. En las demás, se estima que queda una alteración residual

en aproximadamente un 30% de los casos. La mortalidad de las artritis sépticas no gonocócicas se sitúa en un 7%-10%.

Constituyen factores de mal pronóstico: a) la existencia de una inmunodepresión de base; b) la edad avanzada; c) el compromiso poliarticular; d) la presencia previa de lesiones articulares de naturaleza destructiva (artritis reumatoide); e) el retraso diagnóstico, y f) la presencia de la infección articular en un contexto de gran afección general.

Tratamiento

El tratamiento adecuado de una artritis infecciosa debe conjugar una antibioticoterapia adecuada, el drenaje de la cavidad articular y una correcta inmovilización de la articulación en posición funcional. El tratamiento de una artritis séptica debe iniciarse lo antes posible, ya en el área de urgencias del hospital, una vez se han llevado a cabo las correspondientes maniobras diagnósticas. Se iniciará una antibioticoterapia empírica por vía intravenosa, preferiblemente a partir de los resultados de la tinción de Gram del líquido sinovial. En el cuadro 120-1 se expone un esquema de recomendaciones entre las diversas alternativas terapéuticas disponibles.

Cuadro 120-1 Tratamiento antibiótico empírico de la artritis séptica

Tinción de Gram positiva

- Cocos grampositivos
  - Estafilococos[a]: cloxacilina
  - Estreptococos[a]: penicilina o cefalosporinas de 3.ª generación (cefotaxima, ceftriaxona)
  - Dudosos: amoxicilina-clavulánico, cefalosporinas de 1.ª o 2.ª generación (cefazolina, cefuroxime)
- Cocos gramnegativos: cefalosporinas de 3.ª generación (cefotaxima, ceftriaxona)
- Bacilos gramnegativos[b]: cefalosporinas de 3.ª generación (cefotaxima, ceftriaxona y, si existe sospecha de infección por

Pseudomonas aeruginosa, ceftazidima, aztreonam, piperacilina-tazobactam o carbapenemes)

Tinción de Gram negativa o imposibilidad de obtener líquido sinovial

Niños, adolescentes y adultos sanos: amoxicilina-clavulánico o cefuroxima
Adictos activos a drogas por vía parenteral: cloxacilina + aminoglucósido
Pacientes inmunodeprimidos[b]: amoxicilina-clavulánico + aminoglucósido o cefalosporinas de 4.[a] generación, piperacilina-tazobactam o carbapenemes

---

[a] En caso de sospecha de infección por *S. aureus* resistente a la meticilina y en alérgicos a la penicilina debe administrarse ceftarolina, vancomicina, daptomicina, linezolid o tigeciclina.
[b] No es aconsejable el uso empírico de fluoroquinolonas. Si hay sospecha de infección por bacilos productores de β-lactamasa de espectro extendido (BLEE), se debe considerar la utilización de carbapenemes (ertapenem).

La antibioticoterapia debe reconsiderarse a las 48-72 h, al disponer de los resultados de los cultivos y antibiograma del agente causal. La duración del tratamiento variará según el microorganismo responsable y de las características del huésped. El período adecuado es de 7-10 días para la artritis gonocócica y de 3 semanas para las artritis estreptocócicas o por *Haemophilus* spp. Para las artritis producidas por *S. aureus* se recomienda un mínimo de 4 semanas y en las debidas a bacilos gramnegativos es preferible mantener la terapéutica antibiótica durante 6 semanas. En caso de sospecha de infección por *S. aureus* resistente a la meticilina y en alérgicos a penicilina, se aconseja utilizar ceftarolina o vancomicina, daptomicina, linezolid o tigeciclina. La presencia de una enfermedad de base relevante, la evidencia de osteítis subcondral o el hecho de que la infección sea causada por *P. aeruginosa* son circunstancias que aconsejan prolongar el tratamiento durante 6-8 semanas. El tratamiento de las artritis tuberculosas, brucelares y

fúngicas no difiere en general del que se utiliza habitualmente para estas infecciones en otras localizaciones.

El drenaje de la articulación tiene una importancia capital en la estrategia terapéutica. La realización de artrocentesis evacuadoras reiteradas no resulta suficientemente efectiva en un gran número de casos, por lo que debe recurrirse al desbridamiento quirúrgico. Existe cierto grado de controversia acerca de cuál es el procedimiento quirúrgico (artrotomía *o* artroscopia) más efectivo; en práctica asistencial la elección depende en gran medida de las preferencias del cirujano ortopeda y de la localización de la afección. El desbridamiento quirúrgico es obligado cuando se afecte la articulación coxofemoral en pacientes de edad inferior a los 14 años. Algunos pacientes requieren un segundo desbridamiento para controlar los signos inflamatorios.

La adición de un tratamiento antiinflamatorio con corticoides para disminuir o evitar las secuelas funcionales se ha demostrado beneficiosa en la población infantil. Existe una corriente de opinión en el sentido de extender esta práctica también a la población adulta, pero no existen estudios controlados al respecto.

La articulación debe inmovilizarse en posición funcional. Lo más precozmente posible se iniciará la fisioterapia articular, al principio de forma pasiva y con posterioridad de forma activa.

Bibliografía especial

Gomez-Junyent J, Murillo O, Grau I, Benavent E, Ribera A, Cabo X, et al. Analysis of mortality in a cohort of 650 cases of bacteremic osteoarticular infections. Semin Arthritis Rheum 2018;48:327-33.

Hassan AS, Rao A, Manadan AM, Block JA. Peripheral Bacterial Septic Arthritis: Review of Diagnosis and Management. J Clin Rheumatol 2017;23: 435-42.

Hogan JI, Hurtado RM, Nelson SB. Mycobacterial Musculoskeletal Infections. Thorac Surg Clin 2019;29:85-94.

Nolla JM, Lora-Tamayo J, Gómez Vaquero C, Narváez J, Murillo O, Pedrero S, et al. Pyogenic arthritis of native joints in non-intravenous drug users: A detailed analysis of 268 cases attended in a tertiary hospital over a 22-year period. Semin Arthritis Rheum 2015;45:9-469.

Espondilodiscitis infecciosas

Concepto

El término *espondilodiscitis infecciosa* hace referencia a la colonización del cuerpo vertebral y del disco intervertebral por parte de un microorganismo. En la práctica clínica los conceptos *espondilodiscitis infecciosa* y *osteomielitis vertebral* se consideran sinónimos. No obstante, cabe considerar que es posible el compromiso infeccioso de las estructuras óseas del arco posterior o de las articulaciones interapofisarias sin afección del disco o del cuerpo vertebral.

Etiología

Espondilodiscitis producida por microorganismos piógenos

En las últimas décadas se ha observado un aumento de la incidencia de esta enfermedad. La mayoría de los casos se presentan en pacientes de más de 50 años y *S. aureus* es el agente causal más frecuente; los bacilos gramnegativos tienen también un notable protagonismo, especialmente si existe infección concomitante de las vías urinarias. La infección estreptocócica parece ir en aumento y se asocia muy a menudo a endocarditis si la infección se debe a *Streptococcus* del grupo *viridans*. *S. epidermidis* suele estar implicado únicamente en las espondilodiscitis secundarias a intervenciones quirúrgicas o punciones vertebrales. En el grupo de pacientes adictos a drogas por vía parenteral, la mayoría de los casos son por *S. aureus.* En niños y adolescentes la espondilodiscitis es muy rara; también *S. aureus* es el agente etiológico habitual.

Espondilodiscitis tuberculosa

Se conocen también con el nombre de mal de Pott. Su incidencia es inferior a la de la espondilodiscitis producida por microorganismos piógenos. Las espondilodiscitis representan aproximadamente el 50% de los casos de

infección tuberculosa osteoarticular. La presencia de una inmunodepresión de base constituye el factor predisponente más importante.

Espondilodiscitis brucelar

Constituye la localización osteoarticular más frecuente en los pacientes con brucelosis tras la sacroilitis. Se presenta en el 5%-10% de los casos.

Espondilodiscitis fúngica

Es muy rara y debida casi exclusivamente a *Candida albicans.* Aparece fundamentalmente en drogadictos y en pacientes inmunodeprimidos sometidos a antibioterapia de amplio espectro o a cateterizaciones prolongadas del árbol vascular.

Patogenia

En la mayoría de las espondilodiscitis, el microorganismo alcanza la columna vertebral a través del torrente sanguíneo. Los pacientes con procesos infecciosos que comportan una elevada incidencia de bacteriemia, como las endocarditis o las infecciones urinarias, tienen un especial riesgo de sufrir una espondilodiscitis. Ocasionalmente, el microorganismo puede anidar en la columna por inoculación directa, a partir de una intervención quirúrgica o tras la práctica de punciones diagnósticas o anestésicas. La extensión por contigüidad o por vía linfática a partir de una zona vecina se produce rara vez. En una fase inicial, los microorganismos alcanzan la región subcondral del cuerpo vertebral, desde donde se extienden al disco intervertebral y a la región subcondral de la vértebra vecina. A menudo el proceso afecta también las partes blandas circundantes y pueden formarse abscesos paravertebrales o epidurales. Las alteraciones neurológicas que aparecen en algunos pacientes son fundamentalmente consecuencia de la compresión directa de las estructuras nerviosas por los abscesos, por los colapsos y subluxaciones de los cuerpos vertebrales y por las prominencias discales.

Cuadro clínico

El paciente presenta una raquialgia de características inflamatorias. El cuadro clínico suele instaurarse de forma subaguda, el protagonismo de los síntomas locales es muy acentuado y la repercusión general es discreta; se objetiva fiebre en alrededor del 50% de los pacientes. En algunos pacientes con espondilodiscitis producidas por bacterias piógenas puede instaurarse de forma aguda, en el contexto de una infección sistémica, con fiebre elevada y deterioro importante del estado general.

En un 10%-15% de los casos se observan manifestaciones neurológicas acompañantes, en forma de radiculalgia y, con menor frecuencia, de paresia o parálisis.

La exploración física pone de manifiesto una limitación de la movilidad en todos los planos espaciales del segmento vertebral afecto, una marcada contractura de la musculatura paravertebral y dolor a la presión de las apófisis espinosas. La región lumbar es la que se afecta con mayor frecuencia, seguida de la dorsal y de la cervical.

Diagnóstico y exploraciones complementarias

Planteada la sospecha a partir de los datos clínicos expuestos se pondrá en marcha una estrategia diagnóstica.

Diagnóstico por imagen

Exploración radiológica convencional

Tiene un papel fundamental, pero hay que tener en cuenta que no se observan anomalías radiológicas hasta que han transcurrido casi 2 semanas del inicio del proceso. La primera manifestación es la disminución de la altura del espacio intervertebral. A continuación se constata una rarefacción de las superficies de los cuerpos vertebrales seguida de la aparición de erosiones y de la destrucción, en mayor o menor grado, de los cuerpos vertebrales. La instauración de la terapéutica interrumpe el proceso destructivo y, a partir de la octava semana, empieza a observarse esclerosis con neoformación ósea que puede llegar a determinar la fusión de los cuerpos vertebrales. Esta secuencia evolutiva es común a las distintas

formas etiológicas de espondilodiscitis. La observación de una destrucción del ángulo vertebral anterosuperior se considera más característica de la espondilodiscitis brucelar.

Estudios isotópicos

Su utilidad es máxima en las fases iniciales, cuando aún no se observan alteraciones radiológicas. Si se está ante un cuadro clínico compatible, la demostración de una hipercaptación del trazador hará aumentar la sospecha. La gammagrafía presenta la ventaja de facilitar un rastreo osteoarticular total, con lo que pueden poner de manifiesto la afección concomitante de otras zonas corporales, clínicamente silentes.

Tomografía computarizada

Con esta técnica se evalúa de forma precisa la afección ósea y discal. Asimismo, hace posible la identificación de los abscesos paravertebrales o intrarraquídeos. Con el advenimiento de la RM su práctica ha quedado un tanto relegada. No obstante, es la técnica de elección como guía de las punciones diagnósticas.

Resonancia magnética

La información que facilita la afección ósea y discal y la presencia de abscesos es similar a la que proporciona la TC. Presenta la importante ventaja de que hace posible la evaluación del compromiso neurológico, tanto de las raíces nerviosas como de la médula. Además, los cambios de señal en los cuerpos vertebrales se observan en fases muy precoces, antes de que se evidencien cambios destructivos.

Cabe recomendar la práctica sistemática de una RM (fig. 120-1) ante una sospecha fundada de espondilodiscitis infecciosa, para disponer de una mejor delimitación del proceso y apoyar la planificación terapéutica. La práctica de una RM de control puede no ser necesaria si se constata una buena evolución clínica.

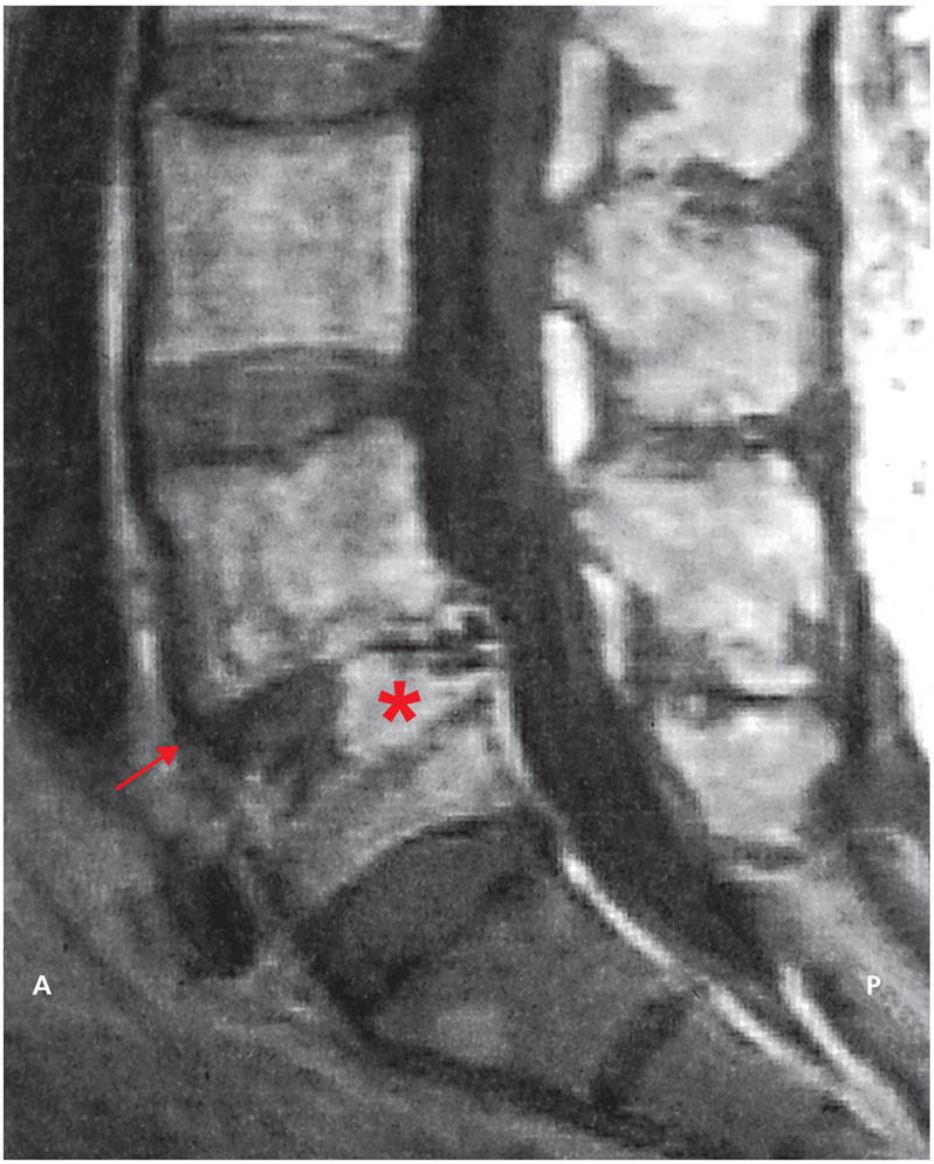


FIGURA 120-1 Espondilodiscitis bacteriana. Corte sagital de RM en secuencias potenciadas en T2. Se observan signos de espondilodiscitis D10-D11 *(flecha),* con aumento de la señal en el disco intervertebral *(asterisco),* cambios de edema óseo en los cuerpos vertebrales, erosiones y colapso del cuerpo de D11, y componente inflamatorio prevertebral.

Además, la RM permite establecer el diagnóstico diferencial entre la espondilodiscitis infecciosa y la artritis infecciosa de las articulaciones interapofisarias, dos entidades que cursan con manifestaciones clínicas prácticamente idénticas. Se estima que la artritis infecciosa de las articulaciones interapofisarias supone alrededor del 10% de las infecciones

de la columna vertebral. *S. aureus* es el principal microorganismo causal (80%).

Diagnóstico etiológico

Sentado el diagnóstico clínico-radiológico, es preciso poner en marcha una estrategia encaminada a establecer el microorganismo causal. No pueden realizarse asunciones etiológicas definitivas a partir del cuadro clínico o de las técnicas de imagen.

Se practicarán de forma sistemática, incluso en ausencia de fiebre, hemocultivos seriados; son positivos en el 50% de los casos de espondilodiscitis producidas por bacterias piógenas. Es importante tener en cuenta la brucelosis, por lo que se recomienda la práctica habitual de un rosa de Bengala, cuyo resultado, obtenido en pocos minutos, tiene una gran sensibilidad y especificidad diagnóstica. Debe practicarse la prueba del PPD, aunque los resultados se interpretarán con cautela.

Ante resultados negativos de los hemocultivos y pruebas serológicas es necesario obtener una muestra de la vértebra lesionada para estudio microbiológico y anatomopatológico, preferiblemente mediante una punción-biopsia dirigida por TC. El material obtenido se procesará sistemáticamente en medios adecuados para bacterias aerobias, anaerobias, micobacterias y hongos; la práctica de la técnica de la PCR probablemente puede incrementar la rentabilidad diagnóstica, aunque aún no se dispone de información suficientemente contrastada. La negatividad de estos resultados puede hacer considerar la realización de una biopsia a cielo abierto en casos muy seleccionados. La observación de granulomas caseificantes permite asumir una etiología tuberculosa.

Diagnóstico diferencial

Desde un punto de vista clínico, el diagnóstico diferencial deberá realizarse con las enfermedades capaces de determinar una raquialgia de características inflamatorias, esencialmente con las espondiloartritis y las metástasis. Desde un punto de vista radiológico, el diagnóstico diferencial se establecerá con las entidades capaces de causar espondilodiscitis aséptica. Cabe recordar que, en las fases iniciales, la expresividad

radiológica de las espondilodiscitis es mínima. Por ello, la presencia de signos radiológicos de artrosis, anomalías de transición, signos de hiperostosis o de distrofia de crecimiento vertebral no debe descartar de forma sistemática la existencia de una colonización infecciosa.

Pronóstico

Las espondilodiscitis que se presentan en el contexto de una sepsis, especialmente si afectan a pacientes inmunodeprimidos o de edad avanzada, pueden comportar un riesgo vital, por lo que la monitorización clínica debe ser estricta.

La instauración de una terapéutica adecuada suele limitar la evolución del proceso destructivo, pero casi nunca se consigue mantener una indemnidad morfológica total. Se observan secuelas hasta en un 40% de los casos. Habitualmente son poco relevantes y se manifiestan en forma de raquialgia mecánica, aunque en ocasiones pueden observarse alteraciones estructurales graves. Una tercera parte de los pacientes puede desarrollar fractura vertebral de diverso grado, especialmente en mujeres con afectación dorsal y curso clínico prolongado. El pronóstico funcional se relaciona claramente con la precocidad del diagnóstico y con la rapidez en la instauración de las medidas terapéuticas.

Tratamiento

La premura con la que debe instaurarse el tratamiento antibiótico dependerá del contexto en el que se presente la espondilodiscitis. En los casos que cursan con sepsis o fiebre muy elevada deberá iniciarse en el intervalo de pocas horas una antibioterapia empírica, tras la extracción de muestras para hemocultivos y, si es posible, la práctica de una punción vertebral. Si el curso es subagudo, el tratamiento puede retrasarse unos días, mientras se espera el resultado de los hemocultivos y de la punción vertebral; si estos resultados son negativos deberá decidirse, según los casos, entre iniciar una antibioterapia empírica o repetir la punción. El espectro de la antibioterapia empírica debe cubrir *S. aureus* y los bacilos gramnegativos; la combinación de cloxacilina y una cefalosporina de tercera generación es una razonable posibilidad entre otras opciones. La identificación definitiva del

microorganismo permitirá la reconsideración de la antibioterapia según el antibiograma. El empleo de β-lactámicos comporta habitualmente la utilización de la vía i.v. durante varias semanas, con la posibilidad, en una fase posterior, de prolongar el tratamiento p.o. según los casos. Las fluoroquinolonas p.o. son el tratamiento de elección para las espondilodiscitis producidas por bacilos gramnegativos sensibles a estos antibióticos. La combinación oral de rifampicina y fluoroquinolonas es una buena alternativa como antibioterapia empírica, en los casos de espondilodiscitis supuestamente producidas por bacterias piógenas de etiología no filiada, aunque la progresiva observación de cepas de *E. coli* de sensibilidad disminuida puede ser un factor limitante, y en el tratamiento de las espondilodiscitis producidas por *S. aureus*. El período de tratamiento recomendado es de 6 semanas para los casos sin abscesos ni complicaciones, y de un mínimo de 8 semanas para el grupo restante.

El tratamiento de las espondilodiscitis tuberculosa y brucelar es el mismo que para estas infecciones en otras localizaciones. El tratamiento más adecuado de las espondilodiscitis candidiásicas no está bien establecido.

El reposo del paciente en un lecho duro durante las primeras semanas de tratamiento es imprescindible para lograr una buena estabilidad de la columna vertebral y favorecer la eficacia del tratamiento analgésico. Progresivamente se permitirá la deambulación tras inmovilizar la columna con un corsé ortopédico, al menos durante 2 meses.

La intervención quirúrgica no suele ser necesaria para curar la gran mayoría de los casos de espondilodiscitis. La constatación de abscesos en la RM no comporta habitualmente una actuación quirúrgica. Tanto en los abscesos paravertebrales como en los epidurales, el drenaje quirúrgico se indicará únicamente si aparecen datos clínicos de compresión neurológica o persisten los síntomas clínicos a pesar de la antibioterapia, lo que puede ocurrir en los abscesos de gran tamaño. No obstante, el drenaje del pus mediante la punción guiada por TC puede acelerar la curación en casos de fácil accesibilidad y cierto tamaño de los abscesos. El control evolutivo de los pacientes con espondilodiscitis infecciosa es a veces notablemente difícil, por la persistencia de algunos datos clínicos como el dolor, que puede también estar relacionado con problemas mecánicos, y de alteraciones en las técnicas de imagen que pueden persistir durante meses; estas situaciones se deben abordar con sentido clínico y una interpretación

cuidadosa de todos los datos. Una vez curado el proceso infeccioso, si han aparecido anomalías graves de la estática vertebral se recurrirá a la cirugía ortopédica.

Bibliografía especial

Colmenero JD, Ruiz-Mesa JD, Sanjuan-Jimenez R, Sobrino B, Morata P. Establishing the diagnosis of tuberculous vertebral osteomyelitis. *Eur Spine J*. 2013;(Suppl 4):579–586.

Courjon J, Lemaignen A, Ghout I, Therby A, Belmatoug N, Dinh A, et al. Pyogenic vertebral osteomyelitis of the elderly: Characteristics and outcomes. *PLoS One*. 2017;12:e0188470.

Kim UJ, Bae JY, Kim SE, Kim CJ, Kang SJ, Jang HC, et al. Comparison of pyogenic postoperative and native vertebral osteomyelitis. *Spine J*. 2019;19:880–887.

Lora-Tamayo J, Euba G, Narváez JA, Murillo O, Verdaguer R, Sobrino B, et al. Changing trends in the epidemiology of pyogenic vertebral osteomyelitis: the impact of cases with no microbiologic diagnosis. *Semin Arthritis Rheum*. 2011;41:247–255.

Nolla JM, Ariza J, Gómez Vaquero C, Fiter J, Bermejo J, Valverde J. Spontaneous pyogenic vertebral osteomyelitis in nondrug users. *Semin Arthritis Rheum*. 2002;31:271–278.

121

Artropatías microcristalinas

E. Pascual Gómez

Gota

Concepto

La gota se caracteriza por el depósito de cristales de urato monosódico sobre todo en estructuras articulares y periarticulares; la formación de cristales requiere concentraciones elevadas de ácido úrico en suero y precede a la aparición de síntomas. Los cristales de urato son reconocidos como señal de peligro por el sistema inmune nativo induciendo inflamación tras la producción de IL-1β por los macrófagos, vía patogénica común con la artritis por pirofosfato cálcico y las enfermedades autoinflamatorias. Clínicamente se caracteriza por presentar episodios de artritis aguda, que al principio suelen ser autolimitados y recurrentes, pero que en ausencia de diagnóstico y/o tratamiento adecuado llegan a ser poliarticulares y persistentes. En zonas periarticulares, pero no exclusivamente, en el curso de la gota pueden aparecer nódulos palpables formados por cristales de urato que se conocen como tofos. Durante los períodos intercríticos asintomáticos existe inflamación subclínica ligada a los cristales de urato, y a ella —y a los ataques— se ha atribuido el aumento de riesgo de sufrir infartos de miocardio y otras complicaciones arterioscleróticas. Los cristales de urato monosódico se hallan invariablemente en el líquido sinovial de las articulaciones inflamadas permitiendo un diagnóstico simple e inequívoco. El depósito de cristales de urato es reversible, y la normalización de la uricemia provoca la disolución de los cristales, de forma que la enfermedad se considera curable (fig. 121-1).

FIGURA 121-1 Mano con tofos subcutáneos antes **(A)** y 2 años después del tratamiento con alopurinol **(B).** Esta figura muestra la reversibilidad del depósito de los cristales de urato monosódico.

Epidemiología

La gota es consecuencia de la hiperuricemia. Los valores séricos de ácido úrico antes de la pubertad son muy bajos. Los niños, salvo defectos enzimáticos excepcionales, no padecen gota. Tras la pubertad, en los hombres se alcanzan los valores que se mantendrán a lo largo de la vida, aunque suelen aumentar ligeramente con los años. En las mujeres, el aumento de los niveles de uricemia producido tras la pubertad es menor, aumentando a cifras cercanas —pero menores a las de los hombres— después de la menopausia (fig. 121-2). Esta distribución de los niveles de ácido úrico explica la observación de Hipócrates de que las mujeres no padecen gota antes de la menopausia, mientras que los hombres ya la pueden padecer tras la pubertad. Es frecuente observar varios miembros de una misma familia afectados de hiperuricemia y gota, presumiblemente por la existencia de predisposición genética, aunque los hábitos dietéticos comunes también desempeñan un papel. De manera generalizada la prevalencia de la gota está aumentando; el factor común parece ser la adquisición de hábitos dietéticos menos saludables, que también explican su asociación al síndrome metabólico.

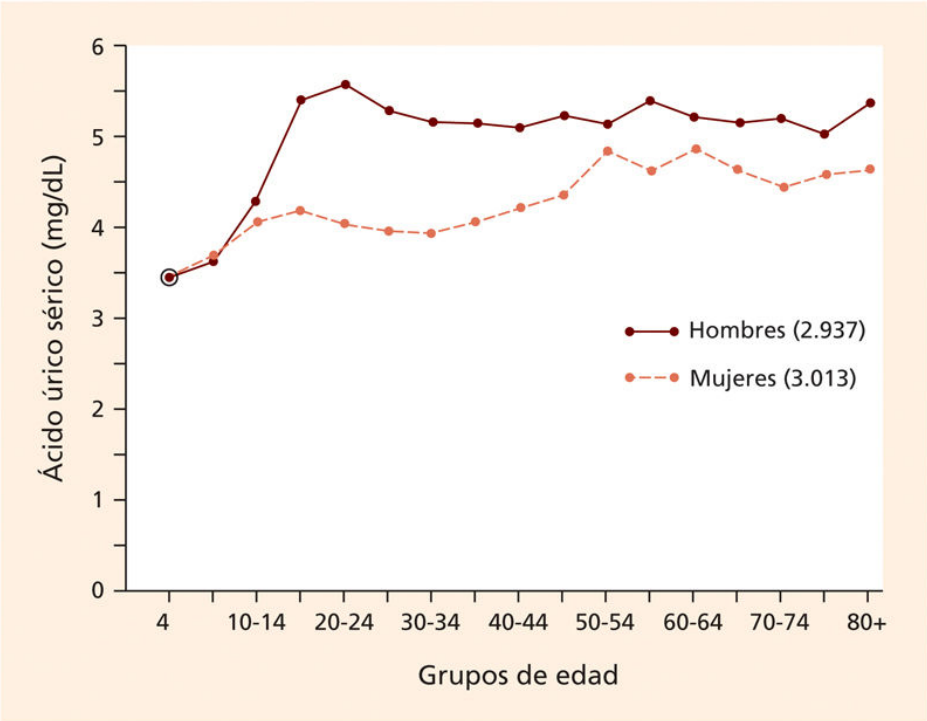


FIGURA 121-2 Niveles de ácido úrico sérico en hombres y mujeres por grupos de edad. Obsérvese que los niveles previos a la pubertad son muy bajos para subir durante esta en los hombres a los niveles que mantendrán a lo largo de la vida, mientras que en las mujeres este aumento es discreto (lo que explica la rareza de la gota en mujeres premenopáusicas). Tras la menopausia los niveles ascienden, pero quedan por debajo de los de los hombres. Factores de riesgo similares a los de los hombres son los causantes habituales de hiperuricemia en mujeres posmenopáusicas. (Adaptado de Mikkelsen Wm, Dodge Hj, Valkenburg H. The Distribution Of Serum Uric Acid Values In A Population Unselected As To Gout Or Hyperuricemia: Tecumseh, Michigan 1959-1960. Am J Med 1965;39:242-51.)

Patogenia

Formación y depósito de cristales

La nucleación y crecimiento de cristales de urato monosódico requiere concentraciones séricas de ácido úrico en niveles de supersaturación (superiores a 7 mg/dL [420 mmol/L]). A pesar de que la precipitación de cristales de urato monosódico precisa valores de ácido úrico por encima del nivel de saturación, sólo un porcentaje reducido de individuos con

hiperuricemia padece gota, aunque su prevalencia aumenta con el incremento del ácido úrico, acercándose al 50% cuando la concentración de ácido úrico supera los 9 mg/dL (530 mmol/L). Por otro lado, el depósito de cristales de urato precede a los ataques de gota (a veces largo tiempo como sugieren los primeros ataques poliarticulares). Se ha hallado depósito articular de cristales en alrededor de una quinta parte de los sujetos con uricemias superiores a 8 mg/dL; en este momento el significado de este hallazgo es incierto, pero se sabe que se asocian a inflamación subclínica. El hallazgo de valores elevados de ácido úrico sérico en ausencia de gota o insuficiencia renal se denomina hiperuricemia asintomática y se considera que no requiere tratamiento.

Al preparar las muestras para estudios histológicos los cristales de urato se disuelven tras la fijación con formol, por lo que en las preparaciones solamente se observa la reacción inflamatoria que se asocia a su depósito; los cristales son claramente visibles en cortes histológicos realizados por congelación (fig. 121-3). Estudios ecográficos han permitido determinar que los cristales de urato se depositan en la superficie del cartílago articular (fig. 121-4) —localización confirmada por observaciones artroscópicas y patológicas—; la presencia de artrosis parece favorecer el depósito de cristales y la gota consiguiente, lo que explicaría la preferencia de la enfermedad por articulaciones de carga. Ecográficamente también se ha demostrado la frecuente formación de cristales en tendones —como el rotuliano, el aquíleo, el tricipital o en los tendones flexores de los dedos en gota avanzada— y ligamentos donde no suele producir síntomas quizás por encontrarse alejados de estructuras sinoviales. En alguna bursa como la olecraniana los tofos y los ataques de gota son comunes. En gota de cierta evolución pueden aparecer erosiones óseas radiográficas que se deben al crecimiento adyacente a hueso de tofos (fig. 121-5). Diversas técnicas de imagen están mostrando que el depósito de cristales de urato es bastante más amplio y precoz de lo que se ha venido pensando y precede a la gota clínica. La magnitud total del depósito de cristales se va incrementando mientras persiste hiperuricemia y de momento carecemos de las técnicas aceptadas para cuantificarlo adecuadamente. Los depósitos de cristales en los tofos están rodeados por una corona de tejido inflamatorio crónico que incluye células gigantes, en ausencia de sintomatología (fig. 121-6). En este tejido se sintetizan citocinas tanto pro- como antiinflamatorias.

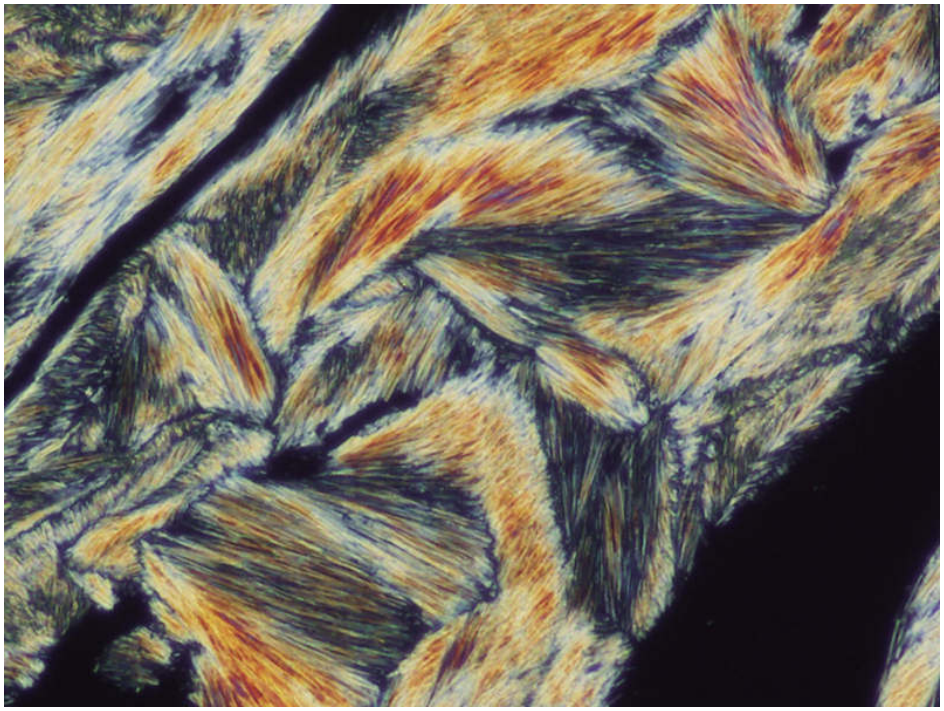


FIGURA 121-3 Disposición de los cristales de urato monosódico en el interior de un tofo. Obsérvense sus formaciones muy organizadas y las formaciones esferulíticas con forma de abanico debidas a la formación de la esferulita en un espacio constreñido. Microscopia de luz polarizada, ×400. Estas formaciones tan organizadas dan idea de que, siendo los ataques ocasionales, la enfermedad es permanente.

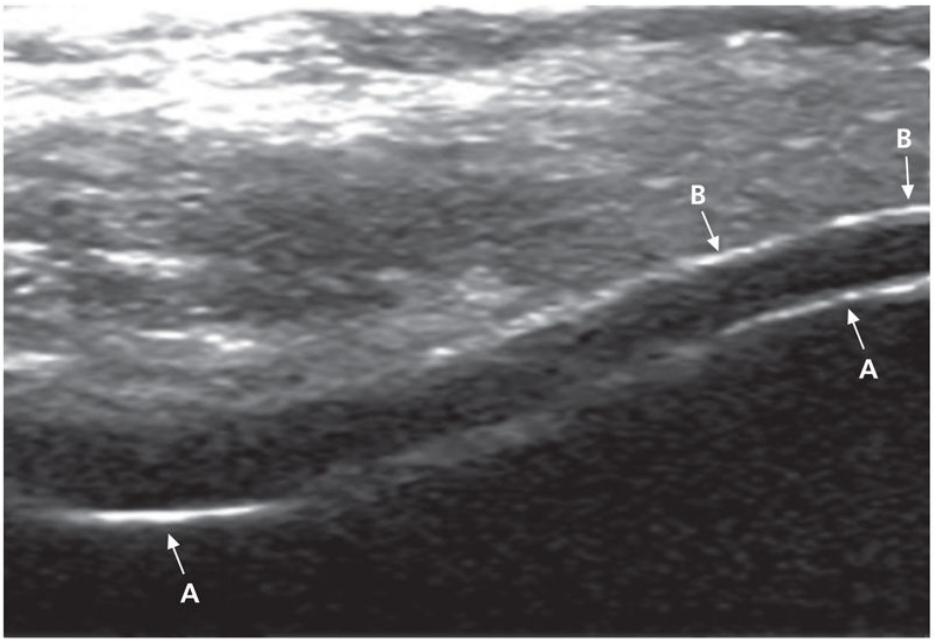


FIGURA 121-4 Ecografía que muestra el cartílago articular y el hueso cortical subyacente *(A)* de la cara anterior del cóndilo y el espacio intercondilar de la rodilla. Una línea *(B)* en la superficie del cartílago articular muestra el depósito de cristales de urato. (Imagen por cortesía del Dr. Agustín Martínez.)

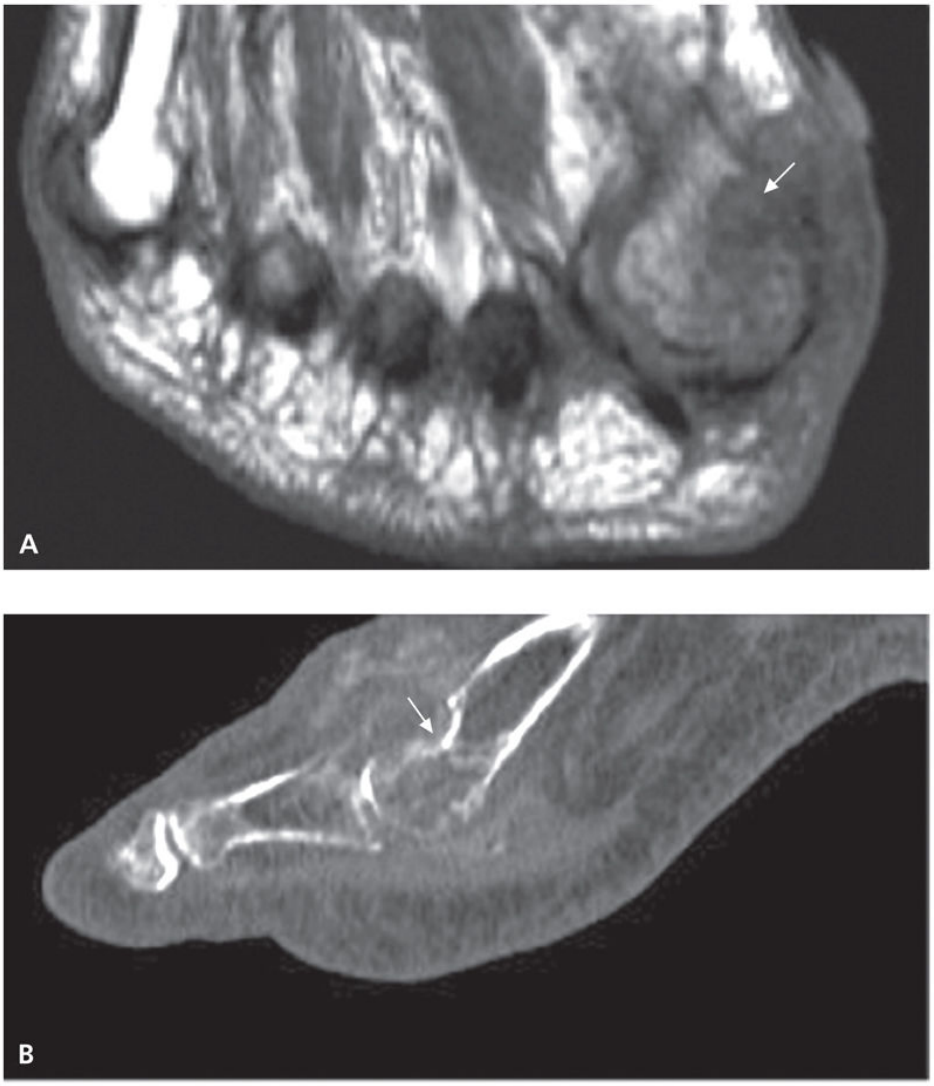


FIGURA 121-5 **A.** Imagen de RM (T1) que muestra un tofo que ocupa una erosión *(flecha)* en la cabeza del primer metatarsiano. La zona gris oscura circundante sobre la que está la flecha indicadora es parte del mismo tofo. **B.** TC de la misma lesión que muestra la erosión *(flecha).* La zona gris más clara sobre la que está la *flecha* corresponde al mismo tofo. Estas dos imágenes revelan que las erosiones en articulaciones gotosas están producidas por tofos, probablemente al crecer. (Imágenes por cortesía del Servicio de Radiología y RM del Hospital General Universitario de Alicante.)

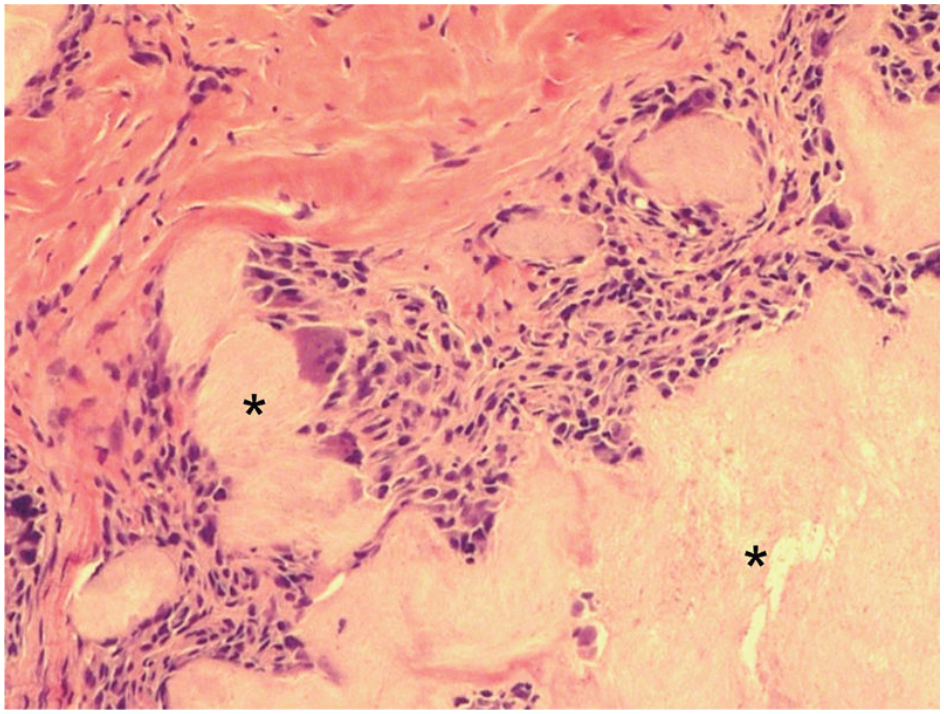


FIGURA 121-6 Periferia de tofo mostrando reacción inflamatoria crónica con células gigantes. Los *asteriscos* muestran las áreas homogéneas donde estaban los cristales de urato disueltos durante la fijación previa a la tinción (v. fig. 121-3, preparación sin fijación por congelación). Fijación con formol, HE ×200.

Los cristales de urato producen inflamación al ser tomados como una señal de peligro por los mecanismos de inmunidad innata activando el inflamosoma NALP3, induciendo la producción de la interleucina proinflamatoria IL-1β por monocitos con la consiguiente cascada inflamatoria. Los episodios de inflamación articular son la marca clínica de la enfermedad, pero de igual importancia parece la inflamación subclínica y persistente que se produce en los depósitos de cristales en ausencia de síntomas. El mecanismo de inicio de la inflamación a través de la inmunidad nativa es similar al de las enfermedades autoinflamatorias, entre las que se ha considerado tanto la gota como la artritis por cristales de pirofosfato cálcico. La inflamación asociada a los cristales de urato —clínica y silente— parece ser la razón por la que la gota resulta ser un factor de riesgo independiente para sufrir infarto de miocardio y otras consecuencias de la arteriosclerosis favorecida por la inflamación. En ausencia de tratamiento, los ataques agudos de artritis gotosa suelen resolverse espontáneamente; esta resolución parece debida a un cambio en

el patrón de producción de citocinas, de proinflamatorias por los monocitos al inicio del ataque a antiinflamatorias por los monocitos transformados en macrófagos unos días después. El desencadenante mejor definido de un ataque de gota es un descenso rápido de la uricemia como el que sigue al inicio de tratamiento hipouricemiante; el tratamiento de la gota con uricasa provoca un descenso muy rápido y profundo de la uricemia dando lugar a ataques particularmente intensos y poliarticulares.

Mecanismos de producción de hiperuricemia

El ácido úrico es el resultado final del catabolismo de las purinas en el ser humano y algunos primates. El resto de los mamíferos, al poseer el enzima uricasa, transforman el ácido úrico en alantoína, mucho más soluble; por ello, sus valores séricos de ácido úrico son siempre bajos y no padecen gota.

Las cifras séricas de ácido úrico aumentan por dos posibles mecanismos: 1) disminución del aclaramiento renal de ácido úrico, que es el mecanismo habitual, y 2) aumento de la síntesis —que suele acompañarse de excreción renal aumentada y mayor incidencia de nefrolitiasis—.

Hiperuricemia por defecto de excreción renal de ácido úrico

Este mecanismo es responsable de la mayoría de las hiperuricemias. La excreción renal de ácido úrico es compleja, ya que, tras filtrarse en el glomérulo, el ácido úrico se reabsorbe en gran parte por el túbulo, secretándose de nuevo distalmente de forma que sólo entre un 6% y un 9% del ácido úrico filtrado es excretado finalmente. Las moléculas transportadoras de ácido úrico en las células tubulares (de las que la URAT 1 es la más relevante) han sido identificadas recientemente.

La asociación de gota con el síndrome metabólico es habitual y explica la prevalencia de gota en este grupo; esta asociación representa la causa identificable más común de hiperuricemia y gota en este momento. La restricción de la ingesta calórica en estos pacientes provoca una mejora del aclaramiento de ácido úrico y la consiguiente disminución de la uricemia. El uso de diuréticos es causa común de hiperuricemia y gota —y causa frecuente de gota en mujeres de mayor edad— al dar lugar, a través de la depleción de volumen, a una disminución de la filtración glomerular y un aumento de la absorción tubular de ácido úrico. Otros fármacos, como el

AAS en dosis bajas (en dosis altas es uricosúrica), el ácido nicotínico, el etambutol y la ciclosporina A y el tacrolimus (responsables de la hiperuricemia y la gota en trasplantados), pueden causar hiperuricemia por disminución de la excreción renal a través de mecanismos mal definidos. La pirazinamida disminuye la excreción renal al inhibir la secreción tubular de ácido úrico.

La hiperuricemia que acompaña al hipotiroidismo, al hiper- e hipoparatiroidismo y al seudohipoparatiroidismo es probablemente de origen renal. La intoxicación crónica por plomo reduce el aclaramiento renal de ácido úrico y es causa de hiperuricemia y de la llamada gota saturnina.

La insuficiencia renal, por simple déficit de filtración glomerular, aunque se acompaña de hiperuricemia a veces muy marcada, sólo en pocas ocasiones se acompaña de gota o tofos.

Diferentes alelos de los genes que codifican proteínas transportadoras de urato en los túbulos renales provocan un aumento de su reabsorción y se asocian a hiperuricemia y mayor frecuencia de gota en las poblaciones donde ocurren.

Hiperuricemia por aumento de síntesis de ácido úrico

Defectos enzimáticos

Se han descrito dos defectos enzimáticos asociados a aumento acusado de la síntesis de ácido úrico, incremento de la excreción renal y nefrolitiasis: la ausencia total o parcial de hipoxantina-guanina-fosforribosil-transferasa, cuyo defecto ocasiona la falta de reutilización de purinas rescatadas de la vía catabólica para sintetizar nuevos nucleótidos, con el subsiguiente aumento de las purinas que llegan al final de la vía, y con ello de la cantidad de ácido úrico formado, y el aumento de la actividad de la 5-fosforribosil-1-pirofosfato-sintetasa (de la que se han detectado variantes), que ocasiona un aumento de la síntesis de 5-fosforribosil-1-pirofosfato intracelular, factor importante en la síntesis de ácido úrico. Ambos defectos se transmiten ligados al cromosoma X. La ausencia de hipoxantina-guanina-fosforribosil-transferasa es el sustrato de la enfermedad de Lesch-Nyhan, que afecta a niños que, además de gota y litiasis renal, padecen discapacidad intelectual, tendencia a la automutilación, coreoatetosis y espasticidad. Los niños en

edades muy tempranas, y debido al elevado aclaramiento del ácido úrico, no padecen gota, pero pueden tener litiasis e insuficiencia renal causados por un aumento de la excreción renal de ácido úrico. Los pacientes afectados por glucogenosis tipo I (enfermedad de von Gierke) padecen hiperuricemia por aumento de síntesis y disminución de su excreción renal.

Aumento del catabolismo de las purinas

En la mayoría de los pacientes con hiperuricemia por aumento de síntesis de ácido úrico, la anomalía subyacente es un aumento del catabolismo de las purinas. Se observa en enfermedades mielo- y linfoproliferativas, mieloma múltiple u otros tumores. Otras enfermedades como anemias hemolíticas, anemia perniciosa, hemoglobinopatías y policitemia vera, así como la destrucción de gran cantidad de células durante el tratamiento de neoplasias y probablemente la psoriasis extensa, también provocan un aumento de producción y excreción de ácido úrico.

La ingestión de alcohol, además de reducir la excreción renal de ácido úrico, eleva el nivel de uricemia en mayor medida al aumentar su formación acelerando el catabolismo del ATP. La ingestión de cerveza aumenta la uricemia todavía en mayor medida que otras bebidas alcohólicas por su alto contenido en guanosina.

Cuadro clínico

Las manifestaciones clínicas de la gota son debidas a la presencia de cristales de urato monosódico y son esencialmente de dos tipos: a) inflamación, por lo general articular, pero que puede aparecer en otras estructuras sinoviales, como bolsas serosas o en vainas de deslizamiento tendinoso, y b) aparición de nódulos formados por un depósito de cristales rodeados de una zona adyacente de tejido inflamatorio llamados tofos. En relación directa con la gota o con el aumento de excreción de ácido úrico puede también afectarse el riñón habiéndose descrito tofos en la médula renal.

En ausencia de tratamiento la magnitud del depósito de cristales aumenta lentamente y se extiende a nuevas localizaciones; la aparición de episodios de artritis aguda —u ocasionalmente de tofos— indica al clínico la existencia del depósito de urato subyacente. Los ataques iniciales

monoarticulares probablemente ocurren de forma precoz en relación con el inicio del depósito de urato. Comienzos poliarticulares, de artritis persistente o presentación en forma de tofos indican un comienzo tardío en relación con el inicio de este depósito. El tratamiento de la gota es muy eficaz; los estadios avanzados implican falta de diagnóstico o tratamiento, tratamiento inadecuado y ocasionalmente presentación tardía de la enfermedad en relación con el inicio del depósito de cristales.

Artritis gotosa

La inflamación de articulaciones u otras estructuras sinoviales constituye la manifestación clínica habitual de la gota. Un primer ataque de gota alerta sobre la presencia de cristales de urato y representa una ventana de oportunidad para iniciar el tratamiento tendente a eliminarlos en el momento que el depósito es menor y, por tanto, más fácil y rápida su eliminación. Una inflamación aguda, localizada en una mitad de los casos en la articulación metatarsofalángica del dedo gordo del pie —que origina la clásica podagra— o en el tarso, el tobillo, la bolsa preaquílea o prerrotuliana, la rodilla, la muñeca o alguna articulación metacarpofalángica o interfalángica de la mano o en la bolsa olecraneana, suele ser la forma de inicio de la enfermedad. En ocasiones, la gota comienza con inflamación simultánea en más de una articulación.

Síntomas menores como dolores en pies a veces asociados a algo de eritema y/o tumefacción no son raros. En pacientes de larga evolución puede apreciarse dolor continuo de pies, dolor en rodillas y limitación de la flexoextensión, o rigidez general. Esporádicamente la aparición de tofos sin artritis previa llama la atención sobre la enfermedad. Excepcionalmente, se describe artritis en otras articulaciones no mencionadas y la posibilidad de gota debe considerarse ante toda artritis no filiada y también en tumoraciones yuxtaarticulares y raquídeos. Se han descrito ataques de gota en rodillas en las que se había implantado una prótesis.

Es habitual que los primeros ataques de gota tengan un comienzo agudo, en ocasiones nocturno, y que la intensidad máxima se alcance en pocas horas. Dejados a su evolución natural, los ataques ceden en escasas semanas. La inflamación articular suele ser intensa y las articulaciones afectas pueden ser muy dolorosas no soportando en ocasiones ni la más

ligera presión; sin embargo, esta no es una regla estricta y la artritis puede tener inicio solapado, duración prolongada e intensidad moderada.

En articulaciones, o estructuras sinoviales, situadas superficialmente, como la clásica podagra, tarso, tobillo, muñeca, bolsa olecraneana o tendón de Aquiles, puede haber eritema local intenso. La inflamación de articulaciones situadas profundamente, como la rodilla, cursa habitualmente sin signos cutáneos. Los ataques cuando ocurren en la muñeca producen un importante edema en el dorso de la mano y los del tarso provocan eritema y edema local y no deben confundirse con una celulitis (fig. 121-7).

FIGURA 121-7 Ataque de gota en la muñeca derecha. El edema en el dorso de la mano y los dedos —junto con el intenso dolor— es habitual, y se confunde fácilmente con una causa infecciosa.

Tras el cese de un ataque de gota, espontáneamente o tras tratamiento, el paciente queda asintomático (algunos refieren cierta sensación de rigidez articular o pequeñas molestias) hasta la aparición de nuevos episodios similares en la misma u otra articulación. La norma es que con el tiempo, en ausencia de tratamiento, los episodios tiendan a ser más frecuentes, más intensos y de mayor duración. En pacientes no tratados puede ocurrir que la inflamación articular llegue a ser crónica y persistente, fija en una o varias

articulaciones, en ocasiones sucediendo unas articulaciones a otras sin período asintomático intermedio y dando lugar a una artropatía crónica muy invalidante. La evolución en diferentes pacientes es diversa; así, mientras algunos presentan rápidamente ataques de gota intensos y frecuentes, en otros transcurren años entre ataques y nunca llegan a tener manifestaciones importantes.

Los ataques agudos de pequeñas articulaciones no suelen acompañarse de afectación general. Cuando la inflamación afecta una articulación mayor y es intensa, o si la gota es poliarticular, pueden aparecer signos generales de enfermedad, fundamentalmente leucocitosis y fiebre, simulando un proceso infeccioso cuyo origen en ancianos desorientados y encamados en ausencia de exploración articular fácilmente pasa desapercibido.

Ciertos factores desencadenantes pueden influir en el inicio de los ataques de gota. Así, es frecuente que acompañen a procesos inflamatorios agudos o aparezcan después de intervenciones quirúrgicas, sobre todo si en paciente tratados se suspende la profilaxis con colquicina en el postoperatorio; los médicos que atienden a este tipo de pacientes deben estar familiarizados con este problema, que también ocurre en la artritis por pirofosfato cálcico. Algunos pacientes relacionan los ataques con el abuso de bebidas alcohólicas o de ingestión alimentaria y en otras ocasiones con traumatismos locales. La disminución rápida de la uricemia —habitual al iniciar los tratamientos hipouricemiantes— es el desencadenante mejor caracterizado de los ataques de gota cuya prevención se discutirá en la sección de tratamiento.

Gota en mujeres

Hasta el final de su vida fértil las mujeres tienen valores más bajos que los hombres de ácido úrico en suero (v. fig. 121-2) y sólo muy excepcionalmente padecen gota. A partir de la menopausia los valores se elevan, pero sin alcanzar los de los hombres. Es entonces cuando suelen sufrir gota; en mujeres premenopáusicas la gota es muy inhabitual y suele asociarse a alcoholismo, diuréticos o insuficiencia renal. La hiperuricemia en mujeres posmenopáusicas se ha ligado —igual que en hombres— a obesidad, síndrome metabólico, alcoholismo y especialmente a ingesta de diuréticos, común en esas edades. Las mujeres con gota sufren más

comorbilidades que los hombres. En opinión del autor cabe que la sintomatología difiera de la considerada característica en hombres y, ante dolores persistentes especialmente en pies, sobre todo si son oscilantes o cambiantes de sitio, y en mujeres con hiperuricemia, la gota es una posibilidad a investigar. La aparición de tofos sobre artrosis en articulaciones interfalangianas distales (nódulos de Heberden) con o sin ataques de gota previos no es excepcional (fig. 121-8).

FIGURA 121-8 Nódulos de Heberden en una paciente de edad avanzada donde se observan tofos cuyo contenido blanco puede apreciarse a través de la piel *(señalados con flechas).*

Gota tofácea

La gota tofácea implica ausencia de diagnóstico a pesar de manifestaciones recurrentes previas, de tratamiento, o tratamiento inadecuado. Los tofos son nódulos formados por cristales de urato monosódico (v. fig. 121-3) rodeados por una reacción granulomatosa (v. fig. 121-6) y que cuando son superficiales resultan palpables. Suelen aparecer tras una evolución prolongada de la enfermedad y crecen lentamente por aposición de nuevos

cristales, siempre que los niveles séricos de ácido úrico permanezcan elevados. Pueden ser la primera manifestación de la enfermedad, tal y como ocurre en los tofos que aparecen sobre las articulaciones interfalángicas distales artrósicas (nódulos de Heberden) de personas mayores tratadas con diuréticos o en pacientes trasplantados tratados con ciclosporina A. Cuando la uricemia se normaliza, los cristales depositados en los tofos se disuelven lentamente, haciéndose en ocasiones inicialmente más blandos y disminuyendo de tamaño hasta desaparecer; cuando con el tratamiento se alcanzan uricemias más bajas, la disminución del tamaño de los tofos es más rápida.

La difusión de la ecografía y la TC de doble energía (fig. 121-9) ha mostrado que los tofos son mucho más abundantes de lo que se estimaba, habiendo sido identificados en pacientes hiperuricémicos que no habían sufrido ataques, mostrando la magnitud que puede tener el depósito de cristales antes del primer ataque.

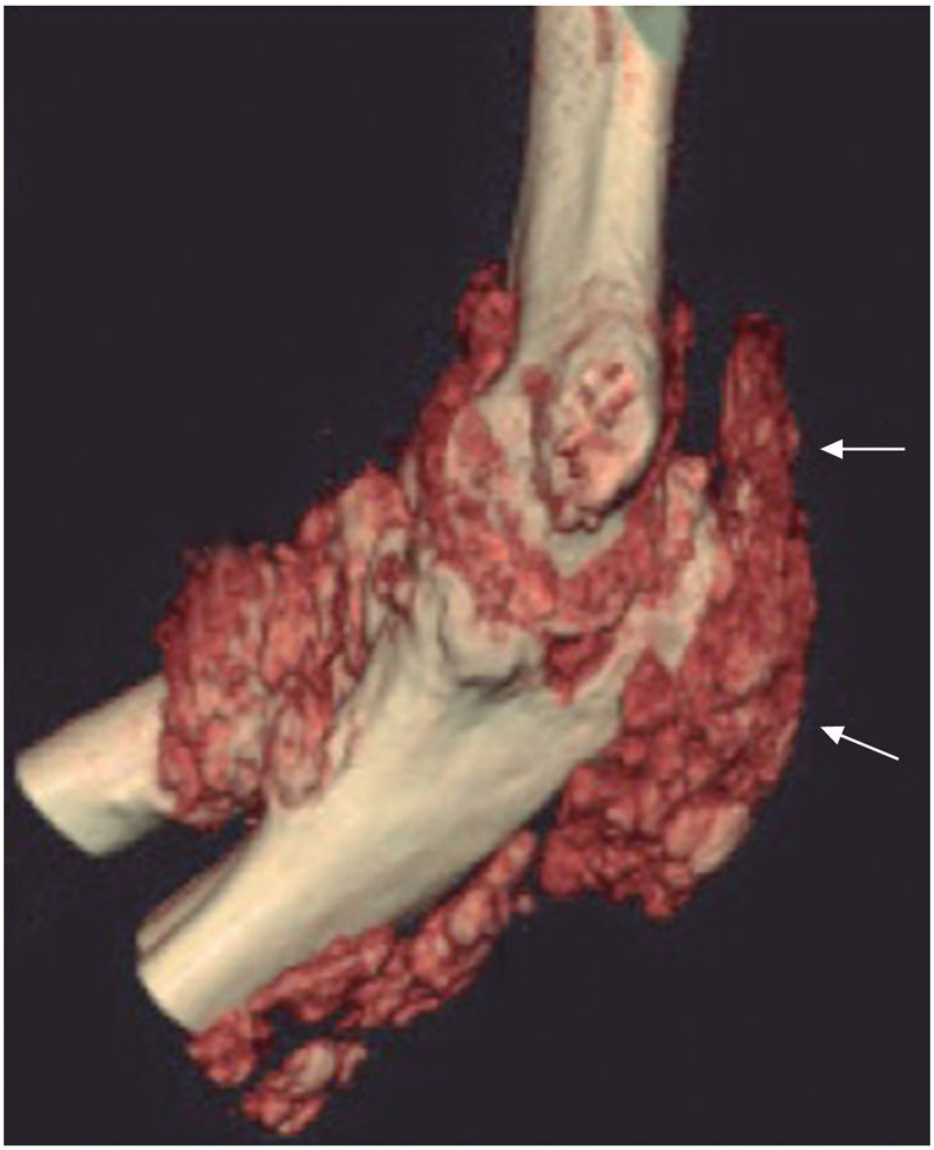


FIGURA 121-9 Tofo en el área del olecranon *(flecha inferior).* La *flecha superior* marca depósito de cristales de urato en la parte distal y entesis del tendón tricipital. Se ven otros depósitos importantes periarticulares que hubieran pasado desapercibidos en una exploración. TC de doble energía; esta técnica permite la identificación precisa como depósito de cristales de urato monosódico. (Modificado de Choi HK, Burns LC, Shojania K, Koenig N, Reid G, Abufayyah M, et al. Dual energy CT in gout: a prospective validation study. Ann Rheum Dis 2012;71(9):1466-71.)

Clínicamente pueden apreciarse en la superficie de extensión de los codos, en la proximidad de diversas articulaciones de la mano a lo largo de algunos tendones, como el aquíleo, en diversas localizaciones de los pies o cerca de las rodillas. Los tofos intratendinosos son frecuentes dando lugar a

problemas locales como el síndrome del túnel carpiano. A menudo, el color blanco de los tofos se aprecia a través de la piel (v. fig. 121-8); también pueden aparecer tofos cutáneos (v. fig. 121-1 A). Una localización singular —aunque infrecuente— es el borde externo del pabellón auricular, donde son fácilmente apreciables como pequeños agregados blanquecinos y opacos a la transiluminación, lo que permite diferenciarlos de otras formaciones locales. Raras veces se han apreciado en la esclerótica, la córnea, el cartílago nasal, los párpados, la laringe, las válvulas mitral y tricúspide, y la pared aórtica, intrarraquídeos y en la médula renal.

Los tofos situados en el interior o la proximidad de articulaciones pueden causar erosiones en el hueso adyacente (v. fig. 121-5) y originar una artropatía crónica deformante característica. Los tofos de crecimiento intraarticular pueden alterar el rango de motilidad y en la rodilla limitar la flexoextensión. Los tofos más superficiales pueden fistulizarse al exterior, dejando salir un material blanco compuesto exclusivamente por cristales de urato monosódico; estos tofos fistulizados pueden infectarse.

Nefropatía úrica

Función renal

En la mayoría de los enfermos con hiperuricemia o gota, incluso tras una larga evolución, la función renal no suele alterarse de forma significativa y, cuando esta se deteriora, suele ser atribuible a alguna enfermedad asociada como HTA, diabetes mellitus, dislipemia o arteriosclerosis, aunque la responsabilidad de la gota en la insuficiencia renal no está del todo aclarada. El tratamiento adecuado de la hiperuricemia causante de la gota puede tener una influencia favorable sobre la función renal, sobre todo si su disminución ocurre tras años de sufrir gota, siendo por ello muy importante tratarlos adecuadamente. Los pacientes con gota desarrollan con frecuencia insuficiencia renal en la denominada *nefropatía familiar asociada a hiperuricemia y gota*, de transmisión autosómica dominante, caracterizada por una marcada infraexcreción de purinas, riñones pequeños y HTA, y en la gota asociada a nefropatía por plomo; aunque ambos procesos son de baja prevalencia.

Litiasis renal

Los pacientes con gota padecen con más frecuencia que los controles litiasis renal por cálculos de ácido úrico. Una mayor síntesis de purinas, responsable de la hiperuricemia en un grupo minoritario de casos, seguido del aumento de la excreción urinaria de uratos, es el factor más importante. Un 50% de los sujetos con uricosuria superior a 1.100 mg/24 h (6.740 mmol/24 h) sufre este problema.

También presenta relación con el nivel sérico de ácido úrico; así, el 50% de los sujetos con uricemia de 13 mg/dL (765 mmol/L) o superior sufre litiasis renal. Los pacientes con gota también sufren litiasis cálcica con mayor frecuencia. Se ha postulado que la precipitación inicial de cristales de ácido úrico podría servir de centro de nucleación para otros tipos de cristales.

Nefropatía úrica aguda

Sin relación con la gota, se debe a un depósito extenso de cristales de ácido úrico en los túbulos excretores renales como consecuencia de un aporte masivo de ácido úrico al riñón. Se asocia con leucemias o tumores, sobre todo a causa de la masiva destrucción celular provocada por el tratamiento, y probablemente tras ejercicio excesivo, convulsiones o rabdomiólisis.

Asociaciones clínicas

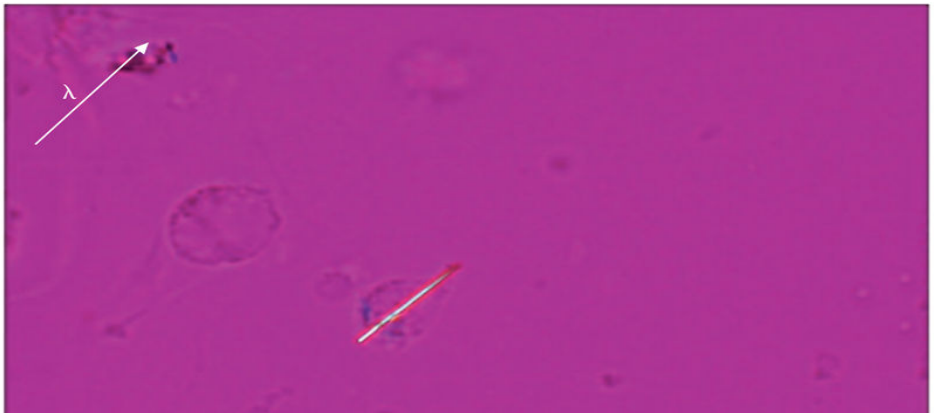
La asociación de gota con obesidad y alimentación excesiva se conoce desde antiguo y se ha confirmado en diversos estudios epidemiológicos. La hiperuricemia se considera parte del síndrome metabólico y parece que la obesidad es el factor común que relaciona la gota con otras alteraciones asociadas, como diabetes, hiperlipemia, HTA y arteriosclerosis. La asociación de la gota con la arteriosclerosis y sus complicaciones se produce en gran medida a través del síndrome metabólico, aunque se ha demostrado que la gota es un factor de riesgo independiente añadido, evidenciado por la ya mencionada asociación independiente entre gota e infarto de miocardio; el riesgo relativo es mayor cuando la gota es más grave, y datos recientes indican que esto ocurre también en mujeres. Esta asociación podría explicarse por la inflamación subclínica persistente que los pacientes con gota sufren en las articulaciones y otros sitios en los que hay depositados cristales; ya que el objetivo principal del tratamiento de la

gota es disolver los cristales causantes de la inflamación, esta asociación justifica un tratamiento precoz. La gota en hombres y mujeres también se asocia a una mayor mortalidad cardiovascular y por cualquier causa.

Diagnóstico

Identificación de cristales

El hallazgo de cristales de urato monosódico en el líquido sinovial (fig. 121-10 A, B) o en material obtenido de tofos (aspirando con una aguja intramuscular sale material suficiente en el interior de la luz de la aguja) (fig. 121-10 C) es diagnóstico y patognomónico de gota. Mediante un microscopio provisto de filtros polarizados y un compensador rojo de primer orden, la identificación de estos cristales es rápida y simple, y por su fiabilidad constituye el procedimiento de elección, proporcionando un diagnóstico inequívoco. Cuando se desea establecer el diagnóstico entre ataques, pueden encontrarse cristales en el líquido sinovial de articulaciones previamente inflamadas, sobre todo si el paciente no ha recibido tratamiento con fármacos reductores del ácido úrico sérico. Raramente un ataque de gota puede coincidir con una infección articular (habrá cristales de urato monosódico en el líquido sinovial de una articulación infectada) o también pueden coexistir cristales de urato monosódico y cristales de pirofosfato cálcico habitualmente ocasionales en el mismo paciente, sobre todo si en la articulación hay también artrosis; hallazgo cuya significación clínica es escasa (hay que tratar la gota, que es la única en la que podemos eliminar los cristales; v. Tratamiento).


λ

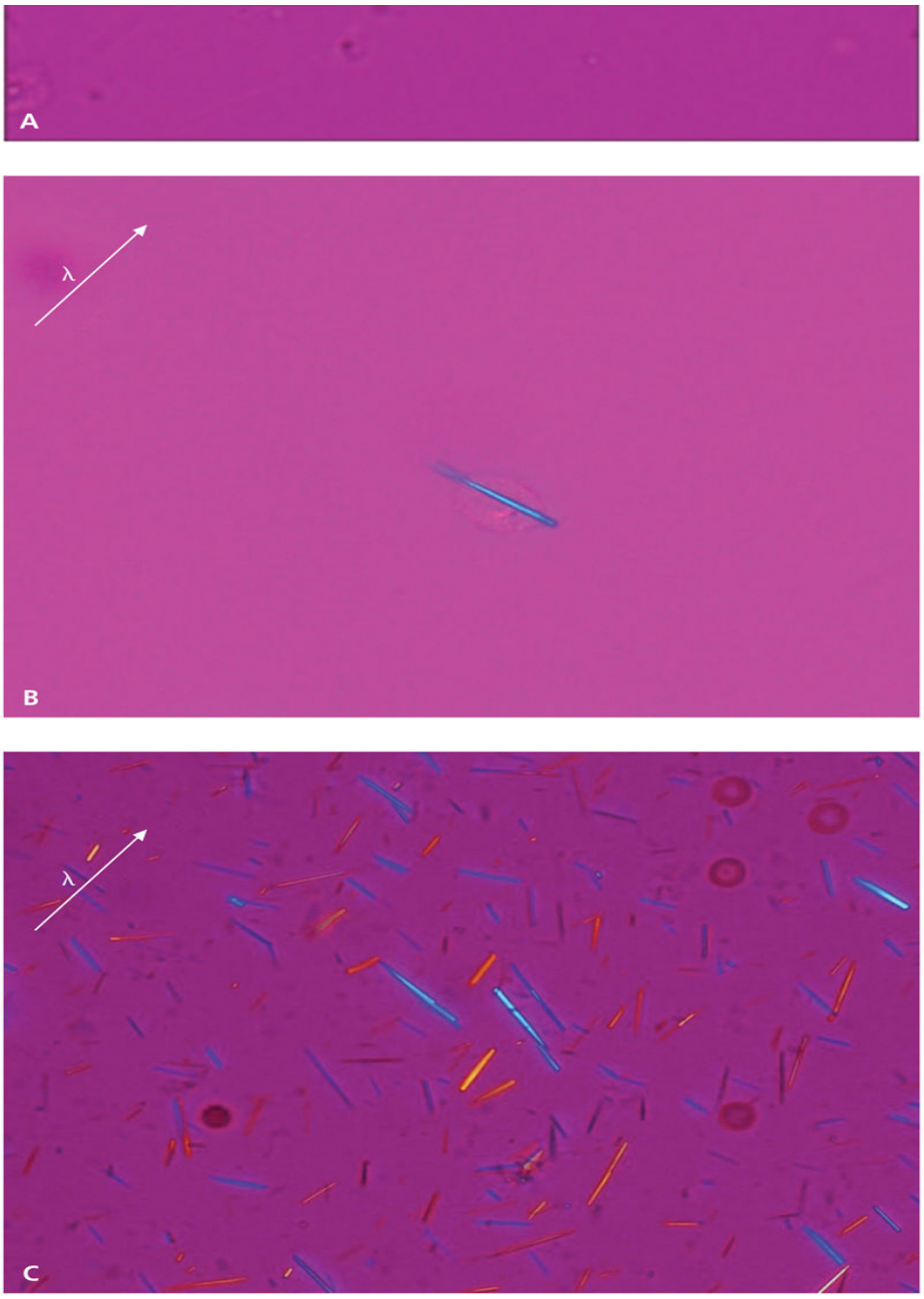


FIGURA 121-10 **A** y **B.** Cristales de urato monosódico intracelulares en líquido sinovial obtenido durante un ataque de gota (×600). **C.** Cristales de urato monosódico (aciculares) obtenidos mediante punción de un tofo (×600). El color del cristal se debe a su orientación en relación con el eje del compensador rojo (λ) e indica la birrefringencia negativa del urato monosódico.

Interpretación de la concentración sérica de ácido úrico

Al interpretar una elevación de la concentración sérica de ácido úrico como prueba diagnóstica de gota, debe tenerse en cuenta que aproximadamente un 7% de los varones adultos sanos tiene niveles de ácido úrico sérico superiores a 7 mg/dL (420 mmol/L). Aunque cuando no hay artritis o litiasis renal asociada, esta hiperuricemia se denomina asintomática y no requiere tratamiento (aunque es juicioso evaluar la posible presencia de un síndrome metabólico).

Debido a un aumento del aclaramiento renal, el ácido úrico sérico disminuye durante los ataques y puede ser entonces normal, confundiendo al clínico inadvertido. También la reducción rápida de ácido úrico sérico producida por tratamiento farmacológico puede desencadenar un ataque de gota en pacientes no protegidos con colquicina. En estos casos, el ataque de gota coexiste con niveles normales o incluso bajos de ácido úrico sérico, como también ocurre cuando los ataques se dan en alguien que recibe tratamiento hipouricemiante (hay que recordar que los ataques se deben a la presencia de cristales, no a los niveles de ácido úrico sérico).

Valoración de las manifestaciones clínicas

Un ataque típico de *podagra* se considera muy característico de gota; sin embargo, no debe olvidarse que existen otras causas de inflamación de esta articulación. Una historia de ataques repetidos y típicos de podagra —o quizás también de inflamación aguda e intensa en el tarso— en un paciente con niveles séricos elevados de ácido úrico se debe probablemente a gota. La afección de otras articulaciones es menos característica y consecuentemente el diagnóstico clínico ofrece mayor margen de error.

Cuando la intensidad de los ataques de gota es leve, la inflamación articular puede pasar desapercibida o ser mal interpretada. El retraso, a veces de años, en el diagnóstico de gota a pesar de episodios inflamatorios recurrentes es bastante habitual y debe ser evitado en una enfermedad de serias consecuencias que se considera curable.

Cuando las manifestaciones clínicas no son claras, pero tienen la suficiente importancia, difícilmente se justifica intentar establecer el diagnóstico mediante la valoración del nivel sérico de ácido úrico o la respuesta terapéutica, dado que la identificación de cristales de urato

monosódico en líquido sinovial o material de un tofo es un procedimiento diagnóstico simple que proporciona un diagnóstico inequívoco.

Otras alteraciones analíticas concomitantes

Los episodios de artritis gotosa aguda se acompañan de una reacción de fase aguda, manifestada por elevación de la VSG, la PCR y otros reactantes de fase aguda. Los pacientes con artritis oligoarticular o monoarticular de grandes articulaciones pueden tener una leucocitosis intensa. El líquido sinovial es de naturaleza inflamatoria —con celularidad variable, pero siempre elevada— y, por tanto, turbio.

Alteraciones de imagen

El papel de la radiología en el diagnóstico de la gota es casi nulo. Durante los primeros ataques de gota, y a menudo durante toda la vida, en la radiografía de la articulación afecta sólo se observa tumefacción de partes blandas durante los ataques, que ya es evidente durante la exploración física, por lo que no merece la pena realizar radiografías si se sospecha seriamente este diagnóstico. Sólo la aparición de tofos en estructuras articulares produce cambios radiológicos objetivables. Tales cambios consisten en una disminución de la altura de la interlínea articular y la presencia de erosiones muy características en los márgenes articulares en pacientes en los que, por lo demás, la gota tofácea suele ser obvia y fácilmente detectable en la exploración física.

Los depósitos de cristales de urato monosódico son fácilmente detectables mediante ecografía. En la articulación los cristales urato se depositan en la superficie del cartílago articular, donde se muestran como una línea hiperecoica. Imágenes hiperecoicas sinoviales, en tendones como rotuliano y aquíleo o ligamentos articulares son habituales, y depósitos tofáceos son claramente visibles. Aun en estadios intercríticos —asintomáticos— la ecografía con eco-Doppler suele mostrar el aumento de vascularización en relación con los depósitos de cristales indicativo de inflamación persistente. La RM y la TC —especialmente, la de doble energía que permite confirmar que se trata de depósitos de cristales de urato— muestran bien los tofos, aunque estas técnicas tienen habitualmente muy escasa utilidad clínica.

Diagnóstico diferencial

Se plantea en general con otras monoartritis u oligoartritis agudas, sobre todo si cursan con inflamación importante, como las artritis por cristales de pirofosfato cálcico (cuya presentación suele ser clínicamente indistinguible de la gota), las artritis por microorganismos piógenos, las espondiloartropatías con artritis periférica o artritis reactivas, la artritis psoriásica u otras monoartritis u oligoartritis menos comunes. Problemas articulares no inflamatorios, como artrosis e incluso afecciones dolorosas extraarticulares (sobre todo en el pie, donde los higromas pueden ser muy dolorosos y cursar con eritema en la parte medial de la articulación metatarsofalángica del primer dedo) o episodios de hemartrosis, pueden ser tomados también como ataques de gota. En los pacientes de larga evolución la afección persistente de varias articulaciones puede ser tomada como una poliartritis, como una artritis reumatoide u otra artropatía inflamatoria crónica. Los tofos, sobre todo en la superficie extensora de los codos, pueden confundirse con nódulos reumatoides.

Tratamiento

Objetivos

Al planificar el tratamiento debe considerarse que la gota se tiene por curable al ser el depósito de cristales de urato monosódico reversible, ya que se disuelven y desaparecen tras normalizar la uricemia. La recomendación actual es considerar y proponer el tratamiento al establecer el diagnóstico porque es el momento en que el depósito de cristales es menor (mientras persiste la hiperuricemia el depósito de cristales sigue creciendo) y el tiempo requerido para eliminarlo más breve.

El objetivo principal del tratamiento de la gota es eliminar los cristales sin los cuales desaparece la posibilidad de sufrir inflamación articular. El tiempo requerido para disolverlos es mayor en pacientes con gota de mayor duración probablemente porque la magnitud del depósito es también mayor. Hasta que los cristales se hayan disuelto por completo deben tratarse los ataques de gota que puedan ocurrir y para evitarlos debe realizarse una profilaxis o prevención de nuevos episodios. Además, deben ser

reconocidas y tratadas las entidades asociadas a gota, especialmente las que componen el síndrome metabólico.

Eliminación de los cristales de urato monosódico

La reducción de la uricemia por debajo de su concentración de saturación tiene por objeto disolver los cristales de urato depositados en el organismo hasta su completa eliminación, lo que requiere un tratamiento prolongado. Iniciarlo tardíamente implica considerar inocuo el depósito de los cristales, permitirles crecer (con lo que costará más tarde más esfuerzo eliminarlos) y aceptar el mayor riesgo cardiovascular observado en gotosos, que es mayor cuanto mayor es la gravedad de la enfermedad. Niveles más bajos de uricemia producen una disolución más rápida de los cristales; parece adecuado llevar mediante el tratamiento la uricemia a los niveles más bajos razonablemente alcanzables; Las recomendaciones actuales indican reducirlo a < 5 mg/dL, e incluso a niveles menores en gota aguda o tofácea. Valores superiores a 6 mg/dL son ineficaces. En pacientes con gota de corta evolución los cristales pueden desaparecer del líquido sinovial tras 6 meses a 1 año de control eficaz de la uricemia. Cuando la enfermedad es de mayor duración, y la cantidad de cristales mayor, el tiempo requerido puede ser de 2 o 3 años.

La reducción rápida de la uricemia que se produce al iniciar el tratamiento hipouricemiante es un desencadenante de ataques de gota bien conocido. Los pacientes deben ser advertidos para evitar que abandonen la medicación al tomar los ataques por un efecto secundario. Para evitarlos debe siempre asociarse a cualquier terapéutica hipouricemiante, al menos durante su comienzo, un tratamiento preventivo de estos ataques, tal y como se describe más abajo en este capítulo. Un inicio escalonado particularmente posible con el alopurinol también reduce el riesgo de ataques. Algunos aspectos prácticos a considerar incluyen: a) el tratamiento hipouricemiante no debe iniciarse durante un ataque de gota, ya que puede prolongarlo; iniciarlo dos o tres semanas tras la resolución es suficiente; b) es conveniente explicar a los pacientes que si ocurre un ataque de gota tras el inicio del tratamiento hipouricemiante, es consecuencia de la eficacia de este y no un efecto secundario, y c) cuando ocurre un ataque de gota en un

paciente tratado con un hipouricemiante, este no debe suspenderse, ya que las oscilaciones en la uricemia no facilitan la resolución del ataque.

Aunque la recomendación vigente es no tratar la hiperuricemia asintomática, es ahora una cuestión en discusión si en ocasiones debería hacerse. Se ha demostrado que en alrededor de un 30% de aquellos que tienen un ácido úrico superior a 8 mg/dL ya se han formado cristales de urato en articulaciones y otras localizaciones, y hay indicios claros de que tienen mayor riesgo cardiovascular. Así, aunque no es de momento una recomendación general aceptada, ante un paciente con hiperuricemia sobre todo si es importante y riesgo cardiovascular, o episodios coronarios previos, buscar cristales y sobre todo si están presentes tratarla (como gota que es) parece razonable.

Los valores de uricemia pueden reducirse por dos mecanismos diferentes: disminución de la síntesis de ácido úrico o aumento del aclaramiento renal del ácido úrico. El papel de la dieta se describe al final de este capítulo.

Disminución de la síntesis de ácido úrico

Alopurinol

El alopurinol disminuye la cantidad de ácido úrico formado, ya que este fármaco es un sustrato de la enzima xantinaoxidasa, que lo transforma en oxipurinol; de esta forma, parte de la xantinaoxidasa se desvía de su función natural (el paso de hipoxantina a xantina y el de esta a ácido úrico), con lo que la cantidad de hipoxantina y xantina finalmente oxidadas a ácido úrico disminuye (aumenta la excreción urinaria de xantina e hipoxantina, aunque, al ser estas muy solubles, este aumento no crea problemas). El alopurinol es un fármaco casi siempre eficaz y habitualmente bien tolerado. Interfiere en el metabolismo de la azatioprina y la 6-mercaptopurina, con las que no se debe usar. Su mayor inconveniente deriva de sus efectos secundarios; además de erupciones, se han descrito necrólisis epidérmica, agranulocitosis, hepatitis granulomatosa y vasculitis, que, aunque son muy ocasionales, constituyen su mayor inconveniente.

En general puede emplearse en todos los pacientes, excepto en los que presenten intolerancia, y con dosis ajustada si existe insuficiencia renal. Debe elegirse el alopurinol en pacientes con gota asociada a litiasis renal, sobre todo si los cálculos son de ácido úrico, que pueden llegar a

desaparecer al disminuir la excreción urinaria de ácido úrico. El comprimido de 300 mg se ha convertido en la dosis diaria habitual, pero resulta insuficiente para alcanzar niveles de uricemia adecuados (al menos < 6 mg/dL) en la tercera parte de los pacientes. Como la disolución de los cristales es más rápida con niveles más bajos de uricemia (es razonable llevarla a niveles < 5 mg/dL), bastantes pacientes requieren dosis > 300 mg/día; estando autorizadas dosis de hasta 900 mg/día que puntualmente son necesarias. Debe comenzarse con una dosis menor (50 o 100 mg/día) para escalar cada 10 días hasta alcanzar la uricemia deseada. Así disminuye la posibilidad de efectos secundarios graves a la vez que la suavidad de la reducción de la uricemia evita en general los ataques asociados al inicio de este tratamiento.

Febuxostat

Su mecanismo de acción es similar al alopurinol y sus indicaciones las mismas. Está indicado en aquellos pacientes con intolerancia al alopurinol (aproximadamente 5% de los pacientes), y por su metabolismo hepático parece especialmente indicado cuando existe mala función renal, sobre todo si el aclaramiento de creatinina es inferior a 40-50 ml/min.

Aumento del aclaramiento renal de ácido úrico (uricosúricos)

Benzbromarona y uricosúricos

La benzbromarona (50-150 mg/día) es un fármaco de uso restringido. Reduce la uricemia al aumentar el aclaramiento renal de ácido úrico, que está reducida en la mayoría de los pacientes con gota. A raíz de la reciente observación de casos de toxicidad hepática grave con resultado fatal, ha quedado disponible para su utilización en pacientes refractarios al alopurinol por toxicidad de este o por ser refractarios al alopurinol por tener uricemias elevadas asociadas a moderada insuficiencia renal en los que el alopurinol puede resultar insuficiente o en pacientes trasplantados que requieran uso concomitante de azatioprina, junto con la que no deben administrarse alopurinol ni febuxostat. Su mayor problema estriba en que el aumento de excreción de ácido úrico puede ocasionar una litiasis urinaria, por lo que en pacientes con historia de litiasis es prudente alcalinizar la orina y aumentar la ingesta de líquidos para procurar una diuresis

abundante. La asociación de alopurinol —que reduce la cantidad total de ácido úrico formado— con benzbromarona suele ser eficaz en pacientes con uricemias muy elevadas y no controlables con alopurinol. El probenecid y la sulfinpirazona son dos uricosúricos no comercializados en España, que ocasionalmente pueden resultar útiles.

Transformación del ácido úrico en alantoína

Cuando es necesaria una rápida eliminación de los cristales de urato, como en la gota tofácea aguda, puede intentarse tratamiento con uricasa recombinante (rasburicasa o la forma pegilada pegloticasa) que al transformar el ácido úrico en alantoína reduce la uricemia a valores < 1 mg/dL y promueve una eliminación rápida de los cristales. La rasburicasa está aprobada para evitar el síndrome de lisis tumoral y la pegloticasa, que tiene una acción más prolongada, se desarrolló para el tratamiento de la gota. Las reacciones de infusión suelen guardar relación con la aparición de anticuerpos, que son también la causa de pérdida de eficacia.

Tratamiento de la inflamación articular

La inflamación articular de la gota responde a tratamiento con los fármacos que suprimen la inflamación: AINE y glucocorticoides; los fármacos biológicos anakinra y canakinumab también han demostrado gran eficacia. El tratamiento con colquicina tiene importancia histórica y ocupa un lugar secundario.

Antiinflamatorios no esteroideos

Los AINE en dosis adecuadas hacen remitir la inflamación articular en la gota, con una eficacia similar para todos ellos. La dosis inicial (indometacina, 100-150 mg/día; naproxeno, 1.500 mg/día; diclofenaco, 200 mg/día) se administra durante las primeras 24-48 h y posteriormente se sigue con una dosis menor hasta la resolución completa de la artritis, que debe ocurrir en pocos días. Los inhibidores de la COX-2 tienen una eficacia similar.

Glucocorticoides

En aquellas circunstancias en las que el uso de AINE suponga riesgo por sus efectos indeseables —coexistencia con enfermedad grave como hemorragia digestiva o con algún grado de insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca o HTA, sobre todo en personas de edad avanzada—, los glucocorticoides suponen una alternativa útil y segura para terminar rápidamente con el episodio inflamatorio. Pueden utilizarse diferentes preparaciones orales o parenterales (30 mg diarios de prednisona durante 2 días disminuyendo hasta suspender en no más de 1 semana puede ser una alternativa; para evitar recurrencias inmediatas, es oportuno acompañarlos de 0,5-1 mg de colquicina diarios desde el inicio, que debe mantenerse al menos unos 10 días). Cuando se tiene certeza diagnóstica y no existe un proceso séptico concomitante, una alternativa útil y bien tolerada consiste en la inyección de una pequeña dosis única de suspensión cristalina de glucocorticoides (8-20 mg de acetónido de triamcinolona o su equivalente en otro glucocorticoide). Con ello, los ataques suelen ceder rápidamente. Fuera del contexto de la resolución de un ataque de inflamación articular, los glucocorticoides no deben utilizarse nunca en el tratamiento de la gota (v. una excepción en Prevención de los ataques de gota [profilaxis]).

Colquicina

El tratamiento con colquicina tiene gran tradición, ya que la respuesta a este fármaco se consideraba antaño como una prueba diagnóstica de gota. Históricamente las dosis recomendadas han sido excesivas resultando en efectos secundarios gastrointestinales graves; en personas de edad avanzada o con insuficiencia renal una dosis excesiva puede ocasionar toxicidad medular aguda. Un reciente estudio clínico controlado muestra que dosis de 1,5 a 2 mg el primer día tienen una eficacia similar a la de dosis superiores, pero con mejor tolerancia. La existencia de alternativas terapéuticas bien toleradas y más eficaces, así como de procedimientos diagnósticos más fiables, ha relegado este tratamiento a un lugar secundario.

Anakinra y canakinumab

Ambos inhiben la IL-1 por diferentes mecanismos. De dos a tres dosis diarias de anakinra suelen ser suficientes para tratar un ataque de gota, siendo prudente asociarlas desde el principio a 0,5-1 mg diarios de

colquicina para evitar recaídas. Un tratamiento tan corto tiene un precio razonable y es eficaz y conveniente cuando los fármacos habituales presentan inconvenientes. La acción del canakinumab tiene una mayor duración y, además de resolver adecuadamente el ataque, previene las recaídas durante un cierto tiempo. Su mayor limitación es su precio.

Prevención de los ataques de gota (profilaxis)

Durante las fases intercríticas, la presencia de cristales de urato mantiene en la cavidad articular una ligera inflamación subclínica y asintomática sobre la que se superponen los ataques. El tratamiento preventivo de ataques debe ser siempre acompañado de tratamiento hipouricemiante eficaz, para evitar que los cristales se sigan depositando en ausencia de síntomas; además, tras alcanzar uricemias normales los ataques se hacen menos frecuentes. La administración de 0,5-1 mg/día de colquicina (o 0,5 mg a días alternos en los que no la toleran diariamente) disminuye esa ligera inflamación, haciéndola más estable y los ataques de gota ceden o se hacen infrecuentes. La colquicina no influye en la concentración de ácido úrico ni en la precipitación de cristales de urato monosódico en las articulaciones o la formación de tofos, pero permite mantener a los pacientes libres de síntomas mientras se instauran tratamientos destinados a reducir la uricemia y disolver los cristales ya depositados. Cuando no se tolera, o resulta insuficiente a dosis toleradas, puede obtenerse idéntico efecto con dosis pequeñas diarias de AINE (como indometacina, 25 mg/día, o naproxeno, 250-500 mg/día). La duración de la profilaxis no está bien definida, pero debe ser al menos de varios meses tras el inicio del tratamiento hipouricemiante. Debe recordarse que mientras queden cristales de urato en la cavidad articular pueden seguir ocurriendo ataques de gota. Una situación especial la constituyen aquellos pacientes en general con gota de larga evolución que al iniciar tratamiento hipouricemiante presentan ataques de gota a pesar de realizar una profilaxis adecuada con colchicina. En ellos añadir un AINE en dosis baja (25-50 mg de indometacina o 250-500 de naproxeno) o de existir contraindicación, 5-10 mg de prednisona diarios durante un tiempo limitado (1-2 meses) permiten iniciar el tratamiento sin ataques.

Dieta y modificación del estilo de vida

Las dietas con restricción de purinas pueden descender el nivel de ácido úrico sérico entre 0,6 y 1,8 mg/dL (36 y 108 mmol/L) en individuos normales. Sin embargo, se necesita una dieta estricta, pobre en purinas, para conseguir descensos modestos de los valores de uricemia. Es muy razonable recomendar una dieta destinada a reducir el peso a aquellos gotosos obesos que frecuentemente sufren un síndrome metabólico y condiciones asociadas. En estos pacientes la restricción de calorías provoca una mejoría del aclaramiento renal de ácido úrico, con la consiguiente reducción de la uricemia, y también esta dieta resulta muy beneficiosa para otros problemas asociados al síndrome metabólico. Es también aconsejable que los que ingieren cantidades elevadas de bebidas alcohólicas, sobre todo cerveza, reduzcan este hábito; en una reciente publicación se ha apreciado que el vino en cantidades moderadas no influye sobre la uricemia. Puede ser también recomendable reducir la ingesta de purinas a los que habitualmente las consumen en exceso. Fuera de estas consideraciones, debe tenerse en cuenta que un porcentaje importante de pacientes con gota requerirá tratamiento farmacológico destinado a reducir los valores de uricemia, por lo que, con excepción de quienes tengan hábitos dietéticos excesivos o condiciones asociadas que así lo recomienden, las medidas dietéticas destinadas a reducir los niveles de ácido úrico sérico tienen un papel secundario.

Bibliografía especial

De Vera MA, Rahman MM, Bhole V, Kopec JA, Choi HK. Independent impact of gout on the risk of acute myocardial infarction among elderly women: a population-based study. Ann Rheum Dis 2010:69:1162-4.

Pascual E, Andrés M, Vázquez-Mellado J, Dalbeth N. Severe gout: Strategies and innovations for effective management. Joint Bone Spine 2017;84:541-6.

Pascual E, Sivera F, Andrés M. Managing Gout in the Patient with Renal Impairment. Drugs Aging 2018;35:263-73.

Perez-Ruiz F, Martínez-Indart L, Carmona L, Herrero-Beites AM, Pijoan JI, Krishnan E. Tophaceous gout and high level of hyperuricaemia are both associated with increased risk of mortality in patients with gout. Ann Rheum Dis 2014;73:177-82.

Shi Y, Mucsi AD, Ng G. Monosodium urate crystals in inflammation and immunity. Immunol Rev 2010;233:203-17.

Enfermedad por depósito de cristales de pirofosfato cálcico

Concepto

La enfermedad por depósito de cristales de pirofosfato cálcico se caracteriza por la formación de estos cristales en cartílago articular, fibrocartílago y otras estructuras periarticulares. Tras alcanzar la cavidad articular, se les encuentra regularmente en el líquido sinovial, habitualmente fagocitados. Con menor frecuencia se les encuentra en bolsas serosas y en tendones. Las manifestaciones clínicas son semejantes a las de la gota, aunque ocurren —con alguna excepción— en personas de edad avanzada y consisten en episodios de artritis aguda habitualmente monoarticulares y autolimitados en ausencia de tratamiento; algunos pacientes presentan formas oligo- o poliarticulares que pueden ser más persistentes y migratorias. En una mayoría de los pacientes, el examen radiográfico muestra la presencia de calcificaciones del cartílago hialino o menisco articular (condrocalcinosis) (fig. 121-11). Finalmente pueden aparecer formas de artrosis con distribución inhabitual y algunas veces precoz que puede combinarse con inflamación articular más o menos frecuente. La identificación de cristales de pirofosfato cálcico en líquido sinovial permite un diagnóstico definitivo de la enfermedad. Los términos condrocalcinosis, seudogota y artropatía por pirofosfato se han utilizado como sinónimos de la enfermedad.

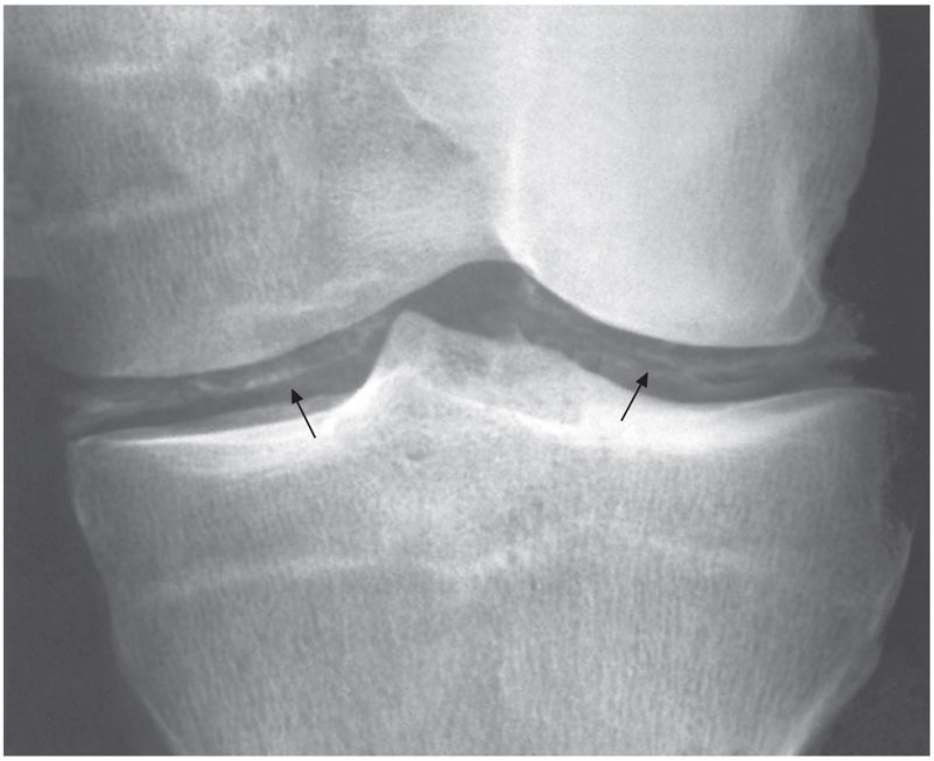


FIGURA 121-11 Condrocalcinosis de rodilla por depósitos de cristales de pirofosfato en el cartílago y el menisco articular *(flechas).*

Epidemiología

La enfermedad por depósito de pirofosfato cálcico es una entidad frecuente a partir de los 50 años de edad y supone una de las primeras causas de artropatía especialmente aguda y ocasionalmente crónica en edades avanzadas. La prevalencia de condrocalcinosis en la población general es de 0,9 por 1.000 habitantes y aumenta progresivamente con la edad; habitualmente es asintomática. La prevalencia de condrocalcinosis puede alcanzar hasta un 10% en individuos con edades entre 60 y 75 años y llegar hasta un 30% en los mayores de 80 años. En las mujeres, la prevalencia de condrocalcinosis es algo mayor antes de los 80 años de edad. La presencia de condrocalcinosis radiológica es frecuentemente asintomática y no precisa especial consideración. Las formas familiares o asociadas a enfermedades metabólicas pueden tener un comienzo más precoz. Se estima que las formas asociadas a enfermedades metabólicas representan una

minoría; se han descrito formas familiares en diferentes países, representando una forma minoritaria de la enfermedad.

Patogenia

Los cristales de pirofosfato cálcico se forman en la capa media del cartílago articular (fig. 121-12 A, B) en el interior de estructuras fibrocartilaginosas como el menisco o el ligamento triangular del carpo, así como en tendones y ligamentos (fig. 121-12 C, D). Su capacidad para dañar el cartílago articular todavía no está bien definida: 1) por un lado, algunos pacientes con artritis inflamatoria crónica por cristales de pirofosfato presentan cambios artrósicos importantes que en algunas formas familiares constituyen una artropatía que llega a ser muy invalidante a una edad temprana; 2) pero el seguimiento de pacientes con artrosis y condrocalcinosis no ha demostrado una progresión de la artrosis diferente de la de la artrosis primaria sugiriendo que en esa circunstancia no son muy nocivos, y 3) frecuentemente se hallan cristales ocasionales de pirofosfato cálcico en líquido sinovial no inflamatorio de articulaciones con artrosis primaria; también se ha observado condrocalcinosis en rodillas meniscectomizadas en relación con las contralaterales o en articulaciones displásicas. En estos últimos contextos la presencia de cristales de pirofosfato parece consecuencia del proceso reparativo articular. Alguna publicación ha descrito la presencia de estos cristales en otras estructuras, como la válvula mitral o la duramadre, y pueden aparecer tofos de estos cristales, especialmente en la articulación temporomandibular.

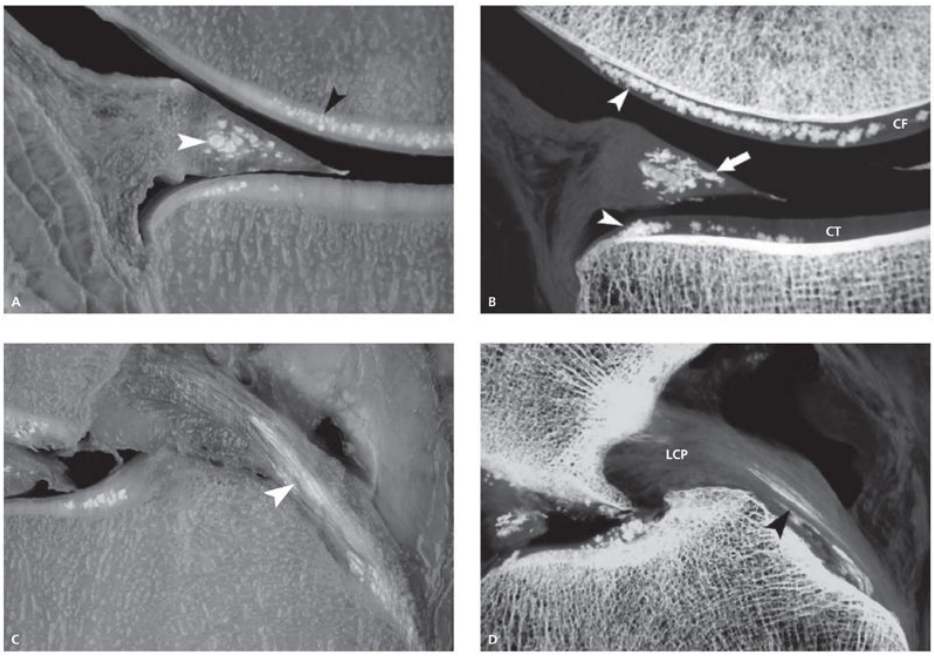


FIGURA 121-12 **A** y **B.** Fotografía y radiografía de una sección obtenida de una rodilla de cadáver que muestra el depósito de los cristales de pirofosfato cálcico en el espesor del cartílago articular del fémur (CF) y la tibia (CT) y en el menisco. **C** y **D.** Corte similar que muestra el depósito de cristales de pirofosfato en el ligamento cruzado posterior (LCP), también en el cartílago articular. (Reproducido con autorización de Springer Science + Business Media: Abreu M, Johnson K, Chung CB, De Lima JE Jr, Trudell D, Terkeltaub R, et al. Calcification in calcium pyrophosphate dihydrate (CPPD) crystalline deposits in the knee: anatomic, radiographic, MR imaging, and histologic study in cadavers. Skeletal Radiol 2004;33:392-8.)

La formación de cristales de pirofosfato cálcico requiere un aumento del pirofosfato inorgánico (PI). Tanto la producción de PI como el proceso de formación de los cristales de pirofosfato cálcico ocurren en la matriz cartilaginosa extracelular en relación con fibras colágenas y cerca de islotes de condrocitos. Varios enzimas concurren en este proceso: a) ANKH *(ankylosing homolog protein)*, un transportador transmembrana que saca al PI de los condrocitos; b) PC-1 *(plasma cell glycoprotein-1)*, un tipo de nucleótido-pirofosfato hidrolasa que sintetiza PI, y c) fosfatasa alcalina que fragmenta e inhibe al PI. La formación de los cristales de pirofosfato cálcico parece deberse a anomalías funcionales de estos enzimas. Por ejemplo, se ha visto un aumento en la formación de pirofosfato por parte de la PC-1 cuando los condrocitos son sometidos a estrés mecánico, lo que

puede explicar la presencia de condrocalcinosis en articulaciones de carga y en rodillas meniscectomizadas, o simplemente la presencia ocasional en artrosis. En el caso de la hipofosfatasia hay menor actividad de la fosfatasa alcalina que provoca un aumento de PI y formación de cristales de pirofosfato. Mutaciones de ANKH en el ratón dan lugar a un aumento de producción de PI y formación de cristales de pirofosfato cálcico.

La capacidad de producir inflamación de estos cristales se debe a que el sistema inmune nativo los reconoce como una señal de peligro y el contacto con los cristales induce en los monocitos la producción de IL-1b con la inflamación subsiguiente; este mecanismo es similar al que ocurre en la gota. El *nod-like* receptor *inflamosoma* es el operativo en las artritis cristalinas. La inflamación está presente durante los episodios agudos, las artritis más persistentes y, al igual que ocurre en la gota, hay inflamación subclínica en articulaciones asintomáticas conteniendo cristales de pirofosfato cálcico.

Clasificación

Enfermedad esporádica o idiopática

Es la forma habitual y suele observarse en individuos de edad avanzada pudiendo asociarse a artrosis. La forma más común es la artritis aguda afectando principalmente a rodillas o muñecas indistinguible de los ataques de gota, con la que se confundió hasta la identificación de los diferentes cristales en el líquido sinovial. Las otras formas clínicas menos comunes (artritis inflamatoria crónica y artrosis asociadas a cristales de pirofosfato cálcico) también se presentan habitualmente de forma esporádica.

Enfermedad asociada a enfermedades metabólicas

Ocasionalmente, la enfermedad por depósito de pirofosfato cálcico se encuentra asociada a otro proceso del que la artritis puede ser la manifestación inicial llamando la atención sobre él. La condrocalcinosis puede observarse hasta en un 20%-30% de los pacientes con hiperparatiroidismo primario, en un 40% de los pacientes con hemocromatosis (donde la artrosis «atrófica» —sin osteófitos— de las articulaciones metacarpofalangianas suele llamar la atención) y también en

pacientes con hipofosfatasia e hipomagnesemia primaria, síndrome de Bartter y síndrome de Gitelman. Todos ellos pueden presentarse con episodios de artritis por cristales de pirofosfato cálcico. Es posible que la asociación entre condrocalcinosis y acromegalia y ocronosis sea debida a la artropatía de naturaleza artrósica que presentan esos pacientes junto con la predilección de estas enfermedades por individuos mayores de 60 años. Como estas asociaciones son infrecuentes y la artritis por pirofosfato común, no existe recomendación de investigar rutinariamente su presencia, aunque conviene recordar esta posibilidad.

Enfermedad familiar

Se han descrito un centenar de familias, distribuidas en diferentes países, especialmente en España y las islas de Chiloé o Nueva Galicia, en Chile (en poblaciones cuyo origen se pudo trazar al País Vasco). En su mayoría, la herencia es de forma autosómica dominante, mientras en otras la herencia es recesiva y también pudiera ser multigénica. En estas familias se han descrito cuatro fenotipos: a) artropatía de inicio precoz durante la segunda o tercera décadas de la vida, con daño articular precoz y que pueden simular una artropatía inflamatoria crónica; b) artropatía oligoarticular que afecta a individuos mayores de 50 años; c) artropatía degenerativa de las articulaciones metacarpofalángicas, codos y hombros, pero sin condrocalcinosis, y d) condrocalcinosis asociada a displasia espondiloepifisaria y artrosis precoz.

Cuadro clínico

Se ha publicado por parte de EULAR *(European League Against Rheumatism)* una terminología por consenso de las formas clínicas de la artritis por pirofosfato que incluye tres formas: 1) artritis aguda por cristales de pirofosfato; 2) artritis inflamatoria crónica por cristales de pirofosfato, y 3) artrosis asociada a cristales de pirofosfato; además, debe mencionarse la frecuente presencia asintomática de condrocalcinosis articular. Esta terminología intenta evitar términos como condrocalcinosis o seudoartritis reumatoide que resultan equívocos.

Al contrario de lo que ocurre en la gota, no se dispone de ningún tratamiento capaz de hacer desaparecer los cristales de pirofosfato cálcico y no parece que se sea capaz de evitar la progresión a formas avanzadas cuya presencia (al contrario de lo que ocurre en la gota) no implica necesariamente ni diagnóstico tardío ni tratamiento previo inadecuado o ausente.

Condrocalcinosis asintomática

El hallazgo de condrocalcinosis en unas radiografías articulares, habitualmente de rodillas, pelvis o muñeca, es frecuente en personas de edad avanzada, pero la mayoría de los que la presentan no tienen síntomas asociados a ella ni requieren tratamiento.

Artritis aguda

Es la presentación más habitual de la enfermedad. Se caracteriza por episodios de artritis de inicio súbito o gradual, frecuentemente —pero no siempre— con intensos signos inflamatorios locales; en ausencia de tratamiento, pueden durar varias semanas y son seguidos de períodos asintomáticos intercríticos, a veces muy prolongados; estos episodios clínicamente suelen ser indistinguibles de los de gota, aunque aquí la podagra es infrecuente. Son frecuentes la artritis aguda de rodilla o muñeca, seguida de la de hombro, tobillo, codo, metacarpofalángicas y, más raramente, pies, pero cualquier articulación puede verse afecta, incluida la cadera, donde junto con la artritis séptica es probablemente la causa más común de artritis aguda. Las articulaciones localizadas superficialmente pueden presentar eritema. En la muñeca se puede asociar a edema de la mano, probablemente por dificultades de drenaje linfático. Nuevos episodios de artritis pueden presentarse en la misma o en otra articulación y, aunque generalmente se distancian entre ellos, en ocasiones son frecuentes e incluso se solapan afectando articulaciones de manera migratoria, constituyendo una presentación que sugiere artritis por cristales (bien artritis por pirofosfato cálcico o gota); cuando los ataques se hacen suficientemente frecuentes esta forma cambia de denominación a la de artropatía inflamatoria crónica por cristales de pirofosfato. La columna cervical a nivel atlantoaxoideo puede presentar un síndrome de intenso

dolor y rigidez cervical pudiendo simular un síndrome meníngeo; en esta localización el diagnóstico se realiza mediante TC, que permite la visualización de condrocalcinosis rodeando la apófisis estiloides del axis en lo que se ha llamado odontoides coronada.

Los ataques se suelen iniciar de manera espontánea, pero pueden ser desencadenados por una intervención quirúrgica o una enfermedad aguda y grave, constituyendo junto con los ataques de gota la causa más común de artritis aguda en pacientes hospitalizados. La paratiroidectomía en pacientes con hiperparatiroidismo y artritis por cristales de pirofosfato cálcico asociados suele desencadenar ataques agudos de artritis. Tanto tras el lavado artroscópico de rodilla, tras la inyección intraarticular con ácido hialurónico y en rodillas protésicas, se han descrito ataques de artritis por pirofosfato. Finalmente, cuando una articulación afecta de artritis por cristales de pirofosfato se infecta, los cristales se hallan en el líquido sinovial y pueden desviar la atención de la infección; por ello, cuando las características clínicas lo sugieran, los líquidos sinoviales deben ser siempre cultivados. Cuando la inflamación afecta una articulación mayor y es intensa, o si la artritis es poliarticular, pueden aparecer signos generales de enfermedad, fundamentalmente leucocitosis y fiebre, simulando un proceso infeccioso.

Artropatía inflamatoria crónica

Suele afectar a unas pocas articulaciones con preferencia de muñecas y rodillas. La inflamación puede ser persistente, pero con frecuencia resulta fluctuante o migratoria. Las presentaciones varían ampliamente y en ocasiones la distribución articular puede sugerir clínicamente otra artropatía inflamatoria crónica. La frecuente presencia en pacientes de edad avanzada de factor reumatoide —aunque usualmente en títulos bajos— puede contribuir a la confusión. Como se verá después, las articulaciones de los pacientes con artritis por pirofosfato pueden presentar artrosis que puede tener una disposición inhabitual para la artrosis primaria. Estos pacientes pueden presentar o referir historia previa de episodios de artritis aguda.

Artrosis

La artrosis asociada a cristales de pirofosfato cálcico de forma esporádica suele ser similar a la artrosis primaria. Algunos estudios prospectivos no muestran un pronóstico peor en la artrosis asociada a cristales. Las publicaciones sobre este problema son escasas, pero sugieren que la artrosis asociada a cristales de pirofosfato se caracteriza por: 1) distribución articular «atípica» incluyendo articulaciones que no son de carga (como muñeca, hombro o acromioclavicular); 2) distribución atípica en la articulación; 3) osteofitosis marcada; 4) quistes subcondrales que pueden ser grandes y confluentes, y 5) fragmentación o destrucción ósea. Una artrosis aislada trapecioescafoidea especialmente en ausencia de artrosis metacarpofalangiana sugiere una artropatía por cristales de pirofosfato. Estos pacientes pueden también presentar episodios más o menos prolongados de artritis aguda o crónica donde la identificación de cristales en el líquido sinovial ayuda a establecer el diagnóstico.

Otras formas de artritis

Los cristales de pirofosfato se han identificado en la columna a nivel de los discos intervertebrales —habiéndose descrito una discitis aséptica—, las articulaciones interapofisarias o el ligamento vertebral anterior o el amarillo. Los síntomas raquídeos son raros y están mal caracterizados. La afectación atlantoaxoidea se describió con la artritis aguda. También se han descrito casos de artropatía rápidamente destructiva en cadera, hombro o rodilla en la que los cristales de pirofosfato suelen ser escasos, pueden coincidir con cristales de apatita y su significación es menos clara (se ha descrito también como hombro de Milwaukee). Se han hallado nódulos periarticulares de cristales de pirofosfato en ausencia de condrocalcinosis articular, especialmente en las articulaciones temporomandibulares o cadera. Los cristales también se encuentran en tendones y entesis.

Diagnóstico

Las manifestaciones clínicas y los signos radiográficos de condrocalcinosis o de artropatía por pirofosfato cálcico sugieren el diagnóstico, que se debe confirmar mediante la identificación de cristales de pirofosfato cálcico habitualmente en muestras de líquido sinovial.

Identificación de cristales

En la artritis aguda el líquido sinovial es inflamatorio con aspecto turbio; en ocasiones puede ser muy celular y, por ello, muy turbio, pudiendo sugerir infección articular. El recuento celular es variable y no aporta mayor información, pero sobre todo en articulaciones medianas y pequeñas puede sobrepasar las 50.000/µl, celularidad considerada en rango infeccioso. El examen microscópico en fresco del líquido sinovial mediante microscopio óptico y polarizado compensado permite identificar los cristales de pirofosfato cálcico y establecer el diagnóstico de certeza. Se caracterizan por su polimorfismo, su forma de bastones, rombos o paralelepípedos y una birrefringencia débilmente positiva (fig. 121-13) y frecuentemente ausente cuando se observan con el microscopio polarizado. Estas características los diferencian con facilidad de los cristales de urato monosódico causantes de la gota. De ocurrir una artritis séptica en una articulación afecta de artritis por cristales de pirofosfato, estos se hallarán en el líquido sinovial; si la clínica sugiere esta posibilidad, es obligado cultivar el líquido sinovial. No es infrecuente hallar algún cristal de pirofosfato cálcico en el líquido sinovial de articulaciones con artrosis primaria, hallazgo que parece carecer de significación clínica. En los casos de artropatía crónica, aun sin derrame sinovial manifiesto, a menudo se puede obtener una pequeña cantidad de líquido sinovial suficiente para la identificación de cristales de pirofosfato cálcico.

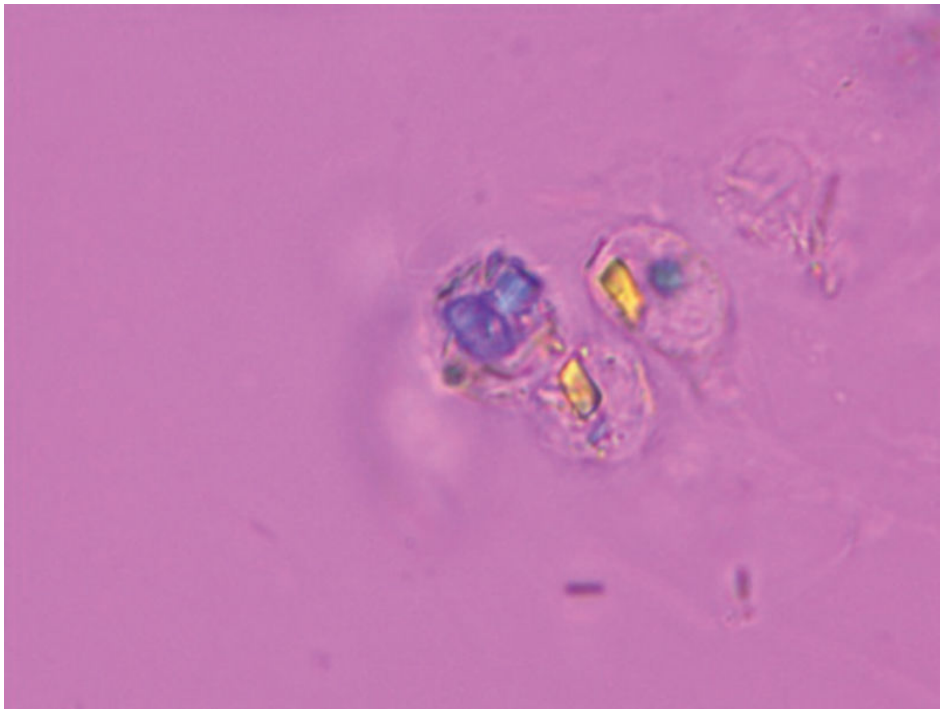


FIGURA 121-13 Cristales de pirofosfato cálcico (paralelepipédicos) intracelulares en líquido sinovial obtenido durante un episodio agudo de artritis. Microscopia polarizada compensada (×600). El color del cristal (amarillo en su eje longitudinal) se debe a su orientación en relación con el eje del compensador rojo e indica la birrefringencia positiva del pirofosfato cálcico.

Pruebas de imagen

Exploraciones radiológicas

Las calcificaciones del cartílago (condrocalcinosis), pero también en otras estructuras articulares como los meniscos de la rodilla, son la característica más relevante (v. fig. 121-11); en la rodilla se presentan como áreas radiodensas de aspecto puntiforme o lineales que siguen la distribución anatómica y contorno del cartílago o fibrocartílago articulares, siendo habitualmente bilateral y simétrica. Se aprecian también en el fibrocartílago de la sínfisis del pubis y ligamento triangular del carpo, siendo visible en diferentes articulaciones, incluida la primera metatarsofalangiana si la técnica radiológica es esmerada. En estructuras óseas como el tarso o la columna donde diferentes huesos se superponen, dificultan su identificación. Pueden ocurrir calcificaciones similares debidas a otras sales

de calcio. La condrocalcinosis frecuentemente es sutil. Finalmente, en articulaciones con artrosis avanzada asociada a estos cristales, si el cartílago ha desaparecido de la superficie articular, la condrocalcinosis puede haberlo hecho con él y no ser reconocible. En la enfermedad por cristales de pirofosfato pueden encontrarse calcificaciones en tendones, ligamentos, cápsula articular y otras estructuras. Raras veces se describen nódulos formados por cristales de pirofosfato que pueden ocurrir en ausencia de condrocalcinosis articular.

La condrocalcinosis es frecuente en personas de edad avanzada y su observación en un paciente que no refiere síntomas atribuibles a ella no requiere ningún tipo de medida. El hallazgo de condrocalcinosis en el contexto de un cuadro sugerente de una artritis aguda apoya el diagnóstico de enfermedad por depósito de pirofosfato cálcico, pero su ausencia no lo descarta.

Ecografía

Los depósitos de cristales de pirofosfato —igual que los de urato— son fácilmente visibles mediante ecografía, técnica que al igual que en la gota ha aportado datos valiosos para entender la enfermedad. Los grupos de cristales se depositan en la profundidad del cartílago articular (fig. 121-14) y también en la membrana sinovial y los ligamentos y las cápsulas articulares. Con probabilidad la ecografía permite la detección de cristales de pirofosfato cálcico con mayor fiabilidad que la radiología convencional.

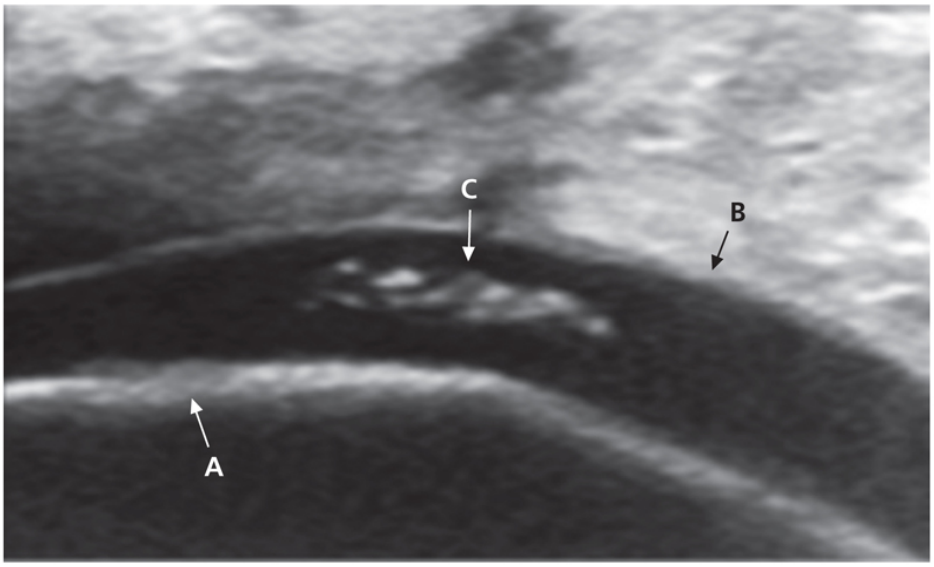


FIGURA 121-14 Ecografía que muestra el cartílago articular de la rodilla con un depósito de cristales de pirofosfato cálcico en su interior. *A:* hueso subcondral; *B:* superficie del cartílago articular; *C:* depósito de cristales. (Imagen por cortesía del Dr. Agustín Martínez.)

Pruebas de laboratorio

La artritis aguda, si ocurre en una articulación grande y es intensa, se acompaña de leucocitosis y aumento de los reactantes de fase aguda como la VSG y la PCR. La práctica de una anamnesis con historia familiar y una exploración completas, junto con determinaciones séricas de calcio, fosfato, fosfatasa alcalina, magnesio, perfil férrico y hormona paratiroidea, es útil en la investigación de las diferentes enfermedades metabólicas o endocrinas asociadas a la artropatía por pirofosfato.

Diagnóstico diferencial

La artritis aguda precisa ser diferenciada esencialmente de la gota y de las artritis sépticas. Dado que el diagnóstico definitivo de las dos artritis cristalinas (y entre ellas) depende de la identificación de cristales en líquido sinovial —cristales que con excepciones esporádicas están ausentes en las artritis sépticas—, esta dificultad sólo existe cuando no se realiza un análisis de líquido sinovial en busca de cristales. La artropatía crónica por pirofosfato cálcico puede simular gran número de enfermedades, entre las que se incluyen la artrosis primaria y diferentes artritis inflamatorias

crónicas. De nuevo la investigación rutinaria del líquido sinovial en las artropatías mal definidas, sobre todo en pacientes de edad avanzada, minimiza el riesgo de confundir la artropatía crónica por cristales de pirofosfato con otra enfermedad y tratarla como tal, posiblemente, con mala respuesta al tratamiento.

Pronóstico

Se puede considerar bueno en las formas esporádicas, pero es de mayor gravedad en algunas formas familiares con compromiso poliarticular en las que los pacientes pueden desarrollar anquilosis, artrosis o artropatías destructivas de grandes articulaciones.

Tratamiento

No existe ninguna medida preventiva capaz de evitar el depósito de pirofosfato cálcico ni de eliminar los cristales ya formados.

Artritis aguda

El tratamiento de la artritis aguda es similar al de los ataques de gota; los episodios de artritis suelen mejorar rápidamente con AINE, incluidos los coxibs. Los ataques de artritis aguda por pirofosfato cálcico frecuentemente son esporádicos, por lo que tras ceder un ataque agudo debe esperarse la evolución (e informar al paciente) sin dar medicación. Existe poca información sobre la utilidad de la colquicina en este contexto, pero parece menos eficaz que en la gota y su utilización no es recomendable. Finalmente, en un grupo de edad en el que las comorbilidades son frecuentes y los posibles efectos secundarios digestivos, renales y cardiovasculares de los AINE constituyen un riesgo mayor, la utilización de glucocorticoides orales en dosis moderadas (como puede ser una dosis de 20-30 mg de prednisona oral 1 o 2 días seguida de dosis decrecientes para suspenderla en 5-7 días) suele ser muy eficaz. Para evitar recurrencias inmediatas puede ser oportuno acompañarlo de 0,5-1 mg/día de colchicina, que debe mantenerse un tiempo, o una pequeña dosis de un AINE como naproxeno 250-500 mg/d. Una alternativa muy eficaz si el diagnóstico es claro y no existe riesgo de infección articular es administrar una dosis

pequeña de un glucocorticoide intraarticular, como 15-20 mg de acetónido de triamcinolona en una rodilla o una dosis menor en articulaciones más pequeñas.

Artritis inflamatoria crónica

La artritis inflamatoria crónica por cristales de pirofosfato requiere un tratamiento que evite la inflamación articular y que en general debe ser continuo. La colquicina oral en dosis de 0,5-1 mg/d puede intentarse, pero aquí parece menos eficaz que en la prevención de ataques de gota; en caso de insuficiencia renal en ancianos puede haber riesgo de toxicidad medular. Una alternativa frecuentemente eficaz consiste en administrar dosis bajas de un AINE, como naproxeno 250-500 mg/d o indometacina 25 mg/d. Aunque la información existente es escasa y conflictiva en casos de artritis persistente o frecuentemente recidivante, puede intentarse metotrexato en dosis semanales de 10-20 mg por vía oral o subcutánea suplementados de ácido fólico de forma similar a la empleada en el tratamiento de la artritis reumatoide, especialmente si la artropatía se presenta como una poliartritis simétrica. Si en un plazo de 3 meses el tratamiento no ha sido eficaz, debe suspenderse. Para casos de artritis persistente y crónica con mala respuesta a los tratamientos anteriores, los inhibidores de la IL-1 (anakinra, canakinumab) suelen ser eficaces, aunque la experiencia a largo plazo es muy limitada.

Artrosis

En ausencia de inflamación articular, el tratamiento no difiere del de la artrosis primaria.

Bibliografía especial

Abhishek A, Doherty M. Update on calcium pyrophosphate deposition. Clin Exp Rheumatol 2016;34(4 Suppl 98):32-8.

Abhishek A, Neogi T, Choi H, Doherty M, Rosenthal AK, Terkeltaub R. Review: Unmet Needs and the Path Forward in Joint Disease Associated With Calcium Pyrophosphate Crystal Deposition. Arthritis Rheumatol 2018;70:1182-91.

Enfermedad por depósito de cristales de hidroxiapatita

Concepto y patogenia

Los cristales de hidroxiapatita forman parte del hueso normal y de la mayoría de las calcificaciones de partes blandas del organismo. En condiciones normales, diversos factores locales inhiben la formación de hidroxiapatita en el tejido conjuntivo. La formación de cristales de hidroxiapatita puede ser el resultado de un aumento del producto *calcemia* × *fosfatemia* (calcificación «metastásica»), como puede observarse en la insuficiencia renal crónica («calcifilaxis»), el hiperparatiroidismo, la intoxicación por vitamina D, la sarcoidosis, el síndrome por exceso de ingestión de leche y de alcalinos y la calcinosis tumoral. Con mayor frecuencia resultan de un trastorno localizado del tejido conectivo de la piel, las bolsas serosas, los tendones, la cápsula articular, la membrana sinovial y el cartílago (calcificación «distrófica»). Este tipo se observa en tendonitis calcificante, artrosis, dermatomiositis, esclerosis sistémica, síndrome CREST, LES, enfermedades neurológicas y osteocondromatosis. Los depósitos de hidroxiapatita afectan preferentemente a tejidos periarticulares, tendones y bolsas serosas. Frecuentemente se manifiestan con signos de inflamación periarticular y simulan una celulitis. Estos cristales son submicroscópicos y escapan al poder de resolución del microscopio óptico, aunque se agrupan formando conglomerados amorfos, de mayor tamaño, que es posible visualizar con tinciones para sales de calcio, como rojo de alizarina, pero que tienen el inconveniente de poseer baja especificidad. La identificación precisa de los cristales requiere microscopia electrónica de barrido o de transmisión y difracción de rayos X, que no están al alcance de todos los laboratorios.

Cuadro clínico

Se han descrito varios síndromes clínicos relacionados con la presencia de cristales de hidroxiapatita, si bien la mayoría de las calcificaciones de partes

blandas son asintomáticas.

Periartritis calcificante

Se caracteriza por la presencia de calcificaciones en los tendones, zonas de inserción tendinosa o bolsas sinoviales. Aparecen a cualquier edad y en ambos sexos por igual. El hombro (manguito de los rotadores, bolsa subacromial o tendón del bíceps) es la localización preferente, pero también se pueden afectar caderas, rodillas, muñecas, primera metatarsofalángica e interfalángicas. Los depósitos de hidroxiapatita constituyen la causa principal de podagra en la mujer joven. A veces se observan localizaciones periarticulares múltiples de distribución familiar. La periartritis calcificante es asintomática o se acompaña de dolor crónico localizado que aumenta al contraer contra resistencia el tendón afectado. En ocasiones se presenta como un episodio agudo de dolor, con signos locales de inflamación y gran incapacidad funcional (periartritis calcificante aguda) probablemente debido a la rotura de la calcificación y la liberación de cristales; estos episodios agudos pueden ser seguidos de disminución de tamaño o incluso desaparición de la calcificación. En la radiografía se observa una calcificación oval, redondeada o algodonosa sobre la estructura clínicamente implicada; una ecografía también permite identificar las calcificaciones y realizar inyecciones guiadas o aspiración.

Artritis

Excepcionalmente, los cristales de hidroxiapatita desencadenan un episodio agudo de artritis similar a los provocados por cristales de urato monosódico o pirofosfato cálcico. El mecanismo puede ser la rotura de una calcificación periarticular dentro de la cavidad articular. Su tratamiento es idéntico al de un ataque de gota.

Artrosis

Los cristales de hidroxiapatita se han identificado en el líquido sinovial, la membrana sinovial y el cartílago de las articulaciones con artrosis, con una frecuencia que varía entre el 20% y el 60% de los pacientes estudiados. Su presencia se relaciona con la gravedad radiológica de la artrosis.

Artropatía destructiva

Se ha descrito una forma infrecuente de artropatía rápidamente destructiva relacionada con el depósito de cristales de hidroxiapatita, que predomina en mujeres mayores de 60 años. Por lo general, se localiza en un hombro o una rodilla, aunque se pueden afectar varias articulaciones, en tal caso es bilateral y simétrica. Puede existir un antecedente de traumatismo o de sobrecarga de la articulación afecta. Clínicamente se acompaña de dolor leve o moderado, rigidez, inestabilidad articular y gran incapacidad funcional. La rotura del manguito de los rotadores suele coexistir con la afección del hombro reconocida como hombro senil hemorrágico y redescrita como *hombro de Milwaukee*. Radiológicamente se observa una gran destrucción articular con pérdida del cartílago y del hueso subcondral, subluxación y escasos fenómenos reparadores (osteófitos y esclerosis). Son frecuentes las calcificaciones de partes blandas. Es característico el hallazgo de un derrame sinovial copioso de aspecto hemático, con escasos leucocitos y gran cantidad de cristales de hidroxiapatita.

Tratamiento

El tratamiento se realiza con analgésicos y AINE, incluidos los coxib. En los episodios de dolor intenso la infiltración local con glucocorticoides suele ser muy eficaz. En determinados casos puede estar indicada la artroplastia del hombro. La normalización del producto *calcemia* × *fosfatemia* en pacientes con insuficiencia renal en diálisis puede inducir una disminución de las calcificaciones. El diltiazem y otros agentes bloqueadores de los canales de calcio se han demostrado efectivos para disminuir la calcinosis en algunos pacientes con síndrome CREST o con dermatomiositis.

Bibliografía especial

Choi MH, Mackenzie JD, Dalinka MK. Imaging features of crystal-induced arthropathy. Rheum Dis Clin North Am 2008;32:427-46.

Maldonado I, Reginato AM, Reginato AJ. Familial calcium crystals diseases: What we have learned? Curr Opin Rheumatol 2001;13:225-33.

Enfermedad por depósito de cristales de oxalato cálcico

Se han identificado cristales de oxalato cálcico en articulaciones de pacientes con insuficiencia renal crónica tratados con un tipo de filtración de hemodiálisis que ya se ha retirado, por lo que en estos pacientes este problema ya no es esperable. También ocurre en la hiperoxaluria primaria después de desarrollar una insuficiencia renal. Los cristales de oxalato cálcico se depositan en la piel, la membrana sinovial, el cartílago, el hueso, las arterias, el riñón y el miocardio de dichos pacientes. El oxalato es un producto final del metabolismo de la glicina, la serina y el ácido ascórbico. Se alcanzan concentraciones séricas de sobresaturación como consecuencia de un aumento de la síntesis, una excreción renal disminuida y de otros factores como una ingestión elevada de vitamina C y alimentos ricos en oxalato (espinacas, ruibarbo). La artropatía se presenta como una poliartritis u oligoartritis aguda simétrica con afección de metacarpofalángicas e interfalángicas proximales, con tendosinovitis o sin ella, junto con calcificaciones miliares o algodonosas de la piel y las arterias de los dedos, la condrocalcinosis radiológica y las calcificaciones periarticulares. El líquido sinovial es claro o hemático, con escasos leucocitos y abundantes cristales de oxalato cálcico, alguno de los cuales posee una forma bipiramidal o en sobre de carta, con intensa birrefringencia de elongación positiva. Los cristales de oxalato cálcico también se pueden identificar a partir de los depósitos cutáneos. El curso suele ser crónico y rebelde al tratamiento con AINE, colquicina e infiltraciones de glucocorticoides. Los pacientes con una oxalosis primaria requieren un trasplante hepático y renal para reemplazar el defecto enzimático y corregir la insuficiencia renal.

Bibliografía especial

Maldonado I, Prasad V, Reginato AJ. Oxalate crystal deposition disease. *Curr Rheum Rep*. 2002;4:257–264.

Enfermedades hereditarias del tejido conectivo

J.C. Duró Pujol

Osteogénesis imperfecta

La osteogénesis imperfecta (OI) o enfermedad de los «huesos de cristal» es un grupo fenotípica y molecularmente heterogéneo de trastornos hereditarios del tejido conectivo, que comparten anormalidades esqueléticas que causan fragilidad y deformidad ósea.

Se caracteriza por una fragilidad ósea con elevado riesgo de fractura ante traumatismos mínimos. Afecta a todas las razas y su incidencia es de 1 caso/15.000-20.000 nacimientos. Anteriormente se creía que el trastorno era una displasia ósea autosómica dominante causada por defectos del colágeno tipo I, pero en los últimos años los descubrimientos de nuevos genes causantes (principalmente recesivos) han contribuido a mejorar la comprensión de la enfermedad. De la clasificación inicial de Sillence en cuatro tipos, se ha pasado actualmente a la clasificación genética en 5 grupos y 18 tipos (tabla 122-1).

Tabla 122-1

Clasificación de la osteogénesis imperfecta

Tipos	Herencia
Grupo A: defectos de la síntesis del colágeno	
Tipos I, II, III, IV	AD
Grupo B: defectos de la mineralización ósea	
Tipo V	AD
Tipo VI	AR
Grupo C: defectos en la estructura del colágeno	
Tipo VII	AR
Tipo VIII	AR
Tipo IX	AR
Grupo D: defectos del procesamiento del colágeno	
Tipo X	AR
Tipo XI	AR
Tipo XII	AR
Grupo E: defectos de los osteoblastos	
Tipo XIII	AR
Tipo XIV	AR
Tipo XV	AR/AD
Tipo XVI	AR
Tipo XVII	AR
Tipo XVIII	XR

AD: autosómica dominante; AR: autosómica recesiva; XR: ligada al cromosoma X.

El espectro clínico oscila desde las formas leves con pocas fracturas hasta las formas letales con múltiples fracturas intrauterinas y muerte en el período perinatal.

El *tipo I* es la forma más leve y más común. Se subdivide en 1a y 1b, según exista o no *dentinogénesis imperfecta*. En la dentinogénesis imperfecta los dientes son blandos y tienen una coloración amarillenta debido al escaso depósito de dentina. Las cavidades pulpares y los

conductos radiculares están obliterados; por ello, el paciente no siente dolor cuando acude al odontólogo.

Las fracturas aparecen al iniciar la deambulación y disminuyen tras la pubertad. La piel es fina y transparente y es habitual que los pacientes presenten hematomas, laxitud articular y escleróticas azules por visualización de la coroides subyacente.

El 50% presentan sordera que aparece habitualmente en la segunda década de la vida. La sordera habitualmente es mixta, neurosensorial y de conducción por otosclerosis y anquilosis del estribo.

El *tipo II* es la forma letal. La muerte ocurre en el útero o durante el parto, o bien semanas después de este. Es habitual que los niños nazcan con las caderas en abducción y las rodillas flexionadas y la radiología muestre fracturas intrauterinas. Los pocos pacientes que sobreviven fallecen a los pocos meses a causa de insuficiencia respiratoria y/o neumonías.

El *tipo III* es una forma intermedia que empeora con la edad. Los huesos son frágiles y es habitual que el paciente tenga un elevado número de fracturas. El retraso del crecimiento y la escoliosis son habituales. Esta forma es compatible con la vida, pero con frecuencia presentan insuficiencia respiratoria, insuficiencia valvular y *cor pulmonale*.

El *tipo IV* es una forma moderada. El diagnóstico suele realizarse al inicio de la deambulación. Las escleróticas son azules durante la lactancia y blancas en la edad adulta. Los pacientes tienen numerosas fracturas que disminuyen después de la pubertad. Suelen ser de talla baja y presentar platibasia y escoliosis. Esta forma es compatible con una vida prácticamente normal.

Existe un subgrupo de pacientes que combinan manifestaciones clínicas de la osteogénesis imperfecta de tipos III y IV con laxitud articular característica de los síndromes de Ehlers-Danlos.

El *tipo V* cursa con la tríada: bandas densas metafisarias, fracturas con callos hipertróficos y calcificación de la membrana interósea del antebrazo.

El aspecto externo del paciente puede ofrecer indicios: los adultos suelen ser bajos a causa del acortamiento de las extremidades originado por las múltiples fracturas; la cara es triangular por las desproporcionadas medidas craneales, la frente es amplia y las regiones temporales prominentes presentan una relativa macrocefalia. Todos presentan laxitud articular y un tórax «en tonel» con *pectus excavatum* o *carinatum*.

La bioquímica ósea es normal, pero un 50% de los pacientes presentan hipercalciuria. La histomorfometría ósea muestra defectos del remodelado óseo y del número de trabéculas óseas.

Los hallazgos radiológicos varían desde la normalidad hasta la osteopenia radiológica, con presencia de vértebras bicóncavas. El cráneo tiene forma de hongo en la proyección lateral con la bóveda craneal poco osificada y aspecto moteado, debido a los numerosos huesos wormianos. Los huesos afectados tienen una cortical delgada con ensanchamiento epifisario y los fémures presentan el aspecto característico «en cayado de pastor», se observan costillas delgadas y «arrosariadas», fracturas por compresión de los cuerpos vertebrales e imágenes quísticas epifisarias descritas como «palomitas de maíz». La densitometría ósea con DXA confirma la gravedad de la enfermedad.

El diagnóstico se basa en la clínica y en el estudio radiológico. El diagnóstico definitivo se establece mediante el análisis secuencial molecular del DNA en centros hospitalarios acreditados. Su estudio es fundamental para el pronóstico y el consejo genético.

En cuanto al diagnóstico diferencial, los tipos II-III, VII-X, XIII, XVI y XVIII pueden ser indistinguibles de la displasia tanatofórica, de la displasia campomélica y de la acondrogénesis tipo I. En formas intermedias, el diagnóstico diferencial con la hipofosfatasia, la osteoporosis idiopática juvenil o el síndrome del niño apaleado es obligado.

A los padres de los niños con osteogénesis imperfecta habitualmente se les recomienda «mantenerlos entre algodones». Esta recomendación es errónea, pues mientras que la actividad puede causar fracturas, la inmovilización provoca una mayor pérdida de masa ósea, hecho que incrementa el sufrir nuevas fracturas. La fisioterapia y la hidroterapia son cruciales para potenciar la fuerza muscular y evitar la aparición de fracturas. La natación es el ejercicio idóneo. Deben evitarse los deportes de contacto.

Las fracturas deben ser tratadas precozmente por un ortopeda que conozca la enfermedad. Es fundamental corregir las deformidades para conseguir que el paciente camine correctamente.

La sordera responde bien a la estapedectomía y a los implantes cocleares. La afectación pulmonar en forma de neumonías o insuficiencia respiratoria

es la mayor causa de morbilidad y mortalidad, especialmente si la escoliosis es superior a los 60°.

La administración de bisfosfonatos i.v. pautados de forma cíclica persigue reducir el número de fracturas al producir una apoptosis de los osteoclastos y un aumento de la mineralización ósea. Los tratamientos cíclicos inducen la presencia de líneas metafisarias horizontales correspondientes a cada tratamiento realizado, son las denominadas «líneas de cebra». El tratamiento con teriparatida, hormona de crecimiento y con *transforming growth factor-β* abren nuevas perspectivas terapéuticas.

Síndrome de Marfan

El síndrome de Marfan es una enfermedad congénita multisistémica del tejido conectivo, debida a una mutación heterocigótica en el gen del brazo largo del cromosoma 15, que codifica la fibrilina 1 (FBN-1). La FBN-1 comparte un alto grado de similitud con las proteínas del factor de crecimiento β (TGF-β), una familia de citocinas que afecta el rendimiento celular. Esta similitud justifica la hipótesis de que la FBN-1 podría participar en la regulación de la activación del TGF-β, lo que implica la posible aplicación terapéutica de los antagonistas del TGF-β en el tratamiento del síndrome de Marfan.

Su incidencia es de 1 caso/5.000 habitantes. Afecta a todas las razas y a ambos sexos por igual. Se transmite de forma autosómica dominante. En el 75% de los casos existen antecedentes familiares y en un 25% de los casos se debe a una mutación *de novo*. Las dos manifestaciones cardinales de la enfermedad son el aneurisma aórtico, causa de muerte prematura en el 80% de los casos, y la luxación del cristalino.

Los pacientes son muy altos, presentan aracnodactilia (longitud exagerada de los dedos) y dolicostenomelia (longitud excesiva de los miembros). La braza suele ser superior a la talla. Es característico que el pulgar aplicado a través de la palma sobrepase el borde cubital de la mano *(signo de Steinberg)* y, cuando se abraza una muñeca con la otra, el pulgar y el meñique se superponen *(signo de Walker-Murdoch).*

El *pectus excavatum* y la escoliosis contribuyen a un patrón restrictivo pulmonar y la presencia de bullas apicales predispone al neumotórax, presente en el 4%-15% de los casos.

La espondilolistesis lumbar es más frecuente que en la población general. La protrusión acetabular presente en el 40% de los pacientes suele ser asintomática, al igual que los pies planos. La laxitud articular se objetiva en el 80% de los casos.

El *pectus excavatum* o *carinatum*, la dolicocefalia, la micrognatia, el enoftalmos y la hipoplasia malar confieren al paciente un aspecto peculiar. Dos tercios de los pacientes presentan estrías cutáneas atróficas. Existe un mayor riesgo de hernias inguinales.

El ensanchamiento del saco dural lumbosacro (ectasia dural) se objetiva mediante TC o RM en el 92% de los casos, pero con frecuencia es asintomático.

La debilidad de la capa media aórtica origina dilatación de la aorta ascendente y es causa de insuficiencia aórtica, disección y rotura. El aneurisma aórtico es la principal causa de muerte en estos pacientes.

Un 60% de los casos presentan insuficiencia y/o prolapso de la válvula mitral, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión pulmonar, fibrilación auricular y miocardiopatía dilatada.

Un 60% de los casos presentan luxación bilateral y ascendente del cristalino. El globo ocular está alargado y es causa de miopía, glaucoma, cataratas y desprendimiento de retina.

El diagnóstico es clínico y se basa en los criterios de Gante, revisados en 2010, en los cuales la luxación del cristalino y las manifestaciones cardiovasculares son suficientes para el diagnóstico.

La compleja estructura de la FBN-1 (65 axones) justifica que su análisis genético carezca de especificidad y sensibilidad. La detección de la mutación por cromatografía líquida de alto rendimiento es la más eficiente a pesar de los falsos positivos; de todos modos, no existe una prueba de diagnóstico molecular rápida y eficiente.

La natación y los ejercicios de baja intensidad (andar, practicar bicicleta estática, entre otros) son los más idóneos. La espondilolistesis, los pies planos y la escoliosis son tributarios de tratamiento ortopédico.

Debe evitarse la cirugía ocular refractaria, por ser causa de aumento de la presión ocular y miopía.

El control cardiológico anual es obligado. La profilaxis con β-bloqueantes y *losartán* puede prevenir la dilatación aórtica; están indicados antes y después de la cirugía cardíaca, que es obligada cuando el diámetro del anillo aórtico es superior a 5 cm. En todos los casos se realizará profilaxis antibiótica frente a la endocarditis.

Síndromes de Ehlers-Danlos

Los síndromes de Ehlers-Danlos (SED) son un grupo clínica y genéticamente heterogéneo de trastornos hereditarios del tejido conectivo, caracterizados por hipermovilidad articular, hiperextensibilidad cutánea y fragilidad de los tejidos. El consorcio internacional de los SED propone una nueva clasificación que reconoce 13 subtipos (tabla 122-2). Para su diagnóstico, se proponen unos criterios clínicos mayores y menores; sin embargo, dada la gran heterogeneidad genética y la variabilidad fenotípica de los subtipos y la superposición clínica entre los subtipos y otras enfermedades congénitas del tejido conectivo, el diagnóstico definitivo, excepto en el tipo hipermóvil, se basa en la confirmación molecular con identificación de la variante genética causante.

Tabla 122-2

Clasificación de los síndromes de Ehlers-Danlos

Subtipos clínicos	Herencia	Proteína
1. Clásico	AD	Colágenos tipos I y V
2. Clásico *like*	AR	Tenascina
3. Cardíaco valvular	AR	Colágeno tipo I
4. Vascular	AD	Colágenos tipos I y III
5. Hipermóvil	AD	Desconocida
6. Artrocalasia	AD	Colágeno tipo I
7. Dermatosparaxis	AR	DAMTS-2
8. Cifoescoliótico	AR	LH-1, FKBP22
9. Síndrome de la córnea frágil	AR	ZNF469, PRDM5
10. Espondilodisplásico	AR	β4GalT7, β3GalT6, ZIP13
11. Músculo contraído	AR	D4ST1, DSE
12. Miopático	AD o AR	Colágeno tipo XII
13. Periodontal	AD	C1r, C1s

AD: autosómico dominante; AR: autosómico recesivo.

La prevalencia de los SED es de 1 caso/5.000 nacimientos y su incidencia es de 1 caso/20.000 nacimientos. Clínicamente la laxitud articular se valora utilizando los criterios de Beighton y la extensibilidad de

la piel (superior a 1,5 cm) se examina en la cara anterior del antebrazo no dominante. La piel varía desde una delgadez extrema hasta el aspecto de una gamuza mojada. La cicatrización de las heridas es lenta y tórpida.

De todos los tipos de SED, el tipo hipermóvil es el más frecuente (80% de los SED). Se calcula que afecta a 17 millones de personas en Europa y a 255 millones de personas en todo el mundo. Se transmite de forma autosómica dominante y se desconoce su origen genético. Su prevalencia en asistencia primaria es del 15% y en las consultas de reumatología del 25%. Es más frecuente en mujeres (9:1), en la raza negra y predomina en el lado corporal no dominante. Se manifiesta en la infancia y disminuye con la edad.

Da lugar a un gran número de manifestaciones clínicas: pie plano, *genu recurvatum*, escoliosis, entorsis frecuentes de tobillos, luxaciones articulares, tortícolis, meniscopatías y poliartralgias que aparecen en la infancia y/o la adolescencia y persisten durante años.

El dolor predomina en las extremidades inferiores y un 3,4% de los pacientes presentan dolor generalizado. A la mayoría de los pacientes se les denomina «reumáticos» o se les diagnostica fibromialgia.

Estos pacientes tienen una mayor prevalencia de afecciones reumatológicas de partes blandas y no es raro que presenten derrames articulares no inflamatorios.

Otra manifestación habitual son las raquialgias, casi siempre en la columna lumbar.

La disfunción temporomaxilar es más prevalente que en los controles y no es infrecuente la hipoplasia del frenillo de la lengua.

Entre las manifestaciones extraarticulares destacan las migrañas, las equimosis espontáneas, el prolapso mitral (28%-67% de los casos), las hernias (15% de los casos), el prolapso genital, especialmente en mujeres sometidas a episiotomías, y las alteraciones del sistema nervioso autónomo (disautonomía) como hipotensión ortostática con o sin síncope y cuadros de taquicardia postural ortostática.

Los pacientes tienen una probabilidad, ajustada por edad y sexo, 10 veces mayor de padecer trastornos de ansiedad, 5 veces mayor de tener agorafobia y 7 veces mayor de presentar trastornos de pánico.

Las pruebas de laboratorio y de imagen son normales. La práctica de un ecocardiograma es obligada ante la sospecha auscultatoria de prolapso

mitral. El diagnóstico es clínico (cuadro 122-1).

Cuadro 122-1 Criterios para el diagnóstico del síndrome de Ehlers-Danlos de tipo hipermóvil

Criterios de Beighton[a]

1. Dorsiflexión pasiva del 5.° dedo que sobrepasa los 90°
2. Aposición pasiva del pulgar a la cara flexora del antebrazo
3. Hiperextensión activa del codo que sobrepasa los 10°
4. Hiperextensión de la rodilla que sobrepasa los 10°
5. Flexión del tronco hacia delante con las rodillas en extensión, de modo que las palmas de las manos se apoyen en el suelo

Criterios de Brighton[b]

Criterios mayores

Puntuación de Beighton de 4 puntos o más
Artralgias de más de 3 meses de duración en cuatro o más articulaciones

Criterios menores

Puntuación de Beighton de 1, 2 o 3 puntos
Artralgias de más de 3 meses de duración en una, dos o tres articulaciones; lumbalgia de más de 3 meses de duración; espondilólisis; espondilolistesis
Luxación/subluxación en más de una articulación o en una articulación en más de una ocasión
Tres o más afecciones reumatológicas de partes blandas (bursitis, tendinitis, etc.)
Hábito marfanoide (aracnodactilia, dolicostenomelia, etc.)
Alteraciones cutáneas (piel delgada y frágil, extensibilidad, estrías, etc.)

	Alteraciones oculares (párpados caídos, surco palpebral antimongólico, etc.)
	Prolapso uterino y/o rectal; hernias; varices

[a] Los cuatro primeros criterios puntúan 1 punto por cada lado del cuerpo (puntuación máxima: 9 puntos).

[b] Diagnóstico: dos criterios mayores o un criterio mayor y dos menores, o bien cuatro criterios menores.

Tomado de Grahame R et al. The revised (Brighton 1998) criteria for the diagnosis of benign joint hypermobility syndrome (BJHS). J Rheumatol 2000;27:777-9.

La fisioterapia y los relajantes musculares con o sin ansiolíticos son, junto con la natación, la piedra angular del tratamiento. Los analgésicos y los AINE son útiles a corto plazo. La cirugía debe evitarse en lo posible.

En general los SED se asocian a una expectativa de vida normal, excepto el tipo vascular a causa de las roturas arteriales, intestinales y uterinas.

Bibliografía especial

Bloom L, Byers P, Francomano C, Tinkle B, Malfait F. Steering Committee of The International Consortium on the Ehlers-Danlos Syndromes. The international consortium on the Ehlers-Danlos syndromes. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2017;175:5–7.

Duró JC. Osteogénesis imperfecta. In: Duró JC, ed. *Reumatología Clínica*. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2017:479–485.

Duró JC. Síndrome de Marfan. In: Duró JC, ed. *Reumatología Clínica*. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2017:487–493.

Duró JC. Síndromes de Ehlers-Danlos. In: Duró JC, ed. *Reumatología Clínica*. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2017:505–521.

Forlino A, Marini JC. Osteogénesis imperfecta. *Lancet*. 2016;387:1657–1671.

123

Formas misceláneas de artritis

L. Arboleya Rodríguez

L. Barile FabrÍs

M. Portela Hernández

M.Á. Vázquez Zaragoza

J.M. Nolla Solé

R. Sanmartí Sala

Artropatía neuropática

L. Arboleya Rodríguez

Concepto y etiología

La artropatía neuropática es una enfermedad destructiva articular causada por un déficit neurológico. Su causa más frecuente es la diabetes mellitus, aunque puede producirse en una amplia variedad de trastornos neurosensoriales como la tabes *dorsalis* (sífilis), siringomielia, esclerosis múltiple, polineuropatías y lesiones medulares traumáticas o neoplásicas. En los niños, la causa más común es la espina bífida con mielomeningocele. En los últimos años, a la lista de enfermedades comentada, se ha añadido la neuropatía asociada a la infección por el virus de inmunodeficiencia humana, que puede ser exacerbada por el tratamiento con inhibidores de la transcriptasa inversa de nucleótidos. En el 30% de los casos, no se puede establecer una asociación causal.

Patogenia

Existen dos factores predisponentes principales: afectación neurosensorial y traumatismo agudo o repetitivo crónico. Sin embargo, muchos pacientes no presentan estos antecedentes y tampoco su presencia necesariamente va a producir la enfermedad. Por tanto, la patogenia de la artropatía neuropática es controvertida. Se han propuesto dos teorías patogénicas: neurotraumática, mediante la cual los reflejos musculares protectores de la articulación se pierden en presencia de una neuropatía, y neurovascular, en la que una serie de alteraciones vasomotoras mediadas por el sistema nervioso autónomo ocasionarían un incremento circulatorio anormal en la articulación afectada, con aparición de cortocircuitos arteriovenosos y, finalmente, aumento del remodelado local, osteopenia, laxitud ligamentosa y fragmentación de las estructuras articulares. Ambas teorías, que no son mutuamente excluyentes, no han podido ser demostradas con rigor en

diferentes modelos animales estudiados, por lo que el origen de la artropatía neuropática continúa siendo desconocido.

Cuadro clínico

En general, la manifestación inicial es prácticamente indistinguible de una artritis aguda de cualquier otro origen. La creencia general de que no se produce dolor puede inducir a error, ya que el 50% de los pacientes presentan artralgia, aunque va a ser desproporcionadamente inferior al grado de inflamación o destrucción articular observados. Aunque la forma más frecuente es la monoartritis, existe la posibilidad de que se produzca una oligoartritis e incluso una poliartritis. La distribución dependerá del origen, siendo los pies, los tobillos y las rodillas los sitios más frecuentes, excepto en la siringomielia, en la que la artropatía se produce en el hombro, el codo o la muñeca.

Afecta al 0,1%-0,5% de los diabéticos y al 16% de los pacientes con neuropatía diabética, generalmente entre 10 y 15 años después del comienzo. La articulación que se afecta con mayor frecuencia es la mediotarsiana. En estadios avanzados, la destrucción de las articulaciones del tarso provoca la pérdida del contorno interno del pie y el colapso del arco plantar, para adoptar una morfología muy característica denominada *pie cúbico.*

Diagnóstico

En el estadio agudo inicial, las radiografías suelen ser normales o revelar un aumento de partes blandas completamente inespecífico. En fases más avanzadas se observan cambios muy marcados que consisten en una combinación de imágenes destructivas e hipertróficas, con desaparición del cartílago articular, fragmentación y resorción del hueso subcondral y proliferación de hueso neoformado en los bordes articulares. Las fracturas patológicas son frecuentes, así como la existencia de cuerpos libres intraarticulares. En otros casos hay osteólisis, con desaparición absoluta de las epífisis. Como medios auxiliares para el diagnóstico se puede utilizar la gammagrafía ósea con Tc-MDP, en la que se observa una intensa hipercaptación del radioisótopo en las tres fases, y la RM o la TC por

emisión de positrones (PET-CT), las pruebas más sensibles, que además presentan una alta especificidad en estadios iniciales y cuando es preciso realizar el diagnóstico diferencial con la infección osteoarticular, sobre todo en pacientes con pie diabético, en los que la diferenciación de ambos procesos o, en otros casos, la confirmación de su coexistencia es fundamental para el tratamiento.

Tratamiento

La terapéutica adecuada de la enfermedad neurológica tiene muy poca o ninguna influencia sobre la artropatía, que tiende a progresar con el tiempo. En las fases iniciales, están indicados la inmovilización de la articulación afectada y el establecimiento de un plan de protección articular, lo que pone de relieve la importancia decisiva de un diagnóstico precoz, que va a determinar el pronóstico funcional de la artropatía. En estadios más avanzados, son útiles las ortesis correctoras. En articulaciones inestables se pueden practicar artrodesis. El tratamiento farmacológico se reduce a la prescripción de analgésicos en los períodos de dolor, no existiendo estudios de suficiente calidad que nos permitan recomendar la utilización rutinaria de otros fármacos como aminobisfosfonatos o inhibidores del RANKL o del TNF, al menos por el momento.

Bibliografía especial

Blume PA, Sumpio B, Schmidt B, Donegan R. Charcot neuroarthropathy of the foot and ankle: diagnosis and management strategies. Clin Podiatr Med Surg 2014;31:151-72.

Lavery LA, Oz OK, Bhavan K, Wukich DK. Diabetic foot syndrome in the twenty-first century. Clin Podiatr Med Surg 2019;36:355-9.

Womack J. Charcot arthropathy versus osteomyelitis: evaluation and management. Orthop Clin North Am 2017;48:241-7.

Osteoartropatía hipertrofiante

L. Arboleya Rodríguez

Concepto

La osteoartropatía hipertrofiante es un síndrome que combina la presencia de acropaquias, periostosis de los huesos largos y dolor e inflamación articular.

La *patogenia* es desconocida. En las formas secundarias a un proceso neoplásico y según la hipótesis más aceptada, las células tumorales producirían factores de crecimiento que serían los responsables de los procesos proliferativos. En los casos secundarios a una enfermedad caracterizada por la exclusión funcional de una parte del pulmón o por la existencia de cortocircuitos derecha-izquierda, la hipertrofia estaría provocada por la llegada masiva de megacariocitos (que en condiciones normales se fragmentarían en plaquetas en la microcirculación pulmonar) a la circulación arterial sistémica. Estas células impactarían en sitios distales, donde segregarían factores de crecimiento para los fibroblastos, con lo que se induciría la aparición de cambios hipertróficos. En las formas primarias se han descrito mutaciones en dos genes cuyos productos están relacionados funcionalmente: el *HPGD* y el *SLCO2A1*, que codifican la principal enzima catabólica de PGE_2 y el transportador de prostaglandinas, respectivamente.

Cuadro clínico y diagnóstico

Existen dos *formas clínicas:* primaria y secundaria. La primaria, también denominada *paquidermoperiostosis* o *síndrome de Touraine-Solente-Golé*, es una entidad rara que presenta una predisposición hereditaria variable (menos del 30% de los pacientes tiene algún familiar afectado). Es mucho más frecuente en varones y suele comenzar a manifestarse en la adolescencia con la aparición paulatina de deformidades digitales en manos y pies *(dedos «en palillo de tambor» y uñas «en vidrio de reloj»)*, engrosamiento cutáneo *(paquidermia)*, estrías profundas en cuero cabelludo

y cara *(cutis verticis gyrata)*, disfunción glandular con hiperhidrosis y seborrea, y dolor en las articulaciones y en los huesos largos. Sigue un curso lentamente progresivo, antes de que se detenga espontáneamente a los 10 años de evolución, persistiendo las deformidades residuales.

La osteoartropatía hipertrofiante secundaria, también llamada *síndrome de Pierre Marie-Bamberger*, es mucho más frecuente; su comienzo precede a menudo al de la entidad causal, es agudo y su evolución rápida. Se manifiesta clínicamente por acropaquias que se asocian con la semiología propia de la enfermedad de base, siendo infrecuente la aparición de los síntomas cutáneos de las formas primarias. En un tercio de los pacientes se produce una artritis pauciarticular o poliarticular que afecta de forma predominante a grandes articulaciones. En estos casos, la artrocentesis muestra la presencia de líquido sinovial no inflamatorio cuyo origen se atribuye a irritación sinovial producida por la periostosis adyacente.

Exploraciones complementarias

El *hallazgo radiológico* característico es el engrosamiento perióstico, que es difuso y simétrico en la paquidermoperiostosis, mientras que en las formas secundarias adopta una morfología más irregular y variable que oscila entre la simple elevación del periostio, separado del hueso cortical por una fina línea transparente, a la adopción de un aspecto laminar, en varias capas («en bulbo de cebolla») o aposiciones irregulares distribuidas de manera segmentaria. En las fases tempranas de la enfermedad es útil la realización de una gammagrafía ósea en la que se puede observar una captación lineal yuxtacortical en las diáfisis de los huesos largos, antes de que se visualice la imagen radiográfica.

En el cuadro 123-1 se exponen las principales causas que se han relacionado con la aparición de una osteoartropatía hipertrofiante. En el adulto, un 90% de los casos se relaciona con una enfermedad neoplásica intratorácica, sobre todo con el carcinoma broncogénico, o con infecciones crónicas pulmonares (bronquiectasias, tuberculosis, abscesos, empiema) o cardíacas (endocarditis). En el niño, las causas más frecuentes son las cardiopatías congénitas, la fibrosis quística y el osteosarcoma con metástasis pulmonares.

Cuadro 123-1 Etiología de la osteoartropatía hipertrofiante secundaria

Enfermedades pulmonares

Neoplasia intratorácica (cáncer primario, metástasis, mesotelioma, timoma)
Infecciones crónicas
Enfermedad pulmonar difusa (fibrosis quística, neumopatías intersticiales crónicas)

Enfermedades cardiovasculares

Cardiopatía congénita cianótica
Hipertensión pulmonar
Endocarditis bacteriana
Fístula arteriovenosa braquial (acropaquia unilateral)
Ictus hemipléjico (acropaquia unilateral)
Aneurisma aórtico (acropaquia unilateral)
Arteritis infecciosa (acropaquia unilateral)
Injertos arteriales infectados (acropaquia distal al injerto)

Enfermedades hepáticas

Cirrosis hepática
Carcinoma hepatocelular
Atresia biliar
Colangitis esclerosante primaria

Enfermedades gastrointestinales

Enfermedad inflamatoria intestinal (enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa)
Enfermedad celíaca
Cáncer de esófago, estómago, hígado y colon

Acalasia

Enfermedades reumáticas

Enfermedad de Behçet
Síndrome antifosfolipídico
Vasculitis (arteritis de Takayasu, poliarteritis nudosa)
Artritis reumatoide
Lupus eritematoso sistémico
Espondiloartropatías
Artropatía por depósito de pirofosfato cálcico

Miscelánea

Enfermedad de Graves-Basedow
Talasemia
Mielofibrosis
Neoplasias
Infección por el HIV

Tratamiento

El único tratamiento efectivo de la osteoartropatía hipertrofiante secundaria es la eliminación de la causa subyacente. El tratamiento sintomático de la dolencia se basa en la administración de glucocorticoides orales o intraarticulares en los casos que presentan artritis, así como analgésicos y AINE si presentan dolor osteoarticular. En algunos casos que provocan dolor intenso refractario al tratamiento sintomático básico se han utilizado los bisfosfonatos, con resultados variables.

Bibliografía especial

Callemeyn J, Van Haecke P, Peetermans WE, Blockmans D. Clubbing and hypertrophic osteoarthropathy: insights in diagnosis, pathophysiology, and clinical significance, Acta Clin Bel 2016;71:123-30.

Pineda C, Martínez Lavín M. Hypertrophic osteoarthropaty. Rheum Dis Clin N Am 2013;39:383-400.

Poliartritis paraneoplásica

L. Barile Fabrís, M. Portela Hernández

Hasta un 50% de los pacientes con cáncer pueden presentar un síndrome paraneoplásico, algunos de ellos de naturaleza reumática. Los síndromes reumáticos paraneoplásicos son inducidos por mediadores solubles y/o por linfocitos citotóxicos, y pueden preceder al tumor, aparecer concomitantemente o surgir después del diagnóstico. Entre los más frecuentes se encuentran la osteoartropatía hipertrofiante, la polimialgia reumática, la miositis inflamatoria idiopática y las vasculitis; otros menos comunes son el síndrome RS3PE *(remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema)* y la artritis por amiloide.

El síndrome reumático paraneoplásico también se puede expresar como una artropatía inespecífica, que en la mayor parte de los casos adopta un patrón poliarticular (poliartritis paraneoplásica). Para diagnosticarla debe mantenerse un alto índice de sospecha frente a toda artropatía de inicio agudo en un paciente de edad avanzada, que responde mal al tratamiento instaurado y que se acompaña de manifestaciones constitucionales.

Su *etiología* no está bien establecida. Se considera que aparece como consecuencia de una reacción autoinmune frente a un antígeno tumoral. Se asocia preferentemente a tumores sólidos, en especial al adenocarcinoma pulmonar.

Clínicamente se manifiesta como una poliartritis simétrica que afecta a manos y pies (80% de los casos); no obstante, puede adoptar un patrón oligoarticular y asimétrico, con compromiso de las grandes articulaciones de las extremidades inferiores. Existe una marcada alteración del estado general, con astenia, anorexia, pérdida ponderal y fiebre.

Los valores de la VSG y de la PCR suelen estar muy elevados. El factor reumatoide y los ANA son negativos en la mayor parte de los casos. El líquido articular es de naturaleza inflamatoria. En las radiografías no se observan signos de destrucción articular.

Los AINE y los glucocorticoides se utilizan como *tratamiento* sintomático. Característicamente, en la mayoría de los casos la poliartritis

se resuelve o mejora notablemente al tratar la neoplasia asociada. La recaída tumoral no provoca necesariamente la reaparición de las manifestaciones articulares.

Bibliografía especial

Rast F, Parperis K, Amar S, Al-Charakh M. Paraneoplastic Inflammatory Arthritis. Cureus 2018;10(5):e2663.

Watson GA, O'Neill L, Law R, McCarthy G, Veale D. Migrating Polyarthritis as a Feature of Occult Malignancy: 2 Case Reports and a Review of the Literature. Case Rep Oncol Med 2015;2015:934039.

Síndrome de fascitis palmar y poliartritis

L. Barile Fabrís, M. Á. Vázquez Zaragoza

El síndrome de fascitis palmar con poliartritis es un síndrome poco frecuente caracterizado por contractura progresiva en flexión de los dedos, fascitis, fibrosis y artritis. Inicialmente fue descrito como un fenómeno paraneoplásico, aunque se ha asociado también a tuberculosis y a enfermedad tiroidea.

Como factor patogénico se ha propuesto el factor estimulador de fibroblastos y de crecimiento β. En la biopsia existe proliferación de fibroblastos y aumento de la matriz extracelular, sin evidenciar atrofia perifascicular, necrosis, granulomas o vasculitis.

En la mayoría de los casos, los síntomas musculoesqueléticos preceden al diagnóstico de malignidad y se caracterizan por dolor, inflamación y rigidez. La artritis suele ser simétrica y la piel afectada está tumefacta, eritematosa, con tintes cianóticos e indurada. Pueden existir fenómeno de Raynaud y signo del surco.

Los tumores implicados con mayor frecuencia son el adenocarcinoma de ovario, el cáncer de mama, próstata y pulmón, y el de tipo indiferenciado; es frecuente observar la presencia del marcador tumoral CA 125, asociado a tumores femeninos. La edad media de los pacientes oscila entre 60 y 80 años (relación mujer:hombre, 4:1).

Los estudios de laboratorio son poco útiles y presentan una gran variabilidad; en el 20% de los casos, la VSG y la PCR se sitúan por encima de 50 mm/h y 5 mg/L, respectivamente. Los ANA son negativos en la mayoría de los casos. El líquido sinovial tiene características inflamatorias, con predominio de polimorfonucleares. En las radiografías se observan manifestaciones de artrosis, condrocalcinosis y osteopenia; pueden existir erosiones. Por ultrasonido se pone de manifiesto la presencia de sinovitis, con señal eco-Doppler positiva.

La presentación y el curso clínico de la fascitis con poliartritis son indicadores de síndrome paraneoplásico, con poca respuesta a los glucocorticoides y los AINE.

Bibliografía especial

Kajikawa H, Sobajima T, Koiwai C, Ichigo S, Takagi H, Imai A. Palmar fasciitis with polyarthritis-associated ovarian cancer: Case report and literature review. Mol Clin Oncol 2018;8:292-5.

Manger B, Schett G. Palmar fascitis and polyarthritis syndrome-Systematic literature review of 100 cases. Semin Arthritis Rheum 2014;44:105-11.

van Marcke C, Seront E, Docquier C, Filleul B. Palmar fasciitis and polyarthritis, a rare paraneoplastic syndrome related to ovarian cancer. Clin Exp Dermatol 2017;42:328-30.

Reticulohistiocitosis multicéntrica

J. M. Nolla Solé

Concepto

Es una enfermedad sistémica infrecuente caracterizada por una infiltración por histiocitos y células gigantes en múltiples órganos corporales, esencialmente en las articulaciones y en la piel. Su etiología no está aclarada, si bien se ha propuesto que es consecuencia de una respuesta de la función macrofágica frente a un antígeno exógeno, probablemente microbiano. Presenta predominio femenino (3:1) y tiene un pico máximo de incidencia entre los 40 y los 50 años.

Cuadro clínico

Por lo general, las manifestaciones articulares constituyen la primera evidencia de enfermedad. Consisten en una poliartritis simétrica que compromete preferentemente las muñecas y las pequeñas articulaciones de las manos; la afección de las interfalángicas distales es característica. Habitualmente sigue un curso progresivo y tiene carácter destructivo.

Las manifestaciones cutáneas consisten en lesiones papulonodulares, múltiples, de tamaño variable (desde pocos milímetros a 2-3 cm) y de color rojizo o parduzco. Se localizan preferentemente en la zona dorsal y lateral de los dedos.

Pueden observarse, con frecuencia variable, manifestaciones constitucionales (astenia, pérdida ponderal y elevación, habitualmente discreta, de la temperatura) y compromiso pulmonar (derrame pleural, fibrosis), cardíaco (derrame pericárdico, insuficiencia cardíaca), hepático y ganglionar.

La reticulohistiocitosis multicéntrica se asocia a enfermedades autoinmunes sistémicas (artritis reumatoide y lupus eritematoso sistémico entre otras) y a enfermedades endocrino-metabólicas (diabetes mellitus, hipotiroidismo, hiperlipemia). Especialmente relevante es la asociación con

neoplasias, tanto sólidas como hematológicas, que acontece hasta en un 25%-30% de los casos.

Diagnóstico

El diagnóstico de sospecha se establece a partir de las manifestaciones clínicas, y el de certeza, a partir de la práctica de una biopsia de los órganos afectos, fundamentalmente de la piel. Característicamente, se observan histiocitos multinucleados gigantes e histiocitos mononucleares de tamaño variable con citoplasma eosinófilo y granular.

Suele constatarse aumento de los reactantes de fase aguda y anemia de proceso crónico. El factor reumatoide, los anticuerpos antipéptidos citrulinados y los anticuerpos antinucleares son negativos. En las radiografías se observan erosiones bien delimitadas, sin osteopenia ni reacción perióstica y, con posterioridad, disminución del espacio articular.

Tratamiento

Habitualmente se utilizan los glucocorticoides (prednisona en dosis de 0,25-0,5 mg/kg/día) en asociación con fármacos inmunomoduladores (metotrexato, leflunomida, hidroxicloroquina micofenolato, azatioprina). Asimismo, pueden resultar efectivas otras modalidades terapéuticas, como los fármacos biológicos, esencialmente los anti-TNF, y los bisfosfonatos (ácido zoledrónico).

Bibliografía especial

Kumar B, Singh N, Rahnama-Moghadam S, Wanat KA, Ijdo JW, Werth VP. Multicentric Reticulohistiocytosis: A Multicenter Case Series and Review of Literature. J Clin Rheumatol 2018;24:45-9.

Toz B, Büyükbabani N, İnanç M. Multicentric reticulohistiocytosis: Rheumatology perspective. Best Pract Res Clin Rheumatol 2016;30:250-60.

Reumatismo palindrómico y otros reumatismos intermitentes

R. Sanmartí Sala

Concepto

El reumatismo palindrómico, del griego *palin dromein* («recurrente»), es una forma de artritis intermitente que evoluciona con frecuencia a una enfermedad crónica, principalmente a artritis reumatoide. Algunos datos epidemiológicos recientes sugieren que es una entidad más frecuente de lo que se consideraba anteriormente (relación reumatismo palindrómico:artritis reumatoide de 1:2). Su etiopatogenia es desconocida.

Existe discrepancia acerca de si el reumatismo palindrómico es una entidad por sí misma o sólo una forma de presentación de la artritis reumatoide (o incluso una forma incompleta de la enfermedad). Su nexo de unión vendría determinado por su similar componente genético (asociación a determinados alelos HLA-DRB), por la alta frecuencia de evolución a artritis reumatoide y por su asociación con el factor reumatoide y especialmente con los anticuerpos antipéptidos citrulinados (muy específicos de artritis reumatoide). No obstante, la presencia de dichos autoanticuerpos no es sinónima de evolución a artritis reumatoide, ya que un número significativo de pacientes con reumatismo palindrómico que los presentan, incluso en títulos elevados, no evoluciona ni a artritis reumatoide ni a ninguna otra enfermedad crónica después de un período de más de 10 años.

Cuadro clínico

El reumatismo palindrómico afecta más al sexo femenino, en la edad media de la vida. Se caracteriza por episodios agudos de artritis o periartritis, de inicio súbito, casi siempre monoarticulares, a veces acompañados de eritema periarticular, y de muy corta duración, típicamente inferior a 72 h (en muchas ocasiones de sólo 24 h). Los ataques ceden de forma espontánea

sin dejar secuelas. Puede afectar a cualquier articulación, aunque es más frecuente en pequeñas articulaciones de manos, muñecas, rodillas y hombros. Las crisis son recurrentes, con períodos intercríticos de duración variable en que el paciente está totalmente asintomático.

Exploraciones complementarias

Los reactantes de fase aguda (PCR, VSG) son normales en la fase intercrítica, aunque en algunos casos pueden estar discretamente elevados durante la crisis aguda. En el 50% de los pacientes, aproximadamente, se detectan los autoanticuerpos característicos de la artritis reumatoide: el factor reumatoide y los anticuerpos antipéptidos citrulinados, que pueden estar presentes en títulos elevados. Los anticuerpos antinucleares pueden ser también positivos en un porcentaje variable de casos.

En las radiografías no se observan signos de destrucción articular (erosiones). La ecografía puede poner de manifiesto la presencia de sinovitis durante la crisis aguda, aunque es frecuente la presencia de inflamación periarticular sin sinovitis intraarticular. Es normal durante la fase intercrítica, lo que confirma la naturaleza intermitente del proceso.

Diagnóstico y diagnóstico diferencial

Existen diversos criterios diagnósticos de reumatismo palindrómico, aunque todos se basan en la objetivación de la artritis por parte del médico, en su carácter intermitente y, sobre todo, en descartar otras entidades que pueden cursar con artritis intermitente, especialmente artritis por microcristales (gota, enfermedad por depósito de cristales de pirofosfato cálcico), enfermedad de Whipple (que puede presentarse durante años sólo como artritis intermitente, con un cuadro muy parecido al reumatismo palindrómico) y síndromes autoinflamatorios (fiebre mediterránea familiar, síndrome TRAPS, síndrome de hiper-IgD; en estas entidades es característica la presencia de fiebre, ausente en el reumatismo palindrómico, y de otras manifestaciones extraarticulares). La hidrartrosis intermitente es una entidad muy poco frecuente que se caracteriza por episodios de tumefacción, casi siempre en la rodilla, a intervalos de 1-2 semanas con periodicidad exacta.

Pronóstico

El pronóstico vendrá determinado por su posible evolución a una artritis crónica, como la artritis reumatoide. Más del 50% de los pacientes con reumatismo palindrómico seguidos a largo plazo acaban desarrollando una artritis reumatoide típica. Esta evolución sería más frecuente durante los primeros 2-3 años de inicio del reumatismo palindrómico, en pacientes con artritis repetidas en las manos y en presencia de autoanticuerpos (factor reumatoide y anticuerpos antipéptidos citrulinados). Puede evolucionar también a otras enfermedades, como lupus eritematoso sistémico, vasculitis y enfermedad de Behçet, entre otras.

Tratamiento

No se han realizado ensayos clínicos en pacientes con reumatismo palindrómico. Se pueden utilizar analgésicos o AINE en la fase aguda. Muchos pacientes responden de manera favorable a los antimaláricos de síntesis, como la hidroxicloroquina, con disminución del número o la intensidad de las crisis; en un estudio se sugiere que el tratamiento con este fármaco evitaría en parte o retrasaría la evolución a artritis reumatoide. Se desconoce el efecto de otros fármacos, como el metotrexato o los biológicos, en esta entidad.

Bibliografía especial

Mankia K, Emery P. What can palindromic rheumatism tell us? Best Pract Res Clin Rheumatol 2017;31:90-8.

Sanmartí R, Cabrera-Villalba S, Gómez-Puerta JA, Ruiz-Esquide V, Hernández MV, Salvador G, et al. Palindromic rheumatism with positive anticitrullinated peptide/protein antibodies is not synonymous with rheumatoid arthritis. A longterm followup study. J Rheumatol 2012;39:1929-33.

Sinovitis vellosonodular pigmentada

J. M. Nolla Solé

Concepto

Es un raro trastorno proliferativo, benigno, de la sinovial articular, las vainas tendinosas y las bolsas serosas. Presenta una incidencia anual de dos casos por millón de habitantes y afecta preferentemente a individuos en la cuarta y quinta décadas de la vida, sin distinción de género.

La etiopatogenia no está completamente establecida. Se ha invocado un origen neoplásico, si bien también se ha postulado que el proceso podría aparecer como consecuencia de una inflamación crónica o un traumatismo inductor de hemorragia.

Cuadro clínico

Característicamente la enfermedad es monoarticular. Se distinguen dos formas clínicas según la extensión de la afección sinovial, la localizada, que suele comprometer la rodilla, la cadera y las pequeñas articulaciones de las manos, y la difusa, en la que se afecta la rodilla en más del 80% de los casos.

Las formas localizadas de la enfermedad suelen presentarse como una tumefacción articular, más o menos evidente, que inicialmente no causa dolor. En las formas generalizadas, el dolor está presente desde el inicio y de forma progresiva aparece una incapacidad funcional que puede llegar a ser muy acentuada.

Cuando se comprometen los tendones se observa una tumoración indolente en una vaina flexora de los dedos, la muñeca, el pie o el tobillo.

Existe la posibilidad de que se produzca una transformación sarcomatosa, pero parece ser una circunstancia excepcional.

Anatomía patológica

Las formas localizadas aparecen como un tumor lobulado bien circunscrito. En las formas difusas, los múltiples nódulos pedunculados o sésiles coexisten con gruesas vellosidades sinoviales afelpadas que invaden el hueso y los tejidos vecinos. Al microscopio se observa una hiperplasia sinovial e histiocitaria con células gigantes multinucleadas, macrófagos cargados de hemosiderina y fibroblastos.

Diagnóstico y exploraciones complementarias

El diagnóstico de sospecha se fundamenta en los datos anamnésicos, así como en los hallazgos en la exploración física, en la artrocentesis y en las pruebas de imagen. El diagnóstico de certeza se establece a partir del análisis anatomopatológico del material obtenido por biopsia.

El líquido sinovial es sanguinolento (hemartrosis), citrino o marrón, de celularidad variable. La VSG y la PCR suelen ser normales.

En las fases iniciales o en las formas localizadas la radiografía simple es normal o se observa un aumento circunscrito de partes blandas; después aparecen erosiones, geodas o quistes óseos, bien delimitados por un ribete escleroso en ambas epífisis articulares. La interlínea articular suele estar preservada.

La RM, la técnica de imagen de elección, es característica, pero no patognomónica: imágenes de hiposeñal en secuencias T1 y T2 en concordancia con las propiedades ferromagnéticas de la hemosiderina. Es útil para delimitar la extensión del proceso antes de la planificación quirúrgica y para detectar recidivas.

El diagnóstico diferencial debe establecerse con las artritis infecciosas, con la condromatosis sinovial y con los sarcomas y hemangiomas sinoviales.

Tratamiento

El tratamiento estándar es quirúrgico. Debe ser individualizado y precoz, según edad, localización, forma clínica, distribución, grosor del tejido sinovial alterado y afección ósea vecina. Se basa en una sinovectomía,

parcial o total, según se trate de una forma localizada o difusa. Debe practicarse un curetaje de las lesiones óseas. Las recidivas son frecuentes en la forma difusa en la rodilla. En caso de artropatía destructiva de cadera se recurre a una artroplastia total.

Existen algunas evidencias acerca del efecto beneficioso de inhibidores de la tirosín-cinasa (imatinib, nilotinib) y de antagonistas del TNF (infliximab, etanercept), pero se considera que no son suficientemente sólidas como para recomendar su utilización.

Bibliografía especial

Brahmi M, Vinceneux A, Cassier PA. Current Systemic Treatment Options for Tenosynovial Giant Cell Tumor/Pigmented Villonodular Synovitis: Targeting the CSF1/CSF1R Axis. Curr Treat Options Oncol 2016;17:10.

Palmerini E, Staals EL, Maki RG, Pengo S, Cioffi A, Gambarotti M, et al. Tenosynovial giant cell tumour/pigmented villonodular synovitis: Outcome of 294 patients before the era of kinase inhibitors. Eur J Cancer 2015;51: 210-7.

Stephan SR, Shallop B, Lackman R, Kim TW, Mulcahey MK. Pigmented Villonodular Synovitis: A Comprehensive Review and Proposed Treatment Algorithm. JBJS Rev 2016;4(7).

Síndrome de Tietze

J. M. Nolla Solé

Es un proceso inflamatorio que afecta a la unión condroesternal y las partes blandas que lo rodean y que se manifiesta clínicamente por tumefacciones dolorosas en la región torácica anterior. Para establecer el diagnóstico de síndrome de Tietze es preciso descartar la existencia de otras enfermedades que, como las espondiloartritis, las artritis infecciosas y los tumores, puedan causar tumefacciones en esa localización.

La *etiología* se desconoce. Afecta predominantemente a adultos de 20-40 años. El compromiso es igual en ambos sexos. Los cartílagos costales 2.°, 3.° y 4.° son los que se afectan con mayor frecuencia. En el 80% de los casos el compromiso es único. Cuando hay afección múltiple, las tumefacciones suelen estar localizadas en la misma región paraesternal.

El *cuadro clínico* se caracteriza por dolor de características inflamatorias que se agrava con la presión local y con los movimientos respiratorios y de torsión del tronco. Su inicio puede ser insidioso o agudo; en este último caso puede plantear problemas de diagnóstico con el que provoca la cardiopatía isquémica. La práctica clínica ha convertido en sinónimos los términos *síndrome de Tietze* y *costocondritis.* En sentido estricto, el término *costocondritis* debería utilizarse sólo cuando existe dolor en la región paraesternal sin evidencia de tumefacción.

Puede haber un aumento de la VSG, pero por lo general no se observan alteraciones. La radiografía es normal. En situaciones de duda diagnóstica, la TC puede resultar útil. La enfermedad tiene tendencia a autolimitarse. La duración del proceso oscila, por lo general, entre 1 semana y 2 meses; pueden observarse recurrencias. El dolor se alivia y las tumefacciones disminuyen con el *tratamiento* con AINE. Puede ser útil la aplicación de infiltraciones locales de anestésico o de glucocorticoides. En casos recurrentes puede ensayarse la salazopirina. En casos excepcionales, en los que se constata refractariedad al tratamiento farmacológico, puede recurrirse a la cirugía.

Bibliografía especial

Gologorsky R, Hornik B, Velotta J. Surgical Management of Medically Refractory Tietze Syndrome. *Ann Thorac Sur*. 2017;104:e443–e445.

Lanham DA, Taylor AN, Chessell SJ, Lanham JG. Non-cardiac chest pain, a clinical assessment tool. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2015;76:296–300.

Sawada K, Ihoriya H, Yamada T, Yumoto T, Tsukahara K, Osako T, et al. A patient presenting painful chest wall swelling: Tietze syndrome. *World J Emerg Med*. 2019;10:122–124.

124

Fibromialgia

M. Martínez-Lavín

Concepto

La fibromialgia es un padecimiento crónico, plurisintomático, relacionado con el estrés. Sus manifestaciones definitorias incluyen: dolor generalizado, parestesias, fatiga, sueño no reparador y alodinia generalizada.

Epidemiología

Predomina en el sexo femenino (80%-90% de los casos). La edad habitual de aparición se sitúa entre los 30 y los 50 años. Se estima una prevalencia del 2%-4%.

Etiología

Agentes estresantes de diversa índole pueden contribuir al desarrollo del síndrome. Los traumatismos físicos, emocionales o ciertas infecciones (herpes, HIV, *Borrelia*) pueden desencadenar el padecimiento. Hay asociación entre la fibromialgia y la tiroiditis autoinmune. Existe cierta predisposición hereditaria para desarrollar fibromialgia ligada a polimorfismos del gen de la enzima catecol-*O*-metiltransferasa.

Patogenia

En la mayoría de los casos, la fibromialgia aparece como una mala respuesta adaptativa al estrés crónico. El sistema nervioso autónomo es el principal sistema de respuesta al estrés. Estudios de la variabilidad de la frecuencia cardíaca en personas con fibromialgia muestran alteraciones consistentes con una incesante hiperactividad simpática, lo que explicaría la multiplicidad de síntomas. Hay también un decremento en la multifractalidad de los ritmos cardíacos que revela una pobre adaptabilidad del sistema nervioso autónomo. Los ganglios de las raíces dorsales de la médula espinal podrían ser el sitio del cortocircuito simpático-nociceptivo. Estos ganglios alojan el soma de los nervios finos sensitivos seudounipolares cuyas dendritas se ubican en la superficie del cuerpo. Los modelos animales de fibromialgia sugieren que un estrés crónico es capaz de producir cambios fenotípicos en los ganglios de las raíces dorsales acompañados de un comportamiento doloroso. La fibromialgia grave se asocia a genotipos particulares de canales de sodio (Nav 1.7) ubicados en los ganglios de las raíces dorsales y en las fibras simpáticas. La biopsia de piel y la microscopia confocal corneal han mostrado que la mayoría de las pacientes con fibromialgia tienen neuropatía de fibras finas. Este hallazgo reciente refuerza la hipótesis neuropática-disautonómica del síndrome y constata la realidad del dolor.

Otra corriente de pensamiento propone que la fibromialgia es un síndrome de «sensibilización central». De acuerdo con esta hipótesis las alteraciones primarias de padecimiento se ubicarían en el cerebro. Se ha demostrado que las personas con fibromialgia tienen una conectividad aumentada de los circuitos cerebrales pronociceptivos con una conectividad disminuida de las vías inhibitorias del dolor. Queda por definir si estas alteraciones funcionales cerebrales son la causa del dolor, o el efecto de los impulsos nociceptivos periféricos.

Cuadro clínico

El dolor generalizado caracteriza al padecimiento. Otros síntomas definitorios son las parestesias, la fatiga profunda y el sueño no reparador. Estas manifestaciones cardinales del padecimiento se acompañan con mucha frecuencia de otras molestias. Hay síndrome del intestino irritable, manifestado por distensión abdominal con episodios de diarrea y/o estreñimiento, sequedad de mucosas, palpitaciones, ofuscación mental, cistitis no infecciosa, ansiedad y/o depresión, entre otros síntomas.

En la exploración física destaca la presencia de alodinia generalizada manifestada por hipersensibilidad a la presión en diversas partes del cuerpo. La presión del esfigmomanómetro durante el registro de la presión arterial puede ser incómoda y hasta dolorosa. A diferencia de los padecimientos artríticos, en la fibromialgia no hay sinovitis y los arcos de movimientos de la mano, de los hombros y del raquis son completos.

Exploraciones complementarias

El hemograma, el perfil bioquímico, las enzimas musculares y los reactantes de fase aguda no muestran alteraciones. Puede haber anticuerpos antinucleares a títulos bajos sin especificidades para antígenos marcadores de enfermedades autoinmunes. En el subgrupo de fibromialgia asociada a tiroiditis, se encuentran anticuerpos antiperoxidasa y antitiroglobulina.

Ya hay valores normativos de acuerdo a edad y género para definir si existe neuropatía de fibras finas en la biopsia de piel y en la microscopia confocal corneal. Sin embargo, estos procedimientos diagnósticos para la fibromialgia todavía no están al alcance del médico clínico.

Diagnóstico

Hay que definir si existen los datos claves de fibromialgia: dolor generalizado por más de 3 meses, fatiga, sueño no reparador y alodinia generalizada. Los criterios promulgados en 1990 todavía son válidos para diagnosticar fibromialgia. Aparte de dolor generalizado, estos criterios requieren la presencia de alodinia generalizada manifestada como dolor con la presión en 11 o más de los 18 puntos anatómicos específicos (cuadro 124-1). Hay criterios diagnósticos más recientes que reconocen el carácter multisintomático de la fibromialgia (cuadro 124-2) y que no necesitan de examen físico del paciente. Los criterios recientes son más útiles para estudios epidemiológicos. Es importante separar la fibromialgia de otras enfermedades que causan dolor generalizado como las espondiloartropatías, la polimialgia reumática y las enfermedades reumáticas de naturaleza autoinmune como el lupus eritematoso sistémico, el síndrome de Sjögren y la artritis reumatoide. Sin embargo, la fibromialgia puede coexistir con dichos padecimientos. Hay un claro solapamiento de la fibromialgia con el síndrome de fatiga crónica.

Cuadro 124-1 Criterios de clasificación para la fibromialgia (1990)

Primer criterio: dolor generalizado

Se considera dolor generalizado cuando hay dolor en ambos lados del cuerpo y también por encima y por debajo de la cintura; además, debe existir dolor en el esqueleto axial (columna cervical, dorsal, lumbar o dolor en la cara anterior del tórax)

Segundo criterio: dolor con la presión digital en 11 o más de los siguientes 18 puntos anatómicos

Occipitales: inserciones de los músculos suboccipitales

Cervicales bajos: en la cara anterior de los espacios intertransversos de C5 a C7
Trapecios: punto medio de sus bordes superiores
Supraespinosos: en el nacimiento del músculo, por encima de la espina de la escápula, cerca del borde interno
Segunda costilla: lateral a la segunda articulación condrocostal
Epicondíleos: 2 cm en sentido distal a los epicóndilos
Glúteos: cuadrante superior y externo de las nalgas
Trocantéreos: posterior a los trocánteres mayores
Rodillas: en el paquete graso medial, proximal a la interlínea articular

Deben cumplirse los dos criterios. El dolor generalizado debe persistir como mínimo 3 meses. La palpación digital debe hacerse con una fuerza aproximada de 4 kg. Para considerar positivo el punto explorado, el paciente debe manifestar (al menos verbalmente) que la palpación es dolorosa.

Cuadro 124-2 Nuevos criterios para el diagnóstico de fibromialgia (2016)

Índice de dolor generalizado

El paciente valora el número de sitios en los que el dolor se presentó durante la última semana (calificación 0-19)

Área superior izquierda

Parte izquierda de la mandíbula
Hombro izquierdo
Brazo izquierdo
Antebrazo izquierdo

Área superior derecha

Parte derecha de la mandíbula

Hombro derecho
Brazo derecho
Antebrazo derecho

Área inferior izquierda

Cadera (glúteo o trocánter mayor)
Muslo izquierdo
Pantorrilla izquierda

Área inferior derecha

Cadera (glúteo o trocánter mayor)
Muslo izquierdo
Pantorrilla izquierda

Área axial

Cuello
Espalda superior
Espalda inferior
Tórax
Abdomen

Escala de gravedad de los síntomas

Se valora si los siguientes síntomas estuvieron presentes *en la última semana:*

- Fatiga
- Sueño no reparador
- Trastornos cognitivos

Cada uno de los tres síntomas se califica en una escala de 0 a 3 (sin problema = 0; problema menor o intermitente = 1; problema moderado frecuente = 2; problema grave, continuo, incapacitante = 3).

Además, se agrega un valor numérico de 1 por cada uno de los siguientes síntomas que deben estar presentes en los últimos 6 meses:

- Cefalea
- Calambres en la parte inferior del abdomen
- Depresión

El rango de calificación de la escala de gravedad de los síntomas varía entre 0 y 12.

El diagnóstico es estable si se cumplen las siguientes tres condiciones:

1. Índice de dolor generalizado ≥ 7 y calificación de la escala de gravedad de síntomas ≥ 5. O un índice de dolor generalizado 4-6 y una escala de gravedad de síntomas ≥ 9.
2. «Dolor generalizado», definido como dolor en al menos cuatro de las cinco áreas descritas. No se incluyen en la definición de dolor generalizado la mandíbula, el tórax o el abdomen.
3. Presencia de los síntomas, al menos, en los 3 últimos meses.

El diagnóstico de fibromialgia es válido con independencia de la existencia de otras enfermedades.

Pronóstico

La fibromialgia no es un diagnóstico dicotómico, sino más bien la progresión de síntomas fastidiosos de dolor, fatiga y trastornos del sueño. Por ende, el pronóstico varía de acuerdo al tipo de población estudiada. Hay pacientes en quienes los síntomas les permiten mantenerse activos. En el otro extremo del espectro están personas con grave dolor y fatiga que las mantienen incapacitadas para laborar.

Tratamiento

Se deben privilegiar la información y las medidas no medicamentosas. Se ha de reafirmar la veracidad del dolor y de los múltiples síntomas disautonómicos. Hay que empoderar al paciente y su familia con información para convertirlos en protagonistas de su propia rehabilitación. La mejoría, en muchos casos, requiere un afrontamiento propositivo a los estresores domésticos y/o laborales. La terapia cognitivo-conductual y la terapia grupal ayudan en este proceso. Es recomendable evitar sustancias estimuladoras como la nicotina o la cafeína. Una dieta preferentemente vegetariana puede aliviar la irritación intestinal que frecuentemente acompaña a la fibromialgia. El ejercicio en el agua y el taichí han mostrado su utilidad.

Existe una variación individual en la respuesta a los medicamentos. Hay que evitar la polifarmacia. La amitriptilina en dosis de 12,5 a 50 mg en la noche puede mejorar el dolor y el insomnio. Algo similar sucede con la ciclobenzaprina en dosis de 10 a 30 mg al día en dosis divididas. Los gabapentinoides (gabapentina y pregabalina) y la duloxetina son otros medicamentos utilizados en la fibromialgia. Los opiáceos están contraindicados.

Bibliografía especial

Martínez-Lavín M. Small fiber neuropathy and fibromyalgia. *The plot thickens! Clin Rheumatol*. 2018;37:3167–3171.

Reyes-Manzano CF, Lerma C, Echeverría JC, Martínez-Lavin M, Martínez-Martínez LA, Infante O, et al. Multifractal analysis reveals decreased non-linearity and stronger anticorrelations in heart period fluctuations of fibromyalgia patients. *Front Physiol*. 2018;66:744–754.

Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Häuser W, Katz RL, et al. 2016 Revision to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;46:319–329.

125

Reumatismos de partes blandas

X. Juanola Roura

Concepto

Los denominados *reumatismos de partes blandas* incluyen diversas enfermedades que asientan en estructuras extraarticulares del aparato locomotor como las bolsas sinoviales, los ligamentos, las fascias y las inserciones tendinosas o ligamentosas en el hueso (entesis). Se caracterizan por dolor persistente, localizado (el paciente lo suele señalar con un solo dedo), que aumenta con determinados movimientos o maniobras exploratorias. En muchas ocasiones existe un antecedente de sobrecarga mecánica de la estructura afecta. La mejoría suele producirse con el cese de las actividades desencadenantes o con tratamientos locales, especialmente con las infiltraciones. La ecografía es muy útil como técnica diagnóstica. Las zonas anatómicas que se comprometen con mayor frecuencia son el hombro, el codo, la mano, la muñeca, la cadera, la rodilla y el pie.

Hombro

El dolor de hombro es una de las consultas más frecuentes en la práctica clínica. Se estima que hasta el 40% de la población padece hombro doloroso en algún momento de su vida.

Anatomía y biomecánica del hombro

El hombro constituye una unidad funcional que está formada por cuatro articulaciones fundamentales: la glenohumeral, la acromioclavicular, la esternoclavicular y la escapulotorácica.

Los principales músculos del hombro son el supraespinoso, el infraespinoso, el redondo menor y el subescapular, que conforman el manguito de los rotadores y se insertan conjuntamente en el troquíter, la porción larga del bíceps y el deltoides. Para cada uno de los movimientos del hombro intervienen diversos músculos (cuadro 125-1).

Cuadro 125-1 Músculos que intervienen en los movimientos del hombro

Abducción: deltoides, supraespinoso
Aducción: pectoral mayor, redondo mayor, dorsal mayor
Antepulsión: deltoides (fascículo anterior), pectoral mayor, bíceps
Retropulsión: deltoides (fascículo posterior), redondo mayor, dorsal mayor, tríceps
Rotación externa: infraespinoso, redondo menor
Rotación interna: subescapular, pectoral mayor, dorsal mayor, redondo mayor

En el diagnóstico de las enfermedades propias del hombro, las características del dolor tendrán gran importancia, pero será la exploración física la que aportará una mayor precisión. La combinación de movimientos activos, pasivos y contra resistencia permitirá establecer el origen del dolor en una gran proporción de casos. La ausencia de alteración funcional y de

signos significativos a la exploración, así como la negatividad en las sucesivas exploraciones complementarias realizadas, debe sugerir la presencia de una causa extrínseca en el origen del dolor (cuadro 125-2).

Cuadro 125-2 Causas de hombro doloroso

Intrínsecas

- Tendones (manguito de los rotadores, bicipital, tendinitis calcificante)
- Bursas (subacromial)
- Cápsula articular (capsulitis retráctil)
- Musculares (miopatías inflamatorias)
- Óseas (osteonecrosis, tumores)
- Articulares (artritis reumatoide, espondiloartropatías, artritis séptica, artrosis)
- Distrofia simpática refleja

Extrínsecas

- Radiculopatías (dermatomas correspondientes a las raíces cervicales 4.ª, 5.ª y 6.ª)
- Síndrome Parsonage-Turner
- Viscerales supradiafragmáticas (cardiopatía isquémica, tumor pulmonar de tipo Pancoast, tromboembolia pulmonar, pleuritis, pericarditis)
- Viscerales infradiafragmáticas (colecistopatías, abscesos, tumores)

Etiopatogenia

Causas intrínsecas

Afección de partes blandas

La mayor parte de los casos de dolor de hombro se deben a alteraciones del sistema formado por tendones, cápsula articular y bolsas serosas:

- *Alteraciones del manguito de los rotadores.* La tendinopatía del manguito de los rotadores constituye una de las principales causas de dolor de hombro, sobre todo a partir de los 50 años, edad a la que se empieza a poner de manifiesto la degeneración del tendón. La degeneración se localiza preferentemente en la porción del manguito correspondiente al supraespinoso. Es frecuente que el dolor se inicie tras un traumatismo o con un movimiento brusco del brazo; de lo contrario el inicio suele ser solapado y progresivo. En la exploración suele ponerse de manifiesto la presencia de un arco doloroso (dolor entre los 60° y los 110° de abducción) que puede acompañarse de sensación de roce o crepitación. La duración del proceso es variable, desde pocos días o semanas hasta años (cronificación). Puede ser recidivante. Con relativa frecuencia aparece, en ambos sexos y a partir de los 50 años, una rotura del manguito. Puede ser parcial o total y también afecta preferentemente al supraespinoso. En este caso el dolor intenso suele aparecer de forma brusca y existe dificultad o imposibilidad, en casos de rotura total, de elevar activamente el brazo con una movilidad pasiva conservada. Una de las principales causas no traumáticas de hombro doloroso es el pinzamiento con tendinopatía del manguito de los rotadores (en inglés, *impingement*). Se produce al pasar el manguito rotador por debajo del espacio comprendido entre el acromion, el ligamento coracoacromial, la coracoides y la articulación acromioclavicular durante el movimiento. La causa del pinzamiento puede deberse tanto a causas intrínsecas del propio tendón, con la consiguiente elevación de la cabeza humeral, como a un problema mecánico producido por una alteración del acromion.
- *Alteraciones del tendón largo del bíceps.* Tanto la tendinopatía como la subluxación o la rotura del tendón producen dolor en la cara anterior del hombro. La afección del tendón bicipital suele asociarse a alteraciones del manguito de los rotadores. La *maniobra de Yergason*, mediante la supinación resistida con el codo flexionado a 90°, ayuda a establecer el diagnóstico.
- *Tendinitis calcificante.* Se produce por depósitos de sales de calcio, principalmente hidroxiapatita. Se desconoce la causa, aunque se ha

atribuido a una degeneración primaria del tendón. Suele predominar en el brazo dominante, pero puede ser bilateral; en ocasiones se asocia a pinzamiento del manguito. El dolor puede ser muy intenso con disrupción del sueño Es más frecuente en mujeres entre los 40 y 50 años. Se ha definido una forma crónica en la que se produce un dolor de intensidad moderada. El tratamiento con AINE constituye la primera medida terapéutica. En casos refractarios, la infiltración de glucocorticoides incluyendo, en ocasiones, la exéresis de la calcificación mediante control ecográfico suele constituir una alternativa eficaz. Sólo en raras ocasiones se precisa la eliminación quirúrgica del depósito de calcio.

- *Bursitis.* Suele estar en relación con una reacción secundaria a otros procesos locales como tendinitis del manguito o tendinitis calcificante. Se han descrito también bursitis infecciosas o asociadas a artritis reumatoide y otros procesos articulares inflamatorios.
- *Capsulitis retráctil.* Se caracteriza por dolor y limitación de todos los movimientos activos y pasivos y se ha atribuido a una retracción fibrosa de la cápsula articular. Es más frecuente en mujeres, sobre todo a partir de los 50 años, y en un 15% de los casos es bilateral. En su evolución natural desaparece antes el dolor que la limitación y la resolución suele observarse antes de los 2 años. La capsulitis retráctil puede aparecer más frecuentemente en el curso de algunas enfermedades como diabetes mellitus, tuberculosis pulmonar, cardiopatía isquémica, trastornos neurológicos o patología previa en la región del hombro.
- *Distrofia simpática refleja (síndrome hombro-mano) (v. cap. 128, Enfermedades óseas).* Es un síndrome caracterizado por dolor y limitación de la movilidad del hombro que se acompaña de dolor, edema y rigidez de la mano homolateral. La piel de la mano suele presentar inicialmente un aspecto brillante y distendido, con los pliegues atenuados, para presentar posteriormente un aspecto atrófico, con aparición de retracciones tendinosas. Suele remitir entre 1 y 2 años con persistencia de algunas alteraciones tróficas de

la mano o limitación del hombro en algunos casos. La presencia de osteopenia radiológica suele ser habitual.

Afección osteoarticular

Aunque la enfermedad articular de naturaleza inflamatoria que más frecuentemente afecta a la articulación glenohumeral es la artritis reumatoide, otros procesos, como el lupus eritematoso sistémico, la espondilitis anquilosante o la condrocalcinosis, pueden comprometer también esta articulación. La aparición brusca de dolor y limitación simétrica de hombros en pacientes de edad avanzada debe hacer sospechar la presencia de una polimialgia reumática. La artritis séptica constituye una causa de omalgia que debe ser considerada en todos los casos de artritis unilateral de hombro. En ocasiones el dolor del hombro puede deberse a la existencia de una osteonecrosis de la cabeza humeral; el antecedente de un traumatismo y de terapia con glucocorticoides a dosis altas debe sugerir, especialmente, esta posibilidad.

La afección de la articulación acromioclavicular constituye también una causa de hombro doloroso. La enfermedad más frecuente es la artrosis, que suele ser fácil de diagnosticar por la deformidad que suele provocar. El dolor suele ponerse de manifiesto en los últimos 40° de abducción y es más frecuente en el brazo dominante.

Causas extrínsecas

Diversas enfermedades viscerales abdominales o torácicas pueden cursar con dolor referido a la región del hombro. Es característica la irradiación del dolor al hombro o al brazo en caso de neumotórax, coronariopatía (con mayor frecuencia en el izquierdo) o colecistopatías (con mayor frecuencia en el derecho). Por lo general, la presencia de síntomas acompañantes ayuda a establecer el diagnóstico; sin embargo, en algunos pueden ser poco aparentes, como por ejemplo en procesos expansivos infradiafragmáticos o abscesos subfrénicos.

Muchos pacientes con artrosis cervical refieren dolor en el hombro que, por lo general, suele ser mal localizado e impreciso. Los dermatomas correspondientes a las raíces cervicales 4.ª, 5.ª y 6.ª inervan la región del hombro, por lo que su afección puede provocar dolor en la zona. La

neuralgia cervicobraquial, la compresión radicular por una hernia discal cervical o el síndrome de Parsonage-Turner son entidades relacionadas con la afección radicular.

Exploraciones complementarias

Tras la anamnesis y la exploración física deberá establecerse una sospecha diagnóstica que en algunos casos habrá que confirmar mediante exploraciones complementarias. La radiografía, que en todos los casos deber ser bilateral, suele dar poca información, con la excepción de los casos de tendinitis calcificante. Debe ser la primera exploración a realizar, dado que permite descartar la presencia de patología ósea o de daño estructural articular. La ecografía constituye una herramienta útil, inocua, cómoda y rápida en manos expertas y que permite el estudio dinámico del hombro. La RM es también una técnica muy fiable y no invasiva que permite establecer alteraciones en estructuras articulares y extraarticulares con gran precisión; la menor disponibilidad y el mayor coste en comparación con la ecografía hacen que su indicación sea más limitada.

Tratamiento

La mayor parte de estos procesos responden bien a la administración de AINE y a la prescripción de reposo relativo. La fisioterapia y el tratamiento rehabilitador serán de gran ayuda en la mayor parte de los pacientes. La aplicación de infiltraciones locales de glucocorticoides puede suponer una medida de gran eficacia. El tratamiento quirúrgico debe reservarse para casos de roturas tendinosas en trabajadores jóvenes y en deportistas que no hayan mejorado con tratamiento conservador.

Codo

Epicondilitis

Suele manifestarse por dolor en la región externa del codo que puede estar referido de forma distal hacia la mano por la zona dorsal del antebrazo. Aparece con mayor frecuencia entre los 40 y 60 años y es más habitual en el brazo dominante. Por lo general, el inicio del dolor es insidioso; en ocasiones, no obstante, aparece justo después de una actividad física relacionada con la sobrecarga de la musculatura. Se denomina también *codo de tenista*, por su aparición en muchos practicantes de este deporte, pero, en la práctica clínica, en la mayor parte de los pacientes no aparece una causa desencadenante. La exploración pone de manifiesto un dolor selectivo a la presión del área correspondiente al epicóndilo que aumenta al realizar maniobras contra resistencia del extensor común de los dedos. Para ello se indicará al paciente que realice una dorsiflexión resistida de la muñeca o una extensión del codo con la muñeca flexionada y la extensión contra resistencia del tercer dedo. La movilidad del codo suele estar conservada, salvo en un pequeño porcentaje de casos en los que existe un cierto grado de pérdida de la extensión. El diagnóstico diferencial incluye la afección articular del codo o la compresión de la rama profunda del nervio radial. El tratamiento requiere reposo, antiinflamatorios y fisioterapia y, en muchos casos, será de utilidad la infiltración local con glucocorticoides. En los casos refractarios puede ser necesario el tratamiento quirúrgico.

Epitrocleítis

Suele manifestarse por dolor en la región interna del codo (zona anatómica correspondiente a la epitróclea) que puede estar referido de forma distal hacia la mano por la parte interna del antebrazo. Es mucho menos frecuente que la epicondilitis. Se denomina también *epicondilitis medial* o *codo del golfista* por su aparición frecuente al realizar esta actividad, aunque en la mayor parte de los casos la causa desencadenante no se relaciona con esta práctica deportiva. La flexión contra resistencia empeora el dolor y la

movilidad del codo está conservada. El tratamiento es básicamente el mismo que el indicado para la epicondilitis.

Bursitis olecraniana

La bolsa sinovial olecraniana puede presentar cambios inflamatorios en relación con microtraumatismos repetidos, infecciones y diversas causas de inflamación sinovial (artritis reumatoide o gota), aunque en muchos casos no se constatan causas desencadenantes. Su instauración suele ser brusca y se acompaña de una abultada tumefacción local y, en muchos casos, de eritema. El tratamiento con AINE y las infiltraciones pueden ser efectivas; debe tratarse también la causa desencadenante. En casos de sospecha de bursitis infecciosa debe instaurarse tratamiento antibiótico tras la realización de cultivos y, en ocasiones, será necesaria la intervención quirúrgica.

Mano y muñeca

Ganglión

Aparece en la zona dorsal de la muñeca como una tumoración, generalmente de pequeño tamaño, circunscrita, redondeada y habitualmente indolora. Suele estar relleno de material mucinoso. La evolución es variable; puede desaparecer espontáneamente.

Enfermedad de Dupuytren

Caracterizada por engrosamiento nodular y contracción de la aponeurosis palmar, junto con una flexión irreductible de los dedos, fundamentalmente 5.° y 4.°. No suele causar dolor. Muchas veces es bilateral y es más frecuente en varones a partir de los 50 años. Su etiología es desconocida, aunque se ha observado una fuerte predisposición familiar. Se ha asociado a enfermedades como enolismo, diabetes mellitus, enfermedad pulmonar crónica, epilepsia, cirrosis hepática y otros trastornos fibrosos localizados (enfermedad de La Peyronie, enfermedad de Ledderhose). El tratamiento conservador suele ser poco efectivo y la intervención quirúrgica puede, en ocasiones, ser resolutiva.

Dedo en resorte

Es la consecuencia de una tendosinovitis estenosante de los tendones flexores de los dedos que interfiere en el deslizamiento libre del tendón dentro de su vaina. Suele observarse un bloqueo de la flexión de las articulaciones interfalángicas, irreductible con la extensión activa del dedo, que se vence con la extensión pasiva, al tiempo que el paciente suele referir un ligero chasquido. En la exploración se palpa el nódulo en el lugar donde se produce el resalte y esta zona suele ser dolorosa. En los casos en los que las infiltraciones de glucocorticoides no mejoren el proceso hay que recurrir a la intervención quirúrgica.

Tendinitis cálcica

Se produce por el depósito de microcristales de hidroxiapatita que provocan una intensa reacción inflamatoria de la sinovial. Las manifestaciones clínicas pueden remedar una crisis gotosa, con un comienzo brusco, una tumefacción local muy intensa y un dolor e incapacidad funcional total. En el estudio radiológico puede apreciarse la existencia de depósitos cálcicos.

Tendosinovitis de De Quervain

Es una inflamación estenosante de la vaina tendinosa común de los músculos abductor largo y extensor corto del pulgar a su paso sobre la apófisis estiloides radial. Es más frecuente en mujeres entre 30 y 50 años y puede relacionarse con movimientos repetidos del tendón. La palpación suele ser dolorosa y el tendón puede estar tumefacto. La maniobra de Finkelstein es positiva y ayuda a diferenciarla de la artrosis de la articulación trapecio-metacarpiana. La inmovilización del primer dedo, los AINE o las infiltraciones suelen resolver el problema. La indicación quirúrgica se reservará para casos muy refractarios.

Cadera

Bursitis trocantérea

Es la causa más común de dolor periarticular de la cadera. El dolor se localiza en la zona lateral de la cadera y aumenta con el decúbito lateral del lado afecto. Puede irradiarse por la cara externa del muslo y se desencadena con la presión de la zona alrededor del trocánter, la abducción activa o la rotación contra resistencia. Es más frecuente en mujeres y aparece a menudo en pacientes con antecedentes de dolor lumbar y en casos de obesidad. El estudio radiológico suele ser normal, aunque en ocasiones pueden observarse pequeñas irregularidades en el trocánter o calcificaciones peritrocantéreas. La ecografía permite la confirmación del diagnóstico. El tratamiento con AINE o la fisioterapia suele ser efectivo, aunque es frecuente que deba recurrirse a las infiltraciones. La intervención quirúrgica puede estar indicada en casos muy seleccionados.

Bursitis del psoas o iliopectínea

La bolsa sinovial se sitúa entre la cápsula coxofemoral y el músculo psoas-ilíaco. Su inflamación provoca dolor en la región inguinal con aparición de una masa palpable que corresponde a un quiste sinovial que diseca hasta el ligamento inguinal. En estos casos deberá hacerse el diagnóstico diferencial con la hernia inguinal. El dolor de esta bursitis empeora con la presión sobre la bolsa, la hiperextensión pasiva de la cadera y la flexión contra resistencia. La ecografía ayuda a confirmar el diagnóstico.

Bursitis isquiática o isquioglútea

La bolsa sinovial separa la tuberosidad isquiática del glúteo mayor. La causa suele ser mecánica y provoca dolor en la propia tuberosidad isquiática que aumenta al sentarse o al realizar una extensión activa o resistida del muslo y puede irradiarse en sentido ascendente.

Cadera en resorte

Algunos pacientes refieren molestias en la zona de la cadera que se asocian a un pequeño ruido y una sensación de crujido palpable. Es más frecuente en pacientes jóvenes y aparece al realizar determinados movimientos de la cadera que ocasionan el cruce de una banda fibrosa ancha del tendón de la *fascia lata* sobre el trocánter mayor. Muchos pacientes pueden reproducir los síntomas al realizar una flexión y rotación interna de la cadera. Los ejercicios dirigidos suelen mejorar los síntomas.

Rodilla

Bursitis prerrotuliana

Suele estar relacionada con microtraumatismos repetidos y aparece con mayor frecuencia en personas que apoyan repetidamente las rodillas en el suelo. El diagnóstico suele ser evidente al observar una tumoración subcutánea bien definida en la cara anterior de la rótula, con aumento de temperatura y derrame en su interior. En los casos crónicos, el tejido puede estar endurecido. Debe descartarse inicialmente un origen infeccioso, aunque en la mayoría de casos suele ser de origen postraumático o relacionado con artritis crónicas o microcristalinas.

Tendinitis de la pata de ganso

Produce dolor en la cara superointerna de la tibia correspondiente a la zona de inserción de los músculos semitendinoso, recto interno y sartorio. Es una complicación frecuente de la artrosis y su tratamiento consiste en AINE e infiltraciones.

Enfermedad de Pellegrini-Stieda

Es la calcificación postraumática dolorosa del ligamento lateral interno de la rodilla. Se estima que se debe a una calcificación de un hematoma previo. El estudio radiológico establece el diagnóstico. El reposo y los AINE suelen ser efectivos.

Pie

Tendinitis aquílea

Es una entesopatía frecuente, caracterizada por dolor, tumefacción y, en ocasiones, crujidos, localizada en la zona distal del tendón de Aquiles, cerca de su inserción en el calcáneo. La flexión dorsal del tobillo aumenta el dolor, que puede estar relacionado con traumatismos repetidos o ser la expresión de artropatías inflamatorias y microcristalinas.

Fascitis plantar

Es la causa más común de talalgia y el dolor se localiza en la superficie inferior del talón. El dolor aparece con el apoyo del pie o con la presión durante la exploración. Puede estar relacionada con alteraciones de la estática del pie pero, sobre todo en pacientes jóvenes, puede corresponder a la manifestación inicial de una espondiloartritis. La radiografía puede evidenciar pequeñas excrecencias óseas del calcáneo en la zona de inserción de la fascia plantar denominadas *espolones calcáneos*.

Bibliografía especial

Micallef J, Pandya J, Low AK. Management of rotator cuff tears in the elderly population. *Maturitas*. 2019;123:9–14.

Spicer PJ, Fain AD, Soliman SB. Ultrasound in Sports Medicine. *Radiol Clin North Am*. 2019;57:649–656.

Wang W, Shi M, Zhou C, Shi Z, Cai X, Lin T, et al. Effectiveness of corticosteroid injections in adhesive capsulitis of shoulder: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(28):e7529.

Weinreb JH, Sheth C, Apostolakos J, McCarthy MB, Barden B, Cote MP, et al. Tendon structure, disease, and imaging. *Muscles Ligaments Tendons J*. 2014;4:66–73.

126

Dolor raquídeo

J. Tornero Molina

Concepto

La cervicalgia de origen musculoesquelético se percibe en la nuca; a veces, si la patología cervical es muy craneal (C1-C3), puede confundirse con una cefalea. La lumbalgia es el dolor localizado en la región lumbar, entre las últimas costillas y las crestas ilíacas (tabla 126-1).

Tabla 126-1

Causas de dolor raquídeo

Grupo nosológico	Región cervical	Región dorsolumbar
Lesiones del sistema nervioso central	Enfermedades vasculares de la médula espinal Síndrome de Arnold-Chiari Siringomielia	
Anomalías congénitas	Síndrome de Klippel-Feil Costilla cervical Bloques vertebrales congénitos	Espina bífida Carillas articulares asimétricas Dismorfogénesis lumbosacra Espondilólisis Estenosis espinal congénita
Traumatismos	Esguinces y fracturas vertebrales	Fracturas vertebrales
Patología del disco intervertebral	Protrusión y hernia discal	Protrusión y hernia discal
Enfermedades degenerativas	Espondilosis cervical Artrosis de interapofisarias cervicales Uncartrosis Hiperostosis anquilosante vertebral Artropatía neuropática: siringomielia	Espondilosis lumbar Artrosis de interapofisarias lumbares Artrosis interespinosa Hiperostosis anquilosante vertebral Artropatía neuropática: tabes dorsal luética

Grupo nosológico	**Región cervical**	**Región dorsolumbar**
Enfermedades inflamatorias	Espondilitis anquilosante Otras espondiloartritis inflamatorias Artritis reumatoide Artritis idiopática juvenil Enfermedad de Still del adulto	Espondilitis anquilosante Espondilitis psoriásica Espondilitis en el síndrome de Reiter Espondilitis enterógena
Enfermedades metabólicas y endocrinas	Osteoporosis Enfermedad de Paget ósea Otras: ocronosis, acromegalia	Osteoporosis Osteomalacia Enfermedad de Paget Ocronosis Acromegalia Osteodistrofia renal
Enfermedades infecciosas	Espondilodiscitis piógenas Espondilodiscitis brucelar Espondilodiscitis tuberculosa	Espondilodiscitis piógena Espondilodiscitis brucelar Espondilodiscitis tuberculosa Quiste hidatídico vertebral
Enfermedades neoplásicas	Tumores extradurales: Benignos: hemangioma, osteoma osteoide, condroma Malignos: metástasis, mieloma, plasmocitoma, enfermedad de Hodgkin, sarcoma Tumores intradurales: Benignos: neurinoma, meningioma Malignos	Tumores extradurales: Benignos: osteoma, osteoblastoma benigno, condroma y osteocondroma, quiste óseo aneurismático, hemangioma Malignos: metástasis, mieloma, plasmocitoma, enfermedad de Hodgkin, cordoma, sarcoma Tumores intradurales: Benignos: neurinoma, meningioma, ependimoma, lipoma, colesteatoma Malignos: glioblastoma del cono, siembras de meduloblastoma o pinealoblastoma

Grupo nosológico	Región cervical	Región dorsolumbar
Dolor referido por enfermedad visceral	Tumor de Pancoast del vértice pulmonar Linfadenitis cervical Infecciones faríngeas Meningitis y meningismos Cardiopatía isquémica Alteraciones esofágicas Aneurisma disecante de aorta torácica Pericarditis Cefalea tensional occipital	Enfermedad gástrica Enfermedad pancreático-biliar Aneurisma de aorta abdominal Hematoma retroperitoneal Tumores retroperitoneales Enfermedad ginecológica Enfermedad urológica
Dolor referido desde otras estructuras articulares	Articulación temporomandibular Articulación esternoclavicular Hombro Síndrome del desfiladero torácico superior Lesiones del plexo braquial Polimialgia reumática	Articulaciones sacroilíacas Cadera
Reumatismos de partes blandas	Bursitis interespinosa Síndrome miofascial cervical Tortícolis Fibromialgia Mialgia de Bornholm (virus de Coxsackie B)	Bursitis interespinosa Síndrome miofascial dorsal o lumbar Fibromialgia Síndrome del músculo piramidal

El dolor cervical se objetiva en el 10%-20% de la población adulta. La artrosis cervical aparece en el 10% de los españoles mayores de 40 años. El 80% de la población presenta un dolor lumbar en algún momento de su vida. La prevalencia de la lumbalgia puntual es del 14,8%, siendo la

probabilidad de haber padecido un episodio en los 6 meses previos del 44,8%; la prevalencia de la lumbalgia crónica es del 7,7%.

El dolor cervical puede ser el resultado de anomalías en partes blandas (músculos, ligamentos, tendones), cuerpos vertebrales, articulaciones discales, interapofisarias o uncovertebrales, con o sin compromiso de raíces nerviosas y/o médula espinal. Las estructuras responsables del dolor lumbar, así como los tipos clínicos del mismo se reseñan en la tabla 126-2.

Tabla 126-2

Estructuras responsables del dolor raquídeo lumbar: correlación clínica

Categoría	Definición	Hallazgos clave	Prueba estándar
Despistaje	Hallazgo de trauma reciente, pruebas especiales, necesidad de consulta urgente	Posible fractura, déficit neurológico progresivo, infección, tumor, etc.	No disponible
Dolor nociceptivo	Dolor por daño tisular (compresión, inflamación)		
Dolor discogénico	Dolor desde *annulus* posterior y cerca de la placa vertebral	Aparece con movimientos repetidos en amplitud de rango de carga Dos o más de los siguientes: pérdida de extensión lumbar, miedo a la reanudación de la carga, aparece con movimientos repetidos	Discografía lumbar
Dolor de sacroilíacas (SI)	Origen en articulaciones SI o en ligamentos de soporte	Dolor en región de SI y > 2 signos positivos de afección de SI	Bloqueo anestésico de SI guiado por radioscopia
Dolor facetario	Origen en articulaciones interapofisarias, incluyendo cápsula articular y hueso subcondral	Tres o más de los siguientes: edad > 50 años, alivio al sentarse, alivio al caminar, comienzo paraespinal, test de extensión-rotación +	Bloqueo anestésico controlado de articulaciones facetarias guiado por fluoroscopia
Dolor miofascial	Origen en músculos, tendones o fascias de la región lumbar	Dolor con la utilización de estos músculos Puntos gatillo +	Ninguno
Dolor neuropático	Dolor originado en estructuras del SNC o SNP		
Radiculopatía compresiva	Dolor por compresión e inflamación de una raíz nerviosa	1. Abolición de ROT en MMII 2. Dolor ↑ en extremidad inferior que en CV 3. Distribución metamérica (tos, estornudo, defecación) 4. Paresia en MMII 5. Distancia dedo-suelo > 25 cm 6. *LANSS score* > 12	1-5: hallazgos clínicos confirmados por RM de columna lumbar 6: opinión de experto
Radiculopatía no compresiva	Dolor por compresión, tracción o inflamación de un nervio periférico	1. *LANSS score* > 12 2. No criterios de radiculopatía compresiva	Opinión de experto
Claudicación neurogénica	Dolor por isquemia/compresión de raíces espinales individuales, cauda equina o médula espinal	1. Edad > 60 años 2. Dolor comienza con actividad de MMII y se alivia con reposo sentado 3. ↑ dolor con bipedestación/extensión 4. Incontinencia urinaria	1-4: opinión de experto 5: ecografía Doppler

		4. Incontinencia urinaria 5. Pulsos arteriales conservados en MMII	
Central	Dolor por lesión/disfunción del SNC	1. Dolor desproporcionado 2. Agravamiento/mejora de los síntomas imprevisible 3. Mala adaptación psicosocial 4. No distribución anatómica	Opinión de experto

LANSS: escala de dolor neuropático de Leeds; MMII: miembros inferiores; ROT: reflejos osteotendinosos; SNC: sistema nervioso central; SNP: sistema nervioso periférico.

Adaptada de Vining R, Potocki E, Seidman M, Morgenthal AP. An evidence-based diagnostic classification system for low back pain. J Can Chiropr Assoc 2013; 57:189-204.

Desde un punto de vista etiológico, existen múltiples procesos que pueden producir dolor raquídeo (v. tabla 126-1) y en muchos casos se detecta un origen multifactorial. La mayoría de las veces (90%) se debe a causas vertebrales y paravertebrales. En el 80% de los casos los hallazgos son inespecíficos; sólo en el 20% de las ocasiones puede determinarse la causa etiológica y la lesión orgánica; de estos entre un 3% y un 5% presentan una patología subyacente grave. Como entidades asociadas al dolor lumbar se deben tener en cuenta el síndrome piriforme, la disfunción de las articulaciones sacroilíacas y el síndrome de Bertolotti (por anomalías en la transición lumbosacra).

Diagnóstico y exploraciones complementarias

Una *anamnesis* minuciosa abarcará el inicio del dolor y su anatomía y distribución. El dolor raquídeo puede ser de diversos tipos y expresarse con diferentes patrones: mecánico, inflamatorio, infeccioso/tumoral, metabólico/fracturario, referido, irradiado con afectación radicular o psicógeno. Se debe indagar sobre posibles complicaciones neurológicas, incluyendo el déficit motor radicular, la claudicación intermitente neurogénica y el síndrome de cauda equina. Entre los factores de riesgo para el desarrollo de cronicidad se incluyen: el tabaco, la obesidad, la edad, el sexo femenino, el trabajo sedentario y también el extenuante tanto por exigencia física como por estrés psicológico, el bajo nivel educativo, la insatisfacción laboral y los trastornos emocionales (somatización, ansiedad, depresión).

Se prestará también una especial atención a la posible aparición de señales de alarma, que obligarían a una intervención rápida: a) dolor en niños y adolescentes o aparición del dolor a una edad avanzada (superior a los 70 años); b) dolor nocturno; c) administración prolongada previa de glucocorticoides sistémicos; d) inmunodeficiencia, fiebre, pérdida de peso o adicción a drogas por vía parenteral; e) pérdida de fuerza/paresia en extremidades, trastornos esfinterianos, claudicación en la marcha, déficit neurológico progresivo; f) espondilitis/artritis, iritis, colitis o uretritis concomitante; g) antecedente de traumatismo, osteoporosis o neoplasia; h) deformidad progresiva; i) soplo/latido abdominal, y j) reactantes de fase aguda elevados, anemia, trombocitosis.

Son características del dolor lumbar inflamatorio por espondiloartropatía las siguientes: a) edad de comienzo inferior a 45 años; b) duración superior a 3 meses; c) localizado de forma difusa en la unión dorsolumbar o en la región lumbar baja; d) comienzo insidioso; e) rigidez matutina mayor de 30 min en la región lumbar; f) obliga a levantarse de la cama en la segunda mitad de la noche y a pasear por la habitación para notar alivio; g) mejora con el ejercicio y empeora con el reposo, y h) excelente respuesta del mismo a los AINE.

La *exploración física* debe comenzar por la inspección de la columna vertebral examinando sus curvaturas, la marcha y la actitud en bipedestación del paciente. Continuaremos palpando las estructuras vertebrales descartando posibles contracturas musculares y evaluando los arcos de movimiento de los distintos segmentos espinales. El examen neurológico (tabla 126-3) incluirá una evaluación de signos radiculares y de motoneurona superior, el estudio de la fuerza y sensibilidad segmentarias, y de los ROT en raíces cervicales y lumbares y el control de esfínteres. Se completará con el examen de los hombros y las caderas.

Tabla 126-3

Evaluación clínica del paciente con dolor raquídeo: síntomas y signos radiculares

Raíz cervical afectada	Distribución del dolor	Distribución del déficit sensitivo	Distribución del déficit motor	Pérdida de reflejos
C5	Cuello hacia cara externa del hombro, parte alta del brazo	Hombro	Deltoides	Bicipital
C6	Parte externa de la extremidad superior hasta el pulgar y el índice	Dedos pulgar e índice	Bíceps, extensores de la muñeca	Estilorradial
C7	Parte central de la extremidad superior hacia los dedos medios	Índice y dedos centrales	Tríceps	Tricipital
C8	Parte medial de la extremidad superior hacia el meñique	Dedos anular y meñique	Músculos de la mano	Ninguno
Raíz del disco	**Alteraciones sensitivas**	**Alteraciones motoras**	**Disminución/abolición de reflejos osteotendinosos**	
L2 (L1-L2)	Ingle, muslo superior anterior y medial	Paresia del psoas ilíaco y los aductores	Disminución del reflejo cremastérico	
L3 (L2-L3)	Zona ventromedial del muslo Cara interna de la rodilla	Paresia del psoas ilíaco, los aductores y el cuádriceps	Disminución del reflejo rotuliano	
L4 (L3-L4)	Zona anterolateral del muslo, cara anterior de la rodilla y cara medial de la pierna hasta el tobillo	Paresia del cuádriceps y el tibial anterior (marcha de talones difícil)	Disminución del reflejo rotuliano	
L5 (L4-L5)	Zona lateral del muslo, cara anterolateral de la pierna, dorso del pie y dedo gordo	Paresia de los peroneos, el extensor largo de los dedos, del dedo gordo y el pedio (marcha de talones difícil)	Abolición del reflejo tibial posterior (si está presente el de la pierna contralateral)	
S1 (L5-S1)	Zona posterior del muslo y pierna. Borde lateral del pie (meñique) y planta externa	Paresia del tríceps sural, el flexor largo de los dedos y del gordo (marcha de puntillas difícil)	Disminución/abolición del reflejo aquíleo	

La *maniobra de Spurling* se usa para detectar compromiso radicular cervical: la mano del explorador comprime la calota craneal hacia abajo con el cuello en posición neutra o rotado hacia el lado afecto e hiperextendido; es positiva si aparece dolor irradiado a la extremidad superior

correspondiente. La *maniobra de Lasègue* estira la raíz ciática con el ascenso de la extremidad inferior con la rodilla en hiperextensión; presenta una alta sensibilidad (92%) para la detección de hernia discal lumbar, según se comprueba en los pacientes en los que esta se demuestra quirúrgicamente. Una parestesia lancinante que aparece con la flexión del cuello se conoce como *signo de Lhermitte* y orienta hacia una compresión de la médula espinal cervical por espondilosis o hernia discal central voluminosa.

Los *signos de Waddell* sugieren ausencia de organicidad y sustrato de simulación o distrés psicológico desencadenante/amplificador del dolor raquídeo. Se incluyen: la reacción exagerada, el dolor superficial, la mejoría de las pruebas de tensión radicular cuando el paciente se distrae, el déficit neurológico inexplicable y/o el dolor que aumenta con la presión sobre la cabeza o al rotar el cuerpo en caderas/hombros.

Dentro de las *pruebas complementarias para el diagnóstico*, las pruebas analíticas (reactantes de fase aguda, fosfatasa alcalina) no son necesarias, salvo que se sospeche fractura vertebral u origen inflamatorio, infeccioso o neoplásico. La indicación precoz de pruebas de imagen en raquialgia inespecífica sin sospecha de compresión radicular, fractura, infección o tumor aporta poco valor al diagnóstico.

La TC se utiliza fundamentalmente en pacientes claustrofóbicos o con contraindicación para la realización de RM. Son indicaciones de la TC las siguientes: a) dolor radicular que no mejora en 6 semanas; b) dolor radicular recidivante e incapacitante; c) síntomas compatibles con claudicación neurogénica, sobre todo en mayores de 70 años, y d) raquialgia mecánica subaguda o crónica con radiografía simple no diagnostica y con sospecha de que la causa sea una alteración estructural (p. ej., estenosis espinal, espondilolistesis, anomalías congénitas).

La RM se solicitaría en: a) sospecha de afectación tumoral; b) sospecha de infección espinal (espondilodiscitis); c) sospecha de fractura a pesar de radiografía negativa (p. ej., fractura por insuficiencia en paciente con osteoporosis); d) raquialgia con ritmo inflamatorio (p. ej., sospecha de espondilitis anquilosante); e) síndrome de cauda equina, déficit neurológico progresivo o grave; f) dolor muy acusado y que progresa en intensidad, y g) raquialgia subaguda o crónica con irradiación radicular con fracaso en el tratamiento.

La solicitud e interpretación clínica de estas dos pruebas debe ser cautelosa, ya que es posible identificar anomalías en las pruebas de imagen de adultos que sean asintomáticas. Además, la magnitud de la lesión orgánica detectada en las pruebas de imagen no siempre se correlaciona con la gravedad de la clínica del paciente. Finalmente, existen hallazgos en la RM de columna vertebral que probablemente no tienen significación clínica; entre estos se incluyen las fisuras anulares, los nódulos de Schmorl y los cambios de tipo Modic.

Tratamiento

Terapias físicas: acupuntura, cinesiterapia, masaje, calor, tracciones vertebrales, manipulación espinal, yoga, ortesis, TENS (estimulación nerviosa transcutánea).

Fármacos: el paracetamol y los AINE constituyen la primera línea de tratamiento. Los opioides débiles, e incluso los fuertes, muestran alguna evidencia en el alivio del dolor y en la mejoría de la función. Los antidepresivos se recomiendan como medicación coadyuvante o para tratar la depresión asociada. Los relajantes musculares, la medicación antiepiléptica útil en el dolor neuropático y los ciclos cortos de glucocorticoides por vía parenteral completan las opciones terapéuticas. Los fármacos biológicos (anti-TNF-α, secukinumab) son de gran ayuda en el dolor inflamatorio.

Tratamiento quirúrgico: el tratamiento quirúrgico urgente se debe realizar en pacientes con sospecha de compresión de la médula espinal o de la cauda equina. También está indicada la valoración quirúrgica preferente en sujetos con déficit neurológico grave o progresivo. Los casos de radiculopatía persistente, con signos clínicos consistentes, que no mejoren después de 4-6 semanas de un tratamiento conservador adecuado también pueden beneficiarse de una evaluación quirúrgica. Los aplastamientos vertebrales por osteoporosis pueden ser tratados con vertebroplastia.

Técnicas intervencionistas de alivio del dolor: infusión intraespinal de fármacos analgésicos, radiofrecuencia con ablación de nervios sensitivos, neuroestimulación central.

Bibliografía especial

Castillo Gallego MC. Dolor raquídeo. In: Tornero J, Blanco FJ, eds. *Tratado de las enfermedades reumáticas de la SER*. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2018:116–123.

Cohen SP, Hooten WM. Advances in the diagnosis and management of neck pain. *BMJ*. 2017;358:j3221.

Golob AL, Wipf JE. Low back pain. *Med Clin North Am*. 2014;98:405–428.

Vining R, Potocki E, Seidman M, Morghental AP. An evidence-based diagnostic classification system for low back pain. *J Can Chiropr Assoc*. 2013;57:189–204.

127

Hiperostosis anquilosante vertebral

J.C. Duró Pujol

Concepto

La hiperostosis anquilosante vertebral (HAV) es una osificación del perirraquis, manguito conjuntivo constituido por el periostio y los ligamentos vertebrales profundo, mediano y común longitudinal anterior (fig. 127-1). Se trata, pues, de una diátesis osificante. En 1950, Forestier y Rotés describieron la HAV como una entidad distinta de la espondilitis anquilosante y de la espondiloartrosis. La diferencia con la espondiloartritis pronto fue aceptada, puesto que la HAV no presenta ningún rasgo inflamatorio, no produce sacroileítis y el HLA-B27 no se detecta con mayor frecuencia que en la población general. Su diferencia con la espondiloartrosis no fue aceptada hasta 1975, cuando Resnick et al. demostraron la gran frecuencia con la que afecta a los ligamentos, los tendones y el periostio de las articulaciones periféricas y de la pelvis y propusieron denominarla *diffuse idiopathic skeletal hiperostosis* (DISH). Su prevalencia es del 6% en mayores de 40 años, del 12% a partir de los 70 años y del 28% en mayores de 80 años. Es dos veces más frecuente en el hombre que en la mujer.

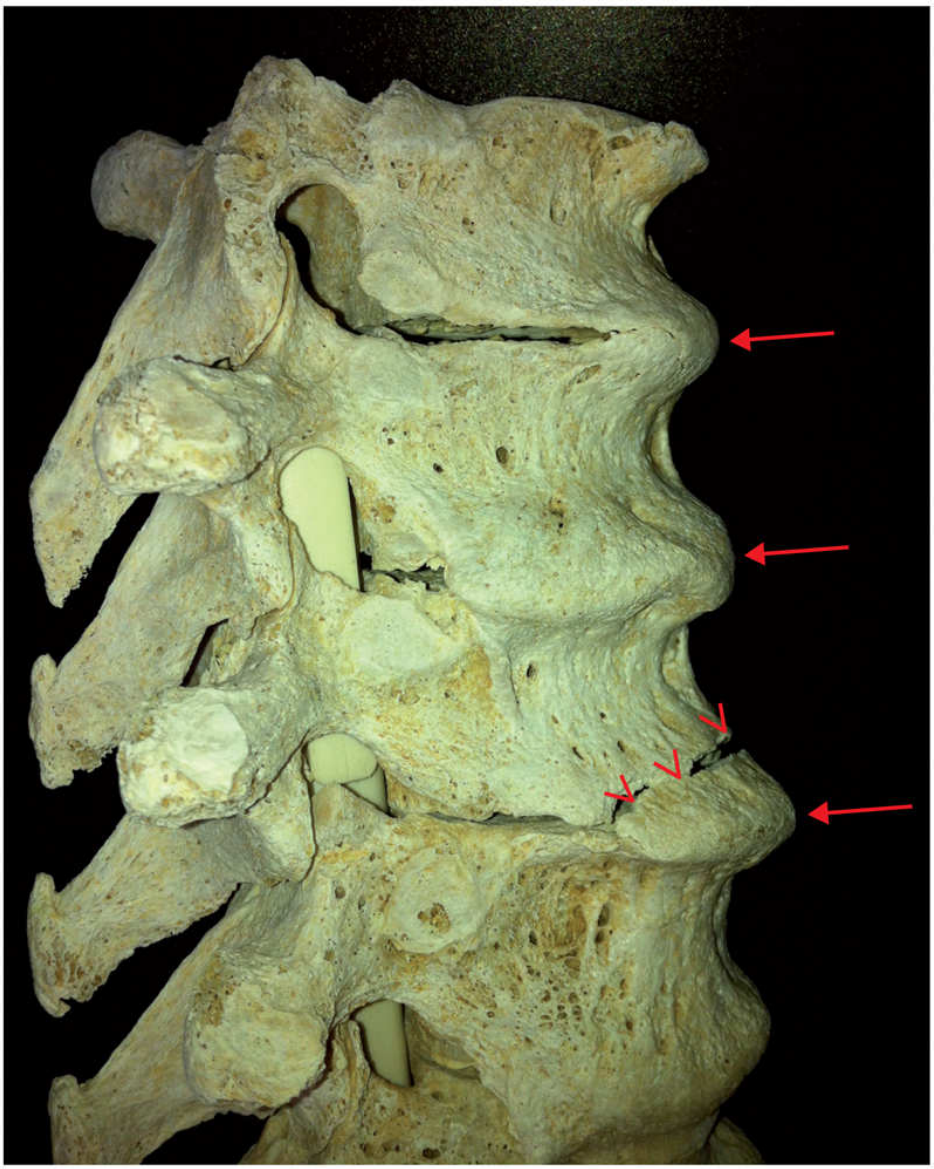


FIGURA 127-1 Pieza anatómica de una columna torácica en proyección de perfil oblicuo; se observan una anquilosis vertebral múltiple por osificación continua del ligamento vertebral común anterior *(flechas)* y una fractura del sindesmofito frente al tercer disco visible *(puntas de flecha)*. El tutor insertado en el conducto vertebral estabiliza el conjunto anatómico.

Etiopatogenia

Un 25%-50% de los casos presentan diabetes o una curva de glicemia patológica. Por otra parte, en series de diabéticos de más de 50 años, se observa la HAV en el 30% de los casos. Con frecuencia los pacientes son propensos a padecer dislipemia, hiperuricemia, obesidad, HTA y síndrome metabólico con mayor riesgo cardiovascular.

Un cuadro de osificaciones ligamentosas análogo al de la HAV es producido por la fluorosis, pero esta cursa con osteosclerois. El tratamiento con retinoides, en dosis superiores a 1 mg/kg/día, produce hiperostosis, predominantemente en la región cervical y en los calcáneos, aunque las proliferaciones óseas son de menor tamaño.

La presencia de antecedentes familiares sugiere la existencia de un factor autosómico dominante. Se ha referido que un polimorfismo del gen COL6A1 codifica la subunidad proteica de la cadena α1 del colágeno tipo VI y se han identificado varios factores de crecimiento óseo tales como el *fibroblast growth factor* (FGF), el *transforming growth factor* (TGF-β) y el *insulin like growth factor* (IGF), todos ellos abundantes en el tejido óseo, lo cual abriría un nuevo campo al estudio de la etiopatogenia de la enfermedad.

Anatomía patológica

Se inicia por una proliferación de los fibroblastos en los que se produce una calcificación, en cuyo seno aparecen islotes de cartílago metaplásico que finalmente se osifica.

Cuadro clínico

Habitualmente la enfermedad constituye un hallazgo radiológico tan espectacular como inocuo. Lo habitual es que la presencia de las imágenes radiológicas sea sobrevalorada por el radiólogo y por el médico que desconoce su naturaleza. La enfermedad se manifiesta en forma de:

1. *Rigidez vertebral*. Habitualmente, se constata una limitación de la movilidad vertebral, que le pasa desapercibida al paciente. En los casos avanzados, el paciente gira todo el tronco para mirar de lado. Cuando se observa una limitación importante de la movilidad de las regiones lumbar o cervical en un anciano que no ha sufrido dolores, se debe a la HAV.
2. *Síndromes de sobrecarga dinámica del segmento móvil* (estructuras blandas que unen dos vértebras contiguas). La HAV en sí misma no es dolorosa, pero los pacientes sufren raquialgias, a veces con radiculitis, con mayor frecuencia que la población general.
3. *Síndromes por ocupación de espacio*. Estos pueden establecerse hacia dentro, en el canal raquídeo, produciendo compresión medular o hacia fuera; en este caso, la víscera afectada sería el esófago e incluso pueden verse afectadas la tráquea o la laringe. El esófago se halla fijado en dos puntos, el cartílago cricoides y el diafragma; el resto del esófago es más movible, por lo que la disfagia asienta sólo en las zonas próximas a los puntos de fijación. La HAV cervical más alta produce disfagia por desplazamiento de la pared de la hipofaringe. La clínica es variable, desde una ligera disfagia que el paciente apenas refiere hasta un cuadro de disfagia progresiva con ronquera, dificultad respiratoria y pérdida de peso que induce la sospecha de una neoplasia de esófago. La disfagia empeora con el cuello en extensión y mejora con el cuello en flexión. En algunos casos será necesaria la endoscopia con todas las precauciones necesarias para no provocar una perforación.
4. *Síndromes mielocompresivos por osificación del ligamento longitudinal posterior y de los ligamentos amarillos*. La osificación

del ligamento longitudinal posterior afecta al 0,7%-2,4% de los pacientes que acuden a consulta por un proceso cervical. Se considera, detrás de los procesos artrósicos, la segunda causa de mielopatías cervicales. Después de los 80 años todos los sujetos con osificación del ligamento cervical longitudinal posterior presentan HAV. Las radiografías dorsales de frente y perfil y la TC permiten distinguir las formaciones cervicales posteriores que pertenecen a la HAV, dato importante para las medidas quirúrgicas a tomar, puesto que basta con la resección de la proliferación ósea compresiva y no es necesaria la osteosíntesis. A nivel dorsal la HAV asentaría con más frecuencia en las estructuras del arco posterior vertebral y los ligamentos amarillos.

Estudio radiológico

Habitualmente la HAV es un simple hallazgo radiológico. Se inicia por calcificaciones en la cara anterior o anterolateral del cuerpo vertebral. Con los años las calcificaciones se extienden y rebasan el cuerpo vertebral, estableciendo una osificación continua que cubre la cara anterior del cuerpo vertebral y del disco. Las osificaciones predominan en la región dorsal media y baja, siendo más características en las radiografías de perfil. Curiosamente en las regiones dorsal baja y lumbar alta, el proceso predomina en el flanco derecho de la columna vertebral, que se atribuye a la presencia de la aorta. La afección del ligamento longitudinal posterior a nivel cervical puede dominar el cuadro radiológico, puesto que en ella este ligamento es de 3 a 4 veces más grueso que en las regiones dorsal y lumbar.

En la región lumbar los puentes son menos frecuentes, pudiendo constituirse grandes formaciones en forma de *llama de bujía* implantadas en la cara anterior del cuerpo vertebral. Lo habitual es que la distribución de las formaciones hiperostósicas no sea uniforme y que se observen zonas en que la osificación suelda dos o más vértebras junto a zonas intactas con espacios discales libres. Las zonas menos afectadas son la columna cervical alta, la dorsal alta y la lumbar baja.

En la pelvis se aprecia aumento de densidad de las crestas ilíacas con periostosis irregular de los bordes ilíacos. Los ligamentos iliolumbares y sacroisquiáticos pueden estar osificados, el extremo inferior de las sacroilíacas puede estar unido por un puente óseo; análoga formación puede aparecer en la parte superior de la sínfisis púbica y la membrana del obturador puede estar parcialmente calcificada.

En las caderas se observa una osificación acetabular, especialmente una proliferación cotiloidea superoexterna, que se distingue de los osteófitos de la artrosis de cadera por su ancha base de implantación y por su forma grosera, como un pegote que se hubiera adherido a la ceja del acetábulo. Otra forma es la implantación inferior e interna. Es importante no establecer el diagnóstico de coxartrosis ante la simple presencia de proliferaciones hiperostósicas en la cadera sin disminución de la interlínea. Antes de proponer una artroplastia de cadera, es obligado solicitar una radiografía

dorsal de frente y perfil para descartar la HAV. Las osificaciones periarticulares que aparecen con frecuencia al año siguiente de la artroplastia son independientes de la técnica quirúrgica y producen anquilosis aguda con tendencia al *flexum*. Pueden prevenirse con la administración de bisfosfonatos o con indometacina. Ninguno de ellos es garantía contra la anquilosis. Son muy frecuentes las calcificaciones en las inserciones tendinosas de ambos trocánteres, en la rótula a nivel de los ángulos anterosuperior y anteroinferior (en oposición al osteófito artrósico que asienta en los ángulos posterosuperior y posteroinferior), en las inserciones del tendón de Aquiles y de la fascia plantar en la cara posterior del calcáneo, causa de talalgia, y en la inserción del tríceps en el olécranon.

Tratamiento

No existe ningún tratamiento preventivo. La mielopatía y la disfagia son susceptibles de ser tratadas mediante abordaje quirúrgico. Las raquialgias se tratan con reposo, 2 o 3 días en cama en las crisis agudas, ortesis de sostén en el segmento afecto y AINE adaptados a la edad del paciente.

Bibliografía especial

Forestier J, Rotés J. Senile ankylosing hiperostosis of the spine. *Ann Rheum Dis*. 1950;9:3231–3330.

Mader R, Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Olivieri I, Pappone N, Verlaan JJ, et al. Extraspinal manifestations of DISH. *Rheumatology*. 2009;48:1478–1481.

Resnick D, Saul SR, Robins JM. Diffuse idiopathic skeletal hiperostosis (DISH): Forestier's disease with extraespinal manifestations. *Radiology*. 1975;115:513–524.

Rotés J. Clinical manifestations of DISH. *Br J Rheumatol*. 1996;35:1193–1196.

128

Enfermedades óseas

J. González Macías

N. Guañabens Gay

J.M. Nolla Solé

L. Arboleya Rodríguez

Generalidades

J. González Macías

Tejido óseo

La estructura de los huesos permite distinguir una corteza externa de tejido compacto, conocida como *hueso cortical*, la cual se continúa en el interior con un tejido de aspecto esponjoso (hueso trabecular), constituido por un entramado de tabiques que se orientan en relación con las líneas de fuerza, siendo más gruesos los que lo hacen paralelamente a ellas. El hueso cortical predomina en los huesos largos de las extremidades (es el único tipo de hueso en las diáfisis) y el trabecular en el esqueleto axial (vértebras y pelvis) y en los extremos de los huesos largos. El hueso compacto representa el 80% de la cantidad total de hueso y el esponjoso el 20% restante. Por su estructura, al primero le corresponde tan sólo el 30% de la superficie ósea.

El hueso está constituido por un tipo especializado de tejido conectivo consistente en una matriz mineralizada y tres tipos de células: *osteoblastos* (OB), *osteocitos* y *osteoclastos* (OC). Los OB pueden encontrarse en situación de reposo o en actividad (para formar hueso). Los OB en situación de reposo son aplanados y forman una cubierta continua en la superficie del tejido óseo, por lo que también se llaman *osteoblastos de superficie o de revestimiento*. Los OB activos son cúbicos y se disponen en las superficies óseas en formación. Los OB son células de estirpe mesenquimatosa, por lo que tienen un origen común con los adipocitos, los fibroblastos y los miocitos. Parte de ellos, tras formar hueso a su alrededor, quedan enterrados en el seno del mismo, para transformarse en osteocitos, de forma estrellada, que se comunican entre sí y con las células de la superficie a través de prolongaciones de su citoplasma. Los osteocitos están capacitados para detectar la carga mecánica y las microlesiones de la matriz. Los OC son células multinucleadas destructoras de hueso y siempre desarrollan su actividad en una superficie ósea (en general interna: trabecular, endocortical o del canal de Havers; menos veces del periostio). Su efecto resortivo se

debe a la producción de hidrogeniones y enzimas proteolíticas, como la catepsina K. Derivan de un precursor común con el de las células monocito-macrofágicas.

La matriz ósea posee componentes orgánicos e inorgánicos. El 95% de la matriz orgánica está constituido por fibras de colágeno de tipo I. El resto corresponde a material amorfo del que forman parte diversas proteínas importantes funcionalmente. Los componentes inorgánicos están fundamentalmente constituidos por fosfato cálcico, depositado como cristales de hidroxiapatita o de manera amorfa en el 99% de la matriz orgánica. El 1% restante no presenta depósitos de sales minerales y recibe el nombre de *osteoide.*

En el hueso cortical, las láminas óseas se disponen en cilindros concéntricos, constituyendo los *sistemas de Havers.* En el hueso trabecular, las láminas presentan una morfología entre plana y semilunar; se disponen paralelamente en paquetes equivalentes a sistemas de Havers abiertos. Ambos sistemas laminares se conocen como *osteonas* o *unidades estructurales óseas.*

El concepto de *calidad ósea* se refiere a aquellos aspectos diferentes de la masa ósea que condicionan la resistencia del hueso. Algunos de ellos guardan relación con la disposición del tejido óseo y se califican de estructurales (macroestructurales, como la geometría, o microestructurales, como la conexión trabecular). Otros están relacionados con el propio tejido óseo (características del colágeno, presencia de microfracturas y otros).

Modelación y remodelación óseas

El hueso está sometido a continuas transformaciones que pueden sistematizarse en dos tipos: *modelación* y *remodelación.*

Modelación

Es el conjunto de modificaciones que experimenta el hueso a lo largo de la vida para mantener sus características morfológicas y adaptarse a las cargas mecánicas a las que está expuesto. Las modificaciones más marcadas ocurren durante el crecimiento. El hueso recién formado, en el cartílago de crecimiento, tiene la anchura de la metáfisis; a medida que los extremos

óseos se separan, la zona metafisaria se transforma en diáfisis —de menor anchura—, para lo cual debe sufrir fenómenos de resorción subperióstica. En cuanto a la diáfisis, experimenta por una parte fenómenos de resorción en su superficie endóstica para permitir el crecimiento de la cavidad medular y, por otra, fenómenos de aposición subperióstica, por los que crece en anchura.

Tras finalizar el crecimiento se mantiene un ligero grado de formación perióstica de forma fisiológica. Según las necesidades mecánicas, así como por la acción de los fármacos osteoformadores, también pueden producirse fenómenos de modelación en el endostio y las superficies trabeculares.

En la remodelación ósea (v. más adelante) la formación ósea se desarrolla a continuación de la resorción, en el mismo sitio en que ha tenido lugar esta (lo que se conoce como *acoplamiento*). En la modelación, en cambio, la formación ocurre en superficies no resorbidas previamente.

Remodelación

Constituye el proceso en virtud del cual el hueso se renueva continuamente. Su finalidad es evitar la acumulación de lesiones de fatiga y, además, contribuye a la adaptación del mismo a las necesidades mecánicas de cada momento. Se lleva a cabo mediante la acción sucesiva de OC y OB en un punto concreto de una superficie ósea *(acoplamiento)* (fig. 128-1). El hueso recién formado se deposita por capas, inicialmente sin mineralizar *(osteoide)*. La mineralización tiene lugar tras un tiempo de *maduración* de unos 10 días de promedio. También se realiza por capas, según el mismo orden que la aposición ósea. La zona de transición entre el hueso mineralizado y el que no lo está constituye el «frente de mineralización», que posee la característica de tener apetencia por las tetraciclinas.

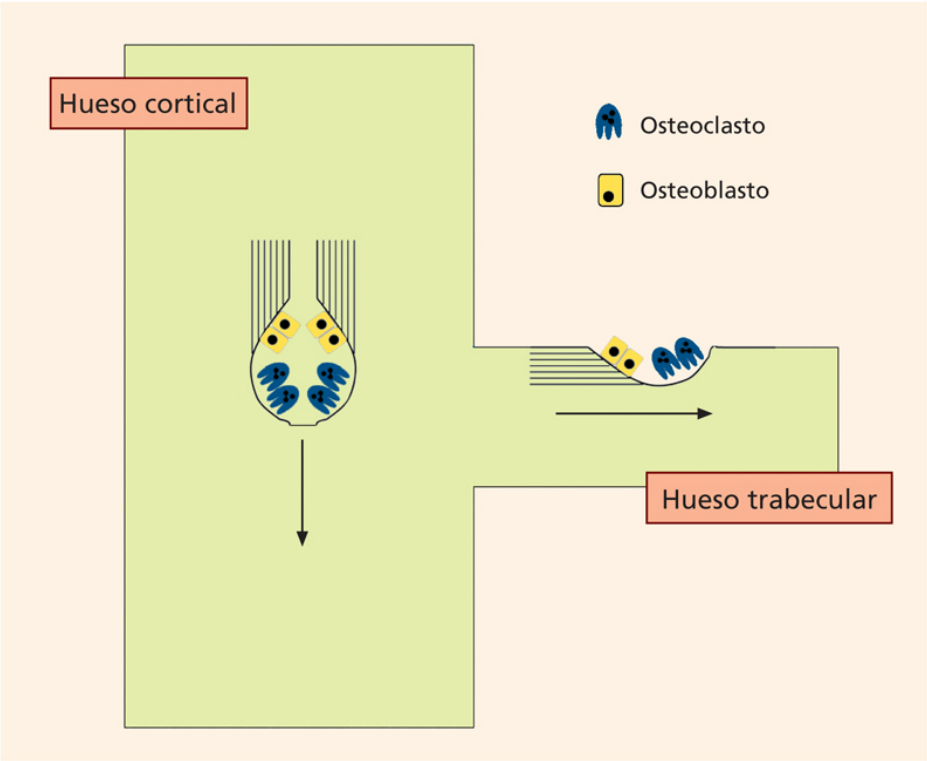


FIGURA 128-1 Remodelación ósea. Se representan dos unidades de remodelación ósea, una en el hueso cortical (vertical) y otra en el trabecular (horizontal). Las *flechas* indican la dirección en que se desplazan. Delante van los osteoclastos (multinucleados), que destruyen hueso, y detrás los osteoblastos (con un único núcleo), que lo forman. Las unidades trabeculares avanzan por la superficie mientras labran una especie de surco, en general zigzagueante. Las del hueso cortical, en el seno del mismo (aunque inician su acción en la superficie del canal de Havers), labran un túnel de disposición rectilínea y paralela al eje del hueso. Ello proporciona la impresión de que la unidad trabecular es, desde el punto de vista espacial, una mitad de la cortical. En la figura no se representa la membrana celular que cubre las unidades de remodelación y que es una continuación de la capa de osteoblastos que recubre la superficie ósea.

El conjunto de OC y OB que, de manera coordinada, actúan en un lugar concreto de una superficie ósea para su renovación recibe el nombre de *unidad de remodelación ósea* (BRU). El nuevo segmento de tejido óseo resultante de dicha actuación es la *unidad estructural ósea*, referida anteriormente. En el hueso cortical, los OC actúan en la superficie interna del sistema de Havers, labrando una cavidad tuneliforme paralela a su eje; el resultado de la actuación posterior de los OB es el paquete de láminas

cilíndricas concéntricas que constituye un sistema de Havers nuevo. En cambio, en el hueso trabecular los OC actúan en la superficie y labran cavidades de tipo lacunar *(lagunas de Howship)*.

Durante cada ciclo de remodelación se produce una pérdida temporal de masa ósea, en tanto que el hueso destruido por los OC es repuesto por los OB. El conjunto de hueso que, en un momento determinado, falta del esqueleto por estar en fase de renovación se denomina *espacio en remodelación* (o *perdido transitoriamente*). En condiciones normales viene a suponer en el hueso trabecular un 5% de su volumen; en condiciones patológicas puede alcanzar hasta un 20%. Aunque transitoriamente, el hueco producido por los OC en la BRU adelgaza y sobrecarga mecánicamente la trabécula en ese punto, que por ello se califica de *concentrador de tensión*.

Recambio y balance óseos

Se conoce por *recambio (turnover) óseo* el volumen de hueso renovado por unidad de tiempo. Las variaciones en el recambio óseo, aunque pueden deberse a modificaciones en la actuación de los OC y los OB, se deben principalmente a cambios en el número de BRU. El recambio óseo es más intenso en el hueso trabecular que en el cortical.

Se denomina *balance óseo* a la diferencia entre el volumen de hueso formado y el resorbido en cada BRU. Si la cantidad de hueso destruido y la formada son equivalentes, el balance será de cero y la masa ósea no variará. Si se forma menos hueso del que se destruye, el balance óseo resulta negativo, lo que determina pérdida de masa ósea. La máxima masa ósea se alcanza entre los 20 y 40 años. A partir de esta edad, el balance óseo de cada unidad, que hasta entonces era cero, se hace negativo (se calcula que en un 3%). El resultado es el desarrollo de una pérdida progresiva de masa ósea (por término medio, 0,6%-0,7% del esqueleto al año).

Cuando coincide una situación de balance óseo negativo con una de aumento de recambio, las pérdidas óseas totales se incrementan, ya que aumenta el número de unidades que pierden hueso. La pérdida por balance negativo no es transitoria, sino definitiva. En la mujer tras la menopausia se produce una pérdida rápida de hueso (3% anual), suma de las pérdidas por aumento del número de BRU (debido a la depleción de estrógenos) y, por

tanto, del espacio en remodelación, y de las pérdidas por balance negativo. Tras 5-10 años el número de BRU se estabiliza y las pérdidas se enlentecen, aunque continúan.

Regulación de la remodelación y el recambio óseos

En la regulación de la remodelación ósea interviene un elevado número de factores, tanto locales como generales. La existencia de algunos de ellos sólo se intuye, sin que lleguemos a conocerlos.

Factores locales

Se piensa que, cuando una unidad de tejido óseo debe ser renovada, dicha necesidad es detectada por los osteocitos, los cuales envían diversas señales a la superficie ósea. Algunas de ellas (VEGF, *vascular endotelial growth factor*) atraen capilares y, con ellos, precursores de los OC. Otras (RANKL o *ligando del receptor RANK*) estimulan (en unión con el factor estimulador de colonias monocíticas o F-MCS) estos precursores para que maduren y lleven a cabo su función. El RANKL es producido por células del estroma de la médula ósea, por células osteoblásticas inmaduras y, sobre todo, por los osteocitos. Una vez destruida la cantidad adecuada, los OC son inhibidos por varios factores. Uno de ellos es la *osteoprotegerina* (OPG), una sustancia producida por células de estirpe osteoblástica, incluidos los osteocitos; la OPG tiene una gran afinidad por el RANKL, al que se une para impedirle actuar sobre el RANK. Otro factor que inhibe los OC es el *TGF-β*, que está depositado en el hueso y es liberado del mismo cuando es destruido. Una vez finalizada la resorción ósea, comienza la formación de hueso nuevo, para lo que debe estimularse la actividad osteoformadora de los OB. A ello contribuyen algunas de las sustancias liberadas del hueso durante su resorción, como el mismo *TGF-β*, así como otras producidas por los propios OC *(proteínas Wnt y proteínas morfogenéticas del hueso o BMP)*. La intervención de estas sustancias justifica el acoplamiento entre OC y OB previamente descrito. Una vez iniciada la actividad osteoblástica, es mantenida por diversos factores locales, entre los que destacan las mismas proteínas *Wnt* y las BMP producidas por diversos tipos celulares.

Cuando los OB han formado la cantidad de hueso prevista, reciben señales inhibidoras, con lo que finaliza la formación ósea. Se cree que la principal señal inhibidora es la *esclerostina*, sustancia producida por los osteocitos que inhibe la actuación de las proteínas *Wnt*. El conocimiento de estas sustancias es importante porque el tratamiento de diversas enfermedades óseas se basa en su modificación.

En los últimos años se insiste en que las unidades de remodelación se encuentran cubiertas por una membrana celular *(canopy)*, que se continúa con los osteoblastos de superficie del tejido óseo, lo que configura un espacio cerrado que facilita el contacto de los factores locales referidos con las células, así como el de estas entre sí.

Al margen de las sustancias referidas, existen otros factores locales reguladores de la remodelación, producidos por células del microambiente óseo, entre los que destacan las llamadas *citocinas inflamatorias* (IL-1, TNF, IL-6), que estimulan a los OC y, por tanto, la resorción ósea. Su actuación sobre los OC puede ser directa o indirecta, a través de células de estirpe osteoblástica, en las que modifican la relación RANKL/OPG.

Factores generales

Los factores generales son de carácter hormonal y, entre ellos, deben citarse en primer lugar las llamadas *hormonas calciotropas* (PTH, vitamina D, calcitonina). La calcitonina actúa directamente sobre los OC, a los que inhibe. La PTH y la vitamina D aumentan la actividad osteoclástica actuando a través de células de linaje osteoblástico, en las que aumentan la relación RANKL/OPG. Pese a ello, el efecto final de la vitamina D es inhibir los OC, ya que tanto por aumentar la absorción intestinal de calcio como por actuar directamente sobre las células paratiroideas reducen la secreción de PTH.

Otras hormonas con importante repercusión esquelética son los estrógenos y los glucocorticoides. Los estrógenos actúan de forma compleja. Por una parte, pueden inhibir los OC al actuar directamente sobre ellos. Por otra parte, lo hacen también indirectamente, a través de los OB, en los que disminuyen la relación RANKL/OPG. Además, actúan a través de los linfocitos T, que también producen RANKL y citocinas. Los estrógenos intervienen no sólo en la homeostasis esquelética femenina, sino

también en la masculina, en la que de hecho son más importantes que los andrógenos. Se cree que el mecanismo de acción de estos es similar al de los estrógenos.

Los glucocorticoides actúan sobre los OB con un doble efecto: inhibición de su actividad osteoformadora y aumento de la relación RANKL/OPG, con lo que indirectamente estimulan a los OC. Este segundo efecto es, sin embargo, transitorio.

Como se ha señalado, los linfocitos T producen sustancias que actúan sobre el esqueleto. El efecto global unas veces es protector y otras perjudicial. En relación con lo segundo, debe recordarse la pérdida de hueso que acompaña a la artritis reumatoide.

Entre los factores reguladores de la remodelación deben recordarse, finalmente, los de carácter mecánico, que son detectados por los osteocitos. La carga mecánica da lugar a un aumento de masa ósea (mediante una inhibición de la esclerostina y el RANKL), y su falta, a la pérdida de la misma (mediante su aumento).

La remodelación no tiene sólo como finalidad el mantenimiento del esqueleto en condiciones mecánicas adecuadas, sino también la regulación de la calcemia (al resorber hueso, sale calcio a la sangre). Lo primero significa que, cuando aparece una alteración en un lugar concreto del esqueleto (p. ej., una microfractura), debe generarse una BRU en el mismo que renueve la zona en que asienta dicha alteración. Este tipo de remodelación se califica de *dirigida.* La segunda finalidad implica la aparición de BRU en lugares del esqueleto que no sufren alteraciones estructurales, lo que se califica de remodelación *no dirigida.* Los mecanismos de regulación son, en el primer caso, predominantemente locales y, en el segundo, generales.

Regulación de la modelación ósea

Es peor conocida que la de la remodelación. El principal factor estimulador de la formación por modelación es la sobrecarga mecánica. La formación por modelación que ocurre en el periostio a lo largo de la vida es estimulada por la testosterona, pero inhibida por los estrógenos (de ahí el mayor grosor de los huesos del varón). También la estimulan la GH, el IGF-1, las proteínas Wnt y la PTH.

Osteopatías metabólicas

Concepto

Las osteopatías metabólicas son consecuencia de un trastorno de la modelación o de la remodelación. Las alteraciones de la modelación suelen manifestarse cuando la enfermedad está presente desde la infancia (aunque no siempre es así). El resultado puede ser la ausencia de resorción subperióstica metafisaria, con deformidad del hueso en matraz de Erlenmeyer, o la ausencia de resorción en el endostio, con estrechez de la cavidad medular y aumento del grosor cortical *(osteopetrosis).* Otras veces hay un aumento de la formación ósea que, si se da en el periostio, puede producir deformidades y comprimir nervios, por ejemplo, en la *esclerosteosis,* por falta de esclerostina.

Desde el punto de vista de las enfermedades del adulto, interesan más los trastornos de la remodelación, que puede alterarse de diversas formas:

- *Balance negativo de las BRU.* La pérdida ósea resultante puede dar lugar al desarrollo de *osteoporosis.*
- *Aumento del número de BRU.* Si las BRU están en balance negativo, el aumento de su número (aumento del recambio) incrementa las pérdidas óseas y facilita también el desarrollo de la *osteoporosis.*
- *Falta de mineralización del hueso recién formado.* El resultado es la *osteomalacia.*
- *Pérdida del acoplamiento.* Supone que a la destrucción ósea en algunos lugares no se siga la formación de hueso, lo que acaba por determinar la aparición de zonas líticas (p. ej., *osteítis fibrosa quística, lesiones del mieloma*).
- *Balance positivo de las BRU.* Determina un aumento de la masa ósea, como ocurre en la esclerosteosis, antes citada a propósito de un aumento de la formación perióstica.
- *Remodelación acelerada y caótica.* Da lugar a un hueso de trabeculación anormal, como ocurre en la enfermedad de Paget.

Cuadro clínico

Las principales manifestaciones de las osteopatías metabólicas son el dolor, las deformidades y las fracturas. El *dolor* varía mucho en sus características según el trastorno que lo produce. Como regla general puede decirse que es agudo cuando se debe a una fractura (aplastamiento vertebral) y sordo cuando se debe a la alteración ósea propiamente dicha (osteomalacia, enfermedad de Paget).

Las *deformidades* varían también según el tipo de trastorno. En unas ocasiones se deben a un crecimiento óseo excesivo y en otras a que el hueso es más blando de lo normal. También pueden producirse deformidades por la existencia de fracturas (p. ej., cifosis en las fracturas vertebrales).

Las *fracturas* son consecuencia de un aumento de la fragilidad ósea. Las causas del aumento de fragilidad son diversas: disminución de la masa ósea total o de la mineralizada; alteraciones de la arquitectura o, en general, de la calidad del hueso; pérdida focal de sustancia ósea. Las alteraciones de la calidad explican que en algunas situaciones de aumento patológico de masa ósea haya, paradójicamente, un incremento de la fragilidad. Ocasionalmente se pueden observar las denominadas *fracturas por insuficiencia*, resultado de la exposición a una sobrecarga repetida de un hueso anormal. En ellas no hay desplazamiento de los extremos óseos, que simplemente se ven separados en la radiografía por una línea radiotransparente en la cortical del hueso. En el caso concreto de los trastornos de la mineralización revisten la forma conocida como *líneas de Looser-Milkman.* Estas lesiones se califican también como *seudofracturas*.

Es también posible, e incluso frecuente, la ausencia absoluta de manifestaciones.

Exploraciones complementarias

Análisis bioquímicos de sangre

Los parámetros que habitualmente se valoran en las osteopatías metabólicas son el *calcio*, el *fosfato* y los *marcadores del recambio óseo.* De estos el más fácil de determinar es la *fosfatasa alcalina.* En la tabla 128-1 se señala su comportamiento en los trastornos más típicos.

Tabla 128-1

Calcemia, fosforemia y fosfatasa alcalina sérica en diversas enfermedades óseas metabólicas

	Calcemia	Fosforemia	Fosfatasa alcalina sérica
Osteoporosis	N	N	N
Osteomalacia	↓	↓	↑
Osteítis fibrosa quística	↑	↓	↑
Enfermedad de Paget	N	N	↑

La calcemia normal oscila entre 8,5 y 10,5 mg/dL (2,1 y 2,6 mmol/L). Dado que una proporción grande (alrededor del 40%) del calcio sérico está unida a las proteínas —fundamentalmente a la albúmina—, las modificaciones en la concentración de estas determinan cambios paralelos en la calcemia total. A fin de que estos no se interpreten como debidos a modificaciones en el calcio iónico, se aconseja aplicar un índice corrector, que consiste en sumar o restar 0,8 mg de calcio por cada g/dL que la albúmina sea menor o mayor, respectivamente, de 4 g/dL (0,2 mmol de calcio por cada 10 g/L que la albúmina sea menor o mayor de 40 g/L). La concentración de fosfato oscila en condiciones normales entre 2,5 y 5 mg/dL (0,7 y 1,15 mmol/L). La fosfatasa alcalina sérica total es en un 50% de origen hepático y en un 50% de origen óseo. Su determinación es, por tanto, relativamente inespecífica. Su elevación debe sugerir un origen óseo si la gammaglutamil-transpeptidasa (GGT) es normal.

Los marcadores del recambio óseo son sustancias que indican la actividad formativa o resortiva del hueso. La fosfatasa alcalina es un marcador de formación. Es poco sensible, por lo que sólo es útil cuando las modificaciones del recambio son muy intensas (enfermedad de Paget). En las demás ocasiones (osteoporosis) se utilizan otros marcadores. El número de los que están disponibles es relativamente alto, lo que en gran parte se debe a que a lo largo del tiempo se han buscado marcadores nuevos, ante las limitaciones de los previamente existentes. En este momento, probablemente los marcadores de mayor interés son *P1NP (propéptido aminoterminal del procolágeno de tipo I)* como marcador de formación y *β-CTX (telopéptido carboxiterminal del colágeno de tipo I)* como marcador de destrucción, ambos en la forma determinada en sangre. Próximo al β-

CTX, y de significado similar, es el *NTX* (telopéptido aminoterminal del colágeno de tipo I).

Análisis de orina

El límite superior de la normalidad de la calciuria es de 4 mg/kg de peso y día (0,1 mmol/kg de peso y día) para una persona con dieta libre (sin restricción cálcica). El límite inferior es más difícil de establecer, pero probablemente un buen punto de referencia sea el de 100 mg/día (2,5 mmol/día). Con frecuencia, la calciuria se expresa en relación con la creatinuria. En este caso, los límites de la normalidad son aún más difíciles de señalar, pero probablemente sea útil recordar las cifras de 0,21 y 0,10 mg de calcio/mg de creatinina para los límites superior e inferior, respectivamente (0,6 y 0,3 moles de calcio/mol de creatinina). La calciuria de 24 h es un índice de absorción intestinal de calcio.

Análisis hormonales

De las denominadas *hormonas calciotropas*, la determinada con más frecuencia es la 25(OH)D, que se considera exponente de la dotación del organismo en vitamina D y que, por tanto, tiene interés en situaciones como la osteomalacia y la osteoporosis. Le sigue en frecuencia la determinación de PTH, útil sobre todo en el estudio de las hiper- y las hipocalcemias, pero potencialmente también en el de la osteoporosis. La determinación de calcitonina no aporta información útil para el diagnóstico; la de $1,25(OH)_2D$, sólo excepcionalmente.

Técnicas de imagen

Exploración radiológica convencional. Pone de manifiesto deformidades, fracturas, lesiones con aumentos o disminuciones de densidad y anomalías del patrón estructural.

Gammagrafía ósea. Su interés fundamental estriba en el estudio de enfermedades óseas con lesiones localizadas en las que existe un aumento de la actividad osteoblástica, ya que este parece ser el fenómeno responsable de la captación de la sustancia marcada con el isótopo (habitualmente, un bisfosfonato marcado con ^{99m}Tc). La sensibilidad del método para este tipo de lesiones es incluso mayor que la de la radiología

convencional. También en las zonas hipervascularizadas se observa hipercaptación. La enfermedad de Paget y las metástasis óseas son enfermedades en cuyo estudio está indicada la práctica de una gammagrafía ósea. Capta también las seudofracturas (a veces sin detectarse radiológicamente), las lesiones de osteomielitis, alteraciones como la distrofia simpática refleja y la osteonecrosis. No suele captar las lesiones óseas del mieloma.

Densitometría ósea y TBS. Se describen en el apartado Osteoporosis.

Biopsia ósea. Para el estudio de las enfermedades metabólicas óseas, la biopsia debe realizarse en la cresta ilíaca (salvo que únicamente existan lesiones focales aisladas, en tal caso debe efectuarse en estas). Se utiliza un trocar con el que se atraviesa el hueso en dirección perpendicular a su cara externa. Se obtiene así un cilindro óseo que consta de un segmento central de hueso esponjoso limitado en sus extremos por las corticales externa e interna del ilíaco. El estudio suele centrarse en el hueso trabecular. La muestra debe procesarse sin descalcificar, a fin de poder valorar el osteoide.

Cuando la biopsia se efectúa con fines diagnósticos convencionales, basta un estudio cualitativo. Si se pretende valorar la remodelación ósea, se procede a un estudio cuantitativo, denominado *histomorfometría ósea*, que permite calcular diversos volúmenes (cortical, trabecular, de osteoide), superficies (en resorción, de osteoide) y grosores (del osteoide). Además, facilita la realización de estudios dinámicos mediante la administración de tetraciclinas en dos tandas separadas por un intervalo, en general, de 2 semanas. Dado que las tetraciclinas son captadas por el frente de mineralización y emiten fluorescencia con la luz ultravioleta, dibujan en el hueso dos líneas separadas entre sí. De la relación entre la distancia entre las mismas y el tiempo transcurrido entre la administración de las dos tandas pueden deducirse varios parámetros: la velocidad a la que avanza el frente de mineralización, el tiempo transcurrido desde que el osteoide se deposita hasta que se mineraliza, el volumen de hueso formado por unidad de superficie ósea en la unidad de tiempo y la frecuencia de activación, que es la probabilidad de que una zona concreta entre en remodelación en 1 año.

Tratamiento

El tratamiento de las osteopatías metabólicas presenta características específicas en cada una de las enfermedades y se aborda en profundidad en los apartados correspondientes.

Bibliografía especial

Burr DB, Allen MR. Basic and applied bone biology. London: Elsevier-Academic Press; 2014.

Eastell R, Szulc P. Use of bone turnover markers in postmenopausal osteoporosis. Lancet Diabetes Endocrinol 2017;5:908-23.

Xiao W, Li S, Pacios S, Wang Y, Graves DT. Bone Remodeling Under Pathological Conditions. Front Oral Biol 2016;18:17-27.

Xiao W, Wang Y, Pacios S, Li S, Graves DT. Cellular and Molecular Aspects of Bone Remodeling. Front Oral Biol 2016;18:9-16.

Osteoporosis

J. González Macías

Concepto

La osteoporosis se caracteriza por un aumento de la fragilidad esquelética con tendencia al desarrollo de fracturas, debido a una disminución de la masa ósea y a una alteración de la calidad del hueso. La disminución de la masa ósea se establece en el hueso trabecular a base de un adelgazamiento o desaparición de las trabéculas, y en el cortical, por un adelgazamiento e incremento de la porosidad. La alteración de la calidad es peor conocida. Abarca dos aspectos: modificaciones en el propio tejido óseo y alteraciones estructurales que acompañan a la pérdida de masa ósea, como disminución de la conexión entre las trabéculas. Por tanto, hay cierta superposición entre los conceptos de disminución de la masa ósea y alteración de su calidad. La disminución de la masa ósea y las alteraciones de su calidad son asintomáticas. La osteoporosis sólo determina manifestaciones cuando se producen fracturas.

Epidemiología

Osteoporosis y fracturas

En EE. UU. se ha calculado que el riesgo de que una mujer blanca de 50 años padezca en el resto de su vida una fractura vertebral es ligeramente superior al 15% y el de que padezca cualquier fractura osteoporótica de en torno a un 40%. En los países mediterráneos la frecuencia de la fractura osteoporótica es algo inferior a la americana, al menos por lo que se refiere a la fractura de cadera. En los varones, el riesgo de fractura parece situarse en un tercio del de las mujeres.

La incidencia de fracturas osteoporóticas aumenta con la edad (disminución de la masa ósea, aumento en la incidencia de caídas, alteración de la calidad ósea). En la fractura de cadera, el aumento es exponencial a partir de los 70-75 años; en la vertebral, a partir de los 65. El

porcentaje de mujeres posmenopáusicas que, con independencia de haber sufrido fracturas, tiene valores de densidad ósea en rango osteoporótico oscila entre el 15% y el 30%, según la medición se realice en un único lugar o en varios.

Factores de riesgo

Factores de riesgo relacionados con el hueso

Los factores de riesgo de la osteoporosis son muy numerosos, pero no todos se asocian a la enfermedad con la misma fuerza. Pueden referirse a la disminución de la masa ósea, al desarrollo de fracturas o a ambos. Los principales son el sexo femenino y la edad (la osteoporosis es más frecuente en mujeres y en el último tercio de la vida). La asociación de la osteoporosis con el sexo femenino se debe en parte a la adquisición de una menor masa ósea durante el desarrollo y en parte a la pérdida de esta tras la menopausia, por la depleción de estrógenos. La menopausia se asocia con mayor intensidad a la osteoporosis cuando es precoz (< 40 años), sobre todo si es quirúrgica. Cualquier situación de déficit de hormonas sexuales (hipogonadismo) es un factor de riesgo de osteoporosis en ambos sexos. Otros factores de riesgo importantes son el antecedente personal o familiar (padres) de fractura osteoporótica y un índice de masa corporal (IMC) bajo ($\leq$ 19 kg/m^2). La asociación familiar indica la importancia de la herencia. La asociación con el IMC bajo se debe a varios hechos: por una parte, la delgadez constitucional suele cursar con un desarrollo esquelético pobre y, por otra, un tejido adiposo escaso da lugar a falta de producción de estrógenos y a otros fenómenos que guardan relación con la masa ósea.

Existen también factores de riesgo de carácter dietético vinculados al estilo de vida, como el sedentarismo, el tabaquismo y el exceso de ingesta alcohólica. La dieta (calcio) y la falta de exposición al sol, con el consiguiente déficit de vitamina D, es probable que guarden relación con la osteoporosis, aunque no se ha demostrado fehacientemente. Un amplio grupo de factores de riesgo tiene que ver con el padecimiento de diversas enfermedades y el seguimiento de diversos tratamientos (cuadro 128-1).

Cuadro 128-1 Clasificación de la osteoporosis

Osteoporosis primarias

- Involutiva
  - Posmenopáusica (tipo I)
  - Senil (tipo II)
- Idiopática
  - Juvenil (adolescencia)
  - Del adulto joven

Osteoporosis secundarias

- Endocrinas
  - Hipertiroidismo
  - Hiperparatiroidismo
  - Hipercortisolismo
  - Hipogonadismo
- Hematológicas
  - Mieloma
  - Leucemia
- Genéticas
  - Osteogénesis imperfecta
  - Homocistinuria
- Fármacos
  - Glucocorticoides
  - Antiestrógenos y antiandrógenos
- Inmovilización (general o local)
- Artritis reumatoide
- Otras

Factores de riesgo extraóseos

Se asocian al desarrollo de fracturas por favorecer las caídas o las sobrecargas mecánicas. Las caídas pueden guardar relación con el propio enfermo (mala visión, trastornos de la marcha) o con su entorno (alfombras, casas mal iluminadas, escaleras inadecuadas). Cargar con peso es un claro ejemplo de sobrecarga mecánica para la columna.

Factores de riesgo del índice FRAX

El índice FRAX es una herramienta de evaluación de riesgo de fractura osteoporótica en rápida difusión por el mundo, que proporciona unas cifras en virtud de las cuales se puede decidir si un paciente determinado debe recibir tratamiento o no, y también si se le debe o no realizar un estudio densitométrico. La versión española no está bien validada, por lo que su utilización en España no es aconsejable. No obstante, merece la pena conocer qué factores de riesgo incluye: edad, sexo, IMC, antecedentes personales de fractura osteoporótica, antecedentes de fractura de cadera en los padres, ser fumador, ingerir más de tres bebidas alcohólicas al día, seguir tratamiento con glucocorticoides y padecer artritis reumatoide. Incluye también la densidad mineral ósea (DMO) si se dispone de ella. Si no se dispone de ella, incluye en su lugar bajo el término de «osteoporosis secundaria» cualquiera de las siguientes situaciones: diabetes tipo I, osteogénesis imperfecta, hipertiroidismo, hipogonadismo o menopausia < 45 años, malnutrición crónica, o malabsorción y hepatopatía crónica.

Etiología

La osteoporosis es una enfermedad multifactorial, a cuyo desarrollo contribuyen numerosos factores genéticos (herencia poligénica) y ambientales. En general, su número es alto y la contribución de cada uno de ellos pequeña. En menos ocasiones el número es escaso, incluso uno único, pero contribuye con más intensidad. En este último caso hablamos de osteoporosis secundaria (el ejemplo más claro lo constituye la osteoporosis por glucocorticoides); en el primero se habla de osteoporosis primaria. El efecto de la edad y el sexo se incluyen dentro de esta última (v. cuadro 128-1). En relación con ello, en la osteoporosis primaria algunos autores distinguen una forma posmenopáusica (en la que desempeña el papel principal la depleción estrogénica) y una forma senil (en la que la edad es el principal protagonista). La forma senil es propia de edades superiores a los 65-70 años en ambos sexos, y su fractura más típica es la de cadera. La forma posmenopáusica es propia de mujeres de entre 50 y 70 años, y su fractura más típica es la vertebral. La osteoporosis posmenopáusica y la senil en conjunto constituyen la osteoporosis involutiva. Las osteoporosis

primarias en que no intervienen la menopausia ni el envejecimiento se califican de idiopáticas, dentro de las que se distinguen una forma juvenil (12-14 años) y otra del adulto joven (premenopáusica en la mujer y menos de 50 años en el varón) (v. cuadro 128-1).

La masa ósea que posee una persona en un momento determinado de su vida es la diferencia entre la que alcanzó al final del desarrollo y la pérdida después. En relación con ello, debe tenerse en cuenta que, de los numerosos factores que intervienen en la determinación de la masa ósea, unos lo hacen fundamentalmente sobre el desarrollo óseo y otros sobre las pérdidas sufridas posteriormente.

Patogenia

Las manifestaciones de la osteoporosis son las ocasionadas por las fracturas. Merece la pena, por ello, distinguir dos apartados: patogenia de la osteoporosis propiamente dicha y patogenia de las fracturas.

Patogenia de la osteoporosis

El hueso está en constante renovación merced a la acción de las *unidades de remodelación*, que están constituidas por osteoclastos (OC) y osteoblastos (OB), los primeros de los cuales destruyen minúsculas cantidades de hueso que reponen los segundos. Para que la masa ósea no disminuya, la cantidad de hueso formada por los OB debe ser igual a la destruida por los OC. Cuando es menor, se produce un *balance negativo.* Sin balance negativo no hay disminución de masa ósea. En todas las personas se establece desde la cuarta década de la vida un cierto grado de balance óseo negativo, en relación con una disminución en la función osteoblástica.

Un segundo factor patogénico es el *incremento del recambio óseo*, terminología con que se designa un aumento en la actividad y, sobre todo, en el número de las unidades de remodelación. Dicho aumento potencia las pérdidas óseas cuando las unidades se encuentran en balance negativo.

Las consecuencias de estas pérdidas óseas son distintas en el hueso trabecular y en el cortical. En el primero, las trabéculas llegan a perforarse e incluso a desaparecer, con lo que la conectividad trabecular (y la resistencia) disminuye; además, en las trabéculas conservadas, las

cavidades labradas por los OC suponen la creación de puntos de debilidad («concentradores de tensión»). Respecto al hueso cortical, en su superficie interna (endostio) posee unidades de remodelación similares a las del hueso trabecular (superficiales), cuyo balance negativo supone un adelgazamiento cortical. Por otra parte, en la profundidad de la cortical se encuentran los sistemas de Havers, cuya renovación, cuando se encuentran en balance negativo, se traduce en la sustitución de los sistemas antiguos por otros con un menor número de láminas (lo que describimos como un *aumento de porosidad*). La depleción de estrógenos propia de la menopausia es la causa más típica de aumento del recambio. Parece que también la senectud se acompaña de un fenómeno similar, en el que se ha implicado al sistema vitamina D/PTH. Con el envejecimiento se establece una disminución en la síntesis del $1,25(OH)_2D$ en el riñón y en el filtrado glomerular, con elevación de la PTH, que estimula los OC. Se considera que el aumento de recambio producido en la posmenopausia afecta fundamentalmente al hueso trabecular, mientras que el propio del envejecimiento repercutiría también sobre el cortical. Lo primero predispone a la fractura vertebral y lo segundo a la de cadera. A la pérdida de masa ósea propia del envejecimiento pueden colaborar otros mecanismos, como un descenso de IGF-I y un aumento del estrés oxidativo.

Muchos de los fenómenos comentados hasta ahora son comunes a la mayoría de las personas. Sin embargo, sólo algunas desarrollan osteoporosis. Ello se debe a que tanto el valor máximo de masa ósea alcanzado al final del desarrollo como la repercusión de la menopausia y la del envejecimiento pueden variar en su intensidad de unos individuos a otros. Por otra parte, la coexistencia de factores concomitantes, por definición, es distinta en unas y otras personas.

Patogenia de las fracturas

Las fracturas son el resultado de la interacción entre la resistencia ósea y la sobrecarga mecánica a que se somete el esqueleto. En el caso de la osteoporosis, aquella está disminuida y, por tanto, esta no precisa ser tan intensa como en condiciones normales (por ello se habla con frecuencia de *fracturas patológicas* o *por fragilidad*). La sobrecarga mecánica reviste con frecuencia la forma de una caída «simple» (desde la posición de

bipedestación con los pies a la altura del suelo). El 95% de las fracturas de cadera se ve precedido por una caída de este tipo. Las caídas aumentan con la edad y son más frecuentes en las mujeres. Un 50% se asocia a disfunciones orgánicas y el otro 50% a factores ambientales. En las fracturas vertebrales no existen necesariamente antecedentes de caídas, sino que la sobrecarga mecánica suele ser de otro tipo (p. ej., flexión forzada, levantamiento de peso). En dos tercios de los casos se desarrollan de forma aparentemente espontánea.

No todas las personas con un mismo valor de masa ósea presentan la misma incidencia de fracturas. Diversos factores determinan esta variabilidad: diferencias en aspectos cualitativos (geometría ósea, características del colágeno, etc.); diferencias en el grosor de las partes blandas, que suponen un almohadillado para el hueso que recubren y al que protegen de los efectos de los traumatismos; diferencias en la tendencia a las caídas.

Cuadro clínico

Desde el punto de vista clínico, cabe distinguir tres grandes síndromes: síndrome de aplastamiento vertebral, fracturas periféricas y osteoporosis sin fracturas.

Síndrome de aplastamiento vertebral

La fractura vertebral osteoporótica no siempre produce dolor, teniendo más posibilidades de provocarlo cuanto más intensa sea. Se calcula que lo produce en un tercio de los casos. Es de instauración aguda y localizado en la línea media. Suele ser muy intenso las primeras 2 semanas, para después remitir lentamente a lo largo de las 4-6 siguientes. Se exacerba con el movimiento y tiende a irradiarse por la metámera correspondiente, por un fenómeno de dolor referido. En las fracturas vertebrales osteoporóticas prácticamente nunca se producen compresiones neurológicas (ni radiculares ni medulares). En la exploración, la palpación sobre la columna es dolorosa y los músculos paraespinales están contracturados. El paciente presenta un aspecto rígido, antiálgico. Encuentra alivio con el decúbito, aunque incluso en esta posición presenta dolor si se mueve.

En ocasiones los pacientes refieren, independientemente del anterior, un dolor de espalda crónico, sordo, peor localizado, que también aumenta con los movimientos y disminuye con el reposo. Ocurre principalmente cuando las fracturas vertebrales son múltiples y se debe a que ello desestabiliza la columna, dando lugar a contractura de los músculos paravertebrales, tensión ligamentosa y pérdida del alineamiento de las articulaciones interapofisarias, con desarrollo de seudoespondilolistesis.

La afección de las vértebras dorsales suele ser en cuña (pérdida de altura de la parte anterior), lo que incrementa la cifosis dorsal. Merece la pena recordar que en la osteoporosis no se afectan las primeras vértebras torácicas (por encima de T4) ni las cervicales.

La afección de las vértebras lumbares suele comprender la parte central de la vértebra o todo el cuerpo vertebral y determina una aproximación de las costillas a la pelvis, con pérdida de altura del abdomen, el cual, para mantener su volumen, se abomba (prominencia abdominal). Las últimas costillas pueden llegar a rozar con las crestas ilíacas, lo que puede producir dolor, sobre todo al sentarse *(síndrome de fricción iliocostal).* Desaparece el talle de la cintura y aparecen unos pliegues horizontales en la parte alta del abdomen.

La pérdida de altura de las vértebras da lugar a una disminución de la talla. Los cambios determinados por las fracturas vertebrales en la disposición de las vértebras pueden alterar la estática de la columna, lo que dificulta el mantenimiento del equilibrio y la marcha, e incluso facilita las caídas.

El *síndrome de aplastamiento vertebral* es más frecuente en la mujer que en el varón (de tres a cuatro veces más), por ser característico de la osteoporosis posmenopáusica. Ocasionalmente, las mismas formas de osteoporosis que dan lugar al síndrome de aplastamiento vertebral afectan a otras estructuras axiales. Así, a veces se desarrollan fracturas de las ramas pubianas, de difícil visualización radiológica, que se traducen en dolor inguinal. En la osteoporosis por hipercortisolismo son típicas, además, las fracturas costales.

Fracturas de extremidades

Las tres principales son la de cadera, la de húmero y la de radio distal. Aquí prácticamente sólo se mencionarán, por concernir sobre todo al terreno de la traumatología. Cursan con dolor, deformidad e impotencia funcional. La fractura de cadera es la de mayor transcendencia, por acompañarse de una alta mortalidad (alrededor de un 20% el primer año) e incapacitación (muchos pacientes no vuelven a andar). La mortalidad es mayor en el varón.

Osteoporosis sin fractura

Gran parte de la historia natural de la osteoporosis transcurre antes de que se desarrollen las fracturas. Durante esta fase la enfermedad es asintomática. Esto no significa que se trate de una enfermedad irrelevante, ya que la disminución de la masa ósea implica un aumento del riesgo de fractura: su disminución en 1 desviación estándar multiplica el riesgo de fractura por 2 aproximadamente, cifra de un orden similar a la que relaciona la HTA o la hipercolesterolemia con el ictus o el infarto de miocardio.

Exploraciones complementarias

Pruebas de laboratorio

En la osteoporosis primaria, la calcemia y la fosfatemia son normales. La calciuria con frecuencia es también normal, pero no resulta excepcional encontrar cifras bajas, que indican una ingestión o una absorción intestinal de calcio deficientes. La fosfatasa alcalina es igualmente normal. Los valores de otros marcadores del recambio óseo pueden encontrarse elevados en un porcentaje variable de casos. Los marcadores más recomendables son el CTX (marcador de destrucción) y el P1NP (marcador de formación). Las concentraciones séricas de 25(OH)D y 1,25$(OH)_2$D tienden a disminuir con la edad y con frecuencia se encuentran reducidos en pacientes ancianos con osteoporosis. Con la PTH ocurre lo contrario: tiende a aumentar con la edad y, frecuentemente, está elevada en pacientes con osteoporosis senil.

Una calcemia elevada obliga a pensar en formas secundarias de osteoporosis (hiperparatiroidismo, mieloma). Una calciuria elevada debe recordar que con frecuencia la hipercalciuria, por razones poco claras, se asocia a osteoporosis.

Exploración radiológica

La valoración del grado de radiotransparencia tiene poco interés en el abordaje de la osteoporosis, por ser poco sensible (sólo aumenta con disminuciones de masa ósea de un 30%-40%) y escasamente reproducible (varía con el grosor de las partes blandas y con la técnica radiológica —intensidad y voltaje—).

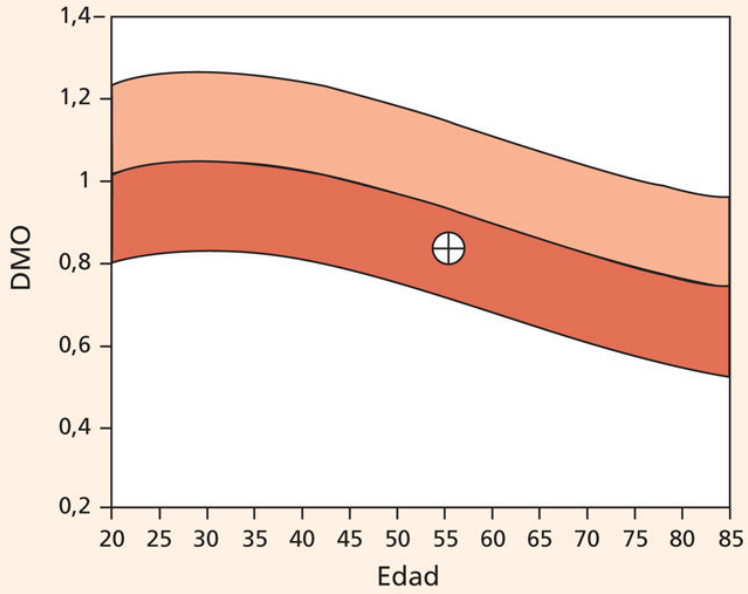
En las vértebras son cambios propios de la osteoporosis una disminución de la visibilidad de las trabéculas horizontales con aumento de la correspondiente a las verticales *(vértebra en lluvia) y* el refuerzo de los platillos (que, junto con la menor densidad del cuerpo vertebral, determina la imagen denominada *vértebra vacía*). En los huesos tubulares puede observarse una cortical anormalmente delgada.

No obstante, la principal aplicación de la radiología en el estudio de la osteoporosis se refiere a la detección de fracturas. La de los huesos largos suele ser evidente y no merece comentario. En cuanto a las vertebrales, se han sistematizado en tres tipos: acuñamiento (disminución de la altura de la porción anterior de la vértebra), biconcavidad (disminución de la altura de la porción central) y aplastamiento completo (disminución de la altura en toda su extensión). Como ya se ha dicho, la deformidad en cuña es más propia de las vértebras intermedias de la región dorsal, y la biconcavidad (vértebra *de pez* o *en diábolo*), de las lumbares. En este caso, dada la morfología que adoptan los espacios intervertebrales, se habla de *abombamiento* de los mismos. El aplastamiento completo está más en relación con la intensidad del trastorno que con la localización de la vértebra. Para hablar de fractura vertebral se requiere que la pérdida de altura sobrepase unos valores mínimos, que suelen situarse en torno al 20%-25% (grado I de Genant). Disminuciones del 25%-40% se califican de grado II, y superiores al 40%, de grado III. La afección vertebral de la columna osteoporótica es heterogénea, de manera que vértebras contiguas suelen tener grados de afección muy distintos. Las deformidades vertebrales osteoporóticas se deben estudiar en proyección lateral. En ella se ve que el perfil de los platillos en las vértebras fracturadas es quebrado (pero sin lisis cortical, que es propia de procesos metastásicos o infecciosos) y con tendencia a presentar, incluso en las vértebras en cuña, una depresión

central (una silueta rectilínea y sin quebradura sugiere otro proceso como, por ejemplo, la deformidad por espondiloartrosis).

Densitometría

A falta de procedimientos que midan la resistencia del hueso, en el estudio de la osteoporosis se recurre a determinar la densidad mineral ósea o DMO *(densitometría).* Las técnicas disponibles se basan en la absorción de radiaciones ionizantes por el hueso (al disminuir la masa ósea, lo hace también la cantidad absorbida). La más difundida utiliza rayos X, valora la densidad en columna y cadera y se conoce como DXA. También puede valorarla en el radio distal. Los resultados (fig. 128-2) pueden expresarse en términos absolutos (gr/cm^2), pero, dado que su interpretación es un poco engorrosa, se utiliza más el denominado *índice T,* que es la diferencia entre la densidad ósea del enfermo y la media de las personas jóvenes, cuantificada en desviaciones estándar (DE). A veces se utiliza el *índice Z,* que es la diferencia entre la densidad ósea del enfermo y la media de las personas de la misma edad y sexo, de nuevo en DE (fig. 128-3). La densitometría se complementa a veces con el TBS *(trabecular bone score),* una técnica que proporciona un índice de la microarquitectura trabecular a expensas de la propia DXA. Hay, además, técnicas de TC, pero son más caras y radian más. La utilidad de los ultrasonidos no está bien establecida.



Región	Área (cm^2)	DMO (g)	DMO (g/cm^2)	Índice T	Índice Z
L1	13,55	11,5	0,849	–1,3	–0,3
L2	14,14	12,01	0,848	–1,6	–0,6
L3	16,09	13,23	0,823	–2,4	–1,3
L4	14,8	12,03	0,813	–2,3	–1,1
Total	**58,61**	**48,78**	**0,832**	**–2**	**–0,9**

FIGURA 128-2 Forma en que el densitómetro proporciona los resultados. En la *parte superior* se dibuja la curva de evolución normal de la masa ósea. La línea central, que separa la banda naranja oscura de la clara, representa los valores medios propios de cada edad (corresponde, por tanto, a un índice Z de 0). Las bandas oscura y clara tienen una anchura de 2 DE, por lo que la línea que marca el borde superior de aquella y el inferior de esta corresponden a unos índices Z de +2 y –2, respectivamente. La *cruz* señala el lugar en que se sitúa la persona estudiada. La *parte inferior* de la figura recoge los valores de densidad correspondientes a las diferentes vértebras lumbares y a su media. Dichos valores, además de expresarse en términos absolutos, se expresan en DE (índices T y Z) y en porcentaje respecto a la media normal. DMO: densidad mineral ósea.

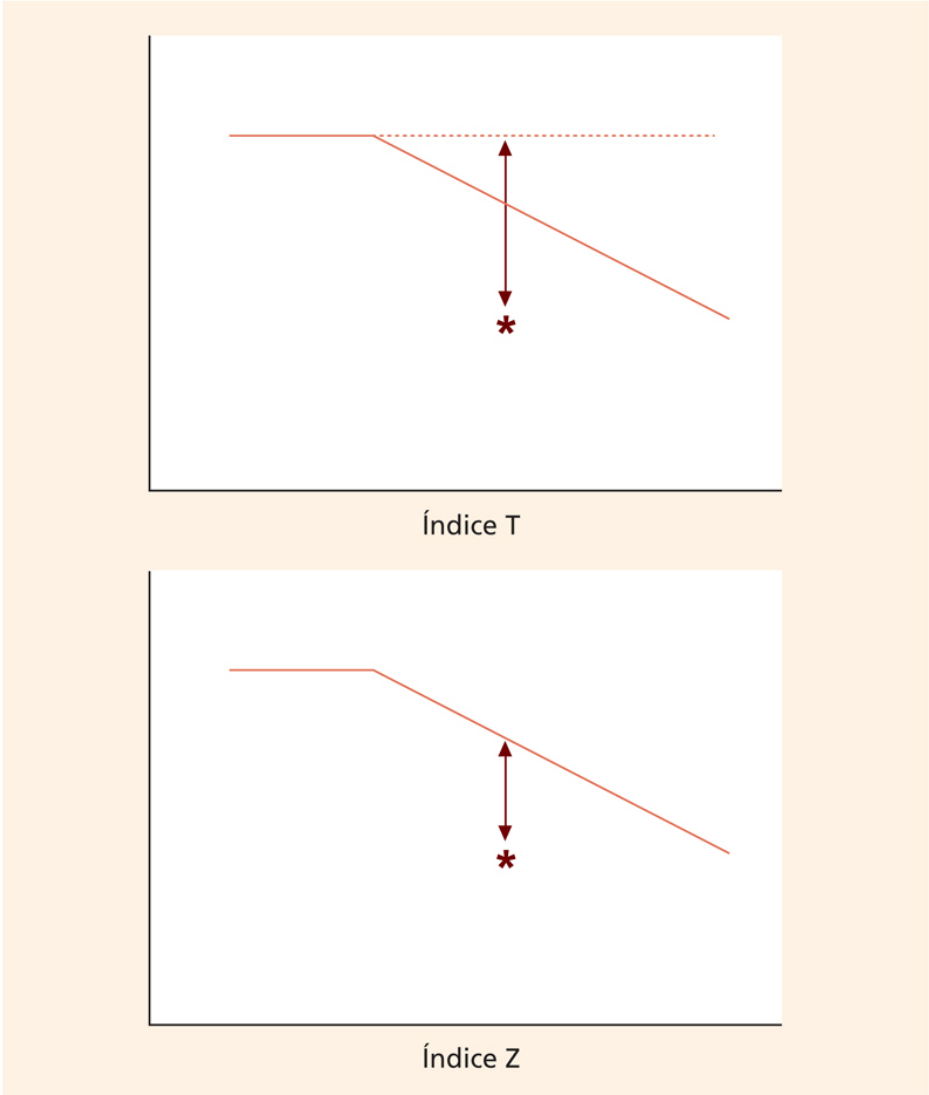


FIGURA 128-3 Representación esquemática de los índices T y Z (v. explicación en el texto).

Gammagrafía ósea

Encuentra su principal aplicación en el diagnóstico de las fracturas que son difícilmente visibles radiológicamente (p. ej., fracturas por insuficiencia en las ramas del pubis).

Biopsia ósea

No tiene interés en el diagnóstico o control evolutivo de la osteoporosis, salvo cuando conviene descartar una osteomalacia.

Diagnóstico

Diagnóstico positivo

Para el diagnóstico de osteoporosis se utilizan dos tipos de criterios: uno densitométrico y uno clínico. De acuerdo con el primero se diagnostica osteoporosis a las personas con una DMO inferior a la de la media de las personas jóvenes del mismo sexo en 2,5 DE (es decir, < –2,5 T) medida en columna lumbar, cuello de fémur, la denominada cadera total o el radio distal. La OMS ha propuesto también utilizar el término *osteopenia* para referirse a las situaciones correspondientes a valores de densidad ósea entre –1 y –2,5 T, y el de *osteoporosis establecida*, para aquellas situaciones en que la osteoporosis (densidad igual o menor de –2,5 T) se acompañe de fractura. Este último término no suele utilizarse.

De acuerdo con el criterio clínico se diagnostica osteoporosis a las personas con fracturas desarrolladas en ausencia de otro motivo que las justifique (traumatismo de cierta intensidad, otras alteraciones óseas). Debe dudarse de la naturaleza osteoporótica de una fractura cuando se acompaña de alguno de los siguientes hechos:

- *Datos clínicos.* Presencia de fiebre, de signos de compresión neurológica o de dolor que no cede con el reposo o incluso aumenta por la noche.
- *Datos analíticos.* Presencia de anemia, VSG elevada, hipercalcemia o fosfatasa alcalina alta (orientan a metástasis).
- *Datos radiológicos.* Existencia de lisis cortical, lesión de los pedículos *(vértebra tuerta)*, localización de la fractura por encima de D4, afección intensa de una vértebra aislada con buena conservación del resto de la columna. Ante la duda, debe realizarse una TC o una RM. No deben confundirse las deformidades vertebrales por fractura osteoporótica con las debidas a la enfermedad de Scheuermann ni con los ligeros acuñamientos torácicos que puede determinar la artrosis vertebral.

Diagnóstico diferencial

La osteoporosis puede plantear el diagnóstico diferencial con la osteomalacia, en que, además de poder existir fracturas vertebrales, los valores densitométricos son también bajos. En la osteomalacia, la fosfatasa alcalina está elevada y suele haber hipocalcemia e hipofosfatemia, aunque discretas. Para efectuar el diagnóstico diferencial puede ser preciso realizar una biopsia ósea, que muestra el aumento de grosor del osteoide en la osteomalacia.

Diagnóstico etiológico

La anamnesis es de gran ayuda en la orientación del diagnóstico etiológico (edad, antecedentes de distintos tratamientos y enfermedades). Antes de aceptar el diagnóstico de osteoporosis primaria deben descartarse sistemáticamente las formas secundarias tratables más frecuentes —hipertiroidismo (T_4 libre y TSH) y mieloma (proteinograma)—. En los varones debe descartarse además un hipogonadismo mediante determinación de la testosterona. Si el paciente es obeso (cosa rara en la osteoporosis), y más aún si es joven o hipertenso, debe descartarse también un hipercortisolismo. Si hay hipercalcemia, deben valorarse un hiperparatiroidismo y un mieloma. En su caso debe descartarse una celiaquía. En presencia de fracturas vertebrales, debe descartarse un origen no osteoporótico de la forma comentada anteriormente.

Sospecha diagnóstica. Indicaciones para la realización de densitometría

La sospecha de osteoporosis debe plantearse en dos situaciones: cuando se observan manifestaciones clínicas propias de la enfermedad y si se detectan factores de riesgo de la misma.

Las manifestaciones derivan de la presencia de fracturas. Ante su sospecha debe realizarse una radiografía. Aunque la presencia de fractura por fragilidad permita efectuar el diagnóstico de osteoporosis, es recomendable realizar una densitometría para poderla comparar en estudios posteriores.

Los factores de riesgo son muy numerosos y no todos justifican la realización de una densitometría, sin que exista una estrategia bien definida para su uso con esta finalidad. En general se acepta su indicación en la

menopausia precoz, el hipogonadismo (incluido el tratamiento con antiandrógenos) y el tratamiento con glucocorticoides durante más de 3 meses; también en otras enfermedades y tratamientos que se asocian fuertemente con osteoporosis (p. ej., hiperparatiroidismo, hipercortisolismo, malabsorción). En EE. UU. se aconseja, además, en las mujeres de más de 65 años y en los varones de más de 70.

Estudio aconsejable en el paciente con osteoporosis

- *Análisis.* Se considera recomendable realizar un hemograma con VSG, perfil bioquímico (calcio con albúmina, fósforo, fosfatasa alcalina, función renal, función hepática), hormonas tiroideas (TSH) y proteinograma, que en la osteoporosis primaria deben ser normales, por lo que su alteración debe hacer pensar en otros procesos, como las formas secundarias de la enfermedad, procesos tumorales u osteomalacia. En el varón deben medirse la testosterona y las hormonas gonadotropas. Hoy se considera que los pacientes con osteoporosis deben contar también con una determinación de 25(OH)D. Probablemente es recomendable determinar al menos un marcador de resorción (CTX) para valorar el efecto de los tratamientos antirresortivos. Se discute si debe determinarse la PTH de forma sistemática. En caso de sospecha de síndrome de Cushing o celiaquía, deben realizarse las pruebas correspondientes.
- *Densitometría.* Es útil no sólo para la confirmación diagnóstica, sino para conocer la gravedad de la enfermedad y la valoración de su evolución.
- *Radiografía lateral de columna.* Es aconsejable incluso en ausencia de dolor de espalda para identificar posibles fracturas asintomáticas.

Pronóstico

La tendencia espontánea de la enfermedad es a empeorar, ya que con el envejecimiento se pierde masa ósea. En los pacientes que ya han desarrollado fracturas es difícil saber si estas se repetirán, pero debe tenerse

en cuenta que su presencia aumenta el riesgo de nuevas fracturas de dos a cuatro veces —o más si son múltiples—, sobre todo en los 12-24 meses siguientes al desarrollo de la fractura previa.

El pronóstico en cuanto a la supervivencia depende de diversos factores. En primer lugar, las fracturas pueden aumentar la mortalidad por sí mismas, fundamentalmente en el caso de las fracturas de cadera, que con frecuencia se complican con procesos respiratorios y cardíacos. Además, la simple disminución de la masa ósea también se asocia con un aumento de la mortalidad, sin que se sepan exactamente las razones. Algunos lo han interpretado en el sentido de que la osteoporosis es un marcador de mala salud.

Tratamiento

Tratamiento de la osteoporosis

Fármacos

Los fármacos de que se dispone para el tratamiento de la osteoporosis son los *bisfosfonatos*, el *denosumab*, el *ranelato de estroncio, la calcitonina*, los *estrógenos*, los *moduladores selectivos de los receptores de los estrógenos* (SERM), la *PTH* y el *calcio* y la *vitamina D* (o sus metabolitos). En Europa no se ha aprobado la *abaloparatida* (similar a la teriparatida), pero parece que pronto se aprobará el *romosozumab.* El mecanismo de acción de la teriparatida, la abaloparatida y el romosozumab es incrementar la formación ósea (efecto «osteoformador o anabólico»). Los demás, excepto el estroncio, inhiben la resorción (fármacos «antirresortivos») por inhibir el reclutamiento y actividad de los OC, con lo que disminuye el número de unidades de remodelación y su balance negativo. Al disminuir el espacio en remodelación, inicialmente aumenta discretamente la masa ósea, aunque después tiende a estabilizarse. Una excepción es el denosumab, que pese a no ser un fármaco osteoformador, y por razones desconocidas, muestra aumentos de DMO continuados. La calcitonina apenas se utiliza, por haberse señalado un posible efecto carcinógeno. Tampoco el ranelato de estroncio, por sus efectos secundarios cardiovasculares.

Bisfosfonatos

Los bisfosfonatos constituyen en general la primera línea de tratamiento. Los más utilizados son el *alendronato* y el *risedronato*, que se administran por vía oral. Están disponibles como genéricos. Ambos poseen un grupo amino *(aminobisfosfonatos).* Se han mostrado útiles en la prevención de fracturas vertebrales, no vertebrales y de cadera. Al absorberse mal, deben administrarse en ayunas, una media hora antes del desayuno, y al ser potencialmente lesivos para el tracto digestivo superior exigen que el paciente no adopte el decúbito durante la media hora siguiente y que se ingieran con al menos medio vaso de agua. Suelen administrarse semanalmente en dosis de 70 mg y 35 mg, respectivamente. El risedronato puede administrarse también en dos dosis de 70 mg 2 días consecutivos una vez al mes. Otro aminobisfosfonato útil en la reducción de los tres tipos de fracturas es el *zoledronato*, que se administra por vía i.v. una vez al año en dosis de 5 mg, perfundidos en al menos 15 min. También es un aminobisfosfonato el ibandronato, disponible por vía oral una vez al mes (150 mg, p.o.) y por vía i.v. cada 3 meses (3 mg). El *etidronato* es un bisfosfonato de primera generación, carente de grupo amino, hoy poco utilizado. El ibandronato y el etidronato son sólo eficaces en la fractura vertebral.

Los bisfosfonatos pueden desarrollar diversos efectos secundarios, unos frecuentes, pero poco graves, y otros raros, aunque de mayor trascendencia. Entre los primeros cabe señalar, para los bisfosfonatos orales, las molestias digestivas y, para los intravenosos, un cuadro seudogripal que puede aparecer en los días siguientes a su perfusión con las primeras inyecciones. Entre los segundos debe mencionarse la *osteonecrosis de maxilar (ONM)* y la *fractura femoral subtrocantérea atípica (FAF, de fractura atípica de fémur)*. La primera, aunque relativamente frecuente en pacientes con cáncer tratados con dosis altas de bisfosfonatos i.v., es rara en pacientes tratados con bisfosfonatos orales por osteoporosis. La segunda tiende a darse en pacientes tratados con bisfosfonatos durante varios años, pero es poco frecuente. Ambas complicaciones se han puesto en relación, aunque no existen pruebas fehacientes, con un posible exceso de inhibición de la remodelación ósea, pero las dos parecen exigir otros fenómenos acompañantes (en la ONM, una manipulación dentaria, sobre todo en personas con la cavidad bucal en mal estado; para las FAF no se conocen

bien). Los bisfosfonatos no deben utilizarse en pacientes con filtrado glomerular inferior a 30-35 mL/min.

Denosumab

El *denosumab* es un anticuerpo monoclonal dirigido contra el RANKL. Bloquea el efecto de este sobre los OC, inhibiendo la resorción ósea. Es eficaz en la prevención de fracturas vertebrales, no vertebrales y de cadera. Se administra cada 6 meses por vía subcutánea, en dosis de 60 mg. Comparte con los bisfosfonatos el posible desarrollo de ONM y FAF. Puede utilizarse en pacientes con filtrado glomerular < 30 mL/min, pero debe vigilarse el desarrollo de hipocalcemia. Su principal limitación estriba en que tras su suspensión se produce un aumento brusco e intenso del recambio óseo *(fenómeno de rebote)*, que en ocasiones determina fracturas vertebrales múltiples. Se considera que para evitarlo debe administrarse transitoriamente un bisfosfonato, lo que está en estudio. Algunos autores sugieren continuar con denosumab en tanto nuevos estudios esclarecen este aspecto.

Estrógenos y moduladores selectivos de los receptores estrogénicos

Los estrógenos son eficaces en la disminución de fracturas vertebrales, no vertebrales y de cadera, pero hoy se considera que sus efectos perjudiciales (enfermedad cardiovascular) superan los favorables, por lo que en principio no se aconsejan, salvo en la menopausia precoz y en la menopausia temprana (< 60 años) durante cortos espacios de tiempo. Deben administrarse de forma cíclica y asociados a un gestágeno *(terapia hormonal sustitutiva)* para evitar el cáncer de endometrio que inducen cuando se administran solos. Los SERM son fármacos que se han sintetizado con la idea de evitar los efectos perjudiciales de los estrógenos, a la vez que se mantienen los favorables. En este momento están disponibles el *raloxifeno* y el *bazedoxifeno*, ambos eficaces en la prevención de la fractura vertebral, aunque no en la de las fracturas no vertebrales. Se administran por vía oral en dosis de 60 y 20 mg/día, respectivamente, sin que su toma requiera cuidados especiales. Pueden empeorar los sofocos climatéricos y producir calambres en las piernas. Al

igual que los estrógenos, aumentan la tendencia a la trombosis venosa. El raloxifeno reduce el riesgo de cáncer de mama, aspecto poco estudiado con el bazedoxifeno. Los estrógenos y los SERM sólo deben administrarse a mujeres.

Teriparatida

Al contrario de lo que ocurre cuando se administra de forma continuada, la PTH administrada intermitentemente (una inyección diaria) aumenta la formación ósea y reduce las fracturas. La formación ósea que induce es de dos tipos: una tiene lugar en las unidades de remodelación, haciendo que su balance sea positivo (lo que se denomina *formación por remodelación*); la otra tiene lugar en superficies sin resorción previa, incluyendo el periostio (lo que se denomina *formación por modelación*). La forma actualmente disponible en el mercado es su fragmento aminoterminal 1-34, o *teriparatida,* que se administra en dosis de 20 µg/día por vía s.c. Es eficaz en la prevención de fracturas tanto vertebrales como no vertebrales. Es posible que también lo sea sobre la fractura de cadera, aunque la evidencia en este sentido es menor. Se administra sólo durante 2 años y debe seguirse de tratamiento antirresortivo para mantener su efecto. Su precio es muy superior al de las demás formas de tratamiento, pero, por su carácter osteoformador, su uso está justificado en formas graves de la enfermedad (p. ej., dos o más fracturas vertebrales). Recientemente se han aprobado biosimilares de la teriparatida, lo que puede hacerla más asequible económicamente. Puesto que pueden producir hipercalcemia, debe controlarse la cifra sérica de calcio hacia el mes de instaurado el tratamiento. No debe utilizarse en pacientes cuyo esqueleto haya sido radiado ni en pacientes con tumores óseos o metástasis óseas.

Romosozumab

Es un anticuerpo monoclonal contra la esclerostina (inhibidora de la formación ósea). Aún no ha sido aprobado en Europa. Al igual que la teriparatida, estimula la formación ósea (parece estimular la formación por modelación más que la teriparatida), pero además inhibe la resorción. Es muy eficaz en la disminución de las fracturas vertebrales. También es eficaz en las fracturas no vertebrales y de cadera, aunque en este caso la eficacia

varía con las características epidemiológicas de la población (no se ha observado en aquellos países en que la incidencia de dichas fracturas es baja). Se utiliza en dosis de 210 mg por vía s.c. una vez al mes durante 1 año, tras lo cual deben administrarse antirresortivos para mantener su efecto. Existe la sospecha de que aumenta el riesgo de enfermedades cardiovasculares, lo que está en estudio. Se le considera indicado en pacientes con alto riesgo de fracturas.

Tratamiento combinado

Todavía no se dispone de estudios que justifiquen su uso. Por el contrario, se recomienda el uso secuencial de medicamentos para lograr un mejor tratamiento a largo plazo (v. más adelante).

Calcio y vitamina D

Pese a que no existen pruebas determinantes de su eficacia, se considera que el calcio y la vitamina D deben administrarse a todo paciente con osteoporosis, con la idea de evitar su deficiencia, que sí puede resultar perniciosa. Las dosis más adecuadas probablemente se sitúen entre 1.000 y 1.200 mg/día para el calcio y 800-1.000 U/día para la vitamina D (para conseguir unos valores de 25OHD superiores a 20-30 ng/mL, pero inferiores a 50 ng/mL). El calcio debe administrarse preferentemente en forma de alimento (para calcular la cantidad ingerida, téngase en cuenta que una dieta carente de productos lácteos contiene aproximadamente 300-400 mg de calcio, un vaso de leche alrededor de 250 mg y un yogur la mitad de este). Si con la dieta no se alcanza una ingestión adecuada, debe recurrirse a los suplementos medicamentosos, que suelen contener 500 mg por comprimido. En líneas generales, cualquier sal de calcio es útil. Suele aconsejarse su administración con las comidas. La vitamina D puede administrarse diariamente en las dosis referidas o de forma espaciada (semanal, quincenal o mensualmente) en dosis equivalentes, lo que puede resultar más cómodo. Puede utilizarse la propia vitamina D o su derivado la 25(OH)D. Si el paciente sufre litiasis renal cálcica o tiene hipercalciuria, el calcio debe sustituirse por tiazidas, que retienen calcio en el túbulo renal. La asociación de tiazidas y vitamina D puede producir hipercalcemia, por lo que si se utiliza debe vigilarse la posible aparición de esta.

Indicaciones específicas de los fármacos utilizados en el tratamiento de la osteoporosis

No todos los fármacos eficaces en el tratamiento de la osteoporosis lo son en igual medida, ni tienen los mismos efectos secundarios o el mismo coste. Por ello pueden, según las circunstancias, preferirse unos a otros. Como norma general, los criterios que se deben seguir son los siguientes:

- La mayor parte de los pacientes deben tratarse inicialmente con alendronato, risedronato, zoledronato o denosumab. Los dos primeros deben preferirse en personas con buena tolerancia digestiva y en las que se presume una buena adherencia (pacientes de menos de 75 años sin pluripatología ni polimedicación), y los dos últimos, en caso contrario.
- Cuando el paciente presente varias fracturas vertebrales (dos o más), puede ser más beneficioso empezar con un fármaco osteoformador (teriparatida), que se sustituirá después (2 años) por uno de los del punto anterior para mantener la masa ósea aumentada. La indicación será tanto mayor cuanto más recientes sean las fracturas, ya que el riesgo es más elevado en los 12-24 meses siguientes a la fractura previa.
- Por el contrario, cuando la osteoporosis es leve (ausencia de fracturas y DMO baja en columna, pero no en cadera) y la paciente joven (menos de 65 años), puede ser recomendable un SERM. Con ello se reservan para edades más avanzadas los bisfosfonatos y el denosumab, posponiendo así el riesgo de FAF y de ONM. Además, a estas edades sus efectos secundarios vasculares son infrecuentes y se aprovecha su efecto protector sobre el cáncer de mama.
- El ibandronato, los SERM (en situaciones distintas a las señaladas en el párrafo anterior) y, en último extremo, el ranelato de estroncio pueden utilizarse como fármacos de segunda elección.

En todos los casos deben añadirse calcio y vitamina D.

En líneas generales, se considera criterio para la instauración de tratamiento la presencia de un valor densitométrico inferior a –2,5 T en columna o cadera, así como la presencia de fracturas para las que se haya

confirmado su naturaleza osteoporótica. La existencia de osteopenia no constituye por sí misma indicación terapéutica, salvo que se añada algún factor de riesgo fuertemente asociado a fractura (p. ej., antecedente familiar de fractura osteoporótica, artritis reumatoide, tabaquismo y alcoholismo marcados), sobre todo si el valor de DMO se aproxima al rango osteoporótico (p. ej., T < 2,0) y la persona tiene más de 65 años. En el caso concreto de los pacientes con osteopenia que reciben corticoides, la indicación de la administración de tratamiento antiosteoporótico está ampliamente aceptada.

Los efectos secundarios descritos para los bisfosfonatos y el hecho de que, por acumularse en el hueso, tengan un efecto residual prolongado (de años) han conducido a la idea de intentar retirarlos a los 3 (zoledronato) o 5 (alendronato, risedronato) años. Si al cabo de este tiempo la DMO está por encima de –2,5 T y no ha habido fracturas durante el mismo, el fármaco puede retirarse, para reintroducirlo cuando vuelva a existir indicación («vacaciones terapéuticas»). En caso contrario, debe continuarse con tratamiento, volviendo a valorar la posibilidad de retirarlo cada 2-3 años. Si por el tiempo transcurrido se teme el desarrollo de una FAF (unos 10 años de tratamiento), el bisfosfonato puede sustituirse por teriparatida, para reintroducirlo a los 2 años.

El caso del denosumab, por no depositarse en el hueso y por acompañarse su retirada de un aumento del recambio óseo, es diferente; probablemente pueda retirarse cuando la DMO esté por encima de –2,5 T si no ha habido fracturas recientes, pero se debe administrar temporalmente un fármaco que frene el recambio (un bisfosfonato). Debe reintroducirse cuando reaparezcan las indicaciones terapéuticas. Algunos autores desaconsejan las vacaciones terapéuticas en personas que han sufrido fracturas vertebrales o de cadera, o que tienen más de 75 años.

No se sabe bien cómo controlar la respuesta al tratamiento de la osteoporosis. Básicamente cabe valorar tres aspectos: marcadores del recambio, DMO y fracturas. Ninguno por sí solo es suficiente. Se considera que podría haber mala respuesta y, por tanto, estaría justificado cambiar de tratamiento si: a) se desarrollan dos fracturas sucesivas, y b) coexisten dos de los tres siguientes hechos: una fractura, un descenso de la DMO, la ausencia de respuesta de los marcadores. Los criterios con que elegir el fármaco alternativo en tales casos serían: a) cambio de un fármaco oral por

uno parenteral, y b) cambio de un antirresortivo por un osteoformador. De todos modos, ante una mala respuesta hay que asegurarse de que no se asocia otro factor que la explique (p. ej., osteoporosis secundaria, mala adherencia).

Tratamiento de los episodios de dolor

Durante el episodio de dolor agudo que sigue al desarrollo de una fractura vertebral, el paciente debe guardar reposo en cama y recibir los analgésicos que sean necesarios, incluidos los opiáceos. Es aconsejable el uso de laxantes. Al cabo de unas 2 semanas el paciente debe empezar a levantarse y reincorporarse a la vida normal. Para ello puede precisar inicialmente un corsé.

En la actualidad, se preconiza la vertebroplastia (inyección de un cemento en el cuerpo vertebral) en el tratamiento de la vértebra dolorosa de aplastamiento reciente. Parece útil en el control del dolor, pero es dudosa su eficacia a largo plazo. De hecho, se teme que facilite el desarrollo de nuevas fracturas. Una variante es la cifoplastia.

Ejercicio y estilo de vida

Se aconseja el paseo durante 1 h, de tres a cinco veces por semana, junto con ejercicios contra resistencia suaves. Son útiles los ejercicios para fortalecer las piernas y mejorar el equilibrio. Deben evitarse el tabaco y la ingesta excesiva de alcohol. Deben evitarse también los factores que aumentan el riesgo de caídas, así como las situaciones que sobrecarguen la columna.

Formas especiales de osteoporosis

Osteoporosis premenopáusica y del varón menor de 50 años

En ellas se sugiere utilizar el índice T en vez del índice Z. En personas con Z < –2,0 o fractura por fragilidad, debe estudiarse la existencia de una causa de osteoporosis secundaria. El tratamiento está indicado en personas con fractura o pérdida acelerada de masa ósea. Los bisfosfonatos son el fármaco de elección. Si es preciso puede utilizarse la teriparatida. En las formas

secundarias está indicado el tratamiento de la causa (p. ej., el hipogonadismo).

Osteoporosis del varón mayor de 50 años

Aunque se tiene menos información de la osteoporosis del varón que de la osteoporosis posmenopáusica, se supone que caben respecto a ella comentarios similares en cuanto al uso de bisfosfonatos, denosumab y teriparatida.

Osteoporosis por hipercortisolismo

El hipercortisolismo, endógeno o exógeno, conduce tanto a pérdida de masa ósea como a deterioro de la calidad del hueso, lo que aumenta la tendencia a las fracturas, particularmente del esqueleto axial. El deterioro ocurre fundamentalmente en los primeros meses. Se tiende a aceptar que el tratamiento está justificado ya en personas con valores de DMO de osteopenia que reciben 5 mg/día de prednisona durante más de 3 meses. Los fármacos más frecuentemente utilizados son los bisfosfonatos, junto con el calcio y la vitamina D. Si el paciente presenta varias fracturas, puede ser preferible administrar teriparatida.

Osteoporosis del embarazo

Es un proceso raro y de patogenia desconocida, que puede desarrollarse en el tercer trimestre o durante la lactancia. Parecen existir dos formas, una que afecta a la cadera (y que probablemente es indistinguible de lo que después denominaremos *osteoporosis regional*) y otra que afecta a la columna, para determinar aplastamientos vertebrales. En su tratamiento parecen eficaces los bisfosfonatos, que deben utilizarse tras finalizar el embarazo (no se conocen sus efectos sobre el feto). Debe suspenderse la lactancia.

Osteoporosis juvenil idiopática

De patogenia desconocida, se da antes de la pubertad y es muy rara. Consiste en un proceso autolimitado que mantiene su actividad unos 3-4 años. Durante ellos se establecen múltiples fracturas, de las cuales las más

frecuentes son las vertebrales, aunque también son posibles en otras localizaciones (metáfisis). Debe distinguirse de la osteogénesis imperfecta y la homocistinuria. Probablemente sean útiles los bisfosfonatos. Deben evitarse los traumatismos y las sobrecargas.

Osteoporosis regional

Se trata de un proceso sin ningún parecido con las formas generalizadas de osteoporosis, con la que únicamente tiene en común el nombre. Los términos *distrofia simpática refleja* (síndrome de dolor regional complejo [v. más adelante]) o *edema transitorio de médula ósea* probablemente describen este mismo proceso. Se estudian en otros lugares.

Bibliografía especial

Aspray TJ, Hill TR. Osteoporosis and the Ageing Skeleton. En: Harris JR, Korolchuck VI, eds. Biochemistry and Cell Biology of Ageing: Part II Clinical Science. Singapore: Springer; 2019. p. 123-60.

Black DM, Rosen CJ. Postmenopausal osteoporosis. N Eng J Med 2016;374:254-62.

Compstom J, McLung MR, Leslie WD. Osteoporosis. Lancet 2019; 393:364-76.

Lorentzon M. Treating osteoporosis to prevent fractures: current concepts and future developments. J Intern Med 2019;285:381-94.

Osteomalacia

N. Guañabens Gay

Concepto

La osteomalacia es una enfermedad metabólica ósea que se caracteriza por un defecto de la mineralización de la matriz ósea recién formada. Cuando este proceso ocurre en la infancia se denomina *raquitismo* y afecta al tejido óseo y al cartílago de crecimiento.

Etiología

Las causas más frecuentes de osteomalacia son las alteraciones del metabolismo de la vitamina D y del fosfato. Además, existen otros procesos poco frecuentes, entre los que se incluyen alteraciones de la fosfatasa alcalina, algunos fármacos y trastornos de la propia matriz ósea que interfieren en su mineralización (cuadro 128-2).

Cuadro 128-2 **Causas de osteomalacia**

Alteración del metabolismo de la vitamina D

Déficit extrínseco

Exposición insuficiente a la luz solar, falta de aporte con la dieta

Déficit intrínseco

Gastrointestinal: gastrectomía, enfermedad celíaca, resección intestinal, cirugía bariátrica malabsortiva
Hepatobiliar: colestasis crónica grave
Pancreática: insuficiencia pancreática crónica

Aumento de catabolismo

Fármacos: anticonvulsionantes, rifampicina
Aumento de la pérdida renal: síndrome nefrótico

Déficit de 1-hidroxilación

Insuficiencia renal crónica

Hereditario

Déficit de 1-hidroxilación (raquitismo dependiente de vitamina D de tipo I)
Alteraciones en los receptores de la 1,25$(OH)_2$D (raquitismo dependiente de vitamina D de tipo II)

Alteración del metabolismo del fosfato

Disminución de la reabsorción tubular de fosfatos

Hereditaria: raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X, raquitismo hipofosfatémico autosómico dominante y recesivo, raquitismo hipofosfatémico con hipercalciuria
Osteomalacia tumoral (oncogénica)
Disfunción del túbulo renal: síndrome de Fanconi (fármacos como tenofovir, adefovir e ifosfamida; enfermedad por depósito de cadenas ligeras), acidosis tubular renal
Tratamiento prolongado con hierro endovenoso

Anomalías de la matriz ósea y de la fosfatasa alcalina

Hipofosfatasia
Fibrogénesis imperfecta
Osteomalacia axial

Inhibición de la mineralización

Etidronato

Flúor
Aluminio

Alteraciones del metabolismo de la vitamina D

El déficit de vitamina D es la causa más frecuente de osteomalacia. El déficit extrínseco se debe a una falta de exposición a la luz solar, común en grupos de alto riesgo como los ancianos recluidos en su domicilio o en asilos y los inmigrantes de procedencia asiática, en particular, los hindúes y los paquistaníes. En este contexto, las mujeres embarazadas son el subgrupo de mayor riesgo. La contribución de la dieta al déficit extrínseco de vitamina D es escasa, pues son pocos los alimentos ricos en esta vitamina, cuya principal fuente son los pescados grasos, aunque el enriquecimiento con vitamina D de alimentos como los productos lácteos contribuye a una menor carencia. El déficit intrínseco es secundario a procesos gastrointestinales, hepatobiliares o pancreáticos. Aunque la osteoporosis es la enfermedad ósea más frecuente, el desarrollo de osteomalacia puede observarse en pacientes con antecedentes de gastrectomía total o resección de tipo Billroth II, en enfermedades intestinales que cursan con malabsorción, en resecciones amplias del intestino delgado y en la cirugía bariátrica con componente malabsortivo. En estos procesos, el grado de malabsorción de vitamina D y calcio es variable y depende de la magnitud de la afección intestinal. Así, en la enfermedad de Crohn no suele desarrollarse una osteomalacia en ausencia de resección intestinal concomitante; sin embargo, la depleción de vitamina D es común en la enfermedad celíaca. El déficit de vitamina D es frecuente en la cirugía bariátrica para el tratamiento de la obesidad mórbida, cuando incluye técnicas con componente malabsortivo como el *bypass* gástrico en Y de Roux, y, en mayor medida, la derivación biliopancreática. En las colestasis crónicas, como la colangitis biliar primaria, el desarrollo de osteomalacia es excepcional y sólo se observa en casos aislados cuando la colestasis es muy grave y de larga evolución. En la insuficiencia pancreática, la osteomalacia, que podría desarrollarse como consecuencia de la esteatorrea y la malnutrición resultantes, es extremadamente rara. Otra causa de déficit de vitamina D es el aumento de su catabolismo, secundario a la inducción farmacológica del citocromo P450. Los fármacos antiepilépticos como el

fenobarbital o la fenitoína y ciertos tuberculostáticos como la rifampicina pueden producir esta alteración. Por último, en el síndrome nefrótico se puede producir una pérdida de vitamina D ligada a las proteínas y en la insuficiencia renal crónica hay un déficit en la hidroxilación renal de vitamina D, que es uno de los factores que favorecen el desarrollo de la osteodistrofia renal. Además, existen dos condiciones hereditarias de seudodéficit de vitamina D, los denominados *raquitismos dependientes de vitamina D de tipo I* (RVDDI) por déficit de la hidroxilación renal (por una mutación del gen de la 1-α-hidroxilasa) y de tipo II (RVDDII) por resistencia a la acción de la 1,25-dihidroxivitamina D [1,25$(OH)_2$D] debido a una alteración en su receptor.

Osteomalacia hipofosfatémica

La osteomalacia hipofosfatémica puede ser hereditaria o adquirida. El raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X es la forma hereditaria más frecuente. Entre las formas adquiridas, destacan la osteomalacia oncogénica o tumoral, las secundarias a una disfunción del túbulo renal y las relacionadas con ciertos fármacos, como el hierro endovenoso.

El raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X (XLH) se debe a una disminución de la reabsorción tubular de fosfatos. En este grupo también se incluyen otras formas menos frecuentes como el raquitismo hipofosfatémico autosómico dominante, el raquitismo hipofosfatémico autosómico recesivo y el asociado a hipercalciuria.

En la osteomalacia tumoral, el tumor es generalmente de origen mesenquimal, de pequeño tamaño y a menudo difícil de localizar, por lo que el diagnóstico es generalmente tardío. La osteomalacia secundaria a disfunción tubular incluye el síndrome de Fanconi y la acidosis tubular renal. Así, se han descrito casos de osteomalacia asociados al tratamiento con fármacos antivirales como tenofovir en pacientes con infección por el HIV, con adefovir y tenofovir en pacientes con hepatitis B, y con quimioterápicos como ifosfamida. También se puede desarrollar una osteomalacia en el contexto de la acidosis metabólica hiperclorémica que ocurre tras la práctica de una ureterosigmoidostomía. Además, se ha relacionado el desarrollo de osteomalacia hipofosfatémica con la administración prolongada de hierro intravenoso.

Otras causas

La osteomalacia puede presentarse en ausencia de una alteración del metabolismo de la vitamina D y del fosfato. Así, existen alteraciones de la fosfatasa alcalina que producen un trastorno de la mineralización ósea; esta entidad, la hipofosfatasia, es debida a un déficit congénito de la enzima no específica de tejido de la fosfatasa alcalina (TNSALP). Otras causas muy raras de osteomalacia son la osteomalacia axial y la fibrogénesis imperfecta, debida a una maduración anómala de la matriz ósea que dificulta su mineralización. Además, fármacos como el etidronato y el flúor inhiben de forma directa la mineralización ósea y pueden provocar una osteomalacia, especialmente cuando se administran en dosis elevadas y durante un período de tiempo prolongado. Este es también el mecanismo de la osteomalacia por toxicidad del aluminio que se desarrolla en pacientes con insuficiencia renal crónica o en pacientes que reciben nutrición parenteral.

Patogenia

La osteomalacia se debe a la alteración en uno o más de los factores implicados en una correcta mineralización ósea: concentración normal de calcio y fosfato en el medio extracelular, actividad adecuada de la fosfatasa alcalina, pH normal en el lugar de la mineralización, adecuada estructura y composición de la matriz ósea y ausencia de cantidades significativas de inhibidores de la mineralización.

El principal mecanismo fisiopatológico de la osteomalacia por déficit de vitamina D es la alteración de las funciones del metabolito activo $1,25(OH)_2D$ sobre el intestino, el riñón y el hueso. Así, en la osteomalacia por déficit de vitamina D se produce una disminución de la absorción intestinal de calcio, lo que conduce a una hipocalcemia, que a su vez estimula la secreción de la hormona paratiroidea (PTH). Esta hormona actúa sobre el hueso y el riñón con el fin de mantener unas concentraciones adecuadas de calcio y fosfato en sangre. Para ello moviliza los depósitos de calcio del esqueleto, estimula la resorción ósea y disminuye su pérdida urinaria a través de un aumento de la reabsorción tubular de calcio. Además, induce un aumento de la excreción de fosfatos que contribuye a la hipofosfatemia. Por otro lado, la vitamina D tiene receptores

extraesqueléticos, como en el músculo, lo que explica la debilidad muscular que acompaña a esta patología.

En la osteomalacia hipofosfatémica, el factor determinante es la disminución del fosfato extracelular, que habitualmente se debe a alteraciones en su reabsorción tubular renal. En las últimas décadas, junto con el efecto de la 1,25$(OH)_2$D y de la PTH en la regulación de metabolismo del fosfato, se ha identificado otro factor regulador, el factor de crecimiento de los fibroblastos 23 (FGF-23). El FGF-23 es un factor humoral fosfatúrico que se secreta por los osteocitos y modula la reabsorción tubular de fosfatos y la producción de calcitriol a nivel renal. Su papel es determinante en diversas formas de osteomalacia hipofosfatémica tanto congénitas como adquiridas. El raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X se debe a mutaciones en el gen *PHEX* (gen regulador del fosfato con homologías con las endopeptidasas, localizado en el cromosoma X, Xp22.1) que aumenta la expresión ósea del FGF-23, mientras que el raquitismo hipofosfatémico autosómico dominante se ha asociado a mutaciones del gen del FGF-23, en el cromosoma 12p13. En la osteomalacia tumoral, las células tumorales mesenquimales expresan y secretan FGF-23, además de otras «fosfatoninas» como MEPE *(matrix extracellular phosphoglycoprotein)* de oscuro papel en este proceso. También se ha implicado al FGF-23 en la hipofosfatemia de la displasia fibrosa.

Anatomía patológica

La osteomalacia se caracteriza por un aumento del volumen y del grosor del osteoide en la biopsia ósea no descalcificada, junto con la prolongación del tiempo de desfase de la mineralización. No se observan marcados de tetraciclina, aunque en las formas menos graves pueden observarse escasos marcados dobles o marcados únicos y difusos. Además, en la osteomalacia por déficit de vitamina D suelen coexistir signos histológicos de hiperparatiroidismo secundario. En la osteomalacia hipofosfatémica ligada al cromosoma X hay un aumento del volumen de las trabéculas y es característica la presencia de áreas de hueso no mineralizado que rodean las lagunas de los osteocitos.

Cuadro clínico

Las manifestaciones clásicas de la osteomalacia incluyen dolor óseo difuso, especialmente en pelvis, raquis y parrilla costal, además de debilidad y dolor muscular (frecuente en cintura pelviana) que pueden ocasionar una alteración de la marcha, la denominada *marcha de pato.* Excepcionalmente puede desarrollarse tetania cuando la hipocalcemia es intensa y deformidades torácicas o pélvicas cuando la osteomalacia es grave y de larga duración. Sin embargo, las manifestaciones actuales de la osteomalacia suelen ser más sutiles y en muchas ocasiones indistinguibles de una osteoporosis, ya que se manifiesta por fracturas vertebrales y de fémur. También se pueden desarrollar fracturas de estrés que pueden progresar a fracturas completas.

La osteomalacia hipofosfatémica ligada al cromosoma X se asocia a talla baja y osificaciones de tendones y ligamentos que pueden producir rigidez vertebral y algias inespecíficas. En ocasiones se desarrollan deformidades de huesos largos (*genu varo* o *genu valgo*) y alteraciones de la dentición. En el adulto, la hipofosfatasia se puede manifestar por fracturas de estrés de difícil consolidación en metatarsianos y seudofractura de fémur (que puede progresar a fractura completa), por condrocalcinosis y por tendinitis cálcica múltiple. Las alteraciones de la dentición son frecuentes.

Exploraciones complementarias

Las alteraciones en las pruebas de laboratorio dependen de la causa de osteomalacia. En la osteomalacia por déficit de vitamina D, las *alteraciones bioquímicas* incluyen hipocalcemia, hipofosfatemia y elevación de la fosfatasa alcalina. Sin embargo, la calcemia y la fosfatemia pueden ser normales. La excreción urinaria de calcio está disminuida. Los valores séricos de 25(OH)D son bajos, habitualmente inferiores a 10 ng/mL, mientras que los de la PTH están aumentados. Este aumento de la PTH junto con la hipofosfatemia estimula la producción renal de 1,25$(OH)_2$D, por lo que los valores de esta hormona suelen ser normales, pero pueden ser bajos o estar aumentados. En la osteomalacia hipofosfatémica, la calcemia es normal y los valores séricos de fosfato están disminuidos. Hay un aumento de la excreción urinaria de fosfatos y la calciuria suele ser normal.

Los valores de 25(OH)D y PTH son normales, y los del metabolito $1,25(OH)_2D$ suelen ser inapropiadamente normales, pero pueden ser bajos, como ocurre en la osteomalacia tumoral. Los valores de FGF-23 están aumentados en la osteomalacia tumoral, en formas de osteomalacia hereditaria como el raquitismo ligado al cromosoma X y en el raquitismo hipofosfatémico autosómico dominante y recesivo, así como en la displasia fibrosa. La hipofosfatasia se caracteriza por unos valores bajos de fosfatasa alcalina, aumento del piridoxal-5′-fosfato en plasma (vitamina B_6) y de la fosfoetanolamina en orina. En los raquitismos hereditarios vitamino-D-dependientes, el tipo I (RVDDI) se asocia a una marcada disminución de los valores de $1,25(OH)_2D$, mientras que en el tipo II (RVDDII) los valores de este metabolito son extremadamente altos.

La *manifestación radiológica* más frecuente de la osteomalacia por déficit de vitamina D es la disminución de la densidad ósea, con un patrón radiológico borroso. Otras alteraciones radiológicas más tardías incluyen el hundimiento del acetábulo, fracturas costales y deformidades vertebrales. La anomalía más característica es la presencia de líneas de Looser-Milkman o seudofracturas, que son bandas radiotransparentes perpendiculares a la cortical, generalmente bilaterales y simétricas. Sus localizaciones más frecuentes son las costillas, las ramas pubianas, el borde externo de la escápula, el borde interno del fémur proximal y los metatarsianos. En los pacientes con osteomalacia hipofosfatémica hereditaria se puede observar una osteosclerosis y es frecuente la osificación de las inserciones ligamentosas y tendinosas.

La densitometría ósea se caracteriza por unos valores bajos de densidad mineral ósea, similares o incluso más bajos que en la osteoporosis. Estos valores mejoran de forma marcada tras tratamiento.

La *gammagrafía ósea* pone de manifiesto un aumento generalizado de la captación isotópica, especialmente en cráneo, mandíbula y articulaciones condrocostales. El rasgo más característico son las zonas aisladas de hipercaptación que corresponden a líneas de Looser-Milkman. No deben confundirse con metástasis óseas. En la osteomalacia tumoral, la gammagrafía con octreótido puede contribuir a la localización del tumor que expresa receptores para la somatostatina.

La *biopsia ósea* debe analizarse sin descalcificar el espécimen, con realización previa de un marcado con tetraciclina. Para el diagnóstico de osteomalacia se requiere un aumento del osteoide superior a 12,5 µm de grosor y mayor del 10% de volumen, junto con un tiempo de desfase de mineralización superior a 100 días. Cuando el trastorno es intenso, es posible que no se pueda calcular este parámetro debido a la ausencia de marcados dobles.

El estudio genético de la mayoría de las osteomalacias hipofosfatémicas (ligada al cromosoma X, autosómica dominante y recesiva, además de otras entidades menos frecuentes) evidencia mutaciones en los genes que regulan la homeostasis del fosfato. Además, en la hipofosfatasia existen distintas mutaciones del gen que codifica la TNSALP.

Diagnóstico

El criterio fundamental para establecer el diagnóstico de osteomalacia es el trastorno de la mineralización ósea, por lo que es necesario el examen anatomopatológico de la biopsia ósea. Sólo las formas avanzadas de osteomalacia pueden diagnosticarse sobre la base de los datos radiológicos y analíticos. Así, si el calcio y el fosfato en suero son bajos y la fosfatasa alcalina elevada, el diagnóstico de osteomalacia por déficit de vitamina D es muy probable. Los valores séricos elevados de FGF-23 en diversas formas de osteomalacia hipofosfatémica contribuyen a su clasificación. Las líneas de Looser-Milkman son indicativas de osteomalacia. El estudio genético, en diversas formas de osteomalacia hipofosfatémica y en la hipofosfatasia, confirma la etiología.

Diagnóstico diferencial

Se plantea especialmente con la osteoporosis y, ocasionalmente, con las miopatías. Si además existe un aumento de PTH, se planteará el diagnóstico diferencial con el hiperparatiroidismo primario, pero este cursa con calcemia y calciuria elevadas. En los casos en que exista una hipocalcemia se descartará la existencia de un hipoparatiroidismo que, al contrario de la osteomalacia, cursa con aumento del fosfato. El aumento de fosfatasa alcalina (isoenzima ósea) puede darse en otros procesos que cursan con

aumento marcado del remodelado óseo, como hiperparatiroidismo, enfermedad ósea de Paget, hipertiroidismo, fracturas óseas recientes o cáncer metastásico; este último debe tenerse en cuenta, ya que, si además existen seudofracturas, se observa un aumento focal de la captación gammagráfica similar al de una enfermedad metastásica.

En la osteomalacia hipofosfatémica ligada al cromosoma X, la presencia de osteosclerosis y entesopatía puede confundirse con otros procesos, como la fluorosis, las espondiloartritis o la hiperostosis anquilosante vertebral. En la hipofosfatasia se deben descartar otros procesos asociados a fosfatasa alcalina baja y fármacos como los glucocorticoides, los bisfosfonatos y el denosumab.

Tratamiento

En la osteomalacia carencial la administración de vitamina D por vía oral (800-4.000 UI/día) asociada a una ingesta elevada de calcio (1.500-2.000 mg/día) suele ser suficiente. Alternativamente pueden administrarse 50.000 UI/semana de vitamina D durante 4-8 semanas o una dosis inicial de 3 mg de calcidiol [25(OH)D], seguidos de dosis más bajas. La administración de metabolitos de la vitamina D está especialmente indicada cuando existe una alteración en la absorción intestinal o en el metabolismo de la vitamina D y, en estos casos, pueden requerirse dosis más altas para su tratamiento. Cualquiera que sea el derivado utilizado se precisa un control periódico de los parámetros fosfocálcicos, especialmente al inicio del tratamiento, con el fin de evitar una sobredosificación. La desaparición de las anomalías clínicas, radiológicas y humorales suele observarse durante los primeros 6 meses de tratamiento, aunque puede requerirse más tiempo para la normalización de las cifras de PTH y fosfatasa alcalina. Tras la curación del proceso se continúa con un tratamiento profiláctico.

Cuando la hipofosfatemia es la causa de la osteomalacia, se administran fosfatos por vía oral (1-3 g/día), divididos en 3-4 tomas diarias, y calcitriol [1,25$(OH)_2$D] (0,5-2 µg/día); si además existe una acidosis asociada, se ha de corregir con tratamiento alcalino. Se ha aprobado el tratamiento con un anticuerpo monoclonal humano anti-FGF-23, el borosumab, en el

raquitismo hipofosfatémico del adulto ligado al cromosoma X. La osteomalacia tumoral remite con la extirpación del tumor.

La osteomalacia por tóxicos es poco sensible al tratamiento habitual y precisa la retirada del tóxico. Si existe depósito de aluminio, se requiere además la administración de quelantes (desferroxamina). Se ha descrito, de forma aislada, un efecto beneficioso de la teriparatida en la hipofosfatasia del adulto, y el tratamiento enzimático sustitutivo con asfotasa α está autorizado en pacientes con hipofosfatasia de inicio pediátrico para tratar las manifestaciones óseas de la enfermedad.

Bibliografía especial

Carpenter TO, Imel EA, Holm IA, Jan de Beur SM, Insogna KL. A clinician's guide to X-linked hypophosphatemia. J Bone Miner Res 2011;26:1381-8.

Holick MF. Vitamin D deficiency. N Engl J Med 2007;357:266-81.

Laurent MR, Bravenboer N, Van Sahoor NM, Bouillon R, Pettifor JM, Lips P. Rickets and osteomalacia. En: Bilezikian JP, ed. Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism, 9th ed. Washington DC: American Society for Bone and Mineral Research/Wiley-Blackwell; 2019. p.1375-92.

Whyte MP. Hypophosphatasia: Enzyme replacement therapy brings new opportunities and new challenges. J Bone Miner Res 2017;32:667-75.

Enfermedad de Paget

N. Guañabens Gay

Concepto

La enfermedad ósea de Paget es la segunda enfermedad metabólica ósea más frecuente tras la osteoporosis. Se caracteriza por un marcado aumento del remodelado óseo en áreas localizadas del esqueleto. En el tejido óseo se produce un marcado aumento de la resorción ósea al que sigue un incremento de la formación ósea, que se desarrolla de forma desorganizada, para dar lugar a un tejido anómalo. El hueso afecto es de mayor tamaño y menor resistencia, y está predispuesto a la deformación y a la fractura.

Epidemiología

Suele presentarse en individuos mayores de 60 años, particularmente de más de 75 años, y es excepcional antes de los 40 años; afecta a ambos sexos, con un discreto predominio masculino. Se estima que su prevalencia es del 1,2% en la población española mayor de 55 años. Destaca una marcada agregación familiar, ya que aproximadamente un 15%-40% de los pacientes tiene familiares de primer grado afectos. Los casos familiares son más graves y se diagnostican a una edad más temprana que los casos esporádicos. Su distribución geográfica no es uniforme, incluso dentro de un mismo país. Es más frecuente en Europa, particularmente en el Reino Unido, y en los países que recibieron su emigración. Además, se han detectado focos de alta prevalencia en el Reino Unido (foco de Lancashire), España e Italia. Se ha descrito una disminución de su prevalencia, gravedad y extensión en los últimos 25 años.

Etiopatogenia

Se desconoce su etiología, pero la combinación de factores genéticos y ambientales es la hipótesis más fundamentada y extendida. La predisposición genética se apoya en datos epidemiológicos como la

agregación familiar, la influencia étnica y los focos de alta prevalencia de la enfermedad, además de la asociación con ciertos polimorfismos genéticos. Hay una heterogeneidad genética, con distintos *loci* de predisposición, de forma que su ligamiento genético se ha sugerido en al menos siete *loci*. Se han identificado mutaciones que predisponen a la enfermedad ósea de Paget en distintos genes; las más importantes son las mutaciones en el gen sequestosoma 1 *(SQSTM1)*, que codifica p62 que se comporta como proteína de unión en la vía de señalización de NF-κβ, localizado en el cromosoma 5q35. Estas mutaciones se han encontrado en un 40%-50% de los pacientes con antecedentes familiares de enfermedad ósea de Paget y en un 5%-10% de los casos esporádicos. La mutación P392L es la más prevalente. Sobre esta base genética, influirían factores ambientales. La hipótesis más extendida, aunque cuestionada en la actualidad, es que el factor exógeno sería una infección vírica, en concreto por paramixovirus como el virus del sarampión, el virus respiratorio sincitial o el virus del moquillo canino. Recientemente se ha sugerido que los cuerpos de inclusión hallados en los osteoclastos pagéticos no serían partículas víricas, sino agregados anómalos de proteínas secundarios a la alteración del proceso de autofagia.

Anatomía patológica

El hueso pagético se caracteriza por una arquitectura y un patrón trabecular desorganizados, con un aumento de la vascularización. El número de osteoclastos y osteoblastos está aumentado. Los osteoclastos son característicos de esta enfermedad al ser más grandes y contener más núcleos (hasta 50 por célula) que los osteoclastos normales. La anomalía inicial es un marcado aumento de la resorción en las áreas afectas, seguido por un intenso aumento de la formación ósea. Los osteoblastos, de morfología normal, sintetizan matriz ósea a un ritmo tan acelerado que las fibras de colágeno se depositan de forma desorganizada, para formar hueso plexiforme que reemplaza al patrón laminar normal de las trabéculas óseas. Es típico el patrón en mosaico secundario a la prominencia de las líneas de cemento, que delimitan las superficies de resorción antiguas. Se observan fibrosis peritrabecular y numerosos vasos sanguíneos en la médula ósea.

Cuadro clínico

La enfermedad ósea de Paget suele ser asintomática. En estos casos, se descubre a raíz de anomalías radiológicas o bioquímicas. Cuando se diagnostica la enfermedad, un 30%-40% de los pacientes tienen síntomas que incluyen dolor óseo, deformidad ósea, fracturas patológicas, sordera o artropatía. Puede afectar a un solo hueso (forma monostótica) en su totalidad o parcialmente, o a varios huesos (forma poliostótica). Sus localizaciones más frecuentes son la pelvis, la columna vertebral, el fémur, el cráneo y la tibia, pero puede afectar a cualquier hueso.

El dolor óseo, localizado en el hueso pagético, es el síntoma más frecuente. Suele ser de intensidad de leve a moderada, sordo y persistente durante el reposo, a diferencia del dolor secundario a artropatía degenerativa de la articulación adyacente al hueso pagético, que habitualmente afecta a rodilla o cadera (coxopatía pagética). La deformidad ósea es característica, así como el aumento de la temperatura cutánea cuando el hueso pagético es superficial. La tibia adopta una incurvación anterior y lateral (tibia «en sable») y el fémur aumenta su convexidad externa. La afección craneal puede dar lugar a un aumento del tamaño cefálico, con o sin abombamiento frontal, y deformidad de los huesos faciales, con prognatismo si está afectado el maxilar inferior. Pueden producirse fracturas de los cuerpos vertebrales o de huesos largos como el fémur. Las fisuras son más frecuentes y suelen localizarse en la zona convexa de los huesos incurvados de las extremidades inferiores. Pueden ser asintomáticas, pero cuando son extensas pueden progresar a fractura completa.

Cuando la enfermedad afecta al cráneo puede aparecer cefalea, pero la complicación más frecuente es la hipoacusia debida a alteraciones neurosensoriales y/o de la conducción auditiva. Con menor frecuencia pueden desarrollarse impresión basilar, hidrocefalia y parálisis de nervios craneales. Las complicaciones neurológicas de la localización vertebral se deben a estenosis de los agujeros de conjunción o del canal raquídeo, que pueden determinar un síndrome radicular, claudicación a la marcha y, muy raramente, compresión medular. En ocasiones, la clínica espinal se relaciona con el fenómeno de robo vascular, causado por lesiones óseas adyacentes muy activas. La degeneración sarcomatosa del hueso pagético

es la complicación más grave. Ocurre en alrededor de un 0,3% de los pacientes y su prevalencia ha disminuido en los últimos años. Sus localizaciones más frecuentes son la pelvis, el fémur y el húmero, y el síntoma de sospecha es el empeoramiento o la aparición de dolor óseo intenso, el desarrollo de una masa o de una fractura. Otras complicaciones poco frecuentes de la enfermedad ósea de Paget incluyen alteraciones cardiovasculares y metabólicas. Hay un aumento de calcificaciones vasculares y los pacientes con una enfermedad muy activa y extensa pueden desarrollar insuficiencia cardíaca hiperdinámica o hipercalcemia tras inmovilización. Se ha descrito un aumento de la prevalencia de hiperparatiroidismo primario, que puede ser una coincidencia de ambos procesos.

Exploraciones complementarias

Las pruebas complementarias incluyen la radiología, que es muy específica; la gammagrafía ósea, que es muy sensible, y las pruebas de laboratorio que, mediante los marcadores bioquímicos del recambio óseo, permiten estimar la actividad de la enfermedad. En casos seleccionados se puede precisar otra prueba de imagen (TC o RM) para el estudio de las manifestaciones neurológicas, la degeneración sarcomatosa o en el diagnóstico diferencial con metástasis óseas. La biopsia ósea se reserva para la confirmación de osteosarcoma o de metástasis.

Examen radiológico convencional

Es característica la coexistencia de los siguientes hallazgos radiológicos: a) áreas líticas; b) áreas blásticas, y c) aumento de tamaño óseo y deformidad. La demostración en las lesiones radiográficas del aumento del tamaño, el de la deformidad o ambos son claves para el diagnóstico. Las lesiones osteolíticas corresponden a la fase inicial de la enfermedad. Es característica su localización en el cráneo, denominada *osteoporosis circunscrita*, y en los huesos largos, con un *frente de progresión de la enfermedad* en forma de llama, que puede aumentar a razón de 1 cm/año. La segunda fase es mixta y se caracteriza por cambios esclerosos que coexisten con las lesiones líticas en un mismo hueso. La cortical ósea está

ensanchada y las trabéculas son más marcadas y toscas. En la afección pélvica son típicos el engrosamiento de la línea iliopectínea y la protrusión acetabular, y en la columna vertebral se puede observar la *vértebra enmarcada* debido al refuerzo escleroso del contorno del cuerpo vertebral. En la tercera fase predomina la esclerosis ósea. Es característica la *vértebra de marfil*, que corresponde a una esclerosis homogénea del cuerpo vertebral y en el cráneo, el díploe está engrosado y aparecen imágenes globulares y densas, de aspecto algodonoso.

Gammagrafía ósea

La gammagrafía ósea con tecnecio (^{99m}Tc) muestra la distribución esquelética de las lesiones pagéticas (fig. 128-4). El trazador se localiza preferentemente en las zonas con actividad osteoblástica y aumento del flujo sanguíneo. Las imágenes suelen ser características y afectan al hueso en su totalidad o parcialmente, según la distribución de la enfermedad. En la columna vertebral son típicas las imágenes en *corazón* o en *trébol*, que corresponden a distintas fases evolutivas de la enfermedad.

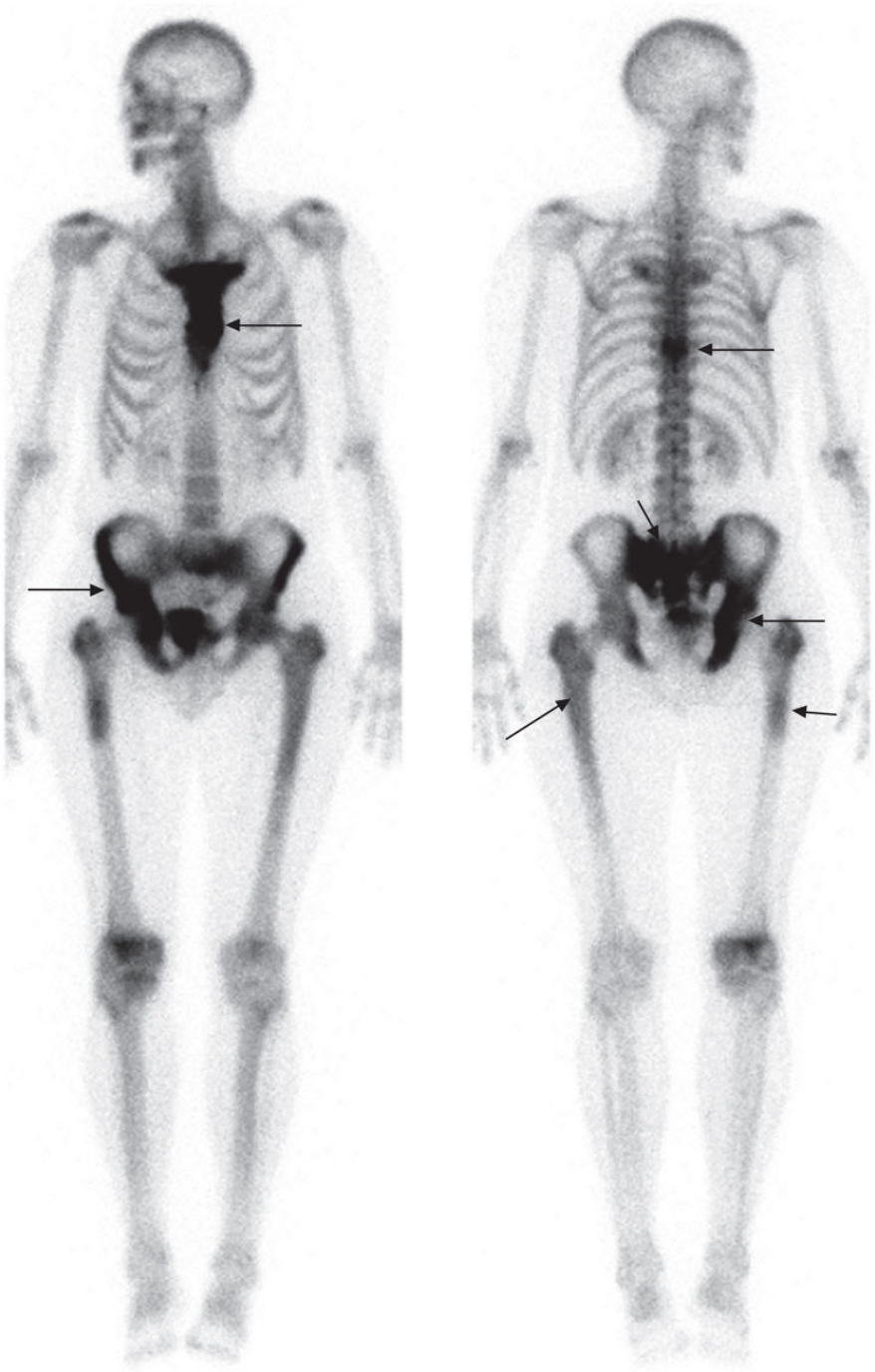


FIGURA 128-4 Gammagrafía ósea (^{99m}Tc) del esqueleto con imágenes hipercaptantes *(flechas)* características de la enfermedad ósea de Paget. Obsérvese la hipercaptación de fémur y tibia derecha, que corresponde a una tibia «en sable».

Pruebas de laboratorio

Los marcadores del recambio óseo son muy sensibles para valorar la actividad de la enfermedad y la respuesta terapéutica. La fosfatasa alcalina total, que refleja el grado de formación ósea en ausencia de enfermedad hepática, es el marcador de referencia. Sin embargo, cuando la enfermedad es monostótica o tiene una baja actividad, la fosfatasa alcalina ósea (FAO) y el propéptido aminoterminal del procolágeno tipo I (PINP) entre los marcadores de formación y el telopéptido aminoterminal del colágeno I en orina (NTX) entre los marcadores de resorción son los marcadores más sensibles para analizar la actividad de la enfermedad. El marcador más sensible para monitorizar el tratamiento es el PINP, aunque la fosfatasa alcalina total y el NTX en orina son alternativas válidas. Cabe destacar que la fosfatasa alcalina total puede ser normal en alrededor de un 15%-20% de los pacientes y que la osteocalcina es un marcador de formación poco sensible en esta enfermedad.

Diagnóstico

Para el diagnóstico de la enfermedad ósea de Paget se precisa una gammagrafía ósea, que muestra el «mapa» de la localización de los huesos afectos, y también radiografías de al menos una de las localizaciones pagéticas, dada su especificidad. Cuando no se disponga de estudio gammagráfico, la combinación de una radiografía de cráneo incluyendo los huesos faciales y de ambas tibias permite identificar el 93% de los casos de enfermedad ósea de Paget. Los marcadores del recambio óseo indicarán la actividad de la enfermedad. Si se plantea el diagnóstico diferencial con otros procesos, particularmente con metástasis óseas, se realizarán las pruebas de imagen o las que se necesiten en ese caso.

Pronóstico

Dada la naturaleza de la enfermedad, el pronóstico suele ser benigno, pues en la mayoría de los pacientes cursa con pocos síntomas o sin ellos. A lo largo de su seguimiento pueden aparecer las complicaciones mencionadas (v. Cuadro clínico). La enfermedad con mayor o menor grado de actividad y sus consecuencias acompañarán al paciente a partir del diagnóstico y no son infrecuentes períodos de seguimiento de más de 20 años. La evolución

natural de la enfermedad se ha modificado por la eficacia de los tratamientos actuales, que permiten frenar o detener su actividad durante períodos prolongados.

Tratamiento

Debe tratarse si existe dolor óseo. También se recomienda, aunque hay escasa evidencia científica, tratar cuando hay deformidad ósea, antes de la cirugía articular electiva, en la hipercalcemia de la inmovilización y en los pacientes asintomáticos con riesgo de progresión de la enfermedad y complicaciones, debido a la localización y la actividad del hueso pagético. Cuando la indicación es el dolor, además del tratamiento específico para la enfermedad ósea, el paciente se puede beneficiar de fármacos analgésicos y/o antiinflamatorios. El objetivo del tratamiento antes de la cirugía es minimizar el sangrado del hueso pagético hipervascularizado. También se recomienda tratar a los pacientes asintomáticos con enfermedad localizada en la base del cráneo (riesgo de sordera y otras complicaciones neurológicas), en la columna vertebral (riesgo de complicaciones neurológicas) y en los huesos largos de las extremidades inferiores (riesgo de fractura, deformidad y artropatía). No se ha demostrado que la reducción de la actividad metabólica del hueso pagético o el tratamiento en individuos jóvenes se asocie a una reducción de las complicaciones a largo plazo; sin embargo, es una hipótesis razonable que apoya la intervención farmacológica en ambas situaciones.

Los fármacos indicados en la enfermedad ósea de Paget son los bisfosfonatos, especialmente el ácido zoledrónico (5 mg) en perfusión endovenosa única, que es muy eficaz en reducir la actividad de la enfermedad durante un período de tiempo prolongado. Una alternativa es el risedronato (30 mg/día, p.o.) durante 2 meses. Otros bisfosfonatos, menos utilizados, son el tiludronato (400 mg/día, p.o.) durante 3 meses, el pamidronato en perfusión i.v. (30 mg/día) 3 días consecutivos o (60-90 mg/día) en dosis única o repetida y el alendronato (40 mg/día, p.o.) durante 6 meses. La experiencia con denosumab (60 mg, por vía subcutánea) es muy limitada.

La intervención quirúrgica en pacientes con enfermedad ósea de Paget incluye la colocación de prótesis articulares, la fijación de las fracturas y la

descompresión neurológica. Dadas las características del hueso pagético, el tratamiento conservador de las fracturas, especialmente de fémur, puede asociarse a problemas de consolidación. La colocación de prótesis articulares, aunque más compleja, parece tener resultados similares a la de los pacientes no pagéticos.

Bibliografía especial

Ralston SH. Paget's Disease of Bone. N Engl J Med 2013;368:644-50.

Ralston SH, Corral-Gudino L, Cooper C, Francis RM, Fraser WD, Gennari L, et al. Diagnosis and management of Paget's disease of bone in adults: a clinical guideline. J Bone Miner Res 2019;34:579-604.

Selby PL, Davie MWJ, Ralston SH, Stone MD; Bone and Tooth Society of Great Britain; National Association for the Relief of Paget's Disease. Guidelines on the management of Paget's disease of bone. Bone 2002;31:366-73.

Singer FR, Bone HG III, Hosking D, Lyles KW, Murad MH, Reid IR, et al. Paget's disease of bone: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 2014;99:4408-22.

Displasia fibrosa

J. M. Nolla Solé

Concepto

Es una enfermedad ósea que se produce por una alteración en la maduración del mesénquima. Es un trastorno infrecuente, con una prevalencia estimada de 1 caso por 30.000 habitantes.

Patogenia

Aparece como consecuencia de mutaciones del gen *GNSA1*, ubicado en el cromosoma 20qI3, que codifica la subunidad α de la proteína G estimuladora (Gsx). Las mutaciones, que tienen lugar tras la fase cigótica, causan efectos en las células osteoprogenitoras y en los osteoblastos maduros, fundamentalmente al determinar un aumento en los valores intracelulares de AMPc. Los espacios medulares se rellenan de un tejido fibroso, anómalo y se produce una pérdida local de tejido hematopoyético. Las delgadas trabéculas neoformadas de hueso plexiforme se distribuyen de forma irregular y están anormalmente distendidas (patrón en «escritura china»).

Se ha constatado que los osteoblastos mutados presentan un aumento de la secreción de IL-6, que favorece la osteoclastogénesis, y que en el tejido óseo displásico existe un aumento de la expresión de RANKL.

Cuadro clínico

La enfermedad puede afectar a un solo hueso o a varios; la forma monostótica es la más frecuente (60% de los casos). La forma poliostótica puede asociarse a trastornos extraesqueléticos, fundamentalmente dermatológicos (hiperpigmentación de tipo «café con leche»), endocrinológicos (pubertad precoz, hipertiroidismo, hipercortisolismo, acromegalia) y renales (pérdida tubular de fosfatos, mediada por un aumento de FGF-23). El denominado *síndrome de McCune-Albright* se

define por la tríada displasia fibrosa poliostótica, hiperpigmentación de tipo «café con leche» y trastornos endocrinológicos, esencialmente pubertad precoz.

Puede estar afectado cualquier hueso. Las localizaciones más habituales son la base del cráneo, el fémur, la cara y las costillas. Radiológicamente, en los huesos planos se observan lesiones escleróticas; en los huesos tubulares, la enfermedad se expresa como una lesión lítica, con septos y estriaciones en su interior, de contorno nítido, liso o festoneado, y con adelgazamiento de la cortical.

Las manifestaciones clínicas fundamentales son el dolor óseo y las deformidades. Pueden aparecer también fisuras y fracturas de estrés, así como compresiones neurológicas, especialmente en la afección craneofacial (hipoacusia, disminución de la agudeza visual). Es posible observar una degeneración maligna (0,5%-4% de los casos), fundamentalmente en pacientes que previamente han recibido radioterapia. La transformación se produce a osteosarcoma o, con menor frecuencia, a condrosarcoma, fibrosarcoma o fibrohistiocitoma maligno.

Los pacientes que presentan hipofosforemia intensa como consecuencia de la pérdida renal de fosfatos pueden desarrollar una osteomalacia, si bien es una circunstancia infrecuente.

Diagnóstico

En ocasiones, el diagnóstico se establece de forma casual, al practicar un estudio radiográfico en un paciente que no presenta síntomas de afección ósea. Habitualmente, los hallazgos que se observan en las radiografías son lo suficientemente expresivos para, en un contexto compatible, sentar el diagnóstico; la TC y la RM pueden aportar información adicional en casos dudosos. La biopsia se practicará, esencialmente, en casos de duda respecto a la existencia de una lesión maligna. La gammagrafía ósea es la técnica de elección para establecer la extensión del proceso.

Pronóstico

Las formas monostóticas no suelen evolucionar hacia poliostóticas y el pronóstico funcional es bueno. Los pacientes con formas poliostóticas

tienen un peor pronóstico a largo plazo, con crecimiento de las lesiones, acentuación de las deformidades y aparición de compresiones neurológicas y fracturas.

Tratamiento

El tratamiento sintomático del dolor se realiza con analgésicos y AINE. Debe recurrirse a la intervención quirúrgica en caso de deformidades marcadas y compresiones neurológicas. De la información obtenida a partir de estudios observacionales parece inferirse que la administración endovenosa de bisfosfonatos (pamidronato, ácido zoledrónico) podría ser útil para reducir el dolor y mejorar las lesiones óseas. La relación riesgo/beneficio de la administración de tocilizumab (fármaco biológico antirreceptor de IL-6) y de denosumab (fármaco biológico anti-RANKL) está aún por dilucidar.

Bibliografía especial

Anitha N, Sankari SL, Malathi L, Karthick R. Fibrous dysplasia-recent concepts. J Pharm Bioallied Sci 2015;7(Suppl 1):S171-2.

Florez H, Peris P, Guañabens N. Fibrous dysplasia. Clinical review and therapeutic management. Med Clin (Barc) 2016;147:547-53.

Hartley I, Zhadina M, Collins MT, Boyce AM. Fibrous Dysplasia of Bone and McCune-Albright Syndrome: A Bench to Bedside Review. Calcif Tissue Int 2019;104:517-29.

Osteosclerosis

N. Guañabens Gay

El término *osteosclerosis* se refiere al aumento de densidad ósea debida al engrosamiento de las trabéculas del tejido óseo. Se debe diferenciar de la hiperostosis, que se caracteriza por el engrosamiento de la cortical ósea. La osteosclerosis puede ser localizada o generalizada y sus causas son diversas. En la mayoría de los casos se trata de enfermedades hereditarias raras, pero también puede ser secundaria a otros procesos como alteraciones metabólicas, neoplasias y enfermedades hematológicas.

Osteopetrosis

Se caracteriza por el fallo de la resorción ósea mediada por los osteoclastos. Debido a ello, persiste el cartílago calcificado depositado durante la formación ósea encondral. Se distinguen diferentes formas de osteopetrosis según las manifestaciones clínicas y su patrón de herencia. La forma infantil, la osteopetrosis autosómica recesiva (ARO), es la más grave y se caracteriza por fracturas, sordera, ceguera y pancitopenia. Suele llevar a la muerte durante la primera década de la vida, debido a anemia e infecciones graves. Se ha atribuido a distintas mutaciones que incluyen la del gen *TCIRG1*, que codifica la bomba de protones vacuolar y participa en la acidificación de la laguna de resorción, la del gen de *RANKL* y el de *RANK*, con pérdida de su función, necesarios para la formación y diferenciación de los osteoclastos.

En el otro extremo se sitúa la forma autosómica dominante del adulto, que es benigna y se manifiesta por escasos síntomas o es asintomática. Habitualmente se detecta por las alteraciones radiológicas o a raíz de una discreta anemia, pero en otras ocasiones se manifiesta por fracturas patológicas de huesos largos. Ocasionalmente se han descrito parálisis de pares craneales; el síntoma más frecuente es pérdida de visión, además de coxartrosis y osteomielitis de la mandíbula. Se distinguen dos formas de osteopetrosis del adulto: la *osteopetrosis autosómica dominante de tipo I*

(ADO-1), que corresponde esencialmente al fenotipo de alta masa ósea asociado a la activación del receptor de la LDL relacionado con la proteína 5 (LRP5), y la forma ADO-2, que corresponde a la genuina osteopetrosis, la enfermedad de Albers-Schönberg, que se ha relacionado con una pérdida de la actividad de acidificación de los osteoclastos, por mutaciones en el gen del canal del cloro *(CLCN7).* Existe una forma intermedia de osteopetrosis que comparte con la forma grave una baja talla, anemia, alteraciones de la dentición, fracturas recurrentes y parálisis de pares craneales, pero la supervivencia no está reducida.

Las *alteraciones radiológicas* son características. Consisten en una esclerosis ósea generalizada uniforme, pero pueden observarse áreas alternantes, esclerosas y radiotransparentes, en las alas ilíacas y zonas distales de los huesos largos. Las metáfisis están ensanchadas en «matraz de Erlenmeyer» y en las vértebras suele observarse una banda hiperdensa junto a las plataformas con una zona más clara entre ellas, con una configuración de «hueso dentro de hueso», dando una apariencia a la columna «en jersey de rugby». Las pruebas de laboratorio son normales en la enfermedad de Albers-Schönberg, excepto por un posible aumento de hormona paratiroidea, LDH, AST y de fosfatasa ácida resistente al tartrato 5b.

Los hallazgos histopatológicos son patognomónicos. Consisten en la presencia de cartílago calcificado en «islas» o «barras» dentro de las trabéculas óseas. Además, en la forma adulta suele ser abundante el hueso plexiforme y el osteoide, con un número variable de osteoclastos que carecen de borde en cepillo.

El *tratamiento* depende del tipo de osteopetrosis. El trasplante de progenitores de células hematopoyéticas ha mejorado el pronóstico de un porcentaje de pacientes con la forma infantil. Además, se han ensayado otros tratamientos que incluyen glucocorticoides, IFN-γ-1b y calcitriol, con resultados variables.

Déficit de anhidrasa carbónica II

El déficit hereditario de anhidrasa carbónica II se manifiesta por osteopetrosis (forma autosómica recesiva) asociada a acidosis tubular renal y a calcificaciones cerebrales. Las manifestaciones clínicas incluyen debilidad muscular, hipotonía, discapacidad intelectual y fracturas

patológicas periféricas. Las características radiológicas son similares a las de otras formas de osteopetrosis, a las que se añaden calcificaciones cerebrales. Con el tiempo, la esclerosis ósea tiende a disminuir de forma espontánea. Esta enfermedad se debe a mutaciones en el gen que codifica la anhidrasa carbónica II.

Picnodisostosis

Se transmite de forma autosómica recesiva. Está causada por mutaciones en el gen que codifica *catepsina K*, proteasa abundante en los osteoclastos que participa en la degradación del colágeno. Las manifestaciones clínicas incluyen baja talla, agrandamiento craneal con abombamiento frontal y occipital, fontanelas abiertas y dismorfias faciales. Las manos son cortas, con aplasia total o parcial de las falanges distales. Comparte rasgos radiológicos con la osteopetrosis, pues se caracteriza por esclerosis ósea difusa y fracturas recurrentes, generalmente en extremidades inferiores; sin embargo, los cuerpos vertebrales son difusamente densos.

Osteopoiquilia

Se transmite de forma autosómica dominante y se caracteriza por múltiples focos simétricos de esclerosis en los extremos de los huesos largos, en la pelvis y en los huesos del carpo y del tarso. Las lesiones son asintomáticas y generalmente son un hallazgo radiológico. A menudo se asocia a dermatofibrosis lenticular diseminada.

Osteopatía estriada

Radiológicamente, se caracteriza por el hallazgo de estriaciones longitudinales densas en los extremos de los huesos largos y en la periferia del ilíaco. Las lesiones son asintomáticas. Puede presentarse de forma aislada o formar parte de distintos síndromes, asociada a esclerosis craneal o a hipoplasia focal dérmica.

Osteomalacia axial

Es un trastorno raro que se caracteriza por un marcado engrosamiento, con aumento de la densidad radiológica, de las trabéculas óseas, limitado al esqueleto axial. No se observan líneas de Looser-Milkman ni alteraciones analíticas, aunque la fosfatasa alcalina ósea puede estar aumentada.

Fibrogénesis ósea imperfecta

Es otro trastorno raro, de presentación en la edad adulta, caracterizado radiológicamente por un engrosamiento difuso de las trabéculas óseas. Se manifiesta por dolor óseo y numerosas fracturas patológicas. Los cambios histopatológicos corresponden a los de una osteomalacia, asociados a un colágeno aberrante. No se han implicado factores genéticos.

Fenotipo de alta masa ósea

Se caracteriza por un aumento difuso y homogéneo de la densidad ósea, sin alteraciones en su calidad, habitualmente asintomático. Se debe a mutaciones en los genes que codifican *LRP5* y *LRP6* que inducen una activación de la vía Wnt y, por tanto, un incremento de la formación ósea.

Otras formas de osteosclerosis

La osteosclerosis, difusa o localizada, es un signo radiológico de diversas enfermedades y, a menudo, su primera manifestación. En el diagnóstico diferencial se incluyen neoplasias, intoxicaciones, infecciones y enfermedades metabólicas, hematológicas y renales.

Las metástasis óseas de naturaleza osteoblástica son una causa frecuente de esclerosis ósea. Suelen deberse a cáncer de próstata, pero pueden aparecer en el contexto de lesiones mixtas de otros tumores que, como el cáncer de mama, se caracterizan por metástasis osteolíticas. Entre las intoxicaciones se incluyen la intoxicación crónica por flúor, vitamina A y vitamina D. Así, la fluorosis, debida a la ingesta o inhalación prolongada de altas cantidades de flúor, produce una osteosclerosis de predominio en el esqueleto axial, con calcificación de las membranas interóseas y de las inserciones de tendones y ligamentos. Entre las infecciones cabe destacar la osteosclerosis asociada al virus de la hepatitis C. Es un síndrome adquirido

en individuos con antecedentes de adicción a drogas endovenosas y exposición al virus de la hepatitis C, caracterizado por dolor óseo y aumento de los marcadores de remodelado durante la fase activa de la enfermedad, con osteosclerosis generalizada e hiperostosis. La enfermedad ósea de Paget puede manifestarse por osteosclerosis localizada, particularmente cuando la afección es monostótica y afecta a una vértebra. Entre las enfermedades hematológicas destacan la mielofibrosis, el linfoma de Hodgkin, el mieloma múltiple y la mastocitosis sistémica. Por último, cabe considerar que el hiperparatiroidismo secundario de la insuficiencia renal crónica también es una causa de osteosclerosis.

Enfermedades esclerosantes con hiperostosis

Existen displasias que se caracterizan por esclerosis ósea que afecta la cortical. Este grupo de enfermedades hereditarias incluye la displasia diafisaria *progresiva* o *enfermedad de Camurati-Engelmann*, la *enfermedad de Van Buchem* y la *esclerosteosis*. La enfermedad de Camurati, de transmisión autosómica dominante, debida a mutaciones en el gen del *TGF-β1*, se manifiesta por una esclerosis y engrosamiento diafisario bastante simétrico de los huesos largos, con afección del periostio y de la superficie endostal. Cuando la enfermedad es grave, puede afectar al cráneo y la columna. La *enfermedad de Van Buchem* y la esclerosteosis se producen por alteraciones en el gen de la esclerostina *(SOST)*. En la esclerosteosis se han descrito mutaciones en *SOST*, y en la enfermedad de Van Buchem, una deleción en una zona reguladora de *SOST*. La enfermedad de Van Buchem se caracteriza por una hiperostosis endostal, con afección de los huesos tubulares y característicamente del cráneo y la mandíbula, localizaciones que determinan sus manifestaciones clínicas; la esclerosteosis se diferencia por la presencia de sindactilia y un fenotipo robusto.

Bibliografía especial

De Vernejoul MC. Sclerosing bone disorders. Best Pract Res Clin Rheumatol 2008;22:71-83.

Stark Z, Savarirayan R. Osteopetrosis. Orphanet J Rare Dis 2009;4:5.

Whyte MP. Esclerosing bone disorders. En: Bilezikian JP, ed. Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. Washington DC: American Society for Bone and Mineral Research/Wiley-Blackwell; 2019. p. 1643-67.

Osteonecrosis

J. M. Nolla Solé

Concepto

La osteonecrosis (necrosis avascular, necrosis isquémica del hueso) es una enfermedad que se produce por la interrupción del aporte sanguíneo a un segmento óseo. En puridad, los términos *osteonecrosis* e *infarto óseo* son sinónimos. No obstante, en la práctica clínica el término *osteonecrosis* se utiliza cuando se afectan las epífisis o los huesos del carpo y del tarso, mientras que el término *infarto óseo* se emplea cuando el trastorno isquémico compromete a las diáfisis de los huesos largos.

En la osteonecrosis, los pacientes experimentan dolor e impotencia funcional en la mayoría de las ocasiones, dado que la desvitalización tisular que comporta la isquemia puede causar el colapso de la estructura afecta y, secundariamente, la destrucción de la articulación. En el infarto óseo, los pacientes suelen permanecer asintomáticos, ya que no se produce un daño estructural relevante.

Se estima que la incidencia de la enfermedad oscila entre 1,5 y 3 casos por 100.000. La osteonecrosis presenta un predominio masculino y se localiza, fundamentalmente, en la epífisis proximal del fémur y en los cóndilos femorales y, con menor frecuencia, en la epífisis proximal de la tibia, en la epífisis proximal del húmero y en los huesos del carpo y del tarso. Habitualmente, se afecta un único segmento óseo, aunque se considera que en un 3%-5% de los casos el proceso es multifocal.

Etiopatogenia

En bastantes ocasiones no es posible identificar el determinante del proceso (osteonecrosis idiopática). Entre las causas de osteonecrosis cabe distinguir las de naturaleza traumática (fractura subcapital del cuello de fémur, luxación de la cadera) y las de naturaleza no traumática, entre las que cabe destacar tratamiento con glucocorticoides, alcoholismo, dislipemia,

trasplantes de órgano sólido y de progenitores hematopoyéticos, y enfermedades autoinmunes de naturaleza sistémica, especialmente LES y síndrome antifosfolipídico. Una forma especial de osteonecrosis, la que acontece en el maxilar, se ha descrito esencialmente en el contexto de la administración de fármacos antirresortivos, como los bisfosfonatos y el denosumab. En las osteonecrosis de naturaleza traumática, la distorsión del lecho vascular (rotura, compresión) parece ser el elemento patogénico fundamental. En el resto se estima que el fenómeno isquémico aparece como consecuencia de la oclusión de la microcirculación (arteriosclerosis, trombosis, embolia grasa, incremento en la producción de sustancias vasoconstrictoras) o de su compresión (hipertrofia de los adipocitos); asimismo, se ha postulado que la alteración de los mecanismos de apoptosis de los osteocitos, podría desempeñar un papel relevante en la patogenia del proceso, especialmente en los casos secundarios al tratamiento con glucocorticoides.

Cuadro clínico

Las manifestaciones clínicas varían en virtud del estadio evolutivo de la osteonecrosis, aunque no siempre se observa una correlación entre la importancia del daño estructural y la intensidad del dolor. El inicio del cuadro álgico es insidioso; el dolor, que generalmente es de naturaleza inflamatoria, suele ir progresivamente en aumento. La impotencia funcional puede llegar a ser acentuada. En la osteonecrosis de la cadera, el dolor se localiza en la región inguinal y, con frecuencia, se irradia al muslo. En la osteonecrosis de la rodilla, el dolor suele percibirse en la cara interna y pueden objetivarse tumefacción y derrame en la exploración física.

Diagnóstico

Para establecer el diagnóstico se precisa mantener un alto índice de sospecha en todo paciente que presente factores predisponentes. No se evidencian alteraciones analíticas.

En las fases iniciales no se observan anomalías en las radiografías. De forma progresiva se constatan alteraciones en la superficie de las epífisis (pérdida de esfericidad), disminución del espacio articular y aparición de

signos degenerativos. En la osteonecrosis de la epífisis proximal del fémur, es muy característico el *signo de la semiluna*, que traduce la existencia de un colapso subcondral.

La RM (fig. 128-5) es la técnica que presenta una mayor sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de la osteonecrosis. Permite establecer el diagnóstico en estadios iniciales, cuando aún no se observan alteraciones en las radiografías. El signo característico y más precoz es el anillo de baja señal en T1 en localización subcondral, que representa la interfase entre el hueso isquémico y el normal. La gammagrafía presenta una menor sensibilidad y especificidad, aunque es especialmente útil en la detección de las formas multifocales de la enfermedad. El infarto óseo suele diagnosticarse de forma fortuita al practicar un estudio radiológico por cualquier otro motivo. La imagen es la de una lesión diafisaria de naturaleza esclerótica rodeada por un halo radiotransparente. Ocasionalmente puede plantear problemas de diagnóstico diferencial con tumores benignos de naturaleza cartilaginosa (encondroma, osteocondroma).

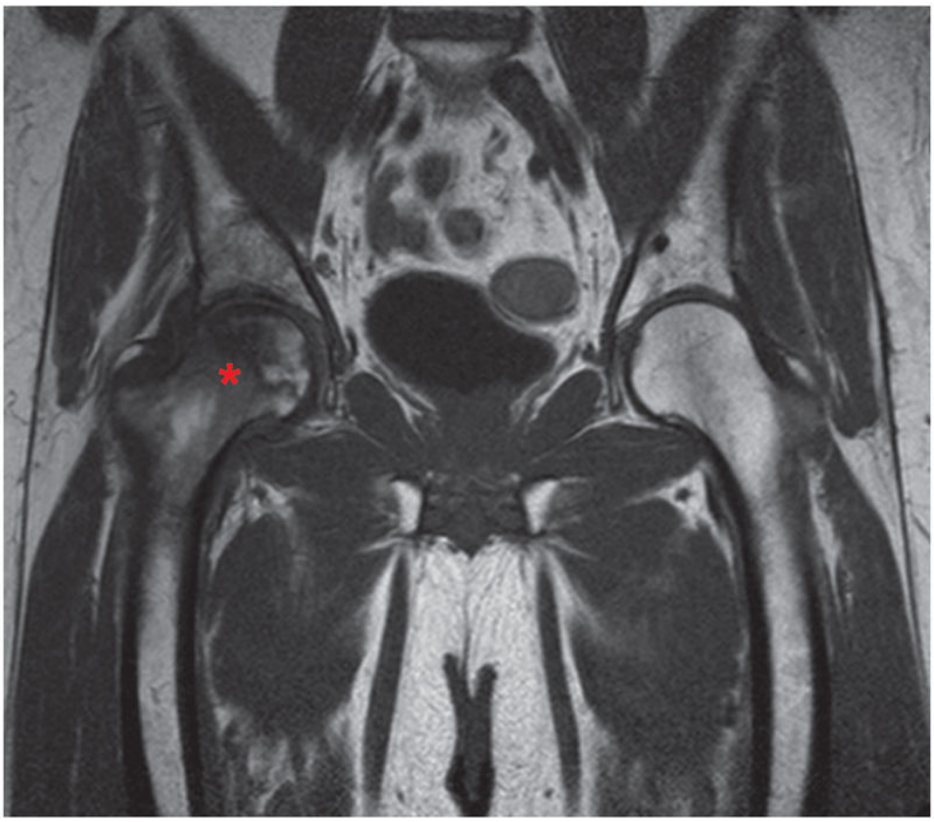


FIGURA 128-5 Osteonecrosis de cabeza femoral. Corte coronal en secuencias potenciadas en T1. Se observan una lesión en la cabeza femoral derecha *(asterisco),* delimitada por un margen de baja señal en T1 y rodeada de extensos cambios de edema óseo, y una moderada cantidad de derrame articular.

Tratamiento

En el momento en que se establece el diagnóstico, necesariamente debe prescribirse reposo con descarga de la articulación y tratamiento analgésico. Ello comporta una mejoría, más o menos marcada, de los síntomas, pero habitualmente resulta insuficiente para detener la progresión de la enfermedad.

Con la finalidad de evitar la progresión del daño estructural, se han postulado diversos procedimientos quirúrgicos como la descompresión por perforación *(forage)*, la introducción de un injerto óseo, la implantación de un tornillo de tantalio o la práctica de una osteotomía. En las fases avanzadas de la enfermedad es preciso recurrir a la práctica de una artroplastia. Se ha sugerido que, en las fases iniciales de osteonecrosis de la

cadera y de la rodilla, la administración de bisfosfonatos (alendronato, ácido zoledrónico), de iloprost (análogo sintético de la prostaglandina I_2), de estatinas, de enoxaparina o de AAS podría disminuir el dolor y el riesgo de colapso de la epífisis, y aumentar la funcionalidad de los pacientes; no obstante, a partir de los resultados obtenidos en los ensayos no puede recomendarse la utilización sistemática de estos fármacos.

Bibliografía especial

Lee YJ, Cui Q, Koo KH. Is There a Role of Pharmacological Treatments in the Prevention or Treatment of Osteonecrosis of the Femoral Head?: A Systematic Review. J Bone Metab 2019;26:13-8.

Petek D, Hannouche D, Suva D. Osteonecrosis of the femoral head: pathophysiology and current concepts of treatment. EFORT Open Rev 2019;4: 85-97.

Weinstein RS. Glucocorticoid-induced osteoporosis and osteonecrosis. Endocrinol Metab Clin North Am 2012;41:595-611.

Distrofia simpático-refleja

L. Arboleya Rodríguez

Es un síndrome caracterizado por dolor crónico, habitualmente localizado en una extremidad distal, de intensidad o duración desproporcionada a la entidad del proceso desencadenante. Existen varias denominaciones para el mismo proceso: *algodistrofia, atrofia ósea de Sudeck, síndrome doloroso regional complejo de tipo I* o *síndrome hombro-mano.*

No se conoce su etiopatogenia, aunque se han promulgado diferentes teorías, que no son mutuamente excluyentes. Por un lado, después de un evento desencadenante (traumatismo, lesión neurológica, intervención quirúrgica, infarto de miocardio e ictus, entre otros) se produciría una lesión por *isquemia-reperfusión*, mediante la cual en el tejido lesionado se desencadenarían una respuesta inflamatoria y daño microvascular local; estos procesos conducirían a isquemia tisular e inflamación crónica, y a la cronificación del dolor por sensibilización periférica y central. Otras teorías sugieren que existiría una inflamación neurogénica, mediada por neuropéptidos como la sustancia P y el péptido relacionado con la calcitonina, basándose en la presencia evidente de inflamación clínica, en ausencia de un infiltrado inflamatorio clásico. No se puede descartar un origen autoinmune, ya que se han detectado autoanticuerpos frente a antígenos de superficie de las neuronas del sistema nervioso autónomo (asociados a receptores muscarínicos y adrenérgicos, entre otros) e incluso la participación de factores genéticos y psicológicos.

El diagnóstico es eminentemente clínico; resultan útiles los criterios diagnósticos establecidos por la *International Association for the Study of Pain:* 1) presencia de un evento desencadenante o una causa de inmovilización (este criterio no es imprescindible para el diagnóstico); 2) dolor persistente, alodinia o hiperalgesia, con intensidad desproporcionada ante cualquier evento desencadenante conocido; 3) evidencia de edema, cambios en la circulación cutánea o en la actividad sudomotora en la región afecta, durante algún período evolutivo, y 4) exclusión de otras condiciones que se puedan relacionar con el dolor y la disfunción.

Desde un punto de vista pragmático, podemos distinguir dos formas de presentación clínica: fase «caliente», que es la forma más común al inicio del síndrome, en la que la zona afectada, que puede ser una sola articulación o varias articulaciones de una sola región (muñeca y mano, y tobillo y pie, sobre todo), está inflamada y edematosa, y fase «fría», en la que la zona afectada está fría, sudorosa y oscura. Ambos procesos se pueden ver en el mismo paciente en cualquier fase evolutiva, habiéndose establecido el límite temporal, por consenso, en 1 año para considerar el síndrome como crónico. En las fases finales de los casos más graves suelen desparecer los signos inflamatorios y vasomotores, y se producen la retracción de tejidos blandos y el dolor crónico, con frecuencia rebelde a los tratamientos habituales.

Los análisis son normales, una característica útil para diferenciar este proceso de otras causas de dolor e inflamación articular. Las radiografías no muestran alteraciones hasta fases avanzadas, en las que aparece la osteopenia regional, con un patrón moteado característico que la distingue de la pérdida ósea asociada a la inmovilización. La gammagrafía ósea pone de manifiesto un aumento de la captación en la región afectada, que es difuso y periarticular, mucho más evidente en las fases tardías. Otras pruebas, como TC, RM o PET, pueden ser útiles en casos dudosos, sobre todo para descartar otras enfermedades, dada la inespecificidad de sus hallazgos.

El tratamiento se debe iniciar lo antes posible, ya que hay evidencias clínicas que indican que el pronóstico mejora cuando la intervención terapéutica es precoz. Se basa en el control del dolor y en la prevención de las retracciones capsulares, sinoviales, tendinosas y aponeuróticas, con medidas rehabilitadoras. Se han ensayado múltiples modalidades terapéuticas, aunque la evidencia científica procedente de ensayos clínicos es insuficiente, excepto para mostrar que los bloqueos simpáticos, una intervención muy utilizada en el pasado, son probablemente ineficaces en el paciente promedio. La estimulación medular espinal podría estar indicada en pacientes con dolor crónico agudo y no controlado. En las fases inflamatorias iniciales pueden ser útiles los corticoides locales o por vía sistémica, pero en las fases más avanzadas, con ausencia de signos inflamatorios, no está indicado su uso. Otros fármacos, como la calcitonina, los bisfosfonatos, la ketamina en dosis subanestésicas, los antidepresivos,

los anticonvulsivantes y la lidocaína transdérmica, pueden resultar efectivos en determinados casos, aunque hasta el momento su uso no está avalado por la evidencia científica.

Bibliografía especial

Bruehl S. Complex regional pain syndrome. *Br Med J*. 2015;351:h2730.

Chang C, McDonnell P, Gershwin ME. Complex regional pain syndrome – False hopes and miscommunications. *Autoimmun Rev*. 2019;18:270–278.

Bibliografía general

Aletaha D, Smolen JS. Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis: A Review. *JAMA*. 2018;320:1360–1372.

Appelman-Dijkstra NM, Papapoulos SE. Paget's disease of bone. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2018;32:657–668.

Baban A, Castori M. Pharmacological resources, diagnostic approach and coordination of care in joint hypermobility-related disorders. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2018;11:689–703.

Ben-Zvi L, Sebag D, Izhaki G, Katz E, Bernfeld B. Diagnosis and Management of Infectious Arthritis in Children. *Curr Infect Dis Rep*. 2019;21:23.

Boudin E, Van Hul W. Sclerosing bone dysplasias. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2018;32:707–723.

Bouillon R, Carmeliet G. Vitamin D insufficiency: Definition, diagnosis and management. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2018;32:669–684.

Brown MA, Wordsworth BP. Genetics in ankylosing spondylitis – Current state of the art and translation into clinical outcomes. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2017;31:763–776.

Chang C, McDonnell P, Gershwin ME. Complex regional pain syndrome – False hopes and miscommunications. *Autoimmun Rev*. 2019;18:270–278.

Cohen-Rosenblum A, Cui Q. Osteonecrosis of the Femoral Head. *Orthop Clin North Am*. 2019;50:139–149.

Cundy T. Paget's disease of bone. *Metabolism*. 2018;80:5–14.

Fields TR. The Challenges of Approaching and Managing Gout. *Rheum Dis Clin North Am*. 2019;45:145–157.

FitzGerald O, Ritchlin C. Opportunities and challenges in the treatment of psoriatic arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2018;32:440–452.

Ford JA, Solomon DH. Challenges in Implementing Treat-to-Target Strategies in Rheumatology. *Rheum Dis Clin North Am*. 2019;45:101–112.

Haines KA. The Approach to the Child with Joint Complaints. *Pediatr Clin North Am*. 2018;65:623–638.

Häuser W, Sarzi-Puttini P, Fitzcharles MA. Fibromyalgia syndrome: under-, over- and misdiagnosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2019;37(Suppl 116):90–97.

Hubbard MJ, Hildebrand BA, Battafarano MM, Battafarano DF. Common Soft Tissue Musculoskeletal Pain Disorders. *Prim Care*. 2018;45:289–303.

Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY. Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) and the Committees of Scientific Advisors and National Societies of the International Osteoporosis Foundation (IOF). Executive summary of the European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Calcif Tissue Int*. 2019;104:235–238.

Kolinsky DC, Liang SY. Musculoskeletal Infections in the Emergency Department. *Emerg Med Clin North Am*. 2018;36:751–766.

Majeed MH, Sherazi SAA, Bacon D, Bajwa ZH. Pharmacological Treatment of Pain in Osteoarthritis: A Descriptive Review. *Curr Rheumatol Rep*. 2018;20:88.

Möller I, Janta I, Backhaus M, Ohrndorf S, Bong DA, Martinoli C, et al. The 2017 EULAR standardised procedures for ultrasound imaging in rheumatology. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:1974–1979.

O'Neill TW, McCabe PS, McBeth J. Update on the epidemiology, risk factors and disease outcomes of osteoarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2018;32:312–326.

Palman J, Shoop-Worrall S, Hyrich K, McDonagh JE. Update on the epidemiology, risk factors and disease outcomes of Juvenile idiopathic arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2018;32:206–222.

Patel L, Gizinski AM. A Primer on Rheumatologic Laboratory Tests: What They Mean and When to Order Them. *Prim Care*. 2018;45:181–191.

Price AJ, Alvand A, Troelsen A, Katz JN, Hooper G, Gray A, et al. Knee replacement. *Lancet*. 2018;392(10158):1672–1682.

Raghavan M, Lazzeri E, Palestro CJ. Imaging of Spondylodiscitis. *Semin Nucl Med*. 2001;48:131–147.

Robinson PC. Gout – An update of aetiology, genetics, co-morbidities and management. *Maturitas*. 2018;118:67–73.

Sacitharan PK. Ageing and Osteoarthritis. *Subcell Biochem*. 2019;91:123–159.

Sarzi-Puttini P, Ceribelli A, Marotto D, Batticciotto A, Atzeni F. Systemic rheumatic diseases: From biological agents to small molecules. *Autoimmun Rev*. 2019;18:583–592.

Scott IC, Machin A, Mallen CD, Hider SL. The extra-articular impacts of rheumatoid arthritis: moving towards holistic care. *BMC Rheumatol*. 2018;2:32.

Urits I, Burshtein A, Sharma M, Testa L, Gold PA, Orhurhu V, et al. Low Back Pain, a Comprehensive Review: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Curr Pain Headache Rep*. 2019;23:23.

Ventura I, Reid P, Jan R. Approach to Patients with Suspected Rheumatic Disease. *Prim Care*. 2018;45:169–180.

Verhoeven MM, Welsing PM, Bijlsma JW, van Laar JM, Lafeber FP, Tekstra J, et al. Effectiveness of Remission Induction Strategies for Early Rheumatoid Arthritis: a Systematic Literature Review. *Curr Rheumatol Rep*. 2019;21:24.

Visalli E, Crispino N, Foti R. Multidisciplinary Management of Psoriatic Arthritis: The Benefits of a Comprehensive Approach. *Adv Ther*. 2019;36:806–816.

Watad A, Bridgewood C, Russell T, Marzo-Ortega H, Cuthbert R, McGonagle D. The Early Phases of Ankylosing Spondylitis: Emerging Insights From Clinical and Basic Science. *Front Immunol*. 2018;9:2668.

Yedavally-Yellayi S, Ho AM, Patalinghug EM. Update on Osteoporosis. *Prim Care*. 2019;46:175–190.

PARTE II
Enfermedades sistémicas

A. Selva O'Callaghan

J. I. Aróstegui Gorospe
S. Buján Rivas
J. M.ª Campistol Plana
R. Cervera Segura
M.ª C. Cid Xutglà
V. Fonollosa Pla
J. Hernández Rodríguez
M. A. Khamashta
J. Mañá Rey
F. Martínez Valle
B. A. Pons-Estel
G. J. Pons-Estel
M. Ramos Casals
A. Selva O'Callaghan
R. Solans Laqué
M. Vilardell Tarrés

Capítulo 129: Introducción
Capítulo 130: Lupus eritematoso sistémico
Capítulo 131: Esclerodermia
Capítulo 132: Síndrome de Sjögren
Capítulo 133: Enfermedad mixta del tejido conectivo y síndromes de solapamiento
Capítulo 134: Síndrome antifosfolipídico

Capítulo 135: Vasculitis
Capítulo 136: Paniculitis y otros trastornos de la grasa subcutánea
Capítulo 137: Policondritis recidivante
Capítulo 138: Fiebre mediterránea familiar y otras enfermedades autoinflamatorias monogénicas
Capítulo 139: Enfermedad relacionada con IgG4 y otras fibrosis sistémicas
Capítulo 140: Sarcoidosis
Capítulo 141: Amiloidosis

129

Introducción

M. Vilardell Tarrés

A. Selva O'Callaghan

Las enfermedades autoinmunes sistémicas constituyen una parte esencial de la medicina interna. El clínico se enfrenta a enfermedades heterogéneas, de presentación variada y polimorfa que pueden afectar a distintos órganos o sistemas de forma local, centrándose en una o varias estructuras, o generalizada, en forma de síndromes que incluyen la presencia de astenia, anorexia, pérdida de peso o fiebre.

Es el conjunto de las manifestaciones clínicas y el uso juicioso de las pruebas complementarias lo que permite al clínico realizar un enfoque diagnóstico y terapéutico en estas enfermedades. Los criterios de clasificación y diagnóstico, la utilidad de los autoanticuerpos y de los hallazgos anatomopatológicos, así como el uso adecuado de esta información, todos ellos tratados en esta sección, permiten un diagnóstico precoz de estos trastornos. Esto ha permitido en algunos casos, como en la recientemente descrita enfermedad relacionada con IgG4, reclasificar enfermedades establecidas previamente con diagnósticos incorrectos.

Han aparecido asimismo nuevos tratamientos, recogidos en esta sección, que han visto la luz desde la última edición de la obra, entre los que se encuentran los anticuerpos monoclonales frente a la IL-6 (tocilizumab) en las vasculitis de grandes vasos o el uso de nuevas moléculas en el tratamiento de los síndromes autoinflamatorios (canakinumab) o en la amiloidosis (tafamidis).

Sin embargo, una de las principales dificultades en el abordaje de estas enfermedades es el desconocimiento que en la mayoría de casos existe

sobre su etiopatogenia. Esto constituye una barrera a la hora de diseñar nuevos fármacos que contribuyan a modificar el pronóstico vital de estos pacientes, sobre todo en aquellos con un curso clínico desfavorable. Hay que tener presente que hoy por hoy estas enfermedades son crónicas e incurables, si bien con las herramientas terapéuticas de que disponemos se consigue una importante mejoría en la mayoría de los casos.

Por último, y como demostración de que el conocimiento médico no puede ser compartimentalizado, los recientes avances en el tratamiento del cáncer a partir de la utilización de la inmunoterapia ofrecen una oportunidad única para profundizar en el conocimiento etiopatogénico de estas enfermedades. El bloqueo de los inhibidores de punto de control *(checkpoint inhibitors)*, más allá del beneficio obtenido al potenciar la respuesta inmune frente al tumor, se acompaña de efectos secundarios como la aparición de fenómenos autoinmunes inesperados o incluso de enfermedades autoinmunes bien definidas, desencadenados precisamente por esta activación del sistema inmune. El diagnóstico y el tratamiento de estas complicaciones no sólo suponen un reto para el médico internista, sino que ofrecen una oportunidad inestimable para el mejor conocimiento etiopatogénico de estas enfermedades.

Bibliografía especial

Plotz PH. Autoimmunity. The History of an Idea. *Arthritis Rheum*. 2014;66:2915–2920.

Wang S, Wiley GB, Kelly JA, Gaffney PM. Disease mechanisms in rheumatology–tools and pathways: defining functional genetic variants in autoimmune diseases. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67:1–10.

Lupus eritematoso sistémico

M. Vilardell Tarrés

S. Buján Rivas

Concepto

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad de causa desconocida cuya base fisiopatológica es una pérdida de la tolerancia a los antígenos propios. Esta pérdida de tolerancia depende de diferentes factores genéticos, ambientales, microbiológicos y hormonales y tiene como resultado la producción de diferentes autoanticuerpos que juegan un papel fundamental en la patogenia de la enfermedad. El espectro clínico es amplio, pudiendo variar desde formas cutáneas leves hasta formas multiorgánicas con compromiso vital. No existen pruebas diagnósticas específicas de la enfermedad, siendo necesaria la coexistencia de diferentes manifestaciones clínicas y de laboratorio, así como la exclusión de otras causas, para poder diagnosticar a un paciente de LES.

Etiopatogenia

La etiopatogenia del LES no está aclarada. Se han relacionado diferentes factores.

Algunos microorganismos como el virus de Epstein-Barr o el citomegalovirus, o más recientemente el papel de la microbiota intestinal, podrían actuar como factores generadores de linfocitos T autorreactivos.

El género femenino, dada la ratio de nueve mujeres por cada varón afecto y una mayor prevalencia entre afectos de síndrome de Klinefelter, aboga por el estímulo hormonal. En modelos experimentales animales se han inducido brotes de la enfermedad tras exposición a estrógenos exógenos. Una explicación alternativa plantea una predisposición en las mujeres ligada a la duplicidad del cromosoma X.

Una cierta predisposición genética, dada la concordancia de la enfermedad del 25% entre gemelos univitelinos. Existe una agregabilidad familiar, con más de un caso de LES en el 10%-15% de las familias de pacientes de LES. Asimismo, el LES es más prevalente entre afroamericanos e hispanos, entre portadores de haplotipos de HLA B8, DR2 y DR3, en portadores de déficits de complemento C1q, C2 o C4 o entre los afectos de déficit congénito de IgA. Recientemente, se han identificado por secuenciación de genoma polimorfismos de nucleótido único afectando a genes implicados en la activación linfocitaria, la señalización de la inmunidad innata y la eliminación de restos apoptóticos.

Diferentes factores exógenos se han identificado como desencadenantes, como la luz ultravioleta B o fármacos como la hidralazina, la procainamida, la metildopa o la quinidina.

La teoría etiopatogénica que integra estos factores postula que el elemento clave es la pérdida de la tolerancia inmunológica a las propias proteínas del individuo por las células del sistema inmune adaptativo (linfocitos T y B). La desregulación de linfocitos unida a la deficiente apoptosis por defectos genéticos en las vías de la eliminación de residuos (como la DNasa I) causa un exceso de restos nucleares, como DNA de doble hebra (dsDNA), cromatina o nucleosomas. Dichos restos activan la diferenciación de monocitos en macrófagos mediante IFN-α producido por

células dendríticas. Los macrófagos actúan como células presentadoras de antígenos y a través de la interacción y coactivación con linfocitos T y B se genera una activación policlonal B, la producción de autoanticuerpos e inmunocomplejos, su depósito a nivel tisular en los órganos afectados y la liberación de citocinas (fig. 130-1).

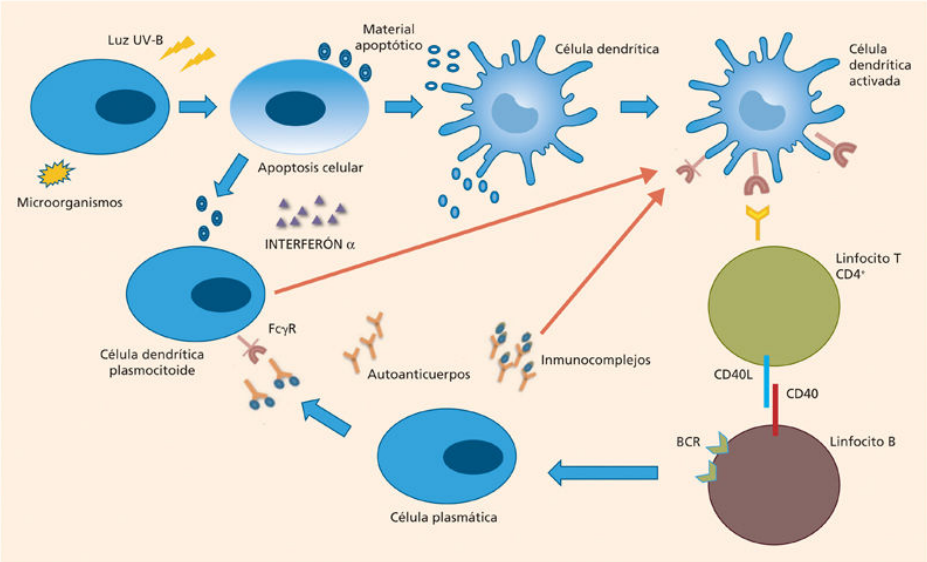


FIGURA 130-1 Fisiopatología del LES: en el LES se produce un aumento de los autoantígenos durante la apoptosis. Las vesículas apoptóticas promueven la activación de células dendríticas y linfocitos B, y la producción de IFN y autoanticuerpos. Una mayor cantidad de ácidos nucleicos endógenos relacionados con la apoptosis estimulan la producción de IFN y promueven la autoinmunidad al romper la tolerancia propia mediante la activación y estimulación de la maduración de las células dendríticas. Los complejos inmunes que contienen cromatina estimulan vigorosamente los linfocitos B debido a la interacción combinada de los receptores BCR/TLR. La producción de autoanticuerpos por parte de linfocitos B en el lupus se debe a la producción de antígenos endógenos y depende de la ayuda de los linfocitos T mediada por las interacciones de moléculas de la superficie celular (CD40L/CD40).

Anatomía patológica

Los hallazgos histológicos en el LES no son específicos y, por lo tanto, no tienen valor diagnóstico. Según el órgano diana, pueden variar en su expresión.

La afectación renal es clínicamente relevante en más del 70% de los pacientes en algún momento de la enfermedad. Histológicamente, es casi constante ya sea por microscopia óptica (MO), microscopia electrónica (ME) o técnicas inmunohistoquímicas (IHQ). En el año 2003 la *International Society of Nephrology/Renal Pathology Society (ISN/RPS)* propuso una clasificación actualizada de la antigua clasificación propuesta por la OMS en 1982 dividiendo la nefritis lúpica en seis tipos. *Tipo I o de cambios mínimos:* MO e IHQ sin hallazgos. Depósitos mesangiales por ME. *Tipo II o mesangial:* hipercelularidad y/o expansión de la matriz mesangial por MO o depósitos por IHQ. Posible presencia en ME de depósitos no visibles por MO o IHQ. *Tipo III o proliferativa focal:* proliferación celular focal/segmentaria/global, endo-/extracapilar, activa/inactiva, afectando a < 50% de los glomérulos. Puede acompañarse de afectación mesangial. Se divide en tres subtipos según su actividad/cronicidad: activa, crónica y mixta. *Tipo IV o proliferativa difusa:* similar al tipo III, pero con extensión a > 50% de los glomérulos. Se divide en aguda/crónica/mixta, y segmentaria/global en función de si afecta a > 50% de cada glomérulo. *Tipo V o membranosa:* depósitos subepiteliales en MO/ME/IHQ globales o segmentarios +/– proliferación celular mesangial. *Tipo VI o esclerosante:* esclerosis glomerular avanzada afectando > 90% de los glomérulos.

Los hallazgos histológicos varían según la forma clínica de afectación cutánea. En el lupus discoide: dermatitis de interfase dermoepidérmica con infiltrado linfocitario perivascular parcheado en dermis y fenómenos de atrofia, hiperplasia focal, hiperqueratosis, vacuolización y apoptosis de epidermis basal. A nivel folicular la lesión queratinocítica causa tapones córneos. En el lupus agudo: lesión de queratinocitos aislados, edema de dermis superficial con leve infiltrado linfomonocitario perivascular. Puede haber mucinosis en dermis reticular. En el lupus subagudo: atrofia

epidérmica con necrosis de queratinocitos, leve infiltrado linfocitario perivascular con menor hiperqueratosis que la forma discoide y preservación folicular.

En los ganglios linfáticos se puede observar una hiperplasia linfoide e infiltración por monocitos y células plasmáticas. Una forma de linfadenitis específica asociada al LES es la linfadenitis necrosante o enfermedad de Kikuchi-Fujimoto. Se caracteriza por necrosis paracortical confluyente con restos nucleares, rodeada por un denso infiltrado linfohistiocitario, macrófagos cargados con restos celulares, histiocitos espumosos e inmunoblastos.

En el corazón los hallazgos histológicos de la endocarditis de Libman-Sacks muestran la presencia de inmunocomplejos, células mononucleares, fibrina y trombos plaquetares junto con un engrosamiento valvular, probablemente producido a partir de una epitelitis sobre las valvas. En otros órganos como el miocardio, el encéfalo o el tubo digestivo pueden identificarse fenómenos trombóticos y/o vasculíticos afectando arteriolas de pequeño calibre o capilares, con presencia de necrosis fibrinoide y depósito de inmunocomplejos.

Cuadro clínico

Los síntomas de inicio suelen presentarse en más del 60% de los pacientes entre la 2.ª y la 4.ª décadas de vida, con un segundo pico en la 6.ª década.

Manifestaciones generales

El debut puede producirse como un cuadro sistémico de fiebre sin focalidad, un cuadro constitucional y poliadenopatías o asociado a la afectación de uno o varios órganos o sistemas.

Manifestaciones articulares

Las poliartralgias son el síntoma articular más frecuente. La artritis puede afectar cualquier articulación, pero preserva columna y sacroilíacas. Suele ser poliarticular, simétrica, no erosiva y con preferencia por articulaciones pequeñas y medianas. La afectación del aparato yuxtaarticular puede dar lugar a una forma de hiperlaxitud reversible deformante, denominada *artropatía* de *Jaccoud* (fig. 130-2), o no reversible, con deformidades a nivel de las articulaciones interfalángicas «en cuello de cisne» o «en ojal de botón». La necrosis avascular de cabeza de fémur o de húmero suele producirse tras dosis altas y prolongadas de glucocorticoides. El dolor brusco con impotencia funcional obliga a descartar esta complicación mediante una gammagrafía ósea o una RM. La afectación muscular es infrecuente.

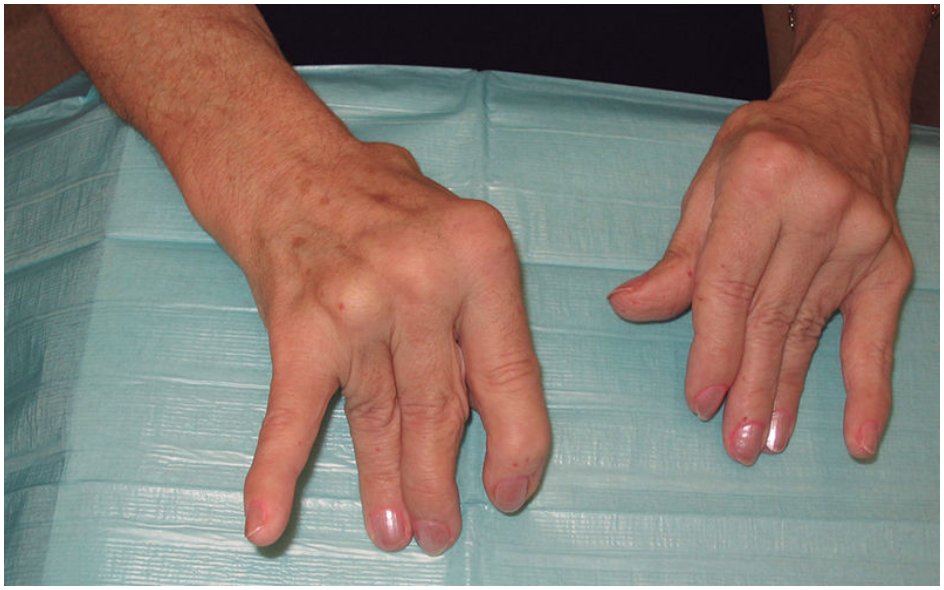


FIGURA 130-2 Artropatía de Jaccoud.

Manifestaciones cutáneas

Se presentan hasta en el 80% de los pacientes. Algunas son específicas siendo criterios clasificatorios, como el lupus discoide o el eritema malar. Otras manifestaciones, como la vasculitis leucocitoclástica, la *livedo reticularis,* el fenómeno de Raynaud o las lesiones ampollosas son consideradas manifestaciones inespecíficas que pueden asociarse al lupus sistémico.

Lupus cutáneo agudo

Eritema malar, en vespertilio o en alas de mariposa: se localiza en la región malar con posible extensión al puente nasal. Es sobreelevado, doloroso y suele presentarse al debut, muchas veces tras fotoexposición. Su resolución no deja secuelas, salvo telangiectasias malares. El diagnóstico diferencial incluye el eritema en heliotropo de la dermatomiositis, el eccema atópico, la dermatitis seborreica y la rosácea, en la que pueden observarse pústulas. Exantema agudo: lesiones maculares similares al eritema malar, fotoinducidas, localizado en zonas fotoexpuestas. Puede extenderse al resto del cuerpo y suele acompañar a manifestaciones en otros órganos. Su resolución no deja secuelas.

Lupus cutáneo subagudo

Exantema papular eritematoso de zonas fotoexpuestas que puede presentarse como forma cutánea aislada o como parte de un lupus sistémico. Suele afectar a escote, brazos, dorso, cuello o tronco, en forma de lesiones mono- o policíclicas. Es más frecuente en los pacientes con anticuerpos anti-Ro, cura sin secuelas. Existe una forma con proliferación epidérmica conocida como psoriasiforme.

Lupus cutáneo crónico

Lupus discoide

Puede presentarse de forma aislada, aunque en menos del 10% puede ser parte de un lupus sistémico. Las lesiones aparecen por encima del nivel de los hombros como una placa eritematosa de extensión periférica y afectando a folículos pilosos en los que se producen tapones foliculares y atrofia de los mismos. La demora en el tratamiento puede generar lesiones cicatriciales residuales, alopecia irreversible, telangiectasias o hipopigmentación.

Lupus *profundus* o paniculitis lúpica

Es una inflamación cutánea que se inicia en las zonas profundas de la dermis en forma de nódulos dolorosos sin afectación de la epidermis en cara, muslos, brazos, tronco o nalgas. Se debe a una vasculitis linfomonocitaria de los vasos dérmicos.

Lupus *tumidus*

Se manifiesta como placas rojo-violáceas brillantes en zonas acras fotoexpuestas como la cara o las manos. Su resolución es lenta, aunque sin secuelas.

Otras manifestaciones cutáneas

Incluyen el lupus cutáneo hiperqueratósico, el lupus ampolloso, la alopecia focal o difusa, que puede presentarse en hasta el 50% de los enfermos a lo largo de la enfermedad. Se relaciona con brotes de la misma y es reversible, salvo aquellas formas asociadas a secuelas de lupus discoide.

Fotosensibilidad, definida como erupción cutánea tras exposición a luz ultravioleta solar o UV-B. En casos aislados se ha descrito tras exposición a luz UV-A (bombillas, fotocopiadoras y otras). Según las series, se ha descrito hasta en el 70% de los enfermos. Aftas orales o nasales: afectan a la mucosa oral o el paladar duro y, en menor medida, a la mucosa nasal. Suelen ser una manifestación inicial. Su curación suele ser lenta sin dejar cicatriz. Otras manifestaciones cutáneas asociadas son la *livedo reticularis/racemosa*, la púrpura por trombocitopenia (no palpable), la púrpura vasculítica de extremidades inferiores (asociada en muchos casos a anti-Ro e hipergammaglobulinemia), el eritema periungueal, o las lesiones isquémicas como las hemorragias en astilla en el lecho ungueal, o los infartos distales por vasculitis.

Manifestaciones pleuropulmonares

La pleuritis se presenta en más del 50% de los pacientes. Suele manifestarse como un dolor costal pleurítico uni- o bilateral. Puede asociar derrame pleural con características de exudado linfocitario estéril con glucosa conservada y ADA alto por la activación linfocitaria. En el líquido pueden hallarse células LE o títulos variables de anticuerpos antinucleares o anti-dsDNA.

La afectación intersticial pulmonar puede manifestarse de forma aguda como una neumonitis con fiebre, disnea, tos e hipoxemia acompañada de crepitantes auscultatorios y, de forma inconstante, expectoración hemoptoica. En la radiografía de tórax se pueden hallar infiltrados difusos bilaterales de predominio basal. En la forma crónica, cuya incidencia es mucho menor, la clínica es subaguda. La espirometría ayuda al diagnóstico identificando un trastorno ventilatorio restrictivo con disminución de la difusión de CO.

El síndrome del pulmón encogido *(shrinking lung syndrome)* se presenta en forma de dolor pleurítico y disnea de esfuerzo. La espirometría muestra una reducción de los volúmenes pulmonares, mientras que en la radiografía de tórax se observan una elevación del hemidiafragma y atelectasias laminares. El mecanismo fisiopatológico de esta manifestación es aún indeterminado y se atribuye a afectación de la musculatura respiratoria y/o diafragmática.

Otras manifestaciones menos frecuentes, pero de mayor gravedad, son la hemorragia capilar alveolar y la hipertensión pulmonar. Mientras que la primera se ha de sospechar en el caso de disnea subaguda, hemoptisis, anemia e infiltrados alveolares periféricos radiológicos, la segunda es más sutil, apareciendo como una disnea de esfuerzo progresiva sin otros hallazgos relevantes. La estimación de la presión sistólica de la arteria pulmonar mediante ecocardiograma transtorácico y la confirmación mediante la toma de presiones pulmonares en un estudio hemodinámico confirmarán el diagnóstico.

Manifestaciones cardiológicas

La pericarditis es la afectación cardíaca más frecuente en el lupus, alcanzando entre el 25% y el 40% de los pacientes. Suele ser leve y en raras ocasiones causa taponamiento cardíaco. La valvulopatía de Libman-Sacks es una inflamación valvular estéril que causa engrosamiento de velos valvulares y disfunción valvular. Se asocia con mayor frecuencia a *livedo reticularis* y a la presencia de anticuerpos antifosfolipídicos (AFL). La enfermedad coronaria es más frecuente entre los pacientes con LES. La causa es multifactorial, asociada a la naturaleza inflamatoria de la enfermedad, a factores clínicos como la nefropatía y la hipertensión arterial o al uso de fármacos como los glucocorticoides o los inhibidores de calcineurina.

Otras manifestaciones menos frecuentes son el bloqueo auriculoventricular por anticuerpos anti-Ro, la miocarditis lúpica que se presenta como una disfunción sistólica e insuficiencia cardíaca en ausencia de enfermedad coronaria o pericarditis, y la aortitis, por vasculitis en la pared aórtica.

Manifestaciones neuropsiquiátricas

Su incidencia es baja, pero su gravedad es elevada, siendo un factor de pronóstico desfavorable. El *American College of Rheumatology* (ACR) ha ordenado estas manifestaciones en 19 categorías (cuadro 130-1). El diagnóstico es complejo dada la ausencia de datos específicos en las exploraciones complementarias de laboratorio o de neuroimagen.

Cuadro 130-1 **Síndromes neuropsiquiátricos definidos por el *American College of Rheumatology* (1999)**

Sistema nervioso central

Meningitis aséptica
Enfermedad cerebrovascular
Síndrome desmielinizante
Cefalea
Trastornos del movimiento
Síndrome confusional agudo
Trastorno por ansiedad
Trastorno del estado de ánimo
Mielopatía
Psicosis
Disfunción cognitiva
Convulsiones

Sistema nervioso periférico

Síndrome de Guillain-Barré
Neuropatía autonómica
Miastenia *gravis*
Mononeuropatía
Neuropatía craneal
Plexopatía
Polineuropatía

Las manifestaciones psiquiátricas de tipo ansioso-depresivo son habituales y suelen ser reactivas. La psicosis puede ser tóxica o farmacológica, como la psicosis esteroidea. Los pacientes con lupus y síndrome antifosfolipídico, junto con las manifestaciones neurovasculares, tienen mayor prevalencia de migraña, crisis de ausencia, meningoencefalitis, manifestaciones extrapiramidales (corea-ataxia), mielitis y neuritis (tanto de pares craneales como de nervio periférico).

Manifestaciones renales

La afectación renal puede detectarse en los estudios histológicos en > 70% de los casos y, junto con la afectación neurológica, es un factor de pronóstico desfavorable. Suele presentarse en los primeros 5 años desde el debut, con preferencia por el género femenino y grupos étnicos no caucásicos. La forma de presentación clínica y el diagnóstico se describen en detalle en el capítulo 102, Nefropatías glomerulares secundarias.

Manifestaciones hematológicas

La manifestación más frecuente es la anemia, presente en más del 70% de los casos. La causa más frecuente es el bloqueo medular en el contexto de enfermedad crónica; la hemólisis autoinmune representa el 10% de los casos. En estos pacientes la positividad del test de Coombs permanece incluso en ausencia de hemólisis activa demostrada por parámetros analíticos.

La leucopenia se produce en el 60% de los pacientes, a expensas de neutrófilos y linfocitos y es de mecanismo autoinmune. Dada la normalidad de la función leucocitaria y medular, no predispone a infección. La trombocitopenia afecta hasta el 25% de los pacientes, es causada por anticuerpos antiplaqueta (a pesar de que pueden no detectarse en suero) y presenta compromiso vital por el riesgo hemorrágico si las plaquetas son inferiores a 10×10^9/L. La coexistencia de anemia hemolítica y trombocitopenia autoinmune se denomina clásicamente *síndrome de Evans.*

Las alteraciones de la coagulación son debidas a autoanticuerpos contra los fosfolípidos de membrana y/o los factores de la coagulación. La más frecuente son los anticuerpos antifosfolipídicos que tienen como epítopo fosfolípidos de membrana celular como la cardiolipina, la β2GPI o la fosfatidilserina. Se detecta en el 30%-50% de los pacientes y su efecto *in vitro* es opuesto al *in vivo,* ya que, mientras que en este se asocia a fenómenos trombóticos arteriales o venosos, *in vitro* causa una prolongación de los tiempos de coagulación en test que precisan de fosfolípidos, como el TTPA. La incidencia de *livedo reticularis,* endocarditis de Libman-Sacks, neuromielitis y pérdidas fetales de repetición es mayor entre los portadores de dichos anticuerpos. Los

anticuerpos contra los factores de la coagulación V, VIII, X, XI, XII y XIII pueden ocasionar alteraciones de las pruebas de hemostasia, y ocasionalmente fenómenos hemorrágicos.

Los cuadros poliadenopáticos, con esplenomegalia y fiebre similar a un síndrome linfoproliferativo son una forma de presentación del LES. Un cuadro adenopático que puede asociarse al LES con una histología característica es el síndrome de Kikuchi-Fujimoto. Las adenopatías son supraclaviculares, pueden asociar fiebre y obligan al diagnóstico diferencial con linfomas, neoplasias locorregionales o la enfermedad de Castleman.

Manifestaciones digestivas y hepatobiliares

Las manifestaciones más frecuentes son síntomas inespecíficos al debut de la enfermedad o durante los brotes, en forma de náuseas, vómitos, diarreas o dolor abdominal, atribuidos a fenómenos vasculíticos locales. La afectación hepática puede presentarse como alteración aislada de pruebas hepáticas. La hepatitis autoinmune con anticuerpos antimúsculo liso y antimitocondriales es infrecuente. Histológicamente, los hallazgos típicos de inflamación periportal y necrosis en sacabocados suelen estar ausentes. Otros cuadros como la colangitis esclerosante, la colangitis biliar, la hiperplasia nodular o los fenómenos trombóticos (enfermedad venooclusiva, síndrome de Budd-Chiari) son esporádicos. El término *hepatitis lupoide* hace referencia a una forma de hepatopatía autoinmune en enfermos con LES, curso evolutivo independiente del curso del lupus y excelente respuesta a azatioprina. La pancreatitis se ha descrito en el 2%-8% de los pacientes y se atribuye a vasculitis y/o fenómenos trombóticos. La elevación transitoria, leve y asintomática de las amilasas puede producirse durante los brotes. Otras manifestaciones esporádicas que comparten la fisiopatología son los infartos intestinales o la enteropatía pierdeproteínas.

Manifestaciones oftalmológicas

La afectación ocular no es frecuente en el LES. Las principales manifestaciones oftálmicas son la xeroftalmía, como parte de un síndrome seco, los fenómenos vasculíticos y/o trombóticos a nivel retiniano

(especialmente en portadores de anticuerpos antifosfolipídicos) o la neuritis óptica, que puede presentarse de forma aislada o como parte de una neuromielitis. En este caso debe descartarse un síndrome de Devic.

Situaciones clínicas especiales

Lupus farmacológico

Diversos medicamentos se han asociado al desarrollo de cuadros clínicos similares al LES. Destacan por su frecuencia la procainamida, la hidralazina, la metildopa, la isoniazida o la clorpromazina y, en menor medida, la fenitoína, la carbamazepina y la D-penicilamina. En estos casos, la presencia de anticuerpos se limita habitualmente a títulos bajos de anticuerpos antinucleares, aunque puede detectarse la presencia en suero de antihistona. Recientemente se han comunicado cuadros de *lupus-like* en relación con anti-TNF, IFN-γ o inhibidores de puntos de control *(checkpoint inhibitors)*, incluso con presencia de anticuerpos anti-dsDNA en suero.

Lupus y gestación

La fertilidad no se ve afectada por el LES, salvo exposición a fármacos con toxicidad gonadal como la ciclofosfamida. Las pacientes pueden desarrollar menopausia precoz tras dosis elevadas de ciclofosfamida, sobre todo en edad perimenopáusica. La gestación en enfermas de LES es considerada una gestación de riesgo. Se recomienda una gestación programada en ausencia de actividad. La ausencia de actividad renal y el control de cifras tensionales mejora el pronóstico gestacional. Existe un mayor riesgo de aborto, muerte fetal, retraso de crecimiento intrauterino o preeclampsia/eclampsia. Este último cuadro clínico obliga al diagnóstico diferencial de un brote de nefritis lúpica. En este último caso, suelen coexistir otras manifestaciones clínicas, sedimento de orina activo, hipocomplementemia y marcadores serológicos como aumento de los títulos de ANA y anti-dsDNA. Durante la gestación, los brotes suelen disminuir en frecuencia y ser más leves. En el puerperio la enfermedad puede reactivarse. La presencia de anticuerpos antifosfolipídicos o anticuerpos anti-Ro es relevante. Los primeros condicionan un mayor riesgo de aborto o muerte fetal por trombosis placentaria. Las pacientes portadoras de anti-Ro tienen un riesgo de un 2% de bloqueo AV fetal entre las semanas 18 y 24. Este riesgo aumenta hasta el 15%-20% en la siguiente

gestación si en la previa se ha producido bloqueo AV. En estos casos, se ha propuesto un seguimiento y, en caso de bloqueo, iniciar tratamiento con dexametasona o cesárea e inserción de marcapasos. La miocarditis fetal por anti-Ro es esporádica, pero de alta mortalidad (hasta el 80%). En los fetos se identifica una miocardiopatía dilatada con hipertrofia miocárdica secundaria a fibroelastosis.

Lupus neonatal, lupus infantil y del anciano

El lupus neonatal hace referencia a neonatos de madres con LES y anti-Ro que en el primer trimestre de vida desarrollan lesiones de lupus subagudo en relación con el paso transplacentario de los anticuerpos. Las lesiones cutáneas y la positividad para dichos anticuerpos revierten antes de los 6 meses. El lupus infantil suele ser de peor pronóstico, con mayor incidencia de nefritis. En cambio, el debut tardío (un 15% por encima de los 55 años) comporta mejor pronóstico, con mayor prevalencia de artritis, serositis o síndrome seco y menor afectación neurológica, renal o cutánea.

Exploraciones complementarias

La presencia de anticuerpos circulantes es uno de los datos de laboratorio más importantes y un elemento fundamental para el diagnóstico del lupus. La tabla 130-1 resume los más frecuentes, junto con su prevalencia y asociación clínica. Entre ellos destacan:

- Los anticuerpos antinucleares (ANA o *antinuclear antibodies*) se detectan en el suero de > 95% de los pacientes. No son específicos del LES y, aunque sus valores pueden oscilar durante los brotes, no tienen valor evolutivo. La técnica de detección más frecuente es la inmunofluorescencia sobre células HEp2 y se consideran títulos de valor clínico a partir de 1:160. Otras técnicas como el ELISA utilizan como sustrato un extracto de antígenos nucleares.
- Los anticuerpos contra el DNA de doble hebra (*double strand DNA antibodies* o anti-dsDNA) se aíslan hasta en el 70% de los casos durante la enfermedad. Son de muy alta especificidad para el diagnóstico de LES y tienen valor evolutivo en la actividad de la enfermedad, especialmente en nefritis lúpica. Las técnicas más habituales de detección son mediante ELISA, radioinmunoensayo o de Farr y quimioluminiscencia.
- Los anticuerpos contra los antígenos extraíbles del núcleo (*extractable nuclear antigen* o ENA) tienen valor cualitativo y se asocian a determinadas manifestaciones de la enfermedad como los anticuerpos anti-Ro 52 o Ro 60 y el lupus cutáneo subagudo, el síndrome seco, el lupus neonatal, el bloqueo AV congénito o la miocarditis neonatal, los anticuerpos anti-RNP y el fenómeno de Raynaud, o los anticuerpos contra la proteína ribosomal P y las manifestaciones neurológicas. Entre ellos destaca un anticuerpo de especificidad superior al 90% para LES, pero con una prevalencia entre el 10% y el 20% de los pacientes: el anticuerpo anti-Smith o Sm. La técnica de determinación suele ser una técnica de ELISA o, de forma más específica, técnicas de inmunoblot.

- Los anticuerpos antifosfolipídicos están dirigidos contra fosfolípidos de membrana. Se han detectado hasta en el 50% de los enfermos afectos de LES y clínicamente se asocian a fenómenos trombóticos, obstétricos, neurológicos, *livedo reticularis* y trombocitopenia. En ocasiones, se detectan de forma aislada sin ningún evento clínico. Entre los portadores de estos anticuerpos se detectan falsos positivos para la serología luética VDRL. Los anticardiolipina y anti-β2GPI, sobre todo de clase IgG, son los que han mostrado mejor correlación con eventos trombóticos u obstétricos. El anticoagulante lúpico forma parte de los denominados antifosfolipídicos, aunque no ha podido confirmarse la naturaleza de su estructura. Su determinación se realiza por pruebas coagulométricas que incluyan fosfolípidos como el TTPA en los que se observa *in vitro* la prolongación del tiempo de coagulación. Su confirmación requiere el uso de test como el tiempo de veneno de víbora de Russell diluido, el *silica clotting time* o el tiempo de caolín, y la confirmación de su efecto *in vitro* de inhibición de la coagulación a pesar de la adición de plasma fresco.

Tabla 130-1

Anticuerpos en el lupus eritematoso sistémico: prevalencia y asociación clínica

Tipo	Prevalencia	Asociación clínica
ANA	95%	Lupus sistémico
Anti-dsDNA	70%	Nefropatía lúpica, actividad de la enfermedad
Anti-ENA		
Anti-Ro	20%-30%	Lupus neonatal, síndrome seco, bloqueo cardíaco, lupus subagudo
Anti-La	20%-30%	Síndrome seco
Anti-RNP	13%-25%	Miopatía, fenómeno de Raynaud
Anti-P ribosomal	30%	Psicosis
Anti-Sm	15%-30%	
Antinucleosoma	–	Nefropatía lúpica
Antihistona	–	Lupus farmacológico
Anticuerpos antifosfolipídico	50%	Pérdidas fetales, trombosis arterial/venosa, valvulopatía, corea, crisis comiciales
Anti-C1q	40%	Nefropatía lúpica
Factor reumatoide	25%	Artritis
Anticuerpos antieritrocito	15%	Anemia hemolítica autoinmune
Anticuerpos antiplaqueta	7%	Trombocitopenia autoinmune

Entre otros hallazgos de laboratorio se encuentra la detección de inmunocomplejos circulantes, hipergammaglobulinemia policlonal o déficits selectivos de inmunoglobulinas, en especial IgG e IgA. Los valores séricos de los factores del complemento C3 y C4, así como su actividad hemolítica CH50, descienden durante las fases de la actividad de la enfermedad, teniendo valor como parámetro de seguimiento. A pesar de tratarse de una enfermedad inflamatoria, la actividad del LES no se correlaciona con PCR o VSG, que suelen mantenerse normales incluso durante los brotes. La elevación de la proteína C reactiva o de la procalcitonina sugiere más la presencia de una infección.

Las alteraciones urinarias durante la nefritis lúpica incluyen proteinuria en grado variable, alteraciones del sedimento urinario, con hematuria de

hematíes dismórficos, leucocituria o presencia de cilindros granulosos, hemáticos o hialinos. Sus variaciones son de gran utilidad para el seguimiento no invasivo de la afectación renal.

Un hallazgo histológico usado desde los años 40 hasta los años 80 para el diagnóstico del LES fue la detección de células LE. Estas células son polimorfonucleares con vacuolas de material nuclear fagocitado en su citoplasma. En las últimas décadas se ha realizado un importante esfuerzo para identificar marcadores de alta sensibilidad y especificidad que se correlacionen con la actividad del LES. La determinación en suero de micro-RNA (como el mi146 o el mi125), citocinas (como IFN-γ, MCP1, IP10, IL-6, IL-10 o IL-17) o la determinación en orina de marcadores de nefritis aguda (como MCP1, TWEAk o NGAL) se hallan aún en fase de evaluación.

Diagnóstico

El diagnóstico del LES se basa en una evaluación conjunta de síntomas, signos y datos de laboratorio. Aunque en realidad no existen unos criterios diagnósticos, el *American College of Rheumatology* propuso en 1982 un conjunto de criterios clasificatorios de cara a homogeneizar a los pacientes para su uso en ensayos clínicos. Una revisión de estos criterios fue publicada en 1997 (cuadro 130-2) y, al igual que en la versión previa, era necesario cumplir 4 de los 11 criterios propuestos para ser clasificado como afecto de LES. En 2012 el grupo SLICC *(Systemic Lupus International Collaborating Clinics)* propuso un nuevo grupo de criterios, revisados y ampliados (v. cuadro 130-2). Al igual que los criterios del ACR, se requería cumplir al menos cuatro criterios, entre los cuales debía constar un criterio clínico y un criterio de laboratorio. En 2019, las sociedades científicas de reumatología europea y americana (EULAR/ACR) han publicado una nueva clasificación que incluye como criterio obligatorio la presencia de anticuerpos antinucleares, junto con una puntuación superior a 10 puntos, en función de las manifestaciones clínicas y hallazgos inmunológicos (v. cuadro 130-2). Esta nueva clasificación permite el diagnóstico cuando la afectación es organodominante (p. ej., neurológica), facilitando un tratamiento precoz.

Cuadro 130-2 **Criterios clasificatorios de lupus del *American College of Rheumatology* (ACR) (1997) revisados, del SLICC (2012) y de la EULAR/ARC (2018)**

Criterios clasificatorios de lupus del ACR (1997) revisados[a]

Eritema malar: exantema sobre zona malar y respeta surcos nasogenianos

Erupción discoide: placas eritematosas altas, con descamación queratósica; puede haber cicatrices atróficas de lesiones antiguas

Fotosensibilidad: erupción cutánea por reacción insólita a la luz solar, referida por el paciente u observada por el médico
Aftas orales: ulceraciones orales o nasofaríngeas no dolorosas
Artritis: no erosiva que afecta dos o más articulaciones periféricas
Serositis: pleuritis (claro antecedente de dolor pleurítico o roce, o signos de derrame pleural) o pericarditis (comprobada por electrocardiograma o roce o signos de derrame pericárdico)
Afectación renal: proteinuria persistente mayor de 0,5 g/día o mayor de 3+ si no se ha cuantificado, o bien cilindros celulares: pueden ser de eritrocitos, hemoglobina, granulares, tubulares o mixtos
Afectación neurológica: convulsiones, en ausencia de tratamientos farmacológicos o alteraciones metabólicas conocidas, o bien psicosis, en ausencia de tratamientos farmacológicos o alteraciones metabólicas conocidas
Alteración hematológica: anemia hemolítica con reticulocitosis o leucopenia menor de 4.000/mm^3 en dos o en más ocasiones, o bien linfopenia menor de 1.500/mm^3 en dos o más ocasiones, o bien trombocitopenia menor de 100.000/mm^3 en ausencia de fármacos que produzcan esta alteración
Alteración inmunológica: anti-DNA (título anormal de anticuerpos contra DNA nativo) o anti-Sm (presencia de anticuerpos contra antígeno nuclear Sm)
Hallazgo positivo de anticuerpos antifosfolipídicos (AFL) basado en nivel sérico anormal de anticuerpos anticardiolipina IgG o IgM, resultado positivo para anticoagulante lúpico utilizando un método estándar o falso positivo en pruebas serológicas de sífilis (VDRL), que persiste por lo menos durante 6 meses y se confirma por pruebas de *T. pallidum* o prueba de absorción de anticuerpo treponémico fluorescente (FTA-Abs)
Anticuerpo antinuclear: un título anormal de ANA por inmunofluorescencia o análisis equivalente en cualquier momento y en ausencia de medicamentos relacionados con el síndrome de lupus de origen farmacológico

Criterios clasificatorios de lupus SLICC (2012)[b]

Criterios clínicos

Lupus cutáneo agudo: exantema malar lúpico/lupus bulloso/variante lúpica de la necrólisis epidérmica tóxica/exantema lúpico maculopapular/*rash* lúpico fotosensible o
Lupus cutáneo subagudo (forma psoriasiforme no indurada y/o lesiones anulares policíclicas que se resuelven sin cicatriz, aunque con despigmentación postinflamatoria o telangiectasias)
Lupus cutáneo crónico: exantema discoide clásico (localizado encima del cuello o generalizado tanto encima como debajo del cuello)/lupus hipertrófico (verrugoso)/paniculitis lúpica (profunda)/lupus mucoso/lupus eritematoso *tumidus*/sabañones lúpicos/*overlap* entre lupus discoide y liquen plano
Úlceras orales/nasales: paladar, boca, lengua, nariz
Alopecia no cicatricial
Sinovitis: inflamación de ≥ 2 articulaciones
Artralgias de ≥ 2 articulaciones con más de 30 min de rigidez matutina
Serositis: dolor pleurítico típico más de 1 día/líquido pleural/roce pleural
Dolor pericárdico típico más de 1 día/líquido pericárdico/roce pericárdico/pericarditis en el ECG
Nefropatía lúpica: índice albúmina/creatinina en orina (u orina de 24 h) equivalente a más de 500 mg/24 h
Cilindros hemáticos en orina
Neurolupus: convulsiones/psicosis/mononeuritis múltiple/mielitis/neuropatía periférica o craneal/estado contusional agudo
Anemia hemolítica
Leucopenia < 4.000×10^3/L
Linfopenia < 1.000×10^3/L
Trombocitopenia < 100.000×10^3/L

Criterios inmunológicos

ANA positivo
Anti-DNAds positivo
Anti-Sm positivo
Anticuerpos antifosfolipídico positivos: anticoagulante lúpico positivo/RPR luético falso positivo/niveles de anticuerpos anticardiolipina medios o altos (IgA, IgG, IgM)/anti-β_2-glicoproteína positiva (IgA, IgG, IgM)
Hipocomplementemia: C3, C4, CH50
Test de Coombs directo positivo

Criterios clasificatorios de lupus de la EULAR/ARC (2018)

Criterio obligatorio

Anticuerpos antinucleares (ANA) positivos a título > 1:80 sobre células HEp-2 o equivalente
Si es negativo, no se puede clasificar de LES
Si es positivo, aplicar los siguientes criterios

Criterios añadidos

No cuente un criterio si hay una explicación alternativa a LES
Es suficiente con que el criterio aparezca en una única ocasión
Se precisan 10 o más puntos adicionales al criterio obligatorio (ANA positivo) para clasificarse como LES
No es preciso que los criterios aparezcan simultáneamente
De cada dominio, sólo se tendrá en cuenta el criterio de más peso

Dominio clínico y criterio	**Peso**
Constitucional	
Fiebre	2
Hematológico	
Leucopenia	3
Trombocitopenia	4
Hemólisis autoinmune	4
Neuropsiquiátrico	
Delirium	2
Psicosis	3
Convulsión	5
Mucocutáneo	
Alopecia no cicatricial	2
Úlceras orales	2
LES discoide o cutáneo subagudo	4
LES cutáneo agudo	6
Serosas	
Derrame pleural o pericárdico	5
Pericarditis aguda	6
Musculoesquelético	
Afectación articular	6
Renal	
Proteinuria > 0,5 g/24 h a	4
Nefritis lúpica (biopsia renal) clase II o V	8
Nefritis lúpica (biopsia renal) clase III o IV	10
Dominio inmunológico y criterio	**Peso**
Anticuerpos antifosfolípido	
Anticardiolipina o	
Anti-β_2-GPI o	
Anticoagulante lúpico	2
Complemento	
C3 bajo o C4 bajo	3
C3 bajo y C4 bajo	4
Anticuerpos específicos de LES	

Dominio clínico y criterio	Peso
Anti-DNAds o	
Anti-Sm	6

[a] Criterios revisados ACR 1997: se requieren cuatro o más de estos criterios, ya sea en secuencia o simultáneamente, durante cualquier intervalo de la observación.

[b] Criterios SLICC (2012): el paciente debe reunir cuatro criterios, de los cuales al menos uno debe ser clínico y otro inmunológico, o presentar nefritis lúpica demostrada mediante biopsia en presencia de ANA o de anti-DNAds.

En cualquier caso, la posibilidad de quedar excluidos pacientes con datos clínicos o de laboratorio de alta especificidad para LES (como eritema malar, lupus discoide o los anti-dsDNA o anti-Sm) persiste. El diagnóstico diferencial de las manifestaciones del LES es amplio y debe ajustarse al cuadro clínico. Los cuadros de fiebre, adenopatías y esplenomegalia obligan a descartar cuadros infecciosos (micobacterias, CMV, EBV o HIV). Las manifestaciones articulares, en especial, la poliartritis, pueden compartir similitudes con la artritis reumatoide o el síndrome de Sjögren. La detección de anticuerpos antifosfolipídicos obliga a evaluar la presencia de ANA, anti-dsDNA o anti-ENA por si pueden formar parte de un síndrome antifosfolipídico primario o secundario a un LES. Las manifestaciones neurológicas comparten similitudes con procesos infecciosos, ictus, esclerosis múltiple o el síndrome de Guillain-Barré. En el caso de la hemorragia capilar alveolar, deben descartarse el síndrome antifosfolipídico primario y las vasculitis ANCA positivas, entidad esta última a considerar también en las formas de nefropatía con insuficiencia renal aguda.

Pronóstico

El LES es una enfermedad crónica que cursa con brotes que pueden resolverse por completo o dejar secuelas. La supervivencia global ha mejorado en los últimos 40 años, siendo ahora > 95% a los 5 años del debut. Esta mejora se ha producido gracias al diagnóstico precoz, el seguimiento estricto, la identificación de complicaciones y la disponibilidad de tratamientos con buen perfil eficacia/seguridad. Los factores asociados a un peor pronóstico son el género femenino, la raza no caucásica, la actividad elevada en los primeros 5 años, la trombocitopenia o las afectaciones renal y neurológica. Las principales causas de mortalidad en el lupus siguen siendo las infecciones oportunistas, la propia enfermedad y, en enfermos mayores de 60 años, las complicaciones cardiovasculares. Este hecho confiere a la curva de mortalidad una forma bimodal. Según series recientes, el riesgo de brote lúpico es < 1 episodio/paciente/año, aunque la gravedad del mismo es variable en función de la afectación uni- o multiorgánica. Para evaluar la actividad se han desarrollado herramientas como los índices SLEDAI-2K o el índice BILAG, mientras que la escala SLICC es la herramienta más difundida para evaluar las secuelas.

Tratamiento

El tratamiento del LES ha de ser individualizado y orientado a la evitación de desencadenantes, la resolución precoz de la actividad del brote y la prevención del desarrollo de nuevos brotes y secuelas. En los enfermos con fotosensibilidad se recomienda el uso de fotoprotectores y evitar la exposición a luz UV-A. Los anticonceptivos orales con estrógenos deben evitarse en las pacientes portadoras de anticuerpos antifosfolipídicos o con historia trombótica previa. El tratamiento de los brotes depende del órgano afecto, aunque fundamentalmente pivota sobre el uso de glucocorticoides, antipalúdicos e inmunodepresores/inmunomoduladores. Los cuadros generales de fiebre (excluida la causa infecciosa), artromialgias y serositis suelen responder a glucocorticoides orales (prednisona o metilprednisolona) o endovenosos en pulsos de 500-1.000 mg/día durante 3 días. El tratamiento deberá continuar oralmente con una dosis diaria de 0,5-1 mg/kg/día y, tras el control de los síntomas, se reducirá semanalmente la dosis diaria en un 15%-20% hasta dosis de mantenimiento < 10 mg/día. Es frecuente que sea necesaria una dosis mínima de glucocorticoides orales (2,5-5 mg/día) para el control de síntomas residuales, aunque la suspensión de los mismos queda a criterio de cada facultativo.

En formas cutáneas localizadas pueden ensayarse glucocorticoides tópicos como la hidrocortisona o, de forma más restringida por el riesgo de atrofia cutánea, corticoides fluorados. En formas más extensas se recomienda el uso de antipalúdicos (cloroquina 250-500 mg/día o hidroxicloroquina 200-400 mg/día) que, por su riesgo de toxicidad por depósito retiniano, precisa de monitorización anual mediante funduscopia. Con menor frecuencia los antipalúdicos pueden depositarse en el músculo estriado esquelético y/o miocárdico. En caso de refractariedad o toxicidad pueden usarse azatioprina, tacrolimus, ciclosporina o micofenolato. La talidomida y su derivado lenalidomida son de gran eficacia, aunque su uso se ve penalizado por su toxicidad (teratogenicidad, leucopenia, trastorno del sueño, polineuropatía) y la recidiva tras la retirada del fármaco. Por último, la sulfona es una opción en caso de fracaso de los anteriores.

La primera opción en el tratamiento de las manifestaciones articulares son los antipalúdicos solos o junto con dosis reducidas de glucocorticoides orales (< 15 mg/día). Como alternativas se han usado con éxito metotrexato oral o subcutáneo, leflunomida, tacrolimus, ciclosporina A, anti-TNF o combinaciones de varios fármacos.

Para el tratamiento de la anemia hemolítica y la trombocitopenia autoinmune con cifras plaquetares $< 50 \times 10^9$/L se requieren glucocorticoides orales en altas dosis (1-2 mg/kg/día) o pulsos endovenosos (500-1.000 mg/día durante 3 días). En casos graves que precisan una respuesta rápida debe considerarse el uso de inmunoglobulinas endovenosas en dosis de 0,4 g/kg de peso/día, plasmaféresis o incluso esplenectomía. La recidiva de la hemólisis o la trombocitopenia durante la retirada del tratamiento corticoideo indican la necesidad de introducir fármacos ahorradores de glucocorticoides como inmunodepresores, danazol o rituximab (anti-CD20), ya sean dos dosis de 1.000 mg separadas 2 semanas o cuatro dosis semanales de 100 mg. En los casos de púrpura trombótica trombocitopénica y hemorragia capilar pulmonar se recomienda realizar plasmaféresis y pulsos de glucocorticoides EV seguidos de ciclofosfamida EV o rituximab. Las manifestaciones trombóticas venosas precisarán anticoagulación con heparina de bajo peso molecular seguida de dicumarínicos. La prevención de abortos de repetición en gestantes con historia compatible con síndrome antifosfolipídico precisará de anticoagulación con heparina de bajo peso molecular durante el primer y último trimestre, si no durante toda la gestación, dada la teratogenicidad de los dicumarínicos. El tratamiento anticoagulante deberá mantenerse hasta 6-8 semanas posparto por el riesgo de trombosis. Las trombosis arteriales se tratarán con antiagregantes y anticoagulación. Los inmunodepresores no han conseguido reducir los anticuerpos antifosfolipídicos de forma sostenida.

La nefropatía lúpica precisa de un tratamiento bifásico: inducción y mantenimiento. En las formas proliferativas, la inducción se realiza con tres pulsos de 1 g de metilprednisolona y micofenolato mofetilo 2 g/día hasta la remisión. El mantenimiento se realiza con micofenolato iniciando la reducción de dosis tras 3 meses en remisión. Las pautas de inducción y mantenimiento con ciclofosfamida (pauta Eurolupus y pauta NIH

modificada) se han visto desplazadas por el micofenolato dado su mejor perfil de eficacia/seguridad quedando reservada para casos refractarios o de alto riesgo. En la forma membranosa, se ha propuesto el uso exclusivo de IECA/ARA2 en ausencia de proteinuria nefrótica. En caso de proteinuria de rango nefrótico, la inducción se realiza con prednisona oral 1 mg/kg/día a dosis decrecientes y micofenolato 3 g/día durante 6 meses. Las formas refractarias pueden requerir una segunda biopsia renal para diferenciar proteinuria residual de nefritis persistente. En estos casos, no hay consenso sobre el tratamiento y se contemplan tres opciones: intercambio entre ciclofosfamida y micofenolato, la adición de anticalcineurínicos o el uso de rituximab. En caso de fracaso renal terminal, está indicada la terapia renal sustitutiva y la evaluación para trasplante renal.

Las manifestaciones neurológicas requieren, por su gravedad, un tratamiento precoz e intenso. En las manifestaciones más graves —coma, mielitis, psicosis— se han usado pulsos de metilprednisolona seguidos de ciclofosfamida EV, inmunoglobulinas, plasmaféresis y anti-CD20. La polineuropatía responde a tandas mensuales de inmunoglobulinas. En la meningitis aséptica o la corea el tratamiento suelen ser glucocorticoides.

En los últimos años se han ensayado nuevos fármacos, contra IFN-γ, CD22 o BAFF/BLySS. Sólo el anti-BLySS belimumab ha mostrado eficacia en enfermos clínica y serológicamente activos sin afectación renal o neurológica.

Bibliografía especial

Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71:1400–1412.

Arriens C, Wren JD, Munroe ME, Mohan C. Systemic lupus erythematosus biomarkers: the challenging quest. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56:i32–i45.

Bertsias G, Cervera R, Boumpas DT. Systemic Lupus Erythematosus: Pathogenesis and Clinical Features. Disponible en: https://www.eular.org/myuploaddata/files/sample%20chapter20_mod%2017.pdf (Acceso el 21 de abril de 2012.)

Bertsias GK, Tektonidou M, Amoura Z, Aringer M, Bajema I, Berden JH, et al. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:1771–1782.

Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, Aringer M, Bajema I, Boletis JN, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(6):736–745.

131

Esclerodermia

M. Vilardell Tarrés

V. Fonollosa Pla

Con el término *esclerodermia*, que en sentido literal significa *piel dura*, se designa un grupo de enfermedades y síndromes que tienen como característica común la induración y el engrosamiento cutáneos (cuadro 131-1).

Cuadro 131-1 Clasificación de la esclerodermia y los síndromes esclerodermiformes

Esclerodermia sistémica

- Forma difusa
- Forma limitada

Esclerodermia localizada

- Morfea
- Morfea lineal
- Morfea generalizada
- Morfea panesclerótica

Alteraciones esclerodermiformes inducidas por sustancias químicas

Cloruro de polivinilo
Pentazocina
Bleomicina
Tricloroetileno
Aceite tóxico
Sílice
Gadolinio (fibrosis nefrogénica sistémica)
L-triptófano (síndrome mialgia-eosinofilia)

Síndromes seudoesclerodermiformes

Fascitis eosinofílica
Escleromixedema
Escleredema de Buschke
Porfiria cutánea tarda
Síndrome POEMS (polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, banda monoclonal y alteraciones cutáneas)
Acrodermatitis crónica atrófica
Enfermedad del injerto contra el receptor

Esclerosis sistémica (esclerodermia)

Concepto

Es una enfermedad generalizada que se caracteriza por la presencia de un depósito excesivo de los componentes del tejido conectivo, expresado en forma de fibrosis hística, y por alteraciones estructurales del lecho vascular. Afecta fundamentalmente a la piel y ciertos órganos internos, como tubo digestivo, pulmón, corazón y riñón.

Etiopatogenia

Se desconoce. Existen tres elementos básicos que, al parecer, intervendrían en el mecanismo patogénico: el trastorno en la síntesis de colágeno, las alteraciones vasculares y las anomalías inmunológicas.

La propuesta patogénica más aceptada sostiene que, en el seno de una actividad inmunológica «cooperadora» aumentada que facilita la formación de anticuerpos y la expansión de linfocitos T específicos de antígeno, la alteración vascular, más concretamente la lesión endotelial, precede y es fundamental en la aparición de la fibrosis. En efecto, después de la acción de un agente lesivo (citocinas, factor citotóxico [granzima 1], anticuerpos específicos, infección) para el endotelio se produciría la activación de diferentes tipos celulares (plaquetas, mastocitos, linfocitos, monocitos y la propia célula endotelial), con la consiguiente síntesis, por parte de estos, de diferentes factores (TNF-α, IFN-γ, TGF-β, IL-1, IL-2, PDGF) que, a su vez, actuarían sobre el endotelio y los fibroblastos y, en definitiva, motivarían la presencia de la alteración vascular y de la fibrosis intersticial. Algunos factores genéticos pueden contribuir al desarrollo de la enfermedad. En la población española, el HLA-DRB1*11 confiere predisposición para el desarrollo de la esclerosis sistémica. Asimismo, se ha podido establecer una relación entre el contacto con diversas sustancias (cloruro de polivinilo, sílice, disolventes orgánicos, silicona, bleomicina, pentazocina o la ingestión de aceite tóxico) y la aparición de manifestaciones clínicas parecidas a las de la esclerodermia.

Anatomía patológica

Entre las múltiples afecciones de la esclerosis sistémica, la cutánea es la más peculiar. Histológicamente se caracteriza por la presencia de un gran aumento del colágeno dérmico de tipos I y III, así como de glucosaminoglucanos y fibronectina. Hay también pérdida de los apéndices dérmicos y adelgazamiento de la epidermis. En más de la mitad de las biopsias cutáneas se comprueba la presencia de un infiltrado mononuclear perivascular e intersticial, a expensas sobre todo de linfocitos T. La alteración vascular puede demostrarse en cualquiera de los órganos afectados. Las lesiones se localizan tanto en las arteriolas como en la microcirculación (capilares). El examen arterial demuestra la presencia de hiperplasia en la íntima, a expensas del colágeno, y de fibrosis de la adventicia, con infiltrados aislados de células mononucleadas.

En el tejido sinovial puede hallarse un infiltrado perivascular, difuso o local, constituido por células plasmáticas y linfocitos. La fibrosis es también patente alrededor de las células sinoviales y pueden demostrarse extensos depósitos de fibrina en la superficie sinovial.

En el examen histológico del esófago distal se distingue una muscular atrófica, parcialmente reemplazada por tejido fibroso; en la lámina propia y la submucosa hay un aumento en la cantidad de colágeno, mientras que la mucosa presenta signos de esofagitis. La segunda y la tercera porción del duodeno y el yeyuno son las regiones del intestino delgado más afectadas por la enfermedad. Con respecto al intestino grueso, las alteraciones no difieren de las descritas en los otros tramos del tubo digestivo, aunque el adelgazamiento de la capa muscular favorece el desarrollo de los característicos divertículos de «boca ancha». En la infrecuente afección pancreática se puede observar fibrosis de la glándula.

Las alteraciones histopatológicas pulmonares son de dos tipos y ambas pueden estar presentes en un mismo enfermo. Consisten en una fibrosis difusa intersticial, alveolar y peribronquial, predominantemente basal, con un grado variable de infiltración inflamatoria (patrón de NINE), y, cuando afecta a los vasos (pequeñas arterias y arteriolas), en un engrosamiento de la íntima con hipertrofia de la capa muscular y fragmentación de la elástica.

La fibrosis miocárdica es una alteración frecuente en las autopsias (80%) y se caracteriza por ser focal y biventricular y extenderse desde el epicardio

hasta el endocardio. En un considerable número de casos, las coronarias son normales; sin embargo, se identifican alteraciones de los pequeños vasos intramurales en forma de proliferación de la íntima, hiperplasia de la media y, en ocasiones, necrosis fibrinoide y trombosis. Casi un tercio de los enfermos presenta necrosis miocárdica en banda, originada por un mecanismo de isquemia/reperfusión. Estas alteraciones sugieren que la lesión miocárdica es el resultado de un trastorno fundamentalmente vasomotor (fenómeno de Raynaud coronario) y de la microcirculación. El pericardio puede presentar pericarditis fibrinosa o fibrosa crónica. En el tejido de conducción puede observarse también la presencia de lesiones fibróticas.

La lesión característica del riñón esclerodérmico es la proliferación concéntrica de las células de la íntima de las pequeñas arterias arciformes e interlobulillares. Esta lesión es indistinguible de la que se observa en la hipertensión maligna, aunque en esta última la necrosis fibrinoide es más frecuente.

Cuadro clínico

La incidencia se sitúa entre 4 y 12 nuevos casos por millón de habitantes y año. Predomina en mujeres, de 3 a 5 veces más que en varones. La edad media de comienzo es 40 años. No hay preferencias étnicas y su distribución es universal.

Con cierta frecuencia el comienzo es insidioso, en forma de dolores generalizados, rigidez, fatigabilidad y pérdida de peso. En algunos casos, incluso, la enfermedad se presenta sólo como una manifestación visceral, sin alteraciones cutáneas. Lo habitual, sin embargo, es que durante un número variable de años el enfermo presente fenómeno de Raynaud, a la vez que un progresivo endurecimiento cutáneo, sobre todo de las manos (fig. 131-1).

FIGURA 131-1 Esclerodactilia.

La *afección cutánea* es la manifestación clínica más característica de la enfermedad. Su patocronía pasa por tres fases sucesivas: en la primera, o edematosa, se afectan principalmente los dedos de las manos, que adoptan la morfología de una «salchicha»; le sigue la fase indurativa, en la que la piel aparece engrosada y a la vez tirante, y, por último, una fase de atrofia y adelgazamiento cutáneo. En la mayoría de los casos, cuando el enfermo recibe atención por primera vez se halla ya en la fase de induración cutánea y pueden comprobarse los rasgos más peculiares, como son: textura dura, más o menos extensa, de la piel, con imposibilidad de pellizcarla; pérdida de las arrugas y de los pliegues cutáneos; dedos de las manos indurados *(esclerodactilia)* con poca movilidad, y rostro carente de expresividad, con la abertura bucal limitada *(microstomía)* y la aparición de abundantes surcos peribucales. La extensión, al igual que la progresión de la afección cutánea, es variable y tiene implicaciones en el pronóstico. Con algunas excepciones, pueden considerarse dos formas clínicas: la limitada, en la que la alteración cutánea comprende manos, cara, pies, cuello o zonas distales a los codos y rodillas, con una progresión apenas imperceptible a lo largo de los años, y la difusa, en la que la afección cutánea se extiende además al tronco y, aunque la progresión es más evidente durante los primeros 3 años, después tiende a estacionarse e incluso a regresar en algunas de las zonas afectadas.

En la piel esclerodérmica también se pueden observar áreas de hipopigmentación e hiperpigmentación, telangiectasias en manos, cara,

tórax y mucosas y úlceras con cicatrices puntiformes, sobre todo en las puntas de los dedos («en mordedura de rata»).

El *fenómeno de Raynaud* es la manifestación inicial en más del 90% de los casos y su presencia durante la evolución de la esclerodermia ocurre prácticamente en todos los pacientes. En la forma limitada, la presencia de este fenómeno precede de forma característica en varios años a la aparición de alteraciones cutáneas, mientras que en la forma difusa ambas manifestaciones suelen observarse sin mucha separación temporal. Si un paciente con fenómeno de Raynaud presenta, además, alteraciones capilaroscópicas y/o anticuerpos antinucleares positivos, tiene un gran riesgo de evolucionar a una esclerodermia definitiva.

La *afección articular* puede estar presente en el comienzo de la enfermedad en forma de rigidez y dolor articular, así como de poliartritis. En la enfermedad evolucionada se observa una marcada limitación de la movilidad articular, sobre todo en los dedos de las manos, al aparecer contracturas en flexión. Se palpan roces tendinosos, característicos de la forma difusa. En general, la artropatía no es erosiva. Algunos enfermos presentan calcinosis subcutánea, habitualmente circunscrita, en zonas periarticulares de las manos y olecranianas. Es característica la resorción ósea de las falanges distales. La asociación a miopatía inflamatoria configura el cuadro clínico de la escleromiositis.

La *afección gastrointestinal* es la manifestación visceral más frecuente en todas las formas clínicas de la enfermedad. La mayor parte de la sintomatología puede atribuirse a la alteración esofágica, pero cualquier región del tubo digestivo puede estar afectada. En estudios manométricos se ha demostrado que más del 80% de los enfermos presenta una disfunción esofágica, pero sólo el 50% tiene síntomas en forma de disfagia, pirosis, dolor retroesternal o plenitud epigástrica posprandial. Los exámenes radiológicos con papilla de bario revelan una peristalsis casi nula en la porción distal, con dilatación y reflujo gastroesofágico, que favorece el desarrollo de esofagitis, estenosis y metaplasia de Barrett. En alrededor del 50% de los enfermos se puede demostrar un retraso en el vaciamiento gástrico. El intestino delgado se halla afectado, según estudios autópsicos, en la mitad de los casos y la sintomatología clínica que presentan, en forma de náuseas, vómitos, dolor, distensión abdominal y obstrucción intestinal, puede atribuirse a la atonía intestinal que, además, sería la responsable

indirecta de la aparición de malabsorción por sobrecrecimiento bacteriano. Los estudios radiológicos pueden demostrar dilatación de asas, floculación y espiculación. La neumatosis cistoide es una rara complicación que se traduce radiológicamente en forma de quistes radiotransparentes o imágenes lineales en la pared del intestino delgado. La rotura de alguno de los quistes puede ocasionar un neumoperitoneo. La afección del colon tiene poca expresividad clínica: variaciones en el volumen de las heces, estreñimiento y, raras veces, abscesos o hemorragia de los divertículos de boca ancha. No es infrecuente la incontinencia fecal. La afección del hígado es rara, pero se ha observado una asociación entre la forma limitada de la enfermedad y la colangitis biliar primaria.

La *afección pulmonar* ocupa, en frecuencia, el segundo lugar de las manifestaciones viscerales después del tubo digestivo. Entraña un mal pronóstico y es, en la actualidad, la principal causa de muerte. Tiene dos expresiones clínicas: neumopatía intersticial e hipertensión pulmonar. En la primera, la disnea de esfuerzo es el síntoma más común y se acompaña de tos no productiva. Son característicos los estertores basales a modo de crujidos. La TCAR nos informa del tipo y extensión de la afección intersticial. Predomina en las bases y se observan opacidades borrosas («en vidrio esmerilado»), opacidades lineales, bronquiectasias de tracción y, en casos avanzados, zonas de panalización. En las pruebas funcionales respiratorias se demuestra un patrón restrictivo y un descenso en la DLCO, que es el indicador más sensible de la afección pulmonar. El curso es variable y, aunque en algunos enfermos la evolución es rápidamente progresiva, la mayoría presenta un deterioro gradual de la función pulmonar. La frecuencia de hipertensión arterial pulmonar, que se manifiesta casi siempre en forma de disnea progresiva, se detecta entre un 10% y un 15% de los pacientes mediante exploraciones hemodinámicas o ecocardiográficas. Puede ser secundaria a la fibrosis intersticial, pero es más habitual que se presente de forma aislada. En la mayoría de las ocasiones, progresa en varios años hacia la insuficiencia cardiorrespiratoria, con una mala evolución. Es recomendable la realización anual de unas pruebas funcionales respiratorias y una ecocardiografía Doppler, con objeto de poder diagnosticar la afección pulmonar en fases tempranas.

Las *manifestaciones cardíacas* consisten en disnea de intensidad variable, edemas, dolor torácico de tipo anginoso, arritmias y trastornos de

la conducción. No son demasiado aparentes; sin embargo, cuando están presentes se acompañan de un mal pronóstico. Los signos de miocardiopatía congestiva sólo se observan en el 10% de los enfermos y, casi exclusivamente, en la forma difusa. En estudios mediante ecografía Doppler, gammagrafía cardíaca y RM, se ha podido demostrar que el 75% de los individuos con esclerodermia difusa y el 60% con la forma limitada tienen alteraciones de la perfusión y funcionalismo cardíacos. En su mayoría, sin embargo, se hallan clínicamente asintomáticos y sólo se detectan alteraciones en el ECG en forma de trastornos en la conducción o signos de necrosis.

La aparición de *manifestaciones renales* entraña un mal pronóstico. Habitualmente, la sintomatología se manifiesta durante los primeros años de evolución de la enfermedad y su expresión varía desde una proteinuria o un sedimento patológico hasta el desarrollo de la grave crisis renal esclerodérmica (4%), caracterizada por una insuficiencia renal rápidamente progresiva, hipertensión maligna con encefalopatía y retinopatía hipertensiva, acompañada a veces de una anemia hemolítica microangiopática. Es más frecuente en la forma difusa y en los primeros años de evolución. Algunos pacientes presentan crisis renal sin hipertensión y tienen un peor pronóstico. Las dosis altas de glucocorticoides pueden favorecer el desarrollo de una crisis renal esclerodérmica.

Otras manifestaciones que se han reseñado son: síndrome seco, en el 30%; neuropatía periférica y neuralgia del trigémino; endocrinopatías, como hipogonadismo; tiroiditis de Hashimoto, hipotiroidismo e hipertiroidismo.

Exploraciones complementarias

Junto a datos inespecíficos —VSG acelerada, anemia multifactorial, FR positivo (25%), hipergammaglobulinemia—, los ANA constituyen el dato inmunológico de mayor interés. Su frecuencia es aproximadamente del 90% y el patrón de inmunofluorescencia más habitual es el moteado, aunque el nucleolar es el más específico. Las identidades antigénicas de mayor relevancia son aquellas a las que se ha podido atribuir la distinción de marcador específico. Así, los anti-Scl 70, reactivos frente al antígeno DNA-topoisomerasa I, se detectan globalmente en el 20%-25% de los casos, y la

mayoría de los pacientes pertenece a la forma difusa. Los anticuerpos anticentrómero, que se encuentran en el 50% del conjunto, son característicos de la forma limitada, donde se hallan presentes en el 70%-80% de los casos. También son propios de la enfermedad varios tipos de ANA que se han relacionado con diversas manifestaciones clínicas. Así, los anti-RNA polimerasa III se asocian con la crisis renal esclerodérmica, los antifibrilarina o U3-RNP (ribonucleoproteína) con la afección pulmonar tanto intersticial como vascular y los anti-PM-Scl se detectan en los casos de solapamiento con miositis.

Diagnóstico y formas clínicas

Cuando la esclerodermia se halla desarrollada y puede objetivarse la presencia de las alteraciones más genuinas —fenómeno de Raynaud, induración cutánea (esclerodactilia) o trastorno esofágico—, el diagnóstico no plantea demasiadas dificultades. En casos dudosos puede ser orientadora la presencia de marcadores inmunológicos específicos y, tal vez, de mayor utilidad la presencia de alteraciones en la morfología de la microcirculación mediante la capilaroscopia del lecho ungueal en forma de dilataciones capilares (megacapilares), hemorragias, ramificaciones y áreas con ausencia de capilares (figs. 131-2 y 131-3). En 2013, el *American College of Rheumatology* y la *European League Against Rheumatism* establecen, de forma conjunta, unos nuevos criterios de clasificación que incluyen datos específicos de laboratorio, la mayoría de manifestaciones clínicas y las alteraciones capilaroscópicas propias de la enfermedad (tabla 131-1). Su sensibilidad y especificidad alcanzan el 91% y el 92%, respectivamente, y con su aplicación se puede clasificar, como afectos de esclerodermia, un considerable porcentaje de pacientes —sobre todo con formas limitadas y aquellos sin afección cutánea— que quedaban excluidos con los criterios de 1980. Desde un punto de vista práctico tiene gran utilidad clasificar la enfermedad en dos formas clínicas, según la magnitud de la lesión cutánea, la difusa y la limitada, con sus correspondientes rasgos diferenciales, y considerar paralelamente la posibilidad de la forma preesclerodérmica y esclerosis sistémica *sine* esclerodermia (cuadro 131-2).

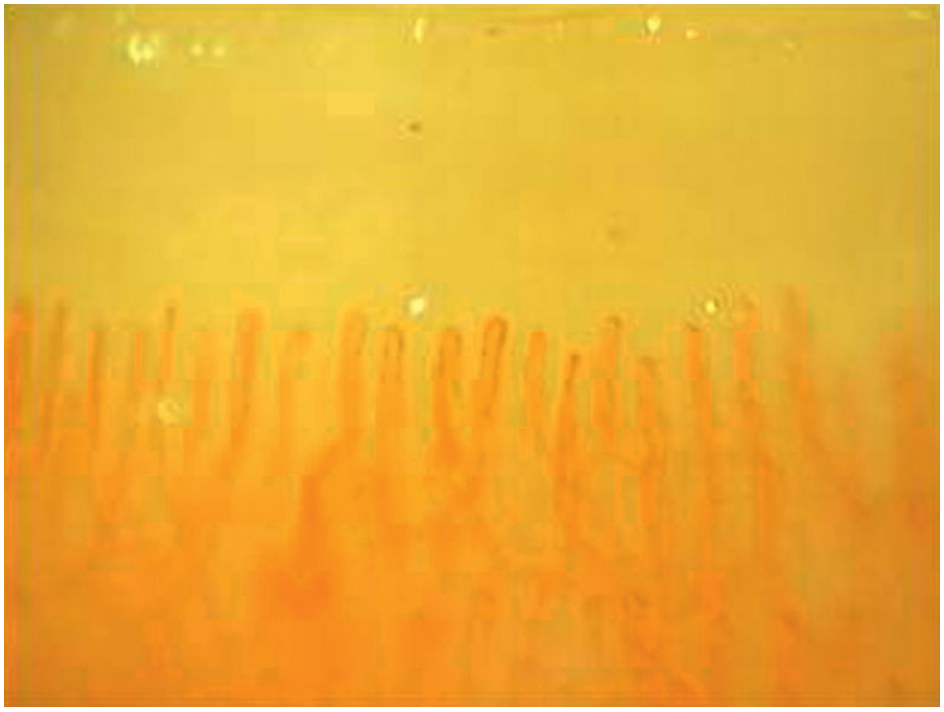


FIGURA 131-2 Capilaroscopia normal.

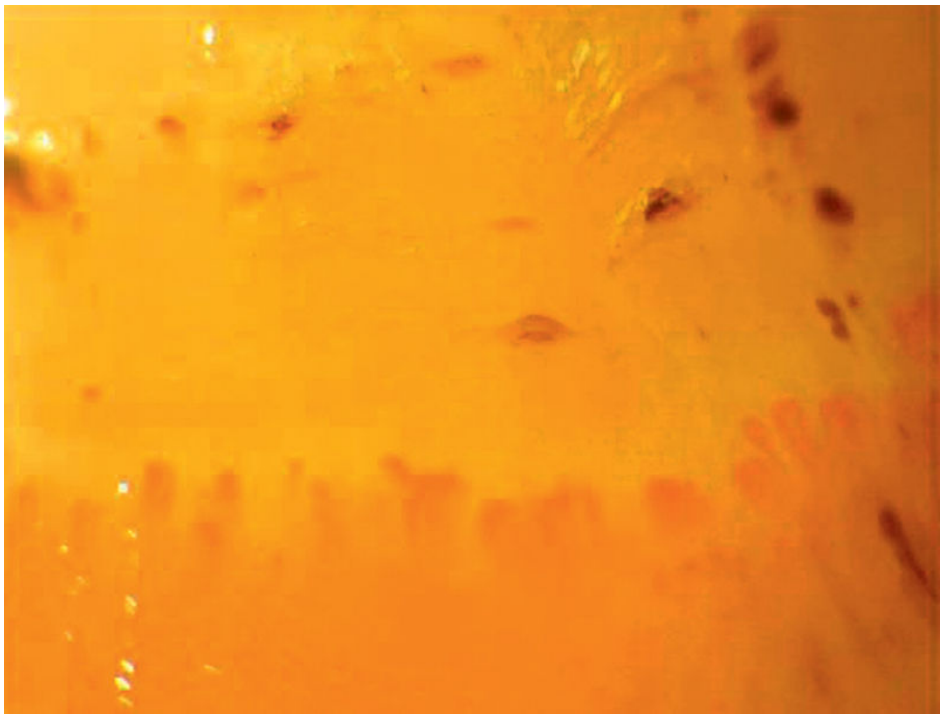


FIGURA 131-3 Capilaroscopia: dilataciones (megacapilares) y hemorragias (patrón esclerodérmico).

Tabla 131-1

Criterios de clasificación para la esclerosis sistémica según el ACR/EULAR (2013)

Ítem	Subítem	Puntos*
Esclerosis de los dedos de ambas manos y proximal a MCF (criterio suficiente)	—	9
Endurecimiento de la piel de los dedos (sólo se cuenta la puntuación más alta)	Dedos en salchicha	2
	Esclerodactilia (distal a MCF pero proximal a IFP)	4
Lesiones en los pulpejos de los dedos (sólo se cuenta la puntuación más alta)	Úlceras digitales (distal a IFP)	2
	Lesiones en «mordedura de rata»	3
Telangiectasias (no arañas vasculares)	—	3
Alteraciones capilaroscópicas (dilataciones y/o pérdida capilar)	—	2
HAP y/o EPI (puntuación máxima 2)	HAP (CCD)	2
	EPI (TCAR o Rx o crepitantes tipo «velcro» sin otra causa)	2
Fenómeno de Raynaud	—	3
Autoanticuerpos relacionados con ES (ACA; ATA; RNA polimerasa III) (puntuación máxima 3)	ACA o ANA con patrón centromérico	3
	ATA	3
	RNA polimerasa III	3

ACA: anticuerpos anticentrómero; ACR: *American College of Rheumatology;* ATA: anticuerpos antitopoisomerasa I; CCD: cateterismo cardíaco derecho; EPI: enfermedad pulmonar intersticial; ES: esclerosis sistémica; EULAR: *European League Against Rheumatism;* HAP: hipertensión arterial pulmonar; IFP: interfalángicas proximales; MCF: metacarpofalángicas; TCAR: tomografía computarizada de alta resolución.

* La puntuación total se establece por la suma de la puntuación más alta de cada ítem. Pacientes con un total de ≥ 9 puntos se clasifican como afectos de esclerosis sistémica definida.

Cuadro 131-2 Clasificación de la esclerodermia según sus formas clínicas

Preesclerodermia

Fenómeno de Raynaud
Alteraciones capilaroscópicas
ANA positivos

Forma limitada

Fenómeno de Raynaud de varios años de evolución
Afección cutánea limitada a manos, cara y/o antebrazos
Presencia tardía de afección visceral
Anticuerpos anticentrómero (70%-80%)
Capilaroscopia: megacapilares, asas dilatadas, sin pérdida capilar

Forma difusa

Fenómeno de Raynaud de aparición reciente
Afección cutánea de tronco y partes acras
Presencia temprana de afección visceral
Anticuerpos antitopoisomerasa I (30%)
Capilaroscopia: asas dilatadas y pérdida capilar

Esclerosis sistémica *sine* esclerodermia

Fenómeno de Raynaud +/–
Ausencia de afección cutánea
Afección visceral (pulmonar, cardíaca, renal y/o digestiva)
ANA positivos

Pronóstico

La evolución natural de la enfermedad es variable. La mayoría de los enfermos, sin embargo, tiene un curso prolongado y no es infrecuente una supervivencia superior a los 20 años, después del diagnóstico. Un porcentaje reducido de enfermos desarrolla un curso rápidamente progresivo hacia el deterioro orgánico y la muerte. Las formas difusas

tienen peor pronóstico que las limitadas, porque presentan con mayor frecuencia afección renal, pulmonar o cardíaca. En general, la aparición de alguna afección grave suele suceder durante los primeros años de evolución.

Tratamiento

En la actualidad no se dispone de un tratamiento satisfactorio. La terapéutica comprende dos tipos de medidas: unas de carácter general (o tratamiento de fondo) y otras específicas.

Se puede indicar como tratamiento de fondo, en los pacientes con la forma difusa, y con menos de 3 años de evolución, micofenolato sódico, o de mofetilo, o metotrexato y dosis de glucocorticoides inferiores a 10 mg/día.

El tratamiento específico depende de las manifestaciones presentes. En el fenómeno de Raynaud, aparte de aconsejar protección frente al frío, deben considerarse de cierta utilidad los bloqueadores de los canales del calcio, como el nifedipino (20-30 mg/día) o el diltiazem (180 mg/día) y, en casos de úlceras necróticas, la perfusión con prostaciclina (o sus análogos como el alprostadil) y el bosentán, un antagonista dual de los receptores de la endotelina, a dosis de 125 mg/12 h p.o., cuya eficacia se ha demostrado en el tratamiento de las úlceras digitales; los antiagregantes plaquetarios (tipo AAS) pueden tener utilidad como terapia complementaria. Es recomendable el uso de cremas hidratantes para la piel. Los inhibidores de la bomba de protones están indicados en los pacientes con manifestaciones esofágicas. Puede recomendarse antibioticoterapia cíclica de amplio espectro si se comprueba sobrecrecimiento bacteriano intestinal. La rigidez y las artralgias responden de forma variable a los AINE, y pueden recomendarse hidroxicloroquina y/o metotrexato. En cuanto a la afección pulmonar intersticial, las medidas terapéuticas son muchas veces sintomáticas (oxigenoterapia, broncodilatadores, antibioticoterapia), aunque se ha observado mejoría, o estabilidad funcional, con la administración de ciclofosfamida —en pulsos— o micofenolato y glucocorticoides. La indicación de tratar la neumopatía intersticial se establece según una estratificación basada en dos parámetros: la extensión de la afección pulmonar, medida mediante TCAR, y el valor de la capacidad vital forzada.

Puede indicarse el tratamiento (ciclofosfamida en *pulsos* o micofenolato) si la extensión de la afección pulmonar es superior al 20% o la capacidad vital forzada es inferior al 70%. En la hipertensión pulmonar se ha observado una mejoría de los parámetros clínicos, funcionales y hemodinámicas, así como de la supervivencia, con el uso de los antagonistas de los receptores de la endotelina (bosentán, ambrisentán), sildenafilo y prostaciclinas, tanto en monoterapia como en terapia combinada, que en la mayoría de ocasiones es la pauta más utilizada. Se han demostrado algunos beneficios con el autotrasplante de progenitores hematopoyéticos en pacientes con esclerodermia rápidamente progresiva. No obstante, la selección de los pacientes todavía no está bien establecida.

La cardiopatía debe tratarse en función del tipo de manifestaciones presentes. Tanto en la hipertensión arterial moderada como, sobre todo, en la grave crisis renal esclerodérmica, los fármacos de elección son los IECA, ya que su uso ha mejorado el pronóstico de estos enfermos. La serositis y la miositis deben tratarse con glucocorticoides.

Fascitis eosinofílica

Descrita en 1975 por Shulman, se han comunicado varios centenares de casos. Consiste en la inflamación y el engrosamiento de la fascia que pueden extenderse hacia el músculo, el tejido celular subcutáneo y la dermis. Al comienzo, la fascia y el tejido subcutáneo están edematosos e infiltrados por linfocitos, células plasmáticas, histiocitos, mastocitos y eosinófilos. Con la progresión de la enfermedad, dichos tejidos aparecen engrosados y fibróticos. El comienzo de la enfermedad se puede relacionar con un ejercicio físico intenso o con un traumatismo y el paciente presenta dolor y edema de las extremidades, seguidos rápidamente de induración de la piel y del tejido subcutáneo. La piel adquiere un aspecto eritematoso brillante que se ha comparado a la piel de naranja. La RM es característica.

Puede afectar el tronco y la cara, pero el fenómeno de Raynaud y la afección visceral están ausentes de forma característica. La VSG está acelerada y se detecta una eosinofilia en sangre periférica y en los tejidos afectados, sobre todo al comienzo, así como elevación de la aldolasa e hipergammaglobulinemia. Aunque algunos enfermos mejoran espontáneamente, la mayoría requiere tratamiento con glucocorticoides a dosis de 1 mg/kg de peso y día, con reducción progresiva después de las primeras 4 semanas. La hidroxicloroquina puede ser una alternativa terapéutica, al igual que el metotrexato, la ciclosporina o las inmunoglobulinas i.v.

Cuadros clínicos esclerodérmicos inducidos por sustancias químicas

La más conocida y singular es el cloruro de polivinilo, especialmente cuando se manipula en la fase industrial de polimerización. El cuadro clínico se caracteriza por acroosteólisis de las falanges distales, fenómeno de Raynaud y alteraciones cutáneas esclerodermiformes. Otras sustancias, como la bleomicina, pueden producir placas infiltrativas y nódulos, y la pentazocina provoca fibrosis localizada en el lugar de la administración. Entre los mineros expuestos a la sílice, la esclerodermia es casi unas 25 veces más frecuente. Con respecto a la epidemia registrada en España en 1981, debida al parecer a la ingestión de aceite tóxico, puede indicarse que en la fase crónica los enfermos presentaban neuromiopatía, lesiones cutáneas esclerodérmicas, fenómeno de Raynaud, disfagia, síndrome seco e hipertensión arterial. En 1989, y también con carácter epidémico, se describió en EE. UU. el *síndrome mialgia-eosinofilia* en relación con la ingestión de L-triptófano; entre sus manifestaciones destacaban mialgias, eosinofilia, alteraciones cutáneas esclerodermiformes, neuropatía central y periférica y neumonitis intersticial. Recientemente se ha descrito una fibrosis sistémica en pacientes con insuficiencia renal en relación con la administración de gadolinio, sustancia utilizada como contraste en la RM.

Síndromes seudoesclerodermiformes

Existen múltiples enfermedades que producen lesiones cutáneas que pueden parecerse a las de la esclerodermia, como el síndrome carcinoide, la porfiria cutánea tarda o la amiloidosis. Otra entidad de este apartado es el *escleredema de Buschke*, que se caracteriza por una induración cutánea de comienzo súbito, simétrica, localizada en las zonas posterior y lateral del cuello con extensión posterior a hombros, brazos y cara; en muchos casos existe una infección, generalmente estreptocócica o vírica, y, además, se ha comprobado que el 50% de los pacientes son diabéticos. La evolución es hacia la resolución en un plazo de 3-5 años, excepto en las formas asociadas a diabetes. En algunos casos que no retrogradan puede utilizarse la talidomida. Por último, el escleromixedema es una entidad muy rara en la que hay una induración cutánea con erupción liquenoide generalizada, acompañada de una gammapatía monoclonal (IgG).

Bibliografía especial

Guillén del Castillo A, Simeón-Aznar CP, Callejas-Moraga EL, Tolosa-Vilella C, Alonso-Vila S, Fonollosa-Pla V, et al. Quantitative videocapillaroscopy correlates with functional respiratory parameters: a clue for vasculopathy as a pathogenic mechanism for lung injury in systemc sclerosis. *Arthritis Res Ther*. 2018;20:281–291.

Rubio-Rivas M, Royo C, Simeón CP, Corbella X, Fonollosa V. Mortality and survival in systemic sclerosis: systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2014;44:208–219.

Simeón-Aznar CP, Fonollosa-Plá V, Tolosa-Vilella C, Espinosa-Garriga G, Ramos-Casals M, Campillo-Grau M, et al. Registry of the Spanish network for systemic sclerosis: clinical pattern according to cutaneous subsets and immunological status. *Semin Arthritis Rheum*. 2012;41:789–800.

Van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2013;65:2737–2747.

Varga J. Raynaud phenomenon, scleroderma, overlap syndromes and other fibrosing syndromes. *Curr Opin Rheumatol*. 2017;29:533–590.

132

Síndrome de Sjögren

M. Ramos Casals

Concepto

El síndrome de Sjögren (SS) es una enfermedad autoinmune sistémica que afecta especialmente al sistema glandular exocrino y cuyas principales manifestaciones clínicas son la xerostomía y la xeroftalmia. Predomina en las mujeres (10-15:1) y suele diagnosticarse entre la cuarta y la sexta década de la vida, aunque puede aparecer en cualquier edad. La prevalencia de esta enfermedad oscila entre el 0,01% y el 0,3% de la población general, según los criterios clasificatorios aplicados.

Etiopatogenia

La etiología se desconoce, pero probablemente estén implicados tanto factores intrínsecos (genéticos) como factores ambientales. Los análisis multigénicos han identificado como los principales *locus* genéticos predisponentes aquellos relacionados con el interferón α *(IRF5, STAT4)*, junto con otros genes como *TNFSF4*, *HLA-DR/DQ*, *FAM167A-BLK* y *EBF1*. Las principales características patogénicas de este síndrome son la infiltración tisular linfocitaria y la hiperestimulación de linfocitos B. El proceso autoinmune se iniciaría en el tejido glandular exocrino (epitelitis autoinmune), probablemente desencadenado por agentes externos que facilitarían la expresión anómala de moléculas propias y la posterior infiltración por linfocitos. La hiperestimulación de linfocitos B determinaría la producción de numerosos autoanticuerpos.

Cuadro clínico

Los síntomas de sequedad se deben a la disfunción glandular. La sequedad ocular y bucal está presente en más del 95% de los pacientes con síntomas como sensación de «arenilla» en los ojos, dolor ocular, quemazón y fotofobia, o sequedad bucal, dificultad para hablar y deglutir y la necesidad de beber líquidos con frecuencia. En la exploración de la boca puede observarse lengua depapilada, caries, queilitis y rágades. La hipertrofia parotídea se presenta en un 10%-30% de los pacientes, es episódica y más frecuente en pacientes jóvenes. Otros síntomas relacionados con la sequedad de otras mucosas son tos seca, xerodermia y dispareunia en mujeres.

La afección sistémica del SS se traduce en la existencia de las denominadas *manifestaciones extraglandulares.* Entre las manifestaciones generales destacan la fiebre, las adenopatías y la astenia, mientras que la afección musculoesquelética incluye mialgias, artralgias y, en ocasiones, oligoartritis o poliartritis, que afectan sobre todo a las pequeñas articulaciones de ambas manos. Entre las manifestaciones cutáneas destacan la púrpura palpable (asociada con frecuencia a crioglobulinemia) y las lesiones cutáneas anulares (relacionadas con la presencia de anticuerpos anti-Ro/SS-A). El fenómeno de Raynaud se observa en el 10% de los pacientes. La afección del aparato respiratorio incluye la afectación bronquial/bronquiolar y la enfermedad intersticial pulmonar. La afección renal más frecuente es la acidosis tubular renal distal, aunque también se ha descrito la glomerulonefritis. Las manifestaciones del sistema nervioso más prevalentes son la neuropatía periférica (polineuropatía axonal, multineuritis, neuronopatía atáxica) y la neuralgia del trigémino, y es infrecuente la afección del sistema nervioso central y los pares craneales. Otras manifestaciones sistémicas incluyen sordera neurosensorial, disautonomía o cistitis intersticial. La alteración hepática más frecuente se relaciona con la presencia de procesos asociados como la infección crónica por el VHC, la colangitis biliar primaria (CBP), la esteatosis o la hepatitis autoinmune.

La evolución clínica está dominada en la mayoría de los casos por los síntomas de sequedad que cursan de forma oscilante, pero crónica, junto con fatiga y dolor musculoesquelético crónicos, con una influencia significativa de factores medioambientales en su intensidad. La complicación más grave es la aparición de un linfoma B, con frecuencia de bajo grado, con un riesgo entre 10 y 44 veces superior al de la población general; la localización más frecuente son las glándulas parótidas. Estudios prospectivos han identificado como principales factores pronósticos asociados a una peor evolución (desarrollo de linfoma y mayor mortalidad) la presencia en el momento del diagnóstico de actividad sistémica de la enfermedad (especialmente, vasculitis), la hipocomplementemia y la crioglobulinemia.

Exploraciones complementarias

Los principales datos de laboratorio incluyen elevación de la VSG, anemia normocítica, leucopenia e hipergammaglobulinemia. Respecto a los autoanticuerpos, los más frecuentes son los ANA (70%-90%) y el FR (40%-60%); los anticuerpos anti-Ro/SS-A (52 y 60 kDa) y los anti-La/SS-B (48 kDa) son los más específicos. Estos autoanticuerpos se detectan entre el 30% y el 70% de los pacientes con SS primario, pero pueden observarse en otras enfermedades autoinmunes sistémicas y reumatológicas. La positividad de los anticuerpos anti-Ro/SS-A y anti-La/SS-B se asocia a una mayor frecuencia de afección extraglandular, un mayor infiltrado linfocitario en la glándula salival, la existencia de alteraciones analíticas y el desarrollo de bloqueo cardíaco congénito intraútero en hijos de mujeres portadoras de anticuerpos anti-Ro. Se aconseja determinar específicamente los anticuerpos anti-Ro52 en casos de alta sospecha de la enfermedad, ya que pueden estar presentes incluso con negatividad de los ANA-Ro/SS-A (60 kDa). La presencia de otros autoanticuerpos orienta a la asociación con otras enfermedades autoinmunes, como los títulos elevados de anti-DNA o anticuerpos anti-Sm (LES), anticuerpos anticentrómero (esclerosis sistémica limitada) o anticuerpos antimitocondriales (CBP).

Diagnóstico

El estudio de la afectación ocular se realiza mediante la medida de la capacidad de humidificación lagrimal (prueba de Schirmer, que consiste en la colocación de un papel secante milimetrado en el fondo del saco conjuntival de ambos ojos y que se considera anormal cuando a los 5 min la humidificación es inferior a 5 mm en ambos ojos) y el estudio de la lesión corneal (tinciones corneales) mediante la observación con lámpara de hendidura de la captación del colorante por las células conjuntivales y corneales.

Para el estudio de la disfunción de las glándulas salivales mayores se puede determinar la capacidad de secreción de saliva, tanto basal como tras estímulos (estudio de los flujos salivales), o se puede realizar un estudio funcional y de imagen mediante gammagrafía con ^{99m}Tc.

La biopsia de glándulas salivales menores objetiva la existencia del dato histológico característico de la enfermedad, la sialoadenitis focal linfocitaria. Su realización está especialmente indicada ante una alta sospecha clínica en ausencia de anticuerpos anti-Ro y en pacientes con síndrome seco en los que se sospeche una enfermedad infiltrativa diferente al SS.

La cuantificación de la afectación sistémica de la enfermedad es un dato crucial, especialmente en el momento del diagnóstico, y debe realizarse mediante la aplicación del índice de actividad sistémica ESSDAI *(EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index).*

Los criterios clasificatorios más recientes son los propuestos por el Grupo de Consenso ACR/EULAR en 2016 (fig. 132-1).

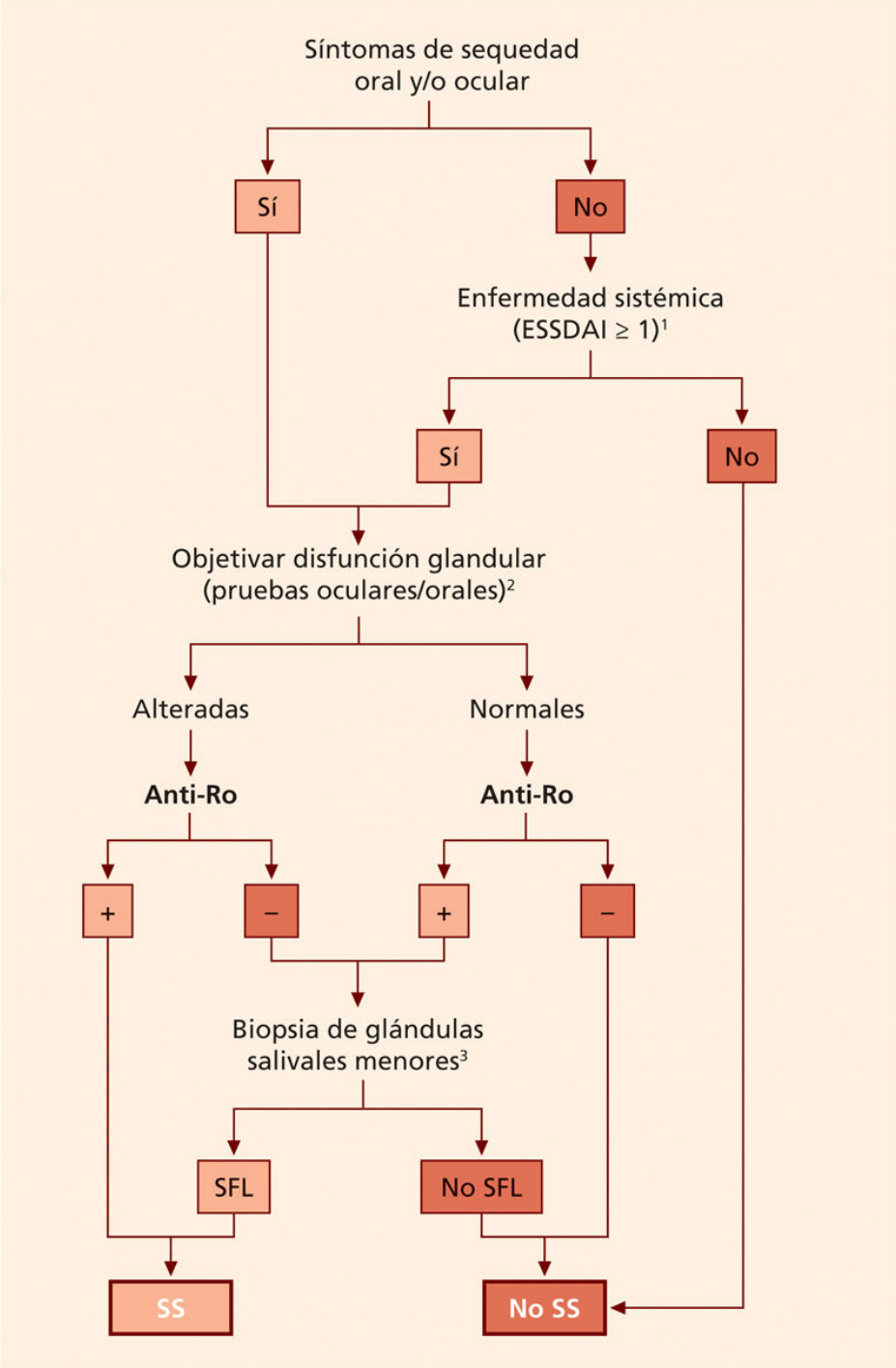


FIGURA 132-1 Algoritmo diagnóstico para la aplicación de los criterios clasificatorios de síndrome de Sjögren (SS) ACR/EULAR 2016 (Shiboski et al., Arthritis Rheum 2017). [1]Presencia de al menos un dominio activo en el ESSDAI *(EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index)*. [2]Positividad en al menos una de las siguientes exploraciones: prueba de Schirmer (≤ 5 mm/5 min) o tinción ocular (puntuación ≤ 5 en OSS o ≤ 4 en van Bijsterfeld), flujo

salival no estimulado inferior a 0,1 mL/min. [3]SFL: sialoadenitis focal linfocitaria.

El diagnóstico diferencial debe realizarse con otras entidades que infiltran las glándulas salivales, como sarcoidosis, amiloidosis, enfermedad por IgG4, procesos linfoproliferativos o metabólicos e infecciones víricas crónicas (VHC, HIV-1, HTLV-1).

Tratamiento

No existe una terapéutica que modifique la evolución de la enfermedad. El tratamiento de la sequedad es sintomático (saliva y lágrimas artificiales). La introducción del clorhidrato de pilocarpina, en dosis de 5 mg/8 h por vía oral, puede mejorar la sequedad especialmente de la zona oral, pero se asocia a un significativo porcentaje de efectos adversos (30%-40%). En casos de afección corneal grave puede utilizarse ciclosporina A tópica en forma de colirio. Para la sintomatología general y la articular se utilizan paracetamol, antiinflamatorios e hidroxicloroquina. Los glucocorticoides e inmunodepresores sólo están indicados en pacientes con afección sistémica grave, especialmente en afectación del sistema nervioso, alveolitis pulmonar, glomerulonefritis y vasculitis sistémica. Respecto a las terapias biológicas, se han obtenido buenos resultados con la utilización de terapias depletivas de células B (rituximab) en pacientes con afección sistémica grave (sobre todo relacionados con vasculitis crioglobulinémica) o linfoma.

Bibliografía especial

Brito-Zerón P, Acar-Denizli N, Ng WF, Zeher M, Rasmussen A, Mandl T, et al. How immunological profile drives clinical phenotype of primary Sjögren's syndrome at diagnosis: analysis of 10,500 patients (Sjögren Big Data Project). *Clin Exp Rheumatol*. 2018;36(Suppl 112):102–112.

Brito-Zerón P, Baldini C, Bootsma H, Bowman SJ, Jonsson R, Mariette X, et al. Sjögren syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16047.

Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Bombardieri S, Bootsma H, De Vita S, Dörner T, et al. EULAR recommendations for the management of Sjögren's syndrome with topical and systemic therapies. *Ann Rheum Dis*. 2020;79:3–18.

Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Sisó-Almirall A, Bosch X. Primary Sjogren syndrome. *BMJ*. 2012;344:e3821.

133

Enfermedad mixta del tejido conectivo y síndromes de solapamiento

A. Selva O'Callaghan

Entre las enfermedades autoinmunes sistémicas, junto con las entidades específicas previamente descritas, existen otros cuadros clínicos de difícil clasificación. La enfermedad indiferenciada del tejido conectivo agrupa a pacientes que, aun presentando alguna manifestación clínica o serológica característica, no reúnen los criterios propuestos para el diagnóstico de ninguna enfermedad específica. Los síndromes de solapamiento, por el contrario, definen a aquellos pacientes con criterios diagnósticos simultáneos de varias enfermedades sistémicas. Hasta el 25% de los pacientes con enfermedades autoinmunes sistémicas presenta alguno de estos cuadros clínicos indiferenciados o de solapamiento. Finalmente, la enfermedad mixta del tejido conectivo, a pesar de su denominación algo confusa, tiene un protagonismo clínico indudable como entidad propia.

Enfermedad mixta del tejido conectivo

Concepto

La descripción de esta enfermedad fue realizada por Sharp et al. en 1972, a raíz de la observación de un grupo de pacientes con un síndrome caracterizado por fenómeno de Raynaud, edema de las manos, sinovitis, acrosclerosis y miositis, junto con la presencia de anticuerpos anti-U1-RNP a título elevado. Afecta sobre todo a mujeres (80%), por lo general al final de la cuarta década de la vida y también existen formas juveniles. Su incidencia es de 2,1 casos por millón de habitantes y año.

Cuadro clínico

El fenómeno de Raynaud es el síntoma más precoz y persistente. Puede llegar a ser grave, con la aparición de gangrena de las puntas de los dedos. Otras manifestaciones iniciales son artralgias, tumefacción de las manos, fiebre y neuralgia del trigémino. La manifestación cutánea más característica es la esclerodactilia, con tumefacción de los dedos en forma de salchicha e hinchazón del dorso de las manos. También es muy frecuente la artritis (80%-90%), que puede ser erosiva y deformante. Suele ser simétrica y afecta sobre todo a las articulaciones interfalángicas proximales y las metacarpofalángicas, las muñecas y las rodillas. Más de la mitad de los pacientes presenta miositis.

Los pulmones se afectan aproximadamente en el 60%-80% de los pacientes. La DLCO está alterada en la mayoría de los casos y en ocasiones aparecen pleuritis, fibrosis pulmonar difusa e hipertensión pulmonar. Alrededor del 40% de los pacientes desarrolla pericarditis y también se han observado alteraciones de la conducción cardíaca, miocarditis e insuficiencia cardíaca congestiva. Las anomalías en el tracto gastrointestinal son similares a las de la esclerodermia. En un 50% de los casos puede producirse afectación renal en forma de glomerulonefritis de tipo mesangial, membranosa o proliferativa. Alrededor del 55% de los pacientes presenta anomalías neuropsiquiátricas en el curso de la enfermedad. La neuropatía del trigémino es la manifestación neurológica más frecuente.

Exploraciones complementarias

La VSG y la hipergammaglobulinemia son indicadores de actividad de la enfermedad. Los marcadores serológicos característicos son los anticuerpos anti-U1-RNP, que se detectan a títulos elevados. Se observan también ANA con patrón moteado. El FR está presente en el 25% de los casos.

Diagnóstico

Debe basarse en el cumplimiento de criterios clínicos y serológicos (cuadro 133-1).

Cuadro 133-1 Criterios diagnósticos de la enfermedad mixta del tejido conectivo

Criterios serológicos

Anticuerpos anti-U1-RNP positivos a títulos elevados

Criterios clínicos

Edema de las manos
Sinovitis
Miositis
Fenómeno de Raynaud
Acrosclerosis

Requisitos para el diagnóstico

Cumplir el criterio serológico más tres criterios clínicos (la asociación de edema de las manos, fenómeno de Raynaud y acrosclerosis requiere, además, al menos uno de los otros dos criterios)

Tomado de Alarcón-Segovia y Cardiel, 1989.

Pronóstico

El cuadro clínico de esta enfermedad puede evolucionar hacia el desarrollo de esclerosis sistémica, de LES o incluso de una artritis reumatoide. Puede observarse la desaparición de los anticuerpos anti-U1-RNP, así como la aparición de anticuerpos anti-Sm, aun sin cumplir criterios de LES. El pronóstico depende de la naturaleza y la gravedad de la afección de los órganos principales. Las complicaciones graves más frecuentes son hipertensión pulmonar, neumopatía intersticial y miocarditis.

Tratamiento

En general, estos pacientes requieren el mismo tratamiento que los que padecen LES o esclerosis sistémica con manifestaciones clínicas similares. La mayoría responde a la prednisona, a una dosis inicial de 15-30 mg/día. Por lo general, se produce mejoría en las manifestaciones inflamatorias, como miositis, artritis, serositis o tumefacción de las manos. Sin embargo, las manifestaciones esclerodermiformes, como engrosamiento de la piel, esofagitis o fenómeno de Raynaud, suelen ser persistentes y no responden al tratamiento glucocorticoide. La forma florida de enfermedad mixta del tejido conectivo suele ser más resistente al tratamiento y puede requerir el empleo de inmunodepresores (ciclofosfamida, azatioprina o micofenolato, este último el más utilizado y eficaz). La gravedad de la inflamación articular puede llegar a necesitar un tratamiento similar al utilizado en la artritis reumatoide. La hipertensión pulmonar puede responder al tratamiento inmunodepresor.

Síndrome similar al lupus *(lupus-like)* o lupus probable

Estos términos se han introducido para designar a los pacientes que presentan algunas manifestaciones habituales del LES, como artritis no erosiva, eritema malar, fotosensibilidad, linfocitopenia o ANA, pero que sólo reúnen dos o tres criterios del *American College of Rheumatology* para la clasificación de esta enfermedad. La mayoría de estos pacientes (60%-70%) desarrolla otras manifestaciones del LES en los años siguientes.

Síndrome antisintetasa

Se caracteriza por la asociación de miopatía inflamatoria idiopática, neumopatía intersticial y anticuerpos antisintetasa como el dirigido contra el antígeno Jo-1 (histidil-tRNA-sintetasa). Otras manifestaciones presentes en estos pacientes son el fenómeno de Raynaud, artritis y fiebre. Es característica la presencia de hiperqueratosis en la cara lateral de los dedos de las manos («manos de mecánico»; fig. 133-1). La videocapilaroscopia muestra en ocasiones un patrón similar al de la esclerodermia. El tratamiento debe ser enérgico si existe alveolitis, con glucocorticoides e inmunodepresores, para intentar evitar la evolución a fibrosis pulmonar. En fases finales el trasplante pulmonar es una opción.

FIGURA 133-1 Lesiones eccematosas en las puntas y las caras laterales de los dedos de las manos («manos de mecánico»).

Síndromes de solapamiento

Ciertos pacientes presentan, de forma simultánea o consecutiva, dos o más enfermedades autoinmunes sistémicas. Es frecuente la asociación del síndrome de Sjögren o de un síndrome antifosfolipídico con otras enfermedades autoinmunes sistémicas. Se ha descrito también la asociación de LES y artritis reumatoide («rupus»), de LES y dermatomiositis, de esclerosis sistémica y artritis reumatoide o de polimiositis y esclerosis sistémica asociados a la presencia del anticuerpo PM-Scl y con menos frecuencia anti-Ku. También de esclerodermia limitada y colangitis biliar primaria *(síndrome de Reynolds)*. En ocasiones se ha observado asimismo que en algunos pacientes se produce la transición de una enfermedad a otra, como LES que evoluciona a esclerosis sistémica o a una vasculitis.

Bibliografía especial

Alarcón-Segovia D, Cardiel MH. Comparison between 3 diagnostic criteria for mixed connective tissue disease. Study of 593 patients. *J Rheumatol*. 1989;16:328–334.

Gunnarsson R, Hetlevik SO, Lilleby V, Molberg Ø. Mixed connective tissue disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2016;30:95–111.

Mosca M, Tani C, Neri C, Baldini C, Bombardieri S. Undifferentiated connective tissue diseases (UCTD). *Autoimmun Rev*. 2006;6:1–4.

Trallero-Araguás E, Grau-Junyent JM, Labirua-Iturburu A, García-Hernández FJ, Monteagudo-Jiménez M, Fraile-Rodriguez G, et al. IIM Study Group and Autoimmune Diseases Study Group (GEAS) of the Spanish Society of Internal Medicine (SEMI). Clinical manifestations and long-term outcome of anti-Jo1 antisynthetase patients in a large cohort of Spanish patients from the GEAS-IIM group. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;46:225–231.

134

Síndrome antifosfolipídico

M.A. Khamashta

R. Cervera Segura

Concepto

El síndrome antifosfolipídico o de Hughes, descrito en 1983, se caracteriza por la aparición de trombosis, tanto arteriales como venosas, abortos de repetición o muerte fetal, entre otras manifestaciones, junto a la presencia de anticuerpos antifosfolipídicos. Afecta sobre todo a las mujeres (80%) y aunque puede aparecer a cualquier edad, es más habitual entre los 20 y los 40 años. Este síndrome es más frecuente en pacientes afectados de LES, pero también se ha descrito asociado a otras enfermedades, fundamentalmente de naturaleza autoinmune, y en individuos sin ninguna otra afección (cuadro 134-1).

Cuadro 134-1 Enfermedades y situaciones en las que se han detectado anticuerpos antifosfolipídicos

- Enfermedades inmunológicas
  - Lupus eritematoso sistémico
  - Síndrome lúpico inducido por fármacos (quinidina, fenotiazinas, hidralazina)
  - Enfermedad mixta del tejido conectivo
  - Dermatomiositis
  - Vasculitis
  - Síndrome de Sjögren
  - Anemia hemolítica autoinmune
  - Púrpura trombocitopénica idiopática
  - Púrpura trombótica trombocitopénica
  - Tiroiditis de Hashimoto
  - Miastenia grave
- Enfermedades infecciosas
  - Mononucleosis infecciosa y otras viriasis
  - Lepra
  - Tuberculosis
  - Sífilis
  - Enfermedad de Lyme

- Rickettsiosis
- Sida

Enfermedades neoplásicas

- Mieloma múltiple
- Enfermedad de Hodgkin y otros linfomas
- Carcinomas (colon, cérvix, próstata)

Otras enfermedades

- Aterosclerosis
- Mielofibrosis
- Síndrome de Sneddon
- Diabetes mellitus
- Linfedema congénito
- Condromalacia
- Enfermedad de Degos
- Enfermedad de von Willebrand
- Síndrome de Guillain-Barré
- Anemia drepanocítica

Embarazo y esterilidad

Individuos aparentemente sanos

Patogenia

Se cree que los anticuerpos podrían producir los fenómenos trombóticos como consecuencia de su interacción con los fosfolípidos unidos a proteínas expresadas en las membranas de las células endoteliales y de las plaquetas y provocar su activación. Para esta unión se requiere además la presencia de un cofactor sérico, identificado como la β_2-glucoproteína I. También la protrombina puede participar como cofactor para el anticoagulante lúpico.

Otros mecanismos implicados son la alteración del equilibrio prostaciclina/tromboxano, la inhibición de mecanismos anticoagulantes (proteína C/S o de la antitrombina) o de la fibrinólisis, así como la interferencia con la acción de la anexina A5.

Cuadro clínico

Los fenómenos trombóticos más habituales son las trombosis venosas profundas en las extremidades, que a menudo se complican con tromboembolias pulmonares, seguidas en frecuencia por las trombosis arteriales cerebrales, que se manifiestan en forma de AVC o demencia multiinfártica. Pueden aparecer también trombosis en cualquier otro territorio vascular. Las trombosis de las arterias renales y las lesiones intravasculares renales pueden provocar la tríada característica de hipertensión, proteinuria e insuficiencia renal.

Las muertes embriofetales constituyen otro fenómeno importante y se producen en cualquier período del embarazo, aunque son más características en el segundo y el tercer trimestre. Se atribuyen a alteraciones en la circulación y trombosis de los vasos placentarios y fetales, así como a la acción inhibitoria de estos anticuerpos sobre la anexina A5.

Otras manifestaciones del síndrome son trombocitopenia, anemia hemolítica, lesiones valvulares cardíacas, hipertensión pulmonar, *livedo reticularis*, toxemia gravídica y diversas alteraciones neurológicas (mielitis transversa, epilepsia, déficit cognitivo, corea y síndrome de Guillain-Barré). Algunos pacientes pueden desarrollar un cuadro trombótico multisistémico (fundamentalmente con afección renal, pulmonar, cardíaca y neurológica) de curso muy grave y denominado *síndrome antifosfolipídico catastrófico.*

Exploraciones complementarias

Los marcadores serológicos de este síndrome son los anticuerpos antifosfolipídicos. Su presencia puede detectarse mediante pruebas coagulométricas (anticoagulante lúpico) o inmunológicas (anticuerpos anticardiolipina y anti-β_2-glucoproteína I).

Las técnicas inmunológicas, como el enzimoinmunoanálisis, permiten la detección directa de estos anticuerpos y son más sensibles. Estas técnicas han permitido el reconocimiento de anticuerpos contra fosfolípidos de carga negativa, como la cardiolipina, que son los que se detectan con mayor frecuencia. Recientemente se ha desarrollado la técnica de detección de anticuerpos dirigidos de forma específica frente al dominio I de la β_2-glucoproteína I. Si se confirman los resultados experimentales preliminares, estos anticuerpos pueden identificar a los individuos con un mayor riesgo de sufrir complicaciones tromboembólicas.

En algunos pacientes se hallan anticuerpos antifosfolipídicos únicamente por una de estas técnicas, debido a la heterogeneidad de dichos anticuerpos. Por esta razón, cuando se sospecha la existencia de este síndrome es preciso determinar simultáneamente al menos los anticuerpos anticardiolipina y el anticoagulante lúpico.

Diagnóstico

Debe basarse en el cumplimiento de una serie de criterios clínicos y biológicos (tabla 134-1).

Tabla 134-1

Criterios de clasificación del síndrome antifosfolipídico

Clínicos	**Laboratorio**
Trombosis	Anticoagulante lúpico
Venosa, arterial o de pequeño vaso en cualquier territorio	Anticuerpos anticardiolipina (IgG y/o IgM) a título medio o alto
Morbilidad en el embarazo Una o más muertes inexplicadas a partir de la décima semana de gestación, con feto normal	Anticuerpos anti-β_2-glucoproteína I (IgG y/o IgM) a título medio o alto
Parto prematuro en la semana 34 del embarazo o anteriores por preeclampsia o insuficiencia placentaria	
Tres o más abortos espontáneos, consecutivos y no justificados por otros mecanismos antes de la décima semana de gestación, y excluidas causas cromosómicas maternas o paternas, u hormonales o anatómicas maternas	
Diagnóstico	
Un dato clínico y uno analítico	
Las pruebas de laboratorio deben ser positivas en dos o más ocasiones, en un intervalo superior a 12 semanas	

Tratamiento

Dada la morbilidad y la mortalidad potencial en la recurrencia de AVC o trombosis venosas con tromboembolias pulmonares, se aconseja la administración de anticoagulantes, heparina en el episodio agudo y, posteriormente, dicumarínicos durante períodos prolongados. Se recomienda que los pacientes que sufren trombosis arteriales reciban tratamiento combinado con anticoagulantes orales y antiagregantes o bien anticoagulación de mayor intensidad a la habitual. Otras terapéuticas inmunodepresoras deben reservarse sólo para el tratamiento de la enfermedad autoinmune de base, si esta lo requiere.

Para la prevención de la morbilidad obstétrica en las mujeres con antecedentes de abortos de repetición, pero sin antecedentes de trombosis, es recomendable la administración de AAS (75-125 mg/día), si es posible, antes de la concepción y durante todo el embarazo. Algunos autores recomiendan asociar heparina de bajo peso molecular desde el inicio del embarazo. En las mujeres que presentan antecedentes de trombosis, la utilización de heparina de bajo peso molecular, junto con AAS, es la pauta más recomendable. En la forma catastrófica, además de la anticoagulación deben administrarse glucocorticoides y asociarse recambios plasmáticos, inmunoglobulinas endovenosas y/o rituximab. En la actualidad no parece necesario tratar a los pacientes con anticuerpos pero sin manifestaciones clínicas, a no ser que tengan un LES o un perfil de anticuerpos antifosfolipídicos de alto riesgo (presencia mantenida de anticoagulante lúpico, especialmente si se acompaña de anticuerpos anticardiolipina y anti-β_2-glucoproteína I), en cuyo caso se recomienda el tratamiento profiláctico con AAS. El control estricto de los factores de riesgo vascular presentes se considera primordial.

Bibliografía especial

Cervera R, Serrano R, Pons Estel GJ, Ceberio-Hualde L, Shoenfeld Y, De Ramon E, et al. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 10-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:1011–1018.

Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006;4:295–306.

Uthman I, Noreldine MH, Ruiz-Irastorza G, Khamashta M. Management of Antiphospholipid Syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2019;78:155–161.

135

Vasculitis

M.ªC. Cid Xutglà

R. Solans Laqué

J. Hernández rodríguez

R. Cervera Segura

A. Selva O'Callaghan

G.J. Pons-Estel

B.A. Pons-Estel

Generalidades

M.ª C. Cid Xutglà, R. Solans Laqué

Concepto

Las vasculitis sistémicas son un grupo heterogéneo de enfermedades de evolución muy variable que tienen como característica común la inflamación y, a veces, la necrosis de la pared de los vasos sanguíneos. La inflamación desencadena una serie de respuestas en los vasos afectos, como aumento de permeabilidad vascular que puede causar edema y púrpura; el debilitamiento de la pared arterial que favorece la formación de aneurismas o su rotura con hemorragia, y la proliferación de la íntima o la trombosis que puede causar estenosis u oclusión vascular con isquemia e infarto tisular. Las vasculitis pueden ser primarias, sin causa identificada, o secundarias, asociadas a agentes infecciosos, farmacológicos o a enfermedades neoplásicas o del tejido conectivo.

Epidemiología

Las vasculitis son entidades poco frecuentes con incidencia variable. No obstante, parece haber aumentado en los últimos años, debido a un mejor conocimiento y mayor sospecha por parte de los clínicos y al descubrimiento de los anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos (ANCA) que han permitido identificar con mayor facilidad ciertos tipos de vasculitis. En España, la incidencia de vasculitis primarias se estima en 115 casos por millón de habitantes y año, y la de las vasculitis secundarias, en 26 casos por millón de habitantes y año.

Etiopatogenia

La etiología de las vasculitis es desconocida. En algunos casos se han podido relacionar con ciertos agentes infecciosos o farmacológicos, pero en la mayoría de los casos la evidencia es circunstancial. Se han descrito agrupaciones familiares de granulomatosis con poliangitis, poliangitis

microscópica, enfermedad de Takayasu o enfermedad de Behçet. Los portadores del alelo HLA-DRB1*04 tienen un mayor riesgo de padecer arteritis de células gigantes, y los portadores del alelo HLA-DRB4, un mayor riesgo de desarrollar una granulomatosis eosinofílica con poliangitis. La enfermedad de Behçet es más frecuente y grave en individuos portadores del alelo HLA-B51. Los déficits genéticos de ciertos inhibidores de proteinasas (p. ej., α_1-antitripsina) se asocian a formas más graves de vasculitis. Las vasculitis asociadas a anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo (VAA) se han relacionado con factores infecciosos (particularmente, *S. aureus*) o ambientales (exposición al sílice) y con ciertos fármacos (propiltiouracilo, minociclina). La poliarteritis nudosa se ha relacionado con la infección por virus de la hepatitis B y la crioglobulinemia mixta con la infección por el virus de la hepatitis C.

En la patogenia de las vasculitis se han involucrado diversos mecanismos lesionales (depósito de complejos inmunes, respuesta patológica de las células T con activación de los macrófagos, agresión directa de las células endoteliales por anticuerpos, agentes infecciosos, células tumorales, citocinas y moléculas de adhesión celular) que, modulados por factores genéticos causarían la inflamación y debilitamiento de la pared vascular, la oclusión de su luz y la aparición de necrosis e isquemia tisular.

Clasificación

La clasificación más utilizada se basa en el tamaño de los vasos afectados, si bien cabe destacar que en la práctica son frecuentes las superposiciones. La propuesta de nomenclatura surgida en la Conferencia de Consenso de Chapel Hill (CHCC) de 2012 y su definición se recoge en el cuadro 135-1.

Cuadro 135-1 Nomenclatura de vasculitis adoptada en la Conferencia de Consenso de Chapel Hill (2012)

Vasculitis de vasos grandes

Arteritis de Takayasu
Arteritis de células gigantes

Vasculitis de vasos medianos

- Poliarteritis nudosa
- Enfermedad de Kawasaki

Vasculitis de vasos pequeños

- Vasculitis asociada a anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos (ANCA)
  - Poliangitis microscópica
  - Granulomatosis con poliangitis
  - Granulomatosis eosinofílica con poliangitis
- Vasculitis mediada por inmunocomplejos
  - Enfermedad por anticuerpos antimembrana basal glomerular (anti-GBM)
  - Vasculitis crioglobulinémica
  - Vasculitis IgA (Schönlein-Henoch)
  - Urticaria vasculítica hipocomplementémica

Vasculitis de vasos de tamaño variable

- Enfermedad de Behçet
- Síndrome de Cogan

Vasculitis de órgano aislado

- Angitis cutánea leucocitoclástica
- Arteritis cutánea
- Vasculitis primaria del sistema nervioso central
- Aortitis aislada
- Otras

Vasculitis asociadas a otras enfermedades autoinmunes sistémicas

Vasculitis lúpica
Vasculitis reumatoide
Vasculitis sarcoide
Otras

Vasculitis asociadas con una probable etiología

Vasculitis crioglobulinémica asociada al virus de la hepatitis C
Vasculitis asociada al virus de la hepatitis B
Aortitis asociada con la sífilis
Vasculitis inmune por fármacos (asociada o no a ANCA)
Vasculitis neoplásica
Otras

Cuadro clínico y diagnóstico

Las manifestaciones clínicas varían según la localización y el tamaño de los vasos afectados. La claudicación de las extremidades, la ausencia de pulsos, los soplos vasculares, las asimetrías en la presión arterial y la dilatación aórtica son características de las vasculitis de grandes vasos. En las vasculitis de vaso mediano son frecuentes los nódulos cutáneos, las úlceras, la *livedo reticularis*, la gangrena digital, la polineuropatía y la presencia de microaneurismas. La púrpura palpable, la urticaria, la glomerulonefritis, la hemorragia alveolar, la escleritis, la epiescleritis y la uveítis son manifestaciones propias de las vasculitis de vasos pequeños. En cualquiera de estas entidades puede haber fiebre, pérdida de peso, fatiga, malestar general, artralgias o artritis. Las pruebas de laboratorio suelen mostrar elevación de los reactantes de fase aguda, alteración de la función renal u otras repercusiones orgánicas del síndrome vasculítico y permiten excluir otros procesos infecciosos, autoinmunes o neoplásicos. La única prueba definitiva de la existencia de una vasculitis es la evidencia histológica de la misma. El patrón de los órganos afectados, la presencia de granulomas o no y la composición del infiltrado inflamatorio permiten delimitar las posibilidades diagnósticas. Las claves principales para la clasificación de un trastorno vasculítico específico son el patrón de afección orgánica y determinados hallazgos de laboratorio. Cuando se sospecha una vasculitis,

la evaluación inicial debe incluir una historia clínica detallada sobre exposición a fármacos y factores de riesgo para infección por VHB, VHC y HIV, entre otras. Además, se debe descartar la existencia de alguna enfermedad reumática subyacente (artritis reumatoide, lupus eritematoso), ya que puede tener implicaciones terapéuticas relevantes.

Pronóstico y tratamiento

Los determinantes más importantes del pronóstico y la elección del tratamiento son la extensión, la gravedad y la velocidad de progresión de la afección visceral, junto con la historia natural del síndrome específico. Las formas más graves tienen una considerable morbimortalidad si no se tratan. En estos casos, el tratamiento inicial a corto-medio plazo con glucocorticoides en altas dosis debe complementarse ya desde el comienzo con un tratamiento inmunodepresor a largo plazo. Los protocolos terapéuticos actuales han convertido a muchas de estas enfermedades en procesos crónicos con remisiones y recaídas. El tratamiento de las presentaciones menos graves, lentamente progresivas o autolimitadas es más variable, y se debe sospesar en cada caso el riesgo de una exposición a fármacos tóxicos durante mucho tiempo y los beneficios que puedan obtenerse. Los efectos adversos de muchos de los tratamientos administrados en el tratamiento de las vasculitis subrayan la necesidad de asegurar el diagnóstico.

Bibliografía especial

Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. Arthritis Rheum 2013;65:1-11.

Solans-Laqué R, Bosch-Gil JA, Pérez-Bocanegra C, Selva O'Callaghan A, Simeón-Aznar C, Vilardell-Tarrés M. Paraneoplastic vasculitis associated with solid organ tumors. Report of fifteen cases with review of the literature. J Rheumatology 2008;35:294-304.

Vasculitis de grandes vasos

M.ª C. Cid Xutglà, J. Hernández Rodríguez

Las arteritis de grandes vasos son vasculitis granulomatosas que afectan fundamentalmente a la aorta y sus ramas de calibre grande y mediano, e incluyen a la arteritis de células gigantes y a la arteritis de Takayasu.

Arteritis de Takayasu

Epidemiología

Predomina en mujeres jóvenes (entre 20 y 30 años) y en países orientales. La incidencia anual oscila entre 1 y 2,6 casos por millón de habitantes. Su etiopatogenia se desconoce.

Anatomía patológica

Las lesiones vasculares se caracterizan por un infiltrado linfomonocitario con granulomas y presencia esporádica de células gigantes. En estadios avanzados existe fibrosis de la túnica media y reducción de la luz vascular por una hiperplasia de la íntima.

Cuadro clínico

La enfermedad se suele instaurar de manera insidiosa, y es habitual un retraso diagnóstico importante desde la aparición de los primeros síntomas. Un 10%-20% de los casos se diagnostica en fase inactiva por hallazgos casuales. El 70%-80% de los pacientes presenta soplos vasculares, disminución de pulsos y/o claudicación de extremidades, y el 30%-60%, hipertensión arterial, que puede deberse a estenosis de las arterias renales o de la aorta toracoabdominal. La afectación de los troncos supraaórticos provoca manifestaciones neurológicas como cefalea y vértigo (50%), además de accidentes vasculares cerebrales (5%-10%). Otras complicaciones graves incluyen la hipertensión pulmonar, la cardiopatía isquémica, la disfunción valvular aórtica y la insuficiencia cardíaca. La

afectación ocular puede deberse a isquemia cerebral occipital o del nervio óptico, a una retinopatía hipertensiva o por hipoperfusión (isquemia crónica de las arterias carótidas internas). A nivel cutáneo se puede asociar con eritema nudoso y pioderma gangrenoso. La mitad de los pacientes presenta manifestaciones sistémicas como artralgias, mialgias, fiebre y pérdida de peso.

Exploraciones complementarias

Es característica la elevación de los reactantes de fase aguda, en particular la VSG, anemia y trombocitosis. Sin embargo, la VSG puede ser normal en el 50% de los pacientes durante los períodos de actividad.

Diagnóstico

Ante la sospecha clínica, el diagnóstico se establece mediante técnicas angiográficas que evidencian alteraciones vasculares como estenosis, oclusiones y dilataciones en la aorta y sus ramas principales, sobre todo troncos supraaórticos, además de arterias pulmonares, coronarias, mesentéricas, renales, ilíacas y femorales. La angio-RM es la exploración de elección inicial y durante el seguimiento, ya que no es invasiva ni produce irradiación, proporciona información sobre la luz vascular y además permite evaluar el grosor y las características de la pared arterial (fig. 135-1). La arteriografía convencional ofrece una mayor resolución de la luz vascular, pero es invasiva y genera irradiación. Se reserva para precisar la magnitud de algunas estenosis o cuando se plantea la realización de una angioplastia. El PET-TC es útil para determinar la actividad inflamatoria de las lesiones vasculares (v. fig. 135-1).

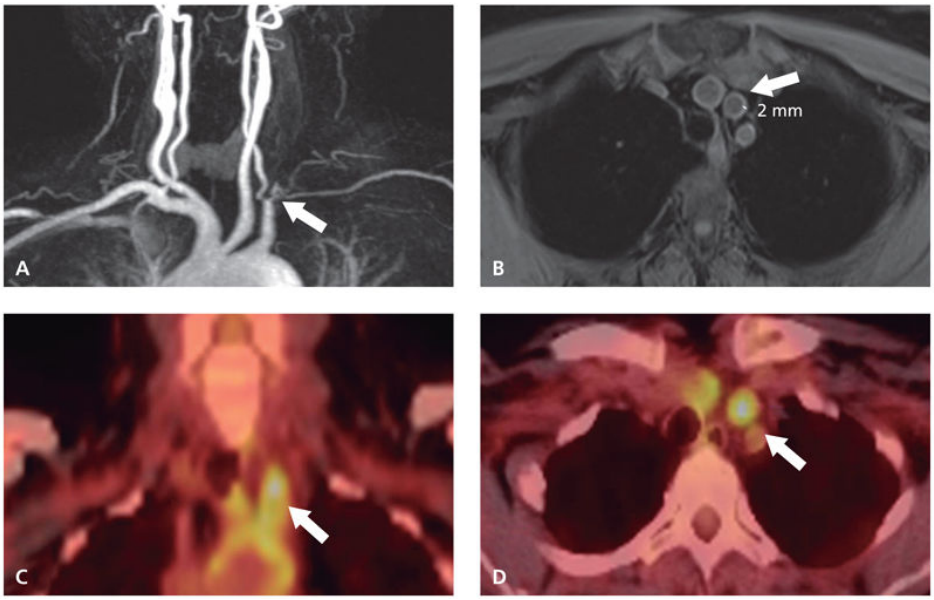


FIGURA 135-1 Angio-RM y PET-TC en una paciente afecta de arteritis de Takayasu. **A.** Angio-RM que muestra estenosis crítica de la arteria subclavia izquierda en su bifurcación con la arteria vertebral derecha *(flecha).* **B.** RM que muestra engrosamiento de la pared de los troncos supraaórticos (pared de arteria carótida derecha > 2 mm) *(flecha).* **C.** PET-TC (corte coronal) que muestra inflamación del arco aórtico y troncos supraaórticos *(flecha)*. **D.** PET-TC (corte axial) con hipercaptación en troncos supraaórticos, sobre todo arteria carótida derecha *(flecha).*

Pronóstico

La arteritis de Takayasu tiene tendencia a la progresión de las estenosis y a las recurrencias. Un 20% de los pacientes nunca alcanza la remisión completa y sus lesiones progresan a pesar del tratamiento inmunodepresor.

La evaluación de la actividad durante la evolución es difícil. Para ello se utilizan los criterios de Kerr (1994), en los que la enfermedad se considera activa si aparecen o empeoran al menos dos de los siguientes datos: 1) signos/síntomas de isquemia o inflamación vascular; 2) aumento de la VSG; 3) cambios angiográficos secuenciales que indiquen progresión de las lesiones vasculares, y 4) síntomas sistémicos no atribuibles a otra enfermedad. La angio-RM y el PET-TC pueden ser de utilidad en la distinción entre inflamación activa y remodelado vascular o fibrosis cicatricial en la pared vascular. Aunque la mortalidad atribuible a la

enfermedad es actualmente inferior al 10%, la morbilidad secundaria a la vasculitis o al tratamiento es sustancial y aumenta a lo largo de los años.

Tratamiento

Más del 90% de los pacientes responde al tratamiento con prednisona (60 mg/día durante 1 mes, con reducción posterior progresiva). No obstante, sólo un 20% de los pacientes mantiene la remisión y más del 70% requiere la adición de otros inmunodepresores para su control. Por ello se suele recomendar de inicio un tratamiento con prednisona y un inmunodepresor adicional, como metotrexato p.o. o s.c. (0,3 mg/kg/semana), azatioprina (1,5-2 mg/kg/día) o micofenolato de mofetilo (2-3 g/día). En casos refractarios, puede administrarse el tocilizumab, ya que ha demostrado cierta eficacia en un estudio aleatorizado y controlado con placebo. En esta situación también podrían ser útiles los bloqueantes de TNF. En algunos casos se ha administrado el rituximab.

El 50% de los casos requiere procedimientos de revascularización (angioplastia o cirugía derivativa) por hipertensión vasculorrenal grave o afección crítica de las arterias carótidas, vertebrales, coronarias o tributarias de las extremidades. Estos procedimientos deben realizarse, si es posible, con la vasculitis en remisión. No se recomienda la colocación de *stents*, dado el alto índice de reestenosis.

Arteritis de células gigantes

Epidemiología

La arteritis de células gigantes afecta predominantemente a individuos de raza blanca mayores de 50 años. Su máxima incidencia ocurre en la octava década de la vida y es unas dos veces más frecuente en la mujer que en el varón. La incidencia anual de la arteritis temporal en los países anglosajones es de 17-24 casos nuevos por 100.000 habitantes por año. La incidencia calculada en España es de 6/100.000 habitantes y año.

Anatomía patológica

La pared arterial está ocupada por un infiltrado inflamatorio compuesto por linfocitos y macrófagos que adoptan una organización granulomatosa. Es

frecuente la presencia de células gigantes multinucleadas. El infiltrado se localiza preferentemente en la adventicia y en la zona de unión entre la íntima y la media con fragmentación de la lámina elástica interna, aunque a menudo abarca todo el grosor de la pared. La luz vascular se encuentra reducida por una hiperplasia de la íntima. En ocasiones las lesiones no están plenamente desarrolladas y se observan sólo infiltrados adventiciales. Aunque la afección de las ramas de las carótidas y de las arterias vertebrales es la que tiene mayor expresividad clínica, en estudios necrópsicos y de imagen se ha comprobado que en un alto porcentaje de casos existe compromiso de la aorta y de sus ramas principales.

Etiopatogenia

La etiología es desconocida. Existe predisposición genética a padecer la enfermedad y varios estudios, dirigidos a genes candidatos o de genotipado masivo, coinciden en señalar una mayor prevalencia de alelos DRB1*04 del sistema HLA en los pacientes con respecto a la población general.

El infiltrado inflamatorio se halla compuesto fundamentalmente por macrófagos y linfocitos T de fenotipo CD4 que expresan en proporción variable marcadores de activación inmunológica y exhiben una diferenciación funcional de tipo *helper* 1 (Th1) y 17 (Th17). Existen expansiones clonales de una minoría de los linfocitos infiltrantes, hecho que sugiere que la enfermedad se produce a consecuencia de una respuesta antigénica específica. La respuesta vascular a los mediadores liberados por los leucocitos infiltrantes es prominente e incluye fenómenos de neovascularización y expresión de moléculas de adhesión endotelial para los leucocitos, procesos que amplifican la inflamación vascular. Finalmente se produce una hiperplasia de la íntima con reducción de la luz vascular que puede condicionar la aparición de fenómenos isquémicos.

Cuadro clínico

La sintomatología puede aparecer de manera repentina o de forma insidiosa. Con frecuencia, la enfermedad lleva varias semanas de evolución en el momento del diagnóstico debido a que, en ocasiones, las manifestaciones iniciales son inespecíficas.

Manifestaciones craneales

La cefalea es uno de los síntomas más característicos de la enfermedad y se halla presente en el 60%-98% de los casos. Suele ser de instauración reciente o de características distintas a las habituales. Con frecuencia se acompaña de dolorimiento en el cuero cabelludo y de algias faciales atípicas o en las zonas occipital o cervical. La claudicación mandibular, aunque se ha observado también en otros procesos (amiloidosis, vasculitis necrosantes), es muy característica y refuerza la sospecha diagnóstica.

Pueden hallarse anomalías en la exploración física de las arterias temporales como el endurecimiento y la disminución o ausencia de pulso en la palpación de las arterias temporales superficiales u otras arterias craneales (fig. 135-2). La presencia de signos inflamatorios es menos frecuente, pero más específica.

FIGURA 135-2 **A.** Arteria temporal prominente en una paciente con arteritis temporal *(flechas).* **B.** La biopsia de la arteria temporal superficial es el procedimiento más específico para el diagnóstico.

La pérdida de visión unilateral o bilateral es una de las complicaciones más graves de la arteritis temporal. Se produce como consecuencia de la neuritis óptica isquémica anterior, por afección de las arterias ciliares posteriores y, con menor frecuencia, por oclusión de la arteria central de la retina. La pérdida de visión puede ser total (amaurosis) o consistir en reducciones del campo visual (hemianopsias o cuadrantanopsias). Suele ser

de aparición brusca y en ocasiones se halla precedida por episodios de pérdida de visión transitoria (amaurosis fugaz) o diplopía. Aproximadamente el 15%-20% de los pacientes sufre defectos visuales permanentes. También puede ocurrir pérdida de audición y disfunción vestibular.

Entre un 3% y un 6% de los pacientes desarrolla infartos cerebrales a consecuencia de la enfermedad. Con frecuencia son múltiples y conllevan una discapacidad y una mortalidad elevada.

Afección de otros territorios vasculares

La aplicación de técnicas de imagen ha demostrado que la afección de la aorta o sus ramas ocurre en un 70% de los casos. Con frecuencia esta afección es asintomática, pero puede conllevar complicaciones, habitualmente tardías. Durante el seguimiento, aproximadamente la cuarta parte de los pacientes desarrolla aneurisma/dilatación de la aorta torácica. La disección aórtica es menos frecuente, pero conlleva una elevada mortalidad. Un 10%-15% de los pacientes presentan síntomas derivados de la estenosis de los grandes vasos, fundamentalmente claudicación intermitente de extremidades. La afección clínicamente aparente de las arterias coronarias y mesentéricas es poco frecuente.

Polimialgia reumática

Aproximadamente el 40%-60% de los pacientes presenta en algún momento de su evolución polimialgia reumática, síndrome clínico caracterizado por dolor en las cinturas escapular y pelviana. El dolor se exacerba con la movilización y se acompaña de una notable rigidez, especialmente matutina. El sustrato morfológico es una sinovitis, una bursitis o una tendosinovitis que afectan principalmente a las articulaciones proximales. Estas anomalías pueden detectarse mediante ecografía, RM o PET/TC y sirven para diferenciarla de otros procesos que pueden cursar con dolor y rigidez de cinturas. La biopsia muscular no muestra alteraciones específicas. Puede preceder en varios meses, coincidir o aparecer posteriormente a la sintomatología craneal típica de la arteritis de células gigantes. Los enfermos con polimialgia pueden presentar sinovitis periférica, habitualmente oligoarticular. En estos casos es importante

descartar una artritis reumatoidea de inicio tardío. La polimialgia reumática puede existir como entidad propia sin inflamación vascular. Es más frecuente que la arteritis de células gigantes, con una incidencia de 50-77/100.000 habitantes y año y una prevalencia del 1%-3,5% en individuos mayores de 65 años.

Manifestaciones sistémicas

La arteritis de células gigantes y la polimialgia reumática tienen con frecuencia una importante repercusión sobre el estado general, con astenia, anorexia, pérdida de peso y depresión. Más de la mitad de los pacientes presenta fiebre o febrícula. En ocasiones, las manifestaciones craneales son leves o transitorias y la fiebre es el signo más llamativo. La arteritis de células gigantes es uno de los diagnósticos que se debe considerar ante un anciano con fiebre de origen desconocido.

Exploraciones complementarias

Es muy característica la elevación de la VSG, con frecuencia cercana a 100 mm en la primera hora, tanto en la arteritis de células gigantes como en la polimialgia reumática. Destaca también un aumento en la concentración plasmática de las proteínas de fase aguda como la PCR. Es común la presencia de anemia por bloqueo medular y trombocitosis. Puede detectarse aumento de gammaglutamil-transpeptidasa y fosfatasa alcalina hepática.

Diagnóstico

El diagnóstico definitivo se establece mediante biopsia de la arteria temporal superficial, que debe realizarse siempre que se sospeche la enfermedad. Es un procedimiento inocuo y de elevada sensibilidad y especificidad cuando se selecciona cuidadosamente la zona que se va a someter a biopsia. Debe extirparse un fragmento de 2-3 cm y hay que examinar numerosas secciones histológicas. La ausencia de alteraciones no excluye totalmente el diagnóstico debido a que las lesiones pueden ser segmentarias. La ecografía dúplex puede demostrar alteraciones muy sugestivas (halo hipoecoico) y permite la exploración de territorios vasculares adicionales; la angio-TC, la angio-RM o la PET pueden demostrar afectación de grandes vasos.

En casos con biopsia e imagen negativas, podría admitirse el diagnóstico clínico si se sospecha fuertemente la enfermedad, se han excluido exhaustivamente otros procesos, los pacientes cumplen criterios de clasificación del *American College of Rheumatology* (cuadro 135-2), actualmente en revisión, y la respuesta a los glucocorticoides es rápida, completa y duradera. El diagnóstico de polimialgia reumática es fundamentalmente clínico, por lo que requiere la exclusión cuidadosa de procesos que pueden presentarse con una sintomatología parecida: artritis reumatoide, vasculitis necrosantes, espondiloartropatías o polimiositis. Los nuevos criterios de clasificación se describen en la tabla 135-1.

Cuadro 135-2 Criterios del *American College of Rheumatology* para la clasificación de la arteritis temporal*

Edad ≥ 50 años
Cefalea de aparición reciente o características distintas a las habituales
Anomalías en la exploración física de las arterias temporales (dolor con la palpación o disminución de pulso)
Elevación de la VSG
Biopsia arterial con inflamación vascular constituida por células mononucleadas o inflamación granulomatosa, con presencia frecuente de células gigantes

* Un paciente con vasculitis puede clasificarse como arteritis temporal si cumple al menos tres de los cinco criterios con una sensibilidad del 93,5% y una especificidad del 91,2%.

Tabla 135-1

Criterios de la *European League Against Rheumatic Diseases* y del *American College of Rheumatology* para la clasificación de la polimialgia reumática (PMR)

Criterios	Puntos
Rigidez matutina de duración superior a 45 min	2 puntos
Dolor o limitación de la movilidad en las caderas	1 punto
Ausencia de factor reumatoide o anticuerpos antipéptidos citrulinados	2 puntos
Ausencia de afectación de articulaciones periféricas	1 punto

Nota: Se consideran criterios obligatorios: a) edad ≥ 50 años; b) dolor bilateral en hombros, y c) elevación de PCR o VSG*

* Para clasificar a un paciente como PMR se requieren al menos 4 puntos de los 6 posibles. Si se consideran datos ecográficos (bursitis, sinovitis o tendosinovitis en un hombro y una cadera [1 punto] o en ambos hombros [1 punto]), se requieren al menos 5 puntos de los 8 posibles.

Pronóstico

Tanto en el curso de la arteritis temporal como en el de la polimialgia son frecuentes las recidivas. Una cuidadosa valoración clínica y la determinación de la VSG y la PCR son las medidas más útiles para evaluar la actividad de la enfermedad. Durante las reagudizaciones, la probabilidad de complicaciones isquémicas es baja y, por lo general, las recidivas se controlan con ligeras modificaciones en la dosis de prednisona. Aproximadamente la mitad de los pacientes puede abandonar el tratamiento a los 3 años. Otra mitad requiere tratamientos prolongados, a veces indefinidamente, con dosis habitualmente muy bajas de prednisona.

El pronóstico vital de la arteritis temporal es bueno. Sin embargo, un pequeño porcentaje de pacientes presenta complicaciones graves: rotura de aneurisma aórtico, accidente vascular cerebral o infarto de miocardio por afección coronaria.

Tratamiento

El tratamiento de elección inicial lo constituyen los glucocorticoides. Además de producir una remisión rápida y completa de la sintomatología se ha demostrado su eficacia en la prevención de complicaciones isquémicas.

En la arteritis temporal se instaura una dosis inicial de 40-60 mg/día de prednisona. Cuando existe pérdida de visión se recomienda administrar metilprednisolona i.v. en dosis de 250 mg/6 h durante 3 días y AAS (100-300 mg/día). A partir de las 4 semanas, cuando se ha obtenido la remisión clínica y la mejoría de los parámetros biológicos alterados, se inicia una reducción de la dosis a razón de unos 10 mg semanales. Aproximadamente a los 3-4 meses debe alcanzarse una dosis de mantenimiento alrededor de los 7,5-10 mg/día, con la que la mayoría de los pacientes tienen una evolución favorable. A partir del segundo año se inicia una reducción muy paulatina de la prednisona, hasta su supresión. Los pacientes con polimialgia aislada, en los que se ha excluido razonablemente la existencia de arteritis temporal, presentan una respuesta favorable con una dosis inicial inferior: 10-20 mg/día de prednisona. La yatrogenia derivada del tratamiento es frecuente, por lo que los pacientes deben someterse a un control minucioso y recibir la mínima dosis de prednisona necesaria para mantener la remisión. Debe prevenirse la osteoporosis por glucocorticoides con aporte de calcio (1.000 mg/día), vitamina D (800 UI/día) y bisfosfonatos. Más de la mitad de los pacientes sufren recurrencias que obligan a incrementar la dosis de prednisona. La administración de tocilizumab en dosis de 165 mg s.c./1-2 semanas se ha mostrado eficaz en reducir las recidivas y la dosis acumulada de prednisona en más del 50% de los pacientes. El metotrexato (oral o subcutáneo) en dosis de 15 mg/semana puede ayudar también a reducir la dosis de prednisona. Los bloqueantes del TNF no han mostrado eficacia manifiesta.

Bibliografía especial

Dejaco C, Brouwer E, Mason JC, Buttgereit F, Matteson EL, Dasgupta B. Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: current challenges and opportunities. Nat Rev Rheumatol 2017;13:578-92.

García-Martínez A, Arguis P, Prieto-González S, Espígol-Frigolé G, Alba MA, Butjosa M, et al. Prospective long term follow-up of a cohort of patients with giant cell arteritis screened for aortic structural damage (aneurysm or dilatation). Ann Rheum Dis 2014;73:1826-32.

Maksimowicz-McKinnon K, Clark TM, Hoffman GS. Limitations and guarded prognosis in an American cohort of Takayasu arteritis patients. Arthritis Rheum 2007;56:1000-9.

Samson M, Espígol-Frigolé G, Terrades-García N, Prieto-González S, Corbera-Bellalta M, Alba-Rovira R, et al. Biological treatments in giant cell arteritis & Takayasu arteritis. Eur J Intern Med 2018;50:12-9.

Vasculitis de vaso mediano

Poliarteritis nudosa

M.ª C. Cid Xutglà

Concepto

La poliarteritis nudosa (PAN) es una enfermedad inflamatoria crónica que afecta predominantemente a arterias de tamaño mediano (arterias viscerales principales) y respeta las arteriolas, los capilares y las venas. Cursa sin glomerulonefritis y los ANCA son negativos. Fue la primera vasculitis necrosante sistémica caracterizada histológicamente por Kussmaul y Maier en 1866. Durante mucho tiempo la mayor parte de las vasculitis necrosantes sistémicas se clasificaban como PAN y todavía existe cierta confusión al respecto. La identificación y la caracterización posterior más precisa de otras vasculitis necrosantes como la granulomatosis con poliangitis (GPA), la granulomatosis eosinofílica con poliangitis (GEPA), la poliangitis microscópica (PAM) e incluso la vasculitis crioglobulinémica han motivado que muchos casos diagnosticados de PAN en el pasado se ajusten mejor a la definición actual de estos procesos, especialmente la PAM.

En la mayor parte de los casos la etiología es desconocida. La PAN puede asociarse a infección por el virus de la hepatitis B (VHB) y, con menor frecuencia, a infección por el virus de la hepatitis C (VHC) o el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV). Recientemente se ha descrito el desarrollo de una vasculopatía inflamatoria que cumple criterios de clasificación de PAN en pacientes con mutaciones con pérdida de función en el gen CECR1 que codifica la adenosina desaminasa 2 (déficit de ADA-2 o DADA2). Esta enfermedad se transmite con un patrón de herencia autosómica recesiva y el debut suele ser precoz, aunque hay casos diagnosticados en la edad adulta.

Epidemiología

La PAN, tal como se define actualmente, es una enfermedad infrecuente. Su incidencia, en descenso, se estima entre 2,4 y 16 casos por millón de

habitantes y año. Aunque puede aparecer en la edad infantil, especialmente cuando deriva del DADA2, la incidencia máxima se sitúa entre 40 y 60 años con un ligero predominio en varones. No muestra predominio racial.

Anatomía patológica

La lesión fundamental se caracteriza por la inflamación de la pared de las arterias de tamaño mediano y pequeño. Las lesiones son de distribución segmentaria y predominan en zonas de bifurcación de las arterias. En la fase aguda, los polimorfonucleares neutrófilos abundan en los infiltrados inflamatorios, mientras que en lesiones más evolucionadas predominan los linfocitos y los macrófagos. Es característica la coexistencia de lesiones en distintos estadios evolutivos. La inflamación conlleva una desestructuración de la pared vascular, con necrosis fibrinoide, trombosis, estenosis de la luz vascular por hiperplasia de la íntima o dilataciones aneurismáticas. La enfermedad puede afectar a cualquier órgano, con preferencia del riñón y el corazón en series de autopsia.

Cuadro clínico

La forma de presentación y el curso evolutivo de la PAN son muy variables. Puede aparecer de modo indolente, incluso subclínico, o de manera fulminante con afección visceral grave. La PAN combina con frecuencia síntomas sistémicos (fiebre, pérdida de peso, afección del estado general) con manifestaciones focales derivadas de la isquemia o hemorragia de los órganos irrigados por las arterias afectas. En algunos pacientes, la fiebre es el síntoma predominante y la enfermedad se presenta como fiebre de origen desconocido. Las artralgias y mialgias son frecuentes. En ocasiones puede aparecer artritis de predominio en las grandes articulaciones. La neuropatía periférica aparece en el 40%-70% de los pacientes y, aunque su forma más característica es la mononeuritis múltiple, puede presentarse como polineuropatía sensitivomotora. La afección del SNC es mucho menos frecuente (2%-28%) y puede manifestarse como encefalopatía difusa o con defectos focales (isquemia, hemorragia o infarto). Las manifestaciones cutáneas están presentes en el 28%-58% de los pacientes y consisten en *livedo racemosa*, nódulos subcutáneos o úlceras necróticas. En ocasiones, la PAN puede quedar limitada a la piel como única expresión de la

enfermedad. La afección gastrointestinal es frecuente (14%-40%). El dolor abdominal es un síntoma común y se debe a isquemia mesentérica por vasculitis intestinal (ángor intestinal). También pueden producirse ulceraciones intestinales que pueden dar lugar a hemorragia digestiva o perforación. La afección hepática es variable y más frecuente en los casos de PAN asociada a VHB o VHC. Otras manifestaciones digestivas menos habituales son colecistitis alitiásica, pancreatitis aguda, inflamación pancreática focal seudotumoral o infarto pancreático. La hipertensión arterial es frecuente (10%-63%).

Entre un 6% y un 66% de los pacientes con PAN presenta afección renal, consecuencia principalmente de fenómenos de isquemia, hemorragia o infarto. Puede aparecer proteinuria de grado no glomerular, microhematuria sin cilindros hemáticos y compromiso variable de la función renal, ya sea silente o manifiesta, con dolor lumbar por infarto renal o rotura de un microaneurisma con hematoma perirrenal. La afección coronaria puede producir manifestaciones de cardiopatía isquémica, arritmias e insuficiencia cardíaca. Puede aparecer serositis (pleuritis, pericarditis), pero es infrecuente (5%). La afección genital se expresa como orquiepididimitis o prostatitis. La orquitis es más frecuente (hasta en un 35%) en la PAN asociada al VHB. En el ámbito ocular pueden aparecer vasculitis y oclusión de los vasos retinianos. Se acepta que el pulmón está respetado en la PAN clásica y la presencia de infiltrados pulmonares debería orientar hacia otras vasculitis como PAM, GEPA o GPA.

Exploraciones complementarias

No existen alteraciones de laboratorio específicas de la enfermedad. En la mayoría de los pacientes se observa un aumento importante de los reactantes de fase aguda (VSG y proteína C reactiva), leucocitosis con neutrofilia y sin eosinofilia llamativa, anemia de trastornos crónicos. Es común la hipergammaglobulinemia. En la PAN asociada a VHB puede haber hipocomplementemia por consumo. Los ANCA y las crioglobulinas son siempre negativos.

Diagnóstico

Dado que las lesiones pueden afectar a los vasos de múltiples órganos y sistemas, las manifestaciones clínicas de la PAN y de las vasculitis necrosantes sistémicas en general son muy variadas. Debe considerarse la posibilidad de una PAN ante las siguientes situaciones clínicas: a) fiebre de origen desconocido; b) cuadro de afección multisistémica; c) manifestaciones de isquemia en cualquier localización, especialmente si son múltiples y ocurren en personas jóvenes o sin factores de riesgo vascular; d) mononeuritis múltiple; e) dolor abdominal de causa incierta, y f) hipertensión arterial de inicio reciente. La existencia de glomerulonefritis o púrpura cutánea sugiere la existencia de otro tipo de vasculitis sistémica (vasculitis asociadas a ANCA, vasculitis por IgA o crioglobulinemia). Tras la sospecha diagnóstica es importante confirmar histológicamente la inflamación vascular.

Se obtendrán biopsias de territorios afectados y, preferentemente, de tejidos con poco riesgo de complicaciones, como la piel o el músculo. La biopsia de nervio periférico tiene rentabilidad elevada si existe afección clínica o electromiográfica. La biopsia testicular debe reservarse en principio para los casos con orquiepididimitis. No deben prodigarse las biopsias de órganos profundos (riñón, hígado) si no son imprescindibles, por el elevado riesgo de hemorragia por rotura de un aneurisma. Cuando sea preciso se realizarán con la ayuda de técnicas de visualización (habitualmente ecografía) para controlar las complicaciones. La biopsia muscular tiene una rentabilidad limitada, pero ofrece la ventaja de su poca agresividad y, por tanto, es recomendable. Dado el carácter segmentario de las lesiones, una biopsia negativa no excluye el diagnóstico y en ocasiones es necesaria su repetición.

La angiografía selectiva del tronco celíaco y de las arterias renales puede ser de gran ayuda diagnóstica, al poner de manifiesto estenosis, irregularidades de la luz, trombosis y, en particular, microaneurismas característicos de la enfermedad (fig. 135-3). Técnicas menos agresivas como la angiografía por TC o la angiografía por RM tienen una rentabilidad inferior, ya que su resolución disminuye para las arterias de calibre mediano y pequeño. Hay que considerar que los microaneurismas no son específicos de la PAN y pueden observarse en otras vasculitis sistémicas, en el LES, en la endocarditis infecciosa y otras enfermedades que cursan con alteraciones estructurales de la pared vascular.

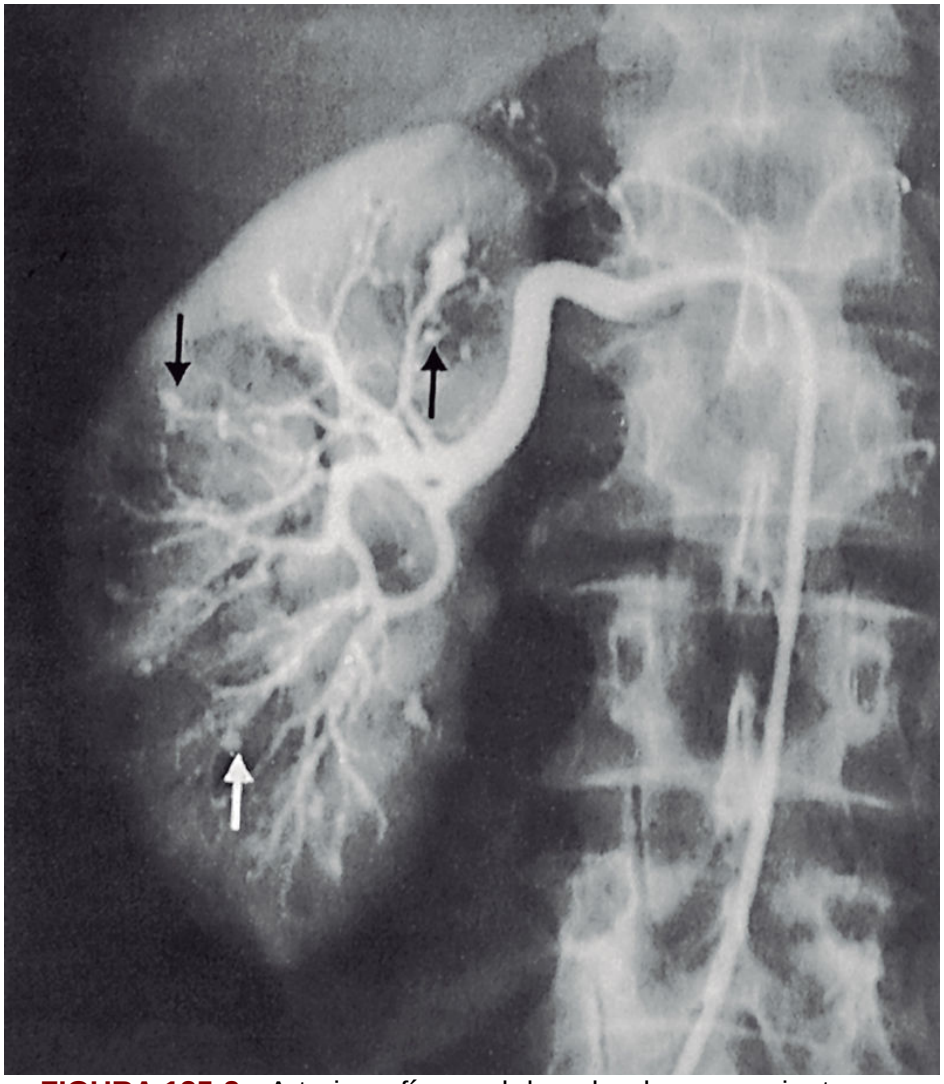


FIGURA 135-3 Arteriografía renal derecha de una paciente con PAN. Se observan irregularidades del calibre arterial, estenosis y múltiples microaneurismas *(flechas).*

El *American College of Rheumatology* definió en 1990 unos criterios de clasificación para la PAN (cuadro 135-3) que se hallan en reconsideración. Se ha aceptado un algoritmo diagnóstico mediante el cual, ante una vasculitis necrosante, puede aceptarse el diagnóstico de PAN cuando no existe afección de vasos pequeños (arteriolas, capilares y vénulas) y se ha excluido razonablemente la existencia de una GEPA, una GPA o una PAM.

Cuadro 135-3 Criterios para la clasificación de la poliarteritis nudosa según el *American College of*

Rheumatology (1990)*

Pérdida de peso mayor o igual a 4 kg desde el comienzo de la enfermedad
Livedo reticularis
Dolor o inflamación testicular
Mialgias, debilidad o inflamación muscular
Mononeuropatía o polineuropatía
PA diastólica > 90 mm Hg
Elevación del BUN (40 mg/dL) o de la creatinina (> 1,5 mg/dL)
Presencia del antígeno de superficie o de anticuerpo frente al virus de la hepatitis B
Arteriografía demostrativa (microaneurismas o trombosis)
Presencia de infiltración por polimorfonucleares en la biopsia de arterias de mediano o pequeño tamaño

* La presencia de tres criterios o más proporciona una sensibilidad del 82,2% y una especificidad del 86,6% para el diagnóstico de la poliarteritis nudosa.

Pronóstico

La PAN es una enfermedad potencialmente grave con una mortalidad cercana al 20% a los 5 años. La edad avanzada y la intensidad de la afección visceral condicionan un peor pronóstico. Los fallecimientos se deben a la afección renal, digestiva y cardíaca, del SNC, que se consideran indicadores de pronóstico grave. Se estima que el 25% de los fallecimientos se debe a actividad de la enfermedad. Las infecciones graves y las complicaciones vasculares tardías (accidentes vasculares cerebrales, infarto de miocardio) tienen un protagonismo importante como causa de muerte tras la introducción del tratamiento.

Tratamiento

Es importante considerar que tanto las estimaciones pronósticas como las recomendaciones terapéuticas se basan en estudios realizados sobre cohortes mixtas de pacientes. La mayor parte de los estudios incluyen

pacientes con PAN, GEPA o PAM, ya que la necesidad de individualización precisa entre estas entidades es de apreciación relativamente reciente. Los glucocorticoides constituyen la base del tratamiento de la PAN. El tratamiento se inicia con prednisona en dosis de 1 mg/kg de peso y día (máximo 60 mg/día) durante 4 semanas con reducción posterior paulatina hasta su suspensión, que se hará de forma individualizada, de acuerdo con la tolerancia y la respuesta.

Este tratamiento puede ser suficiente en pacientes sin determinantes de mal pronóstico, pero si la prednisona no puede reducirse por debajo de 15-20 mg/día sin reactivación debe añadirse otro inmunodepresor como azatioprina en dosis de 1,5-2 mg/kg de peso y día. En las formas graves, con afección renal, del SNC, cardíaca o digestiva se debe asociar a la prednisona ciclofosfamida p.o. en dosis de 2 mg/kg de peso o preferentemente en pulso i.v. de 0,6 g/m^2 de superficie corporal en administración mensual. En situaciones muy graves puede iniciarse el tratamiento con pulsos de 1 g de metilprednisolona i.v. durante 3 días. Los recambios plasmáticos no mejoran el pronóstico. Por analogía a la evidencia acumulada en el tratamiento de las vasculitis asociadas a ANCA, se aconseja sustituir la ciclofosfamida por un inmunodepresor menos tóxico (azatioprina o metotrexato) una vez alcanzada la remisión. Se han utilizado rituximab, tocilizumab o bloqueantes del TNF en casos aislados de refractariedad o intolerancia.

En los pacientes con PAN asociada a infección por virus se recomienda la combinación de un tratamiento inicial breve con glucocorticoides y tratamiento antiviral específico. En la PAN asociada al VHB, la asociación de recambios plasmáticos ha demostrado beneficio. En el déficit de ADA2, estudios observacionales sugieren beneficio del tratamiento con bloqueantes del TNF.

Bibliografía especial

Caorsi R, Penco F, Grossi A, Insalaco A, Omenetti A, Alessio M, et al. ADA2 deficiency (DADA2) as an unrecognised cause of early onset polyarteritis nodosa and stroke: a multicentre national study. Ann Rheum Dis 2017;76(10):1648-56.

Hernández-Rodríguez J, Alba MA, Prieto-González S, Cid MC. Diagnosis and classification of polyarteritis nodosa. J Autoimmun 2014;48-49:84-9.

Mukhtar C, Guillevin L, Cid MC, Dasgupta B, De Groot K, Gross W, et al. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. Ann Rheum Dis 2009;68:310-7.

Enfermedad de Kawasaki

R. Cervera Segura

Es una vasculitis sistémica que afecta a las arterias de tamaño mediano o pequeño, con una proliferación típica de la íntima y un infiltrado de los vasos con células mononucleadas, asociado a un síndrome linfomucocutáneo. Aunque es mucho más prevalente en Asia, tiene una distribución universal y puede aparecer en cualquier grupo étnico. En el 85% de los pacientes se diagnostica antes de los 5 años de edad y es dos veces más frecuente en los niños que en las niñas. Su etiología es desconocida, aunque puede estar causada por un agente infeccioso en un huésped predispuesto. Las lesiones del endotelio vascular se producen por mecanismos inmunes. En general es una enfermedad benigna, de curso agudo y de carácter sistémico. Las *manifestaciones* más frecuentes son fiebre (100%), exantema (95%), cambios en extremidades (eritemas, edemas, descamaciones) (93%), conjuntivitis (90%), lesiones orales (93%) y adenopatías (43%). En un 25% de los casos se desarrollan aneurismas de las arterias coronarias, que suelen aparecer durante la fase de convalecencia (a partir de la segunda semana de enfermedad), con una mortalidad total de alrededor del 2,5%, en general relacionada con la rotura de dichos aneurismas durante la tercera o cuarta semana de la enfermedad.

Para su *diagnóstico* hace falta la presencia de cinco de las seis manifestaciones propuestas por el *Kawasaki Disease Research Committee* (cuadro 135-4). Si existen aneurismas coronarios, sólo hacen falta cuatro

criterios. Se han descrito otras manifestaciones clínicas asociadas a la enfermedad (derrame pericárdico, aneurismas de arterias periféricas, ángor, artritis). Es importante considerar que esta enfermedad también tiene un interés especial en la edad adulta. Aquellas personas que han pasado la enfermedad en la edad infantil pueden desarrollar en la edad adulta estenosis coronarias que finalizan en isquemia miocárdica. En la actualidad, se considera una de las causas de isquemia silente y muerte súbita en varones asintomáticos de mediana edad. También puede comenzar en la edad adulta; al igual que en los niños, la principal causa de mortalidad se asocia a los aneurismas coronarios.

Cuadro 135-4 Criterios diagnósticos de la enfermedad de Kawasaki

- Fiebre persistente (38 °C-40 °C) durante 5 días o más
- Inyección conjuntival bilateral
- Alteraciones en los labios y en la cavidad oral
  - Eritema orofaríngeo difuso
  - Lengua «en frambuesa»
  - Enrojecimiento, sequedad y fisuración labial
- Exantema polimorfo en las superficies extensoras de los miembros y el tronco
- Cambios en extremidades periféricas: enrojecimiento de las palmas y las plantas de manos y pies, edema indurado en la fase inicial y descamación membranosa de las puntas de los dedos en la fase convaleciente
- Adenopatías cervicales agudas no purulentas

Tomado de Council on Cardiovascular Disease in the Young; Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease; American Heart Association. Diagnostic guidelines for Kawasaki disease. Circulation 2001;103(2):335-6.

El *tratamiento* se basa en la administración de AAS (100 mg/kg de peso y día, divididos en 4 dosis, durante el período febril inicial que suele ser de

2-3 días y disminución posterior a 3-5 mg/kg de peso y día durante 6-8 semanas) y gammaglobulina intravenosa en dosis de 400 mg/kg de peso y día durante 5 días o una única dosis de 2 g/kg en infusión durante 10 h, tanto en niños como en adultos. Si dicho tratamiento es precoz, en los días iniciales de la enfermedad, el riesgo de desarrollar un aneurisma coronario disminuye desde el 20% a un 3%. Si no se produce respuesta con este tratamiento pueden administrarse pulsos de metilprednisolona (30 mg/kg de peso y día durante 1-3 días), inmunodepresores (ciclofosfamida), pentoxifilina o infliximab.

Vasculitis de vaso pequeño

R. Solans Laqué, M.ª C. Cid Xutglà

Vasculitis asociada a anticuerpos

Granulomatosis con poliangitis

R. Solans Laqué

Concepto

Es una vasculitis granulomatosa necrosante que afecta preferentemente a vasos de mediano y pequeño tamaño de cualquier localización, cuyas manifestaciones más frecuentes son las de vías respiratorias superiores e inferiores y las renales. La afección otorrinolaringológica es característica. Puede afectar a la piel, las articulaciones, el sistema nervioso periférico y central, y el sistema digestivo.

Etiopatogenia

La etiología es desconocida. Se ha relacionado ocasionalmente con el consumo de cocaína y con la exposición a sílice. Se cree que un antígeno extraño inhalado y/o propio localizado en las vías respiratorias podría ser el factor desencadenante de una respuesta inmunológica anómala, que originaría la síntesis de anticuerpos dirigidos contra el citoplasma de los neutrófilos, con especificidad frente a la proteinasa 3 (PR3) y un patrón de tinción citoplasmática granular (c-ANCA), que inducirían una activación inadecuada de los polimorfonucleares. El desarrollo de estos anticuerpos se ha relacionado con la colonización por *Staphylococcus aureus*.

Anatomía patológica

Histológicamente se caracteriza por la presencia de vasculitis, granulomas y necrosis. En las vías respiratorias y el parénquima pulmonar suelen hallarse granulomas necrosantes confluentes, con células epitelioides y células gigantes multinucleadas o de cuerpo extraño. Puede observarse también una vasculitis necrosante, característicamente granulomatosa, que suele afectar

a pequeñas arterias y venas, aunque puede afectar a vasos de mediano calibre. En el 35% de los casos existe capilaritis alveolar.

La afección renal característica es glomerular, observándose una glomerulonefritis necrosante segmentaria y focal que puede evolucionar hacia una forma proliferativa extracapilar. Raramente existe una reacción granulomatosa con rotura de la membrana basal de la cápsula de Bowman alrededor de algunos glomérulos. La vasculitis renal, no estrictamente glomerular, afecta al 3%-15% de los pacientes y puede ser necrosante como en la poliarteritis o granulomatosa. La inmunofluorescencia indirecta es negativa. En la piel se puede observar una vasculitis leucocitoclástica y en los pacientes con mononeuritis múltiple una vasculitis de los *vasa nervorum*.

Cuadro clínico

La granulomatosis con poliangitis (GPA) predomina en pacientes de 40-50 años y afecta de forma similar a ambos sexos. Es más frecuente en el norte de Europa y su prevalencia en España se ha estimado en alrededor de 3-6 casos por millón de habitantes. Las manifestaciones clínicas iniciales suelen corresponder a las *vías respiratorias superiores* y pueden presentarse de forma aislada o asociadas a un cuadro general de astenia, anorexia y pérdida de peso. Otras manifestaciones frecuentes al inicio o a lo largo de la evolución de la enfermedad son las renales, articulares, cutáneas, oculares y neurológicas.

Las vías respiratorias superiores se afectan en más del 90% de los pacientes, con desarrollo de sinusitis, rinitis y otitis media. Pueden observarse ulceraciones o costras nasales, perforación del tabique nasal y deformidad de la nariz en *silla de montar.* Las lesiones inflamatorias se pueden sobreinfectar, en especial por *Staphylococcus aureus.* En el 25% de los pacientes puede aparecer una estenosis traqueal subglótica.

La *afección pulmonar* se halla presente al inicio de la enfermedad en la mitad de los pacientes y aparece en la mayoría (87%) a lo largo de la evolución. Se pueden objetivar infiltrados pulmonares difusos y/o nódulos pulmonares bien delimitados, múltiples, bilaterales, de predominio en campos medios e inferiores, que se cavitan en una tercera parte de los casos. En un 8% de los pacientes se produce hemorragia pulmonar por capilaritis

alveolar. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son la tos, la disnea, el dolor torácico y la hemoptisis, que puede ser masiva. Sin embargo, no es excepcional que estas lesiones sean asintomáticas.

La *afección renal* no es precoz, pero ocurre en más del 80% de los pacientes en los primeros 2 años de evolución. Se ha descrito enfermedad limitada a los riñones. Las manifestaciones iniciales incluyen proteinuria y alteraciones del sedimento urinario con microhematuria y cilindros hemáticos. La evolución es variable, desde insidiosa hasta fulminante, con rápida progresión hacia la insuficiencia renal terminal.

El 70% de los pacientes refiere *artralgias*, que aparecen ya en fases iniciales de la enfermedad. La artritis es menos frecuente y suele ser poliarticular, simétrica, no deformante y de predominio en las extremidades inferiores.

En el 50%-60% de los casos existe afectación *ocular* que en ocasiones es debida a extensión de la inflamación granulomatosa desde los senos paranasales. Puede aparecer epiescleritis, escleritis con queratitis periférica o sin ella, uveítis, afección vascular retiniana y dacriocistitis. La afección orbitaria puede causar proptosis (seudotumor orbitario) y compromiso del nervio óptico.

En el 50% de los pacientes se afectan *la piel y las mucosas.* La manifestación más frecuente es la púrpura localizada en las extremidades inferiores. También pueden aparecer lesiones ulceradas, pápulas o nódulos subcutáneos. Ocasionalmente aparecen úlceras y lesiones granulomatosas gingivales (encías en «frambuesa»).

En el 15%-25% de los pacientes se produce una *mononeuritis* múltiple o una *polineuropatía* simétrica. La afección del SNC es más rara (8%) y muy variable, e incluye lesión de pares craneales, paquimeningitis, vasculitis y compromiso hipofisario.

Exploraciones complementarias

Suele existir anemia normocítica y normocrómica, leucocitosis neutrofílica sin eosinofilia y trombocitosis con elevación de la VSG y otros reactantes de fase aguda. En caso de afección renal se produce elevación de la creatinina sérica, alteración del sedimento urinario (microhematuria con hematíes dismórficos y cilindros hialinos) y proteinuria. También puede

observarse hipergammaglobulinemia y positividad del FR (50% de los casos) con negatividad de los ANA. Los ANCA con patrón citoplasmático (c-ANCA) y especificidad frente a PR3 son el marcador con mayor sensibilidad y especificidad diagnóstica en las formas generalizadas y se hallan presentes en el 80%-90% de los casos. Su positividad disminuye al 40%-50% en las formas localizadas. Sus valores no se correlacionan claramente con la actividad de la enfermedad.

Diagnóstico

La sospecha diagnóstica se fundamenta en la presencia de manifestaciones clínicas típicas en el tracto respiratorio/otorrinolaringológico y/o en el riñón. El diagnóstico es clínico-patológico con soporte serológico. Para seleccionar la muestra biópsica más idónea, conviene tener en cuenta que el patrón histológico típico no siempre se encuentra en cualquier tejido afectado. La biopsia abierta de pulmón es la más rentable (90% de positividades), mientras que la rentabilidad diagnóstica de la biopsia transbronquial o la de las vías respiratorias es muy inferior. Los criterios empleados para el diagnóstico se describen en el cuadro 135-5. Se deben descartar diversas enfermedades con manifestaciones clínicas y lesiones patológicas similares (cuadro 135-6).

Cuadro 135-5 Criterios diagnósticos de la granulomatosis con poliangitis según el *American College of Rheumatology* (1990)*

Inflamación nasal u oral: úlceras orales, con o sin dolor, o secreción nasal purulenta o hemorrágica
Alteraciones de la radiografía de tórax: nódulos, cavitación o infiltrados no migratorios ni fugaces
Alteraciones en el sedimento urinario: microhematuria (> 5 hematíes por campo) o cilindros hemáticos
Presencia de inflamación granulomatosa en la biopsia: inflamación granulomatosa dentro de la pared de una arteria o en la región perivascular o extravascular de una arteria o arteriola

* La presencia de dos criterios o más proporciona una sensibilidad del 88,2% y una especificidad del 92% para el diagnóstico de granulomatosis con poliangitis.

Cuadro 135-6 Diagnóstico diferencial de la granulomatosis con poliangitis

- Enfermedades inflamatorias con afección vascular sistémica
- Lupus eritematoso sistémico
- Otras vasculitis (poliarteritis nudosa, síndrome de solapamiento, granulomatosis eosinofílica con poliangitis y vasculitis por hipersensibilidad)
- Enfermedades granulomatosas
  - Sarcoidosis
  - Beriliosis
  - Tuberculosis
  - Lepra
  - Micosis profundas
  - Linfoma nasal T/NK
- Granulomatosis linfomatoide
- Enfermedades con diferentes causas en los órganos afectados en las formas localizadas de la enfermedad

Pronóstico y tratamiento

Históricamente, el pronóstico era ominoso, con una supervivencia media de 5 meses tras el desarrollo de la afección renal y una mortalidad del 90% a los 2 años. En la actualidad, el tratamiento se estratifica según la gravedad de la enfermedad (formas localizadas, generalizadas o graves) y se divide en una fase de inducción de remisión y en otra de mantenimiento de la remisión, para disminuir al máximo los efectos farmacológicos adversos. Para inducir la remisión de la enfermedad en las formas generalizadas y/o graves se recomienda administrar glucocorticoides y ciclofosfamida i.v. (0,6 g/m^2) en pulsos mensuales o rituximab, aunque también se puede administrar ciclofosfamida p.o. en dosis de 1-2 mg/kg de peso y día. La dosis de ciclofosfamida se debe ajustar según la creatinina del paciente, a fin de mantener el recuento de leucocitos en sangre superior a 3×10^9/L o la

de granulocitos superior a $1,5 \times 10^9$/L, y se debe disminuir un 25% en pacientes mayores de 65 años. Inicialmente se administra prednisona (1 mg/kg de peso y día) en dosis única matutina diaria, que se reduce progresivamente hasta alcanzar una dosis de 5 mg/día a los 6 meses. La actividad de la enfermedad se valora monitorizando las manifestaciones clínicas, la VSG y los valores séricos de ANCA. Una vez alcanzada la remisión, puede sustituirse la ciclofosfamida por azatioprina (1-2 mg/kg de peso y día), que se mantendrá durante un mínimo de 18 meses. En pacientes con formas localizadas o sin afectación renal se pueden administrar 20-25 mg semanales de metotrexato de forma alternativa a la ciclofosfamida para inducir la remisión de la enfermedad. La administración de terapia biológica anti-CD20 (rituximab) es igual de eficaz que la ciclofosfamida en la inducción de remisión en pacientes con formas generalizadas y/o graves de la enfermedad y algo superior en formas recidivantes y/o refractarias al tratamiento convencional.

Dada la alta mortalidad asociada a infección por *P. jirovecii* se aconseja profilaxis con trimetoprim (160 mg) y sulfametoxazol (800 mg), tres veces por semana en todos los pacientes que reciben glucocorticoides y ciclofosfamida. Además, la administración de cotrimoxazol puede ser útil para disminuir la tasa de recidivas. Debe tenerse en cuenta que las infecciones bacterianas de las vías respiratorias pueden provocar sintomatología y aumentos de la VSG que pueden confundirse con reactivaciones de la enfermedad.

Poliangitis microscópica

Véase Vasculitis sistémicas, en el capítulo 102.

Bibliografía especial

Guillevin L. Rituximab for ANCA-associated vasculitides. Clin Exp Rheum 2014;32(Suppl 82):S118-21.

Jones RB, Cohen Tervaert JW, Hauser T, Luqmani R, Morgan MD, Peh CA, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA associated vasculitis. N Engl J Med 2010;363:221-32.

Solans-Laque R, Bosch Gil JA, Canela M, Lorente J, Pallisa E, Vilardell-Tarres M. Clinical features and therapeutic management of subglottic stenosis in patients with Wegener's granulomatosis. Lupus 2008;17:832-6.

Granulomatosis eosinofílica con poliangitis

R. Solans Laqué

Concepto

Se caracteriza por historia previa de asma y rinitis alérgica, eosinofilia en sangre periférica, afección pulmonar y vasculitis necrosante sistémica.

Etiopatogenia y epidemiología

Su etiología es desconocida. Es más frecuente en mujeres que en varones (relación 3:1,1), en la cuarta o quinta década de la vida. Su incidencia en España es baja, alrededor de 1,3 casos por millón de habitantes. Se caracteriza por la presencia de eosinofilia en sangre periférica, formación de granulomas de eosinófilos en los órganos afectados y presencia de anticuerpos dirigidos contra el citoplasma de los neutrófilos (ANCA) en el 40%-50% de los casos. Los ANCA están más implicados en el desarrollo de las manifestaciones vasculíticas de la enfermedad, especialmente en la afección renal y neurológica. Se ha sugerido una posible asociación entre la administración de antagonistas de los receptores de los leucotrienos en pacientes con asma grave y el desarrollo de la enfermedad.

Anatomía patológica

Se caracteriza por la presencia de una vasculitis necrosante que afecta a arterias musculares de mediano y pequeño tamaño, capilares, vénulas y venas, con infiltración tisular por eosinófilos y granulomas extravasculares. La vasculitis puede ser granulomatosa o presentar una histología

indistinguible de la que se observa en la PAN, aunque el infiltrado de la pared vascular suele contener una mayor proporción de eosinófilos. Los granulomas vasculares y extravasculares están formados por un núcleo central de eosinófilos rodeado de células epiteliales dispuestas en empalizada y células gigantes multinucleadas. Puede afectar a cualquier órgano, pero, a diferencia de la PAN clásica, predomina la afección pulmonar. Las lesiones extrapulmonares se hallan con mayor frecuencia en tracto digestivo, nervios periféricos, corazón y piel y, al contrario que en la GPA, la afección renal es rara.

Cuadro clínico

Las mialgias, la fiebre y la pérdida de peso son síntomas frecuentes de la enfermedad, que se caracteriza por tres fases evolutivas. En la fase inicial o prodrómica, el asma es la manifestación predominante. Suele aparecer en la tercera década de la vida, en personas con antecedentes de atopia, historia de alergia estacional, rinitis, sinusitis o poliposis nasal, y puede preceder hasta en 30 años a la aparición de las manifestaciones sistémicas. La progresión de asma a vasculitis en menos de 3 años conlleva un peor pronóstico. Los ataques de asma son moderados al comienzo y luego rebeldes, con crisis agudas y aparición de infiltrados pulmonares, fugaces o nodulares bilaterales persistentes, no cavitados y peor definidos que en la GPA. La afección de las vías respiratorias superiores es también más leve que en la GPA. Existe una estrecha relación entre la gravedad del asma y la intensidad de la eosinofilia periférica. La segunda fase de la enfermedad se caracteriza por la presencia de eosinofilia y manifestaciones derivadas de la infiltración eosinófila tisular, tales como neumonía eosinófila crónica o gastroenteritis y pancreatitis eosinofílica, y puede remitir y recidivar durante años antes de que aparezcan las manifestaciones sistémicas características de la tercera fase de la enfermedad (vasculítica). El 20% de los enfermos presenta derrame pleural con eosinofilia. La intensidad del asma suele disminuir al aparecer las manifestaciones sistémicas. La afección cardíaca presente en el 20% de los casos puede cursar con insuficiencia cardíaca refractaria al tratamiento o infarto de miocardio por vasculitis y es responsable de más del 50% de las muertes debidas a esta enfermedad. En ocasiones aparece una pericarditis constrictiva.

Las lesiones cutáneas ocurren en el 40%-70% de los casos y se caracterizan por púrpura en extremidades inferiores debida a vasculitis leucocitoclástica o nódulos cutáneos en codos y cuero cabelludo debidos a granulomas extravasculares necrosantes con infiltración eosinófila. La afección gastrointestinal puede cursar con dolor abdominal, diarrea, enterorragia u obstrucción intestinal por formación de granulomas intraluminales voluminosos; vasculitis mesentérica con perforación intestinal, colecistitis y pancreatitis. El 60%-70% de los pacientes presentan manifestaciones neurológicas, siendo la más común la mononeuritis múltiple. La afección renal con presencia de glomerulonefritis, necrosante focal y segmentaria es poco frecuente. Un 20%-50% de los pacientes presenta artritis no erosiva. La afección ocular incluye epiescleritis, uveítis o afección retiniana. Raramente se han descrito granulomas en pene, próstata y uréteres, que causan prostatismo o uropatía obstructiva.

Exploraciones complementarias

En fase aguda de la enfermedad es típica la presencia de eosinofilia periférica con valores que oscilan entre 5-10 × 10^9 eosinófilos/L (500-1.000/µL), que disminuye rápidamente con la administración de glucocorticoides, incluso antes de que el proceso inflamatorio esté bajo control. Por ello, ha de interpretarse con cautela la normalización de este parámetro. Además, suelen existir elevación de los reactantes de fase aguda, anemia y valores elevados de IgE. Los ANCA son positivos en el 40%-50% de los pacientes y en el 70% de los casos presentan especificidad antimieloperoxidasa (MPO). Su positividad es más común en pacientes con glomerulonefritis necrosante, mientras que en pacientes con ANCA negativos predomina la afección cardíaca. Los valores de complemento suelen ser normales y con frecuencia se detecta FR positivo a título bajo.

Diagnóstico

La presencia de asma, eosinofilia, infiltrados pulmonares y datos de afección multisistémica en un paciente con antecedentes de atopia sugiere el diagnóstico de esta vasculitis. Es recomendable la confirmación histológica mediante la biopsia de lesiones cutáneas, tracto respiratorio superior, pulmón, nervio periférico o cualquier otro órgano potencialmente

afectado, según las manifestaciones clínicas presentes. Siempre deben solicitarse los ANCA. El diagnóstico diferencial debe incluir otras vasculitis sistémicas, especialmente PAN y GPA, y el síndrome hipereosinofílico primario, que también puede cursar con afección pulmonar y cardíaca.

Pronóstico

Presenta una respuesta rápida y espectacular a los glucocorticoides. Tras su introducción, la supervivencia ha aumentado hasta más del 90% a los 5 años. La afección cardíaca y la gastrointestinal son indicadores de mal pronóstico. Las secuelas más frecuentes son dolor y parestesias debidos a neuropatía periférica, que suelen mejorar lentamente. Una vez controlada la vasculitis, en general se requieren dosis bajas de glucocorticoides para tratar el asma residual. Las recurrencias de la vasculitis se observan en un 25%-40% de los pacientes y suelen cursar con eosinofilia y elevación de las cifras de IgE. No existe correlación entre los valores de ANCA y la actividad de la enfermedad.

Tratamiento

El tratamiento se basa en la administración de glucocorticoides, inicialmente en dosis de 1 mg/kg de peso y día, con descenso progresivo según la respuesta terapéutica, que suele ser rápida. Los glucocorticoides deben mantenerse al menos durante 1 año en dosis bajas. Cuando existe afección neurológica, cardíaca o digestiva, o si el paciente requiere dosis elevadas de glucocorticoides, deben añadirse al tratamiento otros agentes inmunodepresores como azatioprina o metotrexato. En las formas más graves se aconseja utilizar pulsos i.v. de ciclofosfamida durante un mínimo de 6 meses y, posteriormente, azatioprina hasta completar un mínimo de 18-24 meses de tratamiento. En formas refractarias o graves, se ha descrito buena respuesta a la terapia biológica con anti-CD20 (rituximab). Asimismo, la terapia biológica con anticuerpos anti-IgE (omalizumab) o anti-IL5 (mepolizumab) puede ser útil en el control del asma y las manifestaciones rinosinusales.

Bibliografía especial

Comarmond C, Pagnoux C, Khellaf M, Cordier JF, Hamidou M, Viallard JF, et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss). Clinical Characteristics and Long-Term Followup of the 383 Patients Enrolled in the French Vasculitis Study Group Cohort. Arthritis Rheum 2013;65:270-81.

Pagnoux C. Updates in ANCA-associated vasculitis. Eur J Rheumatol 2016; 3:122-33.

Solans R, Bosch JA, Selva A, Orriols R, Vilardell M. Montelukast and Churg-Strauss syndrome. Thorax 2002;57:183-5.

Vasculitis por complejos inmunes

M.ª C. Cid Xutglà

Concepto

Las vasculitis por complejos inmunes constituyen un grupo heterogéneo de vasculitis de vaso pequeño que incluye la vasculitis por IgA (previamente conocida como *síndrome de Schönlein-Henoch*), la vasculitis crioglobulinémica, la enfermedad antimembrana basal glomerular (previamente llamada *enfermedad de Goodpasture*) y la vasculitis hipocomplementémica.

Etiopatogenia

El depósito o formación *in situ* de complejos inmunes en los vasos activaría la cascada del complemento cuyos productos quimiotácticos atraerían a los neutrófilos que, al activarse, liberan enzimas proteolíticas y radicales libres capaces de lesionar la pared de los vasos.

Anatomía patológica

En lesiones incipientes se observa un infiltrado inflamatorio, constituido principalmente por neutrófilos, que afecta de manera preferente a las vénulas poscapilares, arteriolas y venas. Excepto en la enfermedad antimembrana basal glomerular, que afecta exclusivamente a vasos pequeños, en los otros procesos pueden afectarse en ocasiones arterias de calibre pequeño y mediano. Típicamente se observa la presencia de

fragmentos nucleares de granulocitos *(leucocitoclasia)*. El endotelio de los vasos afectados se halla edematoso; existen fenómenos de trombosis, necrosis de la pared y extravasación de hematíes que originan la púrpura palpable en la piel, órgano que se afecta con frecuencia. En fases posteriores, el infiltrado inflamatorio se halla compuesto por células mononucleadas. En las vasculitis por complejos inmunes es frecuente la glomerulonefritis, que adopta distintas modalidades según el proceso de base (v. cap. 102, Nefropatías glomerulares secundarias).

Cuadro clínico

Vasculitis por IgA

Es más frecuente en la infancia, pero también puede ocurrir en la edad adulta. La afectación cutánea se produce casi invariablemente. Consiste en una vasculitis leucocitoclástica que se manifiesta clínicamente en forma de púrpura palpable (fig. 135-4) y, con menor frecuencia, flictenas hemorrágicas, *livedo racemosa* o úlceras necróticas. Además de la afección cutánea son comunes la afección gastrointestinal, la oligoartritis y la afección renal. La implicación del tracto digestivo se manifiesta clínicamente en forma de dolor abdominal difuso, generalmente de tipo cólico, y es posible detectar la presencia de sangre oculta en las heces; raramente se complica con perforación o invaginación. La afección renal consiste en una glomerulonefritis focal y segmentaria o mesangial que se manifiesta clínicamente en forma de hematuria, en general microscópica, y proteinuria discreta. Mediante inmunofluorescencia es posible detectar depósitos de IgA_1 y C3 en el mesangio y en los vasos de otros tejidos afectados. La afección renal, indistinguible de la nefropatía por IgA, suele ser más grave en las formas del adulto.

FIGURA 135-4 Típicas lesiones purpúricas en extremidades inferiores en un paciente con vasculitis por IgA.

Vasculitis crioglobulinémica

Es una enfermedad caracterizada por la presencia de crioglobulinas circulantes. Las crioglobulinas son inmunoglobulinas capaces de precipitar a temperaturas bajas (v. sección XX, Inmunología). En las vasculitis crioglobulinémicas, los vasos alterados pueden ser de tamaño más variable y no es raro que se afecten arterias pequeñas y, en ocasiones, de mediano tamaño. Las manifestaciones clásicas de la vasculitis crioglobulinémica consisten en púrpura palpable, artralgias o artritis y astenia, que ocurren en el 90%-100% de los casos. Otras manifestaciones cutáneas menos frecuentes son úlceras cutáneas, fenómeno de Raynaud, acrocianosis y lesiones necróticas en zonas acras. La neuropatía periférica clínicamente manifiesta o subclínica se halla presente en el 50%-70% de los casos. En un 40%-80% de los pacientes existe una glomerulonefritis membranoproliferativa difusa, con depósitos de crioglobulinas y complemento, con frecuencia leve, pero que en algunos casos puede deteriorar la función renal. La afección gastrointestinal y pulmonar es rara, pero potencialmente grave. Las manifestaciones clínicas de la crioglobulinemia aparecen como consecuencia de la oclusión vascular por crioprecipitados (más común en las crioglobulinemias de tipo I que cursan con criocito elevado) o como consecuencia de una vasculitis por complejos inmunes formados por crioglobulinas (más frecuentes en las crioglobulinemias mixtas). Las fracciones C3 y, sobre todo, C4 del complemento suelen estar disminuidas y el factor reumatoide es, en general, positivo en las crioglobulinemias mixtas.

Enfermedad por anticuerpos antimembrana basal glomerular (MBG)

Véase la sección VI, Nefrología.

Vasculitis hipocomplementémica

Se caracteriza por la aparición de una erupción urticariforme; cursa en brotes de 1 a 4 días de duración, que se suceden durante meses o años. Los habones, que típicamente persisten durante más de 24 h, pueden acompañarse de lesiones purpúricas o vesiculosas. Es frecuente que los brotes cursen con fiebre, artralgias o poliartritis. Pueden aparecer epiescleritis, uveítis, angioedema y neuropatía periférica. Esta enfermedad

cursa con hipocomplementemia, que se debe a la existencia de autoanticuerpos contra el componente C1q del complemento y dan lugar a una activación crónica y continua del mismo. En ocasiones se asocia a LES, síndrome de Sjögren, gammapatía monoclonal de significado incierto o síndrome linfoproliferativo con producción de paraproteína.

Diagnóstico

El diagnóstico de vasculitis se basa en la demostración histológica de inflamación en las arteriolas, los capilares y, sobre todo, las vénulas poscapilares, frecuentemente con fenómenos de leucocitoclasia en la biopsia de una lesión cutánea o glomerulonefritis en la biopsia renal. A diferencia de las vasculitis asociadas a ANCA, en las vasculitis por complejos inmunes se detectan depósitos de inmunoglobulinas en los vasos afectados. Por este motivo, la realización de una inmunofluorescencia indirecta en el tejido biopsiado para demostrar la presencia de depósitos de inmunoglobulinas y complemento es de gran ayuda diagnóstica. Así, en la vasculitis por IgA suelen observarse depósitos de IgA_1, tanto en la piel como en el glomérulo, y en las crioglobulinemias, depósitos de inmunoglobulinas del mismo isotipo que las crioglobulinas circulantes y complemento. En la enfermedad anti-MBG se detectan depósitos de IgG a lo largo de la membrana basal. La detección sérica de crioglobulinas, de anticuerpos anti-MBG o anti-C1q es fundamental para realizar el diagnóstico de cada una de estas vasculitis.

Evolución y pronóstico

La vasculitis por IgA tiene un pronóstico benigno, especialmente en los niños. En un pequeño porcentaje de pacientes puede aparecer afección visceral grave (renal y gastrointestinal, fundamentalmente, pero también pulmonar o neurológica). En los adultos, la afectación renal es más frecuente y suele requerir tratamiento. La vasculitis crioglobulinémica puede seguir un curso indolente con brotes recurrentes de púrpura cutánea, pero puede ocasionar afección visceral grave.

Tratamiento

El tratamiento de las vasculitis sistémicas, especialmente en casos graves o recidivantes, debe llevarse a cabo en centros especializados, dada la emergencia y disponibilidad de nuevas terapias en las que no existe todavía amplia experiencia.

En la mayor parte de los pacientes con vasculitis por IgA basta con reposo y administración de AINE en caso de artralgias intensas o artritis, especialmente en pacientes pediátricos. Si la expresividad cutánea es muy acentuada, se ha mostrado eficaz la administración de dapsona en dosis de 50 a 100 mg/día. Otros fármacos utilizados son colquicina o pentoxifilina. Cuando existe afección visceral, es recomendable utilizar prednisona en dosis de 0,5 a 1 mg/kg de peso y día con reducción posterior paulatina según la respuesta clínica. En casos graves se añaden otros inmunodepresores según las pautas recomendadas para las vasculitis asociadas a ANCA. Estudios observacionales sugieren que la depleción de linfocitos B (p. ej., rituximab en dosis de 375 mg/m^2/semana durante 4 semanas) puede ser útil en casos con afección visceral.

En la crioglobulinemia mixta, el tratamiento debe ser conservador en los casos leves. Cuando las lesiones son graves o existe afección visceral, es recomendable la depleción de linfocitos B (p. ej., rituximab en dosis de 375 mg/m^2/semana durante 4 semanas) precedida o no de recambios plasmáticos, según la gravedad. También puede asociarse prednisona en las dosis habituales durante períodos cortos. En los casos de crioglobulinemia mixta asociada al virus de la hepatitis C debe intentarse la eliminación del virus mediante tratamiento específico (v. sección II, Enfermedades del aparato digestivo. Parte II, Hepatología) como primera opción en casos leves/moderados y, una vez controladas las manifestaciones graves de la enfermedad, en los casos más agresivos. En el caso de la crioglobulinemia de tipo I, la depleción de linfocitos B no suele ser efectiva y se obtienen mejores resultados con tratamiento dirigidos hacia las células plasmáticas (bortezomib, lenalidomida) según las pautas utilizadas para el tratamiento del mieloma múltiple (v. sección XIV, Hematología).

Los recambios plasmáticos tienen un papel muy importante en la enfermedad anti-MBG, donde se aplican además las mismas pautas de tratamiento inmunodepresor que se utilizan para las vasculitis asociadas a ANCA graves (v. sección VI, Nefrología).

Las manifestaciones cutáneas de la vasculitis hipocomplementémica se tratan de modo similar a las de la vasculitis por IgA. En casos graves, la depleción de linfocitos B parece dar mejores resultados que los inmunodepresores clásicos, aunque la experiencia es todavía limitada. Los nuevos inhibidores del complemento pueden desempeñar un papel relevante en las vasculitis por inmunocomplejos en un futuro próximo, pero su eficacia no está todavía probada.

Bibliografía especial

Audemard-Verger A, Pillebout E, Guillevin L, Thervet E, Terrier B. IgA vasculitis (Henoch-Shönlein purpura) in adults: Diagnostic and therapeutic aspects. Autoimmun Rev 2015;14:579-85.

Besada E, Vik A, Koldingsnes W, Nossent JC. Successful treatment with bortezomib in type-1 cryoglobulinemic vasculitis patient after rituximab failure: a case report and literature review. Int J Hematol 2013;97:800-3.

Bonacci M, Lens S, Londoño MC, Mariño Z, Cid MC, Ramos-Casals M, Sánchez-Tapias JM, Forns X, Hernández Rodríguez J. Virologic, Clinical, and Immune Response Outcomes of Patients With Hepatitis C Virus-Associated Cryoglobulinemia Treated With Direct-Acting Antivirals. Clin Gastroenterol Hepatol 2017;15(4):575-83.

Jachiet M, Flageul B, Deroux A, Le Quellec A, Maurier F, Cordoliani F, et al.; French Vasculitis Study Group. The clinical spectrum and therapeutic management of hypocomplementemic urticarial vasculitis: data from a French nationwide study of fifty-seven patients. Arthritis Rheumatol 2015;67:527-34.

Ramos-Casals M, Stone JH, Cid MC, Bosch X. The cryoglobulinaemias. Lancet 2012;379:348-60.

Vasculitis de vaso variable

Enfermedad de Behçet

R. Solans Laqué

Concepto

Es una enfermedad inflamatoria, multisistémica, crónica, recidivante, de etiología desconocida, caracterizada por la presencia de aftas orales y aftas genitales recurrentes, lesiones cutáneas e inflamación ocular. El sustrato patológico es una vasculitis preferentemente de capilares y vénulas, aunque también se pueden afectar arterias y venas de cualquier tamaño.

Es mucho más frecuente en los países mediterráneos orientales y en Japón (ruta de la seda), pero tiene una distribución universal. Predomina en el sexo masculino (2-4:1) y puede aparecer a cualquier edad. Se diagnostica con la máxima frecuencia entre los 18 y los 40 años. Los casos pediátricos representan el 1%-2% de los enfermos.

Etiopatogenia

Se ha sugerido que la enfermedad podría ser el resultado de una respuesta inmune aberrante desencadenada por la exposición a factores ambientales, posiblemente de naturaleza infecciosa, en pacientes genéticamente predispuestos. La susceptibilidad a la enfermedad se ha asociado con polimorfismos en el gen HLA-B, particularmente HLA- B51. El patrón de respuesta inmune es predominantemente Th1 y Th17, con aumento de citocinas proinflamatorias. Se han descrito anticuerpos anticélula endotelial (AECA), anti-α-enolasa y anti-tubulina-α-1c, que podrían estar relacionados en su etiopatogenia. Tanto la inmunidad innata como la adquirida se hallan implicadas.

Cuadro clínico

Cursa con aftas orales recidivantes (98%), dolorosas, de tamaño y aspecto variable, que curan en 1-3 semanas, generalmente sin dejar cicatriz. En la mayoría de los casos son la primera manifestación. Las aftas genitales,

presentes en el 60%-75% de los casos, son morfológicamente similares a las orales y curan en 2-4 semanas, dejando cicatriz. En los varones suelen localizarse en el escroto y más raramente en el pene. En las mujeres se localizan en la vulva y con menor frecuencia en la vagina o cérvix uterino, y pueden pasar desapercibidas. Pueden ser causa de dispareunia. Las recurrencias son menos frecuentes que en el caso de las aftas orales.

La afección ocular está presente en el 25%-75% de los pacientes y constituye la primera manifestación de la enfermedad en el 10% de los casos. Puede ser unilateral en su inicio, pero bilateral en su evolución. La afección del segmento anterior en forma de uveítis es la más característica, pero la del segmento posterior, sola o junto con la del segmento anterior (panuveítis), es más frecuente. Junto con la uveítis posterior, la vasculitis retiniana, la oclusión vascular y la neuritis óptica pueden causar una pérdida irreparable de la visión. Otras lesiones oculares que pueden ocurrir son hemorragia vítrea, neovascularización retiniana y papiledema.

La afección cutánea es frecuente (70%-80%) y variada (lesiones papulopustulosas, eritema nudoso, vasculitis cutánea, nódulos acneiformes, foliculitis). El acné es más común en pacientes con artritis. La *patergia*, de interés diagnóstico, es poco usual en nuestro medio. Es el único hallazgo específico de la enfermedad y traduce la existencia de una hiperreactividad inespecífica de la piel a los traumas menores. Consiste en la aparición de una pápula eritematosa o pustular de más de 2 mm en la zona de punción, a las 24-48 h.

Las artralgias son más comunes que las artritis (40%-65%). La artritis suele ser monoarticular u oligoarticular, no deformante ni erosiva, de curso agudo o subagudo, y autolimitada pero recidivante. Las articulaciones más afectadas son las rodillas, los tobillos, los codos y las muñecas. Puede cursar con entesitis y afectación axial.

La afección vascular (vasculitis) se halla presente en un tercio de los pacientes. Puede afectar a vasos de cualquier calibre, tanto arteriales como venosos, si bien es fundamentalmente venosa (75%). Suele cursar con tromboflebitis superficiales y con menor frecuencia trombosis del sistema venoso profundo y/o de grandes troncos venosos (venas cava superior e inferior o suprahepáticas). La embolia y el infarto pulmonar no son comunes. El compromiso arterial es raro (3%-5%), más frecuente en varones, y en general de tipo obstructivo o aneurismático. Los aneurismas

arteriales pulmonares se asocian con una elevada mortalidad. Las manifestaciones venosas aparecen antes que las arteriales en el curso de la enfermedad.

Las manifestaciones neurológicas están presentes en el 4%-40% de los casos y en ocasiones (5%) constituyen la primera manifestación. Son polimorfas, dado que se puede afectar cualquier región del SNC. La afección focal del parénquima cerebral es la más frecuente (80%), en especial el tronco del encéfalo, sustancia blanca periventricular y ganglios basales. La afección medular es posible y la cerebelosa inusual. La afección cerebral no parenquimatosa incluye trombosis de los senos durales (hipertensión endocraneal), meningitis aséptica y aneurismas arteriales. La afección parenquimatosa es más grave, suele ser más recurrente y se asocia con mayor mortalidad. La presentación clínica es variable, siendo más frecuente la aparición de signos piramidales bilaterales, hemiparesia, cefalea, hipertensión endocraneana, síndrome cerebeloso, alteraciones de personalidad y conducta, y depresión. Un elevado porcentaje de los pacientes presenta deterioro cognitivo frontosubcortical, generalmente leve. Los potenciales evocados y la RM craneal tienen un alto rendimiento diagnóstico y permiten detectar lesiones subclínicas. La SPECT permite visualizar alteraciones del flujo cerebral, incluso en sujetos asintomáticos. El LCR es con frecuencia normal, aunque pueden objetivarse hiperproteinorraquia moderada y una pleocitosis discreta de predominio polimorfonuclear, linfocitario o mixto en las meningitis asépticas. No es habitual observar vasculitis franca en las lesiones parenquimatosas, pero puede encontrarse en los grandes vasos cerebrales y ser causa de ictus isquémico, dilataciones aneurismáticas, hemorragia subaracnoidea y trombosis.

Las manifestaciones digestivas (5%-40%) consisten por lo general en episodios de diarrea, a veces hemática, dolor abdominal, distensión, náuseas y vómitos. Pueden aparecer úlceras únicas o múltiples, típicamente en la región ileal o ileocecal, y pueden causar complicaciones agudas (perforación, hemorragia masiva). Histológicamente son indistinguibles de la colitis ulcerosa o de la enfermedad de Crohn.

La afección cardíaca es rara y puede cursar con pericarditis, miocarditis, afectación valvular, aneurismas y vasculitis coronaria, y fibrosis endomiocárdica.

La afección renal con proteinuria, hematuria e insuficiencia renal moderada se ha descrito de forma ocasional. Otras manifestaciones poco usuales son fiebre y orquiepididimitis.

El fenotipo clínico varía en función del origen étnico de los pacientes.

Exploraciones complementarias

Los hallazgos de laboratorio son inespecíficos. Los marcadores de actividad inflamatoria como la PCR y la VSG son frecuentes en pacientes con artritis o eritema nudoso, pero pueden ser normales en pacientes con enfermedad orogenital, ocular y/o neurológica activa. Las alteraciones de la coagulación son inespecíficas y no se asocian con la aparición de complicaciones tromboembólicas. Su estudio sistemático no está justificado. Los ANA, los FR y los ANCA son negativos.

Diagnóstico

Se basa en una historia clínica detallada y en la observación clínica a largo plazo, ya que no existe una prueba diagnóstica especifica. No es posible predecir si un paciente con úlceras orales recidivantes desarrollará la enfermedad. El retraso diagnóstico puede ser de meses a años, si bien es menor en los pacientes con afección ocular inicial. De las diversas clasificaciones diagnósticas propuestas, la más utilizada es la recogida en el cuadro 135-7. El diagnóstico diferencial es muy amplio: aftosis oral recidivante, uveítis infecciosas, infección por HIV, neutropenia cíclica, LES, síndrome de Reiter, síndrome MAGIC (*mouth and genital ulcers with inflamed cartilage*, «úlceras orales, úlceras genitales y policondritis»), síndrome FAPA (fiebre, adenitis, faringitis, aftosis), enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, esclerosis múltiple, neurosarcoidosis y tumores cerebrales, entre otros.

Cuadro 135-7 Criterios del grupo internacional para el diagnóstico de la enfermedad de Behçet

Aftas orales de repetición

Aftas menores, aftas mayores o ulceraciones herpetiformes observadas por un médico o por el paciente, que han aparecido al menos tres veces en los 12 meses previos
Más dos de los siguientes

Aftas genitales recidivantes

Úlceras genitales o cicatrices, observadas por un médico o por el paciente

Lesiones oculares

Uveítis anterior o posterior o presencia de células en el vítreo mediante examen con lámpara de hendidura o vasculitis retiniana observada por un oftalmólogo

Lesiones cutáneas

Eritema nudoso observado por un médico o por el paciente, lesiones papulopustulosas o seudofoliculitis, nódulos acneiformes observados por un médico en pacientes postadolescentes que no reciben tratamiento con glucocorticoides

Test de patergia positivo*

Leído por un médico a las 24-48 h
Ausencia de otra explicación clínica

---

* Consiste en la aparición de una pápula estéril de 2 mm de diámetro o más a las 24-48 h de efectuar un pinchazo cutáneo en dirección oblicua en condiciones estériles con una aguja del calibre 20-25. Dado que entre los pacientes caucásicos el test de patergia positivo es poco frecuente, algunos grupos proponen la sustitución de este criterio por algún otro de entre los siguientes: meningitis aséptica, encefalitis, vasculitis cerebral, flebitis recurrente, arteritis, artritis o úlceras digestivas focales.

Pronóstico

Habitualmente es una enfermedad benigna, aunque en ocasiones se asocia a complicaciones graves. Su curso clínico es muy variable y se caracteriza por recidivas y remisiones, que con el paso de los años tienden a desaparecer. La mortalidad global a largo plazo es baja (5%-10%), pero las secuelas pueden ser importantes. Muchos pacientes con afección ocular posterior sufren una pérdida grave y permanente de la visión, y la afectación neurológica suele dejar secuelas permanentes. La mortalidad se debe principalmente a afección vascular, neurológica o intestinal graves. Las lesiones vasculares aneurismáticas tienen peor pronóstico que las oclusivas. Algunos pacientes desarrollan como complicación una amiloidosis sistémica de tipo AA.

Tratamiento

La elección del tratamiento depende de las manifestaciones clínicas y de su gravedad. Para las aftas orales puede utilizarse el cocimiento de llantén, el sucralfato o los glucocorticoides tópicos, la colquicina oral y los glucocorticoides orales. De forma similar, las aftas genitales suelen mejorar con aplicación tópica de glucocorticoides. La colquicina oral es también eficaz para tratar las lesiones cutáneas y la artritis. Los glucocorticoides son efectivos para la mayoría de las manifestaciones, pero no evitan las recidivas. Las dosis elevadas (1 mg/kg de peso y día) se reservan para las formas graves de la enfermedad. En pacientes con enfermedad ocular se aconseja administrar glucocorticoides y ciclosporina A (3-5 mg/kg de peso y día), o tacrolimus (ambos pueden causar nefrotoxicidad, hipertensión arterial y neurotoxicidad) o azatioprina (2,5 mg/kg/día), que también es eficaz en el tratamiento de las aftas orogenitales rebeldes, la artritis y la tromboflebitis. La talidomida (100 mg/día) es útil para el tratamiento de las aftas orogenitales y de las manifestaciones mucocutáneas refractarias, pero su teratogenicidad y efectos secundarios (polineuropatía) limitan su uso. El tratamiento con interferón α 2a y 2b es eficaz en pacientes con afectación ocular, aunque las recidivas son frecuentes al suspenderlo. La terapia biológica con infliximab y adalimumab ha demostrado su eficacia en pacientes con afección ocular grave o con exacerbaciones intratables, con mejor preservación de la visión que con tratamiento inmunodepresor. También es eficaz en pacientes con afectación neurológica, gastrointestinal

o arterial aneurismática. La cirugía convencional o endovascular está indicada para el tratamiento de los aneurismas arteriales, con alto riesgo de rotura. La embolización arterial constituye otra alternativa. Debe asociarse tratamiento inmunodepresor. Para las complicaciones trombóticas se recomienda tratamiento con azatioprina y anticoagulación, aunque no existe consenso respecto a la duración del tratamiento anticoagulante.

Bibliografía especial

Desbois AC, Wechsler B, Resche-Rigon M, Piette JC, Huong Die T, Amoura Z, et al. Immunosuppressants reduce venous thrombosis relapse in Behçet disease. Arthritis Rheum 2012;64:2753-60.

Greco A, De Virgilio A, Ralli M, Ciofalo A, Mancini P, Attanasio G, et al. Behçet's disease: New insights into pathophysiology, clinical features and treatment options. Autoimmun Rev 2018;17:567-75.

Saadoun D, Wechsler B, Desseaux K, Le Thi Huong D, Amoura Z, Resche-Rigon M, et al. Mortality in Behçet disease. Arthritis Rheum 2010;62: 2806-12.

Tromboangitis obliterante (enfermedad de Buerger)

A. Selva O'Callaghan

Concepto

La tromboangitis obliterante (enfermedad de Buerger) es una enfermedad vascular inflamatoria, no aterosclerótica, relacionada con el consumo del tabaco. Afecta de forma segmentaria a las arterias y las venas de pequeño y mediano calibre en las extremidades superiores e inferiores, aunque ocasionalmente puede afectar a vasos en otros territorios.

Etiopatogenia

De causa desconocida, su frecuencia es de 6,5-50 casos por 100.000 habitantes. Predomina en varones entre 40-50 años y se relaciona con el consumo de tabaco en cualquiera de sus modalidades y ocasionalmente de cannabis. Se postula que el tabaco puede actuar como desencadenante de una reacción de hipersensibilidad retardada en sujetos con una cierta predisposición genética (HLA-DRB1*1501), en la que actuarían como cofactores implicados procesos inflamatorios (afectación periodontal crónica), inmunológicos y protrombóticos (anticuerpos anticardiolipina).

Anatomía patológica

La enfermedad de Buerger es fundamentalmente una trombosis inflamatoria segmentaria, no ateromatosa, que afecta a arterias y venas de mediano y pequeño calibre. La fase aguda se caracteriza por un infiltrado inflamatorio intenso, constituido por fibroblastos, leucocitos neutrófilos, células gigantes y por trombosis inflamatoria oclusiva de los segmentos comprometidos. En la fase subaguda se aprecia una organización progresiva del trombo por fibroblastos. La lámina elástica interna suele estar respetada y la calcificación está ausente (diferencias con arteriosclerosis obliterante). En

las lesiones antiguas o en fase de cronicidad, se observa recanalización del trombo, vascularización prominente en la media y fibrosis de la adventicia y de la zona perivascular. La afección venosa asienta sobre vasos superficiales (más raramente en profundos) antes, durante o después de la fase de inflamación arterial. Los cambios anatomopatológicos son muy semejantes a los descritos en las arterias afectadas y muy diferentes de la simple trombosis venosa.

Cuadro clínico

El inicio es agudo o insidioso y progresivo. Los trastornos tróficos en forma de úlceras isquémicas distales en los dedos de las manos y, sobre todo, de los pies, que pueden evolucionar hasta la gangrena, son los síntomas iniciales más frecuentes. No es inusual que más de una extremidad esté afectada en el momento del diagnóstico. Los pulsos distales pueden estar ausentes. La maniobra de *Allen* positiva (ausencia de revascularización del arco palmar al liberar la presión digital ejercida sobre una de las dos arterias, radial o cubital, tras la isquemia provocada al abrir y cerrar la mano repetidamente al tiempo que se comprimen de forma simultánea ambas arterias) en un varón joven fumador con isquemia digital sugiere el diagnóstico.

Es común la claudicación intermitente, aunque menos frecuente que en la arteriosclerosis obliterante, ya que la inflamación afecta predominantemente a vasos más pequeños y puede haber lesión tisular extenso antes de que exista claudicación. De predominio distal, suele progresar centrípetamente: la afección de grandes arterias sin oclusión distal concomitante de pequeños vasos es excepcional. El 40% de los pacientes presenta fenómeno de Raynaud, que suele ser asimétrico, y un 40%-50%, tromboflebitis *migrans*, expresión clínica de la afectación venosa superficial, en ocasiones heraldo de la enfermedad. Los síntomas dependientes de afección visceral son mucho más raros. Se han comunicado casos de isquemia intestinal y, de forma excepcional, en otros territorios (cerebral, coronario). Existe afectación articular, en manos y muñecas, en forma de artralgias y artritis de curso episódico en un escaso porcentaje de pacientes, que suele preceder en meses el inicio clásico de la enfermedad.

Exploraciones complementarias

La arteriografía pone de manifiesto la oclusión precoz, bilateral, distal, infrapoplítea, de miembros inferiores. La participación proximal (ilíaca o femoral) es muy infrecuente. La afección de miembros superiores, presente en el 15% de los pacientes en el momento del diagnóstico, suele ser general a lo largo del tiempo. La oclusión segmentaria de las arterias principales se acompaña casi siempre de un importante desarrollo de la circulación colateral, de cuya eficacia dependerá el grado de deterioro circulatorio distal, lo que confiere a esta técnica un importante valor pronóstico: la opacificación de segmentos situados distalmente a la zona obstruida establece un pronóstico relativamente bueno. Todo lo contrario que cuando, a partir de la obstrucción, se aprecian vasos *«en sacacorchos»*, imágenes que se interpretaban como recanalización de las zonas ocluidas, pero que corresponden a *vasa vasorum* muy dilatados. La angio-RM y la ecografía Doppler son técnicas útiles, pero para el estudio de la vasculatura en manos y pies es necesaria la inyección intraarterial. Es recomendable la práctica de una ecografía cardíaca para descartar el posible origen embólico de las lesiones.

Diagnóstico

El diagnóstico es clínico, aunque la biopsia de las lesiones, que no suele ser necesaria, es la única manera de establecer un diagnóstico definitivo. Se sospechará ante un paciente joven, fumador, con isquemia digital en manos y/o pies. La determinación de reactantes de fase aguda (VSG y PCR), autoanticuerpos, crioglobulinas y complemento sérico suele ser normal. Existen numerosos sistemas de criterios diagnósticos que combinan, de forma variable: 1) edad entre 15 y 40 años; 2) sexo masculino; 3) tabaquismo; 4) frialdad asimétrica de extremidades; 5) disminución o ausencia de pulsos periféricos; 6) asociación con tromboflebitis migratoria; 7) fenómeno de Raynaud o de Allen; 8) exclusión de hipertensión, hiperlipemia, crioglobulinemia, albuminuria, glucosuria, calcificaciones arteriales, arteriosclerosis retiniana, anomalías del ECG, conectivopatías (esclerodermia, lupus eritematoso, poliarteritis nudosa) o toma de fármacos ergóticos; 9) los hallazgos arteriográficos son estrechamiento, oclusión

abrupta, aspecto *«en raíz de árbol»* o *«en sacacorchos»*, y 10) exclusión de casos con ateroma.

Pronóstico

La evolución de las lesiones depende fundamentalmente de la supresión del tabaco. Los pacientes que continúan fumando presentan un curso progresivo con frecuentes amputaciones, si bien la abstinencia tabáquica las reduce. La supervivencia es semejante a la de la población general y superior a la de pacientes con arteriosclerosis obliterante. Algunas localizaciones poco comunes, como las digestivas, ensombrecen el pronóstico.

Tratamiento

El diagnóstico debe conducir de inmediato a la supresión absoluta del consumo de tabaco (incluso la exposición pasiva o el uso de parches que contienen nicotina). Se debe evitar la exposición al frío, así como el uso de fármacos vasoconstrictores. A menudo es precisa la analgesia a causa del dolor isquémico. La sobreinfección es tributaria de tratamiento antibiótico y desbridamiento quirúrgico. La utilización de inmunodepresores y glucocorticoides o de agentes antiagregantes (AAS), trombolíticos (estreptoquinasa o urocinasa intraarterial) o de estatinas no parece ser de utilidad.

El tratamiento con perfusión i.v. de prostaglandina (PGE_1) o con análogos de la prostaciclina (iloprost, i.v. o p.o.) reduce significativamente los síntomas y las complicaciones de la enfermedad. Se ha sugerido un posible efecto beneficioso de los calcioantagonistas, de los inhibidores de la fosfodiesterasa (cilostazol) y de los antagonistas del receptor de la endotelina (bosentán). La simpatectomía se reserva para casos graves, progresivos y rebeldes al tratamiento médico. La terapia endovascular y la cirugía de revascularización son opciones a valorar, si bien su eficacia es limitada dada la afectación preferente de vasos pequeños. Cuando el dolor isquémico, las úlceras o la gangrena no pueden modificarse al cabo de 2 o 3 semanas por ninguno de los métodos expuestos, estaría indicada la amputación.

Bibliografía especial

Bozkurt AK, Cengiz K, Arslan C, Mine DY, Oner S, Deniz DB, et al. A stable prostacyclin analogue (iloprost) in the treatment of Buerger's disease: a prospective analysis of 150 patients. Ann Thorac Cardiovasc Surg 2013; 19:120-5.

Le Joncour A, Soudet S, Dupont A, Espitia O, Koskas F, Cluzel P, et al; French Buerger's Network. Long-Term Outcome and Prognostic Factors of Complications in Thromboangiitis Obliterans (Buerger's Disease): A Multicenter Study of 224 Patients. J Am Heart Assoc 2018;7:e010677.

Vasculitis de órgano aislado

M.ª C. Cid Xutglà, J. Hernández Rodríguez

En las vasculitis de órgano aislado la afectación vasculítica está localizada y restringida a un órgano o territorio concreto, en ausencia de una extensión sistémica. Esta afectación puede ser focal o difusa. Las vasculitis aisladas focales se han descrito en la mama, vesícula biliar, tracto gastrointestinal y estructuras genitourinarias, y por lo general se diagnostican de forma incidental y se curan tras su resección sin necesidad de un tratamiento inmunodepresor. Las formas difusas de vasculitis aisladas son aquellas que afectan a órganos o sistemas extensos, como la piel, el SNC, la retina o el riñón, y con frecuencia requieren de un tratamiento sistémico.

Vasculitis cutánea aislada

Las vasculitis limitadas a la piel incluyen la vasculitis leucocitoclástica cutánea y la arteritis cutánea, o poliarteritis nudosa cutánea.

La vasculitis leucocitoclástica cutánea es la más común de las vasculitis. Se manifiesta clínicamente en forma de lesiones purpúricas palpables que predominan en zonas declives y sometidas a presión. En las áreas afectadas es frecuente el edema. Su distribución es simétrica. Las lesiones duran entre 1 y 4 semanas y al desaparecer pueden dejar una zona hiperpigmentada. En aproximadamente el 50% de los pacientes, puede acompañarse de síntomas generales como febrícula, postración, artralgias o artritis, en general leves y transitorios. Puede ser de causa desconocida o estar desencadenada por fármacos o infecciones. Se requiere una evaluación clínica, inmunopatológica y serológica para excluir una vasculitis sistémica. Diversas enfermedades autoinmunes como el LES, la enfermedad de Sjögren, la artritis reumatoide o las neoplasias, fundamentalmente hematológicas, pueden acompañarse asimismo de vasculitis limitada a la piel.

Vasculitis primaria del sistema nervioso central

Concepto

La vasculitis aislada (o primaria) del SNC afecta exclusivamente a esta estructura, bien sea parénquima cerebral, médula espinal o leptomeninges. Se puede presentar en la edad pediátrica y en la adulta, en la que su incidencia anual es de 2,4 casos por millón de habitantes.

Cuadro clínico

La presentación clínica suele ser compleja, en forma de disfunción neurológica focal o difusa. Los síntomas más frecuentes incluyen cefalea (43%-100%), alteración neurológica isquémica focal o multifocal (42%-80%; 10% con hemorragia cerebral), deterioro cognitivo y/o conductual (38%-73%) y crisis comiciales (20%). Las manifestaciones sistémicas, como síndrome constitucional y fiebre, son infrecuentes (< 10%).

Se distinguen dos variedades, que dependen de la localización y el tamaño del vaso afecto: a) vasos proximales o arterias de mediano tamaño, iniciadas en el segmento intracraneal de la arteria carótida interna, el polígono de Willis y sus ramas principales; se relaciona más frecuentemente con una presentación isquémica focal y un curso clínico menos recurrente, y b) vasos distales a las arterias cerebrales principales, cuya afectación difusa se suele asociar con alteraciones cognitivo-conductuales, crisis comiciales, líquido cefalorraquídeo inflamatorio y captación leptomeníngea en la RM, así como una evolución progresiva o recidivante.

Diagnóstico

En 1988, Calabrese y Mallek definieron los criterios diagnósticos todavía vigentes: 1) existencia de un déficit neurológico de causa no aclarada tras un estudio exhaustivo; 2) demostración angiográfica o histológica sugestiva de vasculitis limitada al SNC, y 3) ausencia de una vasculitis sistémica o cualquier otra enfermedad que pueda causar las alteraciones angiográficas o histológicas encontradas.

El análisis sanguíneo suele mostrar reactantes de fase aguda, hemograma, estudio microbiológico y marcadores de autoinmunidad normales o negativos. La alteración inflamatoria, aunque discreta, del líquido cefalorraquídeo es casi constante.

Las pruebas de imagen son indispensables para el diagnóstico y seguimiento de esta vasculitis (fig. 135-5). La prueba de elección inicial es la RM cerebral y la angiografía-RM. Las lesiones más frecuentes, son los infartos cerebrales múltiples y bilaterales (> 50%), seguidos del realce de contraste de las leptomeninges (20%). La RM es muy poco específica para el diagnóstico de esta vasculitis, pero su sensibilidad se aproxima al 100%. Por tanto, la ausencia de alteraciones parenquimatosas o leptomeníngeas en la RM descartaría el diagnóstico de vasculitis del SNC. La angiografía-RM, al igual que angiografía-TC, tiene una sensibilidad baja, ya que es útil en el diagnóstico de las lesiones arteriales cerebrales proximales, pero no detecta lesiones más distales.

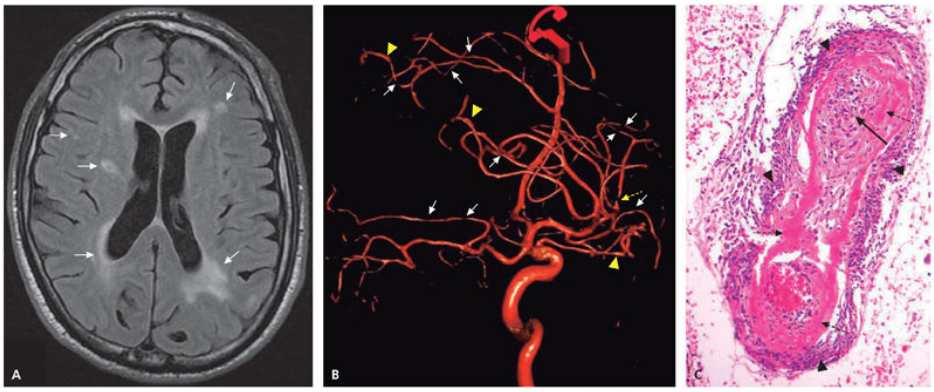


FIGURA 135-5 **A.** RM cerebral de un paciente afecto de vasculitis primaria del sistema nervioso central, que muestra múltiples lesiones isquémicas periventriculares, subcorticales y en ganglios basales *(flechas).* **B.** Reconstrucción tridimensional de arteriografía (por catéter arterial) del mismo paciente, en la que se observan estenosis a diferentes niveles *(flechas cortas),* dilataciones postestenóticas *(puntas de flecha)* y un segmento ocluido *(flecha punteada).* **C.** Biopsia cerebral que muestra arteria de mediano calibre con una vasculitis necrosante: inflamación linfocitaria transmural *(puntas de flecha),* necrosis fibrinoide *(flechas punteadas)* y oclusión de la luz vascular *(flecha grande).* (Figura 135-5 C, por cortesía de los Dres. L. H. Calabrese y R. Hajj-Ali.)

La arteriografía es la prueba más precisa para el diagnóstico de extensión de esta vasculitis, muy útil para mejorar la caracterización de las lesiones proximales y detectar lesiones (estenosis, oclusiones, dilataciones o aneurismas) de las arterias más distales, que pueden coexistir y tener una distribución multifocal.

La biopsia cerebral y meníngea proporciona el diagnóstico definitivo de vasculitis, con un rendimiento diagnóstico de casi el 75% de los casos de sospecha y una especificidad muy alta. Habitualmente se realiza en la zona temporal del hemisferio cerebral no dominante, y su rendimiento es mayor en las zonas leptomeníngeas captantes de contraste. Su realización en centros con experiencia contrastada se asocia con un riesgo bajo (1%) de complicaciones o secuelas. Cada vez más, la biopsia cerebral se reserva para confirmar el diagnóstico en aquellos casos de alta sospecha con estudios angiográficos dudosos o negativos. A nivel histopatológico, se observa la afectación de vasos de mediano y pequeño calibre por vasculitis de tipo granulomatoso, linfocítico o necrosante. La vasculitis linfocítica predomina en niños y la granulomatosa en los adultos.

Diagnóstico diferencial

Se requiere la exclusión de otras entidades que puedan simular el cuadro clínico, las alteraciones angiográficas e incluso los cambios inflamatorios vasculares. Por tanto, aparte de las vasculitis sistémicas con afectación del SNC, se deben descartar otras entidades de causa autoinmune, infecciosa, neoplásica, aterotrombótica, embólica o degenerativa (cuadro 135-8).

Cuadro 135-8 Diagnóstico diferencial de la vasculitis aislada del SNC

Patrón histológico de vasculitis/infiltración vascular

Vasculitis sistémicas primarias: enfermedad de Behçet, poliarteritis nudosa, granulomatosis con poliangitis, granulomatosis eosinofílica con poliangitis, vasculitis crioglobulinémica, vasculitis hipocomplementémica, síndrome de Cogan

Vasculitis secundarias a enfermedades autoinmunes: lupus eritematoso sistémico, esclerosis sistémica, síndrome de Sjögren, síndrome de Susac, sarcoidosis, enfermedades desmielinizantes
Vasculitis/vasculopatías inflamatorias de causa genética: síndrome DADA2, síndrome de Aicardi-Goutières, síndrome de Kohlmeier-Degos
Vasculitis secundarias a infecciones: víricas (virus varicela-zóster, virus hepatitis C, HIV), bacterianas (tuberculosis, sífilis, neuroborreliosis, enfermedad de Whipple, endocarditis bacteriana subaguda), fúngicas (aspergilosis, nocardiosis, criptococosis, histoplasmosis)
Infiltración vascular neoplásica: linfoma cerebral primario, linfomatosis intravascular o angiocéntrica, gliomas, gliomatosis *cerebri*, meningitis carcinomatosa

Patrón angiográfico sugestivo de vasculitis del SNC

Síndrome de vasoconstricción cerebral reversible: vasoconstricción inducida por fármacos/drogas de abuso, síndrome de encefalopatía posterior reversible, angiopatía posparto
Vasculopatías de causa genética: síndrome de Marfan, síndrome de Ehlers-Danlos, síndrome de Loeys-Dietz, mutaciones en ACTA2, síndrome MELAS, CADASIL, enfermedad de moya-moya, leucoencefalopatía familiar relacionada con COL4A1
Vasculopatías oclusivas, por depósito y tromboembólicas: síndrome de Sneddon, síndrome antifosfolipídico y otros estados de hipercoagulabilidad, trombosis de senos venosos cerebrales, angiopatía amiloide cerebral, displasia fibromuscular, aterosclerosis intracraneal prematura, disección arterial intracraneal, vasculopatía por radioterapia, ateroembolias de colesterol, embolia cerebral múltiple, mixoma auricular izquierdo

---

CADASIL: arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía; DADA2: deficiencia de adenosina desaminasa 2; MELAS: encefalopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios similares a ictus.

El síndrome de vasoconstricción cerebral reversible merece un comentario. Se trata de un cuadro clínico caracterizado por una cefalea intensa, habitualmente seguida de una focalidad neurológica. Aunque la vasoconstricción suele mejorar, la lesión neurológica también puede regresar o dejar una secuela permanente. El líquido cefalorraquídeo suele ser normal. Predomina en mujeres jóvenes y sus causas incluyen la utilización de drogas de abuso y fármacos vasoconstrictores, hipertensión arterial y situaciones que comporten estrés físico o emocional.

Tratamiento y pronóstico

En los pacientes pediátricos y adultos, la prednisona, junto con ciclofosfamida intravenosa siguiendo las mismas pautas recomendadas para las vasculitis sistémicas graves, es efectiva en la mayoría de los pacientes. El tratamiento de mantenimiento de la remisión se puede realizar con azatioprina, micofenolato de mofetilo o metotrexato. La rehabilitación también es esencial en la recuperación funcional a largo plazo de los pacientes con déficits neurológicos.

Los rebrotes se observan solamente en un 27% y es menos recurrente que la afectación secundaria del SNC por otras vasculitis. Los pacientes con una mayor morbimortalidad son aquellos con una afectación de vasos proximales que presentan infartos cerebrales.

Bibliografía especial

Hernández-Rodríguez J, Hoffman GS. Updating single-organ vasculitis. Curr Opin Rheumatol 2012;24:38-45.

Sunderkötter CH, Zelger B, Chen KR, Requena L, Piette W, Carlson JA, et al. Nomenclature of Cutaneous Vasculitis: Dermatologic Addendum to the 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. Arthritis Rheumatol 2018;70:171-84.

Twilt M, Benseler SM. Central nervous system vasculitis in adults and children. Handb Clin Neurol 2016;133:283-300.

Otras vasculitis

G. J. Pons-Estel, B. A. Pons-Estel

Síndrome de Cogan

Enfermedad crónica de etiología desconocida y probable patogenia autoinmune. Afecta a niños y adultos jóvenes de ambos sexos. Las principales manifestaciones clínicas son oculares (queratitis intersticial, iritis, uveítis, y epi-/escleritis), audiovestibulares (vértigo, acufenos, pérdida de la audición y ataxia) y sistémicas (cefalea, fiebre, mialgia, artralgia/-itis). Un 20% desarrollan vasculitis sistémicas. La complicación más frecuente es la sordera (50%), siendo rara la ceguera.

El diagnóstico es clínico debiendo excluirse, sífilis, artritis reumatoide, sarcoidosis y vasculitis sistémicas, entre otras. El laboratorio es inespecífico y deben realizarse pruebas vestibulares, audiometría y examen ocular con lámpara de hendidura.

El tratamiento de elección son los glucocorticoides tópicos y sistémicos (1 mg/kg/día), inmunodepresores (azatioprina, metotrexato) y en casos refractarios agentes biológicos (infliximab, tocilizumab, rituximab). El implante coclear es una alternativa en casos de sordera.

Enfermedad de Eales

Vasculopatía retiniana venosa de etiología desconocida, asociada a hipersensibilidad a la tuberculosis. Es frecuente en varones de 20-30 años de la India. Se caracteriza por una fase inflamatoria seguida de isquemia y una fase proliferativa con neovascularización, hemorragia y desprendimiento de retina. Las lesiones son bilaterales e inicialmente asintomáticas pudiendo evolucionar a visión borrosa y disminución de la agudeza visual, infrecuentemente ceguera.

El diagnóstico es de exclusión, debiendo descartarse enfermedades autoinmunes sistémicas e infecciones. La ecografía ocular y las técnicas de imagen retiniana (angiografía fluoresceínica de campo amplio o la

tomografía de coherencia óptica-angiografía) permiten un diagnóstico temprano que evite complicaciones (desprendimiento de retina, hemorragia vítrea).

El tratamiento se basa en glucocorticoides sistémicos e intraoculares y fotocoagulación. Otras opciones incluyen inyección intravítrea de anticuerpos neutralizantes del factor de crecimiento endotelial vascular y la vitrectomía.

Síndrome de Susac

Síndrome inmunomediado, de curso limitado o recurrente, más frecuente en mujeres de 16-40 años. Se caracteriza por la tríada clínica: encefalopatía secundaria a pequeños infartos, hipoacusia neurosensorial de baja frecuencia y oclusiones en ramas de la arteria retiniana.

El diagnóstico clínico se apoya en la RM cerebral (afectación del cuerpo calloso, en su área central), la angiografía con fluoresceína de la retina (oclusión e hiperfluorescencia de arterias distales) y la audiometría.

Los glucocorticoides, el micofenolato, la inmunoglobulina endovenosa y/o el rituximab se consideran tratamientos de elección.

Bibliografía especial

Biswas J, Reesha KR, Pal B, Gondhale HP, Kharel Sitaula R. Long-Term Outcomes of a Large Cohort of Patients with Eales' Disease. *Ocul Immunol Inflamm*. 2018;26:870–876.

Durtette C, Hachulla E, Resche-Rigon M, Papo T, Zénone T, Lioger B, et al. Cogan syndrome: Characteristics, outcome and treatment in a French nationwide retrospective study and literature review. *Autoimmun Rev*. 2017;16:1219–1223.

Rennebohm RM, Asdaghi N, Srivastava S, Gertner E. Guidelines for treatment of Susac syndrome - An update. *Int J Stroke*. 2018;1: 1747493017751737.

136

Paniculitis y otros trastornos de la grasa subcutánea

R. Cervera Segura

Paniculitis

En este término se agrupan los procesos que cursan con inflamación del tejido celular subcutáneo, susceptibles de aparecer de forma aislada o asociados a enfermedades diversas. Se manifiestan como nódulos inflamatorios, dolorosos, que pueden ulcerarse. La clasificación actual de las paniculitis (cuadro 136-1) se basa en criterios anatomopatológicos (inflamación del lóbulo o del tabique adiposo, presencia o ausencia de vasculitis).

Cuadro 136-1 **Clasificación de las paniculitis según criterios histológicos**

Paniculitis lobular

Sin vasculitis

Paniculitis lobular idiopática (enfermedad de Weber-Christian)
Paniculitis inducidas (frío, traumatismo, químicos)
Necrosis de la grasa subcutánea
Escleredema del recién nacido
Enfermedades sistémicas (LES, sarcoidosis, linfoma, dermatomiositis, infección, calcifilaxis)
Paniculitis pancreática
Déficit de α_1-antitripsina
Paniculitis citofágica
Paniculitis facticia

Con vasculitis

Vasculitis nodular y eritema indurado de Bazin
Eritema nudoso de la lepra. Fenómeno de Lucio

Paniculitis septal

Sin vasculitis

Eritema nudoso
Esclerodermia
Nódulo reumatoide
Necrobiosis lipoídica
Xantogranuloma necrobiótico

Con vasculitis

Tromboflebitis migratoria superficial
Poliarteritis nudosa

Eritema nudoso

Es una paniculitis septal sin vasculitis, de patogenia desconocida, que se presenta en forma de nódulos eritematosos y dolorosos localizados en la cara anterior de las piernas que se resuelven sin cicatriz en 3-4 semanas. Los brotes, que pueden ser recurrentes, se acompañan de fiebre, astenia y artralgias. Es la forma más frecuente de paniculitis y se asocia a múltiples procesos (cuadro 136-2). Como tratamiento se aconseja reposo y administración de AINE o yoduro potásico. Si se conoce el proceso causal, se debe proceder a su tratamiento específico.

Cuadro 136-2 **Causas de eritema nudoso**

Infecciones bacterianas
- Estreptococo
- Tuberculosis
- Lepra
- Leptospirosis
- Tularemia
- Infecciones por *Yersinia enterocolitica*
- Enfermedad por arañazo de gato
- Psitacosis

- Otras
- Infecciones por hongos
  - Aspergilosis
  - Histoplasmosis
  - Blastomicosis
  - Coccidioidomicosis
- Infecciones por virus
  - Citomegalovirus
  - Mononucleosis infecciosa
  - Hepatitis vírica
  - HIV
  - Parvovirus B19
  - Otras
- Inducido por fármacos
- Otras enfermedades
  - Sarcoidosis
  - Enfermedades inflamatorias del intestino
  - Linfomas, carcinomas
  - Enfermedad de Behçet
  - Otras
- Embarazo

Vasculitis nodular. Eritema indurado de Bazin

Es una forma de paniculitis lobular con vasculitis necrosante de los vasos septales. El eritema indurado de Bazin es una forma clínica especial que se caracteriza por la erupción recidivante de nódulos indurados, con tendencia a la ulceración, en el tercio posteroinferior de ambas piernas. Las pruebas cutáneas a la tuberculosis son positivas y, mediante la técnica de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), se han detectado fragmentos de DNA de *Mycobacterium tuberculosis* en las lesiones. El cuadro responde favorablemente al tratamiento con tuberculostáticos. En las formas idiopáticas se administra yoduro potásico.

Paniculitis lobular idiopática o enfermedad de Weber-Christian

Es una erupción de nódulos subcutáneos de tipo inflamatorio, sin tendencia a la supuración, que se resuelven con atrofia y fibrosis. Desde el punto de vista anatomopatológico, estas lesiones no son específicas, por lo que se considera que muchos procesos aquí incluidos podrían ser otras formas de paniculitis (necrosis pancreática, paniculitis lúpica, déficit del inhibidor de α_1-proteinasa, paniculitis histiocítica citofágica). No tiene tratamiento específico y, si los brotes son muy intensos, se recomienda la utilización de prednisona, a dosis de 0,5-1 mg/kg de peso y día.

Paniculitis pancreática

Es una inflamación del tejido celular subcutáneo inducida por la liberación de enzimas pancreáticas y ocurre en asociación con pancreatitis o carcinoma de páncreas. La lesión anatomopatológica se caracteriza por la presencia de áreas de necrosis de los adipocitos, calcificaciones y escaso infiltrado inflamatorio. Los nódulos inflamatorios suelen localizarse en las piernas y tienen tendencia a la ulceración y supuración.

Lipodistrofias

Constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades, hereditarias o adquiridas, que se caracterizan por la ausencia parcial o total de tejido celular subcutáneo (cuadro 136-3). La pérdida del tejido graso se manifiesta por adelgazamiento progresivo de las zonas afectadas, transparencia de los trayectos vasculares y relieve de las prominencias óseas, musculares y tendinosas. Pueden acompañarse de obesidad de las partes respetadas. Se asocian a diabetes mellitus precoz e hipertrigliceridemia, con aumento de riesgo de arteriosclerosis.

Cuadro 136-3 **Clasificación de las lipodistrofias**

Lipodistrofias hereditarias

Generalizadas

Lipodistrofia congénita generalizada (síndrome de Berardinelli-Seip)
Displasia mandibuloacral de tipo B
Lipodistrofias asociadas a progeria

Parciales

Lipodistrofia familiar parcial
Forma de Dunnigan
Forma de Köbberling
Displasia mandibuloacral de tipo A

Lipodistrofias adquiridas

Generalizadas

Lipodistrofia generalizada adquirida (síndrome de Lawrence)

Parciales

- Lipodistrofia parcial adquirida (síndrome de Barraquer-Simons)
- Lipodistrofia secundaria a tratamiento antirretroviral (en la infección por el HIV)
- Lipodistrofias localizadas
  - Inducidas por fármacos
  - Por presión, por flujos electromagnéticos
  - Secundarias a paniculitis
  - Idiopáticas

La *lipodistrofia generalizada congénita (síndrome de Berardinelli- Seip)* es una enfermedad autosómica recesiva y de gran heterogeneidad genética. Se han identificado genes responsables en los cromosomas 9q34 *(BSCL1)* y 11q13 *(BSCL2).* La *lipodistrofia generalizada adquirida (síndrome de Lawrence)* afecta predominantemente a mujeres y se inicia en la adolescencia. Se han descrito tres variedades clínicas: idiopática, asociada a enfermedades autoinmunes y asociada a paniculitis.

Las *lipodistrofias parciales congénitas (tipo Dunnigan y tipo Köbberling)* presentan alteraciones en los genes que codifican los filamentos intermedios de las láminas nucleares (LMNA); se supone que su transmisión hereditaria está ligada al cromosoma X. La *lipodistrofia parcial adquirida (enfermedad de Barraquer-Simons)* se acompaña de glomerulonefritis y alteraciones del complemento.

La *lipodistrofia adquirida* es también frecuente en pacientes con sida sometidos a tratamientos antirretrovirales. Se caracteriza por la pérdida del tejido graso de las extremidades y la cara, con aumento de la grasa visceral y de la zona superior de la espalda. Se asocia a incrementos de colesterol y triglicéridos.

Tratamiento

Se basa en prevenir las complicaciones metabólicas con medidas dietéticas, ejercicio y fármacos hipolipemiantes. Se pueden realizar intervenciones quirúrgicas, como rellenos faciales o liposucciones en casos extremos de repercusión psicosocial.

Bibliografía especial

Fiorenza CG, Chou SH, Mantzoros CS. Lipodystrophy: pathophysiology and advances in treatment. *Nat Rev Endocrinol*. 2011;7:137–150.

Requena L. Normal subcutaneous fat, necrosis of adipocytes and classification of the panniculitides. *Semin Cutan Med Surg*. 2007;26:66–70.

137

Policondritis recidivante

A. Selva O'Callaghan

Concepto

Es una enfermedad multisistémica, recidivante y de carácter inflamatorio, que afecta a las estructuras cartilaginosas, en especial de los órganos auditivo y visual, las articulaciones y el árbol traqueobronquial. Su incidencia es de 3 casos por millón de habitantes/año. La causa es desconocida, aunque de probable base inmunológica. Se asocia en un tercio de los casos, a otras enfermedades autoinmunes sistémicas o a síndromes mielodisplásicos.

Anatomía patológica

El cartílago y las estructuras relacionadas están invadidas por un infiltrado inflamatorio en el que primero predominan los neutrófilos y, más tarde, las células mononucleadas. Como consecuencia de ello, el cartílago degenera y finalmente se sustituye por tejido fibroso, que puede calcificarse.

Cuadro clínico

Puede aparecer en cualquier edad, pero predomina entre los 40 y los 60 años. Afecta por igual a ambos sexos y se asocia con el HLA-DR4. La condritis de los pabellones auriculares es la manifestación clínica más frecuente y la forma de inicio de la mitad de los casos. El comienzo de la condritis es súbito, con dolor intenso y un enrojecimiento violáceo de la parte cartilaginosa del pabellón auricular respetando el lóbulo de la oreja (fig. 137-1), que en ocasiones se extiende hacia el conducto auditivo externo. La inflamación mejora en el transcurso de unos días, con tratamiento o sin él. La recurrencia de los episodios conduce a la deformidad del pabellón auditivo en forma de «coliflor». La afección del oído interno produce un síndrome vestibular. La artritis es la segunda manifestación más frecuente de inicio. Cursa con oligoartritis o poliartritis asimétrica no erosiva que afecta a cualquier articulación, pero en especial a las paraesternales.

FIGURA 137-1 Aspecto característico de una condritis auricular.

La condritis nasal se traduce en episodios súbitos de dolor y tumefacción con sensación de obstrucción nasal, rinorrea e incluso epistaxis. La inflamación reiterada produce una deformidad típica de la nariz «en silla de montar». La episcleritis, la conjuntivitis y la uveítis son las lesiones oculares más frecuentes. La afección del cartílago del tracto respiratorio produce ronquera, tos, disnea, estridor y dolor a la palpación del cartílago tiroides y de la tráquea. La cuarta parte de los pacientes presenta lesiones cutáneas, sobre todo vasculíticas. En el sistema cardiovascular puede producir insuficiencia aórtica por dilatación del anillo valvular, insuficiencia mitral y aneurisma aórtico. Se han descrito lesiones vasculares, principalmente arteriales, en cualquier territorio debidas por lo general a vasculitis. Asimismo, se han observado casos de glomerulonefritis necrosante y focal secundarias a una vasculitis renal. En ocasiones puede presentarse como fiebre de origen desconocido y síndrome constitucional.

Diagnóstico

Se basa fundamentalmente en el cuadro clínico, y sólo en los casos en que este es dudoso está indicada la biopsia del cartílago afectado. Se han propuesto diversos criterios diagnósticos. Los más recientes se exponen en el cuadro 137-1. Los datos de laboratorio son inespecíficos, la VSG suele aumentar durante los brotes. En algunos casos se detecta positividad del FR, de anti-RNP y de los ANCA. El estudio funcional respiratorio y la TC de la vía aérea permiten evaluar la afectación respiratoria.

Cuadro 137-1 Criterios diagnósticos de la policondritis recidivante*

Criterios mayores

Condritis auricular
Condritis nasal
Condritis laringotraqueal

Criterios menores

Inflamación ocular
Síndrome vestibular
Hipoacusia
Poliartritis seronegativa

* El diagnóstico se establece en presencia de dos criterios mayores o de un criterio mayor asociado a, al menos, dos menores.

Pronóstico

El curso de la enfermedad es variable. Los pacientes con síndrome mielodisplásico tienen peor pronóstico. La afectación respiratoria comporta un curso tórpido con infecciones intercurrentes. En otros casos, el curso de la enfermedad es menos grave. La esperanza de vida a los 5 y 10 años del diagnóstico es del 74% y el 55%, respectivamente. La afectación laríngea y traqueobronquial, las infecciones pulmonares y las complicaciones cardiovasculares son las principales causas de muerte.

Tratamiento

La prednisona, en dosis de 0,5-1 mg/kg de peso y día, es útil para controlar los brotes de condritis, pero no altera la progresión de la enfermedad ni la aparición de sus complicaciones. En ausencia de afectación visceral, la dapsona parece ser igual de eficaz. En casos rebeldes a los glucocorticoides y especialmente cuando existe afectación traqueobronquial, los antagonistas del TNF pueden considerarse como una alternativa. Inmunodepresores como la azatioprina, la ciclofosfamida, la ciclosporina, el metotrexato o micofenolato de mofetilo pueden ser también de utilidad. Los AINE son eficaces en los casos leves. La estenosis traqueal o laríngea puede hacer necesaria la traqueostomía, la implantación de *stents* o la práctica de plastias traqueales. La ventilación externa por BiPAP (presión positiva bifásica en la vía aérea) puede ayudar a evitar el colapso de la vía aérea. En la insuficiencia aórtica puede estar indicada la cirugía.

Bibliografía especial

Dion J, Costedoat-Chalumeau N, Sène D, Cohen-Bittan J, Leroux G, Dion C, et al. Relapsing Polychondritis Can Be Characterized by Three Different Clinical Phenotypes: Analysis of a Recent Series of 142 Patients. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68:2992–3001.

Moulis G, Pugnet G, Costedoat-Chalumeau N, Mathian A, Leroux G, Boutémy J, et al. Efficacy and safety of biologics in relapsing polychondritis: a French national multicentre study. *Ann Rheum Dis*. 2018;77:1172–1178.

138

Fiebre mediterránea familiar y otras enfermedades autoinflamatorias monogénicas

J.I. Aróstegui Gorospe

S. Buján Rivas

Enfermedades autoinflamatorias

Las enfermedades autoinflamatorias son trastornos mediados fundamentalmente por las células y las moléculas del sistema inmune innato, caracterizadas por episodios recurrentes de inflamación estéril sistémica asociada a una notable elevación de los reactantes de fase aguda. Algunas de estas enfermedades pueden presentar ocasionalmente fenómenos autoinmunes, inmunodeficiencia, vasculopatía o alteraciones metabólicas graves (p. ej., amiloidosis secundaria, síndrome de activación macrofágica).

Desde un punto de vista genético, se diferencian las formas hereditarias y las no hereditarias. En las formas hereditarias se ha identificado el defecto genético causal, habitualmente en genes involucrados en la regulación de la inflamación. El diagnóstico diferencial de estas enfermedades hereditarias es difícil por el solapamiento sintomático, por la práctica ausencia de marcadores de laboratorio y por tratarse de enfermedades minoritarias, con un conocimiento limitado en la comunidad médica. Su sospecha se basa en criterios clínicos (edad de inicio, duración de los episodios, periodicidad, síntomas más relevantes, patrón de herencia), mientras su diagnóstico definitivo precisará, en la mayoría de los casos, un estudio genético positivo.

Entre las formas hereditarias, la existencia de periodicidad en la recurrencia de los episodios inflamatorios permite diferenciar los síndromes hereditarios de fiebre periódica del resto de las enfermedades autoinflamatorias. Los síndromes hereditarios de fiebre periódica incluyen tres entidades diferentes: la fiebre mediterránea familiar (FMF), el síndrome de hiper-IgD y fiebre periódica (HIDS) y el síndrome periódico asociado al receptor I del TNF (TRAPS; tabla 138-1). El resto de las enfermedades autoinflamatorias hereditarias incluye un número elevado de entidades (más de 30), clínicamente diverso y que presentan habitualmente inflamación persistente. En este grupo se pueden diferenciar diferentes subgrupos: 1) inflamasomopatías (síndromes periódicos asociados a criopirina, síndrome de artritis piogénica estéril, pioderma gangrenoso y acné, síndrome autoinflamatorio ligado a NLRC4); 2) interferonopatías monogénicas de tipo I (síndrome SAVI, síndrome CANDLE); 3) la deficiencia de adenosina desaminasa 2; 4) defectos en la vía de la IL-10; 5) defectos de la vía de NF-kB (síndrome de Blau, haploinsuficiencia de A20); 6) actinopatías (síndrome

de Wiskott-Aldrich, deficiencia de WDR1), y 7) formas monogénicas de psoriasis pustular generalizada (deficiencia del antagonista del receptor de la IL-36) (fig. 138-1 y tabla 138-2). Si bien son incurables, al no poder revertir el defecto genético causal, son enfermedades tratables. Los objetivos del tratamiento deben incluir la reducción del número y la gravedad de los episodios inflamatorios y la normalización de la respuesta de fase aguda para disminuir el riesgo de amiloidosis secundaria. En la actualidad, se dispone de fármacos para muchas de estas enfermedades y su elección dependerá de la enfermedad concreta. Entre estos fármacos figuran la colquicina, los glucocorticoides, los bloqueantes de citocinas inflamatorias (IL-1, TNF, IL-6, IL-18, IL-36) y los inhibidores de las proteínas JAK. Asimismo, el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos emerge actualmente como una posibilidad terapéutica para ciertas enfermedades que asocian autoinflamación e inmunodeficiencia.

Tabla 138-1

Principales características de los síndromes hereditarios de fiebre periódica

	FMF	HIDS	TRAPS
MIM	249100	260920	142680
Patrón de herencia	Autosómico recesivo	Autosómico recesivo	Autosómico dominante
Gen	*MEFV*	*MVK*	*TNFRSF1A*
Proteína	Pirina/marenostrina	Mevalonato cinasa	Receptor I del TNF
Parámetros temporales			
Comienzo	Antes de los 20 años (80%)	Antes del año (70%)	Variable. Inferior a los 10 años
Duración de los episodios	1-3 días	3-7 días	Más de 7 días
Periodicidad	1 episodio/3-4 semanas	1 episodio/4-6 semanas	Variable
Manifestaciones clínicas			
Fiebre	Sí	Sí	Sí
Digestivas	Peritonitis estéril (90%)	Dolor abdominal frecuente	Dolor abdominal frecuente
	Estreñimiento	Diarrea	Estreñimiento
	Dolor abdominal muy frecuente		
Musculoesqueléticas	Artralgias	Artralgias	Intensas mialgias migratorias
	Mono- u oligoartritis	Oligoartritis	Artralgias
			Monoartritis
Cutáneas	Eritema erisipeloide en EEII	Exantema maculopapular	Exantema maculopapular migratorio
Oculares	Poco frecuente	Poco frecuente	Edema periorbital. Conjuntivitis

	FMF	HIDS	TRAPS
Linfadenopatías	Poco frecuentes	Muy frecuentes Laterocervicales bilaterales	Ocasionales
Otras	Pleuritis ocasionales		
Amiloidosis AA	Poco frecuente. Variable según mutación y etnia	Muy poco frecuente	2%-25%, dependiente de mutación
Laboratorio	Leucocitosis. Neutrofilia	IgD sérica > 100 UI/mL	Leucocitosis. Neutrofilia
	Trombocitosis		
Tratamiento	Colquicina	Bloqueantes de IL-1	Glucocorticoides
	Bloqueantes de IL-1		Bloqueantes de TNF
			Bloqueantes de IL-1

FMF: fiebre mediterránea familiar; HIDS: síndrome de hiper-IgD y fiebre periódica; IL-1: interleucina 1; MIM: *Mendelian inheritance in man;* TNF: factor de necrosis tumoral; TRAPS: síndrome periódico asociado al receptor del TNF.

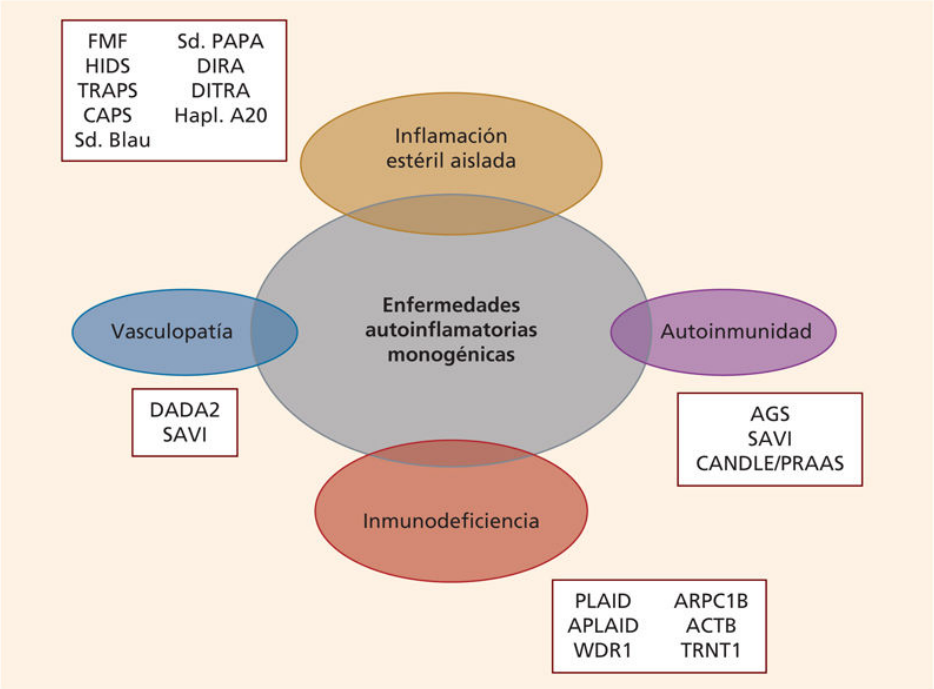


FIGURA 138-1 Clasificación de las enfermedades autoinflamatorias en función de las vías fisiopatológicas. AGS: síndrome de Aicardi-Goutières; APLAID: *autoinflammation and PLC-γ2-associated antibody deficiency and immune dysregulation;* ARPC1B: *actin-related protein complex-1B;* CANDLE: *chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature;* CAPS: síndromes periódicos asociados a la criopirina; DADA2: deficiencia de adenosina desaminasa 2; DIRA: deficiencia del antagonista del receptor de la interleucina 1; DITRA: deficiencia del antagonista del receptor de la interleucina 36; FMF: fiebre mediterránea familiar; HIDS: síndrome de hiper-IgD y fiebre periódica; PAPA: síndrome de artritis piogénica estéril, pioderma gangrenoso y acné; PLAID: *PLC-γ2-associated antibody deficiency and immune dysregulation;* PRAAS: *proteasome-associated autoinflammatory syndrome;* SAVI: *STING-associated vasculopathy with onset in infancy;* TRAPS: síndrome periódico asociado al receptor I del TNF.

Tabla 138-2

Principales características de las enfermedades autoinflamatorias hereditarias de tipo persistente

	CAPS								
	FCAS	**Sd. Muckle-Wells**	**Sd. CINCA**	**Sd. Blau**	**Sd. PAPA**	**DIRA**	**DITRA**	**DADA2**	**SAVI**
MIM	120100	191900	607115	186580/609464	604416	612852	614204	615688	615934
Patrón de herencia	AD	AD	AD	AD	AD	AR	AR	AR	AD
Gen	*NLRP3*	*NLRP3*	*NLRP3*	*NOD2*	*CD2BP1*	*IL1RN*	*IL36RN*	*CECR1*	*TMEM173*
Proteína	Criopirina	Criopirina	Criopirina	Nod2	Pstpip1	IL-1Ra	IL-36Ra	Adenosina desaminasa 2	STING
Parámetros temporales									
Comienzo	Nacimiento	Antes de los 5 años	Edad neonatal	Antes de los 4 años	Infancia	Nacimiento	Habitualmente 1.ª década	Antes de los 5 años (80%)	Infancia
Duración de los episodios	12-24 h	3-7 días	Persistente	Persistente	Variable	Persistente	Variable	Variable	Persistente
Periodicidad	Dependiente de la exposición al frío	1 episodio/ 4-6 semanas	Persistente	Persistente	Variable	Persistente	Variable	Variable	Persistente
Manifestaciones clínicas									
Fiebre	Febrícula	Sí	Sí	Sí (50%)	Ocasional	No	No	Sí	Sí
Digestivas	Molestias abdominales	Dolor abdominal Estreñimiento	Dolor abdominal	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Poco frecuentes; colangitis ocasionales	Hepatoesplenomegalia; elevación de las transaminasas hepáticas	Poco frecuentes
Musculo esqueléticas	Artromialgias	Artromialgias Artritis recurrente	Artritis recurrente Artropatía Contracturas	Poliartritis crónica Tendosinovitis	Monoartritis piogénica estéril	Lesiones osteolíticas multifocales	Artromialgias; oligoartritis ocasionales	Artromialgias; miositis ocasionales	Artromialgias; miositis ocasionales
Cutáneas	Exantema urticariforme	Exantema urticariforme	Exantema urticariforme	Exantema maculopapular	Pioderma gangrenoso Acné quístico	Pustulosis	Episodios recurrentes de exantema pustular generalizado	*Livedo racemosa;* exantema urticarial	Placas violáceas acrales; lesiones ulcerativas; necrosis de los dedos; perforación del tabique nasal
Oculares	Conjuntivitis	Conjuntivitis	Papiledema Conjuntivitis Uveítis	Uveítis	Ocasionales	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Linfadenopatías	Poco frecuentes	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes	Ocasionales	Poco frecuentes	Ocasionales	Ocasionales	Ocasionales
Otras		Meningitis crónica aséptica Sordera neurosensorial	Meningitis crónica aséptica	Neuropatías craneales		Distrés respiratorio		Aneurismas arteriales; infartos cerebrales recurrentes; infartos lacunares; infartos de los órganos abdominales; hipogammaglobulinemia; fallo medular	Fibrosis pulmonar intersticial; infiltrados linfoides pulmonares
Amiloidosis AA	Poco frecuente	Frecuente (25%-35%)	Muy poco frecuente	Muy poco frecuente	No descrita	No descrita	No descrita	No descrita	No descrita
Tratamiento	Bloqueantes IL-1	Bloqueantes IL-1	Bloqueantes IL-1	Glucocorticoides Bloqueantes TNF	Bloqueantes TNF Bloqueantes IL-1	Anakinra	Glucocorticoides Acitretino Anakinra	Bloqueantes TNF IVIG Alo-HSCT	Bloqueantes JAK

AD: autosómico dominante; Alo-HSCT: trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos; AR: autosómico recesivo; CAPS: síndromes periódicos asociados a la criopirina; CINCA: síndrome crónico, infantil, neurológico, cutáneo y articular; DADA2: deficiencia de adenosina desaminasa 2; DIRA: deficiencia del antagonista del receptor de la interleucina 1; DITRA: deficiencia del antagonista del receptor de la interleucina 36; EOS: sarcoidosis de inicio precoz; FCAS: síndrome autoinflamatorio familiar inducido por frío; IL-1: interleucina 1; IL-1Ra: antagonista del receptor de la interleucina 1; IL-36Ra: antagonista del receptor de la interleucina 36; JAK: *Janus Kinase;* MIM: *Mendelian inheritance in man;* PAPA: síndrome de artritis piogénica estéril, pioderma gangrenoso y acné; SAVI: vasculopatía asociada a STING de inicio infantil; Sd.: síndrome; STING: *stimulator of interferon genes*; TNF: factor de necrosis tumoral; IVIG: inmunoglobulinas intravenosas.

Fiebre mediterránea familiar

Se trata de la enfermedad autoinflamatoria monogénica más frecuente a nivel mundial. Sus características principales son la fiebre, el componente hereditario y una alta prevalencia en poblaciones mediterráneas (judíos, árabes, turcos y armenios). No obstante, ha sido descrita también en poblaciones no mediterráneas y, por ello, el factor étnico no debe considerarse como un criterio de exclusión para su diagnóstico.

Etiopatogenia

El gen *MEFV* (del inglés *MEditerranean FeVer*) es el gen responsable de la FMF. Codifica para la proteína pirina/marenostrina y se han identificado más de 300 variantes diferentes, estando localizadas en el exón 10 la mayoría de las variantes patogénicas. Entre ellas destacan las variantes p.M680I, p. M694V, p.M694I y p.V726A, denominadas *mutaciones fundadoras* por su alta frecuencia en las poblaciones mediterráneas con elevada prevalencia de la enfermedad. Recientemente se ha demostrado que estas mutaciones son de tipo ganancia de función, generando un inflamasoma de pirina hiperproductor de IL-1β y que existe el fenómeno de *gene dosage*, que explicaría las diferencias fenotípicas observadas entre portadores de mutaciones monoalélicas y bialélicas.

Cuadro clínico

La enfermedad comienza habitualmente en la edad pediátrica (50% en la primera década; 80% antes de los 20 años). Los episodios inflamatorios son breves (24-72 h) y recurren cada 3-4 semanas, estando separados por intervalos asintomáticos. Sin embargo, la duración de los episodios y la sintomatología pueden variar de un episodio a otro en el mismo paciente y también entre pacientes diferentes. Sus *principales manifestaciones* son:

- *Fiebre.* Presente en casi todos los pacientes, se instaura de forma brusca, pudiendo alcanzar los 39-40 °C. Puede precederse o acompañarse de escalofríos y fatiga.
- *Manifestaciones digestivas.* Presentes en un porcentaje muy alto de pacientes (91%). Son secundarias a una peritonitis aséptica, manifestándose como dolor abdominal de intensidad variable, desde

un leve malestar hasta un abdomen agudo, lo que comporta que algunos pacientes tengan que ser sometidos a cirugía abdominal. Asimismo, son frecuentes las náuseas, los vómitos y el estreñimiento.

- *Dolor torácico.* Se debe a pleuritis y/o pericarditis estéril. La pleuritis aparece en el 50% de los pacientes, es de inicio brusco y se acompaña de pequeños derrames pleurales. La pericarditis es menos frecuente, pudiendo acompañarse de pequeñas efusiones pericárdicas.
- *Manifestaciones articulares.* Se deben a una sinovitis estéril, que se manifiesta como poliartralgias o artritis, habitualmente monoarticulares y afectando a grandes articulaciones.
- *Manifestaciones cutáneas.* Son muy diversas, siendo la más típica el eritema erisipeloide localizado en la parte anterior de la pierna y el dorso del pie.

Con menor frecuencia, se observan *otras manifestaciones* como orquitis aguda estéril, mialgias, esplenomegalia, linfadenopatías o meningitis aséptica.

Durante los episodios inflamatorios se detecta leucocitosis, neutrofilia, trombocitosis y cierto grado de anemia, junto con elevación de la VSG y de los reactantes de fase aguda (proteína C reactiva, proteína sérica del amiloide). Durante los intervalos asintomáticos, estos parámetros bioquímicos pueden ser normales o discretamente elevados.

La amiloidosis secundaria (tipo AA) es su complicación más grave, que aparece tras años (10-15) de procesos inflamatorios mal controlados. Su principal factor de riesgo es una concentración plasmática persistentemente elevada de la proteína SAA. Actualmente, esta complicación aparece en un porcentaje muy pequeño de pacientes debido en gran parte al tratamiento con colquicina. Si bien es una amiloidosis sistémica, sus primeras manifestaciones suelen ser renales, en forma de proteinuria que evoluciona a insuficiencia renal crónica y que puede llegar a requerir diálisis y trasplante.

Diagnóstico

El diagnóstico de FMF se ha establecido habitualmente por criterios clínicos que incluyen manifestaciones clínicas, antecedentes familiares y respuesta a

la colquicina. Pero presenta dificultades por tratarse de una enfermedad minoritaria, por ser habitual la ausencia de familiares afectos y por presentar manifestaciones también observadas en otras enfermedades (apendicitis aguda, colecistitis aguda, pancreatitis aguda, brote ulceroso agudo, porfiria aguda intermitente y procesos ginecológicos agudos, otros síndromes hereditarios de fiebre periódica). Actualmente, un análisis positivo del gen MEFV permite obtener el diagnóstico definitivo de la enfermedad.

Pronóstico y tratamiento

Los objetivos del tratamiento deben ser prevenir la recurrencia de los episodios agudos (respuesta completa), disminuir su frecuencia e intensidad (respuesta parcial) y normalizar la respuesta de fase aguda para reducir el riesgo de amiloidosis secundaria. El tratamiento de elección de la FMF es la colquicina (0,5-1 mg/día) por vía oral y continuada en el tiempo. Es preciso tener en cuenta que la colquicina no es eficaz para el tratamiento de los episodios agudos, que deberá basarse habitualmente en AINE. Para aquellos pacientes refractarios a la colquicina o que desarrollan efectos secundarios inasumibles, se han empleado con éxito los bloqueantes de IL-1.

El pronóstico de la enfermedad está íntimamente ligado al desarrollo de amiloidosis secundaria. En este sentido, es necesario enfatizar que la mayor parte de los pacientes no la desarrollará y que aquellos que la desarrollen lo harán tras varios años de enfermedad muy mal controlada.

Bibliografía especial

Goldbach-Mansky R. Immunology in clinic review series; focus on autoinflammatory diseases: update on monogenic autoinflammatory diseases: the role of interleukin (IL)-1 and an emerging role for cytokines beyond IL-1. *Clin Exp Immunol*. 2012;167:391–404.

Manthiram K, Zhou Q, Aksentijevich I, Kastner DL. The monogenic autoinflammatory diseases define new pathways in human innate immunity and inflammation. *Nat Immunol*. 2017;18:832–842.

Moghaddas F, Masters SL. Monogenic autoinflammatory diseases: Cytokinopathies. *Cytokine*. 2015;74:237–246.

Stoffels M, Kastner DL. Old Dogs, New Tricks: Monogenic Autoinflammatory Disease Unleashed. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2016;17:245–272.

139

Enfermedad relacionada con IgG4 y otras fibrosis sistémicas

F. Martínez Valle

M. Ramos-Casals

Concepto

La enfermedad relacionada con IgG4 es una patología recientemente reconocida (2003) que ha unificado bajo un escenario etiopatogénico común a un número significativo (alrededor del 50%) de pacientes afectados por diversas enfermedades fibroinflamatorias cuya etiopatogenia se desconocía hasta ahora (la *fibrosis retroperitoneal*, el *síndrome de Mikulicz*, el *tumor de Küttner* o la *tiroiditis de Riedel*). Es una enfermedad autoinmune caracterizada por lesiones infiltrativas en uno o varios órganos causadas por un denso infiltrado linfoplasmocítico rico en células plasmáticas IgG4+. Afecta principalmente a partir de los 50 años a personas con más frecuencia de países asiáticos, con una relación varón:mujer de 3:2.

Etiopatogenia

Se desconoce con exactitud la etiopatogenia de esta enfermedad.

Existe un aumento de los linfocitos CD4+ citotóxicos (CTL) en sangre y tejidos afectados, que se activarían localmente produciendo inflamación y fibrosis. Es habitual la presencia de centros germinales ectópicos, favorecidos por la IL-21 producida por células T *helper* foliculares (Thf), encargadas del cambio de isotipo y la hipermutación somática presentes en las IgG4 y las IgG1, características de las enfermedades inducidas por antígenos. Se ha demostrado la presencia de expansiones oligoclonales de plasmablastos en sangre periférica y en tejidos. La lesión tisular se produce por la expansión de fibroblastos que producirán fibrosis. Existen, además, macrófagos activados en relación con linfocitos T reguladores que producirán factores profibróticos.

Un 50%-60% de los pacientes presentan elevación de IgG4 en suero. En estos pacientes dicha elevación se relaciona con la gravedad de la enfermedad. Si bien la IgG4 no activa la vía clásica del complemento, la hipocomplementemia es frecuente entre los pacientes con nefropatía del túbulo intersticial.

Anatomía patológica

La característica histopatológica común es la presencia de un infiltrado linfoplasmacítico denso. La fibrosis estoriforme (patrón irregular en forma de espiral o remolino) y la flebitis obliterante son también frecuentes, pero su frecuencia puede diferir en función del órgano afecto. Puede detectarse un infiltrado eosinofílico. La histopatología es característica, pero se recomienda la confirmación inmunohistoquímica en el infiltrado de células plasmáticas IgG4+, siendo el dato de mayor sensibilidad diagnóstica una relación elevada de células IgG4+ respecto al total de células IgG+.

Cuadro clínico

La enfermedad se suele presentar de forma subaguda con un aumento de tamaño de los órganos afectados (a veces visibles, otras veces por síntomas indirectos o a través de hallazgos radiológicos) o inesperadamente en muestras histopatológicas de pacientes con sospecha de neoplasia. La afectación de un único órgano no suele asociar afectación general, más frecuente en la afectación multiorgánica (astenia, pérdida de peso, fiebre). Puede existir linfadenopatía generalizada o más frecuentemente localizada en vecindad a un órgano afecto.

La enfermedad se ha descrito en prácticamente todos los órganos. Se establecen cuatro fenotipos clínicos principales: a) pancreatohepatobiliar (pancreatitis autoinmune tipo 1, colangitis esclerosante primaria); b) aortorretroperitoneal (aortitis y fibrosis retroperitoneal); c) glandular (glándulas salivales, principalmente submandibulares, menos frecuentemente parótidas, junto con la afectación de órbita y tejidos blandos subyacentes, relacionadas casi siempre con dacrioadenitis, que conformaría el fenotipo clásicamente conocido como síndrome de Mikulicz), y d) afectación sistémica multiorgánica. La típica afectación renal es la nefritis tubulointersticial, aunque algunos pacientes pueden presentar una glomerulonefritis membranosa. La afectación neurológica más frecuente es la paquimeningitis, junto con la afectación hipotalámica e hipofisaria (diabetes insípida central). Se han descrito algunos casos de infiltración tiroidea que suele presentarse como hipotiroidismo (tiroiditis de Riedel).

Diagnóstico

El 63% de los pacientes presentan hipergammaglobulinemia policlonal. El valor diagnóstico de valores elevados en suero de IgG4 tiene una sensibilidad del 90%, un valor predictivo negativo del 96%, un valor predictivo positivo del 34% y una especificidad del 60%. Un 30% de los pacientes presentan eosinofilia. Si bien los plasmablastos circulantes han mostrado alta sensibilidad y especificidad, su uso no está estandarizado.

La afectación orgánica puede ser valorada mediante distintas pruebas de imagen. El ^{18}FDG-PET-TC es útil para estudiar la extensión, así como el seguimiento de la enfermedad y la respuesta al tratamiento.

Existen dos consensos diagnósticos definidos para la IgG4-RD: el japonés (*Comprehensive Diagnostic Criteria* [CDC]) y el internacional (*International Consensus Criteria* [ICC]). El CDC permite el diagnóstico sin biopsia y otorga gran importancia a la IgG4 sérica, mientras que el ICC se basa en hallazgos patológicos, siendo secundaria la IgG4 en suero.

Tratamiento

Se recomienda tratar a los pacientes sintomáticos y con afectación orgánica grave. En pacientes asintomáticos en los que el órgano afecto no comporta ningún compromiso importante se puede contemporizar el tratamiento. Si la afectación es susceptible de producir complicaciones a largo plazo (afectación vascular) se recomienda tratar. La presencia de fibrosis puede comportar una menor respuesta al tratamiento.

El tratamiento fundamental son los glucocorticoides, con dosis de prednisona de 0,6 mg/kg/día durante 2-4 semanas, seguidos de una pauta descendente. Si bien la mayoría de los pacientes responden, son muy frecuentes las recidivas. La presencia de una afectación multiorgánica parece indicar una peor respuesta, lo que puede justificar la introducción de fármacos inmunodepresores.

Existen pocos datos, basados en estudios observacionales, sobre el uso de inmunodepresores, fundamentalmente metotrexato y azatioprina, con resultados controvertidos. En casos refractarios o recidivantes, el rituximab ha demostrado tener una buena tasa de respuesta.

Otras fibrosis sistémicas

La enfermedad de Ormond o fibrosis retroperitoneal idiopática puede asociarse a neoplasias (digestivas, ginecológicas y linfomas). La fibrosis mesentérica se asocia a fármacos como la metisergida, la hidralazina y la bromocriptina, entre otros.

Infecciones como la tuberculosis y la histoplasmosis se han relacionado con fibrosis mediastínica.

Puede observarse también una asociación entre la enfermedad de Dupuytren (fibrosis y contracción de la aponeurosis palmar) con la enfermedad de La Peyronie (induración plástica de cuerpos cavernosos del pene).

Bibliografía especial

Fernández-Codina A, Martínez-Valle F, Pinilla B, López C, De Torres I, Solans-Laqué R, et al. IgG4-Related Disease: Results From a Multicenter Spanish Registry. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94:e1275.

Stone JH, Brito-Zerón P, Bosch X, Ramos-Casals M. Diagnostic Approach to the Complexity of IgG4-Related Disease. *Mayo Clin Proc*. 2015;90:927–939.

Wallace ZS, Zhang Y, Perugino CA, Naden R, Choi HK, Stone JH. ACR/EULAR IgG4-RD Classification Criteria Committee Clinical phenotypes of IgG4-related disease: an analysis of two international cross-sectional cohorts. *Ann Rheum Dis*. 2019;78:406–412.

Sarcoidosis

J. Mañá Rey

Concepto

La sarcoidosis es una enfermedad multisistémica de etiología desconocida caracterizada por la acumulación de linfocitos T, macrófagos activados y granulomas no caseificantes en los órganos afectados. El diagnóstico requiere la exclusión de otras enfermedades granulomatosas, en especial la TB y las reacciones sarcoideas asociadas a cáncer.

Epidemiología

Tiene una distribución mundial, aunque se desconoce su incidencia real. La prevalencia oscila entre 10 y 40 casos por 100.000 habitantes en EE. UU. y Europa. La mayoría de los pacientes son adultos jóvenes, con ligero predominio femenino, pero puede ocurrir en la infancia y en la edad avanzada. La raza negra y los indios asiáticos padecen formas clínicas más graves, mientras que la enfermedad asintomática es más frecuente en caucásicos.

Etiología

La sarcoidosis no parece relacionarse con una exposición específica, sino que es una respuesta inmunológica anormal, de un huésped genéticamente susceptible, a una de varias exposiciones ambientales posibles. Las mayores asociaciones entre el genotipo y el fenotipo en la sarcoidosis se encuentran en la región del HLA de clase II del cromosoma 6. El haplotipo HLA-DRB1*0301 y el gen del receptor de la quimiocina CCR2 constituyen factores de riesgo genéticos asociados al síndrome de Löfgren. Asimismo, la identificación de aglomeraciones temporoespaciales de la enfermedad sugiere la posibilidad de exposición o transmisión de algún agente ambiental. Algunos estudios han demostrado evidencia molecular de la presencia de *Mycobacterium* spp. en muestras de tejidos sarcoideos, aunque no se ha establecido su papel en el desarrollo de la enfermedad. Se ha descrito recurrencia de la enfermedad en órganos trasplantados a pacientes con sarcoidosis, así como el desarrollo de sarcoidosis en receptores de donantes con la enfermedad.

Patogenia

La sarcoidosis se produce porque uno o varios antígenos que actúan de forma persistente inducen una respuesta inmunitaria exagerada en individuos genéticamente predispuestos. El antígeno se presenta al receptor del linfocito T mediante el HLA de clase II. El estímulo antigénico activa los macrófagos y determina la liberación de diversas linfocinas que provocan una hiperactividad de la inmunidad celular. Ello conduce a una acumulación en los órganos afectados de linfocitos $CD4^+$ y macrófagos activados que segregan IL-2, interferón γ y otras interleucinas, en lo que constituye una respuesta inmunológica de tipo Th1. La proteína amiloide A sérica, que interviene en la producción de diversas citocinas y en la regulación de la respuesta inmune Th1, parece estar elevada en pacientes con sarcoidosis. Como consecuencia, se produce una disminución de la inmunidad celular en sangre periférica y anergia cutánea. Concomitantemente, se produce una hiperactividad de la inmunidad humoral por activación de los linfocitos B que puede causar hipergammaglobulinemia.

En los tejidos afectados, los linfocitos $CD4^+$ y los macrófagos activados se transforman en células epitelioides y gigantes multinucleadas, para dar lugar a la formación de granulomas. Puede existir necrosis fibrinoide central sin caseosis. El grado de infiltración granulomatosa de cada órgano condiciona su daño funcional y la repercusión clínica. La lesión granulomatosa puede resolverse de forma espontánea o con tratamiento, o evolucionar hacia una fibrosis con lesión tisular permanente. El TNF desempeña un papel importante en la inhibición de la apoptosis celular, con mantenimiento del proceso granulomatoso y progresión hacia la fibrosis.

Cuadro clínico

Formas de presentación

La tabla 140-1 muestra los estadios radiológicos de la sarcoidosis pulmonar. La sarcoidosis puede tener un inicio agudo o insidioso. La sarcoidosis aguda, o subaguda, se presenta en semanas o pocos meses. En España, el *síndrome de Löfgren* es una forma clínica frecuente. Predomina en los meses de primavera. Se caracteriza por la asociación de eritema nudoso con un estadio I o II y suele acompañarse de artralgias, fiebre moderada y, en ocasiones, uveítis anterior. Algunos pacientes presentan sólo una inflamación periarticular de los tobillos sin eritema nudoso (fig. 140-1), lo que se considera una variante clínica del síndrome de Löfgren.

Tabla 140-1

Estadios radiológicos en la sarcoidosis[a]

Estadio	Al inicio	Con resolución
Estadio 0: radiografía de tórax normal	< 10%	
Estadio I: adenopatía hiliar bilateral y/o paratraqueal derecha sin infiltrados pulmonares	50%	65%; < 10% progresan a afección parenquimatosa pulmonar
Estadio II: adenopatía hiliar bilateral con infiltrados pulmonares	30%	20%-50%
Estadio III: infiltrados pulmonares sin adenopatía hiliar[b]	10%-15%	< 20%

[a] Clasificación basada en la radiografía de tórax. Aunque en ocasiones la TC de alta resolución de tórax puede sugerir un estadio diferente, no es necesario cambiar el criterio de clasificación, dado que esta exploración está indicada en un número limitado de pacientes.

[b] El estadio III se subdivide en un grupo (estadio IV) que incluye los casos con fibrosis pulmonar avanzada (retracción hiliar, panalización, bullas, enfisema e hipertensión pulmonar) con resolución del 0%.

FIGURA 140-1 Inflamación periarticular de tobillos. Obsérvense la tumefacción y el enrojecimiento cutáneo.

Otras formas de presentación de sarcoidosis aguda son el hallazgo casual en una radiografía de tórax en individuos asintomáticos de un estadio I o II, un cuadro constitucional leve con astenia intensa, fiebre de bajo grado y artralgias, síntomas respiratorios, lesiones cutáneas, uveítis o parálisis facial periférica. En general, la sarcoidosis aguda se asocia a un buen pronóstico. En cambio, la sarcoidosis crónica tiene un comienzo insidioso, de meses, y sigue un curso tórpido. La clínica más frecuente es la respiratoria, aunque pueden predominar síntomas de otros órganos afectados. La afección exclusiva extrapulmonar (estadio 0) es más característica de las formas crónicas y dificulta el diagnóstico.

Sarcoidosis pulmonar

Ocurre en el 90% de los pacientes. La afectación más característica es la presencia en la radiografía de tórax de adenopatías hiliares bilaterales. En el pulmón, el proceso inflamatorio se localiza fundamentalmente en los alvéolos, los bronquíolos y los vasos sanguíneos pequeños. Puede ser asintomática o cursar con tos seca, disnea de esfuerzo y con auscultación normal. Puede asociarse hiperreactividad bronquial. La hemoptisis es rara. La figura 140-2 muestra un estadio II. En general, los infiltrados

pulmonares son de tipo reticulonodulillar y de predominio en lóbulos medios y superiores. Alrededor de la mitad de los pacientes desarrolla alteraciones radiológicas permanentes y un pequeño porcentaje evoluciona a fibrosis pulmonar progresiva. Raramente aparece hipertensión arterial pulmonar como consecuencia de fibrosis pulmonar avanzada o por afectación vascular directa.

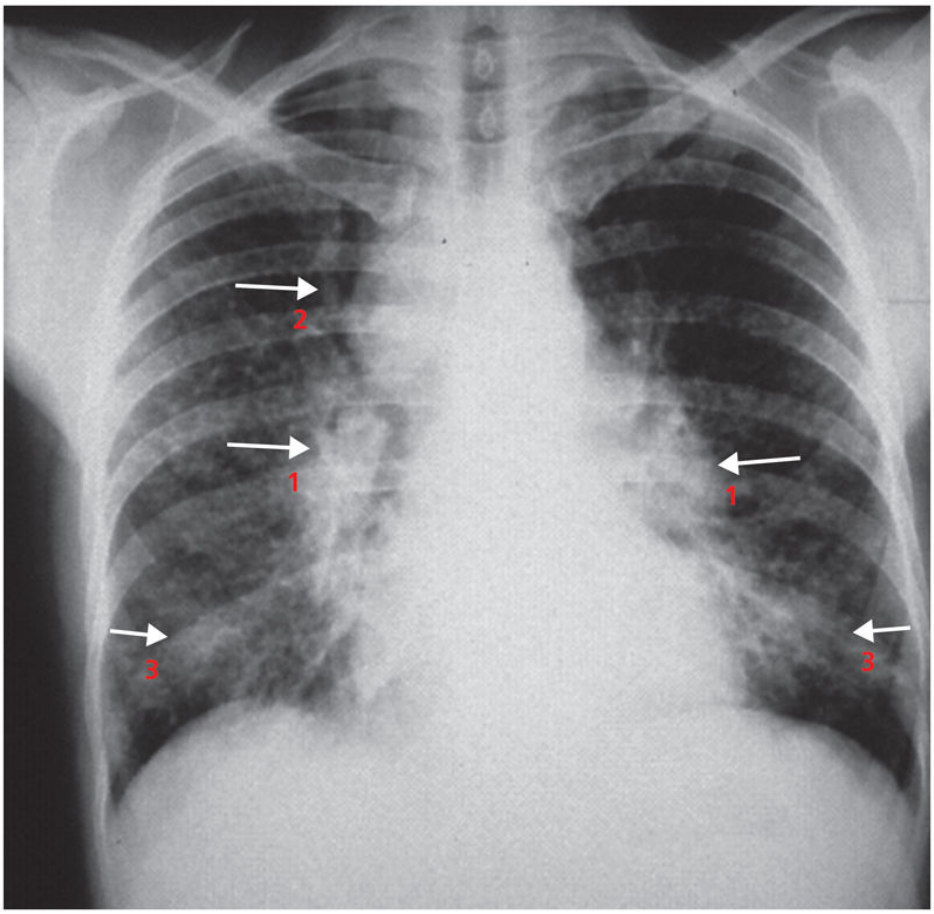


FIGURA 140-2 Sarcoidosis en estadio II: adenopatías hiliares bilaterales *(flechas 1)* y paratraqueal derecha *(flecha 2)* con infiltrado pulmonar reticulonodulillar bilateral *(flechas 3)*.

Piel

Las lesiones cutáneas granulomatosas están presentes en un 15%-25% de los pacientes. Las más frecuentes son pápulas, infiltración de antiguas

cicatrices, nódulos subcutáneos, placas y lupus pernio. Las pápulas en las rodillas, una zona de antiguas cicatrices microscópicas, son muy características (fig. 140-3). El *lupus pernio* consiste en lesiones violáceas infiltrativas en nariz, mejillas y orejas, y, al igual que las placas, se asocia a sarcoidosis crónica.

FIGURA 140-3 Sarcoidosis papular de las rodillas *(flechas)* asociada a lesiones de eritema nudoso *(puntas de flecha)*.

Ojos

La afección ocular ocurre en un 15%-20% de los pacientes. Como puede ser asintomática, debe efectuarse de forma sistemática un examen de la cámara anterior con lámpara de hendidura, del fondo del ojo mediante oftalmoscopio y, si procede, una angiografía con fluoresceína. Las lesiones más frecuentes son uveítis anterior y posterior, coriorretinitis, periflebitis, papiledema y hemorragias retinianas. También pueden observarse escleritis, conjuntivitis, afección de glándula lagrimal, síndrome seco ocular, cataratas y glaucoma.

Sistema linfático y médula ósea

Pueden existir adenopatías periféricas en región cervical, supraclavicular, submaxilar, epitroclear, axilar e inguinal. Igualmente se afectan las adenopatías mediastínicas, retroperitoneales y mesentéricas. Puede haber

esplenomegalia palpable, pancitopenia y nódulos esplénicos de baja densidad en la TC (fig. 140-4). La afección de la médula ósea es rara.

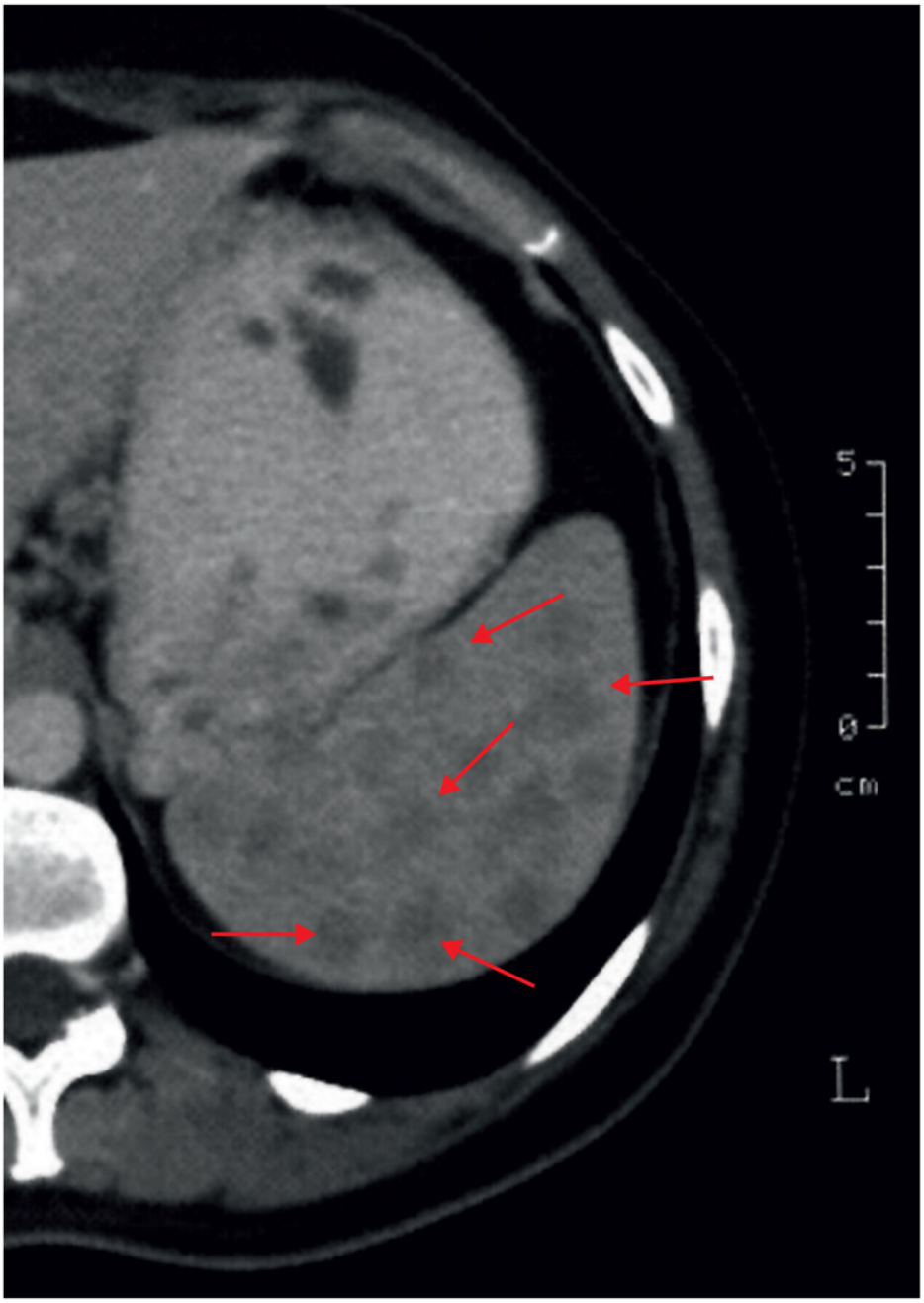


FIGURA 140-4 TC abdominal. Múltiples lesiones hipodensas en el bazo *(flechas)*.

Hígado

Puede haber hepatomegalia y colestasis leve. La biopsia hepática con frecuencia muestra granulomas, predominantemente periportales. Pueden hallarse síndromes colestásicos graves e hipertensión portal. En la TC de abdomen pueden observarse nódulos de baja densidad que simulan metástasis o abscesos.

Neurosarcoidosis

Entre un 5%-10% de los pacientes presenta afección neurológica. Suele ocurrir en la fase inicial de la enfermedad y ser su primera manifestación. Tiene predilección por las meninges de la base del cráneo y produce multineuritis craneal. Con mayor frecuencia causa parálisis facial periférica, en ocasiones bilateral, y afección del nervio óptico. Otras manifestaciones son meningitis aséptica, convulsiones, signos piramidales, hipertensión intracraneal, afección hipotalamohipofisaria con diabetes insípida o hipopituitarismo, alteraciones cognitivas, psiquiátricas y afección de la médula espinal. En el LCR puede observarse elevación de proteínas, pleocitosis linfocitaria, disminución de la glucosa y presencia de bandas oligoclonales. La RM puede mostrar lesiones hiperintensas periventriculares en la sustancia blanca, en ocasiones indistinguibles de las producidas por la esclerosis múltiple, captación meníngea de gadolinio, lesiones ocupantes de espacio hipercaptantes o hidrocefalia. La polineuropatía axonal periférica es poco frecuente. Se ha descrito la presencia de neuropatía de fibra fina.

Sistema musculoesquelético

Son frecuentes las poliartralgias, de predominio en tobillos, en compañía o no de eritema nudoso. La artritis es rara. La afección ósea es poco frecuente y consiste en lesiones osteolíticas que predominan en manos y pies, aunque se han descrito en múltiples huesos. La miopatía nodular o difusa sintomática es rara.

Sarcoidosis cardíaca

La afección cardíaca clínicamente evidente puede ocurrir hasta en un 5% de los casos. Se manifiesta como bloqueos auriculoventriculares o de rama, arritmias supraventriculares o ventriculares, muerte súbita y miocardiopatía. Puede haber *cor pulmonale* secundario a fibrosis pulmonar. Para su diagnóstico se recomiendan Holter de 24 h, ecocardiograma y RM y PET cardíacas. La biopsia endomiocárdica tiene una rentabilidad baja.

Otras manifestaciones

La infiltración granulomatosa puede producir hipertrofia de las glándulas parótidas y xerostomía. Puede observarse hipercalcemia, hipercalciuria, litiasis renal y raramente nefrocalcinosis. La hipercalcemia se debe a un incremento en la absorción intestinal del calcio causada por la producción de $1,25(OH_2)D_3$ por los granulomas. Se ha descrito nefritis intersticial granulomatosa o linfocitaria e insuficiencia renal. La infiltración granulomatosa del tracto respiratorio superior se localiza con mayor frecuencia en la mucosa nasofaríngea y los senos y puede causar obstrucción nasal y perforación del tabique. La astenia intensa es frecuente y repercute en la calidad de vida. La afección gastrointestinal, genital y de glándulas endocrinas es rara.

Exploraciones complementarias

Además de las alteraciones analíticas descritas según los órganos afectados pueden hallarse linfocitopenia e hipergammaglobulinemia. La ECA sérica suele estar elevada, pero su especificidad es limitada. La función pulmonar puede ser normal o mostrar un patrón restrictivo y/o disminución de la DLCO. También puede observarse obstrucción bronquial por afección de las vías aéreas periféricas, inflamación endobronquial, hiperreactividad bronquial o distorsión de la vía aérea secundaria a fibrosis. La prueba de la marcha de 6 minutos es útil en pacientes con disminución importante de la DLCO. Su alteración puede ser sugestiva de presencia de hipertensión arterial pulmonar e indicativa de oxigenoterapia ambulatoria. El lavado broncoalveolar puede mostrar alveolitis linfocitaria de predominio $CD4^+$. La TC de alta resolución de tórax puede ser de ayuda en casos con radiología atípica o con fibrosis pulmonar para detectar focos de alveolitis activa susceptible de tratamiento. Además de las adenopatías hiliares, los hallazgos más característicos son engrosamiento con micronodularidad de las vainas broncovasculares, patrón miliar, áreas en vidrio deslustrado, nódulos subpleurales, engrosamiento de los septos interlobulares, consolidación alveolar o nódulos parenquimatosos y hallazgos de fibrosis, en general todo ello de predominio en campos pulmonares medios y superiores. La PET-TC puede ser muy útil para el estudio de casos con sospecha de extensa actividad inflamatoria. Aunque el patrón más característico es la presencia de adenopatías hiliares, es muy sensible para la detección de focos ocultos de actividad granulomatosa susceptibles de ser biopsiados. El 80% de los pacientes tiene una prueba de la tuberculina negativa, aunque actualmente es más recomendable la realización de Quantiferon®.

Diagnóstico

En la figura 140-5 se sugiere un algoritmo diagnóstico. El diagnóstico se basa en los siguientes criterios: a) presencia de un cuadro clínico-radiológico compatible; b) demostración de granulomas no caseificantes en uno o más tejidos con cultivos para micobacterias y hongos negativos o una *prueba de Kveim-Siltzbach* positiva; c) exclusión de otras enfermedades granulomatosas, y d) evolución clínica compatible. La prueba de Kveim-Siltzbach, consistente en la biopsia de la pápula obtenida a las 4-6 semanas de la inyección intradérmica de una suspensión con extracto de bazo sarcoideo, es positiva en un 70%-90% de los casos y tiene una especificidad del 97%. Actualmente no se usa en Europa, pero se sigue utilizando en EE. UU. El tipo de biopsia dependerá del órgano afectado y de su accesibilidad.

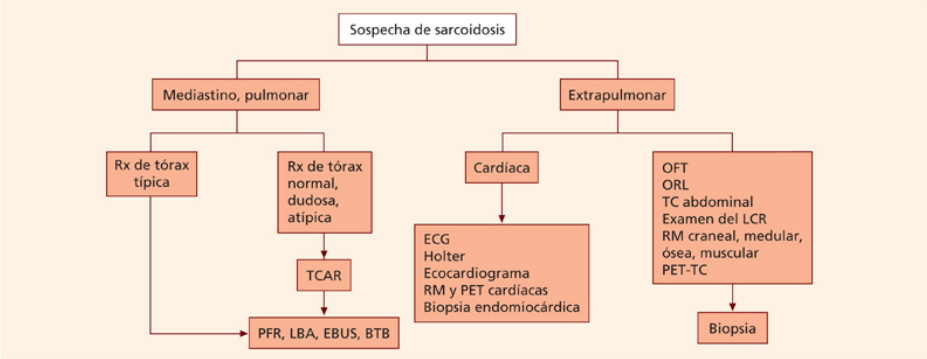


FIGURA 140-5 Algoritmo diagnóstico de la sarcoidosis. BTB: biopsia transbronquial; EBUS: ecobroncoscopia; LBA: lavado broncoalveolar; LCR: líquido cefalorraquídeo; OFT: oftalmología (examen con lámpara de hendidura, fondo del ojo, angiografía con fluoresceína); ORL: valoración otorrinolaringológica; PET-TC: tomografía por emisión de positrones combinada con tomografía computarizada; PFR: pruebas funcionales respiratorias; RM: resonancia magnética; TCAR: tomografía computarizada de alta resolución.

En el síndrome de Löfgren, el diagnóstico puede aceptarse sin confirmación histológica. En el estadio I, la ecobroncoscopia (EBUS) con PAAF de las adenopatías mediastínicas es altamente rentable y específica. Cuando hay afectación pulmonar, la biopsia transbronquial o la criobiopsia

son muy rentables. Ocasionalmente puede requerirse mediastinoscopia o biopsia pulmonar por videotoracoscopia. Otros territorios accesibles son piel, adenopatías periféricas e hígado. La presencia de reacción granulomatosa a cuerpo extraño en la biopsia cutánea no excluye sarcoidosis. El hallazgo de granulomas hepáticos o en adenopatías es más inespecífico que en otros órganos. Las biopsias de conjuntiva y mucosa nasal son altamente rentables. También pueden hallarse granulomas en la biopsia de la grasa preescalénica (biopsia de Daniels), endobronquial, muscular, bazo, adenopatías intraabdominales, glándulas parótida y lagrimal, sistema nervioso, riñón, hueso, corazón o médula ósea. Cuando el cuadro clínico-radiológico no es típico de sarcoidosis, es conveniente demostrar granulomas en más de un tejido.

El diagnóstico diferencial de las enfermedades granulomatosas depende del órgano afectado. En la sarcoidosis intratorácica se incluyen fundamentalmente el de las adenopatías hiliomediastínicas (TB, linfoma, metástasis, silicosis) y el de las enfermedades que pueden producir patrón intersticial pulmonar (TB, neoplasias, metástasis, neumoconiosis, alveolitis alérgica extrínseca y enfermedades intersticiales difusas idiopáticas). Es muy importante excluir siempre la TB y las reacciones sarcoideas asociadas a cáncer.

Una vez establecido el diagnóstico, el proceso de valoración de la sarcoidosis debe incluir los siguientes pasos: 1) evaluar el grado de actividad de la enfermedad, su extensión y su repercusión en la disfunción de los órganos afectados; 2) valorar si la enfermedad se halla en situación estable o en progresión, y 3) decidir si precisa tratamiento o requiere un tiempo de observación. La actividad de la sarcoidosis se define como la formación continuada de granulomas. Sin embargo, la actividad puede tener poca repercusión clínica, carece de valor pronóstico y no implica *per se* la administración de tratamiento. Hay que diferenciarla de la fibrosis establecida.

Pronóstico y Tratamiento

Existe una gran controversia sobre cuándo tratar a un paciente con sarcoidosis porque en más de la mitad de los casos, especialmente en pacientes asintomáticos o con síndrome de Löfgren, la enfermedad remite espontáneamente en pocos meses, mientras que las alteraciones permanentes no mejoran con el tratamiento. Además, si bien los glucocorticoides mejoran la clínica, la radiología y la función pulmonar, no se ha confirmado que afecten a la evolución a largo plazo de la enfermedad. Los objetivos del tratamiento deben ser el control sintomático y la prevención de fibrosis de los órganos afectados, con la intención de producir los menores efectos secundarios posibles. El eritema nudoso y las artralgias pueden tratarse con yoduro potásico, AINE o dosis bajas de prednisona durante 2 a 4 semanas.

El tratamiento de elección lo constituyen los glucocorticoides p.o., en dosis de 0,5 mg/kg de peso y día de prednisona para la sarcoidosis pulmonar y de 1 mg/kg de peso y día en caso de afección extrapulmonar, con disminución gradual en 6 meses hasta la dosis mínima necesaria para mantener el efecto clínico deseado, en general de 5 a 10 mg/día; pueden administrarse en días alternos. El tiempo de tratamiento debe ser como mínimo de 1 año para la sarcoidosis pulmonar y de 2 años para la extrapulmonar. La supresión del tratamiento puede considerarse cuando un paciente ha permanecido estable durante un período de 6 meses con una dosis de 5-10 mg al día. Las recaídas tras la supresión del tratamiento no son infrecuentes y responden a la menor dosis que controlaba los síntomas.

El estadio I no precisa tratamiento. En los casos con afección del parénquima pulmonar (estadios II y III) se administra tratamiento si hay síntomas respiratorios o alteración de la función pulmonar. En los pacientes asintomáticos con afección del parénquima pulmonar y función pulmonar normal o mínimamente alterada debe establecerse un período de observación de 6 a 12 meses e introducir tratamiento en caso de persistencia de las alteraciones radiológicas o empeoramiento de la función pulmonar. En el estadio IV, dado que con frecuencia coexisten fibrosis con focos de alveolitis activa, se aconseja ensayar tratamiento, con una nueva evaluación

a los 3-6 meses. En casos de fibrosis pulmonar avanzada, la PET-TC puede ser útil para detectar presencia de actividad inflamatoria residual y ayudar a decidir la continuidad o supresión del tratamiento. Los glucocorticoides y broncodilatadores inhalados pueden ser útiles para tratar la hiperreactividad bronquial asociada. El seguimiento de la sarcoidosis pulmonar se realiza mediante la clínica, radiografía de tórax y función pulmonar.

Las indicaciones de tratamiento de la sarcoidosis extrapulmonar son uveítis posterior, afección cardíaca, del SNC (en casos graves pueden administrarse dosis altas de metilprednisolona en pulsos i.v.), renal, hipercalcemia, formas cutáneas graves, hiperesplenismo y afección intensa hepática y del tracto respiratorio superior. Si se precisan de forma persistente dosis de prednisona superiores a 10 mg/día, con los consiguientes efectos secundarios, es recomendable usar tratamientos alternativos combinados con dosis bajas de glucocorticoides. Los más utilizados son metotrexato, 10-25 mg semanales, hidroxicloroquina, 200 mg/día y azatioprina 50-150 mg/día. El infliximab se ha mostrado útil en ciertas formas extrapulmonares, como la neurosarcoidosis o formas cutáneas graves, si bien son frecuentes las recaídas al finalizar el tratamiento. El adalimumab es útil en casos de uveítis posterior refractaria. En la sarcoidosis cardíaca puede ser necesaria la implantación de marcapasos y desfibrilador automático. En casos de enfermedad avanzada se ha indicado el trasplante de pulmón, hígado, riñón y corazón.

Es recomendable seguir controles periódicos. Muchos casos presentan remisión, la mayoría espontánea o con tratamiento, en menos de 5 años. Se han descrito recurrencias años después de remisiones espontáneas, con mayor frecuencia en el síndrome de Löfgren. Otros desarrollan enfermedad crónica, definida como persistencia de actividad durante más de 5 años, la mayoría con actividad leve con oscilaciones en el transcurso del tiempo, con escasa repercusión orgánica y clínica, en general sin necesidad de tratamiento. Un grupo menor evoluciona a fibrosis irreversible de los órganos afectos a pesar del tratamiento. La mortalidad es inferior al 5%. El embarazo no está contraindicado excepto en casos de disfunción orgánica grave. Pueden producirse recaídas posparto.

Bibliografía especial

Grunewald J, Grutters JC, Arkema EV, Saketkoo LA, Moller DR, Müller- Quernheim J. Sarcoidosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5:45.

Hunninghake GW, Costable U, Ando M, Baughman R, Cordier JF, Du Bois R, et al. The joint statement of the American Thoracic Society (ATS), the European Respiratory Society (ERS), and the World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG). *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160:736–755.

Mañá J, Rubio-Rivas M, Villalba N, Marcoval M, Iriarte A, Molina-Molina M, et al. Multidisciplinary approach and long-term follow-up in a series of 640 consecutive patients with sarcoidosis. Cohort study of a 40-year clinical experience at a tertiary referral center in Barcelona, Spain. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(29):e7595.

Valeyre D, Prasse A, Nunes H, Uzunham Y, Brillet PY, Müller-Querheim J. Sarcoidosis. *Lancet*. 2014;383:1155–1167.

Wijsenbeek MS, Culver DA. Treatment of sarcoidosis. *Clin Chest Med*. 2015;36:751–767.

141

Amiloidosis

J.M.ª Campistol Plana

Concepto

Constituye un grupo heterogéneo de enfermedades caracterizadas por el depósito extracelular de material proteico autólogo, fibrilar, y con estructura molecular terciaria en disposición β-plegada. Esta estructura molecular característica y propia de la sustancia amiloide es la responsable de la insolubilidad de los depósitos amiloides y de su resistencia a la digestión proteolítica. Como consecuencia de la estabilidad molecular de la proteína fibrilar amiloide, el depósito amiloide provoca de forma progresiva la sustitución y destrucción del parénquima en los órganos afectados, lo que condiciona alteraciones funcionales diversas según la localización e intensidad del depósito.

El término *amiloide* (similar a la celulosa o almidón) fue introducido por Virchow en 1853 al observar que los depósitos amiloides tenían un aspecto similar a la celulosa en la tinción con yodo y ácido sulfúrico. Posteriormente, la sustancia amiloide se ha identificado por sus características tintoriales específicas, como son la «metacromasia» con cristal violeta, el aspecto violáceo con el ácido peryódico de Schiff y la congofilia o positividad para el rojo Congo, criterio utilizado actualmente en el diagnóstico de la enfermedad.

La sustancia amiloide está formada básicamente por la proteína fibrilar amiloide, que definirá cada variedad de amiloidosis, el componente P del amiloide, común a todas las variedades, y la presencia en mínimas cantidades de glucosaminoglucanos (sulfato de heparina), proteoglucanos y calcio. Hasta la actualidad se han descrito más de 50 proteínas fibrilares distintas con capacidad para desarrollar depósitos amiloides.

Clasificación

La amiloidosis se puede clasificar en función de dos criterios: 1) por la distribución de los depósitos amiloides, en formas localizadas y sistémicas, y 2) por la proteína fibrilar constituyente, específica de cada variedad. La terminología utilizada en la clasificación de la enfermedad amiloide incluye

dos letras, la primera es la A de amiloide, y la segunda letra se refiere a la proteína fibrilar específica o a criterios clínicos destacados (tabla 141-1).

Tabla 141-1

Clasificación de la amiloidosis

Denominación	Síndrome clínico	Proteína amiloide
Formas sistémicas		
AL	Primaria-mieloma múltiple	Ig/cadenas ligeras
AA	Secundaria (reactiva)	Proteína AA
	Fiebre mediterránea familiar	
	TRAPS-CAPS	
AF	Polineuropatía familiar	Transtiretina
	Miocardiopatía familiar (tipo danés)	Apo-A_1
	Amiloidosis familiar tipo finlandés	Gelsolina
AH	Amiloidosis asociada a diálisis	β_2-microglobulina
ALECT2	Amiloidosis ALECT2	*Leukocyte cell-derived chemotaxin 2*
Formas localizadas		
AS	Amiloidosis senil	Transtiretina
AE	Amiloidosis endocrina	Amilina
		Calcitonina
AD	Amiloidosis cutánea	Queratina
AB	Enfermedad de Alzheimer/síndrome de Down	β-proteína
	Enfermedad de Parkinson	α-sinucleína

Formas sistémicas

Amiloidosis AL

Este tipo de amiloidosis se describe en el capítulo 212, Gammapatías monoclonales.

Amiloidosis AA

Corresponde a las formas de amiloidosis secundaria, relacionada con procesos inflamatorios crónicos de origen infeccioso, inmunológico o neoplásico, incluyendo en este grupo la amiloidosis asociada a las enfermedades autoinflamatorias (fiebre mediterránea familiar, TRAPS, CAPS, HIDS, PAPA).

La amiloidosis AA está formada por la proteína fibrilar AA (proteína amiloide A), con una estructura no inmunoglobulínica, constituida por 76 aminoácidos y con un peso molecular de 8.500 dalton. La proteína AA deriva de una apolipoproteína de síntesis hepática denominada *precursor sérico de la proteína amiloide A* (SAA), que circula en plasma unido a la lipoproteína HDL3. El SAA es un reactante de fase aguda, con incrementos marcados en caso de estímulos inflamatorios o necrosis tisular, mediada a través de diversas citocinas como interleucina 1, interleucina 6 y TNF-β. Se ha demostrado, tanto *in vitro* como *in vivo*, la transformación del SAA en proteína amiloide AA por proteólisis enzimática, fenómeno que tiene lugar en el macrófago. La diversidad genotípica en la síntesis hepática de SAA favorecería el desarrollo de la amiloidosis AA en el contexto de procesos inflamatorios crónicos.

Amiloidosis AF

Se incluyen bajo esta denominación diversas formas de amiloidosis hereditarias (autosómicas dominantes), principalmente la polineuropatía amiloidea familiar y la variedad miocardiopática (tipo danés). Este tipo de amiloidosis representa la forma más frecuente de amiloidosis familiar, constituida por el depósito de la proteína fibrilar transtiretina o

prealbúmina; se han identificado más de 100 variedades bioquímicas distintas secundarias a mutaciones puntuales. Otras proteínas amiloidogénicas responsables del desarrollo de amiloidosis familiar son las apolipoproteínas A_1 y A_2 con afección predominantemente hepática, el fibrinógeno con afección renal, la gelsolina con un cuadro clínico similar al de la polineuropatía amiloidea familiar con predominio de afección de los pares craneales y ocular, y la lisozima con afección visceral.

Amiloidosis AH

La amiloidosis asociada a la hemodiálisis (AH) constituye una variedad de amiloidosis sistémica descrita en pacientes afectos de insuficiencia renal crónica terminal y sometidos durante períodos prolongados (más de 5 años) a tratamiento sustitutivo con diálisis, especialmente hemodiálisis. En 1985 se identificó la β_2-microglobulina como la proteína fibrilar constituyente y responsable de esta variedad de amiloidosis. La proteína plasmática β_2-microglobulina por su metabolismo exclusivamente renal se acumula de manera progresiva al déficit de función renal. La clínica es esencialmente osteoarticular, con depósitos viscerales escasos y poca traducción clínica.

Amiloidosis ALECT2

Corresponde a una nueva variedad de amiloidosis sistémica descrita en población hispana, con afectación renal y hepática. La proteína fibrilar amiloide es la LECT2 *(leukocyte cell-derived chemotaxin 2).* La etiología es desconocida, con sospecha de componente genético, por el predominio racial y la agregación en determinados polimorfismos. Clínicamente cursa en forma de insuficiencia renal crónica terminal de evolución lenta con afección en población de edad avanzada. El depósito amiloide a nivel renal es esencialmente en córtex, con infiltración glomerular y vascular.

Formas localizadas

Se incluyen en este grupo las variedades de amiloidosis con depósitos localizados o selectivos en determinados tejidos u órganos, con carácter local.

Amiloidosis endocrina

Son formas localizadas de amiloidosis en relación con tumores endocrinos, especialmente del sistema APUD. Existe una íntima relación entre la proteína fibrilar amiloide característica de cada variedad y la hormona sintetizada y segregada por el tumor. La variedad más frecuente es la asociada al carcinoma medular de tiroides secretor de calcitonina.

En los pacientes afectados por diabetes mellitus tipo II se detectan depósitos amiloides en los islotes de Langerhans en más del 90% de casos; la proteína fibrilar depositada es el polipéptido amiloide de los islotes (PPAI), también denominado *amilina,* segregado conjuntamente con la insulina. Se desconoce el papel patogénico de los depósitos de amilina, pero probablemente participan de manera activa en el desarrollo de la diabetes tipo II. Otras formas de amiloidosis endocrina son el prolactinoma hipofisario (prolactina) o la amiloidosis atrial (factor natriurético atrial).

Amiloidosis senil

La amiloidosis senil se puede englobar dentro del contexto general de degeneración senil o envejecimiento tisular; es el resultado de la desnaturalización de las proteínas celulares. Corresponde a una variedad de amiloidosis localizada, que se caracteriza por pequeños depósitos de sustancia amiloide en corazón, válvulas cardíacas, cerebro, páncreas y también bazo. En general, la amiloidosis senil cursa de forma leve, aunque en el corazón puede condicionar alteraciones de conducción, con arritmias de diversa intensidad e insuficiencia cardíaca congestiva. La proteína fibrilar amiloide responsable es la transtiretina.

Amiloidosis cerebral

El depósito de sustancia amiloide a nivel cerebral está implicado en el desarrollo de diversas enfermedades neurodegenerativas. En este grupo se incluyen las formas de amiloidosis asociada a la demencia senil/presenil de Alzheimer y al síndrome de Down; la proteína fibrilar es la β-proteína o proteína A_4. También en la enfermedad de Parkinson se han detectados depósitos amiloides de la proteína α-sinucleína con un papel central en su patogenia, en la enfermedad de Huntington (huntingtina) y en diversas formas de ataxia (ataxina) (v. sección XII, Neurología).

La amiloidosis cerebral hemorrágica de tipo islandés, de carácter hereditario, afecta exclusivamente a los vasos de la leptomeninge en el nivel cerebral. Las manifestaciones clínicas consisten en hemorragias cerebrales recidivantes en individuos jóvenes. La proteína fibrilar es la cistatina C (inhibidor de la cisteín-proteasa) mutada. Otra variedad similar es la amiloidosis cerebral hemorrágica de tipo holandés con un cuadro clínico superponible al tipo islandés; la proteína fibrilar es la β-proteína. Esta afección podría corresponder a formas precoces de enfermedad de Alzheimer hereditaria con depósitos amiloides predominantemente vasculares.

También se han identificado depósitos amiloides en diversas enfermedades neurodegenerativas transmisibles o encefalopatías espongiformes, como *scrapie*, kuru, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, síndrome de Gerstmann-Straussler-Schinker y encefalopatía espongiforme bovina. La proteína fibrilar originaria del depósito amiloide es la proteína priónica (PrP) modificada, que constituye un agente infeccioso distinto de los virus y viriones, con un mecanismo de replicación poco conocido. La proteína priónica modificada derivaría de la proteína priónica celular normal, por la existencia de una mutación puntual en el gen codificador (formas hereditarias de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob) o por el carácter infeccioso de la proteína priónica modificada que se uniría a la proteína priónica celular para alterar su estructura de α-helicoidal a β-plegada. Las lesiones anatomopatológicas de la encefalopatía espongiforme son depósitos amiloides en forma de placas, degeneración neuronal, vacuolización y proliferación astroglial, alteraciones todas ellas sugestivas de un origen infeccioso y/o genético.

Amiloidosis cutánea

Se ha observado la transformación de los tonofilamentos de queratina en sustancia amiloide. La propia queratina, un derivado de la misma o la gelactina-7 constituyen el componente fibrilar de la amiloidosis cutánea. Corresponde a una variedad de amiloidosis localizada exclusivamente en la piel, con un significado patogénico similar a la amiloidosis senil.

Patogenia

En general, se acepta que todas las variedades de sustancia amiloide (proteína fibrilar amiloide) derivan de un precursor proteico específico con alta tendencia a la polimerización y degradado posteriormente a proteína fibrilar. El esquema más aceptado de la amiloidogénesis se basa en dos factores: 1) concentraciones elevadas y/o alteraciones en la estructura primaria del precursor proteico de las fibrillas amiloides, y 2) alteraciones en la degradación y/o metabolismo del precursor en proteína fibrilar amiloide. El componente P del amiloide (común a todas variedades) probablemente participa de manera directa en la polimerización de las fibrillas amiloides, y sobre todo en la estabilidad e insolubilidad de los depósitos amiloides. También lo hacen los proteoglucanos y glucosaminoglucanos, presentes en mínimas cantidades en el depósito de amiloide.

Con respecto a la amiloidosis AA, existe una síntesis aumentada del precursor plasmático, con incremento en los valores circulantes, y un segundo proceso de proteólisis del precursor plasmático a proteína fibrilar amiloide. En la amiloidosis AF y AH, la generación de fibrillas amiloides es distinta, ya que las proteínas fibrilares, β_2-microglobulina y transtiretina, tienen la misma estructura molecular que sus precursores, sin precisar un proceso previo de proteólisis o degradación. Probablemente, determinadas secuencias de aminoácidos específicas o modificaciones postraslacionales (mutaciones puntuales) confieren una elevada capacidad amiloidogénica y de polimerización y son resistentes a la proteólisis enzimática.

Existen otros dos factores, poco conocidos, relacionados con la patogenia de la amiloidosis: el factor favorecedor de la amiloidosis (FVA) y el factor degradante del amiloide (FDA). El FVA representa una sustancia, probablemente de naturaleza glucoproteica, capaz de inducir amiloidosis experimental de forma acelerada. El FDA constituye un factor con capacidad para disolver la proteína fibrilar AA suspendida en agar, cuya probable traducción fisiológica es la elastasa leucocitaria, sintetizada por los neutrófilos, en un intento de eliminar los depósitos de proteína amiloide.

Cuadro clínico

El cuadro clínico de la amiloidosis sistémica es diverso y variado, y dependerá de la distribución e intensidad de los depósitos amiloides para producir alteraciones funcionales diversas (tabla 141-2). La distribución de los depósitos en la amiloidosis AA es más limitada que en la amiloidosis AL, y afecta principalmente al riñón, las suprarrenales, el hígado y el bazo. La afección renal cursa en forma de proteinuria, con el posterior desarrollo de síndrome nefrótico e insuficiencia renal. El cuadro clínico de la amiloidosis AF cambia en función de cada variedad de proteína fibrilar amiloide. La variedad más frecuente es una polineuropatía mixta de predominio sensitivo, con afección cardíaca en forma de trastornos de conducción y/o insuficiencia cardíaca congestiva. El cuadro clínico de la amiloidosis β_2-M consiste en la presencia de síndrome del túnel carpiano, artropatía amiloide, fracturas patológicas y/o roturas tendinosas espontáneas. La clínica de las distintas formas de amiloidosis localizadas es más limitada y está relacionada con la localización de los depósitos amiloides.

Tabla 141-2

Principales manifestaciones clínicas de la amiloidosis sistémica

Localización amiloide	Manifestaciones clínicas	Variedad de amiloidosis
Riñón	Proteinuria, síndrome nefrótico, insuficiencia renal crónica	AA, AL, AF (TTR, Apo-A_1, fibrinógeno), ALECT2
Corazón	Insuficiencia cardíaca congestiva, cardiomegalia, arritmias	AL, AA, AF (TTR)
Tubo digestivo	Macroglosia, malabsorción, diarreas	AA, AL
Hígado	Hepatomegalia, colestasis anictérica	AA, AL, ALECT2
Sistema nervioso	Polineuropatía mixta (afectación autonómica)	AF (TTR, gelsolina)
	Síndrome del túnel carpiano	AL, AH
Piel	Lesiones papulosas, equimosis	AL
Sistema endocrino	Hipotiroidismo, insuficiencia suprarrenal	AL, AA
Aparato locomotor	Artralgias, artritis (afección sinovial)	AL, AH
Aparato respiratorio	Tos, alteraciones respiratorias	AL

AA: amiloidosis secundaria; AF: amiloidosis familiar; AH: amiloidosis asociada a la hemodiálisis; AL: amiloidosis primaria; ALECT2: *leukocyte cell-derived chemotaxin 2;* Apo-A_1: apolipoproteína A_1; TTR: transtiretina.

Diagnóstico

Para el diagnóstico de amiloidosis se requiere un elevado índice de sospecha, sobre la base de los datos clínicos, analíticos y epidemiológicos de cada paciente, que pueden ser sugestivos de una determinada variedad específica de amiloidosis (tabla 141-3). El diagnóstico definitivo se basa en la demostración anatomopatológica de los depósitos de sustancia amiloide que se identifican por sus características tintoriales específicas, afinidad por el rojo Congo o congofilia y birrefringencia verde manzana en el examen con luz polarizada (fig. 141-1). La técnica de la decoloración con permanganato potásico ha sido prácticamente abandonada por su poca especificidad, para ser sustituida por los estudios inmunohistoquímicos con anticuerpos monoclonales específicos, que nos permitirán determinar la variedad concreta de amiloidosis. Los análisis proteómicos de los depósitos amiloides permitirán definir la variedad específica de amiloidosis, además de conocer la secuencia de la proteína amiloide depositada.

Tabla 141-3

Diagnóstico diferencial entre las diversas variedades de amiloidosis sistémica

	Amiloidosis primaria (AL)	**Amiloidosis secundaria (AA)**	**Amiloidosis familiar (AF)**	**Amiloidosis por hemodiálisis (AH)**
Anamnesis Exploración física	Miocardiopatía Síndrome nefrótico Hepatoesplenomegalia Neuropatía periférica Macroglosia	Enfermedad inflamatoria crónica Síndrome nefrótico Hepatosplenomegalia	Historia familiar Neuropatía periférica Síndrome del túnel carpiano Opacidades vítreas	Hemodiálisis Síndrome del túnel carpiano Artropatía
Laboratorio	Aumento de células plasmáticas en médula ósea Banda M (sangre/orina)	Aumento SAA Aumento PCR	Disminución de TTR Mutación TTR	Aumento β_2-M
Diagnóstico	Biopsia tejido	Biopsia tejido	Biopsia tejido	Biopsia tejido
Permanganato potásico	Resistente	Sensible	Sensible	Sensible
Inmunohistoquímica	Anti-K/anti-L	Anti-AA	Anti-TTR Anti-Apo A_1	Anti-β_2-microglobulina
Composición de depósitos Ig	Cadenas ligeras Ig	Proteína AA	TTR Apolipoproteína A_1	β_2-microglobulina
Tratamiento	Citostáticos	Colquicina Antibióticos/citostáticos	Trasplante hepático	Trasplante renal

SAA: precursor sérico de la proteína amiloide A; TTR: transtiretina.

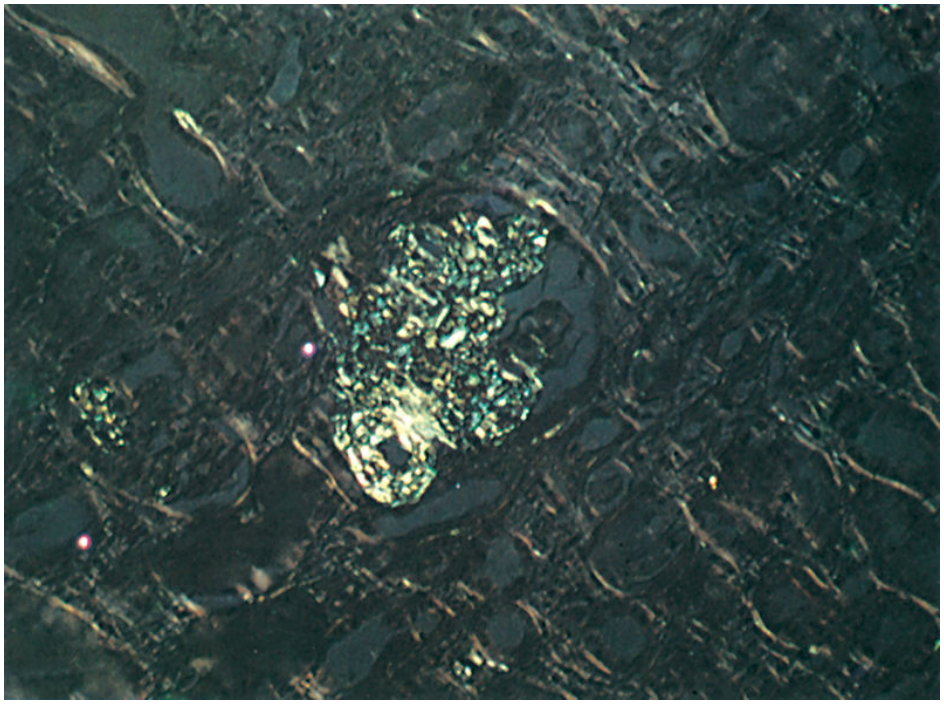


FIGURA 141-1 Amiloidosis renal (examen con luz polarizada). Aspecto birrefringente de la sustancia amiloide.

El estudio con microscopia electrónica demuestra la estructura fibrilar característica de la sustancia amiloide, fibrillas rígidas, no ramificadas, con una longitud variable y un diámetro de 7,5-10 nm; cada fibrilla contiene dos o más subunidades filamentosas (2,5-3,5 nm de diámetro). Técnicas de biología molecular con la secuenciación del DNA permiten conocer la variedad específica y la mutación puntual en los casos de amiloidosis hereditaria.

La demostración anatomopatológica de los depósitos amiloides se realiza en los órganos con sospecha clínica y/o analítica de infiltración (riñón, hígado, corazón, piel), o mediante la realización de biopsias con alto rendimiento diagnóstico. Actualmente, la punción aspirativa de grasa abdominal subcutánea es la técnica de elección en el diagnóstico de la amiloidosis sistémica, por ser una técnica sencilla, poco agresiva, exenta de riesgos y con un alto rendimiento diagnóstico.

En el diagnóstico de la amiloidosis cardíaca son de utilidad el ECG, la gammagrafía con ^{99m}Tc y el ecocardiograma. En el ECG se observa típicamente un bajo voltaje del complejo QRS, con alteraciones en la conducción auriculoventricular e intraventricular y presencia de arritmias.

La gammagrafía con ^{99}Tc muestra una captación patológica en caso de afección cardíaca, especialmente en la amiloidosis por TTR. El ecocardiograma bidimensional constituye la exploración de elección en el diagnóstico de la amiloidosis cardíaca, ya que permite observar un engrosamiento simétrico de las paredes del ventrículo izquierdo y del tabique interventricular e hipoquinesia y disminución de las cavidades izquierdas. La infiltración miocárdica por amiloide se traduce en una imagen ecocardiográfica patognomónica constituida por un granulado brillante *(granular sparkling)* en la pared del ventrículo izquierdo y el *septum* interventricular. La RM resulta también útil en la identificación de la infiltración miocárdica por amiloide.

En los últimos años se han introducido técnicas isotópicas (PET) en el diagnóstico de la amiloidosis sistémica, especialmente el marcaje del componente P del amiloide con ^{123}I, que ha demostrado una gran sensibilidad y especificidad, no solamente en el diagnóstico sino también en el seguimiento de los depósitos amiloides.

Tratamiento

El enfoque terapéutico se basa en tres objetivos: a) reducir la producción-síntesis de la proteína precursora de las fibrillas amiloides; b) evitar el depósito-polimerización de la proteína precursora en fibrillas amiloides, y c) aplicar tratamiento específico sintomático de los órganos afectados.

Para el tratamiento de la amiloidosis AL, véase el capítulo 212, Gammapatías monoclonales.

El tratamiento de la amiloidosis secundaria AA consiste en controlar los procesos inflamatorios crónicos que mantienen elevada la síntesis de hepática de SAA, mediante la utilización de agentes citostáticos y/o el bloqueo del TNF-α o IL-1 en las enfermedades reumáticas crónicas (artritis reumatoide o enfermedad de Still) y con la administración de antibióticos específicos en las enfermedades infecciosas de curso crónico. En la fiebre mediterránea familiar, la utilización de colquicina evita los episodios inflamatorios agudos y recidivantes y el desarrollo de amiloidosis AA, al disminuir la síntesis hepática de SAA y la polimerización del SAA en la proteína fibrilar AA. En las formas graves de enfermedades autoinflamatorias hereditarias (FMF, TRAPS, CAPS, HIDS), el bloqueo de la inflamación mediante fármacos anti-TNF-α o anti-IL-1 (anakinra o canakinumab) resulta esencial para prevenir el desarrollo de amiloidosis secundaria. El bloqueo del TNF-α mediante terapias biológicas (infliximab o etanercept) podría constituir una alternativa terapéutica útil en casos de amiloidosis AA con afección orgánica grave, que no respondieran al tratamiento convencional.

En la amiloidosis asociada a la diálisis, el trasplante renal representa el tratamiento de elección, aunque no hay evidencias de la desaparición de los depósitos amiloides.

El tratamiento de la amiloidosis AF por TTR ha cambiado radicalmente en los últimos años. El trasplante hepático ha sido prácticamente abandonado a favor de tratamientos más efectivos y menos agresivos. El tafamidis, estabilizador del tetrámero de la TTR, ha sido recientemente aprobado para el tratamiento de pacientes con AF sintomáticos (estadio I), al enlentecer la progresión de la amiloidosis, especialmente la

polineuropatía sensitiva. También el diflunisal, estabilizador de la TTR, ha demostrado resultados esperanzadores en la amiloidosis por TTR. Tratamientos biológicos mediante silenciadores del mRNA (inotersén y patisirán) que bloquean la síntesis hepática de TTR han demostrado eficacia en frenar la progresión de la amiloidosis, mejorando en algunos casos el cuadro clínico con reversibilidad de la polineuropatía amiloidea. En los próximos años se deberán definir los algoritmos terapéuticos idóneos para cada variedad de amiloidosis familiar y para cada estadio de enfermedad amiloidea.

Aún en fase de ensayos clínicos, los inhibidores competitivos del componente P del amiloide podrían ser útiles en todas las variedades de amiloidosis. Se trata de moléculas de pequeño tamaño que desplazan al componente P, con lo que evitan la polimerización de las fibrillas amiloides y provocan una depleción del componente P.

El tratamiento sintomático de las diversas variedades de amiloidosis dependerá de la distribución y gravedad de los depósitos amiloides en órganos y tejidos y de las manifestaciones clínicas secundarias a la infiltración por sustancia amiloide. La afección renal en el curso de la amiloidosis sistémica puede progresar a insuficiencia renal crónica terminal, con lo que requiere tratamiento sustitutivo con diálisis y/o trasplante renal. El bloqueo de la angiotensina II con IECA o ARA-II se ha mostrado eficaz en el control de la proteinuria en las fases iniciales de la amiloidosis renal, aunque su utilización está limitada por la tendencia a la hipotensión de los pacientes con amiloidosis sistémica. El tratamiento sustitutivo renal podrá realizarse indistintamente con hemodiálisis o diálisis peritoneal, sin que existan diferencias marcadas con respecto a la tolerancia clínica y/o supervivencia del paciente. La experiencia con trasplante renal en la amiloidosis sistémica es limitada y casi exclusiva de la amiloidosis AA, con unos resultados aceptables de supervivencia del paciente e injerto. En casos de afección cardíaca grave se puede considerar el trasplante cardíaco como única alternativa terapéutica.

Bibliografía especial

Khalighi MA, Dean Wallace W, Palma-Diaz MF. Amyloid nephropathy. *Clin Kidney J*. 2014;7:97–106.

Larsen CP, Kossmann RJ, Beggs ML, Solomon A, Walker PD. Clinical, morphologic, and genetic features of renal leukocyte chemotactic factor 2 amyloidosis. *Kidney Int*. 2014;86:378–382.

Pelletier-Galarneau M, Abikhzer G, Giraldeau G, Harel F. Molecular Imaging of Cardiac Amyloidosis. *Curr Cardiol Rep*. 2019;21(3):12–19.

Real de Asúa D, Costa R, Galván JM, Filigheddu MT, Trujillo D, Cadiñanos J, Systemic AA. amyloidosis: epidemiology, diagnosis, and management. *Clin Epidemiol*. 2014;6:369–377.

Richards DB, Cookson LM, Berges AC, Barton SV, Lane T, Ritter JM, et al. Therapeutic Clearance of Amyloid by Antibodies to Serum Amyloid P Component. *N Engl J Med*. 2015;373:1106–1114.

Bibliografía general

Denton CP, Khanna D. Systemic sclerosis. *Lancet*. 2017;390:1685–1699.

Iadanza MG, Jackson MP, Hewitt EW, Ranson NA, Radford SE. A new era for understanding amyloid structures and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2018;19(12):755–773.

Kapoor M, Rossor AM, Laura M, Reilly MM. Clinical Presentation, Diagnosis and Treatment of TTR Amyloidosis. *J Neuromuscul Dis*. 2019;6(2):189–199.

Mitchell DN, Moller DR, Spiro SG, Wells A. *Sarcoidosis*. London: Hodder Arnold; 2012.

Wallace D, Hahn B. *Dubois' Lupus Erythematosus and Related Syndromes*. 9th ed. Philadelphia: Elsevier; 2018.

SECCIÓN VIII
Oncología médica

M. Muñoz Mateu

B. Adamo
A. Arance Fernández
J. M. Borràs Andrés
L. Gaba García
J. J. Grau de Castro
J. Maurel Santasusana
B. Mellado González
M. Muñoz Mateu
A. Prat Aparicio
N. Reguart Aransay
T. Saurí Nadal
A. Tuca Rodríguez
M. Vidal Losada
N. Viñolas Segarra

Capítulo 142: Introducción a la oncología médica
Capítulo 143: Epidemiología y prevención del cáncer
Capítulo 144: Tratamientos médicos en oncología
Capítulo 145: Diagnóstico y tratamiento de los principales tumores
Capítulo 146: Tratamiento de soporte y cuidados paliativos en el paciente oncológico

142

Introducción a la oncología médica

A. Prat Aparicio

La oncología médica es una especialidad que nace en la década de los setenta y se dedica al diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los pacientes con tumores sólidos hasta la curación o la muerte mediante una atención integral. El oncólogo médico atiende también la patología asociada a la neoplasia y las complicaciones derivadas del tratamiento y da apoyo emocional, psicológico y social a los pacientes y sus familiares. Para conseguir este objetivo, el oncólogo no está solo y debe colaborar con el resto de las especialidades médicas, radiológicas, anatomopatológicas, quirúrgicas y de oncología radioterápica dedicadas también al diagnóstico y tratamiento del cáncer.

El enfoque multidisciplinar y la aplicación de los tratamientos actuales (cirugía, quimioterapia, terapia biológica y radioterapia) consiguen que, en estos momentos, el 60% de los pacientes con cáncer aproximadamente estén libres de enfermedad a los 5 años. Pese a ello, el cáncer sigue siendo una de las principales causas de muerte en los países desarrollados y su incidencia aumentará de forma considerable en la próxima década debido, principalmente, al envejecimiento de la población, pero también al posible aumento de la presencia de carcinógenos en el ambiente. Podemos disminuir la incidencia del cáncer a través de importantes acciones como: 1) aumentar los hábitos saludables entre la población; 2) identificar las alteraciones genéticas o hereditarias que aumentan la aparición de ciertos tipos de cáncer, lo que nos permitirá tomar acciones preventivas, y 3) mejorar la eficacia y la personalización de los cribados poblacionales. Estas medidas tendrían un impacto significativo, aunque moderado, en la incidencia del cáncer a medio-largo plazo, ya que la aparición del cáncer sigue un modelo estocástico o al azar, donde existe una relación lineal entre

el número de divisiones celulares que ocurren en un órgano durante su vida y la probabilidad de aparición de un cáncer.

Ante un diagnóstico de cáncer, será decisivo: 1) saber utilizar la información biológica de las células tumorales y su microambiente para lograr una toma de decisiones terapéuticas más acertada (medicina de precisión); 2) conocer mejor el pronóstico del paciente mediante el uso de nuevas herramientas moleculares que permiten y permitirán identificar a pacientes que requieren menos tratamientos o tratamientos menos agresivos; 3) implementar nuevos fármacos biológicos cada vez más dirigidos a su diana terapéutica y menos tóxicos; 4) saber manejar los nuevos tratamientos de activación del sistema inmunológico o inmunoterapia, y 5) lograr alcanzar el máximo nivel de evidencia de cualquier actuación diagnóstica o terapéutica que realice el oncólogo. Este nivel de evidencia solamente se puede lograr mediante la realización de investigación clínica, es decir, mediante ensayos clínicos.

Algunos de estos retos están siendo actualmente abordados en ciertos tipos de cáncer de forma exitosa, lo que está llevando a una mayor tasa de curación del cáncer precoz o aparentemente localizado y a un inicio de la cronificación del cáncer avanzado o metastásico. En los próximos años, la oncología experimentará cambios profundos en el campo de la prevención, el diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento que impactarán de forma muy favorable en las personas que sufren o sufrirán cáncer.

Bibliografía especial

Tomasetti C, Vogelstein B. Cancer etiology. Variation in cancer risk among tissues can be explained by the number of stem cell divisions. *Science*. 2015;347(6217):78–81.

143

Epidemiología y prevención del cáncer

J.M. Borràs Andrés

Epidemiología

La incidencia del cáncer es el indicador, junto con la mortalidad, más valorado para evaluar el impacto de esta enfermedad. En el 2018, se diagnosticaron 18,1 millones de casos nuevos de cáncer y 9,5 millones de pacientes fallecieron por esta causa en el mundo. Traducido a riesgo individual de padecer cáncer, 1 de cada 4,5 hombres y 1 de cada 5,5 mujeres desarrollarán un cáncer antes de los 75 años. Este riesgo individual aumenta en las regiones más desarrolladas del planeta (uno de cada tres hombres y una de cada cuatro mujeres). En Europa se diagnostican el 23,4% de todos los casos por el 48,4% en Asia o sólo el 5,8% en África. En la tabla 143-1 se muestra el impacto de los principales tipos de cáncer en el mundo, la región europea y España durante 2018. En el estado español se diagnosticaron 277.000 casos nuevos de cáncer, siendo el cáncer de próstata el más frecuente en hombres, seguido del colorrectal y el de pulmón, mientras que en las mujeres el más frecuente fue el cáncer de mama seguido del colorrectal y el de pulmón.

Tabla 143-1

Incidencia en números absolutos (expresados en miles) de los principales cánceres diagnosticados en el año 2018

Tipos de cáncer	MUNDO		EUROPA		ESPAÑA	
	H	M	H	M	H	M
Pulmón	1.368,5	725,3	311,8	158,2	22	7,4
Colon y recto	1.006	794,9	271,6	228,1	26,7	18,1
Estómago	683,7	349,9	81,6	51,5	4,8	3
Hígado	596,5	244,5	55,8	26,6	4,8	1,6
Esófago	399,6	172,3	40,7	12,3	1,9	0,4
Páncreas	243,0	215,8	67,2	65,4	4,2	3,8
Próstata	1.276,1	—	449,8	—	34,3	—
Vejiga urinaria	424,0	125,3	153,8	43,1	19,5	4,3
Mama	—	2.088,8	—	522,5	—	32,5
Cérvix	—	569,8	—	61,1	—	1,9
Otros	3.459,5	3.335,9	694,6	682,8	42,8	43,1
Todos*	**9.456,4**	**8.622,5**	**2.059,7**	**1.851,6**	**161**	**116,1**

H: hombres; M: mujeres.

* Excepto el de piel no melanoma.

Tomado de Bray F, Ferlay J, Soerjomataran I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 85 countries. CA Cancer J Clin 2018;68(6):394-424.

El crecimiento del número de nuevos casos será muy relevante en los próximos años. En todo el mundo se estima que se diagnosticarán 24,1 millones de casos en 2030, de los cuales se observa el mayor incremento en los mayores de 65 años con un crecimiento del 51,5%, mientras que es del 22,6% en los menores de 65 años. Este fenómeno es consecuencia del hecho de que el aumento de la edad se asocia fuertemente con la incidencia del cáncer y, por lo tanto, el envejecimiento de la población tiene un impacto muy relevante.

Cáncer de pulmón

Globalmente es el más frecuente, aunque su incidencia es distinta según el sexo. La supervivencia es de las más bajas entre los distintos tumores, del 15% a los 5 años. En España su tendencia es hacia un descenso en hombres, mientras que aumenta notablemente en mujeres, partiendo de cifras de incidencia muy bajas dado el tardío inicio del hábito tabáquico en las mujeres, en los años setenta del pasado siglo. El consumo de tabaco es el principal factor de riesgo, explica más del 80% de los casos, mientras que la contaminación atmosférica y la exposición al radón explican porcentajes inferiores al 5% del total de los casos. La prevención del tabaquismo es la principal prioridad preventiva con beneficios en numerosas enfermedades crónicas. Se han publicado ensayos clínicos que muestran un beneficio potencial del cribado en este tumor, aunque no existe un consenso claro sobre las recomendaciones europeas en una perspectiva poblacional.

Cáncer de mama

Es el cáncer más frecuente entre la población femenina en prácticamente todos los países. En nuestro país supone el 28% de todos los cánceres en las mujeres. La tendencia observada es de incremento del número de casos dado el envejecimiento de la población debido a la fuerte asociación con la edad. Su supervivencia es elevada, en torno al 85% a los 5 años, se atribuye a los avances terapéuticos y la detección precoz gracias al cribado mamográfico. Los factores de riesgo más relevantes son la menarquía precoz y la menopausia tardía, la densidad mamaria, no tener hijos y la obesidad posmenopáusica. Entre el 5% y el 10% de los casos son atribuibles a la herencia genética. Un factor protector es la lactancia materna, aunque realizada durante períodos largos (se ha observado una reducción del 2% de la incidencia cuando la lactancia es de 6 meses), junto con la protección que proporciona tener hijos, especialmente en edades jóvenes.

Cáncer de próstata

Es el cáncer más frecuente en los países más desarrollados con una fuerte asociación con la edad y el envejecimiento de la población. La edad media del diagnóstico se sitúa entre los 70 y los 72 años y la supervivencia es

elevada, del 85% a los 5 años. La introducción de la prueba de PSA ha modificado claramente la tendencia de este cáncer, permitiendo su diagnóstico en estadios precoces. La evidencia de la eficacia del cribado poblacional es todavía controvertida, aunque existen ensayos clínicos que parecen indicar el beneficio de la detección precoz. Sin embargo, el sobrediagnóstico de tumores indolentes puede ser muy relevante en este tumor.

Cáncer colorrectal

Este cáncer es el primero en frecuencia en España si consideramos varones y mujeres conjuntamente. Su incidencia ha crecido significativamente desde finales del siglo pasado. La supervivencia de este cáncer se acerca al 60%, siendo algo mejor la del cáncer de recto y la de las mujeres. Su incidencia se asocia al desarrollo económico y a los cambios de dieta, junto con el sobrepeso y la obesidad. De hecho, los factores de riesgo son el consumo de carne procesada, como embutidos, carne roja, el de alcohol y la obesidad. El ejercicio físico protege del cáncer de colon. Por otro lado, un 5% de todos los casos se asocian a herencia familiar. La detección precoz mediante sangre oculta en heces ha demostrado su eficacia entre los 50 y los 74 años.

Cáncer de estómago

La incidencia de este tumor es muy relevante en países de Asia, mientras que en Europa su impacto es menor y muestra una tendencia descendente significativa. La edad de diagnóstico suele estar en torno a los 70 años. La supervivencia es baja, en torno al 25% a los 5 años, por lo que los descensos de mortalidad se explican por descensos de incidencia. El principal factor de riesgo es la infección por *Helicobacter pylori*, que puede llegar a explicar el 90% de los casos. También el patrón dietético es relevante, pues el consumo de alimentos conservados en salazón y el bajo consumo de frutas, así como el consumo de alcohol y de tabaco, también ha sido asociado con la incidencia.

Cáncer de cuello uterino

Este cáncer es la cuarta causa de cáncer en el mundo en las mujeres tanto de incidencia como de mortalidad. La supervivencia de este cáncer en Europa se sitúa en el 65%. Su incidencia es mucho más elevada en los países en desarrollo. La infección por el virus del papiloma humano (HPV) es la causa necesaria, aunque no suficiente. Otros factores son el tabaquismo, la infección por HIV, el uso de contraceptivos orales y la paridad. Esta es una patología prevenible mediante la vacunación, que ha demostrado su eficacia. El cribado permite la detección precoz, así como puede prevenir la aparición del cáncer al diagnosticar lesiones preneoplásicas. Actualmente, se proponen el cribado mediante la detección del HPV en la citología y la vacunación como estrategia preventiva.

Cáncer de hígado

Es un tumor globalmente de alta incidencia y mortalidad, especialmente en países en desarrollo, mientras que su impacto se ve limitado en el marco europeo, siendo su supervivencia muy baja, del 15% en Europa. Se asocia a la infección de la hepatitis B o C, la contaminación de los alimentos con aflatoxina, consumo de alcohol, obesidad, tabaquismo y diabetes tipo 2. Parcialmente prevenible mediante la vacunación contra la hepatitis B.

Prevención

La prevención primaria del cáncer, orientada a reducir la incidencia de la enfermedad, podría conseguir una disminución del 40% de la incidencia, aplicada de forma efectiva y sistemática. Entre un 5% y un 10% de todos los cánceres son debidos a herencia familiar y, junto con la edad, son factores no prevenibles. Los factores de riesgo prevenibles han sido motivo de una revisión de la evidencia científica disponible por parte de la Agencia Internacional de Investigación del Cáncer, y se ha propuesto un listado de 12 recomendaciones que configuran el Código Europeo contra el Cáncer. Las recomendaciones son:

- No fume. No consuma ningún tipo de tabaco.
- Haga de su casa un hogar sin humo. Apoye las políticas antitabaco en su lugar de trabajo.
- Mantenga un peso saludable.
- Haga ejercicio a diario. Limite el tiempo que pasa sentado.
- Coma saludablemente:
    - Consuma gran cantidad de cereales integrales, legumbres, frutas y verduras.
    - Limite los alimentos hipercalóricos (ricos en azúcar o grasa) y evite las bebidas azucaradas.
    - Evite la carne procesada; limite el consumo de carne roja y de alimentos con mucha sal.
- Limite el consumo de alcohol, aunque lo mejor para la prevención del cáncer es evitar las bebidas alcohólicas.
- Evite una exposición excesiva al sol, sobre todo en niños. Utilice protección solar. No use cabinas de rayos UVA.
- En el trabajo, protéjase de las sustancias cancerígenas cumpliendo las instrucciones de la normativa de protección de la salud y seguridad laboral.
- Averigüe si está expuesto a la radiación procedente de altos niveles naturales de radón en su domicilio y tome medidas para reducirlos.
- Para las mujeres:

    - La lactancia materna reduce el riesgo de cáncer de la madre. Si puede, amamante a su bebé.
    - La terapia hormonal sustitutiva (THS) aumenta el riesgo de determinados tipos de cáncer. Limite el tratamiento con THS.
- Asegúrese de que sus hijos participan en programas de vacunación contra:
    - La hepatitis B (los recién nacidos).
    - El virus del papiloma humano (HPV) (las niñas).
- Participe en programas organizados de cribado del cáncer:
    - Colorrectal (varones y mujeres).
    - Mama (mujeres).
    - Cervicouterino (mujeres).

Estas recomendaciones también incluyen los programas de cribado poblacional considerados efectivos: cáncer colorrectal con detección de sangre oculta en heces bienal entre los 50 y los 74 años, el cribado de cáncer de cuello uterino con citología cada 3 años entre los 25 y los 30/35 años y la detección del HPV entre los 30/35 y los 65 años cada 5 años (en las mujeres vacunadas el cribado podría ser de menor intensidad), y el de cáncer de mama, mediante mamografía bienal entre los 50 y los 69 años. Está en discusión la evidencia disponible para el cáncer de próstata y el de pulmón, tanto la población diana como la frecuencia de la prueba de cribado.

Bibliografía especial

Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018. *CA Cancer J Clin*. 2018;68:394–424.

Ferlay J, Colombet M, Soerjomataran I, Dyba T, Randi G, Bettio M, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe. *Eur J Cancer*. 2018;103:356–387.

Schuz J, Espina C, Villain P, Herrero R, Leon ME, Minozzi S, et al. European code against cancer, 4th edition: 12 ways to reduce cancer. Cancer Epidemiol 2015;39S:S1-S157.

144

Tratamientos médicos en oncología

M. Muñoz Mateu

A. Prat Aparicio

N. Reguart Aransay

J. Maurel Santasusana

A. Arance Fernández

Tratamiento hormonal

M. Muñoz Mateu, A. Prat Aparicio

La identificación y caracterización de receptores hormonales esteroideos como factores de transcripción intracelulares dependientes de ligando ha permitido el desarrollo de tratamientos contra tumores hormonosensibles. Algunos de los más representativos en este sentido son los receptores de estrógenos (RE), los receptores de andrógenos (RA) y los receptores de progesterona (RP). El bloqueo o la interrupción de las vías de señalización de estos receptores se han mostrado útiles en el tratamiento de tumores hormonodependientes, sobre todo de los carcinomas de mama y de próstata.

Cáncer de mama

Los estrógenos promueven la proliferación celular en tejidos mamarios normales y malignos favoreciendo la transcripción de genes, entre ellos el gen del receptor de progesterona y genes involucrados en el ciclo celular y la apoptosis. El bloqueo de las vías de señalización del receptor de estrógeno es un tratamiento útil para pacientes con tumores que expresan receptores hormonales en el 1% o más de las células tumorales. Presentamos a continuación los diferentes tipos de tratamientos hormonales, también llamados endocrinos. El tratamiento dependerá sobre todo del estado menopáusico de la paciente.

Tratamiento ablativo

Castración quirúrgica o análogos de la hormona LHRH (aLHRH)

En las mujeres premenopáusicas, la supresión de la función ovárica puede ser definitiva mediante cirugía o radioterapia, o reversible gracias a la administración de aLHRH, que actúan inhibiendo el eje hipotálamo-hipófisis-ovario. Algunos de los aLHRH utilizados en la práctica clínica son la triptorelina y la goserelina.

Inhibidores de la aromatasa (IA)

Las pacientes posmenopáusicas sintetizan estrógenos en tejidos periféricos, gracias a la enzima citocromo P450 aromatasa, responsable de la transformación de andrógenos suprarrenales en estrógenos. Los inhibidores de la aromatasa bloquean la síntesis de estrógenos. Los actuales IA de tercera generación son altamente selectivos en su unión con la enzima aromatasa: anastrozol, letrozol y exemestano. Los efectos secundarios más frecuentes son las artralgias y las mialgias y pueden inducir osteoporosis.

Bloqueo del receptor de estrógeno

Moduladores del RE

El tamoxifeno es el modulador selectivo del RE (SERM) por excelencia, provocando un bloqueo parcial de la transcripción. Mientras es un antagonista estrogénico en la mama, es agonista en los huesos, sistema cardiovascular y sobre el metabolismo lipídico con efectos beneficiosos sobre estos tejidos. Su uso se asocia a un ligero aumento del riesgo de trombosis y de cáncer de endometrio. Es útil tanto en pacientes pre- como posmenopáusicas.

Down-reguladores del RE

Estos fármacos son antiestrógenos puros, es decir, sin actividad agonista, siendo el fulvestrant el más empleado en el tratamiento del cáncer de mama avanzado. El fulvestrant tras unirse al RE inhibe su dimerización, con la consiguiente degradación de este y la inhibición completa de la transcripción. Sólo indicado en pacientes posmenopáusicas.

Resistencia al tratamiento hormonal

La presencia de mutaciones en el RE puede conllevar una activación constitutiva de la vía de señalización del RE independiente de la unión al ligando. Estas mutaciones muy infrecuentes al inicio del tratamiento aumentan a medida que la paciente recibe tratamiento antiestrogénico y favorece la resistencia a los inhibidores de la aromatasa, siendo el tratamiento con fulvestrant una alternativa más eficaz.

Cáncer de próstata

El RA es un receptor nuclear que modula la transcripción de genes relacionados con esta vía, modulando así el crecimiento y la diferenciación de las células dependientes de andrógenos. Desde 1941 se conoce el beneficio terapéutico de la castración, al reducir los niveles de testosterona, por debajo de 50 ng/mL, inhibiendo la proliferación de las células hormonodependientes del cáncer de próstata. La gran mayoría de los pacientes responden a este tratamiento inicial de privación de andrógenos.

Opciones terapéuticas antiandrogénicas

Terapia de privación androgénica

La castración quirúrgica consigue un elevado índice de respuestas en estadios avanzados de la enfermedad. Su impacto psicológico y social negativo en los pacientes ha motivado que su uso haya sido desplazado por la castración química mediante los aLHRH. Los análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas (Gn-RH) son preferidos a los anteriores, ya que no provocan la estimulación temprana del crecimiento tumoral que provocan los aLHRH.

Inhibidores de la síntesis de andrógenos

Son fármacos capaces de inhibir la síntesis de andrógenos suprarrenales al bloquear el citocromo P450 a nivel intratumoral, hepático, y en otras localizaciones. La abiraterona es el fármaco más utilizado y actúa inhibiendo de manera irreversible P450, consiguiendo un bloqueo completo de la síntesis de andrógenos en el tumor, los testículos y la glándula suprarrenal.

Inhibidor del RA

La unión al RA de estos fármacos bloquea la vía de señalización del RA. Entre los antiandrógenos más antiguos destacan la flutamida y la bicalutamida, con un mecanismo de acción similar y con una mayor afinidad por el RA de este último. La enzalutamida es el último inhibidor de la señalización del RA incorporado al tratamiento del cáncer de próstata con

capacidad de unión al RA. Otro fármaco dentro de esta misma familia es la apalutamida, actualmente en investigación.

Bibliografía especial

Burstein HJ, Temin S, Anderson H, Buchholz TA, Davidson NE, Gelmon KE, et al. Adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline focused update. J Clin Oncol 2014;32:2255-69.

Higano CS. New treatment options for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. Cancer Treat Rev 2012;38:340-5.

Rugo HS, Rumble RB, MAcrae E, Barton DL, HK Connolly, MN Dickler. Endocrine therapy for hormone receptor-positive metastatic breast cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline. J Clin Oncol 2016;34:3069-105.

Tratamiento citotóxico

N. Reguart Aransay, J. Maurel Santasusana

El término *quimioterapia* se refiere al conjunto de fármacos antitumorales que tienen como función principal interferir en el ciclo celular inhibiendo el crecimiento tumoral.

Mecanismos de acción

La quimioterapia también se denomina *terapia citotóxica* porque induce la muerte celular a partir de la disrupción del ciclo celular mediante la alteración en la síntesis de ácidos nucleicos y de proteínas o en el proceso de mitosis celular.

La quimioterapia tiene grandes limitaciones: su escasa especificidad, es decir, afecta a todas las células del organismo, sobre todo si se encuentran en división activa, y la resistencia tumoral, que puede acontecer de forma primaria (resistencia intrínseca) o tras la exposición previa al fármaco (resistencia adquirida). Entre los mecanismos de resistencia al tratamiento con quimioterapia se encuentran el incremento del eflujo de las proteínas de membrana transportadoras (glucoproteína-P) mediado por el gen *MDR-1R (multidrug resistance protein 1)*, el aumento del metabolismo celular, el incremento de la capacidad de reparación del DNA y la inhibición de las vías de señalización de la apoptosis.

La quimioterapia se administra mayoritariamente de forma endovenosa, aunque también puede administrarse por vía oral. Su actividad está ligada a la «densidad de dosis», es decir, a la cantidad de fármaco administrado, y a la «intensidad de dosis» o intervalo entre la administración del fármaco. Para identificar la densidad de dosis óptima de un fármaco citotóxico, se realizan estudios de fase I, donde se evalúa la dosis máxima tolerada con la menor toxicidad limitante para conseguir el mayor número de tasas de respuestas o la mayor efectividad.

Tipos de quimioterapia

El tratamiento del cáncer es multidisciplinar, es decir, incluye la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia. La quimioterapia se clasifica en distintas modalidades en función de la intención del tratamiento con respecto a las otras modalidades terapéuticas y su forma de administración.

Según la intención del tratamiento

Quimioterapia neoadyuvante o de inducción

La quimioterapia neoadyuvante se administra antes del tratamiento local (cirugía y/o radioterapia). La quimioterapia neoadyuvante tiene como intención: 1) disminuir el tamaño tumoral para facilitar el posterior tratamiento radical con cirugía o radioterapia; 2) eliminar las posibles micrometástasis subclínicas, y 3) aumentar la supervivencia. Finalmente, la sensibilidad *in vivo* durante el tratamiento neoadyuvante puede dar información pronóstica y predictiva de la enfermedad.

Quimioterapia adyuvante

La quimioterapia adyuvante se administra después de un tratamiento local radical (cirugía y/o radioterapia). Su objetivo principal es eliminar las posibles micrometástasis subclínicas y disminuir el índice de recidivas a distancia, aumentando así la supervivencia. Su eficacia se evalúa mediante el análisis de la supervivencia libre de enfermedad o supervivencia global.

Quimioterapia para enfermedad avanzada

Este término se utiliza para todos los tratamientos sistémicos con quimioterapia cuando existe metástasis o se desestima el tratamiento radical con cirugía y/o radioterapia del tumor primario por estar muy avanzado, y la finalidad no es curativa. El objetivo es la paliación, mediante el control de la enfermedad, la disminución de los síntomas y el aumento de la cantidad y calidad de vida. Habitualmente, se basa en la administración de un solo agente citotóxico o una combinación de dos agentes (tabla 144-1).

Tabla 144-1

Principales fármacos citotóxicos según su mecanismo de acción

Mecanismo de acción	Fármacos
Alquilantes	Derivados de la mostaza nitrogenada: ciclofosfamida, ifosfamida, melfalán, clorambucilo, busulfán, aziridinas (tiotepa). Derivados de tiazinas: dacarbacina (DTIC), procarbacina, temozolomidaDerivados de antibióticos: mitomicina CDerivados de nitrosoureas: carmustina (BCNU), lomustina (CCNU), fotemustina, estreptozotocina. Derivados marinos: trabectidina Derivados del platino: cisplatino (CDDP), carboplatino (CBDCA), oxaliplatino
Antimetabolitos	Antifolatos: metotrexato, raltitrexed, pemetrexedAnálogos a pirimidinas: 5-fluorouracilo (5-FU), fluoropirimidinas (capecitabina, tegafur [UFT], S-1), arabinósido de citosina (ARA-C), gemcitabinaAnálogos a purinas: 6-mercaptopurina, tioguanina. Análogos a adenosina: fludarabina, pentostatina, cladribina
Inhibidores de las topoisomerasas	Antraciclinas: doxorubicina, daunorubicina. Análogos a antraciclinas: epirubicina, idarubicina, doxorubicinas liposomales, mitoxantronaEpipodofilotoxinas: etopósido (VP-16), tenipósido (VM-26)Derivados de la camptotecina: irinotecán (CPT-11), topotecán, actinomicina-D
Antimicrotúbulos	Alcaloides de la vinca: vincristina, vinblastina, vindesina, vinorelbinaTaxanos: docetaxel, paclitaxel, nab-paclitaxel, cabazitaxel

Según la forma de administración

Quimioterapia concomitante con radioterapia

También llamada *quimiorradioterapia*, se administra de forma concurrente con la radioterapia. Su objetivo es el de potenciar el efecto de la irradiación a la vez que el de disminuir el riesgo de recidiva local. El tratamiento combinado de quimioterapia y radioterapia también puede realizarse como

tratamiento de inducción previo al rescate quirúrgico (neoadyuvancia) o tras el tratamiento quirúrgico (adyuvancia).

Quimioterapia de mantenimiento

La quimioterapia de mantenimiento ha sido posible por la aparición de nuevos citotóxicos con un perfil de toxicidad más tolerable, que permite el tratamiento mantenido hasta la progresión de la enfermedad con una buena adherencia y tolerancia. Su objetivo es incrementar el tiempo hasta la progresión de la enfermedad en pacientes con tratamiento paliativo. Por lo general, son pautas de tratamiento de un solo fármaco.

Fármacos antineoplásicos (v. tabla 144-1)

Disruptores directos del DNA

Agentes alquilantes

Incorporan grupos alquilo que dan lugar a la formación de puentes intra- o intercatenarios responsables de la disfunción del DNA y de la muerte celular. Los agentes alquilantes alcanzan su mayor nivel de actividad durante la fase de reposo celular. Estos tipos de fármacos no son específicos del ciclo celular.

Antimetabolitos

Son análogos estructurales de metabolitos naturales, pero con uno o dos cambios en su estructura química, que interfieren en la síntesis de bases purínicas o pirimidínicas necesarias para la correcta síntesis celular de ácidos nucleicos. Los antimetabolitos son específicos de ciclo celular (fase S).

Inhibidores de la topoisomerasa

Los inhibidores de la topoisomerasa interfieren en la acción de las enzimas topoisomerasas (I y II), fundamentales en el proceso de replicación, transcripción y reparación del DNA. Como los agentes alquilantes, no son específicos del ciclo celular.

Agentes antimicrotúbulo

Son productos naturales y sintéticos que provocan la disrupción del microtúbulo que forma parte del huso mitótico necesario en el proceso de mitosis y división celular. Los agentes antimicrotúbulo detienen las células durante la mitosis celular (fase M).

Los alcaloides de la vinca son derivados naturales del arbusto *Vinca rosea*. Provocan la disrupción del microtúbulo mediante su unión a la tubulina, subunidad proteica del microtúbulo, por lo que la célula se detiene en la metafase por su acción preferente sobre el huso mitótico. Los alcaloides de la vinca son muy irritantes, por lo que requieren infusiones rápidas. En estos casos puede considerarse el uso de vinorelbina oral. También pueden provocar íleo paralítico y neurotoxicidad periférica.

Los taxanos derivan de la corteza del tejo e interfieren en el microtúbulo en sentido contrario a los derivados de la vinca, ya que los taxanos estabilizan los microtúbulos. Uno de los efectos secundarios más frecuentes de los agentes antimicrotúbulo es la neurotoxicidad periférica que es dosis dependiente. Otros efectos secundarios incluyen: neutropenia, alopecia, artralgias, mialgias, mucositis y diarreas.

Actualmente, el desarrollo de los fármacos citotóxicos se fundamenta en dos estrategias. Por un lado, incrementar la presencia del fármaco citotóxico mediante transportadores específicos en nanopartículas (p. ej., nab-paclitaxel, irinotecán liposomal). Por otro, incrementar la presencia del fármaco selectivamente mediante anticuerpos conjugados (p. ej., trastuzumab emtansina, trastuzumab deruxtecán).

Bibliografía especial

DeVita VT Jr, Chu E. Physicians' cancer chemotherapy drug manual 2011. Massachusetts: Jones & Bartlett; 2011.

Pérez-Herrero E, Fernández-Medarde A. Advanced targeted therapies in cancer: Drug nanocarriers, the future of chemotherapy. Eur J Pharm Biopharm 2015;93:52-79.

Shitara K, Iwata H, Takahashi S, Tamura K, Park H, Modi S, et al. Trastuzumab deruxtecan (DS-8201a) in patients with advanced HER2-positive gastric cancer: a dose-expansion, phase 1 study. Lancet Oncol 2019;20(6):827-36.

Wang-Gillam A, Li CP, Bodoky G, Dean A, Shan YS, Jameson G, et al.; NAPOLI-1 Study Group. Nanoliposomal irinotecan with fluorouracil and folinic acid in metastatic pancreatic cancer after previous gemcitabine-based therapy (NAPOLI-1): a global, randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet 2016;387(10018):545-57.

Tratamiento antidiana

A. Arance Fernández, A. Prat Aparicio

Grupos de terapias antidiana

Las principales características del cáncer son: proliferación celular autónoma, insensibilidad a señales antiproliferativas, evasión de apoptosis, inmortalidad replicativa, capacidad de invasión y metástasis, e inducción de angiogénesis. Cada una de estas características está regulada por moléculas específicas susceptibles de ser dianas terapéuticas, sobre todo, receptores de membrana y moléculas de transducción implicados en proliferación y angiogénesis (fig. 144-1 y tabla 144-2). Otros eventos favorecedores del crecimiento tumoral son: la reprogramación del metabolismo energético, la evasión de los mecanismos de vigilancia inmune, la inestabilidad genómica y la acción promotora del crecimiento del tumor por el estroma.

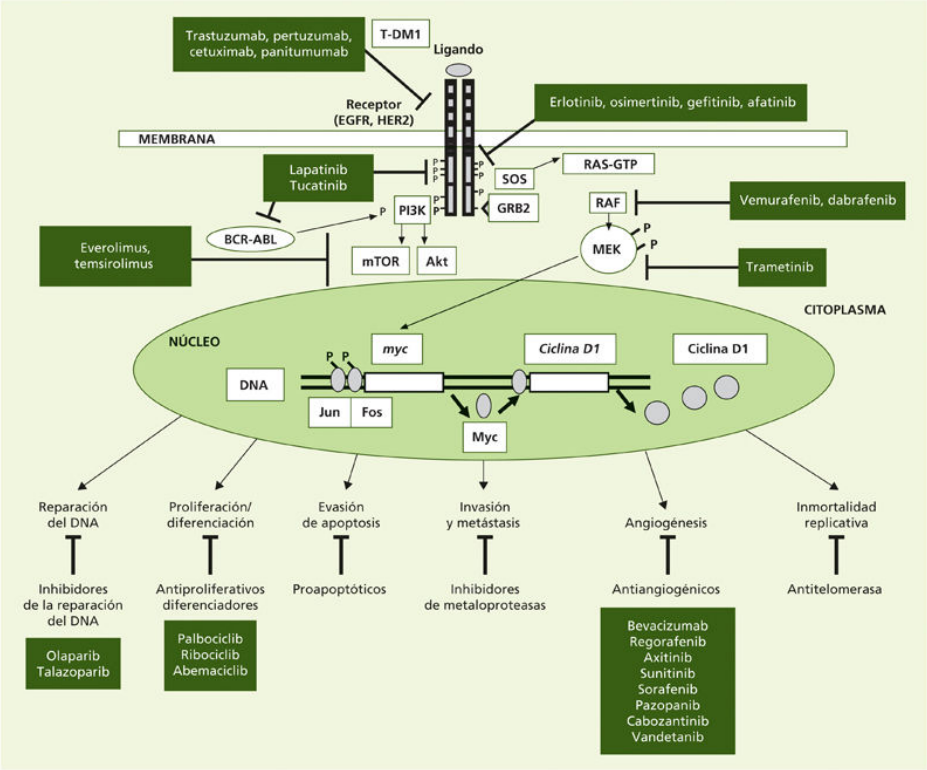


FIGURA 144-1 Mecanismo de acción de algunos fármacos antidiana. Los receptores de membrana (p. ej., EGFR o HER2), mediante su actividad tirosín-cinasa, desencadenan una cascada de transducción de señales que finalmente regulan la transcripción de DNA en el núcleo. El erlotinib, el gefitinib, el lapatinib, el imatinib (no mostrado en la figura) y otros *(rectángulos verdes)* son inhibidores de moléculas clave (erlotinib-EGFR; lapatinib-EGFR y HER2; imatinib-BCR-ABL y c-kit [no mostrados en la figura]), y están aprobados para el tratamiento de determinados tipos de cáncer. Existen también inhibidores de mTOR, un mediador intracelular del crecimiento celular, y muchas otras moléculas que inhiben las principales características del cáncer y sus vías de señalización: angiogénesis, invasión, proliferación, inmortalidad entre otras.

Tabla 144-2

Terapias dirigidas y anticuerpos monoclonales reguladores de tumor en el tratamiento de tumores sólidos

Fármaco	Mecanismo de acción	Diana molecular	Indicaciones en tumores sólidos[a]
Terapia molecular dirigida con biomarcador predictivo			
Gefitinib, erlotinib, afatinib, osimertinib, dacomitinib	ITC	EGFR	Cáncer de pulmón de célula no pequeña con mutación de EGFR, cáncer de páncreas (erlotinib)
Lapatinib	ITC	HER2 y EGFR	Cáncer de mama HER2-positivo
Imatinib	ITC	BCR-ABL, c-kit y PDGFR	GIST
Crizotinib, ceritinib, alectinib, brigatinib, lorlatinib	ITC	ALK	Cáncer de pulmón de célula no pequeña con traslocación de ALK
Vemurafenib Dabrafenib Encorafenib	Inhibidor de serina-treonina cinasa	B-Raf	Melanoma con mutación de B-Raf V600
Trametinib Cobimetinib Binimetinib	Inhibidor de serina-treonina cinasa	MEK	Melanoma con mutación de B-Raf V600
Olaparib Talazoparib	Inhibidor de PARP	PARP1/2	Cáncer de ovario, cáncer de mama con mutación germinal en BRCA
Terapia molecular dirigida sin biomarcador predictivo			
Sunitinib	ITC	VEGFR1-3, PDGFR, c-kit	Cáncer renal
Axitinib	ITC	VEGFR1-3, PDGFRα/β, c-kit, FLT-3, CSF-1R, RET	Cáncer renal
Sorafenib	ITC	VEGFR1 y 2, PDGFRβ, Raf	Cáncer renal, cáncer hepatocelular
Pazopanib	ITC	VEGFR1/3, PDGFR, kit	Cáncer renal
Nintedanib	ITC	VEGFR 1-3, PDGFR, FGFR 1-3	Cáncer de pulmón de célula no pequeña
Vandetanib	ITC	VEGFR2, EGFR, RET	Cáncer medular de tiroides
Cabozantinib	ITC	c-MET, VEGFR1-3, TIE-2, kit, RET, FL-3, TRKB, AXL	Cáncer renal
Regorafenib	ITC	VEGFR1-3, TIE2, c-kit, RET, BRAF, EGFR-1, PDFGR	Cáncer colorrectal, cáncer hepatocelular, GIST
Vismodegib	ITC	*Hedgehog*	Carcinoma basocelular
Everolimus	Inhibidor de	mTORC1	Cánceres renal, neuroendocrino, de

	mTOR		mama
Temsirolimus	Inhibidor de mTOR	mTORC1	Cáncer renal
Palbociclib, ribociclib, abemaciclib	Inhibidores de CDK 4/6	CDK 4/6	Cáncer de mama
Anticuerpos monoclonales reguladores de tumor con biomarcador predictivo			
Trastuzumab	AcMo	HER2	Cáncer de mama y cáncer gástrico HER2-positivos
Pertuzumab	AcMo	HER2	Cáncer de mama HER2-positivo
T-DM1	Conjugado fármaco-anticuerpo	HER2	Cáncer de mama HER2-positivo
Cetuximab	AcMo	EGFR	Cáncer colorrectal[b] y cáncer de cabeza y cuello
Panitumumab	AcMo	EGFR	Cáncer colorrectal[b]
Anticuerpos monoclonales reguladores de tumor sin biomarcador predictivo			
Bevacizumab	AcMo	VEGF	Cánceres de mama, ovario, cérvix, pulmón de célula no pequeña, colorrectal, renal
Ramucirumab	AcMo	VEGFR2	Cáncer gástrico
Otros			
Aflibercept	Proteína de fusión	VEGF-A-B, PlGF	Cáncer colorrectal

AcMo: anticuerpos monoclonales; GIST: sarcoma del tracto gastrointestinal; ITC: inhibidor de la tirosín-cinasa.

[a] Para más detalles, véanse los capítulos específicos sobre cada entidad.

[b] Sin mutaciones de *K-RAS* ni *N-RAS*.

El mecanismo oncogénico suele deberse a amplificación génica (p. ej., *HER2*), traslocación cromosómica (p. ej., *ALK*) o mutación puntual (p. ej., *B-Raf*) de protooncogenes. Los tratamientos antidiana se dirigen contra los productos de estos genes anómalos. Esta mayor selectividad de la terapia antidiana, en comparación con la quimioterapia, presenta *a priori* al menos dos ventajas: menos efectos secundarios y, en muchos casos, selección de tratamiento en función de biomarcadores predictivos de eficacia. Sin embargo, algunos pacientes tienen resistencia primaria y otros desarrollarán con el tiempo mecanismos de resistencia adquirida. La comprensión de estos mecanismos es clave para diseñar terapias de combinación y para tratar de manera más racional a los pacientes resistentes.

Las terapias antidiana se agrupan en: 1) terapia hormonal (revisado en el apartado Tratamientos citotóxicos); 2) terapia dirigida molecularmente, y 3) terapia biológica, que incluye los anticuerpos reguladores de tumor y los conjugados fármaco-anticuerpo. En la tabla 144-2 se listan estas terapias antidiana, la diana y las indicaciones aprobadas en tumores sólidos (v. capítulos sobre cada tumor para información más detallada).

Terapia dirigida molecularmente con biomarcador predictivo

Los biomarcadores predictivos son alteraciones moleculares del tumor que se usan para seleccionar a los pacientes a tratar. Casi siempre, el biomarcador es la propia diana. La terapia dirigida molecularmente suele ser administrada por vía oral, y los efectos secundarios vienen determinados por el papel de la diana en la homeostasis tisular y por efectos *off-target.*

El gefitinib, el erlotinib, el afatinib, el osimertinib y el dacomitinib inhiben la actividad tirosín-cinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) (v. fig. 144-1). El EGFR requiere la activación de su dominio intracelular tirosín-cinasa para desencadenar una cascada de transducción de señales que regula la transcripción génica y una serie de eventos potencialmente oncogénicos. Los efectos secundarios más frecuentes son erupciones cutáneas y diarrea. En estos tejidos se expresa EGFR, lo que explicaría estos efectos. Un 10%-15% de los cánceres de pulmón de célula no pequeña tienen mutaciones del *EGFR*, y las mutaciones predicen actividad. El erlotinib está aprobado también en cáncer de páncreas, pero aporta poco beneficio clínico.

El lapatinib es un inhibidor dual de la actividad tirosín-cinasa de los receptores EGFR y HER2. Puede causar erupciones cutáneas y diarrea, entre otros efectos. Está indicado en combinación con quimioterapia, hormonoterapia o con trastuzumab en cáncer de mama avanzado HER2-positivo.

El imatinib es un inhibidor oral de la actividad tirosín-cinasa de las proteínas BCR-ABL, c-kit y PDGFR (v. fig. 144-1). *BCR-ABL* es un oncogén intracelular que resulta de la traslocación (9:22), característica del cromosoma Filadelfia, que se detecta en un 95% de los pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC). El imatinib inhibe el crecimiento de las

células leucémicas *BCR-ABL*-positivas. El receptor c-kit *(stem cell factor)* es particularmente importante en los sarcomas del tracto gastrointestinal (GIST) y el imatinib está aprobado para este tipo de tumor.

El crizotinib, el ceritinib, el alectinib, el brigatinib y el lorlatinib están indicados en cáncer de pulmón de célula no pequeña con reordenamiento genético de *ALK-EML4.* Algunos de estos fármacos son útiles en el tratamiento del cáncer de pulmón con alteraciones en el gen *ROS1*. El vemurafenib, el dabrafenib y el encorafenib están aprobados en melanoma con mutación V600 de *BRAF.* Un efecto secundario característico es el aumento de riesgo de otros tumores cutáneos. Los inhibidores de MEK, trametinib, cobimetinib y binimetinib inhiben MEK y mejoran la eficacia de los inhibidores de BRAF en monoterapia. El tratamiento combinado con inhibidor de BRAF y MEK está indicado y aprobado en melanoma con mutación V600 de *BRAF*. El olaparib y el talazoparib son inhibidores de PARP1/2, enzimas implicadas en la reparación del DNA, y son activos en tumores con mutación germinal o somática del gen *BRCA1/2*, implicado en la reparación de DNA. La actividad de estos inhibidores en presencia de mutaciones de *BRCA1/2* se denomina *letalidad sintética.*

Terapia dirigida molecularmente sin biomarcador predictivo

Disponemos de terapias moleculares frente a vías oncogénicas para las que no disponemos de biomarcadores predictivos de eficacia. Las terapias antidiana sin marcador predictivo incluyen inhibidores multicinasa e inhibidores de mTOR.

Los inhibidores multicinasa inhiben múltiples proteínas implicadas en el crecimiento tumoral y la angiogénesis. El sunitinib inhibe la actividad tirosín-cinasa de VEGFR1-3 (receptor del factor de crecimiento endotelial vascular), PDGFRα/β, c-kit, FLT-3, CSF-1R y RET. Las reacciones adversas más frecuentes son hipertensión, fatiga, despigmentación de la piel, erupción cutánea y aumento de las transamasas. Está aprobado en cáncer renal. El axitinib inhibe a las mismas dianas y está aprobado también en cáncer renal. El sorafenib es otro inhibidor múltiple de la actividad tirosín-cinasa de VEGFR1 y 2, PDGFRβ y Raf cinasa, con actividad antitumoral y antiangiogénica. Está aprobado en cáncer renal y

hepatocelular. Las reacciones adversas más comunes atribuibles son erupción cutánea, diarrea, hipertensión y síndrome mano-pie. El pazopanib es un inhibidor múltiple de la actividad tirosín-cinasa de VEGFR1 y 3, PDGFR y kit, con actividad antitumoral y antiangiogénica. Está aprobado en cáncer renal. El nintedanib es un inhibidor multicinasa aprobado en cáncer de pulmón no microcítico. Los efectos secundarios más frecuentes son diarrea e hipertensión. El vandetanib es un inhibidor dual de EGFR y VEGFR. Los efectos adversos más frecuentes son erupción cutánea, diarrea, náuseas y vómitos. Está aprobado en cáncer medular de tiroides. El cabozantinib es otro fármaco aprobado en cáncer medular de tiroides que inhibe VEGFR y c-Met. El regorafenib es un inhibidor pan-VEGFR aprobado en cáncer de colon, hepatocelular y en GIST. El vismodegib está aprobado en carcinomas basocelulares avanzados y actúa a nivel de la vía *hedgehog.*

mTOR *(mammalian target of rapamycin)* es un mediador clave del crecimiento de las células tumorales y de las células endoteliales. Los inhibidores de mTOR ejercen efectos antitumorales por vía directa, pero también al reducir la angiogénesis. El everolimus es un inhibidor de mTOR aprobado en cáncer renal, carcinoma neuroendocrino de páncreas y, en combinación con hormonoterapia, en cáncer de mama con receptores hormonales positivos. Entre los efectos secundarios más típicos se incluyen mucositis y neumonitis no infecciosa. También puede causar cambios en el metabolismo de la glucosa y de los lípidos. El temsirolimus es otro inhibidor de mTOR, aprobado en cáncer renal. Finalmente, los inhibidores de las cinasas dependientes de ciclinas 4 y 6 (CDK4/6), como el palbociclib, el ribociclib y el abemaciclib, inhiben la proliferación celular y están aprobados para el cáncer de mama hormonosensible en combinación con tratamiento endocrino.

Anticuerpos monoclonales reguladores de tumor

Los anticuerpos monoclonales reguladores de tumor se producen mediante tecnología de hibridoma. Atacan a la célula tumoral de manera directa (bloqueo de vías de crecimiento tumoral mediante unión del anticuerpo a una diana molecular) y/o indirecta (induciendo una respuesta inmune del paciente contra la célula a la que se ha unido el anticuerpo). Se suelen

tolerar bien. El primer anticuerpo monoclonal frente a un defecto en un gen en el tratamiento del cáncer fue el trastuzumab, dirigido contra el receptor HER2. HER2 está sobreexpresado en un 15%-20% de los cánceres de mama, y el trastuzumab es eficaz, sobre todo combinado con quimioterapia en estos tumores. El trastuzumab es también eficaz combinado con quimioterapia en cáncer gástrico HER2-positivo. Otro anticuerpo anti-HER2, el pertuzumab, se une a una región de HER2 e impide la formación de dímeros de HER2 con otros receptores de la familia y aumenta de manera importante la actividad de trastuzumab cuando se combinan. La cardiotoxicidad es el principal efecto secundario de los anticuerpos anti-HER2.

El EGFR es la diana del cetuximab y el panitumumab, ambos aprobados en cáncer colorrectal avanzado, siempre y cuando no tenga mutaciones de genes de *K-Ras* y *N-Ras*, dado que causan resistencia primaria. El cetuximab está también aprobado en cánceres de cabeza y cuello. El principal efecto secundario de los anticuerpos anti-EGFR son erupciones cutáneas.

La angiogénesis puede bloquearse mediante un anticuerpo, el bevacizumab, que se une a VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular), lo que impide la unión del ligando a su receptor. El bevacizumab está aprobado, en combinación con quimioterapia, para cánceres avanzados de mama, colon, ovario, cérvix, pulmón de célula no pequeña y renal. Otro anticuerpo antiangiogénico es el ramucirumab, dirigido frente al receptor VEGFR2. Está aprobado en cáncer gástrico. El zib-aflibercept es otro antiangiogénico (proteína sintética de fusión) aprobado en cáncer de colon. Los principales efectos secundarios de las terapias antiangiogénicas son hipertensión y proteinuria.

Conjugados fármaco-anticuerpo

El trastuzumab-emtansina (T-DM1) es un conjugado de trastuzumab y un quimioterápico muy potente (DM1) que permite la liberación selectiva de DM1 en el interior de la célula tumoral HER2-positiva. Esto permite una importante acción antitumoral sin la toxicidad de la quimioterapia citotóxica tradicional. El T-DM1 está indicado en cáncer de mama HER2-

positivo. Los principales efectos secundarios son plaquetopenia y aumento de las transaminasas.

Bibliografía especial

Chae YK, Pan AP, Davis AA, Patel SP, Carneiro BA, Kurzrock R, et al. Path toward Precision Oncology: Review of Targeted Therapy Studies and Tools to Aid in Defining “Actionability” of a Molecular Lesion and Patient Management Support. Mol Cancer Ther 2017;16(12):2645-55.

Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. Cell 2011;144:646-74.

Senft D, Leiserson MD, Ruppin E, Ronai ZA. Precision Oncology: The Road Ahead. Trends Mol Med 2017;23(10):874-98.

Tratamiento inmunológico

A. Arance Fernández

La inmunoterapia del cáncer pretende activar o potenciar la activación del sistema inmunitario del huésped para atacar células tumorales mediante mecanismos fisiológicos evadidos durante la tumorogénesis. Se han aprobado numerosos agentes inmunológicos recientemente con prometedora actividad antitumoral en una gran variedad de tipos de cáncer.

Inmunoestimuladores inespecíficos

Existen productos naturales y sintéticos que desencadenan respuesta inmune y/o inflamatoria inespecífica que pueden afectar a las células cancerosas. El más conocido es el *bacilo de Calmette-Guérin*, el cual se utiliza aún hoy en día en el tratamiento intravesical y la profilaxis de carcinomas superficiales de vejiga.

Vacunas

Este tipo de terapia se considera inmunoterapia activa y su objetivo es activar linfocitos T específicos contra neoantígenos tumorales. Este antígeno puede ser específico del tumor o no específico.

Las estrategias más comunes son aquellas basadas en péptidos, en células presentadoras de antígenos (generalmente, células dendríticas), células tumorales y DNA/RNA tumoral.

Para potenciar la inmunogenicidad de las vacunas, con frecuencia se incorporan coadyuvantes (elementos no antigénicos que generan una respuesta inmunitaria inespecífica) como, por ejemplo, el factor de crecimiento GM-CSF.

En el año 2010 se aprobó en EE. UU. la primera y, por el momento, única vacuna para uso clínico en cáncer de próstata metastásico resistente a la castración. Esta vacuna, llamada *Sipuleucel-T*, es una vacuna autóloga preparada a partir de las células mononucleadas de sangre periférica del

paciente, que incluyen células presentadoras de antígenos. Estas células se cultivan *ex vivo* con una proteína de fusión que integra la fosfatasa ácida prostática y el GM-CSF, facilitando la maduración y presentación efectiva del antígeno tumoral por parte de las células dendríticas y luego se infunden de nuevo al paciente.

Citocinas

Las citocinas son proteínas solubles de bajo peso molecular sintetizadas por diferentes tipos de células del sistema inmunitario, habitualmente de forma transitoria, y que actúan regulando la actividad de otras células. La interleucina 2 (IL-2), el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α) y el interferón α tienen actividad en algunos tumores humanos. La IL-2 y el interferón α son citocinas implicadas esencialmente en la inmunidad celular y tienen efectos antitumorales demostrados en algunos pacientes con melanoma y cáncer renal diseminados. Su mecanismo de acción incluye la activación de linfocitos T y linfocitos NK. El índice de respuestas es bajo, entre el 10% y el 15%, pero la mitad de estas respuestas son duraderas y se mantienen durante años. Sin embargo, la elevada toxicidad asociada a las altas dosis requeridas ha dado lugar al progresivo abandono de estos tratamientos. El TNF-α es una citocina proinflamatoria y su uso está restringido a procedimientos locorregionales de infusión intraarterial de miembro afecto en melanoma o algunos tipos de sarcoma.

Anticuerpos inhibidores de las proteínas de control inmune

La expresión de proteínas reguladoras de control inmune, como CTLA-4 o PD-1/PD-L1, es un mecanismo de evasión del sistema inmunológico por parte de las células tumorales capaz de inducir tolerancia e inhibir o evitar una respuesta celular T antitumoral. El primer anticuerpo de este tipo aprobado fue el ipilimumab, un anticuerpo dirigido contra CTLA-4. CTLA-4 es un receptor inhibidor capaz de suprimir la activación del linfocito T en fases iniciales. En un estudio fase III, el ipilimumab demostró un aumento

de la supervivencia global en pacientes con melanoma metastásico en un número limitado de pacientes, pero con respuestas duraderas.

La activación del eje PD-1/PD-L1 da lugar al agotamiento de los linfocitos T activados específicos de tumor. Se han desarrollado diferentes anticuerpos monoclonales dirigidos contra PD-1 o PD-L1, que han demostrado ser eficaces en el tratamiento de numerosos tipos de cánceres, incluidos melanoma, cáncer de pulmón, cáncer urotelial y cáncer de células renales.

Actualmente, se están desarrollando innumerables estudios clínicos y preclínicos con agentes capaces de modular diferentes proteínas reguladoras de la respuesta inmune, como LAG-3 o TIM3.

Terapia celular adoptiva

El término *terapia celular adoptiva* (TCA) se refiere al conjunto de inmunoterapias basadas en la administración de células inmunes con capacidad antitumoral. Habitualmente, el procedimiento implica la selección y/o modificación genética, la expansión *in vitro*, la reinfusión en el paciente (en muchos casos, tras tratamiento linfodeplectivo del receptor) y la expansión *in vivo*, del producto celular inmune.

La TCA con TIL (del inglés, *tumor infiltrating lymphocytes*) consiste en la infusión de linfocitos T extraídos de tejido tumoral autólogo. El tiempo de preparación del producto celular y los efectos adversos de la IL-2 para la expansión *in vivo* son los principales inconvenientes de esta terapia que ha demostrado ser efectiva en pacientes con melanoma metastásico.

La especificidad de los linfocitos puede modificarse genéticamente antes de la reinfusión para que expresen un receptor de linfocitos T Ag-específico o introduciendo un receptor de antígeno quimérico (CAR), por ejemplo. El CAR consiste en una proteína transmembrana con cuatro regiones: dominio de reconocimiento antigénico (habitualmente, fragmentos de cadena simple de anticuerpos monoclonales humanizados), dominio bisagra o de unión, dominio transmembrana (que facilita la dimerización) y dominio citoplasmático de señalización. Dicha estructura permite el reconocimiento antigénico de una manera independiente del complejo mayor de histocompatibilidad, habitualmente alterado en las células tumorales. El principal problema de estas estrategias es la selección de un antígeno

específico de tumor que no sea reactivo contra tejido sano. En 2014, la primera terapia CAR fue aprobada en EE. UU. dirigida contra CD-19 en leucemia aguda linfoblástica refractaria. En la actualidad, un gran número de ensayos clínicos están evaluando el potencial terapéutico de la terapia CAR en tumores sólidos y hematológicos.

Virus oncolíticos

El potencial antineoplásico de los virus oncolíticos es dual: es capaz de producir muerte celular inmunogénica mediada por la replicación vírica selectiva en las células tumorales (con la subsiguiente liberación de antígenos tumorales) y, a su vez, los virus pueden generar una respuesta inmunitaria del huésped.

A finales de 2015, se aprobó la administración intradérmica del virus oncolítico talimogene laherparepvec (T-VEC), un virus herpes simplex tipo 1 y el gen codificante para GM-CSF, para el tratamiento del melanoma avanzado.

Bibliografía especial

Fesnak AD, June CH, Levine BL. Engineered T cells: the promise and challenges of cancer immunotherapy. Nat Rev Cancer 2016;16(9):566-81.

Ribas A, Wolchok JD. Cancer immunotherapy using checkpoint blockade. Science 2018;359(6382):1350-5.

Ensayos clínicos

J. Maurel Santasusana

Generalidades

Existen distintas estrategias válidas para evaluar la eficacia de los nuevos fármacos en oncología: los estudios de intervención y los estudios observacionales. Los estudios de intervención pueden ser de fase I, fase II o fase III. Los estudios de fase I evalúan la toxicidad. Los estudios de fase II y fase II aleatorizados están planteados para evaluar la eficacia de tratamientos experimentales antes de su desarrollo en estudios en fase III. Por último, los estudios de fase III son estudios que comparan el tratamiento estándar frente al nuevo tratamiento. Las diferencias entre los de fase II aleatorizados y los de fase III no sólo radican en el tamaño muestral (generalmente menos de 100 pacientes por brazo en los de fase II aleatorizados y más de 100 pacientes en los de fase III), sino especialmente en el error α que es más conservador en los de fase III (< 0,05 unilateral), mientras que en los de fase II aleatorizados puede ser del 0,1 o del 0,2. Esto es debido a que en los estudios de fase II aleatorizados interesa fundamentalmente no rechazar un tratamiento potencialmente activo, cuando realmente lo es. Dentro de los estudios aleatorizados de fase II o fase III estos pueden ser de superioridad o de no inferioridad. Generalmente los estudios de superioridad están diseñados para evaluar un aumento en tiempo libre de progresión (TLP) o supervivencia global (SG) frente al tratamiento estándar, sin un aumento significativo en la toxicidad y sin detrimento en la calidad de vida. Los estudios de no inferioridad están diseñados para evaluar si la nueva estrategia es no inferior en TLP o SG frente al tratamiento estándar con una menor toxicidad y/o mejoría en la calidad de vida.

Estudios observacionales prospectivos

Los estudios observacionales prospectivos permiten reflejar de forma óptima la eficacia del fármaco en condiciones habituales de uso. Los estudios prospectivos con un objetivo claro y con un tamaño muestral definido pueden generar una información clínica similar o superior a la de los ensayos aleatorizados. Un aspecto importante de los estudios observacionales es la ausencia de aleatorización, lo que les hace vulnerables a los sesgos de inclusión. Por ello, es importante ajustar las variables basales que potencialmente puedan influir en el objetivo primario mediante análisis específicos. Además, permiten recoger las variables pronósticas que cambian en el tiempo e interpretar el efecto de los tratamientos no sólo en el momento basal, sino durante la duración de los mismos. Para ello deben utilizarse técnicas complejas *(g-methods)* como *inverse probably weighting* y *parametric g-formula*.

Estudios aleatorizados de fase III

El mayor nivel de evidencia científica viene definido por múltiples estudios aleatorizados de fase III de alta calidad. Sin embargo, no se especifica cuántos son múltiples y cómo se evalúa la calidad de los estudios. Estos aspectos son importantes, ya que permitirían ponderar el beneficio clínico real especialmente cuando los resultados de un mismo fármaco en distintos estudios son contradictorios. Entre los aspectos para evaluar la calidad de los estudios que se podrían considerar están la correlación de *hazard ratio* (rHR) entre la HR de TLP y el de SG, los cambios realizados *a posteriori* en el beneficio clínico (δ), en el tamaño muestral o el objetivo primario, la validación en el análisis multivariante de las variables de estratificación, la adecuada evaluación de los pacientes censurados para TLP, el porcentaje de pacientes censurados para TLP y un brazo control adecuado.

Beneficio clínico

Este aspecto debería ser crucial para la aprobación de fármacos por las grandes agencias reguladoras (FDA y EMA) y, sin embargo, nunca ha estado claramente definido. Recientemente, ESMO y ASCO han creado unas escalas de beneficio clínico para nuevos fármacos. Entre los aspectos que se tienen en cuenta se encuentran la supervivencia global o la

supervivencia libre de enfermedad del brazo control, el beneficio medido en aumento en meses que proporciona el tratamiento experimental frente al estándar, pero también la toxicidad y la calidad de vida. La EMA favorecerá la aprobación de los fármacos en función de los criterios de las escalas de beneficio clínico de ESMO.

Bibliografía especial

Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J, Latino NJ, Pentheroudakis G, Douillard JY, et al. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. *Ann Oncol*. 2017;28:2340–2366.

Hernán MA, Robins JM. Per-Protocol Analyses of Pragmatic Trials. *N Engl J Med*. 2017;377:1391–1398.

Ocana A, Tannock IF. *When are "positive" clinical trials in oncology truly positive? J Natl Cancer Inst*. 2011;103:16–20.

Tan A, Porcher R, Crequit P, Ravaud P, Dechartres A. Differences in Treatment Effect Size Between Overall Survival and Progression-Free Survival in Immunotherapy Trials: A Meta-Epidemiologic Study of Trials With Results Posted at ClinicalTrials.gov. *J Clin Oncol*. 2017;35:1686–1694.

145

Diagnóstico y tratamiento de los principales tumores

M. Muñoz Mateu

B. Adamo

M. Vidal Losada

A. Prat Aparicio

J.J. Grau de Castro

N. Reguart Aransay

N. Viñolas Segarra

J. Maurel Santasusana

T. Saurí Nadal

B. Mellado González

A. Arance Fernández

L. Gaba García

Cáncer de mama

M. Muñoz Mateu, B. Adamo, M. Vidal Losada, A. Prat Aparicio

Concepto

El cáncer de mama (CM) es el tumor más frecuente en la mujer. Afecta a 1 de cada 9-11 mujeres según los países, y 1 de cada 100 tumores son diagnosticados en el varón. Se prevé un aumento en la incidencia y una reducción de la mortalidad gracias a los avances en diagnóstico precoz y en tratamiento.

Etiología

Son muchos los factores relacionados con una mayor incidencia de CM (v. cap. 143, Epidemiología y prevención del cáncer). Sólo un 10% de las pacientes sufren un cáncer hereditario siendo portadoras de mutaciones patogénicas en línea germinal principalmente en genes relacionados con la reparación del DNA, sobre todo *BRCA1 y BRCA2*, pero también *PALB2*, *PTEN o p53* entre otros. La penetrancia va a depender mucho del gen afecto. Las mutaciones en *BRCA1* se relacionan con CM triple-negativo o *basal-like* y cáncer de ovario, mientras que las mutaciones en *BRCA2* se asocian a CM en el varón, con una penetrancia de hasta el 85%.

Anatomía patológica y biología tumoral

Los tipos histológicos más frecuentes son el carcinoma ductal y el carcinoma lobulillar, y los menos agresivos, el carcinoma papilar, coloide o tubular. El carcinoma metaplásico, con componente estromal o sarcomatoso, presenta mayor agresividad. El carcinoma ductal *in situ* o intraductal, sin capacidad de infiltrar la membrana basal, se considera una enfermedad premaligna, mientras que el lobulillar *in situ* es únicamente un marcador de riesgo.

Son factores de mal pronóstico la alta proliferación (*Ki67*> 14%) o un grado histológico indiferenciado. La expresión de los receptores de

estrógeno (RE) y de progesterona (RP) y la presencia de sobreexpresión del receptor HER2 o la amplificación de su gen *HER2* determinarán el tratamiento a administrar y son factores predictivos de respuesta al mismo.

Subtipos intrínsecos

El CM es una enfermedad heterogénea desde un punto de vista clínico y biológico, y está causada por la progresiva acumulación de aberraciones genéticas y otras alteraciones moleculares que afectan a procesos fundamentales de la célula. En los últimos 15 años, estudios moleculares que han utilizado plataformas de expresión génica global han identificado cinco subtipos de CM, conocidos como los subtipos intrínsecos de CM: luminal A, luminal B, HER2-enriquecido, *basal-like* y *claudin-low* (fig. 145-1), que se distinguen según la diferente expresión de sus genes. Eso confiere diferencias notables a nivel clínico y de respuesta al tratamiento. Los tumores luminales A y B son en general tumores hormonosensibles, en mayor medida en los luminales A, que presentan una baja expresión de genes proliferativos y son de mejor pronóstico frente a los tumores luminales B, que presentan una elevada proliferación y menor hormonosensibilidad. Los tumores *basal-like* presentan una elevada expresión de genes proliferativos y una baja expresión de genes luminales, incluidos los RH.

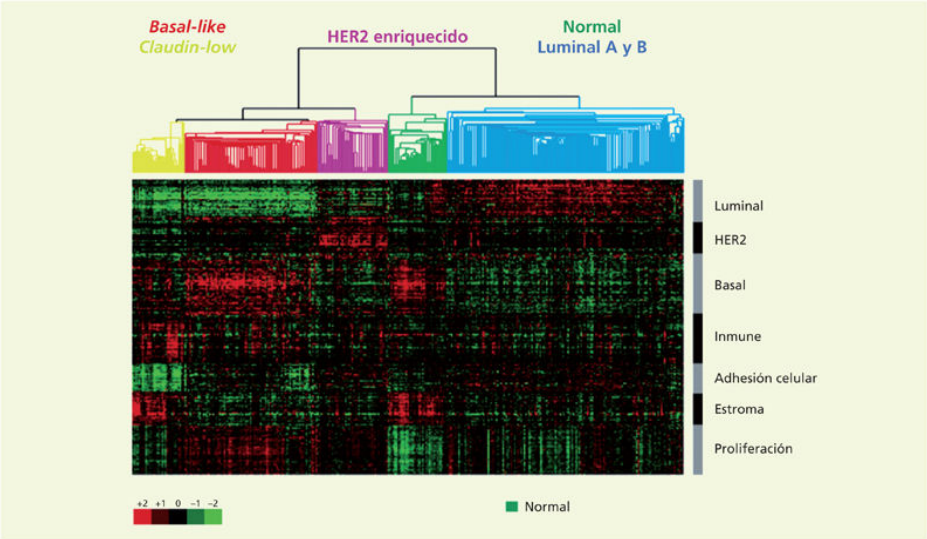


FIGURA 145-1 Identificación de los diferentes subtipos intrínsecos de cáncer de mama. (Figura adaptada de Prat A, Perou CM. Deconstructing the molecular portraits of breast cancer. Mol Pathol 2011;5:5-23)

Los tumores HER2-enriquecidos suelen amplificar *HER2* siendo esta su principal vía de señalización intracelular. El tratamiento anti-HER2 es altamente eficaz. Finalmente, el subtipo *claudin-low* es muy infrecuente y está caracterizado por la pérdida de moléculas de adhesión y la elevada expresión de genes relacionados con el estroma. Existe una estrecha relación entre los tumores *claudin-low* y el CM metaplásico.

Aunque las técnicas de expresión génica son el *gold standard* para identificar los subtipos intrínsecos y en la actualidad se están implementando paulatinamente en la práctica clínica diaria, se puede utilizar la expresión de RH, HER2 y la cuantificación de Ki67 para estimar el subtipo molecular. Así, los tumores con positividad elevada para los RH, negatividad para HER2 y baja expresión del Ki67 ≤ 14% diremos que son tumores luminal *A-like*, pero si presentan menor expresión de RH y Ki67 > 14% serán luminal *B-like*. A los tumores sin expresión de RH ni sobreexpresión de HER2 les llamaremos triple-negativos. Este subtipo es el que mejor correlaciona, hasta un 80%, con el subtipo molecular *basal-like*. Finalmente, a los tumores HER2+ con RH+ les llamaremos luminal B/HER2+ y simplemente tumores HER2+ a los que expresen el receptor o amplifiquen el gen y no presenten expresión de RH. Pese a esto, la correlación entre subtipos moleculares y patológicos es muy imperfecta,

siendo muy necesario disponer de la información molecular en la mayoría de las pacientes para indicar el tratamiento más correcto.

Cuadro clínico

En la actualidad, la mayoría de los tumores se detectan por mamografía estando la paciente asintomática o por palpación de la propia paciente o de su médico. Nuestro cribado mamográfico bianual se realiza a las mujeres de entre 50 y 69 años, y ha conseguido aumentar la supervivencia y reducir el tratamiento agresivo gracias a un efectivo diagnóstico precoz. Sin embargo, un cribado mamográfico personalizado quizás podría ser aún más eficaz. Otros síntomas sugestivos de CM serían el dolor mamario, la retracción cutánea o del pezón, la telorragía o la presencia de ganglios en la axila.

Exploraciones complementarias. Diagnóstico y diagnóstico diferencial

El diagnóstico radiológico se realizará mediante mamografía y ecografía axilar homolateral. El uso de la resonancia magnética mamaria (RMM) para todas las pacientes diagnosticadas de CM es controvertido. Sin embargo, se aconseja la realización de una RMM en todas las pacientes que van a recibir tratamiento neoadyuvante para valoración de respuesta. El estudio radiológico de extensión muestra metástasis asintomáticas en menos del 10% de las pacientes. Sólo se indicarán otras pruebas como una TC o gammagrafía ósea en pacientes con gran volumen tumoral en la mama o afectación ganglionar o cuando exista sospecha clínica. Las metástasis más frecuentes son óseas, pulmonares y hepáticas y se suelen detectar durante el seguimiento tras el tratamiento inicial. Los tumores HER2+ y triple-negativos son los que presentan una mayor afectación cerebral.

El diagnóstico patológico se realiza mediante una biopsia con aguja gruesa (BAG) del tumor mamario y punción con aguja fina (PAAF) o BAG del ganglio en caso de posible afectación. Los marcadores tumorales séricos, CEA y CA15.3, pueden ser útiles en determinadas pacientes, pero sobre todo como monitorización de la enfermedad metastásica, ya que no suelen elevarse en presencia de enfermedad locorregional.

El seguimiento de la paciente tras el tratamiento inicial se realizará con visitas periódicas y con mamografía anual. Se solicitarán otras pruebas radiológicas sólo en caso de sospecha clínica de recaída. Los médicos de atención primaria tienen un papel fundamental en la promoción de la salud en las supervivientes.

Pronóstico

La supervivencia global a los 5 años es superior al 80%, con diferencias importantes por estadios y según subtipos tumorales. El TNM recoge tamaño tumoral (T), afectación ganglionar (N) y presencia o no de metástasis (M), siendo el cTNM el clínico, el pTNM el posquirúrgico y el ypTNM si se administró tratamiento neoadyuvante. El estadio tumoral va a depender de los valores de estas categorías.

El pronóstico de la paciente varía según el estadio de la enfermedad y el subtipo intrínseco. Los pacientes con tumores luminales presentan tras 20 años de seguimiento recidivas en un 20% sin afectación ganglionar, el 30% con 1-3 ganglios positivos o el 50% con cuatro o más ganglios afectos. Las pacientes con tumores triple-negativos presentan índices de recidiva del 30% a los 5 años y las pacientes HER2+ menos del 20%. Estas recaídas suceden sobre todo entre 2 y 3 años tras el tratamiento inicial en las pacientes con tumores triple-negativos y HER2+, y entre 7 y 8 años de seguimiento en tumores luminales.

Tratamiento locorregional

Este tipo de intervención consiste en la extirpación del tumor con un margen de tejido mamario sano manteniendo intacto el resto de la mama. La mastectomía consiste en la extirpación de toda la mama. La biopsia selectiva del ganglio centinela permite identificar el primer ganglio de la cadena; si está afectado, es necesario realizar una linfadenectomía axilar. La radioterapia se realiza siempre en tratamiento conservador y si existe alto riesgo (tumores mayores de 5 cm o afectación ganglionar).

Tratamiento sistémico

En este apartado se revisa el tratamiento sistémico para las pacientes con cáncer de mama localizado y en estados avanzados. En el cuadro 145-1 se ofrece un resumen de los fármacos y esquemas más utilizados por su eficacia.

Cuadro 145-1 Tratamiento sistémico en cáncer de mama

Quimioterapia en estadios localizados

Adriamicina 50-60 mg/m^2 + ciclofosfamida 600 mg/m^2 (AC) → docetaxel 100 mg/m^2
Epirrubicina 90 mg/m^2 + ciclofosfamida 600 mg/m^2 → (EC) → docetaxel 100 mg/m^2
AC → paclitaxel semanal 80 mg/m^2
Docetaxel 75 mg/m^2 + adriamicina 50 mg/m^2 + ciclofosfamida 600 mg/m^2
Docetaxel 75 mg/m^2 + ciclofosfamida 600 mg/m^2
(Las pacientes HER2+ recibirán de modo concomitante con taxanos, trastuzumab, con o sin pertuzumab. Se aconseja no administrar concomitantemente con antraciclinas)

Hormonoterapia en estadios localizados

Premenopáusicas
- Tamoxifeno 20 mg/día × 5-10 años ± aLHRH (triptorelina o goserelina)
- Exemestano 25 mg/día × 5 años + aLHRH

Posmenopáusicas
- IA no esteroideos: anastrozol 1 mg/día o letrozol 2,5 mg/día × 5-7 años
- IA esteroideo: exemestano 25 mg/día × 5-7 años

(Recibirán tamoxifeno si se presenta intolerancia a IA)

Quimioterapia en estadios avanzados

Monoterapia

Docetaxel 75 mg/m^2 cada 21 días
Paclitaxel semanal 80 mg/m^2 continuo o 3s *on* y 1s *off*
Nab-Paclitaxel semanal 125 mg/m^2
Vinorelbina e.v. 30 mg/m^2 días 1 y 8 cada 21 días o vinorelbina oral 60-80 mg/m^2 días 1 y 8 cada 21 días
Capecitabina 1.250-1.000 mg/m^2/12 h × 14 días cada 21 días
Eribulina 1,23 mg/m^2 días 1 y 8 cada 21 días
Carboplatino AUC 2 días 1 y 8 cada 21 días en monoterapia o combinación con paclitaxel semanal

Combinaciones

La administración de esquemas como AC, EC, CMF (ciclofosfamida 600 mg/m^2 + metotrexato 40 mg/m^2 + 5-fluorouracilo 600 mg/m^2) cada 21 días o esquemas similares con ciclofosfamida oral también pueden ser beneficiosos
Paclitaxel 90 mg/m^2 días 1, 8, 15 cada 28 días + bevacizumab 10 mg/kg días 1 y 15

Hormonoterapia en estadios avanzados

Fulvestrant 500 mg (250 mg × 2 inyecciones) cada 4 semanas (con dosis extra día +15 tras primera administración)
(Tamoxifeno, anastrozole, letrozole, exemestano y aLHRH)

Hormonoterapia + fármacos dirigidos en estadios avanzados

Palbociclib 125 mg o ribociclib 600 mg 3 s c/4 s + HT
Abemaciclib 300 mg/12 h + HT
Everolimus 10 mg/día + exemestano 25 mg/día

Tratamiento biológico dirigido contra HER2

Taxanos + trastuzumab 6 mg/kg de peso cada 21 días (dosis de carga 8 mg/kg de peso) + pertuzumab 420 mg cada 21 días (dosis de carga: 840 mg). También existe formulación trastuzumab sc con dosis única de 600 mg cada 21 días

T-DM1 3,6 mg/kg de peso cada 21 días
Lapatinib 1.250 mg/día continuo + capecitabina 1.000 mg/m^2/12 h × 14 días cada 21 días

Tratamiento de pacientes en estadio inicial en cáncer de mama

El tratamiento sistémico en estadios iniciales va dirigido a reducir la probabilidad de recidiva y el riesgo de muerte asociado a la enfermedad y se establece según el subtipo tumoral y el estadio inicial. Podemos administrar tratamiento neoadyuvante, previo a la cirugía, o adyuvante, tras el tratamiento radical. Ambas opciones se consideran equivalentes, pero obtenemos información útil sobre la sensibilidad al tratamiento usando neoadyuvancia. Conseguir una desaparición completa del carcinoma infiltrante, una respuesta completa patológica (RCp), es un subrogado de mejor pronóstico.

Tumores luminales/HER2-negativos

Un 60%-70% de las pacientes expresan RH sin sobreexpresión de HER2. Las pacientes con tumores luminales *A-like*, de mejor pronóstico que los luminales *B-like*, con mayor hormonosensibilidad, mayor expresión de genes luminales y menor expresión de genes proliferativos, pueden ser tratadas sólo con hormonoterapia (HT) adyuvante. La quimioterapia sólo se administrará en pacientes con mayor volumen de enfermedad y con características de mal pronóstico. Está indicada en estas pacientes, donde se plantea si añadir o no quimioterapia, la realización de plataformas de expresión génica (Prosigna®, OncotypeDX®, Mammaprint® o Endopredict®), para distinguir a las pacientes de mayor riesgo que recibirán quimioterapia seguida de HT. Los esquemas adecuados para estas pacientes son tratamientos secuenciales de antraciclinas y taxanos. Los esquemas de quimioterapia «sin antraciclinas» con 4-6 ciclos con docetaxel y ciclofosfamida se administran sobre todo a pacientes de menor riesgo de posible recaída a distancia. Todas las pacientes con tumores hormonosensibles recibirán HT adyuvante.

La terapia hormonal a administrar dependerá del estado menopáusico (v. Tratamiento hormonal, en cap. 144). El tamoxifeno está indicado en

premenopáusicas y los inhibidores de la aromatasa (IA) en posmenopáusicas. Los aLHRH pueden ser útiles para conseguir valores de posmenopausia en pacientes jóvenes y administrar después IA, fármacos ligeramente más eficaces que el tamoxifeno. La duración de la HT adyuvante varía entre 5 y 10 años según el riesgo de la paciente.

Triple-negativos

Un 15% de las pacientes no sobreexpresan ni RH ni HER2. Las pacientes con tumores sin expresión de RH ni sobreexpresión ni amplificación de *HER2*, con tumores mayores de 5-10 mm, recibirán tratamiento con quimioterapia. Ningún otro tratamiento ha demostrado mejorar la supervivencia de estas pacientes en los estadios iniciales. Se ha demostrado que añadir carboplatino a antraciclinas y taxanos puede mejorar el beneficio obtenido. Es importante la administración de tratamiento neoadyuvante, ya que si no se consigue una RCp podemos valorar la opción del tratamiento adyuvante con capecitabina para mejorar la supervivencia.

HER2+

El 20% de las pacientes con cáncer de mama sobreexpresa el receptor HER2. Las pacientes HER2+ deben recibir tratamiento combinado neoadyuvante o adyuvante de quimioterapia y fármacos anti-HER2, sobre todo dos: AcMo trastuzumab y pertuzumab (v. también Tratamientos antidiana, en cap. 144). Estudios fase III han mostrado como trastuzumab en combinación con QT evita la mitad de las recaídas y mejora en un 30% la supervivencia global. Pertuzumab en combinación con trastuzumab y quimioterapia aumenta el número de RCp y reduce la recidiva en pacientes con tumores con receptores hormonales negativos y/o afectación ganglionar axilar. Pacientes con receptores hormonales positivos son candidatas también a tratamiento con HT adyuvante en combinación con fármacos anti-HER2.

Pacientes con enfermedad metastásica

El tratamiento se indica según la biología del tumor, la extensión y localización de las metástasis y el momento evolutivo de la enfermedad. Usaremos diferentes esquemas y tratamientos de forma secuencial,

empezando con los más activos. Un esquema de tratamiento en la paciente metastásica se mantiene hasta la progresión de enfermedad o cuando existe una toxicidad inaceptable. A menudo se realizan entre 3-6 o más líneas sucesivas de tratamiento que varían en función del subtipo molecular del tumor, yendo desde HT hasta quimioterapia, pasando por diferentes tratamientos biológicos. En cuanto a los diferentes esquemas de quimioterapia, se prefiere el tratamiento en monoterapia, excepto en situaciones de alta agresividad o crisis visceral en que se suelen utilizar combinaciones de diferentes fármacos.

Tumores luminales/HER2-negativos

En el momento actual, el tratamiento indicado en primera línea en estas pacientes es la combinación de HT y un inhibidor de las quinasas dependientes de ciclinas 4/6 (iCDK4/6). Actualmente se dispone de tres fármacos iCDK4/6 (palbociclib, ribociclib y abemaciclib) que han doblado el tiempo libre a la progresión (1 año frente a 2 años) frente a la administración de HT como único fármaco. Hace poco, la combinación de iCDK + HT, ha demostrado ser capaz de aumentar también la supervivencia global en pacientes premenopáusicas frente a sólo HT. El uso de aLHRH o castración quirúrgica para la supresión de la función ovárica (SFO) permite a las pacientes premenopáusicas beneficiarse de los mismos fármacos útiles en las pacientes posmenopáusicas. Los iCDK, con un perfil de toxicidad favorable, neutropenias afebriles sin repercusión clínica como toxicidad principal, han supuesto un avance importante para el tratamiento de las pacientes metastásicas con tumores luminales.

Los iCDK 4/6 también han demostrado beneficio en supervivencia libre de progresión en aquellas pacientes que se hallan en segunda línea de tratamiento tras progresión a una primera línea con hormonoterapia en monoterapia.

Aún disponemos de pocos datos sobre la progresión de la enfermedad tras tratamientos con iCDK 4/6. Recientemente se ha publicado un estudio que demostró que las pacientes que presentaban una mutación en la vía de PI3K y que habían progresado a un IA se beneficiaban de la combinación de fulvestrant y taselisib (inhibidor de la vía de PI3K α-específico). Estudios previos habían demostrado que la combinación de everolimus, un

inhibidor de mTOR, y exemestano retrasa la progresión de enfermedad, por lo que podría ser útil también en este contexto.

Tras la progresión a las primeras líneas de tratamiento hormonal e iCDK4/6 las pacientes con tumores luminales recibirán diferentes líneas de tratamiento con hormonoterapia, quimioterapia y fármacos biológicos, siempre postergando los tratamientos más tóxicos y menos eficaces.

En pacientes luminales con enfermedad metastásica agresiva se debe administrar tratamiento con quimioterapia independientemente de la línea en que nos encontremos e iniciar hormonoterapia cuando exista una remisión importante de la enfermedad y se desee un tratamiento menos tóxico. Esto es especialmente cierto en aquellas pacientes con crisis visceral, en las que la enfermedad metastásica provoca la insuficiencia de un órgano vital. La quimioterapia ofrece una respuesta más rápida en estas situaciones y es de elección.

Triple-negativos

El tratamiento sistémico indicado en estas pacientes es la quimioterapia. Aunque se prefiere la administración en general de monoterapia frente a la poliquimioterapia (asociación de dos o más fármacos), la presencia de enfermedad metastásica que comprometa la vida puede llevarnos a indicar tratamientos con poliquimioterapia, ya que consigue mayores respuestas y un control más rápido de la enfermedad.

La inmunoterapia es también un tratamiento eficaz en estas pacientes. Un estudio de fase III ha demostrado recientemente que la adición de atezolizumab (v. Tratamientos inmunológicos, en cap. 144) a la quimioterapia con taxanos, concretamente nab-paclitaxel, mejora la supervivencia libre de progresión en pacientes triple-negativas con tumores que expresan PDL1 en más del 1% de la celularidad del estroma con un perfil de efectos secundarios tolerable.

También en pacientes cuyos tumores presentan alteraciones en la vía PI3K/AKT/mTOR, la adición de ipatasertib (inhibidor de AKT) a quimioterapia estándar (paclitaxel) en primera línea demuestra beneficio en supervivencia libre de progresión.

Los antiangiogénicos, en concreto el bevacizumab, un anticuerpo anti-VEGF, han demostrado ser capaces de retrasar la progresión de la

enfermedad cuando se combinan con quimioterapia estándar, sin impacto en la supervivencia global.

En las pacientes con tumores triple-negativos y mutaciones de *BRCA1* en línea germinal, la administración de sales de platino puede aportar eficacia. También dos ensayos clínicos han demostrado cómo los inhibidores de PARP, fármacos que inciden en los sistemas de reparación celular, son eficaces en aquellas pacientes con mutaciones germinales en *BRCA1* o *BRCA2*.

Tumores HER2+

En primera línea, una combinación de quimioterapia (taxanos) y dos AcMo anti-HER2, trastuzumab y pertuzumab (v. Tratamientos antidiana, en cap. 144), ha demostrado ser capaz de conseguir incrementar la supervivencia global de las pacientes hasta 56 meses. En líneas posteriores, el T-DM1 (v. Tratamientos antidiana, en cap. 144) ha demostrado ser superior al tratamiento con lapatinib más capecitabina, siendo en la actualidad el tratamiento de elección tras progresión a primera línea con trastuzumab + pertuzumab. En este momento se hallan en desarrollo múltiples fármacos consistentes en conjugados de fármaco y anticuerpo, así como nuevas moléculas que bloquean la vía HER2.

Otras situaciones en pacientes con metástasis

Bisfosfonatos y denosumab (anti-RANK-L) en metástasis óseas. En pacientes con metástasis óseas, los dos fármacos han demostrado reducir y retrasar la aparición de eventos óseos: dolor, necesidad de radioterapia, fracturas e hipercalcemias.

Intervención quirúrgica. Se plantea su realización en pacientes con lesiones metastásicas únicas o incluso la resección del tumor primario. Debe individualizarse su indicación.

La *radioterapia* paliativa tiene un papel en comprensión medular, metástasis cerebrales y óseas. Recientemente se ha demostrado el papel de la radioterapia estereotáctica corporal en situaciones de enfermedad.

Situaciones terapéuticas especiales: cáncer de mama durante el embarazo

Se diagnostica 1 caso de cáncer de mama en cada 1.000 embarazos (hace unos años era 1 caso cada 10.000 gestaciones). A menudo se diagnostican en estadios más avanzados. El tratamiento quirúrgico se puede realizar sin problemas. La quimioterapia, aunque está contraindicada en el primer trimestre, sí puede administrarse en el segundo y tercero. No se debe administrar trastuzumab ni hormonoterapia por el riesgo fetal. La radioterapia se debe aplazar hasta el final del embarazo. El pronóstico es semejante al del CM en mujeres no gestantes.

Bibliografía especial

Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2019;30:1194-220.

Pernas S, Tolaney SM, Winer EP, Goel S. CDK4/6 inhibition in breast cancer: current practice and future directions. Ther Adv Med Oncol 2018;10:1758835918786451.

Prat A, Perou CM. Deconstructing the molecular portraits of breast cancer. Mol Pathol 2011;5:5-23.

Prat A, Pineda E, Adamo B, Galván P, Fernández A, Gaba L, et al. Clinical implications of the intrinsic molecular subtypes of breast cancer. Breast 2015;Suppl 2:S26-35.

Waks AG, Winer EP. Breast Cancer Treatment: A Review. JAMA 2019; 321(3):288-300.

Cáncer de cabeza y cuello

J. J. Grau de Castro

En este apartado se incluyen los tumores de cabeza y cuello (TCC), o mejor de las mucosas de boca, faringe, laringe, fosas nasales y senos paranasales que, desde el punto de vista oncológico, se pueden dividir en seis regiones (fig. 145-2): rinosinusales, nasofaringe, cavidad oral (dos tercios anteriores de boca y lengua), orofaringe, hipofaringe y laringe (glotis y supraglotis). También se abordan los tumores de glándulas salivales. La incidencia de los TCC varía del 5% al 50% de las neoplasias, según condicionamientos geográficos y socioeconómicos. Los factores etiológicos fundamentales son el tabaco, el alcohol y virus como el del papiloma humano en tumores de orofaringe o el de Epstein-Barr en tumores de nasofaringe. El 95% son carcinomas de células escamosas.

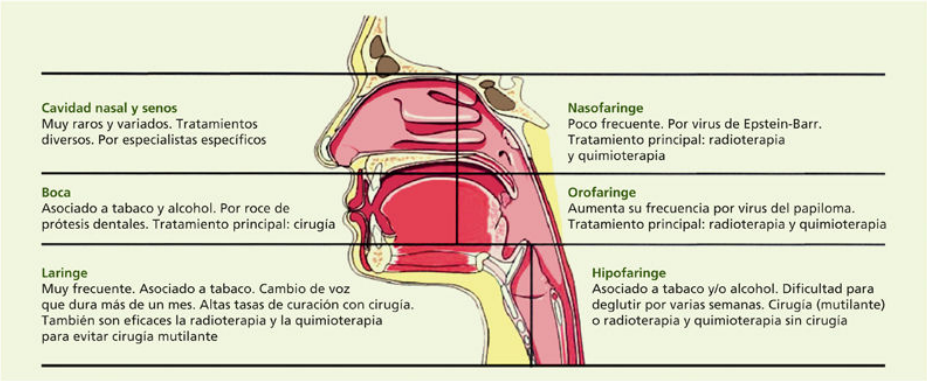


FIGURA 145-2 Las seis regiones del cáncer de cabeza y cuello desde el punto de vista oncológico. De delante atrás y de arriba abajo: rinosinusales, nasofaringe, boca, orofaringe, laringe e hipofaringe.

En los últimos años, el diagnóstico de extensión y el tratamiento de los TCC ha evolucionado (AJCC, 8.ª edición, 2018), al tiempo que mejoran las investigaciones con citostáticos y citotóxicos asociados a radioterapia concomitante para tumores inoperables o para preservar órganos. El tratamiento conservador de la voz en tumores extensos mejora con

quimioterapia de inducción, seguida de radioterapia más cisplatino o cetuximab, o con microcirugía con bisturí de láser.

Diagnóstico de extensión

El nuevo TNM clínico utiliza la mejor estimación posible de la TC o la RM, la PET-TC, la ecografía y la endoscopia con luz polarizada de banda estrecha para ver vasos aberrantes submucosos. En orofaringe, es obligatorio determinar la p16 por IHQ u otras técnicas del virus del papiloma para realizar el TNM. En la categoría T se emplean diferentes criterios para la clasificación de los TCC: a) en labio y cavidad oral, orofaringe e hipofaringe, el tamaño del tumor e invasión; b) en nasofaringe y rinofaringe, el número de regiones anatómicas afectadas, y c) en laringe, la división en tres regiones, con atención a la afección de las cuerdas vocales y a su movilidad. La N suele ser N1 ganglio unilateral de menos de 3 cm, N2 de más de 3 cm o contralateral o bilateral y N3 mayor de 6 cm o cuando hay extensión extranodal (EEN) en la TC, excepto en orofaringe p16+ en que no se tiene en cuenta la EEN.

Estrategia terapéutica

La indicación de cirugía, radioterapia y quimioterapia (incluyendo bioterapia) depende de la estructura anatómica afecta y de la invasión local. La cirugía es, en general, el tratamiento de elección. Sin embargo, un 40% de los tumores no metastásicos se consideran inoperables por ser irresecables, al invadir las vértebras, el esófago o las partes blandas, o por su mal pronóstico con cirugía; en ellos la radioterapia y quimioterapia (o cetuximab) concomitante ofrece menos mutilación y mayores tasas de curación. La radioterapia externa asociada a cisplatino o a cetuximab en tumores faringolaríngeos puede preservar la voz con tasas de curación similares a la cirugía.

Tratamiento local según su localización

Tumores rinosinusales

Para su tratamiento se combinan extirpación y radioterapia, según la resecabilidad de cada caso.

Nasofaringe

Se aplica radioterapia que incluya ambas regiones cervicales, además de la nasofaringe. La radioquimioterapia concomitante con cisplatino incrementa la tasa de curaciones. La quimioterapia de inducción con docetaxel y cisplatino mejora las tasas de curación en estadios T_3 y T_4.

Cavidad oral

- Labio. Los tumores de pequeño tamaño (T_1, T_2) pueden curarse tanto con extirpación como con radioterapia. Lo mismo sucede en los localmente avanzados (T_3, T_4), aunque en estos suele completarse con la disección ganglionar cervical.
- Mucosa bucal. Las lesiones de pequeño tamaño curan tanto con extirpación como con radioterapia. A partir del T_2 está indicada la intervención quirúrgica con reconstrucción.
- Suelo de la boca. Se prefiere cirugía para T_1 y cirugía más disección ganglionar para T_{2-4} con detección de ganglio centinela en caso de N0.
- Lengua. En general, se indica hemiglosectomía o glosectomía parcial, según el tamaño tumoral.
- Paladar duro. Se requiere casi siempre la exéresis ósea.

Orofaringe

El tratamiento de elección es la radioquimioterapia concomitante, con o sin quimioterapia de inducción y con o sin intervención quirúrgica sobre cadenas ganglionares. Los tumores primarios sólo se tratan con cirugía o radioterapia sola si son T_1-T_2.

Hipofaringe

Seno piriforme. En los estadios T_{1-3} está indicada radioterapia con quimioterapia concomitante (cisplatino) o con cetuximab con intención de curar y preservar la laringe; en T_{3-4} se realizará extirpación (laringectomía y disección ganglionar radical) seguida de radioquimioterapia adyuvante, o radioquimioterapia con cisplatino o cetuximab con o sin quimioterapia de inducción seguida de rescate quirúrgico si no hay respuesta completa.

Laringe

Supraglotis. Se indica cirugía en todas las categorías de T (laringectomía parcial o total, con o sin disección ganglionar radical, unilateral o bilateral). La intervención quirúrgica con láser puede ser una opción en T_{1-3}.

La quimioterapia de inducción con docetaxel, cisplatino y 5-fluorouracilo, seguida de radioquimioterapia concomitante con cisplatino o con cetuximab, consigue preservar la laringe y tasas de curación similares a las de la cirugía.

Glotis. Los T_{1-2} curan por medio de radioterapia externa; la exéresis de la cuerda vocal con microcirugía transoral con láser para preservar la voz resulta igualmente eficaz. Los T_3 se pueden someter a laringectomía parcial o total o radioquimioterapia concomitante para preservar la laringe, y los T_4, a laringectomía total y faringectomía parcial o total. Esta región no drena a ganglios linfáticos, por lo que en los T_1 y T_2 no se practica disección ganglionar profiláctica. Sin embargo, en tumores más avanzados existe el riesgo de invasión ganglionar por otras vías y puede estar indicada la adenectomía terapéutica y la profiláctica.

Subglotis. Están indicadas la laringectomía total y la disección ganglionar o intervención quirúrgica con láser, según los casos. La radioquimioterapia concomitante para preservar la laringe puede ser otra opción.

Glándulas salivales

La histopatología suele ser de carcinoma mucoepidermoide, adenoide quístico o mixto. El tratamiento es la resección quirúrgica. La radioterapia está indicada cuando no puede realizarse la extirpación o después de esta en caso de resección incompleta. El pronóstico suele ser bueno, aunque depende del tipo histológico, el estadio y las posibilidades terapéuticas.

Quimioterapia y nuevos fármacos

Puede indicarse en situaciones clínicas distintas: neoadyuvante, adyuvante o tratamiento para enfermedad avanzada.

La *quimioterapia neoadyuvante* o *de inducción* consiste en administrar tres ciclos de poliquimioterapia antes de la radioterapia en pacientes previamente no tratados. Se usa cisplatino en dosis de 75 mg/m^2, con 5-fluorouracilo 750 mg/día en perfusión continua de 24 h durante 4 o 5 días y docetaxel 75 mg/m^2. A continuación, se administra tratamiento local con radioquimioterapia concomitante con cisplatino o cetuximab. Así se aumenta la tasa de resecabilidad, de cirugía conservadora y de supervivencia.

La *quimioterapia adyuvante* consiste en cisplatino concomitante con radioterapia adyuvante durante tres ciclos en los días 1, 22 y 43 de la radioterapia.

El *tratamiento para enfermedad avanzada* con quimioterapia en pacientes con metástasis o con recidiva local no tratable con tratamiento local ha cobrado gran interés, ya que reduce los síntomas, especialmente el dolor, y mejora la calidad de vida y la supervivencia. La asociación de cisplatino (o carboplatino) con 5-FU y cetuximab mejora las respuestas y la calidad de vida, con aumento de la supervivencia cuya mediana ronda los 11 meses.

En los últimos años la inmunoterapia ha revolucionado el tratamiento ulterior en pacientes resistentes a platinos. El nivolumab está indicado cuando aparece resistencia a platinos tras quimioterapia paliativa o tras recidiva precoz antes de 6 meses de radioquimioterapia curativa. El pembrolizumab tiene similar indicación, pero cuando la expresión del biomarcador PD-L1 por IHQ es superior al 50% en células neoplásicas de la biopsia (*total positive score* o TPS). El pembrolizumab también está indicado en primera línea paliativa en monoterapia o asociado a cisplatino-5-fluorouracilo si el CPS *(combined positive score)* que analiza PD-L1 también en células inmunes del tumor es ≥ 20 y el CPS es ≥ 1 en sustitución de quimioterapia de tipo EXTREME.

Bibliografía especial

Ferris RL, Blumenschein G, Fayette J, Guigay J, Colevas AD, Licitra L, et al. Nivolumab for recurrent squamous-cell carcinoma of the head and neck. N Engl J Med 2016;375:1856-67.

Rischin D, Harrington KJ, Greil R, Soulieres D, Tahara M, de Castro G, et al. Protocol-specified final analysis of the phase 3 KEYNOTE-048 trial of pembrolizumab (pembro) as first-line therapy for recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma (R/M HNSCC). J Clin Oncol 2019;37(Suppl):6000.

Zhang Y, Chen L, Hu GQ, Zhang N, Zhu XD, Yang KY, et al: Gemcitabine and Cisplatin Induction Chemotherapy in Nasopharyngeal Carcinoma. N Engl J Med 2019;381(12):1124-35.

Cáncer de pulmón

N. Reguart Aransay, N. Viñolas Segarra

Introducción

El cáncer de pulmón es el tumor más frecuente a nivel mundial y representa la primera causa de muerte por cáncer, de forma global y en varones, y la segunda en mujeres según el informe GLOBOCAN 2018 (v. cap. 143, Epidemiología y prevención del cáncer).

El abordaje terapéutico del cáncer de pulmón está asociado al estadio tumoral (TNM), así como al subtipo histológico, carcinoma pulmonar de célula pequeña y carcinoma pulmonar de célula no pequeña, y a su caracterización molecular.

Tratamiento del cáncer de pulmón de célula no pequeña

Estadios I y II

Aproximadamente son el 25%-30% de los pacientes con cáncer de pulmón de célula no pequeña (CPCNP). El tratamiento estándar es la cirugía mediante lobectomía, aunque en ocasiones es necesaria la realización de una neumonectomía. En relación con la linfadenectomía sigue existiendo controversia acerca del beneficio de la disección ganglionar sistemática (v. Tratamiento quirúrgico, en cap. 86). La Asociación Internacional para el Estudio del Cáncer de Pulmón (IASLC, por sus siglas en inglés) recomienda explorar un mínimo de seis estaciones ganglionares, tres de ellas mediastínicas, incluyendo la estación subcarinal (nivel 7).

El 50% de los pacientes intervenidos presentan recidiva de la enfermedad a nivel sistémico (2/3) y local (1/3). En este sentido, diversos estudios aleatorizados han demostrado el beneficio en supervivencia global de la quimioterapia adyuvante basada en platino, con un beneficio absoluto del 5%-15% a los 5 años en pacientes en estadios II y IIIA. No existen estudios

que apoyen el tratamiento con terapias dirigidas en el tratamiento adyuvante.

La radioterapia (RT) adyuvante mediastínica no ha demostrado beneficio en estadios iniciales de la enfermedad. No obstante, en los pacientes con CPCNP en estadio I no candidatos a cirugía, la radioterapia estereotáctica radical ha demostrado beneficio similar al de la cirugía en términos de supervivencia.

Estadio III

El estadio III (15% del estadio IIIA, 15% del estadio IIIB) se define como la enfermedad locorregional por extensión del tumor primario (T3 o T4), afectación mediastínica ipsilateral (N2) o contralateral (N3). Comprende un grupo muy heterogéneo de pacientes subsidiarios de tratamiento multimodal.

Estadio IIIA

- Estadio IIIA posquirúrgico (pN2): comprende los tumores en los que se evidencia afectación patológica mediastínica nodal tras la resección quirúrgica. También en estos pacientes existe beneficio del tratamiento con quimioterapia (QT) adyuvante (cisplatino-vinorelbina). La radioterapia mediastínica postoperatoria (PORT) también es de elección, ya que disminuye el número de recidivas locales, pero por demostrar si aumenta la supervivencia.
- Estadio IIIA (N2) prequirúrgico potencialmente resecable: comprende tumores con un único nivel ganglionar N2 afecto y de pequeño tamaño (no *bulky*). Varios metaanálisis confirman el beneficio absoluto de la QT de inducción basada en platino previa cirugía en términos de supervivencia global, similar al beneficio obtenido en el tratamiento adyuvante (5% a los 5 años; HR: 0,84). La adición de RT a la QT neoadyuvante consigue un mayor número de respuestas y *downstaging.* En la actualidad, no está claro el beneficio del tratamiento trimodal (quimioterapia, radioterapia y cirugía) frente al tratamiento radical con

quimioterapia y radioterapia, aunque sí parecen beneficiarse los pacientes tributarios de lobectomía.

- Estadios IIIA irresecables: deben considerarse como un estadio IIIB o localmente avanzado.

Estadio IIIB-IIIC

En pacientes con estadio IIIA irresecable o estadio IIIB-IIIC, el tratamiento de elección está basado en quimioterapia y radioterapia en administración concomitante. El tratamiento multimodal está asociado a una mayor toxicidad, por lo que debe reservarse a pacientes con buen estado general y mínima pérdida de peso. No existe un régimen de quimioterapia específico, si bien los esquemas que incluyen dosis plenas de cisplatino han obtenido hasta el momento los mejores resultados en supervivencia. En la actualidad no hay evidencia de que el tratamiento con nuevas terapias dirigidas tenga impacto en este grupo de pacientes. En la actualidad, se administra tratamiento con durvalumab en aquellos pacientes sin progresión tras QT-RT y con PDL-1 > 1%.

Estadio IV

El tratamiento sistémico del CPCNP en estadio avanzado ha variado considerablemente en los últimos años con la introducción de la terapia dirigida y la inmunoterapia. La decisión sobre el tipo de tratamiento sistémico inicial y subsecuente varía de acuerdo con tres factores fundamentales: el estado funcional del paciente (*Eastern Cooperative Oncology Group performance status* [ECOG PS] o índice Karnofsky [IK]), el subtipo histológico y el perfil molecular del tumor. La presencia o no de alguna alteración molecular o *drivers* oncogénicos *(EGFR, ALK, ROS, BRAF)* y la expresión de PD-L1 *(programme death ligand 1)* predicen la respuesta al tratamiento con terapias dirigidas o inmunoterapia, respectivamente, por lo que se requiere disponer de su información al realizar el diagnóstico para dirigir la mejor estrategia terapéutica (v. Tratamientos antidiana y Tratamientos inmunológicos en cap. 144).

CPCNP en estadio IV sin *driver* oncogénico

En pacientes con buen estado general (ECOG PS de 0-1 o IK del 70%-100%), es primordial conocer el estado de expresión de PD-L1 (*tumor proportion score* o TPS) para la decisión de tratamiento. En pacientes con PD-L1 y TPS ≥ 50% sin contraindicaciones a inmunoterapia, se recomienda tratamiento con pembrolizumab independientemente de la histología (escamosa o no escamosa). En pacientes no candidatos a inmunoterapia (PD-L1 con TPS < 50% o desconocido) hasta la actualidad el tratamiento con quimioterapia (platino en combinación con agentes de tercera generación o pemetrexed) se ha considerado el tratamiento de elección, aunque recientemente varios estudios han demostrado el beneficio de administrar tratamiento de combinación con inmunoterapia.

En segunda línea, si la condición clínica del paciente es adecuada (ECOG PS de 0-2), debe considerarse tratamiento e individualizarse según la terapia realizada en primera línea: doblete de platino en pacientes con cualquier histología que hayan realizado inmunoterapia en primera línea e inmunoterapia con anti-PD-1 (nivolumab o pembrolizumab, este último si PD-L1 ≥ 1%) o anti-PD-L1 (atezolizumab) en aquellos que no la hayan realizado en primera línea.

CPCNP en estadio IV con *driver* oncogénico

En adenocarcinoma se han detectado alteraciones genéticas en aproximadamente el 60% de los pacientes. La alteración más frecuente es la mutación de K-Ras, de la que no se dispone en la actualidad de terapia dirigida y que se detecta en aproximadamente el 25%, seguida de la mutación de *EGFR* (15%) y la traslocación de *ALK* (6%) y, en menor frecuencia (1%-4%), alteraciones en *ROS1*, *RET*, *MET*, *NTRK*, *HER-2* y *B-RAF*.

Mutaciones de *EGFR* (receptor del factor de crecimiento epidérmico)

Las mutaciones de *EGFR* se identifican mayoritariamente en los exones 19 (del19) y 21 (L858R). Son más frecuentes en adenocarcinomas, pacientes no fumadores, población asiática y en mujeres. Múltiples inhibidores del dominio tirosín-cinasa de EGFR, de primera (gefitinib, erlotinib), segunda (afatinib, dacomitinib) o tercera generación (osimertinib) han demostrado

beneficio en términos de supervivencia libre de progresión, tasa de respuestas, perfil de toxicidad y calidad de vida, por lo que se consideran de elección como tratamiento de primera línea en estos pacientes. Tras el tratamiento con inhibidores de primera o segunda generación, el mecanismo de resistencia más común (60%) es T790M. Su evaluación debe siempre considerarse tras la progresión al inhibidor de EGFR, ya sea en biopsia líquida (sangre, líquido cefalorraquídeo, derrame pericárdico, pleural o ascítico) y/o en tejido. En la progresión mediada por T790M, el tratamiento con osimertinib ha demostrado beneficio clínico sobre la quimioterapia y debe considerarse de elección.

Traslocación de *ALK* (cinasa del linfoma anaplásico) y *ROS1*

La traslocación de *ALK* produce también una activación oncogénica del receptor que estimula la proliferación celular. Es más frecuente en no fumadores y adenocarcinomas. Diversos inhibidores de *ALK* (crizotinib, alectinib, ceritinib, brigatinib) han demostrado superioridad en supervivencia libre de progresión, tasa de respuestas, mejor tolerancia y calidad de vida. Los reordenamientos de *ROS1* también son oncogénicos, aunque de menor incidencia (1%) que *ALK*. El crizotinib es el único tratamiento dirigido aprobado en la actualidad en pacientes con traslocación de *ROS1*.

Mutaciones BRAF V600E

El tratamiento dirigido con dabrafenib y trametinib es de elección en pacientes con mutaciones *BRAF V600E* en primera o segunda línea de tratamiento.

Tratamiento del cáncer de pulmón de célula pequeña

El cáncer de pulmón de célula pequeña (CPCP) representa el 15% de todos los cánceres de pulmón y se caracteriza por su alta agresividad (2/3 de los pacientes se diagnostican en estadios avanzados). A pesar de ser un tumor con característica sensibilidad al tratamiento con quimioterapia, la mayoría de los pacientes recaen y se hacen refractarios al tratamiento.

Estadio intratorácico

El pronóstico de los pacientes con CPCP ha mejorado notablemente en los últimos años debido a la mejor integración de la radioterapia y la quimioterapia. La quimioterapia con cisplatino y etopósido es el estándar por su eficacia y facilidad de administración con la radioterapia torácica. La radioterapia debe administrarse durante el segundo y tercer ciclo de forma hiperfraccionada 45 Gy o en dosis estándar 50-60 Gy. El tratamiento concomitante consigue supervivencias medianas de 16-20 meses con curaciones a largo plazo en el 20%-25% de los pacientes. En los pacientes con respuesta completa o parcial, la radioterapia holocraneal profiláctica disminuye el índice de recidivas cerebrales y aumenta la supervivencia global.

Estadio extendido

El tratamiento con quimioterapia paliativa con platino y etopósido sigue siendo el tratamiento estándar, aunque se ha demostrado superioridad de esta quimioterapia junto con atezolizumab frente a quimioterapia. La radioterapia craneal profiláctica puede realizarse al completar el tratamiento sistémico en aquellos pacientes sin evidencia de progresión. En la actualidad, no existe ningún tratamiento dirigido que haya demostrado beneficio en este grupo de pacientes.

Futuro

No cabe duda alguna de que la medicina de precisión ha cambiado el paradigma del tratamiento del cáncer de pulmón. La identificación de marcadores predictivos de respuesta a tratamientos dirigidos y la inmunoterapia han conseguido mejorar significativamente los resultados en salud en los pacientes con cáncer de pulmón. El futuro es ya un presente y, por primera vez, tenemos un porcentaje relevante de pacientes vivos a los 5 años de tratamiento inmunológico. El desarrollo de nuevas terapias dirigidas, la identificación de mecanismos de resistencia y la mejora de los resultados presentes con nuevas combinaciones de inmunoterapia son algunos de los retos actuales de esta enfermedad.

Bibliografía especial

Bray F, Ferlay J, Soerjomataran I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 85 countries. CA Cancer J Clin 2018;68(6):394-424.

Majem M, Juan O, Insa A, Reguart N, Trigo JM, Carcereny E, et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of non-small cell lung cancer (2018). Clin Transl Oncol 2019;21(1):3-17.

Cáncer digestivo

J. Maurel Santasusana, T. Saurí Nadal

Cáncer esofagogástrico

Epidemiología, factores de riesgo y estadificación

La incidencia y distribución geográfica del carcinoma de esófago (CE), el carcinoma de la unión gastroesofágica (UGE) y el carcinoma gástrico (CG) varía en función de los distintos hábitos dietéticos y de salud y se asocia fundamentalmente al tabaco y el alcohol. La histología más frecuente es de tipo escamoso en la porción cervical y torácica, mientras que en la porción distal la mayoría son adenocarcinomas. La incidencia del CE escamoso ha disminuido en EE. UU. y Europa y se ha incrementado en países asiáticos, especialmente en China, que acumula la mitad de los 500.000 nuevos casos al año. La susceptibilidad genética intrínseca asociada a alteraciones en la función de *p53*, y no sólo el tabaco y el alcohol, desempeña un importante papel en la elevada incidencia en estos países (16/100.000). El CE de tipo adenocarcinoma y el de la UGE, sin embargo, han aumentado su incidencia en EE. UU. y Europa con un 58% de los casos, asociado a reflujo gastroesofágico, obesidad y tabaquismo. El esófago de Barrett es una lesión premaligna producida por el reflujo esofagogástrico que consiste en la sustitución del epitelio escamoso normal del esófago inferior por metaplasia intestinal y debe ser controlada con endoscopia cada 3-5 años. Por último, el adenocarcinoma gástrico es un problema de gran magnitud en Asia, donde se contabilizan el 74% de los casos nuevos. Los factores de riesgo son la edad, el sexo masculino y la infección por *Helicobacter pylori.* Los programas de cribado poblacional implantados en Japón y Corea han conseguido disminuir la mortalidad relacionada con CG en estos países.

La endoscopia es la prueba de rutina para confirmar el diagnóstico. Una vez que se ha establecido el diagnóstico histológico, se recomiendan para la estadificación de CE y CUGE la TC de tórax y abdomen y la ecografía endoscópica (USE). En tumores < 2-3 cm la USE está especialmente indicada, ya que permite distinguir entre T1a (infiltración hasta mucosa),

T1b (infiltración hasta submucosa) o ≥ T2 (infiltración *muscularis propria*), evalúa los ganglios locorregionales, y todo ello tiene implicaciones terapéuticas. En el CG la laparoscopia exploradora se recomienda para descartar diseminación peritoneal. En el adenocarcinoma de la UGE o CG la PET-TC juega un papel importante en descartar enfermedad diseminada si se plantea tratamiento neoadyuvante previo a la cirugía del tumor primario.

Biología y patogenia

El carcinoma escamoso de esófago se asocia a mutaciones de *p53* en > 90% de los casos, siendo también frecuentes las mutaciones en *CCND1* (33%), *NOTCH* (22%) y *CDKN2* (20%). La mayoría de los carcinomas gástricos son adenocarcinomas que se subdividen en los subtipos intestinal o difuso de la clasificación de Lauren. Los adenocarcinomas de células en anillo de sello (> 50% de las células en anillo de sello) tienen mal pronóstico. Recientemente, se ha propuesto una clasificación molecular que diferencia tres subtipos distintos. Un 20% de los pacientes presentan inestabilidad de microsatélites (MSI-H), se asocian al subtipo intestinal, presentan mutaciones en la vía de *PI3K/PTEN* (44%), *p53* (25%), *KRAS* (23%), *ALK* (16%), y se asocian a buen pronóstico. Un 17% de los pacientes serían estables (MSS) con un fenotipo mesenquimal, que se asocia al subtipo difuso, con alteraciones de la vía de NF-κB y NOTCH y se identifican por inmunohistoquímica por la expresión de VIM, ZEB1 y CDH1, y un peor pronóstico. Por último, en el tercer subgrupo (60% de los pacientes), encontramos los casos con mutaciones de *p53* (60%) y amplificación de *HER2* (17%). Esta clasificación tiene, por tanto, implicaciones terapéuticas.

Tratamiento

En todos los pacientes, independientemente del estadio, debe realizarse la evaluación del ECOG o *performance status*, las comorbilidades, la pérdida de peso y el estado nutricional. En función de estas características son susceptibles o no de recibir tratamientos activos y la supervivencia claramente está influida por estas variables.

Enfermedad localizada

Estadios precoces (T1)

En pacientes con carcinoma escamoso de esófago sólo se recomienda la resección endoscópica en tumores cT1a (mucosos) de < 2 cm y bien diferenciados. En la displasia de alto grado sobre esófago de Barrett y adenocarcinoma cT1a está indicado el tratamiento endoscópico con radiofrecuencia previa mucosectomía de las lesiones visibles. En adenocarcinomas de la UGE o gástricos en cT1 bien diferenciados de subtipo intestinal, de cualquier tamaño y no ulcerados o en cT1 bien diferenciados, de subtipo intestinal y ulcerados si ≤ 3 cm de tamaño, están indicados tratamientos endoscópicos de resección, debido a la baja frecuencia de infiltración ganglionar (2%). En estos casos, cuando el margen patológico está afecto o si el tumor infiltra la submucosa > 200 µm (SM1) en los tumores de la UEG o > 500 µm (SM1) en los gástricos, la cirugía radical estaría indicada. En los T1 ulcerados > 3 cm, del subtipo intestinal moderada o pobremente diferenciados o de subtipo difuso o en anillo de sello, debido al riesgo elevado de diseminación ganglionar (20%) se recomienda tratamiento quirúrgico (resección transtorácica de Ivor-Lewis o resección transhiatal). En Corea y Japón, hasta el 50% de los pacientes son diagnosticados en este estadio.

Carcinoma de esófago y de la unión gastroesofágica

En T1N1 o T2, 3Nx, de CE y UGE (Siewert I-II), el tratamiento de elección es la quimiorradioterapia (QT + RT) neoadyuvante seguida de cirugía (resección transtorácica con anastomosis intratorácica (Ivor-Lewis) o a nivel cervical o resección transhiatal. Diversos estudios que compararon cisplatino y fluorouracilo con radioterapia seguida de cirugía frente a cirugía sola arrojaron resultados contradictorios, pero un reciente estudio de fase III ha evaluado el beneficio de tratamiento con radioterapia y uso concomitante semanal de carboplatino y paclitaxel seguido de cirugía frente a cirugía. El estudio está bien diseñado, la estadificación es adecuada, la cirugía es óptima en los dos brazos de tratamiento y el estudio confirma un 29% de respuesta patológica completa, con un beneficio a 3 años del 58% frente al 44% y a 5 años del 47% frente al 34%, por lo que la combinación de QT + RT + cirugía se considera el tratamiento estándar en CE y UGEJ (Siewert I-II).

Adenocarcinoma gástrico

En estadios Tb1 o superiores se recomienda la gastrectomía subtotal evitando la gastrectomía total de rutina. La pancreatectomía distal o la esplenectomía asociadas sólo están indicadas para lograr márgenes libres. La gastrectomía total con resección de los últimos centímetros del esófago distal está indicada también para UGEJ Siewert III. Se recomienda un mínimo de 15 ganglios extirpados para la correcta estadificación (cirugía óptima).

La mayor diferencia en CG en comparación con CE o UGE es que la gran mayoría de los ensayos clínicos se han realizado en adyuvancia. La causa principal es que la cirugía gástrica no se limita a los centros de alto volumen (como es el caso de los CE y UGE) y la estrategia neoadyuvante implica una interacción cercana entre el oncólogo y los cirujanos. Un reciente metaanálisis demostró que la quimioterapia adyuvante basada en regímenes de fluorouracilo se asociaba con un 5% de reducción en comparación con la cirugía sola. Deben tenerse en cuenta ciertas limitaciones en este metaanálisis, ya que se incluyeron ensayos realizados desde los años setenta, sin la potencia estadística suficiente y el diseño de los estudios no es óptimo, con un beneficio restringido a los estudios realizados en Asia y en los estudios occidentales con resección gástrica subóptima. El estudio del Gastrointestinal Intergroup-0116 evaluó el papel de la quimio-radioterapia adyuvante con FU/LV y se considera el tratamiento de elección en EE. UU. a pesar de sus limitaciones: pobre estadificación, cirugía subóptima debido a la ausencia de información sobre la evaluación de los ganglios linfáticos resecados y pobre supervivencia a los 5 años de los pacientes resecados (< 30%). En Asia, dos estudios han demostrado el beneficio de la adyuvancia con oxaliplatino-capecitabina o S1. A día de hoy y tras el estudio FLOT4/AIO se puede considerar en enfermedad localizada T_{3-4} o N1 la quimioterapia perioperatoria o neoadyuvante con esquema FU/LV, docetaxel y oxaliplatino (FLOT). En el estudio se comparaba la eficacia FLOT frente a la de la epirrubicina, el cisplatino y 5FU/LV (ECF), y FLOT aumentaba las tasas de cirugía curativa, supervivencia libre de progresión y supervivencia global a los 5 años del 45%.

Enfermedad avanzada

En la enfermedad avanzada, el objetivo del tratamiento es la paliación de síntomas. Los pacientes con buen ECOG *performance status* (0-2) son candidatos a tratamiento con quimioterapia con esquemas con platino y fluoropirimidinas, y la mediana de supervivencia se encuentra entre 9 y 11 meses. Son factores pronósticos establecidos el ECOG PS y la presencia de ascitis. En los pacientes HER2-positivos por IHC 3+ o FISH-positivo, el trastuzumab asociado a quimioterapia ha demostrado beneficio en supervivencia (16 meses frente a 11,8 meses) frente a quimioterapia sola. En segunda línea, recientemente la combinación de un inhibidor de la angiogénesis (ramucirumab) asociado a paclitaxel ha demostrado ser superior a paclitaxel (9,6 meses de supervivencia global frente a 7,4 meses).

Bibliografía especial

Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C, Goetze TO, Meiler J, Kasper S, et al. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. Lancet 2019;6736(18):32557-1.

Bang YJ, Kim YW, Yang HK, Chung HC, Park YK, Noh SI, et al.; CLASSIC trial investigators. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial. Lancet 2012;379:315-21.

Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. Nature 2014;513:202-9.

Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl SA, Estes NC, Stemmermann GN, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. N Engl J Med 2001;345:725-30.

Van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschot JJ, Steyerberg EW, van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BPL, et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. N Engl J Med 2012;366:2074-84.

Cáncer de páncreas

Epidemiología, factores de riesgo y estadificación

El cáncer de páncreas es el cuarto cáncer en cuanto a mortalidad. La neoplasia mucinosa papilar intraductal (NMPI) es una lesión premaligna que representa el 20%-50% de todas las neoplasias quísticas de páncreas y en función del riesgo de malignización está indicada su exéresis quirúrgica. La estadificación del CF se realizará mediante TC de tórax y abdomen con imágenes idealmente de espesor máximo de 3 mm, con fase pancreática y portal, y valora el grado de invasión vascular o la presencia o no de metástasis. El 15%-20% de los casos son resecables (sin infiltración venosa o arterial o con infiltración de la vena porta [VP] o la vena mesentérica superior [VMS] < 180°), un 5% son *borderline* resecables (infiltración de VP o VMS > 180° o infiltración de tronco celíaco [TC], arteria hepática [AH] o arteria mesentérica superior [AMS] < 180°), el 10% son localmente avanzados (infiltración de TC, AH o AMS > 180°) y entre el 65% y el 70% de los casos son metastásicos. La ecoendoscopia con punción con aguja fina (PAAF) o la ecoendoscopia con biopsia deben realizarse en los estadios

borderline resecable, localmente avanzado y enfermedad metastásica y se recomiendan en los pacientes resecables para obtener diagnóstico citohistológico de adenocarcinoma.

Bases biológicas

El cáncer de páncreas es una enfermedad biológica compleja en la que coexisten mutaciones en genes como *KRAS* (> 90%) y *p53* (> 70%), alteraciones en la expresión de micro-RNA y cambios en la activación o represión de proteínas implicadas en la resistencia a tratamientos de quimioterapia y terapias dirigidas (TD). Los tratamientos tanto de QT como con TD pueden alterar la expresión de miRNA y la función de proteínas críticas; por tanto, la biología de este cáncer debe entenderse como un proceso dinámico. Distintos biomarcadores han intentado diferenciar en modelos preclínicos la población de pacientes sensibles de los resistentes a quimioterapia y TD. Recientemente, se ha intentado diferenciar dos subtipos de cáncer de páncreas: el epitelial, sensible a tratamientos con QT e inhibidores de MEK/PI3K/AKT, del mesenquimal, un subtipo más resistente a estos tratamientos asociado a la mutación de *p53*, a la activación de las vías de NOTCH, CXCL12/CXCR4, STAT3 y NF-kB y a una mayor interacción con el estroma. No hay, sin embargo, evidencia de que estos subtipos reflejen en la práctica clínica distinta sensibilidad a la quimioterapia o las TD.

Tratamiento

Las expectativas de supervivencia de los pacientes con cáncer de páncreas localmente avanzado o metastásico son inferiores al 5% a los 5 años, con medianas de supervivencia entre 6 y 11 meses, mientras que en los pacientes resecables y *borderline* resecables la supervivencia a los 5 años oscila entre el 10% y el 30%. La cirugía es el único tratamiento curativo. Está indicado el tratamiento adyuvante con gemcitabina con una mediana de supervivencia de 24 meses y un 20% de supervivencia a los 3 años o FOLFIRINOX (una combinación de ácido folínico, 5-fluoruracilo, irinotecán y oxiplatino) si tienen buen estado general con una mediana de supervivencia de 54,4 meses y el 63,4% de supervivencia a los 3 años. En los pacientes *borderline* resecables se recomienda realizar tratamiento

neoadyuvante (previo a la cirugía), con la intención de obtener márgenes histológicos negativos. Es fundamental al realizar la anamnesis de los pacientes evaluar los requerimientos analgésicos y la intensidad del dolor mediante escalas analógicas, la pérdida de peso en los 6 meses previos al diagnóstico y la evaluación del estado funcional *(performance status)* con la escala ECOG. En la analítica basal deben evaluarse los niveles de albúmina y PCR, por su valor pronóstico. La estrategia de tratamiento en enfermedad localmente avanzada es controvertida dada la ausencia de estudios sólidos. Tanto la quimioterapia como la quimioterapia seguida de RT se consideran opciones válidas.

Los pacientes con ECOG PS 2 presentan una mediana de supervivencia que oscila entre 2 y 4 meses y a menudo se excluyen en los estudios aleatorizados de fase III. Los tratamientos con FOLFIRINOX o gemcitabina/nab-paclitaxel han demostrado recientemente un beneficio frente a gemcitabina y estarían indicados en los pacientes con ECOG PS de 0-1 ≤ 70 años. En los pacientes con ECOG PS de 2 o > 70 años, la gemcitabina en monoterapia puede considerarse el tratamiento de elección, ya que esta población de pacientes no está suficientemente representada en los estudios y los pacientes son más susceptibles de presentar toxicidad. En segunda línea el tratamiento de elección es el citotóxico nal-IRI, tras demostrar incremento de la eficacia en el estudio Napoli en comparación con 5FU/LV, con una supervivencia global de 6 meses. El cáncer de páncreas constituye un ejemplo paradigmático de tumor pobremente inmunogénico debido a la alta presencia de estroma y la pobre infiltración linfocitaria. Los inhibidores de PD1 y PD-L1 no han demostrado eficacia en este tipo de cáncer. Las combinaciones de inhibidores de PD1 o PD-L1 asociados a vacunas o las combinaciones de PD1 o PD-L1 asociados a fármacos que deplecionen el estroma y las citocinas que estas producen son estrategias que se desarrollarán en los próximos años.

Bibliografía especial

Conroy T, Desseigne F, Ychou M, Bouché O, Guimbaud R, Bécouarn Y, et al.; Groupe Tumeurs Digestives of Unicancer; PRODIGE Intergroup. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. N Engl J Med 2011;364:1817-25.

Conroy T, Hammel P, Hebbar M, Ben Abdelghani M, Wei AC, Raoul JL, et al. FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. N Engl J Med 2018;379(25):2395-406.

Oettle H, Post S, Neuhaus P, Gellert K, Langrehr J, Ridwelski K, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. JAMA 2007;297:267-77.

Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, Chiorean EG, Infante J, Moore M, et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. N Engl J Med 2013;369:1691-703.

Wang-Gillam A, Hubner RA, Siveke JT, Von Hoff DD, Belanger B, de Jong FA, et al. NAPOLI-1 phase 3 study of liposomal irinotecan in metastatic pancreatic cancer: Final overall survival analysis and characteristics of long-term survivors. Eur J Cancer 2019;108:78-87.

Cáncer de colon y recto

Epidemiología

El cáncer de colon y recto (CCR) es la tercera neoplasia más frecuente y la segunda causa de mortalidad por cáncer en países desarrollados cuando se combinan ambos sexos. La incidencia de esta enfermedad ha ido disminuyendo de forma paulatina durante las últimas tres décadas debido a la introducción de programas de cribado poblacional (v. cap. 143, Epidemiología y prevención del cáncer).

Bases moleculares

Los avances en biología molecular han permitido clasificar el CCR en al menos tres subtipos y poner de relieve sus diferencias pronósticas y de respuesta al tratamiento. Estos son: 1) inestabilidad cromosómica, que incluye a los tumores con cariotipos aneuploides caracterizados por pérdidas y ganancias cromosómicas múltiples y que representan aproximadamente el 85% de los CCR; 2) mutadores (o hipermutadores), que incluyen tumores con cariotipos estables y diploides, pero con acumulación de miles de mutaciones puntuales tanto en regiones codificantes como en regiones intrónicas, correspondiendo a tumores con

alta inestabilidad de microsatélites y que representan el 15% del total, y 3) metiladores, que incluyen tumores con abundancia de hipermetilación en regiones de islas CpG y que se estiman en el 20%. Estos grupos no son mutuamente excluyentes, ya que existe cierto solapamiento entre estos subtipos, fundamentalmente entre los mutadores y los metiladores.

Presentación clínica, diagnóstico y estadificación

La presentación clínica depende de la localización del tumor primario. La presencia de las heces melénicas es más propia de tumores proximales y la rectorragia en los tumores colónicos distales y rectales. Una anemia microcítica hipocrómica obliga a descartar la presencia de neoplasia intestinal mediante colonoscopia, aunque no todos los CCR presentan sangrado. Otras manifestaciones clásicas son los cambios en el ritmo intestinal, la presencia de dolor abdominal y el tenesmo en los tumores rectales. La colonoscopia es la técnica de referencia para el diagnóstico y la localización del tumor. Si el CCR se presenta con obstrucción intestinal, la inspección del colon distal al tumor primario es difícil, lo que impide el diagnóstico de pólipos o tumores sincrónicos, lo cual es una circunstancia frecuente. Esto obliga a repetir la colonoscopia en los primeros 3-6 meses tras la resección quirúrgica del tumor primario o a realizar una colono-TC. El estadiaje completo requiere la obtención de una TC de tórax, abdomen y pelvis con contraste para descartar lesiones metastásicas en el hígado, el pulmón, los ganglios y el peritoneo. La determinación del marcador tumoral sérico CEA (antígeno carcinoembrionario) es esencial para el seguimiento y la evaluación de posibles recurrencias.

Tratamiento

Tratamiento de la enfermedad localizada (estadios I-III)

El tratamiento inicial es la resección del tumor primario. Existen criterios oncológicos que detallan de forma estricta las características de la cirugía para que pueda ser considerada como óptima incluyendo la disección de un número mínimo de 12 ganglios regionales, así como la inspección detallada de la cavidad y pared abdominal y la obtención de márgenes libres de enfermedad confirmados mediante patología. La cirugía laparoscópica no es

inferior a la resección abierta de los CCR en términos de supervivencia, con una tasa de complicaciones comparable y un tiempo de recuperación inferior. Los casos en estadio III tienen indicación de quimioterapia adyuvante: estudios clínicos aleatorizados en fase III han concluido que existe beneficio con la adición de 6 meses de oxaliplatino al clásico 5-FU (esquema FOLFOX). La toxicidad más importante es la neuropatía crónica secundaria al oxaliplatino. Recientemente, el estudio IDEA ha comparado la eficacia de 3 frente a 6 meses en un estudio de no inferioridad, con una diferencia absoluta inferior al 1% y una reducción significativa de neurotoxicidad grave, por lo que la administración de 3 meses de tratamiento adyuvante puede considerarse adecuada. En pacientes mayores de 70 años y sin comorbilidades graves, la administración de una fluoropirimidina oral (*capecitabina*, ocho ciclos cada 3 semanas) es el tratamiento estándar.

Existe debate sobre la indicación de quimioterapia en estadios II de CCR, lo cual ha llevado a la realización de múltiples estudios clínicos, patológicos y de marcadores moleculares. Sólo en los pacientes con alto riesgo de recurrencia con infiltración del peritoneo (T4), presencia de invasión vascular, linfática o perineural, presentación de obstrucción o perforación intestinal, un número de ganglios resecados inferior a 12 y elevación del marcador CEA previo a la cirugía, se deberá discutir la administración de quimioterapia adyuvante con capecitabina o 5-FU. El uso de quimioterapia de combinación (FOLFOX o XELOX, este último capecitabina con oxaliplatino) en estadio II es actualmente muy debatido y no debe recomendarse, tampoco en tumores con alta inestabilidad de microsatélites y estadio II.

Tratamiento del cáncer de recto localizado

El estudio de extensión del cáncer de recto requiere una RM de la pelvis para poder determinar la infiltración mesorrectal, la distancia del tumor con la fascia mesorrectal, la invasión de esfínteres en los tumores de tercio inferior, la presencia de ganglios linfáticos patológicos y la invasión vascular extramural. Exceptuando los tumores cT1,2 N0, el resto deben tratarse con quimiorradioterapia preoperatoria con fluorouracilo (5-FU) o capecitabina, ya que disminuye el riesgo de recurrencia local. La resección

deberá incluir una disección adecuada del mesorrecto. La administración del tratamiento adyuvante dependerá del estadio patológico post QT + RT, así como de las comorbilidades del paciente.

Seguimiento

Existen guías clínicas que detallan el seguimiento posterior a la cirugía en estos pacientes y que incluyen el examen físico, los análisis de laboratorio, la determinación del CEA y la realización de TC de manera periódica durante un total de 5 años. Asimismo, es importante el seguimiento con colonoscopia de estos pacientes en el primer año tras el diagnóstico y después de forma periódica.

Tratamiento de la enfermedad avanzada (estadio IV)

En aquellos pacientes con presencia de metástasis a distancia en el momento del diagnóstico, el enfoque terapéutico debe centrarse en el carácter paliativo del tratamiento para la preservación de un nivel de calidad de vida adecuado y la prolongación de supervivencia. La enfermedad metastásica no es homogénea y existen distintas clasificaciones clínicas que permiten diferenciar subgrupos de pacientes con medianas de supervivencia distintas (tabla 145-1). En casos seleccionados se puede plantear la resección quirúrgica de las metástasis en el contexto oligometastásico (básicamente, presencia de un número limitado de nódulos y enfermedad hepática y pulmonar exclusiva), tras descartar con PET/TC metástasis en otros órganos. El CEA, la LDH y la PCR basales deben ser evaluados por su implicación pronóstica. Por último, en la actualidad es esencial la determinación de marcadores moleculares antes de la iniciación del tratamiento, ya que determinan la estrategia de administración de tratamiento, sobre todo la determinación del estado mutacional de *KRAS y NRAS*, ya que la presencia de estas mutaciones activadoras descarta el uso de AcMo contra el EGFR, dado que la presencia de estas mutaciones activadoras de la vía de señalización descarta su uso.

Tabla 145-1

Clasificaciones clínicas en el cáncer de colon metastásico

Clasificación	Variables	Riesgo bajo Mediana de supervivencia	Riesgo intermedio Mediana de supervivencia	Riesgo alto Mediana de supervivencia
Kohne	ECOG-*performance status* Número de órganos afectos Fosfatasa alcalina Leucocitos	15-14,7 meses	10,7-10,5 meses	6,4-6,1 meses
GERCOR	ECOG-*performance status* LDH	29,8-26,8 meses	21,1-19,5 meses	16,5-13,9 meses
GEMCAD	ECOG-*performance status* Número de órganos Enfermedad hepática limitada LDH	36 meses	22 meses	12 meses
ESMO	Tipo de órgano Número de órganos afectos	1 Enfermedad resecable o potencialmente resecable	2 Enfermedad irresecable, pero sintomática	3 Enfermedad irresecable, pero asintomática

El tratamiento sistémico del CCR implica el uso de quimioterapia de combinación basada en el 5-FU administrado en infusión continua y modulado por leucovorín (o capecitabina) y que puede ir acompañado de oxaliplatino (régimen FOLFOX o XELOX) o irinotecán (régimen FOLFIRI). El empleo de FOLFOX o FOLFIRI depende de la discusión entre el médico y el paciente y el perfil de efectos secundarios que se pueden tolerar, ya que ambos regímenes han demostrado eficacia similar en supervivencia (entre 22 y 24 meses) y respuesta (entre el 50% y el 60%). Estos dos regímenes pueden combinarse con agentes biológicos en primera línea (anticuerpos monoclonales) contra el VEGF (bevacizumab) y el EGFR (cetuximab y panitumumab) en aquellos casos sin mutación de *KRAS ni NRAS*. En segunda línea la eficacia disminuye con respuestas que oscilan entre el 20% y el 25%. La tercera línea presenta respuestas objetivas por debajo del 5%, por lo que el mejor tratamiento de soporte o la

posibilidad de inclusión en ensayos clínicos experimentales evaluando nuevos agentes son opciones que deben considerarse. El subgrupo de pacientes con inestabilidad de microsatélites (un 5% de los pacientes metastásicos) se beneficia de tratamiento con inmunoterapia con anticuerpos bloqueantes de vías inhibidoras, anti-PD1 (pembrolizumab y nivolumab) y están indicados tras progresión a la primera línea de tratamiento.

Bibliografía especial

André T, de Gramont A, Vernerey D, Chibaudel B, Bonnetain F, Tijeras-Raballand A, et al. Adjuvant Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin in Stage II to III Colon Cancer: Updated 10 Year Survival and Outcomes According to BRAF Mutation and Mismatch Repair Status of the MOSAIC Study. J Clin Oncol 2015;33(35):4176-87.

Fearon ER. Molecular genetics of colorectal cancer. Annu Rev Pathol 2011;6: 479-507.

Gray R, Barnwell J, McConkey C, Hills RK, Williams NS, Kerr DJ; Quasar Collaborative Group. Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomised study. Lancet 2007;370:2020.

Grothey A, Sobrero AF, Shields AF, Yoshino T, Paul J, Taieb J, et al. Duration of Adjuvant Chemotherapy for Stage III Colon Cancer. N Engl J Med 2018;378:1177-88.

Sargent DJ, Marsoni S, Monges G, Thibodeau SN, Labianca R, Hamilton SR, et al. Defective mismatch repair as a predictive marker for lack of efficacy of fluorouracil-based adjuvant therapy in colon cancer. J Clin Oncol 2010;28(20):3219-26.

Cáncer genitourinario

B. Mellado González

Cáncer de próstata

Concepto y factores de riesgo

El cáncer de próstata es el 15% de todos los cánceres y el segundo cáncer más frecuente en hombres. El riesgo aumenta con la edad, en dietas ricas en grasas y obesidad y con antecedentes de familiar de primer grado afecto. Menos del 10% son hereditarios y sobre todo por mutaciones germinales en *BRCA2*.

Patogenia

El cáncer de próstata es un tumor hormonodependiente. El receptor de andrógenos (RA) está implicado tanto en el desarrollo como en la progresión del de este cáncer. El gen del RA está situado en el cromosoma Xq11-12 y codifica un factor de transcripción que pertenece a la superfamilia de los receptores esteroideos. La unión a andrógenos activa al RA, lo que tiene como consecuencia la transcripción de genes diana implicados en la progresión tumoral y de PSA (fig. 145-3). La supresión del estímulo androgénico induce la regresión tumoral.

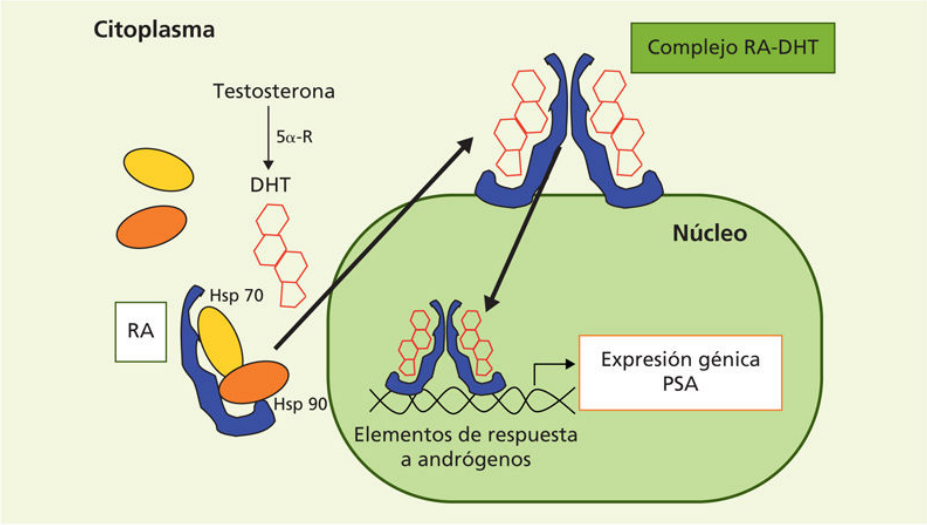


FIGURA 145-3 La testosterona entra en la célula prostática desde el torrente sanguíneo y allí se transforma en dihidrotestosterona (DHT) por medio de la enzima 5-α-reductasa (5α-R). Antes de unirse a DHT, el receptor de andrógenos (RA) está en el citoplasma unido a proteínas de estrés térmico o *heat shock proteins* (Hsp), que lo mantienen inactivo. Tras unirse a DHT, el RA cambia de conformación, se separa de Hsp y forma homodímeros con otras parejas de DHT-AR. El homodímero es la forma activa del RA capaz de interactuar con secuencias cortas de DNA específicas llamadas *elementos de respuesta a andrógenos,* que se encuentran en la región promotora de los genes regulados por ellos.

Anatomía patológica

El 95% son adenocarcinomas, frecuentemente multifocales y heterogéneos. El grado de agresividad histológica clasifica a los tumores en grupos de riesgo según el índice de Gleason (estudio de la diferenciación en las dos áreas más representativas del tumor, adjudicando a cada uno una puntuación de 1, bien diferenciado, a 5, indiferenciado, y sumando ambas).

Cuadro clínico y diagnóstico

La mayor parte se diagnostica por la elevación del antígeno prostático específico (PSA) en sangre, aunque no es específica y también puede elevarse en patología benigna (adenoma, prostatitis). La sintomatología es inespecífica: disminución, interrupción, dolor, ardor o dificultad para orinar; poliuria, nicturia y urgencia miccional; hematuria, hematospermia. Ante la sospecha diagnóstica, debe realizarse tacto rectal, determinación de PSA,

ecografía transrectal y resonancia magnética nuclear (RMN) prostática. Al menos deben hacerse ocho biopsias de ambos lóbulos. Se indicarán TC abdominal, gammagrafía ósea o PET colina en función del estadio clínico, PSA, Gleason o si existe sospecha de enfermedad a distancia.

Tratamiento

Cáncer de próstata localizado

Se puede clasificar en tres grupos de riesgo, con una evolución clínica muy distinta: bajo riesgo (tumor localizado en próstata, T1-T2, con Gleason < 6 y/o PSA < 10), riesgo intermedio (T1-T2 con Gleason de 6-7 y/o PSA de 10-19) y riesgo alto (T1-T2 con Gleason ≥ 8 y/o PSA ≥ 20 o afectación extraprostática, T3-T4). Los tumores de bajo riesgo raramente suponen un riesgo vital, pero un 30%-50% de los pacientes con tumores de alto riesgo recidivan. Existen diferentes opciones terapéuticas. A continuación, se describen las opciones más validadas:

- Prostatectomía radical. Ha demostrado una reducción del riesgo de muerte por cáncer de próstata frente a no tratamiento de entrada. Indicada en pacientes con una esperanza de vida > 10 años con tumores de riesgo intermedio. Puede plantearse en casos seleccionados de riesgo alto.
- Actitud expectante o vigilancia activa con tratamiento diferido. No tratar al realizar el diagnóstico y esperar al momento de la aparición de síntomas (actitud expectante) o controlar de forma estricta (vigilancia activa) y tratar ante aumentos de PSA, volumen de enfermedad o índice de Gleason en biopsias de repetición.
- Radioterapia externa. Alternativa a la prostatectomía en pacientes con expectativa vital inferior a 10 años, riesgo quirúrgico elevado o preferencia del paciente.
- Radioterapia externa asociada a tratamiento sistémico. Tratamiento de elección en tumores de alto riesgo, donde el tratamiento con supresión androgénica es superior a la radioterapia sola. La quimioterapia adyuvante (docetaxel), junto con la hormonoterapia y la radioterapia, aumenta la supervivencia en estos pacientes.

- Braquiterapia. Puede indicarse en tumores muy iniciales, confinados en la próstata.

Recidiva bioquímica

Se define como la elevación de PSA tras un tratamiento local en ausencia de enfermedad clínicamente detectable. Si se sospecha la enfermedad local tras intervención quirúrgica, puede recomendarse radioterapia. El aumento rápido de PSA implica elevado riesgo de desarrollar metástasis y puede indicarse tratamiento hormonal (castración). En caso de progresión a la castración, en ausencia de enfermedad detectable, los antiandrógenos enzalutamida y apalutamida retrasan de forma muy significativa la aparición de metástasis.

Cáncer de próstata metastásico

En esta fase evolutiva el cáncer de próstata es incurable, con una expectativa vital aproximada de 5 años. La localización más frecuente de las metástasis es el hueso. La afectación ganglionar o visceral tiene peor pronóstico. El síntoma más frecuente es el dolor óseo con riesgo de fracturas, compresión medular, necesidad de radioterapia o cirugía:

- Tratamiento de primera línea. Enfermedad sensible a la castración. El tratamiento de elección es la castración. En aquellos con alto volumen o alto riesgo de enfermedad metastásica la combinación con quimioterapia (docetaxel) o el inhibidor de la síntesis de andrógenos abiraterona ha aumentado de forma muy significativa la supervivencia global y es el tratamiento estándar. La castración puede ser quirúrgica (orquiectomía) o química con análogos de LH-RH (hormona liberadora de la hormona luteinizante), como goserelina, acetato de leuprolide, histrelín y pamoato de triptorelina. Con ella se suprime la producción de andrógenos de origen testicular. Entre los efectos secundarios de la castración se encuentran sofocaciones, ginecomastia, disminución de libido y disfunción eréctil, astenia, pérdida de masa ósea y síndrome metabólico.

- Tratamiento de segunda línea y posterior. Cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC). La mayoría de los enfermos responden a la castración de forma inicial, pero posteriormente progresan. Hablamos de CPRC por progresión de la enfermedad por elevación de PSA y/o radiológica, con niveles de testosterona inferiores a 50 ng/mL en sangre. Se han descrito varios mecanismos moleculares implicados en la reactivación del RA en el CPRC: a) la producción de andrógenos suprarrenales o intratumorales; b) mutaciones del RA, que hacen que pueda ser estimulado por otras hormonas esteroideas o antiandrógenos; explicarían las respuestas observadas tras las retiradas del antiandrógeno en el 20%-30% de los casos; c) la amplificación o sobreexpresión de AR, que le confiere mayor sensibilidad a niveles bajos de andrógenos, y d) la activación del RA de una manera independiente a la unión a andrógenos.

Diversos tratamientos que han demostrado actividad, mejoría de síntomas y de supervivencia en CPRC son: a) hormonoterapia: acetato de abiraterona, que es un inhibidor de la enzima CYP17, esencial en la producción de andrógenos en testículo, glándula suprarrenal e intratumoral; enzalutamida, antiandrógeno con gran afinidad por el RA, que además inhibe su traslocación nuclear y la actividad transcripcional; b) quimioterapia: los taxanos, docetaxel y cabazitaxel, que, además de su efecto citotóxico, inhiben el paso a núcleo del RA y su actividad transcripcional; c) cloruro de radio-223: sustancia radiactiva que se administra de forma endovenosa y se fija en el hueso, donde ejerce la actividad antitumoral, y d) inmunoterapia: la vacuna de células dendríticas sipuleucel-T (no aprobada en Europa).

Bibliografía especial

De Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, Fizazi K, North S, Chu L, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med 2011;364:1995-2005.

De Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels JP, Kocak I, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. Lancet 2010;376:1147-54.

Rydzewska LH, Burdett S, Vale CL, Clarke NW, Fizazi K, Kheoh T, et al. Adding abiraterone to androgen deprivation therapy in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. Eur J Cancer 2017;84:88-101.

Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin ME, Sternberg CN, Miller K, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. N Engl J Med 2012;367:1187-97.

Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger M, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. N Engl J Med 2015;373:737-46.

Cáncer de vejiga

Concepto, anatomía patológica y cuadro clínico

Es más frecuente en hombres de entre 50 y 70 años. El tabaco es el principal factor de riesgo junto con otros factores predisponentes como son la exposición a aminas aromáticas y anilinas, infecciones urinarias de repetición, la infección por *Schistosoma haematobium* (carcinomas escamosos) y la ingesta crónica de fenacetinas. La forma histopatológica más frecuente es el carcinoma urotelial. El 70% de los tumores son superficiales (limitados al epitelio), con escasa capacidad de infiltración y diseminación, aunque con gran tendencia a la recidiva local. El 30% restante son tumores infiltrantes (invaden la capa muscular) con gran poder de progresión local y a distancia. La manifestación clínica más frecuente es la hematuria o síndrome miccional irritativo crónico, especialmente en los carcinomas *in situ* difusos.

Diagnóstico de extensión y pronóstico

Para el diagnóstico y el estudio de extensión se realizará por cistoscopia, TC abdominopélvica u otras en función del estadio. Es imprescindible realizar una resección transuretral (RTU) del tumor para conocer la profundidad de invasión de la pared vesical o estadio local (T), que es el

factor pronóstico más importante en el cáncer de vejiga localizado seguido del grado de diferenciación y la afectación linfática. En tumores superficiales la supervivencia a los 5 años es del 80%-100%, mientras que en tumores infiltrantes esta se reduce al 50%. En caso de afectación local extravesical (T4) o afectación ganglionar locorregional (N1-N3), la supervivencia a 5 años es de un 15%-25%, y sólo de un 5% en los enfermos con metástasis a distancia.

Tratamiento

Cáncer de vejiga superficial (T_a-T_1)

El tratamiento de elección es la resección transuretral (RTU). Debido al alto índice de recurrencia local (el 30%-70%, según el estadio y el grado), está indicado realizar terapia endovesical adyuvante en tumores multifocales, recidivados, de alto grado o carcinoma *in situ* con BCG *(Bacillus Calmette-Guérin)*, que reduce el riesgo de recurrencias. En caso de múltiples recidivas, resistencia a BCG, grado histológico elevado, múltiples áreas de carcinoma *in situ* (factores asociados a riesgo de desarrollo de tumor infiltrante), estaría indicada la cistectomía radical. La supervivencia a los 5 años es del 80%-100%.

Carcinoma vesical infiltrante (T_2-T_4)

El tratamiento de elección es la cistectomía radical más linfadenectomía locorregional. La quimioterapia neoadyuvante o adyuvante está indicada en enfermos con tumores que atraviesan todo el grosor de la pared de la vejiga (T_3), afectan órganos colindantes (T_4) o con afección ganglionar. El tratamiento neoadyuvante con quimioterapia con pautas basadas en cisplatino ha demostrado que mejora la supervivencia de los pacientes.

Otra opción es el tratamiento conservador con RTU, radioterapia y quimioterapia que permitirá preservar la vejiga en la mitad de los enfermos sin afectar de forma significativa sus posibilidades de curación. Sólo para enfermos muy seleccionados (tumores de pequeño tamaño, con RTU completa y sin carcinoma *in situ* asociado), o también puede ser una alternativa para enfermos que rechacen la cistectomía o para quienes esta esté contraindicada.

Cáncer de vejiga diseminado

El tratamiento de primera línea es la quimioterapia con pautas que contienen cisplatino. No es curativo, pero proporciona un porcentaje de respuestas objetivas del 30%-50% y una mediana de supervivencia de 14-16 meses. Las pautas más utilizadas son cisplatino-gemcitabina o MVAC (metotrexato, vinblastina, adriamicina, cisplatino). En pacientes que no pueden recibir cisplatino la supervivencia es inferior a 1 año y se tratan con carboplatino en combinación con otros fármacos. La actividad de la quimioterapia de segunda línea (taxanos, vinflunina) es pobre.

El tratamiento estándar de segunda línea es la inmunoterapia. Diferentes agentes anti-PD-1 han demostrado actividad (v. Tratamientos inmunológicos, en cap. 144). El pembrolizumab, un AcMo frente a PD-1, ha demostrado mejorar la supervivencia global frente a quimioterapia.

Nuevos avances terapéuticos

En los últimos años, ha mejorado el conocimiento de la biología molecular del cáncer de vejiga. Se han identificado un abanico de alteraciones moleculares, entre las que se encuentran mutaciones genéticas, traslocaciones cromosómicas y diferentes patrones de expresión de RNA o de proteínas, que distinguen diferentes subtipos moleculares de cáncer de vejiga. Ello ha permitido, a su vez, identificar potenciales dianas terapéuticas. Entre ellas el receptor del factor de crecimiento de los fibroblastos (FGFR3), su inhibidor, erdafitinib, ha demostrado una actividad clínica significativa.

Bibliografía especial

Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, Fradet Y, Lee JL, Fong L, et al. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. N Engl J Med 2017;376:1015-26.

Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of urothelial bladder carcinoma. Nature 2014;20:315-22.

International Collaboration of Trialists on behalf of the Medical Research Council Advanced Bladder Cancer Working Party (now the National Cancer Research Institute Bladder Cancer Clinical Studies Group), the European Organisation for Research and Treatment. International Phase III Trial Assessing Neoadjuvant Cisplatin, Methotrexate, and Vinblastine Chemotherapy for Muscle-Invasive Bladder Cancer: Long-Term Results of the BA06 30894 Trial. J Clin Oncol 2011;29:2171-7.

Cáncer renal

Concepto

La visión global del cáncer de riñón aparece en la sección VI, Nefrología. El presente capítulo se centra en el tratamiento del carcinoma renal metastásico y en el tratamiento sistémico.

Factores pronósticos

La evolución clínica y la supervivencia de los pacientes con cáncer de riñón diseminado son variables. Se han identificado factores clínicos y analíticos que permiten clasificar a los pacientes en grupos pronósticos con una supervivencia muy distinta. Estos son índice de Karnofsky < 80%, anemia, tiempo entre el diagnóstico y el inicio del tratamiento inferior a 1 año, hipercalcemia, neutrofilia y trombofilia. Según la clasificación del *International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium* (IMDC), los pacientes sin factores desfavorables se considerarían como de buen pronóstico; con uno o dos, de pronóstico intermedio, y con más de tres factores, de mal pronóstico, con medianas de supervivencia de 35,3, 16,6 y 5,4 meses, respectivamente.

Tratamiento sistémico del carcinoma renal metastásico

Existen dos grandes opciones de tratamiento en carcinoma renal metastásico: los antiangiogénicos y la inmunoterapia.

El carcinoma renal es un modelo de tumor en que la angiogénesis es muy relevante. El carcinoma renal de células claras presenta, en el 70% de los casos, mutaciones o alteraciones del gen supresor de tumor von Hippel-Lindau (VHL). Al perder la función normal de la proteína VHL como inhibidora de los factores de transcripción inducibles por la hipoxia α (HIF-α), estos se acumulan en las células y aumenta la expresión de factores implicados en angiogénesis, como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), la proliferación celular o el factor transformador de crecimiento α (TGF-α). Como consecuencia, aumentan la angiogénesis, la proliferación celular y la progresión tumoral (fig. 145-4).

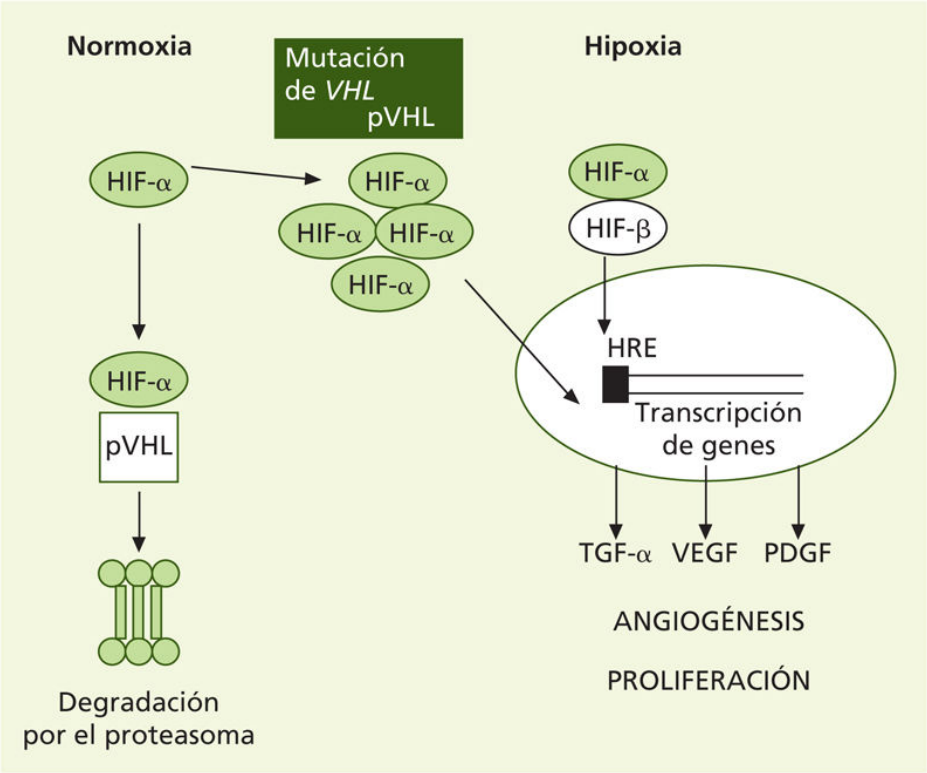


FIGURA 145-4 Alteración de la vía de *von Hippel-Lindau* en el carcinoma de células renales. HIF-α: factor inducible por la hipoxia de tipo α; HIF-β: factor inducible por la hipoxia de tipo β; HRE: genes de respuesta a la hipoxia; PDGF: factor de crecimiento derivado de las plaquetas; pVHL: proteína de von Hippel-Lindau; TGF-α: factor transformador de crecimiento; VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular; VHL: *von Hippel-Lindau.*

Existen diferentes antiangiogénicos disponibles: bevacizumab, que es un anticuerpo monoclonal anti-VEGF, o inhibidores de tirosín-cinasas del receptor del VEGF y de otros receptores como sunitinib, sorafenib, pazopanib, axitinib, tivozanib o lenvatinib. El cabozantinib es un inhibidor de tirosín-cinasas de receptores de MET (proteína receptora del factor de crecimiento de hepatocitos) y VEGF, entre otros. Ha demostrado beneficio en supervivencia global en pacientes que han progresado a sunitinib. También dos inhibidores de mTOR, temsirolimus y everolimus, están aprobados en carcinoma renal.

La toxicidad más frecuente de los antiangiogénicos son hipertensión arterial, cansancio, síndrome mano-pie, trastornos digestivos, hipotiroidismo o toxicidad cardiovascular, que son comunes para los inhibidores de tirosín-cinasas.

La inmunoterapia también es el otro pilar fundamental del tratamiento. En primera línea, la combinación de ipilimumab más nivolumab ha demostrado mejorar la supervivencia global frente al sunitinib. En segunda línea, el nivolumab es tratamiento estándar en enfermos que han progresado a antiangiogénicos de primera línea, ya que mejora la supervivencia global. El mecanismo de acción y las toxicidades más relevantes de la inmunoterapia se tratan en otros capítulos (v. Tratamientos inmunológicos, en cap. 144).

Recientemente se ha demostrado que la combinación de inmunoterapia (anti-PD1/PDL-1) con antiangiogénicos es superior al tratamiento con sunitinib en el tratamiento de primera línea.

Existen recomendaciones específicas para su uso en función de los factores de riesgo del paciente y de la línea de tratamiento (tabla 145-2).

Tabla 145-2

Recomendaciones del tratamiento del carcinoma renal metastásico

Tratamiento	Pronóstico o tratamiento previo	Agente recomendado
1.ª línea	Buen pronóstico	Sunitinib Bevacizumab + interferón Pazopanib Tivozanib
	Pronóstico intermedio	Nivolumab + ipilimumab
	Mal pronóstico	Nivolumab + ipilimumab
2.ª línea	Inmunoterapia previa	Cabozantinib Pazopanib, axitinib, sunitinib
	Inhibidores de VEGF previos	Nivolumab Cabozantinib Axitinib

Bibliografía especial

Escudier B, Porta C, Schmidinger M, Rioux-Leclercq N, Bex A, Khoo V, et al. Renal cell carcinoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann of Oncol 2019;30:706-20.

Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med 2015;373(19):1803-13.

Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, Arén Frontera O, Melichar B, Choueiri TK, et al. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med 2018;378(14):1277-90.

Tumores germinales de testículo

Concepto, etiología y epidemiología

Aunque el 90% se localizan en el testículo, pueden aparecer también en mediastino o retroperitoneo (generalmente asociados a tumor testicular silente), glándula pineal, zona presacra y en la gónada femenina. Es el tumor sólido más frecuente en el varón entre los 15 y los 34 años. Entre los factores predisponentes se encuentran disgenesias gonadales, malformaciones del tracto urinario o criptorquidia.

Anatomía patológica

Se clasifican en dos grandes tipos anatomopatológicos: a) seminoma (clásico y espermatocítico), y b) no seminoma (carcinoma embrionario, tumor del saco vitelino [seno endodérmico], coriocarcinoma y las subvariedades de teratomas maduro, inmaduro y maligno). El 95% de los tumores germinales del testículo presentan un isocromosoma en el brazo corto del cromosoma 12 (i12p). Es característica la pluripotencialidad de los no seminomas, capaces de diferenciarse en estructuras embrionarias (teratomas) y extraembrionarias (seno endodérmico y coriocarcinoma), y hasta un 75% tienen componentes mixtos.

Cuadro clínico

Los seminomas aparecen en la cuarta década de la vida, suelen ser localizados (75%), un 20% puede producir gonadotropina coriónica humana

(HCG), la diseminación suele ser ganglionar inicialmente y, tardíamente, visceral. Los no seminomas se presentan en la tercera década de vida, un 60% de los casos presentan metástasis ganglionares o viscerales al realizar el diagnóstico y el 80% producen α-fetoproteína (AFP), HCG o LDH. La presencia de AFP elevada en suero es incompatible con el diagnóstico de seminoma.

La clínica característica es la aparición de una masa testicular indolora, pero puede doler hasta en un 40% de los casos. Puede existir dolor lumbar por afectación ganglionar retroperitoneal o ginecomastia secundaria a la producción de HCG.

Diagnóstico

Para el diagnóstico local y de extensión se realizará una ecografía testicular, determinación en sangre de LDH, AFP y HCG y estudio de extensión con TC toracoabdominal y TC o RM craneal con cifras de HCG superiores a 1.000 mUI/mL (1.000 UI/L) o gran número de metástasis pulmonares. Los marcadores tumorales serán útiles para el control evolutivo.

Tratamiento

Para todos los pacientes, independientemente del estadio, el tratamiento inicial es la orquiectomía por vía inguinal. En enfermos con múltiples metástasis y rápida evolución, es posible hacer la orquiectomía diferida después de la quimioterapia.

Estadio I (enfermedad localizada en testículo, tasas de curaciones del 97%)

Bajo riesgo: el tratamiento es orquiectomía, tasas de recidiva entre un 12% y un 20% y del 25%-30% para el seminoma y el no seminoma, respectivamente:

- Seminoma de alto riesgo (tamaño > 4 cm, invasión de la *rete testis*) con tasas de recidiva del 30%. Puede realizarse seguimiento y tratar con quimioterapia en caso de recidiva o tratar con quimioterapia complementaria (uno o dos ciclos de carboplatino). La supervivencia de los pacientes es la misma con ambos

tratamientos. En pacientes que no cumplirán con el seguimiento o tengan contraindicación de quimioterapia, puede plantearse la radioterapia complementaria con 20 Gy.

- No seminoma. La invasión vascular y linfática y el coriocarcinoma puro se asocian a tasas de recidiva cercanas al 50%. Dos ciclos de quimioterapia con bleomicina, etopósido y cisplatino (BEP) reducen las recidivas a menos del 2%. De nuevo en este punto puede aplicarse la elección de tratamiento adaptado al riesgo similar a la señalada en el apartado anterior. La linfadenectomía retroperitoneal reglada sólo se recomienda en los pacientes en que el control seriado no parezca posible.

Estadios II (afectación ganglionar retroperitoneal) y III (afectación ganglionar supradiafragmática y/o visceral)

En estadio III, los enfermos pueden ser de buen, intermedio y mal pronóstico (según niveles de marcadores tumorales, la presencia o no de metástasis viscerales, el tipo histológico y la localización primitiva del tumor germinal), con tasas de curación del 95%, el 85% y el 50%-60%, respectivamente. El seminoma nunca se considera de mal pronóstico. El tratamiento de elección es la quimioterapia: tres o cuatro ciclos de BEP en los pacientes con no seminoma y tres o cuatro ciclos de EP (cisplatino-etopósido) o tres de BEP en los afectados por seminoma.

Actitud ante tumor residual tras finalizar la quimioterapia

En los pacientes con tumores no seminoma es frecuente esta situación. Dichas lesiones deben resecarse si son mayores de 1-1,5 cm, dado que en un 40% de los casos se detecta teratoma maduro, con tendencia a crecer y degenerar en el futuro, y en un 15%-20% restos de tumor germinal maligno. En caso de persistencia de enfermedad residual maligna, se indicará quimioterapia adicional. En los pacientes con seminoma y masa residual, la PET/TC es útil para conocer si existe tumor residual, aunque las masas inferiores a 3 cm pueden ser sometidas a observación. En caso de masas de más de 3 cm que presenten captación en la PET/TC, se indicaría intervención quirúrgica de rescate o radioterapia.

Tratamiento de rescate

En pacientes en los que no se consigue la curación con la primera línea de tratamiento, es posible curarlos con quimioterapia de segunda línea, con pautas como la que incluye paclitaxel, ifosfamida y cisplatino (TIP), o, en casos seleccionados, de tercera línea, con quimioterapia en dosis altas y trasplante de progenitores hematopoyéticos. La intervención quirúrgica de rescate es importante también en el tratamiento de los enfermos no curados con quimioterapia.

Bibliografía especial

Aparicio J, Germà JR. Treatment of stage I testicular germ-cell tumors. Med Oncol 2006;23:305-15.

Winter C, Albers P. Testicular germ cell tumors: pathogenesis, diagnosis and treatment. Nat Rev Endocrinol 2011;7:43-53.

Melanoma

A. Arance Fernández

Concepto

El melanoma es un tumor maligno constituido por melanocitos. Derivan embriológicamente de la cresta neural y se encuentran en piel, mucosas, cápsula ganglionar, suprarrenal, meninges y retina. Puede formarse un melanoma primitivo en cualquiera de las estructuras referidas: sin lesión previa (75%) o a partir de lesiones pigmentadas benignas, como los *nevi* congénitos o adquiridos típicos, o con cierto potencial de malignidad, como los *nevi* adquiridos atípicos o la melanosis de Dubreuilh (25%).

Epidemiología

Su incidencia se ha triplicado en los últimos 20 años en la raza blanca, sobre todo en descendientes de británicos de Australia y Nueva Zelanda, en la población judía de Israel y en la población blanca en EE. UU. La media de edad de presentación es sobre los 50 años con ligero predominio en las mujeres.

Etiología

Son factores conocidos e interrelacionados la predisposición genética y el sol. El sol que más perjudica es el recibido de forma intermitente e intensa con producción de quemaduras, sobre todo durante la infancia y la adolescencia. Se relaciona el porcentaje de mutaciones con el sol recibido, el tipo de melanoma y el número de *nevi.* Son varios los genes ligados en diferente medida *(NRAS, VRAS, CDKN2A, CDK4),* al fenotipo cutáneo (tipo de piel, color de ojos, color de pelo, número de *nevi*), al fototipo (capacidad para broncearse), al desarrollo de un tipo u otro de melanoma, a la historia familiar y al desarrollo de melanomas múltiples.

Cuadro clínico-patológico

La clasificación del melanoma depende de que el tumor crezca o no en un sentido horizontal: a) el lentigo maligno melanoma (LMM; melanoma de evolución lenta, debido a exposiciones crónicas al sol, se localiza en zonas expuestas y afecta a individuos de edad avanzada); b) el melanoma de extensión superficial (SSM, el más frecuente, que puede aparecer en todo el tegumento y a todas las edades); c) el melanoma acral (localizado en zonas acras, dedos de manos y pies, subungueal, palmas y plantas, aparece a cualquier edad); d) el melanoma de mucosas (oral, nasal, conjuntival, rectal, genital, que es poco frecuente), y e) el melanoma nodular (MN), que no tiene fase de crecimiento horizontal y crece rápidamente en la profundidad de la piel (afecta a cualquier zona del cuerpo y a cualquier edad). Los melanomas pueden ser pigmentados o acrómicos. En las fases iniciales son máculas asimétricas, policromas con bordes geográficos.

Pronóstico

Aunque aún no puede precisarse, el comportamiento de un melanoma depende de los genes que participen en su desarrollo. Pero aún se define el pronóstico a través de las características histológicas del tumor primitivo: tipo de melanoma (SSM, LMM, ACRAL, MN, melanoma de mucosas), profundidad de la lesión (Breslow-Clark), presencia de ulceración, regresión, mitosis, invasión vascular y/o linfática, tipo celular y, finalmente, tipo de infiltrado. La combinación de ellas perfila el pronóstico del tumor en estadios de mejor a peor pronóstico (estadio 0-IA-IB-IIA-IIB-IIC), peor con afectación ganglionar (estadio III), y dependerá del tipo de invasión del ganglio (micro- o macroinvasión) y del número de ganglios afectados. Menos del 5% de los enfermos con afectación visceral (estadio IV) sobreviven a los 5 años y su pronóstico se relaciona con las vísceras afectadas y el nivel de LDH.

Tratamiento

Tratamiento quirúrgico

Desempeña un papel en:

- La extirpación del melanoma primitivo (con márgenes de seguridad que van de 0,5 a 3 cm según la profundidad de Breslow).
- La determinación del ganglio centinela (primer ganglio de drenaje de la cadena ganglionar) en los estadios IB-IIA-IIB-IIC.
- La extirpación de los ganglios clínicamente afectos.
- La exéresis de las metástasis cutáneas, ganglionares o viscerales resecables.
- La perfusión locorregional de citostáticos.

Tratamiento sistémico

Tratamiento sistémico adyuvante

Se administra a pacientes con un índice elevado de Breslow o afección ganglionar por presentar alto riesgo de recidiva, diseminación metastásica y muerte. Los resultados de 25 años de estudios aleatorizados con interferón-α en melanoma han demostrado que la eficacia de la terapia adyuvante con interferón es modesta. Metaanálisis de tres ensayos en fase III demuestran que el interferón tiene un efecto consistente en supervivencia libre de recidiva, pero un beneficio pequeño en supervivencia. Debido al éxito de los anticuerpos inmunomoduladores ipilimumab y anti-PD1 y de los inhibidores de BRAF y MEK en pacientes con melanoma metastásico, se han iniciado nuevos estudios de adyuvancia con estos agentes.

Tratamiento sistémico del melanoma metastásico

La supervivencia media de estos enfermos es inferior a 1 año y casi siempre es una enfermedad incurable. Las combinaciones de quimioterapia e inmunoterapia aumentan las respuestas y los efectos adversos sin beneficio en supervivencia. Hasta hace poco sólo escasos y poco eficaces fármacos estaban aprobados en estadio IC de melanoma, la dacarbacina, la fotemustina o la IL-2. Este escenario terapéutico ha cambiado espectacularmente. Dos estrategias terapéuticas distintas han demostrado beneficios en supervivencia en pacientes con melanoma metastásico: la inmunomodulación y las terapias dirigidas.

Inmunomodulación

El bloqueo con el AcMo contra CTLA4 (ipilimumab) puede inhibir la tolerancia inmunológica e inducir regresiones tumorales. El ipilimumab mejora la supervivencia de los pacientes con melanoma cuando se ha comparado con DTIC o una vacuna peptídica en estudios de fase III, con tasas de respuesta bajas (10%), pero de larga duración, lo que ha dado lugar a la aprobación de este agente para el tratamiento del melanoma metastásico. A veces las respuestas aparecen tras una progresión inicial y más allá de los 3 meses de haber iniciado el tratamiento. Los efectos adversos del ipilimumab, la mayoría de naturaleza inmune, ocurren en un 40% de los pacientes e incluyen toxicodermias, colitis, hepatitis e hipofisitis. Los efectos adversos graves potencialmente fatales ocurren en aproximadamente un 10%-15% de los pacientes. Los efectos adversos se resuelven con tratamiento esteroideo y en algunas ocasiones pueden requerir anti-TNF-α.

PD1 es una proteína de control inmune con dos ligandos PDL1 y PDL2. La interacción de PD1 y PDL1 en la membrana de los linfocitos suprime la activación de los linfocitos T. Dos AcMo anti-PD1 (nivolumab y pembrolizumab) se han desarrollado en melanoma y han demostrado por segunda vez que la modulación del sistema inmunitario puede traducirse en respuestas tumorales objetivas en más de un 30% de los pacientes y beneficio a largo plazo en la mayoría de los pacientes respondedores. Estudios aleatorizados en melanoma metastásico ya han demostrado que los AcMo anti-PD1 consiguen supervivencias del 61% y el 44% a los 2 años en pacientes con melanoma metastásico, superiores a las conseguidas con ipilimumab. La combinación de terapia anti-PD1 con anti-CTLA4 también se está investigando y podría formar parte del tratamiento en primera línea de pacientes con melanoma metastásico.

Terapia dirigida

El descubrimiento de *drivers* oncogénicos en melanoma ha facilitado el desarrollo de inhibidores farmacológicos que actúan sobre dianas mutadas de vías de señalización relevantes en melanoma. Estas terapias dirigidas se están explorando en ensayos clínicos de algunos subgrupos genéticamente definidos de pacientes con melanoma. Se han descrito mutaciones activadoras y amplificación de *KIT* en algunos subtipos de melanoma: 39%

de los melanomas de mucosas, 36% de los acrales y 28% de los melanomas que aparecen en piel crónicamente expuesta al sol, con frecuencias de mutaciones entre el 11% y el 21%. Sin embargo, estudios posteriores han demostrado unas proporciones más bajas. Los inhibidores de KIT imatinib y nilotinib han demostrado una actividad modesta en estos pacientes.

Las mutaciones de *BRAF* están presentes en aproximadamente el 40%-50% de los melanomas y son más frecuentes en los melanomas de extensión superficial, en individuos jóvenes y en piel expuesta al sol de manera intermitente. La proteína BRAF mutada ha demostrado ser una diana terapéutica en melanoma. Se dispone de dos inhibidores selectivos de BRAF: vemurafenib y dabrafenib, que están aprobados para el tratamiento del melanoma metastásico BRAF mutado. Los dos inhibidores han sido comparados con dacarbacina, demostrando un beneficio significativo en supervivencia global y en supervivencia libre de progresión. Los efectos adversos más frecuentes son artralgias, astenia, toxicidad cutánea y carcinoma de células escamosas de piel. Las respuestas con estas terapias son aproximadamente del 50%; sin embargo, en la mayoría de los pacientes dejan de ser eficaces aproximadamente a los 6 meses. Se han descrito varios mecanismos moleculares responsables del desarrollo de resistencia al tratamiento, siendo el más frecuente la reactivación de la vía de las MAPK. Por esta razón, se ha investigado la combinación de inhibidores de BRAF (dabrafenib o vemurafenib) y MEK (trametinib o cobimetinib) en melanoma BRAF mutado que ha demostrado aumentar la tasa de respuestas y prolongar el control de la enfermedad con un perfil de toxicidad favorable.

Las mutaciones de *NRAS* se detectan en un 10%-15% de los melanomas y dan lugar primordialmente a la activación de la vía MAPK. Actualmente, está en fase de investigación clínica el bloqueo de esta vía mediante el uso de inhibidores de MEK.

Prevención

En primer lugar, es importante evitar la exposición solar excesiva en horas, en horario de mediodía y verano, y a las lámparas solares, y las quemaduras solares, sobre todo en niños y adolescentes. En segundo lugar, hay que controlar a las personas con riesgo de padecer melanoma: personas con piel

blanca, ojos claros, pelo rubio o pelirrojo, con más de 50 *nevi* o más de 10 *nevi* atípicos, que tienen escasa capacidad de bronceado, antecedentes personales o familiares de melanoma, cáncer o *nevi* atípicos y las portadoras de las mutaciones genéticas heredadas. En tercer lugar, hay que reconocer las lesiones precursoras o iniciales, que pueden identificarse clínicamente por su asimetría, policromía, bordes irregulares y lesiones de cierto tamaño (mayores de 4 mm), ayudados con los criterios microscópicos e *in vivo* de la epiluminiscencia y de la microscopia confocal.

Bibliografía especial

Leonardi GC, Falzone L, Salemi R, Zanghì A, Spandidos DA, Mccubrey JA, et al. Cutaneous melanoma: from pathogenesis to therapy. Int J Oncol 2018;52:1071-80.

Schadendorf D, Fisher DE, Garbe C, Gershenwald JE, Grob JJ, Halpern A, et al. Melanoma. Nat Rev Dis Primers 2015;1:15003.

Shain AH, Yeh I, Kovalyshyn I, Sriharan A, Talevich E, Gagnon A, et al. The genetic evolution of melanoma from precursor lesions. N Engl J Med 2015;373:1926-36.

The Cancer Genome Atlas Network. Genomic Classification of Cutaneous Melanoma. Cell 2015;161(7):1681-96.

Cáncer ginecológico

L. Gaba García

Cáncer de ovario

Concepto

Existen tres tipos de cáncer de ovario (CO):

1. Carcinoma epitelial de ovario (CEO): es el más frecuente (85%-90%).
2. Tumores de células germinales (5%-10%).
3. Tumores del estroma gonadal-cordones sexuales (5%).

El CEO es la segunda neoplasia maligna más frecuente de los tumores ginecológicos tras el cáncer de endometrio. Tiene una mayor incidencia y prevalencia en países industrializados, donde supone la primera causa de mortalidad por cáncer ginecológico. En España se diagnostican unos 3.500 casos nuevos y fallecen unas 2.000 mujeres anualmente.

Etiología

La mayoría de los CEO se presentan de forma esporádica. Los factores que podrían aumentar el riesgo de desarrollar CEO son:

- Factores no hereditarios: la edad, la mayoría entre 50 y 75 años con una media de 65, factores hormonales como la nuliparidad y el tratamiento hormonal sustitutivo aumentan el riesgo, y lo disminuyen los anticonceptivos orales y el embarazo.
- Factores hereditarios: un 20% de los CEO presentan mutaciones, por lo que todas las mujeres deben ser remitidas a una unidad de asesoramiento genético.
    - Síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario: de herencia autosómica dominante, asociado a mutación germinal de

BRCA1/2 y al riesgo de cánceres de mama, próstata, páncreas y melanoma.

- Síndrome de Lynch: asociado a mutaciones en las proteínas reparadores del DNA (MMR) *(MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2)* y al riesgo de cánceres de colon, endometrio y otros tumores digestivos.
- Otros genes: *BRIP1*, *RAD51C* y *RAD51D*.

Anatomía patológica

El CEO se clasifica en tipo I (carcinoma endometrioide, carcinoma de células claras, carcinoma seroso de bajo grado y carcinoma mucinoso) y tipo II (carcinoma seroso de alto grado). Se trata de cinco entidades histopatológicas distintas con características moleculares, clínicas y pronóstico diferentes:

1. Serosos de alto grado (CSOAG) (70%-80%): presentan mutaciones en *TP53* (90%) y en genes asociados a la recombinación homóloga (50%), destacando las mutaciones en *BRCA1/2* (14% germinales; 6% somáticas). Suelen diagnosticarse en estadios avanzados y tienen mal pronóstico.
2. Serosos de bajo grado (5%): completamente distintos, suelen asociarse a tumores *borderline* de ovario. Presentan mutaciones en *KRAS* y *BRAF*.
3. Endometrioides (10%): los de alto grado se asocian a alteraciones moleculares y comportamiento clínico parecidos a los de los CSOAG. Los de bajo grado se asocian a mutaciones en *CTNNB1*, *PIK3CA* y *PTEN*.
4. Mucinosos (3%): presentan mutaciones en *KRAS*.
5. Células claras (10%): se asocian a mutaciones en ARID1A.

Los tumores tipo I se diagnostican en estadios iniciales y tienen buen pronóstico.

Patogenia

Los CSOAG, trompas de Falopio y primario peritoneal se consideran la misma entidad, ya que comparten clínica y tratamiento. El origen de los CSOAG está en el epitelio maligno o premaligno de las trompas de Falopio, que se desprenden en cada ovulación depositándose sobre la superficie del ovario donde posteriormente se originará el CSOAG. Los tumores tipo I se desarrollan sobre endometriosis o quistes de inclusión.

El CO se disemina por desprendimiento local hacia la cavidad peritoneal (con implantación de las células en el peritoneo), invasión de ganglios linfáticos (sobre todo pélvicos y paraaórticos) e invasión de vasos sanguíneos (afectando órganos a distancia, como hígado o pulmón).

Cuadro clínico

El 75% de los CO se diagnostica en etapas avanzadas debido a la ausencia de síntomas específicos y de métodos de detección precoz. Los síntomas más frecuentes son la distensión y el dolor pélvico-abdominal, asociados a sensación de plenitud posprandial y pérdida de peso. Los signos más relevantes son la palpación de una masa pélvica (palpación abdominal o tacto vaginal y/o rectal), presencia de ascitis y/o derrame pleural.

Exploraciones complementarias y diagnóstico

Pruebas analíticas (marcadores tumorales): el CA 125 no es muy específico, puede alterarse en patología benigna, es útil en la monitorización de la respuesta y el seguimiento del CEO. HE4 es un marcador más específico que CA 125.

Pruebas de imagen: la ecografía ginecológica caracteriza la masa pélvica. La TC de tórax, abdomen y pelvis informa sobre la extensión de la enfermedad. La PET-TC es más sensible que la TC.

Laparoscopia o laparotomía: permite realizar el diagnóstico, la estadificación (FIGO) y la planificación terapéutica, debe realizarse por un ginecólogo experimentado.

Pronóstico

El pronóstico depende del estadio inicial y de la cantidad de tumor residual (enfermedad macroscópica residual [EMR]) tras la resección quirúrgica inicial. Las pacientes con mutaciones en BRCA tienen mejor pronóstico. En

estadios avanzados, la supervivencia media es inferior a 3 años y la supervivencia estimada a los 5 años del 20%-30%.

Tratamiento

Tratamiento inicial

El tratamiento del CO consiste en la combinación de cirugía seguida de quimioterapia.

- *Cirugía:* consiste en anexectomía bilateral, histerectomía total, omentectomía, linfadenectomía pélvica y paraaórtica, biopsias peritoneales, lavados peritoneales e inspección y palpación de todas las superficies peritoneales, realizando biopsia o extirpación de cualquier lesión sospechosa. Los resultados de la cirugía (completa: no EMR; óptima: EMR menor de 1 cm; subóptima: EMR mayor de 1 cm) se correlacionan con la supervivencia de la paciente.
- *Quimioterapia:* el tratamiento estándar es la combinación de carboplatino y paclitaxel por vía intravenosa. La administración intraperitoneal ha mostrado superioridad en términos de eficacia y supervivencia, pero con una toxicidad elevada.
- *Terapias dirigidas:*
    - Bevacizumab (antiangiogénico): su adición a la quimioterapia está indicada en estadio IV y la presencia de ERM tras la cirugía.
    - Olaparib (inhibidor de PARP): el mantenimiento tras la quimioterapia ha demostrado beneficio en pacientes con mutación en BRCA1/2.

En las pacientes que se consideren irresecables en el momento del diagnóstico, el tratamiento inicial es la quimioterapia neoadyuvante seguida de cirugía citorreductora, conocida en esta situación como *cirugía de intervalo*.

Tratamiento de la recaída

La recurrencia de la enfermedad se clasifica en función del período libre de platino (ILP). Además, deben valorarse otros aspectos como la toxicidad previa, el estatus de BRCA y las preferencias de la paciente.

- Recaída platino-resistente (ILP < 6 meses): suele tratarse con monoquimioterapia. La adición de bevacizumab en este contexto aumenta la tasa de respuestas y la progresión libre de la enfermedad.
- Recaída platino-sensible (ILP > 6 meses): suele tratarse con combinaciones basadas en carboplatino. El tratamiento de mantenimiento con inhibidores de PARP (olaparib, niraparib, rucaparib) tras la respuesta a la quimioterapia ha demostrado beneficio en todas las pacientes, observándose los mejores resultados en pacientes con mutaciones en BRCA1/2 y déficit de recombinación homóloga. La cirugía citorreductora secundaria puede tener un papel en tumores con un ILP largo y enfermedad localizada.

Cáncer de endometrio

El cáncer de endometrio es el tumor ginecológico más frecuente. Suele diagnosticarse en estadios iniciales, con una supervivencia a 5 años del 80%. Se clasifica en tipo I (80%-90%, histología endometrioide, asociado a la exposición estrogénica y al síndrome de Lynch) y tipo II (10%-20%, histología de alto grado 3 y no endometrioide, no asociado a estrógenos). Afecta a mujeres posmenopáusicas, siendo el síntoma más frecuente el sangrado uterino anormal. La estadificación es quirúrgica mediante histerectomía, doble anexectomía y linfadenectomía pélvica y paraaórtica. La técnica de ganglio centinela en estadios iniciales puede facilitar el estudio ganglionar.

Recientemente se han identificado cuatro grupos moleculares con implicación pronóstica: mutación en *POLE*, mutación en *MMR*, bajo número de copias y mutación en *TP53*. El tratamiento se basa en la cirugía seguida, según el estadio, de braquiterapia y/o radioterapia externa y/o quimioterapia con carboplatino y paclitaxel.

Cáncer de cérvix

El cáncer de cérvix es el segundo cáncer femenino más frecuente a nivel mundial y la primera causa de muerte por cáncer en los países en vías de desarrollo, debido a la baja tasa de vacunación y de los programas de cribado. El factor de riesgo más importante es la infección por el HPV, presente en el 90% de los casos. El carcinoma escamoso es el subtipo histológico más frecuente, aunque en países industrializados está aumentando el adenocarcinoma, que comparte factores de riesgo con el cáncer de endometrio. La mayor parte de las pacientes se diagnostican mediante programas de cribado (citología cervical). El síntoma más frecuente es el sangrado vaginal anormal o coitorragia. La estadificación es clínica y se complementa con RMN pélvica y PET/TC. El tratamiento en estadios iniciales es quirúrgico, mientras que en localmente avanzados es la combinación de radioterapia y quimioterapia (cisplatino) concomitante. En enfermedad recurrente o metastásica el tratamiento se basa en quimioterapia con platino, paclitaxel y bevacizumab. No existe un tratamiento estándar de la recaída, recomendándose la participación en ensayos clínicos, principalmente con inmunoterapia.

Bibliografía especial

Marth C, Landoni F, Mahner S, McCormack M, Gonzalez-Martin A, Colombo N; ESMO Guidelines Committee. Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2017;28(Suppl 4):iv72-iv83.

Santaballa A, Barretina P, Casado A, García Y, González-Martín A, Guerra E, et al. SEOM Clinical Guideline in ovarian cancer (2016). Clin Transl Oncol 2016;18(12):1206-12.

Santaballa A, Matías-Guiu X, Redondo A, Carballo N4, Gil M, Gómez C, et al. SEOM clinical guidelines for endometrial cancer (2017). Clin Transl Oncol 2018;20(1):29-37.

Cáncer de origen desconocido

J. J. Grau de Castro

Concepto

Los pacientes con cáncer de origen desconocido (COD) se presentan con al menos una metástasis biopsiada, pero el estudio clínico y radiológico no consigue detectar el tumor primario que la ocasiona.

Ocurre en el 3%-5% de todos los diagnósticos de cáncer. Las hipótesis de su origen es que el tumor primario crece más lento que las metástasis y aparecerá más tardíamente o nunca aparecerá. Otra teoría apunta a que la plasticidad de las células madre tumorales hace que se desarrollen directamente metástasis en un tejido distinto del tejido que invaden. En estudios de autopsias sólo se encontró tumor primario en el 55%-85% de los casos.

Diagnóstico

La histología más frecuente es adenocarcinoma (50%), carcinoma poco diferenciado (30%), carcinoma escamoso (10%), carcinomas indiferenciados neuroendocrinos (5%) o neoplasia indiferenciada (5%). En estos últimos no se puede decir si es carcinoma, sarcoma, melanoma o linfoma.

El estudio inmunohistoquímico (IHQ) se dirigirá sobre todo a diagnosticar tumores quimiocurables como linfomas o tumores germinales y también tumores con tratamiento específico con largas supervivencias, el cáncer de próstata o de mama, identificando PSA en hombres o receptores hormonales en las metástasis de mujeres. El estudio también incluirá citoqueratinas como CK7 y CK20 que orienten a determinados carcinomas y cromogranina A y sinaptofisina para carcinoma neuroendocrino. En caso de neoplasia indiferenciada, habrá que determinar el LCA que orienta a linfoma y el S100 que sugiere melanoma maligno (Fizazi K, et al.).

El estudio incluirá anamnesis dirigida a buscar factores de riesgo como tabaquismo, hábitos dietéticos, etc. La exploración deberá incluir tacto rectal y exploración mamaria y exploración ginecológica en mujeres. El análisis de sangre incluirá hemograma, bioquímica renal y hepática, así como LDH, fosfatasa alcalina sérica, calcemia sérica y marcadores tumorales séricos como: CEA, CA125, CA15.3, CA19.9, PSA, ENE, PgRP, α-FP y β-HGC que pueden orientar sobre el origen tumoral.

Los estudios radiológicos básicos serán TC toracoabdominal o mejor PET-TC con glucosa marcada (FDG), ya que pueden dirigir hacia el tumor primario. En mujeres hay que añadir mamografía (a veces, RM mamaria) y ecografía ginecológica.

Cuando no existen síntomas, signos o datos de laboratorio o radiológicos que orienten a un determinado tumor, no están indicadas las endoscopias, ya que no incrementan la tasa de diagnósticos, son traumáticas y retrasan el inicio del tratamiento.

Tratamiento

Se establecen dos grupos de tratamiento: los de buen pronóstico que tienen un tratamiento específico y los de mal pronóstico sin tratamiento específico y con mediana de supervivencia de 6-9 meses.

Los de buen pronóstico son: metástasis única de primario desconocido que se tratan con cirugía y/o radioterapia seguidas de 4-6 ciclos de quimioterapia sistémica (si es metástasis en axila, se tratará como un cáncer de mama homolateral); carcinoma neuroendocrino bien diferenciado que se trata con análogos de somatostatina, quimioterapia, sunitinib o everolimus; carcinomatosis peritoneal de tipo seroso papilar en mujeres que se trata como cáncer de ovario; carcinoma escamoso cervical, tras analizar con IHQ la biopsia para virus del papiloma y de Epstein-Barr, que se trata con vaciado quirúrgico cervical y/o con radioquimioterapia concomitante con o sin quimioterapia de inducción como un cáncer de orofaringe; cuando el estudio en biopsia muestra CK20+, CDX2+ y CK7–, se tratará como un cáncer colorrectal; un hombre con M1 óseas blásticas y expresión de PSA sérica o en la biopsia se tratará como cáncer de próstata.

Los pacientes de mal pronóstico se tratarán con 4-6 ciclos de dobletes de quimioterapia como cisplatino 60-75 mg/m^2 con gemcitabina 1.000 mg/m^2

(días 1 y 8 cada 3 semanas); cisplatino 75 mg/m^2 con etopósido 100 mg/m^2 (días 1, 2 y 3 cada 3 semanas [en neuroendocrinos]), o paclitaxel 175 mg/m^2 con carboplatino (AUC = 5 cada 3 semanas).

Actualmente existen en el mercado numerosos agentes antidiana (muchos de ellos inmunológicos) que, administrados a pacientes con algún marcador biológico específico de carcinoma, consiguen largas supervivencias con poca toxicidad. Se están desarrollando ensayos clínicos con plataformas epigenéticas y genéticas en busca de mutaciones, amplificaciones/deleciones/fusiones que sean estimulantes de proliferación celular *(drivers)* en biopsia o en DNA circulante sérico y que puedan ser la base de un tratamiento antidiana específico consiguiendo mayores supervivencias. En otras, Cancer TypeID®, Pathwork®, CupPrint® o Foundation Medicine®, que suelen detectar cerca del 90% de las mutaciones susceptibles de tratamiento con agentes antidiana. Además, el TMB *(tumor mutation burden)* es un análisis cuantitativo de mutaciones que se asocia a buena respuesta a inmunoterápicos. Cuando los ensayos clínicos de fase III demuestren prolongación de la supervivencia con estos tratamientos, dejarán de ser experimentales para ser asistenciales.

Bibliografía especial

Fizazi K, Greco FA, Pavlidis N, Daugaard G, Oien K, Pentheroudakis G. ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015;26(Suppl 5):v133–v138.

146

Tratamiento de soporte y cuidados paliativos en el paciente oncológico

A. Tuca Rodríguez

Tratamiento de soporte

Los cuidados de soporte en oncología se definen como las medidas de diagnóstico, prevención y tratamiento de las complicaciones que presenta un paciente con cáncer. Es un modelo de atención que se basa en una visión integrada de la historia natural de la neoplasia, de las comorbilidades asociadas y del impacto psicológico y sociofamiliar. Se instaura, conjuntamente al tratamiento etiológico, en todas las fases de la evolución del cáncer, desde el diagnóstico y el tratamiento hasta la fase de largo superviviente o de final de vida. Sus objetivos son: controlar los síntomas y las complicaciones del cáncer; prevenir y tratar las toxicidades del tratamiento; optimizar la comunicación con los pacientes y los cuidadores; mejorar la tolerancia a los tratamientos y la adhesión a estos; aliviar la carga psicológica y mejorar la estrategia de afrontamiento; aportar soporte psicosocial a los largos supervivientes.

Complicaciones cardiovasculares

El síndrome de vena cava superior (SVCS) se debe a la obstrucción venosa parcial o completa por compresión mediastínica. La neoplasia que ocasiona con más frecuencia el SVCS es el cáncer de pulmón (65%), seguido del linfoma (8%-15%) y de metástasis ganglionares mediastínicas de otros orígenes. Se manifiesta por disnea, edema en esclavina y de extremidades superiores, ingurgitación yugular y aumento de la circulación colateral torácica. La TC torácica permite el diagnóstico del nivel obstructivo y la asociación o no de trombosis de la vena cava. El tratamiento etiológico del SVCS se basa en la radioterapia y la quimioterapia, especialmente en tumores altamente quimiosensibles (carcinoma de pulmón de célula pequeña, linfomas). La inserción de una prótesis autoexpandible *(stent)* puede permeabilizar la luz venosa en aquellos casos no tratables con otros medios. El SVCS trombótico sin compresión tumoral se asocia con frecuencia al uso de catéteres venosos centrales. El diagnóstico se puede establecer mediante cavografía a través del propio catéter. El tratamiento de

elección son los fibrinolíticos (urocinasa, estreptocinasa, factor tisular de plasminógeno recombinante).

El derrame pericárdico debido a la infiltración neoplásica puede provocar un taponamiento cardíaco (TP), cuya consecuencia puede ser una reducción del gasto cardíaco y *shock* cardiogénico. Las manifestaciones clínicas del TP son disnea, dolor torácico, reducción de los tonos cardíacos en la auscultación, pulso paradójico (descenso de la presión arterial durante la inspiración) y el signo de Kussmaul (aumento de la ingurgitación yugular en la inspiración). Las medidas generales de tratamiento se basan en oxigenoterapia, fármacos expansores e inotropos (dopamina, dobutamina) si existe *shock* cardiogénico. Los diuréticos están contraindicados, ya que reducen la precarga y pueden desencadenar un *shock* cardiogénico. La quimioterapia puede ser efectiva según la quimiosensibilidad del tumor primario y si no existe deterioro hemodinámico. La pericardiocentesis o pericardiostomía quirúrgica con tubo de instilación de agentes esclerosantes (tetraciclinas, bleomicina, fluorouracilo o metotrexato) puede ser necesaria para reducir la presión intrapericárdica y evitar la recidiva del derrame.

La incidencia de complicaciones tromboembólicas (trombosis venosa profunda y tromboembolia pulmonar) en el enfermo con cáncer es del 20%-30%, cuatro veces más frecuente que en la población general. Los factores predisponentes más destacados son la edad avanzada, la obesidad, la comorbilidad, el deterioro funcional, el tabaquismo y las mutaciones protrombóticas hereditarias (factor V de Leyden). Los orígenes neoplásicos que más frecuentemente se asocian a fenómenos tromboembólicos (FTE) son los de páncreas, estómago, riñón, ovario y sistema nervioso central. La profilaxis antitrombótica con heparinas de bajo peso molecular (enoxaparina y dalteparina) consigue una reducción significativa de la incidencia de FTE en enfermos con cáncer; sin embargo, no aumenta la supervivencia global. Las recomendaciones de expertos basadas en la literatura no aconsejan el uso rutinario de profilaxis antitrombótica en cáncer y aconsejan la utilización de heparina de bajo peso molecular en dosis terapéuticas tras el diagnóstico precoz de FTE.

Complicaciones respiratorias

La insuficiencia respiratoria es una complicación frecuente en cáncer. Su etiología suele ser multifactorial y puede estar relacionada con los siguientes mecanismos fisiopatológicos: obstrucción de vía aérea, edema pulmonar, taponamiento pericárdico, derrame pleural, neumonía, tromboembolia pulmonar y anemia. Requiere un diagnóstico cuidadoso para establecer el mejor tratamiento etiológico posible. Los principios del tratamiento sintomático se recogen más adelante, en el apartado Tratamiento paliativo. El derrame pleural (DP) es una complicación frecuente, especialmente en neoplasias de pulmón, mama y ovario. Las manifestaciones clínicas son disnea y dolor pleurítico. El DP suele ser un exudado y en el 60% de los casos la citología confirma la presencia de células neoplásicas. La toracocentesis de repetición, la pleurodesis con instilación de agentes esclerosantes (talco, tetraciclinas) o la inserción de un catéter de drenaje pleural permanente son de gran utilidad para reducir la presión intrapleural y favorecer la reexpansión pulmonar.

Complicaciones digestivas

La obstrucción biliar es especialmente frecuente en enfermos con cáncer de páncreas (70%), cuyas consecuencias pueden ser ictericia y colangitis. La colocación de una prótesis biliar endoscópica *(stent)* puede permeabilizar la luz biliar en el 85% de los casos. Cuando no es posible la colocación endoscópica con un *stent*, puede ser necesaria la colación de un catéter mediante colangiografía percutánea transparietohepática. La obstrucción duodenal también es muy frecuente en cáncer de páncreas (26%) y se puede resolver en más del 80% de los casos mediante la colocación endoscópica de un *stent* duodenal o una gastroyeyunostomía quirúrgica. La obstrucción intestinal maligna debida a estenosis intraluminal o extrínseca de la luz intestinal es frecuente en enfermos con cáncer avanzado (11%), especialmente en tumores de origen digestivo y ovárico. Una intervención quirúrgica de *bypass* o una colostomía de descarga puede ser necesaria en los enfermos con un nivel único obstructivo y con un estado general preservado.

Complicaciones metabólicas

La hipercalcemia es la complicación metabólica más frecuente en cáncer. Se debe a un desequilibrio entre la reabsorción y la formación óseas provocado por factores estimulantes de osteoclastos (metástasis óseas) o por la producción ectópica o *like* de paratohormona. La poliuria, la polidipsia, la astenia y el fallo cognitivo son las manifestaciones clínicas más frecuentes. Debido a la intensa unión del calcio con las proteínas, la determinación plasmática de la calcemia debe ser corregida según la albuminemia. La hidratación enérgica y el uso de diuréticos (furosemida) y de corticoides comprenden la primera medida de tratamiento. Los bisfosfonatos (pamidronato y ácido zoledrónico) y los anticuerpos RANKL (denosumab) son útiles en hipercalcemia y reducen el riesgo de fracturas patológicas y otros eventos relacionados con el esqueleto debidas a metástasis osteolíticas.

La hiponatremia puede presentarse en el 5% de los pacientes, especialmente en el cáncer de pulmón microcítico (15%-30%). Las causas más frecuentes son la pérdida extrarrenal (diarrea, vómitos, hemorragia) o el síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH). El tratamiento se basa en la reposición lenta de sodio o en la restricción hídrica en el SIADH.

El síndrome de lisis tumoral es especialmente frecuente en neoplasias hematológicas y se debe a la liberación rápida de residuos metabólicos liberados por la lisis de células tumorales tras el tratamiento citotóxico. Se caracteriza por hiperuricemia, hiperfosfatemia, hipocalcemia y uremia, que según su intensidad puede constituirse como una urgencia vital. El tratamiento se basa principalmente en hidratación endovenosa y alopurinol.

Complicaciones neurológicas

Las metástasis cerebrales (MC) afectan al 20%-40% de los enfermos con cáncer avanzado según estudios necrópsicos. Los tumores que con más frecuencia provocan MC son los de pulmón (16%-64%) y mama (14%-21%). Las manifestaciones clínicas más frecuentes son cefalea, náuseas, crisis comicial, déficit cognitivo, alteraciones visuales e inestabilidad cefálica. La reducción del edema cerebral con dexametasona y los fármacos anticomiciales pueden ser la primera línea de tratamiento sintomático. La exéresis quirúrgica debe considerarse en lesiones únicas, en

enfermos con un estado general conservado y en tumores con posibilidades de tratamiento sistémico. La radioterapia holocraneal es el tratamiento de elección en aquellos casos no quirúrgicos.

La compresión medular secundaria a infiltración neoplásica de la médula espinal es una complicación frecuente del cáncer (5% en los estudios necrópsicos), especialmente de pulmón y mama. La paraparesia y la reducción de la sensibilidad distal al segmento medular comprimido son los síntomas más frecuentes. La RM es la prueba diagnóstica de elección para la confirmación diagnóstica y la identificación del nivel de la compresión. El tratamiento con corticoides se ha de establecer de forma precoz porque reduce el edema vasogénico y limita la progresión de la lesión medular. La laminectomía quirúrgica y la radioterapia, sola o complementaria a la cirugía, consiguen una recuperación neurológica que oscila entre el 30% y el 80% de los casos, dependiendo de la radiosensibilidad del tumor y el grado de compromiso neurológico previo al inicio del tratamiento.

Tratamiento paliativo

Se define como *cuidados paliativos* la atención sanitaria que tiene por objetivo mejorar la calidad de vida de los pacientes y de las familias que presentan una enfermedad que amenaza la vida, a través de la prevención y el alivio del sufrimiento mediante una identificación precoz y una esmerada valoración y tratamiento del dolor y de otros problemas físicos, psicosociales y espirituales. Los enfermos con cáncer avanzado presentan múltiples síntomas, de intensidad moderada-intensa y variables en el tiempo. La media de síntomas por enfermo es de 5-6 en un registro sistemático de 10 síntomas y cerca del 25% de los enfermos presentan 5 o más síntomas no adecuadamente controlados (intensidad superior a 4 sobre 10 puntos en una escala analógico-visual). Cerca del 60% de los enfermos se consideran de media-alta complejidad clínica y requieren una intensificación de la atención especializada en cuidados paliativos. Los síntomas físicos más frecuentes en enfermos con cáncer avanzado son la astenia (90%-78%), la anorexia (78%-72%), el dolor (76%-69%), el insomnio (60%-50%), el estreñimiento (60%), la disnea (46%-43%) y las náuseas-vómitos (34%-24%). Asimismo, los enfermos presentan un intenso impacto emocional condicionado por la amenaza vital, la imposibilidad de tratamiento curativo y el deterioro funcional progresivo e irreversible. Más del 50% de los enfermos con cáncer avanzado presentan una ansiedad y depresión de intensidad moderada-intensa. Los casos con factores de riesgo socio-familiar que condicionan una sobrecarga inasumible para establecer un cuidado continuo del enfermo en su entorno familiar superan al 35%. Los cuidados paliativos se estructuran en equipos multidisciplinares que intentan afrontar la complejidad de la situación clínica y establecer una atención integral que abarque todas las dimensiones del sufrimiento y el cuidado del enfermo. La OMS y el Consejo de Europa instan a los Estados miembros a la implementación de los cuidados paliativos en el contexto de sus políticas de desarrollo sanitario. La intervención precoz de los cuidados paliativos en los enfermos con cáncer puede mejorar el control de síntomas, la calidad de vida, el estado emocional y la supervivencia de los enfermos.

Dolor en el cáncer

El 50% de los enfermos con cáncer considerados globalmente presentan dolor y supera al 75% en casos avanzados. El dolor por cáncer puede ser nociceptivo somático, visceral o neuropático. Más de un 30% de los enfermos presentan más de un tipo de dolor o de características mixtas. La OMS ha propuesto una guía de tratamiento del dolor por cáncer que sugiere el uso racional y escalonado de diferentes fármacos analgésicos en función de la intensidad del dolor y la respuesta a la analgesia instaurada previamente. La escala analgésica de la OMS comprende tres escalones analgésicos. El primer escalón propone la utilización de analgésicos no opioides (paracetamol o AINE), asociados o no a fármacos adyuvantes. El segundo escalón de la OMS propone la utilización de la analgesia de primer escalón asociado a opioides débiles (codeína, tramadol). Finalmente, el tercer escalón de la OMS incluye la utilización de opioides potentes (morfina, oxicodona, fentanilo, hidromorfona, metadona). Los ensayos clínicos no demuestran diferencias en la eficacia y tolerabilidad entre los diferentes opioides mayores. Se recomienda restringir el uso de metadona a unidades de dolor o de cuidados paliativos debido a su complejo perfil farmacocinético. Los fármacos adyuvantes son drogas sin un efecto analgésico intrínseco, pero que contribuyen a la analgesia en combinación con fármacos analgésicos puros. Ejemplos de fármacos adyuvantes serían los antiinflamatorios y los bisfosfonatos en dolor óseo, y los antidepresivos y los anticomiciales en dolor neuropático. La eficacia de la escalera analgésica de la OMS confirmada en múltiples estudios de validación es del 80%-90%. El dolor irruptivo oncológico (DIO) se define como una crisis de exacerbación del dolor de alta intensidad y corta duración, en el contexto de un dolor basal continuo adecuadamente controlado con opioides mayores. El fentanilo de absorción transmucosa (oral o nasal) debido a su alta liposolubilidad presenta una alta biodisponibilidad, un pico de concentración plasmático rápido (menor de 15 min) y una vida media corta (inferior a 90 min). Actualmente, se considera que el fentanilo transmucoso es el fármaco de elección en el DIO, debido a que su comportamiento farmacocinético se ajusta al perfil de la mayoría de las crisis irruptivas. La utilización conjunta de un agonista opioide μ, como la oxicodona, y un antagonista μ, como la naloxona por vía oral o sus derivados pegilados, es

útil para evitar o controlar el estreñimiento provocado por la disfunción intestinal inducida por opioides. El dolor refractario se define como aquel en el que no se consigue un control analgésico adecuado con dosis plenas de opioides mayores y/o que provoque efectos secundarios no controlables por las medidas habituales. Los factores que aumentan el riesgo de sufrir un dolor refractario son el dolor neuropático, las crisis de DIO, la adicción a drogas o alcohol, los antecedentes psicopatológicos y el deterioro cognitivo. La estrategia de tratamiento del dolor refractario requiere una evaluación cuidadosa e individual. Las posibles medidas de tratamiento son la rotación de opioides, la analgesia raquídea (epidural o intratecal) o la utilización de antagonistas de los receptores NMDA (ketamina, metadona).

Control paliativo farmacológico de otros síntomas físicos

Las náuseas crónicas son muy frecuentes en enfermos con cáncer (34%-24%). El tratamiento sintomático se basa en fármacos antidopaminérgicos de acción periférica, procinéticos (metoclopramida, domperidona), en náuseas originadas en la estimulación vagal digestiva, o de acción central (haloperidol, clorpromazina) en náuseas de origen en la estimulación del quimiorreceptor de la emesis por vía hematógena (opioides, alteraciones metabólicas). Los antagonistas de los receptores de serotonina (ondansetrón, granisetrón) y los corticoides pueden ser útiles en náuseas refractarias. En la obstrucción intestinal maligna inoperable el tratamiento sintomático se basa en antieméticos de acción central o antagonistas de la serotonina, asociados a corticoides y antisecretores (hioscina, octreótido).

La utilización de morfina en dosis bajas puede ser muy útil en el tratamiento de la disnea una vez establecido el tratamiento etiológico. La morfina reduce la sensación subjetiva de disnea y mejora la tolerancia al esfuerzo sin alterar significativamente la saturación de oxígeno plasmático.

El síndrome caquexia-anorexia es muy frecuente en cáncer avanzado y puede contribuir significativamente a una reducción de las expectativas de supervivencia. Se define como un complejo síndrome metabólico asociado al cáncer que se caracteriza por pérdida de peso involuntaria y de masa

muscular, con o sin pérdida de masa grasa, asociado frecuentemente a anorexia, procesos inflamatorios (reactantes de fase aguda), resistencia a la insulina y aumento de la proteólisis. La fisiopatología de este proceso depende de factores propios del tumor (factor inductor de proteólisis o el de movilización lipídica) y de factores humorales generados por la relación del huésped con el tumor (factor de necrosis tumoral, interleucinas 1 y 6, interferón-γ, neuropéptido Y, serotonina, melanocortina, leptina). El tratamiento se basa en el consejo nutricional y en los fármacos capaces de modificar la cascada de fenómenos metabólicos propios de este síndrome. El progestágeno acetato de megestrol es el único fármaco que ha mostrado eficacia en múltiples ensayos clínicos, mejorando el apetito, el peso y parámetros funcionales y de calidad de vida. Es un fármaco que potencialmente puede provocar un aumento de incidencia de fenómenos tromboembólicos, por lo que debe ser utilizado con mucha prudencia o contraindicado en aquellos enfermos con claros factores de riesgo vascular. Los corticoides pueden mejorar la anorexia, pero su indicación es limitada porque su efecto es de corta duración (menos de 3-4 semanas) y su utilización a largo plazo puede provocar serios efectos secundarios (síndrome de Cushing yatrógeno, miopatía esteroidea).

Atención integral y calidad de vida en el enfermo con cáncer

La experiencia vital de las personas que padecen un cáncer es compleja e integral, comprende tanto los aspectos físicos de la enfermedad como el significado de amenaza en la integridad del individuo y el impacto psicosocial. La interacción de estas variables es continua, dinámica y cambiante en intensidad, singular para cada persona. La estrategia de afrontamiento se centra en la aceptación del diagnóstico y la gestión de la incertidumbre y de la esperanza en el resultado del tratamiento. Emergen en esta situación conceptos, como calidad de vida en la enfermedad y sufrimiento, que intentan definir la integralidad de la experiencia vital del paciente.

La calidad de vida es la percepción que tiene un individuo de su lugar en la existencia, en el contexto de la cultura y del sistema de valores en los que vive, en relación con sus objetivos, sus expectativas y sus normas, y que está influida de modo complejo por la salud física del sujeto, su estado psicológico, su nivel de independencia y sus relaciones sociales. El sufrimiento es un constructo multidimensional que se puede definir como un estado complejo negativo que integra de forma dinámica la percepción física, emocional, socio-familiar y existencial que experimenta un individuo frente a una amenaza vital, y que se acompaña con frecuencia de la sensación de impotencia y de agotamiento de los recursos personales para enfrentarse a esta amenaza.

El objetivo de la atención sanitaria es preservar la mejor calidad de vida en la enfermedad y evitar el sufrimiento. Resulta obvio, teniendo en cuenta los conceptos mencionados, que la atención debe ser integral y ofrecida por un equipo multidisciplinar capaz de controlar la enfermedad como proceso biológico y dar soporte en el impacto psicosocial que esta provoca.

Las alteraciones psicológicas pueden estar presentes en cualquier etapa evolutiva del cáncer, desde el diagnóstico y el tratamiento hasta el largo superviviente o el proceso de final de vida. La prevalencia media global ponderada de trastornos psicológicos registrados en la literatura supera el 38%. El diagnóstico de depresión alcanza el 16%, de trastornos

desadaptativos con ánimo deprimido o ansioso el 19% y de ansiedad generalizada el 10%, según los criterios diagnósticos DSM-5. En la situación de final de vida el malestar emocional alcanza una prevalencia superior al 40%-50% de los casos, debido a la alta carga sintomática, el deterioro funcional y la amenaza de muerte próxima que supone esta etapa de la enfermedad.

Es habitual que las alteraciones emocionales sean infradiagnosticadas, debido a la convergencia de síntomas somáticos y psicológicos, a la normalización del impacto emocional en el contexto de la enfermedad y a la falta de formación de los equipos asistenciales en su diagnóstico. Los profesionales sanitarios que atienden a enfermos con cáncer deberían disponer de una formación adecuada para establecer un soporte emocional básico y para diagnosticar el sufrimiento emocional intenso asociado a la necesidad de derivación precoz a los equipos de psicología especializados.

Un aspecto clave en este proceso es la comunicación con el enfermo y su familia. La información es la transmisión de un mensaje por parte del emisor (equipo sanitario) que cambia el estado de conocimiento del receptor (enfermo). La comunicación enriquece y mejora el resultado del proceso de informar, porque es interactiva entre el emisor y el receptor, y comprende el impacto de la información. Un pilar esencial de la dignidad de las personas es su autonomía, entendida como la capacidad de decidir libremente en un contexto de competencia y conocimiento del alcance de sus decisiones. No se puede entender la autonomía de las personas sin un proceso de comunicación efectivo. Por este motivo, la formación de los profesionales sanitarios debe comprender también el adiestramiento en las habilidades de comunicación como un elemento clave para mejorar el resultado de salud y preservar la dignidad de los pacientes.

Bibliografía especial

Kaasa S, Loge JH, Aapro M, Albreht T, Anderson R, Bruera E, et al. Integration of oncology and palliative care: a Lancet Oncology Commission. *Lancet Oncol*. 2018;19(11):e588–e653.

Kelley AS, Morrison RS. Palliative Care for the Seriously Ill. *N Engl J Med*. 2015;373(8):747–755.

Multinational Association of Supportive Care in Cancer. What's supportive care. Disponible en: https://www.mascc.org/about-mascc (Acceso el 20 de mayo de 2019.)

Organización Mundial de la Salud. WHO's cancer pain ladder for adults. Disponible en: http://www.who.int/cancer/palliative/painladder/en/ (Acceso el 20 de mayo de 2019.)

Parikh RB, Kirch RA, Smith TJ, Temel JS. Early specialty palliative care-translating data in oncology into practice. *N Engl J Med*. 2013;369(24):2347–2351.

Bibliografía general

American Cancer Society. Disponible en: https://www.cancer.org/ (Acceso el 20 de mayo de 2019.)

ASCO Educational Book 2019. Disponible en: https://ascopubs.org/toc/edbk/39 (Acceso el 20 de mayo de 2019.)

Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin 2018. CA Cancer J Clin 2018;68:394-424.

DeVita VT, Rosenberg SA, Lawrence TS. DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology, 11.ª ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2018.

Edge SB, Bird DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A. The American Joint Committee on Cancer. AJCC Cancer Staging Manual and the Future of TNM, 7th ed. New York: Springer; 2010. p. 347-76.

ESMO Guidelines. Disponible en: https://oncologypro.esmo.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines (Acceso el 20 de mayo de 2019.)

NCCN Guidelines. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx (Acceso el 20 de mayo de 2019.)

Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España 2019. Disponible en: https://seom.org/dmcancer/las-cifras-del-cancer-en-espana-2019/ (Acceso el 20 de mayo de 2019.)

SECCIÓN IX
Genética médica

M. Berdasco Menéndez

J. M.ª Aran Perramon
L. Armengol Dulcet
M. Bayés Colomer
M. Berdasco Menéndez
V. Campuzano Uceda
Á. Carracedo Álvarez
A. Carracedo Pérez
J. Cruz Cigudosa
M. del Campo Casanelles
J. Dopazo Blázquez
M. Esteller Badosa
C. Fillat Fonts
O. Maroñas Amigo
M. Milà Recasens
F. Palau Martínez
L. A. Pérez-Jurado
R. Rabionet Janssen
J. Suela Rubio
L. Valle Velasco

Capítulo 147: Bases moleculares de la herencia
Capítulo 148: Genoma humano: métodos de análisis
Capítulo 149: Bioinformática médica
Capítulo 150: Genética clínica y dismorfología
Capítulo 151: Anomalías cromosómicas

Capítulo 152: Epigenética y enfermedad
Capítulo 153: Enfermedades monogénicas raras
Capítulo 154: Genética de las enfermedades complejas
Capítulo 155: Genes, herencia y cáncer
Capítulo 156: Diagnóstico y asesoramiento genético
Capítulo 157: Farmacogenética
Capítulo 158: Tratamiento de enfermedades genéticas y modelos de enfermedad

147

Bases moleculares de la herencia

V. Campuzano Uceda

Introducción a la genética

La «Genética» (1906, Bateson) es la ciencia que estudia la transferencia de los caracteres transmisibles, «genes» (1909, Johannsen), en los seres vivos. Desde que en 1865 Gregor J. Mendel publicara sus conclusiones sobre los experimentos con guisantes (leyes de Mendel) se le considera el fundador de la genética.

Ya en 1944 Avery, McLeod y McCarty establecieron que el ácido desoxirribonucleico o DNA es el portador de la información genética. En 1953 Watson y Crick (premios Nobel de 1962) propusieron su modelo de estructura (doble hélice). Los trabajos sobre la síntesis *in vitro* de los ácidos nucleicos de Ochoa y Kornberg (premios Nobel de 1959) sirvieron de fundamento para que Holley, Khorana y Nirenberg (premios Nobel de 1968) descifraran el código de tripletes degenerado y sin solapamientos para la formación de proteínas. Los primeros experimentos de DNA recombinante los realizó Berg en 1973. Arber, Nathans y Smith descubrieron las enzimas de restricción (premios Nobel de 1978) y los métodos para la secuenciación del DNA en 1977 (Sanger y Gilbert). En 1983, Mullis desarrolló la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Bishop y Varmus recibieron el Premio Nobel en 1989 por definir el cáncer como una enfermedad genética. La terapia génica fue utilizada por primera vez en 1990 en una niña que padecía inmunodeficiencia combinada grave y se lanzó el proyecto Genoma Humano con el primer boceto de la secuencia del genoma humano en 2003. En 2008 se impulsó el Proyecto 1000 Genomas y en febrero de 2011 se hicieron públicos los primeros resultados. Desde el descubrimiento del genoma, las técnicas para su lectura y secuenciación han mejorado continuamente. Numerosos estudios han demostrado la utilidad de la secuenciación de exomas y genomas como herramienta para identificar los genes responsables de enfermedades genéticas o las mutaciones implicadas en la respuesta al tratamiento. Nuevas tecnologías de secuenciación masiva, como STAT-Seq, permiten analizar de forma simultánea, en 50 h desde su solicitud, los 4.300 genes identificados hasta la fecha de las enfermedades mendelianas conocidas.

En las últimas décadas, «la firma» del transcriptoma (definido como el conjunto de todas las moléculas de ácido ribonucleico o RNA presentes en la célula) ha sido uno de los enfoques más utilizados para investigar enfermedades humanas a nivel molecular. Estos estudios también han permitido identificar nuevos marcadores de enfermedades y dianas moleculares para usar en las clínicas. En este escenario, varios ensayos clínicos en curso utilizan perfiles de transcriptoma a través de estrategias de secuenciación de RNA como un instrumento importante en el diagnóstico de numerosas enfermedades humanas (entre ellas, el cáncer).

Otra modalidad en continuo progreso desde su descubrimiento por Capecchi, Smithies y Evans (premios Nobel de 2007) es el uso de células madre y la capacidad de transferir genes entre especies. Estos organismos modelo, además de estudiar el gen en sí mismo, permiten estudiar su acción sobre otros genes implicados en una enfermedad o comprobar los efectos de los fármacos.

Las pruebas genéticas y la terapia génica forman ya parte importante de la medicina. Se ha utilizado RNA sintético para reprogramar células para que cambien su desarrollo y se comporten como células madre en un embrión. La combinación de las pruebas genéticas y el consejo genético sirve para proporcionar a las familias una información objetiva de las enfermedades con componente genético, sus riesgos, tratamientos y alternativas reproductivas (Edwards, premio Nobel 2010 por el desarrollo de la fecundación *in vitro;* Gurdon y Yamanaka, premios Nobel 2012 por la transformación de células maduras en *pluripotentes*).

Material genético

El material genético de todos los organismos está compuesto por los ácidos nucleicos. Estos son capaces de: 1) almacenar gran cantidad de información en un mínimo volumen, y 2) copiarse fielmente *(replicación)* y transmitir la información genética con gran exactitud y estabilidad en cada división celular. El *genotipo* es la composición genética (secuencia de bases) de un organismo, mientras que el *fenotipo* es la expresión física del mismo. Cambios que alteran la información genética de un individuo pueden asociarse a variaciones benignas *(polimorfismo)* o a cambios perjudiciales *(mutación)*. La *tasa de mutación* (μ) es la probabilidad de que un gen cambie su secuencia en una generación. Existen muchos tipos de mutaciones y un consenso en su nomenclatura (tabla 147-1).

Tabla 147-1

Nomenclatura de las mutaciones

Tipo de mutación	Secuencia genómica de referencia	Secuencia cDNA de referencia	Indica
Respecto a la secuencia de nucleótidos			
Cambio de nucleótido	g.237G > T	c.24G > T	Sustitución del nucleótido G de la posición dada por el nucleótido T
Deleciones	g.237delG	c.24delG	Deleción del nucleótido G de la posición dada
Inserciones	g.237-238insT	c.24-25insT	Inserción del nucleótido T entre las posiciones dadas
Variabilidad de secuencias repetidas	g.237(GCA)6-22	c.24(GCA)6-22	237 es el primer nucleótido del GCA que está repetido de 6 a 22 veces
Mutaciones en intrones	IVS4 + 1G > T	c.24 + 1G > T	Cambio de G a T en el nucleótido G del sitio donante invariable (GT)(+1) del intrón 4
IVS4-2A > C	c.24-2A > C	Cambio de A a C en el nucleótido A(-2) a partir de la G del lugar aceptor invariable (AG) del intrón 4	
Respecto a la secuencia de aminoácidos			
Sustitución de aminoácidos	Y97S		Tirosina en codón 97 sustituida por serina
Sustitución de aminoácido por codón de parada	Y97X		Tirosina en codón 96 sustituida por codón de parada (X)
Deleciones	Y97del		Tirosina en codón 96 delecionada
Inserciones	T97-98ins		Inserción de un codón de treonina entre los codones 97 y 98 de la proteína de referencia

cDNA: DNA complementario; G: guanina; T: tirosina.

Ácidos nucleicos: ácido desoxirribonucleico y ácido ribonucleico

La unidad base, el nucleótido, está compuesta por la unión, mediante un enlace *N*-glucosídico, de un azúcar (ribosa en el RNA y desoxirribosa en el DNA) a una base nucleotídica. Existen cinco bases nucleotídicas esenciales: dos purinas (adenina [A] y guanina [G]) y tres pirimidinas (citosina [C], timina [T] y uracilo [U]) (fig. 147-1). Estas bases pueden sufrir modificaciones, por ejemplo, epigenéticas, por adición de un grupo metilo a la citosina (5-metilcitosina). Los nucleótidos se unen entre sí mediante enlaces 3′-5′-fosfodiéster.

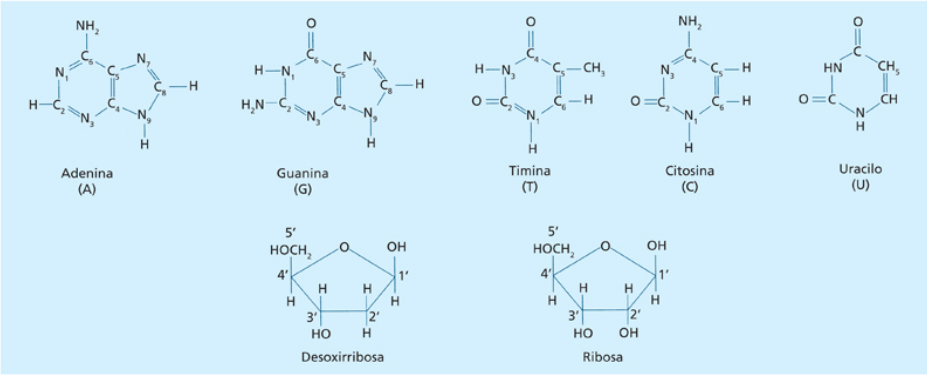


FIGURA 147-1 Estructura de las cinco bases nitrogenadas de los ácidos nucleicos y de las pentosas.

Ácido desoxirribonucleico y replicación

El DNA tiene una estructura de doble hélice dextrógira compuesta por dos cadenas antiparalelas. Según las leyes de Chargaff, en la molécula de DNA las cantidades de guanina igualan a las de citosina y las de adenina son iguales a las de timina, con lo que se establecen puentes de hidrógeno entre bases complementarias (A = T y C = G) que mantienen unidas ambas cadenas. En la doble hélice, las bases se sitúan en el interior y los grupos fosfato hacia el exterior, con diez nucleótidos por vuelta de hélice (fig. 147-2).

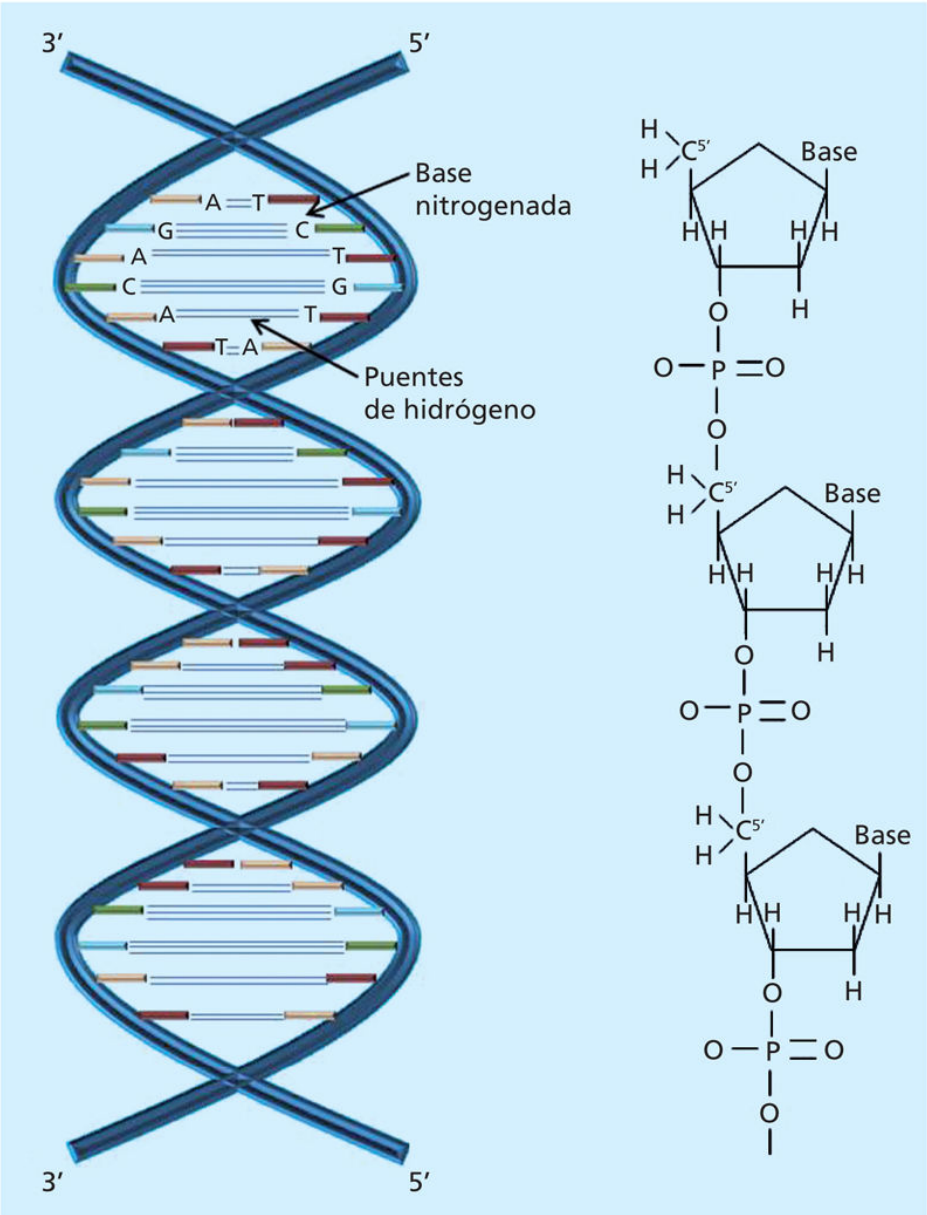


FIGURA 147-2 Estructura espacial de la molécula de doble hélice del DNA y organización molecular de este. A: adenina; C: citosina; G: guanina; T: timina.

La *replicación* es el proceso mediante el cual cada una de las cadenas de DNA sirve de molde para la síntesis de una nueva cadena complementaria. Según un modelo semiconservativo, la nueva doble hélice está formada por una cadena antigua y una de nueva síntesis (Meselson y Stahl, 1958). Se inicia simultáneamente a partir de múltiples orígenes de replicación (alrededor de 1 cada 20 kb) y progresa de un modo bidireccional. La dirección de la síntesis es 5′ → 3′, por lo que una de las cadenas se sintetiza

de manera continua *(leading)*, mientras que la complementaria *(lagging)* se realiza de forma discontinua mediante pequeños fragmentos (fragmentos de *Okazaki*). En el origen de replicación empieza el ensamblaje de toda la maquinaria encargada de la replicación para formar la «horquilla de replicación» (fig. 147-3). Los componentes de la horquilla son: 1) topoisomerasa, encargada de corregir los superenrollamientos producidos debido a la acción de la helicasa; 2) helicasa, responsable de la apertura de la doble hélice; 3) SSB *(single stranded DNA binding protein)*, proteínas que se unen a cadena sencilla de DNA e impiden que pueda volver a formarse la doble hélice; 4) primasa, responsable de la síntesis de pequeñas moléculas de RNA que sirven de iniciadores *(cebadores)* para la actividad de la DNA polimerasa; 5) DNA polimerasa, holoenzima responsable de la síntesis; 6) nucleasa (RNAasa H), causante de la degradación de los cebadores, y 7) ligasa, responsable de la unión de los fragmentos de *Okazaki* en la cadena discontinua.

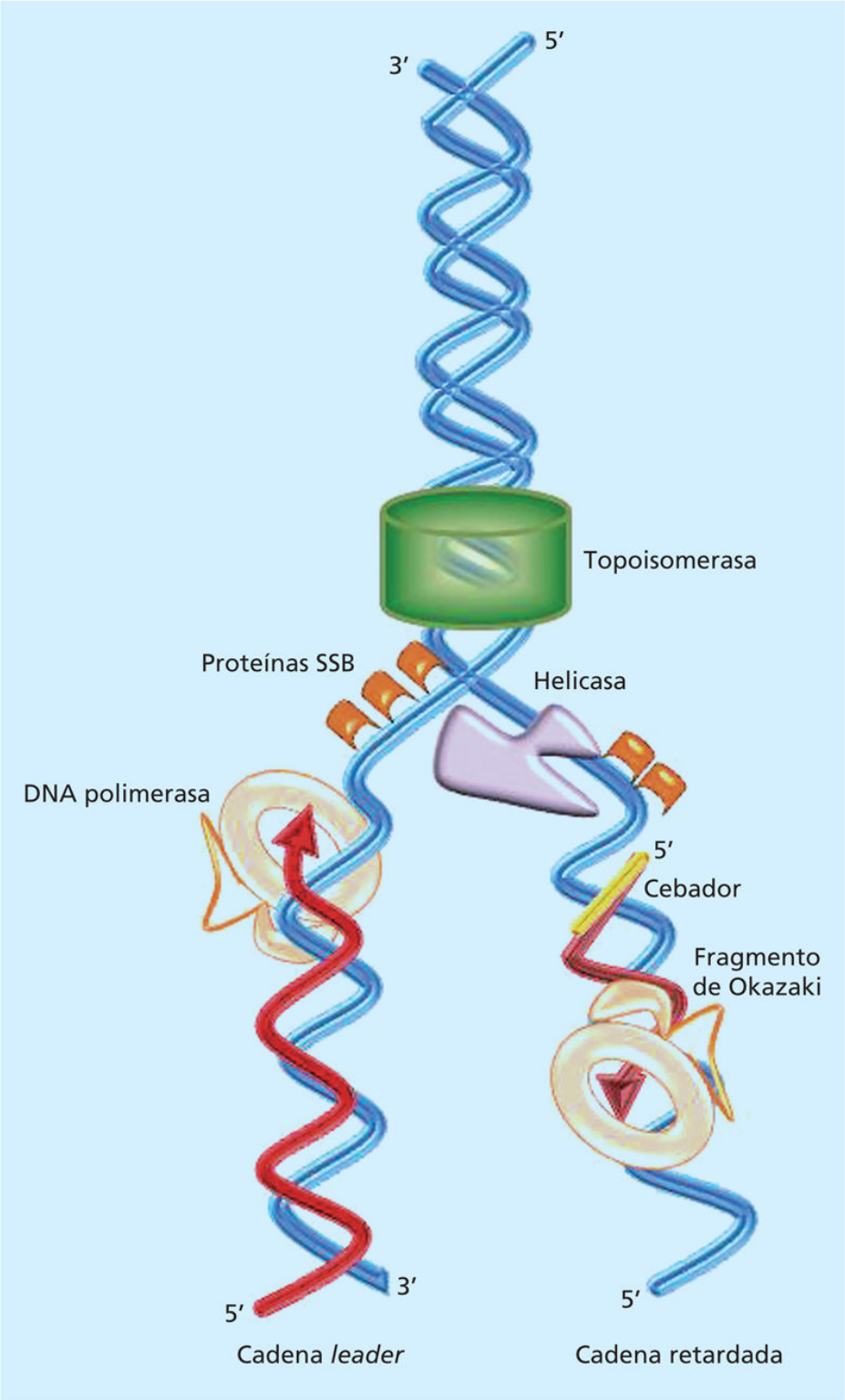


FIGURA 147-3 Esquema representativo de una horquilla de replicación con los distintos componentes del replisoma. SSB: proteínas que se unen a una cadena de DNA *(single stranded DNA binding protein).*

Durante la replicación se producen errores de lectura que deben ser corregidos para evitar la acumulación de mutaciones. Estos errores de apareamiento son reparados por una maquinaria especializada (MMR, del inglés *DNA mismatch repair*, «desajuste de reparación del DNA») y altamente conservada a lo largo de la evolución. En los telómeros, la maquinaria de mantenimiento es específica y está formada por la telomerasa. Esta enzima está compuesta por dos subunidades, la catalítica *(Tert)* y una molécula de RNA *(Terc)* que funciona como molde para la síntesis (Blackburn, Greider y Szostak, premios Nobel de 2009). Las alteraciones en estas enzimas están relacionadas con procesos tumorales, de envejecimiento prematuro y de senescencia celular.

Ácido ribonucleico

El RNA casi siempre es de cadena simple con regiones complementarias cortas que, al aparearse, forman estructuras secundarias (*hairpin-loops* y *stem-loops*) que desempeñan un papel muy importante en su función. Existen distintas clases de RNA:

- *Ribosómico (rRNA).* Constituye las moléculas precursoras de los ribosomas.
- *RNA de transferencia (tRNA).* Existen 20 tipos *(isoaceptores)* que incorporan un aminoácido distinto.
- *RNA mensajero (mRNA).* Porta la información codificada para la síntesis proteica. Las moléculas precursoras grandes son los RNA premensajeros (pre-mRNA), de vida muy corta.

Existen muchas clases de RNA no codificante (ncRNA), que se agrupan en cortos (< 200 nucleótidos) y largos (> 200 nucleótidos), y que se diferencian por su origen, biogénesis y modo de acción. Aquí señalamos algunos de ellos:

- *Micro-RNA (miRNA).* Son pequeñas moléculas de 19-24 nucleótidos que generalmente se conservan evolutivamente. Pueden originarse dentro de intrones o exones, o en regiones intergénicas. Su biogénesis involucra muchos factores moleculares. La base de

datos de miRBase (versión 21) ha catalogado alrededor de 28.000 secuencias de miRNA maduras con más de 2.500 en humanos. Muchos estudios de transcriptoma han demostrado que los miRNA se expresan aberrantemente en diversos cánceres, en enfermedades cardiológicas y neurológicas. Además, dado que los perfiles de expresión de miRNA son capaces de diferenciar entre estados normales y estados patológicos, podrían utilizarse como biomarcadores en el diagnóstico y el pronóstico de varias enfermedades humanas.

- *Long non-coding RNA (lncRNA).* Son transcritos con una longitud > 200 nucleótidos, están mal conservados y carecen de un marco de lectura abierto. Muestran una gran diversidad en su biogénesis. La mayoría de ellos se expresan en niveles bajos, lo que impidió su detección antes del avance de las tecnologías RNA-Seq. Estos transcritos incluyen diversas clases de RNA con distintas funciones que pueden ejercer a través de diferentes mecanismos de acción, que aún no están completamente caracterizadas. Básicamente, se sabe que los lncRNA participan en la organización de subestructuras nucleares y pueden regular la expresión de genes codificantes de proteínas de manera positiva o negativa, desempeñando así un papel básico en muchos procesos biológicos. Se han anotado en bases de datos públicas decenas de miles de lncRNA y se espera que se agreguen muchos otros en un futuro próximo, especialmente mediante el uso de estrategias novedosas, como el RNA-Seq dirigido (RNA CaptureSeq), que se ha desarrollado recientemente para revelar y cuantificar transcripciones raras. La desregulación de numerosos lncRNA se ha observado en muchas enfermedades humanas, desde cáncer hasta trastornos cardíacos o neurodegenerativos (p. ej., MALAT1, para adenocarcinoma de pulmón y diabetes; BACE1-AS, en la enfermedad de Alzheimer y otras enfermedades neurodegenerativas; *lnc13* está asociado con la susceptibilidad a la enfermedad celíaca). Más recientemente, se ha identificado el RNA circular (circRNA), una nueva clase de lncRNA; se caracterizan por la presencia de un enlace covalente entre los extremos 3’ y 5’ de los exones codificantes. Los análisis de

secuenciación masiva indican que la mayoría de los circRNA muestran una expresión específica de la etapa celular, tisular y de desarrollo, lo que sugiere que pueden desempeñar funciones cruciales en múltiples procesos celulares. Por lo tanto, no es sorprendente que se haya encontrado que la desregulación de muchos circRNA tiene relevancia en muchas enfermedades humanas, incluyendo cáncer, trastornos cardiovasculares, neurológicos y de desarrollo, entre otras (p. ej., ciRS-7 juega un papel en la protección de las neuronas).

Transcripción

La transcripción es el proceso de síntesis de RNA desde DNA mediante una RNA polimerasa junto con otros cofactores. La dirección de síntesis es 5′ → 3′ a partir de una de las cadenas del DNA, molde. La cadena que no se transcribe es la cadena con sentido cuya secuencia es la que quedará en el RNA con la sustitución de timinas por uracilos. Una unidad de transcripción es el fragmento de DNA que codifica una molécula de RNA con las secuencias adecuadas para la correcta transcripción (promotora, región codificadora y terminadora) (fig. 147-4).

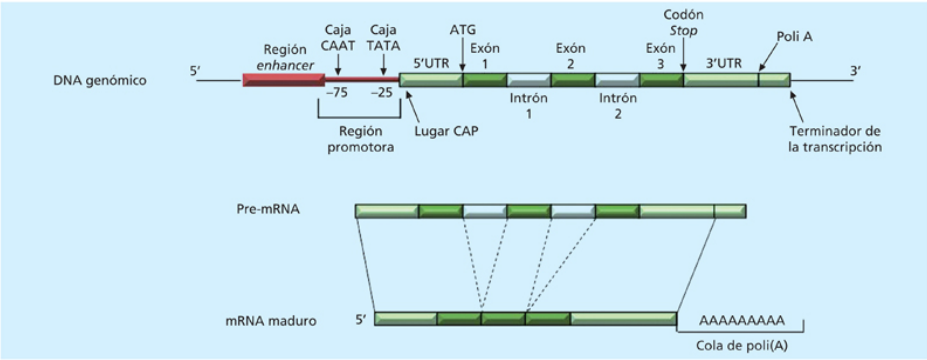


FIGURA 147-4 Representación esquemática de un gen eucariota típico. Se puede apreciar una región *enhancer,* la región promotora con las cajas CAAT y TATA. ATG es la secuencia iniciadora de la traducción, correspondiente al aminoácido metionina. 3′UTR: región 3′ no traducida; CAP: casquete de metilguanina.

La transcripción consta de tres fases: 1) iniciación, enganche de los factores de transcripción y de la RNA polimerasa al promotor (caja TATA);

2) elongación, unión covalente de nucleótidos mediante enlaces fosfodiéster, y 3) terminación, reconocimiento del punto de terminación y disociación.

Hay genes de expresión ubicua *(housekeeping)* que son esenciales para el funcionamiento de la célula, mientras que otros se expresan de manera selectiva. No obstante, se pueden detectar muy bajos niveles de expresión de genes específicos en todos los tipos celulares (expresión ilegítima).

Sólo una pequeña proporción del DNA de una célula se transcribe (DNA codificante). Las secuencias codificantes de un gen *(exones)* están interrumpidas por secuencias no codificantes *(intrones).* Los intrones son eliminados tras la transcripción del RNA, mediante proceso endonucleolítico que produce el corte y empalme de secuencias *(splicing).* El *splicing* del RNA depende de unas secuencias consenso sobre las que actúa la maquinaria del *splicesome.* Las únicas secuencias conservadas en la casi totalidad de los genes son GU al inicio y AG al final de cada intrón (Roberts y Sharp, premios Nobel de 1993). Modificaciones adicionales al mRNA incluyen el tapón 5′ con una G metilada *(capping)* y la *poliadenilación* del extremo 3′, adición tras la secuencia AAUAAA de unos 200 residuos de adenina (poliA) (v. fig. 147-4).

Existen vías de procesamiento alternativo, por las que una única molécula de pre-mRNA se procesa de diferente forma para producir distintos mRNA. Un ejemplo típico es el gen de la α-tropomiosina con al menos nueve mRNA distintos producidos a partir del mismo pre-mRNA. De este modo, aunque el número total de genes de un organismo sea relativamente pequeño, las combinaciones de los productos génicos son mucho mayores (complejidad del proteoma).

Código genético y traducción

Las proteínas, centrales en todos los procesos biológicos, están constituidas por cadenas polipeptídicas. La unidad base es el aminoácido; los aminoácidos se unen entre sí mediante enlaces peptídicos. Existen 20 aminoácidos comunes en estructura: un carbono central unido a un grupo amino, un átomo de hidrógeno, un grupo carboxilo y un grupo R (radical), que es diferente en cada aminoácido. La estructura molecular de una proteína tiene varios niveles de organización: 1) la estructura primaria o

secuencia de aminoácidos; 2) las interacciones entre los aminoácidos determinan las estructuras secundarias (hojas β- y α-hélices), y 3) las estructuras secundarias se pliegan para constituir las estructuras terciarias, que son las formas funcionales, tridimensionales de la proteína.

Código genético

El código genético es un código de tripletes. Cada aminoácido está codificado por tres nucleótidos consecutivos del mRNA. Cada nucleótido puede tener cuatro bases posibles (A, G, U, C) en cada posición del triplete o codón, lo cual permite 64 codones posibles (4^3). Tres de estos codones son de terminación (UAA-UAG-UGA) y el resto son codones con sentido (tabla 147-2). Se llama *degeneración del código* al hecho de que a cada aminoácido le corresponde más de un codón. Muchos de los codones sinónimos difieren sólo en la tercera posición. Después de que las dos primeras bases han formado puentes de hidrógeno, las terceras bases se aparean más débilmente y puede haber tambaleo. Por universalidad del código se entiende que es el mismo para todos los organismos vivos, a excepción de algunos procariotas, los protozoos ciliados y las mitocondrias. El codón de iniciación es casi invariablemente AUG (metionina) y es el que establece el marco de lectura que en general no se superpone.

Tabla 147-2

Código genético según la información contenida en el RNA mensajero

Primera posición (extremo 5′)	SEGUNDA POSICIÓN				Tercera posición (extremo 3′)
	U	C	A	G	
U	Phe	Ser	Tyr	Cys	U
Phe	Ser	Tyr	Cys	C	
Leu	Ser	*Stop*	*Stop*	A	
Leu	Ser	*Stop*	Trp	G	
C	Leu	Pro	His	Arg	U
Leu	Pro	His	Arg	C	
Leu	Pro	Gln	Arg	A	
Leu	Pro	Gln	Arg	G	
A	Ile	Thr	Asn	Ser	U
Ile	Thr	Asn	Ser	C	
Ile	Thr	Lys	Arg	A	
Met	Thr	Lys	Arg	G	
G	Val	Ala	Asp	Gly	U
Val	Ala	Asp	Gly	C	
Val	Ala	Glu	Gly	A	
Val	Ala	Glu	Gly	G	

A: adenina; Ala: alanina; Arg: arginina; Asn: asparagina; Asp: ácido aspártico; C: citosina; Cys: cisteína; G: guanina; Gln: glutamina; Glu: ácido glutámico; Gly: glicina; His: histidina; Ile: isoleucina; Leu: leucina; Lys: lisina; Met: metionina; Phe: fenilalanina; Pro: prolina; Ser: serina; *Stop:* terminación; Thr: treonina; Trp: triptófano; Tyr: tirosina; U: uracilo; Val: valina.

Traducción

Es el proceso por el cual la información contenida en el mRNA dirige la síntesis de proteínas. La síntesis proteica puede dividirse en cuatro etapas: 1) unión de los aminoácidos a los tRNA específicos mediante la acción de aminoacil-tRNA sintasas; 2) iniciación, cuando a la molécula de mRNA se unen secuencialmente los ribosomas maduros citoplasmáticos constituidos por rRNA y proteína y el tRNA iniciador se une al codón de iniciación (AUG); 3) elongación, de manera que en cada ribosoma se incorporan moléculas de tRNA que portan en un extremo un aminoácido y poseen en el otro el anticodón, secuencia de tres nucleótidos que se unirá por

complementariedad de bases al codón del mRNA, que «se leen» en la dirección 5′ → 3′; en el interior del ribosoma se producen los enlaces peptídicos, con elongación del polipéptido desde su extremo aminoterminal (NH_2) al carboxiterminal (COOH), y 4) terminación, donde el ribosoma se trasloca a un codón de terminación y une proteínas específicas que provocan la liberación del polipéptido. Una molécula de mRNA puede transcribirse simultáneamente en varios ribosomas para generar una estructura denominada *polirribosoma.*

Ciclo celular

Las células siguen un conjunto ordenado de sucesos que conducen a su crecimiento y a su división en dos células hijas. Estos procesos constituyen el ciclo celular, que consta de varias etapas. En la fase G1, la célula duplica su tamaño y su masa como resultado de la síntesis de RNA y proteínas responsables de su fenotipo particular, con carga genética 2n 2c *(diploides).* Durante la fase S se produce la replicación del DNA. La fase G2 es un período de crecimiento en el que continúa la síntesis de proteínas y RNA y se corrigen los errores de replicación. Termina cuando la cromatina empieza a condensarse al inicio de la mitosis. La carga genética es 2n 4c, ya que cada cromosoma tiene dos cromátidas. En la fase M, la célula se divide en dos células hijas idénticas. La progresión en el ciclo celular es controlada en los «puntos de control» regulados por la interacción entre ciclinas y quinasas dependientes de ciclinas (Hunt, Hartwell y Nurse, premios Nobel 2001). Cuando la célula alcanza un grado de diferenciación tisular entra en un estado «quiescente» (sin división) llamado *G0.*

Cromosomas

El DNA está organizado en un número variable de estructuras alargadas lineales, *cromosomas*. Todo cromosoma posee dos elementos esenciales:

1. *Centrómero,* visible como el punto en que las cromátidas hermanas permanecen unidas. De acuerdo con su localización, los cromosomas se clasifican en metacéntricos, submetacéntricos, acrocéntricos y telocéntricos. Los dos brazos de cada cromosoma se denominan *p* (corto) y *q* (largo). Según las técnicas de bandeo (tinciones) cada cromosoma tiene un patrón de bandas característico. Las bandas se numeran desde el centrómero, de manera centrífuga.
2. *Telómeros* (monocatenarios), o extremos de los cromosomas, son responsables de su estabilidad.

Cada especie posee un número característico de cromosomas, cada uno de ellos presente en dos copias (un par de cromosomas *homólogos*, *diploide*). El *cariotipo* es una muestra en imágenes de cromosomas en metafase de una célula mitótica (fig. 147-5). Durante la formación de las células sexuales *(meiosis)* el número de cromosomas se reduce de un *diploide (2n)* a un *haploide (n).*

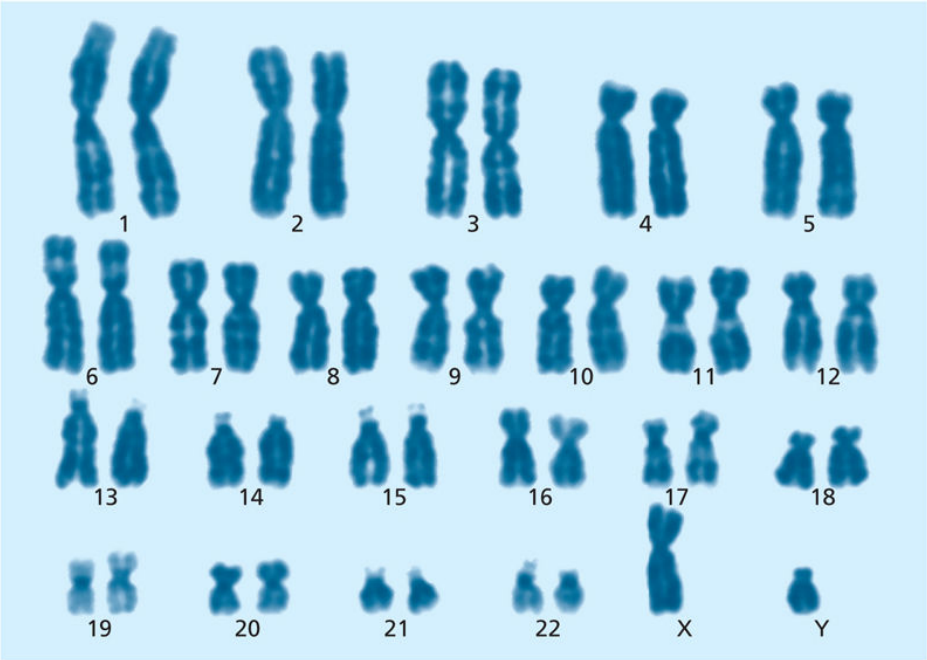


FIGURA 147-5 Cariotipo normal correspondiente a un varón.

Mitosis

La mitosis es la división nuclear acompañada de citocinesis, que produce dos células hijas idénticas (fig. 147-6). Transcurre durante cuatro fases:

1. *Profase*, en la que los cromosomas comienzan a ser visibles por condensación de la cromatina; desaparece la membrana nuclear y empieza a formarse el huso mitótico.
2. *Metafase*, cuando los microtúbulos del huso mitótico encuentran y se anclan a los centrómeros de los cromosomas que se congregan en el *plano ecuatorial*, una línea imaginaria que es equidistante de

los dos centrosomas que se encuentran en los dos polos del huso. Los centrómeros son los responsables del proceso de segregación cromosómica que está sometida a una fuerte presión evolutiva, ya que la pérdida/ganancia de cromosomas *(aneuploidía)* puede producir importantes trastornos (p. ej., síndrome de Down, trisomía del cromosoma 21).

3. *Anafase*, en la que los pares de cromosomas se separan y se mueven hacia los centrosomas. Al final, la célula ha conseguido separar dos juegos idénticos de material genético en dos grupos definidos, cada uno alrededor de un centrosoma.
4. *Telofase*, cuando las cromátidas llegan a los polos opuestos de la célula y nuevas membranas se forman alrededor de los núcleos hijos. Los cromosomas se dispersan y ya no son visibles. La citocinesis puede comenzar también durante esta etapa.

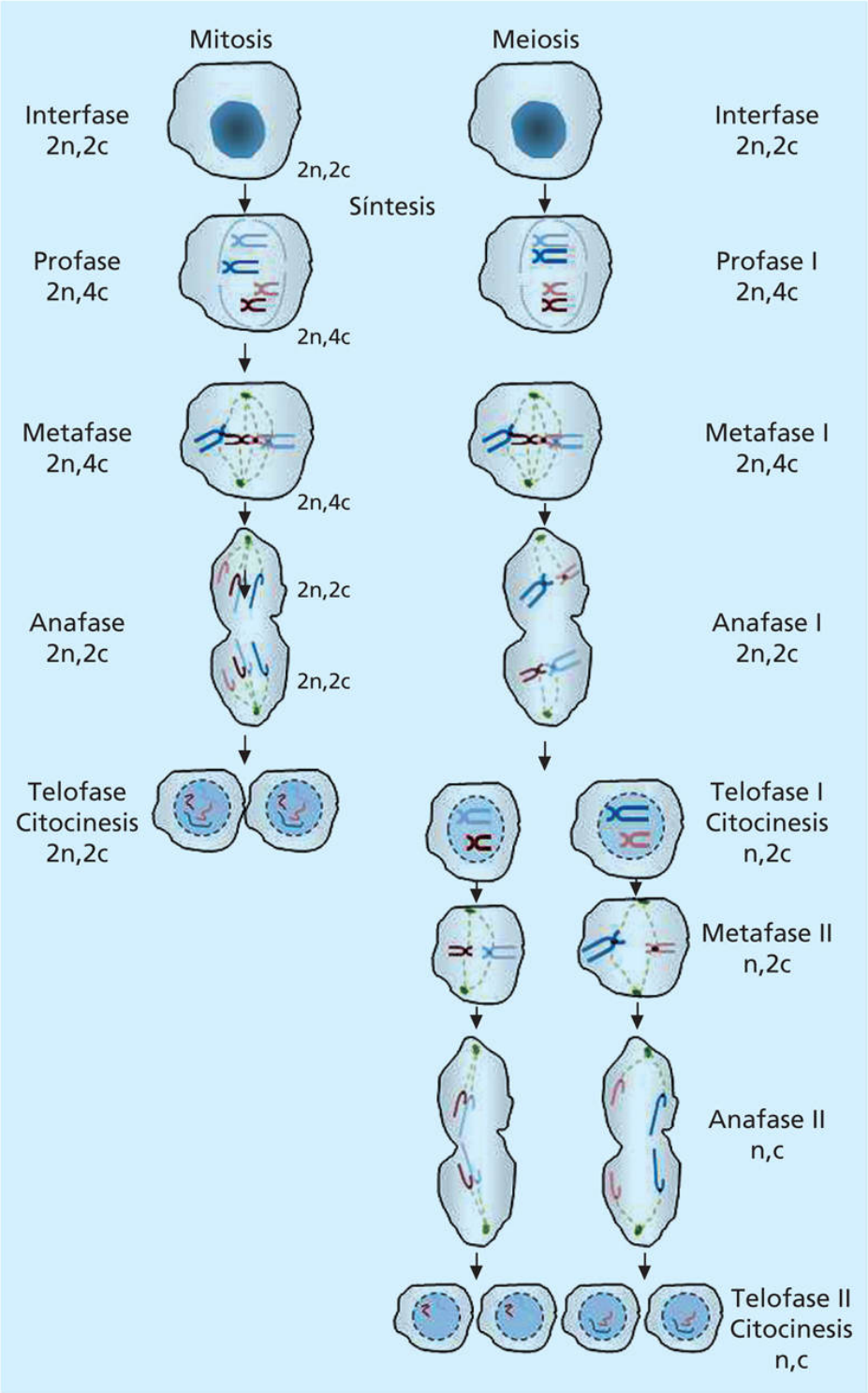


FIGURA 147-6 Representación esquemática de los procesos de mitosis y meiosis.

Reproducción sexual: meiosis

La *meiosis* es la división de las células germinales, se realiza en las glándulas sexuales para la producción de los gametos (óvulos y espermatozoides). Los gametos son las únicas células que proporcionan continuidad de la vida a través de generaciones y, por tanto, las más importantes desde el punto de vista genético. En el varón se da proliferación mitótica de las espermatogonias hasta la pubertad. En ese momento algunas espermatogonias siguen proliferando, mientras otras se dividen para formar los espermatocitos. Cada espermatocito primario origina cuatro espermatozoides haploides tras la meiosis. En la mujer, las ovogonias paran su proliferación mitótica al quinto mes de gestación. A partir de la pubertad, en cada ovulación la meiosis de un oocito primario da lugar a un óvulo haploide (con la casi totalidad del citoplasma) y dos o tres corpúsculos polares no funcionales. La meiosis se divide en dos fases: meiosis I (paso que genera diversidad genética) y meiosis II (v. fig. 147-6).

La *profase I* es la etapa más compleja del proceso, la masa genética de las células es 2n 4c (dos cromosomas y cuatro cromátidas). Se divide en cinco subetapas; en *leptotena*, los cromosomas empiezan a ser visibles en el núcleo; en *cigotena*, los cromosomas homólogos se alinean en uniones proteicas a lo largo de toda la extensión (bivalentes); en *paquitena*, aparecen los quiasmas, que suponen puntos de entrecruzamiento en los cuales las cromátidas homólogas no hermanas intercambian material genético; en *diplotena*, los cromosomas continúan condensándose. Los cromosomas homólogos parecen repelerse y permanecen conectados sólo por los quiasmas y el centrómero. Los quiasmas «terminan» en la *diacinesis*. En este punto, como resultado del entrecruzamiento algunos alelos de distintos *loci* presentan nuevas combinaciones entre ellos, han *recombinado* y las dos cromátidas hermanas ya no son genéticamente idénticas (fig. 147-7). La recombinación es la primera fuente de variación del genoma humano.

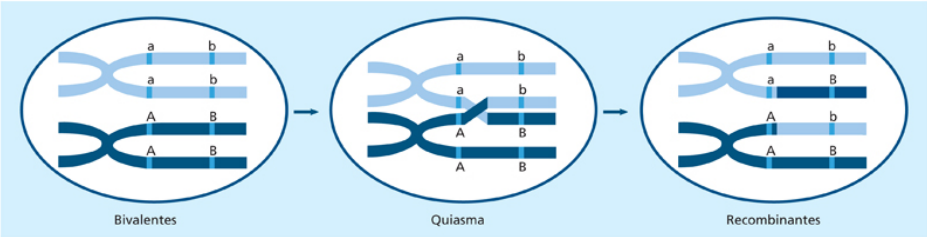


FIGURA 147-7 Esquema representativo de un quiasma de recombinación homóloga que se produce en la etapa de profase I de la meiosis y cuyo resultado es la variabilidad genética.

En la *metafase I* los cromosomas se alinean en la placa ecuatorial. La orientación es al azar, con cada homólogo en un lado. *Anafase I*, los cromosomas se mueven a polos opuestos. Cada una de las células hijas ahora es haploide (n,2c). *Telofase I*, las envolturas nucleares se vuelven a formar. Cada nueva célula puede comenzar rápidamente la meiosis II sin nueva ronda de síntesis de DNA. La *meiosis II* es similar a la mitosis, con separación de la célula madre en dos células hijas.

Una característica importante de la meiosis es la segregación al azar de cromosomas, hecho que contribuye al aumento de la diversidad genética. En el ser humano, con 23 pares de cromosomas homólogos, tiene la posibilidad de formar 2^{23} = 8.388.608 combinaciones (gametos distintos), sin tener en cuenta las múltiples combinaciones facilitadas por la recombinación.

La división celular meiótica presenta una de las tasas de mutación más altas; es responsable de gran variedad de enfermedades genéticas. Cuando los cromosomas homólogos no se separan correctamente en meiosis I o II *(no disyunción)*, pueden dar lugar a alteraciones numéricas *(aneuploidías)* en los gametos resultantes. También pueden darse otros reordenamientos cromosómicos (traslocaciones, recombinaciones no homólogas entre duplicaciones segmentarias). Estas alteraciones se asocian a enfermedades en la descendencia, abortos e infertilidad.

Modelos de herencia y enfermedad

Una enfermedad genética es cualquier enfermedad causada por una anomalía en el genoma de un individuo. La anomalía puede variar desde una mutación discreta en una base única en el DNA hasta una anomalía en el cromosoma que involucra la adición o la resta de un cromosoma completo o un conjunto de cromosomas. Algunos trastornos genéticos se heredan de los padres (enfermedades hereditarias), mientras que otras enfermedades genéticas son causadas por cambios originados en alguna célula del propio organismo a lo largo del desarrollo. Las mutaciones pueden ocurrir en el proceso de replicación en la mitosis o debido a alguna exposición ambiental.

Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM®) es un catálogo actualizado diariamente, de genes y trastornos genéticos. Actualmente, hay descritos 8.829 fenotipos, de los cuales 5.505 tienen una causa molecular conocida.

Mayoritariamente hay cuatro tipos de herencia genética: herencia de un solo gen o monogénica; herencia multifactorial; anomalías cromosómicas, y herencia mitocondrial.

Herencia monogénica

Este tipo de herencia es la causada por cambios o mutaciones que ocurren en la secuencia de DNA de un solo gen. Hay más de 6.000 trastornos conocidos que ocurren en aproximadamente 1 de cada 200 nacimientos.

En ocasiones un mismo cuadro clínico (o con pequeñas modificaciones) puede estar causado por mutaciones en genes diferentes *(heterogeneidad génica o de locus).* Un ejemplo son las vías metabólicas, en las que la interrupción de alguno de los pasos podría causar fenotipos clínicamente indistinguibles. El síndrome de Zellweger, caracterizado por el ensamblaje defectuoso de peroxisomas, puede estar provocado por mutaciones en más de 10 *loci* distintos.

Cuando el mismo cuadro clínico (o con pequeñas modificaciones) está causado por mutaciones diferentes de un mismo gen se produce el

fenómeno llamado *heterogeneidad alélica*. Como ejemplo, en el gen CFTR, cuyas mutaciones causan fibrosis quística, se han descrito más de 1.200 variantes (42% de cambio de sentido).

Atendiendo a su *genotipo*, un individuo puede ser *homocigoto* si los alelos para un gen son idénticos (A_1A_1) o *heterocigoto* si los alelos para un gen de los cromosomas homólogos son diferentes (A_1A_2). Entre los alelos de un gen existen relaciones de dominancia y recesividad. En *dominancia completa*, el alelo expresado es el *dominante* y el silencioso el *recesivo* ($A_1 > A_2$). El fenotipo de los individuos (A_1A_1) y (A_1A_2) será el mismo (A_1) y diferente del fenotipo del individuo (A_2A_2). En codominancia el individuo heterocigoto (A_1A_2) presenta un fenotipo mezclado de los dos homocigotos (p. ej., anemia de células falciformes). Los trastornos monogénicos se heredan en patrones reconocibles: autosómico dominante, recesivo o codominante y ligado a cromosomas sexuales (X e Y). La herencia autosómica se asocia a 8.226 genes, 559 genes en herencia ligada al X y solamente 11 en herencia ligada al Y.

Herencia autosómica dominante

Se produce una anomalía cuando sólo uno de los genes de uno de los padres es anormal. Si un progenitor tiene el trastorno, el bebé tiene un 50% de probabilidades de heredarlo. La incidencia de las enfermedades de herencia autosómica dominante está calculada en 1,4 por cada 1.000 nacimientos. Para la mayoría de estas enfermedades no se han descrito afectos homocigotos quizás debido a muerte fetal. Los individuos afectos sin antecedentes familiares se deben a mutaciones nuevas *(de novo)*. La aparición de mutaciones *de novo* en una generación depende de la *tasa de mutación (μ)*.

En una misma genealogía de enfermedad autosómica dominante (fig. 147-8) nos podemos encontrar individuos con diferentes grados de afectación *(expresividad variable)*. También puede darse el fenómeno de *penetrancia incompleta*, cuando la expresión de la enfermedad salta una generación. Los fenómenos de penetrancia y expresividad variables se explican por la presencia de otros muchos genes *modificadores* que interaccionan con el ambiente y con el gen fundamental del proceso.

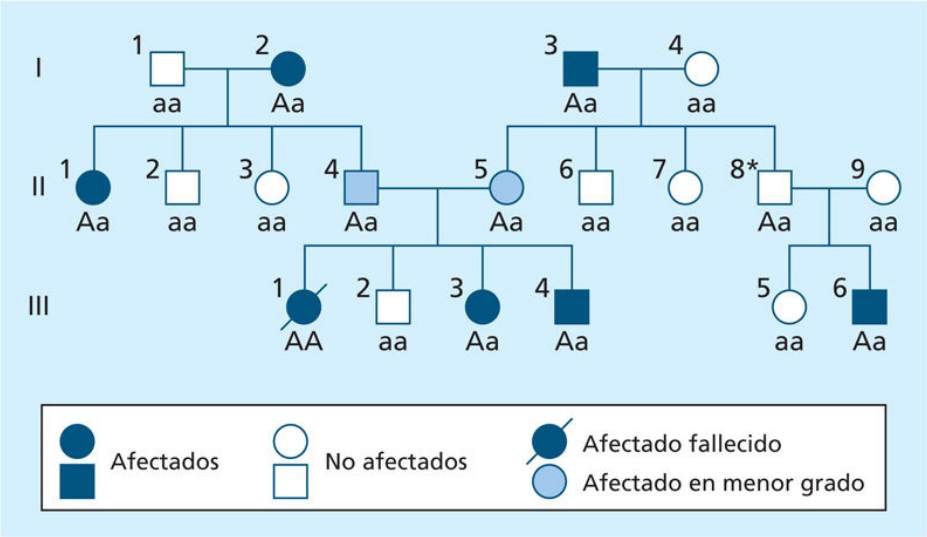


FIGURA 147-8 Genealogía de una familia con miembros afectos de una enfermedad de herencia autosómica dominante causada por mutación en el gen bialélico A (A > a). Herencia vertical con 50% de probabilidad de afectación independientemente del sexo. Los individuos II-4 y II-5 presentan una afectación menor que otros miembros de su familia (expresividad variable). El individuo II-8 (marcado con asterisco) es portador obligado del alelo mutado, pero no presenta fenotipo (penetrancia incompleta).

Ejemplos de enfermedad autosómica dominante son, entre otros, corea de Huntington, acondroplasia, síndrome de Marfan, neurofibromatosis tipo I o poliquistosis renal de herencia autosómica dominante (ADPKD).

Herencia autosómica recesiva

Una anomalía sólo ocurre cuando ambos padres tienen genes anormales. Si ambos padres son portadores, un bebé tiene un 25% de probabilidades de tener el trastorno, ya que este sólo se presentará en los individuos de genotipo homocigoto recesivo (si A, normal > a, mutado; aa). La incidencia de las enfermedades de herencia autosómica recesiva se estima en 1,84 por cada 1.000 nacimientos. Por lo general, en estas enfermedades la penetrancia es completa y la expresividad muy poco variable. En una pareja con un hijo afecto, el 75% de sus hijos serán sanos (A), siendo un 50% portadores (Aa-no afectos) de la enfermedad. La recurrencia de tener otro descendiente afecto (aa) es del 25%.

La consanguinidad en genealogías de herencia autosómica recesiva (fig. 147-9) suele ser un hecho muy común, ya que un matrimonio consanguíneo

favorece la presencia de muchos genes homocigotos en la descendencia.

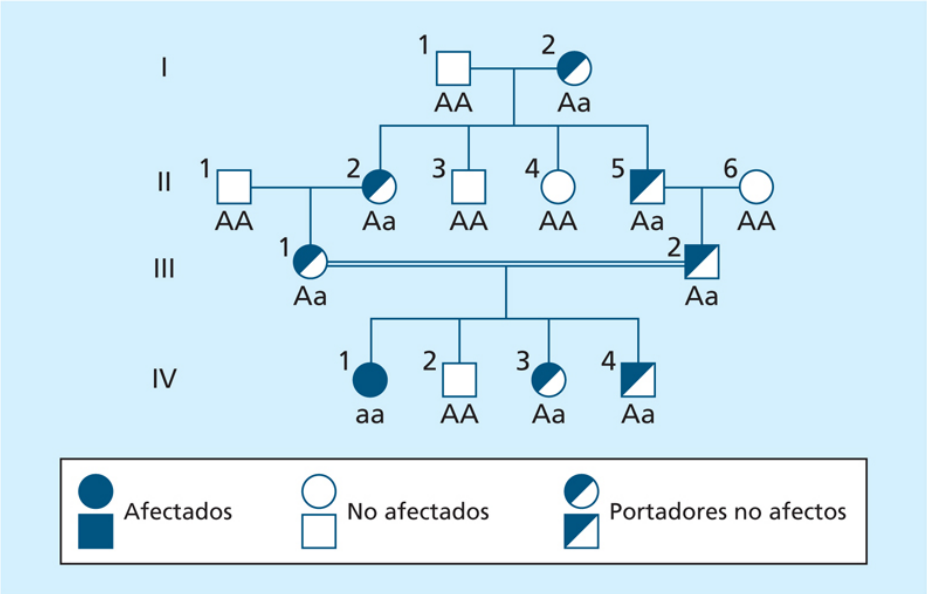


FIGURA 147-9 Genealogía de una familia con miembros afectos de una enfermedad de herencia autosómica recesiva por mutación en gen bialélico A (A > a). Herencia horizontal con 25% de probabilidad de afectación independientemente del sexo y 50% de portadores heterocigotos.

En los trastornos autosómicos recesivos la eficacia biológica (capacidad de reproducción) es muy baja debido a que suelen ser más graves que las enfermedades dominantes. Sin embargo, el alelo recesivo se perpetúa debido a la alta incidencia de heterocigotos (Aa), debido a ventajas selectivas, efectos fundadores o consanguinidad. Como ejemplo, la *fibrosis quística* en la población europea es la enfermedad autosómica recesiva letal más frecuente, con una incidencia de heterocigotos (portadores sanos) de 1 entre 25. La mutación más frecuente DF508 (pérdida del aminoácido fenilalanina) está presente en el 70% de los alelos mutados. Se cree que la presencia de este alelo protege a los heterocigotos contra la deshidratación producida por la diarrea provocada por enterotoxinas bacterianas. La alta proporción de heterocigotos, junto con la posibilidad de un diagnóstico lo más temprano posible y un tratamiento sintomático que aumenta la esperanza de vida a 25-30 años, ha hecho que esta enfermedad esté incluida en el *cribado neonatal*.

Otros ejemplos de enfermedades autosómicas recesivas son hemocromatosis, ataxia de Friedreich o poliquistosis renal de herencia autosómica recesiva (ARPKD).

Herencia autosómica codominante

La herencia autosómica codominante se define por la capacidad de detectar uno o ambos alelos en un individuo. Los dos alelos también se pueden seguir a través del árbol genealógico familiar. Por lo tanto, el patrón de genealogías de rasgos codominantes humanos se asemeja al de herencia autosómica dominante, excepto que ambos alelos pueden distinguirse.

Algunos ejemplos de rasgos codominantes humanos incluyen: grupos sanguíneos (ABO, Duffy, Kell, Kidd, MNS), enzimas de células rojas (fosfatasa ácida, adenilato quinasa), proteínas séricas (haptoglobulinas) o antígeno leucocitario humano (HLA).

Herencia ligada al cromosoma X

Estas enfermedades están determinadas por los genes localizados en el cromosoma X. Los afectados mayoritarios son los hombres, dado su carácter hemicigoto (sólo tienen una copia del cromosoma X).

Las relaciones de dominancia/recesividad entre los alelos se determina por su expresión en mujeres, que al tener dos XX son similares a los autosomas. La incidencia de las enfermedades de herencia ligada al cromosoma X se estima en 0,053 por cada 1.000 nacimientos.

La enfermedad de transmisión dominante se suele dar a través de una madre afecta (X^AX^a). La genealogía será similar a una autosómica dominante, con la salvedad de que en muchos casos la afectación en varones es mucho más grave o incluso son abortos espontáneos (fig. 147-10 A). Enfermedades de este grupo son Charcot-Marie-Tooth tipo I (CMTX1), raquitismo hipofosfatémico o protoporfiria eritropoyética (XLEPP).

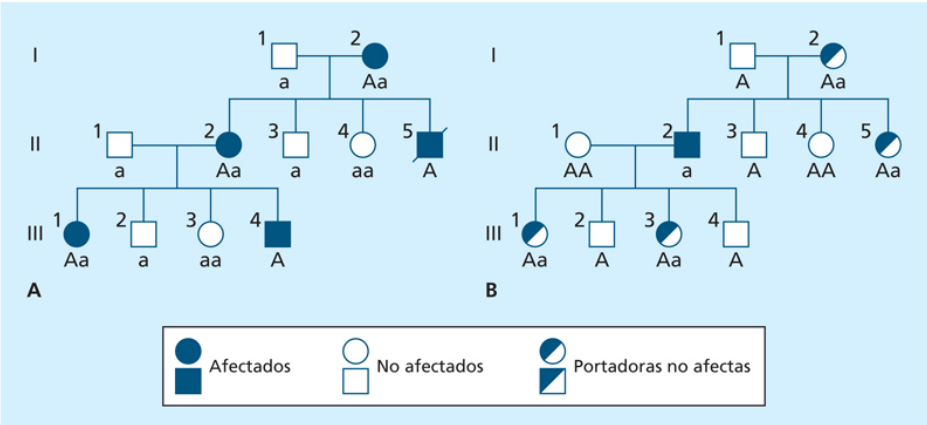


FIGURA 147-10 **A.** Genealogía de una familia afecta de una enfermedad dominante ligada al cromosoma X causada por el gen bialélico A (A > a). Obsérvese la herencia vertical con el 50% de la descendencia afecta. La afectación suele ser más acusada en varones. **B.** Genealogía de una familia afecta de una enfermedad recesiva ligada al cromosoma X causada por mutaciones en el gen bialélico A (A > a). La madre portadora transmite la enfermedad al 50% de sus hijos varones. El 50% de sus hijas serán portadoras. El 100% de las hijas de un varón afecto serán portadoras.

La enfermedad de transmisión recesiva se da a partir de una madre portadora sana (X^AX^a), con un 50% de probabilidad de tener hijos varones afectos (X^a). Toda la descendencia femenina será sana, siendo un 50% portadora (X^AX^a) (fig. 147-10 B). En casos excepcionales las mujeres pueden presentar cierto grado de afectación debido, principalmente, a una inactivación sesgada del cromosoma X con el alelo no mutado.

Dentro de los trastornos con herencia ligada al cromosoma X recesiva encontramos síndrome de X-frágil, distrofia muscular de Duchenne, el daltonismo o la hemofilia.

Herencia ligada al cromosoma Y

Estas enfermedades están determinadas por los genes localizados en el cromosoma Y. Como los únicos portadores del cromosoma Y son hombres, estos son los únicos afectados y la transmisión es siempre de padres a hijos varones. Ejemplos de estos trastornos son relacionados con la producción de esperma (azoospermia, oligospermia o esperma con problemas de movilidad), algunos casos de síndrome de Swyer, en los cuales el padre sano presenta *mosaicismo germinal* con mutación del gen *SRY.*

Herencia multifactorial

Las enfermedades «multifactoriales» no están causadas por una mutación de un solo gen, sino por una combinación de factores genéticos y ambientales que trabajan juntos de maneras que aún no se comprenden completamente. Actualmente se sabe que un gran número de enfermedades como la diabetes, los defectos cardíacos congénitos, la espina bífida, el cáncer, la diabetes tipo 2 y la obesidad no tienen una sola causa genética; es probable que estén asociados con los efectos de múltiples genes *(poligénicos)* en combinación con el estilo de vida y los factores ambientales.

Las enfermedades multifactoriales no tienen un patrón claro de herencia. El examen genético para detectar mutaciones asociadas con enfermedades multifactoriales sólo puede informar sobre el riesgo de padecer dicha anomalía. No puede predecir si desarrollará la enfermedad. El gen alterado es sólo un factor de riesgo entre muchos. El estilo de vida, el medio ambiente y otros factores biológicos también influyen. Los trastornos complejos también son difíciles de estudiar y tratar porque aún no se han identificado los factores específicos que causan la mayoría de ellos. Los investigadores continúan buscando los principales genes que contribuyen a muchos trastornos complejos comunes.

Herencia mitocondrial

Este tipo de trastorno genético es causado por mutaciones en el DNA no nuclear de las mitocondrias. Dado que las células de los óvulos, pero no las de los espermatozoides, conservan sus mitocondrias durante la fertilización, el DNA mitocondrial siempre se hereda de la madre. Cada célula tiene centenares de mitocondrias y cada mitocondria puede contener de 5 a 10 piezas circulares de DNA (5.000 copias de DNA mitocondrial por genoma diploide). La replicación del DNA mitocondrial es independiente del nuclear. Las dos cadenas son codificantes, sin intrones en sus genes, y se transcriben a partir de un RNA policistrónico (similar a procariotas). El DNA mitocondrial tiene una elevada tasa mutacional. Si las mutaciones se dan en línea germinal (producción de óvulos), se transmitirán como una enfermedad hereditaria por vía materna. Tanto los varones como las

mujeres padecerán por igual la enfermedad y el grado de gravedad dependerá del número de mitocondrias mutadas que presente el individuo. A la coincidencia en un individuo de mitocondrias normales con mitocondrias mutadas se le denomina *heteroplasmia* mitocondrial. Las mutaciones del DNA mitocondrial ocasionan anomalías cuando se implica una proporción suficiente o umbral (cifrada en el 10%) de mitocondrias. Los tejidos más afectados son aquellos en los que el metabolismo aerobio tiene especial importancia, como el cerebro, el corazón, el músculo, el riñón y las glándulas exocrinas.

Ejemplos de enfermedades mitocondriales son atrofia óptica hereditaria de Leber, epilepsia mioclónica con fibras rojas irregulares (MERRF) y una forma de demencia llamada MELAS (mitocondrialencefalopatía, acidosis láctica y episodios similares a apoplejías).

Existen muchas enfermedades denominadas mitocondriales, por tener afectada la funcionalidad de este orgánulo, pero que están causadas por mutaciones en el genoma nuclear, entre ellas, ataxia de Friedreich (herencia autosómica recesiva), síndrome de Leigh (autosómica recesiva y mitocondrial) o distintos casos de encefalomiopatías.

Anomalías cromosómicas

Las anomalías en el número o la estructura de los cromosomas pueden dar como resultado una enfermedad. La *citogenética* es la parte de la genética que se encarga del estudio de estas alteraciones.

Las anomalías en los cromosomas suelen ocurrir debido a un problema con la división celular (mitosis y meiosis). Muchos casos de infertilidad están relacionados con anomalías estructurales existentes en los progenitores que cursan sin fenotipo aparente (p. ej., traslocaciones robertsonianas 13;14 o 14;21). Este tipo de enfermedades se trata con más detalle en el capítulo 151, Anomalías cromosómicas.

Bibliografía especial

Botstein D. *Decoding the Language of Genetics*. New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press; 2015.

Korf BR, Irons MB. *Human Genetics and Genomics*. 4th ed. Hoboken: Wiley-Blackwell; 2013.

Krebs JE, Lewin B, Kilpatrick ST, Goldstein ES. *Lewin's Genes XII*. 12th ed. Burlington: Jones & Bartlett Learning; 2018.

McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine (2017). Online Mendelian Inheritance in Man Johns Hopkins University School of Medicine. Disponible en: www.ncbinlmnihgov/omim (Acceso el 20 de enero de 2020.)

Strachan T, Read A. *Human Molecular Genetics*. 5th ed. Boca Ratón: CRC Press. Taylor and Francis Group; 2019.

Genoma humano: métodos de análisis

L. Armengol Dulcet

M. Bayés Colomer

Principios del análisis genético

L. Armengol Dulcet

El descubrimiento de la estructura del DNA en la segunda mitad del siglo XX y el desarrollo de metodologías para su análisis permitieron la identificación y caracterización molecular de los genes causantes de las principales enfermedades hereditarias. En el siglo XXI, la determinación de las secuencias del genoma humano y el desarrollo de los *arrays* (matrices) y de las nuevas técnicas de secuenciación masiva iniciaron la era de la genómica, que está suponiendo un cambio radical en la práctica médica.

La identificación del componente genético de las enfermedades exige el estudio del DNA a nivel molecular. La genética molecular se centra en el estudio de las características como secuencia y estructura de los ácidos nucleicos (DNA y RNA), y de su función. Para poderlos estudiar es preciso, en la mayoría de los casos, extraerlos y purificarlos a partir de cualquier célula nucleada del organismo y disponer de herramientas para seleccionarlos y manipularlos, así como determinar su abundancia, estructura y secuencia.

Las aproximaciones tradicionales para el estudio de los ácidos nucleicos se basaban en la hibridación, para detectar de manera específica una secuencia de nucleótidos concreta en una mezcla, en el uso de enzimas naturales que cortan (endonucleasas), unen (ligasas) o sintetizan (polimerasas) material genético, y en la amplificación selectiva de regiones diana mediante técnicas de clonación (*in vitro* o *in vivo*). Este material clonado es el sustrato para los posteriores análisis de secuencia, estudios de mutagénesis, de expresión, etc. Actualmente, estas técnicas se han combinado, miniaturizado y automatizado en equipos que permiten la realización de estos análisis en el genoma completo, en un gran número de muestras, en poco tiempo y a precios más que razonables. La *genómica*, que estudia la globalidad del componente genético de un individuo en lugar de centrarse en un único gen o región, proporciona herramientas que permiten un diagnóstico más preciso y la administración de tratamientos a medida del perfil genético del paciente, lo que hace posible el nacimiento de la

medicina personalizada y de precisión, que es ya una realidad en muchos ámbitos de la actividad asistencial en distintos países del mundo.

Este avance de la genética molecular ha sido posible gracias a la obtención de la secuencia de referencia del genoma humano como resultado del Proyecto Genoma (https://web.ornl.gov/sci/techresources/Human_Genome/index.shtml) y a los avances tecnológicos que ha propiciado este conocimiento.

Extracción de ácidos nucleicos

Es posible obtener DNA y RNA a partir de cualquier célula nucleada del cuerpo humano. Lavados bucales, raíces capilares, fragmentos de tejido procedente de biopsias o autopsias y material parafinado son algunas de las fuentes empleadas habitualmente. Por su elevado rendimiento y su facilidad de extracción, la fuente más común de ácidos nucleicos son los leucocitos obtenidos de sangre periférica, que además pueden ser inmortalizados mediante infección por virus de Epstein-Barr, para convertirse en una fuente permanente de DNA y RNA.

Hoy en día existen muchos métodos y aparatos que automatizan la extracción del DNA y que permiten procesar muchas muestras de forma simultánea. Aun así, el método clásico de extracción con fenol y cloroformo es todavía el que proporciona DNA de mayor pureza y calidad. Cuando se aísla el RNA, es esencial asegurar su pureza (ausencia de DNA) mediante la desnaturalización del DNA en un medio ácido (fenol/isotiocianato de guanidinio) o su degradación con enzimas específicas (DNAsas).

Herramientas y técnicas moleculares para el estudio del DNA. Clonación, corte, ligación, separación e hibridación de moléculas de DNA

Se calcula que la cantidad de DNA presente en el interior del núcleo de una célula eucariota no excede los 5 pg. Las herramientas moleculares de las que se dispone en la actualidad no permiten analizar con fidelidad ínfimas cantidades de DNA, por lo que para abordar su estudio es conveniente

llevar a cabo procesos de clonación molecular que permitan obtener cantidades suficientes de DNA de las secuencias de interés. Esto se consigue por amplificación del DNA *in vivo* (cultivos celulares) o *in vitro* (PCR).

La clonación *in vivo* consiste en la introducción de un vector con el fragmento de DNA de interés en un organismo hospedador que, al reproducirse, genera gran cantidad de copias de este DNA. Entre los organismos hospedadores más utilizados se encuentran bacterias como *Escherichia coli*, las levaduras y las células de mamífero. El tipo de vector utilizado (plásmido, fósmido, cósmido, BAC *[bacterial artificial chromosome]* o YAC *[yeast artificial chromosome]*) dependerá del tamaño del fragmento de DNA a clonar. Los vectores de levaduras (YAC) permiten la clonación de fragmentos de DNA de hasta 2 Mb. El conjunto de clones que cubre la totalidad de un genoma se denomina *genoteca (library).* No sólo es posible clonar el DNA genómico, sino que también se puede clonar el DNA complementario (cDNA) que se sintetiza a partir del RNA mensajero (mRNA) de un determinado tejido o tipo celular, por acción de la enzima transcriptasa reversa, mediante una RT-PCR *(reverse-transcriptase PCR).* Las genotecas pueden cribarse con una sonda genómica o de cDNA, con un oligonucleótido o con un anticuerpo. Los distintos pasos del cribado permiten seleccionar el clon único de interés, que podrá amplificarse y purificarse para estudios posteriores.

En 1985, Mullis et al. desarrollaron la técnica de clonación *in vitro* por excelencia, conocida como *reacción en cadena de la polimerasa* o PCR (del inglés *polymerase chain reaction*), que permite la amplificación *in vitro* de una secuencia específica de DNA a partir de una única cadena de DNA molde, con el empleo de un sistema de síntesis catalizado por la enzima DNA polimerasa. La revolución que supuso la PCR en el campo de la genética le valió a Mullis el Premio Nobel de Química en 1993.

El método de la PCR (fig. 148-1) se basa en el uso de polimerasas termoestables para replicar las hebras de DNA. Consiste en una serie de ciclos (20-40), en cada uno de los cuales se modifica la temperatura de la reacción para conseguir: 1) la desnaturalización o separación de las dos cadenas que conforman la doble hélice de la molécula de DNA; 2) el anillamiento de los cebadores *(primers),* que son oligonucleótidos de unos 20 pares de bases (pb) que hibridan de manera específica en los extremos de

la región de interés y que tienen la función de iniciadores de la polimerización, y 3) la última fase de cada ciclo, denominada *de síntesis*, que consiste en la elongación de los cebadores, lo que da como resultado la copia de la secuencia de interés por acción de la polimerasa. Este proceso cíclico se automatiza en los *termocicladores*, que permiten obtener en unas 2 o 3 h millones de copias de distintas secuencias de interés en un gran número de muestras al mismo tiempo.

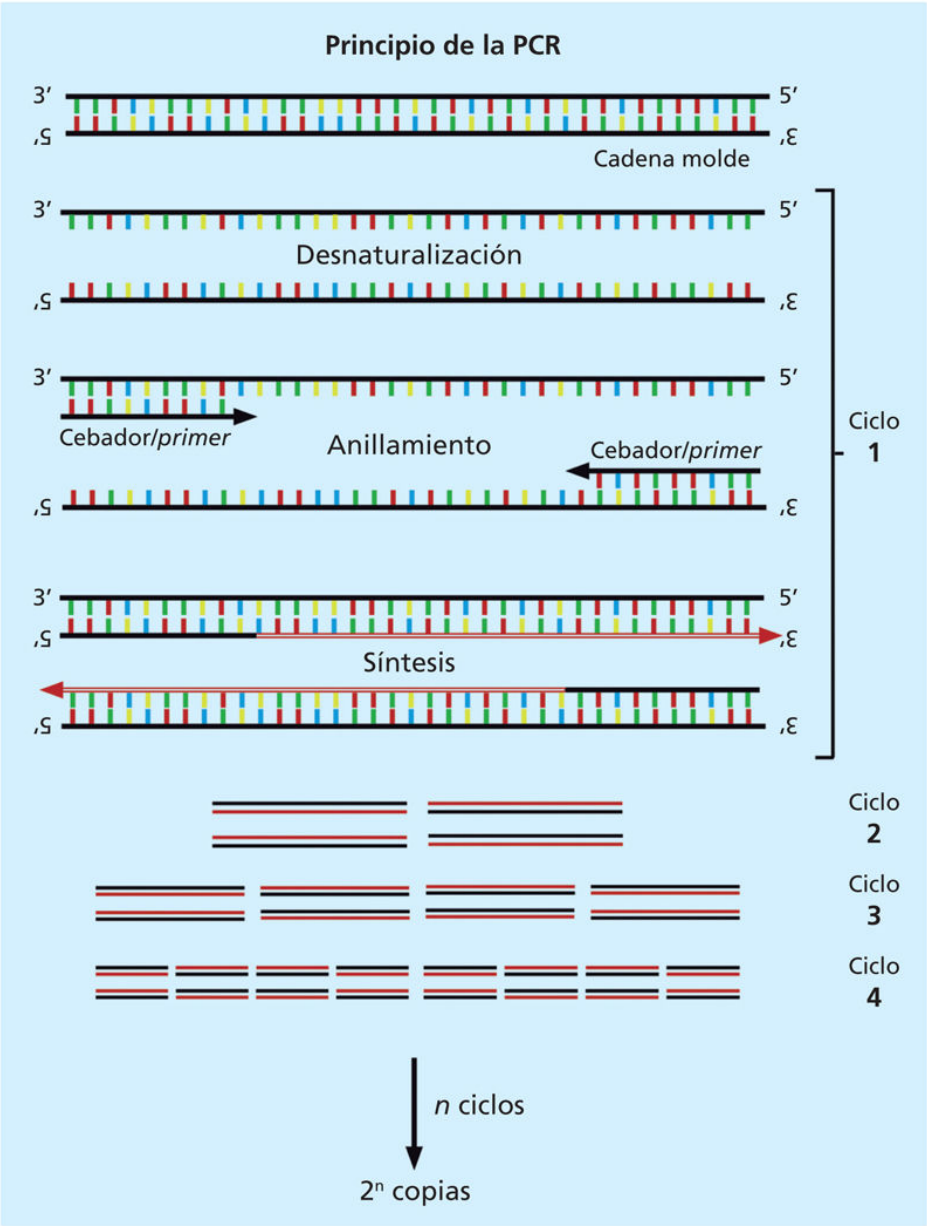


FIGURA 148-1 Principio de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). La cadena molde inicial es replicada tras *n* ciclos en los que se suceden: 1) desnaturalización; 2) anillamiento de los *primers* o cebadores, y 3) síntesis desde los cebadores, en presencia de nucleótidos libres y la enzima *Taq* DNA-polimerasa.

La reacción de PCR es el núcleo sobre el que se han desarrollado infinidad de variantes (con distintos tipos de enzimas, combinaciones de cebadores, modificaciones químicas de los cebadores, pretratamiento de los ácidos nucleicos, etc.), que han dado lugar a nuevas técnicas para conseguir distintos propósitos por parte de los investigadores. A título de ejemplo, si

en una reacción de PCR se utilizan reactivos fluorescentes, es posible, mediante equipos detectores de fluorescencia acoplados a los termocicladores, seguir la progresión de la PCR en tiempo real, lo que resulta útil para determinar la cantidad de molde inicial, la abundancia relativa de distintos DNA/RNA molde, etc.

Mediante PCR convencional se pueden amplificar fragmentos de DNA de tamaños que oscilan entre 60 pb y 5 kilobases (kb), y con polimerasas especiales se pueden amplificar fragmentos de hasta 30 kb. Recientemente se han desarrollado métodos que consiguen la amplificación del genoma completo usando múltiples cebadores de manera simultánea. La PCR ha simplificado y magnificado las posibilidades diagnósticas del DNA en los trastornos hereditarios y en la detección de patógenos, y también ha permitido realizar numerosos avances en el estudio de enfermedades complejas o adquiridas como la diabetes o el cáncer.

Las enzimas de restricción son endonucleasas que cortan la doble hebra de DNA en puntos específicos de una secuencia de nucleótidos determinada (generalmente palindrómica). Algunas enzimas producen un corte limpio en la molécula de DNA, y otras dejan un pequeño segmento de una sola hebra en los extremos 3′ y 5′ resultantes de la digestión (fig. 148-2 A). Dado que estos extremos libres son complementarios, pueden unirse mediante la acción de una ligasa del DNA. De este modo, las enzimas de restricción permiten cortar y empalmar fragmentos de DNA para su clonación. Otras aplicaciones de estas endonucleasas son la realización de mapas de restricción mediante la digestión del DNA en la secuencia de bases reconocida por la enzima y su utilización para la validación o detección de mutaciones.

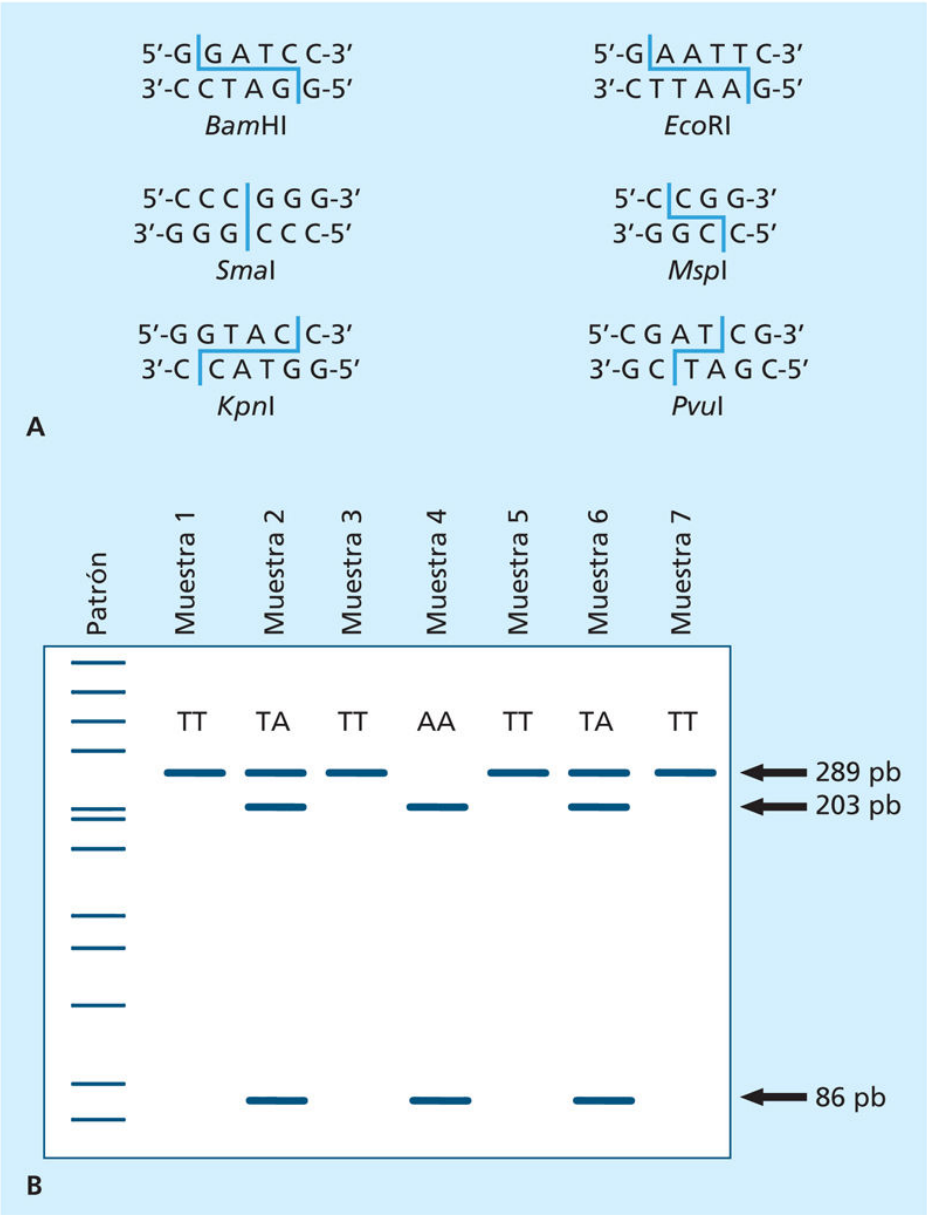


FIGURA 148-2 **A.** Algunas enzimas de restricción, sus secuencias diana de reconocimiento y detalle del corte en la doble hebra. **B.** Análisis de restricción con *Eco*RI de un fragmento polimórfico de 289 pb. La digestión con esta enzima permite distinguir el alelo T, no reconocido por la enzima, del alelo A, reconocido y cortado en dos fragmentos de 203 y 86 pb. TT, TA y AA indican el genotipo de las muestras analizadas: homocigotos para el alelo T, heterocigotos TA y homocigotos para el alelo A, respectivamente. En el carril izquierdo se muestra el estándar de fragmentos de DNA de longitud conocida.

A pH fisiológico, la molécula de DNA tiene carga neta negativa, con lo que si se somete a un campo eléctrico migrará hacia el polo positivo según

su tamaño y su carga total. Así pues, los fragmentos de DNA generados tras una PCR o tras una digestión pueden separarse mediante electroforesis en matrices porosas (geles de agarosa o poliacrilamida) y ser visualizados tras tinción con colorantes específicos (bromuro de etidio, SYBR Green, entre otros). El tamaño de los fragmentos resultantes se determina por comparación con la movilidad de moléculas de tamaño conocido analizadas en el mismo gel (fig. 148-2 B). Según las concentraciones empleadas, los geles de agarosa permiten separar fragmentos de entre 50 y 30 kb, mientras que los geles de poliacrilamida permiten separar fragmentos menores, entre 1 y 1.500 pb. Un tipo particular es la electroforesis en geles de campos pulsantes (PFGE, *pulsed field gel electrophoresis*), que permite la separación de fragmentos de DNA de entre 50 y 10.000 kb.

Dada la complejidad del genoma y el limitado conocimiento que de él tenemos, la obtención de información relevante a partir del estudio de la totalidad del genoma es una tarea compleja que ha empezado a acometerse recientemente (v. cap. 149, Bioinformática médica). Todavía hoy es habitual trabajar con la información que se obtiene a partir del estudio de porciones concretas del DNA (p. ej., mutaciones en un gen determinado). El estudio dirigido de los ácidos nucleicos es posible gracias a las propiedades fisicoquímicas de la doble hebra de DNA, que le permiten disociarse a altas temperaturas y reasociarse cuando estas disminuyen y se guarda la complementariedad de sus bases. Esta propiedad de hibridación selectiva permite emplear pequeños fragmentos de cadena sencilla de DNA genómico, cDNA o RNA complementarios a la secuencia objeto de estudio, a modo de sonda molecular. A menudo, estas sondas se han marcado con moléculas fluorescentes, luminiscentes o radiactivas para visualizar los fragmentos de interés en una mezcla, pero también se emplean inmovilizadas sobre soportes sólidos (*microarrays* o micromatrices) o en solución para capturar o enriquecer en una mezcla los fragmentos de interés previos a su análisis molecular.

La técnica de Southern permite transferir por capilaridad a un soporte sólido (filtro de nailon o nitrocelulosa) los fragmentos de DNA digeridos y separados por electroforesis en un gel de agarosa. Mediante sondas moleculares radiactivas o luminiscentes es posible determinar, sobre este soporte sólido, la presencia y el tamaño de una secuencia determinada en una mezcla de DNA.

La hibridación *in situ* de fluorescencia (o FISH, *fluorescence in situ hybridization*) permite visualizar y localizar una secuencia de ácidos nucleicos de interés sobre una estructura biológica conservada, generalmente cromosomas metafásicos y núcleos en interfase. Las sondas marcadas con fluoróforos se hibridan con el DNA fijado en un soporte sólido, tras lo que se visualizan con un microscopio de fluorescencia. Mediante FISH pueden detectarse deleciones y duplicaciones de poco más de 50 kb de DNA, aneuploidías y traslocaciones. Más recientemente, se desarrollaron variantes mejoradas de esta técnica que permiten aumentar su resolución, como el *Fiber FISH* (FISH directo sobre fibras de DNA) o la hibridación genómica comparada (CGH, de *comparative genomic hybridization*).

Métodos de análisis genómico

M. Bayés Colomer

Genotipado del DNA

Se han descrito más de 100 métodos distintos para la identificación de mutaciones puntuales o variantes polimórficas de cambio de nucleótido (SNP, del inglés *single nucleotide polymorphism*) que difieren en la estrategia química utilizada para discriminar el cambio y en el método de detección. El proceso de identificación de estos cambios en el DNA conocidos *a priori* se denomina *genotipado* u *obtención del genotipo.*

La técnica más sencilla de genotipado se denomina *RFLP* (del inglés *restriction fragment length polymorphism*) y utiliza una enzima de restricción cuya diana resulta alterada por la presencia de un cambio en la secuencia de DNA. Se amplifica dicha región por PCR, y los productos resultantes se digieren con la enzima en cuestión y se analizan por electroforesis en un gel de agarosa o acrilamida, según su tamaño (v. fig. 148-2 B).

Otros métodos permiten discriminar los alelos de un SNP, aunque este no afecte a una diana para una enzima de restricción. Se basan en el uso de oligonucleótidos específicos, que permiten discriminar los dos alelos en una reacción de extensión del cebador (PyroMark), hibridación (TaqMan, Axiom) o secuenciación de una sola base (Infinium, iPlex). Algunos de estos ensayos se realizan en solución y otros en formatos sólidos, usando los ya citados *chips* de DNA o *microarrays*, que permiten analizar varios millones de SNP simultáneamente. En general, el número de SNP a analizar en un conjunto de muestras varía según el objetivo o el diseño del estudio y determina qué método de genotipado debe emplearse (tabla 148-1). En los estudios de genes candidatos se analiza un número limitado de SNP, mientras que para los estudios de asociación a escala genómica (*Genome Wide Association Study* [GWAS]) se genotipan centenares de miles o millones de SNP distribuidos por todo el genoma.

Tabla 148-1

Métodos para el genotipado de SNP según el tipo de estudio

Número de SNP que analizar	Estudio	Método de genotipado-plataforma
1-50	Genes candidatos Réplicas de estudios de asociación	Pirosecuenciación-PyroMark TaqMan-7900HT iPlex-MassArray
50-500	Ligamiento genético Mapeo fino de regiones Réplicas de estudios de asociación	TaqMan-OpenArray TaqMan-Biomark Infinium XT-iScan
500-10.000	Ligamiento genético Mapeo fino de regiones Estudios de asociación con paneles específicos Réplicas de estudios de asociación	Infinium XT-iScanInfinium iSelect-iScan Axiom Arrays-GeneTitan
10.000-500.000	Estudios de asociación con paneles específicos	Infinium iSelect-iScan Infinium CoreArray-iScan Axiom Arrays-GeneTitan
> 500.000	Estudios de asociación con SNP distribuidos por todo el genoma	Infinium OmniArray-iScan Axiom Arrays-GeneTitan

Secuenciación del DNA

La determinación de la secuencia de bases de un fragmento de DNA es un proceso fundamental en la mayoría de los estudios de biología molecular. Nos permite detectar cambios o mutaciones en una muestra determinada, de tejido germinal o somático. Actualmente, la secuenciación de DNA de genes individuales o fragmentos pequeños de DNA se realiza todavía mediante la técnica enzimática desarrollada por Sanger en 1977. Se basa en

el uso de una enzima, la DNA polimerasa, para sintetizar *in vitro* nuevas cadenas a partir de la cadena de DNA que se quiere secuenciar. La reacción requiere, además, la presencia de un oligonucleótido o cebador para iniciar la síntesis, los cuatro dinucleótidos (dNTP) y una pequeña cantidad de cada uno de los cuatro didesoxinucleótidos (ddNTP) marcados con una molécula capaz de emitir fluorescencia en distintas longitudes de onda. La incorporación de un ddNTP a la cadena naciente de DNA provoca la terminación prematura de la síntesis de esa cadena, ya que el ddNTP carece del grupo hidroxilo necesario para que se forme un enlace fosfodiéster con el dNTP siguiente. De esta forma, tras la reacción de secuenciación, se obtiene una colección de moléculas de DNA de distintos tamaños que pueden separarse mediante electroforesis en capilares con una matriz porosa en un secuenciador o autoanalizador. Un láser situado al final del capilar detecta la señal fluorescente de las moléculas del DNA a medida que pasan, y un *software* asigna a la fluorescencia emitida la base correspondiente para generar un cromatograma. Los equipos de secuenciación actuales permiten generar más de 2 megabases (Mb; 1 Mb = 1.000.000 pb) de secuencia en unas 24 h mediante el método de Sanger.

En el año 2005, surgieron las tecnologías de secuenciación masiva (también llamadas nuevas tecnologías de secuenciación, NGS, o tecnologías de segunda generación), que permiten generar cantidades de secuencia sin precedentes a un coste relativamente bajo y en un tiempo corto. Combinan el uso de técnicas de ingeniería genética, nanotecnología y la generación de millones de datos basados en la imagen. A diferencia de la secuenciación por el método de Sanger, que se basa en el análisis individual de fragmentos de DNA, los equipos de NGS son capaces de analizar millones de fragmentos de DNA en paralelo y, en consecuencia, de secuenciar un genoma humano entero (3.000 Mb) en unos pocos días. Permiten secuenciar de forma robusta el genoma entero de cualquier especie para determinar la secuencia de las bases por primera vez (secuenciación *de novo*) o para compararlo con el genoma de referencia para aquella especie e identificar qué cambios presenta aquella muestra respecto a la secuencia de referencia.

Estas primeras plataformas de NGS y sus modelos actualizados generan lecturas relativamente cortas (entre 100 y 600 pb) comparadas con las que se obtienen por el método de Sanger (800-1.000 pb), pero permiten

secuenciar los dos extremos de cada fragmento, lo que facilita el mapeo al genoma de referencia y la detección de reordenamientos genómicos. Tienen un flujo de trabajo conceptualmente similar (fig. 148-3). El primer paso consiste en fragmentar el DNA de forma aleatoria y añadir unas secuencias comunes en los extremos de los millones de fragmentos resultantes que serán el molde para cebadores. Después se obtienen millones de copias de cada uno de los fragmentos mediante la técnica de la PCR. Una vez concluida la amplificación de las moléculas originales, se secuencian utilizando equipos que combinan sistemas de microfluidos y la detección de imágenes de elevada resolución a tiempo real. La mayoría de las plataformas actuales se basan en la secuenciación mediante síntesis, es decir, utilizando la enzima DNA polimerasa.

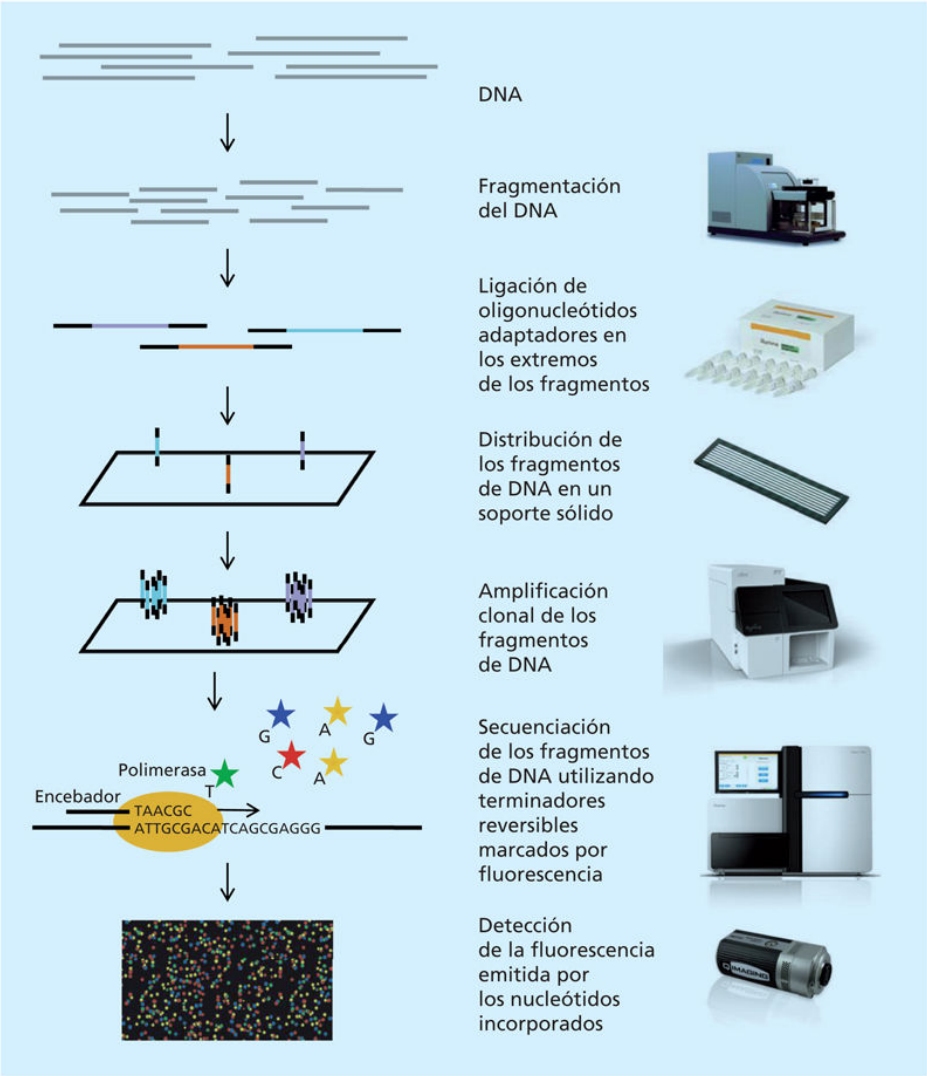


FIGURA 148-3 Representación esquemática de los principios de la técnica de secuenciación de *Illumina* y de los instrumentos utilizados en el proceso. El DNA genómico (en gris) se fragmenta al azar y se unen adaptadores universales (en negro) en los extremos de los fragmentos (como ejemplo, se representan tres fragmentos en tres colores distintos). La amplificación clonal de los fragmentos se realiza en la superficie de un soporte sólido. Durante el proceso de secuenciación se repiten ciclos de extensión mediante el empleo de una DNA polimerasa, un oligonucleótido para iniciar la síntesis y terminadores reversibles marcados por fluorescencia. Una cámara de alta resolución captura la fluorescencia emitida por los nucleótidos después de cada ciclo de extensión.

Actualmente, la casa comercial Illumina copa el mercado de instrumentos de lecturas cortas o SRS (del inglés *short read sequencing*) con modelos con distintas capacidades, desde el MiSeq, pensado para

investigadores individuales o para el ámbito clínico, hasta los equipos NovaSeq6000, que permiten secuenciar un genoma humano entero por menos de 1.000 € y en sólo 2 días. Recordemos que para obtener el primer genoma humano completo se necesitaron más de 10 años y una inversión de 3.000 millones de euros. Otras casas comerciales que ofrecen secuenciadores de SRS son Thermo Fisher Scientific y Beijing Genomics, con los modelos Ion Torrent y BGISEQ, respectivamente (tabla 148-2). Difieren en los métodos para preparar, aislar y amplificar las librerías de DNA, en la estrategia para detectar la señal resultante de la secuenciación, que puede ser óptica, química o eléctrica, y en la cantidad de gigabases (Gb; 1 Gb = 1.000.000.000 pb) que se pueden generar en cada carrera o experimento.

Tabla 148-2

Características de las plataformas de secuenciación de primera, segunda y tercera generación

	ABI3730XL	MiSeq	ION PROTON	NovaSeq6000	PromethION
Generación	1.ª	2.ª	2.ª	2.ª	3.ª
Casa comercial	Thermo Fisher Scientific	Illumina	Thermo Fisher Scientific	Illumina	Oxford Nanopore Technologies
Método de amplificación	PCR/clonación	Amplificación en un soporte sólido	PCR en emulsión	Amplificación en un soporte sólido	Sin amplificación
Método de secuenciación	Síntesis de DNA utilizando ddNTP y detección óptica	Síntesis de DNA utilizando ddNTP reversibles y detección óptica	Pirosecuenciación y detección de cambios de voltaje	Síntesis de DNA utilizando ddNTP reversibles y detección óptica	Detección de cambios en la corriente eléctrica en un nanoporo durante el paso de una molécula de DNA
N.° de lecturas por carrera	3.840	100 millones	60 millones	10 billones	–
N.° de bases por lectura	800 pb	2 × 300 pb	200 pb	2 × 150 pb	> 10.000 pb
Datos generados por carrera	2 Mb	15 Gb	12 Gb	3.000 Gb	7.000 Gb
Tiempo por carrera	1 día	2,5 días	4 h	2 días	23 días

Las tecnologías basadas en lecturas cortas han alcanzado altas prestaciones en cuanto a la calidad de las lecturas y la capacidad de producción, pero no son adecuadas para secuenciar regiones con repeticiones, muy abundantes en los genomas de los organismos eucariotas, o para detectar pequeñas deleciones o inserciones o variaciones estructurales. En la actualidad, varias empresas ofrecen equipos de tercera generación de tecnologías de secuenciación, que producen lecturas largas. Estas tecnologías LRS (del inglés *long read sequencing*) presentan sistemas de detección extremadamente sensibles que permiten la secuenciación de moléculas individuales de DNA, sin necesidad de amplificación mediante PCR. Los equipos MinION, GridION y PromethION desarrollados por Oxford Nanopore Technologiesse se basan en la detección de los cambios en el potencial de membrana que tienen lugar cuando los nucleótidos pasan a través de unos pequeños poros a los que se denomina nanoporos. La longitud de las lecturas en este sistema está limitada únicamente por la longitud de las moléculas de DNA que se quieren secuenciar, obteniéndose de forma regular lecturas de varias decenas e incluso centenares de kilobases. La principal desventaja es la tasa de error relativamente alta, que puede reducirse utilizando secuenciando las dos cadenas del DNA, aunque ello conlleva una reducción significativa de la capacidad de secuenciación del equipo.

Se trata de un campo en constante evolución, pero está claro que la tecnología del futuro podrá secuenciar moléculas individuales de DNA o RNA, distinguir marcas epigenéticas y generar lecturas de varias megabases de longitud de forma rápida y con una elevada precisión, y a un coste asequible.

El procesamiento, el análisis y la interpretación de los datos producidos por estos equipos representan un reto para la bioinformática. Estas nuevas tecnologías de secuenciación se han implantado rápidamente y tienen un profundo impacto en muchas áreas de la biomedicina como la genómica del cáncer y la identificación de genes responsables de enfermedades. Se utilizan para la secuenciación de genomas enteros; la secuenciación de regiones genómicas de interés como, por ejemplo, el conjunto de exones de un genoma o exoma; la caracterización de modificaciones epigenéticas, como la metilación de citosinas y la identificación de los sitios de unión del DNA a una determinada proteína; la caracterización de variantes genómicas

estructurales y variaciones en el número de copias; la identificación de agentes infecciosos, y la secuenciación de mRNA, RNA total o de los RNA de pequeño tamaño *(small RNA).*

Análisis de la expresión génica

Para estudiar la expresión de un gen o del conjunto de genes de un genoma en un tejido es preciso estudiar sus unidades transcripcionales o mRNA y determinar su abundancia relativa, así como la existencia de las distintas formas secundarias resultantes del uso de sitios de empalme *splicing* o de poliadenilación alternativos.

El análisis cualitativo y cuantitativo de la expresión génica puede realizarse de un modo más rápido y relativamente simple gracias a la técnica de PCR a tiempo real o PCR cuantitativa (qPCR). En un primer paso el mRNA se convierte en cDNA gracias a la acción de una enzima llamada *transcriptasa reversa.* El cDNA resultante es amplificado mediante PCR utilizando oligonucleótidos específicos para el transcrito que se quiere detectar. Durante la reacción de amplificación, la abundancia relativa del transcrito en relación con un estándar conocido se mide en tiempo real utilizando sondas fluorescentes.

El conocimiento generado a partir del proyecto Genoma Humano abrió la posibilidad de determinar simultáneamente la expresión de todos los genes de un genoma. Con este propósito, en la década de los noventa se desarrollaron las micromatrices (*microarrays* o *chips* de DNA), que son soportes sólidos miniaturizados (del tamaño y apariencia de un portaobjetos de microscopia) donde se adhieren, en posiciones fijas y ordenadas, miles o millones de sondas de DNA representativas de los genes sometidos a estudio. Sobre este *microarray* se hibrida la solución de ácidos nucleicos que se pretende estudiar (normalmente, cDNA obtenido a partir del mRNA del tejido de interés) marcados con fluorescencia. Mediante el uso de un escáner equipado con un láser y con cámaras de alta resolución, se detecta la intensidad de la señal fluorescente resultante de la hibridación sobre cada sonda del *chip,* que es proporcional a la abundancia del mRNA correspondiente en la muestra original. También se pueden marcar con dos fluorocromos distintos los cDNA procedentes de dos muestras e hibridarlas simultáneamente en el mismo *chip* (p. ej., tejido normal y tejido tumoral)

para comparar sus patrones de expresión génica (fig. 148-4). Para el análisis de los datos generados se necesitan programas informáticos especializados que permiten normalizar los resultados e identificar genes que se expresan de manera diferencial en los dos tejidos o estados fisiológicos.

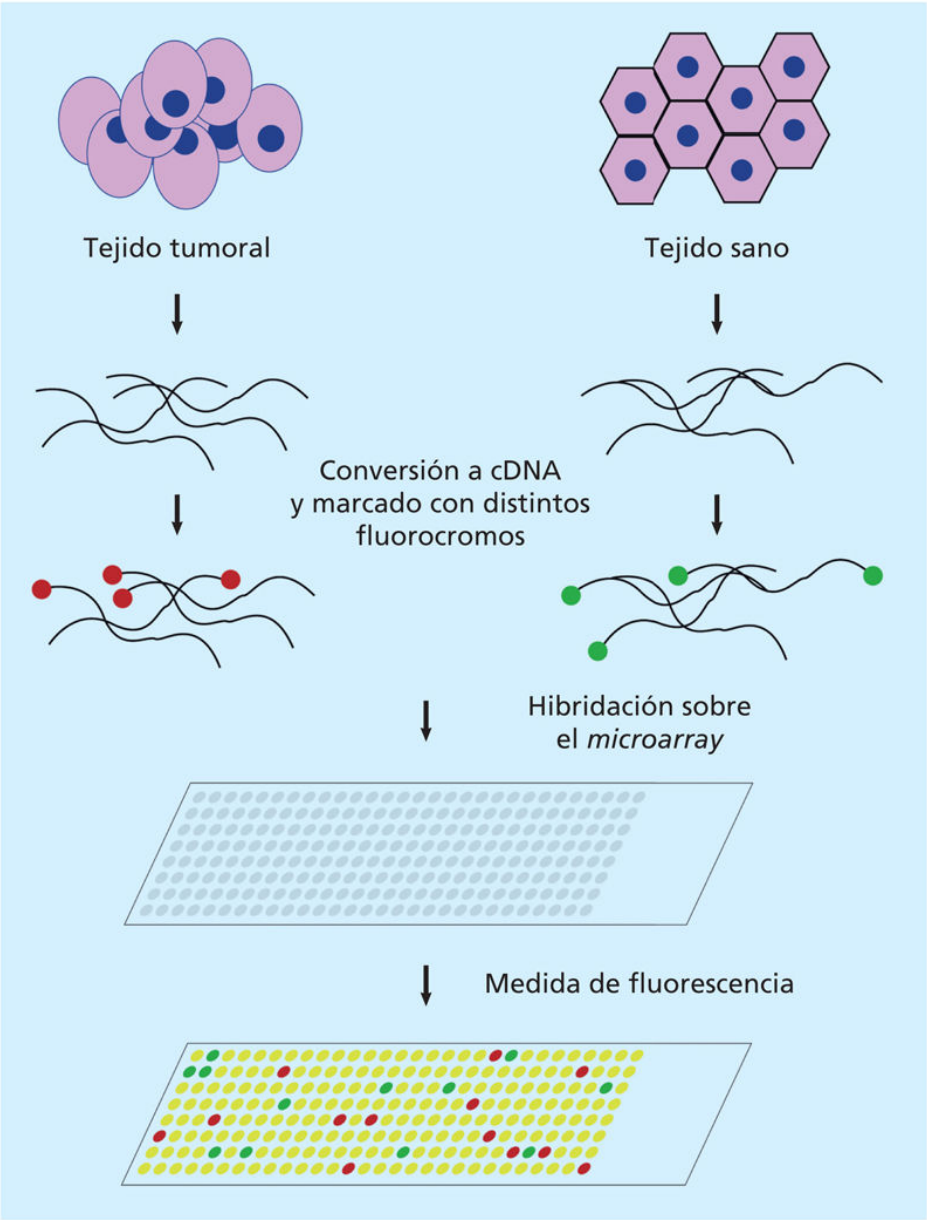


FIGURA 148-4 Experimento de micromatrices *(microarrays)* para determinar la expresión diferencial de los genes entre un tejido normal y un tejido tumoral. Se extrae el mRNA de células procedentes de un tejido normal (muestra de referencia) y de un tejido tumoral (muestra experimental), se convierten a cDNA y se marcan con fluorocromos distintos. Se hibridan sobre un único *microarray* que contiene sondas de los distintos genes del genoma y se detectan las diferencias de los niveles de mRNA en los dos tejidos mediante comparación de las intensidades de las señales de fluorescencia para cada una de las sondas. En este ejemplo, las posiciones del *microarray* marcadas en amarillo denotan genes que se expresan a niveles similares en los dos tejidos. Las posiciones en rojo se corresponden con genes que se expresan relativamente más

en el tejido tumoral, mientras que los puntos verdes corresponden a genes que se expresan preferentemente en el tejido normal.

En los últimos 10 años las tecnologías de secuenciación masiva están reemplazando los métodos basados en *arrays* para el análisis de la expresión de los genes. En un primer paso se convierte el RNA a cDNA, y este es secuenciado por los procedimientos descritos en el apartado anterior. En estos experimentos de secuenciación de RNA, los niveles de expresión de un gen se deducen a partir del número total de lecturas en las que aparece esa secuencia génica, y se normaliza según la longitud del gen. La secuenciación de RNA proporciona información digital precisa sobre los perfiles de expresión y, además, permite caracterizar variantes de *splicing*, genes de fusión o casos de expresión específica de alelo.

Análisis del número de copias

A finales de la década de los cincuenta, poco después de conocerse la estructura de doble hélice del DNA, se estableció por primera vez la relación entre la presencia de material genético adicional y enfermedades humanas. Posteriormente, se hizo evidente la relación entre la alteración de la estructura o la dosis de ciertos genes y los procesos neoplásicos, las enfermedades genéticas y los síndromes genómicos.

Para detectar variaciones en el número de copias en un número limitado de regiones se utiliza el método denominado *MLPA (multiplex ligation-dependent probe amplification).* Se basa en la amplificación simultánea, en una sola reacción de PCR, de hasta 60 regiones del genoma de distintos tamaños y su análisis por electroforesis capilar en un autoanalizador de DNA. Uno de los cebadores de la reacción de PCR está marcado con fluorescencia, de tal forma que la intensidad de la señal en comparación con una muestra control nos permite determinar la presencia de amplificaciones o deleciones en los fragmentos analizados. La simplicidad del método, su bajo coste y su comercialización en formato de *kits* para la detección de deleciones y amplificaciones en genes o regiones cromosómicas de interés clínico hacen que este método sea muy utilizado para fines diagnósticos.

Los *microarrays* de DNA también se usan para detectar duplicaciones y deleciones a escala genómica. En estos *arrays* se disponen un gran número

de sondas de pocos nucleótidos, permitiendo resolver así pequeñas alteraciones que, por su tamaño, serían indetectables por las técnicas citogenéticas convencionales o por FISH. En el caso de los *arrays* de hibridación genómica comparada (aCGH, *array-based comparative genomic hybridization*), la hibridación se realiza sobre un *microarray*, enfrentando el DNA de la muestra problema y un DNA de referencia marcados con distintos fluorocromos, con la finalidad de detectar regiones cromosómicas que presenten un número de copias (dosis) distinto en una muestra respecto a la otra. La adaptación de los algoritmos de análisis ha permitido que las técnicas de genotipado masivo de SNP distribuidos por todo el genoma descritas en un apartado anterior puedan utilizarse también para la detección de cambios en el número de copias (CNV, *copy number variation*) de una secuencia de DNA a partir de las intensidades detectadas para SNP consecutivos y de las distribuciones de sus alelos, en comparación con las intensidades observadas en muestras de referencia *(comparative genome intensity).*

Finalmente, existen algoritmos que permiten la detección de alteraciones en el número de copias de una región a partir de la cuantificación de las lecturas obtenidas mediante las nuevas tecnologías de secuenciación. Debido a su gran sensibilidad, este método se utiliza en la actualidad para detectar trisomías fetales a partir del estudio del DNA presente en sangre materna. En otra aproximación experimental, se utiliza la información de la secuenciación de los extremos de fragmentos de DNA de tamaño conocido *(paired-end sequencing)* y su posterior mapeo sobre el genoma de referencia, para identificar variantes estructurales (traslocaciones, inserciones e inversiones).

Complejidad del genoma humano

L. Armengol Dulcet

El proyecto Genoma Humano ha permitido la identificación de los genes codificantes, su localización cromosómica específica y la obtención de la totalidad de la secuencia de referencia del genoma. Esta información supone una herramienta esencial para el desarrollo de la genómica. Ha proporcionado ya importantes frutos con la identificación de los genes responsables de más de 5.000 enfermedades genéticas humanas. En paralelo, también se ha determinado la secuencia de numerosos organismos modelo (*E. coli*, *S. cerevisiae*, *C. elegans*, *D. melanogaster*, *M. musculus*, entre otros), que son de gran utilidad para el estudio de las enfermedades y para entender la función de cada uno de los genes y las proteínas.

Mapas del genoma humano

El estudio de la complejidad de la molécula del DNA humano ha requerido del empleo de herramientas (mapas) para la orientación de los genes y de otras secuencias de DNA de interés (marcadores). Dado que las enfermedades genéticas se deben a alteraciones en genes específicos, con una localización definida en el genoma, estas también pueden asignarse a localizaciones determinadas en nuestro genoma. De este modo, para el estudio del genoma humano se emplean fundamentalmente mapas físicos, genéticos y de enfermedades (fig. 148-5).

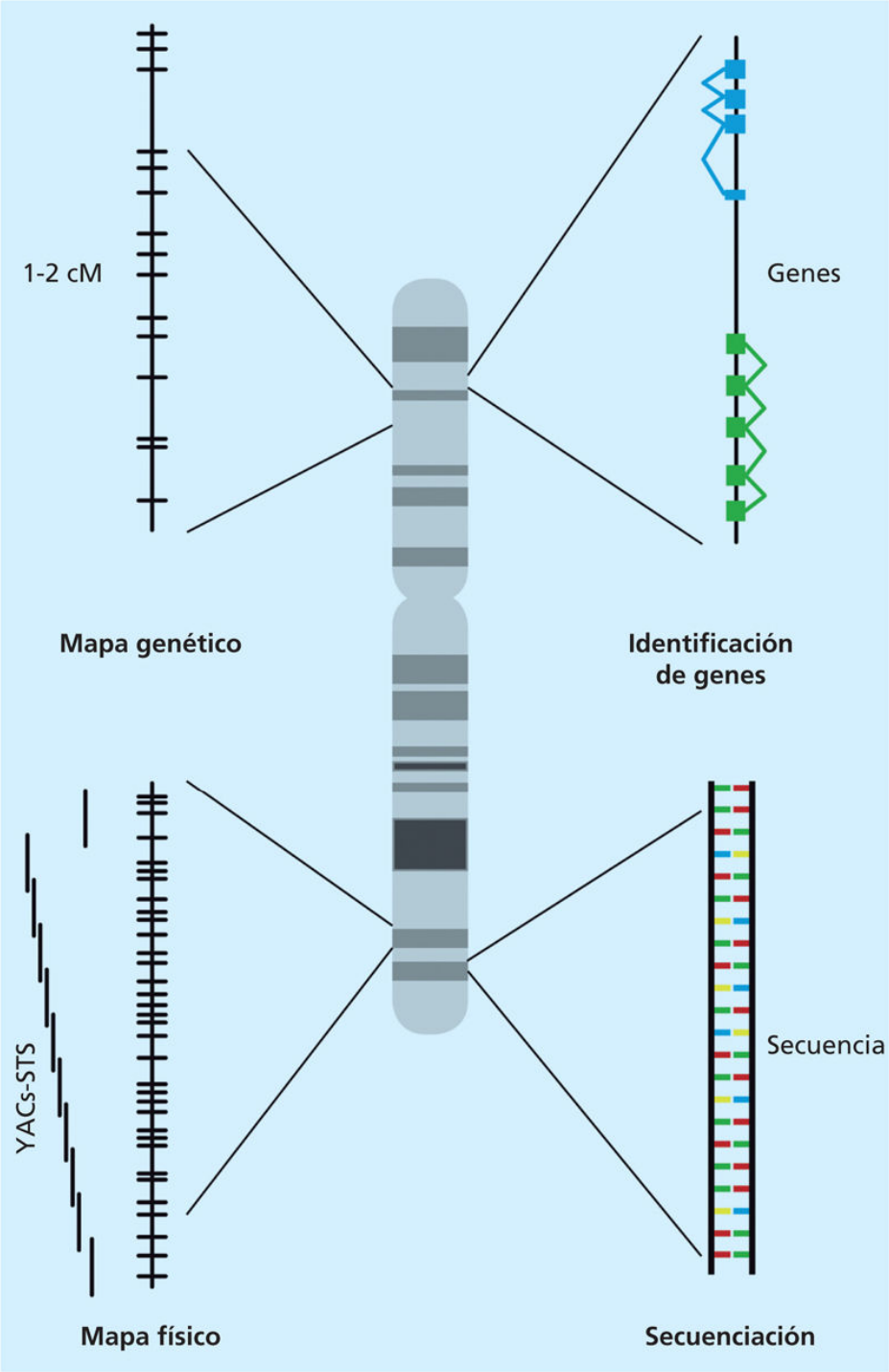


FIGURA 148-5 Objetivos del estudio del genoma humano entre los que se incluyen el mapa genético, la identificación de genes, el mapa físico y la secuenciación del DNA. cM: centimorgan; STS: unidades físicas de mapeo; YAC: cromosomas artificiales de levaduras. (Modificado de Collins F, Galas D. Science 1993;262:43-7.)

Mapas físicos del genoma

Se han empleado diferentes métodos físicos para localizar y ordenar las secuencias de DNA en términos citogenéticos o en unidades de DNA (pares de bases). La principal diferencia entre los mapas físicos generados por uno u otro método es el grado de resolución que producen.

El empleo de sondas de hibridación *in situ* con marcaje fluorescente (FISH) permite la localización específica de los genes en los cromosomas. El grado de resolución de los mapas obtenidos mediante FISH es de unas 2-10 Mb. En los últimos años, el empleo de métodos de *Fiber-FISH* permite una mayor resolución que llega a varios centenares de kb.

Para construir mapas físicos basados en roturas cromosómicas, se han generado células híbridas resultantes de la fusión de células de ratón y de células humanas, normales o portadoras de anomalías cromosómicas (híbridos somáticos). También se han usado células híbridas generadas mediante la fusión de células de hámster chino con células humanas en las que se han inducido artificialmente roturas cromosómicas mediante irradiación con rayos X (híbridos de radiación). Los híbridos somáticos y de radiación han permitido localizar numerosos genes y fragmentos anónimos de DNA en el genoma.

El empleo de electroforesis en geles de campos pulsantes (PFGE) permite la separación de fragmentos de DNA de elevado peso molecular, lo que facilita el desarrollo de mapas detallados de distintas regiones del genoma. Estos mapas emplean enzimas de restricción que cortan de forma infrecuente el DNA.

Por último, es posible construir mapas físicos del genoma mediante el uso de minicromosomas artificiales que contienen DNA humano y pueden propagarse en levaduras (YAC) o en bacterias (BAC, PAC, cósmido y fósmido). El sistema se basa en la utilización de vectores que tienen todas las señales específicas necesarias para propagarse de forma estable en células eucariotas o procariotas, dentro de los cuales se insertan fragmentos de DNA humano de tamaño variable. Los YAC, los BAC o los PAC reducen considerablemente la complejidad de los estudios moleculares al centrarse sólo en una porción del genoma y permiten disponer de la totalidad del mismo en sólo unas decenas de miles de clones. La consecución del mapa físico completo del genoma humano ha sido posible

mediante la clonación de fragmentos de DNA en estos vectores, su análisis y posterior ordenación en «contigs» (o grupos de clones contiguos) para reconstruir los cromosomas. La totalidad de la secuencia del genoma humano (y otros organismos) está organizada y disponible en colecciones de vectores (denominadas *genotecas*), a partir de los cuales se ha obtenido su secuencia.

En la actualidad, gracias a las tecnologías de secuenciación masiva, es posible generar y ensamblar el mapa de la secuencia (casi) completa de un individuo en pocos días y a un coste razonable (pocos miles de euros). A pesar de que se continúa utilizando la secuencia de referencia del genoma humano, existen ya miles de secuencias públicas de genomas humanos individuales y datos de variabilidad genética de centenares de miles de personas sanas y enfermas, que pueden ser utilizadas para identificar nuevos genes y ayudar en la interpretación de variantes genéticas.

Mapas genéticos y ligamiento genético

Dos *loci* se encuentran ligados genéticamente si se heredan juntos de forma más frecuente que por azar. Los *loci* ligados se sitúan en el mismo cromosoma, mientras que la ausencia de *ligamiento genético (linkage)* implica que estos *loci* se encuentran lejos el uno del otro en el mismo cromosoma o en cromosomas distintos. La distancia genética entre *loci* está determinada por la frecuencia con que se producen recombinaciones meióticas o *cross-over.* El índice de recombinación (θ) refleja la distancia que separa a dos *loci.* A mayor distancia, las posibilidades de recombinación son mayores. Cuando dos *loci* están muy cerca tienen altas probabilidades de heredarse juntos, por lo que se dice que se encuentran «ligados». El sistema para valorar el ligamiento genético es la *cosegregación* a través de varias generaciones (fig. 148-6).

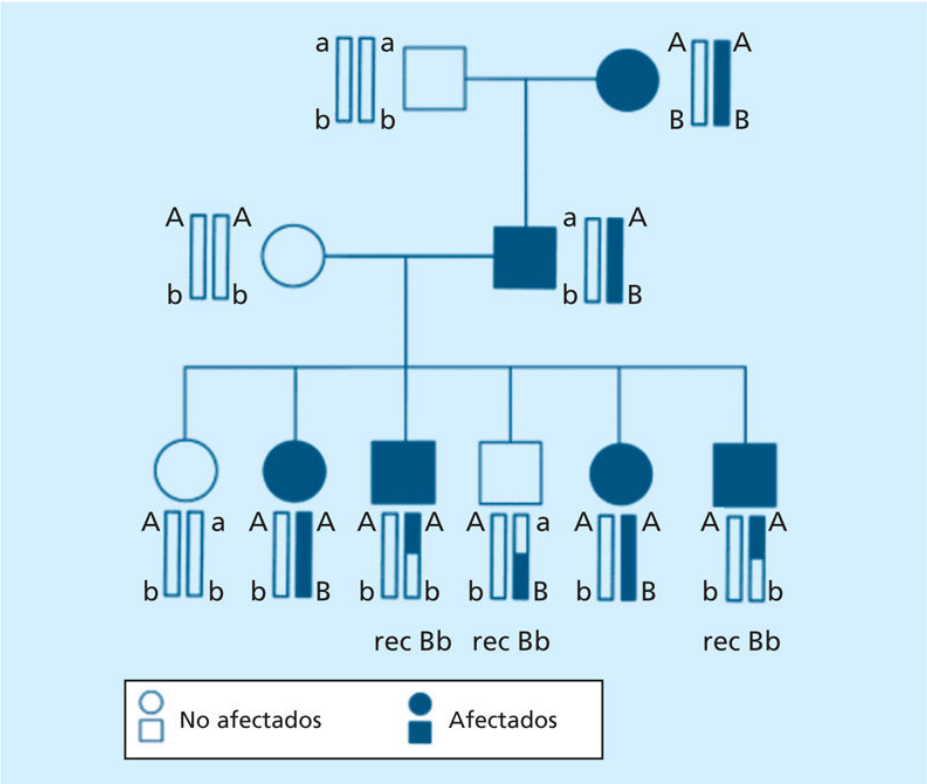


FIGURA 148-6 Análisis de ligamiento genético entre una enfermedad autosómica dominante y dos *loci* definidos por marcadores. La ausencia de recombinación con el *locus* Aa sugiere que este se encuentra más cerca del gen de la enfermedad que el *locus* Bb, con el que se observan tres recombinaciones.

Para localizarlos en un mapa genético y medir su grado de ligamiento, es preciso que los *loci* en estudio puedan distinguirse mediante marcadores genotípicos (p. ej., una variante nucleotídica o SNP) o un marcador fenotípico (una enfermedad). Por otra parte, el número de meiosis (posibilidades de recombinación) debe permitir obtener un valor estadísticamente significativo que apoye el ligamiento o su exclusión.

Si se supone que la recombinación genética se produce por igual en cualquier parte del genoma y en ambos sexos, puede establecerse una correlación entre la *distancia genética* y la *distancia física* entre dos *loci*. La unidad de medida de la distancia genética es el *morgan* o unidad de recombinación. La distancia relativa entre distintos *loci* en un cromosoma determinado está relacionada con la frecuencia con la que se producen recombinaciones entre ellos. En los cromosomas humanos existe una media de 52 *quiasmas* (puntos de entrelazamiento entre cromátidas) durante la

primera división meiótica en el total de 22 pares de autosomas. Los quiasmas se correlacionan con la recombinación genética, por lo que la longitud genética total del genoma humano haploide es de 26 morgans (30, si se cuenta el cromosoma X). Si se considera que la longitud física del genoma humano es de 3.000 millones de pb, 1 *morgan* equivale a 100 millones de pb o, lo que es lo mismo, 1 centimorgan (cM) es, aproximadamente, 1 Mb. Todos los cromosomas tienen una longitud genética de, al menos, 50 cM, y casi todos sobrepasan los 100 cM.

Principios del ligamiento genético

Es posible estudiar la distancia entre dos *loci* y establecer su orden en el seno de un cromosoma frente a un tercer *locus*. Si se consideran dos *loci* con un polimorfismo dialélico, en el caso de que no exista ligamiento entre ellos se obtendrá que la mitad de los gametos recombinará, mientras que la otra mitad permanecerá ligada, por lo que $\theta = 0{,}5$. Por otra parte, si los *loci* están ligados en esta familia, θ será igual a 0, con lo que puede establecerse que la distancia genética entre los *loci* es nula.

El método de probabilidades para el análisis de ligamiento se basa en la valoración de la *fracción de recombinación* (θ) y en probar si una observación determinada es significativamente inferior al 50%. La valoración del ligamiento genético requiere un análisis estadístico en el que se calcula la relación entre dos hipótesis opuestas: a) que los dos *loci* se encuentren ligados a una fracción de recombinación determinada (θ inferior a 0,5), y b) que no exista ligamiento (θ igual a 0,5). La fracción de estas probabilidades *(odds ratio)* es la posibilidad de que los *loci* se encuentren ligados. Para facilitar el cálculo se utiliza el logaritmo decimal de esta fracción, que se conoce como *lod score* $Z(\theta)$:

$$Z(\theta) = \log_{10}[L(\theta) / L(\theta)0,5]$$

Los *lod scores* se calculan para θ que van de 0 a 0,5. El valor más elevado de $Z(\theta)$ señala la fracción de recombinación más probable entre los *loci*. Un $Z(\theta)$ de 0 significa que puede haber ligamiento o no entre los *loci;* un valor positivo está a favor de ligamiento, y uno negativo está en contra de él, a la fracción de recombinación señalada (fig. 148-7). Si el $Z(\theta)$ máximo es igual a 3 o superior, el resultado es significativo e indica que el

valor de recombinación tiene una fiabilidad de 1 frente a 1.000. La fracción de recombinación a la que se obtiene dicho Z(θ) da la distancia genética entre *loci*, por lo que una frecuencia de recombinación del 1% corresponde a 1 cM. Si el *lod score* es inferior a –2, se puede excluir ligamiento entre los *loci*. Se conviene en admitir como ambiguos los resultados entre –2 y 3.

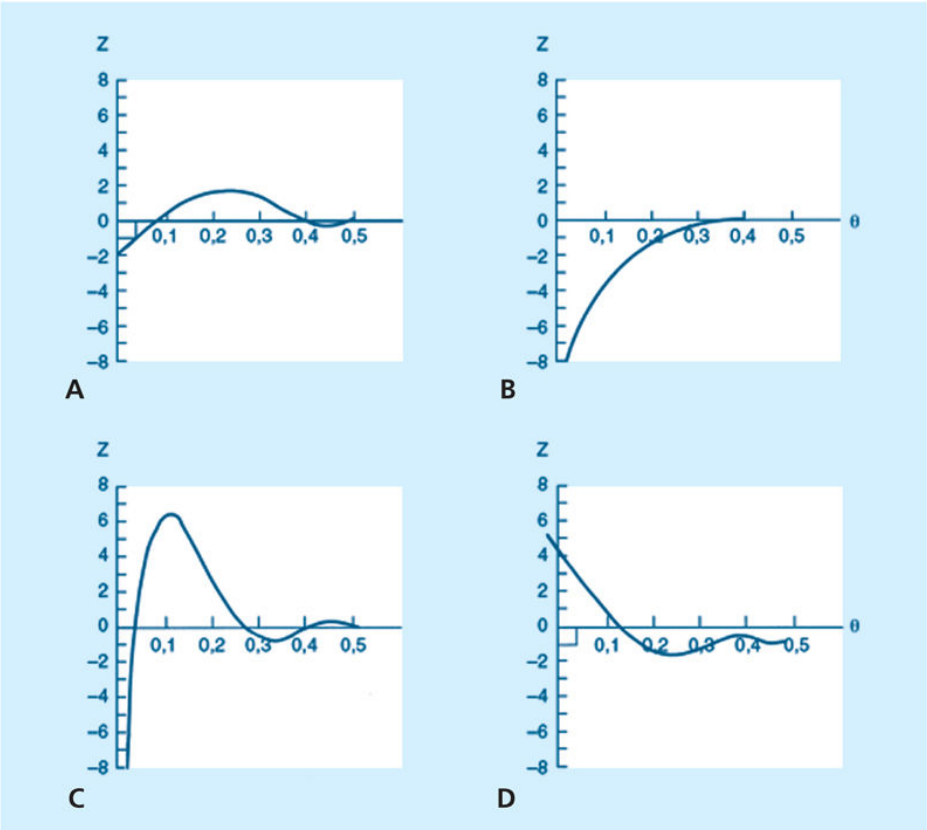


FIGURA 148-7 Ejemplos de análisis de ligamiento genético mediante el método del *lod score* (v. texto). **A.** Para distintos valores de recombinación se obtiene un Z(θ) entre 3 y –2, con lo que no es posible confirmar ni excluir ligamiento. **B.** Se excluye ligamiento a una distancia de 15 cM. **C.** Ligamiento entre los *loci* significativo con distancia genética de unos 10 cM. **D.** Curva de ligamiento genético máximo para una fracción de recombinación de 0.

En la figura 148-7 se muestran cuatro ejemplos: en A los valores de Z(θ) están entre 3 y –2, por lo que no es posible ni confirmar ni excluir ligamiento; la curva B permite excluir un ligamiento más cercano a 15 cM, debido a que coincide el límite de exclusión de –2 con la θ de 0,15; la curva C muestra un Z(θ) de 6,5, el cual es significativo y corresponde a una θ =

0,1, lo que significa una distancia genética de unos 10 cM, lo que supone que la probabilidad es de un millón contra uno de que exista ligamiento entre los *loci* y de que estos se encuentren separados a una distancia de 10 cM; la curva D muestra un estrecho ligamiento con el valor máximo de Z(θ) = 6, con una θ de 0, debido a que no se han observado recombinantes.

Una ventaja en la utilización de *lod scores* es que estos son aditivos, de forma que, si inicialmente los datos recogidos en el estudio de familias para ligamiento de una enfermedad determinada eran insuficientes, habría que estudiar más familias y sumar los datos obtenidos. Aunque se considera el límite de un *lod score* de 3 para su credibilidad, existe todavía un 5% de posibilidades de que este *lod* se deba al azar, por lo que han de mantenerse ciertas reservas para los valores entre 3 y 5, y cierto escepticismo para los inferiores a 3. El cálculo de Z(θ) puede realizarse de forma manual, pero resulta de elevada complejidad cuando se trata de árboles familiares extensos con varias generaciones o si se estudian enfermedades complejas. El programa *Linkage* y otros similares ayudan a calcular el ligamiento genético y a establecer el orden de *loci*, e incluso el análisis con varios *loci*, para establecer el lugar más probable en el que un determinado *locus* puede encontrarse frente a otros.

Aunque es posible establecer que la distancia genética equivale a la distancia física, esta equivalencia no se cumple completamente. Por ejemplo, en el genoma hay regiones con alta o baja frecuencia de recombinación. Por razones desconocidas, la recombinación es generalmente mayor en las mujeres que en los varones.

Variabilidad nucleotídica y estudios de asociación

La secuencia de DNA de dos humanos cualquiera es idéntica en el 99,9% de la composición de sus nucleótidos. Los sitios del DNA en los que dos individuos difieren en un solo nucleótido se denominan *SNP (single nucleotide polymorphism).* La elevada densidad de SNP en el genoma humano (1 cada 300 nucleótidos) hace que estos polimorfismos sean la herramienta de elección en estudios de asociación. Además, los SNP son marcadores polimórficos susceptibles de automatización, lo que facilita su utilización en estudios que impliquen números muy elevados de marcadores, como es el caso de aquellos estudios que consideren el genoma

humano completo. De este modo, se han empleado centenares de miles de SNP en estudios de asociación para enfermedades complejas.

Desequilibrio de ligamiento

La construcción del mapa de haplotipos de SNP del genoma es el objetivo del proyecto HapMap. En las primeras fases de este proyecto se analizaron muestras de DNA de sujetos de las poblaciones africana, asiática y europea para más de 3 millones de SNP, con los objetivos de definir SNP que se heredan en bloque (fig. 148-8) y de identificar aquellos SNP que les son representativos (*tag*-SNP, un millón de los más de 100 millones de SNP actualmente descritos) y que permiten capturar la totalidad de la información sobre variabilidad genética de una región determinada.

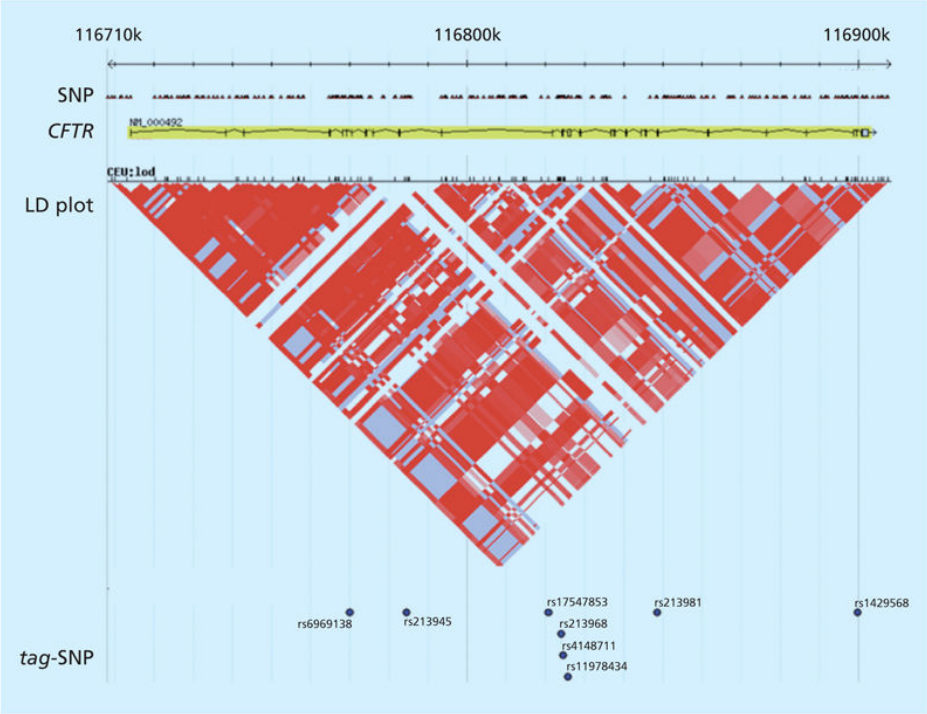


FIGURA 148-8 Bloque de desequilibrio de ligamiento que contiene SNP del gen de la fibrosis quística *(CFTR)* en la población de origen europeo (CEU). Se indican los SNP que se utilizan como *tag*-SNP y que pueden extraer el máximo de la información genética de la región del gen.

El estudio de los haplotipos (combinaciones de alelos para *loci* ligados o para un mismo *locus* en una población determinada) permite comparar la

frecuencia alélica observada con la esperada. Cuando estas coinciden, se dice que estos *loci* se encuentran en equilibrio. Si los valores observados son significativamente distintos a los esperados, se habla de desequilibrio de ligamiento. Es decir, existen asociaciones preferenciales que indican una proximidad física entre *loci*. Como estos *loci* pueden corresponderse también a *loci* patológicos, el desequilibrio de ligamiento puede facilitar la localización de genes al acotar la región cromosómica en la que puede encontrarse el gen mutado en los pacientes afectos.

Mapa de enfermedades

Las mutaciones presentes en el seno de un gen implican la existencia de dos alelos para el *locus* de este gen, uno correspondiente al estado patológico y el otro, a la normalidad. Así pues, el estado patológico es un marcador del gen, con lo que puede establecerse ligamiento genético entre el *locus* para la enfermedad y el marcador de localización conocida en el genoma.

Mapa de variantes estructurales del genoma

En los últimos años se ha descubierto que el genoma humano contiene una elevada variabilidad estructural. Esta variabilidad se manifiesta en forma de duplicaciones, deleciones, inversiones y otros cambios en la secuencia del genoma (fig. 148-9). Los estudios realizados en miles de individuos de distintas poblaciones humanas han demostrado que esta variabilidad afecta a cerca del 35% de la secuencia del genoma. En la actualidad, hay descritos en el genoma humano más de 30.000 *loci* variables en número de copia (CNV) y más de 1.000 inversiones polimórficas. La información sobre variantes estructurales puede encontrarse en http://dgv.tcag.ca/. Para la identificación de estas variantes, han jugado un papel clave tanto los *microarrays* como las nuevas tecnologías de secuenciación masiva.

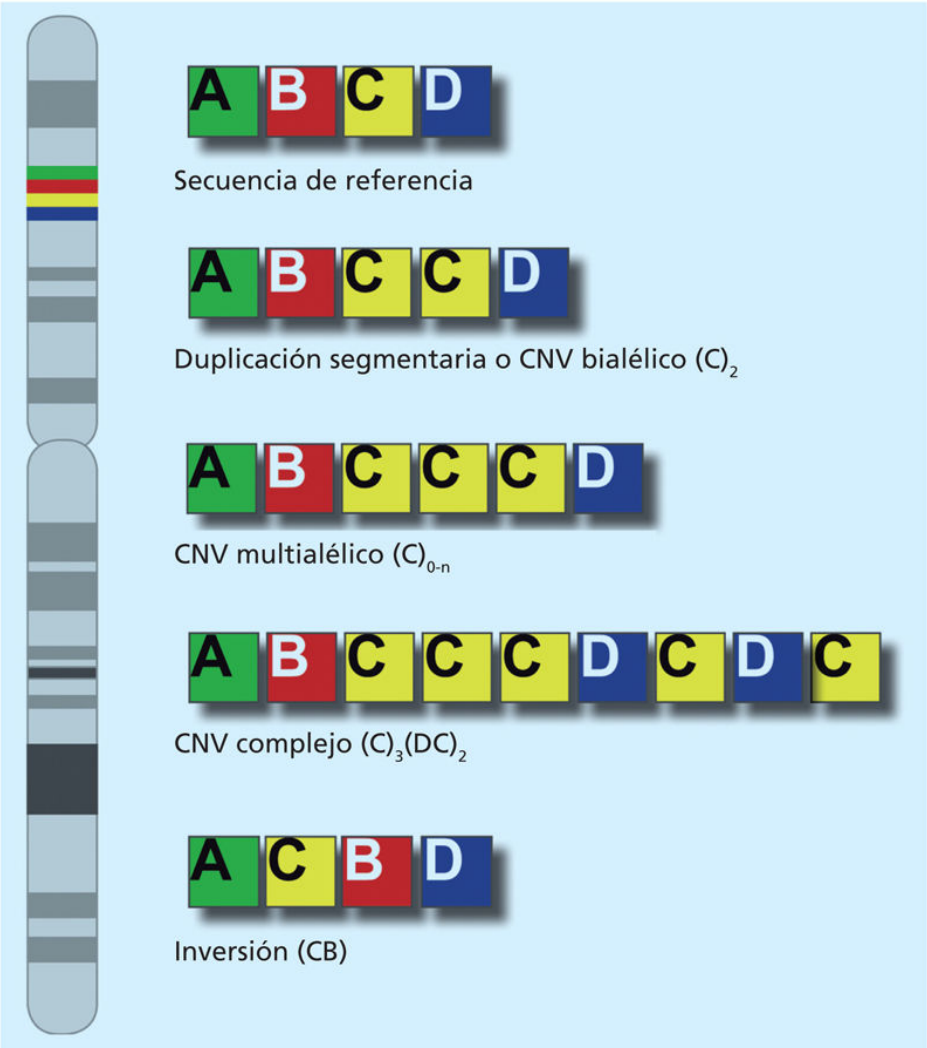


FIGURA 148-9 Representación esquemática de distintos tipos de variantes estructurales presentes en el genoma humano. Las letras indican distintos bloques de secuencia. La repetición de un mismo bloque una o varias veces o su cambio de orden u orientación respecto a la secuencia de referencia constituyen la base de la variabilidad estructural del genoma.

Una característica importante de las CNV es que contienen genes, la mayoría de los cuales codifican para proteínas con un papel en la adaptación o respuesta a estímulos externos, como citocinas, receptores olfatorios, etc. Hasta donde se conoce, esta variabilidad estructural parece tener una repercusión fenotípica relativamente limitada en la etiopatogenia de las enfermedades comunes, pero está por determinar su papel en la modulación de respuesta terapéutica a fármacos. Para algunas enfermedades como la pancreatitis crónica hereditaria o la enfermedad de Crohn, así como

para rasgos fenotípicos asociados a condiciones sindrómicas (autismo y esquizofrenia), se han identificado CNV que desempeñan un papel fundamental como factores de predisposición y/o en el desarrollo de las mismas.

A pesar de los grandes avances realizados en los últimos años, las CNV y las inversiones constituyen fuentes de variabilidad del genoma todavía no suficientemente exploradas. Los estudios de secuenciación de la totalidad del genoma de distintos individuos o de regiones específicas que pueden contener un elevado grado de variabilidad proporcionarán una panorámica completa de la dimensión de las diferencias en la organización del genoma y sus consecuencias funcionales.

Bibliografía especial

Estivill X, Armengol L. Copy number variants and common disorders: filling the gaps and exploring complexity in genome-wide association studies. *PLoS Genet*. 2007;3:1787–1799.

Goldstein DB, Allen A, Keebler J, Margulies EH, Petrou S, Petrovski S, et al. Sequencing studies in human genetics: design and interpretation. *Nat Rev Genet*. 2013;14:460–470.

Snyder MW, Adey A, Kitzman JO, Shendure J. Haplotype-resolved genome sequencing: experimental methods and applications. *Nat Rev Genet*. 2015;16:344–358.

Sudmant PH, Rausch T, Gardner EJ, Handsacker RE, Abyzov A, Huddleston J, et al. An integrated map of structural variation in 2,504 human genomes. *Nature*. 2015;526:75–81.

The Human Genome Project website. Disponible en: https://www.genome.gov/human-genome-project (Acceso el 20 de enero de 2020.)

149

Bioinformática médica

J. Dopazo Blázquez

Principios de bioinformática

Introducción

En la última década, el desarrollo de las técnicas de secuenciación masiva, también conocidas como secuenciación de nueva generación (NGS), ha provocado un espectacular incremento en nuestro conocimiento del espectro mutacional de las enfermedades y ha permitido ahondar en la comprensión de sus mecanismos moleculares (v. cap. 148, Genoma humano: métodos de análisis) La irrupción de la genómica en la investigación biomédica y, más recientemente, en la clínica conlleva la necesidad de almacenar, manejar e interpretar enormes volúmenes de datos, donde hasta hace muy poco se manejaban simplemente biomarcadores, que son medidas cualitativas. A pesar del relativamente alto nivel de digitalización del sistema hospitalario, no ha sido la informática médica la disciplina que ha desarrollado los métodos y el conocimiento para manejar estos datos genómicos, sino la bioinformática. La informática médica se dedica más a aspectos ingenieriles de importancia médica, como la digitalización del sistema hospitalario en general y aspectos más novedosos como telemedicina, procesamiento de imagen médica, etc., mientras que la bioinformática se encarga del manejo de los datos genéticos y sobre todo genómicos (entendido en sentido amplio y con inclusión de otras «ómicas», como proteómica, metabolómica, etc.) y su transformación en información útil para la investigación biomédica o la práctica clínica. De todas formas, hay que tener en cuenta que no se puede hablar de una frontera estricta entre ambas disciplinas.

La capacidad de los instrumentos de secuenciación actuales para generar medidas sobre decenas de miles de variables (genes, proteínas, metabolitos, etc.) es una realidad que ha elevado la medicina a la condición de ciencia de datos. Este nuevo escenario, por otra parte, ha de llevar a un replanteamiento profundo de diversos aspectos básicos de la medicina, como son los perfiles profesionales que van a necesitarse en los laboratorios clínicos y, en general, en el sistema hospitalario en los próximos años, o los

conocimientos sobre manejo de datos que deberá adquirir en la carrera un médico o un biólogo.

La bioinformática, como respuesta al desarrollo de las técnicas ómicas, está llamada a desempeñar un papel cada vez más preeminente en la medicina y forma parte de una revolución conceptual que ya está en marcha.

Antecedentes históricos

Durante la última década del siglo pasado se conformó el concepto de bioinformática como una disciplina que conjuntaba técnicas informáticas y de inteligencia artificial para trabajar con datos moleculares (principalmente, secuencias de DNA y proteínas). La reconstrucción de estructuras de proteínas fue el campo que experimentó mayor actividad, impulsada, de una parte, por el interés de la industria farmacéutica en conocer detalles de las dianas moleculares de los fármacos y, de otra, por el hecho de que otros tipos de datos no presentaban unos requerimientos informáticos tan exigentes. Otro campo de interés, sobre todo dentro de los primeros proyectos de genomas bacterianos y posteriormente el humano, fue el de la anotación de genes. Durante estos años nacieron iniciativas como el *National Center for Biotechnology Information* (NCBI) estadounidense o el *European Bioinformatics Institute* (EBI) y se consolidaron las principales bases de datos para el almacenamiento de los datos de secuenciación que se producían en los distintos proyectos de genomas, como el *GenBank* (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank/), el *European Molecular Biology Laboratory* (EMBL) (http://www.ebi.ac.uk/embl/) o la *DNA Data Bank of Japan* (DDBJ) (http://www.ddbj.nig.ac.jp).

Lo cierto es que, hasta principios de este siglo, la bioinformática se mantuvo como una disciplina principalmente académica y sin demasiado impacto real, especialmente en el campo de la medicina. Esta situación empezó a cambiar drásticamente cuando se empezaron a desarrollar los primeros *microarrays* de expresión génica y de genotipado.

Microarrays de expresión y de genotipado

Estos dispositivos suelen ser soportes sobre los que se depositan (o se sintetizan directamente) de manera ordenada centenares de miles de sondas que permiten estudiar distintos parámetros biológicos según el diseño experimental. Las aplicaciones más habituales son la cuantificación de niveles de expresión de los genes y la tipificación (genotipado) de variantes de un nucleótido (SNP) o incluso de las variantes de número de copia (CNV). Durante la primera década de este siglo se ha producido un desarrollo vertiginoso del uso de *microarrays*. Los *microarrays* de expresión se han usado para el subtipado clínico y molecular de enfermedades y para la obtención de biomarcadores y predictores clínicos, pronósticos y diagnósticos de diferentes enfermedades, aunque predominantemente de cáncer. Los *microarrays de genotipado* han mejorado constantemente su resolución y han sido usados en numerosos proyectos de asociación a escala genómica (GWAS, *Genome-Wide Association Studies*). Una prueba de su utilidad es que en 2005, cuando se publicaron los primeros GWAS, sólo se conocían unas pocas asociaciones de SNP a enfermedades y, actualmente, según el *NHGRI-EBI Catalog* (https://www.ebi.ac.uk/gwas/), existen más de 5.687 GWAS con más de 70.000 asociaciones a distintas enfermedades y fenotipos (https://academic.oup.com/nar/article/47/D1/D1005/5184712). Estos *microarrays* y otros similares se emplean también para estudiar regiones de los cromosomas afectadas por fenómenos de amplificación o pérdida (CNV) mediante una técnica conocida como *array*-CGH. La base de datos DECIPHER (https://decipher.sanger.ac.uk/) del Instituto Sanger contiene abundante información sobre CNV y datos clínicos asociados. Como es de esperar, estas técnicas han requerido desarrollos bioinformáticos para permitir el manejo de decenas de miles de datos proporcionados por los *microarrays* de expresión y hasta los millones de datos aportados por los *microarrays* de genotipado o algunos *array*-CGH. Esta necesidad de procesamiento e interpretación de datos masivos ha impulsado una actividad sin precedentes en el campo de la bioinformática y en pocos años se han desarrollado nuevos algoritmos, o se han adaptado versiones clásicas de otros, para analizar datos de *microarrays*.

Se ha producido también una gran actividad orientada a proveer a los investigadores experimentales de *software* de uso fácil que permite trabajar con este tipo de datos. Así nació una generación de programas

bioinformáticos para simplificar el manejo de datos de *microarrays*. Algunos de estos programas pueden descargarse para su uso en ordenadores personales, pero presentan limitaciones de memoria que afectan al número y el tamaño de los datos que pueden manejar. Durante mucho tiempo, los programas más populares eran aplicaciones en páginas web de dominio público. Con la reciente introducción de métodos aún más masivos, en términos de producción de datos, como la secuenciación de nueva generación, la transmisión de datos a través de la red se ha convertido en un nuevo problema y las soluciones tienden a ser otra vez locales, aunque obviamente requieren ordenadores más potentes que los de sobremesa.

Uno de los grandes problemas de la bioinformática, especialmente en el contexto genómico, ha sido la falta de estándares para el almacenamiento de datos. Esta carencia ha condicionado de tal manera la posibilidad de explotar los resultados obtenidos con técnicas como los *microarrays* que se ha dado el caso de experimentos del mismo laboratorio que no se han podido analizar en conjunto por estar hechos con técnicas diferentes. Esta falta de estándares no sólo ocurre con el almacenamiento de los datos, sino también con los métodos bioinformáticos o estadísticos usados para analizarlos. De hecho, la *Food and Drug Administration* (FDA) estadounidense impulsó una iniciativa para llegar a un consenso sobre control de calidad, reproducibilidad y buenas prácticas en el uso de datos masivos, orientados a la obtención de biomarcadores y de predictores pronósticos y diagnósticos, ahora convertida en la *MAQC Society* (https://www.pmgenomics.ca/maqcsociety/). Debe destacarse que, en uno de los primeros estudios hechos, uno de los factores que más dispersión produjo en la obtención de resultados fue la experiencia del equipo bioinformático que hacía el análisis (https://www.nature.com/articles/nbt.1665). Ello muestra que un factor importante para asegurar una correcta explotación de los experimentos genómicos es disponer de un buen equipo de bioinformáticos asociado al proyecto.

Otras ómicas

Aunque las ómicas del DNA o el RNA son las de mayor impacto en investigación y aplicación clínica, otras técnicas de producción masiva de

datos como la metilómica, la proteómica o la metabolómica también tienen una enorme importancia clínica. La mayor diferencia de estas dos últimas con respecto a la genómica, la transcriptómica o la metilómica estriba en que no proporcionan una panorámica completa de todas las moléculas analizadas (proteínas o metabolitos), sino sólo un rango de ellas. La proteómica y la metabolómica ofrecen un gran potencial en clínica para la detección de biomarcadores pronósticos o diagnósticos. En general, las técnicas bioinformáticas usadas en la definición de biomarcadores y en su uso son similares a las empleadas en genómica con modificaciones especiales que dan cuenta de la naturaleza de los datos obtenidos según los métodos aplicados. Por ejemplo, en el caso de la proteómica, unas técnicas producen datos sobre las proteínas directamente (p. ej., geles bidimensionales), mientras que otras (p. ej., espectrometría de masas) generan datos sobre péptidos a partir de los cuales hay que inferir las proteínas presentes en la muestra. En cualquier caso, la obtención de biomarcadores o el empleo de estas técnicas para separar subtipos de pacientes requieren de métodos bioinformáticos muy similares a los usados con datos genómicos o transcriptómicos.

Bioinformática estructural

La bioinformática estructural comprende todos los desarrollos para estudiar y predecir la estructura tridimensional de las proteínas, el RNA y el DNA. Por razones coyunturales, en Europa se desarrolló una importante escuela de bioinformática estructural durante la última década del siglo pasado. Esta ventaja con respecto a EE. UU. se convirtió posteriormente en una desventaja cuando el foco de actividad en desarrollos bioinformáticos se desplazó a la necesidad imperiosa de procesar, analizar e interpretar datos genómicos.

Desde el punto de vista de la medicina, la contribución más importante de la bioinformática estructural ha sido la capacidad de comprender la relación entre la estructura y la función de las proteínas en dos importantes contextos: entender el posible efecto nocivo de las mutaciones y comprender la actividad de los fármacos. La secuenciación de nueva generación ha puesto de manifiesto un inesperado panorama de variabilidad genética, cuyo posible impacto funcional es necesario entender. En

consecuencia, ha surgido un renovado interés en métodos capaces de relacionar el efecto de los cambios de proteína con sus alteraciones funcionales y, en este escenario, la bioinformática estructural tiene mucho que aportar. Por otra parte, gracias al conocimiento de estructuras tridimensionales de las proteínas y de los fármacos, se han desarrollado herramientas bioinformáticas que comprueban si es factible la interacción entre ambos e intentan predecir cómo se verá alterado el comportamiento de la proteína en relación con su actividad. Estos cribados reciben el nombre de *virtual ligand screening* y permiten reducir el número de compuestos que deben analizarse en las primeras fases del desarrollo de fármacos.

Bioinformática en la era de la secuenciación masiva

La reciente introducción de técnicas de secuenciación masiva ha vuelto a cambiar el escenario de las aplicaciones bioinformáticas. En primer lugar, el enorme volumen de datos producidos (en el rango de 300 a 500 Gb de datos crudos y alrededor de los 30 Gb de datos procesados, con una tendencia constante a aumentar) hace que la transmisión de datos a través de la red sea bastante complicada. Por otra parte, la situación actual dista mucho de ofrecer soluciones de consenso para los distintos tipos de experimentos de secuenciación masiva que se realizan (resecuenciación, RNA-seq, Chip-Seq, etc.). En el siguiente apartado, que trata las herramientas bioinformáticas de análisis de datos genómicos, se comentarán algunas de las soluciones existentes.

Herramientas bioinformáticas

Bases de datos

La información generada en los experimentos genómicos, tanto si es particular de un diseño experimental (p. ej., diferencias de expresión génica en un caso-control en una enfermedad determinada) como si es de ámbito general (p. ej., interacción de dos proteínas), se almacena en bases de datos. La mayoría de estas bases de datos son de libre acceso, constituyendo así un enorme cuerpo de conocimiento que se puede usar con propósitos de investigación. A continuación, se mencionan algunas de las bases de datos más relevantes.

Bases de datos de secuencias genómicas

Los genomas más importantes desde el punto de vista biomédico, como el humano y los de algunos animales modelo (ratón, rata, *C. elegans*, etc.), están disponibles en bases de datos públicas. Para acceder a los mapas de estos genomas y a la información disponible sobre ellos, los portales más utilizados son MapViewer, del NCBI (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/mapview/); *Genome Browser Gateway* (también conocido como *GoldenPath;* http://genome.ucsc.edu/), de la *University of California Santa Cruz* (UCSC), y *Ensembl* (http://www.ensembl.org/), que mantienen conjuntamente el *Wellcome Trust Sanger Institute* y el EBI. Todos ellos cuentan con un navegador que permite visualizar la versión más actualizada de la secuencia de los genomas incluidos, junto con herramientas de acceso a un gran número de datos (genes, elementos reguladores, SNP y otras variantes genómicas, entre otros).

Los resultados de secuenciación de nueva generación también se almacenan en diversas bases de datos. Las más usadas son la *Short Read Archive* (SRA; http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sra) y su contrapartida europea, el *European Genome-phenome Archive* (EGA; https://www.ebi.ac.uk/ega).

Colateralmente a las bases de datos genómicas están las bases de datos de proteínas. Entre ellas merece la pena destacar la iniciativa UNIPROT (http://www.ebi.ac.uk/uniprot/index.html), una de las escasas iniciativas

internacionales que conjunta esfuerzos de EE. UU. y Europa y contiene información sobre proteínas.

Bases de datos de expresión génica

Otro tipo de datos de gran interés en biomedicina es la expresión génica. Con el uso masivo de datos de *microarrays* de expresión se han establecido diversas bases de datos que ofrecen los resultados de más de 25.000 experimentos, junto con datos adicionales sobre estos. Las dos más usadas son *Gene Expression Omnibus* (GEO; http://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/), del NCBI, y *ArrayExpress* (http://www.ebi.ac.uk/arrayexpress/), del EBI. Recientemente, otros interesantes proyectos están empezando a ver la luz, como el atlas de expresión génica en tejidos humanos *Genotype-Tissue Expression project* (GTEx; http://www.gtexportal.org/home/).

Bases de datos de variantes genómicas

La base de datos dbSNP (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/) recopila la información existente sobre variantes nucleotídicas (mayoritariamente, SNP) conocidas en la secuencia del genoma humano y otros genomas, junto con otros datos, tales como las frecuencias alélicas, el tipo de validación empleado, etc. Su contrapartida europea, en el EBI, aloja las páginas del *European Variation Archive* (EVA; http://www.ebi.ac.uk/eva/), que ofrece acceso a la variabilidad genética observada en humanos y otras especies. De forma similar, otras bases de datos, como *Database of Genomic Variants* (http://projects.tcag.ca/variation/), contienen la información referente a variantes estructurales del genoma humano (variaciones de número de copia, polimorfismos de inversión, etc.). También existen bases de datos con información sobre la asociación de las variantes con enfermedades, como la *Genetic Association Database* (GAD; http://geneticassociationdb.nih.gov/) del NCBI. Su objetivo es permitir al usuario la identificación de polimorfismos con relevancia médica a partir del enorme volumen de datos de variantes y mutaciones publicadas. Los proyectos de secuenciación de gran escala también ofrecen portales en los que la variabilidad de las poblaciones puede ser consultada. El primer proyecto de estas características, *1000 genomas*

(http://www.1000genomes.org/), almacena los resultados de secuenciación de más de 2.500 individuos. Más recientemente, otros proyectos han desarrollado sus propios portales de consulta de variantes, como el *Exome Variant Server* (EVS; http://evs.gs.washington.edu/EVS/), con 6.503 exomas, el *Exome Aggregation Consortium* (ExAC; http://exac.broadinstitute.org/), con 60.706 exomas, o el *gnomAD*, el más actualizado y que contiene frecuencias de variantes obtenidas a partir de unos 125.748 exomas y 15.708 genomas (https://gnomad.broadinstitute.org/). Existen iniciativas que recogen específicamente la variación de las poblaciones locales, que ha demostrado ser de alto interés para la búsqueda de genes de enfermedad (https://academic.oup.com/mbe/article/33/5/1205/2579646), como la del genoma de los holandeses (http://www.nlgenome.nl/) o la de los españoles (http://csvs.babelomics.org). Estos datos aparecen también en servidores como el *Human Genome Variation Archive* (HGVA; http://hgva.opencb.org), que permite comparar las frecuencias poblacionales de los distintos proyectos.

Bases de datos de interacciones de proteínas

Las interacciones de proteínas se han convertido en un dato de gran interés para entender el impacto de las mutaciones en la enfermedad o en la respuesta al tratamiento desde el punto de vista de la biología de sistemas. Existe un gran número de datos proveniente de distintos experimentos sobre la propensión de las proteínas de interaccionar físicamente entre ellas. El conjunto de estos datos permite reconstruir el mapa global de interacciones entre todas las proteínas, también conocido como *interactoma.* Si bien se trata de una descripción todavía incompleta del *interactoma* real, tiene una innegable utilidad para empezar a comprender los mecanismos moleculares de muchas enfermedades. La información sobre interacciones de proteínas se almacena en distintas bases de datos y, lamentablemente, es todavía muy dispersa. Las bases de datos que se pueden considerar más completas son *IntAct* (http://www.ebi.ac.uk/intact/), que incluye más de 882.962 interacciones, y STRING (http://string-db.org/), que incluye más de 24 millones de interacciones de proteínas correspondientes a más de 5.000 organismos.

Bases de datos de vías metabólicas y de señalización

Las descripciones más completas de las rutas de señalización, metabólicas y otras vías que dan cuenta de variadas funciones celulares están recogidas en los repositorios KEGG (http://www.genome.jp/kegg/) y *Reactome* (http://www.reactome.org/). Estas bases de datos son de gran utilidad para entender en detalle enfermedades que afecten a alguna de estas rutas y para proponer posibles vías de intervención terapéutica en un contexto de biología de sistemas. También existen otras bases de datos desarrolladas por compañías, como *BioCarta* (http://www.biocarta.com/), e iniciativas colaborativas, como *Pathway Commons* (http://www.pathwaycommons.org/). Además de estas bases de datos que describen los procesos celulares en situación normal, hay bases de datos que describen los mapas de las vías metabólicas y de señalización en situaciones patológicas, como la iniciativa *Disease Maps* (http://disease-maps.org).

Bases de datos de variación patológica

La base de datos *Online Mendelian Inheritance of Man* (OMIM; http://omim.org/) es un catálogo de las distintas enfermedades hereditarias y de los genes que se han implicado en la enfermedad. Mejor estructurada, aunque más específicamente orientada a enfermedades raras, es ORPHANET (http://www.orpha.net/), con casi 6.000 enfermedades, que contiene además información sobre ensayos clínicos, profesionales que trabajan en la enfermedad, etc. También DisGeNet (http://www.disgenet.org/web/DisGeNET/) contiene información sobre las relaciones de más de 17.000 genes con más de 24.000 enfermedades. Otras iniciativas como ClinVar (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/), HGMD (http://www.hgmd.cf.ac.uk/) o COSMIC (http://cancer.sanger.ac.uk/cosmic) reúnen datos de variantes relacionadas con enfermedades en general y mutaciones somáticas de cáncer, respectivamente. Otras bases de datos interesantes contienen datos sobre asociaciones de SNP a rasgos genéticos (la gran mayoría, enfermedades o susceptibilidad a estas), como el catálogo NHGRI-EBI GWAS (http://www.ebi.ac.uk/gwas/home).

Además de la variación a nivel de nucleótido, las variantes estructurales están cobrando cada vez más interés debido a que especialmente algunas de

ellas, como las variantes de número de copia (CNV, de *copy number variants* en inglés), son relativamente fáciles de obtener a partir de los datos de secuenciación masiva. Una de las bases de datos más conocidas es la previamente mencionada DECIPHER, que contiene datos de variación estructural de casi 30.000 pacientes en los que se han hecho un total de 90.000 observaciones fenotípicas.

Bases de datos en la era del *Big Data*

Los datos contenidos en estas bases de datos han sido usados no sólo para las publicaciones originales, sino también para cientos de publicaciones posteriores de reanálisis y metaanálisis de datos, en lo que se ha dado en llamar, en el entorno de la bioinformática, experimentos *in silico*. Con esto, la biomedicina ha entrado definitivamente en la era del *Big Data*, con datos de los que, al estudiarlos en conjunto, se puede extraer más información de la que se preveía originalmente en el experimento que los generó.

Herramientas bioinformáticas de análisis de datos genómicos

Cabe distinguir dos tipos de herramientas bioinformáticas según el tipo de usuario: las diseñadas para usuarios finales, sin experiencia en programación, o las dirigidas a bioinformáticos que normalmente facilitan un entorno de programación donde la realización de aplicaciones es más rápida y eficiente. Además de los entornos genómicos previamente comentados, se describen a continuación las herramientas bioinformáticas más importantes, en el contexto de la genómica, para usuarios finales. Por motivos de extensión, esta exposición se limita a los datos genómicos más usados (expresión génica y genotipado) y a programas de dominio público.

Programas de análisis de datos transcriptómicos

Antes de ser usados, los datos de expresión génica obtenidos tanto de *microarrays* como de secuenciación (RNA-seq) requieren un paso previo de preprocesamiento que incluye controles de calidad y normalización (operación por la cual se ponen todos los datos en la misma escala y, así, se

pueden comparar). Una vez listos para usarse, se pueden realizar con ellos distintos tipos de operaciones, según cuál sea el diseño experimental.

Los perfiles de expresión génica normalmente se utilizan para la búsqueda de genes diferencialmente expresados entre condiciones (firmas moleculares). Otra utilidad es el desarrollo de predictores pronósticos o diagnósticos de la condición estudiada, como los conocidos test pronósticos MammaPrint (https://www.agendia.com/our-tests/mammaprint/) u Oncotype (https://www.oncotypeiq.com/). En otras ocasiones, el objetivo de los estudios transcriptómicos consiste en encontrar subgrupos basados en la similitud de los perfiles de expresión génica dentro de un gran grupo de pacientes que, si luego se demuestra que coinciden con grupos de interés clínico, puede servir para la estratificación de pacientes. Hay distintos tipos de algoritmos y test estadísticos que se pueden usar para estas operaciones y están implementados en programas que actúan como servidores web, como Babelomics (http://www.babelomics.org).

Programas de análisis de datos de genotipado

Los estudios de genotipado más populares son los de asociación, conocidos como GWAS (del inglés *Genome-Wide Association Studies*), en los que se buscan marcadores (polimorfismos de nucleótido simple o SNP) con una distribución significativamente diferente en comparaciones entre casos y controles. Para el estudio de datos de genotipado, el programa más popular y completo es PLINK (http://pngu.mgh.harvard.edu/purcell/plink/), que importa datos de distintas plataformas y realiza una batería de análisis primarios y distintos tipos de análisis de asociación.

Programas de interpretación de datos

El resultado de los programas mencionados en el anterior apartado, también conocido como *análisis secundario*, consiste usualmente en listas de genes o de marcadores, que *per se* no son muy informativas. Para dar sentido a estos resultados, se ha desarrollado una generación de programas bioinformáticos que relaciona los genes o marcadores con sus anotaciones funcionales y con otra información relevante (p. ej., interacción de proteínas, regulación, etc.), y devuelve las características generales que se han detectado como significativamente afectadas en el experimento. Para

esto también se utilizan distintos test que se han implementado en los programas como David (http://david.abcc.ncifcrf.gov/) o el previamente citado Babelomics.

Además del interés que tienen para la interpretación de los resultados los análisis funcionales basados en propiedades individuales de los genes, hay que tener en cuenta que la función celular es el resultado de complejas interacciones entre las proteínas y entre estas y diversas moléculas. Para ello existen programas específicos para manejar distintos tipos de redes de interacciones génicas y/o proteicas, lo que resulta de especial interés en situaciones en las que la enfermedad afecta a genes que son parte de un complejo de proteínas o de una vía de señalización o metabólica. El programa más popular es *Cytoscape*, una aplicación de escritorio que se puede descargar desde Internet y que permite situar los datos de experimentos genómicos dentro del contexto del interactoma o de otros tipos de red que se carguen en el programa. La base de datos *String* dispone también de un avanzado sistema de representación gráfica que permite ver las conexiones de los genes que se han obtenido en un experimento genómico. Para la interpretación de los resultados de los experimentos genómicos aún son más interesantes los programas que permiten el uso de mapas metabólicos o de señalización. Recientemente, se han publicado aplicaciones web que permiten analizar en detalle cuál es el efecto de cambios en la expresión génica sobre los circuitos de transducción de señal (http://hipathia.babelomics.org/) o sobre el metabolismo (http://metabolizer.babelomics.org/) y sus consecuencias sobre la funcionalidad celular. De hecho, estos modelos son mecanísticos, es decir, se pueden usar no sólo para interpretar un experimento y entender el mecanismo molecular de una enfermedad o el mecanismo de acción de un fármaco, sino también para predecir cuál será el efecto de una intervención (KO, inhibición, sobreexpresión, etc.) sobre el sistema estudiado (http://pathact.babelomics.org/).

Priorización de genes de enfermedad

La secuenciación de un exoma produce entre 50.000 y 70.000 variantes con respecto al genoma de referencia y la de un genoma entre uno y dos millones. Entre todas estas variantes se debe localizar aquella o aquellas

pocas sospechosas de ser causantes de la enfermedad. Este proceso de selección de la variante que más probablemente sea la causante de la enfermedad mediante la aplicación de filtros heurísticos que van descartando aquellas que con gran probabilidad no están relacionadas con la enfermedad se conoce como proceso de *priorización*. Los criterios más usados son las frecuencias a las que estas variantes se han observado en población normal (la lógica es que las variantes de enfermedades no aparezcan o lo hagan en baja frecuencia), distintos estimadores de patogenicidad de las mutaciones, índices de conservación evolutiva, anotaciones funcionales relacionadas con la enfermedad, etc. Esta información se encuentra en distintos portales como Annovar (http://annovar.openbioinformatics.org/en/latest/), *Variant effect predictor* (https://www.ensembl.org/info/docs/tools/vep/index.html) o CellBase (http://bioinfo.hpc.cam.ac.uk/cellbase/webservices/). El *Gene Prioritization Portal* (http://www.esat.kuleuven.be/gpp) contiene una lista de estos programas con sus características.

Recientemente y con el auge de la secuenciación exómica y genómica, orientadas al estudio de enfermedades genéticas mendelianas y complejas, se han desarrollado nuevos programas capaces de realizar esta priorización de forma semiautomática, como el *Exomiser* (http://www.sanger.ac.uk/resources/databases/exomiser/).

Finalmente, la disponibilidad de paneles de alta calidad con una gran cantidad de genes específicamente orientados a la clínica ha facilitado estos últimos años la introducción de la NGS directamente en el proceso de diagnóstico. Una idea interesante es el uso de paneles diagnósticos con genes de muchas enfermedades (p. ej., *TruSight One* de *Illumina*, http://www.illumina.com/products/trusight-one-sequencing-panel.html, que contiene más de 6.700 genes asociados a enfermedades humanas), que pueden ser utilizados para distintos diagnósticos, enmascarando la parte que no sea relevante mediante paneles virtuales diseñados por *software* (https://academic.oup.com/nar/article/42/W1/W83/2438278/).

Entornos de programación avanzada

El lenguaje de programación R está diseñado para realizar aplicaciones estadísticas de forma rápida y eficaz. El paquete *Bioconductor*

(http://www.bioconductor.org/) es una librería en R especialmente orientada a manejar datos genómicos (*microarrays* de expresión y genotipado y secuenciación masiva). En la actualidad, es el recurso más usado por bioinformáticos que trabajan en el área de la genómica. Otro entorno de programación que permite fabricar fácilmente *pipelines* (ensamblar secuencias de programas) es *Galaxy* (http://main.g2.bx.psu.edu/), cuyo uso está creciendo recientemente. No obstante, el uso de este *software* requiere de conocimientos estadísticos y de programación.

Aplicaciones clínicas

Bioinformática, medicina personalizada y medicina de precisión

La medicina de precisión o P4 (de «preventiva», «predictiva», «personalizada» y «participativa») está basada en un mejor conocimiento de las relaciones entre el genotipo y la enfermedad. Este conocimiento requiere de maneras más precisas de definir las enfermedades mediante el uso de tecnologías genómicas en los procedimientos diagnósticos. Esta precisión, que permitirá diagnosticar con mayor exactitud y disponer de biomarcadores fiables de respuesta a tratamientos, viene de la mano de las técnicas de secuenciación masiva, que han empezado ya a usarse con éxito en el descubrimiento de genes en enfermedades hereditarias, así como en cáncer. La reducción del coste de estas técnicas hace prever que en pocos años tendrán un uso sistemático en la práctica clínica. El poder de resolución de la secuenciación masiva hace de ella el instrumento ideal para hacer realidad las promesas de la medicina personalizada. De hecho, actualmente, el principal obstáculo para la explotación de estos datos es su procesamiento bioinformático.

Áreas como el diagnóstico de enfermedades, la personalización de tratamientos y, en general, la mayor parte de las facetas de la medicina personalizada van a sufrir un cambio espectacular en cuanto a las posibilidades de obtención de datos mediante la secuenciación masiva. La capacidad de manejar, procesar y convertir en información útil el gran volumen de datos producido por estas técnicas, a través de métodos bioinformáticos que están en desarrollo actualmente, marcará la diferencia entre la aplicación clínica de calidad y la obsolescencia. En especial, será clave en la implementación de nuevos métodos de diagnóstico y protocolos de tratamiento en la clínica, así como en el desarrollo de fármacos orientados a pacientes previamente estratificados. La medicina genética, basada en el uso de unos pocos marcadores moleculares de características muy generales, dejará paso paulatinamente a la medicina genómica, basada en el uso de la información genómica que permitirá obtener asociaciones

mucho más precisas de perfiles mutacionales con fenotipos de relevancia clínica. El mayor conocimiento sobre el perfil mutacional del enfermo y su relación con la enfermedad, su curso y su respuesta a los tratamientos permitirá avanzar a pasos agigantados hacia una medicina cada vez más personalizada. La bioinformática tiene que dar aún respuesta a algunas de las necesidades de análisis de los datos de secuenciación para su empleo sistemático en la práctica clínica.

Medicina genómica y futuro de la práctica clínica

Como se ha comentado previamente, la reducción del coste de la secuenciación va a condicionar el futuro próximo de la práctica clínica. Si se proyecta en el futuro la asombrosa reducción del coste de obtención de un genoma que se ha producido en la década previa (fig. 149-1), para principios de 2024 esperaríamos que la secuenciación de un genoma costase cerca de 1 $. Incluso si por razones comerciales el precio es un poco más alto, está claro que la secuenciación genómica desplazará al resto de las tecnologías de secuenciación (Sanger, paneles y exomas) en un horizonte no muy lejano.

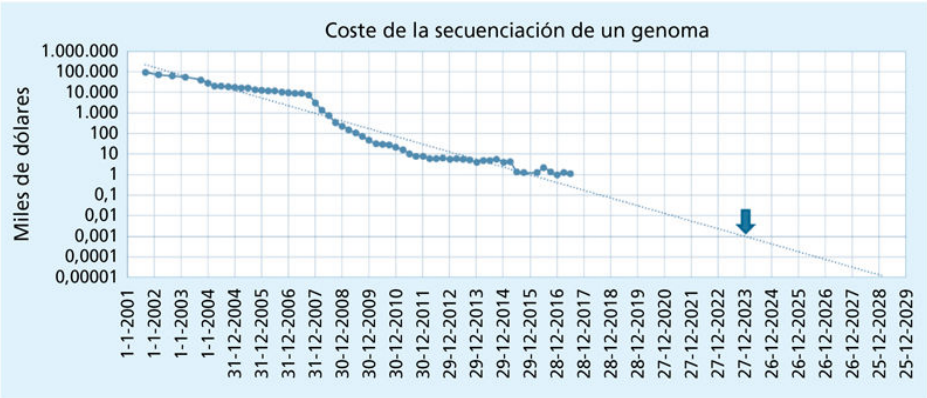


FIGURA 149-1 Evolución del coste de la secuenciación del genoma y su proyección futura. La gráfica muestra la tendencia del coste de secuenciación de un genoma a lo largo del tiempo. Los datos están tomados de la página del NIH (https://www.genome.gov/27541954/dna-sequencing-costs-data/). En la escala logarítmica en miles de dólares, el valor de 0,001 corresponde a 1 $, precio teórico al que se llegaría en 2023.

La disponibilidad de datos genómicos traerá consigo algunos retos más allá de su propio manejo y almacenamiento. Uno de los más importantes es el manejo de los hallazgos inesperados, un tema de carácter ético sobre el que se han hecho distintas recomendaciones (https://www.nature.com/articles/gim20137). La recomendación general es que se reporten los hallazgos que tengan una utilidad clínica (p. ej., hallazgos de interés farmacogenómico, reproductivo o sobre enfermedades que tengan tratamiento).

Uno de los mayores problemas es la generación de conocimiento biológico, que es mucho más lenta que la generación de datos. Esto lleva a la paradoja de que la mayor parte de la variación que se encuentra al secuenciar genomas tenga un significado desconocido. Sin embargo, la adopción sistemática de la secuenciación masiva por miles de grupos clínicos y de investigación está produciendo un enorme aumento en el conocimiento de relaciones entre mutaciones y enfermedades de alta penetrancia (especialmente enfermedades raras) o respuesta a tratamientos (especialmente en cáncer). Es de esperar que, en menos de una década, la mayor parte de las mutaciones causantes de enfermedades raras circulantes en la población hayan sido identificadas y su diagnóstico sea algo razonablemente inmediato.

A medida que las bases de datos de conocimiento contengan más información que relacione variantes del genoma con diagnóstico o predisposición de enfermedades o con respuesta a tratamiento, es posible imaginar servicios genómicos en los hospitales que realicen la secuenciación (o consulten una base de datos genómicos donde se encuentre este dato del paciente almacenado), obtengan el perfil mutacional, lo comparen con la base de datos de conocimiento mediante herramientas bioinformáticas adecuadas y realicen un diagnóstico de precisión o propongan una terapia personalizada para la enfermedad sobre la que se hace la consulta. Es complicado prever cómo se incorporará de forma sistemática el dato genómico a la práctica clínica a partir de lo que se observa en la práctica actual, en la que es común la adopción de soluciones individualizadas por los servicios de diagnóstico que incorporan grupos de bioinformática. Un aspecto crucial para que el uso de datos genómicos en un contexto bioinformático sea escalable es la separación de aquella parte del manejo de datos que sea automatizable e implementable del *software*, que debe integrarse en la práctica rutinaria del hospital y que deberá ser llevada a cabo por genetistas con una cierta formación especializada, de aquella parte que requiera una cierta investigación clínica, en la que además de los genetistas entrarán los equipos bioinformáticos (fig. 149-2). Este escenario, que puede parecer ciencia ficción, es simplemente el avance de un futuro próximo cuya realidad sólo depende de que se resuelvan diversos problemas bioinformáticos referidos al procesamiento de los datos genómicos, su almacenamiento y su uso en la toma de decisiones clínicas.

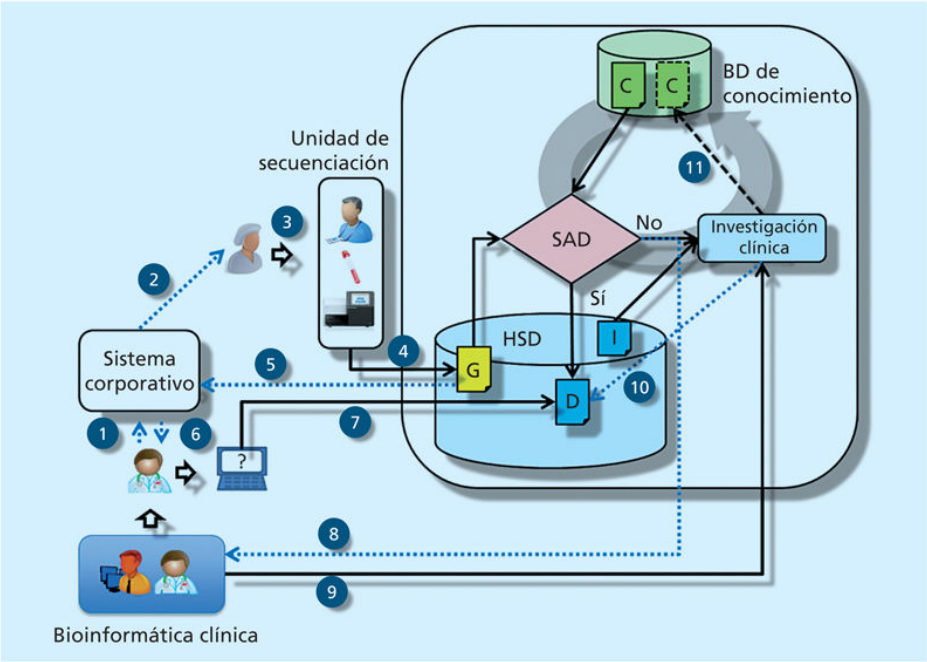


FIGURA 149-2 Esquema del posible futuro para la escalabilidad de la medicina genómica al sistema sanitario. Para que se produzca esta extensión a todo un sistema sanitario el manejo del dato genómico ha de estar integrado en los sistemas corporativos y, además, su uso en la mayor parte de las ocasiones ha de ser realizado por personal médico y no por bioinformáticos especializados. En el esquema el genetista (1) pide un análisis genómico al sistema informático corporativo que se encarga de citar al paciente (2) y extraer la muestra que es secuenciada (3), idealmente en unos servicios centrales. Los datos generados por el secuenciador (4) son automáticamente procesados y un sistema de apoyo a la decisión (SAD) discriminará entre aquellas decisiones diagnósticas o de tratamiento que se puedan reportar de forma automática (p. ej., biomarcadores conocidos) y aquellas que requieran un proceso de investigación clínica con intervención humana. En el primer caso el sistema informa al genetista (5) vía el sistema corporativo y este, tras verificar que el hallazgo es correcto (6), procede a emitir el correspondiente informe (7) que queda en la historia de salud digital (HSD) del paciente. En el decreciente porcentaje de casos en los que no se haya descubierto un biomarcador conocido, también se informa al genetista (8), que, en ocasiones con grupos de bioinformática clínica, intenta encontrar nuevas variantes compatibles con la enfermedad (9). Cuando se consigue encontrar, se genera el correspondiente informe que se almacena en la HSD (10) y, a la vez, este nuevo biomarcador engrosa la base de datos de conocimiento (11), de forma que cuando se encuentra de nuevo pueda ser reportado de forma automática. C: conocimiento; D: diagnóstico de precisión; G: genoma del paciente; I: información del paciente.

Para que se produzca esta transición a la nueva realidad de la medicina genómica deben confluir varios factores que se exponen a continuación.

Se ha de demostrar que la medicina genómica es más eficaz y barata que los sistemas de decisión utilizados actualmente. Estudios recientes basados en la evidencia dejan claro un buen número de situaciones en las que esto ya es así (https://www.efpia.eu/media/362039/cra-efpia-ebe-the-benefits-of-personalised-medicines-to-patients-society-and-healthcare-systems-final-slide-deck-2-july-2018.pdf) y cada vez tendrá una relación coste-beneficio mejor a medida que se sigan abaratando los costes de las tecnologías de secuenciación.

Debe acelerarse la especialidad de genética en medicina, dentro de la cual se deberán formar a clínicos con conocimientos genómicos.

Se tienen que reformar los sistemas de información clínicos para almacenar y manejar información genómica y, sobre todo, crear interfaces que hagan del manejo del dato genómico por el clínico genetista algo similar a lo que es hoy en día el manejo de la imagen médica por un radiólogo.

Dado que se trata de un área en continuo cambio, será necesaria la presencia de equipos bioinformáticos en grandes hospitales (idealmente, institutos sanitarios), que lideren junto con los genetistas la implementación de las novedades diagnósticas, pronósticas y de recomendación de tratamiento que vayan apareciendo.

Como sucede en todas las realidades nuevas se generarán nuevos problemas de orden ético, de protección de datos, etc., cuyo tratamiento excede al ámbito de este capítulo.

Perfil y formación del profesional de la bioinformática en el sistema sanitario

Debido a lo incipiente aún de las aplicaciones de la bioinformática en el entorno hospitalario y en general en el campo de la salud, no sólo no existe ningún antecedente del tipo de formación que los profesionales han de tener, sino que ni siquiera están claramente definidos los perfiles profesionales que han de realizar los distintos tipos de tareas que a día de hoy relacionamos con bioinformática. Si a este escenario de indefinición se

le añade la escasez de profesionales con algún tipo de conocimientos o experiencia en análisis bioinformático de datos, el resultado es una situación de relativamente escasa presencia de grupos con capacidad de realizar análisis bioinformáticos en un número proporcionalmente bajo de hospitales. Aunque este escenario es el esperable en un campo emergente, existe el peligro de que una mala organización condicione el futuro de la medicina genómica, altamente dependiente del manejo bioinformático de los datos genómicos del paciente.

Actualmente, varias universidades y entidades públicas imparten estudios de máster de bioinformática, algunos de ellos centrados en el área de la salud. Destacan, por ejemplo, el Máster de Bioinformática Aplicada a Medicina Personalizada y Salud, organizado por la Escuela Nacional de Sanidad-ISCIII (http://www.masterbioinformatica.com/), o el Máster en Bioinformática para las Ciencias de la Salud *(Universitat Pompeu Fabra)* (http://www.upf.edu/postgrau/es/masters/biomedicina/bioinfo/presentacio/index.html), ambos con una clara orientación biomédica, o el Máster de Bioinformática y Bioestadística *(Universitat Oberta de Catalunya)*, con una orientación más bioestadística (http://www.uoc.edu/masters/esp/web/ciencias_salud/bioinformatica/master/bioinformatica_bioestadistica/).

Nuevos retos

El creciente uso de los datos genómicos en la clínica se traducirá en la aparición de nuevos retos, algunos desconocidos hasta ahora en este ámbito. El reto inicial consistirá en resolver el problema del almacenamiento de los datos genómicos, para el que en la actualidad el sistema de salud no está preparado. Y esta falta de preparación va a ser más drástica en sistemas de salud que carezcan de una historia de salud universal, ya que los datos generados se almacenarán en hospitales desconectados generando silos de datos cuyo posterior análisis es aún más complejo. Varias soluciones pueden tener que ver con la informatización paulatina de la información médica y del manejo de otros datos, como la imagen médica, que también ocupan mucho espacio. Obviamente existe también el reto de desarrollar una infraestructura bioinformática en la que toda esta información tenga

cabida y sea útil al clínico. No es un problema sencillo, pero se trata de un reto tecnológico y algorítmico cuya solución, aunque compleja, es factible.

Un problema más grave es la falta de profesionales cualificados para manejar, analizar e interpretar los datos genómicos. Sólo una política muy decidida y rápida de formación puede ayudar a paliar este problema.

La falta de estandarización de datos y su tratamiento ha obstaculizado durante más de una década la plena aplicación clínica de técnicas como la de los *microarrays*. Es de esperar que la nueva generación de datos provenientes de los secuenciadores masivos no adolezca de este problema, o al menos no de modo tan acusado como en anteriores generaciones de datos genómicos.

Los problemas más graves pueden provenir de la falta de planificación y de previsión, susceptible de generar una situación de demanda de los pacientes que podría no ser atendida rápidamente y que sólo se resolvería con grandes inversiones y dependencia tecnológica de terceros.

Bibliografía especial

Boycott KM, Hartley T, Biesecker LG, Gibbs RA, Innes AM, Riess O, et al. A Diagnosis for All Rare Genetic Diseases: The Horizon and the Next Frontiers. *Cell*. 2019;177:32–37.

Hawkins RD, Hon GC, Ren B. Next-generation genomics: an integrative approach. *Nat Rev Genet*. 2010;11:476–486.

Rehm HL. Disease-targeted sequencing: a cornerstone in the clinic. *Nat Rev Genet*. 2013;14:295–300.

Schreiber SL, Shamji AF, Clemons PA, Hon C, Koehler AN, Munoz B, Cancer Target Discovery and Development Network, et al. Towards patient-based cancer therapeutics. *Nat Biotech*. 2010;28:904–906.

Splinter K, Adams DR, Bacino CA, Bellen HJ, Bernstein JA, Cheatle-Jarvela AM, et al. Effect of genetic diagnosis on patients with previously undiagnosed disease. *N Eng J Med*. 2018;379:2131–2139.

150

Genética clínica y dismorfología

M. del Campo Casanelles

L.A. Pérez-Jurado

Conceptos en genética clínica

La genética clínica es la especialidad médica que se ocupa del estudio y abordaje de pacientes con trastornos genéticos o los riesgos de padecerlos.

Un grupo importante de trastornos genéticos se manifiestan como alteraciones del desarrollo del embrión, lo que se refleja por la presencia de defectos o anomalías estructurales. La dismorfología se ocupa de su diagnóstico mediante el reconocimiento clínico de patrones de anomalías simples o múltiples. Los defectos congénitos mayores son aquellos que representan un problema médico serio, los cuales precisan tratamiento o tienen consecuencias cosméticas graves para el paciente, a diferencia de los defectos menores, que no cumplen ninguna de las condiciones. Los defectos menores son hallazgos relativamente infrecuentes en la población general (< 4%), si bien algunos defectos se presentan con mayor frecuencia en determinadas familias y deben entonces catalogarse como variantes familiares sin significado patológico. La importancia de las anomalías menores reside, por un lado, en que proporcionan más ayuda para hacer el diagnóstico dismorfológico que las mayores. Por ejemplo, el síndrome de Down se reconoce por un patrón de anomalías menores múltiples, no por la presencia de un defecto cardíaco congénito, que bien puede darse de forma aislada o en otros síndromes. Por otro lado, los defectos menores pueden predecir la presencia de malformaciones mayores, que deberán buscarse activamente, y se asocian también con elevada frecuencia a trastornos del crecimiento y del desarrollo psicomotor y cognitivo. El hallazgo de tres o más defectos menores sugiere que podemos estar frente a un patrón malformativo en un recién nacido y debe orientar al clínico para buscar una posible base genética o teratogénica.

El examen dismorfológico detallado permite en muchos casos reconocer patrones específicos y es aún la herramienta con mayor rendimiento diagnóstico para la filiación de síndromes polimalformativos. El genetista clínico es el principal responsable del diagnóstico posnatal de los pacientes con anomalías congénitas y colabora estrechamente con el obstetra-ecografista en el diagnóstico y la interpretación de los defectos detectados en la etapa prenatal. Para los pacientes con otras enfermedades genéticas, el

genetista depende de otros especialistas para sugerir el diagnóstico clínico y colabora con ellos en la confirmación molecular del diagnóstico y el asesoramiento genético del paciente y su familia.

La mayoría de las enfermedades genéticas no presentan alteraciones estructurales aparentes en el examen físico externo, o interno, puesto que afectan a la función de órganos y sistemas. La discapacidad intelectual y el autismo reflejan funciones anómalas del sistema nervioso central, a veces con anomalías ultraestructurales, las arritmias y las miocardiopatías en el corazón, las tubulopatías en el riñón, etc.

Conceptos clave en el diagnóstico clínico

Fenotipo

Conjunto de características observables en el individuo, incluyendo defectos congénitos menores y mayores visibles el examen físico (como dedos cortos o braquidactilia) o en pruebas de imagen (p. ej., fusiones vertebrales) o de laboratorio (como esferocitosis, alteraciones microscópicas en una biopsia), así como alteraciones de la función evidenciadas mediante prueba de laboratorio (p. ej., hipercalcemia) u otras pruebas médicas (p. ej., arritmias en el electrocardiograma, miopatía en el electromiograma).

Genotipo

Conjunto de la secuencia del genoma y su variación para un individuo y, de manera concreta, la base genética del fenotipo observado.

Correlación fenotipo-genotipo

Identificación de cómo la variabilidad del genotipo determina la variación en el fenotipo. La variación de un fenotipo concreto puede depender de qué gen lo causa cuando hay varios o de qué tipo de cambio en el gen condiciona un fenotipo concreto.

Penetrancia

Constancia de la presencia del fenotipo en presencia de un genotipo concreto. La penetrancia incompleta refleja que, en ocasiones, el fenotipo no está presente en presencia del genotipo. La penetrancia se puede cuantificar en forma de porcentaje.

Expresión o expresividad

Diferentes aspectos identificables del fenotipo. Una fisura labiopalatina y un defecto cardíaco son diferentes expresiones del fenotipo global resultante de una anomalía cromosómica, por ejemplo. Se denomina variabilidad en la expresión a la presencia variable de diferentes rasgos, así como de la diferente gravedad de un rasgo concreto.

Anticipación

Incremento de la gravedad del fenotipo observable en sucesivas generaciones en un árbol familiar.

Teratógeno

Un fármaco, el tabaco, el alcohol, las drogas de abuso o una alteración metabólica que causan una alteración del desarrollo embriofetal, que puede ser una anomalía única o un patrón de anomalías.

Consejo o asesoramiento genético

Proceso de información al paciente de los diferentes aspectos relevantes de la enfermedad y su herencia, del riesgo de recurrencia y de las opciones y técnicas para evitar la ocurrencia o recurrencia de una enfermedad o un síndrome en la familia, como el diagnóstico prenatal o preimplantatorio y, potencialmente, la terapia génica.

Terapia génica

Tratamiento basado en la corrección de un defecto genético.

Los conceptos clave que se refieren a las formas de herencia, a los estados del individuo respecto a una alteración genética (portador, presintomático, afectado, etc.) y a los diversos tipos de pruebas genéticas se detallan en otros capítulos de esta sección.

Clasificación patogénica de los defectos congénitos

Una anomalía o defecto mayor aislado suele tener un pronóstico bien definido, por lo que es posible proporcionar información sobre su patogenia, su tratamiento y su evolución en la vida posnatal. También sobre su riesgo de recurrencia para futuras gestaciones, generalmente de acuerdo con un modelo de herencia compleja o multifactorial, a veces su etiología es totalmente ambiental. Para un síndrome de anomalías múltiples, sin embargo, la posibilidad de una causa única con un riesgo de recurrencia concreto (25%, 50%, 1%, etc.) es mucho mayor. Por ello, la confirmación clínica, a través del examen físico, de si la anomalía observada es una anomalía aislada o combinada en un patrón reconocible de defectos múltiples es fundamental. En la tabla 150-1 se describen las principales categorías de los defectos simples aislados del desarrollo y, en la tabla 150-2, de los patrones de defectos múltiples.

Tabla 150-1

Características principales de los cuatro tipos de defectos simples del desarrollo

	Malformación	Deformación	Disrupción	Displasia
Patogenia	Error en la formación	Modificación externa de la forma	Interrupción brusca o destrucción	Error en la organización tisular
Etiología	Genética, ambiental, herencia compleja	Causa extrínseca a la estructura	Causa extrínseca a la estructura	Genética, ambiental, herencia compleja
Riesgo de recurrencia	Incrementado	Esporádico	Esporádico	Variable
Ejemplos	Mielomeningocele Agenesia renal CIV Labio leporino	Pies zambos Plagiocefalia Facies asimétrica	Reducción de miembros Anomalía de Poland	Estenosis de píloro Hemangioma

CIV: comunicación interventricular.

Tabla 150-2

Características principales de los tres tipos de patrones de defectos múltiples

	Secuencia	Síndrome	Asociación
Patogenia	Una anomalía causa directamente las otras	Patrón específico de defectos	Interrupción brusca o destrucción
Etiología	Genética, ambiental, herencia compleja, depende de la anomalía originaria	Específica y única (cromosómica, genómica, mendeliana, teratogénica)	Desconocida o multifactorial
Riesgo de recurrencia	El de la anomalía original	Específico de la causa	Esporádico Situaciones con riesgo incrementado
Ejemplos	Agenesia renal-oligoamnios, holoprosencefalia	Síndrome de Down, acondroplasia, síndrome alcohol-fetal	VACTERL

VACTERL: anomalías vertebrales, anales, cardíacas, traqueoesofágicas, renales y radiales.

Defectos del desarrollo simples y aislados

Malformación

Es una anomalía intrínseca del desarrollo de una estructura corporal o de un órgano, de causa genética, ambiental o mixta. Las malformaciones aisladas tienen como causa más frecuente una herencia multifactorial, con influencia de distintas variantes génicas o genómicas en genes implicados en su desarrollo que confieren un riesgo de aparición o predisposición, al que puede sumarse la influencia de factores ambientales que interfieren en la expresión génica. La reducción en la incidencia de defectos de cierre del tubo neural y otras anomalías, tras la suplementación con ácido fólico al inicio de la gestación, es un buen ejemplo de su componente ambiental en el desarrollo de malformaciones. Para cada órgano o estructura, que se

comporta como unidad reactiva, existe sólo un número limitado de malformaciones viables que pueden resultar de la suma de múltiples factores o tener una causa genética o teratogénica concretas.

Deformación

Es la modificación de la forma de una estructura tras una formación correcta de esta, generalmente por un factor extrínseco. La deformación fetal puede ser global, como en la compresión fetal a consecuencia de un oligoamnios, o puede ser localizada, como en el caso de miomas uterinos, encajamientos cefálicos prematuros o septos uterinos maternos que comprimen una parte del feto. La causa de la deformación no suele ser genética, aunque el factor inicial desencadenante, a través de una secuencia, sí puede ser una malformación de origen genético, como sucede cuando el oligoamnios es secundario a agenesia renal bilateral.

Disrupción

Se denomina así a la interrupción brusca del desarrollo o incluso a la destrucción de una estructura cuya formación original era normal. Las alteraciones del aporte vascular a una estructura en desarrollo o las bandas y bridas amnióticas son causas clásicas de disrupciones que pueden afectar a partes del organismo muy diversas; son ejemplos la falta de músculos pectorales en la anomalía de Poland, nervios craneales en la secuencia de Moebius, neuronas motoras en la artrogriposis múltiple congénita de mayor prevalencia (amioplasia congénita), porencefalias e infartos cerebrales perinatales, todos ellos de origen vascular. Las anomalías disruptivas de origen isquémico son más frecuentes en gemelos monocigóticos, probablemente por los trastornos circulatorios que pueden presentarse en estos casos, también en trombofilias genéticas o inmunológicas.

Displasia

Cuando existe una alteración de la organización o proliferación de un tejido, se denomina *displasia.* Así como la malformación afecta a una estructura completa o un órgano, la displasia produce una alteración cualitativa o cuantitativa de la organización tisular y altera su función (hipertrofia de píloro, displasia de caderas) o su aspecto y su capacidad de crecimiento

(angiomas, displasias óseas localizadas). La etiología es similar a la de las malformaciones (multifactorial), aunque en muchos casos representa alteraciones genéticas somáticas localizadas en una región del embrión y, por tanto, no comportan un riesgo de recurrencia incrementado para la descendencia, como en el caso de los angiomas. Al contrario, las displasias óseas generalizadas (p. ej., acondroplasia) o las displasias del tejido conectivo (mal llamadas síndromes de Marfan o Ehlers-Danlos, que deberían ser displasias) son, en general, enfermedades monogénicas con herencias diversas.

Patrones de defectos múltiples

Como ya se ha mencionado, cuando se ha detectado una anomalía del desarrollo, existe un riesgo claro de la presencia de otros defectos adicionales que deben buscarse con insistencia mediante la exploración física y otras pruebas para la definición completa del fenotipo. Un patrón de varias anomalías puede representar categorías muy diferentes desde el punto de vista de su interpretación etiopatogénica.

Secuencia

Cuando todos los defectos identificados pueden ser explicados como consecuencia de un defecto original (disrupción, deformación o malformación simple), se denomina *secuencia.* Aunque, por definición, la secuencia combina múltiples anomalías que pueden ser malformativas, deformativas o disruptivas, debe considerarse como un defecto único del desarrollo desde el punto de vista de su etiopatogenia, con lo que esto implica para el asesoramiento sobre el riesgo de recurrencia. Por ejemplo, la deformación corporal por oligoamnios puede derivar de la rotura prematura de las membranas; en general, no existe una base genética y no hay riesgo de recurrencia incrementado, salvo en trastornos genéticos del tejido conectivo que predisponen a amniorrexis espontánea, como los síndromes de Marfan y de Ehlers-Danlos. El anhidramnios también puede resultar de malformaciones renales, fundamentalmente agenesia bilateral, y el riesgo de recurrencia será el propio de la malformación o la enfermedad original. Todas las malformaciones faciales en la holoprosencefalia (hipotelorismo, ciclopía, probóscide e incisivo central único) son consecuencia de la falta

de división hemisférica prosencefálica cerebral, una malformación simple o única. Si no se considerara así, parecería que todas las holoprosencefalias son sindrómicas, cuando la realidad es la contraria: la mayoría son aisladas y de etiología compleja, con un menor número de casos causados por mutaciones en un único gen y con herencia mendeliana.

Síndrome polimalformativo

Los síndromes polimalformativos se presentan como un patrón de defectos malformativos múltiples con una causa común, generalmente genética y en ocasiones ambiental o teratogénica. Todas las malformaciones son consecuencia de la causa original (genética, teratogénica), pero no de un defecto concreto como en la secuencia. Lo característico es que, dentro de una variabilidad de expresión en ocasiones amplia, un síndrome constituye un patrón único muchas veces reconocible y al cual es posible poner nombre concreto por el conjunto de sus defectos mayores y menores. Suele existir una etiología única, cromosómica (síndrome de Down), genómica (síndrome por microdeleción 22q11.2), monogénica (poliquistosis renal del adulto) o teratogénica (síndrome alcohol-fetal).

Asociaciones y anomalías politópicas de campos de desarrollo

De forma mucho más inconstante y con un patrón mucho más variable que en los síndromes, algunas anomalías se asocian estadísticamente con mayor frecuencia que otras. La principal implicación es que, cuando se detecta una de estas anomalías, se debe buscar la presencia de las otras, como en la asociación VACTERL (anomalías vertebrales, anales, cardíacas, traqueoesofágicas, renales y radiales *[limb]*) o en la asociación MURCS (anomalías de conductos de Müller, renales y de somitas cervicales). Aunque en muchos casos no se conoce la causa, se sabe que algunas se dan con más frecuencia por causa teratogénica (diabetes materna-VACTERL) y parece claro que las asociaciones politópicas de anomalías probablemente representan alteraciones del desarrollo precoces en el embrión. Este concepto no indica necesariamente que varias estructuras deriven de una sola, sino que se desarrollan en un momento similar, utilizan la expresión de los mismos genes para hacerlo y su alteración conduce a los diferentes defectos. El bajo riesgo de recurrencia de las asociaciones indica que los

defectos, de causa genética o ambiental, aparecen después de la fecundación ya en el embrión en desarrollo (somáticos), sin que ninguno de los progenitores aporte un factor causal en la fecundación. Aunque un patrón malformativo contenga las malformaciones típicas de una asociación, habrá que realizar siempre un estudio citogenético o molecular, de cribado o dirigido para descartar un posible origen genético o cromosómico, además de realizar una historia familiar y un examen de los padres para descartar un síndrome monogénico variable, e indagar sobre posibles teratógenos. Cuadros antes catalogados como asociaciones, como el CHARGE (del inglés *coloboma, heart anomaly, choanal atresia, retardation, genital and ear anomalies*), han resultado estar causados por mutaciones de un único gen, con expresión clínica tan variable que impedía el reconocimiento de un patrón clínico concreto o síndrome e impedía evidenciar la herencia autosómica dominante. Se ha demostrado que se trata de un síndrome polimalformativo autosómico dominante con riesgo de transmisión vertical del 50%.

El rendimiento del diagnóstico en dismorfología y genética clínica depende del conocimiento por parte del clínico de las grandes categorías patogénicas de defectos y/o síntomas de disfunción y de sus formas de herencia, de la realización de una historia familiar protocolizada y exhaustiva de al menos tres generaciones, de un examen físico muy detallado, de pruebas médicas de laboratorio y de imagen y, finalmente, del empleo experto de las herramientas y bases de datos disponibles de apoyo al diagnóstico clínico y cada vez más dedicadas a la interpretación de los resultados del laboratorio.

Hace unos años, el diagnóstico clínico preciso era a veces la única herramienta disponible o establecía la indicación de una prueba genética para un cuadro concreto laboriosa, poco disponible y costosa. Actualmente, la disponibilidad de pruebas genéticas más amplias en su capacidad diagnóstica (*microarrays*, paneles, secuenciación de exoma o genoma completo, etc.) parece retar la utilidad del diagnóstico clínico acertado. Sin embargo, no hemos alcanzado el conocimiento completo de la función de los genes y del significado de las variantes genómicas, por lo que el valor del diagnóstico clínico sigue vigente. En muchos casos, el laboratorio identifica múltiples variantes que podrían ser causales y pide al clínico que contribuya a identificar cuál es la responsable del trastorno mediante el

análisis detallado del fenotipo en lo que llamamos genética clínica o dismorfología reversa.

El análisis del fenotipo y el conocimiento de la historia natural de un cuadro necesitan hoy una definición mucho más precisa, ya que los datos genómicos son específicos de cada paciente con un síndrome concreto. Es el camino de la denominada *medicina personalizada.* La presentación o evolución particular de una enfermedad dependerá del genotipo concreto, además de factores ambientales, y el conocimiento del pronóstico, la vigilancia de la salud y el tratamiento se derivan cada vez más del conocimiento del genotipo preciso.

Anamnesis personal y familiar

Para el diagnóstico preciso de las alteraciones genéticas, igual que para el diagnóstico clínico en otras áreas de la medicina, es necesaria la combinación de los datos recogidos en la historia personal y familiar con los obtenidos con la exploración física y los resultados de las pruebas de laboratorio. La anamnesis puede servir para sospechar o establecer la etiología de una anomalía congénita o de un retraso del desarrollo somático o psicomotor y, de hecho, es todavía el elemento que con mayor frecuencia proporciona el diagnóstico, por delante del examen físico y las pruebas complementarias. Con una buena anamnesis se pueden identificar causas ambientales como infecciones connatales o teratógenos, o bien factores de riesgo intrauterinos (miomas, septos) para problemas deformativos o disruptivos en el desarrollo fetal (bandas amnióticas). Es fundamental recoger todos los datos relevantes que pueden incidir en el desarrollo desde incluso antes de la concepción, así como durante la gestación y su control, el período perinatal y todo lo acontecido posteriormente.

Por otra parte, en cualquier historia médica, la correcta elaboración del árbol familiar y la interpretación de los antecedentes familiares pueden ayudar al clínico a establecer la forma de herencia, haya o no diagnóstico concreto de la enfermedad o enfermedades que aparezcan en la familia. La afección de un progenitor y su descendiente puede hacer pensar en un proceso autosómico dominante, mientras que la existencia de vínculos familiares entre los progenitores alertará de la probabilidad de herencia recesiva, cuya probabilidad aumenta considerablemente con la consanguinidad. La presencia de varones afectados en más de una generación con mujeres sanas transmisoras y sin transmisión de varón a varón es muy sugerente de herencia ligada al cromosoma X. La elaboración de un árbol familiar es también imprescindible para identificar a las personas con riesgo de padecer una enfermedad o de transmitirla, quienes podrán beneficiarse de estudios diagnósticos de confirmación para su correcto asesoramiento genético y reproductivo. La calidad de la información obtenida en la historia clínica y familiar depende de la fuente

de obtención de los datos, que debe ser lo más cercana posible y conocedora del problema.

El árbol genealógico o *pedigrí* supone un registro normalizado de la información obtenida acerca de los antecedentes familiares con una representación esquemática que facilita la apreciación de la estructura familiar y de la relación entre sus miembros. La estandarización de los distintos símbolos empleados en su elaboración es indispensable tanto para el estudio de familias amplias como para la correcta comunicación entre distintos grupos de trabajo, y se ha establecido por consenso de un panel de expertos (fig. 150-1). En caso de duda o de falta de símbolo exacto se recomienda describir literalmente la situación, con adición de anotaciones al margen o bajo los afectados. La información contenida en el árbol debe ser completa, pero muchas veces deberá ser orientada según el diagnóstico del caso índice o *probando.* En el árbol se deben consignar todos los emparejamientos, embarazos, nacimientos y condiciones patológicas de, al menos, tres generaciones, e idealmente más. Es importante hacer constar la fuente de información, así como la fecha en que se realiza. Se debe empezar por la generación más reciente, para la cual la seguridad de la información es mayor y su calidad más precisa, utilizar un orden concreto, con las mujeres de las parejas situadas a la derecha y los varones a la izquierda por convención, y empezar por los hermanos/as de mayor edad y sus hijos y continuar con las generaciones previas. La información recogida en un árbol genealógico familiar debe ser considerada confidencial, ya que puede contener datos que el paciente o entrevistado no desea compartir con otros familiares.

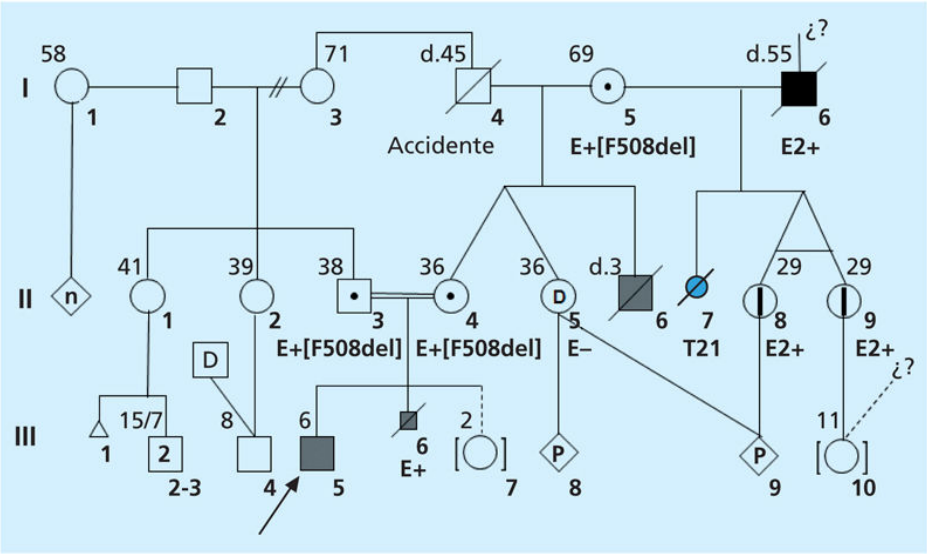


FIGURA 150-1 Árbol genealógico modelo que muestra la disposición correcta de los símbolos (*círculos:* mujeres; *cuadrados:* varones; *rombos:* sexo no conocido) y vínculos, así como los datos médicos y genéticos relevantes en una familia con casos de fibrosis quística (E), enfermedad de Huntington (E2) y síndrome de Down (T21). La edad actual o de defunción se muestra encima de cada símbolo y debajo se hacen anotaciones de interés (como estudio molecular u otras). Las generaciones se anotan en números romanos y los individuos en números arábigos. Los símbolos corresponden a I1/I2, pareja con varios hijos de diferentes sexos (n); I2/I3, pareja separada; I4, varón fallecido a los 45 años de accidente de tráfico; I5, mujer, estudiada y portadora heterocigota de fibrosis quística (mutación F508del); I6, varón fallecido a los 55 años con enfermedad de Huntington y estudio molecular positivo, de historia familiar desconocida; II3/II4, pareja consanguínea (primos hermanos), ambos portadores de fibrosis quística; II4/II5, gemelas dicigóticas; II5 no es portadora de fibrosis quística tras estudio, está embarazada y ha sido donante de óvulo para el embarazo de II8; II6, varón fallecido con 3 años y afecto de fibrosis quística; II7, aborto voluntario por trisomía 21; II8/II9, portadoras presintomáticas de la mutación de la enfermedad de Huntington; II8, embarazada por fecundación *in vitro* tras donación de óvulo; II9 tuvo una hija, que fue dada en adopción; III1, aborto espontáneo; III2-3, dos varones sanos; III4, hijo de II2 nacido tras inseminación artificial con donante de esperma; III5, caso índice, varón afecto de fibrosis quística; III6, aborto voluntario por feto afecto de fibrosis quística; III7, hija adoptada; III8/III9, embarazos de sexo desconocido; III9, de donante de óvulo; III10, hija dada en adopción.

Como ya se ha comentado, pero es importante enfatizarlo, el análisis del *pedigrí* puede permitir establecer el patrón de herencia en muchos casos,

incluso en enfermedades o rasgos para los que se desconozca de antemano.

Exploración dismorfológica

Una evaluación óptima en genética clínica debe incluir siempre un examen minucioso capaz de detectar todas las anomalías mayores y menores presentes. La exploración debe ser sistemática y completa. Es conveniente disponer de una guía exploratoria que facilite seguir una metodología rigurosa y se deben describir y documentar los hallazgos de la forma más exacta posible. Las mejores herramientas diagnósticas de la dismorfología son relativamente simples, la cámara fotográfica y la cinta métrica. Cualquier rasgo relevante debería quedar reflejado en fotografías (proporciones corporales, rasgos faciales, lesiones cutáneas), y todo parámetro debería ser medido rigurosamente (fig. 150-2).

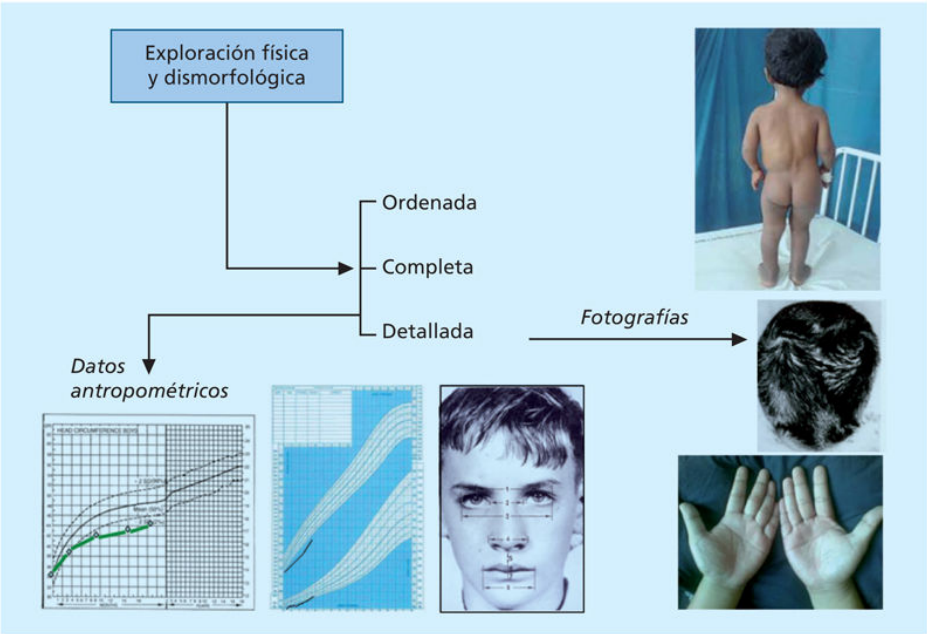


FIGURA 150-2 Fundamentos de la exploración física en dismorfología. Se basa en una buena documentación de rasgos y datos antropométricos, que deben quedar reflejados en las curvas estándares de percentiles. Las mediciones de las distancias interpupilares *(1),* intercantal interna *(2)* e intercantal externa *(3),* de la anchura entre alas nasales *(4),* de la longitud del filtro *(5),* del grosor de los labios superior *(6)* e inferior *(7)* y de la anchura de la boca *(8),* entre otras, pueden ser importantes. Debe dejarse constancia con fotografías, como las de cuerpo entero para mostrar proporciones corporales o las de rasgos de interés, como el cuero cabelludo con doble remolino o el pliegue palmar único que se observa en ambas manos de la figura.

Datos antropométricos, hábito y proporciones corporales

Como se ha mencionado, es fundamental la determinación objetiva de los parámetros de crecimiento con la medición de talla, peso y perímetro craneal, y su posición en la gráfica de percentiles. Como cualquier parámetro dinámico, una medición puntual antropométrica no suele permitir obtener conclusiones definitivas y hay que realizar mediciones seriadas. A veces, factores puramente ambientales son responsables de un fallo de medro y sólo tras el tratamiento del paciente se podrá comprobar si el cuadro genético determina o no una talla baja.

Además de la inspección visual del hábito corporal y la actitud en diversas posturas, es conveniente medir y documentar la posibilidad de desproporciones corporales o asimetrías si hay alguna sospecha en la inspección y en todos los casos de talla anormal (alta o baja), mediante gráficas de relaciones corporales correspondientes al grupo de edad. La sínfisis del pubis delimita los segmentos superior e inferior, que deben ser de una longitud similar, al igual que las relaciones brazo-antebrazo y muslo-pierna. Un acortamiento absoluto del tronco sugiere una posible afectación de los cuerpos vertebrales *(platispondilia)* o desviaciones de la columna. Cuando existe acortamiento de las extremidades, hay que documentar si el segmento afectado es el proximal *(rizomelia)*, el medio *(mesomelia)* o ambos, así como la longitud de manos, pies y dedos *(acromelia).* Es preciso comprobar la movilidad de todas las articulaciones por si existen limitaciones por alteraciones óseas o secundarias a problemas neurológicos o neuromusculares o si, por el contrario, hay hiperlaxitud articular. Existe una *escala de laxitud* de referencia (de Beighton) para determinar la laxitud anormal. Todos estos datos son muy importantes en la orientación diagnóstica de diversas enfermedades genéticas, sobre todo para las displasias esqueléticas y las alteraciones del tejido conectivo.

Piel y anejos

La piel es el órgano más asequible a la exploración y debe inspeccionarse por completo. Se debe comprobar su consistencia y elasticidad, dado que la excesiva laxitud, una consistencia anormal o una excesiva finura y friabilidad, que transparenta la vascularización subcutánea, pueden orientar a enfermedades del tejido conectivo. También hay que comprobar si existen anomalías de la pigmentación, las cuales resultan más evidentes en la exploración con una lámpara de luz ultravioleta (luz de Wood) cuando son hipopigmentadas. Es importante documentar las manchas en tamaño, número, distribución y delimitación de sus bordes, con examen de axilas, pliegues inguinales y zona genital para buscar efélides o pecas, y signos de acantosis *nigricans*, que da un aspecto de piel sucia y es característica de resistencia a la insulina. La distribución del patrón de pigmentación es muy relevante para un posible diagnóstico: las manchas que siguen las líneas de Blaschko (trayecto de migración de las células ectodérmicas y de los

melanocitos procedentes de la cresta neural durante el desarrollo embrionario) sugieren mosaicismo somático. El nevo epidérmico lineal, por ejemplo, presenta alteraciones pigmentarias con superficie áspera y algo verrugosa en una distribución según las líneas de Blaschko; está causado por mutaciones somáticas en genes de la vía de señalización de las proteínas RAS o FGFR3. Las manchas rosadas por angiomas son comunes, aunque algunos tipos pueden sugerir enfermedad subyacente, como ocurre con los angiomas hemifaciales que pueden afectar al párpado superior y confieren un riesgo de anomalías vasculares intracraneales en el síndrome de Sturge-Weber. Las telangiectasias, o vascularizaciones visibles, pueden también orientar a enfermedades concretas según su localización y problemas asociados. Ante manchas vasculares de miembros o tronco, hay que comprobar si hay anastomosis o malformaciones vasculares profundas, y si se asocian a asimetría del tamaño de los miembros (síndrome de Klippel-Trenaunay-Weber).

Se ha de valorar la cantidad, distribución y calidad del cabello y del vello corporal, y buscar posibles lesiones en el cuero cabelludo. Una alopecia generalizada con pelo ralo y de mala calidad puede sugerir una displasia ectodérmica, mientras que la hipertricosis generalizada debe hacer sospechar un trastorno endocrino o metabólico. Las anomalías de la pigmentación del cabello como mechones blancos *(poliosis)* en la línea anterior del pelo pueden indicar una forma de albinismo parcial o un síndrome de Waardenburg, y la aparición de canas prematuras puede ser también un signo asociado al síndrome de Williams, por ejemplo. La implantación frontal del cabello en forma de «pico de viuda» es característica en algunos síndromes como el de Aarskog, y la implantación posterior baja puede hacer notar un cuello corto como en el síndrome de Turner o de Down. Uno o dos remolinos laterales en la línea del vértex son normales; un remolino mal emplazado sugiere una anomalía subyacente del desarrollo cerebral. Las lesiones en sacabocados del cuero cabelludo son características de disrupción intrauterina (bridas, lesiones vasculares) y de entidades específicas con una posible etiopatogenia vascular *(aplasia cutis).* Se deben inspeccionar las uñas, su morfología, consistencia y tamaño. Las uñas pequeñas pueden indicar una hipoplasia de falanges terminales. La displasia ungueal es característica de las displasias ectodérmicas.

Rasgos craneofaciales

En dismorfología, es posible que en un paciente se reconozcan un conjunto de rasgos faciales que orientan de manera casi inmediata a un diagnóstico. El término *Gestalt*, que se ha acuñado en el idioma inglés de la palabra alemana que significa «forma completa y característica de una entidad», se aplica al conjunto de rasgos craneofaciales muy sugestivos de un síndrome concreto. Por ejemplo, los individuos con síndrome de Down son reconocibles desde el nacimiento, y también son muy característicos los rasgos de otras muchas entidades como los síndromes de Williams, Noonan o Kabuki, si bien casi siempre a una edad más avanzada. El aspecto facial secundario a escaso tono muscular o facies miopática (ptosis palpebral, labio superior en V invertida) puede sugerir la existencia de una alteración muscular, y los rasgos toscos (cejas pobladas, relieve supraorbitario prominente, nariz corta y gruesa, labios gruesos y/o lóbulos de la oreja prominentes) están presentes en alguna enfermedad metabólica de depósito.

Se deben comprobar la forma y simetría del cráneo y el estado de las suturas y las fontanelas por palpación, así como las proporciones de la cara. Una asimetría *(plagiocefalia)* puede ser debida a un aplanamiento postural o a un cierre prematuro de suturas craneales *(craneosinostosis).* Un acortamiento del diámetro anteroposterior *(braquicefalia)* es sugestivo de cierre prematuro de las suturas coronales; un alargamiento del diámetro anteroposterior *(dolicocefalia)* es sugestivo de cierre prematuro de la sutura sagital; un cierre prematuro de la sutura metópica determina una forma de frente en quilla *(trigonocefalia).* Una fontanela anterior muy amplia puede ser un signo indirecto de una posible anomalía de la osificación craneal. Un desarrollo excesivo de la frente y pobre de la mandíbula (microrretrognatia) confiere al rostro un aspecto triangular, y un excesivo desarrollo mandibular se manifiesta con prognatismo. Es importante analizar el perfil para valorar el desarrollo del macizo maxilar central, que está característicamente poco desarrollado en el síndrome alcohólico fetal y otras alteraciones del desarrollo, y se denomina comúnmente hipoplasia mediofacial.

Hay que valorar si las cejas son pobladas o escasas, si están unidas entre sí *(sinofridia)*, si son excesivamente rectas o arqueadas, si se interrumpen o son deficitarias en su tercio externo, lo que es característico del síndrome de Kabuki, por ejemplo. Se debe reseñar el tamaño, simetría y posicionamiento

de los ojos con mediciones concretas que permitan determinar si están demasiado juntos *(hipotelorismo)* o separados *(hipertelorismo)* y si la posición de las hendiduras es horizontal o si existe oblicuidad y de qué tipo, ascendente o descendente (v. fig. 150-2). Como referencia, puede ser útil recordar que la distancia entre los ojos es similar a la longitud de las hendiduras palpebrales. La distancia interpupilar aumentada denota hipertelorismo, mientras que la distancia intercantal interna puede estar aumentada sin afección de la primera en casos de telecanto, característico del síndrome de Waardenburg tipo I. Un desarrollo excesivo del pliegue cutáneo del ángulo interno del ojo (pliegue epicántico) puede dar la impresión de hipertelorismo, que desaparece al pinzar dicho pliegue entre los dedos, especialmente en lactantes y niños pequeños, y se denomina seudohipertelorismo. Además de valorar la longitud de las hendiduras palpebrales, debe apreciarse si hay eversión del párpado inferior como en el síndrome de Kabuki y si presenta hendiduras o *colobomas de párpado* como en las disostosis mandibulofaciales. La ptosis o descenso parcial de uno o de ambos párpados puede ser secundaria a debilidad muscular en miopatías y característica de entidades como los síndromes de Noonan y de Dubowitz. Es importante la exploración de la cámara anterior ocular para descartar cataratas, problemas de desarrollo del iris *(aniridia)* o anomalías en su pigmentación con diferente color *(heterocromía)*, y buscar si existe un defecto radial del iris *(coloboma)*, que puede indicar defectos similares en la cámara posterior.

Es importante la exploración de los pabellones auriculares, con registro de su forma, implantación y grado de rotación posterior. Normalmente, las orejas se sitúan entre dos líneas horizontales trazadas a la altura de las cejas y de la base de la nariz. Su eje longitudinal está discretamente rotado hacia atrás, con una inclinación de unos 15°. Si el límite superior se encuentra por debajo de una línea horizontal trazada desde la comisura palpebral, entonces se considera que la implantación es baja. Hay que fijarse en los pliegues auriculares externo (hélix) e interno (antehélix), los lóbulos y el conducto auditivo externo, en busca de la presencia de posibles anomalías, como fositas o apéndices preauriculares o retroauriculares.

La nariz tiene diferentes componentes que se suelen separar en el análisis dismorfológico: raíz, puente, punta, narinas, alas nasales y *columela*. Un puente aplanado está presente en muchos defectos del desarrollo

mediofacial, mientras que un puente ancho y elevado da un aspecto tubular a la nariz de personas con un síndrome velocardiofacial. La punta bulbosa con alas nasales poco desarrolladas es característica del síndrome trico-rino-falángico y la *columela* que sobresale por debajo de la implantación de las alas nasales es típica del síndrome de Rubinstein-Taybi y otros. En la zona perioral se miden la amplitud y la horizontalidad u oblicuidad de las comisuras bucales y el desarrollo del *philtrum* (pilares que crean surco medio entre la *columela* y el borde bermellón del labio superior). La inserción de los pilares en el borde bermellón forma el llamado *arco de Cupido.* La ausencia del arco de Cupido con labio superior fino y lineal y *philtrum* liso es característica del síndrome alcohol-fetal. Las fositas simétricas en el labio inferior son típicas del síndrome de Van der Woude que asocia hendidura labial y palatina con herencia autosómica dominante. La inspección dentro de la boca, lo que incluye lengua, encías, dentición y paladar, es también importante. Una hiperplasia de los procesos alveolares puede ser secundaria a menor movimiento lingual, por lo que es frecuente en casos de hipotonía global. La lengua puede ser grande y gruesa en el hipotiroidismo congénito, enfermedades de depósito o entidades específicas como el síndrome de Beckwith-Wiedemann. El examen de la dentición debe descartar anomalías del número, la forma o la posición de las piezas dentales, y las anomalías del esmalte que se asocian con frecuencia a enfermedades del colágeno como la osteogénesis imperfecta y a las displasias ectodérmicas. Se debe comprobar si el paladar es normal o excesivamente alto («ojival»), y la posición, morfología y movilidad de la úvula. Un paladar hendido submucoso se debe sospechar si existe regurgitación nasal en lactantes, voz nasal en niños mayores o úvula bífida, y puede precisar una exploración más detallada de la movilidad y una visualización desde la cavidad nasofaríngea.

Exploración toracoabdominal

La exploración del cuello debe valorar su longitud y movilidad. Un cuello corto se acompaña habitualmente de una implantación baja de la línea posterior del cabello y puede indicar fusiones vertebrales. La inspección debe descartar quistes o fístulas branquiales y la presencia de hipertrofia tiroidea o bocio. En el tórax se valoran el tamaño y la forma para detectar

posibles deformidades como el hundimiento *(pectus excavatum)* o la protrusión del esternón *(pectus carinatum)*, ambos frecuentemente asociados a laxitud articular en enfermedades de tejido conectivo, o anomalías claviculares presentes en algunas displasias (displasia cleidocraneal). La agenesia del músculo pectoral unilateral en la anomalía de Poland se puede asociar a hipoplasia o ausencia mamaria del mismo lado y defectos reduccionales de la mano. La hipoplasia mamaria unilateral también es frecuente en las displasias ectodérmicas y asociarse a ectrodactilia y fisuras orales. La distancia intermamilar está característicamente aumentada en los síndromes de Turner y Noonan, y otras anomalías son los pezones invertidos o supernumerarios, característicos del síndrome de Simpson-Golabi-Behmel.

La exploración abdominal debe descartar posibles defectos de pared (*diástasis* de rectos del abdomen), hernias inguinales o malposición del ombligo (alto en el síndrome de Robinow). La palpación también sirve para buscar organomegalias, posibles malposiciones por *situs inversus* abdominal y posibles masas abdominales en síndromes con riesgo tumoral. Se debe comprobar la implantación del ano, si su localización es normal o está desplazado, y la posible presencia de fístulas. Los pliegues sacros anormales pueden ser indicativos de enfermedad.

Es importante realizar una exploración genital detallada. Se debe reflejar el estadio de desarrollo gonadal y de caracteres sexuales secundarios según los criterios de Tanner. En varones, deben apreciarse el tamaño (≥ 0,5 cm de grosor y ≥ 2 cm de largo en neonatos) y la forma del pene, posibles anomalías *(hipospadias o epispadias)*, el volumen y el grado de descenso testicular, así como la forma del escroto. En niñas, deben explorarse la vulva, el clítoris y los labios mayores y menores. Si existen signos de ambigüedad genital, está indicado hacer un estudio para confirmar el sexo genético y cromosómico, junto con una valoración endocrinológica y un estudio de imagen pélvica, para determinar el grado de desarrollo de los órganos sexuales internos.

Esqueleto y extremidades

Se debe determinar si existe alguna desviación de la columna (cifosis, escoliosis) y comprobar si hay fosita sacra, y si es alta (L2) sospechar la

posibilidad de anclaje medular. Una mancha vascular o una zona de hipertricosis marcada localizada en la región lumbosacra son hallazgos sugestivos de espina bífida oculta, que deberá buscarse mediante un estudio de imagen correspondiente. El sacro se debe palpar para buscar una posible hipoplasia o agenesia, especialmente en presencia de anomalías anorrectales, y, en caso de duda, solicitar estudio radiológico.

Cabe descartar anomalías tales como *cúbito valgo* (desviación externa del antebrazo) o acortamiento del antebrazo con deformidad en tenedor o bayoneta de la articulación de la muñeca (deformidad de Madelung), secundaria a acortamiento y curvatura del radio con dislocación del extremo distal del cúbito, así como comprobar si las manos son proporcionalmente grandes o pequeñas, los relieves de las eminencias tenar e hipotenar y los pliegues palmares. Un pliegue palmar transverso único unilateral es relativamente frecuente en la población general (4%), pero si es bilateral sugiere un movimiento diferente de la mano durante el período intrauterino y se asocia a cromosomopatías. Se exploran el número de falanges (un pulgar trifalángico puede sugerir síndrome de Holt Oram), la implantación, la desviación y posibles anomalías del dedo pulgar. Un pulgar ancho, incluso con duplicación de falange distal, de implantación proximal y desviación radial (de autoestopista) puede ser característico del síndrome de Rubinstein Taybi o la displasia diastrófica. Al comprobar la longitud, la forma y la movilidad de los dedos, se detecta si existen contracturas *(camptodactilia)*, desviaciones *(clinodactilia)* o *sindactilia* cutánea, con pliegues interdigitales ausentes en casos de camptodactilia y de fusión de la articulación interfalángica *(sinfalangismo)*. La *polidactilia*, aunque predominantemente aislada y de herencia autosómica dominante con penetrancia incompleta, puede formar parte de muchos síndromes.

Si se aprecia dismetría de extremidades inferiores, se debe comprobar si existe desviación de la columna o no y repetir la medición con el paciente en decúbito supino. Una hemihipertrofia puede indicar un riesgo incrementado de tumores abdominales en la infancia, por lo que su identificación es importante. Una dismetría puede causar una desviación de columna secundaria. Si una aparente dismetría en bipedestación no se confirma al realizar la medición en decúbito y no hay una desviación de columna significativa, habrá que sospechar una displasia de cadera. Se debe valorar la masa muscular, si está reducida o aumentada. Una hipertrofia de

pantorrillas que contrasta con unos muslos poco desarrollados es característica de la distrofia muscular de Duchenne. Al examinar la rodilla se debe descartar un engrosamiento anómalo de la misma y comprobar el tamaño de la rótula, cuya hipoplasia o agenesia son características de algunos síndromes (uña-rótula, displasia cleidocraneal). En los pies se valoran el tamaño y la forma, el desarrollo del arco plantar, si existe prominencia del talón, así como el número, el tamaño y la forma de los dedos y la presencia de *sindactilia* o *polidactilia*.

Exploraciones adicionales

Se debe realizar una exploración médica completa que incluya una exploración cardiovascular y respiratoria con auscultación y palpación de pulsos en varias extremidades, así como la toma de presión arterial. El examen neurológico (definido como el examen físico centrado en la detección de alteraciones neurológicas) se considera esencial en la evaluación de todas las personas con problemas de desarrollo, discapacidad intelectual o sospecha de enfermedades genéticas. Es muy posible que se requieran estudios adicionales analíticos, estudios de imagen o de otro tipo más especializados, que deben ser algo dirigidos según los problemas planteados y de la sospecha diagnóstica (fig. 150-3). Para la comprobación de la hipótesis de alguna alteración genética, se plantearán estudios genéticos, bien dirigidos por sospecha, bien de cribado. En ausencia de una hipótesis clara o cuando se sospecha que la causa puede ser muy heterogénea, se indicarán estudios de cribado genéticos o genómicos a gran escala, si bien la interpretación y el rendimiento diagnóstico de estos estudios genómicos van a ser muy dependientes de la hipótesis clínica.

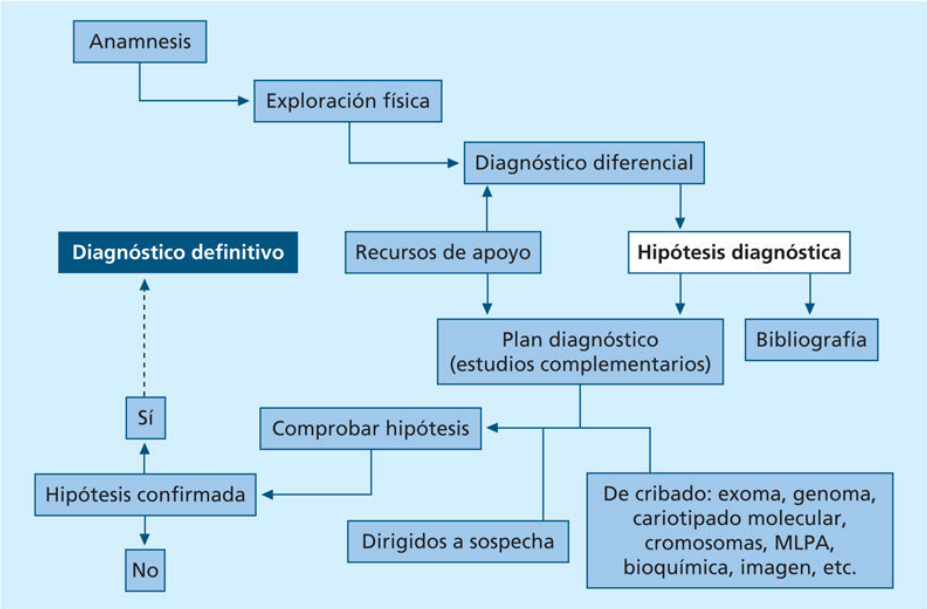


FIGURA 150-3 Algoritmo diagnóstico en genética clínica y dismorfología. Tras las anamnesis personal y familiar, la exploración física y el uso de herramientas o los recursos de apoyo y la bibliografía, se debe generar una hipótesis diagnóstica para cuya comprobación se debe establecer un plan. Dependiendo de la hipótesis diagnóstica deben utilizarse exámenes complementarios dirigidos o basados en la sospecha (v. cap. 151, Anomalías cromosómicas). En caso de que no exista una sospecha clara y/o que se conozca la existencia de heterogeneidad en la etiología del cuadro, existen cada vez más herramientas de cribado diagnóstico con estudios genómicos (por cariotipado molecular, secuenciación de exoma o de genoma y otros) que se pueden indicar. MLPA: amplificación tras ligación múltiple de sondas.

Rendimiento diagnóstico de la exploración física

Aproximadamente el 40% de los niños con discapacidad intelectual presentan tres o más anomalías menores en la exploración, mientras que es excepcional encontrar más de dos anomalías en controles sin problemas de desarrollo. Ello sugiere que la presencia de varias anomalías de menor importancia en el examen físico puede ser clave para predecir otras alteraciones en el desarrollo o función del sistema nervioso central u otros órganos y descubrir su etiología. Los hallazgos físicos en el paciente son fundamentales para determinar un posible diagnóstico.

En estudios retrospectivos realizados en consultas de genética, aproximadamente un tercio de los diagnósticos se consiguen sobre la base de la historia clínica y el examen físico exclusivamente, en un segundo tercio la historia y examen dan pistas esenciales para la necesaria confirmación por estudios adicionales, y los estudios de laboratorio por sí solos contribuyen al diagnóstico en el tercio restante. Esto está cambiando con las nuevas pruebas que analizan dosis y secuencia del genoma completo. De alguna manera, el examen dismorfológico contribuye al diagnóstico en el 80% de los casos y es imprescindible en el 60%; es fundamental para indicar pruebas complementarias que confirmarán el diagnóstico. La evaluación dismorfológica observacional ha sido también instrumental en el desarrollo de la teratología humana. La exploración de bebés expuestos prenatalmente a un agente en particular ha jugado un papel primordial en la detección de posibles agentes teratógenos. La mayoría de los teratógenos humanos, fármacos o alcohol, por ejemplo, han sido identificados por la observación, la documentación y la delimitación de casos individuales examinados por profesionales con habilidad en la exploración dismorfológica. Más recientemente, la identificación del síndrome de Zika congénito contribuyó decisivamente a la confirmación del virus del Zika como teratógeno. Estudios prospectivos de cohortes centrados en la evaluación rigurosa de los niños expuestos prenatalmente han sido también eficaces para la validación de las observaciones iniciales, así como los estudios de casos y controles.

Herramientas de apoyo al diagnóstico de enfermedades raras

La gran mayoría de las anomalías congénitas son enfermedades raras con una prevalencia menor de 1/2.000 afectados según la definición europea, y algunas de ellas ultrarraras, incluso con un puñado de casos publicados en total. Esto determina la dificultad de acceder a su diagnóstico de forma sencilla y rápida. Los síndromes genéticos son con frecuencia multisistémicos, presentan manifestaciones inusuales y se diluyen como enfermedades minoritarias en cada una de las especialidades médicas. Su reconocimiento por parte de los especialistas es más dificultoso al no tratarse de una entidad común en sus consultas y los genetistas clínicos tienen, por tanto, un importante papel en su reconocimiento. Algunos sistemas de búsqueda por síntomas y signos clínicos, así como los libros, las publicaciones y los recursos informativos de Internet, están destinados a facilitar el acceso a información experta y también para el público en general, especialmente los propios afectados y sus familias. Es un reto el reconocimiento de los rasgos dismórficos de un síndrome: la apariencia física familiar y sus variantes, la diversidad étnica, la variabilidad de los rasgos y la infrecuencia de los síndromes son barreras reales. Para ello se han diseñado programas de reconocimiento facial mediante análisis fotográfico usando la comparación con casos previos. El nuevo reto para el clínico y también para el genetista del laboratorio es la interpretación de variantes en los estudios moleculares. La secuenciación en paneles de múltiples genes del exoma o genoma completos identifica un gran número de variantes de número de copia y secuencia entre las que hay que encontrar la mutación causal. Las bases de datos que reflejan la variación del genoma se amplían de forma continuada. La capacidad de análisis bioinformático basado en las características de las variantes, así como en la concordancia con los fenotipos del paciente, es cada vez mayor. Existen sistemas automáticos de búsqueda en la historia clínica electrónica, de análisis de términos de la ontológica fenotípica humana (términos HPO), por lo que la documentación del clínico utilizando nomenclatura precisa es esencial. El genetista clínico no puede estar al margen de la labor de interpretación de

variantes, pues una gran parte de esta se basa en la descripción del fenotipo y en su comparación con conocimientos previos de los fenotipos descritos. Existen recursos de Internet para ayudar en la identificación de toda la información. Con frecuencia se identifican genes nuevos o variantes candidatas nuevas que no podemos confirmar como patogénicas y hay portales donde encontrar información sobre variantes, así como sistemas para contactar con otros especialistas en el mundo que puedan tener variantes similares y soliciten asistencia para su interpretación mediante la identificación de múltiples casos. Todo lo dicho anteriormente indica que entre las labores del genetista están la documentación experta del fenotipo, la documentación gráfica y la contribución al conocimiento mediante publicación y la inclusión en bases de datos del fenotipo y el genotipo de nuestros pacientes. A continuación, detallamos algunos de los principales recursos de apoyo al diagnóstico clínico y de laboratorio.

Pubmed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed) es el sistema principal de búsqueda bibliográfica en Medicina. En Genética, síndromes que tienen varios nombres, genes que han cambiado de nomenclatura, la identificación de estudios amplios de síndromes infrecuentes son todos retos particulares. Por ejemplo, estudios de casos aislados pueden dar información muy sesgada del fenotipo. Estudios de colecciones de casos con diagnóstico clínico sin confirmación molecular bien pueden estar mezclando casos que no tienen realmente el cuadro descrito con otros que sí, por lo que siempre habrá que recurrir a artículos más recientes. Asimismo, sólo los estudios prospectivos de pacientes con un síndrome genético van a reflejar bien el espectro completo del fenotipo, con frecuencia sesgado en estudios retrospectivos o de casos aislados. Por ejemplo, la alteración cognitiva media de las anomalías de cromosomas sexuales (47,XXX, 47,XXY, 47,XYY) es mucho menor de lo que pensábamos ahora que se ha podido estudiar la evolución prospectiva del desarrollo en series completas resultantes del diagnóstico prenatal.

OMIM (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim). El portal de la herencia mendeliana humana es una enciclopedia que revisa la literatura de todas las enfermedades genéticas y los propios genes, periódicamente actualizada. OMIM relata, pero no explica mucho ni aporta información completa de historia natural o tratamientos. OMIM establece la nomenclatura estándar para los nombres de genes y enfermedades y les da un número único.

Orphanet (www.orpha.net) es el portal europeo multilingüe de información de las enfermedades raras. No sólo hace revisiones estructuradas y didácticas en relación con los conocimientos actualizados por parte de expertos europeos en la materia, sino que además asocia a cada enfermedad las consultas y los expertos de cada país, las pruebas genéticas, los laboratorios diagnósticos, los proyectos de investigación relacionados, los tratamientos y los ensayos clínicos, los registros epidemiológicos e incluso las asociaciones de apoyo a pacientes. Orphanet contiene, además, un buscador de diagnósticos basado en términos fenotípicos HPO con enlaces a la información para cada una de las enfermedades propuestas.

Genereviews (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1116/) proporciona las revisiones más detalladas y completas disponibles sobre muchas enfermedades genéticas, incluyendo fenotipo, genotipo, métodos diagnósticos, tratamiento, vigilancia de salud y consejo genético.

Unique (https://www.rarechromo.org/) es un portal de información de anomalías cromosómicas y génicas raras, con información exhaustiva y lenguaje adecuado para los propios afectados y sus familias.

Ecaruca y *Decipher* (http://www.ecaruca.net y https://decipher.sanger.ac.uk) son portales dedicados a las variantes de número de copia (CNV). Cuando nos encontramos con una duplicación o deleción de interpretación incierta, aquí encontraremos datos de casos previos con alguna información del fenotipo, aunque breve e imprecisa.

London Dysmorphology Database (LDDB), *Pictures Of Standard Syndromes and Undiagnosed Malformations* (POSSUM) y *Radiological Electronic Atlas of Malformation Syndromes and Skeletal Dysplasias* (REAMS) son recursos por suscripción no gratuita de búsqueda de diagnóstico clínico por fenotipos HPO, con excelente documentación fotográfica y buena información enciclopédica.

Los *registros* de pacientes y enfermedades concretas pueden ser una ayuda al diagnóstico muy valiosa. Por ejemplo, la red europea de displasias esqueléticas (http://www.esdn.org/eug/) asiste en el diagnóstico con base en una experiencia imposible de adquirir por un único clínico. Y así para múltiples enfermedades y síndromes.

Face2Gene (https://www.face2gene.com/) es un nuevo recurso en forma de portal y aplicación de móvil gratuitos de reconocimiento de fotografías faciales para síndromes dismórficos. El programa elabora una máscara de

puntos a partir de múltiples fotografías previas, compara nuestra fotografía del paciente y propone diagnósticos basados en estas y en términos fenotípicos HPO. Si confirmamos en el portal nuestro diagnóstico alcanzado mediante pruebas genéticas, nuestra fotografía nutre la base de datos de puntos que permiten mejorar la máscara del síndrome.

Los grupos de apoyo a pacientes o asociaciones tienen un papel fundamental en la información al paciente y también en la identificación de centros expertos, así como en la contribución a registros y ensayos clínicos. En España la *Federación de Enfermedades Raras* (FEDER) (https://enfermedades-raras.org/) y *Eurordis* a nivel europeo (https://www.eurordis.org/) juegan un papel fundamental en la federación de las diferentes asociaciones alcanzando una influencia muy superior a la de cada una por separado.

Genematcher (https://genematcher.org/) permite compartir datos de pacientes aún no publicados introduciendo el gen y la variante identificada, y solicitando contactar con otros médicos y laboratorios que tengan casos similares. Es muy útil, dado que nuevos genes y nuevas variantes son parte del día a día del genetista. Ha sido también de gran utilidad para agilizar la publicación de series de casos para así acelerar el conocimiento de fenotipos y genotipos.

Por supuesto, el clínico deber conocer y contribuir a las bases de datos de variantes (*ClinVar*, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/) y nutrirlas con nueva información. El uso adecuado de los navegadores del genoma o *genome browser* (https://genome.ucsc.edu/) es hoy imprescindible.

Finalmente, los libros de genética clínica son muchos y de gran calidad. Los hay que describen síndromes dismórficos en detalle con excelente documentación gráfica y buenos índices de búsqueda por términos fenotípicos *(Smith's Recognizable Patterns of Human Malfomation, Gorlin's Syndromes of the Head and Neck)* utilizados en todo el mundo. Otros abordan áreas más especializadas como las displasias esqueléticas (Bone Dysplasias: An Atlas of Genetic Disorders of Skeletal Development).

Bibliografía especial

Hennekam R, Krantz I, Allanson J. *Gorlin's Syndromes of the Head and Neck (Oxford Monographs on Medical Genetics)*. New York: Oxford University Press; 2010.

Jones KL, Jones MC, del Campo M. *Smith's recognizable patterns of human malformations*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier; 2013.

Spranger JW, Brill PW, Poznanski A. *Bone Dysplasias: An Atlas of Genetic Disorders of Skeletal Development*. New York: Oxford University Press; 2018.

151

Anomalías cromosómicas

M. Milà Recasens

Mecanismos de las anomalías cromosómicas

La citogenética es la rama de la genética que estudia los cromosomas y sus propiedades, así como las alteraciones que se producen en los mismos. La preparación de cromosomas para su análisis se basa en tres pasos fundamentales: el crecimiento mitótico de células vivas de cualquier origen tisular, la detención del ciclo celular en metafase para la que se usa colchicina (rompe el huso mitótico por intercalado en microfilamentos) y la rotura de las células sobre un portaobjetos con extensión de los cromosomas para su análisis al microscopio tras tinciones específicas. De cada célula se obtiene una metafase que permite elaborar un cariotipo. El cariotipo consiste en la disposición ordenada por forma y tamaño de los 46 cromosomas, agrupados en 23 pares (2n). En la figura 151-1 se muestra el idiograma representativo de cada cromosoma y su patrón de bandas estándar tras tinción con Giemsa (bandas G) (A), así como un cariotipo normal de varón con fórmula 46,XY(B). Existe una nomenclatura consensuada para definir la dotación cromosómica o cariotipo de cada individuo con una fórmula precisa y relativamente fácil de descifrar (fig. 151-2 A y tabla 151-1). Esta nomenclatura se revisa y publica periódicamente en *International System for Human Citogenomic Nomenclature* (ISCN).

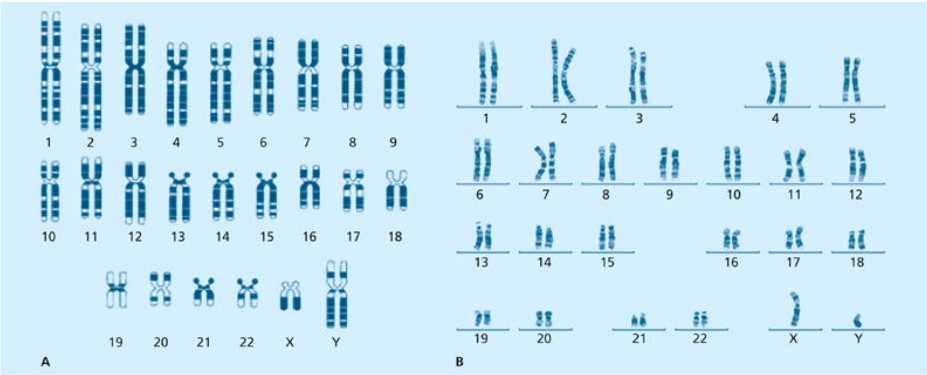


FIGURA 151-1 **A.** Idiograma representativo del patrón de bandas cromosómicas (bandas G) en un cariotipo humano. **B.** Representación del cariotipo real obtenido de una metafase procedente de un varón normal (46,XY).

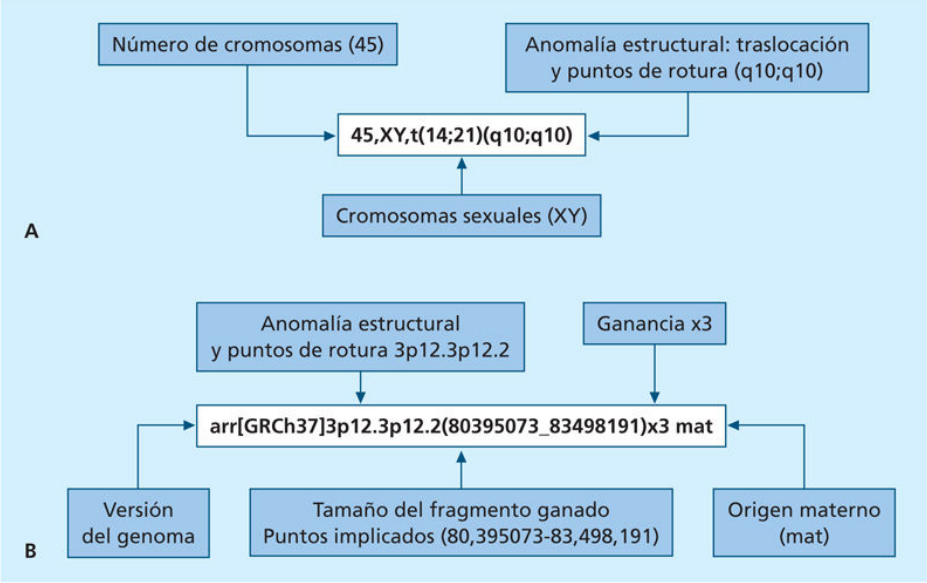


FIGURA 151-2 **A.** Ejemplo de nomenclatura de un cariotipo convencional en un individuo varón portador de una traslocación robertsoniana entre los brazos largos de un cromosoma 14 y un cromosoma 21, indicando los puntos de rotura. **B.** Nomenclatura en un cariotipo molecular con una trisomía parcial de los brazos cortos del cromosoma 3 indicando exactamente los puntos del genoma implicados y el origen materno. Ambas nomenclaturas según ISCN 2016.

Tabla 151-1

Abreviaturas comunes en el cariotipo y algunos ejemplos de la nomenclatura de sus anomalías

Abreviatura	Significado
p	Brazo corto
q	Brazo largo
c	Centrómero
h	Heterocromatina
Ace	Fragmento acéntrico
del	Deleción
Ins	Inserción
Ic	Dicéntrico
I	Isocromosoma
mar	Cromosoma marcador
t	Traslocación
der	Cromosoma derivativo
dup	Duplicación
inv	Inversión
fra	Sitio frágil
ish	Hibridación *in situ*
min	Minuta acéntrica
rob	Traslocación robertsoniana

Cualquier variación en el número o en la forma de los cromosomas de un individuo constituye una anomalía cromosómica. Las anomalías pueden ser numéricas o estructurales. Las *alteraciones numéricas* constituyen cambios en la dotación total o individual de cromosomas. Cuando el número de cromosomas es un múltiplo exacto del número haploide (n) y excede el número normal diploide (2n), se habla de *poliploidía*, por ejemplo, *triploidía 3n* o *tetraploidía 4n*. Cuando los cromosomas de más o de menos no corresponden a un juego completo se habla de *aneuploidías*. En general, se trata de un cromosoma en exceso o defecto y recibe el nombre de *monosomía (2n – 1)* o *trisomía (2n + 1)*, respectivamente. La mayoría de los casos se debe a errores en la separación o disyunción de los cromosomas durante la división celular, fundamentalmente en la meiosis. Las *anomalías estructurales* son aquellas en las que se altera la forma o el tamaño de uno a

más cromosomas. El resultado puede ser una alteración cromosómica *equilibrada*, cuando el contenido total de material genético se conserva, o *desequilibrada,* si se gana o se pierde material.

Los efectos sobre el fenotipo de una alteración cromosómica están relacionados básicamente con la alteración de funciones reguladoras y de dosis en los genes implicados. En general cualquier variación del cariotipo normal puede implicar un efecto fenotípico, cuyo grado dependerá de la cantidad de material implicado y de la relevancia del mismo (si se trata de un autosoma o gonosoma [cromosomas sexuales] o si implica zonas de *heterocromatina* o *eucromatina*). Cuando el material cromosómico implicado es eucromatina, comporta generalmente consecuencias, entre las que deben destacarse la discapacidad intelectual y alteraciones en el desarrollo, como las más generales, y las características dismorfológicas y/o malformaciones debidas a los genes perdidos o duplicados, que a menudo darán un patrón característico de una alteración cromosómica determinada, para constituir un *síndrome cromosómico.*

Anomalías cromosómicas numéricas

Uno de cada 200 niños nace con una anomalía cromosómica numérica, y estudios en biopsia coriónica y líquido amniótico muestran un 10% y un 2% de fetos, respectivamente, con alteraciones cromosómicas.

Anomalías numéricas de los autosomas

Las anomalías numéricas de los autosomas en su mayoría son inviables en los primeros estadios del desarrollo embrionario. Las únicas alteraciones de un cromosoma completo compatibles con la vida son las trisomías que presentan una mayor viabilidad que las monosomías. Generalmente todas las células del individuo presentan la misma fórmula cromosómica, lo que se conoce como línea pura, pero cuando coexisten dos o más líneas celulares procedentes de un mismo origen se habla de *mosaico cromosómico.* Los individuos con una alteración en mosaico con una línea celular normal en general presentan una atenuación en las manifestaciones clínicas respecto al individuo que tiene la alteración en línea pura.

En la mayoría de los casos, el origen de las anomalías numéricas es debido a una no disyunción durante la división celular y es mucho más frecuente en meiosis que en mitosis. La frecuencia de no disyunción aumenta con la edad materna, debido a las peculiaridades de la compleción de cada meiosis en la mujer y al fracaso de los mecanismos de control con el paso del tiempo. Toda anomalía numérica que implica a los autosomas se asocia a discapacidad intelectual y a otras anomalías múltiples del desarrollo. La ausencia de una copia de un cromosoma completo actualmente se considera inviable.

Trisomía 21: síndrome de Down

La trisomía 21 es la más frecuente (1 de cada 600-800 nacimientos) y es la alteración cromosómica responsable del síndrome de Down. El 95% de los síndromes de Down presentan una fórmula cromosómica 47,XX o XY, + 21, el 4% de los casos resultan de una segregación desequilibrada de una

traslocación parental y aproximadamente el 3% son mosaico, con una línea normal.

El cromosoma 21 fue el primero en secuenciarse por completo y contiene poco más de 200 genes. El fenotipo de esta cromosomopatía en nacidos vivos se caracteriza por discapacidad intelectual, oblicuidad superoexterna de las hendiduras palpebrales, epicanto, macroglosia, braquicefalia, pliegue simiesco y cardiopatías congénitas (persistencia del conducto arterioso y defectos del tabique ventricular). La expectativa de vida depende de la gravedad de las malformaciones asociadas. Después de la segunda década se desarrollan signos de degeneración cerebral que recuerdan la enfermedad de Alzheimer. Los varones son estériles y las mujeres pueden mantener su capacidad reproductora. En las personas con síndrome de Down existe mayor riesgo de padecer leucemia aguda.

Trisomía 18: síndrome de Edwards

Es la segunda trisomía autosómica más frecuente (1 de cada 6.000/8.000 nacimientos). El cromosoma extra casi siempre proviene de la madre, y la edad materna avanzada aumenta el riesgo. Sólo los fetos femeninos llegan a término, y tan sólo un 10% de los nacidos llega a los 3 meses de vida; los efectos fenotípicos más característicos son bajo peso, tórax en escudo, cardiopatía congénita, anomalías renales, dedos en flexión, hipertonía y pies en mecedora. Los parámetros ecográficos para la sospecha de esta cromosomopatía son muy sugerentes: retraso de crecimiento, dedos en flexión higroma nucal o *hidrops fetalis* en el primer trimestre. Los casos de mosaicismo presentan una mayor supervivencia.

Trisomía 13: síndrome de Patau

La trisomía 13 se observa en 1 de cada 7.000-11.000 nacimientos. Se asocia a una alta mortalidad en el segundo y tercer trimestres de gestación. El 20% de las trisomías 13 resultan de un desequilibrio cromosómico en la segregación de una traslocación parental. El fenotipo se caracteriza por microcefalia, labio leporino y polidactilia. La arrinencefalia y la holoprosencefalia están presentes tanto en trisomías totales como parciales. Los pacientes con mosaicismo para la trisomía 13 son infrecuentes y en los pocos casos descritos sus efectos fenotípicos están atenuados.

Las frecuencias de estas trisomías en recién nacidos actualmente están muy disminuidas debido a los programas de cribado neonatal.

Anomalías de los gonosomas

Las anomalías en los cromosomas sexuales tienen una repercusión fenotípica menor que las de los autosomas y una incidencia mayor. Las principales características que comportan las gonosomopatías son las alteraciones en la diferenciación sexual y la esterilidad. Hay cuatro gonosomopatías debidas a una aneuploidía completa y son síndrome de Turner (45,X), síndrome de Klinefelter (47,XXY), síndrome triple X (47,XXX) y síndrome doble Y (47,XYY).

Síndrome de Turner

El síndrome de Turner tiene una prevalencia de 1 por cada 2.000 mujeres. Supone el 3% de las concepciones, el 90% de los abortos subclínicos, un 10% de los abortos espontáneos del primer trimestre. En el 70%-80% de los casos, el cromosoma que se pierde es de origen paterno. Se caracteriza por talla baja (135-150 cm), disgenesia gonadal, amenorrea primaria, *pterygium colli* y *cubitus valgus*. Otras manifestaciones clínicas frecuentes son linfedema en las recién nacidas, coartación aórtica y acortamiento del cuarto metacarpiano. Por ecografía (o laparoscopia) se puede evidenciar la presencia de cintillas gonadales y un útero hipoplásico.

El desarrollo intelectual de la mayoría de las pacientes es normal. Presentan distintas alteraciones en el cariotipo; la más típica (40%-60% de los casos) es la monosomía del cromosoma X (45,X). Otras alteraciones incluyen: 46,X,i(Xq), isocromosoma del brazo largo, que supone una monosomía para el brazo corto y una trisomía para el largo; 46,X,delXp, deleción del brazo corto; 46,X,delXq, deleción del brazo largo, y otras alteraciones estructurales del cromosoma X, como cromosoma X en anillo 46,X,r(X), 46,X,i(Xp) isocromosoma del brazo corto, traslocaciones del cromosoma X a un autosoma e inversiones. En casos de cromosoma X en anillo o traslocaciones que implican un autosoma t(X; A), los mosaicismos son muy frecuentes, tanto que, de hecho, actualmente se acepta que todos los casos de síndrome de Turner son mosaicos con alguna línea celular

normal y que el cariotipo 45,X en línea pura es letal. Mediante la amplificación por PCR de genes localizados en el cromosoma Y, se pone de manifiesto que en el 8% de los casos se detecta la presencia de parte del gonosoma Y. El interés de su detección radica en que el 30% de las mismas desarrollará un gonadoblastoma o disgerminoma sobre la gónada displásica si no se interviene.

Síndrome de Klinefelter

El síndrome de Klinefelter (1 de cada 700 varones recién nacidos) se presenta en varones con displasia gonadal e hipogonadismo que poseen como mínimo dos cromosomas X y un Y. El 10% de los varones estériles corresponden a este síndrome. Es la causa más frecuente de hipogonadismo y esterilidad en varones. En general, los pacientes afectos son de estatura elevada, tienen hipoplasia testicular y producen concentraciones bajas de testosterona, con lo que desarrollan de forma pobre los rasgos sexuales secundarios; el 40% de los casos desarrolla ginecomastia. La incidencia de discapacidad intelectual en este síndrome es la misma que la observada en la población general. El tratamiento con testosterona puede mejorar las características sexuales secundarias, aunque persiste la esterilidad. El cariotipo es 47,XXY, y se detecta en mosaicismo en el 15% de los casos.

Se han descrito también *polisomías* X (48,XXXY o 49,XXXXY) que pueden formar parte de mosaicos con líneas normales de 46,XY o 47,XXY. El caso del mosaicismo 47,XXY/46,XY es el único que puede dar lugar a una espermatogénesis completa. El cromosoma X extra es de origen materno en el 50% de los casos.

Síndrome del triple X

El síndrome del triple X se presenta en una de cada 1.000 mujeres, la mayoría asintomáticas, aunque alrededor del 15% puede presentar una discapacidad intelectual leve. Generalmente se debe a una ausencia de disyunción materna en meiosis I. Se han descrito casos con fórmula 48,XXXX y 49,XXXXX, con cocientes de inteligencia entre 50 y 70. Cerca del 75% de los casos es fértil y el porcentaje de hijos sin cromosomopatía es superior al esperado.

Síndrome del doble Y

Afecta a 1 de cada 1.000 varones recién nacidos. En la mayoría de los casos no se aprecian ni características físicas alteradas ni problemas médicos.

Los pacientes son en general altos y pueden presentar problemas de aprendizaje, aunque son más frecuentes los problemas de comportamiento. Los pacientes se reproducen normalmente y estudios de meiosis revelan la formación de un bivalente sexual normal con un solo gonosoma Y.

Varones XX

Se detecta un cariotipo normal de mujer, mientras que el sexo corresponde a un varón. Se presenta con una incidencia de 1 de cada 20.000 recién nacidos y con un fenotipo parecido al del síndrome de Klinefelter, aunque con una talla media inferior y ginecomastia menos frecuente. El individuo presenta caracteres masculinos mayormente debido a la presencia del gen *SRY*, existen varones XX en los que no se pone de manifiesto la presencia del gen *SRY* y es debido a la presencia de un gen autosómico dominante determinante de factor testicular *(TDFA)*, que puede tener una expresión variable en los individuos XX, a menudo para causar una ambigüedad sexual o un hermafroditismo verdadero.

Cribado neonatal

Dado que las trisomías 13, 18 y 21, así como las gonosomopatías, tienen una incidencia elevada, se realiza un test de cribado a todas las embarazadas a fin de estimar el riesgo de una determinada condición. En primer lugar se realiza un cribado bioquímico y ecográfico que permite identificar a aquellas gestantes con una mayor probabilidad de ser portadoras de un feto con una anomalía cromosómica numérica y, dependiendo del resultado, se indica una prueba posterior que puede ser un procedimiento invasivo o no. Recientemente se ha desarrollado un test no invasivo de cribado, *non invasive prenatal testing* (NIPT), que incluye un estudio con técnicas de secuenciación de nueva generación y que tiene una fiabilidad del 99% para T21 y del 97% para T13 y T18 y algo más baja respecto a las gonosomopatías.

Siempre es recomendable completar el estudio citogenético de las gonosomopatías con los estudios moleculares, para clarificar posibles alteraciones estructurales asociadas y poner de manifiesto la presencia de mosaicismos de baja frecuencia.

Anomalías cromosómicas estructurales

Las anomalías cromosómicas estructurales son aquellas que afectan a la morfología del cromosoma y pueden ser de dos tipos: *desequilibradas*, con ganancia o pérdida de material genético (duplicaciones y deleciones), lo que repercute en un efecto fenotípico para el portador, o *equilibradas*, sin ganancia ni pérdida de material (traslocaciones, inversiones), lo que puede que ocasione o no repercusión fenotípica en el portador, pero probablemente tenga repercusión en su descendencia. En general, se originan por roturas de doble cadena en la molécula de DNA. En la mayoría de los casos las roturas son reparadas mediante recombinación homóloga o por unión no homóloga de los extremos rotos y no tiene consecuencias, pero cuando no hay reparación o esta es defectuosa dan lugar a una alteración cromosómica.

Las *deleciones* consisten en la pérdida de una parte del cromosoma, para dar como resultado una *monosomía* para la parte delecionada. Una única rotura dará lugar a una *deleción terminal* cuyo extremo cohesivo será cubierto por adición de repeticiones teloméricas, ya sea por acción de la telomerasa o por traslocaciones crípticas. Cuando se producen dos roturas a un mismo lado del centrómero con posterior unión de los extremos, se origina una *deleción intersticial*. Cuando las roturas ocurren a ambos lados del centrómero, la posterior unión de los extremos da lugar a un *cromosoma en anillo*. Otra posibilidad es la formación de un cromosoma, que posee dos centrómeros *(cromosoma dicéntrico)* y es el resultado de dos roturas en dos cromosomas distintos y de la posterior reunión de los dos fragmentos que incluyen el centrómero.

Cuando el reordenamiento implica una ganancia de material, se les denomina *duplicaciones*.

Las *inversiones* se producen como resultado de dos roturas en un mismo cromosoma; el fragmento roto gira 180° y se reinserta en el cromosoma. El material que contiene este cromosoma es el mismo que en su forma original, pero su orden es distinto.

Cuando se producen dos roturas en cromosomas distintos, dan lugar a reorganizaciones cromosómicas. Las alteraciones más comunes son las *traslocaciones*, consistentes en intercambios de fragmentos generalmente entre cromosomas distintos. En algunos casos pueden producirse *reorganizaciones complejas* en las que pueden estar implicados múltiples cromosomas, y en algunos casos al producto resultante se le denomina *cromosoma marcador*, ya que se trata de cromosomas anormales supernumerarios.

Algunos de los reordenamientos cromosómicos (deleciones, duplicaciones, inversiones o traslocaciones) son recurrentes y están mediados por recombinación no alélica entre secuencias homólogas (fig. 151-3). Se denominan *isocromosomas* a los cromosomas en los que un brazo es la imagen especular del otro, de manera que está formado por dos brazos idénticos, ya sean los dos cortos o los dos largos. Su formación tiene lugar durante el período de división y se debe a que el centrómero se divide de forma transversal en vez de hacerlo longitudinalmente, como sucede de modo habitual.

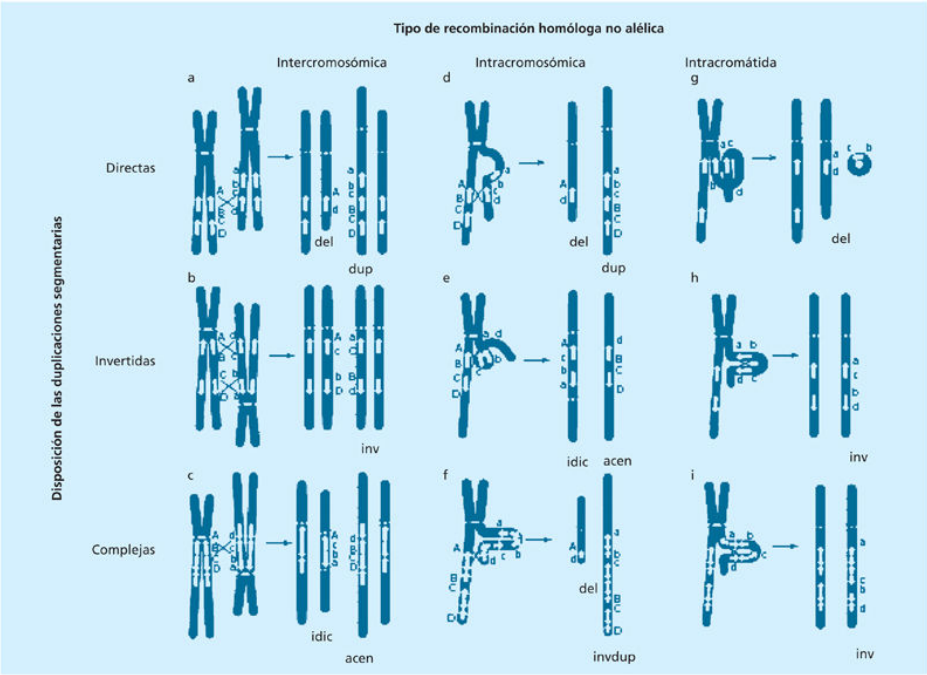


FIGURA 151-3 Mecanismos moleculares de producción de algunos reordenamientos cromosómicos estructurales, mediados por recombinación homóloga no alélica. Los distintos tipos de recombinación (intercromosómica, intracromosómica o intracromátida) dependen de la disposición de las secuencias facilitadoras o duplicaciones segmentarias, con generación de deleciones (a, d, f, g), duplicaciones (a, d, f), inversiones (b, f, h, i), cromosomas acéntricos o dicéntricos (c, e) o reordenamientos complejos (f, i).

Cariotipo molecular (CM)

El desarrollo de nuevas técnicas moleculares como la reacción en cadena de la polimerasa fluorescente cuantitativa (QF-PCR) (fig. 151-4), el MLPA (amplificación ligación múltiple de sondas), la hibridación *in situ* con sondas fluorescentes (FISH), la hibridación genómica comparada (CGH) y las micromatrices o *microarrays* de CGH (aCGH) han conducido a la Citogenética Molecular y de forma destacable al *cariotipo molecular (CM)* (fig. 151-5). Estas técnicas se han mostrado como métodos rápidos y con mayor resolución para la detección de variaciones del número de copia (CNV) en el genoma humano (fig. 151-6). El estudio de las anomalías estructurales ha variado mucho a partir del año 2010 con la introducción del

cariotipo molecular, de manera que ahora pequeñas deleciones y duplicaciones son detectables.

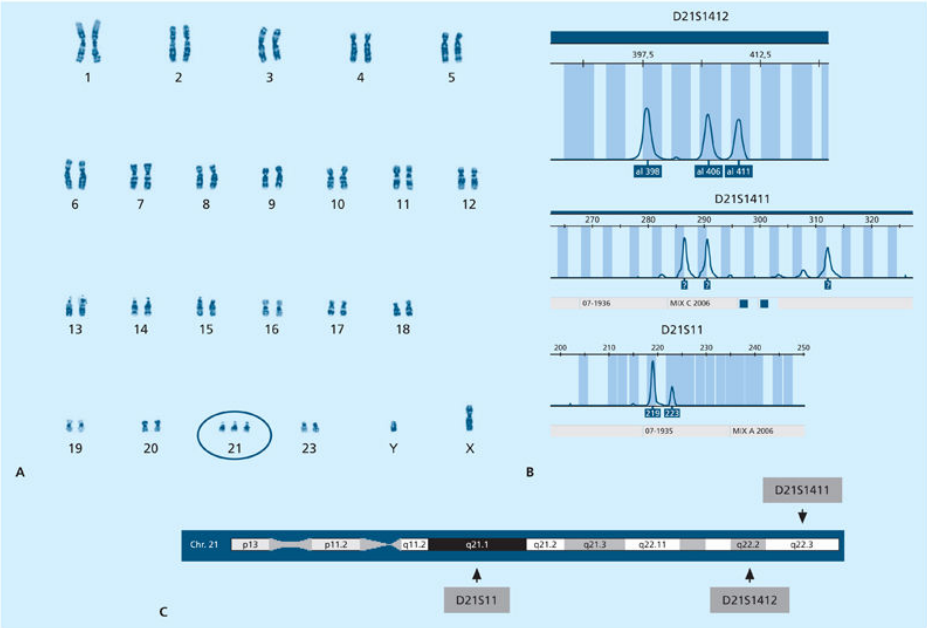


FIGURA 151-4 **A.** Cariotipo representativo de una trisomía 21 primaria causante de síndrome de Down, 47,XY + 21. **B.** Detección de tres alelos en los marcadores del cromosoma 21 por reacción en cadena de la polimerasa fluorescente cuantitativa (QF-PCR) en el diagnóstico rápido de aneuploidías. **C.** La localización de los marcadores usados en el análisis de QF-PCR se muestra sobre un esquema representativo del cromosoma 21.

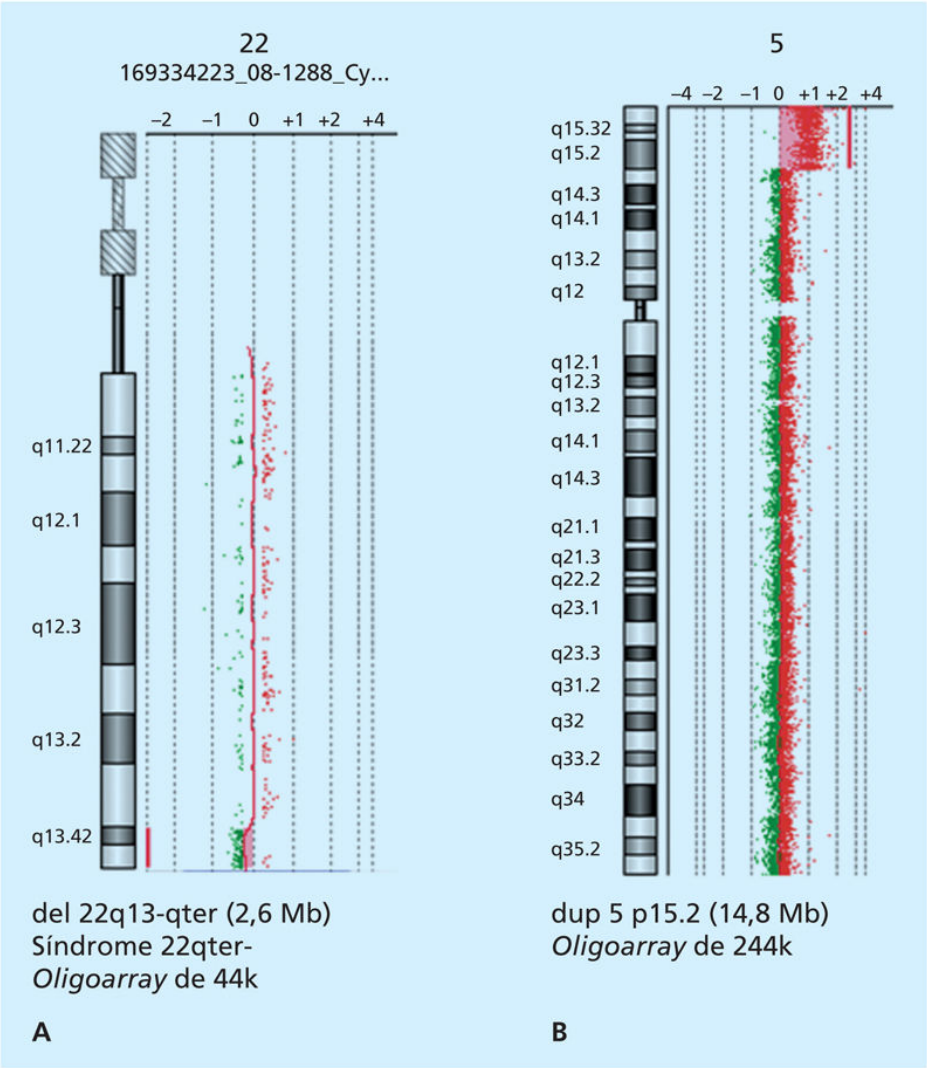


FIGURA 151-5 Cariotipo molecular por micromatrices *(microarrays)* de hibridación genómica comparada (CGH) con oligonucleótidos y dos resoluciones diferentes para el análisis de alteraciones cromosómicas. **A.** Idiograma del cromosoma 22 y patrón de hibridación de sondas correspondientes con pérdida de dosis (deleción) en la región terminal de 22q. **B.** Idiograma del cromosoma 5 y patrón de hibridación de sondas correspondientes con ganancia de dosis (duplicación) en la región terminal de 5p.

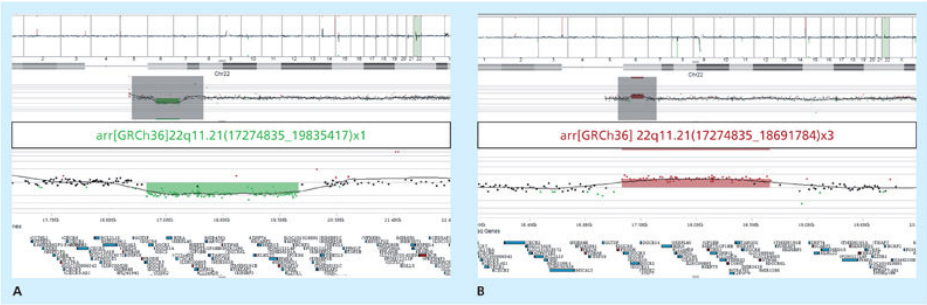


FIGURA 151-6 Región 22q11.21 observada mediante un *array* de oligonucleótidos dirigido al análisis de regiones asociadas a síndromes clínicamente reconocidos. **A.** Microdeleción 22q11.21 responsable del síndrome de DiGeorge/velocardiofacial. **B.** Síndrome microduplicacional «en espejo». En la imagen se muestra la del/dup, la fórmula cromosómica correspondiente y los genes incluidos en la región.

El CM consiste en un análisis de todo el genoma de deleciones y duplicaciones de DNA cromosómico mediante hibridación genómica comparada (CGH) convirtiéndose en un diagnóstico genético de última generación. Se compara el DNA del paciente con un DNA control (normal). El test sólo requiere un análisis de una muestra de sangre de la que se obtiene el DNA y permite diagnosticar anomalías cromosómicas con una resolución muy superior a las técnicas convencionales, detectando alrededor de un 7% más de anomalías. Actualmente tanto en el diagnóstico prenatal como en el posnatal el CM está sustituyendo al cariotipo convencional. Está dirigido a evaluar especialmente trastornos del neurodesarrollo, discapacidad intelectual, autismo y múltiples anomalías congénitas. También está indicado en la caracterización de traslocaciones y anomalías estructurales complejas, aplicable en el estudio de alteraciones en hematooncología y finalmente en el diagnóstico prenatal y preimplantacional. Sin embargo, no detecta anomalías equilibradas ni indica la posición de la alteración cromosómica. La nomenclatura se revisa y publica periódicamente en International System for Human Citogenomic Nomenclature (ISCN). La fórmula correspondiente a un varón normal sería arr(1-22)x2, (XY)x1, y la correspondiente a una mujer normal, arr (1-22,X)x2. La fig. 151-2 B muestra un ejemplo de alteración cromosómica.

En la tabla 151-2 se resumen las indicaciones de un estudio cromosómico (cariotipo convencional o molecular) y la tabla 151-3 resume las

características de las distintas técnicas empleadas actualmente en el diagnóstico de alteraciones cromosómicas.

Tabla 151-2

Indicaciones del estudio cromosómico

Diagnóstico	Indicaciones	Muestra	Técnica
Preimplantacional	Riesgo de anomalías cromosómicas en el feto	2.° corpúsculo polar Uno o dos blastómeros	FISH/SNPa
Prenatal	Riesgo de anomalías cromosómicas en el feto Anomalías morfológicas o estructurales en el feto Retraso de crecimiento intrauterino Pérdidas gestacionales Translucencia nucal aumentada Historia familiar de anomalía cromosómica Cribado neonatal positivo	Vellosidades coriónicas 10-12 sem Líquido amniótico 16 sem Sangre de cordón 19-20 sem	Cariotipo molecular QF-PCR Cariotipo convencional FISH interfase Otras para validación
Posnatal	Trastornos del neurodesarrollo Discapacidad intelectual (DI) DI + malformaciones Sospecha de síndrome cromosómico Retraso de crecimiento Ambigüedad genital Hipogonadismo Amenorrea primaria/secundaria Infertilidad/esterilidad[a] Historia familiar de alteraciones cromosómicas[b] Sospecha de inestabilidad cromosómica[c]	Sangre periférica Piel u otro tejido	Cariotipo molecular Cariotipo FISH MLPA Técnicas de alta resolución: CGH, aCGH, FISH y MLPA específicos

aCGH: *microarrays* de CGH; CGH: hibridación genómica comparada; FISH: hibridación *in situ* con fluorescencia; MLPA: amplificación y ligación múltiple de sondas; QF-PCR: reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa fluorescente; sem: semanas de gestación; SNPa: cariotipo molecular por *microarrays* de polimorfismos de tipo polimorfismo de nucleótido simple.

[a] Cariotipo convencional, es de esperar que se trate de alteración equilibrada.

[b] También en espermatozoides del eyaculado; técnica: cariotipo fundamentalmente.

[c] Cariotipo tras inducción con fármacos o exposición a radiaciones.

Tabla 151-3

Métodos de estudio de las alteraciones cromosómicas

	Cariotipo convencional	Cariotipo molecular	QF-PCR	MLPA
Muestra	Células en división	DNA 1 mg	DNA 30 ng	DNA 1 mg
Tiempo para obtener el resultado	4-15 días	3-7 días	24 h	5 días
Información aportada	Cualquier alteración cromosómica de > 5-10 Mb, equilibrada o no equilibrada	Pérdidas o ganancias de resolución variable > 10 Kb UPD si SNPa	Alteraciones numéricas de los cromosomas 13, 18, 21, X, Y*	Alteraciones numéricas en zonas específicas del genoma según diseño
Coste aproximado	150 €	250-500 €	80 €	100-200 €

MLPA: amplificación y ligación múltiple de sondas; QF-PCR: reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa fluorescente; UPD: disomía uniparental.

[*] Son el 98% de las cromosomopatías diagnosticadas en la etapa prenatal.

La repercusión clínica de las alteraciones estructurales depende de la región cromosómica afectada y, por tanto, del defecto o el exceso de dosis de los genes que contiene la región. Algunos de los síndromes cromosómicos debidos a deleciones son visibles mediante un cariotipo convencional, como el *síndrome de* cri du chat *(maullido de gato)*, causado por una deleción terminal en el brazo corto del cromosoma 5, 5p- o del(5)(p15-pter), afecta a 1/50.000 recién nacidos y se caracteriza por microcefalia, discapacidad intelectual grave, hipertelorismo, pliegues epicánticos, cara de luna llena que con la edad se alarga progresivamente, hipotonía y llanto más agudo de lo normal. El *síndrome de Wolf-Hirschhorn* o 4p-, causado por una deleción terminal del brazo corto del cromosoma 4, es algo menos frecuente que el anterior con una incidencia mínima de 1/95.000 recién nacidos. Los pacientes presentan un retraso acusado de crecimiento, discapacidad intelectual, microcefalia con facies típica «en

casco de guerrero griego» y defectos de cierre como fisura palatina, labio leporino, coloboma ocular o defectos septales del corazón.

El CM ha permitido la detección de microdeleciones, microduplicaciones, traslocaciones —intersticiales en cualquier localización del genoma—, identificándose nuevos síndromes resultantes de la alteración en la dosis o la función de genes independientes que se hallan contiguos en el cromosoma; por ello, se clasifican como síndromes de genes contiguos o de aneusomía de segmento. Un porcentaje reducido (3%-5%) se debe a reorganizaciones cromosómicas, como traslocaciones o inversiones, y el resto a deleciones o duplicaciones intersticiales que sólo son visibles con técnicas moleculares: CM o mediante FISH.

En la tabla 151-4 se muestran algunos síndromes microdeleciones reconocibles clínicamente causados por la pérdida de genes contiguos de la región delecionada. En cada síndrome se indica el número OMIM y ORPHANET donde se puede obtener información.

Tabla 151-4

Algunos de los síndromes de genes contiguos reconocibles clínicamente

Síndrome OMIM ORPHANET	Manifestaciones clínicas	Alteración	Genes implicados
Tumor de Wilms-aniridia (WAGR) 194072 893	Tumor de Wilms, aniridia, malformaciones genitourinarias y DI	Deleción en 11p13.5, mutaciones en WT1	*PAX6* (aniridia) *WT1* (anomalías genitourinarias y tumor de Wilms)
Langer-Giedion 150230 502	Síndrome triconorrinofalángico (TRPI) con múltiples exóstosis cartilaginosas DI	Deleción 8q24.1	*TRPS1* (síndrome triconorrinofalángico) *EXT1* (exóstosis)
Miller-Dieker 247200 531	Lisencefalia, facies característica y otras malformaciones	Microdeleciones 17 p13.3	*LIS1* (lisencefalia)
Potocki-Shaffer 601224 52022	Aumento de los *foramina* parietales, exóstosis múltiples y DI	Microdeleciones de tamaño variable del cromosoma 11p11.2	*ALX4 (foramina)* *EXT2 (exóstosis)*
Beckwith-Wiedemann 130650 116	Hipercrecimiento de origen prenatal onfalocele, macroglosia, hipoglucemia y riesgo de cáncer	Alteraciones varias en la región 11p15.5 *imprinting*	*H19* *CDKN1C* *IGF2* *KCNQ1OT* *NSP1*
Silver-Russell 180860 813	Hipocrecimiento de origen prenatal, facies triangular, asimetrías, clinodactilia	Hipometilación 11p15.5 afectado al gen *H19* (30%-60% de los casos) Disomía uniparental del cromosoma 7 (UPD7) (10% de los casos)	*H19, IGF2,* otros Único síndrome causado por alteraciones de *imprinting* en dos cromosomas diferentes

Las repeticiones de bajo número de copia (LCR), también conocidas como duplicaciones segmentarias (SD), son elementos de secuencias altamente homólogas dentro del genoma que normalmente tienen una longitud de 10 a 300 kb y tienen una identidad de secuencia superior al 95%. Estas secuencias de alta homología median los cambios recurrentes en el número de copias (CNV) a través de la recombinación homóloga no

alélica meiótica. El estudio de pacientes con discapacidad intelectual mediante CM ha puesto de manifiesto la existencia de más cuadros causados por deleciones recurrentes en regiones genómicas inestables ricas en duplicaciones segmentarias. Sus características principales, frecuencia y genes potencialmente implicados se exponen en la tabla 151-5.

Tabla 151-5

Síndromes recurrentes de microdeleción y microduplicación

Locus	Tamaño (kb)	DEL/DUP	Síndrome descrito	Discapacidad intelectual	Otros rasgos	Gen o genes candidatos	OMIM/ORPHA	Otro mecanismo patogénico
1q21.1	1.350	del		De leve a moderada	Microcefalia, cataratas, esquizofrenia, cardiopatía, puede incluir TAR	*GJA5, GJA8* (cardiopatía), *CHD1L*	612474 250989	
	1.350	dup		De leve a moderada	Macrocefalia, autismo, cardiopatía	*GJA5, GJA8* (cardiopatía), *CHD1L*	612475 250994	
3q29	1.500	del		De leve a moderada	Dismorfia, autismo, trastorno bipolar	*PAK2, DLG2*	609425 65286	
	1.500	dup		De leve a moderada	Microcefalia, obesidad	*PAK2, DLG2*	611936 251038	
5q35	1.500	del	Sotos	De leve a grave	Hipercrecimiento, dismorfia, edad ósea avanzada	*NSD1*	117550 1627	Mutaciones puntuales *NSD1*
7q11.23	1.550	del	Williams-Beuren	De leve a grave	Facies característica, valvulopatía (estenosis aórtica supravalvular), hipersociabilidad, anomalías conectivas	*ELN* (vasculopatía), *GTF2I* (SNC)	194050 254351	
	1.550	dup		De leve a grave	Trastorno específico del desarrollo del lenguaje, rasgos autistas, epilepsia	*GTF2I, GTF2IRD1*	609757 96121	
7q11.23 distal	1.200	del		De leve a grave	Epilepsia, autismo, dismorfia	*HIP1*	613729261102	
15q11.2	500	Del BP1-BP2		De nada a leve	Epilepsia, esquizofrenia	*NIPA1, NIPA2, CYFIP1*	608145 261183	
15q11-q13	4.500-8.000	del paterna	Prader-Willi	De leve a grave	Hipotonía neonatal, hipogonadismo e hipogenitalismo, obesidad, conducta obsesiva, retraso del crecimiento	*SNRNP*	176270 177904	UPD materna, mutaciones del centro de la impronta
	4.500-8.000	del materna	Angelman	De leve a grave	Ausencia de lenguaje, estereotipias, brotes de risa inapropiados, epilepsia, ataxia	*UBE3A*	105830 98794	UPD paterna, mutaciones del centro de la impronta, mutaciones *UBE3A*
15q13.3	1.900	del		De leve a grave	Autismo, agresividad, conducta antisocial, epilepsia, esquizofrenia, cardiopatía, trastorno del neurodesarrollo	*CHRNA7*	612001 199318	
	1.900	dup		De nada a moderada	Autismo, depresión, esquizofrenia, retraso del lenguaje	*CHRNA7*	612001 199318	
15q24	1.700-3.900	del		De moderada a grave	Dismorfia, retraso del crecimiento, hipotonía, hernia diafragmática, anomalías digitales, anomalías genitales, DI	Muchos, no definidos	613406 94065	Mutación puntual gen *SIN3A*
15q25.2	660	del		De nada a moderada	Miopatía, epilepsia	*HOMER2, SHBGL3*	614294	
16p13.11	1.000	del		De leve a grave	Anomalías congénitas, autismo, epilepsia	*NDE1, MYH11, ABCC1*	610543	
	1.000	dup		De nada a moderada	Autismo, esquizofrenia	*NDE1, MYH11, ABCC1*	613438 96078	
16p12	7.000	del		De moderada	Dismorfia	Muchos, no	613604	

p11.2	8.000			a grave	macrocefalia, obesidad	definidos	261211	
16p11.2 (Mb29)	700	del		De leve a moderada	Autismo, macrocefalia, obesidad, retraso en el desarrollo	*SEZ6L2, ALDOA, TBX6, QPRT*	611913 261222 261197	
	700	dup		De nada a moderada	Autismo, microcefalia, esquizofrenia, alteración del habla	*SEZ6L2, ALDOA, TBX6, QPRT*	608937 370079	
17p12	1.500	del	Neuropatía hereditaria por presión	De nada a leve	Neuropatía progresiva	*PMP22*	162500 640	
	1.500	dup	Charcot-Marie-Tooth 1A	Nada	Neuropatía progresiva	*PMP22*	118220 101081	
17p11.2	3.775	del	Smith-Magenis	De moderada a grave	Ausencia de lenguaje, agresividad y alteraciones del sueño, epilepsia, rasgos dismórficos leves y malformaciones	*RAI1*	182290 819	*RAI1* (mutaciones puntuales con fenotipo similar)
	3.775	dup	Potocki-Lupski	De leve a moderada	Talla baja, problemas de conducta, autismo, rasgos dismórficos, maloclusión	*RAI1* (modelo de ratón)	610883 1713	
17q11.2	1.200	del	Neurofibromatosis	De nada a leve	Manchas cutáneas, neurofibromas, nódulos de Lisch, riesgo de tumores	*NF1*		
17q12	1.500	del		De nada a moderada	Autismo, quistes renales, diabetes (RCAD), epilepsia	*TCF2, LHX1, ACACA, HNF1β*	137920 93111	
	1.500	dup		De nada a moderada	Epilepsia, problemas de conducta	*TCF2, LHX1, ACACA, HNF1β*	137920 261272	
17q21.31	900	del	Síndrome Koolen-De Vries	De leve a grave	Rasgos dismórficos, epilepsia, retraso del neurodesarrollo, hipotonía	*CRHR1, MAPT*	610443 363958	
	900	dup		De leve a moderada	Autismo, dismorfia, hipotonía	*CRHR1, MAPT*	613533 217340	
22q11.2	1.500-3.000	del	DiGeorge/velocardiofacial	De leve a grave	Rasgos dismórficos, cardiopatía conotruncal, hipoplasia de timo y paratiroides, hipocalcemia, autismo o esquizofrenia	*TBX1, COMT*	188400 567	*TBX1* (mutaciones puntuales con fenotipo parcial)
	1.500-3.000	dup		De nada a moderada	Disfunción palatina, esquizofrenia	*TBX1, COMT*	608363 1727	
22q11.2 distal	1.700	del		De moderada a grave	Retraso de crecimiento, cardiopatía, dismorfia	*UBE2L2, GNAZ, MAPK1*	611867 261330	
Xq28	215-640	dup	*MECP2* dup	De moderada a grave	Autismo, epilepsia, trastornos de conducta	*MECP2*	300815 293939	

DEL/DUP: deleción/duplicación; DI: discapacidad intelectual; OMIM: *Online Mendelian Inheritance of Man* (https://www.OMIM.org); ORPHA: portal sobre enfermedades raras y medicamentos huérfanos (https://orpha.net).

Los avances en biología molecular han revelado que el genoma humano es genéticamente más variable de lo esperado. Estas variaciones pueden

abarcar desde una única base hasta cambios de cientos o miles de kilobases. Los cambios de un único nucleótido o SNP *(single nucleotide polymorphism)* se habían considerado como la fuente de variación genética más importante del genoma humano hasta el descubrimiento de las CNV. El 20% del genoma humano codifica para estas regiones con una diferencia de tamaño entre dos genomas considerados como «normales» que puede ser de varias megabases, representando una de las principales fuentes de variación genómica con un papel importante en la evolución del genoma humano. Estas CNV contienen genes y, aunque la mayoría son benignas, heredadas de un progenitor y sin una consecuencia fenotípica clara, algunas pueden conducir a enfermedad. Esto puede ser debido a que afectan a un gen dosis sensitivo, a un efecto de posición, a un elemento regulador o pueden actuar como un factor de susceptibilidad. Las CNV benignas están descritas en población control (Database of Genomic Variants, http://projects.tcag.ca/variation/).

Las CNV patogénicas suelen ser *de novo* y corresponden a regiones con relevancia clínica reconocida, afectan a regiones asociadas a síndromes microdelecionales o duplicacionales (v. tabla 151-5) DECIPHER (http://www.sanger.ac.uk/PostGenomics/decipher/), ISCA (https://www.iscaconsortium.org/). La presentación de estos síndromes que afectan globalmente a 1 de cada 1.000 recién nacidos es esporádica, pero cuando se detectan casos familiares siguen un patrón de herencia dominante. Como ejemplo la región 22q11.21 contiene un grupo de repeticiones LCR, denominadas LCR22A-H, que median la recombinación homóloga no alélica meiótica, lo que da lugar a deleciones o duplicaciones de la región. La deleción da lugar al síndrome de DiGeorge (DGS)/velocardiofacial y constituye la microdeleción recurrente más común en humanos, con una incidencia estimada de ∼1:4.000 nacimientos. Se cree que los genes críticos candidatos para las principales características de DGS incluyen *HIRA*, *TBX1*, *COMT*, *CRKL*, *MAPK1*, *ERK2 y SMARCB1*, este último es un gen crítico relacionado con tumores rabdoides malignos. Por otra parte, se produce el síndrome de microduplicación 22q11.2 (dup22q11.2) complementario al síndrome DGS, «síndromes en espejo». (En la tabla 151-5 se describen varios de estos síndromes en espejo para los que se conoce tanto la deleción como la duplicación.) La expresividad es muy variable y la penetrancia reducida, por lo que hay individuos con

cardiopatías, anomalías urogenitales, insuficiencia velofaríngea (con o sin paladar hendido) y manifestaciones clínicas múltiples y otros individuos tan sólo presentan leves problemas en el aprendizaje, o incluso son normales. Debido a las características superpuestas de individuos y a la gran variabilidad en el número de copias y el tamaño de las mismas de 22q, las correlaciones genotipo-fenotipo no se pueden predecir con precisión (v. fig. 151-6).

Se han descrito varios trastornos genómicos resultantes de CNV recurrentes para los cromosomas 2, 7, 15, 16, 17 y 22. Algunos de estos cuadros recurrentes, como los síndromes de microdeleción de 1q21.1, 16p11.2 y 15q13.3, cursan con trastornos del neurodesarrollo con expresividad muy variable e incluso penetrancia incompleta. En algunos casos se han detectado polimorfismos estructurales en la región, que son más prevalentes entre progenitores de pacientes con los síndromes de Williams, de Angelman y varios otros cuadros de microdeleción (15q13.3 y 17q21.31).

Finalmente hay unas CNV que por el momento debemos clasificar como de significado clínico incierto que muchas veces son heredadas de un progenitor sano (penetrancia reducida) y pueden estar asociadas con otra alteración genética que haga que manifiesten su efecto adverso.

Anomalías estructurales del cromosoma Y

El cromosoma Y contiene la información necesaria para la adecuada diferenciación sexual, así como la formación de espermatozoides. Tan sólo contiene unos 20 genes, entre ellos el denominado *SRY*. Como regla general podría decirse que las deleciones del brazo largo del cromosoma Y no afectan a la determinación testicular, por lo que los pacientes son fenotípicamente varones, mientras que las deleciones del brazo corto que provocan la pérdida del gen *SRY* dan lugar a un fenotipo femenino. La alteración estructural más frecuente son las microdeleciones, se estima que el 10% de los varones con alteraciones en el seminograma pueden tener ausencia de ciertas regiones del cromosoma Y. Estos pacientes, con microdeleciones, deben recibir un adecuado consejo genético, todos sus hijos varones heredarán dicha alteración y, por tanto, también sufrirán

problemas de fertilidad. Sería recomendable realizar el estudio a los hermanos varones para conocer si son o no portadores de tal microdeleción.

Traslocaciones

Las traslocaciones son el resultado de roturas y reorganizaciones de segmentos cromosómicos entre cromosomas distintos, un segmento de un cromosoma se desplaza a un nuevo lugar en el genoma. Representan la anomalía estructural más frecuente entre los individuos vivos (1/1.000). Según el segmento traslocado y el cromosoma implicado, el riesgo para la descendencia varía y puede dar lugar a distintas proporciones de hijos normales (portadores o no de la traslocación), pérdidas gestacionales, mortinatos e hijos con malformaciones.

En traslocaciones *recíprocas* se produce un intercambio de segmentos cromosómicos entre cromosomas no homólogos. A mayor tamaño de segmentos intercambiados, menor viabilidad de los desequilibrios cromosómicos. Los portadores de traslocaciones recíprocas donde los segmentos intercambiados son pequeños tienen mayor riesgo de tener hijos malformados a término.

Las traslocaciones *equilibradas* son aquellas en las que no hay ni pérdida ni ganancia de material, pero la utilización de técnicas de *microarrays* de CGH (CM) ha puesto de manifiesto que el 30%-40% de los casos de traslocaciones que se muestran como aparentemente equilibradas (cariotipo convencional) pueden presentar algún desequilibrio (deleción o inserción) en los puntos de rotura, y podrían explicar alteraciones fenotípicas en estos pacientes. Lo relevante de una traslocación equilibrada es que puede dar problemas en la descendencia como resultado del desequilibrio cromosómico derivado de una segregación anormal en la meiosis.

En las traslocaciones *desequilibradas* se produce una pérdida o ganancia en el número de copias y, por lo tanto, hay un efecto fenotípico.

Las traslocaciones *robertsonianas* (ROB) son las más comunes y se producen entre dos cromosomas acrocéntricos, de los grupos D (13-15) y/o G (21-22). Al reordenarse dos cromosomas acrocéntricos, se forma un cromosoma derivativo *(der)* que está formado por los brazos largos de los dos cromosomas implicados. La traslocación robertsoniana más común es la t(13; 14) con una frecuencia de 1 en 500 individuos adultos; el resto de

las combinaciones son raras. El 90% de estas traslocaciones son heredadas y los portadores de esta traslocación tienen un riesgo de un 30% de que en su descendencia se produzcan pérdidas gestacionales. Menos de un 2% presentarán una trisomía 13 y el 60% de su descendencia presentarán la traslocación en equilibrio o un cariotipo normal. La segunda traslocación más frecuente es la t(14; 21) (v. fig. 151-2 A). Los portadores de esta traslocación tienen un riesgo de trisomía 21 para la descendencia del 8% si la madre es la portadora y del 1% si el portador es el padre. Aunque sean aparentemente equilibradas, cuando en un diagnóstico prenatal se detecta una traslocación implicando a los cromosomas 14 y 15 (cromosomas improntados) es recomendable realizar un estudio de disomía uniparental.

Ante un portador de una traslocación, aunque sea en equilibrio, es necesario remitirlo a una unidad de asesoramiento genético.

Las *transposiciones* o *inserciones* se producen cuando un segmento cromosómico se inserta en otro cromosoma. Son las menos frecuentes y los portadores de estas anomalías presentan efectos fenotípicos adversos.

Imprinting y disomías uniparentales

Cada individuo hereda una copia de cada par de cromosomas de cada progenitor y la mayoría de los genes autosómicos expresan ambos alelos, el paterno y el materno. Llamamos *imprinting* (impronta genética) a un fenómeno por el que un gen se expresa de manera diferente dependiendo de si su origen es materno o paterno. Los genes improntados muestran expresión de sólo uno de los alelos, paterno o materno, y su expresión está determinada durante la formación de los gametos. El *imprinting* genómico es borrado en ambas líneas germinales y se vuelve a determinar en el nuevo zigoto, dependiendo del origen parental, lo que conduce a una expresión diferencial a lo largo del desarrollo. Se cree que los genes improntados representan sólo una pequeña parte de todos los genes (menos del 1%; hasta el momento, unos 150 identificados). Estos genes se encuentran formando *clusters* y regulados por centros de *imprinting.* Los genes improntados juegan un papel fundamental en la embriogénesis, el desarrollo y la viabilidad.

Cuando se produce la herencia de dos cromosomas del mismo progenitor, se habla de *disomía uniparental* (UPD); si afecta a cromosomas

improntados, se produce un defecto fenotípico: en general, cuando ambos cromosomas son de origen paterno se potencia su efecto en el desarrollo (p. ej., síndrome de Prader-Willi) y cuando son de origen materno se reprime (p. ej., síndrome de Silver-Russell).

La UPD se refiere a la herencia de dos cromosomas homólogos procedentes del mismo progenitor. Se denomina isodisomía cuando se trata del mismo cromosoma duplicado y heterodisomía cuando son los dos cromosomas diferentes. El mecanismo de producción de la UPD más frecuente es la no disyunción en meiosis que origina una trisomía y para corregir este error se elimina un cromosoma extra. También es posible que se produzca por complementación gamética, es decir, la fecundación de un gameto nulisómico para determinado cromosoma por otro disómico para el mismo cromosoma, lo que también originaría heterodisomía. La disomía uniparental puede ser parcial y, en estos casos, el mecanismo de producción más probable es la recombinación mitótica.

Los posibles efectos de las UPD son: 1) aparición de enfermedades recesivas, con un único padre portador (isodisomías), o mujeres homocigotas para enfermedades recesivas ligadas al X; 2) existencia de transmisión varón a varón de enfermedades ligadas al X, y 3) anomalías del desarrollo si hay regiones con impronta genómica en la región disómica.

Los cromosomas en los que hay regiones improntadas y para los cuales se conoce un efecto fenotípico en caso de UPD son: 6, 7, 11, 14, 15, 16 y 20. Dando lugar a los siguientes síndromes: diabetes mellitus neonatal transitoria (UPD6 paterno), síndrome de Russell-Silver (UPD7 y 11 materno), síndrome de Beckwith-Wiedemann (UPD11 materno) y disomía uniparental del cromosoma 14 (UPD14), síndrome de Prader-Willi (UPD15 paterno), síndrome de Angelman (UPD15 materno), UPD materna del cromosoma 16 y UPD materna y paterna del cromosoma 20.

Aunque se trata de una alteración cromosómica, la UPD tan sólo es detectada mediante técnicas de biología molecular como el estudio de segregación de marcadores genéticos polimórficos (microsatélites o SNP) o mediante *arrays* de SNP (fig. 151-7). En la isodisomía se detecta homocigosis a lo largo de todo el cromosoma o región, mientras que en la heterodisomía se detecta heterocigosis idéntica a la de un progenitor, sin ningún alelo del otro progenitor.

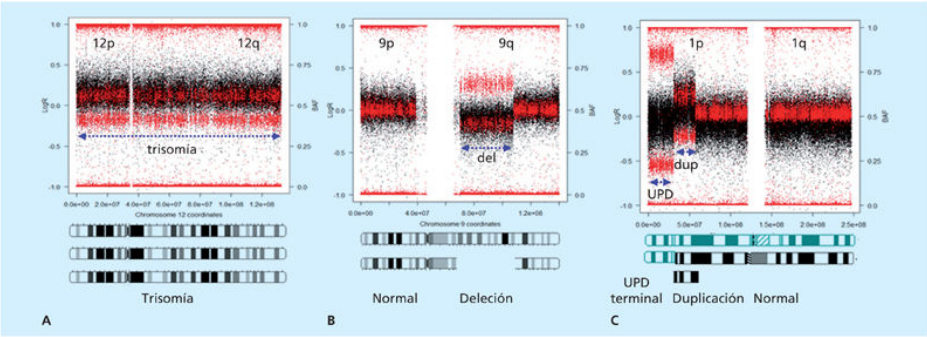


FIGURA 151-7 Cariotipo molecular por *microarray* de polimorfismo de nucleótido simple (SNP) que detecta alteraciones en mosaico. Los *arrays* de SNP aportan información de la dosis total de hibridación (*puntos negros,* cuantificados como una relación logarítmica LRR: valores normales de alrededor de 0) y también de la dosis de un alelo respecto al otro (en *rojo,* denominado *BAF* y con tres posibles valores: 1, 0 y 0,5). Las alteraciones de estos parámetros permiten detectar alteraciones presentes en un porcentaje de células como las reflejadas en la figura. **A.** Trisomía 12 en mosaico. **B.** Deleción grande en el brazo largo del cromosoma 9 en mosaico. **C.** Región de desequilibrio alélico sin alteración de dosis (disomía uniparental [UPD]), seguido de una región duplicada en el brazo corto del cromosoma 1, ambas en mosaicismo.

Mosaicismo

Cuando coexisten dos líneas celulares procedentes de un mismo zigoto en un individuo o tejido, se denomina mosaico. Cuando las dos líneas celulares proceden de dos zigotos distintos, se denomina quimera (p. ej., el caso de un trasplante). El mosaicismo se produce por un error en la división celular que ocurre muy temprano en el desarrollo fetal. Se requiere que haya existido una mutación poscigótica, durante el crecimiento de las células somáticas. Las alteraciones cromosómicas presentan una tasa mutacional muy alta, por lo que es posible que aparezca mosaicismo para alteraciones cromosómicas de todo tipo. El origen del mosaicismo, no obstante, parece haberse producido durante el desarrollo embrionario en células pluripotenciales que permanecen quiescentes hasta etapas posteriores. Cuando las alteraciones somáticas se seleccionan positivamente y proliferan, suponen la base molecular de muchos cánceres, como se trata en el capítulo 155, Genes, herencia y cáncer.

Cuando las células germinales están afectadas, se denomina mosaicismo germinal y puede ser transmitido a la descendencia.

Datos obtenidos mediante cariotipado molecular por *microarrays* muestran que es relativamente frecuente encontrar mosaicismo para diversas alteraciones cromosómicas en muestras de sangre de personas adultas (v. fig. 151-7).

Por otra parte, hay mosaicismos confinados a la placenta, lo que se puede producir por diferentes mecanismos: 1) por la aparición de una mutación *de novo* en células placentarias, o 2) por el rescate (normalmente en células fetales y no placentarias) de una mutación existente en el zigoto. Este último mecanismo, sobre todo en relación con anomalías cromosómicas, es bastante frecuente, ya que el desarrollo placentario no requiere una información genética tan exhaustiva y bien orquestada como el desarrollo fetal. Por ello, anomalías genéticas letales para el feto y que son muy frecuentes en las concepciones, como la mayoría de las trisomías cromosómicas, pueden ser toleradas por la placenta y no por el feto.

Las células placentarias pueden ser todavía trisómicas (mosaicismo confinado a la placenta), mientras que las únicas células fetales que sobrevivirán y proliferarán por selección son las rescatadas y disómicas. Como consecuencia del rescate de la trisomía, existe una probabilidad de que se origine una UPD. El mosaicismo placentario es una de las causas de insuficiencia placentaria y posible retraso del crecimiento fetal intrauterino.

Bibliografía especial

Eggermann T, Soellner L, Buiting K, Kotzot D. Mosaicism and uniparental disomy in prenatal diagnosis. *Trends Mol Med*. 2015;21(2):77–87.

McCoy RC. Mosaicism in Preimplantation Human Embryos: When Chromosomal Abnormalities Are the Norm. *Trends Genet*. 2017;33(7):448–463.

McKinlay Gardner RJ, Amor DJ. *Chromosome Abnormalities and Genetic Counselling*. 5th ed. New York: Oxford University Press; 2018.

Rosenfeld JA, Patel A. Chromosomal Microarrays: Understanding Genetics of Neurodevelopmental Disorders and Congenital Anomalies. *J Pediatr Genet*. 2017;6(1):42–50.

Vicari S, Napoli E, Cordeddu V, Menghini D, Alesi V, Loddo S, et al. Copy number variants in autism spectrum disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2019;92:421–427.

152

Epigenética y enfermedad

M. Berdasco Menéndez

M. Esteller Badosa

Regulación epigenética del genoma

La genética por sí sola no puede explicar la variabilidad poblacional y la enfermedad humana. Personas con la misma secuencia de DNA, como los gemelos monocigóticos, pueden presentar diversos fenotipos y discordancias en el desarrollo de enfermedades. El término cada vez más popular de «epigenética» proporciona una explicación parcial de ambos fenómenos. Este término fue introducido por Waddington en 1939 para denominar «las interacciones causales entre los genes y sus productos, que generan el fenotipo en sí». De una manera más mecanística, fue definida posteriormente como el campo del estudio de los cambios hereditarios en la expresión del gen que no son debidos a ninguna alteración en la secuencia del DNA.

Los marcadores epigenéticos mejor caracterizados son la metilación del DNA y las modificaciones químicas de las histonas, las proteínas que empaquetan/regulan el DNA, pero la importancia de los RNA no codificantes (RNAnc) en el control del estado de compactación de la cromatina está en crecimiento. En el presente capítulo se estudian las principales marcas epigenéticas y se analiza el impacto clínico de esta disciplina en la salud y la enfermedad.

Metilación del DNA

Las modificaciones epigenéticas, particularmente la metilación del DNA y las modificaciones de las histonas, deben situarse en un contexto fisiológico. La metilación del DNA tiene un papel crítico en el control de la actividad de los genes y de la arquitectura nuclear. En seres humanos, la metilación del DNA mayoritaria y más estudiada ocurre en la citosina dentro del dinucleótido CpG, donde se encuentran metiladas entre el 3% y 6% de todas las citosinas, denominadas *5-metilcitosinas.* Los sitios de CpG no se distribuyen aleatoriamente en el genoma humano; las regiones ricas en CpG, conocidas como *islas CpG,* se encuentran especialmente enriquecidas en la región reguladora de los extremos-5′ de muchos genes, generalmente desmetiladas en células normales (fig. 152-1). El estado

desmetilado se corresponde con la capacidad de estos genes que contienen islas CpG de ser transcritos en presencia de los activadores necesarios. Sin embargo, se puede encontrar metilación del DNA de subconjuntos particulares de islas CpG en tejidos normales. La metilación del DNA es, por ejemplo, una de las formas de control epigenético de genes específicos de tejidos. La metilación del DNA no sólo está implicada en el establecimiento de la identidad tisular, sino que es fundamental para el control de otros procesos biológicos. Como ejemplos relevantes, los genes que sufren fenómenos de impronta requieren hipermetilación del DNA sólo en uno de dos alelos parentales para asegurar la expresión monoalélica o el papel de la metilación de islas CpG en la reducción de la dosis génica relacionada con la inactivación del cromosoma X en mujeres. Por otra parte, las secuencias genómicas repetitivas también están sujetas a una densa metilación. El mantenimiento de la metilación del DNA de las mismas garantiza la integridad cromosómica; previene inestabilidad, traslocaciones y deleciones, y evita la reactivación de secuencias endoparasitarias adquiridas en la evolución. Además de la 5-metilcitosina, cabe mencionar el descubrimiento de la 5-hidroximetilcitosina, que podría ser importante en las funciones cerebrales, así como estar alterada en diversas enfermedades humanas, incluyendo el cáncer.

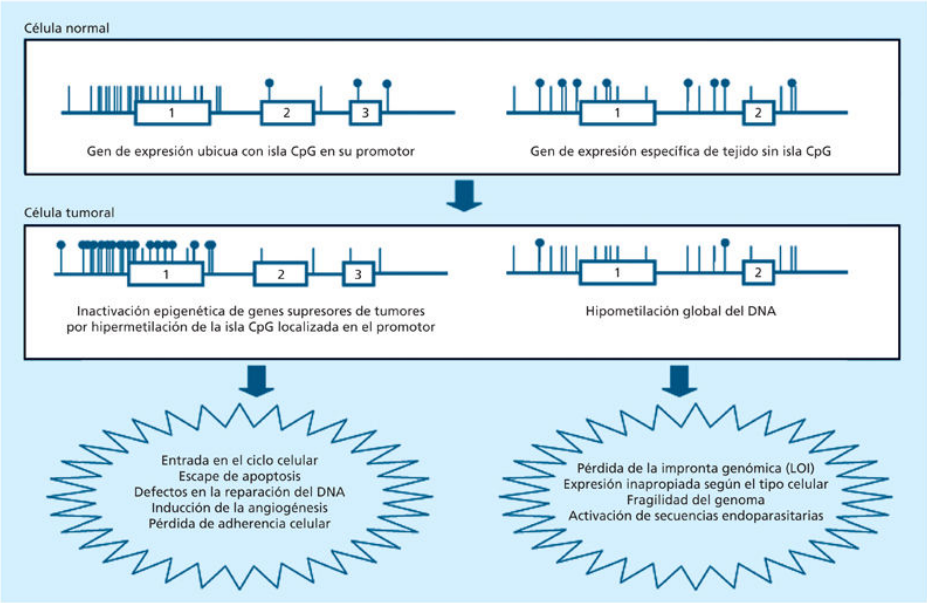


FIGURA 152-1 Disrupción de la metilación del DNA en células tumorales y sus consecuencias. Las *líneas verticales* indican el dinucleótido CpG y un *círculo* indica 5-metilcitosina.

Modificaciones de las histonas

La metilación del DNA no es un fenómeno epigenético aislado, se produce en el contexto de las modificaciones químicas de las proteínas llamadas *histonas.* Consideradas en principio sólo como proteínas «empaquetadoras» del DNA, las histonas se consideran ahora coprotagonistas en el almacenamiento de la información epigenética a través de un sistema complejo de modificaciones postraduccionales (fig. 152-2). La mayoría de estas modificaciones (p. ej., acetilación del aminoácido lisina, metilación de la arginina y de la lisina, y fosforilación de la serina, entre otras) tienen efectos directos y efectos arquitectónicos indirectos en una variedad de procesos nucleares, incluida la transcripción del gen, la reparación y la replicación del DNA. Se ha propuesto que las modificaciones distintas de la histona en unas o más colas actúan secuencialmente o en combinación para formar un complejo «código de histonas». La acetilación de las lisinas de la histona se asocia generalmente a la activación transcripcional, mientras que la metilación de las mismas tiene diversas consecuencias funcionales según el tipo de aminoácido, lisina (K) o arginina (R), y el sitio específico que se modifica. Por ejemplo, la metilación de histona H3 en K4 se asocia a

transcripción, mientras que la metilación de H3 en K9 se relaciona con represión.

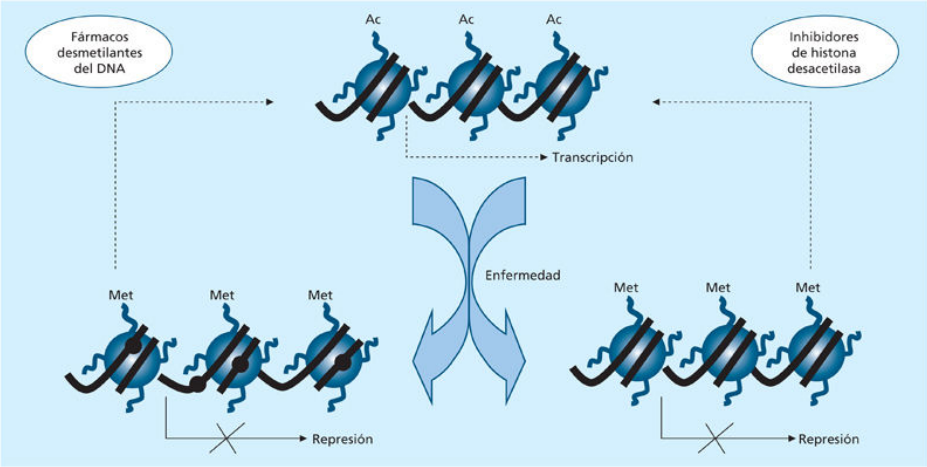


FIGURA 152-2 Modificaciones de las histonas. El DNA se muestra como una cinta negra enrollada alrededor de un octámero de histonas del que protruyen sus colas, para formar el nucleosoma. En la parte superior, un código de modificación química de las histonas, formado principalmente por la acetilación de las mismas, se asocia a un estado de cromatina «abierto» y activación transcripcional. En la parte inferior, silenciamiento transcripcional anómalo que ocurre en distintas enfermedades: izquierda, la metilación del DNA *(círculos negros)* en genes supresores tumorales se asocia también a la metilación de las histonas; derecha, existen genes cuya expresión se reprime en ausencia de metilación de DNA sólo por el código de las histonas (metilación de las mismas). La primera alteración es reversible con fármacos desmetilantes del DNA, la segunda con inhibidores de histona desacetilasa.

RNA no codificante

El RNA no codificante (RNAnc) es una molécula de RNA que no se traduce en una proteína, a diferencia del RNA mensajero (mRNA). Los RNAnc incluyen funcionalidades abundantes y muy importantes como RNA de transferencia (tRNA) asociados con el transporte de aminoácidos y el RNA ribosomal (rRNA) implicado en la síntesis de proteínas, pero también otros RNAnc implicados en la regulación de la estructura cromosómica. Para estos RNAnc regulatorios, aún se desconoce parte de su

funcionalidad y su clasificación se basa en su tamaño, de modo que existen RNAnc cortos (< 200 nucleótidos de longitud) y RNAnc largos (> 200 nucleótidos de longitud). Para algunos de estos RNAnc aún se desconocen sus funciones; sin embargo, existen muchas evidencias científicas del papel de RNAnc cortos, tales como los micro-RNA (miRNA).

Estos miRNA, de 22 nucleótidos de longitud, regulan la expresión de otros genes por hibridación con una secuencia específica diana en las regiones 3′ no traducidas (UTR) del mRNA, para inducir la degradación directa del mRNA o la inhibición de su traducción. Se considera que estos miRNA desempeñan papeles importantes en la proliferación, la apoptosis y la diferenciación de la célula. Sin embargo, el número de genes humanos conocidos que pierden actividad como resultado de la interacción de miRNA con la UTR de su mRNA ha crecido rápidamente y está relacionado con todas las vías de señalización celulares.

El número de RNAnc implicados en enfermedades humanas más allá de los miRNA va creciendo y, entre estas nuevas moléculas, cabe citar los RNA antisentido (regulando a los mRNA), los RNA asociados a PIWI (piRNA; importantes en el desarrollo testicular), el RNA Xist, responsable de la inactivación del cromosoma X en mujeres, o los RNAnc largos.

En resumen, los mecanismos epigenéticos que incluyen un patrón flexible, pero fiel, de metilación del DNA, modificaciones de las histonas y la expresión de RNAnc son esenciales para la funcionalidad correcta de la célula, del tejido y del organismo.

Epitranscriptoma

En los últimos años, han aumentado el número de evidencias de cómo las modificaciones químicas que afectan al RNA también tienen efectos en la regulación génica. La epitranscriptómica, en analogía con la epigenética, se refiere al conjunto de modificaciones bioquímicas del RNA (transcriptoma) funcionalmente relevantes que no conllevan cambios en la secuencia de ribonucleótidos. Se trata de un campo de investigación incipiente en el que la mayor parte de los estudios se centran en el estudio de la metilación de la adenosina en la posición 6 (m^6A) y su implicación en la regulación génica. Al igual que ocurre con las modificaciones epigenéticas, existen enzimas específicas encargadas de catalizar las reacciones de «escritura» y

«borrado» de los grupos químicos sobre el RNA. Alteraciones en estas enzimas, como la desaminasa de adenina ADAR, se asocian a cáncer o a defectos del sistema nervioso central, entre otras enfermedades humanas.

Impronta genómica

Características de la impronta genómica

La impronta genómica es un sistema de la herencia no mendeliana único en las especies de mamíferos más evolucionadas. Es un mecanismo epigenético de regulación de un número de genes durante el desarrollo que determina la expresión sólo de los alelos que provienen de uno de los progenitores. Los genes que se someten a impronta están marcados en la línea germinal del varón o de la mujer y conservan memoria molecular de su origen parental, para dar como resultado diferencias alélicas de la expresión. La metilación del DNA es un mecanismo básico para el establecimiento y el mantenimiento de la impronta. Hasta la fecha se han identificado cerca de 60 genes sometidos a impronta genética, la mayoría comunes en el ser humano y el ratón.

Los genes sometidos a impronta en mamíferos comparten una gama interesante de características moleculares, genéticas y epigenéticas, que se pueden resumir en algunos puntos principales:

- Raramente se encuentran dispersos, ya que alrededor del 80% se localizan en regiones cromosómicas muy cercanas a otros genes con igual regulación por impronta. Se cree que la organización en equipo *(cluster)* de estos genes refleja su regulación coordinada en determinados dominios cromosómicos, donde existen centros de control de la impronta (IC). La deleción o la metilación inadecuada de las regiones IC se asocian a la pérdida de impronta y a la expresión inapropiada de los dos alelos parentales.
- Se pueden diferenciar con respecto a la estructura general de la cromatina por poseer modificaciones específicas de las histonas y de RNAnc, que determina una accesibilidad diferente al DNA y, por tanto, una expresión distinta del gen subyacente.
- Presentan regiones diferencialmente metiladas (DMR) entre ambos alelos, las cuales pueden tener diversas características y patrones de metilación durante el desarrollo y en células germinales y somáticas. Las DMR son generalmente ricas en CpG y satisfacen a

menudo los criterios que definen las islas CpG. Algunas DMR *(H19, IGF2R)* contienen también elementos de DNA repetitivo.

- Causan enfermedades en las que frecuentemente aparecen diferencias en el patrón de la metilación del DNA con respecto al patrón normal. Son enfermedades generalmente autosómicas que demuestran efectos de origen parental, con manifestaciones únicas o diferentes dependiendo del alelo en que se encuentre la alteración y con un patrón de herencia indicativo de transmisión sólo a través de uno de los progenitores. La inhibición de DMR da lugar a la pérdida de la impronta.

Las bases moleculares de la regulación de la impronta genómica son complejas y sólo se entienden parcialmente. Se ha establecido que la metilación del DNA desempeña un papel principal en la impronta. La metilación del DNA marca generalmente alelos no expresados, pero no es una regla absoluta. La impronta genética cambia durante el ciclo vital del organismo y es diferente en células somáticas y germinales. La impronta se establece durante la maduración de las células germinales hasta formar los gametos haploides, el espermatozoide o el óvulo. Después de la fertilización, la marca epigenética diferenciada de alelos paternos y maternos en células somáticas se mantiene durante el desarrollo del organismo y se regula de una manera tejido-específica. En las células germinales del nuevo organismo, la impronta se borra en una primera etapa en las células germinales primordiales y en una fase posterior del desarrollo se establece otra vez de una manera específica según sea el sexo del individuo.

Impronta en enfermedades genéticas

La impronta genómica desempeña un papel crítico en embriogénesis según lo evidenciado por ciertas aberraciones del embarazo humano, como la mola hidatiforme o los quistes dermoides ováricos. Una gran cantidad de genes regulados por impronta identificados en seres humanos y ratones están implicados en el desarrollo prenatal y posnatal. Los estudios recientes asocian genes sometidos a impronta en los procesos de determinación y diferenciación del cerebro, y la expresión de genes paternos se ha asociado

a la regulación de comportamientos maternales en ratones. Un número creciente de evidencias sugieren que los genes regulados por impronta en mamíferos influyen en el comportamiento neuropsicológico complejo y en los trastornos neuropatológicos. Los síndromes más comunes asociados a alteraciones de la impronta se resumen en la tabla 152-1.

Tabla 152-1

Principales alteraciones genéticas en los síndromes de impronta Prader-Willi, Angelman y Beckwith-Wiedemann

Clase molecular	Prader-Willi	Angelman	Beckwith-Wiedemann
Deleción o duplicación	75% de deleciones paternas	75% de deleciones maternas	< 1% de duplicaciones paternas
Disomía uniparental	22%, materna, cromosoma entero	2%, paterna, cromosoma entero	10%, paterna, fragmento cromosómico (11p)
Mutaciones de impronta			
Hereditarias	1% de microdeleciones del centro de la impronta	1% de microdeleciones del centro de la impronta	Ninguna
Esporádicas	2% de microdeleciones del centro de la impronta	2% de microdeleciones del centro de la impronta	Pérdida de impronta en *IGF2* (20%) o *LIT1* (50%)
Traslocaciones, efectos cromatina	< 1% de herencia paterna	—	< 1% de herencia materna
Mutaciones en genes	—	7% de *UBE3A* materna	10% de *CDKN1C* materna
Desconocida	—	13%	10%-20%

Síndromes de Prader-Willi (PWS, OMIM 176270) y de Angelman (AS, OMIM 105830)

Estas dos enfermedades genéticas del neurodesarrollo se asocian a defectos de la impronta en la región cromosómica 15q11-15q13 y tienen una frecuencia de 1:10.000/1:40.000. Ambos síndromes son trastornos neurológicos y conductuales con discapacidad intelectual asociados a deficiencias en el desarrollo físico y otras alteraciones. El PWS se caracteriza por hipotonía neonatal, hipogonadismo, hiperfagia de inicio a los 2 años, con marcada obesidad secundaria, y discapacidad intelectual

leve o moderada, con problemas importantes de conducta. El AS se caracteriza por una disfunción neurológica más aguda con ataxia, temblores, posible epilepsia, discapacidad intelectual más grave con ausencia de lenguaje, trastornos del sueño e hiperactividad. La causa más común de PWS y AS es una deleción intersticial *de novo* de 3-4 Mb en la región cromosómica 15q11-15q13, en el cromosoma de origen materno en pacientes con AS y en el de origen paterno en pacientes con PWS; ambas enfermedades también pueden estar causadas por disomía uniparental (v. cap. 151, Anomalías cromosómicas).

El IC que controla la impronta en esta región es funcional en la línea germinal y en el desarrollo temprano del poscigoto, y regula el establecimiento de diferencias alélicas específicas parentales en la metilación del DNA, la estructura de la cromatina y la expresión. El IC de 15q11-15q13 tiene una estructura bipartita con una porción implicada en la conmutación de la impresión paterna en materna y la otra responsable del cambio opuesto. Se han identificado y caracterizado varios genes que presentan expresión exclusiva del alelo paterno, mientras que al menos dos genes, *UBE3A* y *ATP10C*, expresan sólo el alelo materno en algunos tejidos. Dado que se han detectado deleciones pequeñas y mutaciones puntuales en *UBE3A* en pacientes con AS, está claro que la falta de expresión de *UBE3A* es la causa del AS. *UBE3A* codifica para una ubiquitina-ligasa, que se cree que desempeña un papel en la marca, por ubiquitinación, de las proteínas destinadas a degradación en el cerebro. Este gen se expresa en el hipocampo y las células de Purkinje con una impronta específica en el cerebro (expresión del alelo materno), mientras que la expresión es bialélica en otros tejidos. En pacientes con PWS, no se han encontrado lesiones en un único gen, pero sí deleciones pequeñas, y en la región hay varios genes con impronta paterna candidatos para el PWS. Parece que la falta de expresión de *SNRF/SNRPN*, un gen de transcripción policistrónica variable desde un precursor con funciones múltiples, lo que origina también RNA nucleolares pequeños (snoRNA), es la causa principal del PWS.

Síndrome de Beckwith-Wiedemann (BWS, OMIM 130650)

Se presenta de manera esporádica y, en algunos casos (mutaciones en el gen *CDKN1C*), se puede transmitir de manera autosómica dominante. Se caracteriza clínicamente por crecimiento excesivo pre- y posnatal, macroglosia y defectos de la pared abdominal anterior. Puede haber también organomegalia, hipoglucemia neonatal, anomalías genitourinarias y, en alrededor del 5% de los niños afectados, tumores embrionarios, con frecuencia tumor de Wilms. La frecuencia del tumor de Wilms es alrededor de 1.000 veces más alta en los casos de BWS que en la población normal. La región 11p15.5 se organiza en dos dominios que sufren impronta. El dominio distal 1 contiene los genes regulados por impronta *IGF2*, *H19* e *INS* y una región diferencialmente metilada, DMR1. *IGF2* codifica un factor de crecimiento fetal, expresado sólo desde el alelo paterno; *H19* codifica un transcrito no traducido, expresado sólo desde el alelo materno. La DMR1 regula la expresión relacionada con la impronta recíproca de *IGF2* y de *H19.* Esta región reguladora funciona como un límite o un aislante de cromatina *(insulator),* que es reconocido por el factor CTCF. La DMR1 se metila en el cromosoma paterno, mientras que no está metilada en el alelo materno. El dominio proximal o DMR2 contiene varios genes regulados por impronta. *CDKN1C* codifica un inhibidor de las cinasas dependientes de ciclinas de expresión exclusiva desde el alelo materno. Las mutaciones en este gen causan BWS y se asocian a la transmisión dominante del síndrome. Otro gen identificado es *KCNQ1,* expresado desde el alelo materno, que codifica varios transcritos.

En la patogénesis de BWS parecen estar implicados varios mecanismos principales: duplicaciones del alelo paterno, disomía uniparental, pérdida de impronta en la región de *IGF2* y mutaciones específicas en el alelo materno del gen *CDKN1C.* Estos dos últimos genes parece que son los que contribuyen mayoritariamente al fenotipo de BWS.

Epigenética del cáncer

El cáncer es una enfermedad prototípica donde confluyen en su generación y progresión fenómenos genéticos y epigenéticos. Los tres niveles de control epigenético, la metilación del DNA, las modificaciones de las histonas y los RNAnc, pueden contribuir a la enfermedad neoplásica. Existe un fenómeno dual en la metilación del DNA: hipometilación global del genoma, pero hipermetilación de islas CpG localizadas en los promotores de genes supresores de tumores (v. fig. 152-1).

Hipometilación del DNA en tumorogénesis

La demostración de que los niveles de metilación del DNA son inferiores en tumores humanos en comparación con los correspondientes tejidos normales fue una de las primeras alteraciones epigenéticas que se describieron en cáncer. Esta observación fue corroborada en estudios subsiguientes que demuestran que las células malignas tienen en su DNA un 20%-60% menos de 5-metilcitosina que sus respectivas células normales. Esta pérdida se debe principalmente a la hipometilación de las secuencias repetitivas del DNA, que suponen el 20%-30% del genoma humano, y la desmetilación de los genes (exones e intrones). El grado de hipometilación genómica del DNA aumenta con la evolución de la tumorogénesis. Una pregunta aún por contestar es cómo la hipometilación del DNA contribuye al origen de las células de cáncer. Por lo menos pueden ser invocados tres mecanismos: generación de inestabilidad cromosómica, reactivación de elementos tipo transposón y pérdida de impronta. La desmetilación del DNA puede favorecer la recombinación mitótica, lo que conduce a reordenamientos cromosómicos como pérdidas de heterocigosidad y traslocaciones. Además, la desmetilación del DNA a gran escala en secuencias centroméricas es común en tumores humanos y puede desempeñar un papel en la aneuploidía. La hipometilación del DNA de las células malignas puede también reactivar el DNA parásito intragenómico, como las repeticiones de secuencias *L1* y *Alu.* Estos y otros transposones previamente inactivos se pueden transcribir en estas circunstancias e incluso

desplazar a otras regiones genómicas, donde pueden interrumpir genes celulares normales.

La pérdida de grupos metilos del DNA puede afectar a genes inhibidos por impronta. El caso mejor estudiado se refiere a los efectos en el *locus H19/IGF-2* en el cromosoma 11p15 en ciertas neoplasias infantiles, como los tumores de Wilms, y a su papel como modificadores del riesgo a desarrollar tumores colorrectales. Finalmente, puesto que la mayoría de las regiones promotoras de los genes están ya desmetiladas en células normales, la hipometilación genómica no se asocia a sobreexpresión de oncogenes, como se pensó originalmente. Sin embargo, hay un subconjunto relativamente pequeño de islas CpG asociadas a genes con expresión específica de tejido o germinal que se metila normalmente en los tejidos somáticos que podrían desmetilarse y reexpresarse en células tumorales.

Inactivación de genes supresores de tumores por hipermetilación del DNA

Los primeros estudios describieron áreas locales de hipermetilación del DNA en los tumores que estaban ausentes en los tejidos normales correspondientes, y un trabajo aislado describió la metilación de la isla CpG del gen supresor de tumores retinoblastoma (Rb) en un cáncer humano. Sin embargo, no fue hasta 1994 cuando la idea de la hipermetilación de islas CpG localizadas en promotores como mecanismo para inactivar los genes supresores de tumores fue elaborada completamente, como resultado del descubrimiento de este mecanismo en el gen de von Hippel-Lindau *(VHL).* El hallazgo de otros muchos genes supresores de tumores que experimentan metilación del DNA, como *p16INK4a*, *hLMLH1*, *BRCA1* y *p14ARF,* permitió demostrar que la hipermetilación de islas CpG del promotor de genes supresores de tumores es un paradigma del cáncer humano. Este mecanismo afecta a genes implicados en ciclo celular, reparación del DNA, detoxificación de carcinógenos, adhesión celular, apoptosis, angiogénesis y todas las vías consideradas importantes para el desarrollo del cáncer (tabla 152-2). Los perfiles de la hipermetilación de islas CpG son específicos para cada tipo de cáncer. A cada tipo de tumor se le puede ahora asignar un hipermetiloma del DNA que define esa neoplasia en particular, de una

manera similar a los marcadores morfológicos, citogenéticos y genéticos. Este patrón cuidadosamente respetado de la inactivación epigenética no solamente es una característica de los tumores esporádicos, sino también de las neoplasias que aparecen en los síndromes de cáncer hereditario, donde incluso puede actuar como segundo fenómeno en el modelo de Knudson (fig. 152-3). Actualmente, las técnicas epigenómicas han permitido identificar entre 100 y 500 promotores hipermetilados en las islas CpG en los tumores humanos dependiendo del tipo tumoral y del estadio del mismo.

Tabla 152-2

Genes supresores de tumores inactivados en cáncer humano por hipermetilación de islas CpG en la región promotora

Gen	Actividad	*Locus*	Tipos tumorales afectados	Síndrome familiar asociado con riesgo de cáncer
hMLH1	Reparación de lesiones mínimas en el DNA	3p21.3	Colon, endometrio, estómago	Cáncer de colon hereditario no polipósico (HNPCC)
BRCA1	Reparación de DNA y transcripción	17q21	Mama, ovario	Cáncer de mama y ovario
MGMT	Reparación de DNA	10q26	Glioma, colon, linfoma, pulmón	—
WRN	Reparación de DNA	8p12-p11.2	Colon, estómago, sarcoma	Síndrome de Werner (progeria)
p16INK4a	Inhibidor de cinasas dependientes de ciclo	9p21	Múltiples tipos	Cáncer de páncreas
p15INK4b	Inhibidor de cinasas dependientes de ciclo	9p21	Leucemia	No descrito
Rb	Inhibidor de ciclo celular	13q14	Retinoblastoma	Retinoblastoma
ER	Receptor de estrógenos	6q25.1	Mama	—
PR	Receptor de progesterona	11q22	Mama	—
AR	Receptor de andrógenos	Xq11	Próstata	—
PRLR	Receptor de prolactina	5p13-p12	Mama	—
TSHR	Receptor de hormona tiroestimulante	14q31	Tiroides	—
RARB2	Receptor B2 del ácido retinoico	3p24	Colon, pulmón, cabeza y cuello	—
CRBP1	Proteína de unión a retinol	3q21-q22	Colon, estómago, linfoma	—
RASSF1A	Efector de Ras	3p21.3	Múltiples tipos	—
NORE1A	Efector de Ras	1q32	Pulmón	—
GATA-4	Factor de transcripción	8p23-p22	Colon, estómago	—
GATA-5	Factor de transcripción	20q13	Colon, estómago	—
ID4	Factor de transcripción	6p22-p21.3	Leucemia, estómago	—
HIC-1	Factor de transcripción	17p13.3	Múltiples tipos	—
CDH1	E-cadherina, adhesión celular	16q22.1	Mama, estómago, leucemia	Cáncer de estómago
CDH13	H-cadherina, adhesión celular	16q24	Mama, pulmón	—
APC	Inhibidor de β-catenina	5q21	Tracto aerodigestivo	Poliposis familiar (FAP)
SFRP1	Proteína 1 secretada relacionada con Frizzled	8p12-p11	Colon	—
DKK-1	Inhibidor extracelular de	10q11.2	Colon	—

	Wnt			
SOCS-1	Inhibidor de la vía JAK/STAT	16p13.13	Hígado, mieloma	—
DAPK	Proapoptótico	9q34.1	Linfoma, pulmón, colon	Leucemia linfocítica crónica
TMS1	Proapoptótico	16p11	Mama	—
HOXA9	Proteína homeobox	7p15-p14	Neuroblastoma	—
p14ARF	Inhibidor de MDM2	9p21	Colon, estómago, riñón	—
GSTP1	Conjugación de glutatión	11q13	Próstata, mama, riñón	—
p73	Homólogo de p53	1p36	Linfoma	—
LKB1/STK11	Serín/treonín-cinasa	19p13.3	Colon, mama, pulmón	Síndrome de Peutz-Jeghers
VHL	Función ubiquitina-ligasa	3p25	Riñón, hemangioblastoma	Síndrome de von Hippel-Lindau
THBS-1	Trombospondina 1, antiangiogénica	15q15	Glioma	—
COX-2	Ciclooxigenasa 2	1q25	Colon, estómago	—
CHFR	Gen de control en estrés mitótico	12q24.33	Múltiples tipos	—
SYK	Tirosín-cinasa	9q22	Mama	—
HLTF	Remodelador de cromatina, familia SWI/SNF	3q25.1-q26.1	Múltiples tipos	—
SLC5A8	Transportador de sodio	12q23	Glioma, colon	—
EXT1	Síntesis de heparán-sulfato	8q24	Leucemia, piel	Múltiples exóstosis
SLIT2	Molécula guía en la formación de axones	4p15.2	Neuroblastoma, riñón	—
EMP3	Gen relacionado con la mielina	19q13.3	Glioma, neuroblastoma	—
LAMIN A/C	Filamento nuclear intermedio	1q21.2	Linfoma, leucemia	Síndrome de Werner atípico (progeria)

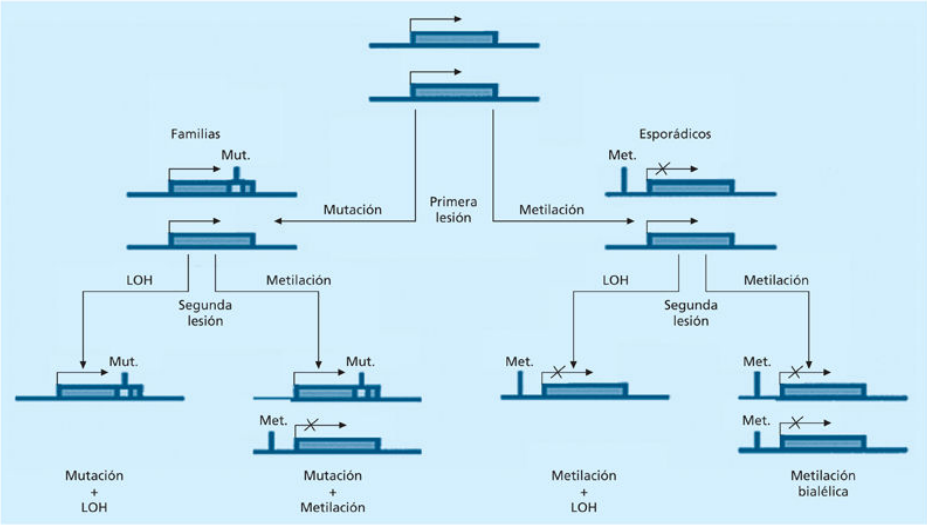


FIGURA 152-3 Patrones de metilación de genes supresores de tumores en neoplasias esporádicas y asociadas a síndromes familiares. LOH: pérdida de heterocigosidad; Met.: metilación; Mut.: mutación.

Cambios en las modificaciones de las histonas en cáncer humano

Si bien la metilación del DNA es un marcador único, las modificaciones de las histonas ocurren en diversas proteínas de esta familia (H1, H2A, H2B, H3, H4). Existen distintas variantes de cada histona (H3.3, CenH3) y varios aminoácidos modificables en cada histona (lisina, arginina, serina), lo que implica diversos grupos químicos (metilo, acetilo, fosfato) y diversos grados de metilación (monometilación, dimetilación, trimetilación). Las combinaciones de las modificaciones de las histonas son numerosas. La hipermetilación de la isla CpG del promotor de los genes supresores de tumores está asociada a un patrón de modificaciones de las histonas típico de un estado de cromatina «cerrado», tal como sucede con otros genes reprimidos con características de supresores de tumores como *p21WAF1*. Desde un punto de vista global, las modificaciones postraduccionales de la histona H4 exhiben una pérdida de formas monoacetiladas y trimetiladas en tumores humanos. Además, en tumores de la próstata, dos modificaciones de la histona H3 se han propuesto como marcadores de un mayor riesgo de recidiva del tumor.

Disrupción de micro-RNA

Los perfiles de expresión de los miRNA son diferentes entre tejidos normales y tumores derivados de los mismos, así como entre diversos tipos del tumor. Es más, la disminución de subgrupos de miRNA es un hallazgo común de muchos de estos estudios, lo que implicaría que algunos de estos miRNA pueden actuar como genes supresores de tumores. Una explicación para la disminución de miRNA en tumores humanos sería un defecto en la regulación postranscripcional de los mismos o una alteración en las proteínas de unión a RNA que los estabilizan. Sin embargo, podrían estar implicados mecanismos aberrantes epigenéticos, especialmente la metilación de DNA en las regiones 5′ reguladoras de miRNA, con funciones inhibidoras de crecimiento, de forma similar a como se ha descrito en los genes supresores de tumores clásicos (*BRCA1*, *hMLH1*, *P16INK4a*, etc.).

Alteraciones de los genes epigenéticos en cáncer

Una de las demostraciones más claras del papel de las modificaciones epigenéticas en el origen del cáncer humano es la inactivación de los genes de la reparación del DNA por hipermetilación de la isla CpG del promotor. Cabe mencionar cuatro ejemplos: *hMLH1* (reparación de lesiones mínimas del DNA), *BRCA1* (reparación de doble cadena), *MGMT* (reparación de O6-metilguanina) y el gen del síndrome de Werner (helicasa y exonucleasa). En cada caso, el silenciamiento asociado a la metilación del DNA induce un defecto en la reparación del DNA que conduce a la formación de alteraciones genéticas como acontecimiento secundario, para empujar la célula hacia la tumorogénesis.

Por otro lado, debe destacarse que también existen alteraciones genéticas que implican de manera directa a genes de enzimas de la maquinaria de metilación de DNA (*DNMT3A* y *DNMT3B*) (fig. 152-4). En leucemias y sarcomas, está claro que una de las lesiones genéticas patognomónicas es la presencia de traslocaciones cromosómicas que generan proteínas aberrantes de fusión y afectan a genes que codifican para proteínas modificadoras de histonas, tales como acetiltransferasas (*CBP*, *MOZ* y *MORF*) y

metiltransferasas (*MLL1*, *NSD1* y *NSD3*). En tumores sólidos se ha descrito la amplificación de genes miembros de la familia Polycomb (represores transcripcionales) como *EZH2* y *BMI1*, y la desmetilasa de histonas *JMJD2C/GASC1*. Finalmente, también existen alteraciones genéticas que inactivan los genes codificantes de la histona-desacetilasa HDAC2 y los factores remodeladores de cromatina HLTF, BRG1 y SWI/SNF5 en diversos tipos de tumores.

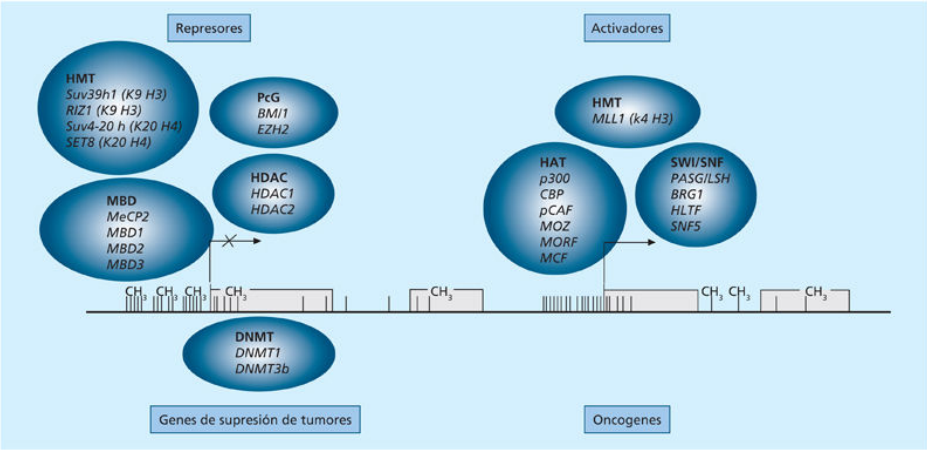


FIGURA 152-4 Genes epigenéticos implicados en la inactivación de genes supresores de tumores y la activación de oncogenes. DNMT: DNA metiltransferasas; HAT: histona-acetiltransferasas; HDAC: histona-desacetilasas; HMT: histona-metiltransferasas; MBD: proteínas de unión al DNA metilado; PcG: proteínas Polycomb; SWI/SNF: proteínas de remodelación de cromatina.

Epigenética clínica en oncología

Las alteraciones epigenéticas ya se están incorporando como herramienta en el manejo clínico de diversas enfermedades dando lugar a la denominada Epigenética Clínica. Debido a su alta estabilidad y al desarrollo de técnicas de detección aplicable son un entorno clínico a bajo coste, la metilación del DNA ha constituido la punta de la lanza en su uso como biomarcador de diagnóstico y prognosis de la enfermedad. El desarrollo de biomarcadores epigenéticos de respuesta a terapias (o Farmacoepigenética) es un área muy prometedora en la Epigenética Clínica que contribuye a estratificar a los pacientes que se beneficiarán de una terapia y, por tanto, en concordancia

con la Medicina Personalizada o de Precisión. Además, la naturaleza reversible de las modificaciones epigenéticas ofrece una oportunidad prometedora para mejorar los síntomas de la enfermedad mediante el uso de terapia basada en epigenética (o fármacos epigenéticos). Aunque la epigenética clínica se ha incorporado en primer lugar en el manejo del paciente principalmente en oncología, su aplicación se está extendiendo a otros procesos como las enfermedades metabólicas, neurológicas e infecciosas y trastornos del sistema inmunológico.

Biomarcadores epigenéticos en la asistencia al paciente oncológico

El uso de métodos de alta sensibilidad basados en PCR en los estudios de hipermetilación de islas CpG permite detectar la lesión epigenética en un entorno de células normales y es posible diseñar estrategias moleculares más fáciles para su detección. Así, se ha propuesto que los marcadores de la hipermetilación del DNA pueden utilizarse como herramientas de diagnóstico complementarias. Un ejemplo relevante que puede tener un impacto para uso diagnóstico a corto plazo es la hipermetilación del gen *GSTP1* (glutatión S transferasa P1) en cáncer de próstata. *GSTP1* está hipermetilado y, por tanto, es informativo en el 80%-90% de los casos del carcinoma de la próstata, donde podría ser una prueba complementaria excelente para distinguir entre los varones con altos niveles del antígeno prostático específico (PSA) y aquellos que presentan o no tumor. Más allá de los biomarcadores de metilación del DNA basados en genes individuales, la epigenómica también se está incorporando en la clínica, aunque todavía se deben superar barreras relativas al coste de dichas tecnologías o a las habilidades especializadas que se requieren del personal. A pesar de estas limitaciones, ya existen algunos ejemplos de la inclusión de la epigenómica en clínica, tal como el uso de los perfiles de metilación del DNA para la identificación del tumor primario desde donde se han producido las llamadas *metástasis de origen desconocido*, un cuadro clínico que comporta muy mal pronóstico.

La hipermetilación de los genes supresores de tumores puede también ser un marcador de pronóstico. Los dendrogramas pronósticos usan una combinación de marcadores hipermetilados, similares a los usados en los

análisis de *microarrays* de expresión. Estos perfiles epigenómicos son complementarios a los perfiles de expresión génica, pero tienen la ventaja de que pueden estudiarse utilizando DNA extraído del material archivado en los servicios de anatomía patológica. Finalmente, la hipermetilación de genes particulares se podía utilizar como predictor de la respuesta a las terapias del cáncer; el mejor ejemplo es proporcionado por la hipermetilación del gen *MGMT*, el mejor predictor independiente de la respuesta a carmustina y temozolomida en gliomas. Recientemente, la hipermetilación del gen *BRCA1* también se ha propuesto como predictiva de buena respuesta a los fármacos inhibidores de PARP y agentes que afecten al DNA.

Sin duda, la implementación de biomarcadores epigenéticos en la práctica clínica en el futuro está asociada al desarrollo de nuevas técnicas que permitan aumentar la sensibilidad de estos métodos epigenéticos, así como de detectar los cambios epigenéticos en biopsias no invasivas, tales como sangre, saliva u orina, entre otros.

Terapia epigenética del cáncer

Una diferencia esencial entre la epigenética y la genética del cáncer es que los cambios de la modificación de metilación y de histonas de DNA son reversibles: es posible reactivar genes supresores de tumores hipermetilados inactivos empleando fármacos adecuados, de tal modo que recuperen sus funciones de inhibición del crecimiento neoplásico. La agencia reguladora de los medicamentos estadounidense, *Food and Drug Administration* (FDA), ha aprobado el uso de dos agentes desmetilantes del DNA, 5-azacitidina (Vidaza) y 5-aza-2’-desoxicitidina (Decitabine), como tratamientos para el síndrome mielodisplásico y ciertas leucemias. Los inhibidores de desacetilasas de histonas son otro grupo prometedor de agentes para la terapia epigenética del cáncer, dado que pueden inducir la diferenciación, la detención del ciclo celular y la apoptosis. Un mecanismo probable de acción de los inhibidores de HDAC es la reactivación transcripcional de genes inactivos con efectos antiproliferativos, tales como *p21WAF1*. Muchos ensayos clínicos indican que los inhibidores de HDAC parecen ser bien tolerados. Los primeros fármacos de este tipo, SAHA (Zolinza) y MGCD0103, han sido aprobados por la FDA para el tratamiento

del linfoma cutáneo de células T y del linfoma de Hodgkin, respectivamente. En los últimos años, se han desarrollado numerosas moléculas inhibidoras de otras enzimas epigenéticas más allá de las HDAC, tales como inhibidores de las histona-metiltransferasas, inhibidores de las desmetilasas de histonas o inhibidores de factores remodeladores de la cromatina (p. ej., inhibidores de dominios «bromo» que se unen a histonas acetiladas). Las tendencias actuales del uso de fármacos epigenéticos en oncología incluyen su aplicación en terapia combinada con otras terapias no epigenéticas, tales como su uso en terapia combinada con inmunoterapia para aumentar la visibilidad del tumor al sistema inmune.

Otras enfermedades con componente epigenético

Epigenética en inmunología, cardiología, neurología y enfermedades metabólicas

Si la enfermedad oncológica ha sido la punta de lanza para la irrupción de la epigenética, otras enfermedades comparten dichas alteraciones. La metilación del DNA también ocupa un lugar en la encrucijada de muchos caminos en inmunología, lo que proporciona una comprensión más clara de la red molecular del sistema inmunitario. Las enfermedades autoinmunes clásicas, como lupus eritematoso sistémico o artritis reumatoide, están caracterizadas por una hipometilación genómica masiva que desenmascararía muchos autoantígenos. Este fenómeno es altamente evocador de la desmetilación global observada en el DNA de las células de cáncer, comparado con sus correspondientes tejidos normales. Otros ejemplos son también dignos de mencionar, como el control epigenético propuesto para los genes de grupos sanguíneos ABO y el silenciamiento de los antígenos de histocompatibilidad humanos de la clase I (HLA). La familia de genes *MAGE* proporciona otro ejemplo ilustrativo de la inmunorrespuesta mediada por la metilación de DNA. Estos genes no se expresan en células normales porque sus islas CpG están hipermetiladas. Sin embargo, en la transformación maligna, las islas se desmetilan e inducen la expresión de estos genes, con el resultado de que sus productos son reconocidos como antígenos específicos de tumor por los linfocitos citolíticos T. Los patrones aberrantes de la metilación del DNA van más allá de los campos de la oncología y de la inmunología, abarcando una amplia gama de campos del conocimiento biomédico y científico. En neurología, por ejemplo, sorprendió el descubrimiento de que las mutaciones en la línea germinal en la proteína que se une al DNA metilado, llamada *MECP2*, causaban el síndrome de Rett, responsable de discapacidad intelectual en mujeres. Ello conduce a preguntarse sobre cuántas alteraciones en la metilación del DNA son la base de otras enfermedades neurológicas

frecuentes, tales como la esquizofrenia, la enfermedad de Parkinson o la enfermedad de Alzheimer. En este sentido, estudios recientes muestran que existe una inactivación específica por hipermetilación del DNA de ciertos genes en el córtex frontal, el hipocampo y otras regiones del cerebro afectadas en los trastornos neurodegenerativos.

Además, los cambios de metilación del DNA también están implicados en enfermedades cardiovasculares, la causa de muerte más importante en los países occidentales. Se ha descrito una hipermetilación aberrante de islas CpG en lesiones ateroscleróticas. Las variantes genéticas de las enzimas implicadas en el metabolismo de los grupos químicos metilo y acetilo, que se incorporarán al DNA y las histonas, y los factores dietéticos pueden ser importantes para otras enfermedades. Por ejemplo, las dietas deficientes en donantes del grupo metilo, como colina y metionina, o en coenzimas del metabolismo del grupo metilo, como folato y vitamina B_{12}, alteran los valores de *S*-adenosil-metionina (SAM), el donante universal de grupos metilos, para causar hipometilación del DNA. Otro ejemplo es una variante genética del gen de la metilenotetrahidrofolato reductasa (alelo *MTHFR*-677T), que se asocia a valores constitutivamente bajos de 5-metilcitosina. Este alelo también se ha asociado a defectos del cierre del tubo neural y a la enfermedad vascular. Con respecto a tumores humanos, se ha sugerido que las variantes de MTHFR modulan el riesgo de cáncer. Un caso similar se da con el de la metionina sintasa; la deficiencia de esta enzima causa anemia megaloblástica con o sin discapacidad intelectual, pudiendo aparecer también alteraciones en la metilación del DNA.

Debido al papel que desempeñan los factores epigenéticos como mediadores entre los factores ambientales y la adaptación del genoma, en los últimos años han aumentado el número de alteraciones epigenéticas asociadas con enfermedades metabólicas asociadas a estilos de vida, incluyendo diabetes tipo 2, obesidad o retinopatía diabética. Por ejemplo, la regulación de la expresión del gen coactivador 1 alfa de PPARG (PGC-1-α; también conocido como PPARGC1A) mediante metilación del DNA en el músculo esquelético de pacientes con diabetes tipo 2 puede explicar la variación interindividual en respuesta al entrenamiento físico o a la dieta.

Síndromes genéticos que afectan a genes epigenéticos

Un número creciente de síndromes genéticos ha contribuido a definir la función de los componentes de la cromatina y de las enzimas que la modifican. Se pueden dividir en síndromes que afectan a la remodelación de la cromatina, el establecimiento y reconocimiento de la metilación del DNA, y las modificaciones de las histonas.

Remodelación de cromatina

Síndrome de α-talasemia y discapacidad intelectual ligado al cromosoma X (ATR-X) (OMIM 301040)

Está asociado a discapacidad intelectual grave, microcefalia, facies característica, anomalías genitales y anemia talasémica. El síndrome de ATR-X es debido a un defecto en el gen *ATRX*, un miembro de la familia SNF2 de helicasas/ATPasas, que actúan como motores moleculares en la remodelación de la cromatina mediante la hidrólisis del ATP.

Síndrome de CHARGE (OMIM 214800)

Las siglas CHARGE definen las características más comunes de esta condición: coloboma, cardiopatía, atresia de las coanas, retraso del crecimiento y desarrollo, hipoplasia genital, anomalías en el oído y/o sordera. La incidencia aproximada es de 1:10.000 y los casos son generalmente esporádicos. Se debe a deleciones o mutaciones puntuales en el gen *CHD7*, un miembro de las helicasas de DNA con cromodominio (CHD), que actúa como una ATPasa parecida a SNF2, en la regulación de la estructura de la cromatina y la expresión génica.

Síndrome de Cockayne B (CSB) (OMIM 133540)

El CSB es un trastorno autosómico recesivo que consiste en fotosensibilidad de la piel, cabello seco fino, aspecto prematuramente envejecido, sordera y retinopatía. El CSB está causado por mutaciones en *ERCC6*, un gen de reparación del DNA por escisión de nucleótidos (NER),

lesiones causadas por la irradiación ultravioleta. *ERCC6* posee también actividad en la remodelación de nucleosomas.

Síndrome de Schimke o displasia inmunoósea (SIOD) (OMIM 242900)

Es una enfermedad autosómica recesiva caracterizada por displasia espondiloepifisaria, disfunción renal, pigmentación cutánea aberrante, isquemia cerebral episódica e inmunodeficiencia de células T. Se asocia a las mutaciones en *SWI/SNF2*, un remodelador de nucleosomas y, por tanto, de la cromatina.

Establecimiento y reconocimiento de la metilación del DNA

Síndrome de inmunodeficiencia, inestabilidad centromérica y anomalías faciales (ICF) (OMIM 242860)

El ICF es una condición autosómica recesiva rara caracterizada por facies inusual y susceptibilidad a infecciones recurrentes. En el cariotipo de linfocitos de un individuo afecto se aprecian una descondensación y una inestabilidad en la heterocromatina pericentromérica de los cromosomas 1 y 16 que son diagnósticas, inducibles al tratar las células con agentes desmetilantes. En aproximadamente el 40% de los casos de ICF se detectan mutaciones en el gen de la DNA metiltransferasa 3B del DNA, *DNMT3B*, que está implicada en la metilación *de novo* del DNA. La etiología del síndrome de ICF es desconocida en el otro 60% de los casos y no parece implicar a otra *de novo* DNA metiltransferasa conocida *(DNMT3A).*

Síndrome de Rett (RTT, OMIM 312750)

Es un trastorno neurológico grave que afecta a mujeres con una incidencia de aproximadamente 1:15.000. Generalmente no hay problemas en el nacimiento, y el cuadro clínico aparece en la niñez temprana (6-18 meses), con una pérdida progresiva de función intelectual y motora, retraso del crecimiento, movimientos estereotípicos de las manos, disfunción del sistema nervioso autónomo y características autísticas. Se asocia a mutaciones en el gen *MECP2* en el cromosoma X (Xq28), que codifica una

proteína de unión a DNA metilado. El patrón de inactivación del cromosoma X en mujeres con RTT es al azar y generalmente equilibrado. Sesgos del mismo marcan la gravedad de la enfermedad. El RTT clásico en varones es muy raro y se asocia a mosaicismo. Recientemente se ha demostrado que las mutaciones en el gen ligado al cromosoma X de la proteína parecida a la cinasa dependiente de ciclina 5 *(CDKL5)* dan lugar a cuadros similares al RTT. MECP2, por su unión al dinucleótido CpG metilado, reprime la expresión génica y puede regular el factor neurotrófico derivado de cerebro (BDNF), genes del cromosoma X metilados y genes con impronta.

Modificación de las histonas

Síndrome de Coffin-Lowry (CLS) (OMIM 303600)

El CLS es una forma de discapacidad intelectual grave, asociado a facies característica, y está ligado al cromosoma X. Se asocia a mutaciones en el gen que codifica la cinasa 2 de la proteína S6 del ribosoma *(RSK2).* El patrón de las mutaciones encontradas y el fenotipo consiguiente son consistentes con la pérdida de función. *RSK2* es responsable en parte de fosforilar la histona H3.

Síndrome de Rubinstein-Taybi (RSTS) (OMIM 180849)

El RSTS se presenta en 1/125.000 de nacimientos. Los individuos afectados tienen discapacidad intelectual asociada a defectos cardíacos, pulgares anchos y facies característica, así como un riesgo incrementado de formación de tumores infantiles originados en la cresta neural. En el RSTS se observan mutaciones o deleciones en un alelo del coactivador transcripcional CREBBP *(CBP)* o en el gen *EP300,* ambos codificantes de acetiltransferasas de histonas.

Síndrome de Sotos (OMIM 117550)

El síndrome de Sotos es un cuadro autosómico dominante que ocurre generalmente de forma esporádica y está caracterizado por crecimiento excesivo prenatal y posnatal, edad ósea avanzada, aspecto facial característico, macrocefalia y dificultades leves en el aprendizaje. Los

pacientes tienen un mayor riesgo de desarrollar tumores derivados de la cresta neural, especialmente teratomas sacrococcígeos y algunas neoplasias hematológicas. El gen causante de la enfermedad, *NSD1*, codifica una metiltransferasa de histonas.

Bibliografía especial

Berdasco M, Esteller M. Clinical Epigenetics: seizing opportunities for translation. *Nat Rev Genet*. 2019;20(2):109–127.

Esteller M, Pandolfi PP. The Epitranscriptome of Noncoding RNAs in Cancer. *Cancer Discov*. 2017;7:359–368.

Jones PA, Issa JP, Baylin S. Targeting the cancer epigenome for therapy. *Nat Rev Genet*. 2016;17:630–641.

Kouzarides T. Chromatin modifications and their function. *Cell*. 2007;128:693–705.

153

Enfermedades monogénicas raras

F. Palau Martínez

Enfermedades raras

Concepto

Los términos *enfermedades raras*, *enfermedades minoritarias* y *enfermedades poco frecuentes* hacen referencia a los trastornos patológicos que se presentan con baja frecuencia en las poblaciones humanas en general, con una prevalencia estimada, en la Unión Europea, de menos de 5 casos por cada 10.000 habitantes. Sin embargo, conviene extender más allá de las cifras lo que se pretende decir al nombrar un conjunto amplio de entidades nosológicas como enfermedades raras (ER) e indicar qué relación tienen con las enfermedades genéticas y, muy especialmente, con las enfermedades monogénicas y los distintos patrones de herencia, mendeliana y no mendeliana.

Elementos para un marco conceptual de las enfermedades raras

Junto con la baja prevalencia, las ER muestran otros aspectos que, sin ser estrictamente específicos de las mismas, es frecuente encontrar en ellas y que ayudan a caracterizarlas en su conjunto. A modo de ejemplo cabe reseñar su presentación en cualquier edad de la vida (transversalidad) y la complejidad fisiopatológica de muchas de estas enfermedades. A continuación se detallan los elementos sobre los que se plantea un marco conceptual para las ER como un paradigma propio, relativamente nuevo, de la medicina y de la atención sanitaria del siglo XXI. Un aspecto importante es la edad de inicio de la enfermedad. En más del 50% de los casos, el trastorno debuta en la edad pediátrica de la vida, lo que nos indica que la enfermedad forma parte de la casi totalidad de la biografía del paciente.

Componente de salud pública

El concepto de enfermedades raras eleva un conjunto de trastornos, vistos aisladamente o agrupados (p. ej., distrofia muscular de Duchenne frente a distrofias musculares y a enfermedades neuromusculares), a la categoría de

problema de salud pública que afecta a un gran número de personas y enfermedades (en portal *Orphanet*, el total de ER reconocidas con número ORPHA asignado es de 5.856, https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php; acceso el 27 de abril de 2019). La esclerodermia o la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, con una prevalencia en el extremo alto de la definición de ER, esto es, 4,2 y 2,8 afectados por cada 10.000 habitantes, respectivamente, no se consideran *per se* un problema de salud pública que afecte a un colectivo amplio de la población. Sin embargo, la afectación de en torno a 3.000.000 de personas con problemas de salud compartidos (y otros muchos no compartidos) en una población como la española tomada en su globalidad es una cuestión que requiere una aproximación sanitaria y científica desde los supuestos de la salud pública. Este hecho se ha explicado como paradoja de la rareza. Se necesita conocer la extensión en la población de las ER, tener datos fiables acerca de la epidemiología de estas enfermedades y disponer de registros de las mismas que ofrezcan información de la carga poblacional que suponen en su conjunto y para cada una de ellas.

Historia natural: diversidad y heterogeneidad

En un conjunto de afecciones tan amplio como el de las ER, la diversidad es una característica intrínseca. La naturaleza de los procesos varía desde enfermedades que afectan a un único sistema orgánico hasta enfermedades que son multisistémicas. Así sucede en la retinosis pigmentaria y en el conjunto de distrofias retinianas, donde el órgano diana es el ojo y los pacientes sufren un trastorno sensorial, o en las distrofias musculares, en las que el músculo esquelético es la estructura afectada y ocasiona problemas motores. Por otra parte, en enfermedades metabólicas como la enfermedad de Gaucher, un trastorno que afecta a diversos órganos como el sistema hematopoyético, el sistema nervioso y los huesos, o en las enfermedades autoinmunes sistémicas como el lupus eritematoso o la esclerodermia, existen varios órganos involucrados.

La heterogeneidad de estas enfermedades se manifiesta en distintos perfiles de su historia natural, lo cual condiciona la actuación clínica y preventiva de los servicios de salud. Estos perfiles hacen referencia a las causas de la enfermedad (etiología), la edad de aparición y el desarrollo

temporal de la enfermedad (cronobiología), la expresión clínica (semiología y fisiopatología) y el grado de afección (gravedad y pronóstico). Evidentemente, los perfiles de la historia natural son muy diversos y varían tanto de una enfermedad a otra como de un enfermo a otro (individualidad genética).

Atención integral y multidisciplinar

Una ER suele ser crónica e incapacitante. En muchas ocasiones, el paciente con este tipo de enfermedades necesita una atención que va más allá de la asistencia clínica específica que se le ofrece desde un servicio especializado. Esta atención se debe plantear en un contexto global en el que participa el pediatra o el médico de familia en atención primaria, el especialista o especialistas que entienden de los problemas clínicos específicos del enfermo, la atención de enfermería y fisioterápica, los servicios sociales y el apoyo psicológico. Esta atención integral requiere para muchos pacientes, especialmente aquellos en los que la enfermedad afecta a varios órganos o sistemas, un acercamiento desde múltiples perspectivas, con la participación de diversos especialistas con una coordinación única que los incorpore en un circuito de atención integral e integrado. Esta atención ha de tener en cuenta la transición niño-adolescente-adulto.

Componente sociosanitario

Muchas ER suponen un alto grado de dependencia y carga social, sanitaria y económica. Esto no es algo particular de las ER, aunque son aspectos específicos de las mismas y les confieren cierto grado de particularidad. En gran medida, tiene que ver con el hecho de que muchas de estas enfermedades muestran los primeros síntomas en la infancia o la adolescencia, lo que conlleva que la carga familiar y social sea prácticamente de por vida. En las ER de inicio en la edad pediátrica, la invalidez o la discapacidad física o psíquica aparecen pronto en la biografía del individuo, por lo que su historia vital se ve afectada desde muy temprano. Esto implica que la acción sanitaria, social, escolar y laboral debe ejercerse en un período extenso de la vida y requiere acciones planificadas a largo plazo y de un modo continuo en el tiempo.

Herencia genética

Se estima que el 80% de las ER son genéticas, mayoritariamente monogénicas, y siguen las leyes de la herencia mendeliana. Ello significa que la causa primera subyace en una mutación genética en los casos autosómicos dominantes, ligados al cromosoma X y mitocondriales, y dos mutaciones en los casos autosómicos recesivos. Un hecho propio de estas enfermedades es, por tanto, que los individuos enfermos muestran la expresión clínica de mutaciones nocivas que son compartidas por el conjunto de la población. Resulta especialmente evidente para las mutaciones recesivas. Tales mutaciones no son algo propio y único de los enfermos, sino que están compartidas con un subconjunto de individuos de la población a partir del momento en que la mutación penetró y se fijó en la misma (fig. 153-1). La carga génica del conjunto de estas enfermedades es compartida por todos los individuos que forman parte de una población determinada.

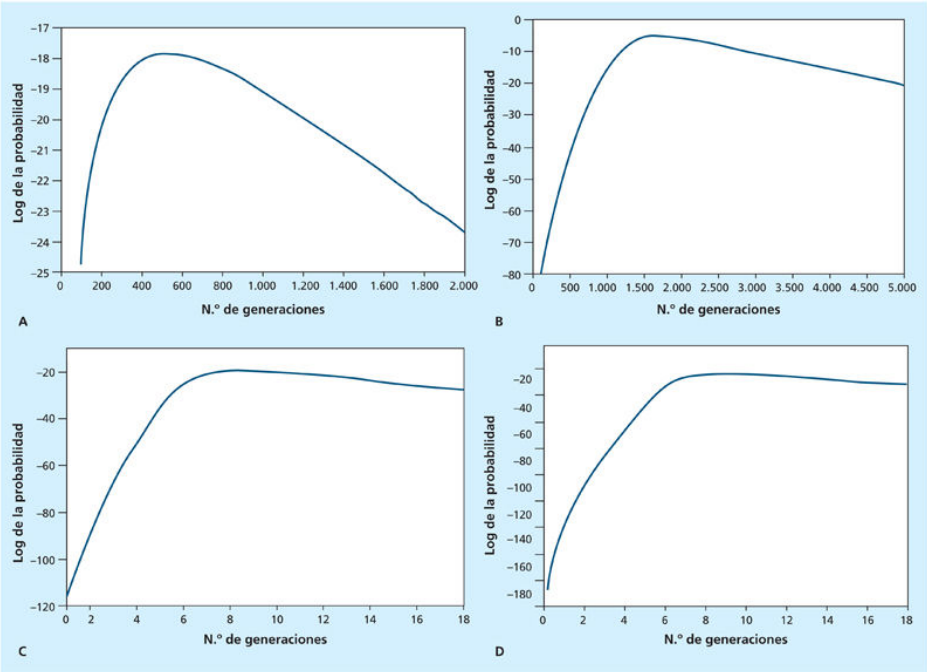


FIGURA 153-1 Datación alélica de mutaciones en la población española con el programa BDMC21 v2.1 basado en la variación en distintos individuos enfermos de alelos de marcadores y/o haplotipos ligados al gen en cuestión. El valor máximo alcanzado se toma como edad probable en número de generaciones, con un intervalo de confianza. Se observa que algunas mutaciones son muy antiguas y otras, asociadas a la etnia gitana, son relativamente recientes. **A.** Expansión mutante del triplete CAG en la enfermedad de Huntington, autosómica dominante, en población valenciana (1 generación = 20 años): origen aproximado hace 500 generaciones, con unos límites estimados entre 4.700 y 10.000 años (neolítico). **B.** Mutación p.Q163X en el gen *GDAP1* que causa las variantes fenotípicas de la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth CMT4A y ARCMT2K, autosómicas recesivas (1 generación = 20 años): la datación sitúa el origen o llegada a la península ibérica hace 1.650 generaciones, 33.000 años (paleolítico superior). **C.** Mutación p.1109X en el gen *SH3TC2* responsable de la forma CMT4C desmielinizante de la neuropatía de Charcot-Marie-Tooth en población gitana, autosómica recesiva (1 generación = 25 años): la datación ubica la llegada de esta mutación a España a finales del siglo XVIII. **D.** Mutación g.9712G > C del gen *HK1* relacionado con la forma CMT4G o Russe de neuropatía de Charcot-Marie-Tooth en población gitana: la mutación penetró en nuestro país hace aproximadamente 250 años. Las mutaciones forman parte del acervo genético compartido por la población general o por subpoblaciones.

Riesgo de recurrencia de una enfermedad genética en las familias

Una característica propia de las enfermedades monogénicas es el riesgo de recurrencia familiar, variable según el tipo de herencia, pero siempre elevado, que puede oscilar entre el 25% (p. ej., herencia autosómica recesiva) y el 50% (p. ej., herencia autosómica dominante). Hay que tener en cuenta cómo ha cambiado el panorama de las enfermedades mendelianas a raíz de la introducción del estudio del genoma mediante el análisis cromosómico con *arrays* y la secuenciación masiva del DNA (NGS, *next generation sequencing*). Algunos aspectos son: 1) muchos pacientes esporádicos, sin antecedentes familiares, son portadores de un alelo o variante genética dominante *de novo*, y 2) se conocen más trastornos ligados al cromosoma X dominantes que se expresan en mujeres, siendo letales en varones (p. ej., síndrome de Rett [gen *MECP2*], *incontinentia pigmenti*) o principalmente en mujeres, pero también en algunos varones (p. ej., encefalopatía epiléptica de inicio precoz 9 [gen *PCDH19*]). La frecuencia de mosaicismo germinal o somático se estima entre el 2 y el 10% de los casos. En algunos casos, como son las malformaciones o defectos congénitos que tienen un componente genético no mendeliano, este riesgo de recurrencia es menor y, aunque en muchas ocasiones no se puede establecer bien, los datos empíricos que se conocen indican que, sin ser tan alto como el riesgo mendeliano, aún es mayor que el de la población general. Este es el caso del trastorno del espectro autista, para el que se ha estimado un riesgo de recurrencia empírico del 10%.

Dispersión geográfica

La distribución de los enfermos y las familias por una geografía amplia es un fenómeno intrínseco a las ER. La distribución aleatoria hace que pueda haber casos en cualquier lugar, ya sea un medio urbano o rural, sin que se concentren en ningún área concreta, excepto en aquellas circunstancias en que exista un aislamiento de una población que haya supuesto un cuello de botella y efecto fundador para las mutaciones que causan una enfermedad, con el consiguiente aumento de la tasa de portadores en dicha población. Esta dispersión por la geografía hace que no sea fácil implementar actuaciones específicas orientadas a estas enfermedades por parte de la

sanidad pública, especialmente en el medio rural. Esta situación, junto con la escasa información en general y en el medio sanitario en particular, hace que las personas afectadas y sus familias se sientan solas y aisladas.

Oportunidades de tratamiento y desarrollo de terapias

Las opciones terapéuticas son, en general, escasas y poco eficaces. El desarrollo de nuevas terapias y fármacos para estas enfermedades requiere esfuerzos dirigidos desde las administraciones públicas hacia el sector productivo biofarmacéutico que hagan atractivos la investigación y el desarrollo de medicamentos para las ER. En este sentido están orientadas las políticas sobre medicamentos huérfanos, entendidos como aquellos de cualquier índole (fármacos, terapia génica y molecular, terapia celular) orientados expresamente a tratar las ER. El desarrollo de medicamentos huérfanos presenta aspectos y complicaciones propios que conviene destacar; el mayor desafío es la obtención de evidencia suficiente sobre la efectividad y la seguridad de estos fármacos o terapias. En los ensayos clínicos cabe detectar varios problemas: disponibilidad e interés por parte de investigadores clínicos, financiación de los mismos y, sobre todo, reclutamiento de pacientes con diagnóstico correcto y en un número adecuado. A pesar de todas estas cuestiones, mediante el estudio de su fisiopatología molecular, las ER constituyen un modelo clínico para la investigación de dianas terapéuticas de interés no sólo para las propias ER, sino también para las enfermedades comunes en la que puedan participar procesos fisiopatológicos y moleculares idénticos y relacionados con ellas.

El problema del diagnóstico: enfermedades no diagnosticadas

En medicina, el diagnóstico del problema de salud de la persona que consulta al médico es la piedra de toque en la que se basa el pronóstico, permite ofrecer el tratamiento más adecuado y el desarrollo de un plan terapéutico y abordaje a lo largo del tiempo. En muchos casos, los pacientes afectados por enfermedades raras suelen presentar manifestaciones clínicas inespecíficas, un proceso insidioso a lo largo del tiempo y un grado significativo de complejidad. Esto lleva a muchos pacientes a permanecer sin diagnosticar durante mucho tiempo y pueden sufrir una odisea

diagnóstica, con múltiples pruebas de laboratorio o de imagen, a veces invasivas, visitas a diferentes profesionales de la salud y riesgo de recibir diagnósticos erróneos. El término «enfermedad no diagnosticada» surge como un concepto y categoría de trabajo que ayuda a guiar adecuadamente el manejo del paciente sin diagnóstico dentro del sistema de salud y reduce el tiempo para obtener un diagnóstico correcto.

La enfermedad no diagnosticada puede indicar diferentes supuestos clínicos: 1) *diagnóstico tardío*, es decir, el diagnóstico se retrasa, aunque puede obtenerse por medios relativamente simples o comunes en la práctica clínica; en tal caso, es posible que el paciente no haya sido remitido al médico o equipo apropiado; 2) *diagnóstico complejo*, con un fenotipo no orientativo, biomarcadores insuficientes y perfiles genómicos no concluyentes, por lo que el paciente requiere el manejo por un equipo clínico específico y contacto con un centro de expertos o una red de referencia, o 3) *impasse diagnóstico*, a pesar del hecho de que todas las investigaciones disponibles se han llevado a cabo en el entorno clínico de los expertos, quizás porque el paciente y los médicos se enfrentan a un nuevo trastorno que aún no se ha descrito.

Enfermedades monogénicas: entre la herencia y la complejidad

Son enfermedades en las que hay una relación directa entre las mutaciones en un gen concreto y un fenotipo clínico específico, aunque la fisiopatología celular y general subyacente a los fenotipos es compleja. De hecho, un amplio número de las enfermedades monogénicas muestran heterogeneidad genética, de modo que son varios genes y vías biológicas los que subyacen a la expresión clínica de un fenotipo común o entidad nosológica reconocida. Entender esta complejidad de las enfermedades monogénicas y su relación con los aspectos médicos exige conocer el patrón de herencia y las bases genéticas, moleculares y celulares que explican los mecanismos de acción de las proteínas, los cambios funcionales introducidos por las mutaciones y las vías biológicas involucradas en el proceso.

La herencia y la expresión fenotípica están relacionadas por la variación genética (genotipo) y la variación del genoma con los distintos polimorfismos que se encuentran en el mismo, ya sean de nucleótido sencillo (SNP) o repeticiones de trinucleótidos (ambos alteran la secuencia del DNA) o variaciones del número de copias (CNV) que alteran la propia arquitectura del genoma. Los aspectos genéticos y genómicos que afectan la expresión clínica de una enfermedad tienen que ver con la heterogeneidad alélica (un número variable de alelos o mutaciones alélicas en un gen), el tipo de mutación, la heterogeneidad de *locus*, los genes modificadores o epistásicos y los elementos funcionales en el genoma no codificante que participan en la regulación génica.

La complejidad también subyace en el número de enfermedades/fenotipos monogénicos que se han descrito en la bibliografía (y se siguen describiendo). Con fecha de 27 de abril de 2019, el número total de fenotipos para los cuales se conoce la base molecular en el *Online Mendelian Inheritance of Man* (OMIM; http://omim.org/) es de 6.413, de los cuales 4.082 corresponden a fenotipos con base molecular conocida.

A continuación, se exponen varias características de diversas enfermedades genéticas como representación de algunos de los aspectos que se han desarrollado anteriormente, especialmente el tipo de herencia monogénica, mendeliana o mitocondrial.

Enfermedades autosómicas recesivas

Hemoglobinopatías: modelo de trastorno molecular

Las mutaciones en los genes de las hemoglobinas humanas (Hb) están entre las causas más frecuentes de enfermedad genética en el mundo y representan una alta tasa de morbilidad. Los genes de las hemoglobinas fueron los primeros en clonarse y caracterizarse; por esa razón, la patología molecular ha tomado sus principios y muchos ejemplos a partir de los cambios que se han encontrado en pacientes afectados por una hemoglobinopatía. En estas enfermedades se ejemplifican muchos mecanismos patogénicos posibles: efectos de dosis génica por deleción, mutaciones puntuales o genes quiméricos por mecanismos de recombinación homóloga. Las hemoglobinas humanas son proteínas tetraméricas formadas por cuatro subunidades. Su composición precisa responde a las necesidades de adaptación a los requerimientos de oxígeno durante el desarrollo. La HbA adulta está compuesta por dos cadenas α y dos cadenas β ($\alpha_2\beta_2$). El gen que codifica las cadenas α se localiza en el cromosoma 16p y el de las cadenas β se encuentra en el cromosoma 11p, y se expresan de forma diferencial durante el desarrollo ontogénico con respecto a otros genes de Hb. Las alteraciones moleculares que afectan a la HbA incluyen las variantes estructurales, las talasemias y la persistencia hereditaria de Hb fetal. La mayoría de las variantes estructurales causan cambios en la estabilidad del tetrámero de Hb, para hacerlo inestable o más rígido, y se expresan con un fenotipo de anemia hemolítica. Las variantes estructurales de la Hb más frecuentes son HbS, responsable de la anemia falciforme o drepanocitosis, y HbC (tabla 153-1). Otras variantes se asocian a una alteración en el transporte de oxígeno.

Tabla 153-1

Mutaciones más frecuentes en el gen de la β-globina

Nombre	Sustitución de nucleótido	Cambio de aminoácido	Herencia	Efecto fisiopatológico
HbS	GAG> GTC	E6V (Glu6Val)	AR	La HbS desoxigenada polimeriza y produce drepanocitosis, oclusión vascular y hemólisis
HbC	GAG> AAG	E6K (Glu6Lys)	AR	La HbC oxigenada tiende a cristalizar y produce hemólisis leve
HbE	GAG> AAG	E26K (Glu26Lys)	AR	Hb anómala y reducción en la síntesis, que conlleva una talasemia leve

AR: herencia autosómica recesiva.

Las talasemias son el resultado de un desequilibrio de las cantidades relativas de las cadenas α y β debido a la disminución de la síntesis de una o más cadenas de α-globina (α-talasemias) (tabla 153-2) o de β-globina (β-talasemias).

Tabla 153-2

Fenotipos clínicos de los genotipos de las α-talasemias

Condición clínica	N.° de genes α funcionales	Genotipo	Producción de cadenas α
Normal	4	αα/αα	100%
Portador silente	3	αα/α–	75%
Rasgo α-talasémico (anemia leve, macrocitosis)	2	αα/– –	50%
Enfermedad HbH (β4) (anemia hemolítica moderada/grave)	1	α–/– –	25%
Hydrops fetalis o α-talasemia homocigota (Hb de Bart, γ4)	0	– –/– –	0%

Enfermedades metabólicas hereditarias: defectos enzimáticos y terapias

Las enfermedades metabólicas hereditarias (EMH) constituyen un grupo muy amplio de más de 600 enfermedades catalogadas, en las que subyace

un defecto enzimático. Las enzimas son los catalizadores naturales de las reacciones biológicas. Aunque hay algunos RNA catalíticos, la mayoría de las enzimas son proteínas. Las EMH afectan a todos los componentes y vías del metabolismo, entre ellos hidratos de carbono, lípidos, aminoácidos, ácidos orgánicos, nucleótidos (purinas y pirimidinas), metales, transportadores y enzimas que actúan en orgánulos específicos como los lisosomas y los peroxisomas, lo que condiciona enfermedades de depósito de moléculas complejas, o con afectación de las mitocondrias en las que tiene lugar el metabolismo energético.

Un grupo muy relevante de estos trastornos es el formado por las enfermedades de depósito lisosómico, que se caracterizan por la incapacidad de degradar las macromoléculas procedentes del recambio celular debido al déficit de una enzima (en algunos casos, por fallo en proteínas implicadas en la biosíntesis de los lisosomas). Según las moléculas complejas que se acumulan por las deficiencias de las hidrolasas lisosómicas se puede hablar de esfingolipidosis (p. ej., enfermedad de Tay-Sachs o gangliosidosis GM-2, enfermedad de Gaucher), lipidosis (p. ej., enfermedad de Niemann-Pick), mucolipidosis o mucopolisacaridosis (MPS) (p. ej., síndrome de Hunler o MPS I, síndrome de Hunter o MPS II, síndrome de Sanfilippo o MPS III). La mayoría de estos trastornos son autosómicos recesivos, aunque las MPS I (síndromes de Hurler, Scheie y Hurler-Scheie) y la enfermedad de Fabry se heredan como carácter ligado al cromosoma X.

En un sentido reduccionista, las EMH constituyen el ejemplo del concepto clásico de un gen-una enzima, pero lo cierto es que se trata de enfermedades complejas. También son enfermedades para las que se han desarrollado nuevas terapias que han cambiado su curso y su pronóstico. La enfermedad de Gaucher sirve como ejemplo. Esta enfermedad está causada por mutaciones en el gen *GBA* que codifica la enzima β-glucocerebrosidasa, cuyo defecto conduce al acúmulo de glucocerebrósido en hígado y bazo o en cerebro. Se reconocen tres formas clínicas de enfermedad de Gaucher: variante crónica o tipo 1, sin afección neurológica, variante aguda neuronopática infantil o tipo 2 y variante subaguda neuronopática juvenil o tipo 3. La enfermedad de Gaucher es actualmente un paradigma de enfermedad genética con tratamiento enzimático sustitutivo de la enzima defectuosa. El uso de enzima recombinante de la glucocerebrosidasa se

aprobó en Europa en 1998 para el tratamiento de la enfermedad de Gaucher del adulto y pediátrico con diagnóstico confirmado de variante de tipo 1. En 2003 se aprobó para el tratamiento de las formas no neuronopáticas de tipo 3. No obstante, la β-glucocerebrosidasa no penetra en el sistema nervioso central ni en los huesos, por lo que no previene las crisis óseas, y en las variantes neuronopáticas el deterioro neurológico se desarrolla inexorablemente. Por ello, se manejan aproximaciones terapéuticas diferentes como el tratamiento con un inhibidor reversible (Miglustat) de la glucosilceramida-sintasa, enzima que cataliza la síntesis del glucocerebrósido, sustrato acumulado en la enfermedad. Su inhibición produce reducción del sustrato y, por tanto, disminución del depósito del material no degradado.

Fibrosis quística: expresividad clínica y genes modificadores

La causa de la fibrosis quística (FQ) es la mutación en *CFTR*, el primer gen aislado mediante la estrategia de cartografiado por ligamiento genético y clonación posicional. *CFTR* es un gen de 250 kb con 27 exones que codifica la proteína CFTR (canal de 170 kDa regulador del ion Cl^- y de la conductancia transmembrana), localizada en la membrana apical de las células epiteliales. El fallo en el transporte del Cl^- es el defecto fundamental en los epitelios pulmonares y pancreáticos. Los pacientes con FQ manifiestan la enfermedad en pulmones, páncreas, intestino, hígado, vasos deferentes masculinos y glándulas sudoríparas. La evolución del cuadro clínico está condicionada fundamentalmente por las infecciones respiratorias y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica que desarrollan un elevado número de pacientes y por la insuficiencia pancreática.

El canal del Cl^- constituido por CFTR está conformado por cinco dominios: dos transmembranosos, cada uno con seis secuencias transmembrana; dos de unión a ATP, y uno regulador. Se han descrito casi 2.000 variantes genéticas (http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/app) distribuidas por todos los dominios, aunque en su gran mayoría son extremadamente infrecuentes y no se conoce su efecto funcional. La mutación F508del supone la pérdida de un residuo fenilalanina y constituye

alrededor del 70% de los alelos mutantes en las distintas poblaciones europeas (hay un gradiente norte-sur en Europa de mayor a menor prevalencia de esta mutación). En la población española, la mutación F508del representa el 53% de los alelos; la segunda en frecuencia es el cambio G542X, y no más de 12 mutaciones tienen una frecuencia superior al 1% (tabla 153-3). La mutación IVS8-6(5T) tiene un efecto relativamente benigno, dado que se encuentra en homocigosis en pacientes con azoospermia obstructiva por defecto de los vasos deferentes sin otra sintomatología asociada.

Tabla 153-3

Principales mutaciones en el gen *CFTR* responsable de la fibrosis quística en la población española

Mutación	Localización génica	Porcentaje poblacional
F508del (p.Phe508del)	Exón 10	53,2
G542X (p.Gly542*)	Exón 11	8,4
N1303K (p.Asn1303Lys)	Exón 21	2,6
c.1811 + 1,6 kb A > G	Intrón 11	1,8
c.711 + 1G > T	Intrón 5	1,7
R1162X (p.Arg1162*)	Exón 19	1,6
R334W (p.Arg334*)	Exón 7	1,6
R1066C (p.Arg1066Cys)	Exón 17b	1,1
1609delCA	Exón 10	1
Q890X (p.Gln890*)	Exón 15	1
Otras (< 1%)		22,7
Desconocidas		3,3

Las variantes genéticas en CFTR no sólo se asocian con FQ clásica, sino también con otros fenotipos como son la ausencia congénita bilateral de vasos deferentes, bronquiectasias, pancreatitis crónica o aguda recurrente y sinusitis crónica. Hay, además, otra entidad con un diagnóstico no concluyente de FQ, el «síndrome metabólico relacionado con CFTR» (CRMS) en EE. UU. y el «diagnóstico FQ no concluyente cribado-positivo» (CFSPID) en Europa. En ambos casos se trata de lactantes con una prueba de cribado neonatal positiva, pero pruebas diagnósticas intermedias no definitivas.

El conocimiento del genotipo es fundamental para el desarrollo y aplicación de nuevos medicamentos en pacientes portadores de mutaciones específicas. Así es el caso de pacientes mayores de 12 años homocigotos para F508del, en los que está indicado el uso de lumacaftor e ivacaftor, que, bien mejoran el procesamiento y transporte celular de la proteína mutante F508del-CFTR (lumacaftor), bien facilitan el aumento del transporte de Cl^- al potenciar la probabilidad de apertura (activación) del canal de la proteína CFTR en la superficie celular (ivacaftor).

Del estudio de correlación entre el genotipo y el fenotipo se pueden extraer dos conclusiones generales: 1) el genotipo del gen *CFTR* se correlaciona bien con la función pancreática exocrina, de modo que los individuos homocigotos F508del o para otros alelos nulos generalmente padecen una insuficiencia pancreática, y 2) la correlación entre el genotipo y la enfermedad pulmonar es pobre. La variación alélica no explica las diferencias que se observan entre individuos homocigotos para la misma mutación. Se puede afirmar que gran parte de los trastornos en la FQ, esto es, la función pulmonar, la obstrucción intestinal neonatal y la diabetes, tienen un control genético independiente del gen *CFTR*. La FQ es, pues, una de las enfermedades monogénicas prototipo para el estudio de la influencia de otros factores genéticos (heredabilidad, genes modificadores y modificaciones epigenéticas) y del medio ambiente sobre la expresión clínica. Estos estudios han de basarse en amplias series clínicas, con pacientes bien fenotipados, y la aplicación de técnicas de secuenciación masiva y análisis bioinformático de exomas y genomas. Un factor modificador intrínseco al propio gen CFTR es la variación de los nucleótidos timidina entre 5, 7 y 9 repeticiones en el intrón 9, de modo que la disminución de la longitud del poli-T se correlaciona con la disminución de la cantidad de CFTR y un mayor riesgo de desarrollar FQ; esto es especialmente relevante ante la presencia de la variante Arg117His, de penetrancia incompleta. Los genes modificadores pueden influir en el curso de la enfermedad y su conocimiento es relevante también para definir nuevas dianas de intervención terapéutica. Otros factores o genes relacionados que se han identificado tienen que ver con el resultado nutricional (p. ej., índice de masa corporal, locus en el cromosoma 1p36.1), íleo meconial (p. ej., *SCL6A14*), la cirrosis hepática (p. ej., alelo Z de la

SERPINA), diabetes relacionada con FQ (p. ej., *TCF7L2*), la gravedad de la obstrucción de vías aéreas (p. ej., *TGF-β-1*) y la infección por *Pseudomona aeruginosa* (p. ej., MBL2, *SCL6A14*, *DCTN4*).

Enfermedades autosómicas dominantes

Hipercolesterolemia familiar: diversidad de los mecanismos patogénicos de las mutaciones

La hipercolesterolemia familiar (HF) es un trastorno dominante muy frecuente. La prevalencia de individuos heterocigotos es del orden de 1 en 500, mientras que la de los individuos homocigotos, más gravemente afectados, es de uno en un millón. Es una de las hiperlipoproteinemias más conocidas y estudiadas y su conocimiento abrió el camino de la biología de los receptores celulares. Se clasifica como hiperlipoproteinemia de tipo 2, con elevación del colesterol plasmático transportado por las lipoproteínas de baja densidad o LDL. La enfermedad se debe a mutaciones en el gen del receptor de las LDL, una proteína de la superficie celular responsable de la unión e internalización de las LDL al interior celular. Este receptor reconoce la apoproteína B-100, que es la fracción proteica de las LDL. Tanto los heterocigotos como los homocigotos desarrollan placas de ateromas en los vasos sanguíneos, xantomas en la piel y los tendones, y arcos corneales por depósitos de colesterol en la periferia de la córnea.

El gen del receptor LDL contiene 18 exones que codifican una proteína con varios dominios funcionales, uno de unión a las LDL, otro con homología al factor de crecimiento endotelial EGF necesario para la disociación del receptor de la LDL en el endosoma, un tercero transmembrana para el anclaje, y la secuencia diana para las vesículas recubiertas de clatrina. Las mutaciones en el gen del receptor LDL afectan a diversos puntos del proceso celular de las LDL, como la síntesis en el retículo endoplasmático, el transporte vesicular hasta alcanzar la membrana plasmática, la localización en las vesículas recubiertas de clatrina y el reciclaje mediante el sistema de endosomas. En concreto, las mutaciones definidas como clase 1, las más frecuentes, afectan a la síntesis misma del receptor. Las mutaciones de clase 2 condicionan el acúmulo del receptor

LDL en el retículo endoplasmático y bloquean su liberación al aparato de Golgi, debido a que impiden el plegamiento correcto de la proteína. Las mutaciones de clase 3 son aquellas que, aunque alcanzan la superficie celular, impiden la unión de las LDL. Por mutaciones de clase 4 se entiende aquellas que impiden que el receptor se localice adecuadamente en las vesículas de clatrina, lo que conlleva que las LDL unidas no se internalicen. Finalmente, las mutaciones de clase 5 son formas alélicas del receptor que impiden que se libere apropiadamente el ligando (LDL) del receptor. Estas mutaciones que afectan a la función del receptor constituyen, al igual que las hemoglobinopatías, un compendio de patología molecular que incluye grandes reordenamientos (en algunos casos participan secuencias Alu y mecanismos de recombinación homóloga no alélica), sustituciones de un nucleótido e inserciones y deleciones pequeñas.

Trastornos del desarrollo óseo relacionados con receptores de los factores de crecimiento de los fibroblastos: heterogeneidad clínica

Las alteraciones genéticas que se asocian a trastornos del desarrollo óseo afectan a los huesos craneales y/o al resto del esqueleto. Algunos de los cuadros clínicos se deben a mutaciones en los genes de los receptores de los factores de crecimiento de los fibroblastos (FGF) o *FGFR*, como son varios síndromes de craneosinostosis y condrodisplasias. Se conocen al menos 22 factores de crecimiento de fibroblastos (FGF) y cuatro genes que codifican receptores de los mismos, con un número elevado de isoformas que varían en sus propiedades de unión a ligandos y los dominios cinasa, si bien todos ellos comparten la región extracelular compuesta de tres dominios de tipo inmunoglobulina. Los ocho síndromes encuadrados en el espectro de las craneosinostosis por mutaciones en los genes FGFR son los síndromes de Crouzon, de Apert, de Pfeiffer, de Beare-Stevenson, de Jackson-Weiss y de Crouzon con acantosis *nigricans*, la sinostosis coronaria aislada y el síndrome de Muenke. La gran mayoría de las mutaciones que se encuentran en estos síndromes involucran al gen *FGFR2*, y sólo algunas a los genes *FGFR1* y *FGFR3*. No se han descrito mutaciones en el gen *FGFR4* y la

situación es algo más heterogénea, dado que hay otros síndromes de craneosinostosis con mutaciones en genes diferentes a los *FGFR*. Las condrodisplasias que se deben a mutaciones en los genes *FGFR* son acondroplasia, hipocondroplasia y displasia tanatofórica, todas ellas debidas a mutaciones específicas en el gen *FGFR3*. Las anomalías relacionadas con *FGFR* muestran así dos principios fundamentales de la genética médica: 1) la heterogeneidad genética de *locus*, esto es, la producción de un mismo fenotipo o fenotipos similares por diferentes genes y mecanismos genéticos, que viene representada por el hecho de que mutaciones en los genes *FGFR2* o *FGFR3* pueden producir el síndrome de Crouzon, y 2) la pleiotropía, término que describe genes con múltiples efectos fenotípicos que puede alcanzar la expresión de fenotipos clínicos diferentes a partir de mutaciones en el mismo gen, lo cual se puede ver reflejado para cada uno de los tres genes *FGFR:*

- La mutación p.P252R en el gen *FGFR1* produce síndrome de Pfeiffer, pero mutaciones en este gen también son responsables de displasia osteoglosofónica, una displasia esquelética que comparte características con síndromes craneosinostósicos y enanismos, y el síndrome de Kallman autosómico dominante.
- Las mutaciones en el gen *FGFR2* no sólo producen las craneosinostosis mencionadas anteriormente, sino también otras como el síndrome de Saethre-Chotzen, una craneosinostosis habitualmente causada por mutaciones en el gen *TWIST1*.
- Las mutaciones en el gen *FGFR3* provocan el síndrome de Muenke (mutación p.P250R) y el síndrome de Crouzon con acantocitosis *nigricans*, pero también son responsables de acondroplasia (p.G380R por la transición c.1138G > A o por la transversión c.1138G > C), hipocondroplasia, displasia tanatofórica y síndrome CATSHL (campodactilia, talla corta, escoliosis e hipoacusia).

En el catálogo OMIM se puede observar la complejidad de la relación genética entre los genes FGFR y los fenotipos clínicos. El acceso al gen *FGFR3* (OMIM *134934) nos muestra una relación de 14 entradas fenotípicas; si, tras ello, accedemos a sus gráficas PheneGene podemos observar la relación lineal o radial

(https://www.omim.org/graph/radial/134934) de FGFR3 con genes FGFR, FGF y otros genes, y los fenotipos asociados a estos.

Las enfermedades causadas por mutaciones en los genes *FGFR* tienen una herencia autosómica dominante, aunque en muchos casos son consecuencia de una mutación *de novo*. Este es un aspecto crucial que ha de valorarse en el consejo genético, ya que supone un riesgo de recurrencia muy bajo para los progenitores, salvo en los casos de mosaicismo somático y germinal. En cambio, hay un riesgo de transmisión del 50% para el propio afectado.

Neuropatías periféricas hereditarias: la complejidad mendeliana

En este grupo de enfermedades es posible distinguir entre neuropatías hereditarias asociadas a defectos metabólicos y neuropatías hereditarias no metabólicas que afectan principalmente a la estructura de los nervios periféricos. Las neuropatías no metabólicas o estructurales constituyen el conjunto más prevalente de neuropatías periféricas de índole hereditaria. Gran parte de estas neuropatías se heredan con carácter autosómico dominante, pero también hay formas recesivas y ligadas al cromosoma X. Desde un punto de vista del compartimento afectado y el patrón clínico, se pueden reconocer varios tipos de neuropatías periféricas hereditarias: 1) neuropatías sensitivo-motoras hereditarias (NSMH), cuya lesión afecta a la célula de Schwann de la mielina periférica o al axón neuronal y constituyen la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT) propiamente dicha; 2) neuropatías focales recurrentes de índole hereditaria, caracterizadas por un cuadro de episodios con manifestación clínica y períodos intercríticos libres de enfermedad; 3) neuropatías o neuronopatías motoras hereditarias (NMH), también conocidas como atrofia muscular espinal distal, en las que la lesión se sitúa en la propia neurona del asta anterior de la médula espinal, y 4) neuropatías sensitivas hereditarias (NSH) y sensitivas y autonómicas hereditarias (NSAH), que afectan a los nervios sensitivos y al sistema autonómico.

La enfermedad CMT es la neuropatía hereditaria más frecuente con una prevalencia estimada en España de 28 por cada 100.000 habitantes. Su

nosología y su herencia permiten identificarla como un ejemplo de trastorno complejo que pueden mostrar las enfermedades monogénicas. Es posible diferenciar varios niveles de complejidad según los siguientes criterios: 1) fenotipo clínico y fisiopatología; 2) patrón de herencia mendeliano, y 3) mecanismos patogénicos de los genes en la célula de Schwann, en el axón o en la neurona (tabla 153-4).

Tabla 153-4

Fenotipo, genética y biología de la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT)*

Tipo de CMT	Gen	*Locus*	Proteína
CMT1: CMT desmielinizante autosómica dominante			
CMT1A	*PMP22*	17p11.2	Proteína periférica de la mielina 22
CMT1B	*MPZ/P0*	1q22	Proteína cero de la mielina
CMT1C	*LITAF/SIMPLE*	16p13.1-p12.3	Factor α del lipopolisacárido-TNF
CMT1D	*EGR2*	10q21.1-q22.1	ERG2
CMT1E	*PMP22*	17p11.2	Proteína periférica de la mielina 22
CMT1F	*NEFL*	8p21	Neurofilamento ligero L
CMT2: CMT axonal autosómica dominante			
CMT2A1	*KIF1B*	1p36.2	Kinesina KIF1β
CMT2A2	*MFN2*	1p36.2	Mitofusina 2
CMT2B	*RAB7*	3q21	RAB7
CMT2C	*TRPV4*	12q23-q24	Potencial receptor transitorio vaniloide 4
CMT2D	*GARS*	7p15	Glicil-tRNA-transferasa
CMT2E	*NEFL*	8p21	Neurofilamento L
CMT2F	*HSPB1/HSP27*	7q11-q21	Proteína de choque térmico de 27 kDa
CMT2G[a]	Desconocido	12q12-q13	Desconocida
CMT2H[a]	Desconocido	8q12-q21.1	Desconocida
CMT2I/CMT2J	*MPZ/P0*	1q22	Proteína cero de la mielina
CMT2K	*GDAP1*	8q12-q21.1	GDAP1
CMT2L	*HSPB8/HSP22*	12q24	Proteína de choque térmico de 22 kDa
CMT2M	*DNM2*	19p12-p13.2	Dinamina 2
CMT2N	*AARS*	16q21-q23	Alanil-tRNA-sintetasa
CMT2O	*DYNC1H1*	14q32	Dineína citoplasmática, cadena pesada 1
CMT2P	*LRSAM1*	9q33	LRSAM1
CMT2Q	*DHTKD1*	10p14	2-oxoglutarato-deshidrogenasa E1, componente DHKTD1
CMT2U	*MARS*	12q13	Metionil-tRNA-sintetasa (MARS)
CMT2V	*NAGLU*	17q21.2	α-*N*-acetil-glucosaminidasa
CMT2W	*HARS*	5q31.3	Histidil-tRNA-sintetasa (HARS)
CMT2Y	*VCP*	9p13.3	VCP
CMT2Z	*MORC2*	22q12.2	MORCs
Otros CMT2 (v. [a])			
CMT intermedia dominante			
DI-CMTA	Desconocido	10q24.1-q25.1	
DI-CMTB	*DNM2*	19p12-p13.2	Dinamina 2
DI-CMTC	*YARS*	1p34p35	Tirosil-tRNA-sintetasa
DI-CMTD	*MPZ/P0*	1q22	Proteína cero de la mielina

DI-CMTE	*INF2*	14q32	Formina 2 invertida
DI-CMTF	*GNB4*	3q26	Proteína de unión al nucleótido guanina β4
CMT intermedia recesiva			
RI-CMTA	*GDAP1*	8q12-q21.1	GDAP1
RI-CMTB	*KARS*	16q22.2-q22.3	Lisil-tRNA-sintetasa
RI-CMTC	*PLEKHG5*	1p36	PLEKHG5
RI-CMTD	*COX6A1*	12q24	COX6A1
CMT4: CMT desmielinizante autosómica recesiva			
CMT4A	*GDAP1*	8q13-q21.1	GDAP1
CMT4B1	*MTMR2*	11q22	Proteína relacionada con miotubularina 2
CMT4B2	*SBF2/MTMR13*	11p15	Proteína relacionada con miotubularina 13
CMT4C	*SH3TC2*	5q32	Proteína con dominios SH3 y TPR
CMT4D/NHSM-Lom	*NDGR1*	8q24.3	NDGR1
CMT4E	*EGR2*	10q21.1-q22.1	EGR2
CMT4F	*PRX*	19q13.1-q13.2	L-periaxina
CMT4G/NHSM-Russe	*HK1*	10q22-q23	Hexocinasa 1
CMT4H	*FGD4*	12p11.21-q13.1	Frabina
CMT4J	*FIG4*	6q21	Fosfatasa relacionada con la síntesis de PtdIns(3,5)P_2
AR-CMT2: CMT axonal autosómica recesiva			
AR-CMT2A	*LMNA*	1q21.2	Lamina A/C
AR-CMT2B	*MED25*	19q13.3	Subunidad 25 del complejo mediador de la transcripción por RNA polimerasa II
AR-CMT2K	*GDAP1*	8q13-q21.1	GDAP1
AR-CMT2C	Desconocido	8q21.3	Desconocida
AR-CMT2F/l NMH distal	*HSPB1*	7q11-q21	Proteína 1 *heat-shock* de 27 kDa
AR-CMT2H/signos	Desconocido	8q21.3	Desconocida

piramidales			
CMTX: CMT ligada al cromosoma X			
CMTX1	*GJB1*	Xq13.1	Conexina 32
CMTX2	Desconocido	Xp22.2	Desconocida
CMTX3	Desconocido	Xq27	Desconocida
CMTX4 (Cowchock)	*AIFM1*	Xq26.1	AIFM1
CMTX5	*PRSP1*	Xq21-q24	Fosforribosilpirofosfato-sintetasa 1
CMT mitocondrial			
MT-ATP6	*MT-ATP6*	mtDNA	ATP6

* Consúltese OMIM: serie fenotípica PS118220, 74 entradas (https://www.omim.org/phenotypicSeries/PS118220); Neuromuscular Disease Center, Washington University, St. Louis, EE. UU. (http://neuromuscular.wustl.edu/time/hmsn.html; no se incluyen las variantes complejas).

No confirmado. CMT2G se describió en el cromosoma 12q13, pero posteriormente se ha reaccionado con CMT2P.

Fenotipo y fisiopatología

Según la lesión primaria se encuentre en la célula de Schwann o en el axón neuronal puede hablarse de CMT desmielinizante (denominada también CMT1) o CMT axonal (CMT2).

Herencia mendeliana

La herencia que se observa con mayor frecuencia es la autosómica dominante. La duplicación de 1,4 Mb, que se asocia a la neuropatía CMT1A, constituye el 42% de las mutaciones del conjunto global de casos de CMT (75% de las variantes desmielinizantes). La deleción recíproca de 1,4 Mb es la mutación que se encuentra en más del 85% de los casos de neuropatía hereditaria con susceptibilidad a la parálisis por presión (NHPP), una neuropatía recurrente, también autosómica dominante. Tanto en la duplicación CMT1A como en la deleción NHPP, el gen *PMP22* se ve afectado por cambios en la dosis génica, lo que constituye la causa primaria del trastorno en ambas enfermedades. La duplicación y la deleción son los productos derivados de entrecruzamiento desigual entre cromosomas 17 homólogos durante la meiosis de las células germinales, más frecuentemente en los gametos masculinos, que se produce mayoritariamente por un mecanismo de recombinación homóloga no alélica

(NAHR) entre duplicaciones segmentarias (fig. 153-2). Ambas mutaciones pueden ocurrir *de novo*, lo que explica que algunos casos de CMT1 y NHPP dominantes no tengan antecedentes familiares. Sin embargo, hay formas de neuropatía CMT, menos frecuentes y habitualmente más graves, que se heredan con carácter autosómico recesivo, y variantes que segregan con herencia ligada al cromosoma X. Estas pueden ser parcialmente dominantes, como es el caso de la neuropatía CMTX1 por mutaciones en el gen *GJB1* que codifica para la conexina-32 (Cx32), o recesivas.

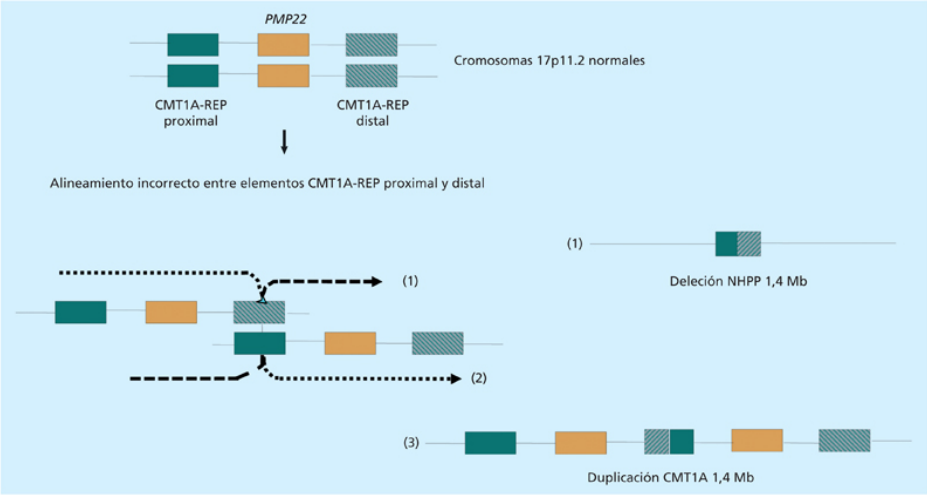


FIGURA 153-2 Modelo de recombinación homóloga no alélica (NAHR) para explicar el origen de la duplicación y la deleción recíprocas de 1,4 Mb en el cromosoma 17p11.2. Se produce un mal alineamiento entre las secuencias CMT1A-REP de 24 kb proximal y distal en el cromosoma 17p11.2 y la segregación meiótica posterior condiciona un gameto portador de la duplicación CMT1A y un gameto portador de la deleción NHPP. En ambos casos, el gen *PMP22* sufrirá un efecto de dosis génica responsable último de ambas neuropatías periféricas. CMT1A-REP: repeticiones flanqueantes, proximal y distal del *locus* CMT1A/NHPP; Mb: megabases.

Mecanismos patogénicos

Según la localización y la función de las proteínas codificadas por los genes CMT, se puede hablar de mecanismos que afectan la estructura de la mielina (PMP22, P0 y Cx32), los procesos de endocitosis (SH3TC2), la dinámica mitocondrial y su papel regulatorio del Ca^{2+} (MFN2, GDAP1), la

estructura de los neurofilamentos (NEF-L), la regulación de la proliferación celular (EGR2, Frabina) y otros.

Enfermedades ligadas al cromosoma X

El cromosoma X humano alberga un número relativamente elevado de genes con respecto a otros cromosomas. La segregación mendeliana y la expresión fenotípica de las enfermedades ligadas al cromosoma X están condicionadas por la situación de hemicigosidad de todos los varones para los genes del cromosoma X, por el hecho de que el cromosoma Y no es un verdadero homólogo del cromosoma X, y el fenómeno de inactivación aleatoria de un cromosoma X en las mujeres. Es importante definir que la herencia ligada al cromosoma X no es igual que la herencia ligada al sexo, dado que también hay genes ubicados en el cromosoma Y. Los rasgos que se afectan por mutaciones en el cromosoma X pueden segregar como recesivos, como en la distrofia muscular de Duchenne y las hemofilias A y B, o como dominantes, tal como ocurre en la *incontinentia pigmenti* o en el síndrome de Rett, o de manera intermedia. Trastornos como el síndrome del cromosoma X frágil asociado a discapacidad intelectual muestran una herencia intermedia o parcialmente dominante que afecta a los varones hemicigotos y a las mujeres heterocigotas, si bien en estas con menor gravedad y frecuencia.

En el caso de la herencia recesiva ligada al cromosoma X, con mucho la más frecuente, la enfermedad la padecen los varones hemicigotos y la transmiten las mujeres portadoras heterocigotas. La probabilidad de transmisión de la mutación de la mujer portadora es del 50% tanto a sus hijos como a sus hijas. Sin embargo, el riesgo de recurrencia *a priori* de la enfermedad es del 25%, que aumenta al 50% una vez determinado que el sexo del feto es masculino. Los varones afectados, si pueden alcanzar la edad reproductiva y son fértiles, transmiten la mutación al 100% de sus hijas, que son portadoras obligadas, lo cual es muy importante para el consejo genético. Por el contrario, ninguno de los hijos de varones afectados será portador ni padecerá la enfermedad.

Distrofinopatías: heterogeneidad alélica y diversidad fenotípica

Las distrofias musculares constituyen un grupo importante de la patología hereditaria que se caracteriza por debilidad muscular progresiva a cualquier edad, infantil o adulta. Las distrofias musculares se clasifican según las manifestaciones clínicas, los patrones de debilidad en las extremidades (proximal, distal o regional), las características «distróficas» de las fibras musculares en la histopatología y el patrón de herencia. Así, se habla de distrofias musculares ligadas al cromosoma X, distrofias de cinturas (autosómicas dominantes y autosómicas recesivas), distrofias musculares congénitas, distrofia miotónica y distrofia facioescapulohumeral. Además, cabe hablar también de miopatías no distróficas hereditarias. Gran parte de las proteínas afectadas en las distrofias musculares son proteínas estructurales de membrana, fundamentales para el mantenimiento de la estructura del sarcolema o de la membrana basal de la fibra muscular (fig. 153-3 A).

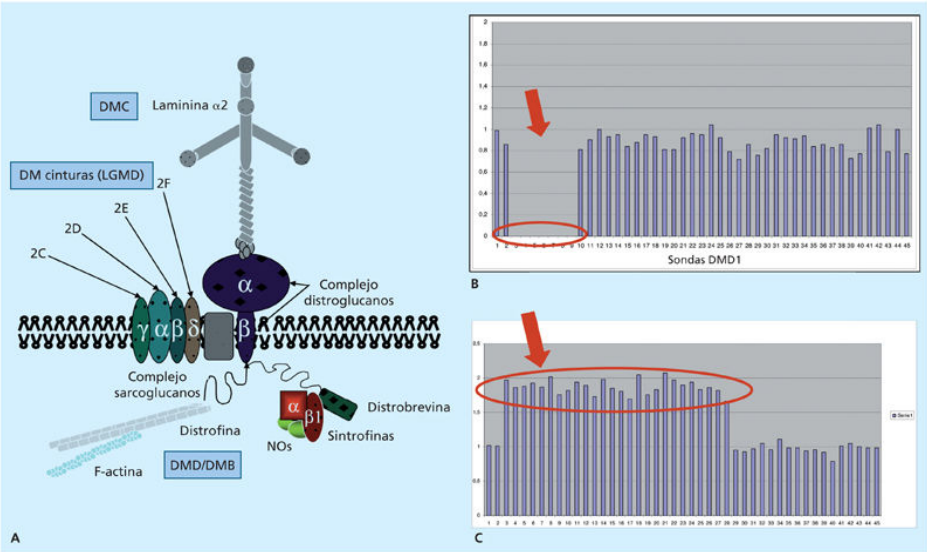


FIGURA 153-3 Modelo del complejo distrofina-glucoproteínas en el sarcolema de la fibra muscular y análisis de mutaciones en el gen *DMD*. **A.** Esquema del complejo que muestra la conexión estructural que realiza la distrofina entre la matriz extracelular (laminina) y la actina del citoesqueleto. Se muestran los sarcoglicanos, que se asocian a formas de distrofia muscular de cinturas (LGMD2C, 2D, 2E, 2F), los distroglicanos y la α2-laminina o merosina responsable de una forma de distrofia muscular congénita. **B.** Análisis de mutaciones en el gen *DMD* mediante la técnica de amplificación múltiple de sondas dependiente de ligazón (MLPA) que muestra una deleción que involucra los exones 3 al 9. **C.** Duplicación de los exones 3 al 28. En ambos casos no hay pérdida de la pauta de lectura y, en estos casos, el fenotipo se suele asociar a la forma clínica de Becker; sin embargo, algunas deleciones en pauta que afectan al extremo 5′ del gen se expresan con fenotipo Duchenne. NOs: NO-sintasa. (V. también figura 188-3.)

Las distrofinopatías son un conjunto de distrofias musculares alélicas en las que está afectado el gen *DMD*, un gen de 2.300 kb con siete promotores específicos de tejido, 79 exones y varias isoformas por *splicing* alternativo, que codifica la distrofina, molécula de 427 kDa en su tamaño mayor. La distrofina tiene una localización subsarcolémica y es fundamental para el mantenimiento de la estructura del complejo distrofina-glucoproteínas y del propio sarcolema. La variante clínica más frecuente y grave es la distrofia muscular de Duchenne (DMD). Los niños afectados inician los síntomas hacia la edad de 3 años y desarrollan una debilidad muscular progresiva que los confina en silla de ruedas no más allá de los 12 años de edad, con mal pronóstico vital. Otras formas alélicas son la distrofia muscular de Becker

(DMB), definida como tal a mediados del siglo XX, que, aunque variable, tiene mejor pronóstico (silla de ruedas siempre después de los 16 años de edad); la miocardiopatía dilatada ligada al cromosoma X; el síndrome de mialgias-calambres con o sin mioglobinuria, y la hiper-CKemia asintomática.

El trastorno molecular del gen de la distrofina explica en gran medida la presencia de distintas formas alélicas. Alrededor del 60% de las mutaciones asociadas a la DMD son deleciones pequeñas o grandes, un 6% son duplicaciones (fig. 153-3 B y C), y el resto (34%), mutaciones puntuales (http://www.dmd.nl/nmdb/home.php). Tanto las deleciones como las duplicaciones alteran la pauta de lectura del gen *DMD* (mutaciones *out-frame*) y condicionan la síntesis de una distrofina truncada (fig. 153-4 A). Las formas más leves, incluida la DMB, se asocian con deleciones que permiten la lectura del gen (mutaciones *in-frame*) y la síntesis de distrofina de menor tamaño, pero parcialmente funcional (fig. 153-4 B).

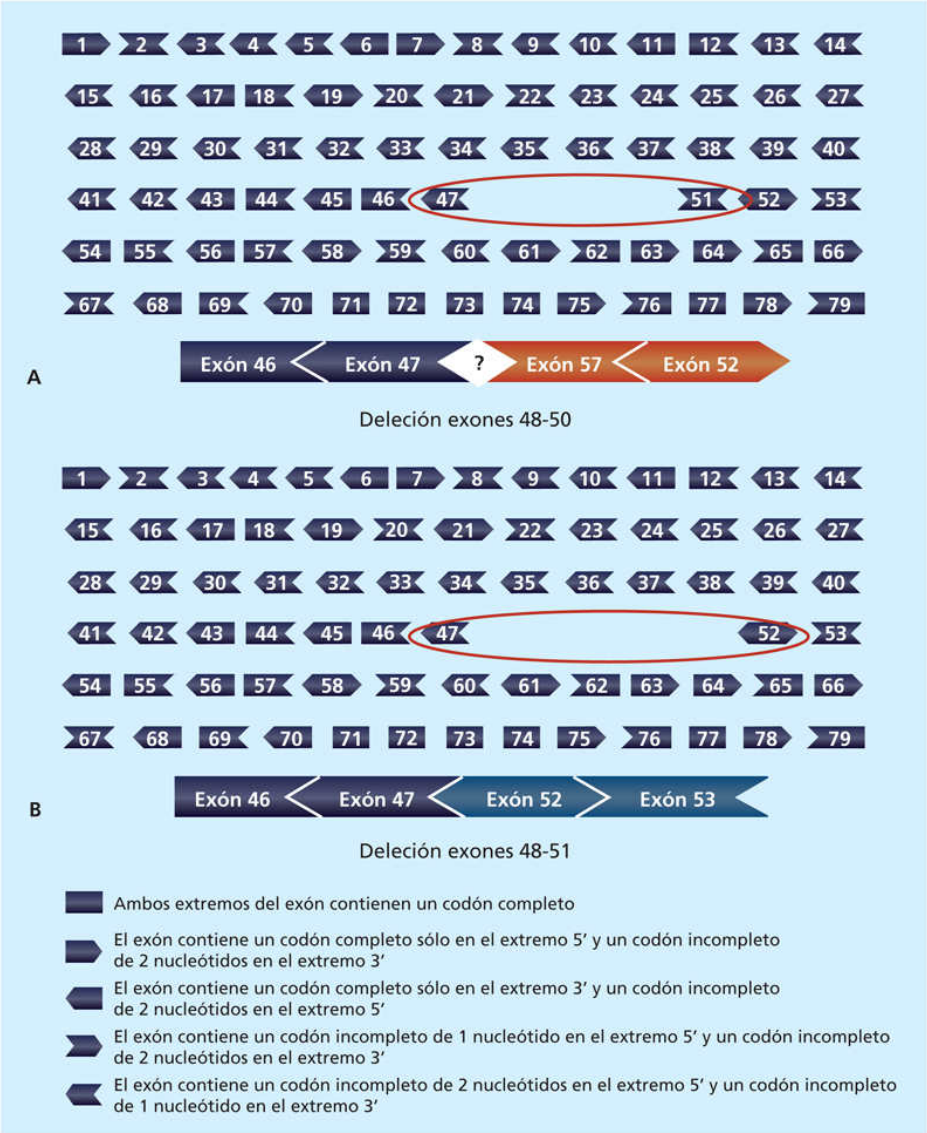


FIGURA 153-4 Esquema de los 79 exones del gen *DMD* consecutivos que ilustra las características de los extremos 5′ y 3′ de cada exón. En el panel superior **(A)** se muestra una deleción de los exones 48 al 50 en la región central del gen. El extremo 3′ del exón 47 y el extremo 5′ del exón 51 no acoplan, por lo que se infiere una pérdida de la pauta de lectura en la transcripción del gen, una proteína truncada y un fenotipo Duchenne. En el panel inferior **(B)** se muestra la deleción de los exones 48 al 51 y, en este caso, ambos extremos de los exones 47 y 52 sí se acoplan, por lo que no hay pérdida del marco de lectura y se presupone la síntesis de una distrofina más pequeña pero funcional; el fenotipo asociado es una forma Becker o incluso más leve.

En el consejo genético es importante el conocimiento clínico y genético de la enfermedad. En los casos esporádicos, sin historia familiar previa, hay

que definir en qué momento se produjo la mutación y si la madre es portadora o presenta mosaicismo germinal, situaciones ambas en las que habrá un riesgo de recurrencia cuantificable.

En ocasiones, el tipo de mutación (es decir, el genotipo) que causa la enfermedad puede relacionarse con la expresión clínica y la gravedad de la misma, como sucede en las deleciones según afecten o no a la pauta de lectura del gen *DMD.* También el conocimiento de las bases moleculares orienta la investigación terapéutica, como la terapia basada en salto de exones *(exon skipping)* mediante oligonucleótidos antisentido en caso de la distrofia de Duchenne con pérdida de la transcripción correcta del gen, lo cual puede permitir la recuperación del marco correcto de lectura y la síntesis de una distrofina parcialmente funcional.

Hemofilia A: un modelo para el consejo genético

La hemofilia A es un trastorno de la coagulación por un déficit del factor VIII que conduce a hemorragias que no se controlan espontáneamente tras lesiones o heridas cutáneas, intervenciones quirúrgicas o extracciones dentales. La hemofilia se clasifica en grave (< 1% de actividad de coagulación *in vitro* del FVIII), moderada (1%-5% de actividad) y leve (6%-35% de actividad). El gen responsable de la hemofilia A *(F8C)* se localiza en el cromosoma Xq28 y contiene 26 exones. Mientras las formas moderada y leve se deben a mutaciones puntuales, la grave se explica en parte por inversiones del gen debidas a la propia estructura del mismo. La inversión del intrón 22 es la mutación que se encuentra en el 48% de los casos graves; en frecuencia siguen las deleciones (6%), la inversión del intrón 1 (3%) y las mutaciones puntuales (43%). La inversión del intrón 22 es la consecuencia de un reordenamiento que involucra a dos genes ubicados en el mencionado intrón: el gen A asociado al FVIII *(F8A),* que se transcribe en dirección opuesta al *F8C* en un mRNA de 1,8 kb, y el gen B asociado al factor VIII *(F8B),* que se transcribe en la misma dirección que el *F8C* en un transcrito de 2,5 kb. Esta inversión se suele producir como mutación *de novo* en las células germinales de varones y las hijas que la reciben son portadoras.

La hemofilia A representa un buen ejemplo (también lo son las distrofinopatías) de los múltiples aspectos que hay que tener en cuenta en el consejo genético, más concretamente en las enfermedades ligadas al cromosoma X. Hay pacientes con antecedentes familiares y casos esporádicos sin historia familiar. Si existe historia familiar, las principales cuestiones que han de tenerse en cuenta son: 1) el varón no afectado no es portador y no transmite la enfermedad; 2) todas las hijas de un varón enfermo son portadoras obligadas, mientras que los hijos son sanos; 3) las mujeres que tienen un hijo afectado y un hermano o familiar por la vía materna son portadoras obligadas, y 4) si una mujer tiene más de un hijo enfermo y la mutación no se encuentra en los leucocitos de su sangre, se puede inferir que es portadora de un mosaicismo germinal.

Sin embargo, entre un tercio y la mitad de los varones enfermos no tienen historia familiar y se explican como casos esporádicos. En esta situación hay que tener en cuenta varias posibilidades según la condición de la madre:

- La madre no es portadora y el hijo varón afectado tiene una mutación *de novo*. Cuando se trata de mutaciones puntuales, el mosaicismo somático puede ocurrir hasta en el 15% de los casos; el mosaicismo germinal es infrecuente.
- La madre es portadora de una mutación *de novo* que ha ocurrido en alguno de los siguientes niveles: a) como una mutación de línea germinal (p. ej., en el óvulo o en el espermatocito en el momento de la concepción y, por tanto, está presente en todas las células del organismo y es detectable en su DNA); b) como una mutación somática (p. ej., el cambio ha ocurrido muy precozmente en la embriogénesis y está presente en parte de las células, y puede detectarse o no en el DNA leucocitario), y c) como un mosaicismo germinal (unas células germinales tienen la mutación y otras no y la mutación no se detecta en los leucocitos).
- La madre es portadora y ha heredado la mutación de su madre, que poseería una mutación *de novo*, o de su padre asintomático, que es un mosaico, generalmente germinal, de la mutación.
- La madre es portadora de una mutación originada en generaciones previas, pero que se ha transmitido siempre entre mujeres

portadoras sin que hubiera varones afectados.

En su conjunto, la madre de un varón afectado esporádico tiene aproximadamente una probabilidad del 80% de ser portadora; sin embargo, si se trata de un caso de hemofilia grave con inversión del intrón 22, la probabilidad sube al 98%. Ello se debe a que esta mutación suele ocurrir durante la espermatogénesis masculina, normalmente del abuelo materno del probando. Este hecho confirma la importancia del diagnóstico molecular en la hemofilia A y, por extensión, en las enfermedades monogénicas.

Anticipación genética: del córtex cerebral al músculo

La anticipación genética es un término clínico y genético que hace referencia al inicio progresivamente más precoz y al incremento de la gravedad de la enfermedad a lo largo de las sucesivas generaciones de una familia. La razón biológica de esta anticipación está en la expansión intergeneracional de repeticiones de secuencias, generalmente trinucleótidos, en el seno o asociadas al gen responsable de la enfermedad. Estas repeticiones microsatélites o STR (del inglés *short tandem repeats*, «repeticiones cortas en tándem») constituyen la base de las mutaciones dinámicas. Estas secuencias son inestables y presentan cierta tendencia al aumento de tamaño durante la transmisión meiótica. Por este motivo, algunos de estos STR pueden tener implicaciones en el desarrollo de la enfermedad, ya que a partir de un umbral de repeticiones causan su aparición. En gran parte de las enfermedades debidas a expansión de mutaciones dinámicas, el tamaño del alelo mutante expandido muestra una correlación inversa con la edad de inicio y una correlación directa con el grado de afectación y gravedad de la misma (fig. 153-5 A), lo que da un fundamento genético y biológico al fenómeno de la anticipación.

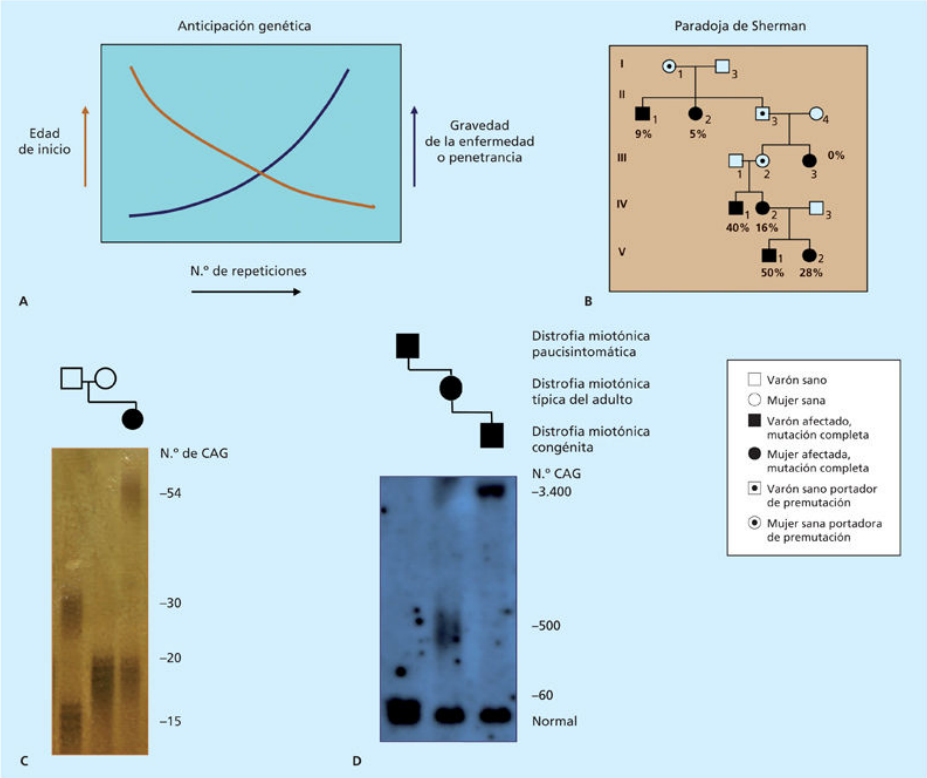


FIGURA 153-5 Anticipación genética en enfermedades por expansión de trinucleótidos o tripletes. **A.** Gráfica donde se describe el fenómeno de anticipación: el número de repeticiones se incrementa de modo directo con el aumento de la gravedad de la enfermedad y se correlaciona inversamente con la edad de los primeros síntomas. **B.** Explicación genealógica de la paradoja de Sherman: el porcentaje de afectados aumenta conforme se desciende en las sucesivas generaciones del árbol; el porcentaje relativo es mayor en varones que en mujeres. **C.** Análisis de la expansión CAG del gen *HTT* de la enfermedad de Huntington mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR), electroforesis de poliacrilamida (PAGE) y tinción de plata: el padre es heterocigoto sano (CAG 15/30), la madre es homocigota sana (CAG 20/20), la hija enferma (CAG 20/54) es portadora de una expansión mutante *de novo* originada a partir del alelo normal de 30 repeticiones del padre (falsa paternidad excluida). **D.** Análisis de la expansión CTG del gen *DMPK* de la DM1 mediante la técnica clásica de transferencia de Southern: se aprecia la variación de tamaño de los distintos alelos que se corresponden con variación en el número de repeticiones CTG, que se correlacionan con la gravedad del fenotipo clínico.

Las mutaciones dinámicas más habituales son las causadas por la expansión de tractos repetitivos de trinucleótidos. Se han descrito 14

enfermedades genéticas neurodegenerativas y tres sitios frágiles asociados con la expansión de repeticiones de tripletes CAG•CTG, CGG•GCC o GAA•TTC. Estas enfermedades presentan alteraciones en diferentes partes del sistema nervioso central y periférico e incluso en el músculo. Así, los síndromes de fragilidad ligados al cromosoma X (FRAXA y FRAXE) son trastornos cognitivos asociados a la expansión CGG. La enfermedad de Huntington, que cursa con movimientos anormales afectando los ganglios basales, caudado y putamen, y las ataxias espinocerebelosas autosómicas dominantes (SCA en terminología genética), que son un conjunto de cuadros clínicos caracterizados principalmente por un síndrome cerebeloso, se deben a expansiones CAG en un exón del gen en cuestión. También hay trastornos neuromusculares progresivos como la distrofia miotónica de tipo 1 que cursa con debilidad progresiva, atrofia y miotonía, o la atrofia muscular progresiva espinobulbar que presenta debilidad muscular proximal, atrofia muscular y fasciculación. Ahora bien, hay que señalar que se han descrito variantes de las enfermedades anteriormente mencionadas debidas a la repetición de un tracto constituido por un mayor número de nucleótidos, como la SCA10, que es causada por la expansión de un pentanucleótido ATTCT, y la distrofia miotónica de tipo 2, debida a la repetición de un tetranucleótido CCTG.

La localización de estas mutaciones en el gen es variable. Es de esperar que el efecto que la repetición expandida tiene en la patogénesis molecular dependa en mayor o menor medida de su localización en el gen. Se han descrito mutaciones dinámicas situadas en regiones promotoras, en intrones, en las regiones génicas no traducidas 5′UTR y 3′UTR y en regiones exónicas codificantes (fig. 153-6). En líneas generales, las mutaciones localizadas en regiones no codificantes se caracterizan por presentar expansiones largas y variables. En estos casos se postula un mecanismo de pérdida de función o haploinsuficiencia. En cambio, todas las mutaciones dinámicas expandidas localizadas en regiones codificantes son producidas por la repetición de un triplete CAG que codifica el aminoácido glutamina, de modo que las proteínas mutantes presentan grandes tractos de poliglutaminas. La mayoría de estas enfermedades presentan una herencia autosómica dominante y el mecanismo que se postula es el de una ganancia de función.

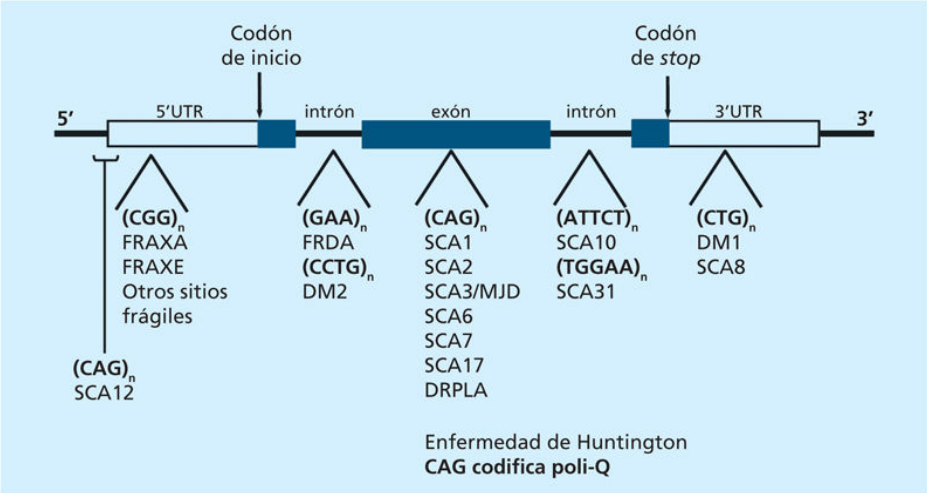


FIGURA 153-6 Esquema de un gen en el que se aprecian las distintas regiones. Se indican las enfermedades por expansión de trinucleótidos u otras STR en relación con el tipo de secuencia propio de cada una y la localización en el gen. 3′UTR: región 3′ no traducida; 5′UTR: región 5′ no traducida; DM1 y DM2: distrofias miotónicas; DRPLA: atrofia dentato-rubro-pálido-luisiana; FRAXA y FRAXE: sitios frágiles asociados a los síndromes de discapacidad intelectual del cromosoma X; FRDA: ataxia de Friedreich; Q: glutamina; SCA: genes de las ataxias espinocerebelosas dominantes.

Síndrome del cromosoma X frágil

El síndrome del cromosoma X frágil (FXS o FRAXA) es una enfermedad ligada al sexo caracterizada por discapacidad intelectual y causada por la repetición de un triplete CGG en la región 5′UTR del gen *FMR1*. Los alelos sanos tienen entre 6 y 53 repeticiones CGG, entre las que se intercalan tripletes AGG (uno o más) que confieren estabilidad al tracto repetitivo. La pérdida de estos tripletes AGG, unida a la expansión de más de 230 unidades CGG, da lugar a una hipermetilación de estas repeticiones CGG y también de islas CpG localizadas en la región promotora del gen *FMR1*. Esta hipermetilación supone una reducción del nivel de transcripción del gen, por lo que la mutación conduce a la pérdida de la función normal de FMRP que es el producto proteico del gen *FMR1*. Los pacientes varones expresan un cuadro clínico de discapacidad intelectual. Algunas mujeres portadoras de expansiones de más de 200 repeticiones pueden expresar la enfermedad, aunque en un grado más leve; de ahí que la herencia del

síndrome del cromosoma X frágil se defina como ligada al cromosoma X parcialmente dominante. Cuando el número de repeticiones CGG está entre 55 y 200, se habla de estado premutado. La premutación puede transmitirse de un modo inestable con expansión del trinucleótido CGG, ya sea por un varón sano portador a sus hijas sanas o por una mujer portadora a sus hijos afectados o a sus hijas; estas podrán ser sanas o manifestar algunos síntomas. Los individuos portadores de una premutación tienen un riesgo elevado de desarrollar a partir de los 60 años de edad un cuadro clínico que se caracteriza por ataxia y temblor de intención conocido como *FXTAS*. Las mujeres con premutación pueden presentar fallo ovárico prematuro.

En el síndrome del cromosoma X frágil, el fenómeno de la anticipación genética se conoce como *paradoja de Sherman* (fig. 153-5 B), que se definió a partir de una serie de observaciones en estudios genealógicos: 1) el 30% de las mujeres portadoras mostraban algún grado de discapacidad mental, una proporción mayor de la que se esperaría para un trastorno recesivo ligado al cromosoma X, y 2) los varones fenotípicamente normales (varones transmisores) pasaban un alelo mutado a sus hijas normales, a las cuales se asociaba un mayor riesgo de tener hijos afectados. Se observó que el daño intelectual en los individuos de una familia dependía de la posición que ocuparan en la genealogía. La probabilidad de estar afectado era mayor en la descendencia de hijas normales de varones normales transmisores que en la descendencia de las madres normales de varones transmisores. La patología molecular y la expansión del triplete CGG ha permitido explicar la paradoja y el fenómeno de anticipación que subyace a la misma: las madres de varones transmisores tienen una premutación que varía entre 60 y 69 repeticiones; estas se pueden transmitir como premutación al hijo varón transmisor normal o expandirse hasta una mutación completa para engendrar un hijo afectado. Los varones transmisores pasan la premutación a sus hijas que suelen tener una premutación de tamaño ligeramente más grande, normalmente entre 70 y 90 repeticiones; a partir de esta situación la probabilidad de expansión meiótica es mucho mayor y el riesgo de tener un hijo enfermo alcanza el valor del 50%.

Enfermedad de Huntington

Es un trastorno neurodegenerativo hereditario que cursa con un patrón de herencia autosómico dominante y se caracteriza por movimientos anormales (p. ej., corea), pérdida de memoria y trastornos cognitivos. La mutación causante de la enfermedad es la repetición inestable de un triplete CAG. El triplete CAG, localizado en un exón 1 en el gen *HTT*, codifica glutaminas en la proteína huntingtina. En la enfermedad de Huntington el número de copias puede variar de 6 a 35 en cromosomas sanos y de 40 a 121 en mutados. Las repeticiones entre 36 y 39 se consideran alelos intermedios con tendencia a la inestabilidad en la transmisión meiótica, una cuestión muy importante en el consejo genético y en el diagnóstico presintomático de familiares sanos. La amplificación de las repeticiones CAG no altera la transcripción o la traducción de los genes afectados, pero la proteína anómala se acumula en el núcleo celular en forma de agregados insolubles. Estas formas expandidas de poliglutamina provocarían la muerte selectiva de determinadas neuronas, por mecanismos que todavía no se conocen bien (parece que intervienen rutas apoptóticas), pero que actuarían como una ganancia de función, ya sea por una vía tóxica o por adquisición de nuevas propiedades. En este sentido, se ha demostrado que la expresión total o en parte de secuencias que contienen estas repeticiones en ratones transgénicos conduce a la enfermedad, mientras que la pérdida de la función de la proteína en el ratón nulo no lleva al fenotipo característico.

Ambos aspectos de la enfermedad, el patrón hereditario dominante y la expansión CAG en la región codificante, los comparten con las ataxias cerebelosas autosómicas dominantes (SCA1, SCA2, SCA3, SCA6, SCA7 y SCA17) y la atrofia dentato-rubro-pálido-luisiana. En su conjunto se habla de enfermedades por expansión de poliglutaminas.

En la enfermedad de Huntington se ha descrito también el fenómeno de anticipación genética. El tamaño de la expansión tiende a aumentar de una generación a otra, especialmente cuando el progenitor portador y transmisor es el padre. Las expansiones maternas suelen ser menos frecuentes y más cortas que las de origen paterno. Aunque es un fenómeno muy raro, se dan casos de mutación *de novo* por expansión de un alelo grande dentro de los límites de la normalidad (menos de 35 repeticiones CAG) que se expande por encima del umbral a un tamaño anormal (fig. 153-5 C).

Ataxia de Friedreich

La ataxia de Friedreich (FRDA) es la ataxia hereditaria más prevalente en la población caucasiana. Es un trastorno autosómico recesivo causado por mutaciones en el gen *FXN* que codifica una proteína mitocondrial, la frataxina. La mutación más frecuente que causa la ataxia de Friedreich es una mutación dinámica, aunque se estima que un 2% de los cromosomas Friedreich son portadores de una variante puntual. La expansión consiste en un tracto repetitivo de GAA localizado en un elemento *Alu* del intrón 1 del gen *FXN*. El rango de repeticiones varía en los alelos normales entre 7 y 34, mientras que los alelos mutados contienen más de 100 repeticiones; puede llegar a amplificarse unas 1.000 veces. Alelos con tamaños comprendidos entre 33 y 55 copias no son muy frecuentes. Al igual que en otras enfermedades, los alelos expandidos contienen intercaladas repeticiones GAG que aportan estabilidad al tracto repetitivo. Así, los alelos con una «premutación» tienen expansiones que sólo contienen el trinucleótido GAA repetido entre 34-65 veces, que puede ser inestable y expandirse hasta 300-650 repeticiones en una sola generación.

Las repeticiones GAA en el gen *FXN* se asocian con un nivel de expresión reducido de este, y hay evidencias de silenciamiento de la transcripción por hipermetilación y modificaciones epigenéticas en el código de histonas. Las repeticiones GAA forman estructuras de triple cadena que bloquean la correcta transcripción del DNA, con la consiguiente reducción de la producción de frataxina. Un portador heterocigoto para la mutación muestra un nivel intermedio de expresión de mRNA entre lo que presenta un individuo sano y uno enfermo. Los niveles reducidos de expresión de mRNA se asocian con una pérdida parcial de la función de la frataxina. Esta idea se ve además apoyada por el hecho de que un sujeto heterocigoto compuesto para un alelo expandido y una mutación puntual en el gen *FXN* manifiesta la clínica asociada a esta ataxia y formas atípicas relacionadas con determinadas mutaciones puntuales.

Por heredarse con carácter autosómico recesivo, las genealogías de ataxia de Friedreich no muestran el fenómeno de anticipación intergeneracional asociado a las enfermedades causadas por mutaciones dinámicas, pero en ella se encuentra una correlación inversa entre el tamaño de alelo expandido más pequeño y la edad de inicio de la enfermedad. Esto es, un mayor

tamaño de los alelos GAA expandidos induce un mayor bloqueo de la transcripción y menos frataxina, lo que se correlaciona con un inicio más precoz de la enfermedad.

Distrofia miotónica de tipo 1

La distrofia miotónica (DM) es una enfermedad multisistémica caracterizada por una amplia variabilidad fenotípica y anticipación que cursa con un patrón de herencia autosómico dominante. Se conocen dos formas genéticas: DM1 en el cromosoma 19p13, que es la variante clásica y más común, y DM2 cuyo gen se localiza en el cromosoma 3. La distrofia miotónica de tipo 1 se caracteriza por miotonía, distrofia y debilidad muscular, cataratas, hipogonadismo, calvicie frontal y cambios en el electroencefalograma. Está causada por la expansión de un trinucleótido CTG localizado en la región 3′UTR del gen *DMPK*. Se considera que los alelos que tienen entre 5 y 37 copias del triplete son normales; entre 50 y 180 son alelos premutados, y con más de 200 —a veces de más de 2.000 repeticiones CTG— son alelos mutados.

Todavía no se conoce bien cómo actúa esta mutación dinámica. En un principio, se propuso que la expansión anómala podría causar una haploinsuficiencia, ya que esta podría afectar a la transcripción del gen y conducir a una pérdida de función de la proteína. Sin embargo, aunque se han descrito algunos cambios en la transcripción y procesado de mRNA del gen *DMPK* portador de una expansión, estos no son suficientes para justificar un fenotipo de distrofia miotónica. Los ratones *knock-out* de *DMPK* sólo manifiestan debilidad muscular leve y conducción cardíaca alterada, pero no miotonía. Por tanto, la carencia de la proteína DMPK debe contribuir al desarrollo del fenotipo enfermo, pero no explica en su totalidad los síntomas clínicos característicos de la distrofia miotónica. Otra opción es que la expansión afecte a genes vecinos: las expansiones CTG podrían comprometer la expresión de genes próximos como *DMWD* y *DMAHP/SIX5*, cuya región promotora se solapa con la región 3′UTR del *DMPK*. Se ha visto que la expresión del gen *DMAHP/SIX5* está reducida en presencia de la expansión anómala del gen *DMPK*, lo que podría estar relacionado con la patología ocular y la esterilidad asociadas a la distrofia miotónica de tipo 1. El ratón *knock-out* de *SIX5* muestra cataratas, mientras

que el homólogo en *Drosophila* de esta proteína, Dsix4, provoca hipogonadismo en los mutantes nulos para este gen.

El hecho de que en pacientes afectados por DM1 no se haya encontrado ningún otro tipo de mutación sugiere que la expansión CTG podría ser una mutación con ganancia de función. Las horquillas formadas por las repeticiones CUG podrían regular el procesado del mRNA dentro del núcleo, ya que favorecerían la unión de proteínas que dificultan la salida del mRNA del núcleo; al mismo tiempo se produciría un secuestro de la proteína o proteínas que se unirían al RNA, lo que favorecería que grandes expansiones quedaran retenidas en el núcleo y no ejercieran función alguna en el citoplasma. De hecho, la expresión de una expansión de trinucleótidos CUG en un mRNA heterólogo (gen de la actina del músculo) en ratones transgénicos logra que estos animales manifiesten miotonía y miopatía. Por otro lado, hay evidencia de que el secuestro de proteínas de tipo *muscleblind* (MBNL) por estas repeticiones expandidas conlleva la regulación anómala del *splicing* de muchos transcritos génicos, lo que podría explicar el carácter multisistémico de la enfermedad.

Sea cual fuere el mecanismo de acción, la DM1 muestra un fenómeno de anticipación muy evidente; de hecho, es la enfermedad en la que se describió este fenómeno. El tamaño de la expansión guarda relación con el fenotipo clínico que se observa en las genealogías (fig. 153-5 D). El análisis a fondo de los árboles genealógicos muestra en muchas ocasiones la mayor afectación de los portadores de la expansión en sucesivas generaciones. Se pueden encontrar formas graves congénitas en recién nacidos con grandes expansiones (más de 1.000 repeticiones CTG), formas clásicas de la enfermedad (comienzo entre la adolescencia y la edad adulta joven) y expansiones de tamaño medio entre 200 y 1.000 repeticiones, así como variantes paucisintomáticas y de inicio tardío, expresadas en ocasiones como cataratas precoces, que muestran expansiones entre 42 y 180 repeticiones. La expansión asociada a formas congénitas tiene la peculiaridad de que prácticamente siempre es de origen materno. Este es un aspecto fundamental en el consejo genético, ya que una mujer afectada de DM1 y portadora de una expansión de más de 200 CTG tiene un riesgo muy alto de que, en una gestación en la que se transmita el alelo expandido, este incremente su tamaño y el hijo o hija esté afectado por una distrofia miotónica congénita.

Herencia mitocondrial

Las ER monogénicas se transmiten mayoritariamente según las leyes de Mendel. Sin embargo, algunas enfermedades monogénicas no siguen una herencia no tradicional, esto es, no mendeliana. Entre estas herencias cabe reseñar la inestabilidad de las mutaciones dinámicas (revisadas en el apartado anterior), la impronta génica y la herencia epigenética, y las herencias digénica y mitocondrial. Esta última se caracteriza por que las mutaciones afectan a los genes del genoma o DNA mitocondrial (mtDNA), distinto del genoma nuclear, que es el afectado en las enfermedades con herencia mendeliana clásica.

La herencia mitocondrial o citoplasmática es materna y ocasionalmente se confunde con una herencia autosómica dominante (transmisión vertical). Consiste en la transmisión de los genes contenidos en las mitocondrias. Sólo el gameto femenino (óvulo) proporciona las mitocondrias al cigoto, de modo que únicamente las mujeres transmiten las lesiones moleculares en el mtDNA.

Las mitocondrias son orgánulos citoplasmáticos que tienen entre sus funciones la producción de energía en forma de ATP. El DNA mitocondrial es una molécula circular de 16.569 pares de bases que contiene 37 genes: dos codifican para RNA ribosómico, 22 para RNA de transferencia y 13 para RNA mensajeros que se traducen en subunidades de enzimas de los complejos de la cadena respiratoria. En órganos como el cerebro, el corazón, el músculo, el riñón y las glándulas endocrinas, en los que el metabolismo aerobio tiene una especial relevancia, el genoma mitocondrial desempeña un papel importante en la producción de energía. Cada célula contiene centenares de mitocondrias y cada mitocondria entre 8 y 10 cadenas de DNA dúplex; se estiman unas 5.000 copias de mtDNA por genoma diploide. En las enfermedades genéticas mitocondriales hay gran variabilidad en la expresión fenotípica. El mtDNA mutado suele estar presente sólo en parte de las células de un tejido afectado. Este fenómeno se conoce como *heteroplasmia* (presencia de tipos diferentes de mtDNA en la célula, los tejidos, el individuo) y el porcentaje de heteroplasmia guarda relación con la gravedad del cuadro clínico, de modo que, cuanto más

próximo se esté de la homoplasmia (un único tipo de DNA mitocondrial), mayor será el efecto fenotípico. Las mutaciones del mtDNA producen un fenotipo anómalo cuando se sobrepasa un umbral de mitocondrias mutadas, estimado en torno a un 10%.

La tasa de mutación espontánea del mtDNA es elevada, aproximadamente 10 veces mayor que la del DNA nuclear. Cuando las mutaciones tienen lugar en una línea germinal son transmitidas a generaciones futuras (enfermedad familiar), mientras que si suceden durante el desarrollo producirán un trastorno somático esporádico. Durante la división celular, las mitocondrias se distribuyen al azar entre las células hijas (segregación mitótica), por lo que el porcentaje de mitocondrias mutadas cambia de una célula a otra. Este aspecto explica el amplio espectro de rasgos fenotípicos en las enfermedades debidas a mutaciones del mtDNA, entre las que se encuentran la neuropatía óptica de Leber, la epilepsia mioclónica, la enfermedad de fibras rojo-rasgadas (MERFF) o la neuropatía con ataxia y retinosis pigmentaria (NARP). En líneas generales, las neuronas son particularmente sensibles a la disfunción mitocondrial porque la fosforilación oxidativa les proporciona ATP y la mitocondria, en tanto que participa en la homeostasis celular del calcio e interviene en la regulación de la excitabilidad neural y de la transmisión sináptica. La disfunción mitocondrial por estrés oxidativo puede provocar convulsiones epilépticas y, además, ha sido implicada en la patogenia de enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer y la ataxia de Friedreich, aunque son trastornos debidos a alteraciones en el genoma nuclear.

Bibliografía especial

Berman JJ. *Rare diseases and orphan drugs*. London: Academic Press-Elsevier; 2014.

Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF. *Thompson & Thompson Genetics in Medicine*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016.

Read A, Donnai D. *New Clinical Genetics 3*. Banbury, UK: Scion Publishing Ltd; 2015.

Strachan T, Goodship J, Chinnery P. *Genetics and Genomics in Medicine*. New York: Garland Science; 2015.

Valle D, Beaudet AL, Vogelstein B, Kinzler KW, Antonarakis SE, Ballabio A, et al. *The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease (OMMBID)*. New York: McGraw-Hill; 2015: Disponible en: http://ommbid.mhmedical.com/ (Acceso el 27 de abril de 2019.).

154

Genética de las enfermedades complejas

R. Rabionet Janssen

Herencia multifactorial

El concepto de herencia multifactorial fue introducido a finales del siglo XIX por Galton, quien observó la herencia de características como la altura, el peso, la conducta, etc., que no se dividen en categorías, sino que presentan una gradación, un fenotipo continuo. En 1918, Fisher propuso un modelo en el que estas características se deberían al efecto aditivo de múltiples *loci* heredados de forma *mendeliana* y en que cada loci sumaría una pequeña contribución al fenotipo. Además de los factores genéticos *(herencia poligénica)*, en el fenotipo final intervienen también factores ambientales, por lo que se denomina *herencia multifactorial*. La distribución de la acción del conjunto de genes y factores ambientales que influyen en un fenotipo sigue un patrón *normal*, en campana de Gauss.

Algunas enfermedades presentan una gradación continua en determinados caracteres mediante el acúmulo de múltiples factores genéticos o ambientales en un mismo individuo. Se habla de predisposición genético-multifactorial en caso de rasgos comunes, no aparentes clínicamente en el nacimiento, como osteoporosis, enfermedad coronaria, asma, atopia, psoriasis, diabetes, esclerosis múltiple, epilepsia, migraña, esquizofrenia, trastorno bipolar, cáncer, etc.

Por otra parte, también ciertos defectos congénitos pueden explicarse mediante un modelo multifactorial, aunque el fenotipo sea discontinuo. En este caso el fenotipo se daría por la presencia de varios factores o alelos de predisposición, que en su conjunto superan los umbrales que separan afección de no afección. Las cardiopatías congénitas, la displasia de cadera, los defectos del tubo neural, la estenosis pilórica, la fisura palatina y otras malformaciones congénitas encajan en este modelo. Todos estos procesos se consideran enfermedades de rasgos complejos.

Análisis de heredabilidad

La *heredabilidad* de un determinado fenotipo complejo se define como el componente de la varianza de dicho fenotipo que se debe a la acción de los genes. Los fenotipos complejos suelen presentar una mayor incidencia en

los familiares de los afectos respecto a la población general. Esta mayor incidencia recibe el nombre de *agregación familiar.* Cuando esto sucede, se puede plantear que el fenotipo tenga una carga genética, aunque el hecho de que exista agregación familiar no implica necesariamente una causa genética, ya que los miembros de la familia suelen compartir también causas ambientales como dieta, exposiciones ambientales, estatus socioeconómico, actividades, etc.

Variabilidad en los fenotipos complejos

La variación en los fenotipos *(F)* se debe a la variación en los genotipos *(G)* y a la variación en el ambiente *(A).* En términos de varianza, (V): $V_F = V_G + V_A$. La heredabilidad *(h^2)* de un carácter cuantitativo continuo se calcula mediante la relación entre la varianza del carácter debida al genotipo respecto a la varianza fenotípica total: $h^2 = V_G/V_F$.

Estudios en gemelos

Los estudios en gemelos se pueden utilizar para estimar la heredabilidad en rasgos cuantitativos, comparando la varianza en una serie de gemelos monocigóticos con la de una serie de gemelos dicigóticos. Se considera que los gemelos monocigóticos son genéticamente idénticos y, por tanto, la varianza entre ellos para un carácter determinado equivaldría a la V_A. En cambio, los gemelos dicigóticos comparten sólo la mitad de su dotación genética, igual que hermanos no gemelos, por lo que la varianza sería $V_A + V_G/2$ (ya que comparten la mitad del genoma). Aun así, hay que considerar que los gemelos monocigóticos pueden diferir en la distribución del DNA mitocondrial, en mutaciones somáticas y en cambios epigenéticos ocurridos en el transcurso del desarrollo embrionario y durante la vida adulta. Por otra parte, las similitudes ambientales entre gemelos monocigóticos son mayores que en gemelos dicigóticos.

Estudios en hijos adoptados

Los estudios en sujetos adoptados han sido un recurso importante para identificar la contribución de factores genéticos y ambientales a caracteres

determinados. Se utilizan dos enfoques: a) los descendientes de individuos afectos que fueron adoptados al nacer en familias no afectadas, que compartirían la carga genética, pero no la ambiental, con los padres biológicos, o b) individuos adoptados por familias en las que se da recurrentemente un fenotipo, en los que se observa si este aparece también en los sujetos adoptados, con quienes compartirían la carga ambiental y no la genética.

Predisposición genética

En el caso de las enfermedades complejas, las variantes genéticas implicadas pueden conferir riesgos aumentados o disminuidos de presentar la enfermedad. Hablamos así de variantes de predisposición. Por ejemplo, el alelo ε4 del gen *APOE* presenta una asociación con formas esporádicas o familiares de inicio tardío de la enfermedad de Alzheimer: presentar una o dos copias de este alelo multiplica por 4 o por 12, respectivamente, el riesgo de enfermedad de Alzheimer comparado con el de individuos no portadores de este alelo. En cambio, el alelo ε2 confiere protección.

Análisis de ligamiento genético

Los estudios de ligamiento genético pretenden identificar *loci* de susceptibilidad para una característica determinada identificando las regiones compartidas entre múltiples afectos de la misma familia. Los análisis paramétricos del ligamiento requieren la asunción de un determinado modelo de herencia, la frecuencia del alelo asociado a enfermedad y la penetrancia, datos generalmente desconocidos en enfermedades complejas. En algunos casos de trastornos complejos se pueden identificar subgrupos en los que el proceso sigue un patrón de herencia mendeliano, como en formas de aparición temprana de enfermedad de Alzheimer.

En el estudio de fenotipos complejos se suelen usar los análisis de ligamiento no paramétricos, especialmente los *análisis de identidad por descendencia* (IBD, del inglés *identity by descent*). En estos se observa, en todos los emparejamientos posibles de afectos, el número de veces que comparten alelos heredados «idénticos por descendencia», es decir, procedentes de un antepasado común. Si el dato obtenido es

significativamente superior al esperado por la segregación al azar, se concluye que existe ligamiento entre los *loci* (el marcador y el *locus* del fenotipo). Este tipo de estudios es relativamente fácil de realizar, pero carecerán de potencia estadística si las variantes genéticas tienen un efecto débil o si hay una gran heterogeneidad.

Análisis de asociación

El estudio de asociación se basa en comparar la incidencia de una variante determinada en los individuos afectados con su incidencia en un grupo de individuos control adecuado. En contraposición a los estudios de ligamiento, que se hacen en familias, los estudios de asociación se realizan a nivel de poblaciones. Los estudios de asociación pueden identificar variantes directamente implicadas en el desarrollo del fenotipo, pero también pueden estar identificando variantes en desequilibrio del ligamiento con la variante implicada. El desequilibrio del ligamiento se refiere a las asociaciones poblacionales entre alelos que ocurren con más frecuencia de la esperada al azar y puede deberse al efecto de migraciones, deriva genética o a presiones selectivas a favor de determinadas asociaciones alélicas, aunque también puede ser simplemente reflejo de una baja tasa de recombinación entre los *loci*.

Estudios globales del genoma y enfermedades complejas

Los estudios de asociación se suelen aplicar simultáneamente a cientos de miles de variantes de un solo nucleótido (SNV) distribuidos por todo el genoma (*genome-wide association studies* [GWAS]). La potencia de estos estudios para detectar una asociación depende del efecto de la variante genética, de su frecuencia y del tamaño de la muestra. Por ello, cada vez se analiza un mayor número de individuos, llegando hasta más de un millón en algunos estudios. En mayo de 2019, la base de datos de resultados de GWAS (GWAS Catalog: www.ebi.ac.uk/gwas) recogía los resultados de casi 4.000 publicaciones con más de 130.000 SNV significativamente asociados ($P < 5 \times 10^{-8}$) a más de 3.400 fenotipos, entre enfermedades comunes y rasgos complejos. Los estudios de GWAS han permitido

identificar loci de susceptibilidad en muchas enfermedades complejas, aunque las asociaciones detectadas suelen mostrar un efecto pequeño en cuanto a susceptibilidad genética y, en global, sólo explican una fracción pequeña de la heredabilidad de los fenotipos estudiados. Estudios de GWAS con más individuos, el análisis de variantes raras y ultrarraras, y los estudios de interacción gen-gen y gen-ambiente permitirán explicar mayores proporciones de la heredabilidad.

Variantes de número de copia y enfermedades complejas

De forma simultánea a los GWAS se han realizado estudios de variantes estructurales del genoma, especialmente variantes de número de copia (CNV) para varias enfermedades complejas. El resultado de tales investigaciones ha sido la identificación de CNV que contienen genes cuya dosis tiene un papel en una mayor o menor predisposición para enfermedades como el lupus eritematoso sistémico, la psoriasis, el síndrome de Tourette, la enfermedad de Crohn o la colitis ulcerosa, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la obesidad, la pancreatitis crónica y la infección por el HIV-1. A pesar de estas identificaciones, las herramientas moleculares para detectar CNV no han sido tan potentes como las empleadas para el estudio de SNV. Es de esperar que el número de CNV asociadas a enfermedades comunes o complejas crezca con estudios de secuenciación de molécula única, que permitan definir mejor este tipo de variación.

Secuenciación del genoma y enfermedades complejas

El empleo de técnicas de secuenciación de alta capacidad, que exploran una selección de regiones candidatas, las regiones codificantes de todo el genoma (exomas), el RNA o la totalidad del genoma, ha abierto nuevos horizontes en las estrategias de investigación de las enfermedades complejas. Las bases de datos ExAC (http://exac.broadinstitute.org/) y gnomAD (https://gnomad.broadinstitute.org/) cuentan con datos de

secuenciación del exoma o genoma de más de 120.000 y 15.000 individuos, respectivamente. Los estudios de secuenciación masiva han resultado revolucionarios en el campo de las enfermedades raras, pero su aplicación en las enfermedades complejas está siendo más lenta. Varias iniciativas internacionales pretenden secuenciar más de 100.000 genomas de muestras poblacionales y miles de exomas y genomas de enfermedades raras y complejas. Destacan el proyecto del Servicio Nacional de Salud en Inglaterra para secuenciar 100.000 pacientes con enfermedades raras (www.genomicsengland.co.uk) o el *All of Us Research Program* en EE. UU., que propone recoger datos clínicos y genéticos de un millón de voluntarios (https://allofus.nih.gov/). Algunos estudios exploran además el RNA, las modificaciones del DNA mediante la metilación u otros cambios, o las regiones del genoma que están activas en cada tipo celular. La integración de toda esta información genómica redundará en un profundo conocimiento sobre las bases genéticas y moleculares de enfermedades comunes y rasgos complejos, lo que proporcionará información para la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de enfermedades.

Complejo mayor de histocompatibilidad y enfermedad

La región del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) se ha asociado a múltiples enfermedades autoinmunes, neurológicas e infecciosas. De hecho, esta región es responsable de la mayor parte del componente de riesgo genético conocido en varias de estas entidades. Las enfermedades asociadas al MHC incluyen la esclerosis múltiple, la esquizofrenia, las enfermedades de Alzheimer y de Parkinson, la miastenia grave, la artritis reumatoide, la psoriasis, el lupus eritematoso sistémico o la enfermedad inflamatoria intestinal, entre otras, como se puede ver en la tabla 154-1.

Tabla 154-1

Enfermedades que muestran asociación en el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) y sus alelos asociados*

Enfermedad	Asociaciones en el MHC
Psoriasis	*HLA-C(*0602)*
Miastenia grave	*HLA-C(*0701)*
HIV/sida	*HLA-B, HLA-C*
Espondilitis anquilosante	*HLA-B27*
Malaria	*HLA-B52*
Hipersensibilidad al abacavir	*HLA-B(*5701)*
Síndrome del *shock* de dengue	*MICB*
Sialidosis	*NEU1*
Déficit de complemento	*C2, C4A, C4B*
Hiperplasia suprarrenal congénita	*CYP21A2*
Síndrome de Ehlers-Danlos	*TNXB*
Sarcoidosis	*BTNL2*
Diabetes de tipo 1	*HLA-DRB1(*04)-HLA-DQA1(*0301) -HLA-DQB1(*0302), HLA-DRB1(*03)-HLA-DQA1(*0501) -HLA-DQB1(*0201)*
Artritis reumatoide	*HLA-DRB1(*0401), HLA-DQA1(*0301)*
Lupus eritematoso sistémico	*HLA-DRB1(*0301)*
Esclerosis múltiple	*HLA-DRB1(*0501)*
Pénfigo vulgar	*HLA-DQB1(*0301)*
Lepra	*HLA-DRB1(*0602)*
Narcolepsia	*HLA-DRB1, HLA-DQA1*
Colitis ulcerosa	*HLA-DRB1(*1101)*
Enfermedad de Graves	*HLA-DRB1(*0301), HLA-DQA1(*0501)*

Enfermedad	Asociaciones en el MHC
Enfermedad celíaca	*HLA-DRA1(*0501), HLA-DQB1(*0201)*
Déficit selectivo de IgA	*HLA-DQB1(*0201)*
Síndrome del linfocito desnudo	*TAP1, TAP2, TABP*
Epilepsia mioclónica juvenil	*BRD2*

* Listado representativo de algunas enfermedades asociadas al *locus* de los antígenos de histocompatibilidad (HLA).

La región del MHC es una región de unas 4 Mb, en el brazo corto del cromosoma 6 (6p21.3), en la que se localizan más de 200 genes, en su mayoría codificantes para proteínas relacionadas con el sistema inmunitario: la presentación de antígenos, el sistema del complemento, la regulación de la respuesta inflamatoria y la inmunidad innata y adquirida, que se agrupan en tres subregiones. La subregión más telomérica codifica para las *proteínas de tipo I*, que corresponden a un componente (cadena pesada de 44 kDa, hipervariable) de antígenos de membrana ampliamente distribuidos en la superficie de células de muchos tejidos, incluyendo los antígenos polialélicos *HLA-A*, *B* y *C*, altamente polimórficos y reconocibles por los linfocitos T citotóxicos. La subregión centromérica codifica para las *proteínas de tipo II:* antígenos de membrana de linfocitos B, macrófagos y células epiteliales. Entre sus genes destacan los *loci* polialélicos *DP*, *DQ* y *DR*, que codifican, cada uno de ellos, para una cadena polipeptídica α (34 kDa) y una β (29 kDa), identificables inmunológicamente. La región central codifica para las *proteínas de tipo III*, que corresponden a ciertos factores del complemento, citocinas y otros genes con función no inmune o desconocida.

El MHC se caracteriza, además, por la existencia de un extenso desequilibrio del ligamiento, con haplotipos altamente conservados a lo largo de varios millones de pares de bases. Esto ha facilitado la detección de asociación entre genes y enfermedad, pero paradójicamente hace que la identificación de los verdaderos *loci* de susceptibilidad genética (a diferencia de los marcadores genéticos) sea más difícil. Los estudios de

secuenciación masiva de la región ayudarán a identificar los verdaderos genes de susceptibilidad para las distintas enfermedades asociadas al MHC. Para diversas enfermedades, se han descrito situaciones en las que determinados alelos presentan una frecuencia en individuos afectos significativamente distinta a la frecuencia correspondiente a individuos de la población general. La asociación se explica por una de las dos siguientes hipótesis: a) un efecto inmunológico directo debido a la peculiar estructura del antígeno, o b) un desequilibrio de ligamiento: la proximidad de los alelos del MHC con los *loci* responsables de algunas enfermedades puede dar lugar a la asociación preferente de determinados alelos del MHC con alelos nocivos. Este último mecanismo explicaría la asociación del alelo HLA-A3 con la hemocromatosis, cuyo gen está ligado al MHC de tipo I. La asociación del MHC a distintas entidades puede corresponder a cualquiera de las dos hipótesis.

Los alelos del MHC no sirven para diagnosticar una enfermedad porque se encuentran también en población sana. Sin embargo, hay algunas enfermedades para las que determinados alelos tienen un gran valor predictivo: a) la ausencia del alelo *B27* en un individuo hace muy improbable que esté presente una espondilitis anquilosante (100 veces menos probable que cuando se detecta), y b) la asociación entre el alelo *DR2* y la narcolepsia es tal que todos los individuos con la enfermedad lo presentan, mientras que sólo se detecta en el 10%-34% de la población general. La ausencia del alelo *DR2* en un individuo excluye la enfermedad y su presencia la hace improbable: probabilidades del 0,5% debido a su baja incidencia (0,05%-0,67%).

Enfermedades mediadas por mecanismos inmunológicos

Las enfermedades inflamatorias autoinmunes son un ejemplo claro de enfermedades con un modo de herencia complejo, en el que intervienen múltiples factores ambientales y genéticos. Varios de los factores genéticos de riesgo son comunes a dos o más enfermedades inflamatorias autoinmunes distintas. Este es el caso, por ejemplo, de los genes del complejo mayor de histocompatibilidad, asociados a casi todas las enfermedades autoinmunes; de *PTPN22*, que se ha asociado ya a 20 fenotipos distintos; de *IL23R*, que se ha asociado a enfermedad inflamatoria del intestino (EII), psoriasis, tiroiditis y espondilitis anquilosante, o de *CARD9*, asociado a EII y espondilitis anquilosante.

Enfermedad inflamatoria del intestino

Las EII comprenden la colitis ulcerosa (CU; *Online Mendelian Inheritance of Man* [OMIM] 191390) y la enfermedad de Crohn (EC; OMIM 266600). Se han descrito más de 200 *loci* de riesgo para estas enfermedades, muchos de ellos asociados a ambas, aunque con contribuciones distintas. A pesar de que estas enfermedades tienen un claro componente genético, este no es suficiente para causar la enfermedad y son necesarios factores ambientales para desencadenarla, entre los que cada vez cobra más importancia la composición de la microbiota del sistema digestivo. De hecho, se considera que estas enfermedades se deben a una respuesta inmune inapropiada al microbioma intestinal en individuos genéticamente susceptibles. En general, se ha observado que los pacientes con EII muestran una disbiosis o pérdida del equilibrio microbiano intestinal que suele implicar una reducción de la diversidad bacteriana presente.

Por ejemplo, el primer gen asociado a la EC, *NOD2*, participa en la respuesta del sistema inmunitario a la presencia de determinados péptidos de origen bacteriano. Otros genes asociados a las EII también son importantes en la respuesta a patógenos, como *IL23R* o *SC22A5*, o en el proceso de autofagia *(ATG16L1, IRGM)*, entre otros. Por otra parte,

recientemente se ha destacado también la participación de genes de integrinas, que se han utilizado como dianas terapéuticas.

Las contribuciones de los distintos genes al riesgo de cada entidad son variables. De los 201 *loci* identificados, 137 serían de riesgo para las dos enfermedades (incluyendo *IL23R*, *MST1*, *NKX2-3*, *SMAD3*, *CD48*, *PTGER4*, *STAT4*, *CARD9*, etc.), 30 estarían asociados sólo a CU (*CARD11*, *HLA-DQB1*, *IRF5*, *ITGAL*, etc.) y 40 sólo a EC (*NOD2*, *PTPN22*, *ATG16L1*, *HLA-C*, *LACC1*, etc.). Aun así, con la excepción de *NOD2* y *PTPN22*, donde la variante de riesgo para una enfermedad es protectora para la otra, en la mayoría de los casos las variantes muestran una misma dirección del efecto en ambos procesos. *NOD2* es, además, el factor de riesgo más importante en la EC, siendo el riesgo para un heterocigoto de 2 a 4 veces mayor que el de la población general, y en el caso de un homocigoto, unas 20 veces mayor, mostrando el efecto aditivo de las variantes. Por otra parte, entre las variantes asociadas, la variante R381Q en *IL23R* es protectora tanto para EC como para CU. A pesar del número de variantes asociadas, en total sólo explican una pequeña parte de la varianza de la enfermedad (el 14% en la EC y menos aún en la CU).

Finalmente, es interesante comentar que la mayoría de los *loci* asociados a las EII se han asociado también a otras enfermedades complejas. Hay genes que se asocian a otras enfermedades inmunitarias, 20 a la enfermedad celíaca, otros 20 a la diabetes de tipo 1, 14 a la psoriasis y 11 a la espondilitis anquilosante. También es destacable el número de genes compartidos con inmunodeficiencias primarias y susceptibilidad a micobacterias, especialmente a la lepra (siete de los ocho *loci* de lepra conocidos están implicados en las EII).

Lupus eritematoso sistémico

El lupus eritematoso sistémico (LES; OMIM 152700) es el paradigma de las enfermedades autoinmunes sistémicas. Se trata de una enfermedad compleja caracterizada, en el 95% de los casos, por la presencia de anticuerpos antinucleares (ANA). El LES se desarrolla en individuos con predisposición genética tras estar expuestos a determinados estímulos ambientales. Una de las evidencias de la contribución genética al LES proviene de los estudios de gemelos, con concordancias del 24%-56% en

gemelos monocigóticos frente al 2%-5% en los heterocigóticos. Se estima que la heredabilidad es del 66%.

Se han descrito más de 60 *loci* asociados a LES en estudios globales del genoma. La primera región asociada a LES fue la del antígeno de histocompatibilidad (HLA), que se ha identificado consistentemente en todos los análisis del genoma como el factor de riesgo genético más importante. La contribución del HLA se produce a través de varios efectos distintos: son especialmente importantes las variantes en la región del HLA de clase II (*HLA-DRB1* y *HLA-DQA2*). Se ha observado, además, que el riesgo aumenta en individuos con dos alelos de riesgo y es mayor en los individuos heterocigotos para dos alelos de riesgo distinto respecto a los homocigotos para un alelo de riesgo.

Las deficiencias de genes del sistema del complemento, en la región del HLA de clase III, son una de las causas genéticas de LES. Una deficiencia del complejo C1Q, por ejemplo, se asocia a un 93% de riesgo de LES, y deficiencias en C4, C1r, C1s y C2 también son factores de riesgo establecidos con penetrancias menores (75%, 57%, 32% y 10%, respectivamente), pero sólo se dan en el 1%-2% de los casos.

Aparte de la región del HLA, se han identificado más de 30 *loci* asociados a LES, todos ellos de efecto pequeño o moderado (*odds ratio* [OR]: 1,1 y 2,3), aunque el riesgo global para LES es más alto que en otras enfermedades autoinmunes. Los genes asociados a LES participan tanto en la inmunidad innata como en la adquirida. Entre genes de inmunidad innata, cabe destacar la vía de señalización de NFkB *(TNFAIP3, TNIP1, IRAK1/MECP2)*, la del interferón tipo I o el receptor TLR *(IRF5, TYK2, IFIH1, TLR7);* entre los genes de inmunidad adquirida, genes implicados en el funcionamiento y la señalización de los linfocitos B *(BANK1, IL10, NCF2, PRDM1)*, los linfocitos T *(PTPN22, TNFSF4)*, o ambos *(STAT4, AFF1)*.

Se ha descrito también la asociación de variantes de número de copia en dos genes, *FCGR3B* y *C4*, aunque es posible que en este último se deba a un desequilibrio de ligamiento en la región del HLA. En ambos casos, el riesgo de LES se asociaría con la presencia de un menor número de copias del gen.

Artritis reumatoide

La artritis reumatoide (AR; OMIM 180300) es una enfermedad autoinmune crónica caracterizada por una destrucción progresiva de las articulaciones. El componente genético de la AR queda plasmado en el aumento del riesgo relativo de los familiares de primer grado (OR: 3) y de segundo grado (OR: 2) y en la mayor concordancia en gemelos monocigóticos con respecto a los dicigóticos. La heredabilidad de la AR se estima en alrededor del 60%.

El factor de riesgo genético más importante para la AR es la región HLA, en concreto, la tercera región hipervariable de la cadena DRB1, a la que se ha denominado *epítopo compartido.* Las variantes en el HLA pueden representar entre el 11% y el 37% del componente de riesgo genético de predisposición a la AR. Aparte del HLA, los estudios de GWAS han identificado más de 100 *loci* de riesgo para AR, entre los que se encuentran *PTPN22*, *TNFAIP3*, *PADI4*, *TRAF1/C5*, *CD40*, *STAT4*, *CTLA4*, *KIF5A* y *IL2/IL21*. En la mayoría de los casos no se ha identificado el alelo causante y, generalmente, el efecto de las variantes asociadas es pequeño. Los mayores efectos, después del HLA, serían la variante R620W en *PTPN22* (OR: 1,92) y algunas variantes en *TNFAIP3* (OR: 1,19-1,4). Algunos de los genes asociados a AR también se han identificado en estudios de asociación con otras enfermedades autoinmunes, como es el caso de *PTPN22*, que, además, muestra efectos distintos según la enfermedad: es de riesgo en la AR y protector frente a la EC.

Las frecuencias de las variantes genéticas asociadas y la intensidad de la asociación pueden variar entre poblaciones. Así, la variante R620W es frecuente en la población europea, pero prácticamente no existe en la asiática. Por otra parte, también se ha observado que el riesgo asociado a estas variantes puede verse modificado por factores ambientales; en concreto, se han observado efectos epistásicos entre el tabaquismo y el efecto de las variantes en *HLA-DRB1*, *PTPN22* y *PADI4*. Finalmente, se ha observado que las variantes están más fuertemente asociadas a la patología en los pacientes con anticuerpos anti-CCP (del inglés *anti-cyclic citrullinated peptide*) positivos, lo que podría indicar que los pacientes positivos y negativos para anti-CCP son genéticamente distintos.

Enfermedades cardiovasculares

Las enfermedades cardiovasculares en general presentan un modo de herencia complejo, en el que influyen la presencia de variantes en uno o varios genes y su interacción con factores de riesgo ambientales, como el sedentarismo, la dieta o el tabaquismo. Aun así, algunos de estos trastornos presentan un modo de herencia mendeliana. Este es el caso de algunas miocardiopatías y arritmias familiares, y de algunos casos de hipercolesterolemia e hipertensión.

Miocardiopatía hipertrófica familiar

La miocardiopatía hipertrófica familiar (OMIM 192600) afecta aproximadamente a 1 de cada 500 personas, sin diferencias importantes entre sexos u origen étnico. En aproximadamente un 50%-60% de los casos familiares y un 30% de los casos sin historia familiar, se detectan mutaciones en alguno de los más de 20 genes relacionados con miocardiopatía hipertrófica. La mayoría de estos genes codifican proteínas relacionadas de algún modo con el sarcómero, bien proteínas sarcoméricas propiamente dichas, bien proteínas asociadas. La mayor parte de las mutaciones detectadas son variantes raras, identificadas en una sola familia. Se reconocen dos genes principales, cuyas mutaciones suman casi el 80% de las identificadas en los casos familiares: el gen de la proteína C de unión a la miosina *(MYBPC3)* y el de la cadena pesada de la β-miosina cardíaca *(MYH7)*, que fue, de hecho, el primer gen de miocardiopatía identificado. Las variantes en *MYH7* son, en su mayoría, variantes de cambio de sentido en regiones críticas de la proteína, lo que afecta a su función. Las mutaciones en *MYBPC3*, en cambio, son mayoritariamente mutaciones sin sentido que dan lugar a la ausencia de proteína. Variantes en otros tres genes, el gen de la troponina T cardíaca *(TNNT2)*, el de la α-tropomiosina *(TPM1)* y el de la troponina I cardíaca *(TNNI3)*, causarían en conjunto, un 10% más de casos. Las variantes en los genes de la α-actina cardíaca *(ACTC1)*, las cadenas ligeras de la miosina (*MYL2* y *MYL3*) o la proteína LIM muscular *(CSRP3)* son poco frecuentes, pero se han identificado en

familias grandes. Finalmente, variantes en otros genes, como la troponina C cardíaca *(TNNC1)*, la cadena pesada de la α-miosina cardíaca *(MYH6)* o la caveolina 3 *(CAV3)*, son aún más raras, habiéndose detectado sólo en casos aislados o en familias pequeñas.

Ciertas mutaciones tienen mejor pronóstico que otras en el mismo gen, incluso llegando a mostrar fenotipos distintos, por ejemplo, miocardiopatía dilatada o miocardiopatía hipertrófica (tabla 154-2). Las mutaciones causantes de miocardiopatía hipertrófica suelen incrementar la sensibilidad al Ca^{2+} del miofilamento cardíaco, mientras que las causantes de miocardiopatía dilatada la reducen. Cabe destacar el caso de la titina *(TTN)*, uno de los genes de mayor tamaño en humanos, que presenta mutaciones que truncan la proteína en el 25% de los casos de miocardiopatía dilatada, pero raramente en la miocardiopatía hipertrófica.

Tabla 154-2

Genes identificados en formas familiares de enfermedades cardiovasculares*

Localización	Fenotipos	Gen	Proteína	OMIM
1q43	Miocardiopatía hipertrófica con LVNC y sin ella Miocardiopatía dilatada	*ACTN2*	α-actinina 2	102573
1q22	**Miocardiopatía dilatada** Distrofia muscular del anillo óseo Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth	***LMNA***	Lamininas A y C	150330
1p31.1	Miocardiopatía hipertrófica Miocardiopatía dilatada	*NEXN*	Nexilina	613121
1p32	Hipercolesterolemia familiar Niveles bajos de c-LDL	*PCSK9*	Proproteína convertasa de tipo subtilisina/kexina	607786
1q32.1	**Miocardiopatía hipertrófica** LVNC Miocardiopatía dilatada Miocardiopatía restrictiva	***TNNT2***	Troponina T cardíaca	191045
1p36.11	**Hipercolesterolemia familiar**	***LDLRAP1***	Proteína adaptadora del receptor LDL	605747
2p24	Hipercolesterolemia familiar	*APOB*	Apolipoproteína B	107730
2p21	Síndrome de QT largo	*CALM2*	Calmodulina 2	114182
2p21	Sitosterolemia	*ABCG5*	Subfamilia G de proteínas de casete de unión a ATP, miembro 5	605459
2p21	Sitosterolemia	*ABCG8*	Subfamilia G de proteínas de casete de unión a ATP, miembro 8	605460
2q31.2	Miocardiopatía hipertrófica Miocardiopatía dilatada Distrofia muscular del anillo óseo Miopatía proximal	*TTN*	Titina	188840
3p21.31	Miocardiopatía hipertrófica	*MYL3*	Cadena ligera reguladora de la miosina β	160790
3p21.1	Miocardiopatía hipertrófica Miocardiopatía dilatada	*TNNC*	Troponina C	191040
3p25.3	Miocardiopatía hipertrófica Síndrome de QT largo Distrofia muscular del anillo óseo Miopatía distal de Tateyama	*CAV3*	Caveolina 3	601253

3p22.2	**Síndrome de QT largo** Fibrilación ventricular **Síndrome de Brugada** Fibrilación auricular Miocardiopatía dilatada	***SCN5A***	$Na_v1.5$, subunidad α del canal de sodio	600163
4q26	Miocardiopatía hipertrófica	*MYOZ2*	Miozenina 2	605602
4q25-q26	Arritmia cardíaca Síndrome de QT largo	*ANK2*	Anquirina 2	106410
6q22.31	Miocardiopatía hipertrófica Miocardiopatía dilatada	*PLN*	Fosfolambán	172405
7q21.2	Síndrome de QT largo	*AKAP9*	Proteína de andaje de la cinasa A	604001
7q36.1	**Síndrome de QT largo** **Síndrome de QT corto**	***KCNH2***	HERG, subunidad α del canal de potasio	152427
7q36.1	Miocardiopatía hipertrófica Síndrome de Wolff-Parkinson-White	*PRKAG3*	Subunidad γ_2 de la proteína cinasa activada por AMP	602743
10q21.3	Miocardiopatía hipertrófica Miocardiopatía dilatada Miocardiopatía restrictiva	*MYPN*	Miopaladina	608517
10q22.2	Miocardiopatía hipertrófica Miocardiopatía dilatada	*VCL*	Vinculina	193065
10q23.2	Miocardiopatía hipertrófica LVNC Miopatía miofibrilar	*LDB3*	Proteína de unión por dominios LIM	605906
11p15.1	Miocardiopatía hipertrófica	*CSRP3*	Proteína muscular LIM	600824
11p11.2	**Miocardiopatía hipertrófica** Miocardiopatía dilatada LVNC	***MYBPC3***	Proteína C ligada a la miosina	600958
11p15.5-p15.4	**Síndrome de QT largo** **Síndrome de QT corto** **Síndrome de Jervell y**	***KCNQ1***	KvLQT1, subunidad del canal de potasio Iks	607542

	Lange-Nielsen Fibrilación auricular			
11q23.3	Fibrilación auricular Síndrome de QT largo	*SCN4B*	Canal de sodio de tipo 4, subunidad β	608256
11q24.3	Síndrome de QT largo	*KCNJ5*	Canal de potasio, subfamilia J, miembro 5	600734
12p13.33	Síndrome de Timothy Síndrome de Brugada	*CACNA1C*	Canal de calcio de tipo L subunidad α_1 C	114205
12q24.11	Miocardiopatía hipertrófica	*MYL2*	Cadena ligera esencial de la miosina β	160781
14q11.2	**Miocardiopatía hipertrófica** Miocardiopatía dilatada LVNC Miopatía distal de Laing	***MYH7***	Cadena pesada de la miosina β	160760
14q11.2	Miocardiopatía hipertrófica Miocardiopatía dilatada Defecto del tabique auricular	*MYH6*	Cadena pesada de la miosina α	160710
14q32.11	Síndrome de QT largo Taquicardia ventricular	*CALM1*	Calmodulina 1	114180
15q14	Miocardiopatía hipertrófica Miocardiopatía dilatada Defectos del tabique auricular LVNC	*ACTC1*	Actina cardíaca α	102540
15q22.2	**Miocardiopatía hipertrófica** Miocardiopatía dilatada LVNC	***TPM1***	Tropomiosina α	191010
17q24.3	Síndrome de Andersen Fibrilación auricular **Síndrome de QT corto**	***KCNJ2***	$K_{ir}2.1$, subunidad del canal rectificador del potasio	600681
17q12	Miocardiopatía hipertrófica Distrofia muscular del anillo óseo	*TCAP*	Teletonina	604488
19p13.11	Miocardiopatía hipertrófica	*CALR3*	Calreticulina	611414
19p13.2	Hipercolesterolemia familiar	*LDLR*	Receptor de lipoproteínas de baja densidad	606945
19q13.42	**Miocardiopatía**	***TNNI3***	Troponina I cardíaca	191044

	hipertrófica Miocardiopatía dilatada Miocardiopatía restrictiva			
20q11.21	Miocardiopatía hipertrófica	*MYLK2*	Cinasa de la cadena ligera de la miosina	606566
20q13.12	Miocardiopatía hipertrófica	*JPH2*	Junctofilina	605267
20q11.21	Síndrome de QT largo	*SNTA1*	Sintrofina α_1	601017
21q22.11	Síndrome de QT largo Fibrilación auricular	*KCNE2*	MiRP1, subunidad β del canal de potasio ISK	603796
21q22.11-q22.12	Síndrome de QT largo Síndrome de Jervell y Lange-Nielsen	*KCNE1*	MINK, subunidad del canal de potasio	603796

LVNC: no compactación del ventrículo izquierdo; OMIM: *Online Mendelian Inheritance of Man.*

* Se indican en **negrita** las parejas gen-enfermedad para las que se recomienda el test genético de los pacientes.

Además, la expresión de la miocardiopatía también se ve modificada por factores ambientales y genes modificadores. Variantes en otros genes pueden modificar el fenotipo de la miocardiopatía, aunque por sí mismas no sean suficientes ni necesarias para causarla. Por ejemplo, una variante de inserción/deleción en el gen de la enzima conversora de angiotensina *(ACE)* se ha asociado a la magnitud de la hipertrofia del ventrículo izquierdo en los pacientes de miocardiopatía hipertrófica. Por otra parte, un pequeño porcentaje de los casos presenta más de una mutación en los genes identificados, lo que suele estar relacionado con una mayor gravedad.

Arritmias primarias familiares

Las arritmias que se presentan de forma aislada —y no de forma secundaria a una miocardiopatía u otra afección cardíaca— se denominan *primarias.* En estas, la genética juega un papel importante, aunque las variantes en genes conocidos explican diversos porcentajes de los casos dependiendo de la entidad. Así, mientras que en el síndrome de Brugada o el síndrome de QT corto sólo se conoce la causa genética en un 20% de los casos, en el síndrome de QT largo se llega al 75% de los casos.

Entre 1995 y 1996 se identificaron los tres genes principales causantes del síndrome de QT largo, *SCN5A, KCNH2* y *KCNQ1*, que codifican para proteínas de los canales de sodio y de potasio. Aunque posteriormente se

han identificado hasta 12 genes más, todos relacionados con las corrientes iónicas, la mayor parte de los casos se explican por mutaciones en *SCN5A*, *KCNH2* o *KCNQ1*. La mayoría de los casos de arritmia hereditaria se heredan de forma autosómica dominante, aunque en ciertos casos algún gen puede presentar mutaciones en homocigosis y dar lugar a fenotipos distintos, como ocurre en el síndrome de Jervell y Lange-Nielsen, en el que la arritmia (de herencia dominante) va acompañada de sordera (de herencia recesiva).

Al igual que en el caso de las miocardiopatías, los genes causantes del síndrome de QT largo también se encuentran mutados en otras canalopatías. Por ejemplo, mutaciones de pérdida de función de *SCN5A* dan lugar al síndrome de QT largo, y mutaciones de ganancia de función, al síndrome de Brugada; en el caso de *KCNH2*, las mutaciones de pérdida de función provocan el síndrome de QT largo, y las de ganancia, el síndrome de QT corto.

Formas comunes de enfermedad cardiovascular

La mayor parte de los casos de enfermedad cardiovascular se deben a una combinación de factores de riesgo ambientales y genéticos, en los que participan un elevado número de variantes comunes y raras, la mayor parte de ellas con efectos relativamente pequeños en el riesgo total. En este grupo de patologías se incluyen la enfermedad arterial coronaria (EAC) y la mayoría de los casos de hipertensión arterial e hipercolesterolemia. Es interesante destacar que muchos de los pacientes que han sufrido un infarto de miocardio (IM) tienen una historia familiar de enfermedad cardiovascular, que confiere un riesgo dos veces mayor entre los familiares, aun después de ajustar por los factores de riesgo tradicionales.

La identificación de factores genéticos en las enfermedades cardiovasculares complejas no ha sido posible hasta después de completarse el proyecto Genoma Humano, pero desde entonces se han identificado cientos de regiones cromosómicas asociadas a enfermedades y fenotipos cardiovasculares, gracias a los estudios de asociación del genoma completo. Con el aumento del número de individuos incluidos en estos estudios

(llegando hasta el millón de personas), también se ha visto considerablemente aumentado el número de regiones del genoma asociadas a los distintos fenotipos. Así, en un estudio de GWAS para tensión arterial en el que se analizaron siete millones de variantes en más de 700.000 individuos, se identificaron 535 *loci* nuevos y se replicaron 274 *loci* conocidos, sumando un total de 901 loci asociados. Igualmente, se han identificado hasta 161 *loci* asociados a la EAC y casi 400 *loci* asociados a niveles de lípidos en sangre. A pesar del aumento en el número de variantes asociadas, en total estas permiten explicar aún una proporción pequeña de la varianza observada (5,7% en el caso de la tensión arterial sistólica o un 12% para los niveles de lípidos).

Además, es interesante observar que varios de estos loci muestran asociación con más de un fenotipo. Por ejemplo, el gen *ADAMTS7* se asocia a hipertensión y a EAC, mientras que los genes *PCSK9*, *ANGPTL4* o *APOE* se asocian a EAC y metabolismo lipídico. Entre los *loci* asociados a EAC e IM destaca el *locus* 9p21. La región no contiene ningún gen codificante para proteínas, los genes más próximos son *CDKN2A* y *CDKN2B*, implicados en la apoptosis y la tumorogénesis. En cambio, en la región asociada se sitúa el gen de un RNA largo no codificante (RNAlnc), *ANRIL*. Se ha observado que un aumento de expresión de *ANRIL* se correlaciona con la gravedad de la aterosclerosis.

La mayoría de las variantes asociadas en estos *loci*, con la excepción de 9p21, son variantes relativamente poco comunes y muestran efectos pequeños (riesgos relativos de entre 1,1 y 1,3), explicando, cada una por sí sola, menos de un 1% de la varianza en el riesgo de sufrir la enfermedad.

Hipercolesterolemia familiar

La hipercolesterolemia familiar (HF; OMIM 143890) es la excepción dentro de los factores de riesgo de enfermedad coronaria. Se trata de una enfermedad autosómica dominante que se presenta de dos formas, en función de que las variantes se presenten de forma hetero- u homocigota. La forma homocigota es más grave y de aparición más temprana. La HF es, de hecho, la enfermedad autosómica dominante más frecuente (se estima que 1 de cada 250 personas es portadora heterocigota). La HF se caracteriza por niveles muy altos de colesterol transportado por lipoproteínas de baja

densidad (c-LDL), lo que aumenta el riesgo de IM antes de los 60 años. En la hipercolesterolemia homocigota se observa la presencia de xantomas cutáneos y tendinosos en edades tempranas.

La HF puede deberse a mutaciones en varios genes distintos, pero casi el 95% de los casos se deben a mutaciones en gen del receptor de LDL *(LDLR).* En este se han descrito más de 1.600 mutaciones que modifican la actividad del receptor y la captación de c-LDL. Los otros dos genes principales son el gen de la apolipoproteína B *(APOB)*, que reconoce el c-LDL y permite que se una a su receptor, y el gen *PCSK9*. En el caso de *APOB*, la mayoría de los afectos presentan la variante R3500Q, mientras que las variantes de *PCSK9* pueden aumentar o disminuir los niveles de c-LDL. Mutaciones de ganancia de función dan lugar a una mayor degradación del receptor de LDL, menor densidad de receptor en la superficie celular y niveles más elevados de c-LDL, mientras que mutaciones de pérdida de función en *PCSK9* dan lugar a niveles más bajos de c-LDL. Además, los niveles de c-LDL en los portadores de estas variantes dependerán de la variante concreta, pero también de la presencia de otras variantes del genoma que modulen estos niveles, es decir, de un componente poligénico. La hipercolesterolemia homocigota puede darse por homocigosis, heterocigosis compuesta (ambos alelos del mismo gen presentan variantes distintas) o incluso por doble heterocigosis (variantes en heterocigosis en dos genes distintos, uno de ellos generalmente *LDLR*). Existe también una forma de hipercolesterolemia recesiva, debida a mutaciones en ambos alelos del gen *LDLRAP1*, que codifica para un adaptador que promueve la internalización del complejo LDLR/ c-LDL. Un fenotipo similar al de la hipercolesterolemia es el producido por la sitosterolemia, debido a mutaciones recesivas en *ABCG5* o *ABCG8* que aumentan la captación de esteroles vegetales y causan también aumento del c-LDL.

Enfermedades mentales

Los estudios epidemiológicos y de heredabilidad en gemelos destacan la existencia de un componente genético importante en la predisposición a los trastornos psiquiátricos. No sólo hay mayor concordancia en gemelos monocigóticos, sino que el riesgo de desarrollar una enfermedad psiquiátrica está incrementado si otros miembros en la familia padecen la misma u otras enfermedades psiquiátricas. Un estudio reciente observa que las enfermedades psiquiátricas comparten una buena parte del riesgo debido a variantes genéticas comunes. Esto es especialmente evidente entre esquizofrenia, depresión mayor, trastorno bipolar, trastorno de ansiedad y déficit de atención/hiperactividad. Esta alta correlación genética podría explicarse si una serie de variantes genéticas confiriesen riesgo de enfermedad psiquiátrica y otros factores genéticos o ambientales contribuyesen a la presentación clínica concreta. También podría estar reflejando solapamiento fenotípico entre los distintos trastornos psiquiátricos o deberse a una combinación de ambos escenarios. Se debería evaluar si estas correlaciones genéticas pueden influenciar la selección y el desarrollo del tratamiento farmacológico.

Trastorno obsesivo-compulsivo

El trastorno obsesivo-compulsivo muestra una concordancia en gemelos monocigóticos del 33%-63%. La heredabilidad del comportamiento obsesivo-compulsivo estaría entre el 40% y el 60%. Para identificar los *loci* implicados en el trastorno se han realizado múltiples estudios de asociación de genes candidatos, estudios de ligamiento y estudios de asociación global del genoma, aunque los tamaños muestrales son pequeños comparados con los analizados en otros trastornos complejos. De los estudios de ligamiento genético en familias se obtienen algunas regiones sugestivas de contener genes candidatos, como la del transportador de glutamato *(SLC1A1)*. Por su parte, los genes más próximos a las regiones más significativas asociadas en los estudios de GWAS son *DLGAP1*, un miembro del complejo de densidad postsináptica neuronal, *FAIM2*, *PTPRD*, que está implicado en el

crecimiento de las neuritas, *GRIK2* y *CDH20*. Finalmente, estudios de secuenciación de exomas apuntan a una posible implicación de mutaciones *de novo*.

Trastornos afectivos

Depresión mayor

La depresión mayor muestra una clara agregación familiar y el riesgo de padecer trastornos afectivos en los familiares de pacientes depresivos es muy superior al de la población general. La concordancia para la depresión mayor en los gemelos monocigóticos es del 40%. Los estudios de GWAS iniciales no dieron resultados significativos. Por ello, para ampliar el número de casos, se consideró el fenotipo de depresión autorreportada. Considerando este fenotipo, se han identificado alrededor de 40 *loci* asociados a depresión, que incluyen, además del MHC, vías de señalización neuronal dependiente de calcio (*CACNA1E* y *CACNA2D1*), neurotransmisión dopaminérgica *(DRD2)* y glutamatérgica *(GRIK3, GRIK5, GRM5)* o tráfico presináptico de vesículas *(PCLO).* Finalmente, un estudio reciente implica también cambios en la composición del microbioma intestinal de los pacientes con depresión.

Trastorno bipolar

El riesgo de los familiares de pacientes con trastorno bipolar es superior al de los familiares de personas sin este trastorno, y la concordancia para los gemelos monocigóticos es del 62% frente al 8% en los dicigóticos.

Los estudios globales del genoma realizados con más de 50.000 muestras analizadas han identificado unas 30 regiones cromosómicas asociadas. Estas regiones comprenden, entre otros, los genes *ANK3, ODZ4, TRANK1, ADCY2 CACNA1C, SHANK2, GRIN2A* y *POU3F2*, aunque serán necesarios más estudios para confirmar si estos son efectivamente los genes asociados al trastorno.

Esquizofrenia

Múltiples estudios han demostrado una heredabilidad del 80% para la esquizofrenia y los fenotipos relacionados. La concordancia en gemelos monocigóticos es del 40%-50% frente al 6%-10% en dicigóticos.

Los estudios de asociación global del genoma han identificado alrededor de 150 *loci* asociados a esquizofrenia, con la mayor asociación en el locus del MHC. La mayoría de los *loci* contienen genes expresados en el cerebro, incluidos genes implicados en la neurotransmisión dopaminérgica y glutamatérgica, y genes con papeles importantes en la inmunidad. Se estima que entre un 30% y un 50% de la varianza genética de la esquizofrenia se podría explicar mediante las variantes comunes analizadas en GWAS.

Se han identificado microdeleciones genómicas que contribuyen al desarrollo de la esquizofrenia. Estas regiones también están alteradas en otras situaciones clínicas, como los trastornos del espectro autista o la discapacidad intelectual. Este es el caso de CNV localizadas en las regiones 1q21.1, 2p16.3 *(NRXN1)*, 3q29, 7q36.3 *(VIPR2)*, 15q13.2, 16p11.2 y 22q11.2. En un estudio de más de 11.000 casos y 16.000 controles se ha observado un enriquecimiento de CNV para genes implicados en la neurotransmisión GABAérgica.

Autismo

Los análisis de segregación estiman un patrón de herencia poligénico para el autismo, con una elevada concordancia en gemelos monocigóticos (60%-90%) con respecto a dicigóticos (10%-20%), calculándose una heredabilidad del 83%. En el caso del autismo, las variantes comunes serían responsables de un 50% del riesgo, aunque con efectos pequeños para cada variante. Por otra parte, mutaciones puntuales o CNV *de novo* tienen, individualmente, un efecto importante, pero explican menos del 5% del riesgo global.

Se han detectado numerosas anomalías cromosómicas en los pacientes con autismo, pero la más común consiste en duplicaciones de 15q11-13, la región crítica de los síndromes de Prader-Willi y Angelman. Los análisis de mutaciones *de novo* identifican un exceso de mutaciones truncantes en pacientes de autismo y, en concreto, destacan las mutaciones en genes de la sinapsis *(NGLN3, NGLN4X, NRXN1, SHANK3)*, de proteínas implicadas en la regulación de la cromatina *(CHD5, CHD8)* y de proteínas relacionadas

con el síndrome X frágil *(PTEN, NGLN1)*. Variantes *de novo* en regiones reguladoras podrían también tener una contribución importante, por lo que es importante realizar estudios de secuenciación del genoma en cada paciente con autismo y en sus progenitores. Por otra parte, los estudios de GWAS han detectado cinco *loci* asociados de forma significativa al autismo, en los cromosomas 1, 7, 8 y 20 (n = 2), y realizando estudios combinando autismo y otros fenotipos psiquiátricos se detectan algunos *loci* más, como *KMT2E*, *CADPS*, *NEGR1* o *PTBP2*.

Cabe resaltar una posible arquitectura genética distinta entre los casos de autismo de alto rendimiento y los de autismo acompañado de discapacidad intelectual. Las variantes *de novo* se observan más frecuentemente entre los casos de autismo acompañado de discapacidad intelectual. En cambio, en el autismo de alto rendimiento se ha detectado una mayor contribución de variantes comunes.

Trastorno por déficit de atención e hiperactividad

Se estima que el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) afecta al 5% de los niños en edad escolar. A pesar de la alta heredabilidad (70%-80%), los primeros *loci* significativos de susceptibilidad, con OR alrededor de 1,1, no se publicaron hasta 2019. Entre los genes próximos a los *loci* identificados, los más relevantes biológicamente incluyen *FOXP2*, *SORCS3*, *DUSP6* y *SEMA6D*. Al igual que en otras enfermedades complejas, los *loci* identificados capturan sólo una pequeña fracción del riesgo debido a variantes genéticas comunes.

Bibliografía especial

Brainstorm Consortium, Anttila V, Bulik-Sullivan B, Finucane HK, Walters RK, Bras J, et al. Analysis of shared heritability in common disorders of the brain. *Science*. 2018;360(6395).

Cho JH, Feldman M. Heterogeneity of autoimmune diseases: pathophysiologic insights from genetics and implications for new therapies. *Nat Med*. 2015;21:730–738.

Demontis D, Walters RK, Martin J, Mattheisen M, Als TD, Agerbo E, et al. Discovery of the first genome-wide significant risk loci for attention deficit/hyperactivity disorder. *Nat Genet*. 2019;51(1):63–75.

Grove J, Ripke S, Als TD, Mattheisen M, Walters RK, Won H, et al. Identification of common genetic risk variants for autism spectrum disorder. *Nat Genet*. 2019;51(3):431–444.

Langefeld CD, Ainsworth HC, Cunninghame DS, Kelly JA, Comeau ME, Marion MC, et al. Transancestral mapping and genetic load in systemic lupus erythematosus. *Nat Commun*. 2017;8:16021.

155

Genes, herencia y cáncer

A. Carracedo Pérez

L. Valle Velasco

Mutaciones genéticas y cáncer

A. Carracedo Pérez

Los organismos multicelulares coordinan la actividad de cada una de sus células a través de multitud de señales, tanto dentro de un tejido (autocrinas y paracrinas) como entre tejidos a través de la circulación (endocrinas). La importancia de la coordinación es tal que en ausencia de dichas señales algunas células activan mecanismos de muerte celular, en un proceso definido como muerte por desatención (del inglés *death by neglect*). En este contexto, el cáncer engloba una serie de patologías malignas en las que las células presentan independencia de la regulación sistémica y una capacidad autónoma de proliferar sin control. Las propiedades principales de las células tumorales se definen como las características distintivas del cáncer (del inglés *hallmarks of cancer*) y emanan principalmente de la acumulación de mutaciones (alteraciones en el genoma que definiremos posteriormente) y de alteraciones epigenéticas (cambios en la regulación de los genes que no se deben a mutaciones). Estas alteraciones pueden ser heredables (germinales) o adquiridas durante el desarrollo y la vida adulta (somáticas), y el conjunto de todas ellas conduce a la patogénesis y progresión de los tumores. En los últimos años se han producido avances notables en el conocimiento de estas alteraciones genéticas y de los mecanismos bioquímicos que operan en las células durante la carcinogénesis, lo que proporciona nuevas oportunidades para mejorar la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de los pacientes. Se espera que un conocimiento más detallado de estas alteraciones genéticas pueda permitir una mejor estratificación del tratamiento y un diseño más racional de las estrategias terapéuticas.

Los genes involucrados en el desarrollo y progresión del cáncer se han englobado históricamente en tres categorías: 1) oncogenes, que participan a través de un mecanismo de ganancia de función; 2) genes supresores, que contribuyen a través de un mecanismo de pérdida de función, y 3) genes implicados en el control de la integridad del genoma y en la reparación del material genético. Según este paradigma, las alteraciones genéticas que se

observan en oncogenes son de naturaleza dominante, mientras que aquellas presentes en supresores de tumores son de naturaleza recesiva y requieren la inactivación de ambos alelos. Este proceso ha sido estudiado en tipologías de cáncer que derivan de la existencia de una mutación heredada en un alelo y una alteración genética en el segundo alelo del mismo gen a lo largo de la vida, un concepto acunado por Alfred Knudson como la hipótesis de dos eventos (del inglés *two-hit hypothesis*). Aunque desarrollaremos en profundidad la repercusión de las mutaciones en cáncer, es importante mencionar que el proceso alberga mayor complejidad. Existen genes cuya alteración en un alelo limita su funcionalidad y puede contribuir al desarrollo de cáncer. Este fenómeno se define como haploinsuficiencia. Además, la regulación transcripcional, epigenética o postraduccional puede dar lugar a cambios en los niveles o función de proteínas en ausencia de mutaciones.

Relación entre mutaciones y cáncer

La división celular permite que un cigoto dé lugar a 10^{13}-10^{14} células en un organismo desarrollado. Este proceso requiere de la replicación del DNA, en un proceso que ha de ser fiel a la molécula de origen. Se estima que, pese a la alta fidelidad de este proceso, existe una tasa de variación nucleotídica de entre 10^{-7} y 10^{-11} por base y por división celular. Factores como la edad o la exposición a carcinógenos (que se definirán posteriormente) pueden alterar la tasa mutacional o sus consecuencias para la homeostasis celular (fig. 155-1). Pese a que la mayoría de los tumores se diagnostican en la edad adulta, existe una fracción que se desarrolla en la infancia. Se postula que mutaciones a lo largo del desarrollo embrionario o alteraciones que ocurren en el compartimento de células madre podrían ser los causantes de dicho cáncer infantil.

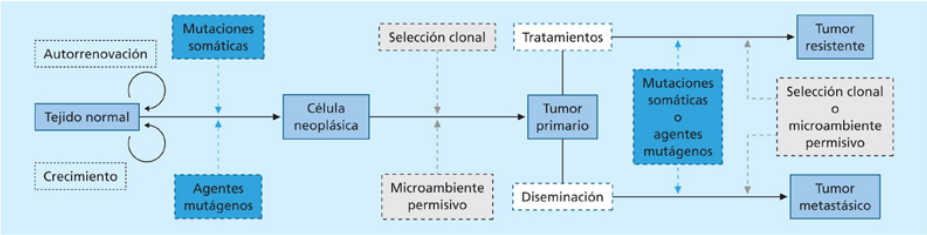


FIGURA 155-1 Tipos de mutaciones a nivel génico y sus consecuencias sobre la proteína codificada.

El concepto moderno que explica la asociación del cáncer con la edad se sustenta en el concepto de tumorigénesis en varias etapas (del inglés *multistep tumorigenesis*) postulado por Nordling en 1953, según el cual el cáncer deriva de la sucesiva acumulación de mutaciones en una sola célula. A día de hoy, existen dos explicaciones para el aumento de incidencia de cáncer con la edad:

- Se propone un efecto acumulativo de las mutaciones dependiente del número de divisiones celulares (y, por tanto, de la edad). Según esta corriente, las células madre tumorales sufren un acúmulo progresivo del número de mutaciones, lo que acaba desembocando en la transformación neoplásica. En este contexto, los agentes carcinógenos aumentarían la tasa mutacional y con ello la probabilidad de desarrollar cáncer. Sin embargo, esta corriente no explica la falta de correlación entre el tamaño (número total de células) y la incidencia de cáncer, principio conocido como la «paradoja de Peto» (en honor a su autor, Richard Peto). Este principio establece que grandes mamíferos como las ballenas deberían tener una mayor tasa de cáncer, que sin embargo no se observa en la naturaleza.
- Una segunda corriente defiende que la acumulación de mutaciones no es suficiente para justificar las dinámicas temporales del cáncer y proponen una variable adicional: la permisividad de nuestro organismo. En apoyo de esta idea, la carga mutacional aumenta dramáticamente en el proceso de desarrollo, cuando la tasa de división celular es máxima, sin que ello dé lugar a un aumento de la tasa de cáncer. Este fenómeno se justificaría por baja permisividad al cáncer de nuestro organismo en la fase de

desarrollo y reproducción. Sin embargo, la permisividad aumenta con la edad, especialmente tras la ventana reproductiva, y puede verse afectada por cambios en el estilo de vida (p. ej., obesidad, un microambiente inflamatorio o la exposición a carcinógenos).

El estudio de la relación causal entre la acumulación de mutaciones y el desarrollo de cáncer se ha visto potenciado por el desarrollo y abaratamiento de las técnicas de secuenciación. Estudios centrados en la caracterización del espectro mutacional en tejidos normales y tumorales han granjeado descubrimientos inesperados. Recientemente, la caracterización genética del epitelio esofágico y de piel ha revelado que existen mutaciones en el tejido no tumoral que aumentan con la edad. Estos tejidos presentan expansión clonal (lo que indica la proliferación aberrante de células que acumulan mutaciones) e incluso una mayor tasa mutacional en oncogenes y supresores tumorales que el tejido tumoral, lo que induce a replantear la causalidad derivada estrictamente de mutaciones oncogénicas.

Para que un tumor se desarrolle es necesario que se acumulen múltiples alteraciones genéticas. El patrón de las mismas es característico de cada tumor y refleja, al menos en parte, la biología subyacente a las funciones del tejido normal en que se desarrolla. Este hecho está de acuerdo con la observación anatomopatológica de la presencia de lesiones morfológicas intermedias entre el tejido normal y una neoplasia maligna (p. ej., la presencia de adenomas). Las alteraciones genéticas que conducen al desarrollo de un tumor pueden encontrarse en las células del individuo desde varios años antes del diagnóstico de la neoplasia. Además, cambios epigenéticos heredables, especialmente en la metilación de citosinas localizadas en las regiones reguladoras de los genes, contribuyen de forma importante a las alteraciones moleculares presentes en los tumores.

El conocimiento acerca de los cambios genéticos y epigenéticos responsables de la progresión tumoral ha avanzado de forma notable como consecuencia de la utilización de las técnicas de secuenciación masiva del genoma. Los dos principales proyectos de secuenciación de genomas del cáncer son el *International Cancer Genome Consortium* (ICGC) y *The Cancer Genome Atlas* (TCGA). Sus resultados son de accesibilidad pública, junto con muchos otros realizados por grupos independientes. Sin embargo, la explotación de dichos datos requiere de un conocimiento informático

exhaustivo y del establecimiento de normas que aseguren su correcto procesamiento e interpretación. Este aspecto supone un cuello de botella en la investigación en cáncer en la actualidad. Existen una variedad de plataformas web que dan acceso a resultados procesados de los estudios de secuenciación y *microarrays* (p. ej., COSMIC, cBioportal y Oncomine), aunque los datos distan de ser explotables para grupos de investigación sin conocimientos bioinformáticos (v. cap. 149, Bioinformática médica).

Alteraciones genéticas subyacentes al cáncer

Existen diferentes tipos de alteraciones genéticas que ocurren en cáncer. A continuación, proporcionamos una breve descripción de la naturaleza de cada una de ellas.

Mutación (según el Instituto Nacional del Cáncer): cualquier cambio en el DNA de una célula, causado por errores durante el proceso de replicación celular o por la exposición a mutágenos. Las mutaciones pueden ser deletéreas, neutras o beneficiosas para la célula. Si ocurren en células germinales (células que producen óvulos o espermatozoides), podrán heredarse (mutaciones germinales); si suceden en otros tipos celulares, no serán heredables (mutaciones somáticas).

La mutación *espontánea* se define como aquella que se produce en el proceso de replicación sin la acción de agentes externos.

La mutación *inducida* se define como aquella que se produce como consecuencia de la exposición a agentes mutagénicos.

Las mutaciones se clasifican sobre la base de la cantidad de DNA afectado:

- Mutación génica afecta a un solo gen.
- Mutación cromosómica afecta a un segmento cromosómico que incluye varios genes.
- Mutación genómica afecta a cromosomas completos (por exceso o por defecto) o a juegos cromosómicos completos. Puede dar origen a aneuploidía (cambio en el número de cromosomas).

Los tipos de mutaciones génicas son (fig. 155-2):

- Sustituciones de bases: cambio o sustitución de una base por otra en el DNA:
  - Transiciones: mutaciones que comprende el cambio entre bases de la misma naturaleza, ya sea una purina por otra purina (adenina o guanina), ya sea una pirimidina por otra pirimidina (citosina, timina).
  - Transversiones: cambio de una purina por una pirimidina, o viceversa.
- Inserciones y deleciones de nucleótidos: ganancias o pérdidas de uno o más nucleótidos.

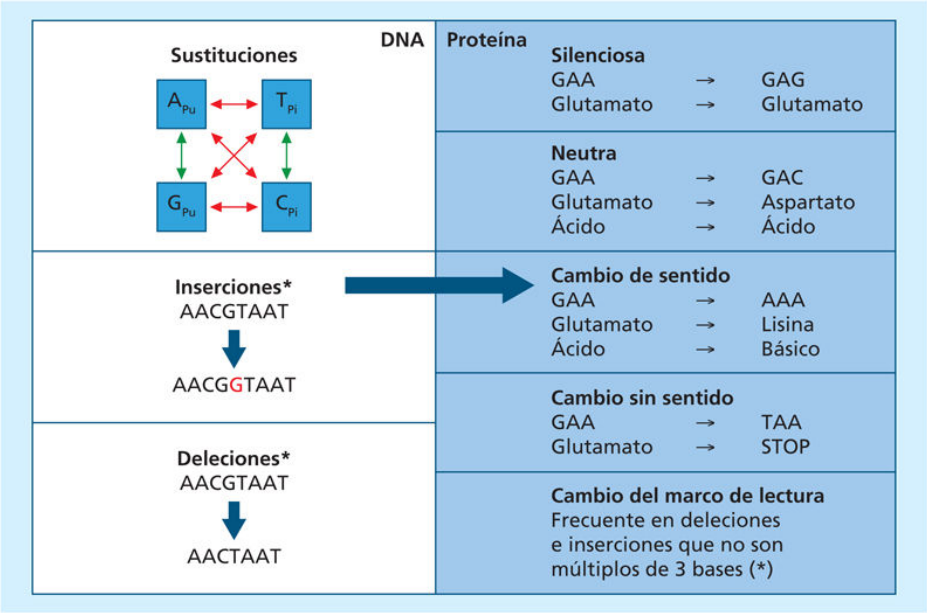


FIGURA 155-2 Diagrama ilustrativo de los factores que inducen y modulan el desarrollo y progresión del cáncer. Se ha introducido un *asterisco* para destacar la importancia del número de bases implicadas en inserciones y deleciones *(izquierda),* dado que sólo los múltiplos de 3 permitirán preservar el marco de lectura *(derecha).*

Las consecuencias funcionales de las mutaciones puntuales varían según su impacto en la secuencia de la proteína resultante (v. fig. 155-2):

- Silenciosas: el aminoácido codificado no varía.

- Neutras: el nuevo aminoácido resultante conserva la función (p. ej., lisina a arginina).
- Cambio de sentido *(missense):* el aminoácido resultante altera la función de la proteína.
- Cambio sin sentido *(nonsense):* el triplete resultante da un codón *stop.*
- Cambio de marco de lectura *(frameshift):* la adición o la deleción de nucleótidos (que no sean múltiplos de 3) dan lugar a un cambio del marco de lectura.

La cantidad y naturaleza de las mutaciones varía entre diferentes tipos de cáncer, lo que se define como carga mutacional. Un factor determinante para la carga mutacional es la etiología de la enfermedad. Mientras que los tumores de la infancia (como algunas leucemias) presentan una carga mutacional baja (menor de una mutación por megabase), tumores asociados a la exposición de mutágenos (como el cáncer de pulmón y su asociación al tabaco, o el melanoma y su asociación a la radiación ultravioleta) presentan tasas de hasta 400 mutaciones por megabase.

Las mutaciones se agrupan en dos categorías según su repercusión en la tumorigénesis. Estas definiciones se fundamentan en el poder estadístico de definir una selección positiva o un efecto neutro en el tumor:

- Mutaciones conductoras (del inglés *driver mutations*) son aquellas que contribuyen al fenotipo tumoral. Estas mutaciones están sujetas a la presión de selección natural y prevalecerán siempre que proporcionen una ventaja selectiva en el contexto en el que se encuentre la célula tumoral. Según su definición, los genes que poseen mutaciones conductoras son el objetivo del desarrollo de fármacos para tratar el cáncer. Es posible que una mutación conductora desempeñe una función central en el funcionamiento de la célula tumoral a lo largo del proceso de la enfermedad. En este caso, se utiliza el concepto de adicción a oncogenes para definir aquellas alteraciones inducidas por mutaciones que cuando se revierten (farmacológica o genéticamente) inducen el colapso de la célula cancerosa.

- Mutaciones pasajeras (del inglés *passenger mutations*) son aquellas que se detectan en cáncer, pero no se asocian a un fenotipo beneficioso para la célula tumoral. Las mutaciones pasajeras, por tanto, son neutras en el proceso de selección natural en cáncer.

Mutágenos y carcinógenos

La tasa de mutación se encuentra profundamente afectada por factores ambientales. Cambios en nuestros hábitos de vida, dieta y la exposición a agentes físicos, químicos o biológicos pueden modificar la tasa de mutación y la propensión al desarrollo de cáncer en los tejidos.

Mutágenos

Se define como mutágeno cualquier agente que induce daño en el DNA, a nivel nucleotídico, génico o cromosómico. Esto conlleva que muchos agentes mutágenos sean, además, carcinógenos, aunque existen excepciones (p. ej., la azida sódica). Estos agentes pueden ser de diferente naturaleza:

- *Mutágenos físicos*, como la radiación (rayos X, radiación ultravioleta).
- *Mutágenos biológicos.* Incluyen:
  - Transposones. Son secuencias de DNA móviles que se integran en el genoma, provocando mutaciones posicionales.
  - Virus. Pueden insertarse en el genoma y alterar el funcionamiento de genes y secuencias reguladoras en el DNA.
  - Bacterias. El crecimiento de bacterias patogénicas puede dar lugar a la inducción de inflamación y estrés oxidativo, que de ser continuado puede dar lugar a un aumento de la tasa mutacional en el tejido circundante. Un ejemplo ilustrativo es *Helicobacter pylori*.
- *Mutágenos químicos.* Se pueden clasificar según su mecanismo de acción. Algunos de estos incluyen:
  - Reactivos con el DNA.
  - Análogos de bases.
  - Intercalantes.

Carcinógenos

Según el Instituto Nacional del Cáncer de EE. UU. (NCI), se define como *carcinógeno* cualquier agente que cause cáncer. Los carcinógenos se categorizan según el grado de evidencia en humanos y la evidencia experimental. Es importante destacar que las categorías de carcinógenos se refieren al grado de evidencia, pero no a su actividad ni al aumento en riesgo de desarrollo de cáncer que supongan. Se proporciona la relación de grupos acorde a su carcinogenicidad según la *International Agency for Research in Cancer* (IARC):

- *Grupo 1:* engloba compuestos o agentes que se consideran carcinógenos para el ser humano. La pertenencia a este grupo requiere de evidencia concluyente de la actividad en humanos. En algunos casos, un agente puede clasificarse en el grupo 1, aunque la evidencia en humanos sea insuficiente, si los datos en modelos animales experimentales son contundentes y se identifica una relación causal.
- *Grupo 2:* engloba compuestos o agentes con una probable actividad carcinogénica en el ser humano. Este grupo se caracteriza por tener evidencias limitadas de carcinogenicidad en el ser humano. Se establecen dos categorías según el grado de evidencia experimental:
    - *Grupo 2A:* alta probabilidad carcinogénica (probablemente carcinogénico). Se dispone de suficientes evidencias en modelos animales experimentales.
    - *Grupo 2B:* baja probabilidad carcinogénica (posiblemente carcinogénico). Insuficientes evidencias en modelos animales experimentales.
- *Grupo 3:* engloba compuestos o agentes con actividad carcinogénica no clasificable. Las evidencias de carcinogenicidad en el ser humano y en modelos animales experimentales son insuficientes.
- *Grupo 4:* engloba compuestos que probablemente carecen de actividad carcinogénica.

Aunque la mayoría de los carcinógenos basan su actividad en la introducción de mutaciones, existen grupos de estos agentes que carecen de actividad mutagénica:

- Inmunodepresores: favorecen la aparición o crecimiento del cáncer por la reducción de la actividad del sistema inmune. Estos carcinógenos se comportan, por lo tanto, como sensibilizadores, aumentando la permisividad del organismo al desarrollo de cáncer.
- Hormonas o análogos de hormonas: actúan como señal proliferativa y de supervivencia de células tumorales que expresan receptores de hormonas. Estos agentes se consideran promotores o facilitadores de la enfermedad, ya que proporcionarán una ventaja proliferativa a células transformadas que expresen los receptores arriba mencionados.

Evaluación de la actividad mutagénica y carcinogénica de un agente

Mutagénesis

Los test de mutagénesis se fundamentan principalmente en la adquisición de nuevos fenotipos celulares derivados de la adquisición de mutaciones:

- *Test de Ames.* Este test fue desarrollado por Bruce Ames en la década de los setenta. El ensayo se basa en la utilización de cepas de *Salmonella* con mutaciones en las rutas de síntesis de histidina, lo que las convierte en auxótrofas (dependientes del aprovisionamiento exógeno) para este aminoácido. El ensayo mide el número de colonias de la bacteria crecidas en un medio deficiente en histidina en presencia del agente mutágeno a evaluar. Esto se debe a que dichas colonias adquirirían la capacidad de crecer en este medio únicamente tras la acumulación de mutaciones puntuales en los genes arriba mencionados que den lugar a la expresión de enzimas funcionales. Este ensayo también incorpora homogeneizado de hígado de rata junto con el potencial agente mutágeno, con el fin de contemplar la conversión

enzimática del producto y la generación de metabolitos derivados que puedan ser responsables de la acción mutagénica.

- *Ensayos de mutagénesis in vivo.* El test de Ames presenta limitaciones, a pesar del su alto potencial y extendido uso. Estas limitaciones incluyen las diferencias de células procariotas y eucariotas, la biodistribución del agente potencialmente mutagénico en el organismo y las particularidades de cada tejido. Se han desarrollado diversos modelos que trasladan la base conceptual de Ames a un contexto *in vivo*, en el que el agente es administrado en roedores y posteriormente diferentes tejidos son analizados. Estos roedores presentan modificaciones genéticas en sus células, expresando genes reporteros (que generan reacciones cuantificables por colorimetría, p. ej.) o genes víricos que son necesarios para la infectividad de bacteriófagos. De este modo, el test evalúa la adquisición o la pérdida de actividad de dichos genes y proteínas resultantes mediante la introducción de mutaciones.

Carcinogénesis

Los estudios de carcinogénesis requieren de modo imprescindible el uso de modelos animales de experimentación. Estos ensayos están inspirados en los estudios seminales de Katsaburo Yamagiwa, un patólogo que entre 1910 y 1920 demostró por primera vez la existencia de carcinógenos químicos. En sus investigaciones, Yamagiwa administró alquitrán en la oreja de conejos durante más de 600 días, lo que dio como resultado la aparición de carcinoma escamoso.

Bioensayo de 2 años en roedores. La evaluación de agentes con potencial carcinogénico se realiza en la actualidad mediante un ensayo inspirado en los estudios de Yamagiwa, que requiere el tratamiento de roedores con el agente de interés durante un período de 24 meses, con la posterior evaluación de la incidencia de cáncer en dichos animales.

Modelos transgénicos. La actividad carcinogénica puede variar en actividad. Con el fin de aumentar la sensibilidad de los ensayos *in vivo* y acortar los tiempos de estudio, se están incorporando modelos experimentales de roedores basados en la manipulación genética. El uso de animales transgénicos (en cuyo genoma se insertan o se delecionan genes)

permite disponer de modelos que presentan mayor susceptibilidad de desarrollo de cáncer, de carácter general o de modo específico de tejido.

Dinámicas mutacionales en cáncer

Las tecnologías genómicas de alto rendimiento permiten en la actualidad analizar genomas completos con un coste menor de 1.000 euros/muestra. El abaratamiento de la tecnología, junto con su mayor resolución y la reducción del tiempo de análisis, han permitido que se desarrollen estudios por parte de grupos de investigación y consorcios que engloban miles de muestras tumorales de diferente naturaleza, etiología y características histológicas. Consorcios como TCGA o ICGC se han embarcado en la secuenciación y análisis de miles de muestras de diferentes tipos de cáncer, con el fin de proveer a la comunidad científica de un recurso inestimable para avanzar en la comprensión de la enfermedad. En este contexto, el análisis de datos se ha convertido en el factor limitante para la explotación de dichos resultados. La generación de datos genómicos ha sido un factor catalizador del desarrollo del campo del *Big Data*, que responde a la necesidad de gestionar, organizar y explotar dicha información a través de la generación de tecnologías y herramientas informáticas.

A consecuencia de la información genómica que hemos adquirido en torno al cáncer, dos nuevos conceptos de gran importancia clínica han emergido en la última década:

- Patrones mutacionales en cáncer. La capacidad de identificar y cuantificar las mutaciones presentes en miles de muestras tumorales, junto con el desarrollo de modelos matemáticos y herramientas bioinformáticas, ha permitido categorizar el proceso de mutagénesis en patrones o firmas inducidos por agentes endógenos o exógenos. Se han descrito hasta la fecha más de 30 patrones mutacionales en cáncer. La identificación de patrones mutacionales requiere el análisis y caracterización de alteraciones genómicas más allá de las regiones implicadas en cáncer (oncogenes y supresores de tumores). Esto se debe a que estas se encuentran bajo presión de selección (v. siguiente punto) y podrían sesgar la naturaleza de las mutaciones retenidas. Es por ello que el

desarrollo del área de los patrones mutacionales se fundamenta en la secuenciación masiva del genoma, y no tanto en el análisis dirigido de mutaciones en genes de interés. Los primeros patrones mutacionales se basaron en mutaciones puntuales y permitieron identificar alteraciones en la función de genes como BRCA1/2 (implicado en la reparación del DNA) o APOBEC (una familia de enzimas que desaminan citosinas) a través del rastro de mutaciones que dejaban en el genoma de tumores. El estudio posterior de miles de tumores ha permitido categorizar 31 patrones mutacionales. Entre los patrones derivados de naturaleza endógena se pueden encontrar defectos en BRCA1/2, APOBEC, fallos en la reparación de errores de emparejamiento o asociados a la actividad de las polimerasas ε o $H\eta$. Existen además patrones mutacionales asociados a factores exógenos, como el tabaco, el ácido aristolóquico, la aflatoxina o la radiación ultravioleta. A pesar del profundo avance de conocimiento derivado de estos estudios, existen aún más de una decena de patrones sin agente causal conocido. Una caracterización más exhaustiva de los mecanismos del cáncer y de la acción de agentes mutágenos exógenos podrá proporcionar un panorama más completo de dichos patrones mutacionales.

- Procesos evolutivos en cáncer. Las mutaciones somáticas se acumulan en nuestras células a causa de procesos espontáneos o inducidos, como hemos mencionado anteriormente. Sin embargo, durante el proceso de transformación celular y posteriormente a lo largo de la progresión tumoral, existe una presión selectiva que favorece la retención de mutaciones que ofrecen algún tipo de ventaja para la célula cancerosa. El proceso de selección mutacional se rige por normas evolutivas y leyes de selección natural. De este modo, el espectro de mutaciones en tumores presenta dos características clínicamente relevantes:
    - Heterogeneidad interindividual. El patrón de mutaciones detectadas en una tipología histológica de cáncer varía entre individuos. Esto se debe a que la secuencia de mutaciones puede condicionar las características de la célula tumoral y,

con ello, los patrones de selección natural a los que se enfrenta.

- Heterogeneidad intratumoral. El cáncer es un proceso clonal. Desde la mutación o mutaciones que dan origen a la célula transformada, se inicia un proceso de divergencia con la acumulación de nuevas mutaciones, que da lugar a diferentes clones dentro de un mismo tumor. La presión selectiva favorecerá el crecimiento de los clones mejor adaptados al microambiente en el que habita el tumor. Esto da como resultado un tumor en el que coexisten y compiten diferentes clones. Por otro lado, los cambios de microambiente alterarán los patrones de presión selectiva. Esto se traduce en cambios en la composición clonal de un tumor tras el establecimiento de un tratamiento (el fármaco representaría el factor selectivo) o durante el proceso de invasión y diseminación (el cambio de microambiente representaría el factor selectivo) (v. fig. 155-1). En consecuencia, existe una heterogeneidad intrínseca al cáncer que es topológica y temporal. El consorcio TracerX (http://tracerx.co.uk/) ha encabezado una parte importante de los estudios destinados a desentrañar la evolución tumoral derivada de los tratamientos oncológicos y ha afianzado conceptos clave en este campo.

Neoantígenos: una estrategia terapéutica derivada de las dinámicas mutacionales

La introducción de mutaciones en regiones codificantes puede dar lugar a cambios aminoacídicos en proteínas (v. fig. 155-2). En consecuencia, estas proteínas mutantes, o péptidos derivados de las mismas, podrían ser reconocidas como ajenas por el sistema inmunológico. Este proceso se conoce como generación de neoantígenos y en los últimos años ha propulsado el desarrollo de una estrategia terapéutica innovadora. Los neoantígenos son reconocidos por los linfocitos T a través de un receptor dedicado (TCR, del inglés *T Cell receptor*), con el consecuente engranaje de la respuesta inmune. En un momento en el que la inmunoterapia muestra

un alto potencial para el tratamiento de algunos tipos de cáncer, la predicción de carga neoantigénica en tumores cobra importancia. Una de las evidencias clínicas más destacables relacionada con la generación de neoantígenos y la respuesta a inmunoterapia (mediante el uso de anticuerpos anti-PD1, anti-PDL1 y anti-CTLA4, entre otros) es el uso de la carga mutacional tumoral (TMB, del inglés *tumor mutational burden*) como factor predictivo. Resultados derivados del análisis genómico de pacientes oncológicos tratados con inmunoterapia (p. ej., CheckMate-012) han mostrado que el TMB representa la variable con mayor asociación a la respuesta a inmunoterapia en un ensayo clínico. Estos resultados son consistentes con el hecho de que un alto TMB provoca una mayor generación de neoantígenos, con la consecuente mayor eficacia de las células T para identificar y atacar células tumorales tras su activación con las terapias arriba mencionadas.

Genes y vías de señalización implicadas en tumores sólidos esporádicos

El primer oncogén activado identificado en un tumor humano se aisló a partir de DNA de células de cáncer de vejiga; se comprobó que un fragmento de este DNA poseía capacidad transformante y su secuencia nucleotídica era homóloga a la del oncogén del virus del sarcoma murino de Harvey *(c-HRAS1).* Este gen codifica una proteína denominada *p21 HRAS.* La comparación de la secuencia del gen *HRAS* aislado de las células tumorales con la de las células normales reveló que sólo difería en una base en el codón 12, lo cual comportaba la sustitución de un residuo de glicina por uno de valina. Las décadas siguientes han ampliado enormemente la lista de mutaciones que alteran la actividad de proteínas en nuestras células, muchas de ellas mediante la modificación de la integración de señales celulares (fig. 155-3). Las vías de señalización son las herramientas moleculares de las células para integrar señales extracelulares (el entorno en el que habitan) detectar cambios intracelulares (p. ej., daño en el DNA) y traducir esta información en una respuesta biológica. Las mutaciones alteran frecuentemente el funcionamiento de dichas vías, contribuyendo así al proceso de transformación y progresión del cáncer mediante la adquisición de características distintivas de la enfermedad. Estas vías incluyen receptores de membrana, proteínas que participan en la transmisión de las señales y efectores finales (frecuentemente considerados como factores de transcripción que regulan la expresión génica). En esta sección proporcionamos un listado no exhaustivo de componentes implicados en la señalización celular que son relevantes en cáncer.

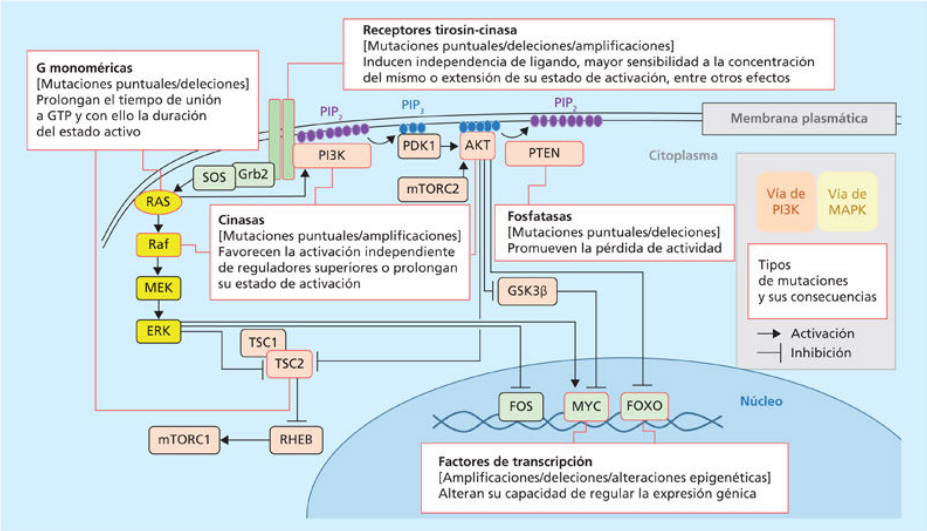


FIGURA 155-3 Diagrama ilustrativo de vías de señalización cuya actividad se encuentra alterada en tumores. Se presenta de un modo no exhaustivo la relación entre mutaciones y los cambios en la activación de dichas vías, así como la regulación cruzada de proteínas pertenecientes a las diferentes cascadas de señalización.

Receptores tirosín-cinasa

Uno de los mecanismos principales a través de los que las células responden a los estímulos del entorno es el de los receptores de membrana. Entre ellos, los receptores con actividad tirosín-cinasa (RTK, del inglés *receptor tyrosine kinase*) tienen un papel predominante en cáncer. Los RTK son principalmente receptores para factores de crecimiento. Presentan una región extracelular de unión al ligando, una región transmembrana y una región intracelular con actividad cinasa. En general, la unión al ligando induce la dimerización del receptor, que conduce a la activación del dominio cinasa y la autofosforilación del receptor, a la fosforilación de otros sustratos y al reclutamiento de proteínas citoplasmáticas con capacidad de unirse a grupos fosfotirosina, con lo que se inicia la transmisión de señales. Las vías de señalización dependientes de RTK coordinan procesos de crecimiento, proliferación, supervivencia y motilidad celular, entre otros. Alteraciones en la actividad de estos receptores por medio de mutaciones pueden conllevar una mayor respuesta a la presencia de factores de crecimiento o la adquisición de una señalización proliferativa independiente de la presencia de dichos factores (v. fig. 155-3). La

identificación de mutaciones en RTK ha sido una fuente de diseño de estrategias terapéuticas en cáncer, bien como anticuerpos monoclonales que inhiben la actividad de los receptores, bien como pequeñas moléculas que compiten con el ATP por el acceso al bolsillo catalítico del dominio cinasa.

Vía de RAS-MAPK

En seres humanos, la familia RAS comprende tres genes homólogos: *HRAS*, *KRAS* y *NRAS*, que presentan diferente espectro mutacional en diferentes tumores. Aunque la mayoría de las mutaciones se localizan en los codones 12, 13 y 61 (denominados *hotspots*), la secuenciación masiva ha permitido identificar mutaciones en otros codones cuya significación funcional no está establecida. Las proteínas RAS están unidas a la cara interna de la membrana citoplasmática y tienen actividad GTPasa, de modo que funcionan como interruptores moleculares implicados en la transmisión de señales desde la membrana celular. Las proteínas RAS activadas pueden reclutar otras proteínas con actividad serín/treonín-cinasa como las de la familia RAF (v. fig. 155-3). Este proceso conduce a la activación secuencial de tres cinasas de la familia MAPK que fosforilan factores de transcripción. Diversos componentes de esta cascada de señalización pueden participar como oncogenes en cáncer.

Vía de PI3K/mTOR

La vía de señalización de fosfatidilinositol-3-cinasa (PI3K) interviene en la amplificación y diversificación en la que convergen las señales procedentes de diversos tipos de receptores de membrana, entre ellos los receptores tirosín-cinasa y los receptores con siete dominios transmembrana acoplados a proteínas G (GPCR). Las PI3K están implicadas en la producción de un segundo mensajero lipídico, el fosfatidilinositol (PI) fosforilado en posición 3, representado principalmente por el PI-3,4,5-trifosfato (PIP_3). La producción de PIP_3 se encuentra a su vez controlada por la acción de una fosfatasa, PTEN *(Phosphatase and TENsin homologue deleted in chromosome ten)*, que elimina el fosfato en posición 3, funcionando como regulador negativo de la vía de señalización. De entre las diferentes clases

que engloban la familia de las PI3K, las de clase I son las mejor estudiadas en cáncer. Las PI3K de la clase IA (PIK3CA) se regulan por señalizan desde receptores tirosín-cinasa y a través de las proteínas RAS activadas (v. fig. 155-3), mientras que las de clase IB (PIK3CB) lo hacen desde receptores acoplados a proteínas G. Las PIK3CA están constituidas por una subunidad reguladora (p85/PIK3R1) y una catalítica (p110). La generación de PIP_3 atrae a la membrana a proteínas que unen este lípido a través de un dominio de alta afinidad (PH, del inglés *pleckstrin homology*) como las proteínas cinasa PDK1 y AKT. PDK1 activa AKT mediante la fosforilación de su dominio cinasa (en acción coordinada con un complejo proteico denominado mTORC2), y la proteína AKT activada regula vías de señalización de supervivencia y crecimiento. El crecimiento celular se regula mediante la acción principal de AKT sobre un complejo de proteínas denominadas TSC1/2 *(tuberous sclerosis complex)*, que regulan de modo indirecto al complejo cinasa mTORC1. Es importante destacar que múltiples componentes de esta vía de señalización se encuentran mutados en cáncer (PI3KC1A, AKT y TSC2, entre otros), en coherencia con su importante papel en esta enfermedad (v. fig. 155-3).

Otras vías de señalización

WNT

La vía de WNT desempeña un papel fundamental en la homeostasis de la renovación celular en el epitelio intestinal normal y su activación anómala se produce en la mayoría de los tumores colorrectales y de otra naturaleza. La proteína β-catenina es un factor de transcripción que cataliza la activación de la vía de señalización de WNT. En condiciones normales, la β-catenina citosólica se degrada rápidamente tras su fosforilación por GSK3-β y posterior ubicuitinación. Sin embargo, en respuesta a señales extracelulares inducidas por los ligandos WNT se produce la estabilización de β-catenina y su traslocación al núcleo, donde funciona en la regulación de la expresión génica. Así, esta proteína controla la expresión de proteínas de adhesión, como la E-cadherina, y el fenotipo de transición epitelio-mesénquima (EMT). Además, proteínas como E-cadherina, α-catenina o APC interaccionan físicamente con β-catenina y la retienen en el citoplasma

previniendo su actividad transcripcional. Como consecuencia de la pérdida de expresión de E-cadherina, la inactivación del complejo de degradación (p. ej., por mutaciones del gen APC), o por mutaciones puntuales que la hacen resistente a la fosforilación, la β-catenina puede acumularse en el núcleo, donde tiene actividad oncogénica.

Notch

La vía de Notch está implicada en el control de la especificación celular. Comprende cuatro receptores de membrana (NOTCH1-4) cuyos ligandos están anclados a la membrana de células vecinas; existen tres familias de ligandos (Delta, Serrate, Jagged). Al unirse al ligando, las proteínas NOTCH son proteolizadas en una región yuxtamembrana por la γ-secretasa, con lo que se libera el fragmento citosólico que puede traslocarse al núcleo y regular la expresión. Se han identificado mutaciones activadoras en NOTCH1 en diversos tipos de leucemia, mientras que NOTCH1/2 pueden actuar como supresores tumorales en tumores epidérmicos, de cabeza y cuello y de vejiga.

Factor transformador de crecimiento β

Los ligandos de la familia del TGF-β, que incluye las proteínas BMP y las activinas, constituyen potentes señales antiproliferativas que también participan en la regulación de la diferenciación y el desarrollo. Los receptores de TGF-β son heterodímeros de serín/treonín-cinasas (tipos I y II) de membrana que controlan la fosforilación de proteínas SMAD, responsables de la transmisión de señales. La vía de señalización de TGF-β tiene efectos complejos sobre la carcinogénesis. En etapas tempranas posee actividad supresora de tumores y son frecuentes las mutaciones inactivadoras en los receptores de membrana, así como en SMAD, en cáncer colorrectal. Los genes SMAD2 y SMAD4 se hallan inactivados en un 20% y un 60% de los tumores colorrectales y de páncreas, respectivamente. En etapas más avanzadas, la activación de la vía de TGF-β favorece la progresión tumoral. Esta vía desempeña un papel importante en las interacciones entre las células tumorales y el estroma no neoplásico.

Vía de Hedgehog

Tres ligandos extracelulares participan en la vía de Hedgehog (HH): Sonic HH (SHH), Indian HH (IHH) y Desert HH (DHH). Estos ligandos son producidos con frecuencia por las células no neoplásicas del estroma y se unen a receptores de membrana presentes en las células tumorales. El principal de ellos es la proteína PTCH, que normalmente se une y reprime a SMO, otra proteína de membrana. La unión del ligando a PTCH libera a SMO, lo que le permite participar en una cascada de señalización que eventualmente conduce a la producción de las proteínas GLI, que son factores de transcripción implicados en la regulación de la expresión génica. Las alteraciones en la vía de HH son frecuentes en diversos tumores humanos.

Control de la proliferación celular

El control de la proliferación celular es esencial para el mantenimiento de la homeostasis tisular, por lo que no es sorprendente que la función principal de numerosos oncogenes y genes supresores de tumores sea la regulación del ciclo celular. La entrada y la progresión del ciclo celular dependen de la activación coordinada de procesos de fosforilación y desfosforilación de proteínas; ello depende a su vez de la expresión de proteínas que no se producen en la fase G0. En la mayoría de las células, el control de la proliferación se ejerce sobre la progresión a lo largo de la fase G1 a través de unas proteínas, denominadas *ciclinas,* cuya vida media y concentración están finamente reguladas y oscilan durante el ciclo celular. Las ciclinas D participan principalmente en la progresión de la fase G1 del ciclo. Los niveles de ciclinas D aumentan en respuesta a factores de crecimiento, hormonas y otros tipos de estímulos. Las ciclinas D se unen a dos serín/treonín-cinasas, CDK4 y CDK6, cuya actividad es estrictamente dependiente de dicha unión. La activación de CDK4 y CDK6 es esencial a su vez para la fosforilación de la proteína del retinoblastoma, RB. La actividad de las cinasas CDK4 y CDK6 depende también de la concentración y la distribución subcelular de proteínas inhibidoras que pertenecen a dos familias principales: la familia INK, que incluye inhibidores específicos de CDK4/CDK6 (P15, P16, P18 y P19), y la familia CIP/KIP (P21, P27 y P57).

Proteínas de la familia RB

La proteína RB desempeña un papel muy importante en el control del ciclo celular gracias a su capacidad, cuando no está fosforilada, de inhibir los factores de transcripción E2F. E2F se libera cuando RB se fosforila y activa la expresión de genes esenciales para la progresión del ciclo. RB integra las señales que proceden de una amplia variedad de rutas de señalización y constituye la vía común efectora de diversas moléculas implicadas en el cáncer. En consecuencia, la inactivación de RB es un fenómeno muy frecuente en los tumores. Proteínas de la familia RB la componen RB o

P105, P107 y P130. En la mayoría de los tumores humanos se detectan alteraciones en moléculas que participan en la fosforilación de RB. Las mutaciones germinales en el gen RB son responsables del retinoblastoma hereditario y se han descrito mutaciones somáticas en el gen RB en las formas esporádicas del tumor y en otros tumores humanos.

Ciclinas y CDK

Las ciclinas D, CDK4 y CDK6 se comportan como oncogenes gracias a su capacidad de activar la progresión de la fase G1. Las alteraciones en los niveles de ciclinas D son frecuentes en tumores humanos, pero las mutaciones en ciclinas son infrecuentes. Otras ciclinas y CDK que participan en otras fases del ciclo celular, como la progresión de G2 a M, también pueden contribuir a la progresión de diversos tipos de tumores.

Reguladores negativos de las familias INK y CIP/KIP

Las familias INK y CIP/KIP son reguladores negativos del ciclo celular y muchas de ellas se califican como supresores de tumores. Los genes que codifican P15 y P16 se localizan en la región 9p21, que se halla delecionada en numerosos tumores humanos. P15 se induce en respuesta a inhibidores exógenos de la proliferación celular, tales como el TGF-β. P16 está implicada en la salida del ciclo celular y participa en la senescencia celular. El gen de *P16* también codifica, gracias a la utilización de un exón 1 alternativo, otra proteína denominada *ARF* que es capaz de activar P53 en ausencia de daño del DNA. Este gen se inactiva con frecuencia en tumores humanos, por deleción génica, mutación puntual o silenciamiento por metilación del promotor del gen. Por otro lado, la expresión de *P21* se regula en respuesta a un gran número de situaciones fisiopatológicas y contribuye al efecto antiproliferativo de P53.

Regulación del proceso de apoptosis

La apoptosis es un proceso de muerte celular programada que forma parte del desarrollo y diferenciación normal de los tejidos. Las alteraciones en genes implicados en apoptosis (hiperactivación de inhibidores de apoptosis o inactivación de genes proapoptóticos) son frecuentes en tumores. El gen más importante implicado en apoptosis y en cáncer es *TP53*, localizado en 17p13.1, que está alterado en más del 50% de las neoplasias humanas a través de mutaciones puntuales y deleciones. P53 regula la expresión génica y participa en el control del ciclo celular, la muerte celular programada (apoptosis), la senescencia y la reparación y síntesis del DNA. En respuesta a la lesión del DNA y otros tipos de estrés celular, los niveles de P53 aumentan de modo agudo, activando así la expresión de genes que inhiben la progresión del ciclo celular. Esto permite la reparación del DNA dañado y la posterior reentrada de las células en el ciclo celular. Si el DNA no se repara, las células sufren apoptosis. Por esta razón, se ha dado en llamar a P53 el guardián del genoma. El control de los niveles de P53 es muy importante en la regulación de la proliferación celular. El gen *MDM2*, que es una diana de P53 y está amplificado en algunos tumores, codifica una proteína capaz de estimular la degradación de P53, al igual que la proteína E7 del HPV. Las moléculas de P53 mutadas pueden oligomerizar e inhibir la acción de P53 normal, siendo así alelos dominantes. Asimismo, algunas mutaciones de *TP53* pueden conferir a la proteína nuevas actividades reguladoras de la transcripción. Generalmente, las mutaciones en *TP53* se asocian a un peor pronóstico clínico en varios tumores (cánceres de pulmón, mama y vejiga urinaria). Otros genes que participan en el control de la apoptosis, especialmente en la mitocondria, se hallan con frecuencia alterados en el cáncer, especialmente los de la familia de BCL-2.

Otros aspectos relevantes de la patogénesis y progresión del cáncer

Además de las mutaciones que perturban la actividad de vías de señalización, proliferación o apoptosis, existen alteraciones en genes que modifican la estructura o la integridad del DNA. Por un lado, las enzimas que modifican el DNA (DNA metiltransferasas, desmetilasa, enzimas reparadoras del DNA) pueden encontrarse mutadas en cáncer. La cromatina se condensa y estructura en torno a los complejos de histonas, que se regulan a su vez mediante modificaciones postraduccionales. Procesos como la acetilación/deacetilación, la metilación/desmetilación o la fosforilación/desfosforilación de histonas pueden verse afectados en cáncer, provocando profundos cambios de la expresión génica (v. cap. 152, Epigenética y enfermedad). Por otro lado, el desplazamiento y ensamblaje de histonas es un proceso altamente regulado. Existen varios complejos proteicos que controlan el ensamblaje y función de los nucleosomas. Los estudios de secuenciación han revelado que complejos reguladores como SWI/SNF *(switch/sucrose nonfermenting)*, NuRD *(nucleosome remodeling and deacetylase)* y Polycomb se encuentran mutados en cáncer con relativa frecuencia. Estas alteraciones perturban la arquitectura de la cromatina, así como la accesibilidad de factores de transcripción y correguladores a sus genes diana. Además de la alteración de enzimas que catalizan estas reacciones, la actividad de las mismas puede verse modificada sobre la base de la abundancia de metabolitos que sirven como sustratos o cofactores. Se han documentado mutaciones germinales y/o somáticas en enzimas del metabolismo central, como la succinato deshidrogenasa (SDH), la fumarato deshidrogenasa (FH) o la isocitrato deshidrogenasa (IDH1/2), que dan lugar a la producción alterada de metabolitos que interfieren en la actividad de enzimas reguladoras de la cromatina. Cabe destacar las mutaciones neomórficas en los genes *IDH1* e *IDH2*, dado que originan la producción de (R)-2-hidroxiglutarato en concentraciones de milimolar.

Uno de los principales mecanismos protectores frente al desarrollo del cáncer es la reparación del daño genético. En este proceso intervienen los sensores del daño al DNA, los mecanismos de transmisión de señal en

respuesta a la activación de los sensores y los mecanismos efectores de la reparación del DNA. Se conoce relativamente poco acerca de los sensores del daño, que conducen a la activación de dos proteínas con actividad cinasa (ATM y ATR) que activan las proteínas CHK2 y CHK1, y estas, a su vez, activan proteínas que participan en la reparación del daño al DNA. Los principales mecanismos de reparación son la escisión de bases, la escisión de nucleótidos, la reparación de los desapareamientos del DNA y los dos mecanismos de corrección de las roturas del DNA de doble hebra: la reparación homóloga y la reparación por unión de extremos no homólogos. Los genes que participan en estos procesos contribuyen al desarrollo de numerosos tipos de tumores, así como a los síndromes de cáncer hereditario (v. Herencia y cáncer, más adelante).

Numerosas evidencias indican que el comportamiento de las células tumorales es modulado de forma importante por los componentes del estroma (proteínas de la matriz extracelular, endotelio vascular, fibroblastos activados y células inflamatorias). La adquisición de mecanismos por parte de la célula cancerosa que modulan la actividad del estroma es un factor importante en la biología de la enfermedad. Estos mecanismos pueden implicar la producción de proteínas (TGF-β, Hedgehog) o metabolitos (ácido láctico, poliaminas) que reprograman diferentes componentes del estroma tumoral. La producción de ácido láctico y poliaminas puede regular el estado de activación de las células inmunes que infiltran el tumor como, por ejemplo, la polarización de macrófagos. Por otro lado, factores como el TGF-β pueden alterar la función de los fibroblastos del tumor para que desempeñen labores de apoyo a la célula tumoral. La relevancia del estroma tumoral queda ampliamente ilustrada en cáncer colorrectal, donde biomarcadores de expresión génica basados en la actividad del estroma identifican a un grupo de pacientes con un tumor especialmente agresivo. Por último, el estroma y la vascularización regulan la accesibilidad de los fármacos a las células tumorales. Por todo ello, la manipulación terapéutica del estroma es un área de creciente interés en oncología.

Herencia y cáncer

L. Valle Velasco

Variantes genéticas heredadas pueden predisponer a desarrollar cáncer. Esto queda patente en familias con una fuerte agregación de un tipo de cáncer, donde se identifica una variante en un gen que confiere un alto riesgo de desarrollar ese tipo de tumor, lo que denominamos un gen de alta penetrancia. También en los tumores que denominamos «esporádicos» pueden tener cierta participación múltiples variantes genéticas heredadas. Entre el 5% y el 20% de los tumores diagnosticados, dependiendo del tipo de tumor, ocurren en pacientes con agregación familiar del mismo tipo de tumor; sin embargo, sólo en una pequeña proporción se identifica una variante responsable en un gen de alta penetrancia. El descubrimiento de genes implicados en cáncer familiar ha sido clave para la comprensión de claves biológicas acerca del origen, la naturaleza y los mecanismos subyacentes al cáncer en general. Incluso alteraciones somáticas en estos genes se utilizan como biomarcadores para la selección de terapias oncológicas, generalmente dirigidas a una diana terapéutica, o para la toma de decisión en la aplicación de terapias inmunológicas contra el tumor.

La gran mayoría de los genes que conocemos de predisposición al cáncer pertenecen a la categoría de supresores de tumores. Este tipo de genes generalmente codifican proteínas que de un modo u otro inhiben la proliferación celular. En el cáncer hereditario encontramos una mutación en línea germinal de un gen supresor de tumores, siendo necesaria para el desarrollo del tumor la inactivación de la segunda copia del gen, bien en el tejido diana (alteración somática), bien en la misma línea germinal cuando se trata de síndromes recesivos (hipótesis de Knudson o del 2.° evento). Un tipo especial de genes supresores son los que codifican proteínas encargadas de la reparación del daño en el DNA. Aunque estas proteínas de reparación no funcionan directamente inhibiendo la proliferación celular, las células, que pierden la capacidad de reparar errores o roturas en el DNA, acumulan mutaciones en el genoma, incluidas mutaciones en genes críticos que controlan el crecimiento celular y la proliferación. De esta forma,

mutaciones de pérdida de función en los genes que codifican proteínas implicadas en el mantenimiento de la integridad del genoma promueven la inactivación de otros genes supresores de tumores y/o la activación de oncogenes.

Aunque menos frecuentes, mutaciones de ganancia de función en protooncogenes, dando lugar a oncogenes, también pueden estar implicadas en la etiología del cáncer hereditario. Al contrario que los genes supresores, los oncogenes activados funcionan de manera dominante en la célula, no requiriéndose la mutación somática del otro alelo para el desarrollo del tumor.

Un aspecto importante de los síndromes de predisposición al cáncer es la heterogeneidad, que puede manifestarse en distintos niveles: 1) la heterogeneidad genética, que consiste en que mutaciones en genes diferentes pueden dar lugar a fenotipos o síndromes clínicos muy similares, como es el caso de la poliposis adenomatosa, que puede estar causada por mutaciones en *APC*, *MUTYH*, *NTHL1*, o en el dominio exonucleasa de las polimerasas ε *(POLE)* o δ *(POLD1)*, y 2) la heterogeneidad fenotípica o de expresión de la enfermedad, que consiste en que mutaciones en un mismo gen, incluso una misma mutación, pueden dar lugar a una presentación clínica variable, bien por la naturaleza de la mutación, bien por su interacción con otros factores genéticos y/o ambientales únicos en cada persona. El conjunto de estos factores afecta a la probabilidad de aparición de la enfermedad, su gravedad, la edad a la que se manifiesta, el desarrollo de uno u otro tipo de tumor y su localización.

Síndromes de predisposición al cáncer

La mayoría de los síndromes de predisposición al cáncer son poco frecuentes y en todos ellos el riesgo de desarrollar cáncer excede el riesgo poblacional, si bien las cifras de riesgo difieren de unos a otros. En las familias o personas con algún tipo de cáncer hereditario se suelen observar alguna o varias de las siguientes características: 1) alta incidencia de cáncer en la familia (agregación de cánceres); 2) ocurrencia del mismo tipo de cáncer; 3) aparición del cáncer a edad temprana, siendo común su aparición entre 10 y 20 años antes de la edad en la que es frecuente ese tipo de tumor en su forma esporádica; 4) bilateralidad en el caso de afectación de órganos

pares; 5) multifocalidad, es decir, la aparición de múltiples tumores primarios en un mismo órgano; 6) aparición de varios tumores en el mismo individuo, y 7) asociación del cáncer con defectos del desarrollo.

Cuando en una familia se observa alguna de las características mencionadas, conviene remitirla a una unidad especializada en cáncer hereditario para su asesoramiento y realización de pruebas genéticas específicas si procede.

En la tabla 155-1 se describen los síndromes mejor conocidos de predisposición al cáncer junto con los genes responsables y los fenotipos asociados.

Tabla 155-1

Síndromes de predisposición al cáncer, genes responsables y fenotipos clínicos asociados

Síndrome	Herencia	Gen	Función del gen	Principales tumores asociados	Defectos del desarrollo y otras características	Expresión enfermedad y/o cáncer
Cánceres de mama y ovario						
Cánceres de mama y ovario hereditarios	AD	*BRCA1, BRCA2*	Reparación del DNA	Cáncer de mama, ovario	No	Edad adulta
Cáncer de mama hereditario	AD	*PALB2, ATM, CHEK2*	Reparación del DNA	Cáncer de mama	No	Edad adulta
Cáncer de ovario hereditario	AD	*BRIP, RAD51C, RAD51D*	Reparación del DNA	Cáncer de ovario	No	Edad adulta
Cáncer de colon y poliposis						
Síndrome de Lynch	AD	*MLH1, MSH2, MSH6, PMS2,* deleción *EPCAM*	Reparación del DNA	Cáncer de colon y recto, endometrio, ovario, estómago, intestino delgado	No	Edad adulta
Poliposis adenomatosa familiar	AD	*APC*	Vía de Wnt	Múltiples adenomas, cáncer de colon y recto	No	Adolescencia/edad adulta
Poliposis adenomatosa asociada a la actividad reparadora de las polimerasas	AD	*POLE, POLD1* (dominio exonuclasa)	Reparación del DNA	Múltiples adenomas, cáncer de colon y recto, endometrio, mama	No	Edad adulta
Poliposis adenomatosa asociada a MUTYH	AR	*MUTYH*	Reparación del DNA	Múltiples adenomas, cáncer de colon y recto	No	Edad adulta
Poliposis adenomatosa asociada a NTHL1	AR	*NTHL1*	Reparación del DNA	Múltiples adenomas, cáncer de colon y recto, mama. Múltiples tumores primarios	No	Edad adulta
Poliposis asociada a AXIN2	AD	*AXIN2*	Vía de Wnt	Múltiples adenomas, cáncer de colon y recto	Oligodontia	Edad adulta
Poliposis adenomatosa asociada a deficiencia en el sistema de reparación de errores de emparejamiento del DNA	AR	*MSH3, MLH3*	Reparación del DNA	Múltiples adenomas, cáncer de colon y recto	No (o terminiscentes de la deficiencia constitutiva de MMR)	Edad adulta
Poliposis juvenil	AD	*BMPR1A, SMAD4*	Vía de TGF-β/BMP	Pólipos juveniles gastrointestinales	No	Infancia/adolescencia
Síndrome de Peutz-Jeghers	AD	*STK11*	Vía de PI3K/mTOR	Pólipos hamartomatosos gastrointestinales, cáncer de mama, colon y recto, páncreas, estómago, ovario	Pigmentación mucocutánea (lentigo)	Infancia/adolescencia
Síndrome de PTEN-hamartoma-tumor (Cowden, Bannayan-Riley-Ruvalcaba, Proteus y Proteus-like causados por PTEN)	AD	*PTEN*	Vía de PI3K/mTOR	Pólipos hamartomatosos gastrointestinales, tumores benignos y malignos en tiroides, mama y endometrio	Macrocefalia, triquilemomas, pápulas papilomatosas	Edad adulta
Poliposis mixta hereditaria	AD	*GREM1*	Vía de TGF-β/BMP	Múltiples pólipos mixtos, cáncer de colon y recto	No	Edad adulta
Poliposis serrada	AD	*RNF43*	Vía de Wnt	Múltiples pólipos serrados, cáncer de colon y recto	No	Edad adulta
Otras neoplasias digestivas familiares						
Cáncer gástrico difuso hereditario	AD	*CDH1*	E-cadherina epitelial (adhesión celular)	Cáncer gástrico difuso (célula en anillo de sello o célula aislada), cáncer de mama lobulillar	No	Edad adulta
Tumor estromal gastrointestinal (GIST) familiar	AD	*KIT*	Receptor tirosín-cinasa (oncogén)	GIST	Mastocitosis, hipopigmentación	Edad adulta
Pancreatitis hereditaria	AD/AR	*PRSS1* (AD), *SPINK1* (AR), *CFTR* (AR)	Regulación de la tripsina	Cáncer de páncreas	Pancreatitis crónica	Edad adulta
Cáncer de próstata						
Cáncer de próstata hereditario	AD	*HOXB13*	Gen *homeobox*	Cáncer de próstata	No	Edad adulta
Síndromes multitumor						
Síndrome de Li-Fraumeni	AD	*TP53*	Control de la división celular	Sarcoma de tejidos blandos, osteosarcoma, cáncer de mama, tumor cerebral, carcinoma adrenocortical.	No	Infancia/adolescencia/edad adulta

				leucemia, etc.		
Síndrome asociado a DICER1	AD	*DICER1*	Biogénesis de micro-RNA	Blastoma pleuropulmonar, nefroma quístico, tumores ováricos (de célula de Sertoli-Leydig, de la granulosa, ginandroblastoma), nefroma quístico, tumor de tiroides (bocio multinodular, adenomas, cáncer de tiroides diferenciado), etc.	No	Adulto
Síndrome asociado a BAP1	AD	*BAP1*	Desubiquitinación de proteínas	Melanoma uveal, melanoma cutáneo, carcinoma de célula basal, mesotelioma, cáncer renal	Tumores de Spitz atípicos (lesiones melanocíticas)	Adulto
Síndrome asociado a POT1	AD	*POT1*	Mantenimiento de telómeros	Melanoma, glioma, cáncer de colon y ovario, leucemia linfocítica crónica, angiosarcoma cardíaco, angiosarcoma mamario	No	Adulto
Síndrome de predisposición a tumores rabdoides	AD	*SMARCB1, SMARCA4*	Remodelado de la cromatina	Tumores rabdoides en diferentes localizaciones (cerebro, médula espinal, riñón, etc.)		Infancia
Complejo de Carney	AD	*PRKAR1A*	Señalización celular	Tumores endocrinos benignos y malignos (enfermedad adenocortical nodular pigmentada primaria), tumor de células de Sertoli calcificantes de célula grande, schwannoma melanótico psammomatoso	Anomalías pigmentarias cutáneas (lentigo), mixomas cardíacos, mixomas cutáneos y en mucosa, acromegalia	Infancia
Tumores endocrinos o neuroendocrinos						
Neoplasia endocrina múltiple de tipo 2	AD	*RET*	Receptor tirosín-cinasa (oncogén)	Cáncer de tiroides medular, feocromocitoma, enfermedad paratiroide (adenoma o hiperplasia)	MEN-2B: rasgos faciales (nariz larga y labios grandes). Ganglioneuromatosis del tracto intestinal, neuromas de la mucosa de labios y lengua, hábito marfanoide. MEN2A: liquen cutáneo o amiloidótico	Infancia/adolescencia/edad adulta
Neoplasia endocrina múltiple de tipo 1	AD	*MEN1*	Supresor tumoral implicado en reparación del DNA y control de la apoptosis	Hiperplasia o adenomas de la glándula paratiroides y de pituitaria, tumores endocrinos de páncreas y tracto gastrointestinal. Tumores carcinoides y adrenocorticales. Angiofibromas, colagiomas y lipomas cutáneos. Meningiomas, ependimomas y leiomiomas	Acromegalia	Infancia/adolescencia/edad adulta
Neoplasia endocrina múltiple de tipo 4	AD	*CDKN1B*	Ciclo celular	Adenomas en glándula paratiroides y pituitaria, tumores neuroendocrinos pancreáticos. Tumores gonadales, renales y tiroideos	Acromegalia	Infancia/adolescencia/edad adulta

Feocromocitoma y paraganglioma hereditario	AD	*MAX, SDHA, SDHAF2, SDHB, SDHC, SDHD, TMEM127*	*MAX*: regulación transcriptional con MYC (oncogén) *SDH*: ciclo de Krebs *TMEM127*: vía de PI3K/mTOR	Paraganglioma, feocromocitoma. Otros tumores: GIST, condroma pulmonar, cáncer renal	No	Infancia/adolescencia/edad adulta
Síndromes de predisposición a tumores renales						
Síndrome de von Hippel-Lindau	AD	*VHL*	Ubiquitinación y degradación de HIF (factor inducido por hipoxia). Control de la proliferación celular	Hemangioblastoma en cerebro, médula espinal y retina, quistes renales y carcinoma renal de célula clara, feocromocitoma, quistes pancreáticos y tumores neuroendocrinos, tumor del saco endolinfático, quistes de epidídimo y ligamento ancho	Síntomas asociados a hemangioblastomas cerebelares, espinales y de retina	Infancia/adolescencia/edad adulta
Cáncer renal hereditario asociado a translocaciones del cromosoma 3	AD	Translocaciones que afectan al cromosoma 3	Alteración citogenética	Carcinoma renal de células claras	No	Edad adulta
Carcinoma renal papilar hereditario	AD	*MET*	Receptor tirosín-cinasa (oncogén)	Tumores renales papilares de tipo 1	No	Edad adulta
Leiomiomatosis y cáncer de célula renal hereditarios (síndrome de Reed)	AD	*FH*	Ciclo de Krebs. Permite la degradación de HIF por VHL. Control de la proliferación celular	Tumores renales papilares de tipo 2, leiomiomas uterinos y cutáneos	No	Edad adulta
Síndrome de Birt-Hogg-Dubé	AD	*FLCN*	Vía de PI3K/mTOR	Tumores renales bilaterales y multifoculares: carcinoma oncocítico híbrido, oncocitoma, carcinoma renal de células cromófobas y de células claras	Fibrofoliculomas, tricodiscomas/angiofibromas, fibromas perifoliculares y acrocordones. Quistes pulmonares, neumotórax	Edad adulta
Tumor de Wilms hereditario o síndrome de Denys-Drash	AD	*WT1*	Control de la proliferación celular y de la formación del sistema genitourinario y de los tejidos mesoteliales	Tumor de Wilms (= nefroblastoma)	Esclerosis mesangial difusa que da lugar a insuficiencia renal, trastornos intersexuales	Infancia
Síndrome de WAGR	AD	Deleciones en 11p que incluyen *WT1* y *PAX6*		Tumor de Wilms	Aniridia, hemihipertrofia, anomalías genitourinarias, genitales ambiguos, gona dioblastoma y discapacidad intelectual	Infancia
Síndrome de Beckwith-Wiedemann	AD	Alteraciones (epi)genéticas que desregulan genes impresos en el cromosoma 11p15.5: *CDKN1C* (= *KIP2*), *H19*, *IGF2*, *KCNQ1OT1*; cromosoma 11 anormal		Tumor de Wilms, hepatoblastoma y otros tumores embrionarios	Macrosomía, macroglosia, hemihiperplasia, visceromegalia, onfalocele, hipoglucemia neonatal, arrugas/cavidades en oídos, citomegalia adrenocortical, anomalías renales	Infancia
Síndrome de Simpson-Golabi-Behmel	LX-R	*GPC3*	Glipicano. Control de la proliferación celular	Tumor de Wilms, neuroblastoma, hepatoblastoma y otros tumores embrionarios	Macrosomía; características craneofaciales distintivas, anomalías esqueléticas, defectos congénitos cardíacos, discapacidad intelectual, defectos congénitos del corazón, genitourinarios y	Infancia

					gastrointestinales	
Síndromes neurocutáneos						
Neurofibromatosis tipo 1	AD	*NF1*	Vía de RAS-MAPK	Neurofibromas cutáneos, neurofibromas plexiformes, tumores benignos de células de Schwann, tumores malignos de la vaina del nervio periférico, gliomas del nervio óptico y tumores cerebrales	Máculas café con leche, pecas axilares, inguinales y cervicales, hamartomas en iris (nódulos de Lisch), anomalías óseas, vasculopatías	Infancia/adolescencia/edad adulta
Neurofibromatosis tipo 2	AD	*NF2*	Señalización celular	Schwannomas vestibulares bilaterales, cutáneos y de los nervios periféricos, meningiomas, ependimomas	Mononeuropatía, síntomas asociados a los schwannomas vestibulares (*tinnitus*, pérdida de audición y problemas de equilibrio)	Adolescencia/edad adulta
Schwannomatosis	AD	*SMARCB1, LZTR1*	*SMARCB1:* remodelado de la cromatina; *LZTR1:* estabilización de proteínas	Schwannomas (en nervios periféricos y craneales), meningiomas	No	Edad adulta
Esclerosis tuberosa	AD	*TSC1, TSC2*	Vía de PI3K/mTOR	Cerebrales: nódulos subependimarios, displasias corticales, astrocitoma subependimal de células gigantes (SEGA). Renales: angiomiolipoma, carcinoma de célula renal. Rabdomioma, linfangioleiomiomatosis (LAM), hiperplasia neumonocítica micronodular multifocal	Máculas hipomelanóticas, lesiones cutáneas en confeti, angiofibromas faciales, parches *shagreen*, placas fibrosas cefálicas, fibromas ungueales. Epilepsia, discapacidad intelectual, trastornos mentales	Infancia/adolescencia/edad adulta
Síndrome de Gorlin o de carcinoma basocelular nevoide	AD	*PTCH1, SUFU*	Control de la proliferación celular, vía Hedgehog	Carcinoma de piel de célula basal, fibromas cardíacos y ováricos, rabdomioma, medulobastoma (subtipo desmoplásico)	Queratocitos de mandíbula, macrocefalia, rasgos faciales toscos, anomalías esqueléticas, calcificación ectópica (*falx cerebri*)	Infancia/adolescencia/edad adulta
Síndromes cutáneos u oculares						
Melanoma familiar	AD	*CDKN2A, CDK4 (TERT, POT1)*	Ciclo celular (mantenimiento de telómeros)	Melanoma, cáncer de páncreas	Múltiples *nevus* (algunos atípicos)	Edad adulta
Xeroderma pigmentosum	AR	*XPA, B (= ERCC3), C, D (= ERCC2), E, F (= ERCC4), G (= ERCC5), POLH, DDB2*	Reparación del DNA	Melanoma cutáneo, cáncer de piel de célula basal o de célula escamosa	Alta sensibilidad al sol, pigmentación cutánea en forma de pecas, alteraciones oculares, manifestaciones neurológicas	Infancia/adolescencia/edad adulta
Retinoblastoma familiar	AD	*RB1*	Ciclo celular	Múltiples retinoblastomas, sarcoma, melanoma, pineoblastoma	No	Infancia
Síndromes recesivos de inestabilidad cromosómica o genómica						
Síndrome de rotura de Nijmegen	AR	NBS1	Reparación del DNA	Linfoma de célula T, linfoma de célula B, medulobastoma, glioma, rabdomiosarcoma	Microcefalia progresiva, retraso del crecimiento intrauterino, baja estatura, infecciones sinopulmonares, fallo ovárico prematuro	Infancia
Anemia de Fanconi	AR	*FANCA, B* (ligado al X), *C, D1 (= BRCA2), D2, E, F, G, H, I, J (= BRIP1, M, N (= PALB2), O, P (= SLX4), Q (= ERCC4), V (= MAD2L2), FANL, RAD51 (AD)*	Reparación del DNA	Leucemia mieloide aguda, tumores de cabeza y cuello, piel, tracto gastrointestinal y tracto genitourinario	Baja estatura, pigmentación cutánea anormal, malformaciones esqueléticas de las extremidades, microcefalia y anomalías oftálmicas y del tracto genitourinario. Fallo progresivo de médula ósea	Infancia
Ataxia telangiectasia	AR	*ATM*	Reparación del DNA	Leucemia (leucemia linfoblástica aguda de célula T) y linfoma de	Ataxia cerebelosa progresiva, apraxia oculomotora, coreoatetosis, telangiectasias	Infancia

				célula B	de la conjuntiva, inmunodeficiencia, infecciones	
Síndrome de Bloom	AR	*RecQ (= BLM)*	Reparación del DNA	Leucemia, linfoma, tumores gastrointestinales, cutáneos, de tracto genitourinario, mama, carcinoma de células escamosas en cabeza y cuello, etc.	Deficiencia de crecimiento pre- y postnatal, anomalías inmunitarias, sensibilidad a la luz solar, resistencia a la insulina, infertilidad masculina	Infancia
Síndrome de Werner	AR	*RECQL2 (= WRN)*	Reparación del DNA	Cáncer de tiroides, melanoma, meningioma, sarcoma de tejidos blandos, osteosarcoma	Síntomas de envejecimiento prematuro	Adolescencia/edad adulta
Síndrome de Rothmund-Thomson	AR	*RECQL4*	Reparación del DNA	Osteosarcoma, tumores cutáneos (de célula basal, de célula escamosa y melanoma)	Erupción cutánea que avanza a poiquilodermia, cabello escaso, talla pequeña, anomalías esqueléticas y dentales, cataratas	Infancia
Deficiencia constitutiva en el sistema de reparación de errores de emparejamiento del DNA (CMMRD)	AR	*MLH1, MSH2, MSH6, PMS2*	Reparación del DNA	Linfomas no hodgkinianos de células T, gliomas de alto grado, múltiples adenomas y tumores gastrointestinales, tumores asociados a síndrome de Lynch	Máculas café con leche (cuadro que recuerda a la neurofibromatosis tipo 1)	Infancia/adolescencia/edad adulta
Neoplasias hematológicas hereditarias						
Neoplasias hematológicas hereditarias con desórdenes plaquetarios preexistentes	AD	*ANKRD26, ETV6, RUNX1*	Varios	Síndrome mielodisplásico, leucemia mieloide aguda, tumores sólidos	Trombocitopenia	Infancia/adolescencia/edad adulta
Neoplasias mieloides hereditarias	AD	*CEBPA, DDX41, ATG2B (= GSKIP), RBBP6*	Varios	Leucemia mieloide aguda	No	Infancia/adolescencia/edad adulta
Síndrome asociado a GATA2	AD	*GATA2*	Factor de transcripción activante en hematopoyesis y desarrollo vascular	Síndrome mielodisplásico, leucemia mielomonocítica crónica, leucemia mieloide aguda	Linfedema, pérdida auditiva neurosensorial, deficiencia crónica de varios linajes celulares	Infancia
Síndromes de fallo de médula ósea	Varios	Trombocitopenia amegacariocítica congénita (*MPL*), anemia de Diamond-Blackfan (*RPS19*), disqueratosis congénita (*DKC1*), anemia de Fanconi (v. arriba), neutropenia congénita grave (*ELANE, GFI1, HAX1, WAS*), Shwachman-Diamond (*SBDS*)	Varios	Mielodisplasias en varios grados, tumores sólidos (cáncer de célula escamosa en cabeza y cuello, piel, etc.)	Rasgos clínicos característicos de cada síndrome	Infancia/adolescencia/edad adulta
Anemia aplásica y síndrome mielodisplásico hereditario	AD	*SRP54, SRP72*	Tráfico celular	Síndrome mielodisplásico	Pancitopenia con hipoacusia neurosensorial (SRP72). Neutropenia e insuficiencia pancreática exocrina (SRP54)	Infancia/adolescencia/edad adulta
Síndrome de ataxia-pancitopenia y síndrome de MIRAGE	AD	*SAMD9, SAMD9L*	Control de la proliferación celular (oncogenes)	Síndrome mielodisplásico, leucemia mieloide aguda	Ataxia, pancitopenia, crecimiento antiguo y/o hipoplasia de órganos específicos en tejidos no hematopoyéticos	Infancia
Síndrome asociado a *MBD4*	AD	*MBD4*	DNA glicosilasa	Leucemia mieloide aguda	Adenomas en colon y otras características típicas de deficiencia del sistema de reparación MMR	Edad adulta
Predisposición a la leucemia linfoblástica aguda	AD	*PAX5*	Proteína activadora específica de células B	Leucemia linfoblástica aguda de células B	No	Infancia
Enfermedad de Duncan o linfoproliferativa	LX	*SH2D1A*	Activación de vías de señalización de control de linfocitos	Linfoma	Respuesta inmune exagerada al virus de Epstein-Barr	Infancia

AD: herencia autosómica dominante; AR: herencia autosómica recesiva; LX: herencia ligada al X; LX-R: herencia ligada al X recesiva.

Cáncer de mama y/u ovario hereditario

El cáncer de mama es la neoplasia más frecuente en mujeres, siendo en nuestro país el riesgo de padecerlo a lo largo de la vida de un 12% (una de cada ocho mujeres). Por otro lado, el cáncer de ovario es el cáncer ginecológico con mayor mortalidad, ya que suele diagnosticarse en estadios avanzados. Entre un 5% y un 10% de las pacientes con cáncer de mama y el 20% de las pacientes con cáncer de ovario presentan agregación de la enfermedad con un patrón de herencia aparentemente dominante. Los dos genes principales de alta penetrancia para este tipo de tumores son *BRCA1* y *BRCA2*, genes supresores de tumores implicados en la reparación del DNA (vía de Fanconi). La frecuencia poblacional de las variantes patogénicas en estos genes se ha estimado en 1/400-1/800, y el riesgo de cáncer en portadoras es superior a 10 veces el poblacional. Estudios prospectivos recientes estiman que el riesgo acumulado de cáncer a los 80 años para portadoras de variantes patogénicas en *BRCA1/2* es del 72% y el 69% para cáncer de mama y de del 44% y el 17% para cáncer de ovario, para las portadoras de mutaciones en *BRCA1* y *BRCA2*, respectivamente. Otros tumores asociados son el cáncer de páncreas y melanoma, independientemente del sexo, y el cáncer de mama y el de próstata, sobre todo en hombres portadores de mutaciones en *BRCA2*. La identificación de portadores es importante para la prevención primaria (mastectomía y/o salpingo-ooforectomía bilaterales profilácticas, quimioprevención, etc.) y secundaria (cribado mamario y ginecológico) del cáncer, así como las implicaciones terapéuticas en portadores de mutación. En este aspecto, tumores con defectos en la reparación del DNA por la vía de recombinación homóloga, como son BRCA1/2, serían sensibles a agentes que provocan la rotura de la doble cadena del DNA como los derivados del platino o, a través del fenómeno de letalidad sintética, a fármacos contra dianas en vías de reparación alternativas, como son los inhibidores de la poli-ADP-ribosa polimerasa (PARP).

Sólo un 25% de los casos clínicamente identificados como cáncer de mama y ovario hereditario presentan variantes patogénicas en *BRCA1* o

BRCA2. Actualmente se han asociado más de 25 genes al cáncer de mama y/u ovario familiar, participando la mayoría de ellos en el mantenimiento del genoma junto con *BRCA1/2*. Una parte de estos genes se asocian a síndromes donde el cáncer de mama y ovario es sólo uno de sus componentes, como puede ser *TP53* (Li-Fraumeni), *PTEN* (hamartoma-tumor), *STK11* (Peutz-Jeghers), *CDH1* (cáncer gástrico hereditario), *BLM* (síndrome de Bloom), o los genes causantes del síndrome de Lynch. Variantes patogénicas en otros genes de penetrancia moderada como, por ejemplo, *PALB2*, *ATM* o *CHEK2* aumentan considerablemente el riesgo de cáncer de mama, mientras que en *BRIP1*, *RAD51C* o *RAD51D* aumentan el riesgo de cáncer de ovario. Existen otros genes candidatos, como varios genes de la vía de la anemia de Fanconi, de la familia RAD51, que generan proteínas que interactúan con BRCA1 o BRCA2, genes involucrados también en la reparación del DNA, como *BARD1*, o los del complejo MRN. Los riesgos asociados a cada uno de estos genes son diferentes y es importante tenerlos en cuenta en el momento del asesoramiento genético y seguimiento clínico de portadores.

Síndromes de predisposición al cáncer de colon

Síndromes polipósicos

La *poliposis adenomatosa familiar* (FAP, del inglés *familial adenomatous polyposis*) es un síndrome de herencia autosómica dominante que se caracteriza por la presencia de múltiples (desde decenas a cientos) adenomas colorrectales, con una amplia variabilidad en el fenotipo clínico. Está causada por variantes patogénicas en el gen *APC*, un supresor de tumores implicado en la vía de señalización de Wnt. Aproximadamente el 30% de los individuos afectados no tienen antecedentes familiares y presentan mutaciones *de novo*, aunque de estos parece ser que un alto porcentaje presentan mosaicismo somático. Algunos individuos presentan poliposis clásica (de cientos a miles de pólipos) y requieren colectomía quirúrgica, mientras que otros pueden manifestar presentaciones más sutiles (20-100 pólipos), a menudo referidas como poliposis atenuada. La mayoría de los individuos con FAP también desarrollan tumores en el tracto gastrointestinal superior, incluyendo pólipos fúndicos gástricos y adenomas

duodenales y ampulares. Los adenocarcinomas de duodeno y ampulares representan actualmente la segunda causa de muerte, después del cáncer colorrectal, por lo que se requiere vigilancia endoscópica periódica. Mutaciones en el exón 1B de *APC* se han detectado en personas con síndrome de poliposis proximal y adenocarcinoma gástrico (GAPPS, del inglés *gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach*), lo que les confiere una poliposis gástrica aguda y un alto riesgo de cáncer gástrico sin poliposis colorrectal. Otras manifestaciones extraintestinales en la FAP pueden incluir cáncer papilar de tiroides (particularmente, la variante cribiforme-morular), osteomas, anomalías dentales, hipertrofia congénita del epitelio pigmentario de la retina (CHPRE, del inglés *congenital hypertrophy of retinal pigment epithelium*), hepatoblastoma o cáncer de páncreas. Los tumores desmoides se desarrollan en algunos individuos, y la enfermedad desmoide mesentérica puede ser una fuente de morbilidad y mortalidad significativa.

La *poliposis asociada a MUTYH* (MAP) es un síndrome autosómico recesivo causado por mutaciones bialélicas en el gen de reparación de escisión de bases *MUTYH*. Las personas con MAP pueden exhibir una amplia gama de fenotipos que incluyen poliposis clásica y atenuada, con presencia o no de manifestaciones extracolónicas. Dos mutaciones recurrentes, c.536A > G (p.Tyr179Cys) y c.1187G > A (p.Gly396Asp) (NM_001128425.1), presentes en un 1% en poblaciones de ascendencia europea, explican una gran mayoría de los pacientes con MAP, a las que añadimos otra variante recurrente en nuestro país, c.1227_1228dup (p.Glu410Glyfs*43).

La *poliposis asociada a la corrección de errores de la polimerasa* (PPAP) es un síndrome autosómico dominante que se asocia con variantes patogénicas en los dominios de exonucleasa de las polimerasas ε (*POLE*) y δ (*POLD1*). Los portadores pueden presentar poliposis clásica o atenuada, cáncer colorrectal y otros tumores, todos ellos caracterizados por la presencia de miles de mutaciones somáticas debido a la defectuosa reparación de errores durante la replicación del DNA.

Los síndromes de poliposis adenomatosa se han actualizado recientemente con la adición de dos formas autosómicas recesivas raras causadas por mutaciones bialélicas en *NTHL1*, una DNA glicosilasa involucrada en reparación del DNA, y en *MSH3* y *MLH3*, genes de

reparación de errores de emparejamiento del DNA, que en heterocigosis no causan síndrome de Lynch.

Los *síndromes de poliposis hamartomatosa*, caracterizados por la presencia de pólipos gastrointestinales hamartomatosos, son muy poco frecuentes, exhiben patrones de herencia autosómicos dominantes e incluyen el síndrome de Peutz-Jeghers, la poliposis juvenil y los síndromes PTEN-hamartoma-tumor. El síndrome de Peutz-Jeghers, causado por mutaciones en *STK11*, se caracteriza por múltiples pólipos hamartomatosos en todo el tracto gastrointestinal y un mayor riesgo de diversos cánceres, incluidos tumores gastrointestinales (gástricos, colorrectales, pancreáticos), mamarios, pulmonares y germinales. Las personas con el síndrome de Peutz-Jeghers pueden tener pigmentación mucocutánea prominente y obstrucciones intestinales debido a intususcepciones de pólipos. El síndrome de poliposis juvenil, causado por mutaciones en *BMPR1A* o *SMAD4*, se caracteriza por múltiples hamartomas gástricos y/o colónicos, asociados a un mayor riesgo de cáncer gástrico y colorrectal. Las personas con mutaciones de *SMAD4* tienen riesgo de sufrir telangiectasia hemorrágica hereditaria. El síndrome PTEN-hamartoma-tumor se asocia con un mayor riesgo de cánceres de mama, tiroides, endometrio y renal. El fenotipo gastrointestinal de este síndrome puede incluir hamartomas gástricos y colorrectales, adenomas, pólipos serrados, pólipos hiperplásicos, lipomas y ganglioneuromas. Las variantes patogénicas en *PTEN* confieren fenotipos clínicos muy variables, que incluyen los síndromes clínicos de Cowden, Bannayan-Riley-Ruvalcaba, Proteus y Proteus-*like*.

La *poliposis mixta* se caracteriza por la presencia de múltiples pólipos colorrectales de tipo histológico mixto, que incluyen lesiones serradas, adenomas convencionales y hamartomas, y se asocia con un mayor riesgo de carcinoma colorrectal. Algunos de estos casos se han explicado por duplicaciones en la zona del promotor de *GREM1*, principalmente en familias de ascendencia judía askenazi.

Recientemente, variantes patogénicas en el gen supresor de tumores *RNF43* (vía de Wnt) se han identificado en familias o individuos con poliposis serrada, aunque su frecuencia entre individuos con este síndrome parece ser muy baja.

Síndromes no polipósicos

Aunque los síndromes de predisposición al cáncer colorrectal asociados con los fenotipos de poliposis son los que se reconocen más fácilmente, la gran mayoría de los individuos afectados por la predisposición genética a cáncer colorrectal no presentan múltiples pólipos. Los fenotipos no polipósicos se subdividen sobre la base del fenotipo molecular del tumor como deficientes en la reparación de errores de emparejamiento del DNA (MMR-deficiente) o competentes (MMR-competente) (MMR, del inglés *mismatch repair*).

El *síndrome de Lynch* es el más común de los síndromes de cáncer colorrectal hereditario. Se asocia con variantes patogénicas o epimutaciones en los genes de reparación de desempareamientos de DNA *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* y *PMS2*, que predisponen al desarrollo de neoplasias con fenotipos moleculares MMR-deficientes. Estos tumores muestran una alta inestabilidad en microsatélites específicos (MSI, del inglés *microsatellite instability*) y la pérdida de expresión de la proteína MMR correspondiente. Aunque el cáncer colorrectal y el de endometrio son los tumores más prominentes en la mayoría de las familias afectadas, los portadores de mutación también presentan un mayor riesgo de desarrollar cáncer de ovario, estómago, intestino delgado, tracto urinario, cerebro, páncreas o próstata. Actualmente, el análisis universal de deficiencia del sistema MMR (estudio de MSI o inmunohistoquímica de las proteínas MMR) en tumores colorrectales es la estrategia más efectiva para identificar individuos afectados con síndrome de Lynch.

En una alta proporción de familias con cáncer colorrectal no polipósico hereditario, no se identifican mutaciones en los genes anteriormente mencionados y sus tumores muestran un fenotipo MMR-competente. A pesar de los enormes esfuerzos para identificar nuevos genes que podrían explicar la agregación de cáncer en estas familias, el único gen candidato que ha mostrado una asociación consistente es *RPS20* (proteína ribosomal S20), pero con una prevalencia extremadamente baja.

Otras neoplasias digestivas hereditarias

El cáncer gástrico difuso hereditario, de herencia autosómica dominante, se asocia a mutaciones en el gen *CDH1*, que codifica la proteína de adhesión celular y supresora de tumores E-cadherina. En este tipo de tumores las células se caracterizan por su forma en anillo de sello debido a la

acumulación de mucina intracelular que empuja al núcleo a un lado. Las mujeres portadoras de mutación también presentan un riesgo elevado de cáncer de mama, de la variedad lobulillar infiltrante. Mutaciones en otros genes, como *CTNNA1*, que codifica para la proteína α-catenina, también implicada en la adhesión celular, también se han asociado con la predisposición hereditaria a cáncer gástrico difuso. El cáncer gástrico se observa en otros síndromes de predisposición al cáncer, incluido el síndrome de Lynch, el síndrome de Li-Fraumeni, la poliposis adenomatosa familiar, el síndrome de Peutz-Jeghers, PTEN-hamartoma-tumor y el síndrome de cáncer de mama y ovario asociado a mutaciones en *BRCA1/2*.

El tumor de estroma gastrointestinal (GIST, del inglés *gastrointestinal stromal tumor*) se origina a partir de la proliferación de las células intersticiales de Cajal y constituye la neoplasia mesenquimal más frecuente del tracto digestivo. A pesar de que la mayoría de estos tumores son esporádicos, mutaciones en línea germinal en el protooncogén *KIT* o en *PDGFRA*, causan una predisposición a desarrollar este tipo de tumor, acompañado de manifestaciones cutáneas en el caso de *KIT*, y manos largas, lipomas y pólipos inflamatorios fibrosos del intestino delgado en el caso de *PDGFRA*.

En cáncer de páncreas, sabemos que aproximadamente un 10% de los tumores diagnosticados ocurren en el contexto de un síndrome hereditario de predisposición a cáncer, como los síndromes de cáncer de mama y ovario hereditario, Lynch, pancreatitis hereditaria, Peutz-Jeghers, melanoma familiar, ataxia-telangiectasia, poliposis adenomatosa familiar y Li-Fraumeni.

Síndrome de Li-Fraumeni y otros síndromes que predisponen a múltiples tumores

Variantes patogénicas en el gen *TP53* causan el síndrome de Li-Fraumeni, un síndrome de cáncer hereditario autosómico dominante caracterizado por un alto riesgo de desarrollar tumores a edad temprana, incluso en la infancia. Los tumores asociados incluyen sarcoma de tejidos blandos, osteosarcoma, cáncer de mama premenopáusico, tumores cerebrales y carcinomas adrenocorticales. Los portadores también tienen un mayor riesgo de neoplasias malignas hematológicas, neuroblastoma y tumores de

hueso, pulmón, piel, riñón, tiroides y gastrointestinales. El gen *TP53* es un gen supresor de tumores con un papel crucial en el ciclo celular, motivo por el que se le denomina «guardián del genoma». Mutaciones somáticas en *TP53* son la alteración genética más frecuente en tumores, llegando a afectar a más del 40% del total.

Otros genes cuyas mutaciones en línea germinal causan un elevado riesgo de desarrollar múltiples tumores en diferentes localizaciones son: *DICER1*, implicado en la biogénesis de los RNA pequeños, incluidos los micro-RNA; *POT1*, encargado de la protección de los telómeros; *BAP1*, regulador clave de numerosas vías relevantes en cáncer, o *PRKAR1A* (complejo de Carney), implicado en señalización celular.

Síndromes de predisposición a tumores endocrinos o neuroendocrinos

Los síndromes de predisposición a tumores endocrinos son un grupo heterogéneo de síndromes de susceptibilidad al cáncer que afectan a una o más de las glándulas endocrinas o tejidos neuroendocrinos. Incluyen la neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN1), la neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (MEN2A y MEN2B), la neoplasia endocrina múltiple tipo 4 (MEN4) y otros síndromes hereditarios como la enfermedad de von Hippel-Lindau, el complejo de Carney, la neurofibromatosis tipo 1, la esclerosis tuberosa o los síndromes de Peutz-Jeghers o PTEN-hamartoma-tumor.

La neoplasia endocrina múltiple de tipo 1 (MEN1) es un síndrome causado por variantes patogénicas en MEN1 y se caracteriza por un riesgo incrementado de desarrollar tumores de la glándula pituitaria, tumores neuroendocrinos pancreáticos e hiperparatiroidismo. La neoplasia endocrina múltiple de tipo 2 (MEN2) está causada por mutaciones de ganancia de función del protooncogén RET. Según las manifestaciones clínicas desarrolladas, este síndrome se subdivide en MEN2A, MEN2B o carcinoma medular de tiroides familiar. MEN2A está normalmente causado por mutaciones que afectan a los exones 10 y 11 del gen (codón 634 recurrentemente mutado) y se asocia con cáncer medular de tiroides, hiperparatiroidismo primario y feocromocitoma. El fenotipo MEN2B se caracteriza por cáncer medular de tiroides, feocromocitoma y neuromas de la mucosa de los labios, la lengua y los párpados. El 95% de los casos

MEN2B se explica por una única mutación en el exón 16 (p.M918T). MEN4, causado por mutaciones en CDKN1B, se caracteriza principalmente por hiperparatiroidismo primario y adenomas pituitarios.

El paraganglioma/feocromocitoma familiar está mayoritariamente causado por variantes patogénicas en uno de los genes que forman parte del complejo de succinato deshidrogenasa: SDHA, SDHB, SDHC, SDHD y SDHAF2 (denominados colectivamente como SDHx), o por mutaciones en TMEM127 o en el protooncogén MAX.

Síndromes de predisposición a tumores renales

Al menos 10 síndromes de cáncer hereditario se han asociado a cáncer renal. El cáncer renal de células claras se asocia a la enfermedad de von Hippel-Lindau (gen *VHL*), traslocaciones del cromosoma 3, síndrome PTEN-hamartoma-tumor y mutaciones en *BAP1*, así como a varios de los genes que codifican las proteínas que forman el complejo de la succinato deshidrogenasa (genes SDHB/C/D). Los cánceres renales papilares de tipo 1 aparecen como consecuencia de mutaciones en línea germinal en el protooncogén *MET*, mientras que los de tipo 2 forman parte de la leiomiomatosis y cáncer de célula renal hereditario causado por variantes patogénicas en el gen *FH*. Los cánceres renales cromófobos y oncocíticos se asocian predominantemente con el síndrome de Birt-Hogg-Dubé (gen *FLCN*), mientras que los angiomiolipomas y los angiomiolipomas epiteliales malignos aparecen en la esclerosis tuberosa (genes *TSC1*, *TSC2*).

El tumor de Wilms o nefroblastoma es una neoplasia embrionaria del riñón que afecta principalmente a niños. El tumor de Wilms puede desarrollarse en el contexto de varios síndromes hereditarios con patrón de herencia dominante, con o sin características sindrómicas: el síndrome de Denys-Drash o tumor de Wilms hereditario, el síndrome de WAGR, causados por mutaciones o deleciones que afectan al gen *WT1*, respectivamente; el síndrome de Beckwith-Wiedemann, asociado con la regulación anormal de la transcripción de genes en un dominio imprintado del cromosoma 11p15.5, y el síndrome de Simpson-Golabi-Behmel, con patrón de herencia ligado al X recesivo, causado por variantes patogénicas en *GPC3*.

Síndromes neurocutáneos

El término «síndrome neurocutáneo» abarca un grupo de trastornos multisistémicos hereditarios asociados con manifestaciones cutáneas, así como lesiones del sistema nervioso central y/o periférico de gravedad variable, y que incluyen las neurofibromatosis tipos 1 y 2, la schwannomatosis, la esclerosis tuberosa, el síndrome de von Hippel-Lindau (v. Síndromes de predisposición a tumores renales, anteriormente) y el de Gorlin. Las características comunes incluyen la transmisión hereditaria con patrón de herencia autosómico dominante, afectación de tejidos de origen ectodérmico (sistema nervioso, globo ocular, retina y piel), evolución lenta de las lesiones en la infancia y la adolescencia, tendencia a formar hamartomas y disposición para la transformación maligna.

La neurofibromatosis tipo 1, causada por mutaciones en *NF1*, se caracteriza por máculas café con leche, pecas en los pliegues de la piel, gliomas de la vía óptica, neurofibromas y neurofibromas plexiformes, lesiones óseas y hamartomas del iris (nódulos de Lisch). La neurofibromatosis tipo 2, causada por mutaciones en *NF2*, se caracteriza por la presencia de schwannomas vestibulares bilaterales, schwannomas de otros nervios craneales, meningiomas intracraneales y tumores intramedulares espinales y extramedulares. La schwannomatosis (genes *SMARCB1*, *LZTR1*) es otra forma de neurofibromatosis que se caracteriza por la presencia de múltiples schwannomas en ausencia de schwannomas vestibulares bilaterales.

El complejo de la esclerosis tuberosa (genes *TSC1*, *TSC2*) se caracteriza clínicamente por la tríada de adenoma sebáceo, epilepsia y discapacidad intelectual. Los tubérculos/hamartomas corticales constituyen el sello neuropatológico de la enfermedad y son patognomónicos de la esclerosis tuberosa cerebral. Los pacientes con esclerosis tuberosa presentan riesgo de desarrollar tumores del sistema nervioso central, como son los tubérculos/hamartomas corticales, nódulos subependimales y astrocitomas de células gigantes subependimales, y pueden presentar manifestaciones dermatológicas (fibroadenomas, parches *Shagreen*, placas fibrosas y nódulos hipopigmentados) y oculares (hamartomas retinianos, angiofibromas de los párpados y lesiones coroideas hipopigmentadas).

El síndrome de Gorlin está causado por variantes patogénicas en *PTCH1* o *SUFU*, genes de la vía Hedgehog, relevante para el desarrollo embrionario. Se caracteriza por el desarrollo a edad temprana de múltiples carcinomas de células basales, quistes odontogénicos, manchas palmares y plantares, calcificaciones ectópicas del *falx cerebri* y riesgo incrementado de desarrollar meduloblastomas, y otros tumores como meningiomas, sarcomas, fibromas cardíacos y ováricos, etc.

Melanoma hereditario y otros síndromes cutáneos o de afectación ocular

El melanoma cutáneo maligno se considera el cáncer de piel más letal si no se detecta y trata en sus etapas iniciales. Alrededor del 10% de los pacientes con melanoma presentan antecedentes familiares de melanoma; sin embargo, los individuos con características típicas de melanoma hereditario son de hecho bastante raros. La mayoría de los casos de melanoma familiar se deben a experiencias compartidas de exposición al sol entre familiares con tipos de piel susceptibles.

El melanoma familiar en presencia de múltiples *nevus* atípicos hace sospechar una mutación en línea germinal en *CDKN2A*, que codifica la proteína p16, implicada en el ciclo celular. Estos pacientes tienen un alto riesgo de desarrollar múltiples melanomas primarios y tumores malignos de órganos internos, especialmente cáncer de páncreas. Variantes patogénicas en *CDK4*, diana para la inhibición de p16, también se asocian con el síndrome de melanoma y múltiples lunares atípicos, mostrando un fenotipo casi idéntico al asociado a *CDKN2A*.

El cáncer de piel no melanoma es una de las neoplasias malignas más comunes entre las poblaciones blancas. Es una enfermedad compleja donde factores como exposición ambiental, radiación ultravioleta, radioterapia, infecciones víricas o inmunodepresión han sido asociados con el desarrollo de este tipo de tumores. Sin embargo, existe una minoría de casos en los que carcinomas de células basales o carcinomas de células escamosas (SCC) se desarrollan en el contexto de síndromes de cáncer hereditario. Dos de estos síndromes son el síndrome de Gorlin o de carcinoma basocelular nevoide y el *xeroderma pigmentosum*. Sin embargo, este tipo de tumores también pueden aparecer en el contexto de otros síndromes hereditarios

como son el síndrome de Ferguson-Smith (gen *TGFBR1*), el albinismo oculocutáneo (genes *TYR, OCA2, MATP/OCA4, TYRP1*), la epidermólisis bullosa (*COL7A1, LAMA3, LAMB3, LAMC2, COL17A1), la epidermodisplasia verruciformis (EVER1, EVER2) y la anemia de Fanconi, disqueratosis congénita, síndromes de Bloom, Werner y Rothmund-Thomson (v. siguientes apartados).*

El *xeroderma pigmentosum* es una enfermedad autosómica recesiva, caracterizada por una sensibilidad extrema a la radiación solar como consecuencia de una deficiencia en la reparación de las lesiones que esta radiación produce en el DNA. Desde la infancia temprana, los pacientes desarrollan múltiples tumores cutáneos, así como envejecimiento prematuro de la piel, fotofobia y cambios pigmentarios. Los pacientes que no están protegidos de la exposición al sol desarrollan carcinoma de células basales o de células escamosas a una edad promedio de 8 a 9 años. También presentan mayor riesgo de desarrollar tumores de pulmón, mama, páncreas, estómago y cerebro, así como leucemia. La enfermedad está causada por mutaciones en varios genes que codifican proteínas involucradas en la vía de reparación de la escisión de nucleótidos (v. tabla 155-1).

El retinoblastoma es un tumor maligno de las células embrionarias de la retina que se presenta en niños, generalmente antes de los 5 años, y puede ser esporádico (60%) o hereditario (40%). Está causado por mutaciones en el gen supresor de tumores *RB1*.

Síndromes recesivos de inestabilidad cromosómica o genética

Los síndromes de inestabilidad cromosómica, también conocidos como síndromes de rotura cromosómica, son un grupo de trastornos genéticos que normalmente se transmiten en un patrón de herencia autosómico recesivo. Se caracterizan por presentar sus células *in vitro* (en cultivo) tasas elevadas de rotura o inestabilidad cromosómica, lo que da lugar a reordenamientos cromosómicos. Existen varios trastornos clasificados como síndromes de inestabilidad cromosómica e incluyen la anemia de Fanconi (genes de la vía de Fanconi), el síndrome de rotura de Nijmegen (gen *NBN*), la ataxia telangiectasia *(ATM)*, así como los síndromes de Bloom *(BLM)*, Werner *(WRN)* y Rothmund-Thomson *(RECQL4)*, causados por mutaciones en

helicasas de la familia RECQ. Los rasgos clínicos asociados a cada síndrome están detallados en la tabla 155-1.

La anemia de Fanconi (AF) se caracteriza por pancitopenia progresiva con insuficiencia de la médula ósea, malformaciones congénitas variables y predisposición a desarrollar tumores sólidos o hematológicos. Los pacientes muestran hipersensibilidad a agentes intercalantes del DNA como la mitomicina o el diepoxibutano. Este síndrome está causado por variantes patogénicas bialélicas en uno de los 18 genes implicados en la vía de reparación del DNA denominada Fanconi (v. tabla 155-1), por variantes patogénicas hemicigotas en *FANCB* (herencia ligada al X) o por variantes heterocigotas en *RAD51*. Varios de los genes implicados en la anemia de Fanconi contribuyen también a síndromes de mama y/u ovario hereditarios con patrón de herencia autosómico dominante.

Dentro de los síndromes recesivos de inestabilidad genómica también encontramos la deficiencia constitutiva de reparación de los errores de emparejamiento del DNA (CMMRD, del inglés *constitutional mismatch repair deficiency*), causada por variantes patogénicas bialélicas en *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* y *PMS2*, genes que en heterocigosis causan el síndrome de Lynch (cáncer colorrectal hereditario no polipósico). Los portadores de mutaciones bialélicas presentan un alto riesgo de desarrollar diversas neoplasias ya en la infancia y la adolescencia. Ese espectro de tumores incluye gliomas de alto grado y tumores gastrointestinales, principalmente cáncer y adenomas colorrectales. La mayoría de los pacientes muestran características parecidas a la neurofibromatosis tipo 1, en particular máculas café con leche.

Otros síndromes de predisposición al cáncer

Los síndromes de predisposición a neoplasias hematológicas incluyen los síndromes de fallo medular, como son la anemia de Fanconi, la anemia de Diamond-Blackfan, el síndrome de Shwachman-Diamond, la disqueratosis congénita o las enfermedades de afectación de los telómeros, entre otros. Asimismo, otros síndromes de predisposición a neoplasias mieloides incluyen mutaciones en línea germinal en *ANKRD26*, *ETV6*, *RUNX1*, *CEBPA*, *DDX41*, *ELANE*, *GATA2*, *HAX1*, *SAMD9*, *SAMD9L*, *SRP54* y

SRP72, entre otros. En el caso de las neoplasias linfoides, estas se han asociado a mutaciones en *ETV6*, *PAX5* y *TP53*.

Además de los síndromes mencionados anteriormente y/o listados en la tabla 155-1, otros síndromes minoritarios, principalmente asociados a defectos del desarrollo, también se han asociado a mayor riesgo de desarrollar cáncer, como son el síndrome de Costello (gen *HRAS*), el de Currarino *(HLXB9)* o el de Sotos *(NSD1)*.

Diagnóstico genético en cáncer hereditario

La identificación de la causa genética de la predisposición a cáncer proporciona oportunidades para el tratamiento personalizado, la detección temprana y/o la prevención del cáncer, tanto para el paciente como para sus familiares. El diagnóstico genético para trastornos hereditarios ha sufrido un cambio dramático en la última década gracias a la introducción de la secuenciación masiva en paralelo. Esto ha permitido la transición de la secuenciación secuencial gen a gen dirigida por fenotipo clínico a la secuenciación simultánea de múltiples genes incluidos en paneles. En cáncer hereditario, el uso de paneles de genes permite realizar un cribado oportunista de genes de alta penetrancia, el estudio de genes de moderado riesgo, la identificación de más de una alteración en un gen de predisposición al cáncer, así como cubrir en un único estudio la heterogeneidad genética que nos encontramos en el cáncer hereditario. Sin embargo, la implementación de paneles multigenes en el diagnóstico genético ha duplicado la tasa de identificación de variantes genéticas de significado incierto, siendo su clasificación, junto con la interpretación de los hallazgos incidentales, dos de los retos principales a los que nos enfrentamos.

Bibliografía especial

Alexandrov LB, Nik-Zainal S, Wedge DC, Aparicio SA, Behjati S, Biankin AV, et al. Signatures of mutational processes in human cancer. *Nature*. 2013;500:415–421.

Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell*. 2000;100:57–70.

Turajlic S, Sottoriva A, Graham T, Swanton C. Resolving genetic heterogeneity in cancer. *Nat Rev Genet*. 2019;20(7):404–416.

156

Diagnóstico y asesoramiento genético

J. Cruz Cigudosa

J. Suela Rubio

Consejo o asesoramiento genético

Existen diversas definiciones del consejo o asesoramiento genético. Todas ellas tienen en común que el consejo o asesoramiento genético es el proceso comunicativo que se desarrolla para informar, educar y dar apoyo a individuos y familias que tienen una enfermedad de origen genético o están en riesgo de tenerla. El consejo genético brinda a los pacientes, y a sus familiares en riesgo, información acerca de su enfermedad, de la posibilidad de desarrollarla o transmitirla y de la forma en que puede ser prevenida, evitada o mejorada. Es decir, les ayuda a tomar decisiones informadas. Este proceso debe evitar una actitud directiva, por lo que en lengua castellana es más adecuado el término *asesoramiento* que el de *consejo.*

El asesoramiento genético es, por tanto, un proceso de comunicación con varias actuaciones concatenadas que abarcan diversas áreas y profesionales y que se desarrolla en etapas, con dos o tres consultas, con espacio de trabajo interconsulta, tiempo de análisis y para cualquier otro proceso que pueda requerirse (p. ej., pruebas complementarias).

Es básico, aunque parezca obvio, recordar que no todas las enfermedades son de origen genético y que, de hecho, hay enfermedades originadas en el ambiente que imitan a las de origen genético (fenocopias). También hay que tener presente que el profesional encargado de llevar el asesoramiento tiene que conocer las diversas manifestaciones clínicas (expresividad) que puede adoptar una misma enfermedad genética. Un ejemplo típico es la fibrosis quística cuyos fenotipos van del clásico cuadro de afección respiratoria crónica a una simple esterilidad en varones por azoospermia obstructiva por ausencia de tubos eferentes.

Otra cuestión básica del asesoramiento genético es definir el riesgo. Es imprescindible que, en la consulta, ante el paciente, determinemos si existe o no un riesgo genético asociado al problema de salud que estamos analizando, quién o quiénes son las personas que están afectadas por ese riesgo y cuantificarlo para cada uno de ellos. Esta tarea es esencial, ya que nos indica qué es lo que tenemos que buscar, en quién buscarlo y en qué orden de prioridad hacerlo. Estos datos tienen que ser integrados en el proceso de asesoramiento para establecer el patrón de herencia más

probable del trastorno en estudio. Sabemos ahora que las formas de herencia mendeliana (dominante, recesiva, ligada al sexo) coexisten con formas posmendelianas (multifactorial, poligénica, intermedia, mitocondrial, de *imprinting*, epigenética, etc.). Es frecuente que, en esos cálculos, tengan también que integrarse datos sobre frecuencia de variantes genéticas en estudios poblacionales y no sobre individuos concretos, es decir, es muy conveniente adquirir una base de conocimientos sobre epidemiología genética (ley de Hardy-Weinberg).

Con todos estos elementos, el asesoramiento genético tiene que intentar cuantificar el riesgo integrando las diferencias en la expresividad y las probabilidades de transmisión a la descendencia. El asesoramiento genético debe realizarse de forma individual a cada miembro de una familia o a los dos miembros de una pareja. Se pretende que la información adecuada ayude al consultante a entender y asumir los problemas, así como a la *toma de decisiones* con respecto a una planificación familiar futura según sus propios valores y criterios personales. Debe adjuntarse un informe escrito que aclare todas las dudas que este suscite.

La misión del asesoramiento es ayudar al individuo y a su familia a entender los aspectos médicos de la enfermedad, su modo de herencia y los riesgos de padecerla o transmitirla en su familia, a comprender las posibles opciones para modificar esos riesgos, a mejorar su salud y, en definitiva, a usar esta información para minimizar el estrés psicológico, además de ayudar así a elegir el curso de acción apropiado en su entorno familiar y social.

Por tanto, las áreas de intervención del asesoramiento genético incluyen la identificación de riesgos genéticos preconcepcionales, prenatales y presintomáticos, la indicación de pruebas encaminadas a precisar estos riesgos, la información sobre opciones reproductivas futuras y el apoyo en las decisiones que se van a tomar, así como la atención psicosocial continuada a pacientes con enfermedades genéticas y a sus familias. La genética es una ciencia muy viva, espoleada por los avances en genómica, transcriptómica, epigenómica y demás aproximaciones de alto rendimiento, los avances son prácticamente diarios, por lo que el asesoramiento se implica en la investigación biomédica, y la formación y educación de la comunidad y de otros agentes sanitarios. Todas estas actividades pueden ser realizadas por médicos y por asesores genéticos no médicos, en general, por

profesionales cuya formación y actividad está regulada en muchos países de nuestro entorno.

El asesoramiento requiere que se establezca un *diagnóstico preciso en el caso índice*, algo que compete al médico exclusivamente, y/o que se logre determinar el patrón de herencia de la enfermedad. En muchas ocasiones es necesaria la confirmación de una sospecha clínica mediante estudios genéticos de diversa índole: citogenéticos, moleculares o genómicos (o combinaciones de ellos). No obstante, todavía hay enfermedades en las que no es posible identificar la mutación exacta que la produce, por lo que el asesoramiento genético depende del diagnóstico clínico correcto y del conocimiento del patrón de herencia del trastorno. La obtención de una historia familiar completa es indispensable en las enfermedades genéticas, porque puede permitir identificar el patrón de herencia para aplicar esta información al asesoramiento genético, incluso aunque el diagnóstico de la entidad concreta no sea definitivo. En muchas ocasiones, los resultados no son completamente determinantes y se expresan en cifras de probabilidad de heredar o haber heredado una determinada alteración genética.

Riesgo de ocurrencia y recurrencia. Riesgo condicional

Uno de los objetivos del asesoramiento es informar al consultante sobre el *riesgo genético*, es decir, la probabilidad que posee de padecer o transmitir a sus descendientes una enfermedad genética determinada. Dicho riesgo dependerá del patrón de herencia de la enfermedad en cuestión. En general, las enfermedades de herencia monogénica entrañan un alto riesgo, mientras que este es bajo o moderado en las debidas a herencia multifactorial. El riesgo genético se expresa con cifras probabilísticas cuya exactitud y precisión dependen tanto de la enfermedad de que se trate como de la certeza diagnóstica. Se pueden considerar cuatro tipos de riesgos: 1) riesgo mendeliano, basado en el conocimiento del patrón de herencia; 2) riesgo empírico, basado en la experiencia con otras familias con defectos o enfermedades idénticas, sin que exista un patrón mendeliano determinado; 3) riesgos modificados, que son riesgos mendelianos *a priori* modificados por información condicional, como la edad de aparición de la enfermedad

(p. ej., en la enfermedad de Huntington o en el cáncer de mama y ovario hereditario), y 4) riesgos estimados por evidencia independiente como, por ejemplo, la modificación de un riesgo previo de síndrome de Down por edad materna en función del cribado bioquímico en sangre materna.

Es importante tener en consideración que la percepción del riesgo es siempre subjetiva, independientemente de la cifra objetiva que resulte del cálculo matemático. Lo que una persona percibe como riesgo depende mucho de su experiencia previa con la enfermedad y de otras cuestiones éticas y culturales. Aunque parezca obvio, es importante enfatizar que el riesgo «no tiene memoria». La probabilidad de una pareja con un hijo afectado de una enfermedad recesiva de tener otro hijo que padezca la enfermedad es siempre de un 25%, con independencia del genotipo que tengan los anteriores hijos.

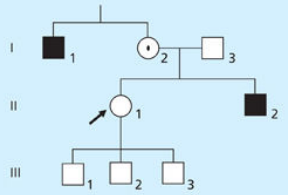
El riesgo de ocurrencia o recurrencia debe establecerse mediante un cálculo de *probabilidad condicionada*, teniendo en consideración todas las variables que influyen. La probabilidad de que ocurra un suceso determinado (tener un hijo afectado por determinada enfermedad) está condicionada por todos los sucesos en la genealogía (patrón de herencia, afectados e individuos sanos, resultados del análisis genético, etc.). Para entender cómo calcularla, se emplea el teorema de Bayes, un método general para combinar probabilidades (tras considerar todos los hechos o evidencias) y obtener una probabilidad final. Si $\{H_1, H_2\ldots, H_n\}$ es un conjunto de hechos incompatibles cuya suma es el total (probabilidad de cada uno de ellos distinta de cero) y E es un suceso o evidencia del que se conocen las probabilidades condicionales $P(E/H_i)$, la probabilidad final de un hecho concreto $P(H_i/E)$ viene dada por la siguiente fórmula:

$$P\left(\frac{H_i}{E}\right)=\frac{P(H_i)\,P\left(\frac{E}{H_i}\right)}{\left[P(H_1)\,P\left(\frac{E}{H_1}\right)\right]+\left[P(H_2)\,P\left(\frac{E}{H_2}\right)\right]+\cdots+\left[P(H_n)\,P\left(\frac{E}{H_n}\right)\right]}$$

donde H_i es la hipótesis de que ocurran determinados hechos ($H_1, H_2\ldots, H_n$), $P(H_i)$ son las probabilidades *a priori*, $P(E/H_i)$ es la probabilidad de E en la hipótesis H_i y $P(H_i/E)$ son las probabilidades *a posteriori*.

En general, los cálculos basados en el teorema de Bayes son los que se emplean para establecer riesgos (probabilidades) en la práctica diaria. Así, por ejemplo, en la situación frecuente que requiere el cálculo del riesgo de recurrencia en una familia con un caso esporádico de una enfermedad dominante se debe tener en cuenta la penetrancia (según las edades de los individuos) del genotipo mutante y las probabilidades de reproducción relativa o eficacia biológica de los enfermos.

En la figura 156-1 se plantea un ejemplo práctico para establecer el riesgo de que una determinada persona sea portadora de una enfermedad que ha ocurrido en la familia, en este caso con un patrón de herencia ligada al X. El cálculo de la probabilidad combinada se realiza aplicando la matemática de Bayes.



Cálculo de la probabilidad de que la mujer II1 sea portadora de la mutación causante de la distrofia muscular de Duchenne, enfermedad con patrón de herencia recesiva ligada al X.
A priori: la mujer I2 es portadora obligada al tener un hermano y un hijo afectados. La probabilidad *a priori* de que su hija (II1) sea portadora es 1/2.
A posteriori (probabilidad condicional): se conoce que ya ha tenido tres hijos varones sanos.
La probabilidad final de que la mujer II1 (paciente índice de la consulta, señalada con flecha) sea portadora o no portadora se calcula así:

	Probabilidad de ser portadora	Probabilidad de no ser portadora
A priori	1/2	1/2
Condicional (tres hijos varones sanos)	(1/2 × 1/2 × 1/2) = 1/8	1
Combinada	1/2 × 1/8 = 1/16	1/2
Probabilidad final	1/16/(1/16 + 1/2) = 1/9	1/2 (1/16 + 1/2) = 8/9

FIGURA 156-1 Árbol genealógico de una familia con varios casos de hemofilia (enfermedad recesiva ligada al cromosoma X). El cálculo del riesgo de que la mujer señalada sea portadora debe tener en cuenta toda la información del pedigrí, con aplicación del teorema de Bayes.

En los procesos multifactoriales, el riesgo de recurrencia suele basarse en datos empíricos, fruto de la observación estadística. Deben tenerse en cuenta, asimismo, factores étnicos y el área de procedencia de los individuos de la genealogía, con valoración de la consanguinidad (que incrementa el riesgo de aparición de homocigosis). Por ejemplo, el riesgo de recurrencia en los padres de un hijo previo con espina bífida se estima entre el 2% y el 5%, pero es más elevado en algunas poblaciones como los hispanos latinoamericanos. En la tabla 156-1 se muestra el riesgo variable

de ocurrencia de fisura del labio y/o paladar hendido en relación con el número de familiares afectados y el tipo de parentesco, así como con el tipo y la lateralidad del defecto.

Tabla 156-1

Riesgo de ocurrencia de fisura del labio y/o paladar hendido

Parentesco	Labio + paladar (%)	Paladar sólo (%)
Hermanos (global)	4	1,8
Sólo un hermano	2,2	
Dos hermanos	10	8
Hermano y progenitor	10	
Hijos	4,3	3
Segundo grado	0,6	
Tercer grado	0,3	
Población general	0,1	0,04

Genética de poblaciones y equilibrio de Hardy-Weinberg

Como la información genética de nuestras células es diploide, cada gen autosómico es dialélico *A/a*. La genética de poblaciones se usa para calcular, en una población de individuos diploides, las frecuencias *(f)* alélicas $[f(a) = q; f(A) = p]$ y genotípicas $[f(AA) = P; f(Aa) = H; f(aa) = Q]$, y averiguar cómo se comportan a lo largo de las generaciones. La suma de las frecuencias de un alelo normal *(A)* y un alelo mutado con cualquier tipo de mutación *(a)* tiene que ser igual a la unidad: $p + q = 1$.

En una población panmíctica, es decir, una población donde se da el apareamiento aleatorio, como la mayoría de las poblaciones humanas, suficientemente grande y no sometida a grandes flujos de migración, mutación, deriva génica o selección, las frecuencias génicas y genotípicas se mantienen constantes de generación en generación. Cuando se cumplen estas condiciones, se dice que la población está en equilibrio de Hardy-Weinberg: las combinaciones al azar de los gametos portadores de dotaciones haploides *A* o *a*, cuyas frecuencias en la población son respectivamente *p* y *q*, producirán individuos diploides cuyas frecuencias

genotípicas vendrán dadas según el desarrollo $(p + q)^2 = p^2 + 2pq + q^2$. Los homocigotos normales son $P = p^2$; los heterocigotos son $H = 2pq$, y los homocigotos para la mutación son $Q = q^2$.

Si se considera una población con N individuos, las frecuencias alélicas p y q son calculables $[p = (2PN + HN)/2N;\ q = (2QN + HN)/2N]$ y permanecen invariables. Si no intervienen otras causas externas, la población permanecerá constante en frecuencias alélicas y en frecuencias genotípicas, es decir, estará en *equilibrio.* Aunque ninguna de las circunstancias que hacen posible el equilibrio de Hardy-Weinberg se cumpla por completo en la realidad en la mayoría de las poblaciones, se puede asumir el equilibrio para estimar frecuencias porque las desviaciones son generalmente pequeñas. La mayor utilidad práctica de la ley es la posibilidad de calcular la frecuencia de portadores si se conoce la incidencia de determinada enfermedad. Por ejemplo, en una enfermedad hereditaria autosómica recesiva con incidencia de 1 afectado por cada 10.000 nacidos vivos, se sabe la frecuencia de homocigotos para el alelo deletéreo *d/d*, $1/10.000 = Q = q^2$, por lo que se pueden deducir las frecuencias alélicas $[q = Q^{(1/2)} = 1/100,\ p = 99/100]$ y la frecuencia de portadores en la población [$H = 2pq < 1/50$, con $p < 1$], aproximadamente 1 de 50. La tasa de mutación nueva en la mayoría de las enfermedades recesivas es despreciable, por lo que la reserva de alelos mutados está en los heterocigotos asintomáticos. En algunos casos, la ventaja selectiva de los heterocigotos puede compensar la pérdida de alelos que ocurre en los enfermos, que no suelen dejar descendientes como, por ejemplo, en la anemia falciforme o drepanocitosis, en la que los heterocigotos tienen la ventaja selectiva de un menor riesgo de infectarse por el parásito de la malaria. Hay que tener en cuenta la importancia de la consanguinidad en la familia o de la presencia de alelos recesivos frecuentes en la población, así como del grado de parentesco global de la población.

En la mayoría de las enfermedades dominantes, los homocigotos para el alelo nocivo son extraordinariamente raros o letales, y la incidencia de la enfermedad se corresponderá con los heterocigotos [$H = 2pq \sim 2q$, donde $p \sim 1$]. El mantenimiento de los alelos nocivos en la población se explica por mutación y por la transmisión desde individuos no penetrantes y desde los propios enfermos, al tratarse de procesos que merman, pero no anulan, la

reproducción de estos últimos. Los procesos dominantes letales tienen una duración efímera en las poblaciones, al requerir su persistencia tasas de mutación muy altas.

El conocimiento de los patrones de herencia y la ley de Hardy-Weinberg permiten calcular la probabilidad de cualquier pareja de una población de tener un hijo afectado de determinada enfermedad conocida. Si existe historia familiar de la enfermedad, se puede estimar directamente el riesgo de que el individuo sea portador (y demostrarlo por estudios moleculares si se conoce el gen). Por ejemplo, el hermano sano de un paciente afectado por una enfermedad de herencia autosómica recesiva tiene una probabilidad de 2/3 de ser portador heterocigoto. En ausencia de historia familiar, la probabilidad de que un individuo sea portador es la frecuencia poblacional, $2pq$.

Diagnóstico genético y Medicina Genómica

Hasta hace relativamente poco tiempo, la genética médica se basaba en el diagnóstico clínico de las enfermedades genéticas y en el uso de modelos empíricos para aplicar el cálculo de probabilidades al asesoramiento genético. El gran avance de la disciplina, fundamentalmente precipitado por los descubrimientos en genética molecular y el proyecto Genoma Humano, ha cambiado completamente el panorama y ha hecho posible el diagnóstico etiológico en una enorme variedad de enfermedades genéticas, así como el diagnóstico presintomático y prenatal, además de sus aplicaciones a otras disciplinas médicas.

La eclosión en años recientes de las técnicas genéticas de alto rendimiento, a las que nos referimos habitualmente como tecnologías genómicas, que son ya aplicables al diagnóstico y el tratamiento de las enfermedades genéticas, ha condicionado una evolución desproporcionada de la genética con respecto a otras especialidades médicas. De hecho, el término *Medicina Genómica* se ha popularizado entre los profesionales y la sociedad civil. Entendemos por medicina genómica el uso de la información de los genomas y las consecuencias de una alteración genética en sus niveles sucesivos (RNA, proteínas y metabolitos) orientado a la toma de decisiones médicas. Esta disciplina es, hoy por hoy, componente clave de la medicina personalizada, tiene un impacto directo en la genética médica y aporta un enorme valor a la predicción de trastornos y en su posible prevención, por lo que la tendencia es que, en el futuro, la Medicina Genómica es posible que acabe desbancando a la Medicina Preventiva.

Hoy día existen instrumentos para el diagnóstico de más de 6.000 enfermedades genéticas por diversos métodos citogenéticos, moleculares o genómicos, lo que implica un cambio importante en las posibilidades de atención y seguimiento de estos pacientes, así como una creciente responsabilidad por parte de los profesionales de la sanidad en la transmisión de esta información, sustentada en parte sobre la indicación e interpretación de las pruebas genéticas. De hecho, se han establecido consorcios internacionales para el fomento coordinado de la investigación

en enfermedades raras, como el *International Rare Diseases Research Consortium* (IRDiRC; http://www.geneticalliance.org), cuyo principal objetivo es que en el año 2020 exista la posibilidad de diagnóstico molecular para todas las enfermedades conocidas, además de nuevos desarrollos terapéuticos. La base de datos de consulta más empleada para la obtención de información relevante tanto clínica como de laboratorio sobre enfermedades genéticas es, sin duda, el catálogo de OMIM, *Online Mendelian Inheritance in Man* (https://www.omim.org/).

El diagnóstico correcto de las enfermedades genéticas es sumamente importante, independientemente de que exista o no alguna opción terapéutica, por tres motivos principales: 1) facilita la atención al paciente y hace posible el tratamiento individualizado, etiológico o sintomático, la evitación de factores ambientales agravantes conocidos y la aportación de información pronóstica basada en casos previos; 2) permite el asesoramiento genético certero, extensible a otros miembros de la familia, y la oferta de opciones reproductivas, y 3) como consecuencia de lo anterior, facilita el diagnóstico presintomático, de portadores, preimplantacional o prenatal, una vez que se ha diagnosticado correctamente el caso índice. Como se puede deducir, la principal diferencia del diagnóstico genético respecto al diagnóstico en otras áreas de la medicina es que, en muchos casos, es extensible a otros miembros de la familia.

La tecnología orientada a establecer la causa genética de una enfermedad ha evolucionado enormemente. Sigue siendo frecuente que, en los casos en los que hay una sospecha clínica definida y el gen causante de la enfermedad se ha localizado en el mapa cromosómico, se apliquen técnicas de genética molecular básicas como la secuenciación de tipo Sanger. Actualmente, para el estudio de diversos cuadros de posible etiología genética, aunque no esté bien definida o sea heterogénea, se han desarrollado métodos de análisis genómico que permiten secuenciar panes de genes o incluso todo el exoma completo (WES, del término inglés *whole exome sequencing*) del paciente para identificar cualquier mutación presente con una gran fiabilidad.

Diagnóstico directo

El diagnóstico directo se lleva a cabo cuando, ante un caso consulta, se conoce información previa sobre el gen, la mutación o el reordenamiento cromosómico que puede ser, con bastante certeza, la causa de la patología en estudio. El diagnóstico directo supone entonces el análisis específico de esa mutación (o reordenamiento cromosómico) mediante una tecnología dirigida y conocida, como la secuenciación del gen o de la mutación exacta o un cariotipo. Actualmente son muchos los genes identificados como responsables de enfermedades hereditarias, lo que se actualiza permanentemente en la base de datos OMIM, mencionada anteriormente.

Existen algunas enfermedades con mutaciones específicas o muy prevalentes, como las mutaciones del gen *FGFR3* en la acondroplasia o las mutaciones dinámicas responsables de la enfermedad de Huntington, la distrofia miotónica o diversas ataxias espinocerebelosas. No obstante, en la mayoría de las enfermedades, aunque se conozca el gen mutante, cada caso o cada familia presentan una mutación que suele ser única y diferente. La búsqueda de cada mutación puede ser compleja sobre todo en genes de tamaño grande. Las técnicas o estrategias que se usan dependen del diagnóstico de sospecha, de la posible heterogeneidad genética subyacente y del tipo de mutación más prevalente en cada gen o enfermedad (fig. 156-2). Para detectar mutaciones puntuales existen técnicas muy diversas, casi siempre tras la amplificación por reacción en cadena de polimerasa (PCR) de las regiones codificantes del gen, seguidas de la secuenciación, la hibridación de oligonucleótidos específicos de alelo o las reacciones de ligación (p. ej., la fibrosis quística y la β-talasemia). Para detectar deleciones, duplicaciones, reordenamientos génicos y amplificaciones grandes se utilizan *Southern blot*, amplificación y ligación múltiple de sondas (MLPA), PCR cuantitativa a tiempo real (p. ej., en el estudio del cromosoma X frágil, la distrofia muscular de Duchenne o la α-talasemia) o los *microarrays* de CGH (también llamados CMA, abreviatura del término inglés *chromosome microarrays*). Para detectar mutaciones dinámicas basta con una PCR fluorescente y análisis de fragmentos (p. ej., enfermedad de Huntington o ataxias espinocerebelosas).

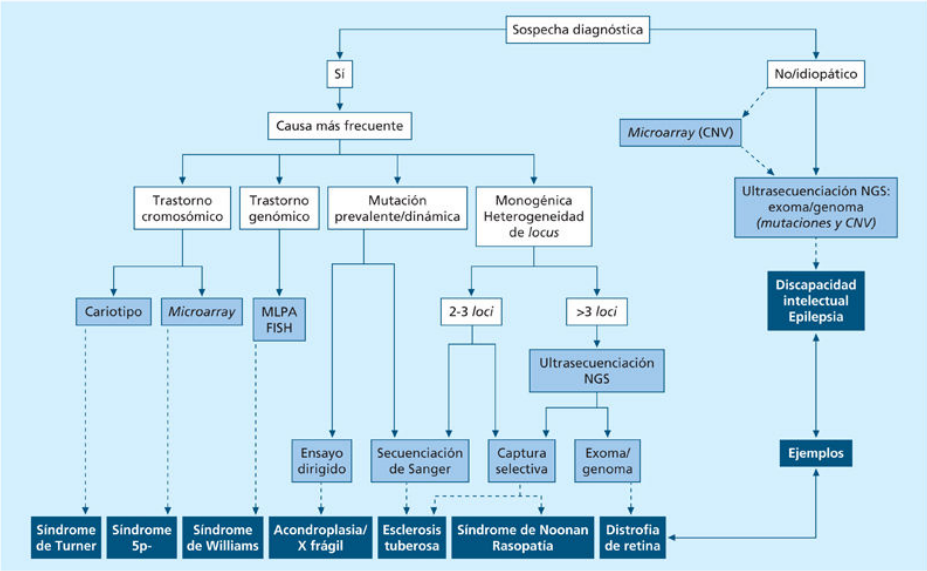


FIGURA 156-2 Algoritmo para la indicación de técnicas de diagnóstico por genética molecular, genómica o *microarrays* en función de la sospecha clínica y de la esperada heterogeneidad genética y molecular subyacente. Se indican algunos ejemplos en cada caso. CNV: variantes en número de copia; NGS: *next-generation sequencing*.

Los avances técnicos recientes, sobre todo CMA y la secuenciación masiva simultánea de nueva generación (abreviada comúnmente NGS del término inglés *new generation sequencing*), han permitido el desarrollo de estrategias diagnósticas aplicables a cuadros de posible causa genética sin clara definición clínica, y también a cuadros definidos pero de base molecular muy heterogénea. El cariotipado molecular por *microarrays* (CMA) se ha convertido en la técnica de diagnóstico de elección para detectar posibles reordenamientos cromosómicos o genómicos desequilibrados, deleciones o duplicaciones, que son alteraciones genómicas que provocan pérdidas o ganancias de regiones del genoma (referidas como CNV en la literatura como abreviatura del término en inglés *copy number variant*) que no son visibles o identificables en el cariotipo convencional de bandas y son responsables de discapacidad intelectual (DI), trastornos del espectro autista (TEA) o malformaciones congénitas. Se ha demostrado su eficacia y su relación coste-eficiencia por delante del cariotipo y otras técnicas en todos aquellos cuadros en los que no hay una sospecha clara que permita un estudio más dirigido. Además, la reducción progresiva de los costes de la NGS permite la aplicación de estos

métodos para el diagnóstico mutacional a gran escala, en múltiples genes, incluso en todos los genes. Se han desarrollado métodos de captura selectiva de regiones genómicas que permiten la secuenciación rápida de regiones genómicas enteras (varias megabases), de muchos genes candidatos (p. ej., un panel de genes implicados en sordera) o de todas las secuencias codificantes (el exoma completo [WES], algo más del 1% del genoma) (fig. 156-3). Estas aproximaciones ya se han demostrado útiles en el diagnóstico clínico de enfermedades monogénicas con heterogeneidad de *locus* y en aquellas en las que algunos o todos los genes responsables eran desconocidos. Con estas técnicas se pueden detectar las causas de numerosas enfermedades monogénicas, algo que ha ocurrido a un ritmo inaudito en los últimos años, pero también muchas variantes genéticas con un efecto desconocido o incierto, las llamadas *VOUS* o *VUS* (del inglés *variants of uncertain significance*). También es posible detectar variantes de riesgo para problemas que no se están buscando, son los llamados *hallazgos incidentales o inesperados.* El *American College of Medical Genetics* publica cada cierto tiempo una lista de hallazgos incidentales que, por su importancia en términos de tratamiento preventivo o anticipación de problemas de salud, deben ser comunicados obligatoriamente al paciente mediante asesoramiento genético, independientemente de que el objetivo del estudio genético fuera para diagnóstico o para investigación. Por tanto, hay consideraciones éticas importantes que deben tenerse en cuenta, y nunca debe realizarse este tipo de análisis sin haber informado en detalle sobre todas las posibles consecuencias a las personas implicadas y sus familias, y sin haber obtenido el consentimiento informado. La posibilidad de utilización de la secuenciación completa del genoma para su diagnóstico y pronóstico es una realidad ya disponible, si bien la mayor dificultad todavía radica en el procesamiento informático de los datos y en su interpretación, dado que se detectarán numerosas variantes de significado incierto.

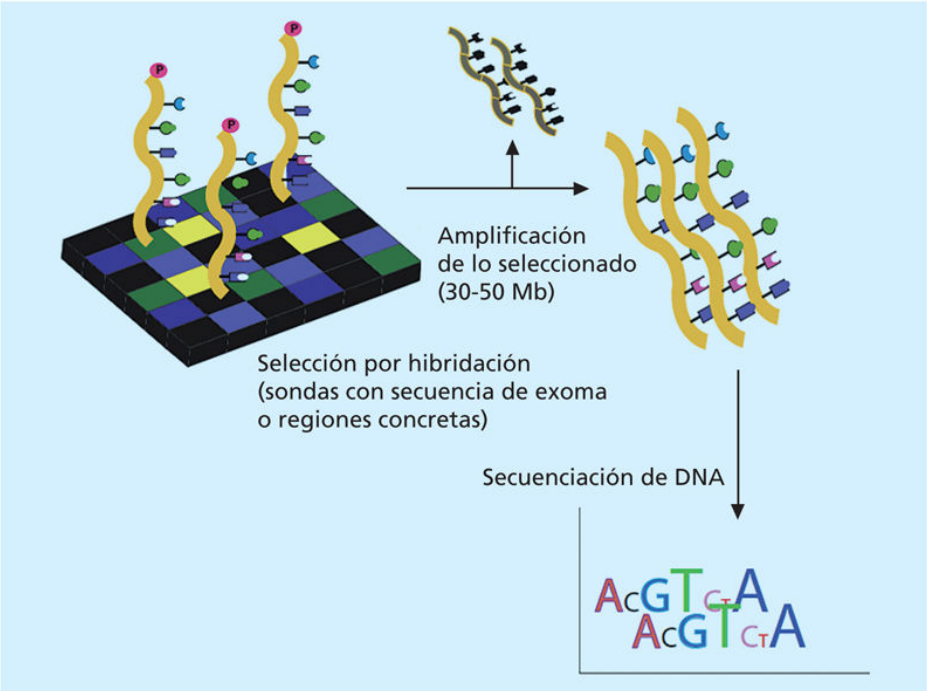


FIGURA 156-3 Representación esquemática de un sistema de captura por sondas para la secuenciación masiva selectiva de regiones del genoma con aplicación clínica, ya sean regiones concretas o todas las secuencias codificantes del genoma y el exoma (1%-1,5%).

La detección de una mutación por primera vez en un caso índice requiere casi siempre su validación mediante la secuenciación del DNA por el método clásico de Sanger, junto con posteriores estudios genéticos y funcionales para comprobar que la mutación hallada es la causa del cuadro. Una vez detectada la mutación en el caso índice, el estudio molecular directo se puede extender a otros individuos en riesgo (de afectación o de ser portadores) (fig. 156-4). Este estudio de segregación es muy importante a la hora de asignar a una variante un carácter patogénico.

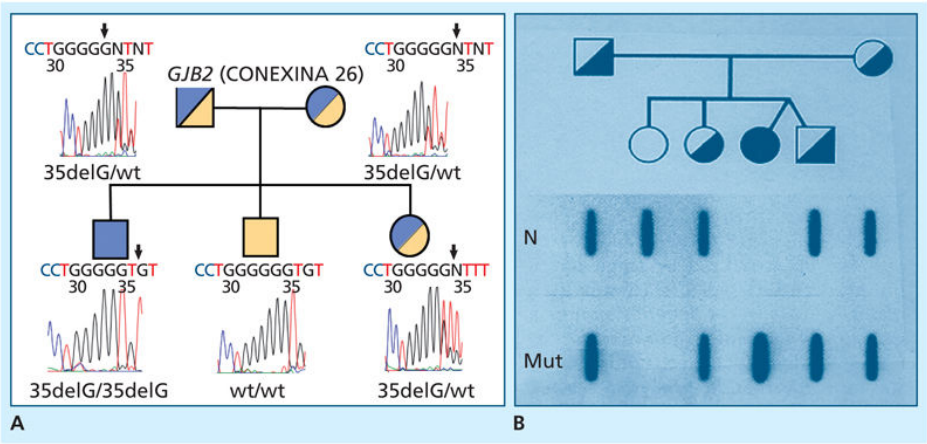


FIGURA 156-4 **A.** Detección de una mutación por secuenciación en el gen de la conexina 26 *(GJB2)* en una familia con un caso de sordera congénita, que evidencia el estado de portador heterocigoto en ambos progenitores y en la hermana pequeña del probando. **B.** Análisis por hibridación específica de alelo (ASO) de una mutación conocida en el gen *CFTR* en una familia con un caso de fibrosis quística. Resulta fácil definir el genotipo homocigoto para el alelo normal (N), homocigoto para la mutación en la paciente (Mut) o heterocigoto en los portadores.

Diagnóstico indirecto

Cuando no se detecta la mutación causante de una enfermedad genética por complejidad técnica o porque el gen está localizado, pero no identificado todavía, se puede realizar un diagnóstico de tipo indirecto. En el diagnóstico indirecto, al no examinar el defecto molecular responsable, es indispensable que el diagnóstico clínico en el caso índice sea correcto. El diagnóstico indirecto se realiza mediante el análisis de heredabilidad del fragmento de DNA cercano a la mutación. La necesidad de diagnóstico indirecto es cada vez menor, pero todavía se aplica habitualmente en el diagnóstico preimplantacional, asociando estudio directo e indirecto a la vez para obtener una evidencia más firme del estatus del embrión. Requiere del uso de marcadores genéticos (polimorfismos del DNA) para determinar si la persona en estudio ha heredado la misma región cromosómica (identificada por el marcador) que el caso índice (fig. 156-5). Para llevar a cabo el análisis de segregación se requiere que el individuo cuya meiosis se analiza sea informativo, es decir, heterocigoto para el marcador analizado, lo que permite distinguir los dos alelos en dicho *locus*. Se juega siempre con un

posible error debido a la posibilidad de recombinación genética entre el marcador y la mutación. Por tanto, con métodos indirectos, se debe usar también el *cálculo bayesiano* para establecer la probabilidad de poseer un genotipo determinado. En este caso, debe conocerse la frecuencia de recombinación entre cada marcador genético utilizado y el *locus* de la enfermedad, y la posición relativa (ordenación) de todos ellos. Es conveniente utilizar más de un marcador dentro del gen y en posiciones flanqueantes al mismo, al objeto de obtener haplotipos completos que eviten errores en la interpretación, sobre todo en genes de gran tamaño como el de la neurofibromatosis (NF1), el síndrome de Marfan (FBN1) o la distrofia muscular de Duchenne/Becker (DMD).

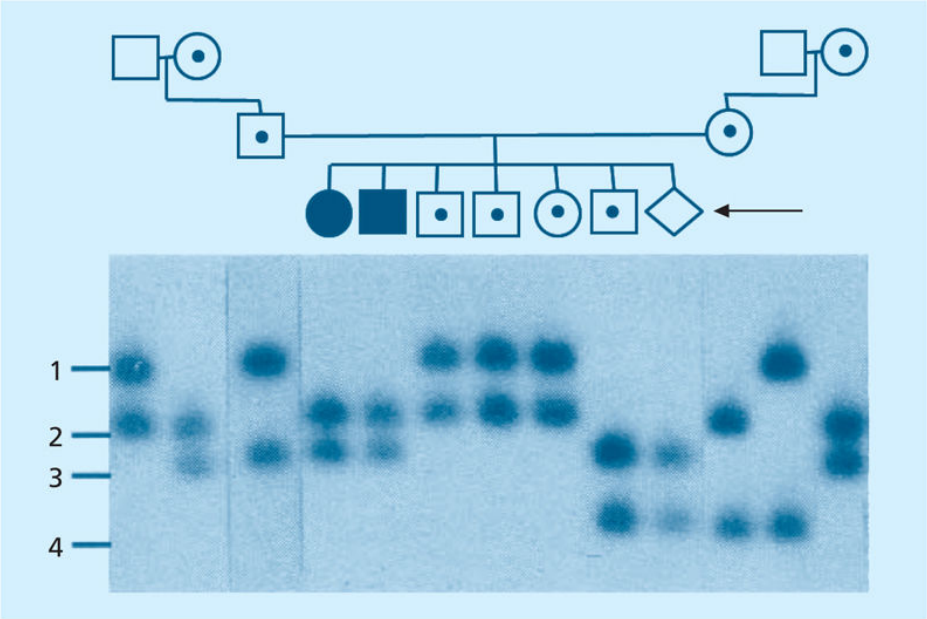


FIGURA 156-5 Análisis molecular indirecto en una enfermedad recesiva que utiliza un marcador de tipo microsatélite localizado dentro del gen *(D9S64).* En la familia representada se han dado dos casos de enfermedad de Walter-Warburg, debidos a mutaciones en el gen *POMT1,* confirmado por estudios de ligamiento. A pesar de no haberse detectado la o las mutaciones responsables, el estudio indirecto permite definir en la muestra de feto *(flecha)* que será portador, pero no resultará afectado por la enfermedad.

La heterogeneidad alélica no supone un problema para el diagnóstico indirecto, siempre que se tenga seguridad del *locus* mutado. La

heterogeneidad genética o del *locus* entraña dificultades; por ello, si existe la posibilidad de heterogeneidad, el *locus* responsable debe determinarse para cada familia antes de hacer un estudio con fines diagnósticos.

Detección de portadores

Previamente a la concepción es posible realizar estudios genéticos de predicción del riesgo de herencia de uno o varios trastornos genéticos, comparándolos con los riesgos de la población general. Esta rama de la genética es la llamada genética preconcepcional y está cada vez más extendida en la práctica médica actual (especialmente en las parejas sometidas a técnicas de reproducción asistida) debido a que permite conocer, *a priori*, la posibilidad de que uno o los dos progenitores sean portadores de una alteración genética (en muchas ocasiones asintomáticos) y del riesgo hereditario en la descendencia, con el objetivo de tomar una decisión sobre las posibles opciones reproductivas.

La mayoría de las enfermedades recesivas y ligadas al cromosoma X son extremadamente raras (si bien muchas de ellas tienen una alta gravedad). Sin embargo, algunas de estas enfermedades son más comunes, ya sea en población general o en ciertos grupos étnicos. Por poner el ejemplo de la fibrosis quística, esta es una enfermedad relativamente común en población caucásica (estimada una incidencia de afectos de, aproximadamente, 1/3.500 nacidos) y con una alta prevalencia de portadores sanos (1/25 en población caucásica), aunque también está presente en otros grupos étnicos con menor prevalencia (1/15.000 en africanos y 1/30.000 en asiáticos). Otras enfermedades son más específicas de un grupo étnico concreto como, por ejemplo, la enfermedad de Tay-Sachs en población askenazí o las talasemias en población mediterránea.

Hoy por hoy, existen dos aproximaciones fundamentales en los estudios de portadores: un estudio específico de una mutación conocida o un cribado de portadores.

Estudios específicos de una alteración genética conocida (p. ej., en caso de antecedentes familiares). En el caso de que existan antecedentes relevantes de una alteración concreta, se realizarán estudios directos (presencia o no de la alteración genética) o indirectos (estudio de haplotipos de herencia para indicar el riesgo en descendencia, sin informar del estado de la alteración en los progenitores) diseñados específicamente para dicha alteración genética.

Cribados de portadores. En este caso se realiza un test genético que tenga una cobertura definida para uno o varios genes (pudiendo llegar a analizar cientos de trastornos genéticos). Hay algunas enfermedades más prevalentes en ciertos grupos étnicos, donde se recomienda, de manera rutinaria, un estudio de portadores. No obstante, con la aparición de las modernas técnicas genómicas (NGS) y otras, es cada vez más común realizar estudios de portadores con carácter panétnico (es decir, sin importar la etnia de los progenitores). Ello permite conocer el riesgo asociado a la aparición de un gran número de enfermedades genéticas a la vez para la pareja implicada en el proceso de reproducción asistida. Debido a esta potencia analítica, el cribado de portadores es una técnica bastante común en la reproducción asistida, incluyendo aquellos procesos con donación de gametos.

Es muy importante señalar que los cribados de portadores nunca pueden asegurar, en caso de negatividad, la posibilidad de que exista una mutación en la descendencia, debido a mosaicismos germinales o a otras causas mutacionales no estudiadas. Por ello, la información de este tipo de cribados debe ser explicada en una consulta de consejo genético.

Diagnóstico presintomático

A pesar de que la mayoría de las enfermedades genéticas suelen estudiarse cuando existe un fenotipo asociado presente, es posible, en aquellas enfermedades de presentación clínica tardía, realizar estudios genéticos para conocer el riesgo de padecer en el futuro dicha enfermedad antes de que esta esté expresada. Entre las enfermedades de aparición tardía pueden encontrarse formas de cáncer hereditario (mama, colon), trastornos neurodegenerativos (enfermedad de Huntington) y otros. Conociendo la base genética antes de la presentación clínica es posible, en determinados casos, conocer el patrón de herencia, la penetrancia de la mutación, la gravedad de la presentación clínica y la edad de presentación, entre otros aspectos.

El diagnóstico presintomático requiere un tratamiento asistencial muy cuidadoso, ya que, aunque el probando no ha presentado aún ningún síntoma, en caso de presentar dicha mutación va a conocer la probabilidad (depende de la penetrancia de la mutación, puede ser total o parcial) de presentar la enfermedad. En algunos casos (como, p. ej., el cáncer de mama hereditario) puede permitir adoptar medidas preventivas efectivas para minimizar el riesgo de padecer la enfermedad para el probando portador, en otros casos (como, p. ej., la enfermedad de Huntington) puede suponer el conocer un futuro desenlace fatal, sin posibilidad terapéutica alguna. Adicionalmente, la mutación detectada podría tener consecuencias de tipo familiar (padres, hermanos, hijos), con lo que la información debe tratarse con absoluta confidencialidad en el caso de que otros miembros de la familia no hayan dado su expreso deseo de conocer dicho riesgo. Por todo lo anteriormente expuesto, el diagnóstico presintomático sólo puede llevarse a cabo en individuos mayores edad, estables psicológicamente, con un riesgo elevado (teóricamente) de padecer la enfermedad y que hayan sido informados de las consecuencias del diagnóstico, incluyendo las opciones terapéuticas, las consecuencias psicológicas y la probabilidad de afectación familiar en caso de positividad.

Cribado y diagnóstico genético preimplantacional

La concienciación sobre los posibles problemas genéticos aumenta siempre en padres prospectivos durante los períodos pre- y perinatal. Los avances en las técnicas de reproducción asistida y genómica han creado nuevas oportunidades para detectar trastornos genéticos y variantes genómicas o cromosómicas de predisposición. Es una responsabilidad de los profesionales sanitarios animar a las personas que desean ser padres a informarse acerca de sus antecedentes familiares, para asesorarlos sobre los riesgos específicos de enfermedad en la población y las pruebas existentes, y remitirlos si es preciso a los especialistas en genética y medicina materno-fetal antes de la concepción, pues este es, sin duda, el mejor momento para ello. Como se ha mencionado anteriormente, tras un adecuado asesoramiento existe una posible oferta de pruebas a las parejas para detectar la condición de portadores y planificar con el máximo conocimiento sus opciones reproductivas.

Aunque en la actualidad, técnicamente, es posible hacer estudios genéticos de los gametos previos a la fecundación *in vitro*, para seleccionar aquellos no portadores de alteraciones genéticas (evitando la generación del embrión). En caso de ser realizados, se utilizan para inferir la genética del oocito, el material genético de los corpúsculos polares meióticos. En el caso del gameto masculino se podrían realizar selecciones por cromosoma X o Y mediante citometría de flujo. Sin embargo, estas técnicas son difíciles y tienen unas tasas de fracaso mayor que el diagnóstico preimplantacional en células embrionarias.

El diagnóstico genético preimplantacional permite el estudio del embrión antes de su implantación en el útero materno, con el objeto de seleccionar los embriones libres de las alteraciones genéticas a estudio. Para poderse realizar, es necesario realizar un ciclo de fecundación *in vitro* (FIV) mediante inyección espermática intracitoplasmática (ICSI); se realizan una biopsia embrionaria (siendo cada vez más mayoritaria la biopsia en el día 5 del embrión, al poder obtener material genético de varias células) y un posterior estudio genético de las células extraídas. Actualmente, el

diagnóstico preimplantacional se clasifica sobre la base del objeto de detección: diagnóstico genético preimplantacional de aneuploidías (PGT-A), de enfermedades monogénicas (PGT-M) y de reordenamientos cromosómicos estructurales (PGT-SR).

Diagnóstico genético preimplantacional de aneuploidías (PGT-A)

El PGT-A, anteriormente conocido como cribado genético preimplantacional, pretende analizar el estado cromosómico de los embriones generados por FIV, transfiriendo al útero aquellos embriones libres de aneuploidías cromosómicas para aumentar la tasa de éxito del procedimiento. El PGT-A es especialmente utilizado en parejas con problemas de fertilidad (edad materna avanzada, infertilidad masculina, fallos de implantación). Aunque es posible realizar el análisis cromosómico mediante tres tecnologías: FISH, *microarrays* de CGH o secuenciación de nueva generación (NGS), la NGS está cobrando cada vez más fuerza en los estudios de PGT-A, debido a su versatilidad y eficacia.

Diagnóstico genético preimplantacional de enfermedades moleculares (PGT-M) y de reordenamientos cromosómicos estructurales (PGT-SR)

A diferencia del PGT-A, que pretende incrementar la tasa de éxito del embarazo en técnicas de reproducción, las otras dos técnicas, PGT-M y PGT-SR, son utilizadas para la selección de embriones libres de una enfermedad conocida en la familia para ser transferidos al útero tras fecundación *in vitro*, por tanto, reduciendo la probabilidad de aborto terapéutico en parejas con un alto riesgo genético. Tras realizar la implantación es común efectuar un diagnóstico prenatal confirmatorio durante el embarazo (que asegure que el feto es definitivamente sano).

Técnicamente, la obtención del material embrionario es la misma que en la PGT-A pero, a diferencia del anterior, se busca la presencia directa de

una alteración o alteraciones específicas (de manera directa o indirecta), ya que la enfermedad ya está detectada a nivel familiar. En el caso del PGT-M, al ser una enfermedad molecular de tipo monogénico (dominante, recesiva o ligada al cromosoma X), se debe conocer en detalle la mutación o alteración genética en el progenitor o progenitores previamente al estudio del embrión. Debido a que se detectan una o dos mutaciones, es usual utilizar técnicas de PCR específicas para dichas alteraciones. En el caso del PGT-SR, el objetivo es la detección de un posible desequilibrio estructural en parejas portadoras de anomalías en equilibrio, precisando un estudio específico por FISH, *microarray* o NGS para revisar dicha región.

El diagnóstico genético preimplantacional está disponible cada vez en más centros y para más enfermedades, siempre que se conozcan las mutaciones o marcadores para analizar. Existen directrices y recomendaciones de acreditación para los laboratorios que lo realizan, así como comités nacionales (auspiciados por el Ministerio de Sanidad) que autorizan (o no) el desarrollo de un diagnóstico preimplantacional en caso de dudas éticas o médicas.

Diagnóstico genético prenatal

El diagnóstico prenatal es un conjunto de procedimientos médicos, llevados a cabo por un grupo de profesionales de diversas especialidades, con el objetivo de detectar patología clínica en el momento del embarazo, es decir, antes del nacimiento del feto. A pesar de que el diagnóstico prenatal está usualmente asociado (a nivel social) con los procedimientos de interrupción libre o voluntaria del embarazo, el fin del diagnóstico prenatal no es la terminación del feto, sino el de monitorizar el desarrollo fetal con dos objetivos fundamentales: 1) detección precoz en caso de patología tratable prenatal o posnatalmente (p. ej., un riesgo de pérdida fetal por hemorragia o una malformación con posibilidad de terapia quirúrgica), y 2) predicción de las asociaciones clínicas futuras de un hallazgo fetal para que la gestante pueda, en caso de que sea su decisión, acogerse a la legalidad vigente en materia de salud sexual y reproductiva (es decir, continuar o no el embarazo con toda la información disponible y plena autonomía).

Una de las circunstancias más importantes en el diagnóstico prenatal es la ausencia de una exploración directa del probando. El feto está contenido en una cavidad interna de la gestante, y no es posible disponer de información fenotípica directa. Todas las técnicas de análisis son de tipo imagen (ecografía y derivados, que generan un visionado estimado del feto y los órganos asociados) y analítico (bioquímica y genética, entre otros, pudiendo obtener información materna, fetal de manera indirecta en sangre materna o fetal de manera directa por invasión del saco gestacional). Cualquier método de obtención de material directo fetal (principalmente, líquido amniótico, biopsia de vellosidades coriónicas o sangre de cordón umbilical) se considera una prueba de carácter invasivo porque requiere penetrar en el saco gestacional, pudiendo generar complicaciones asociadas a lesión fetal, infección y otros; es por ello fundamental recordar que las pruebas invasivas no están exentas de riesgo de complicaciones e incluso de pérdida fetal (estimado tradicionalmente en el entorno del 0,5%-1%).

La otra circunstancia particular del diagnóstico prenatal es que existe una ventana temporal del mismo, ya que el embarazo tiene una duración de aproximadamente 40 semanas, aunque la mayoría de los análisis y las

técnicas de detección de patología son llevadas a cabo, como pronto, a partir de la semana 8 de embarazo (siendo puntos de control fundamentales la semana 12 y la 20). Asociado a este proceso temporal es fundamental conocer la legislación del país en materia de interrupción legal del embarazo (decisión que recae siempre en la madre con absoluta independencia); por ejemplo, en España la mayoría de las situaciones por malformación fetal permiten una interrupción legal del embarazo hasta la semana 22, con lo que todas las técnicas de diagnóstico prenatal tienen un alto interés en la precocidad del resultado.

Las alteraciones cromosómicas son muy frecuentes en la etapa prenatal y suponen la principal causa de abortos espontáneos en la primera mitad de la gestación. Además, alrededor del 0,5% de los recién nacidos vivos tienen alguna anomalía cromosómica visible, la mayoría de las cuales son responsables de alteraciones en el fenotipo (tabla 156-2). Las trisomías y las monosomías completas, junto con la triploidía, son las principales causas de aborto en el primer trimestre. A medida que avanza la gestación, generalmente sólo son viables alteraciones cromosómicas más pequeñas. Tradicionalmente, la indicación principal de diagnóstico prenatal ha sido descartar una anomalía cromosómica, más concretamente un síndrome de Down, dada la asociación de esta y otras trisomías con la edad avanzada de la madre (tabla 156-3).

Tabla 156-2

Detección de anomalías cromosómicas en embarazos de mujeres mayores de 35 años de edad, comparada con datos del total de nacimientos

Tipo de alteración cromosómica	Diagnóstico prenatal (%)	SEGUIMIENTOS EN EL TOTAL DE NACIMIENTOS	
		%	Índice
Alteraciones autosómicas			
Trisomía 21	1,16	0,12	1:700
Trisomía 18	0,23	0,01	1:3.000
Trisomía 13	0,047	0,01	1:5.000
t(13q14q)	0,05	0,07	
Otras traslocaciones desequilibradas	0,18	0,12	
Marcador cromosómico extra	0,06	0,02	
Otras traslocaciones no desequilibradas	0,08	0,06	
Alteraciones en los cromosomas sexuales			
47,XXX	0,25	0,10	1:800
47,XXY	0,33	0,09	1:700
47,XYY	0,07	0,09	1:800
45,X	0,09	0,01	1:2.500
Otras alteraciones	0,05	0,06	

Datos tomados de Ferguson-Smith MA, Yates JR. Prenat Diagn 1984;4:5-44, y Hook EB, Hamerton JL. En: Hook EB, Porter IH, eds. Population Cytogenetics: Studies in humans. New York: Academic Press; 1977. p. 63.

Tabla 156-3

Relación entre la edad materna y la trisomía 21

Edad materna (años)	Trisomía 21 (%)
35	0,35
36	0,57
37	0,68
38	0,81
39	1,09
40	1,23
41	1,47
42	2,19
43	3,24
44	2,96
45	4,53
46	8,19

Tomado de Ferguson-Smith MA, Yates JR. Prenat Diagn 1984;4:5-44.

Debido a las complicaciones asociadas a las técnicas diagnósticas invasivas, existen diversos programas de cribado y seguimiento basados en análisis bioquímico y ecográfico. Por ejemplo, el cribado combinado de cromosomopatías más común está realizado en el primer trimestre de embarazo, combinando dos hormonas (PAPP-A, o proteína plasmática asociada al embarazo A, y β-HCG, o gonadotropina coriónica humana) con la translucencia nucal medida ecográficamente y otros parámetros, tales como la edad materna, y permite una predicción de diversas cromosomopatías y otros defectos (como el tubo neural) con un alto nivel de sensibilidad (85%-90% de detección); históricamente, en caso de alto riesgo combinado, se procedía a recomendar diagnóstico genético a partir de muestra obtenida por método invasivo.

Técnicas de diagnóstico y cribado genético prenatal no invasivo

Recientemente, gracias a las técnicas moleculares más modernas (NGS, *microarrays* y otros) han aparecido metodologías de análisis genético a partir del DNA placentario (cuyo origen es fetal) libre en el plasma materno. El análisis de este DNA en sangre materna permite, sin riesgos para la gestante, conocer con una alta precisión el sexo fetal (ausencia o presencia de cromosoma Y), el estado del RhD fetal en mujeres con un Rh negativo o el estudio de mutaciones portadas por el feto (fundamentalmente de carácter hereditario).

Existe una aplicación de las técnicas no invasivas para la predicción de aneuploidías cromosómicas y alteraciones estructurales, con valores predictivos extremadamente altos (especialmente los negativos, superiores al 99% en, p. ej., la trisomía 21). Estas técnicas, conocidas como NIPT (del inglés *non invasive prenatal testing*) o DNA-lc (DNA fetal libre circulante), son un complemento excepcional al diagnóstico prenatal, ya que aquellas gestantes sin un elevado riesgo combinado, sin malformación ecográfica relevante o con situaciones especiales (ansiedad materna, etc.) pueden realizar el NIPT, reduciendo la tasa de técnicas invasivas en principio innecesarias (y, por consiguiente, las complicaciones asociadas). En caso de que el NIPT confirme el riesgo, se recomendaría técnica invasiva.

Diagnóstico genético prenatal invasivo

A pesar de que existe una gran cantidad de posibilidades con las técnicas no invasivas, el diagnóstico invasivo sigue siendo fundamental dentro de los protocolos de diagnóstico prenatal. En la actualidad, las indicaciones más frecuentes de diagnóstico prenatal invasivo (muestra fetal) son: 1) antecedentes familiares (en forma de afectos previos, padres portadores de alteraciones equilibradas con riesgo en la descendencia, etc.); 2) alto riesgo de cribado (combinado o genético no invasivo), y 3) la detección ecográfica de anomalías fetales. Es muy importante una sesión de asesoramiento a la pareja antes de plantear ningún estudio prenatal, en la que se anticipen los posibles problemas y dudas que se pueden plantear, así como la obtención de consentimiento informado.

Por lo general, el diagnóstico genético prenatal invasivo precisa de DNA fetal directo, que puede provenir de tres técnicas fundamentales, todas ellas apoyadas por técnicas de imagen (ecografía):

1. Biopsia corial. La biopsia corial (fig. 156-6) consiste en la recolección de material coriónico (parte del trofoblasto que participa en la generación de la placenta) por vía cervical o abdominal, normalmente en las semanas 10-13 de gestación (por medición ecográfica). Es una técnica relativamente precoz, pero no carente de contraindicaciones: el riesgo de complicaciones y pérdida fetal es mayor (aproximadamente del 1%), es posible obtener una muestra contaminada de material materno (no sólo fetal) y el corion puede desarrollar alteraciones genéticas no presentadas en el feto, lo que se conoce como mosaicismo de confinamiento placentario (si bien es un evento raro que no supera el 1% de los casos).
2. Amniocentesis. Consiste en la aspiración de líquido amniótico (unos 10-20 mL) mediante punción de la cavidad amniótica por vía abdominal para el análisis, o bien de estudios bioquímicos (presencia de hormonas, etc., en el propio líquido), o bien del DNA de las células fetales descamadas flotantes en el líquido amniótico (llamadas amniocitos). Este procedimiento suele realizarse rutinariamente entre las semanas 15 y 17 de la gestación. Algunas de las técnicas de análisis requieren el cultivo de los amniocitos, procedimiento que puede llevar como mínimo 2 semanas. Implica un riesgo de un 0,5%-1% de complicaciones para la gestación y existe la posibilidad de isoinmunización Rh de la madre, que debe prevenirse mediante la administración de anticuerpos en mujeres con Rh negativo antes de la intervención.
3. Una tercera técnica, más residual en su uso, es la cordocentesis, que es el aspirado de sangre fetal mediante punción directa del cordón umbilical a partir de la semana 18-19. Suele usarse en casos de emergencia o de resultados dudosos en las dos anteriores, ya que tiene más complicaciones (un 2% de pérdida fetal).

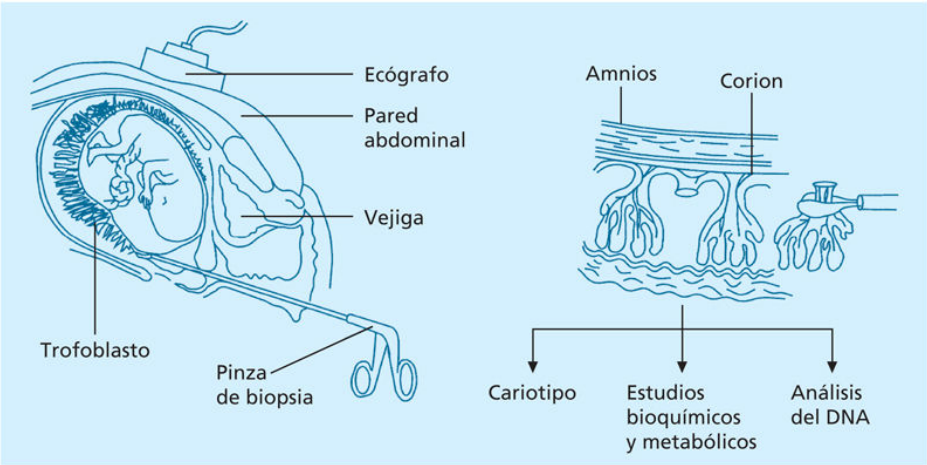


FIGURA 156-6 Biopsia de vellosidades coriónicas. Durante el primer trimestre del embarazo es posible obtener material fetal, que puede ser objeto de varios estudios.

Una vez obtenido el material fetal, se procederá al análisis genético mediante la metodología óptima para cada sospecha diagnóstica. A pesar de que, históricamente, la mayoría del diagnóstico era basado en el cariotipo de bandeo G. Debido a la lentitud del cariotipo y su subjetividad, en la actualidad existen diversos protocolos que recomiendan el uso de otras técnicas más modernas, dejando por lo general el uso de cariotipo para el consejo genético reproductivo tras efectuar el diagnóstico prenatal (presencia de reordenamientos familiares, etc.).

Por lo general, está comúnmente estandarizado en primera línea el uso de técnicas rápidas para el estudio de las aneuploidías más comunes, que son las trisomías de cromosomas 21, 18 y 13 (en orden de frecuencia), las alteraciones cromosómicas de los cromosomas sexuales y la aparición de triploidías completas.

Una de las técnicas rápidas más usadas es la QF-PCR (en inglés *quantitative fluorescent polymerase chain reaction*), que analiza las alteraciones anteriormente mencionadas mediante análisis molecular de regiones polimórficas de los cromosomas (llamadas STR) en menos de 24 h.

Tras las técnicas rápidas, la técnica más estandarizada en el diagnóstico prenatal son los *microarrays* cromosómicos (CMA), al detectar con una altísima precisión la duplicación o deleción de fragmentos de DNA a lo largo de todo el genoma (conocidos como regiones de cambio de número de

copia). A efectos prácticos, los *microarrays* permiten detectar casi todos los hallazgos detectables por cariotipo, exceptuando aquellos que no impliquen un cambio de número de copia neto (que son las triploidías, detectables por QF-PCR, o los reordenamientos equilibrados). Los CMA son extremadamente rápidos (menos de 1 semana), objetivos y precisos, detectando hallazgos invisibles al cariotipo que podrían explicar malformaciones ecográficas. Sin embargo, pueden detectarse, en algunos casos, variantes de significado clínico incierto (VOUS) que pueden generar incertidumbre en el resultado y en la posible toma de decisiones. Por ello, los CMA son recomendados como prueba de primer orden en caso de hallazgos ecográficos y debe considerarse su utilización para casi todas las indicaciones.

Existen, no obstante, diversas enfermedades no detectables por cariotipo, QF-PCR o CMA. Es el caso de las mutaciones y otras alteraciones moleculares como la enfermedad de Huntington. En la mayoría de esas situaciones se parte de antecedentes familiares, pudiendo realizar estudios moleculares (PCR, otros) específicos para su detección. En otros casos, se puede tratar de anomalías ecográficas específicas de ciertas mutaciones, como las displasias esqueléticas. En estas situaciones, la secuenciación de nueva generación (NGS) ha cobrado especial importancia, ya que es posible analizar diversos genes (desde unos pocos a miles de genes) relacionados con el fenotipo ecográfico o la sospecha clínica, lo que permite obtener un diagnóstico eficaz y rápido para estas enfermedades. Sin embargo, no hay que olvidar que es posible la detección de variantes con significación clínica incierta, incrementándose dicha posibilidad al aumentar el número de genes analizados.

Por último, cabe destacar que, aunque el diagnóstico prenatal pretende dar información sobre el embarazo en curso y el devenir del feto, los hallazgos genéticos obtenidos pueden tener altísima relevancia para futuros planes reproductivos de la pareja. Por tanto, el esfuerzo de diagnosticar la causa debe ir más allá de la terminación del embarazo y debe también aplicarse a abortos y mortinatos. Los fetos resultantes deben ser estudiados mediante necropsia, se han de tomar siempre muestras de DNA y cultivo celular, y se deben realizar las pruebas genéticas apropiadas encaminadas a establecer el diagnóstico etiológico y transmitir después la información a la familia en el proceso de asesoramiento genético. Lo mismo ocurre con los

neonatos vivos para los cuales no se ha alcanzado un diagnóstico durante la gestación. Si se sospecha una alteración genética, será necesario llegar al diagnóstico del caso índice en todos los casos para poder afrontar una nueva gestación conociendo los riesgos y las opciones reproductivas. El proceso es complejo, suele implicar a obstetras, genetistas clínicos y asesores genéticos, y puede requerir de segundas opiniones por la trascendencia de las decisiones que se van a tomar.

Cribado genético neonatal

Cada año, millones de recién nacidos en el mundo se someten a pruebas de cribado neonatal, con programas que difieren entre los diferentes países. El cribado neonatal es un ejemplo de un beneficio para la salud pública derivado de la aplicación de los descubrimientos genéticos, sobre todo en condiciones médicas que tienen un tratamiento eficaz si se implanta al poco tiempo del nacimiento. Las pruebas de cribado se han ampliado notablemente debido a la mejoría técnica en la detección de alteraciones bioquímicas y genéticas, y por la mayor disponibilidad de tratamientos para las enfermedades detectadas. La disponibilidad de ensayos clínicos con mejoras potenciales para la salud de los niños con algunas enfermedades raras se ha convertido en un argumento para incentivar la identificación temprana de más enfermedades genéticas en el recién nacido, aunque todavía no exista un tratamiento óptimo para algunos trastornos. Sin embargo, el beneficio reproductivo, es decir, la posibilidad de detectar portadores y su acceso a información genética en un momento en que se puede utilizar para guiar opciones reproductivas futuras, no ha sido históricamente uno de los motivos para la inclusión de las condiciones específicas de evaluación del recién nacido, aunque es parte de la discusión. El cribado bioquímico en los recién nacidos se inició en los años sesenta para la fenilcetonuria, cuando se hizo evidente que la introducción de una dieta restringida en fenilalanina podría mejorar la evolución de los niños afectados. Otras condiciones sometidas a cribado desde hace años incluyen el hipotiroidismo, la fibrosis quística, la sordera y trastornos del metabolismo, y en algunos lugares las hemoglobinopatías, la inmunodeficiencia combinada y la atrofia muscular espinal. Actualmente, la mayoría de los sistemas de salud han asumido el llamado *cribado neonatal expandido*, y se detectan decenas de enfermedades con marcadores bioquímicos adecuados. También se está empezando a utilizar el estudio genético de mutaciones en los genes implicados, bien como primera prueba, bien para confirmar los resultados de una anomalía bioquímica. Los estudios de secuenciación masiva permiten el estudio de múltiples genes a la vez. Para muchas parejas, especialmente para aquellas con un riesgo

genético conocido, la decisión de llevar a cabo otras pruebas genéticas específicas se determina después de discutirlo con su médico y con un especialista en genética.

Análisis genéticos directos al consumidor

La tecnología de las pruebas genéticas es ya muy accesible y permite analizar el DNA de una persona a partir de células descamadas en la saliva y muchas otras fuentes, lo que ha facilitado su explotación comercial de las pruebas genéticas, con una oferta creciente *online* a través de Internet. Se ofrecen estudios de variantes genéticas de predisposición basadas en estudios de asociación genómica para rasgos complejos, pero también análisis específicos o generales de mutaciones responsables de enfermedades de herencia mendeliana, con información sobre condición de portador y, en algunos casos, la secuenciación completa del genoma. La proliferación comercial ha progresado más rápidamente que la capacidad de desarrollo de políticas públicas y normativas, en parte porque los criterios para evaluar la utilidad clínica de la información genómica personal no están definidos. Algunas empresas indican que proporcionan información sobre predisposición genética, pero reducen al mínimo su implicación directa en la atención médica, mientras otras emplean a profesionales y asesores genéticos.

La legislación vigente en España y Europa, las agencias de control sanitario y las sociedades científicas y profesionales recomiendan que las pruebas genéticas directamente ofertadas a los consumidores se sometan a inspección sanitaria regularizada, se realicen bajo la responsabilidad de profesionales con experiencia en genética en la prescripción del test adecuadamente, así como en la interpretación de los resultados y, finalmente, con una obligación de consulta antes y después de las pruebas (asesoramiento genético pre- y postest). En general, se desalienta la oferta de pruebas directas al consumidor hasta la resolución de cuestiones básicas como la garantía de que consumidores y proveedores conocen las limitaciones, las dificultades de interpretación, la falta de regulación y los posibles problemas de privacidad y confidencialidad. Algunas de estas ofertas de pruebas han sido ilegalizadas en EE. UU. y otros países. Se requiere una mayor educación de los profesionales sanitarios en general, así

como una mayor participación de los asesores genéticos y los médicos especialistas en genética y medicina materno-fetal.

Bibliografía especial

Chong JX, Buckingham KJ, Jhangiani SN, Boehm C, Sobreira N, Smith JD, et al. The genetic basis of Mendelian phenotypes: discoveries, challenges and opportunities. *Am J Hum Genet*. 2015;97:199–215.

Green RC, Berg JS, Grody WW, Kalia SS, Korf BR, Martin CL, et al. ACMG recommendations for reporting of incidental findings in clinical exome and genome sequencing. *Genet Med*. 2013;15:565–574.

Harper PS. *Practical Genetic Counselling*. 7.ª ed. London: Hodder Arnold; 2010.

Suela J, López-Expósito I, Querejeta ME, Martorell R, Cuatrecasas E, Armengol L, et al. Recommendations for the use of microarrays in prenatal diagnosis. *Med Clin (Barc)*. 2017;148(7):328.e1–328.e8.

Vermeesch JR, Voet T, Devriendt K. Prenatal and pre-implantation genetic diagnosis. *Nat Rev Genet*. 2016;17(10):643–656.

157

Farmacogenética

O. Maroñas Amigo

Á. Carracedo Álvarez

Farmacogenética y farmacogenómica: introducción y concepto

El término *farmacogenética* fue usado por primera vez en el año 1959 por Friedrich Vogel, quien la definió como la «variación hereditaria de importancia clínica en la respuesta a los fármacos». El mismo Vogel, junto con Motulsky, sentó las bases teóricas de esa nueva disciplina, basándose en la observación de diferencias interindividuales en la actividad de las enzimas metabolizadoras de fármacos que explicaban efectos secundarios a los mismos y que a su vez variaban en diversas poblaciones humanas. Poco tiempo después, en 1962, Werner Kalow sentó las bases de la farmacogenética como ciencia con su monografía *Pharmacogenetics: Heredity and Response to Drugs*.

Sin embargo, la idea de la farmacogenética es bastante anterior. En 1902, Archibald E. Garrod formuló la hipótesis «un gen, una enzima», sentando así las bases de la «medicina molecular» e introduciendo por primera vez el concepto de farmacogenética al postular que variaciones genéticas podrían causar diferencias interindividuales en el metabolismo de los alcaptanos. Garrod se dio cuenta de que existían patrones familiares en la alcaptonuria y que esta debía estar causada por la modificación o fallo de una enzima metabólica responsable de la degradación de los alcaptanos, lo cual causaba el oscurecimiento de la orina característico de esta afección.

El polimorfismo de la enzima hepática *N*-acetil-transferasa y su papel en el metabolismo de los fármacos fueron descubiertos entre los años cuarenta y cincuenta, al observarse diferencias entre individuos en el metabolismo de la isoniazida, utilizada para el tratamiento de la tuberculosis. Estos polimorfismos permitían clasificar a los individuos como acetiladores lentos y rápidos. Los acetiladores lentos tenían un efecto terapéutico más prolongado, pero podían experimentar toxicidad cuando tomaban dosis normales del fármaco, mientras que los acetiladores rápidos podían no responder a la isoniazida. Poco tiempo después se comprobó que estas diferencias genéticas eran la causa de la hipersensibilidad a las sulfonamidas, usadas, por lo general, para tratar episodios infecciosos.

Posteriormente se describieron reacciones hemolíticas por sensibilidad a la primaquina asociadas al déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G-6-PD). La deficiencia de G-6-PD variaba enormemente en poblaciones humanas, con una incidencia máxima en judíos sefardíes y kurdos, pero también alta en poblaciones mediterránea, africana y afroamericana. Algún tiempo después se observó que no sólo los antipalúdicos, sino también medicamentos como las sulfamidas, la quinina o el propio AAS, podían provocar anemias hemolíticas graves en pacientes con déficit de G-6-PD.

La variación genética heredable de la seudocolinesterasa fue extensamente estudiada en los años cincuenta. La succinilcolina, que es hidrolizada por esta enzima, se emplea como relajante muscular asociado en la anestesia y provoca, en individuos deficientes en esta enzima, una parálisis flácida de los músculos esqueléticos que se puede prolongar durante muchas horas.

En el caso del antihipertensivo debrisoquina, se observó que el 10% de los pacientes eran metabolizadores lentos y desarrollaban con frecuencia efectos secundarios. Poco tiempo después se comprobó que la responsable era la variación genética de los citocromos P450 (CYP) y se empezó a vislumbrar su importancia en la respuesta a antipsicóticos y antidepresivos, ya que estos fármacos son, en su práctica totalidad, metabolizados por estas enzimas.

Pero la gran revolución vino de la mano del proyecto *Genoma Humano.* El descubrimiento masivo de polimorfismos de un solo nucleótido (SNP), el proyecto *HapMap* y el desarrollo de técnicas de genotipado y de análisis de expresión posibilitaron que se encontraran numerosísimos ejemplos de genes relacionados con la respuesta a fármacos. Se introdujo entonces el término *farmacogenómica* para explicar la búsqueda de nuevos biomarcadores de respuesta a fármacos con herramientas genómicas y, por ende, la generación de una nueva categoría de medicamentos ya personalizados para subgrupos de individuos.

La introducción del término *farmacogenómica* produjo cierta confusión terminológica y ambos términos, *farmacogenética* y *farmacogenómica*, se utilizaron prácticamente como sinónimos hasta que las agencias reguladoras de medicamentos primero, la *European Medicament Agency* (EMA) en Europa y la *Food and Drug Administration* (FDA) estadounidense en América, y después la *International Conference on Harmonisation of*

Technical Requirements for Registration of Pharmaceutical for Human Use (ICH) en 2006, emitieron definiciones muy similares. La EMA define *farmacogenética* como el estudio de las diferencias interindividuales en el DNA que pueden explicar la respuesta variable a los fármacos. *Farmacogenómica*, en cambio, es un término más amplio que se define como el estudio de la variabilidad de la expresión de genes individuales en relación con la susceptibilidad a la enfermedad, así como con la respuesta a fármacos en ámbito celular, tisular, individual o poblacional. Este término es aplicable por extensión a la búsqueda de nuevas dianas para fármacos con herramientas genómicas y a las fases de su desarrollo que impliquen el uso de la genómica.

Importancia de la farmacogenética

A pesar de un diagnóstico y un tratamiento supuestamente acertados, algo más de uno de cada tres pacientes no responde adecuadamente a la terapia con fármacos. En unos casos, la terapéutica no es suficientemente eficaz, en otros aparecen efectos adversos y, algunas veces, ambos problemas se dan simultáneamente. Ello se debe a diferencias interindividuales en la respuesta a los fármacos, causadas por la interacción de nuestros genes con diversos factores ambientales (estilo de vida, edad, interacción entre fármacos, función renal y hepática, etc.). La farmacogenética podría permitir que, al menos, la mitad de las reacciones adversas a medicamentos (RAM) fuesen previstas y evitadas.

Las RAM son responsables de una parte importante de la morbimortalidad en todos los países, así como de un porcentaje nada despreciable del gasto sanitario. Un estudio en el Reino Unido sugiere que 1 de cada 15 ingresos en hospitales se debe a reacciones adversas a medicamentos, mientras que un análisis realizado en EE. UU. muestra que unos 2,2 millones de norteamericanos hospitalizados cada año tienen reacciones adversas a fármacos, aun cuando estos hayan sido prescritos y administrados adecuadamente. Si trasladáramos los resultados de este estudio sobre reacciones adversas a fármacos a pacientes hospitalizados en España, alrededor de 300.000 pacientes hospitalizados sufrirían efectos adversos graves y más de 12.000 de estos morirían anualmente a causa de RAM. Una reducción a la mitad de estas magnitudes sería sin duda

enormemente significativa, tanto en términos de calidad de vida como en términos económicos (reducción de estancias hospitalarias, tratamiento de los efectos adversos, etc.).

Las variaciones interindividuales en la respuesta a fármacos dependen de dos factores, uno es la enfermedad en sí misma (en la mayoría de los casos un fenotipo determinado por mecanismos patogénicos diversos), y el otro, el efecto del fármaco en un individuo. Ambos factores son ejemplos de rasgos complejos en los que diversos genes interactúan entre sí y también con el ambiente.

Cuando un fármaco se administra, es absorbido y distribuido hasta su lugar de acción, donde interactúa con su sustrato (receptores y enzimas), para posteriormente metabolizarse y excretarse. La existencia de variaciones genéticas en cada una de estas etapas es el resultado de la variación en la acción de estos genes de unos individuos a otros y dentro de una misma población, algo que afecta, en mayor o menor medida, a todos los fármacos.

Farmacología y variabilidad en la respuesta a fármacos

El objetivo último de la farmacología es el de administrar el fármaco adecuado en la dosis apropiada para producir el efecto deseado con la mínima toxicidad. Sin embargo, existe una enorme variabilidad en la respuesta, lo que está influido por factores genéticos y no genéticos, como se puede ver en la tabla 157-1. Las influencias genéticas en la respuesta a fármacos están mediadas a través de procesos farmacocinéticos y farmacodinámicos. La farmacocinética estudia la absorción, la distribución, el metabolismo y la excreción de los fármacos a través del organismo; en cambio, la farmacodinámica es el estudio de las reacciones entre los fármacos y las estructuras moleculares y tisulares (p. ej., las interacciones fármaco-receptor). Entre las variaciones genéticas de importancia en la respuesta a fármacos hay polimorfismos en receptores, enzimas metabolizadoras, proteínas transportadoras y dianas específicas para efectos adversos, como se verá más adelante.

Tabla 157-1

Principales factores que afectan a la respuesta individual a los fármacos

Factores	Efectos
Factores genéticos	Variables principales: estables y hereditarias
Dianas terapéuticas	Eficacia (farmacodinámica)
Enzimas metabolizadoras	Metabolismo (farmacocinética)
Proteínas transportadoras	Toxicidad (farmacodinámica y farmacocinética)
Dianas de reacciones adversas	Eficacia y toxicidad
Factores ambientales	La mayor parte transitorios
Sustancias químicas Otros fármacos Tabaco, alcohol y constituyentes de la dieta	Eficacia, farmacocinética y toxicidad
Factores fisiológicos	La mayor parte transitorios
Edad, sexo, situación de la enfermedad, embarazo, ejercicio, ritmo circadiano, etc.	Eficacia, farmacocinética y toxicidad

Los genes que codifican dianas tienen muchas veces un efecto profundo en la respuesta a fármacos. Un ejemplo es la warfarina, el anticoagulante oral más usado en el mundo actualmente. La enzima vitamina K epóxido reductasa (VKOR) fue ya reconocida como diana para este fármaco hace más de 30 años, aunque más recientemente se identificó la diana específica en el complejo subunidad 1 (VKORC1). Como veremos más adelante, mutaciones en el gen *VKORC1* están asociadas con la resistencia a la warfarina.

Otro ejemplo es la enzima convertidora de la angiotensina (ECA), que es una diana para el tratamiento de la hipertensión arterial. Una inserción-deleción *(indel)* en el gen que codifica la ECA produce una inhibición de la terapia con consecuencias sobre la progresión de la enfermedad.

El desarrollo de nuevas estrategias contra el cáncer en las que moléculas específicas interfieren en eventos moleculares responsables del fenotipo de los tumores ha revolucionado el tratamiento de un cierto número de estas dolencias, y variaciones en las dianas son clave en la respuesta. Así, por

ejemplo, en la quimioterapia contra el cáncer de pulmón de células no pequeñas, la mayoría de los pacientes no responden al *gefitinib*, un inhibidor de tirosín-cinasa que actúa sobre el receptor del factor del crecimiento epidérmico (EGFR). Sin embargo, aproximadamente el 10% de los pacientes tienen una rápida respuesta que parece deberse a mutaciones somáticas en EGFR, de modo que, mediante el análisis de mutaciones en el EGFR, se puede identificar a los pacientes con respuesta al gefitinib.

En la actualidad son muy utilizados en el tratamiento de algunos tipos de cáncer, y, especialmente, en el cáncer colorrectal, anticuerpos monoclonales, como el *cetuximab*, para bloquear los EGFR. Sin embargo, en la vía de señalización hacia el núcleo desencadenada por los EGFR participan moléculas intracelulares como KRAS, de modo que mutaciones en KRAS hacen que esta vía de señalización pueda estar permanentemente activada, por lo que los anticuerpos monoclonales frente a EGFR tienen un efecto menor. El análisis de mutaciones en KRAS (que aparecen en un 40% de los pacientes) es esencial para decidir el tratamiento.

Polimorfismos en proteínas transportadoras y enzimas metabolizadoras

Son muchas las enzimas metabolizadoras de fase I, fase II y fase III (o transportadoras) que tienen que ver con la farmacocinética del fármaco y que exhiben polimorfismos que condicionan la respuesta. Entre ellas, la enzima de fase I más estudiada es el citocromo P450 (CYP), que actúa en el metabolismo de aproximadamente el 25%-30% de los fármacos (incluida la práctica totalidad de los antidepresivos, los antipsicóticos, los anticonvulsivantes y los anticoagulantes). Los CYP son una superfamilia de enzimas evolutivamente muy conservadas, presentes tanto en animales como en bacterias y plantas. En animales, los CYP se encuentran asociados a la membrana mitocondrial interna y a las membranas del retículo endoplasmático liso (microsomas). En humanos, los CYP se expresan en numerosos tejidos, pero son los presentes en el hígado los más estudiados, debido a que en este órgano tiene lugar una parte importante del metabolismo de sustancias exógenas, entre las que figuran los fármacos.

Según la nomenclatura estandarizada, la superfamilia de CYP se divide en familias, cuyos miembros deben compartir más del 40% de sus aminoácidos. Cada familia queda identificada mediante un número tras la palabra *CYP*. En la actualidad hay 708 familias descritas, de las cuales 101 pertenecen a animales. Cada familia se divide en subfamilias, que se identifican mediante una letra mayúscula. Las enzimas pertenecientes a la misma subfamilia deben tener al menos un 55% de sus aminoácidos en común.

La nomenclatura de los CYP está estandarizada por el *Human Cytochrome P450* (CYP) *Allele Nomenclature Committee*, que actualmente ha volcado sus datos dentro del repositorio del *Pharmacogene Variation* (PharmVar) *Consortium* que recoge la designación de los alelos y la interpretación de los resultados de las pruebas farmacogenéticas. Utilizando esta nomenclatura, los alelos se identifican mediante un asterisco seguido de un número (p. ej., *CYP2D6**2).

Los CYP hepáticos más estudiados por su relevancia en el metabolismo y aclaramiento de los fármacos son los de las subfamilias 1A, 2D, 2C y 3A, que son responsables del 90% de los fármacos metabolizados por CYP.

Los CYP son enzimas de baja especificidad, ya que la mayoría actúa sobre múltiples sustratos y en numerosas reacciones. Cumplen numerosas funciones en el organismo, principalmente como detoxificadores de sustancias exógenas (venenos, pesticidas, fármacos), en la degradación de sustancias endógenas derivadas del metabolismo (como vitaminas, hormonas, etc.), pero también en la bioactivación de ciertos compuestos que son inactivos en su forma habitual y son transformados a su principio activo (p. ej., ciertos profármacos).

Muchas de las sustancias exógenas son liposolubles, con lo cual pueden atravesar las membranas e interferir en los procesos normales de las células, provocando reacciones farmacológicas o toxicológicas, según la naturaleza de la sustancia. La función de los CYP y de otras enzimas de fase I es oxidar estos compuestos, haciéndolos menos lipófilos y convirtiéndolos en derivados electrofílicos; de ese modo, afectan a las concentraciones sanguíneas del principio activo.

Si la oxidación ocurriese muy rápidamente el fármaco no causaría efecto, ya que su degradación se vería acelerada y el compuesto terapéutico permanecería muy poco tiempo en la sangre. Por el contrario, si el CYP encargado de la oxidación de dicho fármaco tuviese una actividad menor de lo normal, el fármaco permanecería demasiado tiempo en el sistema sin ser eliminado, lo cual haría que se acumulase hasta alcanzar niveles tóxicos que podrían producir reacciones adversas graves.

Posteriormente estos derivados electrofílicos, resultantes de las enzimas de fase I, serán convertidos mediante otras enzimas de fase II (acetiltransferasas, glucotransferasas, etc.) a derivados hidrofílicos para su excreción. Las enzimas de fase III, o transportadoras, serán las encargadas del transporte de estos y posibilitarán su absorción, su distribución y su posterior excreción.

El hecho de que los CYP metabolicen un número importante de fármacos, pero actúen también sobre otros muchos compuestos, puede provocar consecuencias sobre el metabolismo de un fármaco. Así, por ejemplo, el zumo de pomelo, que inhibe las isoenzimas CYP3A y CYP1A2, puede interferir en fármacos metabolizados por estos CYP, y lo mismo

ocurre con otros factores de la dieta. Del mismo modo, la administración de varios fármacos simultáneamente puede producir efectos concomitantes de cara a una competencia por los mismos CYP.

La particularidad de los CYP es que se puede predecir la actividad metabólica de un individuo según la combinación de los dos alelos que presente, partiendo del conocimiento de cómo influyen los polimorfismos que determinan los alelos en la actividad de la enzima. Así, los individuos se pueden clasificar en metabolizadores eficientes (de actividad normal), intermedios (con actividad ligeramente reducida), deficientes o metabolizadores pobres (con actividad reducida) y metabolizadores ultrarrápidos (con actividad aumentada). Así, por ejemplo, en el caso de los metabolizadores pobres, la aparición de efectos secundarios para la misma dosis será más frecuente, mientras que en el caso de los metabolizadores ultrarrápidos, el fármaco apenas tendrá efectividad en dosis normales.

CYP1A2

El CYP1A2 representa aproximadamente el 15% de los CYP hepáticos. Se ha visto que factores externos modifican de forma importante su actividad, ya que muchos de sus inductores e inhibidores son sustancias de uso habitual como, por ejemplo, la cafeína y el tabaco, pero también medicamentos muy utilizados, como el omeprazol, la rifampicina, el ritonavir o la carbamazepina, y antidepresivos como la fluoxetina y la fluvoxamina o los antidepresivos tricíclicos. El CYP1A2 es el responsable de la mayor parte del metabolismo de la clozapina y de la olanzapina.

El gen *CYP1A2* está situado en el brazo largo del cromosoma 15 (15q24.1) y posee siete exones, el primero de los cuales no es codificante. Al igual que ocurre con el resto de los CYP, el *CYP1A2* posee 21 alelos, presentando el alelo *1 21 subtipos. Entre ellos destaca el *1F, que se correlaciona con una mayor actividad metabólica. Los alelos *1C, *1K, *3, *4, *6, *7, *8, *11, *15 y *16 poseen, por el contrario, una actividad enzimática por debajo de lo normal, con lo cual se espera que los pacientes que muestren estos alelos en homocigosis se comporten como metabolizadores pobres, mostrando efectos secundarios en dosis estándar.

CYP2D6, CYP2C9 y CYP2C19

El gen *CYP2D6* codifica para la enzima metabolizadora de fármacos más documentada y polimórfica, encontrándose una correlación entre el genotipo y la actividad metabólica de la enzima. Si bien no participa en el metabolismo de tantos fármacos como el CYP3A, sí metaboliza un gran número de ellos de gran importancia: analgésicos opioides, antiarrítmicos, β-bloqueantes, numerosos antidepresivos (amitriptilina, citalopram, fluoxetina o fluvoxamina) y varios antipsicóticos (risperidona y aripiprazol, fundamentalmente).

El *CYP2D6* está situado en el brazo largo del cromosoma 22 (22q13.1) y posee nueve exones. Es un gen altamente polimórfico y, en la actualidad, hay descritos más de 130 alelos, algunos de los cuales poseen múltiples subtipos, como ocurre con CYP2D6*2. Existen más de 20 alelos que codifican para actividades enzimáticas reducidas, entre los que se encuentran especialmente *3, *4, *5, *6 como los alelos más analizados en poblaciones humanas. También hay alelos que codifican para la no función de la enzima, entre los que destaca el *41.

Los polimorfismos y los haplotipos de *CYP2D6* varían considerablemente entre poblaciones humanas, lo que podría explicar algunas diferencias poblacionales en la respuesta a fármacos metabolizados por esta enzima. Se estima que el porcentaje de metabolizadores pobres en poblaciones europeas se encuentra entre el 5% y el 12%, siendo en España alrededor del 7%. Sin embargo, el porcentaje de metabolizadores ultrarrápidos es más alto en España —en torno a un 5%— que en otras partes de Europa, pero más bajo que en algunas regiones africanas, donde puede alcanzar frecuencias del 25%. Hay publicados estudios que calculan el incremento o la disminución de la dosis para diversos fármacos antipsicóticos y antidepresivos de acuerdo con el genotipo *CYP2D6*, y se ha sugerido que el análisis de este gen podría ser coste-efectivo en la identificación de pacientes con efectos secundarios a antipsicóticos. Pero la utilidad del *CYP2D6* no se limita a psiquiatría, sino que se ha demostrado que su análisis podría haber evitado serias consecuencias por tratamientos con codeína en metabolizadores ultrarrápidos. Los fármacos más importantes metabolizados por CYP2D6 se pueden ver en la tabla 157-2.

Tabla 157-2

Fármacos con indicaciones en la ficha técnica referidas al biomarcador CYP2D6 por la *Food and Drug Administration* (FDA) y la *European Medicines Agency* (EMA)*

Fármaco	Área terapéutica	FDA	EMA
Amitriptilina	Psiquiatría	Justificable	—
Aripiprazol	Psiquiatría	Justificable	Justificable
Atomoxetina	Psiquiatría	Justificable	—
Citalopram	Psiquiatría	Justificable	—
Clomipramina	Psiquiatría	Justificable	—
Clozapina	Psiquiatría	Justificable	—
Desipramina	Psiquiatría	Justificable	—
Doxepina	Psiquiatría	Justificable	—
Fluvoxamina	Psiquiatría	Informativo	—
Fluoxetina	Psiquiatría	Informativo	—
Galantamina	Psiquiatría	Informativo	—
Iloperidona	Psiquiatría	Justificable	—
Imipramina	Psiquiatría	Justificable	—
Modafinilo	Psiquiatría	Justificable	—
Nefazodona	Psiquiatría	Informativo	—
Nortriptilina	Psiquiatría	Justificable	—
Olanzapina	Psiquiatría	Informativo	Informativo
Paroxetina	Psiquiatría	Informativo	—
Perfenazina	Psiquiatría	Justificable	—
Pimozida	Psiquiatría	Obligatorio	—
Protriptilina	Psiquiatría	Justificable	—
Risperidona	Psiquiatría	Informativo	—
Tioridazina	Psiquiatría	Justificable	—
Trimipramina	Psiquiatría	Justificable	—
Venlafaxina	Psiquiatría	Justificable	—
Vortioxetina	Psiquiatría	Justificable	Justificable
Carvedilol	Cardiología	Justificable	—
Dronedarona	Cardiología	—	Informativo
Metoprolol	Cardiología	Informativo	—
Propafenona	Cardiología	Justificable	—
Propranolol	Cardiología	Informativo	Informativo
Quinidina	Cardiología	Recomendado	Justificable
Ranolazina	Cardiología	—	Justificable
Timolol	Cardiología	—	Informativo
Paracetamol	Analgesia/anestesiología	Justificable	—
Codeína	Analgesia/anestesiología	Justificable	—
Dextrometorfano	Analgesia/anestesiología	Recomendado	Justificable
Tramadol	Analgesia/anestesiología	Justificable	—
Eliglustat	Enfermedades genéticas	Obligatorio	Obligatorio
Terbinafina	Enfermedades infecciosas	Informativo	—

Tetrabenazina	Neurología	Obligatorio	—
Tamoxifeno	Oncología	Justificable	—
Darifenazina	Urología	Justificable	Justificable
Tolterodina	Urología	Justificable	—
Arformoterol	EPOC	Informativo	—
Tiotropio	EPOC	Informativo	—
Cevimelina	Otras	Justificable	—
Fesoterodina	Otras	Justificable	Justificable
Quinina	Otras	Justificable	—

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

* En la tabla se indica el área terapéutica, así como el nivel de recomendación establecido por ambas agencias.

El *CYP2C19* está situado en 10q24 y es también altamente polimórfico; en la actualidad existen 35 haplotipos, de los cuales el *2 presenta un total de nueve subtipos. Los haplotipos *2, *3, *4 representan actividades enzimáticas reducidas, mientras que el haplotipo *17 codifica una actividad enzimática incrementada. Presenta diferencias interpoblacionales relativamente marcadas. Los metabolizadores pobres representan el 2%-5% de los caucásicos y el 13%-23% de los asiáticos, alcanzando valores del 38%-79% en las islas de la Polinesia y la Micronesia. El CYP2C19 está implicado en el metabolismo de muchos fármacos de interés, como inhibidores de la bomba de protones (omeprazol, pantoprazol, lansoprazol, etc.), muy utilizados en gastroenterología, antidepresivos (clomipramina, citalopram, sertralina, etc.) y antiplaquetarios (clopidogrel), entre otros.

Dentro de esta subfamilia, el CYP2C9 es también altamente polimórfico con más de 60 variantes polimórficas descritas actualmente. Este gen presenta varios alelos que codifican para función reducida del enzima entre los que destacan el *2 y el *3. Al igual que los genes anteriormente descritos, presenta una gran relevancia en farmacogenética por estar implicado en el metabolismo de anticoagulantes en el hígado (warfarina), como se verá más adelante, y de ciertos antiinflamatorios, entre otros.

CYP3A4 y CYP3A5

La familia 3A del complejo de los citocromos P450 está implicada en el metabolismo de un gran porcentaje de medicamentos, desde

inmunodepresores hasta bloqueantes de los canales de calcio. Cataliza reacciones de oxidación, peroxidación y reducción. Además, está implicada en el metabolismo de sustratos endógenos como los estrógenos. Como ocurre en otros CYP, esta familia presenta variabilidad tanto poblacional como interindividual en cuanto a la expresión.

Los genes *CYP3A4* y *CYP3A5* se encuentran en tándem en el brazo largo del cromosoma 7, en la región 7q21-q22.1. La familia CYP3A es la responsable del metabolismo de dos antipsicóticos atípicos frecuentemente utilizados en el tratamiento de las psicosis (especialmente en esquizofrenia), la quetiapina y la ziprasidona, así como en otros antipsicóticos típicos como el haloperidol o la clorpromazina, o anticonvulsivos como la carbamazepina. En ambos se han descrito variantes (no frecuentes) que implican un metabolismo más rápido o más lento de los fármacos sobre los que actúan. En el CYP3A4 destacan dos alelos, el *22, asociado a una función reducida del enzima, y el *20, que codifica para un enzima no funcional, presentando este último un efecto fundador en población española conforme a otras poblaciones y llegando a alcanzar un porcentaje del 1,2% a nivel nacional, siendo más alto en regiones como Castilla y León y la Comunidad Valenciana, de un 3,8% y un 3%, respectivamente. Quizás la principal importancia de esta familia estriba en que existe un gran porcentaje de fármacos que actúan inhibiendo o induciendo una actividad distinta de estas enzimas. Además de los CYP, se han descrito polimorfismos en otras enzimas metabolizadoras de fase I y fase II, así como en proteínas transportadoras, que veremos en algunas de las aplicaciones que se describen a continuación.

Aplicaciones de la farmacogenética

Farmacogenética en psiquiatría

En psiquiatría la farmacogenética posee una gran importancia no sólo por las resistencias al tratamiento en antipsicóticos, sino también por la posible predicción de efectos adversos de antidepresivos y antipsicóticos, para los cuales es una causa frecuente de interrupción del tratamiento.

No sólo el polimorfismo de los CYP que metabolizan la gran mayoría de los fármacos en psiquiatría es, como acabamos de ver, importante; también se conocen polimorfismos en receptores para antipsicóticos y antidepresivos que explican parte de la respuesta al tratamiento (p. ej., polimorfismos en receptores de dopamina y receptores 5-HT).

A pesar de que la farmacogenética es el área con más estudios científicos y que cuenta con los primeros biomarcadores y *chips* diagnósticos aprobados por las agencias reguladoras de medicamentos, su aplicación es todavía limitada. Ello se debe a diversos factores, entre los que se encuentran la falta de estudios de coste-eficacia que contemplen las realidades del sistema de salud en donde se pretende implementar (la mayoría de los estudios de coste-eficacia se hacen en EE. UU. con las correspondientes diferencias en los sistemas sanitarios, precios, acceso a test, etc.), las dificultades de traslación a la práctica clínica (falta de tradición, desconocimiento de lo que se puede hacer y ausencia de flujos establecidos de análisis rápidos) y, en algunos casos, el hecho de que muchos polimorfismos asociados con respuesta son exploratorios y se encuentran todavía en fase de validación.

Farmacogenética y cáncer

Sin duda, es en el ámbito de la terapia del cáncer donde la investigación y la aplicación práctica de la farmacogenética están siendo más notables (tabla 157-3). Muchos de los nuevos quimioterápicos están indicados en subgrupos particulares o en entidades clínicas concretas que se diagnostican con herramientas moleculares, lo que puede considerarse una aplicación de la farmacogenética en un sentido amplio. Es el caso, por ejemplo, de los

inhibidores de la BRC-ABL-cinasa, como el *imatinib*, para el tratamiento de la leucemia mieloide crónica t(9; 22)(q34; q11), en la que, además, ya se han descrito variantes genéticas de resistencia contra las que se están diseñando fármacos específicos. Otros ejemplos los constituyen la *tretinoína*, diseñada para su uso en la leucemia promielocítica aguda (t15; 17), o la *lenalidomida*, que está indicada para el tratamiento de pacientes con síndromes mielodisplásicos asociados a la deleción del 5q.

Tabla 157-3

Fármacos contra el cáncer con indicaciones en la ficha técnica referidas a marcadores farmacogenómicos aprobados por la *Food and Drug Administration* (FDA)

Biomarcador	Fármaco
Biomarcador con efectos farmacocinéticos	
CYP2D6	Tamoxifeno
DPYD	Capecitabina, fluorouracilo
G-6-PD	Rasburicasa, dabrafenib
TPMT	Mercaptopurina, tioguanina, cisplatino
UGT1A1	Irinotecán, nilotinib, pazopanib
Biomarcador con efectos farmacodinámicos	
ALK	Crizotinib, ceritinib
BCR-ABL	Imatinib, bosutinib, dasatinib, nilotinib
BRAF	Trametinib, vemurafenib, dabrafenib
EGFR	Cetuximab, erlotinib, gefitinib, panitumumab, afatinib
ESR1	Tamoxifeno, anastrozol, everolimus, exemestano, letrozol, fulvestrant
FIP1L1/PDGFRA	Imatinib
Her2/neu	Lapatinib, trastuzumab, pertuzumab, everolimus, lapatinib
KRAS	Cetuximab, panitumumab
MS4A1	Ibritumomab, tiuxetano, ofatumumab, tositumomab, rituximab
PML/RARA	Tretinoína, trióxido de arsénico

ALK: cinasa de linfoma anaplásico; BCR-ABL: *breakpoint cluster region*/Abelson; BRAF: v-raf homólogo B1 del oncogén vírico del sarcoma murino; DPYD: dihidropirimidina deshidrogenasa; EGFR: receptor del factor de crecimiento epidérmico; ESR1: receptor de estrógenos 1; FIP1L1/PDGFRA: *factor interacting with PAPOLA* y CPSF1/factor de crecimiento derivado de las plaquetas; G-6-PD: glucosa-6-fosfato deshidrogenasa; Her2: receptor 2 de factor de crecimiento epidérmico humano; KRAS: homólogo del oncogén vírico *Kirsten 2* del sarcoma de rata; MS4A1: membrana- *spanning* 4-dominio, subfamilia A, miembro 1; PML/RARA: leucemia promielocítica/receptor de ácido retinoico α; TPMT: tiopurina-metiltransferasa; UGT1A1: uridina difosfato glucuroniltransferasa.

Quizás el ejemplo más claro de aplicación de la farmacogenética a la práctica diaria sea el análisis de la expresión de Her2 para el tratamiento con *trastuzumab*. Solamente del 20% al 25% de los pacientes con cáncer de mama sobreexpresan Her2 y sólo en ellos está indicado este tratamiento,

por lo que es preciso su análisis (para lo que existen productos comerciales autorizados por la FDA) antes de administrarlo. Otros ejemplos que ya hemos visto son el análisis de mutaciones en KRAS en la terapia con anticuerpos monoclonales contra el EGFR y el análisis de expresión del EGFR en personas que reciben tratamiento por inhibidores de tirosín-cinasa del EGFR, como el *erlotinib.*

En otros quimioterápicos, las agencias reguladoras han acordado cambios en la ficha técnica para aconsejar análisis farmacogenéticos antes de su uso. Esto ocurre con la *6-mercaptopurina,* el *irinotecán,* los derivados del *fluorouracilo* (5-FU) y, más recientemente, el *tamoxifeno.*

La tiopurín-metiltransferasa (TPMT) convierte la 6-mercaptopurina en un metabolito activo denominado *metilmercaptopurina.* El 90% de los individuos son metabolizadores normales, pero existen un 10% de metabolizadores pobres en los que la toxicidad es alta. El 0,3% de los homocigotos para estas variantes tienen un elevadísimo riesgo de mielosupresión. En la ficha técnica del producto se recomienda el uso de la farmacogenética para guiar la dosis. La *azatioprina,* también metabolizada por la TPMT, se encuentra en la misma situación. Lo mismo ocurre con el *irinotecán;* los individuos homocigotos para el alelo UGT1A1*28 tienen un riesgo muy elevado de neutropenia, por lo que se considera apropiada una reducción de la dosis inicial en esos casos.

La enzima dihidropirimidina deshidrogenasa (DPYD) cataliza la inactivación de 5-FU a dehidrofluoruracilo en el hígado; de este modo, una actividad reducida de DPYD puede dar lugar a un incremento de la semivida plasmática de 5-FU y, por tanto, de su toxicidad. En torno al 5% de los individuos son portadores heterocigotos de variantes alélicas de DPYD asociadas con actividad reducida (alelos *2 y *13) en los que se recomienda una reducción de la dosis inicial. Recientemente ha salido publicado un estudio multicéntrico prospectivo en Holanda, involucrando a 17 centros hospitalarios, en el que se analizaron cuatro polimorfismos presentes en el gen DPYD (alelos *2, *13, hapB3 y rs67376798) en pacientes con cáncer colorrectal y en tratamiento con terapia anticancerígena basada en fluoropirimidinas (capecitabina o 5-FU y tratamientos concomitantes). En los pacientes se evaluó la incidencia de toxicidad entre portadores de variantes en el gen DPYD con pacientes sin variación en el gen y, además, se realizó un análisis de costes teniendo en

cuenta la información aportada por el análisis farmacogenético de DPYD. Los autores concluyeron que el estudio genotípico prospectivo de DPYD fue factible en la práctica clínica rutinaria y que las reducciones de dosis basadas en el genotipo de DPYD mejoraron la seguridad del paciente con el tratamiento con fluoropirimidina.

En cuanto al *tamoxifeno*, este es convertido por el CYP2D6 en endoxifeno, su metabolito activo. Los metabolizadores pobres del CYP2D6 no se beneficiarán de su efecto en dosis habituales. Al mismo tiempo, se sabe que los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), muy frecuentemente administrados a este tipo de pacientes, pueden inhibir el metabolismo del *tamoxifeno* bloqueando la acción del CYP2D6. Esto ha llevado a la FDA a incluir estos datos en la ficha técnica.

Aunque todavía no está incluido en la ficha técnica, hay varios fármacos en proceso de validación como biomarcadores relacionados con respuesta o efectos secundarios a quimioterápicos. Tal es el caso del *gefitinib*, utilizado en el tratamiento de cánceres de pulmón de células no pequeñas. Un SNP funcional en el gen *ABCG2* está asociado con toxicidad, de forma que las personas con actividad reducida de ABCG2 tienen un riesgo elevado de padecer diarreas graves. En cambio, para *gefitinib* sí está incluido en ficha técnica el análisis de CYP2D6, donde se recomienda específicamente monitorizar a pacientes metabolizadores lentos para detectar posibles reacciones adversas.

Se podrían dar muchos más ejemplos de variación ligada a respuesta a quimioterápicos que no sólo incluyen variantes estructurales, sino también variaciones epigenéticas y de micro-RNA, que se tienen cada vez más en cuenta al investigar las reacciones adversas a fármacos o su falta de actividad.

Otros ejemplos de aplicación práctica de la farmacogenética

CYP2C9/VKORC1 (warfarina)

Otros biomarcadores validados para los que se aconseja analizar en la ficha técnica del medicamento son *CYP2C9* y *VKORC1* en el tratamiento con warfarina. Esta es metabolizada en el hígado por el CYP2C9 y variantes de

este gen (CYP2C9*2 y CYP2C9*3) están asociadas con una respuesta anticoagulante exagerada, con efectos adversos graves, ya que los heterocigotos para estas variantes requieren unas dosis entre un 60% y un 75% más bajas que los homocigotos normales. Las frecuencias alélicas del *CYP2C9* varían mucho entre poblaciones; en Europa, la frecuencia del CYP2C9*2 es del 12%, y la del CYP2C9*3, del 7%, mientras que en la población española son de alrededor del 15% y del 8%, respectivamente.

Las variantes en el gen *VKORC1* son responsables de una cuarta parte de las diferencias de respuesta a la warfarina. Sus variantes alélicas y haplotípicas son conocidas y, como en el caso anterior, se ha determinado la dosis que habría que administrar para lograr el mismo efecto en las diferentes variantes. La FDA considera altamente recomendable analizar ambos polimorfismos antes de administrar warfarina.

HLA-B*5701 (abacavir)

La hipersensibilidad al antirretroviral *abacavir* ocurre en aproximadamente el 5% de los pacientes, con síntomas que aparecen en las primeras 2 semanas, produciéndose una afección multiorgánica que puede ser grave y que obliga a la interrupción del tratamiento. El alelo HLA-B*5701 está presente en el 95% de estos casos, en comparación con un 1,5% de los controles, y en combinación haplotípica con un SNP no sinónimo de Hsp70-Hom puede predecir un número aún mayor de casos.

La frecuencia del alelo HLA-B*5701 varía considerablemente entre poblaciones, con frecuencias de alrededor del 8% en el Reino Unido, entre el 5% y el 7% en Europa y poblaciones europeas en América y Australia, del 1%-2% en el Mediterráneo y algo superiores al 10% en el sur de Asia.

Técnicas de análisis

La aplicación de la farmacogenética en la clínica era totalmente impensable hace unos años, debido a que el nivel de conocimiento no era suficiente y a que las técnicas disponibles en aquellos momentos no lo permitían. Un test farmacogenético debe estar sustentado en un conocimiento amplio y profundo tanto del tratamiento y su mecanismo de acción-eliminación como de los mecanismos moleculares que determinan la variabilidad en la respuesta al mismo. A la revolución en el conocimiento se suma el hecho de que ya disponemos de las técnicas necesarias para efectuar este tipo de pruebas con fiabilidad, alta sensibilidad y especificidad, que permiten realizar un análisis poco costoso en un período de tiempo tal que no supone un retraso excesivo para el inicio del tratamiento. Entre técnicas de análisis destaca el uso de *microarrays*, métodos basados en minisecuenciación analizados con formato electroforético (SNaPshot®), con espectrometría de masas (MALDITOF-MS) o con reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real (OpenArray®).

Futuro de la farmacogenética: papel de las agencias reguladoras

A pesar de la gran información acumulada, la farmacogenética es un campo que está todavía en sus inicios y es una realidad sólo para un número reducido de fármacos. La FDA y la EMA han identificado varias decenas de biomarcadores validados y desarrollado un nivel de recomendación apropiado para cada fármaco, en función de las evidencias previas. De este modo, se clasifican los biomarcadores como obligatorios, recomendables, justificables e informativos. Toda esta información científica está organizada y accesible a través de la página del *Pharmacogenetics and Pharmacogenomics Knowledge Database* (PharmGKB) donde es posible consultar las fichas técnicas de los medicamentos (www.pharmgkb.org/search/labelList.action), así como recomendaciones de dosis propuestas por ambas agencias. Igualmente, esta página permite consultar de forma sencilla los farmacogenes más importantes (https://www.pharmgkb.org/vips).

Se conocen centenares de biomarcadores que posiblemente influyan en la respuesta (llamados *biomarcadores exploratorios*), pero en pocos casos se ha acumulado una evidencia suficiente, y tanto la búsqueda de nuevos biomarcadores como la necesidad de estudios para validar los existentes abren un campo excitante de investigación para los próximos años, en los que poco a poco se debe producir una incorporación definitiva de la farmacogenética a la práctica clínica. Del mismo modo, las implicaciones económicas de la farmacogenética en el sentido de su coste-eficacia se han estudiado poco y son muy necesarios estudios al respecto.

La traslación de la investigación a la clínica es otro de los problemas. Incluso en aquellos casos en los que el uso clínico es obligado o altamente recomendable, la implantación no es completa. Una encuesta reciente *(European Pharmacogenetics Task Force)* muestra que sólo el 12% de los médicos usan de forma continuada el test TPMT en pacientes con leucemia linfática aguda (que mide la actividad metabólica para predecir toxicidad). El uso clínico del test Her2 (en pacientes con cáncer de mama antes del tratamiento con herceptina, para predecir su efectividad) tampoco es

completo (sólo un 84% de los encuestados lo usan de forma constante en su praxis), a pesar del impulso de la industria en este ámbito.

En la actualidad, no existe un marco regulador que imponga una homogeneidad para los test y parece obvio que un marco legal adecuado podría promover el desarrollo de la farmacogenética. Para responder a esta necesidad, la EMA y la FDA han comenzado a desarrollar nuevas capacidades relacionadas con la concesión de licencias para la Unión Europea, EE. UU. y otros mercados. Por ejemplo, la EMA estableció en 2002 un grupo de expertos en farmacogenética (el primero creado por una agencia); este grupo incluye a expertos legislativos y de la academia, y proporciona recomendaciones en todas las materias relacionadas directa o indirectamente con la farmacogenética. Estas iniciativas en ambas agencias parecen haber sido incentivadas por las cuestiones planteadas por la industria. Los acuerdos alcanzados recientemente por las agencias reguladoras EMA y FDA prometen dar un nuevo impulso a este campo, ya que han diseñado una estructura conjunta para validar las evidencias científicas en el sector, que serán trasladadas con más eficacia a las fichas técnicas de los medicamentos. Se han establecido consorcios para coordinar la investigación y la traslación a la práctica clínica, como el Consorcio Japonés de Farmacogenómica (iniciado en 2003) y la *Pharmacogenetics Research Network* (de los *National Institutes of Health* estadounidenses), creado en 2000, que están proporcionado un gran empuje a la transferencia tecnológica en farmacogenética. Asimismo, el *Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium* (CPIC) fue creado con la finalidad de abordar la barrera de la implementación clínica de las pruebas farmacogenéticas a través de la creación, revisión y publicación de guías de práctica clínica gen-fármaco basadas en la evidencia y que están disponibles de forma gratuita en su propia página web o en la página del *Pharmacogenetics and Pharmacogenomics Knowledge Database*. Esfuerzos similares se están comenzando a desarrollar en Europa. A nivel de consorcios, el *Dutch Pharmacogenetics Working Group* (DPWG), desde 2005, trabaja para desarrollar recomendaciones (dosis) terapéuticas basadas en farmacogenética. A nivel de organizaciones, cabe mencionar por ejemplo la *European Society of Pharmacogenomics and Personalized Therapy* (ESPT), destacando en España la creación de la Sociedad Española de

Farmacogenética y Farmacogenómica (SEFF) como un marco de coordinación de los esfuerzos científicos en este sector.

Del mismo modo, cabe destacar, la propuesta que se está haciendo a nivel europeo de proyectos de farmacogenética que pretenden diseñar e implementar estrategias para la traslación de dicha disciplina a la práctica clínica.

Por otro lado, y, en aras de una mayor estandarización de las pruebas de farmacogenética, la SEFF lanzó en el año 2018 el primer *Proficiency Testing* en farmacogenética destinado a todos los laboratorios que hacen pruebas de farmacogenética de manera rutinaria. La idea de este ejercicio intercomparativo es servir de control de calidad externo para testar la fiabilidad de las pruebas de farmacogenética, con la finalidad última de estandarizar y emitir recomendaciones en cuanto a cómo informar los resultados obtenidos de una manera sencilla y útil para el clínico.

Igualmente, el *European Molecular Genetics Quality Network* (EMQN), un organismo que se dedica a promover la calidad en las pruebas genéticas estableciendo, armonizando y difundiendo las mejores prácticas, lanza en este año 2019 el primer ejercicio piloto de farmacogenética. Los controles de calidad promovidos por EMQN son rigurosamente puntuados y son altamente exigentes, lo que permite que las diferentes pruebas genéticas se vayan estandarizando y homogeneizando tanto a nivel de las variantes que se deben analizar por gen como de la manera en que se deben informar los resultados obtenidos.

Ambos son dos grandes pasos de cara a la estandarización y posterior implementación de la farmacogenética en la práctica clínica.

Bibliografía especial

Dahl ML. Cytochrome p450 phenotyping/genotyping in patients receiving antipsychotics: useful aid to prescribing? *Clin Pharmacokinet*. 2002;41:453–470.

Ehmann F, Caneva L, Prasad K, Paulmichl M, Maliepaard M, Llerena A, et al. Pharmacogenomic information in drug labels: European Medicines Agency perspective. *Pharmacogenomics J*. 2015;15:201–210.

Henricks LM, Lunenburg CA, de Man FM, Meulendijks D, Frederix GWJ, Kienhuis E, et al. DPYD genotype-guided dose individualisation of fluoropyrimidine therapy in patients with cancer: a prospective safety analysis. *Lancet Oncol*. 2018;19(11):1459–1467.

van der Wouden CH, Cambon-Thomsen A, Cecchin E, Cheung KC, Dávila-Fajardo CL, Deneer VH, et al. Implementing Pharmacogenomics in Europe: Design and Implementation Strategy of the Ubiquitous Pharmacogenomics Consortium. *Clin Pharmacol Ther*. 2017;101(3):341–358.

Wang L, McLeod HL, Weinshilboum RM. Genomics and drug response. *N Engl J Med*. 2011;364:1144–1153.

Tratamiento de enfermedades genéticas y modelos de enfermedad

C. Fillat Fonts

J.M.ª Aran Perramon

Se puede considerar que, hoy por hoy, los recursos terapéuticos para las enfermedades genéticas son aún escasos y relativamente poco eficaces. En muchos casos, estas dolencias se dan con una baja frecuencia en la población y esto hace que resulte muy cara la puesta en el mercado de nuevos medicamentos.

Medicamentos huérfanos

A partir de 1999, en Europa se adoptó una política común sobre los llamados *medicamentos huérfanos*, que facilita el desarrollo y la puesta en el mercado de productos dirigidos a un bajo número de pacientes, es decir, al tratamiento de las enfermedades raras, entre las que se encuentran muchas de las enfermedades genéticas. Desde el año 2001 hasta finales de 2018, el comité competente en la Unión Europea ha aprobado 164 productos médicos con la designación de medicamentos huérfanos que han recibido autorización para su comercialización. En la tabla 158-1 se exponen los principales medicamentos huérfanos autorizados en Europa para enfermedades genéticas. EE. UU. está aplicando una política activa en este campo desde hace 36 años, con un total de 487 medicamentos huérfanos aprobados según datos de diciembre de 2017. Si bien ello constituye un avance, se está todavía lejos de disponer de tratamientos específicos para la mayoría de estas enfermedades, sobre todo si se tiene en cuenta que estudios recientes sitúan el número estimado de enfermedades raras en más de 7.000.

Tabla 158-1

Listado representativo de medicamentos huérfanos con autorización para su comercialización aprobados por la Unión Europea en el período 2006-2018

Año de aprobación	Genérico	Indicación
2006	Tosilato de sorafenib	Carcinoma de tiroides diferenciado
2007	Eculizumab	Hemoglobinuria paroxisomal nocturna Síndrome hemolítico-urémico atípico Miastenia *gravis* generalizada
2008	Acetato de icatibant	Angioedema hereditario
	Dihidrocloruro de sapropterina	Hiperfenilalaninemia con fenilcetonuria Hiperfenilalaninemia con deficiencia de tetrahidrobiopterina
2009	Aztreonam	Fibrosis quística
	Mifamurtida	Osteosarcoma
	Citrato de cafeína	Apnea primaria
	Trabectedina	Cáncer de ovario
2010	Tiotepa	Trasplante de progenitores hematopoyéticos en enfermedades hematológicas
	Velaglucerasa α	Enfermedad de Gaucher tipo 1
2011	Pirfenidona	Fibrosis pulmonar idiopática
	Hidrocortisona	Insuficiencia adrenal
	Tobramicina	Fibrosis quística

Año de aprobación	Genérico	Indicación
	Everolimus	Angiomiolipoma renal asociado con esclerosis tuberosa compleja Astrocitoma subependimal de células gigantes
	Tafamidis	Amiloidosis de transtiretina en polineuropatía sintomática
2012	Manitol	Fibrosis quística
	Ivacaftor	Fibrosis quística
	Pasireotida	Enfermedad de Cushing Acromegalia
	Mercaptopurina	Leucemia linfoblástica aguda
2013	Mercaptamina	Cistinosis nefropática
2014	Riociguat	Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica Hipertensión pulmonar arterial
	Obinutuzumab	Leucemia linfocítica crónica Linfoma folicular
	Ibrutinib	Linfoma de células del manto Leucemia linfocítica crónica Macroglobulinemia de Waldenström
	Afamelanotida	Protoporfiria eritropoyética
	Atalureno	Distrofia muscular de Duchenne

Año de aprobación	Genérico	Indicación
	Elosulfasa α	Mucopolisacaridosis tipo IVA
2015	Eliglustat	Enfermedad de Gaucher tipo 1
	Sebelipasa α	Deficiencia de lipasa lisosomal ácida
	Nintedanib	Fibrosis pulmonar idiopática
	Fenilbutirato de glicerol	Desórdenes del ciclo de la urea
	Idebenona	Neuropatía óptica hereditaria de Leber
2016	Eftrenonacog α	Hemofilia B
	Human coagulation factor X	Deficiencia hereditaria de factor X
	Burosumab	Hipofosfatemia ligada al cromosoma X
	Migalastat	Enfermedad de Fabry
	Albutrepenonacog α	Hemofilia B
	Ácido obeticólico	Colangitis biliar primaria
	Células progenitoras autólogas $CD34^+$ transducidas con un vector retroviral que codifica para el cDNA de adenosina desaminasa)	Inmunodeficiencia grave combinada por deficiencia de adenosina desaminasa
2017	Cerliponasa α	Lipofuscinosis neuronal ceroide tipo 2
	Mercaptamina clorhidrato	Cistinosis
	Hormona paratoidea humana recombinante	Hipoparatiroidismo
	Nusinersén de sodio	Atrofia muscular espinal 5q
2018	Darvadstrocel	Enfermedad de Crohn
	Caplacizumab	Trombocitopenia púrpura trombótica adquirida
	Budesónida	Esofagitis eosinofílica
	Velmanasa α	Manosidosis α
	Voretigene neparvovec	Distrofia retiniana hereditaria

Año de aprobación	Genérico	Indicación
	Vestronidasa α	Mucopolisacaridosis VII
	Mogamulizumab	Micosis fungoide Síndrome de Sézary
	Tezacaftor/ivacaftor	Fibrosis quística
	Lanadelumab	Angioedema hereditario
	Inotersén	Amiloidosis transtirretiniana hereditaria

Adaptado de Orphanet Report Series - Lists of medicinal products for rare diseases in Europe. April 2019. Disponible en: www.orpha.net (Acceso el 25 de abril de 2019.)

Los medicamentos huérfanos no sólo se limitan a los desarrollados para combatir las enfermedades raras, sino que se extienden a medicamentos para el tratamiento de enfermedades que carecen de opciones terapéuticas, o cuyos costes de producción y comercialización no serían viables sin los incentivos proporcionados por su designación como *huérfanos* por los órganos legislativos de los diferentes países. Entre los medicamentos huérfanos aprobados o en vías de desarrollo se encuentran fármacos convencionales, proteínas recombinantes y productos de terapia génica.

Terapia génica

Los avances en el conocimiento de las bases moleculares de las enfermedades facilitan enormemente el posible desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas. De hecho, la identificación de las proteínas cuya alteración o deficiencia origina una determinada enfermedad o cuya administración podría paliar los síntomas o progreso de la misma es la base de la terapia génica. En este capítulo se hace especial énfasis en el concepto, los métodos, los modelos preclínicos y la situación actual de los ensayos clínicos en terapia génica. La transferencia de genes tiene una utilidad general al sustituir la administración de una proteína con valor terapéutico por la administración del DNA que la codifica. De este modo, teóricamente puede conseguirse la generación *in situ* de la proteína de manera prolongada, regulada y específica. Alternativamente, es posible administrar DNA con la finalidad de bloquear la expresión de una determinada proteína causante de la enfermedad mediante la técnica denominada *antisentido*, para silenciar la expresión de un gen concreto mediante el método de interferencia por RNA o incluso para reparar de manera precisa alteraciones en el genoma mediante nuevas herramientas de edición génica.

La terapia génica se concibió inicialmente para el tratamiento de enfermedades de origen genético causadas por deficiencias en un único gen. La razón de tal aplicación era clara: si una enfermedad está causada por la deficiencia en un determinado gen, es posible corregir este defecto mediante la restitución del gen funcional. La terapia génica podría, en teoría, proporcionar una solución definitiva para estas enfermedades si se consiguiera modificar exclusivamente las células diana de forma adecuada y persistente. No obstante, pronto se puso de manifiesto que, además de las enfermedades causadas por la deficiencia en un único gen, la terapia génica tiene una aplicación muy amplia y puede aplicarse a enfermedades muy variadas: cardiovasculares, cáncer, trastornos endocrinos o infecciones víricas. De hecho, el origen poligénico o multifactorial no es un inconveniente para el diseño de terapia génica, siempre que se demuestre la posible utilidad terapéutica de la introducción o modificación de un gen. En

la elección de las enfermedades diana deben considerarse factores tan importantes como la elevada morbimortalidad, la falta de terapias alternativas satisfactorias y la existencia de una relación beneficio-riesgo positiva. Por otra parte, aunque éticamente controvertida, la terapia génica fetal tiene posibles de aplicaciones para la prevención o el tratamiento de enfermedades monogénicas letales en el estadio perinatal.

Inicialmente, los genes fueron considerados como las principales moléculas con potencial terapéutico en terapia génica. Más adelante se observó que secuencias oligonucleotídicas sintéticas eran también capaces de modular la expresión génica. Los oligonucleótidos terapéuticos más desarrollados hasta el momento son las moléculas antisentido, que actúan en la fase transcripcional. Su hibridación con una cadena complementaria de mRNA en el interior de la célula forma un *dúplex* que es degradado por la RNAsa H, lo cual provoca una reducción de expresión del correspondiente producto génico. La introducción de modificaciones químicas en la estructura de los oligonucleótidos (cambio de los enlaces fosfodiéster de la cadena por enlaces fosforotioato o metilfosfonato) representó un incremento en su estabilidad, aunque no en afinidad por la secuencia diana. Nuevos avances en la química de los oligonucleótidos modificados han producido análogos con las deseadas propiedades de estabilidad, afinidad y permeación para su uso terapéutico. Más recientemente se ha descrito un método original de silenciamiento génico postranscripcional basado en el fenómeno de interferencia por RNA (RNAi). Se ha demostrado, tanto *in vitro* en modelos celulares como *in vivo* en modelos animales, la supresión específica de la expresión génica a partir de oligonucleótidos de RNA de 21-25 nucleótidos (siRNA) estructurados en forma de *dúplex*. Las moléculas de siRNA *dúplex* aparentemente actúan como secuencia guía que se une a un complejo proteico con actividad nucleasa. Dicho complejo se acopla al mRNA diana, que contiene una secuencia específica complementaria a la cadena antisentido del siRNA, e inicia su degradación. Los siRNA tienen una mayor potencia y estabilidad que los oligonucleótidos antisentido, por lo que pueden resultar muy efectivos como agentes terapéuticos.

Están en desarrollo también nuevas estrategias de edición o reparación génica dirigida basadas en el uso de nucleasas modificadas mediante ingeniería genética, como las nucleasas *zinc-finger* (ZFN), los *transcription*

activator-like effector nucleases (TALEN) y los sistemas *clustered regularly interspaced short palindromic repeat* (CRISPR)-Cas. Dichas moléculas quiméricas se han diseñado para cortar selectiva y eficientemente cualquier región del DNA genómico e incrementar así localmente los mecanismos endógenos de reparación génica. Se ha demostrado la eficacia reparadora de dichas estrategias en modelos animales y en células progenitoras humanas, aunque quedan pendientes estudios dirigidos a evaluar exhaustivamente su potencial toxicidad y/o los efectos secundarios asociados a su aplicación terapéutica. De todas formas, tanto las ZFN como el sistema CRISPR-Cas se han aplicado *ex vivo* para interrumpir la expresión del correceptor CCR5 con el fin de prevenir la infección por HIV. Además, dichos prometedores sistemas de edición génica pueden constituir en el futuro la base de la medicina personalizada para tratar las enfermedades hereditarias.

Métodos para la transferencia de genes

Para conseguir incorporar secuencias nucleotídicas en una célula diana debe vencerse una serie de barreras celulares que permitan introducir este material intacto en el núcleo celular. Cuando además se administra *in vivo*, tendrá una biodisponibilidad limitada por barreras de tejido (membranas conectivas, epitelio vascular, membrana hematoencefálica), proteínas inactivadoras (proteasas-nucleasas, proteínas con carga positiva que adsorberán el DNA) y la respuesta inmunitaria (sistema del complemento, inmunidad celular y anticuerpos neutralizantes). Para optimizar la introducción de este material genético en las células se requieren vehículos, también denominados *vectores génicos.* Los sistemas de transferencia actuales se pueden dividir en métodos físico-químicos de transfección y métodos de transducción vírica. Entre los métodos físico-químicos de aplicación en terapia génica cabe destacar los liposomas, los conjugados moleculares y la transferencia directa del DNA purificado. Entre los vectores víricos, los más usados para el tratamiento de enfermedades genéticas son los vectores retrovirales y los vectores derivados de virus adenoasociados (AAV).

Métodos víricos

Los retrovirus son virus de RNA. La infección de una célula por un retrovirus precisa en primer lugar la interacción de una proteína de la cubierta del virus con una proteína de la membrana celular; en consecuencia, se produce la internalización de la partícula vírica y se libera el genoma RNA. El RNA, por acción de la transcriptasa reversa, se retrotranscribe en el citoplasma y se genera el DNA copia o complementario, el cDNA, que se traslada al núcleo, donde se integra en el genoma de la célula huésped. El DNA vírico integrado se denomina *provirus* y se expresa como un gen más de la propia célula. El provirus consta de dos regiones en sus extremos, los LTR *(long terminal repeat)*, que contienen secuencias reguladoras de la expresión de los genes víricos. Entre los dos LTR se localizan los genes *gag*, *pol* y *env*, que codifican para proteínas estructurales y funcionales del virus. Como resultado de la interacción entre *gag* y la señal de encapsidación, tiene lugar el empaquetamiento de las partículas víricas, con lo que se generan nuevas partículas infectivas.

Los vectores retrovirales se obtienen al sustituir parte del genoma vírico, los genes *gag*, *pol* y *env*, por el DNA de interés. El sistema que permite obtener retrovirus recombinantes consiste en transferir el vector retroviral a células empaquetadoras, que expresan los genes víricos, o en introducir estos genes simultáneamente con el vector retroviral a las células, dando como resultado la acumulación de las partículas víricas en el medio de cultivo. Los retrovirus recombinantes así preparados serán capaces de transducir las células diana y, de esta forma, dichas células contendrán el gen de interés (fig. 158-1). Una de las particularidades de los vectores retrovirales más utilizados, los derivados del virus de la leucemia murina (MoMuLV), es que las células susceptibles de modificación deben estar en división, lo que permitirá que el transgén se integre de forma estable, pero aleatoriamente, en el genoma de la célula huésped y que, por tanto, esta quede permanentemente modificada. Esto supone una limitación, puesto que excluye la modificación de células quiescentes. Sin embargo, dentro de la familia *Retroviridae*, se encuentran los lentivirus, como el HIV, los cuales sí son capaces de modificar las células quiescentes. Esta propiedad ha hecho que las aplicaciones de terapia génica con vectores lentivirales hayan crecido espectacularmente en los últimos años. La modificación permanente que conlleva la transferencia del gen de interés mediante vectores

retrovirales, tanto los derivados del MoMuLV como los del HIV, puede representar una ventaja cuando se trata de actuar sobre enfermedades hereditarias y alteraciones crónicas, si bien también comporta ciertos riesgos. Así, podrían darse alteraciones debidas a una sobreexpresión crónica del producto o se podrían introducir cambios mutacionales como resultado del lugar de inserción en el genoma (p. ej., disrupción de un gen supresor de tumor o activación de un oncogén). Para evitar la activación oncogénica por inserciones mutacionales, los vectores retrovirales han sido modificados para generar vectores con secuencias autoinactivadoras (SIN) en las regiones promotoras LTR, dando lugar a vectores mucho más seguros.

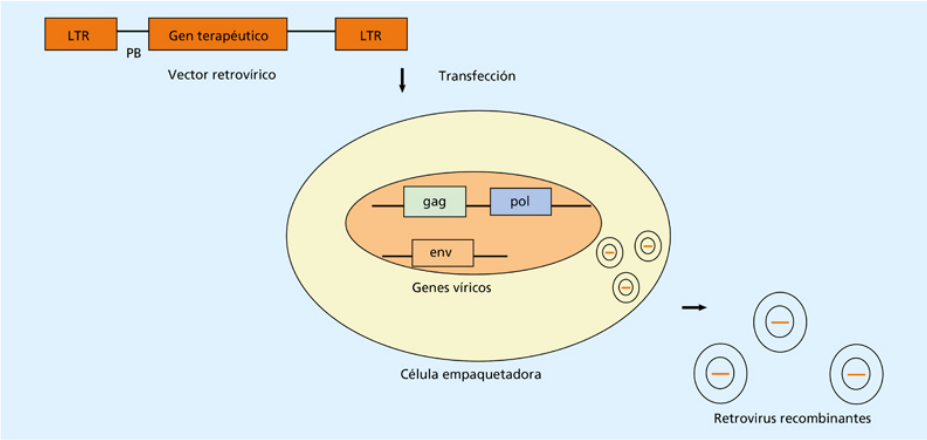


FIGURA 158-1 Esquema de la generación de retrovirus recombinantes. El vector retrovírico contiene las secuencias necesarias para la transcripción y la encapsulación víricas y en él se ha introducido el gen terapéutico. Dicho vector se transfecta a una línea celular empaquetadora que expresa las proteínas víricas necesarias para la formación de partículas víricas. Como resultado de la transfección se obtienen partículas víricas recombinantes que contienen el gen de interés. Dichos retrovirus son defectuosos en su replicación y podrán infectar a la célula diana únicamente una vez. LTR: *long terminal repeat.*

Los AAV han irrumpido con fuerza en los últimos años y se usan fundamentalmente para la aplicación de estrategias de terapia génica *in vivo.* Son virus de DNA de la familia de los parvovirus, que necesitan de la infección con un virus *helper* (adenovirus o herpesvirus) para completar su ciclo de vida. El genoma del AAV es pequeño y puede ser reemplazado

prácticamente en su totalidad por el gen terapéutico, manteniendo las secuencias ITR en los extremos. La cotransfección del vector AAV, junto con las proteínas víricas necesarias para la formación de los viriones a células eucariotas y la posterior infección con un virus *helper,* permite la generación de los AAV recombinantes. Los AAV son vectores no integrativos con capacidad para infectar células posmitóticas y se han descrito una gran variedad de serotipos con tropismo específico de tejido.

Los adenovirus siguen siendo vectores ampliamente utilizados, especialmente para el tratamiento de neoplasias. Son virus de DNA con cápside proteica y sin envuelta. Se han descrito más de 50 serotipos humanos, de los que los serotipos 2 y 5 son los más utilizados como vectores. Para estos, el primer acontecimiento en la infección vírica es el reconocimiento entre la proteína fibra de la cápside y el receptor celular CAR *(Coxsackie-adenovirus receptor),* altamente conservado y expresado en la mayoría de tejidos. El virus se introduce a continuación por endocitosis y se libera en el nucleoplasma el DNA vírico, el cual no se integra en los cromosomas. Los adenovirus utilizados como vectores están delecionados en, al menos, la región temprana *(early)* E1, la cual es esencial para la replicación. Adicionalmente, algunos de ellos presentan extensivas deleciones en la región E3 o E4 o incluso la deleción de la totalidad de los genes (fig. 158-2). En el espacio liberado puede acomodarse el transgén, si se considera que la longitud máxima del genoma que se puede empaquetar es sólo un 10% superior a la del genoma natural (36 kb). La generación y propagación de partículas víricas con genomas E1 (y E4) deficientes se lleva a cabo mediante transfección en líneas celulares que han incorporado establemente las regiones víricas indispensables delecionadas. En estas células se completa el ciclo lítico y en el medio de cultivo se recogen los adenovirus recombinantes.

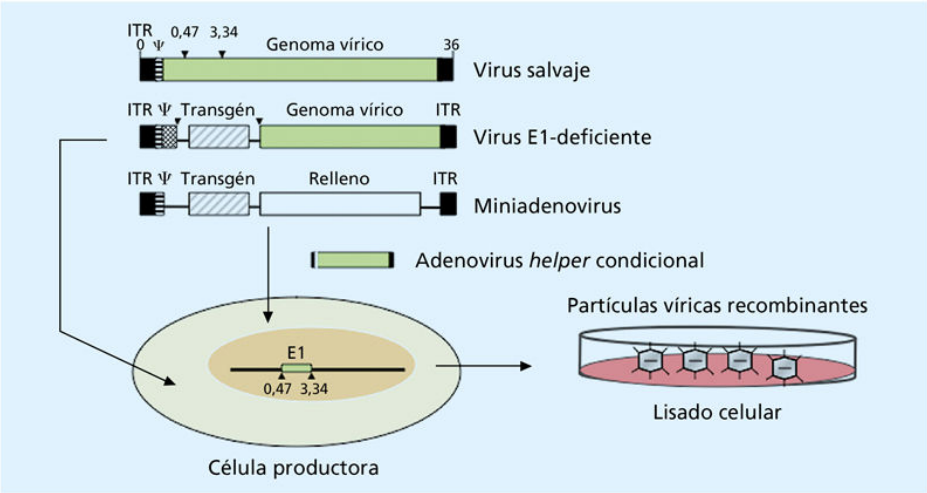


FIGURA 158-2 Esquema de la generación de vectores adenovíricos. El genoma del Ad5 (36 kb) se deleciona en la región E1, comprendida entre 0,47 kb y 3,34 kb (virus E1-deficientes), o en la totalidad de los genes (miniadenovirus), con mantenimiento de las regiones ITR terminales y la señal de empaquetamiento. En el espacio liberado se inserta la secuencia de interés (transgén) y en los miniadenovirus se adiciona, además, un DNA de relleno. Los genomas recombinantes se transfectan en células productoras que incorporan la región E1 vírica y proporcionan en *trans* las funciones eliminadas. Para la generación de miniadenovirus es necesario coadministrar un adenovirus *helper* condicional (que no genera viriones). En estas células se empaquetan y liberan por lisado los adenovirus recombinantes que se utilizarán, directamente o tras purificación, para transducir células diana. ITR: *inverted terminal repeat.*

El principal inconveniente de los adenovirus para su uso en el tratamiento de enfermedades genéticas es la respuesta inmunitaria celular y humoral generada, contra la cápside del virus, debida a inmunidad preexistente en la mayoría de la población o después de la primera inoculación. Esta respuesta se estimula si el vector adenoviral expresa proteínas víricas, como ocurre en los vectores con genomas parcialmente delecionados. Los anticuerpos neutralizantes dirigidos contra la cápside del virus impiden su captación celular y la respuesta inmunitaria celular destruye la célula transducida y acorta el tiempo de expresión.

Métodos no víricos

Paralelamente al desarrollo de los vectores víricos como vehículos de transferencia se han establecido también otros métodos basados en

principios físico-químicos. La esencia de dichos métodos no víricos estriba en emular algunas de las características de los virus, como su facilidad de penetración a través de las membranas celulares y su capacidad para proteger el transgén de la degradación por nucleasas intracelulares. Por otra parte, la naturaleza «artificial» de dichos vectores introduce características favorables como una seguridad elevada y una mayor facilidad de elaboración, caracterización, manipulación y escalado, frente a los vectores víricos. Otra ventaja inherente a los sistemas de transferencia no víricos es su flexibilidad, ya que disponen de una capacidad ilimitada para acomodar secuencias génicas de gran tamaño y diferente composición. Sin embargo, hasta el momento los métodos no víricos no han tenido la trascendencia que se esperaba debido fundamentalmente a la baja eficiencia demostrada en ensayos preclínicos y clínicos y a su inespecificidad de tejido. No obstante, puede que dichas limitaciones pronto sean superadas por los nuevos progresos tanto en ciencias de materiales, que están proporcionando nuevos lípidos y polímeros como vectores de administración, como en nanotecnología, que permite una mejor comprensión del comportamiento de las correspondientes nanopartículas no víricas para transferencia génica. Además, recientes avances en la química de los ácidos nucleicos y, particularmente, de las moléculas de RNA están mejorando su potencia y estabilidad y reduciendo su inmunogenicidad.

Los métodos no víricos más relevantes, desde el punto de vista de su aplicación clínica potencial, implican el uso de lípidos y polímeros de diversas composiciones, péptidos que facilitan la penetración celular y nanopartículas inorgánicas.

Debido a las características que presenta el DNA purificado en solución acuosa (carga neta negativa y elevado diámetro hidrodinámico), se ha constatado su dificultad de difusión a través de los tejidos. Por tanto, la estrategia de transferencia génica no vírica más explorada ha sido la condensación del DNA mediante lípidos o polímeros catiónicos. La formación de lipoplejos y poliplejos entre el vector no vírico y el DNA recombinante facilita la incorporación celular de dichas nanopartículas, vía difusión a través de los fosfolípidos y otros componentes de las membranas celulares o mediante endocitosis, macropinocitosis o fagocitosis en forma de vesículas intracelulares de las que se libera una pequeña fracción de DNA al citoplasma. La posterior migración del material genético al núcleo

de las células diana facilita su expresión. El tamaño y la carga de los complejos lípido-DNA y polímero-DNA se han de optimizar mediante la alteración de la proporción y la composición de los agentes químicos, para lograr la máxima eficiencia de transferencia (un tamaño de unos 100 nm se considera óptimo, tanto para la adecuada disociación intracelular DNA-vector como para su direccionamiento a los diferentes tejidos). Para transferir genes a varios tejidos *in vivo* se han utilizado complejos de DNA con lípidos catiónicos, como DOTMA (bromuro de 1,2-dioleil-oxipropil-3-trimetil-amonio) o análogos, polímeros catiónicos como la polietilenimina (PEI) o, más recientemente, péptidos catiónicos derivados de protamina, poliamidoaminas biodegradables, proteínas víricas o histonas. Actualmente se estudian sistemas para incrementar la eficiencia de transfección de los lipoplejos o los poliplejos, como la conjugación del DNA a péptidos endosmolíticos (melitina, penetratina) o a señales de localización nuclear (antígeno T de SV40, c-*myc*), o para dirigirlos hacia tipos celulares específicos mediante el acoplamiento de anticuerpos u otros ligandos (hormonas, factores de crecimiento, glucoproteínas víricas de superficie, etc.) a los lípidos o los polímeros. Finalmente, se ha progresado en el diseño de plásmidos de expresión específica de tejido, autorreplicativos o con capacidad de integración (como los sistemas de transposición basados en recombinasas), y de reducida capacidad inmunoestimuladora (mediante la eliminación de motivos CpG y/o secuencias bacterianas) para conseguir una expresión génica significativa y prolongada.

En general, la transferencia génica no vírica se realiza actualmente en tejidos accesibles por administración intersticial directa, como músculo, tumores sólidos, piel y epitelio pulmonar, así como en tejidos accesibles al compartimiento vascular, como el endotelio pulmonar y los hepatocitos. En cualquier caso, los métodos no víricos son relativamente poco tóxicos, aunque la expresión de los genes transferidos ha resultado ser transitoria. Por tanto, se está evaluando su aplicación clínica fundamentalmente en la inmunoterapia contra el cáncer y las enfermedades infecciosas, aunque se han iniciado también ensayos clínicos de transferencia génica al epitelio respiratorio para el tratamiento de la fibrosis quística.

Mención aparte merece el enorme potencial terapéutico de la transferencia de siRNA *in vivo* formando nanopartículas lipídicas (SNALP, del inglés *stable nucleic acid lipid particle*), nanopartículas basadas en

polímeros como la ciclodextrina (CDP) o policonjugados moleculares como la siRNA-*N*-acetilgalactosamina (GalNAc). Todas estas formulaciones sintéticas se han ensayado con éxito en modelos animales y se está mejorando su composición y estructura para incrementar su potencia y especificidad. De hecho, ya se han iniciado o completado más de 60 ensayos clínicos que utilizan vectores no víricos de siRNA para el tratamiento de infecciones víricas, cáncer, hipercolesterolemia o enfermedades oculares, como el glaucoma o la degeneración macular asociada a la edad, entre otras. De hecho, en agosto de 2018 se aprobó en EE. UU. y Europa el primer fármaco basado en RNAi, llamado «patisirán». Se trata de un siRNA para el tratamiento de la amiloidosis hereditaria mediada por transtiretina (AhTTR) encapsulado dentro de nanopartículas lipídicas y administrado mediante infusión endovenosa.

Estudios clínicos de terapia génica con medicamentos huérfanos

Para aplicar la terapia génica a diferentes enfermedades es necesaria su puesta a punto con modelos preclínicos y clínicos. Los modelos preclínicos tienen una importancia fundamental para el futuro desarrollo de ensayos clínicos en seres humanos, ya que permiten la validación y optimización de los protocolos de terapia génica, especialmente en lo referente a toxicidad y eficacia terapéutica.

Los ensayos clínicos de terapia génica se rigen por principios éticos que han perfilado las características generales de las enfermedades idóneas para su tratamiento mediante esta nueva modalidad de medicina molecular: a) enfermedad grave o letal; b) carencia de un tratamiento satisfactorio para dicha enfermedad, y c) enfermedad causada por un defecto genético y bioquímico conocido. A partir de estas premisas, se ha avanzado inicialmente en grupos patológicos concretos, como las enfermedades genéticas clásicas, en las que mutaciones en un determinado gen originan anomalías de muy diversa índole que componen su cuadro clínico. La adición de una copia funcional del gen a los tejidos afectos debería corregir los trastornos originados por la mutación. Así, desde 1989 hasta 2018 se aprobaron en todo el mundo 2.930 ensayos clínicos de terapia génica (http://www.abedia.com/wiley/). La mayoría han sido ensayos clínicos de fase I distribuidos principalmente entre Norteamérica (63%) y Europa (22%). En cuanto a las principales indicaciones, en primer lugar se encuentra la oncología, seguida de enfermedades monogénicas, infecciosas, cardiovasculares y neurológicas, respectivamente. En la tabla 158-2 se indican las principales enfermedades con ensayos clínicos de terapia génica.

Tabla 158-2

Principales enfermedades con ensayos clínicos establecidos de terapia génica

Enfermedad	N.º de protocolos aprobados (diciembre de 2018)	Gen o secuencia transferida	Órgano o células diana	Vectores*
Enfermedades adquiridas				
Cáncer	1.951	Genes supresores de tumores	Carcinomas de hígado, pulmón, cabeza y cuello, etc.	Retrovirales, adenovirales
		HSV timidina cinasa/ganciclovir	Tumores cerebrales y de ovario, glioblastomas, etc.	Retrovirales, adenovirales
		Citocromo P450 *2B6*/cidofosfamida	Cáncer de mama	Retrovirales
		Gen *MGMT* (P140K)	Células hematopoyéticas	Retrovirales
		Factor de necrosis tumoral (TNF)	Linfocitos infiltradores de tumores, cáncer de cabeza y cuello	Retrovirales, adenovirales
		Cofactor B7	Melanoma, glioma	Retrovirales
		HLA-B7	Melanoma (HLA-B7 negativo)	Liposomas
		Citocinas	Tumores de pulmón, próstata, colon	Retrovirales, liposomas
		α-interferón	Melanoma maligno	Liposomas
		—	Glioblastomas, cáncer de mama, etc.	Virus oncolíticos
Enfermedades infecciosas (fundamentalmente sida)	184	Genes víricos antigénicos, ribozimas y sondas antisentido contra el virus del sida	Células musculares, linfocitos, células progenitoras hematopoyéticas	Retrovirales, liposomas
Enfermedades vasculares (enfermedad de las arterias periféricas y coronarias, reestenosis)	183	Factor de angiogénesis tumoral (VEGF)	Células endoteliales	Plásmidos (DNA purificado), liposomas, adenovirales
Enfermedades hereditarias	338			
Fibrosis quística		*CFTR*	Tracto respiratorio	Basados en el virus adenoasociado, adenovirales,

				liposomas
Inmunodeficiencias combinadas graves		Adenosina desaminasa, cadena común g (gc)	Linfocitos, células progenitoras hematopoyéticas	Retrovirales
Enfermedad de Gaucher		Glucocerebrosidasa	Células progenitoras hematopoyéticas	Retrovirales
Enfermedad granulomatosa crónica		*p47PHOX, gp91PHOX* (oxidasas)	Células mieloides, células progenitoras hematopoyéticas	Retrovirales
Hipercolesterolemia familiar		Receptor de lipoproteínas de baja densidad, oligonucleótido antisentido contra apolipoproteína B	Hepatocitos	Retrovirales, adenovirales, solución acuosa inyectable (oligonucleótido purificado)
Deficiencia de lipoproteína-lipasa		Gen *LPL* (S447X)	Células musculares	Basados en el virus adenoasociado
Hemofilias A y B		Factor VIII, factor IX	Hepatocitos, células musculares, fibroblastos	Retrovirales, basados en el virus adenoasociado, adenovirales
Amaurosis congénita de Leber		Gen *RPE65*	Retina	Basados en el virus adenoasociado

* Bajo el término *retrovirales* se incluyen aquí los vectores retrovirales clásicos y los vectores lentivirales.

Se ha evidenciado el beneficio terapéutico de varios ensayos clínicos de terapia génica para enfermedades oftalmológicas congénitas, enfermedades del sistema inmunitario, hemofilia B, y transferencia de células T genéticamente modificadas para el tratamiento del cáncer. En el año 2012 una aproximación terapéutica para la deficiencia de lipoproteína-lipasa, una forma de pancreatitis (Glybera®, también llamada *alipogén tiparvovec*, un vector vírico derivado del virus adenoasociado [AAV1] que expresa una variante del gen de la lipoproteína-lipasa humana, LPL^{S447X}), se convirtió en el primer producto de terapia génica en obtener una licencia en Europa. Tres años más tarde, Glybera® se catalogó como el fármaco más caro del mundo, con un coste de cerca de un millón de euros por paciente.

A continuación se describen con mayor detalle dos de las principales áreas sobre las que la terapia génica está dando resultados para el tratamiento de las enfermedades genéticas.

Enfermedades oftalmológicas

El ojo se considera un órgano ideal para aproximaciones de terapia génica debido a su reducido tamaño, organización compartimentada, bajo recambio celular y bajo riesgo de inmunogenicidad. Una forma de amaurosis congénita de Leber (un grupo de enfermedades que cursan con distrofia retinal grave y ceguera) es consecuencia de mutaciones en el gen que codifica para la proteína de 65 kDa específica del epitelio pigmentado de la retina *(RPE65).* La proteína RPE65 es una enzima que cataliza la conversión de moléculas implicadas en la fototransducción. En un modelo canino deficiente en RPE65, una sola inyección subretiniana del vector rAAV2-*RPE65* restauró la respuesta retinal y la visión durante más de 3 años. Se ha llevado a cabo una aproximación análoga en tres ensayos clínicos de fase I, y se han documentado tanto su seguridad como beneficios clínicos estables en más de 30 pacientes tratados. Recientemente, la readministración de rAAV2-*RPE65* en el ojo contralateral se ha mostrado también segura y efectiva en tres pacientes. Sin embargo, dicho tratamiento no previene la degeneración retinal, aunque corrige su disfunción, lo cual sugiere una aproximación combinada para una eficacia terapéutica a largo plazo. Dichos resultados han estimulado el desarrollo de otras aproximaciones de terapia génica, utilizando vectores AAV derivados de diferentes serotipos y diferentes promotores, para otras enfermedades oftalmológicas monogénicas. Así, entre otras, se están llevando a cabo ensayos clínicos de fase II para el tratamiento de la coroideremia, una forma rara de distrofia retinal hereditaria ligada al cromosoma X causada por mutaciones en el gen *CHM*, utilizando un vector rAAV2-REP1.

Enfermedades hematológicas

Una serie importante de enfermedades de origen genético, tanto hereditarias como adquiridas, se manifiesta fundamentalmente en células del sistema hematopoyético. Dichas células presentan una gran facilidad de extracción e introducción en el organismo mediante métodos no invasivos, así como la posibilidad de su manipulación *ex vivo* sin que pierdan sus propiedades originales. De hecho, varias enfermedades pueden tratarse de manera eficaz mediante trasplante de progenitores hematopoyéticos, lo cual demuestra la

utilidad terapéutica de «corregir» la propia médula ósea del paciente mediante terapia génica.

En el año 2000 se documentó el primer tratamiento con éxito de una enfermedad hereditaria mediante terapia génica. Varios niños con inmunodeficiencia grave combinada ligada al cromosoma X (SCID-X1) recibieron células hematopoyéticas propias $CD34^+$ transducidas *ex vivo* con un vector retrovírico que contenía el gen que codifica para la cadena común γ (γ_c), un componente esencial de cinco receptores de citocinas necesarias para el desarrollo de las células T. Aunque se demostró una corrección de la inmunodeficiencia en la mayoría de los 20 pacientes tratados con la consecuente erradicación de las infecciones, lo cual les permitió llevar una vida normal, cinco de dichos pacientes desarrollaron una leucemia linfoblástica aguda a los 2,5-5 años de iniciar el tratamiento que pudiera estar relacionada, al menos en parte, con la mutagénesis y posterior proliferación celular clonal causada por la inserción del vector retroviral utilizado en dicho ensayo en una región que codifica para un protooncogén. Sobre la base de dichos resultados, se iniciaron nuevos ensayos clínicos internacionales utilizando vectores γ-retrovirales o lentivirales mejorados con capacidad para autoinactivación (SIN), con el fin de reducir el riesgo de mutagénesis por inserción. Los resultados obtenidos indican una buena reconstitución inmune sin efectos adversos.

Por otra parte, se han llevado a cabo varios ensayos clínicos para el tratamiento de la inmunodeficiencia grave ligada a la deficiencia de adenosina desaminasa (ADA-SCID). En los tres ensayos iniciales se trataron 38 pacientes utilizando células progenitoras autólogas $CD34^+$ transducidas con un vector γ-retroviral que contenía el gen *ADA.* Después de un seguimiento de 3,5 años, se pudo demostrar una corrección génica eficiente y persistente que dio lugar a una mejora de las respuestas humorales y celulares, y a una adecuada desintoxicación metabólica en todos los pacientes tratados. Además, hasta el momento no se ha detectado ningún indicio de genotoxicidad asociada al tratamiento. A partir de estos resultados en el año 2016 se aprobó en Europa *Strimvelis*™, el primer fármaco de terapia génica *ex vivo* para el tratamiento de ADA-SCID, una única infusión de células progenitoras hematopoyéticas autólogas

modificadas genéticamente utilizando un vector γ-retroviral conteniendo una copia funcional del gen *ADA*.

Otro ensayo clínico aparentemente exitoso está dirigido al tratamiento de otra inmunodeficiencia primaria, la enfermedad granulomatosa crónica (X-CGD). Análogamente al anterior ensayo, se han tratado 10 pacientes con deficiencia de una de las subunidades de la enzima NADPH oxidasa *(gp91 phox)* mediante transducción *ex vivo* de células progenitoras hematopoyéticas $CD34^+$ con un vector retroviral que contiene el gen que codifica para *gp91 phox*. En los pacientes tratados la actividad de la NADPH oxidasa alcanzó concentraciones terapéuticas capaces de eliminar y prevenir sus continuas infecciones fúngicas y bacterianas, aunque tres de ellos desarrollaron también una mieloproliferación clonal parecida a un estado preleucémico debido a la activación de genes implicados en la progresión del ciclo celular (MDS1-EVI1) por inserción retroviral. Además, los bajos valores de injerto alcanzados en los restantes pacientes, incluso con un acondicionamiento previo de su médula ósea, dieron como resultado un beneficio terapéutico transitorio. Dicho ensayo pionero ha promovido el desarrollo de una nueva estrategia de terapia génica para X-CGD basada en el uso de un vector lentiviral SIN que contiene un promotor específico de células mieloides. Con esta nueva estrategia se están desarrollando varios ensayos clínicos internacionales cuyos resultados estarán previsiblemente disponibles en 2022.

Asimismo, desde hace años se llevan a cabo ensayos clínicos cuyo fin es desarrollar terapia génica para hemofilia, anemia de Fanconi, β-talasemia, síndrome de Wiskott-Aldrich y otras enfermedades hematológicas hereditarias mediante transducción de las células progenitoras hematopoyéticas. Los avances más notables se han producido en el tratamiento de la hemofilia. Se han realizado varios ensayos clínicos de fase I mediante la transducción *in vivo* con vectores víricos, o la transfección *ex vivo* con plásmidos de expresión seguida de reimplantación de las células manipuladas. Aunque ha habido evidencia de transferencia génica e incluso de efectos terapéuticos transitorios en algunos de dichos ensayos, no se ha alcanzado todavía una expresión estable de factor VIII o factor IX. Mejoras en los vectores y un mayor conocimiento de las consecuencias inmunes de la transferencia génica han propiciado la utilización de un vector

optimizado basado en el virus AAV (AAV8), dirigido al hígado mediante administración endovenosa, con el cual se han observado efectos terapéuticos a largo plazo en varios pacientes afectados de hemofilia B.

Terapia génica germinal y somática

La terapia génica en seres humanos se restringe a la manipulación genética de las células somáticas. Con ello se consigue la modificación genética de un grupo de células del individuo, con el consiguiente cambio fenotípico, sin alterar el material genético constitutivo y sin ser transmisible a la descendencia. El primer ensayo de terapia génica aplicado a células somáticas se llevó a cabo en EE. UU. en 1989. El experimento consistió únicamente en un ensayo de marcaje genético. Se transdujeron linfocitos infiltrantes de tumor mediante retrovirus que expresaban el gen *neo* y tras infusión a los pacientes se evaluó la presencia del gen marcador a diferentes tiempos para valorar la persistencia de las células modificadas genéticamente. Desde entonces se han ensayado numerosos protocolos con finalidad terapéutica y existe una legislación que regula su aplicación. Concretamente, en la Unión Europea se han elaborado unas directrices que sirven de base para que cada estado miembro aplique su propia legislación.

La modificación genética de las células germinales o embriones en las primeras fases del desarrollo implica que la modificación introducida se transmita a la descendencia y los nuevos individuos posean en todas las células de su organismo la modificación introducida. La aplicación de la modificación genética en la línea germinal en seres humanos con el fin de evitar la transmisión hereditaria de enfermedades genéticas, denominada *terapia génica germinal*, está en discusión. La tecnología de edición del genoma mediante el uso del sistema CRISPR/Cas ha reabierto el debate sobre la posibilidad de modificar la línea germinal. A finales de 2018 investigadores en China aplicaron las herramientas CRISPR a embriones humanos induciendo mutaciones en el gen CCR5 con el fin de proteger estos individuos de una infección por el virus de la inmunodeficiencia adquirida (HIV). Estos embriones fueron implantados en el útero materno y nacieron los primeros dos bebés gemelos «Lulu y Nana» editados genéticamente. Ello representó un gran revuelo en la comunidad científica, por considerarse una gran irresponsabilidad y por ir más allá de lo permitido. El investigador fue apartado de sus funciones y en marzo de 2019 se constituyó un comité internacional formado por investigadores y

expertos en bioética que elaboraron una serie de recomendaciones y fueron trasladadas a la Organización Mundial de la Salud (OMS) para considerar su implementación.

Sin embargo, la modificación genética de la línea germinal en animales ha sido muy útil en investigación puesto que ha permitido la generación de los animales genéticamente modificados, los cuales se utilizan frecuentemente como modelos experimentales de enfermedades humanas. En estos modelos se realizan ensayos de nuevos tratamientos, tanto farmacológicos como de terapia génica. En el ensayo de una estrategia de terapia génica en modelos animales es posible evaluar la eficiencia de la transferencia del gen de interés al tejido diana, valorar la expresión del gen transferido a corto y largo plazo y determinar la eficacia terapéutica del nuevo sistema. También es posible desarrollar experimentos dirigidos a evaluar posibles efectos secundarios asociados al tratamiento. Los resultados obtenidos en los modelos experimentales resultan extremadamente útiles para el posterior diseño de protocolos para su ensayo en la clínica humana.

Modelos animales de enfermedades humanas

Los modelos animales contribuyen a profundizar en el conocimiento de muchos procesos biológicos y de la fisiopatología de las enfermedades, además de constituir una herramienta fundamental sobre la que ensayar nuevas terapias. El ratón es el animal más utilizado, puesto que tiene una fisiología similar a la de los seres humanos y es de fácil manipulación. En el ratón se han identificado más de 1.000 mutantes, debidos a cambios espontáneos o inducidos por radiación o por tratamientos químicos. Dichos animales constituyen modelos potenciales de enfermedades humanas; sin embargo, no cubren todo el espectro. Los avances tecnológicos sobre la manipulación de la línea germinal de los animales (transgénicos, *knockout*, *knockin*) han permitido ampliar el número de modelos de manera que es posible modificar de múltiples formas cada uno de los genes conocidos del genoma.

Animales transgénicos

Los primeros experimentos dirigidos a introducir genes exógenos en la línea germinal de los mamíferos se llevaron a cabo en 1976 por Jaenisch, quien demostró que un retrovirus murino era capaz de infectar embriones de ratón y el DNA insertado en el genoma del ratón se transmitía como un carácter mendeliano a la descendencia. En 1980, Gordon y Ruddle desarrollaron la técnica de la microinyección de DNA al pronúcleo de oocitos fecundados (fig. 158-3). A los animales transformados por esta tecnología los denominaron *transgénicos*, puesto que poseen genes transferidos. Pero no fue hasta 1 año más tarde, en 1981, cuando Brinster et al. demostraron la expresión de los genes introducidos a dichos animales por esta técnica, lo que constituyó la demostración convincente de las enormes posibilidades que ofrecerían los animales transgénicos.

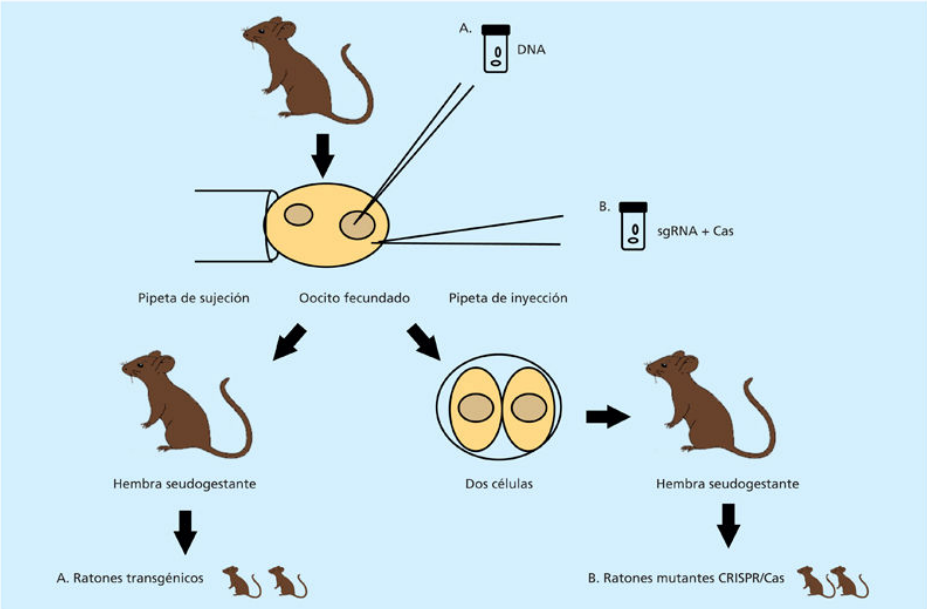


FIGURA 158-3 Obtención de animales transgénicos y de ratones mutantes mediante el sistema CRISPR/Cas. **A.** El DNA de interés se microinyecta en el pronúcleo masculino de un oocito fecundado en el estadio unicelular y, tras la microinyección, se implantan en el oviducto de hembras seudogestantes. Algunos de los animales que nacerán poseen, integradas en el genoma del ratón, una o varias copias del DNA inyectado. **B.** La secuencia sgRNA y un plásmido que expresa la proteína Cas se inyectan en el citoplasma de un oocito fecundado en el estadio unicelular. Tras la microinyección se cultivan hasta el estadio de dos células y se implantan en hembras seudogestantes. Algunos de los animales que nacerán poseerán mutaciones (de tipo inserción o deleción en los genes seleccionados).

Los animales transgénicos se utilizan para elucidar mecanismos de regulación génica. Cabe destacar su contribución en el campo de la inmunología, donde han ayudado a comprender los mecanismos de exclusión alélica de las inmunoglobulinas, y en el área de la oncología, donde se ha podido demostrar que la sobreexpresión de protooncogenes predispone al desarrollo de neoplasias.

Los animales transgénicos sirven como modelos experimentales de diversas enfermedades humanas, lo que sin duda permite avanzar en el conocimiento de la patogenia de la enfermedad, así como en el desarrollo de nuevas terapias. Los animales transgénicos se han generado en diferentes especies y, si bien los animales murinos y principalmente los ratones son los más utilizados para las aplicaciones biomédicas, cabe señalar que otras

especies animales, como la cabra o la oveja, son utilizadas para la producción de proteínas con interés biotecnológico.

Otra aplicación de los animales transgénicos que está en fase de investigación es la de los xenotrasplantes. Conseguir que el órgano de interés de un animal resulte menos inmunogénico al trasplantarse al hombre evitaría los problemas de rechazo existentes y sería una alternativa al trasplante de órganos.

Animales *knockout* y *knockin*

Uno de los avances principales en la generación de modelos animales ha sido el desarrollo de las técnicas de la recombinación homóloga en células embrionarias totipotenciales. Los primeros artículos en los que se describió este método son de finales de los años ochenta; sin embargo, su alcance ha sido tal que en el año 2007 los investigadores que la descubrieron, Mario Capecci, Oliver Smithies y Martin J. Evans, fueron galardonados con el Premio Nobel de Medicina. La recombinación homóloga permite el intercambio de material genético entre dos fragmentos de DNA que poseen regiones con secuencias idénticas y una zona de secuencia diferente. El fragmento de DNA que se quiere sustituir se introduce en un vector de sustitución o de inserción y se transfectan las células embrionarias totipotenciales. En ellas tendrá lugar el proceso de recombinación homóloga; las células recombinantes identificadas se introducirán en blastocitos, con lo que se generarán animales quiméricos que poseen dos poblaciones celulares, unas con el gen mutado y otras normales. Si las células recombinantes que poseen la mutación han dado lugar a las células germinales, cuando dicho animal se cruce transmitirá la mutación a la descendencia. El tipo de mutaciones más frecuentes introducidas es el de las denominadas *mutaciones nulas*, que eliminan una parte esencial del gen diana, con lo que no se genera el producto génico. Es posible también introducir mutaciones puntuales, así como reordenamientos cromosómicos, traslocaciones o inversiones. Los animales llamados *knockout* se refieren principalmente a los modelos que presentan mutaciones nulas, mientras que se habla de ratones *knockin* cuando la mutación introducida es un cambio puntual que va a dar lugar a la expresión de una proteína aberrante.

Anular la función de un gen permite determinar su papel en el organismo, además de constituir modelos en los que desarrollar estrategias terapéuticas. En muchos casos, la mutación nula en todas las células de un individuo da lugar a la muerte embrionaria del animal, con lo que no es posible estudiar el efecto de la mutación. El uso de *knockout* condicionales que poseen nula la expresión del gen diana únicamente en el tejido de interés o en el período de desarrollo que se expresa constituye una buena alternativa.

Generación de ratones modificados genéticamente mediante la tecnología CRISPR/Cas de edición del genoma

Los sistemas optimizados de CRISPR/Cas consisten en la generación de un RNA guía (sgRNA) capaz de unirse de forma específica a la región del genoma de interés y en la aplicación de la nucleasa Cas que inducirá una rotura en la doble hebra del DNA. La coinyección del RNA guía y la proteína Cas a embriones unicelulares provoca la introducción de mutaciones en el *locus* de interés. El uso de varios sgRNA permite de forma sencilla generar mutantes para varios genes. Si además del RNA guía y la proteína Cas se aporta una secuencia molde, será posible sustituir la secuencia original por la nueva. Los embriones inyectados se cultivan hasta el estadio de dos células y se reimplantan a hembras seudogestantes. La progenie será mutante para los genes seleccionados. Este sistema es mucho más eficiente y simple que la tecnología de los ratones *knockout* y *knockin* descrita en el apartado anterior, aunque hay que estar alerta de posibles cortes inespecíficos. Sin embargo, los primeros estudios parecen indicar que estos eventos son poco frecuentes.

Bibliografía especial

Anguela XM, High KA. Entering the modern era of gene therapy. *Annu Rev Med*. 2019;70:273–288.

Chakraborty C, Sharma AR, Sharma G, Doss CGP, Lee SS. Therapeutic miRNA and siRNA: Moving from bench to clinic as next generation medicine. *Mol Ther Nucleic Acids*. 2017;8:132–143.

Dunbar CE, High KA, Joung JK, Kohn DB, Ozawa K, Sandelain M. Gene therapy comes of age. *Science*. 2018;359:6372.

Karimian A, Azizian K, Parsian H, Rafieian S, Shafiei-Irannejad V, Kheyrollah M, et al. CRISPR/Cas9 technology as a potent molecular tool for gene therapy. *J Cell Physiol*. 2019;234:12267–12277.

Yin H, Kanasty RL, Eltoukhy AA, Vegas AJ, Dorkin JR, Anderson DG. Non-viral vectors for gene-based therapy. *Nat Rev Genetics*. 2014;15:541–555.

Bibliografía general

Altman RB, Flockhart D, Goldstein DB. *Principles of Pharmacogenetics and Pharmacogenomics*. Cambridge: Cambridge University Press; 2012.

Ballestar E, Li T. New insights into the epigenetics of inflammatory rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2017;13(10):593–605.

Botstein D. *Decoding the Language of Genetics*. New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press; 2015.

Carrasco-Ramiro F, Peiró-Pastor R, Aguado B. Human genomics projects and precision medicine. *Gene Ther*. 2017;24(9):551–561.

GeneTests (portal de información sobre enfermedades monogénicas que incluye revisiones en el apartado GeneReviews). Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gtr (Acceso el 20 de enero de 2020.)

Haines JL, Corp BR, Morton CC, Seidman CE, Seidman JG, Smith DR. *Current Protocols in Human Genetics*. New York: John Wiley and Sons; 1994-2016.

High KA, Roncarolo MG. Gene Therapy. *N Engl J Med*. 2019;381(5):455–464.

Hu T, Kumar Y, Shazia I, Duan SJ, Li Y, Chen L, International Cancer Genome Consortium, et al. Forward and reverse mutations in stages of cancer development. *Hum Genomics*. 2018;12(1):40.

Human Gene Mutation Database (base de datos sobre las mutaciones que condicionan enfermedad genética humana). Disponible en: http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php (Acceso el 20 de enero de 2020.)

Kim B, Park JH, Sailor MJ. Rekindling RNAi Therapy: Materials Design Requirements for In Vivo siRNA Delivery. *Adv Mater*. 2019 Sep 30: e1903637.

Korf BR, Irons MB. *Human Genetics and Genomics*. 4th ed. Hoboken: Wiley-Blackwell; 2013.

Kruszka P, Tekendo-Ngongang C, Muenke M. Diversity and dysmorphology. *Curr Opin Pediatr*. 2019 Jul 31;doi: 10.1097/MOP. 0000000000000816.

MacRae CA. Closing the 'phenotype gap' in precision medicine: improving what we measure to understand complex disease mechanisms. *Mamm Genome*. 2019;30(7–8):201–211.

Madlensky L, Trepanier AM, Cragun D, Lerner B, Shannon KM, Zierhut H. A Rapid Systematic Review of Outcomes Studies in Genetic Counseling. *J Genet Couns*. 2017;26(3):361–378.

Monk D, Mackay DJ, Eggermann T, Maher ER, Riccio A. Genomic imprinting disorders: lessons on how genome, epigenome and environment interact. *Nat Rev Genet*. 2019;20(4):235–248.

Moore NA, Morral N, Ciulla TA, Bracha P. Gene therapy for inherited retinal and optic nerve degenerations. *Expert Opin Biol Ther*. 2018;18(1):37–49.

Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF. *Thompson & Thompson Genetics in Medicine*. 8th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2016.

Oliver GR, Hart SN, Klee EW. Bioinformatics for clinical next generation sequencing. *Clin Chem*. 2015;61(1):124–135.

On line Mendelian Inheritance on Man, OMIM (portal de información clínica y genética sobre enfermedades genéticas y genes asociados). Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim (Acceso el 20 de enero de 2020.)

Orphanet (portal de enfermedades raras y medicamentos huérfanos). Disponible en: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php?lng=ES; http://www.orpha.net/national/ES-ES/ (Acceso el 20 de enero de 2020.)

Pogue RE, Cavalcanti DP, Shanker S, Andrade RV, Aguiar LR, de Carvalho JL, et al. Rare genetic diseases: update on diagnosis, treatment and online resources. *Drug Discov Today*. 2018;23(1):187–195.

Pyeritz RE, Korf BR, Grody WW. *Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics*. 7th ed. Philadelphia: Churchill-Livingstone, Elsevier; 2019.

Relling MV, Klein TE, Gammal RS, Whirl-Carrillo M, Hoffman JM, Caudle KE. The Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium: 10 Years Later. *Clin Pharmacol Ther*. 2019 Sep 28;doi: 10.1002/cpt.1651.

Valle D, Beaudet AL, Vogelstein B, Kinzler KW, Antonarakis SE, Ballabio A. *The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease (OMMBID)*. New York: McGraw-Hill; 2015: Disponible en: https://ommbid.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2709&sectionid=225069235 (Acceso el 20 de enero de 2020.).

Vander Heiden MG, DeBerardinis RJ. Understanding the Intersections between Metabolism and Cancer Biology. *Cell*. 2017;168(4):657–669.

SECCIÓN X
Geriatría

R. Cristòfol Allué

R. Cristòfol Allué
R. Miralles Basseda
J. M. Ribera Casado

Capítulo 159: Introducción
Capítulo 160: Fragilidad y valoración geriátrica integral
Capítulo 161: Problemas clínicos más relevantes en el paciente geriátrico
Capítulo 162: Aspectos éticos de la asistencia en geriatría

159

Introducción

J.M. Ribera Casado

Conceptos

Se denomina *gerontología* al estudio del proceso de envejecimiento en cualquiera de sus facetas, desde investigaciones en temas relacionados con la genética o la biología molecular hasta estudios socioeconómicos sobre las consecuencias de la jubilación. El término fue utilizado por primera vez por Metchnikoff en 1901 en su libro *La naturaleza del hombre: estudios de una filosofía optimista.* Los estudios gerontológicos abarcan diferentes ciencias y son, por ello, multidisciplinares. La gerontología incluye tres grandes áreas. Cada una incorpora aspectos relacionados tanto con la investigación como con la aplicación práctica de sus diferentes contenidos. Estas áreas son: a) la biogerontología que se ocupa de los mecanismos implicados en el proceso de envejecer de los individuos y en las posibilidades de actuar sobre ellos; b) la geriatría (gerontología clínica) que cubre cuestiones directamente relacionadas con la salud, y c) los temas relacionadas con las ciencias sociales y del comportamiento (gerontología social).

La edad moderna de la biogerontología comienza en EE. UU. en 1941 con los primeros programas de estudio sobre el envejecimiento, de los que fue pionero Nathan Shock. En los años cincuenta se inician los estudios longitudinales, de los que el de Baltimore fue el primero y uno de los más completos. En 1975 se creó en EE. UU. el *National Institute of Aging.* La investigación gerontológica es considerada prioritaria por los organismos oficiales de ayuda a la investigación de numerosos países, incluidos los programas marco de la Unión Europea.

La *geriatría* se define como la rama de la medicina que estudia los aspectos clínicos, preventivos, terapéuticos y sociales del anciano, en situación de salud o de enfermedad. Incluye cuestiones relacionadas con la mayor parte de las disciplinas médicas. En 1909, Nascher utilizó por primera vez el término *geriatría* para referirse a la parte de la medicina relativa a la vejez y sus enfermedades. A finales de los años treinta Majorie Warren, en el West Middlesex de Londres, demostró que incorporar el factor edad a la asistencia específica a determinados ancianos mejoraba la morbilidad y la mortalidad. En los años cuarenta se establecieron en

Inglaterra las bases doctrinales de la moderna medicina geriátrica. La especialidad nacía para luchar contra el fatalismo y la resignación, concentrar esfuerzos en la recuperación funcional, encontrar y combatir situaciones desconocidas previamente, integrar soluciones a problemas médicos y sociales, y prevenir en los posibles procesos patológicos de alta incidencia y prevalencia en le edad avanzada.

En España se reconoce de forma oficial la *Geriatría como especialidad médica* en 1978. Desde esa fecha se forman especialistas según el sistema MIR. Las razones más importantes para entender el auge de la geriatría son las siguientes:

- *Demografía.* El número de personas mayores crece en todos los países y los ancianos cada vez alcanzan edades más elevadas, con mejor nivel cultural y mayor consciencia de sus derechos. Además, forman el colectivo que presenta más enfermedades, con mayor grado de complejidad y más relacionadas con su situación social.
- *Razones socioeconómicas.* Derivadas de la trascendencia que las decisiones médicas tienen en la política, la economía y los aspectos sociales. Baste recordar los costes en pensiones, los derivados del consumo de fármacos o la necesidad de aportar recursos sanitarios y sociales a los ancianos incapacitados o con problemas de dependencia. En España, la llamada *Ley de Dependencia,* que entró en vigor en 2007, afecta en más del 80% de los casos a personas con edad superior a 65 años.
- *Razones científicas.* La doctrina geriátrica, generada en la segunda mitad del siglo XX, cubre desde el conocimiento de los cambios incluidos en el proceso de envejecer con sus implicaciones específicas diagnósticas y terapéuticas hasta una sistemática de trabajo basada en los principios de la valoración geriátrica integral y el respeto a la bioética, obviando cualquier forma de discriminación por edad. Además, la actitud diagnóstica y terapéutica ante la patología del anciano implica diferencias importantes con respecto a las de pacientes de menor edad por las modificaciones que se producen en el organismo al envejecer.

El máximo beneficio de la geriatría se centra en torno al grupo de los llamados *ancianos frágiles,* aquellos cuyas pérdidas en lo que se conoce como *reserva funcional* van más allá de lo que cabría esperar para su edad y, por ello, resultan especialmente vulnerables ante la enfermedad y los problemas psicosociales.

Numerosas aportaciones médicas nacidas de la geriatría han sido exportadas a otras especialidades. Entre ellas: a) la lucha contra la inmovilidad (el lema *«Bed is bad»* fue introducido por L. Cosin en 1947); b) el trabajo multi- e interdisciplinar abierto a profesionales no médicos, puesto en marcha por esas mismas fechas; c) el desarrollo de la ortogeriatría; d) los hospitales de día desarrollados por la geriatría británica a partir de 1950 y extendidos después a otras especialidades médicas y quirúrgicas; e) la planificación de los cuidados progresivos y de los programas de atención domiciliaria; f) la creación de las unidades de memoria por Exton-Smith en 1953, y g) las unidades de ictus, introducidas por Bernard Isaacs en 1972.

Otros principios médicos importantes incorporados desde la geriatría han sido: a) el reconocimiento del papel del entorno del anciano en la práctica médica (M. Warren, 1935-1948); b) el valor de la calidad de vida (*«Dar vida a los años»;* Lord Amulree, 1951); c) la necesidad de indagar sobre los problemas no reportados (teoría del iceberg; J. Sheldon, 1952), y d) la incorporación a la medicina de los «gigantes de la geriatría» (los llamados *síndromes geriátricos;* B. Isaacs, años setenta).

No existe un punto de corte para hablar de *paciente geriátrico.* El factor edad no es el único ni el principal determinante. Cuestiones como la pluripatología, los problemas funcionales físicos o mentales, la labilidad social y el potencial rehabilitador físico, social y psicológico deben ser tenidos en cuenta. En la práctica van a requerir una atención geriátrica específica no más del 10%-15% de los pacientes atendidos por el sistema sanitario por encima de los 65 años, con proporciones más altas cuanto mayor es la edad. Después de los 85 años, la mayoría de las personas que sufren un proceso agudo intercurrente suelen cumplir criterios de paciente geriátrico y deben ser evaluadas como tal.

Aspectos demográficos

Conviene aclarar varios conceptos que no siempre se emplean con propiedad. El primero, el de *extensión de vida* o *expectativa de vida máxima.* Sería el máximo período de tiempo que puede alcanzar la vida de un individuo. Es diferente para cada especie animal y común para los individuos de una misma especie. Se ha mantenido con mínimas modificaciones a lo largo de la historia. En todas las épocas y en todas las especies han existido individuos excepcionales que han alcanzado ese límite. En la especie humana, la esperanza de vida máxima se sitúa en torno a 120 años. La persona más longeva, Jeanne Calment, falleció en Francia, en 1997, a los 122 años. Parte de la investigación biogerontológica se encamina a modificar —alargar— esta constante.

El segundo concepto es el de *esperanza o expectativa de vida media.* Alude al período de tiempo que, con criterios estadísticos, alcanzaría a vivir el 50% de la población enmarcada en un tiempo (nacimiento o cualquier otro punto de corte) y en un lugar determinado. Es un valor cambiante que ha sufrido modificaciones importantes a lo largo de la historia y según el referente geográfico. En los 19 primeros siglos de nuestra era se ha mantenido entre los 30 y 40 años. Desde el inicio del siglo XX la esperanza de vida media se ha ido elevando de manera continuada tanto al nacer como en cualquier otro punto de corte que se establezca. En 2019 en España, con mínimas variaciones regionales, estos valores giran sobre los 80-82 años para los varones y los 85-86 para las mujeres, similares a los de otros países desarrollados (tabla 159-1). Lo mismo ocurre cuando las referencias se establecen en otras edades (figs. 159-1 y 159-2). A este cambio han contribuido sobre todo la reducción de la mortalidad infantil, las mejoras higiénicas y de alimentación, la lucha contra los factores de riesgo y, en menor medida, los avances médicos directos: control de infecciones, anestesia, cirugía, fármacos, etc.

Tabla 159-1

Esperanza de vida al nacer en los países de la Unión Europea

	Mujeres	Varones
Alemania	82,03	76,71
Austria	82,27	76,79
Bélgica	81,85	76,18
Bulgaria	76,24	68,99
Chipre	81,09	76,82
Dinamarca	80,50	75,96
Eslovaquia	78,06	70,17
Eslovenia	80,86	73,94
España	83,66	76,98
Estonia	78,15	67,33
Finlandia	82,51	75,59
Francia (2004)	83,82	76,74
Gran Bretaña	81,12	77,08
Grecia	81,63	76,82
Holanda	81,72	77,25
Hungría	77,17	68,69
Irlanda	81,72	77,29
Italia (2003)	87,77	77,12
Letonia	76,50	65,37
Lituania	77,34	65,30
Luxemburgo	82,24	76,63
Malta	81,39	77,25
Polonia	79,33	70,70

	Mujeres	Varones
Portugal	81,33	74,90
República Checa	79,25	72,92
Rumanía	75,70	68,68
Suecia	82,90	78,49

Datos de Eurostat, 2005.

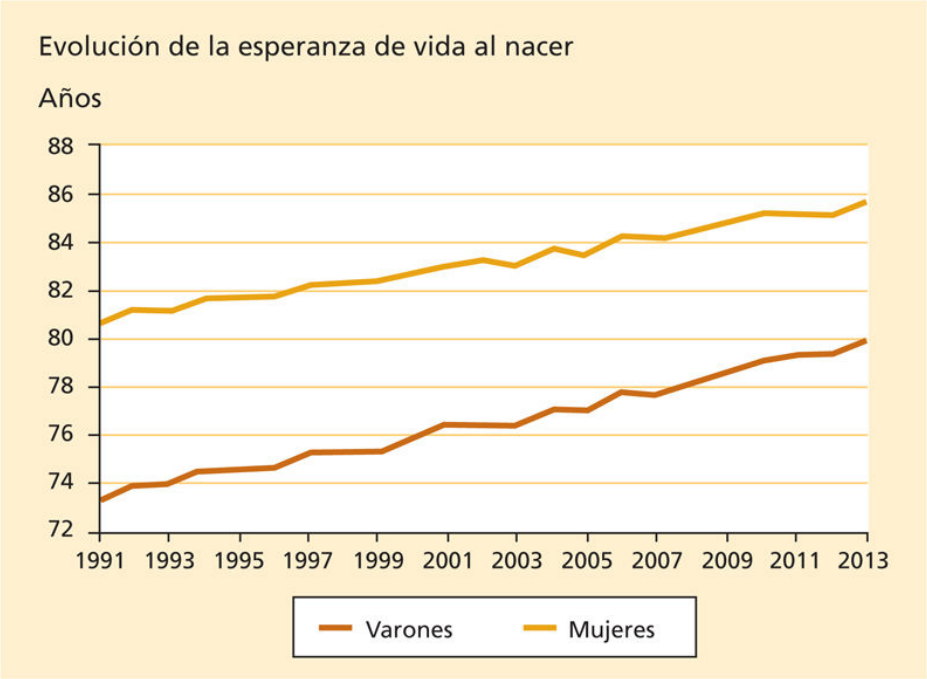


FIGURA 159-1 Evolución de la esperanza de vida al nacer en España. (Datos tomados de las tablas de mortalidad del Instituto Nacional de Estadística. 20 de mayo de 2015.)

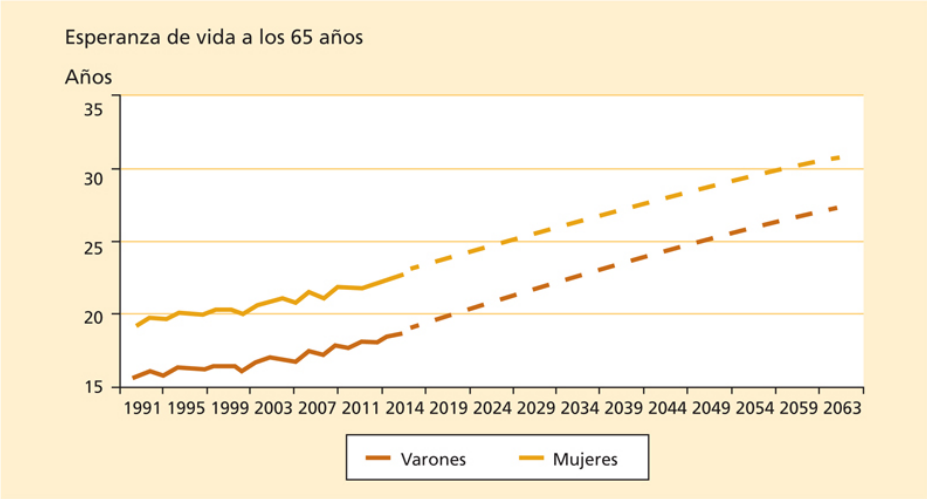


FIGURA 159-2 Esperanza de vida en España a los 65 años. Realidad y proyecciones. (Datos tomados de las proyecciones de población del Instituto Nacional de Estadística.)

Otros dos conceptos importantes son los de *esperanza de vida independiente* y *esperanza de vida dependiente*, según el individuo sea o no capaz de valerse por sí mismo o requiera la ayuda de terceros. En 1998, el Consejo de Europa definió como dependientes a «quienes por razones ligadas a la falta o a la pérdida de capacidad física, psíquica o intelectual, tienen necesidad de una asistencia y/o ayuda importante para la realización de las actividades de la vida diaria». Luchar contra «la dependencia» y conseguir una buena «capacidad funcional» constituye el objetivo fundamental de la geriatría.

Por *índice de envejecimiento* se entiende la proporción de individuos mayores de 65 años en relación con el total de la población. Se trata de un índice en crecimiento continuo, que en España ha pasado del 7,2% en 1950 al 8,2% en 1960, hasta llegar al 17% a principios del siglo XXI, momento en el que, por primera vez en la historia, los mayores de 65 años superaban en número a los menores de 16. Según el Instituto Nacional de Estadística a 1 de enero de 2018 la población total española era de 46.659.302 personas y la de mayores de 65 años de 8.971.928 (19,2%). Los mayores de 80 eran 2.900.007. Son proporciones similares a las de otros países desarrollados.

Al incremento del índice de envejecimiento contribuye no sólo el hecho de que la vida se haya alargado, sino también la disminución en la natalidad que, en España, ha pasado de 2,8 hijos por mujer en 1970 a 1,4 en 2015, de

los más bajos del mundo. El índice de envejecimiento se ha utilizado como parámetro de desarrollo, considerándose como valor frontera el 10%.

Se denomina *índice de dependencia de la población anciana* el que se establece entre el segmento de población de 65 años o más, laboralmente inactivo (pensionistas), y el comprendido entre 15 y 64 años, población laboralmente activa.

Objetivos fundamentales de la medicina geriátrica, mientras no se consiga extender la esperanza máxima de vida, son: prolongar la esperanza de vida media hasta acercarla a la máxima *(rectangularización de la curva de supervivencia)* y *«comprimir» la morbilidad* para ceñirla a la que, de forma inevitable, va a preceder en días o semanas a la muerte, es decir, mejorar la funcionalidad del individuo hasta el final de su vida.

Asistencia geriátrica

Se entiende por *asistencia geriátrica* un conjunto de niveles asistenciales que, desde una óptica sanitaria y social, deben garantizar la calidad de vida de las personas mayores habitantes de un área sectorizada, para proporcionar respuestas adecuadas a las diferentes situaciones de enfermedad o de dificultad social que aquellos presenten. Su objetivo prioritario es conseguir que el anciano permanezca, o se reintegre, en su domicilio habitual en condiciones suficientes de bienestar y seguridad.

En España en los años noventa se publicaron el «Plan Gerontológico Nacional» (Ministerio de Asuntos Sociales, 1993), las «Bases para la ordenación de servicios para la atención sanitaria a las personas mayores» (Insalud, 1993) y los «Criterios de ordenación de servicios para la atención sanitaria a las personas mayores» (Ministerio de Sanidad y Consumo, 1996). Posteriormente, apenas han aparecido documentos específicos orientados a la persona mayor. Quizá los más importantes sean la Ley 39/2006, de 14 de diciembre, de Promoción de la Autonomía Personal y Atención a las Personas en situación de dependencia (*BOE* 299, 15 de diciembre de 2006), y «La estrategia para el abordaje de la cronicidad», aprobada en el Consejo Interterritorial (27 de junio de 2012). Algunas comunidades autónomas disponen de normas de carácter local.

Los documentos oficiales de los años noventa que, en teoría, siguen en vigor ofrecen un modelo de asistencia geriátrica, con base hospitalaria, muy integrado en la comunidad. Se señala que el «sistema de servicios ha de ser integral, interdisciplinar y rehabilitador». Entre los objetivos aplicables a la salud de los mayores se habla de «potenciar las actuaciones de prevención del deterioro funcional y de promoción de la salud», de «garantizar la continuidad de los cuidados a los diferentes niveles». El último de estos documentos dedica un capítulo a la «atención primaria de salud a las personas mayores», donde como objetivo principal del médico de atención primaria se establece la colaboración «en el mantenimiento de la persona mayor en la comunidad durante el mayor tiempo posible y en adecuadas condiciones de salud».

Otros documentos importantes son las recomendaciones del Consejo de Europa (1985), de las Asambleas Mundiales sobre el Envejecimiento (Viena, 1982 y Madrid, 2002), el «Silver Paper» de la Comisión Europea correspondiente (2009), las recomendaciones de la Sociedad Española de Geriatría y Gerontología (1986, 2000 y 2005) y las del Defensor del Pueblo (2000). Todos coinciden en que la organización debe ser integral, con objetivos preventivos, asistenciales, rehabilitadores y sociales. Además, debe ser sectorizada con áreas que abarquen idealmente entre 150.000 y 300.000 habitantes (40.000-50.000 ancianos). En cada sector cabe considerar atención ambulatoria o primaria, atención hospitalaria y atención posthospitalaria (cuidados intermedios).

Asistencia geriátrica en atención primaria

Más de la mitad del tiempo de consulta del médico de atención primaria se dedica a pacientes mayores de 65 años. Lo mismo ocurre con las dos terceras partes de los avisos urgentes. En este nivel asistencial, el cuidado del anciano recae en el médico de familia y su punto inicial de referencia será el centro de salud. Esto obliga al médico de familia a recibir una formación geriátrica específica, algo que debería adquirir durante su período de residencia.

La atención domiciliaria al anciano corresponde básicamente al médico y al enfermero de atención primaria, tanto en los casos de enfermedad aguda como en los que han recibido asistencia previa en el hospital, o en los procesos crónicos que requieren controles periódicos. En esta atención pueden desempeñar un papel decisivo los servicios de ayuda a domicilio en su doble vertiente sanitaria y social, tanto si el punto de referencia inicial de estos servicios se sitúa en el centro de atención primaria como si lo hace en el hospital. También pueden ser de ayuda las organizaciones de voluntariado.

Los centros de atención primaria, en coordinación con el hospital de referencia, deben desempeñar una labor preventiva, educativa y de seguimiento que cubra al menos los siguientes aspectos: a) control del cumplimiento terapéutico (adherencia), lo que incluye, además, labores de farmacovigilancia; b) programación de campañas educativas para ancianos, familiares y cuidadores sobre las enfermedades más comunes en geriatría,

así como autocuidado y autocontrol; c) campañas de cribado ante procesos frecuentes como la hipertensión arterial, la diabetes mellitus de tipo 2, el hipotiroidismo o determinados tipos de cáncer, así como revisiones de vista, boca, piel y oído; d) campañas de vacunación y, de forma específica, de vacunación antigripal en otoño, y e) en su caso, programas de preparación para la jubilación y, en general, de educación sanitaria para la vejez (alimentación, actividad física, etc.).

La atención sanitaria de los ancianos en el marco de la atención primaria ha de garantizar tres aspectos básicos: a) detección precoz y valoración de situaciones de riesgo y enfermedad; b) ser la «puerta de entrada» al sistema de salud por la función de agencia que este nivel cumple con respecto al usuario, y c) mayor coordinación con los recursos sociales a la luz de las necesidades que se detecten.

Asistencia geriátrica en el hospital

El servicio de geriatría de un hospital debe estar integrado y coordinado con el resto de los niveles asistenciales. Su principal objetivo es mejorar la atención al anciano con criterios de paciente geriátrico. Paralelamente, colaborará estrechamente con aquellos otros servicios que atienden pacientes frágiles de edad avanzada y, de manera específica, con los servicios de urgencias y de cuidados paliativos, ofrecerá posibilidades docentes al personal en formación, médico y paramédico, contribuirá a la educación sanitaria de enfermos y familiares y, según sus posibilidades, realizará una labor investigadora en gerontogeriatría.

Debe tener una concepción «centrífuga». Todo lo que pueda ser atendido fuera del hospital no tiene por qué serlo dentro. Con ello se reducen ingresos y se fuerza la relación con los centros de atención primaria, los hospitales de apoyo, los centros sociosanitarios y las residencias, así como con los servicios sociales. Este principio es válido antes de que el paciente acuda al centro y, sobre todo, tras el alta. El anciano no debe organizar su vida en torno al hospital, sino buscar su inserción en áreas más próximas y menos agresivas.

Asistencia geriátrica posthospitalaria

El principal objetivo en geriatría es mantener al anciano en su domicilio en las mejores condiciones de bienestar. El problema puede residir en la imposibilidad de lograrlo por razones médicas o sociales (demencia, enfermedad crónica e invalidante, ausencia de personal cuidador, falta de vivienda o de condiciones en la misma, etc.). En España viven solas entre el 20% y el 30% de las personas mayores de 65 años.

Una alternativa al domicilio son las residencias de ancianos o centros sociosanitarios que buscan acoger a la parte de la población anciana más desprotegida, con problemas crónicos de salud y limitaciones múltiples, en las mejores condiciones posibles y a un coste razonable. Alrededor del 5% de la población española mayor de 65 años vive en el medio residencial.

El desarrollo de otras alternativas sociales complementarias, como centros de día, sistemas de teleasistencia, programas de ayuda a domicilio, etc., se encuentra bastante por debajo de la media europea y muy lejos de lo que se admite como ideal. La Ley de Dependencia de 2006, de aplicación irregular, con bastantes desviaciones según la geografía, prevé potenciar este tipo de medidas, incrementar las prestaciones sociales y favorecer la preparación profesional del personal cuidador.

Envejecimiento

El proceso del envejecimiento es un continuo que se inicia al nacer y se acentúa en torno a los 30 años, edad en la que los procesos catabólicos empiezan a dominar sobre los anabólicos. Es de naturaleza multifactorial. Se caracteriza por una pérdida de vitalidad que, en último término, conduce a la muerte. La vitalidad se puede definir como la capacidad que tiene el organismo para realizar sus distintas funciones biológicas. A medida que el ser humano envejece, pierde vitalidad y se produce un deterioro progresivo de todas sus funciones fisiológicas, incluso en ausencia de enfermedad.

En los últimos años se ha acuñado el término *inflammaging* para definir un estado inflamatorio crónico, de bajo grado de actividad, común en la vejez, que juega un papel crítico en la aparición de la fragilidad y de enfermedades frecuentes en el anciano. Se considera un factor biológico común a todos aquellos procesos que favorecen el declinar asociado al envejecimiento. Un argumento a favor de este hecho lo constituye la elevación universal asociada a la edad de los diferentes marcadores inflamatorios. Actuar sobre ello tendría consecuencias positivas para la salud y contribuiría a aumentar la esperanza de vida.

La característica fundamental del envejecimiento es la pérdida de los mecanismos de reserva del organismo a todos los niveles, lo que aumenta la vulnerabilidad ante cualquier estímulo nocivo. Ello supone una incidencia negativa sobre la salud, incrementa el riesgo de enfermar y empeora las posibilidades de recuperación. Los cambios asociados al envejecimiento facilitan el aumento del número de procesos dependientes de la edad. Los agudos cursan con peor pronóstico que cuando aparecen en pacientes más jóvenes. La patología crónica aumenta de manera continua debido a las posibilidades que ofrece la medicina para superar, amortiguar o retrasar las complicaciones de muchos de esos procesos agudos que resultaban mortales en épocas pretéritas. Otra consecuencia de la cronicidad es el aumento progresivo de las situaciones de dependencia y la necesidad de prever, por tanto, un mayor uso de recursos sociales.

Las pérdidas asociadas al envejecimiento se producen por diferentes vías. En primer término, por lo que llamamos *envejecimiento primario*,

condicionado por nuestra carga genética y por el paso del tiempo. Los cambios derivados del envejecimiento primario se integran en el acrónimo CUPID. Son: a) *cumulativos*, se acumulan e incrementan a lo largo de la vida; b) *universales*, afectan a todos y a cada uno de los componentes del organismo y a todas y a cada una de las personas; la única variedad viene dada por la cadencia en la que aparecen, distinta de unos individuos a otros y diferente también entre los propios componentes orgánicos del propio individuo; c) *progresivos*, graduales en su tiempo de aparición; d) *intrínsecos*, se manifiestan haya o no influencias externas vinculadas al envejecimiento secundario, y e) *deletéreos*, pues generan daño y reducen de forma progresiva la capacidad funcional del individuo.

Las pérdidas debidas al *envejecimiento secundario* corresponden al 75% del total del deterioro asociado a la edad. Se derivan de los procesos patológicos previos (enfermedades, cirugía, accidentes, etc.) y estilos de vida y factores de riesgo a que ha estado sometido el individuo, lo que incluye factores ambientales médicos y sociales. Importa destacar que no es lo mismo envejecer que enfermar, equiparación equivocada, pero muy extendida en la sociedad, por más que, como es lógico, la vejez se acompañe de un mayor número de enfermedades.

Durante el proceso de envejecer se producen cambios muy importantes en los planos morfológico, fisiológico, funcional, psicológico y social. Son cambios con repercusión directa en la valoración semiológica (los síntomas y los signos físicos no se manifiestan de la misma forma ni por las mismas causas que en el adulto joven), la fisiopatología de sus enfermedades, la actitud diagnóstica y el tipo de decisiones terapéuticas, sean estas farmacológicas o no, que deben ser tomadas. La geriatría obliga, además, al conocimiento de algunos procesos inhabituales en otras edades, como los llamados *síndromes geriátricos*, con un énfasis especial en todo lo relativo a la «función» en sus vertientes física y mental. Aporta, así, una visión integral del conjunto de la persona que contempla aspectos sociales, de capacidad y de comportamiento.

La prevalencia de muchas enfermedades aumenta con la edad, como es el caso de infecciones, cáncer, enfermedades cardiovasculares (insuficiencia cardíaca, enfermedad coronaria e hipertensión arterial), enfermedades neurodegenerativas, vasculares, osteoarticulares, diabetes mellitus, enfermedad respiratoria obstructiva crónica, etc. Aparecen los llamados

síndromes geriátricos (caídas, incontinencia urinaria, inmovilidad, desnutrición, trastornos del sueño, el propio síndrome de fragilidad, etc.), cuyas peculiaridades específicas semiológicas, diagnósticas y terapéuticas es necesario conocer. Con mayor frecuencia que en el joven se ven comprometidos de manera simultánea o en cadena órganos y sistemas. Es habitual que concurra en el tiempo más de un proceso mórbido, sobre todo, crónicos. Todas estas situaciones aparecen moduladas por problemas sociales (económicos, soledad, incapacidades, etc.), psicológicos y de comportamiento (actitud ante la vida, deterioro mental, etc.), y aumenta la necesidad de tener en cuenta factores como la rehabilitación, la reinserción social, etc.

Tipos de cambios con el envejecimiento

Pérdida total de determinadas funciones. El ejemplo más claro es la pérdida de la capacidad reproductora en la mujer después de la menopausia. En menor medida y de forma más tardía e irregular, esta pérdida también ocurre en el varón.

Cambios funcionales secundarios a otros estructurales. Son los más comunes y, en menor o mayor grado, afectan a todos los órganos y sistemas. Como norma, las alteraciones funcionales siguen a las pérdidas anatómicas, aunque no siempre está claro que este sea el orden y no el inverso. Muchas de estas pérdidas pueden suplirse parcialmente durante un tiempo a través de los mecanismos de reserva fisiológica del organismo. Un ejemplo podría ser la pérdida progresiva en el funcionalismo renal secundaria a la disminución de la población de nefronas que se debe probablemente (al menos en gran medida, como en el caso de otros parénquimas nobles) a la reducción del flujo vascular del riñón.

Pérdidas o limitaciones funcionales sin alteraciones estructurales demostrables. Muy raras. Un ejemplo es el de la reducción en la velocidad de conducción de la fibra nerviosa periférica sin acompañamiento de cambios morfológicos detectables en el nervio.

Cambios secundarios a fallos o interrupción de los mecanismos de control. Como ejemplo, cabe citar el aumento en los niveles de gonadotropinas en la mujer debido al sistema de contrarregulación cuando, tras la menopausia, hay una caída en la producción de hormonas sexuales.

Otro sería la peor respuesta de los barorreceptores, lo que contribuye a explicar la facilidad para la hipotensión ortostática en los ancianos. Lo mismo sucede con los quimiorreceptores o con los receptores cutáneos. Otros sistemas reguladores, como los de la termorregulación, la neurotransmisión, la sed y los sistemas superiores de regulación endocrina y metabólica, también sufren pérdidas con el envejecimiento.

Respuestas por exceso con aumento de la función. Se producen en raras ocasiones. Se observan algunos ejemplos en el sistema endocrino, como el aumento de secreción de hormona antidiurética como respuesta a las modificaciones con la osmolaridad.

Cambios que sólo trascienden en circunstancias no basales, cuando se produce un aumento de la demanda. Son muy típicos en los órganos de los sentidos. La presbicia es la limitación para la visión de cerca, que se manifiesta en la lectura cuando la letra es muy pequeña o hay mala iluminación; algo similar sucede con la presbiacusia, que sólo se manifiesta cuando la intensidad del sonido se reduce considerablemente. Otro cambio comparable se da en la frecuencia cardíaca, que se mantiene prácticamente inalterada en reposo, pero que, con el ejercicio, es incapaz de alcanzar las altas frecuencias que pueden lograrse en los individuos de menor edad.

Todas las circunstancias señaladas favorecen la aparición de *fragilidad*, concepto que se define como una reserva orgánica escasa asociada a un elevado riesgo de vulnerabilidad (v. cap. 160, Fragilidad y valoración geriátrica integral).

La configuración general del cuerpo durante el envejecimiento muestra una pérdida de estatura (1 cm por década aproximadamente, a partir de los 40-50 años), que se atribuye a la pérdida de masa ósea y la consiguiente reducción en la altura de los cuerpos vertebrales. Hay una redistribución del tejido adiposo con tendencia a fijarse de forma centrípeta en el tronco. La pérdida de masa muscular (sarcopenia) altera el índice grasa/masa noble. Se pierde agua, sobre todo intracelular. En los cuadros 159-1 y 159-2 se muestran de forma muy esquemática las principales consecuencias morfológicas y funcionales derivadas del envejecimiento.

Cuadro 159-1 Principales cambios morfológicos de los aparatos y sistemas en relación con el

envejecimiento

Aparato cardiovascular

Reducción en el número de células marcapaso
Mayor grosor de la pared posterior del ventrículo izquierdo
Aumento de las áreas de fibrosis
Menor número de miocitos, con modificación en las características del sarcolema y en la composición de las isoenzimas
Calcificaciones valvulares y subvalvulares
Degeneración mixoide de las valvas auriculoventriculares
Engrosamiento de la pared arterial de los vasos grandes y medianos

Aparato respiratorio

Calcificación de los cartílagos traqueales
Disminución del número y actividad de los cilios
Aumento en número y tamaño de las glándulas mucosas de los bronquios
Aumento del volumen residual y del «espacio muerto»
Pérdida de la elasticidad pulmonar
Reorganización de la arquitectura alveolar con aplanamiento de los alvéolos y pérdida de superficie interna del pulmón
Pérdidas en el aparato de sostén (vértebras, discos, cartílagos costales y musculatura auxiliar)

Aparato digestivo

Menor producción de saliva
Pérdidas frecuentes de piezas dentarias
Tendencia a la atrofia y a la desdiferenciación funcional de toda la mucosa gastrointestinal
Zonas de gastritis atrófica
Reducción del número de glándulas mucosas
Tendencia a la aparición de divertículos

Modificación en la cuantía y en los componentes de la macrobiota intestinal

Sistema nervioso

Pérdida de peso del cerebro (10% entre los 20 y los 90 años)
Aumento del tamaño de los surcos interhemisféricos y de los ventrículos cerebrales
Fibrosis, calcificación y osificación de las meninges
«Encogimiento neuronal»
Fenómenos de neuroplasticidad (neoconexiones dendríticas)
Cambios en la membrana citoplasmática de las neuronas
Aumento progresivo de «hallazgos-problema»: cuerpos de Lewy, ovillos neurofibrilares, placas seniles, degeneración granulovacuolar, distrofia neuroaxonal

Sistema nefrourológico

Reducción en el volumen y peso del riñón
Despoblación progresiva de nefronas, más acusada en la cortical
Reducción progresiva de la superficie de filtración de la membrana basal del glomérulo
Aumento de tejido mesangial
Aparición de microdivertículos en la porción distal del túbulo
Pérdidas en el tono muscular de la vejiga
Trabeculación de la mucosa vesical y pérdida de su elasticidad
Aumento progresivo del tamaño de la próstata, con pérdida del tejido noble e hiperplasia glandular

Sistema endocrino

Aumento de células cromófobas de la hipófisis
Tendencia a la aparición de microadenomas en hipófisis, tiroides y suprarrenales
Pérdida progresiva de tejido glandular y su sustitución por fibrosis (tiroides, suprarrenales, gónadas)

Pérdida de islotes de Langerhans del páncreas, sustituidos por otros en número menor, pero de mayor tamaño

Sistema hematológico

Reducción a un tercio de la superficie medular activa entre los 20 y los 70 años
Mayor segmentación nuclear y granulación citoplasmática de los leucocitos neutrófilos

Sistema osteoarticular

Pérdida de masa ósea, con tendencia a la osteopenia y a la osteoporosis
Cartílago articular: menor elasticidad, con superficie más fina y friable; aparición de pequeñas fisuras
Pérdida de viscosidad del líquido sinovial
Aumento de la rigidez de los tendones

Piel

Mayor fragilidad de la epidermis
Disminución del grosor de la dermis
Tendencia a la atrofia con pérdida de elasticidad
Aparición de manchas
Sequedad progresiva

Cuadro 159-2 Principales cambios fisiológicos-funcionales de los distintos aparatos y sistemas en relación con el envejecimiento

Aparato cardiovascular

Incapacidad progresiva para alcanzar frecuencias muy elevadas con el ejercicio

Peor respuesta β-adrenérgica
Aumento de la poscarga
Aumento de la duración de la sístole por un enlentecimiento en su fase de relajación muscular, con acortamiento paralelo en la duración de la diástole
Peor llenado diastólico, sobre todo en situaciones de estrés
Mayor compromiso auricular en el llenado ventricular
Utilización del mecanismo de Frank-Starling para mantener el volumen minuto con el ejercicio
Probable pérdida de la contractilidad durante el ejercicio

Aparato respiratorio

Disminución de la capacidad vital (VC) y del volumen de reserva espiratorio
Disminución del volumen espiratorio máximo por segundo (FEV_1) y de la relación FEV_1/VC
Descenso progresivo de la PaO_2 arterial (0,42 mm Hg/año), más acusado en supino
Disminución progresiva de la capacidad de difusión

Aparato digestivo

Pérdida progresiva en la función motora del estómago (vaciamiento más lento, tendencia al reflujo)
Pérdidas en la función motora intestinal (tendencia al estreñimiento)
Disminución de la secreción gástrica
Limitaciones frecuentes y variables en la capacidad para la absorción de diversas sustancias
Limitación funcional de la microbiota intestinal

Sistema nervioso

Pérdidas en los sistemas de neurotransmisión (dopaminérgico, neuroadrenérgico, serotoninérgico, acetilcolínico y aminérgico)

Pérdida en la sensibilidad vibratoria, discriminativa y táctil
Pérdida en la capacidad de coordinación y de control muscular
Pérdida en la memoria reciente, en la capacidad de aprendizaje y en la «inteligencia fluida»
Reducción en la cuantía e intensidad del sueño y aumento en los despertares nocturnos
Pérdida en la adaptabilidad al medio

Sistema nefrourológico

Reducción del flujo renal (10% por década)
Aumento de la fracción de filtración
Disminución progresiva de la cuantía del filtrado y del aclaramiento de creatinina
Disminución en la capacidad para concentrar y, posteriormente, diluir orina
Aumento en el umbral de reabsorción de glucosa
Disminución en la capacidad para reabsorber sodio
Pérdida en la capacidad funcional de la vejiga
Pérdida de la actividad secretora del epitelio prostático

Aparato genital

Pérdida de la capacidad reproductora (absoluta en la mujer tras la menopausia y progresiva en el varón)
Limitación progresiva en el varón de la capacidad de erección y de eyaculación, con aumento del período refractario tras la actividad sexual
Mantenimiento de la libido en ambos sexos, con modificaciones en su forma de expresión

Sistema endocrino

Cambios de comportamiento y respuesta de la ADH (la hiponatremia es frecuente en el anciano)

Aumento en la producción de FSH y LH por reducción en la producción y secreción de hormonas sexuales
Modificaciones en el comportamiento de GH y prolactina
Menor producción y eliminación de T_3 y T_4, manteniéndose sus concentraciones séricas sin cambios
Menor producción y eliminación de cortisol, manteniéndose sus valores séricos
Menor producción de aldosterona y de renina
Aumento de la resistencia periférica a la insulina
Aumento de los niveles de los péptidos natriuréticos
Menores niveles de vitamina D
Menor producción de eritropoyetina
Hormonas gastrointestinales: mayor actividad de glucagón, CCK y leptina. Menores niveles de gastrina y de grelina

Sistema hematológico

Discreto descenso en la actividad hematopoyética
Menor capacidad bactericida de los neutrófilos
Moderados cambios cualitativos en la función linfocitaria
Pérdidas en la hemostasia primaria por aumento de la fragilidad capilar

Sistema osteoarticular

Disminución en las propiedades elásticas del cartílago articular
Disminución de la capacidad del cartílago para soportar sobrepeso sin presentar fisuras y erosiones
Limitación de la capacidad funcional de los tendones

Piel

Menor protección ante las agresiones (sol o microorganismos)
Mayor facilidad para las heridas ante pequeños traumatismos

Teorías del envejecimiento

El estudio de la razón última de todos estos cambios constituye la *biogerontología*. Para estudiar el envejecimiento humano se recurre a diferentes modelos —entre ellos, al animal (biogerontología experimental)—, a estudios en humanos, morfológicos o funcionales, transversales o longitudinales, a observaciones clínicas, a estudios sobre el envejecimiento celular *(citogerontología)*, etc. Este asunto ha apasionado a la ciencia desde hace más de un siglo. En 1881, Augusto Weismann ligaba la muerte de las células a su incapacidad para reduplicarse de forma indefinida. El propio Weismann o Alexis Carrel, en el primer tercio del siglo XX, con su teoría de la inmortalidad celular, aparecen vinculados inevitablemente a cualquier estudio en este terreno. Desde 1961, merced en parte a Hayflick, existe evidencia de que ninguna población celular humana o animal es inmortal. Es decir, es incapaz de autorreproducirse en cultivos seriados continuos *in vivo* o *in vitro* hasta un mínimo de 100 duplicaciones durante un mínimo de 2 años.

El fundamento de la moderna citogerontología estriba en el principio de que el origen de los cambios en el proceso de envejecer en los organismos multicelulares sólo puede deberse a trastornos en el seno de una célula individual, cambios en los componentes de la matriz extracelular y/o modificaciones debidas a la influencia que células con un alto grado de organización jerárquica puedan ejercer sobre otros tejidos u órganos.

La célula grasa se ha utilizado como modelo para el estudio del envejecimiento celular. Sobre esta base, se considera que se trata de un proceso en el que se produce sucesivamente una pérdida en la absorción de triglicéridos y en la actividad lipogénica, lipolítica y oxidativa de la propia célula. Todo ello guardaría una buena correlación con el progresivo declive de la síntesis proteica y de su sensibilidad a hormonas, mediadores y otros factores.

Numerosas teorías pretenden explicar el porqué del proceso de envejecer. Todas tienen cierta base, pero ninguna reúne la suficiente para ofrecer por sí sola una explicación unitaria y satisfactoria. De forma clásica las teorías se suelen agrupar en bloques. Una clasificación es la que las divide en estocásticas y no estocásticas. Según las primeras, los procesos que determinan el envejecimiento ocurren de modo aleatorio y se acumulan en

el tiempo como consecuencia de las «agresiones» del medio ambiente hasta alcanzar un nivel incompatible con la vida. Para las segundas, el proceso de envejecer se establece de acuerdo con normas predeterminadas.

Teoría de los radicales libres o de la peroxidación

Enunciada en 1956 por Harman, propugna que los radicales libres que se forman durante el proceso oxidativo del metabolismo normal reaccionan con los componentes celulares para originar la muerte de células vitales y, finalmente, el envejecimiento y muerte del organismo. Los radicales libres son muy reactivos, lo que los convierte a su vez en fuente de nuevos radicales y da lugar a una cadena que conduce al consumo de muchas moléculas estables.

Todas las células del organismo son susceptibles de sufrir este proceso. Las alteraciones que pueden producirse son resumidas por Hayflick en: a) oxidación acumulativa de colágeno, elastina y DNA; b) rotura de las cadenas de mucopolisacáridos a través de una degradación oxidativa; c) acumulación de sustancias metabólicamente inertes; d) cambios en las características de la membrana, las mitocondrias y los lisosomas, y e) fibrosis de arteriolas y capilares secundaria a lesiones originadas por productos resultantes de la peroxidación del suero y de los componentes de la pared vascular. Estudios con agentes antioxidantes (superóxido dismutasa, α-tocoferol, vitamina E, etc.) en modelos animales elementales han permitido en algún caso prolongar la extensión de vida máxima conocida de la especie correspondiente, algo que no se ha logrado en la especie humana.

Teoría de los enlaces cruzados

Tiene su fundamento en los cambios moleculares que se producen con la edad, en los espacios intra- y extracelular, y afectan a la información contenida en el DNA y en el RNA. Con la edad se produce una mayor frecuencia de «enlaces covalentes» o mediante bandas de hidrógeno entre macromoléculas, fenómenos que, si bien inicialmente pueden ser reversibles, a la larga determinan una secuencia de agregación e inmovilización, que convierten a estas moléculas en inertes o malfuncionantes.

Según esta teoría, la alteración originada en el DNA daría lugar a una mutación en la célula y, posteriormente, a su muerte. Esta teoría tiene a su favor que parte de un fenómeno que ocurre realmente, que tiene una cierta base fisiológica y que es aplicable potencialmente a todos los tejidos. En su contra está el hecho de que buena parte de las moléculas a las que afecta corresponden a células que pueden ser renovadas. Además, no se ha demostrado que se trate de una situación cuya extensión sea suficiente como para producir el envejecimiento biológico universal que se le quiere atribuir.

Teoría del error catastrófico

Es un buen ejemplo de teoría estocástica. Plantea que, con el paso del tiempo, se producen diversos errores en la síntesis proteica que acaban por trastornar la función celular y determinan cambios en ella que facilitarían su envejecimiento y, finalmente, la muerte de la célula. Tiene el inconveniente de que, tanto en modelos animales como en humanos, al menos en muchas ocasiones no se encuentra este tipo de errores en el anciano.

Teoría inmunológica

Con el envejecimiento se produce un declive importante del sistema inmunológico. Los cambios más conocidos son: a) pérdidas cualitativas de los linfocitos CD4 cooperadores, probable mayor actividad de los CD8 supresores y menor actividad de los CD8 citotóxicos; b) menor capacidad de los linfocitos B para producir anticuerpos y, en general, para responder a los antígenos externos; c) pérdida progresiva de respuesta en las pruebas de hipersensibilidad retardada; d) aumento en la producción de autoanticuerpos (microsómicos, antitiroglobulina, células parietales, músculo liso, etc.); e) aumento en la producción de inmunocomplejos circulantes; f) pérdida de la capacidad de reduplicación ante la estimulación con mitógenos (fitohemaglutinina o concanavalina A), y g) menor capacidad de las células T para producir factor de crecimiento.

Estos cambios determinan pérdidas en la capacidad de defensa del organismo y limitan su capacidad para discernir entre lo que le es propio y ajeno. Este aspecto facilita la aparición de un mayor número de enfermedades de tipo autoinmune, infeccioso y tumoral. Como aspecto

crítico cabe señalar que esta teoría es incapaz de explicar todos los cambios asociados al proceso de envejecer. Además, el sistema inmunitario no es totalmente autónomo, sino que está sometido a otros tipos de regulación superior (genético, hormonal, etc.). Por último, la terapia sustitutiva no ha logrado, ni siquiera en los modelos animales más simples, una respuesta suficientemente satisfactoria en cuanto a enlentecer el proceso de envejecimiento.

Teoría neuroendocrina

Tiene una fundamentación análoga a la inmunológica. Contribuiría al envejecimiento a través del deterioro en los mecanismos superiores de regulación neuroendocrina. Su fundamento se basa en la pérdida objetiva de células nerviosas y, en algunos casos, en la pérdida de la capacidad funcional en el mecanismo endocrino regulador. El fallo principal reside en la falta de universalidad cuando se propone como una teoría unitaria.

Teoría de la acumulación de productos de desecho

Se basa en la observación de que la mayor parte de las células en animales de edad avanzada contienen un número elevado de cuerpos de inclusión. Son productos de degradación metabólica que actúan como agentes patógenos para la propia célula, alteran su metabolismo y aceleran su destrucción. Las más comunes de estas sustancias son la lipofuscina y la resultante de la degeneración basófila. No parece que ni ellas ni ningún otro cuerpo de inclusión desempeñen funciones activas en el proceso de envejecer. La presencia de lipofuscina se interpreta como resultado de reacciones oxidativas, incrementada en los casos de déficit de vitamina E, y como un mero marcador indirecto de envejecimiento.

Teoría del acortamiento del telómero

Se basa en la pérdida progresiva de secuencias teloméricas en las partes distales del cromosoma que tiene lugar a lo largo del tiempo. Es un fenómeno que se ha observado en sujetos con progeria, una forma patológica de envejecimiento acelerado. Los intentos para impedir este acortamiento telomérico han tenido hasta ahora poco éxito.

Teorías basadas en mecanismos genéticos

Constituyen el prototipo de las teorías no estocásticas. Entre ellas cabe incluir las hipótesis de la programación genética, la mutación somática y el error genético. Todas parten del supuesto de que la longevidad de una determinada especie y de sus individuos está predeterminada en parte por mecanismos genéticos. A su favor juega una cierta correlación en cuanto a la longevidad que se observa entre individuos de la misma familia o la longevidad equivalente descrita en gemelos univitelinos. El individuo nacería con una secuencia de envejecimiento escrita (programada) en su genoma que le adjudicaría una máxima extensión de vida. Las circunstancias ambientales y la patología acumulada limitarían en mayor o menor medida esa programación.

Para otros autores, el acúmulo de un nivel significativo de mutaciones en las células es la responsable de las pérdidas fisiológicas características del hecho de envejecer. Esta teoría tuvo un gran predicamento en los 20 años siguientes a la Segunda Guerra Mundial, siguiendo la idea de que las radiaciones ambientales podían originar alteraciones genéticas en la célula hasta el punto de alcanzar un nivel crítico que determinaría su muerte. Para los que hablan de «error genético», estas mutaciones se derivarían de la pérdida de una secuencia de DNA.

La secuenciación del genoma humano ha abierto nuevas puertas a la investigación en este terreno y puede contribuir a encontrar futuras soluciones totales o parciales a algunas de las enfermedades vinculadas a alteraciones directamente relacionadas con algún cromosoma concreto.

En su conjunto, cabe considerar que ninguna de las teorías enunciadas basta por sí sola para explicar el hecho de envejecer. Parece bastante probable que los mecanismos genéticos, las pérdidas inmunológicas, el acortamiento del telómero o la producción de radicales libres o de enlaces covalentes contribuyen en cierta manera a explicar los fenómenos que hoy se conocen e interpretan como constitutivos del proceso de envejecer. En todo caso, la cuestión sigue abierta y lo previsible es que se mantenga así durante mucho tiempo.

Bibliografía especial

Cruz-Jentoft AJ, Franco A, Sommer P, Baeyens JP, Jankowska E, Maggi A, et al. Silver Paper: the future of health promotions and preventive actions, basic research, and clinical aspects of age-related disease. A report of the European Summit on age-related diseases. *Aging ClinExp Res*. 2009;21:376–385.

Foreman K, Márquez N, Dolgert A, Fukutaki K, Fullman N, McHaughey, et al. Forecasting life expectancy, years of life lost, and all cause and cause-specific mortality for 250 causes of death: reference and alternative scenarios for 2016-40 for 195 countries and territories. *Lancet*. 2018;392:2052–2090.

Mathers CD, Stevens GA, Boerma T, White RA, Tobias M. Causes of international increases in older age life expectancy. *Lancet*. 2015;385:540–548.

Ribera Casado JM. Investigación sobre envejecimiento: una agenda más allá de la biogerontología. *An Real Acad Nal Med*. 2018;135:281–285.

Ribera Casado JM. *Los tiempos de la geriatría (cien años de compromiso con la salud del mayor)*. Madrid: Senda Editorial; 2012.

160

Fragilidad y valoración geriátrica integral

R. Miralles Basseda

Las variables principales que influyen en el estado de salud de las personas mayores son tres: la enfermedad principal, con sus diferentes grados de gravedad y pronóstico; la comorbilidad referida a las distintas enfermedades o procesos que el anciano puede haber ido acumulando a lo largo de esta etapa de la vida, y finalmente la fragilidad que representan los cambios sufridos por el organismo a causa del envejecimiento. Esta última condición refleja el mayor o menor grado de deterioro del organismo sobre el que asientan la enfermedad principal y las comorbilidades que puedan acompañarla (fig. 160-1).

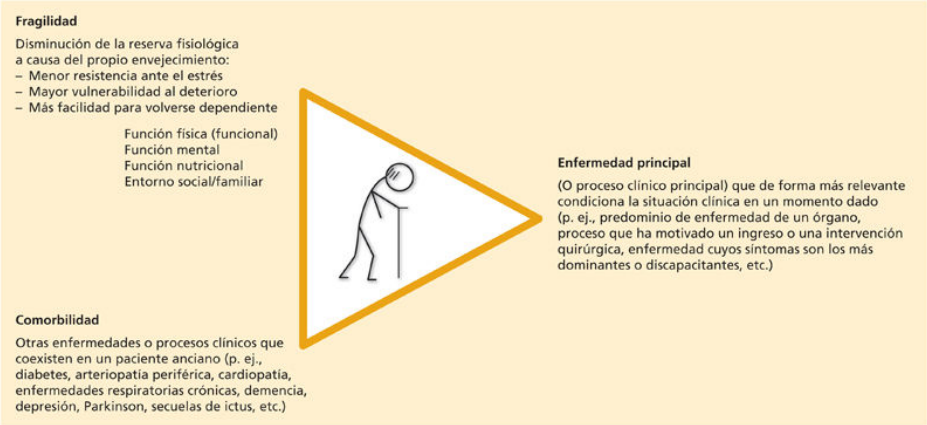


FIGURA 160-1 Las tres variables principales que condicionan el estado de salud en el paciente anciano (destacan los tres componentes de la fragilidad: función física, mental y nutricional). Todas estas variables mantienen un delicado equilibrio con el entorno social y familiar (función social).

Concepto de fragilidad

Entre los cambios fisiológicos propios del envejecimiento destacan aquellos que por los órganos o sistemas a los que afectan influyen más directamente sobre el funcionamiento global de la persona anciana. La disminución de la masa y de la fuerza muscular (sarcopenia), los cambios en el sistema cardiovascular y en el aparato respiratorio que disminuyen la capacidad aeróbica y la tolerancia al ejercicio, la reducción de algunas funciones de integración neurológica (vista, laberinto y propiocepción) que producen deterioro del equilibrio y la marcha, y la disminución de la reserva nutricional son cambios que llevan al anciano a una situación de mayor vulnerabilidad, con una menor capacidad de respuesta ante la enfermedad y un mayor riesgo de volverse dependiente. Esta última idea es la que se expresa en el concepto de fragilidad. Según Buchner, la *fragilidad* se define como el umbral a partir del cual la pérdida de la reserva fisiológica y de la capacidad de adaptación del organismo hace que empiece a resultar difícil mantener la independencia y aparezca el riesgo de perderla. El deterioro fisiológico que conduce hacia la fragilidad como consecuencia del propio envejecimiento biológico puede ser aún más pronunciado en casos de estilos de vida poco saludables y en presencia de enfermedades crónicas.

Hay que destacar que el concepto de fragilidad no es igual a los de discapacidad o dependencia (aunque pueden estar relacionados). La mayor parte de los autores se refieren a la fragilidad como una condición que precede a la aparición de la discapacidad. En otras palabras, el hecho de ser frágil sería un factor de riesgo para volverse dependiente con más facilidad ante la presencia de acontecimientos estresantes (fig. 160-2).

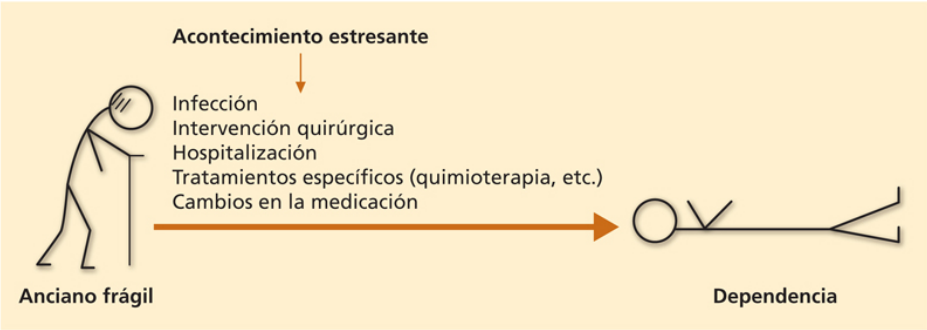


FIGURA 160-2 La fragilidad previa favorece la aparición de dependencia y discapacidad después de acontecimientos estresantes e intercurrentes.

La fragilidad tiene un componente físico que depende del sistema musculoesquelético, de los órganos del equilibrio y del aparato cardiorrespiratorio, cuyo deterioro se manifiesta con la disminución de la actividad del anciano y la tendencia a la aparición de dependencia (función física). También se describe un componente mental que depende del estado cognitivo y de la presencia de condicionantes psicosociales adversos (viudedad, soledad, etc.), que se manifiesta con una mayor facilidad para la aparición de confusión mental y depresión (función mental). Existe también un componente nutricional de la fragilidad favorecido por el propio envejecimiento, por la posible presencia de malos hábitos alimentarios y por la repercusión de enfermedades u otras condiciones crónicas sobre la reserva nutricional. En consecuencia, según lo expuesto, cualquier parámetro, escala o instrumento de medida que evalúe alguna de estas tres funciones (física, mental y nutricional) puede constituir por sí mismo una forma de medir directa o indirectamente la fragilidad. Cabe mencionar que existe una relación compleja entre la fragilidad y el entorno social/familiar, ya que puede haber pacientes muy vulnerables en los que su nivel de independencia se mantiene gracias a un delicado equilibrio con su entorno, de manera que pequeños cambios en su estado de salud comporten un incremento en sus necesidades que no puedan ser cubiertas (algunos autores han hablado en este sentido del concepto de *fragilidad social*).

Para evaluar la función física se han descrito las llamadas *pruebas de ejecución de actividades* (fuerza y equilibrio de extremidades inferiores [velocidad de la marcha, levantarse de una silla, equilibrio de pie; *Short Physical Performance Battery*, SPPB] y fuerza en extremidades superiores

[dinamómetro de mano]), las *actividades instrumentales de la vida diaria* (índice de Lawton) y algunos instrumentos inicialmente diseñados para la *evaluación del riesgo de caídas,* como son el test de equilibrio y de la marcha de *Tinetti* y el *Timed Get Up & Go* (v. más adelante).

Aunque el concepto de fragilidad se utiliza, en general, para describir el riesgo y el inicio de la dependencia, en etapas avanzadas la fragilidad se manifiesta a través del deterioro de las tres funciones (física, mental y nutricional) en forma de síndromes geriátricos (deterioro funcional, síndrome de inmovilidad, deterioro cognitivo, confusión mental y desnutrición). Finalmente, al entender la fragilidad como un deterioro continuado, se comprende también que aquellos ancianos que ya son dependientes siguen siendo frágiles, pues siguen teniendo riesgo de empeorar, de sufrir complicaciones y volverse aún más dependientes (concepto de fragilidad avanzada).

Diagnóstico y evaluación global de la fragilidad

Para diagnosticar y evaluar la fragilidad hoy en día existen tres modelos de aproximación al problema: el modelo fenotipo, el modelo por acumulación de déficits y el modelo basado en juicio clínico. El primero de ellos es el modelo fenotipo definido por Fried et al., que hacen una definición de la fragilidad basada en el cumplimiento de unos criterios clínicos (cuadro 160-1). Los autores escogieron estos cinco criterios porque su deterioro está muy relacionado con el envejecimiento y pueden llegar a considerarse como la manifestación clínica de la fragilidad. Los autores de este modelo publicaron que un 7% de la población anciana comunitaria mayor de 65 años era frágil y que la fragilidad evaluada con estos criterios se relacionó con peores indicadores de salud a los 3 años de seguimiento (más caídas, mayor deterioro funcional, incremento de hospitalizaciones y mayor mortalidad). Otros autores han encontrado resultados similares, concretamente un estudio hecho en la ciudad de Toledo (España), utilizando estos mismos criterios, halló un porcentaje de fragilidad del 8,4%. Estos criterios son útiles para detectar la fragilidad de forma precoz en ancianos con estado de salud bien conservado; sin embargo, serán menos aplicables en población anciana más deteriorada (hospitalizados y con discapacidad), ya que en estos casos resultará difícil que los ancianos puedan ejecutar las pruebas necesarias para evaluar los criterios (velocidad de la marcha, fuerza prensora de la mano, etc.). En segundo lugar, el modelo por acumulación de déficits basa la definición de la fragilidad, en la presencia o la ausencia de determinados problemas clínicos. Los defensores de este modelo proponen la construcción de los llamados «índices de fragilidad», que se calculan contando el número de déficits que tiene el paciente (se entiende por déficit la presencia de síntomas, enfermedades, diagnósticos, déficits funcionales, etc.) y luego se divide por el número total de déficits posibles. De esta manera se obtiene un índice numérico que representa la proporción de déficits acumulados en aquella persona. La fragilidad se define en este modelo como el efecto acumulativo de déficits individuales. A medida que la persona tiene más déficits hay más vulnerabilidad y menos reserva

homeostática. En la literatura internacional existen muchos índices de fragilidad publicados a partir de diferentes listados de déficits y problemas. Estos índices proporcionan una evaluación de la fragilidad más cuantitativa que el modelo del fenotipo de Fried (que es más cualitativo), esto permite evaluar mejor la fragilidad cuando está en un grado más avanzado (pacientes con fragilidad avanzada, multimorbilidad y/u hospitalizados). Otros autores han tomado la iniciativa de construir los índices de fragilidad a partir de las variables que se recogen de forma habitual en una valoración geriátrica rutinaria (v. más adelante en este mismo capítulo). Un ejemplo de ello sería el llamado índice frágil-VIG, desarrollado y validado en nuestro entorno (tabla 160-1). Los autores de este índice proponen la siguiente clasificación de los pacientes en función del valor obtenido en el índice y su relación con la mortalidad al año: < 0,20, no frágil (mortalidad: 0%); 0,20-0,35, fragilidad leve (mortalidad: 3%-15%); 0,36-0,55, fragilidad moderada (mortalidad: 23%-60%), y finalmente 0,56-0,70, fragilidad avanzada (mortalidad > 80%). Estos puntos de corte pueden ser de ayuda para hacer el «diagnóstico situacional del paciente», es decir, saber si se encuentra en una etapa evolutiva de su enfermedad o condición más o menos próxima al final de su vida. Asimismo, este índice tiene en cuenta la posibilidad de valorar si el paciente se encuentra en situación de enfermedad avanzada y final de la vida al proporcionar una mayor puntuación en estos casos utilizando el instrumento NECPAL (Necesidades de Atención Paliativa) (v. pie de tabla 160-1).

Cuadro 160-1 Criterios de fragilidad según el modelo fenotipo de Fried*

1. **Pérdida de peso no intencionada mayor de 4,5 kg o mayor del 5% durante el último año**
2. **Estado de ánimo decaído (ambas respuestas deben ser afirmativas)**
   a) En la última semana, ¿cuántos días ha sentido que todo lo que hacía era un esfuerzo?
   b) En la última semana, ¿cuántas veces no ha tenido ganas de hacer nada?

3. **Actividad física: actividad semanal según el *Minnesota Leisure Time Activity Questionnaire***
   a) Gasto energético menor de 383 kcal/semana (varones) (pasear 2 h 30 min/semana)
   b) Gasto energético menor de 270 kcal/semana (mujeres) (pasear 2 h/semana)
4. **Baja velocidad de la marcha: puntos de corte estandarizados para andar 4,57 m, estratificado por sexo y altura**

Altura varones:	≤ 173 cm ……	7 s
	> 173 cm ……	6 s
Altura mujeres:	≤ 159 cm ……	7 s
	> 159 cm ……	6 s

5. **Debilidad muscular: fuerza de prensión de la mano según el índice de masa corporal (IMC) y sexo**

	índice de masa corporal	dinamometría manual
a) Varones:	≤ 24	≤ 29 kg
	24,1-26	≤ 30 kg
	26,1-28	≤ 30 kg
	>28	≤ 32 kg
b) Mujeres:	índice de masa corporal	dinamometría manual
	≤ 23	≤ 17 kg
	23,1-26	≤ 17,3 kg
	26,1-29	≤ 18 kg
	> 29	≤ 21 kg

Criterios

Fragilidad: se cumplen tres o más criterios
Prefragilidad: se cumplen uno o dos criterios
Ausencia de fragilidad: no se cumple ningún criterio

---

* Referencia original de Fried L et al. J Gerontol Med Sci 2001; 56: M1 46-56. Versión en castellano tomada de: Martínez-Velilla N. Concepto de anciano frágil e indicadores de fragilidad. En: Jiménez MA, Artaza I, López JA, Martín E, Martínez N, Matía P, et al. Sociedad Española de Geriatría y Gerontología. Envejecimiento y nutrición. Pautas de intervención en anciano frágil. Madrid: IMC; 2014. p. 7-18.

Tabla 160-1

Descripción y características del índice frágil-VIG

Dominio/variables	Descripción	Sí	No
Funcional (actividades instrumentales)			
Manejo de dinero	¿Necesita ayuda para gestionar los asuntos económicos (banco, tiendas, restaurantes)?	1	0
Utilización de teléfono	¿Necesita ayuda para utilizar el teléfono?	1	0
Control de medicación	¿Necesita ayuda para la preparación/administración de la medicación?	0	0
Funcional (actividades básicas)			
Índice de Barthel (IB)	¿No dependencia (IB ≥ 95)?	0	
	¿Dependencia leve-moderada (IB: 65-90)?	1	
	¿Dependencia moderada-grave (IB: 25-60)?	2	
	¿Dependencia absoluta (IB < 25)?	3	
Nutricional			
Malnutrición	¿Ha perdido ≥ 5% de peso en los últimos 6 meses?	1	0
Cognitivo			
Grado de deterioro cognitivo	¿Ausencia de deterioro cognitivo?	0	
	¿Deterioro cognitivo leve-moderado, equivalente a GDS ≤ 5)?	1	
	¿Deterioro cognitivo grave-muy grave (equivalente a GDS ≥ 6)?	2	
Emocional			
Síndrome depresivo	¿Necesita medicación antidepresiva?	1	0
Insomnio/ansiedad	¿Necesita tratamiento habitual con benzodiazepinas u otros psicofármacos de perfil sedante para insomnio/ansiedad?	1	0
Social			
Vulnerabilidad social	¿Existe percepción por parte de los profesionales de situación de vulnerabilidad social?	1	0

Dominio/variables	Descripción	Sí	No
Síndromes geriátricos			
Delirium	En los últimos 6 meses, ¿ha presentado *delirium* y/o confusión y/o trastorno del comportamiento, que ha requerido neurolépticos?	1	0
Caídas	En los últimos 6 meses, ¿ha presentado ≥ 2 caídas o alguna caída que haya requerido hospitalización?	1	0
Úlceras	¿Presenta alguna úlcera por decúbito o vascular, de cualquier grado?	1	0
Polifarmacia	¿Habitualmente toma ≥ 5 fármacos?	1	0
Disfagia	¿Se atraganta frecuentemente cuando come o bebe? En los últimos 6 meses, ¿ha presentado alguna infección respiratoria por broncoaspiración?	1	0
Síntomas graves			
Dolor	¿Requiere ≥ 2 analgésicos convencionales y/u opiáceos mayores para el control del dolor?	1	0
Disnea	¿La disnea basal le impide salir de casa y/o requiere opiáceos habitualmente?	1	0
Enfermedades*			
Cáncer	¿Tiene algún tipo de enfermedad oncológica activa?	1	0
Respiratorias	¿Tiene algún tipo de enfermedad respiratoria crónica (enfermedad pulmonar obstructiva crónica, neumopatía restrictiva, etc.)?	1	0
Cardíacas	¿Tiene algún tipo de enfermedad cardíaca crónica (insuficiencia cardíaca crónica, cardiopatía isquémica, etc.)?	1	0
Neurológicas	¿Tiene algún tipo de enfermedad neurológica neurodegenerativa (enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, otras)?	1	0
Hepáticas	¿Tiene algún tipo de enfermedad hepática crónica (cirrosis, otras hepatopatías, etc.)?	1	0
Renales	¿Tiene insuficiencia renal crónica (filtrado glomerular < 60)?	1	0

$$\text{Índice frágil-VIG} = \frac{X}{25}$$

GDS: Global Deterioration Scale de Reisberg.

* En caso de presentar criterios de enfermedad crónica avanzada incluidos en el test NECPAL, se adjudican 2 puntos (NECPAL accesible en: http://mon.uvic.cat/catedra-atencion-cuidados-paliativos/files/2016/02/NECPAL-3.0-2016-GENERAL-ESP.pdf).

Tomado de Amblás J et al. Rev Esp Geriatr Gerontol 2017;52:119-27. Publicada con permiso. ©2017 SEGG.

Finalmente, en tercer lugar existe el modelo basado en el juicio clínico. Algunos autores, conscientes de la dificultad práctica de utilizar los criterios del modelo fenotipo y de las dificultades para hacer listados de déficits para calcular los índices de fragilidad, proponen estandarizar un sistema de evaluación clínica de la fragilidad, basado en la anamnesis y en la exploración clínica. Este sistema se denomina Escala Clínica de Fragilidad (cuadro 160-2) y ha sido validado mostrando buena capacidad predictiva de mortalidad e institucionalización a los 5 años de seguimiento.

Cuadro 160-2 Escala Clínica de Fragilidad*

1. **Muy sano** (robusto, activo, enérgico, bien motivado y fuerte, hace ejercicio regularmente y estaría incluido entre las personas más sanas y fuertes de su edad)
2. **Sano** (ninguna enfermedad activa, buena salud pero peor que en la categoría 1)
3. **Sano con enfermedad tratada** (los síntomas de la enfermedad están bien controlados en comparación con la categoría 4)
4. **Aparentemente vulnerable** (no es dependiente de una manera evidente, pero se queja de que va perdiendo resistencia o capacidad, o bien tiene síntomas de alguna enfermedad) (orientativo: Lawton = 8, Barthel = 100)
5. **Fragilidad leve** (está limitado y necesita ayuda de otros para algunas actividades instrumentales de la vida diaria) (orientativo: Lawton < 8, Barthel = 100)
6. **Fragilidad moderada** (necesita ayuda para actividades instrumentales de la vida diaria y también para actividades básicas) (orientativo: Lawton < 8, Barthel < 100)

7. **Fragilidad grave o extrema** (completamente dependiente de los demás para actividades básicas de la vida diaria o situación de enfermedad terminal) (orientativo: Barthel ≤ 20)

---

* Referencia original de Rockwood K et al. CMAJ 2005;173:489-95. Versión en castellano tomada de: Pereira MC et al. Rev Esp Geriatr Gerontol 2016;51(1):25-8.

Consecuencias de la fragilidad

Una de las consecuencias de la fragilidad desde el punto de vista clínico es la presentación atípica de las enfermedades. Los síntomas y los signos típicos de una enfermedad o proceso pueden quedar enmascarados si van acompañados del deterioro de los diferentes componentes de la fragilidad (físico, mental y nutricional). Esto puede hacer que muchas veces las enfermedades en los ancianos se presenten en forma de aparición de dependencia para las actividades de la vida diaria (AVD), deterioro de la marcha, caídas, confusión mental, desnutrición, etc., constituyendo los clásicamente llamados *síndromes geriátricos*, en los que predomina el deterioro global de las funciones de la persona sobre los síntomas y los signos típicos de una enfermedad. Cabe destacar también que muchas veces la aparición de esta dependencia no suele estar en consonancia con la gravedad del proceso, sino que es una consecuencia del grado de fragilidad que previamente tenía el anciano. Sin embargo, la principal consecuencia de la fragilidad es un aumento del riesgo de discapacidad y de aparición de acontecimientos adversos para la salud. Estos acontecimientos adversos se pueden manifestar en forma de tendencia a la discapacidad, necesidad de ingresos hospitalarios o en centros sociosanitarios, mayor riesgo de institucionalización, aparición de síndromes geriátricos (caídas, confusión, inmovilidad, etc.), cualquier otro indicador de evolución desfavorable y aumento del riesgo de mortalidad. Muchas veces estos acontecimientos adversos se manifiestan de forma brusca después de una enfermedad aguda, una intervención quirúrgica o un traumatismo.

Prevención y reversibilidad de la fragilidad

Tal como se ha mencionado anteriormente, el grado de fragilidad está condicionado por el propio envejecimiento biológico, la presencia de enfermedades crónicas y el estilo de vida previo de la persona. Podría decirse que, de estos tres componentes, al menos dos serían prevenibles o modificables (las enfermedades crónicas se podrían prevenir o retardar en su inicio y el estilo de vida se podría mejorar). En general todas las estrategias dirigidas a favorecer un envejecimiento saludable (dieta, ejercicio, etc.), la prevención y detección precoz de determinadas enfermedades crónicas, así como cualquier actitud positiva en relación con la salud, ayudarán a prevenir (o disminuir) el grado de fragilidad. Algunos estudios epidemiológicos de prevalencia de fragilidad han demostrado que más de un 40% de las personas frágiles se mantienen estables en un mismo estadio después de 4 años de seguimiento. Este hecho sugiere que existe un margen de oportunidad para intervenir de forma preventiva y evitar o posponer la progresión de la fragilidad. En este mismo estudio, se observó que un 23% de las personas revirtieron de frágil a prefrágil sin que se llegara a efectuar ninguna intervención específica. Esto permite interpretar que la fragilidad al menos en sus estadios iniciales puede ser reversible.

Las intervenciones que han mostrado ser beneficiosas en pacientes frágiles son el ejercicio físico (aeróbico y contra resistencia), la suplementación con vitamina D, la suplementación nutricional en casos de desnutrición, la alta adherencia a la dieta mediterránea y la adecuación de la medicación y reducción de la polifarmacia.

La fragilidad plantea en el futuro dos grandes retos a los sistemas sanitarios. Por un lado, desde el punto de vista epidemiológico, la fragilidad en sus etapas iniciales debe considerarse como un «factor de riesgo» de discapacidad y, por lo tanto, susceptible de estrategias preventivas a nivel comunitario. Por otro lado, la fragilidad representa la condición basal de salud de un anciano sobre la cual asienta una determinada enfermedad o proceso, se establece así una compleja interrelación entre fragilidad y enfermedad que puede modificar la evolución de la enfermedad. Desde este

punto de vista clínico, la fragilidad puede considerarse como un «factor pronóstico» que se debe evaluar e incorporar como elemento importante en la toma de decisiones en diversas enfermedades y especialidades (oncogeriatría, cardiogeriatría, valoración preanestésica, etc.).

Aspectos diagnósticos y terapéuticos en la atención a pacientes ancianos

Las personas ancianas presentan algunas características propias que les confieren un modo diferente de enfermar. En el cuadro 160-3 se muestran algunas de estas características y circunstancias que los profesionales deben tener en cuenta al plantearse la atención al paciente anciano. Merecen especial atención en este apartado los problemas relacionados con el manejo de medicamentos y la necesidad de atender al estado general del anciano.

Cuadro 160-3 **Aspectos diagnósticos y terapéuticos relevantes en la atención a pacientes ancianos**

Aspectos diagnósticos

1. Presentación atípica de las enfermedades

Presentaciones funcionales en forma de síndromes geriátricos (caídas, confusión mental, deterioro psicofísico progresivo, disminución de la actividad y de la movilidad, rechazo de la ingesta, desnutrición, etc.).

2. Comorbilidad

La coexistencia de varias enfermedades puede hacer que síntomas y signos de distintas enfermedades se mezclen para generar falsas atribuciones (de un síntoma o un signo de una enfermedad a otra), o que un síntoma de un proceso (o su tratamiento) enmascare el síntoma de otra enfermedad.

3. Dificultades en la anamnesis

Dificultades para obtener la información por problemas de comunicación (vista/oído) o por presencia de demencia o depresión que dificultan la anamnesis. Actitudes y prejuicios de los profesionales que pueden minimizar algunos síntomas atribuyéndolos al propio envejecimiento.

4. Dificultades en la exploración física

La exploración puede resultar dificultosa y laboriosa por problemas de movilidad, siendo necesarios más tiempo y una actitud de paciencia y comprensión. Algunos signos pueden perder su significado clínico al ser muy frecuentes (pliegue cutáneo, crepitantes pulmonares en pacientes encamados); en estos casos puede tener más valor saber si son de aparición reciente, más que constatar su presencia.

5. Dificultades en la obtención e interpretación de exploraciones complementarias

Imágenes radiológicas difíciles de interpretar (proyecciones inadecuadas en ancianos debilitados, superposición de imágenes: calcificaciones, otras lesiones, etc.), dificultades en la recogida adecuada de muestras (esputo, urinocultivos, frotis de úlceras/ heridas). Un significado clínico dudoso de estas muestras puede sobrevalorar el resultado microbiológico y generar tratamientos excesivos.

Aspectos terapéuticos

1. Múltiples condiciones crónicas (multimorbilidad, fragilidad avanzada y final de vida)

Son situaciones que se acumulan y se sobreponen con frecuencia en ancianos; en estas circunstancias, los profesionales deberán planificar la atención y utilizar en cada momento el nivel asistencial más adecuado a las necesidades del paciente (hospital de agudos, cuidados postagudos, atención intermedia y sociosanitaria, domicilio o cuidados residenciales de larga duración).

2. Necesidad de individualizar el tratamiento (medicina centrada en la persona)

En situaciones de dependencia y enfermedad avanzada que limita la expectativa de vida, es necesario individualizar las terapias (riesgo/beneficio de determinados tratamientos que podrían provocar efectos indeseables y alteración del bienestar). Promover un modelo de atención integrada y centrado en las personas, con objetivos que atiendan a sus deseos y preocupaciones (abandonar la idea de la medicina centrada en las enfermedades, para dar paso a una medicina centrada en la persona).

3. Relación médico-paciente y equipo interdisciplinar

Debido a la cronicidad, la relación médico-enfermo adquiere especial relevancia, ya que los profesionales atenderán a estos pacientes a largo plazo. Los ancianos con discapacidad crónica necesitan ser atendidos por un equipo de profesionales en el que el médico es uno más y debe compartir su responsabilidad con otros (enfermería, trabajo social, fisioterapia, terapia ocupacional, otros). Es fundamental una actitud de respeto hacia el trabajo en equipo para compartir objetivos y evitar dar informaciones contradictorias.

4. Importancia del entorno social y familiar en el tratamiento

Cuando existe problemática social/familiar y los síntomas de una enfermedad son inespecíficos, puede parecer que la enfermedad es menos evidente. En estos casos, es posible que los profesionales sobreestimen en exceso la problemática social, pudiendo dar paso a calificativos peyorativos como «problema social» (el abuso de esta terminología genera actitudes negativas que pueden favorecer errores de diagnóstico y de tratamiento). Asimismo, garantizar un entorno social y familiar adecuado es necesario para poder organizar el tratamiento y los cuidados.

Debido a la comorbilidad, la polimedicación es una cuestión de interés en pacientes de edad avanzada. En la mayoría de los estudios, la media del número de fármacos al día que toman los ancianos que viven en la comunidad se sitúa en torno a cinco. Esta cifra aumenta en la población anciana institucionalizada, en la que se ha descrito un promedio de seis a ocho fármacos al día. Asimismo, los cambios fisiológicos asociados a la edad avanzada y la existencia de algunas enfermedades crónicas (insuficiencia renal o hepática), junto con estados como la desnutrición, modifican el comportamiento cinético de los fármacos (farmacocinética) y favorecen la aparición de efectos tóxicos, interacciones medicamentosas y reacciones adversas.

Las reacciones adversas medicamentosas en pacientes ancianos pueden tener una forma de presentación atípica o inespecífica, como anorexia, rechazo de la ingesta, deterioro psicofísico, caídas o confusión, formas que se asemejan a los síntomas y los signos de enfermedades crónicas y pueden generar confusión acerca de la verdadera etiología de los síntomas. Por ello,

algunos autores consideran la «polifarmacia» como un síndrome geriátrico más que ha de evaluarse y tratarse como tal. Asimismo, la polifarmacia puede ser causa de errores en la medicación y de incumplimiento terapéutico, así como generar un aumento del riesgo de hospitalización y un mayor gasto sanitario. Otro problema frecuente es el llamado *efecto dominó* o *prescripción en cascada*, por el cual un efecto secundario de un fármaco es tratado con la administración de otro, que a su vez puede presentar nuevos efectos, y así sucesivamente. Aparte del número de fármacos, otro aspecto importante que ha de evaluarse es la adecuación de la prescripción a las circunstancias del paciente. Se considera inadecuada la prescripción de fármacos de baja utilidad terapéutica, las indicaciones mal definidas, las duplicidades, la perpetuación en el tiempo sin un motivo justificable y la administración de fármacos que podrían ser sustituidos por otros parecidos de mejor perfil terapéutico. Por otra parte, existen listados de criterios consensuados para detectar prescripciones inadecuadas y evitar errores por omisión de posibles tratamientos beneficiosos en pacientes ancianos. Son los llamados *criterios STOPP* (acrónimo de *Screening Tool of Older Person's Prescriptions*) y *criterios START* (acrónimo de *Screening Tool to Alert Doctors to the Right Treatment;* versión en castellano en E. Delgado, 2015).

Necesidad de atención a aspectos del estado general del anciano

En los pacientes ancianos, además del tratamiento específico de las enfermedades agudas y de otros procesos, es especialmente importante llevar a cabo tratamientos dirigidos a evitar descompensaciones de otras enfermedades coexistentes (diabetes, insuficiencia cardíaca, etc.). Asimismo, los pacientes ancianos frágiles son muy vulnerables al impacto negativo de una hospitalización sobre su estado de salud. Entre un 30% y un 60% de las personas mayores que ingresan en los hospitales pueden presentar deterioro funcional. Esto es debido a que, además de la enfermedad o proceso agudo por el cual el paciente está ingresado, existe un riesgo añadido por la propia hospitalización (encamamiento que condiciona pérdida de masa muscular y de la movilidad, períodos de ayuno sin suplementación nutricional, desorientación debida al cambio de entorno, etc.). En este contexto, estos pacientes pueden desarrollar pérdida de su capacidad funcional, confusión mental y desnutrición. Ante este riesgo es necesario llevar a cabo un conjunto de medidas para prevenir las complicaciones derivadas de la hospitalización en pacientes ancianos. Entre estas medidas destaca sobre todo un riguroso plan de cuidados de enfermería que incluya atención al anciano encamado, que asegure la ingesta de alimentos, así como que contribuya a preservar la movilidad y la capacidad funcional. Este plan de cuidados es tan importante que algunos autores hablan del *high tech, high care*, haciendo referencia a la necesidad de cuidados de «alta intensidad» que el hospital debe ofrecer a estos pacientes, situándolos al mismo nivel que cualquier otra alta tecnología hospitalaria.

Valoración geriátrica integral

La valoración geriátrica integral es una valoración multidimensional de la persona anciana realizada por un equipo interdisciplinar, en la que se realiza un plan terapéutico individualizado que se ha de revisar periódicamente. Al decir que la valoración es multidimensional, se refiere a que incluye a la enfermedad principal, las comorbilidades, las funciones de todos los componentes de la fragilidad (físico, mental y nutricional) y al entorno social y familiar. Este proceso tiene dos objetivos principales, el primero sería un objetivo de «clasificación y pronóstico» que permite confirmar la presencia de la fragilidad, evaluar cuál de sus componentes está más afectado y cuantificar su gravedad. Esto permite clasificar a los pacientes en función del grado de fragilidad y ayudar así a la toma de decisiones clínicas pronósticas. El segundo objetivo es «terapéutico/asistencial» y consiste en detectar los problemas para intervenir y mejorarlos. Se trata de establecer una lista de problemas para llevar un plan de intervenciones multidisciplinares, adaptadas al paciente, con la intención de mejorarlo en la medida en que sea posible. Si no puede mejorar, entonces se ha de intentar prevenir y/o posponer y/o paliar la progresión del deterioro.

A continuación, se exponen las diferentes partes que conforman la valoración geriátrica integral completa.

Valoración médica: enfermedad principal y comorbilidad

La parte médica deberá incluir los apartados habituales de la historia clínica y la exploración física. Habrá de identificar el diagnóstico médico principal, entendido como el problema clínico más importante que justifica la discapacidad del anciano. Además, tendrá que hacer constar los diagnósticos «secundarios», entendidos como enfermedades o problemas crónicos cuya vigilancia y control deben estar presentes en todo momento (hipertensión, diabetes, etc.). Existen algunos instrumentos que permiten medir y cuantificar la comorbilidad, para aportar información pronóstica,

como son el índice de comorbilidad de Charlson y la *Cumulative Illness Rating Scale*.

Otro aspecto relevante es la valoración de la función sensorial. Los principales órganos de los sentidos que influyen en la percepción y la comunicación con el entorno son la vista y el oído (función perceptiva). La evaluación de la visión puede realizarse con ayuda de cartas oftalmológicas (Jaeger) o mediante la simple observación de la llamada *visión útil*, entendida como la mínima necesaria para mantener la independencia en las AVD. Sin embargo, sería más recomendable realizar una revisión oftalmológica para detectar enfermedades oculares potencialmente curables y/o tratables (cataratas, glaucoma, problemas de refracción, retinopatía diabética, etc.).

Por otro lado, el deterioro auditivo (hipoacusia) puede contribuir a aumentar la discapacidad al favorecer los problemas de comunicación y ser un factor predisponente a la aparición de confusión y demencia. La detección de dicho deterioro se realiza de modo sencillo mediante el test del susurro (se susurra una serie de números por detrás del paciente a una distancia de unos 60 cm del oído y se le pide que los repita) o mediante cuestionarios diseñados específicamente para evaluar la repercusión de una hipoacusia en la vida cotidiana de la persona *(Hearing Handicap Inventory for Elderly).* La corrección del déficit auditivo, mediante la utilización de un audífono, ha demostrado que puede mejorar el estado de ánimo y la calidad de vida. Asimismo, recientemente, el déficit auditivo ha sido incluido entre los factores de riesgo de demencia que pueden ser corregibles y modificables. Se recomienda también una otoscopia simple para descartar tapón de cera u otra anomalía ótica. Finalmente, la polifarmacia y la revisión de la medicación deberán formar parte sistemática de la valoración médica, en la que es importante revisar la indicación y la adecuación correctas de todos los fármacos que esté tomando el paciente.

Valoración de la función física (capacidad funcional)

Esta parte de la valoración se centra principalmente en la evaluación del nivel de independencia para las AVD. En el ámbito de la atención geriátrica

es habitual referirse a dicho nivel de independencia con el término genérico *capacidad funcional*.

Las AVD se dividen en dos grandes grupos: las seis tareas necesarias para el autocuidado, denominadas *básicas* (lavarse, vestirse, usar el inodoro, moverse, ser continente y alimentarse), y las ocho que se precisan para vivir solo de forma independiente, llamadas *instrumentales* (usar el teléfono, ir a la compra, prepararse la comida, hacer las tareas domésticas, lavar la ropa, usar el transporte público, responsabilizarse de la medicación y manejar el dinero). Las actividades instrumentales tienen un mayor grado de complejidad que las básicas (tablas 160-2 y 160-3). En este apartado pueden incluirse también instrumentos específicos para la valoración del equilibrio y la marcha (test de equilibrio y marcha de Tinetti y test de *Timed Get Up & Go*).

Tabla 160-2

Índice de Barthel (actividades básicas de la vida diaria; versión modificada por Granger, 1979)

	Sin ayuda	Con ayuda	No realiza
Beber de un vaso	4	0	0
Comer	6	0	0
Vestirse, parte superior del cuerpo	5	3	0
Vestirse, parte inferior del cuerpo	7	4	0
Ponerse órtesis o prótesis	0	–2	No aplicable
Actividades de aseo	5	0	0
Lavarse o bañarse	6	0	0
Control de orina	10	5 accidentes	0
Control intestinal	10	5 accidentes	0
Sentarse/levantarse de la cama/silla	15	7	0
Utilización del W.C	6	3	0
Entrar/salir de bañera o ducha	1	0	0
Caminar 50 m en llano	15	10	0
Subir/bajar tramo de escalera	10	5	0
Si no camina, impulsa silla de ruedas	5	0	No aplicable
Puntuación total (0-100)*			

Nota: Esta misma versión ha demostrado tener una buena correlación entre puntuación obtenida en el índice y el tiempo necesario de ayuda que el paciente requiere. Así, una puntuación de 61 puntos se estima que requiere unas 2 h de ayuda al día.

* Dependencia leve (61-99), dependencia moderada (41-60), dependencia aguda (21-40), dependencia total (0-20).

Tomado de Granger et al. Arch Phys Med Rehabil 1979;60:145-54.

Tabla 160-3

Índice de Lawton y Brody (actividades instrumentales de la vida diaria)

	Varones	Mujeres
Teléfono		
Utiliza el teléfono por propia iniciativa, busca y marca los números	1	1
Sabe marcar números conocidos	1	1
Contesta el teléfono, pero no sabe marcar	1	1
No utiliza el teléfono en absoluto	0	0
Compras		
Realiza todas las compras necesarias de manera independiente	1	1
Sabe hacer pequeñas compras solo	0	0
Ha de ir acompañado para cualquier compra	0	0
Completamente incapaz de hacer la compra	0	0
Preparación de comida		
Organiza, prepara y sirve cualquier comida por sí solo	—	1
Prepara la comida sólo si se le proporcionan los ingredientes	—	0
Prepara, calienta y sirve la comida, pero no sigue una dieta adecuada	—	0
Necesita que le preparen y le sirvan la comida	—	0
Tareas domésticas		
Realiza las tareas de la casa por sí solo, con ayuda ocasional	—	1
Realiza tareas ligeras (fregar platos, hacer camas, etc.)	—	1
Realiza tareas ligeras, pero no mantiene un nivel de limpieza adecuado	—	1
Necesita ayuda, pero realiza todas las tareas domésticas	—	1
No participa ni hace ninguna tarea	—	0
Lavar la ropa		
Lava solo toda la ropa	—	1
Lava solo prendas pequeñas (calcetines, medias, etc.)	—	1
La ropa la tiene que lavar otra persona	—	0
Transporte		

	Varones	Mujeres
Viaja por sí solo, utiliza transporte público/conduce coche	1	1
Puede ir sólo en taxi, no utiliza otro transporte público	1	1
Sólo viaja en transporte público si va acompañado	1	1
Viajes limitados en taxi o coche con ayuda de otros (adaptado)	0	0
No viaja en absoluto	0	0
Responsabilidad respecto a la medicación		
Es capaz de tomar la medicación a la hora y en las dosis correctas solo	1	1
Toma la medicación solo si se la preparan previamente	0	0
No es capaz de tomar la medicación solo	0	0
Capacidad de utilizar dinero		
Se responsabiliza de asuntos económicos solo	1	1
Se encarga de compras diarias, pero necesita ayuda para ir al banco	1	1
Incapaz de utilizar dinero	0	0

Nota: Hay tres actividades que, en la cultura occidental, son más propias de mujeres (comida, tareas del hogar, lavar la ropa); por ello, los autores de la escala admiten que en los varones estas actividades puedan suprimirse de la evaluación, de manera que existirá una puntuación total para varones y otra para mujeres (se considera anormal < 5 en varones y < 8 en mujeres).

Tomado de Lawton y Brody. Gerontologist 1969;9:179-86.

Existe una relación entre el deterioro de la capacidad funcional y el número de enfermedades o procesos crónicos que padece la persona anciana. En este sentido, la capacidad funcional puede considerarse un marcador fiable del estado de salud basal del anciano y es un parámetro clínico fácil de medir y con gran valor pronóstico. En enfermedades agudas, el deterioro funcional constituye una variable predictiva de mortalidad intrahospitalaria. Asimismo, el deterioro de la capacidad funcional que se establece de manera lenta y progresiva, en compañía de enfermedades crónicas evolutivas (insuficiencia cardíaca congestiva, EPOC, cirrosis hepática), sirve como un marcador predictivo de mortalidad, de fiabilidad semejante o superior a los parámetros clínicos indicadores de evolución de la enfermedad.

Se ha visto que, en los meses precedentes a la muerte en dichas enfermedades crónicas, existe de manera casi constante un deterioro en las AVD, básicas e instrumentales, lo cual se considera un indicador fiable de situación de enfermedad avanzada. En otras palabras, podría decirse que, en atención geriátrica, la evaluación de la capacidad funcional representa un indicador fiable del estado de salud basal de los ancianos, equivalente al significado clínico que pueda tener la espirometría en neumología o la agudeza visual en oftalmología.

Valoración de la función mental (cognitiva y emocional)

En el estado mental se distinguen tres grandes componentes: nivel de consciencia y alerta, función cognitiva y estado afectivo. Los dos últimos tienen el máximo interés en la valoración geriátrica. Las funciones cognitivas son propias de la corteza cerebral y se adquieren con el aprendizaje (orientación, memoria, lenguaje, cálculo, pensamiento abstracto, etc.). Para evaluar su función se usan frecuentemente sencillos instrumentos de cribado (test de Pfeiffer y *Mini-Mental State Examination* de Folstein).

La función afectiva o emocional se refiere al estado del ánimo y, en los ancianos, es especialmente importante el ánimo deprimido, por su alta prevalencia. Para detectar la depresión puede utilizarse una única pregunta de cribado: «¿Se siente usted a menudo triste o deprimido?». Esta pregunta ha mostrado interés como factor de selección con un buen valor predictivo negativo. Es decir, la respuesta negativa excluye la existencia de depresión; sin embargo, la positiva obliga a continuar la evaluación. La Escala de Depresión Geriátrica de Yesavage en su versión de 15 preguntas puede ser un instrumento útil en nuestro entorno para la detección de síntomas depresivos.

Valoración de la función nutricional

La evaluación del estado nutricional constituye un indicador importante de la condición basal de salud del anciano. El objetivo principal de esta

valoración será detectar desnutrición e intervenir para mejorarla, ya que esta mejoría ha mostrado un efecto positivo en la evolución de muchas enfermedades crónicas. En general, es recomendable incluir una valoración de la ingesta, de los parámetros antropométricos básicos (es decir, peso, talla, IMC) y algunos parámetros bioquímicos, como la albúmina y el colesterol total. En los últimos años se ha popularizado el uso de instrumentos de cribado de riesgo nutricional, siendo el más utilizado el *Mini-Nutritional Assessment* (MNA) en su versión abreviada. El deterioro de la función nutricional favorece la aparición de complicaciones, confiere menor resistencia al organismo y es un factor global de mal pronóstico en el contexto de múltiples enfermedades.

Valoración de la función social

La valoración social tiene como objetivo evaluar la posibilidad de que el anciano pueda seguir viviendo en la comunidad. Para ello es necesario valorar la figura del cuidador principal, su capacidad y su disponibilidad, y también los recursos que necesitan el cuidador y el paciente para permanecer en dicho entorno. Cuando no es posible, debe evaluarse la necesidad de ingreso en una institución residencial.Dada la complejidad de los componentes de la función social, existe un menor consenso en cuanto al uso de escalas e instrumentos, aunque en nuestro medio se han utilizado escalas como la de valoración sociofamiliar de Gijón. Una versión abreviada de la misma empleada en nuestro entorno (versión de Barcelona) ha mostrado su utilidad en la predicción del destino al dar el alta tras la hospitalización (domicilio frente a institución).

Valoración geriátrica y trabajo en equipo

Como en la valoración geriátrica es necesaria la intervención sobre múltiples áreas de la salud, para llevar a cabo un programa de valoración geriátrica se precisa la actuación de un grupo de profesionales que trabajen en equipo (enfermería, trabajador social, médico, fisioterapeuta, terapeuta ocupacional, etc.). El modelo de trabajo más apropiado en los equipos de valoración geriátrica es el interdisciplinar, en el que distintos profesionales se comunican entre sí e interaccionan, con una conjunción de esfuerzos

individuales, para conseguir un diagnóstico multidimensional y un plan terapéutico integral. Es importante resaltar que el trabajo en equipo no es un hecho circunstancial, sino que constituye por sí mismo uno de los elementos clave de la eficacia de los programas de valoración geriátrica. En este sentido, existe cada vez más evidencia sobre la eficacia de las intervenciones basadas en la colaboración entre profesionales sanitarios y sociales.

A modo de resumen, en la figura 160-3 se muestran los datos que deben recogerse en una valoración geriátrica integral, con propuestas de instrumentos, así como ejemplos de posibles intervenciones que se podrían llevar a cabo en un plan terapéutico individualizado.

01

CAPACIDAD FUNCIONAL (función física)
Actividades instrumentales de la vida diaria (AIVD) (índice de Lawton)
Actividades básicas de la vida diaria (ABVD) (índice de Barthel)
Equilibrio y marcha
(Timed Up & Go y/o test de Tinetti)[1]

Si hay dificultades en alguna AIVD (Lawton alterado), continuar la valoración:
- Ver equilibrio y marcha si el paciente camina *(Timed Up & Go)*:
  - Si alterado, ver si existe causa conocida que justifique la alteración (si no, investigar)
  - Si alterado, valorar por fisioterapeuta y/o terapeuta ocupacional (sobre todo si el deterioro es reciente; ver si proceden ejercicios de equilibrio y marcha, fortalecimiento muscular y ayudas técnicas para la marcha)
  - Si alterado y tiene antecedentes de caídas en el último año, aplicar intervenciones para prevención de caídas
- Ver ABVD (Barthel):
  - Si alterado, ver si existe causa conocida que justifique la dependencia (si no, investigar)
  - Si alterado, valorar por fisioterapeuta y/o terapeuta ocupacional (sobre todo si el deterioro es reciente; valorar si proceden técnicas de rehabilitación, fisioterapia, terapia ocupacional, etc.)
  - Si alterado y tiene antecedentes de caídas en el último año, aplicar intervenciones para prevención de caídas
  - Si tiene dependencia moderada/aguda, valorar si están cubiertas sus necesidades (cuidados de enfermería, cuidador disponible, soporte social/familiar, etc.)
- Si existe deterioro sensorial (vista/oído), mejorar o corregir si es posible
- Ver si existen síntomas discapacitantes que interfieran en las AVD (dolor, disnea, malestar, etc.), identificarlos y mejorar su tratamiento en la medida de lo posible

02

ESTADO MENTAL (función mental)
Cognitivo (Pfeiffer o *Mini-Mental State Examination* de Foltein) (MMSE)
Emocional (Escala de Depresión Geriátrica de Yesavage de 15 preguntas)[2]

Si Pfeiffer o MMSE alterados, valorar si existe alguna de las siguientes:
- Demencia (historia clínica, criterios DSM-IV, protocolo de demencias si procede)
- *Delirium* (síndrome confusional agudo) (historia clínica, criterios del *Confusion Assessment Method* [CAM], protocolo de *delirium* si procede)
- Depresión (ver resultado de GDS-15 completo)

Si la escala de depresión es positiva, valorar tipo de trastorno depresivo según DSM-IV, aplicar protocolo de depresión si procede

03

ESTADO NUTRICIONAL
Mini-Nutritional Assessment (MNA), versión abreviada[3]

Si el MNA abreviado es positivo para «riesgo nutricional», hacer las siguientes valoraciones e intervenciones:
- Si IMC < 18,5 a cualquier edad, o bien < 22 en mayores de 70 años, o bien pérdida de peso del 10%, considerar que existe «desnutrición» *(Clinical Nutrition 2015;34:335-40)*
- Si se da ingesta escasa, revisar y corregir posibles causas de anorexia (proceso agudo reciente, enfermedad de base, medicamentos, problemas de boca, depresión, constipación/impactación fecal)
- Si hay anorexia y desnutrición, considerar «liberalizar la dieta» (evitar restricciones dietéticas penalizadoras, ofrecer nuevos alimentos, nuevo entorno para la comida, etc.)
- Si persisten anorexia y desnutrición a pesar de las medidas anteriores, valorar prescripción de suplementos nutricionales

04

ENFERMEDAD PRINCIPAL

- Identificar la enfermedad principal (la que condiciona más discapacidad y/o requiere más atenciones)
- Revisar adecuación del diagnóstico
- Optimizar el tratamiento si es posible
- Educar/informar al paciente sobre la enfermedad
- Plan de cuidados relacionados con la enfermedad (signos de alarma, dónde avisar, lugar del tratamiento en casos de crisis, intensidad terapéutica, etc.)
- Ver si se cumplen criterios de enfermedad avanzada (instrumento NECPAL)[5]

05

COMORBILIDAD
(índice de comorbilidad de Charlson) *(Cumulative Index Rating Scale-G)* (CIRS-G)[4]

- Revisar adecuación de los diagnósticos
- Optimizar tratamientos de aquellas enfermedades o condiciones que sean tratables (si es posible)
- Revisar los medicamentos (polifarmacia) (evitar indicaciones mal definidas, evitar fármacos de eficacia cuestionable, aplicar criterios de adecuación STOPP/START)

06

DIAGNÓSTICO SITUACIONAL
(etapa evolutiva de la enfermedad o condición del anciano)

- Identificar si existe situación de enfermedad avanzada y final de vida (instrumento NECPAL); en caso afirmativo, planificar atención en final de vida (información, control de síntomas, planificación de decisiones anticipadas, nivel de intensidad terapéutica, etc.)
- Identificar etapa evolutiva de enfermedad o condición (los puntos de corte del índice frágil-VIG pueden ser de ayuda (v. texto)

07

VALORACIÓN SOCIAL
(escala de valoración sociofamiliar de Gijón)[6]

- Valoración social y familiar del paciente por parte del profesional de trabajo social sanitario
- Identificación del cuidador principal (valorar su disponibilidad y capacidades)
- Identificar necesidades de recursos o servicios sociales para cubrir sus necesidades
- Gestionar, contactar, coordinar el acceso a dichos servicios si procede

[1] *Timed Up & Go y Test de Tinetti* (Rev Esp Geriatr Gerontol 2007;42:319-27).
[2] Escala Depresión Geriátrica de Yesavage de 15 preguntas (Rev Esp Geriatr Gerontol 2000;35:7-14).
[3] MNA: *Mini-Nutritional Assessment*. Disponible en: https://www.mna-elderly.com/forms/mna_guide_spanish_sf.pdf
[4] CIRS-G (Rev Esp Geriatr Gerontol 2012;47:67-70).
[5] NECPAL. Disponible en: http://mon.uvic.cat/catedra-atencion-cuidados-paliativos/files/2016/02/NECPAL-3.0-2016-GENERAL-ESP.pdf
[6] Escala de valoración sociofamiliar de Gijón (versión abreviada) (J Am Geriatr Soc 2003;5:252-7).

FIGURA 160-3 Guion con las variables que deben recogerse en una valoración geriátrica integral, con propuestas de instrumentos, así como ejemplos de posibles intervenciones que se podrían llevar a cabo en un plan terapéutico individualizado.

Ventajas y eficacia de la valoración geriátrica

Las ventajas de los programas de valoración e intervención geriátrica han sido avaladas por la experiencia clínica de los últimos 30 años y por la evidencia científica publicada en ensayos clínicos controlados. Un metaanálisis sobre 28 ensayos clínicos reveló que los programas de valoración geriátrica se mostraron eficaces para reducir la mortalidad, aumentar la probabilidad de vivir en domicilio (reducción del riesgo de

institucionalización), reducir los reingresos hospitalarios y mejorar la función cognitiva y la capacidad funcional. En general, los programas que permiten un mayor contacto del anciano con el equipo (intervención intensa) durante más tiempo (intervención duradera) han mostrado mayor eficacia en la consecución de mejores resultados en salud. En el cuadro 160-4 se muestran aquellos componentes clave sobre los cuales se basa la eficacia de los programas de valoración geriátrica integral.

Cuadro 160-4 Componentes clave en los que se basa la eficacia de los programas de valoración geriátrica integral*

Liderazgo clínico (que aporte experiencia, convicción y motivación)
Valoración geriátrica estructurada (orden en la metodología y uso de escalas e instrumentos estandarizados)
Reuniones interdisciplinares (el equipo multidisciplinar debe reunirse periódicamente)
Trabajo por objetivos a conseguir (pactados entre todos los profesionales del equipo)
Implicación del paciente y/o sus cuidadores en los objetivos
Seguimiento ambulatorio del paciente durante y después de la intervención (asegurarse del cumplimiento de las diferentes medidas, tratamientos y terapias que compongan la intervención)
Entorno adecuado (espacio y entorno que permita que cada uno de los profesionales del equipo pueda hacer la valoración y que la intervención pueda llevarse a cabo; p. ej., una planta de hospitalización, un hospital de día, una consulta, etc.)
Tiempo adecuado (que las intervenciones, los tratamientos y otras medidas que formen el plan terapéutico puedan llevarse a cabo durante el tiempo suficiente para que sea posible obtener beneficios)
Experiencia y competencia de los profesionales
Plan terapéutico individualizado*(tailored)* (adaptado y consensuado con el paciente y/o sus familiares y acorde con sus expectativas y preocupaciones)

[*] Referencia original de Ellis G et al. Cochrane Database Syst Rev 2017;9:CD006211.

Geriatría, cronicidad y complejidad clínica

El aumento de pacientes con múltiples condiciones crónicas (multimorbilidad, fragilidad avanzada y final de vida) ha generado un interés creciente por parte de las organizaciones sanitarias en lo que se ha denominado de forma genérica el «problema de la cronicidad». Las dificultades en la gestión y manejo de estos pacientes hacen surgir el concepto de *complejidad clínica* asociado a la cronicidad, que constituye uno de los retos más importantes para las organizaciones sanitarias en el siglo XXI. La evidencia científica disponible hasta la actualidad sugiere que la aproximación a esta «complejidad clínica» debe hacerse de una forma integral y mediante trabajo en equipo multidisciplinar. Esta aproximación sitúa a la atención geriátrica como un modelo a seguir en los programas de atención a la cronicidad, convirtiendo la valoración geriátrica integral en un instrumento necesario para su manejo y en una práctica clínica de valor (basado en la evidencia), cuya necesidad va más allá del ámbito de una sola especialidad. Cada vez existe más consenso en una visión amplia de la atención geriátrica, que llegue a todos aquellos profesionales que trabajan con pacientes ancianos crónicos y complejos en los diferentes niveles asistenciales de un territorio o de una organización sanitaria (atención primaria/comunitaria y atención hospitalaria).

Bibliografía especial

Cesari M, Marzetti E, Thiem U, Pérez-Zepeda M, Abellan Van Kan G, Landi F, et al. The geriatric management of frailty as paradigm of “The end of the disease era”. *Eur J Intern Med*. 2016;31:11–14.

Delgado E, Montero B, Muñoz M, Vélez-Díaz M, Lozano I, Sánchez C, et al. Mejorando la prescripción de medicamentos en las personas mayores: una nueva edición de los criterios de STOPP/START. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2015;50:89–96.

Ellis G, Gardner M, Tsiachristas A, Langhorne P, Burke O, Harwood RH, et al. Comprehensive geriatric assessment for older adults admitted to hospital. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;9:CD006211.

Mas MÀ. Multidisciplinary care to older patients with multiple chronic conditions: A challenge for the health system. *Med Clin (Barc)*. 2019;153(3):112–114.

Morley JE, Vellas B, Abellan van Kan G, Anker SD, Bauer JM, Bernabei R, et al. Frailty consensus: a call to action. *J Am Med Dir Assoc*. 2013;14(6):392–397.

161

Problemas clínicos más relevantes en el paciente geriátrico

R. Cristòfol Allué

Introducción

En los últimos años se han producido avances importantes en el conocimiento de la biología y los cambios asociados al proceso de envejecimiento. Se ha podido comprobar que muchos de estos cambios son, en realidad, el resultado de factores de riesgo potencialmente modificables como la alimentación, el tabaco, el alcohol, la inactividad, la utilización de fármacos y los factores psicosociales.

Los trastornos más comunes a partir de los 65 años en nuestro medio son los que afectan al sistema cardiorrespiratorio, los neuropsiquiátricos, las infecciones, los procesos osteoarticulares y los metabólicos. Menos frecuentes son los trastornos que afectan al aparato digestivo, al aparato genitourinario, a los órganos de los sentidos, etc.

El envejecimiento es el resultado de la suma de dos factores principales: pérdida individualizada de la reserva funcional de cada órgano o aparato y pérdida de los mecanismos de función de los mismos.

En el anciano, muchas veces el médico es llamado más que para atender enfermedades clásicas para resolver «problemas concretos o quejas». Estos pueden ser causa de incapacidad y no se explican por enfermedades previamente documentadas. Surgen en un marco funcional cambiante que obliga a valorar al paciente a través de las consecuencias de la enfermedad y no sólo de las causas que la provocan. Estos problemas, de difícil inclusión en los tratados clásicos de medicina, se engloban en lo que se conoce en geriatría como *síndromes geriátricos*.

Síndromes geriátricos

Son situaciones de enfermedad expresadas por conjuntos de síntomas que: a) presentan una alta incidencia y prevalencia en la población anciana; b) suelen ser el resultado de variadas etiologías, y c) producen alteraciones significativas en la capacidad funcional.

Los más relevantes son: deterioro intelectual (demencia, delirio), incontinencia, inestabilidad-caídas, inmovilidad, malnutrición, alteraciones sensoriales (auditivas, visuales), depresión-soledad y polifarmacia (yatrogenia) (tabla 161-1). Aunque se pueden encontrar en todos los niveles asistenciales asociados a *fragilidad* (v. cap. 160, Fragilidad y valoración geriátrica integral), en general son más frecuentes entre personas mayores hospitalizadas o institucionalizadas en residencias. La mayoría de los ancianos vive en la comunidad y conserva una capacidad funcional suficiente para realizar las actividades de la vida diaria, a pesar de que pueda padecer enfermedades o déficits funcionales parciales intercurrentes. El 83% de las personas mayores de 65 años que viven en la comunidad no presentan limitación en la movilidad, y el 68% de los ancianos mayores de 70 años en el ámbito comunitario piensan que su salud es buena o excelente.

Tabla 161-1

Síndromes geriátricos en el anciano. Prevalencia

	Comunidad (%)	Hospital (%)	Residencia (%)
Malnutrición	16	25-75	30-55
Incontinencia urinaria	10-20	35	50
Incontinencia fecal	1	11	50
Caídas	25/año	2-26/año	52/año
Inmovilidad	3-6	33,6	65
Depresión	5-10	33	15-50
Alteraciones de la visión	40	10	35-50
Alteraciones de la audición	25-40	5	25-35
Deterioro intelectual	8-23	30-50	47-65

Las alteraciones funcionales que pueden causar los grandes síndromes geriátricos únicamente pueden tratarse si son reconocidas. Incluso para aquellas situaciones en las que no existe un tratamiento efectivo, el uso apropiado de los diferentes dispositivos sanitarios, las modificaciones ambientales oportunas y la rehabilitación de las actividades de la vida diaria pueden mejorar el impacto sobre la capacidad funcional del individuo y retardar la discapacidad y la dependencia.

Delirio

Concepto

Es un problema psiquiátrico frecuente entre los ancianos que, en numerosas ocasiones, no es diagnosticado. El 10%-15% de los ancianos ingresados en un hospital por una enfermedad médica aguda presentan un cuadro confusional agudo. El 5%-30% adicional lo desarrollan durante su estancia hospitalaria, a menudo como consecuencia de yatrogenia. Entre los ancianos frágiles ingresados, la prevalencia de esta entidad puede superar el 50%. El delirio puede definirse como un síndrome transitorio de comienzo

agudo, potencialmente reversible, que manifiesta una disfunción cerebral. La disfunción cerebral es secundaria a una enfermedad sistémica o a trastornos cerebrales primarios. Se caracteriza por síntomas de embotamiento intermitente de la consciencia, falta de atención, trastornos en el ciclo vigilia/sueño y deterioro de la memoria.

La terminología utilizada ha sido muy amplia y, con frecuencia, esta dolencia se conoce como *confusión aguda*, *síndrome cerebral agudo*, *psicosis tóxica*, *seudosenilidad*, etc. La clasificación actual del *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-5) ha establecido criterios y terminologías estrictos (v. cap. 199, Trastornos neurocognitivos y conducta).

Aunque el delirio es una manifestación de disfunción cerebral, se desconoce su fisiopatología. En el anciano, entre los factores que pueden predisponer a su desarrollo se incluyen trastornos sensoriales, lesión cerebral, disminución de la reserva homeostática, tensiones psicosociales, presencia de enfermedades crónicas y cambios fisiológicos relacionados con la edad. Se ha postulado igualmente que el delirio puede ser el resultado de niveles plasmáticos anormalmente elevados de glucocorticoides en el hipotálamo. También se han implicado otros neurotransmisores en la etiopatogenia del delirio, como serotonina, endorfinas, GABA (glutamato y glutamina) y sobre todo disfunción de la actividad colinérgica (déficit) y dopaminérgica (exceso).

Etiología

En la mayoría de los casos, las causas son múltiples y pueden actuar simultáneamente. No obstante, se pueden distinguir cuatro grandes grupos causales:

1. *Alteración intracraneal primaria.* Sobre todo secundaria a hematoma subdural crónico, tumores intracraneales y accidente vascular cerebral isquémico. Con mayor frecuencia se localiza en el hemisferio dominante y en el área presilviana.
2. *Enfermedades sistémicas.* En la población anciana cabe destacar: insuficiencia cardíaca, infarto agudo de miocardio, arritmias,

procesos infecciosos, trastornos metabólicos, deshidratación, insuficiencia renal, impactación fecal y malnutrición.

3. *Agentes tóxicos exógenos.* Posiblemente la causa más frecuente en los ancianos sea la intoxicación por fármacos, en especial los que presentan actividad anticolinérgica. Otros fármacos responsables de cuadros confusionales son: digoxina, cimetidina, ranitidina, antihipertensivos, benzodiazepinas, AINE, etc.
4. *Factores ambientales.* Los cambios de ubicación y las privaciones sensoriales pueden desencadenar confusión en el anciano.

Cuadro clínico

Suele ser de comienzo brusco, aunque también puede presentarse de forma progresiva. En este último caso, los síntomas más frecuentes son: pensamiento oscurecido, pérdida de atención, de memoria y alteración del sueño.

El síntoma característico del delirio es la falta de atención. Se han diseñado dos pruebas específicas para valorar los trastornos de la atención: repetición de números y reconocimiento de letras. En la prueba de los números se pide al paciente que repita siete números que el médico le recita. La incapacidad para repetir al menos cinco de dichos números se considera anormal. En la prueba de reconocimiento de letras se insta al paciente a que levante la mano, por ejemplo, cuando oiga la letra *a*.

Suelen observarse anomalías en la percepción con alteración en la interpretación de estímulos sensoriales, que producen ilusiones pobremente sistematizadas y de tipo persecutorio en el 50% de los pacientes, alucinaciones visuales y auditivas en el 40% e ideas paranoides, sobre todo nocturnas.

A menudo se producen alteraciones del sueño y del ritmo vigilia-sueño, con sueño nocturno acortado o fragmentado y somnolencia diurna acompañante. Dentro de las manifestaciones clínicas también se pueden observar alteraciones del lenguaje, que abarcan desde parafasias hasta un lenguaje ilógico e incoherente.

Desde la perspectiva clínica se distinguen tres variantes: a) tipo hiperactivo, con el paciente inquieto y agitado, que suele diagnosticarse como demencia; b) tipo hipoactivo, con el paciente letárgico y diagnóstico

frecuente de depresión, y c) tipo mixto, donde el paciente exhibe un comportamiento impredecible.

La demencia, la depresión, los estados psicóticos y la ansiedad deben ser incluidos en el diagnóstico diferencial de los síntomas que se presentan como delirio. La confusión observada en los estados de demencia puede ser intermitente, pero no suele ser aguda, gradual, ni tampoco reversible. En ocasiones, la depresión y el delirio tienen formas de presentación similares, lo que dificulta la diferenciación. Los pacientes con delirio de origen orgánico tienden a presentar síntomas psicóticos fluctuantes. Por su parte, los que padecen psicosis primaria presentan alucinaciones e ilusiones fijas.

Diagnóstico

En primer lugar, es necesario un alto índice de sospecha, sobre todo en los pacientes de alto riesgo. Entre estos se encuentran los ancianos en postoperatorio, con historia previa de deterioro cognitivo y privaciones sensoriales. En la evaluación del paciente es importante una historia farmacológica pormenorizada, ya que la toxicidad por fármacos representa el 30% de los casos de delirio.

Se procederá a una cuidadosa exploración clínica que debe centrarse en la obtención de los signos vitales, el estado de hidratación, la situación de la piel, la presencia de focalidad neurológica y posibles focos infecciosos. Como pruebas complementarias, en todo paciente con sospecha de delirio se deben determinar electrólitos, creatinina, función hepática, VSG y análisis de orina. Si con estas determinaciones no se llega a un diagnóstico, debe ampliarse el estudio con ECG, radiografías de tórax y abdomen, determinación de magnesio, calcio, fósforo, gasometría y osmolaridad. El EEG puede ser útil para distinguir varias causas de delirio. Cuando se observen signos claros de focalidad neurológica, se realizará una TC craneal.

En la evaluación del paciente con *delirium* se pueden utilizar diversos instrumentos o escalas, como *Confusion Assessment Method* (CAM) o *Delirium Rating Scale* (DRS), que permiten abordar el cuadro clínico de forma sistematizada y cuantificar la respuesta al tratamiento.

Tratamiento

Los objetivos del tratamiento son:

- *Corregir la causa subyacente.* Para que esta no se enmascare debido a la toma de algún medicamento, se suspenderán o se reducirán las dosis de fármacos sospechosos.
- *Proporcionar un ambiente tranquilo y de apoyo.* Los objetos familiares, como relojes, fotografías y calendarios, un ambiente confortable e iluminado, con personal regular y sereno inducen calma y confianza al paciente.
- *Garantizar la seguridad del paciente.* Cuando existe agitación acusada, alucinaciones, inquietud o miedo, puede ser necesaria la utilización de antipsicóticos. Al iniciar el tratamiento se comenzará con dosis bajas, que se aumentarán si no se obtienen los efectos deseados y si no desarrollan efectos tóxicos. Entre los antipsicóticos más utilizados en el anciano se encuentran la risperidona (dosis de 0,25-2 mg/día), la quetiapina (dosis de 25-200 mg/día) y el haloperidol (dosis de 0,5-2 mg/día). También pueden ser útiles la olanzapina y la ziprasidona. En caso de insomnio con agitación nocturna, pueden utilizarse un antagonista del HT como la trazodona (dosis de 50-100 mg) o el clometiazol. Los hipnóticos, las benzodiazepinas y los antidepresivos tricíclicos deben evitarse, ya que pueden intensificar e incluso cronificar el delirio.

Depresión

Concepto

La prevalencia de la depresión en el anciano varía entre los diferentes estudios. Esta variabilidad se atribuye a la dificultad para reconocer la depresión en este grupo etario. De acuerdo con los criterios establecidos en el DSM-5, aproximadamente entre el 15% y el 30% de los mayores de 65 años presentan un trastorno del estado de ánimo; un 4%, criterios de depresión mayor, y el 8,5%, cuadro depresivo asociado a otras enfermedades. La prevalencia de estas entidades aumenta en pacientes hospitalizados o que viven en residencias.

Etiología

Factores biológicos, psicológicos y sociológicos pueden predisponer al desarrollo de depresión. Los cambios que ocurren como consecuencia del paso de los años en el SNC, como aumento en la actividad de la monoaminooxidasa y disminución en la concentración de neurotransmisores, sobre todo catecolaminérgicos, podrían desempeñar un papel fundamental en su desarrollo.

Las pérdidas son frecuentes en los ancianos. Las de tipo físico pueden llevar a una disminución en la capacidad de autocuidado y a privaciones sensoriales que dan como resultado pérdida de independencia y aislamiento. Las pérdidas personales, laborales, económicas y de soporte social también favorecen el desarrollo de depresión.

La existencia de pluripatología orgánica, enfermedades crónicas e invalidantes (comorbilidad) y polifarmacia son factores que pueden predisponer a la aparición de síndromes depresivos en el anciano.

Cuadro clínico

Quizá la diferencia más notable entre la depresión de los jóvenes y la de los ancianos sea la tendencia de estos últimos a negar o minimizar los síntomas. Más que quejas de infelicidad, el anciano presenta mayor tendencia a estar apático y solitario. Suele manifestar sentimientos de inutilidad, pérdida de autoestima, alteraciones perceptivas, de la memoria, trastornos del sueño, del apetito, alteraciones de la motricidad y, sobre todo, alteraciones somáticas. De forma alternativa, la depresión en los ancianos puede presentarse con ilusiones paranoides con tal intensidad que los síntomas depresivos subyacentes pasen inadvertidos. Las formas de presentación atípica de depresión más frecuentes son el alcoholismo, la presencia de dolor, la hipocondría y las seudodemencias.

Diagnóstico

El diagnóstico de depresión es básicamente clínico. Debido a la existencia de síntomas atípicos, es necesario acordar unos criterios rígidos, como los que se establecen en la DSM-5. Para apoyar el diagnóstico se han utilizado diversas escalas o test. Entre ellas la más usada y validada en la población

anciana es la Escala de Depresión Geriátrica (GDS, del inglés *Geriatric Depression Scale*) de Yesavage et al.

Una amplia variedad de enfermedades pueden presentarse o estar acompañadas de síntomas y signos depresivos. Entre las enfermedades claramente relacionadas con la depresión destacan:

- *Cáncer.* La relación puede basarse en la existencia de metástasis cerebrales, aumento de la presión intracraneal, déficit en el sistema inmune o síndrome paraneoplásico, como ocurre en el carcinoma de páncreas.
- *Enfermedades cardiovasculares.* Los pacientes con infarto de miocardio, los que han sufrido una intervención quirúrgica del corazón o aquellos con insuficiencia cardíaca congestiva pueden presentar un síndrome depresivo que con frecuencia se mantiene en el tiempo.
- *Enfermedades cerebrovasculares.* La depresión es una complicación específica del accidente vascular cerebral agudo, sobre todo del localizado en el hemisferio anterior izquierdo.
- *Enfermedad de Parkinson.* La depresión se puede observar en el 40%-70% de los pacientes, sobre todo en mujeres.
- *Enfermedad de Alzheimer.* Los síntomas depresivos suelen acompañar a las primeras fases de la enfermedad.
- *Otros trastornos.* Hipotiroidismo, hipertiroidismo, hiperparatiroidismo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia renal crónica, artritis reumatoide, etc.
- *Fármacos.* Determinados medicamentos, por sí mismos o por sus efectos secundarios, pueden agravar una depresión existente o mimetizar sus síntomas. Entre otros destacan digital, propranolol, L-DOPA, glucocorticoides, inmunodepresores, citostáticos e hidralazina.

Tratamiento

En el momento de prescribir un fármaco antidepresivo al anciano deben tenerse en cuenta los siguientes apartados: 1) manifestaciones específicas de la enfermedad; 2) presencia de enfermedades concomitantes que pueden

contribuir a complicar el tratamiento; 3) polifarmacia; 4) constancia de respuesta previa a tratamientos con antidepresivos; 5) conocimiento de los mecanismos de acción y de los efectos adversos; 6) los fenómenos de toxicidad en el anciano no dependen de la dosis, sino de la concentración; 7) el margen terapéutico de la concentración sérica del fármaco está mal establecido en la mayoría de los antidepresivos; 8) falta información rigurosa sobre la concentración sérica óptima en mayores de 75 años, y 9) el anciano requiere entre un tercio y la mitad de la dosis que los jóvenes para alcanzar el mismo efecto terapéutico.

Los fármacos más utilizados se detallan en la tabla 161-2.

Tabla 161-2

Dosis de antidepresivos en ancianos

Antidepresivo	Dosis inicial (mg/día)	Dosis de mantenimiento (mg/día)
Fluoxetina	10	10-40
Paroxetina	10	10-40
Sertralina	25	50-150
Citalopram	10	10-30
Venlafaxina	37,5	150-300
Duloxetina	30	30-60
Mirtazapina	15	15-30
Nortriptilina	10	50-100
Trazodona	50	50-200

Las medidas de soporte y psicoterapia, a menudo olvidadas en el arsenal terapéutico, pueden ser útiles en el tratamiento de las depresiones moderadas. No obstante, se dispone de escasa información sobre la eficacia de las diversas formas de psicoterapia en el anciano.

Pronóstico

El tratamiento médico debe mantenerse al menos 6 meses en los pacientes especialmente vulnerables. Así, en aquellos en los que la enfermedad comienza después de los 50 años, el tratamiento se mantendrá durante largos períodos. El riesgo de suicidio aumenta con la edad. Es tres veces superior en los ancianos mayores de 75 años. Presentan un riesgo elevado los pacientes con enfermedad física grave, enfermedad mental y en

situación de extrema dependencia. Los factores psicosociales, como la soledad, la pérdida de cónyuge, la jubilación y los procesos patológicos asociados, también potencian la tendencia al suicidio.

Demencia

Concepto

La definición de demencia utilizada más ampliamente en la actualidad es la que establece el DSM-5, según la cual se requiere que el paciente presente deterioro de la memoria a corto y largo plazo, más una alteración, como mínimo, en alguna de las siguientes áreas: pensamiento abstracto, juicio, lenguaje, praxis, reconocimiento visual, capacidad construccional o personalidad. Estas alteraciones deben ser suficientemente graves para interferir en la actividad laboral, las actividades sociales o la vida de relación. Debe existir evidencia de etiología orgánica o de que la alteración no pueda ser atribuida a una enfermedad mental «no orgánica» como la depresión.

Los diferentes datos epidemiológicos indican que tanto la incidencia como la prevalencia de demencia guardan relación con la edad. Se puede estimar que el 6% de los individuos mayores de 65 años presenta demencia grave y que hasta en el 10%-15% es de intensidad leve o moderada. En términos generales, la prevalencia se duplica cada 5 años después de los 65 años. Así, la prevalencia para la población entre 65 y 74 años en España es del 4,2%, de los 75 a los 84 años del 12,5% y a partir de los 85 años del 29,7%.

En cuanto a la incidencia, también se registra un aumento exponencial de las cifras en función de la edad. Se sitúa en torno al 1% en mayores de 65 años para alcanzar cifras de incidencia del 10% en la población mayor de 95 años. Los diferentes subtipos de demencia se distribuyen de la siguiente forma: 50%-60% por procesos neurodegenerativos, dentro de los cuales se incluyen la enfermedad de Alzheimer y la de cuerpos difusos de Lewy, 20%-25% de perfil vascular y 10%-15% de tipo mixto.

Cuadro clínico

Los diversos aspectos etiopatogénicos, hallazgos neurobiológicos, manifestaciones clínicas y métodos diagnósticos se tratan en la sección XII, Neurología. La supervivencia de los pacientes desde el comienzo de la enfermedad es variable. En su transcurso asistimos a una pérdida progresiva de la capacidad funcional y cognitiva que requiere actuaciones cambiantes y modificaciones en los soportes médicos, familiares y comunitarios.

Enfermedades intercurrentes

Los pacientes afectados por un síndrome demencial están sujetos a los avatares propios de su grupo de edad, más el riesgo adicional que surge de la presencia de una enfermedad cerebral degenerativa. En raras ocasiones mueren como consecuencia directa de su demencia. En general el fallecimiento sobreviene por enfermedades intercurrentes como neumonías aspirativas, deshidratación, malnutrición, sepsis de origen urinario, úlceras por presión o enfermedades de incidencia elevada en este grupo de edad, como cáncer o cardiopatías. Deben excluirse alteraciones metabólicas como causa de demencia.

El paciente con demencia puede sufrir alguna de las enfermedades comunes del anciano y, con frecuencia, presenta varias al mismo tiempo. Estas situaciones pueden exacerbar su deterioro cognitivo, lo que obliga a un seguimiento y una actuación terapéutica adecuados.

En las últimas fases de la demencia, los pacientes se encuentran encamados, incontinentes e imposibilitados para autoalimentarse. A pesar de las dificultades inherentes a esta situación, se deben intentar una nutrición y una hidratación adecuadas y movilizar al paciente encamado lo suficiente para evitar las úlceras por presión. En estas fases, las convulsiones y las mioclonías no son infrecuentes y deben tratarse con antiepilépticos como fenitoína, ácido valproico, gabapentina o carbamazepina.

La incontinencia urinaria está presente en el 40%-60% de los pacientes. La incontinencia fecal es común, sobre todo asociada a incontinencia urinaria. La pérdida de continencia es una causa mayor de estrés para los cuidadores y figura como dato muy determinante en la decisión de ingresar al paciente en una institución.

Es frecuente el vagabundeo. Aproximadamente el 10% de los pacientes con demencia ingresados en residencias muestran este tipo de conducta. Existen tres opciones para combatirla: medicación, sujeción y modificaciones ambientales o conductuales. Estas últimas son las que plantean menores consecuencias adversas y, por tanto, constituyen el método de elección. Pueden ser útiles varios tipos de intervención: identificar y eliminar los factores desencadenantes, retirar neurolépticos e hipnóticos sedantes (incrementan el riesgo de caídas), iniciar períodos alternantes de ejercicio y reposo, y repetir al paciente instrucciones de no salir a la calle. Es aconsejable que los dementes posean una banda o placa de identificación con información sobre sus datos personales y diagnósticos.

En las fases avanzadas de la enfermedad son comunes también los trastornos nutricionales como disfagia multifactorial, apraxia de la ingesta, disminución de la sensación de hambre y/o sed, alteraciones del gusto, alteraciones del olfato, etc.

Tratamiento

En el tratamiento de estos pacientes se incluyen fármacos que actúan fundamentalmente sobre parámetros cognitivos como son los potenciadores de la vía colinérgica. En el grupo de los inhibidores de la acetil-colinesterasa se encuentran los siguientes fármacos: donepezilo (dosis de 5-10 mg), rivastigmina (dosis de 6-12 mg vía oral y parches de 4,6, 9,5 y 13,3 mg por vía transdérmica) y galantamina (dosis de 8-24 mg). Desde hace unos años se ha incorporado al arsenal terapéutico un fármaco que actúa sobre la vía glutaminérgica como es la memantina en dosis de 20 mg/día.

Estos fármacos que actúan sobre diversos sistemas de neurotransmisión han mostrado eficacia discreta en varios dominios de la enfermedad de Alzheimer como son cognición, trastornos psicológicos y conductuales, funcionalidad, impresión del cuidador y valoración global del médico. En cualquier caso, debe tenerse presente que su beneficio es, hasta el momento, únicamente sintomático. Otras opciones terapéuticas en estudio son utilización de antioxidantes (vitamina E), hipocolesterolémicos (estatinas), AINE, etc.

Los *trastornos conductuales* se definen como conductas inapropiadas, que interfieren en los cuidados o en la calidad de vida del paciente. Esta amplia definición destaca que un aspecto clave de los problemas conductuales es su efecto sobre las personas que interaccionan con el paciente. Entre los principales problemas se encuentran: agitación en el 24%-61% de los casos, conductas agresivas en el 21%, alucinaciones en el 30%-50% y alteraciones del sueño en el 50%.

Existen escalas para la valoración de los trastornos conductuales. La más utilizada es el Inventario Neuropsiquiátrico (NPI) de Cummings, que realiza una aproximación cuantitativa a la gravedad y la frecuencia de los diversos trastornos conductuales. El tratamiento efectivo de estas conductas puede incluir farmacoterapia, psicoterapia y manipulaciones ambientales.

Farmacoterapia

Debe reducirse al mínimo la utilización de fármacos. Las consecuencias adversas de su consumo son frecuentes y pueden llevar a aumentar la discapacidad y exacerbar el sufrimiento del paciente y sus familiares.

La aproximación más prudente es evitar al máximo los fármacos y valorar otras alternativas terapéuticas no farmacológicas. Si se emplea un fármaco, hay que tener en cuenta las siguientes consideraciones: a) se debe realizar una cuidadosa historia farmacológica; b) los fármacos se comenzarán a administrar a la mitad o la tercera parte de la dosis en jóvenes y se incrementarán paulatinamente; c) se utilizará la dosis mínima que produzca el efecto deseado, y en algunos casos se aceptará una respuesta parcial; d) se deben evitar los regímenes de múltiples fármacos; e) se darán las instrucciones tanto de forma verbal como de forma escrita; f) se revisará regularmente la medicación y se retirarán los fármacos que sea posible, y g) si es necesario se determinarán los niveles plasmáticos de los fármacos y de sus metabolitos.

Los medicamentos prescritos más frecuentemente para tratar los problemas conductuales son los neurolépticos, los antidepresivos y los hipnóticos sedantes.

Los neurolépticos han constituido la base fundamental del tratamiento de los problemas conductuales graves en pacientes con trastornos cognitivos. La actividad antipsicótica resulta del bloqueo dopaminérgico mesolímbico,

mientras que gran parte de los efectos secundarios se deben al bloqueo de receptores dopaminérgicos nigroestriados. Entre los efectos adversos destacan: discinesia tardía, distonía aguda, parkinsonismo, acatisia, síndrome neuroléptico maligno, toxicidad anticolinérgica y cardiovascular. Ningún neuroléptico ha demostrado ser más efectivo que otro en el control de las ilusiones y alucinaciones, y la elección del fármaco dependerá de sus efectos secundarios. Los neurolépticos pueden clasificarse en dos grandes grupos: 1) clásicos, como el haloperidol y la levomepromazina, y 2) atípicos, que corresponden a un nuevo y amplio grupo de fármacos dotados de menos efectos secundarios e incluyen risperidona, olanzapina, quetiapina y ziprasidona.

Otros agentes, no neurolépticos, que pueden ser útiles en el control de la agitación incluyen: antidepresivos como trazodona, paroxetina, citalopram o buspirona, y anticonvulsivantes como carbamazepina, oxcarbazepina, gabapentina y ácido valproico. Se ha publicado el efecto beneficioso que sobre los trastornos conductuales pueden tener los inhibidores de la acetil-colinesterasa, como el donepezilo, la rivastigmina o la galantamina.

La depresión es frecuente en muchas formas de demencia; aparece en el 10%-40% de los pacientes con enfermedad de Alzheimer de grado leve o moderado. El antidepresivo de elección será aquel que no provoque efectos adversos cardiovasculares, no produzca hipotensión ortostática, no tenga efectos anticolinérgicos y sea bien tolerado por el anciano. Los fármacos apropiados para los pacientes con depresión agitada son la trazodona, el citalopram, el escitalopram y la mirtazapina. Para los pacientes con depresión inhibida se deben utilizar inhibidores de la recaptación de serotonina como la sertralina o la duloxetina, o bien, aunque no sean muy recomendables, la desipramina o la amoxapina. La ansiedad, como síntoma acompañante, no es infrecuente en las fases iniciales de la enfermedad. Los fármacos ansiolíticos, como el oxazepam y el lorazepam, pueden emplearse también, ya que tienen una vida media corta.

El insomnio y el vagabundeo nocturno pueden tratarse con hipnóticos sedantes, aunque con gran precaución, pues con frecuencia aumentan la confusión diurna y el riesgo de caídas. Las benzodiazepinas de vida media corta, como el triazolam o el midazolam, tienen utilidad durante breves períodos. Otro fármaco muy utilizado es el clometiazol.

La agresividad sexual es infrecuente; más a menudo se observa conducta sexual inapropiada como exhibicionismo, masturbaciones repetitivas, etc. Los varones sexualmente agresivos pueden ser tratados, con relativo éxito, con acetato de medroxiprogesterona o moduladores de la conducta como la carbamazepina, la oxcarbazepina, la pregabalina o la gabapentina.

Psicoterapia

Las modalidades de psicoterapia, potencialmente útiles para su empleo en pacientes con deterioro cognitivo, incluyen psicoterapia convencional y terapias cognitivas, de realidad, de grupo, familiar, reminiscencia, directa y de apoyo. El método terapéutico se escogerá de acuerdo con el nivel intelectual, los conocimientos del psicoterapeuta y los problemas específicos que se han de tratar.

La pérdida inicial de introspección que presentan estos pacientes limita la tradicional psicoterapia psicodinámica a las fases iniciales de la enfermedad, pero durante este tiempo es posible mejorar la ansiedad, aumentar el sentido de control, dirigir los sentimientos de pudor y vergüenza, mejorar la comunicación con otros y aliviar el malestar que producen las conductas de mala adaptación.

Las terapias cognitivas dependen de la memoria y su utilidad está limitada a las fases iniciales de la enfermedad cuando persiste todavía buena parte de ella.

La psicoterapia de apoyo tiene como objetivo proporcionar guías y modular la ansiedad y la inseguridad. Puede combinarse efectivamente con la terapia de reminiscencia, usando la memoria remota más intacta para mantener una conexión con el pasado. Las fotografías, los álbumes familiares y antiguos amigos pueden considerarse instrumentos de una valiosa ayuda.

A medida que avanza la enfermedad, la terapia de la realidad se irá enfocando hacia la comida apropiada, el aseo y la conducta socializada.

Manipulaciones ambientales

El medio que rodea al paciente debe ser modificado y adaptado a las nuevas necesidades. Toda actuación ambiental debería ir dirigida a: a) favorecer la realización de actividades básicas e instrumentales de la vida diaria

mediante las ayudas técnicas necesarias; b) proponer normas generales y básicas de seguridad para el paciente y para el cuidador, entre las cuales se incluyen actuaciones sobre la toma de gas, luz, las escaleras, el baño, los objetos punzantes y la oscuridad; c) establecer consejos dirigidos hacia la orientación temporoespacial del paciente, y d) ocupar el tiempo libre con actividades recreativas y terapéuticas.

Recursos comunitarios

Cuando estos pacientes se encuentran en una fase avanzada, frecuentemente requieren cambios en el soporte familiar y comunitario.

Cuidados en el hogar

El recurso comunitario más importante es el domicilio familiar y deben realizarse todos los esfuerzos para mantener al paciente en su domicilio. Aproximadamente el 80% de los cuidados al paciente con demencia son brindados en el hogar y por miembros de la familia. En la mayoría de los casos, el cuidador es el cónyuge (50%), hija o hijo, nuera o yerno. Los programas que ayudan a conseguir este objetivo incluyen soporte familiar y cuidados domiciliarios.

A medida que la enfermedad progresa, el cuidador va asumiendo diversas tareas, como comprar, adquirir la comida, conducir y escribir (actividades instrumentales de la vida diaria); cuando el deterioro es ya avanzado, se incrementan los cuidados hasta la ayuda en el vestido, la comida y el aseo (actividades básicas de la vida diaria). Se precisa un amplio espectro de ayudas (enfermeras, auxiliares, voluntarios) para brindar una atención domiciliaria digna o para proporcionar un descanso al cuidador habitual.

El hogar requiere adaptaciones, cuyo principal objetivo es conseguir o facilitar las actividades de la vida diaria y crear un espacio vital seguro. A estos pacientes se les debe prohibir la conducción desde las fases iniciales. La demencia es un factor de riesgo contrastado: aproximadamente el 30% de los enfermos con demencia que conducen han tenido un accidente.

Cuidados de día

Los programas de cuidados de día se ubican en la comunidad. Estos programas representan una alternativa a las residencias y retrasan la

institucionalización de los ancianos que no pueden ser atendidos en el hogar a tiempo completo. Incluyen música, ejercicio, recreación y juegos. Las actividades tienen una duración de varias horas al día, 5 días a la semana, y se organizan en grupos de 10-20 pacientes. El período de asistencia a estos programas es variable y oscila entre 1 y 3 años.

Cuidados en el ámbito residencial

Las residencias constituyen un recurso integral en los cuidados continuados del paciente con demencia. En EE. UU., el 5% de la población mayor de 65 años vive en residencias, y el 40%-70% de los ancianos que viven en residencias sufren demencia. Existen pocas residencias que tengan establecidos programas específicos para residentes con demencia. Lo más frecuente es que los pacientes con trastornos cognitivos y sin ellos hagan vida común (cuadro 161-1). En la actualidad, ninguna opción de cuidados ha demostrado ser preferible a las demás.

Cuadro 161-1 Principios del tratamiento del paciente con demencia en el ámbito institucional

- Fomentar visitas de familiares y amigos
- Limitar el número de médicos y enfermeras al cuidado del paciente con demencia
- Explicar todas las técnicas antes de realizarlas
- Fomentar en el paciente la realización por sí mismo de sus actividades
- Implicarlo en la decoración de su habitación
- Realizar la higiene personal sin ayuda
- Utilizar calendarios para orientarlo en la realidad
- Incluir alimentos familiares en la dieta
- Evitar los ambientes hostiles y proteccionistas

La transición del hogar a la residencia suele ser difícil para la mayoría de los pacientes. Durante las primeras semanas se incrementa la confusión y empeoran sobre todo las alteraciones conductuales. En este período de

tiempo no son infrecuentes complicaciones como caídas, hiporexia, broncoaspiraciones, hiperactividad, insomnio, etc.

Cuidadores

Cuando se habla de «carga» para los cuidadores, se hace referencia a la magnitud con que el cuidador percibe el deterioro de su situación emocional o física, su vida social y su estado financiero como consecuencia del cuidado que presta a su familiar. Los problemas comunes de los cuidadores incluyen pérdida de los objetivos vitales, frustración, ansiedad, tristeza y culpa. El conflicto entre miembros de la familia acerca de las responsabilidades y la institucionalización en residencia son también frecuentes. Estas circunstancias generan mayor estrés y se correlacionan directamente con el grado de institucionalización.

La depresión, los síntomas de estrés psicológico, el uso de fármacos psicótropos y las enfermedades clínicas se incrementan entre los cuidadores de pacientes con demencia. Se ha observado que el 55% de los cuidadores presenta síntomas depresivos. La depresión del cuidador puede reducirse mediante la participación en grupos de soporte o de terapia, terapia individual o medicación. La terapia familiar puede ayudar a mejorar la «sensación de carga» del cuidador y su autocontrol.

Alteración de la movilidad

La prevalencia y la incidencia de los problemas de movilidad aumentan en la edad avanzada. Aproximadamente el 18% de las personas mayores de 65 años presentan dificultad para movilizarse. El 50% de los mayores de 75 años tienen problemas para salir del domicilio. El 59% de los ancianos ingresados en unidades hospitalarias de agudos inician dependencia en alguna actividad de la vida diaria. Por ello, ante cualquier cuadro de deterioro físico es preceptivo proceder a una evaluación completa y urgente para determinar las causas, valorar la reversibilidad del cuadro y prevenir las complicaciones inherentes a la patología de base y sus consecuencias.

Causas

Existen múltiples situaciones que predisponen al anciano a disminuir su actividad y, en muchas ocasiones, no es posible destacar una única causa. A continuación, se detallan las principales:

- *Enfermedades musculoesqueléticas.* Los procesos degenerativos de las articulaciones que soportan el peso corporal, los trastornos del pie del tipo *hallux valgus* o callosidades, la osteoporosis y las fracturas son las situaciones que más predisponen a la inmovilidad.
- *Enfermedades neurológicas.* Los trastornos cerebrovasculares, la enfermedad de Parkinson y el deterioro cognitivo en sus últimas fases evolutivas favorecen la inmovilidad.
- *Enfermedades cardiorrespiratorias y vasculares.* La insuficiencia cardíaca, la cardiopatía isquémica, las alteraciones vasculares periféricas y la enfermedad respiratoria crónica en sus últimas fases restringen la actividad y favorecen el encamamiento.
- *Fármacos.* Gran variedad de fármacos, por sí mismos o por sus efectos secundarios, pueden disminuir la actividad física. Entre ellos destacan los sedantes e hipnóticos, causantes de somnolencia y trastornos de la marcha, y los antipsicóticos (sobre todo los «clásicos»: haloperidol, levomepromazina, clorpromazina), que

producen efectos secundarios extrapiramidales y anticolinérgicos como rigidez, temblor, bradicinesia, bradipsiquia y, en algunos casos, hipotensión ortostática.

- *Factores psicológicos y ambientales.* La disminución de la movilidad es una manifestación común de la depresión. El miedo a las caídas, la presencia de alteraciones sensoriales y la existencia de un medio ambiental peligroso favorecen la inmovilidad.

Complicaciones

Las consecuencias de la inmovilidad son graves y numerosas. El reposo en cama debe reservarse para las situaciones clínicas en que el riesgo asociado a mantener una actividad física sobrepasa los riesgos muy significativos de la inmovilidad.

La falta por omisión, inherente a no reconocer los problemas de movilidad como situaciones patológicas y, por tanto, potencialmente tratables, es sólo sobrepasada en frecuencia y gravedad por el «consejo» de familiares, amigos o profesionales de la salud que recomiendan, por suerte de forma cada vez menos frecuente, el reposo en cama como un plan terapéutico para los ancianos.

Las principales consecuencias de la inmovilidad son:

- *Alteraciones del metabolismo,* que incluyen balance cálcico y nitrogenado negativo, alteración en la tolerancia a la glucosa y modificaciones farmacocinéticas.
- *Trastornos psicológicos,* como la depresión y el delirio.
- *Alteraciones musculoesqueléticas,* que incluyen fatiga, contracturas, atrofia muscular y disminución de la densidad ósea.
- *Complicaciones cardiopulmonares,* ya que, a consecuencia del encamamiento prolongado, se produce una alteración de los reflejos vasculares y una disminución del volumen plasmático, todo lo cual predispone a hipotensión postural. Es bien conocida la aparición de tromboflebitis, tromboembolia pulmonar, atelectasias y neumonía por aspiración, asociadas a elevada morbimortalidad.
- *Trastornos gastrointestinales y genitourinarios,* a veces olvidados, como el estreñimiento, la impactación fecal, la incontinencia

urinaria y fecal, y la infección urinaria, son fuente de molestias para el paciente y pueden producir una cascada de complicaciones.

Tratamiento

En primer lugar, se debe proceder a una cuidadosa evaluación del estado funcional del paciente. Esta evaluación debe incluir una detallada historia clínica y una valoración en las áreas física, mental (cognitiva y psicológica) y social. Los componentes de la valoración física comprenden las actividades básicas e instrumentales de la vida diaria y de la movilidad. Esta última puede realizarse a través del test de «levantarse y andar» de Tinnetti, que consiste en que el paciente se levante de la silla, camine 10 pasos, se dé la vuelta y se siente.

Una vez conocido el grado de capacidad existente, y en función de la misma, se propondrán unos objetivos realistas con mediciones repetidas de la capacidad funcional. La fisioterapia debe ir dirigida a aliviar el dolor, a aumentar la fuerza, el endurecimiento muscular y la amplitud articular y a mejorar la marcha. La terapia ocupacional enfoca sus esfuerzos en la capacidad funcional, en las actividades de la vida diaria mediante la utilización de ayudas y en las adaptaciones del propio hogar (cuadro 161-2).

Cuadro 161-2 Terapia física en el paciente anciano que sufre inmovilidad

Objetivos

Aliviar el dolor
Evaluar, mantener y mejorar la amplitud articular
Evaluar y mejorar la fuerza, la dureza y la coordinación musculares
Evaluar y mejorar la marcha y la estabilidad
Valorar las ayudas a la deambulación

Modalidades del tratamiento

Ejercicio activo (isométrico e isotónico)
Ejercicio pasivo

Calor local
Hidroterapia
Ultrasonidos
Estimulación eléctrica transcutánea

Caídas

Las caídas suponen un problema clínico importante entre los ancianos por su frecuencia y por sus consecuencias físicas, psíquicas y sociales. La incidencia depende de la ubicación del anciano. En el domicilio se producen 0,5 caídas por persona y año, el 5% de las cuales causan lesiones que requieren hospitalización en el 50% de los casos. En el medio hospitalario, la incidencia es de 1,5 caídas/cama y año, y se relaciona con la gravedad de la enfermedad, el motivo de ingreso, la polifarmacia y, en especial, los psicofármacos. La caída puede ocasionar una cascada de acontecimientos negativos, de forma que aparecen complicaciones significativas en el 13% de los casos. En el medio residencial, la incidencia es de 2 caídas/cama y año, de las cuales el 10%-25% provocan lesiones y el 2,4% implican fracturas.

Aproximadamente el 30% de los mayores de 65 años independientes sufren una caída al año. El porcentaje asciende en el caso de los mayores de 75 años hasta el 35% y alcanza hasta el 50% en los mayores de 80 años.

Causas

Varios factores relacionados con la edad, que suelen interaccionar con un medio agresivo y peligroso, contribuyen a la inestabilidad y las caídas. Los sistemas visual, auditivo, neurológico y musculoesquelético deben trabajar en perfectas condiciones para mantener el equilibrio o responder ante situaciones inesperadas.

La visión es importante para mantener la estabilidad tanto en reposo como en movimiento. La disminución de la agudeza visual y la pérdida de sensibilidad para discriminar los contrastes de luz y color son frecuentes en estos pacientes.

En los ancianos es frecuente el hallazgo de depósitos cálcicos en el órgano de Corti, cuya consecuencia es la pérdida o el deterioro del equilibrio, sobre todo ante movimientos bruscos.

Se observa, además, una disminución de los estímulos propioceptivos, de la velocidad de conducción nerviosa y de la fuerza y contracción

musculares. Estas alteraciones conllevan cambios en la marcha. Los ancianos tienden a desarrollar una postura en flexión con la base de sustentación ampliada. Es frecuente observar una marcha lenta con pasos cortos, arrastrando los pies y disminución en el balanceo de los miembros superiores. La presencia de enfermedades degenerativas osteoarticulares y los frecuentes problemas podológicos predisponen también a sufrir caídas.

Para sintetizar, dividimos las caídas en tres grandes grupos etiológicos.

Caídas accidentales

Constituyen el 35%-40% de las caídas. Habitualmente, los accidentes ocurren en presencia de una situación subyacente que incrementa la posibilidad de que se produzcan. En pacientes con privaciones sensoriales, los riesgos ambientales deben valorarse cuidadosamente. Estos incluyen: a) suelos resbaladizos por la presencia de agua u orina, productos de abrillantamiento, pulido o encerado, alfombras de pelo alto o rugosidades; b) una iluminación excesivamente intensa, inadecuada o escasa; c) en el baño, presencia de un piso húmedo o con obstáculos, ausencia de barras o asideros o taza de baño muy baja, y d) escaleras con ausencia de pasamanos, pobremente iluminadas o con peldaños gastados o muy elevados.

En el hospital y en la residencia, el lugar más frecuente donde caerse es la propia habitación, sobre todo al lado de la cama. La frecuencia aumenta mientras el paciente se acuesta o se levanta. El pico de máxima incidencia de caídas en estos niveles asistenciales ocurre en las primeras semanas de internamiento. El motivo fundamental es la falta de familiaridad con el medio y la ansiedad producida por el propio ingreso.

Las actividades asociadas con mayor frecuencia a caídas son el traslado hacia la cama (acostarse o levantarse), la silla o el baño, coger objetos del suelo, bajar escaleras, superficies resbaladizas, realización de actividades peligrosas como deportes, subirse en sillas, etc.

Caídas sin síncope

El 20%-25% de las caídas ocurren sin accidentes ni síncopes. Las enfermedades que producen deterioro sensorial, neurológico, cognitivo o musculoesquelético incrementan el riesgo de caídas. El factor de riesgo

cardiovascular más frecuente es la hipotensión ortostática, que puede ser asintomática en el 20% de los ancianos. Existen varias situaciones en las que se puede hacer sintomática. Entre ellas figuran estados de bajo gasto cardíaco, disfunción del sistema nervioso autónomo, deterioro del retorno venoso, permanencia en cama y utilización de determinados fármacos.

Enfermedades neurológicas, como la de Parkinson, la parálisis supranuclear progresiva, la hidrocefalia con presión normal, los tumores intracraneales, los hematomas subdurales, la disfunción vestibular y la neuropatía periférica, afectan al control postural, producen una marcha anómala y, por tanto, favorecen las caídas. En la demencia, la frecuencia de caídas aumenta debido a una falsa interpretación de los peligros ambientales y de las propias capacidades, asociada a apraxia de la marcha.

Existe una correlación directa entre el número de fármacos y la frecuencia de caídas. Los sedantes, al disminuir los reflejos y el sensorio, son los que se asocian más a menudo a caídas. Otros grupos farmacológicos incluyen: diuréticos, hipotensores, antagonistas del calcio, hipoglucemiantes, nitratos, barbitúricos y antidepresivos tricíclicos. Los aminoglucósidos, la furosemida, el AAS y la quinidina afectan al sistema vestibular y, por este mecanismo, favorecen las caídas.

Caídas con síncope

Los síncopes causan el 1% de todas las caídas. El 50% de ellos son de origen cardiovascular. Las arritmias sólo causan síncopes y caídas cuando se asocian a situaciones de bajo gasto. Otras causas cardíacas son infarto agudo de miocardio de presentación atípica, miocardiopatía hipertrófica y estenosis aórtica. Entre las causas de síncopes vasovagales, de incremento del tono vagal con bradicardia e hipotensión, se encuentran la tos, la micción, la hiperventilación y la defecación.

Consecuencias

Traumatismos

Ocurren en el 40%-75% de las caídas, aunque en su mayoría son de escasa intensidad y no requieren actuación médica. Los más intensos pueden causar fractura de cadera, columna vertebral, muñeca, hombro y costillas.

Los ancianos suelen presentar más traumatismos craneales como consecuencia de una alteración fisiológica del reflejo de protección, que consiste en extender la mano para evitar el golpe directo en la cabeza.

La incidencia de fractura de cadera alcanza el 5% en personas mayores de 65 años y es la lesión que con mayor frecuencia (80% de las fracturas del anciano) requiere hospitalización. El 25% de los pacientes fallecen en los siguientes 6 meses, y el 60% de los que sobreviven presentan disminución importante de la movilidad y el 25% permanecen con dependencia funcional.

Los hematomas y las laceraciones cutáneas son lesiones comunes en los ancianos que se caen y están agravadas por cambios degenerativos de la piel, alteraciones vasculares o enfermedad subyacente.

Miedo a una nueva caída (síndrome poscaída)

Puede tener, en algunos casos, efectos catastróficos sobre la movilidad y el grado de dependencia. Hay evidencia de que las caídas producen de forma reactiva síntomas de ansiedad y depresión. Los trastornos del estado de ánimo son muy frecuentes después de una fractura.

Repercusiones en el ámbito social

Pueden ser dramáticas e incluyen dependencia, aislamiento social e incluso institucionalización. El punto final y básico de las consecuencias negativas es la pérdida de capacidad funcional.

Evaluación y tratamiento

En todas las personas mayores de 75 años que sufran una caída es preceptiva la realización de una evaluación sistemática y detallada. La recomendación de realizar una historia clínica completa es particularmente valiosa en las caídas. Se valorarán las actividades antes, durante y después de la caída, la existencia de síntomas prodrómicos y la medicación global que recibe el paciente.

La audición y la visión deben examinarse cuidadosamente. Hay que valorar la utilización de lentes, la agudeza visual, la visión periférica y la discriminación de colores y contrastes.

Se debe realizar una cuidadosa exploración de la marcha con el paciente vestido y calzado en forma adecuada. La zona que ha de recorrer debe estar libre de barreras y el suelo ha de ser uniforme. Entre los diferentes parámetros que hay que tener en cuenta destacan: a) simetría en la longitud de los pasos; b) inclinación de la pelvis; c) amplitud del paso largo; d) movimiento de los brazos, y e) postura del tronco durante la deambulación.

Se debe examinar el equilibrio, con observación del balanceo, el braceo y las oscilaciones durante la incorporación desde la silla, en bipedestación, en la deambulación de puntillas y en el giro del cuerpo.

La valoración del paciente que ha sufrido una caída debe incluir la exploración del medio ambiente, en busca de peldaños desgastados, barandillas en mal estado, existencia de alfombras, muebles inestables, escasa iluminación, etc. Asimismo, se explorará la capacidad para la realización de actividades básicas (índice de Barthel) e instrumentales (escala de Lawton-Brody), el estado cognitivo (miniexamen cognitivo de Folstein) y la presencia de depresión (escala de Yesavage).

El objetivo básico del tratamiento del paciente después de una caída es reducir al mínimo el riesgo de nuevas caídas sin comprometer la movilidad y la independencia funcional. Los componentes estratégicos para prevenir las caídas son los siguientes: a) valoración y manejo de los factores de riesgo; b) observación y evaluación del balanceo y de la marcha; c) valoración de la seguridad del medio, y d) revisión de las circunstancias de las caídas previas.

Las primeras medidas terapéuticas consistirán en mejorar el estado general de salud, tratar los problemas obvios e interrumpir la ingesta de fármacos perjudiciales. Tanto el fisioterapeuta como el terapeuta ocupacional pondrán en marcha programas específicos de fortalecimiento muscular y de reentrenamiento de la marcha y del balanceo. El terapeuta corregirá las posturas incorrectas y adiestrará en las formas seguras de acostarse, sentarse y levantarse tanto de la cama como de la silla. Al aumentar la movilidad, lo hará la seguridad del paciente. Dentro del quehacer del terapeuta ocupacional, las adaptaciones en el hogar, que se acompañarán de una disminución de los peligros ambientales, ocupan un lugar primordial del manejo terapéutico (cuadro 161-3). El apoyo psicológico es otro punto fundamental, sobre todo en relación con los

temores del paciente. Un refuerzo social que implique un aumento en el número y la variedad de contactos puede ser beneficioso.

Cuadro 161-3 Principios del tratamiento del anciano que ha sufrido una caída

- Tratamiento de las lesiones
- Tratamiento de la causa subyacente
- Terapia física y educacional
  - Entrenamiento de la marcha
  - Fortalecimiento muscular
  - Ayudas para la deambulación
  - Adaptaciones
  - Calzado adecuado
- Actuaciones sobre el medio
  - Eliminar obstáculos
  - Iluminación adecuada
  - Modificaciones estructurales del hogar

Úlceras por presión

Constituyen la situación más común, previsible y prevenible de las complicaciones que puede provocar la inmovilidad. Como su nombre indica, se producen sobre áreas del cuerpo que están expuestas a una presión elevada y prolongada.

El 71% de las úlceras por presión aparecen en pacientes mayores de 70 años. Se estima que, después de 3 semanas de permanecer encamado, la prevalencia es del 7,7%. Aproximadamente el 20% de los ancianos que viven en residencias desarrollarán úlceras por presión en algún momento de su evolución.

Factores de riesgo

El principal factor de riesgo es la inmovilidad, ya sea por encamamiento o por sedestación persistente. Los cambios que ocurren en la piel asociados al envejecimiento, como la pérdida de vasos en la dermis, el adelgazamiento de la epidermis, el aplanamiento de la línea de unión dermoepidérmica, la pérdida de fibras elásticas y el aumento de la permeabilidad cutánea, incrementan la susceptibilidad al desarrollo de úlceras.

Algo similar sucede con los trastornos nutricionales, como la hipoproteinemia y los déficits de cinc, hierro y ácido ascórbico. La incontinencia, tanto urinaria como fecal, multiplica el riesgo por cinco, igual que las fracturas, sobre todo la de cadera. Otros factores de riesgo son presencia de deterioro cognitivo, enfermedades neurológicas como enfermedad de Parkinson, insuficiencia vascular periférica y anemia.

Existen cuatro elementos implicados en la génesis de estas úlceras: presión, fuerzas de cizallamiento-estiramiento, fricción y humedad. La fricción y la humedad son los factores más importantes en el desarrollo de lesiones superficiales de la piel, mientras que la presión y el cizallamiento lesionan los tejidos profundos.

Clasificación

Las úlceras por presión se clasifican según el grado de lesión tisular. Las nuevas recomendaciones de la *Agency for Health Care Policy and Research* (AHCPR) establecen cuatro estadios:

- *Estadio I.* Piel intacta, pero eritematosa, que no blanquea con la presión.
- *Estadio II.* Pérdida parcial del espesor cutáneo, con afección de la epidermis y la dermis. Pueden tener aspecto de abrasión, ampolla o cráter superficial.
- *Estadio III.* Pérdida completa del espesor de la piel, con afección del tejido celular subcutáneo. La lesión puede extenderse hasta la fascia subyacente, pero no la atraviesa.
- *Estadio IV.* Pérdida de la piel en todo su espesor, con destrucción extensa, necrosis tisular o lesión de los músculos, huesos o estructuras de soporte. Tanto en este estadio como en el III pueden presentarse lesiones complejas con tunelizaciones, fístulas y/o trayectos sinuosos.

Tratamiento

Con respecto al tratamiento, tanto profiláctico como terapéutico, cabe destacar las medidas que se detallan en el cuadro 161-4.

Cuadro 161-4 Principios en el cuidado de las úlceras por presión

Prevención

Identificar a los pacientes de riesgo
Disminuir la presión y la fricción
Mantener la piel seca y limpia
Nutrición e hidratación adecuadas
Evitar la sobresedación

Úlceras de grados I y II

Evitar la presión y la humedad
Cuidados locales de la piel

Úlceras de grado III

Desbridar tejidos necróticos
Limpieza y cuidados de la úlcera
Cura húmeda

Úlceras de grado IV

Desbridar tejidos necróticos
Reparación quirúrgica
Antibióticos sistémicos si existe celulitis u osteomielitis
Cura húmeda

Medidas generales

La mejor profilaxis es la movilidad continuada del paciente: cambiarlo de posición cada 2 h, colocarlo girado 30° en posición oblicua, no elevar la cabecera de la cama más de 30° y levantarlo si está sentado cada 10 min durante 10 s.

Medidas antipresión

El objetivo de los diferentes métodos existentes es reducir la presión sobre las estructuras óseas a valores inferiores a 32 mm Hg, ya que es la presión aceptada a partir de la cual puede cesar el flujo sanguíneo y producirse isquemia.

Estas medidas se pueden clasificar en estáticas y dinámicas. Las estáticas ejercen su función cuando se moviliza el paciente, y entre ellas se incluyen geles, espumas y algunas camas de aire. Las dinámicas requieren un sistema de energía adicional. Entre ellas destacan las camas de aire con presión alternante, el sistema de soporte de baja pérdida de aire, las camas de aire fluidificado y los modernos sistemas de microesferas. Su utilización reduce a menos de la mitad la incidencia de úlceras por decúbito en pacientes hospitalizados.

Medidas sistémicas

Los factores nutricionales son de gran valor, y puede ser útil establecer una dieta rica en calorías y aminoácidos con suplementos vitamínicos (vitamina C). Se ha comprobado que uno de los mejores factores de cicatrización de las úlceras es establecer un balance nitrogenado positivo.

Los antibióticos administrados por vía sistémica están indicados en presencia de sepsis, celulitis, osteomielitis y como profilaxis de la endocarditis. Las sepsis originadas en las úlceras por presión tienen una mortalidad del 50% en pacientes hospitalizados. Se recomienda recoger muestras de material del lecho ulceroso y hacer cultivo y antibiograma. La colonización por SARM de las úlceras por presión es un problema cada vez más frecuente. En el 20%-30% de los casos están causados por más de un germen. En este caso y ante la posibilidad de sepsis secundaria, están indicados antibióticos de amplio espectro que cubran microorganismos gramnegativos, grampositivos y anaerobios.

Medidas locales

El tratamiento local de la úlcera depende, en gran medida, de la extensión del daño tisular.

Desbridamiento

Si existe material necrótico, está indicado realizar un desbridamiento local sin lesionar el tejido de cicatrización. Las preparaciones enzimáticas como colagenasa, fibrinolisina, desoxirribonucleasa y estreptocinasa-estreptodornasa pueden ayudar a desbridar y limpiar el exceso de secreción purulenta.

Es razonable usar un antiséptico local durante un período corto de tiempo. Los que han demostrado ser bactericidas y no citotóxicos son, entre otros, la povidona yodada al 0,001% y el hipoclorito sódico al 0,005%. También pueden utilizarse no más de 5 a 7 días por el peligro de crear resistencias, ácido fusídico, sulfadiazina argéntica o metronidazol de forma tópica o con apósito de plata y malla de carbón activado.

Curas oclusivas

Los apósitos hidrocoloides oclusivos han demostrado su utilidad en el tratamiento de las úlceras por decúbito. Los apósitos hidrocoloides extrafinos y protectores constituyen el tratamiento óptimo para las úlceras en estadios I y II. En las úlceras de grados III y IV, siempre que no haya infección subyacente grave, son efectivos los apósitos hidrorreguladores.

Tratamiento quirúrgico

Se escinde la úlcera en bloque con amplios márgenes hasta el hueso y se efectúa un injerto rotando una placa de espesor completo, con grasa y músculo, para cubrir la herida. Este tipo de tratamiento se debe valorar en los estadios III y IV.

Apósitos húmedos

El desbridamiento quirúrgico y enzimático y las gasas no selectivas retrasan la epitelización. Por tanto, deben suspenderse cuando se haya eliminado el material necrótico y sólo se observe tejido de granulación sano y rosado. Cuando la herida está limpia, se requiere un ambiente húmedo para que se produzca la migración de las células epiteliales hacia la superficie desde el tejido de granulación profundo.

Incontinencia urinaria

Concepto

La incontinencia urinaria se puede definir como la pérdida involuntaria de orina que puede demostrarse de forma objetiva. Origina un problema de higiene y, en muchas ocasiones, retracción o reprobación social. Su incidencia en ancianos que viven en la comunidad es del 5%-10%, en pacientes hospitalizados del 35% y en residencias alcanza al 50% de la población.

En relación con la edad se observan cambios en el tracto urinario bajo. Entre los cambios en la función vesical atribuidos al envejecimiento se incluyen: menor capacidad de la vejiga, aumento del volumen residual, contracciones desinhibidas de la vejiga y disminución de la longitud funcional de la uretra. Todas esas alteraciones predisponen a desarrollar incontinencia.

Es importante hacer una buena historia farmacológica dado que hay fármacos de uso habitual que pueden provocar incontinencia. Los diuréticos (polaquiuria, urgencia miccional, poliuria), los hipnóticos (sedación, inmovilidad, delirio), los antipsicóticos (sedación, parkinsonismo, inmovilidad, delirio), los antidepresivos (sedación, propiedades anticolinérgicas), los antagonistas del calcio (retención urinaria), los anticolinérgicos (impactación fecal, delirio, retención urinaria) y los opiáceos (impactación fecal, delirio, retención urinaria) son los fármacos más comúnmente relacionados con la incontinencia urinaria.

Cuadro clínico

Habitualmente, la incontinencia se clasifica atendiendo a la evolución en el tiempo (aguda o transitoria y crónica o establecida) o al mecanismo etiopatogénico (urgencia, rebosamiento, estrés y funcional).

Incontinencia aguda o transitoria

Hace referencia a los casos de incontinencia de corta evolución que se resuelven en menos de 4 semanas. En el 50% de los ancianos hospitalizados que presentan incontinencia, esta es de tipo reversible, mientras que el 33% de los que viven en la comunidad refieren de forma ocasional pérdidas de orina transitorias. Las causas que desencadenan incontinencia aguda son múltiples, pero las principales son: infecciones del tracto urinario, delirio, vaginitis o uretritis atrófica, fármacos (sedantes, diuréticos, anticolinérgicos, antagonistas del calcio), disfunción psicológica, trastornos endocrinos (hiperglucemia e hipercalcemia), inmovilidad e impactación fecal.

Incontinencia crónica o establecida

Es aquella situación en la que, por problemas físicos estructurales, urodinámicos, neurológicos, vasculares o mixtos, el paciente refiere incontinencia urinaria superior a 4 semanas de duración.

Incontinencia de urgencia

También conocida como *inestabilidad del detrusor,* es el tipo de incontinencia urinaria más frecuente (65% de los casos) entre las personas mayores. Esta incontinencia se produce cuando las contracciones no inhibidas del detrusor superan la resistencia de la uretra, lo que permite la pérdida de pequeñas cantidades de orina. Los ancianos presentan urgencia súbita de orinar y un residuo posmiccional inferior a 50 mL.

Básicamente, existen cuatro mecanismos responsables de este tipo de incontinencia: defectos en la regulación por parte del SNC, obstrucción del tracto urinario inferior, alteración orgánica de la vejiga e inestabilidad idiopática.

La hiperactividad del detrusor asociada a deterioro de la contractilidad, entidad descrita recientemente, es desde el punto de vista urodinámico un subtipo de inestabilidad del detrusor. Es una causa de incontinencia urinaria preponderante entre los ancianos ingresados.

Incontinencia por rebosamiento

Ocurre cuando la presión de llenado vesical excede a la uretral, pero sólo con grandes volúmenes de orina dentro de la vejiga. Es más frecuente en los

hombres. Suele corresponder a la etapa final de la obstrucción del tracto urinario inferior y se caracteriza por un residuo posmiccional superior a 100 mL. Los síntomas más frecuentes son dificultad para iniciar la micción, sensación de micción incompleta, episodios de retención urinaria y, en ocasiones, ausencia de deseo miccional. Los escapes de orina suelen ser de escaso volumen. En muchas ocasiones, para iniciar la micción hay que recurrir a maniobras para incrementar la presión abdominal.

Dentro de este grupo se puede incluir el diagnóstico urodinámico de *detrusor acontráctil*. Suele asociarse a lesiones neurológicas como accidente vascular cerebral, neuropatía diabética o tumoraciones del centro sacro. Clínicamente se manifiesta con síntomas obstructivos, aunque algunos pacientes pueden referir únicamente polaquiuria.

Incontinencia de esfuerzo

Se produce cuando el aumento de presión intraabdominal supera la resistencia uretral, lo que permite la expulsión de pequeñas cantidades de orina. Es más frecuente en mujeres. Entre sus causas se incluyen el déficit de estrógenos, la debilidad de los músculos pelvianos, la debilidad del esfínter uretral y la obesidad. Clínicamente existen pequeñas pérdidas de orina después de la tos o de un acceso de risa. El residuo posmiccional es mínimo.

Incontinencia funcional

En este tipo de incontinencia, la función del tracto urinario inferior se encuentra conservada, pero existen situaciones externas que precipitan la incontinencia. Por ejemplo, un deterioro en la movilidad o una demencia en estadio grave en la que el anciano es incapaz de alcanzar el lavabo para orinar. Existen situaciones variadas que contribuyen a este tipo de incontinencia, entre ellas: depresión, hostilidad, alteraciones musculoesqueléticas, ausencia de iluminación en la habitación, etc.

Diagnóstico

Comenzar por una historia clínica completa que incluya valoración física, psíquica y análisis generales de sangre y orina. En la exploración física se

prestará especial atención a la sensibilidad anal y perianal, con observación del introito vulvar, evaluación prostática, de la motricidad y de los reflejos como el bulbocavernoso o el cremastérico.

Se recomienda una valoración del residuo posmiccional de todo anciano con incontinencia y se sugiere el estudio urológico en pacientes con más de 100 mL. El estudio urodinámico formal (cistomanometría, flujometría, prueba de presión detrusor/flujo miccional, perfil uretral) habitualmente no se realiza durante la evaluación inicial. Las indicaciones para la práctica de este estudio son: incontinencia tras cirugía prostática, antes de cirugía de la incontinencia, ausencia de respuesta médica, aumento del residuo posmiccional y existencia de dudas diagnósticas.

Tratamiento

Los programas terapéuticos deben ser individualizados en función del paciente y de la situación fisiopatológica.

Incontinencia de urgencia

El tratamiento de este tipo de incontinencia incluye el farmacológico y la terapia de comportamiento. Los fármacos anticolinérgicos y/o los relajantes de músculo liso son las principales opciones con la finalidad de reducir las contracciones no inhibidas del detrusor. La oxibutinina, fármaco de propiedades anticolinérgicas y relajante muscular (2,5 mg/8-12 h), la tolterodina, antimuscarínico selectivo de los receptores vesicales (2-4 mg/12 h), y la solifenazina (5 mg/12 h) son los más utilizados.

Las técnicas de comportamiento incluyen entrenamiento de hábitos, continencia y reentrenamiento vesical. Requieren que el anciano tenga un nivel funcional elevado y esté motivado. Las técnicas de biorretroacción intentan evitar la incontinencia alterando las respuestas fisiológicas de la vejiga y la musculatura del suelo pélvico. Una última opción con resultados aceptables en este momento es la estimulación eléctrica.

Incontinencia por rebosamiento

En casos de obstrucción prostática se realizará una prostatectomía. En las situaciones de obstrucción de la uretra distal en el sexo femenino se

procederá a dilataciones uretrales o a uretrotomía endoscópica. El tratamiento farmacológico con agonistas colinérgicos y bloqueadores adrenérgicos (doxazosina, tamsulosina y terazosina) sólo es eficaz en caso de obstrucción leve. No han mostrado beneficios valorables los inhibidores de la α-reductasa.

En los casos de *detrusor acontráctil*, el objetivo terapéutico es reducir la cantidad de orina intravesical para disminuir la incontinencia y evitar la hidronefrosis y la urosepsis. En primer lugar, se debe realizar una cateterización intermitente para descomprimir la vejiga y recuperar la capacidad contráctil del detrusor. Como este método no es muy factible en población anciana, se puede utilizar una cateterización durante 2 semanas y un estudio posterior de viabilidad. Si no es exitosa, se volverá a realizar durante 4 semanas y nueva evaluación. También se pueden utilizar las técnicas de Valsalva y Credé para aumentar o inducir contracciones vesicales.

Incontinencia de esfuerzo

El tratamiento no quirúrgico incluye pérdida de peso en pacientes obesos, técnicas de actuación sobre el suelo pélvico, utilización de conos vaginales y técnicas de biorretroacción *(biofeedback).* Estos métodos requieren la colaboración del paciente. Las contracciones repetidas de los músculos del suelo pelviano mejoran la incontinencia de estrés en el 60% de los pacientes. Estos ejercicios han de realizarse varias veces al día (100 repeticiones o más) y pueden transcurrir de 2 a 9 meses antes de que se aprecie su efecto. La estimulación eléctrica del suelo pelviano con corriente farádica puede ser útil en algunos casos. Los tapones uretrales se están desarrollando como terapia coadyuvante para este tipo de incontinencia, pero requiere un alto grado de destreza manual para su implantación.

El tratamiento farmacológico está basado en la utilización de α-adrenérgicos (seudoefedrina, 15-30 mg/6-8 h) y estrógenos por vía oral o vaginal. La duloxetina, inhibidor mixto de la serotonina y la noradrenalina, es un antidepresivo que se ha mostrado eficaz en estos casos.

El tratamiento quirúrgico consiste en la elevación de la unión uretrovesical hacia una situación intraabdominal por encima del pubis. Con estas técnicas quirúrgicas se alcanza un éxito del 70%-90% en el primer

año. Posteriormente, el nivel de éxito terapéutico va disminuyendo. En ocasiones sólo es posible tratar la incontinencia con el empleo de colectores externos, compresas y otros materiales con propiedades absorbentes (tabla 161-3).

Tabla 161-3

Tratamiento de la incontinencia urinaria en el anciano

Tipo de incontinencia	Tratamiento no farmacológico	Tratamiento farmacológico
De urgencia	Terapia de comportamiento Entrenamiento de hábitos Reentrenamiento vesical Entrenamiento de la continencia Biorretroacción	Oxibutinina Flavoxato Tolterodina Cloruro de trospio Solifenazina
De esfuerzo	Ejercicios del suelo pelviano Biorretroacción Estimulación eléctrica Intervención quirúrgica	Estrógenos Agonistas α-adrenérgicos
Por rebosamiento	Sondaje Intervención quirúrgica	Alfuzosina Doxazosina Tamsulosina Terazosina
Por hiperactividad del detrusor	Terapia de comportamiento Sonda vesical	Relajantes Antiespasmódicos

Habitualmente en el anciano coexisten varios tipos de incontinencia, ya que se asocian el déficit de movilidad, debilidad vesical, inestabilidad del detrusor, problemas neurológicos, etc., constituyendo lo que se conoce como incontinencia mixta.

Bibliografía especial

Cristòfol Allué R. Societat Catalana de Geriatria i Gerontologia. Síntomas conductuales y psicológicos de las demencias. Una revisión desde la geriatría. Colección Geriatría 21. Barcelona: Esmon; 2013.

Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Hampel H, Molinuevo JL, Blennow K, et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease. The IWG-2 criteria. *Lancet Neurol*. 2014;13:614–629.

Gil Gregorio P. Incontinencia urinaria. Guía de buena práctica clínica en Geriatría. Madrid: Sociedad Española de Geriatría y Gerontología; 2012.

Lázaro del Nogal M, González Ramírez A. La actividad y el ejercicio físico en la prevención y tratamiento de la fragilidad y las caídas. En: Ramos Cordero P, coord. Fragilidad y nutrición en el anciano. Guías de buena práctica clínica SEGG. Madrid: Sociedad Española de Geriatría y Gerontología; 2014. 61-80.

Martín-Carrasco M, Agüera-Ortiz LF, Caballero-Martínez L, Cervilla J, Menchón-Magriñá JM, Montejo-González ÁL, et al. Consenso de la Sociedad Española de Psicogeriatría sobre la depresión en el anciano. *Psicogeriatría*. 2011;3(2):55–65.

162

Aspectos éticos de la asistencia en geriatría

J.M. Ribera Casado

Introducción

Las consideraciones éticas referidas al paciente anciano no tienen por qué ser muy distintas de las que se plantean en otras edades. No obstante, existen algunos aspectos específicos en los que merece la pena detenerse por el papel que puede jugar en ellos el factor edad. Uno tiene que ver con los progresos tecnológicos de la medicina y las oportunidades que se derivan de ellos. Son progresos que han incrementado de forma espectacular las posibilidades diagnósticas y terapéuticas, pero cuyo coste elevado hace que el acceso a ellos pueda plantearse en términos competitivos. Junto con ello hay que situar a las transformaciones ocurridas en la sociedad y su repercusión en comportamientos, valores y actitudes. Factores importantes para entender estas transformaciones han sido:

- *El salto demográfico.* Un aumento progresivo de la población de más edad, tanto en términos relativos como en términos absolutos, cuyos límites no se vislumbran.
- *La modificación de la forma de ser y de estar del anciano en la sociedad.* El anciano actual es más culto y exigente que el de hace unas décadas, tiene más asumidos sus derechos y deberes y pretende ser más participativo en la vida comunitaria. Además, dispone de un período previsible de vida posjubilar que se mide en décadas, durante el cual se le pide que se mantenga activo e integrado. Todo ello debe ser reconocido por la sociedad y tomado en consideración por los poderes públicos que la representan.
- *Connotaciones socioeconómicas.* Los recursos no son infinitos y el anciano precisa y consume muchos, tanto en términos de salud como en el ámbito social. El gestor sanitario y los poderes públicos suelen plantearse la distribución de estos recursos en términos de «prioridades» y de costes, lo que suele asociarse a decisiones poco favorables a la persona mayor.
- *Cambio en la relación médico-paciente.* La concepción vertical y paternalista de la medicina como modelo único mantenido hasta bien entrado el siglo XX ha virado hacia un patrón mucho más

horizontal. Un modelo que añade a los tradicionales principios de «beneficencia» (procurar el bien del enfermo) y «no maleficencia» (no dañar al paciente), contemplados en el código hipocrático, dos nuevos principios claves en la bioética actual: «autonomía» (respeto a la voluntad de la persona) y «justicia» (dar a cada uno lo suyo con igual consideración y respeto). En geriatría, la incorporación de los principios de autonomía y justicia se está produciendo de forma mucho más lenta y difícil que en otras áreas de la medicina.

En 1969, Robert Butler acuñó en EE. UU. el término *ageism* («edadismo» en español), que puede definirse como «discriminación en contra del anciano sobre la base de su propia edad». En este sentido, o en el más amplio de falta de tolerancia en muchos casos y de abuso franco en otros, el vocablo se ha incorporado a otros «ismos» como el racismo o el sexismo. Las actitudes edadistas y la asunción de estereotipos aplicados al viejo son fenómenos comunes fuera y dentro de la medicina. En este marco se contemplan muchos de los problemas éticos más frecuentes.

Aplicabilidad de la «alta tecnología» a la población anciana

El criterio de «rentabilidad» suele ser prioritario a la hora de establecer decisiones médicas. Esta rentabilidad lo suele ser en el terreno de los costos, pero también habría que valorarla en campos como la posibilidad de recuperación, la expectativa de vida previsible, la presión social, etc. Sobre esta base, el anciano es víctima frecuente de discriminación negativa cuando presenta su opción a un programa médico de coste elevado o de alcance limitado en cuanto al número de personas que pueden beneficiarse de él. Esto ha ocurrido y, en algunos casos, sigue ocurriendo en situaciones como los programas de hemodiálisis, el acceso a unidades de cuidados especiales o las «listas de espera» ante determinadas exploraciones diagnósticas (técnicas de imagen o de laboratorio complejas y caras, etc.) o terapéuticas (medicación antineoplásica, procedimientos quirúrgicos de alto coste, programas de trasplantes, etc.). En EE. UU. se ha llegado a sugerir que algunas de estas medidas sólo deberían autorizarse en la población mayor cuando el anciano sea capaz de sufragarlas por sí mismo. En España, una encuesta de ámbito nacional evidenciaba todavía en los años noventa que la edad en sí misma era criterio absoluto de exclusión para entrar en una unidad coronaria, al menos a juicio del 25% de los médicos que trabajaban en ellas.

En ocasiones han sido argumentos supuestamente médicos los determinantes de esta selección negativa basada en la edad. Al generalizarse la técnica correspondiente, muchos de esos criterios se han revelado infundados y la edad como contraindicación ha desaparecido de los protocolos. Sin embargo, en la práctica el anciano sigue encontrando barreras cuando se establecen prioridades para acceder a algunos procedimientos. Situaciones clínicas que pueden servir de ejemplo en las que hubo que rectificar unos criterios de exclusión iniciales sin base científica han sido, entre otras, la angioplastia coronaria o los programas de diálisis renal, procedimientos que hoy son norma entre la población anciana.

La edad, por sí misma, nunca debe figurar como una contraindicación para nada en la práctica médica por más que según avanza la edad las contraindicaciones de carácter general vayan a ser más frecuentes. Otra cosa es que el paciente mayor renuncie a su derecho si considera que la propuesta recibida pueda convertirse en un instrumento agresor para su calidad de vida.

Cuando se le plantea a una persona mayor la posibilidad de expresarse sobre este tipo de medidas, en muchos casos sus objetivos y actitudes difieren bastante de los imaginados por sus médicos. El anciano suele aceptar riesgos más altos de mortalidad quirúrgica o posquirúrgica que los que le plantea el cirujano, pero es menos proclive a someterse a maniobras de dependencia tecnológica como las que ofrecen muchas unidades especiales. Numerosos ancianos prefieren afrontar la posibilidad de morir ante el temor de ser sometidos a procedimientos excesivamente agresivos. Este punto, la voluntad del protagonista, su salvaguardia ante algunos tratamientos muy agresivos, es un elemento que necesariamente debe tomarse en consideración.

Consentimiento informado

Se deriva del principio de autonomía y constituye el primero de los derechos del paciente de cualquier edad en materia de salud. Supone la principal garantía para mantener la propia capacidad de decisión. Elementos esenciales de este derecho son la comunicación correcta de la información, su comprensión y la voluntariedad del consentimiento o el rechazo por parte del enfermo. En el anciano, este derecho suele pasarse por alto en mayor medida que a otras edades, tanto por el médico como, con frecuencia, por la familia, que tiende a erigirse en intérprete de su voluntad y conveniencia.

Un problema que surge con frecuencia es el de la capacidad real para tomar decisiones por parte del anciano. El deterioro cognitivo, las dificultades de comunicación o enfermedades diversas, fundamentalmente neurológicas o psiquiátricas, dificultan valorar este punto en casos límite. El hecho de que el paciente sea poco cooperador o adopte, a juicio del médico, una mala decisión no constituye prueba alguna de incapacidad. Excepto en los pacientes en coma o con demencia avanzada, la incapacidad no suele ser absoluta y es importante respetar el margen de capacidad que pueda poseer el paciente.

Cuando, pese a lo anterior, exista incapacidad manifiesta, el consentimiento debe proceder de la familia *(proxy consent).* Es importante valorar que las decisiones no perjudiquen al anciano, ya que sus intereses no siempre coinciden con los de su familia. Tampoco está claro en todos los casos quién es su representante auténtico y pueden darse discrepancias entre los distintos familiares. Una ayuda puede ser la existencia de documentos o de testimonios escritos por parte del interesado (directrices/voluntades anticipadas).

Abuso y maltrato del anciano

El reconocimiento efectivo de que el anciano, como otros colectivos más frágiles —niños, mujeres—, puede ser y es víctima de abusos, de maltratos y de negligencias por parte de sus cuidadores o de las personas que conviven con él data de fechas tan recientes como el último tercio del siglo XX. Estos casos se sitúan en el límite superior del espectro conocido como *síndrome de la violencia familiar.*

La *American Medical Association* ha definido el abuso en 1987 como todo «aquel acto u omisión que lleva como resultado un daño o amenaza de daño para la salud o el bienestar de una persona anciana». Una definición muy amplia que incluye las tres categorías esenciales que perfilan el tipo de abuso: maltrato físico, abuso psicológico y abuso económico. Con frecuencia, estas distintas formas de abuso se superponen en una misma víctima.

Aunque los datos conocidos pueden no ser del todo fiables se estima que, por encima de los 65 años, al menos el 2%-3% de la población es víctima de alguna forma de abuso. Esta proporción aumenta en paralelo con la edad del grupo analizado. En ocasiones, el anciano no se queja o, en todo caso, no llega a denunciar el hecho, sobre todo, como ocurre con frecuencia, cuando el maltratador es una persona de su círculo más próximo.

Esta cuestión incide directamente en la práctica médica. Normalmente, el médico actúa como testigo y, en ocasiones, denunciante, cuando constata maltrato. En su papel de velador y valedor del paciente debe mostrar una sensibilidad especial, tener un alto índice de sospecha y, ante la menor duda, indagar como estime más oportuno. Los servicios de urgencia hospitalarios son un marco muy adecuado para establecer protocolos de detección.

Existen factores de riesgo que el médico debe conocer. Entre ellos los perfiles bien establecidos del potencial agresor, de la víctima o del medio en el que puede ocurrir el maltrato. Además de mostrarse sensibilizado con el asunto, deberá identificar, valorar al anciano maltratado y buscarle una atención multidisciplinar con apoyo social y psicológico.

«Antienvejecimiento» *(antiaging)*

La llamada *medicina antienvejecimiento* se ha convertido en uno de los tópicos de este tiempo. Con ella se pretende: a) alcanzar la vejez en las mejores condiciones; b) enlentecer el proceso de envejecer, o c) revertir alguno de los cambios asociados a este proceso. Hoy por hoy la única forma de conseguirlo es mediante medidas de prevención primaria y secundaria sobre las enfermedades y estilos de vida, poniendo el énfasis en la actividad física, la alimentación y la lucha contra los hábitos tóxicos. Intentar actuar sobre los mecanismos básicos del envejecimiento primario o aplicar terapias sustitutivas no ha demostrado su eficacia en la especie humana. Hace una década un amplio grupo de investigadores señalaba que, en el mercado *antiaging*, «la eficacia de los productos no se ha demostrado científicamente y en algunos casos puede ser peligrosa. Quienes los venden a menudo falsean la ciencia en la que se apoyan […] ninguna forma de intervención ha demostrado enlentecer, parar o revertir el proceso de envejecimiento…».

Atención al paciente al final de la vida

En torno al paciente terminal se centran buena parte de los problemas éticos más importantes que debe afrontar el médico. La muerte representa un fallo, un fracaso, una frustración para todos, pero especialmente desagradable y acusadora para los médicos.

La norma es que el anciano sea el protagonista de esta historia: cuatro de cada cinco muertes hospitalarias ocurren en mayores de 65 años. El anciano tiene una experiencia mayor de la muerte. La ha vivido en más ocasiones a través de sus conocidos y de su propia familia. Está familiarizado con ella, la sabe próxima, y todas estas vivencias le otorgan mayor sensibilidad.

Existen dos *mensajes* de partida: el médico *no* puede rehuir la cuestión, que encontrará desde el primer día, *ni* eludir su propia responsabilidad. Tendrá que asumir, quiéralo o no, un papel que va más allá del mero ejercicio de curar —o intentar curar—, para el que ha sido preparado; se aproximará al rol de un director de escena que debe ejercer cierto control sobre las circunstancias que acompañan a la muerte del paciente. Por tanto, debe estar preparado desde su período de formación, reflexionar, asumir algunas ideas —sus ideas— que le permitan evitar inhibirse, sin tener que improvisar para afrontar esta situación de manera coherente.

Ante la muerte sólo existen dos certezas: la seguridad de que nos va a alcanzar y la ignorancia del momento. Nuestra época ha introducido cambios importantes en la manera de vivir la muerte. Se muere de otra forma y en otros sitios. Los hospitales e instituciones tienden a reemplazar a la propia cama. La tecnificación y los aparatos sustituyen a la familia. En muchos casos, los avances de la medicina permiten una estimación aproximativa razonable sobre cuándo se va a producir. Todo ello ha determinado que la búsqueda de una «muerte digna» se haya convertido en uno de los temas —y de las obsesiones— más discutidos de nuestro tiempo.

Entre los miedos que afloran cabe destacar, en primer lugar, el temor a la propia muerte. Elisabeth Kübler-Ros sistematizó cinco fases por las que suele pasar quien sabe que le llega el momento: negación, indignación, regateo, depresión y aceptación. A menudo, estos miedos se traducen en pérdida de esperanza, sentimientos de frustración cuando se analiza la vida

pasada o exageración del sentido de la responsabilidad al pensar en los problemas pendientes. El miedo se expresa también en aspectos como el dolor que puede llegar, los efectos del tratamiento, la situación económica o el rechazo y abandono por parte de la familia y los amigos.

Resulta imposible dar normas específicas sobre cuál debe ser la actuación del médico cuando se encuentra con un anciano moribundo. Aun así, tiene interés recordar algunos de los problemas concretos con los que deberá enfrentarse el médico al llegar a este punto.

Comunicación de la noticia

¿Se debe o no informar al paciente? Los hábitos varían según países y culturas. En el mundo de habla inglesa se tiende a explicar la verdad. En ello influye una tradición religiosa y social favorable. También, sobre todo en EE. UU., razones más pragmáticas, como el miedo a procesos por mala práctica médica. El mundo latino tiende más a la ocultación. Una encuesta amplia sobre el tema pedía la opinión del encuestado referida a sí mismo, a los padres y a su cónyuge, así como las razones de sus respuestas. Hay que destacar la incongruencia de que, mientras la mayoría de las respuestas eran favorables a una información extensa referida a uno mismo, para los demás se solicitaba más restringida, especialmente para los padres (los ancianos). Razones válidas para uno mismo, derecho a la verdad, capacidad para asimilar la noticia o necesidad de resolver asuntos materiales o espirituales no se valoraban igual para los padres a los que se consideraba incapaces de asumir esa información, iban a sufrir mucho o se les pretendía evitar situaciones de angustia.

Sobre este asunto no existen recetas generales. Ningún médico puede decir a otro cómo actuar. La decisión es muy personal. Varía según las circunstancias, en particular de acuerdo con cuatro aspectos: características de la enfermedad, personalidad y posibles declaraciones previas del enfermo, entorno sociofamiliar (muy importante en el caso del anciano) y experiencia previa del médico. En todo caso debe exigirse una reflexión cuidadosa, pormenorizada y muy individualizada antes de tomar cualquier decisión.

Cómo afrontar el dolor

Los enfermos preguntan con frecuencia acerca del dolor físico. El médico debe saber que el temor al dolor físico es a menudo más insoportable que el propio dolor. Es necesario explicar que, en el momento actual, todos los dolores son controlables y que, si llega el caso, se aplicarán los medios precisos. Más importante, sobre todo en el anciano, es el sufrimiento moral: el temor a la soledad o al abandono, y el miedo a la muerte y a la separación. El temor es menor cuando la actitud del médico permite que el paciente confíe en él y en su capacidad profesional.

Dónde morir

Se trata de un problema reciente. Hasta hace poco no se moría en los hospitales. El gran desarrollo de la medicina hospitalaria y la tecnificación son los determinantes de este problema. Ya se han mencionado las cuestiones que plantean en el terreno ético los avances tecnológicos y el derecho que asiste al anciano a poder renunciar a algunas de sus «ventajas». La muerte en el propio domicilio se asocia a un menor riesgo de futilidad terapéutica y ofrece la posibilidad de despedirse en el entorno en el que se ha vivido.

Atención religiosa

La posibilidad de que el anciano reciba o no una atención religiosa en consonancia con sus creencias y deseos depende, a menudo, de una decisión médica. El descuido, el miedo a la reacción del enfermo o de su familia o, simplemente, la proyección sobre el paciente de las propias ideas pueden condicionar un vacío importante en este terreno. Es difícil valorar en qué medida la religión ayuda a superar buena parte de los problemas que acompañan al trance del morir. Existe evidencia histórica acumulada para pensar que muchas personas, probablemente más entre los ancianos, desean recibir atención religiosa. Facilitar esta asistencia, no olvidándola ni sintiéndose incómodo ante ella, debe estar siempre presente en la mente del médico.

Limitación del esfuerzo terapéutico

Los intentos de reanimación ante una parada cardíaca son norma en muchos hospitales. Dada la urgencia de la situación, en numerosos casos estos intentos se llevan a cabo sin tiempo para una reflexión individual sobre las posibilidades específicas de recuperación del paciente y en ausencia de una información precisa acerca de su voluntad en este sentido.

En el anciano hospitalizado, el pronóstico de las enfermedades que conducen a este punto suele ser sombrío, y las escasas encuestas que se conocen tampoco apuntan que deseen ser reanimados. No suele disponerse de una comunicación explícita sobre la cuestión. Por ello, teniendo en cuenta la agresividad de esta alternativa, es aconsejable que tanto el médico que atiende de forma habitual al anciano como aquel al que se le presenta el problema en forma de emergencia médica extremen la prudencia y rechacen actitudes alegremente agresivas. Podemos utilizar tablas de «Niveles de intensidad terapéutica». La del *Rogers Memorial Veterans Hospital* (Bedford, Massachusetts, EE. UU.) es una de las más utilizadas por ser poco agresiva y de fácil aplicación. Tiene cinco niveles que van desde el tratamiento sin límites hasta cuidados exclusivos de confort y relaciona cada nivel con los recursos asistenciales que precisa.

Alimentación e hidratación artificial

La decisión de proporcionar alimentos o de hidratar a un paciente anciano, a veces inconsciente, como forma de mantener su vida constituye otro dilema. Parece claro que se recurrirá a ello siempre que exista una esperanza razonable de recuperación o mientras se obtiene información clínica suficiente. En caso contrario, ante situaciones terminales no reversibles, la decisión puede depender de factores como el nivel de consciencia del paciente, su función mental y la posibilidad de expresar su voluntad. Las evidencias en este campo no son concluyentes y las soluciones deben tomarse sobre bases individuales. Alimentar o hidratar a un paciente terminal ni prolonga la vida, ni mejora su calidad ni alivia dolores u otros síntomas.

Otros aspectos relevantes

Otros problemas, tal vez de segundo orden en relación con los que se han comentado, pero que también surgen ante esta clase de situaciones, son los concernientes a la *normativa legal:* informes, certificaciones, normas de la institución, solicitud de autopsia, etc. Buena parte de estos aspectos pueden englobarse dentro de un contexto más amplio como es el de *relación con la familia*. En el buen o mal planteamiento y resolución de estas cuestiones tendrá un papel muy importante el grado de sintonía que el médico haya adquirido con el entorno del enfermo, así como la delicadeza formal y el respeto por la situación que se está viviendo.

Solicitar y conseguir permiso para un *estudio necrópsico* puede resultar incómodo y difícil para el médico inexperto. Sin embargo, puede ser necesario. Las circunstancias específicas determinarán cómo plantear el tema. Es un error y una falta de responsabilidad profesional considerar que la edad avanzada resta valor a las aportaciones que puedan obtenerse.

Así pues, los conflictos que pueden aquejar al anciano que va a morir son numerosos. También los problemas que se le pueden plantear al médico responsable. Ya he destacado que no existen recetas válidas universales. Aun así, caben dos *recomendaciones* fundamentales. La primera es que, en estos casos, el profesional ha de mantener la cabeza fría y no dejarse llevar por la intensa emotividad que suele impregnar el ambiente. La racionalidad debe prevalecer sobre los sentimientos. La segunda recomendación, quizá más importante, es de índole general y constituye una actitud que se debe ir aprendiendo a lo largo de toda la vida. Se trata de la necesidad de haber asumido la propia muerte. Sólo de esta manera el médico podrá ponerse en el lugar del otro, una forma de comportamiento recomendable en todo momento de la relación médico-paciente, y mucho más en estas circunstancias, cuando adquiere su máximo sentido.

Eutanasia y suicidio asistido

La Real Academia Española define *eutanasia* como «muerte sin sufrimiento físico y, en sentido restricto, la que así se provoca voluntariamente».

Tradicionalmente se habla de eutanasia activa y pasiva. La primera, también llamada *positiva* o *directa*, implica una actuación dirigida expresamente a facilitar o determinar la muerte del enfermo. La segunda representa más una omisión que una acción. Incluye tanto la renuncia al uso de las medidas llamadas *extraordinarias* para mantener la vida como la utilización de fármacos destinados a mejorar algún síntoma que pueden secundariamente acelerar la muerte. Esta última forma ha recibido el nombre de *eutanasia activa indirecta.* La *sedación terminal*, muy en boga a día de hoy, deja las fronteras relativamente laxas y se puede considerar próxima a la denominada *eutanasia activa indirecta.*

La eutanasia ha sido siempre objeto de reflexiones y polémicas entre profesionales procedentes de áreas tan diversas como la medicina, el derecho, la ética o la religión. Su discusión rebasa ampliamente el marco académico e intelectual, alcanza de forma apasionada y extensa a muchos grupos sociales y aparece cotidianamente en los medios de comunicación.

En esta cuestión han de considerarse las connotaciones legales y valorarse las creencias religiosas expresadas por el protagonista. El Código Penal español de 1995 mantiene en su artículo 143 pena de prisión de 4 a 8 años para la inducción al suicidio, de 2 a 5 años a quien cooperase con actos necesarios al suicidio y de 6 a 10 si la cooperación llega al punto de ejecutar la muerte. Introduce un epígrafe que reduce estas penas cuando exista «petición expresa, seria e inequívoca […] en el caso de que la víctima sufriera una enfermedad grave que conduciría necesariamente a su muerte, o que produjera graves padecimientos permanentes y difíciles de soportar». La palabra eutanasia no aparece en esta versión del Código Penal, aunque se anuncia una próxima ley en este sentido.

Desde una perspectiva médica, sobre todo en el paciente anciano, los médicos llevamos a cabo con mano amplia, y aceptación mayoritaria por la sociedad, medidas dentro del marco de la denominada *eutanasia pasiva.* Omitir actos que podrían prolongar la vida del enfermo: transfusiones sanguíneas, administración de algunos fármacos o traslado a unidades especiales. Junto con ello aplicamos medidas, sobre todo en situaciones de dolor, encuadrables en la llamada *sedación terminal.*

El anciano en mal estado, con toda suerte de limitaciones presentes y futuras, se constituye en sujeto ideal para quien tenga la tentación de dar el salto a la eutanasia activa. Sus mecanismos de defensa son escasos y las

posibilidades de evitar una agresión de este tipo quedan casi siempre en manos de terceros. Las decisiones —por acción o por omisión— del médico en estas situaciones están cargadas de responsabilidad. Puede surgir un conflicto importante con la familia del anciano por las presiones que esta puede ejercer en un sentido o en otro, al atribuirse el papel de intérprete. Hay que repetir que, con mayor frecuencia de la que se piensa, los intereses y deseos del moribundo y los de su familia pueden no ser coincidentes.

La diferencia fundamental entre la asistencia médica al suicidio y la eutanasia voluntaria activa estriba en que, en el *suicidio asistido,* el acto final corresponde sólo al paciente y se reduce enormemente el riesgo de coacción por parte de médicos, familiares y otras fuerzas sociales. El papel del médico se limita al de consejero, testigo y facilitador de los medios. Es el paciente quien decide actuar o no. Se trata de una alternativa especialmente valorable en el anciano.

Como criterios clínicos que justificarían la participación médica en un suicidio asistido, Quill, Cassel y Meier (1992) proponen los siguientes:

- El enfermo debe padecer un proceso incurable, asociado a sufrimiento muy grave y no controlable. Todo ello debe conocerlo el paciente, así como las posibles alternativas terapéuticas.
- El médico debe estar convencido de que esa situación no se deriva de un tratamiento inadecuado.
- La petición de morir como consecuencia del sufrimiento debe proceder de forma clara, repetida y libre del propio enfermo.
- El médico ha de estar seguro de que el paciente no tiene alterada su capacidad de juicio y es capaz de entender todo lo que implica su petición.
- La asistencia médica al suicidio sólo podría darse en el contexto de una relación médico-paciente óptima y, en la medida de lo posible, con un conocimiento previo directo de la enfermedad por parte del médico.
- Se precisarían la consulta y la opinión de otro médico experto para asegurar que la propuesta del enfermo es voluntaria y racional, así como la seguridad diagnóstica y pronóstica.

Por último, cabe requerir una constancia escrita y firmada por cada una de las partes implicadas acerca de todos los aspectos mencionados.

En una época en la que proliferan las sociedades proderecho a morir dignamente y donde cada vez es más frecuente encontrarse con los denominados *testamentos vitales*, merece la pena reflexionar sobre estos puntos. Frank Ingelfinger, que fue director del *New England Journal of Medicine*, comentaba poco antes de morir, en un editorial de la revista, que a la vista de lo que ocurre diariamente en nuestros hospitales con frecuencia resulta un auténtico sarcasmo hablar de muerte digna y que, tal vez, a lo máximo que el médico puede aspirar es a no añadir más indignidad al hecho de morir.

En una línea parecida, López Aranguren (1992) señalaba, en relación con la muerte del anciano, que el individuo nunca puede ser en sentido estricto protagonista de su propia muerte. Siempre será, por definición, el sujeto pasivo. Nosotros no nos morimos, «somos muertos». La máxima aspiración en este terreno, señala, es una muerte estéticamente digna. Dignidad equivaldría a la valoración de la propia vida por los demás y ante los demás. La muerte —decía— siempre es sólo un espectáculo en el cual nos morimos para los demás. ¿Qué pedía él a la muerte? Cuatro cosas: que sea un espectáculo decoroso, que no desdiga de lo que fue nuestra vida, que lo sea en compañía y no en el aislamiento tecnológico, y que tenga lugar en el propio entorno en el que hemos vivido.

Bibliografía especial

Finlay IG, Dorman S. Management of the dying patient. In: Pathy J, Sinclair AJ, Morley JE, eds. *Principles and Practice of Geriatric Medicine*. 4th ed. Chichester: Wiley; 2006:2001–2016.

Holm S. Ethical issues in geriatric medicine. In: Fillit HM, Rockwood K, Woodhouse K, eds. *Brocklehurst Textbook of Geriatric Medicine and Gerontology*. 7th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2010:983–987.

Olshansky SJ, Hayflick L, Carnes BA. Position statement on human ageing. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2002;57:B292–B297.

Ribera Casado JM. Problemas éticos en la atención geriátrica. In: Ribera Casado JM, Cruz Jentoft AJ, eds. *Geriatría en atención primaria*. 4.ª ed. Madrid: Aula Médica; 2008:181–190.

Tilvis R. Legal and ethical issues in care of oler adults. In: Michel JP, Beattie BL, Martin FC, Waltson JD, eds. *Oxford Textbook of Geriatric Medicine*. 3.ª ed. Oxford University Press; 2018:209–215.

Bibliografía general

Gil Gregorio P. Manual del residente en Geriatría. Madrid: Sociedad Española de Geriatría y Gerontología; 2011.

Halter BF, Ouslander JG, Studensky S, High KP, Asthana S, Supiano MA, et al. *Hazzard's Geriatric Medicine and Gerontology*. 7.ª ed. New York: McGraw-Hill Education; 2017.

Harper MG, Lyons WL, Potter JF. *Geriatric Review Syllabus*. 10th ed. New York: AGSF American Geriatric Association; 2019.

IMSERSO. Libro blanco del envejecimiento activo. Madrid: Ministerio de Sanidad y Política Social; 2011.

López JL, Rodríguez L. Atención sanitaria al anciano. Madrid: Sociedad Española de Medicina Geriátrica; 2008.

Michel JP, Beattie BL, Martin FC, Walston JD. *Oxford Textbook of Geriatric Medicine*. Oxford: Oxford University Press; 2018.

Reeves S, Pelone F, Harrison R, Goldman J, Zwarenstein M. Interprofessional collaboration to improve professional practice and healthcare outcomes. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017;6:CD000072.

Ribera Casado JM, Cruz Jentoft AJ. *Geriatría en atención primaria*. 4.ª ed. Madrid: Aula Médica; 2008.

Rodríguez L, Abizanda P. *Tratado de medicina geriátrica*. Barcelona: Elsevier; 2014.

SECCIÓN XI
Dermatología en medicina interna

J. M. Mascaró Galy

I. Bielsa Marsol
A. España Alonso
J. M. Mascaró Galy
R. Suárez Fernández

Capítulo 163: Procesos dermatológicos frecuentes y reacciones cutáneas graves por medicamentos

Capítulo 164: Enfermedades ampollares de etiología autoinmune

Capítulo 165: Manifestaciones dermatológicas de las enfermedades sistémicas

Capítulo 166: Dermatosis paraneoplásicas

163

Procesos dermatológicos frecuentes y reacciones cutáneas graves por medicamentos

J.M. Mascaró Galy

Dermatosis papuloescamosas

Psoriasis

Concepto

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica de origen inmunológico que puede afectar a la piel y las articulaciones.

Epidemiología

La prevalencia de la psoriasis en la población mundial es del 2%, aunque difiere según los países pudiendo ir del 0,4% (África, Asia) hasta el 4,5% (norte de Europa, EE. UU.). Afecta por igual a hombres y mujeres. Afecta a pacientes de cualquier edad, pero existen dos picos de mayor incidencia: entre los 20 y los 30 y entre los 50 y los 60 años de edad. El inicio antes de los 40 años se suele asociar a una enfermedad cutánea más grave.

Etiología

Se desconoce, pero están implicados factores genéticos y ambientales. La herencia es compleja y se piensa que se trata de una herencia poligénica. Se han identificado diversos genes de susceptibilidad, siendo el más importante el PSORS1 (localizado en el cromosoma 6p21.3), y el alelo HLA-Cw6, que confiere mayor riesgo de desarrollar psoriasis. En el caso de la psoriasis pustulosa se han descrito mutaciones en los genes IL36RN y CARD14 con sobreexpresión de citocinas proinflamatorias, por lo que se clasifica dentro de los síndromes autoinflamatorios.

Los factores ambientales más importantes son los traumatismos externos (fenómeno de Koebner), las quemaduras solares, los fármacos (sales de litio, β-bloqueantes, antipalúdicos, AINE e IECA) y el alcohol. También las infecciones estreptocócicas (sobre todo, faringoamigdalitis) o la infección por el HIV pueden inducir un brote de psoriasis o exacerbar una psoriasis preexistente. Otro factor de empeoramiento es el estrés psicológico que precede a menudo la aparición de un brote de psoriasis.

Patogenia

Dependería de la interacción de numerosos elementos de la inmunidad innata y adquirida. Se la considera una enfermedad inflamatoria de base inmunológica dependiente de la diferenciación y proliferación de linfocitos Th1 y Th17. Surgiría tras la activación de células dendríticas de la piel como respuesta a antígenos o autoantígenos aún desconocidos, siendo el resultado final una alteración en la diferenciación y proliferación de los queratinocitos epidérmicos.

Cuadro clínico

Existen diversas formas clínicas de psoriasis (que pueden coexistir en un mismo paciente y en el transcurso de la enfermedad) que se describen a continuación:

- *Psoriasis vulgar (en placas).* Es la forma más frecuente. Consiste en pápulas y placas eritematosas, bien delimitadas, infiltradas al tacto y con una descamación blanco-nacarada en la superficie (fig. 163-1). Las lesiones son simétricas y se localizan típicamente en codos, rodillas, región lumbosacra y cuero cabelludo. Otras localizaciones frecuentes son las manos, los pies, las uñas y los pliegues cutáneos. Es frecuente que aparezcan lesiones de disposición lineal tras un traumatismo (fenómeno isomorfo de Koebner). El prurito es muy variable, pudiendo ser desde inexistente hasta muy intenso.
- *Psoriasis* guttata *(en gotas).* Aparece de forma abrupta, típicamente tras un cuadro infeccioso de vías respiratorias altas (generalmente causado por un estreptococo β-hemolítico), una erupción de pápulas en tronco y extremidades.
- *Psoriasis invertida.* Son placas eritematosas muy rojizas con apenas descamación en superficie en los grandes pliegues cutáneos (región submamaria, axilas, ingles, región perineal). A menudo aparecen fisuras dolorosas en el fondo del pliegue. En ocasiones puede ser la única manifestación de la enfermedad.
- *Eritrodermia psoriásica.* Se afecta casi toda la superficie corporal (> 90%). Puede aparecer *de novo* o progresar a partir de una psoriasis en placas. Suele observarse tras una infección, un

tratamiento tópico irritante (derivados de la brea), o tras la suspensión de algunos tratamientos sistémicos (como glucocorticoides o ciclosporina). Puede cursar con fiebre, mal estado general, aumento del gasto cardíaco, pérdida de proteínas y alteraciones hidroelectrolíticas.

- *Psoriasis pustulosa.* No se observan lesiones eritematodescamativas, sino múltiples pústulas no foliculares sobre fondo eritematoso. Existen formas localizadas acrales (pustulosis palmoplantar, acrodermatitis de Hallopeau), formas anulares y una forma generalizada grave (tipo von Zumbusch). La forma generalizada puede aparecer tras la retirada de un tratamiento por glucocorticoides sistémicos, tras infecciones o desencadenada por algunos fármacos. Se suele acompañar de mal estado general, fiebre elevada, elevación marcada de la PCR y la VSG, leucocitosis con neutrofilia e hipocalcemia.
- *Onicopatía psoriásica.* Hasta el 50% de los pacientes pueden presentar afectación ungueal. Se considera un marcador de asociación con artritis o tenosinovitis de los dedos. Las diferentes manifestaciones incluyen: decoloración amarillenta en «mancha en aceite», onicólisis distal con hiperqueratosis subungueal, *pitting* (piqueteado irregular de la lámina ungueal) y distrofia ungueal completa (la afectación más grave de la uña).
- *Artropatía psoriásica.* Aparece hasta en un 20% de los pacientes con psoriasis cutánea. Las lesiones cutáneas la suelen preceder, pero en un pequeño porcentaje la artritis es el primer síntoma de la enfermedad. Se trata de una artritis seronegativa que puede presentar diferentes formas clínicas, de las cuales la más frecuente es una oligoartritis asimétrica de pequeñas articulaciones de manos y pies. También puede provocar una poliartritis simétrica seronegativa clínicamente similar a la artritis reumatoide, formas limitadas a las articulaciones interfalángicas distales/dactilitis, entesitis calcánea, espondilitis anquilosante y artritis mutilante.

FIGURA 163-1 Psoriasis en placas: lesiones típicas en el codo y el brazo. Se trata de placas eritematosas, bien delimitadas y cubiertas de escamas blanco-nacaradas.

Diagnóstico

En la mayoría de los pacientes la clínica es suficiente, pero en algunas ocasiones puede ser necesario diferenciarla de otras entidades:

- La psoriasis en gotas debe diferenciarse de eccemas numulares, sífilis secundaria, pitiriasis rosada, liquen plano, lupus eritematoso, etc.
- Las formas localizadas en cuero cabelludo, de la dermatitis seborreica.
- Las formas palmares, del eccema de manos.
- Las formas de psoriasis invertida, de candidiasis, tiñas, dermatitis seborreica.
- Las formas ungueales, de onicomicosis y otras causas de distrofia ungueal.

En los casos en que no está claro el diagnóstico puede ser útil realizar una biopsia. La histopatología típica muestra una epidermis acantósica con hiperqueratosis de la capa córnea con paraqueratosis, acúmulos de neutrófilos en la capa córnea, elongación de las crestas interpapilares, adelgazamiento de la epidermis suprapapilar y capilares dilatados en las papilas dérmicas con infiltrados linfocitarios perivasculares.

Pronóstico

El curso clínico es poco previsible. Suele ser crónico y oscilante, con exacerbaciones y períodos de remisión intermitentes. La mayoría de los pacientes presenta formas leves o moderadas, pero las formas graves (psoriasis en placas extensa, eritrodermia, psoriasis pustulosa generalizada) pueden ser muy incapacitantes y en ocasiones refractarias a los tratamientos. A pesar de no ser una enfermedad que afecte la supervivencia, puede tener un impacto muy grande en la calidad de vida de los pacientes.

Tratamiento

Existen múltiples modalidades de tratamiento, pero debe explicarse al paciente que la enfermedad no tiene cura en el momento actual, por lo que los tratamientos sólo hacen remitir las lesiones de una forma más o menos prolongada. El tratamiento se escogerá siempre tras una valoración individual del paciente donde se valorará la extensión y gravedad, la forma clínica, la localización, el impacto en la calidad de vida, las circunstancias personales, las contraindicaciones, así como sus preferencias personales.

Tratamiento tópico

Suele ser el tratamiento de elección en las formas localizadas y leves de psoriasis. Tiene la ventaja de ser bien tolerado y tener pocos efectos secundarios. Las principales desventajas son que precisan tiempo de aplicación, pueden ser engorrosos, no evitan la aparición de nuevas lesiones y no siempre son baratos. Los más utilizados son las cremas emolientes; los queratolíticos (urea y ácido salicílico); diferentes tipos de glucocorticoides tópicos; los derivados de la vitamina D tópicos, y los inhibidores de la calcineurina tópicos. Otros productos poco empleados en la actualidad son los derivados de la brea de hulla (coaltar, ditranol) o los retinoides tópicos

(tazaroteno). Los glucocorticoides tópicos son la piedra angular del tratamiento tópico: los hay de potencia baja hasta muy alta, y existen diferentes vehículos farmacológicos. Suelen ser muy eficaces, pero debe evitarse su uso prolongado porque es frecuente la aparición de efectos secundarios (atrofia cutánea, fragilidad, telangiectasias, estrías).

Fototerapia

Es una buena opción en formas de moderadas a extensas. Las modalidades más empleadas son los ultravioletas B de banda estrecha (UVBBE) y el PUVA (administración sistémica de psoralén y posterior exposición a ultravioleta A). Aunque son una opción muy eficaz, el paciente debe desplazarse al centro de fototerapia varios días por semana y, además, aumentan el riesgo de fotoenvejecimiento y de aparición de cáncer de piel (carcinomas y melanomas) a largo plazo.

Tratamiento sistémico

Es el tratamiento de elección de las formas moderadas-graves de psoriasis, y también se utilizan en formas localizadas si no responden a tratamiento tópico. Sus principales ventajas son su gran eficacia, la comodidad para el paciente y el hecho de que evitan la aparición de nuevas lesiones. Como desventaja existe un mayor riesgo de efectos secundarios sistémicos, y algunos de ellos tienen un precio muy elevado.

Los tratamientos sistémicos «no biológicos» incluyen: la acitretina (10-35 mg/día) de eficacia moderada, pero muy útil en algunas formas (palmoplantares, pustulosas, de placa fina), tiene la limitación de ser teratógena, lo que limita su empleo en mujeres en edad fértil; la ciclosporina A (2,5-5 mg/kg), muy eficaz, pero cuya nefrotoxicidad limita su uso a largo plazo (no se aconseja más allá de 2 años); el metotrexato oral o subcutáneo (7,5-25 mg/sem) que se utiliza de forma semanal junto con suplementos de ácido fólico que, además, es efectivo para la afectación articular; el dimetilfumarato y el apremilast son unos fármacos orales nuevos con una eficacia intermedia.

Cuando un paciente precisa tratamiento sistémico, pero no responde o no tolera los fármacos anteriores, se suelen emplear fármacos biológicos. Estos bloquean diferentes moléculas clave en el proceso inflamatorio que produce

la psoriasis y son muy eficaces, tienen pocos efectos adversos (aunque existe un riesgo potencial a largo plazo de infecciones y neoplasias), pero son también muy costosos. Se emplean fármacos que bloquean el TNF (adalimumab, etanercept, infliximab), la IL-12 y la IL-23 (ustekinumab), la IL-23 (guselkumab) o la vía de la IL-17 (secukinumab, brodalumab, ixekizumab).

Liquen plano

Concepto

El liquen plano (LP) es una enfermedad inflamatoria crónica de origen inmunológico que puede afectar a la piel, los anejos cutáneos y las mucosas.

Epidemiología

Tiene una prevalencia del 0,5% al 1% de la población. Aparece con mayor frecuencia entre los 30 y los 60 años de edad, y afecta a ambos sexos por igual.

Etiopatogenia

La causa es desconocida, aunque se piensa que es de origen inmunológico dado que los pacientes trasplantados de precursores hematopoyéticos afectos de enfermedad injerto contra receptor crónica presentan lesiones clínica e histológicamente idénticas a las del LP. Las lesiones aparecerían por una respuesta inmune a un antígeno/autoantígeno desconocido que provocaría una activación de células T $CD8^+$ dirigidas contra los queratinocitos epidérmicos. Esto provocaría un aumento de citocinas asociadas a respuesta Th1 (IFN-γ, TNF-α, IL-1, IL-6 e IL-8). En su patogenia se han implicado también, dada su asociación frecuente con LP, algunos factores ambientales como el virus de la hepatitis C, algunos fármacos o enfermedades autoinmunes.

Anatomía patológica

Se observa una epidermis acantósica con hiperqueratosis, hipergranulosis, prominencia de las crestas interpapilares en forma de dientes de sierra, queratinocitos apoptóticos y vacuolización de la capa basal epidérmica. En la dermis se observan unos infiltrados linfocitarios en banda que borran la unión dérmica-epidérmica, cuerpos coloides eosinófilos e *incontinentia pigmenti*.

Cuadro clínico

Lesiones cutáneas. Aparecen pápulas eritematovioláceas brillantes y poligonales de pocos milímetros que confluyen formando placas de mayor tamaño. Las lesiones suelen ser bilaterales y simétricas. Afectan principalmente la superficie de flexión de muñecas y antebrazos, tobillos y dorso de manos y pies (fig. 163-2). El fenómeno isomórfico de *Koebner* también es muy típico del LP. En ocasiones, las lesiones pueden ser generalizadas. Suelen ser muy pruriginosas. Las *estrías de Wickham* son casi patognomónicas de LP: son unas líneas blancas reticuladas en la superficie de las lesiones que se observan muy bien con el dermatoscopio.

FIGURA 163-2 Liquen plano: múltiples pápulas eritematovioláceas y brillantes en dorso de mano y antebrazo.

Lesiones mucosas. Son muy frecuentes y pueden ser la única manifestación de la enfermedad. Se observan lesiones lineales blanquecinas que forman un reticulado sobre un fondo eritematoso. Estas lesiones son asintomáticas. Con menor frecuencia las lesiones pueden ser erosivas y persistentes, siendo dolorosas y muy resistentes a los tratamientos. Existen también formas atróficas en las que se pierde la anatomía normal de la mucosa. La mucosa que se afecta con mayor frecuencia es la bucal (oral, lingual, gingival), pero puede afectarse también la mucosa genital (vulvovaginal, pene), conjuntival o digestiva (faríngea, esofágica, anal).

Lesiones en anejos cutáneos. En el LP folicular aparecen pápulas eritematosas hiperqueratósicas en el cuero cabelludo que tienden a destruir los folículos pilosebáceos y producir placas más o menos extensas de alopecia cicatricial. La alopecia frontal fibrosante es una variante que afecta a las cejas y la zona frontal de implantación del pelo que se observa sobre todo en mujeres posmenopáusicas.

En el LP ungueal aparecen un adelgazamiento de la lámina ungueal, estrías y surcos longitudinales, así como fisuras distales. También puede aparecer un tejido fibroso cicatricial triangular a partir de la zona proximal de la uña *(pterigion ungueal dorsal)* que provoca la fusión de la matriz con el lecho ungueal y, finalmente, la desaparición de la lámina ungueal *(anoniquia).*

Diagnóstico

El diagnóstico clínico suele ser suficiente para las lesiones cutáneas o ungueales. Las lesiones mucosas erosivas deben diferenciarse de pénfigo vulgar y penfigoide de mucosas, y las de LP folicular, de un lupus eritematoso cutáneo discoide. En estos casos deben realizarse biopsias para hematoxilina-eosina e inmunofluorescencia directa. En pacientes con LP erosivo las lesiones sospechosas deben biopsiarse para descartar un carcinoma.

Pronóstico

Las formas cutáneas puras evolucionan a brotes y suelen curar en unos meses dejando una pigmentación residual persistente. Las lesiones mucosas y las de los anejos tienen un curso mucho más crónico. Las lesiones mucosas erosivas (sobre todo las de la mucosa bucal, pero también la vulvovaginal) tienen un riesgo a largo plazo de desarrollar carcinomas escamosos (que en ocasiones pueden ser múltiples), por lo que es importante un seguimiento periódico de los pacientes.

Tratamiento

Para las formas cutáneas leves-moderadas de LP se utilizan antihistamínicos orales y glucocorticoides tópicos de potencia alta. Cuando son más extensas-graves, se pueden utilizar glucocorticoides orales (0,5-1

mg/kg), fototerapia, acitretina o inmunosupresores (como la ciclosporina, la azatioprina, el metotrexato o el micofenolato). El LP erosivo de mucosas, folicular o ungueal en sus formas leves se trata con terapias tópicas, pero las formas más graves suelen requerir terapias sistémicas a pesar de ser a menudo resistentes a dichos tratamientos.

Pitiriasis rosada

Concepto, epidemiología y etiopatogenia

Se trata de una erupción papuloescamosa autolimitada de pocas semanas de duración. Es muy frecuente, con una prevalencia del 0,15%, representando un 1%-2% de las visitas de dermatología. Suele afectar a niños, adolescentes y adultos jóvenes, afectando a ambos sexos por igual. Predomina en los meses de primavera y otoño. Aunque se desconoce la causa, se ha implicado una reactivación de los virus del herpes tipos 6 y 7.

Cuadro clínico

Suele aparecer primero, unos días antes del resto de la erupción, una lesión de mayor tamaño que se denomina *placa heraldo*. Es una mácula eritematosa con descamación en periferia, de varios centímetros de diámetro que puede confundirse fácilmente con una *tinea corporis* (tiña corporal) o una placa de eccema. Posteriormente, aparece una erupción secundaria de máculas eritematosas descamativas de menor tamaño en tronco, cuello y raíz de extremidades. No suele afectar a palmas ni plantas.

Las lesiones se distribuyen siguiendo las líneas de tensión de la piel, presentando un patrón que se ha comparado con un árbol de navidad. Son de forma lanceoladas y tienen, al igual que la placa heraldo, un collarete descamativo interno (fig. 163-3). La erupción suele durar entre 2 semanas y 2 meses, desapareciendo después sin que queden lesiones residuales. No suele haber sintomatología sistémica, pero puede producir prurito.

FIGURA 163-3 Pitiriasis rosada: placas eritematodescamativas en el tronco. Algunas presentan el collarete descamativo interno característico.

Diagnóstico

Es clínico, pero en algunos casos puede ser necesario realizar un examen directo/cultivo para descartar una *tinea corporis*, serología luética y/o biopsia cutánea (que mostrará una dermatitis espongiótica). El diagnóstico diferencial se debe realizar con *tinea corporis*, sífilis secundaria, psoriasis

en gotas, eccemas numulares, exantemas víricos, liquen plano, toxicodermias, etc.

Tratamiento

No precisa tratamiento porque se resuelve sola. En pacientes muy sintomáticos se pueden pautar antihistamínicos orales, emolientes y glucocorticoides tópicos.

Eccemas

Concepto

El término *eccema* (o dermatitis, que se usa como sinónimo) se utiliza para englobar un grupo amplio de procesos inflamatorios de la piel que tienen como común denominador unas lesiones clínica e histológicamente similares, aunque la fisiopatología de cada subtipo de eccema sea diferente. Son uno de los motivos más frecuentes de consulta en dermatología. Los principales tipos de eccema son la dermatitis atópica, la dermatitis seborreica, el eccema de contacto, el eccema palmoplantar y otras variedades de eccema (numular, liquen simple crónico, prurigo nodular). El prurito es el síntoma principal que puede ser de leve a muy intenso.

Cuadro clínico

Indistintamente de su origen, los eccemas se pueden clasificar en agudos, subagudos y crónicos. La terminología no depende de la evolución en el tiempo, sino del grado de inflamación. En el eccema agudo se observan pápulas y placas eritematosas con edema y formación de vesículas y costras, con tendencia a exudar. El eccema subagudo presenta lesiones similares, pero con menor edema y sin tendencia a formar vesículas ni exudar. El eccema crónico presenta pápulas y placas que recuerdan mucho una psoriasis, con engrosamiento y descamación, así como con liquenificación por el rascado.

Anatomía patológica

En los eccemas agudos se observa una espongiosis importante con presencia de vesículas intraepidérmicas y escamocostras. Los eccemas subagudos suelen mostrar una epidermis levemente acantósica con focos de espongiosis. Finalmente, los eccemas crónicos muestran una acantosis importante con ortoqueratosis, escasa espongiosis y fibrosis de la dermis superficial. En todos ellos se observan infiltrados linfocitarios

perivasculares con presencia variable de eosinófilos. En las formas agudas y subagudas se aprecian fenómenos de exocitosis linfocitaria.

Diagnóstico

El diagnóstico de eccema no suele ser complicado y en muchas ocasiones se trata de un diagnóstico clínico. Lo realmente difícil suele ser clasificarlo dentro de un subtipo concreto. De una forma simplista, pero muy útil desde el punto de vista terapéutico, podemos dividir los eccemas en aquellos de causa externa (exógenos, principalmente, el eccema de contacto) y aquellos de causa interna (endógenos, en los que la etiología radica en el propio individuo). Para realizar el diagnóstico es necesario realizar una anamnesis y una exploración física muy detalladas. Además, se suelen emplear pruebas complementarias como las pruebas epicutáneas de contacto (pruebas del parche), biopsia cutánea, frotis y cultivos cutáneos, y la determinación del nivel de IgE total en sangre (que se utiliza como marcador de atopia).

Tratamiento

En los eccemas agudos (exudativos) es imprescindible secar las lesiones mediante la aplicación de fomentos con soluciones astringentes (p. ej., solución acuosa de permanganato potásico al 1/10.000) varias veces al día y, a continuación (también en los eccemas subagudos), aplicar glucocorticoides en vehículos acuosos (cremas). Por el contrario, en los eccemas crónicos el vehículo de los glucocorticoides debe ser graso (pomadas, ungüentos). La potencia del glucocorticoide tópico empleado dependerá de la localización y extensión del área para tratar, la duración del tratamiento y la edad del paciente.

Dermatitis atópica

La dermatitis atópica (DA) es un tipo de eccema de origen desconocido que suele iniciarse en la infancia. Es una enfermedad muy frecuente que afecta hasta al 20% de los niños y el 1%-3% de los adultos. Tiene un curso crónico con brotes de exacerbación.

En su etiología intervienen factores genéticos, dado que ocurre sobre todo en familias con antecedentes de atopia (rinoconjuntivitis alérgica, asma bronquial y/o DA). La fisiopatología no es bien conocida, pero se sabe que existen una alteración de la función barrera de la epidermis (por mutaciones en los genes de la filagrina), una disfunción del sistema inmunológico con predominio de la inmunidad Th2, colonización e infección de la piel por bacterias (cocos grampositivos sobre todo), que junto con la liberación de diversas citocinas (principalmente, IL-4 e IL-13) provocarían la reacción inflamatoria.

Clínicamente los síntomas y los signos más importantes que encontraremos son prurito, xerosis y eccemas. Son comunes las excoriaciones, las costras y la liquenificación por el rascado crónico. Los eccemas y su morfología varían en su localización y aspecto dependiendo de la edad del enfermo. Se definen clásicamente tres fases diferenciadas:

1. *DA del lactante:* son bebés que presentan una xerosis cutánea generalizada y que presentan eccemas que afectan principalmente a los pliegues (área del pañal sobre todo) y, posteriormente, a las mejillas, la frente y el cuero cabelludo.
2. *DA de la infancia:* además de la xerosis, estos niños presentan eccemas en los pliegues antecubitales y poplíteos, y aparecen zonas de liquenificación. Se puede apreciar palidez de la cara con pliegues de Dennie-Morgan (pliegues infraorbitarios aumentados).
3. *DA del adulto:* las lesiones están localizadas en los pliegues, pero en las formas graves pueden ser más difusas con áreas extensas de rascado y liquenificación (fig. 163-4). Es típica la afectación de cara y párpados que les da un aspecto clínico característico, pudiendo en ocasiones desarrollar una facies leonina.

FIGURA 163-4 Placas de eccema crónico liquenificado en los huecos poplíteos y múltiples excoriaciones por el rascado de un paciente con dermatitis atópica.

El prurito intenso y las lesiones cutáneas pueden provocar alteraciones psicológicas importantes y del sueño, absentismo escolar y laboral, afectando de forma importante a la calidad de vida de los pacientes con DA y sus familias.

La DA puede presentar diversas complicaciones. Una de las más importantes son las infecciosas. Son frecuentes las infecciones por

estafilococo y estreptococo, así como las infecciones cutáneas diseminadas por herpes simple (*eccema herpeticum* o erupción variceliforme de Kaposi) que pueden ser graves. Tienen, además, mayor tendencia a presentar brotes de urticaria, a desarrollar alergia al látex o reacciones anafilácticas a ciertos alimentos (cacahuetes, huevos, leche, soja, pescado, marisco).

El diagnóstico de la DA se basa principalmente en criterios clínicos: antecedentes personales o de un familiar de primer grado de atopia, xerosis, prurito, afectación de zonas típicas. En ocasiones se debe realizar el diagnóstico diferencial con otros procesos como la dermatitis seborreica, la escabiosis, la dermatitis de contacto alérgica, los linfomas cutáneos, la ictiosis, la psoriasis, las inmunodeficiencias, la *tinea corporis* o la dermatitis herpetiforme.

El tratamiento consiste primero en medidas generales encaminadas a evitar todos los irritantes cutáneos e hidratar la piel. Para ello hay que explicar a los pacientes que deben evitar el uso excesivo de jabones y aplicar cremas emolientes varias veces al día. Las formas de leves a moderadas se suelen tratar con la aplicación de glucocorticoides tópicos (evitando su uso prolongado) e inhibidores de la calcineurina tópicos (tacrolimus y pimecrolimus). Estos últimos son útiles de forma preventiva para evitar los brotes. Además, se suelen emplear antihistamínicos orales cuyo efecto sedante suele permitir disminuir el prurito y, en consecuencia, el rascado. En las formas graves de DA las opciones terapéuticas incluyen glucocorticoides orales (0,5-1 mg/kg, en ciclos cortos y sólo para exacerbaciones importantes), la fototerapia y diferentes fármacos inmunosupresores como la ciclosporina (2,5-5 mg/kg), la azatioprina, el metotrexato (7,5-25 mg/semana) o el micofenolato (1 g/12 h). Recientemente se han introducido fármacos biológicos que bloquean citocinas clave en el proceso inflamatorio que produce la DA como el dupilumab (que bloquea las vías de la IL-4 y de la IL-13), y están en desarrollo muchos otros fármacos. Otras medicaciones sistémicas que se suelen emplear son los antibióticos en el caso de sobreinfecciones bacterianas y el aciclovir o derivados en las sobreinfecciones por herpes simple.

Dermatitis seborreica

Es una enfermedad papuloescamosa crónica que afecta las áreas seborreicas del cuerpo. Tiene una evolución crónica con tendencia a las recidivas. Es muy frecuente, afectando al 5% de la población, aunque las formas leves llegan a afectar hasta a un 15%-20%. En su etiopatogenia están implicados, a parte de la producción sebácea de la piel, la *Malassezia* (un hongo levaduriforme), factores ambientales (empeora en invierno y mejora con la exposición solar), la falta de sueño, el estrés y enfermedades concomitantes como la enfermedad de Parkinson y el sida.

Clínicamente se aprecian lesiones eritematosas recubiertas por escamas blanco-amarillentas de aspecto graso. Se localizan en la frente, las cejas, las pestañas, los surcos nasogenianos (fig. 163-5), la barba, las orejas, la zona retroauricular y la parte posterior del cuello. En el cuero cabelludo puede observarse desde una descamación difusa poco intensa (pitiriasis seca o caspa) en las formas leves hasta placas psoriasiformes con escamas blanquecinas que en ocasiones se apilan y están muy adheridas al cuero cabelludo (la llamada falsa tiña amiantácea). En el tronco se suelen afectar la zona preesternal y la zona interescapular. También se pueden afectar los grandes pliegues del cuello y ocasionalmente los genitales. La balanitis seborreica es un motivo frecuente de consulta y de preocupación en varones adultos. En los bebés se manifiesta en forma de «costra láctea» donde se forman escamas amarillentas gruesas adheridas al cuero cabelludo. Pueden aparecen, además, lesiones eritematodescamativas en los pliegues (cuello, área del pañal) e incluso en casos graves cuadros de eritrodermia.

FIGURA 163-5 Dermatitis seborreica: lesiones eritematodescamativas faciales.

El diagnóstico es casi siempre clínico, aunque las formas que afectan a pliegues deben diferenciarse de candidiasis o de tiñas, y las del cuero cabelludo, de la psoriasis. El tratamiento se basa en el empleo de cremas de glucocorticoides de mediana o baja potencia en tandas cortas para los brotes, antifúngicos tópicos (derivados imidazólicos, ciclopiroxolamina) o inhibidores de la calcineurina tópicos (tacrolimus y pimecrolimus) de mantenimiento para revenir los brotes. En el cuero cabelludo se utilizan champús que contengan ácido salicílico, derivados de la brea, sulfuro de selenio o cinc.

Eccema de contacto

El eccema de contacto (EC) es una forma de eccema en el que la inflamación cutánea se produce por contacto con productos químicos que dañan la piel directamente (EC irritativo) o por una reacción de hipersensibilidad retardada (EC alérgico). La forma de presentación puede ser la de un eccema agudo, subagudo o crónico tras la exposición intermitente o continuada a diversas sustancias. En muchos casos se trata de una patología de origen laboral que puede provocar en casos graves la

incapacidad laboral temporal o permanente de los trabajadores que lo presentan.

Eccema de contacto alérgico

El eccema de contacto alérgico (ECA) consiste en una reacción de hipersensibilidad retardada (tipo IV) que se produce tras el contacto de la piel con un alérgeno específico. El paciente desarrolla el ECA tras un período variable de contacto en el cual se sensibiliza a dicha sustancia. A diferencia de otras reacciones alérgicas, en el ECA el período de contacto hasta sensibilizarse puede ser muy largo, incluso de varios años.

Es un proceso muy frecuente, con una prevalencia entre 2,7 y 12 casos por 1.000 habitantes. Los alérgenos más frecuentes son medicaciones tópicas (antibióticos, antihistamínicos, anestésicos), níquel (presente en bisutería, botones, monedas), cromo y cobalto (responsables del ECA laboral por contacto con cemento), productos de la manufactura del calzado, la ropa y los curtidos (aceleradores y antioxidantes del caucho, colorantes orgánicos), fragancias, tintes (parafenilendiamina), conservantes de los cosméticos (parabenos, metilisotiazolinona), etc.

Clínicamente el ECA se presenta en forma de un eccema que puede ser agudo (con mucha frecuencia), subagudo o crónico y que inicialmente se localiza en la zona de contacto con el alérgeno (fig. 163-6). Posteriormente, puede extenderse a zonas de piel no expuestas o incluso generalizarse a todo el cuerpo debido a la reacción inmunológica.

FIGURA 163-6 Eccema de contacto alérgico: la paciente presenta lesiones de eccema agudo y edema palpebral importante tras haberse aplicado un tinte para las cejas.

El diagnóstico diferencial es principalmente con otras formas de eccema, sobre todo con el EC irritativo. Para realizar el diagnóstico es preciso hacer una historia clínica muy detallada (historia profesional, aficiones, ropas, cosméticos) para identificar el alérgeno responsable y una buena exploración física. Finalmente, es imprescindible la realización de pruebas epicutáneas de contacto (pruebas del parche) para confirmar o descartar un ECA. En estas pruebas se intenta provocar una reacción eccematosa localizada, al aplicar sobre la piel la(s) sustancia(s) a la(s) que el paciente está sensibilizado. Se emplean unas baterías de alérgenos recomendadas por grupos de expertos nacionales e internacionales. Los resultados se leen a las 48 h y a las 96 h de la aplicación. Debe tenerse en cuenta que puede haber falsos negativos y positivos, por lo que es muy importante una buena interpretación de las mismas. Por ejemplo, la positividad de un determinado alérgeno (p. ej., níquel) puede no tener ninguna relación con el eccema del paciente, por lo que se debe valorar la relevancia o si se trata de un hallazgo incidental.

El tratamiento del ECA tiene dos aspectos: 1) tratamiento de las lesiones mediante antihistamínicos orales, glucocorticoides tópicos y

ocasionalmente sistémicos, y 2) identificar el(los) alérgeno(s) responsables del ECA, su ubicación y evitar totalmente el contacto con dicha sustancia. En el caso de ECA de origen laboral esto puede suponer un cambio de puesto de trabajo o incluso la incapacidad profesional permanente.

Eccema de contacto irritativo

En el eccema de contacto irritativo (ECI) se produce una agresión directa del producto químico (irritante primario) sobre la piel sin que haya una reacción inmunológica. Por dicho motivo, cualquier persona puede presentar dicha reacción y es mucho más frecuente que el ECA. Existen dos grandes formas clínicas: ECI agudo y ECI crónico.

El ECI agudo se produce por el contacto directo con una sustancia irritante potente que produce una causticación de la piel expuesta con necrosis de las células epidérmicas de forma inmediata. Las lesiones están totalmente localizadas en la zona de contacto y corresponden a un eccema agudo, e incluso en ocasiones se puede producir necrosis cutánea. Las manos son una de las localizaciones más frecuentes, siendo la exposición laboral a disolventes y líquidos corrosivos la causa más habitual. El diagnóstico suele ser sencillo, dado que el paciente entiende perfectamente lo que ha sucedido, aunque a veces debe excluirse un ECA. El tratamiento suele ser similar al de una quemadura, y el pronóstico es bueno si no se ha producido un daño profundo en la dermis.

El ECI crónico se produce por un contacto continuado y repetido con diversas sustancias irritantes menos potentes. Estas producen una alteración de la barrera cutánea (capa córnea) con la consecuente liberación de citocinas, y aparición de una respuesta inflamatoria. Las lesiones suelen estar localizadas en la zona de contacto, pero al ser una exposición repetitiva las lesiones no están bien delimitadas. De todos modos, nunca aparecen lesiones en zonas no expuestas ni a distancia como sucede en el ECA.

Clínicamente las lesiones pueden ser las de un eccema agudo, subagudo o crónico (lo más frecuente). De nuevo las manos son la localización más frecuente y se observan por exposición continuada al agua, los jabones, los detergentes, los disolventes, los aceites de corte, las taladrinas, etc. También

son importantes otros factores como la fricción, la sequedad ambiental, los cambios de temperatura, la oclusión, etc.

El diagnóstico de un ECI crónico suele ser más complejo y a veces muy difícil de diferenciar de un ECA. Se requiere de nuevo una historia clínica detallada, una exploración física y a menudo la realización de pruebas epicutáneas.

El tratamiento sintomático de un ECI crónico suele incluir glucocorticoides tópicos, antihistamínicos orales y, en ocasiones, la baja laboral. En todo caso, lo más importante son las medidas preventivas, que consisten en evitar el contacto repetido con irritantes, usar guantes para protegerse y aplicar cremas emolientes y cremas barrera. De todos modos, lo más importante es que el paciente entienda lo que le pasa (lo que no es siempre así) para evitar seguir presentando brotes de ECI crónico.

Otros eccemas

Eccema palmoplantar. Constituye un grupo de eccemas que afectan de forma exclusiva a manos y pies. Pueden manifestarse en forma de erupciones vesiculoampollosas recidivantes (denominadas eccema dishidrótico, dishidrosis o ponfólix) o formas eritematodescamativas con tendencia a la fisuración (eccema hiperqueratósico). Su causa es desconocida, pero se piensa que son debidos a factores individuales endógenos, ya que a menudo coexisten con cuadros de atopia. El diagnóstico diferencial más importante es con el EC alérgico (las formas vesiculosas) y la psoriasis (las formas hiperqueratósicas). El tratamiento es similar al de otros eccemas endógenos: antihistamínicos orales y glucocorticoides tópicos para las formas leves-moderadas y tratamiento sistémicos (glucocorticoides sistémicos, fototerapia, inmunosupresores) para las formas más graves. También puede ser muy útil la alitretinoína oral, un retinoide sintético con efectos antiinflamatorios.

Eccema numular. Son eccemas más o menos inflamatorios con forma redondeada que recuerdan una moneda (de ahí su nombre). Se localizan en el tronco y las extremidades y suelen ser muy pruriginosos. La causa es desconocida, pero parecen ser causados por factores individuales endógenos. Suelen brotar sobre todo en invierno. Deben diferenciarse de una *tinea corporis*, una psoriasis en placas o una pitiriasis rosada. El tratamiento se basa en los antihistamínicos orales y los glucocorticoides tópicos, así como en las medidas de hidratación de la piel.

Liquen simple crónico y prurigo nodular. Son dos formas de eccema crónico en las que el rascado crónico y repetitivo produce un engrosamiento importante de una zona de piel que puede ser formando placas (liquen simple crónico) o nódulos (prurigo nodular). La causa es desconocida, pero se piensa que son debidos a factores individuales endógenos, ya que a menudo coexisten con cuadros de atopia. Las lesiones aparecen siempre en zonas accesibles al rascado. El diagnóstico diferencial se debe realizar con otras formas de eccema, psoriasis y penfigoide ampollar. El tratamiento se basa en antihistamínicos orales que conviene que sean sedantes y

glucocorticoides tópicos potentes. En los casos que no responden pueden emplearse fototerapia o inmunosupresores.

Eccema asteatósico o eccema craquelé. Es una forma de eccema que aparece en invierno en las extremidades (piernas sobre todo) de individuos ancianos. Es debido a una sequedad importante de la piel. Clínicamente se caracteriza por prurito, sequedad extrema y placas eritematodescamativas que se agrietan y forman fisuras de aspecto poligonal. El tratamiento, además de los antihistamínicos orales y los glucocorticoides tópicos, se basará en las medidas para mejorar la hidratación de la piel (evitar el uso de jabones, aplicar cremas emolientes, evitar el uso excesivo de las calefacciones).

Eccema por autosensibilización (reacciones «ide»). Son reacciones de origen inmunológico que aparecen tras diversos estímulos, incluyendo infecciones (p. ej., al tratar con antifúngicos sistémicos una infección por dermatofitos, en tal caso se denominan dermatofítides) u otras inflamaciones de la piel (sobre todo úlceras venosas y dermatitis de estasis en las piernas). Clínicamente se trata de lesiones eccematosas agudas muy pruriginosas que se extienden de forma simétrica y suelen generalizarse. Su tratamiento suele precisar glucocorticoides tópicos y antihistamínicos orales y, en ocasiones, glucocorticoides orales.

Dermatosis reactivas frecuentes

En este grupo se incluyen diversas entidades que se consideran patrones de reacción a diferentes agentes exógenos (alimentos, agentes infecciosos, fármacos). Algunos cuadros son autolimitados, pero otros suponen situaciones graves que pueden poner en peligro la vida del paciente.

Urticaria y angioedema

Concepto

La urticaria es un cuadro en el que se produce una inflamación de la dermis superficial. En cambio, en el angioedema se produce una inflamación de la dermis profunda y el tejido celular subcutáneo. En la mayoría de los pacientes el angioedema se produce junto con lesiones de urticaria y representa la misma enfermedad. En la mayoría de los casos las lesiones duran pocos días o semanas y hablamos de urticaria aguda (UA). Cuando las lesiones duran más de 6 semanas, se considera que se trata de una urticaria crónica (UC).

Epidemiología

Hasta un 15%-20% de la población experimenta un cuadro de UA en algún momento de su vida. La UC afecta a entre el 0,1% y el 3% de la población. En España la prevalencia de la UC es del 0,6%.

Etiopatogenia

En la mayor parte de los casos la UA es «idiopática» porque no se encuentra la causa, pero suele ser un cuadro reactivo secundario a múltiples causas. Entre estas se encuentran infecciones, infestaciones (helmintos), medicamentos (antibióticos β-lactámicos, administración endovenosa de contrastes yodados) o diversos alimentos (mariscos, frutos secos, frutas, etc.). Algunos casos de UA se producen por contacto, pudiendo ser de causa no alérgica (ortigas) o alérgica (proteínas del látex). En el caso de la UC algunas son provocadas por estímulos externos (fricción, presión, frío,

calor, luz ultravioleta, sudoración) en el caso de las urticarias físicas, pero en muchas no existe una causa aparente y se las denomina UC espontáneas. De todos modos, existen evidencias de que la mayoría son de origen autoinmune. En el caso del angioedema las causas son similares cuando se asocia a urticaria. En el caso de angioedemas aislados recidivantes las causas pueden ser farmacológicas (inhibidores de la enzima de la angiotensina) o defectos congénitos o adquiridos del sistema del complemento.

Cuadro clínico

Las lesiones características de la urticaria son pápulas y placas eritematoedematosas que denominamos habones. Su tamaño, configuración, extensión, número y distribución es muy variable. El síntoma principal es el prurito que puede ser de leve a muy intenso. Las lesiones aparecen típicamente en el transcurso de minutos, se agrandan y luego desaparecen en horas. Las lesiones individuales suelen durar menos de 12 h y no dejan lesiones residuales.

En el caso del angioedema las lesiones son placas de edema localizadas sin eritema en zonas de piel laxa como los labios, los párpados, la cara, las manos, los pies, el pene, la vulva o el escroto, aunque también pueden afectar a palmas y plantas. Su instauración y regresión es más lenta que la de la urticaria (más de 24 h) y curan sin dejar lesión residual. Estas lesiones no provocan prurito, sino una sensación de tensión y dolor. En casos graves puede acompañarse de edema de la lengua, la faringe, la laringe, el tubo digestivo. El edema de laringe (glotis) afortunadamente es excepcional.

Diagnóstico y diagnóstico diferencial

La historia clínica detallada y la exploración física son lo más importante. En los casos de urticaria/angioedema agudos y recidivante, puede ser necesario realizar pruebas de alergia. En los pacientes con UC espontánea no son necesarias exploraciones complementarias exhaustivas para encontrar una causa porque tal como se indicaba se trata casi siempre de cuadros de origen autoinmune. El diagnóstico diferencial es con cuadros urticariformes que pueden simular una urticaria como toxicodermias,

síndromes autoinflamatorios o urticaria-vasculitis. En estos casos puede ser necesaria la realización de una biopsia.

Tratamiento

Los antihistamínicos anti-H1 son la base del tratamiento. En casos en que el brote es muy importante se pueden usar tandas cortas de glucocorticoides sistémicos. En los casos de anafilaxia se debe remitir al paciente a un servicio de urgencias y pueden ser necesarias medidas de soporte y epinefrina subcutánea. Si se trata de UA alérgica, es importante que el paciente evite el(los) alérgeno(s) responsable(s). La mayoría de los casos de UC responden a los antihistamínicos anti-H_1 de segunda generación (1-4 comprimidos/día, preferentemente por la noche), pero en casos resistentes puede ser necesario administrar omalizumab (un anticuerpo monoclonal anti-IgE) o ciclosporina.

Toxicodermia maculopapular

Concepto

Es una reacción aguda que aparece como reacción a la ingesta o administración de diversos fármacos.

Epidemiología

Es la forma más frecuente de toxicodermia (90%). Aparece en un 2%-3% de los pacientes que reciben alguna medicación y en un 10%-15% de los pacientes tratados con antibióticos.

Etiopatogenia

La causa más frecuente son los antibióticos (β-lactámicos, cotrimoxazol, quinolonas), los AINE y los anticonvulsivantes, aunque puede aparecer con cualquier fármaco. Suelen ser impredecibles, pero son más frecuentes en mujeres, en personas con antecedentes previos de reacciones a fármacos o en aquellas que están expuestas de forma repetida a muchos fármacos.

Cuadro clínico

La erupción aparece entre 7 y 10 días después del inicio del fármaco, pero puede aparecer a los pocos días o tras haberlo suspendido. Inicialmente aparecen máculas y pápulas eritematosas en el tronco que se extienden de forma centrífuga a las extremidades. Suele ser simétrica y las lesiones tienden a confluir y generalizarse, siendo habitualmente pruriginosas. A menudo se afectan palmas y plantas. Las mucosas no suelen estar afectadas. Al curar las lesiones pueden producir una descamación residual.

Diagnóstico y diagnóstico diferencial

El diagnóstico es clínico, aunque puede ser necesario realizar una biopsia y una analítica donde se puede objetivar eosinofilia. El diagnóstico diferencial principal es con virosis, sífilis secundaria, otras dermatosis y otras toxicodermias. Es sobre todo importante descartar que se trate de una toxicodermia grave de tipo SCAR *(severe cutaneous adverse drug reaction);* véase el cuadro 163-1.

Cuadro 163-1 Reacciones cutáneas por medicamentos graves

Síndrome de Stevens-Johnson
Necrólisis epidérmica tóxica
Síndrome de hipersensibilidad a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome DRESS)
Pustulosis exantemática generalizada aguda

Tratamiento

Se debe suspender el fármaco sospechoso. Generalmente es sintomático con glucocorticoides tópicos y antihistamínicos por vía oral. En casos más importantes se puede pautar una tanda corta de glucocorticoides orales.

Eritema multiforme

Concepto, etiología y epidemiología

Es una enfermedad cutánea aguda autolimitada que suele aparecer como reacción inmunológica a un proceso infeccioso. El más frecuente es la infección por el virus del herpes simple (50% de los casos) que suele precederlo unos 3-14 días. Otros desencadenantes pueden ser infecciones por *Mycoplasma pneumoniae* o el virus *orf*. Aparece sobre todo en adultos jóvenes.

Cuadro clínico

Aparecen de forma brusca pápulas eritematosas que evolucionan a lesiones «en diana» de centro más oscuro violáceo rodeadas de un halo eritematoso y otro más externo rosa pálido (fig. 163-7). La localización típica es el dorso de las manos y los antebrazos, así como palmas, tronco, cara y cuello. Pueden aparecer erosiones orales, pero son leves y el resto de las mucosas no se afecta. Las lesiones son habitualmente poco sintomáticas y se resuelven en unos 10-15 días.

FIGURA 163-7 Eritema multiforme postherpético: el paciente presenta lesiones típicas «en diana» en los dedos y la palma de la mano.

Diagnóstico

Es básicamente clínico, pero la realización de una biopsia puede ayudar a diferenciarlo de cuadros de urticaria, vasculitis leucocitoclástica o lupus eritematoso cutáneo subagudo.

Tratamiento

Suele ser sintomático con antihistamínicos orales y glucocorticoides tópicos. En casos más importantes puede ser necesario administrar prednisona oral. Si el paciente presenta episodios muy repetidos asociados a infección por el virus del herpes, se aconseja realizar profilaxis con valaciclovir 500-1.000 mg/día durante unos 6-12 meses.

Reacciones cutáneas graves por medicamentos

Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica

Concepto

El síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y la necrólisis epidérmica tóxica (NET) son dos enfermedades graves que se clasifican dentro de las SCAR. Forman parte de un espectro de reacción inmunológica frente a un agente externo, la mayoría de las veces un fármaco, pero de diferente intensidad. Se caracterizan por una necrosis cutánea que afecta a menos del 10% de la superficie cutánea en el caso del SSJ y a más del 30% en el caso de la NET. Los casos entre el 10% y el 30% se clasifican como formas de solapamiento *(overlap)*.

Epidemiología

La incidencia anual aproximada del SSJ es de 1-6 casos por millón de habitantes y la de NET se sitúa entre 0,4 y 1,2 casos por millón de habitantes.

Etiología

Los fármacos más implicados son el alopurinol, los AINE, los antiepilépticos y los antibióticos. En los países occidentales el alopurinol es la primera causa de estas reacciones. Un porcentaje pequeño de casos de SSJ se han asociado a agentes infecciosos (*Mycoplasma pneumoniae* sobre todo).

Cuadro clínico

Los síntomas suelen aparecer al cabo de unas 3-4 semanas desde el inicio de la administración del fármaco. Puede haber una fase prodrómica unos días antes con fiebre, malestar general, síntomas de vías respiratorias altas y

artromialgias. Posteriormente, aparecen de forma brusca lesiones maculares eritematosas que se hacen rápidamente purpúricas en el tronco, la cara y el cuello y que pueden extenderse a las extremidades. Las lesiones tienen tendencia a confluir, formándose ampollas, erosiones y costras. En el caso de la NET se produce un desprendimiento epidérmico extenso con formación de ampollas flácidas de contenido serohemorrágico (fig. 163-8). El signo de Nikolski (despegamiento de la epidermis al realizar una presión lateral sobre la piel aparentemente sana de alrededor de las lesiones) es positivo.

FIGURA 163-8 Necrólisis epidérmica tóxica: esta paciente presentó el cuadro tras estar tomando carbamazepina varias semanas.

Las mucosas están siempre afectadas de forma grave y además se afectan siempre al menos dos. La afectación de la mucosa oral es constante con costras hemorrágicas en labios y estomatitis (fig. 163-9). Se pueden afectar también las mucosas nasal, conjuntival, genital y anal, así como la respiratoria (hasta en un 25% de los casos de NET). El síntoma principal de todas estas lesiones es el dolor que puede llegar a ser muy intenso.

FIGURA 163-9 Síndrome de Stevens-Johnson en un paciente tras la toma de celecoxib. Las lesiones erosivas y costras hemorrágicas en labios son características.

Desde el punto de vista analítico se observan elevación de reactantes de fase aguda, alteración del hemograma (anemia, leucocitosis o leucopenia) y alteración del equilibrio hidroelectrolítico. El proceso alcanza su pico máximo de actividad a los 4-7 días y después aparece una fase de estabilización que dura 1-2 semanas para entrar posteriormente en una fase de reepitelización que puede durar varias semanas.

Las principales complicaciones agudas son los trastornos del equilibrio hidroelectrolítico, la hipotermia, las infecciones (sepsis y neumonía), el síndrome de distrés respiratorio agudo y el fallo multiorgánico. Las complicaciones a largo plazo incluyen lesiones cicatriciales en la mucosa ocular y estenosis de la mucosa respiratoria o genital.

La mortalidad en el SSJ es baja (menos del 5%), mientras que en el caso de la NET puede ser superior al 30% en las formas más graves.

Diagnóstico y diagnóstico diferencial

El diagnóstico es básicamente clínico-patológico. La histología muestra una necrosis en bloque de toda la epidermis con despegamiento y formación de

ampollas subepidérmicas con escasa reacción inflamatoria acompañante. El SSJ se debe diferenciar del eritema multiforme, el pénfigo paraneoplásico, la enfermedad de Kawasaki y las infecciones víricas como la enfermedad mano-pie-boca. La NET se debe diferenciar del síndrome de la piel escaldada estafilocócica, el pénfigo paraneoplásico y la forma aguda de la enfermedad injerto contra huésped.

Tratamiento

El abordaje terapéutico del SSJ y el de la NET son muy parecidos, sólo que la NET es un proceso mucho más grave, con mayor morbilidad y mortalidad. Lo más importante será siempre suspender el posible fármaco causal y, en caso de dudas, suspender todos los fármacos potencialmente sospechosos. Además, los pacientes precisan el ingreso en unidades de hospitalización especializadas donde se realicen medidas de soporte adecuadas (SSJ en sala de hospitalización convencional y NET en unidad de cuidados intensivos). Finalmente, para disminuir la reacción inmunológica, se pueden pautar distintos fármacos entre los que se incluyen los glucocorticoides sistémicos (1 mg/kg), la ciclosporina (5 mg/kg), las inmunoglobulinas intravenosas (2 g/kg repartidos en 3-5 días) o los fármacos anti-TNF-α. No existen hasta la fecha ensayos randomizados prospectivos que nos indiquen cuál de estas es la mejor terapia, por lo que cada centro las suele usar sobre la base de su experiencia.

Síndrome de hipersensibilidad a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos

Concepto

Es una reacción grave de hipersensibilidad a fármacos que forma parte de las SCAR y cursa de forma aguda con afectación de la piel y de órganos internos. Muchas veces se usa sólo el acrónimo inglés DRESS *(drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms).*

Epidemiología

Su incidencia es desconocida, pero en un estudio prospectivo en Asia la incidencia anual fue de nueve casos por millón de habitantes. En pacientes medicados con anticonvulsivantes puede afectar a 1 de cada 10.000 pacientes tratados.

Etiopatogenia

La causa es desconocida, pero existe una predisposición genética (acetiladores lentos, diversos HLA), y se ha observado la reactivación de virus (virus herpes tipo 6 sobre todo) en muchos pacientes. Los fármacos más frecuentemente implicados son los anticonvulsivantes (carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, lamotrigina), el alopurinol y los antibióticos (sulfamidas, dapsona, minociclina, vancomicina). Pueden producirse a veces reacciones cruzadas entre varios fármacos, sobre todo, con los anticonvulsivantes.

Cuadro clínico

Suele aparecer entre 1 y 8 semanas después de la ingesta del fármaco (media, 6 semanas). Aparecen primero malestar general y fiebre, que puede ser elevada (> 38,5 °C). Posteriormente, aparece la erupción cutánea que puede tener diferentes morfologías (máculas, pápulas, pústulas, ampollas), siendo lo más frecuente una erupción macular morbiliforme similar a una toxicodermia maculopapular que puede progresar hasta una eritrodermia exfoliativa. El edema facial es muy característico de esta entidad. La gravedad de la erupción no se correlaciona con la afectación sistémica.

Los pacientes presentan a menudo adenopatías generalizadas y, desde el punto de vista analítico, es característica la eosinofilia, aunque a veces lo que se detecta es una linfocitosis atípica. Lo que caracteriza el cuadro es la afectación sistémica, pudiendo aparecer hepatitis, miocarditis, neumonitis, nefritis intersticial, pancreatitis, etc. Estas complicaciones no suelen aparecer de entrada, sino a los pocos días o incluso varias semanas después del debut del cuadro. La mortalidad es de alrededor del 10%, en la mayoría de los casos por una hepatitis fulminante.

Diagnóstico y diagnóstico diferencial

El diagnóstico suele ser clínico ante un cuadro de fiebre con erupción cutánea y alteración visceral, junto con una eosinofilia marcada y alteraciones de la biología hepática (en la mayoría de los casos). Se suele practicar biopsia cutánea, pero la histología no suele ser muy específica. El diagnóstico diferencial principal es con las toxicodermias maculopapulares comunes (mucho más frecuentes) y con infecciones víricas (p. ej., con un sarampión).

Tratamiento

El tratamiento consiste en la retirada del fármaco sospechoso, medidas de soporte y la administración de glucocorticoides sistémicos (dosis inicial de 1 mg/kg). Es importante monitorizar a los pacientes por la posible aparición de complicaciones sistémicas tardías.

Pustulosis exantemática generalizada aguda

Se trata de una toxicodermia grave por hipersensibilidad retardada tipo IVd que también está dentro del grupo de las SCAR. En el 90% de los casos el desencadenante es un fármaco (β-lactámicos, macrólidos, bloqueantes del calcio, antipalúdicos), pero también pueden ser agentes no farmacológicos (infecciones, alimentos, hierbas chinas, contacto con mercurio, picaduras). Se inicia con fiebre (38 °C) y la aparición de placas eritematoedematosas en la cara o en los pliegues con extensión posterior al resto del cuerpo. Sobre estas placas aparecen después múltiples pústulas estériles no foliculares que evolucionan a erosiones que pueden ser extensas. No se suelen afectar las mucosas. Analíticamente cursa con leucocitosis con neutrofilia, elevación de la PCR, y puede cursar con hipercalcemia, insuficiencia renal y elevación de transaminasas. El diagnóstico diferencial es con una psoriasis pustulosa generalizada (que a veces puede ser muy difícil de distinguir) y con las otras SCAR. Aunque es un cuadro que suele resolverse en unas 2-3 semanas, suele precisar ingreso hospitalario y la administración de glucocorticoides tópicos y sistémicos. Se han descrito tasas de mortalidad de hasta un 2%-3% de los pacientes, principalmente en pacientes mayores y debido a infecciones a partir de las lesiones cutáneas.

Bibliografía especial

Duong TA, Valeyrie-Allanore L, Wolkenstein P, Chosidow O. Severe cutaneous adverse reactions to drugs. *Lancet*. 2017;390(10106):1996–2011.

Greb JE, Goldminz AM, Elder JT, Lebwohl MG, Gladman DD, Wu JJ, Mehta NN, Finlay AY, Gottlieb AB. Psoriasis. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16082.

Radonjic-Hoesli S, Hofmeier KS, Micaletto S, Schmid-Grendelmeier P, Bircher A, Simon D. Urticaria and Angioedema: an Update on Classification and Pathogenesis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018;54(1):88–101.

Rashid RS, Shim TN. Contact dermatitis. *BMJ*. 2016;353:i3299.

Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. *Lancet*. 2016;387(10023):1109–1122.

164

Enfermedades ampollares de etiología autoinmune

R. Suárez Fernández

Introducción

Las enfermedades ampollares pueden ser la manifestación de variados procesos patogénicos (cuadro 164-1). Dentro de este grupo, las enfermedades ampollares autoinmunes constituyen un grupo de procesos patológicos caracterizados por la presencia de autoanticuerpos patógenos contra determinados componentes epidérmicos o muy próximos a ellos. Clásicamente se dividen en enfermedades ampollares intraepidérmicas (grupo de los pénfigos) y subepidérmicas (grupo de los penfigoides y la dermatitis herpetiforme).

Cuadro 164-1 Clasificación de las enfermedades ampollares

Enfermedades ampollares autoinmunes
- Intraepidérmicas
  - Pénfigo vulgar, pénfigo vegetante
  - Pénfigo foliáceo, *fogo selvagem*
  - Pénfigo IgA
  - Pénfigo paraneoplásico (puede tener afectación subepidérmica)
- Subepidérmicas
  - Penfigoide ampolloso
  - Penfigoide de mucosas o cicatricial
  - Penfigoide gestacional
  - Dermatosis IgA lineal
  - Dermatitis herpetiforme
  - Epidermólisis ampollar adquirida
  - Lupus eritematoso ampollar
  - Liquen plano ampollar

Enfermedades ampollares hereditarias
- Grupo de las epidermólisis ampollosas hereditarias
- Enfermedad de Hailey-Hailey (intraepidérmica)

Enfermedades ampollares de causa metabólica (subepidérmicas, salvo en el déficit de cinc)

Grupo de las porfirias (porfirias con afectación cutánea)
- Porfiria cutánea *tarda*
- Porfiria *variegata*
- Coproporfiria hereditaria
- Porfiria eritropoyética congénita
- Protoporfiria eritropoyética
- Porfiria hepatoeritropoyética

Bullosis *diabeticorum*
Déficit de cinc (intraepidérmica)
Insuficiencia renal
Síndrome del glucagonoma
Vasculitis ampollosas (subepidérmicas)
Enfermedades infecciosas
Intraepidérmicas: herpes simple, herpes zóster, impétigo estafilocócico, síndrome de la escaldadura estafilocócica, síndrome del *shock* tóxico *(Staphylococcus aureus)*, síndrome del *shock* tóxico estreptocócico
Subepidérmicas: sarna ampollosa, ectima gangrenoso *(Pseudomonas aeruginosa)*, micosis profundas (cigomicosis, aspergilosis, fusariosis)
Toxicodermias
Intraepidérmicas: eritema exudativo multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, pustulosis exantemática aguda generalizada
Subepidérmicas: exantema fijo medicamentoso, eritrodisestesia palmoplantar o eritema acral por citostáticos, seudoporfiria, dermatosis IgA lineal por fármacos
Ampollas inducidas por agentes físicos (subepidérmicas): quemadura térmica, crioterapia, radiodermitis, ampollas por fricción, ampollas por contacto con irritantes/tóxicos
Ampollas inducidas por coma (subepidérmicas)
Ampollas por edema de cualquier causa (reagudización de un edema crónico, anasarca)
Culicosis bullosa o formación de ampollas tras picaduras de insecto (intraepidérmica, subepidérmica)

Otras: mastocitosis, histiocitosis de células de Langerhans, enfermedad de Grover (dermatosis acantolítica transitoria), ampollas retardadas tras quemaduras/postinjertos

Para el diagnóstico es imprescindible la realización de una biopsia de piel para procesado con hematoxilina-eosina, otra biopsia cutánea para realizar inmunofluorescencia directa (IFD) buscando depósitos en el tejido de IgG, IgA, IgM y complemento, y también determinar la presencia de anticuerpos en sangre periférica mediante inmunofluorescencia indirecta (IFI) utilizando como sustrato distintos tejidos como el esófago de mono, la piel humana o el epitelio transicional de la vejiga de rata. Estos anticuerpos también son medibles mediante ELISA u otras técnicas inmunológicas.

Aunque existen formas menos habituales de pénfigo o de penfigoide, su extrema rareza nos aconseja comentar únicamente los más frecuentes.

Pénfigos (enfermedades ampollares intraepidérmicas)

Pénfigo vulgar

Epidemiología

Aunque es la forma más frecuente de pénfigo en España, se trata de una enfermedad rara, con una incidencia de uno a tres casos por millón de habitantes. Afecta sobre todo a pacientes en edad media (30-60 años), sin predominar en ningún sexo.

Etiopatogenia

El pénfigo vulgar (PV) se caracteriza por la presencia de anticuerpos patógenos frente a las desmogleínas (Dsg) 1 y 3, que son unas proteínas que forman parte de los desmosomas que hay entre los queratinocitos de la epidermis permitiendo la firme unión entre ellos. Generalmente en la fase inicial (mucosa) se encuentran sólo anticuerpos contra Dsg3 y posteriormente, cuando se afecta la piel, se pueden encontrar también anticuerpos anti-Dsg1. Dichos anticuerpos se pueden detectar mediante ELISA y por IFI (habitualmente sobre esófago de mono), donde se observan como anticuerpos anti-espacio intercelular en el epitelio. La concentración de anticuerpos medidos con cualquiera de las dos formas es paralela a la actividad clínica del PV.

Cuadro clínico

La mayoría de los casos de PV empiezan clínicamente con la aparición de lesiones erosivas en la mucosa yugal (fig. 164-1) y oral, o con menor frecuencia en cualquier otra mucosa, sin afectar piel durante unos 4-6 meses. Este factor supone a menudo una demora en el diagnóstico, en torno a esos 4-6 meses, diagnosticándose a estos pacientes candidiasis oral, liquen plano erosivo o simplemente aftas. La clínica inicial del PV suelen ser, por tanto, erosiones con pocas ampollas en mucosas y, tras unos meses, aparecen las mismas lesiones erosivas-ampollares en cualquier localización

de la piel (figs. 164-2 y 164-3), aunque son más frecuentes en el cuero cabelludo y las zonas de roce o los pliegues. El signo de Nikolski, en el que se produce la rotura de la epidermis al frotar zonas íntegras de epidermis con una superficie roma, es positivo induciendo una erosión. En pliegues se pueden formar lesiones vegetantes y en cuero cabelludo fusión de los pelos por el exudado.

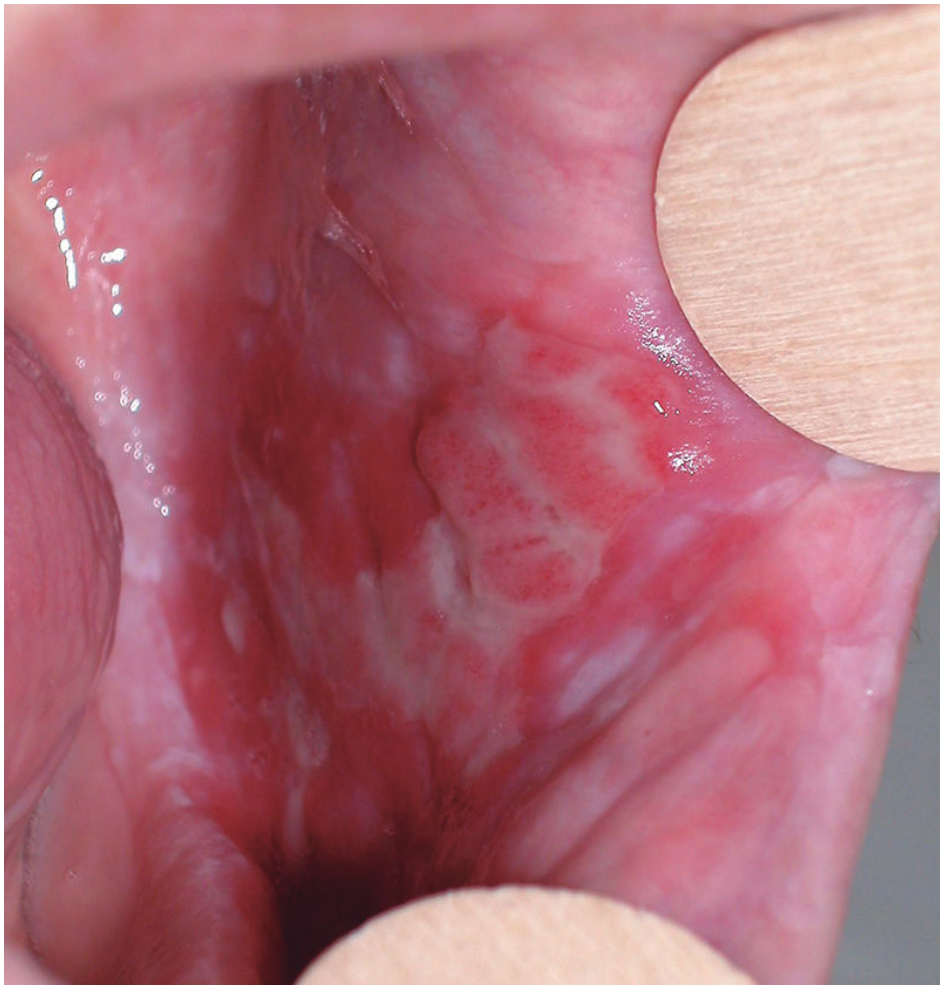


FIGURA 164-1 Pénfigo vulgar: erosiones en la mucosa yugal.

FIGURA 164-2 Pénfigo vulgar: lesiones erosivas y costrosas en la cara.

FIGURA 164-3 Pénfigo vulgar: lesiones erosivas en los muslos. No se observan ampollas íntegras.

Anatomía patológica

En las biopsias de piel o mucosa se identifica una ampolla intraepidérmica por acantólisis localizada justo por encima de la capa basal (suprabasal) que es donde existe mayor concentración de Dsg3. En el suelo de la ampolla queda sólo una única capa de células epidérmicas basales dando una imagen que se ha comparado con lápidas de cementerio. En la IFD, realizada sobre

una biopsia de piel sana a unos 5-10 mm de la ampolla o la erosión (perilesional), se observan depósitos fluorescentes de IgG y C3 en los espacios intercelulares a nivel suprabasal o en ocasiones en todo el grosor epidérmico (fig. 164-4).

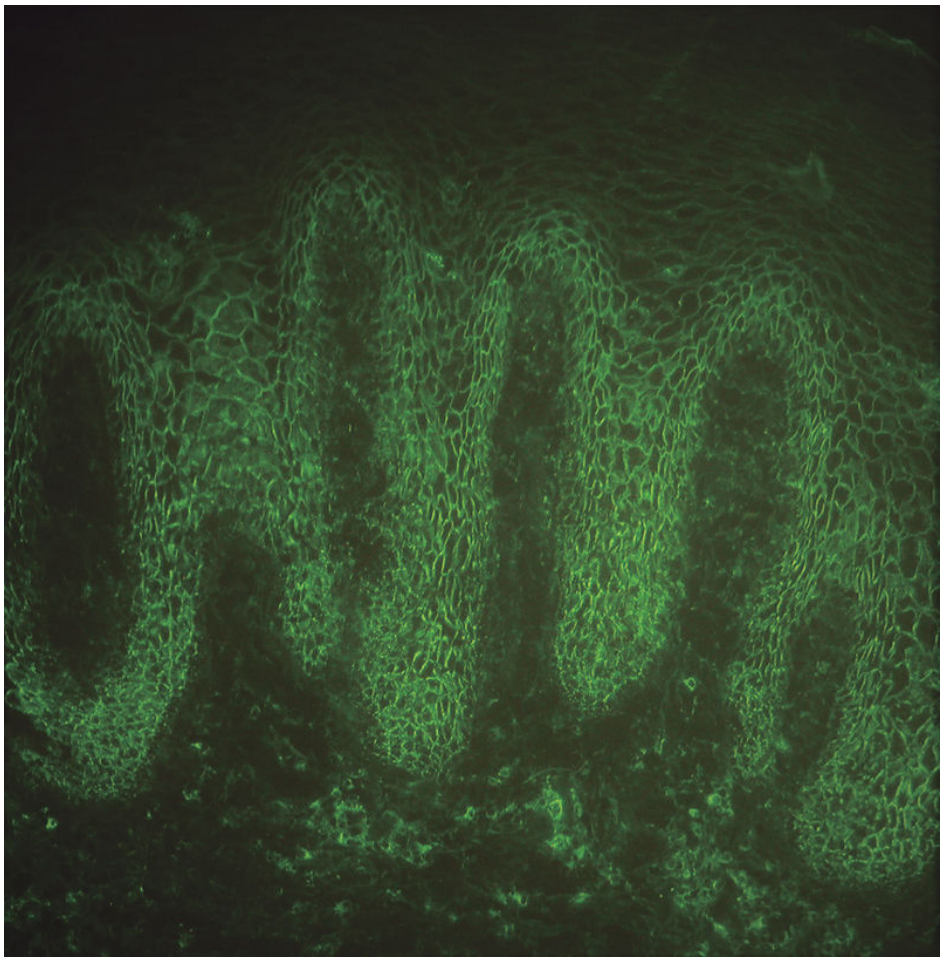


FIGURA 164-4 Pénfigo vulgar: la IFD muestra depósitos intercelulares de IgG predominante a nivel suprabasal.

Diagnóstico

En el caso del PV, como en todas las enfermedades ampollares autoinmunes, el diagnóstico debe establecerse con cuatro puntos fundamentales: clínica compatible; histopatología según cada tipo de proceso; detección por IFD de anticuerpos fijados a los queratinocitos en tejido que será tomado de la zona perilesional, y el hallazgo de anticuerpos

en sangre periférica, bien mediante el estudio por IFI en un tejido similar a la piel como es el esófago de mono en el que se detectan los anticuerpos anti-espacio intercelular, bien mediante la detección por ELISA de anticuerpos anti-Dsg 3 (y anti-Dsg1 en los casos con afectación cutánea).

Tratamiento

El tratamiento del PV en el momento actual se basa en los glucocorticoides sistémicos en dosis de 0,5 a 1,5 mg/kg/día para controlar la fase aguda que se combinan con inmunosupresores como la azatioprina o el micofenolato. De todos modos, los inmunosupresores están siendo reemplazados por el rituximab, un anticuerpo monoclonal frente al receptor linfocitario CD20. Este anticuerpo al no intervenir en células sin receptor CD20 no hará efecto hasta al cabo de unas semanas de tratamiento (la vida media de las células plasmáticas que generan los anticuerpos y que no se destruyen con rituximab) y su efecto suele durar unos 9-12 meses hasta que el linfocito pre-B vuelve a madurar hasta células secretoras de anticuerpos, por lo que suelen ser necesarias dosis de recuerdo anuales. También se pueden emplear otros fármacos como ciclofosfamida, metotrexato, inmunoglobulinas intravenosas, y se están empezando a utilizar inhibidores de JAK y de la tirosín-cinasa de Bruton. El pronóstico es variable, ya que aún fallecen el 2%-8% de los pacientes habitualmente por efectos secundarios del tratamiento.

Pénfigo foliáceo

Epidemiología

El pénfigo foliáceo (PF) es menos frecuente que el PV con una proporción de 1 caso por cada 8-10 PV. La excepción son algunas zonas de Brasil y la Amazonia y alguna zona de Túnez, regiones en las que existe una variedad endémica que es más frecuente que el PV, y que en Brasil se denomina *fogo selvagem*.

Etiopatogenia

Se producen anticuerpos anti-Dsg1 de forma aislada, sin presencia de anti-Dsg3. Dado que en las mucosas la unión entre los queratinocitos es

producida predominantemente por la Dsg3, se producen únicamente lesiones cutáneas sin observarse lesiones en las mucosas, a diferencia de lo que sucede en el PV. En el caso del PF endémico de Brasil *(fogo selvagem)* existen muchas evidencias de que un antígeno de origen no infeccioso, la proteína salival LJM11 de la mosca *Lutzomyia longipalpis*, sería el que iniciaría la enfermedad autoinmune en individuos genéticamente predispuestos a través de su mimetismo molecular con la Dsg1.

Cuadro clínico

La clínica consiste en erosiones mínimas con predomino de la descamación en las zonas seborreicas de la piel como son el cuero cabelludo, la zona centrofacial, el tórax superior, retroauricular. No existe nunca afectación de mucosas. Las lesiones pueden generalizarse hasta provocar una eritrodermia exfoliativa. El signo de Nikolski es positivo.

Anatomía patológica

En la biopsia de piel se observa una ampolla intraepidérmica por acantólisis localizada en la zona más alta de la epidermis justo por debajo de la capa granulosa que es donde predomina la Dsg1. Esto explica que clínicamente casi nunca se observan ampollas porque son muy superficiales. La IFD es positiva, con depósitos fluorescentes de IgG y C3 en los espacios intercelulares en toda la epidermis.

Tratamiento

El tratamiento suele ser similar al del PV, aunque suele requerir menor dosis de glucocorticoides sistémicos (0,5 mg/kg/d). Algunos casos pueden requerir inmunosupresores y/o rituximab.

Pénfigo paraneoplásico

Es un cuadro que también se ha denominado *síndrome multiorgánico autoinmune*. Se asocia a diversas neoplasias hematológicas (linfomas, leucemia, tumor de Castleman), sarcomas o timomas. Se caracteriza por una intensa clínica erosiva de mucosa oral, además de lesiones cutáneas polimorfas. En la biopsia se encontrarán cambios de acantólisis parecidos al

PV, junto con infiltrados liquenoides. La IFD muestra depósitos tanto en los espacios intercelulares de la epidermis como en la membrana basal. El suero de estos pacientes tiene anticuerpos contra múltiples antígenos (BP180, BP230, Dsg1, Dsg3, envoplaquina, periplaquina, etc.). Los estudios de IFI deben hacerse por ello no sólo con esófago de mono, sino también sobre epitelio transicional (p. ej., vejiga de rata), que mostrará la tinción de los espacios intercelulares de ambos epitelios. El tratamiento suele necesitar altas dosis de glucocorticoides orales, inmunosupresores o incluso rituximab, que puede ser también útil cuando existe un linfoma asociado. La mejoría o resolución de la neoplasia condiciona la evolución y el pronóstico.

Penfigoides (enfermedades ampollares subepidérmicas)

En este grupo existen muchas más enfermedades, dado que la membrana basal es más compleja. Se han descrito entidades como el penfigoide anti-laminina 332, el penfigoide anti-laminina γ-1 o el penfigoide de mucosas anti-integrina β_4, que precisan técnicas inmunológicas complejas para diferenciarlos. A continuación se abordan las enfermedades más prevalentes.

Penfigoide ampollar

Epidemiología

El penfigoide ampollar (PA) es la enfermedad ampollar más frecuente y la única enfermedad autoinmune cuya incidencia aumenta con la edad. Su frecuencia varía desde 1 por 10.000 personas en edad en torno a los 70 años hasta 1 por 500 personas mayores de 90 años. Se ha asociado a enfermedades neurológicas como la enfermedad de Parkinson, las demencias, el ictus. En los últimos años se ha relacionado el PA también con la toma de fármacos como las gliptinas para la diabetes, por lo que es importante preguntar sobre la introducción de cualquier fármaco en los últimos meses.

Etiopatogenia

Los pacientes con PA desarrollan anticuerpos frente a una proteína transmembrana de 180 kDa que forma parte de los hemidesmosomas de las células basales epidérmicas que se denomina BP180. También aparecen anticuerpos frente a otra proteína intracelular de 230 kDa que se denomina BP230.

Cuadro clínico

Inicialmente aparecen placas urticariformes simétricas muy pruriginosas, con alguna erosión. Afectan sobre todo a pliegues y tronco con muy poca

afectación en cuero cabelludo. Posteriormente aparecen las lesiones más típicas que son ampollas a tensión más o menos hemorrágicas (fig. 164-5), pero que pueden no aparecer hasta 6 meses después del inicio del cuadro. Es por ello frecuente que inicialmente se diagnostique urticaria, eccema o toxicodermia. Más adelante van desarrollándose ampollas en número progresivo (10-30 ampollas cada día) que se erosionan y dejan una superficie costrosa (fig. 164-6). El cuadro es muy pruriginoso, pero no deja cicatrices. Es excepcional que se afecten las mucosas.

FIGURA 164-5 Penfigoide ampollar: ampolla, erosión y costras típicas.

FIGURA 164-6 Penfigoide ampollar: lesiones ampollosas múltiples.

Anatomía patológica

En la biopsia de un PA encontramos una dehiscencia a nivel de membrana basal que provoca ampollas subepidérmicas con abundantes eosinófilos en su interior (fig. 164-7). En las fases iniciales se observa sólo espongiosis eosinofílica. Para realizar la IFD es preferible mantener la biopsia en cloruro sódico 1 molar 24 h antes de su procesamiento. Esto provocará una dehiscencia de la membrana basal en la lámina lúcida y permite diferenciar el PA de otras entidades. En el PA los depósitos de IgG y/o C3 se localizan en la parte epidérmica (techo) de la ampolla, mientras que en los otros procesos (cuyo antígeno implicado está por debajo de ese clivaje en la lámina lúcida) el depósito de IgG y/o C3 se localiza en la parte dérmica (suelo) de la ampolla.

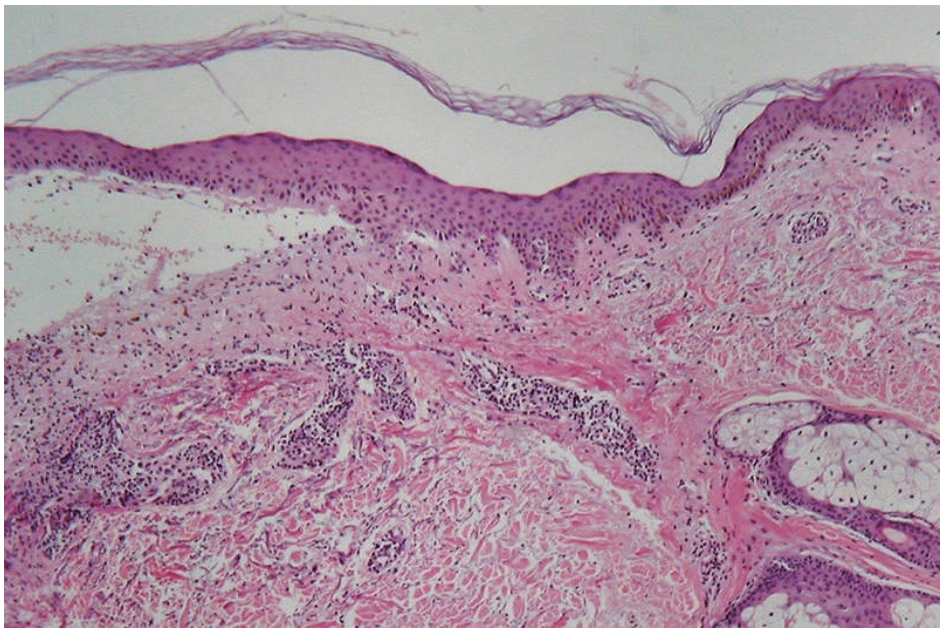


FIGURA 164-7 Penfigoide ampollar: ampolla subepidérmica con eosinófilos.

Diagnóstico

Se basa, como en el resto de las enfermedades ampollares autoinmunes, en una clínica e histología compatibles, los hallazgos de IFD descritos y la detección de anticuerpos específicos en sangre. Mediante IFI sobre esófago de mono o piel humana tratada con cloruro sódico 1 molar observaremos anticuerpos anti-membrana basal. Si se utilizan métodos de ELISA podremos detectar anticuerpos anti-BP180 (y con menor frecuencia anti-BP230) en el suero. Los títulos de anticuerpos anti-BP180 parecen ser paralelos a la actividad clínica de la enfermedad.

Tratamiento

El tratamiento dependerá del número de ampollas, las posibilidades de ayuda domiciliaria y las comorbilidades del paciente. Los casos de PA con poca actividad y en pacientes con movilidad adecuada se tratan con glucocorticoides tópicos de alta potencia (clobetasol) durante muchos meses solos o junto con doxiciclina u otras tetraciclinas +/– nicotinamida. Los casos de PA de mayor actividad (cuando aparecen más de 10 ampollas por día) o en pacientes encamados con baja movilidad habrá que tratarlos

con prednisona, pero en dosis bajas (0,3-0,5 mg/kg/d), intentando retirarla rápidamente y asociando fármacos ahorradores de glucocorticoides como la azatioprina, el metotrexato, el micofenolato o incluso el rituximab en casos muy graves.

Penfigoide gestacional

Concepto

El penfigoide gestacional (PG) es un cuadro similar al PA que aparece durante el embarazo. En el pasado era conocido con el término *Herpes gestationis*, término que es mejor evitar para no confundirlo con infecciones por virus herpes.

Epidemiología

Aparece en 1/20.000-50.000 embarazos, habitualmente durante el segundo o tercer trimestre o en el período posparto. Tiene tendencia a recurrir de forma más precoz y con más intensidad en embarazos posteriores en el 92% de los casos.

Cuadro clínico

Aparece inicialmente un intenso prurito que precede en semanas a la aparición de lesiones cutáneas. Las lesiones son pápulas y placas urticariformes sobre las que aparecen ampollas. Suele comenzar en el abdomen para generalizarse posteriormente, incluyendo palmas y plantas. Es rara la afectación mucosa y, en ocasiones, la paciente presenta otras alteraciones autoinmunes. Las lesiones del PG se suelen resolver al cabo de unas semanas después del parto, pero ocasionalmente puede haber brotes importantes posparto. No deja cicatriz habitualmente.

Anatomía patológica

Se observan fenómenos de espongiosis eosinofílica o ampollas subepidérmicas con eosinófilos. Es fundamental para el diagnóstico realizar una IFD, donde se observan depósitos lineales de C3 en la membrana basal. Se pueden observar depósitos de IgG en un 25% de los casos.

Diagnóstico y diagnóstico diferencial

Ante una mujer gestante con la clínica y la histología descritas, el diagnóstico se basa en los hallazgos de IFD descritos y la detección de anticuerpos anti-BP180 por ELISA que se observa en un 90% de los casos y que parecen relacionarse con la actividad de la enfermedad. Es importante diferenciar el PG de la erupción polimorfa del embarazo que es mucho más frecuente (1 de cada 300 embarazos). Clínicamente es semejante, pero sin ampollas, por lo que es fundamental la IFD y/o la determinación de anticuerpos por ELISA.

Epidermólisis ampollar adquirida

La epidermólisis ampollar adquirida (EAA) es una enfermedad ampollosa autoinmune con anticuerpos dirigidos contra el colágeno VII, presente en las fibras de anclaje justo por debajo de la membrana basal. Cuando se realizan estudios de inmunofluorescencia sobre una piel procesada con cloruro sódico 1 molar, la dehiscencia que se produce en lámina lúcida queda por encima del depósito de estos anticuerpos. Es muy poco frecuente y se clasifica en dos tipos: una forma similar al PA con ampollas diseminada sobre una base inflamatoria y otra mecánico-cicatricial en que las ampollas, al formarse en la parte más profunda de la membrana basal, curan con formación de cicatrices y quistes de milio. Puede afectar a las mucosas y a veces provocar importante deformidad por la cicatrización. En la biopsia no predominan los eosinófilos, sino los linfocitos o los neutrófilos. La IFD mostrará el depósito de IgG lineal en el suelo de la ampolla separada con cloruro sódico. El tratamiento suele ser más complicado porque habitualmente son más resistentes a los glucocorticoides orales, por lo que se deben usar otros tratamientos como colchicina, inmunoglobulinas o rituximab.

Penfigoide de mucosas o cicatricial

El penfigoide de mucosas (PM) probablemente no corresponda a una sola enfermedad, sino que es un fenotipo clínico de varios cuadros ampollares, ya que bajo una clínica común de lesiones cicatriciales y erosivas en las

mucosas encontramos varios antígenos implicados: el antígeno BP180 del PA, el antígeno BP230 del PA, el colágeno VII, la laminina 332 o la integrina β_4, que provocarán diferentes patrones en la IFD y en la IFI (con depósitos tanto por encima como por debajo de la lámina lúcida).

Clínicamente el PM produce cuadros de gingivitis erosivo-descamativa, así como conjuntivitis e inflamación ocular que irá provocando sinequias, triquiasis, entropión de pestañas, simbléfaron hasta llegar en muchas ocasiones a la ceguera por oclusión de los párpados. También se pueden afectar otras mucosas como la laríngea, la genital o la anal.

Dermatosis IgA lineal

La dermatosis IgA lineal se caracteriza por el depósito de IgA en membrana basal y por la detección en la mayoría de los casos de anticuerpos circulantes de tipo IgA contra la región extracelular del antígeno BP180 de 120 kDa. La forma infantil de esta enfermedad se denominaba antiguamente *enfermedad ampollar crónica de la infancia* (fig. 164-8). Existe también una variante clínica relativamente más frecuente que se asocia a la administración de fármacos, principalmente, la vancomicina. En estos casos el autoantígeno suele ser el colágeno VII.

FIGURA 164-8 Dermatosis IgA linear de la infancia (dermatitis ampollar crónica de la infancia).

Clínicamente, en las formas de pacientes adultos se puede encontrar desde formas exclusivamente mucosas con cicatrización deformante hasta formas de tipo prurigo o con ampollas generalizadas. Una característica típica es la distribución de las ampollas de forma circular en la periferia dando una imagen «en collar de cuentas». Las formas infantiles difieren de las del adulto en que producen cuadros muy erosivos confundibles con un impétigo ampollar, pero que afectan a la zona perioral y perineal.

El tratamiento de elección es la dapsona (50-100 mg/d), aunque en ocasiones puede responder a antibióticos como la cloxacilina o precisar glucocorticoides sistémicos e inmunosupresores.

Dermatitis herpetiforme

Concepto

Aunque la dermatitis herpetiforme (DH) se incluye entre las enfermedades ampollosas autoinmunes subepidérmicas, posiblemente debería otorgársele un carácter independiente dada la localización del antígeno a nivel de las

papilas dérmicas (transglutaminasa epidérmica) y su asociación a la enfermedad celíaca en prácticamente el 100% de los casos.

Cuadro clínico

Los pacientes con DH presentan habitualmente pápulas o placas eritematoedematosas sobre las que se forman vesículas y/o excoriaciones que pueden o no cubrirse por costras hemorrágicas en su evolución. De forma característica, las lesiones asientan sobre las superficies extensoras de los miembros como los codos, las rodillas (fig. 164-9) o los glúteos. En algunos pacientes se han descritos otros hallazgos atípicos como la púrpura palmar o la afectación de la mucosa oral y/o genital en forma de aftas repetidas.

FIGURA 164-9 Dermatitis herpetiforme: pápulas, vesículas y lesiones residuales en rodilla.

Anatomía patológica

En la DH se tomará una biopsia de piel lesional y otra de piel sana adyacente. El estudio histopatológico de las lesiones muestra microabscesos

de neutrófilos en la parte superior de las papilas dérmicas, con ocasional formación de vesículas subepidérmicas. El diagnóstico de certeza se basa en el hallazgo en la IFD de una muestra de piel sana perilesional de un depósito granular de IgA (con/sin C3) en la unión dermoepidérmica.

Diagnóstico

Además del cuadro clínico-patológico característico, los hallazgos de la IFD confirman el diagnóstico. La negatividad de este estudio no descarta el diagnóstico, ya que una dieta exenta de gluten puede anular el depósito de estos autoanticuerpos. Es muy útil además el estudio de autoanticuerpos circulantes: los anticuerpos IgA anti-endomisio, IgA anti-transglutaminasa tisular e IgA anti-transglutaminasa epidérmica presentan una alta especificidad (90% aproximadamente), con una sensibilidad variable según las series (50%-100%). Todos estos anticuerpos disminuyen significativamente con la dieta exenta de gluten, por lo que son útiles en el seguimiento de los pacientes. La determinación de IgG anti-transglutaminasa puede ser necesaria en los casos en los que exista un déficit de la IgA total circulante. Puede realizarse también un tipaje del HLA II, encontrándose mutaciones en los alelos DQ2, DQ8, prueba con valor predictivo negativo muy alto. Prácticamente en el 100% de los casos se encuentran hallazgos patológicos en el yeyuno, aunque la población con clínica evidente de enfermedad celíaca es minoritaria.

Tratamiento

En el tratamiento de la DH es fundamental la dieta exenta de gluten que se realizará de por vida. Los alimentos que contienen trigo, cebada o centeno están prohibidos, pero se permite la ingesta de arroz, maíz y avena. La dapsona (en dosis inicial de 25-50 mg/día, con aumento posterior, en función de su tolerancia, hasta 100-150 mg/día) se utiliza para acelerar la mejoría de las lesiones cutáneas, aunque no influye en la posible afectación intestinal.

Bibliografía especial

Fuertes de Vega I, Iranzo-Fernández P, Mascaró-Galy JM. Bullous pemphigoid: clinical practice guidelines. *Actas Dermosifiliogr*. 2014;105(4):328–346.

Iranzo P, Herrero-González JE, Mascaró-Galy JM, Suárez-Fernández R, España A. Epidermolysis bullosa acquisita: a retrospective analysis of 12 patients evaluated in four tertiary hospitals in Spain. *Br J Dermatol*. 2014;171(5):1022–1030.

Kayani M, Aslam AM. Bullous pemphigoid and pemphigus vulgaris. *BMJ*. 2017;357:2169.

Mendes FB, Hissa-Elian A, Abreu MA, Gonçalves VS. Review: Dermatitis herpetiformis. *An Bras Dermatol*. 2013;88(4):594–599.

Pollmann R, Schmidt T, Eming R, Hertl M. Pemphigus: a Comprehensive Review on Pathogenesis, Clinical Presentation and Novel Therapeutic Approaches. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018;54(1):1–25.

165

Manifestaciones dermatológicas de las enfermedades sistémicas

I. Bielsa Marsol

Introducción

La piel como espejo de enfermedad en otros órganos menos accesibles a la observación y estudio resulta tremendamente útil. Su exploración detallada, siempre precedida de una correcta anamnesis, permite el diagnóstico de numerosas enfermedades internas y multisistémicas que se inician o acompañan de manifestaciones cutáneas. Del signo a la enfermedad, en este capítulo se considerarán las lesiones cutáneas más representativas.

Púrpura, petequias, equimosis

Son lesiones eritematovioláceas que no desaparecen con la vitropresión. Esta característica clínica se debe a la existencia de hemorragia en el espacio extravascular como consecuencia del daño en la pared de los vasos o el espacio extravascular. El tamaño determinará si se trata de petequia (< 4 mm), púrpura (5-9 mm) o equimosis (≥ 1 cm). Cuando la lesión purpúrica es palpable, indica que la extravasación de hematíes a la dermis se acompaña de inflamación de la pared vascular (vasculitis). Las principales causas se recogen en el cuadro 165-1.

Cuadro 165-1 Principales causas de púrpura, petequias, equimosis

Sin inflamación

Equimosis (≥ 1 cm)

Defectos en la coagulación + traumatismos mínimos

- Uso de anticoagulantes
- Insuficiencia hepática con déficit de síntesis de factores coagulantes
- Déficit de vitamina K
- Coagulación intravascular diseminada

Defectos en el tejido de sostén capilar + traumatismos mínimos

- Púrpura actínica (solar, senil)
- Terapias con glucocorticoides sistémicos o tópicos
- Déficit de vitamina C (escorbuto)
- Amiloidosis sistémica
- Síndrome de Ehlers-Danlos

Trastornos en las plaquetas + traumatismos mínimos

- Anomalías en la función de las plaquetas

Enfermedad de von Willebrand
Inducidas por fármacos u otras enfermedades metabólicas
Trombocitopenia adquirida o congénita

Púrpura macular (5-9 mm)

Púrpura hipergammaglobulinémica de Waldenström
Trombocitopenia en pacientes con infección/inflamación
Vasculitis cutáneas con mínima inflamación (infrecuente)

Petequias (< 4 mm)

Trombocitopenias (< 50.000/mm^3)

Púrpura trombocitopénica idiopática
Púrpura trombocitopénica trombótica
Coagulación intravascular diseminada
Otras causas de trombocitopenia, incluidas las farmacológicas

Anomalías en la función de las plaquetas

Defectos congénitos o hereditarios
Defectos adquiridos
AAS, AINE
Insuficiencia renal
Gammapatía monoclonal
Trombocitosis secundaria a procesos mieloproliferativos (a menudo > 1.000.000/mm^3 [1.000 × 10^9/L])

Otras causas

Elevaciones puntuales de la presión venosa intravascular (vómitos repetidos, parto, tos paroxística, llanto, maniobras de Valsalva)
Incrementos de presión fijos (estasis, ligaduras) o intermitentes (esfigmomanómetro, prueba del torniquete o signo de Rumpel-Leede)
Trauma (a menudo lineal)

Púrpura facticia (o autoprovocada)
Escorbuto (perifolicular)
Condiciones con leve inflamación
Dermatosis purpúricas pigmentarias (capilaritis con extravasación de los hematíes, depósito de hemosiderina y siderofagia)
Enfermedad de Schamberg
Púrpura anular de Majocchi
Dermatitis liquenoide purpúrica y pigmentada de Gougerot y Blum
Púrpura eccematoide de Doucas y Kapetanakis
Liquen *aureus*
Insuficiencia venosa
Púrpura hipergammaglobulinémica de Waldenström

Con inflamación (púrpura palpable)

Vasculitis leucocitoclástica cutánea
Vasculitis leucocitoclástica cutánea en el contexto de:
Enfermedad autoinmune (LES > síndrome de Sjögren, artritis reumatoide)
Lesiones de Bywater (pápulas purpúricas en la parte distal de los dedos en pacientes con artritis reumatoide)
Vasculitis sistémicas asociadas a ANCA
Poliangitis microscópica
Granulomatosis con poliangitis
Granulomatosis eosinofílica con poliangitis
Vasculitis sistémicas por inmunocomplejos
Vasculitis crioglobulinémica (crioglobulinas de tipos II y III)
Vasculitis por IgA (púrpura de Henoch-Schönlein)
Vasculitis urticarial hipocomplementémica (vasculitis anti-C1q)
Sepsis (hemorragias en astilla, nódulos de Osler, manchas de Janeway)

Lesiones purpúricas sin inflamación

Se trata de púrpuras no palpables con predominio de los fenómenos hemorrágicos.

Amiloidosis sistémica

Tanto en la forma primaria como en la forma secundaria, el depósito de material amiloide en la pared de los capilares de la piel favorece la extravasación de hematíes y la aparición de lesiones equimóticas que de forma característica suelen asentar en los párpados, los grandes pliegues, el ombligo o el área genital.

Púrpura traumática

Suele presentarse en forma de petequias en los párpados, el área peribucal, el cuello o el escote inducidas por vómitos abundantes, tos intensa, maniobras de Valsalva o el llanto. Si no existe el antecedente traumático y el recuento de plaquetas es normal, es obligatorio descartar una anomalía en la función de las plaquetas como ocurre en algunos trastornos congénitos como la enfermedad de von Willebrand y adquiridos como en las disproteinemias (v. cuadro 165-1).

Púrpura plaquetopénica

Puede aparecer en cualquier plaquetopenia, sea central o periférica, por debajo de 50.000/mm^3 (50 x 10^9/L), si bien la mayoría de los pacientes no tienen petequias hasta que la cifra está por debajo de 20.000/mm^3 (20 x 10^9/L). Se observan lesiones purpúricas en la piel que, con frecuencia, se generalizan y se asocian a sangrado fácil de las mucosas, en especial, la mucosa oral, donde pueden formarse verdaderas ampollas hemorrágicas.

Escorbuto

El escorbuto se debe a un déficit de vitamina C. Este déficit condiciona una debilidad en el tejido de soporte de los vasos de la dermis y facilita, por tanto, la aparición fácil de hematomas y el desarrollo, sobre todo en las extremidades inferiores, de unas lesiones petequiales alrededor de los folículos, junto con hiperqueratosis folicular y unos pelos ensortijados, muy característicos. En la biopsia de piel se observará una hemorragia perifolicular con depósitos de hemosiderina, así como «pelos en sacacorchos» en el interior de los folículos. Aunque es una situación clínica

infrecuente, se puede ver en individuos alcohólicos o aquellos que siguen dietas inadecuadas.

Lesiones purpúricas con inflamación

La púrpura palpable será la manifestación clínica común a todos aquellos procesos en los que exista, además de la extravasación hemática, inflamación y daño en la pared de los pequeños vasos de la piel. En estos casos la biopsia será imprescindible para demostrar tal inflamación. En este contexto, con frecuencia, las lesiones se localizarán en la porción distal de las extremidades, en especial, las inferiores, debido a que la gravitación facilita su aparición.

Vasculitis leucocitoclástica de la piel aislada

Reconocida como una vasculitis de órgano único en la última nomenclatura de consenso de Chapel Hill de 2012, se trata de una vasculitis causada por depósito de inmunocomplejos circulantes en la pared vascular, activación del complemento y atracción de neutrófilos, que desencadenan fenómenos inflamatorios en la pared del vaso. Los antígenos responsables son muy variados e incluyen fármacos, microorganismos y componentes tisulares normales o tumorales.

Vasculitis leucocitoclástica de la piel asociada

La vasculitis leucocitoclástica cutánea puede desarrollarse en el contexto de una enfermedad sistémica autoinmune o formar parte del espectro de manifestaciones de una vasculitis sistémica (en especial las de pequeño vaso) con unas lesiones clínicas indistinguibles de las de una vasculitis leucocitoclástica cutánea aislada (v. cuadro 165-1). La única excepción sería la *vasculitis urticarial*, en la que el tipo de lesión cutánea que aparece no es purpúrica, sino tipo habón, que a diferencia del habón de la urticaria es persistente, no ocasiona prurito y puede dejar cierta hiperpigmentación al desaparecer.

Sepsis

En el contexto de infecciones sistémicas, muchas veces bacterianas o fúngicas, pueden aparecer petequias o lesiones purpúricas de mayor tamaño en la piel, con frecuencia centradas por vesículas o pústulas, en general, poco numerosas y de distribución acral, como consecuencia de la embolización en la piel del germen responsable (meningococo, gonococo, estreptococo del grupo A, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*, entre los más frecuentes). Tienen un significado similar las hemorragias en astilla subungueales, los nódulos de Osler y las manchas de Janeway, descritas como características de la endocarditis bacteriana subaguda, pero que ocurren también en sepsis de distinto origen. En la microscopia de la vasculitis séptica se observa infiltración por neutrófilos con trombos y poca o nula leucocitoclasia. En ocasiones, es posible demostrar la presencia de los gérmenes causales con tinciones apropiadas.

Livedo reticularis, púrpura retiforme, cianosis, necrosis/gangrena

Constituyen los signos guía de todas aquellas enfermedades sistémicas que condicionen reducción del flujo vascular por fenómenos de vasoespasmo, embólicos o trombóticos que conducen a la oclusión de la luz vascular (cuadro 165-2).

Cuadro 165-2 Principales causas de *livedo reticularis/racemosa,* púrpura retiforme, cianosis y necrosis/gangrena

Oclusión secundaria a émbolos o depósitos de cristales

Enfermedad por émbolos de colesterol
Endocarditis infecciosa, marántica
Mixoma atrial
Cristales de oxalato cálcico (hiperoxaluria)

Aglutinación relacionada con el frío

Crioglobulinemia (monoclonal) (en la crioglobulinemia mixta las lesiones son inflamatorias y leucocitoclásticas debido al depósito de inmunocomplejos)
Criofibrinogenemia
Aglutininas por frío (raramente causan oclusión; con frecuencia es causa de hemólisis o son asintomáticas)

Agregados de plaquetas que ocluyen la microcirculación

Síndrome de trombocitopenia inducida por heparina (necrosis por heparina)
Trombocitosis secundarias a procesos mieloproliferativos

Hemoglobinuria paroxística nocturna
Púrpura trombocitopénica trombótica (aunque en piel es más frecuente la hemorragia por la trombocitopenia)

Estados de trombofilia (coagulopatías)

Relacionados con las proteínas C y S
Déficits homocigotos de proteína C o S (púrpura *fulminans* neonatal)
Déficits adquiridos/heterocigotos de proteína C o S
Coagulación intravascular diseminada asociada a sepsis
Necrosis por cumarínicos (disfunción de la proteína C)
Púrpura *fulminans* postinfecciosa (disfunción de proteína S)
Deficiencia de antitrombina III
Mutación en los genes del factor V de Leiden, protrombina
Homocistinuria, hiperhomocisteinemia
Síndrome antifosfolipídico
Síndrome de Sneddon (en algunos pacientes relacionado con anticuerpos antifosfolipídicos)

Coagulopatía vascular

Vasculopatía livedoide/atrofia blanca (puede haber un componente de trombofilia sistémica)
Papulosis atrófica maligna o enfermedad de Degos

Oclusión por microorganismos que crecen en los vasos

Hongos que invaden los vasos (*Aspergillus*, *Mucor*, *Absidia*, *Rhizopus* y otros, generalmente en pacientes inmunodeprimidos)
Ectima gangrenoso (con frecuencia *Pseudomonas* y otros bacilos gramnegativos que proliferan en la adventicia de las arteriolas subcutáneas)
Estrongiloidiasis diseminada
Fenómeno de Lucio en el contexto de lepra lepromatosa (intensa proliferación endotelial con oclusión de la luz y trombosis en los

vasos de la dermis media y superficial, con bacilos en la pared de estos)

Oclusión por reticulocitos, hematíes

Enfermedad de células falciformes
Otras anemias hemolíticas graves

Miscelánea

Calcifilaxis cutánea

La *livedo reticularis* se caracteriza por la formación de lesiones violáceas y lineales que se disponen formando una fina red, uniforme y simétrica. En la mayor parte de las ocasiones, es la consecuencia de una respuesta vasoespástica al frío, fisiológica en numerosos individuos sanos, en especial, mujeres jóvenes. En este caso mejora con el aumento de la temperatura. Cuando la *livedo* es asimétrica, parcheada e irregular con los orificios de la red más grandes y parcialmente cerrados *(livedo racemosa)*, la probabilidad de que se asocie a una enfermedad sistémica es mayor. Se considera púrpura retiforme cuando las lesiones siguen un patrón similar a la *livedo reticularis*, pero con púrpura y en ocasiones necrosis.

Enfermedad por émbolos de colesterol

Los microcristales de colesterol que se desprenden de las placas de ateroma quedan atrapados en las arterias de muy pequeño calibre, donde desencadenan una reacción inflamatoria de tipo granulomatoso, proliferación de la íntima, fibrosis intravascular y estrechamiento de la luz vascular. La observación de estos cambios en la biopsia de piel, así como la presencia de cristales en la bifurcación de las arterias retinianas en el fondo de ojo, constituye la clave para el diagnóstico de una enfermedad grave con afectación multisistémica. Suele verse en pacientes con enfermedad arteriosclerótica grave. Se desencadena de forma espontánea o, lo que es más frecuente, como consecuencia de traumatismos en la pared vascular

tras un cateterismo o una arteriografía o el efecto del inicio de tratamientos anticoagulantes o fibrinolíticos.

Crioglobulinemia tipo I

Es el resultado de la expansión monoclonal de una clona de células B maligna como ocurre en el contexto de un mieloma; latente en el caso de una macroglobulinemia de Waldenström o un linfoma plasmocitoide, o indolente cuando se asocia a una gammapatía monoclonal de significado incierto. El daño vascular se produce tras la precipitación de las crioglobulinas en la microcirculación y la consiguiente oclusión vascular, lo cual puede conducir a un síndrome de hiperviscosidad, púrpura retiforme con o sin necrosis, necrosis acral inducida por el frío o una *urticaria a frigore*.

Síndrome de trombocitopenia inducida por heparina

En este caso la obstrucción vascular es el resultado de la formación de agregados de plaquetas. Esto ocurre entre el 1% y el 4% de los pacientes tratados con heparina no fraccionada, sobre todo en pacientes quirúrgicos. Este síndrome se inicia a la semana de tratamiento y se caracteriza por un descenso brusco de las plaquetas y el desarrollo de fenómenos trombóticos que, en la piel, se traduce por la aparición de unas placas necróticas en los lugares de inyección y a distancia. Estos fenómenos trombóticos tienen una elevada morbilidad y mortalidad, ya que pueden afectar a órganos vitales como el sistema nervioso central y el riñón, por lo que se recomienda la suspensión inmediata de cualquier tipo de heparina y la administración de un anticoagulante alternativo sin reacción cruzada.

Trombofilia

Puede ser secundaria a la disminución de la capacidad anticoagulante, propia de los déficits de antitrombina III o de las proteínas C y S, o a un aumento en la capacidad anticoagulante como ocurre en las mutaciones de ciertos genes como el del factor V de Leiden o el de la protrombina. Esta

situación de desequilibrio entre los factores coagulantes y los anticoagulantes, a favor de los primeros, puede verse en escenarios muy diversos, ya sean hereditarios (déficit homocigoto de proteína C y/o S que conduce a la púrpura *fulminans* neonatal), adquiridos (en el contexto de una infección bacteriana grave por *Neisseria meningitidis*, *Hemophilus influenza*, *Streptococcus pneumoniae*) o una combinación de ambos. En cualquier caso, se generan trombos que se traducen en la piel por el desarrollo de una púrpura retiforme con grandes áreas de necrosis.

Cuando se trata de un déficit heterocigoto de alguno de los factores anticoagulantes, lo que constituye la situación clínica más frecuente, los niveles de proteína expresada son variables, pero no inexistentes, por lo que el paciente suele mantenerse asintomático y sólo bajo la acción de determinados factores exógenos aparecerán los fenómenos trombóticos. Esto sucede, por ejemplo, en el contexto de una neoplasia, una enfermedad autoinmune, ciertas infecciones víricas, el embarazo, la inmovilización prolongada o la administración de ciertos fármacos como los anticonceptivos o los anticoagulantes cumarínicos.

Vasculopatía livedoide

Es una enfermedad trombótica oclusiva crónica que afecta al dorso de los pies y las piernas. Aparece casi siempre en mujeres de edad media. En un porcentaje variable se ha identificado un contexto de trombofilia. En la clínica aparecen una combinación de lesiones maculares purpúricas que evolucionan hacia la necrosis, además de úlceras dolorosas, *livedo reticularis* y cicatrices atróficas, que siguen un curso crónico y recurrente. En la microscopia predomina la formación de microtrombos y fibrosis de la dermis frente a la inflamación perivascular. Este proceso debe distinguirse de una verdadera vasculitis y puede verse en el contexto de una enfermedad venosa o arteriosclerótica, o bien asociarse a enfermedades autoinmunes.

Síndrome antifosfolipídico

Es un tipo de trombofilia, en este caso autoinmune y adquirida, que condiciona la presencia de los anticuerpos antifosfolípidos y el desarrollo de fenómenos trombóticos y/o pérdidas fetales recurrentes. En la piel tendrá

especial protagonismo la presencia de *livedo reticularis* o *racemosa* que será persistente, asimétrica y extensa, afectando al tronco y las extremidades.

Fármacos y drogas

Entre ellas, destaca la cocaína, la cual puede ser causa de complicaciones vasculares por mecanismos diversos como el vasoespasmo y los fenómenos trombóticos en cualquier órgano. Otro elemento de la cocaína que puede contribuir al efecto trombótico microvascular es el levamisol, un adulterante responsable del desarrollo de lesiones necróticas extensas que, de forma peculiar, asientan también en el pabellón auricular. Este cuadro se asocia a la presencia de p-ANCA, ANA, anticuerpos antifosfolipídicos y neutropenia. En este escenario, la disociación entre la constelación de auto-anticuerpos positivos y la ausencia de clínica sistémica asociada a estos anticuerpos permite la sospecha clínica que es decisiva para llegar al diagnóstico.

Crecimiento de microorganismos en los vasos

Los fenómenos de oclusión vascular pueden ser consecuencia de la proliferación de microorganismos en el endotelio o en la pared de los vasos, casi siempre infecciones oportunistas en pacientes inmunodeprimidos. En este sentido, la diabetes mellitus mal controlada es un factor de riesgo para desarrollar una mucormicosis en el centro de la cara. En la estrongiloidiasis diseminada, el parásito *(Strongyloides stercoralis)* de forma muy infrecuente puede dar lugar a púrpura retiforme, sobre todo en el área umbilical, como consecuencia de la obstrucción que ocasiona por su paso a través de los capilares.

Calcifilaxis

Se trata de una condición de elevada mortalidad que ocurre a menudo en los pacientes con insuficiencia renal terminal y diálisis, sobre todo hemodiálisis. Las alteraciones en el metabolismo del calcio y el fósforo

inducidas por la insuficiencia renal (aumento del producto calcio-fósforo, hiperparatiroidismo secundario), junto con otros factores que podrían actuar como desencadenantes (fármacos, administración exógena de calcio, sales minerales y vitamina D), favorecen el depósito de calcio en la pared de los vasos. Además, el desarrollo adicional de trombos que ocluyen la luz vascular es el responsable final de las lesiones cutáneas de púrpura retiforme que se necrosan y ulceran observadas en estos pacientes (fig. 165-1). La clave del diagnóstico la tendremos en la biopsia de piel (que debe ser profunda e incluir el tejido celular subcutáneo), donde se observa el depósito de calcio en la pared de las arteriolas del tejido adiposo, trombosis vascular, hiperplasia de la íntima y cambios de endarteritis obliterante. Parece que la supervivencia del paciente es mayor si las lesiones se localizan en la porción distal de las extremidades (piernas, antebrazos, manos y pies) que si las lesiones asientan en la porción más proximal (tronco, muslos, brazos).

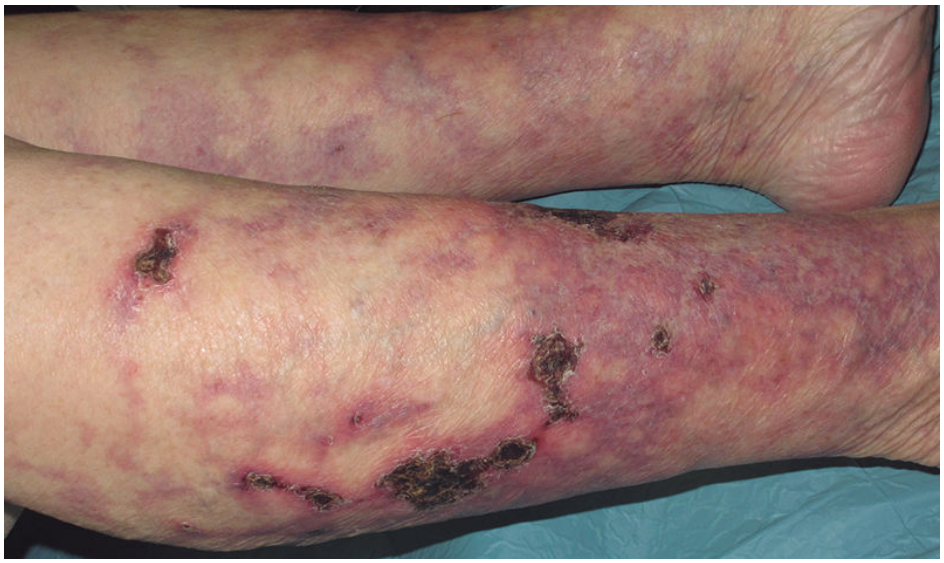


FIGURA 165-1 Lesiones de púrpura retiforme con áreas de necrosis en las piernas de una paciente hemodializada en el contexto de una calcifilaxis.

Telangiectasias

Son unas lesiones rojizas de 1 a 5 mm de diámetro con una morfología lineal, redondeada o en araña, que desaparecen con la vitropresión y que traducen, desde el punto de vista histológico, dilataciones de los capilares de la dermis superficial. En general, carecen de trascendencia clínica, pero, en ocasiones, pueden constituir por sí solas un marcador de enfermedad sistémica (cuadro 165-3). Las telangiectasias en araña, en las que se distingue una zona central más prominente que puede ser pulsátil y unos vasos radiales apenas perceptibles, son las que con más frecuencia pueden verse en los individuos sanos, sobre todo en los niños, en las embarazadas, en los pacientes tratados con estrógenos y vasodilatadores y en los consumidores de alcohol con o sin anomalías hepáticas.

Cuadro 165-3 **Causas más importantes de telangiectasias**

Primarias

Telangiectasia esencial generalizada
Telangiectasia nevoide unilateral
Angioma serpiginoso
Arañas vasculares
Telangiectasia benigna hereditaria

Secundarias a cambios físicos o daño

Daño actínico
Radioterapia
Traumatismos
Hipertensión venosa
Fármacos/tóxicos

Enfermedad cutánea

Rosácea telangiectásica
Hemangioma infantil incipiente o involucionado
Poiquilodermia vascular atrófica
Poiquilodermia *coli*
Necrobiosis lipoídica (se asocia a diabetes mellitus, que puede aparecer años más tarde, o a un test de tolerancia a la glucosa anómalo)

Enfermedades metabólicas/hormonales

Relacionadas con estrógenos
Enfermedad hepática
Embarazo
Estrógenos exógenos
Glucocorticoides
Síndrome de Cushing
Diabetes
Hipertiroidismo

Enfermedades sistémicas

Síndrome carcinoide
Mastocitosis (telangiectasia *macularis eruptiva perstans*)
Conectivopatías autoinmunes
Lupus eritematoso sistémico
Dermatomiositis
Esclerosis sistémica
Síndrome TEMPI
Micosis fungoides
Linfomas B
Papulosis atrófica maligna o enfermedad de Degos
Sarcoidosis angiolupoide
Enfermedad del injerto contra el receptor (en el contexto de poiquilodermia)
Infección HIV
Tuberculosis

Malformaciones congénitas y genodermatosis

Cutis *marmorata* telangiectasia congénita
Síndrome de Klippel-Trénaunay
Telangiectasia hemorrágica hereditaria (enfermedad de Rendu-Osler)
Ataxia-telangiectasia
Síndrome de Rombo
Síndrome de Bloom
Síndrome de Rothmund-Thomson
Poiquilodermia con neutropenia
Disqueratosis congénita
Xeroderma pigmentoso
Síndrome Goltz (en líneas de Blaschko)
Gangliosidosis GM1 (también asociada con angioqueratoma *corporis difusum*)
Deficiencia de prolidasa

Enfermedad de Rendu-Osler

Se trata de un trastorno con herencia autosómica dominante, también llamado telangiectasia hemorrágica hereditaria, cuyo síntoma de presentación suele ser una epistaxis recurrente que con frecuencia se inicia en la adolescencia o, incluso, ya en la vida adulta. Paralelamente, las lesiones vasculares se inician en la segunda o tercera década de la vida. Consisten en lesiones maculares, puntiformes o lineales de coloración rojiza que predominan en la cara, los labios, la nariz, la lengua, los pabellones, las manos, los pies y el tórax. También pueden producirse hemorragias gastrointestinales por telangiectasias, malformaciones arteriales y aneurismas. Estas anomalías vasculares aparecen también en hígado, pulmón, SNC y otros órganos.

Esclerodermia sistémica

En ocasiones, puede constituir el síntoma inicial y casi único, sobre todo, en las formas de esclerodermia sistémica limitada. La morfología de las

telangiectasias es peculiar, en forma de máculas uniformes de bordes bien definidos que se localizan sobre todo en la cara y las manos.

Síndrome TEMPI

Se trata de un cuadro de reciente descripción. El nombre corresponde a un acrónimo donde se reúnen los diferentes componentes del síndrome: Telangiectasias extensas, Eritrocitosis con valores elevados de eritropoyetina, gammapatía Monoclonal, colecciones de líquido Perinéfrico y *shunts* Intrapulmonares.

Papulosis atrófica maligna (enfermedad de Degos)

Predomina en varones jóvenes. Se caracteriza por lesiones papulosas que evolucionan hacia la necrosis con formación de una cicatriz central semejante a la porcelana con telangiectasias en la periferia. Los hallazgos histopatológicos incluyen atrofia epidérmica, necrosis dérmica, mucinosis y una vasculitis obliterante. Se producen, además, infartos en diversos órganos, sobre todo en el tracto intestinal y el SNC, que implican una mortalidad elevada. De todos modos, existen formas sin afectación sistémica (papulosis atrófica benigna) y lesiones cutáneas similares observadas en el contexto de enfermedades autoinmune sistémicas como el lupus eritematoso sistémico (seudo-Degos).

Angioqueratomas

Son tumoraciones bien circunscritas de origen vascular que consisten en ectasias de los capilares de la dermis, junto con acantosis e hiperqueratosis de la epidermis suprayacente. En la clínica se manifiestan como pápulas de color rojo oscuro o violáceo, que en su superficie pueden mostrar una leve descamación o cierto grado de hiperqueratosis. Se distinguen diferentes variantes que limitan, en su mayoría, su expresión clínica a la piel (angioqueratoma solitario, del escroto y la vulva —o angioqueratomas de Fordyce—, de Mibelli y circunscrito). La excepción es el *angiokeratoma corporis diffusum* que hace referencia al desarrollo en la infancia o la adolescencia de lesiones múltiples, a menudo agrupadas, que siguen en muchas ocasiones la distribución «en bañador» (asientan en las áreas de piel cubiertas por esta prenda de vestir como glúteos, muslos y genitales) (fig. 165-2). El *angiokeratoma corporis diffusum* es casi siempre el marcador de alguna enfermedad metabólica de depósito lisosomal, siendo la enfermedad de Fabry la más importante (déficit congénito, parcial o completo de la enzima α-galactosidasa A). Deben distinguirse de los *puntos rubí* (o angioma capilar adquirido), una lesión vascular intrascendente muy frecuente en la población general sana con la que guarda un gran parecido clínico, de las *malformaciones capilares-venosas hiperqueratósicas*, lesiones congénitas y, a veces, familiares que pueden ser el marcador cutáneo de la existencia de malformaciones cavernosas intracraneales, y de los hemangiomas glomeruloides del síndrome POEMS.

FIGURA 165-2 Discretas lesiones puntiformes rojizas *(flechas)* en el escroto de un niño afecto de una enfermedad de Fabry, que corresponden a angioqueratomas.

Flushing (sofocaciones)

Consiste en el enrojecimiento transitorio de la piel de la cara y, con frecuencia, de otras áreas como el cuello, el tercio superior del tórax y el epigastrio. Las crisis de sofocación son típicas de la menopausia, pero pueden tener un origen emocional o ser la expresión de numerosos trastornos cutáneos y sistémicos (cuadro 165-4). Con independencia de su etiología, todo *flushing* si es suficientemente intenso puede ser causa de la aparición de telangiectasias en las zonas afectas. Esto es especialmente cierto en el síndrome carcinoide donde el *flushing*, presente en casi todos los casos, es más extenso, intenso y persistente. En esta enfermedad se distinguen dos patrones de *flushing:* uno más brillante, rosado y geográfico que se asocia a tumores localizados en los bronquios, el estómago y el páncreas capaces de liberar histamina, y otro más violáceo con numerosas telangiectasias de fondo, que se asocia a tumores del tubo digestivo que liberan serotonina, calicreína y bradiquinina, entre otros mediadores, sin que esté claro el causante real del eritema. También existen formas acrales de *flushing* en la eritromelalgia y la poscrisis de Raynaud.

Cuadro 165-4 **Causas más importantes de *flushing***

- Fisiológico
- Menopausia
- Agentes exógenos
  - Alcohol
  - Fármacos
    - Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina
    - Inhibidores de los canales del calcio
    - Calcitonina
    - Clorpropamida (con ingesta de alcohol)
    - Agonistas colinérgicos (p. ej., pilocarpina)
    - Ciclosporina
    - Disulfiram (con ingesta de alcohol)
    - Ésteres de ácido fumárico

- Hidralazina
- Oro
- Ácido nicotínico
- Nitratos
- Opiáceos
- Prostaglandinas
- Inhibidores de la fosfodiesterasa-5 (sildenafilo, tadalafilo, vardenafilo)
- Tamoxifeno

Alimentos

- Peces de la familia *Scombridae* en mal estado (escombroidosis)

Aditivos alimentarios (glutamato, nitrito sódico, sulfitos)

Enfermedades neurológicas

- Ansiedad
- Disfunción autonómica
- Tumores (p. ej., tumores hipofisarios hipogonadales)
- Migraña
- Síndrome de Frey

Enfermedades sistémicas

- Síndrome carcinoide
- Mastocitosis
- Feocromocitoma
- Carcinoma medular de tiroides
- Tirotoxicosis
- Síndrome POEMS
- Tumores pancreáticos (p. ej., VIPomas)
- Carcinoma renal secretor de prostaglandinas

Formas acrales de *flushing*

- Eritromelalgia (eritema doloroso en las extremidades, sobre todo inferiores, que se desencadenan con el calor. Puede ser familiar, idiopático y secundario a ciertas condiciones, sobre todo trombocitemia)
- Poscrisis de Raynaud

Erupciones eritematosas

De manera estrictamente didáctica se agruparán como erupciones figuradas, erupciones difusas y eritemas acrales y periorificiales.

Erupciones eritematosas figuradas

Son erupciones que en su curso evolutivo adquieren una morfología anular, arciforme o policíclica. Su etiología puede ser múltiple (cuadro 165-5).

Cuadro 165-5 Causas más importantes de erupciones eritematosas

Erupciones eritematosas figuradas

Lesiones transitorias (< 24 h)

Urticaria
Síndrome de Schnitzler (asociado a paraproteína IgM-κ)
Eritema *marginatum* (asociado a fiebre reumática aguda; antecedente de infección estreptocócica grupo A)
Angioedema hereditario con lesiones tipo eritema *marginatum*
Tripanosomiasis africana
Eritroqueratodermia *variabilis*

Lesiones urticariales que duran > 24 h

Toxicodermia urticarial
Eritema anular de la infancia
Urticaria vasculitis
Eritema crónico *migrans*
Eritema anular centrífugo (forma profunda)
Lupus eritematoso túmido
Infiltración linfocitaria de Jessner
Eritema anular del síndrome de Sjögren

Síndrome de Wells
Síndromes autoinflamatorios (síndromes hereditarios de fiebre periódica, en especial, el síndrome TRAPS, asociados a criopirinas como el síndrome autoinflamatorio familiar asociado al frío, el síndrome de Muckle-Wells, el síndrome CINCA-NOMID)
Enfermedad de Still
Enfermedad de Kawasaki
Síndrome de Sweet
Hidradenitis ecrina neutrofílica

Lesiones granulomatosas

Granuloma anular
Granuloma anular elastolítico de células gigantes
Dermatitis granulomatosa intersticial
Sarcoidosis
Lepra *borderline* o tuberculoide

Lesiones con descamación variable o ausente

Eritema anular centrífugo (forma superficial)
Eritema *gyratum repens*
Pitiriasis rosada
Tiña *corporis*
Liquen plano
Lupus eritematoso cutáneo subagudo
Lupus neonatal
Madres de niños con enfermedad granulomatosa crónica
Psoriasis, dermatitis seborreica
Ictiosis lineal circunfleja (síndrome de Netherton)
Secundarismo luético
Micosis fungoides
Eritema infeccioso o quinta enfermedad (parvovirus B19)

Lesiones pustulosas

Psoriasis pustulosa
Pustulosis exantemática generalizada aguda
Enfermedad de Sneddon-Wilkinson (pénfigo IgA)
Foliculitis pustulosa eosinofílica (enfermedad de Ofuji)

Lesiones vesiculobullosas/erosivas

Eritema multiforme
Síndrome de Steven-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica
Eritema necrolítico migratorio
Penfigoide ampollar
Penfigoide gestacional
Dermatosis IgA lineal
Epidermólisis bullosa simple (en especial, el subtipo Dowling-Meara)
Ictiosis anular epidermolítica

Lesiones purpúricas

Púrpura anular de Majocchi
Edema hemorrágico de la infancia

Lesiones perforantes

Elastosis perforante serpiginosa

Erupciones eritematosas difusas

Infecciones víricas
Reacciones cutáneas a fármacos
Secundarismo luético
Fiebre botonosa
Síndrome de Sweet
LES
Dermatomiositis
Primoinfección por HIV

Erupciones eritematosas acrales y perioríficiales

- Hipocinquemia
  - Acrodermatitis enteropática
  - Hijos de mujeres con déficit de cinc en la leche
  - Adultos con nutrición parenteral prolongada sin aporte de cinc
  - Anorexia nerviosa
  - Dietas vegetarianas, malnutrición grave
  - Celiaquía
  - Síndrome del intestino corto
  - Insuficiencia pancreática
  - Alcoholismo, diarreas crónicas
  - Dermatosis descamativas graves
- Pelagra
- Eritema necrolítico migratorio/síndrome del glucagonoma
- Síndrome de Gianotti-Crosti
- Eritema exudativo multiforme
- Síndrome Baboon
- Sífilis secundaria
- Seudoangiomatosis eruptiva
- Exantema laterotorácico unilateral
- Erupción purpúrica en guante y calcetín (parvovirus B19)

Eritema anular centrífugo

Son lesiones anulares asintomáticas que migran de forma centrífuga durante semanas o meses y luego desaparecen sin dejar secuelas. El curso suele ser prolongado y en brotes. Ocurre con más frecuencia en adultos y las lesiones asientan sobre todo en los muslos y las caderas. Se distinguen una forma superficial en la que se observa una característica descamación fina y blanca en la parte interna del borde activo y otra forma más profunda con un borde activo más infiltrado. Casi siempre es de naturaleza idiopática, aunque se ha asociado a infecciones cutáneas como una tiña *pedis* y de forma anecdótica a otros procesos o exposiciones.

Eritema crónico *migrans*

Es la manifestación cutánea más característica de la borreliosis de Lyme y se considera una forma de infección cutánea de la fase temprana de la enfermedad (primoinfección). La causa es la *Borrelia burgdorferi* que se transmite por la picadura de una garrapata. Consiste en una lesión, en general, única que crece por la periferia pudiendo alcanzar varios centímetros de diámetro. Suele localizarse en la cara o las extremidades y puede constituir la única manifestación de la enfermedad o formar parte de la infección diseminada (v. cap. 267, Enfermedad de Lyme y otras borreliosis).

Dermatitis granulomatosa intersticial

Es una dermatosis reactiva que se caracteriza por lesiones anulares y, a veces, lineales (signo de la cuerda) que asientan en las axilas, las ingles, la raíz de extremidades y los flancos. En la microscopia se observa la presencia de granulomas en empalizada que rodean pequeños focos de colágeno degenerado, junto con neutrófilos, eosinófilos y, a diferencia del granuloma anular, sin depósitos de mucina. Su diagnóstico obliga a descartar una enfermedad sistémica asociada (autoinmune, incluidas la artritis reumatoide o vasculitis sistémicas, con más frecuencia, pero también infecciosa o neoplásica) o un fármaco desencadenante.

Erupciones eritematosas difusas

Infecciones víricas

Son responsables de erupciones maculopapulares generalizadas que suelen ir acompañadas de fiebre y a veces también de mialgias, cefalea o diarrea. El diagnóstico diferencial debe establecerse con las toxicodermias maculopapulares (v. cap. 163, Procesos dermatológicos frecuentes y reacciones cutáneas graves por medicamentos.)

Reacciones cutáneas a fármacos (toxicodermias)

Se revisan en el capítulo 163, Procesos dermatológicos frecuentes y reacciones cutáneas graves por medicamentos.

Secundarismo luético

La infección por *Treponema pallidum* ocasiona durante la fase de sífilis secundaria, que se inicia hacia la octava a décima semana del contagio, unos exantemas de morfología muy diversa: maculosos (roséola), papulosos, pustulosos o costrosos. No son pruriginosos y suelen afectar el tronco además de, y de forma muy característica, las palmas y las plantas. Las manifestaciones secundarias evolucionan en brotes, con tendencia a espaciarse durante 1 a 2 años.

Fiebre botonosa

Se trata de una infección que se transmite por la picadura de la garrapata del perro y está ocasionada por *Rickettsia conorii*. Junto con un cuadro general de instauración brusca caracterizado por fiebre alta, cefalea, torpor mental e intensas artromialgias, aparece una erupción maculopapular de tinte algo purpúrico en el tronco y las extremidades con afectación palmoplantar. Si a ello se añade una pequeña úlcera con escara negra y borde eritematoso (mancha negra), secundaria a la picadura de la garrapata, el diagnóstico es prácticamente seguro.

Primoinfección por HIV

Cuando es sintomática, los síntomas más frecuentes son la fiebre, la astenia y la erupción. Las lesiones asientan en la cara y el tercio superior del tronco. Están constituidas por máculas y pápulas que no confluyen y tienen cierta tendencia a la vesiculación y necrosis central. No son muy numerosas y suelen acompañarse de lesiones erosivas o aftoides en las mucosas. La afectación palmoplantar también es bastante común.

Eritemas acrales y perioríficiales

Deben orientar ante todo a estados deficitarios en oligoelementos o ácidos grasos esenciales y a las hipoaminoacidemias.

Hipocinquemia

Dentro de este grupo el cuadro más representativo es el secundario a los déficits de cinc (v. cuadro 165-5). La acrodermatitis enteropática es una enfermedad de herencia autosómica recesiva, que origina hipocinquemia

por un defecto en la absorción intestinal de cinc. La tríada diagnóstica está formada por dermatitis, alopecia y diarrea. Las lesiones en las zonas ya comentadas son placas de aspecto seco o eccematoso, sobre las que pueden aparecer vesículas y ampollas. La sobreinfección por *Candida* es frecuente.

Pelagra

Es secundaria al déficit de niacina, una vitamina perteneciente al complejo B. Ocasiona, además de importantes trastornos gastrointestinales y del sistema nervioso, una erupción en la cara, el cuello y el dorso de manos y pies, que se desencadena con la exposición solar en forma de eritema y edema sobre el que pueden aparecer ampollas, con sensación de quemazón. Son muy característicos de esta entidad la perfecta delimitación entre la piel afecta y la sana (eritema en guante o bota) y el llamado collar de Casal que hace referencia a una banda de eritema y descamación que, a modo de collar, rodea el cuello hasta el manubrio esternal.

Síndrome de Gianotti-Crosti

Es una erupción papulosa o papulovesiculosa en las extremidades y la cara, que aparece casi siempre en niños. Tiene un curso autolimitado en días o pocas semanas. Puede ser causado por el virus de la hepatitis B, el virus de Epstein-Barr, el citomegalovirus, las vacunas, etc. En muchos pacientes no es posible demostrar la etiología.

Síndrome Baboon

Se caracteriza por la presencia de eritema en el área perianal, los glúteos y los pliegues en ausencia de sintomatología sistémica. Este patrón clínico inicialmente descrito en pacientes con sensibilización sistémica al mercurio, también puede ser secundario a la toma de amoxicilina, ceftriaxona, clindamicina o eritromicina («exantema flexural e intertriginoso simétrico inducido por fármacos» o SDRIFE). Se interpreta como un subtipo de reacción de hipersensibilidad retardada tipo IVd, en la que participa la inflamación de tipo neutrofílico inducida por linfocitos T.

Vesículas y ampollas

Numerosas dermatosis se manifiestan con este tipo de lesiones que constituyen un capítulo importante dentro de la dermatología por su trascendencia en cuanto al pronóstico y la complejidad terapéutica. Se revisan en el capítulo 164, Enfermedades ampollares de etiología autoinmune, pero en este se abordan aquellas que constituyan un signo de enfermedad sistémica. Las principales enfermedades ampollosas están resumidas en el cuadro 164-1.

Coma

Los pacientes que sufren un coma por cualquier causa (el más representativo es el coma por sobredosis de barbitúricos) y permanecen inmóviles durante un período prolongado pueden desarrollar lesiones ampollares en las zonas sometidas a presión. Las ampollas suelen ser de gran tamaño y de base no inflamatoria. Un dato histológico característico es la necrosis de los anejos cutáneos. Se asocia con frecuencia a rabdomiólisis y parálisis motoras, también debidas a la presión.

Diabetes mellitus (bullosis *diabeticorum*)

Aparecen de forma espontánea ampollas grandes, tensas y no inflamatorias en las extremidades inferiores, que suelen curar sin dejar cicatriz en varias semanas.

Porfiria cutánea *tarda*

Es característico el desarrollo de vesículas, costras y quistes de *millium* en las zonas de fácil traumatismo como el dorso de las manos y los pies, las piernas y los antebrazos (v. cap. 222, Porfirias). Puede verse una clínica similar, pero en este caso con determinación de porfirinas normales en la orina y las heces, en pacientes con insuficiencia renal sometidos a diálisis o tras la toma de AINE, que se denomina *seudoporfiria*.

Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica

Se revisan en el capítulo 163, Procesos dermatológicos frecuentes y reacciones cutáneas graves por medicamentos. Un cuadro similar a una necrólisis epidérmica tóxica puede ser la manifestación aguda e intensa en la piel de un lupus eritematoso, en general, sistémico.

Síndrome de la escaldadura estafilocócica de la piel

Es causado por una toxina exfoliativa estafilocócica. Es más frecuente en niños menores de 6 años, pero puede darse en adultos, favorecido por insuficiencia renal o inmunodeficiencia. Tras una infección estafilocócica localizada, aparecen un cuadro eritrodérmico, fiebre de corta duración y despegamientos epiteliales con aspecto de escaldadura. En la microscopia, la separación ocurre inmediatamente por debajo de la capa granulosa, lo que permite una rápida recuperación de la piel afecta. El tratamiento se basa en penicilinas resistentes a la penicilinasa y control del balance hidroelectrolítico.

Pustulosis exantemática generalizada aguda

Se revisa en el capítulo 163, Procesos dermatológicos frecuentes y reacciones cutáneas graves por medicamentos.

Úlceras

Las enfermedades que pueden causar úlceras se muestran en el cuadro 165-6.

Cuadro 165-6 Principales enfermedades que pueden cursar con úlceras

Aftas

Aftosis oral recidivante. A descartar:
- Enfermedades alérgicas
- Celiaquía
- Enteropatías inflamatorias
- Agranulocitosis
- Neutropenia
- Enfermedad granulomatosa crónica
- Infección por el HIV
- Síndrome hiper-IgD
- Síndrome PFAPA (fiebre periódica con estomatitis aftosa, faringitis y adenitis)
- Esprúe tropical
- Diversos estados carenciales (hierro, vitamina B_{12}, ácido fólico, etc.)

Síndrome de Behçet

Ulceraciones necrosantes

Pioderma gangrenoso
Ectima (estreptococo > estafilococo) y ectima gangrenoso *(Pseudomonas)*
Gangrena/fascitis necrosante
Émbolos sépticos
Vasculopatías

Vasculopatía livedoide
Enfermedad de Buerger
Estados de trombofilia (v. cuadro 165-1)
Procesos vasooclusivos (v. cuadro 165-1)
Vasculitis (artritis reumatoide > LES, poliarteritis nudosa, granulomatosis con poliangitis)

De predominio en las piernas

Úlcera venosa
Úlcera arterial (arteriosclerosis > malformaciones arteriovenosas, émbolos de colesterol)
Úlcera diabética
Úlcera neuropática o mal perforante plantar (diabetes > siringomielia, tabes dorsal, espina bífida, sífilis, lepra, anemia perniciosa, tumores y traumatismos medulares, alcoholismo, neuropatías hereditarias)

Enfermedades hematológicas

Anemia de células falciformes
Talasemia
Esferocitosis hereditaria
Trombocitosis

Enfermedades metabólicas/genéticas

Calcinosis *cutis*
Gota
Deficiencia de adhesión leucocitaria
Síndrome de Werner
Deficiencia de prolidasa
Síndrome de Klinefelter

Otras enfermedades/fármacos

- Esclerosis sistémica
- Paniculitis
  - Déficit de α_1-antitripsina
  - Vasculitis nodular
  - Necrosis grasa pancreática
- Linfedema de cualquier etiología
- Fármacos: hidroxiurea

Infecciones

- Micobacterias (típicas y atípicas)
- Leishmaniasis
- Sífilis
- Chancro blando
- Linfogranuloma venéreo
- Granuloma inguinal
- Herpes simple/zóster
- Citomegalovirus
- Micosis profundas
- Osteomielitis

Tumores

- Carcinoma escamoso > carcinoma basocelular
- Linfomas B y T cutáneos
- Sarcoma de Kaposi
- Angiosarcoma

Causas locales

- Picaduras de insecto (arañas)
- Necrobiosis lipoídica
- Físicas
  - Quemaduras (químicas, térmicas)
  - Presión

Facticia
Frío
Radiación

Aftas

Las aftas son ulceraciones bien delimitadas, dolorosas, con una base amarillo-grisácea y un borde inflamatorio. A veces adoptan una disposición arracimada (herpetiforme).

Aftosis oral recidivante

Asienta en la zona móvil de la mucosa oral como los labios, la mucosa yugal y la lengua. También puede aparecer en la mucosa nasal, la faringe y el tracto digestivo superior. Hasta el 20% de la población presenta aftosis oral recidivante. Su etiología es desconocida, pero los brotes pueden desencadenarse por factores traumáticos, hormonales, psíquicos y alimentos, existiendo una mayor incidencia familiar. Diversas enfermedades sistémicas y estados carenciales pueden ser también la causa (v. cuadro 165-6).

Síndrome de Behçet

En esta enfermedad, la aftosis oral es uno de los criterios mayores para el diagnóstico y, en muchos casos, es el primer síntoma. Con frecuencia se acompaña de aftas en los genitales y la zona anal, pero también de erupciones papulopustulosas, eritema nudoso, tromboflebitis subcutánea y fenómeno de patergia. En el estudio microscópico de todas estas lesiones se observa un infiltrado perivascular rico en neutrófilos.

Ulceraciones necrosantes

Son ulceraciones que en algún momento de su evolución se cubren de una escara negra o azulada. Ya se han comentado causas de este tipo de ulceraciones como la púrpura *fulminans*, las vasculitis sépticas en general, la enfermedad por émbolos de colesterol y cualquier otra causa de obstrucción vascular. Dado que algunas de las causas más representativas

de este tipo de lesión (v. cuadro 165-6) ya han sido explicadas en otros capítulos, aquí se referencian las siguientes.

Ectima gangrenoso

Es característico de la sepsis por *Pseudomonas.* Se inicia con máculas eritematosas, que evolucionan a vesiculoampollas hemorrágicas, rodeadas por un halo eritematoso y que se rompen para originar necrosis y ulceración. Las lesiones suelen ser múltiples y predominan en el tronco. En algunos casos la enfermedad permanece limitada a la piel. Otros gramnegativos y de forma excepcional otros gérmenes, como *Staphylococcus aureus*, *Aspergillus* y *Candida*, pueden producir lesiones muy similares.

Úlceras neuropáticas

También se conocen como mal perforante plantar, son úlceras indoloras que aparecen en los talones, los dedos y las cabezas de los metatarsianos como consecuencia de una neuropatía que altera sobre todo la sensibilidad dolorosa. Suelen estar rodeadas de un área de hiperqueratosis y acompañarse de trastornos de la sudación. Su evolución es tórpida y con el tiempo llegan a afectar el hueso subyacente provocando osteomielitis. Las causas se recogen en el cuadro 165-6.

Esclerosis de la piel

La enfermedad más representativa en la que ocurre un endurecimiento de la piel es la esclerosis sistémica y localizada (v. cap. 131, Esclerodermia). Sin embargo, existe un grupo amplio y heterogéneo de procesos en los que se desarrollan lesiones similares y que se engloban bajo el término de síndromes esclerodermiformes. En el cuadro 165-7 se recogen los más importantes.

Cuadro 165-7 Condiciones esclerodermiformes

Fármacos y tóxicos

Fármacos

Capecitabina
Taxanos
Doxorubicina + ciclofosfamida
Gemcitabina
Bleomicina
Topotecán
Metisergida (fibrosis retroperitoneal)
Anfetaminas (esclerodactilia)
Cocaína (esclerodactilia)
Carbidopa
Etosuximida (fascitis eosinofílica)
Bromocriptina
Intramusculares (vitamina B_{12}, vitamina K —enfermedad de Texier—, enfuvirtida, pentazocina, progesterona, toxoide tetánico)

Tóxicos ocupacionales

Vibración mecánica (herramientas vibratorias)
Sílice
Solventes orgánicos

Hidrocarburos alifáticos (gasolina, diésel, keroseno)
Hidrocarburos aromáticos (benceno, tolueno)
Hidrocarburos clorinados (cloroformo, tricloroetileno, percloroetileno)

Otros químicos: cloruro de polivinilo, polvo de PVC, resinas epoxi, herbicidas y pesticidas

Tóxicos yatrogénicos

Síndrome del aceite tóxico
Síndrome mialgia-eosinofilia
Fibrosis sistémica nefrogénica

Radiaciones ionizantes (fluoroscopias, radioterapia de neoplasias)

Inmunológicas

Enfermedad del injerto contra el receptor (EICR) crónica
Fascitis eosinofílica
Morfea generalizada
Reumatismo fibroblástico

Mucinosis esclerodermiformes

Escleredema
Escleromixedema
Fibrosis sistémica nefrogénica

Paraneoplásicas

Síndrome POEMS
Amiloidosis primaria sistémica
Síndrome carcinoide

Neoplásicas

Carcinoma en coraza

Neurológicas

Distrofia simpático-refleja
Lesión en la médula espinal

Metabólicas

Queiroartropatía diabética
Porfiria cutánea *tarda* > porfiria eritropoyética congénita, porfiria hepatoeritropoyética

Insuficiencia venosa

Lipodermatosclerosis

Enfermedades genéticas

Dermopatía restrictiva
Progeria de Hutchinson-Gilford
Síndrome de Werner
Síndrome de la piel rígida
Fenilcetonuria
Síndrome de Winchester
Ataxia-telangiectasia
Síndrome de Huriez

Fármacos y tóxicos

Numerosos fármacos antineoplásicos (v. cuadro 165-7) pueden ocasionar diversas manifestaciones propias de la esclerodermia sistémica como esclerodactilia, acrocianosis y fibrosis pulmonar.

Dentro de los tóxicos se dispone de ejemplos clásicos como es el *síndrome del aceite tóxico*, contaminado con anilinas para su uso industrial y que llegó a afectar en España a unas 20.000 personas con 1.200 muertes.

Además de numerosas complicaciones viscerales, sobre todo pulmonares y neurológicas, podían desarrollar en piel lesiones tipo morfea y fascitis eosinofílica. El *síndrome mialgia-eosinofilia* se atribuyó a posibles contaminantes en la fabricación de L-triptófano por vía oral, un tratamiento «natural» que se puso de moda prescribir para el insomnio y la depresión. Apareció en EE. UU. en 1989 y ocasionaba un cuadro de fiebre, mialgias, parestesias, síntomas respiratorios, debilidad muscular y edema que evolucionaba hacia lesiones cutáneas esclerodermiformes tipo morfea o fascitis eosinofílica con *livedo reticularis* y ulceraciones.

Enfermedad del injerto contra el receptor

Pueden aparecer lesiones tipo esclerodermia como complicación de una EICR crónica. Es infrecuente: el 3% de los pacientes adultos que reciben un trasplante alogénico de médula ósea. La clínica es muy heterogénea y oscila desde placas de piel dura tipo morfea a formas generalizadas con esclerodactilia, contracturas articulares y esclerosis de la piel del tronco y las zonas proximales que puede conducir a una enfermedad pulmonar restrictiva progresiva (fig. 165-3). En las formas más superficiales aparecen grandes placas de piel finalmente arrugada, hipopigmentada y cubierta de múltiples comedones tipo liquen escleroso y atrófico. En las formas más profundas la clínica es indistinguible de la de una fascitis eosinofílica. El tratamiento es muy difícil. Se han descrito resultados variables con PUVA, fotoféresis extracorpórea, rituximab e imatinib.

FIGURA 165-3 Lesiones de esclerosis cutánea de la piel en el contexto de una EICR crónica.

Mucinosis esclerodermiformes

Escleredema

Es un trastorno edematoso de la piel simétrico y difuso, secundario al depósito de mucina, que afecta sobre todo la nuca y la parte alta de la espalda. Puede asociarse a una diabetes mellitus, a una historia de infección del tracto respiratorio o a una discrasia sanguínea, en especial, el mieloma múltiple.

Escleromixedema

Se revisa en el capítulo 166, Dermatosis paraneoplásicas.

Fibrosis sistémica nefrogénica

También denominada *dermopatía fibrosante nefrogénica.* Ocurre en pacientes con nefropatía y se ha relacionado con la utilización de gadolinio como contraste para estudios con RM. Comienza de forma brusca, con

engrosamiento y endurecimiento de la piel de las extremidades y el tronco, que puede causar contracturas en flexión e imposibilidad de caminar. La fibrosis habitualmente afecta la dermis, la fascia y los músculos estriados, pero puede extenderse al miocardio, los pulmones y otros órganos.

Hiperpigmentación

Hiperpigmentación difusa

Las causas son variadas, pero fundamentalmente debe pensarse en fármacos, trastornos endocrinológicos o hepáticos, y deficiencias nutricionales (cuadro 165-8).

Cuadro 165-8 Principales causas de hiperpigmentación difusa

Con esclerosis de la piel

Esclerosis sistémica
Síndrome POEMS
Porfiria cutánea *tarda*

Más acentuada en las zonas de exposición solar +/– mucosas y líneas palmares

Enfermedad de Addison
Enfermedad de Cushing
Hipertiroidismo
Síndrome de Nelson
Producción ectópica de ACTH
Enfermedad de Siemerling-Creutzfeldt
Hemocromatosis
Insuficiencia renal

Con otras manifestaciones de déficits vitamínicos o malnutrición

Pelagra
Déficit de B_{12}

Déficit de folatos
Cualquier causa de malabsorción (incluida la enfermedad de Whipple)

Progresiva desde el nacimiento o primeros meses de vida

Síndrome bebé carbón
Hipoplasia adrenal congénita
Insuficiencia suprarrenal ACTH-resistente
Melanosis familiar difusa

Fármacos (diferentes patrones: hiperpigmentación difusa, lineal o flagelada, en las uñas, áreas expuestas, entre otros)

Agentes antineoplásicos: BCNU o carmustina (en las zonas de aplicación), bleomicina, busulfán, ciclofosfamida, dactinomicina, doxorubicina, 5-fluorouracilo, hidroxiurea, mostaza nitrogenada, metotrexato
Antipalúdicos: hidroxicloroquina, cloroquina, quinacrina (coloración amarillenta)
Metales pesados: arsénico, bismuto, oro (crisiasis), hierro, plomo, mercurio, plata
Hormonas: anticonceptivos orales, ACTH/MSH
Miscelánea: amiodarona (coloración violácea), zidovudina, clofacimina (coloración berenjena), diltiazem, dioxinas, hidroquinona, imatinib, minociclina, psoralenos, fármacos psicotrópicos (clorpromazina, tioridazina, imipramina, desipramina, amitriptilina)

Otras enfermedades

Colangitis biliar primaria
Sida
Melanoma metastásico
Síndrome carcinoide

Enfermedad de Wilson
Linfomas
Feocromocitoma
Enfermedad de Still
Enfermedad de Gaucher

Enfermedad de Addison

La hiperpigmentación es casi constante y puede ser la primera manifestación clínica. Se debe a una hiperproducción de ACTH y MSH hipofisarias (permite distinguir, por tanto, la insuficiencia suprarrenal primaria de la secundaria por un trastorno hipofisario), que origina un incremento de la pigmentación fisiológica, más intensa en zonas expuestas al sol, aréolas, genitales, codos, rodillas, áreas sometidas a presión o roce y cicatrices. Pueden aparecer también pigmentaciones en las mucosas, incremento de la pigmentación en los nevos y bandas de pigmentación en las uñas (melanoniquia). Muchos enfermos muestran áreas de piel clara y hasta el 10% desarrolla vitíligo.

Colangitis biliar primaria

Se inicia en las zonas perioral y perioculares (cloasma hepático o máscara biliar) o de manera difusa en áreas expuestas, para luego generalizarse, con las características de la pigmentación addisoniana. Su asociación con prurito tiene gran valor diagnóstico.

Hiperpigmentación localizada

Lentigos

Son máculas pigmentadas de pocos milímetros de tonalidad variable entre el marrón y el negro, que no se modifican con la exposición solar. Pueden ser congénitos o adquiridos, solitarios o progresivamente generalizados. Cuando aparecen en gran número, se habla de lentiginosis. La *lentiginosis periorificial* o *síndrome de Peutz-Jeghers* es un trastorno hereditario autosómico dominante en el que se asocia una poliposis intestinal con lentigos múltiples, que se inician en la infancia, en los labios, la mucosa oral, las encías, el paladar duro, la región perioral y la perinasal, el dorso de

las manos y los pies, las palmas y las plantas. En el *síndrome LEOPARD* o *lentiginosis múltiple*, un trastorno también hereditario autosómico dominante, los lentigos múltiples se asocian a manchas café con leche y una gran variedad de anomalías del desarrollo (cuadro 165-9). El *xeroderma pigmentoso* se hereda de forma autosómica recesiva. Se debe a defectos en la reparación de las alteraciones producidas en el DNA por la radiación actínica. Los niños afectados desarrollan precozmente fotosensibilidad, conjuntivitis y fotofobia. A partir de los 2 años aparecen los lentigos en zonas expuestas y más tarde en zonas cubiertas y en las mucosas, y la piel expuesta se vuelve seca y poiquilodérmica. A partir de los 5-7 años presentan tumores cutáneos y oculares malignos, que suelen causar la muerte por diseminación local o metastásica. Pueden asociarse a anomalías neurológicas.

Cuadro 165-9 Causas más importantes de hiperpigmentación localizada

Procesos limitados a la piel

Melasma
Dermatosis cenicienta
Liquen plano pigmentoso
Amiloidosis cutánea (localizada)
Mastocitosis
Pitiriasis versicolor
Atrofodermia de Pasini y Pierini
Melanosis de Becker

Lentiginosis

Generalizada
Síndrome LEOPARD: (L) lentiginosis, (E) trastornos electrocardiográficos, (O) hipertelorismo ocular, (P) estenosis pulmonar, (A) alteraciones genitales, (R) retraso del crecimiento, (D) sordera
Complejo Carney (síndrome NAME/LAMB)

- Lentiginosis generalizada
- Localizada
  - Síndrome de Peutz-Jeghers
  - Síndrome de Laugier-Hunziker (+ melanoniquia + melanosis genital)
  - Síndrome de Cantú
  - Enfermedad de Cowden (mutaciones en el gen *PTEN*)
  - Lentiginosis centrofacial
  - Síndrome de Cronkhite-Canada
  - Lentiginosis con patrón hereditario
  - Lentiginosis perigenital y periaxilar
  - Lentiginosis parcial unilateral
- En zonas fotoexpuestas
  - Xeroderma pigmentoso
  - Xerodermoide (variante de xeroderma de evolución más lenta y tardía)
  - Síndrome de De Sanctis-Cacchione (asocia xeroderma pigmentoso, deterioro mental progresivo, enanismo y desarrollo sexual tardío e incompleto)
- Área genital
  - Síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba (mutaciones en el gen *PTEN*)
  - Lentiginosis perigenital y periaxilar

Manchas café con leche

- Rasopatías
  - Neurofibromatosis tipo 1
  - Síndrome de Legius (manchas café con leche y macrocefalia, sin neurofibromas)
  - Síndrome de Noonan (estatura baja, dismorfia facial, anomalías cardíacas)
  - Síndrome LEOPARD (v. lentiginosis, más arriba)
  - Síndrome cardio-facio-cutáneo
- Síndrome de McCune-Albright (manchas café con leche, en general única, de gran tamaño y de bordes irregulares, displasia fibrosa

poliostótica, pubertad precoz —en niñas— y otras endocrinopatías)
Enfermedades con otros estigmas cutáneos
    Neurofibromatosis tipo 2 (schwannomas plexiformes)
    Esclerosis tuberosa (máculas hipopigmentadas, angiofibromas, *nevus* del tejido conectivo, fibromas periungueales)
    Piebaldismo
    Enfermedad de Cowden (mutaciones en el gen *PTEN*)
    Síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba (mutaciones en el gen *PTEN*)
    Ataxia-telangiectasia
    Síndrome de Bloom
    Anemia de Fanconi
    Neoplasia endocrina múltiple 1 y 2B
    Lentiginosis parcial unilateral
    Síndrome de Johnson-McMillin

Hiperpigmentación lineal

Líneas de demarcación cutáneas fisiológicas (entre las superficies ventral y dorsal)
Postinflamatoria
Pigmentación flagelada (bleomicina, dermatomiositis —predomina el eritema—, tras ingesta de las setas *shiitake*)
Siguiendo líneas de Blaschko
    Hipermelanosis lineal nevoide (mosaicismo pigmentario)
    Incontinentia pigmenti (estadio 3)
    Nevus epidérmico (estadio inicial)
    Síndrome de Goltz
    Condrodisplasia *punctata* (variante dominante ligada al X)
    Síndrome de McCune-Albright

Hiperpigmentación reticulada

Papilomatosis reticulada y confluente de Gougerot-Carteaud
Eritema *ab igne*
Prurigo pigmentoso

Disqueratosis congénita
Anemia de Fanconi
Enfermedad de Dowling-Degos y sus variantes
Epidermólisis bullosa *simplex*, herpetiforme (Dowling-Meara), con pigmentación moteada
Enfermedad de Mendes da Costa
Síndrome de Naegeli-Franceschetti-Jadassohn
Acropigmentación reticulada de Kitamura
Síndrome de Cantú
Procesos mitocondriales
Fármacos (diltiazem, 5-fluorouracilo, bleomicina)
Postinflamatoria

Manchas café con leche

Son máculas de coloración marrón claro, uniforme, de bordes bien definidos y tamaño variable entre 1 y 20 cm. Cuando son aisladas y de pequeño tamaño, se observan hasta en el 20% de la población sana. Si son múltiples y de gran tamaño, la posibilidad de asociación a un síndrome complejo multisistémico es elevada. Son el marcador fundamental de las rasopatías, esto es, enfermedades que se desarrollan como consecuencia de mutaciones germinales en alguno de los genes involucrados en la vía RAS/MAPKinasa (v. cuadro 165-9). La más frecuente es la *neurofibromatosis tipo 1*, en la que además de las manchas café con leche se desarrollan los neurofibromas y las efélides axilares e inguinales *(signo de Crowe)* como estigmas cutáneos más importantes.

Hiperpigmentación lineal y reticulada

Incontinentia pigmenti

Tiene una herencia dominante ligada al cromosoma X y suele ser letal para los varones. Las lesiones cutáneas siguen característicamente las líneas de Blaschko y pueden comenzar *in utero*. Clínicamente aparece una erupción lineal de vesículas, con eosinofilia sanguínea, seguida por lesiones verrugosas liquenoides y, más tarde, pigmentaciones melánicas en remolinos, que desaparecen al cabo de varios años. Otras manifestaciones

son alopecia, anomalías dentarias, onicodistrofia, tumores subungueales dolorosos, hipocromía, afección del SNC, ocular y esquelética. La detección de pequeñas anomalías, como alopecia parcial, dientes cónicos o hipopigmentación puede permitir identificar a mujeres portadoras.

Disqueratosis congénita

Casi siempre son varones debido a que el patrón de herencia más común es recesivo ligado al X. A la tríada cutánea hiperpigmentación reticulada en el cuello y escote, distrofia ungueal y leucoplaquia, se asocian una disfunción de la médula ósea con tendencia a la pancitopenia, epífora debido a una atresia del conducto lagrimal y una predisposición a las neoplasias, en especial, leucemias, linfoma de Hodgkin y carcinomas escamosos en las mucosas.

Hipopigmentación

Hipopigmentación difusa

La hipopigmentación difusa (cuadro 165-10) puede ser difícil de apreciar en las personas blancas, en especial, los fototipos de piel muy clara. En el *albinismo* se produce un fallo en la síntesis de melanina por anomalías en la síntesis o actividad de la tirosinasa; la hipopigmentación cutánea favorece el desarrollo de tumores cutáneos malignos, y la posible hipopigmentación ocular causa disminución de la agudeza visual, nistagmo y fotofobia.

Cuadro 165-10 Causas más importantes de hipopigmentación

Difusa

- Albinismo
- Fenilcetonuria (inhibición competitiva de la tirosinasa por los elevados niveles de fenilalanina y sus productos de degradación, sobre todo, el ácido fenilpirúvico)
- Desórdenes en el transporte y transferencia de los melanosomas
  - Síndrome de Hermansky-Pudlak
  - Síndrome de Chédiak-Higashi (+ pelo plateado)
  - Síndrome de Griscelli (+ pelo plateado)
- Hipopituitarismo (falta de estimulación melanocitaria por ACTH y MSH)

Localizada

- Lineal
  - Hipomelanosis de Ito (hipomelanosis lineal nevoide o mosaicismo pigmentario)
  - Síndrome de Goltz
  - Enfermedad de Menkes (mujeres portadoras)
  - *Incontinentia pigmenti* (estadio 4)

- Vitíligo segmentario
- Líneas de demarcación cutáneas fisiológicas (tipo C)

Guttata

- Hipomelanosis *guttata* idiopática
- Pitiriasis liquenoide crónica
- Leucodermia *guttata* tras PUVA
- Enfermedad de Darier
- Lesiones en confeti de la esclerosis tuberosa
- Xeroderma pigmentoso

Macular

- Esclerosis tuberosa
- Síndrome de Waardenburg
- Piebaldismo
- Vitíligo
- Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada
- *Nevus* acrómico/hipocrómico
- Infecciones
  - Lepra
  - Pinta (treponematosis)
  - Oncocercosis
  - Post-kala-azar
  - Pitiriasis versicolor
  - Herpes zóster
- Neoplasias
  - Melanoma
  - Micosis fungoides
- Procesos inflamatorios
  - Sarcoidosis
  - Esclerodermia y liquen escleroso
  - Lupus eritematoso
  - Pitiriasis alba
- Tóxicos/fármacos
  - Derivados del fenol y el catecol
  - Sulfhidrilos
  - Miscelánea: mercuriales, arsénico, glucocorticoides tópicos, preparados ópticos, cloroquina, imatinib

Hipopigmentación localizada

Vitíligo

Se debe a la desaparición de los melanocitos, que se atribuye a fenómenos autoinmunes o síntesis de productos tóxicos por el propio organismo. Su causa es desconocida, aunque es común que existan antecedentes familiares. Las lesiones suelen ser simétricas e iniciarse en regiones periorificiales, periungueales, genitales, aréolas y prominencias óseas. La extensión que alcanzan es muy variable, pero es muy rara la despigmentación total. El cabello de las zonas afectadas también se vuelve blanco (poliosis). Existen formas de vitíligo segmentario. En las fases iniciales es frecuente la repigmentación parcial, pero rara vez se consigue una recuperación total espontánea o con los tratamientos utilizados (glucocorticoides tópicos y sistémicos, PUVA, UVB, psoralén, kellina, microinjertos autógenos, etc.). Los ojos pueden afectarse por despigmentación de la retina y la coroides.

Entre las enfermedades que se asocian al vitíligo se encuentran tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Graves, diabetes (en general, insulinodependiente), enfermedad de Addison, hipoparatiroidismo, anemia perniciosa, candidiasis mucocutánea crónica, esclerodermia, enteropatías inflamatorias, alopecia *areata*, halo nevo y melanoma maligno. El síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada asocia uveítis crónica, sordera, alopecia, vitíligo y meningismo.

Esclerosis tuberosa

Es una enfermedad hereditaria autosómica dominante en la que es frecuente la presencia, ya desde el nacimiento, de unas máculas hipocromas de forma lanceolada (en hoja de fresno), en número variable. Se exigen tres para que sea considerado un criterio de diagnóstico y su observación en un lactante con convulsiones puede sugerirlo. También son características las máculas hipocromas en confeti de aparición más tardía. Otros estigmas cutáneos típicos son el *nevus* del tejido conectivo (o placa chagrín o en piel de lija), casi siempre congénito, los angiofibromas que aparecen durante la infancia o adolescencia y los fibromas periungueales.

Nódulos

Nódulos inflamatorios

Son casi siempre indicativos de una paniculitis (v. cap. 136, Paniculitis y otros trastornos de la grasa subcutánea).

Nódulos no inflamatorios

Pueden ocurrir por el depósito de diferentes materiales. El depósito de calcio y fosfatos en los tejidos se denomina *calcinosis* y, si ocurre en la piel, da lugar a nódulos subcutáneos de consistencia pétrea y tendencia a drenar al exterior un material blanco similar al yeso. Se distingue entre la calcinosis distrófica, como la que ocurre en procesos sistémicos como la dermatomiositis, la esclerodermia sistémica y el seudoxantoma elástico; la calcinosis idiopática, como la calcificación del cartílago auricular que se asocia a la diabetes mellitus, la enfermedad de Addison, la acromegalia, el hipertiroidismo o la ocronosis, y la calcinosis metastásica cuando se asocia a anomalías del metabolismo fosfocálcico que puede cursar con niveles en sangre de calcio elevados (hiperparatiroidismo, hipervitaminosis D, síndrome de la leche y alcalinos, carcinoma metastásico, mieloma, enfermedad de Paget, leucemias) o normales (insuficiencia renal crónica y seudohiperparatiroidismo).

También pueden adoptar una clínica similar en forma de nódulos subcutáneos los *tofos gotosos* (pabellones, codos, dedos), los *xantomas tuberosos* (coloración amarillo-anaranjada) y los *nódulos reumatoides* (borde antecubital de los antebrazos, dorso de las manos, pabellones, talones, nalgas o sacro). La observación de nódulos que siguen un trayecto lineal en la extremidad superior debe hacer sospechar una *esporotricosis*. Nódulos múltiples en el dorso de las manos son sugestivos de una *reticulohistiocitosis multicéntrica*. Finalmente, las *metástasis cutáneas* de las neoplasias internas se expresan en forma de nódulos de consistencia dura con frecuencia rojo violáceos (el nódulo de la hermana María José en la zona umbilical como metástasis de una neoplasia abdominal, nódulo en

el cuero cabelludo con o sin alopecia en el carcinoma renal o de mama), así como los linfomas y las leucemias.

Lesiones psoriasiformes e hiperqueratosis

Lesiones psoriasiformes

La psoriasis se revisa en el capítulo 163, Procesos dermatológicos frecuentes y reacciones cutáneas graves por medicamentos. Las lesiones del *síndrome de Reiter* son similares a la psoriasis, y es característica la localización palmoplantar y en genitales (balanitis circinada). Una *dermatitis seborreica* (v. cap. 163) intensa puede ser un marcador de la infección por el HIV y se asocia también a enfermedad de Parkinson, lesiones nerviosas, alcoholismo, insuficiencia cardíaca, hipocinquemia y fenilcetonuria. La *enfermedad de Paget mamaria* se debe a la extensión intraepidérmica de un carcinoma intraductal de la mama. Existen formas de Paget extramamarias, que se asocian a carcinomas de glándulas sudoríparas, rectales y genitales. La *enfermedad de Bowen* es un carcinoma epidermoide intraepitelial y puede ser manifestación del arsenicismo crónico y asociarse a carcinomas viscerales. La *ictiosis adquirida* es con frecuencia paraneoplásica (se revisa en el capítulo 166, Dermatosis paraneoplásicas), pero también se produce en la infección por el HIV y en síndromes de malabsorción. La *queratodermia palmoplantar zoniforme o difusa* puede ser consecuencia de diversas neoplasias.

Acantosis *nigricans*

La acantosis *nigricans* paraneoplásica se revisa en el capítulo 166, Dermatosis paraneoplásicas. Existen formas de acantosis *nigricans* benigna de herencia autosómica dominante, asociadas a diversas genodermatosis, como los síndromes de Bloom, Seip-Lawrence y Rud y la enfermedad de Wilson, endocrinopatías como el síndrome de Cushing, hiperandrogenismo, diabetes resistente a la insulina, acromegalia, enfermedad de Addison, hipogonadismo, hipotiroidismo, síndrome de Stein-Leventhal y pinealoma. Asimismo, puede ser consecuencia de tratamientos medicamentosos,

incluyendo anticonceptivos orales, obesidad (seudoacantosis *nigricans*) y neoplasias malignas, sobre todo adenocarcinomas.

Acroqueratosis paraneoplásica o síndrome de Bazex

Es casi exclusiva de varones con tumores malignos del tracto respiratorio o digestivo alto. Se revisa en el capítulo 166, Dermatosis paraneoplásicas.

Prurito

El prurito generalizado no asociado a una dermatosis que lo justifique puede deberse a numerosas enfermedades sistémicas (cuadro 165-11). La causa más común de prurito de origen sistémico es la insuficiencia renal. Aparece en el 85%-90% de los enfermos dializados y, con menos frecuencia, en los no dializados, pero pocas veces es el síntoma de presentación de la insuficiencia renal crónica. Se desconoce si está en relación con la evolución natural de la enfermedad, prolongada por este tratamiento, o con la propia diálisis. Es raro en la insuficiencia renal aguda.

Cuadro 165-11 Principales causas de prurito asociado a enfermedades sistémicas

Generalizado

- Insuficiencia renal
- Colestasis
  - Colangitis biliar primaria
  - Colestasis por tumores extrahepáticas
  - Prurito del embarazo
  - Fármacos: anovulatorios, anabolizantes, eritromicina, fenotiazinas, captopril, sulfonamidas
- Neoplasias
  - Cualquier neoplasia sólida
  - Enfermedad de Hodgkin
  - Linfoma no hodgkiniano
  - Síndrome de Sézary
  - Leucemias
  - Mieloma
  - Policitemia vera
  - Macroglobulinemia de Waldenström
- Enfermedades hematológicas
  - Déficit de hierro

- Gammapatía monoclonal de significado incierto
- Enfermedades endocrinológicas
  - Diabetes mellitus
  - Enfermedades del tiroides
  - Hiperuricemia
- Enfermedades neurológicas: esclerosis múltiple
- Infección por HIV
- Fármacos (según mecanismo)
  - Hepatotoxicidad: acetaminofeno, esteroides anabolizantes (incluida testosterona), isoniazida, minociclina, amoxicilina-ácido clavulánico, fenitoína, sulfonamidas
  - Xerosis: β-bloqueantes, retinoides, tamoxifeno, busulfán, clofibrato
  - Fototoxicidad: 8-metoxipsoraleno
  - Neurológico o liberadores de histamina: tramadol, codeína, cocaína, morfina, butorfanol, fentanilo, metanfetamina
  - Idiopático: cloroquina, clonidina, sales de oro, litio

Con sensación de pinchazos desencadenados por contacto con agua

- Con lesiones cutáneas aparentes
  - Mastocitosis
  - Síndrome hipereosinofílico
  - Hemocromatosis (hiperpigmentación difusa)
  - Policitemia vera (tez rubicunda)
- Urticaria
  - Urticaria al frío (secundaria a mieloma y otras neoplasias hematológicas, infecciones como sífilis, toxoplasmosis, mononucleosis, hepatitis B y C)
  - Urticaria acuagénica
- Sin lesiones cutáneas aparentes más allá de lesiones de rascamiento
  - Enfermedad de Hodgkin
  - Síndrome mielodisplásico
  - Trombocitemia esencial

Prurito acuagénico del anciano, primario o idiopático

Aparece casi en el 100% de los casos de colangitis biliar primaria, en el 50% es el primer síntoma y puede preceder en años a la ictericia. Suele iniciarse en las palmas y las plantas, y después se generaliza. A veces es tan intenso que llega a provocar el suicidio. Se encuentra en el 50% de las colestasis por tumores extrahepáticos y es raro en las hepatitis infecciosas.

El prurito es también un síntoma frecuente en las endocrinopatías y enfermedades metabólicas como la diabetes mellitus (si es localizado en el área anal y genital puede relacionarse con infecciones por *Candida*), el hiper- o hipotiroidismo y la hiperuricemia, en las enfermedades del sistema nervioso central como la esclerosis múltiple y en las neoplasias. Se debe determinar la causa para pautar el tratamiento más adecuado, aunque también se pueden utilizar diferentes tratamientos sintomáticos. Existen diferentes tratamientos tópicos, como cremas emolientes, mentol, capsaicina, doxepina, glucocorticoides o inhibidores de la calcineurina. La fototerapia con UVB, UVBBE o PUVA se puede emplear en formas de prurito generalizado. Finalmente, se pueden utilizar tratamientos sistémicos como antihistamínicos (sobre todo los de efecto sedante, como la dexclorfeniramina o la hidroxizina [2-3 veces/día]), antidepresivos (doxepina, mirtazapina), neurolépticos (gabapentina, pregablina), agonistas o antagonistas de los opiáceos (naltrexona) o de la sustancia P (aprepitant).

Bibliografía especial

Bielsa I. Pseudovasculitis: concepto, mecanismos de lesión vascular y diagnóstico diferencial. *Piel*. 2014;29:350–358.

Chernoff KA, Schaffer JV. Cutaneous and ocular manifestations of neurocutaneous syndromes. *Clin Dermatol*. 2016;34:183–204.

Patel LM, Lambert PJ, Gagna CE, Maghari A, Lambert WC. Cutaneous signs of systemic disease. *Clin Dermatol*. 2011;29:511–522.

Schwarzenberger K, Callen JP. Dermatologic manifestations in patients with systemic diseases. En: Bolognia JL, Schaffer JV, Cerroni L. Dermatology, 4th ed. London: Elsevier; 2017. p. 819-43.

166

Dermatosis paraneoplásicas

A. España Alonso

Introducción

Los marcadores cutáneos de neoplasias internas asocian lesiones en la piel con un proceso maligno. Se clasifican en cuatro categorías:

1. Extensión del tumor a la piel: metástasis cutáneas o mucosas.
2. Síndromes genéticos, con manifestaciones cutáneas, y una predisposición para desarrollar neoplasias.
3. Manifestaciones cutáneas como consecuencia de exposiciones a carcinógenos.
4. Dermatosis paraneoplásicas (DP): son parte de los síndromes paraneoplásicos, con manifestaciones cutáneas y/o sistémicas reactivas a una neoplasia asociada y no relacionadas con el tamaño del tumor, su grado de invasión o diseminación, ni sus alteraciones metabólicas derivadas.

En este capítulo se incluye sólo este último grupo. Los procesos paraneoplásicos surgen como consecuencia de la producción de hormonas, péptidos, factores de crecimiento o citocinas por parte de las células del tumor o como consecuencia de la inducción de alteraciones inmunológicas secundarias, creándose una reacción cruzada entre el tejido normal y el tumoral. Existe una amplia variedad de neoplasias asociadas (cuadro 166-1). Por lo general, el proceso paraneoplásico se presenta antes, tiene un curso paralelo al del tumor y suele remitir cuando se elimina la neoplasia. Muchas veces las manifestaciones clínicas paraneoplásicas son similares a las formas no asociadas a un tumor. Las DP suelen mejorar con el tratamiento de la neoplasia.

Cuadro 166-1 Neoplasias asociadas con más frecuencia a síndromes paraneoplásicos

Tumores de pulmón
Cáncer de mama
Hepatocarcinoma

Leucemias
Linfomas
Neuroblastomas/ganglioneuromas
Tumores ginecológicos
Tumores digestivos neuroendocrinos
Cáncer cutáneo
Tumores gástricos
Tumores pancreáticos
Tumores de timo

Las DP pueden clasificarse en tres tipos (cuadro 166-2).

Cuadro 166-2 Dermatosis paraneoplásicas más frecuentes

Dermatosis asociadas a neoplasias digestivas y a otros tumores sólidos

Eritema necrolítico (síndrome de glucagonoma)
Acroqueratosis paraneoplásica (síndrome de Bazex)
Acantosis *nigricans*/palmas en tripa
Papilomatosis cutánea florida (síndrome de Schwartz-Burgess)
Pitiriasis rotunda
Paniculitis pancreática
Dermatomiositis
Tilosis (queratodermia palmoplantar)
Queratosis seborreicas eruptivas *(signo de Leser-Trélat)*

Dermatosis asociadas a neoplasias hematológicas

Pénfigo paraneoplásico
Papuloeritrodermia de Ofuji
Eritrodermia y dermatitis exfoliativa
Xantoma plano normolipémico
Ictiosis adquirida

Xantogranuloma necrobiótico
Escleromixedema
Síndrome de Sweet (dermatosis neutrofílica febril aguda)
Vasculitis cutánea paraneoplásica
Pioderma gangrenoso

Otras dermatosis paraneoplásicas*

Tromboflebitis superficial
Hipertricosis lanuginosa
Isquemia digital
Fascitis palmar asociada a poliartritis
Eritema *gyratum repens*

---

*Se trata de un grupo de dermatosis localizadas en una zona anatómica o que constituyen una manifestación característica asociada a una determinada neoplasia.

Dermatosis asociadas a neoplasias digestivas y a otros tumores sólidos

Eritema necrolítico migratorio

Se desarrolla un eritema anular de crecimiento centrífugo, con erosiones y costras (fig. 166-1), principalmente en pliegues (axilas, ingles, periné y zona genital), región periocular y perioral, o en piernas, y normalmente asociado a glucagonoma. Se acompaña de pérdida de peso, diarrea e intolerancia a la glucosa. Cuando el tumor se acompaña de todos los síntomas, por lo general por diseminación del tumor, se denomina *síndrome del glucagonoma*. Se ha descrito también en otras situaciones clínicas con disminución de aminoácidos esenciales (enfermedad inflamatoria, intestinal, tumores neuroendocrinos hepáticos o cirrosis hepática).

FIGURA 166-1 Eritema necrolítico migratorio. Placa anular, de bordes sobreelevados eritematosos y costrosos, en pliegue interglúteo en una paciente que presentaba un glucagonoma pancreático.

Acroqueratosis paraneoplásica (síndrome de Bazex)

Los pacientes presentan lesiones psoriasiformes violáceas en pabellones auriculares y dorso nasal, hiperqueratosis en dedos de manos y pies, y distrofia ungueal. Asocia con más frecuencia tumores digestivos altos y de vías respiratorias. Parece existir una reacción autoinmune frente al TGF-α inducida por el tumor.

Acantosis *nigricans*

La acantosis *nigricans* (AN) puede acompañar a enfermedades endocrinológicas (principalmente, diabetes mellitus con resistencia a insulina), a obesidad o a ciertos fármacos (ácido nicotínico, corticosteroides). La forma paraneoplásica (hasta en el 50% de los casos de AN) asocia con más frecuencia neoplasias digestivas, aunque también otros

tumores sólidos. En todas las formas se desarrollan lesiones pigmentadas aterciopeladas en pliegues. En las formas paraneoplásicas, además, surgen lesiones periorales o intraorales (fig. 166-2 A y B), con crecimiento más rápido, y en edades más avanzadas. Con frecuencia se asocia a *palmas en tripa* (queratodermia palmar con el dermatoglifo más prominente) o a la *papilomatosis florida* (papilomas cutáneos múltiples, de 1-3 mm de predominio acral, con frecuencia con prurito), aunque pueden aparecer como entidades independientes. Se asocia a un incremento en la producción de receptores del factor de crecimiento epidérmico (TGF-α, epirregulina) por las células del tumor.

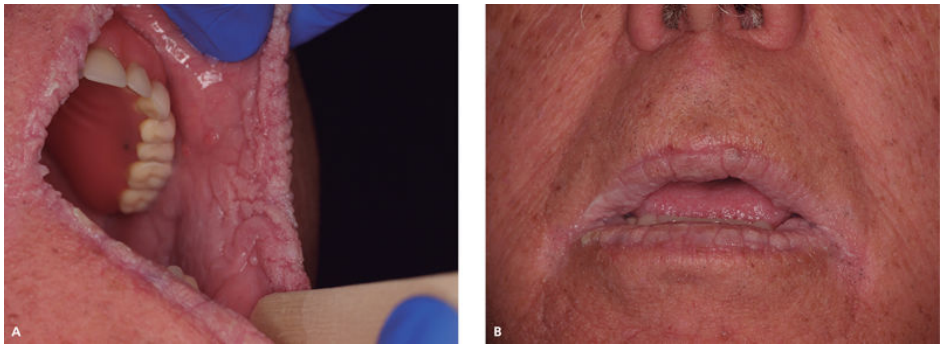


FIGURA 166-2 Acantosis *nigricans* paraneoplásica. Lesiones verrugosas en mucosa bucal **(A)** y en mucosa labial **(B)**. Este paciente presentaba un adenocarcinoma gástrico.

Pitiriasis rotunda

Se expresa en forma de lesiones ovales, descamativas, pigmentadas, en tronco y extremidades, de 0,5-2 cm de diámetro. Se describen una forma paraneoplásica (tipo I, asociada a tumores digestivos) y una forma familiar (tipo II).

Paniculitis pancreática

Los pacientes presentan pancreatitis aguda/crónica alcohólica o por colelitiasis, o cáncer de páncreas, con nódulos rojizos dolorosos en piernas, que drenan un material oleoso, con poliartritis y eosinofilia *(tríada de*

Schmidt). La liberación de enzimas pancreáticas provoca serositis y la digestión de los adipocitos que originan la imagen típica de *células fantasma* en la biopsia cutánea.

Dermatomiositis

Hasta el 25% de los pacientes con *dermatomiositis* (DM) presentan una forma paraneoplásica. Se estima en 2 años el período entre la DM y la aparición del tumor para poder considerarla paraneoplásica. Se asocian los mismos tumores que aquellos observados en la población general (v. cuadro 166-1). Afecta a la piel y al tejido muscular proximal, o sólo a la piel *(DM amiopática).* Las manifestaciones clínicas son similares entre las formas clásicas y las paraneoplásicas, con eritema violáceo en párpados *(párpados en heliotropo),* o en hombros y espalda *(signo del chal),* o en partes laterales de muslos *(signo de la cartuchera),* o en codos y rodillas *(signo de Gottron),* y con pápulas en dorso de articulaciones interfalángicas *(pápulas de Gottron).* También son típicas las cutículas hipertróficas irregulares *(signo de Samitz).* Las formas paraneoplásicas se asocian principalmente a anticuerpos anti-p155/140 (anti-TIF1-γ), se acompañan con más frecuencia de necrosis cutánea, disfagia, vasculitis cutánea, niveles más elevados de creatín-fosfocinasa y VSG, y tienen un inicio más rápido.

Tilosis (queratodermia palmoplantar)

La *queratodermia palmoplantar adquirida* puede asociarse a muchos procesos inflamatorios benignos, pero su aparición brusca, sin otra dermatosis acompañante, puede ser un marcador de carcinoma pulmonar o de linfoma.

Queratosis seborreicas eruptivas

La aparición de múltiples queratosis seborreicas generalizadas e inflamadas en un período corto de tiempo *(signo de Leser-Trélat),* con crecimiento en su tamaño, debe hacernos sospechar una DP, aunque sin olvidar que son muy frecuentes en personas mayores. Por este motivo, algunos autores no aceptan esta entidad como una DP. Se describe asociada más

frecuentemente con cáncer de páncreas o gastrointestinal, así como con linfomas. En ocasiones, se asocian a *palmas en tripa* o *AN paraneoplásica*.

Dermatosis normalmente asociadas a neoplasias hematológicas

Pénfigo paraneoplásico

Esta entidad se comenta en el capítulo 164, Enfermedades ampollares de etiología autoinmune.

Papuloeritrodermia de Ofuji

Se desarrolla en personas mayores como un eritema difuso progresivo, con pápulas rojo-marrones, respetando los pliegues y configurando el *signo de la tumbona*. Aparecen eosinofilia y linfopenia. Existe una estrecha asociación con procesos linforreticulares, y menos con tumores sólidos.

Eritrodermia exfoliativa

Se desarrolla eritema difuso con descamación. Puede surgir en el contexto de procesos inflamatorios benignos (psoriasis, fármacos) o ser una DP asociada con procesos linforreticulares o tumores sólidos. Deberá diferenciarse de aquellas eritrodermias exfoliativas como parte del *síndrome de Sézary* (leucemización de linfoma cutáneo de células T).

Xantoma plano difuso normolipémico

Se manifiesta como máculas y placas amarillo-anaranjadas en cara o tronco con predilección por los pliegues. No suele acompañarse de dislipemia. Se asocia con más frecuencia a mieloma múltiple, leucemia linfocítica crónica y, más raramente, con tumores sólidos.

Ictiosis adquirida

Los pacientes presentan lesiones cutáneas con escamas en *piel de pescado*. Aparece con más frecuencia en adultos, acompañando a linfomas o también

a mieloma múltiple y, más raramente, a tumores sólidos. En ocasiones no es paraneoplásica, y se asocia a malnutrición, hipotiroidismo, sarcoidosis o administración de fármacos (ácido nicotínico o clofazimina).

Xantogranuloma necrobiótico

Aparecen placas y nódulos indurados amarillentos que coalescen en placas mayores, con tendencia a ulcerarse en la superficie y producir fibrosis secundaria. Asientan en tronco o extremidades, y es característica la afectación periorbitaria e intraocular. Se pueden afectar también diferentes órganos. En la mayoría de los pacientes subyace una gammapatía monoclonal IgG-κ, pero en el 10% se asocia un mieloma múltiple u otro proceso linfoproliferativo.

Escleromixedema

Lo característico es la aparición de pápulas de 2-3 mm, confluyentes en dorso de manos, antebrazos, cuello, cabeza, tronco superior y muslos. La infiltración de la piel de la cara da el aspecto de *facies leonina*, y los pliegues cutáneos se hacen más gruesos *(signo del Shar-Pei).* La piel presenta eritema difuso, con prurito. Las mucosas no están afectadas. La piel se infiltra progresivamente, haciéndose más rígida, y sobre las articulaciones interfalángicas proximales adquiere una forma circular con una depresión central *(signo del donut).* Puede existir afectación neurológica *(síndrome dermato-neuro)*, reumatológica o de otros órganos. Se suele acompañar de paraproteína IgG-λ y en el 10% de los casos se desarrolla un mieloma múltiple. Más raramente se asocia a otros procesos linforreticulares.

El tratamiento de elección son las inmunoglobulinas i.v. (2 g/kg en 3-5 días cada 4 semanas). En aquellos casos que no respondan se puede plantear tratamiento con glucocorticoides sistémicos (0,5-1 mg/kg), talidomida, lenalinomida o el de la enfermedad hematológica (melfalán, bortezomid, trasplante de progenitores hematopoyéticos).

Síndrome de Sweet

Aparece de forma súbita placas o nódulos eritematosos y dolorosos en cara, cuello, tronco y extremidades, con fiebre elevada y leucocitosis en sangre, principalmente neutrofilia. En torno al 10%-15% de los casos se asocian a neoplasias, sobre todo leucemia mieloide aguda o leucemia mielomonocítica y, con menos frecuencia, otros procesos linfoides o tumores sólidos. En el resto de los casos, suele ser secundario a procesos infecciosos, administración de fármacos, o no descubrirse un proceso asociado. Existe una variedad denominada *síndrome de Sweet histiocitoide*, con una relación más estrecha con neoplasias y un infiltrado en piel de neutrófilos de morfología histiocitoide.

El tratamiento de elección son los glucocorticoides sistémicos (0,5-1 mg/kg), aunque en algunos casos se pueden emplear tratamientos alternativos (colchizina, dapsona, yoduro potásico).

Vasculitis cutánea

Alrededor del 5% de todas las vasculitis cutáneas en adultos están asociadas a neoplasias. Suelen ser principalmente procesos hematológicos malignos más que tumores sólidos. Se observan púrpura palpable o úlceras, con lesiones urticariformes o eritema por lo general en piernas. Suele asociar fiebre, mal estado general y artralgias.

El tratamiento de elección son los glucocorticoides sistémicos (0,5-1 mg/kg) combinados, en ocasiones, con inmunosupresores.

Pioderma gangrenoso

La lesión inicial es una pápula o pústula en la piel que se ulcera rápidamente y se transforma en una lesión ulcerosa de bordes violáceos sobreelevados y con un exudado purulento y base necrótica. La forma clásica asienta por lo general en extremidades, y la forma ampollosa, más frecuentemente en extremidades superiores. Hasta en el 50% de los casos puede aparecer un fenómeno de *patergia* como desencadenante de las lesiones después de traumatismos locales. Las formas ampollosas, más atípicas, se acompañan con más frecuencia de neoplasias hematológicas (hasta en el 10% de los casos). Se ha descrito también en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal o paraproteína circulante.

El tratamiento de elección son los glucocorticoides sistémicos (0,5-1 mg/kg) o la ciclosporina (5 mg/kg). En algunos casos puede ser necesario usar otros tratamientos con inmunosupresores o fármacos biológicos (infliximab).

Otras dermatosis paraneoplásicas

Se trata de un grupo de dermatosis localizadas en una zona anatómica o que constituyen una manifestación característica asociada a una determinada neoplasia.

Tromboflebitis superficial

La asociación de *tromboflebitis migratoria superficial* con neoplasias *(síndrome de Trousseau)* se caracteriza por la presencia de lesiones nodulares o cordones, principalmente en extremidades inferiores, que se desplazan (migran) a lo largo de un trayecto venoso. Se asocia principalmente a cáncer de páncreas, estómago, pulmón, próstata o cuadros linforreticulares. El estado de hipercoagulabilidad paraneoplásico inducido por el tumor predispone a este trastorno. También se ha asociado a procesos benignos como la enfermedad de Behçet o de Buerger.

Hipertricosis lanuginosa

En esta entidad se produce un crecimiento excesivo de folículos pilosos, *tipo lanugo*, en la cara con extensión a cuello, tronco y extremidades. En la mayoría de los pacientes se asocia a neoplasias de pulmón, colon, vejiga, recto, útero, mama, endometrio o próstata, y menos frecuentemente linfomas.

Isquemia digital

La *isquemia digital acral* puede observarse en el contexto de procesos inflamatorios (fenómeno de Raynaud, enfermedad de Buerger, enfermedad tromboembólica) o ser parte de un proceso paraneoplásico. En este caso, se asocia a tumores sólidos o linforreticulares. El hecho de que casos aislados hayan mejorado con simpatectomía sugiere que la producción de sustancias vasoconstrictoras por el tumor podría provocar el vasoespasmo.

Fascitis palmar asociada a poliartritis

Se produce una inflamación brusca dolorosa de las manos por afectación de la fascia palmar, con inflamación de tendones y de articulaciones de dedos y muñecas. Es típica la contractura de los dedos. Se asocia con más frecuencia a cánceres de mama, ovario y gastrointestinal.

Eritema *gyratum repens*

Los pacientes desarrollan lesiones arciformes o anulares concéntricas, a modo de *vetas de árbol,* con el borde sobreelevado y descamativo. Se localiza principalmente en el tronco y la parte proximal de las extremidades. Las neoplasias que se asocian con mayor frecuencia a esta DP son de pulmón, mama y tubo digestivo.

Bibliografía especial

Henry K. Paraneoplastic syndromes: Definitions, classification, pathophysiology and principles of treatment. *Semin Diagn Pathol*. 2019;36(4):204–210.

Le Besnerais M, Miranda S, Cailleux N, Girszyn N, Marie I, Levesque H, et al. Digital ischemia associated with cancer. Results from a cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2014;93(10):e47.

Manger B, Schett G. Palmar fasciitis and polyarthritis syndrome—Systematic literature review of 100 cases. *Semin Arthritis Rheum*. 2014;44(1):105–111.

Wick MR, Patterson JW. Cutaneous paraneoplastic syndromes. *Semin Diagn Pathol*. 2019;36(4):211–228.

Bibliografía general

Bolognia JL, Schaffer JV, Cerroni L. *Dermatology*. 4th ed. Philadelphia: Elsevier; 2018.

España A. *Dermatología para el grado de Medicina*. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2020.

Ferrándiz C. . *Dermatología clínica*. 4.ª ed. Barcelona: Elsevier; 2014.

Habif TP, Clinical Dermatology:. *A Color Guide to Diagnosis and Therapy*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016.

Kang S, Amagai M, Bruckner AL, Enk AH, Margolis DJ, McMichael AJ, et al. *Fitzpatrick's Dermatology*. 9th ed. New York: McGraw-Hill; 2019.

Lebwohl MG, Heymann WR, Berth-Jones J, Coulson I. *Treatment of Skin Disease: Comprehensive Therapeutic Strategies*. 5th ed. Philadelphia: Elsevier; 2018.

VOLUMEN II

Sección XII: Neurología
Sección XIII: Psiquiatría
Sección XIV: Hematología
Sección XV: Metabolismo y nutrición
Sección XVI: Endocrinología
Sección XVII: Enfermedades infecciosas
Sección XVIII: Toxicología clínica
Sección XIX: Enfermedades causadas por agentes físicos
Sección XX: Inmunología

SECCIÓN XII
Neurología

Y. Compta Hirnyj

M. Arias Gómez
L. Bataller Alberola
R. Blesa González
S. Boronat Guerrero
J. Bruna Escuer
F. Cardellach López
J. Casademont Pou
Á. Chamorro Sánchez
Y. Compta Hirnyj
G. Conesa Bertrán
J. Dalmau Obrador
Ó. Fernández Fernández
C. Gaig Ventura
J. C. García-Moncó
J. M.ª Grau Junyent
F. Graus Ribas
I. Illa Sendra
A. Iranzo de Riquer
M.ª J. Martí Domènech
J. E. Muñoz García
X. Navarro Acebes
J. Pascual Gómez
R. Rojas García
À. Rovira Cañellas
A. Saiz Hinarejos
R. Sánchez del Valle Díaz
E. Tolosa Sarró

J. Valls Solé
J. J. Zarranz Imirizaldu

Capítulo 167: Anamnesis y exploración del paciente con sintomatología del sistema nervioso
Capítulo 168: Exploraciones complementarias en neurología
Capítulo 169: Trastornos del sistema nervioso autónomo
Capítulo 170: Trastornos del sueño
Capítulo 171: Cefaleas y algias faciales
Capítulo 172: Epilepsias
Capítulo 173: Infecciones del sistema nervioso central
Capítulo 174: Accidentes vasculares cerebrales
Capítulo 175: Tumores intracraneales. Complicaciones neurológicas del cáncer
Capítulo 176: Enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso central
Capítulo 177: Encefalitis autoinmunes
Capítulo 178: Enfermedad de Parkinson y otros trastornos del movimiento
Capítulo 179: Ataxias y paraparesias espásticas. Enfermedades de la neurona motora
Capítulo 180: Enfermedad de Alzheimer y otras demencias degenerativas
Capítulo 181: Enfermedades no degenerativas de la médula espinal
Capítulo 182: Traumatismo craneoencefálico y raquimedular
Capítulo 183: Anomalías del desarrollo del sistema nervioso central y enfermedades neurocutáneas
Capítulo 184: Enfermedades metabólicas y carenciales del sistema nervioso

Capítulo 185: Aproximación clínica al paciente con sintomatología del sistema nervioso periférico y muscular

Capítulo 186: Mononeuropatías

Capítulo 187: Enfermedades de los nervios periféricos

Capítulo 188: Enfermedades musculares

Capítulo 189: Enfermedades de la unión neuromuscular: miastenia *gravis* y síndromes miasténicos

167

Anamnesis y exploración del paciente con sintomatología del sistema nervioso

J.J. Zarranz Imirizaldu

Estudio clínico del paciente con sintomatología neurológica

Los principios básicos del diagnóstico neurológico son: 1) cualquier retraso en el diagnóstico puede tener consecuencias muy graves; 2) hay que discriminar entre los síntomas *funcionales* y los sospechosos de enfermedad *orgánica;* 3) los síntomas y los signos se deben valorar en términos anatomofisiológicos; 4) al terminar la anamnesis, se ha de tener alguna hipótesis sobre la naturaleza de la enfermedad; 5) al finalizar la exploración, debe haber llegado a un diagnóstico topográfico, y 6) tras elaborar un posible diagnóstico etiológico, se solicitarán las exploraciones complementarias pertinentes.

Anamnesis

La importancia de la anamnesis y de la exploración varía en razón del problema. En pacientes con cefaleas, mareos, crisis de inconsciencia, parestesias inconstantes y dolores imprecisos, es muy importante la anamnesis minuciosa y pocos signos y seguros son de más utilidad.

Dificultades en la anamnesis neurológica

La anamnesis neurológica es compleja. Se debe adquirir, con la experiencia, el equilibrio entre recoger fielmente las quejas del paciente y no inducir mediante preguntas demasiado dirigidas. Algunos síntomas deben ser investigados siempre, con independencia de la queja principal: cefaleas, crisis de inconsciencia o convulsiones, vértigos, alteraciones visuales, parestesias, parálisis facial o de las extremidades, debilidad en una extremidad, desequilibrio, deterioro de la memoria o cambios en la conducta. Las enfermedades neurológicas alteran con frecuencia la consciencia, el estado mental del enfermo o el lenguaje y, por tanto, la historia debe obtenerse de otra persona próxima.

Forma de comienzo y progresión de los síntomas

La aparición súbita sugiere un ictus, una crisis epiléptica y, más raramente, una migraña. Los síntomas progresivos son típicos de los procesos neurodegenerativos o neoplásicos. Los que se acompañan de manifestaciones sistémicas (fiebre, rigidez de nuca) deben hacer pensar en una enfermedad infecciosa.

Antecedentes familiares

Muchas enfermedades neurológicas tienen carácter hereditario. Siempre hay que preguntar por antecedentes familiares de ataxia, demencia, epilepsia, esclerosis múltiple, malformaciones vasculares, migraña, miopatía, movimientos anormales, neuropatía periférica, paraplejía, síndromes neurocutáneos y trastornos cerebelosos.

Antecedentes personales

Debe interrogarse minuciosamente sobre el hábito tabáquico (enfermedades cerebrovasculares), el enólico (polineuropatía, encefalopatía de Wernicke, miopatía) y el consumo de medicamentos (parkinsonismos, discinesias tardías, miastenia grave, trombosis, polineuritis). Se indagará sobre contactos con tóxicos, como monóxido de carbono, plomo y mercurio. También debe preguntarse por la alimentación para descartar cuadros de desnutrición o déficits vitamínicos y se indagarán las posibles relaciones sexuales (neurosífilis, patología neurológica por HIV).

Antecedentes patológicos

Es importante delimitar si ha habido cuadros neurológicos previos que puedan sugerir una enfermedad en brotes como la esclerosis múltiple. Se indagará sobre la existencia de enfermedades generales, como cardiopatías embolígenas, arteriosclerosis, hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemias y, especialmente, neoplasias. Los tumores malignos pueden originar metástasis en el SNC o diferentes síndromes neurológicos paraneoplásicos. Finalmente, antecedentes de sufrimiento fetal, convulsiones febriles e infecciones como el sarampión, la varicela y la parotiditis pueden justificar cuadros de epilepsia o encefalitis desmielinizante en el adulto.

Exploración neurológica

Signos meníngeos

Estos signos se observan clásicamente en las meningitis e incluyen la rigidez de la nuca y los signos de Kernig y Brudzinski.

Exploración de los pares craneales

El I par craneal (nervio olfatorio) se puede explorar mediante baterías de olores normalizadas. El II par craneal (nervio óptico) se explora mediante los exámenes de agudeza visual, perimetría manual y fondo de ojo. La agudeza visual se mide con una tarjeta de optotipos. La perimetría manual compara el campo visual del paciente con el del explorador, sentados uno en frente del otro, mediante un índice (un alfiler de cabeza roja gruesa). El examen del fondo de ojo debe realizarse con un oftalmoscopio. Se deben valorar el color y la forma del disco óptico, la claridad de sus bordes y la profundidad de la fosita fisiológica, así como la existencia de cambios degenerativos, de pigmentación, cambios en la vascularización y hemorragias de la retina.

Los restantes pares craneales (III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI y XII) se tratan en el capítulo 186, Mononeuropatías.

Exploración del sistema motor

Incluye la inspección de los músculos, la percusión y el examen del tono, de la fuerza y de los reflejos musculares.

Inspección

En la inspección de los músculos se pueden observar fasciculaciones, atrofias, hipertrofias, seudohipertrofias, calambres o contracturas, fibrosis y retracciones.

Percusión

La percusión del vientre de un músculo puede producir miotonía en forma de un resalte o rodete palpable.

Valoración de la fuerza muscular

La fuerza se explora músculo a músculo (balance muscular). Se puntúa como 0 si no hay contracción; 1-2, si se contrae el músculo y produce un leve desplazamiento; 3, si vence la gravedad; 4, si vence una resistencia del examinador, y 5, si es normal. Además, se usan las maniobras de caída del brazo sostenido al frente *(Barré)* o de la pierna sostenida en semiflexión *(Mingazzini).*

Tono muscular

Se explora por palpación y por la movilidad pasiva de las extremidades. No hay una norma que establezca los límites fisiológicos y, por tanto, se requiere experiencia del observador para su apreciación. En la hipotonía, los músculos están flácidos y está aumentada la extensibilidad de las articulaciones. Se observa en las lesiones agudas del cerebelo y en la mayoría de las enfermedades neuromusculares. Hay dos tipos principales de hipertonía:

- La *rigidez* es una hipertonía constante durante todo el arco del movimiento. Es característica de los síndromes parkinsonianos. Si se combina con temblor, produce la impresión de mover una *rueda dentada.*
- La *espasticidad* es una hipertonía que depende de la velocidad y el ángulo de desplazamiento. Es leve cuando el movimiento pasivo se realiza lenta y suavemente, e intensa si se hace de forma rápida y brusca. Es característica de las lesiones del tracto corticoespinal.

La paratonía es la resistencia a cualquier movimiento que el observador hace en el paciente y se observa en encefalopatías difusas o disfunciones frontales. *La catatonia* es el mantenimiento de una postura que se impone pasivamente a una extremidad (p. ej., levantada) sin que haya necesariamente aumento del tono basal. Se observa en enfermedades psiquiátricas.

Reflejos miotáticos (osteotendinosos)

Son la expresión del reflejo fisiológico de estiramiento, un arco reflejo medular sometido a influencias inhibidoras de las vías descendentes corticoespinales. Las lesiones del arco reflejo medular producirán una

disminución o abolición del reflejo muscular correspondiente, mientras que las lesiones de la vía corticoespinal causarán una exaltación de los reflejos. En la práctica se exploran los principales reflejos musculares: bicipital (nivel C5), estilorradial (C6), tricipital (C7), rotuliano (L3-L4) y aquíleo (S1).

Otros reflejos

Reflejos corticobulbares o de la línea media. Los tres que se suelen explorar en clínica son el orbicular de los ojos o glabelar, el del «hocico» y el mandibular, que se obtienen percutiendo en la región interciliar, sobre el labio superior y sobre el mentón, respectivamente. Están exaltados en síndromes piramidales, parkinsonismos o demencias.

Reflejos superficiales o cutáneos. Los reflejos abdominales se producen al pasar la punta de un alfiler por la piel del abdomen, lo que desencadena la contracción de los músculos de la pared según el nivel de la estimulación: el reflejo abdominal superior se integra en los segmentos dorsales D7-D9, mientras que el abdominal inferior lo hace entre D11 y D12. Los reflejos cremastéricos consisten en la elevación del testículo o del labio mayor vulvar al pasar un alfiler por la piel de la cara interna del muslo, y se integran en el segmento medular L1-L2. El reflejo cutáneo-plantar se produce al rascar el borde externo de la planta del pie, con lo que el primer dedo normalmente se flexiona. La respuesta en extensión es patológica *(signo de Babinski)* y es propia de lesiones de la vía corticoespinal.

Exploración de la sensibilidad

Sensibilidad superficial

Deben valorarse las sensibilidades táctil, dolorosa y térmica. La *sensibilidad táctil* se explora con ayuda de una brizna de algodón. Para la *sensibilidad dolorosa* se punciona la piel del paciente con la punta de un alfiler y la *sensibilidad térmica* se observa con ayuda de dos tubos de ensayo, uno con agua fría (10 °C) y otro con agua caliente (45 °C).

Sensibilidad profunda

La sensibilidad vibratoria se analiza con ayuda de un diapasón de 128 Hz que, después de hacerlo vibrar, se coloca sobre prominencias óseas (maléolos, crestas tibiales). La sensibilidad a la presión se puede determinar presionando con firmeza en los tendones y los músculos, y la sensibilidad al dolor profundo, mediante un pellizco. La sensibilidad artrocinética se explora moviendo pasivamente una articulación; el paciente debe señalar la dirección del movimiento y la posición en que queda el segmento movido. La prueba de Romberg es positiva en los pacientes con trastornos de la sensibilidad profunda (el paciente no puede sostenerse con los pies juntos si cierra los ojos).

Integración sensitiva cortical

Su valoración requiere la conservación de las sensibilidades elementales (tacto, dolor, propiocepción). La *localización táctil (topoestesia)* es la capacidad de localizar en el cuerpo un estímulo táctil superficial. La *discriminación entre dos puntos* es la distancia mínima a la que dos estímulos simultáneos son identificados como independientes. Se explora con un compás de puntas romas. La *estimulación simultánea* de dos puntos simétricos detecta la *extinción sensitiva* (el paciente sólo percibe uno). La *astereognosia* es la incapacidad de reconocer la forma, el tamaño, el peso y la textura de un objeto por palpación a ciegas, siendo normales las sensibilidades elementales. *La agrafoestesia* es la incapacidad de identificar formas trazadas sobre la piel.

Exploración de la coordinación

Los movimientos espontáneos del paciente mientras se desviste, anda o coge los objetos ya pueden revelar si son bruscos o inapropiados al objetivo. Las maniobras dedo-nariz o talón-rodilla son demostrativas de dismetría o ataxia apendicular (cerebelosa, por desaferentización). En los movimientos alternantes o repetidos (hacer las marionetas, contar los dedos, zapatear con la punta o el talón del pie), se aprecia que la amplitud del movimiento es normal o exagerada y las extremidades bailotean sin medida (adiadococinesia) en las lesiones cerebelosas y en las coreas, mientras que en los síndromes extrapiramidales los movimientos suelen ser lentos, de

amplitud pequeña y decreciente (acinesia-hipocinesia) o con los dedos en posturas forzadas abigarradas (atetosis-distonía).

Exploración de la marcha y del equilibrio

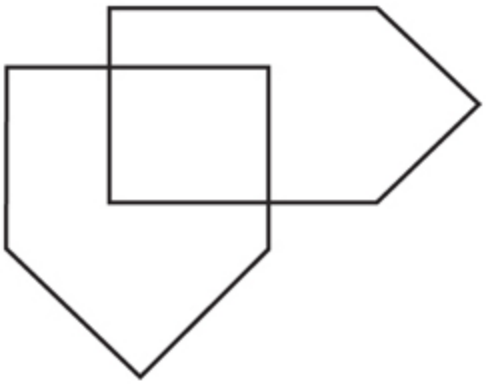
Se solicita al paciente que se levante de una silla, camine en línea recta y vuelva al punto de partida. Si se repite el recorrido varias veces con los ojos cerrados, puede aparecer una *marcha en estrella* por una lateropulsión vestibular. La marcha de puntillas y de talones permite detectar una debilidad de los músculos extensores o flexores del pie. La *marcha en tándem* es más sensible para detectar un desequilibrio. Se debe valorar el equilibrio de pie con los pies juntos, con ojos abiertos y cerrados *(prueba de Romberg).* Se valorará la respuesta del paciente a un empujón hacia atrás (reflejos posturales).

Exploración de la función mental

Durante la entrevista es posible hacerse una idea aproximada sobre el estado mental del paciente y es esencial la información de la familia sobre su memoria, orientación y actividades cotidianas. Una de las escalas más utilizadas para una cuantificación básica del estado mental es el *Mini-Mental Test* (tabla 167-1).

Tabla 167-1

Examen cognitivo *(Mini-Mental State Examination)* (de Folstein)

Orientación	
Dígame el día/fecha/mes/estación/año (un punto a cada respuesta)	5
Dígame el ambulatorio/hospital/servicio/ciudad/provincia/país (un punto a cada respuesta)	5
Atención	
Repita estas tres palabras: peseta, caballo, manzana	3
Concentración y cálculo	
Restar de 7 en 7 (o de 3 en 3) desde 100 (5 sustracciones)	5
Memoria	
Repita las tres palabras anteriores	3
Lenguaje	
Mostrar un reloj y un bolígrafo. ¿Qué es esto?	2
Repítame: «Ni sí ni no ni pero»	1
Coja este papel con la mano derecha, dóblelo por la mitad y póngalo en el suelo	3
Lea esta frase («Cierre los ojos») y haga lo que dice	1
Escriba una frase	1
Copie este dibujo (se puntúa si están presentes los ángulos y hay una  intersección)	1
Total	30

Trastornos motores

El eje básico de la regulación motora es el sistema corticoespinal que conecta las áreas motoras primarias (motoneurona superior) con el asta anterior de la médula (motoneurona inferior y unidad motora) y sus lesiones producen pérdida de fuerza de diferente tipo, como se explicará a continuación. El sistema corticoespinal está regulado por otros dos sistemas complejos, el cerebelo y los ganglios basales, cuyas lesiones no producen déficit de fuerza, sino alteraciones de la coordinación motora, el equilibrio, la marcha y los movimientos anormales involuntarios.

Pérdida de fuerza muscular

Las lesiones del sistema corticoespinal y de la unidad motora se traducen por pérdida de fuerza, de distintas características en cada caso (tabla 167-2). La pérdida de fuerza se denomina paresia si es incompleta o parálisis cuando es completa.

Tabla 167-2

Diferencias semiológicas entre las parálisis de la motoneurona superior y la inferior

	Motoneurona superior	**Motoneurona inferior**
Distribución del déficit motor	Global o de tipo «piramidal» (músculos antigravitatorios)	Troncular, radicular, en músculos individuales o difusa (asta anterior, enfermedad de las motoneuronas)
Tono muscular	Hipertonía espástica	Hipotonía
Reflejos musculares	Vivos *(clonus)*	Disminuidos
Reflejos plantares	Extensores (signo de Babinski)	Flexores
Atrofia muscular	Leve (desuso)	Intensa, precoz
Fasciculaciones	No	Sí
Movimientos automáticos	Posibles	Ausentes
Electromiograma	Escasa activación en la contracción voluntaria	Signos de denervación
Electroneurograma	Normal	Posible alteración de la velocidad de conducción o de la amplitud de los potenciales del nervio y el músculo

Síndromes por lesión del sistema corticoespinal o piramidal

Tienen en común el hecho de que producen una pérdida de fuerza global que, en el brazo, predomina sobre los movimientos finos de la mano y, en la pierna, sobre los músculos antigravitatorios. Esta paresia se acompaña de signos *piramidales:* espasticidad, hiperreflexia con posible *clonus*, signo de Babinski y sincinesias.

Monoparesia de la pierna. Puede deberse a una lesión en el nivel medular dorsolumbar o en la parte superior del área motora primaria. Sin embargo, es mucho más frecuente que las lesiones de la médula dorsolumbar produzcan paraparesia (debilidad de las dos piernas) frente a monoparesia. La monoparesia de la pierna por lesión del área motora primaria se observa en los infartos de la arteria cerebral anterior y en cualquier proceso expansivo de esa zona como, por ejemplo, en un meningioma parasagital. La paresia de la pierna por lesión del SNP (raíces medulares, plexo lumbosacro) es flácida y con arreflexia.

Monoparesia del brazo. Es muy frecuente en las lesiones de la porción inferior y media del área motora primaria, sobre todo por infartos del territorio de la arteria cerebral media. Las monoparesias del brazo por lesiones de la neurona motora inferior (del SNP) son flácidas, sin signos piramidales, y se deben a lesiones de las motoneuronas (poliomielitis, atrofia muscular espinal) de las raíces espinales correspondientes o del plexo braquial por causas diversas (v. cap. 186, Mononeuropatías).

Hemiparesia. Puede deberse a lesiones en cualquier punto de la vía motora (corteza motora, cápsula interna, tronco cerebral o médula cervical). Es uno de los síndromes neurológicos más frecuentes por las lesiones vasculares isquémicas o hemorrágicas en cualquier nivel. El origen cervical es excepcional.

El diagnóstico topográfico de una hemiparesia según su comienzo y los signos y síntomas asociados se resume en la tabla 167-3. Es un paso crucial para orientar los exámenes complementarios y determinar la etiología. Así, las hemiparesias por lesiones hemisféricas se asociarán a trastornos como afasia, hemianopsia, hemiinatención, etc. Por el contrario, la hemiparesia por lesión capsular será *pura* y, si la lesión se extiende al tálamo, se acompañará de hemihipoestesia, pero sin fenómenos corticales. Finalmente, las hemiparesias por lesiones del tronco cerebral formarán parte de un síndrome alterno: lesión de uno o varios nervios craneales ipsilaterales y hemiparesia contralateral.

Tabla 167-3

Diagnóstico topográfico de la hemiparesia

Nivel de la lesión	Distribución del déficit motor	Síntomas y signos asociados	Causas más frecuentes
Cortical (área motora primaria)	Desproporcionado (predominio faciobraquial o más rara vez con predominio crural)	Paresia facial de tipo central (predominio inferior) Afasia, apraxia Mioclonías, crisis convulsivas Trastornos sensitivos corticales Hemianopsia homónima	Infartos extensos (cerebral media, cerebral anterior) Hemorragias lobulares Procesos expansivos
Cápsula interna	Proporcionado (similar en el brazo y en la pierna)	Puede ser pura o asociar trastornos sensitivos de tipo talámico o movimientos anormales	Infarto lagunar capsular Hemorragia profunda (capsulotalámica) Procesos expansivos
Mesencéfalo	Proporcionado (similar en el brazo y en la pierna)	Síndrome alterno: paresia del III par homolateral y hemiparesia contralateral Temblor tipo Holmes	Aneurisma cerebral posterior Infartos lagunares
Protuberancia	Proporcionado (similar en el brazo y en la pierna)	Síndrome alterno: paresia de la mirada horizontal, déficit de los nervios V, VI, VII homolaterales y hemiparesia contralateral	Infartos lagunares Hemorragias Lesiones desmielinizantes Procesos expansivos
Bulbo	Proporcionado (similar en el brazo y en la pierna)	Síndrome alterno: déficit de los nervios IX, X, XII homolaterales y hemiparesia contralateral	Infartos lagunares Lesiones desmielinizantes Procesos expansivos

Paraparesia y tetraparesia. Son los déficits motores característicos de las lesiones medulares dorsolumbar y cervical, respectivamente. Raramente la paraparesia es de origen cortical en infartos bilaterales de la arteria cerebral anterior. La tetraparesia por lesión de la base de la protuberancia no es infrecuente y se acompaña de anartria y disfagia (síndrome del enclaustramiento o *locked-in*).

Las paraparesias o las tetraparesias de origen medular casi siempre producen un nivel sensitivo a la altura de la lesión y, a menudo, se acompañan de alteraciones en el control de los esfínteres. La primera causa de lesión de la médula son los traumatismos seguidos de inflamaciones

(mielitis), compresiones discartrósicas, metástasis, tumores primarios, infartos y hemorragias.

Síndromes por lesiones de la neurona motora inferior

Estos síndromes tienen características diferenciales de las de la motoneurona superior: a) debilidad que puede llegar hasta la parálisis total (tanto de los movimientos voluntarios como de los automáticos y reflejos); b) hipotonía; c) abolición de los reflejos musculares, y d) amiotrofia precoz y fasciculaciones.

Las lesiones puras de las motoneuronas (esclerosis lateral amiotrófica) no se acompañan de trastornos sensitivos ni dolores. Cuando las lesiones de las motoneuronas inferiores ocurren en el contexto de enfermedades de la médula o de los nervios periféricos, se acompañan a menudo de trastornos de la sensibilidad y/o de la inervación vegetativa.

La distribución del déficit y de la amiotrofia ayuda en el diagnóstico de la causa. En las lesiones focales de las motoneuronas espinales (poliomielitis), el déficit puede afectar a un solo músculo o a una parte de él, o bien a los músculos dependientes de una raíz espinal o de varias raíces próximas. Las lesiones circunscritas a un nervio periférico producirán parálisis y atrofia en su territorio muscular correspondiente. Las lesiones difusas de las motoneuronas suelen tener tendencia a producir atrofias y debilidad distal en manos y pies, aunque también pueden predominar en los grandes músculos de las cinturas.

Síndrome de los trastornos de la unión neuromuscular

Es el síndrome típico de la miastenia y los síndromes miasténicos. Predomina la fatigabilidad sobre la parálisis, aunque es habitual cierto grado de debilidad permanente. Puede afectar a determinados grupos musculares o ser generalizada. Los reflejos musculares suelen estar conservados y la amiotrofia es nula o muy poco intensa. Los afectados no

sufren calambres ni dolor, ni tampoco retracciones musculares. Nunca hay trastornos de la sensibilidad.

Síndrome de las enfermedades musculares primarias

Es el síndrome característico de las miopatías (distrofias musculares, polimiositis). La pérdida de fuerza es el dato fundamental y no suele haber fasciculaciones. Los reflejos musculares se conservan hasta fases relativamente avanzadas de la enfermedad. La atrofia es importante y a veces rápida. Hay alteraciones en la consistencia del músculo (por infiltración grasa y de tejido conectivo) y retracciones tendinosas. Los músculos más afectados son las grandes masas de las cinturas escapular y pelviana. Nunca hay trastornos sensitivos. Puede haber dolor muscular en las lesiones tóxicas o inflamatorias agudas.

Síndromes cerebelosos

El cerebelo es esencial en la regulación motora. También interviene en la regulación de las funciones superiores, lo que da lugar a un *síndrome cerebeloso cognitivo-conductual* dominado por la apatía y la disfunción ejecutiva. El *síndrome cerebeloso motor* incluye los siguientes aspectos semiológicos:

- *Hipotonía muscular.* Se expresa por el aumento de la pasividad, *los reflejos rotulianos pendulares y el signo del rebote* (maniobra de *Steward-Holmes*). Si el examinador se opone al movimiento voluntario del paciente y suelta bruscamente su resistencia, la extremidad del paciente hace un rebote exagerado.
- *Ataxia.* Es la pérdida de la armonía del movimiento voluntario por *asincronía* y falta de precisión *(dismetría)* de la fuerza y de la rapidez *(adiadococinesia)* de los músculos agonistas y antagonistas implicados. La ataxia se divide en: a) *apendicular,* si afecta a las extremidades, caso en que refleja una lesión hemisférica, y b) *de la marcha o del tronco,* si altera el equilibrio del eje corporal, y

entonces se debe a una lesión de predominio en el vermis. La ataxia cerebelosa debe diferenciarse de la *ataxia sensitiva* secundaria a un defecto de la sensibilidad propioceptiva en la que siempre hay trastornos importantes de la sensibilidad profunda consciente, y el desequilibrio empeora al cerrar los ojos (signo de *Romberg* positivo).

- *Temblor.* Es grosero y lento, de tipo postural y, sobre todo, cinético.
- *Mioclonías.* Son sacudidas musculares breves, espontáneas, intencionales o reflejas.
- *Trastornos oculomotores.* El principal es el *nistagmo*, cuya fase rápida varía según la dirección de la mirada. Otras anomalías son la *dismetría ocular* (las sacadas son hipo- o hipermétricas), el *flúter* (los ojos oscilan en el momento de la fijación) y el *opsoclono* (sacudidas rápidas, conjugadas, caóticas, en todas direcciones).

Trastornos de los ganglios basales

Las lesiones de los ganglios basales producen trastornos del tono muscular, de la postura y del movimiento voluntario, además de movimientos involuntarios anormales.

Alteraciones del tono muscular

En los síndromes coreicos puede haber cierta hipotonía muscular, aunque es mucho más frecuente la rigidez de los síndromes parkinsonianos por lesiones de la sustancia negra.

Alteraciones del movimiento voluntario

La *hipocinesia o acinesia* se manifiesta por el retraso en la iniciación del movimiento por la pobreza de los movimientos y por su reducción con la repetición; la *bradicinesia* es la lentitud en los movimientos. Estos trastornos son expresión del mismo defecto básico en el circuito motor característico de los síndromes parkinsonianos.

Alteraciones de la postura

Las anomalías posturales se deben tanto a la adopción de posturas fijas anormales como, especialmente, a la pérdida de la estabilidad por alteración de las reacciones de enderezamiento y de los reflejos posturales anticipadores. Los pacientes no compensan un empujón y caen fácilmente.

Movimientos anormales involuntarios

Temblor. Se define por su carácter repetido y oscilatorio. Puede afectar a cualquier segmento corporal (párpados, lengua, mandíbula, laringe, cabeza, tronco y extremidades). Hay un temblor fisiológico que se puede exagerar en condiciones de estrés, ansiedad y por efecto de sustancias excitantes y fármacos (glucocorticoides, antidepresivos, broncodilatadores, hormonas tiroideas, etc.). Los principales tipos de temblor (esencial, parkinsoniano, cerebeloso, ortostático, etc.) se diferencian por su distinto modo de aparición, su frecuencia y los hallazgos en el EMG (tabla 167-4).

Tabla 167-4

Características diferenciales de los principales temblores

Tipo	Causa más habitual	Frecuencia	Registro EMG
Reposo	Enfermedad de Parkinson	4-6 Hz	Descargas rítmicas alternantes agonistas/antagonistas
Intencional	Lesiones cerebelosas o combinadas con lesiones de los ganglios basales	2-4 Hz	Descargas irregulares y asíncronas
Postural y cinético	Idiopático (familiar)	6-8 Hz	Descargas síncronas agonistas y antagonistas
Fisiológico	Exagerado por ansiedad o estimulantes	7-12 Hz	Descargas irregulares asíncronas
Ortostático	Idiopático	13-18 Hz	Descargas variables
	Asociado a enfermedad de Parkinson y otros síndromes	6-9 Hz	
Velo del paladar	Idiopático o lesiones de la vía dentado-olivar y degeneraciones cerebelosas	1-4 Hz	Descargas breves rítmicas
Temblor neuropático	Polineuropatías adquiridas o familiares	4-6-Hz	Descargas síncronas e irregulares

Corea. Es un movimiento involuntario amplio, irregular, sin un patrón fijo, cambiante. La corea afecta a cualquier grupo muscular, pero es más

evidente en la cara, el cuello y los brazos. La corea axial altera la deambulación (marcha de polichinela). Parece que los pacientes disimulan sus movimientos anormales de las manos continuándolos con un gesto voluntario como de tocarse la cara o alisarse el cabello o componerse la ropa. Las causas son enfermedades hereditarias (Huntington, Wilson, Lesh-Nyhan, etc.), endocrinas y metabólicas (hiperglicemia), infecciosas (corea reumática), inmunológicas (lupus eritematoso), postinfarto cerebral, por fármacos (discinesia tardía por neurolépticos), por drogas y tóxicos. En general, los movimientos coreicos se alivian por fármacos antidopaminérgicos y se agravan con los anticolinérgicos.

Balismo. Es un movimiento más amplio y brusco que el corea. Afecta sobre todo a musculatura proximal con frecuente rotación interna y cierto patrón estereotipado del movimiento, habitualmente en forma de hemibalismo contralateral a la lesión (infarto o hemorragia) del núcleo subtalámico o de sus conexiones. El balismo se alivia con fármacos antidopaminérgicos (fenotiazinas, butirofenonas o tetrabenazina).

Distonía. Es una cocontracción involuntaria y prolongada de los músculos agonistas y antagonistas, en reposo y/o durante el movimiento voluntario (atetosis). El resultado de esa cocontracción de músculos antagónicos es la adopción de posturas forzadas y abigarradas; con frecuencia se produce la torsión de la extremidad o del eje corporal. Los movimientos distónicos son lentos, repetidos y estereotipados. La distonía puede ser focal, segmentaria o generalizada. Las distonías pueden ser primarias, con frecuencia hereditarias, o secundarias a otras enfermedades cerebrales definidas. Aunque, en general, las distonías aparecen con todos los movimientos voluntarios, hay un grupo de ellas que se desencadenan sólo con un movimiento específico, como un gesto profesional muy repetido (escribir o tocar un instrumento musical), y otras que son paroxísticas.

Tics. Son movimientos involuntarios breves, rápidos, repetidos y estereotipados. Afectan sobre todo a la cara, el cuello y los hombros. Se acentúan en los estados de tensión emocional. El paciente siente la necesidad imperiosa creciente de moverse antes de generar el tic. Los tics se pueden inhibir durante un breve tiempo, pero reaparecen sobre todo si se distrae su atención. Pueden ser simples (sacudidas de uno o varios músculos) o complejos (toqueteo o manipulación, vocalizaciones, ruidos

guturales, etc.). Los tics simples no reflejan siempre una patología de los ganglios basales. Son muy frecuentes en la infancia, a menudo transitorios. Se observan en la enfermedad de Gilles de la Tourette, cuya base patológica es desconocida, y en la enfermedad de Huntington.

Mioclonías. Son sacudidas musculares involuntarias debidas a contracciones muy breves que afectan a parte de un músculo, a todo él o a varios músculos al mismo tiempo. Aparecen por lesiones en diversos niveles del SNC, por lo que no son exclusivas de las enfermedades de los ganglios basales. Las *mioclonías negativas* producen inhibiciones del tono muscular y son responsables de la caída de los brazos cuando se sostienen hacia delante *(asterixis)* y de caídas del individuo al suelo cuando afectan a las piernas.

Trastornos del equilibrio y de la marcha

La capacidad de mantenerse erguido en equilibrio, caminar y correr es una característica de la especie humana que depende de una complejísima organización neural en la que intervienen todos los niveles del sistema nervioso, desde el sistema neuromuscular periférico a la médula, el cerebelo, el aparato vestibular, el sistema visual y todos los circuitos sensitivo-motores de los ganglios de la base y de la corteza cerebral. Por ello, el equilibrio y la marcha son extremadamente sensibles y se alteran en la mayoría de las lesiones o disfunciones de cualquier nivel del sistema nervioso y muscular.

Pérdida del equilibrio

La abasia se puede ver en demencias, hidrocefalia, infartos múltiples subcorticales y lesiones de los ganglios basales (sobre todo del tálamo), el cerebelo (*ataxia* del tronco), el sistema vestibular (con desviación del eje corporal) y el sistema sensitivo cordonal posterior *(ataxia locomotriz)*. Da lugar a caídas, que cuando suceden en ausencia de anomalías objetivas del equilibrio se denominan *drop-attacks* idiopáticos.

Variedades de marcha anormal

Marcha con steppage. Se produce por paresia de los músculos dorsiflexores del pie en las polineuritis, lesiones del nervio ciático poplíteo externo o ciático mayor, lesiones de la cola de caballo, algunas formas de esclerosis lateral amiotrófica o miopatías distales. El paciente eleva mucho la rodilla al dar el paso, con el pie colgante, y al caer es la punta o la planta, no el talón, las que golpean sobre el suelo. Al no poder levantar la punta del pie, el paciente tropieza con alfombras y escalones, sufre frecuentes esguinces de tobillo y se cae al suelo con facilidad.

Marcha de pato o miopática. Se debe a la debilidad de los erectores del tronco y de los grandes músculos (glúteos, iliopsoas) de la cintura pelviana. Es característica de las distrofias musculares y las atrofias musculares espinales. Con un equilibrio del tronco muy inestable, el paciente camina bamboleando las caderas con las piernas separadas y el vientre prominente (aumento de la lordosis lumbar).

Marcha tabética. Se debe a trastornos importantes de la sensibilidad profunda (posición articular). La falta de seguridad en la marcha aumenta cuando se suprime la ayuda visual y el signo de Romberg es positivo. Los pacientes caminan con los ojos fijos en el suelo a cada paso que dan, que suele ser brusco golpeando el suelo. Este tipo de marcha se observa en la tabes (neurosífilis) y en las polineuritis sensitivas paraneoplásicas o familiares, en algunos casos de síndrome de Guillain-Barré, en la esclerosis múltiple y en la carencia de vitamina B_{12}.

Marcha espástica. Se caracteriza por la hipertonía de una o ambas piernas que no se flexionan por la rodilla. La pierna se avanza tiesa, incluso con el pie en ligera flexión y rotación interna (equino-varo) y la planta del pie roza con el suelo. En casos extremos, por la hipertonía de los músculos aductores del muslo, el paciente avanza penosamente una pierna que se cruza delante de la otra a cada paso *(marcha en tijera).*

Marcha cerebelosa. Es propia de las lesiones del vermis. Se caracteriza por el desequilibrio tanto con ojos abiertos como con ojos cerrados. En casos leves se pone de manifiesto en la *marcha en tándem* (contar pies). En casos graves, el paciente anda con las piernas separadas, titubea, busca apoyo, da pasos cortos dismétricos, puede sufrir oscilación de la cabeza y el tronco, si se para le cuesta encontrar la posición de equilibrio y puede caer, generalmente hacia atrás.

Marcha parkinsoniana. En fases precoces, el paciente arrastra algo los pies, da pasos cortos, descompone el giro en dos o tres movimientos, va con la cabeza y el tronco algo inclinados y bracea poco. Más adelante aparece pérdida del equilibrio y tendencia a caer hacia atrás (retropulsión) o hacia delante (propulsión) por la pérdida de reflejos posturales. La tendencia a inclinarse hacia delante provoca una aceleración de los pasos o *festinación*. También se observa dificultad para iniciar el paso, en los giros o en pasos estrechos (congelación o *freezing*). Marcar un ritmo (el paso como los soldados) puede ayudar a vencer momentáneamente el bloqueo.

En la *apraxia de la marcha* no hay dificultad para mover las piernas en sedestación o decúbito, pero no se pueden despegar los pies del suelo ni se puede dar un paso estando de pie. Es característica de la hidrocefalia del adulto.

Marcha senil. Los trastornos de la marcha en los ancianos, como los del equilibrio y las caídas, suelen ser multifactoriales. No obstante, algunas personas mayores tienen una marcha cautelosa, insegura, buscando apoyo sin que presenten ninguna anomalía objetiva en el examen neurológico.

Trastornos sensitivos

Se debe distinguir los fenómenos positivos (parestesias y dolor) de los negativos (defectos objetivables en la exploración; fig. 167-1). El *dolor neuropático* puede aparecer en cualquier lesión de la vía espinotalámica en todos los niveles del SNP o del SNC.

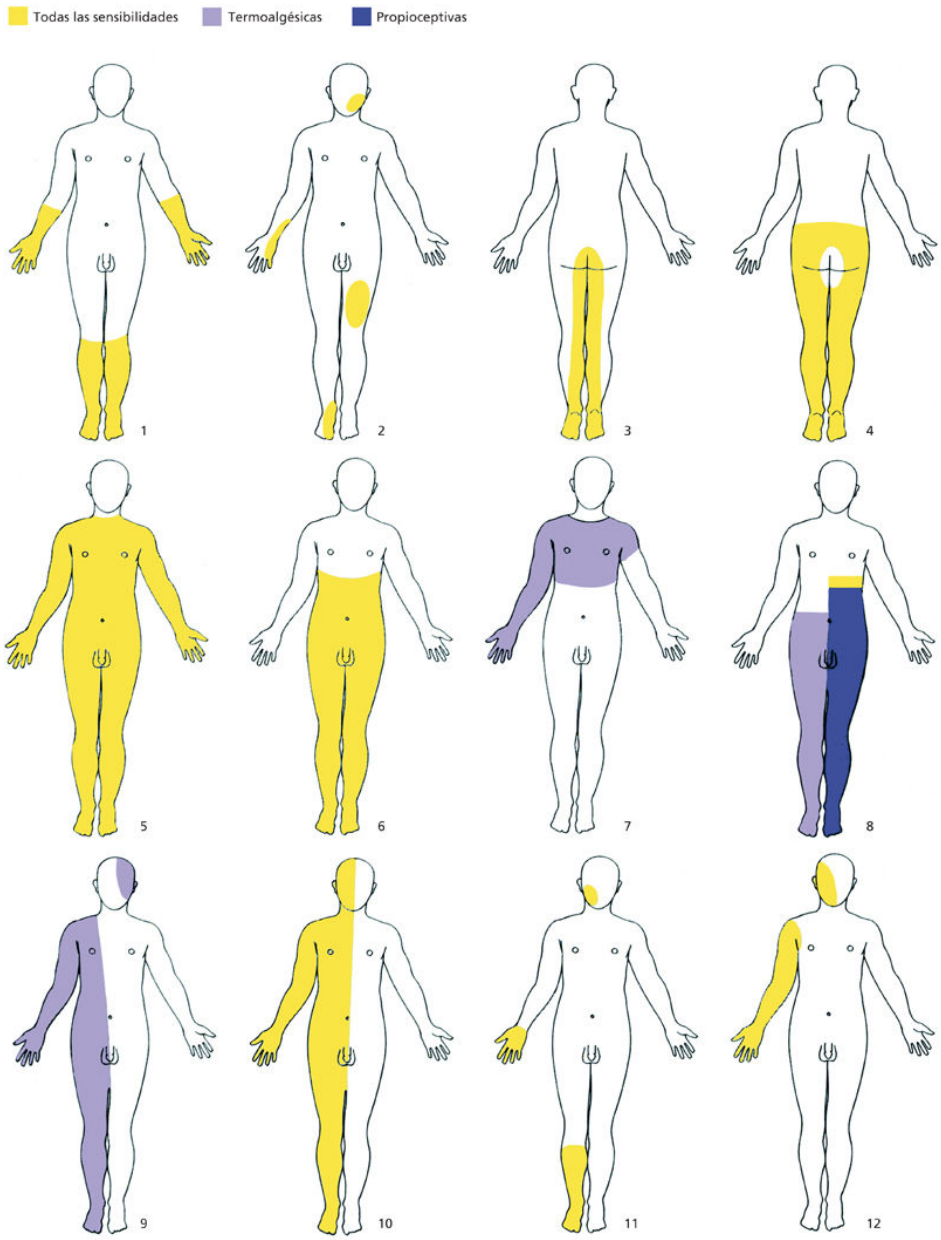


FIGURA 167-1 Esquema de los patrones de distribución y tipo de sensibilidad afectada en algunas de las lesiones más comunes del sistema nervioso central y periférico. Los límites de los defectos están dibujados como nítidos, pero son difusos en la realidad. *1,* polineuritis. *2,* multineuritis. *3,* lesión de la cola de caballo. *4,* lesión en el interior del cono terminal. *5,* lesión transversa medular cervical. *6,* lesión transversa medular dorsal. *7,* lesión intramedular cervical (disociación «siringomiélica»). *8,* síndrome alterno de Brown-Séquard por lesión dorsal izquierda. *9,* síndrome alterno de tipo Wallenberg por lesión bulbar. *10,* hemisíndrome sensitivo por lesión talámica. *11,* síndrome oro-queiro-podal por lesión talámica. *12,* síndrome queiro-oral por lesión talámica o cortical.

Los diferentes síndromes sensitivos se correlacionan con dos hechos anatomofisiológicos, que son: a) los dos sistemas sensitivos principales, y b) la topografía de la lesión.

Así, los defectos de las sensibilidades térmica y dolorosa dependen de la lesión de las fibras mielínicas finas o amielínicas que forman el sistema espinotalámico. Los defectos de las sensibilidades propioceptivas dependen de la lesión de las fibras mielinizadas y caminan por el sistema del cordón posterior y el lemnisco medio. Es posible observar síndromes con alteración de ambos tipos de sistemas y de sensibilidades o con defectos disociados que afectan a un tipo de sensibilidad y no a otro. La distribución de los defectos sensitivos se representa en la figura 167-1.

Trastornos sensitivos del sistema nervioso periférico

Afectan a un territorio cutáneo preciso en una mononeuropatía, a varios territorios en una multineuropatía y de forma difusa a pies y manos *(en guantes y calcetines)* en las polineuropatías. En este último caso puede haber un claro predominio sobre las sensibilidades termoalgésicas en polineuropatías de fibra fina (diabetes, amiloidosis, HIV, lepra) frente a los defectos preferentes en las sensibilidades profundas en polineuropatías de fibra gruesa (paraneoplásicas, déficit de B_{12}, etc.). En las lesiones de las raíces, los defectos se localizan mediante los mapas de los dermatomas. En las lesiones de los plexos los trastornos sensitivos son variables.

Trastornos sensitivos en lesiones medulares

En la sección medular completa, todas las sensibilidades están abolidas por debajo del nivel de la lesión. En el caso de una hemisección estarán abolidas las sensibilidades propioceptivas del lado de la lesión (las fibras del cordón posterior aún no han decusado) y las termoalgésicas del lado contrario (las fibras espinotalámicas ya han decusado en cada segmento) *(síndrome de Brown-Séquard).* En las lesiones centromedulares se produce el *síndrome siringomiélico,* que se caracteriza por la abolición de las sensibilidades termoalgésicas, cuyas fibras decusan alrededor del epéndimo,

en los dermatomas de los segmentos medulares que alcance la lesión. En las lesiones del cordón posterior se pierden las sensibilidades propioceptivas con *ataxia locomotriz*. En las lesiones centromedulares en la región del cono medular la sensibilidad de la zona perianal puede estar conservada, mientras que las lesiones completas del cono producen una pérdida global de la sensibilidad por debajo de la lesión. Las lesiones de las últimas raíces de la cola de caballo producen una anestesia perineal, glútea y en la parte posterior de los muslos («en silla de montar»).

Trastornos sensitivos en las lesiones del bulbo

En el bulbo, el lemnisco medio y el haz espinotalámico están separados, por lo que es posible observar síndromes con alteraciones sensitivas disociadas.

Síndrome medial del bulbo (Déjerine). Se caracteriza por parálisis del hipogloso del lado de la lesión y hemiparesia con hemihipoestesia propioceptiva con conservación de la termoalgésica en el lado contralateral.

Síndrome lateral del bulbo (Wallenberg). Se caracteriza por afección de la raíz descendente del trigémino con hipoalgesia de la hemicara homolateral a la lesión, y del haz espinotalámico con hipoestesia termoalgésica de nivel variable en el hemicuerpo contralateral respetando la sensibilidad profunda. Otros síntomas y signos homolaterales a la lesión son la disfagia y la disfonía (lesión de pares IX y X) y *síndrome de Horner* (vía oculosimpática). La lesión vestibulocerebelosa condiciona vértigo, nistagmo y ataxia.

Trastornos sensitivos en las lesiones protuberanciales y del mesencéfalo

En la protuberancia, la proximidad del lemnisco medio y del haz espinotalámico hace que las lesiones produzcan, en general, una hemihipoestesia global del lado contralateral. En el mesencéfalo, de nuevo ambos haces están relativamente separados y es posible observar hemihipoestesias disociadas. En las lesiones del dorso mesencefálico puede

haber hipoestesia trigeminal del lado de la lesión y hemihipoalgesia del lado contralateral.

Trastornos sensitivos en las lesiones talámicas

Ocurren por lesión del núcleo ventral-posterolateral, donde hacen sinapsis todas las aferencias somestésicas. El defecto sensitivo depende de la extensión de la lesión y puede limitarse a cara y mano (queiro-oral), a cara, mano y pie (queiro-oro-podal) o extenderse al hemicuerpo. Las lesiones en el tálamo son las que, característicamente, se acompañan de *dolor neuropático de tipo central*. La semiología de las lesiones subcorticales en las radiaciones de la cápsula es similar a la de las talámicas.

Trastornos sensitivos corticales

Lesiones en la corteza sensitiva primaria

Aparecen alteraciones de todas las modalidades sensitivas con una distribución somatotópica. Así, los trastornos sensitivos predominan sobre la cara y la extremidad superior cuando la lesión afecta a la superficie externa de la convexidad cerebral y sobre la pierna cuando afecta a la superficie medial. Suele haber una mayor alteración de la sensibilidad táctil, de la discriminación de dos puntos y de la grafestesia, mientras que la sensibilidad al dolor suele estar respetada.

Lesiones en el lóbulo parietal posterior

Se observan otros trastornos complejos como incapacidad de reconocer las características de los objetos por el tacto *(astereognosia)*, incapacidad de identificar un objeto, aunque se perciban sus características *(agnosia táctil)*, e incapacidad de reconocer figuras trazadas sobre la piel *(agrafestesia)*. Además, pueden aparecer otros fenómenos, como el desconocimiento de la propia mano o *mano ajena*, la sensación de persistencia de un miembro amputado o *miembro fantasma*, así como otras ilusiones, aberraciones y alucinaciones corporales.

Vértigo

El aparato vestibular está destinado a registrar el movimiento de la cabeza en sentido lineal (utrículo y sáculo) o angular (canales semicirculares, cada uno en su plano del espacio). Su función es modulada por el SNC a través de los reflejos vestibulooculares y vestibuloespinales, para mantener la fijación de la mirada durante el movimiento y también la postura del cuerpo. La disfunción del sistema vestibular periférico o central produce vértigo, que es la percepción falsa de movimiento de uno mismo o de lo que le rodea. La mayoría de los vértigos se deben a trastornos del sistema vestibular periférico y no entrañan una importante gravedad o una amenaza vital para los pacientes que, sin embargo, sufren una notable alteración de su calidad de vida.

El vértigo es un síndrome multietiológico, pero conviene desterrar dos mitos: el vértigo de origen cervical por cervicoartrosis y el debido a insuficiencia vascular vertebrobasilar. Ambos son diagnósticos socorridos para personas con mareos, pero no tienen ningún fundamento científico. Para la orientación diagnóstica del vértigo es conveniente partir de dos dicotomías, la primera entre vértigo funcional/psicógeno y vértigo orgánico y, dentro de este, los vértigos periféricos y los centrales.

Vértigos funcional y psicógeno

Son los producidos por sobreestimulación o hipersensibilidad, como les sucede a los niños que, al jugar, giran sobre su eje corporal o en la *cinetosis* del barco o de la noria. También hay sensaciones de vértigo y caída por estímulos emocionales muy fuertes, por la altura y por reacciones fóbicas. En personas ansiosas y depresivas, la queja más frecuente es la del *mareo subjetivo crónico,* que describen como cabeza que flota e inseguridad al andar que no corroboran los allegados y no se comprueba en la exploración. Es muy importante no confundir este mareo crónico con el síndrome crónico de hipofunción vestibular residual a las lesiones agudas.

Vértigos orgánicos

Es fundamental distinguir el vértigo debido a lesiones del aparato vestibular periférico del central, tal como se recoge en la tabla 167-5. Los principales vértigos de acuerdo con la topografía de la lesión son los siguientes.

Tabla 167-5

Diferencias principales entre los vértigos periféricos y los centrales

Cuadro clínico	Vértigo central	Vértigo periférico
Inicio	Raramente agudo (con la excepción de los ictus y de los brotes de esclerosis múltiple)	Agudo
Síntomas	Inestabilidad/mareo Pulsión hacia un lado o sensación de caída o inversión del espacio	Ilusión de rotación
Síntomas vegetativos	Poco intensos	Muy intensos
Hipoacusia	Rara	Frecuente
Acúfenos	Casi nunca	Posibles
Signos asociados	Déficit neurológico (pares craneales, vías largas)	Hipoacusia
Tipo de nistagmo	Variable (rotatorio puro, vertical, retractorio, dependiente de la mirada)	Casi siempre horizontal en dirección fija (horizonto-rotatorio en el VPPB)
Desviación de índices y tronco (prueba de Barany)	En el sentido de la fase rápida del nistagmo	En el sentido de la fase lenta del nistagmo
Evolución	A menudo crónico	Paroxístico/recurrente

VPPB: vértigo paroxístico posicional benigno.

Vértigos centrales

Tienen su origen en el VIII nervio craneal, el tronco cerebral, el cerebelo y la corteza parietal.

Paroxismia vestibular. Se debe a la compresión por un bucle vascular del VIII nervio craneal. Produce crisis de vértigo sin otra sintomatología. Se diagnostica por RM y angio-RM. El tratamiento médico se basa en carbamazepina. Cabe el tratamiento quirúrgico para descomprimir el nervio.

Schwannoma del VIII par. Produce sensación de desequilibrio y, muy rara vez, se presenta en crisis agudas de vértigo. Se acompaña de sordera. El diagnóstico se hace con RM contrastada, cuando es de pequeño tamaño (en el conducto auditivo interno), antes de que crezca en el ángulo y produzca compresión de otros pares craneales y del tronco cerebral.

Lesiones del tronco cerebral. Siempre se acompañan de síntomas o signos de disfunción de otros pares craneales o vías largas, pero no suele haber acúfeno ni sordera. Las lesiones agudas, como ictus o brotes de esclerosis múltiple, pueden producir vértigo agudo. Los procesos expansivos producen sensación de mareo y desequilibrio.

Vértigos de origen cerebeloso. Se deben a la lesión del lóbulo flóculo-nodular, ya sea aguda (ictus) o progresiva (procesos expansivos). Un tipo particular de vértigo cerebeloso agudo recurrente son las *ataxias periódicas.*

Vértigos de origen cortical. Son infrecuentes y se deben a disfunciones parietales donde convergen aferencias vestibulares con somestésicas. Por eso se acompañan de sensaciones corporales complejas, como desplazamiento o inversión del cuerpo. Pueden ser agudos en auras epilépticas o de migraña, o en ictus cerebrales.

Vértigos periféricos

Neuritis vestibular. Se atribuye a una inflamación del nervio vestibular, en algunos casos por virus herpes. Produce vértigo agudo con signos de *paresia de canal* (hipoexcitable en las pruebas calóricas o en el reflejo vestibulocefálico). El tratamiento es sintomático y con corticoides. El paciente puede quedar con síntomas duraderos de hiporreflexia vestibular (mareo e inseguridad al andar o mover la cabeza).

Vértigo paroxístico posicional benigno. Es uno de los vértigos más frecuentes, sobre todo en personas mayores y por traumas craneales. Se atribuye a oclusión de un canal por restos de otoconias. El canal más afectado es el posterior. Produce vértigo paroxístico en una posición electiva. Aparece al acostarse o al darse la vuelta en la cama. En la consulta se provoca mediante la *maniobra de Dix-Hallpike* (para el canal posterior). No se acompaña de síntomas cocleares ni neurológicos. Tiende a remitir espontáneamente. Se puede resolver mediante una *maniobra liberadora de Epley* o mediante ejercicios específicos.

Vértigo recurrente benigno. Este tipo de vértigo ocurre en episodios repetidos, de unas horas de duración, y se relaciona con la migraña.

Enfermedad de Ménière. Esta enfermedad se atribuye a la acumulación de líquido endolinfático. Produce vértigos agudos con gran cortejo vegetativo de unas horas de duración, a los que se asocian acúfenos, sensación de plenitud del oído y sordera neurosensorial. El diagnóstico es clínico y otológico. Las pruebas de neuroimagen son normales. El tratamiento es sintomático y, excepcionalmente, quirúrgico.

Vértigo y sordera bruscos. El paciente sufre súbitamente una sordera unilateral que se acompaña de sensación vertiginosa. Algunos casos pueden ser infecciosos, por tóxicos (cocaína) o enfermedades autoinmunes. En su mayoría se asocian a infartos de la arteria auditiva o hemorragias laberínticas por coagulopatías o tratamientos anticoagulantes. El pronóstico es malo.

Trastornos del olfato

La pérdida del olfato se denomina *anosmia.* Los pacientes a menudo la confunden con la pérdida del gusto *(ageusia),* porque la mayoría de los «gustos» son aromas. Las anosmias se deben más frecuentemente a lesiones de los receptores en la mucosa de la nariz por el efecto de inflamaciones o rinitis y de tóxicos como el tabaco, la cocaína y los agentes irritantes. Muchos fármacos alteran el olfato. La anosmia por lesiones de los filetes nerviosos que van de los receptores al bulbo olfatorio es muy frecuente después de traumatismos craneales, hemorragia subaracnoidea o meningitis. La anosmia unilateral por lesión del bulbo olfatorio se puede observar en los tumores de la base, como meningiomas. Hay anosmia incluso precoz en enfermedades neurodegenerativas como la de Parkinson y la de Alzheimer. Algunos pacientes con lesiones en cualquier nivel tienen aberraciones olfativas y perciben los olores distorsionados *(parosmias).* Otros pacientes tienen *alucinaciones olfativas,* como en la esquizofrenia y en el aura de la epilepsia amigdalohipocámpica.

Trastornos del gusto

Las fibras aferentes de los receptores gustativos pasan por la cuerda del tímpano, acompañan al nervio facial e ingresan en el núcleo del fascículo solitario del bulbo. En las parálisis faciales (*parálisis facial aguda tipo Bell)*, puede haber ageusia en los dos tercios anteriores de la lengua. La ageusia bilateral, más o menos grave, es más frecuente por lesiones de los receptores en la mucosa lingual y del paladar, como en el síndrome seco, por tóxicos metálicos, fármacos, posradioterapia, escleroderma, déficit de B_{12}, etc. Las ageusias centrales por lesión talámica o cortical son excepcionales.

Trastornos de la visión

Cabe distinguir los trastornos de la visión de origen periférico (globo ocular, nervio, quiasma y tracto ópticos) de los de origen central por lesiones desde el cuerpo geniculado y las radiaciones ópticas hasta las cortezas visuales primarias y asociativas. Los defectos campimétricos principales se resumen en la figura 167-2.

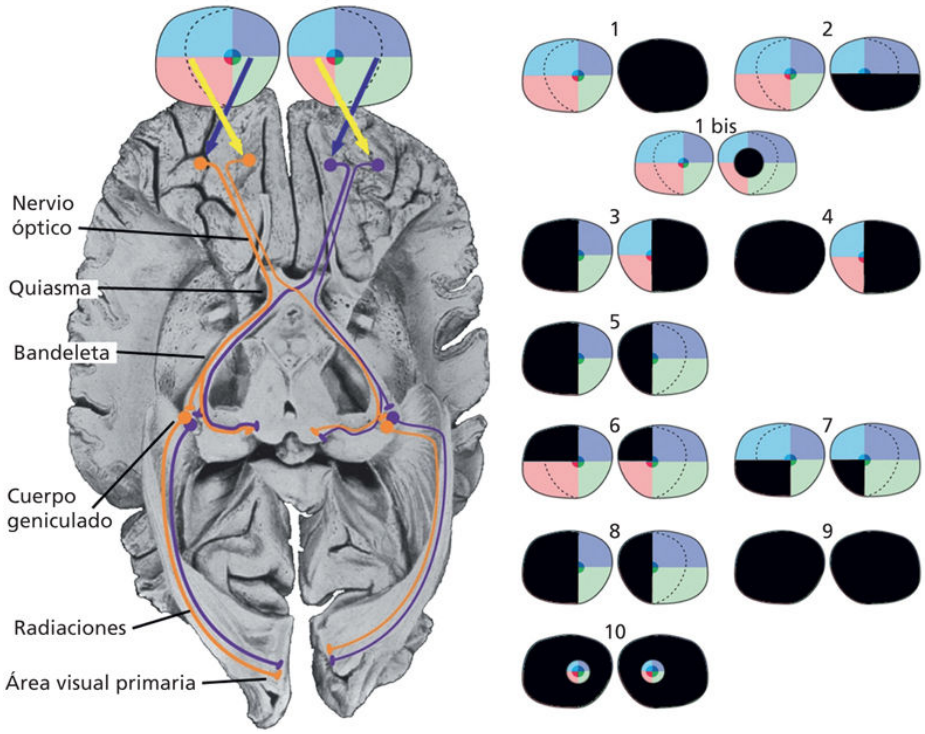


FIGURA 167-2 Esquema en el plano horizontal de las vías visuales y de los posibles defectos de los campos visuales según la topografía lesional. Lesiones del nervio óptico. *1,* ceguera monocular. *1 bis,* escotoma central. *2,* escotoma altitudinal. Lesiones del quiasma óptico. *3,* hemianopsia bitemporal. *4,* escotoma de la unión del quiasma y el nervio óptico con amaurosis de un ojo y hemianopsia temporal del otro. Lesión de la bandeleta óptica. *5,* hemianopsia homónima. Lesión de las radiaciones ópticas. *6,* cuadrantanopsia homónima superior por lesión del asa temporal de las radiaciones. *7,* cuadrantanopsia homónima inferior por lesión de las radiaciones parietales. Lesiones del área visual primaria. *8,* hemianopsia homónima con respeto macular. *9,* ceguera cortical en una lesión bilateral sin respeto de la mácula. *10,* visión por «cañones de escopeta» en lesiones bilaterales con respeto macular. (Modificado de Nolte.)

Trastornos de la visión de origen ocular

La mayoría de estos trastornos, como son los defectos de refracción, la patología de la córnea, las opacidades del cristalino y otros medios, el glaucoma, las maculopatías y retinopatías, etc., son de la competencia exclusiva del oftalmólogo. Algunas patologías oculares, como las degeneraciones retinianas, se asocian a enfermedades degenerativas

neurológicas. Otras lesiones oculares son de especial relevancia en las enfermedades neurológicas, como coriorretinitis en el curso de diversas meningoencefalitis, hamartomas o hemangioblastomas en los síndromes neurocutáneos, retinopatías pigmentarias en las encefalopatías mitocondriales, cataratas precoces en girasol en la distrofia miotónica, isquemias retinianas en las estenosis de carótida o en las vasculitis, papiledema en la encefalopatía hipertensiva y en la hipertensión intracraneal, etc.

Lesiones del nervio óptico

El síntoma fundamental es la baja de agudeza visual uni- o bilateral. El defecto campimétrico asociado suele ser un escotoma central, aunque es variable según la causa: tumores y otras compresiones, vasculares, tóxicas, infecciosas (sífilis), inflamatorias y degenerativas.

Tumores

Es el caso del glioma del nervio óptico, del meningioma de su vaina o del hemangioma de la órbita. Producen un cuadro de baja agudeza visual unilateral progresiva, a menudo con diplopía y exoftalmos. El diagnóstico es de neuroimagen y el tratamiento quirúrgico.

Neuropatía óptica isquémica anterior

Se debe a una isquemia en el tercio distal (anterior) del nervio óptico, territorio de las arterias ciliares cortas. Produce un descenso brusco en la agudeza visual, a menudo con un defecto campimétrico altitudinal habitualmente inferior y papilitis isquémica. Tiene dos etiologías principales: arteritis de células gigantes y arteriolosclerosis de la diabetes y la HTA. En el primer caso se trata con corticoides. En el segundo, con antiagregantes y control de los factores predisponentes. En ambos casos, el pronóstico es sombrío.

Neuritis óptica

Produce una disminución rápida, pero no brusca, de la agudeza visual. Suele haber un escotoma central y una desaturación de los colores (todo se

ve como gris). También se observa dolor moderado retroocular con el movimiento del ojo. La porción más afectada del nervio es posterior, por lo que el fondo de ojo es normal. Se puede confirmar la inflamación del nervio en RM, lo que permite descartar otras causas.

Las etiologías principales son esclerosis múltiple y procesos infecciosos de vecindad o sistémicos. En el primer caso se trata con corticoides en pauta intravenosa. En los otros supuestos, el tratamiento depende de la etiología. Muchos pacientes se recuperan bien, aunque pueden quedar secuelas con disminución de agudeza visual, atrofia del sector temporal de la papila y *defecto pupilar aferente (pupila de Marcus Gunn).*

Neuropatía óptica tóxica y carencial

El nervio óptico es sensible al efecto tóxico del etambutol, el alcohol metílico y otras muchas sustancias. El efecto tóxico del tabaco se atribuye a los derivados cianhídricos y a la combinación con carencia de ácido fólico y vitamina B_{12}. Además, muchos de esos pacientes abusan también del alcohol *(ambliopía alcohólico-tabáquica).* El diagnóstico debe ser precoz. Se evitarán los tóxicos y se aportarán suplementos de vitaminas; en caso contrario, se produce una atrofia óptica irreversible.

Neuropatía óptica hereditaria

Se distinguen diversos tipos, todos debidos a la degeneración de las células ganglionares de la retina. La heterogeneidad genética es muy grande y se conocen casos con herencia autosómica dominante o recesiva, ligados al X o con herencia mitocondrial. Todas las variedades comparten los rasgos clínicos principales, que son afección bilateral y simétrica, pérdida de la visión central, discromatopsia, palidez inicial del sector temporal de las papilas ópticas y predominio de la lesión en el haz papilomacular.

Lesiones del quiasma óptico

De forma característica producen una hemianopsia bitemporal por lesión de las fibras procedentes de las retinas nasales que decusan en el quiasma. La mayoría se deben a procesos expansivos procedentes de la región selar (adenomas de hipófisis, craneofaringioma), por lo que el defecto

campimétrico suele comenzar por los cuadrantes superiores y progresa lentamente. La compresión quiasmática puede ser aguda en casos de hemorragia intratumoral *(apoplejía hipofisaria)*. Si la compresión es anterior y lateral, se produce *escotoma de la unión* de un nervio óptico con el quiasma, lo que da lugar a una amaurosis de un ojo con hemianopsia temporal del otro. El quiasma se lesiona también en la enfermedad de Devic, en la esclerosis múltiple y por tóxicos como el mexaformo.

Lesiones de la cintilla óptica

Produce una hemianopsia homónima contralateral. Se observa en algunas lesiones traumáticas o quirúrgicas y en el infarto de la arteria coroidea anterior.

Lesiones de las radiaciones ópticas

La lesión completa produce una hemianopsia homónima contralateral. Es más frecuente una lesión parcial en infartos, hemorragias o procesos expansivos. En tal caso, las lesiones inferiores o temporales producen cuadrantanopsia homónima superior y las lesiones superiores o parietales, una cuadrantanopsia homónima inferior.

Lesiones del área visual primaria

Son muy frecuentes en infartos de la arteria cerebral posterior. Producen una hemianopsia homónima contralateral si la lesión es completa o cuadrantanopsias si la lesión es parcial. Dado que la porción más polar del área calcarina donde se proyecta la mácula recibe irrigación de la arteria cerebral media, es posible conservar la visión central en las hemianopsias por infarto de la arteria cerebral posterior. La lesión de ambas áreas visuales primarias produce la *ceguera cortical* si es completa y una visión *por cañones de escopeta* si se respeta la percepción central o macular. A menudo, la *ceguera cortical* se acompaña de *anosognosia* del defecto y el paciente niega que no vea o atribuye su falta de visión a explicaciones fantasiosas *(síndrome de Anton).*

Lesiones de las áreas visuales asociativas

Desde el área visual primaria, las proyecciones visuales hacia las áreas asociativas siguen dos vías. La superior o parietal sirve a las funciones necesarias para localizar y coger un objeto en el espacio (¿dónde está el objeto?). Por su parte, la vía inferior o temporal sustenta las funciones del reconocimiento de los objetos, los colores y las caras (¿qué es esto?). Las lesiones de la vía superior producen defectos como la *ataxia óptica* (dificultad para coger los objetos bajo control visual). Las de la vía inferior causan *agnosia visual*, bien para los objetos aislados, para varios objetos al mismo tiempo *(simultagnosia)*, para las caras familiares *(prosopagnosia)* o para los colores *(acromatopsia central)*.

Otros defectos visuales de las áreas asociativas son la dificultad de fijación ocular *(parálisis psíquica de la mirada)*, la *inatención visual* y la *desorientación topográfica*. La lesión de un área específica (V5) produce incapacidad para ver un objeto en movimiento o *acinetopsia*, lo cual es muy raro. Es mucho más frecuente el fenómeno contrario, por el cual un paciente ve el movimiento de un objeto en un campo anópsico o *fenómeno de Riddoch*. También es común que los pacientes con lesiones en las áreas visuales experimenten aberraciones, ilusiones y alucinaciones visuales como *poliopsia* (ver un objeto repetido) o *palinopsia* (seguir viendo un objeto que ya no está en el campo visual) o *alestesia* (pasar un objeto de un campo visual a otro).

Trastornos oculomotores

Lesiones de los nervios oculomotores III, IV y VI

Se estudian en detalle en el capítulo 186, Mononeuropatías. Producen parálisis de los músculos correspondientes y se manifiestan por diplopía y estrabismo de diferente tipo. Las lesiones del III par producen paresia de la pupila *(midriasis paralítica).* Los nervios oculomotores se pueden lesionar aislada o combinadamente en muchos procesos expansivos de la órbita, la región del seno cavernoso y la base del cráneo, y en meningitis infecciosas o carcinomatosas.

Síndrome de Tolosa-Hunt. Asocia una oftalmoplejía por lesión de los nervios oculomotores y dolor en la región frontoorbitaria por lesión de la primera rama del trigémino. Se debe a inflamaciones granulomatosas de la región del seno cavernoso. Otros procesos, como aneurismas o tumores, pueden producir un síndrome similar de *oftalmoplejía dolorosa.*

Síndrome de Miller-Fisher. Combina una oftalmoplejía bilateral total o parcial con arreflexia y ataxia. Se debe a una polirradiculoneuritis inflamatoria (variante del *síndrome de Guillain-Barré*).

Síndrome de Wernicke-Kórsakov. Se debe a lesiones necróticas en el tegmento del tronco cerebral por carencia de tiamina. Cursa con oftalmoplejía, ataxia y trastornos mentales.

Trastornos de la mirada

Producen dificultad para generar *movimientos rápidos o sacádicos* de los ojos conjugadamente en el plano vertical u horizontal. No se acompañan de diplopía ni estrabismo. Pueden ser *parálisis nucleares* cuando se lesionan los centros de la mirada horizontal en la protuberancia o vertical en el mesencéfalo y, en tal caso, están abolidos los movimientos voluntarios, automáticos y reflejos. También puede tratarse de *parálisis supranucleares* por lesiones de los centros frontales y sus conexiones subcorticales con los núcleos de la mirada en el tronco cerebral. En este segundo caso el paciente

no puede hacer movimientos voluntarios, pero sí automáticos o reflejos. Las *parálisis nucleares de la mirada* se observan en lesiones focales del tronco cerebral (vasculares, tumorales, etc.), mientras que las parálisis supranucleares son más frecuentes en enfermedades neurodegenerativas corticales o de los ganglios basales.

Parálisis internucleares de la mirada

La más frecuente es la *oftalmoplejía internuclear anterior* por lesión del fascículo longitudinal medial que conecta el centro de la mirada horizontal en la protuberancia con el núcleo de tercer par en el mesencéfalo. Por eso, al intentar el paciente una mirada horizontal al lado de la lesión sólo consigue activar el recto externo homolateral y no el recto interno contralateral. Se comprueba que no hay verdadera paresia del recto interno, porque el paciente conserva la convergencia. Se puede ver en lesiones focales del tronco cerebral, muy especialmente en la esclerosis múltiple.

Síndrome de la una y media

Se debe a la combinación de una lesión del centro de la mirada horizontal en la protuberancia con una lesión del fascículo longitudinal medial adyacente, por lo que asocia la parálisis de la mirada *(una)* con la oftalmoplejía internuclear anterior *(media)*.

Síndrome de Parinaud

Se debe a una compresión extrínseca de la región de la comisura posterior en el mesencéfalo y produce una parálisis supranuclear vertical, además de nistagmo vertical, alteraciones de la convergencia, retracción palpebral y una disociación en los reflejos pupilares. Como las fibras del reflejo fotomotor son más superficiales, se lesionan antes que las del reflejo de acomodación (disociación luz-acomodación).

Movimientos oculares anormales

Nistagmo

Existen dos tipos principales de nistagmo: en resorte (o con fase rápida) y pendular.

Nistagmo en resorte

Se caracteriza por una fase primaria de desviación ocular lenta y una fase de recuperación rápida. Por convención, la dirección del nistagmo es la indicada por la fase rápida. El nistagmo es fisiológico si se desencadena por la persecución ocular de un objeto en movimiento (fase lenta) y la fijación (fase rápida) en un nuevo objeto que aparece en el campo visual. Es el *nistagmo optocinético.* También es fisiológico cuando se produce por estimulación vestibular rotatoria o calórica *(nistagmo vestibular).* En el apartado sobre el vértigo se han descrito los diferentes tipos de nistagmo según las lesiones sean centrales o periféricas.

Nistagmo pendular

No tiene fase rápida. Los ojos van y vienen lentamente, en el plano horizontal o vertical o en ambos. Hay un *nistagmo pendular congénito* y otro *adquirido* casi siempre por esclerosis múltiple avanzada.

Miorritmia oculomasticatoria

En este síndrome coexisten contracciones rítmicas continuas de la mandíbula síncronas con oscilaciones oculares disociadas de vergencia. Se ha descrito como patognomónico de la enfermedad de Whipple cerebral.

Mioquimia del músculo oblicuo mayor

Está producida por descargas oscilatorias rápidas de baja amplitud que producen un movimiento de torsión de un ojo. Producen una sensación de

diplopía intermitente, borrosidad visual o tremulación del ojo. Se atribuyen a una compresión vascular del nervio troclear.

Bobbing ocular

Consiste en sacudidas conjugadas rápidas hacia abajo seguidas de una recuperación lenta en dirección ascendente. Se observa en lesiones agudas de la protuberancia. Se han descrito variantes de este síndrome.

Crisis oculógiras

Son movimientos conjugados más a menudo en el sentido vertical hacia arriba. Son movimientos rápidos, pero no sacádicos, sino tónicos de varios segundos o minutos. Descritos en la encefalitis letárgica, se observan en la enfermedad de Wilson y por el efecto de muchos fármacos, especialmente los antidopaminérgicos.

La dismetría, el flúter y el opsoclono se han descrito en el síndrome cerebeloso.

Trastornos de las pupilas

El examen básico de las pupilas incluye el *reflejo fotomotor directo* de la pupila que se ilumina, el *reflejo fotomotor cruzado o consensual* de la pupila contralateral y el *reflejo de acomodación* de ambas pupilas al converger los ojos. La contracción del iris depende de la inervación parasimpática que llega por el III par y la dilatación de la inervación simpática de los nervios ciliares. El brazo aferente del reflejo es el nervio óptico; por eso, en sus lesiones se pierde el reflejo fotomotor directo, pero se conservan los consensuales y de acomodación. Un gran número de enfermedades oculares alteran la forma y el tamaño de las pupilas. Siempre que exista una midriasis o miosis superiores a los límites fisiológicos, se debe descartar una causa farmacológica, ya sea por instilación de colirios, por tóxicos (opioides) o por fármacos (adrenérgicos, anticolinérgicos, etc.).

Midriasis paralítica. Indica una lesión del III par. En los pacientes con procesos expansivos hemisféricos es un signo de alarma de hernia del hipocampo.

Síndrome de Horner. La pupila es ligeramente miótica y no se dilata en la oscuridad. Se acompaña de ligero enoftalmos y reducción de la hendidura palpebral. Para distinguir un síndrome de Horner pre- o posganglionar se hacen pruebas de colirios.

Síndrome de Adie. Es más frecuente unilateral y la pupila suele ser ligeramente midriática. El reflejo fotomotor directo está abolido o es muy lento, mientras que la acomodación produce una miosis normal lenta y duradera (tónica). Si se acompaña de arreflexia muscular es el *síndrome de Adie-Holmes.*

Síndrome de Argyll Robertson. Las pupilas suelen ser mióticas e irregulares. No reaccionan a la luz y sí a la acomodación. Es característico de la neurosífilis, pero se puede observar en otras neuropatías periféricas (amiloidosis, Charcot-Marie-Tooth, etc.).

Defecto pupilar aferente relativo o signo de Marcus Gunn. Al iluminar una y otra pupila alternativamente, la pupila enferma no se contrae, sino que se dilata. Es característico como defecto residual de una neuropatía óptica.

Trastornos de las funciones cerebrales superiores

Se entiende por funciones superiores las que se integran en las cortezas cerebrales asociativas y en sus circuitos corticales y subcorticales, tales como la memoria, el lenguaje, las actividades práxicas y ejecutivas, el reconocimiento visual, etc.

Alteraciones de la memoria o amnesias

Tipos de memoria

La memoria es una facultad del cerebro que permite registrar experiencias nuevas y recordar otras pasadas para, en última instancia, modificar nuestra conducta. No es un proceso unitario: una parte de la memoria es de acceso consciente (explícita) y puede ser recuperada voluntariamente (declarativa); dentro de este tipo se distinguen las memorias inmediata, de trabajo, episódica y semántica. Otras memorias se expresan por cambios de comportamientos (implícita) que no son de acceso consciente (no declarativa).

Algunos nodos críticos para los diferentes tipos de memoria son: la corteza prefrontal lateral para la memoria de trabajo, la corteza temporal anterior y externa para la memoria semántica, los ganglios de la base y el cerebelo para la memoria de procedimientos y todo el circuito hipocampo-mámilo-talámico (núcleos dorsomediano y ventral anterior) para la memoria episódica. Se llama *memoria episódica* a la que tiene que ver con el recuerdo ordenado en el tiempo de los acontecimientos de la vida de cada individuo; está formada por una memoria de su contenido y otra de su contexto (cuándo, dónde), que son disociables. La *memoria semántica* se refiere a conceptos, hechos o acontecimientos históricos de carácter cultural o de conocimiento general, desprovistos de referencias personales. El significado de las palabras tiene la misma base que la memoria semántica de acontecimientos.

Síndromes amnésicos

Una condición imprescindible para el diagnóstico de un síndrome amnésico es la conservación de la inteligencia global, de la atención-concentración y del lenguaje. Los pacientes con demencias degenerativas muestran defectos no sólo en la esfera de la memoria, sino también en otras tareas cognitivas.

Los síndromes amnésicos o tipos de amnesia coinciden únicamente en parte con los tipos de memoria antes descritos. Las amnesias pueden ser clasificadas por la etiología, la topografía de las lesiones o la presentación (aguda, crónica, progresiva). Una dicotomía clínica clásica divide la amnesia en anterógrada y retrógrada, tomando como punto de referencia la enfermedad o agresión cerebral. La *amnesia anterógrada* es la incapacidad, a partir de la lesión, de adquirir nueva información conservando los recuerdos del pasado. La *amnesia retrógrada* es la pérdida de la memoria de hechos antiguos de los que se tiene constancia (por una persona allegada) que el paciente conocía previamente.

Amnesias psicógenas. Se pueden distinguir varios tipos principales, la que se presenta en forma de crisis agudas en trastornos conversivos *(fuga histérica)*, la que concierne al olvido permanente de los acontecimientos traumáticos pasados, especialmente de los abusos sexuales, y la que acompaña a los estados disociativos.

Amnesia global transitoria. Es un defecto selectivo de la memoria, fundamentalmente anterógrada, que aparece de modo súbito y dura de promedio 4-6 h. Se ha asociado a estresantes físicos o psíquicos. Su patogenia es incierta, pero no se debe a ictus ni epilepsia. Durante la crisis, el paciente está amnésico, característicamente repite las mismas preguntas cuya respuesta no retiene, pero no está afásico ni confuso y puede hacer actos complejos normalmente. El diagnóstico es clínico. No requiere tratamiento. En las formas típicas pocas veces recidiva.

Lagunas amnésicas por agresiones agudas. Son muy frecuentes tras traumatismos, crisis convulsivas, *electroshock*, fármacos (benzodiazepinas) y drogas (alcohol).

Amnesias y epilepsia. Muchos pacientes con epilepsia aquejan fallos de memoria que son multifactoriales por efecto de las crisis, los fármacos y la comorbilidad psiquiátrica (ansiedad, depresión). Más específicamente, los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal (amigdalohipocámpica) pueden

tener crisis epilépticas de amnesia pura que se distinguen de la amnesia global transitoria por su brevedad y repetición. También se ha comprobado que tienen mala memoria biográfica y un olvido acelerado de los acontecimientos.

Síndromes amnésicos permanentes. Se observan tras lesiones bilaterales del sistema hipocampo-mámilo-talámico en cualquier nivel. Sus causas principales son: traumatismos, cirugía de la epilepsia, encefalitis herpética, encefalitis límbica autoinmune, anoxia, infartos, hemorragia subaracnoidea, tóxicos (ácido domoico) y carencia de tiamina (encefalopatía de Wernicke-Kórsakov). Los pacientes no pueden retener ninguna nueva información. Si la lesión es asimétrica o unilateral, la amnesia puede predominar sobre la memoria verbal (lesión izquierda) o visual (lesión derecha).

Síndromes amnésicos progresivos. La mayoría de las enfermedades neurodegenerativas que cursan con deterioro cognitivo producen amnesia progresiva. Esta puede tener un perfil diferente según las dolencias. Por ejemplo, en la enfermedad de Alzheimer típica de comienzo hipocámpico la amnesia predomina sobre la memoria episódica. En las demencias frontotemporales puede predominar inicialmente sobre la memoria de trabajo (atrofia cortical frontal dorso-lateral) o sobre la semántica (atrofia temporal anterior izquierda).

Amnesia senil benigna. La pérdida de memoria reciente y la anomia son defectos universales en los seres humanos asociados al envejecimiento. No obstante, se considera que esos fallos de memoria no desembocan en una demencia sólo por la edad, sino que se requiere un proceso patológico del cerebro. En cualquier caso, un deterioro cognitivo amnésico significativo predice con gran frecuencia una demencia de tipo Alzheimer.

Alteraciones del lenguaje y del habla

El lenguaje es el código de sonidos o gráficos que sirven para la comunicación de las ideas. Las alteraciones del lenguaje o *afasias* se deben siempre a lesiones cerebrales, en su mayoría en el hemisferio izquierdo, incluso en los zurdos. Las afasias se deben distinguir de las alteraciones del habla, ya sean *disartrias* por alteraciones en su modulación (buco-línguo-faríngea) o *disfonías* por trastornos en su emisión (laringe). Se llama *mutismo* a la ausencia del habla. Hay un mutismo primario por defecto de

adquisición del habla, como en los sordos que no reciben educación especial. El mutismo puede acompañar a la afasia en lesiones agudas extensas del hemisferio izquierdo. Es más frecuente en las parálisis bulbares (enfermedad de las motoneuronas).

Las afasias se asocian casi siempre con trastornos de las otras funciones del lenguaje escrito *(agrafia)* y de la lectura *(alexia)*, aunque ambas pueden ocurrir por separado. La agrafia sin afasia, con alexia, acalculia y agnosia digital se observa en las lesiones próximas al giro angular *(síndrome de Gerstmann).* La *alexia sin agrafia* se aprecia en los infartos de la arteria cerebral posterior.

El examen clínico de una afasia es muy complejo, aunque lo importante en la clínica ordinaria es reconocer la afasia por sus elementos básicos: la falta de la palabra o *anomia*, la sustitución de sílabas *(parafasias fonémicas)* o de palabras *(parafasias semánticas)*, las repeticiones o *estereotipias* y los defectos gramaticales.

La división básica de las afasias se establece entre las *no fluidas* por lesiones frontotemporales en las áreas de emisión del lenguaje *(área de Broca)* y las afasias *fluidas* por lesiones temporales posteriores *(área de Wernicke).* Una clasificación detallada de las afasias se recoge en la tabla 167-6.

Tabla 167-6

Clasificación de las afasias

	Broca	Wernicke	Conducción	Transcortical motora	Transcortical sensitiva	Transcortical mixta y global	Anómica	Óptica
Fluencia	Mala	Buena	Intermedia-buena	Mala	Buena	Mala	Buena	Buena
Contenido	Bueno	Malo	Bueno	Bueno	Malo	Malo	Bueno	Bueno
Comprensión	Palabras y frases sencillas	Mala	Palabras y frases sencillas	Palabras y frases sencillas	Mala	Mala	Buena	Buena
Repetición	Mala, no fluida	Mala, jerga fluida	Mala	Buena	Buena	Mixta-buena Global-mala	Buena	Buena
Denominación	Peor para verbos	Peor para sustantivos	Intermedia-buena	Intermedia-buena	Mala	Mala	Peor para sustantivos	Mala con estímulo visual
Escritura	Mala	Mala	Puede conservarse	Puede conservarse	Mala	Mala	Puede conservarse	Buena
Lectura	Mala	Mala	Puede conservarse	Puede conservarse	Mala	Mala	Puede conservarse	Mala
Signos asociados	Debilidad del brazo derecho Apraxia del habla	Déficit del campo visual superior	Mala memoria de trabajo	Abulia	Déficit del campo visual derecho	Hemiplejía derecha	Puede ser aislada	Hemianopsia derecha
Localización de la lesión	Corteza frontal posteroinferior e ínsula izquierda	Corteza temporal posterosuperior izquierda	Controversia, normalmente giro supramarginal +/– fascículo arcuado izquierdo	Territorio límite entre ACM y ACA, o corteza frontal media izquierda	Territorio límite entre ACM y ACP, o tálamo izquierdo	Global-áreas grandes incluyendo corteza frontal, temporal y/o parietal izquierda		Corteza occipital y esplenio izquierdo
Etiología más frecuente	Ictus de rama superior de ACM izquierda	Ictus de rama inferior de ACM izquierda	Ictus de parte de la rama inferior de ACM izquierda	Ictus de ACI o ACA izquierdas	Ictus de ACI o rama talámica de ACP izquierda	ATM-territorios límites entre ACM-ACA y ACM-ACP izquierdas	Ictus de ACI izquierda o demencia tipo Alzheimer	Ictus de ACP izquierda

ACA: arteria cerebral anterior; ACI: arteria carotídea interna; ACM: arteria cerebral media; ACP: arteria cerebral posterior; ATM: afasia transcortical mixta.

Apraxias

Apraxia es la incapacidad de ejecutar correctamente un movimiento como respuesta al estímulo apropiado, visual o verbal, sin que exista otra explicación posible como déficit motor primario, incoordinación cerebelosa, acinesia, distonía, inatención o falta de colaboración del paciente. En la práctica esto se traduce en la incapacidad para producir el movimiento correcto, ya sea espontáneamente o a la orden, o para imitar el gesto del observador, ejecutar el movimiento apropiado a un estímulo visual o manipular los objetos según su uso normal. Se puede considerar, por

tanto, que la apraxia es un defecto del nivel más *alto* de la integración motora del gesto. Se distinguen varios tipos de apraxia.

Apraxia melocinética. Se define por la pérdida de la destreza para los movimientos finos, simples, melodiosos, de los dedos de las manos. A veces es difícil de separar de la simple paresia que se observa en las lesiones del sistema corticoespinal.

Apraxia ideomotora. Consiste en la incapacidad de hacer gestos con cualquier segmento del cuerpo a la orden, por imitación o al manejar objetos reales, por un fallo en la programación temporal o secuencial o espacial de los movimientos gestuales. El paciente hace gestos toscos e irregulares, o con segmentos del cuerpo que no corresponden a la orden solicitada.

Apraxia ideatoria. También denominada conceptual, supone un fallo en la capacidad de hacer una secuencia ordenada de gestos destinados a un fin o en el uso inadecuado del objeto por una mala ideación-planificación del gesto a ejecutar. Los gestos no son torpes, mal medidos o mal localizados, sino que el paciente no acierta a producir el gesto adecuado al objeto en uso o no es capaz de hacer los gestos en el orden correcto cuando es una tarea en varias etapas.

Apraxia del vestir. El paciente no consigue colocarse bien las prendas de ropa, desde las formas más sutiles en las que se abrocha mal los botones de la camisa hasta las más groseras, en que se pone las prendas del revés o una encima de otra de cualquier modo.

Apraxia constructiva. Consiste en la comisión de errores en el dibujo o en la construcción de figuras con palillos o bloques.

Apraxia diagonística. Se asocia a movimientos de la mano contrarios a la voluntad del paciente.

Apraxia agonística. Consiste en movimientos de una mano contrarios a los de la otra (conflicto intermanual).

Apraxia visuomotora. Es la incapacidad del paciente de alcanzar bien los objetos bajo control visual *(ataxia óptica).*

Apraxia palpebral. Es la incapacidad del paciente para abrir o cerrar los ojos a la orden o voluntariamente.

Apraxia ocular. Es la incapacidad para mover los ojos a la orden o voluntariamente.

Apraxia de la marcha. Es la incapacidad del paciente para andar en ausencia de parálisis o incoordinación cerebelosa o acinesia parkinsoniana.

Agnosias

El paciente agnósico no puede reconocer el significado de un estímulo visual, auditivo o táctil, aunque lo perciba correctamente. En neurología, el término «agnosia» se usa para muchos trastornos que no tienen relación con un defecto de integración sensorial, sino de la consciencia de uno mismo, como *asomatognosia*, *autotopoagnosia*, *anosognosia*. El concepto de agnosia exige que, además de una percepción sensorial primaria normal, el individuo no esté afásico, confuso ni demente. El paciente debe reconocer el estímulo por otra vía sensorial; por ejemplo, identifica por el tacto el objeto que no puede reconocer visualmente, o la persona a la que no es capaz de identificar por su cara resulta conocida por la voz. En una agnosia visual no reconocerá visualmente un manojo de llaves, pero sí por el tintineo al moverlas. A la inversa, en una agnosia auditiva no reconocerá el ruido de las llaves, pero sí al verlas o tocarlas.

Agnosia táctil

Es rara y se produce en lesiones parietales posteriores. Los pacientes no pueden reconocer los objetos a ciegas, pero tienen normales las sensibilidades elementales e incluso las de integración cortical, como la apreciación de la longitud y el material del cual está hecho el objeto o su peso; tampoco tienen extinción sensitiva. Cuando agarran un objeto con la mano agnósica, lo palpan y lo manipulan bien repetidamente, pero no lo reconocen hasta que lo ven.

Agnosia auditiva

Las variedades más graves se producen con lesiones temporales bilaterales en las que el individuo se comporta como si estuviera sordo, pues no reacciona adecuadamente a sonidos tan significativos como el timbre del teléfono. Sin embargo, el paciente oye bien, como lo prueba el que, con los ojos cerrados, levanta la mano cada vez que se da una palmada o cualquier otra clave auditiva.

Agnosia visual

Es frecuente y se debe, por un lado, a la alta especialización de la corteza visual en el hombre y, por otro, a la vulnerabilidad de la corteza cerebral posterior en infartos de la arteria cerebral posterior o en condiciones de hipoperfusión, anoxia o intoxicación por CO. Los pacientes conservan la visión primaria, lo que les distingue de los casos de ceguera cortical. «Ven» los objetos, pero no los reconocen. Hay diferentes tipos de agnosia visual según el estímulo (palabras, objetos, caras) y el nivel de reconocimiento.

Deterioro cognitivo y demencia

La demencia se define convencionalmente como el deterioro de la memoria y de al menos otra función superior (como lenguaje, gnosias, praxias o función ejecutiva) con preservación del nivel de vigilancia y que interfiere en el rendimiento laboral o social del individuo, haciéndole perder su autonomía personal. La incidencia y prevalencia de las demencias se incrementa con la edad. Se calcula que menos del 1% de las personas menores de 50 años tiene demencia, un problema que afecta al 5% de las personas mayores de 65 años.

Cualquier enfermedad orgánica cerebral, ya sea vascular, infecciosa, tumoral, desmielinizante, degenerativa, metabólica o tóxica, puede dar lugar a un deterioro cognitivo o mental que desemboque en una demencia. La enfermedad de Alzheimer, la demencia con cuerpos de Lewy, las demencias frontotemporales, las enfermedades priónicas y las demencias vasculares representan el 90% o más de las causas de demencia.

El diagnóstico se hace en varias etapas. En primer lugar se confirma el deterioro orgánico mediante el examen neurológico y neuropsicológico para descartar, por ejemplo, una *seudodemencia depresiva*. Como prueba sencilla de cribado es muy útil el *Mini-Mental-State-Examination* (v. tabla 167-1). Después se aplica una batería de análisis generales y de imagen para excluir una causa total o parcialmente tratable, como un trastorno endocrino, metabólico, carencial o un proceso expansivo (tumor, hematoma subdural) o hidrocefalia del adulto. En tercer lugar se realizan pruebas específicas (RM, isótopos, LCR, EEG) para el diagnóstico, si es posible, de otras causas. Se dispone de algunos marcadores en sangre y LCR para el diagnóstico de las enfermedades neurodegenerativas (Alzheimer, prionopatías, etc.).

Trastornos de la consciencia

Hay trastornos de la consciencia o la vigilancia, que son breves y reversibles como los síncopes, las crisis psicógenas o las crisis epilépticas, que no se tratarán en este capítulo. Los estados confusionales o de estupor y coma pueden ser reversibles en función de la causa y del tratamiento. Hay trastornos irreversibles de la consciencia como el estado vegetativo o la muerte cerebral.

Delirio y estado confusional agudo

Es un estado psíquico anormal, generalmente de causa orgánica. No es sólo un estado alterado de la consciencia vigil, sino también de la atención, la percepción, el pensamiento, la memoria, la emoción y el sueño. En algunas variedades de delirio *(delirium tremens)* se añaden trastornos vegetativos (sudoración, taquicardia, hipo-/hipertensión) que pueden ser graves e incluso mortales. Muchos estados confusionales se resuelven o mejoran después de un sueño profundo.

El delirio es una de las urgencias médicas más frecuentes, especialmente entre las personas de edad avanzada. En los ancianos se observa en un 25%-50% de los pacientes ingresados, bien desde su ingreso o por un desarrollo ulterior. Entre las causas de delirio se incluyen prácticamente todas las agresiones agudas del cerebro. Predominan las alteraciones metabólicas y tóxicas en el servicio de urgencias de un hospital general, mientras que las agresiones orgánicas del cerebro, vasculares o infecciosas, serán las más frecuentes si se trata de un servicio neurológico o neuroquirúrgico. El estado confusional postoperatorio es multifactorial.

El delirio agudo se desarrolla en horas o días (menos de 1 semana). Se caracteriza por: 1) fluctuaciones del nivel de vigilancia con momentos de alerta y otros de somnolencia; 2) en los momentos de vigilancia normal, el paciente tiene trastornos del curso del pensamiento, que es incoherente; no sólo está desorientado, sino que confunde lugares y personas; 3) alteraciones de la atención (distractibilidad); 4) trastornos de la percepción (ilusiones o alucinaciones); 5) cambios de la conducta (agitación,

irritabilidad, agresividad) o, por el contrario, apatía e inactividad; 6) trastornos de la memoria, por lo que recuerda con dificultad acontecimientos del pasado y no fija nueva información, sin guardar ningún recuerdo de lo que ocurra durante el episodio confusional, y 7) alteraciones del sueño (insomnio, inversión del ritmo vigilia/sueño nocturno, agitación nocturna).

El diagnóstico se basa primero en la anamnesis, que es muy importante en todos los casos de causa tóxica (fármacos) o en personas que presentan delirio postoperatorio y que ya habían empezado a perder facultades intelectuales sin que su familia lo hubiera descubierto *(demencia oculta).* En estos pacientes, cualquier alteración metabólica menor, infecciones, numerosos fármacos o cambios de situación ambiental desencadenan el estado confusional. Algunos no recuperan completamente su situación previa cuando cesa el delirio.

Las pruebas disponibles en una batería de urgencias (hematimetría, urea, glucemia, gases, iones, transaminasas, amonio y tóxicos) son suficientes para diagnosticar la mayoría de las causas metabólicas del estado confusional. Hay que revisar la hoja de tratamientos para detectar los fármacos que, por sus efectos anticolinérgicos, dopaminérgicos, serotoninérgicos, hipnóticos o sedantes pueden haber contribuido al delirio. El EEG es una exploración útil. En general, los trastornos orgánicos que producen delirio agudo alteran el EEG en forma de enlentecimiento difuso de la actividad de fondo. Las intoxicaciones farmacológicas (barbitúricos o benzodiazepinas) provocan la aparición de ritmos muy rápidos (β) sobreimpuestos al ritmo de fondo. Los trastornos metabólicos, especialmente de origen hepático, pueden producir ondas trifásicas de predominio frontal. El EEG es la única forma de diagnosticar correctamente los estados de mal epiléptico focal o de ausencia que se expresan por estado confusional. Las pruebas de imagen permiten detectar las lesiones estructurales (infartos, encefalitis focales, hemorragias, tumores) y el LCR las infecciones (meningoencefalitis).

El tratamiento depende de la etiología, siempre y cuando sea corregible. Hay que suprimir todos los fármacos que no sean imprescindibles, especialmente si son de introducción reciente. En los ancianos, sobre todo en delirios hospitalarios, es fundamental tratar una infección oculta urinaria o respiratoria. Hay que mantener al paciente en un ambiente en calma,

evitando ruidos y molestias y permitiendo que un familiar le acompañe. No hay que encamar sistemáticamente al paciente; si se le fuerza a estar acostado, a menudo se agita más y hay que sujetarlo o darle más sedantes. Lo mismo ocurre con sueros y sondas; cuando irritan a los pacientes, es preferible retirarlos, si es posible.

En los delirios leves puede ser suficiente la sedación con un neuroléptico por vía oral. El más clásico es haloperidol (10 gotas = 1 mg), en dosis variable de 1 a 5 mg cada 8 h, o más si fuera necesario. Los nuevos neurolépticos como quetiapina (se comenzará con 50 mg), olanzapina (2,5 mg), risperidona (0,5 mg) o ziprasidona (20 mg) son también útiles. Las dosis se incrementan según la respuesta. Los pacientes intratables en un ambiente ordinario deben ingresar en la UCI para sedación intensa con midazolam o propofol. No se debe olvidar añadir tiamina (100-500 mg) y niacina (50 mg) para evitar la encefalopatía de Wernicke y la encefalopatía pelagrosa, respectivamente, en los alcohólicos multicarenciales.

Obnubilación, estupor y coma

Estos términos expresan grados crecientes de disminución del nivel de vigilancia, alerta o consciencia. En el diagnóstico y el tratamiento del paciente en coma se manejan tres principios fundamentales: 1) el coma es un síndrome debido a una enfermedad subyacente que puede ser tratable; 2) el diagnóstico y el tratamiento son urgentes para prevenir un daño cerebral irreversible, y 3) el mantenimiento vital del enfermo precede a cualquier maniobra diagnóstica.

Medidas inmediatas en un paciente en coma en una sala de estabilización

- Se comprobará de forma rápida que el enfermo está inconsciente y no en otro estado, por ejemplo, con crisis psicógena, tetraplejía o mutismo acinético.
- Se realizará un despistaje ABC (A: abrir y limpiar la vía **a**érea; B: ventilación **b**oca-boca; C: masaje **c**ardíaco), se cateterizarán dos vías venosas periféricas (preferentemente gruesas, 16-14 G) para infusión rápida de líquidos y se extraerá analítica completa, con

gasometría para conocer el estado ácido-base, iones, tóxicos en plasma (depresores del SNC). Se aplicará sondaje vesical y detección de tóxicos en orina.

- Si se debe proceder a la intubación y a conexión a ventilación artificial, se comprobará que la vía aérea está libre y que no hay neumotórax.
- En un paciente traumatizado se colocará un collarín cervical y se tomarán las precauciones adecuadas si es necesario intubarlo.
- Se comprobará la presión arterial y se tratará al paciente según el tipo de *shock*.
- Se medirá la glucemia o se administrarán 40 mL de un suero glucosado al 50% i.v.
- Si hay indicios de alcoholismo o malnutrición, se administrará un complejo de vitaminas del grupo B (con tiamina y niacina).
- Si se sospecha una intoxicación por opiáceos, se administrará naloxona por vía parenteral (se diluye una ampolla de 0,4 mg en 9 mL de suero fisiológico y se infunde en bolos de 3 mL según la respuesta clínica hasta un máximo de 10 mg).
- Si se sospecha una intoxicación por benzodiazepinas, se administrará flumazenilo por vía intravenosa; una dosis inicial de 0,3 mg puede repetirse si el enfermo no mejora, hasta un total de 2 mg.
- Si el paciente llega ya en coma y con fiebre, se dará cobertura empírica de una meningitis bacteriana (vancomicina 1 g/12 h/i.v. más ceftriaxona 3 g/12 h y, en mayores de 50 años, ampicilina 2 g/4 h).
- Se trasladará al paciente a otro centro si no se dispone de medios de diagnóstico (TC) o tratamiento (UCI, intervención quirúrgica, etc.).

Anamnesis

La anamnesis se hace a los allegados. Hay dos grandes grupos de pacientes: aquellos en los cuales el coma es secundario a una enfermedad previa conocida, tratable o no, y los que muestran un coma de presentación brusca o inesperada cuya causa no es evidente. El estado de coma postraumático suele ser de diagnóstico evidente, pero en las personas encontradas

inconscientes es preciso buscar señales externas de violencia o trauma en la cabeza. En los niños maltratados, la información de la familia puede ser deliberadamente confusa o parcial. Deben averiguarse, a través de testigos, allegados, la policía o los bomberos, las circunstancias en las que se ha encontrado al enfermo: lugar exacto, indicios de violencia, existencia de braseros o medicamentos en las cercanías. Cada vez más, los casos de intoxicaciones proceden de los ambientes de recreo juveniles.

El lapso de tiempo transcurrido entre el momento en que alguien vio al paciente bien por última vez y el momento en que fue encontrado inconsciente es muy indicativo. Cuanto más breve sea este plazo, más probable es que se trate de una lesión cerebral primaria, sobre todo un ictus; si es más largo, orienta hacia un disturbio metabólico o tóxico. Algunos síntomas en las horas o minutos antes de entrar en coma son orientadores: cefalea y vómitos en una hemorragia cerebral, los mismos síntomas con fiebre en una meningoencefalitis, el dolor torácico en un infarto de miocardio o disección de aorta con posible embolia o anoxia cerebral, las crisis convulsivas o cualquier indicio de lesión focal cerebral como disartria, paresia facial, desviación ocular o hemiparesia.

Exploración general

Se debe realizar una exploración general convencional. Como norma general, una bradicardia, taquicardia, alteración del ritmo cardíaco o de la PA deben atribuirse a una causa no neurológica. Sin embargo, en la hipertensión intracraneal (HIC) grave de cualquier causa, en la hemorragia subaracnoidea y en los traumatismos craneales se puede observar hipertensión arterial, taquicardias y alteraciones del ritmo cardíaco, e incluso imágenes en el ECG de necrosis miocárdica (por miocitólisis). Una HTA extrema con coma, escasos o nulos signos focales y papiledema es indicativa de una encefalopatía hipertensiva. Hay que tener en cuenta que, en personas previamente no hipertensas como niños, embarazadas o trasplantados, la encefalopatía hipertensiva puede ocurrir con cifras moderadas de HTA. La HTA está presente en otros síndromes como encefalopatía postrasplante, angiopatía vasoespástica reversible, leucoencefalopatía posterior reversible y eclampsia, en cuya patogenia se asocian otros factores como disfunción endotelial, vasoespasmo, pérdida de

la autorregulación y efecto de ciertos fármacos (ergóticos, dopaminérgicos, inmunodepresores, etc.).

La hipotensión indica un fracaso cardiocirculatorio de cualquier causa (infarto agudo de miocardio, hipovolemia, *shock* séptico, intoxicaciones) y muy rara vez se debe a una lesión primaria bulbopontina.

Una hipertermia sugiere una enfermedad infecciosa sistémica, con la excepción de las infecciones del propio SNC. Un enfermo en coma y con fiebre exige, si no hay contraindicación, la práctica de una punción lumbar (con TC previa). La hipertermia de origen central por lesiones del tronco cerebral ocurre en el contexto de un cuadro neurológico evocador del nivel de la lesión (hiperventilación, rigidez de descerebración). Entre las hipertermias extremas que, en sí mismas, son causa de coma se encuentran el golpe de calor, la hipertermia maligna, el síndrome serotoninérgico y el síndrome maligno de los neurolépticos.

Una hipotermia orienta hacia mixedema, alcoholismo, enfermedad de Wernicke-Kórsakov e intoxicaciones por fármacos sedantes con depresión vegetativa. La hipotermia es capaz por sí sola de reducir el metabolismo cerebral a un nivel de entrada en coma potencialmente letal. Esto puede ocurrir por exposición al frío ambiental, sobre todo si coexiste con intoxicación de cualquier tipo, y es especialmente frecuente en los alcohólicos que duermen en invierno en la calle.

Exploración neurológica

Actitud del enfermo. Un enfermo que parece dormido y que realiza movimientos semiintencionados (p. ej., rascarse) no sufre una patología grave (en ese momento) y permite cierta calma en su evaluación. Los movimientos espontáneos con posturas de descerebración o descorticación indican una situación de gravedad. La misma connotación tiene cualquier alteración del patrón respiratorio o cualquier tipo de respiración dificultosa o deprimida.

Nivel de consciencia. Se cuantifica por la respuesta a dos estímulos básicos, la voz y el dolor, mediante la escala de Glasgow, que se ha hecho universal (tabla 167-7). Los pacientes obnubilados o en coma grado I corresponden a un GCS de 14-15, se despiertan con la voz y responden completamente. Los pacientes estuporosos o en grado II necesitan un

estímulo más fuerte (el dolor) para responder y pueden estar confusos o con lenguaje inapropiado y corresponden a un GCS de 11-13. Los pacientes en coma (grado III) responden fragmentariamente: con un gruñido o sólo con la retirada del miembro, o únicamente entreabriendo los ojos ante el dolor intenso y corresponden a un GCS de 9-10. Un GCS de 8 o menos indica ya un coma profundo y riesgo de depresión respiratoria.

Tabla 167-7

Escala de Glasgow para el coma

Apertura de ojos		
Espontánea	4	
Con la voz	3	
Con el dolor	2	
No los abre	1	
Respuesta verbal		
Orientado	5	
Confuso	4	
Inapropiado	3	
Incomprensible	2	
Ninguna	1	
Respuesta motora		
Obedece una orden	6	
Localiza el dolor	5	
Retira la extremidad	4	
Flexión anormal	3	
Extensión anormal	2	
Sin respuesta	1	
Relación con otras clasificaciones		
Puntuación en la GCS	**Obnubilación/estupor/coma**	**Grados del coma**
15	Normal	Vigil/normal
14	Obnubilación	Grado I
11-13	Estupor	Grado II
9-10	Coma	Grado III
≤ 8	Coma profundo	Grado IV

Examen de las pupilas y los movimientos oculares. El fin último del examen ocular es establecer una dicotomía normal/anormal. Si las pupilas son isocóricas y normorreactivas y los movimientos oculares completos con reflejos oculocefálicos son normales, se puede concluir que el tronco cerebral no está dañado y que, por tanto, la causa del estado de coma es con

gran probabilidad una disfunción cerebral difusa. El primer signo de que un proceso expansivo hemisférico produce una hernia del lóbulo temporal y comprime el tronco cerebral es la dilatación de la pupila homolateral y, más tarde, la paresia del III par y la reacción de descerebración.

Signos meníngeos. La presencia de rigidez de nuca indica con toda probabilidad una meningitis (si se asocia con fiebre) o una hemorragia subaracnoidea (normalmente sin fiebre).

Patrón respiratorio. La hipoventilación suele ser una manifestación de la intoxicación por depresores del SNC o hipotiroidismo; la hipoventilación por lesión del tronco aparece en pacientes ya moribundos con signos de lesión bulbar y suele ser muy irregular *(respiración atáxica).* La *respiración tipo Cheyne-Stokes* consiste en un patrón periódico regular en el que la amplitud de la inspiración aumenta a lo largo de varias inspiraciones para luego descender de la misma forma regular hasta la apnea que dura varios segundos; se reanuda entonces la inspiración de amplitud creciente para dar lugar a un nuevo ciclo. Este tipo de respiración es inespecífico y se observa en cualquier situación de disfunción cerebral en ausencia de lesión del tronco cerebral, por lo que no es un signo de particular gravedad. Muchas personas mayores con alteraciones cerebrales metabólicas o de otro tipo leves tienen respiración tipo Cheyne-Stokes durante el sueño, que desaparece al despertarlos.

En la *respiración apnéustica*, el paciente presenta ciclos en los que la ventilación queda bloqueada durante unos segundos en inspiración *(gasping).* Otros pacientes tienen brotes de movimientos respiratorios cíclicos sin el carácter regular ascendente-descendente de la respiración tipo Cheyne-Stokes. Todos estos tipos respiratorios son propios de las lesiones de la protuberancia, indican un nivel de gran profundidad del coma y añaden un significado pronóstico sombrío. La hiperventilación es síntoma habitualmente de una infección respiratoria, edema agudo de pulmón, cetoacidosis diabética u otra acidosis metabólica.

Respuestas motoras y otros signos motores. Si el enfermo presenta espontáneamente una desviación conjugada de cabeza y ojos a un lado y las extremidades contralaterales están más hipotónicas o no se movilizan al estímulo doloroso, es suficiente para hacer el diagnóstico de una lesión grave expansiva hemisférica del lado al que mira el paciente. En las lesiones del tronco cerebral, generalmente en la protuberancia, la desviación

conjugada se hace al lado contrario al de la lesión y el paciente mira a su hemiplejía; además, habrá alteraciones pupilares y de los reflejos del tronco. *En la rigidez de descerebración* las extremidades superiores se hiperextienden, aducen y rotan mientras que las inferiores se hiperextienden; indica una lesión mesencefálica o protuberancial alta, ya sea primaria o secundaria a las hernias transtentoriales en los procesos expansivos hemisféricos focales o difusos. *En la rigidez de descorticación* las extremidades superiores se semiflexionan y aducen y las inferiores se hiperextienden; es propia de las lesiones hemisféricas difusas. Las crisis focales repetidas (epilepsia parcial continua) son indicativas de una lesión hemisférica, ya sea isquémica o infecciosa, como causa más frecuente. Las mioclonías generalizadas son habituales en los estados postanóxicos, pero también pueden ser consecutivas a tóxicos. Algunos enfermos con lesiones de la parte inferior del tronco cerebral tienen contracciones rítmicas en flexión de las piernas. En los pacientes con encefalopatías metabólicas son muy frecuentes las mioclonías parcelares multifocales.

Otros datos del examen neurológico. El resto de la exploración neurológica posible (fondo de ojo, palpación y auscultación cervical, reflejo de amenaza visual, reflejo nauseoso, reflejos osteotendinosos y cutáneo-plantar, etc.) debe realizarse de forma convencional, y sus datos pueden no ser esenciales para evaluar la profundidad o la fisiopatología del estado de coma, pero sí su causa (p. ej., los hallazgos del fondo de ojo).

Clasificación fisiopatológica y clínico-patológica

Con los datos recogidos en la historia y en la exploración se debe poder clasificar al paciente en uno de los tipos principales de coma, lo que debe guiar la solicitud de exámenes complementarios y orientar el tratamiento (tabla 167-8).

Tabla 167-8

Clasificación fisiopatológica y clínico-patológica del estado de coma

Tipo de coma	Postura anormal	Movimientos oculares	Reflejos del tronco	Patrón respiratorio	Causa típica	Exploración complementaria esencial
Disfunción cerebral difusa	Ninguna o descorticación	Ninguno o penduleo horizontal	Conservados	Cheyne-Stokes Hipo- o hiperventilación (según la causa)	Intoxicación o trastorno metabólico	Batería bioquímica y toxicológica
Lesión focal hemisférica con hernia y compresión del tronco cerebral	Descerebración uni- o bilateral	Parálisis del III par	Abolición de ROC y ROV	Hiperventilación	Hemorragia ganglionar, hematoma subdural	TC
Lesión primaria del SRAA (tronco cerebral)	Descerebración bilateral	*Bobbing* y variantes	Alterados	Hiperventilación o patrones periódicos de *gasping*	Hemorragia, infarto o contusión del tronco	TC/RM
Inconsciencia psicógena «seudocoma»	Ninguna	Normales	Normales	Normal	Trastorno conversivo	Ninguna

ROC: reflejos osteotendinoso y cutáneo-plantar; ROV: reflejo oculovestibular; SRAA: sistema reticular activador ascendente.

Pronóstico

El pronóstico del coma es muy variable en función de la causa y es muy difícil de predecir en la fase aguda. El éxito de la moderna reanimación ha traído como consecuencia dos situaciones de gran interés: el estado vegetativo y la muerte cerebral.

Medidas inmediatas de reanimación

Las medidas inmediatas de soporte vital ya se han comentado previamente. Las que se citan a continuación son propias de la unidad de reanimación.

Cuidados generales de enfermería. Barandillas en la cama, sujeción de las manos, vendaje de los pies, sonda nasogástrica, sonda uretral, movilización periódica, prevención de malas posturas y escaras por decúbito, protecciones oculares.

Asegurar la vía aérea. Intubación o traqueotomía y ventilación mecánica. Sedación si es necesaria.

Asegurar el equilibrio hemodinámico. Reponer volumen, fármacos vasoactivos (dopamina).

Nutrición adecuada. Polivitamínicos.

Prevención de la trombosis venosa y la embolia pulmonar. Medias de compresión, heparina cálcica de bajo peso molecular.

Prevención de la úlcera gástrica de estrés. Ranitidina (150 mg/8-12 h), omeprazol (20 mg/12 h).

Regulación de PA, glucemia y osmolaridad.

Tratamiento de la hipertensión intracraneal. Según la causa y la situación se pueden usar agentes osmóticos, glucocorticoides, hiperventilación, barbitúricos, drenaje del LCR o craniectomía descompresiva.

Tratamiento etiológico

Siempre que sea factible se debe tratar la causa del coma. No es posible detallar aquí las medidas específicas que se exponen en los capítulos correspondientes, como una meningoencefalitis o absceso cerebral, las consecuencias de un ictus isquémico incluido el edema maligno o hemorrágico, un estado de mal epiléptico, la descompensación de un tumor cerebral, el trauma craneal grave o ciertas intoxicaciones. Todos los desequilibrios metabólicos deberán tener la corrección apropiada.

Estado vegetativo

Casi siempre es consecuencia de graves lesiones anóxicas o postraumáticas o hemorrágicas. No rara vez hay una combinación de varios tipos de lesiones. Los pacientes están despiertos/vigiles, pero sin conocimiento de sí mismos ni del ambiente («contenido» de la consciencia). En caso de anoxia cerebral se acepta que es permanente o definitivo si dura más de 3-6 meses. En los casos de etiología traumática, el plazo se debe extender al menos a 2 años.

La base neuropatológica es la destrucción de la mayor parte de la corteza de los hemisferios cerebrales, la sustancia blanca subcortical y los tálamos, con preservación, al menos parcial, del hipotálamo y el tronco cerebral, lo que permite el mantenimiento de la homeostasis interna. La profundidad de

la inconsciencia es variable. Algunos pacientes permanecen la mayor parte del tiempo con los ojos cerrados y en una postura de descorticación o descerebración constante, y sólo abren los ojos transitoriamente a un estímulo, generalmente el dolor. Mueven los ojos, pero no dirigen la mirada. Suelen tener movimientos repetidos estereotipados. Los pacientes en estado vegetativo definitivo plantean un enconado debate ético sobre si es apropiado o no mantenerlos artificialmente. Con el paso del tiempo, algunos pacientes recuperan una mínima perceptividad *(estado de consciencia mínimo).*

Estado de muerte encefálica

Es el punto de no retorno, cuando el cerebro se ha destruido total e irremediablemente. El paciente debe estar en coma y en apnea sin reflejos del tronco cerebral. Es el equivalente a la muerte del individuo, aunque el sistema cardiopulmonar siga funcionando. Es una consecuencia de la reanimación, al disociar la destrucción del cerebro y la parada cardiorrespiratoria que debe seguir inmediatamente. Los fundamentos para el diagnóstico de la muerte cerebral son dos:

- Que por el examen neurológico apropiado se demuestre que la ausencia de función cerebral es total, incluido el tronco cerebral.
- Que el cese funcional es irreversible en razón de la naturaleza destructiva conocida de la agresión y de haber transcurrido un tiempo suficiente para confirmar que no hay ninguna recuperación.

Los exámenes complementarios no son imprescindibles para hacer el diagnóstico que puede basarse en las pruebas clínicas. Son técnicas de ayuda la comprobación de un EEG isoeléctrico, la ausencia de PE de tronco y el paro circulatorio cerebral medido por Doppler o angiografía. El diagnóstico de muerte cerebral permite firmar el certificado de defunción, la supresión de todo el tratamiento y el uso del cadáver para trasplantes si está indicado. En España, el diagnóstico de *muerte cerebral* está regulado (Real Decreto [RD] 2079/1999) y en su anexo se establecen los criterios diagnósticos según la situación del paciente y la edad.

Bibliografía especial

Arias M. Trastornos psicógenos: concepto, terminología y clasificación. *Neurología*. 2004;37:73–85.

Glick TH. Toward a more efficient and effective neurologic examination for the 21st century. *Eur J Neurol*. 2005;12:994–997.

Moore FG, Chalk C. The essential neurologic examination: what should medical students be taught? *Neurology*. 2009;72:2020–2023.

Solorzano GE, Jozefowicz RF. Neurophobia: a chronic disease of medical students. *Neurology*. 2015;85:116–117.

Zarranz JJ. Anamnesis y exploración. El método clínico neurológico. In: Zarranz JJ, ed. *Neurología*. 6.ª ed. Barcelona: Elsevier; 2018.

168

Exploraciones complementarias en neurología

J. Valls Solé

C. Gaig Ventura

À. Rovira Cañellas

Electrodiagnóstico del sistema nervioso

J. Valls Solé, C. Gaig Ventura

El electrodiagnóstico neurológico es el conjunto de las pruebas basadas en el registro de la actividad eléctrica de los tejidos excitables que se utilizan para conocer las condiciones funcionales en que se encuentran determinados segmentos, circuitos o estructuras de los sistemas nerviosos central (SNC) y periférico (SNP). En su mayoría son pruebas incruentas que pueden requerir cierta colaboración del paciente, excepto los estudios durante el sueño o el coma, o la monitorización neurofisiológica intraoperatoria.

En sus aplicaciones convencionales clásicas, el electrodiagnóstico del sistema nervioso debe entenderse como una continuación del examen clínico y no como una prueba aislada. Por ejemplo, en la exploración mediante EMG, el médico que realiza el examen debe ir seleccionando y aplicando una serie de técnicas, según su propio criterio, hasta obtener un conocimiento del estado funcional de la parte del sistema nervioso examinado. El registro EEG y de los potenciales evocados se efectúa habitualmente de modo sistematizado, de tal manera que puede realizarse por personal técnico especialmente entrenado. En cualquier caso, para que los resultados de las exploraciones neurofisiológicas tengan sentido, la interpretación de los resultados debe hacerse por un médico especializado y la conclusión final debe tener en cuenta el contexto clínico.

Electroencefalografía

Es el registro de la actividad eléctrica cerebral mediante electrodos colocados sobre la piel del cráneo. Las diferencias de potencial eléctrico entre electrodos se amplifican, filtran y presentan en la pantalla en un orden lógico para facilitar su interpretación, comparando entre sí la actividad de las diversas regiones cerebrales. La amplitud media de la señal de EEG es

muy baja, de unos 40-100 μV, en comparación con las señales generadas por el EMG, el ECG o por artefactos eléctricos ambientales. Su realización requiere una técnica depurada para ofrecer al clínico la máxima información. El registro EEG estándar se puede complementar con maniobras de activación como la hiperventilación y la fotoestimulación o realizarlo tras privación de sueño.

La actividad EEG normal es muy variable y se compone de ondas cuya frecuencia, amplitud, localización y reactividad es diversa. La actividad que predomina en un trazado EEG se conoce como *ritmo de fondo* o *ritmo de base* y suele ser simétrica en los dos hemisferios. En un adulto sano despierto y con los ojos cerrados se registra en general un ritmo *α* (8-12,9 ciclos/s o *hertz* [Hz]) en las áreas posteriores y *β* (> 13 Hz) en las anteriores. Típicamente, el ritmo α desaparece al abrir los ojos o con el adormecimiento y el sueño, apareciendo en este último caso frecuencias cada vez más lentas —*θ* (4-7,9 Hz) y *δ* (< 3,9 Hz)— a medida que su profundidad aumenta.

El EEG es una exploración asequible, relativamente sencilla, para el estudio de disfunciones cerebrales de etiología variable y no necesariamente asociadas a cambios estructurales. Los procesos mórbidos en los que el EEG es de utilidad clínica son, entre otros, epilepsia, encefalopatías, alteraciones del sueño y la consciencia, y la muerte cerebral. En los pacientes con sospecha de epilepsia, el EEG constituye una exploración básica porque: a) durante una crisis epiléptica con alteración de la consciencia pone de manifiesto casi invariablemente cambios que sustentan este diagnóstico; ello permite, en pacientes con síntomas poco claros, confirmar o excluir el diagnóstico de epilepsia, como en el caso de los pacientes con *seudocrisis* o con *estatus no convulsivo*, y b) fuera de las crisis, la presencia y la frecuencia de aparición de la actividad epileptiforme permitirán orientar el diagnóstico y su gravedad clínica. A pesar de ello, el EEG puede ser normal en aproximadamente el 10%-15% de los pacientes epilépticos en el período intercrisis y en una tercera parte aproximadamente de los pacientes con crisis focales sin alteración de la consciencia. Los elementos que constituyen la actividad epileptiforme son la *punta*, la *onda aguda*, la *polipunta* y diversas combinaciones de los mismos como la *punta/onda* (figs. 168-1 y 168-2). La punta y la onda aguda tienen un aspecto similar. Se diferencian porque la primera dura entre 20 y 70 ms,

mientras que la segunda se prolonga entre 70 y 200 ms. La onda lenta dura más de 200 ms. Habitualmente, la punta aparece de forma aislada o se sigue de una onda lenta, pero en otras la primera punta tiene a continuación múltiples puntas, para configurar una *polipunta*, que es el elemento EEG con más valor epileptógeno. El EEG es útil también en la localización del foco epiléptico en los pacientes con epilepsia focal refractaria al tratamiento médico que son candidatos a la resección quirúrgica del área cerebral origen de las crisis. El registro combinado de EEG y vídeo del paciente (vídeo-EEG) es fundamental para reconocer diversos patrones electroclínicos, por ejemplo, las crisis epilépticas de la parte medial del lóbulo temporal, que se encuentran entre las que mejor responden al tratamiento quirúrgico.

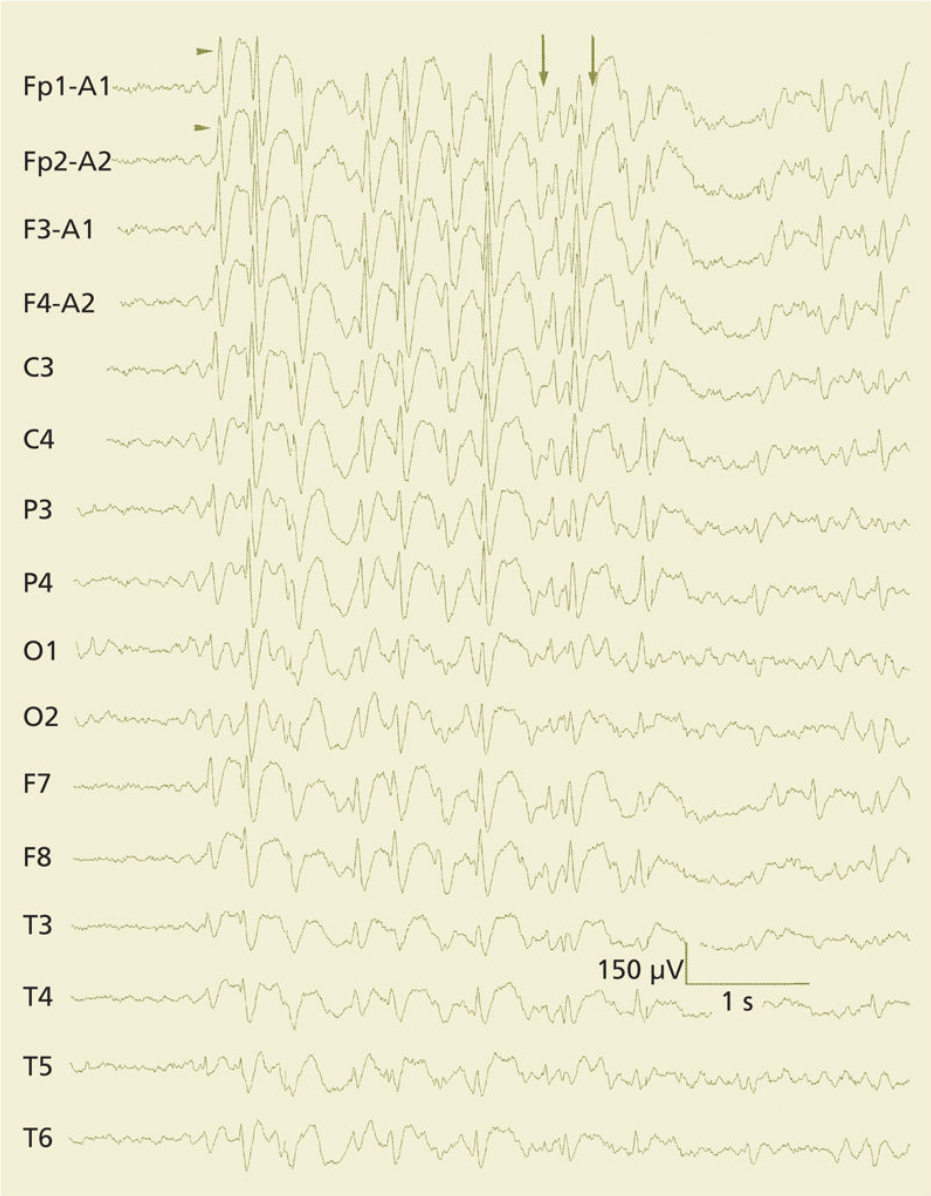


FIGURA 168-1 Actividad epileptiforme interictal: brotes de punta y onda *(puntas de flecha)* o de polipunta *(entre las flechas)* generalizada en un paciente con epilepsia generalizada.

FIGURA 168-2 Actividad EEG ictal: descarga rítmica a 6 Hz con máximo en área frontotemporal derecha (*flechas* en electrodos F8, T4, en la mitad inferior de la figura; compárese con los canales F7 y T3, en la mitad superior) durante una crisis parcial compleja en una paciente con epilepsia temporal mesial.

En las lesiones cerebrales focales, el papel del EEG se ha reducido a valorar la función eléctrica de la zona y, en especial, su epileptogenicidad. El EEG se ha demostrado útil en la monitorización de la isquemia cerebral, en las encefalitis o en la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. En la isquemia producida durante una endarterectomía carotídea, el EEG es muy sensible

para detectar disfunción neuronal secundaria a la misma y predecir déficits neurológicos en el postoperatorio. En las encefalitis se produce un enlentecimiento en las áreas afectadas y puede aparecer actividad epileptiforme o crisis eléctricas. En la encefalitis herpética, el EEG practicado en las primeras 48 h pone a menudo de manifiesto enlentecimiento focal y ausencia de reactividad del ritmo de fondo en la zona afecta y, más adelante, entre 2 y 30 días tras el inicio de los síntomas, se registran complejos periódicos unilaterales, muy característicos. Finalmente, en la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob el EEG es una de las pruebas complementarias capaces de sustentar el diagnóstico en vida del paciente, con la presencia de complejos periódicos de onda aguda bilaterales, habitualmente en el curso de las primeras 12 semanas de la enfermedad.

El estudio EEG en el *coma* y otras alteraciones de la consciencia es también de utilidad clínica y pronóstica, al igual que en las *encefalopatías*. La observación de un enlentecimiento del trazado puede sugerir sufrimiento neuronal y demuestra la organicidad del coma. Además, la aparición de determinados patrones EEG puede orientar sobre la etiología del proceso y ayudar en la gradación de su gravedad, como en el caso de la hipoxia (patrón brote-supresión primero y ausencia de actividad EEG después, en ausencia de fármacos depresores del SNC), la encefalopatía hepática (ondas trifásicas) o la intoxicación por barbitúricos o benzodiazepinas (actividad β difusa que impregna la mayor parte del trazado, hipoactividad EEG difusa o patrón brote-supresión). También resulta útil el EEG para sustentar el diagnóstico clínico de *muerte cerebral*. La presencia de un trazado isoeléctrico (o mal llamado *plano*), es decir, sin actividad eléctrica cerebral por encima de 2 μV, indica, en ausencia de fármacos sedantes, hipotensión arterial o hipotermia graves, un daño cerebral masivo, incluido el tronco cerebral (en este caso, el paciente está en muerte cerebral), o, más raramente, de la corteza cerebral con preservación del tronco/diencéfalo (estado vegetativo).

Potenciales evocados

Los potenciales evocados representan la respuesta eléctrica del sistema nervioso a estímulos sensoriales, sean auditivos, visuales o

somatosensitivos, a diferencia del EEG, que muestra la actividad cerebral espontánea. Debido a su baja amplitud, se requiere la repetición múltiple del estímulo y la suma y promediado electrónico de la respuesta registrada (entre 100 y 1.000 estímulos). También se incluyen entre los potenciales evocados los que se obtienen en el músculo por estimulación transcraneana de la corteza motora por medio de estimulación magnética o eléctrica, conocidos como *potenciales evocados motores.*

Potenciales evocados de tipo visual

Se estudian mediante la estimulación luminosa de ambas retinas y la recogida de la respuesta en la zona occipital. El estímulo puede ser una pantalla en forma de damero en blanco y negro o un *flash* de luz blanca. En circunstancias normales se observa una onda trifásica con un pico positivo a los 90-120 ms que se conoce como *P100.* Se exploran ambos ojos independientemente y se mide la latencia de la respuesta y su amplitud. Es una técnica muy sensible para detectar alteraciones desmielinizantes del nervio óptico, como ocurre en la esclerosis múltiple, las compresiones del nervio y las neuropatías tóxicas o metabólicas.

Potenciales evocados auditivos de tronco cerebral

Se aplica un estímulo sonoro en forma de «clic» mediante unos auriculares y se recoge la respuesta en el vértice cerebral y en la zona auricular ipsilateral, que consiste en cinco a siete ondas dentro de los primeros 10 ms después de aplicar el estímulo. El primer potencial está generado en la parte distal del nervio auditivo, cerca de la cóclea, y las siguientes ondas identifican el paso del estímulo auditivo a diferentes niveles, desde la porción proximal del nervio acústico a los núcleos y vías auditivas de la protuberancia baja y el mesencéfalo, ipsilaterales al estímulo. Estos potenciales se alteran en caso de lesiones desmielinizantes, destructivas o compresivas de las vías auditivas en su trayecto desde el oído hasta la parte alta del tronco cerebral, como en el neurinoma del acústico, la esclerosis múltiple, las lesiones vasculares o la mielinólisis centropontina. También son muy útiles para determinar la presencia de hipoacusia en pacientes que no pueden colaborar en la audiometría.

Potenciales evocados de tipo somatosensitivo

Se estimulan eléctricamente el nervio mediano en la muñeca o el tibial posterior en el tobillo y se recoge el potencial evocado en plexo braquial o en rodilla, columna cervical o lumbar y cuero cabelludo. Esto permite medir la conducción a través de fibras sensitivas gruesas que transmiten la sensibilidad vibratoria, artrocinética, táctil a través del cordón dorsal. Estos potenciales se alteran en las lesiones desmielinizantes, nutricionales, compresivas o destructivas que dañan dichas vías en la médula espinal, el tronco cerebral, el tálamo y la corteza. Para el estudio de la conducción en las fibras finas que transmiten la sensibilidad termoalgésica a través del haz espinotalámico, se utilizan estimuladores láser o termodos de contacto, que activan los receptores nociceptivos y se utilizan, por tanto, en el diagnóstico clínico del dolor neuropático.

Los potenciales evocados somatosensitivos y motores se utilizan, junto con otras técnicas, para *monitorización neurofisiológica intraoperatoria*, especialmente útiles en las intervenciones quirúrgicas sobre la médula espinal o el tronco cerebral. En estos casos, los *potenciales evocados motores* se obtienen en los músculos elegidos al aplicar estímulos eléctricos mediante electrodos colocados en la superficie del cuero cabelludo sobre la cisura de Rolando.

Otros potenciales evocados

Aunque de menor utilidad clínica, los *potenciales cognitivos* indican la toma de consciencia de una señal sensorial. Entre ellos deben mencionarse el potencial P300 obtenido cuando en una serie de estímulos auditivos monótonos se introduce un estímulo sonoro de diferentes características y la *variación de contingente negativo* que se obtiene al detectar la relación temporal entre dos estímulos. Los *potenciales premotores* son aquellos que ocurren justo antes de la ejecución de un acto motor. El potencial premotor propiamente dicho ocurre alrededor de los 20 ms precedentes a la ejecución de un acto motor, mientras que el potencial de preparación, o *bereitschaftpotential*, es una ligera desviación del nivel de actividad EEG basal que ocurre hasta 1 s antes de la ejecución de un acto voluntario autopautado.

Electromiografía

Se entiende por *electromiografía* el conjunto de pruebas de electrodiagnóstico neurológico que se utilizan para obtener una información cuantificada de la función motora y sensitiva en el individuo sano o en pacientes con enfermedades del SNP o del SNC. Los aparatos de electromiografía están dotados esencialmente de un sistema de detección y amplificación de señales bioeléctricas, de un sistema de reproducción gráfica o de almacenamiento y de un generador de estímulos eléctricos, cuya activación está sincronizada con el inicio del barrido del osciloscopio. Las técnicas más comúnmente utilizadas son la electromiografía de inserción, la neurografía motora y sensitiva, la estimulación nerviosa repetitiva a baja y alta frecuencia y el estudio de las respuestas reflejas. También existen técnicas neurofisiológicas para el examen de los reflejos de tronco cerebral, algunas funciones del sistema nervioso autónomo, la conducción motora central y otras funciones del SNP y del SNC.

Electromiografía de inserción

Consiste en el examen funcional de la actividad eléctrica de las fibras musculares. En la práctica convencional se utilizan electrodos de aguja insertados en el vientre muscular. En un músculo normal no debe captarse ninguna actividad eléctrica en reposo. Durante la contracción muscular se observan potenciales de acción, denominados *potenciales de unidad motora*, que corresponden a la actividad generada por una unidad motora, concepto desarrollado por Leyton y Sherrington en 1925 para definir a la unidad funcional integrada por una motoneurona del asta anterior, su axón y todas las fibras musculares inervadas por él. Al aumentar la intensidad de la contracción, los potenciales de unidad motora aumentan en frecuencia (sumación temporal) y en cantidad (sumación espacial), hasta llegar a constituir un patrón de interferencia (fig. 168-3 A).

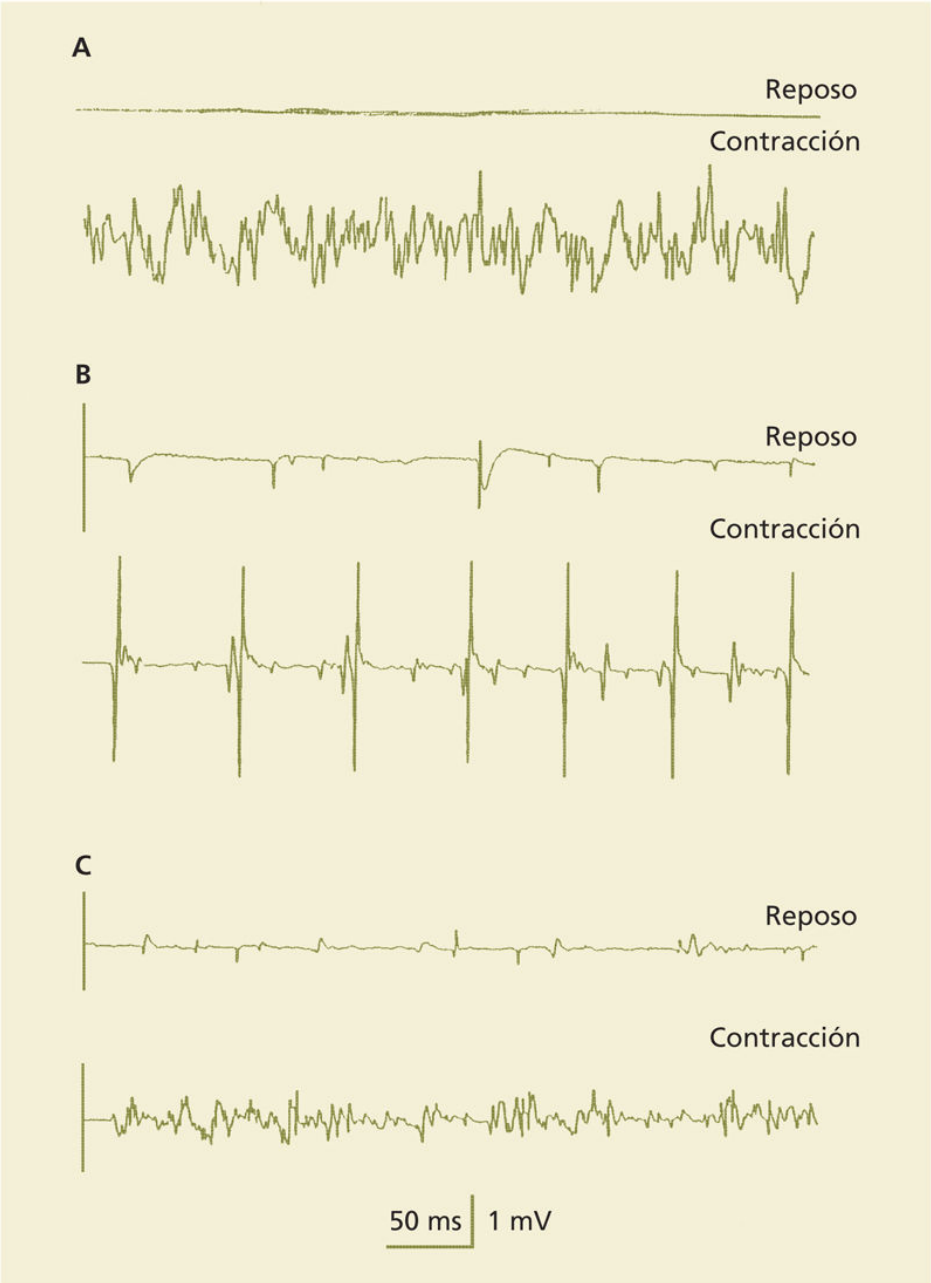


FIGURA 168-3 EMG en un músculo normal **(A),** en un músculo con denervación por lesión neurógena **(B)** y en un músculo con afección miógena **(C).** En cada caso, el trazo superior muestra el registro en reposo y el trazo inferior durante la contracción voluntaria. En reposo se observa silencio eléctrico en el músculo normal y actividad espontánea en el músculo con denervación neurógena (elementos de fibrilación y ondas lentas) y en el músculo con afección miógena (fibrilación). Durante la actividad voluntaria se observan un patrón de interferencia en el músculo normal, un patrón deficitario en el músculo denervado y un patrón de interferencia denso y de baja amplitud en el músculo miopático.

En los músculos de pacientes con enfermedades neuropáticas se observan dos cambios fundamentales: actividad espontánea durante el reposo y reducción del número de potenciales de acción durante la contracción muscular (fig. 168-3 B). La actividad espontánea de denervación consiste en fibrilación u ondas lentas, que son los potenciales generados espontáneamente por cada fibra muscular. La actividad espontánea irritativa consiste en fasciculación o descargas repetitivas de potenciales de acción, que se generan en la propia motoneurona o en las terminaciones axonales. La reducción del número de potenciales de unidad motora se traduce en una menor densidad del patrón de interferencia y en la activación a mayor frecuencia de las unidades motoras que todavía pueden reclutarse. A menudo, se observa un aumento del número de fases, duración y amplitud de los potenciales de unidad motora.

En los músculos de pacientes con enfermedades miopáticas puede observarse también actividad espontánea en forma de fibrilación y ondas lentas, sobre todo en las miopatías inflamatorias. Sin embargo, el cambio más característico se produce durante la contracción muscular. La pérdida funcional de fibras musculares causa deformidades en el potencial de unidad motora y el reclutamiento precoz de un número de unidades motoras mayor que el requerido en un músculo normal para producir una determinada fuerza. Ello dará lugar a un patrón de interferencia denso, con una fuerza relativamente escasa (fig. 168-3 C).

El análisis de los componentes individuales de los potenciales de unidad motora puede efectuarse mediante electrodos especiales, denominados *electrodos de fibra única*, con los que se puede medir el *jitter*, definido como la variabilidad de latencia en pulsaciones sucesivas entre los potenciales de fibra muscular que componen una misma unidad motora en el área de registro. El estudio del *jitter* se utiliza para el diagnóstico de procesos en los que existe una disminución de la seguridad en la transmisión neuromuscular, como en la miastenia.

La actividad EMG puede registrarse también con electrodos de superficie, lo cual resulta adecuado para el análisis de la actividad muscular global ligada a los movimientos involuntarios tales como el temblor, la distonía o las mioclonías.

Neurografía motora y sensitiva

La estimulación eléctrica de un nervio motor induce potenciales de acción que recorren todo su axón y activan las fibras musculares por él inervadas. Los potenciales de acción musculares se registran habitualmente por medio de electrodos de superficie y se conocen con el nombre de *potencial de acción motor compuesto* u *onda M.* Para que su medición tenga relevancia clínica, la onda M debe obtenerse con estímulos de intensidad supramaximal, es decir, que sean capaces de despolarizar la práctica totalidad de los axones del nervio motor. Si se aplican dos estímulos en puntos distintos del mismo nervio y se registra la onda M en el mismo músculo, se puede calcular la velocidad de conducción motora entre los dos puntos de estimulación dividiendo la distancia entre ellos por la latencia (tiempo) diferencial entre las respuestas obtenidas.

En la neurografía sensitiva, el estímulo se aplica sobre nervios sensitivos, mientras que en la neurografía mixta se estimula un nervio mixto y se registra la respuesta en otro punto del mismo nervio. El potencial de acción que se registra sobre el trayecto de un nervio en la neurografía sensitiva y mixta es de amplitud mucho menor que el que se registra en el músculo. Por ello, se emplea la técnica de promediado continuo de la señal, de modo similar a lo que se efectúa en el registro de los potenciales evocados. La velocidad de conducción normal en un nervio periférico humano es de alrededor de 50 m/s. Una reducción significativa de la velocidad de conducción nerviosa sugiere una alteración de tipo desmielinizante, mientras que una reducción significativa de la amplitud de los potenciales de acción sugiere una alteración de tipo axonopático.

La estimulación repetitiva de los nervios periféricos a baja y alta frecuencia se utiliza para mostrar el estado funcional de la unión neuromuscular en pacientes con sospecha clínica de miastenia o de síndrome miasteniforme de Eaton-Lambert. Cuando se estimula un nervio a intensidad supramaximal y a una frecuencia constante de 2-3 Hz, la onda M debe mantener su amplitud sin modificaciones en una persona sana. En cambio, en una persona con miastenia la amplitud decrece a partir del tercer o cuarto estímulo, lo que refleja un defecto en la generación de potenciales de acción postsinápticos. Si en una persona sana se estimula un nervio motor a frecuencia de 20 a 50 Hz, la onda M muestra un aumento moderado

de la amplitud como consecuencia de una mayor sincronización de la despolarización de las fibras musculares. Esta facilitación es significativamente mayor en personas afectadas de un síndrome miasteniforme, en el que la llegada de impulsos nerviosos sucesivos permite la liberación presináptica de una cantidad de acetilcolina cada vez mayor, de modo similar a como sucede con el ejercicio.

Estudio de reflejos de las extremidades y respuestas tardías

La despolarización de un axón por medio de un estímulo eléctrico da lugar a un potencial de acción propagado en las dos direcciones del axón (ortodrómica y antidrómica). Los impulsos conducidos en dirección proximal en fibras motoras y sensitivas pueden producir la activación de las propias motoneuronas, ya sea por vía transináptica, tras la llegada de impulsos excitatorios al cuerpo de la motoneurona a través de los axones sensitivos (onda H), o por vía antidrómica, tras la invasión del cuerpo de la motoneurona por impulsos propagados en los axones motores (onda F). En la práctica clínica, las respuestas H y F se utilizan para examinar la conducción en segmentos proximales de los nervios, incluyendo las raíces y los plexos. En la tabla 168-1 se resumen las alteraciones que se detectan más comúnmente con la electromiografía de inserción, la neurografía y el estudio de reflejos y respuestas tardías.

Tabla 168-1

Hallazgos de las pruebas de electromiografía en pacientes con enfermedades neuropáticas y miopáticas

Técnica	Medición	Neuropatía axonopática	Neuropatía desmielinizante	Miopatía
Electromiografía	Reposo	Fibrilación/fasciculación	Silencio	Silencio/fibrilación
Potenciales de unidad motora	Anormales	Normales/anormales	Anormales	
Patrón de interferencia	Reducido	Reducido	Normal (precoz)	
Neurografía	Velocidad de conducción	Normal	Reducida	Normal
Amplitud de potenciales de acción	Reducida	Normal/reducida	Normal/reducida	
Reflejos	Latencia de ondas reflejas	Normales	Retrasados	Normales

Reflejos de tronco cerebral

La mayor parte de la información funcional acerca de los nervios craneales se consigue mediante el estudio de respuestas reflejas. El reflejo del parpadeo se registra habitualmente por medio de electrodos de superficie colocados sobre el músculo orbicular de los párpados. Si se aplica un estímulo eléctrico en el nervio supraorbitario de un lado se obtiene respuesta en los dos lados. La del lado ipsilateral al estímulo está configurada por dos componentes, R1 y R2, mientras que la del lado contralateral al estímulo contiene únicamente la respuesta R2. A través de la obtención de respuestas consensuales, el reflejo del parpadeo permite detectar lesiones en la vía eferente (facial) o aferente (trigeminal).

Estudio del sistema nervioso autónomo

Las dos pruebas más utilizadas en la evaluación neurofisiológica de las funciones del sistema nervioso autónomo son la respuesta sudomotora simpática cutánea, que detecta la actividad sudoral refleja de glándulas ecrinas en la palma de la mano o en la planta del pie, y la variación del

intervalo R-R de la frecuencia cardíaca, que indica el estado funcional de fibras del sistema nervioso autónomo cardiorregulador. En el estudio se incluyen maniobras de respiración profunda, maniobra de Valsalva o el paso de decúbito a bipedestación.

Estudio de la vía motora central

La corteza cerebral puede activarse mediante la estimulación transcraneana magnética. Esta técnica se basa en la descarga masiva de la energía eléctrica de un banco de condensadores de alto voltaje, a través de una bobina de hilo de cobre cubierta de material aislante. El paso de la corriente eléctrica por dicha bobina genera un campo magnético perpendicular a ella que da lugar a un nuevo campo eléctrico a distancia. Cuando la bobina se aplica sobre el cuero cabelludo en la zona correspondiente a la corteza motora, se consiguen *potenciales evocados motores* en varios músculos del organismo. También se puede generar una respuesta en los mismos músculos por estimulación magnética de las raíces. La diferencia de latencia de la respuesta generada por activación cortical y radicular se conoce como *tiempo de conducción eferente central*, que en individuos sanos en reposo no supera los 9,5 ms en la musculatura de la mano o los 18 ms en la musculatura de la pierna (fig. 168-4).

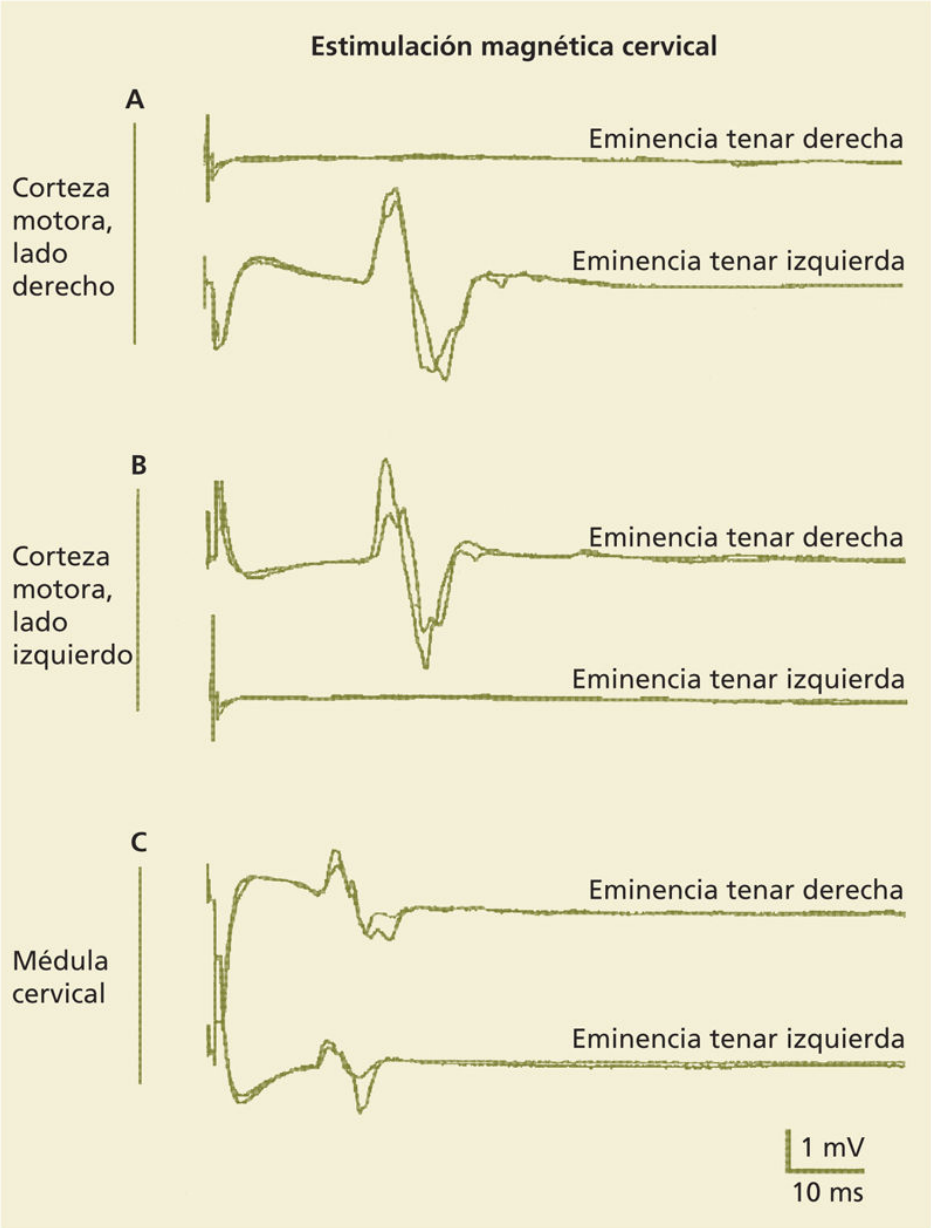


FIGURA 168-4 Potenciales evocados motores obtenidos en la eminencia tenar por estimulación cortical del hemisferio contralateral (**A** y **B**) y por estimulación en región cervical **(C).** El tiempo de conducción eferente central se calcula sustrayendo la latencia de la respuesta a la estimulación cervical de la de la respuesta a la estimulación cortical. En cada trazo se han reflejado dos respuestas para mostrar la consistencia de los datos.

Bibliografía especial

Brown WF, Bolton CF, Aminoff MJ. Neuromuscular function and disease. Basic, Clinical and Electrodiagnostic Aspects, 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders; 2002.

Fisch B. Fisch and Spehlmann's EEG Primer. Basic Principles of Digital and Analog EEG, 3rd ed. Amsterdam: Elsevier; 1999.

Kimura J. Electrodiagnosis in Diseases of Nerve and Muscle. Principles and Practice. Oxford: Oxford University Press; 2001.

Kimura J. Peripheral nerve diseases. En: Daube JR, Mauguière F, eds. Handbook of Clinical Neurophysiology. Amsterdam: Elsevier; 2006. p. 237-62.

Marcuse L, Fields M, Yoo J. Rowan's Primer of EEG, 2nd ed. Amsterdam: Elsevier; 2016.

Neuroimagen del sistema nervioso central

À. Rovira Cañellas

Tomografía computarizada

La TC ha sido uno de los avances más relevantes en el campo de la medicina y su introducción en la medicina clínica ha supuesto una revolución en el campo del diagnóstico neurorradiológico. Es una técnica ampliamente disponible y de primera elección en diferentes procesos neurológicos, especialmente los de instauración aguda. En ocasiones, los estudios de TC se obtienen tras la administración de medios de contraste intravenoso (compuestos que contienen yodo), que aumenta los coeficientes de atenuación de aquellas lesiones que tienen un incremento en la permeabilidad o una ausencia de la barrera hematoencefálica (en condiciones normales estos contrastes no atraviesan la barrera), lo que permite un incremento en la sensibilidad y especificidad de esta técnica diagnóstica en la detección y caracterización de lesiones del sistema nervioso central (SNC). Su uso debe realizarse con precaución en pacientes con antecedentes alérgicos al yodo o con insuficiencia renal (riesgo de desarrollar una nefropatía). Las principales indicaciones de la TC en el campo de la neurorradiología son:

- *Traumatismos craneoencefálicos.* La TC tiene una gran sensibilidad en la detección de lesiones traumáticas primarias (hematomas epidurales, subdurales o intraparenquimatosos, hemorragias subaracnoideas, contusiones hemorrágicas o edematosas, fracturas) y secundarias (infartos, hidrocefalia). Si bien la RM tiene una mayor sensibilidad en la detección de determinados tipos de lesiones traumáticas primarias como la lesión axonal difusa, la TC detecta con suficiente sensibilidad aquellas lesiones que requieren tratamiento quirúrgico urgente, lo que, junto con su disponibilidad

y rapidez, hace que esta técnica deba considerarse de primera elección en el estudio del traumatismo craneoencefálico.

- *Ictus.* Por su amplia disponibilidad, rapidez de ejecución y probada eficacia, la TC cerebral sigue siendo en la mayoría de las instituciones el examen neurorradiológico de primera elección en pacientes que presentan un déficit neurológico de instauración aguda y probable origen vascular. La TC permite diferenciar entre los ictus isquémicos y los hemorrágicos, y descartar la presencia de lesiones intracraneales de origen no vascular causales del cuadro íctico, como tumores o hematomas subdurales. Además, la TC se utiliza para la selección de pacientes con ictus isquémico que pueden beneficiarse de terapias recanalizadoras de las arterias ocluidas, bien mediante fármacos trombolíticos, bien mediante la extracción mecánica del material trombótico (trombectomía mecánica). Estos estudios de TC deben acompañarse de un estudio de angiografía por TC, que permite identificar la arteria ocluida responsable de los síntomas (fig. 168-5).
- *Hipertensión intracraneal.* Ante la presencia de una hipertensión intracraneal, la TC debe realizarse de forma inmediata, ya que, en estas situaciones, esta técnica es altamente sensible en la detección de diferentes lesiones (procesos expansivos, hidrocefalia) causantes del cuadro clínico.
- *Deterioro cognitivo.* La TC simple es el examen de primera elección en pacientes de edad avanzada con un deterioro cognitivo o con un síndrome demencial, ya que permite identificar causas potencialmente tratables (tumores, hidrocefalia crónica), además de mostrar hallazgos que orientan al diagnóstico de diferentes enfermedades neurodegenerativas causales del cuadro clínico, como la enfermedad de Alzheimer. En casos de deterioro cognitivo que se desarrollan de forma rápidamente progresiva, o en pacientes jóvenes, la RM debe considerarse la mejor alternativa, ya que detecta con mayor sensibilidad alteraciones que orienten hacia diagnósticos específicos (enfermedad de Creutzfeld-Jakob, diferentes enfermedades neurodegenerativas primarias) (fig. 168-6).

- *Alteración neurológica en pacientes con riesgo de presentar un proceso infeccioso intracraneal (fiebre, inmunodepresión, infección de senos paranasales o de oído medio).* En estos pacientes, la TC permite identificar de forma rápida lesiones infecciosas que requieren un tratamiento urgente, como abscesos cerebrales o empiemas subdurales (fig. 168-7).

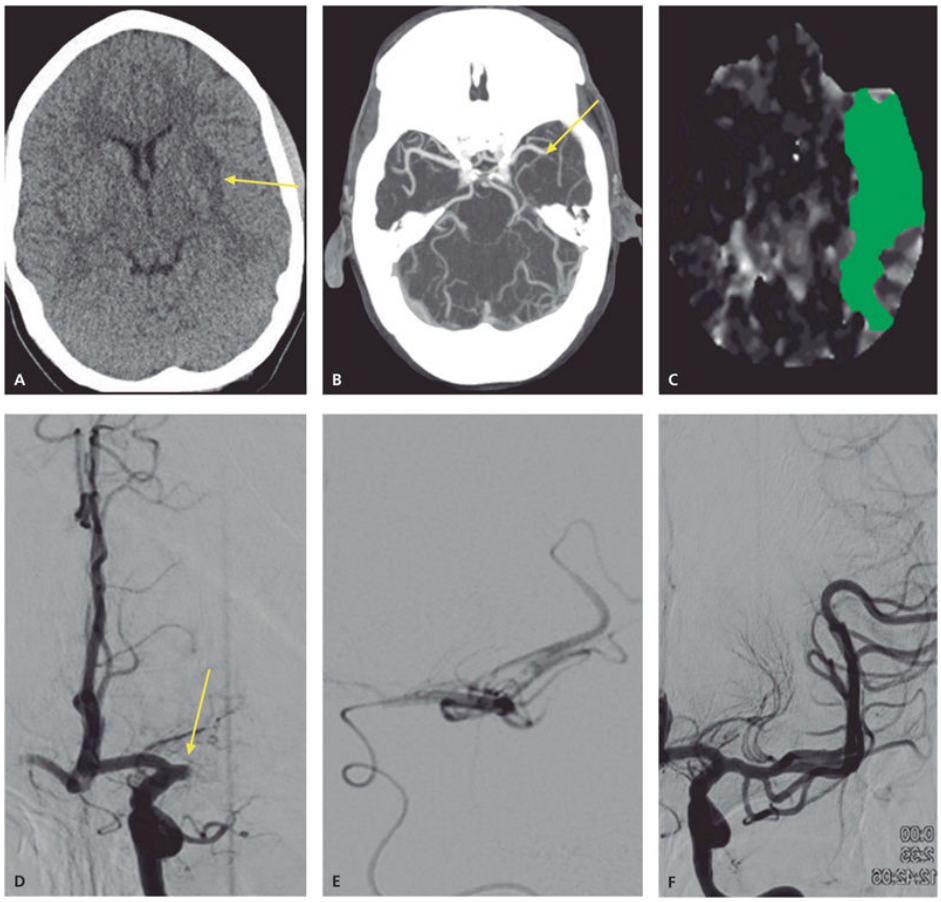


FIGURA 168-5 Estudio TC simple **(A)** y de ATC (**B** y **C**) en paciente con un ictus isquémico en territorio silviano izquierdo de 4 h de evolución. La TC muestra una leve hipodensidad del núcleo lenticular izquierdo (*flecha* en **A**) que refleja probablemente tejido isquémico irreversible. El estudio de ATC en proyección transversal **(B)** muestra una oclusión de la arteria cerebral media izquierda *(flecha).* El estudio de perfusión muestra un compromiso hemodinámico que compromete de forma casi completa el territorio silviano **(C).** La angiografía intraarterial confirma la oclusión arterial (*flecha* en **D**), que fue tratada mediante extracción mecánica intraarterial del trombo **(E),** con recanalización completa de la arteria **(F).**

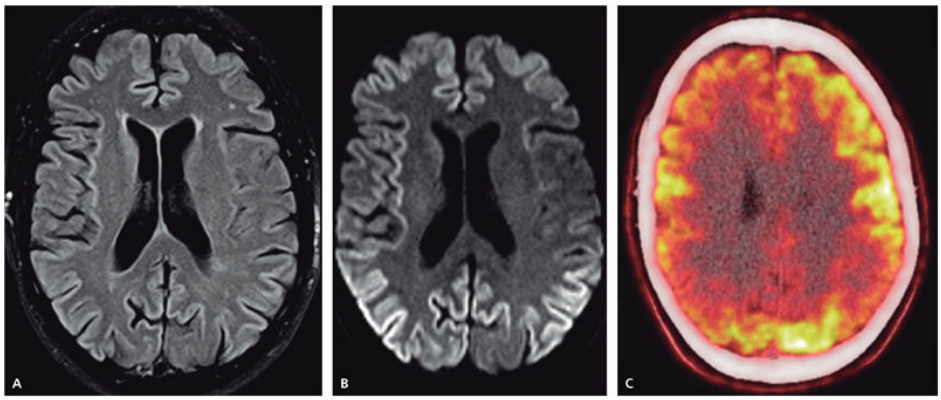


FIGURA 168-6 RM cerebral en paciente adulto con un cuadro de deterioro cognitivo rápidamente progresivo. Una imagen ponderada en T2 **(A)** no muestra alteraciones, mientras que la secuencia de difusión muestra una marcada hiperseñal cortical en ambas regiones temporoparietales **(B).** Un examen de PET con ^{18}F-FDG **(C)** muestra un hipometabolismo cortical que coincide topográficamente con las alteraciones corticales detectadas en la secuencia de difusión por RM.

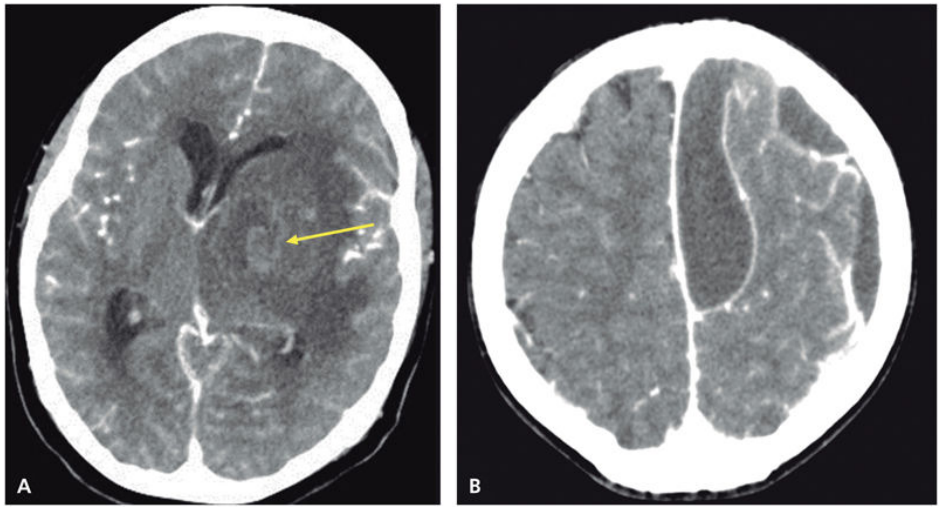


FIGURA 168-7 TC cerebrales tras la administración de contraste en un paciente seropositivo al HIV con cefalea y hemiparesia derecha que muestra un absceso por toxoplasma en ganglios basales izquierdos (*flecha* en **A**), y en un niño con disminución del nivel de consciencia progresiva y fiebre que identifica colecciones purulentas epidurales que rodean el lóbulo frontal izquierdo **(B).**

TC avanzada

Las técnicas de TC avanzada incluyen la angiografía por TC y la perfusión por TC. Ambas se han introducido en la práctica clínica coincidiendo con la progresiva implantación de equipos de TC multidetector (TCMD), que permiten obtener estudios cerebrales completos en pocos segundos.

Angiografía por TC

La angiografía por TC (ATC) se obtiene inmediatamente después de la administración intravenosa de contraste yodado, mediante la adquisición rápida de secciones tomográficas finas en el plano transversal que abarcan el sistema vascular intracraneal y/o cervical, a partir de las cuales se obtienen imágenes tridimensionales angiográficas. La ATC ha demostrado una elevada sensibilidad en la detección de aneurismas mayores de 3 mm, en la caracterización de estenosis de los troncos supraaórticos (fig. 168-8), así como en la detección de oclusiones de las arterias intracraneales (v. fig. 168-5) y de trombosis de senos durales y venas intracraneales.

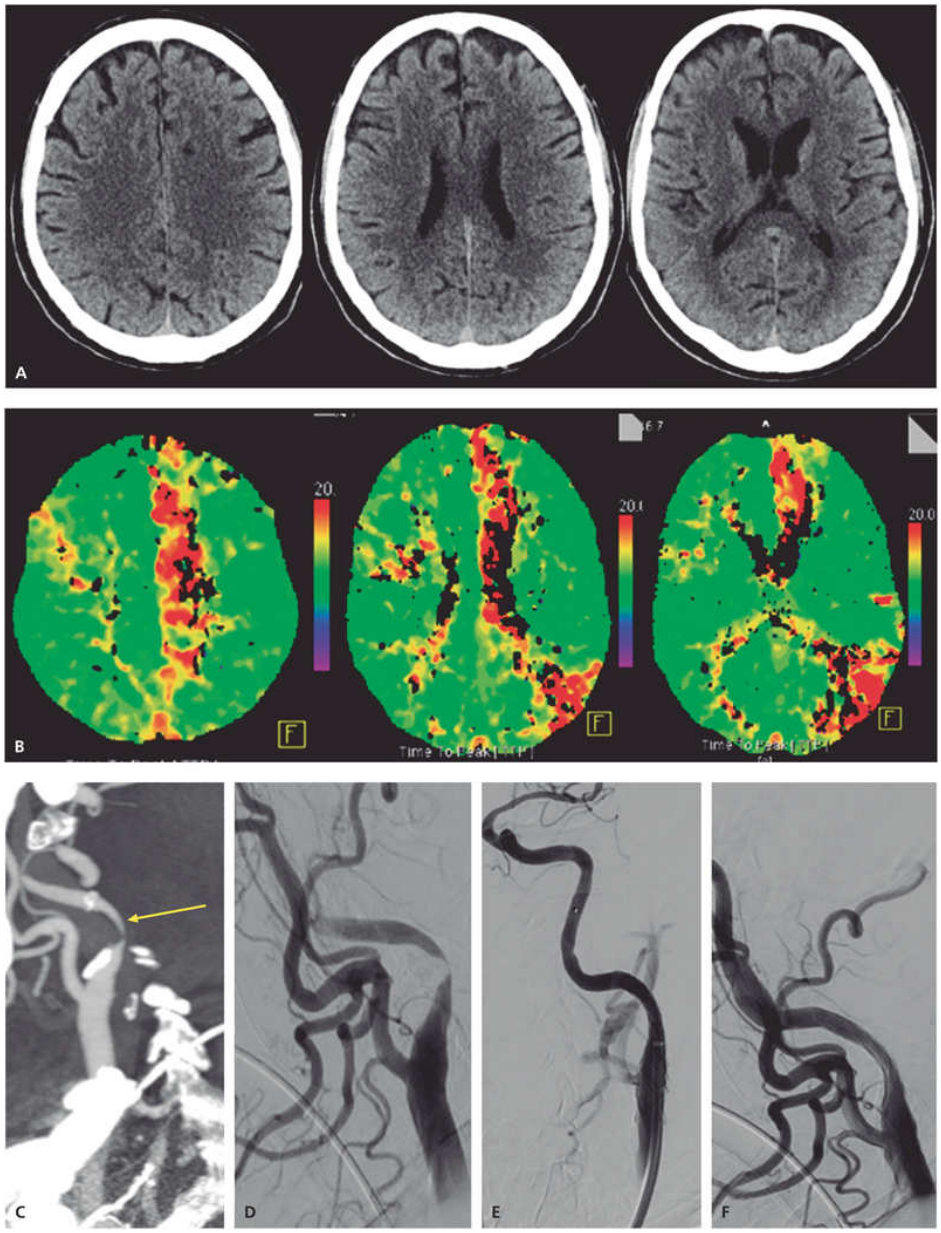


FIGURA 168-8 Paciente con historia de ataques isquémicos transitorios de repetición. Una TC simple cerebral no muestra alteraciones **(A),** pero el estudio de PTC muestra una alteración hemodinámica en el hemisferio cerebral izquierdo (*color rojo* en **B**). Una ATC identifica una estenosis grave del origen de la arteria carótida interna izquierda asociada a calcificaciones de la pared arterial (*flecha* en **C**), que se confirma en la angiografía intraarterial **(D).** La estenosis fue tratada por vía intraarterial mediante angioplastia y colocación de una prótesis **(E),** que consiguió una resolución de la misma **(F).**

Perfusión por TC

Los estudios de perfusión por TC (PTC) se obtienen a partir de la realización de cortes rápidos seriados sobre el parénquima cerebral, en una misma posición anatómica, adquiridos de forma inmediatamente posterior a la administración de un bolo de contraste intravenoso. Esta técnica ofrece información temporal del paso de contraste a través de la red capilar del tejido cerebral y, por tanto, permite calcular mapas hemodinámicos cuantitativos en los que participa el factor tiempo, como son los derivados del flujo sanguíneo cerebral y del tiempo de tránsito del contraste a través de la red capilar cerebral. Los estudios de PTC son altamente sensibles en la detección de cambios hemodinámicos en la isquemia cerebral aguda, permitiendo determinar la presencia y extensión de tejido cerebral isquémico potencialmente recuperable (penumbra isquémica), tras la restauración farmacológica o mecánica del flujo arterial. La PTC puede utilizarse de forma complementaria a la TC simple y a la ATC en la selección de pacientes que han presentado un ictus isquémico agudo candidatos a terapia recanalizadora, especialmente en casos en los que se ha sobrepasado la ventana terapéutica de las primeras 6 h, donde es especialmente importante identificar la existencia de penumbra isquémica (v. fig. 168-5).

Resonancia magnética

La RM se empezó a utilizar en la práctica clínica al inicio de los años ochenta del siglo pasado, y ya de manera definitiva al final de esa década. Fue a principios de los años noventa cuando se produjo una auténtica explosión en la utilización de la RM, no como una técnica diagnóstica simplemente complementaria a otras más establecidas (radiología convencional, TC, angiografía por sustracción digital), sino como una técnica de primera elección en numerosos procesos patológicos, especialmente en el campo de las neurociencias.

Concepto de «señal»

La RM es un fenómeno físico por el cual ciertos núcleos atómicos con un número impar de protones y/o un número impar de neutrones tienen la propiedad de absorber selectivamente energía de radiofrecuencia al ser

colocados bajo un potente campo magnético. Cuando los núcleos han absorbido la energía de radiofrecuencia (resonancia) emitida por una antena o bobina emisora de radiofrecuencia, devuelven el exceso energético mediante una liberación de ondas de radiofrecuencia (relajación). Esta liberación energética induce una señal eléctrica en una antena o bobina receptora de radiofrecuencia con la que se puede obtener una imagen bidimensional en escala de grises o hacer un análisis espectroscópico (espectroscopia por RM). En los estudios clínicos de RM, el único núcleo utilizado es el de hidrógeno, por su abundancia en los tejidos orgánicos.

La intensidad de señal obtenida depende de ciertas características del tejido, como la densidad de núcleos de hidrógeno o la densidad protónica (DP), y sus tiempos de relajación en los ejes longitudinal (T1) y transversal (T2). La ponderación que se quiera obtener de una imagen de RM en alguno de estos tres parámetros básicos se consigue a través de las «secuencias de pulsos» utilizadas, que corresponden al conjunto de parámetros técnicos que especifican el modo de estimulación de los núcleos y de lectura de la señal de resonancia. El análisis combinado de imágenes ponderadas en DP, T1 y T2 es lo que confiere a la RM su elevada capacidad de caracterización tisular y, por tanto, una elevada sensibilidad y especificidad en la detección y caracterización de diferentes lesiones del SNC.

Técnicas convencionales e indicaciones generales

Se incluyen dentro de las técnicas convencionales de RM aquellas que, a partir de diferentes secuencias de pulsos, obtienen imágenes ponderadas en DP, T1 y T2. La capacidad multiplanar y su elevada capacidad de caracterización tisular son las principales ventajas de la RM frente a otras técnicas como la TC. En la actualidad, la RM es la técnica neurorradiológica de primera elección en el diagnóstico de múltiples procesos que afectan el SNC, con excepción del ictus en fase aguda, del traumatismo craneoencefálico y raquimedular en fase aguda, de los cuadros de hipertensión intracraneal aguda y, en general, de los procesos neurológicos de instauración aguda, donde la TC debe considerarse en la mayoría de los casos la técnica de primera elección. Con frecuencia, sin embargo, la RM se utiliza en estas situaciones como técnica de segunda

elección para mejor caracterización de las lesiones detectadas inicialmente en la TC o cuando los resultados de esta no sean concluyentes (fig. 168-9). En el resto de las situaciones (enfermedades congénitas, inflamatorio-desmielinizantes, metabólicas y neurodegenerativas), la RM es el examen que debe considerarse como primera elección.

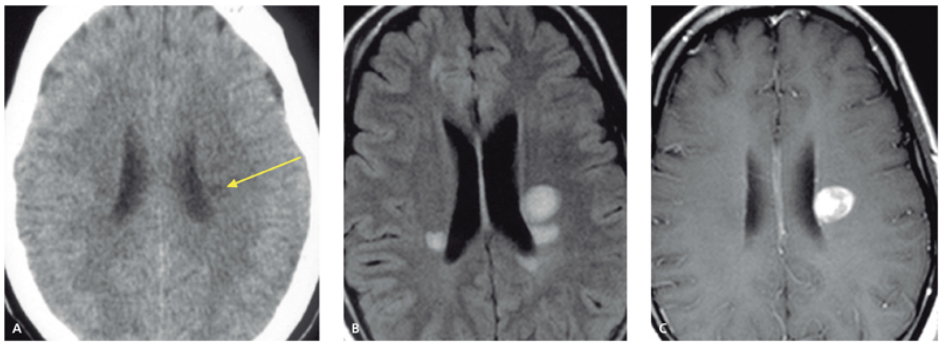


FIGURA 168-9 TC y RM cerebrales obtenidas en un paciente que presenta un síndrome hemisférico subagudo (hemiparesia derecha). El estudio de TC **(A)** muestra un foco levemente hipodenso en la sustancia blanca periventricular izquierda *(flecha).* La RM en imagen ponderada en T2 **(B)** muestra claramente múltiples lesiones hiperintensas correspondientes a placas desmielinizantes indicativas del diagnóstico de esclerosis múltiple. Obsérvese la hiperseñal de una de estas placas en la imagen ponderada en T1 obtenida tras la administración de gadolinio **(C),** hallazgo que indica un incremento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica y la existencia de actividad inflamatoria.

Medios de contraste

La necesidad de utilizar medios exógenos de contraste para mejorar la utilidad diagnóstica de la RM se hizo patente desde el inicio de la aplicación clínica de esta técnica. Estos medios de contraste contienen gadolinio, elemento de propiedades paramagnéticas que facilita el intercambio de energía de los núcleos de hidrógeno. En la práctica clínica, el gadolinio se emplea habitualmente en combinación con las secuencias ponderadas en T1, ya que el efecto de acortar este tiempo de relajación produce un incremento de señal de determinados tejidos en los que la barrera hematoencefálica está alterada o ausente, de forma similar a como hacen los contrastes yodados en la TC (v. fig. 168-9).

Tras su administración intravenosa, el gadolinio se distribuye con rapidez en el espacio intravascular y se elimina mayoritariamente por vía renal. Su administración provoca ocasionalmente en los pacientes cefalea y náuseas. Más raramente produce reacciones urticariformes, y son excepcionales las reacciones anafilácticas.

Como el gadolinio libre es muy tóxico, debe administrarse quelado a macromoléculas. Aunque clásicamente se han considerado que estos compuestos eran muy seguros, se ha descrito una relación entre su administración en pacientes con insuficiencia renal grave y el desarrollo de *fibrosis sistémica nefrogénica* (FSN). La FSN se desarrolla con especial frecuencia tras la administración de quelatos de gadolinio poco estables (no iónicos y de estructura química lineal), mientras que es muy infrecuente con los de mayor estabilidad (estructura macrocíclica), por lo que los primeros están contraindicados en pacientes con insuficiencia renal grave. La FSN, entidad inducida por el depósito de gadolinio en los tejidos, se caracteriza por una formación excesiva de tejido conectivo que provoca edema y posteriormente fibrosis, que afecta predominantemente la piel. Como consecuencia, se producen hinchazón, engrosamiento, rugosidad y aspereza, que progresan a contracturas incapacitantes y disminución de la movilidad articular. También se asocia dolor en caderas y costillas, y debilidad muscular. La FSN se desarrolla en un período de días a meses tras la administración del contraste, pero en un 5% de los casos aparece de forma rápida, progresiva y fulminante, y puede llegar a ser letal.

Recientemente, se ha descrito que la inyección repetida de gadolinio, induce un depósito de este elemento en el SNC, especialmente en los núcleos dentados cerebelosos y en los ganglios basales. Este depósito de gadolinio, que no se ha asociado a ningún efecto clínico, es más evidente cuando se utilizan compuestos de estructura lineal. Debido a ello, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha establecido una normativa de obligado cumplimiento en los países de la Unión Europea, por la cual debe adoptarse una política restrictiva en el uso de estos medios de contraste (sólo cuando sean estrictamente necesario), y utilizando exclusivamente compuestos de estructura macrocíclica con la dosis mínima necesaria.

Técnicas avanzadas

Entre las diferentes técnicas avanzadas o «no convencionales» de RM, caben destacar las secuencias de difusión, que son sensibles a los movimientos microscópicos del agua tisular; de perfusión, que analizan la hemodinámica cerebral; de espectroscopia, que detectan y cuantifican diferentes metabolitos tisulares *in vivo*, y de RM funcional, que permiten analizar la actividad de las diferentes regiones y redes del SNC.

Difusión por RM

Las imágenes de difusión por RM (dRM) son sensibles al movimiento aleatorio de las moléculas de agua en el tejido cerebral. Cuando en determinadas circunstancias se produce un desplazamiento de moléculas de agua desde el compartimiento extracelular al intracelular, la difusión tisular de agua se ve restringida por efecto de las barreras que forman las membranas celulares y los orgánulos citoplasmáticos, y también por la reducción de volumen del espacio extracelular. La dRM es, por tanto, capaz de detectar la existencia de edema citotóxico al producir este una restricción del movimiento de las moléculas de agua en el tejido. En la práctica clínica, la dRM ha supuesto una revolución en el diagnóstico temprano de la isquemia cerebral, gracias a su sensibilidad para detectar edema citotóxico (fig. 168-10), pero también de diferentes procesos que producen un aumento del agua intracelular (encefalitis, mielinólisis central pontina, algunas placas agudas de esclerosis múltiple) (v. fig. 168-6), un incremento en la viscosidad tisular (abscesos) o una elevada densidad celular (linfomas).

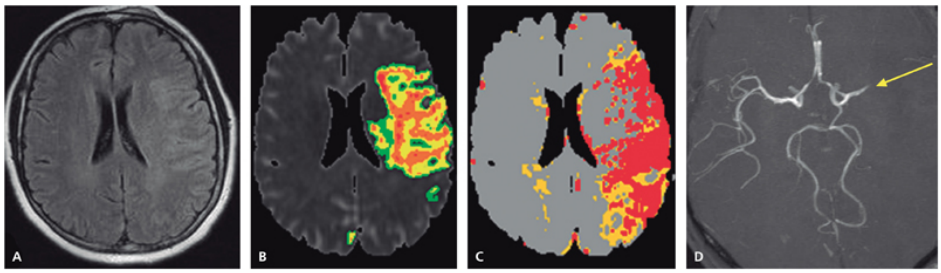


FIGURA 168-10 RM cerebral en paciente con un ictus de 5 h de evolución (hemiplejía derecha). Una imagen ponderada en T2 **(A)** muestra únicamente una leve hiperseñal cortical frontoparietal derecha, mientras que la imagen de difusión identifica claramente un infarto en territorio silviano **(B).** La imagen de perfusión identifica un extenso defecto hemodinámico que afecta el territorio silviano **(C),** y la ARM, una oclusión proximal de la arteria cerebral media (*flecha* en **D**). Habitualmente el área lesional detectada con difusión es menor que el área lesional detectada con los mapas de perfusión, lo que indica la presencia de áreas de penumbra isquémica y un potencial beneficio del tratamiento recanalizador.

La dRM también se está utilizando como marcador específico de la organización de las fibras mielínicas y, a partir de la obtención de mapas axonales (tractografías), es posible realizar una aproximación a la organización de las conexiones corticales y de sus proyecciones en la sustancia blanca. Esta aplicación, que se está utilizando en el estudio prequirúrgico de lesiones cerebrales con el objeto de identificar tractos de sustancia blanca que no deben ser lesionados (fig. 168-11), también ofrece grandes posibilidades para la investigación funcional del cerebro sobre la base de su conectividad y para el estudio del desarrollo cerebral normal y patológico.

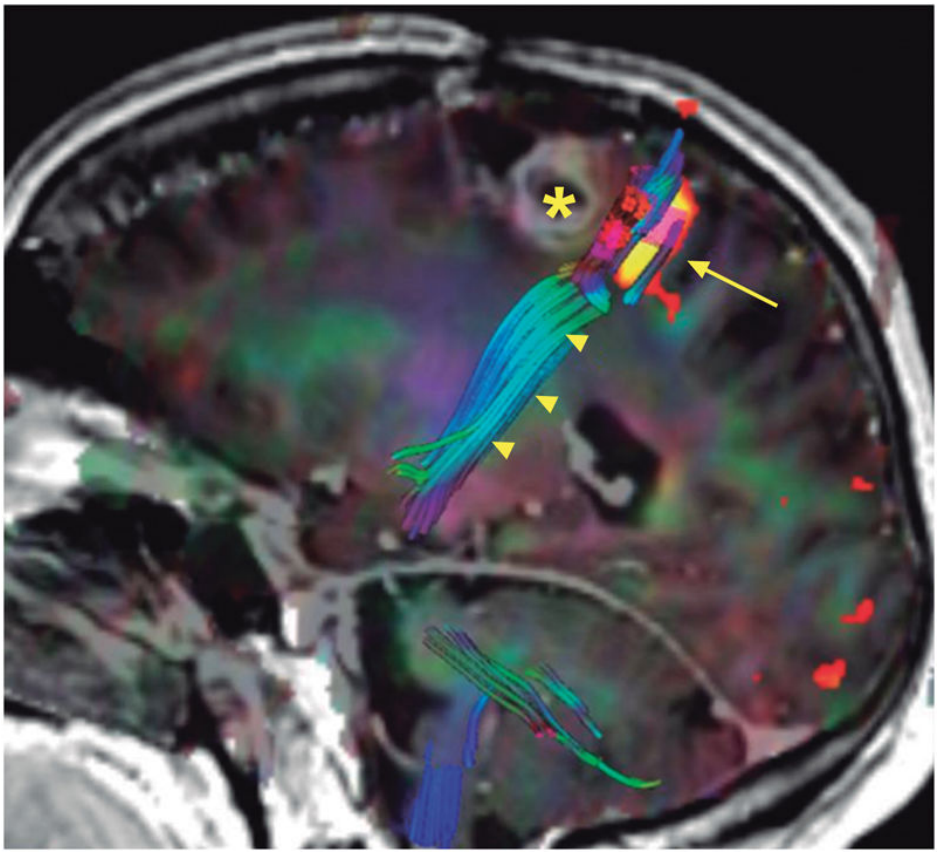


FIGURA 168-11 Estudio combinado de RMf y de tractografía en la valoración prequirúrgica de una recidiva de un glioma frontal izquierdo. Imagen sagital ponderada en T1 tras la administración de contraste que identifica la recidiva tumoral *(asterisco)* sobre la que se ha superpuesto el área cerebral que se activa durante el movimiento activo de la mano derecha *(flecha)* y el tracto corticoespinal que se origina a partir de la misma *(puntas de flecha)*. Esta información ayuda a realizar una resección quirúrgica de la lesión evitando lesionar estas áreas cerebrales y, por tanto, minimizando el riesgo de déficits motores tras la cirugía.

Perfusión por RM

Los estudios de perfusión por RM (pRM) se obtienen con técnicas ultrarrápidas, que se adquieren tras la administración intravenosa de gadolinio. Los estudios de pRM miden el primer paso de este contraste por la red capilar cerebral proporcionando diferentes parámetros (tiempo de tránsito, volumen sanguíneo, flujo sanguíneo) que ofrecen información hemodinámica. En el estudio de la isquemia cerebral aguda, la pRM en combinación con la dRM (que identifica la existencia de lesión isquémica

irreversible) es capaz de detectar zonas de penumbra isquémica potencialmente reversibles con tratamientos de reperfusión (v. fig. 168-10). La pRM también se utiliza para valorar el estado hemodinámico en la enfermedad cerebrovascular crónica (v. fig. 168-10) o en procesos inflamatorios difusos, así como en la caracterización y monitorización de los tumores cerebrales, demostrando especial utilidad para la detección de restos o recidiva tumoral y para diferenciar esta última de lesiones inducidas por la quimio- o la radioterapia (seudoprogresión, radionecrosis) (fig. 168-12).

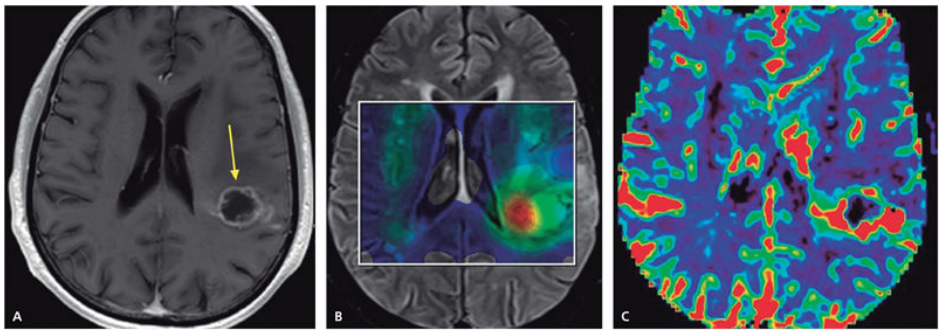


FIGURA 168-12 RM cerebral obtenida en un paciente con un tumor parietal izquierdo (*flecha* en **A**). Imagen ponderada en T1 con contraste **(A),** mapa de colina obtenido mediante espectroscopia **(B)** y mapa de volumen sanguíneo cerebral obtenido con un estudio de perfusión **(C).** El incremento de colina (*color rojo* en **B**) indica elevada proliferación celular, y el aumento del volumen sanguíneo cerebral (*color rojo* en **C**), una elevada angiogénesis en el seno de la lesión, lo que sugiere el diagnóstico de un proceso tumoral de alto grado de malignidad (glioblastoma).

Una alternativa a los estudios de pRM son las secuencias de *arterial spin labeling* (ASL), que permite obtener mapas de flujo sanguíneo cerebral a partir del marcaje con un pulso de radiofrecuencia de las moléculas de agua de la sangre arterial, sin necesidad, por tanto, de administrar gadolinio.

Espectroscopia por RM

La espectroscopia por resonancia magnética de protón (^{1}H-ERM) es una técnica que determina *in vivo* la concentración de diferentes metabolitos en los tejidos. En el tejido cerebral normal, la ^{1}H-ERM muestra resonancias atribuidas principalmente al *N*-acetilaspartato (NAA), la creatina y la

fosfocreatina (Cr), compuestos que contienen colina (Cho), como son la glicerofosfocolina y la fosfocolina, el mioinositol (mIns) y la glutamina/glutamato (Glx).

Los cambios en la concentración de estos metabolitos, así como la aparición de otros que, en condiciones normales, no son identificables (lípidos, lactato, acetato, etc.), son un reflejo de los cambios patológicos que se producen en una zona determinada del parénquima cerebral. La ^{1}H-ERM permite caracterizar lesiones focales (tumores, abscesos) del SNC, pero también detectar alteraciones metabólicas en áreas de tejido aparentemente normales en los estudios de RM convencional, como puede ser la disminución del NAA (lo que indica lesión o disfunción axonal) en pacientes con esclerosis múltiple o infectados por el HIV, o un aumento del complejo Glx asociado a una disminución del mIns (que refleja un incremento de glutamina en los astrocitos) en la encefalopatía hepática.

Sin embargo, es en el campo de los tumores donde los estudios de ^{1}H-ERM tienen una mayor utilidad, tanto en el diagnóstico inicial como en el seguimiento, pues los valores de Cho se correlacionan con el grado de malignidad de los tumores astrocitarios (v. fig. 168-12) y con la respuesta frente a un determinado tratamiento.

RM funcional

La RM funcional (RMf) es una técnica de imagen por RM cuyo contraste se fundamenta en los cambios que se producen en el lecho capilar en la concentración relativa de oxihemoglobina y desoxihemoglobina, inducidos por un incremento de la actividad cerebral. Ante un incremento de la actividad cerebral, se produce un incremento de la actividad sináptica que provoca un aumento en el consumo de oxígeno y en el flujo sanguíneo local. Sin embargo, el aumento en el flujo sanguíneo es mayor que el del consumo de oxígeno, produciéndose un efecto paradójico con disminución en la concentración relativa de desoxihemoglobina, que induce un aumento de la señal T2 en las áreas corticales activadas.

Con esta técnica es relativamente sencillo obtener mapas *in vivo* de las diferentes áreas activas cerebrales durante la realización de determinadas tareas (motora, cognitiva) o durante la aplicación de estímulos sensitivos. El uso clínico más habitual de la RMf es la identificación prequirúrgica de

zonas funcionalmente críticas (motoras, sensitivas, lenguaje), en relación con lesiones tratables quirúrgicamente (tumores cerebrales, malformaciones cerebrales, lesiones epileptógenas del lóbulo temporal), facilitando la práctica de una cirugía lo menos lesiva posible (fig. 168-13; v. fig. 168-11).

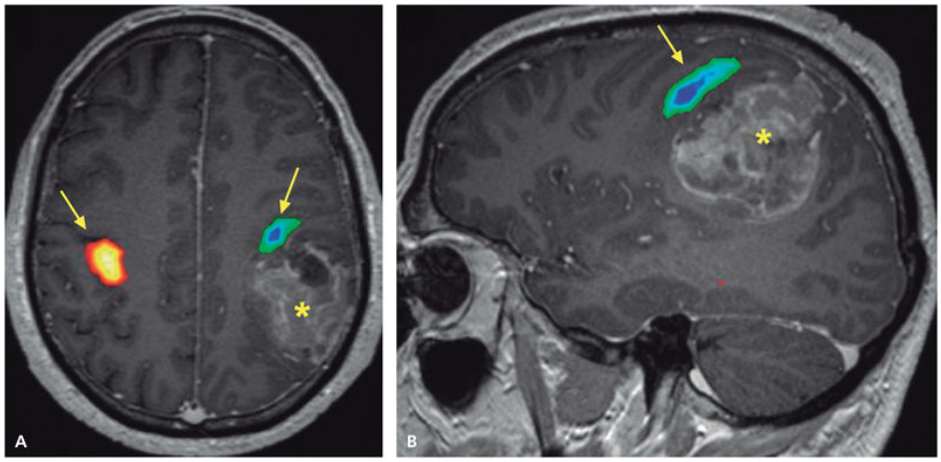


FIGURA 168-13 RM cerebral funcional en la valoración prequirúrgica de un glioma parietal izquierdo. Imágenes de RM ponderada en T1 tras la administración de contraste en los planos transversal **(A)** y sagital **(B)** que muestran la lesión tumoral *(asteriscos).* Superpuestas a estas imágenes se identifican las áreas cerebrales que se activan durante el movimiento activo de ambas manos *(flechas).* Obsérvese la íntima relación entre el tumor y el área motora dependiente de la activación de la mano derecha (desplazada en sentido anterior por el efecto del tumor), lo que aumenta el riesgo de lesionar esta área durante el acto quirúrgico.

La RMf también puede obtenerse en ausencia de tareas o estímulos, si no con el sujeto en estado de reposo. Esta técnica, que se denomina *resting-state* (RS) RMf, parte de la misma premisa del acoplamiento entre activación y cambio en la oxigenación de la sangre que se utiliza en la RMf, y permite caracterizar una serie de redes del SNC que reflejan distintos sistemas funcionales implicados en diferentes tareas globales del SNC como el sistema ejecutivo, sensorimotor, de atención, visual, auditivo, lenguaje y el llamado sistema por defecto o *default-mode network* (relacionado con procesos de introspección y de memoria episódica activa) (fig. 168-14). Su ventaja principal en relación con la RMf radica en el hecho que elimina la variabilidad relacionada con el rendimiento en tareas específicas, lo que la hace especialmente útil en pacientes no colaboradores.

También a partir de estos estudios es posible obtener mapas de conectividad funcional entre diferentes áreas del SNC, lo cual tiene interés en el estudio de la plasticidad cerebral en diferentes procesos neurológicos.

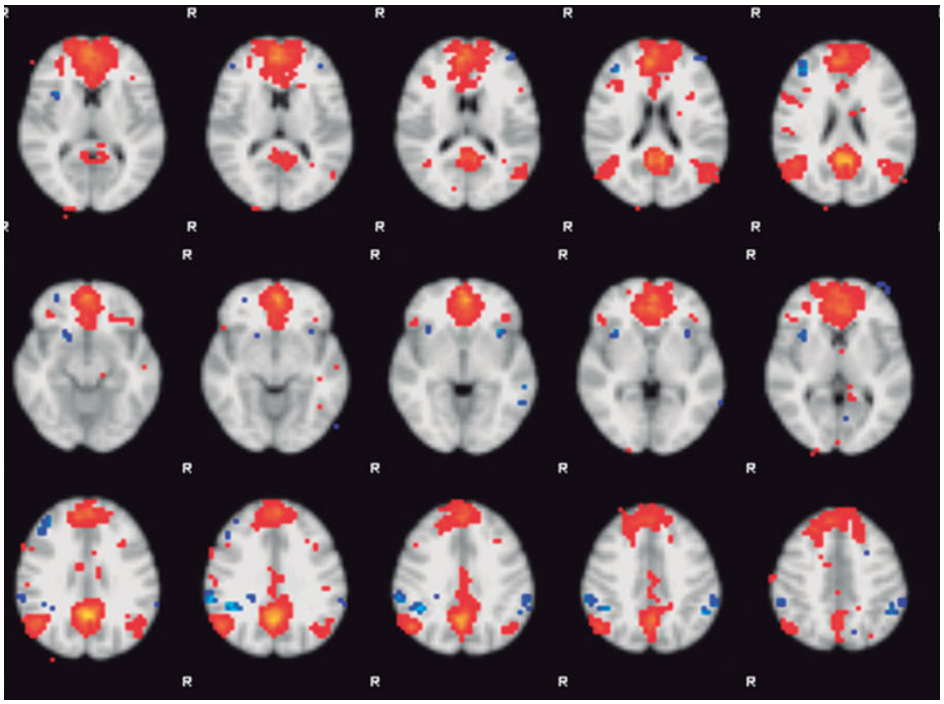


FIGURA 168-14 RM funcional cerebral en reposo, que identifica la red del llamado sistema por defecto o *default-mode network*. Esta red, que está activa en situaciones de reposo y que se desactiva ante la realización de tareas motoras o cognitivas, o frente a estímulos sensitivos, se relaciona con procesos de introspección y de memoria episódica activa, e incluye el córtex medial frontal, la circunvolución angular y el córtex cingular posterior.

Angiografía por RM

La angiografía por RM (ARM) permite el estudio angiográfico de las arterias y venas intracraneales y cervicales. Los estudios intracraneales se adquieren habitualmente utilizando técnicas denominadas en «tiempo de vuelo», que no requieren la administración de gadolinio. Mediante esta técnica se obtienen imágenes en las que se minimiza la señal proveniente del tejido estacionario y en las que se resalta la que se origina en el tejido en movimiento (sangre circulante). Con relación a la ATC, tiene las ventajas de no requerir la administración de contraste, de visualizar de forma selectiva

las venas y arterias, y de no distorsionarse por el efecto del calcio de las placas ateromatosas o de las estructuras óseas de la base del cráneo. La desventaja de la ARM es que sobrevalora las estenosis y no valora correctamente zonas con flujos turbulentos o las arterias distales, ya que la señal obtenida es dependiente de la dinámica y la velocidad del flujo. Por otro lado, las imágenes obtenidas requieren tiempos de adquisición relativamente largos (5-10 min) y están fuertemente ponderadas en T1, lo cual produce que determinadas lesiones con un T1 muy corto (especialmente, hemorragias subagudas) produzcan artefactos en las imágenes obtenidas. Por ello, la ATC se considera superior a la ARM en el despistaje de aneurismas o malformaciones vasculares en pacientes con hemorragia subaracnoidea o intraparenquimatosa.

La sensibilidad y especificidad de la ARM en la detección de oclusiones arteriales intracraneales es elevada, por lo que esta técnica puede utilizarse de forma complementaria a otras secuencias de RM en el estudio del ictus isquémico, con el objeto de identificar lesiones estenótico-oclusivas de las arterias intracraneales causales del cuadro clínico (v. fig. 168-10). La sobrevaloración del grado de estenosis hace que la ARM con técnica en «tiempo de vuelo» no se utilice en el estudio de la patología estenótico-oclusiva de los troncos supraaórticos. En esta situación, son más recomendables las secuencias ponderadas en T1 adquiridas con la administración de gadolinio que, al igual que ocurre con la ATC, obtiene imágenes angiográficas no dependientes de las características del flujo, lo cual evita los errores en la caracterización de las estenosis por efecto de turbulencias o flujo lento. La ARM con gadolinio, junto con el Doppler o con la ATC, se considera en la actualidad una adecuada alternativa a la angiografía por sustracción digital, para identificar y caracterizar lesiones estenóticas de las arterias cervicales.

RM de «alto campo»

Si bien hasta hace pocos años se consideraba que el campo óptimo en los estudios clínicos de RM aplicados a la neuroimagen era de 1,5 tesla (T), en la actualidad esta consideración la tienen los equipos de 3,0 T. Las principales ventajas de estos equipos son su incremento de señal, factor que puede utilizarse, bien en la reducción de los tiempos de adquisición de los

estudios, bien en el incremento de la resolución espacial con el consiguiente incremento de la sensibilidad.

Estas ventajas de los equipos de 3,0 T benefician predominantemente a aquellas técnicas en las que es importante obtener imágenes con alta señal como son la ARM, la dRM, la pRM, la RMf y la ^{1}H-ERM. Su progresiva implantación en la práctica clínica, está permitiendo incrementar el valor de la RM no sólo como técnica diagnóstica, sino como un auténtico biomarcador tanto en el campo clínico como en el experimental. Sin embargo, no existen evidencias que indiquen que la obtención de estudios de RM con equipos de 3 T tenga un impacto beneficioso en el proceso diagnóstico en relación con equipos de 1,5 T en la mayoría de los casos.

Riesgos y limitaciones

La RM no es una técnica exenta de riesgos sobre los pacientes y los profesionales, que son sometidos al efecto de un potente campo magnético y a la emisión de ondas de radiofrecuencia. Trabajar bajo un campo magnético implica un estricto control en el acceso a la sala del imán de objetos paramagnéticos que puedan ser atraídos hacia el mismo, con el consiguiente riesgo que ello conlleva.

Los estudios de RM están contraindicados en pacientes portadores de elementos, que pueden movilizarse o alterar su función bajo el efecto del campo magnético externo (marcapasos, clips aneurismáticos ferromagnéticos, bombas de infusión, prótesis cocleares). Un listado detallado y actualizado de los diferentes elementos protésicos que pueden someterse sin peligro para los pacientes a campos magnéticos puede encontrarse en diferentes publicaciones, entre las que destaca *http://www.mrisafety.com (MRI safety, bioeffects and patient management).*

La claustrofobia es una limitación al estudio con RM que se presenta sobre todo cuando se utilizan imanes de configuración cerrada y que, en ocasiones, puede requerir de sedación o incluso anestesia para poder realizar los estudios en los pacientes que la padecen. La utilización de imanes de configuración abierta minimiza la sensación de claustrofobia, si bien este tipo de equipos no permiten conseguir estudios con la misma calidad que la obtenida con los de configuración cerrada.

Angiografía por sustracción digital

La angiografía por sustracción digital (ASD) es la técnica de referencia para el estudio vascular intracraneal y cervical. Los estudios angiográficos obtenidos con esta técnica se adquieren inyectando de forma directa contraste yodado en la luz arterial, por lo que se requiere la cateterización previa de la arteria de interés. Las ventajas de esta técnica son su elevada resolución espacial y temporal, la posibilidad de estudiar de forma selectiva y superselectiva un territorio arterial, la óptima delineación de la luz arterial y, sobre todo, la posibilidad de realizar procedimientos terapéuticos oclusivos o recanalizadores intraarteriales. La ASD es, sin embargo, una exploración invasiva con una morbimortalidad que, aunque baja, no es despreciable, la cual se ve significativamente influida por la experiencia del neurorradiólogo, por el tiempo utilizado en el procedimiento y por la existencia de una enfermedad aterosclerótica.

Con la progresiva implantación y la probada eficacia diagnóstica de los estudios vasculares no invasivos (Doppler, ATC, ARM), la ASD ha perdido relevancia como técnica diagnóstica de primera elección en la mayoría de los procesos en los que se precisa un estudio angiográfico (despistaje de lesiones arteriales estenótico-oclusivas intracraneales o cervicales, malformaciones vasculares, aneurismas; valoración prequirúrgica de procesos tumorales, etc.). Hay que tener en cuenta, no obstante, que sigue siendo la técnica diagnóstica más sensible y la que permite una mejor caracterización de estas lesiones.

La ADS tiene una gran y progresiva importancia dentro de la neurorradiología intervencionista, tanto en la terapia recanalizadora (trombectomía mecánica en el ictus isquémico agudo y angioplastia con colocación de *prótesis* en lesiones estenóticas arteriales extra- e intracraneales) (v. figs. 168-5 y 168-8) como en la terapia oclusiva, con la colocación de espirales electrolargables para el tratamiento de aneurismas (fig. 168-15) o de diferentes materiales de embolización para el tratamiento de malformaciones vasculares intracraneales o intrarraquídeas o para la desvascularización prequirúrgica de procesos tumorales con alto riesgo de hemorragia peroperatoria.

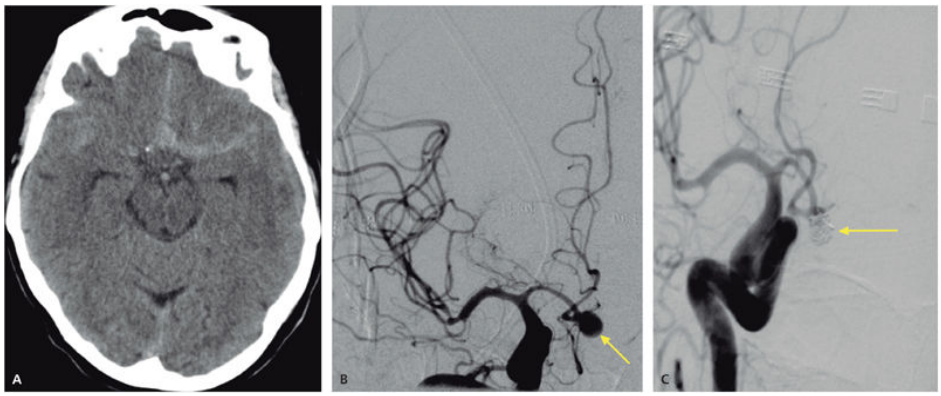


FIGURA 168-15 Paciente con cefalea intensa aguda. La TC cerebral muestra una hemorragia subaracnoidea **(A)**. Una angiografía intraarterial identifica un aneurisma de la arteria comunicante anterior (*flecha* en **B**), que fue ocluido de forma completa mediante espirales electrolargables (*flecha* en **C**).

Tomografía por emisión de positrones y de fotones

Técnicas de medicina nuclear como la tomografía por emisión de positrones (PET) y la tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) tienen un papel relevante en el campo del diagnóstico de enfermedades del SNC. Las imágenes se adquieren tras la inyección de un compuesto radiactivo (radiofármaco) que se incorpora al tejido diana. Posteriormente, una cámara con un sistema tomográfico de detectores sensibles a la energía emitida por este radiofármaco permite obtener imágenes del cerebro en las que se valora la mayor o menor actividad biológica de las diferentes zonas cerebrales.

La SPECT con radiofármacos que se fijan en el tejido cerebral según el flujo regional, como el ^{99m}Tc-HMPAO, se utiliza preferentemente en el estudio de la perfusión cerebral en las enfermedades vasculares y en la epilepsia, pero también en otras entidades, como las enfermedades neurodegenerativas y el traumatismo craneoencefálico, donde se producen alteraciones globales o focales en el flujo cerebral. Dado que este tipo de radiofármacos se fijan a la sustancia gris según la distribución del flujo en el momento de su inyección intravenosa y que las imágenes pueden obtenerse de forma tardía, se han utilizado en situaciones en las que se

modifica el flujo de forma espontánea o inducida. Es el caso de la epilepsia, el análisis de las diferencias en el flujo regional de las imágenes ictales e interictales contribuye a la localización de focos epileptógenos. La administración del radiofármaco se realiza en las unidades de epilepsia, al inicio de la crisis y las imágenes pueden obtenerse más tarde, una vez estabilizado el paciente. En las enfermedades cerebrovasculares, la exploración tras la administración de fármacos vasodilatadores, como la acetazolamida, puede mostrar las diferencias en la reserva de flujo o la inducción de isquemia por robo de las áreas comprometidas.

Los radiofármacos que se unen a receptores de la dopamina permiten la caracterización de los trastornos del movimiento. El ioflupano (^{123}I-FP-CIT) es un radiofármaco que se fija en las terminaciones presinápticas de las neuronas de la sustancia negra que terminan en los núcleos del estriado (caudado y putamen). Esta técnica juega un papel básico en la objetivación del sustrato orgánico de la enfermedad y en el diagnóstico diferencial de los parkinsonismos.

El uso clínico de los radiofármacos emisores de positrones se centra en la exploración del metabolismo de la glucosa para la identificación de enfermedades neurodegenerativas (fig. 168-16; v. fig. 168-6) y procesos neoplásicos. Aunque muchos radiofármacos PET se han desarrollado marcados con carbono-11, el corto período de semidesintegración de este radionúclido (20 min) impide su aplicación en la clínica. El flúor-18 tiene un semiperíodo de 109 min y puede transportarse desde los ciclotrones de producción hasta los tomógrafos PET situados en los centros médicos. La ^{18}F-fluorodesoxiglucosa (^{18}F-FDG) se considera el mejor biomarcador de imagen de daño neuronal. Presenta una elevada captación por la sustancia gris, siguiendo el mismo patrón de la glucosa como único sustrato energético cerebral. Se emplea predominantemente para detectar y cuantificar la extensión e intensidad de la pérdida neuronal en las enfermedades neurodegenerativas. Los patrones de distribución de las alteraciones de la ^{18}F-FDG, junto con la clínica, la evaluación neuropsicológica, el análisis del LCR y la RM, permiten caracterizar los procesos neurodegenerativos con una elevada precisión diagnóstica. La ^{18}F-FDG también se emplea en el seguimiento de los pacientes, estableciendo el

estado inicial, la progresión y su eventual modificación con los tratamientos.

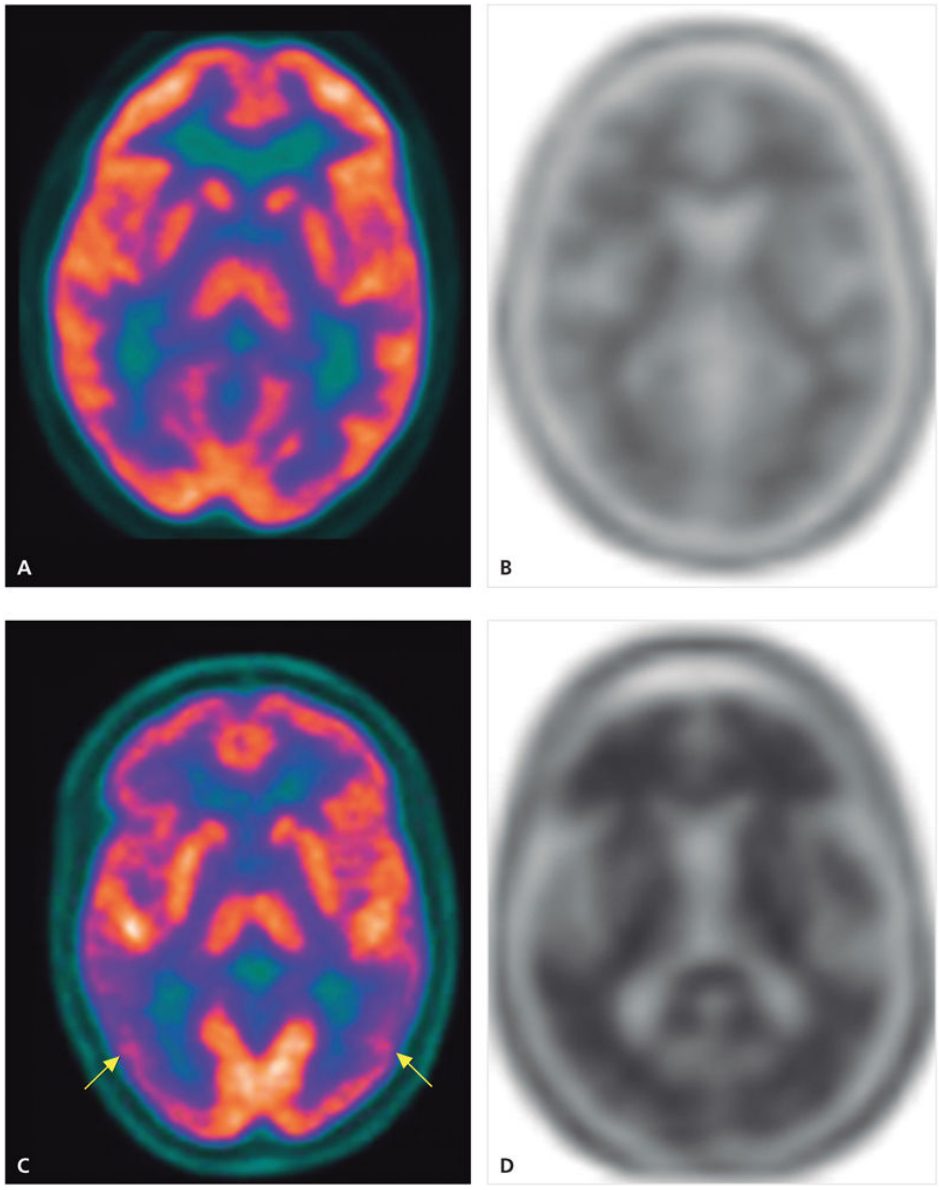


FIGURA 168-16 Cortes transversales de cerebro, obtenidos mediante técnica de tomografía por emisión de positrones (PET). Imagen de la distribución cerebral normal de ^{18}F-FDG **(A).** Distribución de un marcador de β-amiloide (^{18}F-flobetapir) en un cerebro sin depósitos de β-amiloide, donde la captación se localiza en la sustancia blanca **(B).** Hipometabolismo glucídico en ambos lóbulos temporales en un paciente con enfermedad de Alzheimer (*flechas* en **C**). En este paciente, los depósitos de β-amiloide se extienden a la sustancia gris **(D),** con pérdida de la diferenciación con la sustancia blanca, traduciendo la presencia de este biomarcador de forma generalizada en toda la corteza cerebral. (Por cortesía de los Dres. J. Castell y C. Lorenzo, Servicio de Medicina Nuclear, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona.)

Tras el descubrimiento de los derivados de la tioflavina marcados con carbono-11 como biomarcadores de los depósitos de β-amiloide, directamente relacionados con la enfermedad de Alzheimer, se han desarrollado moléculas con las mismas propiedades, pero marcadas con flúor-18. Estas moléculas se utilizan para la detección de los depósitos de β-amiloide, en el diagnóstico diferencial, en la valoración pronóstica de los pacientes y en la evaluación de la eficacia de los tratamientos que intentan modificar la carga amiloidea cerebral. Los aminoácidos como la ^{11}C-metionina se utilizan en la detección de recidivas de los tumores del SNC, especialmente en la diferenciación entre radionecrosis y recaída de la enfermedad.

Bibliografía especial

Bargalló N. Neurorradiología. In: Del Cura JL, Pedraza S, Gayete A, Rovira A, eds. *Radiología esencial*. 2.ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2018:1359–1667.

Barkhof F, Jager R, Thurnher M, Rovira A. *Clinical Neuroradiology-The ESNR textbook*. Cham: Springer; 2020.

Naidich T, Castillo M, Cha S, Smirniotopoulos JG. *Imaging of the brain*. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2013.

Murphy K, Robertson F. *Interventional Neuroradiology (Techniques in Interventional Radiology)*. London: Springer; 2014.

Van Heertum RL, Tikofsky RS, Ichise M. *Functional cerebral SPECT and PET Imaging*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2010.

169

Trastornos del sistema nervioso autónomo

X. Navarro Acebes

Introducción

El sistema nervioso autónomo (SNA) está constituido por el conjunto de neuronas y vías nerviosas que controlan la función de los sistemas viscerales para mantener la homeostasis y efectuar las respuestas de adaptación ante cambios del medio externo e interno. Está formado por vías aferentes, centros de integración en tronco encefálico, hipotálamo y córtex cerebral, y tres sistemas eferentes del sistema nervioso central y periférico (simpático, parasimpático y entérico), que inervan músculo cardíaco, músculo liso visceral y glándulas exocrinas y endocrinas.

El SNA simpático y parasimpático está regulado por una red neuronal autonómica central (RNAC). El núcleo del tracto solitario (NTS) bulbar y, secundariamente, el núcleo parabraquial constituyen los principales puntos de relevo central de la información sensorial visceral, en conexión con regiones de la formación reticular, el hipotálamo, la amígdala, el sistema límbico y el córtex insular y somestésico, para constituir la RNAC, donde se integran las respuestas de control visceral.

Las vías eferentes constan de dos tipos de neuronas. Las neuronas preganglionares (soma en el sistema nervioso central) envían sus axones a sinaptar con neuronas de los ganglios autonómicos, que a su vez inervan los órganos diana. Las neuronas preganglionares simpáticas se ubican en la médula espinal entre T1 y L2 e inervan los ganglios simpáticos paravertebrales y prevertebrales. Las neuronas preganglionares parasimpáticas se localizan en los núcleos de los pares craneales III, VII, IX y X y en los segmentos medulares S2-S4. Todas las neuronas preganglionares utilizan acetilcolina que actúa sobre receptores nicotínicos en las sinapsis ganglionares. Las neuronas ganglionares parasimpáticas emplean acetilcolina que, a través de receptores muscarínicos, influye en las células diana viscerales. Las neuronas ganglionares simpáticas liberan noradrenalina, excepto en las glándulas sudoríparas y algunos vasos sanguíneos, donde emplean acetilcolina. Otros neurotransmisores son principalmente purinérgicos, nitrérgicos y peptidérgicos (transmisión no adrenérgica-no colinérgica).

La mayoría de las vísceras reciben inervación doble simpática y parasimpática integradamente para ejercer efectos opuestos sobre cada órgano. Algunas estructuras, como las glándulas sudoríparas y la mayoría de los vasos sanguíneos, reciben inervación simpática únicamente. En general, el sistema simpático controla las respuestas al estrés, mientras que el parasimpático mantiene el equilibrio visceral.

Clasificación y etiología

La disfunción autonómica se puede clasificar desde distintos enfoques. Los trastornos del SNA pueden considerarse focales o generalizados y también como centrales, periféricos, mixtos, o de los órganos efectores. Siempre hay que definir si la disfunción es simpática, parasimpática o global (pandisautonomía). Por último, existen trastornos neurológicos puros del SNA y otros que asocian lesiones del sistema nervioso somático.

Las causas más frecuentes de alteraciones autonómicas se indican en el cuadro 169-1.

Cuadro 169-1 Clasificación de las disfunciones autonómicas

Primarias

Fallo autonómico puro (hipotensión ortostática idiopática)
Atrofia multisistémica (síndrome de Shy-Drager)
Enfermedad de Parkinson
Neuropatía pandisautonómica
Neuropatía autonómica autoinmune (aguda, crónica), ganglionopatía autonómica autoinmune
Neuropatía autonómica paraneoplásica

Secundarias

Trastornos generales: diabetes, alcoholismo, insuficiencia renal, amiloidosis, neoplasias
Enfermedades autoinmunes: neuropatía autonómica autoinmune, polineuropatía inflamatoria aguda y crónica, neuropatía paraneoplásica, enfermedad priónica asociada a neuropatía autonómica, síndrome de Lambert-Eaton, miastenia *gravis*, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren

Enfermedades metabólicas: porfiria, enfermedad de Tangier, enfermedad de Fabry, anemia perniciosa
Enfermedades hereditarias: disautonomía familiar, neuropatías hereditarias motoras y sensoriales, neuropatías hereditarias sensoriales y autonómicas, ataxia de Friedreich
Enfermedades infecciosas: enfermedad de Chagas, sida, botulismo, lepra, sífilis, difteria, mononucleosis infecciosa
Enfermedades del SNC: lesiones medulares, siringomielia, esclerosis múltiple, accidentes cerebrovasculares, tumores, esclerosis lateral amiotrófica, síndrome de Adie
Intoxicaciones: acrilamida, talio, metales pesados, disolventes orgánicos
Fármacos: antineoplásicos, antidepresivos, neurolépticos, sedantes, antihipertensivos, diuréticos, bloqueantes adrenérgicos, bloqueantes colinérgicos

Otras causas

Aumento de producción o déficit de aclaramiento de catecolaminas
Síndrome de taquicardia ortostática postural
Síndrome de Raynaud
Disautonomía del envejecimiento
Deficiencia de dopamina-β-hidroxilasa
Deficiencia de monoaminooxidasa

Exploración del sistema nervioso autónomo

La disfunción del SNA puede ser por aumento y disminución de la actividad autonómica, a nivel aferente y eferente, y a nivel central y periférico. Los síntomas pueden afectar a prácticamente todos los sistemas viscerales. Los más característicos son: hipotensión ortostática, molestias gastrointestinales, alteraciones de la micción, impotencia sexual, disminución o aumento de la sudación, sequedad de mucosas, enfriamiento o decoloración de las extremidades, dificultad de adaptación a cambios de temperatura y a variaciones de luminosidad.

Estos síntomas a menudo son infravalorados al ser frecuentes en sujetos sanos, de evolución lenta y poco incapacitantes en estadios iniciales, pero tienen importante implicación diagnóstica e impacto en la calidad y expectativa de vida. Siempre se debe excluir en primer lugar el origen farmacológico (diuréticos, bloqueantes adrenérgicos, vasodilatadores, agonistas dopaminérgicos, anticolinérgicos, antidepresivos tricíclicos, antihistamínicos, broncodilatadores) y por sustancias de abuso (alcohol, cocaína, opiáceos, anfetaminas).

La exploración clínica debe incluir el estudio de la función cardiovascular, en reposo, con estímulos respiratorios controlados (respiración profunda, maniobra de Valsalva) y con estímulo postural (mesa basculante), la valoración de la función sudomotora, la función pupilar, la inspección del color, la temperatura (termografía) y el trofismo de la piel y pruebas de motilidad digestiva. Estas pruebas (tabla 169-1) permiten realizar una evaluación diagnóstica objetiva, así como mostrar alteraciones subclínicas y valorar la progresión y los efectos del tratamiento.

Tabla 169-1

Principales pruebas de evaluación de la función autonómica

Prueba	Segmento neural
Función cardiovascular	
Respiración profunda	PS
Maniobra de Valsalva	PS, S
Ortostatismo activo o pasivo	PS, S
Análisis espectral de frecuencia cardíaca	PS, S
Gammagrafía de miocardio	PS, S
Doppler de láser	S
Función sudomotora	
Test de sudoración térmica	Aferente y S
Impresión de gotas de sudor (silicona, fotografía)	S
Neuropad®	S
Test de reflejo axónico sudomotor (QSART)	S
Respuesta simpática cutánea (SSR)	Sensorial y S
Función pilomotora	
Test de reflejo axónico pilomotor (QPART)	S
Función pupilar	
Respuestas farmacológicas	S y PS
Tiempo de ciclo pupilar	PS
Pupilometría	S y PS
Microscopia confocal corneal	Sensorial y S
Función digestiva	
Gammagrafía de vaciamiento gástrico	PS y entérico
Tránsito intestinal	PS y entérico
Manometría gastrointestinal	PS, S y entérico
Función genital	
Tumescencia peneana nocturna	PS

PS: sistema parasimpático; S: sistema simpático.

Cuadro clínico

Trastornos cardiovasculares

Hipotensión ortostática

La hipotensión ortostática es la causa más frecuente de consulta médica. Se define como la caída de la presión arterial sistólica de 20 mm Hg o más y de la presión diastólica de 10 mm Hg o más durante 3 min después de adoptar la posición erecta. Los síntomas habituales son sensación de mareo, visión borrosa, debilidad e incluso síncope, debidos a la reducción del flujo cerebral y muscular. Aparece con más frecuencia por la mañana, en el período posprandial, en ambiente caluroso, durante el ejercicio intenso o al realizar maniobras de Valsalva. La lesión causal puede localizarse en cualquier segmento del circuito reflejo barorreceptor, más frecuentemente en la vía eferente (degeneración de fibras simpáticas vasomotoras que regulan la circulación esplácnica y muscular), con lo que el descenso de la columna de sangre con el ortostatismo no se compensa mediante taquicardia, vasoconstricción y aumento de resistencias periféricas. La hipotensión puede exacerbarse a causa de una reducción de la secreción de renina por denervación del aparato yuxtaglomerular renal. La hipofunción simpático-adrenal determina una baja concentración de catecolaminas circulantes en sangre, que acentúa la hipotensión ortostática.

Hay que tener en cuenta la causa o desencadenantes farmacológicos. El tratamiento con insulina y la hemodiálisis la pueden agravar por su efecto hipovolemiante. Por el contrario, la insuficiencia cardíaca congestiva o la insuficiencia renal mejoran los síntomas por el aumento de la volemia que conllevan. Algunos pacientes con intolerancia ortostática están predispuestos al síncope debido a la activación de reflejos vasodepresores y cardiodepresores, en situaciones de ansiedad, bipedestación (síncope neurogénico), tos o maniobra de Valsalva, hipersensibilidad del seno carotídeo o neuralgia del glosofaríngeo.

La forma más frecuente de intolerancia ortostática en jóvenes es el síndrome de taquicardia ortostática postural, consistente en taquicardia exagerada (aumento superior a 30 latidos/min) al adoptar la posición erecta

sin o con poca hipotensión. En adultos la disautonomía asociada a diabetes mellitus o la enfermedad de Parkinson son causas a considerar.

En el tratamiento se deben eliminar los factores agravantes, como depleción de volumen, anemia y fármacos hipotensores, y evitar los factores o maniobras desencadenantes. Algunas terapias eficaces son: aumentar la ingesta hidrosalina, dormir con la cabecera elevada, usar medias elásticas hasta la cintura, aumentar la volemia (fludrocortisona) y administrar agonistas adrenérgicos (midodrina, droxidopa, dihidroergotamina) o inhibidores de la acetilcolinesterasa (piridostigmina). En pacientes con poca respuesta, se puede añadir tratamiento con cafeína, ergotamina, inhibidores de la ciclooxigenasa y eritropoyetina. En pacientes con síncope neurológicamente mediado, la opción terapéutica debe tomarse después de tipificar los desencadenantes y el mecanismo responsable. La implantación de marcapasos sólo suele ser efectiva en adultos con etiología cardiológica.

Hipertensión arterial

Puede presentarse como consecuencia de un aumento de la actividad simpática, que incrementa el gasto cardíaco y las resistencias vasculares, o de una reducción de la actividad parasimpática, que eleva la frecuencia cardíaca. La hipertensión arterial en algunas neuropatías, como diabetes, síndrome de Guillain-Barré, porfiria aguda y disautonomía colinérgica, se atribuye principalmente a la denervación aferente de los barorreceptores arteriales con aumento del tono simpático. El fallo autonómico primario puede cursar con hipertensión paradójica en decúbito supino, por el tono simpático residual. En procesos centrales que cursan con hipertensión arterial, las lesiones afectan principalmente al NTS y también derivan en desinhibición simpática.

Otro mecanismo etiopatogénico radica en la hipersensibilidad a la denervación de los receptores adrenérgicos vasculares, con lo que las catecolaminas circulantes ejercen un efecto exagerado sobre el tono miógeno, aumentando la presión arterial. A pesar de que la resistencia vascular periférica en reposo se encuentra elevada, las respuestas reflejas al ortostatismo o al frío están reducidas. En las lesiones medulares pueden presentarse crisis de hipertensión, cefalea y sudoración, inducidas por

estímulos viscerales o emocionales. Se deben a un aumento de actividad simpática no sólo en los nervios cutáneos, sino también en los musculares, por falta de control supraespinal, lo que induce vasoconstricción en un extenso territorio.

Infarto de miocardio

Su elevada incidencia en pacientes diabéticos se ha atribuido en parte a la existencia de disfunción autonómica. La denervación miocárdica determina la ausencia de dolor (infarto silente). Después de un infarto miocárdico se desencadena un reflejo excitatorio simpático cardiocardíaco importante en la aparición de arritmias ventriculares. La activación parasimpática contrarresta la arritmogenicidad simpática, pero la disfunción vagal puede causar la aparición de fibrilación ventricular. La disfunción autonómica juega un papel importante en la muerte súbita. La administración de β-bloqueantes reduce la mortalidad por infarto de miocardio y la muerte súbita.

Trastornos de la termorregulación

Lesiones del hipotálamo suelen causar defectos de la termorregulación, usualmente hipotermia (primera manifestación de craneofaringiomas, astrocitomas o hemorragias intracraneales). También predisponen a la hipotermia hipotiroidismo, hipopituitarismo, diabetes, alteraciones vasculares, fármacos psicótropos e ingesta de alcohol. Puede manifestarse como golpes de calor ante temperaturas elevadas debido a un aumento del umbral para la sudoración y la vasodilatación cutánea.

Las lesiones espinales altas causan alteraciones de la termorregulación debido a la interrupción de las vías descendentes. Los pacientes pueden presentar escalofríos e hipotermia en climas fríos o hipertermia en ambientes calurosos.

Los trastornos de la sudoración pueden ser segmentarios, como la hiperhidrosis palmoplantar idiopática que suele comenzar en la adolescencia y se circunscribe a los períodos de vigilia. En otras ocasiones se produce hipohidrosis que afecta a zonas acras y progresa proximalmente (polineuropatías) o se distribuye de forma parcheada y alternante

(hipohidrosis-hiperhidrosis), constituyendo la hipohidrosis esencial o idiopática que se puede asociar a alteraciones pupilares y cardiovasculares. La hiperhidrosis puede resultar de actividad excesiva de las fibras sudomotoras, de hiperactividad compensatoria de zonas anhidróticas o de alteraciones en la termorregulación central. Puede acompañar a neuropatías tóxicas y metabólicas, lesiones de raíces nerviosas, síndrome de dolor regional complejo, accidentes vasculares cerebrales y enfermedades neuroendocrinas. La hipohidrosis es frecuente en neuropatías periféricas (diabetes, alcoholismo, enfermedad de Fabry), lesiones de nervios periféricos, lesiones espinales, disautonomías generalizadas por lesión central (atrofia multisistémica, enfermedad de Parkinson) o periférica (fallo autonómico puro, neuropatía panautonómica, enfermedad de Tangier). La sudoración gustativa por lesiones del nervio auriculotemporal, simpatectomía y en la neuropatía diabética consiste en una sudoración profusa de la cara y el cráneo, desencadenada por la ingesta de alimentos que excitan la salivación. La hiperhidrosis puede atenuarse con agentes anticolinérgicos (trihexifenidilo, glucopirrolato), iontoforesis acuosa o mediante inyecciones intracutáneas de toxina botulínica; como última opción, puede practicarse escisión quirúrgica local o simpatectomía en caso de hiperhidrosis palmoplantar aguda. No existe tratamiento efectivo para la hipohidrosis.

La neuropatía autonómica altera también la contractilidad vascular en respuesta a cambios de temperatura corporal. La vasoconstricción en estadios iniciales resulta de la hipersensibilidad de las arteriolas denervadas a las catecolaminas. La vasodilatación anormal sigue a la denervación simpática completa, que determina además apertura de *shunts* arteriovenosos, distensión venosa y aumento del flujo sanguíneo en reposo. Estas alteraciones subyacen en la clínica del síndrome de dolor regional complejo, en la aparición de úlceras cutáneas y de artropatías.

Trastornos pupilares

El sistema parasimpático provoca constricción, y el simpático, dilatación de la pupila. La inervación dual del iris implica que una pupila miótica pueda deberse a disminución de la actividad simpática o a aumento de la parasimpática; en el caso de una pupila midriática, sucede lo contrario. Por

ello, para explorar aisladamente un sistema es conveniente bloquear el otro farmacológicamente. Asimismo, ante una alteración pupilar debe descartarse que sea secundaria a la administración de fármacos (opiáceos, cocaína, colinérgicos, anticolinérgicos).

Las lesiones que afectan a la vía parasimpática pupilomotora, que incluye núcleo de Edinger-Westphal, III par craneal, ganglio ciliar y fibras ciliares posganglionares, producen midriasis. La compresión del III par puede ocurrir por tumores, aneurismas o herniación transtentorial. El síndrome de Adie es un proceso benigno en el que existe una disminución del tono parasimpático ganglionar, con lo que la pupila del lado afectado se halla dilatada y los reflejos fotomotores directo y consensual están abolidos o disminuidos, pero durante la acomodación la pupila reduce su diámetro lentamente hasta llegar a ser menor que la normal y la contracción persiste después de interrumpir el estímulo (pupila tónica). La pupila de Argyll-Robertson, descrita en la sífilis, en pinealomas y en encefalitis, es miótica y no reacciona a la luz, pero sí a la visión cercana. La lesión, en el núcleo pretectal-oculomotor, afecta a las fibras fotomotoras, pero no a las acomodadoras.

La denervación simpática produce miosis y ptosis palpebral, signos cardinales del síndrome de Bernard-Horner, que suelen acompañarse de anhidrosis en la hemicara afectada. La causa puede localizarse a nivel central (síndrome de Wallenberg), preganglionar (síndrome de Pancoast, lesiones del plexo braquial, aneurismas de aorta o de subclavia) o posganglionar (cefalea en cúmulos, disección de carótida, compresión del ganglio cervical superior). Mediante pruebas farmacológicas, combinando las respuestas a la cocaína y a la hidroxianfetamina, es posible diferenciar si la lesión es preganglionar o posganglionar.

Las neuropatías periféricas, particularmente en diabetes mellitus, alcoholismo o uremia, son causas frecuentes de disfunción pupilar, por afección tanto simpática como parasimpática, y suelen acompañarse de otras alteraciones autonómicas. Pueden aparecer también pupilas pequeñas en situaciones que cursan con desinhibición central del núcleo de Edinger-Westphal, como son el sueño, la fatiga y la adicción a opiáceos. Por otra parte, un aumento de actividad simpática central, en situaciones de ansiedad, estrés o dolor, puede causar midriasis.

Trastornos gastrointestinales

La función digestiva se regula localmente por parte del sistema nervioso entérico, controlado a su vez por los sistemas simpático y parasimpático. Los trastornos autonómicos gastrointestinales suelen iniciar como discinesia, pero con el tiempo la denervación conduce a la ectasia. Crónicamente pueden aparecer respuestas peristálticas paradójicas por infecciones intercurrentes o respuestas aberrantes. Se deben descartar siempre factores coadyuvantes (fármacos, patologías digestivas como úlceras de estrés, colon irritable, etc.).

La denervación gástrica causa retraso del vaciamiento (gastroparesia), sensación de saciedad, náuseas, vómitos e incluso pérdida de peso y malnutrición. La prueba diagnóstica más útil es el estudio del vaciamiento gástrico con isótopos radiactivos, empleando alimento sólido, ya que el vaciamiento de fase líquida suele ser normal. Los síntomas de gastroparesia pueden mejorarse con medidas dietéticas y con fármacos procinéticos (eritromicina, análogos de grelina) y antieméticos (domperidona, metoclopramida). La constipación es el síntoma digestivo más frecuente, debido al enlentecimiento del tránsito intestinal, la atonía del colon y la reducción de reflejos gastrocólicos. La constipación habitual puede verse interrumpida por episodios de diarrea, sobre todo nocturnos, debido a disfunción motora del intestino delgado y a infecciones intercurrentes. La diarrea nocturna y la incontinencia fecal sugieren la existencia de denervación simpática del esfínter anal interno. La constipación puede tratarse con preparados ricos en fibra y con bisacodilo o metoclopramida, mientras que los episodios de diarrea suelen responder a agonistas α_2-adrenérgicos (clonidina).

La dismotilidad de los intestinos delgado y grueso puede conducir a un síndrome de seudoobstrucción intestinal crónica, con episodios recurrentes de cierre intestinal, distensión abdominal, náuseas y vómitos, sin que pueda demostrarse una lesión obstructiva. Generalmente, la dismotilidad por neuropatía autonómica da lugar a un esófago hipercinético y escasa dilatación duodenal, mientras que en las miopatías de músculo liso y en la intoxicación botulínica el esófago es hipocinético y la dilatación duodenal aparece marcada. Entre las causas más frecuentes de trastornos gastrointestinales figuran afecciones centrales, como esclerosis múltiple,

enfermedad de Parkinson y lesiones medulares, y neuropatías periféricas, como diabetes, alcoholismo, porfiria, amiloidosis, síndrome de Guillain-Barré y enfermedad de Chagas.

Trastornos urinarios

Las principales manifestaciones son la incontinencia y la retención urinarias. La incontinencia puede subdividirse en incontinencia de urgencia, asociada a micción imperiosa, por hiperreflexia del detrusor, e incontinencia de estrés, con pérdida de orina, por un aumento de presión intraabdominal sin contracción del detrusor.

Las lesiones suprapontinas (accidentes vasculares cerebrales, tumores, enfermedad de Parkinson, traumatismos craneoencefálicos) reducen las influencias inhibitorias del córtex cerebral hacia el centro pontino de la micción e inducen una hiperactividad de la vejiga con coordinación normal de los esfínteres. Las lesiones medulares rostrales a los segmentos lumbosacros producen un período inicial de arreflexia vesical con retención urinaria, que puede durar semanas, seguido de un estado de micción automática con hiperreflexia del detrusor y función esfinteriana incoordinada (disinergia detrusor-esfínter). La hiperreflexia del detrusor se debe a la emergencia de un nuevo reflejo segmentario, por reorganización de conexiones sinápticas en la médula y aumento de excitabilidad de las fibras aferentes C vesicales, normalmente poco activas en el reflejo de la micción.

Las lesiones subsacras que afectan al cono medular, las raíces S2-S4 (cauda equina) o los nervios periféricos interrumpen las vías parasimpáticas y producen una pérdida de funciones sensoriales y motoras de las vías urinarias. El músculo detrusor es arrefléxico, el esfínter incompetente y no existe sensación de plenitud de la vejiga; se producen un aumento del contenido vesical y micción por rebosamiento. La retención urinaria aumenta el volumen posmiccional residual y exacerba los síntomas de disfunción vesical. El tratamiento va desde las medidas farmacológicas (anticolinérgicos o α-bloqueantes orales e infiltración de toxina botulínica) al sondaje vesical intermitente o permanente.

Trastornos sexuales

La libido y la excitación sexual dependen de la integridad de centros cerebrales, como hipotálamo, sistema límbico y córtex frontotemporal. Las vías espinales y los nervios periféricos conducen por los sistemas parasimpático, simpático y somático la actividad eferente y aferente necesaria para las respuestas genitales. Entre las causas orgánicas de disfunción sexual hay que considerar el consumo de alcohol, tabaco y medicamentos (antihipertensivos, antidepresivos, sedantes, antihistamínicos H_2, hormonas), así como las enfermedades vasculares, hepáticas, renales y endocrinas. Entre las causas neurológicas figuran trastornos centrales, espinales y periféricos. Los trastornos hipotalámico- hipofisarios y la epilepsia temporal a menudo causan reducción de la libido como síntoma precoz. Los pacientes con lesiones medulares tienen erección refleja, pero no son capaces de mantenerla en el coito y, además, presentan trastornos de la eyaculación y del orgasmo. Las neuropatías periféricas de fibra pequeña (diabetes, amiloidosis y alcoholismo) causan disfunción eréctil de forma precoz, fallo de eyaculación y déficit sensorial. Después de traumas o cirugía que lesionen los nervios pélvicos o cavernosos aparece disfunción eréctil con sensibilidad preservada, si los nervios pudendos no están afectados.

El tratamiento de la disfunción eréctil, tanto de origen psicógeno como de origen neurológico, se basa en la administración oral de sildenafilo y derivados, que aumentan la relajación mediada por óxido nítrico en el cuerpo cavernoso. La inyección intracavernosa de prostaglandina PGE_1 puede emplearse en casos que no responden al sildenafilo.

Trastornos de la respuesta inmune

El SNA es clave en la modulación de la respuesta inmune. La concentración de citocinas influye a nivel central en la actividad de las vías simpática y parasimpática, que actúan a través de receptores adrenérgicos y colinérgicos presentes en las células inmunes. Lesiones cerebrales agudas, accidentes vasculares cerebrales o lesiones cardíacas tienen efectos perjudiciales en el sistema inmune, mediados por activación central simpática. La estimulación eléctrica vagal ejerce efectos terapéuticos suprimiendo la respuesta

inflamatoria crónica en enfermedades autoinmunes, como la artritis reumatoide.

Bibliografía especial

Benarroch EE. *Autonomic Neurology*. Oxford: Oxford University Press; 2014.

Colombo J, Arora R, DePace NL, Vinik AI. *Clinical Autonomic Dysfunction*. Philadelphia: Springer; 2015.

Low PA, Benarroch EE. *Clinical Autonomic Disorders*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.

Mathias CJ, Bannister R. *Autonomic Failure. A Textbook of Clinical Disorders of the Autonomic Nervous System*. 5th ed. Oxford: Oxford University Press; 2013.

Robertson D, Biaggione I, Burnstock G, Low PA, Paton JFR. *Primer on the Autonomic Nervous System*. 3rd ed. London/San Diego: Elsevier; 2012.

170

Trastornos del sueño

A. Iranzo de Riquer

C. Gaig Ventura

A pesar de que el sueño ocupa la tercera parte de nuestra existencia, su naturaleza y sus alteraciones se han ignorado en medicina durante siglos. En las últimas décadas se ha comprobado que el sueño es una conducta heterogénea y compleja, que el 8%-15% de la población sufre algún trastorno en relación con él y que sus alteraciones pueden tener consecuencias importantes sobre la salud. Por tanto, es útil conocer las características clínicas de estos trastornos, su diagnóstico, evaluación y tratamiento.

Sueño normal

Estadios del sueño

La mayoría de los datos sobre el sueño se ha obtenido mediante el registro continuo de tres variables electrofisiológicas: la actividad eléctrica cerebral (electroencefalograma [EEG]), los movimientos oculares (electrooculograma [EOG]) y la actividad muscular (electromiograma [EMG]). Durante la vigilia, con los ojos cerrados, el EEG (fig. 170-1) registra una mezcla de frecuencias rápidas de baja a moderada amplitud que se designan como ritmos β (13-25 ciclos/s o Hz, localizada en áreas frontales) y α (8-12 Hz en áreas occipitales); el EMG (en músculos de la barbilla) muestra el mayor grado de actividad tónica, y el EOG registra movimientos oculares rápidos y parpadeos.

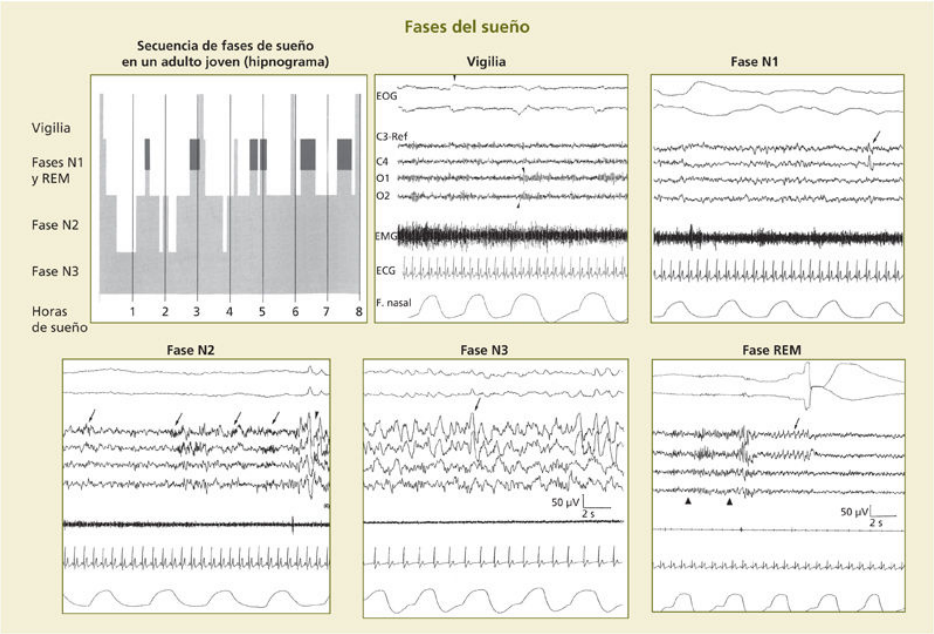


FIGURA 170-1 Fases del sueño. *Arriba, a la izquierda.* Secuencia normal de fases de sueño a lo largo de la noche en un adulto joven. Se presentan las diferentes fases *(en ordenadas)* y el número de horas de sueño *(en abscisa).* Las fases N1 y REM se representan al mismo nivel para mayor simplicidad, aunque la fase REM se indica de forma más oscura en el gráfico. *Arriba, en el centro y a la derecha.* Registro poligráfico de sueño (polisomnograma) con electrooculograma (EOG), electroencefalograma (área central izquierda o C3, derecha o C4, occipital izquierda u O1 y derecha u O2), electromiograma del mentón (EMG), electrocardiograma (ECG) y flujo respiratorio nasal. En vigilia se registran movimientos oculares rápidos en EOG *(punta de flecha)* y un ritmo α posterior *(puntas de flecha).* En la fase N1 ha desaparecido el ritmo α, hay movimientos oculares lentos y ondas agudas de vértex *(flecha). Abajo.* En la fase N2 se registran husos de sueño *(flechas)* y complejos K *(punta de flecha).* En la fase N3 hay actividad lenta y de gran amplitud en el EEG *(flecha),* con tono muscular conservado. En la fase REM se registran movimientos oculares rápidos y tono muscular ausente *(puntas de flecha) (compárese el EMG con el resto de las fases)* y ondas en «diente de sierra» en el EEG *(flecha).*

Durante la transición de la vigilia al sueño (estadio N1 del sueño), los movimientos oculares se vuelven lentos y desconjugados, la actividad EMG disminuye y aparecen frecuencias de EEG más lentas (θ, de 4-7 Hz) y ondas aisladas de mayor voltaje sobre la línea media del cerebro (ondas agudas del vértex). En el estadio N2, aparecen los complejos K (ondas lentas a 1 Hz frontales de amplitud elevada) y los husos del sueño (brotes de actividad

a 12-15 Hz en áreas centrales); estos últimos traducen el bloqueo en el tálamo de la transmisión de impulsos sensoriales hacia el córtex durante el sueño. Al aumentar la profundidad del sueño se registra actividad δ (1-3 Hz) de amplitud elevada, que si ocupa más del 20% del tiempo se designa como *estadio N3, siendo* los movimientos oculares indetectables y el tono muscular muy reducido. Los estadios N1 y N2 corresponden al llamado *sueño no REM superficial,* y N3, al *sueño no REM profundo.*

En un adulto sano el sueño se inicia con varios minutos de estadio N1, seguido por los estadios N2 y N3. Unos 60-100 min tras el inicio del sueño llega la primera fase REM *(rapid eye movement),* caracterizada por movimientos oculares rápidos similares a los de la vigilia (aunque con los ojos cerrados), ausencia de tono muscular (el sujeto está paralizado) y un EEG intermedio entre el de la vigilia y el estadio N1 con frecuencias θ de bajo voltaje. Tras esta fase se repite de nuevo el proceso, y se alternan 60-90 min de sueño no REM con 15-30 min de sueño REM. El sueño N3 predomina en el primer tercio de la noche y el sueño REM en el último. Aproximadamente el 75% del sueño es no REM y el 25% es REM. Estas proporciones varían a lo largo de la vida.

Ritmos circadianos

La oscilación rítmica cada 24 h de la vigilia y el sueño no depende sólo de la presencia de luz y oscuridad, sino que está impresa en nuestro organismo, ya que después de suprimir las influencias externas persiste un ritmo similar. Muchas funciones biológicas tienen variaciones rítmicas de alrededor de 24 h, entre ellas la secreción hormonal y la temperatura corporal. El hecho de que estos ritmos duren más o menos 1 día hace que se conozcan como ritmos circadianos (de *circa,* «alrededor de»). La temperatura corporal, por ejemplo, tiene un ritmo circadiano muy estable de alrededor de 24 h, con un mínimo en las primeras horas de la madrugada y un máximo al final de la tarde. El período de menor temperatura suele estar sincronizado normalmente con el del sueño nocturno. Los ritmos circadianos están controlados por el núcleo supraquiasmático del hipotálamo, mientras que en el control de los mecanismos del sueño son básicos el hipotálamo, el tálamo, el sistema límbico y el tronco cerebral.

Trastornos del sueño

Los trastornos del sueño se pueden clasificar en cuatro grandes grupos: a) trastornos con somnolencia diurna excesiva; b) trastornos con dificultad para conciliar y mantener el sueño o insomnio; c) trastornos con conductas anormales durante el sueño o parasomnias, y d) trastornos del ritmo sueño-vigilia.

El *insomnio* es el trastorno más común. El 20%-30% de la población adulta refiere dificultades para dormir y el 2%-3% recibe fármacos hipnóticos. En la infancia el insomnio es raro, con excepción del causado por malos hábitos de sueño. Los trastornos con *somnolencia diurna excesiva* afectan al 4%-9% de la población adulta y se deben principalmente a apneas del sueño o enfermedades más raras como la narcolepsia, que ocurre en 1 de cada 2.000 personas. Las *parasomnias* son más infrecuentes en adultos, pero el 15% de los niños presentan sonambulismo; el 1%-6%, terrores nocturnos, y el 20%, pesadillas aisladas.

La historia clínica (siempre contrastada con la persona que duerme con el paciente) es esencial para el diagnóstico. Debe incluir: hora habitual de acostarse y tiempo que transcurre hasta conciliar el sueño, horas de sueño y sensación de descanso al despertar, presencia de ronquidos o apneas, número de despertares y motivo, presencia de somnolencia diurna, número de siestas, accidentes laborales o de tráfico debidos a la somnolencia, síntomas que ocurren en vigilia (p. ej., la cataplejía) o por la noche (como un síndrome de piernas inquietas), estado de ánimo habitual, horario de trabajo y consumo de alcohol y fármacos hipnóticos. Un diario de los hábitos de sueño durante 2-4 semanas completa la información. A veces, el diagnóstico clínico puede confirmarse con la polisomnografía nocturna o el test de múltiples latencias de sueño.

Somnolencia diurna excesiva

Los trastornos que la producen tienen en común una tendencia anormal e involuntaria a dormirse en momentos inapropiados. La somnolencia se presenta en situaciones pasivas como leer o ver la televisión y sólo si es

muy intensa ocurre mientras se conduce, se habla, se come o se trabaja. Hay cuatro causas principales de hipersomnia diurna: sueño insuficiente nocturno (dormir por la noche menos de lo que se necesita), síndrome de apneas obstructivas durante el sueño, narcolepsia e hipersomnia idiopática. Las dos primeras son las responsables de la mayoría de los casos. Debe sospecharse la presencia de privación de sueño nocturno cuando el paciente duerme de media al menos 2 h más los días festivos que los laborables, junto con una alta eficiencia de sueño.

Narcolepsia

En el síndrome típico la somnolencia diurna excesiva se asocia a cataplejía y menos frecuentemente también a parálisis del sueño y alucinaciones hipnagógicas. La enfermedad afecta a ambos sexos por igual, es casi siempre esporádica y aparece sobre todo en la segunda o tercera décadas y, una vez instaurada, dura toda la vida, con escasas oscilaciones, aunque puede presentarse también antes de la adolescencia. No es raro que los enfermos permanezcan sin diagnóstico durante años.

La somnolencia puede ser continua y perceptible por el paciente u ocurrir en forma casi imprevisible como ataques de sueño. Estos, aunque breves, tienen un efecto reparador, un fenómeno no tan claro en otras hipersomnias. La somnolencia suele ser el primer síntoma, seguido en poco tiempo del resto. Los ataques de *cataplejía* son prácticamente patognomónicos de la narcolepsia y consisten en episodios súbitos de debilidad muscular durante la vigilia, desencadenados por emociones como risa, cólera, miedo o sorpresa; pueden ser fugaces y leves o tan intensos que provoquen la caída del paciente, o bien generalizados o afectar sólo a una parte del cuerpo. El sujeto no pierde la consciencia durante los ataques. Los episodios de *parálisis del sueño,* que pueden ocurrir también de forma aislada en sujetos sanos sin narcolepsia (sobre todo en personas predispuestas si existe una privación de sueño las noches anteriores), producen una imposibilidad para moverse, de 1-2 min de duración, al inicio del sueño o al despertar. La consciencia está preservada durante el episodio.

Las *alucinaciones hipnagógicas* son sensaciones vívidas táctiles (p. ej., la sensación de arañas que avanzan por el cuerpo), cenestésicas (p. ej., la sensación de levitar en el aire), auditivas (oír una música o sonar un

teléfono), aunque sobre todo visuales (ver una cara, una persona, un animal) que aparecen durante el adormecimiento o durante los episodios de parálisis de sueño. Además de los síntomas clásicos, en la narcolepsia hay un sueño nocturno fragmentado, lo que se debe a la incapacidad de mantener de forma estable tanto la vigilia como el sueño. El sueño nocturno y muchos de los ataques de sueño se inician con una fase REM muy precoz. Los ataques de cataplejía y parálisis del sueño producen una fase REM parcial, con la atonía muscular típica de esta fase, pero la corteza cerebral está en vigilia.

La causa de la narcolepsia es desconocida. Se ha descrito una alta asociación con el antígeno de histocompatibilidad (HLA) DQB1*0602. Así, mientras este se halla sólo en el 15%-30% de la población, en los pacientes con narcolepsia se encuentra en más de un 95%. Sin embargo, tener el HLA/DQB1*0602 no es suficiente para desarrollar la enfermedad y probablemente son necesarios otros factores. La mayoría de los pacientes con narcolepsia y cataplejía tienen un déficit de un neurotransmisor que se sintetiza en el hipotálamo posterior, la hipocretina (también conocida como *orexina*), cuya función es favorecer la vigilia e inhibir el sueño REM. Este déficit es debido a la muerte, probablemente de forma inmunomediada, de las neuronas hipotalámicas que producen este péptido.

El *diagnóstico* de narcolepsia debe establecerse por historia clínica y confirmarse con un polisomnograma nocturno seguido del test de latencias de sueño múltiples (MSLT, del inglés *multiple sleep latency test*). El MSLT consiste en el registro poligráfico diurno de cinco períodos de 20 min cada 2 h (en general, de las 9:30-10:00 a las 17:30-18:00 h), en cada uno de los cuales se mide la latencia de aparición del sueño y si hay inicios de sueño en fase REM. Una latencia media de sueño menor de 8 min y al menos dos inicios de sueño en fase REM son típicos de narcolepsia. La tipificación del HLA y, sobre todo, la determinación de los niveles de hipocretina en el líquido cefalorraquídeo son útiles en el diagnóstico, en especial en casos complejos. Prácticamente todos los pacientes con narcolepsia tienen niveles bajos o indetectables de hipocretina, siendo este un hallazgo muy específico de la enfermedad.

El *tratamiento* de la narcolepsia es sintomático, ya que no se dispone de hipocretina o fármacos hipocretinérgicos. Cuando el paciente puede efectuar alguna siesta diurna, su rendimiento mejora. Si esto es insuficiente,

el tratamiento farmacológico debe dirigirse al síntoma más incapacitante. Para la somnolencia se utilizan agentes estimulantes del SNC, como el metilfenidato (10-60 mg/día en dos o tres tomas), el modafinilo (100-400 mg/día en dos tomas) o el pitolisant (9-36 mg/día en una toma), que no deben tomarse después de las 18:00 h, pues podrían producir insomnio nocturno. Para la cataplejía se recomiendan el oxibato sódico (6-9 g en dos dosis, al acostarse y a las 3 h de la primera toma), la clomipramina (25-200 mg/día), la fluoxetina (20-60 mg/día) y la venlafaxina (75-300 mg/día). El oxibato sódico también mejora la somnolencia y, especialmente la continuidad del sueño nocturno. El pitolisant, además de la somnolencia, también mejora la cataplejía.

Síndrome de apneas/hipopneas del sueño

El síndrome de apneas/hipopneas del sueño (SAHS) se caracteriza por la presencia de pausas frecuentes en la respiración (apneas) durante el sueño debido a una obstrucción parcial o completa de la vía respiratoria superior, muy frecuentemente en la orofaringe. El síntoma diurno más habitual es la hipersomnia, a la que se asocia disminución de atención y rendimiento. Durante el sueño, los pacientes tienen ronquidos, pausas en la respiración de más de 10 s (a veces de hasta 1-2 min) con ruidos inspiratorios intensos al finalizar la apnea, y un sueño nocturno poco reparador. La somnolencia se debe a que después de cada apnea se produce un microdespertar de 1-4 s (del que el paciente no es consciente) que fragmenta el sueño. El SAHS se asocia a hipertensión arterial y por sí solo es un factor de riesgo cardiovascular y debe buscarse su presencia, por ejemplo, en pacientes con accidente vascular cerebral. Si hay sobrepeso u obesidad, la pérdida de peso ha de ser la primera medida terapéutica. El tratamiento más efectivo para la mayoría de los casos es la administración por vía nasal de aire a presión positiva continua (CPAP). En casos leves (< 20 apneas/h), la uvulopalatofaringoplastia es una técnica quirúrgica que puede ser efectiva, además de los dispositivos intrabucales de avance mandibular.

Hipersomnia idiopática

Consiste en somnolencia diurna excesiva crónica en ausencia de una causa identificable, como narcolepsia, apneas, depresión y sueño nocturno

insuficiente. Los episodios diurnos de sueño no tienen un efecto reparador como en la narcolepsia. El sueño nocturno puede ser de mayor duración que el normal y el despertar matutino difícil. El síndrome no es familiar, afecta a ambos sexos por igual, se inicia en la adolescencia y dura toda la vida. La causa es desconocida. En estos pacientes no hay inicios de sueño en fase REM ni asociación al HLA. El tratamiento consiste en fármacos estimulantes del SNC.

Hipersomnias secundarias

La hipersomnia asociada a la depresión, la secundaria a lesiones del SNC (habitualmente hipotalámicas), la distrofia miotónica y la debida a alteraciones metabólicas o endocrinas, como uremia, insuficiencia hepática o hipotiroidismo, deben distinguirse de la hipersomnia idiopática. El *síndrome de Kleine-Levin* afecta sobre todo a adolescentes varones y cursa con períodos recurrentes de días a semanas de hipersomnia, hiperfagia, hipersexualidad y cambios de conducta como confusión o desinhibición, que alternan con otros de absoluta normalidad. Es una encefalopatía recurrente donde hay una disfunción talámica y frontotemporal. Durante los episodios, el paciente duerme por períodos prolongados, levantándose de la cama sólo para comer o evacuar. El curso del síndrome es hacia la mejoría espontánea con los años. El tratamiento con litio suele reducir el número y la intensidad de los episodios. Durante los episodios, los corticoides intravenosos o los estimulantes del SNC pueden ser efectivos.

Insomnio

El insomnio es la sensación subjetiva de no poder dormir cuando o cuanto se desea. Es el trastorno del sueño más frecuente y tiene muchas causas. La duración del insomnio es la guía más importante para su evaluación y tratamiento. El *insomnio de corta duración* (≤ 3 semanas) ocurre en personas sin historia de alteraciones del sueño. Las causas más frecuentes son el estrés y las alteraciones ambientales, como un examen, la pérdida de un ser querido, una hospitalización y la presencia de dolor. También puede inducirse farmacológicamente por estimulantes (café, nicotina) o por la retirada de agentes depresores del SNC (benzodiazepinas, alcohol). En el

insomnio de larga duración o *crónico* (> 3 semanas), la cantidad de sueño nocturno que se pierde es habitualmente mínima, la somnolencia diurna es escasa y el rendimiento normal. No obstante, el paciente puede presentar cansancio y sensación de falta de sueño. Hay varias causas de insomnio crónico, muchas de las cuales pueden coexistir en el mismo paciente.

Insomnio asociado a trastornos psiquiátricos

El 30%-60% de los pacientes con insomnio crónico tienen un trastorno psiquiátrico identificable, sobre todo depresión, trastorno bipolar, trastornos de ansiedad y obsesivo-compulsivos, personalidad limítrofe *(borderline)* o anorexia nerviosa, entre otros. Sin embargo, el insomnio no es *per se* un síntoma de enfermedad psiquiátrica y, en ocasiones, pacientes psiquiátricos pueden tener otras causas de insomnio, como el síndrome de piernas inquietas. El patrón característico en la depresión, aunque no específico, consiste en un sueño de inicio normal, pero con despertar precoz en la madrugada.

Insomnio psicofisiológico

Factores psicológicos pueden contribuir o ser la causa esencial del insomnio. Las personas que sufren este proceso pueden entrar en un círculo en el que el intenso deseo de dormir les impide conseguirlo a pesar de intentarlo de múltiples maneras. Estas personas llegan a asociar la habitación, la imagen de la cama o la rutina anterior al sueño con el insomnio. Su pensamiento reiterativo en el proceso puede hacer que disminuyan de manera exagerada actividades sociales, comidas o deportes por miedo a que les produzcan insomnio. Típicamente, estos pacientes refieren haber dormido 2-3 h menos que las determinadas en un estudio polisomnográfico simultáneo.

Insomnio asociado a enfermedades médicas no psiquiátricas

Enfermedades como la insuficiencia cardíaca, el hipertiroidismo, las enfermedades reumáticas, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, el reflujo esofágico o cualquier proceso que curse con dolor

pueden asociarse a insomnio. El *insomnio letal familiar* es una enfermedad rara por priones, autosómica dominante, en la que degenera el tálamo y aparecen insomnio, disautonomía y demencia, con una supervivencia media de 2 años.

Síndrome de las piernas inquietas y movimientos periódicos de las piernas durante el sueño

El paciente con el síndrome de las piernas inquietas presenta una necesidad irresistible de mover las piernas, asociado a molestias en estas, que aparece por la tarde y la noche, se acentúa con el reposo y mejora con el movimiento. Las molestias en las piernas pueden impedir conciliar el sueño cuando el sujeto se estira en la cama. Es una entidad muy frecuente, que afecta al 5-10% de la población. Hay una forma esporádica, una familiar y otra asociada a ferropenia, embarazo e insuficiencia renal. El tratamiento de elección se basa en agentes dopaminérgicos (pramipexol, ropinirol, rotigotina), la gabapentina y la pregabalina. El uso crónico de altas dosis de agentes dopaminérgicos puede producir el fenómeno de aumento (empeoramiento de los síntomas, que aparecen más temprano en el día y en otras regiones del cuerpo). Los opiáceos, como la oxicodona/naloxona, pueden ser también útiles. Siempre se debe excluir la presencia de ferropenia en un paciente con piernas inquietas, determinando los niveles de ferritina en sangre, y, si está indicado, administrar hierro oral o endovenoso.

El 90% de los pacientes con el síndrome de piernas inquietas, cuando duermen, presentan movimientos periódicos de las piernas, consistentes en dorsiflexión del pie, extensión del dedo gordo y flexión de la rodilla de unos 0,5-5 s de duración. Estos movimientos se repiten cada 10-90 s, en especial en las primeras horas del sueño. Si son suficientemente intensos y frecuentes, pueden causar una fragmentación del sueño y molestar al acompañante. En muchos casos, sin embargo, los movimientos periódicos de las piernas durante el sueño son un hallazgo asintomático.

Tratamiento del insomnio

Medidas terapéuticas generales y tratamiento conductual

Son medidas que tratan de disminuir la ansiedad del paciente ante el problema, instaurar una correcta higiene de sueño (mantener siempre la misma rutina y horarios, evitar siestas de día, no hacer ejercicio intenso por la noche, evitar cenas abundantes y el alcohol por la noche, no mirar la hora cuando no se puede dormir, y cuando se está en la cama no leer, ver la televisión, escuchar la radio ni usar teléfonos móviles, *tablets* u otros dispositivos). Es importante disminuir el abuso de hipnóticos y alcohol. El tratamiento de elección en el insomnio crónico son las terapias cognitivo-conductuales que consisten en la relajación muscular, la restricción del tiempo en la cama y técnicas de control de estímulos.

Fármacos hipnóticos

Sólo se indican en tratamientos de menos de 3 meses en sujetos con insomnio de corta duración. Los fármacos más utilizados son las benzodiazepinas y los agonistas del receptor benzodiazepínico como el triazolam o el lorazepam y el zolpidem o la zopiclona. Sus efectos secundarios incluyen disminución del rendimiento, amnesia anterógrada e insomnio de «rebote» al suspenderlos. La dependencia, la tolerancia y el abuso son problemas característicos de estos medicamentos. Las dosis habituales deben reducirse en el anciano.

Parasomnias

Son conductas anormales durante el sueño, de las que el enfermo pocas veces es consciente y por eso la historia clínica debe hacerse con alguien que las haya observado por la noche.

Parasomnias del sueño no REM: sonambulismo, terrores nocturnos y despertares confusos

Estos trastornos comparten una historia familiar con frecuencia positiva y una tendencia a ocurrir durante el sueño profundo no REM (estadio N3). Son más frecuentes en niños y adolescentes y ocurren sobre todo durante el primer tercio de la noche, con amnesia del episodio. Los episodios ocurren con más frecuencia en épocas de estrés o privación de sueño.

En el *sonambulismo* el individuo se levanta de la cama y deambula durante unos minutos con expresión vacía, ojos abiertos y reactividad mínima. Hay riesgo de caídas y lesiones, que aumenta si el sujeto no duerme en su lugar habitual.

Los episodios de *terror nocturno* son más dramáticos y suelen iniciarse con un grito, pánico intenso inconsolable, vocalización y actividad motora importante, como golpear la pared y deambular inquieto o correr sin objetivo, con posibilidad de producirse lesiones o de romper objetos. Se acompañan de intensa actividad autónoma, como piloerección, sudación, rubefacción, taquipnea y taquicardia. Los pacientes parecen despiertos con los ojos abiertos, pero no recuerdan el episodio al día siguiente. Algunos sujetos recuerdan pesadillas con un contenido claustrofóbico (p. ej., estar encerrado en una habitación o un laberinto) o peligroso (p. ej., de un incendio, de un tren que le va a atropellar) de donde deben huir.

En los *despertares confusos* el sujeto se semiincorpora en la cama, abre los ojos y mira alrededor con sensación de confusión y extrañeza para volverse a dormir al cabo de unos pocos segundos.

En el registro poligráfico de las parasomnias no REM, los episodios se inician con un despertar brusco y parcial desde la fase N3 del sueño. Las parasomnias no REM mejoran con la edad, pero pueden persistir en el adulto. No hay un tratamiento efectivo, si bien bajar la altura de la cama, quitar objetos de su trayecto o cerrar con seguro ventanas y puertas peligrosas pueden evitar que el paciente se lesione. La administración nocturna de clonazepam disminuye la intensidad y el número de episodios.

Parasomnias del sueño REM: pesadillas persistentes y trastorno de conducta

Las *pesadillas* son sueños vívidos asociados a ansiedad intensa y taquicardia, taquipnea o diaforesis moderadas que ocurren durante el sueño REM. Al despertar, el paciente mantiene una buena memoria del contenido del sueño. El fenómeno puede deberse a factores orgánicos, psicológicos o medicamentosos. Los niños tienen mayor tendencia a las pesadillas que el resto de la población y la fiebre aumenta su frecuencia. En adultos, el inicio de las pesadillas puede asociarse a depresión, ansiedad, trastorno de conducta durante el sueño REM, apneas obstructivas, trastorno por estrés

postraumático o uso de determinados fármacos (β-bloqueantes, hipolipemiantes). En niños, las pesadillas no requieren otro tratamiento que una explicación tranquilizadora a los padres. En adultos con pesadillas persistentes se debe hacer una evaluación médica y psiquiátrica y puede ser de ayuda un registro polisomnográfico.

El *trastorno de conducta durante el sueño REM* es un trastorno de sueño crónico caracterizado por la pérdida de la atonía muscular típica del sueño REM asociada a conductas complejas y vigorosas como hablar, chillar, dar puñetazos o patadas, o saltar de la cama y que puede causar hematomas y traumatismos. Los pacientes tienen pesadillas en las que son atacados o perseguidos por un agresor desconocido. El trastorno aparece en sujetos de más de 50 años, generalmente hombres, y es crónico. Puede ser idiopático o secundario a una narcolepsia, una enfermedad neurodegenerativa como enfermedad de Parkinson, atrofia multisistémica y demencia con cuerpos de Lewy, o a la toma de medicamentos como antidepresivos y β-bloqueantes liposolubles. Es muy raro en la enfermedad de Alzheimer.

En la gran mayoría de los pacientes a quienes inicialmente se diagnostica la forma idiopática, al cabo de unos años desarrollan enfermedad de Parkinson, demencia con cuerpos de Lewy o atrofia multisistémica. Es decir, este trastorno precede en estos casos al inicio del parkinsonismo, las quejas cognitivas y la ataxia, y es una manifestación prodrómica de estas enfermedades neurodegenerativas. Los pacientes con trastorno de conducta asociado al sueño REM idiopático que presentan alteraciones subclínicas típicas de la enfermedad de Parkinson (pérdida de olfato, disminución de la captación del trazador en los ganglios basales del transportador de la dopamina e hiperecogenicidad de la sustancia negra) son los que tienen más riesgo de desarrollar esta enfermedad neurodegenerativa en pocos años. El diagnóstico se ha de confirmar mediante un polisomnograma con vídeo en el que se demuestre que en la fase REM hay tono muscular aumentado y conductas anormales. La buena respuesta al tratamiento con 0,5-2 mg de clonazepam al acostarse es característica. La melatonina también puede ser útil (3-12 mg/noche).

Enfermedad anti-IgLON5

Es una enfermedad rara que ocurre en personas de más de 50 años que presentan una desestructuración de todas las fases del sueño asociada a anticuerpos contra la proteína IgLON5 de las neuronas, pérdida neuronal y depósitos de la proteína τ en los núcleos del tronco cerebral y el hipotálamo. Los pacientes presentan un sueño agitado, con conductas anormales en el sueño N2, trastorno de conducta del sueño REM, apneas obstructivas y estridor por paresia de las cuerdas vocales. Otros síntomas neurológicos de la enfermedad son disfagia, disartria, deterioro cognitivo, corea y alteraciones de la marcha y el equilibrio. Se desconoce si es una enfermedad neurodegenerativa o autoinmune.

Crisis epilépticas durante el sueño

Las crisis epilépticas ocurren de forma preferente o exclusiva durante el sueño en el 30% de los pacientes con crisis tónico-clónicas generalizadas y en el 10% de los que presentan crisis parciales. Son frecuentes en las fases N1 y N2, y poco frecuentes en N3 y el sueño REM.

Existe un tipo de epilepsia del lóbulo frontal en las que las crisis son únicamente nocturnas, con la presencia de episodios de movimientos de tipo distónico de las extremidades, estereotipados, tras los cuales el paciente vuelve a dormirse sin dificultad. Es habitual que ocurran varias veces cada noche durante años. Hay una forma esporádica y otra familiar autosómica dominante asociada mutaciones en los receptores nicotínicos de la acetilcolina. El diagnóstico sólo es posible mediante un polisomnograma con registro simultáneo en vídeo. El tratamiento más eficaz se basa en carbamazepina u oxcarbazepina en las dosis antiepilépticas habituales.

Trastornos del ciclo sueño-vigilia

El síntoma cardinal de estos trastornos es un desajuste involuntario entre los períodos de vigilia y sueño del paciente y los de su entorno. Puede ser *secundario* o *primario*. El secundario ocurre tras viajes aéreos a través de zonas de diferente horario o debido a cambios frecuentes en el horario de trabajo. El primario suele enmarcarse como otros trastornos de sueño que se detallan a continuación.

Síndrome de fase de sueño atrasada

Los pacientes, habitualmente adolescentes y adultos jóvenes, de forma continuada no pueden dormirse antes de las 2-4 h de la madrugada, aunque el sueño, una vez iniciado, es normal en cantidad y calidad, si bien el despertar se produce de manera también retrasada, alrededor del mediodía o más tarde. No debe confundirse con insomnio ni con hipersomnia. El tratamiento es complejo y se basa en administrar de forma continuada luz por la mañana temprano y melatonina por la noche o cronoterapia, es decir, retrasar progresivamente la hora de acostarse cada día hasta volver a sincronizarla con el ciclo habitual.

Síndrome de fase de sueño adelantada

Es justo la situación contraria y suele presentarse en edades avanzadas y confundirse con hipersomnia o insomnio con despertar precoz (típico de la depresión). La administración de luz a última hora del día de forma mantenida es útil.

Síndrome de ciclo de sueño-vigilia diferente de 24 h

En estos pacientes, el sueño sobreviene cada día un poco más tarde, sin que puedan ajustarse a un horario estable. Puede verse en lesiones hipotalámicas, enfermedades neurodegenerativas o en personas ciegas de nacimiento. La melatonina en dosis de 6-10 mg al final de la tarde puede ser útil.

Bibliografía especial

Allen RP, Picchietti DL, Garcia-Borreguero D, Ondo WG, Walters AS, Winkelman JW, et al. International Restless Legs Syndrome Study Group. Restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease diagnostic criteria: updated International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) consensus criteria–history, rationale, description, and significance. *Sleep Med*. 2014;15:860–873.

Iranzo A, Santamaria J, Tolosa E. Idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder: diagnosis, management, and the need for neuroprotective interventions. *Lancet Neurol*. 2016;15:405–419.

Sabater L, Gaig C, Gelpi E, Bataller L, Lewerenz J, Torres-Vega E, et al. A novel non-rapid-eye movement and rapid-eye-movement parasomnia with sleep breathing disorder associated with antibodies to IgLON5: a case series, characterisation of the antigen, and post-mortem study. *Lancet Neurol*. 2014;13:575–586.

Scammell TE. Narcolepsy. *N Engl J Med*. 2015;373:2654–2662.

171

Cefaleas y algias faciales

J. Pascual Gómez

Concepto

La cefalea es el principal motivo neurológico de consulta. Las cefaleas pueden clasificarse en *primarias* y *secundarias*. Las primarias son las más frecuentes e incluyen la cefalea de tensión, la migraña, la cefalea en racimos y otras cefaleas trigémino-autonómicas. Las secundarias son sintomáticas de una lesión intracraneal, de patología de estructuras pericraneales o de enfermedades sistémicas.

Patogenia

Salvo los núcleos del rafe, el parénquima cerebral es insensible al dolor, lo que explica la baja incidencia de cefalea como inicio de los tumores intracraneales. La cefalea es consecuencia de la activación de los receptores nociceptivos craneales extracerebrales. Las estructuras craneales sensibles al dolor son el cuero cabelludo, las meninges, las porciones proximales extracerebrales de las grandes arterias, las ramas de la carótida interna y externa, y los senos venosos. Los estímulos dolorosos recogidos en estas estructuras son vehiculados por el nervio trigémino para el caso de las estructuras supratentoriales, y por las tres primeras raíces cervicales para las infratentoriales.

Diagnóstico

La *anamnesis* es el instrumento principal. Los errores en cefaleas están condicionados en general por una anamnesis deficiente. Ha de seguir un protocolo sencillo, pero reglado. En un primer momento hay que precisar el *tiempo de evolución* y la *periodicidad* de la cefalea. En general, las cefaleas de más de 3 meses de evolución raramente serán secundarias a una masa intracraneal. Las cefaleas agudas e intensas obligan a descartar enfermedades graves, como una hemorragia subaracnoidea o hipertensión intracraneal. La *edad de comienzo* es de gran ayuda diagnóstica. Las cefaleas *de novo* en mayores de 65 años obligan a descartar cefalea secundaria a un proceso expansivo o arteritis temporal. Las cefaleas de inicio en las tres primeras décadas de la vida casi siempre son cefalea tensional o migraña.

Delimitar la *duración* es importante. La cefalea tensional es típicamente continua y desaparece con el sueño o la distracción. Las cefaleas secundarias predominan ciertas horas del día: al amanecer para la cefalea tumoral y durante el reposo nocturno para la arteritis temporal. La duración de la migraña oscila entre 4 y 72 h, mientras que la cefalea en racimos se prolonga entre 30 y 120 min.

La *localización* y la *calidad* del dolor, aun siendo útiles, no son tan específicas. La localización holocraneal es sugestiva de cefalea tensional, la migraña es hemicraneal y la cefalea tumoral presenta una localización más variable. En otras cefaleas, la localización es muy característica como, por ejemplo, la periocular de la cefalea en racimos o la temporal de la arteritis temporal. La calidad del dolor es el dato más subjetivo del interrogatorio. Además, se debe interrogar la *intensidad* del dolor. La mayoría de los pacientes describen sin problemas el dolor pulsátil moderado-intenso de la migraña o la molestia leve en forma de pesadez de la cefalea tensional.

Los *factores desencadenantes o que alivien el dolor* pueden ser de gran ayuda no sólo diagnóstica, sino también terapéutica. Por ejemplo, su provocación por la tos obliga a descartar la malformación de Chiari de tipo I. Es importante indagar acerca de la presencia o no de *síntomas acompañantes.* La migraña se acompaña de síntomas como foto y

sonofobia, náuseas y, ocasionalmente, se ve precedida de sintomatología neurológica transitoria (aura). La cefalea tumoral suele acompañarse de clínica focal progresiva o irritativa y otras cefaleas presentan fenómenos acompañantes casi diagnósticos, como la polimialgia o la claudicación mandibular en la arteritis temporal, o la rinorrea, el lagrimeo o el signo de Horner en la cefalea en racimos. Por último, se ha de recoger la *respuesta a los tratamientos* ya ensayados. Hay que confirmar que dosis y vía de administración han sido adecuadas. No es infrecuente encontrar que el tratamiento es correcto, pero la dosis es claramente insuficiente o que, por ejemplo, los tratamientos antimigraña no son eficaces al haber sido administrados por vía oral a pacientes con vómitos.

Se ha de confirmar la sospecha diagnóstica con la *exploración física*, prestando atención a la posible presencia de hipertensión arterial, que obligaría a descartar entidades como el feocromocitoma, de manchas de café con leche o neurofibromas cutáneos, diagnósticos de neurofibromatosis, de implantación baja del cabello, sugestiva de malformación de Chiari y de dolor a la palpación de senos paranasales. El fondo de ojo es crucial. La presencia de pulso venoso descarta hipertensión intracraneal, mientras que la existencia de atrofia óptica es sugestiva de masa en la región de la silla turca.

La anamnesis y la exploración regladas permitirán el diagnóstico de la mayoría de los pacientes que consultan por cefalea, y no son necesarios *estudios complementarios* para el diagnóstico de las dos entidades más frecuentes, cefalea tensional, migraña u otras cefaleas primarias. La velocidad de sedimentación es obligatoria ante una cefalea de reciente aparición en ancianos, sobre todo si no hay focalidad. En pacientes con sospecha clínica de cefalea secundaria la prueba indicada es la TC/RM de cráneo. En la investigación de pacientes con cefalea no están indicados la radiología simple de cráneo o el electroencefalograma.

La TC/RM de cráneo debe solicitarse si la cefalea: a) se desencadena por esfuerzo; b) es de inicio súbito; c) se acompaña de focalidad; d) no responde al tratamiento, o e) la velocidad de sedimentación es normal y es de reciente aparición en ancianos. En una cefalea clínicamente secundaria con neuroimagen normal, las grandes posibilidades diagnósticas que restarían serían la hipo/hipertensión intracraneal, la aracnoiditis leptomeníngea y el Chiari de tipo I. En estos casos está indicada la RM y, si

es negativa, en ocasiones la punción lumbar. Sólo ante una sospecha clínica fundada de cefalea referida (v. más adelante) se necesitarán exploraciones para descartar glaucoma, sinusitis u otitis o síndrome de Costen.

Cefaleas primarias

Cefalea tensional

Dos tercios de la población han padecido cefalea de tensión episódica, mientras que el 3% sufre cefalea de tensión crónica (dolor > 15 días al mes). Puede aparecer a cualquier edad y es más frecuente en mujeres. Es de duración variable, de carácter opresivo (no pulsátil), bilateral e intensidad leve o, como máximo, moderada, lo que explica que la mayoría de los pacientes no consulte por este motivo. A diferencia de la migraña, el dolor no se acompaña de foto y sonofobia, ni empeora con el ejercicio. Es frecuente que estos pacientes aquejen sensación vaga de mareo, ansiedad o rasgos depresivos. La exploración es normal.

El primer paso en el tratamiento es una buena anamnesis y una cuidadosa exploración para que el paciente sienta que su queja está siendo tomada en serio. Si hay ansiedad o depresión relevantes, está indicada de entrada la opinión psiquiátrica. Para el tratamiento sintomático serán suficientes los analgésicos simples, preferiblemente paracetamol en dosis de 0,5 a 1 g o los AINE, de tipo AAS o naproxeno sódico. Es conveniente evitar asociaciones de fármacos. El tratamiento preventivo está indicado con cefalea más de 8 días al mes. La amitriptilina en dosis bajas, de 20 a 50 mg, es el fármaco de elección y debe mantenerse entre 3 y 6 meses. Es importante explicar sus posibles efectos secundarios (estreñimiento, sequedad de boca, somnolencia o insomnio y ganancia de peso), tener en cuenta las contraindicaciones (enfermedad prostática, glaucoma) e insistir en que el efecto puede tardar 2 semanas en aparecer.

Migraña

Epidemiología y cuadro clínico

El 10%-15% de la población padece migraña. Es un motivo de consulta muy frecuente debido a la discapacidad de las crisis, que además predominan en las etapas más productivas de la vida del individuo. Es más común en mujeres (3:1) y la mitad de los pacientes presentan antecedentes

familiares de migraña. Característicamente, se inicia en la niñez o adolescencia; el 80% de los pacientes han presentado su primer episodio antes de cumplir los 30 años y menos del 3% tras los 50. La frecuencia de las crisis suele oscilar entre un episodio cada varios meses y cuatro episodios al mes, si bien el 2% de la población sufre migraña crónica (dolor > 15 días al mes, que cumple criterios de migraña ≥ 8 días al mes). El dolor se instaura rápida pero progresivamente y persiste durante un mínimo de 4 h (o incluso menos, en niños) hasta un máximo de 3 días. En el 50% de los casos el dolor es hemicraneal; en el resto, ya desde su inicio o a lo largo del ataque, será bilateral. Es referido como pulsátil, si bien puede ser sordo u opresivo cuando el enfermo se encuentre inmóvil. Es moderado o intenso y característicamente empeora con el ejercicio o los cambios posturales y se acompaña de foto y sonofobia. Por todo ello, en el ataque el paciente estará quieto, acostado con la cabeza algo levantada, en un lugar oscuro y sin ruidos. El 90% de los pacientes sufren náuseas, y un tercio vómitos.

Muchos refieren, el día antes del dolor, los denominados *pródromos,* como cambios de humor, bostezos, retención de líquidos o avidez por determinados alimentos. En un tercio de los casos, la cefalea se precede de sintomatología neurológica focal que permanece entre pocos minutos y un máximo de 1-2 h. Estos episodios reciben genéricamente el nombre de *migraña con aura*. El aura más típica es la visual, en forma de fotopsias, espectros coloreados, escotomas o hemianopsia. La sensación hemicorporal de parestesias y, menos frecuentemente, de afasia pueden ocurrir como aura solitaria o acompañando a la clínica visual. Salvo en la variante de migraña hemipléjica familiar, la hemiparesia es rara. La focalidad del tronco del encéfalo en forma de coma, diplopía o parestesias periorales, entre otras, ocurre en menos del 10% de los pacientes que consultan por migraña, en general mujeres jóvenes. Menos del 1% de los pacientes presentarán un aura consistente en amaurosis unilateral *(migraña retiniana).* A cualquier edad, pero sobre todo en la infantil, en algunos pacientes aparece el aura sin cefalea posterior; este cuadro recibe el nombre de *aura sin cefalea.* Por último, dentro del extenso espectro clínico de la migraña y, excepcionalmente, tras un episodio típico de migraña con aura, la focalidad neurológica persiste y aparece un infarto cerebral en los estudios de neuroimagen. Este cuadro recibe el nombre de *infarto migrañoso.* En estos casos, el diagnóstico de infarto migrañoso ha de basarse en una historia

previa de migraña con aura y en la ausencia de otros procesos que justifiquen el diagnóstico.

Etiología y patogenia

Los pródromos se han adscrito clásicamente a una alteración del hipotálamo. El aura se debe a un fenómeno de depresión cortical propagada, que consiste en una onda de despolarización cortical que avanza hacia delante a un ritmo de 3 mm por minuto desde el lóbulo occipital. En la fase de dolor se activa el tronco del encéfalo, más concretamente el *locus ceruleus* y los núcleos del rafe, fuentes de inervación cerebral de catecolaminas y serotonina, respectivamente. Esta activación da lugar a su vez a la activación del denominado *sistema trigémino-vascular,* formado por el nervio trigémino y la porción parasimpática del nervio facial.

Al activarse, las terminaciones de este sistema dilatan los vasos craneales sensibles al dolor, en su mayoría leptomeníngeos, y liberan neuropéptidos algógenos, fundamentalmente el péptido en relación con el gen de la calcitonina (CGRP), que inducen su inflamación estéril. Ambos fenómenos vasculares, dilatación e inflamación leptomeníngea, son los responsables del dolor migrañoso propiamente dicho. Están controlados negativamente por dos receptores de la serotonina, el receptor 5-HT1B, localizado en la pared vascular y responsable del control de la vasodilatación, y el 5-HT1D, localizado en los terminales presinápticos del nervio trigémino y responsable del control de la liberación de péptidos.

Para que tenga lugar una crisis de migraña ha de existir un estado de hiperexcitabilidad cerebral, determinada genéticamente, que sea capaz de poner en marcha esta cascada fisiopatológica. La migraña es una enfermedad poligénica. Se conocen tres de los genes implicados en una variante rara de migraña, la hemipléjica familiar. Los tres genes mutados son canales iónicos de membrana y sus mutaciones dan lugar a un estado de hiperexcitabilidad neuronal debido a un incremento en las concentraciones extracelulares de K^+ y glutamato. De momento, los grandes estudios de asociación genética no han aclarado el sustrato genético para las formas habituales de migraña con y sin aura.

Tratamiento

La migraña influye muy negativamente en la calidad de vida del paciente que la sufre, por lo que debe ser tratada con interés. La identificación de los posibles factores desencadenantes es el primer paso del tratamiento. El estrés es el más frecuente. Algunos alimentos, como chocolate, derivados lácteos o alcohol, y fármacos como los anovulatorios deberían evitarse en lo posible en pacientes claramente sensibles. La mayoría de los desencadenantes (estrés, cambios atmosféricos, menstruación) no son evitables, por lo que en la práctica el tratamiento de la migraña es farmacológico. En los pacientes con menos de tres episodios al mes sólo está indicado el tratamiento sintomático. En niños y adultos con dolores leves-moderados pueden ser útiles los analgésicos de tipo paracetamol o AAS. Para ataques más intensos deben emplearse AINE de absorción oral rápida como naproxeno sódico en dosis de entre 550-1.100 mg, ibuprofeno (600-1.200 mg) o dexketoprofeno trometamol (25-50 mg). Este último puede emplearse por vía parenteral junto con metoclopramida si hay náuseas o vómitos.

Si no hay respuesta a los AINE, los agonistas de los receptores 5-HT1B/D o «triptanes» (sumatriptán, zolmitriptán, naratriptán, rizatriptán, almotriptán, eletriptán y frovatriptán) son los fármacos de elección. Estos fármacos son agonistas selectivos de los receptores implicados en el control del dolor en las crisis de migraña, por lo que la capacidad de inducir vasoconstricción periférica es menor que la de los ergóticos. Tienen un nivel de eficacia más elevado que los AINE, pueden utilizarse por vía subcutánea, intranasal u oral y son eficaces en el acmé del dolor y frente las náuseas y los vómitos. Pueden coadministrarse con AINE y conjuntamente con los tratamientos preventivos. Están contraindicados en pacientes con patología cardiovascular. Los ergóticos y los opiáceos deben evitarse por sus efectos secundarios, fundamentalmente por la capacidad de inducir cefalea de rebote e inducir cronificación de la migraña.

Los pacientes con más de tres crisis de dolor al mes precisan *tratamiento preventivo*. Los fármacos preventivos habitualmente se administran entre 3 y 9 meses, si bien los pacientes con migraña crónica suelen necesitar tratamientos durante años. Los β-bloqueantes, y dentro de ellos propranolol en dosis de entre 20 y 40 mg/8 h, y metoprolol, 100-200 mg/24 h, son los fármacos de elección en la migraña sin aura. En caso de migraña con aura, o si el paciente tiene problemas de sobrepeso, topiramato (50-100 mg/día)

sería el fármaco de elección. Si existen intolerancia/contraindicaciones puede administrarse flunarizina (5-10 mg/noche), vigilando la posible aparición de sobrepeso, somnolencia, depresión o parkinsonismo, o bien candesartán (8-32 mg/día) o lisinopril (5-20 mg/día), dos fármacos antihipertensivos que han demostrado una acción antimigraña específica. En casos con abuso de fármacos o con cefalea tensional asociada puede ser útil la amitriptilina (20-50 mg/día). En los pacientes con migraña crónica que no respondan o no toleren los fármacos orales está bien demostrada la eficacia y excelente tolerabilidad de la toxina botulínica de tipo A (Botox®, entre 155 y 195 U) en inyecciones pericraneales trimestrales. Esta toxina actúa sobre la migraña crónica no por su efecto relajante muscular, sino inhibiendo la liberación local de péptidos algógenos.

Sin duda, la gran novedad y esperanza en el campo del tratamiento preventivo son los anticuerpos monoclonales frente al CGRP. Los tres primeros son de administración subcutánea, erenumab, galcanezumab y fremanezumab. Erenumab es el único totalmente humano y dirigido frente al receptor del CGRP; galcanezumab y fremanezumab bloquean el CGRP circulante. Los tres han demostrado eficacia significativa frente a placebo en migraña episódica y crónica, con tasas de respuesta en los ensayos clínicos de alrededor del 50% de los casos. Su tolerabilidad es excelente y no ha habido problemas de seguridad en los ensayos clínicos, si bien se desconoce su seguridad a largo plazo.

Cefalea en racimos y otras cefaleas trigémino-autonómicas

La cefalea en racimos es cuatro veces más frecuente en varones. Se inicia entre los 20 y los 50 años. El dolor es periocular, estrictamente unilateral, y alcanza su acmé aproximadamente en 5 min, hasta hacerse muy intenso y terebrante. Se mantiene entre 30 y 180 min y se acompaña de lagrimeo, rinorrea y signo de Horner homolaterales. Típicamente, el paciente presenta entre uno y cuatro ataques de dolor al día, muchas veces nocturnos. La mayoría de los racimos duran entre 2 y 3 meses, con períodos libres de dolor de entre unos meses y varios años (forma episódica), mientras que en

el 10% el dolor es crónico (episodios diarios durante > 6 meses). La exploración es normal.

La patogenia del proceso se desconoce, si bien su ritmicidad apunta a un trastorno hipotalámico. A semejanza de la migraña, en la fisiopatología del dolor propiamente dicho aparece implicada la activación del sistema trigémino-vascular.

El tratamiento *sintomático* puede hacerse con oxígeno al 100% por mascarilla o con 6 mg de sumatriptán por vía subcutánea. El tratamiento *preventivo* debe instaurarse desde el inicio del racimo. En las formas episódicas puede emplearse prednisona por vía oral (con una dosis inicial de 1 mg/kg al día para ir retirando el fármaco lentamente en 3 o 4 semanas) asociada a verapamilo (80-180 mg/8 h), que ha de mantenerse durante los 2 o 3 meses que teóricamente vendría a durar el racimo. En los casos con mala respuesta o en la forma crónica, el tratamiento de elección es el carbonato de litio (300 mg/8-12 h, para mantener una litemia de 0,5-1 mEq/L aproximadamente). La ausencia de respuesta a estas terapias farmacológicas hace necesaria la valoración de opciones quirúrgicas, como la termocoagulación del ganglio de Gasser o las técnicas de estimulación suboccipital, del ganglio esfenopalatino o hipotalámica.

La *hemicránea paroxística* es una cefalea muy infrecuente que aparece predominantemente en mujeres de edad media de la vida. El cuadro clínico es similar al de la cefalea en racimos excepto por tres aspectos: menor duración (10-20 min), mayor frecuencia de los episodios dolorosos (habitualmente 10-20/día) y respuesta al tratamiento con indometacina. La *hemicránea continua* se caracteriza por dolor estrictamente hemicraneal continuo que responde selectivamente a indometacina. El *síndrome SUNCT* (del inglés *short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks with conjunctival injection and tearing*) cursa con episodios de dolor intenso, unilateral, periocular, de aproximadamente 1 min de duración. El tratamiento de elección es la lamotrigina.

Cefaleas secundarias

Las cefaleas secundarias engloban un heterogéneo grupo de entidades en las que el dolor se puede presentar de forma aislada o asociado a otros síntomas clínicos. Aunque su incidencia es baja (< 5% de las cefaleas), el carácter sintomático de las mismas hace necesario su diagnóstico rápido.

Cefaleas por trastornos de la presión intracraneal

La *hipertensión intracraneal* condiciona una cefalea de corta evolución, de predominio matutino y que empeora con los esfuerzos. No es infrecuente la diplopía horizontal por parálisis del nervio craneal VI. En el fondo de ojo hay edema de papila. Puede ser secundaria a cualquier tipo de proceso ocupante de espacio intracraneal. En todos estos casos es excepcional la cefalea aislada. La presencia de sintomatología focal o de crisis epilépticas suele ser la norma.

En los pacientes con cefalea por hipertensión intracraneal es obligatoria la TC/RM de cráneo. Si esta fuera normal, probablemente se trate de un *síndrome de hipertensión intracraneal primaria o seudotumor cerebral*. Esta entidad, de patogenia desconocida, afecta típicamente a mujeres de alrededor de 30 años y obesas y cursa con hipertensión intracraneal sin focalidad neurológica, que suele permanecer durante meses y puede ser recurrente. El pronóstico es benigno, salvo por la potencial aparición de atrofia óptica, lo que aconseja cuantificar la agudeza visual en intervalos prudenciales de tiempo. El diagnóstico reside en cuatro criterios: a) clínica de hipertensión intracraneal aislada; b) TC y RM de cráneo normales; c) composición de líquido cefalorraquídeo normal, y d) presión de salida de este líquido incrementada. La mayoría de los casos son idiopáticos, si bien este cuadro puede ser secundario a enfermedades endocrinológicas (hipoparatiroidismo, e hiper- o hipofunción suprarrenal), hipervitaminosis A y administración de fármacos, sobre todo ácido nalidíxico, nitrofurantoína o tetraciclinas. El tratamiento consiste en dieta hipocalórica, acetazolamida y punciones lumbares de repetición.

El *síndrome de hipotensión intracraneal* cursa con una cefalea característica, que aparece sólo con la bipedestación y desaparece al adoptar el decúbito *(cefalea ortostática).* La causa más frecuente es la realización de una punción lumbar o anestesia epidural, si bien puede ocurrir tras un esfuerzo físico o sin causa aparente. En la RM hay descenso amigdalar y captación meníngea de gadolinio. Esta cefalea suele ceder al cabo de unos días. Los casos prolongados pueden tratarse con un parche epidural de sangre autóloga.

Cefaleas provocadas por esfuerzo

Reciben este nombre las cefaleas desencadenadas por maniobras como la tos, el ejercicio físico prolongado o la actividad sexual. La *cefalea tusígena* puede ser primaria, sin lesión estructural, o secundaria. Los pacientes con cefalea tusígena primaria son mayoritariamente ancianos y responden a indometacina. La cefalea tusígena secundaria se inicia por debajo de los 50 años y no responde a la indometacina. Estos pacientes presentan algún trastorno en la región del foramen magno, casi siempre una malformación de Chiari de tipo I visible sólo con RM. El tratamiento consiste en la craniectomía descompresiva suboccipital.

Las *cefaleas por ejercicio físico prolongado* o *cefaleas en relación con la excitación sexual* pueden también ser primarias o secundarias. Las primarias suelen darse en varones jóvenes y responden a los fármacos antimigraña, tales como los β-bloqueantes. Aquellos con cefalea por ejercicio prolongado o sexual secundaria a trastorno craneal estructural pueden estar afectados de un proceso expansivo intracraneal, o bien de una malformación vascular con pequeña hemorragia subaracnoidea, por lo que han de estudiarse mediante TC de cráneo; si esta es negativa se valorará angio-RM e incluso punción lumbar.

Cefaleas referidas

Con este nombre se denominan las cefaleas secundarias a un trastorno de las estructuras pericraneales. No es frecuente que un proceso ocular, otorrinolaringológico, maxilofacial o cervical se manifieste como cefalea aislada. En ausencia de inyección conjuntival, la cefalea no será de causa

ocular. Los únicos cuadros oftalmológicos que pueden cursar con cefalea, de localización oculofrontal, son el glaucoma agudo y la uveítis anterior.

La sinusitis aguda puede ser causa de cefalea. El dolor de cabeza es referido y dependerá de la localización de la sinusitis: frontal en la sinusitis frontal, en el pómulo en la maxilar y retro o interocular en la sinusitis frontal o esfenoidal. El dolor empeora con la palpación local y mejora con posturas que faciliten el drenaje del seno afectado. La sinusitis crónica no es causa demostrada de dolor de cabeza; excepcionalmente, en niños o cuando condiciona un mucocele, la sinusitis crónica causa cefalea.

Entre las causas maxilofaciales de cefalea hay que mencionar la disfunción de la articulación temporomandibular o síndrome de Costen, de causa degenerativa o inflamatoria, que provoca dolor local irradiado a hemifacies homolateral y empeora con los movimientos masticatorios. En la exploración se comprueban dolor a la palpación de la articulación y restricción en los movimientos de la mandíbula.

Cefaleas en relación con enfermedades sistémicas

La cefalea puede aparecer como epifenómeno asociado a numerosas enfermedades sistémicas. Existen, sin embargo, algunas entidades en las que la cefalea es casi la norma. Entre ellas destacan ciertas viriasis, la insuficiencia respiratoria hipercápnica, el feocromocitoma, la infección por el HIV, el lupus o la tiroiditis de Hashimoto. La hipertensión arterial no es causa de cefalea, salvo en situaciones concretas como las crisis hipertensivas y siempre con cifras de presión diastólica superiores a 120 mm Hg. Por último, la cefalea puede aparecer en relación con la administración de multitud de fármacos, como estrógenos, nitritos, nifedipino y dipiridamol, entre otros.

Algias faciales

Las neuralgias faciales pueden ocurrir en el territorio de cualquiera de los nervios sensitivos craneales: trigémino, glosofaríngeo u occipital. La más frecuente es la del nervio trigémino «idiopática». Producida en realidad por un contacto de alguna de las arterias cerebelosas sobre el nervio craneal V, es típica de ancianos y cursa con múltiples episodios de dolor lancinante, de segundos de duración, localizados en la región maxilar o mandibular. El dolor puede ser espontáneo, pero habitualmente se desencadena por maniobras «gatillo», como lavarse los dientes, masticar, etc. La exploración del trigémino es normal. Su tratamiento de elección es la carbamazepina (600-1.200 mg/día). Algunos casos pueden requerir tratamiento quirúrgico sobre el contacto vascular.

Bibliografía especial

Dodick DW. Migraine. *Lancet*. 2018;391:1315–1330.

Edvinsson L, Haanes KA, Warfvinge K, Krause DN. CGRP as the target of new migraine therapies. Successful translation from bench to clinic. *Nat Rev Neurol*. 2018;14:338–350.

Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd ed. Cephalalgia 2018;38:1-211.

172

Epilepsias

J.J. Zarranz Imirizaldu

Introducción

Las epilepsias son una de las principales y más frecuentes enfermedades neurológicas crónicas. Los pacientes epilépticos sufren un injustificado estigma social derivado de errores conceptuales históricos. Por ello, todo médico de familia debe conocer las bases fundamentales para el cuidado de sus propios enfermos epilépticos, la mayoría de los cuales no requieren atención especializada.

Concepto y definiciones

Crisis epiléptica

Según la ILAE *(International League Against Epilepsy)* es «el conjunto de síntomas o signos transitorios debidos a una descarga neuronal del cerebro anormal por su intensidad y sincronía». Por tanto:

- No toda descarga paroxística del cerebro detectable en el EEG es una crisis epiléptica si no tiene traducción clínica.
- Las disfunciones paroxísticas cerebrales cuya base no sea una descarga neuronal hipersíncrona (p. ej., depresión funcional isquémica o anóxica) no deben considerarse crisis epilépticas, aunque den lugar a manifestaciones clínicas parecidas.
- Las manifestaciones clínicas paroxísticas como neuralgias, vértigo, mioclonías, ataxia o espasmos musculares por descargas de otros agregados neuronales fuera de la corteza cerebral (tronco cerebral o de la médula) no son crisis epilépticas, aunque respondan a los mismos fármacos.

Las manifestaciones clínicas de una crisis epiléptica son bruscas y breves. Pueden ser motoras, sensitivas, vegetativas, psíquicas, con o sin disminución de la consciencia. Una crisis epiléptica es un síntoma y por sí sola no define un síndrome o enfermedad epiléptica. Del 2% al 3% de la población tiene en algún momento de su vida una crisis epiléptica.

Crisis provocada, crisis precipitada y crisis refleja

Crisis provocada

Aparece en relación temporal inmediata con una agresión cerebral aguda (ictus, traumatismo, anoxia, encefalitis, trastorno tóxico-metabólico agudo).

Crisis precipitada

Sucede por un factor inespecífico como la privación de sueño, el estrés o el abuso de alcohol en una persona con o sin crisis espontáneas previas.

Crisis refleja

Sigue a un estímulo sensitivo o sensorial o psíquico específico.

Epilepsia

En la nueva propuesta práctica de la ILAE, «epilepsia es una enfermedad cerebral» que se define cuando: a) el paciente ha tenido dos o más crisis espontáneas o reflejas con > 24 h de intervalo; b) el paciente ha tenido una sola crisis no provocada (o refleja) si el riesgo de recurrencia es al menos del 60% en 10 años (similar al de los pacientes con dos crisis), o c) se puede hacer el diagnóstico de un síndrome epiléptico definido aun cuando sólo haya tenido una crisis.

Epilepsia en actividad y epilepsia en remisión

Una epilepsia está en actividad cuando el paciente ha sufrido una crisis en los últimos 2 años y está en remisión si no ha tenido crisis en 2 años.

Epilepsia de difícil control o refractaria o farmacorresistente

Se define por el fracaso de dos pautas de fármacos antiepilépticos (FAE), tolerados y elegidos apropiadamente, en mono- y biterapia.

Crisis continuas o estado de mal epiléptico

La duración de las crisis o el tiempo durante el que se repiten para considerar que el paciente está en estado de mal es arbitrario. Tradicionalmente era de 30 min, pero se ha acortado a 5 min. A partir de 30 min hay un alto riesgo de daños neuronales irreversibles. Por encima de 60 min y de dos fármacos de primera línea por vía i.v. se considera un estado de mal refractario. Se denomina «superrefractario» si persiste a las 24 h a pesar de la anestesia. Los estados de mal epiléptico se dividen en convulsivos y no convulsivos.

Síndrome epiléptico

Es un conjunto de síntomas y signos que definen un proceso epiléptico por su historia natural, sus causas reconocidas, la predisposición hereditaria, un determinado tipo de crisis y de anomalías en el EEG, la respuesta al tratamiento y el pronóstico.

Enfermedad epiléptica

Es una entidad patológica con una etiología única y precisa. Así, la epilepsia mioclónica es un síndrome epiléptico, pero el subtipo Unverricht-Lundborg es una enfermedad.

Encefalopatía epiléptica

Es una entidad en la que las propias descargas o anomalías epileptógenas contribuyen al deterioro progresivo de la función cerebral. Cursa con defectos motores y mentales graves.

Epidemiología

Las epilepsias afectan al 0,5%-1,5% de la población, según el nivel sanitario de los países. Su curva de incidencia tiene dos picos, uno en la primera década de la vida y otro en la séptima. El pico precoz se debe sobre todo a las epilepsias del primer año de vida, cuya incidencia parece ir en disminución en los países desarrollados. Por el contrario, el pico de las epilepsias tardías se incrementa por las enfermedades vasculares cerebrales y neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer.

La epilepsia implica una morbimortalidad incrementada por traumatismos, quemaduras, ahogamientos, neumonías, muerte prematura, suicidio y muerte súbita. Parte de la mortalidad se debe a la causa de la epilepsia y no a las crisis en sí mismas. El exceso de mortalidad recae, sobre todo, en los enfermos con lesiones cerebrales graves y crisis incontroladas. La mortalidad específicamente relacionada con las crisis se debe al riesgo de estados de mal convulsivo y accidentes graves o asfixia durante los ataques. Ocasionalmente, los pacientes epilépticos sufren muerte súbita inexplicada *(SUDEP).* Es más frecuente en varones, adolescentes o adultos jóvenes con crisis convulsivas generalizadas. Ocurre más durante el sueño y se debe a paros cardíacos.

La tasa de suicidios también es ligeramente superior en pacientes epilépticos. Los factores que más inducen al suicidio por sobredosis de medicamentos u otro medio son los trastornos de la personalidad y las alteraciones psicóticas interictales. No se ha podido probar que alguno de los fármacos antiepilépticos favorezca el suicidio.

Etiología

La ILAE ha propuesto los términos *genética*, *desconocida* y *metabólico-estructural* en lugar de los clásicos *idiopática*, *criptogénica* o *sintomática* (cuadro 172-1).

Cuadro 172-1 Causas principales de las epilepsias

Hereditarias

Epilepsias genéticamente determinadas

Congénitas (hereditarias o adquiridas)

Displasias o disgenesias cerebrales
Algunos tumores cerebrales
Lesiones intraútero
Malformaciones vasculares
Síndromes neurocutáneos (neurofibromatosis, enfermedad de Sturge-Weber, esclerosis tuberosa)
Anomalías cromosómicas (síndrome de Down-trisomía 21, cromosoma 20 en anillo, síndrome de Angelman-deleciones en cromosoma 15, trisomía o microdeleciones en otros cromosomas)
Trastornos congénitos del metabolismo (aminoacidurias, leucodistrofias)
Miopatías congénitas tipo Fukuyama
Epilepsias mioclónicas progresivas

Adquiridas

Traumatismos
Lesiones posquirúrgicas
Lesiones postinfecciosas
Infarto y hemorragia cerebrales

Tumores
Esclerosis del hipocampo (del lóbulo temporal)
Tóxicos (alcohol y otras drogas)
Enfermedades degenerativas (enfermedad de Alzheimer y otras demencias)
Enfermedades metabólicas adquiridas
Encefalitis autoinmunes (ac. anti-GABA y otros)

Genética

El tipo de herencia en las epilepsias se divide en dos grandes grupos: a) patrón mendeliano simple (autosómico dominante y recesivo; ligado al cromosoma X), y b) patrón no mendeliano o complejo (poligénico). Las mutaciones del DNA mitocondrial pueden cursar con un cuadro clínico complejo (MERFF o MELAS) o sólo con epilepsia rebelde.

Las anomalías genéticas varían desde las mutaciones mendelianas (elevado riesgo de epilepsia), variantes raras, como microdeleciones (riesgo muy individual) y polimorfismos, o variantes comunes (riesgo bajo o desconocido). Las variaciones en el número de copias (CNV, del inglés *copy number variants*) patógenas se encuentran hasta en un 5% de los casos seleccionados.

Muchos síndromes epilépticos son genéticamente heterogéneos y, a la inversa, mutaciones en el mismo gen dan lugar a síndromes diferentes. En la tabla 172-1 se recoge una clasificación de las bases genéticas conocidas de las epilepsias.

Tabla 172-1

Bases genéticas de las epilepsias y otros síndromes neurológicos

	Tipo	Subunidad	Síndromes relacionados
Canalopatías	Canal de Na dependiente del voltaje	*SCN1A*	Síndrome de Dravet Otras epilepsias (GEFS +) MHF
		SCN1B	Epilepsias generalizadas (GEFS +) EFNAD
		SCN2A	CNFB
		SNC4A	Parálisis periódica Paramiotonía congénita Miastenia infantil
		SNC8A	Atrofia cerebelosa
		SCN9A	Insensibilidad congénita al dolor Eritromelalgia, dolores paroxísticos
	Canal de K dependiente del voltaje	*KCNQ2* *KCNQ3*	CNFB 1 CNFB 2
		KCNA1	Epilepsia focal Ataxia periódica 1
	Canal de Cl	*CLCN2*	EGI
	Canal de Ca	*CACNA1A*	EGI Ataxia episódica tipo 2
		CACNA1H	Ausencias infantiles
		CACNB4	EGI

	Tipo	Subunidad	Síndromes relacionados
Proteínas de receptores	Receptor nicotínico de acetilcolina	*CHRNA4*	EFNAD 1
		CHRNA7	Aumento del riesgo de EGI Esquizofrenia
		CHRNB2	EFNAD 2
	Receptores GABA A (ligando de canal de Cl)	*GABRA1* *GABRD3* *GABRD*	EGI
		GABRG2	EGI, síndrome de Dravet
	Otros genes	LGI1	EFADSA
		MASS/VLGR1	Crisis febriles y no febriles
		SLC2A1 (GLUT1)	Ausencias y otros fenotipos variados

CNFB: convulsiones neonatales familiares benignas; EFADSA: epilepsia focal autosómica dominante con síntomas auditivos; EFNAD: epilepsia frontal nocturna autosómica dominante; EGI: epilepsias generalizadas idiopáticas; GEFS +: epilepsia generalizada con crisis febriles plus; MHF: migraña hemipléjica familiar.

Patogenia

Las crisis epilépticas se deben a una descarga anormal y exagerada de ciertos agregados o poblaciones neuronales del cerebro que producen crisis epilépticas gracias a los procesos de sincronización, amplificación y propagación de las descargas. Todas las crisis son un desequilibrio entre la neurotransmisión excitadora y la inhibidora en el cerebro. El elemento neuronal básico es el *cambio de despolarización paroxística* (PDS, del inglés *paroxismal depolarization shift*). La sincronización de muchos PDS es capaz de producir los paroxismos epileptiformes en forma de puntas o punta-onda que se recogen en el EEG convencional, con o sin manifestaciones clínicas. La propagación de la descarga epiléptica se hace mediante el reclutamiento de circuitos locales (intracorticales) siguiendo vías anatómicas de conexión intra- e interhemisféricas y las proyecciones subcorticales. Las crisis generalizadas se originan, probablemente, en estos circuitos bihemisféricos de rápida propagación y no en la corteza cerebral en su conjunto.

La epileptogénesis primaria es el proceso por el que una estructura nerviosa normal se convierte en hiperexcitable hasta ocasionar crisis epilépticas de manera espontánea. La epileptogénesis secundaria es el conjunto de cambios neuroquímicos e histológicos por crisis epilépticas repetidas que contribuyen a la persistencia de las crisis y su transformación en farmacorresistentes.

Las ausencias típicas dependen de la hipersincronía de los circuitos talamocorticales por la producción de corrientes de calcio en los canales de bajo umbral (canales T) de las neuronas del núcleo reticular del tálamo. De ahí el efecto terapéutico específico de la etosuximida en las ausencias, ya que inhibe las corrientes de calcio en los canales T.

Las crisis focales se producen experimentalmente por la aplicación tópica de diversas sustancias y por la estimulación eléctrica repetida *(kindling).* Este es el modelo experimental más utilizado de las epilepsias temporolímbicas de la especie humana. Existen también modelos genéticos animales de las epilepsias humanas.

Anatomía patológica

Las lesiones cerebrales relacionadas con las epilepsias varían según la edad y el reclutamiento. En las series neuropatológicas clásicas de centros para epilépticos crónicos predominaban las lesiones graves malformativas o adquiridas en la primera infancia. En las series neuropatológicas modernas basadas en las piezas de resección quirúrgica, la esclerosis del hipocampo es la lesión que se encuentra más frecuentemente (60%), seguida de los tumores gliales o neurogliales mixtos, los hamartomas y las heterotopias o displasias (el 25% entre los tres); el resto son malformaciones vasculares venosas, granulomas y otras lesiones. Al menos en el 10% de los casos, el tejido extirpado es normal histológicamente. No es raro encontrar, sobre todo en niños, una doble patología (esclerosis del hipocampo asociada a lesión neoplásica o malformativa).

Cuadro clínico

Crisis epilépticas

La ILAE propone clasificar las crisis según se recoge en el cuadro 172-2.

Cuadro 172-2 Clasificación de los tipos de crisis epilépticas (*International League Against Epilepsy* [ILAE], 2017)

Crisis generalizadas

- Motoras
  - Tónico-clónicas
  - Otras
- No motoras (ausencias)

Crisis focales

- Con consciencia conservada
  - Motoras
  - No motoras
- Con consciencia alterada
  - Motoras
  - No motoras
  - Focales con progresión a tónico-clónicas bilaterales

Inicio desconocido

- Motoras
  - Tónico-clónicas
  - Otras
- No motoras

No clasificadas

Síntomas prodrómicos

Son síntomas inespecíficos como cambios del humor, irritabilidad, alteraciones del sueño, del apetito o del comportamiento, desde horas o días antes de la crisis.

Aura epiléptica

Es la sensación visual, sensitiva o psíquica inmediatamente previa a la crisis. En la práctica se aplica a las sensaciones epigástricas o psíquicas, como miedo, angustia, malestar indefinible, nerviosismo, alucinaciones, distorsiones de memoria y otras, que los pacientes experimentan casi siempre en el contexto de las crisis temporolímbicas. En las crisis focales frontales, los pacientes tienen sensaciones extrañas de mareo, vacío, presión u otras en la cabeza («aura cefálica»).

Crisis generalizadas

El primer síntoma es la pérdida de consciencia ya desde el inicio del ataque, con descarga difusa y simétrica en el EEG afectando las manifestaciones motoras, si las hay, a las cuatro extremidades.

Crisis generalizadas motoras

Pueden ser tónicas, clónicas o más frecuentemente una combinación de ambas. Las mioclonías epilépticas son sacudidas musculares breves que pueden provocar el lanzamiento de lo que se tiene en las manos y que en el EMG duran entre 20 y 120 ms. En el EEG se registran paroxismos de puntas o polipunta-onda generalizados y simétricos. Las mioclonías ocurren aisladas o en salvas, espontáneas o provocadas por estímulos sensitivos o sensoriales, como la estimulación luminosa intermitente, y facilitadas por la fatiga, el estrés o la privación de sueño. Forman parte de muchos síndromes epilépticos.

Las crisis tónicas producen un espasmo muscular prolongado que se acentúa y se extiende de una manera progresiva por el tronco y las extremidades en un patrón variable. Las crisis tónicas axiales suelen ser

muy breves y provocan la caída del enfermo, que se golpea en la cabeza. En el EEG se registran ritmos rápidos de bajo voltaje que aumentan progresivamente de amplitud y disminuyen de frecuencia hasta el final de la crisis.

La crisis tónico-clónica se inicia por la contracción tónica en flexión o en extensión, a veces con evolución de una a otra. Durante la fase tónica, de unos 10 a 30 s, el enfermo puede emitir un grito agudo por el espasmo de la laringe y tiene la mandíbula encajada. En esta fase la respiración se interrumpe y aparece cianosis. La fase clónica comienza con sacudidas muy breves y poco amplias, como una especie de temblor, y progresivamente los movimientos son más amplios, violentos y espaciados, síncronos y aproximadamente simétricos en las cuatro extremidades. El enfermo suda y babea y la saliva es sanguinolenta si se ha mordido la lengua o la mejilla; la respiración es estertorosa incluso cuando han cesado las convulsiones. Suele haber taquicardia y subida de la presión arterial. Es frecuente que el enfermo se lastime al caer y se orine, pero estos acontecimientos, como también la mordedura de la lengua, son aleatorios y pueden faltar en una crisis epiléptica auténtica, mientras que a veces ocurren en ciertos síncopes o crisis funcionales. Algunos enfermos sufren luxaciones del hombro o aplastamientos vertebrales. Al despertar de la crisis, el paciente está confuso, con amnesia de lo ocurrido, cefalea y dolorimiento muscular difuso. También puede quedar estuporoso y dormir incluso varias horas.

La expresión EEG de estas crisis comienza con un ritmo reclutante durante la fase tónica, que se sigue de descargas más o menos rítmicas durante la fase clónica y de una lentificación difusa del trazado en el estado estuporoso poscrítico.

Crisis atónicas

Producen la pérdida del tono postural, que puede ser limitada sólo a la cabeza o a una flexión de las rodillas, o ser total, lo que provoca la caída del enfermo (*drop-attack* epiléptico). Las crisis atónicas son más frecuentes en los síndromes epilépticos sintomáticos de lesiones cerebrales difusas y, a menudo, se combinan con crisis mioclónicas (epilepsias astatomioclónicas).

Crisis generalizadas no motoras o ausencias

Reciben el nombre clásico de *ausencias* porque el enfermo detiene su actividad, queda con la mirada fija, como ausente, no contesta y pasados unos segundos recupera la consciencia. Hay ausencias típicas y atípicas.

Las ausencias típicas se caracterizan por la aparición en el EEG de una descarga de complejos de punta-onda generalizados, síncronos y simétricos a una frecuencia de 3 Hz o más. Pueden repetirse muchas veces en 1 día. Son muy sensibles a la hiperventilación. En algunas ausencias típicas hay otras manifestaciones motoras como mioclonías posturales de los brazos, retropulsión del tronco, desviación conjugada de la cabeza y ojos, atonía postural o automatismos gestuales.

Las ausencias atípicas se caracterizan por descargas en el EEG de punta-onda lenta a unos 2 Hz, a menudo son prolongadas, se asocian a mioclonías o crisis astatomioclónicas y forman parte del síndrome de Lennox-Gastaut.

Crisis epilépticas focales

Se deben a descargas en un área limitada de la corteza cerebral, por lo que remedan su función fisiológica (tabla 172-2). El paciente experimenta una combinación variada de síntomas de los cuales es total o parcialmente consciente.

Tabla 172-2

Sintomatología de las crisis epilépticas focales según su origen

Localización	Síntomas más frecuentes
Lóbulo frontal	Desviación conjugada de los ojos Contracción tónica postural del brazo Vocalización simple Enuresis «Ausencia» sin automatismos Comienzo y fin brusco Movimientos repetitivos complejos del tronco, los brazos y las piernas
Área motora primaria	Contracción tónica y/o sacudidas clónicas del hemicuerpo contralateral con o sin marcha jacksoniana (sin disminución de consciencia) Detención del lenguaje, vocalización simple, disfasia
Área sensitiva primaria (y lóbulo parietal)	Parestesias, dolor, alucinaciones somestésicas en el hemicuerpo contralateral con o sin propagación jacksoniana, ilusiones de movimiento, vértigo, alucinaciones visuales elaboradas (sin disminución de consciencia)
Lóbulo occipital	Alucinaciones visuales elementales (luces, chispas) o complejas Distorsiones visuales de los objetos Desviación conjugada de los ojos
Lóbulo temporal, del complejo amigdalohipocámpico	Sensaciones indefinibles; alucinaciones olfatorias, digestivas o gustativas; detención y fijación de la mirada y de toda actividad, fenómenos dismnésicos *(déjà vu)* o pensamiento forzado, automatismos bucolinguofaríngeos o de las manos, postura distónica de la mano contralateral, descarga autonómica (enrojecimiento o palidez, sudoración, ruidos intestinales), vómitos Confusión, amnesia y disfasia prolongadas
Lóbulo temporal, de la corteza posterolateral	Alucinaciones auditivas simples o complejas, vértigo, movimientos faciales, signos vegetativos
Ínsula	Síntomas vegetativos/digestivos, somatosensitivos (ipsi- o contralaterales) y manifestaciones hipermotoras (por propagación)

Los *síntomas y signos vegetativos* consisten en cambios en el color de la piel, aumento de la presión arterial, piloerección, dilatación pupilar, movimiento intestinal, salivación, taquicardia o bradicardia y síncope.

Los *síntomas sensitivos* pueden ser elementales en forma de hormigueos, quemazón, dolor u otras sensaciones desagradables en un área corporal que se extienden o no al resto de un hemicuerpo. Las sensaciones más elaboradas como deformación o desaparición del hemicuerpo tienen su origen en las áreas parietales próximas al surco central.

Los *síntomas visuales* simples consisten en la alucinación de chispas, luces o colores en el hemicampo contralateral y ocurren en las crisis focales occipitales del área visual primaria. En las crisis de las áreas visuales asociativas aparecen trastornos visuales complejos como poliopsia, palinopsia o metamorfopsias y alucinaciones diversas.

Los *síntomas y signos motores* son de diverso tipo. Pueden ser clonías de un segmento corporal que se extienden o no al resto del hemicuerpo *(marcha jacksoniana)* cuando el foco está próximo al área motora primaria. En los focos frontales puede haber una conducta motora abigarrada y repetida. En las crisis del área motora suplementaria, el paciente adopta una postura con extensión de la pierna contralateral (o de ambas) y elevación y semiflexión del brazo contralateral; el giro de la cabeza es como si mirara a su puño cerrado.

Las *alteraciones del lenguaje* son variadas dependiendo del origen de la descarga, casi siempre en el hemisferio izquierdo. Puede haber una detención del lenguaje, frases repetitivas sin sentido o contestación inadecuada. Casi siempre que la estereotipia verbal es una frase larga y bien inteligible, el foco es del lado derecho. En las crisis del área motora suplementaria puede haber vocalizaciones simples iterativas.

El *contenido psíquico* de las crisis es variado. Los pacientes pueden tener alteraciones dismnésicas y cognitivas. Las sensaciones dismnésicas pueden oscilar de una sensación de irrealidad como si todo fuera desconocido *(jamais vu)* o de asistir a un acontecimiento muy familiar, siempre el mismo *(déjà vu, déjà vécu)*. También hay crisis de amnesia pura (amnesia transitoria epiléptica) y episodios de bloqueo mental interferido por una idea fija, idéntica cada vez (pensamiento «forzado»).

Otras *alucinaciones* pueden ser olfativas o auditivas, bien simples, como la percepción de un olor desagradable o un zumbido, bien complejas, de

olores elaborados o de audiciones musicales, voces o mensajes con experiencias místicas.

Los *automatismos* pueden ser simples, de chupeteo, deglución, apertura y cierre de una mano o cambio de la expresión facial (como de alegría, sorpresa o miedo). Otros automatismos más complejos son los de frotar las manos entre sí, manosear un objeto o la ropa o sus genitales. Pueden hacer intentos de vestirse o desvestirse, o de levantarse y salir. El paciente puede responder verbalmente o con gestos semiautomáticos a las órdenes del observador. Muchos de los automatismos complejos ocurren en el período confusional poscrítico y no durante la propia crisis. Uno de ellos, relativamente frecuente, es la respuesta violenta cuando se intenta sujetar al paciente, que quiere levantarse, desvestirse o marcharse. El paciente puede responder con mordiscos, puñetazos o patadas. Estos gestos no son premeditados ni muy bien dirigidos y cesan en cuanto se le deja tranquilo o cuando aclara su sensorio. Estas respuestas violentas transitorias poscríticas no pueden justificar la leyenda negra de la violencia de los pacientes epilépticos ni servir de coartada para rebajar la condena de los criminales a quienes sus abogados y peritos hacen pasar por epilépticos que actúan en estado automático.

Crisis gelásticas

Cursan con sensación de alegría inmotivada y risa automática incontrolable. Las muecas faciales que remedan una sonrisa son muy frecuentes en el curso de crisis complejas del lóbulo temporal. Pero las verdaderas crisis gelásticas son muy raras. Se han descrito sobre todo en pacientes con hamartomas del hipotálamo.

Crisis continuas o estados de mal epiléptico

Se considera un estado de mal motor generalizado cuando la crisis dura al menos 5 min y es un estado de mal focal si dura al menos 10 min, o cuando su repetición es tan frecuente que no hay recuperación del paciente entre una y otra. Se dividen en dos grandes grupos, los estados de mal motores (que a su vez pueden ser focales o generalizados) y los no motores (que pueden ser de crisis focales complejas o de ausencia). Cualquiera de ellos puede hacerse refractario. Los estados de mal no motores no conllevan

ninguna amenaza vital, mientras que los motores o convulsivos, especialmente el tónico-clónico, son una urgencia médica.

Los estados de mal de ausencia y de crisis focales *complejas* ocurren casi siempre en pacientes con epilepsia conocida previamente. Por el contrario, los estados de mal de epilepsia focal continua o de mal tónico-clónico son con frecuencia episodios sintomáticos de una agresión aguda del cerebro, tales como meningoencefalitis, intoxicaciones, enfermedades vasculares cerebrales, traumatismos y alteraciones metabólicas o tóxicas. Los tumores cerebrales frontales pueden debutar por un estado de mal motor. En los enfermos epilépticos conocidos, las causas más frecuentes de un estado de mal son el abandono de la medicación, el abuso de alcohol u otras drogas recreativas, la privación de sueño, las enfermedades febriles o los disturbios metabólicos. Los estados de mal son más frecuentes en los niños que en los adultos y más en los portadores de encefalopatías y epilepsias sintomáticas frente a las idiopáticas.

La cocaína (en particular, el *crack*) y otras drogas simpaticomiméticas pueden causar estados de mal rebeldes al tratamiento.

Epilepsia focal continua o estado de mal focal motor

Ocurre en pacientes que, o bien tienen lesiones focales corticales estáticas, o bien sufren lesiones agudas, como infartos, abscesos, encefalitis de Rasmussen y otras, etc. Las crisis afectan generalmente a la cara y al brazo, aunque pueden interesar a cualquier grupo muscular, sobre todo distal, y saltar de uno a otro. Las clonías son más o menos rítmicas y se caracterizan por su rebeldía al tratamiento farmacológico, por lo que duran a veces varios días.

Estado de mal tónico-clónico

Se desarrolla progresivamente. Tras varios minutos de fase clónica, disminuye más el nivel de consciencia, la amplitud de las convulsiones se reduce y el paciente puede estar en coma profundo con mínimas manifestaciones motoras como pequeñas clonías de un dedo o de la cara o ligeras sacudidas oculares (estado de mal «sutil»). La actividad epileptiforme del EEG se hace menos evidente cuando se profundiza el estado de coma y es sustituida por un trazado cada vez más lento y

aplanado. Durante la fase convulsiva del *status* tienen lugar repercusiones metabólicas graves derivadas del incremento metabólico cerebral, de la actividad muscular intensa y de la descarga de catecolaminas, que incluyen hipertermia, hiperglucemia, taquicardia, sudoración, salivación, acidosis láctica y rabdomiólisis, que pueden compensarse sin graves amenazas vitales durante una primera fase del *status*. Si las convulsiones persisten más de 30 min aproximadamente, la situación se descompensa y aparecen hipoglucemia, hipotensión arterial, anoxia tisular, edema pulmonar y cerebral, arritmias cardíacas, fracaso renal agudo y coagulación intravascular diseminada. El hiperaflujo circulatorio cerebral y el edema consiguiente producen hipertensión intracraneal. La anoxia cerebral puede ser causa de lesiones cerebrales definitivas. Este daño cerebral secundario al *status* es más frecuente en los niños y puede revestir la forma de una epilepsia residual, discapacidad intelectual o hemiplejía. La mortalidad global es de un 5%-10%, teniendo en cuenta que esta cifra engloba la mortalidad debida a la causa que provoca el *status*.

Estado de mal de ausencias

Se manifiesta por descenso de nivel de consciencia, confusión mental, amnesia y alteraciones de la conducta o conducta automática. El estado de mal de ausencias típicas es raro, mientras que el de ausencias atípicas es relativamente frecuente, sobre todo en el síndrome de Lennox- Gastaut. El estado de mal de ausencias en un adulto no epiléptico *(de novo)* ocurre como consecuencia de la supresión de benzodiazepinas, trastornos metabólicos como hiponatremia, hipocalcemia o la administración de otros psicofármacos. Una vez controlado no suele recidivar si no se repiten las mismas circunstancias etiológicas y no comporta el diagnóstico de epilepsia.

Estado de mal de crisis focales *complejas*

Suele ocurrir en pacientes con historia previa de epilepsia frontal o temporal. A menudo, los pacientes tienen períodos de letargo y otros de confusión, agitación, lenguaje incoherente y delirio, o de conducta automática y amnesia.

Síndromes epilépticos

Los principales síndromes epilépticos según la ILAE se recogen en el cuadro 172-3, de los que no se describirán la mayoría de los pediátricos.

Cuadro 172-3 Clasificación de los síndromes epilépticos electroclínicos y otras epilepsias (*International League Against Epilepsy* [ILAE], 2010)

Síndromes electroclínicos ordenados por la edad

- Período neonatal
  - Epilepsia benigna neonatal familiar
  - Encefalopatía mioclónica precoz
  - Síndrome de Ohtahara
- Lactante
  - Epilepsia con focos migratorios
  - Síndrome de West
  - Epilepsia mioclónica de la infancia
  - Epilepsia infantil benigna
  - Síndrome de Dravet
  - Encefalopatía mioclónica en trastornos no progresivos
- Niño/escolar
  - Crisis febriles plus (pueden empezar antes)
  - Síndrome de Panayiotopoulos
  - Epilepsia con crisis atónico-mioclónicas
  - Epilepsia benigna con puntas centrotemporales
  - Epilepsia frontal nocturna autosómica dominante
  - Epilepsia occipital de comienzo tardío en el niño (Gastaut)
  - Epilepsia con ausencias mioclónicas
  - Síndrome de Lennox-Gastaut
  - Encefalopatía epiléptica con punta-onda continua durante el sueño
  - Síndrome de Landau-Kleffner
  - Epilepsia con ausencias del niño

- Adolescencia/adulto
  - Epilepsia con ausencias juveniles
  - Epilepsia mioclónica juvenil
  - Epilepsia con crisis generalizadas tónico-clónicas aisladas
  - Epilepsias mioclónicas progresivas
  - Epilepsia autosómica dominante con síntomas auditivos
  - Otras epilepsias familiares del lóbulo temporal
- Sin relación específica con la edad
  - Epilepsia focal familiar con focos variables
  - Epilepsias reflejas

Agrupaciones características

- Epilepsia del lóbulo temporal medial con esclerosis del hipocampo
- Síndrome de Rasmussen
- Crisis gelásticas con hamartoma hipotalámico
- Síndrome hemiconvulsión-hemiplejía
- Otras epilepsias

Epilepsias atribuidas a causas metabólico-estructurales

- Malformaciones del desarrollo cortical
- Síndromes neurocutáneos
- Tumor
- Infección
- Traumatismo
- Angioma
- Lesión perinatal
- Ictus
- Encefalitis autoinmunes

Otros

- Epilepsias de causa desconocida
- Crisis que no comportan el diagnóstico de epilepsia *per se*
  - Crisis neonatales benignas

Crisis febriles

Epilepsias focales idiopáticas

Tienen como características comunes la relación con la edad, la predisposición genética, su aparición en niños sin anomalías neurológicas ni mentales, la normalidad de las pruebas de imagen, la actividad epileptiforme florida en el EEG y el buen pronóstico (en general). Puede haber formas de tránsito entre ellas y variantes atípicas.

Epilepsia infantil con paroxismos centrotemporales («epilepsia rolándica»)

Se transmite con una herencia compleja. Se han descrito mutaciones heterocigóticas en el gen GRIN2A. El paroxismo epileptiforme en el EEG consiste en puntas aisladas o agrupadas o de punta onda, de gran amplitud, sobre todo en áreas centrales y temporales. No es raro que sean bilaterales o que cambien de lado de uno a otro registro. El 2%-3% de la población infantil presenta esos paroxismos en el EEG, pero sólo la tercera parte tiene crisis epilépticas, muy relacionadas con el sueño nocturno o diurno. Las crisis suelen ser focales motoras, sobre todo guturales y de la cara, de todo el hemicuerpo o generalizadas. Las crisis son breves y los estados de mal muy infrecuentes.

Esta epilepsia ocurre entre 1 y 15 años, con un máximo hacia los 9 y predominio masculino. Desaparece tras la adolescencia, salvo en una minoría de los casos de evolución complicada con otros síndromes epilépticos. Muchos niños no requieren tratamiento. El fármaco de elección es el clobazam. Hay que vigilar la posibilidad de un agravamiento del síndrome por otros FAE.

Epilepsia focal occipital con crisis vegetativas o síndrome de Panayiotopoulos

Ocurre en niños entre 1 y 14 años (pico de 3 a 6) sin predominio de sexo. Las crisis son poco frecuentes, cursan con náuseas, vómitos, palidez, incontinencia de orina y, más rara vez, de heces, hipersalivación, cianosis, midriasis o miosis, tos, movimiento intestinal y alteraciones respiratorias y taquicardia. El paciente puede aparentar un síncope por su aspecto flácido y

pálido. Además, los niños pueden mostrar detención del lenguaje, desviación de los ojos, contracciones hemifaciales e incluso hemicorporales o generalizadas. Las crisis son largas, de 6 min en promedio, y ocurren sobre todo durante el sueño. El pronóstico es bueno y las crisis remiten en la adolescencia, por lo que, en general, no es necesario ningún tratamiento.

Epilepsia occipital de comienzo tardío

Ocurre en los niños entre 3 y 15 años (pico de 8 a 11) sin diferencias por el sexo ni antecedentes familiares. Las crisis son breves y frecuentes, sobre todo diurnas. Se caracterizan por desviaciones tónicas de los ojos, alucinaciones visuales elementales, pérdida de visión que puede ser total, cefalea intensa y vómitos. A veces hay alteraciones de la consciencia y de la conducta y alucinaciones complejas. Pueden evolucionar hacia crisis convulsivas en algunos casos. En el EEG interictal se observan paroxismos de puntas y ondas lentas occipitales al cerrar los ojos que se atenúan al abrirlos. El pronóstico es benigno, aunque puede ser necesario el tratamiento.

Epilepsias focales familiares autosómicas dominantes

Se han descrito tres fenotipos: frontal, temporal y con foco variable. Hay mutaciones genéticas *(DEPDC5)* que pueden producir los tres.

Epilepsia frontal nocturna autosómica dominante

Este síndrome es genéticamente heterogéneo (v. cuadro 172-3), causado por mutaciones en los genes *SCN1B, CHRNA2, CHRNA4* y *CHRNB2, KCNT1 y DEPDC5*. Comienza en la infancia. Los pacientes son de nivel intelectual normal, con exploraciones clínica y de imagen normales. Las crisis, de tipo motor simple o complejo con movimientos abigarrados hipercinéticos, ocurren durante el sueño o al despertar. El diagnóstico diferencial incluye los movimientos anormales y las parasomnias. Las crisis responden adecuadamente al tratamiento, pero pueden persistir en la edad adulta y en algunos casos (30%) son rebeldes.

Epilepsia familiar del lóbulo temporal

Hay dos variedades, una con crisis de la corteza lateral que se debe, en algunas familias, a mutaciones en el gen de la epitempina *(LGI1)* y otra con crisis mediales de tipo amigdalohipocámpico y de base genética aún desconocida. Las crisis se inician en la segunda o tercera décadas de la vida. Las crisis de la corteza lateral tienen síntomas auditivos, visuales y del lenguaje. Pueden generalizarse con cierta frecuencia. Los pacientes son, por lo demás, normales. La respuesta al tratamiento suele ser favorable, pero las crisis recidivan fácilmente si se intenta suspender la medicación.

Epilepsias focales sintomáticas (o probablemente sintomáticas)

Epilepsias límbicas

Son frecuentes en la edad adulta, especialmente entre los pacientes crónicos con crisis rebeldes a la medicación. Su causa más frecuente es la esclerosis del hipocampo. Cursan con crisis focales que tienen tres fases, el aura, la disminución de la consciencia y los automatismos, pero no están presentes siempre los tres. Puede haber aura sin el resto de la crisis.

En las crisis amigdalohipocámpicas, el aura suele ser una sensación indefinible de «mala gana» en epigastrio, ascendente hacia la garganta, acompañada de una impresión de aturdimiento y de cierta angustia, nerviosismo o miedo y más rara vez de una sensación placentera, mística o de éxtasis. Con frecuencia, el paciente advierte del inicio de la crisis con alguna palabra o con una búsqueda de protección (se agarra a alguien, se sienta) o deja lo que estaba haciendo. En ese momento puede sentir alucinaciones sensoriales simples olfativas o gustativas desagradables (como quemado o podrido). En las crisis extrahipocámpicas, las sensaciones psíquicas más frecuentes son las distorsiones cognitivas y las alucinaciones auditivas. En esta fase de la crisis hay alteraciones vegetativas (hipertensión, taquicardia, sudación, cianosis labial, dilatación de las pupilas, ruidos y movimientos intestinales y piloerección). Excepcionalmente se produce un paro sinusal con síncope y anoxia cerebral secundaria.

Si la crisis prosigue el enfermo detiene la actividad o la conversación y fija la mirada con los párpados abiertos («reacción de parada»). Realiza

movimientos lentos o rápidos como de inspección de los objetos de su alrededor. En esa fase, el paciente no responde a lo que se le pregunta, o lo hace parcial o automáticamente, y puede presentar pequeños movimientos repetidos de chupeteo, deglución, náuseas o escupir, al tiempo que manosea un objeto o sus ropas. Los gestos automáticos repetidos suelen ser de la mano homolateral a la descarga, mientras que la mano contralateral está inmóvil y fija en una postura distónica. La pierna contralateral también puede adoptar una postura fija. En algunos pacientes, sobre todo con crisis del hemisferio derecho, la vocalización no está interrumpida, sino que dicen frases automáticas repetidamente.

El nivel de consciencia y reactividad oscila durante la crisis. Hay automatismos motores más complejos como vestirse o desvestirse, deambular por la habitación, salir fuera de la casa, etc.; estos actos automáticos, así como cierta irritabilidad, pueden formar parte del estado confusional poscrítico y no de la propia crisis epiléptica, como demuestran los registros vídeo-EEG. Las conductas agresivas o de exhibición sexual son excepcionales, aunque algunos enfermos manosean sus genitales. En ciertos casos puede haber sensaciones sexuales placenteras. El final de la crisis es relativamente gradual y muchos enfermos permanecen confusos y amnésicos durante un rato hasta que se recuperan completamente. Si el paciente tiene claros elementos disfásicos del lenguaje, es muy probable que el foco sea del lado izquierdo.

Las crisis focales del lóbulo temporal son las que pueden plantear más problemas de diagnóstico diferencial con las crisis generalizadas de ausencia, especialmente en los jóvenes y adultos (tabla 172-3).

Tabla 172-3

Diferencias entre las crisis de ausencia típica y las crisis focales complejas

	Ausencias	Crisis focales complejas
Edad de comienzo	Infantil	Cualquier edad (más rara en niños)
Predisposición	Familiar	Crisis febriles prolongadas
Aura	No	Sí (en la mayoría)
Automatismos	Sólo en las crisis largas	En la mayoría de las crisis
Duración de las crisis	Muy breves (media, 10 s)	Más largas (media, 30 s)
Recuperación	Inmediata	Más lenta. Posible confusión, amnesia y disfasia
Precipitación	Hiperventilación	Varios (somnolencia o sueño, estrés, menstruación)
Frecuencia de las crisis	Muy alta, a menudo más que diarias	Menos frecuentes. Agrupadas en brotes con intervalos libres
Electroencefalograma	Paroxismos generalizados de punta-onda a 3Hz	Paroxismos epileptiformes focales

Epilepsias neocorticales

Síndrome de Rasmussen

Es un cuadro raro que ocurre preferentemente en niños o adolescentes. Se considera de origen inmunológico mediado por linfocitos T citotóxicos y activación microglial. Se manifiesta por una epilepsia focal rebelde al tratamiento y a la que con el paso de los meses se añaden signos de déficit progresivo debido a la atrofia del hemisferio afectado, con hemiplejía y discapacidad intelectual progresivas. Como tratamiento se recomienda el discapacidad de inmunosupresores (tacrolimus, natalizumab) e inmunoglobulinas i.v., pero los mejores resultados se han obtenido con la cirugía radical (hemisferectomía).

Síndrome hemiconvulsión-hemiplejía

Es el resultado de estados de mal hemiconvulsivo que suceden en niños durante un proceso febril. El *status* se sigue de una hemiplejía flácida que evoluciona hacia la espasticidad. El hemicuerpo afectado sufre un retraso del desarrollo. Los pacientes pueden tener otras secuelas como discapacidad intelectual y crisis epilépticas, casi siempre de comienzo focal motor por las extremidades paréticas. En caso de crisis muy rebeldes e incapacitantes, estos pacientes también son candidatos a hemisferectomía.

Epilepsias sintomáticas del lóbulo frontal

Su causa más frecuente es el trauma craneal. En un porcentaje importante son criptogénicas, aunque es preciso practicar RM de gran calidad para detectar las pequeñas disgenesias corticales o alteraciones de la migración. Entre sus características comunes destacan:

- No hay aura o es muy breve, como una sensación «rara» en la cabeza (aura «cefálica»), sin las sensaciones psíquicas complejas de las crisis límbicas.
- El *comienzo* de las crisis y su difusión son rápidos.
- La *fase de ausencia* o de parada es también breve y pronto se oscurece por la importancia de las manifestaciones motoras, que son mucho más complejas y abigarradas que en las crisis límbicas.
- Las *crisis* tienen tendencia a ser breves y con recuperación rápida.
- La *versión ocular* y de la cabeza es muy frecuente, aunque este hecho también se observa en otras crisis neocorticales (temporales y occipitales).
- La *incidencia* es preferentemente nocturna, durante el sueño.
- Existe *agrupación de las crisis* en forma de pequeños brotes en 1 o 2 días.
- La *incidencia de estados de mal* es elevada, tanto focales como generalizados.

Algunas diferencias semiológicas de las crisis del lóbulo frontal según el origen de la descarga son las siguientes:

- Las originadas en la *cara lateral externa* comienzan con giro de la cabeza y contracción tónica postural del brazo contralateral. En otras ocasiones, los gestos son bilaterales y bruscos.
- Las que se originan en la porción *orbitomesial* se caracterizan por ser breves, frecuentes (varias en 1 día y muchas cada mes), estereotipadas, con mucha actividad motora de tipo repetido (pegar con un brazo, patalear), a veces movimientos abigarrados que parecen histéricos, vocalizaciones, conducta sexual impulsiva y escasa o breve confusión poscrítica.
- Las crisis de la *cara medial* del lóbulo frontal a menudo sólo provocan la disminución de la consciencia con *ausencia*. También producen la caída brusca *(drop-attack)*, aunque esta manifestación puede tener su origen en focos de localización variable.

Epilepsias idiopáticas generalizadas

El *comienzo* es infantil o juvenil y con frecuentes antecedentes familiares. Se suelen *asociar* tres tipos de crisis, ausencias, mioclonías y convulsiones tónico-clónicas. En el *EEG* se recogen ritmos de punta-onda a 3 Hz y otros paroxismos de punta-onda o polipunta-onda generalizados. Las *crisis* son más frecuentes al despertar o durante el sueño. Los pacientes son, por lo demás, normales, salvo en algunas excepciones. No hay anomalías en las *pruebas de imagen.* La respuesta al *tratamiento* con ácido valproico, lamotrigina o levetiracetam es, en general, buena o excelente.

Epilepsia con ausencias de la infancia

La variedad característica ocurre en niños de 6-8 años que presentan muchas ausencias simples cada día. La predisposición genética es importante, con una concordancia entre gemelos univitelinos próxima al 75%. El pronóstico es bueno (85% de las remisiones totales). Rara vez las ausencias persisten en la edad adulta. El pronóstico es reservado hasta superar los 20 años, por la posibilidad de que presenten crisis convulsivas, aun cuando las ausencias hayan remitido. El pronóstico es peor en las ausencias mioclónicas. Los fármacos de elección son la etosuximida y el ácido valproico.

Epilepsia mioclónica juvenil

La predisposición genética es muy importante; el 50% de los pacientes tienen antecedentes familiares de epilepsia similar o con otro fenotipo. Este síndrome es heterogéneo genéticamente (mutaciones en *GABRA1*, *EFHC1*, *CACNB4*, *BRDA* y microdeleciones en varios cromosomas).

Aparece en la adolescencia y se caracteriza por crisis mioclónicas, sobre todo en los brazos, más frecuentes al despertar y tras privación de sueño o por el efecto de la fatiga, el estrés y el alcohol. Las mioclonías tienden a ser generalizadas y violentas, pero pueden ser focales. En el 90% de los pacientes se asocian a crisis tónico-clónicas, y en el 30%, a ausencias que suelen ser infrecuentes y breves. Pueden tener crisis reflejas por fotosensibilidad y por actividades mentales o del lenguaje. El nivel intelectual es normal, pero algunos presentan defectos de atención y discretas alteraciones de conducta con inestabilidad emocional y escaso autocontrol.

En el EEG se registran complejos de punta-onda y polipunta-onda con gran fotosensibilidad. La respuesta al tratamiento es buena, pero los pacientes pueden conservar de por vida la sensibilidad a las mioclonías y a las crisis tónico-clónicas en situaciones de estrés, falta de sueño o por fotoestimulación intermitente. El tratamiento se basa en ácido valproico o levetiracetam. Otras alternativas son brivaracetam, zonisamida o topiramato.

Epilepsia con crisis generalizadas tónico-clónicas

Este síndrome epiléptico es idiopático, comienza antes de los 20 años y cursa con crisis motoras generalmente tónico-clónicas o clónico-tónico-clónicas poco después de despertar o en las últimas horas del sueño; también ocurren en las siestas diurnas. Muchas de las crisis están desencadenadas por la privación de sueño. Se tratan con ácido valproico o levetiracetam. El pronóstico es, en general, bueno.

Epilepsias reflejas

Son aquellas en que las crisis están provocadas directamente por un estímulo sensitivo, sensorial o emocional, no simplemente precipitadas por factores inespecíficos como el estrés o la falta de sueño. Hay dos variedades

principales: las provocadas por estímulos elementales, como la luz o el ruido, en las que la latencia entre estímulo y ataque es muy breve, y las producidas por estímulos psicosensoriales complejos como la escritura, la música, la lectura u otras actividades mentales complejas como jugar al parchís o al ajedrez, hacer cálculos aritméticos, medir distancias imaginariamente, hacer crucigramas, etc., en las que la latencia del ataque es más larga y la especificidad del estímulo es, a veces, muy elevada. La mayoría de esos pacientes tiene crisis generalizadas espontáneas idiopáticas.

La epilepsia sobresalto es una variedad en la que cualquier estímulo sensorial o sensitivo inesperado que sorprenda al enfermo desencadena el ataque. Suele ocurrir en niños o jóvenes portadores de lesiones corticales con hemiparesia o tetraparesia y la crisis afecta al hemicuerpo parético bajo la forma de una breve contracción tónica que puede generalizarse. El ácido valproico y el clonazepam son los fármacos más eficaces.

Encefalopatías epilépticas

Este grupo de trastornos debe considerarse como una respuesta del cerebro dependiente de la edad ante una variedad de etiologías diferentes. Todas ellas son graves por su etiología y porque las propias crisis epilépticas inducen un deterioro neurológico secundario. Forman este grupo la encefalopatía mioclónica precoz, el síndrome de Ohtahara, el síndrome de West, el síndrome de Dravet, el síndrome de Lennox-Gastaut, el síndrome de Landau-Kleffner y la epilepsia con punta-onda continua durante el sueño.

Síndrome de West

Se caracteriza por la asociación de espasmos mioclónicos masivos, retraso o deterioro psicomotor e hipsarritmia en el EEG. Aparece entre los 3 y los 6 meses, casi siempre antes de los 12. Es familiar en el 10% de los casos, con dos genes identificados (*ARX* y *CDKL5*), pero el 80% son sintomáticos de lesiones cerebrales. El tratamiento precoz es esencial para evitar el deterioro. El primer fármaco es la vigabatrina y se asocian VPA o ACTH si no hay respuesta.

Síndrome de Lennox-Gastaut

Aparece entre los 2 y los 8 años. Coexisten diferentes tipos de crisis, como ausencias atípicas, crisis astatomioclónicas y crisis tónicas con discapacidad intelectual. Las crisis y los *status* de mal son frecuentes. En el EEG hay descargas de complejos de punta-onda lenta difusos o multifocales, además de la presencia de ritmos rápidos reclutantes a 10 Hz durante el sueño.

Puede acaecer en niños previamente sanos (25%), aunque lo habitual es que los pacientes sufran alguna encefalopatía del mismo tipo que las mencionadas en el síndrome de West. El pronóstico suele ser desfavorable. Se trata con la combinación de VPA y CLB, y algunos nuevos fármacos como LEV, TPM o LTG. La rufinamida se ha aprobado específicamente para tratar este síndrome.

Epilepsias mioclónicas

Se caracterizan por la asociación de tres elementos: mioclonías parcelares o generalizadas, crisis convulsivas tónico-clónicas y, en algunos casos, deterioro intelectual. Puede haber otros signos neurológicos asociados como ataxia cerebelosa, alteraciones de los movimientos oculares, de la sensibilidad profunda o de los reflejos. En su mayoría se deben a cinco enfermedades: enfermedad de Lafora, enfermedad de Unverricht-Lundborg, ceroidolipofuscinosis, sialidosis y citopatías mitocondriales.

Crisis que no conllevan necesariamente el diagnóstico de epilepsia

Crisis febriles

Son crisis asociadas a la fiebre, pero que no conllevan necesariamente el diagnóstico de epilepsia, sin infección del SNC ni alteración hidrolítica/metabólica, que ocurren en niños de más de 1 mes sin crisis afebriles previas. Son más frecuentes en varones con una predisposición genética. Las convulsiones febriles no comportan el diagnóstico de enfermedad epiléptica y son un fenómeno transitorio dependiente de la edad. Son extraordinariamente frecuentes (3% de la población infantil). Son recurrentes en el 30%-50% de los casos susceptibles en los siguientes 1 o 2 años, pero sólo el 10% de los niños tienen más de tres crisis. Habitualmente

son muy breves y se las llama *simples.* En ocasiones son de larga duración (> 15 min) e incluso en forma de *status* generalizado o hemigeneralizado, o bien recurren en menos de 24 h y se catalogan de complicadas porque pueden dejar lesiones permanentes del lóbulo temporal o de todo un hemisferio cerebral, con secuelas definitivas de epilepsia, discapacidad intelectual, hemiplejía y hemiatrofia corporal (síndrome hemiconvulsión-hemiplejía-epilepsia [HHE]). Si son prolongadas o si se presentan en forma de *status*, se tratan inicialmente con diazepam rectal (Stesolid®, 0,5 mg/kg) o con midazolam sublingual o intranasal, mientras se traslada al paciente al hospital. Hay que bajar la temperatura del niño con paracetamol y refrigeración externa.

No está indicado el tratamiento farmacológico preventivo en las crisis febriles simples ni en las complicadas, pues los efectos secundarios superan a los beneficios. Si los padres reclaman un tratamiento, se puede indicar diazepam intermitentemente al detectar la fiebre. El riesgo global de epilepsia ulterior en niños con convulsiones febriles es muy bajo, del orden del 3%.

Diagnóstico

Anamnesis y exploración física

El diagnóstico es clínico y se basa en la anamnesis, ya que tanto la exploración como los exámenes complementarios pueden ser normales. Ninguna anomalía epileptiforme en el EEG prejuzga la existencia de crisis epilépticas. Habitualmente es necesario obtener información de un familiar o próximo que haya visto los ataques, pues el paciente no es capaz de describirlos en su totalidad. Hay que recabar información sobre todo lo ocurrido antes, durante y después de la crisis. Hay que instruir a la familia para que, si es posible, graben en vídeo las crisis con ayuda de los teléfonos portátiles.

El diagnóstico debe ser positivo, no por exclusión. En caso de duda, es preferible esperar a que la evolución descarte o confirme el diagnóstico que iniciar un tratamiento. El diagnóstico completo incluye tres puntos:

1. *Distinguir* si las crisis son de naturaleza epiléptica y no de otro tipo (síncopes, vértigos, ictus, crisis psicógenas).
2. *Definir,* si es posible, el tipo de crisis y de síndrome epiléptico.
3. *Conocer* la etiología.

Los antecedentes etiológicos más importantes son los de trauma perinatal, alteración en el desarrollo psicomotor, convulsiones febriles, meningoencefalitis, otros traumatismos craneales, enfermedades neurológicas o psiquiátricas familiares e historia de epilepsia familiar. Para una evaluación completa hay que tener en cuenta el estado mental, la personalidad y la adaptación escolar, social, matrimonial y profesional del enfermo.

En la exploración física general y neurológica completa hay que añadir, especialmente en los niños, algún test psicométrico para cuantificar el estado intelectual y detectar precozmente su deterioro, ya sea secundario a la propia enfermedad o al efecto neurotóxico de los fármacos. En las mujeres es muy importante la historia obstétrica, si ha habido embarazos o abortos y toda la información referida a los ciclos menstruales, toma de

anticonceptivos, etc. Además de los análisis que puedan ser sugeridos por la historia y la exploración, deben hacerse siempre una hematimetría, un perfil bioquímico general, un análisis de orina, una radiografía de tórax, un ECG y un EEG. Las serologías de enfermedades infecciosas sólo se justifican si hay algún indicio clínico o epidemiológico.

Electroencefalograma

El EEG es una exploración fundamental en el diagnóstico de la epilepsia. Tiene importantes limitaciones. Los electrodos sobre la piel recogen una actividad propagada desde la corteza cerebral que siempre llega distorsionada al atravesar la dura, el cráneo y el cuero cabelludo. Esto hace que algunas crisis epilépticas generadas por descargas muy localizadas no den alteraciones en el EEG de superficie, el cual, además, puede no localizar con exactitud el origen de las crisis epilépticas.

En un primer EEG ordinario de unos 20 min sólo se suele registrar actividad paroxística intercrítica en el 50% de los epilépticos adultos. La ausencia de actividad epileptiforme en el EEG no debe poner nunca en duda el diagnóstico clínico bien fundado de epilepsia. La sensibilidad del EEG aumenta al realizar un registro de sueño o tras privación de sueño. La presencia de actividad epileptiforme intercrítica no es sinónimo de epilepsia, pues puede ocurrir en personas sanas.

En la mayoría de los casos se puede caracterizar el tipo de epilepsia por la historia y el EEG intercrítico. Sólo en algunas ocasiones es necesario registrar un episodio crítico. Para obtener registros críticos está indicada la monitorización vídeo-EEG prolongada. El EEG puede dar alguna orientación sobre la retirada de medicación en ciertos síndromes epilépticos infantiles, no así en los adultos. La existencia o la cantidad de actividad epileptiforme intercrítica no son una guía sobre la eficacia del tratamiento o la frecuencia de crisis que presenta el paciente.

Tomografía computarizada y resonancia magnética

Estas pruebas son normales en los síndromes epilépticos idiopáticos definidos por la clínica y el EEG y, por ello, no están indicadas. La indicación de pruebas de imagen es escasa cuando se trata de objetivar lesiones ya sospechadas por la historia y sin potencial evolutivo como, por ejemplo, epilepsia postraumática del adulto, secuelas de trauma de parto o infecciones infantiles, de anoxia, ictus o lesiones posquirúrgicas. En estos pacientes nunca se deben repetir las pruebas de imagen. La indicación es definitiva y con prioridad en todas las epilepsias con crisis generalizadas o focales de causa desconocida, especialmente si es de reciente comienzo o la exploración neurológica es anormal o si en el EEG hay signos de sufrimiento cerebral focal.

La RM es mucho más sensible que la TC. Un paciente con epilepsia bien controlada médicamente y una TC normal no requiere más exploraciones. Debido a la alta sensibilidad de la RM, hay que tener en cuenta que algunas imágenes de aparente lesión son falsas, pueden ser evanescentes y desaparecen en una segunda exploración. Se considera que estas lesiones están relacionadas con alteraciones bioquímicas o edemas poscríticos.

La espectroscopia por RM permite estudios bioquímicos de neurotransmisores y metabolitos cerebrales. En los focos epilépticos se observa una reducción de la relación entre el pico de la concentración de *N*-acetil-aspartato con respecto a los de creatina y colina, lo cual se interpreta como un reflejo de la pérdida neuronal. La RM funcional permite la localización de las áreas del lenguaje u otras y ayuda en la planificación prequirúrgica.

La aportación de la PET y la SPECT al diagnóstico de las epilepsias es selectiva y está limitada, en la práctica, a pocos casos. Durante la crisis, los focos epilépticos se realzan en la SPECT y en la PET por el incremento enorme del metabolismo oxidativo y del flujo sanguíneo y ayudan en la localización prequirúrgica.

Diagnóstico diferencial

Se plantea con una gran cantidad de fenómenos paroxísticos y se apoya en el interrogatorio.

Los *espasmos del sollozo* ocurren en niños pequeños; durante el llanto o una rabieta el niño sufre apnea en espiración con cianosis e inconsciente hasta que rompe a llorar y respirar de nuevo. En las *crisis de vértigo paroxístico benigno* el niño no pierde el conocimiento, grita como asustado, tiene tendencia a agarrarse a un mueble o a una persona mayor ocultando la cara, se pone algo pálido e inmediatamente después reanuda su juego normalmente. Las *parasomnias* (v. cap. 170, Trastornos del sueño) deben incluirse en el diagnóstico diferencial.

En la *migraña de tipo basilar*, tras los pródromos de vértigo, fosfenos, escotomas y ataxia, aparece la cefalea con alteraciones vegetativas y obnubilación, a veces intensa. El desarrollo progresivo de la crisis y el enlentecimiento del EEG sin anomalías paroxísticas ayudan a establecer el diagnóstico correcto. Las crisis de *migraña con aura* pueden confundirse con las crisis epilépticas focales visuales o somatosensitivas. En las migrañas suele haber un antecedente familiar, con historia de otras migrañas sin aura, la frecuencia de las crisis es baja y el desarrollo de los síntomas visuales o sensitivos es muy lento y progresivo durante varios minutos, mientras que en las crisis epilépticas focales son muy breves y rápidos en su difusión. En la migraña las parestesias suelen comenzar por el dedo meñique o la palma de la mano y afectan de forma parcheada a la mano, la boca, la lengua y, a veces, el pie; en las crisis epilépticas, las parestesias suelen ser dolorosas, comienzan por el dedo pulgar y se extienden muy rápidamente por todo el hemicuerpo.

Si en un enfermo se asocian crisis epilépticas y migrañas, no puede descartarse, dada la frecuencia de ambos procesos, que no sea una coincidencia fortuita; pero es obligado sospechar que una lesión focal, como malformación arteriovenosa, meningioma o enfermedad de Sturge-Weber, explique los dos síntomas. Muy excepcionalmente, una crisis de migraña culmina con una crisis epiléptica secundaria a la isquemia focal o a otro disturbio metabólico cortical durante el aura migrañosa. A la inversa,

las crisis epilépticas focales occipitales y a veces también las crisis focales complejas del lóbulo temporal se siguen de una cefalea pulsátil muy similar a una migraña.

Los *síncopes* son crisis breves de inconsciencia por una hipoxia cerebral global y se distinguen varios subtipos por la etiología o la fisiopatología. El diagnóstico diferencial de los síncopes se plantea con las crisis epilépticas generalizadas. Los síncopes vasovagales (vasodepresores) y ortostáticos son frecuentes en los adolescentes y jóvenes, más en mujeres. Ocurren en ambientes cerrados y calurosos y también provocados por estímulos dolorosos o impresiones psíquicas desagradables. Cursan con sensación de desgana, aturdimiento, zumbido de oídos, calor o frío y flojedad general; el enfermo queda inconsciente, hipotónico y pálido («como muerto»), con los ojos vueltos hacia arriba, con sudor frío y pulso débil. Al despertar suele notar náuseas, vómitos, escalofríos y un gran cansancio general.

En los adultos son más frecuentes los síncopes miccionales o tusígenos. Los síncopes miccionales se desencadenan por el estímulo vagal de vaciar la vejiga de pie y ocurren casi siempre en la madrugada en un paciente febril o con una enfermedad debilitante o que ha hecho un exceso etílico. Los síncopes tusígenos ocurren tras un acceso de tos quintosa generalmente en fumadores obesos por la mañana sentados en el borde de la cama o en una silla baja.

En las personas ancianas predominan los síncopes cardiogénicos o por hipersensibilidad del seno carotídeo y los debidos a hipotensión ortostática por enfermedades degenerativas o por efecto de los fármacos. Los síncopes cardiogénicos se caracterizan por su comienzo súbito sin ningún pródromo, su duración muy breve (unos segundos), la recuperación inmediata y la posibilidad de ocurrir en la cama y de repetirse varios seguidos o en el mismo día.

Los síncopes pueden producir convulsiones por una anoxia cerebral prolongada (síncope convulsivo). Las convulsiones de los síncopes siempre suelen ser muy breves, bien una extensión tónica, bien más a menudo unas pocas sacudidas clónicas de la cabeza y los brazos en flexión; en ese momento, el enfermo se puede morder la lengua, pero, detalle importante para el diagnóstico diferencial, se morderá la punta y no la parte lateral o el carrillo como en las crisis epilépticas.

En el *síndrome de la narcolepsia-cataplejía,* el enfermo sufre crisis de sueño invencible y de hipotonía muscular desencadenadas por estímulos sorpresa, por la cólera o la risa, en las que puede caer al suelo, inmóvil, pero consciente y sin trastornos respiratorios.

Las *crisis de inconsciencia funcional o psicógena* tienen características diferenciales con respecto a las dos categorías principales de crisis epilépticas, convulsivas o focales complejas (tabla 172-4). Las crisis psicógenas o seudocrisis epilépticas pueden dividirse en dos grandes tipos, que con frecuencia se alternan en el mismo individuo. Unas cursan con inercia e hipotonía y las otras con movimientos exagerados. Las dos características comunes son su sugestionabilidad y su larga duración. Las del tipo inerte suelen empezar lentamente, el paciente se ensimisma, queda silencioso y finalmente cierra los ojos. Puede permanecer así sentado como en un trance con posturas seudocatatónicas cuando se le levanta un brazo o acaba por caerse más o menos lentamente. La apariencia del enfermo es de sueño fisiológico, sin trastornos de la respiración.

Tabla 172-4

Criterios principales y secundarios de diagnóstico diferencial entre crisis epilépticas y crisis psicógenas

Criterios	Crisis epiléptica motora tónico-clónica	Crisis epiléptica focal compleja	Crisis psicógena
Principales			
Variabilidad con respecto a patrones conocidos	Poca	Poca	Importante
EEG crítico	Anormal	Generalmente anormal	Normal
EEG poscrítico	Anormal	Anormal	Normal
Relación de las crisis con el tratamiento farmacológico	Importante	Bastante	Ninguna
Nivel de prolactina poscrítico	Siempre elevado	A veces elevado	Normal
Secundarios			
Comienzo	Paroxístico	Paroxístico (pero con cierta progresión)	A menudo gradual
«Aura»	Breve o ninguna	Breve, bien caracterizada o estereotipada	Prolongada, pero imprecisa
Confusión o sueño poscrítico	Frecuentes e intensos	Variables	No
Otros síntomas poscríticos	Cefaleas, mialgias, amnesia, sueño, confusión	Variables (cefalea, amnesia, disfasia)	Ninguno o llanto, agotamiento, lasitud
Sugestionabilidad	Ninguna	Muy rara	Frecuente, fácil
Memoria intracrítica	Ninguna	Mínima, parcial	Completa
Conducta agresiva crítica	No	Rara y no dirigida	Frecuente y dirigida

La exploración ocular proporciona unos datos valiosísimos para el diagnóstico diferencial. En la inconsciencia psicógena los ojos están en la posición primaria de la mirada, no ligeramente estrábicos como en los enfermos en coma, el enfermo parpadea a un ruido (palmada) y conserva el reflejo de amenaza. Si el paciente tiene los párpados cerrados y se le fuerza a abrirlos, se resiste. Si se levantan los párpados, los ojos no tienen movimientos pendulares ni de ningún otro tipo y los reflejos pupilares son normales. Al soltar los párpados, estos caen con rapidez y no lentamente como en los enfermos en coma.

Las crisis psicógenas del tipo hipercinético o seudoconvulsivas cursan con agitación psicomotriz. Suelen comenzar explosivamente después de un contratiempo emocional; el enfermo se tira al suelo, grita, verbaliza palabras u obscenidades, cierra fuertemente los ojos, rechina los dientes, se rompe la ropa, arquea la espalda y contorsiona la pelvis, patalea e intenta agredir o morder a los que le sujetan. Los movimientos no son clonías simples, sino semiintencionales; el enfermo brega si se intenta sujetarle y a menudo termina la crisis llorando. En ocasiones, la crisis tiene un aspecto más teatral, en la que el paciente adopta posturas místicas o de trance, hace gestos abigarrados con las manos, deambula por la habitación y rechaza el contacto con los demás. La violencia en las crisis psicógenas puede ser autodirigida y el paciente se lesiona a sí mismo durante la crisis, se muerde la lengua o los labios, se pega cabezadas contra la pared o se golpea contra los muebles. Estas conductas autodestructivas se acompañan más a menudo de incontinencia de esfínteres, estados depresivos manifiestos y tendencias suicidas, pero la mayoría tienen un trastorno de conversión. Ocurren más a menudo en mujeres con una historia familiar negativa y abusos físicos y sexuales en la infancia. Otras crisis psicógenas no son conversivas y tienen relación con estados de ansiedad, simulación (síndrome del barón de Munchausen), alteración de personalidad o abusos de tóxicos. Puede suceder que un paciente epiléptico tenga, además, crisis psicógenas. El 20%, aproximadamente de los pacientes remitidos a una consulta de epilepsia como refractarios al tratamiento farmacológico tienen crisis psicógenas y en estos casos ayuda la monitorización vídeo-EEG.

Los *movimientos anormales paroxísticos* tienen un parecido sólo superficial con las crisis epilépticas. El espasmo carpopedal o facial de la tetania se distingue por su duración, localización y por ser fácilmente reproducible con la hiperpnea y la isquemia. Las distonías agudas son espasmos musculares abigarrados de cara, cuello y tronco, producidos frecuentemente por fármacos antidopaminérgicos. Hay una variedad de coreoatetosis familiar paroxística que se desencadena por el ruido o el movimiento brusco y otra con crisis espontáneas.

Con el término *drop-attacks* se denominan unas crisis de caída al suelo por flojedad de las piernas, sin pérdida de conocimiento ni ningún otro síntoma neurológico acompañante. Una variedad benigna de estos ataques de caída al suelo inexplicados se observa en mujeres de mediana edad y no

se siguen, pasado el tiempo, de ninguna manifestación patológica grave. Otra variedad de *drop-attacks* se observa en personas mayores ateromatosas o con bajo gasto cardíaco por isquemia vertebrobasilar. En la epilepsia del lóbulo temporal o en la epilepsia con crisis astatomioclónicas puede haber caídas bruscas al suelo, pero casi nunca son la única manifestación epiléptica.

Las *crisis de isquemia cerebral transitoria* del territorio carotídeo pueden cursar con convulsiones del hemicuerpo contralateral, pero lo habitual es que produzcan un cuadro deficitario con paresia e hipotonía. A veces el diagnóstico diferencial es muy difícil porque, tras una crisis epiléptica focal motora, aunque sea muy breve, puede quedar una parálisis transitoria (parálisis de Todd) que remeda la paresia de una isquemia, y porque, de otro lado, un enfermo que ha tenido previamente un ataque isquémico puede sufrir más tarde crisis epilépticas si la zona infartada se convierte en un foco crónico (epilepsia postinfarto).

Las *crisis hipoglucémicas* pueden llegar a producir convulsiones, pero esto sucede sólo después de un largo período de mareo, sudor, sensación de hambre, confusión o conducta anormal. Estos pródromos pueden faltar cuando la hipoglucemia sucede a la noche.

La *amnesia global transitoria* se caracteriza por la pérdida selectiva de la memoria anterógrada de varias horas de duración y la ausencia de otros síntomas, como alucinaciones, disfasia, confusión o convulsiones, que suelen acompañar a los fenómenos amnésicos de las crisis epilépticas focales complejas. Se debe sospechar que un episodio amnésico pueda ser de origen epiléptico si es breve y repetido.

Pronóstico

El pronóstico de las epilepsias es diverso, desde los síndromes benignos que remiten totalmente hasta los refractarios al tratamiento, pasando por los que, sin desaparecer, son perfectamente controlables con la medicación y permiten a quien los presenta llevar una vida normal. Los defectos intelectuales y motores incapacitan a muchos pacientes más que las crisis. No se debe cometer el error de generalizar a todos los tipos de epilepsias el pronóstico desfavorable de las poblaciones seleccionadas de enfermos graves crónicos ingresados en los asilos. La historia natural de los diferentes síndromes epilépticos permite hacer un pronóstico bastante ajustado en cada caso particular. De ahí la importancia del diagnóstico sindrómico siempre que sea posible y el ajustar a él la información que se le proporciona al paciente y a su familia.

En general, tienen mejor pronóstico las epilepsias idiopáticas que las sintomáticas. El pronóstico es tanto peor cuanto mayor sea la evidencia clínica o en la neuroimagen de la existencia de lesiones orgánicas cerebrales, cuanto más bajo sea el nivel intelectual, si el paciente sufre más de un tipo de ataques, si la edad de comienzo fue muy precoz y cuanto más larga sea la duración de la enfermedad.

Tratamiento

En el 50%-60% de los pacientes el tratamiento farmacológico es sencillo y requiere muy poca supervisión, al alcance del médico general con visitas muy espaciadas al neurólogo. Alrededor del 20% de los enfermos necesitan, para suprimir los ataques, ajustes o combinaciones de fármacos que suponen más experiencia y frecuentes controles por parte del especialista. Otro 20% de los pacientes son incontrolables con los fármacos actualmente disponibles. Una minoría de ellos son candidatos a tratamiento quirúrgico. En bastantes casos, los problemas psicológicos y psiquiátricos derivados o asociados a la enfermedad epiléptica requieren más atención que los ataques en sí mismos.

Tratamiento antiepiléptico

El buen uso de los FAE requiere unos conocimientos básicos de sus características farmacocinéticas y farmacodinámicas para intentar responder a las tres preguntas claves: cuándo empezar el tratamiento, cómo controlarlo regularmente y en qué momento y en qué condiciones es posible suprimirlo.

Se dispone actualmente de dos grupos:

1. FAE antiguos: fenobarbital (PB), fenitoína (PHT), primidona (PRM), etosuximida (ESM), carbamazepina (CBZ), ácido valproico (VPA), clobazam (CLB) y clonazepam (CLN).
2. FAE modernos: vigabatrina (VGB), lamotrigina (LTG), gabapentina (GBP), felbamato (FBM), topiramato (TPM), tiagabina (TGB), oxcarbazepina (OXC), levetiracetam (LEV), pregabalina (PRG), zonisamida (ZNS), retigabina (RET), rufinamida (RUF), lacosamida (LCM), eslicarbazepina (ESL) y perampanel (PER).

De todos los FAE, la PHT (y su profármaco fosfenitoína), el PB, el VPA, el LEV, la LCM y las benzodiazepinas están disponibles por vía intravenosa, lo cual tiene gran utilidad en postoperatorios u otras

situaciones en las que el paciente no pueda alimentarse por vía oral y en los estados de mal epiléptico.

El mecanismo de acción de los FAE se conoce incompletamente y se resume en la tabla 172-5. Los FAE son eficaces si se prescriben para el síndrome o tipo de crisis adecuado, pero tienen un estrecho margen terapéutico, lo que significa que la concentración requerida en el interior del sistema nervioso central para que sea eficaz está muy próxima a la que produce efectos secundarios y es difícil, a veces, encontrar un equilibrio entre ambas. Las características farmacocinéticas de los FAE están resumidas en la tabla 172-6, donde se indican también las dosis estándar.

Tabla 172-5

Resumen del mecanismo de acción principal de los fármacos antiepilépticos (FAE)

Tipo de fármaco	Mecanismo de acción	FAE
Bloqueantes de los canales de sodio	Estado inactivado rápido	PHT, CBZ, MTG, OXC, RFN, ESL
	Estado inactivado lento	LCM, ESL
Bloqueantes de los canales de calcio	Canales activados de alto voltaje	GBP, PGB
	Canales T del núcleo reticular del tálamo	ESM
Gabaérgicos	Prolongación de la apertura de los canales de Cl	PB (barbitúricos)
	Aumento de la frecuencia de apertura de los canales de Cl	BZD
	Inhibición de la transaminasa GABA	VGB
	Bloqueo de la recaptación sináptica de GABA	TGB
Otros	Inhibición de la anhidrasa carbónica	Acetazolamida
	Modulación de la proteína 2A de la vesícula sináptica	LEV, BRV
	Apertura de los canales de potasio K_v7 neuronales	RTG
	Antagonista selectivo del receptor AMPA	PER
	Mecanismo de acción múltiple	VPA, TPM, ZNS

BRV: brivaracetam; BZD: benzodiazepinas; CBZ: carbamazepina; ESL: eslicarbazepina; ESM: etosuximida; GBP: gabapentina; LCM: lacosamida; LEV: levetiracetam; OXC: oxcarbazepina; PB: fenobarbital; PER: perampanel; PGB: pregabalina; PHT: fenitoína; RFN: rufinamida; RTG: retigabina; TGB: tiagabina; TPM: topiramato; VGB: vigabatrina; VPA: ácido valproico; ZNS: zonisamida.

Tabla 172-6

Fármacos antiepilépticos y su farmacocinética

Fármaco	Dosis diaria	N.º mínimo de dosis	Unión a proteínas	Días hasta concentración estable	Concentraciones terapéuticas (μg/mL)
Fenitoína	A: 150-400 N: 5 mg/kg	2	90%	7-21	10-20
Carbamazepina	A: 400-1.600 N: 10-30 mg/kg	2-3[a]	75%	2-6	6-12
Ácido valproico	A: 600-3.000 N: 20-50 mg/kg	2[a]	92%	2-4	50-100
Fenobarbital	A: 90-200 N: 2-6 mg/kg	1	45%	10-30	15-40
Primidona	A: 250-1.500 N: 15-30 mg/kg	2	20%	10-30[b]	15-40[b]
Etosuximida	A: 500-1.500 N: 10-25 mg/kg	2	0%	7-14	60-100
Lamotrigina	A: 100-400 N: 3-15 mg/kg	2	55%	3-8	2,5-15
Vigabatrina	A: 1.000-3.000 N: 40-100	1-2	0%	2	0,8-36
Tiagabina	A: 10-30 N: 0,5-2	2-3	96%	1-2	0,02-0,2
Oxcarbazepina	A: 600-2.400 N: 10-30 mg/kg	2	67%[c]	2-3	3-35
Gabapentina	A: 900-3.600 N: 50-100	3	0%	1-2	40-100
Pregabalina	A: 150-600 N: no aprobado	2-3	0%	1-2	No conocidas
Topiramato	A: 100-400 N: 1-10	2	15%	4-8	5-20
Levetiracetam	A: 1.000-3.000 N: 10-40	2	< 10%	2	12-46
Zonisamida	A: 100-600 N: 2-8	1-2	40%	10-15	10-40
Rufinamida	A: 400-3.200 N: 200-1.000	2	34%	1-2	30-40
Lacosamida	A: 100-400 N: no aprobado	2	90%	3	No conocidas
Eslicarbazepina	A: 400-1.200	1	30%	4-5	3-35

	N: no aprobado				
Retigabina	A: 600-120 N: no aprobado	3	80%	1-2	No conocidas
Perampanel	A: 2-12 mg	1	90%		

A: adultos; N: niños.

[a] Existen formas *retard.*

[b] De fenobarbital como su principal metabolito.

[c] Su metabolito MHD se une en un 38%.

Los FAE difieren unos de otros en sus interacciones y en su perfil de efectos adversos (tabla 172-7). Las interacciones son muy numerosas y es conveniente consultar en la ficha técnica o en un texto de farmacología cada vez que se prescribe un nuevo FAE o cualquier otro fármaco a un paciente ya en tratamiento.

Tabla 172-7

Efectos secundarios principales de los fármacos antiepilépticos

Fármaco	Efectos adversos dosis-dependientes	Efectos adversos idiosincrásicos
Ácido valproico	Alteraciones gastrointestinales Aumento de peso, temblor Alopecia, ovario poliquístico e hiperandrogenismo	Insuficiencia hepática aguda Pancreatitis aguda, encefalopatía hiperamoniémica
Fenitoína	Ataxia, nistagmo, somnolencia, atrofia cerebelosa, cefalea, corea, distonía, neuropatía periférica, hipertrofia gingival, hirsutismo, rasgos faciales toscos, alteraciones del metabolismo óseo, deficiencia de folatos	Discrasias sanguíneas, lupus inducido por fármacos, síndrome de Stevens-Johnson, nefritis intersticial
Carbamazepina	Diplopía, ataxia, sedación, tics, asterixis, hiponatremia, leucopenia, agranulocitosis	Anemia aplásica, necrólisis epidérmica tóxica
	Síndrome de Stevens-Johnson	
	Alteración de la conducción cardíaca, hiponatremia	
Fenobarbital	Sedación, fatiga, depresión, deterioro cognitivo, irritabilidad, agresividad, impotencia sexual, induración plástica del pene, retracción palmar de Dupuytren, periartritis escapulohumeral	Síndrome de Stevens-Johnson, dermatitis exfoliativa, necrólisis epidérmica tóxica
Primidona	Igual que fenobarbital	
Etosuximida	Molestias gástricas, cefalea, sedación, agitación	Eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson
Clonazepam	Fatiga, sedación, ataxia, agresividad, hipercinesia, trombocitopenia	Ninguno
Clobazam	Igual que clonazepam	Ninguno
Gabapentina	Somnolencia, fatiga, agresividad, ataxia, molestias gástricas	Ninguno

Fármaco	Efectos adversos dosis-dependientes	Efectos adversos idiosincrásicos
Lamotrigina	Temblor, ataxia, diplopía, molestias gástricas, insomnio	Síndrome de Stevens-Johnson, síndrome de hipersensibilidad, exantema *(rash)* cutáneo
Felbamato	Irritabilidad, insomnio, anorexia, náuseas, cefalea	Anemia aplásica, hepatotoxicidad
Vigabatrina	Adormecimiento, fatiga, cefaleas, mareos, temblor, aumento de peso, trastornos gastrointestinales, cuadros psicóticos, reducción del campo visual	Excepcionales
Tiagabina	Mareo, nerviosismo, somnolencia, temblor, trastorno del lenguaje, dificultad de atención, psicosis	No descritos
Oxcarbazepina	Mareo, sedación, ataxia, hiponatremia	No descritos
Topiramato	Cefalea, alteración de la memoria, lentitud mental, alteraciones de la conducta, parestesias, litiasis renal, glaucoma, pérdida de peso	No descritos
Zonisamida	Mareo, anorexia, irritabilidad, alteración cognitiva, litiasis renal, pérdida de peso	Erupción cutánea
Levetiracetam	Mareo, alteración de la conducta, astenia, somnolencia	No descritos
Pregabalina	Somnolencia, mareo, aumento del apetito, agresividad, ataxia, molestias gastrointestinales, edema periférico	No descritos
Rufinamida	Cefalea, mareo, fatiga, somnolencia	Síndrome de hipersensibilidad
Lacosamida	Mareo, cefalea, náuseas, diplopía	No descritos
Eslicarbazepina	Mareo, cefalea, somnolencia, diplopía, náuseas/vómitos, incoordinación	Erupción cutánea Hipersensibilidad
Perampanel	Mareo, somnolencia, irritabilidad,	No descritos
Brivaracetam	Somnolencia, mareo, cefalea	No descritos

Inicio del tratamiento

Iniciar un tratamiento antiepiléptico exige un diagnóstico seguro. La indicación de los FAE, además de exponer al paciente a sus efectos secundarios, le va a conferir la «etiqueta de epiléptico», lo cual puede repercutir de una manera negativa en su autoestima, en sus relaciones sociales y en su educación o empleo. En la duda del diagnóstico, es preferible abstenerse y dar al paciente un tiempo de observación.

Si las crisis se precipitan sólo en determinadas circunstancias (privación de sueño, abuso de alcohol, etc.), se debe instruir al paciente para evitarlos, pero sin prescribirle ningún FAE. Los FAE actuales no actúan sobre la epileptogénesis primaria (no previenen el desarrollo de «focos» epilépticos postraumáticos o posquirúrgicos).

Los FAE se deben introducir de manera progresiva, especialmente los de mayor efecto sedante o con peor tolerabilidad. En las primeras semanas después de iniciado el tratamiento es conveniente volver a ver al enfermo para reiterarle las normas generales del tratamiento, vigilar los efectos adversos y monitorizar los niveles plasmáticos si se considera necesario.

Tratamiento tras la primera crisis

En adolescentes o adultos jóvenes que tienen un primer ataque convulsivo, sobre todo si ocurre en una situación especial de estrés o falta de sueño, se aconseja una actitud expectante, pues con frecuencia se trata de ataques únicos que no vuelven a repetirse. Un primer EEG con puntas o punta-onda aumenta el riesgo de tener más crisis, pero el valor predictivo de un EEG normal o con otro tipo de anomalías no está claro.

Dos crisis no provocadas separadas por 24 h justifican iniciar el tratamiento. Una crisis con antecedentes en la historia o con imagen de una lesión, de comienzo focal, con exploración neurológica anormal o un paciente de edad avanzada, también es susceptible de ser tratada con un FAE.

Cumplimiento del tratamiento

Los pacientes cumplen mejor el tratamiento si se les explican repetidamente los objetivos del tratamiento, al indicarles que el ajuste de la medicación se hace por tanteo y al tranquilizarles acerca de sus efectos secundarios. La falta de cumplimiento del tratamiento es una de las principales causas de su

falta de eficacia y su interrupción brusca es el origen de estados de mal graves. El cumplimiento disminuye si los pacientes tienen que tomar muchas dosis y muchos comprimidos cada día. Siempre que sea posible, se administrarán los fármacos en una o dos dosis.

Elección del fármaco

Sólo las crisis generalizadas no convulsivas (ausencias) tienen un tratamiento específico que puede ser ESM o VPA. En las demás formas de epilepsia, la elección del fármaco depende sólo en parte del tipo de ataques y hay que tomar en consideración otros factores individuales del paciente. En una población de epilépticos *de novo* no seleccionados, la eficacia de los FAE es similar, por lo que la preferencia debe ser guiada en gran parte por los efectos secundarios. Una propuesta de selección del fármaco en función del tipo de síndromes epilépticos figura en la tabla 172-8.

Tabla 172-8

Elección del fármaco antiepiléptico según el tipo de síndrome

Tipo de síndrome	Fármaco de elección
Epilepsia benigna infantil (con paroxismos rolándicos o en otra localización)	Clobazam, levetiracetam
Epilepsia generalizada con ausencias típicas	Etosuximida Ácido valproico
Epilepsia generalizada con ausencias atípicas	Ácido valproico Lamotrigina
Síndrome de West	Vigabatrina Ácido valproico (altas dosis) Hormona adrenocorticotropa
Síndrome de Lennox-Gastaut	Ácido valproico (altas dosis) Rufinamida Felbamato (uso restringido) Lamotrigina/topiramato
Epilepsia mioclónica juvenil	Levetiracetam/ácido valproico Lamotrigina
Epilepsia con «gran mal» del despertar	Levetiracetam/ácido valproico Lamotrigina
Convulsiones febriles (profilaxis a largo plazo)	Ácido valproico (casos seleccionados)
Epilepsia fotosensible y epilepsia sobresalto	Ácido valproico Clonazepam
Epilepsia con crisis parciales simples o complejas	Carbamazepina/oxcarbazepina/eslicarbazepina Lamotrigina Levetiracetam Topiramato Gabapentina Tiagabina Fenitoína Ácido valproico

Tipo de síndrome	Fármaco de elección
Epilepsia con crisis generalizadas tónico-clónicas	Ácido valproico/levetiracetam Lamotrigina Topiramato Carbamazepina Fenitoína Fenobarbital

Monoterapia y politerapia

La regla universal es la de intentar el tratamiento del paciente con un solo medicamento (monoterapia). Los enfermos con epilepsias primarias que sufren varios tipos de crisis, de ausencia y convulsivas, y algunas epilepsias mioclónicas pueden requerir dos fármacos. Un porcentaje entre el 20%-30% de los enfermos es resistente a los FAE y en este conjunto está indicada la politerapia. La recomendación es que esa politerapia combine fármacos con diferente mecanismo de acción para buscar una sinergia y reducir los efectos secundarios. Una asociación que ha logrado los mejores resultados comparativos es la de LTG y VPA.

Cambio del tratamiento

Todo cambio debe ser gradual. Si se ha comprobado que un fármaco es ineficaz, se introduce otro de manera progresiva y hacia la segunda o tercera semana, cuando se presume que el segundo fármaco ha alcanzado ya niveles terapéuticos, se retira paulatinamente el primero; una pauta aceptable es retirar el fármaco a razón de un cuarto de la dosis total cada semana, a excepción del PB, que se retira cada 2 semanas o aún más lentamente.

Supresión del tratamiento

Sólo la toxicidad comprobada y relacionada con los FAE es razón suficiente para suspender un tratamiento antiepiléptico. Si el tratamiento es eficaz y sin efectos secundarios, no debe ser modificado por ninguna razón. No se debe suprimir o reducir para hacer un control del EEG ni por enfermedades intercurrentes menores ni intervenciones quirúrgicas. En caso de anestesia

general se debe advertir al anestesista, pero, en general, no se interfiere en el procedimiento general.

El tratamiento farmacológico no parece alterar la historia natural de la enfermedad. La decisión de suprimir el tratamiento en un paciente completamente controlado ha de ser individualizada y aconsejada por un neurólogo experto que conozca bien el pronóstico y la historia natural del síndrome que padece ese paciente en concreto. Como norma general se puede aceptar el aconsejar la supresión de la medicación en los pacientes, niños y adultos, que llevan de 2 a 5 años libres de crisis, que han sufrido un solo tipo de crisis focales o generalizadas, que tienen una exploración neurológica y nivel intelectual normales y en los que, asimismo, el EEG se ha normalizado durante los años de tratamiento.

Aun en condiciones favorables el riesgo general de recidiva es del 31% para los niños y del 39% para los adultos. La supresión del tratamiento debe ser siempre gradual y una norma prudente es hacerlo a razón de un cuarto de la dosis total por trimestre. La mayoría de las recaídas ocurren en los primeros meses tras la supresión de la medicación.

Resistencia al tratamiento farmacológico

Antes de atribuir la falta de respuesta a resistencia a los fármacos hay que descartar un error en el diagnóstico (síncopes, crisis psicógenas), una mala adherencia (ingesta nula o errática), un error en la selección del fármaco, una mala prescripción (politerapia con niveles inadecuados de todos los fármacos por interacciones), una causa evolutiva no diagnosticada en primera instancia como un tumor de lento crecimiento o una enfermedad degenerativa.

Si no existe ninguna de esas causas, está justificado ensayar la politerapia y el fracaso de dos ensayos en 2 años permite el diagnóstico de epilepsia refractaria y considerar un tratamiento quirúrgico.

Concentraciones plasmáticas de los fármacos antiepilépticos y controles analíticos

El medir la concentración de los FAE es de ayuda para su uso más racional, en particular aquellos con cinética más compleja, como la PHT y la CBZ. La necesidad de vigilar las concentraciones de FAE ha disminuido con los

fármacos modernos. En la práctica, muchos enfermos se tratan perfectamente con dosis promedio de los FAE sin necesidad de medir el valor plasmático, que es sólo un dato orientativo. No se debe incrementar la dosis para alcanzar obligatoriamente un nivel supuestamente terapéutico si el paciente no tiene crisis. Es frecuente que los enfermos estén libres de ataques con valores por debajo de los considerados eficaces.

La monitorización de los niveles ayuda a comprender y solucionar los fracasos del tratamiento, mientras que es poco útil cuando el enfermo está bien controlado. Salvo en casos especiales, el control de la hematimetría y de la bioquímica general es suficiente.

Interacciones de los fármacos antiepilépticos

Las interacciones farmacocinéticas implican cambios en la absorción, la distribución y la eliminación, mientras que las interacciones farmacodinámicas se deben a sinergias o antagonismos en el mecanismo de acción. Las interacciones de más importancia clínica resultan de la inducción o inhibición del metabolismo del FAE.

Las interacciones durante la absorción son poco importantes, pero se aconseja administrar los FAE separados de otros fármacos si es posible.

Las interacciones farmacodinámicas sinérgicas pueden ser favorables, por incrementar la eficacia sin más toxicidad, por ejemplo, el VPA con la LTG, mientras que pueden ser desfavorables cuando incrementan la toxicidad sin mayor beneficio, por ejemplo, la asociación de dos FAE que sean bloqueantes de los canales de sodio.

La interacción en la fijación a las proteínas produce el desplazamiento de un fármaco por otro, un fenómeno de gran importancia práctica: el fármaco que sea desplazado aumentará en su fracción libre, la que no está fijada a las proteínas y que es la farmacológicamente activa, por lo que el paciente puede tener signos de toxicidad sin que los niveles totales, que son los que se determinan de manera habitual, estén excesivamente altos.

En el hígado, los fármacos que producen una gran inducción enzimática facilitarán la degradación metabólica de otros fármacos y, consiguientemente, disminuirán sus niveles, o, al contrario, competirán por la misma vía metabólica y uno de ellos aumentará sus niveles en sangre. Los FAE más inductores enzimáticos como PB, PHT, CBZ o VPA

descienden los niveles o aceleran la metabolización de otros FAE, de los anticoagulantes, de los anovulatorios orales, los corticoides, el prazicuantel y las vitaminas D y K. A la inversa muchos fármacos modifican el metabolismo de los FAE, por lo que una regla práctica de prudencia es comprobar este punto siempre que se cambia la medicación en una persona que toma un FAE.

Efectos secundarios de los fármacos antiepilépticos

Los FAE producen una gran cantidad de efectos secundarios (v. tabla 172-7) en casi la mitad de los casos, aunque pocas veces son efectos graves o intensos. Es importante advertir a los pacientes de los síntomas y signos de alarma de los efectos más graves como fiebre, erupción cutánea, ictericia, adenopatías, hemorragia gingival, etc.

Consejos generales y estilo de vida

La mayoría de los enfermos epilépticos que viven en su medio familiar no deben tener ninguna restricción en su dieta y régimen de vida. El régimen alimentario debe ser el normal en su ambiente. La hiperventilación durante el ejercicio físico no tiene los mismos efectos que la realizada en reposo y que se utiliza para activar las anomalías paroxísticas en el EEG. Los niños pueden hacer deporte, incluso el baño, vigilados por un monitor. Sólo están prohibidos los deportes de riesgo no supervisables, como el alpinismo o la pesca submarina.

Hay dos precauciones generales, que son la abstención de alcohol y de otras drogas, y el mantenimiento de un sueño nocturno regular, pues la privación de sueño es un factor desencadenante de primer orden de todas las crisis epilépticas. Los derivados del cannabis y la cocaína desencadenan crisis frecuentemente.

Los pacientes con inteligencia normal no deberían sufrir ninguna discriminación laboral si están bien controlados. Las condiciones para el permiso de conducir vehículos o maquinaria pesada se detallan al final de este capítulo. Los enfermos con epilepsia tienen restringido su acceso a los servicios militares o de policía.

El riesgo de herencia directa de los síndromes epilépticos es tan bajo y su gravedad tan moderada que no se plantea ningún consejo genético, salvo en casos especiales. Este consejo está indicado, obviamente, cuando la epilepsia es sintomática de una encefalopatía hereditaria grave.

Tratamiento en el anciano

La prevalencia de personas mayores de 70 años en tratamiento por epilepsia es el doble que la de los niños y el número va en aumento. La principal causa de epilepsia por encima de los 65 años es la enfermedad vascular cerebral. El 0,7% de este grupo de edad recibe tratamiento antiepiléptico y la epilepsia ocupa el tercer lugar en los problemas neurológicos después de la demencia y el ictus. Existen problemas específicos del tratamiento que provienen de la frecuente concurrencia de otras patologías y, por tanto, de interacciones de fármacos, diferencias farmacocinéticas y farmacodinámicas con mayor riesgo de inducir efectos secundarios y precipitar fallos funcionales (ataxia, caídas, fallos de memoria). La GBP, la LTG y el LEV son fármacos con escasas interacciones y relativamente poco sedantes, en dosis iniciales bajas y muy lentamente progresivas, para poder ser usados en los ancianos.

Tratamiento en la mujer

Las mujeres con epilepsia requieren una atención especial en muchos momentos.

Control de natalidad

Los anticonceptivos orales no aumentan la frecuencia de las crisis. Los anticonceptivos orales disminuyen hasta un 50% la concentración plasmática de LTG que, a la inversa, se incrementa mucho si se suspenden los AO. La eficacia de los anticonceptivos orales disminuye si se administran junto con FAE que sean inductores enzimáticos, por lo que en estos casos se recomiendan métodos de barrera, dispositivos intrauterinos o medroxiprogesterona intramuscular.

Ciclo menstrual y crisis

El 75% de las crisis se producen en relación con el ciclo menstrual y, en ocasiones, sólo con la menstruación (epilepsia catamenial). El incremento de las crisis se produce en los momentos del ciclo con un predominio estrogénico (los estrógenos facilitan las crisis) o una caída en los niveles de progesterona (esta hormona aumenta el umbral convulsivo). Existen algunas medidas para tratar de controlar mejor este tipo de crisis como son la administración de progesterona en la segunda mitad del ciclo o de benzodiazepinas (la más empleada es el CLB), de forma cíclica en los días de más riesgo.

Disfunciones reproductoras

Las mujeres con epilepsia tienen una mayor incidencia de anomalías del ciclo menstrual (amenorrea, metrorragias, variaciones en la duración del mismo) y síndromes ginecológicos como ciclos anovulatorios y el síndrome del ovario poliquístico. Desde hace años se conoce la relación de este síndrome con el VPA que, a poder ser, se debe evitar en mujeres jóvenes.

Embarazo

El 0,5% de las mujeres embarazadas sufren crisis epilépticas. Todo embarazo en una mujer con epilepsia debe ser considerado de alto riesgo y vigilado en consecuencia. Es preciso planificar el embarazo. Si la paciente está libre de crisis en los 2-3 últimos años y dependiendo de la etiología, se puede intentar retirar la medicación y esperar 6 meses para la concepción. Cuando no es posible retirar la medicación y dado que el efecto teratógeno de los fármacos se produce precozmente tras la concepción, hay que indicar que tan pronto como la mujer abandone las medidas anticonceptivas tome una dosis de 4 mg/día de ácido fólico si se trata con VPA, o de 0,4 mg/día si toma cualquier otro FAE, lo cual disminuye las disrafias del tubo neural. El VPA reduce significativamente el cociente intelectual de los niños y se considera contraindicado en las mujeres que planifican un embarazo. Se han descrito síndromes dismórficos fetales por PHT, PB y otros barbitúricos.

El riesgo teratógeno se incrementa exponencialmente con la politerapia, por lo que la recomendación es que la paciente esté en monoterapia, con la menor dosis eficaz posible y fraccionada esta en varias tomas para evitar

que los picos altos del fármaco en la sangre materna faciliten su paso al feto. Hay relativamente menos datos del riesgo teratógeno de los FAE nuevos, pero se considera que la LTG, el LEV y la OXC son suficientemente seguros.

Las disrafias se pueden diagnosticar durante el embarazo por la elevación de la α-fetoproteína en suero (en el 75%-80% de los casos) que se debe practicar en las semanas 14-16 y por la ecografía de alta calidad (durante las semanas 18-19). La mayoría de las otras malformaciones mayores se pueden detectar mediante ecografía en las semanas 18-22.

La inhibición de la vitamina K puede dar lugar en el feto en las primeras 24 h a un síndrome hemorrágico. Se aconseja prescribir vitamina K a la gestante en dosis de 20 mg/kg desde la semana 37 si el FAE utilizado puede inducir un déficit de la misma (especialmente, el PB), así como 1 mg en el momento del parto a la madre y al recién nacido.

Lactancia

No se debe desaconsejar la lactancia de manera sistemática. Los beneficios para el bebé pueden superar los riesgos de la exposición al FAE que tome la madre. La decisión de dar de mamar debe individualizarse teniendo en cuenta los factores a favor y en contra y la postura personal de la madre.

Tratamiento del estado de mal convulsivo

Un estado de mal convulsivo es una urgencia médica. En el medio extrahospitalario se ha demostrado la eficacia de midazolam tanto por vía intramuscular como por vía oral o nasal.

Si el paciente no recibe ninguna atención previa y llega al hospital en una fase avanzada del *status* convulsivo con signos de hipoxia grave y colapso circulatorio, o si ha consumido drogas, debe ser ingresado directamente en la unidad de cuidados intensivos (UCI). En estos enfermos, ya muy inestables, el riesgo de agravación de la situación cardiorrespiratoria por los fármacos es muy alto; en ellos se dan más accidentes de yatrogenia cuando se administran fármacos potencialmente depresores sin tener ni medios ni experiencia en reanimación.

En la atención inicial hay que proceder a:

- Limpiar la *vía aérea superior* de sangre y secreciones, colocar una sonda de Guedel y administrar oxígeno.
- Monitorizar el *ECG* y utilizar un pulsioxímetro.
- Disponer el material de *intubación* por si fuera necesario.
- Tomar una vía venosa.
- Extraer una *muestra de sangre* para determinar glucemia, iones, gases, pH y bicarbonato, calcio, concentración plasmática de FAE (si estaba previamente en tratamiento) y detectar la presencia de tóxicos exógenos.
- Si existe sospecha de *hipoglucemia*, administrar 50 mL de glucosa al 50% por vía i.v., pero no sistemáticamente. Si hay datos de malnutrición o alcoholismo, 250 mg de tiamina i.v. y 50 mg de niacina.
- Mantener la *vía con suero glucosalino* y administrar los fármacos de primer o segundo nivel (tabla 172-9). En todas las guías el primer fármaco es diazepam i.v. (10-20 mg en adultos, 2 mg/min) o lorazepam (no disponible en España). La vida media del diazepam es muy corta y se recomienda añadir un FAE de acción más prolongada, como PHT, 700-1.000 mg a 50 mg/min. Otras alternativas son VPA, 600-1.200 mg; LCM, 200-400 mg; PB, de 400-600 mg a 100 mg/min, o LEV, 1.000-2.000 mg, sin que esté establecida la superioridad de un FAE sobre otro. En caso de resistencia se procede a anestesiar al paciente en la UCI con perfusión de propofol o midazolam.

Tabla 172-9

Tratamiento farmacológico del estado de mal epiléptico en adultos

Fármaco	Dosis	Ritmo	Vía
En atención extrahospitalaria			
Diazepam	10-20 mg	—	Rectal
Midazolam	10 mg	—	i.m. (intranasal o sublingual en los niños)
En atención hospitalaria. Primer escalón			
Diazepam	10-20 mg	2 mg/min	i.v.
Lorazepam[a]	4 mg	2 mg/min	i.v.
En atención hospitalaria. Segundo escalón[b]			
Fenitoína	700-1.000 mg	50 mg/min	i.v.
Fosfenitoína[a]	1.000 mg	100 mg/min	i.v.
Valproato sódico	15 mg/kg (bolo)	1-3 mg/min	i.v.
	Seguidos de perfusión	1 mg/kg/h	i.v.
Fenobarbital	400-600 mg	100 mg/min	i.v.
Levetiracetam	500-1.000 mg (bolo)	500-1.000 mg/12 h	i.v.
Lacosamida	200-400 mg	—	i.v.
En atención hospitalaria. Tercer escalón (en la UCI)			
Propofol	2 mg/kg (uno o dos bolos) seguidos de perfusión	5-10 mg/kg/h	i.v.
Tiopental	100-250 mg (bolo) seguidos de perfusión	En unos 20 s	i.v.
		3-5 mg/kg/h	
Midazolam	0,1-0,3 mg/kg (bolo) seguidos de perfusión	< 4 mg/min	i.v.
		0,05-0,4 mg/kg/h	i.v.

UCI: unidad de cuidados intensivos.

[a] No disponible en España.

[b] En algunas guías de recomendaciones se suprime este segundo paso y se va directamente a los fármacos anestésicos que requieren ventilación mecánica.

Además del control de las crisis, hay que proceder a diversas medidas diagnósticas y terapéuticas: 1) *diagnóstico etiológico* mediante punción

lumbar o TC (sospecha de meningoencefalitis, trauma, tumor o hemorragia subaracnoidea); 2) *control de la hipertermia*, de la acidosis, del edema pulmonar, del edema cerebral o del equilibrio hidroelectrolítico; 3) *tratamiento específico* de las enfermedades ya mencionadas y de otras como encefalopatía hipertensiva, eclampsia o infecciones sistémicas, y 4) *reanudar el tratamiento antiepiléptico* en los pacientes que lo hubieran abandonado.

Cuando las crisis han desaparecido durante 12 h, la medicación debe ser retirada lentamente en otras 12 h. El control EEG de la respuesta a la medicación es una medida imprescindible, puesto que es posible que los fármacos consigan la relajación del paciente y la desaparición de las convulsiones, pero no de las descargas eléctricas corticales (estado de mal *sutil*). En ese caso, el cese de las convulsiones hace desaparecer el riesgo de las complicaciones sistémicas (rabdomiólisis, hipertermia, acidosis, etc.), pero no el daño neuronal irreversible secundario a la actividad paroxística no controlada.

Tratamiento quirúrgico

La cirugía de la epilepsia es la que se realiza a un paciente portador de una lesión benigna o estática y cuyo objetivo es librarle de las crisis. Por tanto, si persisten las crisis tras la cirugía, aunque al paciente se le haya extirpado la lesión, la intervención quirúrgica ha sido un fracaso. Excepcionalmente, se operan pacientes con *focos* epilépticos bien localizados por el EEG sin lesión aparente en la neuroimagen.

La cirugía está reservada para un pequeño porcentaje de epilepsias focales (2%-3%). La decisión no se debe demorar durante años, especialmente en los niños y adolescentes en los que su desarrollo psicomotor, escolarización, madurez sexual y personal e inserción social se pueden ver seriamente afectados si pasan la adolescencia con muchas crisis mal controladas. Los niños toleran mejor que los adultos la cirugía de una lesión cerebral epileptógena, pueden soportar resecciones corticales más amplias sin déficit residual y, en muchos casos, la resección del tejido anormal no sólo no se sigue de déficit, sino que facilita el desarrollo neuropsicológico del niño y mejora su conducta.

La primera condición que se debe cumplir es la de padecer una epilepsia farmacorresistente. La selección de candidatos debe hacerse en unidades de epilepsia multidisciplinarias. El objetivo del estudio prequirúrgico es localizar, mediante diferentes métodos el *área epileptógena* que se pueda resecar sin ocasionar defectos neurológicos.

La epilepsia del lóbulo temporal con crisis focales complejas es la más susceptible de indicación quirúrgica (lobectomía anterior) y en la que se obtienen buenos resultados en más del 80% de los casos con muy escasa morbimortalidad.

La cirugía en otras áreas corticales es posible, pero los resultados son algo inferiores (50%-60% en focos frontales y 60%-70% en occipitales). En la cirugía extratemporal no hay un protocolo de estudio y de cirugía estándar, sino que cada caso debe considerarse individualmente, en razón del tipo de lesión detectada y de su localización.

La hemisferectomía total o la hemisferotomía están indicadas en la encefalitis de Rasmussen y en casos graves de epilepsia focal incontrolable en niños hemipléjicos por lesiones graves infantiles (síndrome HHE) o por enfermedad de Sturge-Weber extensa. La sección del cuerpo calloso es una cirugía paliativa indicada en pacientes con epilepsia generalizada intratable, sobre todo con crisis que provocan caídas. La radiocirugía estereotáctica es poco eficaz y conlleva el riesgo de radionecrosis diferida. La colocación de un estimulador vagal es una técnica paliativa indicada en casos muy seleccionados de pacientes con epilepsias refractarias no quirúrgicas. La estimulación cerebral profunda está todavía en fase experimental.

Otros trastornos asociados

Trastornos psicológicos y psiquiátricos

Estos problemas son frecuentes en los pacientes epilépticos. Sin embargo, los conceptos de personalidad, psicosis y demencia epilépticas deben ser abandonados por ser inespecíficos, ambiguos y presentes sólo en unos pocos pacientes por motivos siempre multifactoriales.

Entre los epilépticos adultos, las alteraciones psicológicas más comunes son la ansiedad y la depresión. Se deben a diversos factores asociados, como la propia naturaleza de la enfermedad, las limitaciones que las crisis y el tratamiento médico imponen al desarrollo personal, el rechazo social y el efecto depresor de muchos fármacos. La depresión que aparece después de la cirugía de la epilepsia es relativamente frecuente (10% de los casos) y debe ser vigilada porque puede conducir al suicidio. Aunque todos los antidepresivos, tanto los tricíclicos como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), facilitan las crisis, en la práctica el uso de los modernos ISRS no conlleva un riesgo inaceptable.

Los trastornos de la personalidad se observan sobre todo en los pacientes que asocian otros factores etiológicos como defectos intelectuales, mala inserción familiar, desajuste social y escolar, reacción desfavorable del paciente a la enfermedad y yatrogenia por los fármacos. Entre los epilépticos no hay desviaciones sexuales particulares.

No hay ninguna relación general entre las epilepsias y la conducta antisocial violenta. Los pacientes encefalópatas y oligofrénicos tienen reacciones agresivas, pero esto es independiente de que padezcan o no crisis epilépticas. La inmensa mayoría de los psicópatas antisociales o criminales condenados no son epilépticos, aunque algunos hayan recibido sustanciales reducciones de condenas gracias a la utilización hábil y abusiva del EEG por sus abogados y peritos médicos. El estudio sistemático de algunas series de criminales ha demostrado una incidencia alta entre ellos de disfunción orgánica cerebral de diferentes etiologías, historia de malos tratos en la infancia, paranoia y alcoholismo, pero no de epilepsia.

Los trastornos psicóticos se presentan de dos maneras: episódicamente en relación temporal con las crisis o de manera permanente en unos pocos enfermos epilépticos. Los episodios agudos se pueden desencadenar por cambios en la medicación tanto con los fármacos clásicos como con los modernos, especialmente los que tienen más efecto gabaérgico y pueden observarse antes (en el pródromo o aura), durante o después de las crisis, especialmente de las temporolímbicas. Rara vez constituyen un problema clínico.

Los trastornos psicóticos persistentes no ocurren en todos los pacientes epilépticos, sino que están claramente relacionados con la epilepsia sintomática del sistema temporolímbico y ocurren independientemente del buen o mal control de las crisis. Pueden permanecer inmodificados, aunque las crisis desaparezcan, o pueden aparecer tras la cirugía en pacientes que no eran psicóticos previamente.

El tratamiento farmacológico de las psicosis conlleva el riesgo de provocar crisis, pues todos los neurolépticos disminuyen el umbral convulsivo. Las fenotiazinas y la clozapina son las de mayor riesgo. Se ha calculado que los nuevos antipsicóticos (olanzapina, risperidona) tienen un riesgo similar al haloperidol y son los que deberían indicarse.

Trastornos cognitivos

Más de la mitad de los pacientes con epilepsia aquejan deterioro de la memoria, de la atención y de la concentración. Estas quejas son más frecuentes en personas con epilepsia del lóbulo temporal, si padecen epilepsias refractarias, si están en tratamiento con determinados fármacos (p. ej., PB o TPM), o en politerapia, o bien si presentan estado de ánimo depresivo. El funcionamiento cognitivo es un componente crítico en la calidad de vida de los pacientes con epilepsia y debe evaluarse en aquellos casos con epilepsia refractaria, sobre todo en la selección, antes y después de la cirugía de epilepsia del lóbulo temporal.

Problemas sociales y legales

Los pacientes con epilepsia soportan, además de una enfermedad crónica, una carga derivada de la imagen social peyorativa de la enfermedad. La

inmensa mayoría de los pacientes ocultan su enfermedad, salvo a sus más allegados. No la declaran cuando intentan acceder a un puesto de trabajo. Las asociaciones de ayuda mutua se desarrollan poco, pues los pacientes no acuden para no declarar su enfermedad.

Los problemas legales derivan de una jurisprudencia inaceptable desde el punto de vista neurológico. Esta jurisprudencia negativa se ha extendido a todos los códigos (civiles, laborales, eclesiásticos, militares, etc.). La consideración de la epilepsia en términos generales como una enfermedad mental conlleva abusos en diversos sentidos. Por una parte, todo paciente epiléptico, por el hecho de serlo, ve limitados sus derechos y puede verse privado de su capacidad en términos jurídicos. Por otro lado, el abuso ante los tribunales de recurrir a la disminución de la consciencia durante las crisis o durante los períodos pre- o poscríticos, a la supuesta agresividad de los pacientes en esos momentos o a los trastornos permanentes de personalidad ha permitido extender la falta de imputabilidad a delincuentes amparados por una etiqueta injustificada de ser epilépticos, que contribuye a perjudicar la imagen social de la mayoría de ellos.

La ley española prohíbe conducir a personas que hayan tenido crisis en el transcurso del último año (Real Decreto 772/1997). En caso de licencias para conductores profesionales este período se aumenta a 5 años, sin crisis y sin tratamiento. Si las crisis son *exclusivamente* nocturnas, es posible obtener el permiso. Si existen crisis mioclónicas se requiere un período mínimo de 3 meses (1 año para profesionales) libre de crisis. En caso de una crisis convulsiva única deberá pasar un período mínimo de 6 meses para la obtención del permiso (≥ 12 meses en profesionales).

Bibliografía especial

Betjemann JP, Lowenstein DH. Status epilepticus in adults. *Lancet Neurol*. 2015;14:615–624.

Brodie MJ, Barry SJ, Bamagous GA, Norrie JD, Kwan P. Patterns of treatment response in newly diagnosed epilepsy. *Neurology*. 2012;78:1548–1554.

Hingray C, Biberon J, El-Hage W, de Toffol B. Psychogenic non-epileptic seizures (PNES). *Rev Neurol (Paris)*. 2016;172:263–269.

Moshé SL, Perucca E, Ryvlin P, Tomson T. Epilepsy: new advances. *Lancet*. 2015;385:884–898.

Serratosa JM, Garamendi I, Agundez M, Valle ME, Galbarriatu L, García-Ribes A, et al. Epilepsias. In: Zarranz JJ, ed. *Neurología*. 6.ª ed. Barcelona: Elsevier; 2018.

173

Infecciones del sistema nervioso central

J.C. García-Moncó

Infecciones no víricas

Meningitis aguda bacteriana adquirida en la comunidad

Concepto

La meningitis aguda es una emergencia médica que requiere un diagnóstico y un tratamiento rápidos, pues su evolución puede ser fatal en unas horas. Puede ser adquirida en centros hospitalarios o en la comunidad, y esta última puede ser de origen vírico o bacteriano. La incidencia de meningitis bacteriana en adultos es de 1,3-5 casos por cada 100.000 habitantes, pero alcanza los 70 casos por cada 100.000 habitantes en la región subsahariana de África («la franja de la meningitis»). Su mortalidad es del 10%-20% en el mundo occidental y del 50% en países subdesarrollados.

Etiología y factores predisponentes

La etiología ha variado en las últimas décadas por diversos factores. En primer lugar, la meningitis por *Haemophilus influenzae*, que hace tres décadas era el microorganismo causal más frecuente, ha descendido debido a la vacunación masiva. Actualmente, este organismo provoca algunos casos esporádicos de meningitis en pacientes mayores, con enfermedad crónica pulmonar, y en niños no vacunados. En segundo lugar, la edad de mayor incidencia de la meningitis ha aumentado (de los 9 meses de edad a los 25 años como promedio). Finalmente, ha aumentado la incidencia de meningitis por *Listeria monocytogenes* y de las meningitis nosocomiales.

El neumococo y el meningococo son en la actualidad los agentes más frecuentes a partir del año de edad y son responsables del 80% de las meningitis del adulto. Les siguen *L. monocytogenes* y los estreptococos del grupo B (particularmente, *Streptococcus agalactiae*, en mayores de 50 años y con enfermedades debilitantes). La meningitis por *L. monocytogenes* se asocia a alcoholismo, tumores hematológicos y trasplante renal, aunque ocurre también en adultos sanos. Los pacientes sin bazo o con déficit de

inmunoglobulinas son propensos a infecciones por organismos encapsulados, como neumococo o meningococo.

En los recién nacidos, los principales organismos son *S. agalactiae* (primera causa de meningitis neonatal), *E. coli*, *L. monocytogenes* y *Klebsiella pneumoniae*. Las enterobacterias gramnegativas causan meningitis en pacientes inmunodeprimidos, con diabetes mellitus, cirrosis, alcoholismo e infecciones de las vías urinarias. *Staphylococcus aureus* y *S. epidermidis* causan meningitis después de procedimientos neuroquirúrgicos (colocación de válvulas ventriculares por hidrocefalia y reservorios para la administración de quimioterapia intratecal).

La mitad de los pacientes con meningitis bacteriana aguda tiene un factor predisponente, ya sea un foco infeccioso parameníngeo (otitis, sinusitis, mastoiditis, absceso cerebral o empiema subdural, etc.), un traumatismo craneal previo con o sin fístula de LCR, una intervención neuroquirúrgica previa, una infección a distancia (neumonía, endocarditis, etc.) o una inmunodepresión subyacente. La meningitis pospunción lumbar (PL) o anestesia epidural es muy infrecuente, teniendo en cuenta la cantidad de procedimientos de este tipo que se practican a diario. La meningitis bacteriana recurrente aparece en pacientes con defectos congénitos (meningocele), fractura craneal previa y fístula dural, foco infeccioso parameníngeo (mastoiditis) o inmunodeficiencias. El implante coclear en niños se asocia a meningitis por neumococo, por lo que se recomienda su vacunación.

Patogenia

La mayoría de las meningitis comienzan con la colonización de la mucosa de las vías respiratorias superiores seguida de la invasión sanguínea (bacteriemia) y posterior invasión meníngea. *H. influenzae*, neumococo y meningococo son capaces de atravesar la barrera hematoencefálica hasta el espacio subaracnoideo. *Listeria* spp. y las bacterias gramnegativas atraviesan la mucosa digestiva con las subsecuentes bacteriemia e invasión meníngea. En el espacio subaracnoideo las bacterias provocan una respuesta inflamatoria intensa que se puede extender hacia el parénquima cerebral a través de los espacios perivasculares y que puede dar lugar a

trombosis arterial y venosa, ocasionando infartos cerebrales, además de edema cerebral e hidrocefalia por bloqueo de las vellosidades aracnoideas.

Cuadro clínico

Combina cefalea con náuseas y vómitos, fiebre, meningismo y alteración del estado mental. Los vómitos son bruscos, «en escopetazo». La tríada clásica (fiebre, rigidez de nuca y alteración del estado mental), sin embargo, tiene una baja sensibilidad (44%). En cambio, el 95% de los pacientes tienen al menos dos de los cuatro síntomas siguientes: fiebre, cefalea, rigidez de nuca o alteración del estado mental. La fiebre suele ser elevada (> 39 °C), pero puede estar ausente en ancianos, inmunodeprimidos, pacientes en estado de *shock* o medicados con antitérmicos. La rigidez de nuca puede ser leve o estar ausente en niños, en ancianos y en inmunodeprimidos.

La exploración puede mostrar como expresión del meningismo los signos de Kernig (la extensión de la rodilla cuando el muslo está flexionado sobre el abdomen desencadena dolor) y Brudzinski (la flexión del cuello con el paciente en decúbito supino provoca una flexión antiálgica de las caderas y las rodillas), así como tendencia al opistótonos. El 10%-20% de los pacientes tienen focalidad neurológica, y el 20%-40% desarrollan crisis epilépticas. En el 10% de los pacientes aparece parálisis de pares craneales, y hasta un tercio de ellos desarrollan una laberintitis purulenta con sordera posterior como secuela (más frecuente en la meningitis neumocócica).

La presentación habitual es aguda, en 24-48 h, aunque determinados casos, particularmente los debidos a infección meningocócica, tienen un curso fulminante en pocas horas y dan lugar al síndrome de Waterhouse-Friderichsen (sepsis meningocócica fulminante), caracterizado por la aparición de grandes hemorragias petequiales en piel y mucosas, coagulación intravascular diseminada, e insuficiencia suprarrenal y cardiovascular generalizada.

Los aspectos particulares de las meningitis por los microorganismos más frecuentes se describen en los capítulos correspondientes de la sección XVII, Enfermedades infecciosas.

Diagnóstico

La prueba diagnóstica fundamental es el análisis del LCR, pero antes de la punción lumbar (PL) y la antibioterapia se deben extraer hemocultivos (positivos en el 20%-70% de los casos). El esquema de actuación diagnóstica se expone en la figura 173-1.

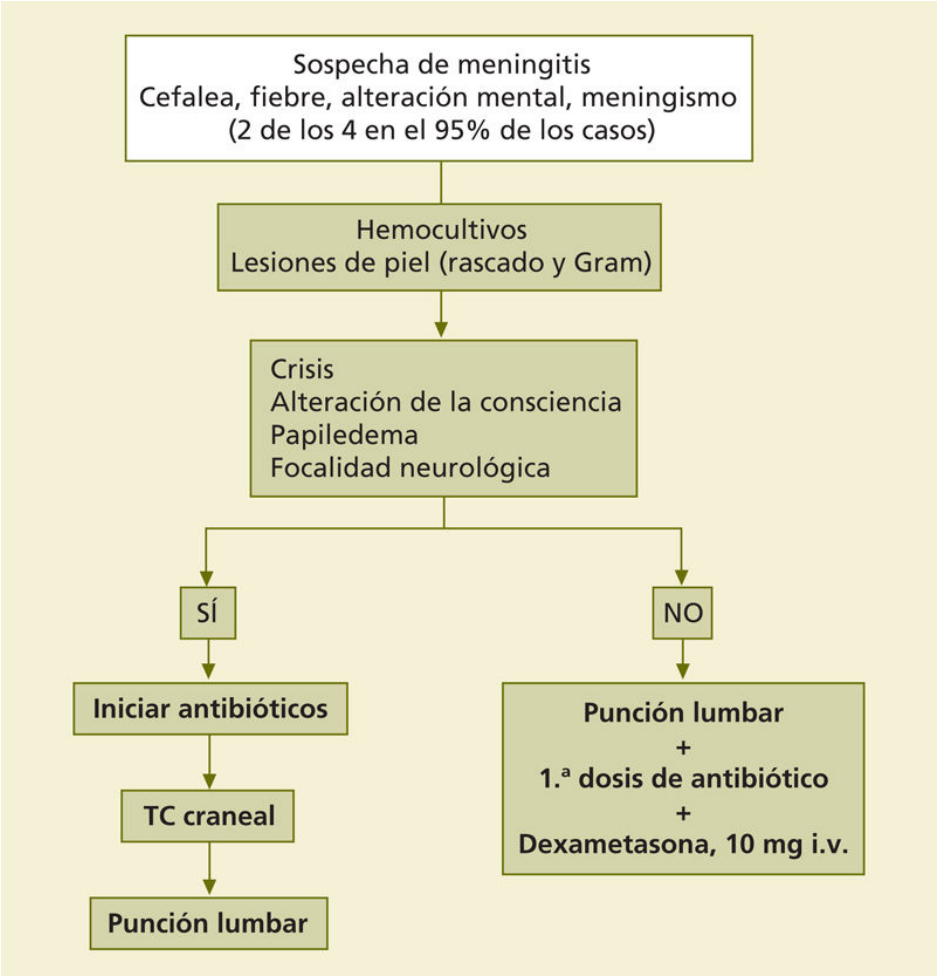


FIGURA 173-1 Secuencia de punción lumbar, neuroimagen y tratamiento ante la sospecha de meningitis aguda bacteriana adquirida en la comunidad.

La PL está contraindicada en presencia de una lesión intracerebral por el riesgo de herniación cerebral. Se recomienda realizar neuroimagen (generalmente, TC craneal) antes de la PL en pacientes con crisis epilépticas de inicio reciente, inmunodeprimidos o con focalidad neurológica o alteración del nivel de consciencia. En estos casos, casi la mitad de las imágenes mostrará anomalías. Hay que tener en cuenta que,

incluso en pacientes con papiledema, el riesgo de la PL es 10-20 veces inferior al asociado con una meningitis no tratada. En todo caso, la práctica de una neuroimagen no debe retrasar nunca el inicio del tratamiento antibiótico.

El LCR muestra una presión de salida elevada (> 180 mm H_2O) en la mayoría de los pacientes y una pleocitosis (habitualmente entre 100 y 1.000 células/mm^3) de predominio polinuclear con glucorraquia baja (< 40% de la glucemia plasmática simultánea) y aumento de proteínas (> 50 mg/dL). La tinción de Gram es rápida y detecta el organismo causal aproximadamente en el 60%-90% de las ocasiones. El cultivo de LCR proporciona el diagnóstico definitivo en el 50%-60% de los casos. La PL se debe repetir si no se obtiene respuesta favorable a las 48 h; con una evolución favorable, no se aconseja su repetición de forma rutinaria. Se puede, además, detectar el antígeno bacteriano neumocócico en LCR, una técnica de alta sensibilidad y especificidad (95%-99%), aunque existen falsos negativos. La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) aún no es una técnica diagnóstica rutinaria, aunque se emplea para la tipificación del meningococo. La administración previa de antibióticos (meningitis decapitada) disminuye el rendimiento del cultivo e influye en menor grado sobre la tinción directa de Gram. En los pacientes con lesiones cutáneas, el procesamiento de las mismas tras su rascado mediante tinción de Gram puede proporcionar un diagnóstico rápido.

Una meningitis bacteriana aguda es particularmente probable en presencia de una glucorraquia descendida (< 45 mg/dL), un aumento de proteínas en el LCR (> 220 mg/dL) y una pleocitosis total > 2.000 células/µL en el LCR (o > 1.180 polinucleares/µL).

En la TC y la RM craneal se puede observar la presencia de edema cerebral, hidrocefalia, infartos cerebrales (debidos a arteritis séptica o embolias sépticas, o a trombosis venosa), signos de trombosis venosa, focos infecciosos parameníngeos (p. ej., otitis o sinusitis), captación meníngea y ependimaria, y abscesos cerebrales o empiema subdural.

Tratamiento

Medidas generales

Los pacientes con meningitis pueden desarrollar una situación séptica grave con coagulopatía y estado de *shock*, por lo que se ha de considerar su ingreso en una unidad de cuidados intensivos. Cuando existe una sospecha de meningitis meningocócica, se debe proceder al aislamiento respiratorio del paciente durante las primeras 24 h del tratamiento. En el resto de las etiologías el aislamiento no es necesario.

Antibioterapia

La precocidad del diagnóstico y del inicio del tratamiento es fundamental. Es importante la elección de fármacos con buena capacidad de penetración en el LCR, que alcancen niveles adecuados rápidamente, y con actividad bactericida. La inflamación meníngea de por sí produce un aumento en la permeabilidad de la barrera hematoencefálica que facilita el paso de agentes que en condiciones normales penetran escasamente como los antibióticos β-lactámicos. El cloranfenicol (actualmente poco empleado), el trimetoprim-sulfametoxazol y la rifampicina alcanzan niveles adecuados, al igual que las cefalosporinas de tercera (cefotaxima y ceftriaxona) y cuarta (cefepima) generaciones. Los aminoglucósidos, sin embargo, tienen una penetración muy escasa y ocasionalmente se administran por vía intratecal en meningitis por gramnegativos.

El tratamiento antibiótico empírico de acuerdo con la edad y con los factores predisponentes, así como con los gérmenes más probables, se expone en las tablas 173-1 y 173-2. La dosificación de los diferentes antibióticos y su capacidad de penetración en el LCR se exponen en la tabla 173-3. La cada vez más frecuente infección por neumococo resistente a la penicilina justifica la adición de vancomicina a la cefalosporina de tercera generación (habitualmente, cefotaxima o ceftriaxona). La meningitis por meningococo sensible puede tratarse con penicilina G, pero ello no elimina el estado de portador, por lo que se ha de administrar, además, quimioprofilaxis. La posibilidad de listeriosis en sujetos de más de 50 años se cubre con ampicilina.

Tabla 173-1

Tratamiento empírico de la meningitis bacteriana aguda adquirida en la comunidad de acuerdo con la edad y predisponentes

Edad/situación	Agente etiológico más frecuente	Tratamiento antibiótico de elección
Recién nacido	Enterobacterias gramnegativas, *S. agalactiae*, *L. monocytogenes*	Cefotaxima más ampicilina
16-50 años	*N. meningitidis*, *S. pneumoniae*	Cefalosporina de tercera generación Asociar vancomicina si es zona de resistencias
> 50 años, inmunodepresión o etilismo	*S. pneumoniae*, *N. meningitidis*, *L. monocytogenes*, bacilos gramnegativos	Cefalosporina de tercera generación, vancomicina y ampicilina
Nosocomial, posneurocirugía o *shunt*, postraumática	Enterobacterias gramnegativas, *Staphylococcus aureus* o *epidermidis*	Ceftazidima (o meropenem) más vancomicina Si hay *shunt*, retirarlo y valorar terapia intratecal con vancomicina (20 mg/día)

Tabla 173-2

Terapia antibiótica de elección según el germen causal de meningitis aguda bacteriana

Bacteria	Antibiótico
Meningococo	Penicilina G o ampicilina o cefalosporina de tercera generación*
Neumococo	Vancomicina más una cefalosporina de tercera generación (si es sensible, retirar vancomicina)
Listeria monocytogenes	Ampicilina o penicilina G (alternativa: meropenem) más gentamicina o trimetoprim-sulfametoxazol
Streptococcus agalactiae	Ampicilina o penicilina G más gentamicina
Escherichia coli	Cefalosporina de tercera generación
Haemophilus influenzae B	Ampicilina
Staphylococcus aureus o *epidermidis*	Vancomicina (y retirar dispositivo neuroquirúrgico de tipo *shunt* si lo tiene) con o sin rifampicina. Alternativas: meropenem, linezolid, cloxacilina, trimetoprim-sulfametoxazol, clindamicina (valorar resistencias para la elección de antibiótico)

* Si hay sospecha de resistencia a penicilina, se aconseja una cefalosporina de tercera generación (cefotaxima o ceftriaxona) o de cuarta generación (cefepima).

Tabla 173-3

Dosificación y penetración en el LCR[a] de los antibióticos empleados en el tratamiento de la meningitis

Antibiótico[b]	Dosis diaria (intervalo de dosis)	Grado de penetración en el LCR en presencia de inflamación meníngea
Ampicilina	Adultos: 12-15 g/día (cada 4-6 h) Niños: 400 mg/kg al día (cada 4 h)	++
Ceftriaxona	Adultos: 4 g/día (cada 12 h) Niños: 80-100 mg/kg al día (cada 12 h)	+++
Cefotaxima	Adultos: 12 g/día (cada 4 h) Niños: 300 mg/kg al día (cada 6 h)	+++
Ceftazidima	Adultos: 6 g/día (cada 8 h) Niños: 50 mg/kg cada 8 h	+++
Cefepima	Adultos: 4-6 g/día (cada 8-12 h) Niños: 50 mg/kg/12 h	+++
Cloxacilina	Adultos: 4-6 g/día (cada 4-6 h) Niños: 100 mg/kg al día (cada 6 h)	+++
Gentamicina	Adultos: 6 mg/kg al día (cada 8 h) Niños: 5-7,5 mg/kg al día (cada 8 h)	+
Linezolid	Adultos: 1.200 mg/día (cada 12 h) Niños: escasa experiencia	++++

Antibiótico[b]	Dosis diaria (intervalo de dosis)	Grado de penetración en el LCR en presencia de inflamación meníngea
Meropenem	Adultos: 6 g/día (cada 8 h) Niños: 40 mg/kg cada 8 h	++/+++
Metronidazol	Adultos: 1.500-2.000 mg/día (cada 8 h) Niños: 30 mg/kg al día (cada 6 h)	++++
Trimetoprim-sulfametoxazol	Adultos: 15-20 mg/kg al día de TMP (cada 8 h) Niños: igual dosis	++++
Vancomicina	Niños: 60 mg/kg al día (cada 6 h) Adultos: 2-3 g/día (cada 6-12 h)	+++

+: < 5%; ++: 5%-10%; +++: 11%-19%; ++++: ≥ 20%.

[a] Equivalencia estimada (porcentaje del nivel plasmático que se alcanza en el LCR).

[b] Todos los antibióticos mencionados son bactericidas, salvo los aminoglucósidos y el linezolid.

Tomado de Cunha, 2007.

La duración del tratamiento es tradicionalmente de 10-14 días, aunque 7 días pueden bastar para la meningitis meningocócica. Se debe prolongar al menos 3 semanas en la causada por *L. monocytogenes* y por gérmenes gramnegativos, debido a la alta tasa de recidivas con tratamientos más cortos. Los pacientes con meningitis por estreptococos deben ser tratados durante 2-3 semanas.

Existen antibióticos recientes con buena penetración en el LCR, de potencial utilidad en situaciones especiales de meningitis. Aunque su uso no está aprobado, conviene considerarlos en las situaciones que se reflejan en la tabla 173-4.

Tabla 173-4

Nuevos antibióticos con uso potencial en meningitis*

Antibiótico	Comentarios	Posible indicación
Cefepima	Buena penetración en LCR Estable frente a lactamasas Activa frente a *P. aeruginosa*, neumococo resistente y *H. influenzae*	Meningitis por *H. Influenzae* (1.ª línea) Meningitis posneurocirugía (2.ª línea, alternativa a ceftazidima)
Carbapenems	El imipenem penetra bien en LCR Activos frente a grampositivos y gramnegativos Eficacia similar a la de la ceftriaxona	Alternativa a la ceftriaxona como 1.ª línea (alergias, etc.)
Fluoroquinolonas	El gatifloxacino y el moxifloxacino penetran bien en LCR Activas frente a neumococo resistente	Alternativa a ceftriaxona + vancomicina en meningitis por neumococo resistente a penicilina y ceftriaxona Algunos sugieren su combinación con ceftriaxona o vancomicina
Daptomicina	Lipopéptido activo frente a grampositivos solamente Buena penetración en LCR	Casos aislados de meningitis por estafilococo resistente a meticilina y enterococos resistentes a vancomicina tratados con daptomicina y rifampicina

Antibiótico	Comentarios	Posible indicación
Linezolid	Activo frente a grampositivos solamente Buena penetración en LCR	Casos aislados descritos
Tigeciclina	Activa frente a grampositivos y gramnegativos Activa frente a *Acinetobacter*	Meningitis por *Acinetobacter* multirresistente

*Ninguno de ellos tiene aprobada su indicación en España.

Glucocorticoides

La dexametasona disminuye la mortalidad y mejora el pronóstico de los pacientes adultos con meningitis bacteriana aguda, particularmente en meningitis neumocócica grave. Se recomienda administrar una dosis de 10 mg de dexametasona antes de la primera dosis de antibiótico, o junto con ella, seguida de 10 mg cada 6 h durante 4 días en todos los casos de meningitis purulenta. Algunos autores suspenden el tratamiento si confirman que el origen no es neumocócico.

Complicaciones y factores pronósticos

La meningitis bacteriana aguda se puede complicar con hiponatremia (por SIADH), crisis epilépticas por inflamación cortical, infartos cerebrales por arteritis oclusiva, hidrocefalia por obstrucción de cisternas basales por el exudado inflamatorio y edema cerebral difuso. Con menos frecuencia puede aparecer un absceso cerebral o un empiema subdural, con la posibilidad de herniación transtentorial. En el 10%-30% hay secuelas auditivas o vestibulares, y es frecuente encontrar alteraciones cognitivas en las pruebas neuropsicológicas.

Los factores de mal pronóstico son edad avanzada, presencia de otitis o sinusitis, puntuación baja en la escala de coma de Glasgow al ingreso, compromiso hemodinámico con taquicardia, hemocultivos positivos, aumento de la velocidad de sedimentación globular, trombopenia, recuento

celular bajo en el LCR (< 100 células/μL) y crisis epilépticas en las primeras 24 h.

Meningitis nosocomiales

Se adquieren como complicación de cirugía craneal, la colocación de catéteres intraventriculares o drenaje lumbar, traumatismos craneales graves, PL o, menos a menudo, de una infección a distancia (septicemia hospitalaria).

Su incidencia ha aumentado notablemente en las últimas décadas por el incremento de intervenciones neuroquirúrgicas. Los gérmenes causales varían según la condición predisponente (tabla 173-5).

Tabla 173-5

Frecuencia y características de las diferentes condiciones asociadas a las meningitis nosocomiales

Condición predisponente	Frecuencia de meningitis asociada	Comentario
Craneotomías	1%	Relacionadas con la infección de la herida quirúrgica y con cirugías prolongadas (> 4 h)
Catéteres intraventriculares	4%-17%	Por colonización del catéter durante la colocación del catéter
Catéteres ventriculares externos para monitorizar la presión intracraneal o alivio de hidrocefalias agudas	8%	El riesgo se relaciona con la duración del drenaje
Catéter lumbar para diagnóstico de HPN	5%	Se aconseja que el período de drenaje sea < 5 días
TCE graves cerrados	1%	La mayoría tienen fractura de base de cráneo que conecta el espacio subaracnoideo con los senos paranasales
TCE abiertos	2%-11%	
Punción lumbar	1 de cada 50.000 punciones	Muy infrecuente, la mayoría para anestesia espinal o mielografías. El riesgo disminuye con condiciones asépticas estrictas y si el explorador lleva una mascarilla

HPN: hidrocefalia a presión normal; TCE: traumatismo craneoencefálico.

El cuadro clínico es inespecífico, con cefalea y fiebre, o febrícula. Los signos meníngeos sólo aparecen en la mitad de los casos. Se deben practicar una neuroimagen, análisis del LCR y hemocultivos. En pacientes con catéter el LCR puede obtenerse a través del mismo. Cabe recordar que en pacientes con hidrocefalia obstructiva el LCR lumbar puede no reflejar la infección ventricular.

El recuento celular es normal en un 20% de las meningitis asociadas a catéter externo. El valor de corte del lactato en el LCR no está bien

establecido y actualmente otros marcadores séricos de infección (proteína C reactiva o procalcitonina) carecen de un valor predictivo adecuado y precisan de más estudios.

El tratamiento empírico según las condiciones asociadas se expone en la tabla 173-6. La duración del tratamiento oscila entre 3 y 4 semanas en la mayoría de los casos. En los casos asociados a catéteres ventriculares, es necesaria la retirada de los mismos, y no se aconseja implantar un nuevo catéter hasta transcurridos al menos 7 días con cultivo negativo del LCR.

Tabla 173-6

Gérmenes más frecuentes y tratamiento empírico de las meningitis nosocomiales según las condiciones predisponentes

Condición predisponente	Patógenos más probables	Tratamiento empírico
Neurocirugía, traumatismo penetrante, drenajes lumbares o ventriculares	*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, bacilos gramnegativos *(Pseudomonas aeruginosa)*, *Propionobacterium acnes*	Vancomicina (15 mg/kg cada 8-12 h) + Cefepima (2 g/8 h) o Ceftazidima (2 g/8 h) o Meropenem (2 g/8 h)
Cirugía ORL, fractura de la base del cráneo	*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, estreptococos del grupo A	Vancomicina (15 mg/kg cada 8-12 h) + Cefotaxima (2 g/4-6 h) o Ceftriaxona (2 g/12 h)

En los pacientes alérgicos a las penicilinas o las cefalosporinas con una meningitis por bacilos gramnegativos se puede emplear aztreonam (2 g/6-8

h) o ciprofloxacino (400 mg/8-12 h). El linezolid y la daptomicina son una opción en las meningitis por estafilococo.

Meningitis tuberculosa

Etiopatogenia

Está causada, mayoritariamente, por *M. tuberculosis* y, en mucha menor medida, por otras micobacterias, ya sean tuberculosas o no tuberculosas (atípicas). Se adquiere por inhalación, tras un contacto estrecho y prolongado con un enfermo contagioso. Las micobacterias se multiplican en los macrófagos alveolares, desde donde se diseminan a órganos distantes 2-4 semanas más tarde. Se forman granulomas meníngeos que tiempo después se pueden romper al espacio subaracnoideo y dar lugar a una meningitis. Los granulomas en el parénquima cerebral se denominan *tuberculomas*.

Cuadro clínico

La meningitis se precede de un pródromo de 2-4 semanas con síntomas inespecíficos (fatiga, malestar general, artromialgias) seguidos de fiebre, cefalea y vómitos, alteraciones del nivel de consciencia y meningismo. En un 25% se da parálisis de pares craneales, sobre todo del VI, seguida por la de los pares craneales III, IV, VII y VIII. En un 5%-10% se producen hemiparesia, edema de papila y crisis epilépticas. La mitad de los pacientes presenta hiponatremia por SIADH.

Debido al tiempo trascurrido desde la primoinfección, la radiografía de tórax puede ser normal, y la prueba de la tuberculina, negativa.

Diagnóstico

El LCR muestra una pleocitosis linfocitaria (~200 células/µl), hiperproteinorraquia (~200 mg/dL) e hipoglucorraquia. Los niveles de ADA están elevados, pero lo pueden estar en otras meningitis (sarcoidosis, brucelosis, linfoma, listeriosis). La tinción del LCR para micobacterias es positiva en el 5%-25% de las muestras y el cultivo en un 60%. El examen de varias muestras (hasta cuatro) con gran volumen de LCR mejora el rendimiento.

El patrón miliar o de lesiones de tuberculosis pulmonar activa sugiere el diagnóstico, así como las adenopatías mediastínicas, el derrame pleural o las imágenes de tuberculosis antigua. La TC y especialmente la RM craneal pueden mostrar hidrocefalia, lesiones vasculares, tuberculomas y afección de las meninges basales que captan contraste típicamente. El diagnóstico diferencial debe plantearse con otras meningitis que cursan con líquido claro, con predominio linfocitario, sobre todo criptocócicas, brucelares, sifilíticas, raramente víricas y ocasionalmente linfomatosas.

Tratamiento

Al ser la confirmación microbiológica tardía, el tratamiento se instaura de forma empírica ante la sospecha diagnóstica. Una opción aceptada consiste en emplear cuatro fármacos a diario (isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol) durante 2 meses, continuando con dos fármacos (isoniazida y rifampicina) hasta completar 9-12 meses de tratamiento. Si no hay evidencia de fracaso terapéutico previo, el paciente no procede de un país con una elevada prevalencia de multirresistencia y la tasa de resistencias a la isoniazida es inferior al 4%, se podría prescindir del etambutol. Se han estudiado pautas más cortas, de 6 meses, que han demostrado una morbimortalidad similar a la de pautas más largas. El tratamiento de los pacientes HIV positivos es similar, aunque se emplea rifabutina en lugar de rifampicina, por interacciones farmacológicas con los antirretrovirales.

Aunque el beneficio de su uso no está totalmente demostrado, parece que los corticoides pueden disminuir la mortalidad de la meningitis tuberculosa grave. Se utiliza prednisona, en dosis de 1 mg/kg que se disminuye gradualmente a partir de las 2 semanas, con una duración total de 4-6 semanas.

Meningitis brucelar

La infección por *Brucella melitensis* se transmite del ganado o los cerdos al hombre por ingesta de productos no pasteurizados. Es más frecuente en ganaderos y profesiones relacionadas, y cursa con fiebre ondulante, sudoración, artromialgias y cefalea. La infección se puede convertir en crónica en el 20% de los pacientes. La afectación del sistema nervioso

central (SNC) ocurre en el 5% de los pacientes, en forma de meningitis o meningoencefalitis, aunque pueden ocurrir parálisis de pares craneales o afectación medular, entre otros. El LCR es claro, con presión de apertura elevada, pleocitosis linfocitaria moderada (entre 10 y 500 células/μL), proteínas aumentadas y glucorraquia normal o ligeramente disminuida. La prueba de rosa de Bengala en suero y LCR es muy sensible y específica; la intensidad de la aglutinación en el LCR puede ser inferior a la del suero, debido al menor título de anticuerpos. El cultivo del LCR es positivo en la mitad de los casos y puede requerir varias semanas por su lento crecimiento.

El tratamiento consiste en doxiciclina (100 mg/12 h), rifampicina (15 mg/kg de peso y día) y gentamicina (4 mg/kg cada 24 h) durante las primeras 2 semanas, manteniendo los dos primeros fármacos hasta completar un período mínimo de 8 semanas. En los casos con intensa disminución del nivel de consciencia, hipertensión intracraneal o focalidad neurológica, está indicada la administración precoz de dexametasona.

Meningitis por espiroquetas

Las espiroquetas son bacterias helicoidales que pueden provocar meningitis. Particular tropismo por el sistema nervioso muestran *Treponema pallidum*, agente de la sífilis, y *Borrelia burgdorferi*, responsable de la enfermedad de Lyme. Aunque con menor frecuencia, *Leptospira* spp. también puede dar lugar a una infección meníngea.

Meningitis sifilítica

Tras la infección cutáneo-mucosa inicial, *T. pallidum* se disemina a diversos órganos, incluido el sistema nervioso. Puede producirse una *meningitis asintomática* en cualquiera de las fases de la infección, caracterizada por un LCR con pleocitosis (< 100 células/μL), proteínas elevadas y VDRL positiva. Estas alteraciones se resuelven sin tratamiento. La *meningitis sintomática* aparece con más frecuencia los primeros 2 años de infección. Se puede acompañar de hidrocefalia, focalidad neurológica y crisis epilépticas, así como de una meningitis basilar con afectación de pares

craneales oculomotores y VIII. Las alteraciones del LCR son más pronunciadas que en la asintomática.

Las pruebas serológicas treponémicas son positivas en sangre, y la VDRL, en el LCR. La *sífilis meningovascular* aparece con más frecuencia en fases tardías y consiste en una afectación meníngea y vascular que da lugar a infartos cerebrales, con los consiguientes signos y síntomas focales (p. ej., hemiparesia, hemianopsia o afasia, entre otros). Las pruebas de neuroimagen ponen de manifiesto las lesiones isquémicas, predominantes en el territorio de la arteria cerebral media, y una vasculopatía inflamatoria difusa. También puede haber afectación de la médula espinal. En fases tardías (sífilis terciaria) pueden aparecer las *formas parenquimatosas* de neurosífilis: la tabes dorsal y la parálisis general progresiva. Ambas son mucho más frecuentes en el varón y su incidencia ha disminuido drásticamente en las últimas décadas, particularmente la de la tabes. La parálisis general se presenta como una demencia que puede revertir parcialmente con el tratamiento. La tabes dorsal es un proceso desmielinizante de los cordones posteriores que conduce a una ataxia sensitiva con parestesias y dolores en los miembros inferiores.

Los casos de neurosífilis deben tratarse con altas dosis de penicilina G sódica intravenosa durante 10-14 días. Una alternativa en alérgicos es la ceftriaxona, 1-2 g/24 h.

Enfermedad de Lyme

La *neuroborreliosis de Lyme* causada por *Borrelia burgdorferi* es transmitida por la picadura de garrapatas del género *Ixodes* (complejo de *Ixodes ricinus*). La infección ocurre entre los meses de mayo y octubre (época de mayor actividad de las garrapatas) y está asociada con las actividades al aire libre del tipo del senderismo. Las garrapatas se mantienen en reservorios animales (roedores y grandes mamíferos), y el ser humano se infecta por casualidad. Su descripción en detalle se hace en el capítulo 267, Enfermedad de Lyme y otras borreliosis.

Tras la picadura, que puede ser indolora, aparece una lesión cutánea, el eritema migratorio (lesión «en diana») y, posteriormente (fase diseminada precoz), puede producirse una meningitis linfocitaria con radiculitis y

parálisis facial, que constituye una tríada muy sugestiva de la infección y la manifestación neurológica más frecuente.

Los antecedentes de exposición a garrapatas, junto con el cuadro clínico, los hallazgos inflamatorios del LCR (pleocitosis moderada con proteínas elevadas y glucosa normal) y las pruebas de serología en sangre y en LCR, constituyen la base del diagnóstico.

Las manifestaciones neurológicas, a excepción de la parálisis facial aislada, que puede tratarse por vía oral, deben tratarse por vía intravenosa con ceftriaxona (2 g/día), cefotaxima (2 g/8 h) o penicilina G (20 MU/día), todas durante 2-4 semanas, según la respuesta. La ceftriaxona parece ser superior a los otros tratamientos. En pacientes alérgicos se utiliza doxiciclina.

Meningitis por *Leptospira*

La infección por *Leptospira* spp. es de distribución mundial y se adquiere por contacto directo con orina infectada de los animales portadores (roedores sobre todo) o, con más frecuencia, por exposición indirecta a la bacteria tras contacto indirecto con agua o suelo húmedo contaminados (fiebre de los arrozales).

Tras una incubación de 10 días aparece la fase de bacteriemia, con fiebre elevada, cefalea y síntomas sistémicos. Aunque la bacteria se recupera del LCR, la afectación meníngea no es marcada en esta fase.

Posteriormente (de 4 a 30 días), aparece la fase inmune, durante la cual aparecen anticuerpos IgM frente a *Leptospira*, fallo hepático y renal, y una meningitis aséptica característica, con cefalea intensa y un LCR que muestra pleocitosis linfocitaria (< 500 células/μL), elevación moderada de proteínas y glucorraquia normal.

Infecciones piógenas localizadas del sistema nervioso central

Absceso cerebral piógeno

Consiste en un área focal de infección parenquimatosa bacteriana con pus en su interior, rodeada de una cápsula muy vascularizada. Su formación se precede de una fase de inflamación poco definida denominada *cerebritis.* Es

más frecuente en varones en las primeras cuatro décadas de la vida, y su incidencia es de 0,4-0,9 casos por cada 100.000 habitantes.

Etiopatogenia

Se produce como consecuencia: a) de la propagación de una infección de vecindad (otomastoiditis, sinusitis, absceso dental); b) de la diseminación hematógena de una infección a distancia; c) de un traumatismo craneal, o d) de una intervención neuroquirúrgica. Hasta el 30% son criptogénicos, sin un origen identificado. Las cardiopatías congénitas cianóticas, las malformaciones arteriovenosas pulmonares, la endocarditis infecciosa y las infecciones abdominales representan fuentes potenciales para el absceso de origen hematógeno. Otros predisponentes son la diabetes mellitus, el uso de drogas parenterales, el alcoholismo y la inmunodepresión.

Habitualmente se trata de una infección polimicrobiana por estreptococos, bacterias anaerobias, estafilococo dorado y bacterias gramnegativas.

Diagnóstico

Los síntomas varían según la localización, el tamaño y las complicaciones asociadas. El síntoma más frecuente es la cefalea, a la que se pueden asociar fiebre, déficit neurológico focal, vómitos y crisis epilépticas. Puede haber leucocitosis, pero su ausencia no lo descarta. En los casos de origen hematógeno, los hemocultivos identifican la etiología en una cuarta parte de los casos.

La RM muestra una masa hiperintensa en secuencias potenciadas en T2 con captación de contraste en anillo e hiperintensidad en las secuencias de difusión (fig. 173-2). Los secundarios a otomastoiditis se localizan en el lóbulo temporal y el cerebelo, mientras que los de origen sinusal lo hacen en el lóbulo frontal. Los hematógenos pueden ser múltiples y tienen preferencia por la interfase entre las sustancias gris y blanca cerebrales. La TC muestra una lesión en anillo con captación periférica. En las fases previas de cerebritis se aprecia con ambas técnicas una lesión inflamatoria mal definida.

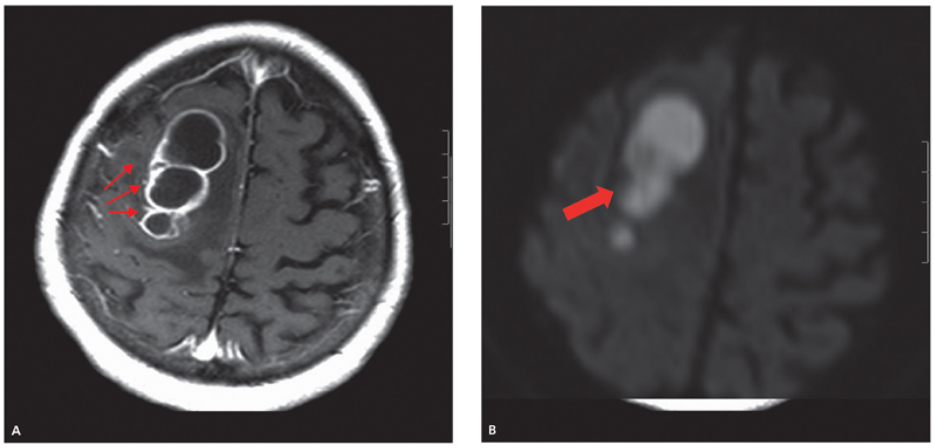


FIGURA 173-2 Imagen de absceso cerebral en un paciente de 90 años que no mejoró tras 3 semanas de antibioterapia. **A.** La RM muestra una lesión lobulada *(flechas),* con captación en anillo en secuencias T1. **B.** Secuencias en difusión, donde se observa el aumento de señal correspondiente a la restricción de la difusión *(flecha),* muy sugestiva de absceso y a diferencia de los tumores. La aspiración descubrió que se trataba de una aspergilosis y el paciente se curó con intervención quirúrgica y voriconazol. (Por cortesía de I. Vicente, Unidad de RM, Osatek-Hospital de Galdakao.)

El diagnóstico diferencial incluye tumores primarios y metástasis, otras infecciones (hongos, tuberculosis, parásitos) infartos, aneurismas trombosados y lesiones desmielinizantes. Los pacientes inmunocomprometidos pueden presentar abscesos no piógenos (p. ej., *Toxoplasma gondii* en pacientes con sida).

Tratamiento

El tratamiento médico consiste en antibioterapia prolongada (6-8 semanas). Los abscesos mayores de 2,5 cm de diámetro o con gran efecto de masa son subsidiarios de neurocirugía, que permite aspirar y cultivar el contenido, y así identificar los gérmenes causales. En casos de evolución desfavorable tras 3 semanas de tratamiento, se debe realizar aspiración para descartar una etiología inusual (v. fig. 173-2). Los pacientes HIV positivos deben recibir tratamiento antitoxoplasma cuando tienen una serología (IgG) antitoxoplasma positiva en suero.

Empiema subdural

Se trata de una colección de pus entre la duramadre y la aracnoides. Los predisponentes fundamentales son la infección de senos paranasales (40%-80% de los casos), la otomastoiditis (10%-20%), la meningitis bacteriana, el trauma craneal y la neurocirugía. El 5% de los casos se relacionan con infección pulmonar a distancia. Los gérmenes más implicados son estreptococos, estafilococos, bacilos gramnegativos y anaerobios.

La presentación clínica es relativamente aguda, con fiebre, cefalea, alteración del estado mental, vómitos y otros síntomas y signos de hipertensión intracraneal, además de focalidad neurológica variable (hemiparesia, afasia, oftalmoparesia, etc.). Los pacientes con tratamiento antibiótico previo y los casos secundarios a neurocirugía pueden seguir un curso más indolente.

La TC craneal muestra una hipodensidad en semiluna o elíptica por debajo del cráneo, o adyacente a la hoz del cerebro, con efecto de masa y captación periférica de contraste. La RM es más sensible y representa la técnica diagnóstica de elección (fig. 173-3).

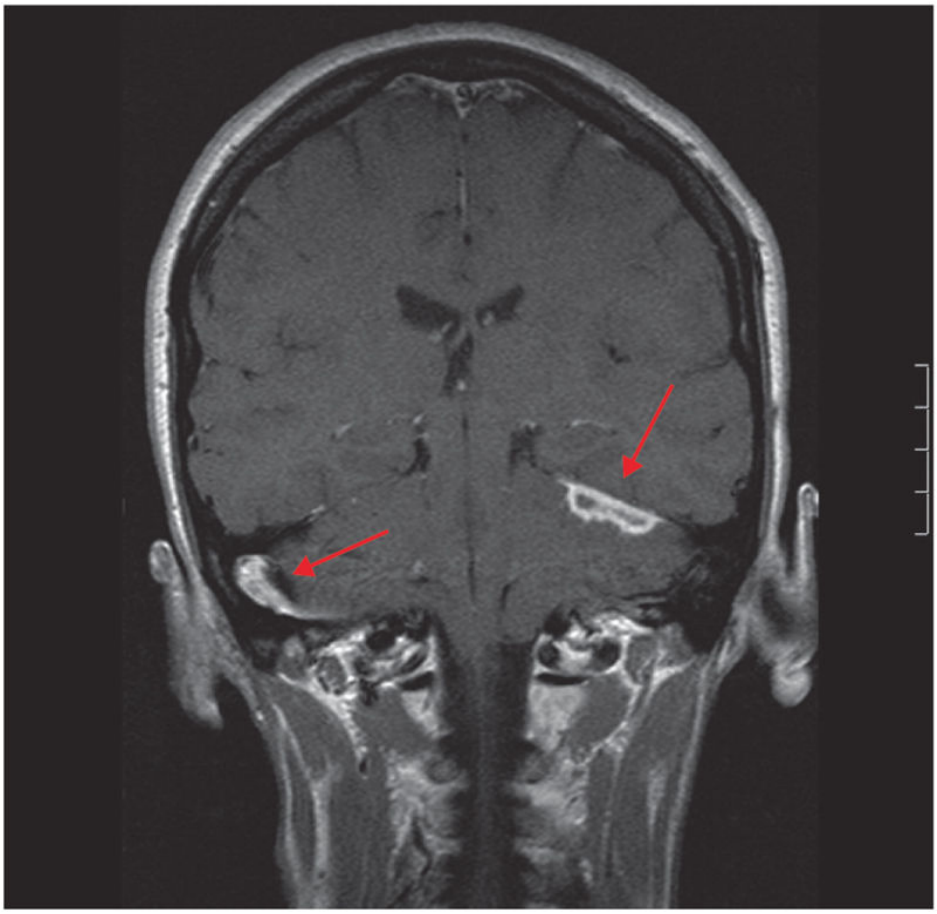


FIGURA 173-3 RM (secuencias T1) de un paciente con otomastoiditis que se complicó con la aparición de un empiema subdural localizado en el tentorio *(flechas)*. En este caso, la lesión se resolvió con tratamiento antibiótico. (Por cortesía de I. Vicente, Unidad de RM, Osatek-Hospital de Galdakao.)

El tratamiento incluye el drenaje quirúrgico y la antibioterapia prolongada (4 semanas) con vancomicina, metronidazol y una cefalosporina de tercera generación.

Absceso epidural

Consiste en una colección de pus entre la duramadre y el cráneo o la columna vertebral. A menudo coexiste con un empiema subdural, pues la infección epidural se puede propagar a través de las venas emisarias (no tienen válvulas) hacia el espacio subdural. Por tanto, los gérmenes implicados son los mismos en ambas entidades y la antibioterapia recomendable es la misma. Los focos infecciosos iniciales más frecuentes

son, también, el oído, la mastoides y los senos paranasales. A veces son producto de una infección distante o por contigüidad de una osteomielitis vertebral. En el 20%-40% de los pacientes no se identifica el foco infeccioso original. La diabetes, el alcoholismo y la inmunodepresión son predisponentes.

La presentación clínica es insidiosa e incluye fiebre y cefalea, aparte de los síntomas propios de la infección original. Los pacientes pueden desarrollar signos focales, crisis epilépticas y datos de hipertensión intracraneal.

En los casos de absceso espinal puede haber dolor de espalda con hipersensibilidad local (80%), dolor radicular, disfunción de la médula espinal y paraplejía.

La RM es la técnica diagnóstica de elección y muestra un área de disminución de la señal con captación paquimeníngea asociada. En la médula espinal detecta, además, las lesiones asociadas (osteomielitis vertebral, discitis, etc.).

El tratamiento incluye evacuación neuroquirúrgica y antibioterapia prolongada (3-6 semanas tras el drenaje, o 6-8 semanas si hay osteomielitis asociada). De forma empírica, se emplean vancomicina y una cefalosporina de tercera generación o meropenem. La mortalidad puede llegar al 30%, y el pronóstico se relaciona con el déficit neurológico antes del tratamiento.

Tromboflebitis intracraneal

Concepto

Ocurre como complicación de infecciones de vecindad (en los senos paranasales, la cara, la faringe, el oído o la mastoides), asociada a infección de las meninges (meningitis bacteriana, absceso epidural, empiema subdural) o como consecuencia de una infección a distancia. El aumento de la viscosidad plasmática y los estados de hipercoagulabilidad (deshidratación, poliglobulia, embarazo, neoplasias, síndrome antifosfolipídico, etc.) son predisponentes.

Etiopatogenia

Las infecciones de la cara y las meninges se asocian con tromboflebitis del seno sagital superior; la otomastoiditis, con la del seno lateral, y la sinusitis, con la del seno cavernoso. Los gérmenes más frecuentes en los casos asociados a sinusitis son estafilococos, estreptococos, bacilos gramnegativos y anaerobios. El *Staphylococcus aureus* es el organismo más frecuente en la tromboflebitis del seno cavernoso, al igual que en los casos asociados a infección facial. La tromboflebitis del seno lateral suele ser polibacteriana, incluyendo anaerobios, *S. aureus*, *E. coli* y estreptococos. En pacientes inmunodeprimidos la aspergilosis y la mucormicosis (esta última particularmente en diabéticos) han de ser consideradas.

Cuadro clínico

En la trombosis de los senos cavernosos, los síntomas más frecuentes son el edema periorbitario y la cefalea. Además, puede haber diplopía, lagrimeo y ptosis palpebral. Los pacientes suelen tener fiebre, somnolencia, proptosis, quemosis, edema periorbitario y oftalmoparesia (por el seno cavernosos pasan los pares craneales III, IV y VI). El examen del fondo de ojo puede mostrar papiledema (60%), y los pacientes pueden tener signos meníngeos (40%). Con frecuencia, el proceso se extiende al lado contralateral en 1-2 días. La presentación puede ser aguda (< 1 semana desde la infección local) o crónica. La tromboflebitis del seno lateral cursa con cefalea, fotofobia, otalgia, vómitos y vértigo en diferentes combinaciones. La mayoría de los pacientes tiene fiebre y una alteración en la exploración del oído, incluyendo la presencia de edema doloroso del pabellón auricular. La trombosis del seno superior conduce a alteración mental, crisis epilépticas, déficit neurológico focal, meningismo y edema de papila, y suele asociarse a meningitis bacteriana.

Diagnóstico

La prueba diagnóstica de elección es la RM, que muestra áreas de captación de contraste como consecuencia de la rotura de la barrera hematoencefálica, y la arteriografía por RM o la TC, que ponen de manifiesto la oclusión venosa. Estas técnicas permiten descartar patologías concomitantes (p. ej., sinusitis) y complicaciones asociadas (infartos cerebrales, hemorragias, edema cerebral, etc.).

Tratamiento

El tratamiento antibiótico ha disminuido drásticamente la mortalidad, que se sitúa en torno al 30% en la tromboflebitis del seno cavernoso y al 15% en la del seno lateral. La más grave es la del seno longitudinal superior (mortalidad ≤ 80%). El tratamiento empírico debe incluir vancomicina, metronidazol y una cefalosporina de tercera generación, y se debe mantener 3-4 semanas.

Aunque es objeto de controversia, la mayoría de los autores recomienda la anticoagulación precoz para prevenir la extensión del proceso trombótico en la tromboflebitis del seno cavernoso, manteniéndola durante varios meses. Por el contrario, no se recomienda en las del seno venoso lateral o del seno sagital superior, por el riesgo de hemorragia cerebral.

Infecciones del sistema nervioso central por hongos

Están causadas por hongos ampliamente diseminados (criptococosis) o restringidos a determinadas regiones geográficas (histoplasmosis). Son más frecuentes en inmunodeprimidos. La historia previa de exposición y el estado inmune son, por tanto, factores a considerar. Algunos causan más meningitis (p. ej., criptococosis) y otros abscesos cerebrales (p. ej., aspergilosis).

En los casos de meningitis, la presentación es subaguda y la fiebre no es constante, sobre todo en el paciente inmunodeprimido. El LCR muestra una pleocitosis linfocitaria con descenso moderado de la glucorraquia. Algunos hongos tienden a producir una pleocitosis polinuclear o eosinófila (blastomicosis). La neuroimagen revela una captación meníngea de contraste inespecífica, a veces con hidrocefalia asociada. Para *Criptococcus* spp. se puede realizar una prueba de detección de antígeno en suero y en LCR. El cultivo del LCR requiere grandes volúmenes (20 mL) del mismo para aumentar su rendimiento. En caso de negatividad y elevada sospecha, es aconsejable repetir la PL.

El tratamiento es prolongado y varía según el organismo implicado (tabla 173-7).

Tabla 173-7

Tratamiento farmacológico recomendado en las principales meningitis fúngicas

Tipo de meningitis	Tratamiento
Criptococcus neoformans	Inducción: anfotericina B i.v. (0,7 mg/kg al día) + flucitosina (100 mg/kg al día) durante 15 días Consolidación: fluconazol p.o. (400-800 mg/día) durante 8 semanas Mantenimiento: fluconazol (200 mg/día) durante 1 año en inmunocompetentes (permanente en caso de sida)
Aspergilosis	Voriconazol Alternativa: anfotericina B i.v. (0,7-1 mg/kg al día) + 5-flucitosina (100 mg/kg al día) Resección quirúrgica de los abscesos si es posible
Candida albicans	Anfotericina B i.v. (0,7 mg/kg al día) + 5-flucitosina (100 mg/kg al día)
Mucormicosis	Anfotericina B o liposomal i.v. (5 mg/kg al día)
Histoplasmosis	Inducción: anfotericina B liposomal i.v. (0,7-1 mg/kg al día) durante 4-6 semanas Consolidación: itraconazol (200 mg/12 h) durante 6-12 meses (hasta la normalización del LCR)

Infecciones parasitarias del sistema nervioso central

Las infecciones causadas por parásitos son poco frecuentes en el mundo occidental, pero aún son causa importante de enfermedad en entornos desfavorecidos. Por otro lado, los viajes internacionales hacen cada vez más frecuente la posibilidad de encontrar procesos infecciosos de este tipo en entornos inhabituales.

Son de dos tipos: protozoarias y causadas por helmintos.

Infecciones protozoarias

La infección por protozoos cursa con afectación frecuente del sistema nervioso, bien en forma de encefalitis difusa, bien en forma de lesiones focales. Entre ellas se encuentran la toxoplasmosis, la infección por amebas, la malaria y la tripanosomiasis. Todas ellas se describen en detalle en la sección XVII, Enfermedades infecciosas.

Toxoplasmosis cerebral

Causada por el protozoo *Toxoplasma gondii*, infección que se adquiere al ingerir o inhalar heces de gato, o comer carne semicruda contaminada por el parásito, causa coriorretinitis y encefalitis congénita, meningoencefalitis en el individuo inmunocompetente, y masas cerebrales, encefalitis y coriorretinitis en el inmunodeprimido, particularmente con infección por el HIV (v. sección XVII, Enfermedades infecciosas).

Infección por amebas

Diversas especies de amebas de vida libre pueden ocasionalmente infectar al ser humano y provocar una meningoencefalitis de evolución fatal. Existen dos tipos, la primaria y la granulomatosa. Las meningoencefalitis primarias están causadas por la ameba termófila de vida libre *Naegleria fowleri*, que causa una meningoencefalitis necrohemorrágica que conduce a la muerte en 3-7 días. Estas infecciones suceden en niños y jóvenes con antecedentes de haber nadado recientemente en lagos, piscinas o lagunas contaminadas, o haber tenido contacto con barro o polvo. La ameba penetra en el sistema nervioso tras atravesar la mucosa nasal y la lámina cribosa del etmoides. El diagnóstico debe considerarse ante un paciente joven con meningoencefalitis grave, un LCR con pleocitosis polinuclear y un estudio microbiológico negativo. El antecedente de inmersión en agua dulce es crítico, y se debe realizar una extensión en fresco de LCR, que permitirá la visualización de los trofozoítos. Los escasos pacientes que han sobrevivido fueron tratados con altas dosis de anfotericina B y rifampicina. La encefalitis *amebiana granulomatosa* es causada por las amebas oportunistas *Acanthamoeba* y *Balamuthia mandrillaris.* Afectan a sujetos desnutridos, alcohólicos crónicos, pacientes portadores del HIV o sometidos a terapia inmunodepresora tras un trasplante de órgano, y causan una encefalitis crónica. *Balamuthia* puede infectar también a huéspedes sanos y a niños.

Infecciones por helmintos

Entre ellas están la cisticercosis, la equinococosis (quiste hidatídico) y otros procesos menos frecuentes, como la triquinosis, la toxocariasis, la esquistosomiasis, la estrongiloidosis o la paragonimiasis. A continuación se describe brevemente la primera de ellas.

Cisticercosis cerebral

Es la infección por helmintos más frecuente del SNC, provocada por el estadio larvario enquistado de *Taenia solium.* Habitualmente, el huésped alcanza un estado de tolerancia inmune hacia los parásitos, dejando que vivan durante varios años. Sin embargo, existe una forma grave de la enfermedad, llamada *encefalitis cisticercótica,* que sucede cuando se produce una reacción inflamatoria aguda en el parénquima cerebral en respuesta a una infestación masiva por cisticercos. Es más frecuente en niños y mujeres jóvenes.

El cuadro clínico consiste en cefalea, vómitos, crisis epilépticas y disminución del nivel de consciencia. La fiebre y los signos meníngeos son infrecuentes. Los estudios de neuroimagen muestran edema cerebral difuso, colapso del sistema ventricular y múltiples nódulos de pequeño tamaño que se impregnan de contraste, que son los cisticercos en fase de degradación. El LCR tiene una presión intrarraquídea elevada y muestra pleocitosis, aumento de proteínas y una glucorraquia normal. La serología en suero y LCR es positiva.

Los fármacos cestocidas (prazicuantel, albendazol) están contraindicados durante la fase aguda de la encefalitis cisticercótica, pues pueden exacerbar la respuesta inflamatoria y los síntomas neurológicos. Los glucocorticoides endovenosos (dexametasona, 24-32 mg/día) se han empleado para tratar el edema cerebral.

Causas no infecciosas de meningitis y meningitis recurrente

El diagnóstico diferencial de la meningitis es amplio e incluye entidades no infecciosas con inflamación del LCR como el *lupus eritematoso,* que causa ocasionalmente una meningitis aséptica, aunque raramente es la forma de

presentación, o la *sarcoidosis* en la que con frecuencia hay una parálisis facial uni- o bilateral.

Los *fármacos* a veces dan lugar a una meningitis aséptica con pleocitosis polinuclear (a veces linfocitaria), como los AINE (ibuprofeno), las inmunoglobulinas intravenosas, los anticuerpos monoclonales y otros inmunomoduladores, ciertos antibióticos y algunos antiepilépticos (lamotrigina). El cuadro puede ser recurrente. Por tanto, la historia detallada de exposición a fármacos es importante en los pacientes con meningitis si la etiología no es aparente.

Otra posibilidad es que el paciente tenga una fuga de LCR a través de un defecto dural congénito o adquirido (tras infecciones otorrinolaringológicas); en estos casos es importante conocer si hay historia de otorrea o rinorrea, y realizar una evaluación otorrinolaringológica completa. Los pacientes con déficit de los componentes terminales del complemento (de C5 a C9) están expuestos a meningitis meningocócica de repetición. En estos casos se ha de analizar la actividad hemolítica total del complemento (CH50) y, en caso de encontrarse descendida, proceder al análisis individual de los diferentes factores. Finalmente, los pacientes con la conocida como *meningitis de Mollaret* tienen varios episodios de meningitis linfocitaria sin causa aparente. Durante las primeras 24 h, el LCR muestra, en el 60%-70% de los pacientes, la presencia de unas células endoteliales de gran tamaño (células de Mollaret). La causa más probable es la reactivación del virus del herpes simple (VHS) de tipo 2 (VHS-2), aunque la ausencia de lesiones genitales asociadas es la norma.

Infecciones víricas

Una gran variedad de virus afectan al sistema nervioso, bien como una infección primaria del mismo u ocasionando síntomas neurológicos en el contexto de una infección sistémica. Además, pueden estar implicados en procesos inflamatorios postinfecciosos del tipo de la encefalomielitis aguda diseminada. Nos centraremos aquí en las formas primarias de infección del sistema nervioso, cuya forma de presentación es amplia: meningitis, encefalitis, mielitis, ganglionitis o polirradiculitis.

Las complicaciones neurológicas de la infección por el HIV se describen en el capítulo 306, Infecciones causadas por los virus de la inmunodeficiencia humana de tipos 1 y 2.

Meningitis víricas

También se conocen como *asépticas* porque los cultivos convencionales son negativos.

Etiopatogenia

Los enterovirus son los virus más frecuentes (responsables del 85%-95% de los casos en los que se identifica la etiología) e incluyen los virus ECHO, los virus de Coxsackie A y B, y el virus de la polio; este último, erradicado del mundo occidental. El período de incubación de los enterovirus es de 3-6 días y se transmiten por la vía oral-fecal. La meningitis por enterovirus es más frecuente en verano y otoño.

Con menos frecuencia, otros virus pueden producir una meningitis aséptica, incluidos los virus del herpes (VHS, EBV, varicela-zóster) y el virus de la parotiditis, entre otros. El VHS causa el 10% de los casos en el adulto. El VHS-2, causante del herpes genital, se asocia a episodios recurrentes (meningitis de Mollaret), y es posible identificar su etiología mediante PCR en el LCR; los pacientes no suelen presentar lesiones genitales en el momento de la meningitis. El virus del herpes zóster causa meningitis, además de otras manifestaciones, tanto en la primoinfección como en la reactivación, en pacientes inmunocompetentes e

inmunodeprimidos. El diagnóstico se establece mediante PCR en LCR, dado que la lesión cutánea está ausente en muchos casos.

Cuadro clínico

Son procesos benignos autolimitados en 1-2 semanas. Ocurren a cualquier edad, aunque son más frecuentes en niños. A diferencia de las encefalitis, no se acompañan de disfunción cerebral ni crisis epilépticas. Cursan con fiebre, cefalea, vómitos y rigidez de nuca en combinaciones variables. La exploración física puede mostrar signos de meningismo.

Diagnóstico

Se establece mediante PL, que muestra LCR claro con pleocitosis linfocitaria, cifras normales de glucorraquia y elevación de las proteínas. Los virus de Coxsackie suelen cursar con un LCR con 200-300 células/mm^3, de las cuales el 10%-50% son polinucleares. Los virus ECHO tienen una pleocitosis superior y un predominio polinuclear que cambia a linfocitario en las primeras 24 h. En algunas ocasiones (p. ej., virus de la parotiditis) la glucorraquia está descendida y puede haber predominio polinuclear persistente. Los cultivos bacterianos son negativos. La PCR en el LCR puede confirmar la etiología en los casos debidos a enterovirus, virus del grupo herpes y parotiditis.

La distinción entre una meningitis vírica y una bacteriana no suele ser complicada. La presencia de una meningitis linfocitaria en un paciente con fiebre y cefalea de reciente comienzo, que no ha sido tratado con antibióticos y que muestra un LCR con pleocitosis linfocitaria y glucosa normal es sugestivo de una meningitis aséptica, la mayor parte de las veces vírica, y no requerirá más que tratamiento sintomático. En los casos dudosos (tratamiento antibiótico previo) es razonable mantener el tratamiento empírico de meningitis bacteriana aguda hasta obtener los resultados de los cultivos del LCR (≥ 3 días).

Tratamiento

No requieren tratamiento específico, únicamente sintomático para el dolor, la fiebre y otros síntomas asociados. La evolución es favorable, la fiebre desaparece en unos días y los pacientes se recuperan en 2-3 semanas,

aunque en algunas ocasiones la resolución es más lenta y la fiebre es más persistente. Los pacientes con meningitis secundaria al virus del herpes zóster, particularmente los inmunodeprimidos, son tratados habitualmente con aciclovir intravenoso, 10 mg/kg de peso cada 8 h, durante 7-10 días.

Encefalitis víricas

El término *encefalitis* se refiere a una inflamación aguda del parénquima cerebral asociada a síntomas de disfunción cerebral. Constituye un síndrome con numerosas etiologías, la mayoría víricas, que varían según la localización geográfica y la estación del año (tabla 173-8). La etiología específica se identifica en un tercio de los pacientes, siendo los principales agentes causales el VHS de tipo 1 (VHS-1), el virus de la varicela-zóster y los arbovirus.

Tabla 173-8

Etiología más frecuente de las encefalitis víricas

Familia de virus	Tipo de virus	Comentarios
Esporádicas		
Virus del herpes	Herpes simple de tipo 1	La causa más frecuente de encefalitis esporádica
	Herpes simple de tipo 2	Meningitis en adultos, a veces recurrente (Mollaret) Inmunodeprimidos y niños
	Varicela-zóster	Ataxia aguda (cerebelitis) frecuente Vasculitis
	Epstein-Barr	Inmunocomprometidos Papel en el linfoma cerebral primario
	Citomegalovirus	Inmunocomprometidos
	Virus del herpes humano de tipos 6 y 7	Convulsiones febriles en niños Inmunocomprometidos
Enterovirus	Enterovirus 70	Conjuntivitis hemorrágica con encefalitis
	Enterovirus 71	Enfermedad pie-mano-boca con meningitis, encefalitis de tronco o mielitis
	Poliovirus	Afectación medular asimétrica
	Coxsackie	Meningitis más frecuente
Paramixovirus	Parotiditis	Puede haber parotiditis, orquitis o pancreatitis
	Sarampión	Encefalitis aislada

Familia de virus	Tipo de virus	Comentarios
Inmunodeficiencia humana	HIV-1 y HIV-2	Transmisión sexual, transfusión sanguínea, madre-feto Encefalopatía con lesiones de la sustancia blanca Inmunodepresión avanzada (recuento de linfocitos CD4 muy bajos)
Otros menos frecuentes	Influenza, adenovirus, parvovirus B19, coriomeningitis linfocitaria, rubéola	
Endémicas-epidémicas (arbovirus y otras zoonosis)		
Flavivirus	Virus del Nilo occidental	Mundial Mosquitos, garrapatas Afectación medular y ganglios basales
	Encefalitis por garrapatas	Europa del Este y Centroeuropa, Asia Garrapatas (*Ixodes* spp.) Encefalitis, parálisis flácida
	Encefalitis japonesa	Asia Mosquitos *(Culex)* Afectación medular y ganglios basales
	Dengue	Nueva Guinea, Filipinas, Hawái Mosquitos *(Aedes aegypti)* Fiebre y hemorragias. Encefalopatía, encefalitis
Togavirus	Encefalitis equina occidental, oriental y venezolana	América, humanos y caballos Mosquitos

Familia de virus	Tipo de virus	Comentarios
Bunyavirus	Virus de la Toscana	Cuenca mediterránea Mosquitos (*Phlebotomus* spp.) Más frecuentemente, meningitis aséptica Mosquitos (*Phlebotomus* spp.)
Coltivirus	Fiebre por garrapatas del Colorado	Norteamérica
Rabdovirus	Virus de la rabia	Diversos vectores no artrópodos (perros, murciélagos, etc.) Mundial
Henipavirus	Virus Nipah	Murciélagos Malasia, Bangladesh

En nuestro entorno, predomina la *encefalitis esporádica*, más frecuentemente por virus del grupo herpes, pero el incremento de los viajes y la inmigración nos enfrentan a patologías menos frecuentes, como son las *encefalitis epidémicas.* Ese fue el caso de la encefalitis del Nilo occidental *(West Nile encephalitis)*, un arbovirus transmitido por mosquitos frecuente en determinadas zonas de África y desconocido en EE. UU. hasta el año 1999, época en que se «importó» a Nueva York, desde donde se extendió al resto del país y a Canadá.

En viajeros procedentes de Centroeuropa y Europa del Este hay que considerar la posibilidad de una encefalitis transmitida por garrapatas *(tick-borne encephalitis)*, otra arbovirosis no frecuente en España, pero endémica en dichas localizaciones. Por ejemplo, en Brasil, el dengue es la causa de la mitad de los casos de encefalitis.

El cuadro clínico neurológico asociado es de utilidad para orientar la etiología de una encefalitis vírica (tabla 173-9).

Tabla 173-9

Posible agente infeccioso vírico en las encefalitis según el cuadro neurológico asociado

Presentación clínica	Virus implicado
Ataxia cerebelosa	VVZ (niños), EBV, parotiditis, encefalitis de San Luis
Parkinsonismo	Encefalitis de San Luis, encefalitis japonesa, virus del Nilo occidental
Parálisis de pares craneales	VHS, EBV
Demencia	HIV
Parálisis flácida de tipo poliomielitis	Virus del Nilo occidental, encefalitis japonesa, encefalitis por garrapatas, enterovirus (enterovirus 71, virus de Coxsackie, poliovirus)
Rombencefalitis	VHS, virus del Nilo occidental, enterovirus 71

EBV: virus de Epstein-Barr; VHS: virus del herpes simple; VVZ: virus de la varicela-zóster.

Encefalitis esporádicas

Encefalitis herpética

Etiopatogenia

La etiología más frecuente de encefalitis esporádica es el VHS-1, cuya incidencia se estima en cuatro casos por millón de habitantes. Más del 90% de los casos del adulto se deben al VHS-1, mientras que en el período neonatal el 80% de los casos es debido al VHS-2, que se asocia con el herpes genital y que es consecuencia del paso a través de un canal del parto infectado.

Alrededor de un tercio de los casos de encefalitis herpética por el VHS-1 ocurren en menores de 20 años y son consecuencia de una primoinfección, mientras que el resto de los casos son debidos a una reactivación vírica. El 60%-80% de los adultos son seropositivos para el VHS-1, consecuencia de una primoinfección previa en la juventud, generalmente una gingivoestomatitis o un síndrome similar a la mononucleosis. La

primoinfección se transmite por contacto con secreciones respiratorias y saliva. La encefalitis ocurre en todas las épocas del año y afecta a ambos sexos, sin que se hayan detectado factores de riesgo predisponentes, y no es transmisible. El virus penetra a través de la mucosa oral u ocular (y a través de la genital en el caso del VHS-2) y es transportado retrógradamente a través de axones sensitivos al ganglio trigeminal o a los ganglios raquídeos, el tronco cerebral o el cerebro, donde permanece latente por largos períodos de tiempo hasta que se reactiva, dando lugar a la encefalitis.

Cuadro clínico y diagnóstico

Incluye alteración de la consciencia (95%), fiebre (90%), cefalea (80%), cambios de personalidad (80%), crisis epilépticas (60%) y focalidad neurológica (afasia, hemiparesia y otros; 40%). Aproximadamente el 75% de los pacientes presentan un EEG anormal, incluyendo un enlentecimiento de la actividad, bien difuso o focalizado a regiones temporales, o descargas periódicas lateralizadas. Aunque no hay un patrón EEG exclusivo de esta entidad, la presencia de alteraciones focales frontotemporales en un contexto clínico adecuado es altamente sugestiva de encefalitis herpética (fig. 173-4).

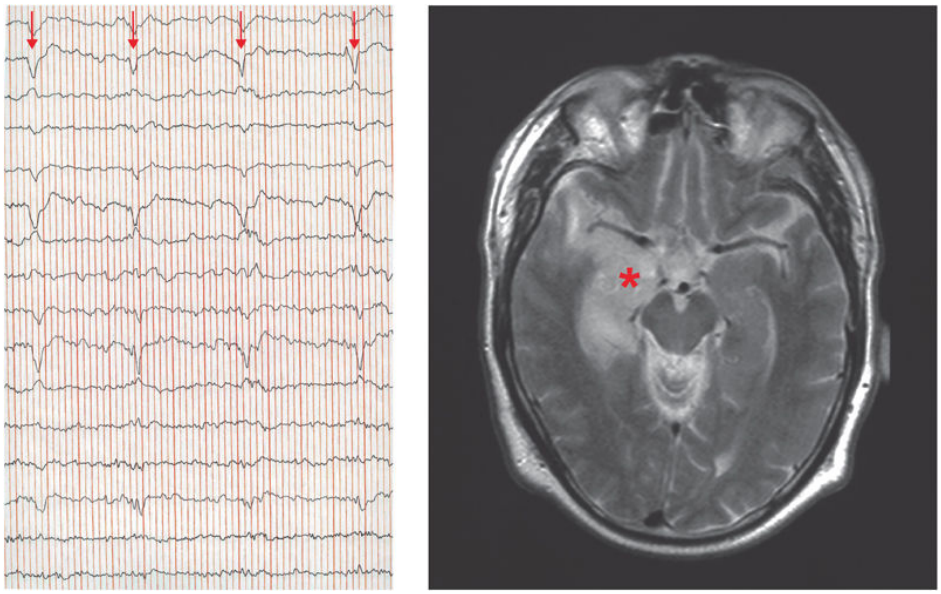


FIGURA 173-4 Paciente con encefalitis herpética. Obsérvense la actividad periódica en el electroencefalograma *(flechas)* y la lesión hiperintensa *(asterisco)* afectando al lóbulo temporal en la RM craneal (secuencia T2).

El LCR muestra una pleocitosis linfocitaria (entre 200 y 500 células/mm^3 habitualmente), con un incremento de proteínas y valores normales de glucorraquia (puede estar moderadamente descendida en el 5% de los casos). El recuento celular es normal en un 5% de los pacientes (más frecuente en inmunodeprimidos), y existe un predominio polinuclear en menos del 2% de los casos confirmados, por lo que su presencia debe orientar hacia otras etiologías.

La RM muestra alteraciones en más del 90% de los pacientes, fundamentalmente hiperintensidades, uni- o bilaterales, en el lóbulo frontal y el temporal, que se extienden hacia la ínsula (v. fig. 173-4). Con frecuencia hay un componente hemorrágico. Si es muy precoz, la RM puede ser normal, pero siempre muestra alteraciones a partir de las 48 h del inicio de los síntomas. La RM por difusión es útil para analizar la eficacia del tratamiento y para determinar el momento de finalizar el tratamiento, pues se ha observado que el aumento de señal en la difusión desaparece a los 4 días de síntomas con un tratamiento efectivo, aunque persistan señales anormales en las secuencias convencionales.

El diagnóstico etiológico se basa en la detección del genoma vírico en el LCR mediante PCR, que ha suplantado a la biopsia cerebral como medio

diagnóstico de elección. Su especificidad y su sensibilidad son superiores al 95%, aunque puede ser negativa en las primeras 72 h de la enfermedad o con punciones muy traumáticas.

Tratamiento

El tratamiento de elección en la actualidad es el aciclovir intravenoso, en dosis de 10 mg/kg de peso cada 8 h, durante 10-21 días. Recientemente se ha descubierto que las recidivas de la enfermedad, así como las evoluciones tórpidas, están en relación con la aparición de anticuerpos frente a un receptor de glutamato, el NMDA, por lo que en tales casos puede ser necesaria la inmunoterapia.

Encefalitis esporádicas por otros virus

El *virus de la varicela-zóster* produce también una encefalitis que sigue tres patrones clínicos diferentes, dependiendo de la localización del virus durante su reactivación y del modo en que fue transportado al SNC. La diseminación hematógena da lugar a una vasculitis de grandes o de pequeños vasos. La de grandes vasos ocasiona la aparición de infartos isquémicos o hemorrágicos en el territorio de la arteria afecta; sucede semanas o meses tras la aparición de un herpes zóster en la región trigeminal (herpes zóster oftálmico) en pacientes inmunocompetentes. La vasculitis de pequeños vasos cursa con pequeñas lesiones isquémicas, hemorrágicas o desmielinizantes en las zonas de interfase entre la sustancia gris y la blanca; ocurre casi exclusivamente en inmunodeprimidos y con frecuencia sin lesión cutánea precedente (zóster *sine herpete*). Finalmente, la encefalitis puede presentarse en forma de una periventriculitis como resultado de una diseminación vírica ventricular, o de lesiones isquémicas o desmielinizantes en la región periventricular; se presenta como una encefalitis con o sin hidrocefalia en pacientes inmunocomprometidos. El LCR muestra una pleocitosis moderada ($\sim$100 células/mm^3), con aumento de proteínas y glucorraquia normal. El diagnóstico se basa en la detección del genoma vírico mediante PCR en el LCR, así como en la demostración de IgM frente al virus en el LCR o de un aumento del título de anticuerpos específicos en el LCR.

La incidencia de esta encefalitis se ha estimado en 1-2 individuos por cada 10.000 casos de varicela. El riesgo anual de reactivación del virus del zóster se incrementa con la edad y con los estados de inmunodepresión, como la infección por el HIV. Aunque no existen ensayos aleatorizados y controlados para su tratamiento, se emplea aciclovir intravenoso (10 mg/kg de peso cada 8 h) durante 14-21 días. En los casos de arteritis se suelen emplear además corticoides.

Otro virus del grupo herpes, el *citomegalovirus*, produce encefalitis en pacientes inmunodeprimidos, particularmente coinfectados por el HIV. Para su tratamiento se emplea ganciclovir intravenoso, 5 mg/12 h, durante 2 semanas, seguido por una dosis de mantenimiento de 5 mg/kg de peso al día. Algunos autores recomiendan asociar foscarnet. Aunque el valaciclovir oral tiene una excelente biodisponibilidad, no existen estudios que avalen su uso en este contexto.

Los *enterovirus* son responsables del 10%-20% de las encefalitis en las que se identifica un agente etiológico y del 70%-80% de los casos de meningitis aséptica. Son virus RNA, transmitidos por la ruta fecal-oral, y de ellos los más probables causantes de encefalitis son los virus ECHO (6, 9 y 18) y los virus de Coxsackie (A9, B2 y B5). Su clasificación taxonómica se ha modificado recientemente en cuatro grupos (A-D). Habitualmente causan una enfermedad benigna, aunque en pacientes con agammaglobulinemia la infección puede ser grave. Recientemente se identificó a los enterovirus 71 como una infección emergente en niños a nivel mundial, con importantes epidemias en Taiwán y otros países del sudeste asiático y, más recientemente, en EE. UU. Producen fiebre persistente, herpangina, linfopenia y la enfermedad boca-mano-pie. Puede cursar con complicaciones hemorrágicas cardiopulmonares y encefalíticas, con afectación del tronco cerebral que suelen ser fatales.

Encefalitis endémicas o epidémicas (encefalitis por arbovirus)

Los arbovirus son virus transmitidos por artrópodos *(arthropod-borne virus)*, bien mosquitos o garrapatas, que producen un cuadro clínico variado, incluyendo la infección asintomática, el síndrome febril, las fiebres

hemorrágicas, y la meningitis y la encefalitis, a veces acompañadas de parálisis flácida. Son más frecuentes en los meses de verano.

Se trata de zoonosis esporádicas o epidémicas, en las que suelen estar involucradas diversas aves y roedores como reservorio, y en las que el hombre se infecta de forma accidental, sin formar parte del ciclo vital. Existen más de 150 especies patógenas para el hombre, divididas en diferentes familias, entre las que destacan los α-virus, los bunyavirus (el virus de la Toscana y otros) y los flavivirus (tabla 173-10).

Tabla 173-10

Principales arbovirus que producen enfermedad neurológica en el ser humano

Arbovirus	Aislado por primera vez en	Distribución	Vector	Hospedador	Enfermedad
Flavivirus					
Encefalitis por garrapatas	Rusia, 1937	Europa, Asia	Garrapatas (*Ixodes* spp.)	Roedores	Encefalitis, parálisis flácida
Virus del Nilo occidental *(West Nile virus)*	Uganda, 1937	Mundial	Mosquitos, garrapatas	Pájaros	Encefalitis, parálisis flácida
Encefalitis japonesa	Japón, 1935	Asia	Mosquitos *(Culex)*	Pájaros	Encefalitis
Encefalitis de San Luis	EE. UU., 1933	Centroamérica y Sudamérica	Mosquitos *(Culex)*	Pájaros	Encefalitis
Dengue	Nueva Guinea, Filipinas, Hawái, 1944	Áreas tropicales y subtropicales	Mosquitos *(Aedes aegypti)*	Humanos	Fiebre y exantema
Fiebre amarilla	Gana, 1927	África subsahariana, Sudamérica	Mosquitos (*Aedes* spp.)	Monos	Ictericia
Bunyavirus					
Virus de la Toscana	Toscana, Italia, 1971	Cuenca mediterránea	Mosquitos (*Phlebotomus* spp.)	Desconocido	Meningitis aséptica
Togavirus					
Encefalitis equina occidental	EE. UU., 1930	EE. UU.	Mosquitos (*Culex* y otras especies)	Aves, conejos	Encefalitis
Encefalitis equina oriental	Massachusetts, 1981	América	Mosquitos (varias especies)	Aves	Encefalitis (pleocitosis persistente en LCR)
Encefalitis equina de Venezuela	Venezuela, 1938	Sudamérica, Centroamérica	Mosquitos (varias especies)	Roedores	Encefalitis

En Europa, las arbovirosis con afectación neurológica más frecuentes son la encefalitis transmitida por garrapatas, la infección por el virus de la Toscana y las enfermedades por flavivirus, que incluyen el virus del Nilo

occidental. Las migraciones aviares y los viajes hacen que estas infecciones aparezcan en lugares donde no se habían descrito previamente. En España, la única arbovirosis descrita es la infección por el virus de la Toscana.

El cuadro clínico neurológico producido por estos virus corresponde a una meningitis aséptica o a una encefalitis, y el diagnóstico se basa en la serología, particularmente el ELISA, para la detección de IgM e IgG específicas en suero y LCR. El aumento del título de IgG entre la fase aguda y 3 semanas después es diagnóstico. Existe la posibilidad de detección del genoma vírico en LCR en determinados virus. No existe tratamiento específico, y el diagnóstico precoz, la prevención de la picadura y la vacunación para aquellos casos en los que está disponible son los métodos más eficaces para luchar contra estas infecciones. Comentaremos brevemente algunos detalles de los virus más relevantes.

Virus de la Toscana

Es un virus transmitido por mosquitos cuyo reservorio animal no se conoce. El virus se distribuye por todos los países mediterráneos, incluida España.

Da lugar con más frecuencia a una meningitis aséptica de curso benigno en adultos jóvenes y, con menos frecuencia, a una encefalitis. El LCR revela una pleocitosis linfocitaria con hiperproteinorraquia y glucorraquia normal.

Encefalitis transmitida por garrapatas

Está causada por un flavivirus, una familia que incluye virus transmitidos por garrapatas y mosquitos, entre los que se encuentran el del Nilo occidental, el de la encefalitis japonesa o el de San Luis, entre otros.

La encefalitis por garrapatas es muy frecuente en Austria, Rusia y otros países del centro y el este de Europa. Se transmite por garrapatas del género *Ixodes*, el mismo vector involucrado en la enfermedad de Lyme.

La actividad de estas garrapatas en Europa comienza en primavera y continúa hasta noviembre. La enfermedad se adquiere, por tanto, en torno al verano, particularmente al practicar actividades recreativas al aire libre. En España no se han descrito casos hasta el momento, aunque esta es una enfermedad que se podría presentar en un viajero procedente de áreas endémicas.

La encefalitis aparece tras un período de incubación de 8 días (intervalo de 4 a 28 días) después de la picadura, la cual pasa desapercibida en un tercio de los casos. La enfermedad sigue un curso bifásico.

El LCR muestra una pleocitosis moderada (generalmente < 100 células/µL/L), inicialmente de predominio polinuclear y posteriormente linfocitario. El nivel de proteínas está discretamente elevado, y la glucorraquia es normal. Un 20% de los pacientes tiene alteraciones en la RM cerebral, habitualmente localizadas en el cerebelo, el tálamo, el caudado y el tronco cerebral. El EEG muestra alteraciones inespecíficas en la mayoría de los pacientes.

Algunos pacientes desarrollan una parálisis flácida similar a la poliomielitis, aunque a diferencia de esta tiene preferencia por afectar a los miembros superiores.

La serología demuestra la presencia de anticuerpos de tipo IgM e IgG frente al virus en suero obtenido en la fase encefalítica de la enfermedad.

No existe tratamiento específico para esta infección. La utilidad de los corticoides no ha sido demostrada. El 5%-10% de los pacientes requerirán ventilación asistida.

Existen vacunas que se han empleado con éxito en Austria (tasa de protección > 90%), aunque su efectividad no ha sido demostrada en estudios controlados.

Virus del Nilo occidental *(West Nile virus)*

Se ha descrito la presencia del virus del Nilo occidental asociado a meningoencefalitis en Francia, Portugal y países del Magreb, lo que podría incrementar el riesgo de su aparición esporádica en nuestro entorno. De hecho, en España, se documentó un caso en 2010. Además, ha de tenerse en cuenta en viajeros de zonas endémicas.

El virus del Nilo occidental afecta primordialmente a pájaros y se transmite por mosquitos *Culex.* El hombre y el caballo se infectan ocasionalmente. La infección aparece en primavera y continúa hasta el otoño, coincidiendo con la efervescencia de los mosquitos.

La mayor parte de estas infecciones son asintomáticas. Una de cada cinco personas infectadas desarrolla una enfermedad febril leve de tipo gripal que dura 3-6 días, conocida como *fiebre del Nilo* y que se acompaña de malestar

general, cefalea, síntomas gastrointestinales y exantema. Uno de cada 150 presenta afectación neurológica importante en forma de meningitis o encefalitis. El período de incubación es de 2 a 14 días. Aunque la infección aparece en personas sanas, un porcentaje elevado de los pacientes tiene una enfermedad concomitante, y la mayoría está por encima de los 50 años de edad.

La meningitis es inespecífica (meningitis aséptica). La encefalitis puede ser focal o difusa, y puede acompañarse de afectación de la motoneurona inferior. Predomina la afección subcortical (la afasia y los cambios de personalidad son, por tanto, infrecuentes), con aparición de síndrome parkinsoniano, mioclonías y temblor. Estas alteraciones son consistentes con la afinidad de este virus por los ganglios de la base, como revelan los hallazgos en la RM craneal. Las crisis son menos frecuentes (5%) que en la encefalitis herpética (40%). El 20%-60% de los pacientes presentan una parálisis aguda y asimétrica en las extremidades, secundaria a una afectación de la motoneurona inferior similar a la poliomielitis.

El LCR muestra una pleocitosis linfocitaria (en el 40% de los casos inicialmente hay predominio polinuclear) en torno a 200 células/mm^3 con elevación moderada de proteínas (~ 100 mg/dL) y glucorraquia normal.

El diagnóstico se basa en la detección de anticuerpos IgM en el LCR, que tiene una sensibilidad del 80% en la primera muestra. La PCR en el LCR tiene una sensibilidad inferior.

No hay una terapia específica para la infección por el virus del Nilo; el manejo del paciente se basa en el tratamiento sintomático. En algunas ocasiones se han empleado inmunoglobulinas intravenosas, pero su eficacia no es conocida. Hay diversas vacunas en desarrollo, pero actualmente no están disponibles para su uso en humanos.

Los pacientes con meningitis se recuperan en días o meses. El pronóstico es peor para los pacientes con encefalitis, cuya mortalidad ronda el 10% y deja secuelas en el 25%.

Enfermedades neurológicas causadas por «virus lentos»

Clásicamente, las infecciones neurológicas por «virus lentos» se dividían en dos grandes grupos: a) las causadas por virus convencionales que, por las características del propio virus o del huésped, provocan una enfermedad

crónica de lenta evolución, y b) las encefalopatías espongiformes transmisibles, que no están causadas por un virus, sino por una proteína contagiosa, la proteína priónica o prion, que se describen en el capítulo 180, Enfermedad de Alzheimer y otras demencias degenerativas.

En el primer grupo se incluyen, además de la panencefalitis esclerosante subaguda y la leucoencefalopatía multifocal progresiva, el HIV-1, que causa un cuadro de demencia, y el virus HTLV-1 causante de paraparesia espástica progresiva en áreas tropicales del Caribe y América del Sur, así como en Japón.

Panencefalitis esclerosante subaguda (enfermedad de van Bogaert)

Concepto y etiología

Está causada por el virus del sarampión, que, después de la infección sistémica típica, persiste durante años en el SNC y después destruye las neuronas y las células gliales. Afecta tanto a la sustancia blanca como a la corteza, y se observan infiltrados inflamatorios perivasculares e intraparenquimatosos. Las células infectadas tienen cuerpos nucleares de inclusión formados por agregados de virus. El virus también puede causar una encefalitis convencional durante la fase aguda (exantematosa) de la enfermedad en los niños, generalmente al cabo de 1 semana del inicio de los síntomas.

La causa de la persistencia del virus en el sistema nervioso se desconoce, aunque se cree que se debe a la carencia de una proteína, denominada *M*, que es esencial para su ensamblaje. Este déficit de proteína M dificultaría, además, la eliminación del virus por parte del sistema inmunitario.

Cuadro clínico

Es relativamente estereotipado y se manifiesta en niños y adolescentes, generalmente 6-8 años después de haber padecido el sarampión. Es más frecuente en niñas (3:1) y el riesgo es mayor si el sarampión ocurrió en el primer año de vida. Se han descrito cuatro estadios. En el primero se producen cambios de personalidad y conducta, con peor rendimiento escolar. En el segundo aparecen mioclonías, crisis epilépticas, incoordinación, ataxia, y deterioro cognitivo marcado. El tercer estadio (1-3

años después del inicio) se caracteriza por una rigidez progresiva que da paso, en el cuarto, a un estado de mutismo y coma. Entre el 10% y el 50% de los pacientes tienen coriorretinitis, ceguera cortical y atrofia óptica.

Diagnóstico

El diagnóstico se basa en el cuadro clínico, junto con los hallazgos del EEG, la RM, el LCR y la serología. El EEG muestra unos complejos periódicos (de Rademaker) característicos, de alto voltaje, de 1-3 s de duración y que se repiten cada 2-20 s. Aparecen en el 60%-80% de los pacientes. En el suero y el LCR se detectan títulos altos de anticuerpos contra el virus, y el cociente LCR:suero es consistente con una síntesis intratecal de los anticuerpos. En el LCR se detectan bandas oligoclonales. La RM muestra una atrofia corticosubcortical y afección de la sustancia blanca, aunque no son hallazgos específicos. En los infrecuentes casos de adultos, el diagnóstico suele ser más difícil, por la presencia de manifestaciones clínicas atípicas y la ausencia del EEG característico.

Tratamiento

La vacunación contra el sarampión ha logrado disminuir de forma notable la incidencia de la enfermedad, si bien algunos casos se han atribuido a la propia vacuna. Se han descrito casos de remisiones prolongadas tras tratamiento con interferón α intraventricular asociado a ribavirina intravenosa.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva

Concepto y etiología

Consiste en la infección del SNC por un poliomavirus (virus JC) que destruye de manera selectiva los oligodendrocitos, para provocar la desmielinización de la sustancia blanca cerebral. Afecta a individuos inmunodeprimidos, particularmente por infección por el HIV/sida (5% de prevalencia), por enfermedades hematológicas malignas, o por ser receptores de trasplantes o estar tratados con inmunodepresores/antineoplásicos (metotrexato, ciclofosfamida, azatioprina, micofenolato y, en especial, fludarabina). Más recientemente, se ha descrito asociado al uso de anticuerpos monoclonales, como el

natalizumab, para la enfermedad de Crohn o la esclerosis múltiple. El riesgo estimado tras 24 infusiones de natalizumab en pacientes seropositivos para el virus y tratados previamente con inmunodepresores es de 11 de cada 1.000 pacientes. La leucoencefalopatía multifocal progresiva ocurre también con otros monoclonales (rituximab, alemtuzumab y efalizumab), en otras enfermedades autoinmunes sistémicas (lupus, artritis reumatoidea, psoriasis) y en enfermedades hematológicas malignas.

Patogenia

La primoinfección es asintomática (a través de vías respiratorias con replicación en las amígdalas) y ocurre en la infancia tardía, lo que da lugar a una seropositividad del 80% en adultos. El virus se disemina —asociado a los linfocitos B— y alcanza el bazo, los ganglios linfáticos, el riñón y la médula ósea, donde permanece latente. La reactivación ocurre por mecanismos no conocidos, aunque la inmunodepresión juega un papel facilitador obvio. Desde diferentes lugares extraneurales se disemina al SNC, donde infecta principalmente a los oligodendrocitos, aunque también a otras células gliales y neuronales. Los núcleos de estas células contienen inclusiones intranucleares características que contienen partículas víricas.

Cuadro clínico

Es subagudo y se manifiesta por un déficit focal neurológico, junto con deterioro cognitivo. La afección frecuente de los lóbulos parietooccipitales ocasiona trastornos visuales, como hemianopsia homónima o ceguera cortical, y trastornos apráxicos. Durante la evolución, la mayoría de los pacientes presenta hemiparesia o cuadriparesia progresivas, y deterioro mental. La mortalidad ocurre en el 30% y el 50% de los casos dentro de los primeros 3 meses.

Diagnóstico

La RM es útil, al mostrar lesiones únicas o multifocales en la sustancia blanca de los hemisferios cerebrales (fig. 173-5), que muy infrecuentemente captan contraste. El diagnóstico de certeza requiere la práctica de una biopsia cerebral, pero la alta sensibilidad (72%-92%) y la alta especificidad

(92%-100%) de la PCR para detectar el DNA del virus JC en el LCR han llevado a que esta última sea la exploración diagnóstica habitual.

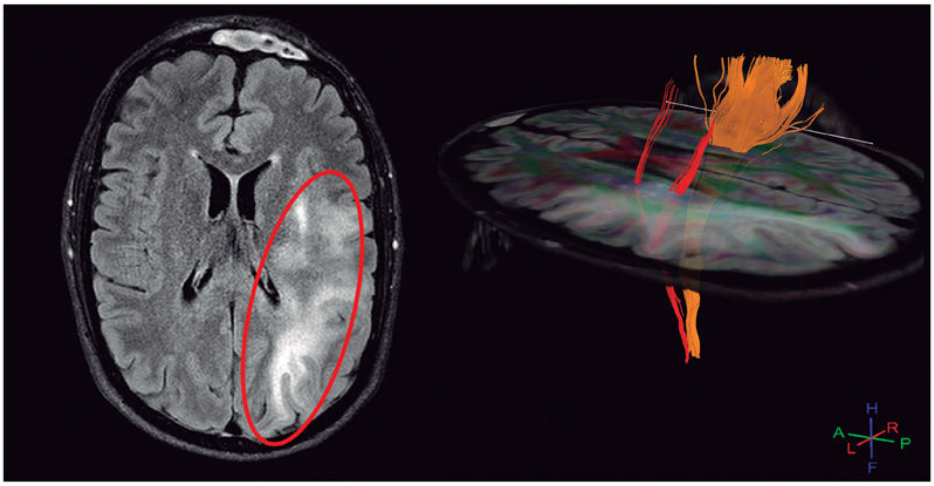


FIGURA 173-5 Paciente de 39 años que consulta por alteraciones visuales y hemiparesia derecha de 1 mes de evolución. Se descubrió una infección por el HIV con recuento linfocitario CD4 muy bajo. La RM craneal muestra lesiones hiperintensas de la sustancia blanca del hemisferio izquierdo *(izquierda, zona señalada),* coherentes con una leucoencefalopatía multifocal progresiva. La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en LCR confirmó infección por virus JC. Una reconstrucción de los tractos piramidales *(derecha)* indica que el del lado izquierdo *(rojo)* está adelgazado e infiltrado por la lesión. Compárese con el derecho, de aspecto normal *(naranja).* (Por cortesía de I. Vicente, Unidad de RM, Osatek-Hospital de Galdakao.)

Tratamiento

No existe ningún tratamiento efectivo, aunque se han empleado la mirtazapina, la mefloquina y el cidofovir. El curso natural de la enfermedad es fatal en 4 meses de promedio. La reconstitución del sistema inmunitario, con eliminación o disminución de la terapia inmunodepresora y la optimización de la terapia antirretroviral altamente activa, se asocia a una supervivencia más prolongada. En ocasiones, los pacientes sufren un cuadro de empeoramiento paradójico al mejorar su inmunidad, conocido como *síndrome de la reconstitución inmune* (IRIS, del inglés *immune reconstitution inflammatory syndrome*), en el que las lesiones previas

adquieren un carácter inflamatorio, ocasionando un empeoramiento clínico. Se emplean corticoides en dosis altas para su manejo.

Mielopatía progresiva tropical

Se trata de una infección por un retrovirus (HTLV) que causa la leucemia de células T del adulto y una mielopatía crónica y progresiva, más frecuente en regiones del Caribe (por eso se conoce como *mielopatía progresiva tropical*). De los dos serotipos víricos existentes, la mayoría de los casos se deben al HTLV-1.

Los pacientes presentan una paraparesia lentamente evolutiva que se sigue de parestesias, alteración urinaria e impotencia. La exploración muestra reflejos musculares exaltados con signo de Babinski bilateral. El LCR puede ser normal o mostrar una pleocitosis linfocitaria ligera o elevación moderada de proteínas. La serología en suero y LCR frente al virus apoya el diagnóstico en el contexto clínico adecuado. El curso es lento a lo largo de años y no existe un tratamiento efectivo.

Bibliografía especial

Brouwer MC, Tunkel AR, McKhann 2nd GM, van de Beek D. Brain abscess. *N Engl J Med*. 2014;371(5):447–456.

García-Moncó JC. *CNS Infections. A Clinical Approach*. 2nd ed. London: Springer-Verlag; 2018.

Morís G, García-Moncó JC. The challenge of drug-induced aseptic meningitis revisited. *JAMA Intern Med*. 2014;174:1511–1512.

van de Beek D, de Gans J, Spanjaard L, Weisfelt M, Reitsma JB, Vermeulen M. Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med*. 2004;351:1849–1859.

van de Beek D, de Gans J, Tunkel AR, Wijdicks EFM. Community-acquired bacterial meningitis in adults. *N. Engl. J. Med*. 2006;354:44–53.

Accidentes vasculares cerebrales

Á. Chamorro Sánchez

Concepto y clasificación

Recuerdo anatómico

La anatomía vascular cerebral está compuesta por una circulación anterior o carotídea conectada con una circulación posterior o vertebrobasilar mediante el círculo de Willis. El conocimiento de este entramado permite comprender mejor los síndromes neurovasculares.

Circulación anterior o carotídea

Las arterias carótidas internas nacen de la carótida común a la altura de la C3-C5. La carótida interna perfora la duramadre y emite sus ramas principales, las arterias oftálmicas, comunicante posterior, coroidea anterior, cerebral anterior y cerebral media. La arteria oftálmica y sus ramas principales, la arteria central de la retina y las arterias ciliares posteriores cortas irrigan el globo ocular. Después de emitir estas ramas, la carótida interna se incorpora al círculo de Willis, formado por las arterias comunicante anterior, comunicantes posteriores y cerebrales anteriores, medias y posteriores. Esta configuración está presente en sólo el 20% de los individuos, y es más habitual la presencia de una hipoplasia de algún segmento arterial o que la cerebral posterior tenga un origen fetal y nazca de la carótida interna. La repercusión clínica de una oclusión arterial depende de esta variabilidad.

La arteria coroidea anterior nace después de la arteria comunicante posterior e irriga el *uncus* y la amígdala del lóbulo temporal, el tracto óptico, el cuerpo geniculado lateral del tálamo, la radiación óptica, parte de la cápsula interna, los ganglios de la base, el tálamo, el mesencéfalo y los plexos coroideos. La arteria cerebral anterior emite en su origen pequeñas ramas al quiasma óptico, el hipotálamo, el brazo anterior de la cápsula interna y los ganglios de la base. Las ramas distales irrigan la porción anterior del cuerpo calloso, la porción medial del lóbulo frontal y parte del lóbulo parietal, áreas cerebrales indispensables para funciones tales como la planificación motora, la percepción y la manifestación del estado emocional y el mantenimiento de la atención.

La arteria cerebral media es el principal receptáculo de émbolos arteriales y cardíacos. En su origen nacen de 5 a 17 arterias lenticuloestriadas que irrigan la mayor parte de los ganglios de la base, la cápsula interna y el núcleo caudado. La arteria principal se divide en dos o tres troncos que emiten unas 12 ramas corticales destinadas a la mayor parte del lóbulo frontal y parietal y a la porción lateral de los lóbulos occipital y temporal. En el territorio cortical de esta arteria se encuentran el córtex sensitivomotor primario, las áreas de Broca y de Wernicke, el fascículo arcuato y las radiaciones ópticas, todas ellas áreas de gran relevancia clínica.

Circulación posterior o vertebrobasilar

El territorio vertebrobasilar nace del arco aórtico mediante el tronco braquiocefálico derecho, la arteria subclavia izquierda y las arterias vertebrales con sus cuatro segmentos: el V1 comprendido desde la arteria subclavia hasta el agujero transverso de la C6; el V2, que sigue la columna cervical hasta el axis; el V3, que tras rodear el atlas penetra por el agujero magno, y el V4 (intracraneal), que se une con la vertebral contralateral para formar la arteria basilar. De la porción extracraneal de las vertebrales nacen ramas musculares que facilitan la circulación colateral cuando se ocluye el tronco principal. Del segmento intracraneal nacen las arterias espinales anterior y posteriores, que irrigan la médula espinal, las cerebelosas posteroinferiores, que irrigan parte del cerebelo y la porción dorsal del bulbo, y pequeñas ramas directas a la porción lateral del bulbo.

Desde la arteria basilar nacen las arterias cerebelosas anteroinferiores, que irrigan el cerebelo, parte de la protuberancia y estructuras cocleovestibulares; las arterias cerebelosas superiores, que irrigan las porciones laterales del cerebelo, la protuberancia y el tegmento mesencefálico, y las arterias cerebrales posteriores, que emiten ramas hacia las cortezas temporal, parietooccipital y calcarina. Desde la porción proximal de las cerebrales posteriores y comunicantes posteriores nacen ramas mesencefálicas paramedianas, tálamo-subtalámicas, talamogeniculadas y coroideas posteriores que irrigan preferentemente el tálamo.

Los AVC o ictus son trastornos habitualmente súbitos derivados de una isquemia o hemorragia del SNC. Su incidencia anual en España no difiere de los 176 casos por 100.000 habitantes observados en los países de su entorno, si bien se está incrementando en ambos sexos. Los AVC ocupan en el mundo occidental la tercera causa de mortalidad, tras las enfermedades cardiovasculares y el cáncer. En España representan la primera causa de mortalidad femenina y la segunda de mortalidad masculina, y son la principal causa de secuelas neurológicas permanentes en el adulto. El AVC isquémico representa el 70%-80% de todos los ictus, seguido por la hemorragia intraparenquimatosa (10%-15%) y la hemorragia subaracnoidea (HSA; 5%-10%).

En este capítulo se estudian los AVC isquémicos y hemorrágicos y las trombosis de los senos venosos.

AVC de tipo isquémico

Son los debidos al insuficiente aporte de sangre al SNC. El AVC isquémico se define arbitrariamente como establecido cuando los síntomas tienen una duración mayor de 24 h. El accidente isquémico transitorio (AIT) recientemente se ha redefinido como una alteración neurológica breve causada por isquemia focal cerebral o retiniana, con síntomas clínicos que típicamente duran menos de 1 h y en los que no se evidencia un infarto. A su vez, el AVC establecido se considera progresivo o en evolución si los síntomas empeoran durante las horas iniciales.

Etiología

El AVC isquémico se clasifica en arteriosclerótico de gran vaso, cardioembólico, arteriosclerótico de pequeño vaso, secundario a otras causas y de etiología incierta (tabla 174-1).

Tabla 174-1

Tipos de accidente vascular cerebral isquémico

	Vaso grande	Cardioembólico	Vaso pequeño	Otras causas
Clínica				
Síntomas corticales/cerebelosos	+	+	–	+/–
Síndrome lacunar	–	–	+	+/–
Neuroimagen				
Infarto cortical, cerebeloso, troncoencefálico o subcortical > 1,5 cm	+	+	–	+/–
Otras pruebas				
Estenosis intra-/extracraneal > 50%	+	–	–	–
Fuente cardioembólica	–	+	–	–
Otras anomalías	–	–	–	+

AVC arteriosclerótico de gran vaso

Es el asociado a una estenosis arterial superior al 50%, habitualmente en puntos de ramificación arterial, tales como la unión de la arteria carótida común con la arteria carótida interna, o los 2 cm iniciales de la carótida interna. Otras localizaciones son el sifón carotídeo, el origen de arterias piales como las cerebrales anterior, media y posterior, la arteria subclavia, el origen y la porción intradural de la arteria vertebral, la unión de la arteria vertebral con la arteria basilar o cualquier segmento de la arteria basilar. Las lesiones arteriales extracraneales predominan en la etnia caucasiana, mientras que las estenosis intracraneales son más frecuentes en asiáticos y afroamericanos.

Las estenosis arteriales pueden ser asintomáticas. Su riesgo de transformarse en sintomáticas se relaciona con la composición del material estenosante y el grado de reducción de la luz arterial. Los síntomas se deben preferentemente a la formación de trombos murales sobre una placa de ateroma que, al desprenderse, ocluyen ramas distales de la circulación cerebral (embolia arterioarterial). Más raramente, los síntomas traducen una hipoperfusión del territorio distal a la estenosis. Los infartos embólicos se circunscriben a un territorio pial; los infartos hemodinámicos se localizan entre dos o más territorios piales (infartos frontera). No obstante, la localización de un infarto en un territorio frontera no descarta el origen embolígeno.

AVC cardioembólico

Representa un tercio de los AVC isquémicos. Puede ser secundario a un amplio grupo de cardiopatías de riesgo embólico alto o medio (cuadro 174-1). Este riesgo debe tenerse en cuenta al indicar el tratamiento.

Cuadro 174-1 Fuentes cardioembólicas

Fuentes de riesgo embolígeno elevado

Prótesis valvulares mecánicas
Estenosis mitral con fibrilación auricular
Fibrilación auricular
Trombo en aurícula u orejuela izquierda

Enfermedad del seno
Infarto de miocardio (4 semanas previas)
Trombo en ventrículo izquierdo
Miocardiopatía dilatada
Acinesia segmentaria de ventrículo izquierdo
Mixoma atrial
Endocarditis infecciosa

Fuentes de riesgo embolígeno medio

Prolapso de la válvula mitral
Calcificación del anillo mitral
Estenosis mitral sin fibrilación auricular
Ecocontraste espontáneo en la aurícula izquierda
Aneurisma del septo interauricular
Foramen oval permeable
Flúter auricular
Fibrilación auricular aislada*
Prótesis valvular biológica
Endocarditis trombótica no bacteriana
Insuficiencia cardíaca congestiva
Hipocinesia segmentaria del ventrículo izquierdo
Infarto de miocardio (> 4 semanas)

---

* Paciente menor de 60 años sin hipertensión arterial ni enfermedades pulmonares o cardíacas asociadas.

AVC arteriosclerótico de pequeño vaso (infarto lacunar)

Son áreas necróticas de menos de 15 mm ubicadas en el territorio de arterias perforantes de 100 a 400 µm de diámetro que irrigan la sustancia blanca de los hemisferios cerebrales, los núcleos grises subcorticales, el diencéfalo o el tronco cerebral. Representan el 20% de AVC isquémicos. La anomalía arterial más frecuente es una placa de microateroma en el origen o el tercio proximal del vaso perforante. En las arterias de menos de 200 µm predomina la alteración histológica denominada *lipohialinosis*. La HTA y la

diabetes mellitus son las causas de infarto lacunar más frecuentes, siendo excepcionales los émbolos cardíacos y arteriales, enfermedades hematológicas y vasculopatías diversas.

AVC secundario a otras causas

El AVC isquémico puede asociarse a un largo listado etiológico, especialmente en adultos jóvenes sin factores de riesgo vascular (cuadro 174-2). De entre ellos cabe destacar por su relativa frecuencia:

- La disección arterial, que consiste en la formación traumática o espontánea de un hematoma subíntimo o subadventicial que, al estenosar la luz arterial, facilita la estasis sanguínea y la embolia arterioarterial. Predomina en la porción extracraneal de las arterias carótida interna y vertebral.
- La displasia fibromuscular, marcada por destrucción del tejido elástico arterial, adelgazamiento de la capa media, hiperplasia de la musculatura lisa y fibrosis medial y adventicial. Predomina en la porción extracraneal de las arterias carótida interna y vertebral. Los síntomas se originan por vasoconstricción, embolia plaquetaria o disección.
- La dolicoectasia o la elongación y tortuosidad de una arteria, preferentemente la arteria basilar, que produce síntomas por embolia arterioarterial o por compresión del tronco cerebral o de los pares craneales.
- El síndrome antifosfolipídico consiste en la presencia de anticuerpos generalmente del isotipo IgG que facilitan la trombosis de la superficie de las válvulas cardíacas (cardioembolia) o de las paredes arteriales y venosas (trombosis *in situ*). Predomina en mujeres jóvenes con historia de abortos de repetición y trombopenia. Debe sospecharse ante alargamiento espontáneo del tiempo de tromboplastina parcial (TTP) o un test VDRL falsamente positivo.

Cuadro 174-2 Otras causas de accidente vascular cerebral isquémico

- Enfermedad arterial no inflamatoria
  - Disección
  - Displasia fibromuscular
  - Enfermedad de moya-moya
  - Angioendoteliomatosis neoplásica
  - Enfermedad de Buerger
  - Neurofibromatosis
  - Enfermedad de Kölmeier-Degos
  - Sida
  - Homocistinuria
  - Síndrome de Marfan
  - Enfermedad de Fabry
  - Síndrome de Sneddon
  - Síndrome de Divry-van Bogaert
  - Seudoxantoma elástico
  - Dolicoectasia
  - Enfermedad de Grönblad-Strandberg
  - Angiopatías cerebrales reversibles
  - Síndrome de vasoconstricción reversible no inflamatoria
  - Angiopatías tóxicas
  - Angiopatía periparto
- Enfermedades hematológicas
  - Hiperviscosidad
  - Síndromes mieloproliferativos, disproteinemias
- Enfermedades de la coagulación
  - Enfermedad de Moschcowitz
  - Coagulación intravascular diseminada, trombocitosis, anemia drepanocítica, hemoglobinuria paroxística nocturna, talasemia, hemoglobina C, hemoglobina SC, síndrome antifosfolipídico, mordedura de serpiente, déficit de proteína C o proteína S, resistencia a la proteína C activada, déficit de antitrombina III, precralicreína, factor XII, cofactor II, intoxicación alcohólica
- Enfermedad inflamatoria de las arterias
  - Enfermedad de Takayasu
  - Arteritis granulomatosa
  - Arteritis infecciosa

- Sífilis, tuberculosis, rickettsiosis, brucelosis, neuroborreliosis, micosis, herpes zóster, *Mycoplasma pneumoniae*, malaria
- Enfermedad de Eales
- Arteritis sistémicas
- Granulomatosis con poliangitis, artritis reumatoidea, enfermedad del colágeno, poliarteritis nudosa, sarcoidosis, enfermedad de Behçet, policondritis, colitis ulcerosa

Migraña

Trombosis venosa

Enfermedades pulmonares

- Fístulas arteriovenosas
- Síndrome de Rendu-Osler-Weber

Otras causas embólicas

- Embolia grasa y fibrocartilaginosa
- Embolia gaseosa
- Embolia por partícula extraña
- Embolia distal a aneurisma sacular
- Embolia tumoral

Otras

- Síndrome neuroléptico maligno
- Aplasia odontoidea
- Subluxación atlantoaxial
- MELAS
- HERNS

HERNS: endoteliopatía hereditaria con retinopatía, nefropatía e ictus; MELAS: miopatía mitocondrial, encefalopatía, acidosis láctica y episodios similares a accidentes vasculares cerebrales.

AVC de etiología incierta

El 30%-40% de los AVC isquémicos obedecen a una causa no identificada en un estudio diagnóstico completo o a la detección en el mismo paciente de más de una etiología (p. ej., la coexistencia de fibrilación auricular y estenosis arterial superior al 50%). Se ha sugerido que los infartos de causa incierta recurren con menor frecuencia.

Patogenia

La interrupción del flujo cerebral altera rápidamente el metabolismo energético y el potencial de membrana celular, facilitando un disbalance iónico y una despolarización neuronal excesiva, y la liberación e inhibición de la recaptación de neurotransmisores excitotóxicos como el glutamato. Estos efectos incrementan el calcio intracelular y activan sistemas enzimáticos dependientes de calcio, así como enzimas productoras de óxido nítrico, radicales libres y metabolitos del ácido araquidónico. Pocos minutos después del inicio de la isquemia cerebral se expresan genes que codifican citocinas, quimiocinas, COX-2 o factores de transcripción. De manera precoz se activa la microglia residente y los leucocitos polimorfonucleares atraviesan la barrera hematoencefálica infiltrando el tejido isquémico y liberando sustancias neurotóxicas que, a su vez, degradan la matriz extracelular y facilitan la formación de edema y la transformación hemorrágica. La glía es la fuente principal de las citocinas proinflamatorias cerebrales, pero también las producen el endotelio, los macrófagos perivasculares y los leucocitos polimorfonucleares. El daño del parénquima cerebral activa una rápida respuesta inflamatoria inespecífica mediada por el sistema inmune innato que se sigue de una respuesta específica más lenta del sistema inmune adaptativo, en la cual los linfocitos adquieren un fenotipo dirigido a limitar una respuesta autoinmune contra el tejido cerebral lesionado.

Niveles elevados de citocinas antiinflamatorias, como la IL-10, dificultan la progresión de los síntomas al reducir la fosforilación de factores de transcripción proinflamatorios como el NF-κB. La interacción de las plaquetas y los leucocitos con el endotelio está mediada por diversas moléculas de adhesión, como las selectinas y las integrinas, para dar como resultado la liberación de nuevas citocinas, la formación de trombos y la oclusión de los vasos de la microcirculación.

Si la isquemia es incompleta o de corta duración, el tejido isquémico es potencialmente viable (penumbra isquémica). En el área de penumbra, la muerte celular es por apoptosis, puede ser retardada y durar varias horas desde el inicio de la isquemia. Impedir la transformación de la penumbra isquémica en tejido infartado es un objetivo primordial en el tratamiento agudo del ictus.

Anatomía patológica

Un infarto cerebral se caracteriza por la necrosis de las neuronas, la glía, los vasos sanguíneos y las fibras nerviosas mielínicas y amielínicas. Macroscópicamente, el infarto de pocas horas de evolución se ve como un área edematizada, hiperémica y blanda en la palpación, en la que pueden coexistir lesiones hemorrágicas (infarto hemorrágico). A escala microscópica, la zona infartada se tiñe irregularmente, el citoplasma neuronal es eosinofílico (neurona roja), desaparece la sustancia de Nissl, se forman vacuolas, se condensa la cromatina nuclear (picnosis) y se edematiza el endotelio capilar. Ultraestructuralmente se observa la discontinuidad de las membranas celulares y la presencia de calcio en las mitocondrias. Transcurridas las primeras 24 h, las lesiones extensas producen un efecto de masa que puede desplazar estructuras vecinas y causar herniaciones y hemorragias troncoencefálicas. En la fase crónica, los macrófagos reemplazan el tejido infartado por un material licuado y cavitado. Si la isquemia es difusa (parada cardíaca o hipotensión sistémica grave), las áreas más lesionadas son las zonas frontera entre las arterias piales, el área comprendida entre el estriado y la sustancia blanca periventricular, las células piramidales del hipocampo y las células cerebelosas de Purkinje. Por razones no dilucidadas, la muerte de las células del hipocampo puede retrasarse varios días.

Cuadro clínico

Accidente isquémico transitorio

Se define arbitrariamente como un déficit vascular focal brusco y máximo desde el principio (a diferencia de la progresión más lenta de la migraña y las crisis comiciales) de menos de 24 h de duración, aunque habitualmente dura escasos minutos. Puede ser el preludio de un AVC isquémico, riesgo cifrado en el 5% durante el primer año, especialmente el primer mes, y en el 35% los siguientes 5 años. Este riesgo es más elevado si la causa es una estenosis arterial grave, reciente o múltiple, y menor en la amaurosis fugaz. El 20%-50% de los AVC arterioscleróticos de gran vaso se preceden de un AIT, al igual que el 11%-30% de los AVC cardioembólicos y el 12% de los infartos lacunares. Ocasionalmente, el AIT es una manifestación de un

estado protrombótico, una arteritis, una disección o la enfermedad de moya-moya.

AIT carotídeo

- *AIT retiniano.* El síntoma más frecuente es la amaurosis fugaz o ceguera monocular transitoria, que es indolora, de segundos a minutos de duración, completa o circunscrita a un sector del campo visual, habitualmente el superior. Es infrecuente la fenomenología visual positiva (centelleos) de la migraña. Su patogenia más frecuente es la oclusión de las arterias ciliares posteriores cortas por un émbolo carotídeo y más raramente de la arteria oftálmica, la arteria central de la retina, el cayado aórtico o las válvulas cardíacas. Otras causas raras son vasoespasmo, enfermedades hematológicas, vasculitis o la patología ocular local. La causa hemodinámica debe sospecharse cuando la clínica es de inicio y recuperación más lentos, repetitiva, estereotipada o desencadenada por el ortostatismo, la exposición al sol, el agua caliente o los alimentos. El examen del fondo de ojo ayuda a determinar la causa: los émbolos de colesterol (placas de Hollenhorst), amarillo brillantes, y los émbolos fibrinoplaquetarios, gris blancuzcos, proceden habitualmente de placas de ateroma de la carótida interna o del arco aórtico; los émbolos blancos corresponden a material cálcico desprendido de las válvulas cardíacas. La retinopatía hipóxica crónica por estenosis carotídea grave cursa clínicamente como un síndrome de ojo rojo doloroso.
- *AIT hemisférico.* Responde generalmente a una embolia arterioarterial. El síntoma más frecuente es una alteración motora y sensitiva contralateral, seguida de una paresia aislada o de una alteración del lenguaje si el hemisferio dominante es el sintomático. La duración habitual es inferior a 15 min. El déficit motor varía desde la hemiplejía a la hemiparesia de predominio distal con o sin participación facial. Los síntomas sensitivos pueden ser positivos (parestesias) o negativos (hipoestesia). El síntoma visual más frecuente es la hemianopsia homónima. Excepcionalmente, el AIT puede tener un origen hemodinámico

que ocasiona movimientos rítmicos involuntarios de los miembros que deben diferenciarse de las crisis parciales motoras.

AIT vertebrobasilar

De menor duración que el carotídeo, habitualmente cursa con ataxia, vértigo, disartria, diplopía, alteraciones motoras o sensitivas bilaterales o alternantes, hemianopsia homónima o ceguera bilateral. Es excepcional que estos síntomas tengan una base vascular si aparecen de manera aislada.

AVC establecido

Se define arbitrariamente como establecido cuando los síntomas de un AVC duran más de 24 h.

AVC carotídeo

Síndrome retiniano

La neuropatía óptica isquémica anterior es un síndrome isquémico de la cabeza del nervio óptico (irrigada por las arterias ciliares posteriores cortas), caracterizado por un déficit visual indoloro, máximo desde su inicio y habitualmente irreversible. En el 30%-40% de los casos el ojo contralateral estará afectado. Es frecuente su inicio durante las primeras horas de la mañana debido a la hipotensión sistólica y la hipertensión intraocular nocturnas. Predomina en hipertensos y diabéticos de 60 a 70 años. El examen del fondo del ojo revela un nervio óptico edematizado y con hemorragias peripapilares. Existe una variante arterítica en pacientes de 70 a 80 años con síndrome polimiálgico en los que destacan la elevación de la VSG y la normalidad del examen oftalmoscópico. La biopsia de la arteria temporal superficial establece el diagnóstico. El infarto retiniano puede ser también secundario a un émbolo alojado en la arteria central de la retina o en una de sus ramas.

Síndrome de la arteria coroidea anterior

Se caracteriza por hemiparesia, hemihipoestesia y hemianopsia, asociadas o no a alteraciones cognitivas y afasia. La afección visual más típica es una sectoranopsia horizontal homónima que respeta el meridiano visual

horizontal, aunque la hemianopsia homónima es más frecuente. Son frecuentes los síndromes lacunares, tales como la hemiparesia pura, o la ataxia hemiparética con o sin síntomas sensitivos. La patogenia más frecuente es la ateromatosis o lipohialinosis arterial *in situ*.

Síndrome de la arteria cerebral anterior

Destaca una paresia/plejía crural contralateral asociada a una acinesia o hipocinesia del miembro superior. Mientras que la afección del miembro inferior es una manifestación piramidal, la afección del miembro superior refleja una negligencia motora por lesión del área motora suplementaria. Otros hallazgos clínicos frecuentes son apraxia ideomotora, hipoestesia crural, incontinencia esfinteriana, afasia transcortical motora (repetición de palabras conservada), abulia, reflejos de prensión o de búsqueda, conflictos intermanuales y el síndrome de la mano ajena (el paciente refiere que su miembro superior actúa «con vida propia»). Pueden aparecer cambios de personalidad, como rigidez de conducta, falta de originalidad y creatividad, presunción, falta de respuesta al placer o al dolor y desinterés sexual. Por el contrario, la cognición no suele verse afectada. La lesión bilateral puede originar un mutismo acinético. La embolia arterioarterial es la causa más frecuente de este síndrome.

Síndrome de la arteria cerebral media

El síndrome hemisférico izquierdo completo consiste en hemiplejía contralateral, hemihipoestesia, hemianopsia o negligencia visual, apraxia del miembro superior izquierdo, desviación conjugada de la cabeza y los ojos hacia la izquierda y afasia global. El síndrome hemisférico derecho completo destaca por anosognosia, extinción o inatención visual, táctil o auditiva, alestesia táctil, impersistencia motora, asomatognosia, apraxia constructiva o del vestido, desorientación topográfica, amusia, indiferencia emocional, confabulación y aprosodia. Las lesiones extensas de cualquier hemisferio pueden disminuir el nivel de consciencia por herniación de los lóbulos cerebrales sobre el tronco cerebral. La hemiplejía es habitual en el infarto profundo o superficial extenso, mientras que si el infarto es superficial e incompleto puede haber una hemiparesia faciobraquial de predominio distal, una paresia faciolingual o, más raramente, una

monoparesia braquial o crural. El síndrome afásico tiene valor localizador. En la forma clásica de afasia de Broca por lesiones frontoparietales extensas el paciente está mudo y comprende mal el lenguaje verbal y escrito (alexia frontal) y presenta alteraciones motoras y sensitivas. Por el contrario, una lesión restringida al área de Broca se traduce en una afasia transitoria en la que la comprensión del lenguaje está conservada, predomina la dispraxia buco-línguo-facial sobre la agramaticalidad y los déficits motores son leves o están ausentes. La lesión restringida al opérculo frontal se manifiesta en forma de disartria. La oclusión de la división inferior de la cerebral media izquierda se caracteriza por una afasia de Wernicke y la ausencia de alteraciones motoras. Lesiones parciales de la división inferior pueden originar sordera pura para las palabras, alexia con agrafia o afasia de conducción. Se ha afirmado que estos síndromes son formas incompletas o en fase de recuperación de la afasia de Wernicke. La oclusión de la arteria cerebral media obedece sobre todo a embolias arterioarteriales o cardíacas. La ateromatosis *in situ*, la disección y la dolicoectasia son raras.

ACV vertebrobasilar

Síndrome del robo de la arteria subclavia

Se caracteriza por la aparición de síntomas vertebrobasilares debidos a la inversión del flujo basilar secundario a una estenosis proximal de la arteria subclavia. La mayoría de estas estenosis son asintomáticas, aunque algunos pacientes presentan ataxia, inestabilidad de breve duración, visión borrosa o diplopía, al mover el brazo ipsilateral a la lesión arterial. En la exploración se aprecian una asimetría de los pulsos radiales, una caída de la presión arterial de unos 45 mm Hg en el lado afectado o un soplo supraclavicular. A menudo coexisten lesiones arterioscleróticas difusas incluyendo el árbol coronario. Más raramente se asocia a arteritis de Takayasu, radioterapia cervical, costilla cervical, displasia fibromuscular o una coartación de aorta.

Síndrome de la arteria vertebral

Las lesiones del segmento V1 son habitualmente arterioscleróticas y asintomáticas si no coexisten lesiones contralaterales o distales. En los segmentos V2 y V3 predominan la disección y la compresión arterial secundaria a posturas cervicales forzadas mantenidas, cursando con dolor

cervical irradiado al hombro y ocasionalmente cefalea occipital o retromastoidea. Horas, días o semanas después de la disección pueden aparecer síntomas isquémicos vertebrobasilares por la formación y progresión de un trombo o por una embolia arterioarterial. Si la disección afecta a la adventicia del vaso, puede formarse un falso aneurisma que comprime las raíces cervicales.

En el segmento V4 predomina la ateromatosis, seguida de embolia de origen cardíaco, la embolia arterioarterial, la disección y la dolicoectasia. Se precede con frecuencia de uno o más AIT. Los síndromes establecidos son:

- El síndrome de Wallenberg se debe a la lesión del área posterolateral del bulbo, con afección de los núcleos vestibulares y de sus conexiones oculomotoras, el pedúnculo cerebeloso inferior, el haz espinotalámico lateral, la vía simpática y los núcleos espinal del V par, ambiguo, dorsal del vago y del tracto solitario. Los síntomas son ataxia, vértigo, náuseas, vómitos, hipo, nistagmo horizontorrotatorio, lateropulsión ocular, visión borrosa, oscilopsia, diplopía, abolición del reflejo corneal ipsilateral, cefalea, dolor hemifacial ipsilateral, termoanalgesia facial ipsilateral, termoanalgesia hemicorporal contralateral, síndrome de Horner incompleto, afonía y disfagia. Pueden alterarse la respiración automática *(mal de Ondina)* y las funciones autónomas, aunque destaca la ausencia de déficits motores. La lesión arterial más frecuente no afecta a la propia arteria vertebral, sino a las pequeñas ramas que nutren la región bulbar.
- El *síndrome de Opalski* combina elementos del síndrome de Wallenberg con una hemiplejía ipsilateral. Si la hemiplejía es contralateral, recibe el nombre de *síndrome de Babinski-Nageotte.*
- El síndrome bulbar medial por oclusión de las arterias vertebral o espinal anterior consiste en hemiplejía contralateral (pirámide bulbar), parálisis lingual ipsilateral (fascículo hipogloso) y parestesias contralaterales (lemnisco medio).
- El síndrome cerebeloso se caracteriza por vértigo, nistagmo, cefalea occipital, ataxia, disdiadococinesia y dismetría. Los infartos extensos pueden tener un comportamiento seudotumoral que debe sospecharse si disminuye el nivel de consciencia, se incrementa la

cefalea o aparecen vómitos, parálisis oculomotoras o un signo de Babinski bilateral. La causa más frecuente es la oclusión embólica de la arteria vertebral.

Síndrome de la arteria basilar

La arteriosclerosis es la causa más frecuente, seguida por la embolia y la dolicoectasia. La disección, las arteritis inflamatorias y la migraña basilar son poco frecuentes. La repercusión clínica depende de la localización de la lesión arterial (proximal o medial frente a distal), la velocidad de instauración de la lesión (embolia frente a trombosis) y la capacidad de circulación colateral. Contrariamente a lo que ocurre en la ateromatosis basilar, la embolia basilar raramente se precede de AIT. Las lesiones del tercio proximal y medial de la arteria cursan con un déficit motor por una lesión frecuentemente bilateral de la vía piramidal. Puede haber ataxia bilateral y debilidad de la musculatura bulbar, esta última manifestada en forma de paresia facial, disfonía, disartria y disfagia. La forma más grave es el síndrome de enclaustramiento, en el que el paciente está tetrapléjico, consciente y con los movimientos oculares verticales preservados. El infarto pontino se traduce en anomalías oculomotoras: la parálisis del VI par, la parálisis de la mirada conjugada, la oftalmoplejía internuclear, el síndrome del uno y medio, el nistagmo vertical, la desviación vertical de la mirada y el «balanceo ocular», con pupilas puntiformes y reflejo fotomotor conservado. El paciente puede referir una sensación «de sal y pimienta» facial por lesión de las fibras quintotalámicas y tener disminuido el nivel de consciencia por lesión del sistema reticular activador. El síndrome de la punta basilar puede afectar el mesencéfalo, el tálamo y la corteza occipitotemporal, para ocasionar una parálisis de la mirada vertical y de la convergencia, junto con fenómenos oculares como el nistagmo retractor, la seudoparálisis del VI par y la abolición del reflejo fotomotor pupilar. El paciente puede estar somnoliento, apático y referir alucinaciones visuales (alucinaciones pedunculares). Si la lesión afecta al tálamo, puede aparecer amnesia anterógrada y retrógrada. La gravedad del cuadro clínico contrasta con la pobreza de síntomas motores y sensitivos.

Síndromes talámicos

La afección de las arterias talámicas puede cursar con una alteración transitoria de la consciencia, alteraciones cognitivas (afasia, negligencia, apatía, amnesia), limitación de la mirada vertical superior y movimientos anormales (ataxia, temblor, distonía, corea). La afección bilateral puede cursar con demencia.

Síndrome de la arteria cerebral posterior

El déficit visual típico y más frecuente es una hemianopsia homónima que incluirá la visión macular si el polo occipital está afectado. Las lesiones menos extensas cursan con una cuadrantanopsia homónima. Durante la fase de regresión de la hemianopsia pueden aparecer palinopsia, hemiacromatopsia, poliopsia, alestesia visual, ilusiones y alucinaciones visuales. Si la lesión afecta a la porción lateral del tálamo, puede haber hipoestesia contralateral y ataxia. Raramente, el cuadro clínico se acompaña de hemiplejía por afección del pedúnculo cerebral. Las lesiones unilaterales izquierdas pueden cursar con alexia sin agrafia, agnosia o anomia para los colores, agnosia visual, afasia transcortical sensitiva, afasia anómica y delirio agitado. Por su lado, las lesiones unilaterales derechas pueden acompañarse de negligencia visual izquierda, desorientación, delirio agitado, amnesia y paramnesia reduplicativa. La afección bilateral puede cursar con ceguera cortical, prosopagnosia (falta de reconocimiento de caras familiares) o síndrome de Balint (asimultagnosia, ataxia óptica y apraxia de la mirada). Los accidentes embólicos son la causa principal del síndrome de la arteria cerebral posterior.

Infartos lacunares

Síndromes lacunares clásicos

Si bien pueden ser asintomáticos, también ocasionan síndromes clásicos: hemiplejía motora pura, sensitivo puro, sensitivomotor, disartria mano torpe y hemiparesia atáxica. Predominan en varones de edad avanzada, hipertensos, diabéticos, fumadores o con historia de cardiopatía isquémica o de AIT. Otros factores posiblemente relacionados con estos síndromes son la dislipemia, el hematocrito elevado y la claudicación intermitente. Es inusual su relación con una cardiopatía embolígena o con la arteriosclerosis carotídea. Destacan por la preservación del nivel de consciencia y la

ausencia de convulsiones o de alteraciones neuropsicológicas (afasia, apraxia, agnosia, amnesia, negligencia) y oculomotoras.

El *síndrome hemimotor puro* es el más frecuente y adopta un patrón motor de hemiparesia o hemiplejía facio-braquio-crural con o sin disartria (raramente, monoparesia). La lesión se localiza en el brazo posterior de la cápsula interna, en la corona radiata o en la base de la protuberancia.

El *síndrome sensitivo puro* obedece a una lesión del núcleo ventroposterolateral del tálamo y se caracteriza por hipoestesia o parestesias de la cara, el brazo, el tronco y la pierna contralaterales. Pueden estar afectadas la sensibilidad superficial, la profunda o ambas. El *síndrome sensitivo-motriz* es el menos específico, ya que frecuentemente obedece a causas no lacunares. Clínicamente es una combinación de los dos síndromes anteriores y la lesión suele estar localizada en el brazo posterior de la cápsula interna.

El *síndrome de disartria mano torpe* consiste en disartria, paresia facial central, hiperreflexia y signo de Babinski contralaterales, junto con lentitud y torpeza de la mano. La lesión es pontina o capsular interna. El *síndrome de hemiparesia atáxica* consiste en una paresia de predominio crural asociada a ataxia contralateral. Comparte la topografía lesional del síndrome anterior. Los infartos lacunares bilaterales pueden ocasionar un síndrome seudobulbar, caracterizado por disartria, disfagia y risa o llanto espasmódicos, a los que se añade una marcha «a pequeños pasos» y una micción imperiosa.

Otros síndromes asociados a los infartos lacunares

La encefalopatía subcortical arteriosclerótica o enfermedad de Binswanger afecta a pacientes hipertensos en la sexta década de la vida con historia de infartos lacunares múltiples. Se caracteriza por un déficit cognitivo fluctuante o progresivo marcado por bradipsiquia, falta de atención y signos motores focales. La RM cerebral muestra anomalías difusas de los centros ovales y de la región periventricular que corresponden a áreas de desmielinización y gliosis. La afección vascular es una fibrohialinosis difusa de las arterias medulares largas, con necrosis fibrinoide de las arteriolas penetrantes y arteriosclerosis de los grandes vasos de la base cerebral. La enfermedad carece de tratamiento específico. Algunos

pacientes sin las alteraciones clínicas descritas pueden presentar cambios radiológicos similares que reciben el nombre de *leucoaraiosis*.

El *CADASIL* (arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía) afecta a sujetos en la tercera o cuarta décadas de la vida. Los pacientes presentan infartos lacunares o AIT de repetición y con frecuencia tienen una historia de migraña con aura o antecedentes de depresión. La enfermedad ocasiona la muerte en 20 años, que habitualmente se precede de un síndrome seudobulbar, con demencia subcortical y semiología cerebelosa. La alteración genética se localiza en el gen *NOTCH 3* del cromosoma 19, en una región próxima al gen implicado en la migraña hemipléjica familiar.

Diagnóstico

El diagnóstico clínico del AVC isquémico y del AIT debe completarse con pruebas complementarias que descarten otras entidades clínicas alternativas, establezcan la naturaleza isquémica o hemorrágica de los síntomas, definan su localización y extensión e identifiquen su etiología. En el AIT, este diagnóstico etiológico debe realizarse en un plazo inferior a 7 días con el fin de prevenir la instauración de un AVC isquémico cuyo riesgo es máximo dentro de este período. El diagnóstico etiológico de un AVC isquémico se inicia con una historia clínica que determine la hora y la forma de presentación de los síntomas. Así, el AVC cardioembólico raramente comienza durante el sueño, los síntomas tienden a ser máximos desde su presentación y en ocasiones regresan de manera espectacular pasadas las primeras horas. Por el contrario, es frecuente que el AVC arteriosclerótico tenga un inicio nocturno, se preceda de uno o varios AIT y los síntomas tengan un patrón de instauración más gradual. La presencia de cefalea y crisis comiciales es más frecuente en el AVC embólico.

Han de investigarse la existencia de factores de riesgo vascular y la posible contribución de factores desencadenantes de los síntomas que pudieran orientar sobre la etiología del AVC. Así, la instauración de un AVC tras una maniobra de Valsalva sugiere una embolia paradójica; si lo hace tras una postura cefálica forzada, debe pensarse en una disección vertebral, o si se asocia al ortostatismo, en un infarto arteriosclerótico de gran vaso. En el adulto joven debe interrogarse sobre consumo de drogas,

historia de abortos, migraña, infecciones recientes o traumatismos leves. La exploración incluirá la toma de la presión arterial, la frecuencia cardíaca y respiratoria, la palpación de los pulsos distales, la auscultación de soplos cardíacos, carotídeos o supraclaviculares y el examen del fondo de ojo. El examen neurológico se puntuará siguiendo escalas, como la *National Institute of Health Stroke Scale* (NIHSS), que en pocos minutos permite estimar la gravedad de la situación clínica. Un déficit del nivel de consciencia, la desviación forzada de la mirada, la hemiplejía densa acompañada de afasia global o la irregularidad del patrón respiratorio son algunos síntomas sugerentes de lesiones extensas.

Todos los pacientes precisan sin excepción una TC o una RM cerebral que determinen la topografía y el número de lesiones, la presencia de arterias calcificadas o hiperdensas, la coexistencia de lesiones silentes o la presencia de sangre en el área isquémica. Estas técnicas pueden mostrar desde fases muy precoces signos sutiles de valor pronóstico. Por ejemplo, la aparición de signos indirectos o directos de una lesión superior a un tercio del territorio de la cerebral media predice un riesgo excesivo de complicaciones hemorrágicas si se administran agentes fibrinolíticos. Es más controvertido si estos hallazgos contraindican el empleo de anticoagulantes. La RM por difusión-perfusión y la TC de perfusión han revolucionado el manejo agudo del AVC, pues estas técnicas nos permiten diferenciar el tejido cerebral isquémico viable (área de penumbra) del tejido infartado desde una fase clínica muy precoz de la enfermedad. El uso de estas técnicas está permitiendo en muchos centros sustituir el reloj cronológico en la toma de decisiones terapéuticas por un reloj biológico basado en parámetros obtenidos mediante imagen avanzada. La SPECT es una técnica de medición del flujo cerebral poco invasiva que puede detectar áreas de hipoperfusión, diasquisis o áreas de perfusión de lujo. La PET permite determinar el estado metabólico cerebral. La eco-Doppler de troncos supraaórticos es indispensable en todos los pacientes, pues evalúa el estado de permeabilidad de los grandes troncos arteriales y determina el grado de ecogenicidad de las placas de ateroma, que se ha asociado a su riesgo de desencadenar embolias arterioarteriales. También está indicado para estudiar un soplo carotídeo asintomático o monitorizar la permeabilidad arterial después de una endarterectomía carotídea. El estudio se puede complementar con Doppler transcraneal que, a través de la calota

craneal, permite determinar la velocidad y la dirección del flujo cerebral en las arterias del círculo de Willis y establecer la presencia de estenosis, oclusiones o vasoespasmo, así como detectar señales embólicas, ya sean cardíacas o arteriales. La administración de acetazolamida o microburbujas permite medir la reserva hemodinámica de la microcirculación o la existencia de un *shunt* derecha-izquierda, respectivamente.

El Doppler transcraneal, la angio-RM y la angio-TC están reemplazando cada vez más a la arteriografía cerebral como técnicas diagnósticas para valorar las estenosis arteriales, la circulación venosa o las características de las malformaciones arteriovenosas (MAV). La ecocardiografía transtorácica debe realizarse siempre que se sospeche un infarto cardioembólico. Si se sospecha embolia paradójica, la ecografía debe realizarse por vía transesofágica tras la inyección de un medio de contraste gaseoso. Esta técnica permite también detectar placas de ateroma en la raíz aórtica o trombos en la orejuela izquierda que pueden ser fuentes embolígenas responsables de los síntomas. El cuadro 174-3 refleja la batería diagnóstica mínima y las pruebas opcionales que se realizarán en los pacientes con AVC isquémico.

Cuadro 174-3 Pruebas diagnósticas recomendadas en el accidente vascular cerebral isquémico (transitorio y establecido)

Pruebas imprescindibles

- Hemograma básico
- Perfil bioquímico básico (incluye colesterol total)
- TTP y TTPA
- VSG y electrólitos
- ECG
- TC craneal
- Doppler de troncos supraaórticos

Pruebas basadas en la sospecha clínica

Ecocardiografía transtorácica
Ecocardiografía transesofágica
Doppler transcraneal
Angio-RM
Arteriografía cerebral
Holter de presión arterial y electrocardiográfico
Anticuerpos antifosfolípidos
Determinación de estados protrombóticos (proteína C, resistencia a la proteína C activada, proteína S, antitrombina III, tiempo de trombina, electroforesis de Hb, proteinograma)
ECG de esfuerzo y/o de perfusión con talio y/o MIBI-dipiridamol

MIBI: metoxi-isobutil-isonitrilo; TTP: tiempo de trombolastina; TTPA: tiempo de trombolastina activada.

Pronóstico

El 25% de los pacientes con AVC isquémico sufre un empeoramiento clínico precoz y el 8%-20% fallece durante el primer mes. La mortalidad a los 5 años es del 40%-60%. Durante la primera semana, la mortalidad obedece generalmente a causas neurológicas, mientras que en la mortalidad tardía predominan las causas médicas. Los ictus representan la segunda causa de demencia, que puede aparecer a los 2 años hasta en el 28% de los pacientes. Esta demencia puede obedecer a la acumulación de lesiones isquémicas en diversos territorios cerebrales (demencia multiinfarto) o a la presencia de infartos en áreas cognoscitivas especialmente relevantes, tales como el lóbulo temporal o parietal, o los tálamos (demencia talámica). Las principales complicaciones del AVC isquémico se detallan en el cuadro 174-4.

Cuadro 174-4 Complicaciones más frecuentes del accidente vascular cerebral isquémico

Neurológicas

Edema cerebral
Hidrocefalia
Hipertensión intracraneal
Transformación hemorrágica del infarto
Convulsiones

Generales

Aspiración
Hipoventilación
Neumonía
Isquemia miocárdica
Arritmias
Embolia pulmonar
Infección urinaria
Úlcera de decúbito
Malnutrición
Contracturas
Anquilosis

Muchas de las infecciones que aparecen durante los primeros días de un ictus obedecen a un síndrome de inmunodepresión inducido por el propio daño del parénquima cerebral y en él intervienen como protagonistas el eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal y el sistema nervioso autónomo. Factores clínicos con valor pronóstico incluyen la gravedad de la afección neurológica inicial, el tamaño de la lesión y la edad, respectivamente. Un empeoramiento clínico temprano, un aumento de la VSG, la aparición de fiebre o la hiperglucemia se asocian también a un mal pronóstico. El 3%-4% de los AVC isquémicos recurre durante el primer mes; el 4%-14%, durante el primer año, y el 25%-30%, durante los 5 años siguientes. La edad avanzada, la historia de diabetes mellitus y una VSG elevada se han relacionado con un mayor riesgo de recurrencias.

Tratamiento

Medidas generales en la fase aguda

Por cada minuto de isquemia cerebral se pierden aproximadamente dos millones de neuronas, por lo que el tratamiento del AVC isquémico debe iniciarse de modo urgente en una Unidad de Ictus y por personal entrenado. La primera medida terapéutica es asegurar la permeabilidad de la vía aérea y la función ventilatoria del paciente. La monitorización cardíaca está indicada en las primeras 48 h del ictus en una mayoría de los pacientes, así como la monitorización de la oxigenación mediante pulsioximetría. La oxigenoterapia se reserva para los pacientes con hipoxia. El manejo óptimo de la presión arterial durante la fase aguda del AVC no es bien conocido, si bien se desaconseja una reducción excesiva que puede disminuir la presión de perfusión cerebral e incrementar el daño isquémico. Con frecuencia, la HTA inicial tiende a normalizarse espontáneamente durante los días siguientes. Se recomienda evitar el uso de fármacos antihipertensivos por vía intravenosa, especialmente si tienen una acción vasodilatadora, a no ser que la presión sistólica sea superior a 220 mm Hg o la diastólica superior a 120 mm Hg, o exista comorbilidad grave (evento coronario agudo concomitante, insuficiencia cardíaca aguda, disección aórtica, HIC postrombólisis o preeclampsia/eclampsia). Una reducción moderada de la HTA (15%-20% respecto al valor de la presión arterial en el momento del ingreso) mediante fármacos antihipertensivos orales en las primeras 48 h del ictus disminuye el edema cerebral y se asocia a una mejoría funcional.

Los fármacos más empleados son los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, los antagonistas del calcio y los diuréticos. Es preciso evitar la administración de sueros glucosados, ya que facilitan la producción de ácido láctico y el estrés oxidativo, que incrementan el daño isquémico. La corrección de la hiperglucemia con insulina no ha mostrado mejorar el pronóstico del ictus. Por el contrario, el antioxidante ácido úrico ha mostrado efectos neuroprotectores en pacientes con ictus isquémico e hiperglucemia de estrés, destacándose así el papel del estrés oxidativo en la toxicidad de glucosa en el cerebro isquémico. La hipertermia debe tratarse con antipiréticos y las infecciones sistémicas han de detectarse y tratarse con antibióticos de forma precoz, aunque no de forma profiláctica.

La rehabilitación y la movilización temprana son muy recomendables, dado que promueven la recuperación y disminuyen la incidencia de complicaciones, si bien el primer día del ictus el paciente debe guardar reposo, pues un inicio ultrarrápido de la movilización se ha asociado a un

peor pronóstico funcional. Los pacientes con parálisis motoras de los miembros inferiores deben tratarse con heparina cálcica o heparinas de bajo peso molecular, con el fin de prevenir el riesgo de trombosis venosa. La colocación de medias de compresión elástica es también beneficiosa, mientras que el efecto protector del AAS para este fin es dudoso. La hipertensión intracraneal puede disminuirse elevando el 30% la cabecera de la cama. El edema cerebral puede paliarse con el empleo de diuréticos osmóticos e hiperventilación. Los glucocorticoides, por el contrario, no son eficaces. La terapia anticomicial crónica sólo está indicada cuando las crisis aparecen pasadas las 2 primeras semanas del AVC isquémico, pues las que lo hacen más tempranamente tienen una baja probabilidad de recurrir.

Medidas específicas en la fase aguda

Trombólisis

Está aprobado el uso de rt-PA en el AVC isquémico de menos de 4,5 h de evolución y en ausencia de contraindicaciones (p. ej., PAS > 185 mm Hg), si bien su beneficio clínico es mayor cuanto más corta sea la duración de los síntomas. Un reconocimiento rápido de los signos o síntomas asociados con el AVC en el entorno prehospitalario es crucial para reducir los retrasos en la identificación del mismo y el tiempo desde el inicio hasta la llegada al hospital, lo que aumenta el número de pacientes que pueden ser elegibles para la terapia trombolítica. Las técnicas de TC o RM multimodal permiten extender la administración del tratamiento trombolítico a pacientes con ictus de > 4,5 h o de inicio horario desconocido, si las pruebas de imagen cerebral muestran la persistencia de áreas de penumbra isquémica. La dosis recomendada es de 0,9 mg/kg de peso; el 10% se administra en forma de bolo, y el resto, durante 60 min en infusión continua. No se recomienda el empleo de rt-PA en pacientes con lesiones superiores a un tercio del territorio de la arteria cerebral media o con afección neurológica muy grave por conllevar un riesgo hemorrágico excesivo.

Durante la administración de rt-PA y en las horas siguientes ha de vigilarse la presión arterial y reducirla con labetalol, si fuera necesario. El rt-PA administrado por vía intravenosa induce la recanalización en sólo el 40% de los casos, y esta tasa es tan sólo del 10%-20% en las oclusiones

arteriales cerebrales más proximales. La trombólisis intraarterial tiene un efecto recanalizador y clínico superior al tratamiento con placebo en pacientes con una oclusión proximal de la arteria cerebral media de menos de 6 h. El uso de dispositivos de remoción mecánica de trombos (trombólisis mecánica) ha demostrado, en estudios recientes, tener una eficacia clínica muy superior a la trombólisis intravenosa en pacientes con una oclusión proximal de los vasos cerebrales hasta 24 h después del inicio de los síntomas según los hallazgos en la neuroimagen multimodal. No obstante, cada hora de retraso disminuye la posibilidad de independencia funcional en un 20%.

Fármacos neuroprotectores

Su finalidad es prevenir la transformación del área de penumbra isquémica en infarto. La mayoría de los fármacos evaluados hasta la fecha no se han mostrado útiles, si bien el ácido úrico en combinación con rt-PA durante las 4,5 h iniciales del ictus podría mejorar el pronóstico en mujeres (por su menor reserva antioxidante endógena), pacientes con moderada hiperglucemia al inicio del ictus o que reciben trombólisis mecánica, que favorece la génesis incrementada de radicales libres.

Antitrombóticos

El empleo de fármacos antitrombóticos en la fase aguda del AVC tiene como finalidad prevenir la formación y progresión trombótica, la recurrencia temprana, la trombosis venosa profunda y la embolia pulmonar. Este grupo de fármacos incluye el AAS, el clopidogrel, la heparina no fraccionada y las heparinas de bajo peso molecular (heparinas fraccionadas). La administración por vía oral de 300 mg de AAS durante las primeras 48 h del AVC isquémico previene 10 recurrencias o muertes vasculares por cada 1.000 pacientes tratados. La administración de heparina no fraccionada en dosis de 5.000 o 12.500 UI por vía s.c. cada 12 h durante ese período de tiempo disminuye el riesgo de recurrencias cerebrovasculares de manera más efectiva que el AAS, pero a expensas de un riesgo excesivo de complicaciones hemorrágicas que puede ser evitado ajustando la dosis del fármaco al peso del paciente y monitorizando estrechamente el TTP. Algunas indicaciones empíricas aceptadas en la

actualidad para el uso de heparina no fraccionada incluyen el tratamiento del infarto de origen cardioembólico no extenso, la disección arterial y la endocarditis trombótica no bacteriana.

Tratamiento quirúrgico

La endarterectomía carotídea es beneficiosa en pacientes con síntomas asociados a una estenosis carotídea extracraneal igual o superior al 70%, si la morbimortalidad operatoria del cirujano es inferior al 6%. La angioplastia carotídea con *stenting* es una técnica alternativa a la endarterectomía cuya eficacia depende de la experiencia del médico, y que está justificada en pacientes con síntomas clínicos y una estenosis carotídea superior al 70% o en pacientes de alto riesgo quirúrgico por las características anatómicas del cuello o una elevada comorbilidad.

La derivación de la circulación extracraneal a la intracraneal ha proporcionado resultados negativos en los ensayos clínicos en que se ha explorado. La resección quirúrgica del tejido infartado puede indicarse en casos seleccionados como, por ejemplo, el infarto cerebeloso con comportamiento seudotumoral. La hemicraniectomía descompresiva extensa disminuye la mortalidad del infarto maligno de la arteria cerebral media, aunque incrementa significativamente el número de supervivientes con secuelas moderadas, por lo que su indicación debe ser muy bien sopesada e individualizada.

Prevención

Prevención primaria

La reducción del 10% de las cifras de colesterol disminuye en un 20%-30% el riesgo de enfermedad cardiovascular. La simvastatina reduce la incidencia de ictus incluso en pacientes con LDL-colesterol por debajo de 116 mg/dL (2,99 mmol/L) o colesterol total menor de 193 mg/dL (4,98 mmol/L). El tratamiento antihipertensivo reduce en un 38% el riesgo de AVC y en un 40% el riesgo de AVC fatal. La presión arterial debe reducirse por debajo de 140/90 mm Hg, o de 135/80 mm Hg en los diabéticos. La mayoría de los estudios comparativos con fármacos antihipertensivos sugiere una eficacia similar. El cese del hábito tabáquico disminuye en un

60% el riesgo de enfermedad cardiovascular. El ejercicio físico moderado reduce la presión arterial, el peso y la frecuencia cardíaca, mejora el perfil lipídico, incrementa la sensibilidad a la insulina y la tolerancia a la glucosa, disminuye la agregabilidad plaquetaria y promueve un cambio de dieta y dejar de fumar. El empleo profiláctico de AAS en pacientes asintomáticos no está recomendado en varones. La dieta mediterránea también ha demostrado disminuir de forma notable la incidencia de ictus.

En las mujeres, la profilaxis con 75-100 mg de AAS a días alternos puede recomendarse si el riesgo de eventos cardiovasculares estimado supera al de las complicaciones del fármaco (principalmente hemorrágicas). Algunos recomiendan el uso de AAS a varones o mujeres con factores de riesgo cardiovascular o estenosis carotídeas superiores al 50%.

Los anticoagulantes orales (acenocumarol, warfarina) reducen en un 68% el riesgo de AVC en pacientes con fibrilación auricular, pero se acompañan de un riesgo anual de complicaciones hemorrágicas del 1,3%. Este riesgo hemorrágico es inferior si se mantiene el INR entre 2 y 3. Recientemente se ha demostrado en estos pacientes la eficacia y seguridad en la prevención primaria de eventos cardioembólicos de los nuevos fármacos anticoagulantes, tales como dabigatrán, rivaroxabán, apixabán y enoxabán. El AAS en la fibrilación auricular debe restringirse a los pacientes con un riesgo embolígeno muy bajo (menores de 60 años y sin otros factores de riesgo). La estenosis carotídea asintomática igual o superior al 60% puede beneficiarse, pero sólo moderadamente, de una endarterectomía preventiva si la morbimortalidad operatoria es inferior al 3%.

Prevención secundaria

Reajustar adecuadamente el estilo de vida (dieta, hacer ejercicio regular, dejar de fumar y no beber alcohol en exceso) es tan importante o más que el empleo de fármacos. Está establecido el papel beneficioso de los antiagregantes plaquetarios en la prevención secundaria del AVC en pacientes con AIT o AVC. El AAS en cualquier dosis entre 30 y 150 mg al día reduce el riesgo de recurrencias cerebrovasculares en un 13%-23% y es el tratamiento empleado más frecuentemente. La dosis de AAS no guarda relación con el riesgo de hemorragia grave, pero sí con la incidencia de

intolerancia gastrointestinal. La dosis recomendada es de 100-300 mg/día. El clopidogrel (75 mg/día) tiene un perfil de seguridad similar al AAS.

Cuando se ha comparado su eficacia frente a 325 mg/día de AAS, ha demostrado una reducción discretamente superior del riesgo relativo de AVC, infarto de miocardio y mortalidad vascular. La asociación dipiridamol de liberación retardada (400 mg/día) más AAS (50 mg/día) supera el efecto aislado de estos fármacos y produce una reducción del riesgo relativo de AVC de un 37% frente al placebo. La asociación de AAS con clopidogrel incrementa significativamente el riesgo de complicaciones hemorrágicas y no es recomendable, salvo durante un período de 1 mes tras la colocación de un *stent* en los troncos supraaórticos o durante las primeras 3 semanas del ictus para prevenir la recurrencia del ictus en pacientes con AIT o AVC no cardioembólico de poca gravedad.

El acenocumarol (manteniendo el INR entre 2 y 3) reduce el riesgo de recurrencias en pacientes con fibrilación auricular no valvular e ictus reciente. Los nuevos fármacos anticoagulantes orales ofrecen menos ventajas de seguridad y eficacia sobre el acenocumarol en la prevención secundaria respecto a la prevención primaria del ictus en el paciente con fibrilación auricular no valvular. El acenocumarol es mejor que el dabigatrán si coexiste enfermedad coronaria sintomática, y en estos pacientes es razonable el uso concomitante de un antiagregante plaquetario (AAS o clopidogrel) durante un período de 12 meses. Los anticoagulantes orales no son eficaces tras un ictus no cardioembólico. Estudios retrospectivos sugieren que los anticoagulantes orales son eficaces en los pacientes con dolicoectasia de la arteria basilar. Los antiagregantes plaquetarios están indicados en pacientes con embolia paradójica asociada a foramen oval permeable, estenosis de las arterias intracraneales y placas de ateroma en el cayado aórtico. En todos estos casos está indicado un control estricto de los factores de riesgo. El cierre percutáneo del foramen oval permeable o los anticoagulantes orales pueden estar en ocasiones también justificados. Las estatinas, fundamentalmente la atorvastatina, están recomendadas después de un ictus de causa no cardioembólica, pero no deben utilizarse en pacientes con historia previa de hemorragia cerebral, ya que incrementan el riesgo de resangrado cerebral.

Factores de riesgo

Los factores de riesgo de AVC isquémico están reflejados en el cuadro 174-5. De todos ellos el más importante es la edad, pues a partir de los 55 años se dobla el riesgo de AVC isquémico por cada década transcurrida. La incidencia de AVC isquémico es 1,25 veces superior en los varones y la hipertensión es el factor de riesgo modificable más importante. El riesgo de AVC isquémico atribuible a la fibrilación auricular pasa del 1,5%, en sujetos de 50 a 59 años al 23,5% en los sujetos de 79 a 89 años. El riesgo relativo asociado a la diabetes es de 1,8 a 3. La relación entre la dislipemia y el AVC isquémico es menos clara que la que se ha establecido con la enfermedad coronaria. La obesidad y el sobrepeso se asocian a un incremento en la incidencia de ictus, pero, paradójicamente, se han asociado también a un mejor pronóstico funcional a largo plazo en los pacientes que sufren un ictus.

Cuadro 174-5 Factores de riesgo del accidente vascular cerebral isquémico

Factores de riesgo establecidos

Modificables

Hipertensión arterial
Enfermedad cardíaca
Fibrilación auricular
Endocarditis infecciosa
Estenosis mitral
Infarto de miocardio reciente
Tabaco
Anemia de células falciformes
Accidente isquémico transitorio
Estenosis carotídea asintomática

Potencialmente modificables

- Diabetes mellitus
- Hiperhomocisteinemia
- Hipertrofia ventricular izquierda

No modificables

- Edad
- Sexo
- Herencia
- Localización geográfica
- Etnia

Factores de riesgo insuficientemente establecidos

- Elevación de colesterol y lípidos
- Enfermedad cardíaca
  - Miocardiopatía
  - Discinesias segmentarias
  - Endocarditis no bacteriana
  - Calcificación del anillo mitral
  - Prolapso mitral
  - Estrías valvulares
  - Ecocontraste espontáneo
  - Estenosis aórtica
  - Aneurisma septoauricular
- Anovulatorios
- Consumo de alcohol
- Consumo de drogas
- Inactividad física
- Situación socioeconómica
- Obesidad
- Hematocrito elevado
- Dieta
- Hiperinsulinemia
- Resistencia a la insulina
- Estrés

Migraña
Hipercoagulabilidad
Inflamación
Enfermedades subclínicas
Relación íntima-media aumentada
Ateromatosis aórtica
Relación presión talón-brazo
Infartos silentes en RM

El tabaco duplica de manera dosis-dependiente el riesgo de AVC isquémico, un riesgo que también se incrementa con el consumo excesivo de alcohol. Por el contrario, el consumo moderado de alcohol parece tener un efecto protector. Otros tóxicos, como la heroína, el hidroclorato de cocaína, el alcaloide de la cocaína *(crack)* y la fenciclidina (polvo de ángel), son una causa de ictus isquémico o hemorrágico cada vez más frecuente entre los jóvenes. Fármacos como la anfetamina, la efedrina, el metilfenidato y la fenilpropanolamina pueden también relacionarse con un AVC isquémico. La migraña con y sin aura puede asociarse infrecuentemente a infartos cerebrales. Estudios recientes sugieren que los anticonceptivos con menos de 50 mg de estrógenos no incrementan el riesgo de AVC isquémico. La prevalencia de soplos carotídeos es del 4% en los mayores de 45 años, y su riesgo anual de AVC isquémico, del 1%-2%. Las estenosis arteriales asintomáticas tienen un riesgo anual de AVC del 2%.

Trombosis de los senos venosos

Etiopatogenia

La incidencia de trombosis venosa cerebral (TVC) en la población general no se conoce. Predomina en mujeres de 20 a 35 años, especialmente durante el embarazo y el posparto. El período neonatal se asocia también a un mayor riesgo de TVC. Como señala el cuadro 174-6, las causas predisponentes de TVC son muy numerosas. Todas ellas comparten uno de los dos mecanismos patogénicos fundamentales, la lesión de la pared endotelial del seno venoso o la descompensación congénita o adquirida de la capacidad trombótica y trombolítica de la sangre.

Cuadro 174-6 Etiología de la trombosis venosa cerebral

Causas infecciosas

Locales

Trauma séptico directo
Infección intracraneal: absceso, empiema, meningitis
Infección regional: otitis, tonsilitis, sinusitis, estomatitis, cutánea

Generales

Bacterianas: septicemia, endocarditis, tuberculosis
Víricas: sarampión, hepatitis, encefalitis, herpes, HIV, CMV
Parasitarias: malaria, triquinosis
Fúngicas: aspergilosis

Causas no infecciosas

Locales

Traumatismo craneal

Intervenciones neuroquirúrgicas

AVC isquémico y hemorrágico
Tumores: meningioma, metástasis, tumor glómico
Porencefalia, quistes aracnoideos
Infusión en vena yugular interna

Generales

Cirugía: cualquier cirugía con/sin trombosis venosa profunda
Obstetricia: embarazo y puerperio
Cardíacas: cardiopatías congénitas, insuficiencia cardíaca, marcapasos
Oncológicas: carcinomas, linfomas, leucemias, carcinoide, L-asparaginasa
Hematológicas: policitemia, anemia posthemorrágica, drepanocitosis, trombocitemia, hemoglobinuria paroxística nocturna, déficit de antitrombina III, proteína S o C, síndrome antifosfolipídico, CID, trombocitopenia por heparina, EACA
Deshidratación grave
Digestivas: cirrosis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa
Conectivopatías: lupus eritematoso sistémico, arteritis temporal, granulomatosis con poliangitis
Enfermedad tromboembólica venosa, síndrome de Hughes-Stovin
Idiopática
Otras: enfermedad de Behçet, sarcoidosis, síndrome nefrótico, asfixia neonatal, inyecciones parenterales, andrógenos

---

CID: coagulación intravascular diseminada; CMV: citomegalovirus; EACA: ácido ε-aminocaproico; HIV: virus de la inmunodeficiencia humana.

Cuadro clínico

La presentación clínica es extremadamente variable. El síntoma más frecuente y a menudo inicial es la cefalea por hipertensión intracraneal (80%), seguida del papiledema (50%), déficits sensitivos o motores focales (35%), convulsiones (29%), alteración variable del nivel de consciencia (27%), afasia (6%), afección de los pares craneales (4%), afección cortical bilateral o alternante (4%), incoordinación cerebelosa (3%), nistagmo (3%) y sordera (3%). Las manifestaciones clínicas dependen de la topografía de la trombosis y de su extensión. La trombosis del seno longitudinal superior es la más frecuente (70%), seguida de la del seno lateral. En ambos casos, el cuadro clínico habitual es el de un síndrome de hipertensión intracraneal con signos focales variables. Por el contrario, la trombosis del seno cavernoso se manifiesta con cefalea, oftalmoplejía dolorosa, quemosis conjuntival y proptosis ocular.

Diagnóstico

La RM cerebral es la prueba diagnóstica de elección, ya que permite visualizar la ausencia de flujo en el seno venoso, detectar la presencia de un trombo o de una causa estructural responsable de la TVC (tumor, absceso). La RM puede también diagnosticar complicaciones como infartos venosos, edema cerebral o hemorragias. Durante los 5 primeros días el trombo de desoxihemoglobina aparece hipointenso en T2 e isointenso en T1, que debe diferenciarse de una falsa imagen de seno permeable. Entre los días 5 y 15, el trombo de metahemoglobina aparece muy hiperintenso en T1 y T2. Con posterioridad, la señal procedente del trombo decae hasta la restitución del flujo venoso normal, aunque puede persistir una imagen de trombo residual.

La angio-RM puede ser también de utilidad. En casos dudosos, el diagnóstico debe confirmarse con una arteriografía cerebral que, durante la fase venosa, demuestra la falta de relleno del seno ocluido. La TC con y sin contraste puede aportar signos sugerentes como el signo δ, pero este signo es insuficiente para el diagnóstico. Si la neuroimagen descarta una lesión cerebral extensa con riesgo de herniación cerebral, debe realizarse una punción lumbar para valorar causa infecciosa o tumoral y a la vez mejorar el síndrome de hipertensión intracraneal. En la TVC aséptica, el LCR tiene una presión de salida elevada, es frecuente la proteinorraquia (escasa o moderada) y menos habitual una discreta pleocitosis con la presencia de

hematíes aislados. Los niveles de dímeros-D pueden dar como resultado falso negativo en pacientes con cefalea como único síntoma, síntomas de larga duración o trombosis venosas muy circunscritas. En casos seleccionados, la batería diagnóstica debe incluir las pruebas específicas correspondientes al listado etiológico del cuadro 174-6.

El diagnóstico diferencial principal es con la hipertensión intracraneal benigna o seudotumor cerebral, meningitis y encefalitis. Los infartos venosos deben diferenciarse de los infartos arteriales, siendo pistas a favor del origen venoso la cefalea, las convulsiones, la aparición durante el embarazo o la imagen en la TC de un infarto hemorrágico que no respeta territorios arteriales.

Pronóstico

La mortalidad es del 6%-30%. Los factores de mal pronóstico incluyen la afección de los senos venosos profundos, la coexistencia de un infarto o de una hemorragia cerebral, las edades extremas y la enfermedad de base predisponente. Los pacientes que sobreviven a la enfermedad tienen en general muy buen pronóstico de recuperación.

Tratamiento

Está indicada la heparina en dosis plenas hasta alargar el TTP en dos veces su valor normal. Deben emplearse dosis menores si coexiste un infarto hemorrágico. Este tratamiento se continúa con anticoagulantes orales durante 6 meses o de manera indefinida si se detecta un estado protrombótico responsable de la enfermedad. La presión intracraneal debe monitorizarse cuando hay déficit del nivel de consciencia o signos radiológicos de progresión del trombo.

La hipertensión intracraneal se trata preferentemente con acetazolamida, ya que el manitol o la furosemida pueden favorecer el crecimiento del trombo por deshidratación. Las punciones lumbares de repetición son eficaces para controlar la hipertensión intracraneal, pero peligrosas en pacientes que reciben heparina. El coma barbitúrico puede indicarse en casos de mala evolución y los glucocorticoides no deben considerarse

fármacos de elección. En los casos que no responden a la heparina puede plantearse la trombólisis intradural con urocinasa por vía femoral.

Prevención

La TVC puede evitarse con hidratación adecuada durante el período posparto o administrando anticoagulantes orales a los pacientes con enfermedades hematológicas protrombóticas.

Hemorragia intracerebral

Concepto

La hemorragia intracerebral (HIC), o hemorragia parenquimatosa espontánea, es una colección de sangre en el tejido cerebral originada por la rotura no traumática de un vaso sanguíneo, casi siempre arterial. Su incidencia global es de 10-30/100.000 habitantes, con un claro aumento relacionado con la edad y una mayor frecuencia en varones. Constituye el 10%-15% del total de las enfermedades cerebrovasculares agudas (el 30% en países asiáticos).

Etiología

La HIC es un síndrome con muchas causas posibles (cuadro 174-7). El factor etiológico más importante es la edad; el riesgo de HIC se duplica por cada década a partir de los 50 años. En pacientes de menos de 40 años predominan las malformaciones vasculares y el uso de drogas, en edades intermedias abunda la HTA y por encima de 70 años las causas predominantes son la angiopatía amiloide y los anticoagulantes orales. El colesterol total bajo, el aumento de las HDL y el descenso de las HDL se asocian con la HIC. El consumo de tabaco incrementa por un factor de 3-4 el riesgo de HIC. El alcohol en exceso es otra causa de HIC por la coexistencia de HTA, hepatopatía o alteraciones de la función plaquetaria. La HTA está presente en el 50%-70% de las HIC, localizadas principalmente en los ganglios de la base, el tálamo, el cerebelo y la protuberancia. La elevación brusca de la presión arterial puede causar HIC en ausencia de vasculopatía crónica, pero es más habitual en la HIC hipertensiva la rotura de pequeñas arterias penetrantes por existir lesiones en su pared de origen hipertensivo.

Cuadro 174-7 Etiología de la hemorragia intracerebral espontánea

- Hipertensión arterial crónica
- Malformaciones vasculares
  - Malformación arteriovenosa, angioma cavernoso o cavernoma, telangiectasia, angioma venoso
- Aneurismas (saculares, infecciosos, traumáticos, neoplásicos)
- Angiopatía amiloide (amiloidosis cerebral)
- Tumores cerebrales (primarios y metastásicos)
- Diátesis hemorrágicas
  - Coagulopatías primarias: hemofilias A y B, déficit de factor de von Willebrand, afibrinogenemia
  - Coagulopatías secundarias: púrpura trombocitopénica idiopática, coagulación intravascular diseminada, púrpura trombótica trombocitopénica, leucemia, otras causas de trombocitopenia, trombocitemia y síndromes mieloproliferativos, mieloma múltiple, hepatopatía crónica
  - Fármacos antitrombóticos: antiagregantes, anticoagulantes, fibrinolíticos
- Drogas y fármacos
  - Fármacos o drogas con efecto simpaticomimético (anfetaminas, seudoefedrina, descongestionantes nasales, cocaína, inhibidores de la monoaminooxidasa)
- Vasculopatías
  - Vasculitis sistémicas, vasculitis aislada del sistema nervioso central
  - Situaciones de cambio de flujo cerebral: tras intervención por cardiopatía congénita, trasplante cardíaco, endarterectomía o angioplastia carotídea
- Miscelánea
  - Alcohol, metanol, hemorragia postraumática retardada, migraña, trombosis venosa cerebral, exposición a frío, estimulación del nervio trigémino, cateterismo cardíaco, picadura de escorpión o avispa, síndrome de disreflexia en parapléjicos

Las alteraciones primarias de la coagulación suelen provocar HIC en la infancia o la juventud y son relativamente raras. Las alteraciones

secundarias de la coagulación son más frecuentes. La HIC por anticoagulantes representa el 4%-20% de las HIC y acontece habitualmente en pacientes con una arteriopatía hipertensiva o congófila subyacente. La HIC complica el 1% de los tratamientos fibrinolíticos del infarto agudo de miocardio y el 6% de los tratamientos con rt-PA por infarto cerebral. La angiopatía amiloide representa el 2%-15% de todas las HIC, predomina en sujetos mayores de 55 años y está caracterizada por el depósito de amiloide en capilares, arteriolas y arterias cerebrales de mediano y pequeño calibre del córtex cerebral, las leptomeninges y el cerebelo. Mediante RM-eco gradiente se pueden observar en esta enfermedad microhemorragias antiguas que apoyan el diagnóstico.

En los pacientes menores de 35 años debe investigarse la ingesta de drogas o fármacos simpaticomiméticos que pueden desencadenar una hemorragia por desencadenar crisis hipertensiva, endocarditis, arteritis, vasoespasmo o coagulopatía. Los tumores cerebrales representan el 6%-10% de las HIC; los gliomas son los tumores más frecuentes, seguidos por las metástasis de melanoma o de tumores pulmonares, renales, mamarios y testiculares. Debe sospecharse HIC tumoral cuando la colección hemática está rodeada por un marcado halo edematoso y en estos casos deben realizarse una TC o una RM tras la inyección de contraste en las que podrá observarse una captación anómala del mismo.

Finalmente, diversas arteriopatías inflamatorias y no inflamatorias pueden causar una hemorragia cerebral. Algunas son inflamatorias (vasculitis primarias o secundarias) y otras tienen una patogenia menos clara (enfermedad de moya-moya, disección arterial, migraña). Los aneurismas micóticos por endocarditis y los aneurismas tumorales secundarios a mixomas, coriocarcinomas o tumores neuroectodérmicos pueden complicarse con una HIC que, con frecuencia, tiene un componente subaracnoideo. Aunque los aneurismas saculares causan principalmente HSA, los localizados en la arteria cerebral media, la terminación de la arteria carótida interna, la arteria pericallosa y en la porción distal de la arteria cerebelosa posteroinferior también pueden causar HIC.

Patogenia

La HIC causa un daño mecánico directo sobre las estructuras cerebrales, si bien otros factores también contribuyen al agravamiento clínico del paciente; entre ellos destaca el incremento de metaloproteinasas, glutamato, citocinas, heme y hierro. Estos factores contribuyen a la formación de edema, apoptosis, necrosis y a la aparición de células inflamatorias. En unas primeras fases se produce disfunción mitocondrial que puede llevar a edema celular y necrosis.

Tempranamente, los productos derivados de la degradación de la hemoglobina y de la cascada de la coagulación como la trombina activan la microglia y facilitan la rotura de la barrera hematoencefálica, el edema vasogénico y la apoptosis neuronal y glial. Si el hematoma cerebral es grande, los sistemas compensadores (compresión del sistema ventricular, borramiento de cisternas y surcos, y cambio en las resistencias vasculares) son insuficientes, conduciendo a aumento de la presión intracraneal, compromiso de la perfusión y riesgo de herniación cerebral y muerte. La HIC puede también invadir el sistema ventricular (36%-50% de los pacientes) o causar una hidrocefalia.

Cuadro clínico

Los síntomas de la HIC no se diferencian del ictus isquémico y, en ambos casos, dependen fundamentalmente de su localización anatómica. Algunos rasgos clínicos son más característicos de la HIC, como su aparición en horas de vigilia, la ausencia de fluctuaciones en los síntomas o de mejoría rápida o la falta de historia de AIT. La cefalea, los vómitos y la pérdida de la consciencia son más frecuentes en la HIC. Las crisis epilépticas son poco frecuentes, más propias de HIC lobares y de los cavernomas. En pacientes con invasión ventricular pueden detectarse signos meníngeos.

Hasta un tercio de los pacientes presenta un deterioro neurológico progresivo. La causa más frecuente en las primeras 24 h es el aumento en el tamaño del hematoma, mientras que a partir de las 24 h suele atribuirse al edema perihematoma.

Diagnóstico

La prueba diagnóstica más utilizada es la TC, si bien la RM tiene la misma sensibilidad y especificidad y permite detectar microhemorragias que pasan desapercibidas en la TC. La HIC aparece en la TC como una imagen hiperdensa en el parénquima cerebral. En la RM, las características de la HIC dependen del estado evolutivo de la oxidación de la hemoglobina y su conversión a desoxihemoglobina, metahemoglobina y hemosiderina. Algunos datos radiológicos pueden orientar sobre la causa subyacente de la hemorragia. Así, la HIC hipertensiva tiende a presentarse en ganglios basales, tálamo, cerebelo y protuberancia, y no contamina el espacio subaracnoideo. La HIC por angiopatía amiloide es de bordes más irregulares, lobar, córtico-subcortical, puede afectar el espacio subaracnoideo y respeta la sustancia blanca profunda, los ganglios de la base y el troncoencéfalo.

La presencia de sangre en el espacio subaracnoideo también orienta a la rotura de un aneurisma micótico o tumoral, la existencia de un nivel dentro del hematoma sugiere una alteración congénita o adquirida de la coagulación, y la HIC localizada en los polos frontales o temporales orienta hacia un posible origen traumático. La HIC causada por un cavernoma suele ser de pequeño tamaño, a diferencia de las ocasionadas por MAV o fístulas durales. El diagnóstico de las MAV, los aneurismas y las fístulas durales, al contrario que el de los cavernomas, se basa fundamentalmente en la angiografía, si bien la angio-TC y la angio-RM pueden ser útiles. La angio-TC, además de aportar información sobre la etiología de la HIC, pone de manifiesto el grado de actividad del sangrado y el riesgo de expansión del hematoma. El signo de la «mancha» está presente en la angio-TC del 61% de las HIC que presentan un crecimiento ulterior del sangrado. La realización de una arteriografía diagnóstica en un paciente con HIC se plantea de manera especial en sujetos jóvenes, normotensos, especialmente si la HIC es lobar o intraventricular aislada.

Pronóstico

La HIC tiene un peor pronóstico que el ictus isquémico, con una mortalidad que oscila entre el 30% y el 50% a los 30 días o el 60% al primer año. Además, ocasiona una importante discapacidad en el 50% de los supervivientes. Factores asociados a una mayor mortalidad son el deterioro

del nivel de consciencia, el volumen del sangrado, la expansión del volumen del hematoma y la extensión del hematoma al sistema ventricular. El riesgo anual de recurrencia de la HIC hipertensiva es de aproximadamente el 1%-2%, mientras que en la HIC por angiopatía congófila es del 7%-15%.

Tratamiento

Tratamiento médico

El tratamiento es general y sintomático. Lo primordial es evaluar el estado de consciencia y de las funciones vitales. Si el paciente presenta dificultades respiratorias, causadas por disminución del nivel de consciencia o de los reflejos del tronco, se debe asegurar la ventilación y oxigenación adecuada valorando la necesidad de intubación y ventilación mecánica. En cuanto a la HTA, ya sea esta la causa o la consecuencia, estudios recientes han mostrado que la reducción de la PAS por debajo de 140 mm Hg disminuye el riesgo de crecimiento del hematoma sin causar efectos clínicos adversos.

La hiperglucemia superior a 140 mg/dL debe tratarse siempre, y se ha de evitar la hipertermia (con paracetamol o metimazol). Es conveniente administrar protectores de la mucosa gástrica y heparina de bajo peso molecular en dosis profilácticas para prevenir trombosis venosas profundas, realizar una hidratación adecuada e iniciar la nutrición lo antes posible por la vía más segura (a menudo a partir de las 24 h). Las crisis epilépticas deben tratarse, pero no se realizará una terapia preventiva. Es recomendable el inicio precoz de la rehabilitación.

Otro aspecto importante consiste en detectar y tratar los posibles defectos de la coagulación. Así, para los pacientes en tratamiento con heparina i.v., el efecto debe revertirse con sulfato de protamina. Cuando la HIC acaece en un paciente que toma antagonistas de la vitamina K (acenocumarol, warfarina), debe administrarse vitamina K intravenosa y concentrados de complejo protrombínico. Los inhibidores directos de la trombina como dabigatrán se pueden revertir administrando idarucizumab, y apixabán, rivaroxabán u otros inhibidores del factor Xa se pueden revertir con andexanet α. Si la HIC ocurre en las 24 h de un tratamiento trombolítico,

puede valorarse la administración de crioprecipitado (incluye factor VIII) y tratamiento antifibrinolítico (ácido ε-aminocaproico o ácido tranexámico). La administración de factor VII recombinante no se recomienda, pues no reduce la mortalidad a pesar de disminuir el riesgo de crecimiento del hematoma.

La hipertensión intracraneal debe ser tratada mediante diuréticos osmóticos, como el manitol, incorporando 30° la cabecera con la cabeza centrada e hiperventilación ($PaCO_2 \leq$ 28-35 mm Hg) en casos seleccionados. El uso de glucocorticoides no está indicado.

Tratamiento quirúrgico

La cirugía sólo ofrece mejores resultados que el tratamiento médico en pacientes con deterioro neurológico y hematoma superficial (menos de 1 cm de profundidad). Clásicamente consiste en la evacuación del hematoma mediante craneotomía abierta, pero la aspiración con estereotaxia podría aportar buenos resultados. No son candidatos a la cirugía: 1) pacientes con HIC de volumen inferior a 10 mL o con déficit neurológico mínimo, y 2) pacientes en coma profundo (escala de Glasgow ≤ 8). En pacientes con HIC supratentorial e hidrocefalia y/o disminución del nivel de consciencia, se recomienda realizar un drenaje ventricular externo.

Pueden ser candidatos a la cirugía: 1) pacientes con hemorragia cerebelosa mayor de 3 cm, cuyo estado neurológico se está deteriorando o que tienen compresión de tronco o hidrocefalia por obstrucción ventricular; 2) pacientes con HIC asociada a lesión estructural (aneurisma, MAV o angioma cavernoso), que tienen posibilidad de un buen pronóstico funcional y cuya lesión estructural es accesible a la cirugía, y 3) pacientes jóvenes con hemorragia lobar de tamaño moderado o grande, cuyo estado neurológico se deteriora. Sobre la base de la evidencia actual, la indicación quirúrgica debe plantearse como una opción de salvar la vida, pero no de mejorar la situación funcional del paciente respecto a un tratamiento conservador.

Para la hemorragia intraventricular puede plantearse la inserción de un catéter para el drenaje externo y la administración intraventricular de trombolíticos. Procedimientos alternativos en estudio serían la evacuación quirúrgica endoscópica y la ventriculostomía. La hidrocefalia es una

indicación de ventriculostomía. En pacientes con MAV, la cirugía es una alternativa terapéutica, ya sea aislada o junto con embolización y/o radiocirugía.

Hemorragia subaracnoidea

Concepto

La hemorragia subaracnoidea (HSA) es la extravasación de sangre en el espacio subaracnoideo o leptomeníngeo, situado entre la aracnoides y la piamadre, en el que se encuentra el líquido cefalorraquídeo. Se denomina *HSA primaria* cuando el sangrado se inicia en dicho espacio; *secundaria* cuando procede de otro espacio meníngeo, el parénquima cerebral o el sistema ventricular, y *espinal* cuando se inicia en el espacio subaracnoideo espinal o medular.

La HSA tiene una incidencia de 10-15 nuevos casos por cada 100.000 habitantes y año. Representa el 5%-10% de todas las enfermedades vasculares cerebrales.

Etiopatogenia

La HSA es un síndrome que puede deberse a múltiples causas analizadas en el cuadro 174-8. Su incidencia es mayor en el sexo femenino y predomina entre los 40 y 60 años, aunque puede ocurrir en edades extremas. Diversos estudios sugieren su relación con factores hormonales y raciales, con una menor incidencia de HSA en la etnia blanca. La HTA, el tabaquismo, el abuso de alcohol y el abuso de drogas simpaticomiméticas se han identificado como factores de riesgo de HSA.

Cuadro 174-8 Causas de hemorragia subaracnoidea espontánea

- Aneurisma arterial
  - Por defecto congénito de la pared arterial
  - Adquirido
  - Arterioscleroso
  - Infeccioso o micótico
  - Neoplásico

- Disecante
- Malformación vascular
  - Aneurisma arteriovenoso
  - Angioma cavernoso
  - Angioma venoso
  - Telangiectasia capilar
- Otras alteraciones de la pared vascular
  - Arteriosclerosis
  - Arteriopatía no inflamatoria (disección, amiloide, moya-moya)
  - Inflamación (conectivopatía, fiebre reumática)
  - Infección (endocarditis, sepsis, meningitis, encefalitis)
  - Tóxicos, drogas (cocaína, anfetamina)
- Alteración de la coagulación
  - Trastorno de la coagulación
  - Tratamiento anticoagulante
  - Leucemia
  - Coagulación intravascular diseminada
- Tumor intracraneal o espinal, primario o metastásico
- Hemorragia intracerebral
- Trombosis venosa cerebral

A la génesis de los aneurismas cerebrales pueden contribuir factores genéticos (el riesgo de HSA en los familiares de un paciente es 5-10 veces mayor que en la población general). Diversos síndromes genéticos, como la poliquistosis renal y el síndrome de Ehlers-Danlos, se asocian a la formación de aneurismas y a una mayor incidencia de HSA.

Los aneurismas arteriales (85%) y las malformaciones vasculares son las principales causas de la HSA espontánea. Se estima que la prevalencia de aneurismas cerebrales en la población adulta es del 3%-5%, aunque la incidencia de rotura aneurismática es sólo de 2-20 casos por 100.000 personas por año. Los aneurismas saculares son los más frecuentes (50%-70%), localizados en áreas de bifurcación de las grandes arterias de la base del cráneo, como la unión entre las arterias comunicante anterior y cerebral anterior, comunicante posterior y carótida interna, bifurcación de los troncos principales de la arteria cerebral media, o en la punta de la arteria basilar. Los aneurismas saculares son múltiples hasta en un 30% de

los pacientes. Las malformaciones vasculares son la causa de HSA en el 5%-6% de los casos.

El riesgo de rotura de un aneurisma intracraneal previamente asintomático está incrementado en el sexo femenino, si la edad es mayor de 60 años y el tamaño del aneurisma es superior a 10 mm o está en la circulación posterior. En pacientes que ya han presentado una HSA aneurismática, el riesgo anual de formación de nuevos aneurismas es del 1%-2% al año; los pacientes con aneurismas múltiples son especialmente susceptibles.

La HSA *perimesencefálica* (10%) tiene un probable origen venoso o capilar y no aneurismático, y el sangrado rodea el mesencéfalo, las cisternas mesencefálicas (interpeduncular, *ambiens* y cuadrigémina). Esta entidad es especialmente benigna.

Cuadro clínico

Puede estar precedida en un 20%-30% de los pacientes de síntomas prodrómicos que orientan sobre la existencia y la localización de un aneurisma. Una parálisis del III par craneal, manifestada con midriasis paralítica y dolor periorbitario, sugiere la fisura o crecimiento de un aneurisma en la arteria comunicante posterior. Una parálisis del VI par craneal apunta a un aneurisma en el seno cavernoso; la aparición de un defecto visual sugiere un aneurisma de la porción supraclinoidea de la carótida interna. Una cefalea centinela intensa, sin síntomas o signos de focalidad neurológica, puede preceder en días o semanas a una HSA grave.

El síntoma inicial más frecuente de la HSA es una cefalea brusca y de máxima intensidad en segundos, muy intensa, localizada o generalizada, espontánea en la mayoría de los pacientes o desencadenada por un esfuerzo físico (20%). Esta cefalea en ocasiones se irradia a la columna vertebral y una raquialgia puede ser la primera manifestación de la HSA espinal. Se acompaña con frecuencia de náuseas y vómitos, y puede seguirse de agitación, confusión, disminución transitoria del nivel de consciencia, crisis epilépticas y síntomas neurológicos focales, tales como paresia, hipoestesia, afasia, alteración visual, diplopía y ataxia.

El signo más habitual es la rigidez de nuca, acompañada o no de los signos de Kernig y Brudzinski; puede estar ausente en los pacientes en

coma. Cuando la HSA se debe a una MAV, puede auscultarse un soplo orbitario o en la superficie del cráneo. En ocasiones, el examen del fondo de ojo muestra edema de papila y hemorragia prerretiniana o subhialoidea en la capa más superficial de la retina. En ocasiones pueden presentarse hipertermia, leucocitosis, hiperglucemia, alteraciones electrocardiográficas y un síndrome de inmunodepresión, en relación con el aumento de catecolaminas por el estrés producido por la HSA.

Según cuáles sean la alteración de la consciencia, el síndrome meníngeo y el déficit focal, la HSA se clasifica en cinco grados (escala de Hunt y Hess) (cuadro 174-9).

Cuadro 174-9 Clasificación clínica de la hemorragia subaracnoidea según la escala de Hunt y Hess

Grado 1. Asintomático o mínima cefalea; rigidez de nuca ligera
Grado 2. Cefalea, rigidez de nuca, paresia de nervios craneales
Grado 3. Confusión o somnolencia, signos neurológicos focales leves
Grado 4. Estupor, paresia o -plejía
Grado 5. Coma, rigidez de descerebración

Diagnóstico

Se debe realizar una TC cerebral, que tiene valor diagnóstico en alrededor del 95% de los pacientes. La extensión y la localización de la HSA en la TC contribuyen a identificar la topografía del aneurisma roto, estratificar el pronóstico clínico y estimar el riesgo de algunas complicaciones como el vasoespasmo. Si la TC es negativa, es debatible si se debe realizar o no una punción lumbar con el objetivo de detectar xantocromía (tinción amarillenta del líquido cefalorraquídeo resultante de la transformación de hemoglobina en bilirrubina). Esta requiere al menos 12 h de evolución del sangrado y puede ser consecuencia de una punción lumbar traumática. Por el contrario, la RM, con secuencias de recuperación de inversión atenuada por el fluido, densidad de protones y de gradiente-eco, es exquisitamente sensible al hemo de la sangre en el líquido cefalorraquídeo.

El estudio angiográfico está indicado para detectar la etiología del sangrado y definir la anatomía del aneurisma. La TC con angiografía (angio-TC) tiene una alta sensibilidad y especificidad para detectar aneurismas mayores de 2 mm y ofrece también información sobre la presencia de calcio en la pared del aneurisma o la existencia de un trombo intraluminal. La no detección de un aneurisma en la primera angiografía cerebral ocurre en un 20%-25% de las HSA. En estos casos se recomienda repetir la angiografía al cabo de 1 semana, aunque el riesgo de resangrado en la HSA con arteriografía negativa es sólo del 1%-2%. En el paciente con HSA perimesencefálica no es preciso repetir un estudio angiográfico que, previsiblemente, es normal.

El *Doppler transcraneal* permite la demostración y el seguimiento evolutivo de un vasoespasmo arterial. En todos los pacientes debe procederse a un estudio hematológico completo, con análisis de la coagulación, la función renal, electrocardiograma y radiografía de tórax.

El *diagnóstico diferencial* ha de realizarse con las siguientes entidades clínicas: traumatismo craneal, migraña, meningitis vírica, encefalopatía hipertensiva, tumor cerebral, absceso cerebral, infarto o hemorragia cerebral, crisis epiléptica, intoxicación y psicosis aguda.

Pronóstico

La etiología es el elemento pronóstico principal: la aneurismática es la que presenta un peor pronóstico y mayor incidencia de complicaciones. No obstante, la mortalidad es elevada en general (superior al 40%, y un 15% de los pacientes fallecen antes de su llegada al hospital). Al predominar en pacientes jóvenes, la HSA es responsable de hasta el 25% del total de los años perdidos con buena calidad de vida del conjunto de ictus.

La existencia de síntomas prodrómicos, el debut clínico con alteración de la consciencia, la coexistencia de focalidad neurológica, las hemorragias retinianas o prerretinianas, la HTA, la leucocitosis y la elevación de CK son otros elementos de mal pronóstico.

Las principales complicaciones de la HSA son:

- *Nueva hemorragia.* Ocurre en el 30% de los pacientes y tiene una tasa de mortalidad del 42%. El riesgo de nueva hemorragia es más

alto durante las primeras 24 h (4%-14%) y en aneurismas no tratados se mantiene considerablemente elevado durante las primeras 4 semanas (riesgo del 1%-2% por día). El riesgo de hemorragia tardía es del 3% por año.

- *Vasoespasmo e isquemia cerebral tardía.* El vasoespasmo ocurre en el 60%-70% de los pacientes, si bien es sintomático en el 20%-30%. Tiene una mortalidad del 7% y su pico de incidencia se sitúa entre los días 5 y 15 después del sangrado. La isquemia cerebral tardía ocurre en un tercio de los pacientes entre los días 4 y 14 después del sangrado y se relaciona con vasoespasmo en menos de la mitad de los casos. Evidencias recientes implican a fenómenos inflamatorios en la génesis del vasoespasmo y de la isquemia cerebral tardía.
- *Hidrocefalia.* Puede presentarse en el estadio inicial (15%-20%) o después de la fase aguda, para dar lugar a una hidrocefalia no obstructiva, a presión normal. El deterioro rápido del nivel de consciencia o la aparición de somnolencia o estupor sugieren una hidrocefalia obstructiva. Su aparición obedecería a la presencia de productos de degradación de la sangre en el líquido cefalorraquídeo y la obstrucción del sistema glimfático cerebral (red de canales perivasculares implicados en la eliminación de productos de desecho metabólicos).
- *Crisis comiciales*. Ocurren en menos del 5% de los pacientes y su único factor predictivo es la cantidad de sangre en la TC.
- *Hiponatremia*. Es un trastorno hidroelectrolítico presente en el 30% de los pacientes. Favorece el edema cerebral y el riesgo de infarto cerebral secundario a vasoespasmo. Su fisiopatología implica alteraciones en los mecanismos de regulación neural y humoral del sodio y del volumen intravascular.

Los pacientes con HSA perimesencefálica y cuando el estudio angiográfico no demuestre malformación arterial tienen un buen pronóstico evolutivo. La prevención de la HSA puede realizarse corrigiendo los factores de riesgo que son modificables, como la HTA, el tabaquismo y el consumo exagerado de alcohol.

Tratamiento

El paciente con HSA debe ser tratado en una Unidad de Cuidados Intensivos hasta el cierre del aneurisma y después puede ser trasladado a una Unidad de Ictus para su tratamiento por un equipo multidisciplinar de neurólogos y neurocirujanos. La HSA requiere una monitorización multimodal intensiva durante los primeros días de hospitalización con el objetivo de detectar y tratar precozmente las complicaciones.

El tratamiento se inicia asegurando la vía respiratoria y el estado hemodinámico. Se recomienda reposo absoluto, elevar la cabeza del paciente a 30° y evitar todo tipo de esfuerzos y estímulos externos. Han de mantenerse la isoosmolaridad (< 320 mmol), la normonatremia (135-150 mEq/L), la euvolemia (PVC: 8-12 mm Hg), la normoglucemia y la apirexia. La PAS será inferior a 220 mm Hg si el aneurisma está tratado o inferior a 170 mm Hg si está pendiente de oclusión, y se administrarán los analgésicos necesarios.

Las crisis epilépticas se tratarán sólo si se presentan, no recomendándose la profilaxis antiepiléptica. Se administra nimodipino durante 21 días (60 mg/4 h p.o. o 3-5 mg/h de perfusión i.v.) para prevenir el vasoespasmo, y esomeprazol como prevención de la úlcera de estrés. Se usan medias elásticas compresivas hasta el tratamiento del aneurisma y después se sigue el tratamiento farmacológico convencional con heparina cálcica o de bajo peso molecular para prevenir la trombosis venosa profunda. Un tratamiento de 3 días con ácido tranexámico previene el resangrado sin aumentar el riesgo de vasoespasmo o infarto cerebral, si bien el método más eficaz para evitar esta grave complicación es el tratamiento precoz del aneurisma.

El tratamiento curativo exige la completa obliteración del aneurisma, lo que puede realizarse por vía endovascular o quirúrgica, preferiblemente en centros con elevada casuística. El tratamiento endovascular es preferible siempre que la angioarquitectura del aneurisma lo facilite; debe realizarse, si es posible, en las primeras 24-48 h después de la HSA. El tratamiento quirúrgico puede ser preferible en pacientes con aumento de la presión intracraneal, déficits neurológicos focales causados por una HIC, aneurismas difíciles de visualizar angiográficamente, cuando se considera necesaria la revascularización con un *bypass* o en pacientes jóvenes con aneurismas de circulación anterior y buen estado neurológico, dada la

mayor durabilidad y el menor riesgo de resangrado del aneurisma con el tratamiento quirúrgico.

El tratamiento del vasoespasmo incluye el mantenimiento de un estado de hipervolemia (PVC: 12-15 mm Hg) y HTA (PAS > 170 mm Hg) si el aneurisma está tratado, aunque el beneficio de estas prácticas no está bien documentado. El vasoespasmo puede tratarse también con angioplastia transluminal y/o mediante la administración por vía intraarterial de vasodilatadores como la papaverina. La ventriculostomía y el drenaje ventricular externo se indican para tratar la hidrocefalia.

Bibliografía especial

Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, de Miquel MA, Molina CA, Rovira A, REVASCAT Trial Investigatorset al. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2015;372:2296–2306.

Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014;45:2160–2236.

Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. 2018 Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2018;49:e46–e110.

Qureshi AI, Mendelov AD, Hanley DF. Intracerebral Hemorrhage. *Lancet*. 2009;373:1632–1644.

Van Gijn J, Kerr RS, Rinkel GJE. Subarachnoid haemorrhage. *Lancet*. 2007;369:306–318.

175

Tumores intracraneales. Complicaciones neurológicas del cáncer

F. Graus Ribas

J. Bruna Escuer

Tumores intracraneales

Concepto y clasificación

Los tumores intracraneales comprenden las neoplasias primarias o secundarias que afectan a estructuras intracraneales. Su incidencia, excluyendo las metástasis, se sitúa alrededor de 22 por 100.000 habitantes y año. La incidencia presenta un pico en la infancia, donde los tumores cerebrales son la segunda causa más frecuente de cáncer después de la leucemia, y aumenta de forma progresiva a partir de los 40 años. La incidencia de los distintos tipos (tabla 175-1) varía según la edad y el lugar y forma de registro. En la infancia predominan los tumores infratentoriales y de línea media (gliomas de tronco y cerebelo, meduloblastoma). En la edad adulta, el tumor más frecuente en vida es el meningioma seguido del glioblastoma, los tumores de la hipófisis y los neurinomas. Los gliomas predominan levemente en varones, mientras que los meningiomas son más frecuentes en mujeres.

Tabla 175-1

Tumores del sistema nervioso más frecuentes y su localización predilecta

Localización general	Localización específica	Tumor
Tumores supratentoriales	Tumores de los lóbulos cerebrales y ganglios basales	Glioma (astrocitoma y glioblastoma), linfomas, metástasis
	Meninges	Meningioma
	Tumores de la silla turca/base del cráneo	Adenomas hipofisarios; meningiomas, cordomas
Tumores infratentoriales	Tumores del ángulo pontocerebeloso/base del cráneo	Neurinoma del acústico; meningioma
	Tronco cerebral	Gliomas
	Cerebelo/cuarto ventrículo	Meduloblastoma, astrocitoma, ependimoma, hemangioblastoma
Médula espinal	Meninges/vainas nerviosas	Meningioma, neurinoma
	Parénquima	Astrocitoma, ependimoma, hemangioblastoma

La etiología es desconocida. Algunas enfermedades hereditarias (facomatosis, síndrome del carcinoma basal celular nevoide múltiple, enfermedad de Cowden, adenomatosis poliendocrinas) presentan una incidencia elevada de tumores intracraneales.

En 1979, la Organización Mundial de la Salud (OMS) propuso una clasificación unificada de los tumores cerebrales, basada fundamentalmente en el tipo celular predominante. La revisión de 2016 que incluye marcadores moleculares se presenta modificada en el cuadro 175-1.

Cuadro 175-1 Clasificación de los tumores del sistema nervioso basada en la propuesta de la Organización Mundial de la Salud (OMS, 2016)*

Tumores del tejido neuroepitelial

Tumores astrocíticos

Astrocitoma pilocítico
Astrocitoma difuso con o sin mutación de *IDH1*
Astrocitoma anaplásico con o sin mutación de *IDH1*
Glioblastoma con o sin mutación de *IDH1*

Tumores oligodendrogliales (1p/19q codelecionados)

Oligodendroglioma
Oligodendroglioma anaplásico

Tumores ependimarios

Subependimoma
Ependimoma mixopapilar
Ependimoma
Ependimoma anaplásico

Tumores neuronales o mixtos neurogliales

Gangliocitoma
Ganglioglioma
Ganglioglioma anaplásico
Neurocitoma
Tumor neuroepitelial disembrioblástico
Tumores de la región pineal
Pineocitoma
Pineoblastoma
Tumores embrionarios
Meduloblastoma

Tumores de las vainas nerviosas y meninges

Schwannoma (neurilemoma, neurinoma)
Neurofibroma
Meningioma
Meningioma atípico

Meningioma anaplásico
Hemangiopericitoma

Tumores de células germinales

Germinoma
Tumores mixtos de células germinales

Otros tumores

Craneofaringioma
Adenomas de hipófisis
Linfomas cerebrales primarios
Metástasis cerebrales

---

* No incluidas variantes raras o que no cambian el tipo de tratamiento.

Cuadro clínico

Los síntomas y signos de los tumores intracraneales se dividen en focales y generales y varían según la localización del tumor y sus características biológicas. Así, tumores de crecimiento rápido y/o localizados en áreas elocuentes dan cuadros clínicos más precozmente que los de crecimiento lento o situados en regiones cerebrales relativamente silenciosas.

Los síntomas focales incluyen crisis parciales, paresias, afasias, apraxias, agnosias, afección de pares craneales, etc. Son producidos por la masa tumoral y el edema peritumoral, muy acusado en ciertos tumores. Los síntomas generales se atribuyen a un aumento de la presión intracraneal e incluyen trastornos cognitivos, cefaleas, náuseas, vómitos, mareos y convulsiones. Los síntomas generales no siempre están relacionados con la presión intracraneal, pudiendo observarse alteraciones de la personalidad, astenia, cefaleas (a veces de predominio nocturno o matinal), mareos y náuseas en fases iniciales.

Así, según su forma de presentación clínica más frecuente se pueden clasificar como tumores que se presentan con:

- *Síntomas focales, signos generales o convulsiones:* tumores de los hemisferios cerebrales (glioblastoma multiforme, astrocitoma, oligodendroglioma, metástasis, meningioma y linfoma primario).
- *Hipertensión intracraneal* sin síntomas locales o de lateralización: meduloblastoma, ependimoma del IV ventrículo, hemangioblastoma, pinealoma, quiste coloide del III ventrículo y craneofaringioma.
- *Síndrome intracraneal tumoral característico:* craneofaringiomas, neurinomas del acústico y otros tumores del ángulo pontocerebeloso, meningioma del ala menor del esfenoides y del tubérculo olfatorio, gliomas del nervio óptico y del quiasma, glioma pontino, cordomas y otros tumores que erosionan la base del cráneo.

Tumores que producen alteraciones de conducta, síntomas focales o convulsiones

Glioblastoma multiforme

Es un tumor de origen glial maligno que representa el 15,1% de los tumores intracraneales. Ocurre con mayor frecuencia entre los 50 y los 75 años y es rara su aparición antes de los 30 años. Predomina en el sexo masculino (2:3). Se localiza sobre todo en los hemisferios cerebrales. En el 10% de los casos su origen es multicéntrico. Es un tumor muy vascularizado con áreas de necrosis y edema peritumoral (fig. 175-1). *Histológicamente* se caracteriza por la presencia de células pleomórficas con mitosis, necrosis, proliferación endotelial y hemorragias.

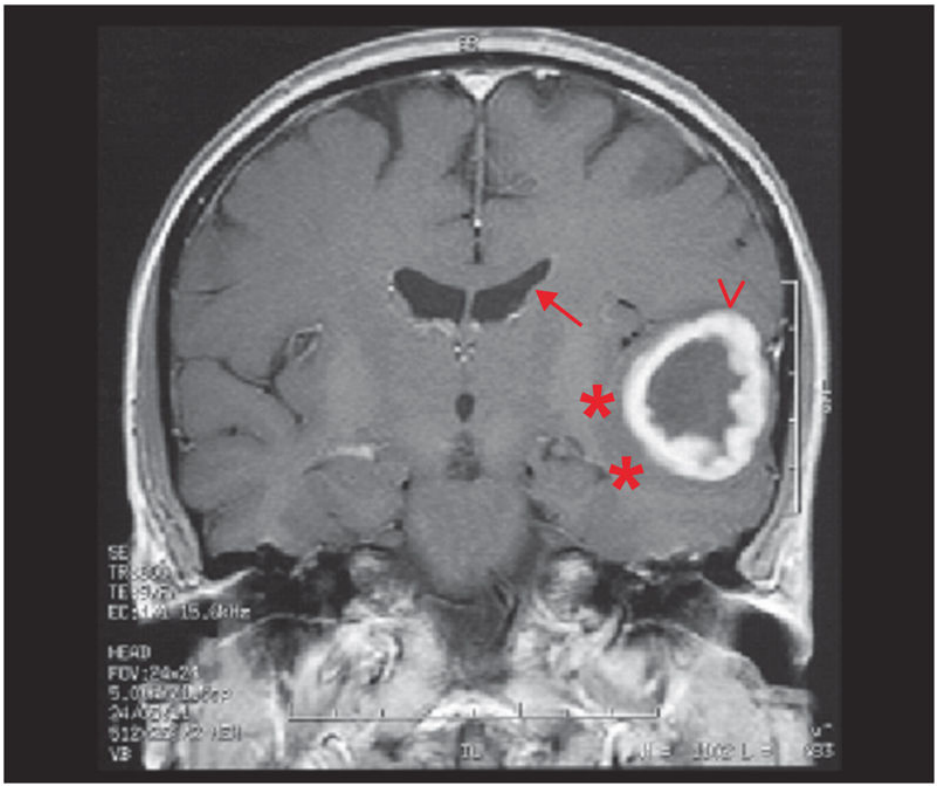


FIGURA 175-1 Imagen radiológica de glioblastoma multiforme *(flecha)*. RM cerebral, corte coronal. En el lóbulo temporal izquierdo se observa una lesión que capta gadolinio, con área de necrosis en su interior y que produce edema *(asteriscos)* y efecto de masa (colapso del ventrículo izquierdo; *punta de flecha*).

El *cuadro clínico inicial* consiste en convulsiones (25%) y síntomas generales, como cefaleas, trastornos del comportamiento y cognitivos, o inestabilidad. Pocas semanas después se instaura un síndrome focal más definido (frontal, temporal, parietooccipital). En algunos pacientes, el comienzo es brusco por hemorragia o crecimiento rápido de un quiste intratumoral. El *tratamiento* es poco satisfactorio. Incluye intervención quirúrgica, que ha de ser lo más amplia posible respetando la función neurológica, radioterapia (alrededor de 60 Gy en el área tumoral) y quimioterapia (ciclos mensuales de temozolomida).

Este *tratamiento* consigue que alrededor de un 30% de los pacientes vivan más de 2 años, pero las supervivencias a 5 años no alcanzan el 10% y superiores son excepcionales. Independientemente del tratamiento empleado, el pronóstico es mejor en los pacientes menores de 50 años, con buen estado neurológico y en los que el glioblastoma presenta el gen

isocitrato deshidrogenasa *(IDH) 1 o 2* mutado y/o la metilación del promotor del gen *MGMT,* con lo que no se expresa la enzima que repara el daño causado por la temozolomida al DNA tumoral.

Astrocitoma

Ocurre con más frecuencia en la infancia y entre los 30 y los 50 años. Según el grado de malignidad, se clasifica en pilocítico (más benigno); astrocitoma difuso de bajo grado de malignidad, o de grado II, y astrocitoma anaplásico, o de grado III de la OMS. En la infancia, se localiza sobre todo en la línea media, el tronco cerebral y el cerebelo. Algunos de estos tumores de línea media con comportamiento agresivo son portadores de la mutación K27M en el gen de la histona H3.1, considerándose de grado IV por la OMS. En la mayoría de los casos su situación no permite el acceso quirúrgico radical, por lo que su pronóstico es malo; con excepción del astrocitoma pilocítico del cerebelo, en el que la cirugía suele ser curativa. En la edad adulta, se localiza en los hemisferios cerebrales y predomina la variedad anaplásica (tumor infiltrante de crecimiento más lento que el glioblastoma multiforme que se manifiesta por crisis epilépticas y déficits focales). El astrocitoma de bajo grado de malignidad (grado II) se trata con cirugía. Si la extirpación no ha sido completa o el paciente es mayor de 40 años, se recomienda la radioterapia focal, que alarga el intervalo libre de progresión, pero no la supervivencia. Recientemente, la quimioterapia con el esquema PCV (procarbazina, CCNU, vincristina), secuencial a la radioterapia, ha demostrado mejorar la supervivencia. El *tratamiento* del astrocitoma anaplásico después de la cirugía es la radioterapia seguida de temozolomida usando las dosis del glioblastoma. No está claro aún el papel de la temozolomida concomitante a la radioterapia. La supervivencia del astrocitoma de bajo grado de malignidad a los 5 años es del 60%-70% y se reduce a menos del 20% en el astrocitoma anaplásico. La mutación de la IDH1 es frecuente (superior al 70%) en los astrocitomas de grado II y se asocia a un mejor pronóstico. Por otro lado, no está consensuado el tratamiento de los astrocitomas IDH no mutados, tratándose en muchos centros como si fueran glioblastomas.

Oligodendroglioma

Representa el 5%-7% de los gliomas intracraneales. Predomina en la tercera y cuarta décadas de la vida. Es un tumor de crecimiento lento que se origina en la sustancia blanca de los hemisferios (50%-70% en el lóbulo frontal) y que tiende a infiltrar la corteza e, incluso, las leptomeninges. Se halla muy vascularizado y calcificado en un 65% de los casos. *Histológicamente* está formado por células uniformes, de núcleo redondeado y oscuro, rodeado por un estrecho halo, pálido, de citoplasma o por células heterogéneas con signos de malignidad (mitosis atípicas y células gigantes o multinucleares: variedad anaplásica). La codeleción de los genes 1p19q es la que marca el diagnóstico definitivo de un tumor oligodendroglial.

Clínicamente, produce convulsiones (50%), cefalea (30%) y alteraciones del comportamiento, dada su localización preferentemente frontal. También puede presentar síntomas y signos de hipertensión intracraneal o síntomas neurológicos focales.

El *tratamiento* es similar al de los astrocitomas de grado II, aunque su pronóstico es mejor. En los oligodendrogliomas anaplásicos, el tratamiento con radioterapia y quimioterapia (esquema PCV) alarga la supervivencia global. En el oligodendroglioma anaplásico con pérdidas cromosómicas la supervivencia media es de 14 años, frente a 2 años si la pérdida no se documenta.

Meningioma

Se origina en las células de la aracnoides y suele ser benigno, encapsulado, bien delimitado y de crecimiento lento (fig. 175-2). *Histológicamente* está formado por células uniformes, agrupadas en nidos o alrededor de cuerpos psamomatosos. Tiende a localizarse en regiones características: seno sagital superior y región parasagital (25%), convexidad (18%), ala menor del esfenoides (18%), tubérculo olfatorio (10%), supraselares (8%), fosa posterior (7%), peritorculares (3%), fosa temporal (3%), región del ganglio de Gasser (2%), intracerebrales (2%) e intraorbitarios (1%).

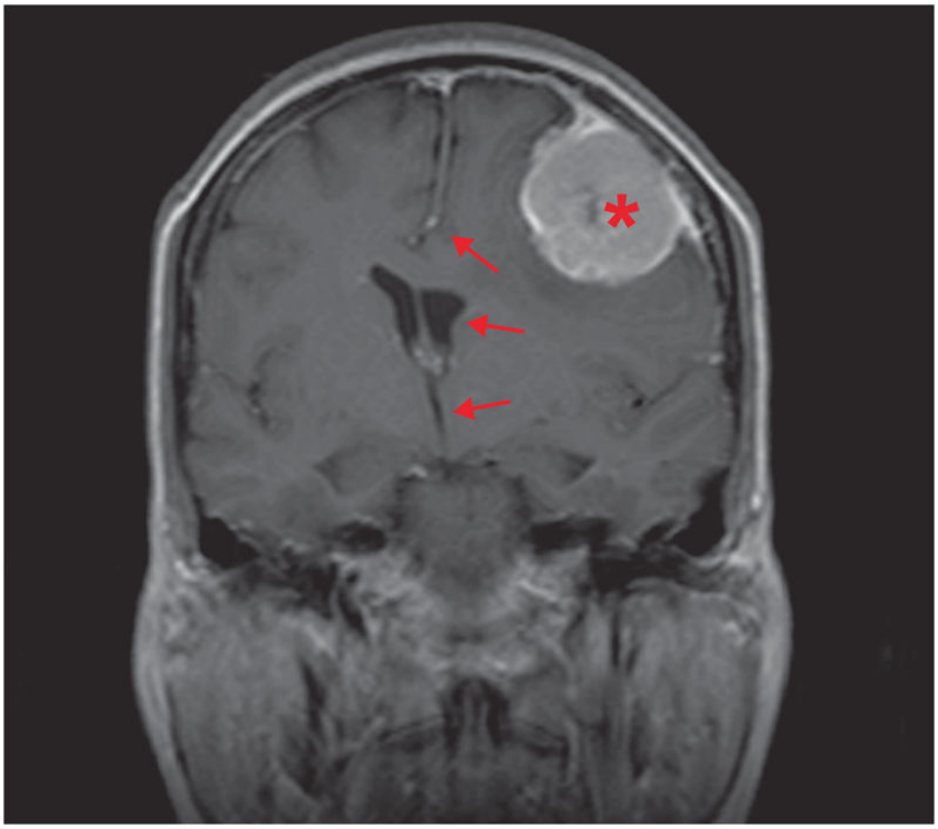


FIGURA 175-2 RM cerebral, corte coronal. Se observa una lesión que capta gadolinio de forma intensa *(asterisco)* y que está enganchada a la duramadre de la convexidad; causa efecto de masa y desplazamiento de estructuras subyacentes *(flechas)*. La imagen es típica de un meningioma.

El meningioma parasagital (silviano y de otras zonas de la convexidad) se manifiesta clínicamente por síntomas generales y focales. A menudo, por su lento crecimiento los síntomas anteceden al diagnóstico durante años. Otros meningiomas (surco olfatorio) producen síndromes característicos (v. más adelante). En los casos accesibles, la escisión total del tumor produce una curación permanente. Si la extirpación es incompleta, el tumor suele recidivar. La radioterapia está indicada en los tumores que recidivan o en los que histológicamente se definen como atípicos o anaplásicos.

Linfoma cerebral primario

Representa menos del 2% de los tumores cerebrales. Su incidencia es particularmente elevada en pacientes inmunodeprimidos (sida, trasplantes renales y cardíacos, ataxia-telangiectasia, enfermedad de Wiskott-Aldrich y

otros tipos de inmunodeficiencias congénitas). *Histológicamente* son linfomas de células grandes y con marcadores de superficie que los relacionan, en la mayor parte de los casos, con los linfocitos tipo B. En el 85% de los casos, el linfoma se presenta como una o varias masas supratentoriales que captan contraste de forma homogénea en la RM (fig. 175-3). En raras ocasiones, aparece de forma difusa con distribución periventricular. En algunos casos, responde al tratamiento con glucocorticoides, pero indefectiblemente reaparece si no se aplica otro tipo de tratamiento. Aunque no presenta diseminación sistémica, un 15%-20% muestra en el diagnóstico afección vítrea o meníngea.

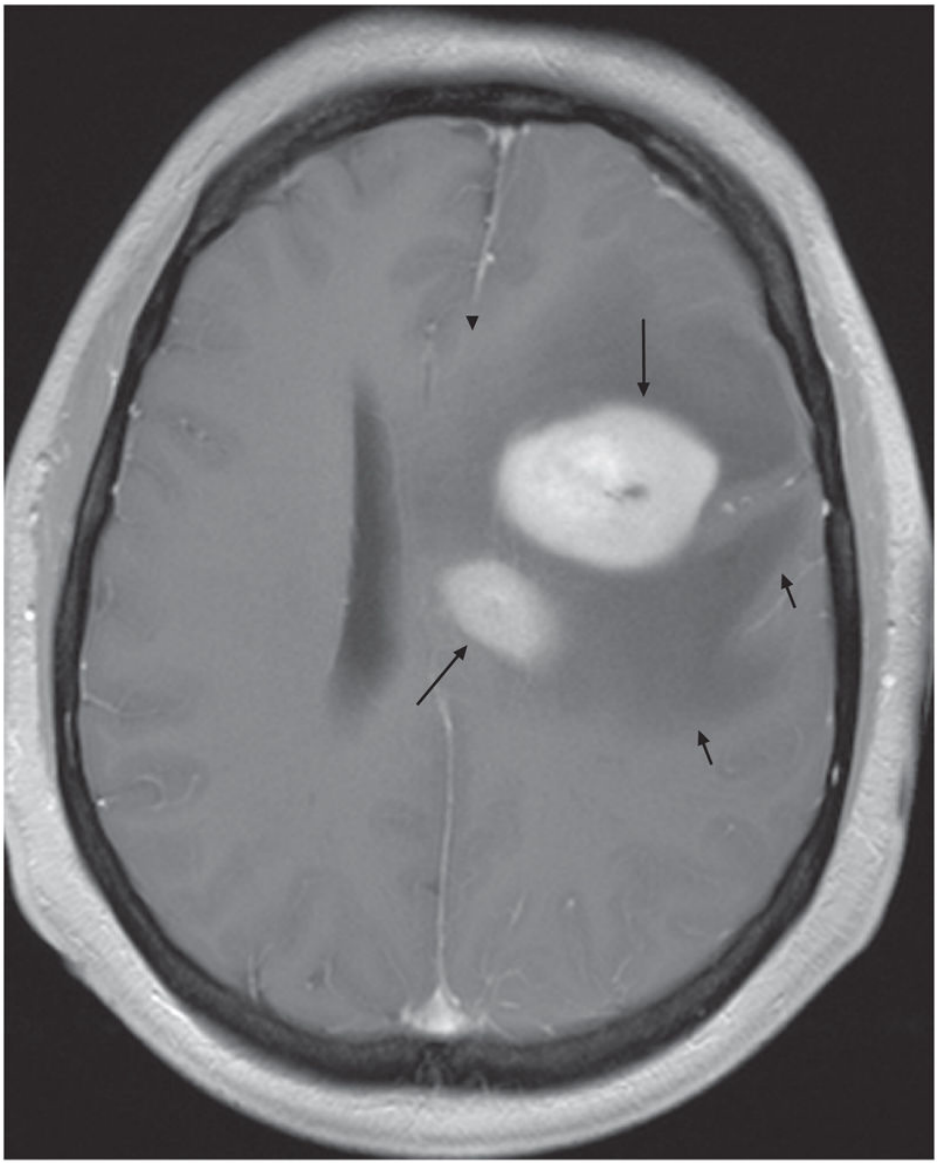


FIGURA 175-3 RM de un paciente con linfoma cerebral primario. Se observan dos nódulos que captan gadolinio de forma homogénea situados en el centro semioval del hemisferio izquierdo *(flechas largas)*. Los nódulos se asocian a edema *(flechas cortas)* y desplazamiento de la línea media *(punta de flecha)*.

El *tratamiento* consiste en resección quirúrgica, seguida de protocolos combinados de quimioterapia y radioterapia que incluyan metotrexato y citarabina en dosis elevadas más radioterapia holocraneal o trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos, como tratamiento de consolidación. La respuesta inicial suele ser buena, pero la mayoría

recidiva; la supervivencia media en los que reciben tratamiento completo es de alrededor de 36 meses.

En pacientes mayores de 60 años, el riesgo de neurotoxicidad derivado fundamentalmente de la radioterapia indica el uso solamente de quimioterapia en su tratamiento. Se desconoce si la consolidación de la respuesta mediante un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos incrementa la supervivencia respecto a la radioterapia, pero ofrece una menor tasa de recidivas y menor toxicidad cognitiva.

Tumores metastásicos

Las metástasis cerebrales se describen más adelante.

Tumores que se manifiestan inicialmente por signos de hipertensión intracraneal

Meduloblastoma

Es un tumor propio de la infancia, que en el 75% de los casos se origina en el vermis cerebeloso y crece hacia el cuarto ventrículo. En pacientes adultos es más común en los hemisferios cerebelosos. Los síntomas iniciales son vértigo, cefalea, desequilibrio en la marcha y papiledema. Estos tumores son malignos, de histología característica. Con frecuencia metastatizan en las paredes ventriculares y el espacio subaracnoideo.

El estudio de los meduloblastomas debe incluir examen del líquido cefalorraquídeo (LCR) y RM espinal para evaluar el grado de diseminación. Es importante su clasificación molecular en cuanto al pronóstico y para potenciales tratamientos dirigidos. Los asociados a activación de la vía WNT (del inglés *wingless-related integration site*) (grupo 1) representan el 10% de los meduloblastomas y tienen un mejor pronóstico. El 30% de los meduloblastomas tienen activación de la vía SHH (del inglés *sonic hedge hog*) (grupo 2) y responden mal al tratamiento, excepto en niños pequeños con variedad desmoplásica en la histología, en los que presentan muy buen pronóstico. Los meduloblastomas del grupo 3 suelen tener amplificación del oncogén Myc y diseminación metastásica en el momento del diagnóstico. El grupo 4 de meduloblastomas es el más frecuente y no tiene un marcador genético determinado. El pronóstico dependerá del grado de

diseminación en el momento del diagnóstico. Los pacientes sin evidencia de diseminación y con mínimo o ningún resto tumoral posquirúrgico se tratan con radioterapia holocraneal (36 Gy), sobre el lecho tumoral (55 Gy) y espinal (36 Gy). El tratamiento adyuvante con quimioterapia (CCNU, cisplatino y vincristina) se recomienda en niños, ya que alarga la supervivencia y permite reducir la dosis de radioterapia holocraneal y espinal a 23 Gy, pero se desconoce su impacto en adultos. La supervivencia global a los 5 años es del 80%. El subgrupo de pacientes con alto riesgo de recidiva (exéresis subtotal, diseminación, edad inferior a 3 años) presenta supervivencias inferiores al 50%.

Ependimoma

Este tumor representa el 5% de los tumores intracraneales y el 50% de los gliomas espinales. El tipo histológico más común se localiza preferentemente en el IV ventrículo y aparece en las dos primeras décadas de la vida. El ependimoma mixopapilar es una variante casi exclusiva de la región del cono y la cola de caballo. La variante anaplásica es más rara y puede aparecer *de novo* o como malignización del ependimoma.

El tratamiento es quirúrgico. Si la resección es completa, no está indicada la radioterapia, a menos que sea un tumor anaplásico. El impacto de la radioterapia en la supervivencia en resecciones subtotales no está claro. La supervivencia a los 5 años oscila entre el 30% y el 80%, dependiendo del grado de resección, la variante histológica (mejor en los de tipo mixopapilar) y la localización supra- o infratentorial (mejor pronóstico).

El *papiloma del plexo coroideo* es un tumor intraventricular (lateral, 50%; III ventrículo, 10%, y IV ventrículo, 40%), típico de la infancia que se presenta con hidrocefalia y papiledema.

Otros tumores menos frecuentes

El *hemangioblastoma del cerebelo* cursa con un cuadro de hipertensión intracraneal y ataxia. Estos angiomas a veces forman parte de la enfermedad familiar de *von Hippel-Lindau*, caracterizada por hemangioblastomas del sistema nervioso central, con frecuencia múltiples, angiomatosis de la retina, quistes renales y pancreáticos, y carcinoma de células renales.

El *craneofaringioma* es un tumor derivado de restos epiteliales presentes en la porción tuberal del tallo de la hipófisis. Se manifiesta clínicamente antes de los 15 años de edad. Es quístico, de localización supraquiasmática y, con menos frecuencia, intraselar. Al crecer puede comprimir el lóbulo frontal o el III ventrículo, el hipotálamo y el quiasma óptico. Clínicamente presenta síntomas de hipertensión intracraneal o de disfunción hipotalámica, hipofisaria y quiasmática. El *tratamiento* consiste en la aspiración del contenido del quiste, seguida de la extirpación de la cápsula, si es posible en su totalidad. Es un tumor poco radiosensible, aunque en casos de recidiva puede plantearse la irradiación mediante protones.

Tumores que producen un síndrome intracraneal característico

Neurinoma del acústico

Se origina en la división vestibular del VIII par craneal, dentro del conducto auditivo interno. Crece hacia la fosa posterior, para ocupar el ángulo pontocerebeloso, y comprime los pares craneales VII y V y, con menor frecuencia, el IX y el X. Predomina en la quinta década de la vida y afecta a ambos sexos por igual. El 20% de los pacientes con neurofibromatosis tipo 2 padece neurinomas del acústico, a menudo bilaterales.

Es una neoplasia benigna, bien encapsulada, con una histología característica (células fusiformes agrupadas en fascículos y empalizadas). Los síntomas iniciales más frecuentes son disminución de la audición, cefaleas, sensación de mareo e inestabilidad en la marcha. El *tratamiento* consiste en la extirpación quirúrgica del tumor. En pacientes ancianos o con riesgo quirúrgico elevado estaría indicado el tratamiento con radiocirugía.

Otras lesiones que producen un *síndrome del ángulo pontocerebeloso* semejante al del neurinoma del acústico son: neurinoma del ganglio de Gasser, meningioma del ángulo pontocerebeloso, colesteatoma del hueso temporal, tumor del glomo yugular, metástasis, malformaciones vasculares y plasmocitoma del peñasco.

Otros tumores menos frecuentes

Incluyen: a) *tumor de la región pineal*, que causa parálisis de la mirada vertical (síndrome de Parinaud) y dilatación pupilar con conservación del reflejo de la acomodación, pero no el fotomotor; b) *meningioma del surco olfatorio*, que produce anosmia, ceguera unilateral y trastornos mentales; c) *adenoma hipofisario* (v. cap. 234, Enfermedades del hipotálamo y la adenohipófisis); d) *glioma del tronco cerebral*, que aparece en la primera década de la vida y produce parálisis unilateral de pares craneales y síntomas de afección de vías largas contralaterales; e) *glioma del nervio óptico*, que produce pérdida de visión monocular progresiva y proptosis; en ocasiones aparecen síntomas de afección hipotalámica; f) *cordoma del clivus*, propio de adultos jóvenes, con tendencia a la invasión local, radiosensible y que produce afección variable de los pares craneales II a XII, unilateral o bilateral, y g) *tumores del agujero occipital* (neurinomas o meningiomas) que cursan con dolor occipital, cuadriparesia espástica, parálisis atrófica con reflejos abolidos de extremidades superiores, signo de Lhermitte, afección de los pares craneales X, XI y XII y elevación de proteínas en el LCR.

Diagnóstico

El diagnóstico de una neoplasia intracraneal se establece por el cuadro clínico y exploraciones complementarias que generalmente confirman la presencia del tumor, su localización y, a veces, su histología. Entre ellas, la más útil es la RM. El *diagnóstico diferencial* debe establecerse con otros procesos expansivos intracraneales no tumorales, como hematomas subdurales, abscesos cerebrales, quistes parasitarios, procesos inflamatorios secundarios a enfermedades sistémicas y malformaciones vasculares, así como los AVC (los tumores intracraneales pueden manifestarse inicialmente por un ictus) y las enfermedades desmielinizantes (formas seudotumorales de esclerosis múltiple).

Complicaciones neurológicas del cáncer

Los pacientes con cáncer presentan a menudo complicaciones neurológicas, muchas de las cuales son graves y requieren un diagnóstico precoz para evitar la afección neurológica irreversible que repercutirá en su calidad de vida. Se clasifican en metastásicas y no metastásicas (cuadro 175-2).

Cuadro 175-2 Complicaciones neurológicas del cáncer

Metastásicas

- Metástasis cerebrales
- Meningitis neoplásica
- Metástasis epidurales espinales
- Infiltración de plexos nerviosos
- Compresión de pares craneales por metástasis en la base del cráneo

No metastásicas

- Accidentes vasculares cerebrales
- Trastornos metabólicos
- Infecciones del sistema nervioso
- Complicaciones del tratamiento
- Síndromes paraneoplásicos

Metástasis cerebrales

Constituyen la complicación más frecuente y están presentes en el 15% de las autopsias de pacientes con cáncer. Los tumores primarios más frecuentes son cáncer de pulmón, cáncer de mama y melanoma maligno, mientras que otros, como los cánceres de próstata, de estómago o de páncreas, raras veces las producen. Las metástasis cerebrales suelen ser supratentoriales y, en alrededor del 30% de los pacientes, únicas.

El *cuadro clínico* se caracteriza por la aparición, en días o semanas, de un déficit neurológico, que dependerá de la localización de las metástasis, cefalea por hipertensión intracraneal o crisis epilépticas. El método diagnóstico de elección es la RM con administración de contraste (gadolinio). En pacientes con cáncer conocido, la aparición en la RM o la TC craneales de una o varias lesiones redondeadas que captan contraste de forma homogénea o en anillo y rodeadas de edema es suficiente para establecer el diagnóstico de metástasis cerebral, si bien la imagen en sí no es patognomónica. En pacientes sin evidencia de cáncer, la presencia de una o varias lesiones en la TC o la RM craneales obliga a descartar una neoplasia sistémica. En ausencia de síntomas o signos sugestivos de afección de un órgano concreto, el estudio ha de limitarse a una analítica general, lo que incluye marcadores tumorales, radiografía de tórax y TC toracoabdominal. No está clara la relación coste-eficacia del *screening* de tumor primario mediante PET-TC respecto a un abordaje más convencional. Si estos estudios son negativos, el diagnóstico ha de confirmarse por biopsia de la lesión cerebral o extirpación de esta si es única y accesible.

Las metástasis cerebrales suelen tener mal pronóstico al indicar la presencia de un cáncer diseminado. El *tratamiento* incluye el uso de dexametasona para mejorar los síntomas causados por el edema circundante. La dosis ideal no es bien conocida, pero oscila entre 4 y 16 mg/día de dexametasona por vía oral. Siempre debe administrarse la mínima dosis de dexametasona con la que se logre un beneficio y, de este modo, reducir en lo posible la aparición de efectos adversos. En pacientes con metástasis cerebrales múltiples, únicas no accesibles quirúrgicamente, o cáncer sistémico no controlado, el tratamiento paliativo mediante radioterapia holocraneal no ha demostrado ser más eficaz, ni mejorando la calidad de vida ni incrementando la supervivencia, que el tratamiento de soporte con dexametasona. En pacientes con cáncer primario controlado sin evidencia de metástasis diseminadas y una única metástasis cerebral accesible quirúrgicamente, la cirugía o la radiocirugía es claramente superior al tratamiento con radioterapia sola y consigue una supervivencia media de 8-12 meses. La tendencia es a realizar radioterapia focal de la cavidad quirúrgica y omitir la holocraneal, ya que esta última, si bien previene la aparición de nuevas metástasis, no incide en la supervivencia y existe peligro de deterioro cognitivo.

Metástasis epidurales

Las metástasis epidurales ocurren en el 5%-10% de los pacientes con cáncer, y sin un diagnóstico y un tratamiento precoces suelen causar compresión de la médula o las raíces espinales que determina una grave disminución de la calidad de vida. Los tumores primarios más frecuentes son el cáncer de mama, el de pulmón y el de próstata. En más del 90% de los casos, el cuadro inicial consiste en dolor de espalda intenso, a veces con componente radicular y que empeora con el decúbito. Si se deja evolucionar, la compresión del tejido nervioso causa una mielopatía o un síndrome de la cola de caballo, según el nivel de la metástasis, de evolución subaguda. La prueba de elección es la RM de la columna.

El *tratamiento* de elección es la radioterapia, que debe iniciarse de forma inmediata si hay afección medular. En este último caso también debe asociarse dexametasona para reducir el edema medular causado por la compresión. El tratamiento quirúrgico estaría indicado en los pacientes sin cáncer conocido, cuando se sospecha que la lesión epidural no es una metástasis (p. ej., absceso o hematoma) o si existe progresión de la metástasis después de la radioterapia. En pacientes con metástasis compresivas únicas, la cirugía radical con exéresis de la masa tumoral vertebral que comprime la médula seguida de radioterapia se demostró más eficaz que la radioterapia sola en el control del dolor y la mejoría de la deambulación.

Meningitis neoplásica

El término *meningitis neoplásica* indica la invasión de las leptomeninges por un cáncer sistémico. La causa más frecuente de este proceso es la leucemia aguda linfoblástica, seguida de algunos tipos de linfomas de alto grado de malignidad, otros tipos de leucemias agudas, el cáncer de pulmón y el de mama.

El *cuadro clínico* se caracteriza por la aparición de síntomas multifocales, en particular hipertensión intracraneal, parálisis de nervios craneales, específicamente los oculomotores, el facial y el auditivo, y afección de la cola de caballo. La TC suele ser normal o evidenciar signos de hidrocefalia cuadriventricular; asimismo, el 30% de los pacientes presentará también

una RM craneal normal. En el 30%-40% de los casos se observa captación difusa o local de contraste por las meninges. El examen del LCR casi siempre muestra pleocitosis discreta, normalmente inferior a 200 linfocitos/µL, hiperproteinorraquia variable y valores bajos de glucosa en menos del 30% de los pacientes. El *diagnóstico* definitivo se establece al demostrar en el examen citológico células malignas en el LCR. En la primera punción lumbar la citología es negativa en el 50% de los pacientes, por lo que es necesario efectuar una segunda punción para incrementar la sensibilidad diagnóstica de la prueba.

El *pronóstico* de la meningitis neoplásica depende del tipo de tumor y del momento de su aparición en relación con el cáncer. En la meningitis por leucemia aguda linfoblástica en el momento del diagnóstico o como primera recidiva, el *tratamiento* con metotrexato intratecal, asociado a radioterapia en las áreas sintomáticas, junto con el tratamiento de la leucemia, puede determinar una remisión completa. En pacientes con meningitis secundaria a linfoma o tumores sólidos el pronóstico es malo y el tratamiento con quimioterapia intratecal, asociado o no a radioterapia, raras veces determina remisiones o la curación.

Complicaciones no metastásicas

Complicaciones cerebrovasculares

Se presentan en alrededor del 10% de los pacientes con cáncer. La incidencia, el tipo y el mecanismo de la afección vascular varían según el tumor. En pacientes con leucemia, los hematomas cerebrales constituyen la complicación más frecuente que puede presentarse en el momento del diagnóstico (leucemia promielocítica) o en la recidiva (leucemias mieloblásticas) en el contexto de fiebre y trombocitopenia. Los infartos cerebrales son menos frecuentes y suelen estar causados por émbolos sépticos de *Aspergillus* spp. o ser una complicación de trombosis venosa inducida porL-asparaginasa empleada en el tratamiento de las leucemias.

En tumores sólidos, la incidencia de hematomas y la de infartos cerebrales son similares. La causa principal es la hemorragia en el seno de las metástasis cerebrales, hecho frecuente en los melanomas o los coriocarcinomas. Los infartos cerebrales suelen estar causados por

coagulación intravascular crónica o endocarditis trombótica no bacteriana (adenocarcinomas de pulmón, estómago o páncreas). El infarto cerebral puede ser la primera manifestación de la neoplasia o de su recidiva. Las pruebas de coagulación y la ecografía cardíaca suelen ser normales, por lo que el tratamiento anticoagulante está indicado en ausencia de otra causa clara que justifique el infarto cerebral.

Complicaciones del tratamiento del cáncer

Muchos fármacos antineoplásicos y la radioterapia son neurotóxicos. La neurotoxicidad depende de la dosis, la vía de administración y la parte del sistema nervioso que esté expuesta. En la tabla 175-2 se resumen los síndromes neurológicos causados por toxicidad, así como los agentes que con más frecuencia los producen. Los síndromes agudos que aparecen durante el tratamiento o inmediatamente después de él suelen estar causados por fármacos antineoplásicos y muchos de ellos son, al menos, parcialmente reversibles. En cambio, los síndromes crónicos aparecen meses o incluso años después. La radioterapia y el metotrexato son los tratamientos que producen toxicidad diferida con mayor frecuencia. El tratamiento con anticuerpos contra moléculas que previenen la activación del sistema inmune se usa con más frecuencia en varios tipos de tumores, particularmente melanoma, cáncer renal y cáncer de pulmón y en un 2% de los pacientes favorecen la aparición de síndromes neurológicos autoinmunes como miastenia, síndrome de Guillain-Barré o encefalitis.

Tabla 175-2

Complicaciones neurológicas del tratamiento del cáncer

Complicaciones	Tratamiento
Agudas	
Delirio/confusión	Glucocorticoides, ifosfamida, *immune checkpoint inhibitors*
Crisis epilépticas	Ciclosporina, busulfán
Leucoencefalopatía posterior reversible	Múltiples antineoplásicos
Síndromes focales transitorios	Metotrexato (dosis altas)
Síndrome cerebeloso	Ara-C (dosis altas)
Mielopatía	Metotrexato, ara-C intratecal intratecales
Neuropatía	Vincristina, cisplatino, oxaliplatino, taxanos, bortezomib, *immune checkpoint inhibitors*
Miastenia/miositis	*Immune checkpoint inhibitors*
Crónicas	
Leucoencefalopatía	Metotrexato intratecal, radioterapia
Plexopatía/mielopatía	Radioterapia
Tumores cerebrales	Radioterapia

Ara-C: arabinósido de citosina.

Síndromes paraneoplásicos

Se trata de síndromes que aparecen en relación con un cáncer, generalmente oculto, y cuya causa no es aún bien conocida. Los síndromes paraneoplásicos son poco frecuentes, con una incidencia inferior al 1% de los pacientes con cáncer, y pueden afectar a diversas partes del sistema nervioso (tabla 175-3). Tienen en común la aparición subaguda del cuadro clínico, generalmente grave, en ausencia de evidencia de cáncer, que no suele manifestarse hasta meses o años después del síndrome neurológico. Dada su escasa incidencia y la ausencia del tumor al inicio de la enfermedad, el diagnóstico requiere un alto índice de sospecha. Se han

descrito autoanticuerpos antineuronales muy específicos que permiten orientar el diagnóstico (v. tabla 175-3).

Tabla 175-3

Síndromes neurológicos paraneoplásicos

Síndrome	Tumor asociado	Autoanticuerpo
Degeneración cerebelosa	Mama, ovario	Anti-Yo[a]
	Hodgkin	Anti-Tr[a]
	CCPP	Anti-CCVD[b], SOX1
Encefalitis límbica[c]	CCPP	Anti-GABABR[b]; anti-AMPAR[b]; anti-Hu[a]
	Testículo	Anti-Ma2[a]
	Hodgkin	Anti-mGluR5[b]
Encefalitis	Teratoma ovario	Anti-NMDAR[b]
Síndrome de Morvan	Timoma	Anti-CASPR2[b]
Encefalitis de tronco[c]	CCPP	Anti-Hu
Opsoclono-mioclono	CCPP, neuroblastoma	—
	Mama	Anti-Ri[a]
Mielopatía necrótica	Pulmón, linfoma	—
Neuropatía motora	Linfoma	—
Neuropatía sensitiva[c]	CCPP	Anti-Hu, anti-CV2[a]
Neuropatía autonómica[c]	CCPP	Anti-Hu
Neuropatía mixta	Pulmón, linfoma	Anti-CV2 si está asociada a CCPP
Multineuritis	Próstata, riñón	—
Síndrome de la persona rígida	Mama	Anti-anfifisina I[a]
Síndrome de Eaton-Lambert	CCPP	Anti-CCVD/anti-SOX1[a]
Dermatomiositis	Mama, pulmón	—

Anti-CCVD: anticanales de calcio dependientes del voltaje; anti-GABABR: antirreceptor del ácido γ-aminobutírico de tipo B; anti-NMDA: antirreceptores de *N*-metil-D-aspartato; CCPP: carcinoma de células pequeñas de pulmón.

[a] Anticuerpos denominados *onconeurales,* raramente aparecen en pacientes que no tienen cáncer.

[b] Anticuerpos contra antígenos de superficie; su presencia indica el origen autoinmune del síndrome neurológico, pero no confirma la presencia de cáncer.

[c] Síndromes englobados en el concepto de encefalomielitis paraneoplásica.

Los síndromes neurológicos paraneoplásicos centrales más frecuentes son la degeneración cerebelosa y la encefalomielitis paraneoplásica. La *degeneración cerebelosa paraneoplásica* se caracteriza por la destrucción aislada de las células de Purkinje del cerebelo, que origina un síndrome pancerebeloso de rápida evolución. Suele asociarse a cánceres de ovario, mama, pulmón y linfoma de Hodgkin. La encefalomielitis paraneoplásica se caracteriza por pérdida neuronal e infiltrados inflamatorios parenquimatosos y perivasculares en diversas localizaciones del sistema nervioso.

El cuadro clínico depende del área afectada. La *encefalomielitis paraneoplásica* puede manifestarse por un cuadro de trastorno de la memoria (encefalitis límbica), alteración de pares craneales y cerebelo (encefalitis de tronco) o una neuropatía sensitiva por lesión del ganglio raquídeo posterior o, con frecuencia, por una combinación de los síndromes descritos. El tumor asociado es casi siempre un carcinoma de células pequeñas de pulmón. Además de la neuropatía sensitiva, otros síndromes paraneoplásicos del sistema nervioso periférico son el *síndrome de Eaton-Lambert*, que se asocia hasta en el 50% de los casos a un carcinoma de pulmón de células pequeñas, y la *dermatomiositis*, que suele asociarse a adenocarcinomas, sobre todo de mama.

La incidencia de neuropatías sensitivomotoras paraneoplásicas es muy baja, con la excepción de la neuropatía asociada a mieloma osteosclerótico. Ante toda neuropatía progresiva de origen desconocido, la búsqueda de neoplasia debe incluir sólo la práctica de una radiografía de tórax, una analítica general, con proteinograma incluido, y una gammagrafía ósea para descartar lesiones osteoscleróticas aisladas.

La causa de estos síndromes es desconocida. El descubrimiento de autoanticuerpos antineuronales específicos en alguno de estos síndromes ha reforzado la hipótesis autoinmune, en la que una respuesta inmunitaria inicialmente dirigida contra antígenos tumorales afecta al sistema nervioso, que presenta antígenos idénticos o similares. Esta posibilidad sólo se ha demostrado claramente en el *síndrome de Eaton-Lambert*, en el cual anticuerpos contra los canales del calcio presentes en el tumor y en la presinapsis de la unión neuromuscular desencadenan el síndrome clínico.

La evolución clínica es variable, ya que algunos síndromes (p. ej., síndrome de Eaton-Lambert) suelen mejorar con el tratamiento antitumoral

e inmunodepresor, mientras que otros (p. ej., degeneración cerebelosa subaguda) se caracterizan por la destrucción neuronal, por lo que el cuadro clínico es irreversible, aunque puede estabilizarse tras el tratamiento del tumor.

Bibliografía especial

De Angelis LM, Posner JB. *Neurologic Complications of Cancer*. Philadelphia: F. A. Davis Company; 2008.

Grisold W, Soffietti R. *Neuro-Oncology. Part II. Handbook of Clinical Neurology*. Philadelphia: Elsevier; 2012: p. 2-961.

Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK. *WHO classification of tumours of the central nervous system*. 4.ª ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2007.

Louis WN, Perry B, Reifenberg HR, von Deimling DM, Figarella-Branger MI, Cavenee MD, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol*. 2016;131(6):803–820.

176

Enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso central

Ó. Fernández Fernández

A. Saiz Hinarejos

Concepto y clasificación

Los axones en el SNC presentan una envoltura formada por la aposición sucesiva de capas concéntricas de la membrana de los oligodendrocitos. La estructura multilamelar de composición lipoproteica resultante (mielina) actúa como un aislante y se interrumpe de forma segmentaria en los nodos de Ranvier para permitir los intercambios iónicos en estos y hacer posible una conducción más rápida de los potenciales de acción (conducción saltatoria). Las enfermedades de la mielina se dividen clásicamente en desmielinizantes o mielinoclásticas, en las que la mielina normal es destruida, y enfermedades desmielinizantes o leucodistrofias, en las que una anomalía metabólica de origen genético determina la formación de mielina anormal o un fracaso completo de la mielinización.

Las enfermedades desmielinizantes del SNC son procesos inflamatorios idiopáticos de curso crónico y a menudo recurrente (esclerosis múltiple [EM]) o agudo (encefalomielitis aguda diseminada). Existen otras enfermedades que afectan a la mielina, de origen infeccioso (leucoencefalopatía multifocal progresiva), tóxico-metabólicas (intoxicación por monóxido de carbono, déficit de vitamina B_{12}, intoxicación por mercurio, ambliopía alcohol-tabaco, mielinólisis central pontina, síndrome de Marchiafava-Bignami, hipoxia, radiación) y vasculares (enfermedad de Binswanger).

Esclerosis múltiple

Concepto

Las primeras descripciones anatomopatológicas fueron realizadas por Cruveilhier (1835) y Carswell (1838), pero fue Charcot quien ofreció, en 1868, la primera correlación clínico-patológica de la enfermedad y quien acuñó el concepto de esclerosis en placas, que hace referencia a los hallazgos anatomopatológicos. Los autores anglosajones la denominan esclerosis diseminada, aludiendo a la diseminación de las lesiones en el SNC. La denominación más empleada es la de esclerosis múltiple (EM), en referencia a las lesiones múltiples en el espacio y en el tiempo.

Etiopatogenia

Es una enfermedad de etiología desconocida, en la que probablemente un factor ambiental desconocido induce una respuesta inmunitaria anormal en personas genéticamente predispuestas. La consideración de los factores genéticos se basa en los siguientes hechos: 1) es entre 10 y 50 veces más frecuente en los parientes de afectados de la enfermedad que en la población general; 2) la concordancia entre gemelos monocigóticos es del 31% frente al 5% en gemelos dicigóticos; 3) el riesgo no se ve incrementado en sujetos adoptados por familias con algún paciente de EM, y 4) existe resistencia en ciertos grupos étnicos o asociación positiva con el origen escandinavo.

Los estudios indican que existe una susceptibilidad poligénica. El riesgo se incrementa por la presencia del haplotipo DRB1*1501, DQA1*0102, DQB1*0602, en la región de clase II del complejo mayor de histocompatibilidad o *human leukocyte antigen* (HLA), habiéndose hallado, además, más de 200 polimorfismos de nucleótido único en los pacientes, comparados con los controles sanos. La supuesta influencia ambiental se basa en que: 1) la prevalencia de la EM varía con la latitud (mayor frecuencia entre 40° y 60° de latitud norte y sur); 2) existe un cambio en la tasa de prevalencia en los inmigrantes, que difiere de la de sus progenitores y se sitúa en la misma frecuencia que la de la población autóctona cuando

emigran antes de los 15 años, y 3) se producen focos (excesos de frecuencia) y epidemias. La falta de radiación ultravioleta solar, el déficit de vitamina D, las infecciones por el virus de Epstein-Barr y el tabaco han sido implicados entre los factores causales o desencadenantes de la EM. También se ha relacionado esta enfermedad con los cambios asociados con el desarrollo, tales como el aumento de la higiene (exposición tardía a los agentes infecciosos y disminución de las parasitosis intestinales) y las variaciones en la dieta, que originan cambios en la microbiota intestinal. La obesidad infantil y el aumento de la ingesta de sal son otros factores implicados.

La inmunopatogenia de la EM podría estar relacionada con una activación periférica de células T autorreactivas en personas genéticamente susceptibles por la acción de un antígeno ambiental, probablemente un virus, que daría lugar a una reacción cruzada entre las proteínas de la mielina y la proteína exógena (vírica o bacteriana) a través de un proceso de mimetismo molecular. Otra posibilidad es que una lesión previa del SNC libere autoantígenos, que llegarían a la cadena linfática cervical, donde serían presentados a células T que se volverían autorreactivas. Una vez activadas en la periferia, las células autorreactivas (Th1 $CD4^+$ y Th17) migrarían a través de la barrera hematoencefálica. Este proceso involucra a las moléculas de adhesión VLA-4 *(very late antigen)*, presente en los linfocitos, y VCAM-1 *(vascular cell adhesion molecule)*, presente en el endotelio. Tras entrar en el SNC, las células T son reactivadas por la presentación de péptidos autoantigénicos por células presentadoras de antígeno (células dendríticas, macrófagos, células B) en el contexto de moléculas HLA de clase II, dando lugar a una cascada inflamatoria, con liberación de citocinas y quimiocinas, proliferación clonal de células T y reclutamiento de otras células inflamatorias (monocitos y células B), y activación persistente de microglia y macrófagos, lo que provoca daño mielínico y axonal. Células Th2 $CD4^+$ tratan de disminuir la acción de las células Th1 y Th17. La inflamación y desmielinización local expone nuevos antígenos de mielina, aportando nuevas dianas para las células T autorreactivas, fenómeno llamado diseminación epitópica. La activación posterior de células de la microglia da lugar a una inflamación persistente, aun en ausencia de nuevas oleadas de células infiltrativas desde la periferia.

Células T $CD8^+$ pueden producir lesiones directas a axones, neuronas y oligodendrocitos. Recientemente, se ha reconocido una participación importante de las células B, posiblemente por la producción de autoanticuerpos, de citocinas y como presentadoras de antígenos a las células T, basándose en la heterogeneidad de las lesiones y la presencia de estructuras semejantes a folículos linfoides en la zona subpial y en el éxito terapéutico con inmunoterapias basadas en las células B.

Aparte del importante papel de la desmielinización, también tiene lugar un proceso de lesión axonal temprano, que sería responsable de la discapacidad. Los mecanismos exactos no son bien conocidos, pero es probable que incluyan una lesión directa de la mielina y los oligodendrocitos por los linfocitos T $CD4^+$ y $CD8^+$, la microglia/macrófagos activados y el complemento, así como por los efectos indirectos de las citocinas proinflamatorias, tales como la IL-1β, el factor de necrosis tumoral α (TNF-α), el óxido nítrico y las metaloproteasas de la matriz (MMP). En la fase crónica, hay infiltrados inflamatorios meníngeos que se asocian con lesiones subpiales y podrían contribuir a la inflamación cortical y a la discapacidad.

Anatomía patológica

La lesión característica es la placa o lesión focal de desmielinización perivenosa, con inflamación y pérdida axonal variables, que afecta predominantemente a la sustancia blanca del cerebro, a la médula espinal y al nervio óptico, pero también a la corteza cerebral, incluida la zona subpial (fig. 176-1). Los infiltrados inflamatorios están constituidos por células T activadas (predominantemente $CD8^+$ con presencia variable de $CD4^+$), microglia/macrófagos, células plasmáticas y células B.

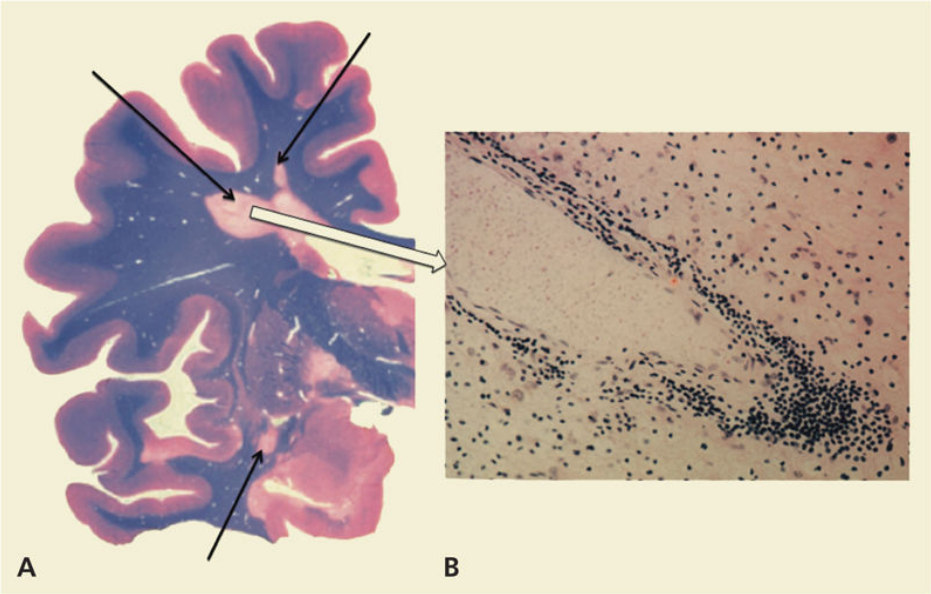


FIGURA 176-1 **A.** Placas de desmielinización en el cerebro, con distribución periventricular *(flechas).* **B.** Infiltrado perivenoso de células inflamatorias en el centro de una placa de esclerosis múltiple.

Las placas de la EM se clasifican como activas, crónicas y remielinizadas. Las lesiones activas son comunes en la fase recurrente-remitente (EMRR) y se caracterizan por desmielinización con relativa preservación de los axones, infiltrado macrofágico, astrocitos reactivos e inflamación perivascular y parenquimatosa. Las placas crónicas e inactivas son más frecuentes en los pacientes con formas progresivas y se asocian con desmielinización extensa, depleción axonal marcada, pérdida de oligodendrocitos y ausencia relativa de inflamación. Las placas remielinizadas se ven dentro de las placas activas o en sus márgenes y contienen axones finamente mielinizados y a menudo precursores de oligodendrocitos. Las «lesiones sombreadas» son lesiones parcialmente remielinizadas y se pueden apreciar tanto en la fase recurrente como en la fase progresiva de la enfermedad. La desmielinización cortical y la pérdida axonal se han reconocido en los últimos años como procesos importantes. Las lesiones son heterogéneas y este hecho se relaciona probablemente con el estadio de la enfermedad en un paciente determinado. La afectación cortical incluye desmielinización, pero también pérdida neuronal. Se han descrito lesiones subpiales e intra- y leucocorticales. Las lesiones corticales se correlacionan con el deterioro cognitivo. En las fases avanzadas, progresivas, de la enfermedad, existe una inflamación intersticial del

parénquima cerebral, caracterizada esencialmente por pequeños nódulos de microglia activada que irían lesionando todo el SNC de forma lentamente progresiva, contribuyendo a producir la atrofia cerebral que caracteriza a la EM como proceso inflamatorio y también neurodegenerativo.

Patogenia

La desmielinización altera la conducción saltatoria de las vías mielinizadas normales. La desmielinización parcial ocasiona un enlentecimiento en la conducción axonal, responsable del retraso e incluso el bloqueo en la conducción de los potenciales evocados, lo que da lugar, cuando la alteración ocurre en una vía elocuente, a la aparición de los síntomas de la enfermedad. La conducción nerviosa empeora con las elevaciones de temperatura (fenómeno de Uhthoff).

Los axones desmielinizados pueden descargar espontáneamente para dar lugar a los fosfenos y son más sensibles a la presión mecánica, para provocar la sensación eléctrica que desciende por la espalda o las extremidades al flexionar el cuello (síntoma y signo de Lhermitte). La transmisión efáptica entre axones desmielinizados contiguos es responsable de fenómenos paroxísticos como neuralgia del trigémino, ataxia y disartria, o postura tetánica de las extremidades, en respuesta a estímulos táctiles o al movimiento.

Cuadro clínico

La característica clínica más llamativa de la EM es su gran variabilidad, determinada por la localización de las lesiones, con predilección por ciertas partes del SNC: periventriculares, nervio y quiasma óptico, tronco cerebral, pedúnculos cerebelosos y médula. Ello da lugar a debilidad, alteración de la sensibilidad, alteración de la visión, diplopía, nistagmo, disartria, temblor intencional, ataxia, disfunción vesical, alteraciones del estado del ánimo y deterioro cognitivo. La presencia de síntomas y signos más o menos característicos y su diseminación en el espacio (más de una lesión en el neuroeje) y en el tiempo (más de un episodio de disfunción neurológica) permiten establecer el diagnóstico, si se descarta otra causa que pueda explicar mejor la sintomatología.

La EM es rara antes de los 10 años (2%-5%) y después de los 60 años (10%). En el 70% de los casos, la presentación es entre los 20 y los 40 años y afecta con mayor frecuencia a las mujeres que a los varones (2-3:1). En edades tardías (> 45 años), la proporción se iguala.

Síntomas y signos de comienzo

El síntoma más frecuente es la alteración de la sensibilidad (45%), en forma de parestesias o acorchamiento de uno o más miembros o del tronco (alteración del haz espinotalámico) o sensación de banda constrictiva en el tronco o los miembros (alteración cordonal posterior) con diversas combinaciones de hipoestesia táctil, térmica y dolorosa y/o disminución de la sensibilidad profunda, posicional y vibratoria, y signo de Romberg.

La alteración motora (40%) se caracteriza por paresia o torpeza de una mano y debilidad de la pierna ipsilateral. La debilidad se suele acompañar de aumento del tono muscular y de los reflejos osteotendinosos, presencia del signo de Babinski y, en ocasiones, ausencia de los reflejos cutáneos abdominales.

Los síntomas de disfunción del tronco cerebral, tales como disartria, diplopía, disfagia o vértigo, son menos frecuentes (25%). En la exploración es típica la presencia de nistagmo, oftalmoplejía internuclear, que cuando ocurre en una persona joven y es bilateral es muy sugestiva de EM. La oscilopsia (sensación de oscilación del entorno secundaria al nistagmo) y la parálisis facial nuclear son menos frecuentes.

La afección del nervio o quiasma óptico es característica, aunque menos frecuente como síntoma inicial (20%). La tríada habitual de la neuritis óptica es la pérdida de agudeza visual, el dolor ocular ipsilateral y la alteración de la visión de los colores. Se puede acompañar de cualquier tipo de alteración campimétrica, pero es más característico el escotoma central. Durante el episodio agudo, el fondo de ojo suele ser normal (neuritis retrobulbar) o existe un edema de papila (papilitis); se aprecia un defecto pupilar aferente relativo o pupila de Marcus-Gunn. Es frecuente que, al cabo de unas semanas, se aprecie una palidez de papila de predominio en la región temporal o difusa (atrofia óptica).

El cerebelo está afectado inicialmente con menor frecuencia (10%-20%) y es causa de disartria con lenguaje escandido, incoordinación de los

miembros o inestabilidad en la marcha. En la exploración se encuentra temblor intencional, dismetría, disdiadococinesia, ataxia de los miembros o del tronco y ampliación de la base de sustentación en la marcha.

La afección de los esfínteres o la aparición de síntomas de deterioro cognitivo, como manifestaciones iniciales aisladas, son muy infrecuentes. En estos casos, el diagnóstico es más complejo y sólo será posible cuando se asocien otros síntomas.

Síntomas y signos en el curso de la enfermedad

En el curso de la enfermedad suelen estar afectados la mayoría de los sistemas funcionales neurológicos citados. Las alteraciones más frecuentes son las motoras (90%) y las sensitivas (77%), en ambos casos de predominio en los miembros inferiores, y las cerebelosas (75%), seguidas en orden decreciente por las alteraciones de tronco cerebral, esfínteres, visuales y mentales. Otras alteraciones clínicas que se presentan con cierta frecuencia en la EM son:

- *Fatiga.* Es un síntoma muy frecuente (80%-90%) y que puede ser muy invalidante. Se exacerba con el calor, lo que la diferencia de la fatiga en los sujetos sanos.
- *Dolor.* En muchos pacientes (45%-80%): neuralgia del trigémino, espasmos tónicos, disestesias punzantes o urentes paroxísticas en extremidades o en tronco, signo de Lhermitte doloroso y lumbalgia.
- *Signo de Lhermitte.* Presente en el 20%-40% de los pacientes. Su presencia aislada en una persona joven, sin antecedente traumático, debe hacer sospechar una EM.
- *Deterioro cognitivo.* Los trastornos neuropsicológicos están presentes en el 40%-70% de los pacientes. Las alteraciones más frecuentes son la disminución de la velocidad de procesamiento, la memoria verbal, visual y de trabajo, la atención y las funciones ejecutivas y, menos a menudo, las alteraciones del lenguaje y la memoria inmediata y remota. Las alteraciones parecen relacionarse con la duración y curso de la enfermedad, la carga lesional en T2 y

las medidas de atrofia cerebral en la RM, en particular de la sustancia gris.

- *Trastornos afectivos.* El más frecuente es la depresión, que parece ser reactiva. La euforia es mucho más infrecuente.
- *Epilepsia.* La epilepsia es más frecuente (5%) que en la población general (0,5%); se pueden ver todo tipo de crisis, con excepción de las ausencias típicas.
- *Cuadros seudotumorales.* Muy ocasionalmente, la EM se puede presentar con un curso clínico y de neuroimagen que mimetiza un tumor cerebral.
- *Síntomas paroxísticos.* Son episodios breves, estereotipados y con frecuencia desencadenados por estímulos sensitivos o por el movimiento. La neuralgia del trigémino es el más frecuente (6%).
- *Narcolepsia.* Parece existir una relación entre ambas condiciones (ambas asociadas a HLA DR2).
- *Movimientos anormales.* Aparte del temblor intencional cerebeloso, se pueden presentar de forma ocasional corea, atetosis, balismo, mioclonías y distonías focales.
- *Alteraciones de los esfínteres.* Son frecuentes (70%) en el curso de la EM. En orden decreciente de frecuencia son: urgencia, urgencia-incontinencia, frecuencia miccional y micción interrumpida. La alteración urodinámica más frecuente es la hiperreflexia del detrusor, seguida de la disinergia vesicoesfinteriana. En ambas se producen síntomas irritativos (urgencia, frecuencia e incontinencia). La vejiga arrefléxica es menos frecuente y se acompaña de síntomas obstructivos (vaciado incompleto, micción interrumpida y dificultad para iniciar la micción). El estreñimiento es relativamente frecuente, al contrario que la incontinencia fecal. Las alteraciones en la esfera sexual (50%-90%) son impotencia y dificultad en la eyaculación en varones, y anorgasmia y disminución de la lubricación vaginal en mujeres.

Historia natural y formas evolutivas

El 80%-90% de los pacientes presentan un curso con brotes remitentes-recidivantes de disfunción neurológica, que a medida que se repiten en el

tiempo van dejando secuelas funcionales (EMRR). Tras 15-25 años, el 50% de esos pacientes pasan a un curso progresivo no relacionado con los brotes (EM secundariamente progresiva [EMSP]). El 10%-15% presentan un curso progresivo desde el inicio (forma primariamente progresiva [EMPP]), aunque algunos pueden presentar exacerbaciones ocasionales tras un inicio progresivo. Recientemente, se ha aceptado una nueva clasificación fenotípica de la enfermedad (fig. 176-2). Se consideran signos de actividad la existencia de brotes o la actividad por RM (lesiones nuevas o aumentadas en T2 y lesiones que captan gadolinio en T1). La evaluación de la actividad debe hacerse al menos una vez al año. En la fase progresiva, además, se incluye la presencia/ausencia de progresión medida con escalas clínicas.

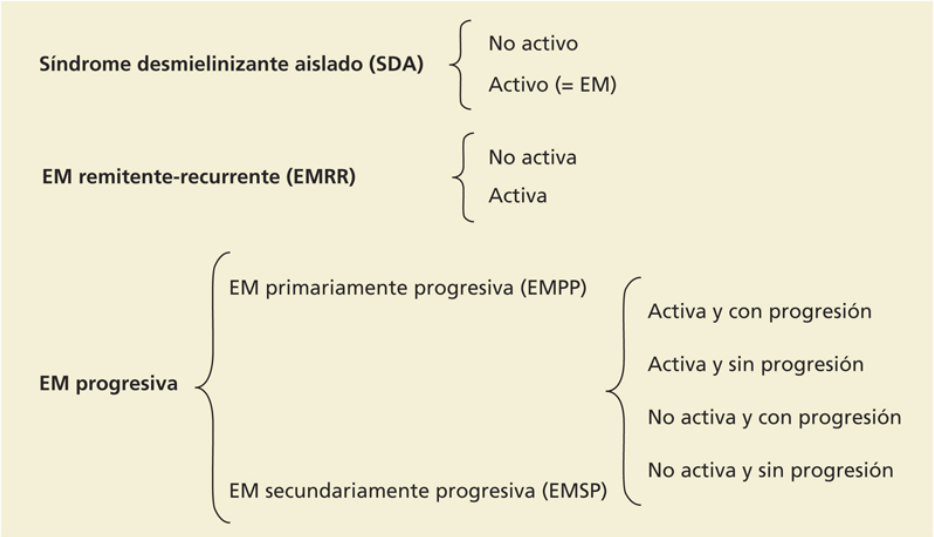


FIGURA 176-2 Fenotipos de la esclerosis múltiple (EM), según la clasificación de 2014.

Se denomina *síndrome radiológico aislado* cuando se detectan en la RM de una persona lesiones sugestivas de EM sin que haya presentado manifestaciones neurológicas previas, y *síndrome clínico aislado* (SCA) en el caso de pacientes que presentan un primer episodio clínico inflamatorio de tipo desmielinizante, similar al de los brotes típicos que presentan los pacientes con EM. Si estos pacientes cumplen criterios de diseminación en espacio y tiempo, pasan a ser diagnosticados de EM, de acuerdo con los criterios diagnósticos de 2017. Sobre la base de la nueva clasificación fenotípica, la EMRR puede ser activa o inactiva (v. fig. 176-2), y las formas

progresivas EMPP y EMSP se pueden subclasificar como activas y con progresión, activas sin progresión, no activas con progresión, y no activas y sin progresión (v. fig. 176-2).

Factores asociados con el comienzo de la enfermedad o de los brotes

De los potenciales factores desencadenantes del comienzo de la enfermedad o de la recurrencia de los brotes (embarazo, punción lumbar, vacunaciones, contraceptivos orales, traumas, operaciones quirúrgicas, estrés emocional, cansancio, calor) sólo se ha podido establecer una relación causal con las infecciones: el 10% de las infecciones respiratorias del tracto superior y gastrointestinal se seguirán de un brote, y un 30% de los nuevos brotes están relacionados con una infección. Durante el embarazo hay una reducción en la tasa de brotes, pero el riesgo se incrementa en el puerperio. Se ha visto relación con las vacunaciones con virus inactivados, por lo cual están contraindicadas, salvo necesidad mayor. Las vacunaciones con virus muertos no están contraindicadas.

Frecuencia de los brotes

La recurrencia de los brotes es variable, pero en promedio se dan de 0,3 a 0,5/año en los pacientes con EMRR, y alrededor de 0,2 en las EMSP.

Escalas de disfunción neurológica

Kurtzke desarrolló una escala de disfunción neurológica (EDSS, *Expanded Disability Status Scale*), que puntúa el deterioro de 0 (normal) a 10 (fallecido), con intervalos de 0,5 puntos. La puntuación se obtiene de la valoración cuantitativa de las alteraciones en la función piramidal, cerebelosa, del tronco cerebral, sensitiva, intestino-vejiga, visual y mental. A partir de un EDSS de 4,0, el deterioro viene marcado por la capacidad de deambulación.

La escala *Multiple Sclerosis Functional Composite Scale* (MSFC) se calcula sumando las puntuaciones en tres test estandarizados: 1) el T25W, o tiempo para caminar 25 pasos (7,5 m); 2) el *Nine Hole Peg Test* (9HPT), que mide el tiempo para meter y retirar nueve palitos de una caja con nueve

agujeros, y 3) el *Paced Auditory Serial Addition Test* (PASAT-3), o test de 3 s de audición seriada en pasos.

Exploraciones complementarias

Análisis del LCR

En el 65% de los casos la celularidad es normal (≤ 5/µL). Cifras superiores a 50/µL van en contra del diagnóstico. Los datos más característicos son: un índice de IgG elevado (> 0,7) y la presencia de bandas oligoclonales de IgG en más del 90% de los casos (fig. 176-3).

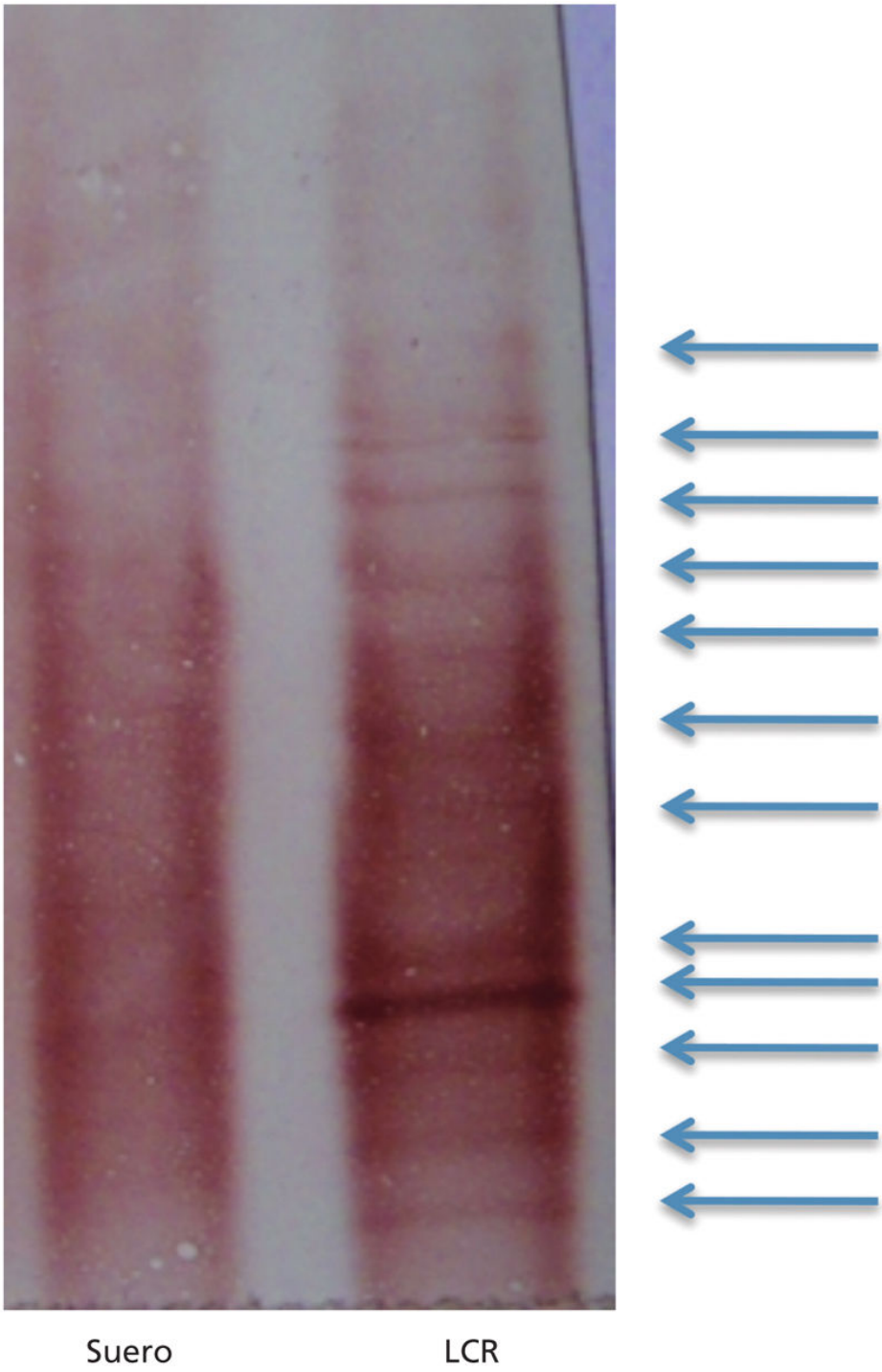


FIGURA 176-3 Bandas oligoclonales positivas (BO +, señaladas con *flechas*) en el líquido cefalorraquídeo que no están presentes en el suero.

Las bandas no son específicas, debido a que pueden estar presentes en otras enfermedades como panencefalitis esclerosante subaguda, otras infecciones víricas, neurosífilis, sarcoidosis, Behçet y otras enfermedades neurológicas autoinmunes.

Potenciales evocados

Proporcionan una medida fiable de la desmielinización y permiten detectar lesiones no evidentes por la exploración. Además, pueden ayudar al diagnóstico, al poner de manifiesto la existencia de una segunda lesión. Sin embargo, sólo los potenciales evocados visuales han demostrado su utilidad para identificar a pacientes con riesgo de desarrollar una EM.

Resonancia magnética

La RM permite: a) detectar lesiones de características desmielinizantes en el 95% de las RM craneales y en el 75% de las RM cervicales en los pacientes con EM; b) establecer el criterio de diseminación espacial (más de una lesión anatómica) y el temporal (aparición de nuevas lesiones o coexistencia de lesiones antiguas y nuevas); c) descartar otras causas; d) monitorizar la actividad (las lesiones en la RM aparecen 15 veces más frecuentemente que nuevos brotes clínicos); e) determinar el volumen cerebral y calcular el grado de atrofia, y f) avanzar en el conocimiento de los procesos patológicos: inflamación (captación de gadolinio en T1); desmielinización (proporción en la transferencia de magnetización); astrocitosis (lesiones en T2, refleja el incremento en el contenido de agua); daño axonal (*N*-acetil-aspartato mediante espectroscopia); atrofia cerebral, y agujeros negros en T1 (fig. 176-4).

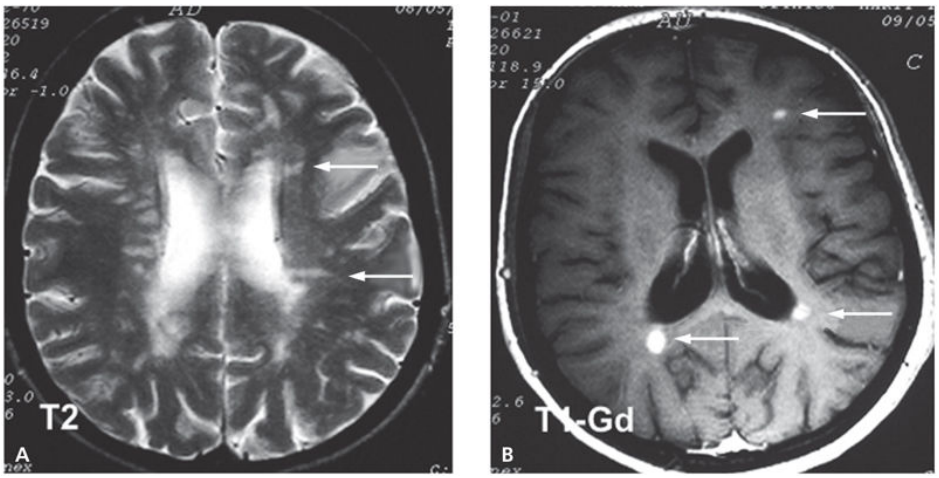


FIGURA 176-4 RM de cráneo. En la imagen potenciada en T2 **(A)** se aprecian múltiples lesiones periventriculares hiperintensas *(flechas).* En la imagen potenciada en T1 con gadolinio **(B)** se aprecian tres lesiones que captan el contraste *(flechas)*.

Diagnóstico

El diagnóstico se basa en la integración de hallazgos clínicos, de imagen y laboratorio, manteniendo el concepto de concurrencia de diseminación en el espacio y en el tiempo, y el que no exista otro proceso que pueda explicar las manifestaciones del paciente.

Desde 2001, se han utilizado los criterios de McDonald que se han ido redefiniendo a lo largo de los años para hacerlos más simples y accesibles, sin perder sensibilidad y especificidad. Estos criterios permiten evaluar la diseminación en el espacio y el tiempo a través de la RM (cuadro 176-1). La última revisión, criterios de McDonald 2017 (tabla 176-1 y cuadro 176-2), permite además que un paciente con un SCA típico que presente diseminación espacial por RM (v. cuadro 176-1) pueda ser diagnosticado de EM si se detectan bandas oligoclonales de IgG en el LCR. Lo realmente importante es que los criterios deben ser aplicados a pacientes que presenten síntomas típicos de EM y en los que se sospecha la enfermedad, y no para diferenciar la EM de otros procesos neurológicos.

Cuadro 176-1 Criterios de McDonald 2017 para demostrar diseminación en espacio y tiempo por RM

en un paciente con un síndrome clínico aislado

La diseminación en espacio puede ser demostrada por una o más lesiones hiperintensas en T2 que sean características de esclerosis múltiple en dos o más de las cuatro localizaciones siguientes: región cerebral periventricular*, cortical o yuxtacortical, infratentorial y médula espinal.

La diseminación en el tiempo puede ser demostrada por la presencia simultánea de lesiones captantes y no captantes de gadolinio, en cualquier momento, o por una nueva lesión hipertensa en T2 o captante de gadolinio en una RM de seguimiento con respecto a la exploración basal e independiente del tiempo en que se realizó la RM basal.

---

* Para algunos pacientes, por ejemplo, mayores de 50 años o con factores de riesgo vascular, podría ser prudente contabilizar un mayor número de lesiones periventriculares.

Tomado de Thomson AJ, Banwell BK, Barkhofet F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. Lancet Neurol 2018;17:162-73.

Tabla 176-1

Criterios de McDonald 2017 para el diagnóstico de esclerosis múltiple en pacientes con inicio en forma de brotes

	Número de lesiones con evidencia clínica objetiva	Datos adicionales necesarios para el diagnóstico de EM
≥ 2 brotes	≥ 2	Ninguno[a]
≥ 2 brotes	1 (evidencia histórica razonable de un brote previo que implica una lesión en localización anatómica diferente[b])	Ninguno[a]
≥2 brotes	1	Diseminación en espacio demostrado por otro brote que implica otra área o por RM[c]
1 brote	≥ 2	Diseminación en tiempo demostrado por otro brote o por RM[c], o bien por presencia de bandas oligoclonales
1 brote	1	Diseminación en espacio demostrado por otro brote que implica otra área o por RM[c] y diseminación en tiempo demostrado por otro brote o por RM[c], o bien por presencia de bandas oligoclonales

Si se cumplen los criterios y no hay una mejor explicación para la clínica, el diagnóstico es de EM; si hay sospecha sobre la base de un síndrome clínico aislado, pero no se cumplen completamente los criterios, el diagnóstico es de posible EM; si aparece un diagnóstico alternativo durante la evaluación, el diagnóstico es de no EM. Un brote (recaída, ataque, exacerbación) se define según síntomas informados por el paciente y con hallazgos objetivos que reflejan un evento típico inflamatorio desmielinizante focal o multifocal del SNC, con duración de al menos 24 h, con o sin recuperación, y en ausencia de fiebre o infección.

[a] No se precisan más pruebas para demostrar diseminación en espacio y tiempo. Sin embargo, a menos que no sea posible, se debería realizar una resonancia magnética (RM) en todos los pacientes en los que se considere el diagnóstico. Una RM medular o análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) debería realizarse en pacientes con insuficiente evidencia clínica y de RM para apoyar el diagnóstico, o con presentación diferente a la de síndrome clínico aislado o presentación atípica. Si las pruebas de imagen u otras (p. ej., LCR) se realizan y son negativas, se debe ser extremadamente cauto antes de hacer un diagnóstico de EM, y deben considerarse diagnósticos alternativos.

[b] El diagnóstico clínico basado en hallazgos objetivos durante dos brotes es más seguro. La evidencia histórica razonable de un brote previo, en ausencia de hallazgos objetivos

documentados, puede incluir eventos históricos con síntomas y evolución característicos de brote desmielinizante, pero al menos un brote debe estar apoyado por hallazgos objetivos.

[c] Los criterios de diseminación en espacio y tiempo por RM se describen en el cuadro 176-1.

Tomado de Thomson AJ, Banwell BK, Barkhofet F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. Lancet Neurol 2018;17:162-73.

Cuadro 176-2 Criterios diagnósticos de McDonald 2017 para pacientes con un curso clínico caracterizado por progresión desde el inicio (esclerosis múltiple progresiva primaria)

- La esclerosis múltiple progresiva primaria se puede diagnosticar en pacientes con:
  - Un año de progresión de la discapacidad (determinada retrospectiva o prospectivamente) independiente de un brote clínico
- Y dos de los tres siguientes criterios:
  - Una o más lesiones hiperintensas en T2 que sean características de esclerosis múltiple en una o más de las siguientes localizaciones: periventricular, cortical o yuxtacortical, o infratentorial
  - Dos o más lesiones hiperintensas en T2 en la médula espinal
  - Presencia de bandas oligoclonales en el líquido cefalorraquídeo

Tomado de Thomson AJ, Banwell BK, Barkhofet F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. Lancet Neurol 2018;17:162-73.

Diagnóstico diferencial

Debe dudarse del diagnóstico: 1) si no existen alteraciones visuales ni oculomotoras; 2) cuando hay ausencia completa de alteraciones sensitivas y esfinterianas; 3) en caso de curso progresivo en pacientes jóvenes; 4) cuando todos los hallazgos clínicos pueden explicarse por una lesión única; 5) si el LCR presenta valores altos en el número de células (en particular, polimorfonucleares) o de las proteínas totales y ausencia de bandas oligoclonales; 6) en ausencia de lesiones en la RM de cráneo y médula, y 7) en caso de presentaciones que son más sugestivas de un diagnóstico alternativo, que incluyen: neuritis óptica bilateral, mielitis transversa completa, parálisis oculomotora completa, náuseas, vómitos e hipo incoercible, encefalopatía, cefalea o meningismo.

En el diagnóstico diferencial de la EM se incluyen procesos inflamatorios como el espectro de neuromielitis óptica (NMO), lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren primario, poliarteritis nudosa, enfermedad de Behçet, angeítis granulomatosa, sarcoidosis, encefalomielitis aguda diseminada; enfermedades infecciosas como borreliosis, sida, paraparesia espástica tropical, leucoencefalopatía multifocal progresiva y neurosífilis; enfermedad cerebrovascular como CADASIL; heredoataxias; degeneración combinada subaguda; malformación de Arnold-Chiari, y leucodistrofias juveniles y del adulto (leucodistrofia metacromática y adrenomieloleucodistrofia).

Las exploraciones complementarias aconsejadas son: análisis de sangre, hematológico y bioquímico, con VSG; anticuerpos anti-DNA, anti-ENA, anti-Ro, anti-La y antifosfolipídico; serología de lúes, *Borrelia*, *Brucella* y HIV; enzima convertidora de la angiotensina; vitamina B_{12} y ácido fólico. Otras pruebas más específicas se realizarán en función de la sospecha clínica, como estudio de anticuerpos anti-AQP4, o anti-MOG, de DNA mitocondrial en linfocitos o muestra de biopsia; análisis de ácidos grasos de cadena larga; HLA; EMG, etc.

Pronóstico

La expectativa de vida es de unos 6-7 años menor que en la población general. Las causas de muerte más frecuentes son las infecciones y las enfermedades no relacionadas. Son factores pronósticos favorables:

comienzo a edad temprana, sexo femenino, síntomas de inicio visual y sensitivo, curso en brotes. Son factores pronósticos desfavorables: comienzo por encima de los 40 años, sexo masculino, inicio con síntomas motores y cerebelosos, recurrencia precoz tras el primer brote y curso progresivo desde el inicio.

Formas malignas y benignas

Existen casos con evolución muy rápida; en particular, la forma aguda o enfermedad de Marburg se asocia a una lesión pseudotumoral única o multifocal con efecto masa, que puede ocasionar un síndrome de herniación cerebral y causar la muerte en días o semanas. Otras formas, sin ser agudas, son de evolución rápida y consideradas malignas por originar el fallecimiento del paciente tras unos 5 años de evolución. Se denominan *formas benignas* aquellas que tras 10-15 años de evolución permiten desarrollar una vida normal (EDSS ≤ 3,0); las presentan menos del 10% de los pacientes.

Tratamiento

No existen fármacos profilácticos, curativos o reparadores.

Tratamiento del brote agudo

Glucocorticoides

La 6-metilprednisolona en dosis de 1 g/día i.v. durante 3-5 días ha mostrado acortar la duración de los brotes y acelerar la recuperación, pero no parece que aporte ningún beneficio funcional a largo plazo. Tampoco existen datos concluyentes que indiquen que el beneficio clínico dependa de la vía de administración, el tipo de glucocorticoide administrado o la dosis utilizada.

Recambio plasmático

Se ha demostrado útil (especialmente si se inicia precozmente) en pacientes con un episodio agudo grave de enfermedad desmielinizante inflamatoria del SNC que no hayan respondido al tratamiento con glucocorticoides. El

principal factor asociado a buena respuesta es el inicio precoz del tratamiento.

Tratamiento para modificar el curso de la enfermedad

En la actualidad se considera que en la EM en las fases iniciales es más prominente la inflamación y, en fases avanzadas, la neurodegeneración. Los tratamientos de que se dispone en la actualidad modifican esencialmente la inflamación y, por ello, parecen ser más eficaces cuanto antes se utilicen en el curso de la enfermedad.

Hay numerosos fármacos aprobados para el tratamiento de la EM (tabla 176-2): inmunomoduladores (interferón β [IFN-β], acetato de glatirámero, dimetilfumarato) e inmunodepresores (natalizumab, fingolimod, siponimod, teriflunomida, alemtuzumab, ocrelizumab, cladribina, azatioprina y mitoxantrona).

Tabla 176-2

Fármacos aprobados para el tratamiento de la esclerosis múltiple

Fármaco	Dosis	Vía	Frecuencia
Interferón β-1b	250 μg	s.c.	Días alternos
Interferón β-1a	30 μg	i.m.	1 vez/semana
	22 μg 44 μg	s.c.	3 días/semana
Acetato de glatirámero	20 mg 40 mg	s.c.	Diario 3 días/semana
Dimetilfumarato	240 mg	p.o.	Cada 12 h
Teriflunomida	14 mg	p.o.	Diario
Fingolimod	0,5 mg	p.o.	Diario
Siponimod	2 mg/día	p.o.	Diario
Natalizumab	300 mg	i.v.	Cada 4 semanas
Alemtuzumab	12 mg/día (5 días el primer año; 3 días el segundo año)	i.v.	Diario, durante 5 días el primer año y durante 3 días el segundo año
Ocrelizumab	600 mg	i.v.	Cada 6 meses
Cladribina	Dosis total de 3,5 mg/kg de peso corporal Comprimidos de 10 mg	p.o.	Un curso de tratamiento de 1,75 mg (durante 4-5 días 2 semanas) el primer y segundo año
Mitoxantrona	12 mg/m^2	i.v.	Cada 3 meses; dosis límite de 140 mg/m^2

Interferón β

Los interferones son proteínas endógenas que intervienen en la respuesta inmunitaria y nos defienden de virus y bacterias. Son los primeros fármacos modificadores de la enfermedad aprobados en la EM. Los IFN-β funcionarían estabilizando la barrera hematoencefálica, limitando la entrada de células autoagresivas al SNC, además de disminuyendo la presentación antigénica y modulando la función de las células T y B. Hay varias preparaciones disponibles (v. cuadro 176-2). Los interferones IFN-β1a e IFN-β1b muestran una eficacia similar, aunque es posible que dosis mayores o más frecuentes sean algo más eficaces. En general, reducen la actividad medida como tasa anual de brotes en un 30%, algo más si se utilizan de forma muy temprana. Muestran igualmente eficacia en la reducción del número de lesiones en RM. Están aprobados en el SCA, la

EMRR y las EMSP con actividad. Las reacciones cutáneas (tras administración s.c.) y los síntomas seudogripales son los efectos adversos más frecuentes, seguidos de alteraciones leves en las enzimas hepáticas y linfopenia. El tratamiento puede inducir la producción de anticuerpos neutralizantes que se asocian a una reducción de la eficacia. Recientemente ha demostrado eficacia un interferón pegilado, que aumenta la duración de su efecto y que ha demostrado una eficacia similar o ligeramente superior a la de los mencionados previamente.

Acetato de glatirámero

El acetato de glatirámero es una mezcla de varios polipéptidos sintéticos, que contienen cuatro aminoácidos: ácido L-glutámico, L-alanina, L-tirosina y L-lisina. El mecanismo de acción que se postula es el de desviar la respuesta inmunitaria Th1 hacia un patrón Th2. Así, la entrada de estas células Th2 específicas en el SNC determinaría la liberación de citocinas antiinflamatorias y estas alterarían la expansión de células T autorreactivas contra la mielina, un mecanismo de acción que se conoce con el nombre de *supresión colateral (bystander suppression).* Reduce de forma significativa la tasa de brotes (a un nivel similar al de los IFN), así como el número de lesiones captantes de gadolinio y la carga lesional en RM. A diferencia de los IFN, no induce síndrome seudogripal ni produce anticuerpos neutralizantes. Recientemente se ha aprobado una nueva formulación de 40 mg que se administran por vía s.c. 3 días por semana, con similar eficacia a la formulación previa y menores efectos adversos. Existe una forma genérica en el mercado con las mismas indicaciones.

Dimetilfumarato

El dimetilfumarato es un derivado del ácido fumárico, que regula a la baja el estrés oxidativo e inhibe las citocinas proinflamatorias. Reduce la tasa anualizada de brotes en torno al 50%, las lesiones captantes de gadolinio y la discapacidad. Se tolera bien en general, sus efectos adversos más frecuentes son enrojecimiento facial, molestias digestivas, elevación de transaminasas y linfopenia, que es preciso vigilar.

Teriflunomida

La teriflunomida tiene actividad antiinflamatoria, antiproliferativa e inmunosupresora. Inhibe la síntesis de la dihidroorotato deshidrogenasa, enzima necesaria para la síntesis de pirimidinas, interfiriendo en el proceso de síntesis de DNA, necesario para la expansión clonal de los linfocitos autorreactivos. Reduce la tasa anual de brotes, la progresión de la discapacidad y el número de lesiones captantes de gadolinio. Su eficacia es similar a la de los interferones. Los efectos secundarios más frecuentes son náuseas, diarrea, adelgazamiento capilar y elevación de las transaminasas.

Fingolimod

El fingolimod es un agonista de alta afinidad por el receptor de S1P (esfingosina 1 fosfato) y actúa principalmente mediante el secuestro de los linfocitos en los órganos linfoides periféricos, imposibilitando que acudan a los lugares de inflamación. En las formas EMRR reduce la tasa de brotes más del 50% y el número de lesiones nuevas y acumuladas en RM, así como la progresión de la discapacidad. Los efectos adversos suelen ser reducidos, tales como bradicardia y bloqueo atrioventricular en el momento de la primera administración del tratamiento, edema macular excepcionalmente, elevación de enzimas hepáticas, hipertensión arterial moderada e infecciones. Debe utilizarse con cuidado si existen enfermedades concomitantes, tales como cardiopatías, diabetes mellitus, hepatopatías o antecedente de uveítis.

Siponimod

El siponimod es un modulador del receptor S1P de nueva generación indicado para el tratamiento del SCA y de las formas recidivantes de EM (EMRR y EMSP) con enfermedad activa en adultos. El siponimod se une selectivamente a los receptores S1P1 secuestrando a los linfocitos en los ganglios linfáticos, evitando que entren en el SNC. Penetra en el SNC, donde se une a receptores S1P5 de oligodendrocitos y astrocitos, y disminuye la inflamación y promueve la remielinización. Es el único fármaco aprobado en la EMSP activa, al haber demostrado reducir la tasa de brotes y la progresión de la discapacidad en ese grupo de pacientes. Se administra una dosis diaria de 2 mg por vía oral. Los efectos adversos más frecuentes son: bradicardia al inicio, cefalea, hipertensión, edema macular,

linfopenia, aumento de transaminasas y reactivación del virus varicela-zóster.

Natalizumab

El natalizumab es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado que se une a la integrina α_4 (VLA-4) de los linfocitos, para bloquear la unión de esta con su receptor (VCAM-1), presente en el endotelio. Reduce significativamente el número de lesiones nuevas captantes de gadolinio; aumenta la proporción de pacientes libres de brote; disminuye la tasa anual de brotes (68%), y reduce el riesgo de progresión sostenida de la discapacidad. El tratamiento es bien tolerado. Existen reacciones de hipersensibilidad y anafilácticas/anafilactoides en un número reducido de casos.

El natalizumab ha demostrado muy buenos resultados, pero su uso se asocia con un número creciente de casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva, por lo que se ha elaborado una técnica para la detección de los anticuerpos contra el virus JC (causante de dicha enfermedad) que permite estratificar el riesgo y conseguir una relación beneficio/riesgo adecuada en cada paciente. Su utilización debe realizarse bajo unas medidas de seguridad altas, y sólo está indicado si fracasa la terapia con fármacos de primera línea y en casos agresivos de la enfermedad.

Alemtuzumab

El alemtuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado contra el antígeno CD52 de los linfocitos T y B responsables de la inflamación, que induce una rápida y prolongada depleción de estos. El efecto agudo antiinflamatorio se sigue de una repoblación diferente de estas células, rebalanceando el sistema inmune. El alemtuzumab se ha comparado con el IFN-β1a s.c. habiendo demostrado superioridad en la reducción de brotes y en el enlentecimiento/mejoría de la progresión de la discapacidad preexistente. Los efectos más comunes son reacciones infusionales, incluyendo *rash*, cefalea, fiebre, náuseas y escalofríos. También fue más común con alemtuzumab la aparición de enfermedades autoinmunes, en particular tiroiditis (36%), púrpura trombocitopénica idiopática (1,4%) y glomerulonefritis (0,3%). Se ha propuesto un programa de seguimiento del

riesgo para la detección y tratamiento precoz de estas complicaciones. Dado su perfil de beneficio/riesgo, su empleo estaría limitado, de acuerdo con la Agencia Europea de Medicamentos, a casos muy activos o en los que han fracasado al menos dos fármacos previamente.

Ocrelizumab

El ocrelizumab es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado anti-CD20. Actúa de forma selectiva contra linfocitos B que expresan CD20, antígeno de superficie celular que se encuentra en linfocitos pre-B, linfocitos B maduros y linfocitos B de memoria, pero que no se expresa en las células madre linfoides ni en las células plasmáticas. Está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con formas recidivantes de EM y enfermedad activa definida por características clínicas o de imagen. Es el único fármaco indicado en la forma progresiva primaria (EMPP) temprana, en referencia a la duración de la enfermedad y al nivel de discapacidad, y que presente actividad inflamatoria en las pruebas de imagen. Se administran en dosis únicas de 600 mg en perfusión intravenosa cada 6 meses. Se ha demostrado muy seguro hasta la actualidad.

Cladribina

La cladribina es un análogo al nucleósido de la desoxiadenosina. Una sustitución con cloro en el anillo purínico protege a la cladribina de la degradación por la adenosina desaminasa. En las células en proceso de división, interfiere en la síntesis de DNA. Está indicada para el tratamiento de pacientes adultos con EM recidivante muy activa definida mediante características clínicas o de imagen. La dosis acumulada recomendada es de 3,5 mg/kg de peso corporal, por vía oral, administrada en 2 años (curso anual de 1,75 mg/kg). Cada curso consiste en 2 semanas de tratamiento, una al inicio del primer mes y otra al inicio del segundo mes, en cada uno de los 2 años de tratamiento. Tras la finalización de los dos cursos de tratamiento, no es necesario tratamiento ulterior con cladribina en los años 3 y 4. Son efectos adversos: herpes oral o cutáneo, linfopenia, neutropenia, erupción cutánea y alopecia.

Mitoxantrona

Es un derivado antracilínico con elevado efecto antitumoral. Está indicada en pacientes con EMRR y EMSP con brotes que presenten una elevada actividad clínica y por RM, y cuando haya fracasado el tratamiento inmunomodulador convencional. Su utilización ha decaído, pues se ha comunicado hasta un 2,8% de leucemia aguda tras su empleo.

Otros tratamientos

La azatioprina es un nucleósido análogo de la 6-mercaptopurina que altera la síntesis del DNA y el RNA. En España está indicada para la EMRR. No se utiliza en la práctica actualmente. La ciclofosfamida, el metotrexato y el rituximab sólo se utilizan de forma excepcional. Las inmunoglobulinas son motivo de controversia. Se considera «posible» el efecto sobre la reducción en la tasa de brotes en pacientes remitentes-recidivantes, mientras que no existe ningún beneficio sobre la progresión. Finalmente, el trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos se considera una terapia excepcional, por los riesgos que conlleva y dadas las numerosas opciones terapéuticas disponibles. Se pueden conseguir largos períodos de estabilización de la enfermedad (supervivencia libre de progresión más allá de 5 años). El pronóstico es más favorable en pacientes con formas activas de EMRR, sujetos menores de 40 años y corta evolución de la enfermedad (primeros 5 años). La tasa de mortalidad relacionada con el procedimiento ha disminuido al 1% o menos, al mejorar la selección de los pacientes y el tipo de procedimiento utilizado.

Tratamiento sintomático

Son terapias dirigidas a aliviar los síntomas de la enfermedad que influyen de forma muy negativa en la calidad de vida de los pacientes. Estos síntomas son: alteraciones de la marcha, espasticidad, temblor, ataxia, fatiga, dolor, alteraciones urinarias y sexuales, alteraciones intestinales, neuralgia del trigémino y otras alteraciones paroxísticas, alteraciones oculomotoras (diplopía, nistagmo, oscilopsia), vértigo, disfagia, disartria, alteraciones del sueño, depresión y alteraciones cognitivas. El porcentaje de personas con EM afectas a lo largo de la vida, las herramientas de evaluación (cuando las hubiera), la recomendación según las evidencias, los fármacos sin niveles altos de evidencia y las intervenciones no

farmacológicas para cada uno de estos síntomas se resumen en la tabla 176-3.

Tabla 176-3

Tratamiento sintomático en la esclerosis múltiple

Síntoma	% de pacientes afectados	Instrumento de evaluación	Recomendación de clase A	Fármacos con evidencias limitadas de eficacia	Intervenciones no farmacológicas
Marcha	85	Tiempo para caminar 7,6 m	Fampridina	—	Ejercicio y rehabilitación
Espasticidad y espasmos dolorosos	90	Escala de Ashworth NRS	Baclofeno Tizanidina Cannabinoides	Dantroleno sódico, benzodiazepinas, gabapentina, toxina botulínica	Fisioterapia, enfriamiento, hidroterapia
Temblor y ataxia	75	EAV de 0 a 10	Ninguna	Isoniazida, carbamazepina, topiramato	Rehabilitación Enfriamiento Estimulación cerebral profunda, talamotomía
Fatiga	80-90	FSMC	Ninguna	4-aminopiridina IRSS Amantadina Modafinilo	Fisioterapia, yoga, enfriamiento, conservación de la energía, terapias de afrontamiento (terapia ocupacional)
Dolor	45-80	EAV	Cannabinoides	Mismo tratamiento que en dolores de otras causas	Mismo tratamiento que en dolores por otras causas
Alteración en el almacenamiento de orina (hiperreflexia del detrusor)	60	Ultrasonidos y estudio hemodinámico	Ninguna	Antimuscarínicos Toxina botulínica	Pañales CI PPNS
Disfunción del vaciado de la orina (hiporreflexia del detrusor)	15	—	Ninguna	Antimuscarínicos α-bloqueantes Antiespásticos	Pañales Vibrador CI Ejercicios pélvicos Ileovesicostomía Catéter permanente
Disfunción combinada (disinergia del esfínter)	25	—	Ninguna	Toxina botulínica Cannabinoides	Pañales PPNS Estimulación sacra Oxígeno hiperbárico
Alteraciones sexuales en el hombre: disfunción eréctil, disfunción eyaculatoria u orgásmica, reducción de la líbido	50-90	Test de tumescencia peneana	Ninguna	Inhibidores de la fosfodiesterasa (sildenafilo, vardenafilo, tadalafilo)	Prótesis quirúrgicas
Alteraciones sexuales en la mujer: anorgasmia, disminución de la lubricación, reducción de la líbido	40-80	—	—	Lubricantes tópicos (para la sequedad vaginal) Andrógenos (para la reducción de la líbido)	Ninguna
Disfunción intestinal	40-50	Ninguno	Ninguna	Laxantes	Dieta rica en fibra Aumento de líquidos Enemas
Neuralgia del trigémino	6	EAV	Esteroides en dosis altas Carbamazepina Anticonvulsivantes	Misoprostol Baclofeno Oxcarbazepina	Termocoagulación Glicerol Gamma Knife® Descompresión microvascular
Epilepsia	5	Ninguno	Ninguna	Terapias estándar	Ninguna

Epilepsia	5	Ninguno	Ninguna	Terapias estándar	Ninguna
Síntomas oculomotores (diplopía, nistagmo, oscilopsia)	30	Ninguno	Ninguna	Memantina Gabapentina 3-4 diaminopiridina	Ninguna
Vértigo	20	Test vestibulares	Ninguna	Agentes bloqueantes vestibulares	Fisioterapia Rehabilitación vestibular Maniobras de reposicionamiento
Disfagia	25	Ninguno	Ninguna	Anticolinesterásicos	Prevención Agentes espesantes Gastrostomía percutánea
Disartria	5-25	Ninguno	Ninguna	Tratamiento para el temblor	Terapia del lenguaje Programas asistidos de ordenador
Alteraciones del sueño	30	Diario	Ninguna	Modafinilo para el exceso de sueño Agentes dopaminérgicos para el síndrome de piernas inquietas	Ninguna
Depresión	50	BDI	Ninguna	IRSS IRN	Terapia cognitiva
Alteraciones cognitivas	40-70	BRB	Ninguna	Donepecilo Rivastigmina Memantina	Terapia cognitiva

BDI: inventario de depresión de Beck; BRB: batería de Rao breve; CI: cateterismo intermitente; EAV: escala analógica visual; FSMC: *Fatigue Scale for Motor and Cognitive Functions;* IRN: inhibidores de la recaptación de la noradrenalina; IRSS: inhibidores de la captación de la serotonina; NRS: *Numeric Rating Scale;* PPNS: estimulación percutánea del nervio tibial posterior.

Encefalomielitis aguda diseminada

Concepto

La encefalomielitis aguda diseminada (ADEM, del inglés *Acute Disseminated EncephaloMyelitis*) es una enfermedad inflamatoria desmielinizante del SNC, típicamente pero no siempre, monofásica tras vacunación (encefalomielitis posvacunal) o infección vírica sistémica (encefalomielitis postinfecciosa).

Epidemiología y etiopatogenia

Con mayor frecuencia afecta a niños y adultos jóvenes. Estudios poblacionales muestran una incidencia de 0,3-0,6 casos por 100.000 habitantes/año. Se cree que es consecuencia de una reacción inmunomediada contra antígenos mielínicos por reacción cruzada. La frecuente ocurrencia de días a semanas después de presentar una enfermedad exantemática de la infancia o infecciones víricas inespecíficas (sarampión, varicela, rubéola, paperas, mononucleosis infecciosa, influenza, infecciones del tracto respiratorio o gastrointestinales, así como *Mycoplasma pneumoniae*), o tras vacunaciones (tos ferina, difteria, rubéola y varicela), apoya la hipótesis inmunomediada por mimetismo molecular. En el 20%-30% de los casos no se encuentra el antecedente infeccioso.

Anatomía patológica

Se caracteriza por la presencia de numerosos focos de desmielinización perivenosa, con preservación axonal, astrocitosis reactiva e infiltrado linfocitario perivascular.

Cuadro clínico

El comienzo suele ser agudo y se caracteriza por una disfunción neurológica que afecta a múltiples áreas (cerebro, tronco, médula, nervio óptico), junto con encefalopatía (alteración del nivel de consciencia que va

desde estupor a coma, o cambio del carácter, con confusión e irritabilidad). También puede haber signos meníngeos y acompañarse de crisis epilépticas. El LCR suele mostrar pleocitosis linfocitaria discreta y son muy infrecuentes las bandas oligoclonales. En la RM se observan múltiples lesiones de la sustancia blanca, difusas con márgenes mal delimitados, en general grandes (> 1-2 cm), y con frecuencia lesiones que afectan a la sustancia gris central (tálamos, ganglios de la base). Las lesiones hipointensas en T1 son muy raras. La captación de gadolinio de todas las lesiones, considerando que es un proceso monofásico, es muy infrecuente.

Menos del 10% de los pacientes tendrán una recidiva al menos 3 meses después del primer evento, y cursa también con encefalopatía (ADEM multifásica). Hasta un 18% de los niños que presentan una ADEM presentarán un segundo evento sugestivo de EM. Para considerarlo así, el segundo episodio no debe asociar encefalopatía, deben haber pasado más de 3 meses y en la RM cerebral se deben detectar lesiones que cumplan los criterios de diseminación espacial (v. criterios diagnósticos de EM, en Diagnóstico). Hasta un 40% de los pacientes pediátricos con ADEM pueden presentar anticuerpos (IgG) contra la glucoproteína de la mielina del oligodendrocito (IgG-MOG), que suelen desaparecer con el tiempo. La persistencia, sin embargo, se asocia a riesgo de recurrencia no-esclerosis múltiple (p. ej., ADEM que se sigue de neuritis óptica).

Tratamiento

La mortalidad (10%-30%) probablemente ha disminuido con la introducción de la terapia con glucocorticoides y el recambio plasmático. En estudios recientes se han recogido recuperaciones casi completas tanto en pacientes pediátricos como en adultos (≥ 89%).

Neuromielitis óptica y espectro clínico relacionado

Concepto

El espectro neuromielitis óptica (NMO) es una enfermedad inflamatoria desmielinizante del SNC que se caracteriza por la afectación predominante de los nervios ópticos y de la médula espinal.

Epidemiología y etiopatogenia

Es una enfermedad minoritaria (prevalencia estimada de 0,4-4 casos por cada 100.000 habitantes), con claro predominio femenino y una mediana de edad de presentación de alrededor de los 39 años, aunque también puede debutar en niños y ancianos. Más del 90% de los pacientes presentarán un curso en forma de brotes, frecuentemente con recuperación incompleta, acumulando una alta discapacidad en poco tiempo. Estudios de historia natural muestran que el 50% de los pacientes necesitarán de la ayuda de un apoyo para caminar o presentarán ceguera visual legal (agudeza visual < 1/10) en el plazo de 8,5-10 años después del debut. En el 10%, el curso es monofásico. Inicialmente se consideró una variante de la EM, pero la implicación de la inmunidad humoral en estudios patológicos con depósitos de complemento e inmunoglobulinas alrededor de los vasos, la extensa infiltración macrofágica asociada a neutrófilos y eosinófilos, y posteriormente la identificación de un anticuerpo que se unía a un canal acuoso, la acuaporina-4 (IgG-NMO/AQP4), que se expresa básicamente en los pies de los astrocitos, permitió diferenciar claramente las dos entidades. El papel patogénico de los IgG-NMO/AQP4 se ha sugerido tanto en estudios *in vitro* como en modelos animales. La unión del anticuerpo a la AQP4 induciría citotoxicidad dependiente del complemento y de células, e inflamación secundaria con infiltración de granulocitos y macrófagos, alteración de la barrera hematoencefálica y daño secundario del oligodendrocito.

Cuadro clínico y diagnóstico

La identificación de los IgG-NMO/AQP4 permitió, por un lado, expandir el espectro clínico a formas limitadas, como mielitis longitudinalmente extensas recurrentes o neuritis ópticas recurrentes y, más recientemente, al síndrome emético y/o hipo incoercible por afectación del área postrema y, por otro, ampliar el nombre a espectro de NMO y establecer unos nuevos criterios diagnósticos en 2015. En pacientes con IgG-NMO/AQP4-positivo (hasta el 70%-75%), el diagnóstico se puede establecer con un episodio clínico único (neuritis óptica o mielitis aguda, o bien síndrome de área postrema; si es de otra localización tipo síndrome de tronco, diencefálico o cerebral, precisa del cumplimiento de unos requerimientos de RM). En pacientes que son IgG-NMO/AQP4-negativos, se requiere clínica con diseminación espacial, y una de las dos manifestaciones clínicas debe ser neuritis óptica, mielitis extensa (≥ 3 cuerpos vertebrales) o síndrome de área postrema y, además, se deben cumplir unas características adicionales de RM.

Tratamiento

El tratamiento va encaminado a minimizar al máximo el daño asociado con el ataque agudo y mejorar la recuperación, así como prevenir la aparición de recurrencias. El que sea una enfermedad minoritaria ha limitado la existencia de estudios prospectivos y controlados. Por ello, la mayoría de las recomendaciones se basan en estudios retrospectivos y en casos aislados. Se sabe que las terapias inmunodepresoras son más efectivas que las inmunomoduladoras y algunas de las usadas en EM, como natalizumab, fingolimod, alemtuzumab e incluso los interferones, pueden exacerbar la enfermedad.

Tratamiento del brote agudo

Es similar al de los brotes de EM. Se utiliza la metilprednisolona i.v. (1 g/día durante 3-5 días) y, en caso de falta de respuesta adecuada, se realizan recambios plasmáticos (5-6 ciclos de recambio de 1,0-1,5 volúmenes de plasma circulante).

Tratamiento preventivo

Incluye fármacos que deplecionan las poblaciones linfocitarias, disminuyen los anticuerpos circulantes o interfieren en la proliferación o activación de células inmunes. Los fármacos más utilizados como terapia de primera línea son la azatioprina, el micofenolato mofetilo y el rituximab. Todos ellos han demostrado que reducen la tasa de brotes cuando se comparan con el período sin tratamiento, sin que influyan sobre el título de los anticuerpos. El rituximab (anticuerpo monoclonal quimérico anti-CD20) está considerado hoy en día el tratamiento más efectivo. Estudios observacionales sugieren que, ante un fallo de respuesta, puede ser efectivo el intercambio entre cada uno de los fármacos considerados de primera línea. Como segunda línea están el recambio plasmático, la ciclofosfamida, la mitoxantrona, el metotrexato y las inmunoglobulinas i.v. La duración del tratamiento no está establecida ni se dispone de ningún marcador útil de respuesta terapéutica. La recomendación actual es instaurar el tratamiento inmunodepresor a largo plazo, desde el inicio de la enfermedad. Existen datos positivos de estudios no aleatorizados con *terapias dirigidas contra el complemento* tal como el *eculizumab*, un anticuerpo humanizado que inhibe la generación del factor C5a del complemento y la formación del complejo de ataque de membrana, y de terapias *dirigidas contra receptores de interleucina* tal como el *tocilizumab*, un anticuerpo monoclonal humanizado contra el receptor de la interleucina 6 (IL-6), y se está ensayando con otros anticuerpos antirreceptor de IL-6. Finalmente, cabe mencionar terapias *anti-CD19 y bloqueantes de la unión IgG-NMO-AQP4*.

Neuromielitis óptica seronegativa y formas clínicas relacionadas

Hasta un 25%-30% de los pacientes que cumplen criterios de espectro de NMO son IgG-NMO/AQP4 negativos, y este porcentaje asciende cuando se incluyen formas parcelares que nos hacen sospechar que pudieran estar relacionadas con la NMO, como son las mielitis longitudinalmente extensas (v. cap. 181, Enfermedades no degenerativas de la médula espinal) o las neuritis ópticas aisladas. Recientemente se han identificado anticuerpos IgG-MOG en el 15%-35% de los pacientes seronegativos para AQP4.

Cuando se comparan los pacientes en función del anticuerpo (AQP4 o MOG), lo que se observa es que los pacientes IgG-MOG suelen ser más jóvenes, no presentan un predominio de mujeres (50%), con mayor frecuencia el cuadro clínico es monofásico y, si bien al debut la enfermedad presenta la misma gravedad, los pacientes se recuperan mejor del episodio agudo y el pronóstico final es más favorable. Además, con mayor frecuencia los pacientes presentan brotes de neuritis óptica, uni- o bilateral, y un curso recurrente.

Bibliografía especial

Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: The 2013 revisions. *Neurology*. 2014;83:278–286.

Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018;17:162–173.

Wingerchuck DM, Banwell B, Bennett J, Cabre F, Carroll W, Chitnis T, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorder. *Neurology*. 2015;85:1–13.

177

Encefalitis autoinmunes

L. Bataller Alberola

J. Dalmau Obrador

Concepto

En la última década hemos asistido a un avance exponencial en el conocimiento de las bases biológicas de las enfermedades autoinmunes del sistema nervioso central mediadas por anticuerpos. Así, el término *encefalitis autoinmune* hace referencia a este grupo emergente de enfermedades que presentan manifestaciones clínicas y mecanismos inmunopatogénicos comunes. Los síntomas característicos incluyen trastornos neuropsiquiátricos (alteraciones de conducta, psicosis, trastornos de memoria u otros problemas cognitivos), crisis epilépticas, trastornos del movimiento o grados variables de alteración del estado de consciencia. En muestras de suero y sobre todo LCR de los pacientes es posible detectar autoanticuerpos dirigidos frente a proteínas de superficie neuronal, canales iónicos o receptores sinápticos. Estas enfermedades pueden afectar al encéfalo de forma difusa (p. ej., encefalitis por anticuerpos antirreceptor del *N*-metil-D-aspartato [NMDA] del glutamato) o afectar exclusiva o predominantemente a algunas estructuras nerviosas (p. ej., encefalitis límbica [EL]) (tabla 177-1). Las encefalitis autoinmunes pueden ocurrir como manifestación remota de un cáncer sistémico (síndromes neurológicos paraneoplásicos; v. cap. 175, Tumores intracraneales. Complicaciones neurológicas del cáncer) o, más frecuentemente, producirse como una enfermedad autoinmune no paraneoplásica.

Tabla 177-1

Clasificación de las enfermedades del sistema nervioso central de origen autoinmune

Tipo	AFECTACIÓN PREDOMINANTE	
	Sustancia blanca	**Sustancia gris**
Formas diseminadas	Esclerosis múltiple Encefalomielitis aguda diseminada	Encefalitis por anticuerpos antirreceptor NMDA Encefalomielitis paraneoplásica
Formas focales	Neuritis óptica Mielitis transversa	Encefalitis límbica Ataxia cerebelosa Síndrome de la persona rígida Encefalomielitis progresiva con rigidez y mioclonus Síndrome opsoclonus-mioclonus

NMDA: *N*-metil-D-aspartato.

Patogenia

La mayoría de las *encefalitis autoinmunes* están causadas por la activación anormal de mecanismos relacionados con la *inmunidad humoral* (tabla 177-2). Los pacientes desarrollan autoanticuerpos que reaccionan frente a epítopos extracelulares de receptores y canales neuronales importantes para la función sináptica (tabla 177-3). Estos anticuerpos tienen un papel patogénico directo alterando la función y la estructura de los antígenos. Los síntomas y signos clínicos que desarrollan los pacientes reproducen los causados por antagonistas farmacológicos o alteraciones genéticas de estos mismos receptores o canales. Las muestras de tejido cerebral muestran escasa pérdida neuronal e infiltrados linfocitarios en los que se encuentra una población significativa de células secretoras de anticuerpos, como plasmocitos y plasmoblastos positivos para CD138. Las evidencias disponibles no apoyan un papel patogénico para el complemento. En modelos experimentales es posible comprobar para muchas de estas enfermedades que la eliminación de los anticuerpos patogénicos revierte los cambios funcionales o estructurales que han generado en los receptores. Análogamente, estos síndromes mediados por anticuerpos suelen responder a la inmunoterapia, de modo que la mayoría de los pacientes pueden conseguir una mejoría aceptable incluso tras períodos prolongados con síntomas neurológicos graves.

Tabla 177-2

Clasificación inmunopatogénica de las encefalitis autoinmunes

Criterio	Inmunidad humoral	Inmunidad celular
Mecanismo efector	Autoanticuerpos	Linfocitos T citotóxicos
Localización de autoantígenos	Superficie celular	Intracelular
Desencadenante	Frecuentemente sin cáncer	Cáncer (síndromes paraneoplásicos)
Anatomía patológica	Escasa pérdida neuronal, infiltrados linfocitarios	Pérdida neuronal, infiltrados linfocitarios
Respuesta al tratamiento	Frecuentemente buena	Pobre

Tabla 177-3

Anticuerpos asociados a encefalitis autoinmunes, síndromes asociados y desencadenantes de autoinmunidad

	Antígeno	Síndrome	Desencadenante
De superficie celular	Receptor NMDA	Encefalitis difusa clínicamente estereotipada (v. texto)	Teratoma de ovario, encefalitis herpética Desconocido en el 50% de los casos
	LGI1	Encefalitis límbica, crisis faciobraquiales distónicas	Desconocido en el 90% de los casos Timoma o cáncer de pulmón (raramente)
	Receptor GABA-B	Encefalitis límbica, convulsiones	Cáncer de pulmón, tumor neuroendocrino Desconocido en el 50% de los casos
	Receptor AMPA	Encefalitis límbica	Cánceres de pulmón, mama, ovario, teratoma Desconocido en el 30% de los casos
	Receptor GABA-A	Estatus epiléptico Síndrome de la persona rígida Síndrome opsoclonus-mioclonus	Desconocido
	CASPR2	Encefalitis difusa (de Morvan), neuromiotonía	Timoma en el 50% de los casos
	Receptor de glicina	Encefalomielitis progresiva con rigidez y mioclono Síndrome de la persona rígida	Desconocido
	DPPX	Encefalitis difusa, con hiperexplexia, síndrome diarreico	Desconocido
	Receptor mGluR5	Encefalitis difusa	Enfermedad de Hodgkin Desconocido en el 30% de los casos
	Receptor mGluR1	Ataxia cerebelosa	Enfermedad de Hodgkin
	Receptor de dopamina D2	Movimientos anormales; encefalitis de ganglios basales	Desconocido
Intracelular	GAD	Ataxia cerebelosa Síndrome de la persona rígida Epilepsia farmacorresistente Encefalitis límbica	Autoinmunidad sistémica (poliendocrinopatía autoinmune) Cáncer (raramente)

AMPA: ácido α-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropiónico; CASPR2: proteína asociada a contactina de tipo 2; DPPX: proteína similar a la dipeptidil-peptidasa de tipo 6; GABA: ácido γ-aminobutírico; GAD: glutamato-descarboxilasa; LGI1: proteína inactivada en glioma rica en leucina de tipo 1; NMDA: *N*-metil-D-aspartato.

Una gran parte de las encefalitis autoinmunes se desarrollan sin un desencadenante inmunológico aparente. En algunos estudios se ha encontrado una predisposición genética basada en la asociación con antígenos de clase HLA (p. ej., HLA-DR7 o -DRB4 en la encefalitis límbica con anticuerpos anti-LGI1). En un porcentaje de pacientes con encefalitis autoinmune, el factor desencadenante de la pérdida de tolerancia inmune es la presencia de un cáncer sistémico. La frecuencia con la que se encuentra un cáncer sistémico varía en función del tipo de autoanticuerpo neuronal. Es importante tener en cuenta que los pacientes con cáncer desarrollan con mayor frecuencia encefalitis causadas por *inmunidad celular*. En estas encefalitis paraneoplásicas es posible encontrar anticuerpos altamente específicos frente a antígenos neuronales intracelulares. Se cree que estos anticuerpos no tienen un papel patogénico directo y que es la respuesta mediada por linfocitos T citotóxicos la causante de una destrucción neuronal que lleva a déficits habitualmente graves y de muy difícil tratamiento. Algunos pacientes con cáncer desarrollan las manifestaciones neurológicas encefalíticas, u otras, tras recibir tratamiento con fármacos inhibidores del punto de control inmunológico *(immune checkpoint inhibitors)* como nivolumab, ipilimumab u otros.

Por último, algunas encefalitis autoinmunes ocurren poco después de vacunaciones o infecciones sistémicas y cerebrales. Así, la encefalitis herpética puede actuar como desencadenante de una encefalitis con anticuerpos antirreceptor NMDA (v. más adelante).

Cuadro clínico y diagnóstico

Las encefalitis autoinmunes pueden afectar a pacientes de cualquier edad y son especialmente frecuentes en niños y adolescentes. Los síntomas suelen desarrollarse de modo subagudo y progresar rápidamente en días o semanas. Como excepción, algunas formas de encefalitis con anticuerpos anti-LGI1, CASPR2 o DPPX pueden tener un curso lentamente progresivo. Algunos síntomas prodrómicos son característicos de ciertos tipos de encefalitis (p. ej., las crisis epilépticas faciobraquiales «distónicas» en pacientes con encefalitis con anticuerpos anti-LGI1).

La evaluación mediante RM cerebral puede mostrar hiperintensidades en secuencias T2 o FLAIR en áreas clínicamente afectas (fig. 177-1), o bien ser normal. En pacientes evolucionados, en especial cuando no han recibido el tratamiento adecuado o si ha habido retrasos en el diagnóstico, las regiones cerebrales afectas pueden mostrar atrofia en la neuroimagen. Las pruebas de neuroimagen funcional como la SPECT o la PET con ^{18}F-fluorodesoxiglucosa (PET-^{18}F-FDG) pueden mostrar áreas de hiper- o hipofunción en pacientes con RM normal, o bien detectar anomalías en áreas clínicamente silentes. El estudio del líquido cefalorraquídeo (LCR) suele mostrar una pleocitosis mononuclear moderada (generalmente < 100 linfocitos/μL), con leve o moderado aumento de proteínas y glucosa normal. El estudio de bandas oligoclonales en LCR es positivo en aproximadamente la mitad de los pacientes. El EEG es patológico en casi todos los pacientes, mostrando ondas lentas focales o difusas, frecuentemente asociadas con algún foco de actividad epileptiforme. Existe un patrón electroencefalográfico (patrón *extreme delta brush*) muy específico de la encefalitis con anticuerpos antirreceptor NMDA, aunque sólo el 30% de los pacientes lo presenta.

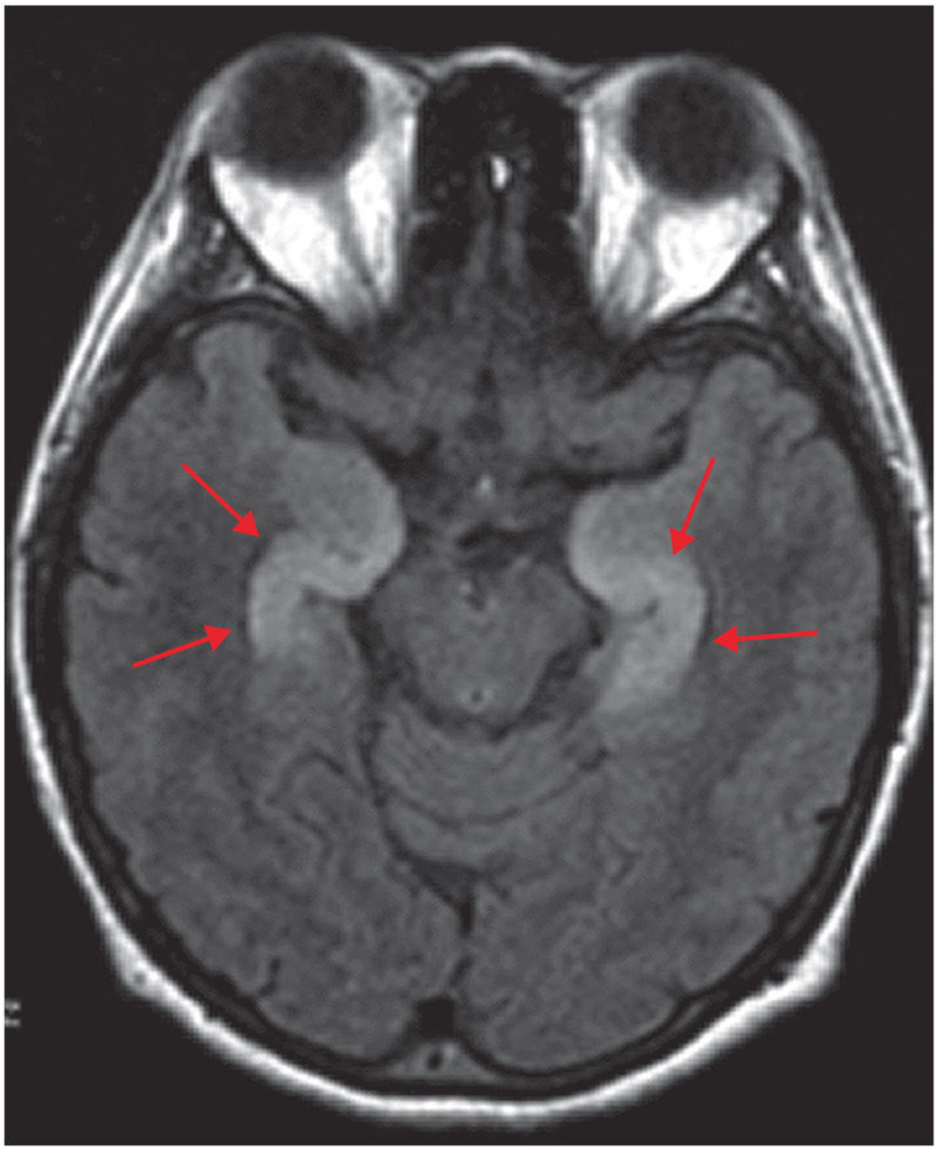


FIGURA 177-1 RM cerebral en secuencia FLAIR de un paciente con encefalitis límbica y anticuerpos antirreceptor AMPA del glutamato. Obsérvense las áreas anormales de hiperintensidad simétricas en ambos hipocampos *(flechas)*. (Tomado de Lancaster et al. Encephalitis and antibodies to synaptic and neuronal cell surface proteins. Neurology 2011;77:179-89.)

En los pacientes con encefalitis autoinmunes es necesario un amplio y cuidadoso diagnóstico diferencial, especialmente con meningoencefalitis infecciosas, neoplasias cerebrales o leptomeníngeas, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, enfermedades psiquiátricas con síntomas atípicos, síndrome neuroléptico maligno, reacciones adversas a fármacos o drogas de abuso y encefalopatías metabólicas.

La detección de anticuerpos específicos en muestras de suero y LCR de los pacientes es el biomarcador más útil en el diagnóstico de las encefalitis autoinmunes. Junto con la correcta valoración de las manifestaciones clínicas del paciente, es la clave del diagnóstico. Es importante tener en cuenta que en pacientes con encefalitis autoinmune, en especial si son mayores de 60 años, la detección de anticuerpos específicos puede ser el único test anormal, ya que la RM y el estudio de LCR pueden no revelar aspectos inflamatorios. Por estos motivos, es muy importante disponer de una metodología adecuada para su detección. Aunque la mayoría de los anticuerpos son detectables en muestras de suero y LCR, los resultados más fiables de los test disponibles se obtienen cuando la evaluación incluye el LCR.

Encefalitis con anticuerpos antirreceptor NMDA

Es la encefalitis autoinmune más frecuente. El biomarcador de esta enfermedad son los anticuerpos de clase IgG en el LCR de los pacientes, dirigidos frente a la subunidad GluN1 del receptor NMDA del glutamato. Se trata de una encefalitis difusa clínicamente estereotipada. Así, la gran mayoría de los pacientes desarrollan los síntomas escalonadamente en una secuencia característica (fig. 177-2). Los síntomas iniciales son psiquiátricos y pueden incluir ansiedad, agitación, alteraciones conductuales, agresividad, insomnio, alucinaciones visuales o auditivas, síntomas maníacos o psicóticos, síntomas disociativos o incluso conducta catatónica. No es raro que los pacientes alternen entre un estado de agitación psicomotriz y un estado catatónico dentro de un mismo día. Frecuentemente ocurre una desintegración progresiva del lenguaje no clasificable como ninguno de los subtipos de afasia, con una disminución progresiva de la producción verbal, ecolalia y mutismo. Muchos pacientes son ingresados en unidades de psiquiatría en esta primera fase. En días sucesivos prácticamente siempre se añaden otros síntomas, que incluyen alteraciones de la memoria (de difícil diagnóstico debido a las alteraciones mentales), crisis epilépticas (parciales o generalizadas, a veces con estatus), disminución progresiva del nivel de consciencia, con estupor o coma,

movimientos anormales característicos y síntomas disautonómicos. Las discinesias de carácter coreoatetósico son las más frecuentes, sobre todo en el área orofacial. Además, los pacientes pueden presentar distonía, movimientos estereotipados, rigidez e incluso posturas en opistótonos. Las manifestaciones disautonómicas son hipertermia, fluctuaciones en la presión arterial, taqui- o bradiarritmias (algunos casos con pausas cardíacas que requieren un marcapasos), sialorrea y, en ocasiones, hipoventilación central que requiere ventilación asistida. La gravedad del cuadro hace que muchos pacientes requieran ingresos prolongados en unidades de cuidados intensivos. Con el tratamiento adecuado, la mayoría de los pacientes experimentan una recuperación progresiva en orden secuencial inverso a la aparición de los síntomas. Tras la resolución de los síntomas encefalíticos agudos, durante la fase de convalecencia muchos pacientes experimentan alteraciones de la memoria y la atención, impulsividad, comportamiento desinhibido y disfunción ejecutiva, que pueden tardar muchos meses en desaparecer.

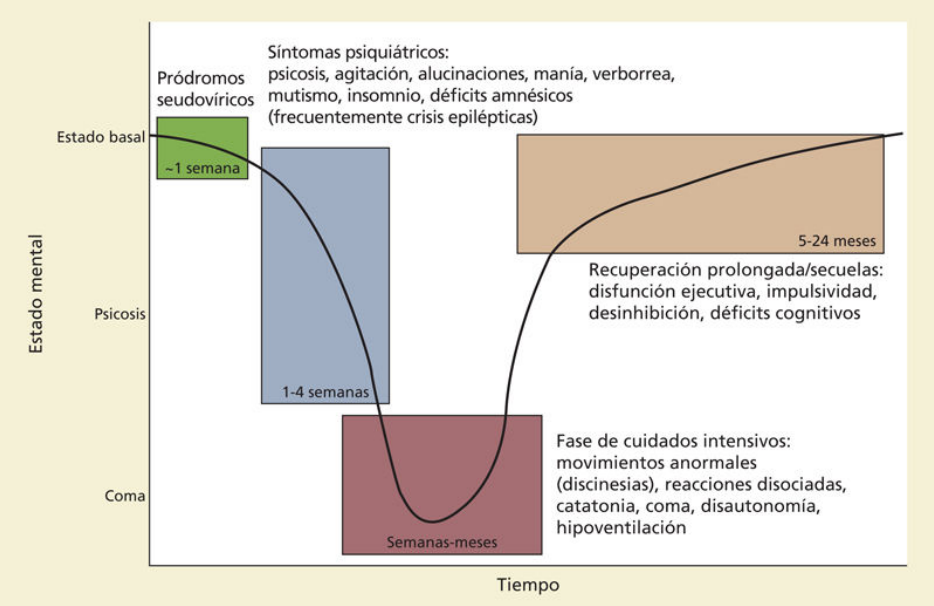


FIGURA 177-2 Secuencia característica de manifestaciones clínicas de la encefalitis con anticuerpos anti-NMDAR, en su forma de expresión completa en adultos jóvenes (v. texto). (Tomado de Kayser MS, Dalmau J. Anti-NMDA receptor encephalitis in Psychiatry. Curr Psychiatry Rev 2011;7:189-93.)

La enfermedad puede afectar a pacientes de cualquier edad, aunque es más frecuente en niños, adolescentes y adultos jóvenes (mediana de edad de 21 años). En este último subgrupo, la enfermedad ocurre sobre todo en mujeres, y la mitad de ellas tienen un teratoma de ovario. En niños, el predominio femenino es menos importante, la presencia de tumores es muy rara y la enfermedad suele debutar con discinesias, crisis epilépticas o ataxia, más que con manifestaciones psiquiátricas.

La encefalitis por herpes simple puede actuar como desencadenante de inmunidad antirreceptor NMDA, si bien el cuadro clínico resultante es diferente de la encefalitis clásica con anticuerpos contra el receptor NMDA y el pronóstico es peor, especialmente en pacientes menores de 4 años. En un reciente estudio prospectivo multicéntrico el 27% de los pacientes con encefalitis herpética desarrollaron síntomas de encefalitis autoinmune dentro de los 3 primeros meses tras completar el tratamiento con aciclovir. La mayoría de los pacientes desarrollaron anticuerpos antirreceptor NMDA. En estos pacientes, un mecanismo inmunitario postinfeccioso provoca un empeoramiento sintomático diferido con manifestaciones clínicas que suelen incluir síntomas psiquiátricos y conductuales en adultos jóvenes, y discinesias coreoatetósicas en niños.

El tratamiento de los pacientes con encefalitis antirreceptor NMDA se basa en la resección del tumor y la inmunoterapia. Habitualmente, la primera línea de inmunoterapia incluye un pulso de corticoides intravenosos en dosis altas, junto con inmunoglobulinas intravenosas en dosis altas o recambio plasmático. Los pacientes suelen comenzar a mejorar sustancialmente en el plazo de 4 semanas. Sin embargo, aproximadamente la mitad de los pacientes requieren inmunoterapia de segunda línea, que consiste en rituximab y/o ciclofosfamida. La mejoría ocurre de modo progresivo y la recuperación completa puede retrasarse más de 1 año. La eficacia de posibles tratamientos de tercera línea como bortezomib o tocilizumab es incierta debido al escaso número de pacientes tratados y al posible efecto retardado de los tratamientos de segunda línea o al efecto de otros tratamientos utilizados concomitantemente. Con el tratamiento adecuado, el pronóstico de la encefalitis con anticuerpos antirreceptor NMDA es bueno. Así, el 80% de los pacientes consiguen una puntuación en la escala de Rankin de 0-2 a los 2 años.

Los pacientes tienen riesgo de recidivas (15%-24%); el beneficio de tratamientos a largo plazo como azatioprina o micofenolato para evitar recidivas es incierto.

Encefalitis límbica

Es un tipo de encefalitis debida a una respuesta autoinmune frente a estructuras del sistema límbico, sobre todo de los hipocampos, que se manifiesta clínicamente mediante amnesia predominantemente anterógrada, ansiedad, depresión, alteraciones cognitivas y crisis epilépticas (crisis parciales complejas más frecuentemente). La RM suele mostrar alteración de la señal (hiperintensidad en T2, FLAIR) de ambos lóbulos temporales mediales. Menos frecuentemente, la afectación es unilateral y plantea problemas de diagnóstico diferencial con un glioma, una encefalitis herpética o cambios transitorios asociados a crisis epilépticas temporales. Tres anticuerpos frente a proteínas de superficie están relacionados con esta forma clásica de EL autoinmune: anticuerpos anti-LGI1, antirreceptor GABA-B y antirreceptor del ácido α-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropiónico [AMPA] del glutamato. Con menos frecuencia la encefalitis asociada a anticuerpos contra CASPR2 también puede manifestarse como una encefalitis límbica. Cada uno de estos anticuerpos presenta características clínicas y asociaciones particulares.

La EL asociada a anticuerpos anti-LGI1 (previamente atribuida a anticuerpos anticanales de potasio dependientes del voltaje) afecta predominantemente a pacientes de edades medias y avanzadas, con un predominio masculino (2:1). El 60% de los pacientes presentan hiponatremia y algunos pueden sufrir sacudidas similares a mioclonías en la cara, los brazos o las piernas (que se han atribuido a crisis epilépticas distónicas o tónicas faciobraquiales). Es frecuente la presencia de un trastorno del comportamiento asociado al sueño REM. Raramente, la enfermedad puede evolucionar de un modo más lento de lo esperable para una encefalitis autoinmune. Unos pocos pacientes desarrollan un síndrome de demencia rápidamente progresiva, planteando problemas de diagnóstico diferencial con la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. Solamente el 10% de los casos con anticuerpos anti-LGI1 son paraneoplásicos, siendo el tumor más frecuentemente asociado el timoma.

Los pacientes con anticuerpos antirreceptor GABA-B desarrollan una EL clásica con manifestaciones epilépticas prominentes. La mitad de ellos tiene un carcinoma pulmonar microcítico, y la otra mitad no se asocia a cáncer.

Los pacientes con anticuerpos antirreceptor AMPA desarrollan una EL clásica aislada o asociada a otros síntomas (psicosis, déficits motores, ataxia, coma). Algunos de ellos pueden presentarse exclusivamente con manifestaciones psiquiátricas como confusión, agitación o comportamiento agresivo. Contrariamente a otras encefalitis autoinmunes asociadas a anticuerpos de superficie, el 70% de los pacientes tienen un tumor oculto (pulmón, timoma, mama u ovario).

Los anticuerpos contra la proteína CASPR2 se asocian a encefalitis límbica y al síndrome de Morvan (que representa la combinación de síntomas encefalíticos y neuromiotonía). Los síntomas más frecuentes incluyen encefalopatía (déficits cognitivos, crisis epilépticas), disfunción del cerebelo, hiperexcitabilidad de nervios periféricos, disautonomía, insomnio, dolor neuropático y pérdida de peso. Aproximadamente el 20% de los pacientes tienen un timoma y en los casos de síndrome de Morvan la presencia de un timoma es más frecuente.

Síndrome de la persona rígida y encefalomielitis progresiva con rigidez y mioclonus

Son dos tipos de encefalitis autoinmunes que se manifiestan clínicamente, entre otros, con síntomas de actividad continua de las neuronas motoras (rigidez muscular y espasmos). La mayoría de los pacientes con síndrome de la persona rígida tienen anticuerpos anti-GAD. Por otro lado, es posible encontrar anticuerpos frente a la proteína similar a la dipeptidil-peptidasa de tipo 6 (DPPX) en pacientes con encefalitis difusa asociada también a síntomas de hiperexcitabilidad motora de origen en el sistema nervioso central, con rigidez, espasmos musculares y reacciones de sobresalto exageradas (hiperexplexia). Estos pacientes suelen presentarse con síntomas prodrómicos de pérdida de peso, diarrea y otros síntomas gastrointestinales prominentes, probablemente por afectación autoinmune del plexo mientérico.

Ataxia cerebelosa autoinmune

Los pacientes con ataxia cerebelosa autoinmune desarrollan un síndrome pancerebeloso progresivo, con disartria escandida, nistagmo y grados variables de incoordinación de las extremidades, junto con ataxia de la estática y la marcha. La inmunidad más frecuentemente relacionada con ataxia autoinmune no paraneoplásica son los anticuerpos anti-GAD. La enfermedad suele afectar a pacientes con diabetes mellitus de tipo 1 de inicio en la edad adulta y poliendocrinopatías autoinmunes, con manifestaciones clínicas propias de la tiroiditis, la anemia perniciosa o el vitíligo. En el suero de estos pacientes es, por tanto, frecuente encontrar autoanticuerpos organoespecíficos (antiperoxidasa tiroidea, antitiroglobulina, anticélulas parietales gástricas, etc.).

La ataxia cerebelosa autoinmune puede asociarse a la enfermedad celíaca. Sin embargo, la asociación de ataxia cerebelosa a rasgos analíticos de hipersensibilidad al gluten (anticuerpos antigliadina y antitransglutaminasa) sin enfermedad celíaca intestinal clínica ni histopatológica es todavía motivo de controversia.

Síndrome opsoclonus-mioclonus

Los pacientes desarrollan opsoclonus (movimientos oculares sacádicos involuntarios caóticos en todos los planos de la mirada), junto con mioclonías multifocales y ataxia troncal. No es posible demostrar anticuerpos específicos en la mayoría de los pacientes. Puede asociarse a neuroblastoma en niños o a cáncer de pulmón o de mama en adultos.

Tratamiento

El tratamiento de los pacientes con encefalitis autoinmunes se basa en fármacos inmunomoduladores y en el tratamiento de los procesos desencadenantes si los hubiera (cáncer sistémico, infecciones). El tratamiento debe instaurarse con rapidez una vez que se han excluido otras causas del proceso para evitar síntomas irreversibles. Como tratamiento de inducción de respuesta se pueden utilizar glucocorticoides en dosis altas, inmunoglobulinas intravenosas, recambio plasmático, rituximab o ciclofosfamida. Los inmunodepresores a más largo plazo, como la azatioprina o el micofenolato, para consolidar la respuesta o prevenir recurrencias se utilizan a veces en algunos de estos síndromes.

Bibliografía especial

Dalmau J, Geis C, Graus F. Autoantibodies to Synaptic Receptors and Neuronal Cell Surface Proteins in Autoimmune Diseases of the Central Nervous System. *Physiol Rev*. 2017;97:839–887.

Dalmau J, Graus F. Antibody-Mediated Encephalitis. *N Engl J Med*. 2018;378:840–851.

Graus F, Dalmau J. Paraneoplastic neurological syndromes in the era of immune-checkpoint inhibitors. *Nat Rev Clin Oncol*. 2019;16:535–548.

Graus F, Titulaer MJ, Balu R, Benseler S, Bien CG, Cellucci T, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol*. 2016;15:391–404.

178

Enfermedad de Parkinson y otros trastornos del movimiento

E. Tolosa Sarró

Y. Compta Hirnyj

M.ªJ. Martí Domènech

Enfermedad de Parkinson

E. Tolosa Sarró

Concepto

El síndrome de Parkinson o parkinsonismo es un cuadro clínico caracterizado por temblor, rigidez muscular, lentitud de movimientos o bradicinesia y frecuentemente alteración de los reflejos posturales. El síndrome motor clásico de la llamada enfermedad de Parkinson (EP), descrita por James Parkinson en 1817, contiene los elementos clásicos de un parkinsonismo que en estos casos se etiqueta de primario.

Los parkinsonismos producidos por factores etiológicos conocidos, como, por ejemplo, el parkinsonismo medicamentoso de los fármacos antipsicóticos, reciben el nombre de *secundarios* o *sintomáticos.* Otros parkinsonismos aparecen en el contexto de otras enfermedades neurodegenerativas, de causa desconocida *(parkinsonismos atípicos)* o heredodegenerativas y se asocian a otros síntomas de disfunción neurológica (cuadro 178-1).

Cuadro 178-1 Síndromes parkinsonianos

Parkinsonismo primario

- Enfermedad de Parkinson
  - Idiopático (causa desconocida)
  - Genético
    - Autosómico dominante (genes *α-sinucleína* y *LRRK2*)
    - Autosómico recesivo (genes *PARKIN*, *PINK1* y *DJ-1*)
- Parkinsonismo atípico (asociado a otras enfermedades neurodegenerativas)
  - Atrofia multisistémica
  - Parálisis supranuclear progresiva
  - Degeneración corticobasal

- Complejo parkinsonismo-demencia-esclerosis lateral amiotrófica de Guam
- Parkinsonismos asociados a enfermedades heredodegenerativas
  - Enfermedad de Wilson
  - Enfermedad de Huntington (variante rígida)
  - Enfermedad de Hallervorden-Spatz
  - Neuroacantocitosis
  - Demencia frontotemporal
  - Calcificación hereditaria de ganglios basales
  - NBIA
  - Ataxias espinocerebelosas
  - Hemocromatosis hereditaria
  - Distonía parkinsonismo ligada al cromosoma X

Parkinsonismo secundario o sintomático

- Infeccioso y postinfeccioso
- Inducido por tóxicos (manganeso, MPTP, cianuro, monóxido de carbono; MPTP)
- Inducido por fármacos
- Lesiones estructurales
  - Tumores cerebrales
  - Traumatismo craneal repetido
  - Vascular (infartos subcorticales)
  - Hidrocefalia normotensiva
- Causas metabólicas
  - Enfermedad de Wilson
  - Hipoparatiroidismo y calcificación de ganglios basales
  - Degeneración hepatocerebral crónica
- Otros
  - Paraneoplásico
  - Psicógeno

MPTP: 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina; NBIA: neurodegeneración con acumulación cerebral de hierro.

Epidemiología y etiología

La EP afecta a más del 1% de la población por encima de los 65 años y es más frecuente en el varón (55%-60%). Su prevalencia aumenta con la edad y es del 3% en sujetos entre 75 y 84 años. La incidencia anual oscila entre 4,5 y 21 casos por cada 100.000 habitantes. La edad media de inicio es de 55 años y, aunque dos tercios de los pacientes presentan síntomas entre los 50 y los 70 años, no es raro el diagnóstico en la cuarta década de la vida. Constituye, pues, el trastorno neurodegenerativo más frecuente después de la enfermedad de Alzheimer.

Hay evidencias concluyentes de que factores genéticos están involucrados en la EP. Existe historia familiar en un 20% de los casos y se ha demostrado un riesgo significativamente aumentado de desarrollar la enfermedad en los familiares de primer grado. Se han descrito mutaciones en varios genes asociados a formas mendelianas de EP, causantes de aproximadamente un 5% de los casos de EP. En el resto de los casos la causa es desconocida. Se especula que en estos casos se produciría por la interacción de factores genéticos y ambientales predisponentes. La intoxicación por 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP), una sustancia química que puede ingerirse de forma accidental o como contaminante de la meperidina utilizada por drogadictos, provoca, por ejemplo, en los humanos un trastorno motor similar al de la EP. Está, además, bien establecido que la enfermedad es más frecuente en sujetos no fumadores, pero el papel de los factores ambientales como causantes de la EP está por determinar.

Mutaciones en los genes *α-sinucleína* y *leucine-rich repeat kinase (LRRK2)* son causantes de una forma autosómica dominante del Parkinson y en otros como *PARKIN*, *DJ-1* y *PINK1* originan formas recesivas de la enfermedad. Los estudios de asociación del genoma completo han detectado varios «genes de riesgo» (sinucleína y τ) que contribuyen a aumentar la probabilidad de desarrollar la EP. Mutaciones en el gen *glucocerebrosidasa (GBA)*, causantes de la forma neuronal de la enfermedad de Gaucher, también se asocian al desarrollo de la EP, siendo la EP más frecuente en familiares de individuos que padecen esta enfermedad.

Clínica e histopatológicamente, las EP asociadas a mutaciones de los genes *α-sinucleína* (muy infrecuente) y *LRRK2* (la forma más frecuente de

Parkinson genético; la mutación G2019S es responsable de entre el 5% y el 7% de los casos familiares y de un 1% de los casos esporádicos) son prácticamente indistinguibles de la forma idiopática esporádica. Los parkinsonismos asociados a mutaciones del gen *PARKIN* son de comienzo precoz (antes de los 40 años) y tienen una evolución más lenta que el Parkinson idiopático. En estos casos raramente se observan agregados de α-sinucleína en la necropsia. Presentan una buena respuesta a la levodopa con aparición temprana de fluctuaciones motoras y discinesias.

Anatomía patológica

En el examen macroscópico destaca la despigmentación de la sustancia negra en el mesencéfalo. Existen pérdida neuronal y abundantes agregados proteicos (formados en gran parte por α-sinucleína), tanto intraneuronales (cuerpos de Lewy; fig. 178-1 A) como en procesos neuronales (neuritas de Lewy; fig. 178-1 B) en grupos de neuronas vulnerables, por lo que la EP se considera una sinucleinopatía.

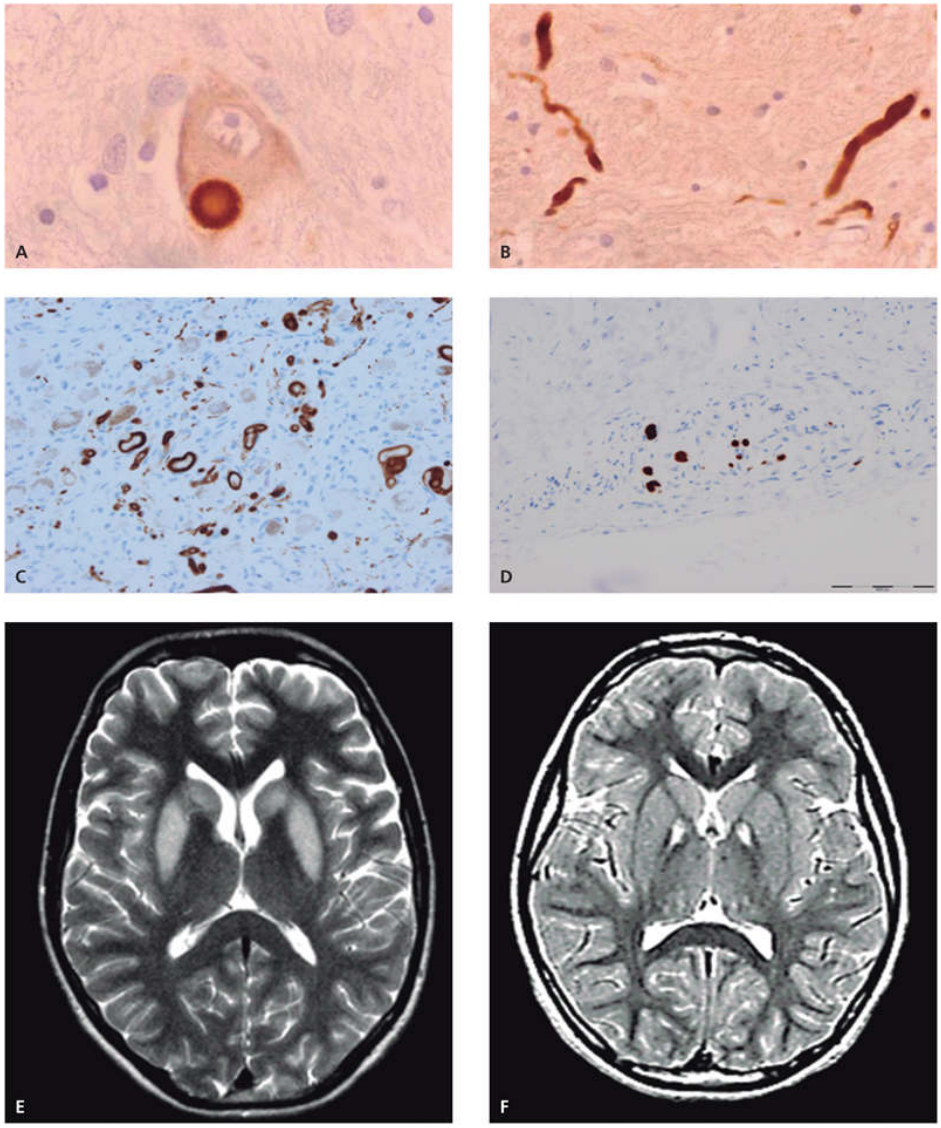


FIGURA 178-1 **A-D.** Depósitos patológicos de α-sinucleína en la enfermedad de Parkinson: depósitos de α-sinucleína en neuronas del sistema nervioso central en forma de cuerpos **(A)** y neuritas **(B)** de Lewy; agregados de α-sinucleína en tejido nervioso periférico del ganglio estrellado **(C)** y tejido epicárdico **(D). E.** Aumento de la señal en secuencias T2 de RM cerebral en núcleo caudado y putamen bilateral en la enfermedad de Wilson (depósito anormal de cobre). **F.** Signo del «ojo de tigre» (imagen de hiperseñal rodeada de área hipointensa) en ambos núcleos pálidos en RM cerebral de un paciente con PKAN (depósito anormal de hierro).

Braak ha descrito la progresión habitual de las lesiones neuropatológicas (estadios 1 a 6 de Braak). Siguiendo estos estadios, la enfermedad se inicia con depósitos de α-sinucleína patológica en la parte inferior del bulbo medular (núcleo dorsal motor del vago) y las estructuras olfatorias (bulbo

olfatorio y núcleo olfatorio anterior) (estadio I) para extenderse luego rostralmente por el tronco e involucrar a los sistemas noradrenérgico *(nucleus coeruleus)*, serotoninérgico (proyección ascendente de los núcleos de rafe) (estadio II) y, más tarde, a la vía nigroestriada dopaminérgica en el mesencéfalo y la amígdala (estadios III y IV). Posteriormente, las lesiones alcanzan el hipotálamo, se extienden por el sistema límbico y finalmente alcanzan el neocórtex (estadios V y VI). Esta progresión podría ocurrir en un 70% de los casos.

La *degeneración neuronal* es particularmente intensa en algunos núcleos como la zona compacta de la sustancia negra (80% o más), el núcleo dorsal del vago, el *locus coeruleus* o el núcleo basal de Meynert. Los cuerpos de Lewy y la degeneración neuronal pueden localizarse también en el asta intermediolateral simpática y los ganglios simpáticos (fig. 178-1 C) y se observan agregados de α-sinucleína en el sistema autonómico de numerosos vísceras (p. ej., en plexo pericárdico [fig. 178-1 D], glándulas salivales, tracto gastrointestinal y plexo prostático). En fases avanzadas no es infrecuente la presencia de lesiones de tipo Alzheimer (ovillos neurofibrilares y placas seniles). Estas lesiones, junto con la presencia de inclusiones de α-sinucleína cortical, son en parte responsables del deterioro cognitivo en los pacientes. Estudios recientes han mostrado que agregados anormales de α-sinucleína pueden propagarse en la EP desde las células afectadas hacia las neuronas sanas que las rodean, lo que podría explicar la naturaleza progresiva de la enfermedad. Existen formas parecidas de propagación proteica en otras patologías neurológicas como, por ejemplo, las asociadas a priones.

Se desconoce la causa de la degeneración neuronal en la enfermedad de Parkinson. Los casos de causa genética han aportados datos cruciales y sugieren que varios mecanismos podrían jugar un papel primordial en el proceso degenerativo: agregación proteica anormal, la disfunción de la vía ubicuitina-proteosoma, disfunción mitocondrial, desregulación en la homeostasis del calcio o un proceso de neuroinflamación.

Patogenia

En la EP, a consecuencia de la degeneración celular en el *locus niger*, disminuye la tasa de dopamina estriatal, lo que provoca una actividad

subtalámica y palidal excesiva. Esta hiperactividad conlleva una menor activación talamocortical de la que subyacen los síntomas motores clásicos de la enfermedad. Estos hallazgos aportan una explicación a los efectos beneficiosos observados tras intervenciones quirúrgicas sobre los núcleos pálido interno y subtalámico. La degeneración de otros sistemas neuronales en el tronco, algunos de proyección ascendente (noradrenérgicos, serotoninérgicos y colinérgicos), y las lesiones observadas en la amígdala, el hipotálamo, la corteza cerebral y el sistema autonómico periférico pueden estar especialmente implicadas en la aparición de estados depresivos, deterioro cognitivo y alteraciones del sueño, y en la disfunción vegetativa, frecuentes en muchos pacientes

Cuadro clínico

Los síntomas iniciales son muy variados. El dolor en el cuello o en los hombros es un síntoma inicial frecuente y puede preceder a los trastornos de la motilidad durante meses. Otros pacientes refieren al principio fatigabilidad excesiva, temblor en una mano (a veces un temblor «interno»), falta de equilibrio, empequeñecimiento de la escritura o síntomas relacionados con la pérdida de destreza manual.

El *temblor*, inicialmente intermitente, suele comenzar en los dedos de una mano para extenderse luego a las extremidades restantes y, a veces, a la mandíbula y el cuello. El temblor clásico de la enfermedad de Parkinson es regular y rítmico, de entre 3,5 y 7 ciclos/s, está presente en reposo y disminuye o desaparece con el movimiento del miembro afectado. También es común la presencia de un temblor cinético (durante el movimiento) que interfiere en actividades manuales.

Por *bradicinesia* o *acinesia* se entiende una reducción o enlentecimiento de los actos motores automáticos y voluntarios. Esta pobreza motora es, con frecuencia, el síntoma más incapacitante de la EP y se manifiesta de forma variada y dependiendo de la fase evolutiva de la enfermedad. Son característicos la facies inexpresiva con disminución del parpadeo y un enlentecimiento general que afecta al habla, la deglución y la masticación y dificulta actividades básicas de la vida diaria como afeitarse, vestirse, comer y caminar. La disminución de los movimientos automáticos, involuntarios se traduce de forma característica en una reducción de los

movimientos de balanceo de los brazos durante la marcha (inicialmente unilateral) y una falta general de expresividad motora («avaricia de gesto»). Al progresar la bradicinesia se hacen difíciles movimientos tan simples como levantarse de una silla o darse la vuelta en la cama. La amplitud de los movimientos también disminuye y, como consecuencia, la escritura empequeñece *(micrografía)*.

Por *rigidez muscular* se entiende la resistencia que encuentra el examinador al mover pasivamente una extremidad. Esta resistencia afecta por igual a músculos extensores y flexores y a veces está sujeta a interrupciones rítmicas. Esta última variedad se denomina *rigidez en rueda dentada* y es atribuible al temblor que afecta a la extremidad, aunque algunas veces no sea visible. La rigidez aumenta cuando se pide al paciente que efectúe manipulaciones con el miembro contralateral *(rigidez activada)*. Predomina en las regiones proximales y, con frecuencia, afecta a los músculos del cuello.

La *postura típica* del parkinsoniano es en flexión, tanto de la cabeza y del tronco como de las articulaciones de los brazos y las piernas. Inicialmente poco importantes, al progresar la enfermedad estas anomalías posturales, al igual que las de la marcha, se hacen cada vez más acusadas. A veces, el tronco se desplaza hacia un lado de forma persistente (síndrome de Pisa) o hacia delante (camptocormia). Los reflejos de enderezamiento o posturales están alterados y el paciente tiene dificultad para corregir estas anomalías posturales. Así, al estar de pie, si se desplaza el tronco hacia delante al paciente le cuesta reequilibrarse y efectúa una serie de pasos hacia delante, cada vez más rápidos *(marcha propulsiva o festinante)*, para detenerse sólo a veces al chocar contra algún objeto. Una pérdida similar del equilibrio hacia atrás puede desencadenar una *marcha retropulsiva*, motivo de caídas frecuentes.

En estadios avanzados, el paciente camina con el tronco flexionado, arrastrando los pies, con pasos cortos y ausencia de balanceo de los brazos. También pueden existir bloqueos de la marcha (fenómeno de «congelación»), que suelen ser más manifiestos cuando se inicia la marcha *(start hesitation)*, pero también aparecen al efectuar un giro o cuando el paciente pasa por lugares muy estrechos o se somete al paciente a una situación que produce temor o ansiedad. Los bloqueos de la marcha se asocian con frecuencia a caídas.

La bradicinesia y la rigidez se manifiestan también por *anomalías en la articulación del lenguaje hablado.* Los pacientes advierten que les cuesta alzar la voz (hipofonía) y la articulación es deficiente, la voz se hace monótona y adquiere, a veces, un carácter festinante. Son también frecuentes, aunque leves, las dificultades de la deglución. Los reflejos osteotendinosos son normales, al igual que en las pruebas de coordinación, aunque estas se realizan con torpeza.

Aunque el diagnóstico de la EP se basa en la presencia de síntomas motores, síntomas no motores ocurren con frecuencia. La pérdida de olfato es frecuente (presente en un 70%-90% de los pacientes) al igual que el dolor (artralgias, espasmos musculares, rigidez) y la fatiga. También abundan las alteraciones del sueño que incluyen, además de insomnio, somnolencia diurna excesiva y trastorno de conducta en fase REM (TCREM). Un cierto grado de disfunción cognitiva con alteraciones de memoria y del lenguaje de expresión (anomia) es común y aproximadamente un 80% de los pacientes desarrolla en fases avanzadas una demencia franca, más frecuente en los casos en los que la enfermedad tiene un comienzo tardío. El deterioro cognitivo en estos pacientes se asocia con frecuencia a alucinaciones visuales y somnolencia diurna excesiva. La depresión y la apatía son otras alteraciones neuropsiquiátricas frecuentes.

Los sujetos con Parkinson también presentan a menudo síntomas de disfunción vegetativa que incluyen estreñimiento, a veces grave, hiperhidrosis y disfunción eréctil en varones y miccional (urgencia e incontinencia). La sialorrea o salivación excesiva es frecuente, pero se debe a un defecto de la deglución.

En la EP se estima que la disfunción neuronal se inicia mucho antes de que aparezcan los síntomas motores. En esta fase premotora o prodrómica aparecen con frecuencia síntomas como pérdida de olfato (hiposmia), TCREM o síntomas de disfunción autonómica como estreñimiento, disfunción miccional y eréctil que anteceden en años o incluso décadas el inicio de los síntomas motores clásicos. La falta de marcadores diagnósticos fiables no permite de momento un diagnóstico de EP prodrómica en sujetos con estos síntomas, a menos que exista un parkinsonismo asociado.

Diagnóstico y exploraciones complementarias

El diagnóstico se basa en los datos clínicos expuestos, a los que hay que agregar la buena respuesta al tratamiento con levodopa y la exclusión cuidadosa de parkinsonismos secundarios o asociados a otras enfermedades neurológicas (tabla 178-1; v. cuadro 178-1). En aquellos casos en que el cuadro motor clásico está plenamente desarrollado el diagnóstico es relativamente sencillo. En fases iniciales, sin embargo, los errores diagnósticos pueden llegar a más de un 20% de los casos, incluso en centros especializados. Los exámenes habituales de laboratorio son normales. En algunos pacientes, la TC y la RM evidencian dilatación ventricular y atrofia cortical moderada. Si el diagnóstico de parkinsonismo es incierto, una SPECT del transportador de la dopamina (DAT), que en la EP evidencia una disminución en la captación del ligando en el estriado, es, así, una herramienta útil en el diagnóstico diferencial precoz. La tomografía por emisión de positrones (TEP) utilizando fluorodopa marcada como ligando aporta datos similares. En la EP existe una alteración de la función simpática miocárdica, que determina una reducción en la captación miocárdica de ^{123}I-metayodobencilguanidina (^{123}I-MIBG). Este hallazgo facilita el diagnóstico diferencial de parkinsonismos asociados a disautonomía, como es el caso de la atrofia multisistémica, enfermedad en la que la gammagrafía miocárdica con MIBG es generalmente normal. En los síndromes parkinsonianos atípicos (v. más adelante), el parkinsonismo suele responder mal al tratamiento dopaminérgico y se acompaña de otras manifestaciones neurológicas, como ataxia, trastornos de la motilidad ocular de tipo supranuclear, disfunción autonómica precoz y piramidalismo. En el cuadro 178-2 se exponen las manifestaciones clínicas que deben considerarse atípicas de EP y cuya presencia debe hacer pensar en una causa diferente del parkinsonismo.

Tabla 178-1

Fármacos que pueden inducir o agravar un parkinsonismo

Fármaco	Evidencia
Neurolépticos antipsicóticos	+++
Antagonistas del calcio	
Flunarizina, cinarizina	+++
Diltiazem, verapamilo, amiodarona, amlodipino, manidipino	+
Ortopramidas y benzamidas sustituidas	
Metoclopramida	+++
Sulpirida, cleboprida	++
Cisaprida, domperidona, veraliprida	+
Inhibidores de almacenamiento y transporte de dopamina	
Reserpina, tetrabenazina	+++
Antieméticos/antivertiginosos	
Tietilperazina, proclorperazina	+++
Metildopa	++
Antidepresivos	
Fluoxetina, paroxetina, trazodona	+
Fenelzina	+
Bupropión	+
Litio	+
Diazepam	+
Anticonvulsionantes	
Valproato sódico, fenitoína	++
Agentes colinérgicos	
Betanecol, piridostigmina	+
Otros fármacos	
Amiodarona, procaína, meperidina, anfotericina B, cefaloridina, naproxeno, etanol, anticonceptivos orales, inceloxazina, captopril, citarabina	+

+: se han descrito algunos casos ocasionales; ++: relativamente bien documentados o relativamente frecuentes; +++: bien documentados o frecuentes.

Cuadro 178-2 «Signos de alarma» sugestivos de parkinsonismo atípico

Parkinsonismo de hemicuerpo inferior
Presentación temprana de inestabilidad y caídas
Progresión rápida de la enfermedad
Respuesta transitoria, pobre o nula a la levodopa
Ausencia de discinesias por levodopa o discinesias atípicas
Signos cerebelosos
Disautonomía precoz prominente
Demencia precoz
Alucinaciones visuales tempranas no secundarias a fármacos
Síndrome frontal llamativo
Apraxia
Mioclonías
Incontinencia emocional
Alteraciones de la sensibilidad de tipo cortical
Disartria/disfagia graves o de aparición temprana
Palilalia
Estridor inspiratorio
Parálisis supranuclear de la mirada
Blefaroespasmo
Apraxia de la apertura palpebral
Frecuencia de parpadeo muy disminuida
Contracturas
Ante-/retrocollis desproporcionado

Pronóstico

La EP es progresiva con aparición, generalmente en fases tardías, de trastornos posturales y congelación de la marcha, disartria, disfagia y alteraciones cognitivas o incluso demencia franca requiriendo asistencia constante de terceros para las actividades de la vida diaria. Sin tratamiento, la vida media desde la aparición de los primeros síntomas se ha estimado en unos 10 años, lo que representa una mortalidad tres veces mayor que la de la población general. Sin embargo, el grado de afección varía notablemente de un individuo a otro y muchos pacientes sobreviven hasta 20 o 30 años. Las formas en las que predomina el temblor tienen un mejor pronóstico, con menor afección de los reflejos de enderezamiento y de la marcha. El tratamiento con levodopa ha reducido considerablemente las cifras de mortalidad, que en los pacientes que responden de manera favorable a la medicación se sitúa dentro de los límites de la población general.

Tratamiento

No se dispone hoy en día de fármacos «neuroprotectores», capaces de modificar el curso progresivo de la enfermedad. El tratamiento es, pues, sintomático y se fundamenta en la aplicación de medidas generales (incluyen ejercicio físico, fisioterapia, logoterapia y terapia ocupacional) y de tratamientos farmacológicos y quirúrgicos. El tratamiento médico, y en particular la levodopa, es eficaz para mejorar los síntomas clásicos (temblor, rigidez y bradicinesia) y se acostumbra a administrar durante el resto de la vida del paciente.

Fármacos para síntomas motores

Anticolinérgicos

Actúan bloqueando los receptores muscarínicos centrales. En la actualidad, se usan anticolinérgicos semisintéticos. Los más empleados son el trihexifenidilo y el biperideno. Administrados en monoterapia, son útiles en pacientes con síntomas leves, especialmente cuando predomina el temblor. Entre los efectos secundarios más comunes se incluyen sequedad de boca, visión borrosa, estreñimiento y retención de orina. También pueden producir pérdida de memoria, estados confusionales y alucinaciones, por lo que su uso ha disminuido en los últimos años y debe evitarse en pacientes

de más de 70 años. El tratamiento con anticolinérgicos no debe suspenderse nunca de manera brusca, ya que podría ocasionar una intensificación, a veces grave, de todos los síntomas.

Amantadina

La amantadina es un agente antivírico que posee propiedades dopaminérgicas (estimula la liberación de dopamina de las terminaciones nerviosas donde se encuentra almacenada) y antiglutamatérgicas. Sus efectos antiparkinsonianos son cualitativamente similares a los de la levodopa, pero de menor intensidad, y su efectividad terapéutica queda limitada por una tendencia a la disminución de los efectos beneficiosos al cabo de 4 a 6 meses de administración continuada. Las dosis óptimas suelen ser de 100 mg dos veces al día. Con estas dosis, los efectos secundarios, semejantes a los de los anticolinérgicos, son infrecuentes. En ocasiones puede producirse edema pretibial y *livedo reticularis.* Posee un potente efecto antidiscinético, por lo que se utiliza con frecuencia (fármaco de elección; dosis de 300 a 400 mg/día) en el tratamiento de las discinesias inducidas por levodopa.

Levodopa

La levodopa es el fármaco más eficaz en el tratamiento sintomático de la EP. Es un derivado aminoacídico que cruza con facilidad la barrera hematoencefálica y se metaboliza a dopamina en los ganglios basales por la acción de la enzima dopa-descarboxilasa. Se administra junto con un inhibidor periférico de la dopa-descarboxilasa (IDD). Estos inhibidores enzimáticos no atraviesan la barrera hematoencefálica, lo que permite la transformación de la levodopa en dopamina en el cerebro, pero evita esta conversión en los tejidos extracerebrales, causa de náuseas y vómitos frecuentes (80%).

Hoy en día se utilizan dos IDD: carbidopa y benserazida, ambas con efectos similares. El tratamiento con levodopa (asociada a un IDD) se inicia con dosis de 50 mg 2 o 3 veces al día, aumentándose en incrementos de 50 mg cada semana hasta alcanzar la mejoría deseada. Las dosis óptimas deben individualizarse y varían de forma considerable.

El tratamiento con levodopa no altera el curso de la enfermedad y su uso suele reservarse para pacientes con síntomas que no han mejorado con medidas más simples. Se considera que la dosis diaria óptima es la dosis mínima capaz de producir una mejoría funcional moderada, sin pretender eliminar toda la constelación sintomática parkinsoniana. La dosis diaria eficaz acostumbra a oscilar entre 400 y 600 mg. La mejoría inducida por la levodopa se observa pocos días o semanas después del tratamiento. Todos los síntomas, incluido el temblor, son susceptibles de mejorar, pero en general el síntoma que mejor responde es la bradicinesia. Los pacientes recuperan agilidad motora, la voz aumenta en volumen, la escritura tiende a normalizarse y, de forma similar, el temblor y la marcha mejoran. La mejoría inicial obtenida con levodopa puede catalogarse como insuficiente en 1/5 de los pacientes, modesta en 1/5, moderada en 2/5 y espectacular en otro 1/5 de pacientes. Una mala respuesta a la levodopa sugiere un posible error de diagnóstico, una interacción medicamentosa (ingesta de fármacos con propiedades antidopaminérgicas como un neuroléptico) o la administración de dosis insuficientes.

La mejoría inicial se mantiene durante 2 o 3 años, a partir de los cuales no es infrecuente que los pacientes empeoren de tal modo que a los 6 o 7 años de tratamiento continuado la incapacidad funcional en una tercera parte de los pacientes es igual o mayor que el nivel de incapacidad previo al tratamiento. Los motivos de este empeoramiento están relacionados con la aparición de nuevos síntomas que no responden a fármacos dopaminérgicos, como disartria, congelación de la marcha y caídas, y con la aparición de complicaciones relacionadas con el tratamiento.

Los efectos secundarios más comunes del tratamiento con levodopa/IDD son náuseas y vómitos (raros), hipotensión ortostática (generalmente asintomática), movimientos involuntarios anormales (discinesias) y trastornos mentales. Además, la mayoría de los pacientes presenta modificaciones transitorias de su función motora o fluctuaciones motoras, que son también causa de incapacidad. Estas fluctuaciones aparecen unos meses después del inicio del tratamiento y guardan generalmente una relación temporal con la ingesta de las dosis de levodopa. Se asocian con frecuencia a la aparición de discinesias. El tipo de fluctuación motora más frecuente es el denominado *deterioro de fin de dosis*, que consiste en la reaparición de síntomas parkinsonianos varias veces al día, ya sea al

levantarse por la mañana (acinesia matinal), antes de la primera dosis del día de levodopa o, durante el día, antes de las diversas tomas de levodopa. Así, en pacientes con deterioro de fin de dosis alternan períodos de relativo buen control del parkinsonismo (períodos *on*) con otros en los que los síntomas reaparecen con intensidad variable (períodos *off*) y que coinciden con tasas bajas de levodopa en sangre. En algunos pacientes, aproximadamente en un 10%, estas fluctuaciones ocurren de manera súbita y errática y son totalmente imprevisibles (fenómeno *on-off*). Es frecuente que los *off* se asocien a síntomas como ansiedad, depresión, dolor o malestar abdominal.

Los mecanismos que contribuyen a la aparición de fluctuaciones motoras son varios. Unos están relacionados a las características farmacocinéticas de la levodopa: vida media corta, vaciamiento gástrico errático, absorción intestinal y cruzamiento de la barrera hematoencefálica en competencia con otros aminoácidos neutros. Otros mecanismos son centrales, atribuibles a la progresión de la enfermedad. Por tanto, el tratamiento de las fluctuaciones motoras se basa en estrategias que prolonguen el efecto de la levodopa, inhibiendo su degradación y aumentando su vida media plasmática con inhibidores altamente selectivos de la catecol-*O*-metiltransferasa (COMT) como la entacapona y la opicapona, o administrando fármacos que activen de forma mantenida los receptores dopaminérgicos estriatales (agonistas dopaminérgicos o inhibidores de la monoaminooxidasa B (MAO-B).

También se pueden conseguir niveles plasmáticos más estables de levodopa con la administración del fármaco por vía intrayeyunal a través de una sonda que se introduce por gastrostomía percutánea (PEG) y se deja *in situ* de forma permanente. Una bomba de perfusión continua bombea el gel de levodopa en el duodeno, generalmente unas 16 h al día. Estas infusiones están indicadas en pacientes que presentan fluctuaciones motoras agudas que no responden a la terapia convencional. Los problemas que pueden surgir con este tipo de tratamiento y que no son infrecuentes tienen que ver con el estoma de la PEG o la sonda (p. ej., obstrucción o desplazamiento).

Las discinesias inducidas por la levodopa (incluyen corea, balismo en fase *on* y distonía en períodos *off*) tienden a presentarse pocos meses después de comenzar el tratamiento y se observan en el 60% de los pacientes al cabo de 4 a 5 años. Su aparición constituye la mejor prueba de que se está administrando una dosis suficiente de levodopa. Las discinesias

se toleran bien en una mayoría de pacientes. Son más frecuentes e intensas cuanto más joven es el paciente y mayor la dosis de levodopa empleada. Reducir las dosis de levodopa disminuye las discinesias, pero con frecuencia agrava el parkinsonismo. El único fármaco capaz de mejorar las discinesias sin empeorar el parkinsonismo es la amantadina, en dosis de 300 a 400 mg/día. En casos de discinesias graves se recurre a técnicas de estimulación profunda (v. más adelante).

Pacientes en tratamiento crónico con levodopa pueden sufrir efectos secundarios psiquiátricos como alucinaciones visuales, ideas delirantes, con frecuencia de tipo paranoides más frecuentes en pacientes que toman además agonistas dopaminérgicos. Estos trastornos mentales se observan en el 15%-20% de los pacientes en fases avanzadas y, en parte, se consideran un problema intrínseco a la enfermedad. La reducción de las dosis de levodopa puede aliviar los síntomas, pero con frecuencia no los elimina. Son más frecuentes en las fases avanzadas y en pacientes con trastorno cognitivo previo y en aquellos que reciben otros fármacos antiparkinsonianos además de levodopa, particularmente agonistas dopaminérgicos.

Deben evitarse los neurolépticos clásicos en el tratamiento de síntomas psicóticos en la EP. Hoy en día se dispone de varios neurolépticos atípicos, que, a diferencia de los clásicos, raramente empeoran el parkinsonismo. De entre ellos, la clozapina es el más eficaz y el mejor estudiado. En ocasiones puede producir neutropenia grave. Además de los trastornos mentales, la clozapina puede aliviar el temblor. Los efectos secundarios de la clozapina incluyen sialorrea y sedación excesiva. El antipsicótico más empleado es la quetiapina que, por no ser hematotóxica, está desplazando a la clozapina en el tratamiento inicial de las alteraciones psiquiátricas. Los inhibidores de la acetilcolinesterasa mejoran discretamente el deterioro cognitivo y, en algunos pacientes, también las alucinaciones.

Los inhibidores de la MAO convencionales nunca deben administrarse junto con levodopa, por el peligro de desencadenar una crisis hipertensiva, y debe recordarse que los fármacos con propiedades antidopaminérgicas (v. tabla 178-1) contrarrestan el efecto terapéutico de la levodopa y agravan los síntomas motores.

Agonistas dopaminérgicos

Constituyen un grupo de fármacos que estimulan los receptores dopaminérgicos del estriado (activación dopaminérgica directa, postsináptica, independiente de la integridad de la vía nigroestriada). En general, producen una activación dopaminérgica prolongada, lo que supone una respuesta motora más estable durante el día que la obtenida con levodopa.

Su eficacia clínica es menor que la de la levodopa y se utilizan en general como tratamiento coadyuvante de este fármaco, aunque también en monoterapia en pacientes jóvenes, en los que conviene retrasar la introducción de levodopa.

En la actualidad se utilizan agonistas no ergóticos, como el ropinirol, el pramipexol y la rotigotina (administración transdérmica), que activan los receptores dopaminérgicos D_2 y D_3 y reducen significativamente el tiempo *off* en pacientes con fluctuaciones.

En el inicio del tratamiento, los agonistas pueden causar náuseas, que mejoran con domperidona, hipotensión ortostática o sensación de mareo. Otros efectos secundarios incluyen eritromelalgia (hinchazón, enrojecimiento y dolor de piernas), edemas maleolares, somnolencia diurna excesiva y alucinaciones. Los trastornos del control de impulsos constituyen un efecto secundario cuya presencia debe investigarse en todos los pacientes que estén tratándose con un agonista. Los más frecuentes son ludopatía, hipersexualidad, compra compulsiva y comer de forma compulsiva. Los agonistas pueden agravar las discinesias por levodopa, pero raramente se asocian a fluctuaciones motoras.

Las dosis diarias habituales de pramipexol oscilan entre 2 y 3 mg, las de ropinirol entre 9 y 16 mg y las de rotigotina entre 8 y 16 mg/día. Actualmente existen formulaciones de liberación retardada de pramipexol y ropinirol, que al igual que la rotigotina en parches tienen la ventaja de que se administran una vez al día. La eficacia y la tolerancia de las formulaciones *retard* son similares a las de las formulaciones estándar.

Es posible administrar apomorfina, un agonista dopaminérgico no ergótico, por vía subcutánea, ya sea a través de un *penjet* (duración media del efecto terapéutico de una aplicación de unos 40 min) o como infusión continua. Esta última modalidad permite mantener concentraciones constantes del fármaco durante las horas de infusión, lo que es útil para

minimizar los episodios *off* en pacientes con fluctuaciones motoras refractarias a la terapia convencional. En algunos casos, la aparición de nódulos cutáneos en los puntos de aplicación del fármaco constituye una limitación del tratamiento.

Inhibidores de la MAO-B

Los inhibidores de la isoenzima B de la MAO, que degrada el metabolismo de la dopamina, tienen un modesto efecto antiparkinsoniano al incrementar la concentración sináptica de dopamina en el estriado. La selegilina y la rasagilina han demostrado un efecto sintomático en fases iniciales y se administran con frecuencia en monoterapia, ya que no producen discinesias ni fluctuaciones. Ambos inhibidores y la safinamida, un nuevo inhibidor reversible, reducen tiempo *off* en pacientes con fluctuaciones motoras por levodopa. En general son bien tolerados, aunque pueden potenciar los efectos dopaminérgicos de la levodopa, como las discinesias o las alucinaciones.

Tratamiento de síntomas no motores

Los inhibidores de la acetilcolinesterasa pueden mejorar de forma importante la demencia de la EP. Para el tratamiento de los síntomas psicóticos se utilizan neurolépticos atípicos como clozapina y quetiapina que no empeoran el parkinsonismo. Los antidepresivos tricíclicos son algo más eficaces que los inhibidores de la recaptación de la serotonina en el manejo de la depresión. El tratamiento de la disfunción autonómica, muy frecuente en fases avanzadas, incluye fluorhidrocortisona y el fármaco adrenérgico midodrina para la hipotensión ortostática, antimuscarínicos (p. ej., oxibutinina, tolterodina) para la urgencia miccional y fármacos procinéticos (p. ej., macrogol) para mejorar el estreñimiento. El trastorno de conducta en fase REM responde bien a dosis bajas de clonazepam.

Tratamiento quirúrgico

La cirugía lesional estereotáctica clásica (talamotomía, palidotomía) ha sido sustituida casi por completo por nuevas técnicas de neurocirugía funcional basadas en la estimulación eléctrica de alta frecuencia (100-200 Hz) de los núcleos diana. Esta técnica, a la que se denomina *estimulación cerebral*

profunda (ECP), está basada en la implantación de un electrodo en el núcleo diana, sin producir ningún tipo de lesión, con el fin de ocasionar una inhibición del mismo a través de una corriente eléctrica generada por un estimulador implantado en el tejido subcutáneo, por debajo de la clavícula o en el abdomen. La ECP es altamente eficaz en el manejo de fluctuaciones motoras, discinesias o temblor intenso refractarios al tratamiento médico. Constituye un avance terapéutico de primer orden.

Actualmente se utilizan dos dianas quirúrgicas, según la sintomatología predominante: el núcleo pálido y el núcleo subtalámico. La estimulación subtalámica permite reducir las dosis de levodopa, lo que conlleva una importante mejoría en las discinesias por levodopa. La estimulación bilateral de los núcleos pálidos internos está particularmente indicada en pacientes con discinesias graves.

La presencia de síntomas y signos incapacitantes que no responden a la levodopa como, por ejemplo, congelación de la marcha y caídas y una edad superior a los 70 años desaconsejan la ECP. Demencia, depresión grave o psicosis aguda son criterios de exclusión. El riesgo quirúrgico de una complicación grave se estima en menos de un 4%, pero las complicaciones no son infrecuentes e incluyen alteraciones del habla y de la conducta (p. ej., hipomanía o apatía), alteraciones derivadas del neuroestimulador y del material implantado (como infección o implantación incorrecta) y aumento de peso.

Parkinsonismos secundarios o sintomáticos

E. Tolosa Sarró

Los parkinsonismos secundarios o sintomáticos se producen por causas variadas. Antes eran frecuentes los casos de parkinsonismo postencefalítico, secuela de la encefalitis letárgica. En la actualidad, las causas más frecuentes son las producidas por fármacos con propiedades antidopaminérgicas: neurolépticos antipsicóticos (fenotiazinas, butirofenonas), ortropamidas como la tiaprida y la sulpirida, antieméticos (cleboprida, metoclopramida), hipotensores (reserpina y α-metildopa), tetrabenazina (fármaco utilizado con frecuencia en el control de las coreas y otras disquinesias) y algunos antagonistas del calcio (cinaricina, flunaricina). Estos fármacos inducen parkinsonismo a través de una depleción de monoaminas presinápticas (reserpina y tetrabenazina) o por bloqueo de los receptores dopaminérgicos D_2 en el estriado (p. ej., fenotiazinas). Los parkinsonismos inducidos por fármacos son, salvo excepciones, reversibles al suprimir el agente inductor, pero pueden transcurrir varias semanas y, más raramente, meses antes de que desaparezca todo el cuadro.

Otras causas de parkinsonismo se exponen en el cuadro 178-1. En ocasiones, las lesiones isquémicas subcorticales múltiples pueden ser el origen (parkinsonismo vascular). La causa más frecuente de parkinsonismo tumoral es el meningioma frontal, que probablemente distorsiona la vía dopaminérgica nigroestriada.

En general, los parkinsonismos sintomáticos asociados a una alteración de la parte presináptica del sistema dopaminérgico (p. ej., inducidos por la reserpina o postencefalíticos) mejoran con levodopa. Ello no ocurre en los parkinsonismos en los que los receptores dopaminérgicos postsinápticos están alterados (p. ej., por neurolépticos o por lesiones vasculares en el estriado).

Parkinsonismos atípicos

E. Tolosa Sarró, Y. Compta Hirnyj

Parálisis supranuclear progresiva

La parálisis supranuclear progresiva (PSP) es una enfermedad neurodegenerativa asociada a depósitos cerebrales de proteína τ. La descripción clínica clásica consiste en una oftalmoplejía supranuclear (limitación de los movimientos oculares sacádicos fundamentalmente en el plano vertical con preservación del seguimiento ocular y los reflejos oculocefálicos), asociada a rigidez distónica de los músculos del cuello y del tronco superior, un síndrome seudobulbar, alteración precoz del equilibrio, parkinsonismo y una demencia generalmente discreta de tipo frontal. Actualmente se reconocen otras presentaciones sindrómicas como la de predominio parkinsoniano, la de congelación aislada de la marcha, la variante corticobasal (que se puede confundir con la de la degeneración corticobasal) y la afasia progresiva. Los síntomas se inician en la quinta o la sexta décadas de la vida y son de evolución progresiva. Las lesiones patológicas consisten en la degeneración neuronal con gliosis reactiva, junto con una extensa degeneración neurofibrilar positiva para proteína τ de cuatro repeticiones (4r-τ), al igual que en la degeneración corticobasal y lo que permite clasificar esta enfermedad como una taupatía. Los agregados de τ se localizan típicamente en estructuras subcorticales como el globo pálido, la sustancia negra, el tubérculo cuadrigémino, el núcleo subtalámico, la sustancia gris periacueductal, la sustancia reticular y la oliva inferior.

El papel exacto de τ como agente causal se desconoce. Se ha demostrado que el alelo A0/A0 perteneciente al haplotipo H1/H1 del gen *TAU* está sobrerrepresentado en la PSP. Estudios recientes han determinado además que polimorfismos en tres genes diferentes al gen *TAU* aumentan significativamente el riesgo de padecer PSP.

La falta de equilibrio y las molestias visuales constituyen los síntomas iniciales más frecuentes. La oftalmoplejía suele aparecer a los 2 o 3 años de

evolución, lo que retrasa el diagnóstico. La dificultad de la oculomotricidad es causa de síntomas incapacitantes (dificultad para caminar, comer, leer).

Con frecuencia, los pacientes también refieren visión borrosa, lagrimeo excesivo y diplopía. La distonía axial se manifiesta típicamente en forma de *retrocollis*, y el síndrome seudobulbar, por disartria y disfagia progresivas. La alteración de los reflejos posturales y las caídas ocurren tempranamente, aunque pueden suceder más tardíamente en algunas presentaciones clínicas. Son también frecuentes los síntomas y signos de parkinsonismo con acinesia bilateral importante. En otros pacientes predomina un trastorno progresivo de la marcha caracterizado por bloqueos motores al iniciar la deambulación o girarse (congelación de la marcha); en estos casos, la oftalmoplejía es de aparición muy tardía. La RM craneal evidencia con frecuencia atrofia mesencefálica. La PSP sigue un curso progresivo, bastante rápido, y es de difícil *tratamiento.* La levodopa puede en algunos casos mejorar los síntomas parkinsonianos y a veces también el síndrome distónico generalmente de forma transitoria. La mayoría de los pacientes fallece entre 5 y 10 años después del inicio de la enfermedad. Terapias inmunológicas anti-τ se están ensayando en la actualidad en pacientes con PSP.

Atrofia multisistémica

La atrofia multisistémica (AMS) es una enfermedad neurodegenerativa del adulto caracterizada por fracaso autonómico, parkinsonismo y un cuadro cerebeloso, progresivos y de intensidad variable. El término *AMS* engloba las entidades de la degeneración nigroestriada, *síndrome de Shy-Drager* y *atrofia olivopontocerebelosa*, que en la actualidad se considera que constituyen manifestaciones del espectro de la AMS. En su forma más amplia, las lesiones afectan al estriado, la sustancia negra, el cerebelo, las olivas inferiores, los núcleos del pie de la protuberancia, las células de la columna intermediolateral y las neuronas del asta anterior. En estas estructuras se observan pérdida neuronal y gliosis astrocitaria reactiva. Las inclusiones intracitoplasmáticas gliales y depósitos gliales y neuronales de α-sinucleína se consideran altamente específicas de la AMS, que por tanto se clasifica como una sinucleinopatía.

La AMS se clasifica hoy en día dependiendo del cuadro neurológico predominante en AMS-P (variante parkinsoniana) o AMS-C (variante cerebelosa). La AMS-P constituye una forma poco común de parkinsonismo, en la que predominan la acinesia y la rigidez. Son frecuentes la inestabilidad postural y las caídas en fases precoces y una importante alteración del habla. La AMS-P sigue una evolución generalmente rápida y muestra una mala respuesta a la levodopa. En fases tardías pueden aparecer síntomas cerebelosos o de afección piramidal. No es rara la presencia de mioclonías de acción en extremidades superiores y de una marcada anteflexión del cuello.

Las lesiones fundamentales en la AMS-C se localizan en los núcleos de la protuberancia, las olivas inferiores y el cerebelo. El cuadro motor se caracteriza por ataxia progresiva de la marcha y de las extremidades, que se asocia a veces a parkinsonismo de intensidad variable. La RM craneal objetiva en la AMS-C una importante atrofia del tronco y el cerebelo, y en la AMS-P, un ribete hiperintenso, en el borde externo de ambos putámenes, en secuencias T2, muy característico.

La disfunción vegetativa, presente en las dos variantes de AMS, aparece en fases tempranas y puede ser causa de síncopes de repetición por hipotensión ortostática (HO), de impotencia sexual, retención/incontinencia urinaria y estreñimiento intensos. Son frecuentes también los trastornos del sueño (trastornos de conducta en fase REM y estridor nocturno).

El tratamiento es sintomático. La levodopa mejora el parkinsonismo en algunos casos, aunque generalmente sólo de forma transitoria, y varios fármacos son útiles en el tratamiento de síntomas no motores, como clonazepam para aliviar el trastorno de conducta REM y la fluorhidrocortisona la HO sintomática. La toxina botulínica es eficaz para la sialorrea y la presión positiva continua en las vías aéreas (CPAP) atenúa el estridor nocturno. No se dispone de fármacos que modifiquen el curso progresivo de la AMS, pero están en estudio terapias inmunológicas antisinucleína.

Degeneración corticobasal

Es un proceso neurodegenerativo asociado a pérdida neuronal y gliosis, y presencia de neuronas abalonadas acromáticas y placas astrocíticas τ + en el

córtex y depósitos extensos córtico-subcorticales de proteína 4r-τ, de causa desconocida. Comienza en la edad adulta y se manifiesta clínicamente por una combinación de síntomas y signos atribuibles a afección de la corteza cerebral (apraxia ideomotora, astereognosia) y de los ganglios basales (parkinsonismo levodopa-resistente, distonía focal, mioclonías de presentación asimétrica). Puede presentarse clínicamente como una afectación cognitiva o del lenguaje, siendo frecuente la afasia no fluente progresiva. Comparte numerosas características clínicas, neuropatológicas y genéticas (sobrerrepresentación del haplotipo H1/H1 del gen *TAU*) con la PSP.

Enfermedad de Huntington

E. Tolosa Sarró, Y. Compta Hirnyj

Concepto

La enfermedad de Huntington (EH) es un proceso hereditario con transmisión autosómica dominante, con penetrancia completa, caracterizado por corea, trastornos psiquiátricos y demencia. La prevalencia en diversas poblaciones caucásicas es de 5 a 10 casos por cada 100.000 habitantes.

Etiología

El gen responsable de la EH se localiza en la región terminal del brazo corto del cromosoma 4. El defecto molecular consiste en un incremento en el número de repeticiones del triplete CAG en el primer exón del gen *IT15*. Los individuos con 40 o más repeticiones tarde o temprano desarrollarán la enfermedad. El gen *IT15* codifica para una proteína denominada *huntingtina*. El defecto genético da lugar a la producción de una proteína anormalmente alargada en residuos de poliglutaminas (huntingtina mutada), que sería la responsable de la degeneración neuronal que se produce en la enfermedad.

Fisiopatología

El mecanismo por el cual la síntesis de huntingtina anómala conduce a la muerte neuronal no se conoce totalmente. Se cree que la huntingtina mutada altera la trascripción génica y el transporte axonal de diversas proteínas e incrementa los mecanismos de excitotoxicidad y de estrés oxidativo, para inducir un fallo energético que conduce a la muerte neuronal. La interacción de la huntingtina con otras proteínas nucleares podría ser la clave de la neurodegeneración. El estriado se altera tempranamente y la PET con fluorodesoxiglucosa ha demostrado reducción del metabolismo en esta estructura en pacientes en los que la TC todavía no revelaba atrofia del núcleo caudado. La corea se atribuye a la disfunción del estriado. La

degeneración de la cabeza del caudado podría explicar los trastornos de conducta, mientras que el deterioro cognitivo se correlaciona con el grado de atrofia del caudado y del córtex cerebral.

Anatomía patológica

En el examen macroscópico se observa atrofia de la cabeza del núcleo caudado. Existen pérdida neuronal en el estriado y depósitos de huntingtina y otras proteínas en forma de inclusiones nucleares y citoplasmáticas en las neuronas supervivientes. El proceso degenerativo recae fundamentalmente en las neuronas espinosas de proyección de mediano tamaño del estriado (tipo I) que utilizan como neurotransmisores el ácido γ-aminobutírico (GABA), la encefalina y la sustancia P. Las interneuronas del cuerpo estriado, cuyos neurotransmisores son la somatostatina y el neuropéptido Y, están preservadas. Las lesiones degenerativas afectan también a otras estructuras, entre las que destacan tálamo, pálido, hipotálamo y corteza cerebral.

Cuadro clínico

La edad media del inicio de los síntomas es 38 años, con unos límites que se mueven entre la segunda y la séptima décadas de la vida, aunque se han descrito casos de inicio entre los 2 y los 80 años de edad. El cuadro clínico establecido consta de tres manifestaciones cardinales: corea, trastornos neuropsiquiátricos y deterioro cognitivo. La corea afecta tanto a la musculatura axial como a las extremidades. Hay disartria y durante la evolución disfagia por disfunción de la musculatura faríngea y esofágica superior. El marco de los trastornos neuropsiquiátricos es muy variable y comprende desde sutiles modificaciones de la personalidad y depresión hasta graves trastornos psicóticos. Hay una alta incidencia de suicidio en las familias con EH. El deterioro cognitivo en fases iniciales es de tipo «subcortical», con pérdida de memoria y enlentecimiento mental, pero a medida que la enfermedad avanza suelen aparecer además trastornos del lenguaje y apraxia.

En el 10% de los casos, el inicio es juvenil o en la niñez (variante de Westphal), con un cuadro clínico en el que la corea suele estar ausente y

que se caracteriza por parkinsonismo, con rigidez y bradicinesia, deterioro cognitivo y a veces crisis comiciales. En estos casos, la transmisión acostumbra a ser por vía paterna.

Diagnóstico

El diagnóstico se basa en los datos clínicos y la comprobación de una transmisión vertical de herencia autosómica dominante. Las pruebas de neuroimagen (TC y RM) ponen de manifiesto atrofia de la cabeza del núcleo caudado y de la corteza cerebral. La confirmación, así como el diagnóstico presintomático, puede efectuarse mediante la detección de la expansión patológica del triplete CAG en el gen *IT15*.

Aproximadamente el 1% de los sujetos con diagnóstico clínico de EH no tienen una mutación del gen *IT15*. A las enfermedades o síndromes clínicamente semejantes a la EH, pero *IT15* negativos, se les denomina *síndromes HDL* (del inglés *Huntington disease-like*). En una minoría de estos casos (menos del 3%) es posible hoy en día identificar una causa genética. En la HDL1 la mutación está en el gen de la proteína priónica, en el HDL2 en el gen *junctofilina* (frecuente en la población negra sudafricana) y en el HDL4 en el gen de la SCA17 *(TATA box binding protein)*. Cuadros también muy similares a las HDL pueden darse en otras enfermedades autosómicas dominantes como la *atrofia dentato-rubro-pálido-luisiana* (DRPLA; mutaciones en el gen *atrofina 1*), otras ataxias espinocerebelosas y las neuroferritinopatías.

Las coreas adquiridas que deben considerarse en el *diagnóstico diferencial* de la corea de la EH incluyen corea de Sydenham, corea hereditaria benigna *(thyroid-lung syndrome)*, enfermedad de Wilson, neuroacantocitosis y síndrome de McLeod (transmisión autosómica recesiva), hipertiroidismo, discinesias coreicas inducidas por fármacos (discinesia tardía), enfermedad de Gilles de la Tourette y síndromes coreicos secundarios a lesiones estructurales (p. ej., infartos cerebrales, traumatismo o encefalitis).

Pronóstico

La EH sigue un curso clínico invariablemente progresivo que es más rápido en las formas de inicio juvenil. La duración media es de 19 años, con límites entre 10 y 25 años. El número de repeticiones del triplete CAG se ha correlacionado con la gravedad de la enfermedad; cuanto mayor es el número de repeticiones, antes se inicia la enfermedad y mayor es la gravedad de la misma.

Tratamiento

El tratamiento actualmente disponible es meramente sintomático y, por tanto, permite aliviar algunas manifestaciones, pero no retrasa la aparición ni la progresión de los síntomas. El tratamiento debe ser multidisciplinar y apoyar no sólo al paciente, sino también a sus familiares, por lo que es recomendable que intervengan asistentes sociales, psicólogos y enfermeras conocedores de la problemática de estos pacientes. Los únicos fármacos que se han demostrado eficaces en el control de la corea son los antagonistas de los receptores dopaminérgicos del cuerpo estriado (neurolépticos) y los inhibidores del almacenamiento o liberación de la dopamina (tetrabenazina y reserpina). No existe tratamiento eficaz para la demencia, el aspecto más invalidante de la enfermedad, pero los fármacos antipsicóticos (olanzapina, clozapina, quetiapina) y antidepresivos son de utilidad en la terapéutica de otras manifestaciones neuropsiquiátricas. Actualmente se están llevando a cabo ensayos clínicos para evaluar la seguridad y el potencial terapéutico de oligonucleótidos antisentido por vía intratecal para reducir la expresión de la huntingtina.

En la EH es fundamental un consejo genético apropiado. La detección de los portadores de la enfermedad, en fases presintomáticas, es posible gracias a las nuevas técnicas de biología molecular. Dado que la aplicación de estas no está exenta de problemas legales y éticos, en algunos países se han creado comités en los que participan enfermos, médicos, juristas y expertos en ética médica con el fin de asesorar en cada caso sobre la conveniencia de ponerlas en práctica.

Síndromes distónicos

E. Tolosa Sarró, M.ª J. Martí Domènech

Concepto

El término *distonía* se puede utilizar para describir una fenomenología, un síndrome con diversas etiologías posibles o un diagnóstico etiológico específico. Un síndrome distónico se caracteriza por la presencia de contracciones musculares prolongadas que afectan a músculos agonistas y antagonistas (cocontracción) y que son causa de posturas mantenidas y movimientos anómalos. Típicamente, los movimientos distónicos se repiten siguiendo un mismo patrón que afecta a los mismos grupos musculares, lo que permite diferenciarlos de otros movimientos involuntarios como las coreas o los tics. La presentación clínica de las distonías es heterogénea, por lo que con frecuencia se diagnostican erróneamente. En pacientes con distonía no es infrecuente la presencia de temblor. En un 25% de los pacientes coexiste temblor postural de manos idéntico al temblor esencial; en otros pacientes, el temblor es más lento y localizado en las zonas afectadas por los espasmos distónicos (temblor distónico).

Con frecuencia, los espasmos distónicos aparecen o se agravan cuando el paciente realiza un movimiento (distonía de acción). Es característica la extensión de los espasmos a regiones adyacentes al realizar un acto motor (p. ej., espasmos del hombro durante la escritura en un sujeto con distonía de la mano). También son frecuentes los movimientos en espejo (p. ej., espasmos durante la escritura en la mano contralateral a la mano distónica). El acto motor desencadenante puede ser en ocasiones un acto altamente específico. Así, por ejemplo, escribir o tocar la guitarra puede desencadenar distonía en una mano. Otra característica de la distonía es su mejora al aplicar el paciente ciertos estímulos sensitivos, con frecuencia cerca de la zona de los espasmos. Un ejemplo de estos «trucos» sensitivos *(geste antagonistique)* es la mejoría observada a veces en la tortícolis al aplicar el paciente una ligera presión sobre la barbilla, o en el blefaroespasmo cuando se aplica un ligero roce sobre la región temporal del cráneo. Los espasmos

distónicos empeoran típicamente con el estrés y la fatiga y mejoran o desaparecen con la relajación y el sueño.

Clasificación

Las características clínicas de las distonías son extremadamente variadas en lo que se refiere a edad de comienzo, región corporal afectada y grado de generalización y gravedad. Además, constantemente se están identificando más causas ambientales y genéticas. Para afrontar esta heterogeneidad clínica y etiológica se han propuesto varias clasificaciones. La más reciente se focaliza en las características clínicas y clasifica la distonía como *aislada* (la distonía es la única manifestación) o *combinada* (si además hay otros signos neurológicos o sistémicos). Atendiendo a la extensión se distingue entre distonía focal, segmentaria, generalizada o multifocal, y según la etiología puede ser hereditaria (de origen genético conocido), adquirida (o distonía sintomática) o idiopática (de causa desconocida). Otra característica etiológica complementaria es la existencia o no de cambios patológicos identificables.

Epidemiología

La verdadera prevalencia se desconoce. Entre los pacientes distónicos evaluados en el Servicio de Neurología del Hospital Clínic de Barcelona, un 70% padecen distonías idiopáticas y las formas adquiridas más frecuentes son las inducidas por fármacos, asfixia perinatal, traumatismo craneoencefálico, ictus cerebral, encefalitis, tumores o malformaciones vasculares.

La prevalencia de la distonía generalizada de la infancia se ha estimado en 3,6 pacientes por cada 100.000 habitantes y la distonía focal del adulto en 30 casos por cada 100.000 habitantes. La distonía de la infancia y la adolescencia es tres veces mayor entre la población judía de ascendencia askenazí. En el adulto es más frecuente en mujeres que en hombres (2:1).

Cuadro clínico

Distonía aislada

La distonía aislada idiopática se manifiesta por espasmos y posturas distónicas sin asociarse, a excepción de temblor, a otros síntomas neurológicos, como ataxia, debilidad muscular, crisis comiciales o alteraciones cognitivas. Es de causa desconocida, exceptuando causas genéticas identificadas en algunos casos. No se asocia a lesiones neuropatológicas degenerativas. Hay una distribución bimodal de la edad de comienzo, con unos picos de edad a los 9 años (distonía aislada de comienzo temprano) y a los 45 años (distonía de comienzo tardío o del adulto). Existe una relación entre la edad de comienzo, la región corporal inicialmente afectada y la progresión de la enfermedad. La distonía de comienzo temprano afecta a una pierna en las fases iniciales para luego generalizarse e involucrar al tronco. Suele ser hereditaria. La distonía del adulto, en general esporádica, se inicia en un brazo o en la musculatura cervical o craneal y raramente se generaliza.

Distonía aislada de comienzo precoz

Se engloba en un grupo de trastornos heterogéneo que, en la mayoría de los casos, muestran un patrón hereditario autosómico dominante. Varios estudios han mostrado que incluso muchos casos aparentemente esporádicos son de causa hereditaria, en particular en pacientes judíos de ascendencia askenazí. La forma más frecuente es la *distonía autosómica dominante de comienzo precoz asociada a mutaciones del gen DYT1* del *locus* 9q34 que codifica una proteína llamada *torsina A.* El papel que juega la torsina A en el desarrollo de la distonía todavía se desconoce.

Suele comenzar en la pierna o el brazo y raramente en el cuello o las cuerdas vocales. En la mayoría de los pacientes progresa y en aproximadamente la mitad de ellos la enfermedad se generaliza a las extremidades superiores e inferiores. La enfermedad avanza más rápidamente en los pacientes en que los síntomas se inician en una pierna. Los síntomas iniciales consisten típicamente en la aparición de movimientos anormales al caminar (de acción) que desaparecen con el reposo. Con frecuencia desaparecen al correr o caminar hacia atrás. Más adelante, los espasmos surgen al realizar el paciente cualquier otro movimiento de la pierna y, finalmente, están presentes incluso con la extremidad en reposo.

Si la enfermedad comienza en un brazo, los síntomas suelen aparecer al realizar un acto motor con la extremidad, a veces altamente específico, como escribir, coser o pintar. Más tarde se producen los movimientos distónicos, incluso cuando otra parte del cuerpo realiza un movimiento voluntario o con actividades de la extremidad menos específicas, para al final estar presentes incluso en reposo.

Como consecuencia de la frecuente afección del tronco y de las piernas, la marcha se altera en muchos pacientes. Al intentar caminar, la pierna realiza movimientos giratorios o se produce un movimiento en abducción de la cadera. El pie adopta posturas en equinovaro o en eversión. El tronco se flexiona excesivamente en algunos pacientes, para dar lugar a una marcha «en dromedario» con el cuello extendido y las piernas flexionadas en las caderas. En algunos casos, la marcha es imposible y existe afección del tronco incluso en reposo, lo que explica el término *distonía muscular deformante* con el que esta enfermedad se ha referido hasta hace poco.

En la distonía DYT1, el grado máximo de incapacidad se alcanza generalmente en los primeros años, a partir de los cuales la enfermedad tiende a mantenerse estática o puede incluso mejorar ligeramente. La distonía raramente lleva a la muerte del paciente que, incluso en los casos más graves, puede tener una longevidad normal.

Otros dos síndromes clínicos de comienzo precoz semejantes a la distonía DYT1 son la distonía DYT6 (autosómica dominante, penetrancia del 60%; mutaciones en el gen *THAPI y con importante afectación laríngea*) y la distonía DYT13 (sólo descrita en algunas familias y con afección inicial cervical en el 73%, en brazos en el 27%, de curso relativamente benigno). Se han descrito recientemente distonías aisladas de comienzo precoz autosómicas recesivas.

Distonía aislada de comienzo en el adulto

Las manifestaciones clínicas difieren considerablemente de las del niño. El inicio tiene lugar en la musculatura craneal o de extremidades superiores y la distonía no se generaliza. La mayoría de los casos se consideran esporádicos. Las distonías focales encontradas más frecuentemente en los adultos son el blefaroespasmo, la distonía oromandibular, la tortícolis espasmódica, la distonía laríngea (disfonía espasmódica) y la distonía del

brazo (calambre del escribiente). En el cuadro 178-3 se enumeran las características clínicas comunes a los diversos síndromes distónicos del adulto.

Cuadro 178-3 Manifestaciones clínicas comunes a las diversas distonías del adulto

- Comienzo entre la cuarta y la sexta décadas de la vida
- Predominio en el sexo femenino
- Comienzo insidioso y progresión gradual en los primeros años
- Extensión con frecuencia a regiones adyacentes, pero raramente se generalizan
- Remisiones infrecuentes que pueden ocurrir en los primeros años
- Mejoría con la relajación y el reposo
- Presencia de «trucos» sensitivos que mejoran los espasmos de forma transitoria
- Frecuente presencia de temblor (ya sea temblor «distónico» o similar al temblor esencial)

El papel de la herencia en la distonía del adulto está menos claro que en la distonía de la infancia. En el 20% de los casos existe un familiar afectado. En una familia con distonía del adulto (cervical y laríngea) se ha definido un *locus* en el cromosoma 18p (distonía *DYT7*). En nativos de Filipinas se han descrito formas de distonía recesiva ligadas al sexo en las que el gen se ha cartografiado en la región pericentromérica del cromosoma X. Recientemente se han descrito mutaciones causales de distonía aisladas del adulto en tres nuevos genes: ANO3 (DYT24), GNAL (DYT25) y CIZ1 (DYT23), con afectación craneocervical y temblor prominente. Otros factores juegan probablemente un papel importante en algunas distonías focales del adulto. Así, un traumatismo local puede desencadenar distonía focal en portadores del gen de la distonía primaria y se han descrito lesiones periféricas que anteceden a blefaroespasmo distónico (p. ej., conjuntivitis de repetición) o a tortícolis espasmódica (traumatismo cervical).

Blefaroespasmo y distonía oromandibular (síndrome de Meige)

Se caracteriza por la aparición de espasmos distónicos de la musculatura orofacial. Predomina el blefaroespasmo, ya sea aislado o asociado a espasmos de apertura o cierre involuntario de la boca, la protrusión de la lengua y la retracción de los ángulos de la boca. El blefaroespasmo se manifiesta por espasmos involuntarios de cierre de los ojos que interfieren en la visión y dificultan en forma variable actividades como leer, mirar la televisión o conducir. Los espasmos y la ceguera funcional resultante son, con frecuencia, incapacitantes desde un punto de vista ocupacional y social. En pacientes con distonía oromandibular prominente pueden existir disartria y grandes dificultades para masticar y tragar. Los espasmos se agravan por actividades como hablar, caminar o leer y desaparecen durante el sueño; con frecuencia se catalogan erróneamente de psicógenos.

Distonía cervical (tortícolis espasmódica)

En esta distonía focal, los movimientos y las posturas distónicas afectan a la musculatura del cuello, en especial los músculos esternocleidomastoideo, trapecio y esplenio, lo que lleva a una desviación constante de la cabeza hacia un lado (tortícolis), acompañada con frecuencia de espasmos cervicales distónicos y también con frecuencia de elevación de un hombro. La desviación tónica de la cabeza puede dirigirse, aunque más raramente, hacia atrás *(retrocollis)* o hacia delante *(antecollis).* La enfermedad es más frecuente en el sexo femenino (2:1), se inicia entre los 39 y los 50 años de edad y sigue un curso variable. Con frecuencia progresa durante los primeros años para dejar al paciente con un grado de incapacidad física importante. Con frecuencia existe temblor cervical. No es raro observar también un temblor postural de las manos. En los primeros años pueden ocurrir remisiones espontáneas en el 10% de los casos.

Distonía laríngea (disfonía espasmódica)

La distonía puede localizarse en la musculatura laríngea y ocasionar espasmos incontrolables de cierre de las cuerdas vocales (disfonía espasmódica en aducción que origina un habla entrecortada, con altibajos, como estrangulada). En raras ocasiones, los espasmos distónicos afectan a los músculos cricoaritenoideos posteriores, lo que provoca una voz hipofónica susurrante (disfonía espasmódica en abducción). Muchos

pacientes afectados por disfonía espasmódica tienen también un temblor laríngeo y no es raro que la distonía laríngea aparezca en pacientes con distonía orofacial. En las fases iniciales, la disfonía se produce al hablar, pero no es evidente al cantar y no es raro que estos pacientes se etiqueten, desafortunadamente, como afectados por disfonía psicógena. La inyección de toxina botulínica en la musculatura laríngea hiperactiva es el único tratamiento eficaz para este tipo de distonía focal.

Calambre del escribiente

La distonía focal del brazo más frecuente es el llamado *calambre del escribiente.* El paciente con este síndrome aqueja dificultad para escribir, porque la presión que ejerce sobre el lápiz es exagerada o porque se producen movimientos anormales de los dedos, como hiperextensión de los dedos, que impiden coger un lápiz correctamente. La muñeca puede hiperextenderse o adoptar posturas de supinación o pronación forzadas. La escritura se hace laboriosa debido a la contracción muscular excesiva y a las sacudidas del brazo y se acompaña de una sensación de tensión e incomodidad y a veces de dolor. Con frecuencia, el paciente se ve forzado a dejar de escribir poco después de empezar. A veces una discreta presión sobre el antebrazo con la mano contralateral mejora la escritura.

Clásicamente, el paciente es capaz de escribir en una pizarra. En muchos pacientes, el calambre de la escritura es una distonía estrictamente específica de la tarea de escribir. Otros pacientes desarrollan distonía de la extremidad durante tareas manuales como utilizar un destornillador, coser o pintar. El tratamiento medicamentoso es casi siempre ineficaz y muchos pacientes se ven obligados a aprender a escribir con la mano sana. Puede ser útil usar lápices muy gruesos o incluso instrumentos de escribir diseñados específicamente.

Distonías combinadas (asociadas a otros trastornos del movimiento; distonías plus)

Existe un grupo heterogéneo de enfermedades no neurodegenerativas en las que la distonía se asocia a otras manifestaciones neurológicas y en las que con frecuencia pueden identificarse mutaciones genéticas. La *distonía dopa sensible* (DDS, DYT5; *enfermedad de Segawa*) es una distonía propia de la

infancia en la que predomina un cuadro distónico que puede asociarse a parkinsonismo e hiperreflexia. El trastorno se hereda de forma autosómica dominante con una penetrancia reducida (30%-40%). Predomina en el sexo femenino. La DDS comienza en la infancia con una alteración de la marcha que empeora con el paso del día y mejora, a veces de forma espectacular, con el sueño. El parkinsonismo asociado (bradicinesia y rigidez) es moderado y aparece casi siempre en fases tardías de la enfermedad. En el 25% de los casos existe hiperreflexia osteotendinosa en las piernas. No es infrecuente que en los niños afectados por DDS la enfermedad se diagnostique como diplejía espástica secundaria a parálisis cerebral. En la DDS, la DAT SPECT es normal. El diagnóstico se basa en el cuadro clínico y la respuesta espectacular a la levodopa. Dosis de entre 50 y 200 mg al día prácticamente eliminan las manifestaciones clínicas.

En pacientes con DDS, los niveles de biopterina y de tirosina-hidroxilasa en el líquido cefalorraquídeo son anormalmente bajos. El gen de la DDS se ha localizado en el cromosoma 14q (DYT5) y se han detectado numerosas mutaciones en el gen *GTP ciclohidroxilasa 1*. El gen es necesario para la producción de tetrahidrobiopterina, un cofactor clave para la síntesis de dopamina. En la DDS, las neuronas nígricas no degeneran, pero existen niveles insuficientes de dopamina en el estriado. Se han descrito casos de DDS asociados a mutaciones del gen de la tirosina-hidroxilasa (herencia autosómica recesiva) o como clínica inicial de otras enfermedades hereditarias como la ataxia telangiectasia.

Otras formas poco frecuentes de distonía combinadas, de comienzo generalmente en la infancia y con una base genética conocida, son la *distonía mioclónica* (distonía y mioclonías de brazos y tronco; respuesta favorable al alcohol y benzodiazepinas; herencia autosómica dominante; el 50% de los casos se deben a mutaciones en el gen *e-sarcoglican* [*locus* DYT11, cromosoma 7q21.3], y recientemente identificadas en otros genes [*ANO3*, el de la tirosina-hidroxilasa, o TOR1A]), el *síndrome distonía-parkinsonismo de comienzo rápido* (síndrome bulbar prominente; herencia autosómica dominante; mutaciones en el gen *ATP1A3; locus* DYT12) y el *síndrome distonía-sordera* (etiología heterogénea, generalmente desconocida).

Distonías sintomáticas

Se consideran sintomáticas las distonías que se asocian a enfermedades neurológicas, hereditarias o esporádicas, las producidas por causas exógenas diversas y la distonía psicógena o funcional. Algunas son potencialmente curables (p. ej., la asociada a enfermedad de Wilson). En todo caso, identificar la causa de un síndrome distónico es importante para establecer un pronóstico adecuado y, si es posible, consejo genético.

La distinción entre distonía idiopática y sintomática no es siempre fácil. La presencia de otras anomalías neurológicas es altamente sugestiva de una distonía sintomática. Un ejemplo sería la neuropatía periférica que acompaña a un síndrome distónico en la leucodistrofia metacromática. Anomalías detectadas en la exploración física general o en la neuroimagen también sugieren una distonía sintomática (p. ej., anillo corneal de Kayser-Fleischer e hiperintensidad en núcleos lenticulares en la RM [fig. 178-1 E] en la enfermedad de Wilson). Una distonía de comienzo brusco sugiere una lesión estructural del sistema nervioso o una distonía psicógena. La distonía idiopática suele comenzar como una distonía de acción, por lo que la aparición en fases precoces de distonía en reposo obliga a pensar en una distonía sintomática. Finalmente, la presencia de una hemidistonía es indicativa de una lesión estructural del sistema nervioso que puede ponerse de manifiesto en un 80%-90% de los casos con pruebas de neuroimagen. En el cuadro 178-4 se muestra un listado de las causas más frecuentes de distonía sintomática.

Cuadro 178-4 Distonías sintomáticas

- Distonía asociada a enfermedades neurodegenerativas
  - Enfermedad de Parkinson
  - Parálisis supranuclear progresiva
  - Atrofia multisistémica
  - Degeneración corticobasal
  - Enfermedad de Huntington
  - Neuroacantocitosis
  - Enfermedad de Hallervorden-Spatz
  - Calcificación de los ganglios basales

- Degeneración palidal progresiva
- Síndrome de Rett
- Enfermedad Machado-Joseph
- Atrofia dentato-rubro-pálido-luisiana
- Ataxia telangiectasia
- Xeroderma pigmentario
- Síndrome de Wolfram

Distonía asociada a enfermedades metabólicas

- Alteraciones del metabolismo lipídico
- Gangliosidosis GM1 y GM2
- Enfermedad de Niemann-Pick
- Leucodistrofia metacromática
- Enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher
- Alteraciones del metabolismo energético
- Encefalomiopatías mitocondriales
- Enfermedad de Leigh (encefalomiopatía necrosante subaguda)
- Alteraciones del metabolismo de aminoácidos y ácidos orgánicos
- Aciduria glutárica de tipo I
- Aciduria metilmalónica
- Deficiencia de fumarasa
- Enfermedad de Hartnup
- Alteraciones del metabolismo purínico
- Síndrome de Lesch-Nyhan
- Enfermedad de Wilson

Distonía causada por factores exógenos

- Lesiones cerebrales perinatales
- Encefalitis infecciosas y postencefalíticas
- Traumatismo craneal
- Mielinólisis central pontina
- Lesiones cerebrovasculares
- Tumores
- Esclerosis múltiple
- Lesiones de médula cervical
- Lesiones de nervio periférico
- Fármacos

Tóxicos
Distonía funcional

Diagnóstico

Una cuidadosa historia clínica debe investigar la forma de inicio, factores desencadenantes y los antecedentes farmacológicos y familiares. El inicio brusco sugiere generalmente lesiones vasculares, otras lesiones estructurales o una distonía psicógena. El examen físico debería focalizarse en signos que indican una enfermedad sistémica, así como una detallada búsqueda de otros déficits neurológicos que son fuertemente sugestivos de distonía sintomática.

En niños y adolescentes con sospecha de distonía aislada idiopática es necesario descartar una distonía DYT1 con pruebas genéticas. En esta enfermedad, las pruebas de neuroimagen son normales. En los casos que resulten negativos para DYT1 es preciso realizar pruebas de neuroimagen (RM, TC) y exploraciones específicas dirigidas a descartar distonías sintomáticas y ciertas distonías combinadas. Es particularmente importante descartar la enfermedad de Wilson (tratable). El diagnóstico de una DDS se basa en la respuesta favorable a la levodopa.

La hemidistonía se debe casi siempre a una lesión estructural del sistema nervioso central, como malformación vascular, tumor o accidente vascular cerebral, que compromete el tálamo contralateral o los ganglios basales; de ahí la utilidad de realizar una RM craneal.

En pacientes con distonía focal del adulto con características clínicas de distonía idiopática (un 80% de los casos) es recomendable realizar una RM craneal, aunque en estos síndromes las pruebas complementarias, incluida la neuroimagen, son normales y sólo estrictamente necesarias si el síndrome presenta elementos atípicos. En pacientes menores de 50 años de edad se debe descartar una enfermedad de Wilson.

Tratamiento

En pacientes con distonías sintomáticas, se debe realizar el tratamiento apropiado de la enfermedad subyacente. La gran mayoría de los pacientes con distonía, independiente de la causa, requieren tratamiento sintomático

farmacológico y, en ocasiones, también tratamiento quirúrgico y fisioterapia. Varios fármacos pueden ser de utilidad, pero no hay un único fármaco que sea uniformemente efectivo. En pacientes con distonía generalizada o segmentaria se recomienda tratamiento con levodopa porque el 5%-10% de los pacientes responde favorablemente a dosis bajas (150-300 mg/día) de este fármaco. Si no se observa mejoría, se deben probar anticolinérgicos, en dosis progresivas hasta observar beneficio o intolerancia por efectos secundarios. Otros fármacos que han demostrado beneficio en la distonía incluyen clonazepam, diazepam, baclofeno, carbamazepina, carbonato de litio y, raramente, agonistas dopaminérgicos. En ocasiones, los neurolépticos combinados con fármacos depletores de la dopamina, como tetrabenazina, pueden aportar algún beneficio, pero los neurolépticos deben ser utilizados como último recurso porque pueden ocasionar complicaciones irreversibles (p. ej., discinesias tardías).

Infiltraciones locales de toxina botulínica (TXB) han revolucionado el tratamiento de la distonía. Son ampliamente utilizadas para el tratamiento de las distonías focales, con hasta un 80% de respuesta favorable a las infiltraciones en pacientes con blefaroespasmo, distonía oromandibular, disfonía espasmódica, tortícolis espasmódica o distonía de la extremidad. Existen dos serotipos de TXB (A y B) y varios productos comercializados, todos ellos con una eficacia y un perfil de efectos secundarios similares.

La toxina bloquea de forma potente y prolongada la liberación de acetilcolina en la unión neuromuscular para producir denervación química y una parálisis reversible del músculo. Cuando se inyecta en un músculo distónico, mejoran de forma significativa espasmos, posturas anormales y dolor. El efecto beneficioso dura unos 3 meses en promedio. En un porcentaje bajo de pacientes, en general con tortícolis espasmódica, la TXB pierde eficacia con el tiempo debido a la presencia de anticuerpos que crean resistencia a la toxina. El tratamiento con TXB es también útil en pacientes con distonía generalizada en quienes la administración en una o dos partes del cuerpo (p. ej., cuerdas vocales, orbicular de los ojos) puede contribuir sustancialmente a una mejor calidad de vida. Los efectos colaterales son leves, pasajeros y generalmente relacionados con la difusión de la toxina a músculos adyacentes a la infiltración (ptosis en el blefaroespasmo, disfagia en la tortícolis espasmódica).

Algunos casos de distonía pueden responder favorablemente a procedimientos neuroquirúrgicos. Raramente la denervación quirúrgica periférica en la distonía cervical y la miectomía del *orbicularis occuli* en el blefaroespasmo son útiles, particularmente si el tratamiento con TXB resulta ineficaz. La talamotomía esterotáxica tiene utilidad en algunos pacientes, pero si la cirugía es bilateral, los efectos colaterales, como la disartria y la disfonía, son frecuentes. Hoy en día las técnicas lesionales (talamotomía, palidotomía) han sido prácticamente sustituidas por la estimulación cerebral profunda. Estudios recientes han revelado mejorías de hasta un 70% con la estimulación bilateral de la parte interna del núcleo pálido en pacientes con distonía aislada tanto generalizada como segmentaria. En todo caso, esta cirugía debe reservarse para casos en que las estrategias médicas han resultado ineficaces.

Síndrome de Gilles de la Tourette

E. Tolosa Sarró

Concepto

El síndrome de Gilles de la Tourette (SGT) es una enfermedad neurológica caracterizada por la presencia de tics motores y verbales (tics fónicos) que, en la mayoría de los casos, comienzan en la infancia y que se acompañan con frecuencia de trastorno obsesivo-compulsivo, déficit atencional e hiperactividad, y otra comorbilidad conductual. La expresión clínica es muy variada. Los síntomas fluctúan en intensidad en un mismo individuo y miembros de una misma familia muestran con frecuencia manifestaciones clínicas diferentes, lo que contribuye a las dificultades diagnósticas. Se estima que un 1% de los niños en edad escolar sufren el SGT. El síndrome es de 2 a 4 veces más frecuente en varones.

Etiología

En la mayoría de los casos, el SGT es de carácter familiar. A pesar de numerosos estudios genéticos, no ha sido posible definir el patrón exacto de transmisión hereditaria ni la identificación del gen o genes responsables. Estudios en gemelos monocigóticos han mostrado una concordancia del 89%. La dificultad en identificar una causa genética precisa se atribuye a la enorme heterogeneidad clínica del SGT y a una posible transmisión bilineal (contribución genética de ambos lados de la familia). Los casos con comorbilidad psiquiátrica podrían tener una arquitectura genética diferente. En algunos pacientes, los síntomas podrían estar causados por una infección estreptocócica (estreptococo β hemolítico A) previa.

Patogenia y anatomía patológica

El sustrato neuropatológico es desconocido, aunque estudios *post mortem* y de neuroimagen indican la existencia de una disfunción de los ganglios basales y, en particular, de la función dopaminérgica. Se acepta que de una

falta de control motor en el circuito córtex frontal-estriado-tálamo-córtex subyacen tanto los tics como las alteraciones conductuales en el SGT asociada a una falta de inhibición cortical. La hipótesis dopaminérgica es avalada por eficacia de los fármacos antagonistas dopaminérgicos y empeoramiento de los tics con fármacos que facilitan la transmisión dopaminérgica, y por el resultado de varios estudios de neuroimagen funcional.

Cuadro clínico

Los estudios de segregación familiar han demostrado una enorme variabilidad del fenotipo. El cuadro clínico incluye tics y trastornos conductuales. Los tics consisten en contracciones musculares involuntarias, rápidas y bruscas (tics motores), o vocalizaciones involuntarias (tics vocales). Pueden ser simples (guiño, parpadeo, gruñido) o complejos (alisarse el pelo, toqueteo). Los tics son generalmente intermitentes y tienen un carácter estereotipado. En general, su intensidad oscila durante el día y con el tiempo algunos tics son sustituidos por otros nuevos. Pueden ser indetectables durante una visita médica. Los pacientes pueden suprimir los tics voluntariamente durante cortos períodos de tiempo. Con frecuencia los pacientes, en general mayores de 10 años, experimentan sensaciones disfóricas (tensión interna, necesidad de moverse, presión, calor o frío en la cara, picor de garganta) (tics sensitivos) que anteceden a los movimientos anormales. Puede haber, además, tics vocales complejos como coprolalia (emisión involuntaria de palabras obscenas), copropraxia (actos como «cortes de manga»), conductas imitativas como ecopraxia (imitación gestual del prójimo) y ecolalia y palilalia. Algunos pacientes tienen tics motores sin tics vocales («tics motores persistentes») y en otros casos tics motores aparecen en la infancia para desaparecer al cabo de unos meses (*provisional tic syndrome* o «tic transitorio de la infancia»). Hoy en día se considera que estos síndromes representan formas más leves de la enfermedad del SGT.

Trastornos psiquiátricos comórbidos son muy frecuentes en el SGT. Se estima que sólo un 15% de los casos pueden clasificarse como formas «puras» (sin comorbilidad). El trastorno comórbido más frecuente es el obsesivo-compulsivo, presente en un 50% de los casos, y más frecuente en

mujeres. La hiperactividad con déficit atencional es también muy frecuente. Hay pacientes que presentan trastornos del control de impulsos, signos de autoagresión y otras alteraciones como fobias o dislexia.

El SGT se inicia generalmente en la infancia, alrededor de los 6 años de edad, y se manifiesta típicamente por tics que pueden afectar cualquier grupo muscular, pero predominan en la musculatura facial y oromandibular, cervical o de los hombros. Los tics fónicos aparecen generalmente algo más tarde. La máxima intensidad de los tics se suele alcanzar en la segunda década de la vida. Luego, los síntomas mejoran gradualmente de forma espontánea. Ocasionalmente los tics reaparecen en la edad adulta de forma intensa. El pronóstico es peor en aquellos sujetos que presentan conductas obsesivo-compulsivas marcadas o déficit atencional con hiperactividad. La gravedad de los tics en los primeros años y la presencia de problemas de destreza motora y de depresión y estrés psicosocial comportan también un peor pronóstico.

Diagnóstico

El diagnóstico se basa exclusivamente en los datos clínicos. Se consideran criterios esenciales para el diagnóstico una edad de comienzo antes de los 18 años, tics múltiples motores y vocales, por un período de al menos 1 año, curso clínico fluctuante, cambio gradual de los síntomas y evolución crónica. Los estudios de segregación en familias con SGT han revelado que algunos individuos presentan tics aislados (motores o vocales, pero no ambos) y que en otros sólo aparece un trastorno obsesivo-compulsivo.

El *diagnóstico diferencial* de los tics incluye los trastornos que cursan con hipercinesias, como corea o mioclonías, distonía, acatisia, movimientos periódicos de las piernas, estereotipias y manierismos. Con frecuencia los tics son diagnosticados erróneamente como «malos hábitos». Las discinesias paroxísticas, la mayoría hereditarias, plantean a veces también problemas diagnósticos. En algunas ocasiones los tics son parte de una enfermedad neurológica o tienen una causa exógena. Entre estos tics secundarios hay que destacar los que ocurren en la enfermedad de Huntington, la corea-acantocitosis, la enfermedad de Hallervorden-Spatz, la corea de Sydenham, los tics postraumáticos, los psicógenos, los asociados a

encefalitis y los inducidos por psicoestimulantes como el metilfenidato o la cocaína, o los neurolépticos (tics tardíos o touretismo tardío).

Tratamiento

El tratamiento es sintomático y no existe evidencia alguna de que un tratamiento precoz altere el curso natural de la enfermedad. Ante la variabilidad de los síntomas y las oscilaciones de su intensidad, resulta particularmente difícil valorar cualquier programa terapéutico. El tratamiento farmacológico de los tics sólo está indicado en pacientes en que estos sean causa de dolor, estrés emocional o problemas de interacción social y con frecuencia no es necesario.

En la infancia para el tratamiento de los tics suelen utilizarse fármacos noradrenérgicos como clonidina o guanfecina con eficacia demostrada a corto plazo. El clonazepam es útil en algunos casos, pero no como fármaco inicial. En pacientes en edad adulta se suele iniciar el tratamiento con risperidona o aripiprazol. Otros neurolépticos utilizados son pimozida, flufenazina y haloperidol. El uso de neurolépticos requiere una revisión periódica de peso corporal, ECG, glicemia, prolactinemia, lipemia, tensión arterial y presencia de signos extrapiramidales. Otros fármacos a considerar en el manejo de los tics en adultos son el topiramato y la tetrabenazina, aunque su eficacia no está definitivamente probada, a diferencia de los antagonistas dopaminérgicos.

Los trastornos de conducta raras veces mejoran con los fármacos antitics. Con frecuencia es necesaria la aplicación de intervenciones de terapia conductual. El trastorno obsesivo-compulsivo puede mejorar con sertralina o clomipramina, y la presencia de un síndrome de hiperactividad asociado a déficit de atención puede requerir tratamiento con metilfenidato, que en raras ocasiones agrava los tics, u otros estimulantes. Recientemente, la estimulación cerebral profunda ha dado buenos resultados en algunos casos y es una técnica actualmente en fase de investigación.

Temblor esencial

E. Tolosa Sarró, M.ª J. Martí Domènech

El temblor esencial (TE) es uno de los trastornos del movimiento más frecuentes, con una prevalencia estimada entre 300 y 415 casos por cada 100.000 habitantes, unas cuatro veces superior a la enfermedad de Parkinson. Actualmente se le considera un síndrome, con una presentación clínica relativamente uniforme, pero presumiblemente con diversas etiologías subyacentes. Se caracteriza por un temblor lentamente progresivo que aparece durante el movimiento (temblor de acción) y que afecta preferentemente a ambas manos, y es visible y persistente. El temblor se observa al pedir al paciente que mantenga una postura (temblor postural) o durante la acción de escribir o beber agua de un vaso (temblor de acción) y desaparece típicamente con el reposo. La presencia de otros signos neurológicos como distonía o síntomas parkinsonianos, como bradicinesia y rigidez, excluye el diagnóstico. En algunos pacientes con temblor de muchos años de evolución se observa una discreta ataxia de la marcha y ocasionalmente puede observarse temblor en reposo, lo que dificulta el diagnóstico diferencial con la enfermedad de Parkinson. La frecuencia de historia familiar positiva varía entre un 17% y un 70%. La enfermedad parece transmitirse de forma autosómica dominante. Aunque se han identificado tres *loci* de predisposición, la base genética de la enfermedad es aún poco conocida.

Con frecuencia, el TE es unilateral al comienzo. Interfiere en la escritura, que se hace temblorosa, pero no micrográfica, pero también, al progresar, interfiere en otras actividades manuales como llevarse un vaso a la boca para beber, dibujar o pintarse los labios. Con frecuencia está afectada la musculatura de la región craneal, produciendo temblor de la lengua, la cabeza y la voz.

Para diagnosticar un temblor de acción de manos como TE hay que descartar otras causas conocidas de temblor de acción, como el temblor fisiológico exagerado (p. ej., inducido por fármacos o tóxicos, o asociado al hipertiroidismo) o el temblor psicógeno. El llamado *temblor ortostático,*

que afecta a las piernas y aparece exclusivamente durante la bipedestación, el temblor aislado de la voz, el temblor primario de la escritura u otros temblores tarea-específicos (p. ej., temblores de deportistas o músicos) y los temblores aislados (p. ej., de la voz, cefálico del mentón, del velo del paladar) presentan características clínicas que los asemejan al TE, pero es discutible si deben considerarse variantes de esta enfermedad. En el TE, a diferencia de la enfermedad de Parkinson, la SPECT cerebral del transportador de la dopamina es normal. Otras enfermedades pueden presentar un temblor de manos similar al TE y pueden plantear problemas de diagnóstico diferencial. Entre ellas están los temblores cerebelosos, el síndrome del cromosoma X frágil y los temblores asociados a traumatismos o neuropatías periféricas.

El TE puede aparecer a cualquier edad, pero su incidencia aumenta con la misma y raramente comienza en la infancia. La amplitud del temblor aumenta lentamente con el paso del tiempo y puede extenderse a otras regiones corporales. Aumenta típicamente con los estados de estrés y fatiga y con la ingesta de estimulantes del sistema nervioso. En muchos pacientes, la ingesta de alcohol, incluso en dosis pequeñas, produce una supresión o atenuación transitoria importante del temblor. En general se considera una enfermedad «benigna», pero con frecuencia es incapacitante tanto por las limitaciones físicas que impone el temblor como por la disfunción social que ocasiona.

Mediante estudios de PET, se ha observado una alteración del flujo en el cerebelo y un hipermetabolismo de glucosa en los núcleos olivares inferiores. Se especula que el TE podría ser consecuencia de un control alterado del cerebelo sobre las olivas bulbares que actuarían como un marcapasos, generador de oscilaciones anormales. En línea con estos resultados, estudios *post mortem* recientes han mostrado lesiones degenerativas en el cerebelo en un subgrupo de pacientes.

Los fármacos más eficaces son el propranolol, que en dosis de 40 a 360 mg/día reduce significativamente la amplitud del temblor en un 50%-70% de los pacientes, y la primidona (125-750 mg/día). Otros β-bloqueantes, como el atenolol o el sotalol, suelen ser eficaces y, ocasionalmente, el fenobarbital, el clonazepam, la gabapentina y el topiramato son útiles. La toxina botulínica se ha aplicado con éxito en el tratamiento del temblor cefálico. En casos incapacitantes y refractarios al tratamiento médico, la

estimulación del núcleo ventral intermedio del tálamo mediante técnicas de estimulación cerebral profunda puede resultar de gran utilidad, ya que reduce el temblor de forma clínicamente relevante en un 80% de los casos. La talamotomía por ultrasonido focal de alta intensidad, guiada por resonancia magnética, es una nueva técnica que no requiere incisión craneal y ha demostrado eficacia en el tratamiento del temblor intenso que no responde a tratamiento médico. Actualmente se realiza sólo de forma unilateral para evitar efectos adversos del tipo de disfagia, disartria o alteración del equilibrio.

Síndromes asociados a neurodegeneración con acumulación cerebral de hierro

E. Tolosa Sarró, M.ª J. Martí Domènech

En varios trastornos del movimiento se asocia una neurodegeneración a depósitos anormales de hierro en el cerebro (NBIA, del inglés *neurodegeneration with brain iron accumulation*). Son enfermedades clínica y genéticamente heterogéneas, que afectan a niños y adultos y que se asocian a depósitos de hierro en el globo pálido y, en menor cuantía, en la sustancia negra. La mayoría se heredan de forma autosómica recesiva y dan lugar a parkinsonismo o hipercinesias de tipo coreico o distónico asociadas a grados variables de ataxia, piramidalismo, disautonomía, neuropatía periférica y alteraciones psiquiátricas o cognitivas. Se han identificado varios genes causantes de NBIA que implican alteraciones en la función mitocondrial, en el metabolismo lipídico y en la autofagia (tabla 178-2). Las NBIA más frecuentes son la neurodegeneración asociada a pantotenatocinasa (PKAN) y la neurodegeneración ligada a fosfolipasa A2 grupo 6 (PLAN).

Tabla 178-2

Síndromes asociados a neurodegeneración con acumulación cerebral de hierro

Gen	Enfermedad	Tipo de herencia	Características clínicas y de neuroimagen
PANK2	PKAN	AR	Depósito de Fe en GP, «signo del ojo de tigre» Distonía, espasticidad, retinopatía pigmentaria
PLA2G6	PLAN	AR	Depósito de Fe en GP en < 50% de los casos. Distrofia neuroaxonal infantil, hipotonía, trastorno de la marcha, atrofia cerebelosa. Distonía y parkinsonismo en adultos
COASY	CoPAN	AR	Depósito de Fe en GP. Distonía oromandibular, paraparesia espástica-distónica, conducta obsesivo-compulsiva
C19orf12	MPAN	AR	Depósitos de Fe en GP y SN. Abundantes cuerpos de Lewy. Retraso global del desarrollo, distonía, parkinsonismo
FA2H	FAHN	AR	Depósitos de Fe en GP y SN. Ataxia, distonía, disartria, atrofia óptica
WDR45	BPAN	Ligada al X (esporádica)	Depósitos de Fe en GP y SN. Retraso global del desarrollo, distonía, parkinsonismo, epilepsia
ATP13A2	Enfermedad de Kufor-Rakeb	AR	Puede no haber depósitos de Fe. Parkinsonismo de inicio temprano, alteraciones movimientos oculares, demencia
FTL	Neuroferritinopatía hereditaria	AD	Depósitos de Fe en ganglios basales, cerebelo, córtex motor, atrofia cerebral y cerebelosa, cavitación putaminal. Corea, distonía, parkinsonismo
CP	Aceruloplasminemia	AR	Fe en ganglios basales, hígado, páncreas y miocardio. Demencia, ataxia, movimientos anormales. Diabetes, retinopatía
DCAF17	Síndrome de Woodhouse-Sakati	AR	Ocasionales depósitos de Fe en GP y SN. Distonía, déficit cognitivo. Diabetes, alopecia, hipogonadismo
SCP2	Leucoencefalopatía con distonía y neuropatía motora	AR	Depósitos de Fe en tálamo; distonía cervical, ataxia espinocerebelosa

AD: herencia autosómica dominante; AR: herencia autosómica recesiva; BPAN: neurodegeneración asociada a la proteína β-hélice; CoPAN: neurodegeneración asociada a la proteína COASY; FAHN: neurodegeneración asociada a la hidroxilasa de ácidos grasos; GP: núcleo globo pálido; MPAN: neurodegeneración asociada a la proteína de membrana

mitocondrial; PKAN: neurodegeneración asociada a la pantotenatocinasa; PLAN: neurodegeneración asociada a la *PLA2G6;* SN: sustancia negra.

Neurodegeneración asociada a deficiencia de pantotenatocinasa

Se trata de un trastorno hereditario poco frecuente. La forma clásica se caracteriza por inicio en las dos primeras décadas de la vida y curso rápidamente progresivo. Consiste en un síndrome piramidal (espasticidad, hiperreflexia) seguido de déficit intelectual y un cuadro seudobulbar (disartria intensa, llanto y risa espasmódicos). En el 80% de los casos se observan movimientos involuntarios (coreoatetosis, distonía generalizada o focal, temblor). En una mayoría de los casos se aprecia retinitis pigmentaria, y en algunos, atrofia óptica, ataxia, mioclonías y crisis epilépticas. La mayoría de los pacientes necesitan silla de ruedas en los primeros 15 años después del diagnóstico. Se ha descrito un fenotipo atípico de comienzo más tardío (después de los 14 años) y de evolución más lenta. Destacan la palilalia y la congelación de la marcha. Un tercio de los pacientes presenta alteraciones psiquiátricas intensas.

En el diagnóstico diferencial se incluyen la enfermedad de Wilson, la enfermedad de Huntington, la neuroacantocitosis y otros trastornos neurometabólicos.

La enfermedad se hereda de forma autosómica recesiva y se debe a mutaciones en el gen *PANK2*, que codifica un enzima mitocondrial que fosforiliza la vitamina B_5, paso imprescindible en la biosíntesis del coenzima A. Las lesiones cerebrales se caracterizan por depósito de hierro en las neuronas, la microglia y los astrocitos de la parte *reticulata* de la sustancia negra y el globo pálido y, de forma difusa, alteraciones axonales distales (cuerpos esferoidales) y pérdida neuronal y de fibras mielínicas. La RM craneal en T2 pone de manifiesto en el pálido interno un área hiperintensa rodeada de un área hipointensa; es el llamado *signo del «ojo de tigre»* (fig. 178-1 F).

El tratamiento es sintomático. La distonía puede ser tratada con anticolinérgicos, toxina botulínica o baclofeno intratecal. En algunos pacientes, la levodopa y los agonistas dopaminérgicos pueden mejorar el

parkinsonismo. Se están ensayando terapias dirigidas al defecto bioquímico primario.

Neurodegeneración asociada a mutaciones del gen *PLA2G6*

La neurodegeneración asociada a mutaciones del gen *PLA2G6* (PLAN, del inglés *PLA2G6-associated neurodegeneration*) es la segunda causa más frecuente de NBIA. Se han identificado diversos síndromes, incluyendo la distrofia neuroaxonal infantil (DNAI) clásica, la distrofia neuroaxonal atípica de inicio en la niñez y la distonía-parkinsonismo de inicio en la edad adulta. La DNAI se manifiesta como un trastorno psicomotor grave y progresivo con hipotonía, hiperreflexia y tetraparesia. La RM craneal muestra atrofia cerebelosa y depósitos de hierro palidal en más de un 50% de los casos. El fenotipo de la forma tardía es típicamente de parkinsonismo progresivo asociado a distonía, combinado con piramidalismo, alteraciones en los movimientos oculares y trastornos psiquiátricos y cognitivos. Algunos casos han mostrado una buena respuesta a la levodopa.

Bibliografía especial

Albanese A, Di Giovanni M, Lalli S. Dystonia: diagnosis and management. *Eur J Neurol*. 2019;26(1):5–17.

Jankovic J, Tolosa E. *Parkinson's Disease and Movement Disorders*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2015.

McColgan P, Tabrizi SJ. Huntington's disease: a clinical review. *Eur J Neurol*. 2018;25(1):24–34.

Stamelou M, Bhatia KP. Atypical parkinsonism – new advances. *Curr Opin Neurol*. 2016;29:480–485.

179

Ataxias y paraparesias espásticas. Enfermedades de la neurona motora

J.E. Muñoz García

R. Rojas García

Síndromes atáxicos

J. E. Muñoz García

Concepto

Clásicamente se dividen en dos grupos, los esporádicos (adquiridos o neurodegenerativos) y los hereditarios. La prevalencia de los hereditarios oscila entre 4 y 10 casos por cada 100.000 habitantes.

Cuadro clínico

Pueden deberse a una disfunción sensitiva causada por la afectación del ganglio raquídeo posterior o del cordón medular posterior (ataxia sensitiva), o, más frecuentemente, por una disfunción cerebelosa o espinocerebelosa (ataxia cerebelosa). En las *ataxias sensitivas* existe un compromiso importante de la propiocepción y de forma característica los pacientes empeoran notablemente cuando faltan las referencias visuales (al cerrar los ojos o en la oscuridad). Las *ataxias cerebelosas* se caracterizan por la existencia de una alteración del cerebelo y sus vías de conexión hacia estructuras superiores (tálamo, córtex cerebral) o inferiores (conexiones espinocerebelosas, áreas vestibulares). Ello da lugar a manifestaciones características como el desequilibrio de la marcha con ampliación de la base de sustentación, la incoordinación del movimiento, la dismetría de las extremidades, la afectación del habla en forma de disartria escandida o la presencia de nistagmos espontáneos o con la movilización ocular. En las formas neurodegenerativas a menudo otros sistemas neuronales también están involucrados y los síntomas y signos van más allá de la pura afectación cerebelosa *(síndrome cerebeloso plus).*

Etiología

Varía según la forma de presentación y evolución. Las *ataxias agudas* están generalmente relacionadas con la presencia de una lesión estructural (vascular, inflamatoria, infecciosa) del cerebelo o sus conexiones, o son de

etiología tóxica (fármacos, alcohol, disolventes, pesticidas, metales pesados). Las formas *subagudas*, (evolución en días o pocas semanas) también pueden estar en el contexto de tóxicos o de enfermedades rápidamente progresivas: cuadros tumorales, procesos inmunomediados o paraneoplásicos, o la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. Las *ataxias crónicas* de debut insidioso y curso lentamente progresivo suelen estar en el contexto de enfermedades degenerativas esporádicas o hereditarias (cuadro 179-1).

Cuadro 179-1 Clasificación etiológica de las ataxias*

Agudas-subagudas

- Lesiones estructurales: ictus isquémico o hemorrágico, esclerosis múltiple, tumoral, malformaciones vasculares (fístula dural), abscesos cerebelosos
- Infecciones: meningitis basilar, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, enfermedad de Whipple
- Tóxicos: alcohol (déficit de vitamina B_1), disolventes, pesticidas, organofosforados, mercurio, talio, plomo, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, litio, fluorouracilo, citarabina, metronidazol, amiodarona
- Inmunomediada: paraneoplásica, parainfecciosa (cerebelitis), anti-GAD, Miller-Fisher, Hashimoto

Crónicas

- Esporádicas: MSA-C, ILOCA, alcoholismo crónico, lúes, *Borrellia*, HIV, celiaquía, déficit de vitamina B_{12} o E, siderosis superficial, hipotiroidismo
- Hereditarias
  - Autosómicas dominantes
    - SCA1-SCA40, DRPLA
    - Ataxias episódicas (tipos 1 y 7)
    - SPAX1

- Autosómicas recesivas
  - Ataxia de Friedreich
  - Ataxia con déficit de vitamina E
  - Ataxia-telangiectasia
  - Ataxia con apraxia oculomotora de tipos 1 y 2
  - Ataxia espástica de Charlevoy-Saguenay (ARSACS)
  - SCAR1-SCAR18
  - Asociadas a espasticidad: SPAX2-SPAX5
  - Otras: ataxia espinocerebelosa con neuropatía axonal, ataxia espinocerebelosa de inicio infantil, síndrome de Marinesco- Sjögren, ataxia cerebelosa de tipo Cayman, síndromes de Boucher-Neuhäuser, Brown-Vialetto-van Laere, Wolfram y Ramsay-Hunt, y enfermedad de Alexander
  - Errores congénitos del metabolismo: leucodistrofia metacromática, enfermedad de Krabbe, xantomatosis cerebrotendinosa, enfermedad de Niemann-Pick de tipo C, gangliosidosis GM1, gangliosidosis GM2, enfermedad de Wilson, aceruloplasminemia, abetalipoproteinemia, enfermedad de Refsum y sialidosis
- Ligadas al cromosoma X
  - Temblor-ataxia asociada al cromosoma X frágil premutado (FXTAS)
  - Otras: asociada a anemia sideroblástica (XLSA/A), CASK-*related*, SCARF, Christianson-*like*
- Mitocondriales
  - Síndromes de Kearns-Sayre, MELAS y MERFF
  - Otras: síndrome de Leigh, NARP y mutaciones en *POLG* (SANDO, MIRAS)

---

* Más información sobre el defecto molecular y la clínica asociada a las ataxias hereditarias en www.orpha.net.

DRPLA: atrofia dentato-rubro-pálido-luisiana; GAD: glutamato-descarboxilasa; ILOCA: ataxia cerebelosa idiopática de inicio tardío; MELAS: miopatía mitocondrial, encefalopatía, acidosis láctica y episodios similares a accidentes vasculares cerebrales; MERFF: epilepsia mioclónica con fibras rojas rasgadas; MIRAS: síndrome de ataxia recesiva mitocondrial; MSA-C: atrofia

multisistémica, variante cerebelosa; NARP: neuropatía, ataxia, retinitis pigmentaria; POLG: γ-polimerasa; SANDO: neuropatía atáxica sensorial, disartria y oftalmoplejía; SCA: ataxia espinocerebelosa; SCAR: ataxia espinocerebelosa autosómica recesiva; SCARF: ataxia espinocerebelosa autosómica recesiva con dismorfismos faciales; SPAX: ataxia espástica.

Diagnóstico

Requiere una anamnesis detallada (inicio y evolución, síntomas acompañantes, antecedentes personales y familiares), un examen clínico exhaustivo y, finalmente, las exploraciones complementarias necesarias para alcanzar un diagnóstico etiológico (tabla 179-1).

Tabla 179-1

Estudios complementarios de utilidad en el diagnóstico de los síndromes atáxicos

Exploración	Indicación/sospecha
RM cerebral ± medular	Lesiones estructurales/atrofia degenerativa
Estudio neurofisiológico	Estudio de síntomas asociados (polineuropatía, afectación de la neurona motora, disautonomía)
Niveles en suero y orina de fármacos/tóxicos	Sospecha de toxicidad
Determinación de niveles de vitaminas B_1, B_{12} y E	Sospecha de deficiencia vitamínica
Estudio tiroideo (hormonas, anticuerpos)	Tiroiditis de Hashimoto, hipotiroidismo
Serologías para lúes, *Borrellia*, HIV y enfermedad de Whipple	Etiología infecciosa
Anticuerpos antitransglutaminasa, antionconeuronales y anti-GAD	Autoinmunidad (celiaquía, paraneoplásica, anti-GAD)
RM cerebral (difusión), determinación de proteína 14.3.3 en LCR y EEG	Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob
Estudio genético de ataxia espinocerebelosa dominante (SCA)	Ataxias autosómicas dominantes
Estudio genético de ataxia de Friedreich, otros estudios genéticos de ataxias recesivas	Ataxia de inicio infantojuvenil con patrón recesivo
α-fetoproteína, inmunoglobulinas	Ataxia-telangiectasia, apraxia oculomotora de tipo 2
Albuminemia, colesterol	Apraxia oculomotora de tipo 1
Estudios enzimáticos (suero, gota seca, lisosomas), ácido fitánico, cobre, ceruloplasmina, β-colestanol, ácidos grasos de cadena muy larga (VLCFA)	Errores congénitos del metabolismo
Lactato, piruvato, biopsia muscular y estudio de la cadena mitocondrial	Enfermedad mitocondrial

GAD: glutamato-descarboxilasa.

Tratamiento

El tratamiento ideal de un síndrome atáxico consiste en tratar su causa. Ello es factible en ataxias adquiridas no degenerativas o asociadas a algunos trastornos metabólicos (déficit de vitamina E, enfermedad de Refsum, xantomatosis cerebrotendinosa o déficit de coenzima Q10). Sin embargo, para la mayoría de las ataxias crónicas no se dispone de terapias curativas ni tampoco de tratamientos sintomáticos que puedan mejorar la ataxia de forma significativa. Existen recomendaciones por parte de los expertos sobre la utilidad de las terapias rehabilitadoras. Algunas manifestaciones extracerebelosas pueden mejorar parcialmente con terapias específicas, como el parkinsonismo (levodopa), la corea (amantadina, tetrabenazina, neurolépticos), la distonía (anticolinérgicos, toxina botulínica), la espasticidad (baclofeno, tizanidina, toxina botulínica), la epilepsia (antiepilépticos) o los síntomas disautonómicos (tratamientos específicos para la disfunción urinaria, la hipotensión ortostática, el estreñimiento o la impotencia).

Ataxias autosómicas dominantes

Concepto y clasificación

Las *ataxias cerebelosas autosómicas dominantes* (ADCA, del inglés *autosomal dominant cerebellar ataxia*) son enfermedades neurodegenerativas hereditarias heterogéneas desde el punto de vista clínico, anatomopatológico y genético.

Clínicamente se clasifican en tres grandes grupos. Las *ADCA I* serían aquellas formas asociadas a un síndrome cerebeloso plus por afectación de los ganglios basales (parkinsonismo, movimientos coreicos o distónicos), el sistema piramidal (espasticidad), el córtex (deterioro cognitivo), los núcleos oculomotores (oftalmoparesia), el asta anterior medular (debilidad muscular, amiotrofia, fasciculaciones), el sistema nervioso autónomo (hipotensión ortostática, disfunciones urinarias) o el nervio periférico (polineuropatía). Las *ADCA II* corresponderían a aquellos casos en los que existe pérdida visual por retinopatía asociada y que frecuentemente asocian manifestaciones plus. Finalmente, estarían las formas *ADCA III*, donde se englobarían las formas cerebelosas puras.

Etiopatogenia

Los avances producidos en la genética molecular de las ataxias dominantes han puesto de manifiesto la existencia de mutaciones en múltiples genes. Sobre la base de estos hallazgos, actualmente las ataxias dominantes se clasifican como *SCA* (del inglés *spinocerebellar ataxia*). Conforme se ha descrito un nuevo *locus*, se ha ido añadiendo un número al acrónimo *SCA*, de forma que actualmente existen 48 SCA diferentes, siendo muy posible que a corto-medio plazo se descubran nuevas SCA. Las SCA más frecuentes (SCA1, SCA2, SCA3, SCA6, SCA7, SCA12, SCA17 y atrofia dentato-rubro-pálido-luisiana [DRPLA]) están asociadas a una expansión exónica de repeticiones del trinucleótido CAG. Esta mutación produce una proteína expandida en residuos de poliglutaminas que adopta una conformación anormal, la cual hace que sea resistente a las proteasas y se acumule en el núcleo y el citoplasma de las neuronas en forma de agregados. No se conoce el mecanismo exacto de la muerte neuronal, pero posiblemente intervengan varios procesos, como pueden ser la formación de los propios agregados, la modificación de las interacciones con otras proteínas neuronales o la aparición de formas oligoméricas que podrían ser «tóxicas» para la neurona.

Diagnóstico diferencial

A escala mundial, las más frecuentes son la SCA3 *(enfermedad de Machado-Joseph)* y la SCA6, seguidas de la SCA2 y la SCA1. La diferenciación clínica entre ellas no es fácil, especialmente entre SCA1, SCA2 y SCA3, ya que las tres entidades se pueden manifestar con síndrome cerebeloso plus (ADCA I) de inicio a una edad media similar (entre 30 y 40 años). Existen, no obstante, manifestaciones clínicas o datos exploratorios que predominan en algunos tipos de SCA sobre otros (tabla 179-2) y que pueden ayudar a orientar el estudio genético. Los casos de SCA3 se caracterizan por la presencia de una facies especial por la retracción palpebral (sensación de ojos abultados), aunque este rasgo puede no ser evidente en las formas de inicio tardío. También es muy predominante la presencia de *nistagmus*, oftalmoparesia, espasticidad, manifestaciones debidas al daño de la segunda neurona motora (atrofia, debilidad muscular y fasciculaciones), polineuropatía y afectación extrapiramidal

(parkinsonismo y distonía). La espasticidad y el parkinsonismo suelen ser más frecuentes cuanto más precozmente aparece la enfermedad, mientras que la afectación polineuropática predominaría en casos de inicio más tardío. Los pacientes con SCA2 suelen presentar un mayor enlentecimiento de los movimientos sacádicos oculares, hiporreflexia osteotendinosa, mioclonías y temblor de acción. En la SCA1 suele existir espasticidad y los estudios neurofisiológicos demostrarían un mayor retraso de los potenciales evocados motores tanto en la conducción central como en la conducción periférica en relación con la SCA3 y la SCA2. Los movimientos oculares en la SCA1 compartirían, aunque en menor grado, características de la SCA3 (nistagmos y oftalmoparesia) y de la SCA2 (enlentecimiento de los movimientos sacádicos). Los estudios de neuroimagen en la SCA1 muestran una mayor atrofia cerebelosa y del tronco del encéfalo en comparación con los casos de SCA2 y SCA3 de similar duración. En la SCA3 puede observarse, además, una pérdida del volumen estriatal en la RM. La SCA6 se caracteriza por un síndrome cerebeloso puro (ADCA III), una edad media de inicio más tardía (50-60 años), un curso más benigno que las formas cerebelosas plus y una neuroimagen que muestra atrofia cerebelosa aislada.

Tabla 179-2

Manifestaciones clínicas de las ataxias autosómicas dominantes*

Características clínicas	**Ataxia espinocerebelosa (SCA)**
Síndrome cerebeloso puro	*SCA6*, SCA5, SCA 8, SCA11, SCA 15-16, SCA23, SCA26, SCA29, SCA30, SCA31, SCA37, SCA41, SCA45
Afectación del nervio periférico	
Polineuropatía	*SCA1*, *SCA2*, *SCA3*, SCA18, SCA27, SCA38, SCA43, SCA46
Neuropatía sensitiva	SCA4, SCA25
Afectación de los ganglios basales	
Corea	*SCA17*, *DRPLA*, SCA2
Parkinsonismo	*SCA3*, *SCA17*, *SCA12*, SCA21
Distonía	*SCA3*, *SCA17*, SCA20 (disfonía espasmódica), SCA35 (tortícolis espasmódica)
Afectación de la neurona motora	
Espasticidad	*SCA3*, *SCA1*, *SCA7*, SCA40, SCA42, SCA44
Asta anterior	*SCA3*, *SCA36* (fasciculaciones, atrofia lingual)
Afectación ocular	
Retinopatía	*SCA7*
Oftalmoplejía	*SCA3*, *SCA2*, *SCA1*
Sacádicos lentos	*SCA2*, *SCA1*, SCA3, SCA7, SCA17
Retracción palpebral/ojos salidos	*SCA3*
Afectación cortical	
Epilepsia	*DRPLA*, *SCA17*, SCA10, SCA13

Características clínicas	Ataxia espinocerebelosa (SCA)
Alteraciones cognitivo-conductuales	*SCA17*, *DRPLA*, SCA2, SCA12, SCA13, SCA19/22, SCA21, SCA48

* En *cursiva* las ataxias más frecuentemente asociadas a la manifestación clínica.

La SCA7 consiste en un síndrome cerebeloso plus asociado a pérdida visual progresiva *(ADCA II)* en relación con distrofia macular y degeneración pigmentaria de la retina. En las formas típicas, la pérdida visual puede preceder, incluso en varios años, a la disfunción cerebelosa, aunque se han descrito casos de inicio muy tardío en los que existe poca o ninguna pérdida visual asociada. La SCA17 suele asociarse a síntomas extrapiramidales como parkinsonismo, distonía o corea, así como a la presencia de epilepsia y deterioro cognitivo. En la *DRPLA* también es frecuente la presencia de epilepsia y mioclonías, especialmente en las formas de inicio infantojuvenil, así como el desarrollo de corea, alteraciones conductuales y deterioro cognitivo. De hecho, algunos casos de SCA17 o DRPLA pueden fácilmente ser confundidos con una enfermedad de Huntington típica (fenocopias).

Pronóstico

Los SCA plus presentan un peor pronóstico funcional y vital que las formas puras. Los casos de SCA1 evolucionan más rápidamente que los casos de SCA3 y SCA2, y se asocian a mayor atrofia cerebelosa y del tronco del encéfalo.

A mayor número de repeticiones de la expansión CAG, menor es la edad de inicio y mayor la gravedad clínica. El defecto genético es inestable *(mutación dinámica)* y puede amplificarse al pasar a los descendientes, dando lugar a una afectación más precoz en futuras generaciones *(fenómeno de anticipación genética).*

Ataxias episódicas

Son un grupo de enfermedades de herencia autosómica dominante caracterizadas por episodios de ataxia recurrente que suelen estar desencadenados por el estrés, el ejercicio o las emociones. Se han descrito

por el momento siete tipos, pero la de tipo 1, por mutaciones en los canales celulares de potasio *(KNCA1)*, y la de tipo 2, por mutaciones en los canales de calcio *(CACNA1A, CACNB4)*, son las más frecuentes. Desde el punto de vista clínico, la *ataxia episódica de tipo 1* se caracteriza por episodios de corta duración (segundos-minutos), de frecuencia variable y se asocia a mioquimias, rampas y fenómenos neuromiotónicos. En la *ataxia episódica de tipo 2*, los episodios de ataxia duran de minutos a varias horas, se producen entre varias veces a la semana y muy ocasionalmente, y se pueden acompañar de vértigo, diplopía, nistagmos, náuseas o cefalea.

Mientras que la de tipo 1 no suele progresar, la de tipo 2 puede asociarse a ataxia lentamente progresiva. La de tipo 1 presenta una buena respuesta a la acetazolamida o a fármacos anticonvulsivantes, como la carbamazepina o el ácido valproico. La de tipo 2 puede responder también a acetazolamida y, si esta fracasa, se puede ensayar 4-aminopiridina.

Ataxias autosómicas recesivas

Constituyen un grupo amplio y heterogéneo de enfermedades que suelen debutar en la mayoría de los casos en la infancia-juventud y suelen asociarse a otras manifestaciones neurológicas y sistémicas. La forma más frecuente es la *ataxia de Friedreich*.

Ataxia de Friedreich

La forma clásica suele iniciarse en la primera o la segunda décadas de la vida, generalmente por debajo de los 25 años, y combina signos y síntomas cerebelosos con afectación periférica en forma de arreflexia, neuropatía sensitiva y debilidad y atrofia musculares, afectación de la primera neurona motora (signo de Babinski, déficit de fuerza), malformaciones esqueléticas (cifoescoliosis, pies cavos), sordera y otras manifestaciones sistémicas, como miocardiopatía hipertrófica y diabetes mellitus. Sin embargo, existen formas de inicio tardío (> 30 años) o muy tardío (> 40 años) que no suelen asociarse a arreflexia, afectación de nervio periférico o manifestaciones extraneurológicas, pero sí a una afectación piramidal que puede condicionar un patrón ataxoespástico de la marcha.

La neuroimagen puede mostrar una atrofia cerebelosa discreta, de predominio vermiano, y una atrofia medular. Los estudios electrocardiográficos evidencian alteraciones en la repolarización cardíaca y del segmento ST en la mayoría de los pacientes. En algunos casos también es posible detectar arritmias cardíacas. Los estudios ecocardiográficos pueden mostrar diferentes grados de hipertrofia cardíaca.

La enfermedad se debe a una expansión intrónica de tripletes GAA en el gen *X25* o *FXN*, situado en el cromosoma 9q13-21.1, que induce un déficit en la expresión de frataxina. La frataxina es una proteína que se integra en la membrana mitocondrial y cuyo déficit provoca una acumulación anormal de hierro y un incremento en la formación de radicales libres en la mitocondria, lo que acaba induciendo un fallo energético con el consiguiente daño neuronal.

El tratamiento de la enfermedad con idebenona (sucedáneo de la coenzima Q10) es controvertido, ya que no parece ser eficaz para mejorar el cuadro neurológico, aunque existen datos contradictorios en la literatura sobre la utilidad de la misma en la progresión de la enfermedad y en el manejo de la miocardiopatía.

Desde el punto de vista anatomopatológico, la enfermedad se caracteriza por pérdida neuronal en los ganglios raquídeos posteriores (neuronopatía), las columnas de Clarke, las células de Purkinje, el núcleo dentado en el cerebelo y las neuronas piramidales del área motora.

El pronóstico viene condicionado por la presencia de miocardiopatía, pues puede ocasionar arritmias cardíacas y evolucionar a un estadio de insuficiencia cardíaca grave. Las formas de inicio más precoz suelen asociarse a una mayor afectación miocárdica. En general, se considera que los pacientes suelen utilizar silla de ruedas a los 15 años de promedio después de haber iniciado los primeros síntomas. La supervivencia media se sitúa en la cuarta década de la vida, aunque hay casos cuya supervivencia se prolonga hasta la quinta o la séptima décadas de la vida.

Otras ataxias autosómicas recesivas

Son muy infrecuentes (v. cuadro 179-1). El *déficit de vitamina E* asociado a mutaciones en la proteína transferidora de α-tocoferol puede generar un cuadro muy parecido a la ataxia de Friedreich, muchas veces asociado a

temblor cefálico y en algunos casos a posturas distónicas de las extremidades. La presencia de telangiectasias, junto con infecciones de repetición, coreoatetosis, posturas distónicas y niveles altos de α-fetoproteína en suero, sugiere una *ataxia-telangiectasia* debida a mutaciones en el gen *ATM*. Existen ataxias asociadas a apraxia oculomotora, que se manifiesta como una dificultad en la realización de los movimientos sacádicos oculares sin que exista oftalmoparesia. La *ataxia con apraxia oculomotora de tipo 1* se debe a mutaciones en el gen de la *aprataxina* y se asocia a coreoatetosis, hipoalbuminemia e hipercolesterolemia. En la *ataxia con apraxia oculomotora de tipo 2* suelen existir también niveles aumentados de α-fetoproteína, y se debe a mutaciones en el gen de la *senataxina*. El resto de las ataxias autosómicas recesivas pueden asociarse a discapacidad intelectual o deterioro cognitivo, espasticidad, crisis comiciales, atrofia óptica, retinitis pigmentaria, cataratas, pérdida de audición o afectación polineuropática, entre otras manifestaciones.

En el contexto de los *errores congénitos del metabolismo* pueden aparecer cuadros atáxicos como una manifestación más de la enfermedad. Como se ha comentado previamente, el diagnóstico en estos casos es importante, ya que en algunos de ellos es posible disponer de tratamientos eficaces para prevenir la progresión de la enfermedad.

Ataxias hereditarias ligadas al cromosoma X

Existen varias *ataxias ligadas al cromosoma X*, pero la más frecuente es la asociada a la premutación en el cromosoma X frágil.

Ataxia-temblor ligado al cromosoma X frágil premutado

Conocida como *FXTAS*, afecta generalmente a varones por encima de los 50 años con ataxia, temblor y deterioro cognitivo, pudiendo asociar parkinsonismo, neuropatía periférica, debilidad muscular o disfunción autonómica.

Se debe a una expansión de tripletes CGG en el rango premutado (55-200 repeticiones) en el gen del cromosoma X frágil. Como la mutación es inestable, existe el riesgo de amplificarse al pasar a las hijas del paciente y

de estas a sus hijos varones, produciendo el síndrome del cromosoma X frágil, que es la causa de discapacidad intelectual más frecuente en varones. Por ello, el diagnóstico de esta enfermedad es importante de cara a ofrecer un consejo genético a las hijas de los pacientes.

La neuroimagen suele mostrar, de forma característica, la presencia de signos de atrofia cerebelosa y cortical cerebral, junto con alteraciones de la señal en los pedúnculos cerebelosos y la sustancia blanca cerebral.

Ataxias mitocondriales

En las *enfermedades mitocondriales* la ataxia se asocia frecuentemente a afectación miopática, epilepsia, polineuropatía o sordera, entre otras manifestaciones. Enfermedades como el *síndrome de Kearns-Sayre* (con afectación cardíaca), el *síndrome MELAS* (episodios con déficits motores o sensitivos focales que asemejan ictus), el *síndrome MERPFF* (epilepsia mioclónica y deterioro cognitivo), el *síndrome de Leigh* (con síntomas distónicos o parkinsonismo) o el complejo por *mutaciones en la γ-polimerasa* (POLG) forman parte de este grupo.

Ataxias neurodegenerativas esporádicas

En este grupo de enfermedades que cursan con ataxia crónica hay que destacar la *atrofia multisistémica variante cerebelosa* (MSA-C) y la *ataxia cerebelosa idiopática de inicio tardío* (ILOCA).

La MSA-C es una enfermedad que combina un cuadro atáxico junto con síntomas disautonómicos y parkinsonismo. La edad media de inicio está alrededor de los 60 años. La neuroimagen puede ayudar en el diagnóstico al mostrar la presencia de una atrofia cerebelosa, de pedúnculos cerebelosos medios y del tronco del encéfalo de predominio pontino, así como alteraciones de la señal de las fibras cruzadas en la base de la protuberancia, de los pedúnculos cerebelosos medios y de la parte externa del putamen (ribete putaminal) (fig. 179-1). La anatomía patológica muestra diversos grados de pérdida neuronal en el sistema olivo-ponto-cerebeloso y estriadonígrico, asociado a la inclusión anormal de α-sinucleína en las células gliales. La enfermedad tiene un mal pronóstico, con una

supervivencia media de entre 6 y 9 años. La presencia de disautonomía precoz, la edad avanzada y el género femenino ensombrecen el pronóstico.

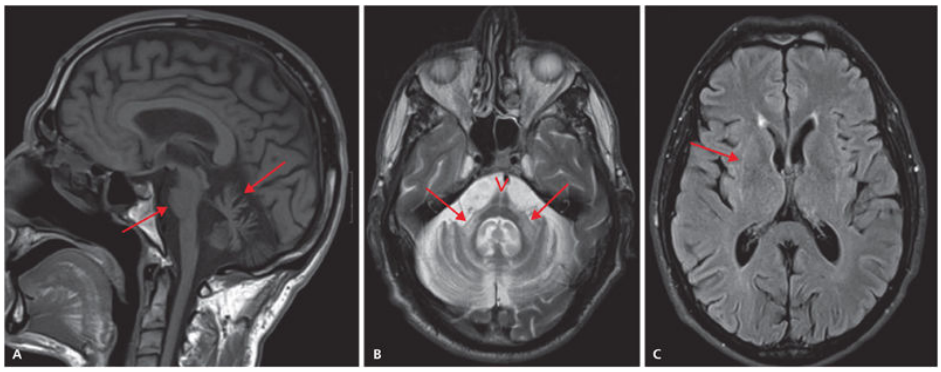


FIGURA 179-1 RM cerebral de un paciente con atrofia multisistémica cerebelosa que posteriormente desarrolló un cuadro de parkinsonismo. **A.** Atrofia del cerebelo y de la protuberancia *(flechas)*. **B.** Alteración de la señal de las fibras cruzadas pontinas *(hot cross bun sign) (punta de flecha),* junto con atrofia y alteración de la señal de los pedúnculos cerebelosos medios *(flechas)*. **C.** Alteración de la señal de la parte externa del putamen (ribete putaminal) *(flechas)*.

La ILOCA se presenta como un síndrome cerebeloso aislado, esporádico, con una lenta progresión y en muchos casos con escasa afectación sobre la supervivencia. A diferencia de la MSA-C, la neuroimagen sólo suele mostrar una atrofia del cerebelo.

Paraparesias espásticas

J. E. Muñoz García

Constituyen un grupo de enfermedades caracterizadas por una alteración de la marcha asociada a espasticidad de las extremidades inferiores (escasa flexión de las rodillas con arrastre de la punta de los pies o marcha en tijeras) y diferentes grados de debilidad. Existen formas genéticamente determinadas y otras que son secundarias a otros procesos que afectan al cerebro y la médula espinal (tabla 179-3 y cuadro 179-2).

Tabla 179-3

Causas de paraparesia espástica (PEH) hereditaria

Tipo	Subtipo*	Cromosoma	Fenotipo	Gen
Autosómica dominante	SPG3A	14q11-24	Puro	*Atlastina* (≈10%)
	SPG4	2p22-22	Ambos	*Espastina* (≈40%)
	SPG31	15q11	Puro	*REEP1* (≈5%)
Autosómica recesiva	SPG5	8q12-q13	Ambos	*CYP7B1*
	SPG7	16q24.3	Ambos	*Paraplegina*
	SPG11	15q13-15	Ambos	*Espastazina*
	SPG15	14q22-24	Complicado	*Espastizina*
	SPG20	13q12.3	Complicado	*Espartina*
Ligada al cromosoma X	SPG1	Xq28	Complicado	*L1CAM*
	SPG2	Xq22	Ambos	De la proteína proteolipídica
Errores congénitos del metabolismo	Distonía con respuesta a levodopa, defectos de la remetilación de la homocisteína, déficit de arginina, trastornos del ciclo de la urea, déficit de biotinidasa, déficit cerebral de folatos, adrenomieloneuropatía, xantomatosis cerebrotendinosa, fenilcetonuria, leucodistrofia metacromática, enfermedad de Krabbe, síndrome de Sjögren-Larsson, enfermedad por cuerpos de poliglucosano			

* Sólo se muestran las PEH más frecuentes. Para más información sobre el defecto molecular y la clínica asociada a las paraparesias espásticas hereditarias, se recomienda consultar www.orpha.net y www.omim.org.

Cuadro 179-2 Causas de paraparesia espástica esporádica

Inmunomediadas: esclerosis múltiple, sarcoidosis, síndrome de Sjögren, lupus eritematoso sistémico
Infecciosa: HIV, paraparesia espástica tropical 1-2, *Borrellia*, lúes, herpes zóster
Carencial: déficit de vitaminas B_{12} y E, ácido fólico y cobre
Tóxica: latirismo, posradioterapia
Compresiva: tumoral, artrodiscopatía compresiva medular
Vascular: isquémica, hemorrágica, malformación vascular (fístula dural)
Congénita: parálisis cerebral infantil
Estructural: malformación de Arnold-Chiari, subluxación atlantoaxial
Degenerativa: esclerosis lateral primaria

Paraparesias espásticas hereditarias

Concepto y epidemiología

Su prevalencia es de alrededor de 3-4 casos por 100.000 habitantes. Las paraparesias espásticas hereditarias (PEH) de herencia autosómica dominante más frecuentes son la *de tipo 4* (SPG4) y la *SPG3A.* La forma más frecuente de herencia autosómica recesiva es la *SPG11*. Debido a la cantidad de genes y mutaciones involucrados en el desarrollo de estas enfermedades, el diagnóstico genético es complejo y precisa en muchos casos de estudios de secuenciación masiva.

Anatomía patológica

En las formas puras existe una degeneración de los haces piramidales, con afectación predominante de los dirigidos a las extremidades inferiores, y, en mayor o menor grado, de los cordones posteriores. En las formas complicadas los estudios anatomopatológicos son muy heterogéneos y

muestran cambios degenerativos que van más allá del sistema piramidal y cordonal posterior.

Cuadro clínico

Pueden clasificarse en puras y complicadas. Las puras son las más frecuentes (65%). Se caracterizan por un trastorno progresivo para la marcha por afectación de la vía piramidal que condiciona espasticidad, hiperreflexia, clono y signo de Babinski. No es inusual encontrar cierto grado de debilidad en las extremidades inferiores, alteración de la sensibilidad profunda, alteraciones urinarias (urgencia miccional) o pies cavos. Las PEH complicadas pueden asociarse a ataxia, manifestaciones extrapiramidales, parálisis seudobulbar, amiotrofia, discapacidad intelectual, demencia, sordera, cataratas, neuropatía periférica, epilepsia o alteraciones de la pigmentación cutánea, entre otros.

Diagnóstico

En los casos esporádicos es fundamental realizar una RM cerebral y medular, y diversos estudios analíticos para descartar causas estructurales, inmunomediadas, infecciosas o carenciales. Los casos hereditarios pueden ser de herencia autosómica dominante, recesiva o ligada al cromosoma X. Se han descrito más de 70 *loci* para la *PEH* y se han clonado ya unos 50 genes en este momento. La neuroimagen cerebral puede mostrar atrofia medular y en algunos casos atrofia del esplenio de cuerpo calloso *(SPG11, SPG15)*, lo que puede ayudar a orientar el test genético. Algunas formas recesivas pueden deberse a errores congénitos del metabolismo.

Pronóstico

La enfermedad puede aparecer a cualquier edad de la vida y su curso es de carácter progresivo. La edad de inicio, la progresión y el grado de incapacidad son variables entre los diferentes tipos genéticos de *PEH*, incluso se ha descrito una variabilidad inter- e intrafamiliar en pacientes con la misma mutación. La mayoría de los pacientes con formas puras están confinados a silla de ruedas al llegar a los 60-70 años. Sin embargo, la esperanza de vida no está reducida en estos casos. Las formas complicadas se asocian a un peor pronóstico funcional y vital.

Tratamiento

No existe ningún tratamiento curativo para las formas genéticamente determinadas, aunque algunos casos asociados a trastornos intermedios del metabolismo se pueden beneficiar de tratamientos específicos. En la inmensa mayoría de los casos, el tratamiento es simplemente sintomático, es decir, dirigido a mejorar los síntomas asociados a la enfermedad. Dado que la espasticidad es el principal síntoma de la enfermedad, es posible utilizar fármacos antiespásticos administrados por vía oral, como baclofeno, tizanidina o diazepam, o infiltraciones de toxina botulínica en los músculos de las extremidades inferiores. Sin embargo, en muchas ocasiones el efecto es más bien escaso e incluso puede empeorar la marcha al inducir cierto grado de debilidad muscular. En caso de urgencia miccional existen varios fármacos que permiten mejorar la sintomatología, como son la solifenazina, la tolterodina y la fesoterodina, entre otros.

Bibliografía especial

Bird TD. Hereditary ataxia overwiew. En: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJH, eds. GeneReviews. Seattle: University of Washington; 2015. p. 1-39.

Diallo A, Jacobi H, Cook A, Labrum R, Durr A, Brice A, et al. Survival in patients with spinocerebellar ataxia types 1,2,3, and 6 (EUROSCA): a longitudinal cohort study. Lancet Neurol 2018;17:327-34.

Fink JK. Hereditary Spastic Paraplegia Overview. En: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., eds. GeneReviews [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 2018. Disponible en: https://rarediseases.org/rare-diseases/hereditary-spastic-paraplegia/(Acceso el 9 de diciembre de 2019.)

Klockgether T. Sporadic ataxia with adult onset: classification and diagnostic criteria. Lancet Neurol 2010;9:94-104.

Salinas S, Proukakis C, Crosby A, Warner TT. Hereditary spastic paraplegia: clinical features and pathogenetic mechanisms. Lancet Neurol 2008;7:1127-38.

Enfermedades de la neurona motora

R. Rojas García

Este término agrupa un extenso número de entidades, de presentación esporádica o familiar, cuya característica común es la degeneración de las neuronas motoras de la médula espinal, el tronco cerebral o la corteza motora y, consecuentemente, el tracto corticoespinal. La topografía lesional condiciona la clínica y la clasificación nosológica en tres grupos: síndromes de la neurona superior, síndromes de la neurona motora inferior y esclerosis lateral amiotrófica (ELA) o enfermedad de la neurona motora, en la que se objetivan de manera simultánea signos y síntomas de lesión de la primera y la segunda neuronas motoras.

Síndromes de la neurona motora superior

La principal manifestación clínica es el aumento del tono muscular en forma de espasticidad. En la exploración neurológica se observan aumento del tono muscular, hiperreflexia (reflejos musculares profundos policinéticos o clónicos, aumento del área de provocación), signo de Hoffmann y reflejo cutáneo-plantar extensor o signo de Babinski. Las neuronas motoras de la corteza cerebral o de la vía corticoespinal pueden verse afectadas en numerosas enfermedades del sistema nervioso, como las adrenoleucodistrofias o los síndromes espinocerebelosos; sin embargo, la lesión aislada o predominante de estas es característica de los dos grandes síndromes degenerativos primarios: la paraplejía espástica hereditaria y la ELA.

Síndromes de la neurona motora inferior

Las manifestaciones características son la debilidad y la atrofia muscular, acompañadas de disminución o ausencia de reflejos musculares profundos y fasciculaciones.

Atrofias musculares espinales

Engloban un grupo heterogéneo de entidades que comparten particularidades clínicas, semiológicas y electrofisiológicas. Desde un punto de vista clínico, se definen por la identificación de un patrón de lesión de la segunda neurona motora y la ausencia de signos o síntomas atribuibles a la implicación de fibras sensitivas. El EMG revela un patrón consecuente con afectación de las neuronas motoras de las astas anteriores medulares. La clasificación se basa en la edad de inicio, el patrón de herencia y la presentación clínica de debilidad, generalmente simétrica, de la musculatura proximal, distal o bulbar. Se distinguen las formas clásicas proximales (tipos I, II, III y IV) y las variantes, entre las que cabe mencionar la atrofia muscular bulboespinal, las formas distales, la forma escapuloperoneal y otros tipos.

En conjunto son entidades infrecuentes y la más común es la identificada en la bibliografía médica como atrofia muscular espinal (AME).

Atrofia muscular espinal

Se trata de una enfermedad con un patrón de herencia autosómico recesivo y una incidencia de 1 caso por cada 6.000-10.000 nacimientos. Se caracteriza por un patrón de debilidad y atrofia de la musculatura proximal de las extremidades. Los síntomas acostumbran a presentarse durante los primeros meses de vida y se acompañan de insuficiencia respiratoria precoz. En casi todos los pacientes con las formas clásicas de transmisión autosómica recesiva (I-IV), la enfermedad va ligada a la presencia de alteraciones genéticas en el gen *SMN* (del inglés *survival motor neuron*) que está presente con dos copias casi idénticas que se denominan *SMN1* para su copia telomérica y *SMN2* para la centromérica. El 90% de la proteína SMN traducida de esta última es truncada y no funcional como consecuencia de un *splicing* aberrante. En el 90% de los afectados por AME se detecta una deleción homocigota patogénica implicando a los exones 7 y 8 del gen *SMN1*. En algunos de los casos de AME la deleción está compensada por su homólogo centromérico *(SMN2)*, debido a fenómenos de conversión génica. La variabilidad en la expresión del número de copias centroméricas se correlaciona con la gravedad del fenotipo clínico. Los pacientes con un mayor número de copias de SMN2 presentan, generalmente, un fenotipo

más leve. En un 5% de los casos, la base molecular puede consistir en microdeleciones o mutaciones puntuales de *SMN1*, o bien queda sin establecer.

AME tipo I (infantil aguda grave; enfermedad de Werdnig-Hoffmann)

El inicio ocurre durante el primer semestre de vida, generalmente antes de los 3 meses de vida. El desarrollo puede ser normal en las primeras semanas o meses. Inicialmente se presenta como un *síndrome de niño flácido (floppy baby)*. Los pacientes son incapaces de sentarse sin ayuda. La exploración constata la debilidad muscular generalizada de predominio proximal, acompañada de hipotonía, ausencia de reflejos, llanto y succión débiles, atrofia y fasciculaciones linguales, generalmente con preservación de la musculatura facial y signos de insuficiencia respiratoria. Se subdivide en tipos IA, B y C en función del tiempo de aparición de los síntomas correlacionando generalmente con el número de copias de *SMN2*. La forma muy grave congénita (tipo IA) puede manifestarse con artrogriposis y, en ocasiones, *intra utero* con una disminución de los movimientos fetales, con muy mal pronóstico. En estos pacientes se detecta únicamente una copia de *SMN2*. La muerte sobreviene casi invariablemente antes de los 18 meses de vida como consecuencia de insuficiencia respiratoria sin tratamiento específico.

El sustrato neuropatológico consiste en una extensa pérdida de neuronas motoras α en la médula espinal y núcleos motores del bulbo. En las raíces raquídeas motoras se observa una reducción del número de fibras mielínicas con haces gliales. En los nervios periféricos hay degeneración axonal.

En el EMG se detecta un patrón neurógeno con signos de denervación aguda. La biopsia muscular demuestra la presencia de grupos de fibras atróficas de tipos I y II, y fibras hipertróficas (usualmente de tipo I). El diagnóstico clínico se confirma con la constatación de una deleción homocigota del gen *SMN1*. Estos pacientes acostumbran a tener dos o tres copias de SMN2. En un tercio de los pacientes, aproximadamente, se detectan deleciones en el gen *NAIP* (del inglés *neuronal apoptosis inhibitory protein*), casi siempre acompañando a la presencia de deleciones en el gen *SMN*, y su ausencia se correlaciona con fenotipos graves en

mujeres. El diagnóstico diferencial se plantea con las miopatías congénitas y la miastenia grave congénita.

El tratamiento con nusinersén, un oligonucleótido antisentido que modifica el *splicing* del RNA premensajero de SMN2 aumentando la producción de una proteína SMN de longitud normal, ha demostrado su efectividad en el aumento de la supervivencia y mejoría de la función motora tanto en las formas de inicio temprano como en las formas tipos 2 y 3.

AME tipo II (infantil tardía; intermedia) y AME tipo III (juvenil; enfermedad de Kugelberg-Welander)

En la AME tipo II, la sintomatología se inicia antes de los 18 meses, con retraso en el desarrollo motor o torpeza para la deambulación. Los pacientes pueden llegar a mantener la sedestación independiente, aunque raramente mantienen la bipedestación y nunca la deambulación independiente. En las formas de tipo III, los síntomas se inician después de los 18 meses, generalmente durante la infancia o la adolescencia. Los pacientes consiguen la bipedestación y la deambulación independientes. La supervivencia se encuentra acortada, generalmente por la progresión de la debilidad y la aparición de escoliosis e insuficiencia respiratoria, pero algunos pacientes pueden presentar supervivencias prolongadas gracias a medidas proactivas incluyendo la rehabilitación, para prevenir o corregir las contracturas, la cirugía de la escoliosis y la ventilación mecánica, que han permitido prolongar la supervivencia y la actividad funcional del paciente.

La exploración remeda a la de las formas de tipo I, con debilidad y atrofia muscular, simétrica, predominantemente proximal de la cintura pelviana y escapular, aunque de gran variabilidad en el grado, acompañada de fasciculaciones y arreflexia.

AME tipo IV (del adulto)

Las manifestaciones clínicas y los hallazgos semiológicos son idénticos a las formas de tipos II y III; sin embargo, la presentación es generalmente a partir de la segunda o la tercera décadas de la vida, pudiendo iniciarse incluso durante la quinta. Se trata de un síndrome genéticamente

heterogéneo, dado que únicamente en algunos casos se detecta la presencia de deleciones en el gen *SMN*.

Atrofia muscular bulboespinal (enfermedad de Kennedy)

Es una entidad con transmisión recesiva ligada al cromosoma X, cuyo defecto molecular es una expansión variable, entre 38 y 62 repeticiones, de la secuencia del trinucleótido CAG en el primer exón del gen que codifica para el receptor de los andrógenos. Esta mutación dinámica da lugar a una alteración funcional de receptores androgénicos, cuya consecuencia es el hipogonadismo, y puede tener un efecto tóxico sobre las neuronas motoras inferiores responsable de la degeneración de estas.

El cuadro clínico se inicia entre los 20 y los 40 años, y se caracteriza por una amiotrofia bulboespinal progresiva, manifestándose con la aparición de disfagia, disartria y debilidad facial y lingual, que con frecuencia se acompaña de fasciculaciones y debilidad proximal de las extremidades. No hay implicación de la neurona motora superior. Es frecuente detectar en el EMG alteraciones en las conducciones sensitivas aun en ausencia de síntomas sensitivos. El cuadro motor se acompaña de ginecomastia, oligospermia y atrofia testicular. Suele haber elevación de los valores séricos de gonadotropinas, con una tasa normal de testosterona.

El diagnóstico molecular consiste en la detección de la mutación dinámica con técnicas de PCR (los límites fisiológicos del tamaño de los tripletes CAG son 9-33). El diagnóstico diferencial se debe establecer con la ELA, pero el curso clínico es lento, con una supervivencia considerablemente más alargada dada la ausencia de implicación de la musculatura respiratoria.

Parálisis bulbares

Son enfermedades muy poco frecuentes. Se distinguen formas juveniles (enfermedad de Fazio-Londe y síndrome de Brown-Vialetto-van Laere) y del adulto (parálisis bulbar progresiva hereditaria). La *enfermedad de Fazio-Londe* es consecuencia de mutaciones homocigotas o heterocigotas compuestas en el gen *C20ORF54* (SLC52A3) que se transmiten con un patrón autosómico recesivo. Clínicamente, cursa con ptosis, debilidad facial, disartria y disfagia progresivas, a las que se asocia insuficiencia

respiratoria, en las formas de inicio temprano, que conduce inexorablemente al fallecimiento pocos años después del inicio de la sintomatología. El *síndrome de Brown-Vialetto-van Laere* se transmite con un patrón de herencia autosómico recesivo y se ha asociado a mutaciones en los genes *RTF3* (*SLC52A2) y C20ORF54 (SLC52A3)*, considerándose esta última una forma alélica de la enfermedad de Fazio-Londe. Ambos codifican para una proteína transmembrana transportadora de riboflavina. El tratamiento con dosis altas de riboflavina puede mejorar la sintomatología. Se ha descrito también una forma de transmisión dominante ligada al gen *UBQLN1*. Clínicamente se manifiesta por la presencia de sordera de percepción, atrofia óptica, parálisis de la musculatura bulbar y fallo respiratorio. La *parálisis bulbar progresiva hereditaria* se transmite con un patrón autosómico dominante, se manifiesta en forma de atrofia y fasciculaciones linguales, voz nasal y debilidad muscular proximal de las extremidades, generalmente acompañada de ginecomastia, sin otros signos de resistencia a andrógenos.

Atrofia muscular espinal distal

Conceptualmente, se trata de atrofias espinales, aunque fenotípicamente se encuentran más próximas a las formas axonales de la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT), con las que muestra una significativa superposición genética, diferenciándose de estas por la ausencia de afectación de los axones sensitivos o una desproporcionada implicación de fibras motoras respecto a las sensitivas. El cuadro clínico característico es la aparición de debilidad muscular, de inicio entre los 10 y los 20 años (formas juveniles) o entre los 20 y los 40 años (formas del adulto), lentamente progresiva, que implica inicialmente a la musculatura distal, con posterior progresión proximal con marcada simetría. Los hallazgos electrofisiológicos muestran una implicación motora predominante con normalidad o leve alteración de los estudios de conducción sensitiva.

Se clasifican en formas de transmisión dominante, recesiva y ligadas al cromosoma X; según la edad de inicio y determinadas características fenotípicas, como la presencia de signos de afectación de la vía piramidal, parálisis diafragmática o de cuerdas vocales, o la afectación predominante de las extremidades superiores (tabla 179-4). En los últimos años se han

identificado mutaciones en alrededor de 30 genes diferentes. En algunos casos se trata de genes asociados con formas juveniles de ELA o formas axonales de CMT, lo que demuestra la heterogeneidad genética de la entidad y un solapamiento nosológico entre estas entidades. A pesar del elevado número de genes que han sido implicados, en un significativo número de casos no se identifica un defecto molecular específico.

Tabla 179-4

Formas genéticas familiares de esclerosis lateral amiotrófica (ELA)

Tipo	Gen/*locus*	Herencia	Clínica	Frecuencia
ELA-1	*SOD1*	AD	Clásica Variante A4V rápidamente progresiva	20% ELAf, 1%-3% ELAe
ELA-2	*ALS2*	AR	Juvenil/ENMS Lenta progresión	Infrecuente
ELA-4	*SETX*	AD	Juvenil, alélica con formas NHMd con implicación piramidal	Infrecuente
ELA-5	*SPG11*	AR	Juvenil Alélica con formas de ELP y CMT2	Infrecuente Forma recesiva más frecuente
ELA-6	*FUS*	AD	Clásica Asociación ocasional a DFT	4% ELAf, < 1% ELAe
ELA-8	*VAPB*	AD	Predominio de ENMI	Infrecuente
ELA-9	*ANG*	AD	Clásica	Infrecuente
ELA-10	*TARDBP, TDP-43*	AD	Clásica Asociación ocasional a DFT	4% ELAf, 1,5% ELAe
ELA-11	*FIG4*	AD	Clásica Alélica con CMT4J	—
ELA-14	*VCP*	AD	Alélica con IBMPFD Asociación a DFT	1%-2% fALS
ELA-17 DFT-3	*CHMP2B*	AD	DFT, ocasionalmente ELA Ausencia de cuerpos de Bunina	Infrecuente
ELA-21	*MATR3*	AD	Clásica Con DFT Miopatía distal con parálisis de cuerdas vocales	—
ELA-22	*TUBA4A*	AD	Clásica Ocasionalmente con DFT	—
ELA-25	*KIF5A*	AD	Clásica Alélica con paraparesia espástica 10 y formas de CMT2	0,5% ELAf
DFT-ELA-1	*C9orf72* 9p21.2	AD	Clásica Asociación frecuente con DFT	40% ELAf, ≤ 8% ELAe
DFT-ELA-2	*CHCHD10 22q11.23*	AD	Clásica, con DFT, ataxia cerebelosa Patología mitocondrial	< 1% ELAf
DFT-ELA-3	*SQSTM1* (p62)	AD	Alélica con enfermedad de Paget y miopatía distal con vacuolas	—
DFT-ELA-4	*TBK1*	AD	Frecuente asociación con DFT	1%-3% de ELA y ELA-DFT
ELA-X	*UBQLN2*	Ligada a cromosoma	Clásica, con DFT Inicio juvenil	—

		X		

AD: autosómico dominante; *ALS2: alsin; ANG: angiogenin;* AR: autosómico recesivo; *C9orf72: chromosome 9 open reading frame 72; CHCHD10: coiled-coil-helix-coiled-coil-helix domain-containing protein 10; CHMP2B: chromatin modifying protein 2B;* DFT: demencia frontotemporal; ELAf/s: esclerosis lateral amiotrófica familiar/esporádica; ELP: esclerosis lateral primaria; ENMI: enfermedad de neurona motora inferior; ENMS: enfermedad de la neurona motora superior; *FIG4: plyphosphoinositidine phosphate; FUS: fused in sarcoma protein;* IBMPFD: miopatía por cuerpos de inclusión y enfermedad de Paget; KIF5A: *kinesin heavy chain 5A; MATR3: matrin-3;* NHMd: neuropatía hereditaria motora distal; *SETX: senataxin; SOD1: superoxide dismutase 1; SPG11: spatacsin; SQSTM1: sequestosome; TARDBP, TDP-43: TAR-DNA binding protein; TBK1: TANK-binding kinase 1; TUBA4A: tubulin, alpha-4A; UBQLN2: ubiquilin-2; VAPB: vesicle associated membrane protein; VCP: valosin-containing protein.*

Esclerosis lateral amiotrófica o enfermedad de la neurona motora del adulto

Concepto

La ELA es una enfermedad neurodegenerativa progresiva, en la que ocurren, de manera simultánea, una afectación de la neurona motora superior, en el córtex motor frontal, y una afectación de la neurona motora inferior, en los núcleos del tronco del encéfalo y astas anteriores medulares. Las formas con implicación exclusiva de la segunda neurona motora o de la primera neurona motora, conocidas respectivamente como atrofia muscular progresiva y esclerosis lateral primaria (ELP), son variantes fenotípicas. Aunque la presentación habitual es la afectación motora exclusiva, en casi la mitad de los pacientes puede constatarse una implicación extramotora, principalmente alteraciones cognitivas disejecutivas o alteraciones del comportamiento, cumpliendo criterios de demencia frontotemporal (DFT) en hasta el 20% de los casos.

Es infrecuente, con cifras de incidencia homogéneas, en poblaciones de extracción europea, entre 1,5 y 2,5 casos por cada 100.000 habitantes y año, y una prevalencia alrededor de 3,5 casos por 100.000 habitantes. La incidencia aumenta con la edad con una drástica disminución a partir de los 75 años. Es más frecuente en hombres, con ratios de 1,2-1,5:1.

Etiología

Se han invocado diferentes factores de riesgo ambientales y tóxicos, como el hábito tabáquico o la exposición a pesticidas, metales pesados o toxinas orgánicas; sin embargo, los diferentes estudios epidemiológicos y toxicológicos no han identificado de manera concluyente un papel relevante de ninguno de ellos. En cambio, está clara su asociación a mutaciones en diferentes genes. Las formas familiares constituyen entre el 5% y el 10% de los casos, con un patrón de herencia mendeliano y, generalmente, transmisión autosómica dominante. El fenotipo clínico de los pacientes con formas familiares es indistinguible de las formas esporádicas.

Desde la descripción de mutaciones en el gen *SOD1 (ALS1)*, que codifica para la superóxido dismutasa de tipo 1, una enzima involucrada en los mecanismos de protección celular frente a radicales libres, se han identificado alteraciones moleculares en alrededor de 30 *loci* asociados con la enfermedad (v. tabla 179-4). Pueden identificarse mutaciones en los genes *SOD1*, *C9orf72*, *FUS*, *TARDBP* y *TBK1* en, aproximadamente, dos tercios de las formas familiares y el 10% de las formas esporádicas. El resto han sido descritos en un número muy pequeño de familias. Las mutaciones en *SOD1* explican entre el 10% y el 20% de las formas familiares.

La expansión de la secuencia del hexanucleótido GGGGCC en una región intrónica del gen *C9orf72* es la alteración genética más frecuentemente identificada en las formas familiares de ELA (> 40% de los casos) y puede detectarse en un porcentaje no despreciable de las formas aparentemente esporádicas. La presencia de la expansión se ha relacionado con un inicio de la enfermedad en edades más tempranas, una supervivencia acortada, una mayor frecuencia de alteraciones cognitivas o del comportamiento y una historia familiar de enfermedades neurodegenerativas. Las alteraciones cognitivas relacionadas corresponden a una variante conductual de DFT más frecuentemente y se presentan en más del 30% de los casos; pueden preceder a la aparición de los síntomas motores, en ocasiones con sintomatología psiquiátrica asociada. En la misma familia pueden presentarse ambos fenotipos de manera aislada.

El gen *TARDBP* codifica para la proteína TDP-43 (del inglés *TAR DNA-binding protein 43*), de localización nuclear con capacidad de unión e interacción con el RNA y el DNA. Participa en los procesos de transcripción, regulación de *splicing* y estabilización del mRNA. Las mutaciones en este gen son responsables del 4% de los casos familiares de

ELA y de alrededor del 1,5% de los esporádicos. El fenotipo asociado a mutaciones en *TARDBP* es el de una ELA clásica indistinguible de las formas esporádicas, asociada o no a alteraciones cognitivas con un patrón variante conductual de DFT.

Recientemente se ha descrito, en una extensa familia, la asociación con mutaciones en el gen *CHCHD10* de un cuadro complejo caracterizado por deterioro cognitivo con características de DFT, ataxia cerebelosa, miopatía, hipoacusia y enfermedad de la neurona motora con características de ELA. Los estudios histológicos de músculos demuestran la presencia de fibras rojas rasgadas y fibras citocromo C-oxidasa negativas, hallazgos compatibles con disfunción mitocondrial, y en los fibroblastos disfunción de la cadena respiratoria y alteraciones compatibles con inestabilidad del DNA mitocondrial. Estudios posteriores han demostrado que mutaciones en este gen se asocian con un espectro de formas clínicas que incluyen las formas clásicas de la enfermedad, asociadas o no a DFT, las formas no conductuales de DFT o el parkinsonismo. En conjunto, no parecen explicar más del 1% de las formas familiares de la enfermedad.

La proteína FUS (del inglés *fused in sarcoma protein*) es estructural y funcionalmente muy similar a la TDP-43. Las mutaciones en este gen son responsables de aproximadamente el 4% de los casos familiares de ELA y de menos del 1% de los esporádicos. El cuadro clínico habitual es el de una ELA clásica, aunque en algunos pacientes predominan los signos de neurona motora inferior. Se ha descrito una penetrancia incompleta en algunas familias.

Anatomía patológica

Existe una pérdida neuronal en la corteza motora, el asta anterior de la médula y los núcleos motores del tronco cerebral, exceptuando los núcleos oculomotores. La atrofia neuronal se acompaña de gliosis, imágenes de neuronofagia, esferoides axonales en las raíces motoras y pérdida de axones mielínicos en el tracto corticoespinal. Las lesiones quedan circunscritas a las neuronas motoras inferiores en la amiotrofia muscular progresiva y a la vía corticoespinal en la ELP. Tanto en las neuronas motoras espinales como en las neuronas frontales es frecuente encontrar inclusiones reactivas para ubicuitina y TDP-43. La proteína TDP-43 es el constituyente fundamental

de las inclusiones neuronales citoplasmáticas en la mayoría de los pacientes con formas esporádicas de ELA. La identificación de esta como sustrato patológico común de la enfermedad y las formas de DFT ubicuitina positivas y τ negativas ha proporcionado la evidencia de que ambas entidades son manifestaciones de un espectro clínico-patológico común. Los pacientes con expansiones en *C9orf72* presentan inclusiones TDP-43 positivas, pero la distribución es diferente, incluyendo regiones del hipocampo y del cerebelo, y con tinciones prominentes para la proteína p62. En los casos familiares asociados a mutaciones en el gen *SOD1* o *FUS* las inclusiones no son reactivas para TDP-43.

Cuadro clínico

Se manifiesta en forma de debilidad y atrofia muscular, que implica con mayor frecuencia a las extremidades, con una presentación característicamente asimétrica, aunque hasta en un tercio de los casos la forma de presentación es bulbar, con disartria o disfagia. En general, el déficit motor evoluciona rápidamente asociándose un fallo respiratorio. Ocasionalmente, la insuficiencia respiratoria hipercápnica o una pérdida de peso no explicada pueden ser las primeras manifestaciones de la enfermedad. El inicio de la enfermedad se da habitualmente en la sexta década de la vida, aunque en algunas formas familiares el inicio puede ser juvenil.

La exploración neurológica revela una combinación característica de signos de afectación de las neuronas motoras de la corteza motora, el tronco del encéfalo y las astas anteriores de la médula espinal y el tracto corticoespinal, con normalidad de la exploración de todas las modalidades sensitivas y de la motilidad ocular.

La afectación es inicialmente segmentaria y, dependiendo del lugar de inicio y de la predominancia de signos de la primera o la segunda neurona motora, se distinguen tres formas de presentación o variantes fenotípicas.

Atrofia muscular progresiva

Únicamente se detectan signos de implicación de la segunda neurona motora. La debilidad progresa de manera lenta y se asocia con una supervivencia prolongada. Por ello se ha sugerido que se trata de una

variante menos agresiva, aunque algunos de estos pacientes desarrollarán, durante la evolución, signos de implicación de la primera neurona motora y progresarán de manera similar a los pacientes con una forma clásica de ELA. Los estudios neuropatológicos en pacientes que no han desarrollado signos de lesión de primera neurona motora pueden demostrar lesión del tracto corticoespinal y, además, comparten alteraciones moleculares con la ELA.

Esclerosis lateral primaria

Un grupo muy reducido de pacientes puede presentar únicamente signos de neurona motora superior al inicio. Algunos desarrollarán signos clínicos o electrofisiológicos de participación de la neurona motora inferior durante los primeros 4 años (cuadro característico de ELA). Sin embargo, los pacientes que no progresan a una forma clásica de ELA en el plazo de 4 años pueden presentar supervivencias muy prolongadas, dado que no presentarán implicación de la musculatura respiratoria.

Se trata de un diagnóstico de exclusión en pacientes con un síndrome de la neurona motora superior de aparición esporádica en la edad adulta. El cuadro clínico característico es el de un síndrome piramidal bilateral progresivo, de inicio generalmente espinal, que afecta con mayor frecuencia a las extremidades inferiores, con lenta progresión ascendente, hasta manifestarse como cuadriparesia, a la que se añaden disartria, disfagia, risa y llanto espasmódicos, con espasticidad, hiperreflexia y signo de Babinski, en ausencia de atrofia muscular e insuficiencia respiratoria durante la evolución. El diagnóstico diferencial es difícil de establecer, con formas esporádicas de paraparesia espástica hereditaria.

La independencia nosológica de la ELP puede establecerse en aquellos pacientes que no progresan a formas clásicas de ELA durante un período mayor de 4 años de seguimiento, lo que conlleva un mejor pronóstico, con supervivencias medias mayores de 20 años.

Parálisis bulbar progresiva

La sintomatología bulbar es la semiología dominante, con dificultad para la articulación del habla y la deglución, y disfonía, en ausencia de debilidad de las extremidades. Sin embargo, más que una variante, probablemente se

trate de una forma de inicio, dado que en la progresión no difiere de manera significativa de las formas clásicas, añadiéndose con posterioridad afectación respiratoria y debilidad de las extremidades, con supervivencias similares a las de la forma típica de la enfermedad.

Diagnóstico

El fenotipo clásico de la enfermedad, con afectación simultánea de la primera y la segunda neuronas motoras, se encuentra presente desde el inicio de la enfermedad en la mayoría de los casos. Sin embargo, en algunos pacientes, especialmente en las fases iniciales de la enfermedad, esta particular combinación puede estar ausente, lo que puede conllevar una significativa incertidumbre diagnóstica. En ausencia de un test diagnóstico definitivo, este se basa en los hallazgos semiológicos y en la utilización de criterios de consenso, tras la confirmación de la progresión del déficit y la exclusión de otros procesos que pueden imitar los hallazgos.

El EMG permite demostrar la presencia de las alteraciones características de lesión de la neurona motora inferior, incluso tempranamente en casos en los que no hay evidencia semiológica de atrofia. El patrón típico es la presencia de actividad espontánea de denervación aguda (ondas positivas, fibrilaciones) y fasciculaciones durante el registro en reposo, y patrones reducidos de características neurógenas durante la contracción voluntaria máxima con pérdida variable de unidades motoras. Los estudios de conducción motora mostrarán una disminución de las amplitudes de los potenciales motores compuestos de manera proporcional al grado de atrofia, generalmente con un carácter asimétrico. Las velocidades de conducción y los estudios de conducción sensitiva son normales. En cualquier caso, el papel más importante del EMG es el despistaje de causas alternativas y debe ser clínicamente dirigido.

El papel de la RM encefálica, en pacientes con semiología predominante de la primera neurona motora, y la medular, en casos con inicio espinal, se encuentra limitado al cribado de causas alternativas. Tanto en la ELA como en la ELP, es característico el hallazgo de una atrofia focal de la circunvolución precentral e hiperseñal de los haces corticoespinales en la RM, aunque estos hallazgos no son específicos de la enfermedad y no han

sido aceptados hasta el momento como prueba de implicación del tracto corticoespinal.

En el *diagnóstico diferencial* es esencial establecer si la afección neurógena es universal o segmentaria. En los casos con atrofia muscular segmentaria o focal es necesario descartar la presencia de lesiones estructurales medulares o raquídeas, como la siringomielia o siringobulbia y la mielopatía cervical espondilótica, que puedan justificar los hallazgos. Las entidades descritas más frecuentemente como diagnóstico alternativo son las lesiones medulares por cambios degenerativos discoartrósicos y la neuropatía motora multifocal con bloqueos de la conducción (v. cap. 187, Enfermedades de los nervios periféricos). Por este motivo, el estudio EMG debe investigar específicamente la presencia de bloqueos de la conducción nerviosa motora o signos sugestivos de un proceso desmielinizante adquirido. En el diagnóstico diferencial de la ELP hay que considerar, además, la esclerosis múltiple, la paraparesia tropical y la parálisis espástica hereditaria. Los factores relacionados con mayor frecuencia con un diagnóstico erróneo son la ausencia de rápida progresión, datos atípicos en la historia clínica o síntomas inusuales.

Pronóstico

La enfermedad tiene un curso progresivo e invariablemente letal. La supervivencia media es de 3 a 5 años en las formas clásicas de la enfermedad y los casos de parálisis bulbar progresiva. Puede llegar a ser de más de 20 años en pacientes con formas de inicio puro de primera neurona que no presentan signos de lesión de la segunda neurona motora durante los primeros 4 años de evolución y en un pequeño grupo de pacientes con signos exclusivos de la segunda neurona. La edad de inicio temprana se ha relacionado con una supervivencia más prolongada, y la asociación con mutaciones en *C9orf72*, con una supervivencia más corta.

Tratamiento

No existe ningún tratamiento etiológico curativo. El único fármaco que ha demostrado alargar unos meses la supervivencia es el riluzol, que se utiliza en dosis de 100 mg/día en dos tomas. El tratamiento sintomático es crucial, y la atención integral en unidades especializadas ha demostrado una mejoría

del pronóstico, con un alargamiento de la supervivencia similar al obtenido con la terapia farmacológica, y de la calidad de vida.

Las dificultades para la deglución se desarrollan de manera insidiosa y progresiva, conllevando atragantamientos, aspiraciones, pérdida de peso y deshidratación. La utilización de estrategias para la deglución y de suplementos nutricionales puede compensar pérdidas ponderales leves. En casos con alto riesgo de aspiración o pérdida de peso incontrolada debe considerarse la colocación de una sonda de gastrostomía para alimentación.

La insuficiencia respiratoria es la causa más frecuente de fallecimiento. Puede manifestarse como disnea en reposo o en relación con los esfuerzos, pero es más frecuente la ortopnea, indicativa de implicación diafragmática. También pueden aparecer síntomas relacionados con la hipoventilación nocturna, como cefalea matutina o dificultades para la concentración. No existe un consenso sobre la exploración óptima ni sobre el momento más adecuado para el inicio del tratamiento. Se aconsejan la medida de la capacidad vital forzada (CVF) y de la presión inspiratoria máxima (PIM) en las evaluaciones respiratorias de rutina y la realización de una pulsioximetría nocturna para la detección de hipoventilación en fases precoces. Debería considerarse la instauración de ventilación no invasiva en casos con saturación arterial de O_2 nocturna media menor de 93 mm Hg, cifras de CVF menores del 50% o de PIM menores de 30 cm H_2O. La identificación y tratamiento precoz de la insuficiencia respiratoria mejora la calidad de vida y prolonga la supervivencia. La utilización de asistencia mecánica para la tos puede evitar complicaciones en casos con medidas del pico flujo de tos por debajo de 270 L/min. El uso de ventilación mecánica, en fases más avanzadas de la insuficiencia respiratoria, debe ser individualizado y discutido serenamente con el paciente y sus familiares.

La sialorrea puede mejorar con amitriptilina o con la inyección de toxina botulínica en las parótidas o las glándulas submandibulares. Los fármacos antiespásticos (baclofeno o dantroleno) son útiles en algunos casos.

Bibliografía especial

Al-Chalabi A, Hardiman O, Kiernan MC, Chiò A, Rix-Brooks B, van den Berg LH. Amyotrophic lateral sclerosis: moving towards a new classification system. *Lancet Neurol*. 2016;15(11):1182–1194.

Brown RH, Al-Chalabi A. Amyotrophic Lateral Sclerosis. *N Engl J Med*. 2017;377(2):162–172.

Cortés-Vicente E, Pradas J, Marín-Lahoz J, De Luna N, Clarimón J, Turon-Sans J, et al. Early diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis mimic syndromes: pros and cons of current clinical diagnostic criteria. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. 2017;18(5-6):333–340.

Miller RG, Jackson CE, Kasarskis EJ, England JD, Forshew D, Johnston W, et al. Practice parameter update: the care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis: drug, nutritional, and respiratory therapies (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2009;73:1218–1226.

Miller RG, Jackson CE, Kasarskis EJ, England JD, Forshew D, Johnston W, et al. Practice parameter update: the care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis: multidisciplinary care, symptom management, and cognitive/behavioral impairment (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2009;73:1227–1233.

180

Enfermedad de Alzheimer y otras demencias degenerativas

R. Blesa González

R. Sánchez del Valle Díaz

Enfermedad de Alzheimer

R. Blesa González

Concepto

Descrita en 1906 por Alois Alzheimer, es la enfermedad neurodegenerativa más frecuente. Los síntomas principales son: déficit de funciones cognitivas; trastornos psiquiátricos y dificultades para realizar las actividades de la vida diaria que determinan dependencia de un cuidador.

Las dos lesiones características son: las placas seniles o neuríticas extraneuronales de amiloide β (Aβ) y los ovillos neurofibrilares (ONF) intraneuronales formados por proteína τ asociada a los microtúbulos del citoesqueleto neuronal. En el ámbito neuroquímico se produce una denervación cortical colinérgica, por la lesión del núcleo de Meynert en el prosencéfalo basal, así como una hiperfunción glutamatérgica córtico-cortical.

Epidemiología

La incidencia y la prevalencia de enfermedad de Alzheimer (EA) aumentan de forma exponencial con la edad. El 13% de las personas de 65 o más años sufren esta enfermedad. Es la causa del 50%-70% de las demencias en los mayores de 65 años y la quinta causa de muerte en este grupo.

La prevalencia global de la EA es de unos 35 millones de personas en el mundo, y las predicciones apuntan a que en el año 2030 habrá más de 115 millones de afectados. En América del Norte y en Europa la prevalencia es del 6,4% y el 5,4%, respectivamente. La incidencia de EA se incrementa exponencialmente desde los 2,8 pacientes/1.000 personas al año (entre 65 y 69 años) hasta alcanzar la cifra anual de 56,1 pacientes/1.000 (en la población con más de 90 años). La incidencia global es del 10,5% en América del Norte y el 8,8% en Europa.

Etiología

El principal factor de riesgo es el envejecimiento, seguido de la historia familiar positiva. Se postula interacción entre factores genéticos predisponentes, mecanismos epigenéticos y factores exógenos ambientales. Como en la mayoría de las enfermedades neurodegenerativas, existen casos familiares (un 2%) y otros esporádicos (base poligénica; 98%).

Factores genéticos

Un 40% de los pacientes presentan historia familiar. El riesgo en un individuo con un familiar de primer grado afectado es de dos a tres veces superior al de la población general. La concordancia en gemelos monocigóticos es del 40%-50%, descendiendo al 10%-50% en dicigóticos.

Las formas tempranas (edad de inicio anterior a 60 años) representan el 1%-6% de los enfermos. En un 60% de las formas tempranas de EA existe una historia familiar de enfermedad, y en el 13% la agregación familiar sigue un patrón de herencia de tipo autosómico dominante. Se han descubierto tres genes causales: el gen de la proteína precursora del péptido β amiloide *(APP)*, la presenilina 1 *(PSEN1)* y la presenilina 2 *(PSEN2)*. Los síntomas se inician tempranamente, entre los 30 y los 60 años, y el curso clínico es devastador. No obstante, en casi un 50% de las familias con patrón mendeliano no se ha podido detectar hasta el momento mutación alguna.

Aproximadamente, en el 95% de los casos de EA la enfermedad aparece a edades avanzadas. Los genes implicados en la EA tardía no son determinantes, sino que confieren una predisposición modulada por otros genes protectores o potenciadores de riesgo, así como por factores ambientales no bien establecidos. El único gen que se ha relacionado de forma consistente con la EA de aparición tardía es el que codifica para la apolipoproteína E *(APOE)*. El gen *APOE*, situado en el cromosoma 19, codifica para tres isoformas proteicas comunes (ε2, ε3 y ε4). La variante ε2 tiene una frecuencia aproximada del 6% en la población caucásica, ε3 se encuentra en el 78% y ε4 tiene una presencia del 16%. Aunque el 40%-50% de los pacientes con EA no poseen ningún alelo APOE-ε4, un individuo portador de una copia del alelo ε4 tiene un riesgo de contraer la enfermedad de entre 1,1-5,6 veces mayor respecto a la población general, mientras que para un homocigoto ε4 (dos copias) es de entre 2,2-33,1 veces.

Los estudios de asociación de genoma completo han permitido identificar 25 genes de susceptibilidad para la EA de inicio tardío, especialmente la asociación del gen *CLU* (cromosoma 8; apolipoproteína J) con un riesgo un 15% menor de padecer EA. Otros genes, como *PICALM* (cromosoma 11) y *CR1* (cromosoma 1) constituyen variantes genéticas que confieren un riesgo bajo. Recientemente se ha demostrado que una variante rara del gen *TREM2 (triggering receptor expressed on myeloid cells 2)* confiere un riesgo relativamente elevado de sufrir la enfermedad en las personas de edad avanzada.

Factores de riesgo exógenos

Además de la edad avanzada y la historia familiar, el género femenino, el síndrome de Down y el traumatismo cerebral con pérdida de la consciencia de más de 1 h de duración facilitan la aparición de la enfermedad. Otros factores de riesgo más controvertidos son: bajo nivel de escolaridad y cociente intelectual, diabetes, tabaquismo, alcoholismo, hipertensión arterial en la edad adulta, hipotensión en la edad senil, elevación de colesterol total y colesterol LDL, exposición a agentes anestésicos, dietas hipercalóricas y ricas en grasas saturadas y transinsaturadas, menopausia temprana espontánea o quirúrgica, infección por virus herpes, deficiencia en folatos, hiperhomocisteinemia, así como otros factores de riesgo cardiovascular (cardiopatía isquémica, microangiopatía de la sustancia blanca cerebral, aterosclerosis generalizada, historia previa de ictus).

Anatomía patológica

Macroscópicamente, en el cerebro hay disminución del peso y el volumen y aumento del tamaño de los ventrículos y de la profundidad de los surcos. La atrofia es particularmente llamativa en la base de los lóbulos temporales, los hipocampos, las circunvoluciones parahipocámpicas y los lóbulos parietales y frontales. Microscópicamente se comprueban pérdida neuronal, disminución del número de sinapsis, placas seniles, ONF, neuritas distróficas, degeneración granulovacuolar, cuerpos de Hirano, una marcada reacción inflamatoria glial con astrocitosis reactiva y angiopatía amiloide.

Las placas seniles constituyen las lesiones específicas. El procesamiento anormal de la APP genera especies de Aβ de 40 y 42 aminoácidos, que atraviesan la membrana neuronal por difusión y se depositan en el neurópilo, donde se van uniendo para formar oligómeros solubles que dañan las sinapsis reversiblemente. Después se agregan en protofibrillas y fibrillas para originar las placas difusas, constituidas por depósitos de Aβ42 (la forma con mayor tendencia a la agregación). Finalmente se forman las placas maduras, estructuras extraneuronales esféricas compuestas por un denso núcleo central de péptido Aβ40 rodeado por un halo de neuritas degeneradas, microglia y astrocitos. Se produce una reacción inflamatoria como respuesta a las placas que se localizan en el territorio axonal terminal de las neuronas que tienen ONF.

Los ONF son depósitos proteicos anormales que aparecen en el citoplasma neuronal. Están formados por filamentos apareados con disposición helicoidal de proteína τ, altamente insoluble e hiperfosforilada. Esta agregación intraneuronal de τ altera el citoesqueleto y contribuye a la muerte neuronal, a través de un proceso de neurodegeneración transináptica, similar al mecanismo de acción patológica de los priones.

El Aβ40 se deposita también en la membrana basal de las células del músculo liso de la capa media de los vasos de las leptomeninges y de la corteza cerebral para originar una angiopatía amiloide que puede dar lugar a lesiones isquémicas y hemorrágicas.

Estas lesiones presentan una distribución selectiva con un patrón de progresión específico, probablemente relacionado con las propiedades priónicas de dichas proteínas. Comienzan en la corteza entorrinal y se extienden a la totalidad del hipocampo y al área mesial del lóbulo temporal, para invadir más tarde toda la corteza temporal y parietal y finalmente la corteza frontal. También aparecen en estructuras subcorticales como el núcleo basal de Meynert, el *locus ceruleus* y los núcleos del rafe.

La diferenciación entre envejecimiento habitual y EA radica en que el primero tiene ONF en la corteza entorrinal y la región CA1 del hipocampo, pero no tiene placas en el neocórtex. En la segunda, las lesiones aparecen insidiosamente (10-20 años; fase preclínica sin síntomas o con deterioro cognitivo ligero) de forma limitada a la zona entorrinal e hipocampo, pero muerte neuronal escasa. En la fase clínica ya hay más placas neocorticales y

ONF en el lóbulo temporal mesial, donde la pérdida neuronal es del 30% al 60%.

Patogenia

La EA es una proteinopatía, inicialmente caracterizada por una amiloidosis de la corteza cerebral, seguida de la presencia de la proteína τ. El hecho patogénico comienza con la proteólisis anómala de la APP. En lugar de ocurrir por la vía fisiológica de la α-secretasa, el procesamiento se desvía hacia la vía de las β- y γ-secretasas. Se produce así excesiva cantidad de Aβ neurotóxico que, al no ser debidamente aclarado, origina las placas extraneuronales e hiperfosforila la τ de los microtúbulos, con la aparición de los ONF. Se provoca así la muerte neuronal en diversas áreas, y el número de neuronas colinérgicas de la sustancia innominada está muy reducido, lo que causa una depleción de acetilcolina cortical.

Existen también un déficit noradrenérgico y otro serotoninérgico por pérdida neuronal en el *locus ceruleus* y en los núcleos del rafe, respectivamente. Por otro lado, se produce una hiperactividad del sistema glutamatérgico córtico-cortical. El depósito de Aβ desencadena la respuesta inflamatoria, activa el receptor de productos finales de glucación y conduce a una cascada progresiva de sucesos citotóxicos con formación de radicales libres, estrés oxidativo, entrada masiva de calcio en la neurona, rotura de la membrana mitocondrial y, finalmente, la muerte neuronal mediada en parte por la activación de las caspasas ejecutoras de la apoptosis.

Cuadro clínico

La enfermedad cursa en tres fases: inicial o ligera, intermedia o moderada y avanzada o grave. En la fase inicial, el síntoma centinela es la pérdida de memoria episódica verbal y de la capacidad tanto para aprender datos nuevos como para recordar el material recientemente aprendido. Aparecen dificultades de atención, de resolución de problemas, del uso de palabras, de la orientación visoespacial (pérdidas en la calle) y de realización de actos de manera secuenciada. El paciente no acierta a decir la fecha del día o a reconocer el lugar en que se encuentra. Pierde espontaneidad y muestra excesiva pasividad. Puede ser consciente de los síntomas o presentar

anosognosia. En general, durante meses conserva una buena fachada social, de manera que un observador casual puede no advertir déficit alguno.

En la fase intermedia o moderada se agravan los trastornos de memoria y se acentúan los problemas de lenguaje. Pueden aparecer depresión, ansiedad, agitación, agresividad, insomnio, desinhibición sexual y otros síntomas psiquiátricos (alucinaciones visuales, ideas delirantes, falsos reconocimientos). El paciente ya no usa apropiadamente el dinero o el teléfono; si conduce un automóvil, hay riesgo de accidentes, pierde las habilidades culinarias y de manejo de los electrodomésticos; habla con las personas que ve en la pantalla de la televisión o con su imagen en el espejo y comienza a hacerse parcialmente dependiente de un cuidador para asearse, vestirse o salir de paseo.

Finalmente, en la fase avanzada o grave empeoran las dificultades para entender el lenguaje, leer o escribir. El paciente va perdiendo progresivamente el habla. Se acentúan los síntomas conductuales y psicóticos. La dependencia se va haciendo total para lo más básico (aseo, vestido y comida) y se pierde el control esfinteriano vesical y anal.

En el estadio final, el paciente pierde la motilidad, se ve confinado a la cama, adopta una postura fetal y muere por infecciones respiratorias, urinarias o de las úlceras de decúbito. La vida emocional de estos enfermos, incluso en la fase grave, se mantiene en un nivel rudimentario (un hecho que debe conocerse al ofrecerles los cuidados y el respeto necesarios) y no es raro que tengan destellos de lucidez.

Exploraciones complementarias

La evaluación neuropsicológica es la prueba estándar para caracterizar el déficit cognitivo. Para descartar otros posibles procesos se han de realizar análisis de sangre (ionograma, calcio, fósforo, pruebas de función hepática, creatinina, TSH, vitamina B_{12} y ácido fólico, colesterol LDL y HDL, triglicéridos, homocisteína, VDRL, HIV y velocidad de sedimentación). La punción lumbar puede ser procedente para determinar proteína 14.3.3 en casos de sospecha de enfermedad priónica.

Es necesario realizar una prueba de imagen cerebral, preferentemente una RM con o sin contraste y con medición volumétrica del hipocampo. Se

comprueba atrofia entorrinal, hipocámpica y temporoparietal. Pueden ayudar al diagnóstico la electroencefalografía (en caso de sospecha de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, encefalitis o encefalopatía metabólica) y la polisomnografía si, al existir excesiva somnolencia diurna, cabe pensar en apneas del sueño.

Los nuevos criterios diagnósticos de EA han establecido el papel de los biomarcadores en las distintas etapas de le enfermedad, tanto del valor de la cuantificación en LCR del Aβ, la proteína τ y la τ fosforilada como su detección a nivel cerebral mediante radiotrazadores para PET, como el trazador ^{18}F-fluorodesoxiglucosa (^{18}F-FDG), que muestra el patrón de metabolismo cerebral, o el ^{18}F-florbetapir, que se liga al Aβ.

Diagnóstico

Son fundamentales la anamnesis del paciente y la persona que le conoce bien y realizar minuciosamente una exploración general y neurológica, con un examen breve del estado mental como el *Mini-Mental State Examination* (MMSE). Ante una puntuación de 28 (sobre 30), es necesaria una evaluación neuropsicológica más extensa.

En las últimas guías diagnósticas de la EA, en lugar de un planteamiento dicotómico (EA sí o no) se ha postulado que el inicio de la EA se sigue de un largo período presintomático durante el cual pueden existir biomarcadores positivos (EA con alteraciones fisiopatológicas [EA-FP]) y que los sitúa como individuos con un riesgo aumentado de desarrollar la EA clínica (EA-C).

Los biomarcadores de Aβ incluyen los valores bajos de Aβ42 en LCR y la evidencia de depósito cerebral de Aβ mediante PET mediante una diversidad de ligandos específicos. Los marcadores de la acumulación de la τ están basados en la detección de τ total o de τ fosforilada (τ-f) en el LCR y su depósito cerebral utilizando la PET. La medida del grado de lesión neuronal se analiza mediante técnicas diagnósticas estructurales o funcionales, tales como la atrofia cerebral (RM) o el hipometabolismo (PET) o la hipoperfusión (SPECT). Un tercer grupo de biomarcadores refleja cambios bioquímicos relacionados con distintos procesos, como muerte celular, daño sináptico, estrés oxidativo o inflamación, que pueden

formar parte de la cascada de eventos patológicos en la EA o de la respuesta a los mismos.

Para la EA se han establecido tres estadios: EA preclínica (EAP), DCL-EA y demencia debida a EA (DEA).

EA preclínica

Se basa en el hallazgo de biomarcadores (neuroimagen y bioquímica del LCR) que indiquen la presencia de los primeros signos de la enfermedad antes de que los síntomas sean evidentes. En la actualidad, el diagnóstico de EAP no tiene ninguna utilidad clínica y tiene como objetivo exclusivamente fines de investigación. El término *preclínico* enmarca la fase clínicamente silente del proceso de la enfermedad, pero no implica que todos los individuos que tienen evidencia de EA-FP necesariamente progresen hasta EA-C. Los individuos que tengan un biomarcador positivo, pero que sean cognitivamente normales, pueden definirse como «asintomáticos con riesgo de DEA».

Deterioro cognitivo ligero (DCL) debido a EA

Se caracteriza por la presencia de alteraciones cognitivas leves suficientes para ser advertidas y medidas, pero sin que exista compromiso en las funciones y actividades de la vida diaria. El diagnóstico clínico de DCL-EA pretende identificar a individuos sintomáticos no dementes, en los que la fisiopatología subyacente corresponda a la EA. Esta entidad no puede ser diagnosticada mediante pruebas de laboratorio y depende esencialmente del juicio del clínico.

Los criterios clínicos y cognitivos en el diagnóstico del síndrome DCL son:

- Criterio cognitivo: quejas de fallos cognitivos que reflejan el cambio en cognición referido por el paciente o informador clínico; evidencia objetiva de alteración en uno o dos dominios cognitivos; típicamente la memoria está afectada (se requiere la evaluación neuropsicológica al objeto de establecer el nivel de función cognitiva en múltiples dominios); independencia conservada en la realización de las capacidades funcionales, y no demencia.

- Examen etiológico: descartar causas vasculares, traumáticas y médicas capaces de alterar la función cognitiva; aportar la evidencia de declinar cognitivo progresivo, cuando sea posible, y aportar la historia de factores genéticos de EA, si estos fueran relevantes.

Incorporación de los biomarcadores al diagnóstico del DCL debido a EA

Se ha propuesto una nueva terminología para clasificar a los individuos con DCL-EA con distintos grados de certeza diagnóstica en el ámbito de la investigación, basada en la incorporación de biomarcadores. Todos los pacientes cumplen los criterios clínicos y cognitivos de DCL-EA y se clasifican con distintos grados de riesgo evolutivo, desde los que tendrán una probabilidad intermedia, cuando los biomarcadores son positivos para Aβ o demostrativos de lesión neuronal, a los poseedores de una probabilidad alta, cuando los biomarcadores son positivos para el depósito de amiloide y para los signos de neurodegeneración.

La diferencia entre demencia y DCL radica en poder determinar si existe una interferencia en la capacidad de funcionar normalmente en el trabajo o en las actividades de la vida diaria.

Demencia debida a EA

Es una sintomatología caracterizada por alteración de la memoria, pensamiento y conducta que incapacita a la persona para desarrollar las funciones habituales de la vida diaria. Se ha propuesto la siguiente terminología para clasificar a los pacientes con demencia debida a enfermedad de Alzheimer (DEA): 1) probable; 2) posible, y 3) probable o posible con evidencia de EA-FP. Las dos primeras tienen un uso en el ámbito clínico, mientras que la tercera se ha diseñado para ser utilizada en investigación.

Demencia debida a EA probable

Se considera así cuando el paciente cumple criterios de demencia y además existen: 1) un inicio insidioso, a lo largo de meses o años, y 2) una historia que muestre un empeoramiento cognitivo sin ambages.

La presentación amnéstica es la más frecuente: fallos en el aprendizaje y el recuerdo de hechos recientes. Debe haber afección de al menos otro dominio cognitivo.

Respecto a las presentaciones no amnésticas, destacan la afasia progresiva (AP), la agnosia visoespacial (prosopagnosia, simultagnosia y alexia) y las alteraciones de las capacidades ejecutivas (fallos en razonamiento, juicio y solución de problemas).

La constatación del declinar progresivo a través de la opinión de los informadores y en las exploraciones neuropsicológicas formales o con exámenes del estado mental estandarizados suponen un valor añadido al grado de certeza en el diagnóstico de DEA probable. La evidencia de ser portadores de una mutación genética causal (*PPA*, *PSN1* y *PSN2*) en pacientes que cumplen criterio de DEA también aumenta la certeza de que la causa de la demencia es secundaria al proceso patológico de la EA.

Demencia debida a EA posible

Se considera ante: 1) un curso atípico consistente en inicio súbito, ausencia de una historia detallada o un declinar progresivo poco documentado del deterioro cognitivo, y 2) una etiología mixta de enfermedad cerebrovascular concomitante, signos de demencia con cuerpos de Lewy, evidencia de otra enfermedad neurológica o sistémica concomitantes, o el uso de fármacos que de alguna forma pudiesen remedar la sintomatología de la demencia.

Demencia debida a EA probable con evidencia de alteraciones fisiopatológicas

Es consecuencia de la inclusión de los biomarcadores en los criterios diagnósticos. Los biomarcadores de la EA-FP se pueden dividir en dos grupos: 1) el referido al depósito de la proteína Aβ cerebral con concentraciones bajas de Aβ42 en LCR y PET de imagen de amiloide positivo, y 2) la categoría de biomarcadores de neurodegeneración caracterizados por una concentración elevada de proteína τ (τ total y τ fosforilada) en LCR, disminución del metabolismo de la glucosa en la corteza temporoparietal evaluado mediante PET-^{18}F-FDG y una atrofia desproporcionada del lóbulo temporal medial, basal y lateral, y de la corteza parietal medial, mediante RM estructural. La positividad de los

biomarcadores puede aumentar la certeza diagnóstica en pacientes que cumplan criterios de DEA; sin embargo, en la actualidad no se recomienda su uso en la rutina diagnóstica del ámbito clínico no especializado.

Dentro de la categoría de *DEA posible con evidencia de EA-FP* entran todos los enfermos que, a la vez que cumplen criterios de demencia no EA, tienen un biomarcador positivo relacionado con el proceso patológico de la EA o satisfacen criterios patológicos de EA. Ejemplos de esta categoría serían la enfermedad con cuerpos de Lewy o algún subtipo de demencias lobulares frontotemporales.

Demencia debida a EA probada fisiopatológicamente

Se trata de una condición en la que el paciente cumple criterios de DEA clínicos y en el examen neuropsicológico, con prueba de presencia de los cambios patológicos característicos de la EA.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial debe establecerse con depresión, que puede tomar la apariencia de demencia (seudodemencia); causas tratables de deterioro cognitivo (infecciones, hipotiroidismo, etc.); toma de medicamentos anticolinérgicos, antipsicóticos, antiarrítmicos, sedantes, hipnóticos, corticoides, antihipertensivos, antiepilépticos, dopaminérgicos, relajantes musculares y antihistamínicos que pueden causar deterioro cognitivo; demencia vascular; enfermedad de Parkinson con demencia, atrofias multisistémicas; enfermedad con cuerpos de Lewy; demencia frontotemporal (DFT), o demencia con cuerpos argirófilos.

Pronóstico

La EA, por el momento, es una enfermedad irreversible e incurable que conduce irremediablemente a la dependencia y a la muerte, por término medio en 10 años.

Tratamiento y prevención

Se dispone de medicamentos específicos para paliar los síntomas, al actuar sobre las alteraciones neuroquímicas. Los anticolinesterásicos, inhibidores de la acetilcolinesterasa, aumentan la biodisponibilidad intersináptica de la acetilcolina al inhibir su catabolismo; el donepezilo tiene la ventaja de ser pautado en monodosis nocturna de 5-10 mg; la rivastigmina inhibe la acetil- y la butirilcolinesterasa, se administra en dosis de 6 mg dos veces al día y puede usarse en parches transdérmicos en monodosis diaria; la galantamina, modulador del receptor nicotínico, se emplea en dosis de 24 mg diaria en función de la tolerancia. Todos están indicados por ahora en las fases leve y moderada de la enfermedad, mejoran de manera discreta y transitoria la función cognitiva, los síntomas psiquiátricos y la dependencia del cuidador. Probablemente son eficaces también en las fases avanzadas.

Otro medicamento indicado para esta enfermedad es el antiglutamatérgico memantina, un antagonista de los receptores NMDA, que, en dosis de 20 mg una vez al día, está indicado en las fases moderadas (MMSE inferior a 20) y graves. Es previsible que los anticolinesterásicos y los antiglutamatérgicos se usen de manera combinada de inicio a fin de la enfermedad. Además de los fármacos, estos enfermos se benefician de una psicoestimulación cognitiva individualizada aplicada por especialistas, que promueve la sinaptogénesis, la plasticidad cerebral y la neurogénesis. En el transcurso de la última década han fracasado todos los ensayos clínicos encaminados a encontrar un tratamiento que modificara la historia natural de la EA.

Las medidas profilácticas recomendables actualmente se basan en realizar, a partir de los 40-50 años, una actividad física moderada y una actividad intelectual estimulante y continuada, evitar el tabaquismo y el consumo excesivo de alcohol, llevar una dieta adecuada alta en grasas vegetales mono- y poliinsaturadas, controlar las cifras de presión arterial, colesterol, homocisteína, vitamina B_{12}, ácido fólico y glucemia, y mantener una actitud positiva ante la vida.

Bibliografía especial

Blesa R, Toriyama K, Ueda K, Knox S, Grossberg G. Strategies for Continued Successful Treatment in Patients with Alzheimer's Disease: An Overview of Switching Between Pharmacological Agents. Curr Alzheimer Res 2018;15(10):964-74.

Jack CR, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Haeberlein SB, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. Alzheimer's & Dementia 2018;14:535-62.

Jagust W. Imaging the evolution and pathophysiology of Alzheimer Disease. Nature Reviews Neuroscience 2018;19:687-700.

Lleó A, Cavedo E, Parnetti L, Vanderstichele H, Herukka SK, Andreasen N, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers in trials for Alzheimer and Parkinson diseases. Nat Rev Neurol 2015;11:41-55.

Nelson PT, Dickson DW, Trojanowski JQ, Jack CR, Boyle PA, Arfanakis K, et al. Limbic-predominant age-related TDP-43 encephalopathy (LATE): consensus working group report. Brain 2019;142(6):1503-27.

Otras demencias neurodegenerativas

R. Blesa González

Demencia frontotemporal

Concepto

La demencia frontotemporal (DFT) es un trastorno neurodegenerativo progresivo que se manifiesta con diversos fenotipos caracterizados por alteraciones de conducta, lenguaje, capacidad ejecutiva y trastornos motores, a la vez que se asocia a múltiples entidades neuropatológicas.

Epidemiología

Su incidencia se estima entre 1,61 y 4,1 casos por 100.000/año y la prevalencia en torno al 10,8 por 100.000, con un pico de prevalencia en el rango de la edad entre los 65 y los 69 años. La DFT representa la segunda causa de demencia en personas menores de 65 años, afectando por igual a ambos sexos.

Anatomía patológica de la degeneración lobular frontotemporal

La DLFT se define como los procesos neurodegenerativos que ocasionan pérdida neuronal selectiva y gliosis en los lóbulos temporales y frontales. Este término incluye enfermedades con diversos sustratos neuropatológicos, asociados a fenotipos de DFT. La clasificación molecular actual de los subtipos de DLFT se basa en la tinción inmunohistoquímica del depósito específico de tres grupos de proteínas intracelulares: DLFT con τ, TAR DNA unión a proteína 43 (FTLD-TDP 43) y la acumulación de proteínas unidas a RNA (FET: FUS, EWSR1 y TAF15).

DFT-τ. La τ es una proteína esencial en el ensamblaje de los microtúbulos, el transporte celular, la estabilización estructural y en las vías de señalización celular. Se han descrito unas 50 mutaciones del gen de la proteína τ asociada a microtúbulos (MAPT), relacionadas con la patología

de la DLFT-τ. La MAPT genera por ayuste alternativo seis isoformas distintas de τ. Las enfermedades neurodegenerativas caracterizadas por el acúmulo de inclusiones τ hiperfosforilada también se denominan taupatías. En la EA los ovillos neurofibrilares están compuestos de inclusiones τ 4R y 3R. En la DLFT-τ, la enfermedad de Pick (vcDFT) se caracteriza por el depósito de agregados 3R, mientras que la DCB y la PSP son taupatías 4R. La neuropatología de la enfermedad de Pick (3R Tau) se caracteriza por una atrofia importante de las regiones ventrales de los lóbulos frontales, temporales, el giro cingular y la ínsula; también, a nivel microscópico, por la presencia de neuronas balonadas (células de Pick), inclusiones esféricas argentofílicas citoplasmáticas (cuerpos de Pick). La enfermedad de Pick se manifiesta habitualmente como la vcDFT, aunque también puede formar parte del fenotipo de las vnfDFT o de la vsDFT. La neuropatología de la PSP se caracteriza por la presencia de astrocitos rizados y ovillos neurofibrilares con aspecto globoso en núcleos subcorticales. Los agregados de τ en neuronas y glía en la PSP están compuestos principalmente de las isoformas 4R τ. La neuropatología de la DCB se caracteriza por pérdida neuronal, gliosis astrocitaria e inclusiones de TAU 4R en neuronas y glía. La acumulación de proteína TAU en los astrocitos forma figuras distintivas en la sustancia gris, que se llaman placas astrocíticas, muy frecuentes en corteza y putamen. Una característica distintiva de la DCB es la afectación extensa de la sustancia blanca con depósitos de τ en neuritas y cuerpos de Cajal en la oligodendroglía.

FTLD-TDP-43. Se caracteriza por el depósito de inclusiones citoplasmáticas, intranucleares y neuritas distróficas en el córtex frontotemporal, preferentemente en la DLFT y en la ELA. La DLFT TDP-43 se ha clasificado en cuatro grupos (A, B, C, D). El tipo A puede estar presente en fenotipos vcDFT, vnfDFT y DCB. Se han asociado a este grupo mutaciones patogénicas del gen GRN en el cromosoma 17. En relación con el grupo B son más frecuentes los fenotipos de DFT, ENM y DFT-ENM, y también pacientes con expansión del hexanucleótido dentro del gen C9orf72. El TDP-43 C es el principal sustrato neuropatológico de la vsAPP (90% de los casos). El grupo D es característico de las mutaciones del gen que codifica la *Valosin-Containing Protein.*

DLFT-FET. Bajo el nombre de DLFT-FET se agrupan el 5%-10% de los todos los casos de DFT. Se han descrito tres patrones clínico-patológicos:

DLFT (atípica), U (patología ubiquitín-positiva, τ/TDP-negativa); NIFID, enfermedad por inclusiones neuronales de filamentos intermedios (clase IV neuronal de filamentos intermedios y τ-internexina), y BIBD (enfermedad por cuerpos de inclusiones basofílicas).

Cuadro clínico y clasificación

El espectro clínico de la DFT incluye: la variante conductual (vcDFT), las afasias progresivas primarias (APP), la DFT con enfermedad de motoneurona (DFT-EMN) y los síndromes de la parálisis supranuclear progresiva (PSP) y la degeneración corticobasal (DCB).

La *vcDFT* se caracteriza por la presencia temprana de cambios de conducta, personalidad, emociones y control ejecutivo. Los criterios diagnósticos requieren la presencia de al menos tres síntomas de los siguientes: desinhibición, apatía, falta de empatía, compulsiones, rituales, hiperoralidad y alteración de las capacidades ejecutivas. La presencia de atrofia frontal y/o del polo anterior del lóbulo temporal a través la neuroimagen estructural (RM o TC), o del hipometabolismo en la PET-^{18}F-FDG, suele ser un elemento de gran valor diagnóstico en las vcDFT.

En las *APP* la alteración del lenguaje es la manifestación predominante en el transcurso de los 2 primeros años desde el inicio de los síntomas. Se han descrito tres variantes: a) semántica (vsAPP); b) no fluente/agramática (vnfAPP), y c) logopénica (vlAPP); esta última relacionada predominantemente con patología de Alzheimer.

El cuadro inicial de la vsAPP consiste en anomia y dificultad en la compresión de palabras aisladas. Los criterios diagnósticos requieren tres de los siguientes cuatro criterios: alteración del reconocimiento de objetos, dislexia superficial y conservación de la repetición y del mantenimiento de la producción del habla. La neuroimagen también puede ayudar al diagnóstico si se pone en evidencia la atrofia o hipometabolismo del polo anterior temporal.

La *vnfPPA* se caracteriza inicialmente por el desarrollo de un habla laboriosa, lenta, entrecortada y con fallos en la pronunciación. Es los primeros estadios la comprensión permanece intacta, al igual que la memoria, las funciones visuoespaciales y las capacidades ejecutivas. En fases avanzadas aparece agramatismo y pueden alcanzar un estadio de

mutismo. La neuroimagen consiste en un patrón de atrofia o hipometabolismo en el giro frontal inferior izquierdo, cerca del área perisilviana.

En el caso de las *DFT-EMN*, se estima que cerca del 15% de las DFT y alrededor del 30% de los pacientes con EMN presentan un solapamiento entre estos síndromes. Para cumplir criterios de EMN un paciente con DFT precisa evidenciar signos de primera y segunda motoneurona en la exploración física o en el EMG. La presencia de fasciculaciones, atrofia, debilidad, hiperreflexia, espasticidad, disfagia, o risa y llanto espasmódicos en un paciente diagnosticado de DFT obliga a realizar el estudio diagnóstico de EMN.

La *PSP* y la *DCB* han sido clasificadas también dentro del espectro de la degeneración lobular frontotemporal (DLFT), pero tienen características diferenciales, siendo a menudo su afección cortical no frontotemporal ni anatómica ni funcionalmente, y en muchos casos predomina la afectación subcortical y el parkinsonismo con otros elementos motores y cognitivo-conductuales. Estas condiciones se revisan en el capítulo 178, Enfermedad de Parkinson y otros trastornos del movimiento.

Diagnóstico

La mitad de los casos de DFT son esporádicos, pero otro 40% tienen historia familiar de demencia, síntomas motores y psiquiátricos, con un 10% con un patrón hereditario autosómico dominante con mutaciones en los genes de *progranulina*, *C9orf72* y en la *MAPT*. En el cuadro 180-1 se resumen los criterios clínicos propuestos por los grupos de Lund y Manchester.

Cuadro 180-1 Rasgos principales de la demencia frontotemporal*

- Comienzo insidioso y progresión lenta
- Trastornos conductuales dominantes e iniciales
  - Pérdida del cuidado personal (olvido de la higiene)
  - Pérdida de comportamientos sociales
  - Desinhibición (sexual, locuacidad)

Impulsividad, tendencia a la distracción
Colocación inadecuada de objetos en la boca (comida excesiva u otros)
Pérdida de contactos sociales
Estereotipias, perseveraciones (rituales, cánticos, tarareos)
Alteraciones en la producción del lenguaje
Reducción progresiva de palabras (y mutismo tardío)
Habla estereotipada (pocas frases repetitivas) o ecolalia
Signos físicos
Reflejos frontales «primitivos»
Incontinencia temprana
Acinesia tardía, rigidez, temblor

* Los déficits del comportamiento, el juicio o el lenguaje son mucho mayores que los de la memoria.

Criterios resumidos de Lund y Manchester.

Demencia con cuerpos de Lewy

Concepto

La demencia con cuerpos de Lewy (DCL) forma parte de un espectro clínico-patológico junto con la EP caracterizada por la asociación de deterioro mental fluctuante, parkinsonismo y síntomas psicóticos, y en la histología por la presencia de cuerpos de Lewy (CL) en la corteza cerebral. En algunas series clínico-patológicas llega a ser la segunda causa de demencia degenerativa en el anciano (20%-30% de los casos en las series hospitalarias y 11% en las series poblacionales).

Anatomía patológica

El rasgo histológico que la define es la presencia de CL por toda la corteza y otros núcleos, y no sólo en el tronco cerebral, como sucede en la enfermedad de Parkinson. Los CL corticales están formados por un material fibrilar constituido mayoritariamente por α-sinucleína, una proteína de las sinapsis neuronales y, en menor cantidad, por otras proteínas como

ubicuitina, cristalina, parquina y proteína 14-3-3. Se localizan preferentemente en amígdala, parahipocampo, ínsula, cíngulo y, en menor medida, en neocorteza de asociación, diencéfalo y otros núcleos subcorticales, respetando siempre el hipocampo, el estriado y las circunvoluciones ascendentes.

Con frecuencia hay cantidades variables de placas seniles y ovillos neurofibrilares propios de la EA, por lo que cabe distinguir una forma «pura» de DCL (enfermedad con cuerpos de Lewy difusos) y una forma «mixta» que algunos autores llaman «variante de EA con CL».

Cuadro clínico

Los síntomas clínicos que caracterizan la DCL son:

- *Demencia.* El deterioro mental puede ser a veces de inicio subagudo y tiene con frecuencia fluctuaciones notables, afectando sobre todo a la atención, la velocidad del pensamiento, las funciones ejecutivas y las tareas constructivas y visoespaciales. El curso evolutivo suele ser más rápido que el de la EA.
- *Síntomas psicóticos.* Son muy frecuentes las alucinaciones visuales, que suelen aparecer en el curso temprano de la enfermedad. Pueden asociarse a delirios de tipo paranoide. En muchos casos, cuando se administra tratamiento con neurolépticos los enfermos empeoran notablemente o incluso desarrollan un síndrome neuroléptico maligno.
- *Signos parkinsonianos.* Pueden preceder a la demencia, aunque en general aparecen después del deterioro mental. La rigidez y la bradicinesia predominan sobre el temblor, la amimia y los trastornos posturales. La respuesta a la levodopa suele ser escasa y transitoria.
- *Otros rasgos clínicos.* Disautonomía con incontinencia urinaria precoz e hipotensión ortostática, caídas, cuadros confusionales. Con frecuencia pueden observarse mioclonías.

Diagnóstico

Se debe sospechar en todo paciente con demencia que presente alucinaciones y parkinsonismo en fases tempranas. La enfermedad de Parkinson puede asociar demencia en fases avanzadas, y las alucinaciones pueden marcar el inicio del deterioro cognitivo. En las series clínico-patológicas más recientes se comprueba que la mayoría de los pacientes con enfermedad de Parkinson y demencia tienen abundantes CL corticales. La distinción entre EP y DCL se basa en la presentación de la demencia previa o en el primer año del parkinsonismo en esta última, siendo esta norma una convención arbitraria.

No hay ninguna prueba complementaria ni marcador biológico específico de esta enfermedad. En general, el grado de atrofia visible en la TC o la RM es menos intenso que en la enfermedad de Alzheimer. En SPECT y PET se observan defectos de captación similares a los de la enfermedad de Alzheimer, pero con mayor extensión hacia las regiones occipitales. La utilización con SPECT de ligandos presinápticos dopaminérgicos (^{123}I-FP-CIT) ha permitido demostrar una reducción muy marcada de la densidad de transportadores dopaminérgicos estriatales, que diferencia claramente la DCL de la EA.

Pronóstico

En general, la evolución es más rápida que en la enfermedad de Alzheimer.

Tratamiento

El tratamiento con anticolinesterásicos puede mejorar los trastornos conductuales (alucinaciones y delirio) y las alteraciones cognitivas. Se ha aprobado la indicación de rivastigmina en el tratamiento de la variante clínica en la que primero aparecen los síntomas parkinsonianos y a continuación el deterioro cognitivo (EP con demencia). Deben evitarse los neurolépticos porque pueden agravar los síntomas cognitivos y parkinsonianos de la DCL y, en ocasiones, desencadenar un síndrome neuroléptico maligno.

Bibliografía especial

Arnaoutoglou NA, O'Brien JT, Underwood BR. Dementia with Lewy bodies — from scientific knowledge to clinical insights. Nature Reviews Neurology 2019;5:103-12.

Borroni B, Alberici A, Buratti E. Review: Molecular pathology of frontotemporal lobar degenerations. Neuropathology and Applied Neurobiology 2019;45:41-57.

Boxer AL, Yu JT, Golbe LI, Litvan I, Lang AE, Höglinger GU. Advances in progressive supranuclear palsy: new diagnostic criteria, biomarkers, and therapeutic approaches, Lancet Neurol 2017;16:552-63.

Liu MN, Lau CI, Lin CP. Precision Medicine for Frontotemporal Dementia. Front Psychiatry 2019;10:75.

Olney NT, Spina S, Miller BL. Frontotemporal Dementia. Neurol Clin 2017; 35(2):339-74.

Enfermedades por priones

R. Sánchez del Valle Díaz

Concepto

Las enfermedades por priones son un grupo de enfermedades neurodegenerativas que afectan al humano y a otras especies de mamíferos. Se producen por el cambio conformacional de una proteína celular normal, la proteína priónica celular (PrP^{c}), en una isoforma anómala, la PrP^{sc}, con características físico-químicas que hacen que sea parcialmente resistente a procesos de proteólisis convencionales, se pueda propagar, agregar y provocar neurodegeneración. En el examen neuropatológico, estas enfermedades se caracterizan por la presencia de degeneración espongiforme, pérdida neuronal, astrogliosis y depósito de PrP^{sc} de forma difusa. La presencia de degeneración espongiforme y el hecho de que puedan ser transmitidas entre individuos es lo que originó el término «encefalopatías espongiformes transmisibles», término por el que también se conocen estas enfermedades. En el humano, son enfermedades minoritarias, con una incidencia entre 1-2 casos/millón-habitantes/año. En España, las enfermedades por priones son enfermedades de declaración obligatoria a los sistemas de vigilancia epidemiológica.

Clasificación

Las enfermedades por priones humanas se clasifican en formas esporádicas, genéticas o transmitidas. Las formas esporádicas constituyen la mayoría de los casos (85%-90%), siendo de ellas la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob el fenotipo más frecuente. Las formas genéticas, causadas por mutaciones puntuales o inserciones en el gen de la proteína priónica *(PRNP)*, suponen entre un 5% y un 15% de los casos. Las formas adquiridas constituyen menos del 1% de los casos e incluyen las causas yatrogénicas (asociadas al trasplante de córnea, a hormonas hipofisarias o al implante de duramadre de

origen humano, todas ellas prácticamente extintas) y la *variante* de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.

Cuadro clínico y diagnóstico

La *enfermedad de Creutzfeldt-Jakob* se presenta típicamente entre la séptima y la octava décadas de la vida, si bien el rango de edad descrito es muy amplio. El inicio clínico habitual es en forma de deterioro cognitivo, ataxia, trastornos visuales o una mezcla de los anteriores, y se caracteriza por un curso clínico rápidamente progresivo hacia un estado de mutismo acinético, con fallecimiento del paciente habitualmente antes del año (4-6 meses de promedio). Las mioclonías generalizadas son frecuentes y en la exploración se pueden observar también piramidales, extrapiramidales o alteraciones oculomotoras. La RM craneal presenta (85%-90%) hiperintensidad en caudado, putamen y/o córtex en secuencias de difusión y FLAIR con restricción en secuencias de ADC y normalidad en T1. El LCR muestra un perfil básico normal, si bien se detecta un aumento de proteínas de destrucción neuronal, como la proteína 14-3-3 o τ total. Utilizando la capacidad autorreplicativa de la isoforma PrP^{sc}, se puede detectar la isoforma patológica en LCR (técnica de *real-time quaking-induced conversion* [RT-QuIC]). El EEG muestra (67%) la presencia de complejos periódicos bifásicos o trifásicos, generalizados. El diagnóstico diferencial se establece con otras causas de demencia rápidamente progresiva, tanto neurodegenerativas como no neurodegenerativas (neuroinmunológicas, infecciosas, tóxico-metabólicas, neoplásicas principalmente). El diagnóstico se establece según criterios de consenso de 2017 que incluyen la forma confirmada (síndrome típico con confirmación neuropatológica), probable (deterioro cognitivo rápidamente progresivo con elementos clínicos sugestivos y alteraciones compatibles en RM, EEG y/o LCR) y posible (deterioro cognitivo rápidamente progresivo con elementos clínicos sugestivos).

El *insomnio letal* se caracteriza por una alteración precoz y aguda de los ciclos biológicos, especialmente del ciclo sueño-vigilia alterando la estructura del sueño normal. Progresivamente se añaden ataxia, deterioro cognitivo, parkinsonismo, disautonomía, diplopía y/o mioclonías. La mayor

parte de los casos son de origen genético, por la presencia de la mutación D178N en el gen de *PRNP*.

La *variante* de ECJ habitualmente afecta a pacientes más jóvenes, con antecedentes de consumo de carne bovina en áreas afectadas por la epidemia de encefalopatía espongiforme bovina, destacando manifestaciones psiquiátricas precoces, disestesias dolorosas, ataxia, con deterioro cognitivo más tardío y evolución más lenta, ausencia de complejos periódicos en el EEG y presencia de hiperintensidad en los núcleos pulvinares del tálamo.

Actualmente, no existe un tratamiento específico para estas enfermedades y el abordaje farmacológico es sintomático.

Bibliografía especial

Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III [sede Web]. Madrid: Unidades de Vigilancia de Encefalopatías Espongiformes Transmisibles Humanas de las comunidades autónomas. Vigilancia Epidemiológica de las Encefalopatías Espongiformes Transmisibles Humanas. Datos actualizados a 31 de diciembre de 2017. Disponible en: http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/encefalopatias-espongiformes-transmisibles-humanas.shtml (Acceso el 15 de abril de 2019.)

181

Enfermedades no degenerativas de la médula espinal

Y. Compta Hirnyj

Introducción

La médula espinal es la porción del neuroeje contenida en la columna vertebral entre el *foramen magnum* y L1, desde donde la parte inferior de la médula (cono medular) continúa hasta el cóccix con el *filum terminale*. Por tanto, su longitud es inferior a la de la columna vertebral, por lo que los niveles medulares y los vertebrales no coinciden. Cada nivel medular está formado por dos raíces posteriores aferentes y dos raíces anteriores eferentes, mientras que cada pareja ipsilateral de raíz anterior y posterior forma una raíz espinal en el correspondiente agujero de conjunción. Las raíces lumbosacras forman la *cauda equina* en su trayecto intradural hasta sus respectivos agujeros de conjunción.

La sustancia gris medular, con forma de mariposa a la sección transversal, consta de dos astas anteriores que alojan a lado y lado a las motoneuronas inferiores y desde donde surgen sendas raíces anteriores, y de dos astas posteriores que reciben la información sensitiva aferente de las respectivas raíces posteriores correspondientes a los denominados dermatomas. La raíz posterior también vehicula las fibras sensitivas de los husos neuromusculares y los órganos tendinosos de Golgi que sinaptan con las motoneuronas α del asta anterior originando el circuito responsable de los reflejos de estiramiento.

La sustancia blanca medular, por su parte, consta de un cordón anterior y uno posterior a cada lado de la médula por donde transitan las vías sensitivas (ascendentes) y motoras (descendentes). Así, el cordón posterior contiene las fibras sensitivas artrocinéticas, palestésicas (sensibilidad vibratoria) y de tacto epicrítico, que se decusan cranealmente a nivel bulbar, mientras que por el cordón anterolateral ascienden los tractos espinotalámicos lateral (sensibilidad termoalgésica) y anterior (sensibilidad táctil protopática), que se decusan intramedularmente 1 o 2 niveles craneales a su nivel medular, así como los haces espinocerebelosos con aferencias de músculos, tendones y articulaciones. Las vías descendentes motoras vehiculan las fibras del tracto corticoespinal (o vía piramidal) a través de los haces corticoespinal anterior (o directo) y lateral (o cruzado como resultado de la decusación de fibras en las pirámides bulbares) por

donde discurren los axones de las motoneuronas superiores hasta su sinapsis en el asta anterior con las correspondientes motoneuronas inferiores.

La lesión por sección de las raíces posteriores produce hipoestesia en ese segmento y la abolición del reflejo muscular correspondiente (arreflexia), mientras que su lesión irritativa produce dolor radicular eléctrico o lancinante que se irradia por el dermatoma correspondiente. La lesión de la raíz o del asta anterior condiciona debilidad, atrofia, fasciculaciones y arreflexia en el territorio correspondiente. Además, en las lesiones medulares se pueden producir alteraciones disautonómicas, como trastornos vasomotores y de la sudoración en las manos, por afección cervical baja, y trastornos en la función vesical y sexual por afección lumbosacra.

La clasificación de las mielopatías no degenerativas se refleja en el cuadro 181-1.

Cuadro 181-1 Clasificación de las mielopatías no degenerativas según la forma de instauración

Mielopatías agudas

Metástasis epidurales
Mielitis transversa aguda idiopática
Esclerosis múltiple recidivante-remitente
Mielitis postinfecciosas y posvacunales
Neuromielitis óptica de Devic
Lupus eritematoso sistémico, síndrome antifosfolipídico
Síndrome de Sjögren
Esclerodermia, enfermedad mixta del tejido conectivo, espondilitis anquilosante, artritis reumatoide
Mielitis por el virus de la varicela-zóster
Mielitis por VHS-1, VHS-2, CMV, EBV, virus de la hepatitis C, arbovirus (encefalitis japonesa y virus del Nilo occidental), SV70
Mielitis por *M. pneumoniae*
Enfermedad de Lyme
Tuberculosis
Esquistosomiasis

Toxoplasmosis
Abscesos epidurales y subdurales
Abscesos intramedulares
Infarto medular arterial
Embolia de núcleo pulposo
Embolia gaseosa
Hematomielia
Malformaciones arteriovenosas
Cavernomas
Hematoma epidural y subdural
Hernia discal
Luxación atloaxoidea (artritis reumatoide, mucopolisacaridosis tipo IV)
Metotrexato intratecal
Mielopatía tras anestesia raquídea
Mielopatía del surfista
Encefalopatía necrosante aguda

Mielopatías subagudas

Hernia discal
Mielitis necrosante subaguda
Mielitis paraneoplásica
Mielopatía posradioterapia transitoria
Absceso epidural (tuberculosis, brucelosis)
Lupus eritematoso sistémico
Síndrome de Sjögren
Sarcoidosis
Equinococosis vertebromedular

Mielopatías crónicas

Espondilosis cervical
Esclerosis múltiple primaria progresiva
Mielopatía vacuolar del sida
Mielopatía posradioterapia tardía

Degeneración combinada subaguda por déficit de cianocobalamina
Fístula dural
Siringomielia
Malformaciones arteriovenosas
Neurofibromas
Meningiomas
Tumores intramedulares (ependimoma, astrocitoma)
Osteocondromas
Condrosarcomas
Metotrexato intratecal
Síndrome de Sjögren
Hepatopatía crónica
Adrenoleucodistrofia
Latirismo
Paraparesia espástica tropical (HTLV-1)
Tabes dorsal
Paquimeningitis hipertrófica espinal
Aracnoiditis adhesiva
Luxación atloaxoidea (artritis reumatoide, mucopolisacaridosis IV)
Acondroplasia
Platibasia
Déficit de cobre
Lipoma intraespinal
Hematopoyesis extramedular
Impresión basilar
Osificación del ligamento longitudinal posterior
Espondilitis anquilopoyética
Enfermedad de Paget
Mielopatía por rayos y corriente eléctrica

Principales síndromes medulares

Síndrome de la sección medular completa o síndrome medular transverso

Consiste en la desconexión de todas las estructuras localizadas en un segmento medular de sus vías o centros superiores, ya sean ascendentes o descendientes. El resultado, por tanto, será una parálisis del tipo de la motoneurona superior (por la mencionada desconexión) y una alteración de todo tipo de sensibilidad por debajo del nivel de la lesión (nivel sensitivo). No obstante, cuando la instauración es aguda, hay una fase inicial de *shock* medular por pérdida del automatismo medular: parálisis flácida, arreflexia, distensión abdominal por íleo paralítico, retención vesical y micción por rebosamiento, trastornos vasomotores y alteración de la termorregulación. Tras días o semanas la sigue una parálisis espástica con vejiga neurógena. En la presentación subaguda y crónica se produce directamente el síndrome de motoneurona superior (hiperreflexia, espasticidad y signos de liberación piramidal como el de Babinski, junto con alteraciones sensitivas y mal control voluntario de los esfínteres).

Síndrome de hemisección medular o de Brown-Séquard

Por las diferencias en la decusación de las vías ascendentes y descendientes, la hemisección medular provoca un déficit motor y de la sensibilidad vibratoria y artrocinética ipsilateral a la lesión (vía piramidal y cordonal posterior), y una pérdida de la sensibilidad termoalgésica (haz espinotalámico) contralateral a la lesión. En el nivel de la lesión puede haber una zona ipsilateral de disminución de todas las sensibilidades (por lesión de la raíz posterior) y paresia con arreflexia y atrofia en los músculos del miotoma afectado (por lesión de la motoneurona inferior). Raramente se presenta en la clínica en su forma completa, pero ha de pensarse en él cuando se encuentra un déficit motor y/o de la sensibilidad cordonal posterior contralateral a un déficit termoalgésico.

Síndrome cordonal posterior

Se afectará la sensibilidad vibratoria y artrocinética por debajo de la lesión. El paciente presentará ataxia de la marcha y signo de Romberg por afección de la sensibilidad profunda consciente.

Síndrome centromedular o siringomiélico

Se lesionan las fibras que se decusan por delante del epéndimo y que vehiculan la sensibilidad térmica y algésica, permaneciendo indemnes las fibras que se decusan por encima y por debajo de la lesión. Ello da lugar a un síndrome sensitivo disociado (se respeta la sensibilidad táctil y profunda) y suspendido (no hay afección de dermatomas por encima o por debajo de la lesión).

Síndrome de la arteria espinal anterior

La arteria espinal anterior irriga los dos tercios anteriores de la médula. Su oclusión afecta a los cordones laterales y anteriores de forma bilateral. Se produce, por tanto, una pérdida de la sensibilidad termoalgésica y un síndrome piramidal bilateral por debajo del nivel lesional, con preservación de la sensibilidad dependiente del cordón posterior.

Síndromes del epicono, el cono y la cauda equina

El síndrome del epicono (lesión de L5 y S1) se diferencia por la presencia de arreflexia aquílea, mientras que en el síndrome del cono medular (S2-S5) los reflejos rotuliano y aquíleo están presentes con menor afección motora, pero marcada incontinencia de esfínteres y alteración sensitiva en «silla de montar». En el síndrome de la *cauda equina* están afectadas las últimas raíces lumbares y sacras (L3-S5). Suele presentarse con dolor intenso de características radiculares, paresia, atrofia y fasciculaciones de los músculos de las extremidades inferiores, arreflexia rotuliana y aquílea, y alteraciones sensitivas en la región de la «silla de montar». El dolor más frecuente, la asimetría y la menor y más tardía afectación esfinteriana y sexual son pistas

clínicas que favorecen la opción del síndrome de la *cauda equina* frente al del cono medular.

Mielopatías por agentes físicos

Mielopatía posradioterapia

La irradiación de tumores localizados en el cuello y el tórax puede lesionar la médula espinal. Se distinguen dos tipos: formas transitoria y tardía de mielopatía posradioterapia.

Forma transitoria

Aparece precozmente (3-6 meses) y se caracteriza por la presencia de síntomas sensitivos en extremidades inferiores con fenómeno de Lhermitte, generalmente sin síntomas motores. Suele autolimitarse en meses.

Forma tardía

Destaca una necrosis que afecta más a la sustancia blanca, junto con cambios vasculares consistentes en engrosamiento hialino de las paredes, oclusión trombótica de la luz y necrosis arteriolar. La clínica, sensitiva y motora, se inicia 1 o 2 años tras la radioterapia y progresa lentamente hasta establecerse un síndrome de mielopatía transversa. A diferencia de las metástasis espinales, no se acompaña de dolor.

No existe ningún tratamiento que se haya demostrado eficaz, aunque se pueden ensayar corticoides en las fases iniciales. La dosis total máxima que se administrará para evitar la mielopatía posradioterapia es de 60 Gy, con fraccionamiento diario no superior a 2 Gy y dosis semanales no superiores a 9 Gy.

Mielopatía por rayos y corriente eléctrica

Tras un intervalo libre de entre 1 día y 6 semanas puede aparecer una mielopatía de curso insidioso. También puede presentarse, tras un período de latencia de años, un síndrome de segunda neurona motora que afecta a uno o varios segmentos espinales.

Mielopatías inflamatorias e infecciosas

Mielitis transversa

Concepto

La mielitis transversa (MT) es una enfermedad de la médula espinal de origen inflamatorio, infeccioso o no. Se diagnostican entre 1 y 8 pacientes por cada millón de habitantes al año. Puede afectar a todas las edades, con dos picos de incidencia en los 10-19 años y los 30-39 años.

La *patogenia* es variable según la etiología, con un sustrato inmunomediado común para todas las formas.

Cuadro clínico

Se manifiesta como una paresia de instauración rápidamente progresiva de extremidades inferiores que, según el nivel lesional, puede alcanzar a las extremidades superiores. Unos días después del inicio aparecen los signos propios del síndrome piramidal, una vez superada la fase de *shock* medular, junto con el correspondiente nivel sensitivo. El cuadro se instaura en el transcurso de horas o días y alcanza el máximo en los 10 primeros días. La mitad de los pacientes experimentan una paraplejía completa.

En la mayoría (75%-90%) de los pacientes se trata de un cuadro monofásico, con recuperación completa o casi completa en un tercio de los casos. En otro tercio la recuperación es parcial con persistencia de cierto grado de discapacidad, mientras que el resto permanece con una discapacidad grave. La instauración rápida, la presencia de dolor de espalda y el *shock* espinal son factores de mal pronóstico de recuperación funcional.

La *MT aguda completa* afecta a todos los cordones medulares (síndrome de sección medular completa), habitualmente de longitud inferior a tres segmentos vertebrales. La *MT aguda parcial* afecta sólo a algunos de los cordones medulares, siendo su longitud nuevamente inferior a tres segmentos vertebrales. En la *MT longitudinalmente extensa* (parcial o completa) la longitud es igual o superior a tres segmentos vertebrales.

Diagnóstico

Ante una mielopatía aguda siempre hay que descartar una causa compresiva mediante una RM medular urgente. En una mayoría de los casos con MT se podrá apreciar una alteración de señal sugestiva de proceso inflamatorio, con captación de gadolinio. No obstante, una RM normal no descarta la MT si la clínica es compatible. La detección de pleocitosis o elevación del índice de IgG en el líquido cefalorraquídeo (LCR) apoya el origen inflamatorio de la MT.

En el cuadro 181-2 se especifican los criterios diagnósticos de MT aguda idiopática. Ello implica descartar VHS-1, VHS-2, HVH-6, VVZ, CMV, EBV y enterovirus (PCR en LCR), enfermedad de Lyme (serología en suero y, en caso de positividad, determinación del índice de producción intratecal), seroconversión de *Mycoplasma pneumoniae;* serologías en sangre y LCR para *Treponema pallidum*, y serologías para HIV (que se asocia característicamente a mielopatía crónica, por lo que una MT aguda en estos pacientes debe orientar a coinfección por VVZ, CMV, sífilis o tuberculosis).

Cuadro 181-2 Criterios diagnósticos de mielitis transversa aguda idiopática

Criterios de inclusión

- Desarrollo de disfunción sensitiva, motora o autónoma atribuible a lesión de la médula espinal
- Signos y/o síntomas bilaterales (aunque no necesariamente simétricos)
- Nivel sensitivo claramente definido
- Exclusión de etiología compresiva extraaxial por neuroimagen (mielografía o RM)
- Inflamación en la médula espinal: pleocitosis o aumento del índice de IgG en LCR, o bien captación de gadolinio en la RM, ya sea en el momento del inicio de los síntomas o a los 2-7 días del inicio de los síntomas
- Instauración del déficit entre 4 h y 21 días

Criterios de exclusión

- Antecedentes de irradiación espinal en los 10 años previos
- Distribución del déficit compatible claramente con infarto de la arteria espinal anterior
- Presencia en la RM de vacíos de señal anómalos compatibles con malformaciones arteriovenosas
- Evidencia clínica o serológica de enfermedades del tejido conectivo (sarcoidosis, enfermedad de Behçet, síndrome de Sjögren, etc.)
- Manifestaciones en el sistema nervioso central de sífilis, enfermedad de Lyme, HIV, HTLV-1, *Mycoplasma* u otras infecciones víricas (p. ej., VHS-1, VHS-2, VVZ, EBV, CMV, HVH-6, enterovirus)
- Hallazgos en la RM craneal sugestivos de esclerosis múltiple
- Antecedentes de neuritis óptica

CMV: citomegalovirus; EBV: virus de Epstein-Barr; HIV: virus de la inmunodeficiencia humana; HTLV-1: virus linfotrópico humano de células; HVH: herpes virus humano; LCR: líquido cefalorraquídeo; VHS: virus del herpes simple; VVZ: virus de la varicela-zóster.

No se ha podido establecer una relación causal inequívoca entre la vacuna de la gripe y la hepatitis B y MT posvacunal. La MT postinfecciosa se define por la evidencia serológica de infección en los días o la semana anteriores por diferentes agentes (mononucleosis infecciosa, gripe, enterovirus, micoplasma, hepatitis A, B o C), asumiéndose un mecanismo inmunomediado más que acción directa del patógeno.

De entre las enfermedades sistémicas, la de Sjögren puede manifestarse como una MT aguda parcial. El 2% de los pacientes con LES presenta afección medular vasculítico o isquémico durante el transcurso de su enfermedad, pero la detección de anticuerpos antiacuaporina 4 (IgG-NMO) indicará la coexistencia de una neuromielitis óptica (NMO). Se ha descrito que hasta el 15% de los pacientes con neuro-Behçet pueden presentar afección medular, que además tiende a recurrir en la misma localización. También se ve raramente en la esclerodermia.

El origen paraneoplásico es infrecuente y suele darse en el contexto de una encefalomielitis. De forma aislada, se asocia a cánceres de pulmón, de

mama, de ovario renal, melanoma o linfoma de Hodgkin. Pueden ser seropositivos para antianfifisina, CRMP-5, PCA-1 (anti-Yo), PCA-2, ANNA-1 (anti-Hu) y ANNA-3.

Descartada la etiología infecciosa o inflamatoria sistémica, hay que evaluar la distribución del proceso inflamatorio en el sistema nervioso. Así, la presencia de múltiples lesiones desmielinizantes en la RM craneal orientará hacia un primer brote de esclerosis múltiple (EM). Hay que saber que un 10%-33% de los pacientes con MT y RM craneal normal desarrollarán con los años una EM.

La determinación de anticuerpos IgG-NMO apoya el diagnóstico de NMO, pero hasta un 30% de los pacientes con NMO son seronegativos, hallándose en una proporción de ellos otros autoanticuerpos como los dirigidos contra la *myelin oligodendrocyte glycoprotein* (anti-MOG). En la NMO típicamente la MT se presenta como una mielitis longitudinalmente extensa y, en general, se acompaña de neuritis óptica de forma simultánea o secuencial. Otro elemento clínico de apoyo al diagnóstico y de reciente identificación es el síndrome del área postrema (vómitos y/o hipo incoercibles). No es infrecuente que el infiltrado inflamatorio (granulocitos, macrófagos, eosinófilos) provoque una lesión necrótico-quística o cavitada de la médula espinal. Su curso es recidivante, y el pronóstico, grave.

Tratamiento

Debe iniciarse metilprednisolona i.v. en dosis de 1 g/día durante 3-5 días, seguida de una pauta descendente durante 2-4 semanas más. Si tras 5-7 días de tratamiento no hay una mejoría significativa, se puede proceder a recambio plasmático. Son predictores de buena respuesta a esta terapia el inicio precoz y la clínica de MT aguda parcial. Además, según la etiología se instaurará el tratamiento específico. Así, en la NMO los inmunodepresores han mostrado que pueden ser eficaces en la prevención de recidivas (v. cap. 176, Enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso central).

Mielopatías por virus

Mielopatía vacuolar del sida

Alrededor del 20% de los pacientes con sida desarrollan una vacuolización de cordones posteriores y anterolaterales, sobre todo a nivel torácico. El cuadro de paraparesia piramidal asimétrica junto con déficits sensitivos y afección esfinteriana se instaura en semanas o meses. A menudo se acompaña de deterioro cognitivo (complejo demencia-sida) y neuropatía.

Mielopatía asociada al virus linfotrópico humano de células T de tipo 1 (HTLV-1; paraparesia espástica tropical)

Esta entidad originalmente endémica del Caribe, Centro- y Sudamérica, Japón, África y sur de EE. UU. se observa cada vez más en nuestro entorno debido a los movimientos migratorios y el turismo. La clínica consiste en una paraparesia de instauración lentamente progresiva, con marcado piramidalismo, acompañada de afección esfinteriana y cordonal posterior. El diagnóstico se confirma mediante la detección de anticuerpos anti-HTLV-1 en suero y LCR.

Mielitis y mielorradiculitis asociadas al virus de la varicela-zóster

La primoinfección por este agente se puede complicar con una mielitis o mielorradiculitis aguda. La reactivación en las células del ganglio raquídeo posterior origina el zóster.

Mielopatía asociada a enterovirus y otros virus

Los enterovirus, en general, y los poliovirus, en particular, presentan tropismo por las neuronas del asta anterior medular. El cuadro característico consiste en una poliomielitis anterior aguda (cuadro febril, meningitis linfocitaria, paresia asimétrica, arreflexia y ausencia de déficit sensitivo). En España, la poliomielitis por el virus de la polio se encuentra prácticamente erradicada. Son excepcionales las formas posvacunales en que el poliovirus atenuado se convierte en patógeno y provoca el cuadro clínico en la persona vacunada o en sus contactos próximos. El virus del Nilo occidental también puede originar cuadros de poliomielitis anterior aguda.

La mielitis aguda flácida es un cuadro asociado a enterovirus con afectación de sustancia gris medular. El diagnóstico se establece mediante la clínica, la neuroimagen para evidenciar la afectación de sustancia gris medular, el examen de LCR y los estudios neurofisiológicos. El tratamiento es de soporte y mediante rehabilitación.

El síndrome pospolio es una entidad controvertida en la que décadas después de la infección original se produce un deterioro motor adicional súbito o progresivo crónico. Se ha invocado una descompensación de la capacidad de reinervación que provoca la formación de unidades motoras gigantes, pero no se pueden descartar alteraciones biomecánicas secundarias a las cirugías correctoras, deformidades musculoesqueléticas, osteoporosis y fracturas de las extremidades afectas e incluso mecanismos inflamatorios o inmunológicos. Las medidas farmacológicas ensayadas (incluyendo las inmunoglobulinas intravenosas) no se han mostrado eficaces, por lo que habitualmente se maneja con rehabilitación.

Los virus de herpes simple de tipos 1 y 2, el virus de Epstein-Barr, el virus de la rabia, el virus B, el arbovirus de la encefalitis japonesa y el SV70 (causante habitualmente de la conjuntivitis epidémica) pueden provocar mielitis aguda por acción directa o postinfecciosa.

Mielopatías por otros agentes infecciosos

En algunas entidades la mielopatía se produce por acción directa del microorganismo, mientras que en otras es secundaria a compresión medular por abscesos o quistes.

Abscesos espinales epidurales y subdurales

El *agente* más comúnmente implicado es *Staphylococcus aureus*, seguido en frecuencia por *S. epidermidis*, bacilos gramnegativos, *Pseudomonas aeruginosa* y, más raramente, anaerobios, *Nocardia*, tuberculosis, *Brucella* y actinomices. El espacio epidural puede estar afectado por contigüidad a partir de un foco de osteomielitis vertebral o de discitis. También es posible la diseminación por vía hematógena, sobre todo en usuarios de drogas por vía parenteral. Se han descrito formas yatrogénicas secundarias a cirugía

espinal, punciones lumbares para anestesia raquídea o epidural o infiltraciones con glucocorticoides.

Clínicamente se caracteriza por fiebre modesta y dolor local, seguido al cabo de unos días de dolor radicular. Más tarde se añade una para-tetraparesia rápidamente progresiva, con afección sensitiva y esfinteriana.

La RM es *diagnóstica*, pues permite establecer la localización extradural y su extensión en el canal. Además, hace posible diferenciar los abscesos epidurales y subdurales, ya que ello no es posible clínicamente.

El *tratamiento* de los abscesos espinales consiste en el desbridamiento quirúrgico y el tratamiento antibiótico durante semanas. En pacientes menores de 65 años, sin antecedentes de diabetes mellitus y sin compromiso medular ni inestabilidad vertebral, se puede intentar tratamiento antibiótico aislado, si el patógeno no es un SARM.

Absceso intramedular

Los abscesos en el parénquima medular son raros, aunque la RM ha facilitado su detección. Pueden formarse por una siembra a distancia de un foco piógeno por vía hematógena o por contigüidad a partir de un absceso paraespinal o parameníngeo. Se han descrito asociados a estafilococos, estreptococos, *Listeria*, *Brucella*, *Candida*, *Nocardia* y *Actinomyces*, entre otros.

Otras mielopatías infecciosas

La reactivación del *Mycobacterium tuberculosis* en la columna vertebral da lugar a una endarteritis infecciosa que provoca necrosis ósea. Se da preferentemente en niños y adultos jóvenes a nivel torácico y lumbar. La compresión medular suele ser secundaria a absceso epidural por contigüidad *(mal de Pott)*. El tratamiento se realiza con tuberculostáticos y estabilización externa de la columna vertebral. La cirugía se reserva para pacientes con compresión medular o graves deformidades vertebrales. En ocasiones, la arteritis pial tuberculosa puede complicarse con un infarto medular. También se ha descrito un cuadro de MT longitudinalmente extensa. Los tuberculomas medulares solitarios son raros.

En la *sífilis terciaria* puede aparecer la clásica tabes dorsal secundaria a un síndrome radiculocordonal posterior con característicos dolores

lancinantes en las extremidades inferiores y el abdomen junto con afección esfinteriana y cordonal posterior. Más rara es la paquimeningitis espinal. La endarteritis obliterante característica de la sífilis meningovascular puede provocar infartos medulares. Es rara la compresión por gomas sifilíticas.

La esquistosomiasis es una enfermedad endémica en países orientales, sudamericanos y africanos. De las tres especies (*S. haematobium*, *S. japonicum* y *S. mansoni*), la causa más frecuente de lesión medular es el *S. mansoni*. La patogenia es por necrosis isquémica de la médula junto con reacción inflamatoria (mielomeningorradiculitis) secundarias a la invasión de arterias y venas perimedulares por los huevos del parásito. También puede presentarse como una MT aguda o como una compresión medular provocada por el crecimiento de un granuloma.

Ocasionalmente, la equinococosis mediastínica posterior puede invadir el espacio epidural y provocar un cuadro de compresión medular. Pacientes inmunodeprimidos (sobre todo afectos de sida) pueden presentar una mielitis por reactivación local del toxoplasma. La aspergilosis puede dar lugar a abscesos epidurales a partir de osteomielitis vertebral.

Mielopatías vasculares

La irrigación de la médula espinal procede de la arteria espinal anterior, formada por la unión de dos ramas de las arterias vertebrales y que desciende por la superficie anterior del cordón medular emitiendo ramas que irrigan los dos tercios anteriores de la médula, y de las arterias espinales posteriores, que descienden por la cara posterior del cordón medular a uno y otro lado de la línea media, irrigando el tercio posterior de la médula espinal. La arteria espinal anterior y las dos arterias espinales posteriores reciben aporte sanguíneo de arterias radiculares anteriores y posteriores, respectivamente.

La arteria radicular mayor o de Adamkiewicz, rama de la aorta torácica inferior-lumbar aporta la irrigación principal para los dos tercios inferiores de la médula espinal. Su trayecto intramedular empieza entre D9 y D11. Entre D2 y D4 queda un territorio a modo de frontera con escasa vascularización arterial, que lo hace especialmente vulnerable a la isquemia en caso de hipotensión sistémica.

Infarto medular arterial

Generalmente se debe a lesiones en la arteria aorta (p. ej., aneurismas disecantes, cirugía aórtica con clampaje de más de 30 min) o en arterias colaterales extraespinales que provocan compromiso de las arterias segmentarias en su trayecto proximal. También se ha descrito como complicación de la aortografía. Otras causas menos frecuentes son poliarteritis nudosa, embolia de colesterol, consumo de cocaína, hipotensión sistémica y disección extracraneal de las arterias vertebrales. Se ha propuesto que la hipotermia durante cirugía aórtica puede reducir el riesgo de isquemia medular. Para mantener una presión de perfusión medular suficiente se propone el drenaje de LCR y evitar hipotensión arterial o hipertensión venosa central.

La consecuencia del infarto medular es una necrosis isquémica medular que conduce a la mielomalacia de los dos tercios anteriores de la médula espinal. Clínicamente se traduce en un *síndrome de la arteria espinal*

anterior de instauración aguda preferentemente en los segmentos C5-C6, D2-D4 y lumbares. La RM puede detectar cambios de señal en estos segmentos, más evidentes al cabo de 24 h. El tratamiento del cuadro instaurado es sintomático y rehabilitador.

Embolia de núcleo pulposo

La herniación del núcleo pulposo en el cuerpo vertebral puede provocar el paso de parte del material fibrocartilaginoso de la médula ósea a las arterias radiculares, ocluyendo pequeños vasos espinales con el consiguiente infarto medular. Se debe a traumatismo vertebral o ejercicio intenso, y la sintomatología medular aparece tras un intervalo libre de horas o días. En la mitad de los casos se afecta la región cervical. La clínica consiste en un síndrome medular agudo que puede afectar todos los cordones medulares, a menudo acompañado de dolor.

Embolia gaseosa

Se produce por accidentes por descompresión (submarinistas). Las burbujas de nitrógeno formadas en el torrente circulatorio pueden provocar infartos medulares. Se trata con recompresión inmediata en cámara hiperbárica.

Mielopatía del surfista

Recientemente se ha descrito un cuadro de mielopatía aguda en personas jóvenes tras practicar surf por primera vez. Se ha atribuido a compresión vascular secundaria a hiperextensión lumbar prolongada.

Hematomielia

Se trata de un hematoma intramedular de inicio agudo. La clínica dependerá de la localización del hematoma. Las etiologías más frecuentes son los traumatismos, el uso de anticoagulantes y las malformaciones vasculares.

Malformaciones vasculares

Pueden ser causa tanto de hemorragias como de infartos isquémicos.

Fístulas durales

Son el tipo más frecuente de malformación vascular de la médula espinal (70% de las malformaciones arteriovenosas medulares). Afectan predominantemente a varones a partir de la sexta década de la vida. La fístula dural provoca un edema medular, probablemente por incremento de la presión venosa perimedular que dificulta el retorno venoso. Las localizaciones más frecuentes son la región torácica baja y el cono medular. Por tanto, se manifiestan como una paraparesia progresiva asimétrica con afección esfinteriana variable, aunque también pueden presentarse como claudicación neurógena. A menudo se producen empeoramientos bruscos, en ocasiones relacionados con maniobras de Valsalva o ejercicio intenso (por aumento de la presión venosa). La hemorragia subaracnoidea y la hematomielia son excepcionales, pero el dolor torácico o dorsal es frecuente.

En la RM y la angio-RM, la médula aparece edematosa y engrosada con hiperseñal en T2. A veces pueden verse las venas de drenaje anómalas como imágenes lineales y serpiginosas. La arteriografía medular es el método diagnóstico de elección. El tratamiento es la embolización por neurorradiología intervencionista, aunque en ocasiones se requiere cirugía. La mayoría de los enfermos mejora sustancialmente tras la oclusión de la fístula.

Malformaciones arteriovenosas intramedulares

Se localizan preferentemente en la superficie dorsal de la mitad inferior de la médula espinal. Raramente causan hemorragia. Afectan con mayor frecuencia a varones adultos. Se presentan con dolor lancinante de distribución radicular, que empeora con el decúbito, añadiendo posteriormente paresia y trastornos sensitivos asimétricos en extremidades inferiores lentamente progresivos. La mayoría de los pacientes quedan parapléjicos.

Malformaciones arteriovenosas intradurales perimedulares y subpiales

Suelen causar mielopatía compresiva de lenta evolución, con empeoramientos bruscos ocasionales. También pueden complicarse con infartos medulares por trombosis local o con hemorragias (hematomielia o hemorragia subaracnoidea espinal).

Cavernomas

Presentan síndromes medulares incompletos recidivantes como consecuencia de resangrados sucesivos que se recuperan parcialmente. La técnica de neuroimagen de elección para el diagnóstico es la RM, mientras que la angiografía puede ser normal al ser malformaciones de bajo flujo. El 9% presentan antecedentes familiares. Uno de cada cuatro enfermos tiene cavernomas encefálicos asociados.

Síndrome de Klippel-Trénaunay-Weber

En esta asociación de malformación vascular espinal con nevo *(nevus)* cutáneo vascular se puede producir clínica medular secundaria a oclusión de los vasos de la malformación y a hemorragias. Cuando la malformación es cervical, se puede asociar hipertrofia de dedos, de mano o de toda la extremidad.

Telangiectasias medulares

En ocasiones, se presentan como parte del síndrome de Rendu-Osler. La clínica suele ser secundaria a la hemorragia de la malformación.

Hematomas subdural y epidural

Provocan una mielopatía compresiva aguda, acompañada de dolor local intenso. Las causas más frecuentes son los traumatismos, el tratamiento anticoagulante y las malformaciones vasculares. El tratamiento consiste en la descompresión quirúrgica en caso de compromiso medular.

Mielopatías compresivas

Espondilosis cervical

Concepto

Se trata probablemente de la mielopatía más frecuente en la práctica médica.

La extrusión del anillo fibroso del disco intervertebral al canal medular y/o el agujero de conjunción, y su fibrosis y calcificación (barra espondilótica) pueden provocar compresión directa del cordón medular y las raíces, o compresión vascular, con la consiguiente isquemia medular agravada por el desplazamiento de la médula durante los movimientos de flexoextensión del cuello.

Cuadro clínico

Consiste en una paraparesia espástica progresiva, a menudo asimétrica, con predominio de la espasticidad sobre la paresia, pudiendo acompañarse de un síndrome cordonal posterior y del fenómeno de Lhermitte. Es frecuente el síndrome radicular en extremidades superiores por estenosis de agujeros de conjunción. Se acompaña de dolor cervical y escapular mecánico, provocado por la patología osteoarticular acompañante. La urgencia o la incontinencia urinarias aparecen con la progresión de la enfermedad, que, aunque habitualmente es lenta, puede también incluir empeoramientos bruscos, desencadenados por movimientos de flexión o extensión cervical forzados.

Diagnóstico

La RM cervical pone de manifiesto la presencia de osteófitos y el estrechamiento del canal medular. La médula muestra una hiperseñal en T2 en los segmentos medulares afectos. En general, los cambios apreciados por neuroimagen no se corresponden con la gravedad clínica.

El diagnóstico diferencial debe establecerse con la esclerosis lateral amiotrófica (donde la extensión de la afectación de motoneurona inferior a nivel craneal y de extremidades inferiores es una pista) y la EM primaria

progresiva, la paraparesia espástica hereditaria y la esclerosis lateral primaria (en las que no se da sintomatología radicular). La osificación del ligamento longitudinal posterior *(enfermedad de Forestier-Rotes)* es una entidad poco frecuente que cursa con una mielopatía cervical compresiva de lenta instauración. El aumento del tamaño óseo propio de la *enfermedad de Paget* puede originar una mielopatía compresiva progresiva.

Tratamiento

La laminectomía descompresiva constituye el tratamiento de elección. Estaría indicada cuando la enfermedad progresa clínicamente.

Hernia discal

Se asienta preferentemente en los segmentos cervical y lumbar. La herniación lateral de un disco intervertebral provocará un síndrome radicular más o menos completo, a menudo doloroso. El tratamiento suele ser conservador con reposo y antiinflamatorios. Si existe déficit motor o dolor intenso, está indicada la cirugía. La herniación medial puede comprimir la cola de caballo o la médula espinal, y se trata mediante cirugía descompresiva.

Malformaciones de charnela

La anomalía más frecuente consiste en la fusión del atlas con el *foramen magnum*, lo que en ocasiones provoca una mielopatía compresiva por estenosis del canal medular.

Luxación atloaxoidea

Consiste en el desplazamiento posterior de la odontoides con respecto al atlas. Puede ser congénita o adquirida y provocar una mielopatía compresiva aguda o crónica. En la artritis reumatoide, los fenómenos inflamatorios propios de esta entidad pueden afectar a los ligamentos que fijan la odontoides al atlas y a la base del cráneo, con lo que originan una subluxación atloaxoidea. El tratamiento es quirúrgico, con escisión de la apófisis odontoides y estabilización de C1-C2. En la mucopolisacaridosis

de tipo IV o síndrome de Morquio es frecuente la hipoplasia intensa de la apófisis odontoides, lo que puede provocar también una subluxación atloaxoidea.

Acondroplasia

Se trata de un enanismo heredado de forma autosómica dominante. Ocasionalmente se acompaña de engrosamiento de los cuerpos vertebrales, las láminas y los pedículos, con la consiguiente compresión medular. El cuadro se puede acompañar de estenosis del *foramen magnum* e hidrocefalia.

Otras anomalías de la unión craneocervical

La platibasia, asociada en general a impresión basilar, y el síndrome de Klippel-Feil (v. cap. 183, Anomalías del desarrollo del sistema nervioso central y enfermedades neurocutáneas) también se pueden acompañar de clínica compresiva medular.

Espondilitis anquilosante

Algunos pacientes con espondilitis anquilosante desarrollan un síndrome de cola de caballo asociado a un aumento de tamaño del saco dural y divertículos aracnoideos en las raíces posteriores. Ni la descompresión quirúrgica ni los glucocorticoides han demostrado eficacia. La enfermedad también predispone a presentar una mielopatía compresiva secundaria a una fractura-luxación vertebral tras traumatismos mínimos.

Otras causas de mielopatía compresiva

La *aracnoiditis adhesiva* es un cuadro infrecuente de engrosamiento fibroso de la aracnoides, que puede provocar radiculomielopatía por compresión. La sífilis y la inyección intratecal de diversas sustancias (anestesia espinal, glucocorticoides o medios de contraste) se encuentran entre las posibles etiologías. Se ha observado también tras cirugía discal repetida. Clínicamente cursa con dolores radiculares, atrofia, arreflexia por afección de la raíz anterior, ataxia sensitiva y paraparesia espástica progresiva con

afección esfinteriana o síndrome de cola de caballo, dependiendo del nivel lesional. La RM muestra obliteración o loculación del espacio subaracnoideo. En las fases iniciales se pueden ensayar glucocorticoides sistémicos.

La enfermedad de Cushing y el uso prolongado de glucocorticoides pueden asociarse a *lipomas intraespinales*, aunque también aparecen de forma aislada. El tratamiento es la escisión quirúrgica en pacientes sintomáticos. La mielofibrosis, las cardiopatías cianosantes, las leucemias y los síndromes mieloproliferativos originan en ocasiones focos de *hematopoyesis extramedular* que comprimen la médula espinal.

Tumores espinales

La mayor parte de los tumores intraespinales son metástasis con clínica más aguda. Los tumores primarios intraespinales suelen ser benignos histopatológicamente, pero agresivos clínicamente al provocar una compresión medular o radicular progresiva. Pueden presentarse como un síndrome mielorradicular, siringomiélico, de *cauda equina* o de cono medular. En ocasiones el cuadro se acompaña de dolor vertebral local, más prominente en tumores extramedulares.

El diagnóstico se efectúa mediante RM medular y análisis anatomopatológico. El tratamiento puede ser la descompresión y escisión quirúrgica o radioterapia, según el tipo de tumor, lo más precoz posible junto con glucocorticoides sistémicos.

Tumores extradurales

Mayoritariamente son metástasis epidurales y de los cuerpos vertebrales. Suponen el 55% de los tumores intraespinales. Las metástasis epidurales (fig. 181-1) son la segunda causa de mielopatía en los países desarrollados, tras los traumatismos (v. Complicaciones neurológicas del cáncer, en cap. 175). En la exóstosis múltiple familiar los osteocondromas pueden degenerar en condrosarcomas u osteosarcomas y producir una compresión medular subaguda o crónica.

FIGURA 181-1 T2 sagital de metástasis óseas de hepatoma con componente epidural y compresión medular. (Por cortesía del Dr. J. Berenguer, Centro de Diagnóstico por la Imagen, Hospital Clínic de Barcelona.)

Tumores intradurales extramedulares

Suponen el 40% de los tumores espinales y suelen ser meníngeos (meningiomas) y radiculares (neurofibromas). No obstante, también cabe encontrar sarcomas, melanomas meníngeos, tumores vasculares y cordomas. Por su parte, las metástasis intradurales se manifiestan a menudo como meningitis carcinomatosa o linfomatosa.

Tumores intradurales intramedulares

Son el 5% de los tumores espinales. Los más frecuentes son los ependimomas, preferentemente en el *filum terminale*. Los astrocitomas representan el 25%. Menos frecuentes son oligodendrogliomas, lipomas, epidermoides, dermoides, teratomas, hemangiomas y hemangioblastomas. A menudo se asocia siringomielia. Las metástasis intramedulares suponen hasta el 5% de las metástasis del sistema nervioso central.

Mielopatías de origen tóxico o metabólico

Déficit de vitamina B_{12}

El déficit de vitamina B_{12} provoca clásicamente un síndrome medular subagudo o crónico con afección cordonal posterior (parestesias distales, ataxia sensitiva) y de la vía piramidal (paraparesia espástica progresiva y simétrica). Recibe el nombre de *degeneración combinada subaguda de la médula.* A menudo, se acompaña de polineuropatía, por lo que pueden coexistir signos de liberación piramidal con arreflexia. Puede cursar sin anemia megaloblástica. El tratamiento consiste en la administración i.m. de vitamina B_{12}, ya que la causa más frecuente es malabsorción por déficit de factor intrínseco (v. cap. 184, Enfermedades metabólicas y carenciales del sistema nervioso).

Déficit de cobre

Puede ser secundario a diarrea crónica, diálisis peritoneal, ingesta excesiva de cinc y malabsorción en relación con cirugía gastrointestinal y produce una mielopatía indistinguible a la del déficit de vitamina B_{12}. Se detectan concentraciones plasmáticas bajas de cobre y ceruloplasmina. Se estabiliza tras la administración de suplementos de cobre. El óxido nitroso (de creciente uso recientemente como sustancia de abuso recreativa) también provoca un cuadro clínico similar.

Hepatopatía crónica

Se ha descrito un cuadro de paraparesia espástica y atáxica subaguda y progresiva e irreversible asociada a insuficiencia hepatocelular evolucionada con *shunt* porto-cavo.

Adrenoleucodistrofia

Es una enfermedad peroxisomal ligada al cromosoma X que se caracteriza por un déficit de la oxidación de los ácidos grasos de cadena muy larga. En hombres se suele presentar a la edad de 8-10 años con alteraciones conductuales, siguiéndose de tetraparesia progresiva y síndrome seudobulbar. Puede causar ceguera cortical progresiva por lesión de la sustancia blanca cerebral posterior. Se asocia frecuentemente a insuficiencia suprarrenal.

En algunas mujeres portadoras puede aparecer en la edad adulta una paraparesia espástica progresiva acompañada de una polineuropatía crónica (adrenomieloneuropatía). El diagnóstico se establece por la detección de elevadas concentraciones plasmáticas de ácidos grasos de cadena muy larga y del déficit enzimático en cultivo de fibroblastos. El trasplante de médula ósea parece estabilizar la enfermedad en algunos pacientes.

Latirismo

Se asocia al consumo de almortas *(Lathyrus sativus)*, frecuente en forma de harina en la posguerra civil española y que contiene *β-N-oxalilaminoalanina*, un aminoácido excitante que ha demostrado toxicidad medular en modelos experimentales. Actualmente, es común en algunas regiones de África y la India. El cuadro clínico es el de una paraparesia espástica progresiva, con síntomas sensitivos y afección esfinteriana ocasional de curso estable. La harina de la *cassava* produce un cuadro clínico similar en África denominado *konzo*.

Mielopatía por metotrexato intratecal

Existe una forma de mielopatía aguda de inicio a las horas o días de la administración, con retención o incontinencia de orina y que se suele autolimitar en 1 semana. En ocasiones, produce una mielopatía progresiva.

Siringomielia

Consiste en la cavitación central de la médula espinal. Es más frecuente en la región cervical, pero se puede extender al bulbo *(siringobulbia)* y al resto del tronco cerebral e incluso los hemisferios cerebrales. También puede progresar caudalmente hasta la médula lumbar.

La *causa* suele ser desconocida. Se suele asociar a malformaciones de la base del cráneo o de la columna vertebral (malformación de Chiari de tipo I), tumores intramedulares (hemangioblastomas), o tras traumatismos o hemorragias medulares.

Suele *iniciarse* entre los 20 y los 40 años de forma insidiosa, con atrofia y paresia de ambas manos, por afección de las motoneuronas del asta anterior, y disociación segmentaria de la sensibilidad (afección de la térmica y algésica con preservación de la vibratoria, la artrocinética y la táctil) en los dermatomas afectados. En ocasiones, el paciente puede acudir a consulta por quemaduras y heridas de las manos de las que no se ha apercibido. Con la progresión de la enfermedad aparece un síndrome piramidal o cordonal posterior.

Aproximadamente la mitad de los pacientes refieren dolor cervical o en los hombros. En la siringobulbia se añade parálisis de la musculatura de la lengua, disfagia, disartria e hipofonía e hipoestesia facial. En otras ocasiones, el diagnóstico es incidental tras una RM practicada por otros motivos y el paciente permanece asintomático toda la vida.

El *diagnóstico* se establece por RM, que permite también valorar la presencia de otras anomalías asociadas o de una posible hidrocefalia.

Un *tratamiento* posible es la descompresión quirúrgica del *foramen magnum* en pacientes con malformación de Chiari de tipo I asociada.

Bibliografía especial

Arko 4th L, Quach E, Nguyen V, Chang D, Sukul V, Kim BS. Medical and surgical management of spinal epidural abscess: a systematic review. *Neurosurg Focus*. 2014;37:E4.

Flanagan EP, McKeon A, Lennon VA, Kearns J, Weinshenker BG, Krecke KN, et al. Paraneoplastic isolated myelopathy. Clinical course and neuroimaging clues. *Neurology*. 2011;76:2089–2095.

Frohman EM, Wingerchuk DM. Transverse Myelitis. *N Engl J Med*. 2010;363:564–572.

Tobin WO, Weinshenker BG, Lucchinetti CF. Longitudinally extensive transverse myelitis. *Curr Opin Neurol*. 2014;27:279–289.

Transverse Myelitis Consortium Working Group Proposed diagnostic criteria and nosology of acute transverse myelitis. *Neurology*. 2002;59:499–505.

182

Traumatismo craneoencefálico y raquimedular

G. Conesa Bertrán

Traumatismo craneoencefálico

Concepto

Se define como toda lesión craneoencefálica que se asocie a síntomas o signos atribuibles al traumatismo tales como alteraciones del nivel de consciencia, amnesia, cualquier otra alteración neurológica o neuropsicológica, fractura craneal, lesión intracraneal o la muerte del paciente.

Epidemiología

El traumatismo craneoencefálico (TCE) es un problema sanitario de primer orden, con enormes costos y pérdidas de productividad poblacional. Su incidencia varía según las distintas zonas del mundo. Es mayor en hombres que en mujeres, aproximadamente el doble, pero llega casi a cuadriplicar la incidencia en el traumatismo grave. En los países desarrollados, y en concreto en EE. UU. y en Europa, constituye la primera causa de muerte e incapacidad por debajo de 45 años. Los accidentes de tráfico son la causa más frecuente y su frecuencia oscila entre los 175 y los 300 casos por cada 100.000 habitantes/año. Hasta en la mitad de los casos se detecta una tasa elevada de alcoholemia. En la población de más de 75 años, las caídas son la primera causa. En este grupo de edad el TCE también se asocia a la toma de fármacos antiagregantes y/o anticoagulantes.

Patogenia

En el momento del impacto se producen lesiones inmediatas o *primarias* como las fracturas craneales, las contusiones y las laceraciones cerebrales, así como la lesión axonal difusa. A partir de este momento pueden sobrevenir diversos procesos susceptibles de empeorar la situación, como hematomas intracraneales, edema e hinchazón cerebral e isquemia, que generarán el *daño secundario*. El *daño terciario* se relaciona con procesos bioquímicos lesivos para el encéfalo que se generan a partir del daño primario.

En el adulto, el cráneo forma un continente inextensible que puede dividirse en tres compartimentos: parénquima encefálico, volumen sanguíneo y LCR. Según el modelo hipotético de Monro Kellie, cuando uno de estos compartimentos aumenta (hematoma intracraneal, contusión encefálica), debe existir una disminución en alguno de los otros, y en igual magnitud, para mantener la presión intracraneal (PIC) dentro de su rango de normalidad, que se establece entre 10 y 15 mm Hg en el adulto.

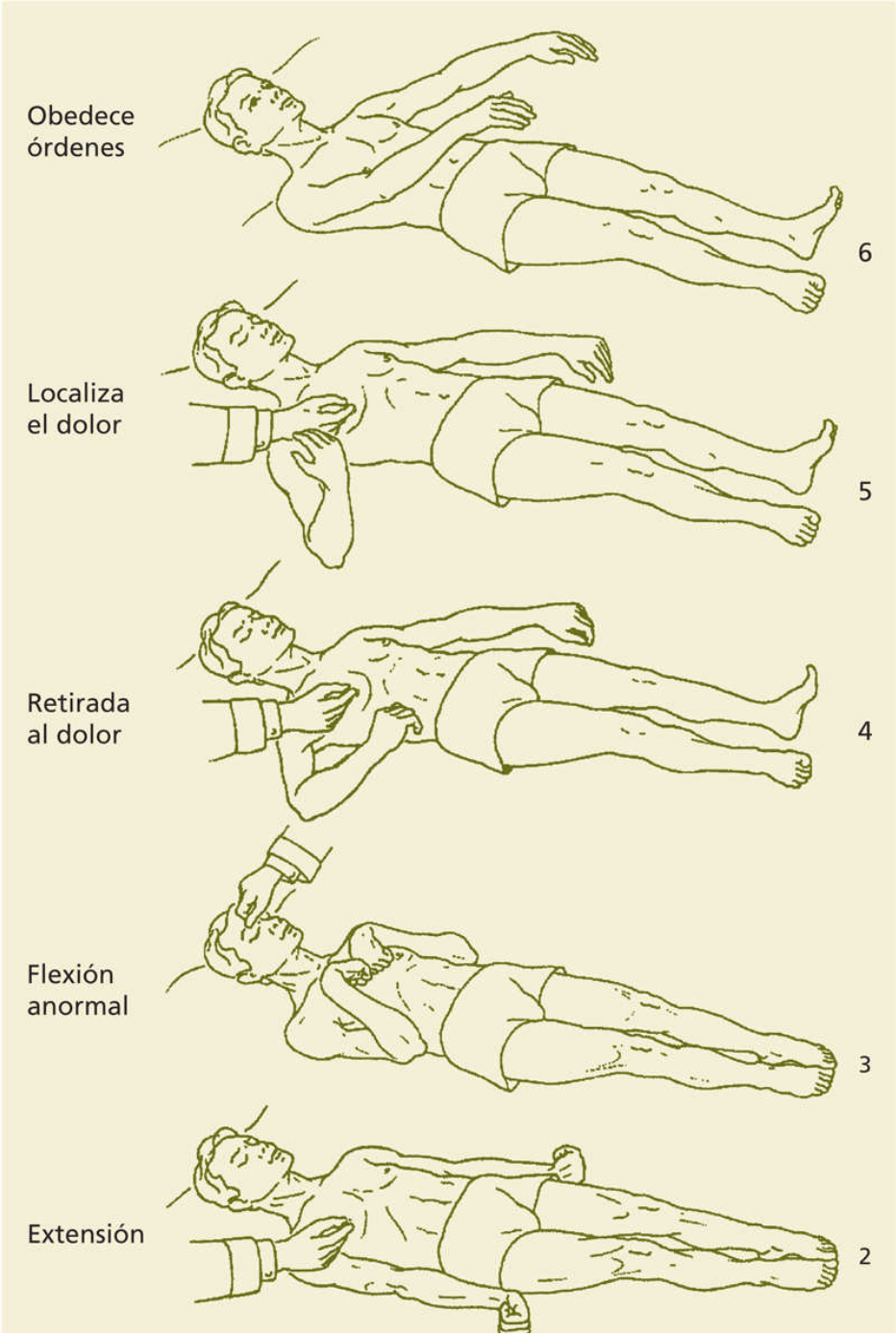
La lesión cerebral secundaria postraumática puede atribuirse también a isquemia cerebral. El consumo metabólico de oxígeno asociado al mantenimiento del flujo cerebral es el parámetro más relacionable con las secuelas del daño secundario. El flujo cerebral depende de la presión de perfusión cerebral (PPC) que será menor si aumenta la PIC: PPC = PAM − PIC (*PAM* = presión arterial media). El valor normal de PPC es mayor de 50 mm Hg. La PPC tiende a mantenerse estable o con cambios mínimos merced a los mecanismos de autorregulación, pero estos mecanismos se alteran local o regionalmente en el TCE. La pérdida de la autorregulación en un área cerebral extensa causa un aumento grave de la PIC que conlleva hinchazón cerebral por un incremento intenso del componente vascular.

Si los aumentos de PIC son locales, se crean gradientes que pueden generar herniación cerebral a través de aberturas rígidas craneales, óseas o meníngeas. La hoz cerebral define la hernia del cíngulo o subfalcial. La herniación transtentorial puede ser central o uncal, cuando la presión es mayor en el compartimento supratentorial; cerebelosa superior, en caso de gradiente mayor en la fosa posterior, y amigdalar, cuando existe una mayor presión en la fosa posterior que produce herniación de las amígdalas cerebelosas hacia el compartimento medular a través del agujero magno occipital.

Cuadro clínico

La exploración neurológica del paciente con TCE debe ser simple, objetiva y rápida. La evaluación del nivel de consciencia es el parámetro más importante. Han de evitarse términos como *estuporoso, somnoliento, inconsciente* o *comatoso*, que son subjetivos y ambiguos. La escala más universal es la escala de coma de Glasgow (GCS), que utiliza tres parámetros muy replicables entre observadores (v. tabla 167-7 en el cap.

167, Anamnesis y exploración del paciente con sintomatología del sistema nervioso): la respuesta verbal, la respuesta ocular y la respuesta motora (fig. 182-1). Su puntuación oscila entre 3 y 15, desglosada por apartados, escogiendo la mejor puntuación. Su aplicación a intervalos regulares permite obtener un perfil clínico de la evolución del paciente.


Obedece órdenes
6
Localiza el dolor
5
Retirada al dolor
4
Flexión anormal
3
Extensión
2

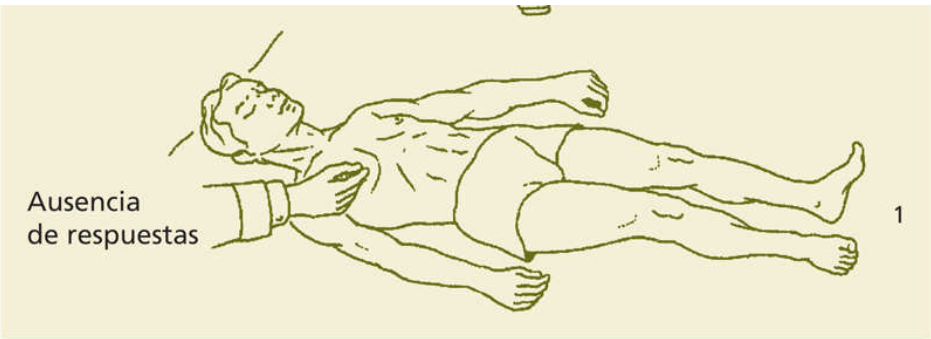


FIGURA 182-1 Tipos de respuesta motora y su puntuación en la escala de coma de Glasgow (GCS).

La respuesta verbal no puede obtenerse en el paciente intubado y la respuesta de apertura ocular también es problemática en casos con lesiones faciales. Los problemas de apreciación de la escala deben quedar reflejados en la historia clínica. En cuanto a la respuesta motora en los pacientes que no pueden colaborar, el estímulo que la produce ha de ser de intensidad suficiente y se situará por encima de un posible nivel de afección medular en caso de ausencia de respuesta. La ausencia de respuesta motora se valora con un punto. La respuesta en extensión con gran hipertonía se valora con dos puntos *(respuesta de descerebración)*. La respuesta con flexión espástica de todas las articulaciones de las extremidades superiores asociadas a abducción de los brazos sobre el tronco se valora con tres puntos *(respuesta de descorticación)*.

El cambio pupilar puede relacionarse con un aumento de la PIC. Debe evaluarse cada ojo con una luz suficientemente intensa y registrarse tanto el tamaño en milímetros de cada pupila como su reactividad a la luz; el otro ojo debe estar cerrado para evitar el reflejo consensual pupilar. Una midriasis bilateral arreactiva en este contexto puede señalar una afección troncoencefálica grave, si bien deben descartarse efectos farmacológicos (atropina) o a una lesión traumática del ojo. Una miosis bilateral indica en ocasiones una lesión en la protuberancia, pero también puede ser generada por opiáceos. Por tanto, debe tenerse en cuenta la utilización de fármacos que pueden cambiar ostensiblemente el tamaño pupilar en el contexto del paciente traumático. En los pacientes en coma profundo debe explorarse además el reflejo corneal, dependiente de la protuberancia y el reflejo de taquicardia al dolor, dependiente del bulbo.

En el paciente consciente y colaborador, el examen neurológico motor y sensitivo debe ser completo. Si se sospecha lesión espinal, se debe realizar examen de los reflejos osteotendinosos, el reflejo plantar y el reflejo bulbocavernoso. En la inspección se deben buscar signos de fractura de base de cráneo tales como hematomas en *«ojos de mapache»* o «en anteojos» (fractura de fosa anterior), equimosis retroauricular o *signo de Battle* (fractura de fosa media o posterior), hemotímpano o laceración del meato auditivo externo y/o rino- u otolicuorraquia. Deben inspeccionarse, asimismo, la calota y la cara en busca de fracturas y signos de traumatismo.

El examen neurológico hace posible categorizar la gravedad del traumatismo, definir un pronóstico inicial y decidir la actuación diagnóstica y terapéutica subsiguiente.

Exploraciones complementarias

La radiología simple de cráneo en proyecciones anteroposterior, lateral y de Towne (para evaluar la escama occipital) es relevante para evaluar posibles fracturas craneales. La presencia de una fractura aumenta la posibilidad de una lesión intracraneal y hace recomendable la realización de un estudio de TC craneal y la evaluación neuroquirúrgica.

La TC craneal es la exploración de elección. Permite evaluar el hueso y el contenido craneal, e identificar lesiones focales (hematomas, contusiones, laceraciones) y difusas. Es más rápida y accesible que la RM y permite valorar la presencia de sangre en diversos estadios con facilidad.

Diagnóstico

Habitualmente la historia clínica proporciona la orientación diagnóstica. Es importante entender la carga cinética y la superficie craneal del impacto. La exploración y la práctica de una TC pueden orientar el diagnóstico.

Se pueden hallar fracturas de la bóveda craneal, ya sean lineales y/o deprimidas o de la base. Con frecuencia se descubren contusiones o hematomas cuando existen estas fracturas. Las fracturas de la base craneal afectan frecuentemente a la fosa anterior y al peñasco del temporal. Pueden asociarse a oto- o rinolicuorrea y apreciarse neumoencéfalo en la TC. En estas circunstancias ha de prestarse especial atención a la posibilidad de

meningitis por gérmenes de la cavidad nasal (neumococo, *Haemophilus*), aunque las fístulas traumáticas de LCR se resuelven espontáneamente en más del 90% de los casos.

Las contusiones y las laceraciones cerebrales suelen ocurrir en el encéfalo adyacente a la zona del impacto, pero también en la zona opuesta (lesión por contragolpe) o en zonas de mayor resistencia en la cinética tras el impacto (polos frontales, temporales y occipitales, así como regiones mediales). En especial en traumatismos con alta energía puede existir una serie de lesiones multifocales en la interfase entre sustancia gris y sustancia blanca, donde también hay numerosos pequeños vasos irrigando sustancia gris (daño cerebral difuso). Este tipo de lesiones se etiquetan mejor con RM que con TC, y sus localizaciones más características son en mesencéfalo posterior, cuerpo calloso y lóbulos frontales y temporales. Cuando se observa la tríada de lesiones por cizallamiento, lesión de cuerpo calloso y daño en tronco cerebral, el pronóstico es especialmente malo.

El hematoma epidural se produce entre la tabla interna craneal y la duramadre. Es más frecuente en la segunda y tercera décadas de la vida debido a que existe una menor adherencia entre estas dos capas que dificulta la expansión entre ellas del hematoma. Su morfología es de lente biconvexa por mayor grosor entre suturas craneales, ya que en ellas esta adherencia es máxima. Suele estar relacionado con una fractura lineal por el surco de la arteria meníngea media, o una fractura sobre un seno venoso. En este último caso puede haber una fractura deprimida como causa.

Las fracturas lineales que afectan a la arteria meníngea media pueden producirse con una energía cinética limitada, con un correlato clínico en el que el paciente puede hallarse con un buen nivel de consciencia y una exploración neurológica normal tras el TCE (período lúcido) seguido de coma e incluso muerte por hematoma epidural en las siguientes horas en un tercio de los casos y representa una urgencia inmediata neuroquirúrgica.

El hematoma subdural ocupa el espacio entre el cerebro y la duramadre y tiene forma de lente cóncava-convexa al seguir la morfología de la convexidad encefálica. Se asocia con mayor frecuencia a laceraciones y contusiones cerebrales. El hematoma subdural crónico puede producirse en un período de tiempo de varias semanas tras un traumatismo y la densidad en la TC suele ser homogénea y puede variar desde la hiperdensidad hasta la hipodensidad en relación con el tiempo evolutivo de la sangre en este

espacio. El antecedente de TCE puede ser leve o inexistente por historia y se da habitualmente sobre un sustrato de cierta atrofia cerebral (más frecuente en ancianos y enolismo).

Tratamiento

La evaluación de la vía aérea, la respiración y los aspectos hemodinámicos es prioritaria, ya que un déficit de oxigenación cerebral o de perfusión generará un aumento de lesiones secundarias. Además, la gravedad neurológica del traumatismo ante una situación de hipotensión o *shock* puede desvirtuarse negativamente. Es muy importante actuar desde el primer momento, en especial en pacientes con disminución del nivel de consciencia, como si existiera un traumatismo raquimedular, con lo que se evitarán movimientos espinales que no sean en bloque hasta haber descartado completamente esta posibilidad.

Una vez establecido el diagnóstico, debe evaluarse la gravedad del mismo para definir las medidas terapéuticas. Una clasificación habitual se basa en la GCS, y se considera leve si la GCS es 13-15, moderado si es 9-13 y grave si es 3-8. Otra escala ampliamente aceptada es el *Head Injury Severity Index* (HISS), que también cataloga en leve, moderado y grave un TCE, y toma en cuenta, además de la GCS, el período de pérdida de la consciencia, el período de amnesia y la neuroimagen por TC o RM.

En el TCE *mínimo* (GCS de 15, ausencia de pérdida de la consciencia y recuerdo del episodio) el paciente puede referir cefalea y sensación de inestabilidad. El 99,6% de las radiografías craneales en este grupo son normales. La recomendación puede ser la de mantener un período de observación en urgencias o la de ir al domicilio; en este último caso, el paciente deberá estar acompañado y con unas recomendaciones de nueva evaluación si el cuadro empeora. Es importante conocer si el paciente está siguiendo tratamiento antiagregante o anticoagulante, ya que en este caso el riesgo de lesión intracraneal aumenta. En estos pacientes, así como en los mayores de 65 años, se recomienda la observación en el hospital y la repetición de las TC en las siguientes 24-48 h.

El TCE *leve* (GCS de 14, o 15 con pérdida de la consciencia durante menos de 5 min, se halla menos alerta o presenta problemas de memoria) habitualmente se asocia a intoxicación etílica o por otros tóxicos o drogas.

Se debe realizar una TC craneal, ya que con frecuencia existen lesiones en este grupo de pacientes, y mantener observación durante unas horas en urgencias si la TC es normal. Cuando la TC no es normal, debe ingresarse al paciente y actuar en consecuencia.

El TCE *moderado* (GCS de 9-13 o si el paciente presenta una pérdida de la consciencia de > 5 min o un déficit neurológico focal) requiere ingreso en un centro neuroquirúrgico con vigilancia neurológica más intensiva. En estos dos grupos de pacientes, si la evolución es favorable, suele realizarse una TC antes de darlos de alta para descartar contusiones y hematomas de evolución más tardía.

En el TCE *grave* (GCS de 5-8) y crítico (GCS de 3-4) más del 50% de los pacientes presentan lesiones en uno o más órganos adicionales y el 4%-5% lesiones espinales asociadas, en especial de la charnela occipitocervical. Se suele asegurar la vía aérea mediante intubación y se coloca un sistema de registro de PIC para monitorización, especialmente en pacientes de más de 40 años si se objetiva una postura anómala o con presión arterial sistólica por debajo de 90 mm Hg. Otras monitorizaciones adicionales pueden ser la oximetría del bulbo yugular (SjO_2) y el Doppler transcraneal, como más frecuentes, pero también pueden realizarse espectroscopia transcraneal, medición de flujo sanguíneo yugular por termodilución, flujometría por láser Doppler, técnicas de difusión térmica cortical, microdiálisis cerebral o medición de la presión parcial de oxígeno tisular.

La diana terapéutica es mantener la PIC por debajo de 20 mm Hg. La presión arterial y la oxigenación sanguínea deben ser monitorizadas para evitar hipotensiones sistólicas por debajo de 90 mm Hg, hipoxia por debajo de 60 mm Hg y saturaciones por debajo del 90%. La recomendación actual es la de mantener una sistólica ≥ 100 mm Hg para pacientes de 50-69 años, o ≥ 110 mm Hg o más alta para pacientes de 15 a 49 o por encima de los 70 años al considerarse que disminuye la mortalidad y mejora los resultados neurológicos. El objetivo debe ser mantener una PPC entre 50 y 70 mm Hg. Los intentos de sobrepasar los 70 mm Hg con líquidos y vasopresores no se recomiendan actualmente por riesgo de síndrome de distrés respiratorio agudo. Se debe elevar la cabecera de la cama a 30-45°, comprobar que la postura cefálica en todo momento mantenga un buen drenaje venoso de las

yugulares, evitar la hipotensión, mantener una sedación adecuada y prevenir la hiperglucemia y la fiebre.

El objetivo ventilatorio es la normocapnia. Puede ser necesaria de forma transitoria una hiperventilación para tratar una herniación cerebral, pero una hipocapnia sostenida no es recomendable.

Se recomienda la evacuación quirúrgica de los hematomas subdurales de grosor superior a 10 mm, o con más de 5 mm de desplazamiento de la estructura de línea media, así como de las contusiones voluminosas (> 20 mL asociadas a desviación de la estructura de línea media > 5 mm y/o compresión de cisternas basales, o si son > 50 mL). Los hematomas epidurales de más de 30 mL se evacúan, aunque sean asintomáticos, como emergencia inmediata.

Si a pesar de las medidas médicas y quirúrgicas anteriores persiste la hipertensión intracraneal, se pasa a realizar medidas de segundo nivel. Antes de ello se debe evaluar si el paciente está febril, si está padeciendo crisis epilépticas o si la sedación es suficientemente profunda. Puede optarse por colocar un drenaje de LCR ventricular, aplicar terapia osmótica con manitol o suero salino hipertónico que puede alternarse con furosemida y realizar hiperventilación que no sea agresiva, ya que puede inducir isquemia regional. El uso de glucocorticoides no es parte del tratamiento sistemático. Si el paciente no responde a esta primera línea de tratamiento, debe también considerarse la repetición de la TC para descartar nuevas lesiones cerebrales. En ausencia de nueva indicación de evacuación quirúrgica de contusiones o hematomas y epilepsia, pueden plantearse medidas de segunda línea tales como la craniectomía descompresiva, la hipotermia o la hiperventilación intensa. Hay evidencia de clase 2 de que las craneotomías descompresivas bifrontales y frontotemporales logran mejorar las presiones intracraneales y acortar la estancia en UCI. El uso de coma barbitúrico se restringe actualmente a la situación de hipertensión endocraneal tras fracaso de las otras medidas. Se valora mediante la constatación de ritmo EEG de supresión de salvas y es esencial una estabilidad hemodinámica.

Traumatismo raquimedular

Concepto y etiopatogenia

Se estima que, en todo el mundo, unos 2,5 millones de personas viven con una lesión traumática raquimedular, con una incidencia de unos 130.000 nuevos casos anuales. En Europa occidental, los accidentes de tráfico y laborales son las causas más frecuentes de traumatismo raquimedular, en general asociados a TCE en el contexto de politraumatismos. Las lesiones por traumatismo directo (en general por herida penetrante) son poco frecuentes en nuestro entorno actualmente.

Las regiones más afectadas son las vértebras cervicales C4-C7 y la región dorsolumbar, porque en ellas se ubican los engrosamientos cervical y lumbar medulares y son los segmentos de mayor movilidad donde tienen lugar los cambios de curvatura espinal. La estenosis congénita o adquirida del canal espinal aumenta el riesgo de lesión neurológica ante un traumatismo espinal.

Patogenia

El daño primario puede ser muy heterogéneo y resultante de contusión, compresión, penetración o laceración de la médula y conlleva muerte celular de neuronas, oligodendrocitos, astrocitos y células precursoras. Secundariamente se producen daños secundarios como la isquemia, la toxicidad excitatoria glutamaérgica, la apoptosis de oligodendrocitos y la desmielinización, e inflamación, que tienden a generar la creación de una cicatriz glial con astrocitos reactivos, microglia, macrófagos progenitores gliales y células T, que se dispone de forma perpendicular al neuroeje y a veces termina por ser infranqueable. Esta expansión de la cicatriz glial puede ser progresiva y abarcar más de un segmento, así como generar una siringomielia postraumática. Aunque existe algún grado de reparación tras el daño primario, es con frecuencia incompleto.

Cuadro clínico

Está determinado por el nivel de la lesión y el grado de afección de los nervios raquídeos y la médula espinal. La *sección medular completa* se define por la ausencia total de actividad motora, sensitiva y autonómica por debajo del nivel del traumatismo. En una primera fase (*arrefléxica* o *de shock espinal*), además de una parálisis flácida, existe una ausencia de todo tipo de sensibilidad, abolición de reflejos osteotendinosos, trastorno esfinteriano y autonómico con hipotensión de origen multifactorial: pérdida del tono vascular por aumento relativo del tono parasimpático, bradicardia por afectación de las fibras simpáticas cardíacas, estasis sanguínea por la paresia e hipovolemia secundaria al traumatismo.

La resistencia vascular periférica y el gasto cardíaco pueden verse reducidos durante meses. Las lesiones cervicales son las que ocasionan los cambios más profundos. También se pierde de forma transitoria la capacidad de piloerección y sudoración, así como el control de esfínteres con parálisis intestinal y vejiga átona. Los reflejos genitales se verán afectados con pérdida del reflejo cutáneo anal y bulbocavernoso (SII, SIII y SIV), por lo que puede aparecer priapismo.

La segunda fase (liberación medular) se establece de forma gradual entre la segunda y la sexta semana después del traumatismo y consiste en la aparición de espasticidad, hiperreflexia osteotendinosa, *clonus* y signo de Babinski. La recuperación de los reflejos y el tono muscular evoluciona desde los segmentos distales a los proximales y antes en la musculatura flexora que en la extensora. Sin embargo, el resultado final meses más tarde puede ser variable, ya que a veces predominan las alteraciones clínicas en unos u otros grupos musculares. El músculo detrusor, inicialmente flácido, se vuelve hipertónico y se produce incontinencia urinaria. Con el tiempo, la liberación refleja puede llegar a ser muy exagerada, con aparición de espasmos, habitualmente en flexión, que pueden acompañarse de sudoración profusa y de emisión de orina y heces, lo que constituye el denominado *reflejo masivo.*

El nivel medular que corresponde a un determinado segmento de columna vertebral viene determinado por la desproporción de crecimiento entre estas dos estructuras. Así, en el adulto, de C2 hasta D10 hay que añadir dos niveles a la apófisis espinosa correspondiente. Los segmentos medulares D11, D12 y L1 se hallan por encima de la espinosa D11 y los segmentos más inferiores se sitúan por encima de L1 o L2, que es donde

acaba el cono medular. Así pues, por encima de C3 se producirá una disociación bulbocervical con resultado de muerte a menos que se instaure con éxito una reanimación cardiorrespiratoria inmediata. En tal caso, el paciente presentará un cuadro de tetraplejía y dependencia de respiración asistida. Una lesión por debajo de los segmentos medulares cervicales dará lugar a una paraplejía, y entre C4 y C7, a diversos grados de tetraplejía con afección más proximal de las extremidades superiores cuanto más alta sea la lesión medular.

Las lesiones incompletas darán lugar a cuadros muy variados de afección medular, aunque cabe destacar algunos patrones sindrómicos que raramente serán puros (v. cap. 181, Enfermedades no degenerativas de la médula espinal). Así, un *síndrome centromedular*, que suele ocurrir por un mecanismo de hiperextensión cervical, es frecuente en los accidentes de tráfico y puede no acompañarse de lesión raquídea, especialmente en los niños en los que estos elementos anatómicos tienen mayor elasticidad. A menudo se asocia a estenosis adquirida o congénita de canal. Esta zona medular se halla más ricamente vascularizada y su consistencia es más blanda, por lo que se afecta con mayor predilección.

El perfil clínico se asemeja al de la siringomielia, aunque con una mayor afección motora de las extremidades superiores que de las inferiores y una pérdida parcheada de la sensibilidad. El *síndrome medular anterior* (bien delimitado cuando es por afectación isquémica del territorio de la arteria espinal anterior) presenta afección motora bilateral y disociación de la alteración sensitiva (preservación de las columnas posteriores). Menos frecuentes son el *síndrome de Brown-Séquard*, que suele darse como resultado de un traumatismo directo medular, y el *síndrome medular posterior con afectación de los cordones posteriores medulares.*

Diagnóstico

El antecedente traumático suele ser fácilmente reconocible en la anamnesis. Debe sospecharse un traumatismo raquimedular en todo paciente que haya sufrido un traumatismo grave, en especial si hay pérdida de la consciencia, o cuando el paciente se encuentra consciente y refiere dolor espinal o parestesias en extremidades, incluso si la exploración neurológica es normal.

La radiología simple suele ser el primer método de estudio del raquis. La TC se utiliza para evaluar aquellos segmentos raquídeos que, como los cervicales inferiores, no pueden valorarse adecuadamente mediante radiología simple o para evaluar mejor las fracturas del raquis. Así, en el contexto de un TCE se debe aprovechar la realización de la TC craneal para completar el estudio de la columna. La RM espinal es útil para evaluar una incongruencia radiológico-clínica del nivel de la lesión, en caso de un empeoramiento o ascensión del déficit inicial, para evaluar el compromiso ocasionado por una lesión discal o un hematoma y especialmente para diagnosticar un síndrome centromedular. Hasta el 15%-20% de los pacientes con una lesión raquídea tienen una segunda lesión en otro nivel.

Pronóstico

Viene determinado por el grado de trastorno neurológico, en especial de la función motora, a la llegada al hospital. Existen diferentes clasificaciones de gravedad del traumatismo medular. La escala más utilizada en la actualidad es la *American Spinal Injury Association* (ASIA), que define cinco niveles que van desde la A (pérdida completa de las funciones motoras y sensitivas) hasta la E (funciones sensitivas y motoras normales). El nivel B implica la afección completa de la fuerza con algún grado de preservación sensitiva, el C se refiere a un nivel de fuerza inferior a 3/5 y el D por encima de 3/5. La realización del examen neurológico a las 72 h genera una evaluación más fiable y de mayor valor pronóstico. El período en el que ocurre la mayor parte de la recuperación motora es en los primeros 3 meses, aunque la recuperación puede seguir durante muchos meses, incluso hasta los 2 años.

Tratamiento

Debe sospecharse un traumatismo medular en todo paciente traumático grave hasta que no se pruebe lo contrario. La prioridad inicial es la reanimación cardiopulmonar, la inmovilización de la columna y una evaluación neurológica para obtener un perfil evolutivo. Es importante mantener una presión arterial adecuada, dado que la hipotensión puede agravar una lesión espinal. Se recomienda mantener la presión arterial

mayor de 85 mm Hg durante la primera semana, con vasopresores si es necesario. Los pacientes con riesgo de insuficiencia respiratoria deben ser intubados precozmente.

La instauración precoz de tratamiento con metilprednisolona en dosis altas puede ser beneficiosa, tanto para las lesiones completas como para las lesiones incompletas, y se considera opcional en la actualidad. De realizarse, tiene probablemente más valor el inicio en las primeras 24 h. La necesidad de practicar una estabilización quirúrgica y el momento más adecuado de su aplicación deben individualizarse. La descompresión espinal precoz, en las primeras 24 h, puede generar a los pacientes con traumatismo medular una ventana óptima de recuperación neurológica y movilización precoz. Se va acumulando evidencia de que la descompresión y la estabilización precoces pueden mejorar el pronóstico funcional medular. Existe evidencia suficiente para decir que una cirugía descompresiva en las primeras 72 h puede realizarse de forma segura si existe una optimización hemodinámica y tiene indicación clara en caso de luxación irreductible facetaria en pacientes con tetraplejía incompleta o en caso de déficit neurológico progresivo.

Los cuidados generales de estos pacientes son de gran importancia. Debe prestarse especial atención a la nutrición, la prevención de complicaciones respiratorias (inicio precoz de fisioterapia), la profilaxis de la trombosis venosa profunda, la infección urinaria y los cuidados de la piel. La complejidad del tratamiento rehabilitador, unida a los aspectos psicológicos propios de esta situación, hace recomendable el traslado precoz de estos pacientes a centros especializados.

Bibliografía especial

Carney N, Totten AM, O'Reilly C, Ullman JS, Hawryluk GW, Bell MJ, et al. Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury, 4th Edition. *Neurosurgery*. 2017;80(1):6–15.

Carney N, Totten AM, O'Reilly C, Ullman JS, Hawryluk GW, Bell MJ, et al. Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury, 4th Edition. 2016. Disponible en: https://braintrauma.org/uploads/03/12/Guidelines_for_Management_of_Severe_TBI_4th_Edition.pdf (Acceso el 12 de septiembre de 2019.)

Fehlings MG, Tetreault LA, Wilson JR, Kwon BK, Burns AS, Martin AR, et al. A Clinical Practice Guideline for the Management of Acute Spinal Cord Injury: Introduction, Rationale, and Scope. *Global Spine Journal*. 2017;7(3 Suppl):84S–94S.

Mauritz W, Wilbacher I, Leitgeb J, Majdan M, Janciak I, Brazinova A, et al. One-year outcome and course of recovery after severe traumatic brain injury. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2010;4:387–395.

Thibault-Haltman G, Tallon J, Acroyd-Stolarz S, Fenerty L, Karim S, Sealy B, et al. Major traumatic brain injury: time to a tertieary care and the impact of a clinical guideline. *J Trauma Inj Infect Crit Care*. 2011;70(5):1134–1140.

183

Anomalías del desarrollo del sistema nervioso central y enfermedades neurocutáneas

S. Boronat Guerrero

Anomalías del desarrollo del sistema nervioso central

El creciente avance en neuroimagen y genética ha permitido mejorar el diagnóstico de las alteraciones del desarrollo del sistema nervioso central (SNC).

Ello aporta beneficios directos al paciente y a su familia, permitiendo hacer consejo genético, un diagnóstico prenatal o preimplantacional en futuros embarazos y un pronóstico más preciso.

Las mutaciones causantes de enfermedades suelen ser heredadas a través de la línea germinal de uno de los progenitores y, por tanto, presentes en todas las células del cuerpo del individuo afecto, excepto la mayoría de las mutaciones causantes de cáncer, que son somáticas. Cada vez existen más ejemplos de mutaciones somáticas en enfermedades distintas al cáncer como, por ejemplo, algunas malformaciones cerebrales. Estas mutaciones aparecen durante el desarrollo del SNC y pueden causar malformaciones incluso con niveles bajos de mosaicismo, como se ha descrito, por ejemplo, en casos de displasia cortical focal, hemimegalencefalia o síndrome de Sturge-Weber.

Las alteraciones del desarrollo del SNC se han clasificado clásicamente según la etapa de neurodesarrollo afectada. Este marco clásico es todavía útil para la mayoría de malformaciones, aunque, debido a que ciertas etapas se superponen en el tiempo, por ejemplo migración y organización, la clasificación puede ser un tanto artificial en algunos casos. A medida que se conocen los mecanismos moleculares implicados, cada vez se hace más patente que muchos genes juegan un papel importante en varias etapas de desarrollo e incluso en distintas partes del SNC. Esto implica que pueden existir malformaciones complejas, con afectación de distintas fases, por ejemplo, proliferación, migración y organización, e incluso de distintas partes, por ejemplo, cerebelo y cuerpo calloso.

En este capítulo se han clasificado las distintas malformaciones según la zona cerebral y la etapa de desarrollo preferentemente afectados, especificando aquellos casos en que varios mecanismos pueden haber jugado un papel fisiopatológico.

Alteraciones de la neurulación o defectos del cierre del tubo neural (espina bífida)

Concepto y clasificación

El cerebro y la médula espinal son derivados del tubo neural, cuya formación comprende una neurulación primaria (cierre) y una neurulación secundaria (canalización). El cierre primario se inicia en distintos puntos a lo largo del neuroeje: primero en la unión entre el futuro tronco cerebral y la médula espinal e inmediatamente después en la zona rostral del prosencéfalo. Desde estos puntos se produce un cierre «en cremallera» entre los puntos iniciales de cierre y en dirección caudal. La neurulación secundaria es el proceso por el cual el tubo neural se forma en la zona sacra y coccígea. Esta zona contiene células madre pluripotenciales que dan lugar a todos los tejidos no epidérmicos corporales de la zona poslumbar, por lo que las malformaciones y los tumores (p. ej., teratomas) de la región sacrococcígea pueden presentar componentes de distintos tejidos. Cuando se afecta la neurulación secundaria, defectos cerrados ocurren a nivel sacrococcígeo (disrafismo espinal), en los cuales la médula espinal está anclada a los tejidos adyacentes, reflejando la falta de diferenciación tisular que ha de ocurrir durante el desarrollo de la zona distal raquídea.

Dependiendo de la localización y las estructuras afectadas, los defectos de cierre de tubo neural pueden dividirse en anencefalia, craneorraquisquisis, encefalocele, meningocele o mielomeningocele.

Etiopatogenia

Tanto factores genéticos como ambientales se han relacionado con los defectos del tubo neural. Existe un aumento del riesgo de recurrencia para hermanos del caso índice (2%-5%), comparado con el riesgo del 0,1% de la población general. La reducción de la frecuencia de los defectos de tubo neural tras la suplementación de ácido fólico en el embarazo ha llevado a descubrir alteraciones genéticas que determinan una reducción de la eficiencia de las vías metabólicas dependientes de folato en algunos casos. Otros genes implicados son los de polaridad celular planar que actúan al inicio de la neurulación y que son determinantes para que los pliegues de la placa neural se acerquen para iniciar el cierre. En algunos casos se han

detectado anomalías cromosómicas asociadas. Entre los agentes teratógenos implicados en los defectos del tubo neural encontramos la diabetes y obesidad maternas, el déficit de ácido fólico o de cinc, la hipervitaminosis A o el tratamiento antiepiléptico con ácido valproico. Otros factores que pueden aumentar el riesgo de defecto de tubo neural son la exposición ocupacional de la madre gestante a solventes y la historia materna de asma.

En contraste con los defectos abiertos de tubo neural, el encefalocele occipital es frecuentemente sindrómico, en el contexto del síndrome de Meckel-Gruber, de herencia autosómica recesiva.

Anatomía patológica

El meningocele está compuesto por piel, duramadre y aracnoides, pero a diferencia del mielomeningocele no contiene médula ni raíces. Los mielomeningoceles tienen casi siempre una base ancha y muestran una zona central no epitelizada, formada por meninges muy vascularizadas. Los defectos cerrados se asocian frecuentemente a defectos cutáneos sobre la zona afecta, como hipertricosis, seno dermoide, hemangiomas, *nevus* o lipomas subcutáneos.

Los defectos de tubo neural pueden asociarse a otras anomalías medulares o de la columna vertebral, como sujeción de la médula por un *filum terminale* corto y fibroso (médula anclada), división de la médula espinal en dos hemimédulas (diastematomielia), dilatación del canal central (hidromielia), fusión de los cuerpos vertebrales y/o agenesia del sacro.

Cuadro clínico

La gravedad clínica es muy variable. Las lesiones abiertas que afectan al cerebro (anencefalia, craneorraquisquisis) son invariablemente letales en período prenatal o perinatal. El encefalocele también puede ser letal dependiendo de la extensión del daño secundario a herniación de tejido cerebral. La espina bífida abierta es generalmente compatible con la supervivencia posnatal, aunque el daño neuronal por debajo del nivel de la lesión lleva a pérdida de sensibilidad, incapacidad para la marcha autónoma e incontinencia. Estos trastornos acaban desarrollando frecuentemente una malformación de Chiari tipo 2, por la que el tejido cerebeloso se hernia por el agujero magno, dando lugar a hidrocefalia, una excesiva acumulación de

LCR en el sistema ventricular que provoca aumento de presión intracraneal y que suele requerir la colocación de un drenaje ventrículo-peritoneal.

Las lesiones espinales cerradas son menos graves e incluso asintomáticas. Pueden comportar un anclaje medular, es decir, una fijación de la médula por un *filum terminale* corto y fibroso, que puede provocar déficits sensitivos, motores y/o una vejiga neurógena. La presencia de signos cutáneos en la zona lumbosacra, como aumento de pigmentación, presencia de pelo, hemangiomas o abultamiento por la presencia de un lipoma, puede ser un signo de disrafismo subyacente.

Diagnóstico

Las formas abiertas son evidentes en la exploración física desde el nacimiento. Las formas cerradas requieren demostración mediante técnicas de imagen, preferentemente resonancia medular.

La detección prenatal de las malformaciones graves del tubo neural es posible a partir de las 16-18 semanas de gestación por ecografía obstétrica y, si es necesario, puede completarse el estudio mediante resonancia fetal. Frecuentemente se acompaña de valores elevados de α-fetoproteína en suero materno.

Tratamiento

Gran parte de la lesión neurológica atribuible a la espina bífida abierta se debe a una neurodegeneración secundaria por la exposición de las células al líquido amniótico, el cual produce un efecto tóxico. Ello ha motivado el desarrollo de técnicas de cierre del defecto intrauterino para intentar minimizar la lesión.

En caso de diagnóstico posnatal, se realizará el cierre quirúrgico lo antes posible para evitar una infección del SNC y se valorará la necesidad de la colocación de una válvula de derivación de LCR. En caso de infección, se administrarán antibióticos por vía endovenosa.

Malformaciones del desarrollo cerebral

Concepto

El desarrollo del córtex cerebral es un proceso muy complejo con varios pasos que se superponen. En muchas de las malformaciones puede evidenciarse por neuroimagen una afectación del ribete cortical, por ejemplo, agiria o polimicrogiria, pero no en todas ellas es demostrable. El término malformaciones del desarrollo cortical se acuñó para incluir también desórdenes con alteración del desarrollo del córtex en que la apariencia de la corteza es normal por neuroimagen, por ejemplo, algunos tipos de microcefalia, megalencefalias y heterotopias.

En la genética de las malformaciones cerebrales es importante diferenciar entre mosaicismo por mutación somática, también llamada poscigótica (en este caso la mutación será detectable sólo en tejido afecto), y mutaciones en línea germinal (la mutación se detectará en cualquier tejido y habitualmente se determina en leucocitos de sangre periférica).

Etiopatogenia y clasificación

El conocimiento de los mecanismos moleculares implicados en el desarrollo embrionario normal de cada estructura del SNC es esencial para realizar el estudio genético pertinente en cada caso.

A continuación se detalla la clasificación de las malformaciones del desarrollo cerebral, con los principales mecanismos moleculares etiológicos conocidos hasta la fecha.

Malformaciones del desarrollo cortical

Secundarias a proliferación anormal

Microcefalias congénitas

Los genes cuya mutación provoca microcefalia congénita suelen estar relacionados con el déficit en el proceso de división mitótica de los progenitores neuronales. Dicha mutación provocará una menor neurogénesis y/o aumento de la apoptosis en fases iniciales del neurodesarrollo. Algunos de estos cuadros se acompañarán de un importante retraso de crecimiento intrauterino (enanismos microcefálicos primordiales). Suelen ser entidades de herencia autosómica recesiva.

Entre las causas de microcefalias congénitas, que suelen acompañarse de grave afectación de la formación cortical, se encuentran agentes microbiológicos, como el toxoplasma, y algunos virus, entre los que destacan el citomegalovirus y el zika.

Megalencefalias

La alteración de genes que provocan una activación de la vía mTOR produce megalencefalia. Entre ellos se encuentran el síndrome PTEN-hamartoma, la megalencefalia —malformación capilar (MCAP) y la megalencefalia, polimicrogiria, polidactilia e hidrocefalia (MPPH)—. Algunas de estas entidades pueden presentar no sólo megalencefalia, sino otras alteraciones morfológicas añadidas, como disgenesia cortical difusa o polimicrogiria.

Disgenesias corticales focales con proliferación celular anormal

Entre ellas se encuentran la hemimegalencefalia, las displasias corticales tipo 2a y 2b, y las displasias típicas (túberes) del complejo esclerosis tuberosa (CET).

Malformaciones debidas a migración anormal

Alteraciones neuroependimarias: heterotopia periventricular

Se ha descrito en varias deleciones/duplicaciones cromosómicas. En estos casos puede acompañarse de otras alteraciones en cerebelo, cuerpo calloso o ventrículos.

Las heterotopias periventriculares aisladas suelen ser por mutación en el gen *FLNA* (filamina A), que presenta un patrón de herencia ligado a X. Las mutaciones con pérdida de función afectan a mujeres que suelen tener inteligencia normal y epilepsia. Suelen ser letales en varones, por lo que es importante hacer el diagnóstico para un adecuado consejo genético.

Alteraciones de migración transmanto generalizada

Agiria-paquigiria

La lisencefalia o agiria (fig. 183-1) es una malformación grave de la corteza cerebral, en la que esta presenta una superficie lisa, con ausencia (agiria) o disminución del número y profundidad de los surcos cerebrales (paquigiria). La corteza patológica es mucho más gruesa y carece de la organización en capas bien diferenciadas.

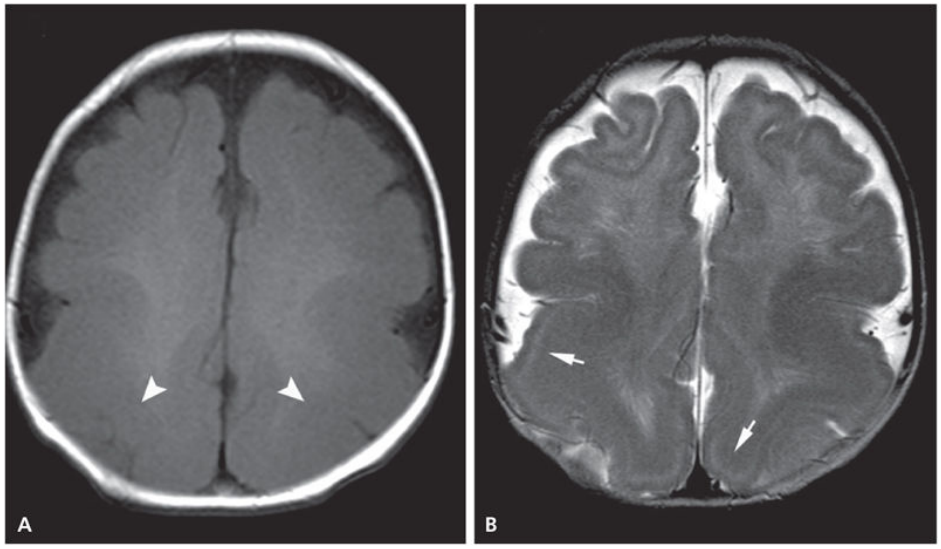


FIGURA 183-1 RM craneal en paciente de 5 meses afecto de mutación en *PAFAH1B1* (LIS1). En axial T1 **(A)** se observa agiria-paquigiria con mayor afectación posterior. El córtex está muy engrosado *(puntas de flecha).* En axial T2 **(B)** se observa una fina zona de sustancia blanca (capa acelular) *(flechas)* en el córtex. (Por cortesía de la Dra. É. Vázquez, Neurorradiología Pediátrica, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona.)

La resonancia magnética cerebral determinará en gran medida el gen que determinaremos. En caso de lisencefalia clásica grave se ha de descartar el síndrome de Miller-Dieker, por deleción recurrente en la región 17p13.3, que puede detectarse por técnicas de *microarray* cromosómico. Esta microdeleción se considera un síndrome de genes contiguos, ya que el fenotipo lisencefálico es más grave que la mutación aislada del gen responsable de la lisencefalia, el *PAFAH1B1* (LIS1). Otros genes comprendidos en el intervalo delecionado, como el gen *YWHAE*, contribuyen a la mayor gravedad del fenotipo.

Debido a la implicación de muchos genes que provocan agiria-paquigiria, la técnica diagnóstica de elección deberá permitir estudiar muchos genes a

la vez, en forma de paneles génicos o la secuenciación del exoma.

La mayoría de los genes implicados en los trastornos de migración neuronal están relacionados con la función de los microtúbulos y la actina:

- Genes que codifican algunas actinas *(ACTB* y *ACTG1):* causan el síndrome de Baraitser-Winter, que puede reconocerse por la presencia de ptosis y colobomas en un paciente con paquigiria.
- Genes codificantes de proteínas relacionadas con la estructura de los microtúbulos: varias α- y β-tubulinas *(TUBA1A, TUBB, TUBB2A, TUBB2B, TUBB4A)*, cuya imagen puede ser indistinguible de la de LIS1, aunque pueden presentar otros fenotipos como aspecto de polimicrogiria o patrón giral simplificado y frecuentemente presentan dismorfias extracorticales en cuerpo calloso, ganglios basales y/o cerebelo.
- Genes que codifican proteínas asociadas a los microtúbulos (MAP): entre estos encontramos *PAFAH1B1*, *DCX*, *ARX*, genes relacionados con la Kinesina *(KIF2A KIF5C)*, o la dineína *(DYNC1H1)* y genes pertenecientes a la vía de señalización Reelin-Dab1, muy importante en migración neuronal: se caracterizan por asociar una hipoplasia importante del cerebelo. Se ha descrito este fenotipo con mutaciones en homocigosis de *RELN* y en su receptor *VLDLR*.

Doble córtex

Esta malformación aparece por mutación de *DCX* en mujeres. Debido a la inactivación al azar del cromosoma X, la expresión de uno u otro cromosoma hará que una población neuronal migre normalmente, mientras que la población que expresa el X afectado se quede a medio camino, formando un córtex adicional.

Alteración de la migración terminal y defectos en la lámina pial limitante: paquigiria en empedrado *(cobblestone)*

Los defectos del complejo distroglicano-laminina provocan cuadros de herencia recesiva caracterizados por distrofia muscular congénita y un trastorno de giración con una neuroimagen bastante típica. Existen muchos

genes (*POMT1*, *POMT2*, *POMGnT1*, *FKTN*, *FKRP*, *LARGE*, etc.) que pueden dar fenotipos como el síndrome de Walker-Warburg, la enfermedad músculo-ojo-cerebro y la enfermedad de Fukuyama. Son cuadros de herencia recesiva caracterizados por distrofia muscular congénita y una paquigiria en empedrado, que frecuentemente presentan hipoplasia de tronco y cerebelo. Muchos presentan anomalías oculares, como microftalmia, cataratas, hipoplasia de nervio óptico o coloboma coriorretiniano y/o afectación cerebelosa.

Malformaciones debidas a un trastorno del desarrollo posmigracional

Polimicrogiria

Se caracteriza por una zona de córtex desorganizado con excesivos pliegues y surcos poco profundos.

La causa más frecuente es la infección por citomegalovirus congénito y, por tanto, la primera que ha de estudiarse. Las causas genéticas son muy variadas. Entre ellas se encuentran varias variantes de número de copia, detectables por *microarray.*

Además, existe un gran número de entidades monogénicas que pueden causar polimicrogiria, tanto con herencia autosómica recesiva o dominante como con herencia ligada a X.

Esquisencefalia

La esquisencefalia se caracteriza por una hendidura que atraviesa el hemisferio cerebral, desde el ventrículo lateral hasta la superficie cortical. Puede ser de labios abiertos (si existe una amplia distancia entre los dos bordes de la hendidura, que se encuentra llena de LCR) o cerrados (si los bordes están adyacentes). Se relaciona con causas adquiridas (infecciosa, vascular, tóxica, etc.) predominantemente. Mutaciones en el gen *COL4A1* (fig. 183-2) se han relacionado con esta malformación, así como con casos de porencefalia familiar, que se caracteriza por la presencia de quistes porencefálicos, es decir, cavidades llenas de LCR, por destrucción de parénquima cerebral durante el desarrollo embrionario. La mutación de este tipo de colágeno, que se encuentra expresado principalmente en vasos

embrionarios, daría lugar a accidentes vasculares prenatales que provocarían malformaciones por disrupción del desarrollo normal.

FIGURA 183-2 RM craneal (axial T2) en paciente de 5 años afecto de esquisencefalia por mutación en *COL4A1*. Se observa una hendidura esquisencefálica con sustancia gris tapizando sus bordes *(puntas de flecha).* (Por cortesía de la Dra. É. Vázquez, Neurorradiología Pediátrica, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona.)

Disgenesia cortical secundaria a errores innatos del metabolismo

Principalmente las enfermedades peroxisomales y mitocondriales.

Disgenesias corticales focales sin neuronas dismórficas

Tal como se ha comentado en el caso de las displasias corticales focales tipo 2a y 2b, se cree que las displasias tipo 1 y 3 se deben también a mosaicismo, aunque afectando a una fase más tardía del desarrollo. Su base genética todavía no es clara y se deberá esperar al estudio genético en tejido neural afecto.

Displasia septoóptica

Asocia hipoplasia de uno o ambos nervios ópticos, ausencia de *septum pellucidum* y frecuentemente anomalías hipofisarias. Se han identificado dos genes causantes, *HESX1* y *SOX2*. *HESX1* puede causar fenotipo en homocigosis o heterocigosis, con penetrancia incompleta en este último caso. Mutaciones en este gen también causan déficits múltiples de hormonas pituitarias. Mutaciones en *SOX2* suelen presentar anomalías oculares bilaterales graves (anoftalmia, microftalmia) y defectos del cuerpo calloso con hipoplasia de pituitaria anterior.

Las alteraciones genéticas son muy raras en esta malformación (< 1%). Esto, junto con el hecho que es más frecuente en madres jóvenes y se ha descrito en casos de abuso de alcohol y drogas, ha llevado a sugerir que se trata de una secuencia de disrupción vascular.

Holoprosencefalia

Se trata de una malformación por fallo de inducción ventral, que comporta una falta de separación del prosencéfalo en dos hemisferios cerebrales. Frecuentemente se asocia a malformaciones faciales, que pueden abarcar un amplio espectro, desde ciclopía (un solo ojo) hasta un leve hipotelorismo o un incisivo único. Es genéticamente muy heterogénea. El cariotipo es útil para detectar trastornos cromosómicos, como las trisomías 13 y 18. También es importante descartar síndromes que pueden presentar esta malformación, como el síndrome de Pallister-Hall o el de Smith-Lemli-Opitz. En holoprosencefalia aislada se han descrito mutaciones causantes en varios genes (*SHH*, *ZIC2*, *SIX3*, *TGIF* principalmente). Tienen una penetrancia y expresividad variables, principalmente *SHH*. Por todo ello, lo

óptimo es el estudio mediante panel génico o secuenciación de exoma. Recientemente se ha descrito una mutación específica en *CNOT1* como causante de holoprosencefalia, que en este caso puede acompañarse de agenesia pancreática. El *microarray* también puede ser útil, ya que puede ser patológico en un 20% aproximadamente.

Malformaciones del cuerpo calloso

Según los hallazgos de neuroimagen, suelen distinguirse la agenesia completa de cuerpo calloso (fig. 183-3), la agenesia parcial o disgenesia y la hipoplasia. En caso de alteraciones de cuerpo calloso asociadas a discapacidad cognitiva y/o autismo, el estudio de elección es el *microarray* cromosómico, ya que puede detectar variantes de número de copia. La mayoría (> 80%) de los casos de agenesia completa de cuerpo calloso que no se asocian a otras malformaciones encefálicas y con estudio de *microarray* normal presentará un desarrollo cognitivo dentro de la normalidad.

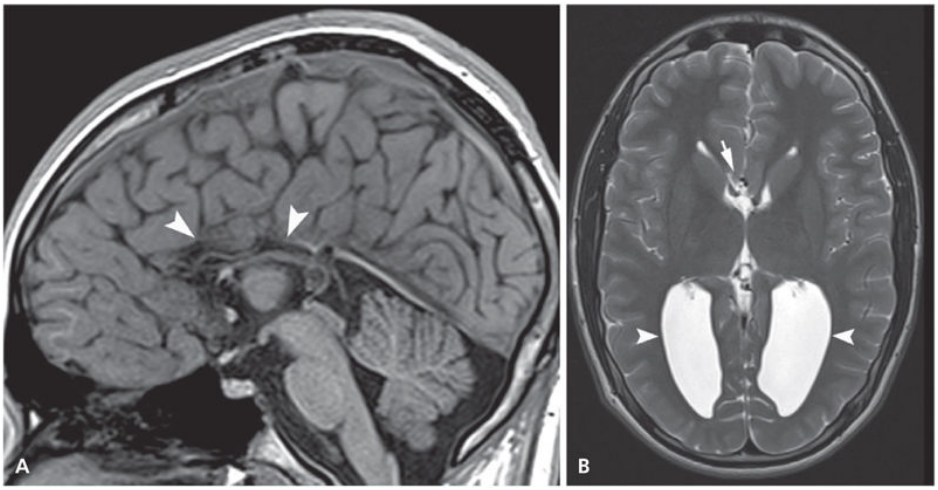


FIGURA 183-3 RM craneal en paciente de 14 años con neurodesarrollo normal. En axial T1 **(A)** se observa una agenesia completa de cuerpo calloso *(puntas de flecha).* En axial T2 **(B)** se aprecia colpocefalia (dilatación de astas posteriores de los ventrículos laterales) *(puntas de flecha)* y ausencia de cuerpo calloso *(flecha).* (Por cortesía de la Dra. É. Vázquez, Neurorradiología Pediátrica, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona.)

Están implicados varios genes ligados a X, como *MED12*, *L1CAM*, *ARX* o *IGBP1*, y muchos síndromes de herencia dominante o recesiva. En algunos de ellos, el fenotipo facial y/u otras malformaciones asociadas orientarán a la entidad clínica y a una secuenciación dirigida. No obstante, dado el gran número de síndromes con discapacidad intelectual y agenesia de cuerpo calloso, el estudio molecular mediante panel de varios genes o la secuenciación de exoma son las técnicas más efectivas en el momento actual, en caso de *microarray* negativo.

Malformaciones del hipocampo

La malformación más conocida es la malrotación hipocampal o inversión hipocampal incompleta, que se define como la falta de rotación normal de dicha estructura durante el desarrollo, lo que le da un aspecto globular en los estudios coronales de resonancia en lugar del normal ovoideo con eje mayor horizontal. Se ha descrito asociada frecuentemente a otras malformaciones cerebrales como la agenesia de cuerpo calloso o los trastornos de migración y en enfermedades como el complejo esclerosis tuberosa o las ciliopatías. A no ser que las malformaciones asociadas orienten a otra causa genética, debería realizarse un *microarray* cromosómico, ya que alteraciones hipocampales se han descrito en algunas variantes de número de copia como, por ejemplo, el cromosoma isodicéntrico 15.

Malformaciones de derivados de la cresta neural (leptomeninges y vasos de la circulación anterior)

La cresta neural, que deriva del neuroectodermo, es el origen de un gran número de derivados en todo el cuerpo que persisten en la edad adulta en forma de células madre. Entre dichos derivados destacan leptomeninges, células musculares lisas de la circulación anterior intracraneal, huesos y tejido conectivo de la cara y el sistema nervioso periférico y autónomo. Debido a que la cresta neural craneal tiene una importante función en el correcto desarrollo del neuroectodermo de alrededor, en algunas ocasiones las malformaciones vasculares o meníngeas se acompañarán de zonas de displasia cortical del tejido subyacente. Además, en algunas ocasiones las malformaciones vasculares presentan un componente dinámico de fracaso

de aporte vascular al tejido neural, con lo que se añade un daño adquirido a la zona, lo que puede empeorar el fenotipo clínico. Un ejemplo de ello sería el angioma leptomeníngeo del síndrome de Sturge-Weber, cuya base molecular es una mutación somática del gen *GNAQ*. Otros genes importantes para el desarrollo de la vascularización embrionaria, como los *COL4A1* y *COL4A2*, pueden dar lugar a fenotipos de lesiones típicamente consideradas adquiridas por disrupción, como la esquisencefalia y/o la porencefalia. Es importante el diagnóstico genético de estos casos, ya que, debido a la penetrancia y expresividad variables, puede dar lugar a un consejo genético erróneo de baja recurrencia, cuando en realidad la herencia puede llegar a ser del 50% si uno de los padres presenta la mutación.

Cuadro clínico

En general, la clínica de las malformaciones cerebrales será una disminución de las habilidades cognitivas. La mayoría de estos pacientes presentará una discapacidad intelectual (coeficiente de inteligencia < 70) y muchos de ellos no llegarán a desarrollar lenguaje. Frecuentemente los pacientes presentarán también epilepsia, que suele ser refractaria al tratamiento médico. Si la epilepsia es muy precoz (inicio por debajo del año de vida) y refractaria, puede determinar un deterioro añadido de las capacidades cognitivas, así como un mayor riesgo de desarrollar un trastorno de espectro autista. En caso de malformación acusada, también se afectarán las capacidades motrices del paciente, provocando frecuentemente hipotonía de predominio axial, espasticidad e incapacidad para la marcha o, en caso de malformaciones de un solo hemisferio, una hemiplejía congénita.

Diagnóstico

Una adecuada caracterización de las malformaciones cerebrales mediante resonancia es un paso imprescindible antes de realizar estudios dirigidos genéticos o de otro tipo para determinar la causa. En general, existen dos tipos principales de pruebas genéticas. En primer lugar, las que determinan dosis de genes, como el *microarray* cromosómico. Estas pruebas permiten detectar pérdida (deleción) o ganancia (duplicación) de una parte del genoma, que puede incluir varios genes. En segundo lugar, la secuenciación

del código de un gen concreto. Siempre que la malformación esté claramente producida por la mutación de un solo gen, se realizará una secuenciación de ese gen. En caso de que una misma malformación pueda estar producida por varios genes, se deberán secuenciar (mediante técnicas de NGS *[Next Generation Sequencing]*) varios genes a la vez (panel génico o exoma). El uso del *microarray* es de primera elección en malformaciones del cuerpo calloso, por ejemplo, a no ser que otros datos clínicos nos orienten a una entidad monogénica. En ese caso, se secuenciará el gen sospechado. En la tabla 183-1 se indican las pruebas genéticas aconsejadas en cada una de las malformaciones más prevalentes.

Tabla 183-1

Malformaciones cerebrales

Malformación	Etiología principal	Pruebas genéticas diagnósticas
Trastornos del desarrollo cortical		
Por proliferación anormal		
Microcefalias	Mutaciones de genes relacionados con el complejo de mitosis y con replicación/reparación del DNA Infecciones congénitas	Panel génico o exoma (secuenciación de varios genes a la vez)
Megalencefalias	Mutaciones de genes de la vía mTOR (activación)	Panel génico o exoma
Disgenesias corticales focales con proliferación anormal	Mutaciones de genes de la vía mTOR (activación)	Secuenciación dirigida de *TSC1/TSC2* En caso de mutación somática, sólo detectable en la malformación
Por migración anormal		
Heterotopia periventricular	Variantes de número de copia*, *FLNA* (ligada a X), *ARFGEF2*	*Microarray* cromosómico Secuenciación dirigida o exoma
Complejo agiria-paquigiria	Genes relacionados con migración neuronal transmanto: *PAFAH1B1* (LIS1), *DCX* (ligado a X), *ARX* (ligado a X), *RELN* y *VLDLR*, genes codificadores de tubulinas y actinas	*Microarray* en caso de sospecha de síndrome de Miller-Dieker Secuenciación dirigida, panel génico o exoma

Malformación	Etiología principal	Pruebas genéticas diagnósticas
Paquigiria en empedrado	Mutaciones en genes del complejo distroglicano-laminina (matriz extracelular). Relacionados con alteración de la migración terminal y defectos en la lámina pial limitante	Panel génico o exoma
Doble córtex	Mutaciones de *DCX* en mujeres	
Por alteración de la organización cortical		
Polimicrogiria	Infección congénita por CMV Muchas entidades monogénicas (AD, AR y ligado a X)	Estudio de infección por CMV Secuenciación dirigida, panel génico o exoma
Esquisencefalia	Causa infecciosa, vascular, tóxica Mutaciones en *COL4A1*	Secuenciación dirigida *COL4A1*
Disgenesia cortical secundaria a errores congénitos del metabolismo	Enfermedades mitocondriales Enfermedades peroxisomales	Estudios metabólicos (ácidos grasos de cadena muy larga, lactato en sangre, LCR y/o RM craneal con espectroscopia cerebral). Exoma
Displasias corticales focales tipos 1 y 3	Mosaicismos somáticos	NA
Otros trastornos		
Displasia septoóptica	Causa infecciosa, vascular, tóxica *HEXS1* (con panhipopituitarismo), *SOX2* (con anomalías oculares)	Secuenciación dirigida en caso de sospecha de entidad monogénica. Exoma

Malformación	Etiología principal	Pruebas genéticas diagnósticas
Holoprosencefalia	Variantes de número de copia *SHH*, *ZIC2*, *SIX3* y *TGIF* los más frecuentes Algunas entidades monogénicas (Pallister-Hall, Smith-Lemli-Opitz, etc.)	*Microarray* Panel génico o exoma Secuenciación dirigida
Anomalías del cuerpo calloso (agenesia, disgenesia, hipoplasia)	Variantes de número de copia Múltiples entidades monogénicas (AD, AR, ligado a X)	*Microarray* Panel génico o exoma Secuenciación dirigida
Malformaciones hipocampales	Variantes de número de copia Asociado a otras malformaciones (lisencefalia, agenesia de cuerpo calloso, etc.)	*Microarray* Panel génico o exoma
Anomalías en derivados intracraneales de la cresta neural (vasos, meninges)	Síndrome de Sturge-Weber (angiomatosis leptomeníngea): mutación somática en *GNAQ* Anomalías de desarrollo (porencefalia, esquisencefalia) por alteraciones vasculares embrionarias: *COL4A1* y *COL4A2*	NA Secuenciación dirigida de *COL4A1/COL4A2*
Hidrocefalia	Secundaria a lesión adquirida del sistema de circulación de LCR (hemorragia, inflamación). Estenosis acueductal ligada a X: mutación en *L1CAM*	Secuenciación dirigida *L1CAM* Exoma

NA: no aplicables en el momento actual en la práctica clínica. El mayor conocimiento de las etiologías y el avance de las técnicas genéticas permitirán probablemente una aplicación clínica en breve.

* «Variantes de número de copia» se refiere a deleciones o duplicaciones genómicas.

Tratamiento

El tratamiento de las malformaciones será básicamente sintomático. Muchos pacientes presentarán trastornos de la movilidad que pueden necesitar sillas adaptadas, ortesis, inyecciones de toxina botulínica o cirugía para el tratamiento de la espasticidad. La mayoría de los pacientes precisará de soporte educativo especial. La epilepsia es muy frecuente en estos trastornos y determina en gran medida la calidad de vida de estos pacientes. Requerirá tratamiento con fármacos antiepilépticos, aunque frecuentemente será refractaria. Algunos casos, principalmente malformaciones unihemisféricas como la hemimegalencefalia, pueden precisar cirugía de la epilepsia, con técnicas como la hemisferectomía funcional. Es recomendable un tratamiento quirúrgico precoz en los casos refractarios a medicación que sean candidatos a cirugía para evitar los efectos nocivos de las crisis epilépticas sobre el cerebro en desarrollo.

Malformaciones de fosa posterior

Concepto

El desarrollo embriológico del tronco encefálico y del cerebelo presenta mecanismos moleculares distintos de los implicados en los componentes supratentoriales. No obstante, como en el caso de algunas causas de agiria-paquigiria, ambas alteraciones pueden asociarse. Las malformaciones de fosa posterior pueden afectar al cerebelo únicamente, al tronco encefálico, o a cerebelo y tronco conjuntamente. Además, una alteración de la formación de la fosa posterior ósea, en que esta es hipoplásica, puede generar una malformación de Chiari tipo 1, en la que el cerebelo se hernia por el agujero magno.

Clasificación

Malformaciones del cerebelo

Malformación de Dandy-Walker

Esta malformación se define por vermis hipoplásico, un 4.° ventrículo aumentado de tamaño y una fosa posterior aumentada de tamaño con

tórcula en posición elevada. Es importante distinguir esta malformación de un quiste de la bolsa de Blake, por déficit en la apertura del orificio de Magendie, que puede presentar complicaciones por obstrucción de la circulación del LCR, pero no se acompaña de hipoplasia de vermis. Una de las pocas causas genéticas conocidas es la pérdida de función del gen *FOXC1*, que también puede provocar otras alteraciones del desarrollo de la fosa posterior, como hipoplasia de vermis o megacisterna magna.

Hipoplasia cerebelosa

La hipoplasia de vermis cerebeloso es una malformación muy frecuente en pacientes afectos de retraso global del desarrollo y discapacidad intelectual o autismo. Se ha descrito en múltiples defectos genéticos.

El síndrome PHACE (anomalías de fosa Posterior, Hemangioma, anomalías Arteriales, defectos Cardíacos y anomalías oculares *[Eye]*) suele presentar una hipoplasia de un hemisferio cerebeloso, ipsilateral a un hemangioma facial y se acompaña frecuentemente de anomalías cerebrovasculares. La causa molecular se desconoce, pero se debe probablemente a una mutación somática *de novo*.

Hiperplasia cerebelosa (macrocerebelo)

Este es un hallazgo raro que puede encontrarse de forma aislada o asociado a varias anomalías cromosómicas o síndromes de hipercrecimiento como Sotos, Costello o de la vía mTOR (MCAP/MPPH). En la mayoría de estos síndromes, el tamaño del cerebelo es normal al nacer y aumenta de tamaño progresivamente, lo que puede provocar ectopia cerebelosa a través del foramen magno y signos de compresión de tronco o hidrocefalia obstructiva.

Displasia cerebelosa

Es frecuente hallar zonas de displasia en cerebelos hipoplásicos de diversas causas, como en el caso de distroglicanopatías o ciliopatías.

Rombencefalosinapsis

Esta malformación consiste en una ausencia completa o parcial del vermis cerebeloso con continuidad de ambos hemisferios en línea media y es de

causa desconocida. La gravedad de la malformación por neuroimagen suele correlacionarse con mayor clínica. Aparte de los síntomas habituales en trastornos del desarrollo de tronco y cerebelo, los pacientes suelen presentar movimientos de la cabeza estereotipados persistentes, en forma de 8 o hacia los lados, por afectación de las conexiones vestibulares.

Malformaciones del tronco cerebral

Trastornos de disinervación congénita de pares craneales

El término *síndrome de Moebius* se ha usado clásicamente para describir pacientes con disfunción múltiple de pares craneales, más frecuentemente, la asociación de los pares craneales VI y VII. En los últimos años este término va siendo sustituido por el de disgenesia de tronco.

La mayoría de estos trastornos, que se manifiestan como anomalías del desarrollo de los pares craneales que provocan movilidad anormal de ojos y cara, no presentan anomalías en neuroimagen. Una excepción es la parálisis de la mirada horizontal con escoliosis progresiva, que se asocia a una imagen en mariposa de protuberancia y bulbo en la resonancia. Se trata de un trastorno recesivo por mutación de *ROBO3*, que codifica a un receptor requerido para la guía axonal.

La pérdida de función del gen *HOXA1*, que es necesario para la correcta especificación de los rombómeros 4 y 5, el oído interno y el corazón, provoca un cuadro de herencia autosómica recesiva caracterizado por la afectación de múltiples pares craneales, sordera neurosensorial, alteraciones vasculares intracraneales y defectos del tracto de salida cardíaco.

Varios defectos de disinervación de pares craneales están causados por defectos en genes relacionados con la formación y/o la supervivencia de los pares craneales y la guía axonal como, por ejemplo, el síndrome de Duane radial ray por mutación en *SALL4*, el síndrome de Duane por mutación en *CHN1* y los síndromes de fibrosis congénita de la musculatura extraocular por mutación en genes que codifican tubulinas (*TUBB3*, *TUBB2B*, *PHOX2A* y *KIF21A*).

Malformaciones de tronco y cerebelo

Malformaciones asociadas a agiria-paquigiria

Puede encontrarse hipoplasia de tronco y cerebelo en ciertos casos de agiria-paquigiria, como las tubulinopatías, mutaciones en *RELN* o *VLDLR*, o los defectos del complejo distroglicano-laminina.

Hipoplasia pontocerebelosa

La mutación en genes que codifican endonucleasas tRNA de *splicing*, como *TSEN 54*, *TSEN34*, *TSEN2* y *TSEN15*, provoca una importante afectación del neurodesarrollo que cursa con una grave hipoplasia pontocerebelosa. Presentan una mayor afectación de los hemisferios cerebelosos que el vermis, lo que le ha dado el nombre de imagen en libélula en la imagen coronal de RM. La afectación de los genes *VRK1*, *EXOSC3*, *EXOSC8* y *SLC25A46* asocia hipoplasia pontocerebelosa con atrofia espinal infantil y mutaciones en el gen *RARS2* se acompañan de lactato elevado.

Otros trastornos que cursan con hipoplasia pontocerebelosa ocurren por afectación de varios genes importantes para el desarrollo del cerebelo. Algunos ejemplos son mutaciones en el gen *CASK*, ligado a X, que cursa con microcefalia grave y afecta casi exclusivamente a mujeres, por ser letal en varones; el gen *PTF1A*, que cursa también con agenesia pancreática, o mutaciones recesivas en el gen *CHMP1A*, que se acompañan de microcefalia progresiva.

Una hipoplasia pontocerebelosa caracterizada por una progresiva pérdida de volumen es característica de trastornos de la glicosilación tipo 1a, un trastorno recesivo por afectación el gen *PMM2*, requerido para el proceso de la N-glicosilación de las proteínas. Los pacientes suelen presentar una afectación multisistémica, en forma de coagulopatía, distribución anormal de la grasa corporal, neuropatía periférica o degeneración retiniana.

Aparte de las causas genéticas, alteraciones adquiridas durante el período prenatal y/o posnatal, también puede causar hipoplasia de tronco y cerebelo. Se ha descrito, por ejemplo, en el contexto de prematuridad extrema.

Displasia pontina tegmental en gorra

Esta malformación presenta un acúmulo característico de tejido en la zona dorsal de la protuberancia, en forma de gorra y una hipoplasia muy grave de los pedúnculos cerebelosos medios. Los pacientes presentan múltiples neuropatías craneales, con afectación principal vestibulococlear, paresia

facial, anestesia trigeminal y disfunción deglutoria. Algunos pacientes también presentan otras malformaciones como cardiopatías, renales o defectos vertebrales y costales. Se desconoce la causa.

Síndrome de Joubert/malformación en diente molar

Una imagen en diente molar a nivel de tronco en un corte axial de resonancia craneal es patognomónica del síndrome de Joubert (fig. 183-4). Estos pacientes presentan hipotonía, movimientos oculares anómalos y apneas. Algunos pacientes presentan distintas combinaciones de polidactilia, retinopatía, afectación renal y hepática; por lo tanto, su diagnóstico precoz permitirá una monitorización clínica de los distintos órganos diana. Actualmente se conocen más de 150 genes implicados en esta ciliopatía, de herencia autosómica recesiva, excepto en el caso de *OFD1*, que es ligado a X.

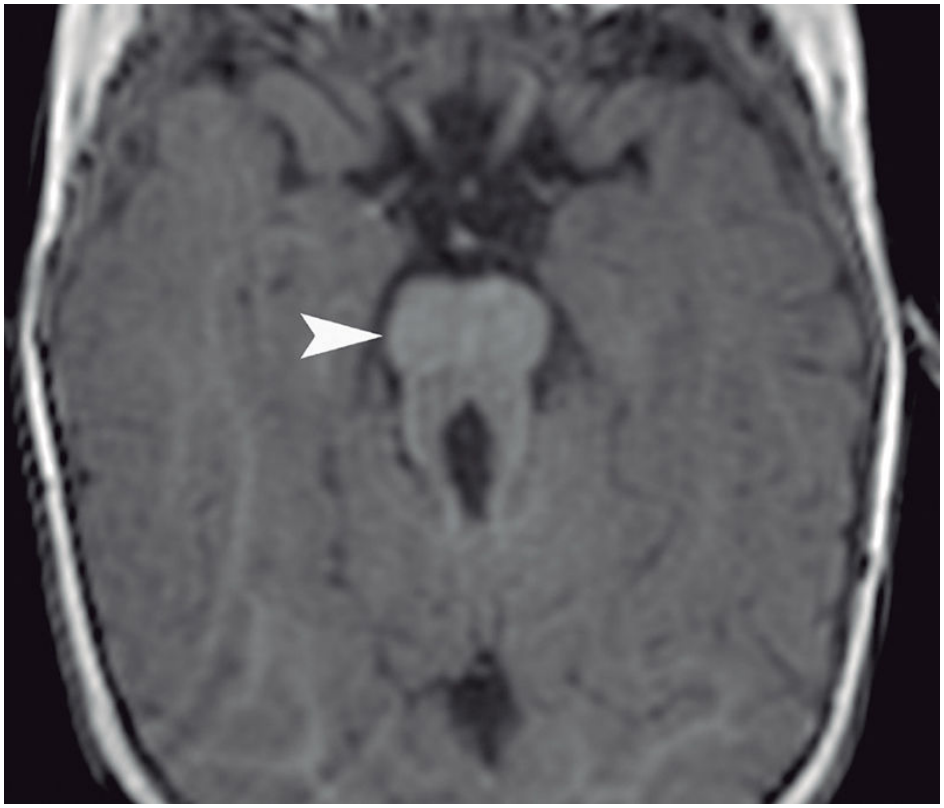


FIGURA 183-4 RM craneal (axial T1) que muestra imagen típica «en diente molar» *(punta de flecha)* del síndrome de Joubert. Paciente afecta de mutación en *C5orf42*. (Por cortesía de la Dra. É. Vázquez, Neurorradiología Pediátrica, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona.)

Alteraciones de la fosa posterior ósea

Malformación de Chiari tipo 1

Consiste en una fosa posterior ósea hipoplásica. Esta malformación presenta un desarrollo del cerebelo normal, aunque con un compromiso de espacio para contenerlo, lo que genera sintomatología por herniación de las amígdalas cerebelosas a través del agujero magno y posible compresión secundaria de las estructuras del tronco. Existe agregación familiar, aunque las bases genéticas son todavía muy poco conocidas.

Cuadro clínico

La sintomatología más frecuente en malformaciones de tronco y cerebelo incluye hipotonía, retraso del desarrollo motor, *nistagmus* y alteración del

control motor visual, ya desde los primeros meses de vida. Los pacientes más afectados pueden presentar dificultades para la alimentación, apneas y/o espasticidad. También pueden observarse signos de neuropatías craneales, como movimientos oculares anómalos, ptosis, paresia facial, anestesia corneal o trastornos de audición.

Diagnóstico

Una caracterización detallada de la malformación de fosa posterior por neuroimagen, determinará los estudios genéticos o de otro tipo a realizar en cada caso. En la tabla 183-2 se indican las pruebas genéticas aconsejadas en cada una de las malformaciones más prevalentes de fosa posterior.

Tabla 183-2

Malformaciones de fosa posterior

Malformación	Etiología principal	Pruebas diagnósticas
Malformaciones del cerebelo		
Dandy-Walker	Variantes de número de copia* (deleción 6p terminal [gen *FOXC1*])	*Microarray* cromosómico Exoma
Hipoplasia cerebelosa	Variantes de número de copia Síndrome PHACES (mosaicismo somático)	*Microarray* cromosómico Exoma
Hiperplasia cerebelosa	En síndromes de hipercrecimiento: Sotos, Costello o por activación de la vía mTOR	Secuenciación dirigida Exoma
Displasia cerebelosa	Asociada a cerebelos hipoplásicos (distroglicanopatías, síndrome de Joubert, etc.) Síndrome de Chudley-McCullough *(GPSM2)*	Secuenciación dirigida Panel génico o exoma
Rombencefalosinapsis	Causa desconocida	NA
Malformaciones del tronco cerebral		
Trastornos de disinervación de los pares craneales	Varios genes implicados: *ROBO3*, *HOXA1*, *SALL4*, *CHN1*, síndromes de fibrosis congénita de la musculatura extraocular *(TUBB3*, *TUBB2B*, *PHOX2A*, *KIF21A)*	Secuenciación dirigida Panel génico o exoma
Malformaciones del tronco y el cerebelo		
Malformaciones asociadas a agiria-paquigiria	Principalmente *RELN*, tubulinopatías, distroglicanopatías	Panel génico o exoma
Hipoplasia pontocerebelosa	Genes de endonucleasas tRNA de *splicing*, *EXOSC3*, *VRK1*, *RARS2*, *CASK* (lig a X), *PTF1A*, trastornos de glicosilación	Panel génico o exoma

Malformación	Etiología principal	Pruebas diagnósticas
Displasia pontina tegmental en gorra	Causa desconocida	NA
Síndrome de Joubert y otros trastornos con signo del diente molar	Genes que codifican proteínas del cilio primordial (ciliopatías)	Panel génico o exoma
Malformación del componente óseo de la fosa posterior		
Malformación de Chiari tipo 1	Multifactorial: variantes genéticas (somitogénesis y desarrollo vascular fetal) y ambiental	NA

NA: no aplicables en el momento actual en la práctica clínica. El mayor conocimiento de las etiologías y el avance de las técnicas genéticas permitirán probablemente una aplicación clínica en breve.

* «Variantes de número de copia» se refiere a deleciones o duplicaciones genómicas

Tratamiento

El tratamiento es sintomático de las alteraciones motrices secundarias a la grave hipotonía, que pueden requerir rehabilitación y ortesis. Además, debido al importante papel que tiene el cerebelo en las funciones cognitivas, muchos pacientes precisarán necesidades educativas especiales. En caso de malformación de Chiari tipo 1 sintomática o que produzca alteraciones importantes en la dinámica del LCR, se realizará cirugía descompresiva de fosa posterior.

Hidrocefalia

Las causas más frecuentes de hidrocefalia son las adquiridas, por cualquier afectación que impida la circulación normal del LCR. Puede ocurrir como consecuencia de una obstrucción mecánica de la circulación habitual, por un tumor o una malformación (hidrocefalia obstructiva no comunicante) o por una inflamación meníngea o hemorragia que provoque una distorsión de las granulaciones aracnoideas y una disminución de la capacidad de reabsorción del LCR a este nivel (hidrocefalia arreabsortiva o comunicante). Aunque frecuentemente esto ocurre en la época pediátrica

(incluso prenatal), en el adulto existe una forma adquirida de hidrocefalia comunicante, llamada *síndrome de hidrocefalia normopresiva del adulto*, que se manifiesta como un trastorno de la marcha, deterioro intelectual e incontinencia urinaria y que presenta una dilatación del sistema ventricular con presión normal del LCR.

Existe un trastorno genético que cursa con hidrocefalia por estenosis congénita del acueducto de Silvio. Se produce por mutación en *L1CAM*, un gen ligado a X, que afecta a varones y cursa también con discapacidad intelectual. Existen otras causas genéticas de hidrocefalia congénita, que son raras. Las conocidas hasta el momento presentan una herencia autosómica recesiva.

Enfermedades neurocutáneas

Las enfermedades neurocutáneas comprenden varias entidades que comparten la afectación común del sistema nervioso y la piel. Entre ellas, las más frecuentes son la neurofibromatosis tipo 1 y el complejo esclerosis tuberosa. Otras entidades clásicamente agrupadas bajo este nombre son la neurofibromatosis tipo 2, la enfermedad de Sturge-Weber o la enfermedad de von Hippel-Lindau.

Neurofibromatosis tipo 1

Concepto y etiopatogenia

La neurofibromatosis tipo 1 (NF1) se produce por una mutación del gen supresor de tumores *NF1*, que codifica la proteína neurofibromina. Afecta a 1/3.000 individuos aproximadamente. Es una enfermedad multisistémica que afecta a la piel, al sistema nervioso y al hueso, entre otros. Tiene penetrancia completa y expresividad variable, es decir, presenta mayor número de manifestaciones clínicas a medida que avanza la edad. La NF1 predispone a sufrir tumores tanto benignos como malignos. Los más frecuentemente asociados son los neurofibromas, el glioma de nervio óptico, el tumor maligno de la vaina de nervio periférico, el tumor estromal gastrointestinal, el tumor carcinoide duodenal y el feocromocitoma. También presentan mayor riesgo de cáncer de mama, glioblastomas y leucemia.

Anatomía patológica

Las manchas café con leche son áreas de hiperpigmentación que están presentes desde el nacimiento y aumentan en tamaño y número durante los primeros años de vida. Otras lesiones hiperpigmentadas típicas de NF1 son las pecas, que se localizan preferentemente en las zonas intertriginosas (moteado axilar o inguinal).

Los neurofibromas son tumores benignos derivados de los elementos de sostén del nervio (fibroblastos, células perineurales y células de Schwann) que suelen aparecer generalmente en la adolescencia. Pueden ser cutáneos,

subcutáneos o plexiformes. Estos últimos tienden a invadir estructuras vecinas y pueden producir deformidades importantes.

Los nódulos de Lisch son hamartomas melanocíticos del iris, y los gliomas de las vías ópticas suelen ser astrocitomas pilocíticos.

Cuadro clínico

En los niños, son frecuentes las manchas café con leche y los trastornos del aprendizaje y déficit de atención con hiperactividad, aunque la discapacidad intelectual es muy inusual. En el adulto, pueden aparecer déficits neurológicos, resultado de la presencia de patología cerebrovascular, tumores y malformaciones craneales y espinales.

Las complicaciones vasculares se relacionan con la presencia de estenosis u oclusiones arteriales carotídeas y cerebrales, aneurismas o enfermedad de moya-moya. Debe vigilarse la aparición de hipertensión arterial, que puede ser idiopática o secundaria a la estenosis displásica de las arterias renales o a un feocromocitoma subyacente.

Los neurofibromas cutáneos suelen ser asintomáticos, pero en algunos casos producen prurito o escozor intermitente. Los subcutáneos se desarrollan sobre el nervio periférico y pueden causar dolor y déficits neurológicos y, ocasionalmente, malignizarse, dando lugar a un tumor maligno de la vaina del nervio periférico. Los neurofibromas plexiformes típicamente se manifiestan al nacer y pueden continuar creciendo lo largo del nervio e incluso llegar a zonas del plexo, y tienen también riesgo de malignización. El crecimiento intrarraquídeo de los neurofibromas llega a producir síntomas compresivos medulares. Los gliomas aparecen en cualquier parte del cerebro, pero tienen predilección por el nervio óptico y, en segundo lugar, por el tronco cerebral. Aproximadamente el 15% de los pacientes con NF1 presentará un glioma óptico. Generalmente se trata de astrocitomas pilocíticos benignos, asintomáticos y en muchos se produce una regresión espontánea. Los gliomas que aparecen fuera del nervio óptico, los sintomáticos y los que se desarrollan en la edad adulta suelen ser más agresivos y se asocian a un peor pronóstico.

Los pacientes con NF1 pueden desarrollar varias manifestaciones esqueléticas, como displasia del ala de esfenoides, displasia tibial congénita, osteopenia y escoliosis.

Diagnóstico

El diagnóstico de la NF1 se basa en los criterios del *National Institute of Health* (NIH) de 1988 (cuadro 183-1). Dichos criterios recogen las manifestaciones más características de la enfermedad, entre ellas, las múltiples manchas café con leche, que aparecen ya en los primeros meses de vida. Posteriormente, con la edad, aparecen otras manifestaciones como los neurofibromas. Aunque no esté todavía incluida en los criterios diagnósticos, a efectos prácticos, la detección de una mutación patogénica en NF1 permite un diagnóstico precoz de la enfermedad, incluso cuando todavía no han aparecido manifestaciones suficientes para hacer un diagnóstico clínico.

Cuadro 183-1 Criterios diagnósticos de la neurofibromatosis tipo 1 (*National Institute of Health*, NIH, 1988)

Dos o más de los siguientes:

- Seis o más manchas café con leche (> 0,5 cm en niños o > 1,5 cm en adultos)
- Dos o más neurofibromas o un neurofibroma plexiforme
- Pecas axilares o inguinales
- Glioma óptico
- Dos o más nódulos de Lisch
- Una displasia ósea (displasia del ala del esfenoides o adelgazamiento de la cortical de huesos largos +/– seudoartrosis)
- Familiar de primer grado afectado

Tratamiento

Dependerá de las complicaciones que presenten las distintas manifestaciones de la enfermedad. Los gliomas sintomáticos de las vías ópticas se tratan con quimioterapia. La radioterapia no es recomendable, por el riesgo de favorecer la malignización y el desarrollo de vasculopatía inducida por la radiación.

Complejo esclerosis tuberosa

Concepto y etiopatogenia

El complejo esclerosis tuberosa (CET) es una enfermedad hereditaria autosómica dominante, por mutación en uno de los genes *TSC1* o *TSC2*. Tiene una frecuencia de 1/6.000. Se caracteriza por desarrollar hamartomas o tumores benignos en el sistema nervioso central, la retina, la piel, el pulmón, el riñón y el corazón principalmente. La formación de tumores en el CET sigue un modelo de doble *hit*, es decir, el crecimiento del tumor se inicia cuando una célula presenta una mutación en el alelo salvaje de *TSC1* o *TSC2* (el que no presentaba la mutación inicialmente), lo que provoca una mayor activación de la vía mTOR en un grupo celular.

Anatomía patológica

Las lesiones cutáneas son de dos tipos: hipopigmentadas (máculas acrómicas, lesiones en confeti) o proliferativas. Entre estas últimas se encuentran los angiofibromas faciales, formados por elementos vasculares y tejido conectivo, y que se distribuyen por nariz, mejillas y mentón; los fibromas ungueales y los colagenomas (o placa chagrín), cuya localización más frecuente es la frente (placa fibrosa cefálica) y la zona lumbar.

En el cerebro los pacientes presentan nódulos subependimarios en la zona periventricular y displasias corticales llamadas túberes. Frecuentemente se observan líneas de migración radial en sustancia blanca que unen ambas estructuras y que dibujan el camino de las células mutadas desde su origen en los nódulos de la zona ventricular en su camino hacia el córtex (fig. 183-5). En un 20% de los casos aparece un astrocitoma subependimario de células gigantes, que se produce por un crecimiento progresivo de un nódulo subependimario por encima de 1 cm. Suele ocurrir en la infancia o la adolescencia y es muy raro por encima de los 25 años.

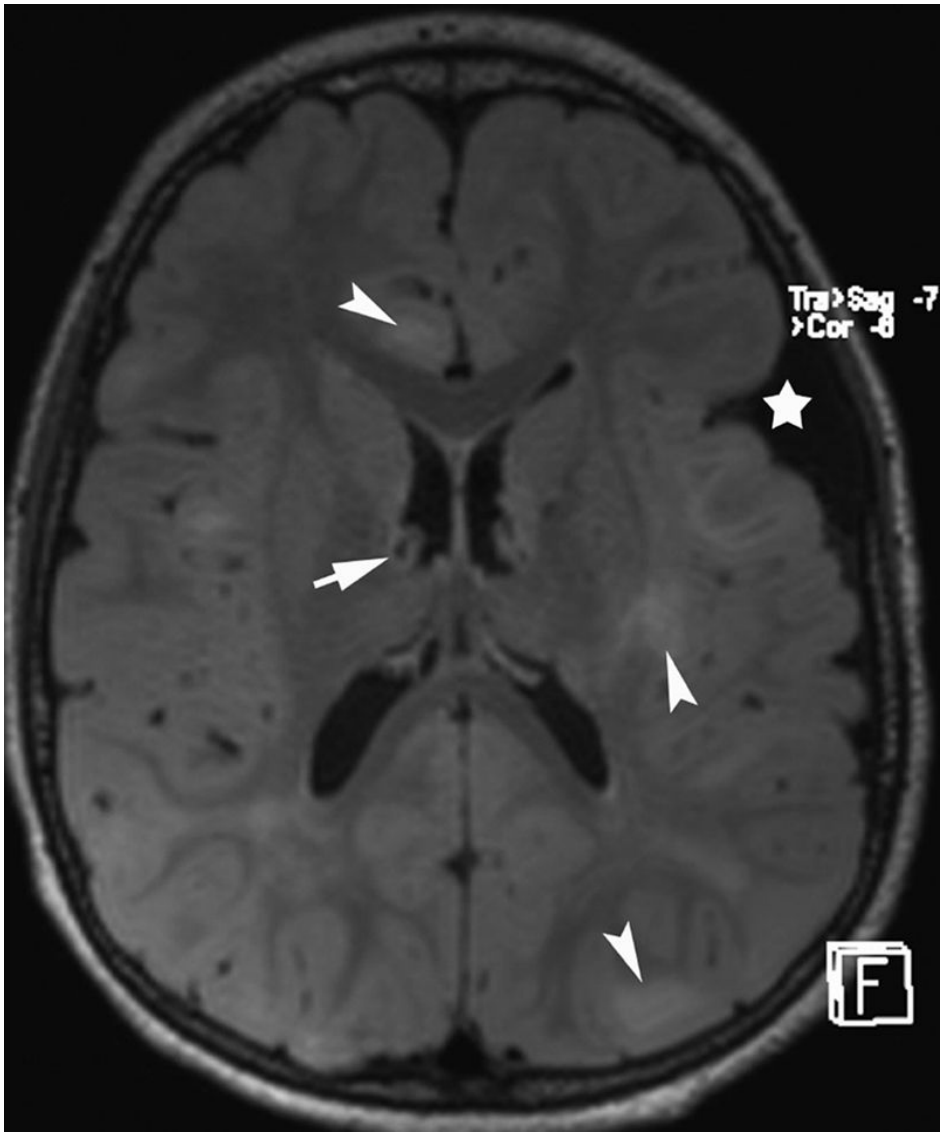


FIGURA 183-5 Paciente afecto de complejo esclerosis tuberosa por mutación en *TSC2*. En la RM craneal (axial FLAIR) se observan nódulos subependimarios *(flecha),* múltiples túberes *(puntas de flecha)* y un quiste aracnoideo izquierdo *(estrella).* (Por cortesía del Dr. P. Caruso, Neurorradiología Pediátrica, Massachusetts General Hospital, Boston.)

En el corazón los pacientes presentan rabdomiomas cardíacos, que frecuentemente son múltiples y aparecen ya en el período prenatal. La mayoría involuciona a partir del nacimiento y raramente son sintomáticos.

Los angiomiolipomas pueden aparecer en cualquier órgano, pero predominan a nivel renal.

La linfangioleiomiomatosis es una enfermedad pulmonar que aparece casi exclusivamente en mujeres, caracterizada por la proliferación de células musculares lisas inmaduras que acaba destruyendo y quistificando el parénquima pulmonar.

Cuadro clínico

Las lesiones cerebrales determinan una disminución de las habilidades cognitivas, que puede oscilar desde una leve afectación hasta una discapacidad intelectual profunda y epilepsia, que muy frecuentemente es farmacorresistente. Cuanto más precoz y resistente sea la epilepsia, mayor será el riesgo de presentar un trastorno del espectro autista.

Los angiomiolipomas renales pueden provocar una insuficiencia renal o hemorragias agudas, que siguen siendo la causa más frecuente de mortalidad en estos pacientes.

La linfangioleiomiomatosis puede llegar a provocar insuficiencia respiratoria. Se ha descrito empeoramiento franco de la lesión pulmonar durante el embarazo o con el uso de anticonceptivos.

Diagnóstico

Los criterios para el diagnóstico de CET se encuentran en el cuadro 183-2.

Cuadro 183-2 Criterios diagnósticos del complejo esclerosis tuberosa (Consenso Internacional sobre CET, 2012)

A. Criterios diagnósticos genéticos

La identificación de una mutación patogénica en *TSC1* o *TSC2* en DNA obtenido de tejido normal (habitualmente linfocitos de sangre periférica) es suficiente para hacer un diagnóstico definitivo de CET. Una mutación patogénica se define como aquella que claramente inactiva la función de las proteínas codificadas por *TSC1* y *TSC2* (p. ej., una mutación sin sentido o una inserción o deleción que rompa el marco de lectura), que impide la síntesis proteica (p. ej., grandes deleciones genómicas) o una mutación de cambio de sentido cuyo

efecto en la función de la proteína ha sido establecida mediante estudios funcionales (www.lovd.nl/TSC1, www.lovd/TSC2 y Hoogeveen-Westerveld et al., 2012 y 2013). Cualquier variante en *TSC1* o *TSC2* cuyo efecto en la función es menos cierto, no cumple criterio de patogenicidad y no es suficiente para hacer un diagnóstico definitivo de CET. Dado que entre un 10% y un 25% de pacientes afectos de CET tienen estudios mutacionales de *TSC1/TSC2* negativos, un resultado normal no excluye el diagnóstico y no afecta al uso de los criterios clínicos.

Diagnóstico definitivo: dos criterios mayores o un criterio mayor y dos menores.

Diagnóstico posible: un criterio mayor o dos o más criterios menores.

B. Criterios diagnósticos clínicos

Criterios mayores

1. Máculas hipocrómicas (tres o más, de al menos 5 mm de diámetro)
2. Angiofibromas faciales (tres o más) o placa fibrosa cefálica
3. Fibromas ungueales (dos o más)
4. Placa chagrín
5. Hamartomas retinianos múltiples
6. Displasias corticales[a]
7. Nódulos subependimarios
8. Astrocitoma subependimario de células gigantes
9. Rabdomioma cardíaco
10. Linfangioleiomiomatosis[b]
11. Angiomiolipomas (dos o más)[b]

Criterios menores[c]

1. Lesiones cutáneas hipomelanóticas en confeti (< 5 mm)
2. Hoyuelos múltiples en esmalte dentario (tres o más)
3. Fibromas intraorales (dos o más)
4. Placa acrómica en retina

5. Quistes renales múltiples
6. Hamartoma no renal

---

[a] El término displasia cortical incluye los túberes corticales y las líneas de migración radial en sustancia blanca.

[b] Cuando estos dos criterios están presentes, contabilizan sólo como un criterio mayor y se requiere la presencia de otros factores de CET para el diagnóstico definitivo.

[c] Cambios respecto a criterios diagnósticos previos de 1998: en los criterios revisados de 2012 se eliminaron los criterios menores de pólipos rectales y quistes óseos por su inespecificidad. El antiguo criterio menor de líneas de migración radial en sustancia blanca ha pasado a formar parte del criterio mayor de displasias corticales.

Tratamiento

Puesto que las células patológicas en los pacientes con CET presentan una activación de la vía mTOR, los inhibidores de mTOR, como sirolimus (rapamicina) y everolimus, pueden ser útiles como tratamiento de algunas manifestaciones. Su uso ya está reconocido para el tratamiento del astrocitoma subependimario de células gigantes y de los angiomiolipomas renales. También parece que pueden ser útiles en el manejo de otras manifestaciones de la enfermedad, como la epilepsia, la linfangioleiomiomatosis, los angiofibromas faciales o los rabdomiomas cardíacos sintomáticos, aunque se precisan más estudios para generalizar su uso clínico en estas indicaciones.

La resección quirúrgica está indicada para los astrocitomas subependimarios de células gigantes sintomáticos de forma aguda y una derivación ventriculoperitoneal puede ser necesaria en estos casos. En caso de tumor asintomático en crecimiento, tanto la resección quirúrgica como el uso de inhibidores de mTOR son adecuados y la decisión de la opción más adecuada se realizará en cada caso individualmente.

El manejo de la epilepsia en el CET es muy parecido al de otras epilepsias focales, aunque con ciertas particularidades, por ejemplo, la excelente respuesta de los espasmos infantiles a la vigabatrina. Algunos pacientes pueden requerir la resección de un foco epileptógeno en caso de epilepsia resistente a tratamiento, aunque, debido a los múltiples túberes, más adelante podría aparecer otro foco farmacorresistente.

Los trastornos psiquiátricos, principalmente la depresión y la ansiedad generalizada, son muy frecuentes en esta enfermedad y suelen requerir tratamientos como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

Otras enfermedades neurocutáneas

Existen muchas otras enfermedades que comparten una afectación principal del SNC y la piel, aunque son mucho más raras. Entre ellas encontramos las siguientes.

La *neurofibromatosis tipo 2*, de herencia dominante por mutación en el gen *NF2*, se caracteriza por schwannomas vestibulares, que pueden asociarse a otros tumores como schwannomas en otros nervios, meningiomas, gliomas y neurofibromas. El examen oftalmológico permite detectar opacidades lenticulares subcapsulares, que son un criterio diagnóstico de la enfermedad.

El *síndrome de Sturge-Weber* asocia un angioma cutáneo de la mitad de la cara (*nevus flammeus* o en vino de Oporto), con un angioma ipsilateral de cerebro y leptomeninges. Es causado por una mutación en mosaico del gen *GNAQ* en ectodermo. Suele producir epilepsia focal refractaria y una hemiparesia progresiva.

La *enfermedad de von Hippel-Lindau* es una enfermedad autosómica dominante por mutación del gen *VHL*, que se caracteriza por la aparición de hemangioblastomas cerebelosos y retinianos, quistes y tumores renales, pancreáticos y de otros órganos.

La *melanosis neurocutánea* asocia un *nevus* gigante, normalmente en tronco, con una infiltración melanoblástica de las leptomeninges del cerebro y la médula espinal. Es un mosaicismo por mutación somática en el codón 61 de *NRAS*, que provoca la activación de este oncogén. El espectro clínico puede variar desde pacientes asintomáticos hasta retraso del desarrollo, epilepsia o hidrocefalia.

El *síndrome del* nevus *sebáceo lineal* se caracteriza por un *nevus* sebáceo congénito, localizado generalmente en cabeza o cuello, que sigue las líneas de Blaschko. Se asocia frecuentemente a malformaciones oculares y/o cerebrales ipsilaterales como hemimegalencefalia, displasias corticales y alteraciones de la sustancia blanca, que condicionan discapacidad

intelectual, epilepsia y/o trastornos motrices. Se trata de una RASopatía en mosaico, es decir, es causado por una mutación somática activante en un gen de la vía MAPK-RAS (genes *HRAS*, *KRAS*, *NRAS*), la cual promueve el crecimiento celular y está en íntima relación con la vía mTOR.

La *hipomelanosis de Ito* se considera hoy en día un cajón de sastre para varias alteraciones genéticas en mosaico que afectan al ectodermo y, por tanto, a sus posteriores derivados, el SNC y la piel. Suele asociar malformaciones del SNC con trastornos pigmentarios, los cuales frecuentemente presentan una distribución siguiendo las líneas de Blaschko.

Bibliografía especial

Barkovich AJ, Guerrini R, Kuzniecky RI, Jackson GD, Dobyns WB. A developmental and genetic classification for malformations of cortical development: update 2012. *Brain J Neurol*. 2012;135(5):1348–1369.

Copp AJ, Stanier P, Greene NDE. Neural tube defects: recent advances, unsolved questions, and controversies. *Lancet Neurol*. 2013;12(8):799–810.

Curatolo P, Bombardieri R, Jozwiak S. Tuberous sclerosis. *Lancet*. 2008;372(9639):657–668.

Doherty D, Millen KJ, Barkovich AJ. Midbrain and hindbrain malformations: advances in clinical diagnosis, imaging, and genetics. *Lancet Neurol*. 2013;12(4):381–393.

Hirbe AC, Gutmann DH. Neurofibromatosis type 1: a multidisciplinary approach to care. *Lancet Neurol*. 2014;13(8):834–843.

Enfermedades metabólicas y carenciales del sistema nervioso

M. Arias Gómez

Introducción

Los cuadros de disfunción del SNC producidos por enfermedades sistémicas, estados carenciales e intoxicaciones reciben la denominación general de encefalopatías, de espectro clínico muy amplio que abarca síndromes confusionales que se pueden acompañar de déficits focales, movimientos involuntarios, crisis comiciales y disautonomía. Las encefalopatías agudas constituyen la primera causa de asistencia neurológica inmediata. Hasta el 40% de los ingresados en unidades de cirugía y de cuidados intensivos presentan síndromes confusionales. El *delirium* es el síndrome confusional agitado, en el que el paciente presenta temblor, taquicardia, midriasis y sudoración por hiperactividad simpática.

El oxígeno y la glucosa, vehiculados por la circulación sanguínea, son soporte principal de la actividad encefálica; en el paciente encefalopático, la primera medida será valorar las funciones respiratoria y cardiocirculatoria, y la glucemia, para proceder inmediatamente a su restablecimiento si se hallasen perturbadas. Posteriormente se realizará una historia clínica detallada, valorando estado de consciencia, orientación, memoria, contenido y curso del pensamiento, situación emocional y actividad psicomotora. También se prestará especial atención a los signos de disfunción hemisférica y del tronco cerebral, así como a la presencia de respuestas de descerebración y descorticación, mioclonías y asterixis.

Encefalopatía isquémica y anóxica

Concepto

Es la afección del sistema nervioso central por isquemia o hipoxia difusa.

Etiología

La isquemia cerebral global tiene múltiples causas, entre ellas la parada cardíaca, el estado de *shock* y la cirugía cardíaca compleja. En la insuficiencia respiratoria por obstrucción de la vía aérea, enfermedad pulmonar, parálisis de la musculatura respiratoria, «mal de las alturas» e intoxicaciones por CO, cianuro y nitroprusiato, se produce hipoxia/anoxia con flujo cerebral normal.

La encefalopatía de causa pulmonar es debida a insuficiencia de la función ventilatoria por lesiones del SNC (infartos, tumores, ELA, EM, siringobulbia-siringomielia) o periférico (síndrome de Guillain-Barré y otras neuropatías, hiposensibilidad del seno carotídeo, miastenia grave, miopatías) y deformidades de la caja torácica, obesidad y diversas enfermedades pleuropulmonares, que pueden determinar hipercapnia (PCO_2 en sangre arterial > 60 mm Hg) con o sin hipoxemia.

La HTA complicada con encefalopatía puede ser esencial o secundaria a enfermedad renal, suprarrenal y eclampsia. El síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR) tiene una etiología diversa (cuadro 184-1). La cocaína y otras drogas ilícitas, y también medicaciones con acción simpaticomimética, pueden causar un SLPR o producir vasoconstricción arterial segmentaria (síndrome de Call-Fleming), que también puede revertir.

Cuadro 184-1 Causas del síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible

Encefalopatía hipertensiva
Eclampsia

Púrpura trombocitopénica trombótica
Insuficiencia renal
Síndrome hemolítico urémico
Vasculitis (lupus, granulomatosis con poliangitis, poliarteritis nudosa)
Endocrinopatías (feocromocitoma, coma hipoglucémico, aldosteronismo primario)
Porfiria
Transfusiones
Drogas (cocaína, anfetamina, metanfetamina)
Fármacos inmunodepresores (ciclosporina A, tacrolimus)
Fármacos inmunomoduladores (interferón α, inmunoglobulinas)
Eritropoyetina
Fármacos quimioterápicos (vincristina, cisplatino, citarabina)

Anatomía patológica

La isquemia produce lesiones que tienden a localizarse en territorios frontera de las grandes arterias del polígono de Willis. Dependiendo del tiempo y la cuantía de la reducción del flujo, los cambios ocasionados pueden ser mínimos o producir necrosis. En caso de anoxia, las neuronas del hipocampo y las células de Purkinje son las más afectadas, seguidas de determinadas capas de la corteza cerebral y de los ganglios basales. El tronco cerebral y la médula espinal son los más resistentes a la hipoxia.

Patogenia

Para cada 100 g de tejido encefálico la cuantía normal del flujo sanguíneo se sitúa entre 50 y 75 mL/min. Por debajo de los 18 mL/min se produce despolarización (penumbra isquémica potencialmente reversible), y con menos de 10 mL, muerte neuronal. La duración de la hipoperfusión es un factor de capital importancia («tiempo es cerebro»). El insulto isquémico cerebral no suele ser uniforme y, así, determinadas zonas pueden sufrir solamente una situación de penumbra isquémica potencialmente reversible.

La isquemia cerebral global causa daño neuronal a través de unos eventos resumidos en la figura 184-1. En las zonas con isquemia, la muerte

neuronal se produce por necrosis, desencadenada por excitotoxicidad. El glutamato y el aspartato provocarán un aumento del calcio intracelular y de la actividad de la sintasa del óxido nítrico. También juegan un papel importante diversas citocinas proinflamatorias (IL-1 y TNF-α) que causan rotura de la barrera hematoencefálica (BHE). Por el contrario, en zonas de penumbra isquémica la muerte neuronal surge por apoptosis, un mecanismo de muerte celular programada que produce encogimiento celular con fragmentación genómica, pero sin disrupción de las membranas ni inflamación, que evita el daño de células circundantes.

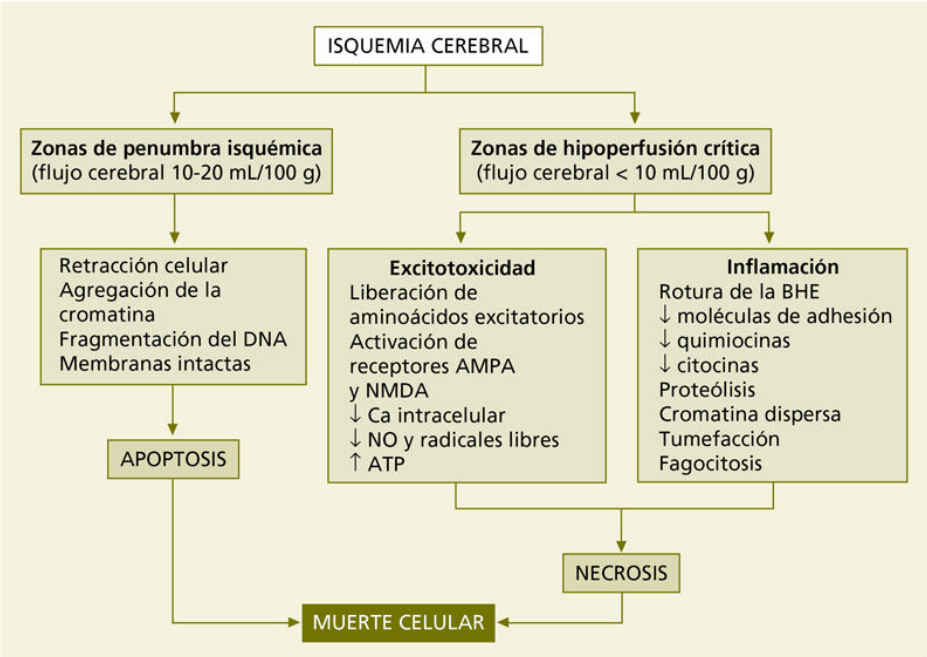


FIGURA 184-1 Fisiopatología de la isquemia cerebral: apoptosis y necrosis. BHE: barrera hematoencefálica; NO: óxido nítrico.

Sujetos no adaptados a la escasez de oxígeno de las altas cumbres pueden sufrir el «mal de las alturas» y presentar edema de papila y cerebral, que afecta a la sustancia blanca y, particularmente, al esplenio del cuerpo calloso. Un desproporcionado aumento del flujo cerebral, que trata de compensar la hipoxia, es la causa de tal edema. En la encefalopatía hipertensiva, la elevación brusca de la presión arterial desborda los mecanismos de autorregulación del flujo cerebral y produce un cuadro encefalopático por edema vasogénico. En el SLPR el daño endotelial y la

pérdida de la autorregulación cerebrovascular son la causa de la rotura de la BHE y la trasudación vascular, con edema parenquimatoso mixto (vasogénico y citotóxico).

Cuadro clínico

Consiste en reducción del nivel de consciencia, que se puede seguir de crisis comiciales. Las zonas encefálicas más susceptibles sufrir un daño permanente por isquemia e hipoxia tras una parada cardiorrespiratoria condicionan las secuelas transitorias o permanentes: amnesia anterógrada, afasias transcorticales, ceguera cortical, ataxia, «síndrome del hombre en el barril». Los estados mantenidos de hipoxia y/o isquemia cerebral relativa pueden producir síndromes confusionales con o sin agitación psicomotora, más patentes por la noche, y en los que la administración de sedantes para tratar el *delirium* suponen un riesgo añadido.

Una parada cardiorrespiratoria superior a 3-4 min suele causar coma profundo. Aunque se logre la restauración de la función cardiorrespiratoria, el paciente va a permanecer en coma con estado de hipotonía; posteriormente presentará posturas de descorticación y/o descerebración, mioclonías y crisis comiciales. La evolución posterior dependerá del tiempo de hipoxia e isquemia, y del estado previo del cerebro, pero también de otras circunstancias, como la glucemia, la toma de antiagregantes y la situación de hipotermia.

El paciente en estado de coma postanoxia-isquemia cerebral puede evolucionar hacia la muerte cerebral, quedar en un estado vegetativo persistente, derivar hacia un estado de mínima consciencia o recuperar la consciencia con o sin secuelas. En algunos casos pueden presentarse empeoramientos tardíos, con cuadros clínicos de disfunción frontal, de los ganglios basales o del cerebelo, y descontrol de los esfínteres. El deterioro retardado postanóxico es particularmente frecuente en adultos con intoxicación por CO, que produce edema y desmielinización difusa de los hemisferios cerebrales (mielinopatía de Grinker) y puede ser reversible.

La encefalopatía pulmonar da lugar a cefalea, déficit de atención, somnolencia y, en casos graves, estupor y coma. Pueden observarse asterixis y mioclonías; también edema de papila y ausencia de pulso venoso en el fondo de ojo, debidos a hipertensión intracraneal.

El cuadro clínico de la encefalopatía hipertensiva es muy variable, abarcando síndromes confusionales, crisis comiciales, signos focales y pérdida de visión; los pacientes no siempre presentan edema de papila. El síndrome de Call-Fleming cursa con cefalea explosiva, déficits focales y crisis comiciales. La clínica del SLPR combina síntomas encefalopáticos difusos (cefalea, letargo, estupor o coma) con crisis comiciales y déficits focales.

Exploraciones complementarias y pronóstico

Si el paciente no tiene reflejos pupilares, no presenta respuesta a estímulos dolorosos y no muestra actividad cortical en los potenciales evocados somestésicos (PESS) transcurridos 3 días desde la instauración del coma, las posibilidades de recuperación son prácticamente nulas. La conservación de los reflejos del tronco cerebral no garantiza una evolución favorable, y la existencia de un estatus mioclónico temprano es un signo de mal pronóstico. Si al cabo de 1 semana el paciente no obedece ninguna orden, y no presenta movimientos oculares conjugados, las probabilidades de recuperación a un estado de vida independiente son muy escasas.

El EEG y los PESS son las técnicas complementarias neurofisiológicas más utilizadas para el seguimiento y el pronóstico de estos pacientes. Los patrones electroencefalográficos de supresión eléctrica generalizada y de supresión eléctrica con intervalos de descargas de actividad paroxística *(burst-supression)* son los que comportan un peor pronóstico (fig. 184-2 A). En el otro extremo se sitúan el coma con actividad α o θ reactivas, que se modifican con estímulos nociceptivos y apertura o cierre palpebral. La ausencia bilateral de la respuesta N20 en los PESS es indicativa de pronóstico infausto, pero su presencia no es garantía de buena evolución. La presencia de respuestas tardías N70 predice una buena recuperación. Las elevaciones en sangre y/o líquido cefalorraquídeo (LCR) de los valores de glucosa, lactato, proteína astrocítica S-100, CK-BB (isoenzima cerebral de la creatín-cinasa) y enolasa neuronal específica indican mal pronóstico tras una parada cardiorrespiratoria.

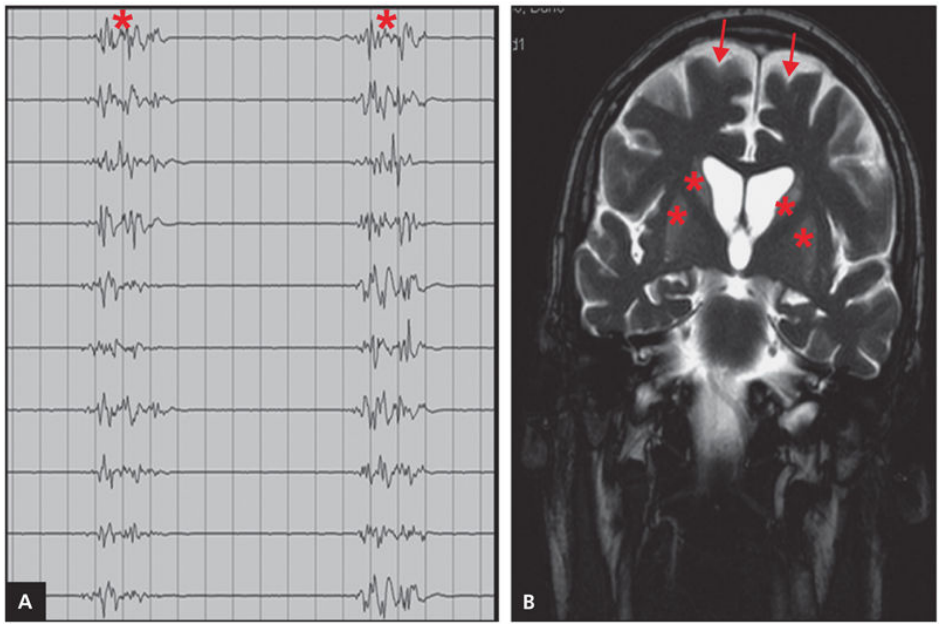


FIGURA 184-2 **A.** EEG con patrón de supresión o *burst-supression (asteriscos)* en paciente en coma tras parada cardíaca. **B.** RM-T2 cerebral del mismo paciente: atrofia cortical *(flechas)* e hiperintensidad de ganglios basales *(asteriscos)*.

Los estudios de TC y de RM en el período agudo no suelen detectar anormalidades o muestran edema cerebral, pérdida de los límites entre las sustancias blanca y gris, y, ocasionalmente, infartos en territorios frontera. En encefalopatías postanóxicas, la RM puede mostrar hiperintensidad de los ganglios basales, en las secuencias T2 y FLAIR (fig. 184-2 B). En secuencias de difusión (DWI), la sensibilidad de la RM aumenta; así, pueden observarse zonas con restricción de la difusión no sólo en la corteza, los núcleos grises y el cerebelo, sino también en el cuerpo calloso, la cápsula interna y las regiones periventriculares. La RM espectroscópica suele mostrar elevación del pico de lactato (su ausencia es dato de buen pronóstico). La PET ha demostrado una reducción cercana al 50% del metabolismo cerebral de la glucosa tras paro cardiorrespiratorio. En la tabla 184-1 se resumen los principales datos pronósticos. En la encefalopatía hipertensiva y en el SLPR, los estudios de RM delimitan las áreas encefálicas afectadas que, si bien se pueden normalizar, en muchas ocasiones no se limitan al territorio posterior o a la sustancia blanca (casos de afectación incluso medular), y pueden ser permanentes. La apariencia de las lesiones en las secuencias FLAIR, DWI y mapas de ADC (coeficiente

de difusión aparente) puede ayudar al pronóstico: una lesión con aumento de señal en FLAIR, DWI y mapa de ADC indica edema vasogénico y desaparecerá; lo contrario ocurre con las que brillan en DWI y tienen disminución del mapa de ADC, que se producen por edema citotóxico. En el síndrome de Call-Fleming se observan hiperseñales corticales y subcorticales, y áreas de isquemia, además de estrechamientos segmentarios en la angio-RM y la angiografía convencional. La sospecha clínica (invierno, varios convivientes afectados) y el aumento de la carboxihemoglobina hemática (≤ 5% en sujetos normales y ≤ 10% en fumadores) son claves para diagnosticar las intoxicaciones por CO.

Tabla 184-1

Datos de mal pronóstico en la encefalopatía posparada cardiorrespiratoria

Método o técnica	Hallazgos
Examen neurológico	< 8 puntos en la escala de coma de Glasgow
Pico de enolasa neuronal específica sérica (primeros 3 días)	> 35 ng/mL
Pico de proteína S-100 sérica (primeros 3 días)	> 0,2 ng/mL
Glucemia inicial	> 300 mg/dL
TC cerebral	Cociente < 1,18 entre las densidades (unidades Hounsfield) del núcleo caudado y del brazo posterior de cápsula interna
RM, secuencia de difusión	Áreas de difusión restringida en zonas de corteza, núcleos grises y cerebelo
PESS (estímulo en nervio mediano)	Ausencia de la onda N20
EEG	Patrón de supresión o *burst-supression*

PESS: potenciales evocados somestésicos.

Tratamiento

La rápida restauración de la circulación cerebral con una adecuada oxigenación es la medida más importante. Ayudan a este objetivo la

creciente disponibilidad de desfibriladores y personal entrenado en lugares de gran afluencia. También son importantes un rápido reconocimiento rápido del atragantamiento («infarto de miocardio del restaurante») y realizar la maniobra de Heimlich. El control de la glucemia, manteniendo niveles entre 80 y 110 mg/dL mediante infusión de insulina, ha demostrado cierta eficacia, al igual que la hipotermia inducida (32-34,8 °C). En el tratamiento del estatus epiléptico con mioclonías se utilizan el valproato, el clonazepam, el levetiracetam y el piracetam; también puede ser útil el propofol. En la encefalopatía hipertensiva, el tratamiento irá dirigido a reducir rápidamente HTA, utilizando preferiblemente labetalol i.v. En el síndrome de Call-Fleming se emplean nimodipino y corticoides. La utilización de O_2 hiperbárico en la intoxicación por CO podría prevenir la encefalopatía retardada.

Encefalopatía secundaria a septicemia

Más de la mitad de los pacientes con septicemia presentan un cuadro encefalopático que cursa con dificultad para concentrarse, astenia y anorexia y, en los casos graves, cuadros confusionales y disminución del grado de alerta. Estos síntomas no ceden con antipiréticos. La acción de citocinas proinflamatorias (TNF-α) y alteraciones de la BHE, con entrada de falsos neurotransmisores, son sus mecanismos patogénicos. En la exploración clínica es frecuente la rigidez paratónica. Los estudios de TC y RM no aportan datos relevantes, mientras que el examen microbiológico y los cultivos del LCR son negativos. El estudio de EEG puede mostrar enlentecimiento, ondas trifásicas y, en casos graves, un patrón de *burst-supression*. Esta encefalopatía carece de tratamiento específico; su pronóstico y su tratamiento son los de la enfermedad de base. La mortalidad del coma asociado a sepsis y con puntuación menor de 8 en la escala de coma de Glasgow supera el 60%.

Encefalopatía hepática

Concepto

El fallo hepático, tanto agudo como crónico, puede alterar la función del SNC y da lugar a una variada sintomatología que configura el cuadro neuropsiquiátrico de la encefalopatía hepática (EH). Véase Encefalopatía hepática, en el capítulo 32.

Etiología

Se clasifica en tres tipos: 1) por insuficiencia hepática aguda; 2) secundaria a *bypass* portosistémico sin hepatopatía, y 3) asociada a cirrosis. Puede surgir espontáneamente o ser provocada por alcohol, sangrado digestivo, dieta hiperproteica, infecciones, estreñimiento, insuficiencia renal asociada, fármacos (paracetamol, AAS en dosis altas, valproato, benzodiazepinas, opioides, diuréticos), hipoxemia, hipopotasemia, hiponatremia y déficit de Zn. El síndrome de Reye es un tipo particular de EH aguda y grave no ictérica, que afecta a niños y adolescentes.

Anatomía patológica

Es característica la presencia de astrocitos de tipo II de Alzheimer; se puede observar pérdida neuronal y vacuolización. En el síndrome de Reye hay edema cerebral difuso asociado a depósitos de microvesículas de grasa en el citoplasma celular, especialmente en hepatocitos.

Patogenia

El amonio actúa como una neurotoxina directa que daña los astrocitos y provoca disfunción de la BHE, desequilibrio iónico y neurotransmisión alterada. La enzima glutamina-sintetasa de los astrocitos detoxifica el amonio, al convertir el glutamato en glutamina. Niveles elevados de glutamato causan daño neuronal por aumento de la excitotoxicidad. Los mercaptanos, tioalcoholes derivados de la metionina, presentes en suero y

aire espirado, y responsables del *fetor* característico de los pacientes con fallo hepático, podrían, conjuntamente con los ácidos grasos de cadena corta, potenciar la acción del amonio. También es destacado el papel del Mn, cuyos niveles séricos están elevados en los pacientes con cirrosis y *shunt* portosistémico. La hiperintensidad palidal, observada en las secuencias T1 de RM, se atribuye a este metal. La homeostasis de la serotonina también se ve alterada; en el coma hepático se encuentran aumentado en el LCR el ácido 5-hidroxi-indol-acético, metabolismo principal de la serotonina. El síndrome de Reye es un trastorno mitocondrial que impide la β-oxidación de los ácidos grasos; se produce por una infección vírica (virus de influenza A o B, virus varicela-zóster, virus parainfluenza, virus Coxsackie, citomegalovirus, EBV) y por la administración de AAS.

Cuadro clínico

El sutil cuadro inicial (EH oculta) puede pasar desapercibido, ya que, por su carácter intermitente, la exploración clínica puede ser normal. Posteriormente, se combinan alteraciones del estado mental, falta de atención, trastornos del comportamiento, disminución del grado de consciencia y alteraciones motoras diversas. Se distinguen tres formas de presentación: 1) EH aguda, caracterizada por un síndrome confusional que puede progresar hasta el coma y la muerte, aunque muchos pacientes se recuperan; 2) EH crónica o degeneración hepatocerebral adquirida no wilsoniana, que da lugar a deterioro cognitivo asociado a trastornos motores como parkinsonismo y asterixis, y 3) EH leve o mínima.

En casos de EH fulminante el diagnóstico resulta sencillo. En pacientes con cirrosis no es infrecuente un cuadro de EH leve, que en ocasiones pasa desapercibido y, por lo tanto, no se trata. El déficit de atención constituye la manifestación principal de la EH mínima y se produce por disfunción del córtex prefrontal y parietal. En lo que se refiere a la memoria, los pacientes con EH muestran más problemas para codificar que para recordar y tienen una afectación selectiva de la memoria de trabajo. Los pacientes con cirrosis alcohólica tienen más problemas de memoria. Algunos pacientes en estadios 1 y 2 de la EH tienen especial tendencia a evacuar en lugares inapropiados.

Diagnóstico

La detección de hiperamoniemia es importante para el diagnóstico de la EH, aunque los niveles plasmáticos del amonio fluctúan. El EEG tiene especial utilidad: a lo largo de la evolución se puede constatar un enlentecimiento (ondas θ de 4-7 Hz) de instauración gradual de delante atrás, seguido de brotes de ondas trifásicas de mediana a gran amplitud y con frecuencias de 1,5 a 2,5 Hz, para llegar a un estadio final, mantenido y asíncrono, de ondas δ. El estudio de TC cerebral sirve para excluir hematomas intracraneales y hemorragia subaracnoidea. En la RM-T1 es casi patognomónica la presencia de hiperintensidad de los globos pálidos; esta alteración puede desaparecer tras el trasplante hepático. En la RM-espectroscopia, puede encontrarse un descenso de los picos de mioinositol y colina, y aparecer un pico de glutamina. Los estudios de PET muestran, incluso en casos de EH mínima, reducción del metabolismo en el giro cingulado; este hallazgo se correlaciona con las alteraciones de los estudios neuropsicológicos.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial deberá establecerse con otras encefalopatías, como la urémica, la séptica, la hipóxica y la hipoglucémica, la cetoacidosis diabética y el hipotiroidismo. También deben excluirse hematoma subdural, hemorragia e isquemia cerebral, abscesos, encefalitis, meningitis y estatus epiléptico.

Tratamiento

Primero debe eliminarse o corregirse el factor precipitante, si existiese. El papel de la lactulosa, la rifaximina, el flumazenilo y los aminoácidos ramificados, así como medidas dietéticas (dieta restrictiva en proteínas). En casos con amplios *shunts* portosistémicos, su embolización puede mejorar la situación.

Encefalopatía urémica y complicaciones neurológicas de la diálisis

Concepto y etiología

La diálisis y el trasplante renal cambiaron el tratamiento de la uremia y modificaron el perfil de la patología neurológica asociada a ella. Así, disminuyeron la incidencia y la gravedad de las neuropatías craneal y periférica, la miopatía y la encefalopatía urémicas, pero, al aumentar la supervivencia de los pacientes, aparecieron complicaciones y cuadros neurológicos nuevos. Muchas enfermedades que conducen al fracaso renal, como la diabetes, la HTA y el LES, afectan directamente al SNC, por lo que es difícil determinar si la encefalopatía está causada por la enfermedad primaria o por la uremia. El empeoramiento de la función renal por progresión de la enfermedad, las complicaciones de la diálisis, la patología propia del trasplante y la inmunodepresión son también potenciales causas de encefalopatía.

Patogenia

Las habituales alteraciones electrolíticas y del equilibrio ácido-base, presentes en la uremia, no contribuyen al desarrollo de la encefalopatía, salvo en el síndrome de desequilibrio de la diálisis (SDD), un cuadro agudo que puede presentarse ya en la primera sesión de diálisis. El edema cerebral, potenciado por fallo renal y patología cerebral previa, es considerado su principal mecanismo patogénico. La urea, al aclararse más rápidamente del plasma que del cerebro, da lugar a un gradiente osmótico que propicia el paso de agua al LCR y al tejido nervioso. Otro mecanismo es la generación de un estado de acidosis cerebral propiciado por ácidos orgánicos. En los urémicos, el contenido de calcio de la corteza cerebral duplica su valor normal, incluso a los pocos días de un fallo renal agudo. Tal incremento está mediado por la PTH. En la insuficiencia renal, el ritmo

metabólico cerebral está disminuido y, por lo tanto, decrece el consumo de O_2; este hecho se atribuye a la interferencia en la transmisión gabaérgica, dopaminérgica y serotonérgica que ejercen la glutamina, la glicina y otros aminoácidos ramificados. El aluminio, procedente de la dieta y de fármacos que ligan fosfatos, pasa al encéfalo tras unirse a receptores de transferrina que están presentes en las células endoteliales de los capilares encefálicos. Una vez en el cerebro, el aluminio distorsiona la expresión y el procesamiento de la proteína precursora del amiloide β A4, con lo que se incrementa su depósito y, así, se forman placas seniles similares a las de la enfermedad de Alzheimer, pero no ovillos neurofibrilares. El papel del aluminio en la demencia asociada a la diálisis es relevante. Su reducción en los líquidos de la diálisis ha producido una importante disminución de esta complicación.

Cuadro clínico

La encefalopatía depende más de la rapidez de instauración del fallo renal que de su intensidad. Así, pacientes con fallo crónico toleran grados importantes de uremia sin apenas afectación neurológica, mientras que otros con fallo agudo sufren una grave encefalopatía. Los síntomas iniciales suelen ser inespecíficos y fluctuantes (cefalea, astenia, torpeza, apatía y desatención), y varían de día en día e incluso de hora en hora. Posteriormente, aparecen labilidad emocional, olvidos, inversión del sueño, alteración del pensamiento abstracto y cambio de comportamiento. Pueden observarse reflejos regresivos y rigidez paratónica. Finalmente, el paciente está muy desorientado, con alucinaciones, delirio y agitación, que pueden desembocar en estupor y coma. Las convulsiones focales o generalizadas se presentan en el 10% de los casos. La mioclonía multifocal, que suele afectar a la cara y al tronco, indica encefalopatía grave. La asterixis, aunque inespecífica, ya se observa tempranamente. Se detecta piramidalismo, que puede ser asimétrico y alternante, en hasta la mitad de los pacientes. Es característica la combinación de estupor o coma con temblor, asterixis, mioclonía y crisis comiciales. Cuadros de parkinsonismo asociados o no a corea, temblor y distonía, con hiperseñales transitorias en el estudio de RM, pueden observarse también en pacientes con fallo renal.

El SDD puede manifestarse ya desde inicio de la diálisis hasta varias horas después. Los síntomas van desde una simple sensación de inquietud, calambres, náuseas y cefalea intensa (los migrañosos pueden referir cefalea idéntica a la de sus cuadros de migraña) hasta confusión y mioclonía, que persisten varios días. También se han descrito crisis comiciales generalizadas, papiledema, glaucoma y arritmias cardíacas. Hoy en día, es un diagnóstico de exclusión y siempre hay que descartar infección o sangrado intracraneal.

La demencia de la diálisis propiamente dicha es rara en la actualidad. La media de comienzo es de unos 2,5 años después del inicio de la diálisis y puede conducir a la muerte en un plazo de 6 a 9 meses. Suele cursar con cambio de personalidad, disartria, mioclonías y crisis comiciales, generalmente multifocales. Un cuadro mixto de disfasia con agrafía y disartria puede ser uno de los signos más tempranos; se observa hasta en el 95% de los casos.

En los pacientes con fallo renal y cuadros encefalopáticos deben investigarse otras causas concomitantes, cuyo reconocimiento y tratamiento pueden tener decisiva importancia: trastornos endocrinológicos y del metabolismo hidroelectrolítico, intoxicación por cobre o níquel, encefalopatía hipertensiva, encefalopatía de Wernicke-Kórsakov, infecciones por gérmenes oportunistas, rechazo de trasplante, tratamiento con eritropoyetina sin titulación adecuada y toxicidad por inmunodepresores.

Diagnóstico

Los estudios de laboratorio confirman la existencia y el grado de insuficiencia renal, pero no correlacionan con los síntomas. El examen del LCR, con estudios de detección genómica de agentes infecciosos, es clave para diagnosticar las infecciones del SNC por gérmenes oportunistas. El citomegalovirus, el herpes simple, el EBV y el virus JC son los agentes víricos principales. Algunos pacientes presentan una meningitis aséptica con moderada pleocitosis mixta (linfocitos y polimorfonucleares neutrófilos) e hiperproteinorraquia.

En lo que respecta a la demencia asociada a la diálisis, las concentraciones de aluminio en LCR no sirven de ayuda para el

diagnóstico, pues sus concentraciones séricas pueden oscilar desde 15 hasta más de 1.000 µg/L. Para soslayar este problema se ha preconizado la utilización del test de la desferroxamina, agente que fija el aluminio y lo desplaza de las proteínas del plasma. El complejo resultante se elimina por la diálisis; de ese modo, el aluminio movilizado podría ser un índice del total acumulado en el organismo.

Los cambios en el EEG tienden a empeorar paralelamente con la función renal y pueden ser útiles para el seguimiento clínico. Se observa una lentificación generalizada, más marcada en las regiones frontales. Hasta el 14% de los pacientes pueden mostrar, en ausencia de crisis comiciales, complejos punta-onda bilaterales. La diálisis tiende a normalizar progresivamente el trazado. La TC, cuya utilidad principal reside en la exclusión de otras causas de síndrome confusional, como hidrocefalia o hematoma subdural, suele mostrar atrofia cerebral en los pacientes con insuficiencia renal crónica. En la RM-T1 y -T2 pueden objetivarse alteraciones reversibles con la diálisis, localizadas en regiones periventriculares, cápsula interna y ganglios basales.

Tratamiento

La diálisis constituye el tratamiento primario. Muchos pacientes requieren finalmente un trasplante renal. El síndrome de desequilibrio de la diálisis se previene realizando diálisis más lentas y con intervalos más cortos. El empleo de dializados libres de aluminio puede detener la progresión y mejorar la demencia por diálisis. La infusión de desferroxamina consigue una mejoría en hasta el 70% de los pacientes y en algunos revierte. No obstante, la recuperación es lenta y este tratamiento debe administrarse una vez a la semana, durante 1 año. A la hora de tratar las crisis comiciales, hay que tener en cuenta que fármacos como el levetiracetam, la gabapentina, la pregabalina y, en menor grado, el topiramato tienen eliminación renal y, por lo tanto, se acumulan en la insuficiencia renal y se aclaran con la diálisis. Otros antiepilépticos, como la fenitoína, el ácido valproico, las benzodiazepinas y la lacosamida se unen a proteínas plasmáticas y no se eliminan en la diálisis.

Encefalopatías endocrinas y metabólicas

Glándula hipofisaria

El hipopituitarismo, producido por enfermedad pituitaria y/o hipotalámica, cursa con astenia, apatía y disminución del rendimiento cognitivo global. La apoplejía hipofisaria se produce por isquemia y posterior transformación hemorrágica, que tienen lugar en un adenoma previo; el súbito agrandamiento glandular determina compresión del quiasma y de los nervios oculomotores. La acromegalia puede cursar con cuadros de apatía y depresión, potenciados por apnea del sueño. En el postoperatorio de los adenomas de hipófisis puede presentarse un cuadro de cefalea aguda, acompañada de crisis comiciales, confusión e hipertensión sistémica con bradicardia o sin ella.

La diabetes insípida se produce por falta de acción de la vasopresina (ADH), que determina poliuria al no concentrarse la orina. Puede ser central o periférica (padecimiento renal con falta de respuesta a la ADH). Es una complicación frecuente de diversas enfermedades médicas, tumores, traumatismos y cirugía, que afectan al eje hipotálamo-hipófisis; existen casos hereditarios. La diabetes insípida produce hipernatremia, que si se instaura rápidamente puede provocar un cuadro encefalopático grave, por encogimiento cerebral con tracción y rotura de pequeños vasos; cursa con confusión y coma. Se trata corrigiendo la deshidratación y, en algunos casos, administrando ADH.

Glándula tiroidea

En el hipertiroidismo, los pacientes suelen exhibir un estado de inquietud motora, nerviosismo e insomnio, y, en ocasiones, cuadros similares a la manía. También pueden presentar crisis comiciales, temblor postural y movimientos coreicos; excepcionalmente, una distonía de torsión latente puede manifestarse con el hipertiroidismo. En las personas de edad

avanzada, el hipertiroidismo puede cursar con letargo, estupor o coma (forma apatética).

La enfermedad de Graves-Basedow y, más raramente, otras formas de hipertiroidismo causar oftalmopatía distiroidea. La afectación del nervio óptico se produce en los cuadros más graves. En los estudios de TC y RM de la órbita se observa infiltración y engrosamiento fusiforme de predominio posterior de los músculos extraoculares, con captación de contraste de los músculos extraoculares, producida por una inflamatoria de naturaleza autoinmune. Además del tratamiento específico del hipertiroidismo, los corticosteroides constituyen la primera línea de tratamiento de la oftalmopatía distiroidea; en algunos casos se recurre a descompresión quirúrgica orbitaria. Algunos pacientes hipertiroideos presentan elevación del factor VIII de la coagulación, que determina trombosis de senos venosos craneales. El hipertiroidismo, que puede asociarse a otras enfermedades autoinmunes, como la miastenia grave, causa en algunos cuadros miopatía sin elevación enzimática. La debilidad muscular se centra en los músculos de las cinturas y se acompaña de fasciculaciones en la mitad de los casos, lo que puede inducir a confusión con cuadros de afectación de neurona motora. También puede producir parálisis bulbar y parálisis periódica.

El hipotiroidismo causa fatiga, apatía, somnolencia y falta de concentración, síntomas que pueden confundirse con depresión. La hipoacusia y la ronquera, causada por engrosamiento de las cuerdas vocales, son frecuentes. Más excepcionales son las situaciones de delirio, estupor o coma, que surgen en cuadros de grave hipofunción tiroidea, y a los que contribuyen otros trastornos coexistentes, como hipotermia, hipoglucemia, hipotensión y fallo respiratorio. Algunos hipotiroideos presentan un síndrome cerebeloso progresivo, con deterioro cognitivo o sin él, que suele resolverse con la terapéutica sustitutiva hormonal.

La encefalopatía asociada a tiroiditis autoinmune con respuesta a glucocorticoides (o de Hashimoto) es de curso subagudo con obnubilación, estupor, crisis comiciales, mioclonías y déficits focales; también puede dar lugar a síndrome cerebeloso. Se asocia a títulos elevados de anticuerpos antitiroideos (antitiroperoxidasa y antitiroglobulina); la función tiroidea puede estar alterada o no. El estudio de RM cerebral puede ser normal o mostrar hallazgos inespecíficos. El EEG está lentificado y en el LCR hay

hiperproteinorraquia sin pleocitosis; la sensibilidad y especificidad de los anticuerpos antitiroideos en LCR es motivo de controversia. La patogenia está todavía por aclarar: vasculitis, desmielinización autoinmune y efecto tóxico de la TSH han sido propuestos como mecanismos patogénicos. El diagnóstico diferencial es amplio: enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, meningoencefalitis, encefalomielitis diseminada aguda, encefalitis paraneoplásica, vasculitis, ictus, migraña de Bickerstaff, demencias degenerativas. Los glucocorticoides son el tratamiento de elección.

Glándulas paratiroides

Su hiperfunción da lugar a hipercalcemia que también surge en otras situaciones como metástasis óseas, síndromes paraneoplásicos, mieloma múltiple, intoxicación por vitamina D y síndrome de leche y alcalinos. La encefalopatía hipercalcémica se resume en cefalea, trastorno del ánimo con manía o depresión, alteración del estado de consciencia con agitación o apatía, y crisis comiciales.

La hipocalcemia puede presentarse tras la cirugía de tiroides y paratiroides y en el seudohipoparatiroidismo (resistencia tisular a la PTH), pero también como complicación de pancreatitis, déficit de vitamina D y síndromes de malabsorción. El cuadro encefalopático está dominado por las crisis comiciales, generalmente resistentes a la medicación antiepiléptica y con respuesta a la corrección de la hipocalcemia, acompañadas de trastornos psicóticos con alucinaciones, deterioro cognitivo y alteración de consciencia. Algunos casos de hipertensión intracraneal son secundarios a hipocalcemia. También pueden observarse, por los depósitos de calcio en los ganglios basales, cuadros de ataxia, corea y parkinsonismo. En el SNP, la tetania constituye la manifestación *princeps* de la hipocalcemia.

Glándulas suprarrenales

La hipofunción cortical suprarrenal puede dar lugar a hipertensión endocraneal, cefalea, astenia, adelgazamiento, apatía y ánimo depresivo, además de hiperpigmentación en los casos de origen suprarrenal. La adrenoleucodistrofia es una enfermedad de herencia ligada al cromosoma X (ADL-X) que, además de insuficiencia suprarrenal, puede provocar

encefalopatía grave en niños, mientras que en adultos puede cursar con paraparesia espástica y confundirse con esclerosis múltiple. La ADL-X se produce por mutaciones en el gen *ABCD1* (Xq28); el primer paso para diagnosticarla es la detección del aumento sérico de ácidos grasos de cadena muy larga.

La hiperfunción glucocorticoidea suprarrenal (enfermedad de Cushing por adenoma hipofisario secretor de ACTH o síndrome de Cushing de origen medicamentoso, suprarrenal o paraneoplásico) da lugar a hipertensión endocraneal y a encefalopatía (trastornos del ánimo, insomnio, ansiedad y psicosis), generalmente asociada a miopatía.

El feocromocitoma es un tumor productor de catecolaminas, en la médula suprarrenal (bilateral en 10% de los casos) o en los ganglios de la cadena simpática. Puede asociarse a facomatosis, como la neurofibromatosis de tipo I, y a la enfermedad de von Hippel-Lindau; también puede formar parte de síndromes de neoplasias endocrinas múltiples: MEN-2A (feocromocitoma, hiperparatiroidismo y carcinoma medular de tiroides secretor de calcitonina) y MEN-2B (feocromocitoma, carcinoma medular de tiroides y síndrome de neuromas múltiples de mucosas). La secreción paroxística de catecolaminas produce cefaleas explosivas, ansiedad, psicosis, deterioro cognitivo, temblor, hiperhidrosis, crisis comiciales, HTA y arritmias cardíacas. El tratamiento quirúrgico, salvo en una minoría de casos malignos, es curativo.

Páncreas y metabolismo de la glucosa

En el curso de pancreatitis agudas graves pueden producirse estados de *shock*, septicemia, fallo renal y disturbios electrolíticos, además de *delirium tremens* (pacientes con alcoholismo previo), que determinan cuadros encefalopáticos con agitación, alucinaciones, crisis comiciales, tetraparesia (por mielinólisis centropontina), estupor y coma.

Encefalopatía hipoglucémica

El cerebro tolera peor la hipoglucemia que la hiperglucemia y metaboliza la mayor parte de la glucosa por la vía glucolítica aerobia, con paso posterior al ciclo de Krebs para sintetizar ATP. Las causas de hipoglucemia son

múltiples: trastornos hereditarios del metabolismo de los hidratos de carbono en general y del glucógeno en particular, hiperinsulinemia, inyección de insulina (terapéutica, facticia), antidiabéticos orales, vaciado gástrico rápido, tumores productores de insulina, excesiva función de los islotes pancreáticos, alcohol y salicilatos (sobre todo en niños), y fallo hepático fulminante.

Las manifestaciones clínicas de la hipoglucemia dependen de la causa precipitante, la edad del paciente y otros factores. El cuadro agudo producido por inyección de insulina o por hipoglucemiantes orales suele iniciarse por sensación de hambre, mareo y sudoración, seguidos de desequilibrio y, finalmente, alteración de consciencia con convulsiones y coma. La hiperfunción adrenérgica que motiva los síntomas iniciales puede enmascararse por los β-bloqueantes, que deberían evitarse en los pacientes diabéticos, sobre todo en los insulinodependientes. Los excepcionales casos de hipoglucemia mantenida y crónica, generalmente secundarios a un insulinoma o, más raramente, por control obsesivo de la diabetes, pueden producir trastornos de comportamiento y deterioro de memoria. La hipoglucemia es una emergencia médica; su tratamiento depende del medio donde se diagnostique y de la intensidad de los síntomas; en casos con clínica neurológica debe administrarse glucosa i.v., previa toma de muestras para determinación de glucemia y hemoglobina glicada (HbA_{1c}), que podría tener importancia para comprobar el control previo de la diabetes o para apoyar el diagnóstico de hipoglucemia facticia.

Encefalopatía hiperglucémica

La diabetes mellitus (DM) produce importantes repercusiones tanto en el SNC como en el SNP; es uno de los factores de riesgo principales de enfermedad vascular de pequeño y gran vaso, y una de las primeras causas de neuropatía adquirida. Actualmente empieza a tomarse en consideración la DM como causa de encefalopatía y deterioro cognitivo. Habría una encefalopatía diabética primaria (más frecuente en la DM tipo 1), en la que se produciría muerte neuronal por apoptosis secundaria a hiperglucemia, y una encefalopatía diabética secundaria (más frecuente en la DM tipo 2), en la que estarían implicados los daños hipóxico-isquémicos derivados de la microangiopatía.

Las descompensaciones cetósicas de los pacientes con DM tipo 1 pueden producir desorientación y coma, con el patrón respiratorio característico de Kussmaul y aliento con olor a acetona. Alrededor de un tercio de los pacientes en situación de coma cetoacidótico fallecen; en los estudios necrópsicos se han demostrado dilatación de capilares cerebrales y edema parenquimatoso circundante, lesiones similares a las de la anoxia aguda y la hipertensión intracraneal. La causa radica en un desarrollo rápido de hipertensión intracraneal, a la que podrían contribuir la corrección de la deshidratación con fluidos hipotónicos y la utilización de bicarbonato (sólo recomendable en situaciones de acidosis extrema).

En la descompensación hiperosmolar de la DM tipo 2, situación clínica que muchas veces coincide con el diagnóstico de la enfermedad, son frecuentes los déficits focales y las crisis comiciales, generalmente en forma de epilepsia parcial continua. La causa de los déficits focales y de las crisis parciales no se conoce; la existencia de patología vascular previa podría ser un factor clave. En el coma diabético hiperosmolar, una rápida corrección de la glucemia puede determinar hipertensión endocraneal.

La DM tipo II aumenta dos veces el riesgo de padecer enfermedad de Alzheimer; en la patogenia están implicados infartos subcorticales y también la resistencia a la insulina que potencia un deficiente procesado de proteínas y la colocalización de depósitos del polipéptido amilina con los de β-amiloide, que perturban la BHE y el sistema linfático del cerebro.

Trastornos hidroelectrolíticos

Los electrólitos tienen un importante papel en la génesis de la actividad bioeléctrica del SNC (despolarización, repolarización y neurotransmisión sináptica). La osmolalidad plasmática depende, en buena parte, de la relación entre cantidad de agua y electrólitos. Se calcula mediante la fórmula siguiente: osmolalidad (mOsm/kg) = 2 × Na + glucemia + uremia (expresadas en mmol/L); su valor normal es de 280-295 mOsm/kg. El cerebro acusa los cambios de osmolalidad, de modo que se hincha por edema en situaciones hiposmóticas, y se retrae por déficit de agua en las hiperosmóticas. La pérdida de agua y/o el aumento de electrólitos dan lugar a elevación de la osmolalidad plasmática, que estimula la secreción de

ADH y provoca sensación de sed; estos dos mecanismos reguladores cerebrales se inhiben en las situaciones de hiposmolalidad.

Sodio

La hiponatremia es la disminución del sodio sérico (135-129 mmol/L se considera leve, 128-125 moderada y < 125 grave); se asocia casi siempre a hiposmolalidad y puede tener muchas causas; así, unas veces se pierden sodio y agua (hipovolemia, diarrea, vómitos, grandes quemaduras, sudoración profusa, secuestro en ascitis), otras se pierde solamente sodio (nefropatía pierde sal, insuficiencia suprarrenal) y, en la mayoría de las ocasiones, aumenta el agua por causas yatrógenas (manitol), polidipsia psicógena, edema y, sobre todo, por síndrome de secreción inapropiadamente alta de ADH (SIADH). La hiponatremia no hipotónica está causada generalmente por hiperglucemia, pero también puede producirse por la administración de manitol o de radiocontrastes hipertónicos. El SIADH se produce por multitud de causas (cuadro 184-2). El tratamiento de la hiponatremia dependerá de la causa y de si hay o no pérdida de volumen concomitante. En el SIADH, además de combatir la causa, hay casos paucisintomáticos que se resuelven con restricción hídrica; en los más graves hay que infundir suero salino hipertónico y administrar diuréticos de asa como la furosemida. Los vaptanes actúan en el túbulo colector renal (antagonistas de los receptores de vasopresina) y son acuaréticos (aumentan la eliminación de agua sin electrólitos); se utilizan en casos de hiponatremia resistente. En casos de convulsiones y edema cerebral evidente se debe aumentar, mediante infusión de suero salino, la osmolalidad plasmática a razón de 4-5 mmol/L por hora; la infusión de suero salino se suspenderá cuando el paciente esté asintomático o cuando el sodio alcance los 120-125 mmol/L. Estas precauciones van encaminadas a prevenir, por corrección rápida, el desarrollo de una mielinólisis centropontina o extrapontina. En pacientes con hemorragia subaracnoidea e hiponatremia, la restricción hídrica aumenta el riesgo de vasoespasmo y de isquemia.

Cuadro 184-2 Causas del síndrome de secreción inadecuada de vasopresina

Neoplasias malignas

Timoma
Páncreas
Linfoma
Mesotelioma
Pulmón
Sarcoma
Intestino
Urogenitales

Enfermedades del sistema nervioso

Meningitis
Encefalitis
Traumatismos
Hemorragias
Isquemia
Hidrocefalia
Atrofia multisistémica (síndrome de Shy-Drager)
Síndrome de Guillain-Barré

Medicamentos

Carbamazepina
Oxcarbazepina
Antidepresivos tricíclicos
IRSS
Neurolépticos
IMAO
Tiazidas
Clofibrato
Ciclofosfamida
Alcaloides de la vinca
Opiáceos

Oxitocina

Enfermedades pulmonares

Neumonías
Abscesos
Tuberculosis
Empiema pleural
Fibrosis quística
Neumotórax
Asma
Broncopatía obstructiva crónica
Ventilación con presión positiva

Miscelánea

Hipotiroidismo
Lupus eritematoso sistémico
Porfiria aguda intermitente
Delirium tremens
Postoperados
Idiopática

IMAO: inhibidores de la monoaminooxidasa; IRSS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

La encefalopatía secundaria a hiperosmolalidad plasmática suele acompañar a la descompensación diabética y, menos frecuentemente, a cuadros de deshidratación, es decir, a situaciones agudas o subagudas, ya que en las crónicas se producen osmoles endógenos compensatorios. Si es intensa, puede causar sangrado subaracnoideo por tensión y rotura venosa, al reducirse el volumen cerebral. Si se corrige rápidamente, puede surgir edema cerebral paradójico por la actuación de osmoles endógenos.

Magnesio

Existe hipomagnesemia cuando la concentración hemática de magnesio es menor de 2,0 mg/dL, aunque sólo es sintomática por debajo de 1,2. La sintomatología clínica, que puede remedar a la de la hipocalcemia, engloba calambres, hiperreflexia, signo de Chvostek, crisis comiciales, trastorno de consciencia, signos focales y distonía. Suele acompañarse de hipopotasemia y también de hipocalcemia por inhibición de la PTH. Las causas principales son malabsorción, cetoacidosis diabética, alcoholismo y fármacos (diuréticos de asa, aminoglucósidos, cisplatino, anfotericina, tacrolimus, inhibidores de la bomba de protones).

La hipermagnesemia es rara en ausencia de fracaso renal, aunque puede precipitarse por fármacos que contienen magnesio (laxantes, catárticos, algunos antihipertensivos). Produce inhibición de la transmisión neuromuscular y puede provocar un seudocoma por bloqueo parasimpático, además de encefalopatía hipercápnica por debilidad diafragmática.

Fosfatos

La hipofosfatemia tiene relevancia cuando la concentración de fosfato es inferior a 2,5 mg/dL. Es particularmente frecuente en alcohólicos y en pacientes críticos. Su principal mecanismo de producción es la redistribución hacia el compartimento intracelular en casos de ventilación mecánica, acidosis metabólica, utilización de expansores del plasma y catecolaminas. La carencia de vitamina D contribuye a un aumento de la excreción urinaria de fosfatos. Irritabilidad, confusión, mioclonías y coma, además de debilidad muscular grave, pueden ser síntomas de hipofosfatemia. Se han publicado casos de mielinólisis centropontina por hipofosfatemia, sin que se realizase corrección rápida de hiponatremia.

Encefalopatías carenciales

Los estados carenciales globales o de determinados nutrientes pueden ser consecuencia de un aporte reducido, de un fallo en la absorción global o selectiva por patología digestiva, o bien por excesiva demanda (embarazo y crecimiento).

Déficit de vitamina B_{12}

La vitamina B_{12}, o cianocobalamina, debe unirse al factor intrínseco, producido por las células parietales gástricas, para poder ser transportada y finalmente absorbida en el íleon distal. Vehiculada por las transcobalaminas, llega al hígado, donde se transforma en metilcobalamina y adenosilcobalamina actuando en la conversión de ácido metilmalónico-CoA a succinil-CoA. La metionina sintetasa tiene como cofactor principal a la metilcobalamina, con lo que ante el déficit de vitamina B_{12} se elevan el ácido metilmalónico y la homocisteína. La vitamina B_{12} también juega un papel importante en la formación de colina y de los fosfolípidos de la mielina.

La encefalopatía por déficit de vitamina B_{12} tiene una instauración lenta e insidiosa; cursa con síntomas depresivos, déficit de atención, cambio de carácter y, más raramente, delirio, alucinaciones y síndrome confusional. Paralela o independientemente, puede producirse degeneración medular combinada subaguda y polineuropatía con parestesias, disestesias y trastorno de la marcha y del equilibrio. En la exploración se observan signo de Romberg y piramidalismo; los reflejos tendinosos pueden estar ausentes o muy exaltados, con importante espasticidad, según el grado de neuropatía periférica y de afectación medular. También se producen alteraciones visuales con escotoma centrocecal y atrofia óptica, similares a los de la ambliopía tabaco-alcohólica. La RM-T2 cerebral puede mostrar hiperseñales en sustancia blanca. En la médula, las hiperseñales se localizan en la parte posterior y lateral de la médula cervical y dorsal (fig. 184-3). El 80% de los pacientes presentan neuropatía axonal, con ausencia de los potenciales sensitivos surales.

FIGURA 184-3 RM-T2 medular de un paciente con déficit de vitamina B_{12}; la *flecha* señala hiperintensidad cordonal posterior.

En los estudios histopatológicos se encuentra una mielopatía vacuolar, con desmielinización y daño axonal secundario, que afecta a los cordones posteriores medulares y se extiende a los laterales. Los pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida por infección por el HIV (sida) y los que abusan del óxido nitroso pueden presentar un cuadro medular similar.

Cuando se sospeche una alteración del metabolismo de la B_{12}, es importante determinar la homocisteína y el ácido metilmalónico, porque pueden faltar las alteraciones hematológicas (anemia macrocítica) y la tasa sérica de B_{12} puede ser normal o estar en el rango inferior de la normalidad (especial atención merecen los niveles de 200 a 350 pg/mL de vitamina B_{12}). Los valores de homocisteína y ácido metilmalónico se normalizan transcurridos de 7 a 10 días tras la inyección parenteral de cianocobalamina.

La historia familiar, los hábitos dietéticos, los antecedentes de cirugía gástrica e intestinal, los cuadros de enteritis (tuberculosis, enfermedad de Crohn, síndrome de asa ciega), la toma prolongada de fármacos (anticonvulsivantes, neomicina, colchicina y omeprazol) y la determinación de anticuerpos anticélulas parietales gástricas y antifactor intrínseco, además del test del Schilling, son claves para aclarar la causa del déficit de B_{12}.

El déficit de B_{12} con repercusión neurológica se trata administrando, por vía parenteral, 1.000 µg de dicha vitamina dos veces a la semana durante las primeras 2 semanas y, posteriormente, una vez a la semana durante 3 meses, para continuar de por vida con una inyección mensual. El grado recuperación depende del tiempo de evolución y de la intensidad de los síntomas.

Déficit de ácido fólico

El ácido fólico participa con la B_{12} en el paso de homocisteína a metionina. Por lo tanto, su déficit puede causar manifestaciones similares a las de la carencia de cianocobalamina, aunque a menudo los síntomas son más sutiles; consisten en deterioro cognitivo leve o moderado y aumento de la incidencia de patología cerebrovascular. Mención aparte merecen los trastornos del desarrollo del tubo neural, que presentan con mayor frecuencia los nacidos de madres con déficit de ácido fólico. Esta vitamina, que se absorbe en el duodeno y el yeyuno, puede ser deficitaria sobre todo en el alcoholismo, pero también en enfermedades intestinales (Crohn y celíaca), tratamientos con fármacos antiepilépticos (especialmente, ácido valproico), triamtereno, anovulatorios y, sobre todo, inmunodepresores como salazopirina, azatioprina y metotrexato.

Los valores elevados de homocisteína pueden reflejar una situación de déficit de ácido fólico. La deficiencia hereditaria, en homocigosis, de cistationina-β-sintetasa produce niveles muy elevados de homocisteína y homocistinuria, asociados a arteriosclerosis precoz y discapacidad intelectual. En la situación de heterocigosis sólo hay aumento del riesgo vascular. Una causa también hereditaria de elevación de homocisteína, y por consiguiente del riesgo vascular, la constituye la mutación C-677-T en el gen de la metilenotetrahidrofolato-reductasa (MTHFR).

El tratamiento con ácido fólico está indicado en pacientes con epilepsia en edad fértil. En casos de déficit constatados, pueden administrarse p.o. 3 mg/día o puede recurrirse a dosis i.v. más altas en los casos más graves.

Déficit de vitamina B_6

La vitamina B_6 sólo determina encefalopatía de tipo epiléptico en niños nacidos de madres con importante desnutrición o en la forma particular de epilepsia secundaria a dependencia congénita de piridoxina, que requieren tratamiento de por vida con esta vitamina. En el adulto, el déficit de vitamina B_6 suele producirse por toma de fármacos como la isoniazida (sobre todo en acetiladores lentos), la penicilamina y la hidralazina; da lugar a neuropatía periférica axonal de predominio sensitivo. También puede causar polineuropatía la intoxicación aguda o crónica con B_6. Todos los pacientes tratados con isoniazida deben recibir 50 mg/día de vitamina B_6.

Déficit de ácido nicotínico

El ácido nicotínico, o niacina, interviene como coenzima de dos enzimas del metabolismo de los hidratos de carbono, la nicotinamida-adenina-dinucleótido y la nicotinamida-adenina-dinucleótido-fosfato. Su deficiencia produce la pelagra, padecimiento que, de forma endémica, afecta a países que tienen como fuente fundamental de hidratos de carbono el maíz, que carece de ácido nicotínico y triptófano; también se presenta, puntualmente, en pacientes alcohólicos y desnutridos.

La pelagra es la enfermedad de las tres D: dermatitis, diarrea y demencia son los pilares de su cuadro clínico. Las manifestaciones neurológicas de la pelagra son inicialmente de tipo neuropsiquiátrico, tales como depresión, apatía, irritabilidad y deterioro mnésico, para progresar hacia confusión, estupor y coma, con mioclonías y síndrome bipiramidal. Ante la falta del cuadro cutáneo (hoy es muy raro el clásico «collar de Casal»), el diagnóstico puede resultar difícil. En los alcohólicos con cuadro encefalopático que no responden a la tiamina deberían administrarse 150 mg al día de ácido nicotínico.

Déficit de vitamina B_1

La vitamina B_1, o tiamina, constituye el precursor de la tiamina pirofosfato. Esta actúa como coenzima de la enzima piruvato-descarboxilasa, que transforma el piruvato en α-cetoglutarato, que, a su vez, dará lugar a coenzima A; también interviene como coenzima de la transcetolasa, en la vía de la hexosa monofosfato.

La demanda de tiamina pirofosfato depende del consumo de glucosa y su déficit puede precipitarse en situaciones latentes, al administrar este monosacárido i.v. Los estados de malnutrición (alcoholismo, anorexia nerviosa, inanición, huelga de hambre), los vómitos repetidos (patología gastrointestinal, quimioterapia, hiperemesis gravídica, estatus migrañoso, síndrome de Ménière), ciertas enfermedades sistémicas graves (uremia, tuberculosis, insuficiencia hepática, tumores diseminados), la cirugía bariátrica y la alimentación parenteral prolongada pueden causar la encefalopatía secundaria a déficit de tiamina o *síndrome de Wernicke-Kórsakov* (SWK).

El beriberi es un cuadro de neuropatía grave, atribuido también a déficit de tiamina, que puede resultar mortal si se acompaña de miocardiopatía. Esta forma es más frecuente en lactantes, que presentan disfunción gastrointestinal, cardiopatía y convulsiones. Su incidencia ha disminuido mucho con la adicción de tiamina a diversos alimentos.

El SWK engloba distintas manifestaciones que fueron descritas por separado, pero que conforman el espectro clínico de un mismo proceso. En 1881, Carl Wernicke describió, en tres pacientes con oftalmoplejía, ataxia y

confusión, una «polioencefalitis hemorrágica aguda superior» (pequeñas sufusiones hemorrágicas en la sustancia gris periventricular, periacueductales y cercanas al III y IV ventrículos). Poco después, Kórsakov describió un trastorno de la memoria a corto plazo y anterógrada en una serie más amplia de pacientes alcohólicos. Años después, se establecería la conexión etiopatogénica entre ambos cuadros, al demostrarse las mismas lesiones en el diencéfalo, el tálamo y los lóbulos temporales.

La afectación bilateral del VI par, sola o combinada con la de los otros nervios oculomotores, es el trastorno ocular más frecuente en el SWK. Pueden existir nistagmo, desviaciones de la mirada y afectación pupilar asimétrica con reacción lenta a la luz. El cuadro atáxico es típicamente axial. Algunos enfermos presentan hemorragias retinianas, edema de papila, hipotensión ortostática, hipotermia y polineuropatía. Bastantes pacientes, además del cuadro amnésico característico con afectación de la memoria de trabajo y a corto plazo con amnesia anterógrada, están confusos y desorientados en tiempo y espacio, y muestran confabulaciones; no son excepcionales un cierto grado de euforia y desinhibición. En más de la mitad de los pacientes, en la RM pueden observarse hiperseñales de localización talámica, hipotalámica, periacueductal y en el suelo del IV ventrículo (fig. 184-4). La determinación de los niveles de tiamina también es útil. Teniendo en cuenta la clínica y los hallazgos de la RM, el diagnóstico diferencial del SWK es amplio: ventriculitis, síndrome del «*top* de la basilar», síndrome de Miller Fisher, encefalitis de Bickerstaff, esclerosis múltiple, encefalitis paraneoplásica, enfermedad de Behçet, enfermedad de Leigh, variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob e hipofosfatemia grave.

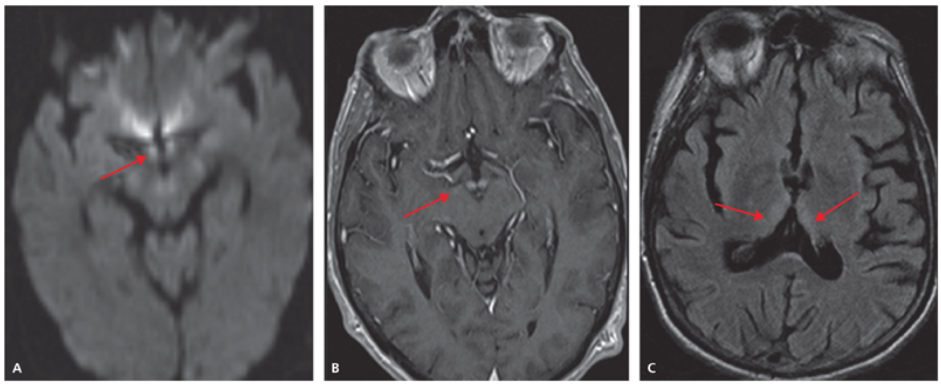


FIGURA 184-4 Encefalopatía de Wernicke-Kórsakov. **A.** Sección axial en RM-difusión que muestra hiperintensidad de cuerpos mamilares. **B.** RM-T1 con gadolinio: se observa realce de cuerpos mamilares. **C.** RM-FLAIR: hiperintensidad de ambos tálamos (signo del palo de *hockey*).

La administración de tiamina por vía parenteral es la base del tratamiento. Se recomiendan dosis altas: 200 mg/8 h i.v. durante 1 semana, para seguir con 100 mg/día i.m. durante unas 4 semanas y finalmente con 300 mg p.o. Raramente se producen cuadros de anafilaxia precipitados por la inyección parenteral de tiamina (uno por millón): debe realizarse con precaución (disponibilidad de corticoides, adrenalina y medidas de resucitación). El cuadro ocular puede revertir rápidamente, pero el síndrome confusional y, sobre todo, la alteración de la memoria tardan más tiempo en mejorar o no llegan a hacerlo del todo. Debe corregirse el déficit de magnesio, ya que es causa de mala respuesta a la tiamina.

Alcohol y sistema nervioso

El alcohol etílico es la droga universal por antonomasia; su consumo se ha extendido a todas las clases sociales e incluso a poblaciones con mayor riesgo de toxicidad, como los adolescentes. Aunque la cirrosis alcohólica y las encefalopatías crónicas son dos repercusiones principales, el alcoholismo también está detrás del absentismo laboral, accidentes de tráfico, agresiones, abusos sexuales y malos tratos a la familia. Se asocia a cuadros de desnutrición, que conllevan carencias de vitaminas esenciales para el SNC.

Efecto del etanol en el sistema nervioso

El alcohol se absorbe por difusión en el estómago y el intestino, circula por la sangre, donde ya se detecta a los 5 min de la ingestión, y alcanza su máxima concentración entre 30 y 90 min después. El receptor del ácido γ-aminobutírico (GABA) y el canal del cloro a él asociado constituyen uno de los lugares de actuación del etanol en el SNC. Propicia la transmisión gabaérgica inhibitoria, al igual que las benzodiazepinas, cuya administración puede mitigar la sintomatología de la supresión del etanol. Ataxia, incoordinación y sedación, presentes en la intoxicación aguda, se producen por esta inhibición, que puede acabar en la muerte cuando se alcanzan tasas mayores de 400 mg/dL, aunque existe un fenómeno de tolerancia en los bebedores crónicos. El etanol tiene también efectos sobre la transmisión noradrenérgica, serotoninérgica, dopaminérgica, opioide y del neuropéptido Y, e interfiere en la acción de cinasas dependientes del AMP. Los organismos en desarrollo son especialmente sensibles al etanol. La exposición materna durante la gestación da lugar a retardo del crecimiento fetal, anomalías craneofaciales (fisura palatina, hipoplasia maxilar, retrognatia) y compromiso grave del SNC (microcefalia, disrafismos, trastornos de la migración neuronal, discapacidad intelectual).

Intoxicación etílica aguda

Tras un período inicial de euforia y desinhibición, acompañados de locuacidad, surge descoordinación motora con disartria y ataxia, acompañadas de comportamiento inadecuado que suele concretarse en agresividad verbal y física, con trastorno del comportamiento; esto ha dado pie para hablar de «borrachera patológica». Son frecuentes los cuadros de vértigo y vómitos y, ocasionalmente, pueden presentarse convulsiones. Dependiendo de la tolerancia y de la cuantía de la intoxicación, el paciente puede caer en un estado de obnubilación, estupor y finalmente coma, con riesgo de parada respiratoria (tabla 184-2). Aunque parezca que una intoxicación etílica aguda no deja secuelas, existe grave riesgo de daño cerebral permanente, sobre todo en sujetos jóvenes y cuando se acompaña de hipotermia. Para prevenir la aspiración debe lateralizarse la cabeza del sujeto, apartarlo de obstáculos que propicien lesiones y, a poder ser, procurar que permanezca acompañado y arropado. La administración de suero glucosado, vitamina B_1, niacina y vitamina B_6 se realiza en los servicios de urgencias. Si es necesario efectuar una sedación, pueden utilizarse benzodiazepinas, como el diazepam (inicialmente 10 mg i.v., seguidos de 5 mg cada 5 min hasta que el sujeto se calme) o el clordiazepóxido (50-100 mg i.v.), con vigilancia de una posible depresión respiratoria. Ante intoxicaciones muy graves con alta tasa de alcohol en sangre (> 400 mg/dL) se puede intentar realizar diálisis.

Tabla 184-2

Manifestaciones neurológicas de la intoxicación etílica según la tasa de alcohol en sangre

Alcohol en sangre (mg/dL)	Manifestaciones neurológicas
20-30	Deterioro de la facultad de crítica, aumento del tiempo de reacción, afectación del control motor fino
50-100	Dificultad para realizar tareas motoras de complejidad moderada, déficit de atención
150-200	Ataxia, disartria, euforia, desinhibición, agresividad
200-300	Náuseas, vómitos, diplopía, confusión mental
300-400	Coma, hipotensión e hipotermia
400-900	Muerte

Síndrome de privación alcohólica

Dada la alta prevalencia del consumo de alcohol, el síndrome de privación etílica (SPE) es una situación patológica casi cotidiana. Temblor postural matutino de las manos, acompañado de náuseas y malhumor, que ceden con la primera copa, constituyen los primeros indicios. La inquietud motora, el nerviosismo y la ansiedad son frecuentes en los pacientes que, por determinadas circunstancias, como el ingreso en un hospital, dejan de beber. Las crisis convulsivas son de tipo tónico-clónico generalizadas y sin déficit postictal. La observación de un inicio focal o de un déficit posconvulsivo alertaría de la presencia de una lesión estructural cerebral o de un factor añadido de tipo metabólico. Estas crisis tienden a recurrir en un corto período de tiempo. Otras manifestaciones del SPE son alteración del ritmo sueño-vigilia, déficit de atención y alucinaciones.

El *delirium tremens* constituye la entidad clínica de mayor gravedad propiciada por el SPE. Se presenta después de 3 días de abstinencia y su mortalidad, debida a colapso circulatorio, puede superar el 15%. Produce una descarga de catecolaminas que da lugar a sudoración profusa, hiperventilación, taquicardia y alteraciones de la presión arterial. Además, el enfermo presenta insomnio, agitación, alucinaciones de contenido zoomórfico o antropomórfico, convulsiones y finalmente coma. La hipomagnesemia tiene un papel importante en la génesis de las convulsiones. En el tratamiento del *delirium tremens* son importantes la hidratación, administración de glucosa, vitaminas (B_1, B_6, niacina) y magnesio (6 g i.v. las primeras 6 h, 5 g i.v. las 12 h siguientes y 5 g i.v. diarios los 5 días posteriores). La HTA puede tratarse con clonidina o atenolol. En la sedación se emplean diazepam o clordiazepóxido. Los casos que cursan con gran agitación se tratan con tiaprida, reservando el haloperidol (5 mg i.v.) para la agitación extrema.

Encefalopatía alcohólica crónica

El alcoholismo crónico, generalmente de más de 10 años de evolución, es una de las causas más importantes de degeneración cerebelosa adquirida. El cuadro habitual es el de ataxia de línea media, producida por afectación de las células de Purkinje del vermis, que aparece atrófico en los estudios de

TC y RM. En algunos casos existe también ataxia apendicular, sobre todo de los miembros inferiores, a la que contribuye un cuadro asociado de polineuropatía axonal. A pesar del abandono del hábito enólico y del tratamiento con diversas vitaminas, la recuperación del síndrome cerebeloso es rara.

La *enfermedad de Marchiafava-Bignami* afecta a alcohólicos desnutridos y produce desmielinización con necrosis (se observan en estudios de TC y RM), generalmente parcial, del cuerpo calloso. Su presentación puede ser aguda o insidiosa, con síntomas de deterioro cognitivo, espasticidad y alteraciones de la marcha y, en algunos casos, síndrome de desconexión interhemisférica.

Muchos alcohólicos crónicos presentan alteraciones del comportamiento, abandono del cuidado personal, delirio paranoide, celotipias, trastorno de la memoria y déficit de atención y juicio, que se traducen en serios fallos en su vida laboral y en disrupción de su proyecto personal, familiar y social. Estos cuadros constituyen verdaderos síndromes de demencia, con rasgos similares a los de la demencia degenerativa frontotemporal. Al desarrollo de este síndrome psicoorgánico cerebral también contribuyen la desnutrición y el SWK; también contribuyen traumatismos y, a veces, ictus, generalmente hemorrágicos. Algunos alcohólicos presentan atrofia cerebral e hidrocefalia *ex vacuo*, que pueden revertir, tras el abandono del enolismo y un adecuado tratamiento.

Bibliografía especial

Davies NW, Sharief MK, Howard RS. Infection-associated encephalopathies-their investigation, diagnosis, and treatment. *J Neurol*. 2006;253:833–845.

Galvin R, Bräthen G, Ivashynka A, Hillbom M, Tanasescu T, Leone MA. EFNS guidelines for diagnosis, therapy and prevention of Wernicke encephalopathy. *Eur J Neurol*. 2010;17:1408–1418.

Purzzin JJ, Nelson PT, Abner EL, Arvanitakis Z. Review: Relationship of type 2 diabetes to human brain pathology. *NAN*. 2018;44:347–362.

Reynolds E. Vitamin B12, folic acid, and the nervous system. *Lancet Neurol*. 2006;5:949–960.

Sutter R, Kaplan PW. What to see when you are looking at confusion: a review of the neuroimaging of acute encephalopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86:446–459.

185

Aproximación clínica al paciente con sintomatología del sistema nervioso periférico y muscular

J. Casademont Pou

Introducción

Las enfermedades neuromusculares se pueden clasificar en trastornos de los nervios periféricos, alteraciones de la transmisión neuromuscular y miopatías.

Los trastornos de los nervios periféricos pueden deberse a lesiones en: a) cuerpo neuronal o *neuronopatías;* b) axón o *axonopatías;* c) mielina o *mielinopatías;* d) proteínas y canales iónicos de la región nodal o *nodopatías*, y e) tejido intersticial. La respuesta anatomopatológica del nervio periférico a los diversos tipos de agresión es básicamente de dos tipos (fig. 185-1): degeneración axonal y desmielinización. En la *degeneración axonal*, el axón sufre debido a la interrupción de su contigüidad con el cuerpo neuronal (traumatismo, vasculitis), lo que conduce a una degeneración walleriana en el segmento distal, o por alteraciones metabólicas de la neurona, que no puede mantener el trofismo de sus segmentos más alejados *(dying-back neuropathy).* Una vez afectado el axón, las vainas de mielina degeneran de forma secundaria. La recuperación depende de la regeneración de los axones, por lo que suele ser lenta e incompleta. En la *desmielinización*, la vaina de mielina degenera de forma primaria y focal, con relativa preservación de los axones. Este hecho determina un enlentecimiento e incluso el bloqueo de la conducción nerviosa. Cuando se inicia la remielinización, la función suele recuperarse de forma rápida y completa. Sólo si los procesos de desmielinización y remielinización se repiten en un mismo individuo puede producirse el fenómeno de *remielinización ineficaz,* que condiciona un enlentecimiento importante de la conducción nerviosa y la proliferación de células de Schwann que rodean a los axones y da lugar a imágenes en *bulbo de cebolla*, que en ocasiones se palpan en la exploración.

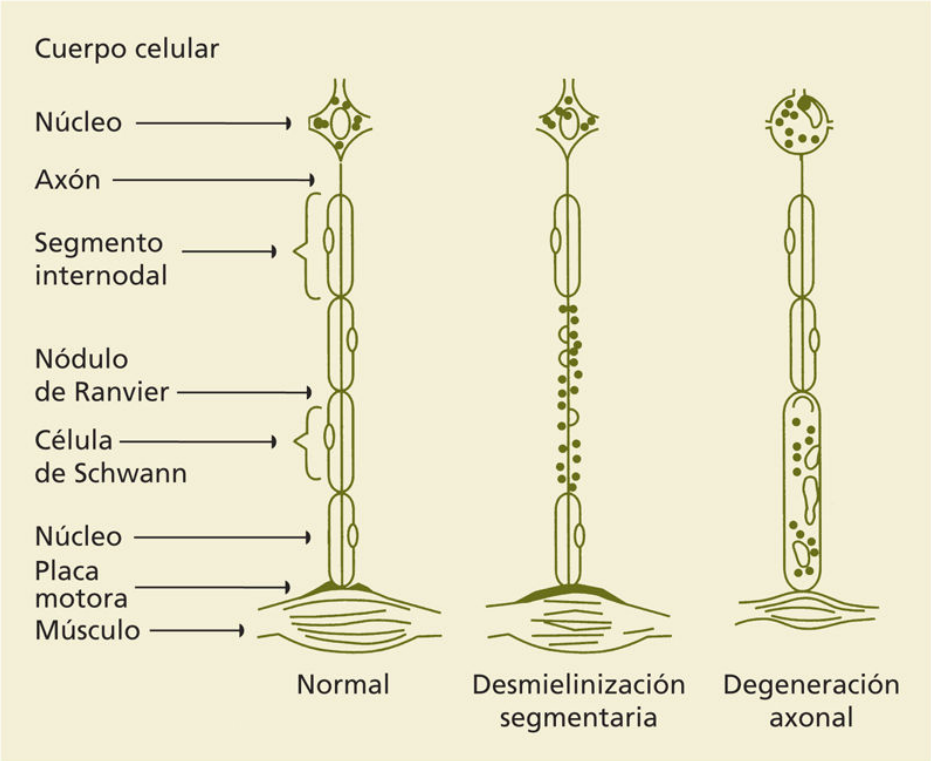


FIGURA 185-1 Lesiones anatomopatológicas básicas del nervio periférico.

El daño de los nervios puede provocar síntomas irritativos y deficitarios. Los síntomas motores irritativos se manifiestan en forma de calambres, fasciculaciones y mioquimia, y los deficitarios, con debilidad y fatigabilidad. Los síntomas sensitivos irritativos se presentan como disestesias, parestesias y dolor, y los deficitarios, como hipoestesia o anestesia y ataxia sensitiva. Cuando predomina la afección de las fibras mielinizadas de gran tamaño, existe una pérdida de la sensibilidad propioceptiva y debilidad motora. Cuando, por el contrario, la afección predominante es de fibras de pequeño tamaño, existe alteración de la sensibilidad térmica y dolorosa. Los síntomas y signos de disfunción autonómica son numerosos y complejos. Destacan la sudación inapropiada, los trastornos tróficos como la úlcera plantar, la hipotensión ortostática y la disfunción urinaria o del tránsito digestivo.

Según la topografía de la alteración pueden producirse afección de pares craneales, plexopatías, radiculopatías, ganglionopatías, neuronopatías y neuropatías propiamente dichas. Estas últimas, a su vez, se clasifican según su distribución. Así, se habla de *mononeuritis* cuando sólo se afecta un

nervio, mononeuritis múltiple o *multineuritis* cuando se lesionan múltiples nervios no contiguos y *polineuritis* cuando la afección es difusa, en general distal y simétrica. En este caso, el trastorno sensitivo se distribuye *en calcetín* y *en guante*, con predominio de las piernas respecto a los brazos. La interrupción del arco reflejo condicionará una disminución o la abolición de los reflejos osteotendinosos.

En los trastornos de la unión neuromuscular, la clínica fundamental es la fatiga, con una debilidad oscilante relacionada con el ejercicio. Finalmente, cuando se afecta el músculo de forma primaria, el síntoma más característico es la debilidad sin déficit sensitivo, debilidad que predomina en las cinturas escapular o pelviana, si bien existen miopatías distales e incluso con afección de músculos craneales. Otros síntomas menos frecuentes son las mialgias y la miotonía o dificultad en la relajación muscular. Los calambres de origen muscular son menos frecuentes que los de origen neurógeno y, en general, están relacionados con enfermedades metabólicas musculares o trastornos hidroelectrolíticos.

Anamnesis y exploración física

Mientras que el diagnóstico sindrómico de afección del sistema nervioso periférico (SNP) y la distinción entre un origen neurógeno, miógeno o de la transmisión neuromuscular pueden ser relativamente fáciles, el diagnóstico etiológico es más difícil de alcanzar. La anamnesis debe recoger con especial atención la edad de inicio de la sintomatología y su curso, ya sea agudo, subagudo o crónico. También recogerá la existencia o no de antecedentes genéticos, hábitos tóxicos, exposiciones laborales o medioambientales, enfermedades concomitantes o pasadas, vacunaciones precedentes y consumo de fármacos. La exploración física debe basarse en cinco aspectos: inspección, palpación, evaluación de la fuerza y fatigabilidad, evaluación de la sensibilidad y examen de los reflejos. Además, es conveniente abordar las diferentes partes del organismo de forma secuencial: cabeza, cuello, hombros, brazos, tronco y piernas.

La inspección permite valorar la presencia de atrofia o hipertrofia muscular, así como la existencia de movimientos musculares espontáneos. La postura en reposo del paciente y su marcha proporcionan amplia información sobre el grado de debilidad.

La palpación permite valorar la existencia de hipertrofia de troncos nerviosos, especialmente en la cabeza del peroné (peroneal común) y en la zona lateral del cuello (auricular mayor). También se deben palpar los músculos, que en caso de seudohipertrofia adquieren una consistencia de corcho y en denervación pierden su turgencia habitual.

La *cuantificación* de la fuerza es importante, ya que permite evaluar su evolución en el tiempo y comparar diferentes enfermos de una forma objetiva. Uno de los métodos más útiles y rápidos es el propuesto por el *Medical Research Council*, que realiza exploración por grupos musculares (flexión de la cabeza, elevación de los hombros, abducción de cada brazo, etc.) y puntúa la fuerza de 0 a 5. La fatigabilidad se explora forzando la contracción de un músculo hasta que claudique. Un ejemplo típico consiste en pedir al paciente que mire hacia arriba de forma prolongada; en los trastornos de la transmisión neuromuscular, los párpados caen pocos minutos más tarde (ptosis).

En el examen de la sensibilidad debe evaluarse la sensibilidad exteroceptiva y propioceptiva. La primera incluye la sensibilidad táctil, la dolorosa epicrítica y la térmica. Está conducida por fibras de pequeño tamaño, amielínicas. El hormigueo y el escozor se conducen por el mismo tipo de fibras. La segunda incluye la artrocinética, la de presión y dolor profundo y la vibratoria. En general, está conducida por fibras de tamaño grande, mielinizadas. Además, la sensibilidad propioceptiva debe explorarse siempre mediante el test de Romberg, que es positivo cuando está alterada. Los reflejos osteotendinosos, salvo en lesiones de la primera neurona motora en que están exaltados, suelen desaparecer precozmente en los procesos neurógenos. En las enfermedades musculares su disminución es más tardía. La percusión directa de un músculo normal produce una pequeña contractura que no llega a mover la articulación, seguida inmediatamente de relajación. En los procesos neurógenos, la contractura puede ser más viva y desencadenar fasciculaciones. En la llamada *miotonía de percusión*, se producen una contracción mantenida, incontrolable y una relajación retardada. Más infrecuente es la aparición de una depresión seguida de una protrusión muscular, fenómeno denominado *mioedema*, que se observa fundamentalmente en la miopatía hipotiroidea.

Exploraciones complementarias

En el estudio de las neuropatías se deben seguir unos pasos muy sistematizados (fig. 185-2). Con algunas determinaciones analíticas es posible diagnosticar las neuropatías más habituales. Entre ellas destacan la diabetes mellitus, los estados carenciales, las neuropatías por fármacos e intoxicaciones. En sucesivos escalones diagnósticos se incluyen determinaciones analíticas más complejas, como electroforesis proteica, inmunología y serologías diversas.

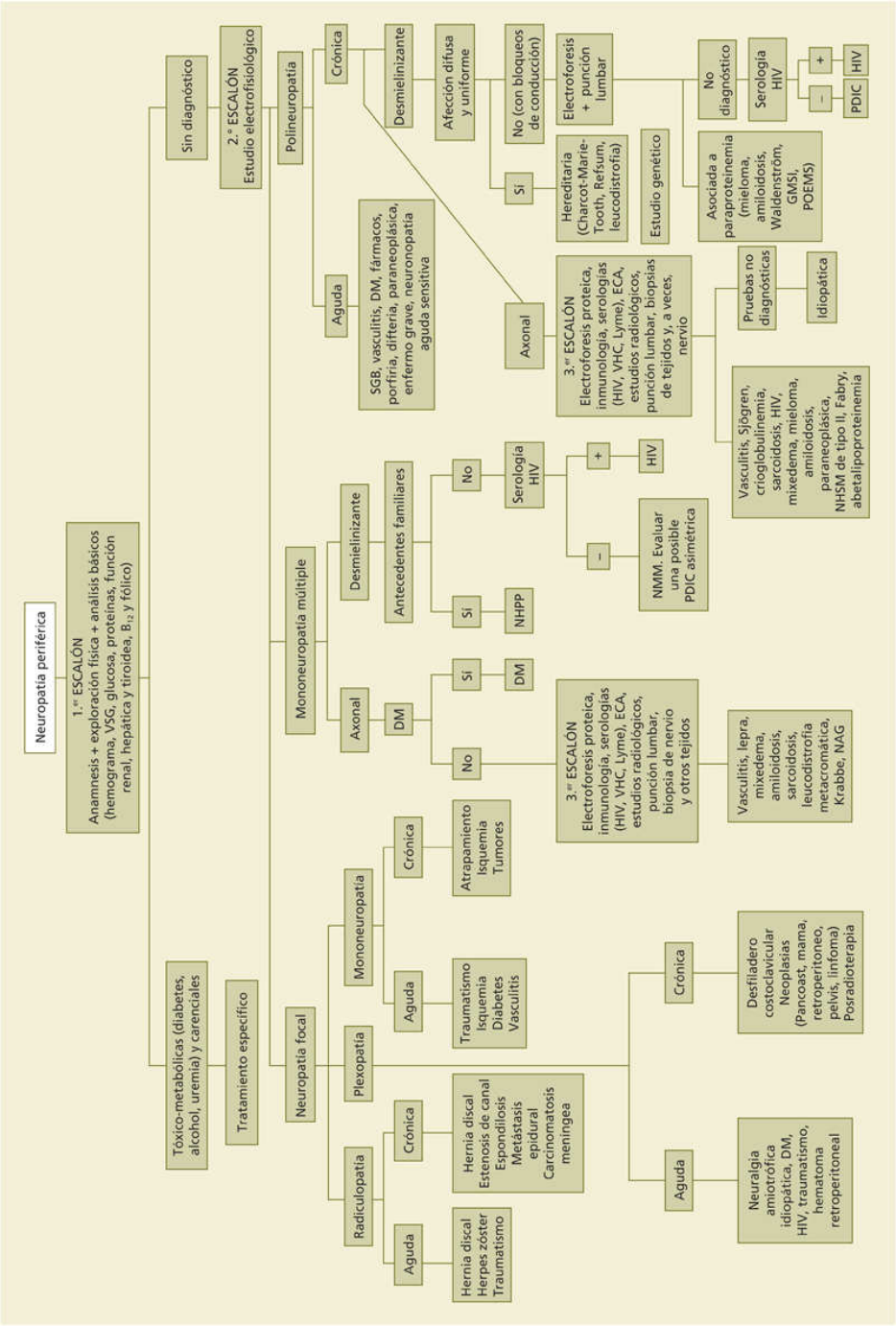


FIGURA 185-2 Algoritmo que permite una aproximación diagnóstica de los pacientes con neuropatía periférica en función del cuadro clínico, el tiempo de evolución y las pruebas complementarias. DM: diabetes mellitus; ECA: enzima convertidora de la angiotensina; GMSI: gammapatía monoclonal de significado incierto; HIV: virus de la inmunodeficiencia humana; NAG: neuropatía axonal gigante; NHPP: neuropatía hereditaria con predisposición a las parálisis por presión; NHSM: neuropatía hereditaria sensitivomotora; NMM: neuropatía motora multifocal;

PDIC: polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica; POEMS: polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, banda monoclonal y alteraciones cutáneas; SGB: síndrome de Guillain-Barré; VHC: virus de la hepatitis C; VSG: velocidad de sedimentación globular.

La determinación sérica de la creatín-cinasa (CK) es de gran utilidad para confirmar la sospecha de miopatía (tabla 185-1). Debe tenerse presente, no obstante, que no siempre una disfunción muscular cursa con cifras elevadas de CK e, inversamente, no todas las elevaciones de CK son indicativas de miopatía. Para el estudio de algunos procesos neurógenos es imprescindible un análisis del *LCR*.

Tabla 185-1

Pruebas complementarias en el estudio de una debilidad de origen neuromuscular

Prueba	LOCALIZACIÓN DEL DEFECTO			
	Motoneurona	Nervio o raíces	Unión neuromuscular	Músculo
CK	Normales	Normales	Normales	Normales o elevadas
Proteínas en LCR	Normales	Normales o elevadas	Normales	Normales
Electromiografía	Reducción del número de unidades motoras Puede haber actividad espontánea Si existe reinervación, los potenciales pueden ser grandes, alargados y polifásicos	Generalmente normal	Potenciales de unidad motora pequeños, de corta duración y polifásicos Puede haber actividad espontánea llamativa en las miositis	
Velocidad de conducción nerviosa	Normal	Disminuida, especialmente en las neuropatías desmielinizantes	Normal	Normal
Respuesta muscular a la estimulación nerviosa repetitiva	Normal	Normal	Incremento o disminución, dependiendo de la frecuencia y la enfermedad	Normal
Biopsia muscular	Patrón de denervación		Normal	Patrón miógeno
TC o RM	Para excluir otros procesos medulares	Para descartar compresiones	Para estudiar el timo	Puede ayudar a decidir punto de biopsia y establecer patrón de distribución

En los últimos años se ha identificado un número creciente de autoanticuerpos circulantes, asociados a las neuropatías inflamatorias y las

neuropatías asociadas a gammapatías monoclonales y paraneoplásicas. Un título bajo de autoanticuerpos, sin embargo, puede ser inespecífico. Es por ello que su determinación sistemática es motivo de debate, recomendándose únicamente ante patrones clínicos determinados. Los anticuerpos antirreceptores de acetilcolina son diagnósticos de *miastenia grave*. Los anticuerpos relacionados con las miopatías inflamatorias pueden clasificarse en específicos de miositis y asociados de forma no específica a las miositis.

Las diversas pruebas neurofisiológicas y el EMG son muy importantes para el estudio del SNP. Permiten establecer la localización del proceso, orientar hacia una etiología concreta (v. fig. 185-2), determinar el grado de afección y evaluar la magnitud de la progresión o la mejora durante el seguimiento. Las pruebas de imagen pueden ser de utilidad para localizar zonas de atrapamiento o compresión nerviosa y para descartar la asociación a neoplasias o la presencia de adenopatías. En algunas miopatías se han publicado buenas correlaciones entre histopatología y técnicas de imagen. La RM permite, además, estudios espectroscópicos para valorar la cantidad de ATP, pH y otros metabolitos musculares *in vivo*, por lo que puede ser útil en el estudio de algunas miopatías metabólicas.

Las pruebas genéticas de nueva generación están facilitando llegar a diagnósticos difíciles con el beneficio psicológico y de prevención de daño a nervios vulnerables que ello conlleva y, en alguna ocasión (enfermedad de Fabry), permiten la administración de tratamientos efectivos.

La biopsia de músculo debe realizarse sobre un músculo afectado por la enfermedad, pero no hasta el punto de que se halle reemplazado por tejido conectivo y graso. No debe haberse explorado recientemente con agujas de EMG, ya que podría haberse lesionado. La biopsia muscular tiene utilidad para: a) diferenciar entre atrofia neurógena y miopatía propiamente dicha; b) caracterizar diversas enfermedades musculares, y c) diagnosticar enfermedades no primariamente musculares tales como vasculitis, algunas infecciones (toxoplasmosis, triquinosis) y otras que cursan con depósitos (enfermedad de Lafora y amiloidosis).

El interés de la biopsia de nervio se centra sobre todo en las mononeuritis múltiples y puede ser diagnóstica en casos de amiloidosis, vasculitis, lepra y sarcoidosis que afecten el SNP, así como en casos de leucodistrofia metacromática, enfermedad de Krabbe y neuropatía axonal gigante. En las demás circunstancias, la biopsia se limitará a indicar el tipo fundamental de

reacción anatomopatológica, esto es, degeneración axonal o desmielinización. Dado que esta información se puede obtener mediante estudios electroneurográficos, se debe valorar cuidadosamente el riesgo-beneficio antes de indicarla.

Bibliografía especial

Barohn RJ, Dimachkie MM, Jackson CE. A pattern recognition approach to patients with a suspected myopathy. *Neurol Clin*. 2014;32:569–593.

Chung T, Prasad K, Lloyd TE. Peripheral neuropathy: clinical and electrophysiological considerations. *Neuroimaging Clin N Am*. 2014;24:49–65.

Levine TD, Saperstein DS. Laboratory evaluation of peripheral neuropathy. *Neurol Clin*. 2013;31:363–376.

McGrath ER, Doughty CT, Amato AA. Autoimmune Myopathies: Updates on Evaluation and Treatment. *Neurotherapeutics*. 2018;15(4):976–994.

Russell JA. General Approach to Peripheral Nerve Disorders. *Continuum (Minneap Minn)*. 2017;23(5):1241–1262.

186

Mononeuropatías

J. Valls Solé

Concepto y clasificación

Las mononeuropatías o neuropatías focales forman un grupo de afecciones numeroso del sistema nervioso periférico, que se diferencian claramente de otras neuropatías periféricas porque afectan a un solo nervio, plexo o raíz y, por tanto, cursan con síntomas y signos limitados a la zona de inervación correspondiente. Las causas más comunes de mononeuropatía son los agentes físicos. Las agresiones del nervio periférico se producen por mecanismos tales como estiramiento, compresión, angulación, roce, tensión, fricción y otros, que conllevan, en la mayoría de los casos, daño del nervio por isquemia focal debida al aumento de la presión local extrínseca sobre los *vasa nervorum.* Esto provoca alteraciones de la excitabilidad y del transporte axonal, que darán lugar a los síntomas y signos característicos de las mononeuropatías (fig. 186-1). Los *síntomas y signos* clínicos dependen del nervio afectado y pueden ser irritativos o deficitarios y afectar a fibras motoras, sensitivas o del sistema nervioso autónomo. Varían en gravedad y extensión según el tipo y la localización de la lesión. En general, cuanto más distal es la lesión, menor es el grado de discapacidad y menos secuelas funcionales hay tras la recuperación. El diagnóstico y el diagnóstico diferencial de las mononeuropatías se establecen a partir de las manifestaciones clínicas y de los resultados del electrodiagnóstico neurológico. En algunos pacientes con neuropatías focales repetidas se ha observado una alteración genética *(neuropatía por vulnerabilidad excesiva a la presión)* que cursa con anomalías en la mielinización de los nervios periféricos, los cuales aparecen engrosados *(tomacula)* en la biopsia. Por otra parte, los pacientes con enfermedades crónicas como la diabetes están más predispuestos a las mononeuropatías.

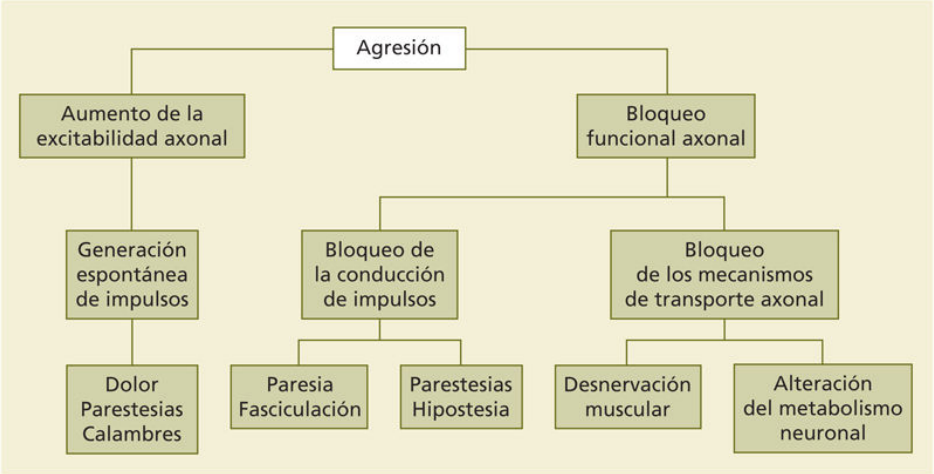


FIGURA 186-1 Mecanismos fisiopatológicos implicados en la generación de algunos síntomas y signos de las mononeuropatías.

Las mononeuropatías pueden corresponderse con varios tipos de lesión histológica. La *neurapraxia* es la alteración funcional del nervio periférico sin daño axonal. Habitualmente se debe a una desmielinización segmentaria y comporta la recuperación total, sin secuelas, en días, semanas o incluso algunos meses. La *axonotmesis* es la lesión axonal que cursa con degeneración walleriana distal, pero con conservación de las membranas basales de las células de Schwann degeneradas. La función nerviosa suele recuperarse con secuelas funcionales, que pueden ser más o menos graves dependiendo del nervio dañado, la localización y la extensión de la lesión. La *neurotmesis* es la lesión nerviosa que cursa con solución de continuidad del axón, de la membrana basal y del tejido conectivo del perineuro, de tal modo que la regeneración no es posible si no se procede a una reparación quirúrgica. El *bloqueo de la conducción*, que acompaña a la neurapraxia y la axonotmesis, puede observarse también sin daño histológico evidente, tal como sucede con la aplicación de ciertos anestésicos locales que bloquean los canales iónicos.

El tratamiento de las mononeuropatías depende de la causa. Siempre que sea posible se procederá a eliminar la causa física responsable de la lesión. Si esto no es posible, el tratamiento será conservador y sintomático. Si se ha producido solución de continuidad del nervio afecto, se puede valorar la anastomosis quirúrgica terminoterminal o, si esta no es posible, la implantación de un injerto homólogo a partir, por ejemplo, del nervio sural.

Neuropatías craneales

Los nervios craneales (fig. 186-2) son 12 en cada lado (de ahí el concepto de «par» craneal). Los núcleos de origen de los nervios craneales están dispuestos de tal manera en el tronco cerebral que sus alteraciones hacen posible la localización topográfica de las lesiones intraaxiales, por ejemplo, en lesiones vasculares del territorio vertebrobasilar. Por otra parte, cada nervio craneal tiene peculiaridades distintas debidas en parte a su recorrido extraaxial, que puede predisponerles a las lesiones que se detallan en la tabla 186-1.

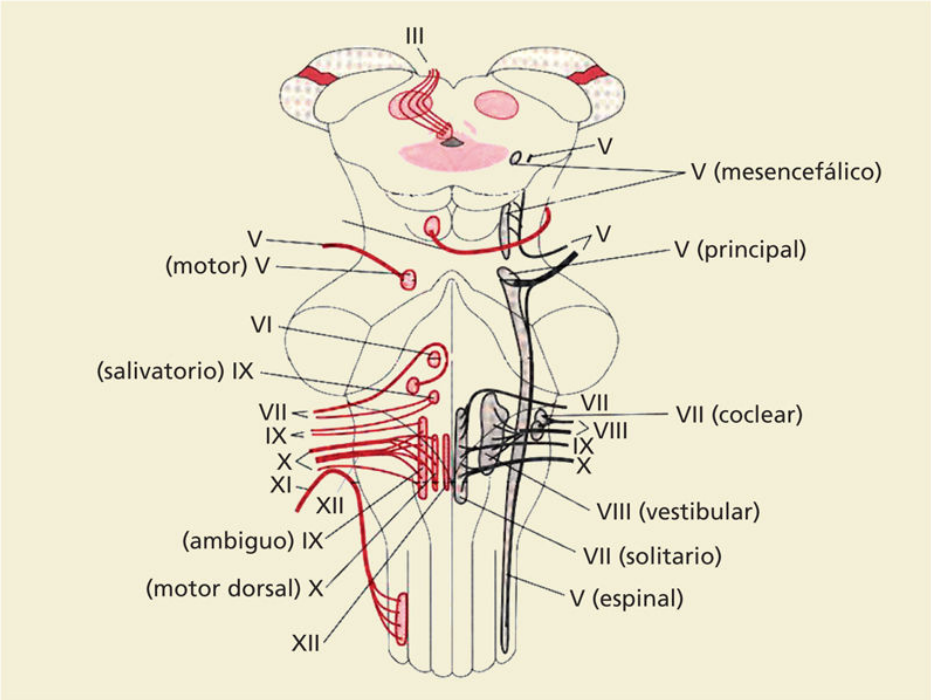


FIGURA 186-2 Origen de los nervios craneales y localización de los núcleos respectivos.

Tabla 186-1

Síndromes en los que se presenta la afección conjunta de varios nervios craneales

Localización	Nervios craneales afectados	Denominación del síndrome	Causa más común
Fisura orbitaria superior	III, IV, 1.ª rama del V, VI	Rochon-Duvigneaud	Tumores del esfenoides, aneurisma de la carótida interna
Pared externa del seno	III, IV, 1.ª rama del V, VI	Tolosa-Hunt	Aneurismas, trombosis o tumores del seno cavernoso; tumores de la silla turca; granulomas inespecíficos
Espacio petroesfenoidal	II, III, IV, V, VI	Jakob	Tumores de fosa craneal media
Punta del peñasco	V, VII	Gradenigo	Petrositis; tumores del peñasco
Conducto auditivo interno	VII, VIII	–	Tumores del peñasco; infecciones
Ángulo pontocerebeloso	V, VII, VIII y a veces IX	–	Neurinoma del acústico; meningiomas
Agujero rasgado posterior	IX, X, XI	Vernet	Tumores y aneurismas
Encrucijada condileorrasgada posterior	IX, X, XI y XII	Collet-Sicard	Tumores de parótida y del cuerpo carotídeo, metástasis, linfomas, adenitis tuberculosa
Espacio retroparotídeo posterior	IX, X, XI, XII y simpático (síndrome de Claude-Bernard-Horner)	Villaret	Tumores de parótida y del cuerpo carotídeo, metástasis, linfomas, adenitis tuberculosa
Base del cráneo	III, XII	Garcin	Sarcoma de la base del cráneo; metástasis, tumores de la base del cráneo

Primer y segundo nervios craneales: nervios olfatorio y óptico

Su exploración y alteraciones se han descrito en el capítulo 167, Anamnesis y exploración del paciente con sintomatología del sistema nervioso.

Tercer, cuarto y sexto nervios craneales: nervios oculomotores

Los nervios craneales oculomotores son el motor ocular común (III), el patético o troclear (IV) y el motor ocular externo (VI), los cuales se encargan de la motilidad del globo ocular. Las células de origen de los nervios oculomotores forman varios núcleos en el mesencéfalo (III y IV) y la parte alta de la protuberancia (VI), dispuestos a modo de columnas por detrás del núcleo rojo y por delante del acueducto de Silvio. El *núcleo de Edinger-Westphal*, que contiene células con función parasimpática, ocupa la parte más superior y medial. Los nervios craneales oculomotores están relacionados entre sí y con el núcleo del nervio craneal VIII por medio de la *cintilla longitudinal media*, un fascículo de fibras nerviosas que alcanza finalmente la parte superior del núcleo vestibular.

Los tres nervios abandonan el tronco cerebral, atraviesan el seno cavernoso y penetran en la órbita a través de la fisura orbitaria superior. El motor ocular común inerva los músculos rectos interno, superior e inferior y oblicuo menor; el patético inerva el músculo oblicuo mayor y el motor ocular externo inerva el músculo recto externo. El nervio craneal III inerva, además, la musculatura intrínseca del ojo, mediante fibras parasimpáticas que, tras una escala en el ganglio ciliar, terminan en el iris y el cuerpo ciliar y son responsables de la acomodación de la pupila. Fibras simpáticas, procedentes de los ganglios simpáticos laterovertebrales cervicales, se unen al nervio craneal III en el seno cavernoso.

Las lesiones de los nervios oculomotores pueden ocurrir en el nivel intraaxial, como es el caso de tumores, esclerosis múltiple o infartos isquémicos, o extraaxial, como en algunos de los procesos enumerados en la tabla 186-1. Las lesiones de los nervios oculomotores cursan con parálisis de los movimientos oculares y desviación de los globos oculares (estrabismo). Si se produce una lesión unilateral, se pierde la posibilidad de efectuar movimientos conjugados de los ojos y el paciente presenta visión doble o diplopía.

Las lesiones completas del nervio craneal III producen ptosis, con imposibilidad de levantar el párpado. El ojo está desviado hacia fuera y ligeramente hacia abajo. La lesión de las fibras parasimpáticas da lugar a

midriasis paralítica y abolición del reflejo fotomotor con parálisis de la acomodación. La lesión de las fibras simpáticas produce un síndrome de Claude-Bernard-Horner, que podría ocurrir por lesión intraaxial afectando las neuronas preganglionares simpáticas o por lesión de las propias fibras simpáticas (p. ej., en las afecciones del seno cavernoso).

Las lesiones del nervio craneal IV derivan en la imposibilidad de mover el ojo hacia abajo, sobre todo cuando está en abducción, por lo que el paciente refiere diplopía al leer o bajar escaleras. Es característico que el paciente trate de compensarlo desviando la cabeza hacia el hombro opuesto al lado de la parálisis *(signo de Bielschowsky)*. En las lesiones del nervio craneal VI, el ojo está desviado hacia dentro (estrabismo convergente) y existe parálisis de la abducción del ojo. El paciente refiere diplopía en todas las direcciones de la mirada, excepto cuando mira hacia el lado opuesto a la lesión.

Las lesiones de los nervios oculomotores no son las únicas que producen diplopía. El diagnóstico diferencial más importante es con la miastenia, que causa diplopía por alteración en la transmisión neuromuscular.

Quinto nervio craneal: nervio trigémino

El nervio trigémino inerva los músculos de la masticación y se encarga de la sensibilidad táctil, térmica, dolorosa y propioceptiva de la cara. El nervio se compone de tres ramas: oftálmica, maxilar y mandibular (fig. 186-3), que conducen la sensibilidad de la cara. Las neuronas de las fibras sensitivas táctiles, térmicas y nociceptivas se hallan en el ganglio de Gasser, y sus proyecciones centrales alcanzan el núcleo espinal del trigémino. A modo de excepción, las neuronas que reciben las fibras de la sensibilidad propioceptiva de los músculos inervados por el nervio trigémino no se hallan en el ganglio de Gasser, sino en el núcleo mesencefálico, en el nivel intraaxial. El núcleo motor del trigémino se localiza en la protuberancia. Las fibras motoras emergen del tronco cerebral por una raíz separada de la raíz sensitiva y se unen a la rama mandibular para alcanzar los músculos de la masticación.

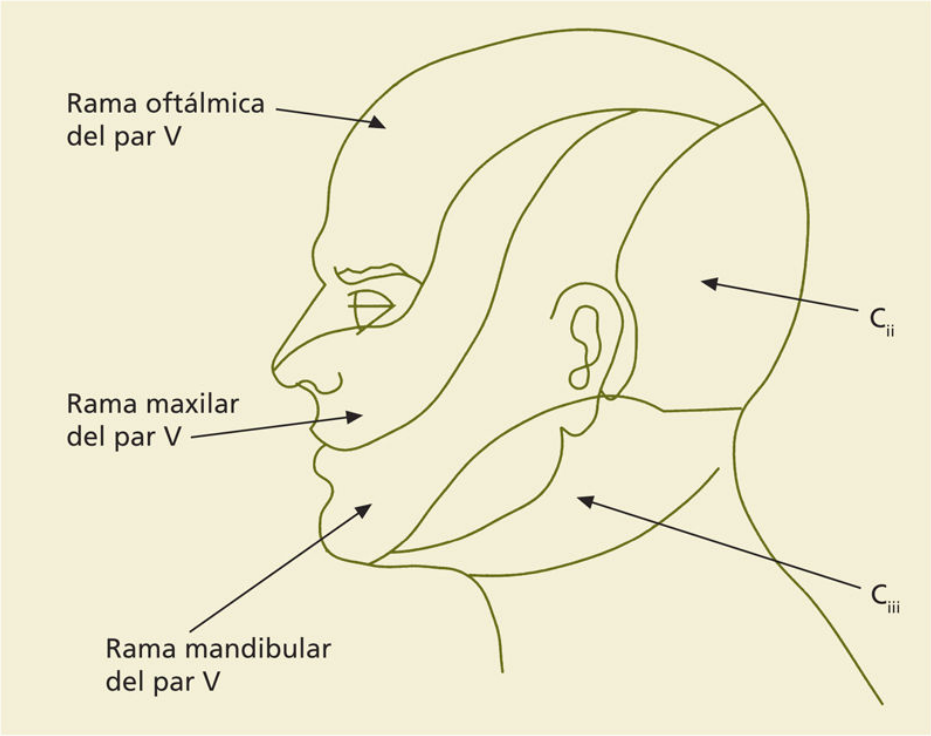


FIGURA 186-3 Representación diagramática de la distribución sensitiva de las ramas del nervio trigémino y del segundo y tercer segmentos espinales.

Las lesiones del nervio trigémino pueden deberse a traumatismos craneales, neoplasias, aneurismas de la fosa posterior o infecciones meníngeas, y producen parálisis de la musculatura de la masticación, disminución de la sensibilidad táctil, térmica y dolorosa de la cara, y abolición de los reflejos corneal y mandibular. Una lesión mesencefálica puede ocasionar la abolición aislada del reflejo mandibular. La lesión protuberancial suele afectar tanto al núcleo motor como a los sensitivos. Las lesiones bulbares interesan sólo la raíz descendente y producen hipostesia térmica y dolorosa, y abolición del reflejo corneal en el lado ipsilateral de la cara. Lesiones aparentemente aisladas de ramas del nervio trigémino pueden ocurrir en ciertas enfermedades sistémicas como el lupus eritematoso sistémico, la esclerodermia, la enfermedad de Sjögren u otras conectivopatías.

La *neuralgia del trigémino* es un trastorno funcional caracterizado por la aparición recurrente de paroxismos de dolor en la distribución de una o más ramas del nervio trigémino, atribuido a la generación ectópica de descargas anómalas en los axones del nervio trigémino en el nivel de la fosa posterior.

La *neuralgia del trigémino* es la forma de neuralgia más conocida. Se inicia después de los 40 años en el 90% de los casos y predomina en mujeres (3:2). En la mayoría de los casos la causa es desconocida, aunque es posible que hasta el 94% de las neuralgias consideradas idiopáticas sean realmente producidas por la compresión y distorsión del nervio por una arteria (88%) o una vena (6%) anómalas. La arteria involucrada con mayor frecuencia es la cerebelosa posteroinferior. Más raras veces, la neuralgia del trigémino es secundaria a la compresión por un tumor o por un aneurisma. Otras causas de neuralgia del trigémino son la esclerosis múltiple y los infartos isquémicos del tronco cerebral. El término *tic douloureux* se ha usado para describir la combinación de neuralgia del trigémino con espasmo muscular hemifacial.

Los episodios de dolor aparecen de forma paroxística y son intensos, de carácter lancinante, comparados a una descarga eléctrica, pinchazos, cuchilladas o contactos con un hierro incandescente. Dichos paroxismos son de breve duración (a veces segundos) y se intercalan con intervalos libres de dolor. Típicamente, el dolor puede desencadenarse por la estimulación sensitiva de ciertas zonas *(zonas gatillo)*, localizadas por lo general en el labio, la mejilla o la nariz. Las crisis álgidas también se desencadenan con frecuencia al hablar, masticar, lavarse los dientes o beber algo frío. Inicialmente, el dolor se localiza en una de las dos ramas inferiores del nervio (en la superior en el 5% de los casos) y con el tiempo puede extenderse hacia otras ramas; las tres divisiones se afectan aproximadamente en el 15% de los casos. Los paroxismos dolorosos pueden ser incapacitantes. Tanto el examen neurológico como el resultado de los exámenes de laboratorio acostumbran a ser normales.

En los casos típicos, el diagnóstico es, en general, sencillo. El diagnóstico diferencial debe hacerse con las algias faciales de otro origen, como las producidas por tumores del ángulo pontocerebeloso o de la fosa craneal media que afectan a la raíz del nervio trigémino o el ganglio de Gasser (meningiomas, neurinomas), con enfermedades dentarias y de los senos nasales y con la disfunción de la articulación temporomandibular *(síndrome de Costen)*.

El fármaco más eficaz, en la mayoría de los casos, es la carbamazepina en dosis de 200-1.200 mg/día. La oxcarbazepina y la gabapentina se han mostrado eficaces en pacientes que no mejoran con la carbamazepina o que

no la toleran (mareo, efectos sedantes, leucopenia). Si el tratamiento médico falla puede recurrirse a la cirugía. La intervención de elección consiste en acceder a la fosa posterior por vía retromastoidea y separar la raíz del nervio de cualquier vaso anómalo que pueda causar distorsión o compresión. Otros métodos más agresivos como la termocoagulación o compresión del ganglio de Gasser son menos utilizados.

Séptimo nervio craneal: nervio facial

El nervio facial abandona el tronco cerebral por el surco bulboprotuberancial junto con el *nervio intermediario de Wrisberg*. Las fibras de los dos nervios se unen en el segmento más interno del conducto de Falopio. El núcleo de origen del nervio facial está situado profundamente en la calota protuberancial. Sus fibras motoras siguen un trayecto complicado que rodea al núcleo de origen del par VI y, en parte, contribuyen a formar la eminencia *teres* en el suelo del IV ventrículo. Al nervio facial se unen fibras sensoriales gustativas, procedentes de los dos tercios anteriores de la lengua, a través del nervio *cuerda del tímpano.* Las neuronas sensitivas se encuentran en el *ganglio geniculado*, y sus prolongaciones centrales alcanzan el núcleo del fascículo solitario. Las fibras parasimpáticas del nervio *intermediario de Wrisberg* abandonan el nervio facial para inervar las glándulas submandibular, sublingual y lagrimal a través, respectivamente, de los nervios *petroso superficial mayor* y *cuerda del tímpano.*

El nervio facial atraviesa el canal petroso y abandona el cráneo por el agujero estilomastoideo, se introduce en la parótida y se divide en cinco ramas principales que terminan en los músculos de la cara y en el cutáneo del cuello. Las lesiones periféricas del nervio facial producen parálisis de los músculos faciales de un lado de la cara, acompañada de alteraciones de la secreción lagrimal y salival y de la sensibilidad gustativa, dependiendo de la porción de nervio lesionada (fig. 186-4). Las lesiones proximales al ganglio geniculado se acompañan de parálisis de las funciones motoras, gustativas y secretoras. En las lesiones situadas entre el ganglio geniculado y el punto de unión del nervio con la *cuerda del tímpano* la secreción lagrimal está intacta. Hay hiperacusia si la lesión se sitúa proximalmente a

la emergencia de la colateral al músculo del estribo. Las lesiones en el agujero estilomastoideo provocan sólo parálisis de los músculos faciales.

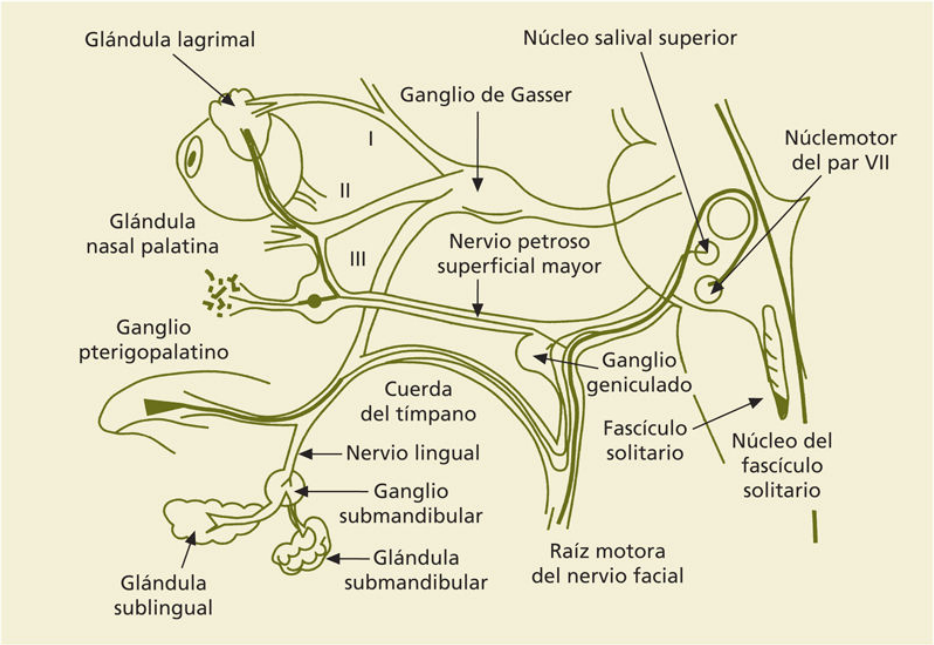


FIGURA 186-4 Diagrama del nervio facial.

La *parálisis facial periférica* completa determina un cuadro clínico muy característico. En reposo, la comisura bucal del lado paralizado cuelga, el surco nasolabial está borrado y la boca se desvía hacia el lado sano. La piel del lado paralizado aparece tensa, sin arrugas, y el párpado inferior cae, por lo cual la hendidura palpebral resulta más ancha. Al intentar cerrar el ojo, el globo ocular del lado paralizado se desvía hacia arriba y ligeramente hacia dentro *(fenómeno o signo de Bell).* Debido a la parálisis del buccinador, la masticación está dificultada y la comida tiende a acumularse entre los dientes y el labio del lado afectado y se produce una disartria discreta. La parálisis facial periférica es a menudo de causa desconocida *(parálisis de Bell)* y se atribuye a isquemia secundaria al aumento de presión por edema dentro del canal petroso.

La *parálisis de Bell* es de comienzo agudo y puede acompañarse al inicio de dolor retroauricular o mastoideo. El 80% de los pacientes se recupera a las 3 o 4 semanas. No obstante, la aparición de degeneración axonal indica un peor pronóstico por la posibilidad de secuelas motoras debidas a

trastornos de la regeneración *(reinervación aberrante)*. El *síndrome facial posparalítico* consiste en la aparición, semanas o meses después de la parálisis facial, de sincinesias motoras hemifaciales globales al intentar realizar movimientos simples. Si las sincinesias son muy intensas pueden dar lugar a una contracción masiva y dolorosa de toda la musculatura hemifacial. En el caso de lesiones proximales, las sincinesias podrán incluir las fibras parasimpáticas, con lagrimeo durante la salivación como, por ejemplo, al comer *(síndrome de las lágrimas de cocodrilo)*.

Un aspecto importante del tratamiento de la parálisis de Bell es la protección ocular (parche, gafas) durante el día, con instilación de lágrimas artificiales y protección de la córnea con pomada lubricante por la noche. En la fase aguda de la enfermedad es aconsejable administrar prednisona (1 mg/kg de peso p.o.) durante 6-10 días, con pauta decreciente lenta. Los procedimientos quirúrgicos no están indicados actualmente para restaurar la función del nervio facial. En casos graves de síndrome facial posparalítico pueden utilizarse inyecciones locales de toxina botulínica en los músculos perioculares.

La parálisis del nervio facial puede ser secundaria a tumores de la glándula parótida, fracturas de cráneo, tumores del hueso temporal (colesteatomas), enfermedad de Paget, neurinomas del ángulo pontocerebeloso, aneurismas, leucosis, infecciones meníngeas y herpes zóster. La infección por herpes zóster del ganglio geniculado produce el *síndrome de Ramsay-Hunt*, en el que se presenta parálisis facial periférica, vesículas en el conducto auditivo externo y, a menudo, afección simultánea del par craneal VIII. La parálisis facial bilateral es raras veces idiopática. Puede observarse en el síndrome de Guillain-Barré, la mononucleosis infecciosa y la sarcoidosis *(fiebre uveoparotídea o síndrome de Heerfordt)* y también en leucemias.

En el *síndrome de Melkersson-Rosenthal*, la parálisis facial coexiste con alteraciones tróficas, y se observan edema facial crónico, edema labial y lengua de tipo escrotal. Esta variedad de parálisis facial es a veces familiar y a menudo recurrente. En el *síndrome de Moebius*, o diplejía facial congénita, existe una parálisis facial bilateral desde el nacimiento. La causa de este síndrome es desconocida; a veces es familiar. En la *hemiatrofia facial de Parry-Romberg* desaparece la grasa de la dermis y el tejido subcutáneo en un lado de la cara. Las *lesiones irritativas* del nervio facial

pueden producir movimientos faciales involuntarios de varios tipos. El *espasmo hemifacial idiopático* es de causa desconocida, si bien, al igual que en la neuralgia del trigémino, se cree que puede haber una compresión o distorsión del nervio en la fosa posterior por una arteria o vena aberrante. Aunque puede efectuarse la exploración quirúrgica del nervio en dicha zona, la inyección de pequeñas dosis de toxina botulínica en los músculos faciales acostumbra a aliviar considerablemente la sintomatología reduciendo la intensidad de los espasmos.

Octavo nervio craneal: nervio cocleovestibular

El nervio craneal VIII o estatoacústico está constituido por dos nervios sensoriales: el coclear y el vestibular. El nervio coclear transmite las impresiones auditivas desde el órgano de Corti en el oído interno hasta los núcleos cocleares de la protuberancia. El nervio vestibular se origina en las células de los conductos semicirculares del sáculo y del utrículo y termina en cuatro núcleos vestibulares situados en el bulbo. Los síntomas de afección del nervio coclear son los *tinnitus aurium* o acúfenos y la disminución de la agudeza auditiva, y los de afección de la división vestibular son el vértigo con alteración del equilibrio y de los movimientos oculares. El clínico debe distinguir entre una sordera por lesión del oído medio *(sordera de transmisión)* y una por lesión de la cóclea y el nervio coclear *(sordera de percepción).* La de transmisión es generalmente una sordera de conducción aérea, mientras que en la de percepción se afectan tanto la conducción aérea como la ósea. Además, en general, las sorderas de percepción se caracterizan por una disminución de la audición de sonidos de tonalidad alta, mientras que en las de transmisión disminuye la de los sonidos de tonalidad baja.

Esta diferencia puede comprobarse en el audiograma. Las causas más frecuentes de la sordera de transmisión son la otosclerosis, la otitis media y los traumatismos con fractura de hueso temporal. Las causas de sordera de percepción incluyen ciertas sorderas hereditarias, procesos infecciosos como rubéola y parotiditis, el traumatismo sonoro por explosiones o ruidos intensos prolongados, los efectos de ciertos fármacos (antibióticos como la

estreptomicina y la gentamicina, la quinina y los salicilatos) y la presbiacusia, que es causa frecuente de disminución de la agudeza auditiva en los ancianos. El nervio auditivo puede lesionarse por tumores del ángulo pontocerebeloso y en las meningitis crónicas. Un cuadro de sordera puede estar causado, además, por lesiones isquémicas, tumorales o desmielinizantes del tronco cerebral.

De entre las pruebas audiológicas de mayor utilidad clínica para documentar la existencia de una lesión de las vías auditivas y sugerir su localización destacan los *potenciales evocados auditivos de tronco cerebral*. Otras pruebas son el reclutamiento auditivo, la discriminación aural, la prueba del índice de los incrementos cortos de la sensibilidad (SISI), la determinación del umbral subliminal y la audiometría.

El síntoma más llamativo de una disfunción vestibular es el vértigo. Este término es utilizado para describir situaciones variadas de diversa naturaleza. En su sentido estricto define una ilusión de movimiento, como la que ocurre cuando parece que las cosas giran a nuestro alrededor o que nuestro cuerpo o cabeza están dando vueltas. Los diferentes tipos de vértigo y sus principales causas se describen en el capítulo 167, Anamnesis y exploración del paciente con sintomatología del sistema nervioso.

Nervios craneales noveno, décimo y undécimo: nervios glosofaríngeo, vago y espinal

Los nervios craneales IX, X y una parte del XI comparten el mismo núcleo de origen de las fibras motoras, situado en la parte craneal del bulbo (núcleo ambiguo). Los fascículos más craneales forman el nervio glosofaríngeo; los medios, el vago, y los caudales, la raíz bulbar del accesorio o espinal. El IX y el X también comparten el núcleo de terminación de las fibras sensitivas, el núcleo solitario, al que se añaden las del intermediario de Wrisberg. Los tres nervios abandonan el cráneo a través del agujero rasgado posterior. Las fibras motoras del par IX inervan los músculos estilofaríngeo y constrictor superior de la faringe. Las fibras sensitivas transmiten la sensibilidad general de la orofaringe y la sensación gustativa del tercio posterior de la lengua.

Las lesiones aisladas del nervio glosofaríngeo son raras. El síntoma principal es disfagia y, en la exploración, se descubre además una abolición del reflejo faríngeo en el lado afectado y el *signo de la cortina de Vernet*, que consiste en el desplazamiento de la pared faríngea posterior hacia el lado sano. La *neuralgia del glosofaríngeo* se caracteriza por paroxismos de dolor intenso, localizados en la región tonsilar, la faringe posterior, la zona posterior de la lengua y el oído medio. Puede acompañarse de crisis de bradicardia e incluso síncope. Se suele tratar con carbamazepina, aunque su efectividad es parcial. Además de fibras motoras y sensitivas, el par craneal X contiene un importante número de fibras parasimpáticas que se originan en el núcleo motor dorsal e inervan la musculatura cardíaca y de otras vísceras torácicas y abdominales. Las fibras motoras, originadas en el núcleo ambiguo, inervan los músculos del paladar, los faríngeos constrictores medio e inferior y los laríngeos. Las fibras sensitivas, procedentes de la parte posterior del conducto auditivo externo, faringe, laringe, tráquea, esófago y vísceras torácicas y abdominales, terminan en el núcleo solitario.

La parálisis del nervio X ocasiona disartria, disfagia y voz de resonancia nasal. Se detecta parálisis del velo del paladar y abolición del reflejo faríngeo en el lado afectado. La cuerda vocal paralizada está inmóvil en abducción (posición cadavérica). Las funciones viscerales no se alteran si la lesión es unilateral. El nervio vago tiende a lesionarse con mayor frecuencia en el tórax (sobre todo en el lado izquierdo), donde puede resultar comprimido por aneurismas de la aorta, tumores del mediastino y bronquios y por una aurícula izquierda dilatada.

El nervio espinal es un nervio exclusivamente motor que tiene un doble origen. La porción espinal nace de los primeros cinco segmentos de la médula cervical y penetra en el cráneo a través del agujero occipital, para unirse durante un corto tramo con la porción bulbar, originada en el núcleo ambiguo. Al separarse nuevamente, la porción bulbar se integra en el vago para inervar la musculatura superior de la laringe, mientras que la porción espinal del nervio craneal XI se encargará de la inervación del músculo esternocleidomastoideo y parte del músculo trapecio. Las lesiones de este nervio ocasionan parálisis del esternocleidomastoideo, con debilidad en el movimiento giratorio de la cabeza hacia el lado opuesto de la lesión y del trapecio, con imposibilidad para elevar el hombro y desviación hacia fuera

del omóplato. En la esclerosis lateral amiotrófica, la degeneración de las motoneuronas de origen de los nervios glosofaríngeo, neumogástrico, espinal e hipogloso comporta disfunción motora grave que puede llevar a la muerte a los pacientes en las fases últimas de la enfermedad.

Duodécimo nervio craneal: nervio hipogloso

Es un nervio exclusivamente motor destinado a la inervación de la hemilengua correspondiente. Su núcleo de origen se localiza en la parte dorsal del bulbo y sus fibras abandonan el cráneo a través del agujero condíleo anterior, para inervar los músculos geniogloso, que protruye la lengua; estilogloso, que eleva y retrae su base, e hipogloso, cuya contracción produce una convexidad de la superficie dorsal de la lengua. La parálisis del hipogloso determina una desviación de la punta de la lengua hacia el lado afectado cuando se pide al paciente que saque la lengua, debido a la acción del músculo geniogloso del lado sano. En el interior de la cavidad bucal, por el contrario, la lengua resulta discretamente desviada hacia el lado sano por acción del músculo estilogloso (fig. 186-5). La siringobulbia y la esclerosis lateral amiotrófica son causas de lesiones nucleares del nervio, con frecuencia bilaterales. El nervio hipogloso puede estar afectado por tumores de la base del cráneo y lesiones del hueso occipital (enfermedad de Paget, platibasia).

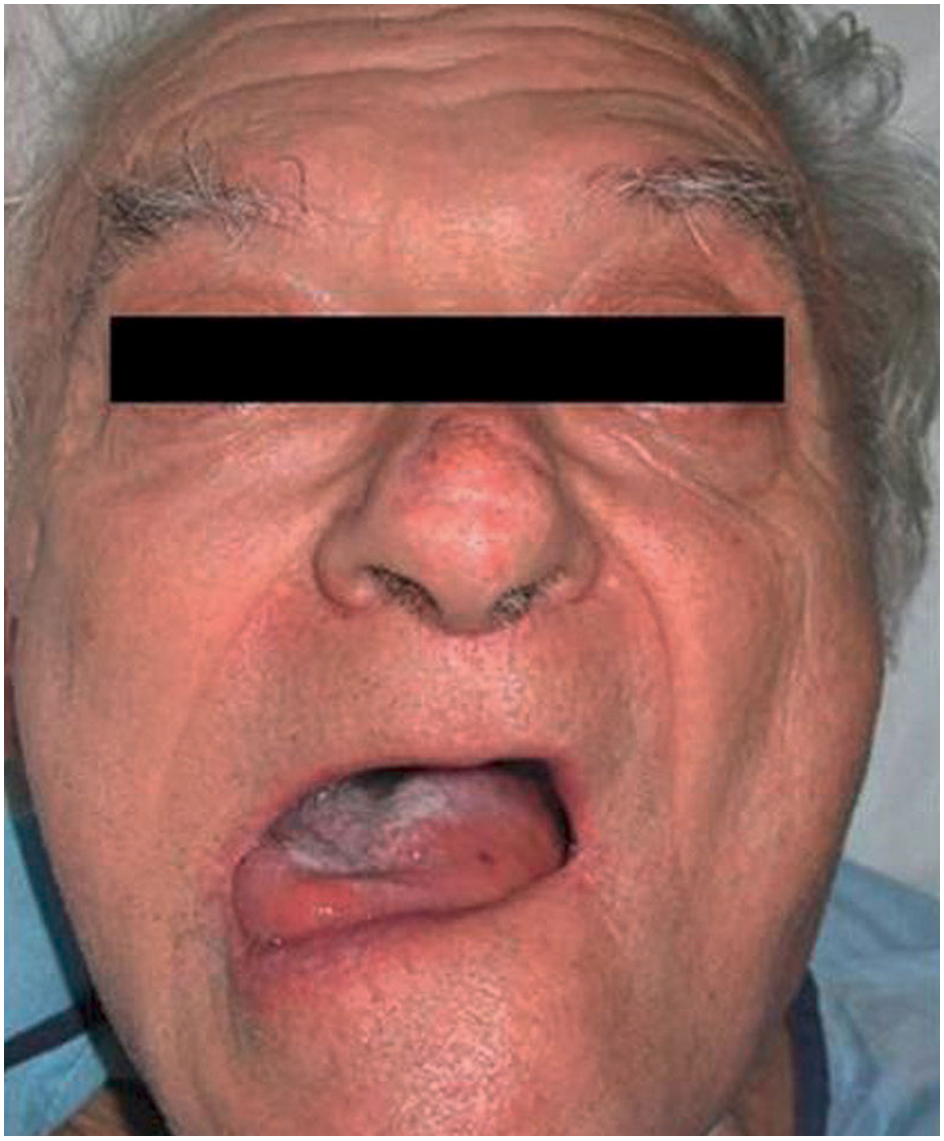


FIGURA 186-5 Parálisis de la hemilengua derecha en una lesión compresiva por tumoración en base de cráneo. Obsérvese la desviación de la lengua hacia el lado de la lesión al mandar al paciente que la saque hacia fuera.

Mononeuropatías del miembro superior

Se resumen en la tabla 186-2.

Radiculopatías cervicales

Las lesiones radiculares cervicales son notablemente menos frecuentes que las lumbares. En pacientes de edad avanzada puede tener lugar una degeneración espondiloartrósica, con uncartrosis y osteofitosis que pueden dañar la raíz nerviosa de forma subaguda o crónica, con relativamente pocos síntomas. La degeneración artrósica puede producir estrechamiento progresivo no sólo de los agujeros de conjunción intervertebrales, sino también del canal medular; en este caso, los signos de radiculopatía cervical pueden ir acompañados de signos de afección de vías largas de la médula espinal, con piramidalismo, trastornos sensitivos y alteraciones de los esfínteres. La radiculopatía cervical puede ser también de instauración aguda, debida a una protrusión discal o a una fractura vertebral traumática o patológica. El paciente suele manifestar dolor irradiado que, a veces, se provoca con la rotación del cuello, y sensación de adormecimiento o acorchamiento en algunos dedos de la mano. Las raíces afectadas más frecuentemente son C6 y C7. El déficit motor no acostumbra a ser relevante pero, en una exploración física sistematizada, puede advertirse cierta debilidad en los músculos más representativos de la raíz en cuestión. En las lesiones C6 se acostumbra a observar hiporreflexia bicipital y en las lesiones C7 hiporreflexia tricipital.

Tabla 186-2

Mononeuropatías del miembro superior

Lesiones radiculares		
Localización de la lesión	**Reflejo afectado**	**Músculos afectados**
C5		Deltoides, supraespinoso
C6	Bicipital	Bíceps, supinador largo
C7	Tricipital	Tríceps, extensor común de los dedos
C8		Cubital anterior, interóseos
D1		Intrínsecos de la mano
Lesiones del plexo braquial y de sus colaterales		
Localización de la lesión	**Síndrome**	**Causa más frecuente**
Plexo superior	Duchenne-Erb	Parálisis braquial obstétrica Traumatismos en estiramiento
	Parsonage-Turner	Idiopática
Plexo inferior*	Klumpke-Déjerine	Traumatismos en abducción
	Pancoast	Neoplasias apicales de pulmón
Lesiones de los nervios del miembro superior		
Nervio afectado	**Síndrome**	**Causa más frecuente**
Torácico largo	Escápula *alata*	Sobrecarga del hombro
Supraescapular	Incisura estiloglenoidea	Traumatismo, atrapamiento
Circunflejo (axilar)		Luxación de la cabeza humeral
Radial	Sábado noche	Compresión postural
Mediano	Túnel carpiano	Atrapamiento
Cubital	Canal cubital	Compresión postural

* Puede acompañarse de un síndrome de Claude-Bernard-Horner.

El diagnóstico topográfico de la supuesta lesión estructural se establece mediante neuroimagen, TC y RM. El tratamiento consiste en reposo e inmovilización de la zona cervical mediante un collarín, administración de

tratamiento antiálgico y, finalmente, intervención quirúrgica si la causa así lo aconseja.

No debe confundirse la radiculopatía cervical con la *cervicobraquialgia.* Este es un cuadro clínico que consiste en dolores periescapulares, vagamente irradiados a lo largo de la extremidad y en el que habitualmente no se observan signos objetivos de lesión radicular. La cervicobraquialgia suele acompañarse de manifestaciones sensitivas en la mano y, en algunos pacientes, el electrodiagnóstico pone de manifiesto signos de atrapamiento del nervio mediano en el túnel del carpo o del nervio cubital en el codo. El tratamiento de la cervicobraquialgia es sintomático con analgésicos, antiinflamatorios, calor local e inmovilización del cuello.

Plexopatías cervicobraquiales

El plexo braquial es una estructura formada por la unión de las raíces C5-C8 y D1, mientras que las raíces más rostrales (C2, C3 y C4) forman el plexo cervical, que da emergencia a la raíz espinal del nervio craneal XI y al nervio frénico. El conocimiento de la anatomía del plexo braquial es de suma importancia para la localización lesional. No obstante, no siempre es fácil distinguir entre lesión de plexo y lesión de raíz sobre la base únicamente de criterios clínicos. Algunos de los síndromes clínicos que cursan con afección plexular se enumeran en la tabla 186-2. En estos casos, el electrodiagnóstico acostumbra a aportar datos concluyentes para distinguir entre radiculopatía (lesión preganglionar) y plexopatía (lesión posganglionar) (fig. 186-6). Debe tenerse en cuenta que las dos lesiones pueden coexistir en casos con afección multifocal.

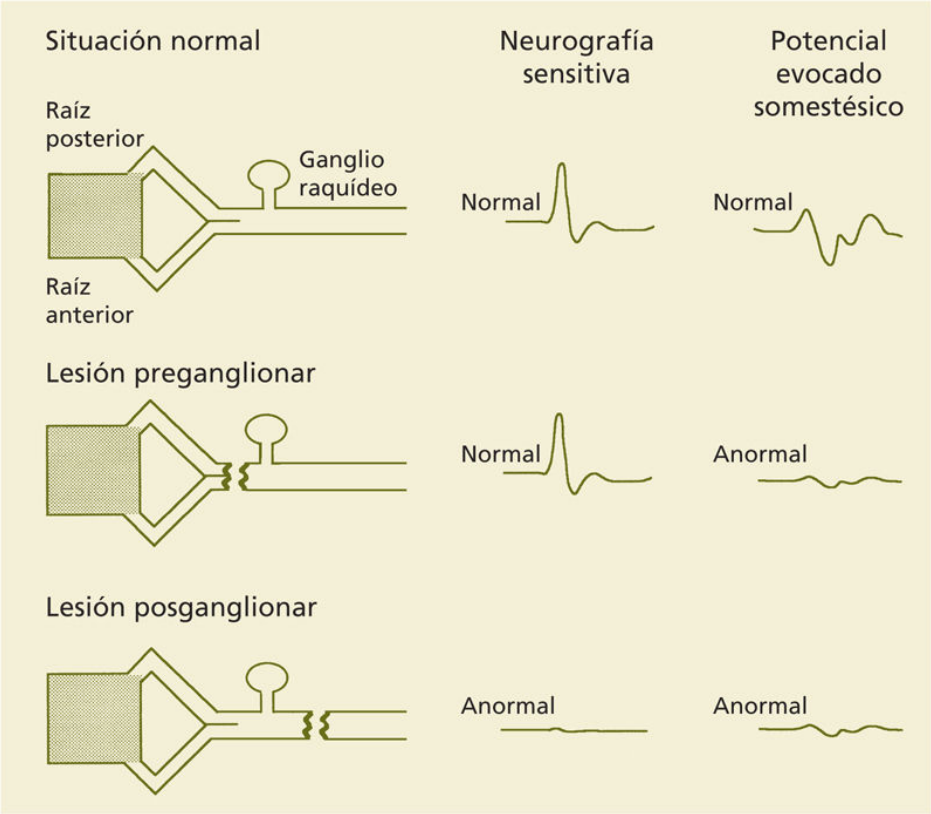


FIGURA 186-6 Correlación neurofisiológica de las lesiones radiculares (preganglionares) y plexulares (posganglionares). El potencial de acción sensitivo es normal en las lesiones preganglionares, mientras que es anormal en las posganglionares. El potencial evocado en la corteza parietal es anormal en las dos localizaciones lesionales.

La etiología más común de las lesiones del plexo braquial es el traumatismo, ya sea en un accidente de tráfico, en las maniobras del parto *(parálisis braquial obstétrica)* o en el curso de un acto quirúrgico. Las lesiones traumáticas del plexo braquial superior en accidentes de tráfico acostumbran a ser debidas al estiramiento violento que sufre la parte alta del plexo braquial al proyectarse la cabeza lateral y frontalmente con respecto al hombro. El síndrome resultante se conoce como *parálisis de Duchenne-Erb* y se caracteriza principalmente por parálisis de la abducción del brazo y de la flexión del antebrazo sobre el brazo.

Las lesiones traumáticas del plexo braquial inferior suceden cuando la extremidad superior es proyectada en abducción. Esto da lugar a un síndrome en el que predomina la parálisis de la musculatura de la mano sobre la del hombro *(parálisis de Klumpke-Déjerine)* y puede acompañarse

de un *síndrome de Claude-Bernard-Horner* por afección del ganglio estrellado, en la cadena simpática laterocervical, en estrecho contacto con el tronco primario inferior. Las lesiones plexulares derivadas de traumatismos acostumbran a cursar con axonotmesis y comportan casi siempre un grado variable de secuelas funcionales.

Entre las plexopatías no relacionadas con traumatismos caben destacar tres síndromes:

1. El *síndrome de Parsonage-Turner*, también denominado *neuralgia amiotrófica del hombro*, se presenta habitualmente como una lesión del plexo braquial superior. Se trata de una neuritis idiopática, que en algunas ocasiones aparece tras vacunación o enfermedad vírica intercurrente. Cursa con dolor intenso localizado en un hombro, que dura 7-10 días, y se sigue de pérdida de fuerza en la musculatura proximal. El *síndrome de Parsonage-Turner* predomina en varones y es bilateral en el 25% de los casos. A pesar de la atrofia muscular, habitualmente se obtiene una buena recuperación en 1-3 años.
2. El *síndrome de Pancoast* es secundario a una infiltración del plexo braquial inferior por un tumor, típicamente el carcinoma apical del pulmón, mama, esófago, pleura o linfomas. Se presenta con dolor en el hombro, cara interna y borde cubital del brazo y antebrazo, y paresia y amiotrofia de la musculatura hipotenar e interósea. Los reflejos tricipital y cúbito-pronador pueden estar abolidos. Con frecuencia el paciente presenta un *síndrome de Claude-Bernard-Horner* por afectación de las fibras simpáticas del ganglio estrellado.
3. El *síndrome del desfiladero costoclavicular* es más común en mujeres que en varones. Se debe a la compresión o angulación del plexo braquial entre la primera costilla y la arteria subclavia por estructuras tales como una costilla cervical accesoria, una banda fibrosa anómala o la hipertrofia del músculo escaleno; en este último caso recibe la denominación de *síndrome del escaleno.* En su forma completa provoca un cuadro caracterizado por debilidad y atrofia de la musculatura intrínseca de la mano y trastornos sensitivos predominantes en el territorio cubital. Las formas

incompletas, probablemente más frecuentes, sólo cursan con dolor y parestesias de localización imprecisa. El pronóstico suele ser bueno con tratamiento conservador basado en ejercicios posturales y gimnasia. En raras ocasiones está indicado el tratamiento quirúrgico.

Lesiones de nervios del miembro superior

La sobrecarga en el hombro es una causa frecuente de lesiones de los nervios originados en el plexo braquial. La lesión del nervio torácico largo o inferior *(nervio de Bell)* provoca la *escápula alata* por paresia del serrato mayor. El paciente tiene dificultades en la elevación del brazo hacia delante por encima de la horizontal. La lesión del nervio supraescapular, que contiene únicamente fibras motoras, provoca dificultad para la abducción y la rotación externa del brazo. Si la lesión se localiza en la incisura estiloglenoidea de la escápula, se observará un déficit motor limitado al músculo infraespinoso. El nervio circunflejo puede lesionarse en las luxaciones de la articulación escapulohumeral, para dar lugar a parálisis de la abducción del brazo e hipostesia en la región externa del hombro. La lesión focal del nervio musculocutáneo es infrecuente, y puede ser debida a traumatismos con objetos punzantes.

El *síndrome del túnel carpiano* es debido a la compresión del nervio mediano en el retináculo flexor de la muñeca. En su gran mayoría es idiopático (más del 50% de los casos), pero puede ser secundario a compresión (ganglión) o infiltración del túnel carpiano (tejido conectivo en la artritis reumatoide, depósito de mucopolisacáridos en el hipotiroidismo, amiloide en el mieloma múltiple o tejido óseo en la acromegalia). Se presenta frecuentemente en las embarazadas y también puede estar asociado a neuropatías periféricas secundarias a diabetes, lepra o vasculitis. El síndrome clínico se inicia típicamente con parestesias y dolor en la zona de distribución del nervio mediano en la mano, de predominio nocturno. El déficit motor aparece más tardíamente y se limita a debilidad y atrofia de los músculos de la vertiente externa de la eminencia tenar, típicamente el abductor corto del pulgar.

El diagnóstico es clínico, pero debe confirmarse con el electrodiagnóstico, ya que síntomas y signos parecidos a los que configuran

el *síndrome del túnel carpiano* pueden presentarse en muchos otros síndromes neurológicos, tales como infarto lacunar cerebral, radiculopatía cervical, plexopatía cervicobraquial o compresión del nervio mediano en otro nivel, y no neurológicos, tales como rizartrosis del pulgar, retracción aponeurótica palmar o dedo en martillo. Los *signos de Phalen* (empeoramiento de las parestesias al mantener la muñeca flexionada durante 1 min) y *Tinel* (parestesias irradiadas al percutir en la zona de supuesta compresión) son poco específicos, ya que pueden ser positivos en hasta un 25% de la población general. El tratamiento del *síndrome del túnel carpiano* consiste en reposo, infiltraciones locales y, eventualmente, liberación de la compresión nerviosa por la sección quirúrgica del ligamento anular anterior del carpo.

El nervio cubital es vulnerable a las agresiones físicas en la corredera epitrócleo-olecraniana del codo *(túnel cubital)* y puede ser debida, entre otras causas, a microtraumatismos repetidos al apoyar los codos en una superficie dura. Las fracturas antiguas de codo dan lugar a una estrechez progresiva del túnel cubital, que llega a producir atrapamiento del nervio *(parálisis cubital tardía).* El nervio cubital es el principal nervio motor de la mano y, por tanto, su lesión provocará atrofia y debilidad de la musculatura interósea de la mano, para dar lugar a la denominada *garra cubital*. A causa de la parálisis del aductor del pulgar, existe dificultad en sostener una hoja de papel entre los dedos pulgar e índice, y el paciente recurre a la flexión del pulgar *(signo de Froment).* El nervio cubital también puede resultar afectado en la muñeca (canal de Guyon) y en la palma de la mano (arco palmar).

El nervio radial es susceptible a compresión en el canal de torsión humeral. Su lesión causa paresia o parálisis de la extensión de los dedos. El mecanismo más habitual es la compresión extrínseca del nervio al quedarse dormido con el brazo apoyado contra una superficie dura tras ingesta enólica *(parálisis del sábado noche).* La exploración clínica puede detectar un déficit sensitivo en la piel del primer espacio interóseo dorsal. El reflejo tricipital está preservado si la lesión es distal a la emergencia de la rama de inervación del músculo tríceps. En lesiones más distales puede incluso respetarse el supinador largo o la inervación sensitiva.

Mononeuropatías del miembro inferior

Se resumen en la tabla 186-3.

Radiculopatías lumbosacras

Las lesiones radiculares lumbosacras acostumbran a ser causadas por una hernia o prolapso discal, en el contexto de fenómenos artrósicos locales, con incidencia dentro del canal raquídeo o en el agujero de conjunción intervertebral, aunque también podría deberse a otras causas. Las raíces que resultan afectadas más a menudo son la L5 y la S1. Malformaciones vertebrales que cursan con lumbarización de la primera vértebra sacra o sacralización de la última vértebra lumbar predisponen al prolapso discal en estos segmentos.

Tabla 186-3

Mononeuropatías del miembro inferior

Lesiones radiculares		
Localización de la lesión	**Reflejo afectado**	**Músculos afectados**
L4	Patelar	Cuádriceps/aductor mayor
L5		Tibial anterior/tibial posterior
S1	Aquíleo	Gemelos y sóleo/glúteo mayor
S2		Esfínteres
Lesiones del plexo lumbosacro y pudendo		
Localización de la lesión	**Síndrome**	**Causa más frecuente**
Plexo lumbar	Garland	Idiopática Diabetes
Plexo lumbosacro		Intervenciones quirúrgicas
Plexo pudendo	Incontinencia	Compresión/traumatismos durante el parto
Lesiones de los nervios del miembro inferior		
Nervio afectado	**Síndrome**	**Causa más frecuente**
Femorocutáneo	Meralgia parestésica	Atrapamiento
Crural (femoral)		Traumatismo/cirugía de cadera
Obturador		Traumatismo/cirugía ginecológica
Ciático mayor		Inyección glútea/compresión
Peroneal		Compresión postural
Tibial	Túnel tarsiano	Atrapamiento

Los pacientes con radiculopatía lumbosacra acostumbran a presentar un síndrome doloroso conocido como *ciatalgia* o *ciática* (fig. 186-7). El dolor es punzante o lancinante y aumenta con las maniobras que elevan la presión intrarraquídea (toser, defecar) y también al estirar la raíz nerviosa, circunstancia que se pone de manifiesto mediante las *maniobras de Lasègue y Bragard.* El paciente mantiene una postura antiálgica con flexión discreta de la pierna, contractura refleja de la musculatura paravertebral y escoliosis

de convexidad hacia el lado doloroso. El reflejo aquíleo, vehiculizado por la raíz S1, estará disminuido o abolido en el caso de lesión de dicha raíz. En muchos pacientes, los síntomas mejoran en pocos días. Aunque el diagnóstico debe basarse en la sintomatología clínica, suele ser necesario realizar pruebas complementarias. El electrodiagnóstico permite establecer el grado de denervación y la distribución del déficit. La radiografía simple, la TC y la RM permiten establecer el diagnóstico etiológico, lo que en la mayoría de los casos confirma la presencia de una hernia discal y descarta otros posibles procesos compresivos intrarraquídeos o extrarraquídeos.

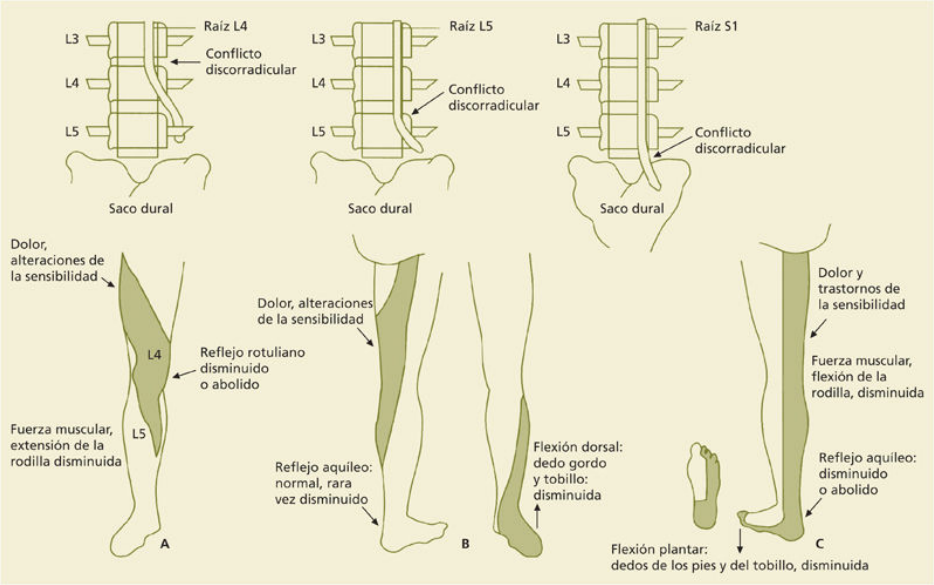


FIGURA 186-7 Síndromes discorradiculares L4 **(A),** L5 **(B)** y S1 **(C).**

En ocasiones, la degeneración espondiloartrósica de los discos intervertebrales da lugar a un estrechamiento del canal raquídeo *(síndrome del canal lumbar estrecho o estenosis del canal raquídeo).* La forma de presentación más común consiste en molestias en nalgas, muslos y piernas que se desencadenan con el ejercicio y la bipedestación y ceden con el reposo. Estas manifestaciones clínicas recuerdan a la claudicación intermitente de origen vascular, pero en esta la sintomatología cede al detenerse, mientras que en la claudicación intermitente neurógena por canal estrecho el paciente está obligado a sentarse para aliviar las molestias.

El tratamiento de las lesiones radiculares se basa en el reposo, antiinflamatorios y relajantes musculares, acompañados de un programa de fisioterapia y la utilización de un corsé ortopédico. Si existe déficit neurológico, el dolor es rebelde al tratamiento conservador y las pruebas complementarias identifican una causa tratable, puede plantearse el tratamiento quirúrgico, típicamente la laminectomía descompresiva.

Muchos pacientes refieren dolor lumbar persistente, sin irradiación a las extremidades inferiores *(lumbalgia crónica).* Ello podría corresponder a un dolor referido, relacionado con una radiculopatía lumbosacra en la cual solamente se afecta la primera colateral radicular, destinada a los músculos paravertebrales. No obstante, en muchas ocasiones no es posible objetivar signos de lesión radicular. El dolor lumbar puede ser de gran intensidad y requerir tratamiento sintomático mediante analgésicos, calor local y gimnasia destinada a potenciar la musculatura paravertebral.

Plexopatías lumbosacras

El plexo lumbar está constituido por las raíces D12, L1, L2, L3, L4 y una parte de la L5. Sus ramas colaterales más importantes son los nervios abdominogenitales mayor y menor, femorocutáneo y genitocrural, y sus ramas terminales son el nervio crural o femoral y el nervio obturador. El plexo lumbosacro nace de una parte de las raíces L4 y L5 y de las S1, S2, S3 y S4 y genera colaterales anteriores o intrapélvicas (nervio o plexo pudendo) y posteriores o extrapélvicas (nervio glúteo inferior). La única rama terminal del plexo lumbosacro es el nervio ciático mayor. En la tabla 186-3 se presentan las lesiones plexulares lumbosacras más frecuentes.

La neuritis idiopática de plexo lumbosacro es el equivalente en la extremidad inferior de la plexopatía braquial idiopática, aunque es mucho menos frecuente. La lesión del plexo lumbosacro puede deberse a traumatismos locales. La plexopatía lumbar se puede presentar como neuropatía aislada en pacientes diabéticos *(síndrome de Garland)* o como complicación de procesos ginecológicos o de su tratamiento. La principal manifestación clínica es la paresia de los músculos cuádriceps, que cursa con debilidad para la extensión de la pierna.

El nervio pudendo se puede lesionar en el curso de maniobras ginecológicas u obstétricas. La consecuencia principal de la lesión del

nervio pudendo es incontinencia por debilidad de los esfínteres.

Lesiones de nervios del miembro inferior

La compresión del nervio femorocutáneo en el arco inguinal es el mecanismo lesional más probable de la *meralgia parestésica*, un síndrome caracterizado por disestesias en la cara anteroexterna del muslo. La sintomatología suele ceder espontáneamente, aunque, en casos rebeldes, puede tratarse con infiltraciones anestésicas locales o la descompresión quirúrgica.

La lesión de los nervios crural y obturador puede producirse en fracturas de pelvis, luxación de cadera y complicaciones obstétricas. En la lesión del nervio crural se puede presentar un déficit motor notable, principalmente al subir escaleras, la hiporreflexia rotuliana, y un déficit sensitivo característico por la afección de la rama sensitiva terminal, el nervio safeno interno, que se distribuye por la cara anterointerna del muslo y la cara interna de la pierna.

El nervio ciático mayor es el nervio más largo y voluminoso de la extremidad inferior. Una axonotmesis o neurotmesis del nervio ciático (por traumatismos pélvicos, inyección intramuscular) es muy incapacitante, con limitación funcional grave de la flexión de la rodilla y el control de los músculos de la pierna y el pie. Tiene dos ramas terminales: el *ciático poplíteo externo* o *peroneal común* y el *ciático poplíteo interno* o *tibial posterior.* El nervio peroneal común puede sufrir un síndrome de compresión en la cabeza del peroné, lo que causará una paresia o parálisis de la dorsiflexión del pie, con la típica marcha en *estepaje,* y alteraciones sensitivas en la cara anteroexterna de la pierna y dorso del pie.

En el nervio tibial posterior puede producirse una lesión por atrapamiento del nervio en el ligamento anular interno del tarso, conocido como *síndrome del canal tarsiano,* que cursa con parestesias de la planta del pie y debilidad de la flexión plantar de los dedos.

Bibliografía especial

Doughty CT, Bowley MP. Entrapment Neuropathies of the Upper Extremity. *Med Clin North Am*. 2019;103:357–370.

Hallett M. Electrophysiologic approaches to the diagnosis of entrapment neuropathies. *Neurol Clin*. 1985;3:531–541.

Nicholson G. The dominantly inherited motor and sensory neuropathies. *Muscle Nerve*. 2006;33:589–597.

Omejec G, Podnar S. Precise localization of ulnar neuropathy at the elbow. *Clin Neurophysiol*. 2015;126:2390–2396.

Poage C, Roth C, Scott B. Peroneal Nerve Palsy: Evaluation and Management. *J Am Acad Orthop Surg*. 2016;24:1–10.

187

Enfermedades de los nervios periféricos

J. Casademont Pou

R. Rojas García

Neuropatías adquiridas

J. Casademont Pou

La clasificación etiológica de las neuropatías periféricas adquiridas se muestra en el cuadro 187-1.

Cuadro 187-1 Clasificación de las neuropatías periféricas adquiridas

Polineuritis idiopáticas con alteración de la inmunidad

Forma aguda

- Síndrome de Guillain-Barré clásico
- Formas axonales
  - Neuropatía axonal motora aguda (AMAN)
  - Neuropatía axonal sensitivomotora aguda (AMSAN)
- Otras formas

Forma crónica

- Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC)
- Neuropatía motora multifocal (NMM)
- Otras formas

Endocrinas y metabólicas

- Diabetes mellitus
- Insuficiencia renal crónica
- Alcohólicas y nutricionales
- Otras (enfermedades hepáticas, acromegalia, hipoglucemia, hipotiroidismo, hipertiroidismo e hipoaldosteronismo)

Asociadas a neoplasias

Carcinoma
Linfoma
Leucemia

Asociadas a paraproteinemias

Mieloma
Amiloidosis AL
Gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI)
Otras (macroglobulinemia de Waldenström, crioglobulinemia, etc.)

Asociadas a vasculitis y conectivopatías

Vasculitis

Poliarteritis nudosa
Poliangitis microscópica
Vasculitis aislada del SNP (VASNP)
Granulomatosis con poliangitis
Granulomatosis eosinofílica con poliangitis
Arteritis de células gigantes

Conectivopatías

Artritis reumatoide
Síndrome de Sjögren
Lupus eritematoso sistémico
Esclerodermia
Conectivopatía mixta

Infecciosas

Difteria
Lepra

Herpes
Borreliosis
HIV

Otras

Secundarias a fármacos y tóxicos
Sarcoidosis
Enfermedad celíaca
Porfiria
Neuropatía de los enfermos graves
Neuropatía de causa desconocida

Polineuritis idiopáticas agudas con alteración de la inmunidad

Forma aguda

Síndrome de Guillain-Barré

Se trata de un grupo heterogéneo de polineuropatías inmunomediadas, de instauración aguda, caracterizadas por la presencia de desmielinización segmentaria junto con infiltrados inflamatorios mononucleares en el endoneuro y en las vainas de mielina. Representa entre el 25% y el 40% de las polineuropatías de la edad adulta, y la mitad de los pacientes refieren un cuadro infeccioso los días precedentes, a menudo gastroenterítico o de vías respiratorias altas. A veces hay evidencia serológica de una infección reciente por *Campylobacter jejuni*, CMV, EBV, HIV o *Mycoplasma pneumoniae.* Algunos pacientes presentan el cuadro tras una vacunación, intervención quirúrgica, picadura de insecto o en relación con un embarazo o enfermedad de Hodgkin. Su etiopatogenia no se conoce con exactitud, aunque se supone la existencia de una respuesta inmune a un desencadenante ajeno que reacciona de forma cruzada con componentes nerviosos debido al fenómeno de mimetización molecular. La clínica típica consiste en la tríada de parestesias, debilidad ascendente y arreflexia. Suele iniciarse con parestesias ligeras en pies y manos con pocas manifestaciones

objetivas. El 30% de los pacientes aquejan dolor de predominio en las extremidades, o signos de irritación radiculomeníngea en la zona lumbar. La debilidad muscular suele ser simétrica; comienza de forma distal, pero asciende de forma progresiva a la musculatura proximal. En general, primero afecta a las piernas y, tras unos días, a los brazos, y la progresión se produce durante 1-3 semanas. La musculatura respiratoria está afectada en el 30% de los casos. Es frecuente la paresia de los pares craneales bajos, con parálisis facial en hasta el 50% de los pacientes. Los reflejos musculares desaparecen en el curso de la enfermedad. Los trastornos autonómicos se manifiestan por una frecuencia cardíaca en reposo superior a 100 latidos/min e hipotensión ortostática. Tras un período de estabilidad que dura de 2 a 4 semanas, se inicia la recuperación, que se prolonga más allá de los 6 meses. La mortalidad en los casos más graves llega al 5%. Entre el 10% y el 15% de los pacientes quedan con secuelas permanentes, hecho que dependerá en gran medida de la lesión axonal secundaria producida.

Las pruebas de laboratorio son de poca ayuda en el inicio del proceso. Al cabo de pocos días se puede detectar una elevación de las proteínas en el líquido cefalorraquídeo (LCR), que es máxima entre la segunda y la cuarta semanas; por el contrario, las células prácticamente no se modifican, lo cual configura la denominada *disociación albuminocitológica.* Algunos pacientes presentan anticuerpos frente a diversos gangliósidos, especialmente anti-GM1 de clase IgG. Entre ellos es especialmente frecuente la evidencia serológica de infección reciente por *C. jejuni.* Mediante estudios neurofisiológicos, en el 80% de los casos se detecta un enlentecimiento no uniforme, incluso con bloqueos, de la velocidad de conducción motora. Asimismo, está enlentecida la velocidad de conducción de las ondas F por la afectación radicular y aumentadas las latencias distales. La conducción sensitiva, por el contrario, suele ser poco manifiesta. En una cuarta parte de los pacientes se detectan potenciales de denervación en el EMG, hallazgo de valor pronóstico, ya que indica la existencia de lesión axonal secundaria. La biopsia de nervio no está indicada para el diagnóstico del síndrome de Guillain-Barré.

El diagnóstico suele ser sencillo en las formas típicas, aunque no son infrecuentes las formas con manifestaciones singulares, como un reflejo cutáneo plantar en extensión u otros signos que sugieren desmielinización

del sistema nervioso central (SNC). Para establecer el diagnóstico suele requerirse la presencia de arreflexia y progresión de la debilidad en más de una extremidad. Debe dudarse del diagnóstico ante una asimetría acusada o persistente de la debilidad o la existencia de nivel sensitivo, afección de esfínteres vesical o rectal, leucocitosis o más de 50 células mononucleares/mL en el LCR. Algunas de las formas especiales incluyen: a) síndrome de Miller-Fisher, constituido por oftalmoparesia, ataxia y arreflexia, en general de buen pronóstico y asociado a anticuerpos anti-GQ1b; b) *polineuritis craneal*, que afecta de forma exclusiva a los pares craneales, con excepción del I y el II; c) variantes puras de afección sensitiva, motora o pandisautonómica, y d) formas primariamente axonales, con ausencia o muy poca desmielinización.

Entre las formas axonales se pueden distinguir, a su vez, dos patrones: uno en el que están afectadas tanto las fibras sensitivas como las motoras, llamado *AMSAN* (por las siglas en inglés de *neuropatía axonal sensitivomotora aguda*), y otro en el que prácticamente existe sólo afección motora y que ha recibido el nombre de *AMAN* (por *neuropatía axonal motora aguda*). Se trata de formas relativamente frecuentes en Extremo Oriente y en países en desarrollo y más raras en el mundo occidental. Suelen asociarse a una infección por *C. jejuni* y a patrones concretos de anticuerpos antigangliósido. La *AMSAN* presenta un curso clínico grave y recuperación funcional difícil. La AMAN, muy característica de una zona del norte de China, aparece de forma epidémica en verano, afecta fundamentalmente a pacientes en edad pediátrica que no desarrollan síntomas sensitivos y tiene un pronóstico más favorable.

El diagnóstico diferencial del SGB debe establecerse con difteria, poliomielitis, porfiria aguda intermitente, infección por *B. burgdorferi*, botulismo y neuropatías tóxicas, por fármacos o del paciente crítico. El tratamiento se realiza con medidas generales de soporte e inmunoglobulinas intravenosas. El recambio plasmático, más caro y complejo de realizar, es igualmente efectivo. En las fases iniciales es importante controlar la función ventilatoria con determinaciones seriadas de la capacidad vital para determinar si será preciso iniciar soporte ventilatorio.

Forma crónica

Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica

La polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC) es la forma más habitual. Suele cursar como un trastorno lentamente progresivo, pero puede desarrollarse a brotes. Para su diagnóstico se requiere que la debilidad sea evolutiva durante al menos 2 meses. Afecta por igual a los dos sexos e incide en todas las edades, con un pico máximo en la sexta década de la vida. Los antecedentes infecciosos son raros. Desde el punto de vista clínico se asemeja mucho a un SGB clásico, pero que progresa más allá de las 8 semanas. La afección es simétrica, tanto proximal como distal, y a pesar de la cronicidad la atrofia muscular es poco manifiesta debido a la preservación de los axones. La alteración sensitiva es frecuente, aunque suele limitarse a entumecimiento y hormigueo distales. Los reflejos osteotendinosos están abolidos. Los fenómenos de desmielinización y remielinización causan hipertrofia de los troncos nerviosos. Al igual que el SGB, puede presentarse con variantes clínicas diversas (motoras o sensitivas puras, atáxicas, limitadas a pares craneales, etc.), que deberán tenerse en cuenta pues, al igual que la forma clásica, responden bien al tratamiento.

Las proteínas del LCR están elevadas y las velocidades de conducción, disminuidas de manera no uniforme. La biopsia del nervio puede mostrar desmielinización segmentaria y signos de remielinización ineficaz en forma de *bulbos de cebolla.* Algunos pacientes presentan anticuerpos antigangliósido, lo que refuerza que se trata de un trastorno inmunomediado. El diagnóstico diferencial debe establecerse con polineuropatías asociadas a paraproteinemia, linfoma e infección por el HIV, también crónicas y desmielinizantes. Dejada a su evolución espontánea, en la mitad de los pacientes seguirá un curso lentamente progresivo, en una tercera parte cursará con recidivas y en el resto presentará un curso monofásico, con máximo déficit hacia los 6 meses del inicio de la sintomatología.

Tanto las inmunoglobulinas i.v. como el recambio plasmático han demostrado su eficacia. El tratamiento con glucocorticoides en dosis de 1,5-2 mg/kg de peso y día también ha demostrado ser beneficioso, pero se reservará para cuando no se puedan administrar los anteriores por sus mayores efectos secundarios.

Neuropatía motora multifocal

La importancia de identificar esta neuropatía, clínicamente muy parecida a una enfermedad de la segunda motoneurona, radica en que los pacientes responden al tratamiento. El aspecto clínico diferencial es la presencia de signos electroneurográficos de desmielinización con bloqueos parciales de la conducción en uno o más nervios motores en zonas no propensas a presentar problemas compresivos. Se trata de un cuadro poco frecuente, inmunomediado, que afecta más a hombres que a mujeres, habitualmente a partir de la quinta década de la vida. Se caracteriza por debilidad lentamente progresiva, muchas veces de años de evolución, asimétrica y distal, acompañada de atrofia muscular variable sin afección sensitiva. Suele iniciarse en las extremidades superiores (manos) y cursa con fasciculaciones y calambres. Los reflejos desaparecen en los músculos atróficos, pero persisten en los otros. El estudio del LCR es normal. Los pacientes presentan con frecuencia anticuerpos contra diversos gangliósidos, entre los que destacan los anti-GM1 policlonales de tipo IgG o IgM. La frecuencia de anticuerpos anti-GM1 de clase IgM oscila entre el 30% y el 70%, por lo que se consideran bastante específicos. Las velocidades de conducción motora fuera de las áreas con bloqueo, así como las sensitivas, son normales.

El tratamiento se basa en la administración de inmunoglobulinas i.v. o, en casos de mala respuesta, ciclofosfamida. Ni el recambio plasmático ni los glucocorticoides han demostrado eficacia.

Neuropatías metabólicas

Diabetes mellitus

La diabetes mellitus (DM) es la causa más prevalente de neuropatía periférica en los países desarrollados. Da lugar a diversos cuadros clínicos que con frecuencia se superponen (cuadro 187-2). El más común es la *polineuropatía* simétrica y distal, que se relaciona con las cifras y duración de la hiperglucemia, tanto en la DM de tipo 1 como en la de tipo 2. Las manifestaciones clínicas se caracterizan por combinar la clínica sensitiva, motora y autonómica, aunque con claro protagonismo de los trastornos sensitivos.

Cuadro 187-2 **Neuropatías asociadas a diabetes mellitus**

Reversible aguda
Neuropatía por hiperglucemia
Polineuropatía simétrica distal
Neuropatía sensitiva aguda
Neuropatía sensitivomotora crónica
Predominio de fibra grande
Predominio de fibra pequeña
Predominio disautonómico
Neuropatías focales y multifocales
De pares craneales
Neuropatía diabética proximal
Otras formas de neuropatía focal
Forma indistinguible de una PDIC

PDIC: polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica.

Los síntomas iniciales suelen ser una disminución de la sensibilidad vibratoria y pérdida del reflejo aquíleo. En ocasiones hay un predominio de manifestaciones por alteración de fibras de gran tamaño o de pequeño tamaño y, en otras, la afección autonómica adquiere gran personalidad, con trastornos tróficos cutáneos, impotencia en el varón, diarreas nocturnas, falta de sudación e hipotensión ortostática. No se conoce con exactitud su patogenia, aunque clásicamente se ha relacionado con los propios trastornos metabólicos, presencia de productos de glucosilación avanzada, acúmulo de sorbitol, estrés oxidativo, isquemia por lesión de los *vasa nervorum* e incluso factores inmunológicos.

La anatomía patológica del nervio evidencia degeneración axonal de tipo *dying-back* junto con desmielinización segmentaria, ambas primarias. Parece prometedor el estudio de la densidad nerviosa intraepidérmica una en biopsia de piel, pues es un medio objetivo y reproducible para evaluar las fibras de pequeño tamaño en fases precoces. Permite predecir la

evolución a formes sintomáticas e inducir a cambios en el estilo de vida que las prevengan. Al no existir ningún tratamiento específico, este se basa en un control estricto de las cifras de glucemia y otros factores de riesgo vascular, como la hipertensión, el tabaquismo, la dislipemia, la pérdida de peso en pacientes obesos y el ejercicio físico regular. Si hay un componente de dolor importante, puede considerarse el tratamiento con anticonvulsivantes o antidepresivos.

La segunda forma en frecuencia es la *mononeuritis* o *mononeuritis múltiple*. Puede afectar a cualquier nervio, y es muy conocida la lesión de los pares craneales, en especial los oculomotores, así como de los nervios intercostales. Su etiopatogenia está ligada fundamentalmente a alteraciones del endotelio capilar, con afección multifocal de los *vasa nervorum*, aunque también son frecuentes las lesiones por atrapamiento y compresión de unos nervios ya alterados metabólicamente. La participación del plexo o las raíces lumbosacras y/o el nervio femoral, muy característica, suele afectar a pacientes con DM de tipo 2 mayores de 50 años, generalmente tras períodos de adelgazamiento. El inicio es agudo o subagudo, con dolor, debilidad y atrofia de los músculos iliopsoas, cuádriceps y aductores. Suele ser unilateral, aunque en algunos pacientes, en el curso de 1 semana a varios meses, se ve afectada la otra extremidad. Estas formas tienden espontáneamente a la mejoría en el curso de 6-12 meses, probablemente favorecida por un control adecuado de la glucemia.

Enfermedad renal crónica

Se trata de una neuropatía sensitivomotora simétrica, de predominio distal y siempre más manifiesta en las extremidades inferiores. La etiología podría estar relacionada con una combinación de aumento del calcio intracelular secundario a la hiperpotasemia propia de la insuficiencia renal, despolarización axonal debida a alteración de la bomba K-Ca, efecto directamente neurotóxico de pequeñas moléculas pobremente aclaradas (mioinositol, metilguanidina), aumento de la hormona paratiroidea y deficiencia de vitamina B_1. Los síntomas referidos con mayor frecuencia son las disestesias, debilidad y calambres musculares. Pueden aparecer manifestaciones autonómicas en forma de hipotensión postural y trastornos

de la sudación. En la exploración física se comprueba ausencia de reflejos aquíleos y alteración de las sensibilidades vibratoria, artrocinética y táctil.

Constituye el prototipo de axonopatía distal con degeneración secundaria de la mielina. En general, esta polineuritis no aparece hasta que el filtrado glomerular cae por debajo de 12 mL/min. La generalización de diversos sistemas de diálisis hace que esta polineuropatía sea cada vez menos frecuente o, en todo caso, indicativa de diálisis insuficiente. El trasplante renal suele conseguir una sustancial mejoría del proceso neurológico en un período de 6 a 12 meses.

Neuropatías alcohólicas y carenciales

Estas neuropatías se describen en el capítulo 184, Enfermedades metabólicas y carenciales del sistema nervioso.

Neuropatías asociadas a neoplasias

Las neuropatías asociadas a cáncer pueden obedecer a muchas causas. Es posible la *lesión directa* de un nervio periférico por infiltración o compresión, como, por ejemplo, en las plexopatías braquial y lumbosacra. El dolor local y radicular suele preceder en semanas o meses a la clínica de déficit neurológico. El tratamiento se basa en radioterapia local asociada a quimioterapia y analgesia intensiva.

Una segunda posibilidad es la afección del nervio por *efectos secundarios al tratamiento* del tumor tras cirugía, radioterapia o poliquimioterapia. Finalmente, el sistema nervioso puede sufrir por un *efecto remoto* de la neoplasia mediado por el sistema inmune para constituir los cuadros paraneoplásicos (v. cap. 175, Tumores intracraneales. Complicaciones neurológicas del cáncer). La forma más característica de afección del sistema nervioso periférico (SNP) es la neuronopatía sensitiva subaguda (NSS), que es el resultado de la lesión de las neuronas del ganglio raquídeo posterior. Afecta a la sensibilidad vibratoria y posicional, con predominio de las extremidades superiores sobre las inferiores, y progresa proximalmente, con cierto grado de asimetría. Algunos pacientes aquejan dolor, disestesias y parestesias. El déficit sensitivo posicional provoca ataxia sensitiva. En fases tardías puede aparecer cierto grado de debilidad y

atrofia muscular, o cuadros de seudoobstrucción intestinal, lo que indicaría afectación de neuronas motoras o autonómicas, respectivamente, además de las sensitivas. En más del 75% de los casos, los síntomas preceden al diagnóstico del tumor, generalmente un carcinoma de pulmón de células pequeñas. El anticuerpo que se detecta de forma más frecuente es el anti-Hu. La especificidad de la detección de este anticuerpo para el diagnóstico de NSS es del 99%, y la sensibilidad, del 82%. Hay otros anticuerpos menos frecuentes. El abordaje terapéutico se basa en la identificación del cuadro y el tratamiento precoz del tumor. Si ello no es posible, está justificada la terapia inmunomoduladora.

En ocasiones los pacientes debutan con una *polineuropatía mixta sensitivomotora*, simétrica y distal. Si se detectan anticuerpos antineuronales, posiblemente se trate de una variante clínica de una NSS. En caso contrario, posiblemente su etiopatogenia sea multifactorial: por trastornos metabólicos, déficits vitamínicos, fármacos o caquexia. En este caso, la clínica progresa paralela a la evolución del proceso proliferativo y no suele mejorar con el tratamiento de la neoplasia.

Ocasionalmente se describen otras variantes, entre las que destacan el SGB asociado a enfermedad de Hodgkin y una neuropatía causada por microvasculitis asociada a cánceres del sistema genitourinario.

Neuropatías asociadas a gammapatías monoclonales

Alrededor del 10% de los pacientes con polineuropatía de etiología desconocida presentan una gammapatía monoclonal. De ellos, aproximadamente la mitad tienen una enfermedad hematológica o sistémica subyacente. La otra mitad presentan una gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI). La gammapatía monoclonal produciría su efecto sobre el nervio mediante lesión inmunológica o por depósito.

Mieloma

El 13% de los pacientes con mieloma múltiple presentan manifestaciones clínicas de neuropatía, porcentaje que llega hasta el 40% si se aplican criterios neurofisiológicos. La forma más común es la compresión radicular

por lesiones líticas vertebrales. En el 30%-40% de las ocasiones, la neuropatía se debe al depósito de material amiloide. También existe una forma paraneoplásica simétrica, subaguda, distal y en general sensitivomotora, que, si bien puede preceder al diagnóstico del mieloma en meses o años, o acompañar a mielomas quiescentes, suele aparecer tardíamente en el curso de la enfermedad. La paraproteína suele ser una IgG o IgA λ. Las proteínas del LCR están elevadas y los estudios neurofisiológicos muestran un patrón fundamentalmente desmielinizante, aunque en los estudios morfológicos se observan axones atróficos, lo que sugiere que el proceso es primariamente axonal con desmielinización secundaria. La respuesta al tratamiento del mieloma suele ser poco efectiva, si bien es cierto que la desaparición de la paraproteína a veces ha comportado una lenta mejoría clínica. Es importante descartar que la neuropatía sea secundaria a los propios tratamientos del mieloma (bortezomib, talidomida, vincristina, etc.) para evitar su progresión.

El mieloma osteosclerótico no constituye más del 3% de los mielomas, pero presenta neuropatía asociada en hasta el 50% de los casos, por lo que ante toda neuropatía asociada a banda monoclonal deberá considerarse esta posibilidad. Además, el tratamiento basado en radioterapia local o en la exéresis quirúrgica del plasmocitoma suele tener buenos resultados. Una forma excepcional asociada al mieloma osteosclerótico es la designada con el acrónimo *POEMS*, por cursar con polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, banda monoclonal y alteraciones cutáneas, descrita sobre todo en Japón.

Amiloidosis por depósito de cadenas ligeras (amiloidosis AL)

La amiloidosis AL puede ser primaria o asociarse a cualquiera de las otras enfermedades que cursan con gammapatía monoclonal. En la amiloidosis primaria, el 15% de los pacientes presentan alteraciones del SNP. La forma común de presentación consiste en parestesias y dolor distales, predominantes en las piernas, con pérdida de la sensibilidad termoalgésica, configurando el prototipo de neuropatía por afección de fibras de pequeño tamaño. Los pacientes presentan a menudo quemaduras indoloras. En fases más avanzadas aparecen alteraciones autonómicas, con hipotensión

ortostática, impotencia y alteraciones vesicales. No es rara la asociación con un síndrome del túnel carpiano. Debe sospecharse ante toda neuropatía de predominio sensitivo en pacientes mayores de 45 años, especialmente si se acompaña de insuficiencia cardíaca o renal.

La gammapatía monoclonal suele ser IgG o IgA de tipo λ. La biopsia del nervio muestra los característicos depósitos rojo Congo-positivos, con patrón de axonopatía y pérdida de fibras mielínicas de pequeño tamaño y amielínicas. Estos depósitos también pueden hallarse en grasa subcutánea, mucosa rectal y médula ósea. La inmunohistoquímica permite diferenciar la amiloidosis AL de las otras formas de amiloidosis. Se trata de un proceso lentamente progresivo que sólo se puede detener mediante un trasplante de médula ósea.

Gammapatía monoclonal de significado incierto

El 5% de los pacientes con GMSI presentan una polineuropatía que, con frecuencia, es el motivo de consulta. El componente monoclonal es en el 50% de los casos IgM, aunque también puede ser IgG o IgA. Las cadenas ligeras suelen ser de tipo κ. Clínicamente son formas sensitivomotoras, con predominio sensitivo al inicio, pero que a la larga pueden cursar con debilidad intensa. El curso puede ser progresivo o con recidivas, lo que las hace indistinguibles de las PDIC. Al igual que estas, cursan con elevación de las proteínas en el LCR, enlentecimiento muy manifiesto de la velocidad de conducción nerviosa y desmielinización segmentaria. Algunos pacientes con GMSI IgM presentan anticuerpos anti-MAG. Ultraestructuralmente se comprueba un ensanchamiento de las líneas intraperiódicas de las vainas de mielina, donde se depositan las inmunoglobulinas. El tratamiento es el mismo que el de las PDIC. Los pacientes con el componente monoclonal IgM presentan un peor pronóstico que los que tienen un pico IgG o IgA.

Otras formas

La polineuropatía asociada a la macroglobulinemia de Waldenström es parecida a la asociada a una GMSI y aparece en el 20% de los pacientes. El mieloma, la macroglobulinemia de Waldenström y la GMSI pueden desarrollar una crioglobulinemia de tipo I. La clínica de acrocianosis, púrpura o úlceras cutáneas suele desencadenarse con el frío. El tratamiento

consiste en disminuir la concentración de inmunoglobulinas. Los linfomas con gammapatía monoclonal pueden desarrollar una neuropatía parecida a una PDIC.

Neuropatías asociadas a enfermedades sistémicas

Las neuropatías pueden formar parte del cuadro clínico de la mayoría de las vasculitis sistémicas, primarias o secundarias. La inflamación vascular que las define afecta a los *vasa nervorum* y a las arterias epineurales, y provoca una lesión de tipo axonal por isquemia del nervio. La manifestación clínica más común es la de una mononeuritis múltiple, aunque en ocasiones la afección vascular es tan difusa que el cuadro clínico asemeja una polineuritis. Debe pensarse en ellas ante toda neuropatía dolorosa y asimétrica.

Existen formas particulares. En ocasiones aparece una polineuritis mixta sensitivomotora de etiopatogenia no bien determinada junto con la mononeuritis múltiple. Otra es una *vasculitis aislada del SNP* (VASNP), que cursa sin manifestaciones de enfermedad sistémica. Finalmente, la enfermedad de Sjögren puede cursar con una neuronopatía sensitiva pura por afección de los cuerpos neuronales del ganglio raquídeo posterior.

El tratamiento se basa en el tratamiento de la enfermedad de base.

Neuropatías infecciosas

Difteria

La *neuropatía diftérica* es un cuadro infrecuente en la actualidad. La clínica se inicia entre 5 y 8 semanas después de la infección faríngea y cursa como un cuadro de polineuritis subaguda muy parecido a un SGB, con la particularidad de que son frecuentes los efectos locales de la toxina en forma de parálisis faríngea y del velo del paladar, de la acomodación pupilar y, en ocasiones, de los músculos oculomotores y del resto de la musculatura facial. El LCR evidencia elevación de las proteínas, raramente con pleocitosis moderada. Las velocidades de conducción nerviosa están disminuidas, pues se trata de un proceso típicamente desmielinizante. El

tratamiento se basa en el soporte general y en administrar antitoxina diftérica, que sólo es útil en fases muy precoces para los efectos locales de la faringe, el paladar y oculomotores. El pronóstico suele ser hacia la recuperación espontánea.

Lepra

La *lepra* origina una de las neuropatías más frecuentes a escala mundial, aunque circunscrita a las áreas donde la infección es endémica. El *M. leprae* tiene especial tropismo para las células de Schwann y la afección del SNP se produce en las variantes de lepra lepromatosa y tuberculoide. El síntoma principal es la pérdida de la sensibilidad, especialmente la termoalgésica, que suele afectar a las zonas más frías de las extremidades y la cara sin seguir la topografía de un tronco nervioso, pues la lesión del nervio es intracutánea.

Los nervios se hipertrofian, pueden palparse y se hacen especialmente vulnerables a compresiones y traumatismos. Es importante, ante toda neuropatía, estar atento a la coexistencia con lesiones cutáneas que pueden ayudar a establecer el diagnóstico. La biopsia de nervio muestra histiocitos espumosos y células gigantes. En la forma lepromatosa se observan fácilmente los bacilos, especialmente cerca de los vasos. Si se inicia el tratamiento antibiótico precozmente, la afección nerviosa puede ser reversible.

Neuritis por herpes zóster

La neuritis que acompaña a la infección por *herpes zóster* cursa con dolor y erupción vesicular distribuidos en uno o más dermatomas. En pacientes mayores e inmunodeprimidos se puede ver afectada la vertiente motora del mismo segmento medular e, incluso, aparecer una mielitis transversa. El tratamiento se basa en la utilización de aciclovir o similares. Su empleo acelera la curación y disminuye la incidencia de neuralgia postherpética. Existe una vacuna indicada para los individuos de más de 60 años con estado inmunitario preservado.

Enfermedad de Lyme

La enfermedad de Lyme se debe a la infección por una espiroqueta, *B. burgdorferi*, transmitida por la picadura de garrapatas. Tanto en la fase de infección diseminada como de infección persistente puede haber participación del SNC y del SNP. Los cuadros más frecuentes son meningitis linfocitaria, parálisis de diversos pares craneales, polirradiculoneuritis dolorosas subagudas, polineuritis agudas indistinguibles de un SGB y mononeuritis múltiple (v. cap. 267, Enfermedad de Lyme y otras borreliosis). Es posible que el cuadro más frecuente sea el de parestesias de las extremidades inferiores con exploración física normal. Ante una enfermedad que asocie síntomas del SNC y del SNP, siempre debe valorarse este diagnóstico. El LCR puede poner de manifiesto pleocitosis linfocitaria con proteínas elevadas. El diagnóstico se establece mediante serologías. El tratamiento, una vez aparecida la clínica neurológica, consiste en la administración de ceftriaxona, 2 g/día i.v., que se mantendrá durante 14 días.

Virus de la inmunodeficiencia humana

La forma más frecuente de neuropatía relacionada con el HIV es la asintomática, no evolutiva, detectada únicamente por electroneurografía. Entre las neuropatías clínicamente evidentes destacan, cuando la inmunidad celular está relativamente conservada (linfocitos CD4 > 500/μL), la polineuritis inflamatoria subaguda o crónica parecida a una PDIC, o bien una mononeuritis múltiple. Durante la seroconversión, y más excepcionalmente en el contexto de un síndrome de reconstitución inmune, se han descrito casos indistinguibles de un SGB clásico. La alteración anatomopatológica fundamental es una desmielinización segmentaria. El tratamiento no difiere del de las formas no asociadas al HIV.

Cuando existe una alteración grave de la inmunidad celular, la forma más común es una polineuritis de predominio sensitivo, simétrica y distal, debida a una degeneración axonal. La etiología no se conoce, pero se ha sugerido la existencia de déficits nutricionales, fármacos e incluso invasión directa por el virus. El tratamiento es básicamente sintomático; algún caso ha mejorado tras instaurarse la terapia antirretroviral. Estos pacientes también pueden presentar coinfecciones por otros virus neurotropos, como el VHC. Si desarrollan una polirradiculoneuritis con afección de la cola de

caballo o una mononeuritis múltiple, debe descartarse una infección por CMV, fácil de sospechar si hay manifestación sintomática de otros órganos, como retinitis o pancreatitis y que suele responder al tratamiento con ganciclovir o foscarnet.

Virus de la hepatitis C

En la mayoría de las ocasiones, la afección del SNP se debe a la presencia de una crioglobulinemia de tipo II o III (crioglobulinemia mixta) que provoca fenómenos vasculíticos y, por consiguiente, cursa en forma de mononeuritis o mononeuritis múltiple. Se asocia de manera variable a púrpura, artralgias y glomerulonefritis membranoproliferativa. La isquemia neural provoca daño primariamente axonal. El tratamiento se basa en la erradicación del virus y en la reducción del criocito.

Neuropatías tóxicas

Son muchas las sustancias farmacológicas, industriales y ambientales que pueden afectar al SNP. Los fármacos originan neuropatías que son infrecuentes o poco manifiestas o bien el efecto beneficioso del fármaco compensa su eventual toxicidad, ya que en caso contrario no se introducen o se retiran pronto del mercado. Las neuropatías por tóxicos ambientales o industriales son aún menos frecuentes, pero su aparición acontece en ocasiones por exposición laboral o accidental de toda una población, lo que condiciona un importante impacto social.

La relación entre dosis del agente tóxico y neuropatía es muy variable, pues mientras algunos fármacos como la amiodarona necesitan tiempo para provocar sus efectos, otros como la nitrofurantoína y sales de oro pueden inducir la aparición de la neuropatía tras una dosis única. Otros más, como la vincristina, dependen en gran medida de la susceptibilidad individual. Es posible que los efectos también estén relacionados con la existencia de déficits nutricionales, neuropatías preexistentes no detectadas u otros tratamientos concomitantes. Por ello, no siempre es fácil establecer la causalidad de la relación. En la tabla 187-1 se exponen las sustancias que con mayor frecuencia causan trastornos tóxicos del SNP.

Tabla 187-1

Neuropatías tóxicas asociadas a fármacos, agentes industriales o agentes biológicos

Forma clínica	Ejemplos
Neuropatía motora o predominantemente motora con enlentecimiento en la VCN (semejante a una PDIC)	Amiodarona, antagonistas TNF-α, arsénico (agudo), arabinósido de citosina, disulfuro de carbono, *N*-hexano (inhalación de cola), metil-*N*-butil cetona, perhexilina, saxitoxina, suramina
Neuropatía motora o predominantemente motora sin enlentecimiento en la VCN	Cimetidina, dapsona, nitrofurantoína, algunos insecticidas organofosforados, plomo, vincristina y otros alcaloides de la vinca
Neuropatía sensitivomotora de predominio sensitivo con enlentecimiento en la VCN	Bortezomib, cromo-cobalto (prótesis articulares), neurotóxicos biológicos como la saxitoxina (parálisis por ingesta de moluscos) y la tetrodotoxina (por comida de pez globo mal preparado)
Neuropatía sensitivomotora de predominio sensitivo sin enlentecimiento en la VCN	Acrilamida, alcohol etílico, amitriptilina, arsénico (crónico), etambutol, fenitoína, hidralazina, isoniazida, ixabepilona, litio, mercurio, metronidazol, monóxido de carbono, nitrofurantoína, oro, óxido de etileno, óxido nítrico, paclitaxel y afines (docetaxel y ixabepilona), talio, vincristina y otros alcaloides de la vinca, cinc (con hipocupremia)
Neuropatía sensitiva o neuronopatía sin enlentecimiento en la VCN	Alcohol etílico, cisplatino y afines (carboplatino y oxaliplatino), metronidazol, nitrofurantoína, piridoxina, talidomida, talio
Mononeuritis múltiple	Dapsona, L-triptófano, plomo, tricloroetileno

PDIC: polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica; VCN: velocidad de conducción nerviosa.

Otras neuropatías adquiridas

Otras diversas enfermedades o situaciones clínicas pueden asociarse a neuropatías adquiridas. En la sarcoidosis, entre el 4% y el 9% de los pacientes desarrolla una mononeuritis múltiple con frecuente afectación de los pares craneales, en especial el facial. Los pacientes con enfermedad celíaca pueden raramente desarrollar una neuropatía axonal de predominio sensitivo con afección de fibras de pequeño calibre. Los enfermos graves afectados de sepsis y fallo multiorgánico, habitualmente sometidos a ventilación asistida, pueden desarrollar un cuadro de polineuropatía aguda de etiopatogenia aún mal conocida denominada *neuropatía del enfermo grave.*

Debe sospecharla cuando se observa una gran dificultad para retirar el ventilador. La exploración física pone de manifiesto una paresia flácida de las extremidades y la depresión de los reflejos osteotendinosos. El LCR es normal y la electroneurografía sugiere una degeneración axonal primaria, lo que permite diferenciar el cuadro de un síndrome de Guillain-Barré. Si el paciente sobrevive al proceso primario, es de prever un tiempo prolongado de rehabilitación y una calidad de vida limitada, por lo que es importante la prevención de daño del SNP (glucémico adecuado, evitar fármacos neurotóxicos) y considerar la movilización precoz.

Finalmente, en todos los centros especializados en enfermedades del SNP queda un porcentaje que puede llegar al 40% de neuropatías periféricas sin diagnóstico etiológico y que tampoco cumplen los criterios de PDIC. Son las denominadas neuropatías de causa desconocida. En general se trata de procesos crónicos, que aparecen en la edad media de la vida, caracterizados por una clínica fundamentalmente sensitiva, con parestesias y entumecimiento distales y menos frecuentemente debilidad de predominio en las extremidades inferiores. La biopsia de nervio evidencia pérdida de axones mielinizados sin cambios específicos. Suelen ser poco evolutivas. El tratamiento se limita a intentar controlar síntomas sensitivos. Con toda seguridad, no se trata de una entidad individualizada, sino de una categoría heterogénea de procesos que, por el motivo que fuere, no han podido ser catalogados con más precisión.

Bibliografía especial

Créange A. Guillain-Barré syndrome: 100 years on. Rev Neurol (Paris) 2016;172(12):770-4.

Graus F, Dalmau J. Paraneoplastic neuropathies. Curr Opin Neurol 2013; 26:489-95.

Gwathmey KG, Burns TM, Collins MP, Dyck PJ. Vasculitic neuropathies. Lancet Neurol 2014;13:67-82.

Karam C, Dyck PJ. Toxic Neuropathies. Semin Neurol 2015;35(4):448-57.

Querol L, Devaux J, Rojas-Garcia R, Illa I. Autoantibodies in chronic inflammatory neuropathies: diagnostic and therapeutic implications. Nat Rev Neurol 2017;13(9):533-47.

Neuropatías hereditarias

R. Rojas García

Las *neuropatías hereditarias* incluyen una extensa lista de entidades englobadas en dos grandes categorías clínicas: una de neuropatía pura o predominante y otra con afección de otros sistemas.

Neuropatías hereditarias con predominio de semiología polineurítica

Neuropatías sensitivomotoras hereditarias (enfermedad de Charcot-Marie-Tooth)

Es el prototipo de las neuropatías degenerativas de las porciones distales de los nervios periféricos. Se han utilizado indistintamente las denominaciones *neuropatías sensitivomotoras hereditarias* (NSMH) y *enfermedad de Charcot-Marie-Tooth* (CMT), con tendencia progresiva a emplear la última. La enfermedad es genéticamente heterogénea, pero clínicamente relativamente común. CMT es la más frecuente de las enfermedades neuromusculares hereditarias, con una prevalencia estimada de hasta 40 casos por 100.000 habitantes. Se clasifica sobre la base del patrón de herencia y criterios genéticos, clínicos y neurofisiológicos (cuadro 187-3). Se han identificado más de 60 diferentes genes responsables, por lo que el diagnóstico molecular específico es complejo (fig. 187-1).

Cuadro 187-3 **Clasificación clínico-genética de la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT)**

Neuropatía sensitivo-motora hereditaria-CMT1 (desmielinizante con herencia AD)

Herencia AD; fenotipo típico (debilidad y atrofia muscular progresiva; déficit sensitivo para todas las modalidades; arreflexia; pies cavos; patrón

longitud dependiente); lentificación uniforme en los estudios de conducción sensitiva y motora (< 38 m/s)

CMT1A	Duplicación en cromosoma 17p, en la región que contiene el gen *PMP22*	Forma clásica de CMT1 Gravedad variable 60%-90% de CMT1
	Mutación puntual *PMP22*	Fenotipo grave de inicio temprano
CMT1B	*MPZ* (*P0*)	CMT1 clásico/EDS-NHC/intermedio/CMT2 < 5% de CMT1
CMT1C	*LITAF/SIMPLE*	CMT1 clásico < 5% de CMT1
CMT1D	*EGR2*	CMT1/EDS-NHC

Otras formas de CMT1:

CMT1F, *NEF;* inicio temprano; alélico con formas axonales y CMT2E
HNPP, deleción *PMP22;* presentación como mononeuropatías recurrentes o CMT1

Neuropatía sensitivo-motora hereditaria-CMT2 (axonal con herencia AD o AR)

Herencia AD o AR; fenotipo típico; disminución de amplitudes en estudios de conducción motora y sensitiva, con VC normales o discretamente reducidas (> 38 m/s)

CMT2 (con herencia AD)

CMT2A2	*MFN2*	Hasta el 20% de CMT2; puede asociar atrofia óptica y signos piramidales, herencia AD o AR
CMT2K	*GDAP1*	Forma más frecuente de CMT2 en nuestro medio; alélico con CMT4A o AR-CMT2K, formas axonales dominantes más leves y de inicio más tardío
CMT2I/CMT2J	*MPZ*	5% de CMT2; inicio tardío con pupila Adie, sordera

Otras formas de CMT2 con herencia dominante:

CMT2A1, *KIF1Bβ;* CMT2 clásico
CMT2B, *RAB7;* CMT2 de predominio sensitivo; inicio en la 2.ª-3.ª década
CMT2C, *TPRV4;* CMT2 de predominio motor/AME distal; parálisis de cuerdas vocales CMT2D, *GARS;* CMT2 clínica predominante en manos; alélica con formas de AME distal-V CMT2E, *NEFL;* CMT2 clásico, excepcionalmente CMT1F; ataxia episódica; herencia AAD/AR
CMT2F, *HSP27 (HSPB1);* CMT2 clásico o AME distal-II, herencia AD o AR CMT2L, *HSP22 (HSPB8);* CMT2 clásico o AME distal-II
CMT2M, *DNM2;* CMT2 clásico/intermedio
CMT2N, *AARS;* CMT2 clásico, alélico con formas AME distal
CMT2O, *DYNC1H1*
CMT2P, *LRSAM1*

CMT2 (con herencia AR) AR-CMT2

AR-CMT2A (B1), *LMNA;* CMT2 grave con afección musculatura proximal; alélica con miopatía de Emery-Dreifuss, distrofia de cinturas 1B, lipodistrofia
AR-CMT2B (B2), *MED25;* CMT2 clásico
AR-CMT2K (CMT2K), *GDAP1;* similar a CMT4A, inicio temprano, afectación grave, frecuente parálisis de cuerdas vocales
AR-CMT2, ARAN-NM, *HINT1;* neuromiotonía y neuropatía axonal predominantemente motora
AR-CMT2E, *NEFL;* CMT2 grave
AR-CMT2S, IGHMBP2

Neuropatía sensitivo-motora hereditaria-CMT3 (Dejerine-Sottas, congénita hipomielinizante)

Inicio temprano, afectación grave; marcada lentificación de las VC
Mutaciones puntuales gen PMP22, P0, EGR2, PRX

Neuropatía sensitivo-motora hereditaria-CMT4 (desmielinizante con herencia AR)

CMT4 (desmielinizante con herencia AR)
CMT4A, *GDAP1;* fenotipo CMT1 grave con parálisis diafragmática y cuerdas vocales
Alélico con CMT2K y AR-CMT2K
CMT4B1, *MTMR2;* fenotipo CMT1 grave, inicio temprano, parálisis bulbar, plegamiento focal mielina
CMT4B2, *MTMR13;* fenotipo CMT1 grave con glaucoma y plegamiento focal de mielina
CMT4C, *KIAA1985 (SH3TC2);* fenotipo CMT1 grave con escoliosis (etnia gitana)
CMT4D (Lom), *NDRG1;* fenotipo CMT1 grave con sordera y atrofia lingual; etnia gitana
CMT4E, *EGR2;* CMT1 clásico/EDS-NHC
CMT4F, *PRX;* CMT1 con semiología sensitiva prominente y plegamiento focal de mielina
CMT4H, *FGD4;* CMT1 clásico
CMT4J, *FIG4;* CMT1 clásico
CCFDN, *CTDP1;* CMT1 con rasgos dismórficos; cataratas, etnia gitana
HMSN Russe, *HK1;* CMT1 clásico/EDS/CMT2/intermedio; etnia gitana

Neuropatía sensitivo-motora hereditaria-CMTX (herencia ligada a X, semidominante o recesiva)

Varones presentan la afectación más grave, VC con frecuencia de rango intermedio (30-45 m/s) y en rango bajo de CMT2 en mujeres, la lentificación puede no ser uniforme y asimétrica

Semidominante

CMTX1, *GBJ1 (Cx32);* 5%-10% de todos los CMT; patrón VC variable compatible con CMT1/CMT2/intermedio; moderado-grave en varones, afectación subclínica en mujeres; afectación del SNC ocasional, alteraciones de la sustancia blanca

Loci adicionales CMTX, recesivos

(CMTX2-3) Xp22.2, Xq26; CMTX4, Cowchock *AIFM1*, Xq26.1; CMTX5 *PRPS1*, Xq22.3; CMTX6 *PDK3*, Xp22.11

Neuropatía sensitivo-motora hereditaria-CMT-DI (CMT dominante intermedio) Herencia AD, gravedad leve-moderada, VC de 25-45 m/s

DI-CMTA, 1q24.1-25.1; CMT1 clásico
DI-CMTB, *DNM2;* fenotipo CMT1 clásico con cataratas y neutropenia, alélico con CMT2M
DI-CMTC, *YARS;* fenotipo CMT1 clásico
DI-CMTD, *MPZ;* fenotipo CMT1 clásico
DI-CMTE, *INF2;* fenotipo CMT1 clásico, con glomerulopatía
DI-CMTF, *GNB4;* fenotipo CMT1 clásico

Neuropatías focales recurrentes

HNPP, deleción *PMP22;* mononeuropatías recurrentes transitorias compresivas o sin causa precipitante identificada, lentificación focal de VC en lugares habituales de atrapamiento; ocasionalmente fenotipo CMT1 con lentificación generalizada; HNA, *SEPT9;* episodios de dolor, debilidad y atrofia, implicación del plexo braquial

Neuropatías motoras hereditarias distales-NMHd (atrofia espinal distal)

Implicación motora pura clínica y electrofisiológica, patrón de herencia AD, AR o ligado a X
NMHd-I: transmisión AD; inicio juvenil, genes *HSPB8*, *HSPB1*, *GARS*, *DYNC1H1*
NMHd-IIA-D: transmisión AD; inicio adulto, genes *HSPB8*, *HSPB1*, *HSPB3*, *BSCL2*, *FBXO38*
NMHd-III: transmisión AR; lentamente progresiva, 11q13 (gen no identificado)
NMHd-IV: transmisión AR; lentamente progresiva con parálisis diafragmática, 11q13 (gen no identificado)
NMHd-V: transmisión AD; con predominio de extremidades superiores, gen *GARS*, *BSCL2* y REEP1
NMHd-VI: transmisión AR; con distrés respiratorio, mutaciones gen *IGHMBP2*
NMHd-VIIA-B: transmisión AD; con parálisis de cuerdas vocales, mutaciones en genes SLC5A7, *DCTN1* y TRPV4
NMHd ligada al cromosoma X: gen ATP7A
NMHd con signos piramidales: transmisión AD; mutaciones gen *SETX*, *BSCL2*, *HSPB1*, *DCTN1*

Abreviaturas (para genes se mantiene la designación anglosajona). AARS: *alanyl tRNA synthase;* AD: autosómica dominante; AME: atrofia muscular espinal; AR: autosómica recesiva; *BSCL2*: Seipin; CMT: enfermedad de Charcot-Marie-Tooth; CTDP1: *CTD phosphatase subunit 1; DCTN1: dynactin;* DNM2: *dynamin 2;* EDS: enfermedad de Dejerine-Sottas; EGR2: *early growth response 2;* FIG4: *Ptdlns(3,5)*P_2*5-phosphatase;* GARS: *glycyl tRNA synthetas*e; GBJ1: *gap junction protein beta 1;* GDAP1: *ganglioside induced differentation associated protein 1;* HK1: *hexoskinase 1;* HMSNL: *hereditary motor and sensory neuropathy Lom;* HNA: neuralgia amiotrófica hereditaria; HNPP: *hereditary susceptibility pressure palsy;* HSP22: *heat shock 22 kDa protein;* HSP27: *heat shock 27 kDa protein; IGHMBP2: Immunoglobulin μ-binding protein 2;* KIF1Bβ: *kinesin family member 1-Bβ;* LITAF: *lipopolysaccharide induced tumour necrosis factor;* LMNA: *lamin A/C*; MFN2: *mitofusin 2;* MTMR2: *myotubularin related protein 2;* MTMR13: *myotubularin related protein 13;* NDRG1: *N-myc downstream regulated gene;* NEFL: *neurofilament light polypeptide 68 kDa;* NHC: neuropatía hipomielinizante congénita; P0: *myelin protein zero;* PMP22: *peripheral myelin protein 22;* PRX: *periaxin;* RAB7: *RAB7, member RAS encogen family; SEPT9: Septin 9; SETX*: senataxin; SH3TC2: *SH3 domain and tetratricopeptide repeats;* SLC5A7: *solute carrier family 5 (choline transporter), member 7;* TRPV4: *transient receptor potencial vallinoid 4;* VC: velocidades de conducción; YARS: *tyrosyl tRNA synthetase*.

Por cortesía del Dr. J. Berciano.

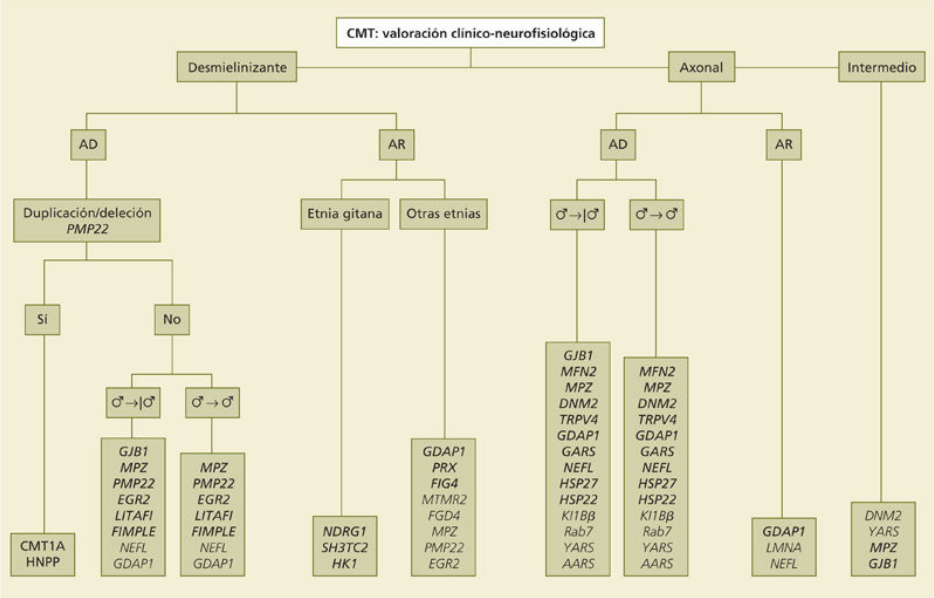


FIGURA 187-1 Algoritmo diagnóstico ante un paciente con sospecha de enfermedad de Charcot-Marie-Tooth. El símbolo ♂ →|♂ indica ausencia de evidencia genealógica de transmisión varón-varón, y el símbolo ♂ → ♂, evidencia de transmisión varón-varón. Las abreviaturas se detallan en el cuadro 187-3. El análisis genético de las mutaciones referidas en el algoritmo a menudo sólo es posible merced a la actividad coordinada de diversos laboratorios de genética nacionales e internacionales. (Adaptado de Reilly y Hanna. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2002;72[Suppl II]:ii12-ii21.)

Clínicamente, se caracteriza por debilidad y atrofia muscular progresivas de la musculatura distal de extremidades con inicio distal y progresión proximal todo simétrico. El déficit motor se manifiesta inicialmente con pies cavos, dedos en martillo, y debilidad y atrofia de la musculatura intrínseca de estos. Siguiendo un patrón de progresión distal-proximal, la debilidad y la atrofia muscular pasan gradualmente a la musculatura de las piernas, y casi siempre se afecta la musculatura intrínseca de las manos durante la evolución. Las deformidades esqueléticas afectan generalmente a los pies, aunque en algunos casos se presentan con escoliosis. El déficit sensitivo, incluye a todas las modalidades sensitivas, sigue el mismo patrón de progresión distal-proximal y afecta de manera predominante a pies y manos.

El inicio de los síntomas suele ser durante las dos primeras décadas de la vida, con dificultad para la deambulación por falta de control de los pies, marcha en *steppage*, imposibilidad para correr o dificultades manipulativas, pero puede ser más temprano con hipotonía, retraso del desarrollo motor y retracciones tendinosas, o muy tardío.

El diagnóstico molecular específico se apoya en las características de herencia, clínicas y electrofisiológicas (v. fig. 187-1). Debe partir de la anamnesis y la exploración del caso índice, y de la elaboración de un árbol genealógico. Es recomendable explorar el mayor número posible de familiares de riesgo al haber casos asintomáticos. El estudio electrofisiológico delimita dos categorías: las desmielinizantes con velocidades de conducción (VC) de < 38 m/s (CMT1 —autosómica dominante— y CMT4 —autosómica recesiva—) y las formas axonales con VC > 38 m/s (CMT2). Esta subdivisión es clínicamente relevante, pero existen excepciones, como las formas intermedias (VC entre 30 y 40 m/s), con herencia dominante (DI-CMT) o recesiva (RI-CMT), o las formas ligadas al cromosoma X (CMTX). Actualmente la biopsia de nervio queda reservada para casos familiares o esporádicos sin diagnóstico molecular definido.

CMT3 o enfermedad de Dejerine-Sottas (EDS) es grave y de inicio temprano, con retraso motor, importante lentificación de los estudios de conducción y grave desmielinización en la biopsia de nervio, considerada la forma más grave de CMT.

Las formas motoras puras, conocidas también como *atrofias espinales distales* o *neuropatías hereditarias motoras distales* (NHMd) son más infrecuentes, con preservación de fibras sensitivas tanto clínica como electrofisiológicamente, siendo los potenciales motores compuestos de amplitudes disminuidas. El fenotipo motor es similar a las formas clásicas de CMT, en ocasiones con implicación predominante de las extremidades superiores y el tracto corticoespinal y con patrones de herencia dominantes, recesivas o ligadas al cromosoma X (v. cap. 179, Ataxias y paraparesias espásticas. Enfermedades de la neurona motora).

Mutaciones en diversos genes pueden originar el mismo fenotipo, y mutaciones en el mismo gen tienen la posibilidad de causar diversos fenotipos. Los mecanismos patogénicos conocidos de CMT se resumen en la figura 187-2.

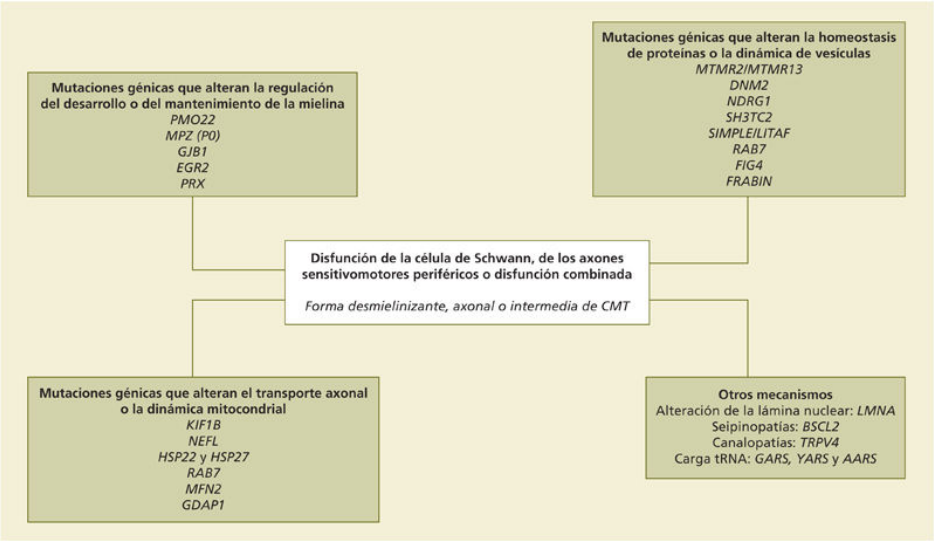


FIGURA 187-2 Patogenia molecular de la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT). (Por cortesía del Dr. J. Berciano.)

CMT desmielinizante con herencia autosómica dominante

Concepto y etiopatogenia

Es la forma más frecuente, constituyendo hasta el 70% de los casos de CMT con mutaciones en cinco genes diferentes (v. cuadro 187-3). CMT1A es la forma más frecuente de CMT, constituyendo hasta el 60%-90% de todos los casos de CMT1. Se asocia a duplicación de 1,4 mb en la región 17p11.2-p12 que incluye el gen *PMP22* que codifica para la proteína de la mielina periférica. La deleción de la misma región se asocia con la neuropatía hereditaria por vulnerabilidad excesiva a la presión (NHPP). La trisomía alélica y la deleción son ocasionadas por un fenómeno de recombinación desigual ocurrida en los gametos de un ancestro, que casi siempre es paterno. Se produce una mutación *de novo* en el 7% de los casos. La desmielinización de los nervios en CMT1A se relaciona con la dosis génica, que produce una mielina estructuralmente inestable. Rara vez se identifica la presencia de mutaciones puntuales del gen *PMP22*, en cuyo caso el mecanismo patogénico es una reducción de dosis génica y el fenotipo clínico es mucho más grave que el asociado a la duplicación.

La CMT1B es consecuencia de mutaciones puntuales del gen *MPZ (Po)* que explican aproximadamente el 5% de las formas de CMT1. La expresividad fenotípica en las mutaciones de MPZ es enorme y se asocia,

además, con formas EDS, NHC, intermedias y CMT2. P_O es la proteína estructural más importante de la mielina del SNP y responsable de su compactación. Las mutaciones génicas provocan alteraciones variables de su adhesión conduciendo a la desmielinización. Para otras formas genéticas menos frecuentes de CMT1, puede consultarse el cuadro 187-3 y la figura 187-1.

Las mutaciones en el gen *GBJ1 (Cx32)* pueden causar un fenotipo desmielinizante, axonal o intermedio, y, aunque se transmiten con un patrón de herencia ligado al cromosoma X, dada su elevada frecuencia y la dificultad en la práctica clínica de demostrar el patrón de herencia, deben ser consideradas en el algoritmo diagnóstico de las formas desmielinizantes siempre que no haya evidencia de transmisión varón-varón (v. fig. 187-1).

Anatomía patológica

La biopsia de nervio pone de manifiesto la pérdida de fibras mielinizadas, desmielinización segmentaria y proliferación de las células de Schwann en *bulbo de cebolla* (fig. 187-3). La pérdida axonal justifica la semiología polineuropática, y la proliferación schwanniana, el engrosamiento de los nervios.

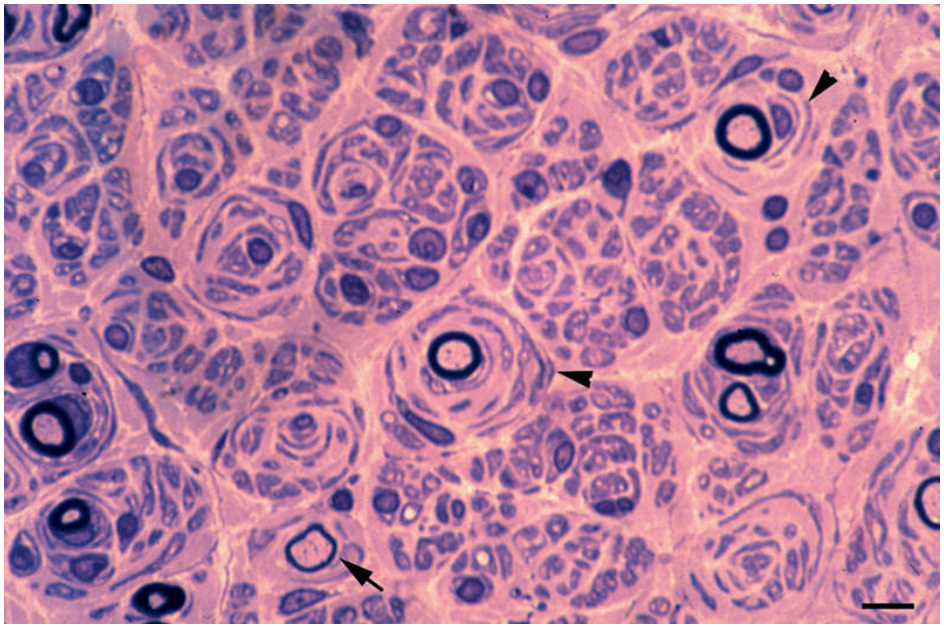


FIGURA 187-3 Sección semifina de nervio sural en una paciente de CMT1A con duplicación *PMP22.* Hay una notable reducción de fibras mielínicas gruesas, formaciones en bulbo de cebolla *(puntas de flecha)* y una fibra remielinizada *(flecha).* Barra, 8 mm. (Por cortesía del Dr. J. Berciano.)

Cuadro clínico

El cuadro clínico característico de las formas CMT1A es el de un fenotipo clásico de CMT de gravedad variable, generalmente leve o moderada. Típicamente, los síntomas aparecen en la primera o segunda décadas de la vida. Un estimable número de pacientes permanecen asintomáticos aun presentando signos de la enfermedad. La deformidad de los pies y la torpeza para la marcha suelen ser los síntomas iniciales. El cuadro establecido se caracteriza por pie cavo, atrofia de la musculatura distal de las piernas y, frecuentemente, de la musculatura intrínseca de las manos, déficit sensitivo en calcetín y guante, arreflexia generalizada y engrosamiento de los nervios (fig. 187-4). La amiotrofia predominante en musculatura peronea llevó a Tooth a denominarla *atrofia muscular peroneal.* En ocasiones, la amiotrofia de piernas y tercio inferior de muslos es acusada («patas de cigüeña»). Cuando la base molecular de la enfermedad es una mutación puntual de P_O, *EGR2* o *PMP22*, las formas clínicas acostumbran a ser más graves. En las formas CMT1B el cuadro clínico suele iniciarse en la primera década de la vida, con un grado

variable de progresión con grave discapacidad en algunos casos entre los 20 y los 40 años.

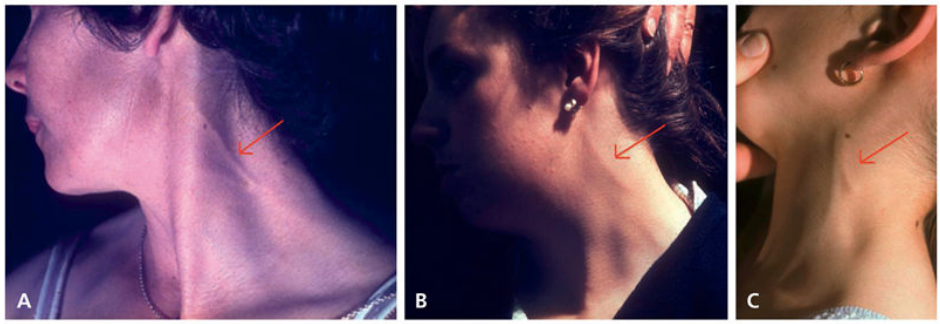


FIGURA 187-4 Engrosamiento del nervio auricular *(flechas)* en tres enfermas pertenecientes a la estirpe MO con CMT1A (para detalles v. Berciano et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2006;77:1169-76). **A.** Fotografía obtenida en 1980 en una paciente de la segunda generación, a los 40 años de edad. **B.** Fotografía obtenida en 1982 en una paciente de la tercera generación, a los 20 años. **C.** Fotografía obtenida en 1996 en una paciente de la cuarta generación, a los 8 años. (Por cortesía del Dr. J. Berciano.)

Diagnóstico y diagnóstico diferencial

La prueba esencial es la determinación de la VC nerviosa motora y sensitiva, sistemáticamente lentificada (< 38 m/s en el nervio mediano). La duplicación 17p11.2-12 o las mutaciones génicas puntuales de los genes responsables (v. cuadro 187-3) pueden detectarse mediante técnicas de genética molecular (v. sección IX, Genética médica). El diagnóstico diferencial se plantea con otras neuropatías desmielinizantes crónicas, habitualmente esporádicas. La lentificación uniforme y universal de la VC, y la ausencia de cronodispersión de los potenciales motores distales son rasgos distintivos de CMT1 frente a las neuropatías desmielinizantes adquiridas.

Pronóstico

La enfermedad progresa lentamente, no supone un riesgo vital, y permite, casi siempre, un régimen de vida normal.

Tratamiento

No existe tratamiento farmacológico. Las deformidades de los pies deben corregirse precozmente con medidas ortopédicas conservadoras o con cirugía.

CMT ligada al cromosoma X

Característicamente, el fenotipo es más grave en el varón que en la mujer. Los estudios de la VC nerviosa determinan valores «intermedios» (entre 25 y 40 m/s para el nervio mediano) en los varones y valores de CMT2 en las mujeres. El rasgo genealógico es una herencia oblicua dominante sin transmisión varón-varón. Cx32 es una proteína de unión tipo *gap* que se localiza en la región paranodal; sus mutaciones producen una disrupción mielinoaxonal que justifica la patología dual, preferentemente mielínica en unos casos y axonal en otros, de CMTX1. Existen otras formas descritas asociadas a una herencia ligada al cromosoma X y estirpes sin defecto molecular demostrable (v. cuadro 187-3).

CMT desmielinizante autosómica recesiva

Mucho menos frecuentes que las dominantes, se asocian a una extensa lista de genes. Se manifiestan en edades más tempranas; algunas formas son infantiles (inicio antes de los 2 años de edad) con un curso más grave. Los estudios de conducción nerviosa muestran marcada lentificación de las VC y los estudios patológicos muestran deshipomielinización, a veces acompañada de plegamientos focales de la mielina. Es un grupo en expansión que actualmente comprende 13 *loci* (v. cuadro 187-3). En nuestro medio, las formas más frecuentes son las asociadas a mutaciones en el gen *GDAP1*, con presentación temprana, fenotipo grave y frecuente afectación de cuerdas vocales. Mutaciones en este gen también se han asociado a formas axonales dominantes con un fenotipo más leve.

CMT axonal autosómica dominante

La semiología de CMT2 es comparable a la de CMT1 excepto por la ausencia de engrosamiento nervioso y la relativa preservación de las VC nerviosas. Se han identificado más 20 *loci*, si bien una buena parte de estirpes de CMT2 carecen de *locus* definido. Los estudios de conducción nerviosa muestran reducción de las amplitudes de los potenciales, con VC

normales o discretamente reducidas. Los estudios patológicos del nervio muestran una neuropatía axonal crónica inespecífica.

Una cuarta parte se asocian a mutaciones en el gen *MFN2* que codifica para la mitofusina 2, una proteína de la membrana intrínseca de las mitocondrias. Junto con la semiología característica de la polineuropatía, que puede ser grave, en ocasiones se asocia la presencia de atrofia óptica, hipoacusia, signos piramidales y mielopatía. Hasta en el 5% de los casos pueden identificarse mutaciones en el gen de la proteína de la mielina P_O, también asociadas con formas desmielinizantes, intermedias, DSN y neuropatía hipomielinizante congénita (NCH). En algunos casos, en las formas axonales se asocian alteraciones pupilares, hipoacusia, y una polineuropatía predominantemente sensitiva de inicio en la edad adulta.

CMT axonal autosómica recesiva

Se trata, generalmente, de formas excepcionales de inicio infantil y grave semiología que incluyen, al menos, siete *loci* (v. cuadro 187-3). Mutaciones de diferentes dominios de lámina A/C dan lugar a diversos fenotipos, incluyendo el síndrome de Emery-Dreifuss y CMT axonal con herencia autosómica recesiva (AR-CMT2A). La neuropatía es grave, de rápida progresión, y afecta a la musculatura proximal de las extremidades. Las mutaciones en homocigosis o heterocigosis compuesta en el gen *GDAP1* se asocian, generalmente, con formas desmielinizantes y, en algunas estirpes, con características axonales en casos de mutaciones en heterocigosis con un comportamiento dominante. Las formas asociadas al gen *HINT1* pueden presentarse como una neuropatía predominantemente motora asociada a neuromiotonía, especialmente en las manos, y calambres musculares.

Enfermedad de Dejerine-Sottas y neuropatía hipomielinizante congénita

Ambas entidades comprenden diferentes genotipos con transmisión dominante o recesiva, que parten de descripciones anatomoclínicas clásicas y por razones históricas se han segregado de CMT1 o CMT4 (v. cuadro 187-3). El denominador común es el inicio infantil, la gravedad de la semiología polineuropática, la acusada lentificación de las VC y los rasgos hipodesmielinizantes en la biopsia de nervio. Todo apunta a que los

genotipos homocigotos acabarán incluidos en CMT4, mientras que los heterocigotos lo serán en CMT1.

CMT intermedia autosómica dominante

Definida por VC de nervio mediano entre 30 y 40 m/s, se han individualizado seis *loci* con defectos moleculares identificados en los genes de *DNM2* y *YARS* (v. cuadro 187-3), que probablemente actúan originando disfunción simultánea de la mielina y los axones. Es importante señalar que VC intermedias se detectan también en CMT1F, CMT2J, CMT2K, CMT4A y CMTX1.

Neuropatía hereditaria por vulnerabilidad excesiva a la presión

El cuadro clínico característico es el de parálisis recurrentes, provocadas por presión o traumas triviales, que afectan a los troncos nerviosos periféricos individuales. Los episodios pueden aparecer al despertar, y el déficit es generalmente leve y transitorio, con recuperación espontánea en la mayoría de los casos, aunque puede persistir durante días o semanas. No siempre hay un factor desencadenante de la parálisis. Es usual detectar signos de polineuropatía en casos asintomáticos, e incluso se han descrito casos con un fenotipo similar al CMT clásico. En la mayoría de los casos se asocia a una deleción de la región duplicada (1,5 mb en 17p11.2) en CMT1A, y excepcionalmente es una mutación puntual o una deleción de un par de bases en el gen de *PMP22*. Queda un pequeño porcentaje de casos cuyo defecto genético está fuera de 17p11.2. La enfermedad se transmite con una herencia autosómica dominante, y en el 5% de los casos se trata de una mutación *de novo*.

El estudio neurofisiológico muestra alteraciones irregulares de las VC, especialmente en segmentos susceptibles de compresión; en la fase aguda de parálisis puede detectarse un bloqueo de la conducción. Con frecuencia, el EMG revela, además, una polineuropatía difusa, con lentificación de las VC sensitivas y, en menor grado, disminución de las amplitudes. En la biopsia de nervio se observan engrosamientos mielínicos característicos *(tomacula)*, que en las preparaciones de fibras separadas adoptan un aspecto de salchicha *(neuropatía tomacular)*.

Polineuropatía amiloidótica familiar (PAF)

Las amiloidosis hereditarias constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades desde el punto de vista clínico y genético, con transmisión autosómica dominante. Se caracterizan por el depósito de agregados fibrilares proteicos insolubles en la matriz extracelular y muestran birrefringencia bajo la luz polarizada en la tinción de rojo Congo. Son consecuencia de variantes genéticas de proteínas fisiológicas. Se clasifican en función de las proteínas amiloidogénicas y de los defectos genéticos subyacentes. La polineuropatía es una de las manifestaciones principales en la amiloidosis por transtiretina, y frecuente en la amiloidosis por apoliproteína A1 y gelsolina.

PAF relacionada con la transtiretina

La PAF es una enfermedad infrecuente, con una prevalencia estimada en Europa de 1 caso por 100.000 habitantes, aunque existen focos de alta prevalencia en Portugal, Japón, Suecia y Brasil. En nuestro país se han identificado dos focos localizados en la isla de Mallorca y en Valverde del Camino (Huelva). En las zonas de alta prevalencia, el diagnóstico es relativamente sencillo por la presencia de historia familiar, la alta penetrancia y la presentación estereotipada como una polineuropatía sensitivomotora de inicio en la edad adulta temprana, de distribución simétrica, con síntomas iniciales predominantes de afectación de fibras pequeñas y con rápida progresión. Desde el inicio de la enfermedad, se asocia disfunción autonómica, como impotencia o alteraciones gastrointestinales. Con la progresión, pueden añadirse alteraciones de la conducción cardíaca, miocardiopatía, opacidades vítreas e insuficiencia renal. Al evolucionar la neuropatía, se afectan fibras motoras causando discapacidad y pérdida de la capacidad de deambulación. En los estadios finales aparece con frecuencia diarrea incoercible con malabsorción, caquexia e hipotensión ortostática. En zonas no endémicas, el diagnóstico es más dificultoso, no suele acompañarse inicialmente de disautonomía, y se presenta como una polineuropatía axonal idiopática, con lo que se produce un retraso de años en el diagnóstico. La evolución natural de la enfermedad sin tratamiento conduce al fallecimiento del paciente en un plazo medio de 10-15 años tras el inicio de la sintomatología.

El diagnóstico se basa en la detección de los depósitos de amiloide, y en la identificación de la naturaleza bioquímica de la proteína amiloidogénica depositada. Los lugares de biopsia más frecuentes son glándulas salivales menores, mucosa rectal, nervio periférico o grasa abdominal. La sensibilidad de los diferentes tejidos biopsiados es variable. Los depósitos de amiloide, en el endoneuro y alrededor de los vasos, se ponen de manifiesto mediante la tinción de rojo Congo. Cuando se conoce la mutación en otros miembros de la estirpe, el diagnóstico definitivo se establece mediante estudio molecular, que permite la detección en portadores asintomáticos y el diagnóstico prenatal.

El tafamidis, un estabilizador de la proteína transtiretina, ha demostrado ser eficaz en el control de la progresión de la enfermedad. Se considera actualmente el tratamiento de elección inicial en pacientes en el estadio 1 de la enfermedad (pacientes ambulantes con evidencia de polineuropatía). El trasplante hepático ortotópico, pues más del 90% de la proteína mutada se sintetiza en el hígado, ha demostrado que puede frenar la evolución e incluso mejorar el pronóstico, aunque en la actualidad se reserva para aquellos pacientes en los que no está indicado o ha fracasado el tratamiento con tafamidis. Patisirán, un RNA de interferencia, e inotersén, un oligonucleótido antisentido, han demostrado su eficacia en el tratamiento de la enfermedad y podrán ser parte del arsenal terapéutico en breve.

Otras polineuropatías amiloidóticas familiares

Una polineuropatía similar a la descrita en el apartado anterior ocurre con mutaciones puntuales en el gen de la apolipoproteína *A1*. Esta es parte del complejo de la HDL y probablemente su capacidad amiloidogénica se asemeja a la de las amiloidosis reactivas, ya que la proteína amiloide sérica A es también parte de la HDL y capaz de desplazar a apo-A1 de la partícula HDL. La gelsolina es una proteína fragmentadora de la actina. Mutaciones puntiformes en este gen son responsables del tipo finés de FAP caracterizado por neuropatía craneal, distrofia corneal, síndrome del túnel carpiano y signos ligeros de polineuropatía. Estas dos formas de FAP carecen de tratamiento específico.

Neuropatías sensitivas y disautonómicas hereditarias

Las neuropatías sensitivas y disautonómicas hereditarias (HSAN) son muy infrecuentes y abarcan una pléyade de síndromes con semiología polineuropática sensitiva o disautonómica y herencia dominante o recesiva. Los límites nosológicos entre HSAN y CMT son a menudo imprecisos, dado que hay casos de CMT con semiología sensitiva predominante y casos de HSAN con amiotrofia distal.

Neuropatía sensitiva y disautonómica hereditaria de tipo I (de tipo Denny-Brown, enfermedad de Thévenard)

Es el subtipo de HSAN más frecuente. La causa es una mutación puntual heterocigota en los genes *SPTLC1* y *SPTLC2*, que codifican para un enzima clave para la síntesis de esfingolípidos. Los hallazgos anatomopatológicos sugieren que la enfermedad es consecuencia de una axonopatía sensitiva distal de carácter degenerativo. El sustrato neuropatológico incluye una pérdida acusada de fibras amielínicas y, en menor grado, mielínicas finas y una reducción del número de neuronas en los ganglios raquídeos posteriores.

Los síntomas suelen iniciarse en la segunda década de la vida. El cuadro clínico consiste en acropatía ulceromutilante en pies, dolores lancinantes, pie cavo, pérdida de sensibilidad al dolor y la temperatura con una distribución *en calcetín y en guante*, con escasa afección de la sensibilidad táctil y vibratoria, y arreflexia en extremidades inferiores. Los estudios neurofisiológicos muestran una disminución de la amplitud de los potenciales sensitivos. Puede asociarse amiotrofia de manos y pies que evoca un síndrome de CMT2. El diagnóstico se basa en los datos clínico-genéticos y en los hallazgos neurofisiológicos y biópsicos de nervio. El diagnóstico diferencial se plantea con la amiloidosis hereditaria, la siringomielia, la polineuropatía diabética, la lepra y otras neuropatías hereditarias sensitivas y autonómicas. El curso clínico es lentamente progresivo.

Neuropatía sensitiva y disautonómica hereditaria de tipo II (enfermedad de Morvan o siringomielia infantil)

El síndrome es causado por mutaciones en el gen *HSN2A*, que interviene en el desarrollo y el mantenimiento de las neuronas sensitivas raquídeas. En

las biopsias de nervio hay una pérdida acusada de fibras nerviosas de todos los calibres, más pronunciada distalmente. Los síntomas se inician en la infancia. El cuadro clínico es comparable al del tipo I, pero en este caso hay hipopalestesia y arreflexia generalizada. Es característica la ausencia universal de potenciales sensitivos distales.

Neuropatía sensitiva y disautonómica hereditaria de tipo III (disautonomía familiar, síndrome de Riley-Day)

Está causada por mutaciones en el gen *IKBKAP* que codifica para la proteína IKBAP, que interviene en el control de la transcripción. Es una enfermedad casi exclusiva de los judíos askenazíes. Neuropatológicamente se caracteriza por una reducción numérica de las neuronas simpáticas ganglionares y de las astas intermediolaterales, con la correspondiente disminución de las terminaciones simpáticas. Puede haber también una disminución neuronal en los ganglios parasimpáticos y raquídeos.

El bebé experimenta succión débil, llanto sin lágrimas, vómitos e hipertermia episódica. La sudación suele estar preservada. Más adelante se observa hipotensión postural, desaferentización del centro respiratorio, hipoalgesia, arreflexia, crisis convulsivas, escoliosis, talla corta, pérdida de papilas fungiformes linguales y, a veces, mutilación de las partes acras. Los catabolitos en orina de la adrenalina y noradrenalina están disminuidos y hay una caída de la amplitud de los potenciales sensitivos distales. Es frecuente que las complicaciones (neumonía, hipotensión postural) conduzcan al fallecimiento en los primeros años de la vida.

Neuropatía sensitiva y disautonómica hereditaria de tipo IV (neuropatía sensitiva congénita con anhidrosis)

Es un síndrome recesivo que se inicia en la infancia y cursa con brotes febriles, insensibilidad al dolor, anhidrosis, oligofrenia y automutilaciones; este síndrome es designado también con el acrónimo *CIPA (congenital insensitivty to pain and anhidrosis)*. La enfermedad es causada por mutaciones en el gen *TRKA* que codifica para una tirosín-cinasa que se fosforila en respuesta al NGF *(nerve growth factor);* el sistema TRKA-NGF juega un papel crucial en el desarrollo del sistema sensitivo nociceptivo y de la regulación térmica.

Neuronopatía motora distal hereditaria

Engloba un pequeño subgrupo de casos sin semiología sensitiva deficitaria y cuyos estudios de conducción nerviosa sensitiva son normales (NHMd en el cuadro 187-3). Se propuso el epónimo de atrofia muscular espinal distal para distinguir la entidad de las formas de CMT2. Hay más de 10 defectos moleculares asociados (v. cuadro 187-3). Mutaciones en un mismo gen pueden originar ya un fenotipo de CMT2 o de NHMd, lo que demuestra el solapamiento nosológico entre ambas entidades. Se estudian con más detalle en el capítulo dedicado a la enfermedad de la neurona motora (v. cap. 179, Ataxias y paraparesias espásticas. Enfermedades de la neurona motora).

Neuropatías hereditarias con semiología por afección de otros sistemas

Trastornos del metabolismo lipídico

Se trata de un grupo muy heterogéneo de enfermedades hereditarias, poco frecuentes, que presentan como característica común un trastorno del metabolismo de los lípidos.

Leucodistrofia metacromática

Es un trastorno de transmisión autosómica recesiva, consecuencia de mutaciones en el gen *ARSA* que codifica para la enzima lisosomal arilsulfatasa A. Cursa con depósito de galactosilsulfatido en las células gliales del SNC, las células de Schwann y los macrófagos. Hay formas infantiles tardías, de inicio durante los 2 primeros años de vida y curso fatal antes de los 5 años en la mayoría de los casos, y formas juveniles y del adulto. Las características clínicas incluyen debilidad proximal y distal, arreflexia con escasos síntomas sensitivos, inestabilidad de la marcha, hipotonía, atrofia óptica, deterioro cognitivo y convulsiones. El EMG muestra un patrón de lesión desmielinizante. En las formas del adulto, de inicio después de los 21 años, es frecuente la presentación clínica con síntomas psiquiátricos que puede llevar al diagnóstico de esquizofrenia. Los trastornos del movimiento y la postura aparecen posteriormente.

Abetalipoproteinemia o enfermedad de Bassen-Kornzweig

Consecuencia de mutaciones en el gen *MTP* y de herencia autosómico recesivo, se caracteriza por niveles séricos de colesterol reducidos, malabsorción de lípidos y vitaminas liposolubles, y ausencia de β-lipoproteína en suero. Se manifiesta como un síndrome malabsortivo con esteatorrea, retinitis pigmentaria, acantocitosis y una neuropatía atáxica progresiva, con marcada afectación de la sensibilidad artrocinética. Neuropatológicamente se caracteriza por una extensa desmielinización central y periférica. Muchas de las manifestaciones clínicas son por déficit de vitamina E, por lo que se recomienda su suplementación.

Déficit de lipoproteínas de alta densidad o enfermedad de Tangier

Es una enfermedad autosómica recesiva causada por mutaciones en el gen ABCA1. Los pacientes homocigotos presentan niveles muy bajos de HDL, lo que condiciona un depósito de ésteres de colesterol en diversos tejidos. Cursa con linfadenopatía, hepatoesplenomegalia e hipertrofia de las amígdalas, que adquieren un característico color anaranjado. La neuropatía periférica combina debilidad de los músculos faciales y de las manos con ausencia de reflejos y pérdida de la sensibilidad termoalgésica proximal. La biopsia de nervio muestra depósitos de lípidos neutros y colesterol en las células de Schwann. No existe tratamiento específico.

Enfermedad de Refsum *(heredopathia atactica polyneuritiformis)*

Es consecuencia de mutaciones en el gen *PHYH*, con transmisión autosómica recesiva, que codifica para la enzima fitanoil-CoA hidroxilasa implicada en la oxidación del ácido fitánico, con la consiguiente acumulación de ácido fitánico en sangre y tejidos periféricos. La sintomatología aparece entre la segunda y la tercera décadas y se caracteriza por ceguera nocturna, retinitis pigmentaria, miosis, anosmia, sordera, ataxia cerebelosa, y neuropatía periférica, sensitivomotora, que puede cursar con exacerbaciones, a menudo asociadas a episodios febriles. Desde el punto de vista histológico, en el nervio periférico se observa desmielinización y remielinización con formación de *bulbos de cebolla*. El diagnóstico clínico

se confirma mediante una determinación de ácido fitánico en sangre superior a 0,3 mg/dL. El tratamiento consiste en dieta libre de ácido fitánico, que en ocasiones permite obtener una mejoría considerable del cuadro neurológico.

Enfermedad de Fabry

Es un trastorno recesivo ligado al cromosoma X causado por un déficit de α-galactosidasa A que condiciona el depósito del glucolípido ceramida trihexósido en células del perineuro y en las paredes de los vasos. La afección cursa en forma de crisis de parestesias y dolores lancinantes distales desencadenados por cambios de temperatura y ejercicio. El diagnóstico suele ser sencillo cuando el cuadro neurológico se asocia al angioqueratoma difuso, que acostumbra a aparecer al mismo tiempo que la clínica neurológica. Actualmente se encuentra disponible el tratamiento con la enzima recombinante.

Porfirias

Sólo tres porfirias (aguda intermitente, *variegata* y coproporfiria hereditaria) causan trastornos del SNP. Las tres se heredan de forma autosómica dominante. El hecho distintivo más característico es que la clínica neurológica aparece de forma aguda en el curso de un brote de porfiria, la mayoría de las veces secundario a la ingesta de fármacos. Junto con el dolor abdominal, los vómitos, la taquicardia, la agitación, los cuadros psicóticos o las convulsiones propias de la agudización de la porfiria, aparece la clínica neurológica caracterizada por déficit motor, en general proximal y de predominio en extremidades superiores.

La debilidad distal y las parestesias son menos frecuentes. En ocasiones hay debilidad de los músculos faciales. La afección predominante proximal determina que, estando la mayoría de los reflejos osteotendinosos abolidos, se conserven los aquíleos, dato de considerable interés diagnóstico. Se trata de una degeneración axonal que es probable que sólo implique a ciertas fibras nerviosas motoras, posiblemente por transporte retrógrado de metabolitos tóxicos.

Trastornos de la reparación de ácido desoxirribonucleico

La semiología de *ataxia-telangiectasia* y de las *ataxias con apraxia ocular* y del *xeroderma pigmentario* incluye una polineuropatía sensitivomotora de carácter axonal; en el *síndrome de Cockayne*, la polineuropatía es desmielinizante.

Neuropatía asociada a citopatías mitocondriales

Las afecciones genéticas mitocondriales tienen entre sus características la presentación en estado de heteroplasmia, es decir, en una misma célula se mezcla el DNA normal y el mutado en una proporción que varía de unos tejidos a otros y con el tiempo. De ahí la variabilidad de manifestaciones que se pueden expresar. Así, la neuropatía es una de las manifestaciones asociadas en las tres citopatías siguientes: *neuropatía con ataxia y retinopatía pigmentaria* que cursa con retraso del desarrollo o demencia, degeneración pigmentaria de la retina y ataxia; *neuropatía atáxica asociada a disartria y oftalmoplejía externa progresiva*, consecuencias de mutaciones en el gen *POLG* que codifica para DNA polimerasa γ, conocida por el acrónimo inglés SANDO *(sensory ataxic neuropathy dysarthria ophthalmoparesis)*, y el *síndrome mioneurogastrointestinal* que combina una leucoencefalopatía con leucodistrofia, oftalmoplejía progresiva, miopatía con fibras rojas rasgadas y síntomas gastrointestinales, consecuencia de mutaciones en el gen *TYMP* que codifica para la timidina fosforilasa y se transmite con un patrón de herencia recesiva, conocida por el acrónimo inglés MNGIE *(Myopathy and external ophthalmoplegia; Neuropathy; Gastro-Intestinal; Encephalopathy).*

Neuropatía asociada a las ataxias hereditarias

En el estudio neuropatológico de cualquier paciente con ataxia hereditaria (particularmente ataxia telangiectasia, ataxia de Friedreich y ataxia progresiva del adulto), se observa a menudo una degeneración de las neuronas motoras espinales, de las neuronas de los ganglios raquídeos o de ambas. Esta neuronopatía motora y sensitiva puede ser subclínica o manifestarse por una clínica de déficit motor y sensitivo, a menudo con predominio distal, que remeda una polineuropatía. Rara vez una semiología polineuropática constituye la manifestación inicial en enfermos con ataxia de Friedreich o atrofia olivopontocerebelosa.

Bibliografía especial

Berciano J, Sevilla T, Casasnovas C, Sivera R, Vílchez JJ, Infante J, et al. Programa 3 (Enfermedades Neuromusculares) del Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED) del Instituto de Salud Carlos III. Guía diagnóstica en el paciente con la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth. *Neurología*. 2012;27:169–178.

Murphy SM, Laura M, Fawcett K, Pandraud A, Liu YT, Davidson GL, et al. Charcot-Marie-Tooth disease: frequency of genetic subtypes and guidelines for genetic testing. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012;83:706–710.

Pareyson D, Marchesi C. Diagnosis, natural history, and management of Charcot-Marie-Tooth disease. *Lancet Neurol*. 2009;8:654–667.

Sivera R, Sevilla T, Vílchez JJ, Martínez-Rubio D, Chumillas MJ, Vázquez JF, et al. Charcot-Marie-Tooth disease: genetic and clinical spectrum in a Spanish clinical series. *Neurology*. 2013;81:1617–1625.

Tazir M, Hamadouche T, Nouioua S, Mathis S, Vallat JM. Hereditary motor and sensory neuropathies or Charcot-Marie-Tooth diseases: an update. *J Neurol Sci*. 2014;347(1-2):14–22.

188

Enfermedades musculares

J.M.ª Grau Junyent

J. Casademont Pou

F. Cardellach López

Miopatías inflamatorias idiopáticas: dermatomiositis, polimiositis, miositis con cuerpos de inclusión y miopatía necrosante inmunomediada

Concepto y clasificación

Constituyen el grupo más frecuente de miopatías adquiridas. Se definen por criterios clínicos y por el hallazgo simultáneo en el estudio de la biopsia muscular de necrosis y fenómenos inflamatorios. Por oposición a las miositis de causa conocida existen otras mucho más frecuentes de las que sólo se conocen algunos aspectos patogénicos: son las miopatías inflamatorias de causa desconocida o idiopáticas.

Las miopatías inflamatorias de causa desconocida o idiopáticas (MII) se clasificaron clínicamente en 1975 en cinco grupos: grupo I o polimiositis (PM) idiopática; grupo II o dermatomiositis (DM) idiopática; grupo III o DM (o polimiositis) asociada a neoplasia; grupo IV o DM (o polimiositis) de la infancia asociada a vasculitis, y grupo V o DM (o polimiositis) asociada a enfermedades autoinmunes como esclerosis sistémica progresiva (ESP), lupus eritematoso sistémico (LES), artritis reumatoide (AR), enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC), síndrome de Sjögren y poliarteritis nudosa (PAN).

Si bien esta clasificación aún se aplica, se tiende a considerar cuatro grandes grupos: DM (juvenil o del adulto e incluso las formas amiopáticas y adermatopáticas), polimiositis (PM), miositis con cuerpos de inclusión (MCI), y la miopatía necrosante inmunomediada (MNI) asociada al empleo de estatinas, a cáncer o a otras enfermedades autoinmunes. Existirían, además, las ya comentadas, miositis asociadas a otras enfermedades autoinmunes y otras formas, ya sean focales (miositis orbitaria, miositis localizada, miositis granulomatosa) o generalizadas (polimiositis eosinófila, miofascitis macrofágica).

Epidemiología

La incidencia es de cinco casos por millón de habitantes, y su prevalencia, de 60 casos por millón. Dada la identificación de formas muy crónicas, es posible que estas cifras de incidencia y prevalencia aumenten en los próximos años.

La edad de aparición presenta una distribución bimodal, con un pico entre los 10 y los 14 años y otro entre los 45 y los 65 años. Las DM idiopáticas y las PM son más frecuentes en las mujeres, mientras que las DM paraneoplásicas y las MCI son más comunes en los varones, y estas últimas en sujetos de más de 50 años.

Etiopatogenia

La etiología es desconocida. Parece indiscutible que su patogenia es inmunológica por varias razones: existen fenómenos de inmunidad celular y humoral, se han encontrado niveles elevados de citocinas como TNF-α, en dos terceras partes de los casos se detecta algún autoanticuerpo circulante, algunos casos se asocian a enfermedades autoinmunes bien conocidas y, además, la mayoría de los pacientes responden, de forma transitoria o definitiva y en mayor o menor grado, a los tratamientos inmunodepresores. En las PM se ha demostrado la existencia de fenómenos de citotoxicidad directa, pero restringida a la expresión por parte del sarcolema de las células musculares de antígenos de clase I del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH). En las DM, por el contrario, existe una disminución del número y la densidad de capilares, y se ha demostrado lesión endotelial con depósito de C5b9 (complejo de ataque de membrana). Esta lesión se detecta precozmente incluso en las formas amiopáticas.

Anatomía patológica

Aunque en toda miositis existe necrosis e inflamación, las diferencias histológicas entre PM, DM, MCI y MNI permiten distinguirlas histológicamente. En la DM es clásico hallar atrofia perifascicular (fig. 188-1) y, en ocasiones, lesiones que sugieren microinfartos musculares. Casi siempre se detectan cambios microvasculares con disminución del número

de capilares por superficie de fibra muscular y necrosis de capilares, sobre todo en la periferia de los fascículos. Además, en la DM se ha encontrado sobreexpresión endotelial de ICAM-1 *(intercelular adhesion molecule)* y expresión anómala de VCAM *(vascular cell adhesion molecule).* Por inmunohistoquímica en la DM existe predominio de linfocitos B, que es de linfocitos T CD8 en los pacientes con PM. Las lesiones de las fibras musculares son distintas en las diferentes formas de miopatía inflamatoria, ya que en la DM la necrosis es focal (pérdida de miofilamentos) y afecta a pequeñas áreas (microinfartos), mientras que en la PM la necrosis muscular es parcheada. En ambas entidades se suelen detectar células musculares en regeneración.

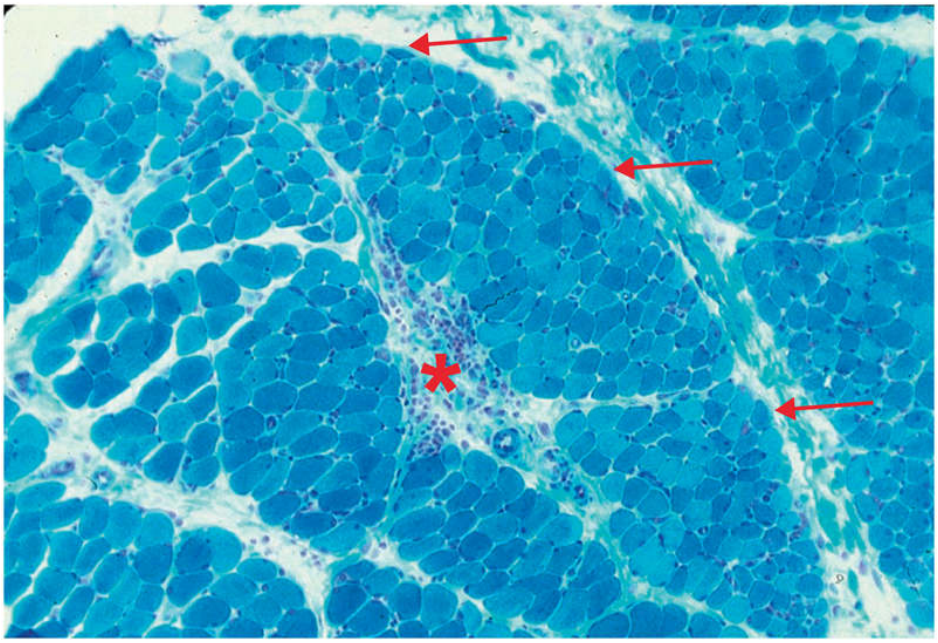


FIGURA 188-1 Necrosis de células musculares. Infiltrado inflamatorio perivascular *(asterisco)* y atrofia perifascicular *(flechas)*. Biopsia muscular de un caso de dermatomiositis. (Tinción con tricrómico de Gomori sobre tejido congelado, ×200.)

El estudio histológico de las lesiones cutáneas se ha considerado durante muchos años como inespecífico y muy similar al patrón observado en el LES. En algunos estudios se ha demostrado que las características histológicas distintivas entre DM y LES son la menor intensidad de los infiltrados inflamatorios y su carácter focal perivascular, así como la

existencia (inconstante) de depósitos de mucina, todo ello en el caso de las DM. En los casos de MCI, y junto con las lesiones típicas de miositis (necrosis e inflamación), se comprueba la existencia en las fibras musculares de vacuolas citoplasmáticas ribeteadas e inclusiones eosinófilas (fig. 188-2). Asimismo, pueden hallarse fibras rojas rasgadas (o rojo-rotas; *ragged red fibers*). En los estudios ultraestructurales de estas vacuolas se identifican agregados de material constituido por filamentos anómalos de 14-48 nm que corresponden a amiloide β, similar al encontrado en las placas cerebrales de la enfermedad de Alzheimer. En los casos de miositis asociadas a otras enfermedades autoinmunes, en el examen histopatológico muscular se pueden observar cambios sugestivos de cualquiera de las cuatro formas de MII. En los casos de MNI, los fenómenos de necrosis muscular (con macrofagia y sin ella) y los de regeneración son prominentes, mientras que los cambios inflamatorios son inexistentes o mínimos.

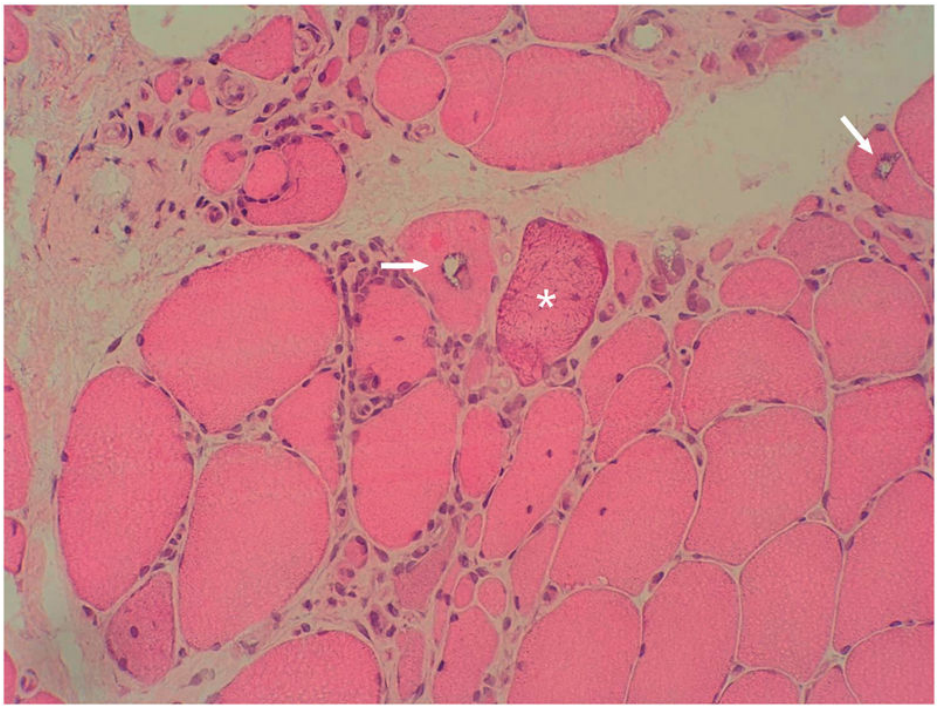


FIGURA 188-2 Marcada variabilidad en el tamaño de las fibras musculares con presencia de fenómenos inflamatorios en el endomisio y aumento del tejido conectivo. Se aprecian las típicas vacuolas ribeteadas *(flechas)* y cambios de naturaleza mitocondrial *(asterisco).* Biopsia muscular en un caso de miositis con cuerpos de inclusión. (Tinción de hematoxilina-eosina sobre tejido congelado, ×560.)

Cuadro clínico

Las manifestaciones musculares constituyen el dato clínico más importante. Su aparición se inicia semanas o meses antes del diagnóstico. Aunque raras veces adoptan un curso agudo, ello se da con cierta frecuencia en la MNI. En ocasiones, estos síndromes pueden referirse a varios años atrás, como es frecuente en la MCI. El síntoma más constante es la debilidad muscular más o menos generalizada y de aparición gradual y simétrica, que afecta sobre todo ambas cinturas (escapular y pélvica), el cuello y la musculatura faríngea. La musculatura respiratoria puede participar y producir insuficiencia respiratoria. En la MCI es clásica la afección distal. Junto con la debilidad muscular puede haber dolor muscular espontáneo o a la palpación (particularmente en la DM). En algunas formas crónicas de DM se aprecian retracciones que limitan la extensión de las extremidades.

La atrofia muscular aparece de forma tardía. Sin embargo, en ciertas formas de MCI es muy llamativa la atrofia de cuádriceps y de flexoextensores de la mano. En las DM, y en particular en las formas juveniles, es frecuente detectar calcinosis muscular. En la MCI el curso clínico es muy crónico y sin participación cutánea. La afección de cuádriceps y de flexores de las manos es muy típica y puede ser asimétrica. La disfagia es frecuente, aunque tardía en el tiempo. Se han descrito formas de presentación de MCI poco habituales a modo de disfagia aislada y de debilidad selectiva de los músculos paravertebrales (*bent-spine* o camptocormia) o de los músculos del cuello (síndrome de la cabeza caída). A diferencia de la DM, la MCI no se asocia a neoplasia, si bien se ha descrito su asociación a síndrome de Sjögren, AR, LES, infección por el HIV y trombocitopenia autoinmune. Las lesiones cutáneas son específicas de la DM y no existen en la PM, en la MCI ni en la MNI, aunque las únicas consideradas como patognomónicas son las pápulas de Gottron y el eritema en heliotropo. Las primeras son lesiones papuloeritematosas descamativas, situadas en el dorso de las manos y en las zonas metacarpofalángicas e interfalángicas, mientras que el eritema en heliotropo es una lesión edematosa de color violáceo que se localiza en la zona periorbitaria. Otras lesiones frecuentes, aunque poco específicas, son hiperplasia cuticular, telangiectasias, eritemas crónicos fotosensibles, lesiones poiquilodérmicas, lesiones edematosas y las denominadas *manos mecánicas,* en las que aparecen grietas y fisuras en las palmas de las manos, a veces con pequeños microinfartos subungueales que confieren el aspecto de manos sucias. En general, las lesiones cutáneas preceden en meses o años a la debilidad muscular. Ello ha promovido el calificativo poco adecuado de DM amiopática, pues en las muestras de tejido muscular de estos casos ya se encuentran datos de afección muscular en mayor o menor grado. De igual modo, se admiten las formas adermatopáticas, en las que el patrón histopatológico muscular típico de la DM no se acompaña de lesión cutánea alguna.

En ocasiones, los pacientes presentan arritmias y bloqueos cardíacos y sólo de manera excepcional se ha comprobado miocarditis o pericarditis. En el 20% de los casos de DM existirá participación pulmonar, que puede variar desde una neumonía intersticial y fibrosis pulmonar hasta bronquiolitis obliterante y lesión alveolar difusa. Este subgrupo que asocia

miositis, artritis no erosiva, enfermedad pulmonar, fenómeno de Raynaud y manos mecánicas se conoce también con el nombre de *síndrome antisintetasa*, ya que en el suero de estos pacientes se detecta el anticuerpo antisintetasa, anti-Jo-1 u otros anticuerpos similares.

Un problema difícil de resolver es si el paciente afectado por una miopatía inflamatoria tiene o no una neoplasia asociada. El conjunto de los pacientes con DM mayores de 50 años debe considerarse como población de mayor riesgo de neoplasia asociada. Las neoplasias más frecuentes son las de mama, ovario, útero o colon en mujeres, y pulmón, próstata o colon en varones. La relación de la miopatía inflamatoria con el tumor es incierta, pero su porcentaje de concurrencia es cinco veces mayor que en la población general. Aunque la extirpación del tumor puede mejorar la miopatía inflamatoria, no siempre sucede así. Las maniobras diagnósticas que se suponen aconsejables en esta población de «riesgo» son: anamnesis y exploración física cuidadosas, búsqueda de sangre oculta en heces, tacto prostático en varones y exploración ginecológica en la mujer y TC toracoabdominal. La práctica de PET-TC como prueba de imagen única ha demostrado tener la misma utilidad, aunque con un coste económico algo superior. En este mismo contexto, la identificación de un autoanticuerpo denominado *anti-p155* o *TIF-1γ* es de gran ayuda, ya que su ausencia tiene un elevado valor predictivo negativo.

Exploraciones complementarias

Las enzimas musculares séricas se hallan casi siempre elevadas en todas las formas de MII, aunque pueden ser normales hasta en el 20% de los casos de DM y en un mayor porcentaje de casos de MCI. Las más específicas son la CK y la aldolasa, pero también lactato-deshidrogenasa e incluso las transaminasas. Por lo general, sus valores se encuentran en relación con las lesiones que presenta el paciente, por lo que están muy elevados en las DM cuando cursan con microinfartos múltiples, y cerca de la normalidad en formas localizadas y poco agresivas. En la DM clásica es frecuente hallar el anticuerpo anti-Mi-2.

La PM suele cursar con valores de CK globalmente más bajos. La VSG y las α_2-globulinas pueden estar algo elevadas. Se detectan anticuerpos

antinucleares en alrededor del 50% de los casos, aunque en títulos bajos y sin ningún patrón específico. Los anticuerpos anti-DNA nativo son siempre negativos. Se pueden detectar otros autoanticuerpos (antisintetasas) en un porcentaje variable de miositis.

En la MCI se ha descrito la presencia de un anticuerpo anti-cN1A o anti-NT5C1A, con un significado clínico incierto. En la MNI es frecuente hallar valores de CK extremadamente elevados (> 20 veces el valor normal), pudiéndose detectar asimismo algunos autoanticuerpos, como anti-SRP *(signal recognition particles)* y anti-HMGCR *(3-hydroxy-3-methylglutary-coenzyme A reductase).*

En algunos casos de DM amiopática con lesiones cutáneas muy prominentes (úlceras), se puede detectar el autoanticuerpo anti-MDA-5 *(melanoma differentiation-associated gen 5).* Este cuadro clínico reviste una especial gravedad por la participación pulmonar y/o cardíaca.

En el EMG es frecuente registrar potenciales de fibrilación y un patrón típicamente «miopático» en la mayoría de los casos. En la MCI suelen coexistir datos de miopatía y de neuropatía. El ECG suele ser normal.

Los estudios de RM muscular han adquirido una gran importancia, ya sea en la identificación no sospechada de la participación de grupos musculares determinados, ya sea en la elección del músculo que se va a biopsiar. Con la RM es posible distinguir el edema muscular (actividad inflamatoria) de la atrofia (cronicidad).

Diagnóstico y diagnóstico diferencial

Los criterios diagnósticos de DM son básicamente clínico-morfológicos, si bien el perfil de anticuerpos, ya sean los asociados a miositis o los específicos de ellas, están adquiriendo un notable protagonismo en el diagnóstico. Los clínicos son: inicio subagudo (semanas o meses), debilidad muscular proximal y lesión cutánea típica *(pápulas de Gottron, eritema heliotropo).* Los criterios histológicos son: necrosis (a veces microinfartos), inflamación, atrofia perifascicular y depósito del complejo de ataque de membrana C5b9 en endotelios. Otros datos que se encuentran con frecuencia en la DM son elevación de CK y EMG de naturaleza miopática. Se admite una DM definida en presencia del patrón clínico de debilidad muscular, con lesión cutánea típica y biopsia muscular con los datos

mencionados. Cuando las lesiones cutáneas son atípicas, pero hay evidencia clínica y de laboratorio de miositis y con biopsia muscular compatible, se considera una DM probable.

El diagnóstico de PM es, por el contrario, un diagnóstico de exclusión. Por lo que se refiere al aspecto clínico deben descartarse distrofias musculares, miopatías tóxicas y metabólicas, miopatías endocrinas y polimialgia reumática. En el examen histológico debe existir necrosis e inflamación y expresión de antígenos de clase I del CHM y deben excluirse algunas distrofias musculares con «inflamación» histológica, como la facioescapulohumeral, la deficiencia de disferlina y la de calpaína, ya que en ellas es muy frecuente hallar fenómenos de necrosis e inflamación. Además, se estima que cerca de una tercera parte de los casos de PM corresponden en realidad a MCI, la cual se podrá diagnosticar tras una segunda o tercera biopsia muscular, al evidenciar una respuesta desfavorable al tratamiento.

El diagnóstico de MCI se establece según criterios clínicos como duración de más de 6 meses, lenta progresión de la debilidad con atrofia y participación precoz de cuádriceps y flexores de los dedos de las manos, y con arreglo a los criterios histológicos ya citados.

Tratamiento y pronóstico

Los glucocorticoides son el tratamiento de elección de las miositis (DM, PM y MNI). La prednisona se administra en dosis de 1 mg/kg de peso en dosis inicial matutina. Habitualmente, transcurridas 4-6 semanas de tratamiento puede iniciarse una lenta reducción en la dosis hasta conseguir la mínima posible que mantenga la enfermedad en remisión. No es aconsejable iniciar esta terapéutica en días alternos, ni tampoco precipitarse en la reducción de la dosis del fármaco. Por término medio, se calcula que el tratamiento debe durar 18-24 meses. Los parámetros que permiten seguir la actividad de la enfermedad son la evolución de la fuerza muscular, los índices destinados a valorar las actividades de la vida diaria y, en menor grado, el nivel sérico de enzimas musculares (CK).

Las manifestaciones cutáneas descritas, incluso las consideradas patognomónicas, pueden evolucionar de forma independiente de las manifestaciones musculares, para constituir en ocasiones un verdadero

problema terapéutico. En los casos en que tras 4-6 semanas de tratamiento con glucocorticoides en las dosis indicadas no se haya obtenido una respuesta clínica deben asociarse inmunodepresores, como azatioprina, metotrexato, micofenolato o tacrolimus. La azatioprina en dosis de 1,5-2 mg/kg de peso y día es muy eficaz. La evolución clínica marcará el momento de iniciar la reducción de las dosis de inmunodepresores.

Existen algunos casos, por fortuna excepcionales, en los que no se obtiene respuesta clínica con ninguna de las opciones terapéuticas citadas. En estos casos ha dado buenos resultados el empleo de gammaglobulina humana en dosis elevadas (0,4 g/kg de peso y día durante 5 días cada mes) y, aun en pocos casos, con el empleo de rituximab. La plasmaféresis se ha demostrado ineficaz en estudios randomizados y controlados con placebo. El tratamiento de las lesiones cutáneas, cuando no remiten con las restantes manifestaciones de la enfermedad, puede requerir el empleo de hidroxicloroquina en dosis de 3 mg/kg de peso y día. No existe un tratamiento con eficacia comprobada de la calcinosis muscular. Sólo es resolutiva la extirpación quirúrgica cuando es anatómicamente factible.

Las manifestaciones cardíacas responden al tratamiento básico de la enfermedad. Sólo en el caso de que se produjera bloqueo auriculoventricular debe indicarse la colocación de marcapasos.

Durante la fase aguda de la enfermedad es aconsejable el reposo relativo. Cuando comienza a recuperarse la fuerza muscular debe iniciarse el ejercicio. Es imprescindible seguir todo tipo de medidas fisioterapéuticas, motilidad pasiva, etc., que eviten ulteriores contracturas musculares. De igual modo, cuando existe disfagia, la dieta debe ser semisólida o administrarse por sonda nasogástrica para evitar aspiraciones bronquiales. En la actualidad no se dispone de ningún tratamiento efectivo de la MCI, y únicamente se recomienda tratamiento rehabilitador. La importancia de diagnosticar los casos de MCI reside en el hecho de evitar tratamientos inmunodepresores prolongados, no exentos de toxicidad.

El pronóstico de la enfermedad depende de la edad del paciente en el momento del diagnóstico, de las recaídas clínicas, de la existencia de una neoplasia subyacente y, en ocasiones, de los efectos indeseables del tratamiento, ya que hasta el 40% de los pacientes presentarán efectos secundarios de mayor o menor gravedad.

Por lo general, en pacientes que no presentan una neoplasia, el fallecimiento en fases agudas de la enfermedad se debe a complicaciones infecciosas (neumonía por aspiración y sepsis de cualquier origen). La mayoría de los pacientes responden en mayor o menor grado al tratamiento. No es infrecuente que los pacientes se mantengan en una fase estable en la que la pérdida de fuerza muscular es discreta, pero se halla presente, lo que obliga a mantener un tratamiento continuado con glucocorticoides en dosis bajas. Al menos el 25% de los pacientes siguen este curso crónico del proceso. El 40% de los pacientes se recuperan casi totalmente a los 5 años.

La evolución de la DM asociada a neoplasia y su respuesta al tratamiento con glucocorticoides es idéntica a la del resto de DM. La mortalidad en estos casos se debe siempre al proceso proliferativo primario. En el caso de la MCI, el curso clínico es muy prolongado en el tiempo y, aunque sólo se producen fallecimientos por complicaciones médicas y no por la propia enfermedad, el grado de discapacidad funcional de los pacientes es muy marcado con el paso del tiempo.

Otras formas de miopatía inflamatoria idiopática

Junto con las miopatías inflamatorias más frecuentes, ya descritas, existen otras formas clínicas que a continuación se exponen brevemente.

Miositis granulomatosa

Es clásica la afección *granulomatosa* muscular en la sarcoidosis en forma de granulomas asintomáticos, cuya identificación histológica permite el diagnóstico de la enfermedad en alrededor del 60% de los enfermos con sospecha clínica de tal proceso. Se ha descrito también miositis granulomatosa en la enfermedad de Crohn. Asimismo, dentro de las miositis granulomatosas existe un raro síndrome que consiste en miositis de células gigantes, miocarditis, miastenia grave y timoma.

Polimiositis eosinófila

Se han descrito cuadros de *polimiositis eosinófila* que forman parte del síndrome hipereosinofílico. Sin embargo, en otras ocasiones, el protagonismo muscular es tal que puede comportarse como una PM clásica, con la diferencia de que las células que infiltran el tejido muscular son en su mayoría eosinófilos. En estos casos es imprescindible excluir siempre la triquinosis.

Miositis localizada nodular

Existen pacientes en los que los signos inflamatorios afectan a un único grupo muscular o un músculo aislado. Estos casos se han definido como miositis localizada nodular. Debe establecerse el diagnóstico diferencial con una tromboflebitis. En algunos casos, la enfermedad se generaliza para constituir una PM clásica.

Miositis orbitaria

Consiste en la afección inflamatoria de la musculatura extraocular que causa oftalmoplejía dolorosa, en general sin exoftalmos. Debe distinguirse de la oftalmopatía tiroidea. El tratamiento con prednisona es el de elección, aunque existan frecuentes recaídas, que acostumbran a responder al tratamiento con ciclosporina.

Miofascitis macrofágica

Es una entidad con un comportamiento clínico similar a una PM, pero en cuyo estudio histológico se comprueba la afección sincrónica de fascia y músculo con presencia de abundantes macrófagos e histiocitos que contienen inclusiones PAS positivas, cuyo análisis espectrofotométrico ha confirmado que se trata de hidróxido de aluminio, un componente que se añade como coadyuvante a algunas vacunas (hepatitis A y B, tétanos). El desarrollo de la enfermedad se ha relacionado con la administración de estas vacunas, y como tratamiento se ha propuesto el empleo de glucocorticoides y antibióticos. La enfermedad debe distinguirse de sarcoidosis, paniculitis, enfermedad de Whipple y malacoplaquia.

Miositis asociadas al empleo de *checkpoint inhibitors*

Los *checkpoint inhibitors* son un grupo de fármacos antineoplásicos que reactivan la actividad antitumoral de los linfocitos propios, pero que a su vez pueden desencadenar fenómenos autoinmunes como hepatitis, colitis, tiroiditis, hipofisitis, vasculitis, miocarditis y también miositis. En este contexto clínico, un cuadro clínico de debilidad muscular, a veces con síntomas miastenifomes y elevación de las CK debe hacer sospechar este diagnóstico. Es importante reconocer la entidad, ya que con frecuencia se puede confundir con la astenia que presentan los pacientes con neoplasias avanzadas. El patrón histopatológico muscular es singular, con presencia de agregados histiocitarios. Además de suprimir el fármaco los pacientes requieren tratamiento con corticoides e inmunodepresores.

Miopatías inflamatorias idiopáticas asociadas a enfermedades

Diferentes enfermedades autoinmunes se han descrito asociadas a auténticas MII. Las más frecuentes son LES, AR, ESP, EMTC, síndrome de Sjögren, miastenia grave, tiroiditis de Hashimoto, escleromixedema, macroglobulinemia de Waldenström, celiaquía, enfermedad del injerto contra el receptor tras trasplante de médula ósea, acné fulminante, agammaglobulinemia, déficit de C2 y enfermedad de Kawasaki.

Miopatías de causa infecciosa

En el cuadro 188-1 se refieren las etiologías más frecuentes de las miopatías infecciosas.

Cuadro 188-1 Miopatías de causa infecciosa: clasificación etiológica

Víricas

Retrovirus: HIV-1
HTLV-I

Bacterianas

Staphylococcus aureus
Clostridium
Estreptococos
Yersinia
Leptospira icterohemorrágica
Rickettsia conorii
Borrelia burgdorferi
Tuberculosis
Sífilis
Actinomicosis

Fúngicas

Candidiasis
Criptococosis
Aspergilosis

Parasitarias

Toxoplasmosis
Sarcocistosis
Tripanosomiasis
Amebiasis
Cisticercosis
Hidatidosis
Triquinosis
Toxocariasis

Miositis víricas

Aunque en el curso de numerosas infecciones víricas se pueden producir mialgias, no deben admitirse como auténticas miositis, ya que en las muestras de tejido muscular no suelen encontrarse los datos histológicos antes mencionados. Una de las escasas excepciones es la constituida por los retrovirus HIV-1 y HTLV-I, en cuya infección sí se ha demostrado la existencia de polimiositis.

Miositis bacterianas

Se producen como consecuencia de la localización bacteriana muscular a partir de un foco infeccioso próximo o tras una diseminación hematógena (formas primarias). Las lesiones pueden ser únicas o múltiples y en muchas ocasiones existen antecedentes de traumatismo previo. Los músculos afectados con mayor frecuencia son los cuádriceps, los glúteos y la musculatura axial. Clínicamente cursan con fiebre, dolor intenso e impotencia funcional de la musculatura afecta. Una forma especial, denominada *fulminante* por su presentación clínica, es la producida por el estreptococo β-hemolítico del grupo A. Cursa con mialgias intensas, edema y tumefacción de los músculos afectos, sin crepitación. Conlleva gran incapacidad funcional y moderada o nula elevación de las enzimas musculares. Los pacientes fallecen por *shock* séptico si no se inicia de forma temprana el tratamiento antibiótico específico.

La *miositis estafilocócica* es más propia de países tropicales. En general está localizada y llega a formar una auténtica colección supurada muscular (absceso). Se han descrito casos esporádicos en países no tropicales

(piomiositis no tropical). El tratamiento combinado de antibióticos y cirugía evacuadora es eficaz.

La *miositis por Clostridium (C. welchii)* se caracteriza por una rápida destrucción del tejido muscular, con formación de gas y edema (gangrena gaseosa). La enfermedad cursa con fiebre alta y gran postración. La infección se extiende con facilidad a estructuras próximas, por lo que es necesario practicar un desbridamiento amplio del tejido muscular necrótico y administrar antitoxina específica y dosis elevadas de antibióticos.

La *miositis tuberculosa* es muy poco frecuente en la actualidad y afecta a un músculo o grupo muscular cercano a un foco tuberculoso (espondilodiscitis). También se han documentado casos de miositis asociadas a infección por *Rickettsia conorii*, *Borrelia burgdorferi* y *Leptospira icterohaemorrhagiae*.

La actinomicosis muscular es siempre consecuencia de la extensión directa de un foco (pleura, piel). Por regla general existen abscesos y fístulas por donde drena un material amarillento típico.

Miositis fúngicas

Son poco frecuentes. En enfermos inmunodeprimidos con candidiasis sistémica pueden aparecer mialgias graves que traducen la afección debida al hongo. La biopsia muscular permite establecer el diagnóstico etiológico. Ocurre lo mismo con *Cryptococcus neoformans* y *Aspergillus fumigatus*.

Miositis parasitarias

Diversos parásitos pueden asentarse en el músculo estriado y provocar reacciones inflamatorias focales o difusas. Así sucede en la toxoplasmosis, la cisticercosis, la sarcocistosis y la triquinosis. La primera se ha descrito en enfermos infectados por el HIV. Debe considerarse la posibilidad de miositis parasitarias en los enfermos con mialgias difusas (fase de invasión muscular), en especial si se acompañan de eosinofilia en sangre periférica o existen antecedentes epidemiológicos de ingesta de carne de cerdo cruda o poco cocida o de viajes a zonas con alta prevalencia de enfermedades parasitarias.

En el caso de la triquinosis, junto con una fase prodrómica gastrointestinal es clásica la existencia de edema periorbitario, quemosis, hemorragias conjuntivales y retinianas, eritema facial, exantema macular y dolor ocular. En la fase enquistada crónica de algunas parasitosis se pueden apreciar nódulos indoloros de tamaño variable en los músculos. Esto es clásico en la cisticercosis en la que, en casos extremos, se produce tumefacción masiva de una extremidad (forma seudohipertrófica).

Distrofias musculares

Concepto

Las distrofias musculares son enfermedades primarias del músculo esquelético, con necrosis en los estudios histopatológicos, hereditarias y de curso progresivo. Desde que en 1986 se describió la distrofina, una proteína relacionada con la membrana celular, ausente o deficitaria en la enfermedad de Duchenne, se han descrito más de 30 proteínas tanto estructurales como enzimas, que parecen actuar como sustrato molecular de diversas formas de distrofia muscular. Algunas de ellas pueden verse en la figura 188-3.

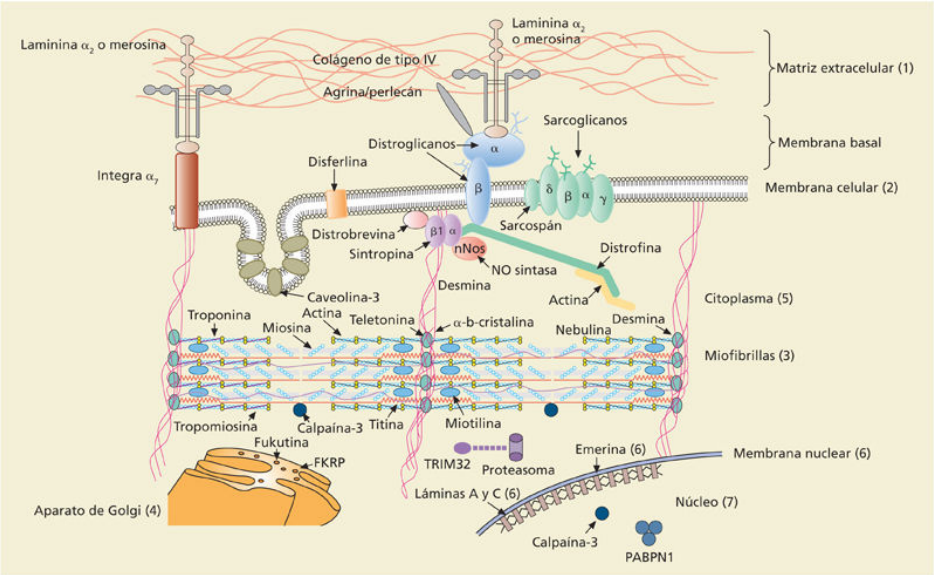


FIGURA 188-3 Proteínas implicadas en las enfermedades musculares según su localización. *1.* Matriz extracelular: laminina α_2 (o merosina) y colágeno VI. *2.* Membrana celular: distrofina, α-, β-, δ- y γ-sarcoglicanos, sarcospán, disferlina, caveolina-3 e integrina α_7. La distrofina, a su vez, está íntimamente relacionada con los distroglicanos, distrobrevina y sintropinas para formar un complejo proteico que une el citoesqueleto celular con la matriz extracelular. *3.* Relacionadas con las miofibrillas, a las que confieren estabilidad: teletonina, miotilina, desmina, titina y nebulina (no representadas). *4.* Aparato de Golgi: fukutina, FKRP, diversas POMT y AGT (sólo representadas en parte). *5.* Citoplasma: calpaína-3 y TRIM32. *6.* Membrana nuclear: emerina y láminas A y C. *7.* Núcleo: calpaína-3 y PABPN1. (El retículo endoplásmico, selenoproteína N1, también implicada, no se muestra en la figura.) AGT: acetil-glucosaminil-transferasa; FKRP: proteína relacionada con la fukutina; PABPN1: proteína ligadora de polialanina 2; POMT: manosil-transferasas; TRIM32: ubicuitasa.

En este caso, el concepto de «un gen una enfermedad» se ve frecuentemente cuestionado, dado que hay fenotipos idénticos debidos a más de una mutación y, al contrario, una misma mutación puede dar lugar a cuadros clínicos diversos. La relación entre las proteínas y el modo en que su defecto lleva a la aparición de manifestaciones clínicas es poco conocida. La combinación de trastornos puramente estructurales que conllevan la ruptura de la membrana celular, y por tanto necrosis focal, junto con la alteración de señales que involucran a los canales de calcio, radicales libres,

homeostasis de las mitocondrias y fenómenos de apoptosis, contribuyen en distinta proporción a la pérdida de tejido muscular.

Clasificación y cuadro clínico

La clasificación es compleja porque, según el criterio utilizado, hay entidades que pueden pertenecer a más de un grupo. Una aproximación simple es la que se ofrece en la tabla 188-1. Otras posibles agrupaciones (miosinopatías, miopatías con sobrecarga de filamentos o inclusiones, miopatías miofibrilares, etc.) no se contemplan porque las entidades que incluyen forman parte de los grupos aquí representados (p. ej., alguna miopatía miofibrilar puede a la vez clasificarse como miopatía de cinturas).

Tabla 188-1

Clasificación de las distrofias musculares

Enfermedad	Herencia
Distrofinopatías	XR
Duchenne, Becker y formas intermedias	
Facioescapulohumeral	AD
De cinturas	
Tipo 1 (LGMD1)	AD
Tipo 2 (LGMD2)	AR
Oculofaríngea	AD
Distales	
Tardías del adulto	AD
Precoces del adulto	AR/AD
Miopatía de Bethlem	AD
Emery-Dreifuss	XR/AD/AR
Congénitas	
Clásicas	AR
Con afección del SNC	AR

AD: autosómica dominante; AR: autosómica recesiva; LGMD: *limb-girdle muscular dystrophy;* XR: recesiva ligada al cromosoma X.

El grupo más conocido es el de las *distrofinopatías*. Engloba la enfermedad de Duchenne, su forma alélica de menor gravedad, o enfermedad de Becker, formas intermedias, otras con afectación predominante del músculo cardíaco, formas localizadas y otras que únicamente cursan con aumento de CK, mialgias o calambres.

La *enfermedad de Duchenne* es la distrofia muscular más frecuente, la primera en describirse y en caracterizarse molecularmente. Se debe a mutaciones en el gen *DMD* que codifica para la distrofina, proteína que une el citoesqueleto con la matriz extracelular mediante el distroglicano y complejo de proteínas asociadas, incluidos los sarcoglicanos (v. fig. 188-3). En su ausencia, el sarcolema sufre rupturas, lo que induce necrosis muscular seguida de regeneración que, tras varios ciclos, provoca la

progresiva sustitución del músculo por fibrosis y grasa. Se transmite de forma recesiva ligada al sexo. La incidencia es de 13-33 casos por cada 100.000 varones nacidos. Sólo en un tercio de los casos se recoge una clara historia familiar de la enfermedad. En otro tercio la mutación es materna, y en el tercio restante se produce en el propio paciente. La sintomatología se inicia antes de los 4 años, generalmente en forma de caídas por afección de los músculos de la cintura pelviana. La debilidad de los músculos glúteos medios condiciona una marcha de pato característica. Los pacientes tienen que levantarse de una silla o de la posición de cuclillas con ayuda de las extremidades superiores, apoyando las manos en las rodillas para facilitar la elevación del tronco *(signo de Gowers).* A continuación se afecta la musculatura distal de las extremidades inferiores y la de la cintura escapular. La debilidad facilita la aparición de escoliosis y contracturas musculares. Es característica la seudohipertrofia de las pantorrillas por sustitución de tejido muscular por tejido fibroso y graso. La capacidad para deambular se pierde alrededor de los 10-12 años. Los pacientes suelen fallecer alrededor de los 25 años por complicaciones respiratorias.

En la *forma de Becker,* la clínica es semejante, pero el inicio más tardío, alrededor de los 11 años, y el curso más benigno. El paciente deja de andar entre los 25 y los 30 años y fallece después de la quinta década de la vida. Aparte de la debilidad, los pacientes con distrofinopatía presentan afección cardíaca que puede ser asintomática, detectable únicamente por pruebas complementarias, o cursar con insuficiencia cardíaca, que puede llegar a dominar el cuadro clínico. El 40% de los pacientes con enfermedad de Duchenne tienen un coeficiente intelectual inferior a 75, hecho atribuido a que la distrofina también se halla en el sistema nervioso central (SNC).

La *distrofia facioescapulohumeral* es una miopatía que afecta sobre todo a los músculos de la cara, escapulares, de la parte proximal de los brazos, distales de las piernas y cadera, lentamente progresiva, aunque con períodos de estabilización de la sintomatología. Se transmite de forma autosómica dominante, por lo que se observa en ambos sexos, si bien es cierto que hay formas esporádicas. Se asocia a una disminución del número de copias de una secuencia genética (D4Z4) que perturba la estructura de la cromatina y activa la expresión de genes que deberían estar reprimidos. El inicio del cuadro se produce entre los 6 y los 20 años, con dificultad para elevar los brazos o aparición de una escápula alada, frecuentemente de inicio

asimétrico. En algunos casos, los pacientes empiezan con un cuadro de debilidad de la musculatura facial con dificultad para cerrar los ojos, silbar o succionar. La afección de la cintura pelviana es posterior. De forma típica, existe además debilidad del músculo tibial anterior. No se observan seudohipertrofias ni contracturas. La evolución es variable, si bien la mayoría de los enfermos pueden permanecer activos, aunque con dificultades, hasta edades tardías de la vida. La función mental es normal y las lesiones cardíacas no son propias de la enfermedad. Por el contrario, un porcentaje elevado de pacientes desarrolla sordera.

La *distrofia muscular de cinturas* engloba un gran número de entidades caracterizadas por la distribución típicamente proximal de la debilidad y pocas características distintivas más. La gravedad, sin embargo, es muy variable. Se distinguen formas autosómicas dominantes (raras) y recesivas (más frecuentes). Los defectos genéticos inciden sobre proteínas de cualquier parte de la célula, incluidos núcleo, citoplasma, aparato contráctil, membrana y matriz extracelular (v. fig. 188-3). Destacan por su frecuencia la calpainopatía, la disferlinopatía, sarcoglicanopatías y defectos en la anoctamina 5 y en las láminas A y C.

La *distrofia oculofaríngea* es una enfermedad autosómica dominante de inicio entre la tercera y quinta décadas de la vida. Se manifiesta en forma de ptosis palpebral y disfagia, aunque posteriormente pueden afectarse las extremidades. Genéticamente se debe a la expansión de tripletes de DNA en el gen de una proteína ligadora de polialanina 2, cuya función está relacionada con el transporte de los mRNA del núcleo al citoplasma. La evolución clínica de la enfermedad se ve agravada por complicaciones debidas a los problemas deglutorios como neumonías por aspiración y caquexia por desnutrición, que son las que condicionan el pronóstico vital.

Las *miopatías distales*, constituyen un grupo muy heterogéneo, ya que se suelen detectar en la edad adulta, unas de forma precoz y otras más tardíamente, y se caracterizan por afectar a la musculatura distal de las extremidades. Existen formas autosómicas dominantes y recesivas. Una forma particular, denominada *miopatía de Bethlem*, es de aparición en la infancia. Se caracteriza por el desarrollo de contracturas tendinosas precoces y es debida a un defecto del colágeno de tipo VI.

La *miopatía* o *distrofia de Emery-Dreifuss* se caracteriza por la tríada diagnóstica de contracturas precoces incluso antes de la aparición de

debilidad muscular, debilidad progresiva escapular-humeral-peroneal y miocardiopatía con bloqueos de conducción que condicionan un alto riesgo de muerte súbita. Existen formas recesivas ligadas al sexo y formas autosómicas dominantes o recesivas. Las proteínas involucradas (emerina y láminas A y C, respectivamente) forman parte de la membrana nuclear y tienen como función el transporte de vesículas transmembrana.

Las *distrofias musculares congénitas* se caracterizan por hipotonía y artrogriposis desde la primera infancia. El patrón de la debilidad muscular es, en este caso, generalizado. El curso es variable, pero el pronóstico en general es malo asociado a problemas deglutorios y respiratorios en la primera infancia. Un subgrupo de ellas cursa con alteraciones del SNC en forma de discapacidad intelectual, convulsiones de tipo gran mal e hidrocefalia o hipoplasia del vermis cerebeloso. A pesar de deberse a alteraciones en diversas proteínas, el defecto final común es una disminución de α-distroglicano. La más destacable es la forma de Fukuyama, que, si bien es rara en nuestro medio, es la segunda distrofia más frecuente en Japón y afecta de forma precoz a los músculos de la cara, para dar lugar a una pérdida de expresividad muy característica.

Diagnóstico

En los análisis de laboratorio se suele encontrar elevación variable de las enzimas musculares séricas y en los estudios de EMG aparece un patrón miopático inespecífico. Algunas distrofias tienen patrones de afección muscular por RM con cierta especificidad. El diagnóstico definitivo puede hacerse, cada vez más frecuentemente, con análisis genéticos mediante las técnicas de secuenciación de nueva generación que están apareciendo. La biopsia muscular sigue siendo útil para caracterizar algunas formas (http://jain-foundation.org/alda/).

Tratamiento

No se dispone de un tratamiento eficaz para las distrofias musculares, aunque se están investigando varias opciones terapéuticas que abarcan desde terapia génica personalizada dirigida a mutaciones concretas hasta fármacos diseñados para incidir en vías metabólicas específicas, pasando

por trasplantes de diversos tipos de células. En algunas formas de distrofia de Duchenne, los fármacos eteplirsén, que omite la transcripción del exón 51, o atalurén, útil si el defecto genético está causado por una mutación sin sentido, permiten la expresión de una forma truncada de distrofina. En las formas no susceptibles de ser tratadas con estas aproximaciones, los glucocorticoides retrasan la inexorable progresión de la enfermedad por un mecanismo que se cree ligado a la estabilidad de las membranas, por lo que se inician alrededor de los 5 años, debiendo prestar mucha atención a los efectos adversos para minimizarlos.

En general, y mientras no exista un tratamiento específico, debe promoverse que el paciente mantenga una vida lo más normal posible, evite la obesidad y practique ejercicios suaves mientras pueda. Al niño distrófico debe facilitársele una adecuada educación y una preparación para actividades sedentarias. Las contracturas musculares, dolor por sobrecarga mecánica osteotendinosa, infecciones pulmonares, trastornos cardíacos e insuficiencia respiratoria se han de detectar precozmente, y tratar, de forma sintomática, en la medida de lo posible. Ello puede requerir la implantación de marcapasos y desfibriladores y, en fases avanzadas de la enfermedad, ventilación asistida domiciliaria.

Miotonías

Los síndromes miotónicos constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades con la manifestación común demiotonía, es decir, un retraso en la relajación de un músculo tras una contracción voluntaria (miotonía de acción) o después de un estímulo electromecánico (miotonía de percusión). Una clasificación simplificada de los síndromes miotónicos puede observarse en el cuadro 188-2.

Cuadro 188-2 Clasificación de las enfermedades miotónicas

- Distrofia miotónica (DM)
  - DM de tipo 1 o enfermedad de Steinert
  - DM de tipo 2 o miopatía miotónica proximal
- Miotonía condrodistrófica o síndrome de Schwartz-Jampel
- Miotonías no distróficas
  - Defectos del canal del cloro
    - Miotonía congénita AD o enfermedad de Thomsen
    - Miotonía congénita AR o enfermedad de Becker
  - Defectos del canal del sodio
  - Paramiotonía congénita de Eulenburg
    - Parálisis periódica hiperpotasémica

AD: autosómica dominante; AR: autosómica recesiva.

Distrofia miotónica

Concepto y clasificación

La distrofia miotónica incluye las formas *tipo 1* y *tipo 2*. Ambas cursan con miotonía, atrofia muscular y cambios distróficos de tejidos no musculares y también las dos se transmiten de forma autosómica dominante. Se deben a

la repetición exagerada de secuencias de DNA de tres o cuatro nucleótidos en los genes *DMPK* o *ZFN9*, respectivamente.

En la variedad de tipo 1 o *distrofia miotónica de Steinert*, el gen *DMPK* codifica para la miotonina-proteincinasa, proteína implicada en la transferencia de energía en la célula. El espectro clínico es muy amplio y oscila desde formas neonatales muy graves hasta formas paucisintomáticas de la cuarta o la quinta décadas, descubiertas a raíz de la típica catarata que presentan estos pacientes. La gravedad clínica guarda estrecha relación con el número de repeticiones de tripletes de DNA, que pueden llegar a ser de varios miles en la forma congénita más grave. Además, el número de tripletes parece aumentar de generación en generación, hecho que explica el fenómeno de «anticipación» o de mayor gravedad del cuadro en generaciones sucesivas. Su incidencia es de 13,5 casos por cada 100.000 habitantes.

Cuadro clínico

En su variedad más frecuente, la sintomatología se inicia en la tercera década de la vida, con debilidad de los músculos elevador de los párpados, maseteros y esternocleidomastoideo, los antebrazos, las manos y los músculos pretibiales. La afección de los maseteros causa un adelgazamiento de la mitad inferior de la cara que, junto con la ptosis palpebral y la calvicie precoz, confieren una facies característica. El 65% de los pacientes presentan alteraciones electrocardiográficas con trastornos de la conducción y, con menor frecuencia, cuadros de miocardiopatías graves. La afección del diafragma origina hipoventilación. La miotonía suele preceder a la debilidad muscular en varios años. En la mayoría de los casos se expresa en las manos y la lengua. Los cambios distróficos de otros tejidos más frecuentes son cataratas subcapsulares, alopecia progresiva de inicio temprano tanto en varones como en mujeres, atrofia testicular y un trastorno neuropsiquiátrico de leve a moderado. La muerte sobreviene por infecciones pulmonares, insuficiencia ventilatoria o insuficiencia cardíaca.

La *forma congénita* merece atención aparte. Se trata de un cuadro potencialmente letal que pueden presentar los recién nacidos de madres afectadas. No es infrecuente que el nacimiento del hijo lleve al diagnóstico de la madre. Se debe a una gran expansión del número de copias del triplete

de DNA. Esta forma se transmite casi siempre por vía materna, lo que indica que la posibilidad de producir grandes expansiones de tripletes es mayor durante la ovogénesis que en la espermatogénesis. Los recién nacidos presentan una profunda hipotonía y problemas de alimentación, pero sin miotonía. Los problemas de succión y deglución causan frecuentes aspiraciones bronquiales e infecciones pulmonares, y muchos de los pacientes fallecen durante este período. Los que sobreviven presentan retraso del desarrollo motor y del habla, déficit intelectual y a menudo artrogriposis. El fenómeno miotónico, clínico y electromiográfico, no aparece hasta el segundo o el tercer año.

La distrofia miotónica de tipo 2 o *miopatía miotónica proximal (PROMM)* presenta un perfil clínico más benigno que la de tipo 1, pero con una afección precoz de la musculatura proximal. En este caso no parecen existir formas congénitas. El gen *ZNF9* codifica para una proteína ligadora de RNA que contiene cinc.

Diagnóstico y tratamiento

Los valores de las enzimas musculares séricas suelen ser normales o moderadamente elevados. El EMG pone de manifiesto el fenómeno miotónico que, excepto en las formas congénitas, se detecta antes de la aparición de manifestaciones clínicas. El diagnóstico se basa en la clínica, EMG y estudios genéticos. No se dispone de un tratamiento específico.

Miotonía condrodistrófica

También conocida como *condrodistrofia miotónica* o *síndrome de Schwartz-Jampel*, es una enfermedad hereditaria autosómica recesiva propia de la infancia y que asocia miotonía, atrofia muscular, deformidades esqueléticas y retraso del crecimiento. El defecto molecular se encuentra en el perlecán, proteína de la membrana basal (v. fig. 188-3). La miotonía es a veces dolorosa, relacionada con movimientos voluntarios. Suele ser poco evolutiva.

Miotonías no distróficas

Las miotonías no distróficas podrían englobarse dentro de un complejo grupo de enfermedades en las que se afectan los canales iónicos de membrana, que reciben el nombre de *canalopatías.* Los canales iónicos pueden ser selectivos al paso del calcio, el sodio, el cloro y el potasio, y no selectivos. Se abren y cierran ante estímulos eléctricos, químicos o mecánicos. Pueden ser defectuosos por problemas genéticos, pero también existen canalopatías adquiridas por causas tóxicas o autoinmunes.

Como estos canales se encuentran en todos los tejidos se han descrito canalopatías respiratorias, renales, digestivas, neurológicas y musculares. Las enfermedades y síndromes más conocidos son la fibrosis quística, diversas formas de epilepsia, síndromes miasténicos congénitos, síndrome del hombre rígido y otros. En esta sección se analizarán las canalopatías que cursan con miotonía y que pueden clasificarse en función de que se afecten el canal del cloro o del sodio musculares (v. cuadro 188-2).

Defectos del canal del cloro

Incluyen la miotonía congénita, ya sea autosómica dominante (Thomsen) o autosómica recesiva (Becker). En la *enfermedad de Thomsen,* el fenómeno miotónico es más generalizado que en la distrofia miotónica. Los síntomas suelen detectarse alrededor de los 10 años de edad en forma de frecuentes caídas o dificultad para soltar objetos de las manos. No se asocia a cardiopatía ni a déficit intelectual. De forma característica, los pacientes presentan una rigidez generalizada que se acentúa con el reposo y en los ambientes fríos y mejora gradualmente con el ejercicio. Es clásico un aspecto atlético por importante desarrollo muscular, que no se correlaciona con la fuerza capaz de desarrollar. Las manifestaciones clínicas son poco progresivas, por lo que el pronóstico de la enfermedad es bueno. La *enfermedad de Becker* es más común en Alemania que en otros países. Es una enfermedad de inicio más tardío (12 años) y que empieza en las piernas, para afectar después a los brazos y la cara.

Defectos del canal del sodio

Afectan a la subunidad α del canal del sodio muscular y se transmiten de forma autosómica dominante con igual penetrancia en ambos sexos. Se han identificado dos formas:

- *Paramiotonía congénita.* Fue descrita por Eulenburg en 1896, al observar pacientes que presentaban cuadros de miotonía generalizada tras exposiciones al frío, asociados a pérdidas transitorias de la fuerza muscular. La actividad muscular agrava la miotonía (miotonía paradójica), al contrario de lo que sucede con el fenómeno miotónico clásico.
- *Parálisis periódica hiperpotasémica.* Se caracteriza por episodios de debilidad semejantes a lo que ocurre en la parálisis periódica hipopotasémica, pero aparece en edades más precoces; los ataques son más frecuentes, duran entre 20 min y varias horas y suelen limitarse a las extremidades inferiores. Las crisis pueden desencadenarse por reposo tras un ejercicio, por frío, ayuno, gestación o administración de potasio. Junto con los episodios de parálisis se observan fenómenos miotónicos. Durante las crisis se comprueba hiperpotasemia, con trastornos electrocardiográficos secundarios a ella. El diagnóstico se basa en la clínica, la historia familiar y la comprobación de la hiperpotasemia durante la parálisis; también puede realizarse una prueba de provocación mediante la administración de potasio (30-150 mEq de KCl). Las crisis se resuelven con la administración intravenosa de glucosa e insulina junto con 0,5-2 g de cloruro o gluconato cálcico. La administración de diuréticos tiazídicos parece reducir el número de episodios.

Miopatías congénitas

Constituyen un grupo de miopatías que se manifiestan por regla general en forma de hipotonía neonatal. Suelen presentar también alteraciones esqueléticas como cifoescoliosis, *pectus excavatum*, luxación de cadera o paladar ojival. Lo que las caracteriza es la existencia de alteraciones estructurales en la biopsia muscular. De hecho, su clasificación se ha basado históricamente en tales hallazgos anatomopatológicos, y se han llegado a describir hasta 40 formas diferentes.

En los últimos años se ha logrado la caracterización genética de varias de estas entidades. También se ha podido dilucidar el sustrato molecular de algunas alteraciones anatomopatológicas; por ejemplo, se reconoce que los cúmulos de material granulofilamentoso pueden corresponder a desmina, actina o α- o β-cristalina. La relación que muchas de estas entidades tienen con las distrofias analizadas anteriormente está en fase de redefinición. A continuación se detallan las formas que merecen especial atención.

Enfermedad del *core* central

En esta enfermedad, la debilidad muscular aparece poco después del nacimiento, con pérdida de fuerza proximal. Los reflejos osteotendinosos se hallan disminuidos o están ausentes y no existen fasciculaciones ni miotonía. Las enzimas musculares son normales. El EMG suele ser asimismo normal, aunque en ocasiones muestra algún signo miopático. En las reacciones oxidativas de la muestra de tejido muscular se observan zonas bien delimitadas, pero sin membrana, casi siempre centrales, sin mitocondrias, en el interior de las fibras musculares *(core).* Se transmite de forma autosómica dominante, con penetrancia variable. El gen involucrado es el *RYR1*, que condiciona un defecto en el receptor de la rianodina, canal que permite el paso de calcio a través del sarcolema. Se trata del mismo gen que causa una de las formas de susceptibilidad a la hipertermia maligna, de forma que los pacientes afectados por esta miopatía presentan una susceptibilidad claramente aumentada a presentar problemas ante ciertos

procedimientos anestésicos. La miopatía no suele ser particularmente progresiva.

Se ha descrito una miopatía con *multicores* o *minicores*, en la que los *cores* adquieren una disposición múltiple, debida a un defecto en la selenoproteína N1, proteína con función de protección contra los procesos de oxidación. Clínicamente cursa con hipotonía neonatal no grave, muy parecida a la anterior. En el examen histológico se aprecian varios *cores* por célula, en general de tamaño más pequeño, que corresponden a zonas en las que se ha perdido la normal estriación de las fibras musculares, sin mitocondrias. Existen formas de transmisión autosómica dominante, recesiva y casos esporádicos.

Miopatía nemalínica

En la forma más común, la hipotonía y la debilidad muscular generalizada son evidentes ya desde el nacimiento. Es frecuente que condicionen problemas respiratorios, en la succión y en la deglución. En la infancia se aprecian adelgazamiento y debilidad muscular de predominio proximal, aunque la fuerza muscular sea superior a la que cabría esperar por el grado de atrofia. Existen otras formas de aparición en la edad adulta. El 20% de los enfermos fallecen en los primeros años por problemas respiratorios, y en otros casos la debilidad muscular no suele ser progresiva. El EMG y las enzimas musculares son normales. El diagnóstico se establece al observar agregados citoplasmáticos parecidos a bastoncillos en la biopsia muscular. En el estudio ultraestructural se ha comprobado que los bastoncillos son estructuras relacionadas con las bandas Z. Se debe a mutaciones de la troponina, tropomiosina, nebulina, o α-actina. Algunas son formas dominantes y otras recesivas.

Miopatía centronuclear

Existe una forma precoz, de herencia autosómica dominante con expresión variable, que cursa con hipotonía neonatal grave, debilidad muscular generalizada, trastorno de la marcha y participación de la musculatura facial y los músculos masticatorios y oculares. El defecto genético involucra la dinamina, que juega un papel en el desarrollo de las células musculares. Los

valores de CK son normales o se encuentran sólo ligeramente elevados, y en el EMG se hallan signos miopáticos. En algunos casos existe hábito marfanoide, discapacidad intelectual o psicosis. Aunque la enfermedad puede permanecer estacionaria, en general progresa de forma lenta y causa la muerte alrededor de la tercera década de la vida. Hay una forma autonómica recesiva debida a un defecto en la anfifisina, de clínica muy parecida a la miopatía miotubular, con la que se ha confundido durante mucho tiempo.

Miopatía miotubular

Se trata de una forma grave neonatal ligada al cromosoma X. La proteína deficitaria es la miotubularina, una enzima de la familia de las tirosín-cinasas implicada en la maduración de las células musculares. Sólo afecta a varones y suele tener un pronóstico malo a corto plazo.

Miopatías tóxicas

El capítulo de las miopatías tóxicas está en continua expansión. Cada año se describe la miotoxicidad potencial de nuevos fármacos (cuadro 188-3). Se trata sin duda del grupo de miopatías más frecuentes, aunque sólo excepcionalmente presentan gran expresión clínica.

Cuadro 188-3 **Miopatías endocrinas y tóxicas**

Miopatías endocrinas

Miopatía hipertiroidea
Miopatía hipotiroidea
Miopatía por síndrome de Cushing
Miopatía del síndrome carcinoide
Miopatía por hiperparatiroidismo y osteomalacia
Miopatía por hipopituitarismo
Miopatía acromegálica

Miopatías tóxicas

Miopatía por estatinas
Miopatía alcohólica
Síndrome de mialgias con eosinofilia
Síndrome de hipertermia maligna
Síndrome neuroléptico maligno
Miopatía del enfermo crítico
Otras: fibratos e hipolipemiantes en general, colquicina, ciclosporina, heroína, D-penicilamina, glucocorticoides, cocaína

Por lo general producen mialgias y, en ocasiones, debilidad muscular de tipo proximal. El cuadro suele remitir al eliminar el factor tóxico responsable. El diagnóstico puede realizarse al hallar unas enzimas musculares séricas elevadas o alteraciones electromiográficas sugestivas de

miopatía, o bien al demostrar cambios histológicos de los músculos afectados. La complicación más grave de cualquiera de estas miopatías es el desarrollo de rabdomiólisis y mioglobinuria, por el posible fracaso renal agudo que pueden condicionar. A continuación, sólo se señalarán algunas de las miopatías más significativas de este grupo.

Miopatía por estatinas

El empleo de estatinas está muy extendido, habiéndose demostrado su eficacia tanto en prevención primaria como secundaria de eventos cardiovasculares. Sin embargo, un 20% de los pacientes va a presentar algún efecto secundario a nivel muscular, si bien la mayoría van a ser problemas menores como mialgias, rampas o moderado incremento de los valores de CK. Un pequeño porcentaje de pacientes, por el contrario, va a desarrollar una miopatía franca con debilidad muscular de curso subagudo proximal grave, y con marcado incremento de los valores de CK. En la biopsia muscular de estos pacientes se halla una miopatía necrosante inmunomediada, con necrosis y regeneración muscular marcadas, sin apenas inflamación. Los Ac anti-HMGCR son claramente positivos, y los pacientes no sólo requieren de la suspensión de la estatina sino tratamiento enérgico, y en ocasiones prolongado con corticoides, inmunodepresores, gammaglobulinas endovenosas e incluso rituximab. En otro extremo se encuentra la rabdomiólisis asociada a estatinas, en particular en pacientes con miopatía previa, hipotiroidismo ignorado, o simplemente pacientes de edad avanzada con insuficiencia renal y polifarmacia. En este escenario sólo se requiere la interrupción del tratamiento y medidas de soporte.

Miopatía alcohólica

El alcohol etílico es un tóxico para la mayoría de los tejidos del organismo y puede dar origen también a manifestaciones musculares. Para la mayoría de los autores existen tres formas clínicas bien definidas de miopatía alcohólica: aguda, crónica y subclínica. Aunque es muy probable que casi la totalidad de los pacientes con una ingesta de alcohol superior a 100 g/día durante varios años presenten cambios histológicos musculares, sólo el 30%-40% presentarán manifestaciones clínicas de miopatía.

La *miopatía alcohólica aguda* se caracteriza por un inicio brusco de los síntomas o una rápida progresión de estos en un plazo de 2 semanas. Este cuadro se ha relacionado con ingestas de grandes cantidades de alcohol. En ocasiones pueden desarrollarse rabdomiólisis, mioglobinuria y fracaso renal agudo. Existe una forma denominada *seudotromboflebítica.* Un elevado porcentaje de pacientes alcohólicos crónicos presenta debilidad y atrofia muscular, para constituir la *miopatía alcohólica crónica*. Este cuadro afecta en general a los músculos de las cinturas escapular y pelviana. Los estudios enzimáticos musculares suelen ser normales o están elevados discretamente. En el EMG se hallan signos de miopatía y en el estudio histológico se observan signos leves de necrosis y regeneración muscular. La miopatía alcohólica es reversible, al menos en parte, siempre que la abstinencia enólica sea prácticamente total. En todas las formas de esta miopatía el sexo femenino es más vulnerable.

De mayor importancia pronóstica son los estudios que han señalado una estrecha correlación entre miopatía y miocardiopatía alcohólica, de forma que un tercio de los pacientes con miopatía esquelética presentan una miocardiopatía dilatada. Por otro lado, casi todos los pacientes con miocardiopatía enólica conocida muestran signos clínicos o histológicos de miopatía periférica. Estos estudios sugieren que los efectos del alcohol sobre el músculo esquelético y cardíaco son semejantes y, aunque están relacionados con el consumo total de alcohol por kilogramo de peso del paciente, existen diferencias genéticas que confieren mayor susceptibilidad a sufrir la enfermedad (polimorfismos en el gen de la enzima convertidora de la angiotensina [ECA]).

Síndrome de mialgias con eosinofilia

Durante 1989, en EE. UU. y Canadá se detectaron cientos de casos de un síndrome clínico subagudo que cursaba con mialgias graves, debilidad muscular, edema e induración cutáneas y, en ocasiones, neumonitis, miocarditis y neuropatía periférica. La causa era un contaminante químico en unos lotes determinados de productos que contenían L-triptófano. No se han descrito nuevos casos.

Síndrome de hipertermia maligna

Se trata de un síndrome clínico en el que, tras la inducción anestésica con halotano u otro agente volátil, y casi siempre tras la administración de un relajante muscular, se produce un ascenso brusco de la temperatura corporal, con rigidez muscular en los maseteros y las extremidades. Todo ello se acompaña de acidosis metabólica grave, taquiarritmia y mioglobinuria. Se ha calculado una incidencia de 1 episodio por cada 50.000 procedimientos de anestesia general en adultos y cuatro veces mayor en niños. La patogenia del síndrome parece residir en una entrada excesiva de calcio en las células musculares a través de los canales de calcio del retículo sarcoplásmico.

Desde 1960 se conoce que existe predisposición genética a sufrir el síndrome, con herencia autosómica dominante. El gen se localiza en la región q13.1 del cromosoma 19 y el producto del gen es el receptor de rianodina. No obstante, no parece existir una única causa, ya que se han observado casos en pacientes afectados de miopatía con *cores* centrales, distrofia miotónica, miotonía congénita e incluso distrofinopatías. El tratamiento del síndrome consiste en su detección precoz, con supresión de la administración del anestésico, aplicación de medidas de enfriamiento y administración de dantroleno sódico en dosis de 2,5 mg/kg de peso (≤ 10 mg/kg de peso en 15 min), lo más precozmente posible. Una vez que se han relajado los músculos y han disminuido tanto la temperatura corporal como la frecuencia cardíaca, debe administrarse un tratamiento de mantenimiento a razón de 1,2 mg/kg de peso cada 3-4 h hasta recuperar la normalidad.

No existe una prueba definitiva para determinar la predisposición a sufrir el síndrome. Aunque es posible medir la tensión generada por fibras musculares expuestas a halotano, cafeína o ambas sustancias, la prueba es poco sensible y específica.

Síndrome neuroléptico maligno

Se produce como complicación del tratamiento con neurolépticos y consiste en el desarrollo de hipertermia, trastornos de consciencia, rigidez muscular, distonía, discinesias y disfunción autónoma en forma de taquiarritmias, sudación profusa, labilidad de la presión arterial e incontinencia vesical. Se

detectan elevaciones de las CK séricas y leucocitosis con neutrofilia. El síndrome recuerda al de la hipertermia maligna, si bien su curso clínico es más lento y los síntomas centrales más evidentes.

Al parecer, el síndrome se desencadena por el bloqueo de los receptores dopaminérgicos del cuerpo estriado, lo cual conduce a la rigidez de los músculos, para generar un exceso de calor que compromete la termorregulación hipotalámica; esto a su vez causa una disfunción autónoma y dificulta la disipación del calor. La mortalidad del síndrome es superior al 20%. No existe relación clara entre el desarrollo del síndrome, el tipo de neuroléptico empleado, su dosis o el tiempo de administración. El tratamiento se basa en la supresión del fármaco y en la administración de dantroleno sódico en dosis de 1-2 mg/kg de peso y día. En casos refractarios se ha ensayado con éxito la administración de bromocriptina (10 mg/24 h) o la asociación levodopa-carbidopa.

Miopatía del enfermo crítico

Existen algunas publicaciones en las que se ha llamado la atención sobre un síndrome clínico caracterizado por el desarrollo subagudo de tetraparesia flácida, en pacientes asmáticos que requieren intubación y ventilación mecánica, todo ello asociado al empleo de glucocorticoides en dosis elevadas y de relajantes musculares de tipo pancuronio o vecuronio. El síndrome clínico se hace evidente al suprimir la relajación muscular. Curiosamente, los pacientes pueden ser extubados sin mayores problemas, lo cual es indicativo de que el diafragma no participa de la miopatía. En la actualidad no se sabe cuál es su patogenia ni el auténtico responsable, ya que prácticamente todos los casos se han producido en asmáticos en situación clínica grave y en todos ha habido la asociación de fármacos mencionada.

El espectro de este síndrome se ha ampliado y se ha propuesto la denominación de *miopatía del enfermo crítico,* ya que se ha encontrado en pacientes con problemas tanto médicos como quirúrgicos, tales como complicaciones en trasplantes de órganos, sepsis y politraumatismos muy graves. Los factores predictivos del desarrollo de esta miopatía parecen ser la respuesta inflamatoria grave (sepsis), hiperglucemia, inmovilidad, empleo de glucocorticoides y el uso de bloqueantes neuromusculares En las

muestras de tejido muscular se halla pérdida acusada de filamentos gruesos (miosina) (fig. 188-4), con el compromiso consiguiente del aparato contráctil muscular. El dato más importante de este síndrome es que su naturaleza obedece a cambios en el músculo, y esta miopatía es reversible en semanas o meses. En este contexto, el diagnóstico diferencial debe establecerse con polirradiculoneuritis, con polineuritis del enfermo crítico e incluso con lesiones isquémicas del tronco cerebral.

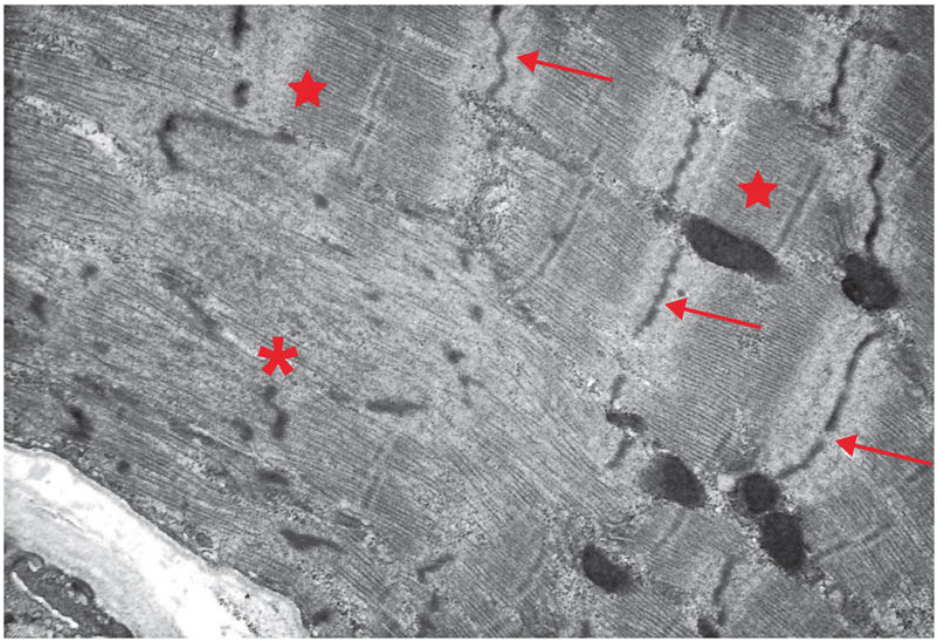


FIGURA 188-4 Zona de desestructuración focal de las sarcómeras *(asterisco),* rodeada de otras normales. Obsérvense la desaparición de las líneas M *(flechas)* y la pérdida de filamentos gruesos (miosina) *(estrellas)*. (Microscopio electrónico, ×10.000.)

Miopatías metabólicas

Miopatía con parálisis periódicas

Constituyen un grupo de trastornos que cursan con pérdidas transitorias de la fuerza muscular, en general asociadas a alteraciones en la concentración del potasio sérico. Debe tenerse en cuenta que cualquier circunstancia en la que el potasio sérico sea superior a 8 mEq/L o inferior a 2,5 mEq/L puede provocar parálisis o paresia muscular, al comprometerse los potenciales de membrana del sarcolema. Sin embargo, dentro de este grupo existen unas formas familiares, en las que la gravedad de la parálisis no guarda relación con las alteraciones del potasio y que pueden darse incluso con cifras normales de este ion y que, al igual que algunas distrofias no miotónicas, se engloban dentro del concepto de *canalopatías.*

Las *parálisis periódicas familiares hipopotasémicas* se heredan de forma autosómica dominante, con una menor penetrancia en las mujeres. Las dos formas más conocidas se deben a defectos genéticos en la subunidad α de un canal de calcio de membrana y en la subunidad α del canal de sodio. El cuadro clínico se inicia entre los 10 y los 20 años en forma de episodios agudos de parálisis de los músculos de las extremidades inferiores, inicialmente los proximales y más tarde, en ocasiones, los distales. En algunos casos se afectan las extremidades superiores y más raramente los músculos respiratorios. Es característico que los reflejos osteotendinosos estén disminuidos o abolidos durante la crisis.

Cada episodio dura entre 12 y 48 h, y se recupera espontáneamente. Puede estar desencadenado por el frío, el reposo tras un ejercicio o una ingesta rica en hidratos de carbono. El valor del potasio sérico durante las crisis es siempre bajo y en el ECG pueden observarse los hallazgos típicos de hipopotasemia. Las enzimas musculares séricas son normales y la biopsia muscular practicada durante la crisis permite, en ocasiones, la observación de grandes vacuolas en el interior de las fibras musculares. El diagnóstico se basa en la clínica, la historia familiar y la constatación de la hipopotasemia durante las crisis. En los casos dudosos se pueden realizar pruebas de provocación mediante una prueba de esfuerzo físico o la

administración de glucosa (2 g/kg de peso) junto con insulina (20 U). Las crisis pueden detenerse mediante la administración de potasio oral (30-100 mEq de KCl) y prevenirse con la administración de dosis bajas de potasio o acetazolamida (2 g/día). Deben evitarse también las situaciones que las provocan.

Miopatías glucogenósicas

Se deben a una alteración del metabolismo de los hidratos de carbono. Las alteraciones enzimáticas de la degradación del glucógeno provocan cambios en el metabolismo hepático, cardíaco y muscular. En la mitad de los pacientes se puede producir un síndrome miopático progresivo o intermitente. En la figura 188-5 se detallan los diferentes tipos de glucogenosis que cursan con miopatía. Desde el punto de vista miológico, los más relevantes son las *enfermedades de Pompe y* de *McArdle*. La primera se debe a un déficit de α-glucosidasa (maltasa ácida) y se presenta en dos formas clínicas. Una se produce en la infancia y tiene una evolución mucho más grave que las que aparecen en la adolescencia o en la edad adulta, que son más benignas. Estas últimas cursan con miopatía proximal y troncular lentamente progresiva en años y finalizan con la muerte del paciente, en general por parálisis de los músculos respiratorios. A diferencia de las formas infantiles, en las formas del adulto no se aprecia hepatomegalia ni cardiomegalia. Las CK pueden estar algo elevadas, el EMG muestra signos miógenos y en el estudio histológico muscular se puede observar una gran acumulación de glucógeno. Existe un tratamiento mediante α-glucosidasa recombinante que se ha demostrado eficaz en ambas formas, aunque con el inconveniente de su gran coste económico. La *enfermedad de McArdle* se debe a un déficit de la fosforilasa muscular. Los pacientes, generalmente adolescentes o adultos jóvenes, refieren pérdida de fuerza, contracturas y algias en los músculos junto con mioglobinuria después de realizar determinados ejercicios, sintomatología que mejora rápidamente con el reposo. Con cierta frecuencia, si los pacientes continúan con el ejercicio de forma suave, presentan mejoría en la capacidad de realizarlo (fenómeno del «segundo aliento»). Los valores de CK suelen estar muy elevados, pero no de forma mantenida. En estos pacientes no se observa aumento de los valores de lactato tras ejercicio bajo isquemia del

antebrazo. En el examen histológico muscular se observan depósitos de glucógeno intracelular y fibras musculares degeneradas o necróticas. Se comprueba asimismo ausencia de fosforilasa muscular. En ocasiones debe hacerse el diagnóstico diferencial con el déficit de mioadenilato desaminasa, un trastorno frecuente del metabolismo de las purinas, con una variabilidad clínica que oscila desde pacientes asintomáticos hasta intolerancia al ejercicio con rampas y mialgias. En esta entidad no se produce la elevación normal de los valores de amonio tras ejercicio bajo isquemia del antebrazo.

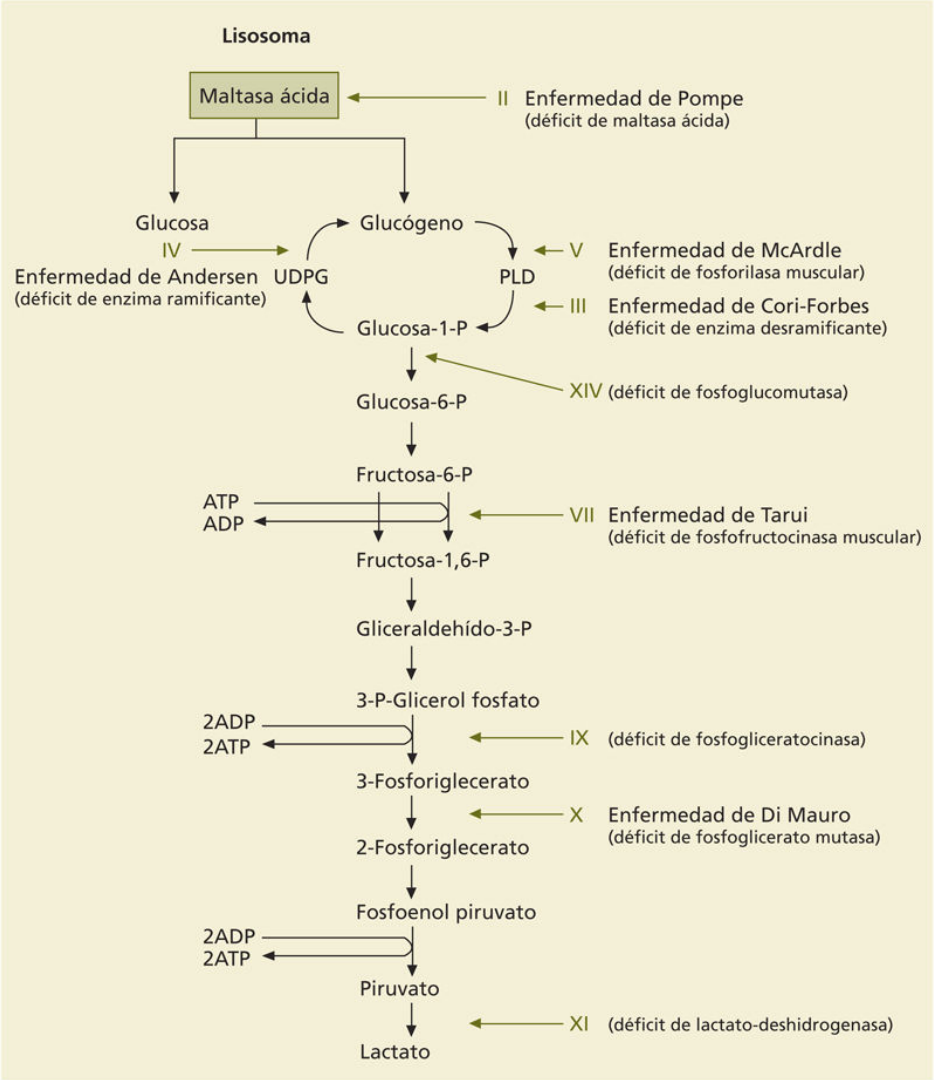


FIGURA 188-5 Glucogenosis que cursan con miopatía.

Miopatías lipídicas

Se trata de un grupo de enfermedades poco frecuentes, pero que se describen con mayor asiduidad a medida que se conoce mejor la β-oxidación. Conforman dos grandes síndromes: 1) debilidad muscular progresiva con depósito de lípidos en la biopsia, y 2) episodios recortados de rabdomiólisis. Entre las primeras destaca el déficit de carnitina, encargada de facilitar la entrada de los ácidos grasos al interior de la mitocondria para su oxidación. En la forma puramente miopática, el déficit de carnitina determina un cuadro de debilidad muscular proximal y troncular que cursa con elevación de las CK séricas. En el examen histológico muscular se aprecia un gran aumento de vacuolas lipídicas. La carnitina sérica es normal y la muscular se halla muy reducida. Estas miopatías responden a un tratamiento con carnitina y dietas ricas en hidratos de carbono y pobres en grasa. Existe una forma sistémica de déficit de carnitina de inicio en la infancia, que cursa con debilidad muscular proximal, insuficiencia hepática y encefalopatía. En este caso se hallan reducidas tanto la carnitina sérica como la muscular. En la segunda forma sindrómica destaca el déficit de carnitina-palmitoil-transferasa. Cursa con intolerancia al ejercicio físico y con episodios recurrentes de rabdomiólisis asociados a ejercicio intenso, infecciones o fiebre, particularmente si coinciden con un período de ayuno. La biopsia muscular suele ser normal.

Miopatías endocrinas

Miopatía tiroidea

Existen cinco cuadros miopáticos relacionados con las alteraciones tiroideas: a) miopatía del hipotiroidismo; b) miopatía tirotóxica crónica; c) miopatía tirotóxica aguda; d) oftalmoplejía exoftálmica, y e) parálisis periódica tirotóxica.

La miopatía es muy común en el hipotiroidismo, a veces manifestada simplemente con una elevación de las CK, por lo que ante cualquier elevación de CK debe siempre descartarse un hipotiroidismo, aunque no haya otras manifestaciones. Los cuadros más evolucionados cursan con debilidad muscular y a veces con lentitud de contracción y relajación de los músculos. El diagnóstico puede realizarse por la presencia de calambres, mioedema y disminución de los reflejos osteotendinosos, sobre todo los aquíleos. El EMG evidencia lentitud de contracción y relajación. La asociación de hipertrofia muscular, pérdida de fuerza y lentitud de movimientos constituye, en niños con cretinismo, el *síndrome de Debré-Semelaigne*, y en adultos, generalmente acompañados de espasmos dolorosos, el *síndrome de Hoffmann*. Todas las alteraciones musculares referidas se resuelven favorablemente con tratamiento tiroideo sustitutivo.

La miopatía tirotóxica crónica se observa asociada a los cuadros de hipertiroidismo crónico y afecta, principalmente, a los músculos de la cintura pelviana, aunque también puede aparecer debilidad de la cintura escapular. Los valores de CK y el EMG son normales. La oftalmoplejía exoftálmica cursa con debilidad de los músculos extrínsecos del ojo para causar estrabismo y diplopía. En los raros casos de miopatía tirotóxica aguda se produce debilidad muscular aguda que afecta al tronco y las extremidades, disartria y disfagia, junto con temblor, agitación, delirio e incluso coma. Esta es una urgencia médica que requiere tratamiento inmediato con propranolol y glucocorticoides.

Miopatía por glucocorticoides

Alrededor del 50%-80% de los pacientes con síndrome de Cushing, sea primario o yatrógeno, desarrollan un cuadro de miopatía de la cintura pelviana. El inicio suele ser insidioso, pero en ocasiones las manifestaciones clínicas pueden presentarse en forma de debilidad aguda y mialgias. Las enzimas musculares séricas suelen ser normales y en el EMG se observa un patrón de afección de tipo miógeno. El estudio histológico muscular suele revelar una gran variación de tamaño de las fibras, con atrofia de las fibras de tipo II y poca o nula necrosis. La interrupción, en las formas yatrógenas, de la administración de glucocorticoides mejora el cuadro clínico, que se resuelve en 1-4 meses. Las miopatías endocrinas restantes (v. cuadro 188-3) constituyen observaciones anecdóticas con escasa relevancia clínica.

Síndrome de rabdomiólisis con mioglobinuria

Con el término *rabdomiólisis* se designa un síndrome clínico-biológico que, por lo general, cursa con debilidad muscular, mialgias, edema muscular y emisión de orina rojiza (falsa hematuria) debido al contenido en mioglobina. En 1982 se propuso como definición de rabdomiólisis toda determinación de CK séricas superior a cinco veces su valor normal, en ausencia de enfermedad cardíaca o cerebral. Se cree que el término *rabdomiólisis-mioglobinuria* debe reservarse para los casos en los que existen mialgias y debilidad muscular junto con mioglobinuria y elevación de CK más de 50 o 100 veces su valor normal. Cuando se trate de un paciente en coma o afectado por fracaso renal agudo, el síndrome se admitirá cuando las enzimas se hallen más de 100 veces por encima de su valor normal y exista evidencia de fracaso renal agudo. La etiología del síndrome comprende una lista interminable de causas, que pueden clasificarse en hereditarias y adquiridas. Entre las primeras se conocen al menos 13 variedades distintas; las más importantes son los déficits de fosforilasa, de fosfofructo-cinasa y de carnitina-palmitoil-transferasa. Las denominadas *adquiridas* comprenden ejercicio muscular intenso, aplastamientos, isquemias agudas, trastornos metabólicos (cetoacidosis diabética, situación hiperosmolar no cetósica, intoxicación por monóxido de carbono, hipofosfatemia), fármacos y drogas (etanol, barbitúricos, tiazidas, hipolipemiantes, cocaína, heroína), trastornos extremos de la temperatura corporal e infecciones víricas o bacterianas *(Legionella pneumophila, Salmonella typhi).*

El sustrato histológico muscular es inespecífico y puede observarse únicamente necrosis celular y regeneración. Sólo en el caso de que la rabdomiólisis obedezca a una miopatía de base, ya sea estructural o bioquímica, el examen histológico puede ser concluyente. La biopsia muscular, en caso de que se considere indicada, debe practicarse semanas o meses después del episodio agudo. Una vez reconocido el síndrome, debe procederse a la hidratación y la alcalinización de la orina para prevenir el desarrollo de insuficiencia renal. Si esta se establece, debe practicarse

hemodiálisis. Han de considerarse y tratarse otros problemas metabólicos, como hiperpotasemia, hiperuricemia, hiperfosfatemia e hipo o hipercalcemia. Si se supera la fase aguda, el cuadro clínico es totalmente reversible, sin que existan secuelas renales graves.

Miopatías mitocondriales

Concepto y clasificación

La causa más frecuente son las alteraciones en la cadena respiratoria mitocondrial (CRM). La sintomatología clínica se expresa principalmente en tejidos con gran dependencia energética del metabolismo oxidativo, como el SNC y el músculo estriado *(encefalomiopatías mitocondriales)*, aunque se puede afectar cualquier otro tejido *(citopatías mitocondriales)*.

La CRM está constituida por cinco complejos enzimáticos (I, II, III, IV y V) y se halla bajo el control de dos genomas: el mitocondrial (DNAmit), que codifica para 13 subunidades de la CRM, y el nuclear (DNAn), que codifica para las restantes 81 subunidades. El complejo II no tiene ninguna subunidad codificada por el DNAmit. Existen tres tipos de miopatías mitocondriales:

- *Mutaciones del DNAmit.* Son procesos de herencia materna, porque las mitocondrias se heredan de forma exclusiva del óvulo materno.
  - Deleciones o duplicaciones del DNAmit. Se caracterizan por presentar oftalmoplejía externa progresiva (PEO), de forma aislada o asociada a un contexto multisistémico (síndrome de Kearns-Sayre).
  - Mutaciones del tRNA. Dan lugar al síndrome MERRF (epilepsia mioclónica con fibras musculares rojo-rotas), por una mutación en A8344G, y al MELAS (miopatía mitocondrial, encefalopatía, acidosis láctica y episodios similares a accidentes vasculares cerebrales), por mutación en A3243G y en T3271C (en este caso, con artrogriposis distal congénita).
  - Mutaciones en genes que codifican para proteínas: *ND5* (codifica la subunidad 5 del complejo I), que clínicamente configura el síndrome de LHON (neuropatía óptica hereditaria de Leber), *ND1* y *ND4*, que cursan con miopatía pura, y *ND2* (G4810A), que lo hace con intolerancia grave al esfuerzo. Las mutaciones en los genes que codifican para el complejo IV se

caracterizan por intolerancia al esfuerzo y mioglobinuria. Las mutaciones en los genes que codifican para el complejo V dan lugar al síndrome de NARP/MILS (neuropatía, ataxia, retinitis pigmentaria/*síndrome de Leigh*).

- *Mutaciones del DNAn.* Producen la mayoría de las enfermedades mitocondriales hereditarias y tienen una transmisión mendeliana.
  - Mutaciones en subunidades de la CRM. Afectan fundamentalmente a los complejos I, II y IV (genes *SURF1*, *SCO1*, *SCO2* y *COX10* de este último complejo) y al CoQ10.
  - Mutaciones en proteínas de anclaje. Atañen a los complejos III, IV y V, se transmiten por vía mendeliana y nunca afectan el músculo de forma aislada.
  - Defectos en la comunicación entre el genoma nuclear y mitocondrial. Las mutaciones en *POLG*, que codifica para la polimerasa A mitocondrial, son la causa de la mayoría de OEP, con múltiples deleciones del DNAmit en el músculo (ARCO, o cardiopatía y oftalmoplejía autosómica recesiva, y MNGIE, o encefalomiopatía neurogastrointestinal mitocondrial). Las alteraciones en *POLG* también son causa de depleción del DNAmit *(síndrome de Alpers)*. Los defectos en la cantidad (depleciones) cursan con miopatía o con hepatopatía, predominantemente.
- *Defectos en los lípidos.* La cardiolipina, lípido de la membrana interna de la mitocondria, se halla disminuida en el *síndrome de Barth*, un trastorno hereditario recesivo ligado al cromosoma X que se caracteriza por miocardiopatía, miopatía mitocondrial, retraso en el crecimiento y neutropenia cíclica.

Cuadro clínico

El *cuadro clínico* es muy variable en edad de presentación (recién nacido o edad adulta), estabilidad, progresión o reversibilidad de la debilidad muscular y afectación de otros órganos, etc. El diferente grado de heteroplasmia (presencia de DNA mutado y DNA normal en distinta proporción dependiendo del tejido e incluso en un mismo tejido) y el efecto umbral (número mínimo de moléculas de DNAmit con mutaciones capaz de

producir enfermedad) explica la variabilidad clínica, o que incluso la enfermedad no se desarrolle (portadores).

- *Miopatía asilada.* Cursa con intolerancia al ejercicio, debilidad muscular proximal (a veces distal), aumento de CK, mialgias y rabdomiólisis. El defecto puede localizarse en el DNAmit o DNAn (déficit de CoQ10).
- *Síndrome de Kearns-Sayre.* Es un síndrome esporádico que cursa con deleciones o duplicaciones del DNAmit. Se caracteriza por inicio antes de los 15 años, OEP y degeneración pigmentaria de la retina. Pueden existir bloqueos cardíacos, síndrome cerebeloso y aumento de la proteinorraquia (superior a 100 mg/dL), y en ocasiones miopatía proximal.
- *Síndrome de LHON* o neuropatía óptica hereditaria de Leber. Se caracteriza por ceguera irreversible en personas jóvenes y puede cursar sin miopatía, pero con trastornos del movimiento y de la conducción cardíaca.
- *Síndrome de Leigh*, o encefalopatía necrosante subaguda, se caracteriza por retraso en el desarrollo y psicomotor, ataxia, distonía, OEP, epilepsia, acidosis láctica, vómitos y debilidad muscular, a veces con neuropatía periférica.
- *Encefalopatía grave de la infancia o juvenil*. Cursa, además, con convulsiones, hipotonía y/o oftalmopatía. En su forma más grave por depleción del DNAmit (mutaciones en los genes de la timidina-cinasa 2 (*TK2*) o de la succinil-CoA sintetasa ligasa 2 (*SUCLA2*) los pacientes no alcanzan el año de vida.
- *Síndrome MERRF.* Se caracteriza por mioclonías, ataxia, debilidad muscular y convulsiones generalizadas. Se inicia antes de los 20 años y muestra una elevada incidencia familiar.
- *Síndrome MELAS.* Tras unos primeros años de vida normales, aparecen retraso del crecimiento, vómitos esporádicos, convulsiones y episodios similares a accidentes vasculares cerebrales que causan hemiparesia, hemianopsia o ceguera cortical.
- *Síndrome MIDD* o sordera hereditaria maternal y diabetes (de inicio antes de los 40 años). A veces se acompaña de distrofia retiniana

de tipo macular, miopatía, cardiopatía y nefropatía, estatura corta y trastornos gastrointestinales.

- *Síndrome MNGIE*. Existe una alteración de la motilidad gastrointestinal, caquexia, ptosis, OEP, polineuropatía simétrica y leucoencefalopatía, con miopatía distal. Suele aparecer antes de los 20 años de edad. Es un trastorno del DNAn de tipo autosómico recesivo por mutaciones en el gen de la timidina fosforilasa.
- *Síndrome NARP*. Se caracteriza por neuropatía, ataxia y retinitis pigmentosa, junto con miopatía, epilepsia y demencia. Se debe a un cambio de T a G en el nucleótido 8993 del gen de la ATP-asa 6 mitocondrial.
- *Síndrome de Pearson*. Se define por la presencia de anemia sideroblástica e insuficiencia pancreática. Puede asociarse neutropenia y trombocitopenia.

Diagnóstico

El diagnóstico preimplantacional de las enfermedades mitocondriales no es posible, básicamente por la incertidumbre derivada de la heteroplasmia y el efecto umbral antes mencionados.

El diagnóstico se establece sobre todo por un alto grado de sospecha clínica. El EMG objetiva cambios sugestivos de miopatía. La biopsia muscular revela la presencia de fibras musculares rojo-rotas, como reflejo de una proliferación mitocondrial anómala (fig. 188-6); mediante tinciones histoquímicas (citocromo-oxidasa, succinato-deshidrogenasa) es posible poner de manifiesto deficiencias específicas de determinados complejos de la CRM, que podrá completarse con el análisis bioquímico de la CRM y con estudios moleculares en tejido o en células aisladas de orina o de mucosa bucal. Pueden utilizarse técnicas de imagen como la RM muscular. El EEG evidencia anomalías inespecíficas en los enfermos con afección del SNC. En la TC cerebral de pacientes con MELAS o síndrome de Kearns-Sayre e hipoparatiroidismo asociado pueden apreciarse calcificaciones en los ganglios basales.

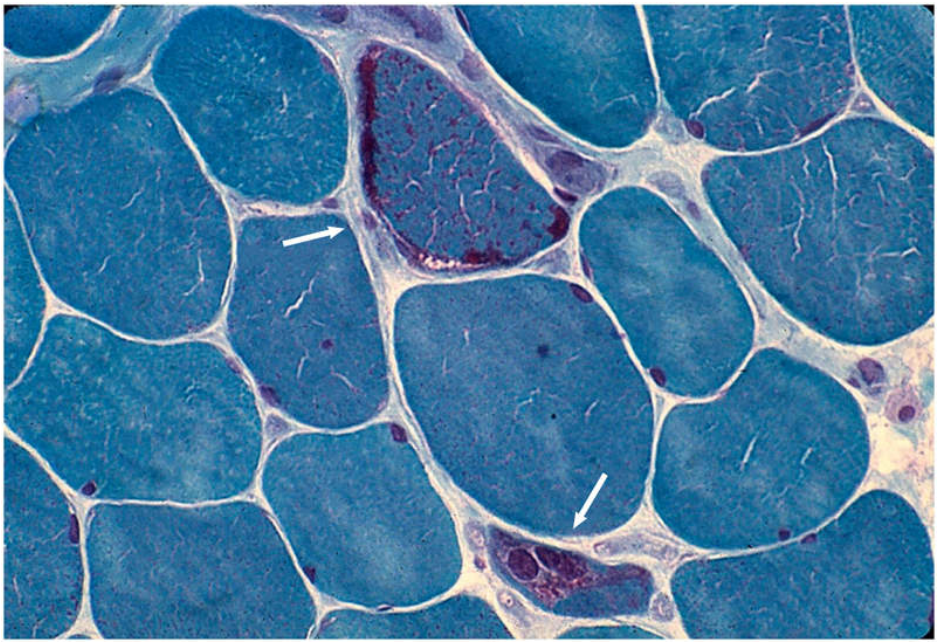


FIGURA 188-6 Miopatía mitocondrial. Acumulación subsarcolémica de material denso de color púrpura (mitocondrias), característica de las fibras musculares rojo-rotas *(flechas).* (Tinción de tricrómico de Gomori sobre tejido congelado, ×560.)

Tratamiento

En la mayoría de casos el tratamiento se limita a la prevención o tratamiento de las complicaciones (diabetes, cardiopatía, epilepsia) aunque el ejercicio puede mejorar los síntomas. Estas limitaciones justifican la búsqueda de terapias más efectivas y la prevención de la transmisión de dichas enfermedades. Se han ensayado terapias dirigidas a evitar el estrés metabólico y aumentar la biogénesis mitocondrial, a mejorar la eficiencia de la CRM y la síntesis proteica mitocondrial (CoQ10, L-arginina, carnitina, suplementos de nucleótidos, glucocorticoides, distintas vitaminas), y a restaurar la homeostasis del DNAmit o actuar sobre el grado de heteroplasmia (técnicas TALEN y CRISPR-Casp 9). La deficiencia en CoQ10 tiene especial interés por cuanto la suplementación con una dosis mínima de 300 mg/día de esta sustancia mejora tanto la miopatía como la CK y la concentración de lactato. En niños con encefalopatía y síndrome nefrótico por déficit de CoQ10, la administración de 30 mg/kg de peso y día mejora el cuadro neurológico, pero no la nefropatía; sin embargo, esta dosis

puede variar de un paciente a otro. Las *mitocondriopatías secundarias o adquiridas* e incluyen deficiencias de metabolitos intermediarios o cofactores (carnitina, cobre, hierro, vitamina A, fosfato, nucleótidos de adenina), endocrinopatías (hipertiroidismo e hipotiroidismo), isquemia-reperfusión, sepsis, tóxicos (alcohol, tabaco, monóxido de carbono) y fármacos (AZT, análogos de nucleósidos, inhibidores de proteasas, antipsicóticos, clofibrato, estatinas, linezolid). También se han descrito alteraciones mitocondriales en la miopatía por cuerpos de inclusión, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer, la esclerosis múltiple, la diabetes mellitus, el envejecimiento, la arteriosclerosis, la oncogénesis y la apoptosis, entre otros muchos procesos.

Bibliografía especial

Darras BT, Urion DK, Ghosh PS. Dystrophinopathies. En: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, et al. GeneReviews® [Internet]. University of Washington, Seattle, 2018. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1116/ (Acceso el 4 de abril de 2019.)

Lilleker JB, Keh YS, Roncaroli F, Sharma R, Roberts M. Metabolic myopathies: a practical approach. *Pract Neurol*. 2018;18(1):14–26.

Mercury E, Muntoni F. Muscular dystrophies. *Lancet*. 2013;381:845–860.

Selva-O'Callaghan A, Pinal-Fernàndez I, Trallero E, Milisenda JC, Grau JM, Mammen A. Classification and management of adult inflammatory myopathies. *Lancet Neurology*. 2018;17:816–828.

Will Y, Dyckens JA. *Mitochondrial dysfunction caused by drugs and environmental toxicans*. New Jersey: John Wiley and Sons Inc; 2018.

189

Enfermedades de la unión neuromuscular: miastenia *gravis* y síndromes miasténicos

J.M.ª Grau Junyent

I. Illa Sendra

Miastenia *gravis*

Concepto

La miastenia *gravis* (MG) es una enfermedad de la unión neuromuscular (cuadro 189-1) autoinmune mediada por anticuerpos frente a proteínas localizadas en la membrana postsináptica de la placa motora. Se caracteriza por la aparición de debilidad muscular tras una actividad prolongada, con tendencia a la recuperación después de un período de inactividad o después de la administración de fármacos anticolinesterásicos.

Cuadro 189-1 Clasificación de las enfermedades de la unión neuromuscular

Autoinmunes

Miastenia *gravis*
Síndrome de Eaton-Lambert

Congénitas

Defectos presinápticos (5%)
Defectos sinápticos en la lámina basal (15%)
Defectos postsinápticos (80%)

Epidemiología

Es poco frecuente y afecta a todas las etnias. Su prevalencia aproximada es de 50-120 enfermos por cada millón de habitantes. La incidencia de nuevos casos incrementa desde 5-20 casos por millón de habitantes en la población de 15 a 65 años hasta 60 casos por millón de habitantes en los mayores de 65 años. La relación mujer-varón es, en general, de 2:1 en la juventud y se iguala en la vejez. Alrededor del 65% de los pacientes tiene hiperplasia tímica. En el 15%-20% de los casos existe un timoma, aunque es

infrecuente antes de los 30 años. La MG se asocia con frecuencia a los haplotipos A, B8 y DW3 del complejo mayor de histocompatibilidad.

Etiopatogenia

Está relacionada con la presencia de anticuerpos circulantes que en más del 85% de los casos reconocen a los receptores nicotínicos de la acetilcolina (anticuerpos antirreceptor de acetilcolina [AcRAch]). Está bien establecido que la debilidad muscular y la fatigabilidad que presentan los pacientes miasténicos se debe a la pérdida selectiva de receptores nicotínicos de acetilcolina (RAch) postsinápticos de la unión neuromuscular. Desde 2001 se sabe que un 30%-40% de los pacientes con MG y AcRAch negativos tienen otros anticuerpos, concretamente un receptor tirosín-cinasa músculo específico denominado *Musk* y los anticuerpos anti-LRP4 *(lipoprotein related protein 4).* Se definen así tres formas de MG autoinmune, con AcRAch (80%-90%), con anticuerpos anti-Musk (5%-10%) y anti-LRP4 (0,1%-1%) y «seronegativa» (5%-10%). En uno de cada cinco pacientes seronegativos se detectan anticuerpos anticortactina, también presentes en otras enfermedades autoinmunes.

Anatomía patológica

El músculo esquelético suele ser normal, aunque en ocasiones existen agregados perivasculares de linfocitos (linforragias). En la placa motora, y en estudios ultraestructurales, se observan alteraciones en los pliegues y en las hendiduras sinápticas. Usando α-bungarotoxina marcada se comprueba una pérdida de receptores de acetilcolina. En un 15%-20% de los casos se identifica un timoma, que puede ser localmente invasivo, y en el 50%-70% una hiperplasia folicular linfoide.

Cuadro clínico

Los pacientes presentan debilidad muscular variable de los músculos voluntarios craneales o de las extremidades, con variación diaria y horaria, siempre en relación con el ejercicio efectuado. Es clásico que empeore hacia el anochecer y con la contracción mantenida o repetida (fatigabilidad

anormal). Tras el reposo, se recupera total o parcialmente la fuerza muscular, al igual que tras dosis adecuadas de anticolinesterásicos. Sobre todo se afecta la musculatura extrínseca del ojo, con diplopía y ptosis palpebral, generalmente asimétricas y cambiantes. Hasta el 90% de los pacientes presentan a lo largo de la enfermedad síntomas oculares. En las miastenias generalizadas se afectan los músculos de las extremidades, más proximales que distales. La debilidad y la fatigabilidad de los músculos bulbares producen voz nasal, disartria y disfagia, lo cual, asociado a caídas frecuentes por debilidad, hace que en personas de edad avanzada se sospeche de forma errónea la existencia de problemas vasculares cerebrales. Se puede afectar a la musculatura respiratoria y producir disnea y, en algunos casos, insuficiencia respiratoria aguda.

En la exploración clínica, el paciente suele presentar una facies típica. Es fácil comprobar el cansancio y la fatigabilidad al hablar, al abrir o cerrar los ojos o al masticar repetidamente. Los reflejos tendinosos y la sensibilidad son normales.

Según la evolución clínica y la respuesta a los tratamientos utilizados, se ha intentado separar diferentes formas o estadios clínicos. Esta clasificación tiene interés tanto en la elección terapéutica como en el establecimiento de un pronóstico individual. La más empleada desde el año 2000 es la de la *Myasthenia Gravis Foundation of America* (MGFA), que divide la miastenia en ocular y generalizada (cuadro 189-2).

Cuadro 189-2 Clasificación de la miastenia *gravis* (MG)

MG ocular o clase I

Afección de músculos oculares y/o orbicular de los ojos[a]

MG generalizada[b]

Clase II: debilidad leve que afecta a músculos distintos de los oculares

A: predominantemente músculos de las extremidades y axiales

B: predominantemente músculos orofaríngeos, respiratorios o ambos

Clase III: debilidad moderada que afecta a músculos distintos de los oculares

A: predominantemente músculos de las extremidades y axiales

B: predominantemente músculos orofaríngeos, respiratorios o ambos

Clase IV: debilidad grave que afecta a músculos distintos de los oculares

A: predominantemente músculos de las extremidades y axiales

B: predominantemente músculos orofaríngeos, respiratorios o ambos

Clase V: definida por la necesidad de intubación orotraqueal[c]

---

[a] La forma ocular representa el 20% del total. Se debe controlar el riesgo de desarrollar una forma generalizada durante los 2 primeros años, lo cual ocurre con frecuencia.

[b] En el grupo A puede haber debilidad de los músculos bulbares, pero no predominante, y en el B puede haber debilidad de los músculos de las extremidades, pero en menor grado. Los músculos oculares pueden estar débiles tanto en A como en B.

[c] La necesidad de sonda nasogástrica sin necesidad de intubación se debe incluir en la clase IV. La intubación que se pueda requerir en un postoperatorio no se incluye en la clase V.

Diagnóstico

El patrón característico de fatigabilidad muscular tras la realización de movimientos repetitivos por el paciente, así como su recuperación al cabo de unos minutos de reposo, permiten establecer el diagnóstico de la enfermedad. El diagnóstico se confirma mediante: administración de fármacos anticolinesterásicos, estudio electrofisiológico y, sobre todo, determinación en el suero de los AcRAch y anticuerpos anti-Musk.

La prueba del edrofonio se basa en el efecto antimiasténico rápido, pero breve del cloruro de edrofonio. Se administran 2 mg por vía intravenosa y, en caso de que no exista reacción de hipersensibilidad, 8 mg más en los siguientes 30 s. Debe producirse una mejoría franca de la debilidad muscular en 0,5-1 min, para regresar a las condiciones basales a los 4-5 min. Existen falsos negativos y, excepcionalmente, falsos positivos. Debe

desconfiarse de las mejorías «subjetivas» tras la práctica de la prueba. En ocasiones, su práctica puede ir seguida de bradicardia, náuseas, dolores abdominales y vómitos por el efecto muscarínico que puede requerir la administración de atropina. Se puede realizar la prueba utilizando piridostigmina. En este caso, se administra un comprimido de 60 mg y se evalúa la respuesta tras 30 min. No suele haber efectos muscarínicos y permite ver la respuesta al que será después el tratamiento sintomático de la enfermedad, pero el tiempo de espera para objetivar la respuesta es mayor.

En el EMG se observa decremento progresivo en la amplitud de los potenciales evocados tras estimulación eléctrica repetitiva (sensibilidad del 77%). Este fenómeno puede estar ausente cuando sólo se afecta la musculatura ocular. También resulta de interés la práctica de EMG de fibra única, en la que se puede detectar un aumento del *jitter* o intervalo interpotencial entre fibras musculares que pertenecen a una misma unidad motora (sensibilidad del 92%).

La determinación de AcRAch y de los anticuerpos anti-Musk constituye el criterio diagnóstico más importante, ya que si es positiva confirma el diagnóstico de MG. Con el empleo de antígenos humanos, el 85% de los pacientes con enfermedad generalizada y el 50% de los pacientes con miastenia ocular presentan positividad de AcRAch. En los pacientes con MG generalizada seronegativos, pero no en las formas oculares, debe investigarse la presencia de anticuerpos anti-Musk. Aunque globalmente los títulos de AcRAch no correlacionan con la gravedad de la enfermedad, individualmente constituyen un buen marcador del tratamiento, ya que los títulos disminuyen con el tratamiento inmunodepresor.

Debe buscarse siempre la existencia de timoma. Las técnicas de elección son TC y/o RM torácicas. Es recomendable asimismo analizar la función tiroidea y determinar los anticuerpos antinucleares, antitiroideos y el factor reumatoide, dado el contexto inmunológico de la enfermedad y su posible asociación a otras enfermedades inmunológicas.

El *diagnóstico diferencial* se debe hacer con los estados de fatiga emocional y la debilidad muscular histérica o simulada, así como con la distrofia oculofaríngea, las miopatías mitocondriales, la intoxicación por organofosforados, las parálisis agudas motoras oculares, como el botulismo, la polineuropatía aguda que afecta a los pares craneales y la encefalopatía

de Wernicke. La polimiositis puede recordar en algún caso a la MG, pero nunca cursa con afección ocular.

Tratamiento

Se basa en el tratamiento sintomático (anticolinesterásicos) que no actúa sobre la enfermedad y el tratamiento específico o de base de la enfermedad (timectomía, glucocorticoides, inmunodepresores). La práctica de recambio plasmático y la utilización de inmunoglobulinas endovenosas deben considerarse sólo en situaciones graves y transitorias.

Siempre hay que tener fármacos agravantes y a evitar, como aminoglucósidos, quinolonas, tetraciclinas y eritromicina, sales de litio y de magnesio, quinina, procainamida, β-bloqueantes, gadolinio, interferón γ y penicilamina, entre otros.

Tratamiento médico

Los fármacos anticolinesterásicos deben emplearse siempre en primera instancia, dada su gran efectividad y escasa toxicidad en los pacientes con AcRAch, pero en solitario consiguen únicamente remisiones en las formas oculares y las variantes poco graves de miastenia. En el 60% de los pacientes con anticuerpos anti-Musk los anticolinesterásicos son inefectivos o incluso pueden empeorar los síntomas.

Los fármacos más empleados son la neostigmina y la piridostigmina. Debe utilizarse uno u otro, pero no asociaciones de ambos, pues no mejoran los resultados. La piridostigmina provoca con menor frecuencia dolores abdominales y diarrea y las oscilaciones de su efecto terapéutico son menos acusadas.

Las dosis óptimas se deben establecer mediante control clínico. En los casos de intensidad moderada puede iniciarse el tratamiento con 60-120 mg de piridostigmina tres veces al día. Si no se consiguen los efectos terapéuticos deseados, se puede acortar en primer lugar el intervalo entre dosis a cada 4 h sin modificar la dosis total; si aun así no hay mejoría, puede aumentarse la dosis de cada toma. Si se utiliza la vía intramuscular, la dosis total debe ser la décima parte de la que recibía por vía oral, y si la administración es intravenosa, debe reducirse 30 veces. La mayoría de los

pacientes puede estabilizarse con la utilización adecuada de los fármacos anticolinesterásicos e incluso existe un porcentaje, que oscila entre el 15% y el 20%, que puede presentar una remisión espontánea. Cuando los síntomas no ceden y el paciente no puede llevar una vida relativamente normal, o aparecen con frecuencia exacerbaciones de la enfermedad, deben asociarse otras medidas terapéuticas, la timectomía o los fármacos inmunodepresores, inicialmente con glucocorticoides.

Los glucocorticoides han demostrado ser muy eficaces en el tratamiento de la miastenia. La dosis de inicio debe ser de 1 mg/kg de peso y día de prednisona que se reduce de forma progresiva y a dosis en días alternos en 3 meses, si la mejoría clínica así lo permite. En algunos casos se puede iniciar el tratamiento con un régimen de días alternos con una dosis inicial de 100 mg de prednisona. Posteriormente, y según la evolución del paciente, estas dosis pueden reducirse de forma progresiva. Se aconseja administrar glucocorticoides a dosis completas durante 3 meses antes de considerar que existe un fracaso terapéutico.

En diferentes estudios realizados no se ha demostrado que los fármacos que provocan una inmunodepresión más selectiva, como el metotrexato o la azatioprina, consigan mejores efectos que la prednisona como fármaco inicial. Sin embargo, la azatioprina, asociada a la prednisona o sola, en casos en los que la prednisona está contraindicada, es muy eficaz en el control de la miastenia generalizada, en dosis de 2-3 mg/kg de peso y día. Con ciclosporina A se han conseguido remisiones en enfermos en los que habían fracasado otras opciones. La dosis que se emplea es generalmente de 5 mg/kg de peso y día, con monitorización de su concentración plasmática y la función renal. Sucede lo mismo con micofenolato de mofetilo en dosis de 1 g/12 h o con tacrolimus a dosis de 0,10 mg/kg de peso y día. Las dosis se pueden aumentar o disminuir en función de la respuesta clínica. En casos de miastenia clase IV o V que no responden a los fármacos anteriores se han descrito mejorías muy significativas con rituximab (anticuerpo monoclonal anti-CD20) en dosis de 375 mg/m^2 semanalmente durante 4 semanas, seguido de una única infusión mensual durante 2 meses. La respuesta a rituximab es mejor en los pacientes con miastenia y anticuerpos anti-Musk. Finalmente, la ciclofosfamida oral puede ser una opción terapéutica cuando han fracasado las anteriores.

El recambio plasmático y las inmunoglobulinas humanas endovenosas en dosis elevadas se deben reservar para las crisis miasténicas y para los casos graves con falta de respuesta al tratamiento convencional. Estos tratamientos producen respuestas clínicas transitorias, por lo que su utilización sólo debe plantearse en situaciones críticas.

Tratamiento quirúrgico

Se considera que la timectomía es beneficiosa en aquellos pacientes con MG RAch+, en pacientes con timoma y en menor grado en pacientes seronegativos.

La timectomía está indicada en aquellos pacientes con MG con AcRACh+ y una edad comprendida entre los 18 y los 60 años. En los pacientes con timoma, la timectomía se debe realizar independientemente de la edad del paciente. En los pacientes con una MG-MuSK, no se ha demostrado efecto beneficioso alguno. La técnica que se utiliza actualmente es la toracoscopia y sólo se realiza la toracotomía si durante la intervención se considera necesaria.

La timectomía, no parece indicada en las formas oculares puras, en adolescentes o en ancianos. Cuando se practica la timectomía se aconseja mantener la dosis de anticolinesterásicos hasta el día de la cirugía, en el que debe suspenderse toda la medicación. Si los pacientes recibían además tratamiento con prednisona antes de la intervención, se administrarán dosis equivalentes por vía parenteral. Cuando lo permita el postoperatorio, en la actualidad en menos de 12-24 h tras la intervención quirúrgica, debe reiniciarse el tratamiento oral precirugía con piridostigmina y demás fármacos.

Crisis miasténica y crisis colinérgica

Las crisis miasténicas son raras en los enfermos tratados de forma adecuada (se producen en cerca del 10% de los pacientes). No debe olvidarse, sin embargo, que fármacos ya mencionados (antimicrobianos) y situaciones como el ejercicio físico intenso, las emociones fuertes, las infecciones y el parto pueden agravar la sintomatología. Las crisis miasténicas son frecuentes en los pacientes con anticuerpos anti-Musk. En su manejo es

imprescindible mantener la función respiratoria con intubación traqueal y ventilación asistida si es necesario, además de neostigmina intramuscular o recambio plasmático.

Es frecuente que los pacientes tratados con fármacos anticolinesterásicos presenten efectos colinérgicos leves como dolores cólicos, diarreas y náuseas. Sin embargo, cuando aparecen vómitos, sudoración, hipersalivación, lagrimeo, miosis y palidez, es muy probable que se estén alcanzando la crisis colinérgica. El índice más fiable es el diámetro pupilar, que no debe ser menor de 2 mm con luz ambiental. En casos graves aparece bradicardia, hipotensión, confusión y coma. Para evitar estos efectos es aconsejable la utilización de atropina (0,3-0,6 mg).

Formas especiales de miastenia

Miastenia neonatal

Uno de cada siete hijos nacidos vivos de madre con miastenia presenta enfermedad neonatal. El síntoma más llamativo puede ser la dificultad para cogerse al pezón y para la succión mamaria o la disminución en los movimientos espontáneos o en el llanto. En casos excepcionales, los niños presentan parálisis respiratoria y mueren. En los que sobreviven, la enfermedad se autolimita en 1-12 semanas sin ulteriores recaídas. Durante la enfermedad se pueden administrar inicialmente medicamentos anticolinesterásicos, aunque lo más importante es conseguir una nutrición adecuada. Esta transitoriedad sugiere en gran medida la transmisión madre-hijo de un factor responsable de la enfermedad, habiéndose detectado AcRAch en la leche materna. No se ha encontrado relación entre la gravedad de la enfermedad de la madre y la gravedad de la miastenia neonatal.

Miastenia asociada a otras enfermedades

El 15%-20% de los pacientes con MG presentan enfermedades tiroideas, entre las que se incluyen hipotiroidismo e hipertiroidismo e incluso formas eutiroideas de tiroiditis (identificadas por la existencia de anticuerpos).

Otras enfermedades emparentadas genética o inmunológicamente con la MG son la artritis reumatoide, la espondilitis anquilopoyética, la anemia perniciosa, el lupus eritematoso sistémico, el pénfigo, la colitis ulcerosa, la sarcoidosis, el síndrome de Sjögren y la enfermedad del injerto contra el receptor (EICR) crónica tras un trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Síndromes miasténicos

Síndrome de Eaton-Lambert

El síndrome miasteniforme más característico es el *síndrome de Eaton-Lambert*. Se trata de un trastorno adquirido autoinmune de la transmisión neuromuscular en el que la amplitud del potencial de acción se halla reducida, pero tras estimulación repetitiva se incrementa hasta llegar a ser varias veces superior al original. En el suero de estos pacientes se han detectado autoanticuerpos frente a los canales de calcio dependientes del voltaje (VGCC) de la terminal presináptica.

Aproximadamente en el 60% de los pacientes, el síndrome se asocia a un cáncer, habitualmente un carcinoma de pulmón de células pequeñas. El *cuadro clínico* suele preceder al diagnóstico del tumor. La presencia de anticuerpos anti-SOX1 además de los VGCC sugiere la presencia de una neoplasia de base. En el resto, el síndrome suele ser idiopático y, en general, se asocia a otras enfermedades autoinmunes.

Los pacientes presentan debilidad proximal y fatigabilidad, sobre todo de las piernas. Característicamente, la fuerza muscular está disminuida tras el reposo, pero mejora después de las primeras contracciones. Puede existir ptosis palpebral, aunque la afección ocular y la disartria son poco frecuentes. En el 80% de los casos existe disfunción autónoma (sequedad de boca, hipotensión ortostática, impotencia y trastornos pupilares). Los reflejos osteotendinosos son hipoactivos, pero pueden normalizarse transitoriamente tras la contracción muscular voluntaria.

El *diagnóstico* se establece por los datos clínicos, el EMG que muestra un patrón incremental característico tras la estimulación repetitiva a frecuencias altas y la determinación de anticuerpos anti-VGCC. El tratamiento sintomático con piridostigmina es menos eficaz que en la MG. La 3,4-diaminopiridina (amifampridina), que facilita la liberación de acetilcolina, a dosis máximas de 80-100 mg/día repartido en cuatro dosis, puede mejorar los síntomas. En los casos paraneoplásicos, el tratamiento específico del tumor mejora el síndrome. El *tratamiento* de elección en los casos idiopáticos es la administración de inmunodepresores a largo plazo

como prednisona o azatioprina (dosis como en MG). Se han descrito también buenas respuestas con la administración repetida de inmunoglobulinas endovenosas o recambio plasmático.

Síndromes miasténicos congénitos

Las miastenias congénitas incluyen un grupo heterogéneo de enfermedades raras donde se altera la transmisión de las señales a nivel de la unión neuromuscular, por mutaciones en una o varias proteínas. La forma de herencia es autosómica recesiva o dominante, según el gen alterado. De esto también depende la zona o región de la unión neuromuscular que se altere, y de ahí su clasificación en presináptica, postsináptica y sináptica.

Por lo general la enfermedad debuta durante la infancia, pero en algunos casos pueden manifestarse en la edad adulta. Su diagnóstico se realiza en base a la clínica, los hallazgos electrofisiológicos y el estudio molecular.

La respuesta a los anticolinesterásicos es buena y especialmente está indicada en los casos de afectación sináptica o postsináptica, mientras que en las formas presinápticas los pacientes pueden empeorar notablemente tras su uso. En estos casos se ha intentado el tratamiento con efedrina en un escaso grupo de pacientes con respuesta favorable o también con fluoxetina. La 3,4 diaminopiridina se reserva como tratamiento complementario en los casos de afectación postsináptica.

Bibliografía especial

Gilhus NE. Myasthenia Gravis. *N Engl J Med*. 2016;375(26):2570–2581.

Querol L, Illa I. Myasthenia gravis and the neuromuscular junction. *Curr Opin Neurol*. 2013;26:459–465.

Sabater L, Titulaer M, Saiz A, Verschuuren J, Güre AO, Graus F. SOX1 antibodies are markers of paraneoplastic Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neurology*. 2008;70:924–928.

Sanders DB, Wolfe GI, Benatar M, Evoli A, Gilhus NE, Illa I, et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis Executive summary. *Neurology*. 2016;0:419–426.

Wolfe GI, Kaminski HJ, Aban IB, Minisman G, Kuo HC, Marx A, et al. Randomized Trial of Thymectomy in Myasthenia Gravis. *N Engl J Med*. 2016;375(6):511–522.

Bibliografía general

Argov Z, Latronico N. Neuromuscular complications in intensive care patients. *Handb Clin Neurol*. 2014;121:1673–1685.

Armstrong MJ, Gronseth G, Anderson DC, Biller J, Cucchiara B, Dafer R, et al. Summary of evidence-based guideline: periprocedural management of antithrombotic medications in patients with ischemic cerebrovascular disease: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2013;80:2065–2069.

Atlas SW. *Magnetic Resonance Imaging of the Brain and Spine*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009.

Barohn RJ, Dimachkie MM, Jackson CE. A pattern recognition approach to patients with a suspected myopathy. *Neurol Clin*. 2014;32:569–593.

Brouwer MC, van de Beek D. Management of bacterial central nervous system infections. *Handb Clin Neurol*. 2017;140:349–364.

Chung T, Prasad K, Lloyd TE. Peripheral neuropathy: clinical and electrophysiological considerations. *Neuroimaging Clin N Am*. 2014;24:49–65.

Connolly Jr ES, Rabinstein AA, Carhuapoma JR, Derdeyn CP, Dion J, Higashida RT, et al. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2012;43:1711–1737.

Dalakas M. Inflammatory muscle diseases. *N Engl J Med*. 2015;372:1734–1747.

de Silva R, Greenfield J, Cook A, Bonney H, Vallortigara J, Hunt B, et al. Guidelines on the diagnosis and management of the progressive ataxias. *Orphanet J Rare Dis*. 2019;14(1):51.

Domingo-Horne RM, Salajegheh MK. An Approach to Myopathy for the Primary Care Clinician. *Am J Med*. 2018;131(3):237–243.

Elger CE, Hoppe C. Diagnostic challenges in epilepsy: seizure under-reporting and seizure detection. *Lancet Neurol*. 2018;17(3):279–288.

Frohman EM, Wingerchuk DM. Transverse Myelitis. *N Engl J Med*. 2010;363:564–572.

García-Moncó JC. *CNS Infections. A Clinical Approach*. London: Springer-Verlag; 2014.

Guerrini R, Dobyns WB. Malformations of cortical development: clinical features and genetic causes. *Lancet Neurol*. 2014;13(7):710–726.

Hansberger RH, Osborn AG, Macdonald AJ, Ross JS. *Diagnostic and surgical imaging anatomy. Brain, Head and neck, and Spine*. Salt Lake City: Amirsys Inc; 2006.

Hardiman O, van den Berg LH, Kiernan MC. Clinical diagnosis and management of amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2011;7:639–649.

International Multiple Sclerosis Genetics Consortium, Wellcome Trust Case Control Consortium 2; Sawcer S, Hellenthal G, Pirinen M, Spencer CC, Patsopoulos NA, Moutsianas L, et al. Genetic risk and a primary role for cell-mediated immune mechanisms in multiple sclerosis. Nature 2011; 476:214-9.

Jankovic J, Tolosa E. *Parkinson's Disease and Movement Disorders*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2015.

Jim KK, Brouwer MC, van der Ende A, van de Beek D. Subdural empyema in bacterial meningitis. *Neurology*. 2012;79:2133–2139.

Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014;45:2160–2236.

Korf BR, Bebin EM. Neurocutaneous Disorders in Children. *Pediatr Rev*. 2017;38(3):119–128.

Krygger MH, Roth T, Dement WC. *Principles and practice of sleep medicine*. 5th ed. New York: WB Saunders; 2010.

Leise MD, Poterucha JJ, Kamath PS, Kim RS. Management of the hepatic encephalopathy in the hospital. *Mayo Clin Proc*. 2014;89:241–253.

Leypoldt F, Armangue T, Dalmau J. Autoimmune encephalopathies. *Ann N Y Acad Sci*. 2015;1338:94–114.

Marois C, Quirins M, Hermann B, Mouri S, Bouzbib C, Rudler M, et al. Metabolic encephalopathies. *Rev Med Interne*. 2019;40(2):88–97.

Mettler FA, Guiberteau MJ. *Essentials of Nuclear Medicine Imaging*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier/Saunders; 2012.

Parikh S, Goldstein A, Koenig MK, Scaglia F, Enns GM, Saneto R, et al. Diagnosis and management of mitochondrial disease: a consensus statement from the Mitochondrial Medicine Society. *Genet Med*. 2015;17:689–701.

Pitceathly RD, McFarland R. Mitochondrial myopathies in adults and children: management and therapy development. *Curr Opin Neurol*. 2014;27:576–582.

Poduri A, Evrony GD, Cai X, Walsh CA. Somatic mutation, genomic variation, and neurological disease. *Science*. 2013;341:1237758.

Sharp LJ, Haller RG. Metabolic and mitochondrial myopathies. *Neurol Clin*. 2014;32:777–799.

Sivera R, Sevilla T, Vílchez JJ, Martínez-Rubio D, Chumillas MJ, Vázquez JF, et al. Charcot-Marie-Tooth disease: Genetic and clinical spectrum in a Spanish clinical series. *Neurology*. 2013;81:1617–1625.

Sonneville R, Ruimy R, Benzonana N, Riffaud L, Carsin A, Tadié JM, ESCMID Study Group for Infectious Diseases of the Brain (ESGIB)et al. An update on bacterial brain abscess in immunocompetent patients. *Clin Microbiol Infect*. 2017;23(9):614–620.

Spencer DD, Gerrard JL, Zaveri HP. The roles of surgery and technology in understanding focal epilepsy and its comorbidities. *Lancet Neurol*. 2018;17(4):373–382.

Turner MR, Hardiman O, Benatar M, Brooks BR, Chio A, de Carvalho M, et al. Controversies and priorities in amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet Neurol*. 2013;12:310–322.

Wallace SE, Bird TD. Molecular genetic testing for hereditary ataxia: What every neurologist should know. *Neurol Clin Pract*. 2018;8(1):27–32.

Zarranz JJ. *Neurología*. 5.ª ed. Barcelona: Elsevier; 2012.

Zerr I, Hermann P. Diagnostic challenges in rapidly progressive dementia. *Expert Rev Neurother*. 2018;18(10):761–772.

SECCIÓN XIII
Psiquiatría

I. Grande I Fullana

M. Bernardo Arroyo
J. Castro Fornieles
J. Cuevas Esteban
J. de Pablo Rabassó
M. A. Fullana Rivas
L. Garcia-Esteve
E. Gómez Gil
M. González Tugas
I. Grande i Fullana
A. Gual Solé
F. Gutiérrez Ponce de León
G. Masana Montejo
J. C. Pascual Mateos
A. Roca Lecumberri
E. Vieta Pascual

Capítulo 190: Fundamentos para el diagnóstico y tratamiento en psiquiatría
Capítulo 191: Trastornos de la personalidad
Capítulo 192: Esquizofrenia y trastornos relacionados
Capítulo 193: Trastornos depresivos y bipolares
Capítulo 194: Trastornos de ansiedad
Capítulo 195: Sexo y género
Capítulo 196: Consumo de sustancias adictivas

Capítulo 197: Trastornos de la conducta alimentaria
Capítulo 198: Psiquiatría de enlace
Capítulo 199: Trastornos neurocognitivos y conducta
Capítulo 200: Psiquiatría perinatal

190

Fundamentos para el diagnóstico y tratamiento en psiquiatría

E. Vieta Pascual

I. Grande I Fullana

Psiquiatría y medicina

La psiquiatría es una especialidad médica dedicada al estudio de los trastornos mentales con el objetivo de prevenir, evaluar, diagnosticar, tratar y rehabilitar a las personas diagnosticadas de trastornos mentales asegurando la máxima autonomía e integración en la sociedad posible. La psiquiatría se basa en el conocimiento científico, como el resto de las ramas de la medicina, focalizándose en los procesos nerviosos centrales que sustentan la actividad psíquica. Por un lado, se centra en el estudio y tratamiento de los trastornos mentales como pueden ser los trastornos de personalidad, la esquizofrenia y trastornos relacionados, los trastornos depresivos y bipolares, los trastornos de ansiedad, los trastornos por consumo de sustancias adictivas o los trastornos de la conducta alimentaria. Por otro lado, también atiende las repercusiones psiquiátricas como el síndrome confusional, las alteraciones neurocognitivas o las alteraciones conductuales secundarias a enfermedades de otras especialidades médico-quirúrgicas como pueden ser las derivadas de la enfermedad de Parkinson.

Hasta el inicio del siglo XXI tal vez la psiquiatría haya sido una de las especialidades más denostadas en el campo de la medicina con una financiación escasa, relegada a hospitales aislados e inhóspitos e incluso utilizada con fines políticos represivos. Sin embargo, la eclosión de la investigación en el campo de las neurociencias a finales del siglo XX e inicios del siglo XXI ha permitido un gran avance en el conocimiento de las enfermedades mentales y su tratamiento. Al mismo tiempo que este progreso se ha producido, el impacto que las enfermedades mentales tienen en la sociedad, sobre todo de países desarrollados, ha sido más evidente. Cinco de las 10 causas de mayor discapacidad a nivel mundial son condiciones psiquiátricas: la depresión, el trastorno por consumo de alcohol, el trastorno bipolar, la esquizofrenia y el trastorno obsesivo-compulsivo. Además, se estima que en 2020 la depresión pueda llegar a ser la segunda causa de mayor carga debida a una enfermedad después de las enfermedades cardíacas isquémicas. Asimismo, el suicidio es una de las mayores causas de mortalidad en gente joven, incrementándose de forma dramática en la población adolescente. Se refiere que por cada suicidio

consumado han existido 20 intentos autolíticos y que en la población entre 15 y 29 años el suicidio es la segunda causa de muerte en Europa, por detrás de los accidentes de tráfico.

Dado el efecto que tienen los trastornos mentales en nuestra sociedad, es de vital importancia la integración de las personas a las que se les ha diagnosticado uno de estos trastornos en la comunidad. Este hecho es esencial para luchar contra el estigma asociado a las enfermedades mentales muchas veces basado en el desconocimiento de estos trastornos. La incipiente lucha iniciada hace pocos años contra el estigma y la discriminación de las enfermedades mentales tanto a nivel social como a nivel laboral está ayudando a reducir el sufrimiento y la carga que producen estas enfermedades no sólo en los pacientes, sino también tanto en sus familiares y allegados como en la sociedad en general.

Etiología de las enfermedades mentales

Los trastornos psiquiátricos, con la excepción de los trastornos cerebrales con etiología bien definida como, por ejemplo, la demencia por cuerpos de Levy, son predominantemente trastornos del funcionamiento cerebral. Por ello, rara vez se observan cambios groseros a nivel anatomopatológico o a partir de otras pruebas complementarias como la neuroimagen. No obstante, sí que se conocen factores desencadenantes de trastornos mentales, como puede ser el consumo de cánnabis.

En muchos trastornos psiquiátricos se han sugerido alteraciones de uno o varios sistemas de neurotransmisión de las vías dopaminérgicas, serotoninérgicas y noradrenérgicas, así como también de las vías glutamatérgicas y colinérgicas. De hecho, los diferentes fármacos que se utilizan en la práctica diaria actúan en estas vías. También en los últimos años se están estudiando las vías vinculadas a la neuroplasticidad, el estrés oxidativo y las vías relacionadas con la respuesta inmune y la inflamación. Estas alteraciones no tienen aún un correlato claro en la neuroimagen. No obstante, esto no quiere decir que los descubrimientos que se están realizando en el campo de la neuroimagen funcional en la actualidad no puedan desempeñar en un futuro reciente un papel fundamental en el diagnóstico psiquiátrico.

En el campo de la genética, se están consiguiendo identificar genes vinculados con trastornos mentales gracias a estudios en red a nivel mundial. Sin embargo, este campo se halla todavía en una fase embrionaria, sin capacidad de diagnosticar una enfermedad a partir de una alteración genética. En parte esto es debido a que los trastornos mentales son causados mayoritariamente por una relación estrecha entre el gen y el ambiente, es decir, a partir de relaciones que se explican mediante la epigenética. Por ello, el impacto que los factores desencadenantes puedan tener en el desarrollo de la enfermedad depende también de las características del individuo. Las formas de afrontar los problemas o los eventos que padecen las personas a lo largo de su vida tienen un papel fundamental en el inicio y evolución de los trastornos mentales.

Anamnesis y exploración del estado mental

Ante todo, el paciente psiquiátrico debe ser evaluado igual que cualquier otro paciente médico. Más aún considerando que la anamnesis y exploración psiquiátrica no difiere sustancialmente de la médica, en la que se evalúan los antecedentes médicos y se realiza una exploración en relación con ellos. Siempre que sea posible y el paciente lo autorice, obtener información de allegados suele enriquecer la anamnesis y la exploración, así como conocer la psicobiografía del paciente. El examen del estado mental sigue una metodología rigurosa como el resto de las exploraciones en medicina. Sus pasos se enumeran en el cuadro 190-1. Una vez realizado, el clínico deberá discernir si la clínica presentada es motivada por un agente externo (consumo de tóxicos, enfermedad médica o tratamiento de base) o un trastorno mental.

Cuadro 190-1 **Esquema del examen del estado mental**

1. Estado sensorio (obnubilación, orientación en tiempo, espacio y persona, atención, memoria a corto, largo plazo)
2. Actitud y conducta del paciente (colaboradora, pueril, con sobreactivación emocional)
3. Contacto (poco sintónico, escaso contacto ocular)
4. Psicomotricidad (hipomimia, catatonía)
5. Estado emocional, anímico y afectivo (ansiedad sostenida o en paroxismos, hipertimia, hipotimia, labilidad emocional, reactividad emocional, congruencia afectiva)
6. Pensamiento:
    a. Curso (taquipsiquia o bradipsiquia, circunstancialidad, tangencialidad, descarrilamientos)
    b. Contenido (pobreza ideatoria, obsesividad, delirio)
7. Habla (aumento de la presión del habla, aumento de la latencia de respuesta, ecolalia)

8. Alteraciones sensoperceptivas (alucinaciones auditivas, visuales, cenestésicas)
9. Orexia y ritmos biológicos (disminución de las necesidades del sueño, insomnio)
10. Ideación suicida (ideación tanática o suicida estructurada, planificada, de alta o baja letalidad, intencionalidad, crítica del evento)
11. Introspección y juicio (consciencia de enfermedad y voluntad de seguir tratamiento)

Exploraciones complementarias

Las siguientes exploraciones complementarias son las más utilizadas en el campo de la salud mental:

- *Pruebas de laboratorio:* las analíticas ayudan a descartar organicidad y a tratar el origen del episodio, como puede ser al determinar hipotiroidismo, en especial, el hipotiroidismo subclínico. Asimismo, el despistaje de consumo de tóxicos en controles rutinarios de orina es fundamental en el seguimiento de pacientes consumidores. Por otro lado, las determinaciones analíticas son necesarias cuando se toman ciertos fármacos. Es el caso de los controles hematológicos en el tratamiento con clozapina y las determinaciones de niveles séricos en el tratamiento con antidepresivos (imipramina, nortriptilina) o estabilizadores del ánimo (carbonato de litio, ácido valproico) para valorar si los niveles del fármaco están en rango terapéutico. Algunas encefalitis autoinmunes debutan con sintomatología psiquiátrica y ante su sospecha está indicada una punción lumbar y determinación de anticuerpos en líquido cefalorraquídeo.
- *Neuroimagen:* la prueba de imagen más solicitada es la RM cerebral, en la que a veces se puede ampliar el estudio con espectroscopia para conocer la actividad metabólica cerebral o con TC de emisión monofotónica para identificar patrones de flujo sanguíneo. En el cuadro 190-2 se describen las situaciones en que la solicitud de una exploración de neuroimagen está indicada en pacientes con trastornos mentales.
- *Test psicológicos:* las evaluaciones por parte de psicólogos clínicos son esenciales a la hora de realizar un diagnóstico psiquiátrico y un seguimiento óptimo de los pacientes con trastornos mentales. Las pruebas más utilizadas son los *test psicométricos* y los *test neuropsicológicos.* Los primeros evalúan la personalidad y sus rasgos temperamentales delimitando los márgenes patológicos. Los test psicométricos más habituales son el *Cuestionario de*

Personalidad de Eysenck (EPQ), el *Cuestionario de Temperamento y Carácter de Cloniger* (TCI), así como el *Inventario Multifásico de la Personalidad de Minnesota* (MMPI). En cuanto a los segundos, estos ahondan más en la capacidad de ejecución cerebral evaluando funciones donde el lóbulo frontal juega un papel crucial. Estas funciones son la planificación, la flexibilidad cognitiva y el razonamiento lógico, así como la memoria, la atención y el lenguaje. Los test neuropsicológicos más empleados son la *Escala de Wechsler de Inteligencia, el Test de Aprendizaje Verbal de California, el Trail Making Test, el Test de Clasificación de Cartas de Wisconsin* y *el Test de Stroop*.

- *Escalas clínicas:* los psiquiatras utilizan en la práctica clínica diferentes tipos de escalas para evaluar la gravedad y evolución de la enfermedad mental. Ejemplos de estas escalas son: la escala de los síndromes positivos y negativos de la esquizofrenia (PANSS), las escalas de evaluación de depresión de Hamilton (HDRS) o de Montgomery-Asberg (MADRS), la escala de valoración de la manía de Young (YMRS) o la escala de obsesiones y compulsiones de Yale-Brown (Y-BOCS). Asimismo, también se utilizan escalas para evaluar el funcionamiento de los pacientes, es decir, la capacidad de realizar tareas rutinarias. En este ámbito la escala de valoración general del funcionamiento (GAF) o el test corto de valoración del funcionamiento (FAST) son los más utilizados.

Cuadro 190-2 Indicaciones de las pruebas de neuroimagen en psiquiatría

Primer episodio psicótico
Trastorno mental de inicio después de los 50 años
Crisis convulsivas con síntomas psiquiátricos
Síntomas psiquiátricos «atípicos»
Deterioro cognitivo/demencia
Catatonía y trastornos del movimiento

Diagnóstico

El diagnóstico en medicina se suele realizar a partir de la historia clínica del paciente identificando signos y síntomas que configuran síndromes. Las pruebas complementarias sirven posteriormente para confirmar la hipótesis diagnóstica. En el caso de la psiquiatría, las pruebas complementarias no sirven para hacer un diagnóstico etiopatogénico, por el momento, sino para descartar una posible enfermedad orgánica de base del trastorno. Por ello, el diagnóstico se sigue haciendo a partir de criterios clínicos puramente descriptivos. Los diagnósticos están recogidos en los sistemas de clasificación. Los más conocidos son: la *Clasificación Internacional de Enfermedades*, versión undécima (CIE-11), elaborada por la Organización Mundial de la Salud y que integra todas las enfermedades médicas, y el *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales*, versión quinta (DSM-5®), elaborado por la *American Psychiatric Association.* En el cuadro 190-3 se exponen las categorías diagnósticas contenidas en la CIE-11, mientras que en el cuadro 190-4 se listan las categorías diagnósticas según el DSM-5®.

Cuadro 190-3 Clasificación de los trastornos mentales y del comportamiento según la CIE-11

1. Trastornos del neurodesarrollo
2. Esquizofrenia u otros trastornos psicóticos primarios
3. Catatonía
4. Trastornos del estado de ánimo
5. Trastornos de ansiedad o relacionados con el miedo
6. Trastornos obsesivo-compulsivos y otros trastornos relacionados
7. Trastornos específicamente asociados al estrés
8. Trastornos disociativos
9. Trastornos del comportamiento alimentario
10. Trastornos de eliminación
11. Trastornos de distrés corporal o de la experiencia corporal

12. Trastornos debidos al consumo de sustancias o a comportamientos adictivos
13. Trastornos del control de impulsos
14. Trastornos de comportamiento disruptivo y disocial
15. Trastornos de personalidad y rasgos relacionados
16. Trastornos parafílicos
17. Trastornos facticios
18. Trastornos neurocognitivos
19. Trastornos mentales o del comportamiento asociados con el embarazo, el parto o el puerperio
20. Síndromes secundarios mentales o del comportamiento asociados con enfermedades o trastornos clasificados en otra parte

Cuadro 190-4 Clasificación de los trastornos mentales y del comportamiento según el DSM-5®

1. Trastornos del neurodesarrollo
2. Espectros de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos
3. Trastorno bipolar y trastornos relacionados
4. Trastornos depresivos
5. Trastornos de ansiedad
6. Trastorno obsesivo-compulsivo y trastornos relacionados
7. Trastornos relacionados con traumas y factores de estrés
8. Trastornos disociativos
9. Trastorno de síntomas somáticos y trastornos relacionados
10. Trastornos de la conducta alimentaria y de la ingesta de alimentos
11. Trastornos de la excreción
12. Trastornos del sueño-vigilia
13. Disfunciones sexuales
14. Disforia de género
15. Trastornos destructivos, del control de impulsos y de la conducta
16. Trastornos relacionados con sustancias y trastornos adictivos
17. Trastornos neurocognitivos
18. Trastornos de la personalidad
19. Trastornos parafílicos

20. Otros trastornos mentales
21. Trastornos motores inducidos por medicamentos y otros efectos adversos de los medicamentos
22. Otros problemas que pueden ser objeto de atención clínica

---

Reproducción autorizada por Editorial Médica Panamericana, S.A., en nombre de la Asociación Americana de Psiquiatría. *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales DSM-5*®, 5.ª ed. ©2014, American Psychiatric Association. Todos los derechos reservados.

Tratamiento y prevención

El tratamiento de los trastornos psiquiátricos se sustenta en las terapias farmacológicas, las terapias psicológicas y las terapias biofísicas. Dentro de las primeras están los fármacos antidepresivos, ansiolíticos, antipsicóticos y los estabilizadores del ánimo. En cuanto a las segundas se hallan terapias como la psicoeducación, la terapia cognitivo-conductual y la terapia familiar, la mayor parte de las veces indicadas como tratamiento adyuvante al tratamiento farmacológico. Las terapias biofísicas se relegan para casos de resistencia farmacológica. En este último grupo se encuentran la estimulación cerebral profunda y la terapia electroconvulsiva (TEC). La TEC está largamente estigmatizada por la sociedad y en algunos países no está aún autorizada su administración a pesar de ser una de las terapias más efectivas en el campo de la psiquiatría.

Aunque la prevención primaria en psiquiatría es prácticamente inexistente, la prevención secundaria es esencial para evitar una evolución tórpida de la enfermedad. Una regularidad en los hábitos de la vida diaria y evitar el consumo de tóxicos es de vital importancia para prevenir el desarrollo de trastornos mentales.

Bibliografía especial

American Psychiatric Association *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-5®)*. 5.ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2014.

Organización Mundial de la Salud. Clasificación de trastornos mentales y del comportamiento (CIE-11), 11.ª ed. Disponible en: https://icd.who.int/browse11/l-m/en (Acceso el 17 de mayo de 2019.)

Vallejo Ruiloba J. *Introducción a la psicopatología y la psiquiatría*. 8.ª ed. Barcelona: Elsevier Masson; 2015.

191

Trastornos de la personalidad

F. Gutiérrez Ponce de León

J.C. Pascual Mateos

Introducción

La variación es una característica intrínseca de todos los sistemas biológicos. De la misma manera que no hay dos hígados iguales, los individuos de una misma especie presentan, dentro de los límites que permite su capacidad para sobrevivir y reproducirse, diferencias duraderas en su estilo de adaptarse al medio. Esta diversidad incluye necesidades, metas vitales, reacciones emocionales o creencias dispares, así como maneras idiosincrásicas de interpretar la realidad y afrontar las adversidades. La estabilidad temporal de estos estilos de funcionamiento induce a suponer que dependen de peculiaridades estructurales del individuo, y la evidencia revela que son determinantes para sus posibilidades de adaptación exitosa.

Dimensiones básicas de la personalidad normal y patológica

Las innumerables maneras en las que los sujetos difieren pueden organizarse en términos de una cantidad limitada de constructos. Se trata de dimensiones que reflejan diferencias individuales en la sensibilidad e intensidad de distintos mecanismos cerebrales de adaptación al entorno, como son los sistemas de alarma, recompensa, afiliación o control conductual. Estas dimensiones temperamentales son heredables en un 40%, son observables desde la infancia, tienen su equivalente en otras especies y, aunque no abarcan el ámbito completo de la personalidad normal y patológica, constituyen sus fundamentos. Las taxonomías dimensionales han desplazado a las categorías diagnósticas tradicionales, ya que reflejan mejor la naturaleza y la organización interna de la personalidad. Los trastornos de la personalidad (TP) se consideran actualmente variantes extremas de estas dimensiones básicas y sus combinaciones.

Neuroticismo o afectividad negativa frente a estabilidad

Esta dimensión refleja la variación en los mecanismos psicobiológicos que identifican y reaccionan a situaciones de incertidumbre, amenaza o pérdida. Los individuos *neuróticos* presentan un umbral reducido para la detección de peligros, un incremento de la atención vigilante y la inhibición conductual, y emociones aversivas frecuentes, intensas y duraderas: ansiedad, tristeza, culpa, vergüenza, ira, asco, etc. En el extremo opuesto, los sujetos emocionalmente *estables* son despreocupados y experimentan respuestas emocionales tenues y efímeras. El neuroticismo se ha vinculado a la actividad de diversos neurotransmisores (noradrenalina, serotonina, GABA) y a estructuras como el sistema septohipocámpico, el hipotálamo lateral, la amígdala, el córtex prefrontal y el córtex cingulado anterior. La hiperfunción del sistema de alarma es el más importante factor de riesgo para presentar psicopatología, esencialmente depresión y ansiedad, pero

también adicciones, trastornos alimentarios o psicosis. Igualmente, muchos TP no son sino distintas presentaciones del neuroticismo, solo o en combinación con otros rasgos. Por ejemplo, los sujetos *evitadores* y *dependientes* presentan una visión infausta de sí mismos y sobreestiman la peligrosidad del entorno. Sin embargo, el temor de los primeros es moverse por el escenario social donde pueden ser objeto de escrutinio y enjuiciamiento, por lo que acaban parapetándose en un micromundo seguro que en ocasiones se circunscribe al domicilio. Los sujetos *dependientes*, en cambio, temen ser abandonados, se sienten desamparados si han de apañarse solos, y se anulan como individuos para subordinarse a alguien que cuide de ellos. También los sujetos *paranoides* presentan un sistema de alarma hiperestésico: desconfían de las intenciones de los demás, creen estar recibiendo un trato injusto o degradante, y reaccionan a ofensas o traiciones en las que sólo ellos reparan. Dependiendo de su nivel de *antagonismo*, terminan adoptando actitudes querulantes y generando conflictos allí por donde pasan. Finalmente, el neuroticismo supone un riesgo para la salud. A través de diversos mecanismos todavía mal conocidos (activación crónica del sistema de alarma, disrupción del sueño, adicciones, etc.) incrementa el riesgo de problemas cardíacos, inmunes, respiratorios o gastrointestinales, entre otros. Su coste sanitario es casi igual que el de las enfermedades físicas más comunes y dobla al de las enfermedades mentales.

Asocialidad frente a extraversión

Refleja diferencias interindividuales en la actividad de sistemas motivacionales, mediados por la actividad dopaminérgica mesolímbica, que guían la búsqueda y la aproximación conductual a incentivos y a estímulos novedosos o sociales. Los sujetos *extravertidos* gustan de la estimulación ambiental, se motivan intensamente por objetivos (que pueden olvidar con la misma rapidez), tienden a experimentar emociones positivas como deseo, excitación o entusiasmo, y son activos, energéticos y sociables. En cambio, los *introvertidos* evitan la estimulación externa, presentan baja capacidad de incentivación, son rutinarios y parsimoniosos, y se saturan pronto en las situaciones sociales. Los sujetos con formas extremas de introversión —*asocialidad*, *desapego* o *esquizoidía*— destacan por su aparente vaciedad,

puesto que carecen de un aparato motivador que regule su conducta. Son solitarios, distantes e inexpresivos, carecen de intereses (incluido el sexo) y no parecen extraer ninguna satisfacción de las relaciones interpersonales.

Desinhibición frente a compulsividad

La *desinhibición* refleja un bajo umbral para el paso al acto y se asocia a una hipoactividad serotoninérgica. Produce dificultad para postergar cualquier satisfacción o impulso, búsqueda imprudente de emociones fuertes y baja tolerancia a la rutina. En combinación con el *antagonismo* facilita la conducta violenta y, sumada al *neuroticismo*, las automutilaciones y el suicidio. En el extremo opuesto se encuentran los sujetos rígidos, necesitados de orden y normas, tendentes a actuar según un plan y mejor equipados, en definitiva, para desatender impulsos transitorios y alcanzar metas a largo plazo. En su extremo, la *compulsividad* o el TP *obsesivo-compulsivo* se caracterizan por la tendencia a la cavilación, el perfeccionismo y la escrupulosidad, la inflexibilidad mental y la necesidad dogmática de que todo esté bajo control.

Antagonismo frente a amabilidad

En aves y mamíferos, el sistema de afiliación promueve y mantiene los vínculos a largo plazo, el cuidado mutuo y la cohesión grupal, lo que hace necesarios mecanismos que prevengan o amortigüen los conflictos y posibiliten la convivencia. Además del sistema serotoninérgico, los neuropéptidos oxitocina y vasopresina se han relacionado con la iniciación de ciertas conductas afiliativas, mientras que los receptores opioides μ parecen mediar el mantenimiento de vínculos afectivos a largo plazo. El córtex prefrontal, el córtex cingulado anterior y la ínsula se han asociado a la conducta social y la empatía. Los sujetos *amables*, con fuertes mecanismos cooperativos, tienen una visión benevolente de sus congéneres, son cálidos y empáticos, se comportan de manera altruista, reprimen la agresión y se inclinan por las relaciones duraderas. Los sujetos *antagonistas* presentan una hipofunción de estos mecanismos: atienden únicamente a sus propias necesidades y propósitos, son insensibles al sufrimiento ajeno, basan sus relaciones en el oportunismo y la explotación, y presentan un bajo

umbral para la crueldad o la violencia. Encontramos aquí a los sujetos con TP *narcisista*, caracterizados por su arrogancia, sentimiento de autoimportancia y exigencia despótica de admiración o subordinación. En los sujetos con TP *antisocial* concurren un desmesurado *antagonismo* —que incluye la utilización sistemática de la mentira y el engaño y el desprecio por la ley, la moral y los derechos ajenos— y una pronunciada *desinhibición*, manifestada por la constante subestimación del riesgo, la presencia de conductas irreflexivas y temerarias, y el consumo de tóxicos.

Psicoticismo frente a lucidez

También denominada *esquizotipia*, esta dimensión recoge el funcionamiento de sujetos que presentan experiencias perceptivas extrañas, en ocasiones alucinatorias, y sostienen convicciones inusuales y de escaso fundamento racional (p. ej., existencia de poderes ocultos, de mundos paralelos, de telepatía, etc.). Su lenguaje puede ser vago o tangencial, y tanto su conducta como su apariencia suelen ser extravagantes. La OMS cataloga esta dimensión dentro del espectro de la esquizofrenia. En efecto, estos rasgos se relacionan con la creatividad y el pensamiento divergente, pero también con un mayor riesgo de psicosis, con la que se les supone una base psicobiológica común.

Trastorno de la personalidad límite

Aunque no se trata de una dimensión homogénea, sino posiblemente de la concurrencia de varias de las anteriores dimensiones, el trastorno límite permanece en la clasificación de la OMS por su relevancia histórica y clínica, así como por la cuantiosa investigación realizada en las últimas décadas. Se caracteriza por la presencia de un patrón general de variabilidad emocional y afectiva, alteraciones de la identidad y de la autoimagen, inestabilidad en las relaciones interpersonales y conducta impulsiva. Su nombre ilustra las dificultades que la psiquiatría siempre ha tenido para decidir su ubicación nosológica, puesto que es corriente que el trastorno se complique episódicamente con estados psicopatológicos variados que pueden presentarse en respuesta a estímulos contextuales y dar lugar a diagnósticos transversales diversos: trastornos de la conducta alimentaria,

síntomas somáticos sin explicación, síntomas afectivos y ansiosos, patología disociativa (síntomas de conversión), consumo de sustancias psicoactivas, autolesiones y repetidos intentos de suicidio. Todo ello hace pensar en una alteración profunda de los procesos psicobiológicos que regulan la vida emocional y el control de la conducta, en la que parece desempeñar un papel importante la genética, pero principalmente las experiencias traumáticas tempranas. Aunque es un trastorno frecuente que genera una gran afectación del funcionamiento general, se ha descrito una mejoría muy significativa a largo plazo.

Personalidades trastornadas

Si las predisposiciones estables mencionadas arriba son un factor de riesgo para la psicopatología, pueden también considerarse trastornos por sí mismas. Esto dependerá no sólo de que el rasgo sea anormalmente intenso, sino de que sea desadaptativo: la personalidad del sujeto debe apartarse de lo esperable por su grupo cultural de pertenencia, generar respuestas inflexibles e inadecuadas a las necesidades internas o a las demandas del entorno, provocar malestar emocional crónico y deteriorar el funcionamiento interpersonal o laboral coartando la consecución de objetivos fundamentales. En definitiva, el TP debe ser persistentemente dañino para el sujeto o los que le rodean. No todas las dimensiones tienen el mismo potencial desadaptador, la mayor parte de los problemas clínicos se asocian a niveles elevados de neuroticismo y desinhibición.

La prevalencia de TP en población general es del 10% y en población psiquiátrica del 50%. Los efectos de las personalidades desadaptadas son ubicuos y afectan de manera importante al desempeño académico y laboral, el estatus socioeconómico, la calidad de las relaciones personales y los niveles de bienestar. Han demostrado también un impacto en la salud física y la longevidad, acortando la esperanza de vida en más de 15 años.

Trastornos facticios con síntomas físicos

Los trastornos facticios (o *síndrome de Münchausen*) se definen por la presencia de signos y síntomas somáticos provocados de manera deliberada por el paciente para lograr ser objeto de atención sanitaria. Los sujetos con este trastorno presentan historiales médicos aparatosos y síntomas de larga evolución, peregrinan de un hospital a otro para someterse a exploración, ingreso o intervención quirúrgica y recurren a mentiras ostensibles y versiones contradictorias e inverosímiles de sus antecedentes médicos y de su biografía. Frecuentemente tienen amplios conocimientos sobre las enfermedades, discuten con los médicos y la evolución suele ser atípica y salpicada por reagudizaciones inexplicables. Los síntomas facticios pueden ser de muchas clases (fiebre, hiperglucemia, hematurias, metrorragias, erupciones cutáneas, alteraciones de la coagulación, infecciones, abscesos, etc.) y detrás de cada uno de ellos existe una conducta provocadora que, en ocasiones, puede ser barroca e inicialmente inimaginable (calentar el termómetro, sondarse traumáticamente o inyectarse sangre en la propia vejiga, ingerir tóxicos domésticos, inocularse material séptico, como saliva o heces, o usar fármacos capaces de provocar alteraciones sistémicas). Aunque no se conoce la causa del trastorno, se ha asociado a factores de riesgo como traumas infantiles, enfermedad grave en la infancia, pérdida de un ser querido o comorbilidad con depresión o TP. Hay que considerar el diagnóstico diferencial con la simulación, que no es un trastorno mental, sino la persecución de un beneficio externo, mientras que el único dividendo en el trastorno facticio es desempeñar el rol de enfermo. El Münchausen *por poderes* es una variante en la que alguien provoca lesiones o miente sobre los síntomas de otra persona (a menudo, un hijo) para recibir atención médica innecesaria. Estas personas no suelen pedir ayuda y si son identificados pueden negar la evidencia, rehusar tratamiento y buscar otro dispositivo en que continuar con su conducta, incluso utilizando nombres falsos. En la mayoría de los casos, la evolución de estos pacientes conduce al deterioro, el aislamiento, la invalidez y la indigencia, aunque sorprende

su baja tasa de muerte precoz si tenemos en cuenta la potencial letalidad de muchas de sus conductas.

Bibliografía especial

Bateman AW, Gunderson J, Mulder R. Treatment of personality disorder. *Lancet*. 2015;385:735–743.

Corr PJ, Matthews G. *The Cambridge handbook of personality psychology*. Cambridge: Cambridge University Press; 2016.

Livesley WJ, Larstone R. *Handbook of Personality Disorders: Theory, Research, and Treatment*. 2nd ed. New York: The Guilford Press; 2018.

Tyrer P, Reed GM, Crawford MJ. Classification, assessment, prevalence, and effect of personality disorder. *Lancet*. 2015;385:717–726.

192

Esquizofrenia y trastornos relacionados

M. Bernardo Arroyo

Esquizofrenia

Concepto

La prevalencia de la esquizofrenia se estima en alrededor de un 1%. Se trata de uno de los trastornos mentales más incapacitantes. La prevalencia es similar en ambos sexos, aunque algo superior en los varones. Los hombres presentan un inicio más temprano (entre los 15 y los 25 años) que las mujeres (entre los 25 y los 35 años). Además, los varones presentan peor pronóstico y peor respuesta al tratamiento, lo cual explicaría su mayor número de ingresos hospitalarios.

Etiopatogenia

No existe una teoría etiopatogénica única, ya que la heterogeneidad en la presentación clínica de la esquizofrenia, su curso, respuesta a tratamiento y factores asociados, probablemente responden a una etiopatogenia variada que produce síndromes conductuales similares agrupados bajo la misma denominación de *esquizofrenia.* La complejidad de la esquizofrenia es el resultado de una combinación e interacción de factores genéticos y ambientales que influyen en el desarrollo madurativo cerebral. Múltiples líneas de evidencia, incluidas la genética, la genómica, la transcriptómica, la neuropatología y la farmacología, identifican líneas celulares anómalas que llevan un trastorno de la neuroplasticidad con fisiopatología común y distintos fenotipos clínicos.

Genética

La probabilidad de que una persona sufra la enfermedad es mayor si están afectados otros miembros de su familia y aumenta con la proximidad. Así, el riesgo es de un 8% para hermanos no gemelos de un paciente con esquizofrenia, un 12% para un hijo de un paciente con la enfermedad, un 12% para un gemelo dicigótico, un 40% para un hijo con dos progenitores que padezcan la enfermedad y un 47% para un gemelo monocigótico. En estudios de gemelos monocigóticos adoptados se observa que los criados

por padres adoptivos sufren esquizofrenia en la misma proporción que los gemelos criados por padres con esquizofrenia. Este hallazgo sugiere que la influencia genética tiene más importancia que la ambiental y, al mismo tiempo, la ausencia de concordancia completa indica que factores no genéticos están también involucrados en el desarrollo de la enfermedad. Esta situación ha llevado a formular nuevas estrategias derivadas de amplios estudios de asociación genómica (GWAS, *Genome-wide association study*) proponiendo un indicador llamado *Poligenetic Risk Care* (PRS) que marca susceptibilidad a la enfermedad y una probabilidad de respuesta al tratamiento.

Neuroquímica

Se ha postulado que la enfermedad sería el resultado de un exceso de actividad dopaminérgica. Esta teoría se desarrolló a partir de dos observaciones. Primero, el efecto terapéutico de la mayoría de los fármacos antipsicóticos está correlacionado con su capacidad de actuar como bloqueadores (antagonistas) del receptor dopaminérgico del tipo 2 (D_2). Segundo, los fármacos que aumentan la actividad dopaminérgica (agonistas), como las anfetaminas, empeoran los síntomas psicóticos en los pacientes con esquizofrenia y también los pueden provocar en sujetos sanos.

Otros neurotransmisores implicados son la serotonina y el glutamato. La primera se propuso a partir de la observación de que los antipsicóticos de nueva generación son antagonistas dopamina-serotonina (clozapina, olanzapina, quetiapina, risperidona, ziprasidona). El glutamato, por su parte, reduce la transmisión glutamatérgica a través de los receptores NMDA. Los antagonistas del receptor NMDA, como la fenciclidina (PCP, «polvo de ángel»), inducen síntomas psicóticos parecidos a la esquizofrenia.

Neuropsicología

Los síntomas cognitivos neuropsicológicos incluyen alteraciones en la atención, la memoria de trabajo y las *funciones ejecutivas*, como la capacidad de planificación, la abstracción y la anticipación y resolución de problemas, así como la flexibilidad de pensamiento.

Neuroimagen estructural y funcional

Las anomalías estructurales más consistentes descritas mediante TC y RM son la dilatación de los ventrículos laterales y la reducción de volumen del lóbulo temporal y de la formación amigdalohipocampal.

El hallazgo funcional más replicado mediante PET y SPECT es el conocido patrón de «hipofrontalidad» (disminución relativa del metabolismo y/o del flujo sanguíneo cerebral regional [FSCr] del córtex prefrontal, especialmente dorsolateral), más evidente aún ante tareas de activación cognitiva. Otro hallazgo significativo es un hipermetabolismo temporal de predominio izquierdo, asociado a los síntomas positivos.

La investigación de las últimas décadas ha situado la esquizofrenia como el resultado de alteraciones en el cerebro a nivel estructural, funcional y neuroquímico en múltiples regiones y en sus conexiones, que se producen en épocas tempranas del neurodesarrollo y evolucionan de una forma secuencial llevando a un fracaso adaptativo cuyo mecanismo último todavía es desconocido.

Anatomía patológica

Se han descrito diversas anomalías de la citoarquitectura del córtex que sugieren una desorganización neuronal propia de una interrupción de la migración neuronal durante el segundo trimestre de la gestación con patrones aberrantes de la conectividad cortical y corticosubcortical cuando las neuronas establecen sus redes de aferencias y eferencias. Las alteraciones neuroanatómicas señaladas en la esquizofrenia parecen encajar en un trastorno prenatal del desarrollo cerebral que afectaría principalmente a las redes neuronales temporolímbicas y del córtex prefrontal, estrechamente interconectadas y básicas para la integración afectiva, perceptiva e intelectual. La alteración de estas redes provocaría una desregulación de la neurotransmisión que mediaría la clínica de la enfermedad y una especial vulnerabilidad al estrés. La causa de esta anomalía del neurodesarrollo sería genética en la mayoría de los casos y afectaría al desarrollo cerebral ya en el segundo trimestre del embarazo. El comienzo de la clínica, típicamente en la adolescencia tardía y edad adulta temprana, se produciría cuando las estructuras implicadas alcanzan su

madurez funcional (mielinización, sinaptogénesis, eliminación o «poda» de sinapsis redundantes, etc.). También existen argumentos que apoyan la implicación de un factor ambiental en la alteración del neurodesarrollo, como complicaciones obstétricas y perinatales y la exposición materna a infecciones víricas en el segundo trimestre del embarazo.

Cuadro clínico

En la historia premórbida típica, aunque no siempre presente, los pacientes han tenido una personalidad previa esquizoide (reservada, pasiva e introvertida) o esquizotípica (extravagancia, cogniciones distorsionadas, pensamiento mágico). El primer episodio a menudo viene precedido durante meses, e incluso años, por signos y síntomas prodrómicos, de escasa utilidad diagnóstica ya que son identificados casi invariablemente de forma retrospectiva. Consisten en cambios en el comportamiento (pasividad, irritabilidad), deterioro del funcionamiento laboral, social y personal (aislamiento social y descuido de la higiene personal) y también quejas somáticas inespecíficas. Otros síntomas y signos prodrómicos son una conducta notablemente extraña, la afectividad anormal, lenguaje e ideas estrafalarias y experiencias perceptuales raras.

La identificación de un caso normalmente comienza con la observación de síntomas psicóticos (alucinaciones, ideas delirantes o una desorganización del proceso del pensamiento que conllevan una pérdida de contacto con la realidad en una persona con un nivel de consciencia normal) y conducta extravagante, pero muchos pacientes tienen también síntomas negativos (de déficit), como bajos niveles de activación emocional, de actividad mental y de motivación social (cuadro 192-1).

Cuadro 192-1 Síntomas de la esquizofrenia

Trastornos del contenido del pensamiento

Ideas delirantes (de persecución, de referencia, de grandeza, somáticas, religiosas, de estar controlado, de lectura de la mente, de difusión, robo o inserción del pensamiento)
Pobreza del contenido del pensamiento

Trastornos formales del pensamiento

Asociaciones laxas de ideas (descarrilamiento), incoherencia, ausencia de lógica, circunstancialidad, tangencialidad, neologismos, bloqueo, ecolalia, aumento de latencia de las respuestas, perseverancia
Alteraciones de la percepción (de los cinco sentidos)
Alucinaciones auditivas (ruidos, música, voces amenazantes, obscenas, acusatorias, que ordenan, que comentan la actividad del sujeto o que conversan entre ellas). Son las más frecuentes
Alucinaciones visuales
Otras más raras que deben llevar a considerar la posibilidad de un trastorno neurológico o médico subyacente: cenestésicas (sensación infundada de cambio en el estado de los órganos corporales) o táctiles, gustativas y olfatorias

Trastornos de la afectividad

Embotamiento o aplanamiento afectivo (reducción de la reactividad emocional, a veces tan grave que se puede catalogar de anhedonia)
Afectividad inapropiada (risas insulsas)
En ocasiones franca depresión pospsicótica (hasta un 25% de pacientes; la depresión se correlaciona con la presencia de síntomas extrapiramidales inducidos por la medicación)

Trastornos del movimiento y de la conducta

Síntomas catatónicos (mutismo, negativismo, rigidez, adopción de posturas con flexibilidad cérea, estupor o agitación catatónica)
Estereotipias, manierismos, ecopraxia, obediencia automática
Deterioro global de la conducta personal y social, anergia, apatía, abulia, conducta extravagante o desorganizada, actos inmotivados, autoagresividad y heteroagresividad, inadecuación sexual

Trastornos cognitivos

Déficit atencional, de la memoria de trabajo, verbal y visual; y alteraciones en funciones ejecutivas de planificación y abstracción
Poca capacidad de abstracción

Signos y síntomas físicos

Signos neurológicos menores: alteraciones de la estereoagnosia, grafestesia, equilibrio y propiocepción
Anomalías oculares (ausencia de contacto ocular, fijación de la mirada, aumento de la frecuencia de parpadeo y alteraciones del movimiento de seguimiento ocular)
Síntomas vegetativos (alteraciones del sueño y de la función sexual)

Los *síntomas positivos* (o productivos) reflejan la presencia de fenómenos distintivos: alucinaciones, ideas delirantes, trastornos formales del pensamiento (incoherencia, descarrilamiento, tangencialidad e ilogicalidad), conducta extravagante o desorganizada y catatonia. Entre los *síntomas negativos* (o de déficit) que reflejan la ausencia de un funcionamiento social e interpersonal normal se encuentran: pobreza de lenguaje y pensamiento (alogia), bloqueos, embotamiento o aplanamiento afectivo, retraimiento social, escaso autocuidado, apatía, anhedonia y abulia (pérdida de motivación, anergia e inconstancia en las actividades). Modelos de análisis factorial de síntomas han considerado, en lugar de dos, tres dimensiones de síntomas (los positivos, los negativos y los síntomas de desorganización, que incluirían los trastornos formales del pensamiento y la conducta bizarra) con sus correspondientes correlatos fisiopatológicos.

Diagnóstico

El diagnóstico continúa siendo clínico y por exclusión de otros procesos ya que, además de que los síntomas no son patognomónicos, las pruebas complementarias bioquímicas, de neuroimagen funcional y estructural, fisiológicas y psicológicas carecen de la sensibilidad y especificidad requeridas para realizar un diagnóstico definitivo.

Tanto la clasificación del CIE-11 como la del DSM-5® clasifican la esquizofrenia en función del número de episodios (primer episodio,

múltiples y continuo). Los síntomas deben estar presentes en la mayor parte del tiempo durante 1 mes o más. Las situaciones similares que duren menos de 1 mes se diagnostican como trastorno esquizofreniforme.

El DSM-5® define seis dimensiones en la esquizofrenia: 1) síntomas positivos (ideas delirantes y alucinaciones); 2) síntomas del humor (depresión o manía); 3) desorganización; 4) síntomas negativos; 5) cognición, y 6) síntomas motores. Cada síntoma se puntúa de 0 a 4, según criterios de gravedad.

Diagnóstico diferencial

En primer lugar, deben excluirse los trastornos psicóticos secundarios o psicosis de causa orgánica conocida, como el consumo de sustancias tóxicas o de drogas psicoactivas, las alteraciones metabólicas, la epilepsia del lóbulo temporal, tumores e infecciones del SNC, entre otras.

El segundo paso consiste en diferenciar la esquizofrenia de los trastornos del estado de ánimo (psicosis afectivas). En estos, típicamente se halla un patrón recurrente de episodios depresivos o maníacos. Si aparecen síntomas psicóticos, coinciden en el tiempo con la alteración del estado de ánimo.

Los síntomas psicóticos que se observan en la esquizofrenia pueden ser idénticos a los que se encuentran en otros trastornos psicóticos como son los trastornos esquizofreniforme, psicótico breve, esquizoafectivo y delirante. El diagnóstico diferencial se realiza atendiendo a su evolución autolimitada en los dos primeros casos, la coexistencia de la sintomatología afectiva en el trastorno esquizoafectivo y la existencia prácticamente exclusiva de ideas delirantes en ausencia de otros síntomas de esquizofrenia en el trastorno delirante persistente.

Pronóstico

Un tercio de los pacientes permanece asintomático después del primer episodio psicótico y puede llevar una vida relativamente normal; un tercio presenta síntomas moderados pero conserva el funcionamiento social; el tercio restante presenta un marcado deterioro. Entre un 10% y un 15% de los pacientes con esquizofrenia mueren a causa del suicidio.

Tratamiento

El tratamiento es farmacológico en la fase aguda y de mantenimiento de la enfermedad, complementado con intervenciones psicosociales en etapas posteriores (psicoterapia individual, rehabilitación cognitiva, habilidades sociales, etc.).

Tratamiento farmacológico

La medicación antipsicótica es especialmente efectiva para el tratamiento de los síntomas positivos y la desorganización. Los *antipsicóticos* comportan una clara mejoría de su sintomatología en el 60% de los pacientes, mientras que el 40% mejoran poco y, de ellos, un 10% no mejoran. Se define una esquizofrenia como refractaria cuando persisten síntomas positivos más allá de dos tratamientos adecuados tanto en dosis como en duración.

Se están desarrollando tratamientos complementarios para los déficits cognitivos y los síntomas negativos que están probando eficacia en ensayos clínicos todavía no suficientemente replicados.

Todos los antipsicóticos actúan bloqueando el receptor D_2 de la dopamina con diferentes grados de afinidad por este. El bloqueo de receptores D_2 a nivel mesolímbico disminuye la activación de las neuronas dopaminérgicas del área tegmental ventral, con lo que reduce los síntomas positivos de la enfermedad. El bloqueo dopaminérgico a otros niveles produce efectos secundarios: en el nigroestriado, efectos extrapiramidales; en el tuberoinfundibular, aumento de la secreción de prolactina.

La sedación es el *efecto secundario* más frecuente, más pronunciado al inicio del tratamiento. Se aborda con una disminución de la dosis y su concentración por la noche. Los efectos anticolinérgicos (10%-50%), como sequedad de boca, visión borrosa, estreñimiento y taquicardia, mejoran con la continuidad del tratamiento, y la retención urinaria, con betanecol.

Los efectos extrapiramidales agudos, dependientes de la dosis y reversibles, son principalmente:

- *Parkinsonismo* (20%). Rigidez, bradicinesia y temblor. Se trata con fármacos anticolinérgicos: biperideno 4-8 mg/día, trihexifenidilo 5-

10 mg/día.

- *Distonía* (10%). Contracción muscular sostenida, puede afectar diferentes grupos musculares: cuello (tortícolis), ojos (crisis oculógiras) o lengua. Más frecuente con uso de antipsicóticos como el tipo haloperidol en administración intramuscular. Tratamiento: anticolinérgicos (biperideno 5 mg i.m.).
- *Acatisia* (20%-25%). Sensación de inquietud motora que obliga a moverse constantemente e impide permanecer sentado. Tratamiento: reducción de dosis de antipsicótico y/o adición de benzodiazepinas o β-bloqueantes.
- *Síndrome neuroléptico maligno* (0,2%-2,4%). Alteración del nivel de consciencia y rigidez, hipertermia y alteraciones autonómicas (taquicardia, hipertensión). Se asocia a leucocitosis y aumento de las CK. Tratamiento: suspensión del fármaco, medidas de soporte (rehidratación, antipiréticos, bicarbonato, etc.) y administración de bromocriptina (agonista dopaminérgico) y/o dantroleno (relajante muscular).
- *Discinesia tardía*. Trastorno del movimiento involuntario en forma de movimientos coreicos, atetósicos o estereotipados. Tiene una prevalencia del 4% por año de tratamiento con los antipsicóticos de primera generación. La región muscular más afectada es la orofacial. Puede ser irreversible. El tratamiento requiere disminuir la dosis de antipsicótico o sustituirlo.

Otros efectos secundarios son: hiperprolactinemia (amenorrea, galactorrea), aumento de peso, disminución del umbral convulsivo, fotosensibilidad cutánea, disfunciones sexuales, alteraciones oculares (como la retinitis pigmentaria) y arritmias cardíacas. El desencadenamiento de un síndrome metabólico ha sido asociado a un número importante de pacientes tratados con antipsicóticos de segunda generación, en especial clozapina, olanzapina, quetiapina y risperidona. Es de particular importancia la agranulocitosis, que se ha descrito en el 1% de los pacientes tratados con clozapina, por lo que es necesario realizar hemogramas de control en estos pacientes.

La terapia electroconvulsiva constituye un tratamiento eficaz que puede usarse en el tratamiento de los síntomas positivos refractarios y depresivos,

así como en la catatonía.

Tratamiento psicosocial y rehabilitador

A pesar de la eficacia de la farmacoterapia para los síntomas positivos, el déficit cognitivo y social necesita un tratamiento psicológico y rehabilitador: entrenamiento en habilidades sociales, rehabilitación cognitiva y terapia de familia y psicoeducación, que ayuda a reducir la emoción expresada familiar y la tasa de recaídas y mejora el funcionamiento social del paciente.

Otros trastornos psicóticos relacionados con la esquizofrenia

El *trastorno esquizofreniforme* se diferencia en que los síntomas tienen una duración de al menos 1 mes pero menos de 6. El *trastorno psicótico breve* es el diagnóstico más adecuado si los síntomas han durado por lo menos 1 día pero menos de 1 mes y cuando el paciente ha recuperado su nivel de funcionamiento premórbido después de ese período. En el *trastorno esquizoafectivo* aparece un síndrome depresivo o maníaco al mismo tiempo que los principales síntomas de esquizofrenia. En el *trastorno por ideas delirantes persistentes*, clásicamente denominado *paranoia*, se presentan ideas delirantes no extrañas por lo menos durante 1 mes, en ausencia de los otros síntomas de esquizofrenia.

En los trastornos de la personalidad esquizotípico, esquizoide, paranoide y límite pueden aparecer algunas características de la esquizofrenia. En ellos, los síntomas son leves, han estado presentes durante gran parte de la vida del paciente y no existe una fecha de inicio identificable.

Bibliografía especial

Bernardo M, Parellada E, Fernández-Egea E. La esquizofrenia. In: Rodes J, Pique JM, Trilla A, eds. *Libro de la salud del Hospital Clínic de Barcelona y de la Fundación*. BBVA: Bilbao: Nerea; 2007:449–458.

Insel TR. Rethinking schizophrenia. *Nature*. 2010;468:187–193.

Kane JM, Agid O, Baldwin ML, Howes O, Lindenmayer JP, Marder S, et al. Clinical Guidance on the Identification and Management of Treatment-Resistant Schizophrenia. J Clin Psychiatry 2019; 80(2). pii: 18com12123. Disponible en: https://www.psychiatrist.com/JCP/article/Pages/2019/v80/18com12123.aspx (Acceso el 18 de marzo de 2018.)

Keshavan MS, Nasrallah HA, Tandon R. Schizophrenia "Just the Facts" 6. Moving ahead with the schizophrenia concept: From the elephant to the mouse. *Schizophr Res*. 2011;127:3–13.

Zhang JP, Robinson D, Yu J, Gallego J, Fleischhacker WW, Kahn RS, et al. Schizophrenia Polygenic Risk Score as a Predictor of Antipsychotic Efficacy in First-Episode Psychosis. *Am J Psychiatry*. 2019;176(1):21–28.

193

Trastornos depresivos y bipolares

E. Vieta Pascual

Introducción

Los *trastornos afectivos* son enfermedades del estado de ánimo cuya prevalencia va en aumento en las últimas décadas y cuya carga social constituye la primera en gravedad de todas las enfermedades, según datos de la Organización Mundial de la Salud. Existen tres tipos de trastornos afectivos: los debidos a una enfermedad médica (p. ej., hipotiroidismo) o al consumo de una sustancia (p. ej., antihipertensivos) y cuya causa directa es orgánica; los trastornos depresivos unipolares, caracterizados porque afectan sólo a un polo del humor, la depresión, y los trastornos bipolares, que se manifiestan tanto por aumentos como por descensos de estado de ánimo.

Trastornos depresivos

Concepto

La depresión es un trastorno caracterizado por un descenso persistente en el ánimo, pensamientos negativos y, en algunos casos, síntomas somáticos. Es una de las enfermedades más frecuentes tanto en el ámbito de la psiquiatría como en el de la atención primaria de salud. A pesar de su alta prevalencia, un número importante de los casos no llega a ser diagnosticado, lo que compromete su evolución y llega a plantear riesgos como el de la conducta suicida. Existe para ello un doble motivo: la limitada tendencia de estos enfermos a buscar ayuda y la expresión a través de molestias físicas que pueden ocultar el trastorno depresivo primario.

El *European Study of Epidemiology of Mental Disorders* (ESEMeD), en 2007, calcula que 13 de cada 100 personas en Europa padecen, han padecido o van a padecer depresión; la relación mujer:varón es de más de 2:1. La mayoría cumplían criterios para otro diagnóstico psiquiátrico (comorbilidad). Hasta el 20%-25% de los pacientes que acuden a consultas médicas cumplen criterios para un diagnóstico de depresión. La depresión es hoy la segunda causa de discapacidad en el mundo. Provoca más incapacidad, sufrimiento y pérdida de calidad de vida que otras enfermedades crónicas como la diabetes, la artrosis y los trastornos cardíacos o respiratorios.

Patogenia

La etiología de la depresión es multifactorial, resultante de la interacción entre factores constitucionales predisponentes (herencia, temperamento) y el estrés ambiental. Estos factores actúan a través de mecanismos neuroquímicos que han sido identificados sólo en parte. Las evidencias señalan la implicación de los neurotransmisores, tanto del glutamato como de los monoaminérgicos (serotonina, noradrenalina, dopamina), en la etiopatogenia de la depresión, con pérdida de neuroplasticidad neuronal y cambios neuroendocrinos.

Cuadro clínico

La depresión es algo más que una alteración profunda y patológica del estado de ánimo; se requieren otros síntomas que conforman el síndrome depresivo cuya detección es la base del diagnóstico. Los principales síntomas aparecen en el cuadro 193-1, que incluye los criterios diagnósticos del DSM-5® para la depresión mayor. En toda depresión se observa una disminución del estado de ánimo y/o una pérdida de interés o disfrute de las cosas, además de otros síntomas como alteraciones del sueño, del apetito, de la psicomotricidad, de la energía, del deseo sexual y de la concentración, y también pueden darse sentimientos de culpa exagerados y deseo de morir, lo que confiere a este trastorno un notable riesgo de suicidio en algunos pacientes.

Cuadro 193-1 Criterios diagnósticos del trastorno de depresión mayor (DSM-5®)

A. Cinco (o más) de los síntomas siguientes han estado presentes durante el mismo período de 2 semanas y representan un cambio del funcionamiento previo; al menos uno de los síntomas es: 1) estado de ánimo deprimido, o 2) pérdida de interés o de placer

Nota: No incluir síntomas que se pueden atribuir claramente a otra afección médica

1. Estado de ánimo deprimido la mayor parte del día, casi todos los días, según se desprende de la información subjetiva (p. ej., se siente triste, vacío, sin esperanza) o de la observación por parte de otras personas (p. ej., se le ve lloroso). (*Nota:* En niños y adolescentes, el estado de ánimo puede ser irritable)
2. Disminución importante del interés o el placer por todas o casi todas las actividades la mayor parte del día, casi todos los días (como se desprende de la información subjetiva o de la observación)
3. Pérdida importante de peso sin hacer dieta o aumento de peso (p. ej., modificación de más del 5% del peso corporal en 1 mes) o disminución o aumento del apetito casi todos los días. (*Nota:*

En los niños, considerar el fracaso para el aumento de peso esperado)

4. Insomnio o hipersomnia casi todos los días
5. Agitación o retraso psicomotor casi todos los días (observable por parte de otros, no simplemente la sensación subjetiva de inquietud o de enlentecimiento)
6. Fatiga o pérdida de energía casi todos los días
7. Sentimiento de inutilidad o culpabilidad excesiva o inapropiada (que puede ser delirante) casi todos los días (no simplemente el autorreproche o culpa por estar enfermo)
8. Disminución de la capacidad para pensar o concentrarse, o para tomar decisiones, casi todos los días (a partir de la información subjetiva o de la observación por parte de otras personas)
9. Pensamientos de muerte recurrentes (no sólo miedo a morir), ideas suicidas recurrentes sin un plan determinado, intento de suicidio o un plan específico para llevarlo a cabo

B. Los síntomas causan malestar clínicamente significativo o deterioro en lo social, laboral u otras áreas importantes del funcionamiento

C. El episodio no se puede atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia o de otra afección médica

Nota: Los criterios A-C constituyen un episodio de depresión mayor

Nota: Las respuestas a una pérdida significativa (p. ej., duelo, ruina económica, pérdidas debidas a una catástrofe natural, una enfermedad o discapacidad grave) pueden incluir el sentimiento de tristeza intensa, rumiación acerca de la pérdida, insomnio, pérdida del apetito y pérdida de peso que figuran en el criterio A, y pueden simular un episodio depresivo. Aunque estos síntomas pueden ser comprensibles o considerarse apropiados a la pérdida, también se debería pensar atentamente en la presencia de un episodio de depresión mayor además de la respuesta normal a una pérdida significativa. Esta decisión requiere inevitablemente el criterio clínico basado en la historia del individuo y en las normas culturales para la expresión del malestar en el contexto de la pérdida

D. El episodio de depresión mayor no se explica mejor por un trastorno esquizoafectivo, esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme, un

trastorno delirante, u otro trastorno especificado o no especificado del espectro de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos

E. Nunca ha habido un episodio maníaco o hipomaníaco

Nota: Esta exclusión no se aplica si todos los episodios de tipo maníaco o hipomaníaco son inducidos por sustancias o se pueden atribuir a los efectos fisiológicos de otra afección médica

Adaptación autorizada por Editorial Médica Panamericana, S. A., en nombre de la Asociación Americana de Psiquiatría. *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales DSM-5*®, 5.ª ed. ©2014, American Psychiatric Association. Todos los derechos reservados.

Según los síntomas presentes y su intensidad, la gravedad del trastorno se clasifica en leve, moderada o grave. Para el diagnóstico se requiere una duración de los síntomas de al menos 2 semanas. Habitualmente se produce un deterioro en el funcionamiento que afecta a las actividades sociales, laborales y de la vida cotidiana. En algunos casos predomina la ansiedad sobre el ánimo deprimido o se manifiestan en primer plano otros síntomas como consumo excesivo de alcohol, irritabilidad, hipocondría, fobias, obsesiones, etc. En muchos casos se alteran los ritmos vitales, con empeoramiento matutino o agravación o desencadenamiento de sus episodios en determinadas estaciones (otoño, primavera).

Diagnóstico

El diagnóstico se basa en la clínica, donde la tristeza, la pérdida de interés y la falta de energía son los síntomas más característicos. El cuadro 193-1 indica los criterios diagnósticos vigentes para la depresión mayor. La depresión mayor puede ser *bipolar* o *unipolar.* La unipolar se clasifica como un trastorno depresivo, que puede ser recurrente, y la bipolar, cuya característica principal es la de ir precedida de un episodio maníaco o hipomaníaco, se clasifica actualmente en un capítulo aparte, el de los trastornos bipolares. Las depresiones unipolares que no alcanzan la gravedad de un episodio depresivo mayor pero que causan discapacidad por su tendencia a la cronicidad se denominan *distimia* o *trastorno depresivo persistente.*

Diagnóstico diferencial

En primer lugar, es necesario descartar una patología médica que se manifieste como un síndrome depresivo. En segundo lugar, hay que pensar en la depresión cuando algunos síntomas enmascaran el trastorno afectivo, como la seudodemencia depresiva del anciano, los «equivalentes depresivos» (síntomas somáticos como algias, molestias gastrointestinales) y cuando aparecen conductas secundarias a la depresión (consumo de alcohol, oposicionismo en adolescentes). En tercer lugar, hay que considerar los errores por exceso, por la utilización excesiva del término *depresión*, que a veces se usa indiscriminadamente para designar un síntoma, un síndrome o una enfermedad; así sucede, por ejemplo, al diagnosticar depresión en casos que, en realidad, son trastornos de ansiedad, o en casos en que una circunstancia estresante motiva un cuadro depresivo transitorio, denominado *trastorno adaptativo con ánimo deprimido.*

Pronóstico

En teoría, la depresión es un trastorno cíclico y con un curso evolutivo autolimitado (de 6 a 12 meses) y, en general, con recuperación (a menudo incompleta) interepisódica. El curso clínico tiende a ser recurrente y hasta un 20% de los casos puede cronificarse y sufrir síntomas residuales. Los factores de riesgo para una evolución poco favorable son: edad avanzada, sexo femenino, bajo nivel educativo, escaso apoyo social, trastornos de personalidad y consumo de tóxicos.

Tratamiento

El tratamiento se basa en la instauración de medidas psicoterapéuticas y farmacológicas. El abordaje psicológico sobre el enfermo depresivo requiere pautas de apoyo que ofrezcan seguridad, sinceridad, comprensión, disponibilidad y competencia. Se requiere explicar el carácter temporal y el pronóstico favorable de la enfermedad, evitando la toma de decisiones trascendentes e intentando implicar al entorno en el proceso curativo. Es importante corregir las falsas creencias asociadas a la depresión, que incluyen la idea de incurabilidad y la autoinculpación. Las psicoterapias

más sistemáticas basadas en psicoterapia dinámica, terapia cognitivo-conductual o terapia interpersonal sólo se suelen aplicar en entornos especializados y son muy efectivas, especialmente en casos leves o moderados.

Desde el punto de vista farmacológico se dispone de medicamentos que han demostrado ampliamente su eficacia. Todos ellos requieren un período de latencia antes de iniciar el efecto terapéutico, que está entre 10 y 15 días. La medicación debe administrarse en la dosis adecuada y durante el tiempo suficiente. Se aconseja continuar el tratamiento en períodos de mantenimiento prolongados (mínimo 6 meses-1 año) para prevenir la aparición de recaídas. La depresión recurrente puede requerir tratamiento profiláctico durante largo tiempo.

Los *inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina* (ISRS) son los antidepresivos más utilizados por su buena tolerancia y amplio espectro de indicaciones, aunque no alcanzan la eficacia de los tricíclicos en las depresiones más graves. Los efectos secundarios más frecuentes son los gastrointestinales (poco frecuentes y con tendencia a remitir) y la disfunción sexual. De más activador a más sedante, destacan la fluoxetina, la sertralina, el citalopram, el escitalopram, la paroxetina y la fluvoxamina. Las dosis recomendadas son de 10 a 20 mg para el escitalopram, de 20 a 40 mg para la fluoxetina, el citalopram y la paroxetina, y de 50 a 150 mg para la sertralina y la fluvoxamina.

Los *antidepresivos duales*, que actúan sobre la recaptación de serotonina y noradrenalina, son también muy utilizados; incluyen la venlafaxina, la duloxetina, y la desvenlafaxina. La acción noradrenérgica se obtiene en dosis más elevadas que la serotoninérgica.

Los *antidepresivos tricíclicos* son los medicamentos utilizados clásicamente en esta enfermedad, pero han caído en desuso. Tienen gran eficacia, pero sus efectos adversos (anticolinérgicos) y su toxicidad son considerables y están contraindicados en casos de cardiopatía, glaucoma y prostatismo. También producen efectos secundarios que limitan la aceptabilidad de los pacientes, como boca seca, estreñimiento, visión borrosa y aumento de peso. Asimismo, en caso de sobredosificación pueden aparecer complicaciones graves. Los más utilizados en España son imipramina, amitriptilina, clomipramina, maprotilina y nortriptilina, con

dosis mínimas eficaces, que varían ligeramente en cada fármaco, comprendidas en general entre 75 y 150 mg.

Los *inhibidores de la monoaminooxidasa* (IMAO) han caído prácticamente en desuso debido a las interacciones dietéticas (p. ej., con el queso) y farmacológicas que poseen, y sólo tienen alguna indicación en trastornos especialmente resistentes.

Existen otros antidepresivos con mecanismos de acción algo distintos, como el bupropión (inhibe dopamina y noradrenalina y es activador), la mianserina y la mirtazapina (actúan sobre serotonina y noradrenalina, son sedantes y provocan sobrepeso), la reboxetina (inhibidor selectivo de la recaptación de noradrenalina) y la agomelatina (que actúa sobre los ritmos circadianos). La vortioxetina tiene un mecanismo multimodal. La quetiapina, un antipsicótico con efectos antidepresivos, está aprobada para depresiones que no responden bien a otras estrategias farmacológicas como tratamiento adyuvante.

En general, es importante estar familiarizado con el uso de un número limitado de fármacos, asegurar el cumplimiento mediante la psicoeducación, cumplir las pautas posológicas necesarias y hacer un ajuste individual del tratamiento según factores personales (estado de salud, edad).

Otros tratamientos, como privación de sueño (completa o selectiva de fase REM), fototerapia (estimulación lumínica intensa) en la depresión estacional, estimulación magnética transcraneal, estimulación cerebral profunda o del nervio vago, se usan con mucha menos frecuencia y permanecen en un grado experimental. La terapia electroconvulsiva sí es, en cambio, un medio acreditado de tratamiento en los casos de depresión de mayor gravedad (depresión psicótica, estupor melancólico, depresión resistente). Sus riesgos vienen dados por su aplicación bajo anestesia general y su efecto adverso más frecuente es una pérdida de la memoria reciente que se resuelve en escasas semanas. La ketamina, un antagonista de los receptores glutamatérgicos, se utiliza en casos graves como inyección intravenosa y recientemente se ha desarrollado la esketamina intranasal para el tratamiento rápido de depresiones graves y de las ideas de suicidio.

Trastornos bipolares

Concepto

Son trastornos de la regulación del estado de ánimo, caracterizados por oscilaciones del humor desde la depresión más profunda hasta la euforia más incontenible (manía), con un amplio abanico de formas clínicas en función de la intensidad y la frecuencia de los episodios. La denominación más utilizada durante el siglo XX fue la de *psicosis maníaco-depresiva*, pero en la actualidad se ha generalizado el término *trastorno bipolar.* Su prevalencia es alta, especialmente si se cuentan las formas atípicas y atenuadas de presentación.

Patogenia

Actualmente no hay duda de que para el trastorno bipolar existe una fuerte predisposición genética. Los estudios en gemelos muestran altas cifras de concordancia y se han descrito numerosos marcadores genéticos que implican a los canales de calcio neuronales, transportadores iónicos, neurotransmisores y componentes sinápticos, pero cuya aplicación práctica es todavía imperceptible. Tampoco hay todavía biomarcadores o pruebas biológicas que permitan confirmar el diagnóstico de la enfermedad.

Cuadro clínico

El trastorno bipolar se puede presentar en episodios definidos por tres síndromes diferentes: manía, hipomanía, y depresión bipolar. Para efectuar el diagnóstico de trastorno bipolar es necesario haber presentado al menos un episodio de manía, o una hipomanía, y una depresión. A continuación se describen estos tres síndromes.

La *manía* se caracteriza por una exaltación del estado de ánimo que puede acompañarse de irritabilidad, grandiosidad, taquipsiquia, verborrea, hiperactividad, desinhibición conductual, disminución de la necesidad de dormir, conductas de riesgo y, frecuentemente, delirios megalomaníacos o persecutorios e incluso alucinaciones y agitación psicomotriz. Muchas

veces se presenta como lo opuesto a una depresión, con euforia e hiperactividad social, pero en un tercio de los casos aparecen síntomas depresivos mezclados con los maníacos, en cuyo caso hablamos de manía mixta o disfórica.

La *hipomanía* es una forma leve de episodio maníaco. Nunca hay síntomas psicóticos, como delirios o alucinaciones, ni es necesaria la hospitalización. Los pacientes raramente son conscientes de su estado y lo viven como muy placentero, ya que se sienten más creativos, activos y sociables, aunque en la mayor parte de los casos su comportamiento resulta inapropiado. En algunos casos, la hipomanía puede cursar con síntomas mixtos de tipo depresivo. La hipomanía casi nunca es motivo de consulta, y debe buscarse en la anamnesis de los episodios depresivos.

La *depresión bipolar* resulta clínicamente indistinguible de la depresión unipolar, aunque tiende a acompañarse de inhibición psicomotriz, hipersomnia e hiperfagia. Para el diagnóstico preciso es fundamental averiguar si ha habido antecedentes de manía o hipomanía.

Diagnóstico

El diagnóstico del trastorno bipolar es clínico y atiende a unos criterios predefinidos; existen tres tipos de trastorno bipolar.

El *trastorno bipolar de tipo I* se corresponde con la forma clásica de la enfermedad, en la que se dan episodios maníacos y depresivos, aunque también son posibles episodios hipomaníacos. Para su diagnóstico basta con haber sufrido al menos un episodio maníaco.

El *trastorno bipolar de tipo II* se caracteriza por el predominio de fases depresivas acompañadas de fases hipomaníacas. Si aparece un episodio maníaco el diagnóstico pasa a ser de bipolar I.

El *trastorno ciclotímico* es una forma atenuada de trastorno bipolar que consiste en la alternancia rápida de síntomas depresivos e hipomaníacos de baja intensidad durante un período prolongado de tiempo, que puede ser toda la vida. Si se produce un episodio depresivo completo el diagnóstico pasa a ser bipolar II, y si aparece un episodio maníaco se establece como bipolar I.

El diagnóstico diferencial debe realizarse con los cuadros inducidos por enfermedades físicas o sustancias (p. ej., cocaína o anfetaminas en el caso

de la manía). La manía psicótica se puede confundir con la esquizofrenia; la clave está en la presencia de exaltación del humor o irritabilidad y en el curso longitudinal de la enfermedad. La depresión bipolar se confunde con la unipolar cuando los pacientes que acuden a consulta por la depresión olvidan referir los episodios de hipomanía. La ciclotimia y el trastorno bipolar II se pueden confundir con trastornos de la personalidad. El abuso concomitante de alcohol y otras sustancias dificulta con frecuencia el diagnóstico. En los niños es difícil distinguir el trastorno bipolar del trastorno por déficit de atención con hiperactividad.

Pronóstico

El trastorno bipolar se caracteriza por episodios agudos alternados con períodos de remisión. Los síntomas subclínicos, particularmente los depresivos, son frecuentes durante los períodos de remisión, por lo que muchos pacientes presentan dificultades a largo plazo de adaptación laboral, familiar y social. Su curso es recidivante e imprevisible. Algunos pacientes muestran patrones específicos. Así, los *cicladores rápidos* son aquellos que presentan cuatro episodios o más al año, muchas veces sin períodos asintomáticos entre los mismos; otros pacientes muestran un *patrón estacional*, que les hace recaer cada año en la misma estación; algunas pacientes presentan típicamente episodios *posparto*. Para evitar el curso crónico y recidivante es fundamental un tratamiento precoz y prolongado que permita prevenir la aparición de recaídas. En caso contrario, las complicaciones familiares, sociales y económicas, junto con el elevado riesgo de suicidio, conllevan un mal pronóstico.

Tratamiento

Tratamiento de la manía

El tratamiento habitual se basa en los antipsicóticos, por su eficacia antimaníaca y su rapidez de acción; el litio y los fármacos antiepilépticos se reservan para el tratamiento a largo plazo o profiláctico. Los *antipsicóticos* denominados *atípicos*, como la risperidona, la olanzapina, la quetiapina, la ziprasidona, el aripiprazol, la paliperidona o la asenapina, se prefieren a los

clásicos por asociarse a menos efectos secundarios. Fármacos como el haloperidol o la clozapina se reservan para casos resistentes. Muchas veces se combina un antipsicótico con litio o con un antiepiléptico como valproato o carbamazepina. El tratamiento requiere con frecuencia la hospitalización del paciente y puede ser necesaria medicación parenteral. En casos graves o resistentes puede utilizarse terapia electroconvulsiva. Para la manía mixta se opta generalmente por la combinación de un antipsicótico y valproato, que puede administrarse en forma de carga oral para obtener un resultado más rápido. Sin embargo, el valproato está desaconsejado en mujeres en edad fértil por su elevada teratogenicidad. La hipomanía puede tratarse con cualquiera de los fármacos mencionados, generalmente en dosis más bajas.

Tratamiento de la fase depresiva

El tratamiento de las depresiones bipolares es distinto del de las unipolares. Se recomienda el uso de quetiapina, lamotrigina o antidepresivos asociados siempre a un fármaco eficaz en la prevención de fases maníacas o hipomaníacas (litio, antipsicóticos atípicos o algunos antiepilépticos) para prevenir el riesgo de inducir un cambio de fase (viraje) o incluso ciclación rápida. Los antidepresivos de elección son los ISRS. En casos resistentes puede optarse por otro tipo de antidepresivos o terapia electroconvulsiva. La lurasidona es un antipsicótico que está aprobado en EE. UU., aunque no en Europa, para la depresión bipolar.

Tratamiento a largo plazo

La clave del tratamiento del trastorno bipolar es la prevención de recaídas. El abordaje clásico, todavía vigente, ha sido la utilización de sales de litio. El litio es moderadamente eficaz en la manía, ligeramente eficaz en la depresión y claramente eficaz en la prevención de ambas (pero más en la prevención de manía). Los efectos secundarios graves son raros, pero las molestias digestivas, la polidipsia, la poliuria, el aumento de peso, las reacciones cutáneas y la dificultad de concentración son más comunes. Los efectos renales graves son extremadamente raros, aunque algunos pacientes presentan poliurias muy acentuadas. Asimismo, puede producir hipotiroidismo subclínico que no implica necesariamente tener que retirar el

fármaco, pues si ha habido buena respuesta es preferible tratar el hipotiroidismo. Es de destacar el riesgo de intoxicación involuntaria por interacciones farmacológicas (diuréticos, antiinflamatorios) o deshidratación. Igualmente, ha de subrayarse su posible efecto teratogénico durante la gestación, que, sin embargo, es inferior al de los antiepilépticos. Para las fases agudas se recomiendan dosis de 800-1.600 mg/día, que permitan alcanzar litemias de entre 0,8 y 1,2 mEq/L (mmol/L). Para el mantenimiento, basta con concentraciones entre 0,6 y 1 mEq/L (mmol/L).

El ácido valproico o valproato (comercializado también como valpromida o dipropilacetamida) y la carbamazepina también se utilizan como alternativas al litio en el tratamiento de mantenimiento, aunque la evidencia de su eficacia es menos clara. Se procura alcanzar concentraciones entre 50-100 mg/mL de valproato o 4-12 mg/L de carbamazepina. La lamotrigina se usa en pacientes con predominancia depresiva. La olanzapina, en dosis de 10 mg/día, el aripiprazol (20 mg/día), la quetiapina (400 mg/día) y la lamotrigina, en dosis de 200 mg/día, también han demostrado eficacia a largo plazo, sobre todo para la prevención de manía (olanzapina y aripiprazol), de depresión (lamotrigina) y de ambas (quetiapina). Los antipsicóticos inyectables de liberación prolongada se utilizan en pacientes con predominancia de episodios maníacos y dificultades para seguir correctamente el tratamiento oral.

La terapia electroconvulsiva de mantenimiento se utiliza en casos resistentes. Los tratamientos psicológicos son útiles asociados a la medicación, básicamente en forma de programas de psicoeducación. Consisten en informar al paciente sobre las características de su enfermedad, estimular la adherencia al tratamiento farmacológico, promover la prevención del consumo de drogas, el entrenamiento en la detección precoz de síntomas de recaída y la adquisición de hábitos de sueño e ingesta regulares. Este tratamiento, tanto en forma individual como en grupo, asociado a la farmacoterapia, ha demostrado ser más eficaz que la medicación sola en la prevención de recaídas. La implicación de la familia en el tratamiento es altamente recomendable. Para los pacientes con disfunciones cognitivas, se recomienda la rehabilitación neuropsicológica y funcional.

Bibliografía especial

American Psychiatric Association *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-5®)*. 5.ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2014.

Vieta E, Berk M, Schulze TG, Carvalho AF, Suppes T, Calabrese JR, et al. Bipolar disorders. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:18008.

Vieta E, Pérez V. *Depresiones bipolares y unipolares. Qué hacer en los pacientes que no responden suficientemente a los tratamientos habituales*. 2.ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2019.

194

Trastornos de ansiedad

G. Masana Montejo

M.A. Fullana Rivas

Introducción

La ansiedad es una emoción que todos los seres humanos experimentan a lo largo de su vida y que se caracteriza por sintomatología psicológica, fisiológica y conductual. En el aspecto psicológico destaca una sensación desagradable de aprensión o temor difuso que puede abarcar desde la simple inquietud hasta el pánico. Fisiológicamente, la ansiedad produce cambios debidos inicialmente a un estado de activación del organismo que se caracteriza por un aumento del nivel de alerta general. A medida que este nivel se incrementa y persiste pueden aparecer problemas como insomnio, dificultades de atención y concentración, problemas de memoria, etc.

Por otra parte, la ansiedad da lugar a cambios hormonales (cortisol, CRH, ACTH, GH, etc.) y vegetativos, en general de tipo simpático (palpitaciones, aumento de la presión arterial, sudoración, sequedad de boca, sensación de nudo en la garganta, opresión torácica, disnea), pero también de tipo parasimpático (bradicardia, hipotensión, úlceras gastrointestinales, poliuria, diarrea). La ansiedad produce igualmente cambios en el sistema inmunitario (entre ellos disminución de los *natural killers* y de los linfocitos T), disminución o aumento del apetito y descenso de la actividad sexual.

Desde el punto de vista conductual, la ansiedad afecta sensiblemente al rendimiento o funcionamiento del individuo. Un grado moderado de ansiedad suele ser beneficioso porque facilita el esfuerzo necesario para iniciar o completar una tarea (p. ej., la ansiedad ante un examen promueve el estudio). Sin embargo, cuando supera cierto límite, la ansiedad desorganiza el organismo hasta bloquear el rendimiento. En consecuencia, la ansiedad puede ser normal cuando facilita la adaptación o patológica si deja de ser así. La ansiedad será patológica («trastorno de ansiedad») cuando resulte desproporcionada con respecto al estímulo que la provoca, ya sea en intensidad o duración, o por la ausencia de un estímulo explícito que la provoque.

Los trastornos de ansiedad constituyen uno de los problemas más frecuentes de la práctica médica, ya que, en alguna medida, la ansiedad está presente en todos los demás trastornos psiquiátricos y acompaña también a las diversas enfermedades no psiquiátricas. En las últimas décadas se ha

realizado un esfuerzo para clasificar las enfermedades psiquiátricas mediante criterios operativos (DSM), lo cual ha permitido ordenar y definir mejor los trastornos de ansiedad.

Esta clasificación permite describir los distintos cuadros ansiosos de manera operativa (cuadro 194-1) y establecer criterios diagnósticos para cada uno de ellos. En su última edición (DSM-5®), trastornos antiguamente incluidos en la categoría de «Trastornos de ansiedad» se agrupan en tres categorías distintas: «Trastornos de ansiedad», «Trastorno obsesivo-compulsivo y trastornos relacionados» y «Trastornos relacionados con traumas y factores de estrés». A continuación, se definen los trastornos más relevantes y se describen con más detalle el trastorno de angustia, por su elevada frecuencia, y el trastorno obsesivo-compulsivo, por su especial gravedad.

Cuadro 194-1 Clasificación de los trastornos de ansiedad

Trastornos de ansiedad

Trastorno de ansiedad por separación
Mutismo selectivo
Fobia específica (animal, entorno natural, sangre-inyección-herida, situacional, otra)
Trastorno de ansiedad social
Trastorno de pánico
Agorafobia
Trastorno de ansiedad generalizada
Trastorno de ansiedad inducido por sustancias/medicamentos
Trastorno de ansiedad debido a otra afección médica

Trastorno obsesivo-compulsivo y trastornos relacionados

Trastorno obsesivo-compulsivo
Trastorno dismórfico corporal
Trastorno de acumulación

Tricotilomanía
Trastorno de excoriación
Trastorno obsesivo-compulsivo y trastornos relacionados inducidos por sustancias/medicamentos
Trastorno obsesivo-compulsivo y trastornos relacionados debidos a otra afección médica

Trastornos relacionados con traumas y factores de estrés

Trastorno de apego reactivo
Trastorno de relación social desinhibida
Trastorno de estrés postraumático
Trastorno de estrés agudo
Trastornos de adaptación (con estado de ánimo deprimido, con ansiedad, con ansiedad mixta y estado de ánimo deprimido, con alteración de la conducta, con alteración mixta de las emociones y la conducta)

Reproducción autorizada por Editorial Médica Panamericana, S.A., en nombre de la Asociación Americana de Psiquiatría. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales DSM-5®, 5.ª edición. ©2014, American Psychiatric Association. Todos los derechos reservados.

Tipos de trastornos de ansiedad

Fobia específica

Consiste en un temor acusado y persistente, excesivo o irracional, desencadenado por la presencia o anticipación de un objeto o situación concretos (animales, sangre, etc.). El tratamiento de elección es psicológico (terapia cognitivo-conductual), aunque los fármacos (antidepresivos o ansiolíticos) pueden ser útiles en algunos casos. Se están investigando fármacos glutamatérgicos, la D-cicloserina y otros, que podrían combinarse con la terapia cognitivo-conductual para mejorar su eficacia.

Trastorno de estrés agudo

Tras la vivencia de un acontecimiento traumático, la persona sufre cambios emocionales agudos que, además de síntomas de ansiedad, pueden incluir desrealización, despersonalización y otros síntomas disociativos. En el tratamiento pueden utilizarse fármacos antidepresivos que son, fundamentalmente, fármacos antiestrés y/o terapia cognitivo-conductual.

Trastorno de estrés postraumático

Después de un acontecimiento traumático, la persona presenta sintomatología de ansiedad asociada a recuerdos del acontecimiento de forma recurrente e intrusiva (a menudo en forma de *flashbacks*), respuestas de evitación con todo aquello relacionado con el acontecimiento y asimismo desrealización, despersonalización y otros síntomas disociativos. Igual que en el caso anterior, en el tratamiento pueden utilizarse fármacos antidepresivos (y, puntualmente, ansiolíticos) y terapia cognitivo-conductual, aunque acostumbra a ser más difícil y prolongado.

Trastorno de ansiedad generalizada

Se caracteriza por ansiedad persistente (expectación aprensiva) asociada a una amplia gama de actividades (como el rendimiento laboral o escolar) que

afectan al funcionamiento de la persona y que se prolongan más de 6 meses. El tratamiento farmacológico consiste en ansiolíticos, algunos antidepresivos (para tratar la propia ansiedad y como prevención, puesto que un 80% de estos pacientes acaba desarrollando un trastorno depresivo) y, más recientemente, un anticonvulsivante como es la pregabalina. La terapia cognitivo-conductual también es una primera opción terapéutica.

Trastorno de ansiedad social

Consiste en un temor acusado y persistente relacionado con situaciones sociales en las que el sujeto se ve expuesto a personas que no pertenecen al entorno inmediato (familia, amigos próximos) o a la evaluación por parte de los demás. Este trastorno puede ser altamente incapacitante por la grave limitación de la interacción social del paciente. La terapia cognitivo-conductual es uno de los tratamientos de primera elección. El tratamiento farmacológico se basa en algunos fármacos antidepresivos (incluso, en algunas ocasiones, inhibidores de la MAO) y ansiolíticos. En situaciones puntuales, los β-bloqueantes pueden ser de utilidad.

Trastorno de pánico

Concepto

Se trata de un trastorno caracterizado por la aparición de crisis de angustia de manera repetida e inesperada que afectan de manera significativa al funcionamiento del paciente. Puede aparecer asociado a agorafobia.

Patogenia

La mayoría de los estudios sugieren un origen familiar de este trastorno, que puede desencadenarse por situaciones de estrés. En algunos estudios, los pacientes presentan diferencias en algunas variables biológicas respecto a controles sanos (alteraciones en cortisol, CRH, ACTH, TRH y GH, neuroestructurales y neurofuncionales). El fundamento neurobiológico de este trastorno se centra en una hiperactivación noradrenérgica, con datos que señalan alguna implicación de los sistemas serotoninérgicos y gabaérgicos y de los circuitos cerebrales relacionados con el miedo.

Cuadro clínico

La característica principal es la presencia de crisis de angustia (ataques de pánico) repetidas e inesperadas, seguidas de la aparición de preocupación persistente por la posibilidad de padecer nuevas crisis (ansiedad anticipatoria) y por temor a sus posibles consecuencias. Asimismo, este trastorno provoca un cambio conductual denominado *agorafobia* («miedo al miedo»), que se relaciona con la evitación de circunstancias que el paciente asocia al desencadenamiento de las crisis. Las crisis de angustia se caracterizan por la aparición brusca de una serie variable de síntomas de alarma que pueden incluir: taquicardia, palpitaciones, dificultad respiratoria, temblores, dolor y opresión torácica, náuseas, molestias abdominales, escalofríos, sofocaciones, inestabilidad, mareo, desmayo, despersonalización y miedo a morir o a enloquecer.

Entre un 60% y un 70% de los pacientes presentan agorafobia, es decir, evitación de situaciones temidas (transportes públicos, conducción de automóviles, grandes almacenes, viajes, salir solo de casa, entre otras) que reducen marcadamente su autonomía y constituyen el cuadro clínico de la agorafobia. Ocasionalmente, la agorafobia puede aparecer en ausencia de crisis de angustia evidentes.

Tratamiento

Los tratamientos de primera elección incluyen la terapia cognitivo-conductual y el tratamiento farmacológico. La elección de uno u otro (o su combinación) depende de factores como la accesibilidad a profesionales entrenados en terapia cognitivo-conductual o ciertas comorbilidades. Cuando existe un trastorno depresivo grave comórbido, el tratamiento farmacológico está en general indicado.

Diversos fármacos han demostrado su eficacia en este trastorno. Por un lado, los ansiolíticos, entre los que cabe destacar el clonazepam (dosis de 2-5 mg/día) y el alprazolam (dosis de 3-10 mg/día). Por otro, los diversos fármacos antidepresivos, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y de serotonina y noradrenalina (IRSN), los clásicos antidepresivos tricíclicos (ADT) y los inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO), son también eficaces en las dosis habituales utilizadas en la depresión, pero debe recordarse que su acción terapéutica no aparece hasta

4-6 semanas después de comenzar el tratamiento. El trastorno de angustia es una enfermedad con gran tendencia a las recidivas; por esta causa, es aconsejable efectuar un tratamiento de larga duración (9-12 meses), que en los estudios longitudinales parece alargar el intervalo libre de síntomas.

Trastorno obsesivo-compulsivo

Concepto

La característica esencial de este trastorno es la presencia recurrente de obsesiones (pensamientos, imágenes o impulsos) y de compulsiones (mentales o conductuales) que se traduce en grave deterioro de la actividad normal e intenso malestar psíquico.

Patogenia

Este trastorno tiene un origen probablemente genético, pero en algún subgrupo de pacientes podría estar relacionado con infecciones repetidas por el estreptococo β-hemolítico del grupo A. Neuroquímicamente, los datos disponibles sugieren una alteración de la actividad serotoninérgica, basada fundamentalmente en el mecanismo de acción de los fármacos que han demostrado mayor eficacia.

Cuadro clínico

Las obsesiones más comunes se refieren al riesgo de contaminación, el orden y las dudas repetitivas. Asimismo, el paciente puede referir ideas intrusivas desagradables de carácter violento o sexual. Las compulsiones suelen ser de lavado, limpieza y rituales mentales, como repetir oraciones u operaciones aritméticas. La realización de las compulsiones alivia temporalmente la ansiedad y el intento de resistirse a ellas la aumenta. En las formas graves el paciente sufre graves limitaciones y resulta incapacitado para la actividad cotidiana.

Tratamiento

Como en el caso del trastorno de pánico, los tratamientos de primera elección incluyen la terapia cognitivo-conductual y el tratamiento

farmacológico, que pueden utilizarse también de manera combinada. El tratamiento farmacológico de mayor eficacia es la clomipramina en dosis altas (hasta 225 mg/día). Los ISRS, y en especial la fluvoxamina y en dosis elevadas, también han demostrado eficacia, aunque sensiblemente inferior a la de la clomipramina. En general, la respuesta al tratamiento (terapia cognitivo-conductual o tratamiento farmacológico) es parcial, sólo un 60%-70% responde y suelen persistir síntomas residuales. El tratamiento puede complementarse o potenciarse con otros fármacos como anfetaminas, metilfenidato o determinados antipsicóticos. En algunos casos, los IMAO producen mejorías limitadas. En situaciones de gran incapacitación y resistencia a la medicación están indicadas las intervenciones neuroquirúrgicas (psicocirugía).

Bibliografía especial

Craske MG, Stein MB. Anxiety. *Lancet*. 2016;388(10063):3048–3059.

Eaton WW, Bienvenu OJ, Miloyan B. Specific phobias. *Lancet Psychiatry*. 2018;5(8):678–686.

Goldberg G, Kendler K, Sirovatka P, Regier D. Temas de investigación DSM-5®: Depresión y trastorno de ansiedad generalizada. Madrid:. *Editorial Médica Panamericana*. 2011.

Hirschtritt ME, Bloch MH, Mathews CA. Obsessive-Compulsive Disorder: Advances in Diagnosis and Treatment. *JAMA*. 2017;317(13):1358–1367.

Solé PA, Gascón J. RTM-IV: Recomendaciones terapéuticas en los trastornos mentales. 4.ª ed. Majadahonda: Comunicación y Ediciones Sanitarias; 2012.

195

Sexo y género

E. Gómez Gil

Introducción

Tradicionalmente se han englobado en el mismo capítulo la disforia de género, las disfunciones sexuales y los trastornos parafílicos. No obstante, la ubicación nosológica ha sido controvertida y en las recientes clasificaciones internacionales, o bien los tres grupos son separados en capítulos diferentes (DSM-5®), o bien se incluyen en el apartado otras condiciones relativas a la salud sexual, la disforia o la incongruencia de género (CIE-11).

Disforia de género o trastornos de la identidad de género

Concepto

La *identidad de género* es el sentimiento o convicción profunda e inherente que tiene una persona de ser un hombre, una mujer, o de un género alternativo (p. ej., pangénero, bigénero, agénero, género fluido, tercer género, no conformes con las categorías de género binario hombre-mujer, u otros nuevos términos que cambian rápidamente). La naturaleza de la identidad de género no es, por lo tanto, dicotómica (hombre o mujer), sino un *continuum* (diferentes grados de identificación con ser hombre o mujer o identificación con algún género alternativo).

Para entender el concepto de *disforia de género* tenemos que partir de que la identidad de género en la mayoría de los individuos está en concordancia con su aspecto físico, su anatomía, su biología y cómo les ven los demás al respecto, y esta mayoría tienen la convicción de ser hombre o mujer. Pero existen individuos cuya identidad de género no corresponde con el sexo asignado al nacer y/o con sus características sexuales primarias o secundarias.

Transgénero es un adjetivo que describe este amplio espectro de individuos cuya identidad de género difiere, en diversos grados y de forma transitoria o persistente, del sexo asignado al nacer. En contraste, está el término *cisgénero,* que hace referencia a aquellas personas cuya identidad de género sí que corresponde al sexo asignado al nacer. En el conjunto de las personas *transgénero,* el grado de discordancia que presentan puede ser muy diverso. Cuando la discordancia es transitoria o de intensidad leve, el malestar puede no estar presente o ser tan leve que no precise atención clínica. En este grupo se incluye gran parte de las personas que se definen como *genderqueer* o de género no binario, andróginos o no conformes con el género. Cuando el grado de discordancia es mayor y persiste, o los deseos de tratamiento hormonal o reasignación no son posibles y en consecuencia generan malestar significativo, se habla de *disforia de género*.

El término *disforia de género* se puede utilizar con dos acepciones. Como término descriptivo que hace referencia al malestar afectivo o cognitivo que acompaña a la incongruencia entre la identidad de género sentida y el sexo asignado al nacer. Y como categoría diagnóstica cuando cumple unos criterios específicos.

Clasificación

Los términos utilizados en el entorno sanitario actualmente son *disforia de género* (DSM-5) e *incongruencia de género* (ICD-11), previamente denominados *transexualismo* (ICD-10) y *trastorno de la identidad de género* (DSM-IV-TR). Los criterios de los cuatro son similares, pero no iguales, pues los dos términos actuales abarcan un espectro de individuos más amplio, con un grado de malestar que puede no ser tan extremo o con una identificación diferente a la asignada al nacer, pero no exclusivamente del otro sexo (hombre o mujer), sino que incluyen la posibilidad de identificación con un género alternativo (p. ej., pangénero, bigénero, agénero, etc.). A pesar de ello, persisten controversias sobre cómo clasificar a las personas *transgénero* o con *disforia de género* para, por una parte, despatologizar las diversas identidades y expresiones de género y, a la vez, dar una atención clínica a quien solicita tratamiento.

Epidemiología

La *disforia de género en el adolescente o el adulto* es de dos a tres veces más frecuente en varones biológicos que en mujeres. Estudios recientes cifran la prevalencia en 1 de cada 11.000 varones y en 1 de cada 30.000 mujeres. No existen datos epidemiológicos fiables sobre otros subgrupos *(infancia o no especificados)*, y no existen estudios de prevalencia sobre el global de personas *transgénero* o *no conformes con su identidad de género*.

Etiología

La hipótesis actual más aceptada sostiene que se trata de una alteración en el proceso de diferenciación sexual (discordancia entre la diferenciación

sexual del cerebro y la del resto de las estructuras anatómicas) que tiene lugar durante el desarrollo fetal y los 2-3 primeros años de vida.

Cuadro clínico

Tanto el DSM-5® como el CIE-11 subclasifican la disforia de género en categorías.

Disforia de género en la adolescencia o la adultez/Discordancia de género en la adolescencia o la adultez

Se manifiesta por una marcada incongruencia entre el género experimentado o sentido y el sexo asignado al nacer. En consecuencia, quien lo padece presenta un intenso deseo de librarse de sus características sexuales primarias o secundarias (o, en caso de adolescentes jóvenes, prevenir su aparición) y de adquirir las características del otro género o de un género alternativo. Por lo tanto, desean ser tratados del género con el que se identifican. En la mayoría de los casos refieren el inicio de los síntomas en la infancia (aunque el criterio temporal para el diagnóstico es de al menos 6 meses). La mayoría presentan marcada aversión y rechazo hacia sus genitales y características sexuales secundarias, por lo que buscan tratamiento hormonal y quirúrgico para adquirir las características anatómicas del otro género. En su mayoría no presentan alteraciones cromosómicas, genitales u hormonales. Al igual que en el resto de la población, su orientación sexual puede ser heterosexual, homosexual, bisexual o asexual.

Disforia de género en niños/Discordancia de género en la infancia

Se expresa en el niño o la niña por un deseo repetido o insistencia de ser un miembro del otro género (o de un género alternativo). En niños asignados al nacer como varones se manifiesta por una fuerte preferencia por vestirse con ropa femenina o simular atributos femeninos; en los asignados como niñas se manifiesta por una marcada preferencia por llevar ropa masculina y una gran resistencia a vestir con la típica ropa femenina. Estos niños

también presentan una marcada preferencia hacia juguetes, juegos, actividades o fantasías más típicamente asociados al otro género, y un fuerte rechazo a los más tradicionalmente asociados a su sexo. También suelen presentar un marcado malestar con sus características anatómicas sexuales y un deseo de manifestar en un futuro las características sexuales primarias y secundarias del género con el que se identifican.

Otra disforia de género y disforia de género no especificada

Estas categorías se aplican cuando están presentes síntomas característicos de la disforia de género, pero no se cumplen todos los criterios de las anteriores categorías en cuanto a tiempo o intensidad. Aquí se incluirían muchos de los casos que se podrían encuadrar en el espectro de las personas *transgénero*.

Diagnóstico y diagnóstico diferencial

Es importante que el uso del término *disforia de género* se limite a aquellas personas que presentan un malestar significativo por esta condición. El diagnóstico diferencial debe establecerse con *individuos que presentan una no conformidad con los roles y conductas típicamente establecidos como masculinos y femeninos* (chicas con preferencias muy masculinas *[tomboyism]*, chicos con conductas afeminadas *[andróginos, girly-boy]*) o individuos adultos que presentan conductas de travestismo ocasional. También debe diferenciarse del *trastorno por travestismo* y del *trastorno dismórfico corporal.* Aunque puede existir comorbilidad con cualquier trastorno psiquiátrico, hay que descartar que no sea un síntoma de un *trastorno psicótico*, un *trastorno del espectro autista*, un *trastorno obsesivo-compulsivo* o *trastornos de la personalidad*.

Tratamiento

Las opciones terapéuticas son varias y el abordaje terapéutico debe ser individualizado en función del grado de disforia y las necesidades de la persona. Incluyen atención por profesionales expertos en salud mental y

acompañamiento psicológico, que puede estar asociado a psicoterapia (individual, de pareja, familiar o de grupo), para exploración de su identidad y expresiones de género, orientación y acompañamiento en el proceso de transición y cambio de roles, y atención al impacto familiar, social, de pareja o a las consecuencias emocionales.

Tratamiento hormonal cruzado con el objetivo de eliminar o reducir los caracteres sexuales secundarios del sexo original e inducir los del otro sexo (p. ej., crecimiento de la barba, vello, cambios en la voz, desarrollo mamario, redistribución de la grasa). En la transición de hombre a mujer se administran estrógenos y antiandrógenos en comprimidos orales o parches, y en el grupo de mujer a hombre, testosterona en forma intramuscular o en parches. La cirugía de confirmación de género de hombre a mujer puede incluir vaginoplastia, mamoplastia de aumento, cirugía de reducción de nuez y cirugías de feminización facial, de abdomen o de nalgas. Estas mujeres también suelen requerir depilación de barba y vello corporal y, en casos en que se ha producido una masculinización de la voz, técnicas de logopedia o cirugía de la voz. La cirugía de mujer a hombre consiste principalmente en mamoplastia de reducción, que es la intervención que más alivio produce; la histerectomía suele ser menos solicitada, y sólo una minoría se someten en la actualidad a la cirugía genital masculinizante (faloplastia y metaidoioplastia) por ser compleja, con alto índice de complicaciones, y tener un elevado coste sanitario.

En la infancia la actitud debe ser expectante, dado que no siempre continúa en el adulto. Inicialmente está dirigida a favorecer la adaptación del niño a su entorno y a orientar a la familia. Cuando alcanzan el estadio de maduración sexual grado II de Tanner (habitualmente, 12 o 13 años), si persiste la disforia, se pueden iniciar tratamientos hormonales reversibles con análogos de la hormona liberadora de gonadotropina para frenar los cambios puberales. A partir de los 16 años, si el diagnóstico se mantiene y confirma, se puede iniciar tratamiento hormonal cruzado como en el adulto. La cirugía de confirmación sexual se aconseja retrasarla hasta la mayoría de edad por ser un procedimiento irreversible.

Aspectos legales

Desde marzo de 2007, en España existe una ley que regula la posibilidad del cambio de nombre y sexo en el documento nacional de identidad (DNI) y otros documentos legales si la persona acredita que ha sido diagnosticada de disforia de género y ha recibido tratamiento médico durante al menos 2 años para acomodar sus características físicas a las correspondientes al sexo reclamado.

Disfunciones sexuales

Concepto

La disfunción sexual se define como una alteración persistente de la capacidad de la persona para responder sexualmente o para experimentar placer sexual.

Etiología

Es multifactorial y suele existir una compleja interrelación entre factores biológicos, socioculturales y psicológicos (estos últimos casi siempre presentes). Incluye factores de pareja y de relación (comunicaciones, diferentes intereses, problemas sexuales de la pareja), vulnerabilidad individual (mala imagen corporal, antecedentes de abuso sexual o emocional), comorbilidad psiquiátrica (depresión, ansiedad, estrés), factores culturales y religiosos (cogniciones y actitudes negativas hacia la sexualidad), y factores médicos o tóxicos.

Cuadro clínico

Se pueden diferenciar las siguientes categorías.

Trastorno del interés/excitación sexual femenina

Se manifiesta por la disminución o ausencia de fantasías y deseos de actividad sexual de forma persistente y recurrente, así como por la dificultad para obtener o mantener los cambios fisiológicos propios de la excitación (vasocongestión pélvica y lubricación vaginal) y, por lo tanto, por la falta de sensación subjetiva de placer. Es el motivo de consulta más frecuente en mujeres. Las causas son muy diversas: falta continuada de gratificación sexual, actitudes negativas relacionadas con el sexo, monotonía, conflictos de pareja o excesiva demanda por alguna de las partes. Es muy resistente al tratamiento.

Trastorno de deseo sexual hipoactivo en el varón

Se manifiesta por una disminución (o ausencia) persistente o recurrente de pensamientos eróticos o fantasías sexuales, y de deseo de actividad sexual. El criterio de disminución debe tener en cuenta factores que afectan al funcionamiento sexual, tales como la edad y el contexto general y sociocultural de la vida del individuo.

Trastorno eréctil

También se denomina *disfunción eréctil*, se manifiesta en el varón por una marcada dificultad, incapacidad o un retraso persistente para obtener o mantener una erección apropiada hasta el final de la actividad sexual, además de la falta de sensación de placer. Es el motivo de consulta más frecuente en el varón y su prevalencia aumenta con la edad, en especial a partir de los 50 años. Suele ser vivido como muy traumático.

Trastorno orgásmico en la mujer y en el varón

Es la ausencia de orgasmo o su retraso persistente o recurrente tras una estimulación adecuada. El orgasmo no coital se acepta como una variante normal de la respuesta sexual femenina.

Eyaculación prematura (precoz)

Es la eyaculación persistente o recurrente ante una estimulación mínima antes, durante o poco después de la penetración (alrededor de 1 min) y antes de que la persona lo desee. Es la disfunción más frecuente en el varón, aunque existen casos que no comportan malestar para ninguno de los miembros de la pareja, por lo que no son motivo de consulta.

Eyaculación retardada

Se manifiesta por un marcado retraso en la eyaculación, o ausencia de esta, en casi todas o todas las ocasiones de actividad sexual en pareja.

Trastorno por dolor genitopélvico/de la penetración

Se manifiesta por dolor genital relacionado con el coito (dispareunia) y/o contracción involuntaria de la musculatura del tercio inferior vaginal

durante el acto sexual que imposibilita la penetración (vaginismo). Con frecuencia se presentan en una compleja interacción y son difíciles de distinguir.

Disfunción sexual inducida por enfermedad médica

En esta categoría se engloban aquellas disfunciones asociadas a los efectos fisiopatológicos directos de una enfermedad médica. En el caso del trastorno eréctil, la más estudiada de las disfunciones, las principales causas orgánicas son la diabetes y las enfermedades vasculares.

Disfunción sexual inducida por sustancias/medicamentos

Es aquella en la que, a partir de la exploración física y la historia clínica, se reúnen pruebas suficientes que sugieren una inducción debida al consumo de sustancias, como productos adictivos (alcohol, heroína, metadona) o fármacos (antidepresivos, β-bloqueantes, antiepilépticos, diuréticos, corticoides, antiandrógenos y neurolépticos).

El trastorno por aversión al sexo, definido como un rechazo persistente con evitación de contactos sexuales genitales por aversión extrema al sexo, se ha excluido como entidad en el DSM-5® debido al escaso uso y al poco apoyo de estudios en la literatura.

Todas las disfunciones sexuales, excepto la disfunción sexual inducida por sustancias/medicamentos, precisan para su diagnóstico que se presenten durante un mínimo de 6 meses.

Tratamiento

La terapia psicosexual es el tratamiento más eficaz y debe realizarse desde un punto de vista biopsicosocial. Aunque en algunas se requieren tratamientos específicos, en esencia consisten en informar, conocer los genitales y el funcionamiento de su respuesta sexual, fomentar la comunicación entre la pareja, potenciar técnicas adecuadas (técnicas de focalización sensorial y desensibilización sistemática, entrenamiento de la masturbación) y reducir la ansiedad derivada del miedo al fracaso. Los tratamientos farmacológicos para la disfunción eréctil comercializados son

inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (sildenafilo, vardenafilo, tadalafilo, avanafilo) y el agonista dopaminérgico clorhidrato de apomorfina. Menos utilizados son tratamientos hormonales, inyecciones intracavernosas, bombas de vacío, implantes de pene o cirugía vascular en casos de patología vascular. Para mujeres los tratamientos farmacológicos en la actualidad son de baja utilidad.

Trastornos parafílicos

Concepto

El término *parafilia* denota cualquier interés sexual intenso y persistente, distinto del interés sexual por la estimulación genital o las caricias preliminares dentro de relaciones humanas consentidas y con parejas físicamente maduras y fenotípicamente normales.

Un trastorno parafílico es una parafilia (fantasías, impulsos o comportamiento sexual ante estímulos distintos a la estimulación genital) que causa malestar o deterioro en el individuo o cuya satisfacción conlleva un perjuicio personal o riesgo de daño a terceros. Es decir, la parafilia es una condición necesaria, pero no suficiente, para diagnosticar un trastorno parafílico, y por sí misma no justifica o requiere necesariamente una intervención clínica. No obstante, algunas parafilias, como el exhibicionismo, la pedofilia o el sadismo con una persona que no consiente, se consideran ya un criterio diagnóstico de trastorno.

Etiología y epidemiología

Se desconocen, al tratarse de conductas generalmente ocultas y por las que la persona no solicita atención. Habitualmente se presentan en varones. En mujeres se diagnostican muy raramente, excepto en el caso del masoquismo, cuya incidencia se ha estimado en 1 mujer por cada 20 varones.

Cuadro clínico

El inicio suele darse en la adolescencia y tiende a la cronicidad. En un mismo individuo pueden coexistir más de uno de estos trastornos. Se distinguen varias categorías.

Trastorno de exhibicionismo

Es la exposición de los genitales propios a un extraño que no lo espera. En general, afecta a varones que se exhiben ante una mujer de cualquier edad (aunque a veces son selectivos), al parecer con la intención de sorprenderla o asustarla. Puede acompañarse o no de automasturbación.

Trastorno de fetichismo

Consiste en el uso de objetos inanimados (fetiches) o una focalización altamente específica en partes del cuerpo (no genitales) para la excitación sexual. El fetichista necesita estos objetos para masturbarse o pide a su pareja que los use en la relación sexual. La lista de posibles fetiches es interminable; uno de los preferidos es la ropa interior femenina.

Trastorno de frotteurismo

La excitación se obtiene por el hecho de tocar o rozar a una persona que no consiente y suele darse en aglomeraciones de gente.

Trastorno de pedofilia

La persona con este trastorno presenta fantasías o comportamientos sexuales que involucran a niños, generalmente prepúberes (de 13 años o menores). Comprenden desde mirar o tocar hasta realizar prácticas sexuales. Aunque las víctimas pueden ser de ambos sexos, con más frecuencia son niñas.

Trastorno de sadismo sexual y trastorno de masoquismo sexual

El sádico busca el placer a través del sufrimiento psicológico o físico de la víctima, que puede consentir o no. El masoquista lo obtiene por el hecho de sentirse humillado, pegado o sometido a cualquier otra forma de sufrimiento. Puede llegar a poner en peligro la vida del sujeto, como en casos de mutilación o de privación del oxígeno para la obtención de placer (también denominada *hipoxifilia*).

Trastorno de travestismo

Se ha descrito sólo en varones y consiste en vestirse con ropa del sexo opuesto (con fetichismo) o en pensamientos o imágenes de verse como mujer (con autoginefilia), con el fin de obtener una excitación sexual seguida, aunque no siempre, de automasturbación. Debe diferenciarse de las conductas de travestismo que se encuadran dentro de la disforia de género.

Trastorno de voyeurismo

Consiste en la observación oculta de otras personas, generalmente desconocidas, en plena actividad sexual o simplemente desnudas o en el proceso de desnudarse, lo cual constituye la forma de excitación preferente o exclusiva. No hay un interés por mantener contacto real con las personas observadas.

Trastorno parafílico no especificado

Las posibles parafilias son interminables. Algunos ejemplos son escatología telefónica (llamadas obscenas), necrofilia (cadáveres), parcialismo (atención centrada exclusivamente en una parte del cuerpo), zoofilia (animales), coprofilia (heces), clismafilia (enemas) y urofilia (orina).

Tratamiento

La terapia más utilizada en los trastornos parafílicos se basa en técnicas de modificación de conducta y, en casos graves, en la administración de antiandrógenos. No obstante, lo habitual es que la persona no busque tratamiento y, cuando lo hace, con frecuencia por motivos legales tras denuncias, no se muestra muy motivada para el cambio. Por ello, los resultados suelen ser poco satisfactorios.

Bibliografía especial

Castelo-Branco C, Molero F. *Manual de Sexología Clínica*. Barcelona: Editorial Panamericana; 2019.

Gómez Gil E, Esteva de Antonio I. *Ser transexual*. Barcelona: Glosa; 2006.

Moreno O, Esteva de Antonio I. Grupo de Identidad y Diferenciación Sexual de la SEEN (GIDSEEN). Guías de práctica clínica para la valoración y tratamiento de la transexualidad. *Endocrinología y Nutrición*. 2012;26:203–209.

196

Consumo de sustancias adictivas

A. Gual Solé

Introducción

Uno de cada 10 ciudadanos europeos padece algún tipo de adicción, y 1 de cada 5 muertes prematuras en la Unión Europea es atribuible a las adicciones. Se estima que el coste del tratamiento de las adicciones y sus consecuencias médicas supera el 10% del gasto sanitario europeo. Los costes asociados al consumo de alcohol y tabaco en la Unión Europea en términos de salud, criminalidad y baja productividad ascienden a más de 250.000 millones de euros anuales, sin incluir el daño a terceros (fumadores pasivos, víctimas de conductas violentas provocadas por el alcohol, accidentabilidad, etc.). Las drogas ilegales también tienen un impacto económico notable. Se estima que el tráfico de drogas constituye alrededor del 1% del comercio mundial.

La magnitud del problema y su larga duración ponen de relieve que la sociedad occidental todavía se halla muy lejos de haber encontrado respuestas preventivas eficaces frente al fenómeno de las adicciones. En parte se debe a que las medidas preventivas no obedecen a la evidencia científica, sino que habitualmente están influidas por los grupos de presión (ligados a la industria productora) y los objetivos políticos populistas a corto plazo. La distinción entre drogas legales e ilegales se corresponde precisamente con dichos motivos, puesto que desde la perspectiva científica resulta paradójico que las drogas legales sean precisamente las que mayores costes socioeconómicos comportan (tabla 196-1). La evidencia demuestra que una droga legal, el alcohol, es la más perjudicial para la sociedad si se tienen en cuenta tanto el daño para el individuo como el provocado a terceros. El mundo occidental permite que las drogas legales (alcohol y tabaco) circulen apenas sin restricciones en una economía de libre mercado y, por tanto, con la posibilidad de ejercer una importante presión publicitaria sobre el consumidor. Por el contrario, frente a las drogas ilegales, la criminalización de su consumo hace que a los problemas derivados de la propia droga se añadan la marginación y la criminalidad que comporta la ilegalidad. Por ello, debemos avanzar hacia modelos de intervención más coherentes, basados en la evidencia científica, en los que el consumo de las drogas legales se halle progresivamente más sujeto a una

regulación efectiva de su disponibilidad. En el caso de las drogas ilegales se debe proceder a la progresiva descriminalización del consumo, sin que ello deba entenderse como sinónimo de legalización. Lamentablemente, en el caso del cannabis la tendencia es precisamente la contraria, puesto que se tiende a su progresiva liberalización, sin elementos reguladores.

Tabla 196-1

Potencial tóxico y capacidad de generar dependencia de las sustancias adictivas más comunes

	Intoxicación aguda	Toxicidad crónica	Daño a terceros	Dependencia	Síndrome de abstinencia
Alcohol	XX	XXX	XXX	XX	XX
Anfetaminas	XX	X	X	XX	X
Alucinógenos	XX	X	X	X	
Cannabis	XX	XX	X	XX	
Cocaína	XXX	XX	X	XX	X
Nicotina	X	XX	X	XX	X
Opiáceos	XX	XX	XX	XX	XX
Sedantes	XX	X	X	XX	XX

Concepto

El consumo de sustancias adictivas se inicia, por regla general, con objetivos recreacionales y bajo la presión de pares. Los riesgos asociados empiezan en los primeros consumos, sin que exista solución de continuidad y sin que puedan establecerse niveles de consumo seguros o saludables para ninguna droga.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) distingue entre:

- *Consumo de riesgo,* patrón de consumo que incrementa el riesgo de consecuencias negativas para uno mismo o para terceros.
- *Consumo dañino,* cuando la ingesta comporta daños físicos mentales o sociales.
- *Dependencia,* constituida por un conjunto de alteraciones conductuales, cognitivas y fisiológicas que pueden aparecer después de consumos repetidos (p. ej.: pérdida de control, priorización del consumo sobre otras actividades personales importantes).
- *Trastornos relacionados con el consumo,* definidos por el conjunto de alteraciones físicas, mentales o de conducta social en las que el consumo de sustancias adictivas es parte del nexo causal de dicha alteración.

Es importante señalar que los trastornos relacionados con el consumo de sustancias adictivas se presentan tanto en consumidores dependientes como en los no dependientes.

Epidemiología

El consumo de sustancias adictivas en España, al igual que en el resto de Europa, se caracteriza por un predominio de las drogas legales o institucionalizadas. En la población de 15 a 64 años (datos de 2017), el 75,2% declara haber consumido alcohol en el curso de los últimos 12 meses. El 18,6% de la población admite haberse embriagado al menos una vez en los últimos 12 meses y el 5,1% de la población son bebedores de riesgo, siendo en ambos casos la prevalencia mayor en jóvenes y varones. En relación con el tabaco, el 40,9% de la población se declara fumadora, y el 34,0% admite haber fumado diariamente en el curso de los últimos 30 días. El consumo de hipnosedantes se mantiene en niveles altos, con un 11,1% de consumo anual, un 7,5% de consumo en el último mes y un 5,9% de consumidores diarios. Los derivados cannábicos son la cuarta droga más consumida: el 11,0% de la población los ha consumido en el curso del último año, el 9,1% consumió cannabis el último mes, y el consumo problemático alcanza al 1,6% de la población. El 2% de españoles de entre 15 y 64 años admite haber consumido cocaína en el curso del último año, una cifra que, para el último mes, se reduce al 1,1% de la población. Los consumos de otras sustancias como heroína, anfetaminas, éxtasis y alucinógenos se mantienen por debajo del 1% en el curso del último año.

Es importante señalar que el 41,2% de los consumidores utilizan dos o más drogas, y que en el 93,9% de dichos casos el alcohol es una de las sustancias presentes. El policonsumo incrementa los riesgos y dificulta el abordaje terapéutico. Una mención especial merece el consumo de drogas en población juvenil, dada la especial vulnerabilidad de este colectivo tanto a los efectos tóxicos de las drogas como a su capacidad adictiva. En población de entre 14 y 18 años (datos de 2016), durante el último mes el 67% de los estudiantes consumieron alcohol, el 21,8% se emborracharon al menos una vez, el 27,3% fumaron tabaco, el 18,3%, cannabis, y el 5,9% tomaron tranquilizantes.

Etiología y patogenia

El primer factor que ha de tenerse en cuenta en la etiología de las conductas adictivas se centra en las propias drogas. La accesibilidad a las sustancias capaces de generar adicción determina el nivel de daños que las drogas provocan en una determinada sociedad. Cuando se trata de drogas legales como el alcohol y el tabaco, los factores básicos para determinar la accesibilidad son el precio, los horarios y el número de locales donde se venden y las limitaciones en relación con la edad o con su uso en condiciones de riesgo (p. ej., alcohol y conducción). La accesibilidad a las drogas ilegales también está determinada por el precio y la densidad de puntos de venta, aunque por vías distintas.

Cuando los problemas de drogas adquieren dimensiones epidémicas, en un principio suele existir una actitud social de permisividad e incluso se genera un cierto prestigio entre pares ligado al consumo. Así sucede en la actualidad con el cannabis, como ocurrió en los inicios de los años setenta con la heroína y, más recientemente, con la cocaína. En el caso de drogas legales, el prestigio social asociado a su consumo también representa un factor merecedor de análisis. Así, el relacionado con el tabaco ha descendido de forma paralela a la disminución general de su consumo, mientras que con el alcohol no se observan cambios comparables.

Las drogas poseen la capacidad de engañar al cerebro. El consumidor recibe una gratificación que le empuja a sobrevalorar los efectos gratificantes y a obviar las consecuencias negativas. Este fenómeno se agudiza cuando la edad de inicio de los consumos es baja, por lo cual todas las campañas preventivas intentan retrasar la misma; por el mismo motivo se prohíbe el consumo de alcohol y tabaco a los menores. No todos los individuos tienen la misma vulnerabilidad a las drogas, y se sabe que determinados factores genéticos (antecedentes familiares de adicción) incrementan la vulnerabilidad.

El efecto gratificante de las sustancias adictivas está mediado en último término por la liberación de dopamina en circuitos de refuerzo que implican a estructuras cerebrales bien conocidas como el área tegmental ventral, el *nucleus accumbens* y el córtex prefrontal. Los modelos animales de

adicción han demostrado que el refuerzo generado por el consumo de drogas provoca conductas de autoadministración repetidas que pueden llevar incluso a la muerte del animal, como en el caso de la cocaína.

Si la instauración de la conducta adictiva está relacionada con sus efectos placenteros a corto plazo, la consolidación de la adicción se produce con la mayoría de drogas debido a los fenómenos de neuroadaptación. Esta implica un aumento de la tolerancia, con el consiguiente incremento de dosis consumidas. De esta manera, cuando el paciente intenta reducir consumos, experimenta una sintomatología de abstinencia de intensidad creciente, que lo empuja a reiniciarlos, no tanto para experimentar efectos gratificantes, sino para evitar los síntomas de abstinencia. La intensidad y las características de estos síntomas dependen del tipo de droga y de sus características farmacológicas, aunque por regla general se asocian a un fenómeno de rebote. Así, drogas depresoras del sistema nervioso central como el alcohol o las benzodiazepinas provocan síndromes de abstinencia caracterizados por la hiperexcitación glutamatérgica, mientras que en sustancias estimulantes como la cocaína y las anfetaminas su retirada se asocia a una clínica depresiva importante.

El síndrome de abstinencia no debe ser confundido con el *craving*, o *síndrome de querencia*, que se define como un deseo imperioso de consumir la droga, a menudo desencadenado por estímulos asociados previamente al consumo y que no comporta la clínica de abstinencia. Una característica habitual en los pacientes adictos es que, cuando reinician los consumos después de un período de abstinencia, experimentan una necesidad irrefrenable de continuar hasta la intoxicación. Este efecto de la droga suele definirse como *priming* y está estrechamente ligado a los circuitos dopaminérgicos de recompensa.

Cuadro clínico

El cuadro clínico está condicionado por las características farmacológicas de la droga y por los condicionantes legales relacionados con su consumo, así como por la frecuente presencia de comorbilidad psiquiátrica. A continuación se describen sucintamente los cuadros clínicos de las adicciones a las sustancias consumidas con mayor frecuencia en el Estado español: alcohol, tabaco, cannabis, cocaína y heroína.

La *adicción al alcohol* se instaura de forma lenta, a menudo después de años de consumos importantes. Los pacientes suelen acudir a la consulta en torno a los 40 años de edad, con evoluciones superiores a los 10 años. Como es obvio, en el momento de la exploración, el cuadro clínico dependerá mucho de la alcoholemia, aunque por regla general los pacientes procuran beber poco antes de acudir al médico. Ante un paciente embriagado habrá que tratar en primer lugar la intoxicación etílica aguda y dejar el abordaje de la dependencia para un momento ulterior.

La ingesta etílica puede ser diaria (generalmente, más de 100 g/día) o intermitente, en cuyo caso suele concentrarse en embriagueces de fin de semana. Los alcohólicos tienden a minimizar sus ingestas, especialmente las mujeres. En sus fases iniciales, la enfermedad suele acompañarse de pocos signos y síntomas físicos, entre los que predominan alteraciones conductuales inespecíficas: ansiedad, irritabilidad, insomnio, labilidad afectiva, conflictos familiares y laborales, etc. Cuando la enfermedad se halla plenamente establecida son habituales el temblor distal de predominio matutino, el eritema facial, la halitosis etílica y el abotargamiento, que en fases terminales se convierte en caquexia. El paciente suele quejarse de astenia, anorexia e insomnio. Es frecuente la impotencia sexual, así como la clínica depresiva moderada. No es rara la presencia de celotipia y, en casos avanzados, se debe evaluar sistemáticamente un posible deterioro neuropsicológico. En este estadio son habituales las lagunas mnésicas. El consumo en ayunas se asocia a un mayor riesgo de síndrome de abstinencia si el paciente reduce bruscamente o suprime la ingesta etílica.

Se han desarrollado múltiples tipologías para intentar identificar subgrupos de alcohólicos. Aunque ninguna de ellas permite una

clasificación satisfactoria de todos los pacientes, en la actualidad las más utilizadas son la de Cloninger y la de Babor. Ambas coinciden en diferenciar el alcoholismo de inicio precoz, con mayor carga genética, más conductas antisociales y peor pronóstico (tipo I de Cloninger y tipo A de Babor) del alcoholismo de inicio más tardío, caracterizado por la menor presencia de antecedentes familiares, un curso menos maligno y menos conductas antisociales (tipo II de Cloninger y B de Babor).

El *tabaquismo* es la adicción más frecuente en nuestra sociedad. La inmensa mayoría de los fumadores inician sus consumos en la adolescencia o antes, y llegan a los 20-25 años con la adicción plenamente instaurada. Suele ser fácil de diagnosticar, ya que no se encuentra estigmatizado como el alcoholismo y los pacientes suelen referir sus consumos sin defensividad. A pesar de la elevada toxicidad del tabaco, su consumo es trivializado tanto por la sociedad como por los pacientes y los propios médicos, dado que no provoca alteraciones conductuales relevantes como el resto de drogas adictivas. Los fumadores consumen generalmente más de 20 cigarrillos diarios. La intensidad del tabaquismo puede valorarse mediante el número de cigarrillos consumidos por día y el tiempo transcurrido entre el despertar y el consumo del primer cigarrillo (preguntas incluidas en el test de Fagerström). Los fumadores presentan una mayor morbimortalidad ligada a diversas afecciones derivadas del consumo de tabaco, muy especialmente enfermedades pulmonares y vasculares, así como diversos tipos de neoplasias. Por dicho motivo, su abordaje clínico siempre debe comportar una evaluación física exhaustiva, independientemente de su disponibilidad a cesar en su hábito tabáquico.

La *adicción al cannabis* ha experimentado un crecimiento parejo al incremento de consumos identificado en las encuestas poblacionales. En España, las dos formas más habituales de consumo son el hachís (concentrado de resina de la planta) y la marihuana (triturado de la planta que a menudo se obtiene de plantaciones domésticas). El consumo habitual de derivados cannábicos se asocia a apatía, enlentecimiento psicomotor, dificultades de concentración y alteraciones de memoria que se relacionan con un menor rendimiento escolar. En pacientes especialmente sensibles puede desencadenar cuadros psicóticos. El uso de cannabis incrementa notablemente la accidentabilidad. El síndrome de *hiperemesis cannabica* se caracteriza por vómitos recurrentes que el paciente intenta calmar con

baños o duchas de agua muy caliente. A diferencia del tabaquismo, en el que el primer cigarrillo tiene un significado especial, en los adictos al cannabis el cigarrillo previo a acostarse suele ser el más relevante, y a menudo su ausencia conlleva dificultades en la conciliación del sueño.

El *creciente consumo de cocaína* que vivió España a finales del siglo XX parece haberse estabilizado. En su mayoría, los consumidores españoles usan la cocaína por vía intranasal sin que hayan llegado a popularizarse el consumo de *crack* o el *bazuko.* El consumidor de cocaína suele ser un adulto joven, y los consumos se inician en ambientes de ocio y fin de semana. El progreso de la adicción suele comportar la aparición de episodios de atracones *(binges)* en los que el paciente puede consumir grandes cantidades de cocaína por espacio de 2-3 días. El consumo se acompaña de actividad frenética, a menudo con marcada desinhibición sexual, euforia e insomnio. Estos cuadros suelen terminar en agotamiento, y se siguen de vivencias depresivas y remordimientos (tanto por la conducta como por los elevados gastos realizados). Es habitual que los consumos de cocaína se acompañen de ingestas etílicas importantes, así como de tabaco.

La *adicción a derivados opiáceos* alcanzó su punto culminante en España a finales de los años setenta, con la eclosión de la epidemia de la heroína. En la actualidad se observan pocos casos nuevos de adicción a esta droga, aunque persiste un relevante número de pacientes inmersos en programas de mantenimiento con metadona. La aparición del virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) propició un cambio progresivo en la vía de administración de la heroína (de intravenosa a fumada), con la consiguiente disminución de morbilidad asociada a la vía de consumo. El heroinómano necesita consumir su droga en intervalos regulares (de dos a cuatro veces al día) y dosis crecientes. La intensidad del síndrome de abstinencia a opiáceos, así como la ilegalidad y el alto precio de la heroína, son los factores que condicionan rápidamente la conducta del adicto. Durante la exploración, los pacientes se observan como individuos caquécticos, con señales de venopunción a menudo en lugares inverosímiles, cuya conducta de búsqueda de la droga los lleva a desarrollar conductas antisociales reiteradas.

Diagnóstico

En el momento de escribir este capítulo están vigentes los criterios de la OMS (*Clasificación Internacional de Enfermedades* [CIE]-11) y de la *American Psychiatric Association* (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* [DSM-5®]) para el diagnóstico del síndrome de dependencia de sustancias psicoactivas o trastorno por consumo de sustancias psicoactivas. Las diferencias entre ambos sistemas clasificatorios son a día de hoy notables. El DSM-5® (cuadro 196-1) suprime la dicotomía abuso/dependencia, para establecer una sola entidad: el trastorno por consumo de sustancias, que puede manifestarse a lo largo de un espectro continuo en niveles progresivos de gravedad. También establece la necesidad de especificar la presencia o no de dependencia fisiológica (tolerancia y/o síntomas de abstinencia), e incrementa el número de criterios que definen el trastorno por uso de sustancias adictivas, hasta un total de 11. En último término, se definen niveles de gravedad crecientes en virtud del número de criterios que cumple el paciente.

Cuadro 196-1 Síntesis de los criterios diagnósticos de los trastornos relacionados con sustancias (DSM-5®)

1. La persona consume grandes cantidades de sustancia o lo hace durante un tiempo más prolongado del previsto (p. 483, líneas 18-19, del *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales*, 5.ª ed. [DSM-5®]).
2. La persona expresa deseos insistentes de dejar o de regular su consumo y relata múltiples esfuerzos fallidos por disminuir o abandonar este (p. 483, líneas 19-21, del DSM-5®).
3. La persona invierte una gran parte de su tiempo intentando conseguir la sustancia, consumiéndola o recuperándose de sus efectos (p. 483, líneas 21 y 22, del DSM-5®).
4. Existe un deseo intenso de consumo manifestado por un ansia y una urgencia en cualquier momento, aunque es más probable que

aparezca en aquellos ambientes en los que la persona ha conseguido o consumido la sustancia anteriormente (p. 483, líneas 22-26, del DSM-5®).

5. El consumo recurrente de sustancias puede conllevar el incumplimiento de los deberes fundamentales en los ámbitos académico, laboral o doméstico (p. 483, líneas 32-34, del DSM-5®).
6. La persona podría seguir consumiendo a pesar de tener problemas recurrentes o persistentes en la esfera social o interpersonal causados o exacerbados por los efectos del consumo (p. 483, líneas 34-36, del DSM-5®).
7. Se reducen o abandonan importantes actividades sociales, ocupacionales o recreativas debido al consumo de sustancias (p. 483, líneas 36 y 37, del DSM-5®).
8. Puede producirse un consumo recurrente de la sustancia incluso en aquellas situaciones en las que esta provoca un riesgo físico (p. 483, líneas 39-41, del DSM-5®).
9. La persona consume de forma continuada a pesar de saber que padece un problema físico o psicológico recurrente o persistente que probablemente se puede originar o exacerbar por dicho consumo (p. 483, líneas 41-43, del DSM-5®).
10. La tolerancia se define como el aumento significativo de las dosis de la sustancia para conseguir los efectos deseados o como una reducción notable del efecto cuando se consume la dosis habitual (p. 484, líneas 1-3, del DSM-5®).
11. La abstinencia es un síndrome que ocurre cuando disminuyen las concentraciones de la sustancia en la sangre o los tejidos en una persona que ha sido una gran consumidora de manera prolongada (p. 484, líneas 15-17, del DSM-5®).

Reproducción autorizada por Editorial Médica Panamericana, S. A., en nombre de la Asociación Americana de Psiquiatría. *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales DSM-5®*, 5.ª ed. ©2014, American Psychiatric Association. Todos los derechos reservados.

Los fenómenos de pérdida de control, tolerancia, abstinencia y compulsión para el consumo son los elementos centrales del síndrome. Deben añadirse también el abandono progresivo de otras actividades y la persistencia en el consumo a pesar de tener consciencia de sus efectos perjudiciales.

Tratamiento

Las conductas adictivas se instauran progresivamente en el individuo y alteran su escala de valores y su estilo de vida de forma casi imperceptible para el usuario. Para que se produzca la transición del uso inicial a la dependencia es imprescindible que el afectado desarrolle mecanismos de autoengaño que le permitan ignorar los signos inequívocos de adicción y continuar consumiendo su droga con la fantasía de que su capacidad de control se mantiene intacta, aunque los hechos demuestren lo contrario.

La tendencia al autoengaño, inherente a las conductas adictivas, debe ser tenida en cuenta cuando el paciente solicita tratamiento, y adquiere aún mayor importancia cuando la adicción se detecta de forma oportunista (Servicios de Urgencias, Atención Primaria, etc.). La evidencia científica ha demostrado que las técnicas basadas en la confrontación directa usadas habitualmente, no sólo son inútiles, sino que incluso refuerzan la conducta adictiva y retrasan el inicio del tratamiento. En cambio, el abordaje motivacional, en el marco de una atención centrada en el paciente, incrementa la probabilidad de que el paciente inicie y continúe un tratamiento. La entrevista motivacional busca el establecimiento de una relación terapéutica sólida a través de técnicas de escucha reflexiva que facilitan al paciente mayores probabilidades de expresar libremente su ambivalencia con respecto a la droga, lo cual le permite entrar en contacto con sus contradicciones internas e incrementar su motivación al objeto de iniciar un proceso de cambio.

Una vez que el paciente acepta abordar su adicción, es imprescindible clarificar, mediante un proceso de toma de decisiones compartida, si el objetivo terapéutico es la abstinencia o la reducción de consumos. Cuando se acuerda un objetivo de abstinencia, debe contemplarse la conveniencia de realizar una desintoxicación. Este proceso consiste en la supresión brusca y programada del consumo de drogas mediante el empleo de estrategias y fármacos para reducir en lo posible la incomodidad del paciente y evitar las complicaciones inherentes a la abstinencia. De inmediato se inicia la fase de rehabilitación, cuyo objetivo principal es la prevención de recaídas en el consumo mediante un abordaje multimodal.

Aunque las bases conceptuales del tratamiento son comunes a todas las adicciones, el abordaje farmacológico comporta especificidades diversas según cada tipo de droga, como se resume a continuación para las principales sustancias adictivas. En los casos en que se acuerde una reducción de consumos, la desintoxicación carece de sentido y, en cambio, es esencial establecer una monitorización rigurosa de los consumos pactados.

Tratamiento farmacológico

Adicción al alcohol

El proceso de desintoxicación implica la supresión inmediata y total del alcohol, lo cual supone, a su vez, prevenir o tratar el síndrome de abstinencia. El tratamiento farmacológico se basa en fármacos tranquilizantes como benzodiazepinas, clometiazol y tiaprida, utilizados en pautas descendentes de duración inferior a 14 días. Se ha demostrado que estos fármacos son eficaces en el tratamiento del síndrome de abstinencia por alcohol, aunque las benzodiazepinas constituyen el grupo terapéutico de mayor aceptación, preferentemente las que tienen una semivida larga.

Las dosis iniciales dependen de varios factores: peso del paciente, cantidades de alcohol ingeridas, patrón de consumo, antecedentes de crisis comiciales o *delirium tremens* y gravedad de la clínica de abstinencia en el momento de la exploración. En el caso del diazepam, por ejemplo, las dosis oscilarán entre 30 y 80 mg/día repartidas en tres o cuatro tomas. Durante dicho proceso, el paciente debe recibir un aporte hidroelectrolítico adecuado y vitaminas del grupo B (B_1 + B_6 + B_{12}), así como ácido fólico y hierro, si estos fueran necesarios.

Si se utiliza clometiazol o benzodiazepinas, hay que tener presente su capacidad adictiva, su efecto depresor respiratorio y su capacidad de potenciación de los efectos depresores del etanol. En pacientes con hepatopatía grave, es aconsejable utilizar lorazepam. Por regla general, la desintoxicación puede realizarse ambulatoriamente. Sólo se ingresará a los pacientes más graves, con complicaciones médicas o psiquiátricas o que carezcan del soporte familiar necesario.

Cuando supera la fase de desintoxicación, el paciente debe iniciar un proceso orientado a mejorar su calidad de vida, que comporta simultáneamente el abordaje de la patología médica y psicosocial existente y el aprendizaje de estrategias para mantenerse abstinente y prevenir las recaídas.

Aunque en la rehabilitación alcohólica se han ensayado múltiples fármacos, sólo se ha demostrado la efectividad de algunos para impedir el consumo (antidipsotrópicos) o para reducir el deseo de beber *(anticraving).*

Los fármacos aversivos o antidipsotrópicos (disulfiram) bloquean el metabolismo del alcohol (inhibición de la aldehído deshidrogenasa), para dar lugar a una intoxicación por acetaldehído caracterizada por vasodilatación generalizada con enrojecimiento facial, cefalea, taquicardia, hipotensión ortostática, sudoración profusa, vómitos, disnea y visión borrosa con sensación de vértigo y obnubilación. El objetivo es disuadir del consumo de alcohol sin menoscabar la libertad del paciente. Se requiere que este acepte voluntariamente el tratamiento y se aconseja su administración bajo supervisión estricta. La dosis inicial de disulfiram se sitúa en torno a 250 mg/día y la de mantenimiento es de unos 125-250 mg/día. La duración del tratamiento debe ajustarse individualmente y variará de acuerdo con la evolución clínica del paciente. Aunque algunos autores aconsejan el uso del consentimiento informado para administrar disulfiram, no existe consenso al respecto. Sí es imprescindible que el paciente y su familia reciban una información detallada sobre el medicamento.

Los *fármacos anticraving* reducen la intensidad de la compulsión a beber y/o la tendencia a la pérdida de control. Entre los diversos fármacos ensayados existe evidencia contrastada de eficacia con acamprosato, naltrexona y nalmefeno. El acamprosato, potenciador del sistema GABAérgico e inhibidor del sistema *N*-metil-D-aspartato (NMDA)-glutamato, muestra efectos terapéuticos modestos y su compleja posología limita su uso clínico. La naltrexona es un antagonista de acción prolongada sobre receptores opiáceos. El bloqueo de los mismos suprime los efectos gratificantes del alcohol, con lo que se rompe el círculo que conduce al deseo imperioso de beber. En dosis de 50 mg/día, la naltrexona produce una reducción de los consumos y menores tasas de recaídas. Su efectividad aumenta cuando se acompaña de psicoterapia cognitivo conductual. El nalmefeno es un modulador opioide, con acción antagonista sobre

receptores μ y δ y una acción agonista parcial en los receptores κ. Se halla indicado en aquellos casos donde se busca una reducción de los consumos alcohólicos. Se utiliza a demanda en una dosis única de 18 mg exclusivamente en los días en que existe riesgo de consumo elevado. Debe administrarse conjuntamente con apoyo psicosocial.

Existen otros fármacos en el mercado (topiramato, gabapentina, baclofeno, oxibato sódico) que carecen de la indicación terapéutica, pero en los que existen estudios que avalan su uso en el tratamiento del trastorno por consumo de alcohol.

Adicción al hábito de fumar (nicotina)

Los fármacos autorizados para el tratamiento farmacológico del tabaquismo son el bupropión, la vareniclina y los tratamientos sustitutivos con nicotina. Estos pueden aplicarse mediante chicles o comprimidos, pero la forma más habitual de prescripción es en parches de liberación transdérmica de nicotina en 16 o 24 h. La dosis diaria se establece según la gravedad de la dependencia, y se aconsejan los parches de 21 mg para fumadores de una cajetilla de cigarrillos diaria. La duración del tratamiento debe ajustarse a la evolución clínica, con reducción progresiva de las dosis de nicotina hasta su retirada final. El bupropión es una molécula antidepresiva que ha demostrado su efectividad en la cesación del hábito tabáquico. Se administra en dosis iniciales de 150 mg, que se incrementan a 300 mg en el curso de la segunda semana de tratamiento. La vareniclina es el fármaco más efectivo en el tratamiento del tabaquismo. Es un agonista parcial de la nicotina que ocupa los receptores nicotínicos y reduce el *craving.* Se administra en dosis crecientes de 0,5 a 2 mg diarios en el curso de la primera semana de tratamiento, en la que se aconseja reducir progresivamente el consumo de cigarrillos hasta su retirada total. El tratamiento debe tener una duración aproximada de 3 meses.

Adicción al cannabis

Los derivados cannábicos se caracterizan por su larga semivida, que facilita la ausencia de clínica de abstinencia al suprimir su consumo. No obstante, la abstinencia puede acompañarse de sintomatología depresiva y/o ansiosa; la aparición de insomnio es muy frecuente. Aunque no existe un abordaje

terapéutico específico, los pacientes pueden beneficiarse de un tratamiento sintomático con antidepresivos sedativos, pregabalina o neurolépticos atípicos, con evitación del uso de benzodiazepinas por su capacidad adictiva.

Adicción a la cocaína

No existen tratamientos farmacológicos aprobados para el manejo de la adicción a la cocaína. Por tanto, el abordaje farmacológico se limita al tratamiento sintomático de las alteraciones médicas y psiquiátricas ligadas al consumo de cocaína. Recientemente se han publicado estudios prometedores con técnicas de estimulación magnética transcraneal.

Adicción a los opiáceos

La mayor parte de los adictos a opiáceos precisan iniciar el tratamiento con un proceso de desintoxicación, que puede realizarse mediante agonistas opiáceos como la metadona o la buprenorfina o con antagonistas opiáceos y tratamiento sintomático del síndrome de abstinencia inducido, en las denominadas *desintoxicaciones rápidas o ultrarrápidas.* La primera opción suele ser la elegida, por su mayor seguridad y sus menores costes.

El tratamiento de rehabilitación de la adicción a opiáceos puede realizarse mediante diversas estrategias farmacológicas de probada eficacia. Los modelos más clásicos se basan en el mantenimiento con fármacos agonistas, básicamente metadona o buprenorfina. Esta última puede utilizarse sola o en combinación con naloxona. Una alternativa habitual en los mal denominados *programas libres de drogas* es el uso de la naltrexona, potente antagonista opiáceo.

Intervenciones psicosociales

Pueden ser de intensidades variables, desde la intervención breve motivacional a la reclusión durante meses en una comunidad terapéutica. Persiguen aumentar la motivación para el cambio, mejorar el soporte sociofamiliar, reestructurar defensas no adaptativas y enseñar estrategias para prevenir las recaídas. Pueden incluir terapias de orientación cognitiva conductual, psicoterapias individuales, terapias grupales o familiares,

grupos de autoayuda y programas educativos que enfatizan los daños del consumo persistente. Su efectividad se ha demostrado en múltiples estudios. Las terapias de orientación motivacional presentan la mejor relación coste-efectividad.

Bibliografía especial

American Psychiatric Association *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-5®)*. 5.ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2014.

European Association for the Study of the Liver EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease. *J Hepatol*. 2018;69(1):154–181.

Kranzler HR, Soyka M. Diagnosis and Pharmacotherapy of Alcohol Use Disorder: A Review. *JAMA*. 2018;320(8):815–824.

Miller WR, Rollnick S. *Motivational Interviewing: Helping People Change*. 3rd ed. New York: Guilford Publications Inc; 2013.

Pascual F, Guardia J, Pereiro C, Bobes J. *Alcoholismo. Guía de intervención en el trastorno por consumo de alcohol*. 3.ª ed. Madrid: Sociedad Científica Española de Estudios sobre el Alcohol, el Alcoholismo y las otras Toxicomanías (SOCIDROGALCOHOL); 2013.

197

Trastornos de la conducta alimentaria

J. Castro Fornieles

Introducción

Los trastornos de la conducta alimentaria se caracterizan por alteraciones del comportamiento relacionadas con la ingesta de comida que suelen influir de forma notable en la nutrición y el peso. Ello lleva consigo problemas físicos y psicológicos que repercuten gravemente sobre la vida del paciente. Los principales son la anorexia nerviosa y la bulimia nerviosa, aunque también se describen otros trastornos, como el trastorno por atracón, el trastorno por evitación/restricción de la ingesta de comida, la pica y la rumiación.

Anorexia nerviosa

Concepto

La anorexia nerviosa está determinada por una pérdida de peso relevante (malnutrición), en general decidida en su inicio de forma voluntaria. Se acompaña de temor a engordar y alteraciones de la imagen corporal. La malnutrición afecta a todos los órganos y sistemas con alteraciones que con frecuencia revisten gravedad. En la actualidad, en los países occidentales padecen anorexia nerviosa del 0,5% al 1% de las muchachas adolescentes y jóvenes. Por cada 9 o 10 mujeres hay un varón que presenta el trastorno.

Etiopatogenia

Los estudios de concordancia gemelar, de agregación familiar e incluso de genética molecular revelan el papel predisponente de un factor genético. Con frecuencia existen antecedentes familiares de depresión, trastornos de ansiedad y trastornos del comportamiento alimentario. La pubertad y la adolescencia son las edades de mayor riesgo por los cambios biológicos, emocionales y psicosociales que implican. El sexo femenino sufre, además, la presión social en favor de una silueta delgada.

Existen características de la personalidad previa (p. ej., perfeccionismo, obsesividad o baja autoestima) que predisponen al trastorno. También puede influir una actividad física excesiva. La realización de dietas para adelgazar en personas predispuestas puede desencadenar el trastorno. También situaciones vitales de estrés y problemas sociales o familiares pueden ser importantes en el inicio y mantenimiento. Las consecuencias biológicas y psicológicas de la malnutrición constituyen el principal factor de mantenimiento y dan lugar a los síntomas y signos propios de la inanición y a alteraciones del apetito, las emociones y la obsesividad.

Las influencias socioculturales, concretamente el *anhelo de delgadez*, constituyen un factor que favorece el inicio y mantenimiento de dietas poco adecuadas. Los agentes que contribuyen a la difusión de la estética de la delgadez son muchos: modas del vestir, publicidad de productos y servicios adelgazantes y extrema valoración de la delgadez. También puede

predisponer a la anorexia nerviosa cualquier circunstancia que determine adelgazar o tener muy presente la imagen corporal (fig. 197-1).

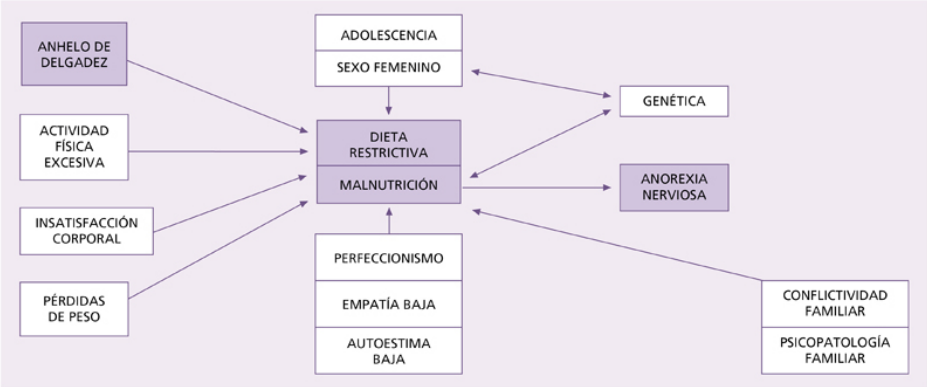


FIGURA 197-1 Fenomenología básica en la anorexia nerviosa.

Cuadro clínico

Los signos usuales son: bajo peso, sequedad de la piel, caída del cabello, uñas frágiles, lanugo, hipotensión, extremidades frías y cianóticas, bradicardia que puede ser extrema y arritmias con riesgo de muerte. La alteración endocrinológica más frecuente es la disminución de hormonas gonadotróficas, con amenorrea en un alto porcentaje de casos, así como de hormonas tiroideas. Pueden darse desequilibrios electrolíticos con disminución de sodio y potasio si existen conductas purgativas como los vómitos o el uso de laxantes. Anemia, leucopenia y trombocitopenia pueden estar presentes. Otras consecuencias biológicas son la osteopenia y la osteoporosis, que pueden llegar a ser graves si el trastorno se mantiene durante años. En pruebas estructurales de neuroimagen se observan también alteraciones cerebrales con disminución de materia gris y materia blanca.

Existen cambios en la conducta del paciente: puede esconder, manipular y desmenuzar la comida; puede rechazar según qué tipo de alimentos; puede incrementar su actividad física o académica; puede reducir sus relaciones sociales. Su estado de ánimo empeora con tristeza, irritabilidad y labilidad afectiva. Suele haber retraimiento social y abandono de actividades placenteras y puede aparecer ideación suicida. Se hacen más frecuentes las discusiones familiares, con sus consecuencias emocionales.

La preocupación por el cuerpo, el peso y la comida es prioritaria y obsesiva, y se incrementan la rigidez y el perfeccionismo. La distorsión de la imagen corporal es frecuente. El paciente no suele aceptar que se trate de una enfermedad. Es común la asociación con trastornos depresivos y ansiosos, trastorno obsesivo-compulsivo y trastornos de personalidad.

Exploraciones complementarias

La evaluación inicial debe incluir: peso, altura y cálculo del índice de masa corporal, analítica (hemograma completo, urea y electrólitos, proteinograma y función hepática), ECG y densitometría ósea (si la anorexia nerviosa dura más de 1 año). Si existen vómitos o ingesta de laxantes, la determinación de electrólitos debe ser urgente. Durante la realimentación es prudente controlar hemograma y electrólitos. Además, está indicado estudiar cortisol, hormonas tiroideas y hormonas gonadotróficas y del crecimiento para control y para descartar otros procesos subyacentes. Desde el punto de vista psicopatológico, se utilizan diferentes procedimientos (cuestionarios, entrevistas estructuradas) para evaluar la sintomatología alimentaria, la distorsión de la imagen corporal, la insatisfacción corporal, la actividad física y la sintomatología depresiva, ansiosa y obsesiva. El control de peso y de constantes vitales debe realizarse regularmente.

Diagnóstico

En el cuadro 197-1 se incluyen los criterios diagnósticos de la *American Psychiatric Association* (DSM-5®). Cabe destacar que no aparece la amenorrea, pues, a pesar de su indudable valor clínico, no es un criterio válido en algunas circunstancias, como en el caso de niñas prepúberes o chicos. El diagnóstico diferencial debe establecerse, por un lado, con las enfermedades no psiquiátricas que cursan con pérdidas de peso y, por otro, con otros trastornos psiquiátricos. La depresión mayor no se acompaña de pensamientos obsesivos relacionados con el cuerpo, el peso o los alimentos. En el trastorno obsesivo, las obsesiones y compulsiones no suelen relacionarse con el miedo a engordar o el anhelo de delgadez. En la bulimia nerviosa no hay desnutrición, aunque pueden existir alteraciones nutricionales.

Cuadro 197-1 Criterios diagnósticos de anorexia nerviosa (DSM-5®)

A. Restricción de la alimentación en relación con las necesidades, que conduce a un peso corporal significativamente bajo con relación a la edad, el sexo, el curso del desarrollo y la salud física. *Peso significativamente bajo* se define como un peso que es inferior al mínimo normal o, en niños y adolescentes, inferior al mínimo esperado

B. Miedo intenso a ganar peso o a engordar o comportamiento persistente que interfiere en el aumento de peso, incluso con un peso significativamente bajo

C. Alteración en la forma en que uno mismo percibe su propio peso o constitución, influencia impropia del peso o la constitución corporal en la autoevaluación, o falta persistente de reconocimiento de la gravedad del bajo peso corporal actual

Especificar si:

Tipo restrictivo: durante los últimos 3 meses, el individuo no ha tenido episodios recurrentes de atracones o purgas (es decir, vómito autoprovocado o utilización incorrecta de laxantes, diuréticos o enemas). Este subtipo describe presentaciones en las que la pérdida de peso es debida sobre todo a la dieta, el ayuno y/o el ejercicio excesivo

Tipo con atracones/purgas: durante los últimos 3 meses, el individuo ha tenido episodios recurrentes de atracones o purgas (es decir, vómito autoprovocado o utilización incorrecta de laxantes, diuréticos o enemas)

Especificar si:

En remisión parcial: después de haberse cumplido con anterioridad todos los criterios para la anorexia nerviosa, el criterio A (peso corporal bajo) no se ha cumplido durante un período continuado, pero todavía se cumplen el criterio B (miedo intenso a aumentar de peso o a engordar, o comportamiento que interfiere en el aumento de peso) o el

criterio C (alteración de la autopercepción del peso y la constitución)

En remisión total: después de haberse cumplido con anterioridad todos los criterios para la anorexia nerviosa, no se ha cumplido ninguno de los criterios durante un período continuado

Especificar la *gravedad actual:* la gravedad mínima se basa, en los adultos, en el índice de masa corporal (IMC) actual o, en niños y adolescentes, en el percentil del IMC. Los límites siguientes derivan de las categorías de la Organización Mundial de la Salud para la delgadez en adultos; para niños y adolescentes, se utilizarán los percentiles de IMC correspondientes. La gravedad puede aumentar para reflejar los síntomas clínicos, el grado de discapacidad funcional y la necesidad de supervisión:

Leve: IMC ≥ 17 kg/m^2

Moderada: IMC 16-16,99 kg/m^2

Grave: IMC 15-15,99 kg/m^2

Extrema: IMC < 15 kg/m^2

Reproducción autorizada por Editorial Médica Panamericana, S. A., en nombre de la Asociación Americana de Psiquiatría. *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales DSM-5®*, 5.ª ed. ©2014, American Psychiatric Association. Todos los derechos reservados.

Pronóstico

Según diversos estudios, a medio y largo plazo (más de 5 años), un 30%-40% de los pacientes con anorexia nerviosa está completamente recuperado, mientras que un 25%-30% mantiene síntomas y un 15%-20% mantiene el trastorno de forma crónica. La mortalidad estaría alrededor del 7%. Aproximadamente un 30% de los pacientes sufre otros trastornos psiquiátricos. El pronóstico es mejor en adolescentes tratados adecuadamente.

Tratamiento

Los objetivos del tratamiento son normalizar el estado nutricional (realimentación), corregir las posibles disfunciones biológicas, reducir la distorsión de la imagen corporal y la insatisfacción asociada, normalizar la conducta durante las comidas y las cantidades, suprimir las conductas purgativas, regular y controlar la actividad física, normalizar las relaciones familiares, promover la integración social y tratar los posibles trastornos psicopatológicos asociados.

No se ha demostrado de forma definitiva la eficacia de ningún psicofármaco en el tratamiento, aunque se apunta que los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina pueden ser útiles para mejorar síntomas obsesivos, depresivos o ansiosos y ayudar así a una mejor evolución y al mantenimiento del peso una vez recuperado. Los antipsicóticos de segunda generación también pueden resultar útiles en pacientes graves, aunque los estudios no son concluyentes. Junto con el programa nutricional se intervendrá psicoterápicamente, ya sea de modo individual o en grupo; los tratamientos de orientación cognitiva conductual han demostrado su utilidad. El abordaje de la familia es imprescindible, especialmente en adolescentes. Los casos de cierta gravedad exigen especialización y debieran tratarse por equipos multidisciplinarios. La hospitalización en las situaciones agudas debe realizarse en el ámbito de un hospital general. Los criterios de ingreso serían: alteraciones biológicas graves o riesgo de que se produzcan pérdidas de peso superiores al 20% o índices de masa corporal inferiores a 14-15, conflictividad familiar grave y desorganización emocional/conductual asociada, ideas de suicidio, trastornos psiquiátricos asociados graves y fracaso de tratamientos ambulatorios. El hospital de día especializado permite acortar las hospitalizaciones completas o incluso evitarlas, además de proporcionar un tratamiento psicológico más intensivo.

Prevención

La prevención primaria de la anorexia nerviosa es difícil, ya que el anhelo de delgadez afecta a todo el mundo occidental. A los 6-8 años de edad los niños ya han interiorizado el modelo estético corporal y pocos países

regulan legalmente aspectos relacionados. Niños y adolescentes deben tener una buena información nutricional, además de programas escolares basados en valores no relacionados únicamente con la estética. El diagnóstico precoz debe llevarse a cabo en escuelas y en equipos de asistencia primaria para detectar adolescentes que pierden peso, cambian de humor y se retraen socialmente para poder actuar lo antes posible. Por otro lado, la supervisión de los grupos de alto riesgo (bailarinas, gimnastas, fondistas, modelos) debería ser obligatoria.

Bulimia nerviosa

Concepto

El hecho esencial de este trastorno es la presencia de atracones o episodios de ingesta excesiva y descontrolada de alimentos, generalmente de alto contenido en hidratos de carbono, junto con actividades compensatorias de tales excesos, como vómitos o consumo de laxantes, determinadas por el miedo a engordar. También se ha catalogado como un trastorno del control de impulsos. Su prevalencia en la población femenina juvenil es del 1%-3%.

Etiopatogenia

Es un trastorno que comparte con la anorexia nerviosa muchos de los factores desencadenantes. Los factores genéticos predisponentes están bien acreditados y también es más frecuente en el sexo femenino, por razones culturales y biológicas. En la bulimia nerviosa hay alteraciones biológicas implicadas en su etiopatogenia, sobre todo en su mantenimiento, secundarias a las irregularidades alimentarias. Las irregularidades en la ingesta alteran mecanismos reguladores del apetito. Además, presentan una elevada impulsividad que afecta diferentes aspectos de su vida como relaciones afectivas, sintomatología depresiva, consumo de tóxicos y conducta suicida.

Como en la anorexia nerviosa, el anhelo de delgadez suele causar la dieta restrictiva, sin la cual en la mayoría de los casos no se iniciarían los síntomas de la bulimia. El 25%-65% de los familiares de primer grado sufre trastornos afectivos. También son frecuentes el alcoholismo, el abuso de sustancias y los trastornos del comportamiento alimentario. La bulimia nerviosa parece desencadenarse a menudo por estrés. Este efecto es evidente en la precipitación de episodios bulímicos (atracones) una vez establecido el trastorno, pero la naturaleza de los episodios bulímicos no está aclarada. En la figura 197-2 se resumen los fenómenos esenciales de la etiopatogenia del proceso y de los episodios bulímicos.

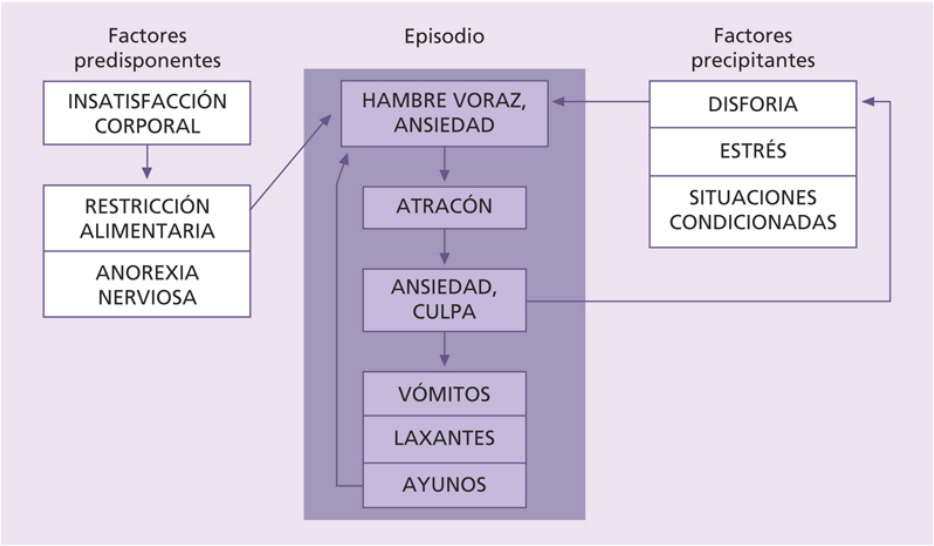


FIGURA 197-2 Fenomenología básica en la bulimia nerviosa.

Cuadro clínico

El peso puede ser normal o puede haber sobrepeso. Suelen detectarse una ligera distensión abdominal, estreñimiento o diarrea. Los vómitos facilitan la hipertrofia de las parótidas, alteraciones dentarias, ulceraciones bucales, gastritis, esofagitis y erosiones en el dorso de los dedos que utilizan para provocar los vómitos. Laxantes, diuréticos y vómitos pueden dar lugar a tasas bajas de potasio, sodio, calcio, fósforo y magnesio, con las perturbaciones sistémicas pertinentes. La hiponatremia se da en un 5% y la hipocalemia en un 15%. Todo ello puede conllevar alteraciones del ritmo cardíaco.

Los atracones y los comportamientos purgativos suelen ocultarse. La impulsividad es común, con frecuentes conductas de riesgo. Sus relaciones personales son inestables, variando con frecuencia de amigos y de pareja sexual. La conflictividad familiar y la inestabilidad social y laboral también son frecuentes. También lo es el consumo de tabaco, alcohol y otros tóxicos. Suelen presentar síntomas depresivos, inestabilidad emocional y sentimientos de culpa y autodesprecio ante los atracones y las conductas purgativas. La preocupación por su trastorno, su imagen corporal, su peso y la opinión de los demás determinan una autoestima muy baja y una autoimagen negativa en los pacientes.

El 45%-75% de los pacientes sufre episodios de depresión mayor y un 35% incurre en tentativas de suicidio. Son frecuentes crisis de angustia, ansiedad generalizada y trastornos fóbicos, así como trastornos de personalidad y conductas adictivas.

Exploraciones complementarias

Son semejantes a las recomendadas en la anorexia nerviosa. Deben determinarse potasio, magnesio y sodio, que pueden estar disminuidos por las conductas purgativas. Ha de practicarse hemograma completo. Cualquier signo o síntoma sospechoso obliga a practicar un ECG. El peso y el índice de masa corporal deben controlarse con regularidad. Exploraciones psicológicas y psicopatológicas específicas deben evaluar la sintomatología bulímica, depresiva y ansiosa, así como los estilos de vida y las características de personalidad y adaptación social y familiar del paciente.

Diagnóstico

En el cuadro 197-2 se detallan los criterios diagnósticos del DSM-5®. El diagnóstico diferencial debe establecerse con la anorexia nerviosa, en la que los pacientes pueden darse atracones y presentar conductas purgativas, pero con pérdida de peso y malnutrición. En el *síndrome de Kleine-Levin* hay alteraciones de la conducta alimentaria, pero no preocupaciones obsesivas por el peso o la silueta. Los trastornos depresivos, especialmente estacionales, pueden cursar con hiperfagia y avidez de hidratos de carbono, pero sin preocupaciones significativas por el peso y la imagen corporal ni comportamientos compensatorios.

Cuadro 197-2 Criterios diagnósticos de bulimia nerviosa (DSM-5®)

A. Episodios recurrentes de atracones. Un episodio de atracón se caracteriza por los dos hechos siguientes:

1. Ingestión, en un período determinado (p. ej., dentro de un período cualquiera de 2 h), de una cantidad de alimentos que es claramente superior a la que la mayoría de las personas ingerirían en un período similar en circunstancias parecidas
2. Sensación de falta de control sobre lo que se ingiere durante el episodio (p. ej., sensación de que no se puede dejar de comer o controlar lo que se ingiere o la cantidad de lo que se ingiere)

B. Comportamientos compensatorios inapropiados recurrentes para evitar el aumento de peso, como el vómito autoprovocado, el uso incorrecto de laxantes, diuréticos u otros medicamentos, el ayuno o el ejercicio excesivo

C. Los atracones y los comportamientos compensatorios inapropiados se producen, de promedio, al menos una vez a la semana durante 3 meses

D. La autoevaluación se ve indebidamente influida por la constitución y el peso corporal

E. La alteración no se produce exclusivamente durante los episodios de anorexia nerviosa

Especificar si:

En remisión parcial: después de haberse cumplido con anterioridad todos los criterios para la bulimia nerviosa, algunos, pero no todos los criterios, no se han cumplido durante un período continuado

En remisión total: después de haberse cumplido con anterioridad todos los criterios para la bulimia nerviosa, no se ha cumplido ninguno de los criterios durante un período continuado

Especificar la *gravedad actual:* la gravedad mínima se basa en la frecuencia de comportamientos compensatorios inapropiados. La gravedad puede aumentar para reflejar otros síntomas y el grado de discapacidad funcional:

Leve: un promedio de 1-3 episodios de comportamientos compensatorios inapropiados a la semana

Moderada: un promedio de 4-7 episodios de comportamientos compensatorios inapropiados a la semana

Grave: un promedio de 8-13 episodios de comportamientos compensatorios inapropiados a la semana
Extrema: un promedio de 14 episodios o más de comportamientos compensatorios inapropiados a la semana

Reproducción autorizada por Editorial Médica Panamericana, S. A., en nombre de la Asociación Americana de Psiquiatría. *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales DSM-5®*, 5.ª ed., ©2014, American Psychiatric Association. Todos los derechos reservados.

Pronóstico

Tras unos 10 años de evolución, alrededor de la mitad de los pacientes presenta una recuperación total. Una cuarta parte sufre cuadros parciales o trastornos no especificados. Alrededor del 20% sigue cumpliendo criterios de bulimia nerviosa. La mortalidad estaría alrededor del 1%, aunque, como en muchos casos se mantiene el trastorno en secreto, podría ser superior.

Tratamiento

Los objetivos del tratamiento son suprimir los atracones y las conductas compensatorias, regular el comportamiento alimentario, corregir los desequilibrios biológicos, situar el peso en el nivel adecuado, reducir la distorsión de la imagen corporal y la insatisfacción consiguiente, tratar posibles trastornos psiquiátricos asociados, mejorar la autoestima, la autoimagen, la adaptación social y solucionar la conflictividad familiar.

Los antidepresivos han demostrado su eficacia. La fluoxetina, el más conocido, se administra en dosis únicas diarias de 40-60 mg. En los últimos años se han descrito efectos beneficiosos con antiepilépticos como el topiramato. Los tratamientos de orientación cognitiva conductual y la psicoterapia interpersonal son los que han mostrado mayor eficacia en los estudios controlados. Los casos de cierta gravedad o resistencia deberían tratarse en régimen de hospital de día tanto para controlar la conducta alimentaria como para realizar tratamiento psicoterápico intensivo. Los criterios de hospitalización de la bulimia nerviosa serían conductas purgativas de elevada frecuencia e incontrolables, desequilibrios biológicos

graves, especialmente electrolíticos, trastornos asociados, como la ideación suicida, desorganización conductual/emocional grave.

Prevención

Es válido todo cuanto se dijo en relación con la anorexia nerviosa.

Otros trastornos de la alimentación

Trastorno de atracones

Se trata de un trastorno con síntomas similares a los de la bulimia nerviosa, ya que los pacientes presentan frecuentes atracones, pero no toman medidas compensatorias ni presentan preocupación excesiva por la autoevaluación de la imagen corporal. Los pacientes con este trastorno suelen tener sobrepeso/obesidad.

Trastorno por evitación/restricción de la ingesta de comida

El trastorno consiste en una reducción persistente de la ingesta de comida que tiene como consecuencia que no se satisfagan las necesidades energéticas del niño para conseguir un adecuado desarrollo tanto físico como cognitivo. Actualmente, parece que se reconoce más su relevancia, tanto para tenerlo en cuenta en el diagnóstico diferencial con la anorexia nerviosa como para considerar los importantes efectos nutricionales y funcionales que puede conllevar. En este grupo definido en el DSM-5® se han querido unificar todos los trastornos que pueden llevar a este déficit nutricional. Sin embargo, la dificultad es que reúne diferentes problemáticas que en otras clasificaciones se consideran entidades en sí mismas; por ejemplo, la disfagia funcional o la alimentación selectiva. Por ello, la evaluación específica del caso y sobre todo su tratamiento deberán adaptarse a cada situación.

Pica

Consiste en la ingesta repetitiva de sustancias no nutritivas ni medicamentosas, como tierra, yeso, pintura, papel o plástico. Este síndrome se detecta fundamentalmente en niños de 18 meses a 6 años, en personas con discapacidad intelectual o con otros trastornos mentales graves.

Trastorno por rumiación

Regurgitaciones o masticaciones repetidas de alimentos. El sujeto vuelve a llevar a la boca el alimento una vez deglutido, lo guarda total o parcialmente en la boca y lo mastica antes de volver a deglutirlo.

Bibliografía especial

Bulik CM, Blake L, Austin J. Genetics of eating disorders: What the clinician needs to know. *Psychiatr Clin North Am*. 2019;42:59–73.

Mitchison D, Hay PJ. The epidemiology of eating disorders: Genetic, environmental, and societal factors. *Clin Epidemiol*. 2014;6:89–97.

Strand M, von Hausswolff-Juhlin Y, Welch E. A systematic scoping review of diagnostic validity in avoidant/restrictive food intake disorder. *Int J Eat Disord*. 2019;52(4):331–360.

Swanson SA, Crow SI, Le Grange D, Swendsen J, Merikangas KR. Prevalence and correlates of eating disorders in adolescents: results from the national comorbidity survey replication adolescent supplement. *Arch Gen Psychiatry*. 2011;68:714–732.

Udo T, Grilo CM. Pyschiatric and medical correlates of DMS-5 eating disorders in a nationally representative simple of adults in the United States. *Int J Eat Disord*. 2019;52:42–50.

198

Psiquiatría de enlace

M. González Tugas

J. de Pablo Rabassó

Introducción

El término *psiquiatría de enlace* se utiliza desde que Edward Billings funda la primera unidad en el Hospital General de Colorado en el año 1934. Se define como la interfase de la psiquiatría con el resto de las especialidades médicas y es el área del conocimiento que aborda la evaluación y tratamiento de los trastornos psiquiátricos relacionados con la atención en los servicios médico-quirúrgicos.

Un término estrechamente relacionado con la psiquiatría de enlace es el de *psicosomática*, que hace referencia a la influencia de los factores psicológicos en el desencadenamiento, curso y tratamiento de las enfermedades somáticas. Fue propuesto por Johan Heinroth en 1818 para dar cuenta del efecto de lo psíquico en el cuerpo, señalando que una serie de enfermedades estaban relacionadas con problemas relativos a lo psíquico.

La medicina psicosomática es descrita desde la primera mitad del siglo XX por Felix Deutsch, quien funda una revista científica con el mismo nombre y realiza observaciones de pacientes con enfermedad cardiovascular asociándolos a conflictos emocionales. Se le define actualmente desde el campo de estudio de la relación mente-cuerpo e incorpora aspectos provenientes desde la psicología médica y conductual para estudiar los factores psicosociales que afectan la vulnerabilidad, curso y pronóstico de cualquier patología, dando una consideración holística al cuidado de los pacientes, integrando prevención, tratamiento y rehabilitación del paciente médicamente enfermo. Actualmente, en muchos entornos asistenciales el término *psiquiatría de enlace* incluye la medicina psicosomática, constituyendo el ámbito de la psiquiatría que se centra en la atención a la morbilidad psíquica en pacientes médico-quirúrgicos atendidos en hospitales generales o en atención primaria.

Ámbito de acción y proceso de interconsulta

La psiquiatría de enlace participa del manejo y la resolución de dolencias de pacientes de alta complejidad en centros hospitalarios o ambulatorios, para lo cual se integra a diversas unidades de trabajo especializado como unidades de manejo de perinatología, oncología, cardiología, paliativos, trasplantes, cuidados intensivos, sida y geriatría, entre otras.

El psiquiatra de enlace para desarrollar sus tareas utiliza la entrevista clínica, la exploración psicopatológica y la evaluación de los aspectos psicológicos en el proceso de enfermar. En paralelo desarrolla actividades de formación en salud mental para los profesionales sanitarios vinculados a las otras especialidades. En el hospital general o en los centros ambulatorios se consulta a psiquiatría de enlace en un proceso dirigido a la resolución de una comorbilidad o para participar en modelos más proactivos en que el psiquiatra es parte del equipo donde la atención al paciente se basa en la colaboración de diversas especialidades para ofrecer una atención integrada. En conjunto se aplica un modelo que intenta resolver desde el problema específico hasta la comprensión de la situación de enfermedad en el contexto biopsicosocial del paciente, sus allegados y el equipo de salud. La psiquiatría de enlace resolverá diversas condiciones que interactúan en la comorbilidad psiquiátrica en el paciente médico-quirúrgico, las cuales se pueden agrupar en seis situaciones de interconsulta descritas por Lipowski en 1967 (cuadro 198-1).

Cuadro 198-1 Proceso de interconsulta: categorías de diagnósticos diferenciales psiquiátricos en el hospital general

Presentaciones psiquiátricas de condiciones médicas
Complicaciones psiquiátricas de condiciones médicas o tratamientos
Reacciones psiquiátricas de condiciones médicas o tratamientos
Presentaciones médicas de condiciones psiquiátricas

	Complicaciones médicas de condiciones psiquiátricas o tratamientos
	Comorbilidad médica y condiciones psiquiátricas

Adaptado de Lipowski, 1967.

La morbilidad psiquiátrica detectada en pacientes ingresados en un hospital general asciende a tasas entre el 27,2% y el 38,7%. En la práctica la tasa ideal de evaluación psiquiátrica debería alcanzar al 10% de los pacientes ingresados en un hospital general, pues el resto se encuentran compensados de su patología que no interfiere significativamente en su patología. Las tasas actuales de consulta están muy por debajo de esta cifra (fig. 198-1), por lo que resulta importante mejorar la sensibilidad frente a los problemas de salud mental de los pacientes hospitalizados. Las causas de consulta más frecuentes son el delírium y la demencia, el riesgo y/o el intento suicidas, los trastornos afectivos, el abuso de sustancias y los antecedentes psiquiátricos mayores (fig. 198-2). Todos ellos representan un grupo de alta complejidad que hace que la estancia en el hospital general de un paciente con una comorbilidad psiquiátrica sea 2,5 veces mayor a la de pacientes sin dichos trastornos y se asocia con aumento de morbimortalidad y costos para el hospital que duplican los de aquellos que no padecen comorbilidad psiquiátrica. Los modelos de gestión y atención clínica que incorporan psiquiatría de enlace muestran que una adecuada implementación puede resultar costo-efectiva y repercutir en una disminución de las estancias hospitalarias.

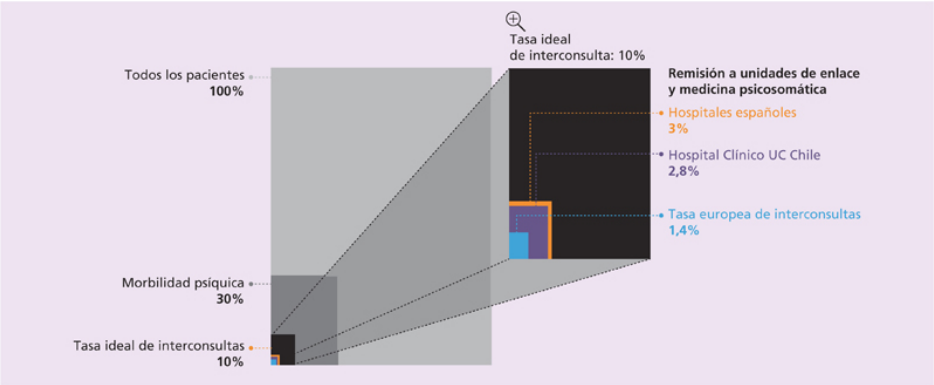


FIGURA 198-1 Morbilidad psíquica y derivación a unidades de enlace y medicina psicosomática. (Tomado del estudio European Consulation-Liaison Workgroup [ECLW].)

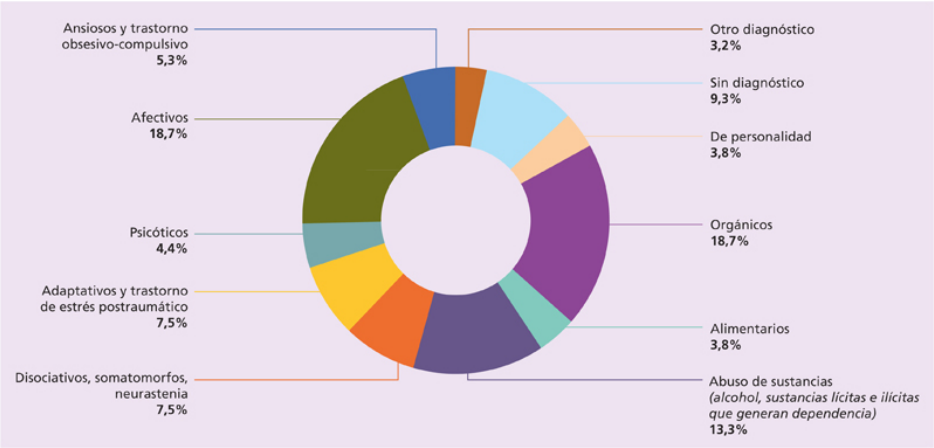


FIGURA 198-2 Prevalencia de patología psiquiátrica en centros europeos, según datos del *European Consulation-Liaison Workgroup* (ECLW).

Principales trastornos en el ámbito de la psiquiatría de enlace

La psiquiatría de enlace cubre diferentes enfermedades, como las que se describen a continuación. Asimismo, abriga otros trastornos explicados en capítulos de esta misma sección. Estos son: los trastornos facticios (v. Trastornos facticios con síntomas físicos, en cap. 191), los trastornos neurocognitivos como el síndrome confusional (v. cap. 199, Trastornos neurocognitivos y conducta) y las alteraciones afectivas y conductuales que suceden durante el embarazo y, más en particular, en el posparto (v. cap. 200, Psiquiatría perinatal). La historia de la psiquiatría de enlace y de su antecesora, la *medicina psicosomática*, ha avanzado a pasos agigantados durante el pasado siglo y las primeras décadas del presente. El conocimiento acumulado es contundente y su implementación resulta beneficiosa para los equipos de salud y para su objetivo último: el bienestar de los pacientes.

Trastornos adaptativos a la enfermedad médica y reacción al estrés

Concepto y diagnóstico

El *estrés* se define como un estado de activación biológica que sobrepasa la capacidad de adaptarse del organismo, lo que conlleva un incremento en el riesgo de aparición de síntomas, disfunciones y enfermedades. La reacción de estrés determina la activación simpático-adrenal, neuroendocrina, la inhibición inmunitaria y la inhibición conductual. Por tanto, los principales mecanismos de adaptación incluyen una desregulación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal con la consecuente alteración de la actividad inmune. Esto, a su vez facilita una desorganización conductual, con estados psicobiológicos que la suceden afectados (hiperalerta, ansiedad, depresión, síntomas somáticos). Esto conlleva la propensión de presentar condiciones médicas relacionadas con los eventos estresantes detallados en el cuadro 198-2.

Cuadro 198-2 Trastornos en los que el estrés desempeña un papel especialmente relevante

Relacionados con la activación autonómica (A, NA, FC, PA)

Asma bronquial
Tos y estridor psicógenos (10% de los niños y adolescentes)
Infarto de miocardio y miocardiopatía de *takotsubo*
Síncope vasovagal
Cefalea tensional
Disfunciones de la motilidad esofágica
Dispepsia no ulcerosa
Colon irritable
Disfunciones sexuales
Estreñimiento idiopático
Trastornos anorrectales (proctalgia)
Fibromialgia

Relacionados con la activación neuroendocrina (prolactina, glucosa, cortisol)

Diabetes (hiperglucemia)
Alteraciones menstruales
Hipertiroidismo*
Incremento de los valores renina-angiotensina

Relacionados con la inhibición inmunitaria

Herpes simple
Herpes genital
Alopecia*
Infecciones respiratorias agudas
Rinitis y reacciones alérgicas

Relacionados con la inhibición conductual

Diabetes (incumplimiento)
Hipertensión arterial*
Mala adherencia al tratamiento

---

* Evidencias que apuntan a la confirmación, pero sin datos absolutamente concluyentes.
A: adrenalina; FC: frecuencia cardíaca; NA: noradrenalina; PA: presión arterial.

Los acontecimientos vitales graves, como el hecho de sufrir una enfermedad médica, exponen a los individuos al estrés, que implica una situación de riesgo biológico y pone a prueba los mecanismos dirigidos a recuperar el estado de homeostasis. Cuando el organismo no logra su adaptación, se mantiene en un estado de riesgo biológico que perpetúa el circuito del estrés. Aparecen como respuesta estados psíquicos anómalos que incluyen respuestas adaptativas depresivas o de ansiedad, síntomas corporales con expresión heterogénea que pone en serias dificultades diagnósticas y terapéuticas a los clínicos.

La evaluación por parte de los clínicos se basa en la identificación de los factores que le causan estrés a cada individuo.

El DSM-5 define criterios para facilitar la aproximación clínica, destacando la aparición de síntomas emocionales o conductuales dentro de los 3 meses tras la experimentación del evento estresante. Se añade que se debe presentar con mayor expresión de estrés del que se esperaría que exteriorizara ante eventos o problemas estresantes habituales del individuo evaluado. Se descarta que esta situación se deba a otra afección o trastorno mental. Se describen seis formas de presentación: con estado de ánimo depresivo, con ansiedad, con un estado mixto entre ansiedad y depresión, con alteración de conducta como eje central de la expresión de la pérdida de homeostasis, con una mezcla entre alteración emocional y conducta, y otra que no se puede especificar por la heterogeneidad de su expresión conductual y emocional.

Es relevante consignar que los síntomas del trastorno adaptativo pueden tener un curso agudo o crónico dependiendo de que los síntomas duren menos o más de 6 meses tras la eliminación del factor de estrés que desencadenó el cuadro.

Tratamiento

El tratamiento debe abordar la exploración clínica general para delimitar posibles daños asociados al evento estresante y la evaluación del o los factores estresantes al que fue sometido el individuo y sus mecanismos compensatorios para facilitar la aparición de sus propias herramientas psicosociales. La psicoterapia puede apoyar este proceso con estrategias de reducción de estrés, apoyo emocional, retomar hábitos normales, significación de eventos estresantes y de resolución de problemas. Los medicamentos antidepresivos podrán ser utilizados cuando los síntomas prolonguen la situación y se mantengan síntomas de ansiedad y depresión.

Trastorno de síntomas somáticos

Concepto y diagnóstico

Se define somatización como la aparición de síntomas somáticos que no pueden explicarse por la presencia de una enfermedad médica o son excesivos para lo esperable y se considera que se relacionan con alguna variable psicológica. La población general puede presentar somatizaciones puntuales sin significación patológica de ningún tipo. Estos síntomas se convierten en patológicos cuando afectan a la vida del individuo, generando una atribución de enfermedad con amplificación de los síntomas y requiriendo de cuidados médicos. Posteriormente, diversos factores psicosociales influirán en su cronificación o transitoriedad (fig. 198-3). La somatización tendrá siempre un componente experiencial, cognitivo y conductual que genera consecuencias funcionales, interpersonales, sociales y de costes asociados. Este continuo alcanza la condición de trastorno cuando se expresa en todas las dimensiones señaladas y afecta el normal funcionamiento. El DSM-5 los define con el término de *trastornos de síntomas somáticos.*

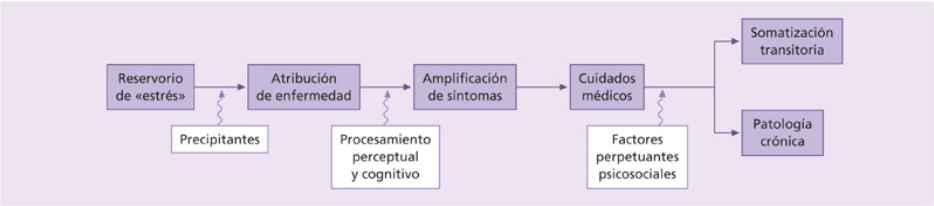


FIGURA 198-3 Modelo biopsicosocial de somatización. La idea de que la somatización o los trastornos funcionales son psicológicos es un reduccionismo. «La actitud tradicional hacia la enfermedad tiende en la práctica a restringir lo que se cataloga como enfermedad a aquello que puede ser comprendido o reconocido […] o a lo que él/ella define como tratable con su intervención» (Engel, 1975).

Para su diagnóstico en la clínica se deben constatar uno o más síntomas somáticos sin explicación médica que generan malestar o disfuncionalidad. Suele presentarse también un pensamiento, sentimiento o cambio conductual que se evalúa como excesivo para el síntoma somático que aqueja al paciente, ocupando gran parte de su tiempo y energía para poder resolver su condición de salud. Se asocia también con altos niveles de ansiedad en relación con su estado de salud.

Su presencia en la población varía según la consideración más o menos flexible de sus categorías diagnósticas desde un 0,1% con presentaciones de alta complejidad hasta un 20% de la población general con presencia de algún grupo de síntomas somáticos.

La presentación sintomática habitualmente es de localización vaga e imprecisa al igual que su fecha de inicio y la frecuencia de presentación, así como sus desencadenantes. La evolución suele ser fluctuante, con momentos de alta expresión sintomática, y pueden aparecer formas de resistencia a la terapéutica utilizada. Los signos clínicos son de muy difícil verificación y habitualmente no se encuentran con facilidad. Los pacientes proporcionan explicaciones del origen de sus síntomas desde antecedentes de su historia o de analítica con algún grado de alteración que no se relaciona con significado clínico. A menudo se observa una insistencia de los pacientes por escalar a terapéutica de mayor complejidad ante la limitada respuesta a los tratamientos ensayados.

Tratamiento

Con este grupo de pacientes es imprescindible que el equipo de salud se aproxime con algunas premisas básicas necesarias para poder generar un vínculo terapéutico que genere confianza. Iniciar el proceso terapéutico dándole siempre un espacio al paciente para que pueda expresar lo que le sucede y detallar su vivencia es de gran ayuda, al igual que evitar el uso de términos que se asocien a origen «psicológico» o al estigma de ser «histérico». Por ello, aceptar el síntoma y valorarlo en relación con factores emocionales reconocibles por el paciente permite acercar al paciente a iniciar un proceso de tratamiento que incorpora aspectos psicológicos relacionados con sus vivencias. Cabe destacar que nunca se deben descartar *a priori* patologías ocultas que no se hayan alcanzado a estudiar. La posibilidad de derivación a servicios de psiquiatría se debe posponer hasta que se complete el estudio del especialista inicial y quede clara la ausencia de un diagnóstico médico.

En lo que respecta a tratamiento, las recomendaciones parten siempre de la racionalidad y proporcionalidad terapéutica. Se deben realizar evaluaciones de los tratamientos utilizados hasta el momento por todos los equipos profesionales involucrados. Se sugiere coordinar las actuaciones de los equipos asistenciales para evitar el uso de recursos innecesarios o tratamientos que supondrían un riesgo al paciente. Desde lo farmacológico, hay evidencia del apoyo que puede proporcionar el uso de algunos antidepresivos. Especial interés despierta el uso de antidepresivos tricíclicos por su capacidad de manejo sintomático (p. ej., amitriptilina, clomipramina) y serotoninérgicos (p. ej., sertralina, paroxetina, escitalopram). Los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina tendrían una acción destacada en el manejo del dolor (p. ej., venlafaxina, duloxetina). La contención de escalada de manejo analgésico, particularmente con derivados opioides, es un objetivo de este tratamiento cuando el síntoma somático está asociado a dolor.

La psicoterapia es una herramienta útil que facilita el fortalecimiento de la relación equipo de salud-paciente-allegados. Se ha constatado que la psicoterapia cognitivo-conductual es útil y está demostrada su aportación con un tamaño de efecto leve-moderado. La contribución al tratamiento con estrategias de *mindfulness* es una realidad aceptada ampliamente con prometedores resultados experimentales.

Trastorno por ansiedad a enfermar (hipocondría)

Concepto y diagnóstico

La nominación del trastorno por ansiedad a enfermar sustituye anteriores denominaciones muy extendidas como hipocondría o hipocondriasis. En este trastorno el paciente presenta preocupaciones persistentes y obsesivas en relación con sufrir o poder contraer una enfermedad. Este pensamiento aparece a pesar de que toda la evaluación médica demuestra lo contrario. Cabe destacar la tendencia a una excesiva inquietud y prolijidad con que exteriorizan sus síntomas y la alta frecuencia de requerimientos hacia los equipos de salud con altos costes asociados, así como búsquedas de datos en Internet o bibliotecas. Este trastorno genera importante angustia que se asocia a las diversas sensaciones físicas que afectan significativamente la calidad de vida del paciente.

Su presencia en la población puede expresarse como un síntoma aislado (aproximadamente el 10% de la población) o como un trastorno con tasas poblacionales de hasta un 5%-8% en distintos estudios. En su evolución, este trastorno puede fluctuar en su presentación, con períodos en que se reagudiza asociado a estresores vitales y que al repetirse puede llevar a la cronificación. Puede aparecer reactivamente a otros problemas de salud en que tienden a amplificar la posibilidad de complicaciones o mal pronóstico sin un sustento racional. La evaluación de la personalidad de estos pacientes muestra rasgos principalmente obsesivos, con distorsiones que amplifican la lectura del procesamiento de la información sensorial y que puede generar la presencia de síntomas. Los estilos de creencia personales pueden estar en la base de este pensamiento distorsionado con una marcada dificultad para tolerar la incertidumbre sobre sensaciones corporales anómalas. La existencia de familiares con lecturas similares facilitará el aprendizaje de estas conductas, así como el antecedente de haber experimentado problemas de salud complejos durante la infancia.

Tratamiento

Al igual que en casos anteriores es de destacar la importancia de que los equipos de salud desarrollen una actitud comprensiva, clarificadora y

tranquilizadora que permita facilitar que el paciente tome conocimiento y enjuicie su situación como inapropiada.

Se recomienda el uso de antidepresivos de la familia de los inhibidores de la recaptación de serotonina como la fluoxetina, la sertralina o la paroxetina, en dosis creciente superando dosis antidepresivas, vigilando exhaustivamente tolerancia y adherencia, hasta situarse en dosis similares al tratamiento antiobsesivo.

La psicoterapia en este caso es de suma utilidad, particularmente técnicas cognitivas específicas dirigidas a la reeducación del paciente en cuanto a la percepción y categorización de sus sensaciones corporales.

Trastorno neurológico funcional o trastorno conversivo y trastorno disociativo

Históricamente, la conversión y la disociación han ocupado un lugar muy relevante en la medicina. Esto es debido a su espectacularidad, al impacto funcional que conllevan, a su frecuencia, variable según culturas, y a la alarma que genera su expresión conductual en el entorno directo. Estos síntomas afectan áreas esenciales del funcionamiento cerebral y se alteran funciones como la memoria, la actividad motora, la voluntad o la identidad, entre otras. En este sentido la irrupción de estos síntomas representa un fenómeno psicobiológico de difícil comprensión, en que las funciones mentales se desintegran de su habitual funcionamiento unitario. Estos síntomas se pueden interpretar en el marco de un continuo, desde una experiencia normal en que el organismo realiza una pausa para poder integrar información compleja (p. ej., una mala noticia impacta y genera un estado de estar «ensimismado, pensativo, absorto» antes de poder dar respuesta al estímulo). En algunas circunstancias estos fenómenos surgen como un mecanismo de defensa, en que la organización requiere de mayor espacio para adaptarse apareciendo como respuesta ante un estímulo amenazante.

Trastorno neurológico funcional o trastorno conversivo

Concepto y diagnóstico

En estos pacientes se presenta una alteración de una función neurológica motora o sensitiva, sin hallazgos que sugieran una patología específica y con alguna evidencia de origen psicógeno.

El proceso diagnóstico en este grupo de síntomas obliga siempre a realizar una completa evaluación de los síntomas existentes, para el adecuado descarte de las enfermedades de cualquier origen, neurológico u otro.

Los trastornos neurológicos funcionales se diagnostican evaluando el conjunto de la exploración clínica, incluidos los síntomas y signos visualizados, y no sólo siguiendo como guía lo que aparece en la exploración de imágenes y laboratorio (lesiones estructurales evidentes), ya que pueden existir cuadros no detectables en la exploración inicial. Se recomienda siempre realizar una completa anamnesis, examen físico, neurológico y mental.

En la exploración clínica se podrá encontrar inconsistencia en la semiología, a veces cierta despreocupación por los síntomas (denominada *belle indifférence* por los clásicos franceses) que aparentemente serían graves. Puede aparecer, además, una ganancia psicosocial evidenciable o que exprese un fenómeno psicológico no dilucidado (inconsciente).

Los síntomas a explorar para realizar el diagnóstico incluyen valorar cualquier afectación del movimiento o de los sentidos. Estas afectaciones no tendrán una explicación en una enfermedad neurológica o en otra enfermedad de cualquier tipo. Este estado suele generar gran angustia, sensación de pérdida de control y una alteración en la funcionalidad del individuo que busca repetidas evaluaciones por parte de los equipos de salud.

Se recomienda manejo siempre proporcional a la condición, recordando que siempre existe la posibilidad de que existan enfermedades neurológicas o médicas no diagnosticadas (en estudios de seguimiento al menos un 3% de estos pacientes presentan una patología neurológica que se descubre en su evolución posterior).

Tratamiento

Este debe plantear el objetivo de recuperar la funcionalidad del paciente y se debe orientar en relación con los síntomas expresados por el mismo y la

educación sobre su trastorno explicando que no hay presencia de enfermedades de mayor envergadura, lo que suele generar un alivio sintomático y ser un inicio eficaz del tratamiento. Esta explicación inicial ha de servir para construir relaciones médico-paciente estables con un vínculo fiable como base de cualquier manejo terapéutico posterior. Involucrar a sus allegados y/o familiares puede ser de gran ayuda para ampliar la red de apoyo y seguridad.

Desde lo farmacológico, hay pobre evidencia de que algún fármaco aporte significativamente en el tratamiento de estos síntomas. Se recomiendan abordajes similares a los de los síntomas de los trastornos somáticos. Cuando existan síntomas que lo indiquen, se puede plantear un abordaje con fármacos antidepresivos. La terapia cognitivo conductual y estrategias para bajar el estrés resultan de gran beneficio (distracción, relajación progresiva y *mindfulness)*. En paralelo se recomienda la terapia ocupacional y física para ayudar a recuperar funcionalidad.

Trastorno disociativo

Concepto y diagnóstico

Es frecuente que aparezcan fenómenos disociativos en la población normal como resultado de cierto grado de desintegración puntual de las funciones cerebrales en estados de intensa relajación, meditación o en situaciones de pánico. Este hecho se convierte en patológico cuando el fenómeno se produce de forma recurrente o mantenida y lleva al individuo a una situación de pérdida de la conexión con la realidad llegando a conductas involuntarias y poco adaptativas.

Los trastornos disociativos se definen por una pérdida de la capacidad integradora de las funciones mentales incluyendo la identidad. Se produce, además, una pérdida del flujo normal del pensamiento, de la evocación de los recuerdos y de la expresión de una conducta concordante y que permita la funcionalidad plena.

En general, los trastornos disociativos se ven con mayor frecuencia en los servicios de urgencias o del ambulatorio, con menor frecuencia dentro del contexto del hospital general. La gran mayoría de ellos presenta antecedentes de haber presentado exposición a situaciones estresantes de

alguna manera traumáticas, recientes o pasadas, que son muy complejas de rememorar y controlar. En respuesta a este recuerdo perturbador el paciente utiliza estrategias conductuales para distanciarse de lo que considera amenazante mediante mecanismos complejos de respuesta que conllevan fenómenos de tipo amnésico, de cambio de la identidad o la huida disociativa. Todos ellos representan análogos de mecanismos presentes en especies biológicas de diversa complejidad.

Son factores de riesgo o causales a considerar en los pacientes con trastornos disociativos el antecedente de trauma en la infancia con maltrato emocional, físico y abuso sexual, más aún si estas situaciones fueron reiteradas y ocurrieron en ambientes poco contenedores o inestables. Asimismo, situaciones de extrema violencia en la vida adulta (situaciones de guerra, catástrofes naturales entre otras) se pueden asociar con este tipo trastorno. Otro factor a destacar es que, durante los períodos de mayor estrés vital, como situaciones de enfermedad grave que requieren hospitalización y procedimientos de alta complejidad, pueden aparecer con más facilidad reacciones disociativas. La vivencia disociativa es un estado de alto riesgo para el paciente y, eventualmente, para los que lo rodean dependiendo del estado de compromiso de juicio y consciencia del que la está padeciendo.

El DSM-5 define tres formas clínicas habituales de presentación de los trastornos disociativos:

- Amnesia disociativa: en lo central hay una pérdida de memoria global de forma súbita y referenciada por el sujeto de manera muy dramática. Casi siempre es precedida por un evento traumático y alcanza una duración de horas o, a lo sumo, algunos días. Se puede asociar, además, con episodios en que aparezca un estado de disociación de tal magnitud que el paciente aparezca obnubilado.
- Trastorno de identidad disociativo: representa una ruptura en el continuo de la experiencia vital y el control sobre sí mismo, lo que se presenta como una identidad múltiple con personalidades diversas que pueden llegar a alternar. Cada identidad se asocia a conductas del todo distintas, muchas veces con amnesia de la identidad previa. Es un trastorno poco frecuente en la población general.

- Trastorno de despersonalización-desrealización: la despersonalización es la vivencia de tener la sensación de estar fuera de sí mismo o de irrealidad de sí mismo, a menudo con la sensación de observar desde fuera sus propias conductas, sentimientos y pensamientos. La desrealización se describe como la percepción de extrañeza de lo que lo rodea, con sensación de irrealidad del ambiente. En ambos casos la vivencia es angustiante y puede recurrir a lo largo del tiempo.

Tratamiento

El trastorno disociativo se ve asociado con conductas que generan mayor uso de recursos en las urgencias del hospital general y en el ambulatorio, ya que se le asocia con mayor presencia de intentos de suicidio, autolesiones, abuso de sustancias, mala adherencia al tratamiento, trastorno de personalidad con dificultades en la interacción con el personal sanitario. La prevención debe ser una de las herramientas a plantear dentro de los equipos sanitarios para reducir las situaciones traumáticas en el ámbito sanitario generando ambientes más acogedores y contenedores y realizando la psicoeducación adecuada.

Bibliografía especial

Calderón J, González M. Psiquiatría de Enlace y Medicina Psicosomática. *Santiago de Chile: Editorial Mediterráneo*. 2016.

Leentjens AF, Rundell JR, Wolcott DL, Guthrie E, Kathol R, Diefenbacher A. Psychosomatic medicine and consultation-liaison psychiatry: Scope of practice, processes, and competencies for psychiatrists working in the field of CL psychiatry or psychosomatics. A consensus statement of the EACLPP and the APM. *J Psychosom Res*. 2011;70:486–491.

Levenson JL. *Textbook of Psychosomatic Medicine*. 3rd ed. Washington: American Psychiatric Publishing; 2018.

Valdés M. *Psicobiología de la adaptación y del estrés: desde la biología hasta la clínica*. Barcelona: Siglantana; 2015.

Wood R, Wand AP. The effectiveness of consultation-liaison psychiatry in the general hospital setting: A systematic review. *Journal of Psychosomatic Research*. 2014;76(3):175–192.

199

Trastornos neurocognitivos y conducta

J. Cuevas Esteban

Introducción

Los trastornos neurocognitivos (TNC) hacen referencia a los trastornos en los que el déficit clínico principal es de la función cognitiva y son adquiridos, quedando excluidos por tanto los trastornos del desarrollo. Incluyen el delírium, así como los síndromes del TNC mayor (TNCM), previamente denominado en el DSM-IV como demencia y TNC leve.

Delírium

Concepto

El delírium es un síndrome neuropsiquiátrico causado por una disrupción transitoria de la actividad neuronal fisiológica, cuya etiología son alteraciones de tipo sistémico. Supone un descenso agudo en el funcionamiento cognitivo basal, caracterizado por un inicio agudo o subagudo y un curso fluctuante. Además, puede llegar a ensombrecer el pronóstico de los pacientes que lo experimentan. Puede recibir también la denominación de síndrome confusional agudo.

Es un cuadro clínico muy frecuente en el ámbito de la hospitalización, especialmente entre los pacientes ancianos (hasta un 30% de los pacientes ingresados en unidades médicas y un 50% en unidades quirúrgicas). La prevalencia varía en función del contexto: 70% en unidades de intensivos; 10% en urgencias; 42% en unidades de paliativos.

Etiología

La etiología del delírium puede ser médica, quirúrgica, farmacológica y/o por abuso o abstinencia de sustancias nocivas. Algunos de los factores de riesgo más frecuentes son: alteraciones electrolíticas, patología neurológica y traumatismos, deficiencias nutricionales, edad (> 65 años) y género (masculino más frecuente), deterioro cognitivo, intoxicaciones medicamentosas y sustancias, endocrinopatías, trastornos psiquiátricos, privación sensorial, cambios en el ritmo circadiano, inmovilidad y contención mecánica.

Patogenia

No existe una hipótesis fisiopatológica del delírium unificada. No obstante, se han implicado diferentes sistemas de neurotransmisión en la fisiopatología del delírium, los cambios que se han descrito con más frecuencia son: deficiencias en acetilcolina y/o disponibilidad de

melatonina; incremento de dopamina, noradrenalina y glutamato; alteraciones variables de serotonina, histamina y GABA.

Cuadro clínico

Los componentes clínicos esenciales son la alteración de la consciencia y el deterioro cognitivo con respecto al rendimiento basal. Habitualmente, el delírium se instaura en un período breve de tiempo (de horas a días), con fluctuaciones a lo largo del día, y son típicos los empeoramientos vespertinos. Los síntomas pueden persistir de días a meses. En ocasiones, el delírium viene precedido por una fase prodrómica que incluye: inquietud, cansancio, ansiedad, irritabilidad, cambios en el ritmo circadiano, hipersensibilidad a la luz y el sonido.

La fenomenología del delírium se puede estructurar en cinco dominios clínicos: déficits cognitivos (distorsiones de la percepción, deterioro de la memoria, pensamiento abstracto, comprensión, disfunción ejecutiva y desorientación); déficits atencionales (alteración en el nivel de consciencia y en la capacidad para dirigir y mantener la atención); desregulación del ritmo circadiano (fragmentación del ciclo sueño-vigilia); desregulación emocional (perplejidad, miedo, ansiedad, euforia, depresión, irritabilidad, explosiones de ira), y desregulación psicomotora (lo que confiere los diferentes fenotipos clínicos). A pesar de que los síntomas psicóticos (delirios y alucinaciones) son prevalentes y ayudan en la identificación del síndrome, no siempre están presentes. Los delirios de perjuicio escasamente estructurados y las alucinaciones visuales son los más frecuentes.

Es posible distinguir cinco fenotipos clínicos de delírium: 1) tipo subsindrómico (con frecuencia infraidentificado, ya que sólo cumple parcialmente los criterios diagnósticos); 2) el delírium hipoactivo o inhibido (en su forma extrema se considera subtipo catatónico); 3) el delírium hiperactivo (en su forma extrema, subtipo agitado); 4) el delírium mixto, y 5) el delírium persistente.

Exploraciones complementarias

Hay dos aspectos esenciales en la evaluación diagnóstica del delírium: reconocer que el síndrome está presente y hallar la patología médica

subyacente que causa el delírium. Hasta el momento no disponemos de una prueba complementaria que nos oriente en su diagnóstico, del delírium, por lo que la realización de exploraciones tendrá como objetivo la identificación de la causa subyacente del delírium. Ante la sospecha de un delírium es recomendable realizar: analítica sanguínea incluyendo bioquímica, hemograma y pruebas de coagulación; urinoanálisis incluyendo control de tóxicos en orina; radiografía de tórax en caso de sospechar patología infecciosa respiratoria; ECG; neuroimagen, punción lumbar y EEG, en caso de sospecha de patología neurológica. Es esencial realizar una buena anamnesis con los familiares o allegados del paciente para conocer el funcionamiento cognitivo basal del paciente.

Diagnóstico

El diagnóstico es eminentemente clínico, por lo que se considera que los criterios diagnósticos del DSM-5 (cuadro 199-1) y la CIE-11 son el *gold standard.* El instrumento más empleado para la identificación del delírium es el *Confussion Assessment Method* (CAM).

Cuadro 199-1 Criterios diagnósticos de delírium (DSM-5®)

A. Una alteración de la atención (p. ej., capacidad reducida para dirigir, centrar, mantener o desviar la atención) y la consciencia (orientación reducida al entorno)

B. La alteración aparece en poco tiempo (habitualmente, unas horas o pocos días), constituye un cambio respecto a la atención y la consciencia iniciales y su gravedad tiende a fluctuar a lo largo del día

C. Una alteración cognitiva adicional (p. ej., déficit de memoria, de orientación, de lenguaje, de capacidad visoespacial o de la percepción)

D. Las alteraciones en los criterios A y B no se explican mejor por otra alteración neurocognitiva preexistente, establecida o en curso, ni

suceden en el contexto de un nivel de estimulación extremadamente reducido, como sería el coma

E. En la anamnesis, la exploración física o los análisis clínicos se obtienen evidencias de que la alteración es una consecuencia fisiológica directa de otra afección médica, una intoxicación o una abstinencia por una sustancia (p. ej., debida a un consumo de drogas o a un medicamento), una exposición a una toxina, o se debe a múltiples etiologías

Reproducción autorizada por Editorial Médica Panamericana, S. A., en nombre de la Asociación Americana de Psiquiatría. *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales DSM-5*®, 5.ª ed. ©2014, American Psychiatric Association. Todos los derechos reservados.

Diagnóstico diferencial

El TNCM es una de las entidades que puede confundirse con mayor facilidad con el delírium. A diferencia de este, en el TNCM la evolución es habitualmente insidiosa, sin fluctuación y se desarrolla a lo largo de meses o años. La atención y la memoria biográfica remota suelen estar intactas en las fases iniciales. EL TNCM con cuerpos de Lewy es el que se puede confundir con mayor facilidad, puesto que las fluctuaciones en la cognición y las alucinaciones visuales son frecuentes. En la tabla 199-1 pueden observarse las características diferenciales del delírium con respecto a otros trastornos.

Tabla 199-1

Diagnóstico diferencial del delírium y otros trastornos con síntomas cognitivos, afectivos o psicóticos

	Delírium	Trastorno neurocognitivo mayor	Depresión	Esquizofrenia	Manía
Inicio	Agudo o subagudo	En general, gradual	Variable	Variable	Variable
Evolución	Fluctuante	Progresiva	Recurrente	Crónica con deterioro variable	Recurrente
Duración	Horas-meses	Meses-años	Semanas-meses	Meses-años	Semanas-meses
Reversibilidad	Generalmente, sí	Generalmente, no	Sí, con recurrencias	No, con agudizaciones	Sí, con recurrencias
Consciencia	Alterada	Normal	Normal	Puede haber perplejidad en episodios agudos	Puede estar alterada en manías graves
Atención	Alterada	Alterada en fases avanzadas	Puede estar alterada	Puede estar alterada	Alterada
Memoria	Alteración secundaria	Alteración primaria	No	No	Puede estar alterada
Orientación	Fluctuante	Alterada	Normal	Normal	Puede estar alterada
Afectividad	Labilidad, irritabilidad	Puede haber depresión	Tristeza, anhedonia o irritabilidad	Embotada	Euforia, irritabilidad
Alucinaciones	Generalmente visuales, cuando están presentes	Visuales o auditivas, si están presentes	Generalmente auditivas, si están presentes	Generalmente auditivas y formadas	Generalmente auditivas, si están presentes
Delirios	Si los hay, son generalmente de perjuicio, poco estructurados	Si los hay, son de perjuicio	Complejos, congruentes con el humor, cuando están presentes	Generalmente de perjuicio y sistematizados	Complejos, congruentes con el humor, cuando están presentes

Pronóstico

El delírium tiene un gran impacto en aquellas personas que lo padecen, especialmente entre los ancianos. Prolonga las estancias hospitalarias, produce un deterioro funcional y cognitivo, mayor morbilidad y mortalidad, así como mayor riesgo de institucionalización. El delírium puede persistir durante meses, sobre todo en pacientes con diagnóstico previo de TNCM.

Tratamiento

El tratamiento esencial es el de la patología de base que lo está provocando. El tratamiento sintomático del delírium no debe ser de inicio farmacológico, reservando los psicofármacos para aquellos casos en los que exista clínica psicótica con importante repercusión emocional y conductas disruptivas o de riesgo autolítico. Medidas restrictivas como la contención mecánica deberían ser utilizadas tan sólo en casos extremos en los que el resto de las medidas han fracasado. Además, su uso de asocia con complicaciones tales como pérdida de movilidad, úlceras de presión, broncoaspiración y prolongación del delírium.

No existe ningún fármaco con indicación para el tratamiento sintomático del delírium; no obstante, los antipsicóticos son los que más se han empleado a lo largo del tiempo. En cualquier caso, se recomienda su uso en la dosis más baja posible y durante un breve período de tiempo. El haloperidol es el fármaco antipsicótico más utilizado. Se asocia a una baja frecuencia de sedación e hipotensión, pero produce síntomas extrapiramidales con frecuencia, por lo que debería evitarse en pacientes con parkinsonismo. El rango terapéutico va de 0,25 a 10 mg/día p.o. o i.m. El haloperidol se puede administrar por vía i.v., lo que se asocia a una menor frecuencia de extrapiramidalismo, pero a mayor riesgo de prolongar el QTc. El uso de los antipsicóticos denominados atípicos o de segunda generación es cada vez más extendido. No se han hallado diferencias significativas en la eficacia del haloperidol cuando se compara con la de los antipsicóticos atípicos. La risperidona tiene un rango terapéutico entre 0,5 y 3 mg p.o.; el de la olanzapina va de 5 a 20 mg p.o.; el de la quetiapina, de 25 a 300 mg p.o., y el de aripiprazol, de 5 a 15 mg p.o. En el caso del delírium inhibido, resulta coherente recomendar el uso de antipsicóticos de perfil no sedativo en dosis bajas (risperidona 0,25-1 mg p.o.; aripiprazol 5-10 mg p.o.). Es recomendable repartir la dosis en 2-3 tomas, con pautas ascendentes a lo largo del día, acumulando la mayor parte de la dosis en la toma nocturna. La mayoría de los expertos coinciden en mantener el tratamiento durante 1 semana si hay mejoría clínica y retirarlo después de forma progresiva. Una buena estrategia para retirar el fármaco es reducir cada 24 h el 50% de la dosis del día previo mientras se observa la evolución clínica. El uso de benzodiazepinas debe evitarse siempre que sea posible,

salvo en los casos en que el delírium sea debido a la abstinencia de alcohol o de fármacos sedativos. Los inhibidores de la acetilcolinesterasa no han mostrado eficacia en la prevención ni en el tratamiento, causando en ocasiones efectos secundarios indeseables.

Prevención

Se debe reducir el uso de psicofármacos siempre que sea posible. Asimismo, se deben utilizar técnicas no farmacológicas para el abordaje del sueño, la ansiedad y la agitación, y emplear la luz natural para orientar y mantener el ritmo circadiano.Es altamente recomendable implicar a los miembros de la familia en el cuidado del paciente, especialmente en la reorientación y prevención de autólisis, evitando encamamientos prolongados e incentivando la movilidad y el autocuidado. Hay que garantizar que el paciente tenga todo lo necesario para cubrir déficits sensoriales: gafas, audífonos y dentaduras.Se notificarán al paciente los horarios de la unidad, así como la previsión temporal de hospitalización, siempre que sea posible.El empleo de programas estructurados de prevención del delírium, como el Hospital Elder Life Program (HELP), ha demostrado la disminución de la incidencia de delírium sin prolongar la estancia media hospitalaria.

Trastorno neurocognitivo mayor: síntomas psicológicos y conductuales

Concepto

Los síntomas neuropsiquiátricos del TNCM, conocidos como «síntomas psicológicos y conductuales de la demencia» (SPCD), incluyen distorsión de la percepción, del contenido del pensamiento, alteración del afecto o de la conducta, así como cambios en la personalidad (cuadro 199-2). Alguno de estos síntomas, o varios de ellos, se producen en más del 90% de los pacientes con demencia a lo largo de la evolución de su enfermedad. Estos síntomas se asocian a mayor riesgo de institucionalización, sobrecarga del cuidador, peor calidad de vida y aumento de costes sanitarios.

Cuadro 199-2 Criterios diagnósticos del trastorno neurocognitivo mayor (DSM-5®)

A. Evidencias de un declive cognitivo significativo en comparación con el nivel previo de rendimiento en uno o más dominios cognitivos (atención compleja, función ejecutiva, aprendizaje y memoria, lenguaje, habilidad perceptual motora o cognición social) basadas en:
   1. Preocupación en el propio individuo, en un informante que le conoce o en el clínico, porque ha habido un declive significativo en una función cognitiva, y
   2. Un deterioro sustancial del rendimiento cognitivo, preferentemente documentado por un test neuropsicológico estandarizado o, en su defecto, por otra evaluación clínica cuantitativa

B. Los déficits cognitivos interfieren en la autonomía del individuo en las actividades cotidianas (es decir, por lo menos necesita asistencia

con las actividades instrumentales complejas de la vida diaria, como pagar facturas o cumplir los tratamientos)

C. Los déficits cognitivos no ocurren exclusivamente en el contexto de un delírium

D. Los déficits cognitivos no se explican mejor por otro trastorno mental (p. ej., trastorno depresivo mayor, esquizofrenia)

Especificar si es debido a enfermedad de Alzheimer, degeneración del lóbulo temporal, enfermedad por cuerpos de Lewy, enfermedad vascular, traumatismo cerebral, consumo de sustancia o medicamento, infección por HIV, enfermedad por priones, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, otra afección médica, etiologías múltiples, no especificado

Reproducción autorizada por Editorial Médica Panamericana, S. A., en nombre de la Asociación Americana de Psiquiatría. *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales DSM-5®*, 5.ª ed. ©2014, American Psychiatric Association. Todos los derechos reservados.

Etiología

Cuando un paciente con TNCM presenta SPCD, el primer paso debe ser identificar posibles factores precipitantes, así como descartar y tratar causas médicas o un delírium superpuesto. En muchas ocasiones estos síntomas serán directamente atribuibles al síndrome demencial.

Cuadro clínico

Las ideas delirantes son muy prevalentes, de tal forma que la mayor parte de las agresiones se producen en contexto delirante. La temática más frecuente es la persecutoria, seguida de las ideas de abandono, robo e infidelidad. Normalmente, estas ideas tienen escasa estructuración y una elevada fluctuación, siendo en muchas ocasiones secundarias a los errores cognitivos. Los trastornos de falsa identificación delirante consisten en percepciones erróneas, en las que los pacientes confunden personas,

lugares, objetos o sucesos. Cabe destacar el síndrome de Frégoli, el síndrome de Capgras, la intermetamorfosis y la paramnesia reduplicativa.

Las alucinaciones visuales son más frecuentes que las auditivas. Entre ellas destacan las de «extraños» en el domicilio, insectos y animales, y niños. Normalmente son fenómenos sensoperceptivos simples, acerca de los que no tienen *insight.* La presencia de alucinaciones visuales en el período inicial de un TNCM es sugestiva de etiología por cuerpos de Lewy.

La depresión, la ansiedad y la apatía son síndromes frecuentes en los TNCM. Pueden ser difíciles de identificar, especialmente en fases avanzadas de la enfermedad, pudiendo manifestarse incluso en forma de agitación y/o irritabilidad.

Otros síntomas que pueden aparecer con frecuencia en el TNCM son las alteraciones del sueño *(sundowning),* las alteraciones de la personalidad, la hipersexualidad, las reacciones catastróficas, la agitación, la irritabilidad, la hiperactividad y el «vagabundeo».

Tratamiento

Cada vez disponemos de más literatura científica que respalda el uso de las medidas no farmacológicas en el tratamiento de los SPCD, siendo incluso una alternativa preferible al tratamiento farmacológico, dado que este presenta una eficacia limitada y una elevada prevalencia de efectos secundarios.

Cuando estas medidas fracasan, tendremos que optar por las terapias farmacológicas, entre las que cabe destacar:

- Antipsicóticos: el uso de haloperidol (0,5-2 mg/día p.o.) está muy extendido. Puede ser eficaz para el tratamiento de la agresividad en pacientes con TNCM, si bien no parece ser tan eficaz en otros síntomas como la agitación. Su uso rutinario es desaconsejable en pacientes con demencia debido a la alta prevalencia de efectos adversos. Respecto a los antipsicóticos atípicos, únicamente la risperidona (0,5-3 mg/día p.o.) ha sido aprobada para el tratamiento de los trastornos conductuales de los pacientes con TNCM. Sin embargo, varias revisiones y ensayos clínicos respaldan la eficacia de la olanzapina (2,5-10 mg/día p.o.), la

quetiapina (25-150 mg/día p.o.), el aripiprazol (5-15 mg/día p.o.) y la amisulprida (100-200 mg/día p.o.).

- Antidepresivos: los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS) son los antidepresivos más estudiados en el tratamiento de los SPCD. En concreto, la sertralina y el citalopram han mostrado eficacia tanto en el tratamiento de la ansiedad y la depresión como en el de la agitación. La trazodona puede ser útil en el tratamiento de los trastornos del sueño.
- Anticolinesterásicos: los inhibidores de la acetilcolinesterasa (ICE) (donepezilo, galantamina, rivastigmina) y la memantina pueden ser útiles en el tratamiento de los SPCD, además de que pueden ofrecer un beneficio a nivel cognitivo.
- Ansiolíticos: a pesar de que las benzodiazepinas son un tratamiento poco recomendable en ancianos por sus efectos secundarios (sedación, mareo, inestabilidad en la marcha, deterioro cognitivo, confusión, caídas) y su potencial adictivo, son fármacos que se pautan con relativa frecuencia para el abordaje de los SPCD. Son preferibles las benzodiazepinas de vida media corta, tales como el lorazepam (0,5-2 mg/día p.o.) y el alprazolam (0,25-1 mg/día p.o.).

Bibliografía especial

Han JH, Suyama J. Delirium and Dementia. *Clin Geriatr Med*. 2018;34(3):327–354.

Maldonado JR. Acute Brain Failure: Pathophysiology, Diagnosis, Management, and Sequelae of Delirium. *Crit Care Clin*. 2017;33(3):461–519.

Marcantonio ER. Delirium in Hospitalized Older Adults. *N Engl J Med*. 2017;377(15):1456–1466.

Masopust J, Protopopová D, Vališ M, Pavelek Z, Klímová B. Treatment of behavioral and psychological symptoms of dementias with psychopharmaceuticals: a review. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2018;14:1211–1220.

Verdelho A, Gonçalves-Pereira M. *Neuropsychiatric Symptoms of Cognitive Impairment and Dementia*. Switzerland: Springer International Publishing; 2017.

200

Psiquiatría perinatal

L. GarcIa-Esteve

A. Roca Lecumberri

Introducción

El período perinatal es una etapa del ciclo vital de la mujer de alta vulnerabilidad para el inicio, la recaída o la recurrencia de cualquier trastorno mental, siendo la morbilidad psíquica uno de los problemas de salud más incapacitantes durante el embarazo y el posparto. Un 20% de las mujeres sufrirá algún trastorno mental perinatal (TMP) y, de estas, sólo el 25% serán diagnosticadas. Existe la creencia de que la maternidad es un factor protector de la salud psíquica y los síntomas psicopatológicos se consideran inherentes al embarazo y/o al puerperio. No existe ninguna patología mental que mejore de forma espontánea durante la etapa perinatal o que, en caso de descompensación, no suponga un riesgo para la salud de la madre y del feto/recién nacido. Sin embargo, se ha evitado el uso de psicofármacos por temor a sus efectos en los resultados obstétricos y neonatales, dado que todos ellos atraviesan la barrera placentaria, están presentes en el líquido amniótico y también se hallan en la leche materna. Actualmente, se recomienda la valoración del riesgo-beneficio individualizada para cada díada sopesando los riesgos del tratamiento y del trastorno mental no tratado. Tres trastornos han sido considerados en los manuales de forma específica, aunque no como entidades independientes: la depresión perinatal, el trastorno bipolar y la psicosis posparto. En este capítulo hablaremos de sus especificidades clínicas y de su tratamiento en el embarazo y la lactancia.

Depresión perinatal

Concepto

Episodio depresivo que se produce durante el embarazo o el primer año posparto. La prevalencia es del 11% en el embarazo y del 13% en los 3 primeros meses posparto.

Etiopatogenia

Las hipótesis etiopatogénicas para la depresión posparto (DPP) siguen el modelo general de vulnerabilidad al estrés, considerando el parto (estresor neurohormonal e inmunológico) y la transición de rol a la maternidad (estresor psicosocial) como factores que interactúan entre sí. Esta vulnerabilidad está determinada por factores genéticos (mujeres con antecedentes de DPP en familiares de primer grado tienen 5 veces más riesgo de DPP), neurohormonales (disminución de estrógenos, alteraciones del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal y/o elevación de interleuquinas) y cognitivos (perfeccionismo).

Cuadro clínico

La DPP ha sido descrita como una depresión atípica por la presencia de ansiedad con marcada inquietud, indecisión y temores hipocondríacos en relación con la salud del bebé. Los síntomas interfieren en el funcionamiento materno, en el establecimiento y mantenimiento del vínculo y de la crianza. Aparecen ideas de culpa y desesperanza, sentimientos de no ser buenas madres y, en el 40%, miedo de dañar al bebé (fobias de impulsión). Es imprescindible la exploración de ideas de suicidio y/o infanticidio.

Exploraciones complementarias

Las pruebas de laboratorio deben incluir hemograma completo, pruebas de función hepática y renal, glucosa, medición de los niveles de vitamina B_{12} y

folato, y perfil tiroideo con anticuerpos antiperoxidasa y antitiroglobulina. Si es posible, se aconseja la monitorización de niveles plasmáticos de los antidepresivos durante el embarazo y en la lactancia. Se aconseja la evaluación de los trastornos del vínculo mediante cuestionarios de cribado como el *Postpartum Bonding Questionnaire* (PBQ), la Entrevista Stafford de Salud Mental Perinatal y/o instrumentos observacionales con grabación en vídeo.

Diagnóstico

La entrevista clínica es el procedimiento diagnóstico esencial, basándose en los mismos criterios para la depresión que en el resto de los períodos de la vida. En el DSM-5® se ha añadido el especificador «con inicio periparto» definido como «el episodio más reciente que se produce durante el embarazo o en las primeras 4 semanas posparto». Sin embargo, las principales guías internacionales consideran los 12 primeros meses posparto. Para la detección en población general se utiliza la *Edimburgh Postnatal Depression Scale* (EPDS). En su validación española el punto de corte recomendado para el posparto es de 11.

Diagnóstico diferencial

Es necesario diferenciar la DPP de la disforia posparto o *maternity blues* presente en el 30%-80% de las mujeres y caracterizado por marcada labilidad emocional, irritabilidad, insomnio y ansiedad, generalmente leve y autolimitado (aproximadamente 2 semanas). El episodio depresivo en el posparto también puede corresponder a un trastorno bipolar previo no diagnosticado, siendo necesaria una historia clínica detallada.

Pronóstico

La media de recuperación del episodio es de aproximadamente 1 año, convirtiéndose en un trastorno crónico en el 10% de los casos, particularmente en mujeres con inicio del episodio antes del parto, historia previa de depresión o dificultades económicas. Es imprescindible la detección precoz, ya durante el embarazo, para evitar las complicaciones

posteriores. En el cuadro 200-1 se resumen las consecuencias de los TMP no tratados.

Cuadro 200-1 **Consecuencias de los TMP no tratados**

Para la mujer

- Mayor riesgo de aborto espontáneo
- Mayor riesgo de malnutrición y peor control de la gestación
- Incremento del consumo de tabaco y otros tóxicos
- Menores cuidados durante el embarazo
- Complicaciones obstétricas (preeclampsia, parto instrumentalizado)
- Menor calidad de vida
- Riesgo de suicidio e infanticidio
- Supresión precoz de la lactancia materna y menor tiempo de lactancia
- Dificultades para establecer el vínculo con el recién nacido
- Menor cantidad de conductas de cuidado hacia el bebé
- Riesgo de negligencia o conductas abusivas

Para el feto/recién nacido a corto y medio plazo

- Bajo peso al nacer y parto prematuro
- Llanto irritable, problemas gastrointestinales y peor salud
- Apego desorganizado y apego inseguro
- Peores puntuaciones en medidas cognitivas, motoras y de lenguaje
- Problemas conductuales, de atención y de regulación emocional en preescolares
- Incremento de conductas internalizantes/externalizantes
- Mayor riesgo de depresión en la adolescencia

Para la familia

- Mayores tasas de depresión paterna
- Dificultades en la relación de pareja e incremento de tasas de separación

	Dificultades en las relaciones sociales y familiares
	Incremento del riesgo de depresión en los otros hijos/as

TMP: trastorno mental perinatal.

Tratamiento

Los ISRS son los antidepresivos de primera elección también en la etapa perinatal. Ante un episodio moderado-grave se recomienda la valoración del riesgo-beneficio considerando todo el período perinatal para su instauración o mantenimiento. En la tabla 200-1 mostramos las categorías establecidas por la *Food and Drug Administration* (FDA) para el uso de psicofármacos en el embarazo. En casos graves y/o con síntomas psicóticos, se puede valorar la terapia electroconvulsiva (TEC). Recientemente, la FDA ha aprobado el primer tratamiento específico para la DPP: la brexanolona. Se trata de un derivado de la progesterona que actúa en los receptores GABA produciendo beneficios terapéuticos a las 48-60 h de administración endovenosa. Son necesarios más estudios de eficacia a largo plazo para este medicamento. Para la depresión leve-moderada se aconseja tratamiento psicológico cognitivo conductual y terapia interpersonal (TI). Para el tratamiento de los trastornos del vínculo asociados a la DPP se han desarrollado programas de intervención temprana mediante vídeo-*feedback*.

Tabla 200-1

Clasificación de la FDA para los psicofármacos

Categoría	Descripción	Psicofármacos	
A	Estudios no controlados no han mostrado un mayor riesgo de anomalías fetales		
B	Los estudios en animales no han mostrado riesgos, pero no existen estudios en embarazadas		
C	Los estudios en animales han demostrado efectos en el feto. El riesgo no se puede descartar. Su utilización debe realizarse valorando el riesgo-beneficio	*Antidepresivos*	
		Sertralina Fluoxetina Citalopram Escitalopram Fluvoxamina Venlafaxina Desvenlafaxina Duloxetina Mirtazapina	Imipramina Amitriptilina Clomipramina Desipramina Doxepina IMAO Bupropión Trazodona
		Antipsicóticos	
		Haloperidol Clorpromazina Perfenazina Risperidona	Olanzapina Quetiapina Ziprasidona Aripiprazol Clozapina
		Hipnóticos Zolpidem Zaleplón	*Otros* Lamotrigina Gabapentina Oxcarbazepina
D	Existe evidencia de riesgo en humanos, pero los beneficios del fármaco pueden ser aceptables a pesar del riesgo si no existen otras alternativas inocuas	Paroxetina Benzodiazepinas Carbamazepina Ácido valproico*	Nortriptilina Litio Topiramato

Categoría	Descripción	Psicofármacos
X	Contraindicado en el embarazo	Flurazepam Triazolam Quazepam

* Este tratamiento está contraindicado tanto en la gestación como en mujeres en edad fértil. Se mantiene en la categoría D para valoración en algunos casos de epilepsia.

Prevención

Existen programas preventivos de intervenciones psicosociales y psicológicas para mujeres con alto riesgo de DPP que incluyen las visitas domiciliarias en posparto, el apoyo telefónico, la TI y programas de ejercicio físico. No existe suficiente evidencia para aconsejar antidepresivos profilácticos; sin embargo, es necesario considerarlos en mujeres con antecedentes de DPP moderada-grave. Asimismo, ante una gestante con antidepresivo se debe valorar de forma cuidadosa su retirada, dado el riesgo de recaída posterior (68%).

Trastorno bipolar en la etapa perinatal

Concepto

El período perinatal supone un aumento del riesgo de recaída en mujeres con trastorno bipolar (TB): una de cada tres sufrirá una recaída posparto y en el 20% será grave. Los factores asociados son el inicio temprano de la enfermedad, los antecedentes personales o familiares de episodios afectivos perinatales y la discontinuación del tratamiento, especialmente, litio.

Etiopatogenia

Los episodios posparto podrían ser indicadores de una forma familiar de TB. Existe predisposición genética para la psicosis posparto (PP) en mujeres con TB y antecedentes familiares de PP. Otros mecanismos implicados son la privación del sueño y factores neuroendocrinos.

Cuadro clínico

Los síntomas son similares a los de otros períodos de la vida. En el embarazo las recaídas suelen ser depresivas o mixtas. Los episodios maníacos suelen producirse en los primeros 3 meses posparto y, especialmente, en las primeras 4 semanas. El 25%-50% de las mujeres con TB desarrollan síntomas psicóticos de aparición brusca en el primer mes posparto. El recién nacido puede formar parte de la sintomatología, siendo indispensable la exploración de ideas delirantes en relación con este.

Exploraciones complementarias

Se deben realizar las exploraciones habituales en el TB. En caso de realizar tratamiento con litio, deben monitorizarse los niveles mensualmente hasta las 36 semanas de gestación y semanalmente hasta el parto. Durante los primeros meses posparto se recomiendan niveles alrededor de 0,7-0,8 mmol/L para la prevención de recaídas. Se aconseja realizar litemias junto

con función renal y función tiroidea en el lactante en los primeros meses y en caso de signos de intoxicación.

Diagnóstico

El DSM-5® ha añadido el especificador «con inicio periparto» definido como «el episodio más reciente que se produce durante el embarazo o en las 4 semanas después del parto». Se aconseja el uso del *Mood Disorders Questionnaire* (MDQ) para detectar síntomas hipomaníacos.

Diagnóstico diferencial

Hay que diferenciar la DPP unipolar y la DPP bipolar explorando posibles antecedentes de hipomanías no diagnosticadas. La depresión bipolar se caracteriza por una aparición más temprana (las primeras 2 semanas posparto), presencia de síntomas mixtos y menores sentimientos de culpa.

Pronóstico

Un 25% de las mujeres con TB requiere ingreso hospitalario en el primer año posparto, sobre todo los primeros 3 meses. Con un adecuado tratamiento se puede conseguir la remisión completa.

Tratamiento

Las mujeres con TB deben estar informadas del riesgo de recaída si no realizan el tratamiento, así como de las consecuencias de las distintas opciones. En un número elevado de mujeres el tratamiento estabilizador no se deberá interrumpir. Se desaconseja el uso de antiepilépticos (v. tabla 200-1), siendo los antipsicóticos atípicos los fármacos de primera línea y el litio en mujeres con escasa respuesta a estos o elevado riesgo de recaída en caso de retirada. El tratamiento psicológico puede ser útil para la depresión bipolar y para la prevención de recaídas.

Prevención

La profilaxis con litio reduce la tasa de recaída en un 50%-90%. Si la mujer tiene antecedentes personales o familiares de PP, se debe valorar instaurarla a partir del segundo trimestre de embarazo.

Psicosis posparto

Concepto

Episodio psicótico agudo en las primeras semanas posparto que supone una emergencia médica. La prevalencia es de 1-2 por cada 1.000 partos, siendo el período de mayor riesgo para un episodio psicótico en la vida de la mujer (23 veces mayor).

Etiopatogenia

La psicosis posparto (PP) es uno de los pocos trastornos psiquiátricos en los que se identifica un evento etiológico claro: el parto. Los cambios fisiológicos cerebrales en el parto son un factor clave en mujeres genéticamente vulnerables, pero la fisiopatología subyacente sigue siendo incierta. La existencia de una vulnerabilidad neurohormonal con excesiva sensibilidad a los cambios en los niveles de estrógenos podría conducir a una mayor sensibilidad a la dopamina, siendo este uno de los mecanismos propuestos. Un predictor significativo es la primiparidad. Otros factores predisponentes descritos son los antecedentes personales o familiares de PP, los antecedentes personales de TB, la privación del sueño y las complicaciones obstétricas intraparto (infecciones, preeclampsia).

Cuadro clínico

Aparición brusca de síntomas psicóticos en el primer mes posparto. Los pródromos incluyen insomnio, fluctuación del estado de ánimo e irritabilidad. La ansiedad y la irritabilidad son tan prevalentes como los delirios, por lo que en muchas ocasiones no se diagnostica adecuadamente. Suelen presentar delirios incongruentes con el estado de ánimo, conducta desorganizada, confusión y obsesiones respecto al recién nacido. Se debe prestar especial atención a la posible presencia de ideas delirantes y/o alucinaciones auditivas imperativas que pueden conducir al infanticidio y el suicidio.

Exploraciones complementarias

Se deben realizar un hemograma completo, pruebas de función hepática y función renal, glucosa, calcio y medición de los niveles de vitamina B_1, B_{12} y folato. Se recomienda monitorizar la función tiroidea incluyendo los anticuerpos. También se debe realizar una prueba de detección de drogas en orina. Si existe indicación clínica, se realizarán TC o RM y/o análisis de LCR.

Diagnóstico

El DSM-5® incluye la PP en el espectro de la esquizofrenia con el diagnóstico de trastorno psicótico breve, añadiendo el especificador «de inicio posparto en las primeras 4 semanas después del parto».

Diagnóstico diferencial

Se debe realizar el diagnóstico diferencial con enfermedades infecciosas, eclampsia, tiroiditis posparto y psicosis inducida por fármacos. Ante los primeros síntomas prodrómicos, es necesaria una historia psiquiátrica exhaustiva para diferenciarla de una depresión con síntomas psicóticos o de un trastorno de ansiedad (especialmente, trastorno obsesivo y trastorno por estrés postraumático).

Pronóstico

La duración suele ser breve con remisión completa si se inicia el tratamiento precozmente. La tasa de recurrencia es del 50% en pospartos posteriores. Además de su curso longitudinal, la presentación clínica y la asociación con antecedentes personales y familiares de TB la sitúan dentro del espectro bipolar.

Tratamiento

Habitualmente el tratamiento requiere ingreso hospitalario. En países europeos, australianos y americanos se han desarrollado unidades adaptadas

para el ingreso de la madre y el bebé. El tratamiento en la práctica clínica se basa en tratar los síntomas más prominentes: benzodiazepinas para el insomnio y la agitación, antipsicóticos y estabilizadores del ánimo (litio) para los síntomas psicóticos y maniformes. Se desaconseja el uso de antidepresivos. En pacientes con catatonía y/o riesgo vital está indicada la TEC.

Prevención

El abordaje de recurrencias en pospartos posteriores debe incluir la planificación del embarazo, psicoeducación y valoración del riesgo-beneficio de la profilaxis con tratamiento farmacológico en el último trimestre del embarazo y/o en el posparto inmediato. En el cuadro 200-2 se encuentran las recomendaciones generales para el tratamiento de los TMP.

Cuadro 200-2 Recomendaciones generales para el tratamiento de los TMP

Considerar la realización del plan reproductivo en todas las mujeres en edad fértil con un trastorno mental incluyendo una adecuada anticoncepción y la planificación del embarazo.
En toda gestante con un TMP se debe realizar una adecuada valoración del riesgo-beneficio, considerando tanto los riesgos de los psicofármacos como los riesgos de no tratar la patología.
Valorar de forma individualizada el riesgo de recaída en caso de discontinuación del tratamiento.
En caso de retirada, evitar la supresión brusca del tratamiento (reducción gradual).
Evitar el uso de fármacos nuevos de los que disponemos de menor información.
Evitar la polifarmacia en lo posible.
Utilizar la mínima dosis eficaz (evitando dosis infraterapéuticas).
Ajustar la dosis al tiempo de gestación y monitorizar los niveles plasmáticos de los psicofármacos en los que sea posible.

Realizar un plan de parto y posparto en el que deben constar las indicaciones farmacológicas, el plan de lactancia (compatibilidad) y medidas no farmacológicas (promover descanso nocturno, acompañamiento, supervisión de signos de alarma, etc.).

En caso de lactancia materna, informar sobre signos de alarma de la exposición a determinados psicofármacos (p. ej., litio), prestar apoyo especializado para establecer/mantener la lactancia materna en las primeras semanas.

Incorporar la evaluación del vínculo materno-infantil en la exploración clínica habitual y considerar la necesidad de intervenciones especializadas en caso de dificultades en la relación.

TMP: trastorno mental perinatal.

Bibliografía especial

Bergink V, Rasgon N, Wisner KL. Postpartum Psychosis: Madness, Mania, and Melancholia in Motherhood. *Am J Psychiatry*. 2016;173(12):1179–1188.

Garcia-Esteve L, Valdés M. *Manual de Psiquiatría Perinatal: Guía para el manejo de los trastornos mentales durante el embarazo, posparto y lactancia*. Barcelona: Editorial Panamericana; 2017.

Howard LM, Molyneaux E, Dennis CL, Rochat T, Stein A, Milgrom J. Non-psychotic mental disorders in the perinatal period. *Lancet*. 2014;384(9956):1775–1788.

Jones I, Chandra PS, Dazzan P, Howard LM. Bipolar disorder, affective psychosis, and schizophrenia in pregnancy and the post-partum period. *Lancet*. 2014;384(9956):1789–1799.

National Collaborating Centre for Mental Health. Antenatal and postnatal mental health: clinical management and service guidance. Clinical guideline [CG192]. National Institute for Health and Care Excellence (NICE), update 2018. Disponible en: https://www.nice.org.uk/guidance/cg192 (Acceso el 3 de mayo de 2019.)

Bibliografía general

American Psychiatric Association *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-5®)*. 5.ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2014.

Kaplan BJ, Sadock VA, Ruiz P, Lorenzo Galés N, Oms Bernat L, Ortolà Castells E. *Sinopsis de Psiquiatría*. 11.ª ed. Madrid: Wolters Kluwer; 2015.

Organización Mundial de la Salud. Clasificación Internacional de Enfermedades CIE-11 Disponible en: https://icd.who.int/browse11/l-m/es. (Acceso el 17 de diciembre de 2019.)

Vallejo J. *Introducción a la psicopatología y la psiquiatría*. 8.ª ed. Barcelona: Elsevier Masson; 2015.

SECCIÓN XIV
Hematología

A. López Guillermo

I. Álvarez Twose
J. Bladé Creixenti
E. Campo Güerri
F. Cervantes Requena
J. Delgado González
J. Esteve Reyner
E. Feliu Frasnedo
E. Giné Soca
M. T. Hernández García
A. López Guillermo
J. H. Milone
E. Mora Casterá
A. Pereira Saavedra
J. M. Raya Sánchez
J. C. Reverter Calatayud
J. M.ª Ribera Santasusana
C. Rozman
M. Rozman Jurado
G. J. Ruiz-Argüelles
J. F. San Miguel Izquierdo
M. Á. Sanz Alonso
G. F. Sanz Santillana
J. Sierra Gil
Á. Urbano Ispizua
V. Vicente García
N. Villamor Casas
J. L. Vives Corrons

Capítulo 201: Fundamentos del diagnóstico hematológico
Capítulo 202: Enfermedades de la serie roja: anemias
Capítulo 203: Enfermedades del sistema leucocitario
Capítulo 204: Insuficiencias medulares
Capítulo 205: Biología y clasificación de las neoplasias hematológicas
Capítulo 206: Neoplasias mieloproliferativas crónicas
Capítulo 207: Mastocitosis sistémicas
Capítulo 208: Síndromes mielodisplásicos y neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas
Capítulo 209: Leucemias agudas
Capítulo 210: Síndromes linfoproliferativos crónicos de expresión leucémica
Capítulo 211: Linfomas y otras enfermedades ganglionares
Capítulo 212: Gammapatías monoclonales
Capítulo 213: Enfermedades del sistema mononuclear fagocítico
Capítulo 214: Enfermedades del bazo
Capítulo 215: Enfermedades de la hemostasia
Capítulo 216: Grupos sanguíneos e inmunohematología
Capítulo 217: Hemoterapia
Capítulo 218: Trasplante de progenitores hematopoyéticos

201

Fundamentos del diagnóstico hematológico

M. Rozman Jurado

C. Rozman

Introducción

El diagnóstico hematológico se basa en dos fundamentos principales: a) un cuidadoso estudio clínico del paciente realizado mediante la anamnesis y la exploración física, y b) una detallada observación microscópica de la sangre y de la médula ósea. Por supuesto, existen además interesantes métodos complementarios (marcadores celulares, estudios citogenéticos y otros) que aportan importantes datos de interés. Sin embargo, si se intentan obviar los dos fundamentos principales, pueden surgir en el proceso diagnóstico errores de bulto. Se ha llegado a afirmar que sin el microscopio no existiría la Hematología.

El padre del microscopio óptico fue el holandés Anton van Leeuwenhoek (1632-1723). Este extraordinario personaje comenzó su carrera como aprendiz en un almacén, donde los vidrios de aumento se empleaban para contar las fibras de ropa. Después desarrolló pequeñas lentes de gran curvatura para conseguir aumentos de hasta 270 veces, el máximo conocido en aquellos tiempos. Ello le permitió construir el microscopio óptico, con el que consiguió muchos hallazgos biológicos, entre los que destaca el descubrimiento de los corpúsculos sanguíneos.

El estudio de la sangre y de la médula ósea se puede realizar en el ámbito de las ciencias básicas (Biología y Fisiología), de los laboratorios de análisis clínicos, y en departamentos asistenciales (Medicina Interna y Pediatría). La profundización en los mecanismos de la coagulación sanguínea, en especial la trombosis, hace que la Hematología pueda ser de interés para diferentes especialidades colaterales, como Neurología, Cardiología o Angiología. Finalmente, en algunos países, como España, la especialidad de Hematología asume también la Hemoterapia, es decir, la obtención, almacenamiento y administración de los productos de la sangre y sus derivados.

Como especialidad asistencial, la Hematología forma parte del gran tronco de la Medicina Interna, puesto que se ocupa de la etiología, diagnóstico, pronóstico, tratamiento y prevención de las enfermedades de la sangre. Sin embargo, a diferencia de otras ramas de la Medicina Interna, la Hematología se ha de ejercer con gran énfasis sobre los estudios biológicos,

entre los que destacan los realizados con el microscopio óptico. En más de una ocasión hemos repetido la frase: «El microscopio óptico es para el hematólogo clínico lo que es el fonendoscopio para el cardiólogo». Como queda ya referido, es muy importante que no se pretenda sustituir los estudios citológicos realizados mediante el microscopio por diversas técnicas más modernas (citometría de flujo, citogenética y otras). Finalmente, es esencial que el citólogo y el clínico que asisten al paciente actúen de forma coordinada.

Anamnesis y exploración física

La aproximación al enfermo en el que se sospecha una hemopatía no difiere de la que se lleva a cabo en cualquier otro paciente. En realidad, la anamnesis cuidadosa, la exploración física detenida y la práctica —cuando se considere preciso— de pruebas complementarias encaminadas a confirmar una hipótesis diagnóstica lógicamente establecida son la base de cualquier diagnóstico. Respecto a las enfermedades de la sangre y los órganos hematopoyéticos cabe señalar que, muchas veces, el hallazgo de anomalías en los parámetros hematológicos más habituales (p. ej., disminución de la concentración de hemoglobina, leucocitosis, plaquetopenia, VSG acelerada, aumento de los reactantes de fase aguda como la proteína C reactiva, fibrinógeno y ferritina) no traduce la existencia de una enfermedad de la sangre, sino de otro órgano o sistema que, de forma secundaria, produce tales alteraciones.

Anamnesis

Formas de presentación de las hemopatías

Las enfermedades de la sangre afectan básicamente a elementos celulares (hematíes, leucocitos, plaquetas), plasmáticos (inmunoglobulinas, factores de la coagulación), órganos hematopoyéticos (médula ósea) y órganos linfoides (ganglios linfáticos, bazo). Debido a las diversas funciones que los componentes sanguíneos llevan a cabo (transporte de oxígeno, defensa frente a infecciones, coagulación), sus trastornos darán lugar a una serie de manifestaciones que pueden englobarse en diversos *síndromes*, cuyas principales características se resumen en el cuadro 201-1. En la actualidad, una forma nada infrecuente de presentación de las enfermedades hematológicas es, por motivos diversos, la práctica de análisis que —de forma totalmente inesperada— ponen de manifiesto una anomalía que conduce al diagnóstico de una enfermedad todavía asintomática.

Cuadro 201-1 **Principales síndromes hematológicos**

Síndrome anémico

Astenia
Palidez
Disnea
Palpitaciones
Sensación vertiginosa
Cefalea
Edemas maleolares

Síndrome granulocitopénico

Infecciones
Angina febril y necrótica (agranulocitosis)
Gingivitis, aftas bucales (granulocitopenias crónicas)

Síndrome de insuficiencia medular global

Síndrome anémico (astenia, palidez, disnea)
Síndrome granulocitopénico (infecciones)
Síndrome trombocitopénico (hemorragias cutáneo-mucosas)

Síndrome adenopático

Adenopatías
Compresiones (linfedema, obstrucción de la vena cava superior)
Fiebre, sudoración, pérdida de peso (linfomas), prurito
Erupciones cutáneas (mononucleosis, virosis, linfadenopatía angioinmunoblástica)

Síndrome esplenomegálico

Distensión del hipocondrio izquierdo
Pancitopenia (hiperesplenismo)
Adenopatías (síndromes linfoproliferativos)

Síndrome disglobulinémico

Dolores óseos y fracturas patológicas
Infecciones
Componente «M»
Aumento de la VSG, anemia, hematíes en «pilas de monedas»

Síndrome hemorrágico

Púrpura espontánea (trombocitopenia, trombocitopatía, fragilidad capilar)
Hematomas, hemartrosis y hemorragias mucosas (coagulopatía)
Antecedentes familiares (hemofilias)
Hemorragia incoercible en actos quirúrgicos o puntos de venopunción, metrorragias (CID)

Síndrome poliglobúlico

Rubicundez facial
Cianosis
Hiperemia conjuntival
Somnolencia
Cefalea
Trastornos visuales
Vértigo
Parestesias
Esplenomegalia, prurito (policitemia vera)
Obesidad, hipertensión arterial, tabaquismo (poliglobulias secundarias)

El *intervalo de tiempo* transcurrido entre la aparición de los primeros síntomas y el momento en el que el enfermo busca atención médica es orientativo del proceso. Como norma general, en todas las hemopatías agudas (leucemias agudas, aplasia medular, agranulocitosis, crisis hemolíticas) este intervalo suele ser breve. Por el contrario, en las hemopatías crónicas (anemias por déficit de los factores de maduración

eritrocitaria, hemólisis crónicas, linfomas de bajo grado de malignidad, leucemias crónicas) dicho intervalo puede ser largo, de meses o incluso años. La valoración del estado clínico mediante escalas como la de ECOG o la de Karnofsky puede dar también idea de la velocidad de instauración del proceso.

Antecedentes familiares

Su mayor interés reside en los trastornos de *carácter hereditario* (p. ej., hemofilias, enfermedad de Rendu-Osler, anemias hemolíticas hereditarias). Respecto a las enfermedades de la hemostasia, la existencia de antecedentes familiares de hemorragia en un paciente con una diátesis hemorrágica debe hacer sospechar en una enfermedad hereditaria. Por el contrario, la ausencia de tales antecedentes no descarta dicha posibilidad.

Antecedentes personales

Las enfermedades previas tienen interés en sí mismas y también con el fin de interpretar de forma correcta alteraciones presuntamente hematológicas (p. ej., una resección gástrica o intestinal amplia o un síndrome de malabsorción por celiaquía pueden ser la causa de una anemia megaloblástica o ferropénica; una litiasis biliar en un paciente joven puede ser indicativa de una anemia hemolítica hereditaria; un asma bronquial, una rinitis o una dermatitis atópica son la explicación más probable de una eosinofilia; una prótesis valvular cardíaca o el ejercicio intenso justifican una anemia hemolítica de causa mecánica, mientras que un cuadro vírico previo puede asociarse a citopenias transitorias con la aparición de linfocitos de aspecto inmaduro en la sangre periférica, que pueden confundirse con blastos leucémicos). Es necesario registrar las enfermedades previas e intercurrentes, ya que pueden condicionar el tratamiento de los enfermos con hemopatía (p. ej., la contraindicación de administrar determinados citostáticos en pacientes con cardiopatía, hepatopatía o con insuficiencia renal). Las transfusiones previas conllevan el riesgo de transmisión de hepatitis, así como de sensibilización. La presentación de trombosis durante el embarazo o la toma de anticonceptivos orales pueden indicar la presencia de un proceso hereditario como la presencia del factor V Leiden o el déficit de proteína S o C. Entre los

hábitos tóxicos, el tabaquismo puede explicar la existencia de leucocitosis neutrofílica y, cuando es inveterado, de poliglobulia. Los individuos alcohólicos o muy ancianos, por otro lado, padecen con frecuencia anemias debidas a un déficit alimentario y de folatos o presentan simplemente una macrocitosis que no puede explicarse por otra causa.

En los pacientes con anemias megaloblásticas o ferropénicas también procede investigar sus hábitos dietéticos. Los individuos que consumen drogas por vía parenteral pueden presentar, además de otras muchas manifestaciones, plaquetopenia o pancitopenia relacionada con la infección por el HIV. En las mujeres se tendrán siempre en cuenta el ritmo y las características menstruales y el número de embarazos. Las causas más frecuentes de anemia ferropénica en la mujer son la hipermenorrea, los embarazos múltiples y las lactancias naturales prolongadas. La toma de anovulatorios puede ocasionar folicopenia y macrocitosis. Los dispositivos intrauterinos ocasionan con frecuencia hemorragias menstruales intensas.

Un apartado de extrema importancia es la toma de medicamentos. Es conveniente recordar que un fármaco puede desencadenar todo tipo de anemias (aplásica, megaloblástica, sideroblástica y hemolítica), así como granulocitopenia (p. ej., agranulocitosis por antiinflamatorios) o trombocitopenia. La automedicación es una costumbre todavía muy extendida, y las personas tienden a considerar que los productos farmacéuticos que toman con regularidad (p. ej., analgésicos, tranquilizantes, preparados antigripales) no son «auténticos» medicamentos. Se interrogará siempre sobre la exposición a productos tóxicos, particularmente derivados del benzol, que se hallan bajo muy diversas formas (pinturas, disolventes, barnices, insecticidas, quitamanchas) y pueden causar hemopatías graves, como aplasia medular y leucemia aguda. A menudo no se da importancia a sustancias que se emplean en el hogar, como tintes del cabello, cosméticos, pegamentos y los productos utilizados en los *hobbies* (pinturas), los cuales pueden ser tóxicos medulares. La intoxicación crónica por plomo (saturnismo) se acompaña a veces de anemia hemolítica; la ingesta de habas y el contacto con bolas de naftalina pueden desencadenar crisis hemolíticas en pacientes con déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa; los agricultores que manejan insecticidas pueden sufrir una aplasia medular, y los radiólogos y trabajadores de centrales

nucleares que no adoptan las adecuadas medidas de protección, una leucemia.

Exploración física

Aspecto general

El aspecto del paciente con una hemopatía varía notablemente según la enfermedad que sufre. Así, por ejemplo, el paciente con una anemia crónica, descubierta de forma casual, tiene un aspecto prácticamente normal, sin signo alguno de enfermedad salvo la palidez. Por el contrario, los pacientes con hemopatías agudas suelen presentar pruebas evidentes de enfermedad grave (úlceras necróticas en mucosas, hemorragias, fiebre, adenopatías, visceromegalias). Por otro lado, la simple inspección física permite en ocasiones descartar rápidamente una hemopatía y orientar el diagnóstico hacia otro tipo de proceso (p. ej., anemia del hipotiroidismo, pancitopenia de las hepatopatías crónicas con hiperesplenismo).

Examen de la piel y las mucosas

La coloración de la piel y, sobre todo, de las mucosas orienta acerca de la concentración de hemoglobina en sangre. En las anemias es característica la palidez. En las poliglobulias, la piel y las mucosas son de color rojizo o violáceo. Es particularmente característica la coloración blanco-grisácea de los pacientes con anemia crónica que han recibido muchas transfusiones y sufren, como consecuencia, una hemosiderosis secundaria. Con todo, en estas situaciones el color de la piel puede sufrir modificaciones en función de los fenómenos circulatorios, tales como la vasoconstricción o la vasodilatación periféricas. Asimismo, la palidez puede quedar enmascarada o ser difícil de apreciar en pacientes con ictericia, enfermedad de Addison, hipercarotenemia, insuficiencia renal o hiperlipoproteinemia. El contacto con el aire libre y el sol pueden producir un color falsamente «sano». Por ello es mejor examinar las mucosas. Las conjuntivas (si no están inflamadas), las encías y, sobre todo, el lecho ungueal y las manos son las mejores zonas para valorar clínicamente la concentración de hemoglobina en la sangre. Las lesiones de tipo purpúrico (petequias, equimosis) en la piel, la mucosa bucal o el fondo del ojo son propias de la trombocitopenia o

de las trombocitopatías. Las petequias palpables y con componente inflamatorio sugieren una vasculitis. Las telangiectasias linguales, labiales y en yemas de los dedos sugieren una enfermedad de Rendu-Osler. Por el contrario, las grandes sufusiones hemorrágicas y los hematomas que aparecen tras mínimos traumatismos pueden tener su origen en un déficit de los factores de coagulación.

La hemorragia persistente en los puntos de una punción venosa o inserción de catéteres o a través de una herida quirúrgica en un enfermo con un proceso grave hará sospechar una CID. La cianosis puede traducir la existencia de metahemoglobinemia, sulfohemoglobinemia o, lo que es más común, el aumento de la concentración de hemoglobina reducida en sangre. La ictericia cutáneo-mucosa puede aparecer —siempre que la bilirrubinemia sea superior a 2-3 mg/dL— en las hemólisis. Es más fácil advertir su existencia en las mucosas, sobre todo en la conjuntiva. Los pacientes con hemólisis crónicas pueden presentar úlceras crurales y facies con rasgos orientaloides. En la piel de los pacientes con hemopatías se pueden observar lesiones papulosas infiltrativas constituidas por blastos (leucémides), células linfoides (linfomas), células plasmáticas (plasmocitomas) o células hematopoyéticas inmaduras (metaplasia mieloide). El dermografismo es característico de la mastocitosis sistémica. Asimismo, en los enfermos con granulocitopenia pueden observarse infecciones cutáneas, como ectima gangrenoso, herpes zóster, hidrosadenitis o candidiasis, mientras que los tratados con quimioterapia o TPH pueden presentar un brote de herpes zóster o varicela.

Muchas infecciones suelen localizarse en las regiones periorificiales. En pacientes sometidos a TPH con EICR aguda, aparece un eritema cutáneo, típicamente en palmas de las manos, plantas de los pies y parte anterior del tórax, mientras que la EICR crónica cursa con gran variedad de lesiones como alopecia, distrofia ungueal, liquen, morfea, esclerodermia y alteraciones de la pigmentación, entre otras. El *examen de la cavidad bucal* puede poner de manifiesto úlceras necróticas en los casos de granulocitopenia intensa. Las hemorragias gingivales pueden orientar hacia una plaquetopenia o hacia un trastorno de los factores de coagulación. Una lengua roja y despapilada es común en las anemias carenciales, megaloblásticas y ferropénicas, en fases avanzadas. En estas puede haber también rágades bucales. En los casos de ferropenia extrema, las uñas

pueden adoptar forma cóncava (coiloniquia). Los pacientes con EICR pueden presentar una facies cushingoide por los glucocorticoides recibidos, lo cual también sucede en enfermos con trombocitopenia o anemia autoinmune que reciben la misma medicación.

Exploración por aparatos

En la exploración física del enfermo con una hemopatía debe prestarse especial atención a la existencia de adenopatías, hepatomegalia y esplenomegalia. A menudo, sin embargo, el hallazgo de las adenopatías o visceromegalias no traduce la existencia de una enfermedad hematológica sino de otro tipo. La exploración neurológica puede poner de manifiesto trastornos producidos por diversas hemopatías tanto agudas como crónicas. Los edemas en extremidades pueden ser debidos a una compresión adenopática o tumoral.

Mención especial merece la exploración de las adenopatías. El *síndrome adenopático* se define como el aumento de tamaño y/o número de ganglios linfáticos palpables. Los ganglios de tamaño grande (superior a 0,5-1 cm) reciben el nombre de *adenopatías.* Las regiones ganglionares accesibles a la palpación se localizan en cabeza y cuello (retroauricular, submandibular, laterocervical, supraclavicular) y regiones deltopectoral, axilar, epitroclear, inguinal y poplítea. No todos los bultos que se palpan en esas regiones son adenopatías. Ocasionalmente puede tratarse de nódulos tiroideos, quistes branquiales, glándulas salivales, hernias inguinales o tumores subcutáneos (lipomas, fibromas o quistes sebáceos). Su distinción suele ser sencilla si se tiene cierta práctica clínica, pero en ocasiones es necesario recurrir a la ecografía. Su tamaño, velocidad de crecimiento, localización en una o varias regiones, síntomas acompañantes y edad del paciente ayudan a establecer una primera aproximación diagnóstica. Las características exploratorias, sobre todo la consistencia, pueden contribuir a la sospecha diagnóstica. Así, por ejemplo, las adenopatías por metástasis carcinomatosa suelen ser muy duras, mientras que los linfomas muestran una consistencia elástica.

El descubrimiento de adenopatías en regiones más profundas del tórax o abdomen no suele hacerse por palpación, sino mediante métodos de imagen realizados por motivos diversos. Con idénticas exploraciones se puede

determinar si existe o no una esplenomegalia, la cual con frecuencia forma parte del síndrome adenopático.

Desde el punto de vista etiológico, el síndrome adenopático se puede clasificar en cuatro grupos: neoplásico, infeccioso, autoinmunitario y de naturaleza desconocida. Entre los cuadros neoplásicos, los tumores sólidos pueden producir adenopatías metastásicas localizadas en los territorios ganglionares de drenaje próximos. Los linfomas pueden producir adenopatías uni- o multirregionales. Entre las infecciones, las bacterianas focales (estreptococo, estafilococo, bacilo tuberculoso, treponema) o generalizadas (*Brucella, Salmonella, Leptospira,* entre otras) pueden producir adenopatías mono- o multirregionales, respectivamente. Las infecciones víricas (HIV, EBV, CMV, sarampión, rubéola) suelen producir adenopatías generalizadas. Entidades de patogenia autoinmunitaria (LES, AR, dermatomiositis) pueden producir adenopatías generalizadas. Existe un grupo de enfermedades de naturaleza desconocida, cuya expresión sobresaliente es el síndrome adenopático. Las más comunes, aunque raras, son la linfadenopatía angioinmunoblástica, sarcoidosis, histiocitosis de células de Langerhans, enfermedad de Castleman y enfermedad de Kikuchi.

Para el diagnóstico, una anamnesis y exploración física cuidadosas, junto con pruebas analíticas sencillas, como la hematimetría con examen del frotis de sangre periférica, análisis bioquímico y microbiológico y estudio de Ac, permiten establecer el diagnóstico en muchos casos. Cuando no se consigue con estos procedimientos, es obligada la biopsia quirúrgica de una adenopatía. Si es posible, deben elegirse ganglios de tamaño grande, extirparlos enteros y evitar aquellas localizaciones que con frecuencia contienen adenitis reactivas inespecíficas, como la submandibular o la inguinal. El ganglio debe ser estudiado por patólogos experimentados que puedan valorar la citomorfología, la histopatología, el inmunofenotipo, la genética y la biología molecular, y eventualmente por microbiólogos en caso de sospecha de adenitis infecciosa. La punción aspirativa con aguja fina (PAAF) permite en ocasiones diagnósticos rápidos con poca molestia para el paciente, pero la escasez de material que se obtiene y la imposibilidad de valorar la estructura del tejido ganglionar hace que su eficacia diagnóstica sea limitada, lo que provoca con frecuencia retrasos de diagnóstico que pueden ser importantes para la vida del paciente. Por ese motivo, la PAAF debe limitarse a casos en que sea imposible realizar la

biopsia o bien en pacientes ya diagnosticados, en los que se busca la presencia de la recidiva. El máximo valor de la PAAF reside en el diagnóstico de una metástasis carcinomatosa.

Bibliografía especial

Bates I, Laffan MA, Lewis SM. Dacie and Lewis Practical Haematology, 12th ed. Oxford: Elsevier; 2017.

Greer JP, Arber DA, Glader B, List AF, Means RT, Paraskevas F, et al. Wintrobe's Clinical Hematology, 13th ed. Amsterdam: Wolters Kluwer; 2014.

San Miguel JF, Sánchez Guijo FM. Hematología: Manual básico razonado, 3.ª ed., reimpresión. Barcelona: Elsevier; 2010.

Sans Sabrafen J, Besses C, Vives Corrons JL, Castillo R, Woessner S. Hematología Clínica, 5.ª ed. Barcelona: Elsevier; 2006.

Sanz MA, Carreras E. Manual práctico de hematología clínica, 5.ª ed. Molins de Rei: Escofet Zamora; 2015.

Hematimetría básica

La mayoría de los laboratorios dispone en la actualidad de autoanalizadores electrónicos que permiten determinar, con un grado de fiabilidad muy elevado, los principales parámetros hematológicos de la sangre periférica, como el recuento celular (hematíes, leucocitos y plaquetas), la determinación de la concentración de Hb, el hematocrito (Hto), el VCM, la HCM y la concentración media de hemoglobina corpuscular (CMHC). La fórmula leucocitaria se obtiene también mediante lectura automatizada, la cual ha llegado a un grado de perfeccionamiento considerable, hasta el punto de que ha permitido reducir notablemente el número de exámenes personalizados. Sin embargo, el ojo humano es aún insustituible para detectar buena parte de las alteraciones morfológicas que se pueden presentar en una extensión de sangre periférica. En el Apéndice A (tablas II-1, II-2, II-3 y II-4; cuadro II-1) se detallan los parámetros hematológicos más importantes. En el siguiente apartado se comentarán los principales estudios de laboratorio en la sangre periférica.

Velocidad de sedimentación globular

Los valores normales de la velocidad de sedimentación globular (VSG) oscilan entre 3 mm en la primera hora en el varón y 20 mm en la mujer, y su principal característica es su inespecificidad. Hay que ser cauteloso al valorar incrementos moderados de la VSG, especialmente en los ancianos, ya que en ellos este parámetro tiende a aumentar sin que esto indique necesariamente la existencia de enfermedad. Fisiológicamente, las únicas situaciones en que la VSG aumenta son la menstruación y el embarazo. Existen numerosos procesos patológicos que se acompañan de un aumento de la VSG. Así pueden hallarse notables elevaciones en las infecciones agudas y crónicas, la polimialgia reumática, las colagenosis y las neoplasias. Las enfermedades hematológicas que causan un mayor aumento de la VSG son las gammapatías monoclonales (mieloma y macroglobulinemia de Waldenström), los linfomas y las leucemias. Las

anemias también provocan aumentos de la VSG, mientras que las poliglobulias la disminuyen.

A pesar de la inespecificidad de esta prueba, ningún individuo puede considerarse sano si tiene la VSG claramente elevada, lo cual obliga a buscar la causa de este incremento. Por el contrario, la normalidad de este parámetro no excluye la posible existencia de enfermedad. La VSG resulta muy útil en el control evolutivo de las enfermedades, de manera que mientras se mantenga alterada se considerará que el proceso no está totalmente curado.

Proteína C reactiva

La PCR es un reactante de fase aguda inespecífico segregado en respuesta a inflamación o lesión tisular. Sus métodos de detección son por dispersión de la luz de agregados de anticuerpos PCR-específicos o mediante test de alta sensibilidad que permiten cuantificar niveles bajos de la proteína. Su utilidad es similar a la de la VSG, pero actualmente es más usada que esta. Ambas pruebas se utilizan clínicamente para el diagnóstico y la monitorización de enfermedades inflamatorias, infecciones, infarto, neoplasias, etc., si bien carecen de sensibilidad y especificidad. Existen sin embargo situaciones discordantes, en ocasiones con VSG elevada y PCR baja (infecciones osteomusculares, enfermedades del tejido conectivo, ictus isquémico, neoplasia, insuficiencia renal), y otras con PCR elevada y VSG baja (infecciones del tracto urinario o gastrointestinal, pulmonares, infarto de miocardio, enfermedad tromboembólica o artritis reumatoide). La albúmina sérica baja puede producir cualquiera de las dos situaciones discordantes. En conclusión, la PCR es útil para confirmar la sospecha diagnóstica de proceso inflamatorio o infeccioso, pero no para establecer un diagnóstico específico.

Índices eritrocitarios

La cifra normal de hematíes varía entre $5{,}5 \pm 1{,}0 \times 10^{12}$/L en el varón y $4{,}8 \pm 1{,}0 \times 10^{12}$/L en la mujer. Sin embargo, para valorar los estados de anemia o de poliglobulia resulta de mayor utilidad la determinación de la

concentración de Hb (160 ± 20 g/L en el varón y 140 ± 20 g/L en la mujer) o el valor Hto (0,47 ± 0,06 L/L y 0,42 ± 0,05 L/L, respectivamente).

El porcentaje de reticulocitos en sangre periférica oscila entre el 0,5%-1,5% de los hematíes maduros o, en cifras absolutas, entre 25-75 × 10^9/L. En casos de anemia es preferible corregir la cifra de reticulocitos mediante la siguiente fórmula:

$$\text{Reticulocitos corregidos (\%)} = \text{Recuento (\%)} \times \text{Hto del paciente / Hto normal}$$

El VCM permite clasificar las anemias en macrocíticas (superior a 97 fL), normocíticas (entre 83 y 97 fL) o microcíticas (inferior a 83 fL). El VCM no permanece constante a lo largo de la vida. En efecto, en el recién nacido el VCM es de unos 90 fL. Inmediatamente después disminuye hasta alrededor de 80 fL para aumentar y alcanzar los valores definitivos del adulto en la adolescencia. La HCM expresa el contenido hemoglobínico promedio de cada hematíe. Los eritrocitos con una HCM disminuida se denominan *hipocrómicos.* La CMHC es un índice que expresa la concentración de hemoglobina de cada hematíe. Debido a que casi siempre que aumenta el contenido hemoglobínico del hematíe (HCM) se debe a un aumento de su volumen (VCM) (es decir, a mayor continente mayor contenido), la CMHC permanece normal. Por este motivo, resulta inapropiado hablar de hematíes hipercrómicos. Excepto en situaciones muy concretas, como la esferocitosis hereditaria, la drepanocitosis y la hemoglobinopatía C, la CMHC rara vez supera los 36 g/dL, valor que está próximo al del límite superior de la solubilidad de la hemoglobina. Mayores concentraciones harían que esta cristalizara.

Con el uso generalizado de los autoanalizadores, la macrocitosis se valora por el aumento del VCM. Sin embargo, nunca hay que olvidar la observación en el microscopio de la morfología eritrocitaria, ya que la simple valoración del VCM como indicativo de anemia macrocítica puede enmascarar la existencia de una reticulocitosis (p. ej., en las anemias hemolíticas), la cual puede elevar el VCM sin que propiamente pueda hablarse de anemia macrocítica. Son causa de macrocitosis el alcoholismo y las hepatopatías, las anemias megaloblásticas, las enfermedades pulmonares crónicas, algunas anemias refractarias, el tratamiento antineoplásico, el

tabaquismo y la toma de anovulatorios. En las anemias megaloblásticas (anemia perniciosa) aparecen hematíes de gran tamaño con elevado contenido hemoglobínico (megalocitos). En algunas ocasiones el empleo de aparatos automáticos puede detectar falsas macrocitosis. En el caso de los pacientes con crioaglutininas tiene lugar la aglutinación de los hematíes que determina elevaciones del VCM con disminución paradójica de la cifra de aquellos. En estas situaciones basta mantener la muestra de sangre en la estufa a 37 °C y volver a pasarla por el autoanalizador para que la falsa macrocitosis desaparezca.

La presencia de hematíes de pequeño tamaño se conoce con el nombre de *microcitosis* (VCM inferior a 83 fL). Contrariamente a lo que sucede con la macrocitosis, que puede tener múltiples orígenes, en la práctica la microcitosis suele deberse a dos causas: la anemia ferropénica y la talasemia, por este orden de frecuencia. Otras enfermedades, como las anemias sideroblásticas y algunas anemias asociadas a procesos crónicos, pueden originar microcitosis, aunque no tan pronunciadas como en las citadas.

Leucocitos

Su número oscila entre 4,5 y 11,5 × 10^9/L. El recuento porcentual de los diferentes leucocitos que circulan por la sangre se conoce como *fórmula leucocitaria* (v. tabla II-2, en el Apéndice A). Los diferentes subtipos de leucocitos se exponen en el apartado del estudio morfológico y las principales alteraciones numéricas y funcionales de los mismos se estudian en el capítulo 203, Enfermedades del sistema leucocitario.

Plaquetas

La cifra normal de plaquetas en sangre periférica está comprendida entre 150 y 450 × 10^9/L. Se habla de trombocitopenia cuando la cifra de plaquetas es inferior a 100 × 10^9/L. La morfología de las plaquetas se estudia en el siguiente apartado, y sus alteraciones en los apartados de enfermedades de la hemostasia.

Bibliografía especial

Bates I, Laffan MA, Lewis SM. Dacie and Lewis Practical Haematology, 12th ed. Oxford: Elsevier; 2017.

Bray C, Bell LN, Liang H, Haykal R, Kaiksow F, Mazza JJ, et al. Erythrocyte Sedimentation Rate and C-reactive Protein Measurements and Their Relevance in Clinical Medicine. WMJ 2016:115(6):317-21.

Tkachuk DC, Hirschmann JV. Wintrobe's Clinical Atlas of Hematology (Book with DVD-ROM). Baltimore: Lippincott-Williams & Wilkins; 2007.

Vives JL, Aguilar JL. Manual de técnicas de laboratorio en hematología, 4.ª ed. Madrid: Elsevier-Masson; 2014.

Woessner S, Florensa L. La citología óptica en el diagnóstico hematológico, 5.ª ed. Madrid: Acción Médica y Fundación Española de Hematología y Hemoterapia; 2006.

Morfología de sangre periférica y médula ósea

Los aspectos morfológicos de las células de sangre periférica y médula ósea, junto con los principales datos clínicos y del hemograma, son la base del diagnóstico hematológico. La observación de las células al microscopio óptico permite elaborar una sospecha diagnóstica y proceder a diferentes estudios complementarios que nos permitirán establecer el diagnóstico de certeza (estudios citoquímicos, inmunofenotípicos, genotípicos, moleculares, examen ultraestructural, cultivos microbiológicos, etc.).

Las muestras que debemos obtener para poder observar las células al microscopio son fundamentalmente tres: extensión o frotis de sangre periférica, aspirado medular y biopsia de médula ósea.

Obtención y procesamiento de las muestras

Frotis de sangre periférica

El frotis de sangre periférica se obtiene colocando una gota de sangre en un portaobjetos y extendiéndola mediante otro portaobjetos.

Aspirado medular

El aspirado medular consiste en la punción del esternón o la cresta ilíaca con un trocar o una aguja corriente provista de mandril y aspirar con una jeringa. De este modo, se obtiene una pequeña cantidad del contenido de la médula ósea (0,5-5 mL), la cual se extiende sobre unos portaobjetos. Los frotis de sangre periférica y aspirado medular se tiñen con una tinción panóptica, en general la de May-Grünwald-Giemsa, y se examinan al microscopio óptico. Además, tanto la sangre como parte del contenido medular que se ha obtenido por aspiración pueden conservarse en uno o varios tubos, para poder realizar los estudios complementarios pertinentes. Las principales indicaciones del aspirado medular son el estudio inicial de las hemopatías malignas y el seguimiento de las mismas, las alteraciones del hemograma (principalmente citopenias y síndrome leucoeritroblástico)

y el síndrome febril de origen no aclarado, especialmente en pacientes con sida.

Biopsia medular

Consiste en obtener un fragmento de hueso cuyo estudio ofrece una idea de la estructura de la médula ósea y la distribución de sus distintos componentes, normales y patológicos, lo que permite detectar lesiones de naturaleza focal que no suelen descubrirse mediante el aspirado medular. Su práctica es necesaria para el diagnóstico o el estudio de extensión de la mayoría de las hemopatías. La biopsia medular se practica habitualmente con una aguja o trépano manual (Jamshidi, Silverman) en la cresta ilíaca anterior o posterior. Se obtiene un cilindro óseo de 3-4 mm de diámetro y de longitud variable, en general de 1-5 cm. Dicho fragmento se procesa según el método clásico de descalcificación e inclusión en parafina. Se corta luego en finas láminas (3-10 µm de grosor), que se colocan sobre portaobjetos y se tiñen. En primer lugar, se realiza una tinción panóptica con hematoxilina-eosina para valorar la celularidad, y según los hallazgos encontrados se practican tinciones adicionales que permiten observar las fibras (Wilder o de impregnación argéntica para las fibras de reticulina y tricrómica de Masson para las fibras de colágeno) o inmunohistoquímicas (permiten marcar con anticuerpos monoclonales [AcMo] las células patológicas). Antes de introducir el cilindro óseo extraído en el fijador es muy recomendable arrastrarlo por encima del portaobjetos y obtener así improntas de la biopsia medular. Estas se tiñen de manera habitual con May-Grünwald-Giemsa y permiten observar las características citológicas como si se tratara de un aspirado medular.

El aspirado y la biopsia medulares son técnicas complementarias, ya que, si bien la biopsia permite estudiar una zona extensa de la médula y observar lesiones focales y patrones infiltrativos característicos, el aspirado medular es muy superior en los aspectos puramente citológicos. Así pues, como norma general, nunca debería solicitarse una biopsia si antes no se cuenta con un aspirado.

En determinadas ocasiones es imposible obtener grumo o sangre medular al practicar un aspirado. Esta circunstancia recibe el nombre de *punción blanca* o *punción seca.* Cuando esto ocurre, no indica necesariamente que la

médula sea hipocelular, sino que también puede corresponder a una médula normocelular o, incluso, hipercelular. En tales casos, está indicado practicar una biopsia medular. Dos son las situaciones que con mayor frecuencia se asocian a punciones blancas: a) infiltración masiva de la médula ósea por células atípicas o «médula empaquetada», generalmente en enfermos con leucemia aguda, y b) procesos que cursan con fibrosis medular, sobre todo mielofibrosis primaria, tricoleucemia, metástasis de neoplasias epiteliales y afección medular por enfermedad de Hodgkin.

Las principales indicaciones de biopsia medular son el estudio inicial de la mayoría de las neoplasias mieloproliferativas crónicas y algunos síndromes mielodisplásicos, sobre todo aquellos que cursan con fibrosis medular, la estadificación de los linfomas, la aplasia medular, el síndrome leucoeritroblástico, el estudio de pancitopenia y síndrome febril de etiología desconocida y la punción medular blanca.

Citología de sangre periférica normal y alteraciones más frecuentes

Morfología eritrocitaria

Los eritrocitos o hematíes normales tienen forma de disco bicóncavo que en una extensión aparecen como círculos con una zona clara central y una corona periférica más oscura. Su tamaño es de 7 µm. Su color con la tinción habitual es rosado grisáceo. En la especie humana no poseen núcleo, pues los eritroblastos maduros lo expulsan antes de salir al torrente circulatorio. En casos de anemia intensa la médula ósea intenta compensarla mediante el envío a la sangre de eritroblastos maduros que aún no han expulsado el núcleo. En estos casos se observarán en la extensión los eritroblastos y si su número es elevado deberá corregirse la cifra de leucocitos obtenida con el autoanalizador, puesto que estos aparatos cuentan todas las células nucleadas como leucocitos y por ello nos darán una cifra de leucocitos falsamente aumentada.

Las alteraciones más frecuentes de la morfología eritrocitaria son la anisocitosis (hematíes de distintos tamaños) y la poiquilocitosis (diferentes formas). La presencia de hematíes pequeños (microcitosis) con hipocromía (la zona clara central es mayor de lo habitual, y la corona periférica es muy

fina) es característica de la anemia ferropénica. En casos extremos se observan, además, abundantes hematíes en forma de elipse (eliptocitos). La observación de hematíes en forma de lágrima o pera (dacriocitos) junto con anisocitosis y poiquilocitosis es característica de la fibrosis medular. En casos de hemólisis intravascular los hematíes se fragmentan, para dar lugar a corpúsculos pequeños en forma de casco y otros fragmentos de formas variadas, conocidos como *esquistocitos* (fig. 201-1).

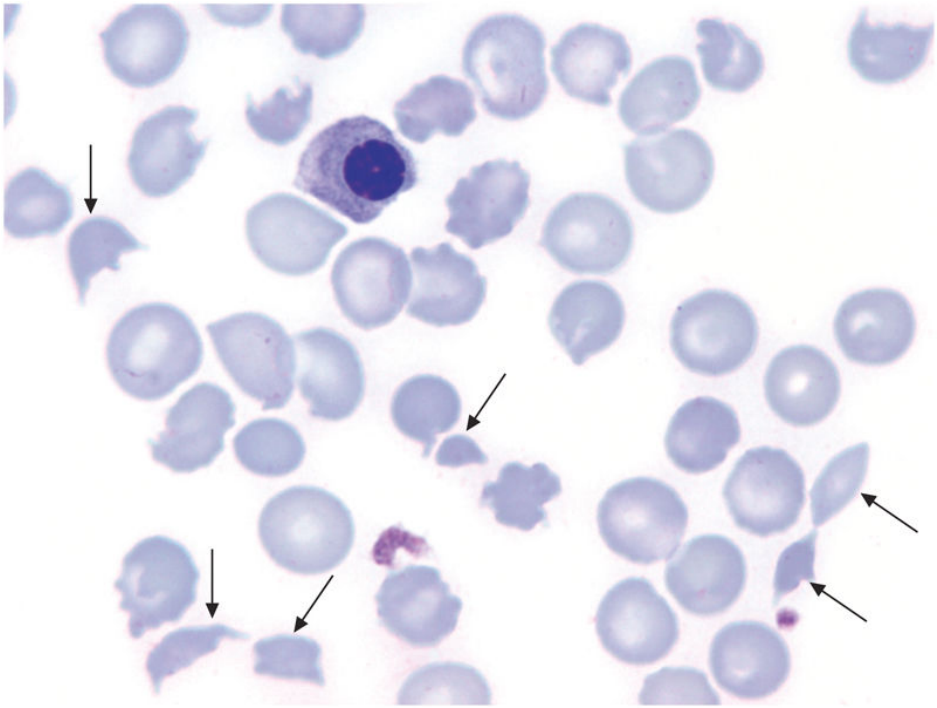


FIGURA 201-1 Sangre periférica. Anemia microangiopática. Se observan abundantes hematíes fragmentados o esquistocitos *(flechas)*. (May-Grünwald-Giemsa.)

Morfología de las plaquetas

Las plaquetas son fragmentos de citoplasma desprendidos por los megacariocitos de la médula ósea. En el frotis de sangre periférica aparecen como corpúsculos más o menos esféricos, mucho más pequeños que los hematíes (2-3 µm), de fondo azul pálido, rellenos de granulación granate lilosa o azurófila. En casos de trombocitosis, frecuente en las neoplasias mieloproliferativas crónicas, pueden observarse proplaquetas, que son

cilindros alargados de color y granulación igual a las plaquetas y diámetro similar, pero de longitud variable, y plaquetas gigantes. En estos casos también es muy frecuente observar cúmulos de plaquetas, siempre y cuando el frotis se haya realizado a partir de sangre obtenida directamente del paciente y no a partir de un tubo de sangre anticoagulada (fig. 201-2). Es importante conocer también que los autoanalizadores utilizados para hacer hemogramas están diseñados y calibrados para el estudio de la sangre normal, y no reconocen los aglomerados de plaquetas ni las proplaquetas como parte de las plaquetas, y en estos casos acostumbran a dar cifras falsamente inferiores a la verdadera. También se observan plaquetas grandes, sin otras alteraciones morfológicas añadidas, en la trombocitopenia mediterránea familiar, que constituye un rasgo más que una autentica enfermedad. Otras alteraciones morfológicas de las plaquetas son la desaparición total o parcial de la granulación o su concentración en el centro de la plaqueta, que se conoce como *seudonúcleo.* Esta alteración es característica de los síndromes mielodisplásicos.

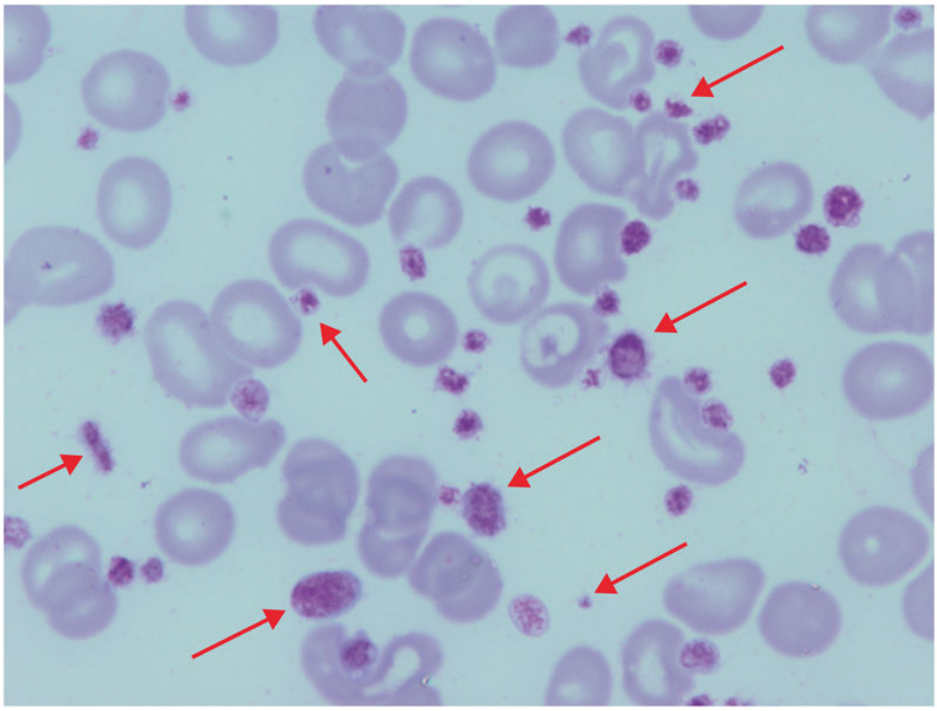


FIGURA 201-2 Sangre periférica. Trombocitemia esencial. Abundantes plaquetas de distintos tamaños *(flechas)*. (May-Grünwald-Giemsa.)

Morfología de los leucocitos

Los granulocitos tienen un tamaño de 12-14 µm y se caracterizan por tener el núcleo dividido en varios segmentos unidos por finos puentes de cromatina y por poseer granulación citoplasmática. Los granulocitos neutrófilos tienen en condiciones normales de tres a cinco segmentos nucleares. El citoplasma es de fondo rosa pálido y está lleno de granulación azurófila. Una de las alteraciones morfológicas más características de los granulocitos neutrófilos es la hipersegmentación del núcleo (pleocariocitosis) que, asociada a un tamaño celular aumentado, es característica de la anemia megaloblástica. Otra alteración llamativa es la hiposegmentación nuclear que suele asociarse a hipogranulación o desgranulación, se conoce como *seudo-Pelger* (en similitud a la anomalía congénita de Pelger-Huët), y es característica de los síndromes mielodisplásicos. En estos cuadros también suelen observarse en los granulocitos áreas de citoplasma de tono azul, conocidas como *cuerpos de Döhle.* Los granulocitos neutrófilos con el núcleo en forma de coma o de U se conocen *como neutrófilos en banda* o *cayados*, y representan el estadio madurativo previo a los segmentados. El aumento de bandas o cayados se conoce como *desviación a la izquierda* del hemograma, y es característica de las infecciones bacterianas. Muy raramente en pacientes con fallo hepático agudo grave se han referido en el citoplasma de los neutrófilos, y con menor frecuencia de los monocitos, unas inclusiones gruesas verdes brillantes conocidas como *cristales verdes de la muerte* por su asociación a muerte inminente.

Los granulocitos eosinófilos tienen el núcleo bilobulado y su citoplasma se caracteriza por contener gránulos típicos de tamaño mayor que los gránulos neutrófilos, de color asalmonado o anaranjado y muy refringentes. Las alteraciones morfológicas más características de los eosinófilos son la hipersegmentación del núcleo y la vacuolización citoplasmática (fig. 201-3). Estas alteraciones se observan en casos de eosinofilia marcada, aunque lo hacen indistintamente tanto si la hipereosinofilia es de origen neoplásico como si es de causa reactiva.

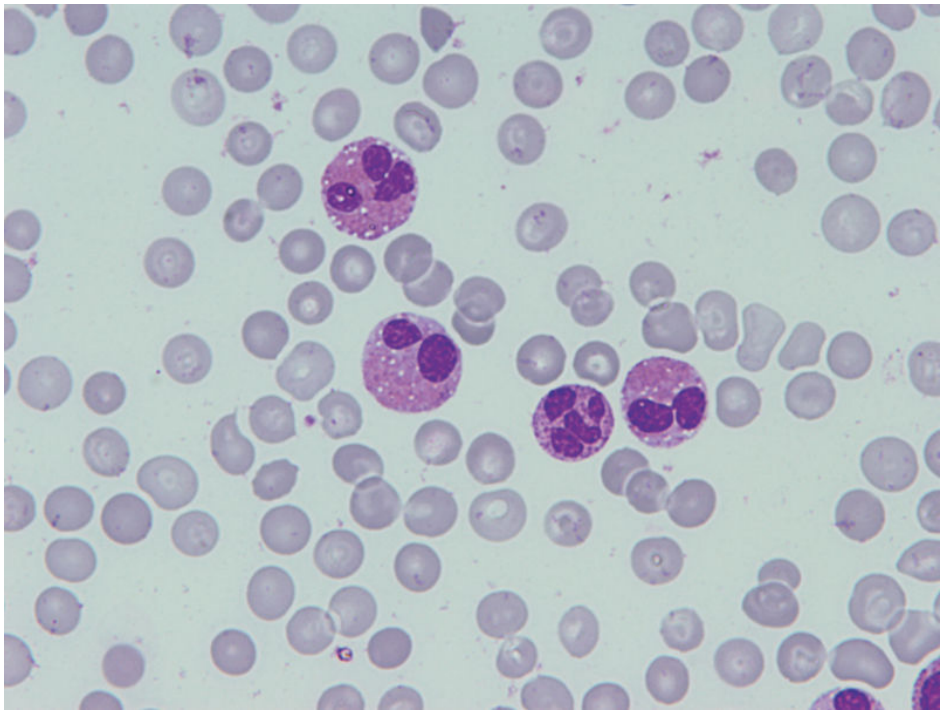


FIGURA 201-3 Sangre periférica. Se observan varios granulocitos eosinófilos con vacuolas citoplasmáticas. (May-Grünwald-Giemsa.)

Los granulocitos basófilos también tienen el núcleo bilobulado, si bien en condiciones normales la abundante granulación citoplasmática que poseen se sitúa por encima del núcleo e impide que este se vea. La granulación basófila es de color rojo-violeta o granate oscuro. El aumento de basófilos en el hemograma o basofilia es característica de la leucemia mieloide crónica, en la que va asociada a leucocitosis neutrofílica con mielemia, es decir, presencia en la sangre periférica de elementos granulocíticos inmaduros (mielocitos, metamielocitos y promielocitos) (fig. 201-4). También se puede observar cierto grado de basofilia en otras neoplasias mieloproliferativas crónicas. La alteración morfológica más frecuente de los basófilos es la desgranulación, que suele ser parcial, lo que permite reconocer la célula y observar el característico núcleo bilobulado. Dicha alteración se puede observar en las neoplasias mieloproliferativas crónicas, generalmente en fases evolucionadas, y en los síndromes mielodisplásicos.

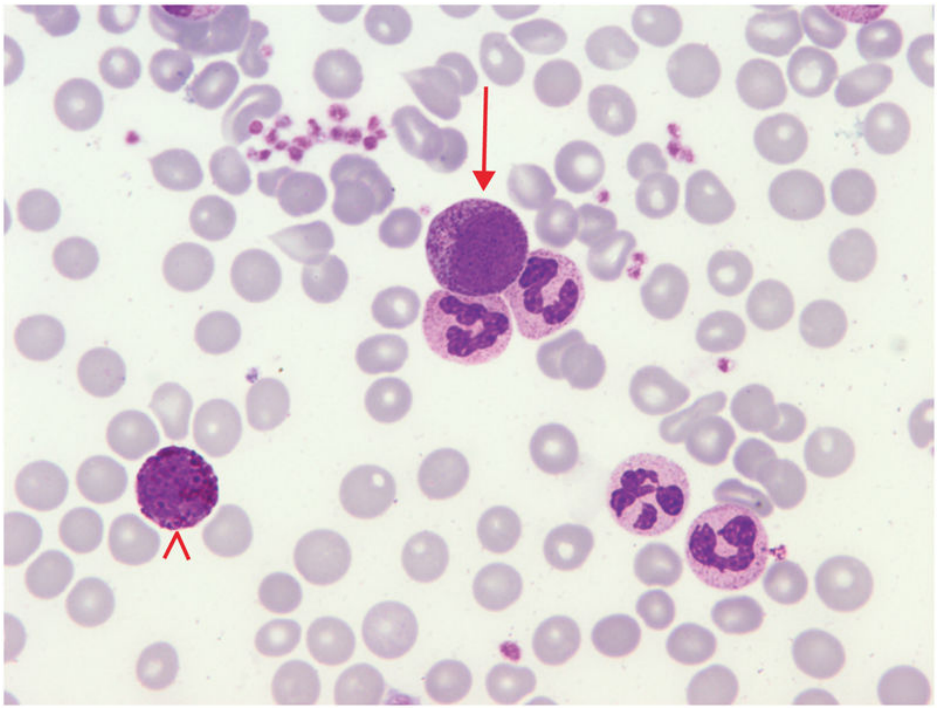


FIGURA 201-4 Sangre periférica. Leucocitosis con mielemia *(flecha)* y basofilia *(punta de flecha)* en la leucemia mieloide crónica. (May-Grünwald-Giemsa.)

Los monocitos son la contrapartida en la sangre de los histiocitos o macrófagos tisulares. Su tamaño es de 20-40 µm, tienen el núcleo en forma de zapatilla o riñón, la cromatina condensada pero más homogénea que la de los granulocitos, y el citoplasma de color gris azulado, con granulación azurófila muy fina y en menor cantidad que los granulocitos. La alteración morfológica más característica de los monocitos es la existencia de profundas irregularidades nucleares y dobleces, que se observa en las monocitosis proliferativas, fundamentalmente la leucemia mielomonocítica crónica (fig. 201-5).

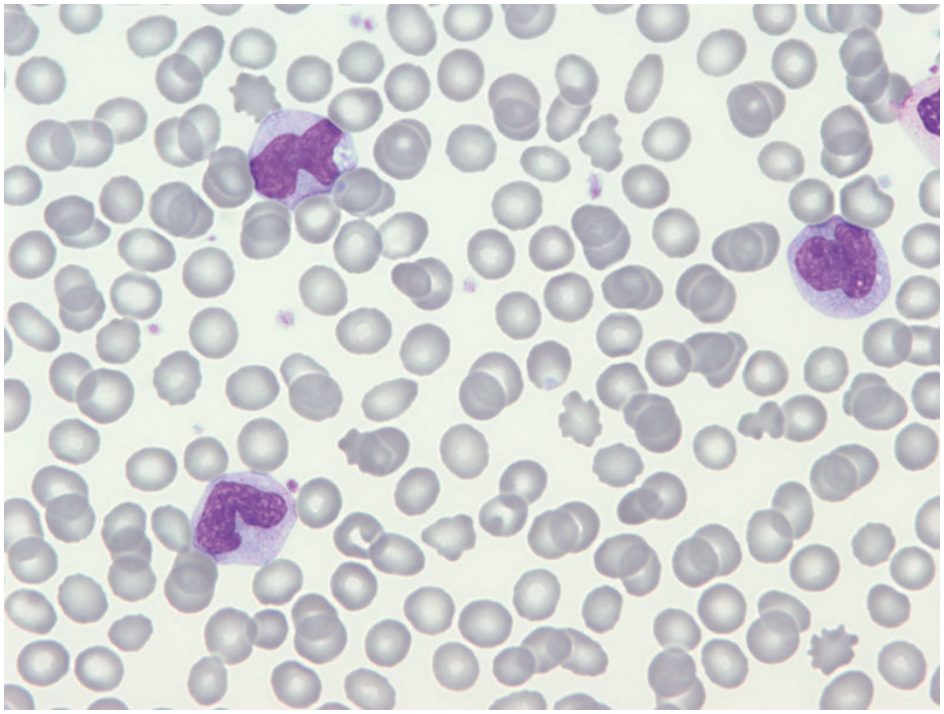


FIGURA 201-5 Sangre periférica. Monocitos con marcadas irregularidades nucleares en la leucemia mielomonocítica crónica. (May-Grünwald-Giemsa.)

Los linfocitos normales tienen un tamaño de 8 a 15 µm, el núcleo redondeado y la cromatina densa. Los linfocitos B poseen un citoplasma poco abundante, azul pálido y sin gránulos. En los linfocitos T colaboradores el citoplasma también es poco abundante y de color azul-grisáceo. Los linfocitos T supresores y los *natural killer* (NK) tienen un citoplasma amplio y con granulación; los gránulos son muy finos y abundantes en los T supresores y escasos y gruesos en los NK. Las alteraciones morfológicas de los linfocitos son muy características de los síndromes linfoproliferativos crónicos y, en la mayoría de las ocasiones, su observación al microscopio permite orientar el diagnóstico. La más frecuente de dichas alteraciones es el hallazgo de leucocitosis con predominio de linfocitos de tamaño pequeño, núcleo totalmente redondo, cromatina hipercondensada (aspecto que suele definirse con la palabra francesa *grumelée*), y citoplasma muy escaso, así como abundantes células rotas conocidas como *sombras nucleares* o *sombras de Gumprecht*, todo ello característico de la leucemia linfática crónica.

Otra alteración típica es la presencia de prolongaciones o vellosidades citoplasmáticas. Estas aparecen en los llamados *tricoleucocitos* que son linfocitos grandes, con el núcleo en forma de haba o zapatilla, y poseen vellosidades en todo el perímetro citoplasmático (fig. 201-6). Aparecen en la tricoleucemia que debe diferenciarse del linfoma esplénico de la zona marginal, el cual suele cursar con unos linfocitos proliferantes generalmente de distintos tamaños, un núcleo redondeado y con un nucléolo central, y las prolongaciones citoplásmicas en varios polos de la célula. Los linfocitos redondos, de tamaño algo mayor que un linfocito B normal y núcleo redondo con nucléolo grande central se denominan *prolinfocitos* y son característicos de la leucemia prolinfocítica, aunque también pueden observarse en algunas formas de leucemia linfática crónica y en el linfoma de células del manto leucemizado. El aumento de los linfocitos T citotóxicos es característico de la leucemia de linfocitos granulares grandes. Con todo, el aumento no neoplásico de este subgrupo de linfocitos se observa muy frecuentemente asociado a enfermedades víricas, autoinmunes o al uso de algunos fármacos.

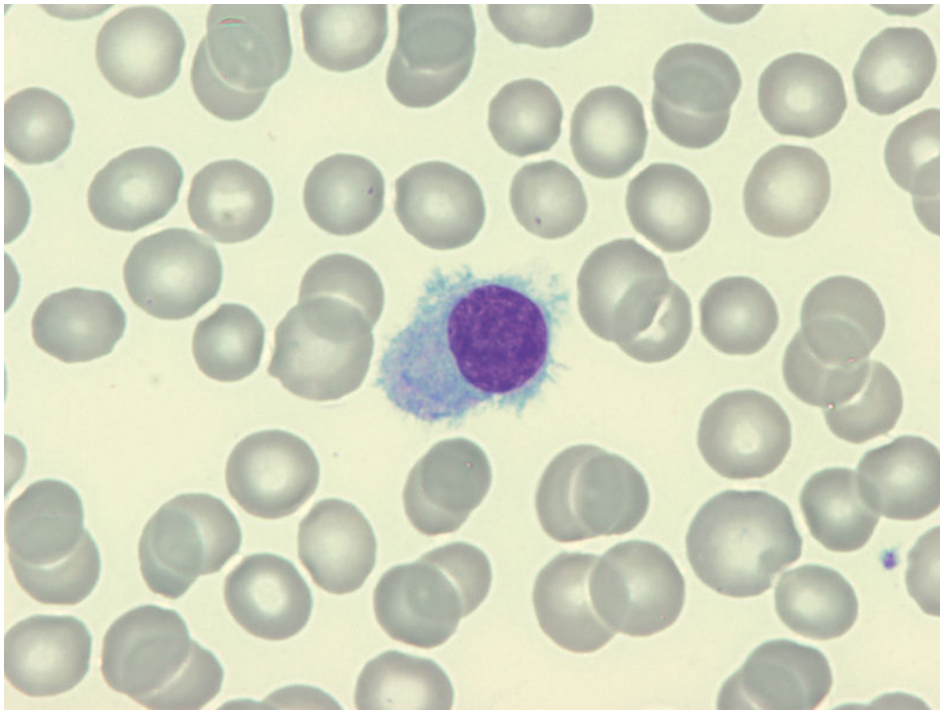


FIGURA 201-6 Sangre periférica en la tricoleucemia. Se observa un tricoleucocito con numerosas vellosidades citoplasmáticas, particularmente pronunciadas en la zona cercana al núcleo. (May-Grünwald-Giemsa.)

Las células plasmáticas o plasmocitos tienen forma ovalada y núcleo excéntrico. El núcleo es redondo y tiene la cromatina muy densa. El citoplasma es amplio, de color azul intenso o hiperbasófilo, y posee una zona clara al lado del núcleo conocida como *arcoplasma.* En condiciones normales no se encuentran células plasmáticas en la sangre periférica. Su hallazgo puede observarse en infecciones víricas, en las que suelen estar en pequeñas cantidades y acompañadas de linfocitos reactivos, y en la leucemia de células plasmáticas.

Los blastos son células inmaduras de la hematopoyesis. Su tamaño es variable, generalmente mayor al de un monocito, la cromatina inmadura, y tienen la relación núcleo-citoplasmática aumentada (el citoplasma es escaso en comparación al tamaño del núcleo). La presencia de blastos en la sangre periférica es prácticamente exclusiva de las neoplasias hematológicas, por lo que su hallazgo obliga a plantear un estudio de la médula ósea.

Citología de médula ósea normal y alteraciones más frecuentes

Aspirado medular normal

La observación microscópica del producto que se obtiene mediante el aspirado permite detectar el llamado *grumo medular* que, en condiciones normales, contiene células y grasa en igual proporción (fig. 201-7). Sin embargo, la relación celularidad/grasa varía con la edad y disminuye progresivamente a lo largo de la vida, por lo que es mucho mayor en los niños (alrededor de 9/1) que en los ancianos (aproximadamente 1/9).

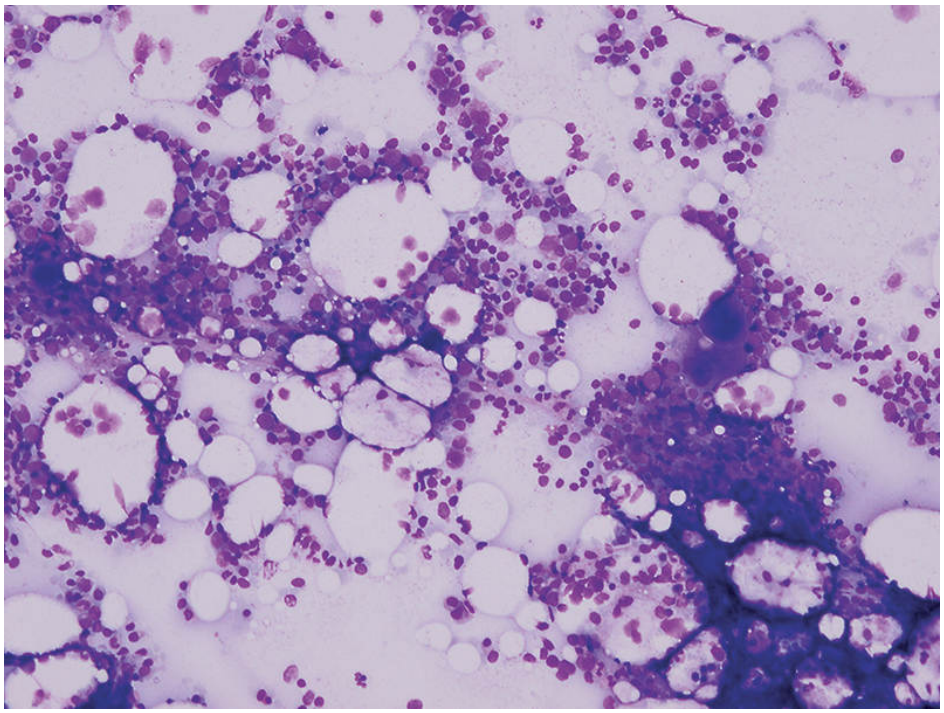


FIGURA 201-7 Aspirado de médula ósea normal. A pequeño aumento se observan precursores hematopoyéticos y células grasas en igual proporción. (May-Grünwald-Giemsa, ×1.000.)

La celularidad hematopoyética comprende los precursores de las tres líneas de los elementos formes de la sangre: las series roja, granulocítica y megacariocítica (fig. 201-8).

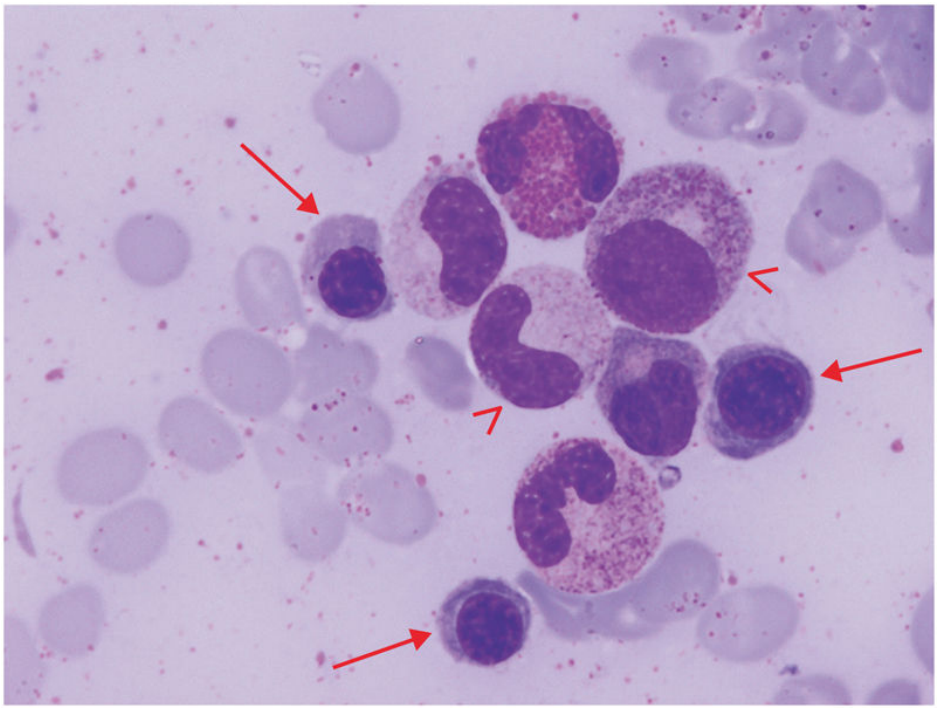


FIGURA 201-8 Aspirado de médula ósea normal. A gran aumento se identifican claramente los precursores de las series roja *(flechas)* y blanca *(puntas de flecha)*. (May-Grünwald-Giemsa, ×1.000.)

Los eritroblastos son los precursores de la serie roja. Poseen un núcleo muy redondo y carecen de granulación citoplasmática. Su tamaño y basofilia del citoplasma disminuyen desde las formas más jóvenes o proeritroblastos, que son los más grandes y basófilos, hasta los elementos maduros o eritroblastos ortocromáticos, pasando por los eritroblastos basófilos y los policromatófilos, que son cada vez menores y más grises. Los eritroblastos ortocromáticos tienen el color y el tamaño de los hematíes y se convierten en ellos al expulsar el núcleo. Los precursores granulocíticos normales, por el contrario, tienen un núcleo redondeado en las formas jóvenes o promielocitos, el cual se arriñona progresivamente en los mielocitos y metamielocitos hasta curvarse totalmente en las bandas y, finalmente, segmentarse en los granulocitos maduros. El tamaño y la basofilia citoplasmática, al igual que en la serie roja, disminuyen progresivamente a la vez que se detecta granulación citoplasmática. Así, los promielocitos son grandes, tienen el núcleo redondeado u ovalado, con nucléolo visible, y el citoplasma basófilo, con granulación primaria. Los mielocitos son algo menores, no muestran nucléolo ni basofilia

citoplasmática y también presentan gránulos. La granulación específica o secundaria (neutrófila, eosinófila y basófila) aparece a partir del estadio de mielocito. Los metamielocitos, las bandas y los segmentados son progresivamente de menor tamaño. El núcleo es arriñonado en los metamielocitos, en forma de cayado en las bandas, y lobulado en los segmentados, el citoplasma es rosado y poseen granulación. Los megacariocitos son células de tamaño muy grande (20-150 µm), con el núcleo multilobulado y el citoplasma rojizo y granulado. Los megacariocitos jóvenes, no formadores de plaquetas, son un poco menores y tienen el citoplasma basófilo.

La mayor parte del componente celular de la médula ósea lo representan los precursores de la serie granulocítica y de la serie eritroide en diferentes estadios madurativos. La proporción granulocítica-eritroide normal es de 3:1. También existen precursores megacariocíticos, linfocitos, células plasmáticas y macrófagos. El recuento diferencial de los elementos que componen la celularidad medular recibe el nombre de *mielograma*, cuyos valores normales se indican en el Apéndice A (tabla II-3).

Alteraciones más frecuentes

Entre las alteraciones más frecuentes del aspirado medular destacan, en primer lugar, las cuantitativas, es decir, el aumento o disminución de los precursores de una o varias series hematopoyéticas. Así, la disminución marcada o desaparición de los precursores eritroides se conoce como *eritroblastopenia* y, si se acompaña de escasos proeritroblastos de tamaño gigante y multinucleados, es característica de la infección por parvovirus B19 (fig. 201-9). La situación inversa, es decir, el aumento de los precursores eritroides es característico de las anemias regenerativas, en las que, debido a las hemorragias o hemólisis, la médula intenta compensar la pérdida de hematíes. Por lo que respecta a la serie megacariocítica, el aspirado medular es de gran utilidad en el estudio de las trombocitopenias, pues permite orientarnos sobre su origen. El aumento de los megacariocitos, algunos de ellos jóvenes, es característico de las trombocitopenias de origen periférico (entre las que destaca por su frecuencia la púrpura trombocitopénica idiopática de etiología autoinmunitaria), mientras que la ausencia de megacariocitos nos indica que la trombocitopenia es de origen

central (trombocitopenia amegacariocítica). Algo similar ocurre con la serie blanca: su desaparición define la agranulocitosis, que frecuentemente se produce como efecto secundario a algún fármaco, mientras que el aumento de la serie granulocítica en la médula ósea suele acompañarse de un incremento paralelo en la sangre periférica con salida a la misma de formas jóvenes (mielocitos, metamielocitos, bandas), es decir, leucocitosis con mielemia. En las neoplasias mieloproliferativas cabe observar un gran aumento del número de megacariocitos (fig. 201-10).

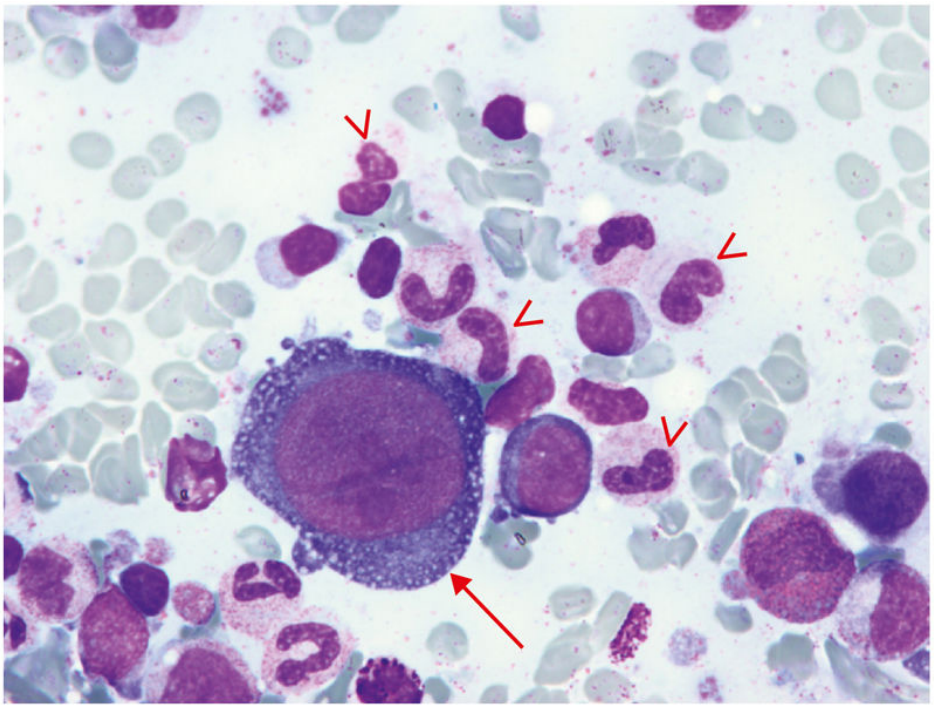


FIGURA 201-9 Aspirado de médula ósea. Eritroblastopenia. Se observa un proeritroblasto gigante *(flecha)* junto con abundantes granulocitos *(puntas de flecha),* en ausencia de precursores eritroides maduros. (May-Grünwald-Giemsa.)

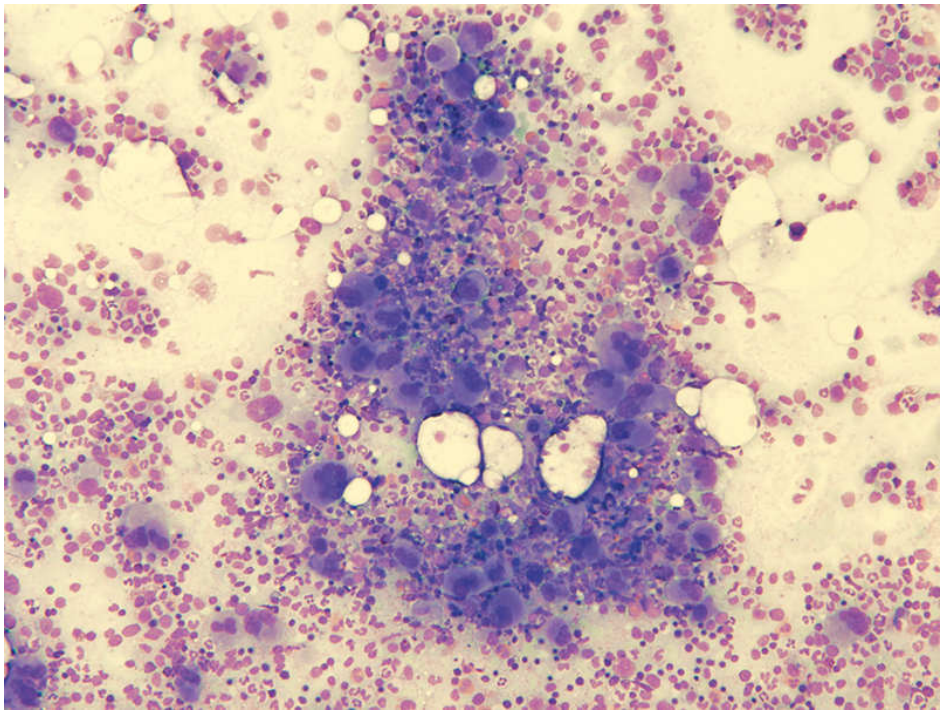


FIGURA 201-10 Aspirado de médula ósea. Aumento de megacariocitos en una neoplasia mieloproliferativa crónica. (May-Grünwald-Giemsa.)

Además de las modificaciones cuantitativas, en la médula ósea también se pueden encontrar alteraciones cualitativas de los precursores hematopoyéticos. Estas se conocen como *rasgos* o *signos displásicos* y son características, aunque no exclusivas, de los síndromes mielodisplásicos. Los signos típicos de diseritropoyesis pueden manifestarse en el núcleo de los precursores eritroides (cromatina megaloblástica o picnótica, puentes internucleares, contorno nuclear irregular, multinuclearidad) y/o en su citoplasma (punteado basófilo, distribución irregular de la hemoglobina). Los signos de desgranulopoyesis más característicos son hipo- o desgranulación de los neutrófilos e hiposegmentación nuclear. Los megacariocitos dismórficos son minúsculos y, en general, tienen el núcleo no segmentado, o bien uno, dos o más núcleos totalmente redondos y separados entre sí. También pueden ser pequeños y tener el núcleo segmentado. Suelen calificarse de micromegacariocitos.

Otra alteración frecuente es la presencia en la médula ósea de elementos que en condiciones normales no están representados o a lo sumo aparecen en pequeñas cantidades. Esto ocurre con las células plasmáticas que

infiltran la cavidad medular en el mieloma múltiple (fig. 201-11), o los linfocitos atípicos que lo hacen en los síndromes linfoproliferativos crónicos. Las células blásticas están aumentadas en las leucemias agudas y, en menor cantidad, en las neoplasias mieloproliferativas y mielodisplásicas. También cabe observar nidos de células epiteliales en las metástasis medulares de neoplasias sólidas. Por último, en el curso de algunas infecciones se encuentran sus agentes etiológicos. Así, los macrófagos medulares pueden albergar leishmanias (fig. 201-12), micobacterias, histoplasmas y otros microorganismos.

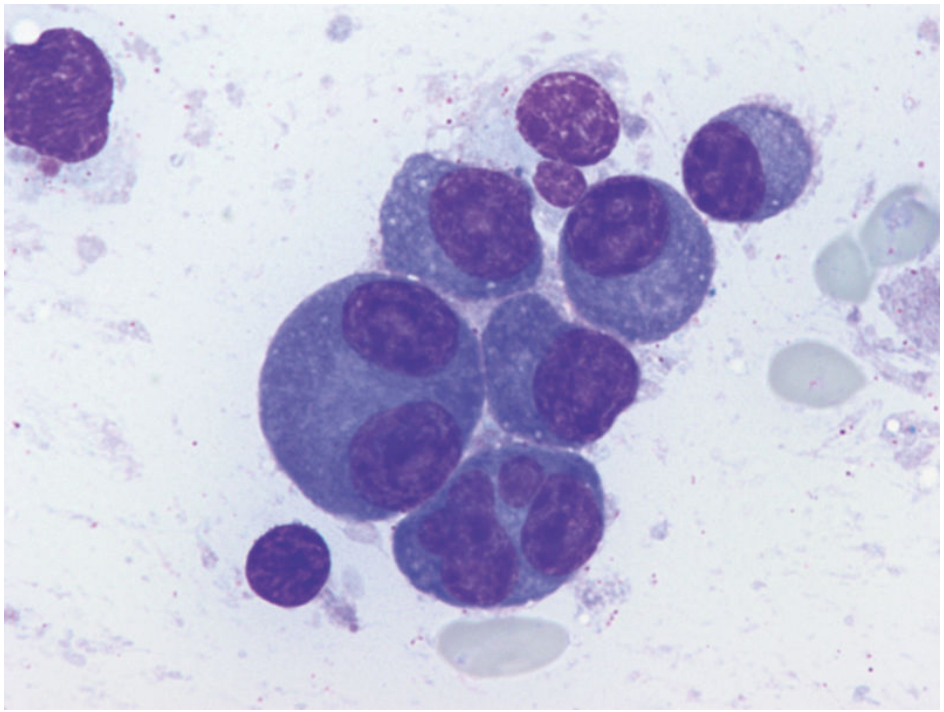


FIGURA 201-11 Aspirado de médula ósea. Mieloma múltiple. Se observan abundantes células plasmáticas, alguna de ellas multinucleada. (May-Grünwald-Giemsa.)

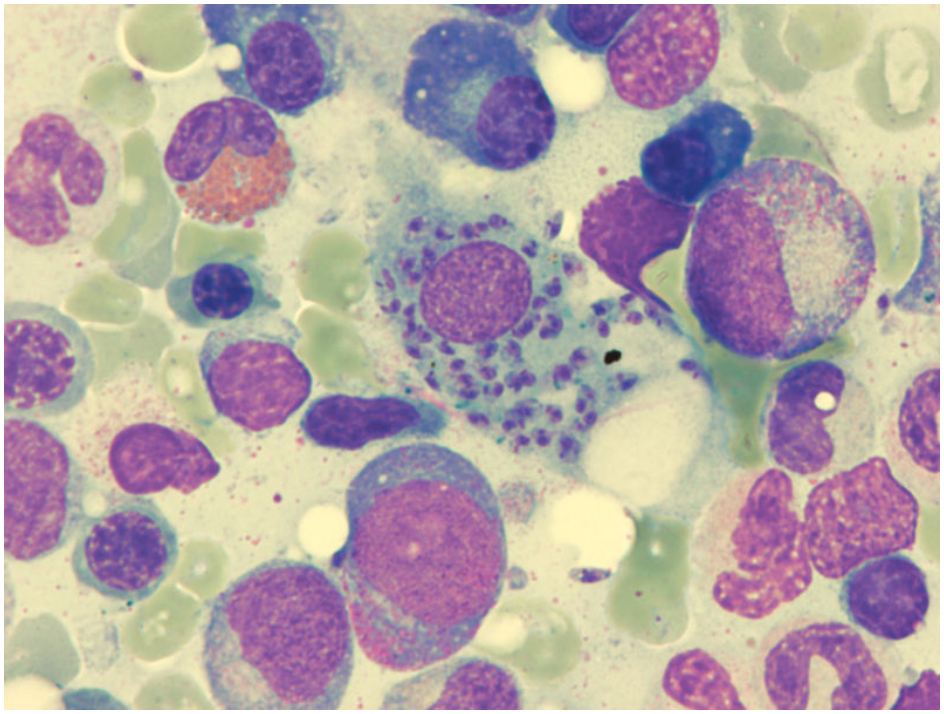


FIGURA 201-12 Aspirado de médula ósea. Se observa un macrófago que contiene abundantes leishmanias en su citoplasma. (May-Grünwald-Giemsa.)

Histología de la médula ósea normal y alteraciones más frecuentes

Biopsia de médula ósea normal

Mientras que el aspirado permite observar con gran detalle las características de las células, la biopsia nos da idea de la distribución y localización de los componentes medulares, tanto normales como patológicos.

La médula ósea obtenida por biopsia debe observarse, en primer lugar, a pequeño aumento (×40) (fig. 201-13) para valorar su arquitectura, las trabéculas óseas, la relación celularidad/grasa y la eventual presencia de estructuras anormales: nódulos linfoides, áreas infiltradas o fibrosadas y granulomas, entre otras. En segundo lugar, se pasa a la observación a mayor aumento (×100) para valorar la presencia, cantidad y distribución de las tres series hematopoyéticas y, por último, se procede al análisis a un aumento todavía superior (en general ×400), para determinar las características de la

celularidad y la posible presencia de células patológicas. En condiciones normales, la biopsia muestra una relación celularidad/grasa de alrededor de 1, aunque —como ya se ha indicado— esta proporción varía con la edad. Los precursores granulocíticos constituyen la mayor parte de las células (70%-80%) y presentan una distribución característica; los elementos más jóvenes (promielocitos) se localizan en la zona paratrabecular, mientras que los elementos maduros (segmentados) lo hacen en la zona centromedular. Entremezclados con la serie blanca se observan los llamados *nidos eritroblásticos* compuestos por precursores eritroides en diferentes estadios madurativos. Los megacariocitos aparecen en mucha menor cantidad y se distribuyen aleatoriamente entre los precursores eritroblásticos y granulocíticos.

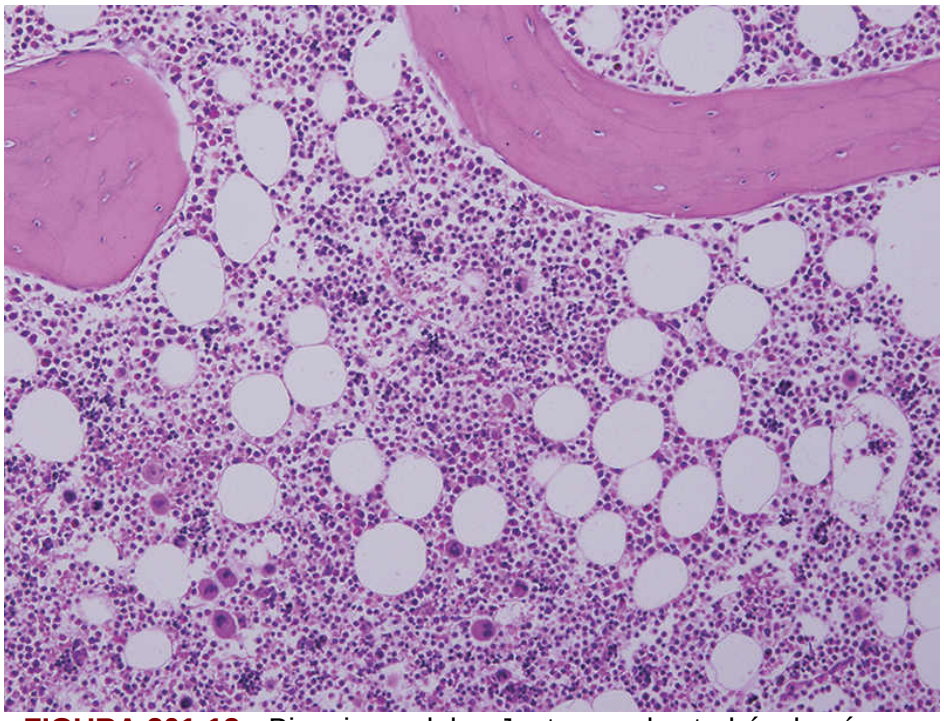


FIGURA 201-13 Biopsia medular. Junto con dos trabéculas óseas se observa tejido hematopoyético y células grasas en proporción normal.

Alteraciones más frecuentes o representativas

Entre las alteraciones más características observadas en la biopsia medular destacan en primer lugar las cuantitativas. Así, en la aplasia medular la médula ósea está constituida exclusivamente por adipocitos (fig. 201-14) o contiene tan sólo algún área de celularidad hematopoyética conservada. Esta suele contener eritroblastos y escasa serie blanca, sin megacariocitos. Por el contrario, en las neoplasias mieloproliferativas crónicas la celularidad medular está generalmente aumentada, con disminución de la grasa y aumento de una o más líneas celulares. En los síndromes mielodisplásicos la médula ósea también suele ser hipercelular, aunque en algunos casos es normo- o hipocelular. El aspecto y la distribución de los megacariocitos son de gran ayuda para orientar el diagnóstico de las neoplasias mieloides. Estas células suelen ser de tamaño muy grande, suelen tener el núcleo hiperlobulado y distribuirse en grupos en las neoplasias mieloproliferativas y, por el contrario, son pequeños, tienen uno o varios núcleos redondos y están sueltos en los síndromes mielodisplásicos.

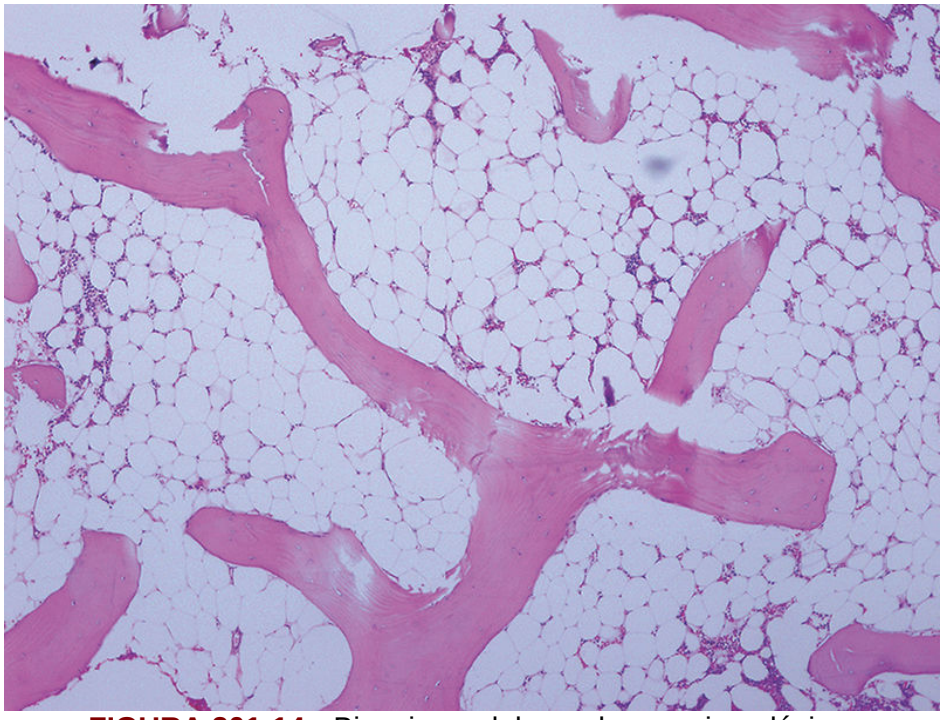


FIGURA 201-14 Biopsia medular en la anemia aplásica. Obsérvense el predominio del tejido graso y la ausencia de celularidad hematopoyética.

Un hallazgo frecuente son los nódulos linfoides que en muchas ocasiones plantean el diagnóstico diferencial entre una hiperplasia folicular linfoide reactiva y la infiltración medular por un proceso linfoproliferativo. Los nódulos linfoides reactivos son habituales en pacientes de edad avanzada, en enfermedades autoinmunes, en las neoplasias mieloproliferativas crónicas, especialmente la mielofibrosis primaria, y en el curso de infecciones víricas. Generalmente se localizan en la zona centromedular, están rodeados de grasa, y frecuentemente poseen una vena central (fig. 201-15). Por el contrario, los infiltrados linfoides neoplásicos pueden mostrar una localización centromedular o paratrabecular y, si están rodeados de grasa, los linfocitos infiltran también el espacio entre los adipocitos expandiéndose hacia el intersticio medular «en fila india». Además, los agregados reactivos no suelen mostrar fibrosis reticulínica; sin embargo, sí suele estar presente en los agregados neoplásicos. Los estudios inmunohistoquímicos contribuyen a diferenciar los nódulos entre sí. Los agregados reactivos están constituidos por una mezcla de linfocitos B y T (fig. 201-16), mientras que en los de índole proliferativa predominan los linfocitos de un solo tipo. En las neoplasias linfoproliferativas, la localización de los infiltrados linfoides y la forma y tamaño de las células proliferantes ayudan a confirmar el diagnóstico y, en ocasiones, establecer el pronóstico. En la leucemia linfática crónica, el patrón de infiltración medular más característico consiste en la combinación de nódulos centromedulares formados por linfocitos pequeños y de núcleo redondo, así como de células linfoides en el intersticio, ya sea sueltas o en forma de pequeños agregados (figs. 201-17 y 201-18). Por el contrario, en el linfoma folicular la afección medular suele presentarse en forma de placas de localización paratrabecular. En la tricoleucemia las células neoplásicas forman infiltrados intersticiales extensos y, dado que poseen un citoplasma muy amplio, adoptan un aspecto en «panal de miel». El estudio inmunohistoquímico mediante AcMo confirma el patrón fenotípico característico de cada enfermedad.

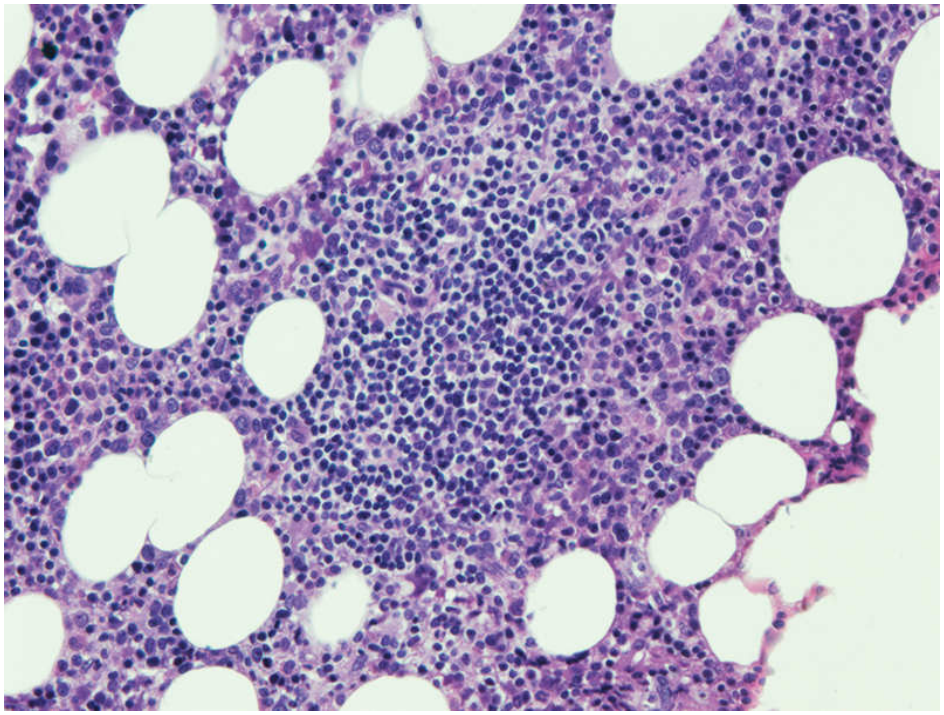


FIGURA 201-15 Biopsia medular. Hiperplasia folicular linfoide reactiva. Se observa un nódulo linfoide centromedular rodeado de grasa. (Hematoxilina-eosina.)

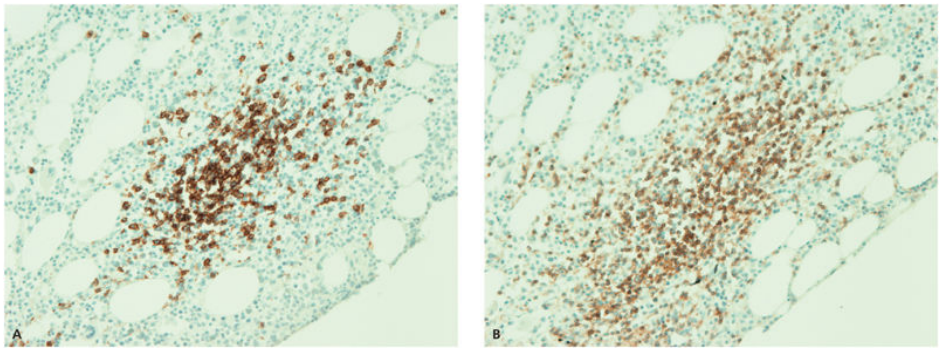


FIGURA 201-16 Biopsia medular. Hiperplasia folicular linfoide reactiva. **A-B.** El nódulo linfoide está constituido por una mezcla de linfocitos B (tinción inmunohistoquímica para células B con anti-CD20) y T (tinción inmunohistoquímica para células T con anti-CD3).

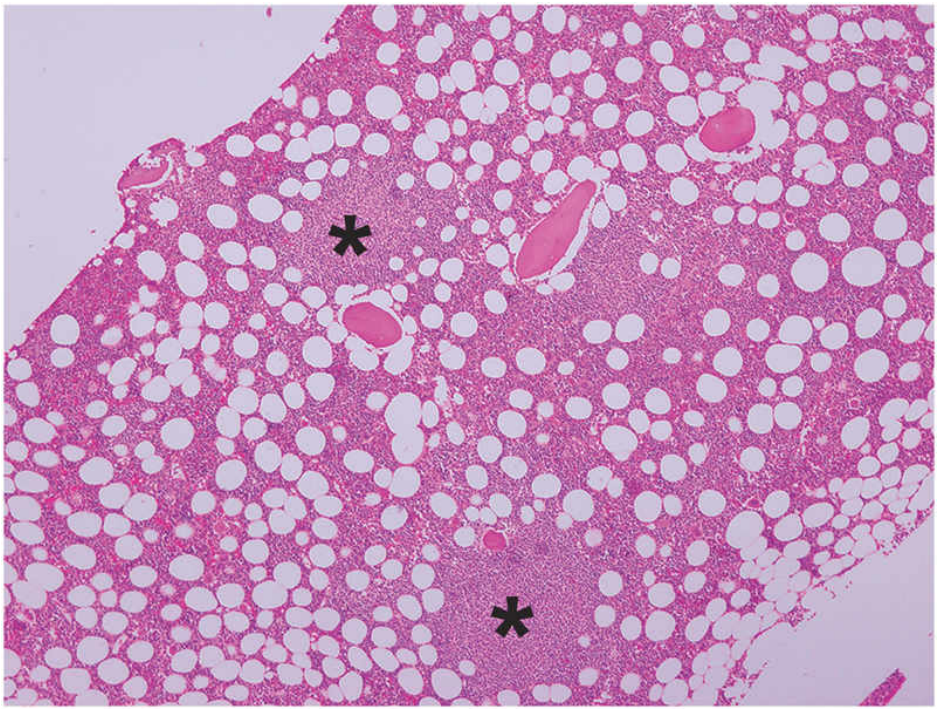


FIGURA 201-17 Biopsia medular. Leucemia linfática crónica. Se observa *(asteriscos)* infiltración intersticial y nodular (patrón mixto).

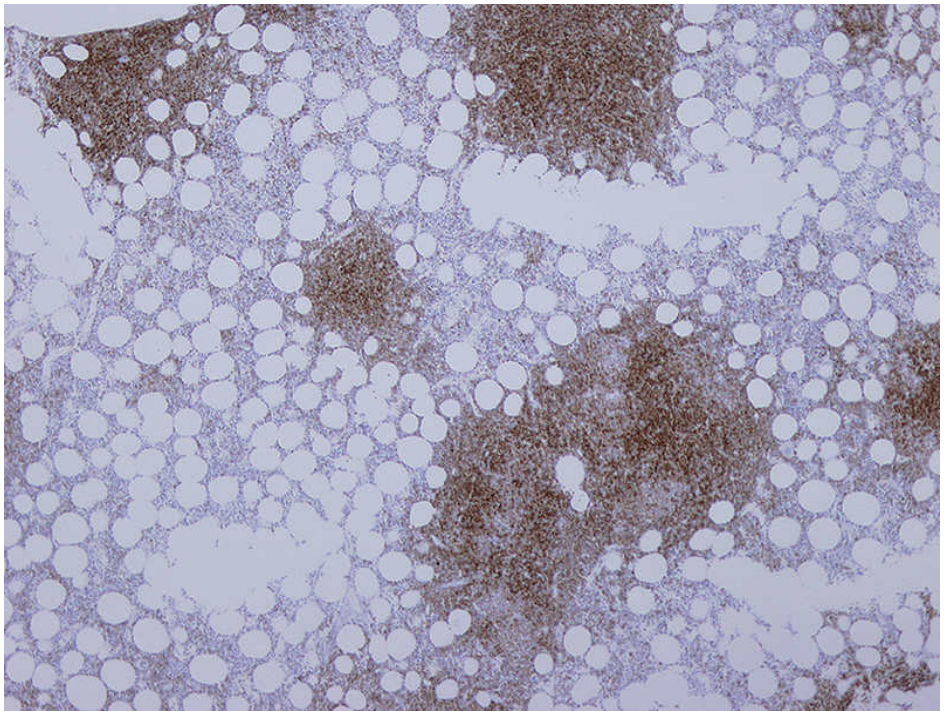


FIGURA 201-18 Biopsia medular. Leucemia linfática crónica. Tinción inmunohistoquímica para células B con anti-CD79a.

Como ya se ha señalado anteriormente, la biopsia medular es imprescindible en aquellos casos en que no se obtiene muestra al realizar el aspirado medular, entre ellas todas las que cursan con fibrosis medular. En este grupo de afecciones cabe citar la mielofibrosis primaria (fig. 201-19), el linfoma de Hodgkin (LH) y la carcinomatosis con invasión medular. En la mielofibrosis primaria los aspectos definitorios son la morfología característica de los megacariocitos, la panmielosis, y la presencia en el frotis de sangre periférica de mielemia, eritroblastemia y anisopoiquilocitosis con abundantes hematíes en lágrima o dacriocitos (fig. 201-20). En el LH los infiltrados medulares están constituidos por linfocitos, células plasmáticas y eosinófilos en un fondo fibrótico, así como escasas células atípicas con una morfología característica (figs. 201-21 y 201-22). En la carcinomatosis medular se observan nidos de células epiteliales atípicas que remedan el tejido de origen de la neoplasia (figs. 201-23 y 201-24). En estos dos últimos supuestos, los estudios inmunohistoquímicos también son de gran utilidad para confirmar el diagnóstico.

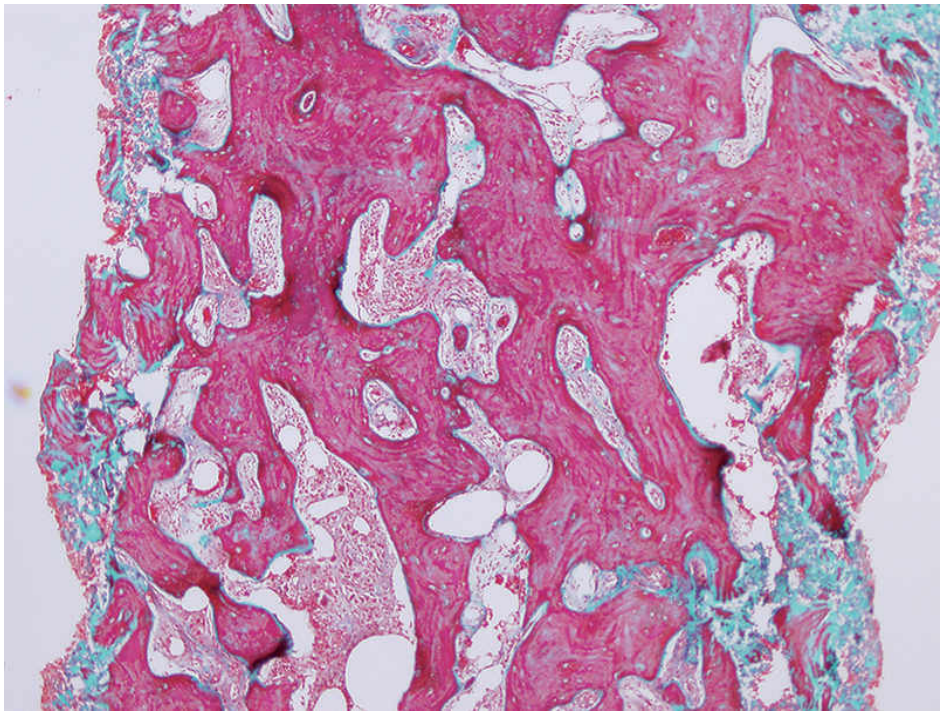


FIGURA 201-19 Biopsia medular. Mielofibrosis primaria. Además de la intensa fibrosis medular, se observa el ribete osteoide expresivo de la neoformación ósea. (Tinción para fibras de colágeno.)

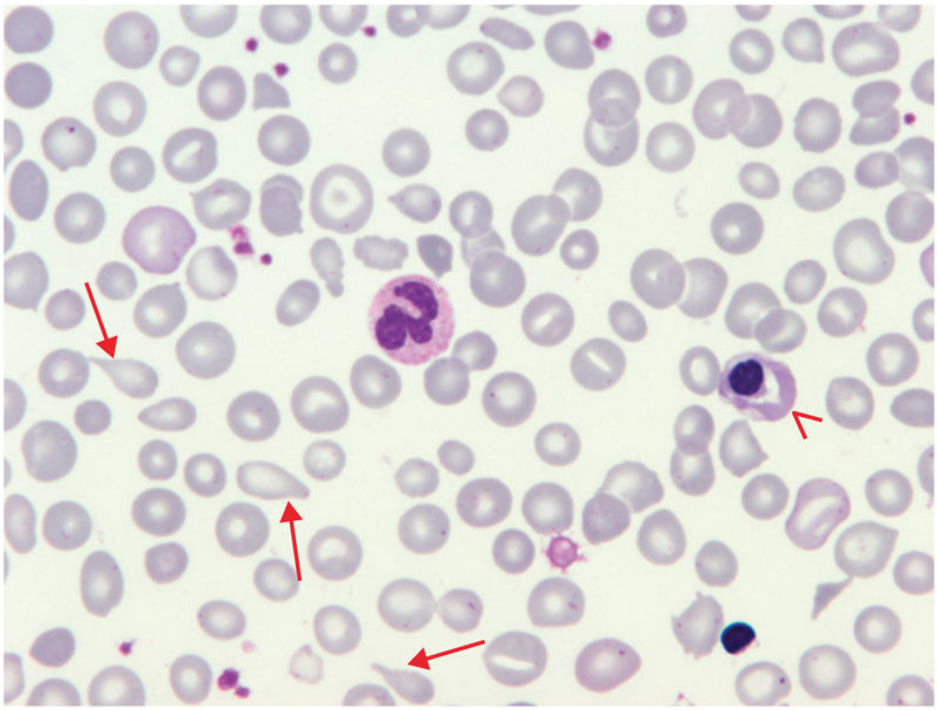


FIGURA 201-20 Sangre periférica en la mielofibrosis primaria. Se observan hematíes en lágrima *(flechas)* y algún eritroblasto *(punta de flecha)*. (May-Grünwald-Giemsa.)

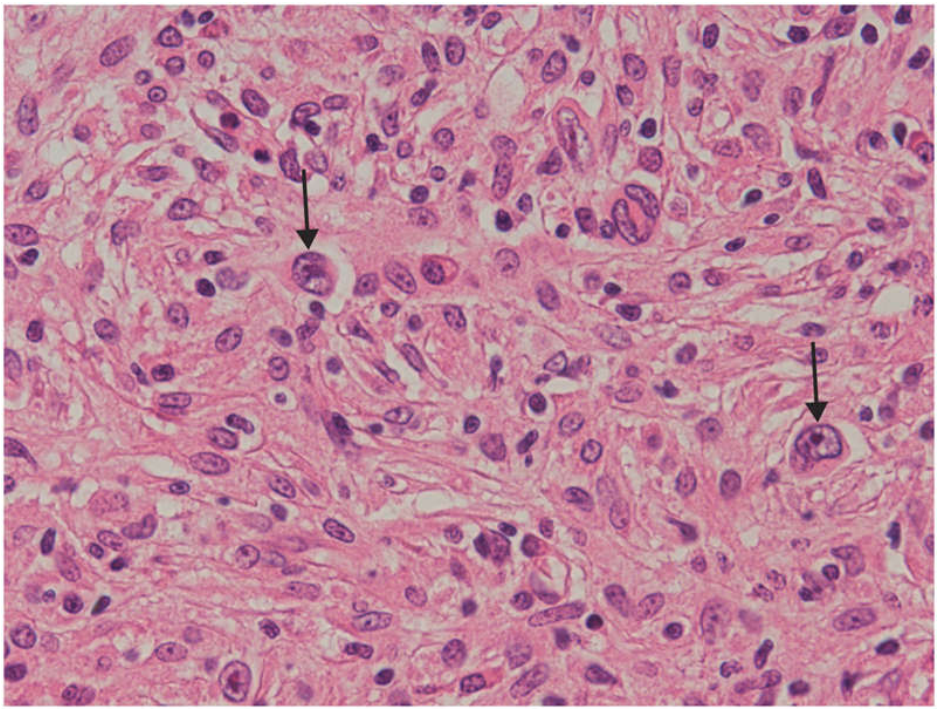


FIGURA 201-21 Biopsia medular. Linfoma de Hodgkin. Se observan escasas células atípicas en un fondo fibrótico *(flechas)*. (Hematoxilina-eosina.)

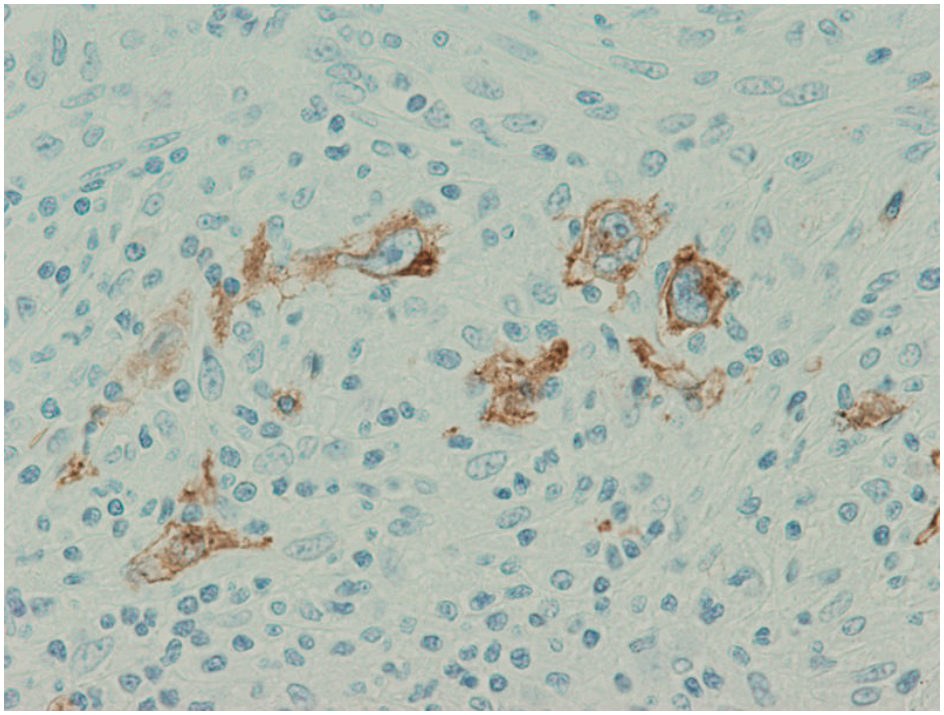


FIGURA 201-22 Biopsia medular. Linfoma de Hodgkin. (Tinción inmunohistoquímica con anti-CD30.)

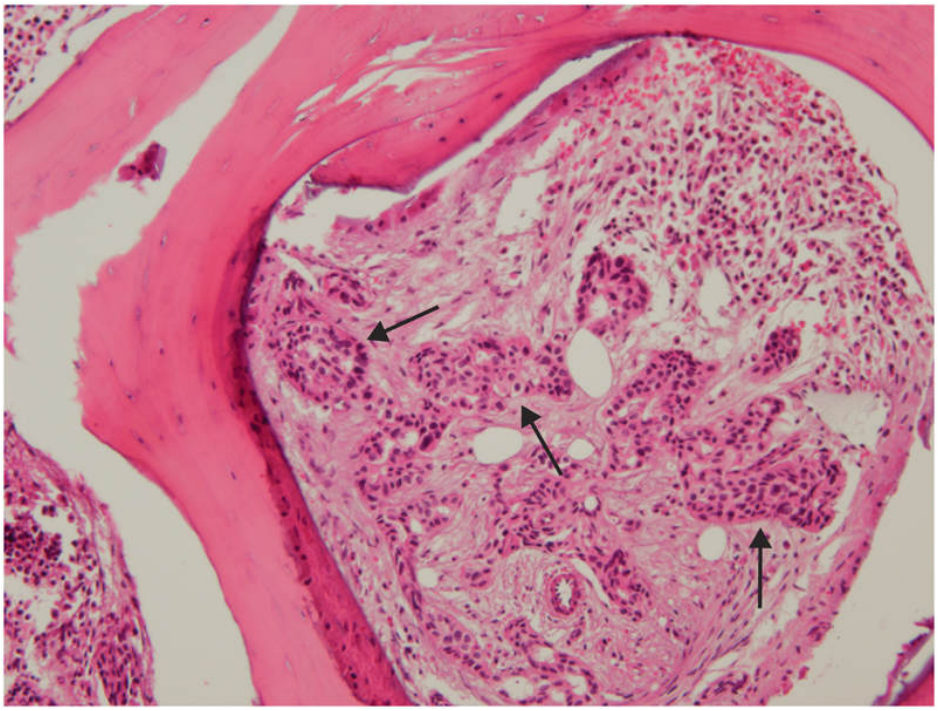


FIGURA 201-23 Biopsia medular. Carcinomatosis medular. Abundantes nidos de células epiteliales *(flechas)*. (Hematoxilina-eosina.)

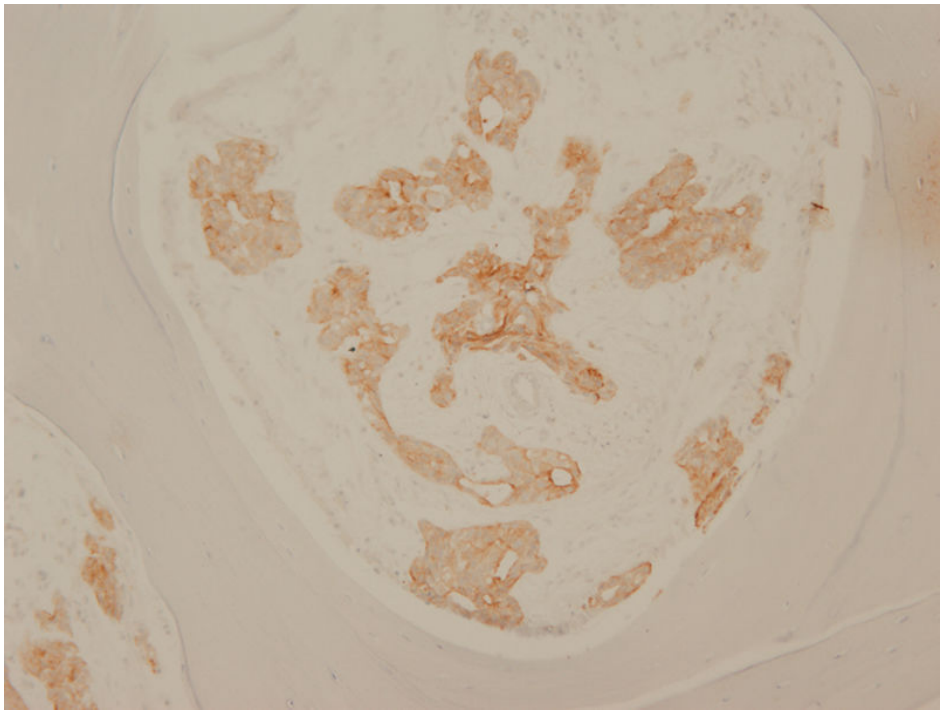


FIGURA 201-24 Biopsia medular. Carcinomatosis medular. (Tinción inmunohistoquímica con anticitoqueratina.)

Estudios citoquímicos y ultraestructurales

Las técnicas citoquímicas tienen por objeto estudiar la composición celular mediante la práctica de reacciones enzimáticas. Ello permite detectar la presencia y la localización precisa de algunos principios inmediatos, enzimas y sustancias inorgánicas como metales pesados. Durante décadas, los estudios citoquímicos tuvieron una gran importancia en el laboratorio hematológico. Procede recordar al respecto la determinación de la fosfatasa alcalina granulocítica (FAG), cuyo índice fue empleado como un gran instrumento diagnóstico diferencial. También se empleaba con frecuencia la reacción del ácido peryódico de Schiff (reacción del PAS), sobre todo en el diagnóstico de diferentes subvariedades de la leucemia aguda linfoblástica. Hoy en día, con el desarrollo de otros marcadores, su utilidad ha quedado relegada a unas pocas situaciones. Las técnicas citoquímicas que se emplean actualmente en el laboratorio de hematología son la tinción de hierro medular, la reacción de mieloperoxidasa y las de esterasas inespecíficas.

Mediante la tinción de hierro medular o tinción de Perls, este metal aparece en forma de pequeñas bolitas de color verde azulado en el citoplasma de los macrófagos y de los eritroblastos que, si contienen hierro, pasan a llamarse *sideroblastos.* Esta reacción es útil en el estudio de las anemias. En la anemia ferropénica están disminuidos o ausentes tanto el hierro macrofágico como los sideroblastos, mientras que en la anemia por trastornos crónicos el hierro macrofágico se halla aumentado y los sideroblastos disminuidos, lo que se conoce como *patrón de bloqueo medular del hierro.* Cuando el hierro se localiza alrededor del núcleo del eritroblasto, en forma de una corona, la célula recibe el nombre de *sideroblasto en anillo.* Ello indica que el hierro está situado en el interior de las mitocondrias, fenómeno conocido como *sideroacrestia* y característico de un tipo de síndrome mielodisplásico, la llamada *anemia refractaria sideroblástica* o *sideroacréstica.*

La reacción de la mieloperoxidasa es todavía hoy en día fundamental para el diagnóstico de las leucemias agudas. Su positividad en más de un 3% de los blastos indica la naturaleza mieloide de la leucemia (fig. 201-25). Las esterasas inespecíficas ayudan a establecer el origen monocítico de los blastos leucémicos, y las más utilizadas son la naftol-ASD-acetato esterasa y la α-naftil-butirato esterasa, así como la inhibición de ambas por el fluoruro de sodio. De este modo, si los blastos expresan intensamente la mieloperoxidasa, débilmente las esterasas, y esta última reacción no se inhibe mediante el fluoruro de sodio, la leucemia es mieloide; por el contrario, si son negativos o débilmente positivos para la mieloperoxidasa, intensamente positivos para la esterasa inespecífica y dicha reacción se inhibe, la leucemia es de origen monocítico; si se observa una combinación de ambos patrones, la leucemia es mielomonocítica.

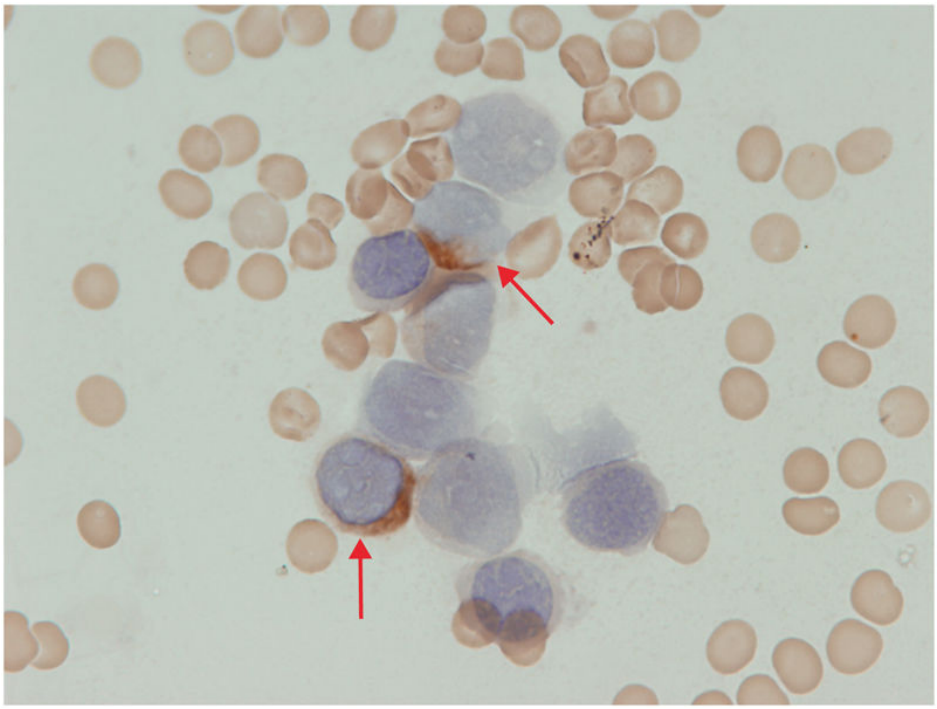


FIGURA 201-25 Aspirado de médula ósea. Leucemia mieloide aguda. Algunos blastos muestran el característico precipitado marrón en su citoplasma *(flechas)*. (Tinción de mieloperoxidasa.)

El estudio mediante el microscopio electrónico de transmisión (MET) permite valorar algunos detalles de las células que no son observables al microscopio óptico, por lo que ha sido de gran ayuda para el conocimiento de las células hematopoyéticas. Sin embargo, debido a que la técnica para el procesamiento de las muestras es muy larga y tediosa, actualmente sólo se utiliza para el diagnóstico hematológico en situaciones muy concretas. Así, las anemias diseritropoyéticas congénitas (CDA) se clasifican en subtipos en función de las características ultraestructurales; la característica «doble membrana» eritrocitaria de la CDA de tipo II no es observable mediante el microscopio óptico, y en algún caso de leucemia prolinfocítica ocurre lo mismo con el nucléolo grande central. Los característicos cuerpos de Langerhans (gránulos de Birbeck) de las histiocitosis X sólo se observan mediante MET. El estudio mediante el microscopio electrónico de barrido permite observar la superficie de las células, aunque prácticamente ya no se utiliza.

Bibliografía especial

GECH. Atlas de Citología Hematológica del Grupo Español de Citología Hematológica. Disponible en: http://atlas.gechem.org/es/ (Acceso el 20 de enero de 2020.)

Hernández-Nieto L. Biopsia de la médula ósea. Perspectiva clínico-patológica, 2.ª ed. actualizada. Madrid: Fundación Española de Hematología y Hemoterapia; 2017.

Kowles DM. Neoplastic Hematopathology, 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001.

Rozman C, Woessner S, Feliú E, Lafuente R, Berga L. Cell ultrastructure for hematologists. Barcelona: Doyma; 1993.

Woessner S, Florensa L. La citología óptica en el diagnóstico hematológico, 5.ª ed. Madrid: Acción Médica y Fundación Española de Hematología y Hemoterapia; 2006.

Estudio inmunofenotípico

Bajo el concepto de *inmunofenotipo* se comprende la presencia en las células de una serie de Ag, cuya detección se puede realizar mediante el empleo de los correspondientes Ac específicos. La técnica para su determinación es básicamente la inmunofluorescencia directa examinada mediante la citometría de flujo. La mayoría de los Ag pertenecen al grupo CD *(cluster of differentiation)*, aunque pueden ser de utilidad también otros, tanto de la superficie como intracelulares. Debido a la gran espectacularidad de los resultados obtenidos con esta técnica, se observa en ocasiones una tendencia excesiva a olvidarse de los estudios morfológicos y recurrir al diagnóstico hematológico directamente a través del inmunofenotipo, una vez realizados los recuentos mediante los autoanalizadores. Esta conducta es reprobable y puede conducir a errores de bulto. Como queda señalado en la introducción de este capítulo, los dos fundamentos principales del diagnóstico en hematología son el estudio clínico del paciente y el análisis morfológico con el microscopio óptico de la sangre y de la médula ósea.

La principal aplicación de los estudios inmunofenotípicos en Hematología sigue centrándose en el diagnóstico de las hemopatías malignas. Los AcMo permiten establecer el origen de la mayoría de las leucemias y los linfomas; tienen especial valor en el diagnóstico de casos en los que la morfología y la citoquímica no son concluyentes. Los estudios inmunofenotípicos no sólo tienen utilidad en el diagnóstico y clasificación de leucemias y linfomas, sino que también contribuyen a su evaluación pronóstica, la investigación de posibles dianas terapéuticas y de la enfermedad residual y el análisis del comportamiento de las poblaciones linfocitarias. Por otro lado, el patrón de expresión de un Ag o de una combinación de Ag, definido mediante la reactividad para AcMo, es muchas veces el reflejo de funciones celulares normales o alteradas (adherencia, proliferación, activación), por lo que su identificación aporta información sobre aspectos funcionales de las células hematopoyéticas. En los últimos años, en el arsenal de los estudios inmunofenotípicos se ha incluido la posibilidad de detectar mediante AcMo apropiados el producto proteico de algunos oncogenes, como *PML*, *BCL-2*, *C-MYC*, *RB*, *BCR/ABL*

o *P53*, proteínas asociadas a la resistencia a múltiples fármacos como MDR1, MRP, BCRP o LRP y ciclinas. Asimismo, cada vez con más frecuencia es posible asociar perfiles singulares de expresión antigénica con alteraciones citogenéticas/moleculares específicas.

En el ámbito de los estudios inmunofenotípicos es preciso destacar los importantes esfuerzos de cooperación internacional que se han realizado, principalmente en Europa. Así, ya en 1995, el *European Group for the Immunological Characterization of Leukemias* (EGIL) realizó una propuesta de clasificación. Más tarde se puso en marcha el proyecto *European LeukemiaNet* (ELN), que publicó en 2005 un documento electrónico que, tras fructíferas discusiones de representantes de 18 grupos científicos, condujo a la publicación formal, en 2011, de una propuesta de consenso sobre la inmunofenotipificación de la leucemia aguda y los síndromes linfoproliferativos. El equipo español liderado en Salamanca por el Dr. Orfao participó en estos trabajos y ha realizado, además, importantes contribuciones en este campo. Más recientemente (2012) el consorcio EuroFlow, liderado por los Dres. Orfao y van Dongen, ha publicado una propuesta de consenso que recoge los paneles de anticuerpos y los procedimientos técnicos para citometría de flujo recomendados; dicha propuesta se sigue ampliamente en los laboratorios europeos.

Por lo que respecta a las leucemias agudas, en las de tipo mieloide los estudios del inmunofenotipo permiten determinar con bastante seguridad la diferenciación progresiva de los distintos precursores a medida que aparecen en su superficie conjuntos de Ag, sobre todo del grupo CD. Con todo, estas técnicas son de particular utilidad en la clasificación de la leucemia aguda linfoblástica. En la tabla 209-2 se expone la propuesta de consenso realizada por EGIL/ELN en 2011. Como cabe advertir, en cada una de las líneas, B y T respectivamente, se reconocen cuatro subtipos.

Tabla 209-2

Clasificación inmunológica de las leucemias agudas linfoblásticas de precursores B y T según el grupo EGIL

LAL de precursores B	
Pro-B (BI)	TdT+, CD19+, CD79a+, CD22+, CD10–, CD10–, clgμ−, sIg−
Común (BII)	TdT+, CD19+, CD79a+, CD22+, CD10+, cIg–, sIg−
Pre-B (BIII)	TdT+, CD19+, CD79a+, CD22+, CD10+, cIg+, sIg−
B (BIV)	TdT+/−, CD19+, CD79a+, CD22+, CD10+/–, cIg–, sIg+
LAL de precursores T	
Pro-T (TI)	TdT+, CD7+, CD3c+, CD2–, CD5–, CD3–, CDla–, CD4–, CD8−
Pre-T (TII)	TdT+, CD7+, CD3c+, CD2+, CD5+, CD3–, CDla–, CD4+/–, CD8+/−
T cortical (TIII)	TdT+, CD7+, CD3c, CD2+, CD5+/–, CD3+, Cdla+/–, CD4+/−
T madura (TIV)	TdT+/–, CD7+, CD3c+, CD2+, CD5+/–, CD3+, CDla–, CD4+/–, CD8+/−

cIg: cadenas μ intracitoplasmáticas; EGIL: *European Group for Immunological Classification of Acute Leukemias;* LAL: leucemia aguda linfoblástica; sIg: inmunoglobulina de superficie.

En cuanto a los síndromes linfoproliferativos, los estudios inmunofenotípicos pueden ser de notable ayuda en el diagnóstico diferencial. En la tabla 201-1 se expone también la última propuesta de consenso relativa a los más comunes de la línea B, realizada también por EGIL/ELN en 2011. Este grupo ha determinado con precisión qué marcadores deben emplearse obligatoriamente en una primera fase, y qué otros pueden ser de utilidad en una segunda instancia.

Tabla 201-1

Contribución de los marcadores inmunofenotípicos al diagnóstico de los principales síndromes linfoproliferativos de células B*

Tipo	LELV	TL	TLv	LLC	LCM	LF	LDCGB	LB
CD19	+	+	+	+	+	+	+/–	+
CD22	+	+	+	Bajo/–	+	+	+	+
CD5	–/(+)	–	–	+	+	–	–/(+)	–
CD23	–	–	–	+	–	–	–/(+)	–
sIg	IgM	IgM, IgG	IgG	Bajo/–	+	+	+/(–)	+
FMC7	+	+	+	–	+/(–)	+/–	+/–	–/(+)
CD10	–	–/(+)	–	–	–	+	+/–	+
CD103	–/(+)	+	+/–	–	–	–	–	–
CD11c	+/–	+	+/–	–/(+)	–	–	–	–
CD25	+/–	+	–	–/(+)	–	–	–/(+)	–
CD79b	+	+	Bajo	Bajo/–	+	Bajo/–	+	+
CD20	+/(–)	+	+	+	+	+	+/(–)	+

+: generalmente positivo; –: generalmente negativo; +/–: puede ser positivo o negativo; +/(–): habitualmente positivo, pero puede ser negativo; –/(+): habitualmente negativo, pero puede ser positivo; LB: linfoma de Burkitt; LCM: linfoma de células del manto; LDCGB: linfoma difuso de células grandes B; LELV: linfoma esplénico de linfocitos vellosos; LF: linfoma folicular; LLC: leucemia linfática crónica; TL, TLv: tricoleucemia y su variante.

* En cada tipo se pueden observar muchas variantes.

Bibliografía especial

Bene MC, Castoldi G, Knapp W, Ludwig WD, Matutes E, Orfao A, et al. Proposal for the immunological classification of acute leukemias. European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL). Leukemia 1995;9:1783-6.

Bene MC, Nebe T, Bettelheim P, Buldini B, Bumbea H, Kern W, et al. Immunophenotyping of acute leukaemia and lymphoproliferative disorders: a consensus proposal of the European Leukemia. Net Work Package 10. Leukemia 2011;25:567-74.

Orfao A, Almeida J, Sánchez ML, San Miguel JF. Immunophenotypic diagnosis of chronic lymphoproliferative disorders other than chronic lymphocytic leukemia. En: Faguet G, ed. Chronic lymphocytic leukemia. New Jersey: Humana Press; 2003. p. 173-90.

van Dongen JJ, Lhermitte L, Böttcher S, Almeida J, van der Velden VH, Flores-Montero J, et al.; EuroFlow Consortium (EU-FP6, LSHB-CT-2006-018708). EuroFlow antibody panels for standardized n-dimensional flow cytometric immunophenotyping of normal, reactive and malignant leukocytes. Leukemia 2012;26:1908-75.

Estudios citogenéticos

La citogenética constituye una rama de la genética que se ocupa fundamentalmente de las alteraciones cromosómicas. La detección de los trastornos cromosómicos clonales puede ser de utilidad para: a) establecer un diagnóstico específico, como es la presencia del cromosoma Philadelphia (Ph) en la leucemia mieloide crónica; b) hacer el diagnóstico diferencial entre las hiperplasias reactivas benignas (linfoides o mieloides) y una proliferación clonal maligna; c) aumentar nuestra comprensión de la patogenia de la enfermedad y conducir a la identificación de genes que son de crucial importancia en el control de la proliferación celular y la leucemogénesis; d) contribuir al pronóstico, puesto que la aparición de nuevas alteraciones cromosómicas con frecuencia se asocia al cambio evolutivo de la enfermedad, habitualmente hacia un curso más agresivo, y e) ayudar a la planificación del tratamiento, ya que algunos trastornos cromosómicos permiten predecir la respuesta al mismo.

La trascendencia de los estudios citogenéticos en las hemopatías malignas se ha reflejado en la última clasificación de las enfermedades hematológicas neoplásicas de la OMS (v. cap. 205, Biología y clasificación de las neoplasias hematológicas), en la cual algunas leucemias y linfomas se denominan por las alteraciones cromosómicas que presentan. Además, determinados trastornos citogenéticos constituyen no rara vez el factor pronóstico decisivo.

Aspectos técnicos

Los estudios citogenéticos se realizan mediante cultivos de células de médula ósea, de ganglios linfáticos y bazo o de sangre periférica. El producto se trata con una solución hipotónica que hincha y expande los cromosomas. Las mitosis se detienen en metafase con una solución de colquicina. La preparación se aplasta sobre un portaobjetos con el objetivo de poder obtener las fotografías de los cromosomas dispuestos en un solo plano. Se procede a la tinción con bandas G (Giemsa) o R (reversa). Las bandas son los segmentos claros u oscuros que se alternan entre sí y su

apariencia es única de cada cromosoma según el tipo de tinción. Finalmente, los cromosomas individuales se recortan y clasifican de acuerdo con sus características para obtener el llamado *cariotipo.* En la figura 206-2, correspondiente a la descripción de la leucemia mieloide crónica, cabe observar la imagen de una mitosis y, junto con ella, los cromosomas ordenados en forma de cariotipo. Esta técnica de citogenética convencional se ha complementado con nuevos métodos como la FISH *(fluorescence in situ hybridization)* que permite detectar regiones cromosómicas específicas (centrómeros, genes o cromosomas enteros), con lo que se identifican mejor las alteraciones. Además tiene la ventaja de que se puede usar en interfase, lo que la hace especialmente útil para el estudio de las hemopatías con bajo índice proliferativo y en la valoración de la respuesta al tratamiento de enfermos con alteraciones conocidas. En los últimos años se han desarrollado otras técnicas, basadas en la FISH, como la hibridación genómica comparada, la FISH multicolor o el cariotipado espectral en colores, que permiten detectar aún mejor las anomalías cromosómicas.

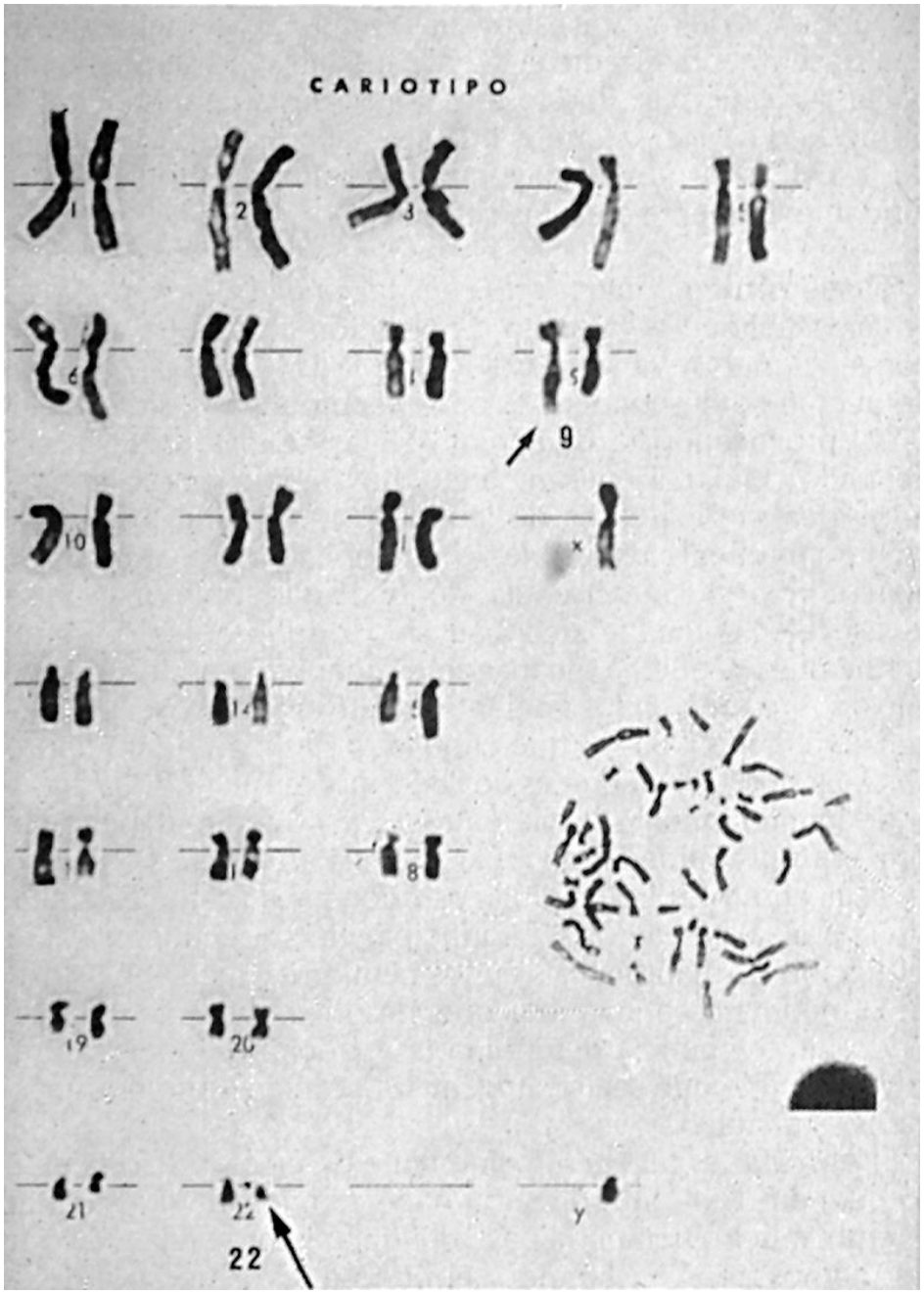


FIGURA 206-2 Cariotipo de médula ósea correspondiente a un paciente con leucemia mieloide crónica, en el que se observan el cromosoma Ph *(flecha larga)* y la traslocación al cromosoma 9 *(flecha corta)*.

Nomenclatura

Las células normales tienen 46 cromosomas (22 pares de autosomas y dos cromosomas sexuales, X o Y). El cariotipo masculino es 46,XY y el femenino, 46,XX. Se califica de trisomía la ganancia de un cromosoma extra (p. ej., la trisomía 8 se designa +8). La monosomía es una pérdida de un cromosoma entero (p. ej., −7). Si se pierde una parte de un cromosoma, hablamos de deleción. Por ejemplo, la pérdida del brazo largo del cromosoma 7 se designa como del(7q). La traslocación cromosómica (t) es un proceso en el que la rotura del DNA ocurre como mínimo en dos cromosomas diferentes, con intercambio de material entre ellos. Un ejemplo característico es el que se observa en la leucemia mieloide crónica. En esta afección, tal intercambio es balanceado sin que aparentemente se observe pérdida de material cromosómico. La traslocación recíproca más frecuente se realiza entre el brazo largo del cromosoma 9 en la banda q34 (9q34) y el brazo largo del cromosoma 22 en la banda q11.2 (22q11.2). La nomenclatura estándar consiste en incluir los cromosomas afectos en el primer conjunto de paréntesis y las roturas en el segundo. Así pues, esta traslocación se designaría como t(9; 22)(q34; q11.2). La inversión cromosómica (inv) requiere dos roturas en el mismo cromosoma, con intercambio de material. Los cromosomas y sus alteraciones se identifican de acuerdo con las sucesivas recomendaciones del Sistema Internacional para la Nomenclatura de la Citogenética Humana (ISNC, 2013).

Definición de la clonalidad

Se considera que existe un clon anormal cuando se encuentran por lo menos dos células con la misma alteración estructural (p. ej., traslocación, deleción o inversión) o ganancia del mismo cromosoma (trisomía). La presencia de una sola célula con cariotipo normal constituye la demostración de que existe una línea celular normal.

Contribución al diagnóstico específico

No pretendemos aquí describir las posibles alteraciones citogenéticas que se pueden detectar en todas las hemopatías. Las más importantes se mencionan en los apartados correspondientes. Pero consideramos de interés referirnos a

aquellas que contribuyen de modo decisivo al diagnóstico específico de la enfermedad.

Al respecto, debe mencionarse el caso ya referido de la leucemia mieloide crónica que fue la primera enfermedad hematológica caracterizada por una alteración cromosómica. En realidad, durante años se creyó que se trataba de una deleción del cromosoma 23. Más tarde se concluyó que el cromosoma afecto era el 22. Por último, al depurarse las técnicas citogenéticas, acabó por conocerse que se trataba de una traslocación 9/22.

Aparte de la leucemia mieloide crónica, existen otras hemopatías malignas que quedan definidas por su alteración citogenética. Si nos atenemos a la actualmente vigente clasificación de la OMS de los tumores de los tejidos hematopoyéticos y linfoides, podemos percibir que ello sucede en un buen número de hemopatías malignas (v. cap. 205, Biología y clasificación de las neoplasias hematológicas).

Diagnóstico diferencial

Otro objetivo importante de los estudios citogenéticos estriba en contribuir al diagnóstico diferencial entre las afecciones hiperplásicas benignas, sea de tipo linfoide o mieloide, y una afección neoplásica. Para ello es fundamental seguir de modo estricto los criterios de clonalidad antes expuestos. Aunque existen algunas excepciones, en principio cualquier proceso que muestra alteraciones cariotípicas clonales es maligno. Su ausencia apoya la existencia de un proceso reactivo benigno.

Comprensión de la patogenia e identificación de los genes

En el repetidamente citado ejemplo de la leucemia mieloide crónica, los estudios citogenéticos condujeron al profundo conocimiento de esta afección, probablemente la neoplasia mejor conocida de todas. La traslocación mencionada conduce a la formación de un gen anómalo *BCR/ABL1*, cuyo producto es la proteína quimérica BCR/ABL1 la cual exhibe un incremento de la actividad tirosín-cinasa, implicada en la proliferación maligna.

Contribución al pronóstico

En sendos capítulos se especifican las escalas pronósticas de diferentes hemopatías. En muchos índices entra el parámetro de la alteración citogenética como una parte fundamental. Así, por ejemplo, en los síndromes mielodisplásicos la presencia de alteraciones cromosómicas es siempre de peor pronóstico que su ausencia, con pocas excepciones, entre las cuales la más importante es el síndrome mielodisplásico con del(5q) aislada.

Planificación del tratamiento

Cuando en una leucemia aguda, sea linfoide o mieloide, con la quimioterapia intensiva se consigue una remisión, el estudio citogenético puede coadyuvar a tomar la mejor elección respecto al tratamiento a seguir. A veces se plantea si es mejor proceder a una quimioterapia de consolidación o, por el contrario, realizar de inmediato un trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH). Así, por ejemplo, en la LAM con alteraciones citogenéticas favorables —t(8; 21), t(15; 17), inv(16) o t(16; 16)—, la mayoría de los enfermos pueden lograr la curación mediante la quimioterapia de consolidación y tan sólo si recaen se puede recurrir al TPH. En cambio, los pacientes afectos de una LAM con pérdida o deleción del cromosoma 5, así como los que sufren una LAL con t(9; 22) o t(4; 11), muy rara vez consiguen la curación con la quimioterapia sola y es mejor someterlos al TPH en primera remisión.

Bibliografía especial

Shaffer LG, McGowan-Jordan J, Schmid M. ISCN (2013): An international system for human cytogenetic nomenclature. Basel: S. Karger; 2013.

Simons A, Shaffer LG, Hastings RJ. Cytogenetic Nomenclature: Changes in the ISCN 2013 Compared to the 2009 Edition. Cytogenet Genome Res 2013;141:1-6.

Swerdlow SH, Campo E, Lee Harris N, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues, revised 4th ed. Lyon: IARC; 2017.

Estudios genéticos. Biología molecular

El capítulo de los estudios genéticos está en un proceso de desarrollo espectacular. Por un lado, existen algunas hemopatías de transmisión hereditaria, en las cuales las técnicas a aplicar no difieren del resto de las enfermedades. El ejemplo más paradigmático lo constituye la hemofilia que, a partir de la Reina Victoria de Inglaterra, afectó a numerosas casas reales de Europa. Para la atención de los pacientes afectos de hemopatías hereditarias, procede seguir toda la doctrina expuesta en la sección de Genética de este libro (v. sección IX, Genética médica). Pero la parte en la cual el desarrollo es particularmente rápido y creciente concierne a las hemopatías adquiridas, en particular a las de índole maligna. Como sucede en otros ámbitos más avanzados de la Medicina, a veces es difícil trazar los límites entre lo que supone una función asistencial y lo que constituye el terreno de investigación. Es más, con no poca frecuencia lo que se inscribe en los intentos de lograr nuevos descubrimientos, poco después, entra en la práctica clínica. Acortar este lapso entre ambas fases constituye el objetivo de la llamada *investigación traslacional* o *de transferencia*, y para potenciarla deben realizarse los máximos esfuerzos. En este apartado nos ocupamos brevemente de cuatro técnicas y sus aplicaciones, que en cierto modo constituyen el complemento de los estudios morfológicos, inmunofenotípicos y citogenéticos, y sirven de base para el análisis genético y la biología molecular: a) la reacción en cadena de la polimerasa (PCR); b) las micromatrices o *microarrays;* c) la secuenciación del DNA, y d) la epigenética. Las bases técnicas de estos métodos exceden los propósitos de este texto, por lo cual nos limitaremos a exponer sus aplicaciones.

Reacción en cadena de la polimerasa

Se emplea ampliamente para identificar alteraciones cromosómicas o genéticas cuyo significado es ya perfectamente conocido, como, por ejemplo, la detección del gen *BCR-ABL1* característico de la leucemia mieloide crónica. También se usa para detectar genes específicos que se

asocian a otras alteraciones citogenéticas, entre ellas el *PML-RARA* característico de la leucemia aguda promielocítica con t(15; 17)(q24.1; q21.2). Una de las frecuentes aplicaciones de la PCR es la búsqueda de las mutaciones *JAK2*, *CALR* (calreticulina) y *MPL (thrombopoietin receptor gene)*, que constituyen un complemento diagnóstico en las neoplasias mieloproliferativas crónicas tipo policitemia vera, mielofibrosis primaria y trombocitemia esencial. La PCR presenta una sensibilidad mucho mayor que el examen cariotípico, por lo cual también es de gran utilidad en el estudio de la enfermedad residual mínima, en cuyo caso se emplea la técnica cuantitativa. Finalmente, se puede aplicar al análisis de la clonalidad. Hace algún tiempo se empleaba sobre todo para el estudio de los genes que codifican los receptores antigénicos linfoides, fundamentalmente Ig y/o TCR, con el objetivo de distinguir entre sí las poblaciones clonales de las reactivas. Actualmente, por lo que se refiere a las células en suspensión, se prefiere la citometría de flujo, mientras que para el estudio de la clonalidad en los tejidos sigue empleándose la PCR.

Micromatrices *(microarrays)*

Los términos *array*, *matriz* o *biochip* se usan en medicina para definir un método que permite el análisis en un soporte sólido de muchas secuencias de genoma. Cuando se analizan miles de secuencias, los *arrays* se denominan *microarrays.* Por tanto, sobre el soporte se puede depositar una secuencia de oligonucleótidos, fragmentos de DNA, RNA o micro-RNA, que después se hibridarán con la muestra del enfermo.

Después de la hibridación es necesario escanear los portaobjetos, y la imagen obtenida se envía a un sistema informático que la trasforma en valores numéricos en relación con la intensidad de fluorescencia. Posteriormente es necesario realizar un sofisticado análisis estadístico para el que se necesitan programas específicos.

La aplicación de los *microarrays* al estudio de las neoplasias hematológicas está aún en fase de desarrollo y, por tanto, todavía no se usa en la práctica clínica, si bien cabe pensar que su uso se generalizará en el futuro no muy lejano. Es más, actualmente se conocen algunos genes específicos de determinadas hemopatías que no han sido descubiertos por la existencia previa de una alteración citogenética, como podría ser una

traslocación, sino como consecuencia de un perfil de expresión determinado en un *microarray.* Este es el caso de la LAM con mutación de *NPM1* y de la LAM con mutación de *CEBPA.*

Secuenciación del DNA

Consiste en determinar el orden de las bases de los nucleótidos (adenina, guanina, citosina y timina) en una molécula del DNA. Su introducción en la investigación biológica ha acelerado los descubrimientos que culminaron en la secuenciación del genoma humano. En la práctica hematológica actual se utiliza esta técnica como complemento de la PCR. Las traslocaciones que resultan en la producción de los genes de fusión (p. ej., *BCR/ABL* de la leucemia mieloide crónica) son muy adecuadas para el empleo de la llamada *PCR de transcripción reversa* (RT-PCR). En esta técnica el mRNA de fusión se copia al cDNA y entonces, con los cebadores adecuados, el gen de fusión se amplía por la PCR. La exactitud del resultado obtenido a partir del producto ampliado se confirma por la secuenciación del segmento de DNA correspondiente.

En este contexto, es obligado mencionar una importante iniciativa de investigación relacionada con la Hematología. Nos referimos al llamado Consorcio Internacional del Genoma del Cáncer, un proyecto 25 veces más grande y complejo que el del genoma humano. Cada uno de los distintos países implicados en este ambicioso empeño se ha centrado preferentemente en una enfermedad neoplásica al objeto de secuenciar el DNA completo tanto del tejido patológico como de las células normales en 500 enfermos. España se ha vinculado al proyecto, con el encargo de realizar el estudio correspondiente de la leucemia linfática crónica (LLC). En esta importante iniciativa se han implicado 18 grupos científicos bajo la dirección de los profesores Elías Campo y Carlos López-Otín, de las universidades de Barcelona y Oviedo, respectivamente. Ya se han conseguido interesantes resultados de trascendencia clínica (v. cap. 210, Síndromes linfoproliferativos crónicos de expresión leucémica).

Recientemente, la secuenciación masiva de nueva generación (conocida como NGS, *next-generation sequencing*) está emergiendo como la tecnología estándar para los estudios de perfiles mutacionales. Esta técnica permite analizar simultáneamente gran número de genes, generalmente

agrupados en paneles (panel mieloide, panel linfoide, etc.), cuya demostración tiene valor diagnóstico y pronóstico en la mayoría de hemopatías. Dicha técnica supone una alternativa a la PCR y FISH para la detección de genes de fusión y mutaciones, por lo que representa un gran avance en el estudio de las neoplasias hematológicas, y en el caso de las mieloides se está implantando rápidamente como técnica asistencial.

Epigenética

Se trata de un interesante concepto relacionado con los procesos neoplásicos (v. sección IX, Genética médica). En el campo de la hematología destacan los hallazgos relacionados con la LLC.

Bibliografía especial

Delgado J, Villamor N, López-Guillermo A, Campo E. Genetic evolution in chronic lymphocytic leukaemia. Best Pract Res Clin Haematol 2016; 29(1):67-78.

Döhner K, Döhner H. Molecular characterization of acute myeloid leukemia. Haematologica 2008;93:976-82.

Puente XS, Jares P, Campo E. Chronic lymphocytic leukemia and mantle cell lymphoma: crossroads of genetic and microenvironment interactions. Blood 2018;131:2283-96.

Puente XS, Pinyol M, Quesada V, Conde L, Ordóñez GR, Villamor N, et al. Identification of recurrent mutations in chronic lymphocytic leukaemia through whole-genome sequencing. Nature 2011;475:101-5.

Evaluación de la enfermedad residual mínima

En el tratamiento de muchas hemopatías malignas, en particular las leucemias agudas, uno de los primeros objetivos estriba en obtener una remisión completa. Esta suele definirse en términos morfológicos como erradicación de las células leucémicas de la médula ósea y de la sangre periférica (a menos del 5% de blastos), junto con la restauración de la hematopoyesis normal. Sin embargo, actualmente se tiende a criterios más estrictos y en diversas circunstancias clínicas se propone aplicar el concepto de *ausencia de la enfermedad residual mínima* (ERM) para aceptar que el paciente está realmente en remisión completa. Esta nueva tendencia se basa en diversos estudios que ilustran lo poco segura que resulta la definición morfológica de tal remisión, cuando se analiza la ausencia de enfermedad a largo plazo. En efecto, al microscopio puede ser difícil distinguir los blastos leucémicos de los blastos normales, sobre todo en el momento de recuperación de la hematopoyesis tras la terapia de inducción. Por otro lado, procede recordar que un aspirado representa sólo una minúscula muestra de la médula ósea. Así, es perfectamente posible que la punción de un lugar (el esternón, por ejemplo) nos muestre una ausencia de blastos, mientras que estos son evidentes en otra localización (cresta ilíaca). Por último, la sensibilidad del examen morfológico para la detección de la ERM es relativamente baja y, por supuesto, muy inferior a otros métodos de laboratorio que se aplican a tal fin.

El examen microscópico realizado por un observador convencional es capaz de definir la remisión completa en virtud del criterio del contenido de blastos inferior al 5 por 10^2 (5%) de células medulares. Se considera que un microscopista experto llega a reconocer el 1 por 10^2 (1%) de blastos. En el caso de la PCR cuantitativa, la técnica más empleada para el estudio de la ERM, la sensibilidad se sitúa entre 1×10^5 y 1×10^6 de células. La resolución de la citometría de flujo multiparamétrica es algo inferior, en torno a 1×10^4, si bien esta puede variar en función de la combinación de antígenos expresados por la célula leucémica en cada caso en concreto. El

examen citogenético (análisis de 20 metafases) tiene una sensibilidad parecida a la de la microscopia convencional.

Aunque la evaluación de la ERM se puede aplicar a numerosas hemopatías malignas, se exponen aquí algunas consideraciones correspondientes sólo a dos afecciones en las cuales tales estudios tienen de momento la máxima aplicación.

Leucemia aguda linfoblástica

Se han investigado numerosas técnicas que pudieran ser aplicables en esta enfermedad (LAL). Para que sean útiles se les exige tres condiciones: a) especificidad, es decir, la capacidad de diferenciar entre sí las células normales de las malignas; b) sensibilidad, o sea, la capacidad de detectar una célula maligna en un conjunto de por lo menos 1.000 células normales, y c) que produzcan resultados reproductibles en un plazo razonable. La conclusión fue que tanto la PCR como la citometría de flujo multicolor cumplen tales condiciones.

En el caso de la PCR se emplean como dianas: a) los reordenamientos de los genes de las inmunoglobulinas (Ig) y del receptor de células T (TCR), y b) los reordenamientos cromosómicos específicos de la leucemia. Durante el reordenamiento de los genes de Ig y TCR suelen generarse secuencias únicas que pueden servir de marcador en la mayoría de los enfermos. Ello es menos frecuente por lo que se refiere a los reordenamientos cromosómicos, pero también en esta situación existen algunos ejemplos de gran utilidad. Tal es el caso del gen *BCR/ABL1* que aparece como consecuencia de la t(9; 22) y, según se ha comentado anteriormente, se suele estudiar por la PCR de transcriptasa reversa.

En la citometría de flujo multicolor se emplea el láser para determinar las características inmunofenotípicas de hasta 1.000 células/s. Los blastos leucémicos suelen expresar propiedades aberrantes que no se encuentran en la médula normal. Así, por ejemplo, en la LAL de línea B, pueden coexpresar antígenos T o antígenos mieloides, presentar una expresión antigénica asincrónica, o alterar un determinado antígeno (p. ej., desaparición o sobreexpresión del CD10).

El valor clínico de la ERM está bien demostrado, por lo menos en la LAL infantil. Así, por ejemplo, en un clásico estudio se demostró que el riesgo

de recaída fue muy inferior en 73 niños que presentaban tras la terapia de inducción y consolidación menos de 15 blastos leucémicos por 100.000 células mononucleares que en 32 pacientes con más de 15 blastos (4% frente a 47%). Estos cálculos indican que la determinación de la remisión completa realizada con los estudios microscópicos y citogenéticos habituales (es decir, un blasto por cada 20 células normales) puede suponer la cantidad de blastos residuales hasta 300 veces superior al número capaz de causar una recaída leucémica (o sea, más de 15 blastos por 100.000 células). Todo ello sugiere que la auténtica remisión completa debería determinarse con un método por lo menos tan sensible como el de la PCR.

Con el objetivo de conseguir una estandarización a la hora de comunicar los resultados en este terreno, un grupo cooperativo de investigadores europeos propuso las siguientes definiciones:

- Respuesta ERM completa. Ausencia de ERM.
- ERM persistente. Presencia continuada de ERM por lo menos en dos ocasiones con una tanda terapéutica relevante entre ellas.
- Reaparición de ERM. Conversión de una ERM negativa a positiva, a ser posible con confirmación en una segunda muestra antes de cambiar el tratamiento.

Leucemia mieloide crónica

En el capítulo correspondiente a la leucemia mieloide crónica se exponen los conceptos principales acerca del diagnóstico y terapéutica de esta afección. Aquí nos referimos tan sólo a algunas consideraciones relativas a la evaluación de la ERM en la misma.

A diferencia de lo que sucede en la leucemia aguda, en la leucemia mieloide crónica los criterios de respuesta no se basan en la búsqueda de blastos residuales en la médula ósea, sino en otras características de la enfermedad. Se impone una estricta monitorización del paciente para averiguar en qué situación se encuentra. Al respecto se conocen numerosos tipos de respuesta: hematológica, citogenética (que se subdivide en diversos grados, tales como completa, parcial, mayor, menor, mínima, ninguna) y molecular (mayor y completa). Los métodos empleados para su definición

son el estudio clínico-hematológico, la citogenética convencional o FISH y la biología molecular, especialmente la PCR cuantitativa.

El estudio de la ERM se puede plantear en dos situaciones clínicas principales: a) en pacientes sometidos al tratamiento con imatinib u otros inhibidores de la tirosín-cinasa, y b) en el análisis de la recaída tras el TPH alogénico.

Pacientes sometidos al tratamiento con los inhibidores de la tirosín-cinasa

Un grupo de investigadores europeos ha definido en esta situación lo que puede considerarse como un fracaso, una respuesta subóptima y una respuesta óptima. En tales definiciones se emplean los datos hematológicos, citogenéticos y moleculares. Estos criterios tienen sentido clínico, puesto que la ausencia de la respuesta terapéutica o su naturaleza subóptima se reflejan en una reducción de la supervivencia libre de progresión. Por el contrario, aquellos pacientes que consiguen una respuesta óptima tienen una supervivencia claramente mejor. También está demostrado que la obtención de una respuesta molecular completa es más favorable que una respuesta citogenética completa no acompañada de la respuesta molecular.

Recaída tras el TPH alogénico

La posible recaída tras el TPH alogénico se puede estudiar mediante la PCR cualitativa. En un primer período se planteó la cuestión de si la detección de la ERM por esta técnica es capaz de predecir una recaída citogenética o hematológica. Los primeros resultados no fueron concluyentes. De los análisis más detenidos se dedujo que el significado que tiene la positividad de la PCR varía con el tiempo. Así, los resultados positivos durante los primeros 6 meses después del trasplante carecían de valor, mientras que si aparecían entre los 6 y 12 meses indicaban claramente una gran probabilidad de recaída. La PCR cuantitativa también ofrece una información de gran utilidad, pues el aumento progresivo de su positividad a lo largo del tiempo indica, asimismo, la probabilidad de recaída.

Bibliografía especial

Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, Hochhaus A, Soverini S, Apperley J, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. Blood 2013;122:872-84.

Brüggemann M, Schrauder A, Raff T, Pfeiffer H, Dworzak M, Ottman OG, et al. Standardized MRD quantification in European ALL trials: proceedings of the Second International Symposium on MRD assessment in Kiel, Germany, 18-20 September 2008. Leukemia 2010;24:521-35.

Cavé H, Van der Werff Ten Bosch J, Suciu S, Guidal C, Waterkeyn C, Otten J, et al. Clinical significance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia. European Organization for Research and Treatment of Cancer-Childhood Leukemia Cooperative Group. N Engl J Med 1998;339:591-8.

Cross NC, White HE, Colomer D, Ehrencrona H, Foroni L, Gottardi E, et al. Laboratory recommendations for scoring deep molecular responses following treatment for chronic myeloid leukemia. Leukemia 2015;29: 999-1003.

Otras exploraciones complementarias

Exploración del metabolismo del hierro

Los trastornos del metabolismo del hierro (Fe), entre ellos diversos tipos de anemia y de sobrecarga de Fe, afectan a millones de personas. En la última década ha progresado notablemente el conocimiento de su homeostasis. Con todo, para la práctica clínica habitual suele ser suficiente el empleo de los métodos elementales que se exponen en la tabla 201-2.

Tabla 201-2

Comportamiento de los principales parámetros utilizados en el estudio del metabolismo del hierro

Situación clínica	Sideremia (*N* = 50-150 µg/dL)	Capacidad de saturación de la transferrina (*N* = 212-362 µg/dL)	Índice de saturación de la transferrina (*N* = 20%-50%)	Sideroblastos (*N* = 30%-50%)	Fe del SMF medular (*N* = ++)	Ferritina sérica (*N* = 12-300 ng/mL)
Anemia ferropénica						
Por sideropenia absoluta (posthemorrágica, disabsortiva, carencial)	↓	↑	↓↓	↓	0 a +	↓
Por bloqueo del Fe en SMF sin sideropenia (anemias asociadas a infección o a neoplasias)	↓	N o ↓	↓N	↓	++	N
Por sideropenia relativa respecto a la masa eritrocitaria (policitemia vera)	↓	↑	↓	↓	0 a +	N
Anemias sideroacrésticas	↑	N o ↓	↑↑↑	↑↑↑ (en anillo)	++++	↑
Anemia perniciosa	↑	N o ↓	↑↑	↑↑	+++	N
Anemia aplásica	↑	N, ↓ o ↑	N o ↑	N o ↑	+++	N
Hemocromatosis, hemosiderosis* y enfermedad de Still	↑	N o ↓	↑↑↑	N	++++	↑
Hipoproteinemia intensa	↓	↓	N	N	N	N

↑: aumentado; ↓: disminuido; N: normal; SMF: sistema mononuclear fagocítico.

* Excepto en la hemosiderosis pulmonar idiopática, que se comporta como la eritropoyesis ferropénica por sideropenia absoluta.

El valor normal de la sideremia oscila entre 50 y 150 µg/dL. Disminuye en la anemia ferropénica, así como en muchas infecciones y neoplasias, en la policitemia vera, hipoproteinemias intensas y hemosiderosis pulmonar idiopática. Por el contrario, está aumentada en la hemocromatosis

idiopática, las hemosiderosis secundarias, las anemias sideroacrésticas e hipoplásicas, así como en la mayoría de las hemolíticas, en la anemia perniciosa, la hepatitis aguda, algunas hepatopatías crónicas y neoplasias hepáticas, sobrecargas orales y parenterales de Fe y en el alcoholismo.

La transferrina es la proteína a la que va unido el Fe circulante. Actualmente la mayoría de los laboratorios disponen de métodos para su determinación directa (normal: 170-290 mg/dL). Antaño se calculaba de forma indirecta a partir de la capacidad de su saturación por el Fe (normal: 212-362 µg/dL).

La transferrina aumenta en todos los estados de ferropenia crónica. Puede disminuir en las hipoproteinemias (malabsorción, síndrome nefrótico), tumores, colagenosis y enfermedades crónicas. Se han descrito casos excepcionales de atransferrinemia congénita.

Con respecto al índice de saturación de la transferrina (IST, normal: 20%-50%), la primera advertencia que procede realizar es respecto a su cálculo. La fórmula habitual es la siguiente: sideremia/transferrina × 100. Sus resultados son correctos si la transferrina se ha determinado a partir de su capacidad de saturación por el Fe. En el caso cada vez más frecuente de la determinación directa de la transferrina, el cálculo del IST se realiza como sigue: sideremia/(transferrina × 1,27) × 100. Con esta corrección se consigue la equivalencia de ambos métodos. Se considera que la eritropoyesis es ferropénica cuando el IST disminuye por debajo del 16%, lo cual puede deberse tanto a hiposideremia como a hipertransferrinemia, desviaciones ambas presentes en los estados de ferropenia. Además, el IST resulta útil para descubrir eritropoyesis ferropénicas, incluso en estados en que no existe sideropenia. Así, en las anemias asociadas a infecciones y tumores la cantidad de hierro contenida en el plasma y el organismo puede ser normal (no hay sideropenia) y, en cambio, el hierro queda bloqueado en el SMF o en los tejidos neoplásicos y no se incorpora a los eritroblastos. Como consecuencia, se produce una eritropoyesis ferropénica en ausencia de sideropenia auténtica. En la policitemia vera tampoco hay ferropenia absoluta, sino sólo en relación con la masa eritrocitaria, lo cual es suficiente para que la eritropoyesis, a pesar de estar aumentada, sea ferropénica.

El estudio aislado de la sideremia no es suficiente para detectar estados de eritropoyesis ferropénica, dado que puede llevar a conclusiones erróneas. Esto puede ocurrir, por ejemplo, en situaciones de hipoproteinemias

intensas en las que la hiposideremia se debe a la falta del vehículo plasmático del hierro o transferrina (siderofilina); en cambio, el IST es normal. Una sideremia de 40 µg/dL, por ejemplo, no indica que la eritropoyesis sea ferropénica si la transferrina (determinada por el primer método) es de 120 µg/dL, ya que el IST en este caso es normal (33%). La saturación excesiva de la transferrina, con índices superiores al 50%, se observa en la hemocromatosis, la hemosiderosis postransfusional, las anemias sideroacrésticas, aplásicas, hemolíticas y perniciosas.

El recuento de los sideroblastos (normal, 30%-50%) orienta sobre dos aspectos del metabolismo del Fe: a) el suministro de Fe a la eritropoyesis, y b) el proceso de la síntesis de la Hb. El número de sideroblastos disminuye en las anemias con eritropoyesis ferropénica y aumenta en las siderosis, las aplasias y las anemias sideroacréstica y perniciosa. Sus variaciones son, por tanto, paralelas al IST. En las ferropenias extremas hay una ausencia total de sideroblastos.

La estimación aproximada del Fe contenido en el SMF de la médula ósea informa sobre el estado de los depósitos de Fe. Su cantidad disminuye cuando se vacían las reservas, bien sea por sideropenia absoluta (anemias ferropénicas) o por sideropenia relativa a la masa eritrocitaria (policitemia vera). Por el contrario, aumenta en estados de hemocromatosis y hemosiderosis. No todas las eritropoyesis ferropénicas evolucionan con reducción del Fe del SMF medular. En las anemias asociadas a infecciones y neoplasias, a pesar de ser ferropénicas (con hiposideremia, IST inferior al 16% y disminución de sideroblastos), el Fe del SMF se conserva intacto al quedar bloqueado por el proceso infeccioso o neoplásico.

La posibilidad de determinar la ferritina sérica permite valorar de forma bastante aproximada las reservas férricas del organismo. Los valores normales de este parámetro se sitúan en 15-200 ng/mL en la mujer y de 20-300 ng/mL en el varón. En los estados de ferropenia la concentración de ferritina es inferior a 12 ng/mL, mientras que en las siderosis pueden hallarse cifras superiores a 10.000 ng/mL. También es frecuente encontrar una ferritinemia muy elevada en la enfermedad de Still y en menor grado en el hipertiroidismo. A pesar de que en la mayoría de los casos la concentración de ferritina sérica refleja de forma bastante exacta los depósitos tisulares de Fe, existen situaciones, como las hepatopatías agudas, las neoplasias o los linfomas, en las que la ferritina liberada por los tejidos

afectos puede falsear la interpretación de las reservas férricas del organismo.

Aparte de los parámetros analizados hasta ahora y que figuran en la tabla 201-2, se han conocido otros que también pueden ser de utilidad complementaria en determinadas situaciones, si bien en la práctica diaria no suele ser necesario su estudio.

Durante la síntesis del heme, el último proceso consiste en la unión del Fe a la protoporfirina IX. Si existe una carencia o falta de utilización del Fe, la protoporfirina IX queda libre (o conjugada con el cinc). Por tanto, el aumento de la protoporfirina eritrocitaria libre (PEL) traduce una eritropoyesis ferropénica.

El receptor de la transferrina se encuentra en la superficie de todas las células y especialmente en los precursores eritroides. En la situación de ferropenia, el número de estos receptores aumenta de modo que su parte extracelular se libera al torrente circulatorio (receptor soluble de la transferrina [TfR]). Por tanto, el aumento del TfR en suero es indicativo de ferropenia. En cambio, dicho aumento no se detecta en las anemias de los procesos crónicos, por bloqueo del Fe en el SMF. Su concentración normal es de hasta 1,76 mg/L (este valor puede variar en función de la técnica empleada para su determinación).

El índice TfR/log(ferritina) es todavía más útil para detectar estados de ferropenia subclínica y para el diagnóstico diferencial entre las anemias ferropénicas auténticas (en las que aumenta) y las que se asocian a los procesos crónicos por bloqueo del Fe (en los que permanece invariable). Su valor normal es de 0,43-1,45.

Se vislumbra que en el futuro se va a disponer de nuevos métodos para el estudio del metabolismo de Fe. En este terreno, probablemente la sustancia más interesante es la hepcidina, una hormona peptídica que regula la absorción y reciclaje de Fe. Su producción queda regulada por la hemojuvelina, otra proteína que es objeto de numerosas investigaciones.

Isótopos radiactivos en hematología

Supervivencia y secuestro de los hematíes

En el caso de la hemólisis, el marcaje isotópico de hematíes proporciona una medida cuantitativa de la supervivencia eritrocitaria y permite detectar los lugares de destrucción o secuestro. La técnica consiste en administrar por vía i.v. hematíes marcados con ^{51}Cr y extraer muestras de sangre cada 2 o 3 días durante 3 semanas. La representación gráfica *actividad plasmática/tiempo* permite conocer cómo se libera la radiactividad de los hematíes. Simultáneamente a las extracciones sanguíneas se efectúan detecciones externas en áreas precordial, esplénica y hepática para determinar los órganos o lugares de secuestro de los hematíes.

Vida media de los hematíes

En individuos sanos se observa que la actividad de las muestras decrece a medida que transcurre el estudio, debido a un proceso de elución espontánea y a la senescencia. La hemólisis añade un tercer mecanismo de liberación de radiactividad por destrucción aleatoria.

La representación de la *radiactividad/tiempo* de cada muestra, corregida por elución del trazador, puede dar dos trazados: a) una línea recta, que indica un proceso normal con destrucción únicamente por senescencia, o b) una línea exponencial, que indica que la destrucción también se efectúa al azar. La representación gráfica en coordenadas semilogarítmicas permite obtener la *supervivencia* al dividir el tiempo de vida media por 0,693 (ln 2).

En la práctica se determina el T_{50} de los hematíes marcados con ^{51}Cr, es decir, el tiempo que tarda la actividad en reducirse a la mitad. La supervivencia eritrocitaria normal de los hematíes, de 120 (DE 15) días, se corresponde con un T_{50} de 28 (DE 3) días. Valores inferiores indican hemólisis.

Localización de los lugares de destrucción de los hematíes

El exceso de radiactividad en el bazo o el hígado o, mejor aún, los cocientes entre la radiactividad esplénica y hepática respecto a la cardíaca (B/C y H/C) son los mejores índices de secuestro. Cocientes entre 0,4-0,8 se consideran normales, y los superiores a 1,5 son indicativos de secuestro. Un exceso de cuentas en el bazo o un elevado cociente B/C se observa en la

esferocitosis hereditaria y, en menor cuantía, en las eliptocitosis y en las anemias hemolíticas adquiridas. Un elevado cociente H/C puede observarse en la drepanocitosis. Cocientes elevados B/C y H/C se registran en anemias hemolíticas autoinmunes, mientras que una escasa acumulación en el bazo o hígado se puede observar en la hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN), en las anemias hemolíticas hereditarias no esferocíticas y en el déficit de G-6-PD o PK.

Pérdidas sanguíneas por vía digestiva

Cerca del 80% de las anemias por déficit de hierro se debe a pérdidas sanguíneas, principalmente digestivas. Por tanto, la detección y cuantificación de las hemorragias tiene gran importancia para establecer el origen de la anemia, sobre todo en hemorragias de escasa cuantía que a menudo pasan inadvertidas y plantean problemas de detección por los métodos clásicos. La administración de hematíes marcados con ^{51}Cr y cuantificación de la radiactividad fecal tiene la ventaja de ser muy sensible y no requiere preparación del paciente. Dado que el ^{51}Cr no se excreta ni se reabsorbe en el intestino, una detección de radiactividad en las heces es indicativa de pérdida sanguínea digestiva.

La técnica consiste en la inyección de hematíes marcados con ^{51}Cr y posterior recogida de las heces durante un período de 4 días. En el mismo período de tiempo se extraen 2-3 muestras de sangre, en días diferentes, para conocer el nivel de la actividad circulante por mL de sangre. El cociente entre la actividad de las heces y la de la sangre permite cuantificar la hemorragia digestiva. El método es muy sensible, ya que con el mismo es posible detectar pérdidas de hasta 1 mL de sangre por día. Se considera como límite normal una pérdida inferior a 2 mL/día.

Volemia

El aumento del volumen plasmático puede producir una falsa anemia por hemodilución (en casos de cirrosis, nefropatías, esplenomegalia) y, por el contrario, una disminución del mismo puede enmascarar una reducción del volumen hemático después de una hemorragia o bien sugerir la existencia de una falsa policitemia por hemoconcentración. La medición del volumen sanguíneo y de sus componentes (celular y plasmático) tiene, por tanto,

gran interés práctico en el diagnóstico de la *policitemia vera* y en el estudio de anemias en situaciones con aumento del volumen plasmático.

Para el diagnóstico de *policitemia vera* el *Polycythemia Vera Study Group* aconseja utilizar métodos directos de medida de la masa celular. La técnica consiste en la inyección de hematíes marcados con ^{51}Cr y la extracción de sangre a los 30 min (60 min si hay esplenomegalia). El cociente entre la actividad administrada y la sanguínea, multiplicado por el Hto venoso, da una medida exacta del volumen celular.

Siendo S el área de la superficie corporal en m^2 y E la edad en años, los valores de referencia se calculan de la siguiente manera:

- En el género masculino:

$$\text{Volumen plasmático (mL)} = 1.578 \times S \pm 25\%$$

$$\text{Volumen celular (mL)} = [(1.486 \times S) - 825] \pm 25\%$$

- En el género femenino:

$$\text{Volumen plasmático (mL)} = (1.395 \times S \pm 25\%)$$

$$\text{Volumen celular (mL)} = [(1,06 \times E) + (822 \times S) \pm 25\%]$$

Absorción de vitamina B_{12}

La malabsorción de vitamina B_{12} puede deberse a un déficit de factor intrínseco (FI) (anemia perniciosa, gastritis atrófica, gastrectomía) o a otras causas (malabsorción intestinal por insuficiencia pancreática, sobrecrecimiento bacteriano o disfunción de la mucosa ileal). Antaño se empleaba para su diagnóstico la llamada *prueba de Schilling*, que por diversas razones ha caído en desuso. Actualmente se prefiere el estudio de la concentración plasmática de ácido metilmalónico y de homocisteína, que aumentan en el déficit de cianocobalamina. Para el diagnóstico de la anemia perniciosa también tiene un gran valor la presencia de Ac contra el FI, que

presenta una especificidad cercana al 100% y una sensibilidad entre 50% y 70%.

Técnicas de imagen en hematología

Prácticamente todas las técnicas de imagen pueden demostrar su utilidad en hematología. Así, por ejemplo, una simple radiografía posteroanterior del tórax constituye, en ocasiones, el inicio de un diagnóstico hematológico, al revelar la existencia de anomalías sugestivas de adenopatías mediastínicas. Aquí nos referimos brevemente tan sólo a cuatro métodos: 1) ecografía o ultrasonografía (US); 2) tomografía computarizada (TC); 3) tomografía por emisión de positrones (PET), y 4) resonancia magnética (RM). Las tres primeras tienen su aplicación predominante en el estudio del tejido linfático, mientras que la cuarta supone un complemento al análisis de la médula ósea.

Ecografía o ultrasonografía

La US ha sido en gran medida sustituida por la TC. Con todo, todavía se emplea en el estudio de linfadenopatías, sobre todo como complemento a la hora de dirigir su punción o biopsia.

Tomografía computarizada

La TC, con técnica helicoidal o multidetector, está indicada principalmente en los linfomas para: a) determinar la extensión de la enfermedad; b) dirigir la punción-biopsia con finalidad diagnóstica en algunos casos seleccionados; c) evaluar el grado de respuesta terapéutica, y d) detectar una posible recaída de la enfermedad. También es útil en el estudio de complicaciones, fundamentalmente infecciosas, que pueden ocurrir en estos pacientes.

La TC ofrece excelentes resultados en la evaluación del tamaño y homogeneidad de algunas vísceras abdominales (hígado, bazo, riñones) y permite la detección de lesiones focales. La TC proporciona mayor información que la US sobre el retroperitoneo y el mesenterio, por lo que es la técnica de elección para el estudio de estas regiones.

Cuando se efectúa un estudio de extensión con TC es conveniente realizar la adquisición helicoidal, volumétrica, y torácica 18-22 s después del inicio de la inyección de un bolo de contraste yodado (estudio dinámico arterial), ya que este tipo de estudio tiene una mayor sensibilidad que la exploración obtenida en condiciones basales para la detección de adenopatías mediastínicas e hiliares. A continuación se obtiene la exploración abdominal, que se inicia en los diafragmas y cubre hasta la sínfisis púbica. Las imágenes se adquieren después de obtener el estudio del tórax, 60-70 s después del inicio de la inyección del contraste yodado (fase dinámica portal) y después de la opacificación del tubo digestivo con contraste diluido administrado por vía oral.

Las técnicas de imagen presentan algunas limitaciones: 1) dan información acerca del tamaño de los ganglios linfáticos, aunque no de su estructura interna, por lo que la TC tiene una limitación en la detección de infiltración ganglionar en ganglios de tamaño normal, hecho que es relativamente frecuente en pacientes con linfoma, y 2) la infiltración visceral hepatoesplénica puede no ser detectada por TC en pacientes con linfoma, ya que en muchas ocasiones se trata de infiltraciones focales de tamaño inferior a 1 cm. Por ello, la negatividad de las técnicas de imagen no permite excluir la existencia de afección visceral. En la actualidad, la PET en combinación con la TC (PET-TC), que evalúa tanto los cambios morfológicos que aparecen en la TC como la información funcional que ofrece la PET, tiene sensibilidad y especificidad superiores a los de ambas técnicas por separado.

Tomografía por emisión de positrones

La PET es una técnica de medicina nuclear capaz de caracterizar e incluso cuantificar diferentes procesos metabólicos del organismo. El trazador más frecuentemente utilizado en oncología es la ^{18}F-fluorodesoxiglucosa (^{18}F-FDG), análogo de la glucosa, que utiliza los mismos mecanismos de entrada a la célula que las moléculas de glucosa endógena. Las células malignas tienen un mayor consumo de glucosa que las células normales, lo que explica la elevada sensibilidad de esta técnica para detectar enfermedad tumoral. Otra de las características principales de la PET es su capacidad de evaluar en una misma exploración el cuerpo entero.

En hematología, la PET-^{18}F-FDG ha demostrado su utilidad en la estadificación, detección de recidivas y monitorización de la respuesta terapéutica en el LH y en los linfomas no hodgkinianos (LNH). Prácticamente la totalidad de los pacientes con LH y la mayoría con LNH tienen una alta avidez por la ^{18}F-FDG y, por tanto, pueden ser evaluados con esta técnica. Una excepción la constituyen el linfoma linfocítico/leucemia linfática crónica y el linfoma MALT.

La PET tiene una elevada sensibilidad para detectar enfermedad tumoral ganglionar, independientemente de su tamaño y localización. Asimismo, parece ser superior a las técnicas convencionales de imagen en la valoración de la infiltración hepática y esplénica. Por otro lado, parece ser más sensible y, sobre todo, más específica que la TC en la detección de recidiva tumoral.

La PET-^{18}F-FDG parece ser útil en la valoración precoz y tardía de la respuesta al tratamiento. Así, una disminución de la captación de ^{18}F-FDG tras dos ciclos de quimioterapia indica una buena respuesta. Por otro lado, la persistencia de captación de ^{18}F-FDG al finalizar el tratamiento en ganglios linfáticos o en una masa tumoral residual sugiere persistencia de actividad o viabilidad tumoral. En numerosos trabajos se ha demostrado cómo la realización de un estudio PET-^{18}F-FDG tras los 3-4 primeros ciclos de quimioterapia constituye un factor predictivo independiente de supervivencia libre de enfermedad y proporciona una valiosa información para seleccionar pacientes candidatos a terapias alternativas o de segunda línea.

En época reciente se han desarrollado los denominados *equipos híbridos* o de PET-TC, que llevan acoplados un sistema de detectores PET y un sistema de rayos X para TC de alta resolución. Ello permite obtener imágenes metabólicas (PET) e imágenes morfológicas (TC) por separado o fusionadas.

Esta nueva técnica ha ayudado a caracterizar y localizar de forma más precisa las lesiones hipermetabólicas visualizadas en la PET, con lo que aumenta la especificidad de la prueba. Asimismo, la utilización de estos equipos híbridos ha ampliado el campo de indicaciones de la PET. En este sentido, los nuevos equipos PET-TC sirven para guiar una punción-biopsia y se utilizan para planificar los campos de irradiación de la radioterapia. Por

último, las técnicas volumétricas de PET permiten medir el volumen tumoral metabólicamente activo, parámetros de gran interés pronóstico.

Resonancia magnética

Como queda ya ampliamente referido, el aspirado y la biopsia de la médula ósea permiten explorar tan sólo una minúscula fracción de este importante tejido hematopoyético. Por esta razón se considera conveniente disponer de algún método de exploración complementaria que nos pudiera ofrecer una visión sobre áreas medulares más amplias. Ello tendría un gran sentido especialmente en aquellas circunstancias en las cuales la médula ósea no se comporta de forma homogénea. La RM puede aportar una información útil en el estudio global, tanto de tipo cualitativo como cuantitativo.

En primer término procede recordar cuál es la localización de la médula ósea hematopoyética. En la infancia, este tejido ocupa la esponjosa de todos los huesos, mientras que en el adulto la médula de las extremidades sufre una degeneración adiposa y conserva la capacidad hematopoyética, tan sólo la localizada en los huesos del tronco (esternón, vértebras y pelvis). En algunos procesos hematológicos proliferativos, observados en pacientes adultos, se asiste al proceso de la llamada *reconversión*, que se puede estudiar de forma precisa en el fémur. En efecto, la médula adiposa revierte a su estado propio de la infancia con presencia de nuevo de la hematopoyesis.

Desde el punto de vista técnico, se suelen obtener secuencias en T1 de la médula ósea dorsal en proyección sagital con el centro del campo magnético situado unos 3 cm por encima del apéndice xifoides. A continuación se obtienen imágenes coronales de ambos fémures en secuencias T1 y T2. Las imágenes vertebrales sirven para los estudios cualitativos y cuantitativos, mientras que en los huesos femorales se puede analizar el proceso de reconversión. El análisis cuantitativo permite estimar de forma aproximada la relación celularidad/grasa. Como control de referencia de la señal se emplea la densidad de la médula espinal cercana a la vértebra que ocupa el centro del campo magnético. En T1, una señal de la médula ósea vertebral más intensa que la de la médula espinal corresponde a aumento de tejido adiposo y disminución de la celularidad hematopoyética, mientras que una disminución de la señal indica una

situación opuesta. En cuanto al proceso de reconversión, la médula de nuevo celular se manifiesta en secuencias T1 en forma de áreas oscuras que contrastan con las zonas brillantes de tejido graso circundante. Con frecuencia, tales áreas oscuras muestran una hiperseñal en secuencia T2.

Afecciones con imagen RM de distribución homogénea

En este grupo suelen incluirse la aplasia medular, las leucemias agudas y la mayoría de las leucemias crónicas. En la aplasia e hipoplasia medular, la secuencia T1 produce un aumento de señal RM. Las disminuciones de señal T1 son muy pronunciadas en la leucemia aguda, en la leucemia mieloide crónica, en la leucemia linfoide crónica con patrón difuso en la biopsia de médula ósea o en la mielofibrosis idiopática y menores en las otras hemopatías.

Afecciones con imagen RM de distribución heterogénea

Linfoma de Hodgkin

La afección de la médula ósea en el LH varía según la fase evolutiva, y aumenta conforme avanza la enfermedad. Por lo general, se acepta que la médula ósea está infiltrada cuando existen focos con hiposeñal en T1 y/o hiperseñal en T2.

Linfomas no hodgkinianos

La afección de la médula ósea demostrada por RM es en ocasiones focal como en el LH, mientras que en otras tiene patrones difusos con hiposeñal en T1, que puede acompañarse de hiperseñal en T2.

Mieloma múltiple

En casos asintomáticos, las imágenes son normales. Cuando la RM está alterada suele observarse hiposeñal en T1 e hiperseñal en T2. Se han reconocido tres formas principales: a) *variegata*, con focos muy pequeños de hiposeñal en T1; b) focal, con lesiones en una o más vértebras, y c) difusa, con imagen uniforme de hiposeñal en T1 e hiperseñal en T2.

Bibliografía especial

Hernández-Maraver D, Hernández-Navarro F, Gómez-León N, Coya J, Rodríguez-Vigil B, Madero R, et al. Positron emission tomography/computed tomography: diagnostic accuracy in lymphoma. *Br J Haematol*. 2006;135:293–302.

Kautz L, Nemeth E. Novel tools for the evaluation of iron metabolism. *Haematologica*. 2010;95:1989–1991.

Kwee TC, Kwee RM, Nievelstein RA. Imaging in staging of malignant lymphomas: a systematic review. *Blood*. 2008;111:504–516.

Rozman C, Cervantes F, Rozman M, Mercader JM, Montserrat E. Magnetic Resonance Imaging in myelofibrosis and essential thrombocythaemia: contribution to differential diagnosis. *Br J Haematol*. 1999;104:574–580.

Rozman M, Mercader JM, Aguilar JL, Montserrat E, Rozman C. Estimation of bone marrow cellularity by means of vertebral magnetic resonance. *Haematologica*. 1997;82:166–170.

202

Enfermedades de la serie roja: anemias

M.T. Hernández García

J.M. Raya Sánchez

A. Pereira Saavedra

J.L. Vives Corrons

Anemia: aspectos generales

M. T. Hernández García, J. M. Raya Sánchez

Concepto

Se considera que hay anemia cuando existe un descenso de la masa eritrocitaria, que resulta insuficiente para aportar el oxígeno necesario a las células. En la práctica se acepta que existe anemia cuando la cifra de Hb es inferior a 130 g/L (8 mmol/L) en el varón o 120 g/L (7,4 mmol/L) en la mujer. En determinadas circunstancias (insuficiencia cardíaca congestiva, hepatopatía, esplenomegalia masiva, mieloma múltiple, macroglobulinemia, gestación), se aprecia un aumento del volumen plasmático que puede originar una seudoanemia dilucional. Por ello, en el embarazo se acepta como cifra inferior de normalidad hasta 110 g/L (6,8 mmol/L) y debe tenerse presente en las otras condiciones para evitar estudios innecesarios.

Patogenia

Cuando existe anemia se producen varios efectos, algunos debidos a la hipoxia en sí y otros a diversos mecanismos compensadores. El principal efecto compensador consiste en la mayor capacidad de la Hb para ceder oxígeno a los tejidos, como consecuencia de la desviación hacia la derecha de la curva de disociación de la Hb. El siguiente mecanismo compensador consiste en la redistribución del flujo sanguíneo, con mantenimiento del cerebro y el miocardio y disminución del flujo en órganos como la piel y el riñón. El aumento del gasto cardíaco, aunque es un mecanismo eficaz, sólo se produce cuando la Hb es inferior a 100 g/L (6,21 mmol/L), con reducción de la poscarga (disminución de las resistencias periféricas y la viscosidad sanguínea y aumento de la actividad del óxido nítrico), aumento de la precarga e incremento del inotropismo y la frecuencia cardíaca. Aunque clásicamente se considera que el aparato respiratorio tiene un efecto compensador casi nulo, actualmente se piensa que podría tener cierto papel en casos graves. El mecanismo compensador más apropiado sería el

aumento de la producción de hematíes, pero es lento y sólo efectivo si la médula ósea es capaz de responder adecuadamente, como en la anemia posthemorrágica aguda. Tal aumento se debe al incremento de Epo, como respuesta a la hipoxia renal y, quizá, también extrarrenal.

Cuadro clínico

Las manifestaciones del síndrome anémico se producen sobre todo como consecuencia de los mecanismos de adaptación, aunque algunas se deben a la hipoxemia (angina, cefalea y calambres musculares) o a la propia enfermedad responsable de la anemia. Asimismo, dependen de la rapidez con que se desarrolla; en los casos de instauración muy lenta los pacientes pueden tener cifras de Hb muy bajas y síntomas mínimos o nulos. Otros factores que determinan la clínica de la anemia son la edad y el estado de salud previo del enfermo.

El síntoma más frecuente es la astenia progresiva. Son frecuentes el cambio de humor con irritabilidad y la disminución de la libido. Los enfermos pueden referir falta de concentración y de memoria para hechos recientes. Por la noche pueden presentar insomnio, lo que aumenta más la sensación de cansancio. Otras manifestaciones son las palpitaciones o el dolor anginoso, que suele coincidir con una enfermedad coronaria previa. En casos de anemia intensa pueden aparecer signos de insuficiencia cardíaca congestiva, en especial si ya había trastornos cardíacos. Con frecuencia, los enfermos presentan cefalea moderada, sensación vertiginosa y acúfenos y, a veces, calambres en las pantorrillas. En algunos casos existe claudicación intermitente, sobre todo si hay trastorno vascular previo. La vasoconstricción cutánea puede provocar intolerancia al frío. El riesgo de parto pretérmino se duplica y, si la anemia es ferropénica, aumenta 5 veces.

El dato fundamental de la exploración física es la palidez, que se debe a la vasoconstricción cutánea y a la disminución de la concentración de Hb. Varía notablemente de unos individuos a otros, según el color y el grosor de la piel. Por ello, es más recomendable valorarla en las mucosas que en la piel. El color del lecho ungueal ofrece información fiable siempre que no existan anomalías en las uñas o *shock*. A veces puede auscultarse un soplo sistólico, de grados I-II/VI, en el ápex o en el foco pulmonar, no irradiado y

que desaparece al corregir la anemia. En anemias graves se ha descrito retinopatía anémica, consistente en hemorragias y exudados.

Clasificación

Las anemias pueden clasificarse según distintos aspectos, aunque las clasificaciones más empleadas se refieren a la etiopatogenia y a los índices eritrocitarios.

En la clasificación etiopatogénica (cuadro 202-1) las anemias se dividen en dos grandes grupos: regenerativas y arregenerativas. En las regenerativas o «periféricas» la médula ósea conserva o tiene aumentada su capacidad de producción, lo que suele ocurrir cuando hay un aumento de la destrucción eritrocitaria o pérdidas en forma de hemorragia aguda. Las arregenerativas o «centrales» se caracterizan por que la médula ósea es incapaz de mantener la producción eritrocitaria de forma adecuada, ya sea por defecto de la propia médula o por falta de los factores necesarios. Algunas entidades son difícilmente clasificables en alguno de los grupos descritos. Tal sería el caso de la hemoglobinuria paroxística nocturna, en la que ocurren una anemia hemolítica por defecto de la membrana y una alteración de la célula madre. La clasificación de las anemias según los índices eritrocitarios (cuadro 202-2) considera tres grupos según los valores de VCM. En la práctica, conocer si la anemia es microcítica (o hipocrómica), macrocítica o normocítica ayuda a dirigir las exploraciones complementarias.

Cuadro 202-1 Clasificación etiopatogénica de las anemias

Regenerativas («periféricas»)

- Pérdida sanguínea aguda
  - Anemia posthemorrágica aguda
- Anemias hemolíticas
  - Corpusculares
    - Alteraciones en la membrana
      - Con alteración de la forma normal
        - Esferocitosis hereditaria y otras

- Por hipersensibilidad al complemento
  - Hemoglobinuria paroxística nocturna
- Déficits enzimáticos
  - Enzimas eritrocitarias (glucosa-6-fosfato deshidrogenasa y otras)
  - Porfirias
- Alteraciones en la hemoglobina
  - Alteraciones cualitativas o hemoglobinopatías estructurales
    - Síndromes falciformes (hemoglobina S, formas homocigotas y heterocigotas, asociaciones)
    - Hemoglobinas inestables (Zúrich, Köln y otras)
    - Hemoglobinas con afinidad alterada por el oxígeno (pueden producir poliglobulia)
    - Metahemoglobinemias congénitas (pueden producir poliglobulia)
    - Hemoglobinopatías que se expresan como talasemias (hemoglobina Lepore, Constant Spring y otras)
  - Alteraciones cuantitativas o síndromes talasémicos
    - Talasemias β, α y otras
    - Hemoglobinopatías que se expresan como talasemias
    - Persistencia hereditaria de hemoglobina fetal

Extracorpusculares

- Agentes tóxicos
  - Químicos (cloratos y otros)
  - Venenos de serpientes (animales)
- Agentes infecciosos
  - Bacterianos (*Clostridium perfringens*, lecitinasa y otros)
    - Parásitos (paludismo, bartonelosis)
- Causas mecánicas
  - Válvulas y prótesis vasculares
  - Microangiopatías
- Inmunológicas

- Isoanticuerpos
  - Transfusiones
  - Enfermedad hemolítica del recién nacido
- Autoanticuerpos
  - Por anticuerpos calientes
  - Por anticuerpos fríos
  - Anemia hemolítica por crioaglutininas
  - Hemoglobinuria paroxística *a frigore*
- Anemias hemolíticas inmunes por fármacos
  - Por inducción de autoanticuerpos
    - α-metildopa y otras
  - Por adsorción inespecífica (hapteno)
    - Dosis elevadas de penicilina
  - Por adsorción específica (inmunocomplejos)
    - Quinidina y otros
- Hiperesplenismo

Arregenerativas («centrales»)

- Alteraciones en las células madres (insuficiencias medulares)
  - Cuantitativas
    - Selectivas
      - Eritroblastopenia pura
    - Globales
      - Aplasia medular
  - Cualitativas (dismielopoyesis)
    - Congénitas (diseritropoyesis congénitas)
    - Adquiridas (síndromes mielodisplásicos)
- Por invasión medular (leucemias, linfomas, neoplasias)
- Déficits y/o trastornos metabólicos de factores eritropoyéticos
  - Hierro
    - Ferropenia (anemia ferropénica)
    - Bloqueo macrofágico (enfermedades crónicas)
  - Vitamina B_{12} y ácido fólico (trastorno en la síntesis del DNA, anemias megaloblásticas)

Hormonas
- Déficit de eritropoyetina
- Hipotiroidismo
- Hipogonadismo
- Déficit de HGH
- Hipocorticismo

Cuadro 202-2 Clasificación de las anemias según los índices eritrocitarios

Microcíticas y/o hipocrómicas (VCM < 83 fL y/o HCM < 27 pg)

- Anemia ferropénica*
- Talasemia*
- Algunos casos de anemia sideroblástica
- Intoxicación por plomo (en ocasiones)
- Intoxicación por aluminio (infrecuente)
- Anemia de las enfermedades crónicas (a veces)

Macrocíticas (VCM > 97 fL)

- Anemias megaloblásticas*
- Alcoholismo*
- Insuficiencia hepática*
- Síndromes mielodisplásicos*
- Reticulocitosis
- Hipotiroidismo
- Aplasia medular (algunos casos)

Normocíticas (VCM = 83-97 fL)

- Anemia de las enfermedades crónicas (la mayoría)*
- Hemolíticas (salvo reticulocitosis)*
- Aplasia medular (la mayoría)
- Síndromes mielodisplásicos
- Pérdidas agudas (salvo infrecuente reticulocitosis)

Invasión medular
Coexistencia de anemia microcítica y macrocítica

---

* Formas más frecuentes.
HCM: hemoglobina corpuscular media; VCM: volumen corpuscular medio.

Bibliografía especial

Otto JM, Plumb JOM, Clissold E, Kumar SB, Wakeham DJ, Schmidt W, et al. Hemoglobin concentration, total hemoglobin mass and plasma volume in patients: implications for anemia. Haematologica 2017;102:1477-85.

Vieth JT, Lane DR. Anemia. Hematol Oncol Clin North Am 2017;31: 1045-60.

Anemia posthemorrágica aguda

M. T. Hernández García, J. M. Raya Sánchez

Etiología

Las principales causas de hemorragia aguda son los grandes traumatismos (fracturas múltiples, rotura de órganos), las intervenciones quirúrgicas cruentas y las originadas en el tubo digestivo (rotura de varices esofágicas, úlcera gástrica o duodenal, divertículos colónicos), aunque cualquier hemorragia intensa puede causar una anemia aguda.

Cuadro clínico

Se caracteriza por: a) hemorragia, cuando esta se exterioriza; b) manifestaciones debidas a la hipovolemia, con *shock* o sin él, y c) trastornos propios del órgano que pierde sangre.

La demostración de la hemorragia (hematemesis, metrorragias, melenas y otras) no siempre es fácil. Las fracturas cerradas de grandes huesos o las múltiples suelen originar pérdidas cuantiosas de sangre sin que se observe hemorragia. Asimismo, en la rotura del bazo o del hígado puede existir *shock* hipovolémico sin que sea visible la hemorragia, y es preciso recurrir a la paracentesis para demostrar el hemoperitoneo.

En este tipo de anemia, la hipoxia suele desempeñar un papel secundario y predominan las manifestaciones de la hipovolemia. De hecho, en la isovolemia se puede llegar hasta 50 g/L (3,11 mmol/L) de Hb sin hipoxia en individuos sanos. Las manifestaciones de la hipovolemia dependen de tres factores: a) estado clínico previo; b) rapidez de la hemorragia, y c) su cuantía. Con una pérdida del 20%-30% de la volemia (1-1,5 L) suelen ser constantes la hipotensión y la taquicardia. Pérdidas de más del 30% de la volemia provocan *shock* hipovolémico. Si se pierde más del 40% de la volemia, la mortalidad llega al 50% de los casos si no se instaura rápidamente el tratamiento adecuado. En pacientes ancianos o previamente

enfermos, estas manifestaciones pueden aparecer con pérdidas sanguíneas menores.

Las manifestaciones clínicas derivadas del órgano en que se produce la hemorragia pueden tener especial protagonismo. Así, pueden existir dolor intenso debido a fractura, cólico nefrítico secundario a coágulos en los uréteres y cólicos abdominales y tránsito acelerado cuando hay sangre en el tubo digestivo. La hemorragia en cavidades cerradas (tórax, abdomen) puede provocar fiebre. En la hemorragia masiva nos podemos encontrar, además, con la tríada letal: coagulopatía, acidosis e hipotermia.

Datos de laboratorio

Destaca el descenso de la cifra de Hb y del hematocrito, pero debe tenerse presente que, al principio, estos parámetros no disminuyen en relación directa con la cuantía de la hemorragia, ya que se requiere cierto tiempo para el paso del líquido intersticial al torrente circulatorio. Posteriormente, habrá un descenso del hematocrito sin que exista hemorragia activa.

Si la médula ósea es normal, se producirá un aumento de los reticulocitos, con un pico máximo a los 7-10 días de la hemorragia. Se ha descubierto una nueva hormona, la eritroferrona (ERFE), producida por los eritroblastos en la hemorragia aguda, que aumenta la absorción del hierro y la liberación de este por los macrófagos al suprimir la hepcidina. Pueden observarse una trombocitosis reactiva y la presencia de eritroblastos en sangre. En las hemorragias digestivas suele existir un aumento del BUN.

Tratamiento

Es fundamental tratar la causa. Si las pérdidas no han sido graves y no requieren transfusión, la hipovolemia puede tratarse con suero salino o expansores del plasma. En ciertos casos, como después del parto, es conveniente administrar suplemento de hierro oral durante 2 meses. En casos muy graves en que se administran 4 L o más de sangre conservada, se recomienda transfundir también plaquetas y plasma en una proporción 1:1:1. La infusión de grandes cantidades de expansores del plasma puede producir trastornos de la coagulación, que dependen del tipo de expansor y

del volumen administrado. En los casos de hemorragia masiva se recomienda la monitorización mediante tromboelastometría.

Bibliografía especial

Griggs JE, Jeyanathan J, Joy M, Russell MQ, Durge N, Bootland D, et al.; Kent, Surrey & Sussex Air Ambulance Trust. Mortality of civilian patients with suspected traumatic haemorrhage receiving pre-hospital transfusion of packed red blood cells compared to pre-hospital crystalloid. Scand J Trauma Resusc Emerg Med 2018;26:100.

Napolitano LM. Anemia and Red Blood Cell Transfusion: Advances in Critical Care. Crit Care Clin 2017;33:345-64.

Anemia ferropénica

M. T. Hernández García, J. M. Raya Sánchez

Concepto

La anemia ferropénica se debe a eritropoyesis deficiente por falta o disminución del hierro del organismo. Más de 2.200 millones de personas presentan alguna forma de déficit de hierro y unos 1.240 millones tienen anemia ferropénica; fallecieron por esta causa 183.400 en 2013. En los países en desarrollo afecta al 2%-28% de la población. En España, la prevalencia de ferropenia es del 5,6% (14,8% en mujeres menores de 50 años), mientras que las de anemia ferropénica en lactantes y preescolares está entre el 4,3% y el 5,7%; en escolares es del 0,6%-0,7%; en varones adultos y mujeres no menstruantes es inferior al 0,4%, mientras que en adolescentes y mujeres menstruantes llega al 2,9%.

Etiología

Pérdida excesiva

La causa más frecuente de anemia ferropénica del adulto en los países occidentales es la pérdida crónica de pequeñas cantidades de sangre. El aumento de las pérdidas menstruales es la causa más importante. En varones y mujeres no menstruantes el origen de la hemorragia suele ser digestivo; aunque generalmente son lesiones benignas, también puede deberse a neoplasias (colon, estómago). Otras causas de pérdidas sanguíneas son la hemodonación demasiado frecuente y las pérdidas yatrógenas por análisis repetidos de sangre durante la hospitalización. Algunos corredores de fondo presentan anemia ferropénica debida a pequeñas pérdidas digestivas o urinarias. La hemosiderosis pulmonar idiopática puede producir ferropenia por hemorragias pulmonares crónicas. También puede producirse una ferropenia por hemoglobinuria y hemosiderinuria, como en la hemoglobinuria paroxística nocturna o disfunción de válvulas mecánicas.

Disminución del aporte

En los países desarrollados, esta causa es menos frecuente que las anteriores y se debe a insuficiente ingestión en las clases sociales deprimidas o por dietas muy desequilibradas seguidas por algunas adolescentes obsesionadas por su imagen corporal. A ello suelen asociarse otros factores como la hipermenorrea. Por el contrario, es una causa frecuente de anemia ferropénica en niños de 6 a 24 meses y la causa más frecuente en el tercer mundo.

Aumento de las necesidades

Más que una causa suele ser un factor coadyuvante en la génesis de la ferropenia. Puede ocurrir en los niños, generalmente entre los 6 y 24 meses, en la adolescencia (etapa en la que además coincide con el inicio de la menstruación) y en el embarazo (especialmente en multíparas que no han recibido suplementos de hierro y han amamantado a sus hijos).

Disminución de la absorción

Puede observarse en pacientes que han sufrido gastrectomía o cirugía bariátrica, ya que el tránsito intestinal suele estar acelerado, el ácido clorhídrico facilita la transformación ferrosa del hierro ingerido, que se absorbe con mayor facilidad que el hierro férrico, y la acidez facilita la absorción duodenal. La segunda causa de ferropenia, tras las pérdidas menstruales, en pacientes de menos de 50 años, suele ser por malabsorción a causa de la afección del tracto digestivo superior, generalmente por gastritis crónica relacionada o no con *Helicobacter pylori*, incluso infección por este agente sin erosión mucosa y enfermedad celíaca.

Alteración del transporte

Muy rara vez se debe a atransferrinemia congénita, que se hereda de forma autosómica recesiva y cursa con transferrina indetectable o muy disminuida y ausencia de hierro medular. La alteración adquirida es, asimismo, excepcional.

Cuadro clínico

Comprende las manifestaciones generales del síndrome anémico, las propias de la enfermedad causante y las debidas a la ferropenia en sí. En la mayoría de los casos, las manifestaciones clínicas son insidiosas, por lo que a veces constituye un hallazgo casual de laboratorio. Las manifestaciones más constantes son adinamia y fatiga muscular, mucho más intensa de lo que correspondería al grado de anemia, así como las alteraciones tróficas de piel y mucosas (glositis, rágades). La disfagia, asociada o no a membranas poscricoideas (asociación que constituye el *síndrome de Plummer-Vinson o de Paterson-Kelly*), actualmente es excepcional.

Frecuentemente se observan fragilidad y caída excesiva del cabello o encanecimiento precoz. Las uñas pueden ser frágiles o presentar estrías longitudinales y aplanamiento de su superficie que puede llegar incluso a ser cóncava (coiloniquia o uñas en cuchara). Se considera una manifestación de ferropenia a una alteración particular del apetito denominada *pica*, consistente en la ingesta de hielo (pagofagia), almidón, tierra (geofagia), tiza, cal de las paredes, granos de café, zanahorias, piedrecitas, pintura, etc. Esta manifestación, aunque infrecuente en caucásicos, es muy característica. Otras alteraciones que se pueden hallar son irritabilidad, pérdida de concentración y disminución de la memoria y, en niños, cierto grado de retraso psicomotor. Se ha descrito la asociación de anemia ferropénica con cefaleas, parestesias, síndrome de las piernas inquietas y acatisia. También se han comprobado distintas alteraciones en las funciones granulocitaria y linfocitaria.

Diagnóstico

El grado de anemia varía ampliamente. En la mayoría de los casos hay microcitosis e hipocromía en el hemograma. La amplitud de la distribución eritrocitaria suele estar aumentada (lo que indica anisocitosis), mientras que es normal en otras microcitosis (talasemia β menor y anemia de las enfermedades crónicas). El examen morfológico de los hematíes puede revelar hipocromía, microcitosis, anisocitosis y poiquilocitosis. Puede haber trombocitosis de grado moderado, sobre todo en caso de hemorragia activa.

El patrón característico del *estudio del hierro* consiste en sideremia baja, capacidad total de fijación del hierro alta y, por tanto, índice de saturación de transferrina bajo y, especialmente, ferritina sérica baja. El aumento en

plasma del receptor soluble de la transferrina (sTfR) o, mejor aún, el índice sTfR/log(ferritina) traduce la situación de ferropenia y es útil en el diagnóstico diferencial con la anemia de las enfermedades crónicas (normal) o mixtas (aumentado). Debe tenerse presente que el paciente no debe tomar hierro oral la semana previa al análisis o durante las 8 semanas anteriores si ha recibido hierro parenteral.

Rara vez está indicada la realización del *aspirado medular*, que mediante la tinción de Perls demuestra la disminución del hierro macrofágico y de los sideroblastos, desde que se dispone de la determinación de la ferritinemia y el sTfR. La protoporfirina eritrocitaria libre y la cinc-protoporfirina aumentan de forma precoz y se usan habitualmente como prueba de detección para grandes masas de población. El descenso de la Hb reticulocitaria es también una alteración precoz y un parámetro muy sensible. La Hb glucosilada puede aumentar en la anemia ferropénica y, por consiguiente, inducir a error en el seguimiento de pacientes diabéticos.

Diagnóstico etiológico

El estudio del tubo digestivo, salvo contraindicaciones, se hará mediante fibrogastroscopia y/o fibrocolonoscopia. La fibrogastroscopia debe incluir la biopsia gástrica, la detección de *H. pylori* y la biopsia de la segunda porción del duodeno (para el despistaje de la enfermedad celíaca). Para el intestino delgado se utilizarán la cápsula endoscópica o el enteroscopio, complementados en ocasiones con una TC de abdomen. La determinación de sangre oculta no es un método de estudio estándar en la anemia ferropénica y debe tenerse en cuenta que el método inmunológico sólo sirve para el estudio del tracto digestivo inferior; el clásico guayaco puede detectar sangrado de origen superior e inferior, pero con numerosos falsos negativos en el tracto superior y el método basado en la hemoporfirina (Hemoquant), que detecta sangrado tanto de origen inferior como de origen superior, no está generalizado.

- *Varones menores de 50 años.* Si existiese una historia clara de origen no digestivo (p. ej., ingesta inadecuada junto con aumento de necesidades), aun así deberían hacerse dos determinaciones de sangre oculta en heces, despistaje serológico de enfermedad celíaca

y estudio no invasivo de infección por *H. pylori.* Si la historia no sugiere el origen, se realizaría estudio endoscópico, en primer lugar con gastroscopia. Si la clínica orienta a pérdidas de origen digestivo, debe dirigirse el estudio endoscópico a la localización sospechosa. Una vez encontrada una causa convincente, no deben hacerse más estudios, salvo recidiva inexplicada de la anemia o realización de colonoscopia en casos con antecedentes familiares de cáncer de colon.

- *Mujeres en edad fértil.* Si las menstruaciones son abundantes y no hay datos para pensar en pérdidas de origen digestivo, se debe remitir a la paciente al ginecólogo. En caso de que se dé cualquiera de estos factores, a saber, ausencia de pérdidas menstruales valorables, síntomas abdominales o edad superior a 50 años o pérdida de peso o sangre oculta en heces, se debe realizar, además, un estudio digestivo como si se tratase de un varón de su misma edad.
- *Pacientes mayores de 50 años.* Se explorará el tubo digestivo, primero con la colonoscopia (si la clínica no orienta al origen) y después siempre gastroscopia, a pesar de que se encuentren lesiones benignas en aquel, ya que en este grupo de población existe un mayor riesgo de lesiones concomitantes en ambos tramos. El estudio bidireccional en el mismo día es una opción.

En cualquiera de estos supuestos, si no se encuentra la causa o no hay una respuesta adecuada al tratamiento, debe añadirse el cribado de enfermedad celíaca y de infección por *H. pylori.* Si con los estudios citados, repetidos, no se llega a descubrir el origen de la hemorragia, debe explorarse el intestino delgado, preferiblemente con la videocápsula endoscópica. Si la causa de la anemia permaneciese oscura, deben valorarse causas poco frecuentes de la anemia ferropénica. No se debe olvidar en el interrogatorio insistir sobre la posible ingestión frecuente de salicilatos o de AINE.

Diagnóstico diferencial

Se plantea con otras anemias microcíticas, fundamentalmente la asociada a enfermedades crónicas y la talasemia. En estas, la sideremia se halla disminuida, pero en la anemia ferropénica la capacidad de fijación del hierro está aumentada, mientras que en la asociada a procesos crónicos es normal o se halla disminuida. A su vez, la ferritinemia es baja en la anemia ferropénica y superior a 100 ng/mL (100 µg/L) en la de las enfermedades crónicas. Cada vez se valora más la utilidad del sTfR y su índice con la ferritina, ya que no se altera en procesos inflamatorios o infecciosos, aunque puede dar valores elevados en caso de aumento de eritropoyesis y en anemias megaloblásticas. En la talasemia menor el hierro estará normal o aumentado, con aumento de reticulocitos y cifra de hematíes elevados (seudoeritrocitosis microcítica).

Tratamiento

El objetivo inicial y básico es tratar la causa, lo cual a veces no resulta sencillo, como en el caso de la enfermedad de Rendu-Osler-Weber o en una lesión benigna del tubo digestivo tributaria de curación quirúrgica en un paciente anciano. En otras ocasiones la causa puede recidivar, y con ella la anemia, como ocurre en algunas pacientes con hipermenorrea que cede con terapéutica hormonal, pero que recidiva al suspender esta.

Aparte de tratar la causa, se debe tratar la anemia. Sólo se indica la transfusión de hematíes cuando sea preciso un aporte inmediato de oxígeno, como en casos de isquemia o de insuficiencia cardíaca. El tratamiento de elección consiste en la administración de un compuesto de sales ferrosas por vía oral, que se absorben mejor que las férricas. La más empleada es el sulfato ferroso, pero otras son igualmente eficaces. Como excepción, cabe citar los compuestos férricos unidos a proteínas o liposomado o sucrosomial. El hierro se absorbe mejor si se ingiere en ayunas. La vitamina C y los tejidos animales (carnes y pescados) potencian la absorción intestinal del hierro, mientras que los fosfatos, los fitatos, los oxalatos, los polifenoles, el tanino (té), la cafeína en gran cantidad (café, té), las yemas de huevo (fosfoproteínas), los antiácidos y las tetraciclinas la inhiben. Añadir vitamina C no se ha demostrado clínicamente superior y puede aumentar la intolerancia gástrica. Algunos de los compuestos de hierro unido a proteínas pueden ser útiles, en dosis adecuadas, por su buena

tolerancia en los pocos casos en que otros compuestos sean intolerables. La dosis habitual diaria de hierro elemental (no de la sal) aconsejable es de 60-105 mg. Recientemente se ha postulado la administración a días alternos, para así evitar la disminución de la absorción por aumento de la hepcidina. Aunque la anemia puede curarse en 6 semanas, el tratamiento debe mantenerse (unos 4-6 meses) con el fin de restituir los depósitos de hierro, objetivo último del tratamiento marcial, que debe siempre documentarse con una cifra normal de ferritinemia (idealmente, 50-100 ng/mL). Debe advertirse al paciente que las heces serán de color negro mientras tome el hierro. En cambio, advertirle de posibles molestias digestivas sólo contribuye a aumentar las de origen «psicológico». Con la dosis adecuada son pocos los pacientes que presentan efectos secundarios (náuseas, dolor epigástrico, estreñimiento o diarrea) y, en estos casos, tomar el hierro con la comida, en vez de en ayunas, suele solventar el problema. En principio, la ferroterapia oral se contraindica en casos de úlcera péptica activa y de enfermedad inflamatoria intestinal.

Si al cabo de 1 mes no hay respuesta terapéutica adecuada, debe pensarse en las siguientes causas: a) el paciente no toma regularmente los comprimidos; b) las pérdidas continúan e igualan o superan a los aportes; c) existe una malabsorción del hierro, y d) el diagnóstico de anemia ferropénica fue incorrecto o coexiste otro tipo de anemia. El cribado de la enfermedad celíaca y la infección por *H. pylori* es obligado cuando la respuesta es inadecuada. Hay casos excepcionales de mala respuesta, de la llamada *anemia ferropénica refractaria al hierro* (IRIDA, por su acrónimo en inglés), una enfermedad autosómica recesiva en que la hepcidina está elevada, la ferritina normal o elevada, pero el sTFR también está elevado, y que responde parcialmente al hierro parenteral.

El hierro endovenoso está indicado en las siguientes situaciones: intolerancia gastrointestinal o contraindicación de la vía oral, malabsorción, pérdidas continuas superiores a la absorción, falta de colaboración del enfermo, necesidad de aporte rápido para evitar transfusión, tratamiento concomitante con eritropoyetina, anemia perioperatoria en cirugía mayor y casos graves de síndrome de piernas inquietas. Actualmente, se dispone de varios preparados de hierro endovenoso. La introducción del hierro sacarosa, gracias a su seguridad, ha supuesto un mayor uso del hierro parenteral en todo el mundo; su indicación es cada vez menos restringida.

Se está introduciendo una nueva generación de compuestos que permite la administración de altas dosis en una sola sesión, como hierro dextrano de bajo peso molecular (aprobado por la EMEA, pero con advertencia por efectos adversos), ferumoxitol (aprobado por la FDA), hierro carboximaltosa (aprobado por la EMEA y disponible en España) y, el más reciente, hierro isomaltósido (aprobado por la EMEA, pero con advertencia por efectos adversos). La dosis total de hierro parenteral que se ha de suministrar se puede calcular mediante tablas aportadas por el fabricante o con la siguiente fórmula, que incluye un suplemento de 500 o 1.000 mg (en el varón se estima entre 800 y 900 mg) para restaurar las reservas:

$$\text{Hierro total}\,(\text{mg}) = \text{peso corporal}\,(\text{kg}) \times \left[15\,\text{Hb}\,(\text{g/dL}) - \text{Hb real}\,(\text{g/L}) \times 0{,}24 + 1.000\,(500)\,\text{mg}\right]$$

Prevención

Las indicaciones de la administración profiláctica del hierro son escasas: embarazo, cirugía gástrica (tanto gastrectomías como cirugía bariátrica), recién nacidos prematuros y/o con bajo peso, donantes de sangre habituales (sobre todo si son mujeres menstruantes), autodonaciones de sangre, donantes de médula ósea, y las personas con anemia por insuficiencia renal tratadas con Epo deben recibir suplementos de hierro, con un objetivo de ferritinemia de 200-500 ng/mL (80-200 nmol/L).

Bibliografía especial

Altés A, Ruiz MA, Castell C, Roure E, Tresserras R. Déficit y sobrecarga de hierro en la población adulta de Cataluña. Med Clin (Barc) 2004;123:131-3.

Camaschella C. Iron deficiency. Blood 2019;133:30-9.

Girelli D, Ugolini S, Busti F, Marchi G, Castagna A. Modern iron replacement therapy: clinical and pathophysiological insights. Int J Hematol 2018;107: 16-30.

Lopez A, Cacoub P, Macdougall IC, Peyrin-Biroulet L. Iron deficiency anaemia. Lancet 2016;387:907-16.

Anemia asociada a las enfermedades crónicas

M. T. Hernández García, J. M. Raya Sánchez

Concepto y etiología

La anemia asociada a las enfermedades crónicas (AEC), también conocida como *anemia con restricción del hierro*, generalmente es moderada, normocítica y normocrómica, aunque puede ser hipocrómica y característicamente cursa con hiposideremia y aumento del hierro de depósito. Es la anemia más frecuente después de la anemia ferropénica y la más habitual entre los pacientes hospitalizados. Este tipo de anemia se observa en infecciones crónicas y agudas, en procesos inflamatorios crónicos no infecciosos, distintas neoplasias, obesidad, EPOC, enfermedad renal crónica, insuficiencia cardíaca, hepatopatía crónica, vasculopatía y en situaciones de daño tisular.

Patogenia

El principal hecho patogénico de la AEC consiste en una eritropoyesis deficiente en hierro, producida por paso insuficiente de Fe a los eritroblastos. El Fe que es incapaz de incorporarse a los eritroblastos es almacenado en gran cantidad por el sistema mononuclear fagocítico, siendo bloqueada su salida. Además, hay una inhibición de la eritropoyesis y una discreta disminución de la vida media de los hematíes, que puede empeorar en infecciones agudas graves.

Los estímulos que desencadenan la instauración de una AEC son diversos, tantos como factores etiológicos; así los agentes infecciosos, los productos de la inflamación, el trastorno autoinmune y productos tumorales van a producir una estimulación del sistema mononuclear fagocítico y de los linfocitos T. Los monocitos activados liberan factor de necrosis tumoral α (TNF-α), interleucina 1 (IL-1), interleucina 6 (IL-6) e interleucina 10 (IL-10), que promueven la entrada del hierro en los macrófagos mediante

endocitosis vía receptor de la transferrina, vía DMT-1 y por la lactoferrina y la lipocalina-2. No obstante, la mayor parte del hierro macrofágico proviene del reciclaje de los hematíes senescentes. Por otra parte, los linfocitos T activados producen interferón γ. La IL-6 desempeña un importante papel al inducir, predominantemente vía STAT3, la producción hepática de la hormona hepcidina, principal responsable del bloqueo del hierro en los macrófagos, ya que induce la proteólisis de la ferroportina que promueve el transporte del hierro del macrófago al plasma. La hepcidina también produciría una disminución de la absorción del hierro al afectar a la ferroportina enterocitaria. Todo ello, junto con la acción de las otras citocinas mencionadas que contribuyen a aumentar la captación del hierro por los macrófagos e impedir su liberación, explica la hiposideremia y disminución del hierro en los eritroblastos con la llamativa acumulación en los macrófagos. A la eritropoyesis con restricción del hierro contribuye también en parte que la eritropoyetina puede ser relativamente deficiente para el grado de anemia y, además, su acción sobre la hematopoyesis puede estar inhibida directamente por IFN-γ, TNF-α y hepcidina.

Cuadro clínico

Es una anemia generalmente leve o moderada. Habitualmente, la hemoglobina se encuentra en torno a 10 g/dL (100 g/L) y en cualquier caso no es inferior a 8 g/dL (80 g/L), salvo que coexistan otras causas, y no tiene características clínicas distintas de las generales del síndrome anémico, que se une a las manifestaciones de la enfermedad de base.

Diagnóstico

Se trata de una anemia arregenerativa, leve o moderada, habitualmente normocítica y normocrómica, pero en ocasiones es moderadamente microcítica y/o hipocroma, clásicamente acompañada de reactantes de fase aguda como el aumento de la PCR. La amplitud de la distribución de eritrocitos suele ser normal, al contrario que en la anemia ferropénica en que suele estar elevada. La sideremia, al igual que en la anemia ferropénica, está descendida, mientras que la transferrina y la CTFH suelen estar disminuidas o en la zona baja de la normalidad. El IST suele estar

disminuido, aunque no tanto como en la ferropenia. Pero el dato fundamental es que la ferritinemia se encuentra normal o aumentada. Como la ferritina es un reactante de fase aguda y aumenta de forma inespecífica en las enfermedades que causan la AEC, se ha sugerido un punto de corte de 100 µg/L por encima del cual se hablaría de AEC, mientras que una ferritinemia entre 30 y ese punto de corte, junto con un IST < 20%, sugiere una anemia mixta (AEC con ferropenia asociada), la cual no es infrecuente en la práctica clínica. En general, el diagnóstico se realiza con los datos del hemograma y el estudio del hierro (tabla 202-1), y rara vez está justificado el aspirado medular con tinción para hierro, que sin embargo ofrece un patrón característico: el hierro macrofágico está normal o aumentado, mientras que los sideroblastos están disminuidos o ausentes. El receptor soluble de la transferrina (TfR) y, mejor aún, su índice con el logaritmo de la ferritina (TfR/log ferritina) también puede ser de ayuda en el diagnóstico diferencial. Así, un índice inferior a 1 es indicativo de AEC, mientras valores superiores a 2 son indicativos de ferropenia, asociada o no a AEC. Finalmente, si hay dudas de ferropenia asociada, puede hacerse un tratamiento de prueba con hierro. La determinación de la hepcidina, de GDF-15, de la Hb reticulocitaria y del porcentaje de hematíes hipocrómicos todavía no es de uso habitual en la clínica.

Tabla 202-1

Diagnóstico diferencial. Suero

	Fe	CTFH	IST	Ferritina	sTfR/log ferritina
Anemia ferropénica	↓	↑	*	< 30 µg/dL	> 2
Anemia de las enfermedades crónicas	↓	↓ o (N)		> 100 µg/L	< 1
Anemia mixta	↓	↑ o (N)		30-100 µg/L	> 2

* El IST, aunque suele estar más bajo en la anemia ferropénica, no es un buen dato diferenciador, ya que en ambas entidades puede estar por debajo del límite inferior del 16%.

Tratamiento

El tratamiento más lógico y efectivo consiste en tratar la enfermedad de base; sin embargo, esto no es siempre posible. Si hay otra anemia asociada,

por ejemplo, ferropénica, debe tratarse esta. El tratamiento sintomático con transfusiones sanguíneas en general no es necesario, ya que la anemia es leve o moderada. En aquellos casos en que la hemoglobina fuese inferior a 8 g/dL (4,9 mmol/L) habría que pensar que existe otra causa asociada. En los casos que se asocia (anemia mixta) déficit de hierro el tratamiento con hierro mejorará la anemia. También la mejorará tratar otros déficits asociados, como el de vitamina D. El tratamiento con Epo recombinante humana está indicado, aparte de en la insuficiencia renal crónica, en la anemia del cáncer tratado con quimioterapia o que requiera transfusión, previa a intervención quirúrgica electiva, con lo que se puede alcanzar una concentración de hemoglobina suficiente para no precisar transfusión, o bien permite un programa de autotransfusión. Los casos tratados con Epo y con una ferritina inferior a 200 µg/L podrán beneficiarse de la administración de hierro parenteral, siempre y cuando no exista contraindicación, como en la infección activa. En un futuro próximo, posiblemente puedan utilizarse los inhibidores de la hepcidina —anticuerpos, eritroferrona u otros—, de la IL-6 o los inhibidores de la prolilhidroxilasa.

Bibliografía especial

Fraenkel PG. Anemia of Inflammation: A Review. Med Clin North Am 2017; 101(2):285-96.

Kautz L, Jung G, Valore EV, Rivella S, Nemeth E, Ganz T. Identification of erythroferrone as an erythroid regulator of iron metabolism. Nat Genet 2014;46:678-84.

Madu AJ, Ughasoro MD. Anaemia of Chronic Disease: An In-Depth Review. Med Princ Pract 2017;26(1):1-9.

Petzer V, Theurl I, Weiss G. Established and Emerging Concepts to Treat Imbalances of Iron Homeostasis in Inflammatory Diseases. Pharmaceuticals (Basel) 2018;11(4):135.

Weiss G, Ganz T, Goodnough LT. Anemia of inflammation. Blood 2019; 133(1):40-50.

Anemias sideroblásticas

J. M. Raya Sánchez, M. T. Hernández García

Concepto

Las anemias sideroblásticas (AS) forman un grupo heterogéneo de anemias raras, congénitas o adquiridas (estas últimas divididas en clonales o primarias y en no clonales o secundarias), de gravedad variable, la mayoría de las veces microcíticas e hipocromas, que se caracterizan por la presencia en la médula ósea de sideroblastos en anillo y el aumento del Fe circulante y de depósito, así como por una eritropoyesis ineficaz. Los sideroblastos en anillo, fácilmente identificables mediante la tinción de Perls de la médula ósea, se deben a un depósito excesivo de hierro en el interior de las mitocondrias alrededor del núcleo del eritroblasto, con más de cinco gránulos de hemosiderina para contornear al menos 1/3 de la circunferencia nuclear.

Las formas adquiridas y primarias (clonales) de anemia sideroblástica se clasifican entre los síndromes mielodisplásicos (SMD) y los mielodisplásicos/mieloproliferativos (SMD/NMP), y de acuerdo con la clasificación de la OMS de 2016 (v. cuadro 205-1) se distinguen tres enfermedades: SMD con sideroblastos en anillo y displasia unilínea, SMD con sideroblastos en anillo y displasia multilínea, y SMD/NMP con sideroblastos en anillo y trombocitosis; se estudian en el capítulo 208, Síndromes mielodisplásicos y neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas.

Etiopatogenia

Los mecanismos patogénicos de la anemia hipocroma y la retención del Fe en las mitocondrias se deben a anomalías en la síntesis intramitocondrial del hem, por dificultad en la utilización del Fe para su incorporación a la protoporfirina por déficits enzimáticos o de proteínas de transporte mitocondrial. Se distinguen formas congénitas y adquiridas. Entre las

primeras, existen formas ligadas al sexo y autosómicas recesivas y, excepcionalmente, de aparición esporádica. Atendiendo a la fisiopatología del metabolismo del hierro-hem mitocondrial, los genes implicados en las anemias sideroblásticas congénitas pueden tener que ver con la biosíntesis del hem (genes *ALAS2*, *SLC25A38*, *STEAP3*), la biosíntesis del grupo Fe-S (hierro-azufre) (genes *ABCB7*, *GLRX5*, *HSPA9*) o la síntesis de la proteína mitocondrial (genes *PUS1*, *YARS2*, *TRNT1*, *SLC19A2*, *NDUFB11* o deleción de genoma mitocondrial, *mtDNA*). En la forma hereditaria ligada al cromosoma X existen mutaciones en el gen de la δ-aminolevulinato-sintetasa (ALAS), que produce un déficit de síntesis del heme que afecta a la afinidad de la enzima por su cofactor piridoxal 5′-fosfato. La causa de otras formas congénitas de anemia sideroblástica radica en deleciones del DNA mitocondrial. Otras veces el problema se origina en la inactivación o la carencia de fosfato de piridoxal (forma activa de la piridoxina o vitamina B_6), coenzima necesaria de la ALAS. A este mecanismo obedecen muchas de las anemias sideroblásticas debidas a tóxicos o fármacos. Otras se deben a la inactivación de más de un sistema enzimático, como es el caso del alcohol o del Pb, que inactiva la hemesintetasa (la última enzima necesaria para la síntesis del heme) y la δ-aminolevulínico-deshidrasa. Sin embargo, en muchos casos adquiridos la causa íntima de la lesión mitocondrial se desconoce. Además, es posible que en un mismo paciente intervengan varios sistemas en el origen de la lesión de la mitocondria. En este sentido, la sideroblastosis no sería más que una manifestación compartida por multitud de procesos con gravedad, etiología y evolución muy diferentes.

Clasificación

El cuadro 202-3 muestra una clasificación actualizada de las AS. Las formas adquiridas clonales o primarias se encuadran en el grupo nosológico de los síndromes mielodisplásicos y se estudian en el capítulo 208, Síndromes mielodisplásicos y neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas. Nos centraremos aquí, por tanto, en las formas congénitas y en las formas adquiridas secundarias (no clonales).

Cuadro 202-3 Clasificación de las anemias sideroblásticas

Congénitas

AS ligadas al cromosoma X

AS por mutaciones del gen *ALAS-2*
AS ligada al cromosoma X con ataxia (mutación del gen *ABCB7*) (SDR)
AS por mutación del gen *NDUFB11*

AS autosómicas recesivas

Por mutaciones de genes relacionados con proteínas de transporte mitocondrial
AS por mutación del gen *GLRX5*
AS por mutaciones en el gen *SLC25A38*
Síndrome de miopatía, acidosis láctica y AS (MLASA 1 y 2) (SDR), por mutación de los genes *PUS1* y *YARS2*, respectivamente
AS sensible a tiamina (ASTS) (TRMA, en inglés) (SDR), por mutaciones del gen *SLAC192*
AS asociada a inmunodeficiencia B, fiebre periódica y retraso en el crecimiento (SIFD) (SDR), por mutación del gen *TRNT1*

AS esporádicas

Síndrome médula-páncreas de Pearson (SMPP), por deleción en el genoma mitocondrial

Adquiridas

No clonales (secundarias y reversibles)

Fármacos: isoniazida, cloranfenicol
Alcohol, plomo

Déficit de cobre o intoxicación por cinc
Hipotermia

Clonales o primarias

SMD con sideroblastos en anillo y displasia unilínea
SMD con sideroblastos en anillo y displasia multilínea
SMD/NMP con sideroblastos en anillo y trombocitosis

ALAS: aminolevulinsintetasa; AS: anemia sideroblástica; SDR: sindrómica; SMD: síndrome mielodisplásico; SMD/NMP: síndrome mielodisplásico/neoplasia mieloproliferativa.

Anemias sideroblásticas congénitas

AS ligada al cromosoma X

AS por mutaciones de aminolevulinsintetasa 2 *(ALAS-2)*

En esta forma, la más frecuente de las AS congénitas, se han descrito más de 60 mutaciones en el gen *ALAS2* (aminolevulinsintetasa 2) que codifica para la síntesis de dicha enzima. Como resultado se produce un déficit de síntesis del heme y disminución de la afinidad de la enzima por su cofactor piridoxal 5′-fosfato, y el Fe se acumula en las mitocondrias. La anemia es microcítica e hipocroma y afecta a varones, pero las mujeres portadoras suelen tener una doble población eritrocitaria (normal y microcítica) y pueden sufrir también anemia de la misma intensidad que los varones debido a la pérdida con la edad de lionización del cromosoma X. La edad de presentación es variable, desde el nacimiento hasta la edad adulta. Algunas formas responden a la administración de piridoxina (vitamina B_6), por lo que antiguamente se denominaba «anemia sensible a piridoxina». El riesgo de hemosiderosis es elevado, tanto por la eritropoyesis ineficaz como por el aporte transfusional.

AS ligada al cromosoma X con ataxia

Es una forma de AR sindrómica (forma parte de un síndrome complejo sistémico) debida a mutaciones en el gen *ABCB7 (ATP binding cluster B7).*

Este gen codifica el complejo exportador del hem desde las mitocondrias (transportador mitocondrial del *cluster* Fe-S). Los pacientes hemicigotos masculinos con este tipo de AS congénita presentan anemia microcítica de leve a moderada, retraso motor y evidencia de disfunción espinocerebelosa, incluyendo ataxia de inicio temprano asociada con hipoplasia cerebelosa grave. Cursa con un aumento intraeritrocitario de protoporfirina IX, y la ataxia puede ser no progresiva o lentamente progresiva semejante a la de Friedreich, que se relaciona con el daño mitocondrial debido a la sobrecarga férrica neuronal. Curiosamente, se sabe que en la ataxia de Friedreich el hierro provoca un importante daño neuronal y, en algunos casos, la quelación de Fe mejora la ataxia.

AS por mutación del gen *NDUFB11*

Descrita recientemente, esta forma de AS congénita de herencia ligada al cromosoma X se debe a una mutación del gen *NDUFB11*, el cual codifica la síntesis de las subunidades no catalíticas del complejo respiratorio mitocondrial I. Suele presentarse con AS y clínica variable, incluida acidosis láctica.

AS de herencia autosómica recesiva

Se señalan a continuación las características de las formas más prevalentes, relacionadas con anomalías en el transporte mitocondrial de Fe.

AS por mutación del gen *GLRX5*

Este gen codifica la síntesis de una proteína mitocondrial (glutarredoxina 5) que es esencial para la biosíntesis de *clusters* Fe-S, importantes en la utilización mitocondrial de hierro. Es una enfermedad muy infrecuente, debida a una mutación homocigota del gen. Cursa con anemia moderada y empeoramiento a partir de los 50 años. Se reconoce un modelo animal de anemia microcítica hipocroma semejante en el pez cebra.

AR congénita autosómica recesiva por mutaciones del gen *SLC25A38*

Se trata de una forma de ARS similar a la debida al déficit de *ALA2*, pero cuyo origen está en mutaciones en el gen *SLC25A38*. Dicho gen codifica

una proteína mitocondrial potencialmente transportadora de glicina, esencial para la síntesis del hem. Es la segunda más frecuente de las AS congénitas. Origina una anemia microcítica grave, generalmente resistente a piridoxina, transfusión-dependiente y con un curso similar al de la talasemia mayor. Debería considerarse el trasplante de progenitores hematopoyéticos en los pacientes jóvenes.

Síndrome de miopatía mitocondrial, acidosis láctica y AS (MLASA 1 y 2)

Resulta de mutaciones en los genes que codifican la seudouridina sintetasa 1 (PUS1) o la tiroxil-t RNA sintetasa 2 (YARS2), implicadas en el metabolismo del RNA ribosómico mitocondrial. En ambos casos, el resultado es un fallo en la cadena respiratoria mitocondrial, que limita el acceso del hierro a la ferroquelatasa, y cursan típicamente con miopatía mitocondrial, acidosis láctica y AS. La mayoría de los pacientes fallecen durante la infancia y muy pocos alcanzan la edad adulta.

Anemia megaloblástica sensible a tiamina (AMST)

De herencia autosómica recesiva, se debe a mutaciones en el gen *SLC19A2* implicado en el transporte de tiamina (vitamina B_1). Cursa con anemia macrocítica y megaloblástica, diabetes mellitus y alteraciones neurológicas (sordera progresiva, atrofia óptica), si bien su expresión clínica es variable y en algunos pacientes no existe diabetes y sí manifestaciones psiquiátricas recurrentes y anomalías cardiológicas. La anemia puede responder al tratamiento con tiamina, aunque no se constate déficit de la vitamina. Los requerimientos de insulina pueden también disminuir. El cuadro clínico es similar al del síndrome de Wolfram (síndrome DIDMOAD), aunque su base genética es distinta.

Anemia sideroblástica asociada a inmunodeficiencia B, fiebre periódica y retraso en el crecimiento (SIFD)

Enfermedad congénita, autosómica recesiva, descrita en 2014 en 12 sujetos de 10 familias diferentes, es un complejo sindrómico grave debido a una mutación con pérdida de función del gen *TRNT1* que causa una forma grave congénita y sindrómica de AS. *TRNT1* codifica una enzima esencial para la

maduración de tRNA, la aminoacilación, el control de calidad y la respuesta al estrés celular. Clínicamente puede manifestarse como una enfermedad compleja de inicio en la infancia que afecta a la mayoría de los órganos, incluyendo SIFD, *hidrops*, miocardiopatía, pérdida auditiva neurosensorial y disfunción renal, o como una retinitis pigmentosa de inicio en la edad adulta. El TPH ha mostrado cierto papel en el tratamiento.

AS esporádicas

Síndrome páncreas-médula de Pearson

Síndrome habitualmente esporádico, se debe a deleción del DNA mitocondrial (el 50% de los pacientes presentan heteroplasmia para dicha deleción). Es una forma sindrómica de inicio en la primera infancia, que cursa con anemia macrocítica y vacuolización citoplasmática de precursores eritroides y mieloides inmaduros, y que evoluciona a pancitopenia, insuficiencia renal, hepática, pancreática y exocrina, y diarrea. La mayoría de los niños fallecen antes de los 3 años. Algunos casos han progresado a síndrome de Kerns-Sayre (ataxia, oftalmoplejía, retinitis pigmentaria, debilidad muscular y temblor). La mayoría de los casos son esporádicos, aunque en algunos las madres poseen cambios mitocondriales ligeros.

Anemias sideroblásticas adquiridas (excepto síndromes mielodisplásicos y mielodisplásicos-mieloproliferativos)

En la práctica son mucho más frecuentes que las formas congénitas descritas anteriormente. Pueden deberse a fármacos antagonistas del fosfato de piridoxal, como la isoniazida, o a cloranfenicol (con vacuolización de los eritroblastos), quelantes como la D-penicilamina o la trientina, déficit de cobre (generalmente secundario a un problema de malabsorción en relación con cirugía digestiva previa o con una enfermedad intestinal) o abuso de suplementos de cinc, o intoxicación por plomo, probablemente a través de la inactivación de varios sistemas proteicos y enzimáticos mitocondriales. La forma más frecuente de este grupo es la debida a isoniazida, que aun así es bastante infrecuente en relación con su utilización. La anemia es moderadamente grave y fácilmente reversible al suspender el fármaco.

El Pb, como se ha indicado anteriormente, inactiva varias enzimas necesarias para la síntesis del heme (ALA deshidrasa, hemesintetasa). Es característica la presencia de punteado basófilo en los hematíes. El alcohol inhibe la ALA deshidrasa para producir sideroblastosis anillada en 1/3 de los pacientes como parte de una anemia multifactorial. El trastorno revierte fácilmente en pocas semanas tras retirar la droga. Se han descrito casos de anemia sideroblástica en el embarazo, en brotes de actividad de un lupus eritematoso sistémico o tras tratamiento con progesterona.

Cuadro clínico y datos de laboratorio

La mayoría de las anemias sideroblásticas se caracterizan por un síndrome anémico importante, aunque por su cronicidad puede ser oligosintomático. En ocasiones, este síndrome puede pasar desapercibido y son las manifestaciones derivadas de sobrecarga férrica por eritropoyesis ineficaz las que conducen al diagnóstico. Se caracterizan en la sangre por una población de hematíes hipocrómicos y microcíticos que coexisten en ocasiones con una población normal, y en la médula ósea por diseritropoyesis variable, con el marcador propio de la sideroblastosis en anillo (fig. 202-1). Además, como hemos reseñado, las formas congénitas de las AS pueden presentarse de forma sindrómica o no sindrómica, y en el primer caso asociarse a manifestaciones no hematológicas, sobre todo de tipo neuromuscular y endocrinológico.

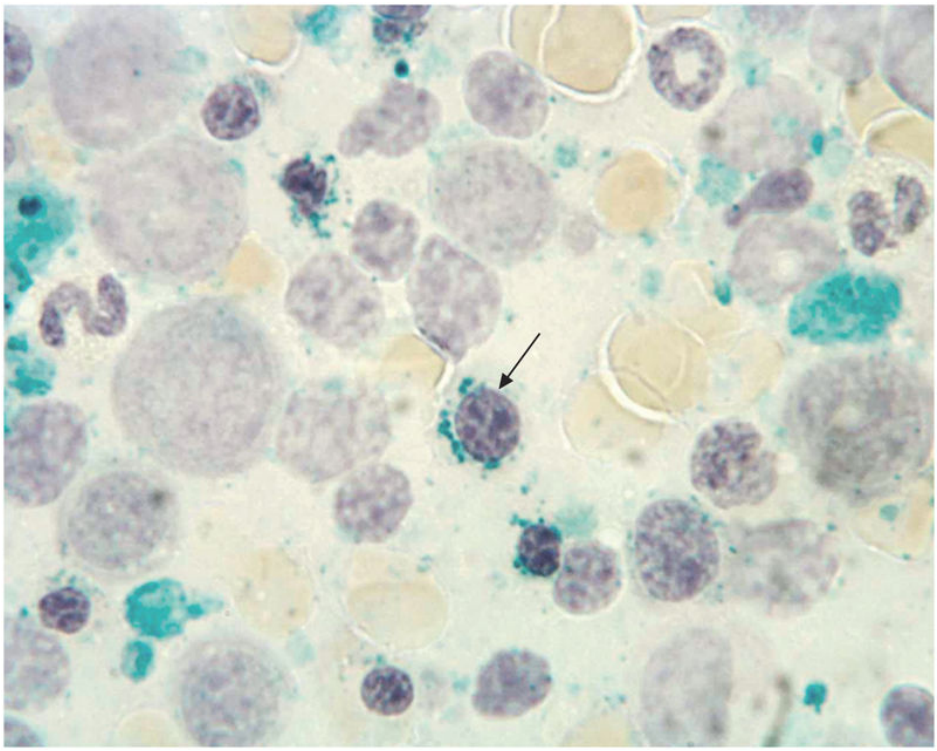


FIGURA 202-1 Se observan sideroblastos en anillo *(flecha)* en un caso de ARS. Aspirado medular, tinción con azul de Prusia.

Tratamiento

En el caso de las anemias sideroblásticas secundarias a fármacos o tóxicos, la interrupción del contacto con el agente causal suele conllevar la mejoría de la anemia. En ocasiones es necesario administrar piridoxina en dosis farmacológicas (200 mg o más), asociada o no con ácido fólico. El tratamiento debería ensayarse durante un período prudencial (unos 3 meses) en cualquier forma de anemia sideroblástica, tanto adquirida (excepto las formas clonales ARSA) como congénita. En caso de respuesta se administrará piridoxina como mantenimiento, en dosis menores. Algunos casos de anemia sideroblástica primaria responden también a la administración de ácido fólico o tiamina, con o sin piridoxina. En todos los casos y, especialmente, en aquellos con altos requerimientos transfusionales, debe controlarse la sobrecarga férrica para evitar el daño orgánico; puede conseguirse mediante la quelación del hierro, facilitada en

la actualidad por agentes orales como el deferasirox, o incluso mediante flebotomías muy espaciadas en algunos pacientes con anemia moderada.

Bibliografía especial

Cazzola M, Invernizzi R. Ring sideroblasts and sideroblastic anemia. Haematologica 2011;96:789-92.

Ducamp S, Fleming MD. The molecular genetics of sideroblastis anemia. Blood 2019;133:59-69.

Fujiwara T, Harigae H. Molecular pathophysiology and genetic mutations in congenital sideroblastic anemia. Free Radical Biology and Medicine 2019; 133:179-85.

Iolascon A. Tansfer RNA and Sindromic sideroblastic anemia. Blood 2014; 124:2763-4.

Kannengiesser C, Sánchez M, Sweeney M, Hetet G, Kerr B, Moran E, et al. Missense SLC25A38 variations play an important role in autosomal recessive inherited sideroblastic anemia. Haematologica 2011;96:808-13.

Anemias diseritropoyéticas congénitas

J. M. Raya Sánchez, M. T. Hernández García

Concepto

Las anemias diseritropoyéticas congénitas (ADC) comprenden un grupo de enfermedades hereditarias muy poco frecuentes que se caracterizan por una eritropoyesis ineficaz como mecanismo predominante de la anemia, una reticulocitosis insuficiente para el grado de anemia y una acentuada diseritropoyesis morfológica y funcional. La eritropoyesis ineficaz se expresa como una anemia crónica con intensa hiperplasia eritroblástica en la médula ósea. Las tres variedades clásicas de ADC —tipos I, II y III— (tabla 202-2) ya fueron reconocidas en el siglo pasado por Heimpel y Wendt; más recientemente, las ADC-III se subclasifican en una forma familiar y otra esporádica. Aunque algunos autores establecen un tipo IV, este último no es aceptado por otros; en su lugar se consideran diversas formas variantes como un grupo adicional que considerar. Dicha clasificación es válida todavía en la práctica clínica y se ha visto ratificada por resultados de estudios genéticos, si bien el genotipo puede ser heterogéneo en las tres variedades principales.

Tabla 202-2

Anemias diseritropoyéticas congénitas. Características morfológicas, serológicas y genéticas

Características	Tipo I	Tipo II	Tipo III	Tipo IV*
Herencia	Autosómica recesiva	Autosómica recesiva	Autosómica dominante	Autosómica dominante
Gen	*CDAN1*	*CDAN2 (SEC23B)*	*CDAN3*	*KLF1*
Localización del gen	15q15.1-15.3	20q11.2	15q22	19p13.2
Macrocitosis	Sí	No	Sí	
Megaloblastosis	Sí	No	Sí	
Examen al microscopio óptico y electrónico	Puentes intemucleares Cromatina en esponja	Binuclearidad, picnosis, doble membrana	Multinuclearidad, gigantismo	Eritroblastosis destacada (defecto de enucleación) Inclusiones citoplasmáticas Aumento de poros nucleares
Test de HAM		(+)	(−)	
Aglutinabilidad anti-i	(−)	Intensa	Débil	
Otros datos	(−)			HbF elevada Varias anomalías congénitas

* Dentro de este grupo suelen incluirse variantes que no cumplen criterios de los grupos clásicos.

Cuadro clínico

Las ADC suelen diagnosticarse en la infancia o en la juventud, aunque su reconocimiento en la edad adulta no es excepcional. El grado de anemia es muy variable y oscila desde una casi normalidad a anemias muy intensas que obligan a un gran requerimiento transfusional con trastornos de sobrecarga férrica en diversos órganos. Es frecuente detectar una esplenomegalia y una subictericia o ictericia franca, consecuencia de una eritropoyesis ineficaz y de un acortamiento de la vida media eritrocitaria. La formación de cálculos biliares es frecuente.

Diagnóstico

El diagnóstico es de exclusión. Deben descartarse otras causas congénitas de diseritropoyesis (talasemias, anemias sideroblásticas hereditarias y déficit de piruvato-cinasa, entre otras), así como multitud de enfermedades adquiridas que pueden cursar con dismorfias eritroides acusadas (p. ej., anemias megaloblásticas, síndromes mielodisplásicos, infección por parvovirus e intoxicación por metales). Son esenciales una anamnesis personal y familiar, una exploración física exhaustiva, exámenes hematimétricos y bioquímicos que permitan descartar cualquier déficit de factores madurativos de la mielopoyesis, una observación morfológica detallada de la sangre y de la médula ósea y, para la correcta identificación, un estudio citogenético y molecular.

La sospecha diagnóstica se suscita al advertir determinadas dismorfias en los hematíes y en los eritroblastos de la médula ósea, especialmente evidenciables con el microscopio electrónico de transmisión, que permite además observar anomalías inadvertibles con el microscopio óptico, como la doble membrana que transcurre paralelamente a la membrana citoplasmática, estigma morfológico característico de la ADC de tipo II.

Clasificación

En la tabla 202-2 se detallan el tipo de herencia, el gen o los genes implicados, su localización y algunos hallazgos morfológicos y posibles anomalías congénitas asociadas de las variedades más frecuentes.

ADC de tipo I

En esta forma de ADC, de patrón autosómico recesivo, aparte de los signos y síntomas generales ya comentados, pueden observarse una estatura baja y anomalías como manchas oscuras en la piel, sindactilia, sexto dedo en pies, defectos del septo ventricular, displasia de cadera y ausencia de falanges distales. Además, con relativa frecuencia se pueden constatar esplenomegalia, sobrecarga de hierro e hiperbilirrubinemia moderada. Los rasgos morfológicos más característicos son macrocitosis, anisocitosis y poiquilocitosis en sangre, así como cambios megaloblásticos y puentes cromatínicos internucleares en médula ósea (fig. 202-2); además, pueden

observarse punteado basófilo, cuerpos de Howell-Jolly y anillos de Cabot. Las dismorfias medulares inciden sobre todo en el estadio policromatófilo y pueden detectarse hasta en un 10% de estos eritroblastos. La microscopia electrónica revela ampliación de los poros de la membrana nuclear con vacuolización y desintegración de la cromatina nuclear (aspecto que se ha denominado de «queso suizo»). Las restantes series hematopoyéticas no suelen estar alteradas. Se registra, al igual que en las restantes variedades, un aumento de macrófagos cargados de hierro y otros transformados en células seudotesaurismóticas con morfología de histiocitos azul marino o de células seudo-Gaucher.

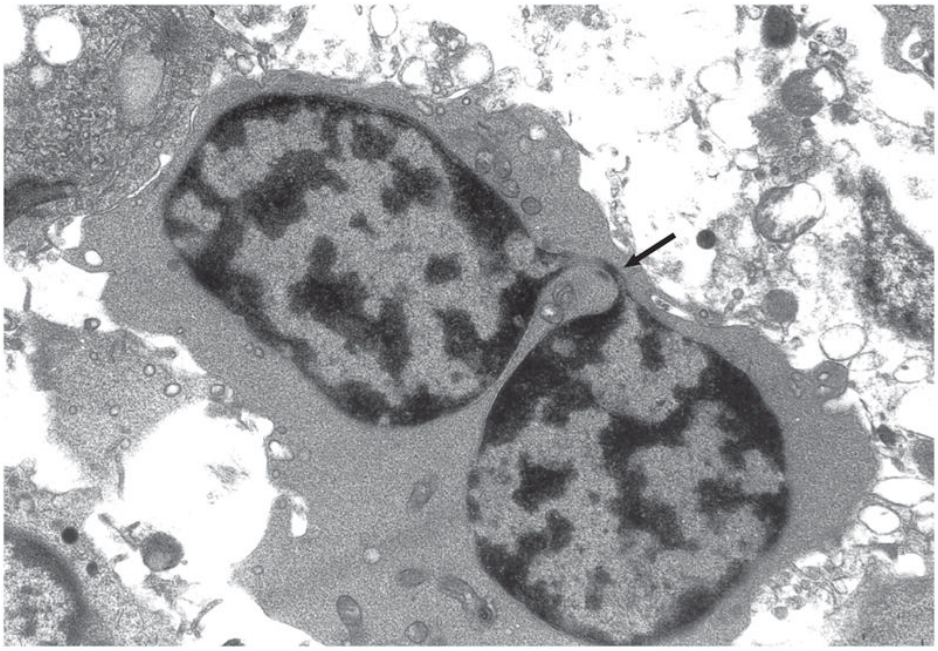


FIGURA 202-2 ADC de tipo I. En este eritroblasto cabe observar un puente cromatínico *(flecha)* que conecta entre sí dos núcleos. (Microscopio electrónico de transmisión.)

Una mutación del gen *CDAN1* localizado en 15q15.1-15.3 es la responsable del proceso. Dicho gen codifica para la proteína codanina 1, que parece ser responsable de la anormal localización de un componente de la heterocromatina (HP1-α) que se acumula en el aparato de Golgi de eritroblastos de pacientes con ADC de tipo I, pero no en los sujetos normales.

ADC de tipo II (HEMPAS)

Es la ADC de observación más frecuente; se han referido más de 300 casos. Cursa con anemia crónica de intensidad variable, y la complicación más frecuente es la sobrecarga férrica. A pesar de su carácter congénito, por la menor expresividad sintomática, muchos pacientes son diagnosticados a mayor edad que los que padecen ADC-I. Más de la mitad de los pacientes desarrollan cálculos biliares antes de los 30 años y se ha descrito evolución a cirrosis hepática. Alrededor de dos tercios de los pacientes presentan esplenomegalia. Con frecuencia se plantea el diagnóstico diferencial con la esferocitosis congénita, por su similitud semiológica, dilema que puede resolverse mediante una correcta evaluación del binomio reticulocitosis-nivel de Hb y por el nivel del receptor soluble de la transferrina (TfR), mayor en la ADC-II.

Los rasgos morfológicos característicos son: binuclearidad, multinuclearidad, con aspecto muy picnótico, mitosis multipolares y cariorrexis (fig. 202-3). Además, a diferencia de otras formas de ADC, en esta variante se produce normocitosis, acompañada de punteado basófilo. La cisterna de retículo endoplásmico liso que discurre paralela a la membrana celular (aspecto de «doble membrana») es su característica electromicroscópica. También puede observarse en los reticulocitos y los hematíes y, excepcionalmente, en otros elementos de la sangre. Son típicas la aglutinación y lisis por anti-i y anti-I y la hemólisis con suero normal acidificado, que da lugar a un test de Ham positivo; ello es debido a un anticuerpo de clase IgM presente en los hematíes de los pacientes. Por esta última característica se le dio el nombre de *HEMPAS (hereditary erythroblastic multinuclearity with positive acidified serum).* La herencia es autosómica recesiva y el gen implicado en la mayoría de los casos es *CDAN2* (también denominado *SEC23B*), que codifica la proteína COPII *(cytoplasmatic coat protein),* importante en el transporte vesicular entre el retículo endoplásmico y el aparato de Golgi.

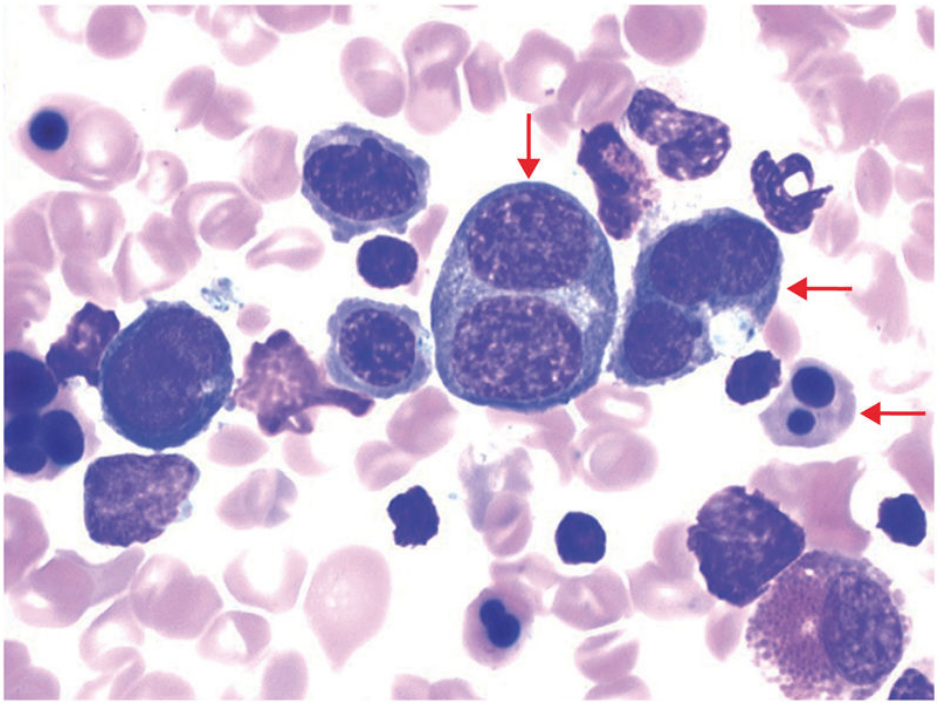


FIGURA 202-3 ADC de tipo II. Se observan varios eritroblastos con dos o más núcleos *(flechas)*. (May-Grünwald-Giemsa.)

ADC de tipo III

Enfermedad extremadamente rara, es la menos común de las formas clásicas de ADC, habiéndose descrito formas familiares de patrón autosómico dominante y casos esporádicos. Sus principales rasgos morfológicos son: macrocitosis, multinuclearidad hasta 12 núcleos y gigantoblastos; dicha anomalía morfológica es observable en todos los estadios evolutivos de la eritropoyesis. A las anomalías en la talla y el número de los núcleos se asocian alteraciones de la estructura cromatínica que semejan las existentes en el tipo I. Estos pacientes tienen una mayor incidencia de neoplasias linfoides, especialmente mielomas y otras gammapatías monoclonales, que la población normal. Se ha descrito una variante sueca con anomalías retinianas y degeneración macular. El gen responsable de la ADC de tipo III en su forma familiar es *CDNA3* (también denominado *KIF*), localizado en 15q22. Además de esta forma de ADC-III familiar, existen formas esporádicas ADC variantes.

Otras ADC

Se han reconocido en años pasados otras formas distintas de los tipos I a III, asignadas a cuatro grupos (de GIV a GVII). Dada la extrema rareza y heterogeneidad de estos grupos, en la actualidad se prefiere encuadrar estas formas como ADC variantes. Estas formas reconocen, además, mutaciones de genes reconocidos como factores de transcripción eritroide (v. tabla 202-2).

Además, existen ADC que forman parte de síndromes complejos, como el síndrome de Mayeed (osteomielitis multifocal recurrente, dermatosis inflamatoria y anemia microcítica diseritropoyética), la ADC con insuficiencia pancreática exocrina e hiperostosis craneal o la deficiencia de mevalonato-cinasa.

Pronóstico y tratamiento

En general, el pronóstico en cuanto a la duración de vida es bastante favorable en este grupo de ADC que, en muchos casos, no requieren ningún tipo de intervención. El tratamiento comprende un amplio abanico de posibilidades, desde la abstención terapéutica en las formas con anemia moderada al TPH, única opción terapéutica con acción curativa ensayada en pocos pacientes con ADC-II. El trasplante debe valorarse en pacientes con formas graves de anemia transfusión-dependiente y donante-histocompatible. Aunque, en general, la anemia es moderada, en ocasiones puede ser intensa y requerir transfusión de concentrados de hematíes. La sobrecarga férrica presente en la mayoría de los pacientes requiere monitorización y tratamiento con quelantes del hierro con la misma pauta que en los pacientes con talasemia. La esplenectomía puede eliminar el requerimiento transfusional en algunos pacientes, pero no la sobrecarga férrica: su indicación entra en consideración en caso de un marcado componente hemolítico. Algunos pacientes con ADC de tipo I con anemia transfusión-dependiente mejoran con la administración de IFN-α-2a, y algunos especialmente de tipo II, con esplenectomía, si bien la efectividad de este tratamiento no es bien conocida. La terapéutica con Fe está contraindicada, mientras que otras opciones, como piridoxina, andrógenos o ácido fólico, son inefectivas. En un escaso número de niños con ADC transfusión-dependientes, el trasplante de progenitores hematopoyéticos

puede ser efectivo. Actualmente, las esperanzas están puestas, al igual que en otros trastornos congénitos, en la terapia génica.

Bibliografía especial

Arnaud L, Saison C, Helias V, Lucien N, Steschenko D, Giarratana MC, et al. A Dominant Mutation in the Gene Encoding the Erythroid Transcription Factor KLF1 Causas a congenital Dyserythropoietic Anemia. Am J Hum Genet 2010;87:721-7.

Borg J, Papadopoulos P, Georgitsi M, Gutiérrez L, Grech G, Fanis P, et al. Haploinsufficiency for the erythroid transcription factor KLF1 causes hereditary persistence of fetal hemoglobin. Nat Genet 2010;42:801-5.

Iolascon A, Heimpel H, Wahlin A, Tamary H. Congenital Congenital dyserythropoietic anemias: molecular insights and diagnostic approach. Blood 2013;122:2162-6.

Naeim F. Disorders of red blood cells: Anemias. En: Naeim F, Nagesh Rao P, Grody WW, eds. Hematopathology. San Diego: Academic Press; 2008. pp. 529-65.

Russo R, Esposito MR, Asci R, Gamballe A, Perrota S, Ramenghi R, et al. Mutational spectrum in congenital dyserythropoietic anemia type II. Identification of 19 new variants in SEC23B gene. Am J Hematol 2010;85: 915-20.

Anemias megaloblásticas

M. T. Hernández García, J. M. Raya Sánchez

Concepto

Las anemias megaloblásticas son un grupo de anemias arregenerativas debidas a la síntesis defectuosa de DNA en los eritroblastos, generalmente por déficit de vitamina B_{12}, ácido fólico (vitamina B_9) o interferencia en su metabolismo. Aunque en otras enfermedades pueda existir, entre diversas alteraciones, cierto grado de maduración megaloblástica en los eritroblastos, como en los síndromes mielodisplásicos o en la eritroleucemia, no las incluimos conceptualmente como anemias megaloblásticas, ya que no es este el carácter fundamental, y el tratamiento y la evolución clínica son claramente diferentes.

Seudomacrocitosis, macrocitosis no megaloblástica y megaloblastosis no macrocítica

En primer lugar, debe tenerse en cuenta la existencia de seudomacrocitosis, que puede deberse a la reticulocitosis intensa o acúmulos eritrocitarios (el contador automático los cuenta como grandes hematíes) como los debidos a crioaglutininas, fenómeno de *rouleaux*, hiperglucemia grave, exceso de EDTA en la muestra, hiperleucocitosis o envejecimiento de la muestra.

En segundo lugar, hay macrocitosis no megaloblásticas como la del alcoholismo (probablemente la más frecuente), síndromes mielodisplásicos (aunque en ocasiones en estos puede haber megaloblastosis), hepatopatía crónica, hipotiroidismo, hiperreticulocitosis, aplasia medular, EPOC, tabaquismo, embarazo, recién nacidos, macrocitosis familiar benigna y hasta un 8% sin causa aparente. Por último, infrecuentemente, puede existir anemia megaloblástica sin macrocitosis, cuando se asocia algún proceso que provoque microcitosis, como ferropenia o rasgo talasémico, en tal caso la anemia resultante puede ser normocítica.

Patogenia

El núcleo fisiopatológico en la megaloblastosis (síndrome megaloblástico) es la disminución en la síntesis de DNA, ya sea por una alteración en el metabolismo de la vitamina B_{12} o por una alteración en el metabolismo del ácido fólico. En estas circunstancias tiene lugar una prolongación de la fase S de la síntesis de DNA debido al retraso en la migración de las horquillas de replicación del DNA y la conexión de los fragmentos de DNA sintetizados a partir de la hebra retrasada (fragmentos de Okazaki). Ello redunda en una detención de la maduración nuclear, con el consiguiente daño en el proceso de división de la célula y un desequilibrio en el crecimiento de esta. Existe una pérdida sustancial de precursores hematopoyéticos defectuosos a través del mecanismo de la apoptosis. La interrelación metabólica entre folato y B_{12} se ha relacionado con el desarrollo de la megaloblastosis observada en cualquiera de las dos deficiencias. La vitamina B_{12} es necesaria para regenerar tetrahidrofolato (THF) a través de la reacción de la metionina sintetasa, el cual se requiere para la producción de metileno-THF, a su vez esencial para la síntesis de timidina y, por ende, de DNA. La vitamina B_{12} es el cofactor necesario para las reacciones de la metionina sintetasa citoplasmática y de la metilmalonil-coenzima A mutasa mitocondrial.

Como es fácilmente deducible, las células más afectadas por la alteración del DNA son aquellas que tienen una elevada actividad mitótica; entre ellas, las células hematopoyéticas. La hematopoyesis megaloblástica, anómala, producirá finalmente anemia y a menudo otras citopenias debido a hematopoyesis ineficaz, fundamental por aborto intramedular (que contribuye al aumento de la LDH sérica). Como característica, las células medulares tendrán un núcleo grande, con cromatina laxa, ya que una buena parte están en fase S (en vez de en fase de reposo, como suele suceder en la mayoría de las células medulares). Sin embargo, el RNA y la síntesis de proteínas citoplasmáticas no están alterados. Se producirán así células grandes con la característica disociación nucleocitoplasmática o asincronismo madurativo, es decir, el núcleo aparecerá más grande e inmaduro, mientras que el citoplasma corresponderá al estadio madurativo.

La médula ósea es típicamente hipercelular con hiperplasia eritroide. La megaloblastosis eritroide es llamativa, con predominio de proeritroblastos y eritroblastos basófilos; su visión al microscopio óptico y con pequeño aumento en la tinción de May-Grünwald-Giemsa confiere el aspecto de «médula azul». En los precursores eritroides resulta típica una cromatina poco densa, que se ha denominado «esponjosa» o «perlada». Los hematíes que logran salir a la sangre son de gran tamaño y, frecuentemente, de forma oval (macroovalocitosis) y anisocíticos; la amplitud de la distribución eritrocitaria (RDW) está aumentada. El VCM es igual o superior a 100 fL y, generalmente, en torno a 120 fL. En ocasiones pueden observarse cuerpos de Howell-Jolly y punteado basófilo. Aunque el principal mecanismo de la anemia es la eritropoyesis ineficaz, existe un componente de hemólisis extravascular al ser destruidos prematuramente los macroovalocitos. Todo ello explica la elevación moderada de LDH y bilirrubina indirecta, aunque, a diferencia de las hemólisis, los reticulocitos no son altos como corresponde a una anemia arregenerativa.

La serie granulocítica también sufrirá cambios característicos, en la médula el ya citado asincronismo madurativo y con elementos de gran talla; son típicos los «metamielocitos y cayados gigantes». Si el aborto medular es grande, puede encontrarse leucopenia. En sangre, la principal característica es la hipersegmentación de neutrófilos o pleocariocitosis. Menos aparentes suelen ser las anomalías en los megacariocitos, como la hiperlobulación nuclear. Por último, otras células del organismo con alta actividad mitótica (mucosa oral, lengua, estómago, vagina y cuello uterino) pueden mostrar cambios megaloblásticos.

Clasificación

Las anemias megaloblásticas pueden clasificarse en tres grupos etiopatogénicos: por déficit de vitamina B_{12}, por déficit de ácido fólico y por otros mecanismos, sin déficit de ninguna de estas vitaminas. El metabolismo de la cobalamina y los folatos están interrelacionados (fig. 202-4). El cuadro 202-4 recoge las situaciones concretas en cada uno de estos grupos.

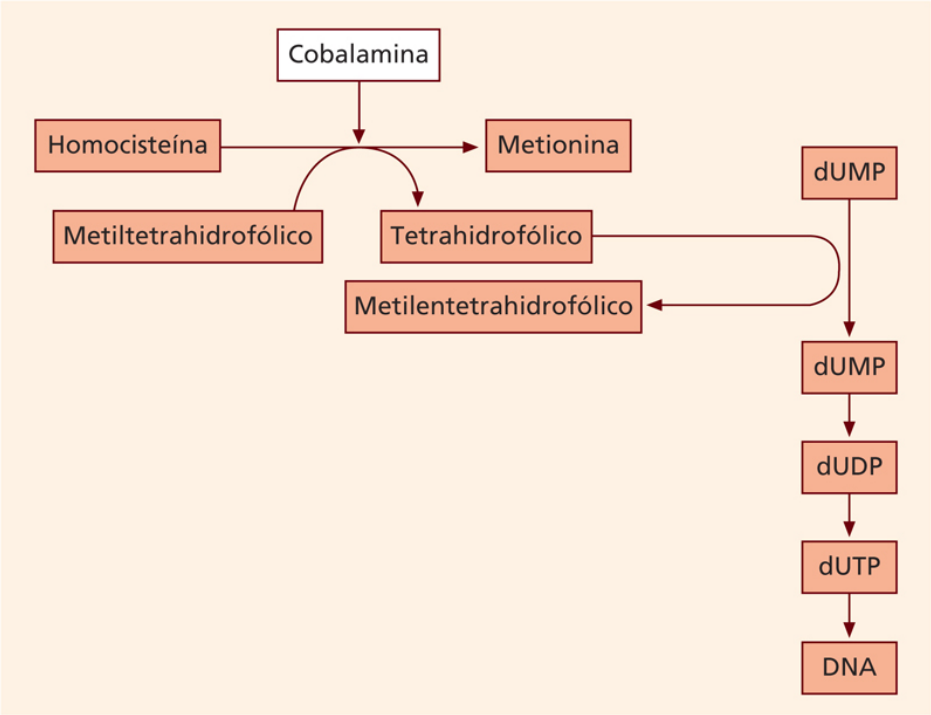


FIGURA 202-4 Interrelaciones entre la cobalamina y los folatos. dUDP: desoxiuridindifosfato; dUMP: desoxiuridinmonofosfato; dUTP: desoxiuridintrifosfato.

Cuadro 202-4 Clasificación etiopatogénica de las anemias megaloblásticas

Déficit de vitamina B_{12}

- Carencia nutricional
- Malabsorción
  - Anemia de Adisson-Biermer (perniciosa)
  - Intervención quirúrgica de estómago
  - Gastritis por *Helicobacter pylori*
  - Medicamentos: inhibidores de la bomba de protones, biguanidas (metformina), inhibidores H_2 (cimetidina), PAS, colchicina, colestiramina, neomicina
  - Ancianos
  - Insuficiencia pancreática exocrina
  - Ileítis terminal (enfermedad de Crohn)

- Síndromes malabsortivos generales
- Hiperclorhidria (síndrome de Zollinger-Ellison)
  - Enfermedad de Imerslund-Graesbeck (congénita)
  - Competencia con la vitamina B_{12}
  - Hemodiálisis

Déficit de ácido fólico

- Carencia nutricional
- Malabsorción
- Alcoholismo
- Tabaquismo
- Fármacos
- Exceso de requerimientos
- Embarazo (hemólisis crónica, hipereritropoyesis)

Otros mecanismos

- Trastornos hereditarios del metabolismo
  - Del ácido fólico
    - Malabsorción congénita de ácido fólico
  - De la cobalamina
    - Metilmalónico-aciduria, déficit de factor intrínseco, de transcobalamina II
    - Otros: síndrome de Lesch-Nyhan, oroticoaciduria, déficit de purina nucleósido fosforilasa
- Fármacos
  - Antagonistas del folato metotrexato
  - Análogos de purinas
  - 6-mercaptopurina, 6-tioguanina, aciclovir, azatioprina
  - Análogos de pirimidina (citarabina, zidovudina)
  - Inhibidor de ribonucleótido reductasa (hidroxiurea)
  - Inactivación de la cobalamina (óxido nitroso)

Déficit de vitamina B_{12}

Anemia perniciosa

Concepto

Esta denominación, que obedece al grave pronóstico de los primeros casos descritos en un momento en que no se conocía su origen ni se disponía de tratamiento eficaz, resulta inadecuada en la actualidad. Una alternativa es designarla por sus epónimos, *anemia de Biermer* o *de Addison-Biermer.* En ella, debido a una gastritis atrófica autoinmune, existe un déficit de factor intrínseco con la consiguiente falta de absorción de la vitamina B_{12}. El déficit de vitamina B_{12} produce anemia megaloblástica y, en ocasiones, alteraciones neurológicas. En la forma habitual, adquirida y del adulto, conlleva un déficit del factor intrínseco y otras secreciones gástricas, como el ácido clorhídrico. Existe una rara forma congénita en la que sólo existe déficit en la secreción de factor intrínseco con secreción gástrica, por lo demás, indemne.

La enfermedad afecta a adultos en torno a los 60 años y muchas veces mayores, pero no es exclusiva de esas edades, pues el 25% de los pacientes son menores de 50 años. Entre los caucásicos es más frecuente en los de origen escandinavo y otros países del norte de Europa que en los del área mediterránea, aunque actualmente la diferencia no es tan grande.

Etiopatogenia

Existen algunos datos constitucionales (piel clara y ojos azules, encanecimiento precoz) que sugieren una predisposición personal o étnica. Asimismo, algunos datos parecen sustentar cierto carácter genético: la anemia perniciosa es más frecuente en algunas familias y los familiares de enfermos, aunque no tengan la enfermedad, presentan alta frecuencia de autoanticuerpos y/o enfermedades asociadas a la anemia perniciosa. Se observan con cierta frecuencia el genotipo HLA-DRB1*03 y -DRB1*04.

El núcleo patológico de esta enfermedad no es la anemia, sino la gastritis atrófica y el consiguiente déficit de factor intrínseco. Aún no se conocen bien la etiopatogenia y la fisiopatología de todas las alteraciones clínico-biológicas, aunque evidentemente se trata de un proceso autoinmune cuya diana son las células parietales del estómago y el propio factor intrínseco.

La gastritis atrófica afecta fundamentalmente al cuerpo gástrico, aunque en ocasiones también al antro. Se caracteriza por atrofia epitelial, con posibilidad de metaplasia intestinal e infiltrado linfoplasmocitario. A pesar de algunos estudios contradictorios, hoy se piensa que inicialmente habría una infección por *Helicobacter pylori*, con antígenos similares a algunos de las células parietales, por lo que el sistema inmune no sólo reaccionaría contra el germen, sino contra las propias células del estómago. El agente infeccioso sólo intervendría en la etapa inicial (en la fase de anemia se detecta infrecuentemente) y serían los mecanismos inmunológicos los que producirían y mantendrían la lesión gástrica. La gastritis propia de la anemia perniciosa se encuadra dentro del tipo A (*H. pylori* intervendría únicamente en la fase inicial) y se diferencia de la tipo B (en la que *H. pylori* se considera el agente etiopatogénico primordial).

Se dispone de algunas pruebas indirectas que apoyan el importante papel patogenético de los mecanismos autoinmunes: 1) frecuente asociación de la anemia de Addison-Biermer con otros procesos autoinmunes; 2) infiltración linfoplasmocitoide de las lesiones gástricas, propia de los procesos inmunes, y 3) tratamiento con corticoides o azatioprina que puede producir respuestas parciales de la anemia. Más directamente se han encontrado evidencias de alteraciones autoinmunes que afectan al estómago y sus secreciones. Se detectan autoanticuerpos en sangre frente a las células parietales en el 80% de los casos y frente al factor intrínseco en el 50%; en el jugo gástrico se encuentran anticuerpos contra el factor intrínseco en el 75% de los casos. Estos anticuerpos son de dos clases: de tipo I o «bloqueantes» y de tipo II o «fijadores». Estas alteraciones de la inmunidad humoral no son por sí solas suficientes para producir la enfermedad; de hecho, hay casos en los que no se detectan autoanticuerpos y otros de agammaglobulinemia que desarrollan la enfermedad.

Finalmente, se producirá una gastritis atrófica con déficit de secreciones gástricas, principalmente de ácido clorhídrico y de factor intrínseco y, por tanto, elevación de los niveles plasmáticos de gastrina y descenso del pepsinógeno. El déficit de factor intrínseco imposibilita la absorción de la vitamina B_{12} y, por ende, su déficit. Si se administra oralmente gran cantidad de vitamina B_{12}, esta podría absorberse parcialmente mediante difusión pasiva.

Cuadro clínico

Típicamente sigue un curso insidioso. Desde que el enfermo tiene los primeros síntomas hasta que acude al médico, suele pasar largo tiempo, 1 año y a veces más. Otra característica es que, en el momento del diagnóstico, la anemia frecuentemente es grave (en ocasiones, en torno a 5 g/dL de Hb), aunque bien tolerada por su lenta instauración que hace que los pacientes presenten aparente buen estado general para el grado de anemia. Aparte de la astenia propia del síndrome anémico, son frecuentes las manifestaciones cutáneo-mucosas. La piel suele estar seca y sin elasticidad y, en casos graves, toma un color pálido amarillento por la elevación discreta de la bilirrubina; puede haber manchas hipercrómicas, a veces hipercromía generalizada, o, por el contrario, son aparentes las manchas hipocrómicas de un vitíligo concomitante. El pelo puede reflejar un encanecimiento precoz. Desde fases tempranas del déficit de B_{12} el enfermo puede tener molestias en la lengua y la boca, generalmente ardor. En la exploración se objetiva una lengua depapilada, «roja, lisa y brillante», la llamada *glositis de Hunter.* A veces, estas alteraciones sólo se aprecian en la punta y los bordes linguales. La glositis, como otras alteraciones de los epitelios, es común al fenómeno megaloblástico y no específica del déficit de cobalamina. Aunque el estado general no suele ser malo, en el interrogatorio puede desvelarse que el enfermo está anoréxico, tal vez ha perdido peso e incluso, en algunos casos, muestra un aumento de la temperatura corporal que se normaliza tras el tratamiento.

A pesar de ser una enfermedad gástrica, no son frecuentes los síntomas dispépticos. Si existen suelen ser inespecíficos, fundamentalmente de digestiones pesadas y, a veces, diarrea malabsortiva. Hasta en un 3% de los casos se ha descrito esplenomegalia palpable leve, reversible con el tratamiento. Se han comunicado un riesgo entre 2-7 veces superior de cáncer gástrico y un riesgo hasta 13 veces superior al de la población normal de tumor carcinoide, por lo que se recomienda la realización de gastroscopias de seguimiento.

Por su peculiaridad relacionada con el déficit de cobalamina merecen mención especial las manifestaciones neurológicas: hasta un 45% de los casos tienen algún síntoma neurológico en el diagnóstico. Los síntomas neurológicos guardan mala relación con el grado de anemia e incluso

pueden aparecer sin esta. Las lesiones anatómicas se producen en los cordones posteriores y laterales de la médula espinal, lo que se considera el paradigma de la neuropatía asociada a este déficit (mielosis funicular o degeneración combinada subaguda), pero también pueden afectarse la corteza cerebral, los ganglios celíacos, los plexos de Auerbach y Meissner, y, tal vez, los nervios periféricos (aunque esto último podría ser secundario a las lesiones medulares). Clínicamente, las manifestaciones pueden ser: parestesias en manos y pies, falta de fuerza muscular, marcha atáxica, signo de Romberg, espasticidad, signo de Babinski, hiperreflexia, pérdida de memoria y, a veces, cuadro psicótico *(psicoanemia de Weil).*

Las enfermedades autoinmunes que se asocian con más frecuencia son tiroiditis autoinmune, vitíligo y diabetes de tipo 1. Algunos pacientes presentan un síndrome poliendocrino autoinmune de tipo II. Por último, cabe mencionar que se puede presentar un cuadro de seudo microangiopatía trombótica.

Diagnóstico

Para realizar el diagnóstico de anemia perniciosa es preciso demostrar al menos que existe déficit de vitamina B_{12} y que este se debe a una gastritis atrófica con déficit de factor intrínseco para ocasionar la malabsorción de la vitamina. El hemograma y el análisis bioquímico mostrarán las alteraciones citadas en el síndrome megaloblástico (aumento de LDH, bilirrubina indirecta, etc.). El déficit de vitamina B_{12} se pondrá de manifiesto mediante su determinación en suero, siendo sus valores normales entre 200 y 900 pg/mL (147,6-664 pmol/L), considerando la OMS déficit valores < 150 pg/mL (110,7 pmol/L), aunque sólo valores por debajo de 100 pg/mL (73,8 pmol/L) son inequívocos. Dada la alta tasa de falsos positivos y negativos en la determinación de vitamina B_{12}, para confirmar el déficit se debe tener un valor elevado de homocisteína y/o ácido metilmalónico. La determinación basal, antes de iniciar tratamiento, de la homocisteína y el ácido metilmalónico sirve de ayuda en el diagnóstico, pero más aún para seguir el efecto del tratamiento. La homocisteína está elevada tanto en el déficit de vitamina B_{12} como en el de folato, mientras que el ácido metilmalónico sólo aparece aumentado en el déficit de B_{12} y es normal en el de ácido fólico. Para demostrar la malabsorción que se corrige con factor

extrínseco, es ideal el test de Schilling, pero actualmente está en desuso por la falta de disponibilidad comercial de los reactivos isotópicos.

En su lugar, otras pruebas pueden ayudar al diagnóstico: la determinación de anticuerpos frente al factor intrínseco, dada su especificidad, corroborará el diagnóstico, aunque su negatividad no lo excluye, al ser poco sensibles. Por el contrario, los anticuerpos frente a células parietales (inmunofluorescencia) o anti-ATPasa H^+/K^+ (ELISA o inmunodot) son más sensibles, pero menos específicos.

El aspirado medular verifica el cambio megaloblástico y, aunque en la práctica no es imprescindible, puede ser especialmente útil en casos en los que se plantee duda diagnóstica con un síndrome mielodisplásico.

La gastroscopia con toma de biopsias se recomienda en pacientes jóvenes en el estudio inicial para demostrar la gastritis atrófica y descartar el carcinoma gástrico o un tumor carcinoide relacionado con la hipergastrinemia persistente. Por último, la respuesta al tratamiento con vitamina B_{12} parenteral confirmará el diagnóstico y su fracaso haría replantear el mismo.

Tratamiento

El tratamiento consiste en la administración de vitamina B_{12}, en forma de cianocobalamina o hidroxicobalamina, por vía parenteral. La hidroxicobalamina ofrece cierta ventaja, al menos teóricamente, ya que se retiene más que la cianocobalamina. Los productos de liberación retardada no ofrecen ventajas reales y son más caros. Se ha sugerido, con falta de estudios a largo plazo, que una dosis oral diaria de 1.000-2.000 µg de cobalamina puede ser una alternativa a la vía parenteral, pues en altas dosis podría absorberse una pequeña, pero suficiente, cantidad por difusión pasiva. En España no hay disponible ningún medicamento oral de vitamina B_{12} sola, pero sí hay cápsulas como «complemento alimenticio» con 1.000 µg de cobalamina. No hay ninguna pauta estandarizada de tratamiento. Tal vez todas ellas aportan más vitamina B_{12} de la realmente necesaria.

El tratamiento conlleva dos fases: una primera de ataque durante el primer mes, dirigida a la reposición rápida de los niveles de cobalamina e inicio de repleción de depósitos, y una fase de mantenimiento, de por vida. El tratamiento de ataque consiste en la inyección i.m. de 1.000 µg diarios

durante la primera semana y, después, 1.000 µg semanales durante 3 semanas (total, 4 semanas). A partir de entonces se inicia el tratamiento de mantenimiento con 1.000 µg cada 1-2 meses durante toda la vida, aunque se admite que serían suficientes de 100 a 200 µg. La principal diferencia entre las pautas más usadas en EE. UU. y la empleada en algunos lugares de Europa reside en el mantenimiento: mientras que en EE. UU. suele administrarse una inyección mensual, en algunos países europeos se indica una dosis cada 2-3 meses.

Si la anemia es grave y, sobre todo, si el enfermo es anciano, es prudente comenzar el tratamiento en el hospital. En estos casos, puede ser necesaria la transfusión de un concentrado de hematíes. En el resto de los casos se iniciará el tratamiento de manera ambulatoria. Sólo rara vez la vitamina B_{12} producirá una reacción alérgica que impida el tratamiento parenteral. Más común es que se produzca hipopotasemia, ocasionalmente fatal, como consecuencia de la gran producción hematopoyética. En estos casos se vigilará con atención y se suplementará según los niveles de potasio, especialmente importante en enfermos con digitálicos y/o diuréticos. El incremento de reticulocitos se puede apreciar desde el segundo día y es máximo entre el sexto y el décimo día. Debe seguirse el estado del hierro, ya que con la hematopoyesis acelerada el hierro de depósito puede descender por debajo de valores normales. Frecuentemente los resultados de la vitamina B_{12} y ácido fólico todavía no están disponibles, en tal caso el tratamiento se inicia con B_{12} más ácido fólico hasta que se tenga el resultado de estas vitaminas (con toma previa de muestras). *Nunca* debe administrarse ácido fólico solo, porque puede agravar las lesiones neurológicas propias del déficit de vitamina B_{12} si se tratase de un déficit de esta vitamina, al incrementar su consumo.

Al cabo de la primera semana se controlará al enfermo con un nuevo hemograma, reticulocitos y estudio del hierro. Si la respuesta es adecuada, se continuará la pauta de B_{12} parenteral y se completará el estudio diagnóstico.

La anemia generalmente se soluciona en 1 mes o mes y medio. En casos de pancitopenia, la recuperación de las plaquetas es más lenta que la recuperación de la eritropoyesis. Las manifestaciones neurológicas pueden mejorar, aunque, según el tiempo del déficit, algunas lesiones serán

irreversibles. El déficit neurológico que persiste tras 6 meses o 1 año de tratamiento puede considerarse irreversible.

El seguimiento a largo plazo de los pacientes debe hacerse anualmente con hemograma y bioquímica que incluya homocisteína (o ácido metilmalónico), mejor que con determinaciones de B_{12}. Al principio debe monitorizarse con el estudio completo del hierro. La decisión de realizar o no gastroscopia y biopsia y con qué frecuencia es un asunto controvertido, aunque, mientras no haya datos basados en pruebas al respecto, se recomienda este estudio en pacientes jóvenes cada 3-4 años.

Déficit de vitamina B_{12} por otras causas

Déficit alimentario. Es raro que ocurra. Puede verse en vegetarianos estrictos (sin huevos y/o lácteos), en lactantes alimentados con leche materna de madres vegetarianas o con déficit de vitamina B_{12}. Estos casos responden al aporte oral adecuado.

Intervenciones quirúrgicas sobre el estómago. En la gastrectomía total se producirá indefectiblemente también un déficit de B_{12}, ya que se han eliminado las células gástricas secretoras de factor intrínseco. Cuando la gastrectomía es subtotal, puede aparecer a la larga anemia megaloblástica hasta en un 15%-20% de los casos. También se ha descrito en las operaciones bariátricas. El tratamiento es equivalente al de la anemia perniciosa.

Afección del íleon terminal. La resección quirúrgica, el *bypass* o la ileítis terminal de Crohn impedirán la absorción vitamínica. El esprúe tropical es una enfermedad en la que existe malabsorción de vitamina B_{12} y ácido fólico. La enfermedad de Imerslund-Graesbeck, o malabsorción familiar selectiva, es una rara enfermedad autosómica recesiva que produce en niños pequeños malabsorción de vitamina B_{12}, proteinuria persistente, déficit neurológico de gravedad variable y frecuentes anomalías del sistema urinario; se debe al defecto de alguno de los dos genes (*cub* y *amn*) que codifican la proteína cubilina, que actúa como receptor del complejo B_{12}-factor intrínseco. La pancreatitis crónica con insuficiencia exocrina ocasiona un déficit en la proteólisis de las proteínas R-fijadoras, y estas

compiten favorablemente por la vitamina B_{12} en contra del factor intrínseco.

Medicamentos. Ocasionalmente puede observarse malabsorción de vitamina B_{12} al tomar PAS, colchicina, clorato potásico, colestiramina, neomicina, óxido nitroso (en anestesia) o al usar biguanidas (metformina) e inhibidores de la bomba de protones (omeprazol).

Competencia por la vitamina B_{12}. El excesivo crecimiento bacteriano que puede ocurrir en síndrome del asa ciega, diverticulosis yeyunal, fístula ileocólica, zonas estenóticas en el intestino delgado u otras alteraciones intestinales producirá una competencia por la vitamina B_{12} y puede ocasionar su déficit. El botriocéfalo *(Diphyllobothrium latum)*, un parásito capaz de infestar al ser humano cuando lo ingiere en el pescado crudo o insuficientemente cocinado, es un ejemplo bien estudiado de competencia por la vitamina B_{12}; aunque el botriocéfalo se encuentra en diversas zonas del planeta, produce déficit de B_{12} especialmente en Finlandia. La corrección quirúrgica de la anomalía intestinal, el tratamiento antibiótico y la expulsión de los parásitos corrigen el déficit de absorción. En algunos casos puede ser necesario, además, administrar la vitamina por vía parenteral.

Hiperclorhidria. En el síndrome de Zollinger-Ellison, consistente en un tumor pancreático secretor de gastrina, se produce una hiperestimulación gástrica y la secreción de gran cantidad de ácido clorhídrico, el cual dificulta la absorción de vitamina B_{12} al interferir en su unión al factor intrínseco.

Por último, cabe citar que los enfermos que llevan largo tiempo en diálisis pueden tener un déficit de vitamina B_{12}, cuyo mecanismo se desconoce; también puede existir déficit de folato (más raro) por pérdida del mismo en cada diálisis.

Anemia megaloblástica por déficit de ácido fólico

Etiología

Déficit nutricional

En los países desarrollados es muy raro que se produzca anemia megaloblástica, sólo por déficit de aporte de folatos. Habitualmente, se asocia una situación de mayor requerimiento como el embarazo o un estado hemolítico crónico. Cuando ocurre suele ser en ancianos o marginados sociales que llevan una dieta inadecuada. Debe tenerse presente que la leche de cabra apenas contiene ácido fólico y una dieta basada en ella, especialmente en lactantes, puede producir anemia megaloblástica. Por el contrario, en el tercer mundo es frecuente que la dieta sea deficiente en folatos (además de hierro y otros elementos) y que contribuya a una anemia nutricional multifactorial.

Alcoholismo

El alcoholismo es la causa más frecuente de macrocitosis en nuestro medio, generalmente sin anemia. La mayor parte de estas macrocitosis no se deben a un déficit de folato o cobalamina y no responden a estas vitaminas. Posiblemente es consecuencia directa del alcohol sobre las células eritropoyéticas. En todo caso, estos individuos son especialmente propensos a desarrollar también un déficit de ácido fólico y anemia megaloblástica por varios mecanismos: no pocos alcohólicos llevan una dieta claramente insuficiente, el alcohol afecta a la absorción del ácido fólico y a la circulación enterohepática y produce una alteración en su metabolismo. En la hepatopatía no alcohólica es rara la anemia megaloblástica.

Fármacos

Los anticonvulsionantes difenilhidantoína, primidona, fenobarbital y otros barbitúricos producen frecuentemente anemia megaloblástica. También puede darse con carbamazepina y ácido valproico. El mecanismo por el cual se producen déficit de ácido fólico y anemia megaloblástica no se conoce bien; así, se ha sugerido que una parte de estos enfermos tiene ingestas inadecuadas y que se produce una inducción enzimática que afecta al catabolismo de los folatos. Tal vez en algunos pacientes exista un efecto directo sobre la síntesis de DNA y, por último, algunos han sugerido un déficit en la absorción de fólico, mecanismo puesto en duda por otros autores. El tratamiento oral con ácido fólico lo suele resolver, pero frecuentemente precisará una ingesta prolongada como profilaxis.

Los datos sobre anemia megaloblástica folicopénica en mujeres que toman anticonceptivos hormonales no son concluyentes y ante tal sospecha deben investigarse otras causas.

Otros fármacos actúan como antagonistas del ácido fólico, en general mediante la inhibición de la dihidrofolato reductasa. El más potente de estos fármacos es el metotrexato, cuyos efectos se pueden revertir y prevenirse mediante el aporte de ácido folínico (ácido fólico reducido). Otros fármacos inhibidores, más débiles, son: trimetoprim, pentamidina, pirimetamina, proguanil y triamtereno. El tratamiento se hará también con ácido folínico, sin que se afecte a su acción antiinfecciosa. La sulfasalazina puede producir déficit de fólico al alterar la absorción y, tal vez, su metabolismo.

Malabsorción

Aparte del alcohol y algunos fármacos que interfieren en la absorción de folatos, varias enfermedades que afectan al intestino delgado pueden producir, entre otros, malabsorción de ácido fólico. Como ya mencionamos, el esprúe tropical puede producir malabsorción de ácido fólico y, a veces, de vitamina B_{12}; la enfermedad celíaca puede producir déficit de ácido fólico y también de hierro. Otros procesos capaces de producir malabsorción son enfermedad de Crohn, linfoma del intestino delgado, resección extensa del intestino delgado o *bypass* por cirugía bariátrica, esclerodermia, amiloidosis, enteropatía diabética. Muy rara es la autosómica recesiva malabsorción hereditaria de folato. Los casos de malabsorción suelen responder con dosis farmacológicas de ácido fólico por vía oral, aunque en algún caso puede ser necesaria la administración parenteral de ácido folínico.

Exceso de requerimientos

En el embarazo existe un notable aumento de las necesidades de ácido fólico, especialmente en el tercer trimestre. Por ello, es precisa la administración profiláctica de ácido fólico y, generalmente, de hierro. Las enfermedades cutáneas exfoliativas, como la psoriasis, producen una considerable pérdida de folatos que puede agravarse si se recibe tratamiento con metotrexato; el aporte de ácido fólico oral es útil, especialmente antes de iniciar tratamiento con metotrexato. El aumento de la hematopoyesis

produce un mayor consumo de ácido fólico y puede desarrollarse anemia megaloblástica; en las hemólisis crónicas se recomienda un suplemento de 5 mg de ácido fólico por vía oral 10 días al mes; en síndromes mieloproliferativos crónicos y leucemia aguda también puede existir déficit de ácido fólico, aunque la suplementación no puede ser indiscriminada. Así, en la mielofibrosis idiopática puede ser útil el aporte de ácido fólico, mientras que en la leucemia mieloide crónica y la leucemia aguda resulta prudente evitar su administración que, hipotéticamente, podría favorecer la mielopoyesis maligna. Otras enfermedades tumorales también pueden tener un consumo elevado de ácido fólico. Aunque en períodos de crecimiento rápido, como en la adolescencia y algunas etapas infantiles, existe un aumento de necesidades, una dieta equilibrada es suficiente para evitar el déficit.

Cuadro clínico

La clínica es como la del déficit de vitamina B_{12}, pero están ausentes las manifestaciones neurológicas por afectación de los cordones posteriores y laterales de la médula espinal. Sin embargo, aunque con mucha menos frecuencia, se han descrito deterioro cognitivo, demencia y más infrecuentemente un cuadro de neuropatía periférica lentamente progresiva de predominio sensorial que afecta más a los miembros inferiores. Además, suele dominar el cuadro la enfermedad causante del déficit de fólico.

Diagnóstico

Aparte del síndrome megaloblástico general, que puede expresarse en grado variable, el criterio diagnóstico consiste en la demostración de hematopoyesis megaloblástica mediante aspirado medular y la verificación de un nivel bajo de ácido fólico. Hoy se considera de elección la determinación del ácido fólico sérico y no la del fólico eritrocitario, como se aconsejaba anteriormente, el cual estará claramente disminuido. Una vez confirmado el diagnóstico, deben investigarse sus posibles causas.

Tratamiento

La dosis y el tiempo de administración de ácido fólico recomendados son variables según el criterio de algunos autores. Una pauta propone 5-10

mg/día durante 3-4 meses, aunque con 1 mg/día sería suficiente, que puede prolongarse si persiste la causa. Como hemos visto en la etiología, casi siempre se utilizará ácido fólico por vía oral y, rara vez, por vía parenteral. El ácido folínico, que es más caro, suele reservarse para el déficit producido por fármacos inhibidores de la dihidrofolato reductasa o si se precisa la administración parenteral.

Bibliografía especial

Bunn HF. Vitamin B12 and pernicious anemia–the dawn of molecular medicine. N Engl J Med 2014;370:773-6.

Carmel R, Agrawal YP. Failures of cobalamin assays in pernicious anemia. N Engl J Med 2012;367:385-6.

Farrell CJ, Kirsch SH, Herrmann M. Red cell or serum folate: what to do in clinical practice? Clin Chem Lab Med 2013;51:555-69.

Green R, Datta Mitra A. Megaloblastic Anemias: Nutritional and Other Causes. Med Clin North Am 2017;101:297-317.

Vannella L, Lahner E, Osborn J, Annibale B. Systematic review: gastric cancer incidence in pernicious anaemia. Aliment Pharmacol Ther 2013;37:375-82.

Anemias hemolíticas: aspectos generales

A. Pereira Saavedra

Concepto y patogenia

La hemólisis se define como la destrucción acelerada de los hematíes que implica un acortamiento sustancial de su vida en la circulación, cuyo valor normal es de 120 días. La hemólisis —y también la hemorragia— provoca un aumento de la producción de hematíes en la médula ósea (eritropoyesis compensadora) que puede alcanzar hasta 6 u 8 veces el ritmo basal. La hemólisis puede estar compensada y no causar anemia o acompañarse de anemia cuando el aumento de la eritropoyesis resulte insuficiente para compensar la destrucción de los hematíes. El *síndrome hemolítico* comprende el conjunto de síntomas, signos y datos analíticos debidos tanto a la hemólisis como a la eritropoyesis compensadora. Las manifestaciones clínicas y analíticas pueden variar según la etiología de la hemólisis, la gravedad y la duración de esta y si es predominantemente intra- o extravascular.

Cuadro clínico

Las principales manifestaciones clínicas son comunes a todas las variantes etiológicas de hemólisis y dependen de la duración del proceso hemolítico y de su intensidad.

Síndrome anémico

Será más marcado al aumentar el grado de anemia y la rapidez con que se instauró. En la hemólisis compensada puede faltar por completo.

Ictericia

Suele ser leve o moderada e incluso puede estar ausente. A diferencia de la de origen hepatobiliar, no se acompaña de prurito y es típicamente acolúrica.

Crisis aplásica o eritroblastopénica

Afecta sobre todo a pacientes con anemia hemolítica congénita (p. ej., drepanocitosis, talasemia, esferocitosis hereditaria). Se manifiesta por una caída brusca de la cifra de Hb, con reticulocitopenia y marcada disminución de los precursores eritroides en el aspirado medular. En su gran mayoría se debe a la infección por el parvovirus humano B19.

Crisis hemolítica

Es la manifestación clínica típica de algunas anemias hemolíticas adquiridas (p. ej., HPN, hemoglobinuria paroxística *a frigore*) o congénitas (p. ej., déficit de G-6-PD). Cursa con agravamiento brusco de la anemia, reticulocitosis y empeoramiento de los datos analíticos de hemólisis. En la drepanocitosis puede aparecer una crisis anémica grave por secuestro esplénico de los hematíes.

Crisis megaloblástica

Puede verse en cualquier anemia hemolítica y está causada por el déficit de ácido fólico provocado por el elevado consumo de esta vitamina en la eritropoyesis compensadora. Se presenta de un modo más gradual que la crisis aplásica o la hemolítica y cursa con reticulocitopenia y megaloblastosis en el aspirado medular.

Litiasis biliar

Es una complicación típica de la hemólisis crónica, sobre todo de la de origen congénito. Los cálculos están formados por bilirrubinato cálcico.

Esplenomegalia

Es un hallazgo constante en las anemias hemolíticas congénitas con excepción de la drepanocitosis. También es frecuente en la anemia hemolítica autoinmune.

Anomalías esqueléticas

Se deben a la expansión de la médula ósea por la eritropoyesis compensadora durante el período de crecimiento óseo y afectan principalmente a los niños con anemia hemolítica congénita mal controlada. Las anomalías más típicas son la turricefalia, el cráneo en cepillo (engrosamiento y estriación del frontal y de los parietales, visibles en la radiografía del cráneo), las malformaciones del maxilar y la maloclusión dentaria.

Datos de laboratorio

Las anomalías analíticas son de dos tipos: 1) las que reflejan la expansión de la eritropoyesis compensadora, y 2) las producidas por la destrucción de los hematíes y el hipercatabolismo de la Hb. Además, pueden encontrarse anomalías propias de la etiología de la hemólisis.

Datos de laboratorio de eritropoyesis compensadora

Reticulocitosis

Los reticulocitos son hematíes recién salidos de la médula ósea que aún conservan la trama (retículo) de ribosomas en el citoplasma, la cual puede ponerse de manifiesto mediante tinciones especiales (p. ej., azul de cresil brillante, naranja de acridina). En condiciones basales, los reticulocitos se convierten en hematíes maduros antes de 24 h, aunque este plazo puede aumentar a 2 días o más cuando la eritropoyesis compensadora sea muy marcada. La cifra de reticulocitos se expresa como porcentaje del total de hematíes (normal: 0,5%-1,5%) y debe corregirse por el grado de anemia para evitar que la disminución del número de hematíes produzca un aumento espurio del porcentaje o se expresa en términos absolutos (normal: 25-75 × 10^9/L).

$$\text{\% corregido de reticulocitos} = \text{\% observado} \times [\text{Hto observado (L/L)} / 0{,}45]$$

En el examen de la extensión de sangre los reticulocitos se observan como hematíes de mayor tamaño y citoplasma policromático (fig. 202-5).

En las reticulocitosis intensas, ese mayor tamaño de los reticulocitos se traduce en un aumento moderado del VCM.

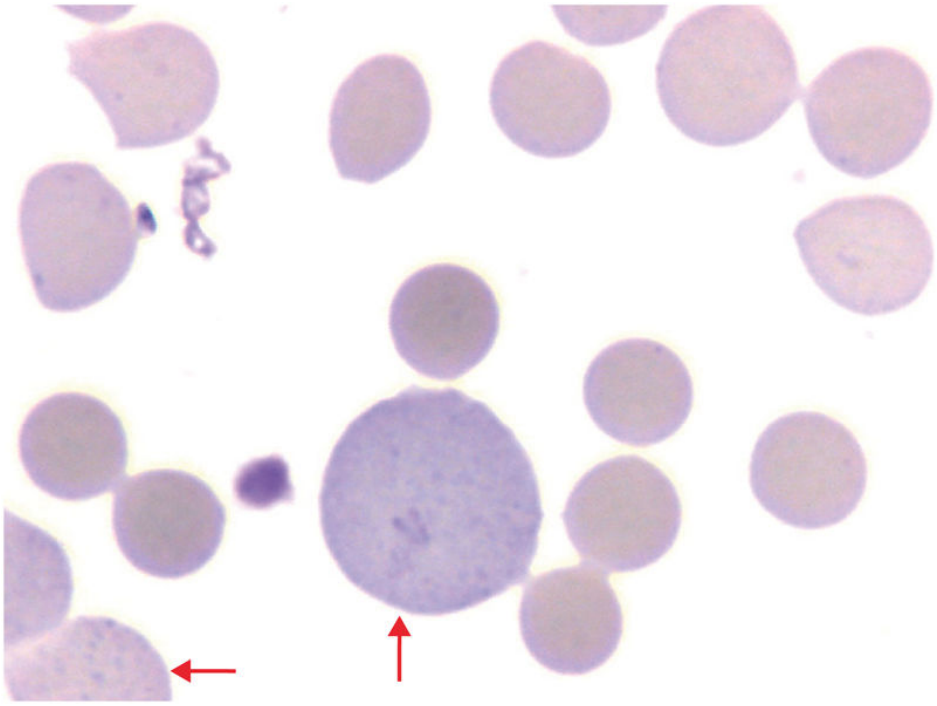


FIGURA 202-5 Extensión de sangre periférica. Se observan reticulocitos como hematíes de mayor tamaño y citoplasma policromático *(flechas)*.

Eritroblastos circulantes

La hemólisis aguda puede acompañarse de la salida de precursores eritroides a la circulación, generalmente eritroblastos ortocromáticos, y también de la desviación a la izquierda del recuento diferencial de leucocitos, con aumento del porcentaje de neutrófilos no segmentados y la presencia ocasional de metamielocitos e incluso algún mielocito.

Hiperplasia eritroblástica en la médula ósea

El examen de la médula ósea mostrará un marcado aumento de la celularidad a expensas de la hiperplasia de la serie eritroblástica en todos sus estadios madurativos. También pueden observarse fenómenos de eritrofagocitosis y un aumento del número de sideroblastos y del hierro

macrofágico debido a la aceleración del recambio férrico secundario a la hemólisis.

Datos de laboratorio indicativos de la destrucción de los hematíes

Hiperbilirrubinemia

Se produce a expensas de la bilirrubina no conjugada (indirecta), la cual no se excreta por la orina (hiperbilirrubinemia acolúrica). La concentración de bilirrubina en sangre depende de la rapidez con que se produce a partir del catabolismo del grupo hem de la Hb y de la eficacia del hígado para conjugarla y excretarla. Por tanto, la cifra de bilirrubina es un mal indicador de hemólisis, ya que puede ser normal incluso cuando la hemólisis sea franca y rara vez excede los 5 mg/dL (85 µmol/L) si no hay un trastorno hepatobiliar concomitante.

Aumento de LDH sérica

En la hemólisis la actividad LDH sérica aumenta por liberación de la enzima desde el hematíe. No es un parámetro específico de hemólisis, ya que la LDH sérica también puede estar aumentada en la anemia megaloblástica y en cualquier proceso que curse con destrucción de los tejidos.

Disminución de la haptoglobina

La haptoglobina es una proteína plasmática producida en el hígado cuya función es capturar la Hb libre en el plasma con la que forma un complejo que es luego catabolizado por el hígado. La concentración de haptoglobina disminuye e incluso llega a desaparecer del plasma tanto en la hemólisis intravascular como en la extravascular. La disminución de la haptoglobina es un indicador muy sensible de hemólisis, pero no es específico de la misma, pues también puede encontrarse en la anemia megaloblástica y en otras anemias que cursen con eritropoyesis ineficaz, así como en la insuficiencia hepática. Como la haptoglobina es un reactante de fase aguda puede aumentar en las infecciones, en los procesos inflamatorios y en las neoplasias.

Hemoglobinemia

La hemoglobinemia y la hemoglobinuria son datos característicos de la hemólisis intravascular. La hemoglobinemia puede percibirse a simple vista por el color rojo del plasma cuando la concentración de Hb supera los 50 mg/dL, cantidad que corresponde a la hemólisis intravascular de menos del 0,5% de los hematíes circulantes. La hemoglobinemia puede alterar el resultado de las pruebas de laboratorio de química clínica que se leen mediante espectrofotometría.

Hemoglobinuria

Ocurre en la hemólisis intravascular cuando la Hb libre en el plasma supera la capacidad de unión con la haptoglobina. El color de la orina puede variar desde el rosa pálido al rojo intenso o incluso al negro de las bebidas de cola. La hemoglobinuria puede detectarse con tiras reactivas que se basan en la prueba de bencidina y se distingue de la hematuria por la falta de hematíes en el examen microscópico del sedimento urinario.

Hemosiderinuria

La presencia de gránulos de hemosiderina en las células de descamación del túbulo renal es indicativa de un episodio reciente de hemoglobinuria. Se pone de manifiesto mediante la tinción de Perls del sedimento urinario (fig. 202-6).

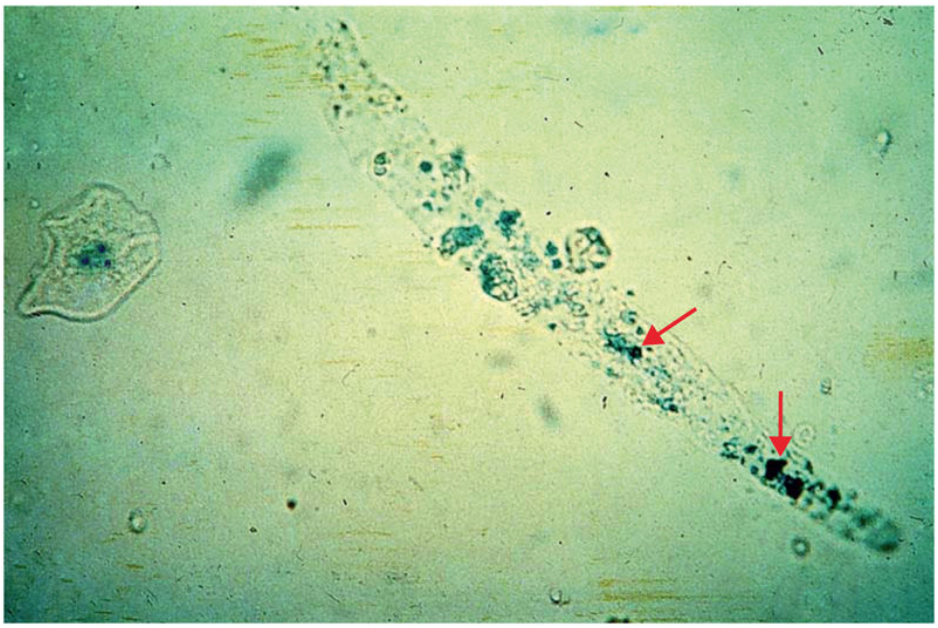


FIGURA 202-6 Presencia de gránulos de hemosiderina en las células de descamación del túbulo renal en el sedimento urinario *(flechas).* (Tinción de Perls.)

Hiperferritinemia

En las anemias hemolíticas crónicas, sobre todo en las de origen congénito, se produce una acumulación patológica de hierro que es más marcada en las que cursan con eritropoyesis ineficaz (p. ej., talasemia) y que se ve agravada por las transfusiones de sangre repetidas. La acumulación de hierro se manifiesta por el aumento de la concentración sérica de ferritina y por la disminución de la saturación de la transferrina. Las anemias hemolíticas que cursan con hemoglobinuria crónica (p. ej., HPN) suelen acompañarse de un déficit de hierro debido a la pérdida de este elemento por la orina.

Diagnóstico

La historia clínica y los datos de laboratorio suelen ser suficientes para establecer el diagnóstico de síndrome hemolítico, de modo que sólo en raras ocasiones ha de recurrirse a medir la vida media de los hematíes por métodos isotópicos. En el diagnóstico diferencial debe tenerse en cuenta que la hemorragia oculta (p. ej., hematoma retroperitoneal) o la anemia

megaloblástica pueden presentar muchas de las anomalías analíticas consideradas como típicas del síndrome hemolítico. Una vez establecido el diagnóstico de hemólisis deberá investigarse la etiología de la misma mediante los exámenes complementarios que se indican en los capítulos correspondientes a cada una de las enfermedades.

Bibliografía especial

Gómez-Rioja R, Alsina-Kirchner MJ, Álvarez-Funes V, Barba N, Cortés M, Llopis MA, et al. Hemólisis en las muestras para diagnóstico. Rev Lab Clin 2009;2:185-95.

Means RT Jr, Glader B. Anemia: general considerations. En: Geer JP, Arber DA, Glader B, eds. Wintrobe's Clinical Hematology, 13th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2014. p. 587-616.

Anemias hemolíticas congénitas

J. L. Vives Corrons

Las anemias hemolíticas congénitas constituyen un grupo muy heterogéneo de enfermedades raras que obedecen a defectos del hematíe y que pueden alterar la membrana (membranopatías), la hemoglobina (hemoglobinopatías) o las enzimas del metabolismo (enzimopatías). Su diagnóstico es difícil porque, junto con su heterogeneidad clínica y baja prevalencia (inferior a 5 casos por 10.000 habitantes), requieren muchas veces una tecnología sólo al alcance de laboratorios especializados. Por ello, con el objeto de facilitar su diagnóstico, la Comisión Europea (CE) ha promovido la creación de una red de expertos europeos en anemias minoritarias conocida como ENERCA *(European Network for Rare and Congenital Anaemias)* (www.enerca.org).

Membranopatías congénitas

Esferocitosis hereditaria

Etiología, epidemiología y patogenia

La esferocitosis hereditaria (EH), o *enfermedad de Minkowski-Chauffard*, constituye un grupo heterogéneo de enfermedades raras hereditarias, caracterizadas por anemia regenerativa con reticulocitosis, generalmente intensa, ictericia, esplenomegalia y presencia de esferocitos (hematíes de forma esférica) en sangre periférica (fig. 202-7). La EH constituye la causa más frecuente de anemia hemolítica hereditaria en individuos de raza caucásica y, aunque muestra una distribución mundial, su prevalencia varía ampliamente entre poblaciones, siendo especialmente frecuente en Europa y EE. UU., donde es de aproximadamente 1 caso por cada 5.000 habitantes. En otras zonas geográficas como Japón, África y el sudeste asiático, su prevalencia es muy inferior. La transmisión hereditaria de la EH es mayoritariamente autosómica dominante (75%), aunque un 25% corresponde a un patrón autosómico recesivo, nuevas mutaciones o pacientes con EH dominante y penetrancia incompleta. El mecanismo

fisiopatológico de la EH se atribuye a una disminución de unión de las proteínas del esqueleto de la membrana a la banda 3 con desestabilización y formación de microvesículas lipoproteicas que, al perderse hacia el exterior, disminuyen la relación superficie/volumen del eritrocito, con lo que su forma bicóncava pasa a ser esférica (esferocito). Se ha demostrado que esta enfermedad obedece a defectos de ciertas proteínas de membrana que intervienen en las interacciones verticales entre el esqueleto y la bicapa lipídica: espectrina B (SPTB), anquirina (ANK), banda 3, espectrina A (SPTA) y proteína 4.2.

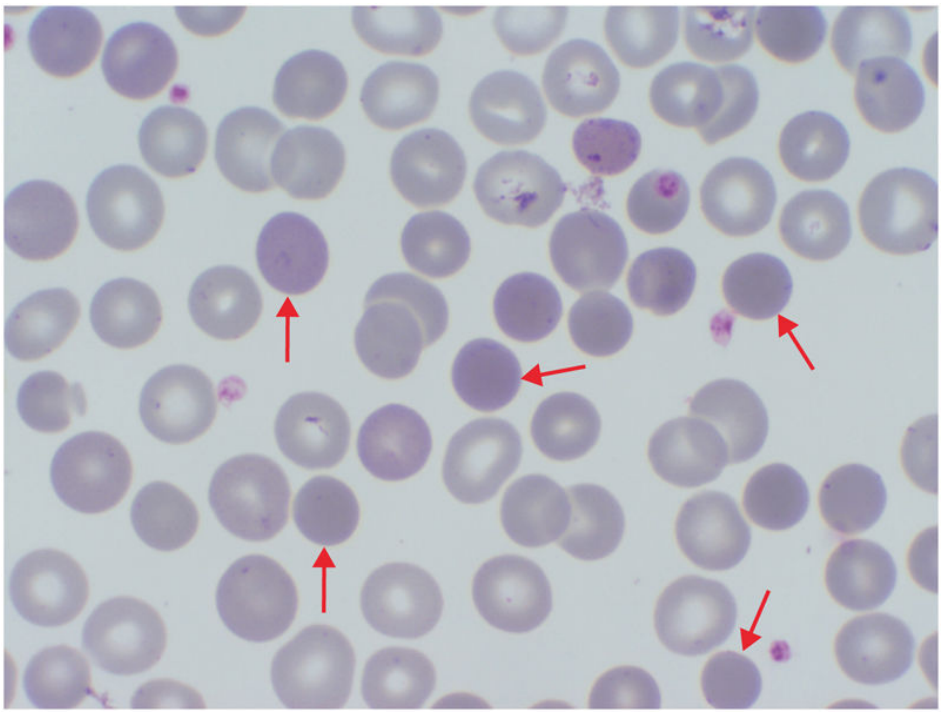


FIGURA 202-7 Presencia de eritrocitos esféricos (esferocitos) en sangre periférica *(flechas)*.

Los esferocitos son hematíes prácticamente indeformables, por lo que son retenidos y eliminados por el bazo, causa de la esplenomegalia, una de las manifestaciones clínicas más características de la EH. La intensidad del cuadro clínico puede variar desde una hemólisis compensada sin anemia o una anemia moderada o leve hasta un síndrome hemolítico grave con requerimiento transfusional. La forma grave de la EH es una enfermedad crónica, muchas veces de inicio neonatal y consistente en un síndrome

hemolítico con anemia intensa cuyas complicaciones más frecuentes son la colelitiasis, las crisis hemolíticas intercurrentes y, ocasionalmente, la eritroblastopenia transitoria secundaria a infección por el parvovirus B19. Tan importante es el efecto filtro del bazo en la EH que su extirpación, o esplenectomía, comporta prácticamente siempre la desaparición de la anemia y, con ella, la normalización del cuadro clínico. Es por ello que si, ante la sospecha clínica de EH, la esplenectomía no se acompaña de la desaparición de la anemia, debe reconsiderarse el diagnóstico. No obstante, debido al peligro de septicemia que comporta, especialmente en niños menores de 5 años, la práctica de una esplenectomía requiere siempre una cuidadosa evaluación del riesgo-beneficio.

Mecanismo molecular

La EH es la consecuencia de un defecto de proteínas del esqueleto de la membrana debido a mutaciones genéticas. La proteína de membrana más frecuentemente afectada en la EH es la espectrina β (SPTB) cuyo déficit se observa en un 40%-50% de los pacientes. La segunda en frecuencia es la anquirina (ANK1), cuyo déficit afecta a entre un 30% y un 40% de los pacientes. Es de señalar que cuando existe un déficit de ANK, la espectrina (SPT) que se halla en exceso es incapaz de ensamblarse en la membrana, siendo degradada, por lo que suele hallarse también disminuida (déficit simultáneo de ANK y SPT). La tercera en frecuencia es la banda 3 (EPB3), cuyo déficit afecta a entre un 15% y un 20% de los pacientes. Finalmente, en un 7% aproximado de los casos se observa un déficit de espectrina α (SPTA1) seguido del déficit aislado de proteína 4.2 (EPB42) que afecta a menos del 3% de los casos y que se localiza fundamentalmente en Japón. Hasta el momento se han identificado muchas mutaciones aisladas que afectan a algunas de estas proteínas y que explican la variabilidad del cuadro clínico (tabla 202-3). La cuantificación densitométrica de estas proteínas fraccionadas mediante electroforesis en gel de poliacrilamida y dodecilsulfato sódico (SDS-PAGE) o mediante *Western blot* ha permitido definir cinco formas moleculares de EH: 1) déficit aislado de espectrina; 2) déficit de espectrina y anquirina; 3) déficit de banda 3; 4) déficit de proteína 4.2, y 5) déficit del complejo Rh.

1. El *déficit aislado de α-espectrina* (SPTA1) de herencia autosómica recesiva representa, aproximadamente, un 5% de los casos de EH. Clínicamente se caracteriza por una anemia muy intensa con abundantes microesferocitos y eritrocitos fragmentados, que se observa únicamente en homocigotos o doble heterocigotos. Dado que en el gen *SPTA1* las mutaciones con alelos de baja expresión alélica *(low expression)*, como el descrito en Praga (α-LEPRA), son relativamente frecuentes, la situación de doble heterocigoto (alelo de baja expresión/alelo con expresión parcial) constituye la forma clínica más frecuente. El estado heterocigoto de alelos con síntesis parcial de α-espectrina es asintomático y el estado homocigoto de dos alelos mudos se considera incompatible con la vida.
2. El *déficit aislado de β-espectrina* (SPTB) es de herencia autosómica dominante y representa entre un 15% y un 30% de los casos de EH. En este caso, la mutación de un único alelo del gen *SPTB* es suficiente para dar lugar a un síndrome hemolítico de intensidad variable, pero sin requerimiento transfusional. Una característica morfológica peculiar de esta mutación, y que ayuda al diagnóstico, es la presencia de acantocitos (fig. 202-8).
3. El *déficit de anquirina* (ANK1) constituye el fenotipo más frecuente de EH en el norte de Europa (40%-65% de los casos), pero significativamente menor en las regiones del sur (20%-30% de los casos). Obedece a mutaciones de la anquirina 1 (ANK1), la mayoría *de novo*, que disminuyen la unión entre las cadenas de β-espectrina y banda 3 para desestabilizar el esqueleto, lo que facilita la pérdida de membrana y, con ello, la de espectrina. Existe una deleción del gen *ANK1* que forma parte de un síndrome por afección de genes contiguos, donde la presencia de esferocitos en sangre se asocia a discapacidad intelectual, hipogonadismo y alteraciones del cariotipo (EH atípica). Las alteraciones del cariotipo consisten en deleciones o traslocaciones del cromosoma 8.
4. El *déficit de banda 3* (AE1) obedece a una mutación en el gen SLC4A1 y representa alrededor del 33% de los casos de EH en el norte de Europa y de más del 60% en el sur. Es de herencia autosómica dominante y los pacientes presentan un síndrome hemolítico crónico, de intensidad variable, en el que destaca la

presencia en sangre periférica de un 0,5% de los eritrocitos pinzados *(pincered cells)* o en forma de seta (fig. 202-9). La electroforesis de proteínas de membrana (SDS-PAGE) muestra, en un 70% de los casos, aproximadamente, una disminución significativa de la banda 3 que obedece a un elevado número de mutaciones que se extienden a lo largo del gen de la banda 3 *(SLC4A1).* Los portadores heterocigotos para mutaciones leves presentan baja expresividad clínica, excepto cuando se asocian en *trans* a mutaciones que afectan a la expresividad del gen de la banda 3, en que suele observarse una anemia hemolítica intensa. Las formas más graves son las debidas a homocigotos o doble heterocigotos para mutaciones genéticas de la banda 3. Es de señalar que existe un subgrupo de pacientes con déficit de banda 3 que no pueden englobarse dentro del cuadro clínico de EH porque presentan un fenotipo totalmente diferente. Tal es el caso de la acidosis tubular renal por déficit de la isoforma tubular de la banda 3, la criohidrocitosis en sus diferentes formas, el déficit de banda 3 asociado a anemia diseritropoyética congénita (CDA) y la ovalocitosis del sudeste asiático (SAO), que, actualmente, se considera una forma clínica con entidad propia.

5. El *déficit de proteína 4.2* (EPBA42) obedece a mutaciones del gen *EPBA42* y se hereda con carácter autosómico recesivo. Todos los pacientes descritos hasta la actualidad son portadores homocigotos o doble heterocigotos de alelos mutados, ya que los heterocigotos son asintomáticos. La anemia hemolítica es leve o moderada y, junto con la observación de escasos esferocitos, es característica la presencia de ovalocitos y algunos estomatocitos. Aunque muestra una distribución mundial, es especialmente frecuente en Japón.
6. El *déficit del complejo Rh* obedece a ausencia (Rhnul) o disminución (Rhmod) del antígeno Rh, constituyente del grupo sanguíneo. El antígeno Rh forma parte de un complejo multiproteico (glucoproteínas RhAG, Landsteiner-Wiener, B glucoforina y proteínas 4.2) que interviene en la unión del esqueleto a la bicapa lipídica. La anemia hemolítica, que suele ser leve o moderada, se caracteriza por presentar una mezcla de esferocitos y estomatocitos. Su mecanismo genético es heterogéneo y en un importante número

de los casos se ha atribuido a mutaciones modificadoras (mod) o supresoras (nul) del *locus* RH50.

Tabla 202-3

Mecanismos moleculares de la esferocitosis hereditaria (EH)

Proteína alterada	Gen	Frecuencia*	Anemia
Anquirina	*ANK1*	50%	Leve/moderada (EH típica)
Banda 3 (proteína AE1)			
EH AE1 (–)	*EPB3*	30%	Leve/moderada (EH típica con eritrocitos «pinzados»)
EH 4.2 (–)		14%	Leve/moderada (EH típica con eritrocitos «pinzados»)
β-espectrina	*SPTB*	3%	Leve/moderada (EH atípica con acantocitosis)
Proteína 4.2	*ELB42*	2%	Moderada (EH atípica con ovaloestomatocitosis)
α-espectrina	*SPTA1*	1%	Grave (EH recesiva genuina)

* Esta frecuencia varía según las áreas geográficas. Los porcentajes son aproximados.

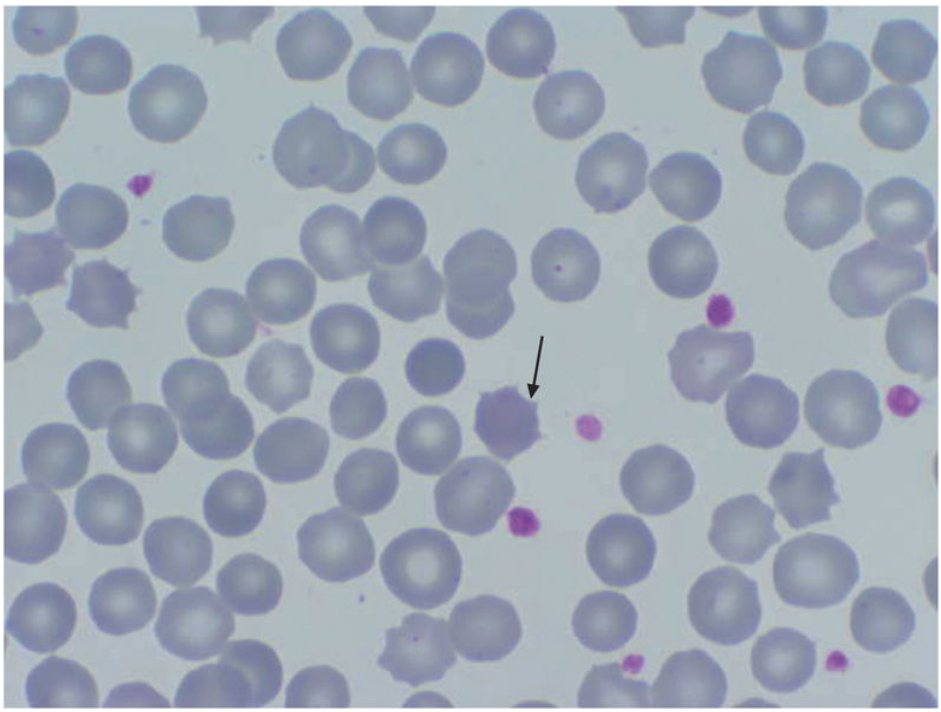


FIGURA 202-8 Esferocitos y un acantocito *(flecha)*.

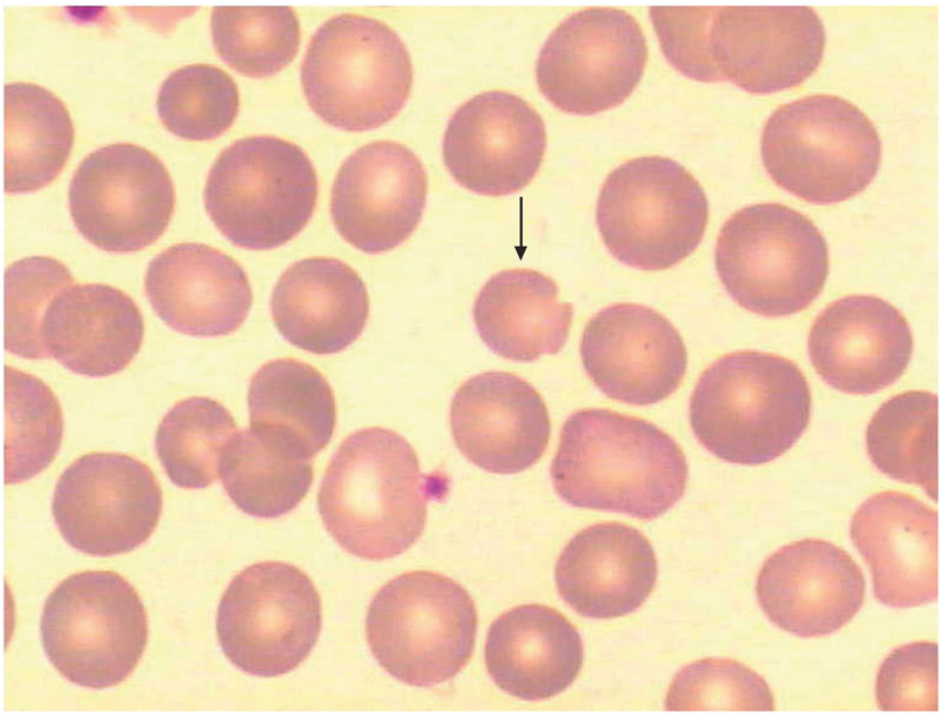


FIGURA 202-9 Eritrocito pinzado *(flecha)*.

Cuadro clínico

La EH debe sospecharse en niños o pacientes jóvenes (ocasionalmente también en adultos) con un cuadro de anemia leve o moderada, de curso prolongado y reticulocitosis persistente. No son infrecuentes las formas clínicas asintomáticas y sin anemia, que cursan únicamente con una hemólisis compensada e intensa reticulocitosis. La presencia de ictericia, aunque sea únicamente subconjuntival, y la demostración de esplenomegalia palpable son, en cualquier caso, criterios muy valiosos de orientación diagnóstica, al igual que la coexistencia de dolor abdominal intermitente y litiasis biliar. En un 75% de los casos existen antecedentes familiares y en más del 40% se produce hemólisis neonatal caracterizada por intensa anemia e ictericia que muchas veces requiere fototerapia. En estos casos, la anemia suele aparecer hacia el segundo día de vida, pero la gravedad del cuadro clínico no permite predecir la evolución clínica, si bien en la gran mayoría de ellos esta es favorable y la intensidad de la anemia disminuye con la edad. Los factores que desencadenan las crisis de anemia hemolítica neonatal en la EH son aún desconocidos, aunque se han relacionado con la escasa capacidad del hígado para conjugar la bilirrubina y con el valor

elevado de 2,3-DPG libre en las células fetales, que haría desestabilizar las uniones espectrina/actina/proteína. La fototerapia es suficiente para disminuir los valores de bilirrubina en la mayoría de los casos, pero puede ser necesaria una exanguinotransfusión para evitar la gravedad del querníctero.

Se han establecido cuatro grupos diferentes de comportamiento clínico en la EH: forma típica, forma leve, forma grave y forma atípica. La EH típica es la forma clínica más frecuente y se observa en un 60%-70% de los casos. Consiste en anemia leve o moderada (Hb: 80-120 g/L) con crisis de agudización en el curso de infecciones intercurrentes, embarazo o ejercicio físico intenso. Excepcionalmente, la anemia puede verse agravada por la aparición de una crisis de eritroblastopenia causada por una infección debida al parvovirus B19. La EH leve, algo menos frecuente que la anterior (20%-30% de los casos), se caracteriza por un cuadro clínico que puede variar desde una hemólisis compensada (sin anemia) a una anemia poco intensa, por lo que puede pasar fácilmente desapercibida. Por ello, siempre que exista sospecha clínica de EH debe practicarse un recuento de reticulocitos, ya que en casos asintomáticos, con valores normales de hemoglobina, la reticulocitosis constituye un criterio diagnóstico de gran valor. Afortunadamente, la EH grave (Hb: 40-80 g/L) sólo se observa en un 5%-10% de los casos, la mayoría de los cuales requieren tratamiento transfusional. Finalmente, la EH atípica es aquella en la que el síndrome hemolítico clásico y de carácter crónico se asocia a otras manifestaciones clínicas no hematológicas como, por ejemplo, alteraciones del desarrollo óseo, gonadal o neurológico, o a la presencia de alteraciones cromosómicas. En ocasiones, el carácter atípico viene dado por la asociación de la EH a otros defectos congénitos del eritrocito, como talasemia, déficit de piruvato-cinasa (PKD) o la herencia conjunta con otras mutaciones/polimorfismos que sólo se manifiestan en asociación con alelos mutados de alguna de las proteínas que intervienen en la EH.

Diagnóstico

El diagnóstico de la EH se basa en cuatro pilares fundamentales: anemia regenerativa, ictericia, esplenomegalia y esferocitosis. A ello debe añadirse, siempre que sea posible, la demostración de antecedentes personales (hemólisis e ictericia neonatal) o familiares de la enfermedad. Por tanto, la

prueba complementaria más importante para realizar el diagnóstico de EH es la demostración de esferocitos circulantes mediante la observación morfológica del frotis de sangre teñido. La esferocitosis no es específica de la EH porque puede observarse también en situaciones que nada tienen que ver con ella como, por ejemplo, anemia hemolítica autoinmune, hemólisis microangiopática o hemólisis por septicemia (p. ej., por *Clostridium welchii*), entre otras. Además, la observación de esferocitos no es un hallazgo constante en la EH, ya que existen casos en los que esta resulta muy difícil debido a su escaso número. Con todo, una observación minuciosa del frotis permite, aun en estos casos «difíciles», observar más de un esferocito circulante. Afortunadamente, en la actualidad, disponemos de pruebas complementarias que, cuando se realizan conjuntamente, permiten establecer el diagnóstico en prácticamente el 100% de los casos. Entre estas pruebas destacan las siguientes:

- *Concentración media de la hemoglobina corpuscular (CMHC)*, medida por método individualizado y luz láser. Normalmente, la CMHC oscila entre 290 y 330 g/L, pero en la EH los valores son prácticamente superiores, incluso en presencia de un elevado número de reticulocitos cuyo contenido hemoglobínico, y, por tanto, la CMHC, es muy inferior al de los hematíes adultos.
- *Resistencia o fragilidad osmótica de los eritrocitos*. Los esferocitos tienen disminuida su capacidad para resistir a la hidratación, lo que constituye la base de esta prueba. Consiste en incubar los eritrocitos del paciente en presencia de concentraciones decrecientes de NaCl (de 10 a 90 g/L) y medir la lisis que se produce para cada una de ellas a temperatura ambiente (prueba simple) o después de incubar la sangre durante 24 h a 37 °C (prueba incubada) (fig. 202-10). La sensibilidad de la prueba aumenta con la incubación, de manera que, mientras que un 25% de los pacientes con EH presentan una prueba simple normal, esta se halla disminuida en prácticamente todos los casos cuando se utiliza la prueba incubada. Otra prueba que pone de manifiesto la sensibilidad de los eritrocitos a la hipotonía del medio es la prueba de la lisis en glicerol acidificado (PLGA), que mide la intensidad, pero no el grado de hemólisis, cuando se incuban los eritrocitos con una solución de glicerol

acidificado. Esta prueba es mucho más específica que la hemólisis en soluciones salinas, pero menos sensible, aunque cuando se usa con otras técnicas aún más específicas, como las que se describen a continuación, puede confirmarse el diagnóstico en prácticamente el 100% de los casos. Desgraciadamente, el resultado de todas las pruebas de hemólisis que utilizan hematíes puede verse enmascarado por circunstancias diversas como, por ejemplo, una carencia de hierro (ferropenia) o la administración de una transfusión de sangre. Esto es especialmente significativo en niños y recién nacidos, para los que, al igual que la observación de la morfología eritrocitaria, suelen quedar totalmente invalidadas.

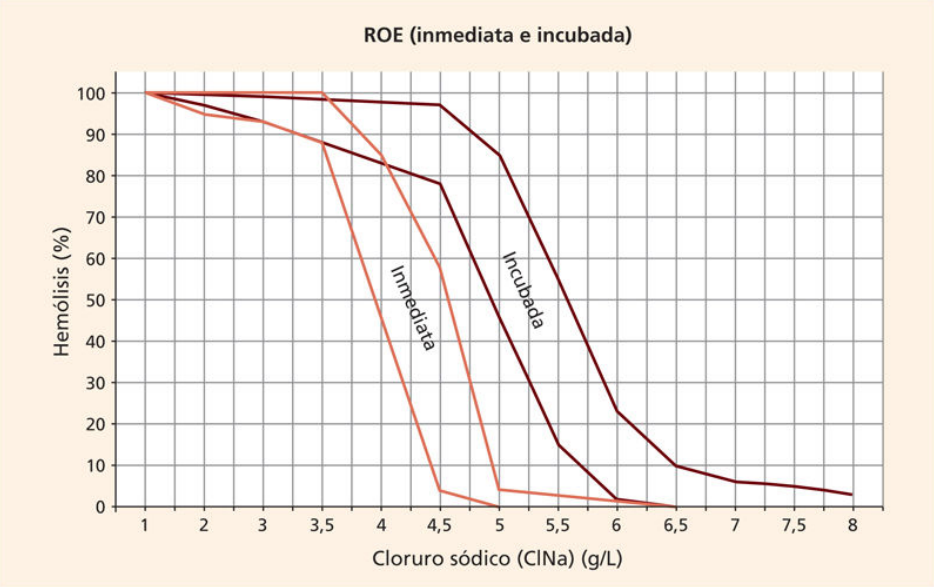


FIGURA 202-10 Curvas de resistencia osmótica eritrocitaria (ROE) inmediata e incubada.

Actualmente, la confirmación diagnóstica de la EH se basa en tres pruebas fundamentales:

1. Prueba de la unión a la eosina-maleimida (EMA) mediante citofluorometría de flujo *(EMA-binding test)*. El *EMA-binding test* utiliza un compuesto, la eosina 5-maleimida, que se une específicamente a la lisina 430 de la banda 3, y mediante el uso de fluorocromos puede medirse la intensidad de la fluorescencia que se

halla directamente relacionada con la cantidad de banda 3. En la EH se observa una disminución significativa de la fluorescencia, pero mucho menos que la que se aprecia en otras membranopatías como, por ejemplo, la eliptocitosis congénita. Se trata de una técnica muy simple, poco costosa y de una elevada especificidad. Por sí sola permite realizar el diagnóstico en aproximadamente un 95% de los casos de EH.

2. Prueba de la deformabilidad eritrocitaria (ectacitometría) con gradiente de osmolaridad o ectacitometría de gradiente osmótico (EGO). La EGO requiere la utilización de un viscosímetro especial (ectacitómetro) que mide la capacidad de deformabilidad de los hematíes en suspensión a diferentes valores de osmolaridad del medio. La capacidad del hematíe (diámetro de 6-8 μ) para pasar a través de la microvasculatura (capilares de 2-3 μ) y los senos esplénicos (espacios intercelulares de 0,5-1,0 μ) se conoce como *deformabilidad.* Los perfiles de deformabilidad resultantes de la medición mediante el ectacitómetro de gradiente osmótico (LoRRca) proporcionan información sobre su hidratación, su superficie y su capacidad de deformación que resulta de gran valor para todos aquellos trastornos que de alguna manera afectan la deformabilidad y la hidratación eritrocitarias. El equipo actualmente empleado para estas mediciones es un analizador celular mediante óptica rotacional y luz láser (fig. 202-11). La EH muestra un cambio característico de la curva normal que permite identificar muy fácilmente el trastorno (fig. 202-12).
3. Electroforesis de proteínas de membrana en gel de poliacrilamida (SDS-PAGE). Constituye uno de los procedimientos clásicos para demostrar la presencia de una alteración cualitativa o cuantitativa de alguna de las proteínas de la membrana eritrocitaria (fig. 202-13). Esta técnica permite por sí sola realizar el diagnóstico en aproximadamente un 70% de los casos y consiste en separar las proteínas de la membrana eritrocitaria mediante electroforesis y cuantificarlas mediante densitometría o *Western blot.* Existen dos variantes de SDS-PAGE: la de Laemmli, que permite una mejor identificación de la banda 3 y de las proteínas 4.1 y 4.2, y la de Fairbanks, específica para la identificación de espectrina (α y β) y de

anquirina. Ambas variantes deben ser utilizadas siempre simultáneamente porque son complementarias. La electroforesis de proteínas de membrana puede complementarse con técnicas de radioinmunoanálisis (RIA) o de anticuerpos monoclonales para la cuantificación de la espectrina. Los diferentes procedimientos que pueden emplearse para el diagnóstico de la EH se resumen en la tabla 202-4.

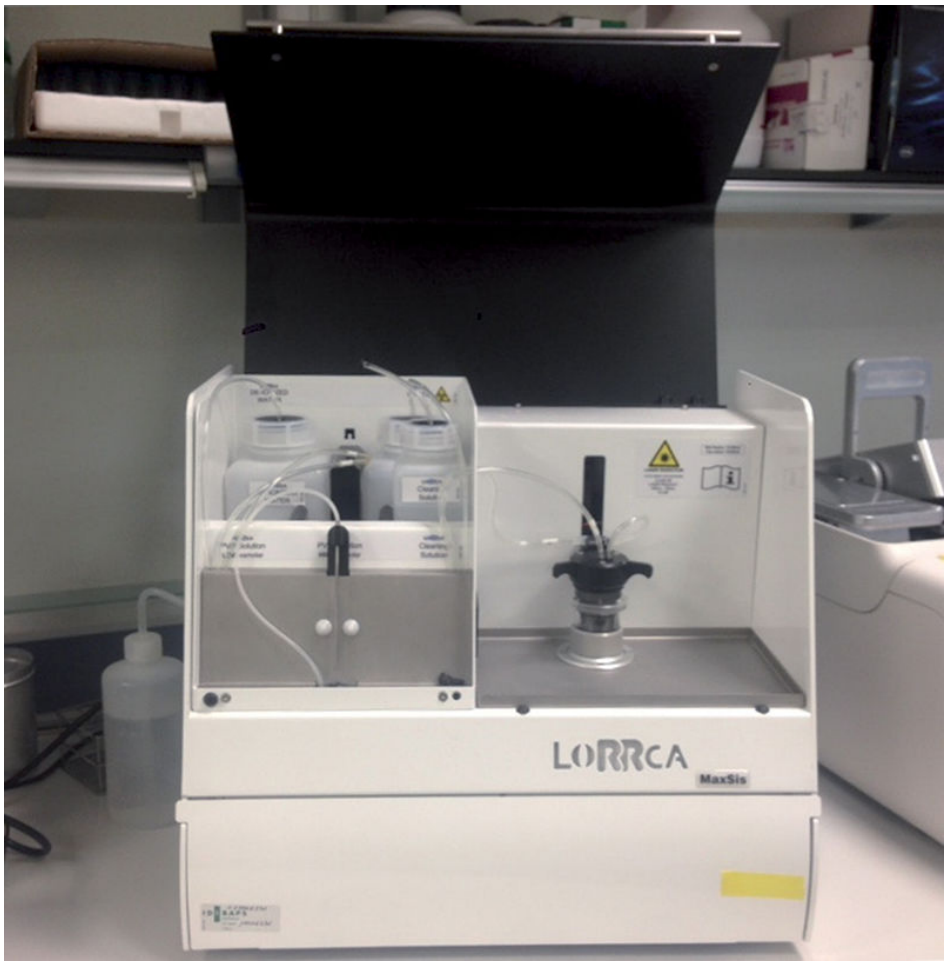


FIGURA 202-11 Ectacitómetro de gradiente osmótico (Lorrca Maxsis Osmoscan [Lorrca®], Mechatronics).

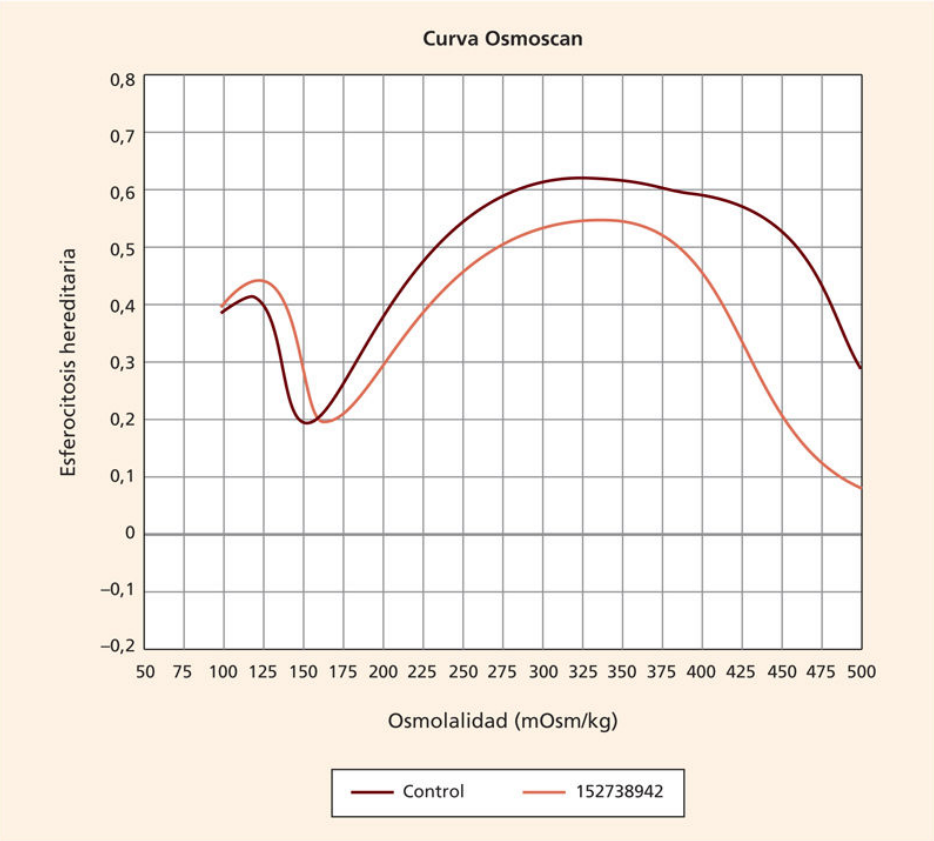


FIGURA 202-12 Perfil ectacitométrico de gradiente osmótico correspondiente a un paciente con esferocitosis hereditaria (152738942).

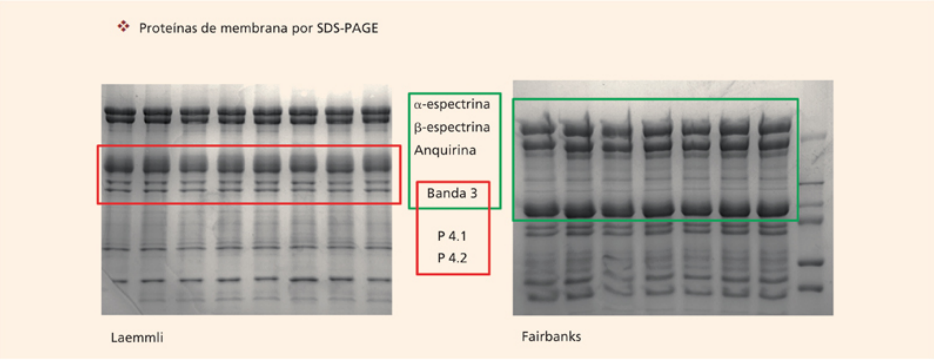


FIGURA 202-13 Electroforesis de proteínas de membrana eritrocitaria en gel de poliacrilamida y dodecilsulfato sódico (SDS-PAGE).

Tabla 202-4

Pruebas diagnósticas de esferocitosis hereditaria

Prueba	Resultado
Morfología eritrocitaria	Presencia de esferocitos
Índices eritrocitarios	Aumento de CMHC (> 350 g/L)
Resistencia osmótica eritrocitaria	Disminuida (H_{50} < 3,5 g/L)
Prueba de la lisis en glicerol acidificado	> 1.800 s
Prueba de la autohemólisis	Tipo I de Dacie
Deformabilidad eritrocitaria (ectacitometría)	Disminuida con patrón EGO característico
Electroforesis de proteínas de membrana	Alterada en un 70% de los casos
Permeabilidad transmembranosa al Na^+	Aumentada con cierto grado de deshidratación eritrocitaria
Actividad ATP-asa	Aumentada

Tratamiento

La EH carece de tratamiento curativo y en casos graves se recurre a tratamientos paliativos para la anemia como, por ejemplo, la administración de sangre o transfusiones y la extirpación quirúrgica del bazo o esplenectomía. Afortunadamente, dada la escasa expresividad clínica de la mayoría de los pacientes con EH, no suele ser necesario ningún tipo de tratamiento y con frecuencia el paciente hace una vida normal. No obstante, dada la hiperfunción de la médula ósea para compensar la hemólisis crónica, son aconsejables las dietas ricas en folatos que deben ser suplementadas regularmente con ácido fólico activo. En las formas más graves de EH con intensa hemólisis y anemia grave, con o sin requerimiento transfusional, el tratamiento de elección es la esplenectomía. Con ello se consiguen una disminución de la intensidad de la hemólisis, por aumento de la supervivencia de los hematíes en la circulación, y un aumento de la concentración de hemoglobina, es decir, la desaparición de la anemia, pero no de los esferocitos circulantes. Sin embargo, hay que tener siempre presente que la esplenectomía sólo está indicada en las formas graves de EH e incluso, en este caso, deben tenerse grandes precauciones frente al peligro

de complicaciones infecciosas graves. Finalmente, en niños de corta edad y adultos jóvenes la esplenectomía nunca es aconsejable hasta haber cumplido cierta edad siempre y cuando persista la mala calidad de vida. En cualquier caso, si se lleva a cabo la esplenectomía, debe procederse a una profilaxis de las infecciones (v. cap. 214, Enfermedades del bazo), ya que el riesgo de sepsis postesplenectomía es muy elevado, especialmente durante la primera infancia. Por ese motivo, la esplenectomía debe realizarse, siempre que se pueda, pasados los 5 años de edad.

Eliptocitosis congénita

Etiología, epidemiología y patogenia

La eliptocitosis congénita (EC) constituye en realidad un grupo heterogéneo de trastornos hereditarios cuya característica común es el alargamiento longitudinal del hematíe por el que adquiere una forma ovalada (ovalocito) o elíptica (eliptocito) (fig. 202-14). Este cambio morfológico es la consecuencia de la pérdida de cohesión entre las proteínas que integran el esqueleto de la membrana por la que la elongación del eritrocito se hace permanente. Se trata aquí de un «defecto horizontal» a diferencia del «defecto vertical» que es el mecanismo de la EH. Esta alteración estructural de la membrana eritrocitaria confiere resistencia al paludismo, lo que explica su elevada prevalencia en regiones geográficas donde el paludismo es o ha sido endémico (África y Mediterráneo). Actualmente la prevalencia real de la EC se desconoce, aunque se considera que en Europa afecta a 1 de cada 2.500 personas. La causa de este desconocimiento reside en que el número de casos asintomáticos es elevado, aunque, probablemente, inferior a los de la EH. La EC se hereda con carácter autosómico dominante, excepto su forma grave, denominada *piropoiquilocitosis congénita (PPC)*, que se hereda con carácter recesivo.

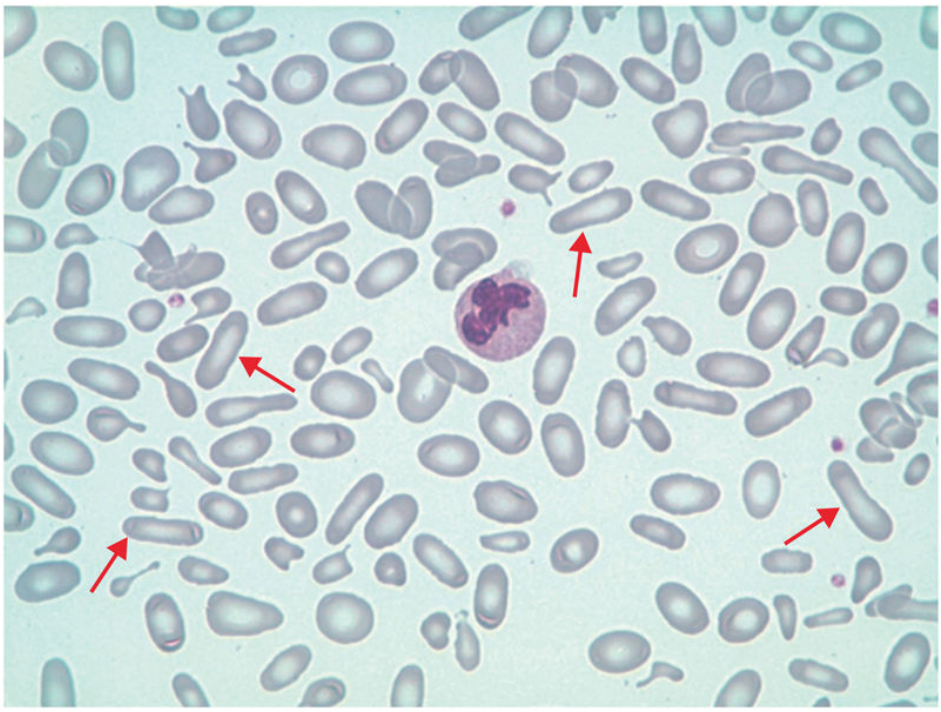


FIGURA 202-14 Eliptocitosis *(flechas)*.

Alteraciones moleculares

Las mutaciones que dan lugar a las diferentes formas de EC son de tres tipos: 1) déficit de α-espectrina; 2) déficit de β-espectrina, y 3) déficit de proteína 4.1.

El *déficit de α-espectrina* se observa en, aproximadamente, un 81% de los casos y obedece a mutaciones del gen *SPTA1*, que condicionan un fallo en la unión de las subunidades de espectrina. La mayoría de los pacientes son portadores heterocigotos de un alelo mutado y carecen de manifestaciones clínicas. Los portadores homocigotos o doble heterocigotos padecen una anemia muy intensa y de inicio neonatal que se autolimita con la edad y cuya característica más destacada es una marcada anisopoiquilocitosis con disminución de la estabilidad de la membrana eritrocitaria al calor, lo que se conoce con el nombre de *piropoiquilocitosis.*

El *déficit de β-espectrina* se aprecia en cerca del 13% de los casos y obedece a mutaciones del gen *SPTB*. Su expresividad clínica es variable y depende del tipo de mutación (homocigoto) o mutaciones (doble heterocigoto) implicadas.

El *déficit de proteína 4.1* se observa en aproximadamente un 6% de los casos y obedece a mutaciones del gen *EPB41*. Los portadores heterocigotos presentan abundantes eliptocitos, pero carecen de hemólisis, mientras que los homocigotos muestran una EC moderada o intensa con hemólisis crónica.

Cuadro clínico y diagnóstico

El fenotipo clínico de la EC es heterogéneo (cuadro 202-5) y la mayoría de los portadores heterocigotos, con eliptocitos circulantes, carecen de manifestaciones clínicas. Las formas homocigotas o doble heterocigotas se caracterizan por presentar un síndrome hemolítico de intensidad variable. Existen tres formas clínicas de EC: EC común, EC esferocítica y ovalocitosis del sudeste asiático, que actualmente es considerada como una entidad de mecanismo fisiopatológico propio y diferenciado del resto de las eliptocitosis congénitas.

Cuadro 202-5 Formas clínicas de eliptocitosis congénita

- **Eliptocitosis congénita común**
- Heterocigota
  - Asintomática
  - Eliptocitosis sin hemólisis
  - Hemólisis crónica compensada
- Homocigota o doble heterocigota
  - Hemólisis crónica moderada o intensa
- Piropoiquilocitosis congénita
  - Hemólisis aguda neonatal
  - Hemólisis crónica moderada o intensa
- **Eliptocitosis congénita esferocítica**
- **Eliptocitosis congénita estomatocítica**

La EC común es la forma más frecuente e incluye a los portadores asintomáticos, los pacientes con anemia moderada o leve-moderada y las formas graves de PPC. Los portadores asintomáticos sólo se detectan en el

curso de estudios familiares y carecen prácticamente de eliptocitos circulantes. La PPC es la forma clínica más grave de la EC común y en prácticamente todos los casos cursa con hemólisis neonatal, generalmente muy intensa y acompañada de una marcada alteración de la morfología eritrocitaria (anisocitopoiquilocitosis, policromasia, punteado basófilo y abundantes dacriocitos, microesferocitos y esquistocitos). La abundancia de esferocitos y microesferocitos hace que muchas veces la PPC se confunda con la EH grave, aunque se diferencia de ella porque los eritrocitos son muy sensibles al calor y se fragmentan casi por completo cuando se incuban a 46 °C, mientras que los hematíes normales y los de la EH no lo hacen hasta que se incuban a 49 °C (prueba de la estabilidad térmica de la membrana eritrocitaria).

La EC esferocítica es un híbrido entre EH y EC, sólo descrita en individuos de etnia blanca. Cursa con hemólisis leve o moderada. En la extensión de sangre se observa coexistencia de eliptocitos, esferocitos, microesferocitos y microeliptocitos, pero habitualmente no hay poiquilocitosis ni células fragmentadas. La fragilidad osmótica se halla aumentada, sobre todo su forma incubada, y cursa con esplenomegalia. Al igual que en la EH, la esplenectomía disminuye la hemólisis, pero su efecto es menos marcado, con lo que puede persistir un cierto grado de anemia.

Tratamiento

Al igual que en la EH, la EC carece de tratamiento, pero, como ella, muchos pacientes con anemia crónica intensa y esplenomegalia gigante responden bien a la esplenectomía, aunque en menor grado que a la esferocitosis.

Ovalocitosis del sudeste asiático

Es una alteración de la morfología eritrocitaria peculiar (hematíe ovalado y aspecto estomatocítico) caracterizada por una extrema rigidez de la membrana que la hace impermeable al plasmodio, causante del paludismo. Se hereda con carácter autosómico dominante y cursa clínicamente con un síndrome hemolítico crónico de baja intensidad con abundantes ovalocitos o hematíes ovalados. Afecta preferentemente a países del sudeste asiático, especialmente Malasia, Indonesia, Papúa Nueva Guinea, Filipinas y sur de Tailandia, donde su incidencia puede variar entre un 5% y un 25% de la

población. Esta elevada incidencia se explica por la protección que ejerce la enfermedad frente al paludismo, endémico en esta región. Todos los pacientes afectos son portadores heterocigotos de una mutación del gen de la banda 3 (AE1), por lo que se cree que las formas homocigotas son incompatibles con la vida. Esta mutación parece ser la causa de la extremada rigidez de la membrana eritrocitaria característica de la enfermedad.

Estomatocitosis congénita (EsC): trastornos congénitos de la permeabilidad iónica

Concepto y etiopatogenia

Actualmente se engloban bajo esta denominación diversos trastornos congénitos de la permeabilidad iónica, entre los que destacan dos fenotipos según que el trastorno dé lugar a una deshidratación del hematíe (estomatocitosis deshidratada o DHS; xerocitosis congénita o XC) o una hidratación (estomatocitosis hidratada u OHS; hidrocitosis congénita o HC). El mecanismo del trastorno implicado en cada caso se desconoce, aunque parece una pérdida del mecanismo regulador del transporte de sodio y potasio a través de la membrana del eritrocito por el que se produce un desequilibrio en el balance Na^+/K^+, que altera su contenido intracelular y a la vez su contenido acuoso por el cual, en unos casos, se produce un aumento de cationes (sodio y potasio) en el interior del hematíe que arrastran agua (hidratación) y, en otros, la pérdida excesiva de estos cationes con disminución del agua intracelular (deshidratación). Ambos trastornos se heredan con carácter autosómico dominante y parecen obedecer a mutaciones genéticas diferentes. Así, mientras que la XC se atribuye a una mutación del gen que codifica la proteína PIEZO1 —canal iónico mecanosensible—, la HC se atribuye a una mutación del gen *RhAG*-transportador de amonio.

Cuadro clínico y diagnóstico

La XC suele cursar con un síndrome hemolítico intenso, pero bien compensado, es decir, anemia leve e intensa reticulocitosis que puede aparecer de forma aislada o asociada a otras manifestaciones clínicas como la hiperpotasemia espuria (seudohiperpotasemia) o el edema perinatal. El

examen morfológico de los eritrocitos es inespecífico en la mayoría de los casos, aunque en alguno de ellos se observa hasta un 1% de estomatocitos y un 5% de eritrocitos en diana. El diagnóstico puede realizarse mediante la apreciación del hemograma automatizado y la fragilidad osmótica de los hematíes. En el hemograma se aprecia un aumento característico de la CMHC (> 340 g/L) en presencia de una intensa reticulocitosis y una disminución de la fragilidad osmótica eritrocitaria, al contrario de lo que sucede en la EH. Además, los xerocitos son muy resistentes al calor, al contrario de lo que sucede en la piropoiquilocitosis hereditaria, por lo que se fragmentan a temperaturas superiores a los 51 °C. Con todo, y a pesar de su valor práctico, todas estas pruebas son indirectas. La curva del ectacitómetro de gradiente osmótico es altamente significativa y, al igual que en la EH, puede contribuir en gran manera al diagnóstico, cuya confirmación requiere siempre la demostración del trastorno de permeabilidad iónica y de la mutación del gen *PIEZO1*.

La HC suele cursar con anemia intensa y reticulocitosis, por lo que suele acompañarse de macrocitosis (VCM > 105 fL). Es característico observar estomatocitos circulantes (fig. 202-15), que se acompañan de disminución de la CMHC (< 280 g/L) y aumento de la fragilidad osmótica eritrocitaria, como sucede en la EH. Por ello, ambas entidades pueden confundirse con gran facilidad, pero mientras en la esferocitosis el aumento de la fragilidad osmótica obedece a una disminución de la relación superficie/volumen por pérdida de membrana, en la HC obedece a un aumento del volumen eritrocitario debido a la hidratación sin pérdida de membrana. Por este motivo, la apreciación de la CMHC tiene aquí gran valor diagnóstico diferencial, ya que a diferencia de la EH, en la que el valor de CMHC se halla significativamente aumentado (> 360 g/L), en la HC se halla disminuido (240-300 g/L).

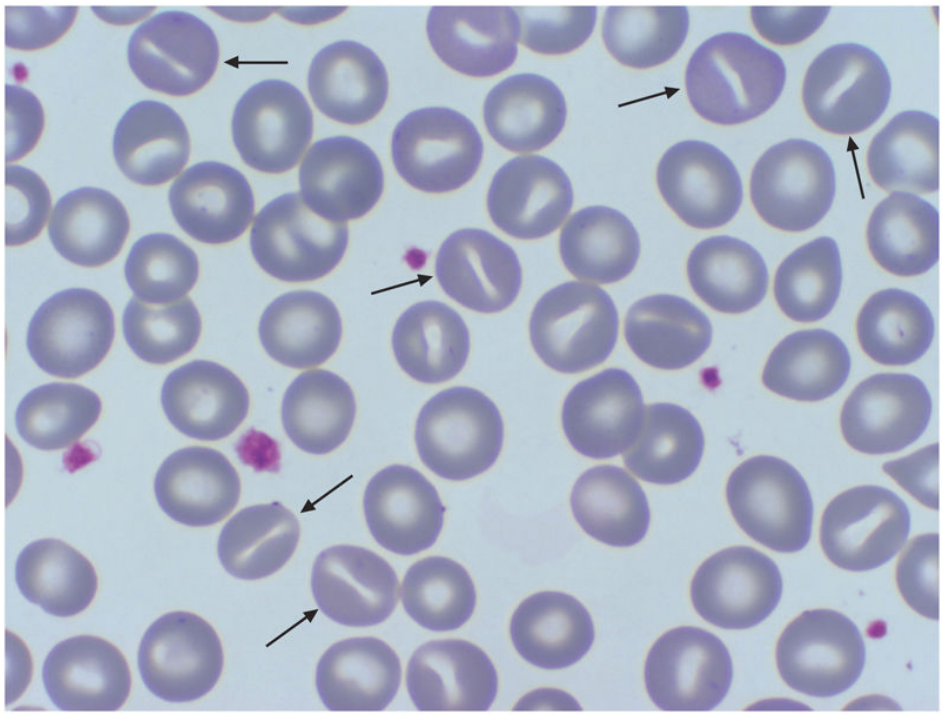


FIGURA 202-15 Sangre periférica de un paciente afectado por hidrocitosis congénita. Se observan abundantes estomatocitos *(flechas)*.

Tratamiento

La esplenectomía, de alto valor terapéutico en la EH y en la eliptocitosis congénita, está contraindicada en la estomatocitosis porque favorece la trombofilia, es decir, la propensión a padecer complicaciones tromboembólicas fundamentalmente a nivel del sistema venoso. Al parecer, la esplenectomía en esta enfermedad produce un estado de hipercoagulabilidad de mecanismo desconocido.

Eritroenzimopatías

J. L. Vives Corrons

Constituyen un grupo de anemias hemolíticas congénitas debidas a un defecto de alguna de las enzimas del metabolismo eritrocitario. Se han descrito deficiencias congénitas de prácticamente todas las enzimas del hematíe cuyas características principales se resumen en la tabla 202-5. Las

eritroenzimopatías son, en general, enfermedades muy raras o ultrarraras, pero existen algunas que por su mayor incidencia en determinadas zonas geográficas del planeta tienen mayor interés clínico. Entre estas destacan tres: déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G-6-PD), déficit de PK y déficit de pirimidina 5′-nucleotidasa (P5′N). Otras enzimopatías, como el déficit de hexocinasa (HK), de fosfofructocinasa (PFK), de fosfoglicerato-cinasa (PGK), de triosa fosfatoisomerasa (TPI) o de enzimas relacionadas con la síntesis del glutatión (GSH), aunque pueden ser observadas en niños y personas jóvenes, son aún mucho más raras y pueden considerarse excepcionales. Algunas de ellas, no obstante, tienen especial interés clínico debido a que, junto con el síndrome hemolítico, presentan manifestaciones clínicas extrahematológicas como, por ejemplo, neuropatía grave (déficit de TPI, PGK y enzimas relacionadas con la síntesis del GSH) o afectación neuromuscular (déficit de PFK y PGK).

Tabla 202-5

Eritroenzimopatías más frecuentes en la práctica clínica

	Número de *locus* genéticos conocidos	Número de subunidades activas	Forma predominante en el eritrocito	Localización cromosómica	Intensidad del síndrome hemolítico	Otras manifestaciones clínicas
Metabolismo glucolítico						
Hexocinasa (HK)	3	4	HK-1	10	++	No
Glucosa-fosfato-isomerasa (GPI)	1	2	Común a otras células	19	+/++++	Discapacidad intelectual Glucogenosis
Fosfofructocinasa (PFK)	3	4	Isoenzimas M y L	1,21	++	Miopatía Glucogenosis
Aldolasa (ALD)	3	4	Isoenzima A	¿?	+	Discapacidad intelectual Glucogenosis
Triosa-fosfato-isomerasa (TPI)	1	2	Común a otras células	12	+++	Neuropatía evolutiva grave. Muerte antes de los 20 años
Fosfoglicerato-cinasa (PGK)	1	1	Común a otras células	X	+/++++	Discapacidad intelectual y neuropatía
Piruvato-cinasa (PK)	2	4	Isoenzimas L y L′	15	+/++++	No
Metabolismo oxidorreductor						
Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G-6-PD)	1	2-4	Común a otras células	X	+/++++	No
Glutatión-sintetasa (GS)	1	2	–	20	+	Oxoprolinuria y neuropatía
γ-glutamil-cisteína-sintetasa (GGCS)	–	–	–	6	+	Oxoprolinuria y neuropatía
Glutatión-reductasa (GR)	–	–	–	8	(+)	No
Glutatión-peroxidasa (GP)	–	–	–	3	¿?	No
Metabolismo nucleotídico						
Adenilatocinasa (AK)	3	–	AK-1	9	+	No
Adenosindesaminasa (ADA) (hiperactividad)	1		Común a otras células	20	+	No
Pirimidina-5′-nucleotidasa (P5′N)	¿?		Exclusivo	¿?	++	No

Déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa

Etiología, epidemiología y patogenia

El déficit de G-6-PD es la enzimopatía más frecuente en el ser humano, aunque muestra especial prevalencia en determinadas poblaciones y grupos étnicos como los de origen africano, asiático o mediterráneo. Su transmisión hereditaria va ligada al cromosoma X, de forma que, mientras que los varones son los que padecen la enfermedad (hemicigotos), las mujeres son portadoras, generalmente asintomáticas (heterocigotas). Es importante señalar que la expresión clínica de las mujeres heterocigotas puede variar desde una crisis hemolítica aguda con actividad G-6-PD de 0 hasta una normalidad absoluta con actividad G-6-PD del 100%. Ello obedece al fenómeno de inactivación del cromosoma X durante el desarrollo (fenómeno de Lyon), por el cual si se inactiva el cromosoma X normal el comportamiento clínico es idéntico al de un varón hemicigoto, mientras que si se inactiva el cromosoma X con la mutación el comportamiento clínico es asintomático.

La G-6-PD tiene un elevado polimorfismo genético y, desde el año 1967, se han descrito un elevado número de formas moleculares diferentes gracias al empleo de los procedimientos normalizados por la Organización Mundial de la Salud (OMS). La forma molecular normal de la enzima se conoce como enzima B normal o G-6-PD B+. Todas las variantes conocidas derivan de esta forma por mutación en alguno de los 13 exones que constituyen el gen de la G-6-PD B+. Entre ellas destaca la variante G-6-PD A+, de actividad normal y predominante en la raza negra. La G-6-PD A+ se diferencia de la G-6-PD B+ en un único aminoácido y por una migración electroforética más rápida (variante rápida). Entre las variantes G-6-PD deficientes destacan la mediterránea (G-6-PD B–) en las regiones que bordean el mar Mediterráneo, la bética (G-6-PD A−) en África y sur de Europa y la de Cantón (G-6-PD B−) en el sudeste asiático (SEA) característica l. La variante G-6-PD A−, de la raza negra, descrita en España como G-6-PD bética, obedece a mutaciones del gen *G-6-PD A+*, que dan lugar a formas moleculares diferentes, pero deficitarias (G-6-PD A−), causantes de crisis de hemólisis tras la ingesta de medicamentos (sulfamidas, AAS) o de habas (fabismo). Tal y como se demostró con la variante deficitaria G-6-PD bética, las formas moleculares de G-6-PD A− no son exclusivas de la raza negra, sino que pueden observarse también en individuos de raza caucásica, y su forma clínica más común es el fabismo.

Cuadro clínico

El déficit de G-6-PD es mayoritariamente asintomático, excepto en ciertas variantes muy raras (esporádicas o no polimórficas), que cursan con un síndrome hemolítico crónico con posibles crisis de agudización. Las variantes más frecuentes en nuestro medio (G-6-PD mediterránea y G-6-PD A–) son esencialmente asintomáticas hasta que el paciente entra en contacto con algún agente oxidante intenso, como determinados medicamentos (tabla 202-6) o habas, o cuando padece una infección aguda o un síndrome metabólico descompensado. En este caso puede desencadenarse una crisis hemolítica intensa que, en ocasiones, requiere la práctica de una transfusión.

Tabla 202-6

Principales fármacos que pueden desencadenar la crisis hemolítica en el déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa

	Acción intensa (evitar ingesta)	Acción moderada (pueden ingerirse bajo control)
Antipiréticos	Acetanilida[a] Acetofenetidina[a]	AAS
Sulfamidas y sulfonas	Sulfapiridina Sulfacetamida Salicilazosulfapirina (salazopirina)[b] Sulfametoxazol[b]	Sulfadiazina Sulfaguanidina Sulfamerazina Sulfametoxipiridazina
Antipalúdicos	Primaquina Pamaquina	Cloroquina Nitrofuranos
Nitrofuranos	Furazolidona	Nitrofurazona
Otros	Azul de metileno	Antazolina
	Ácido nalidíxico	Ácido ascórbico (vitamina C)
	Naftaleno	Cloranfenicol
	Dimercaprol	Isoniazida
	Acetilfenilhidrazina[b]	L-DOPA
	Azul de toluidina	Menadiona
	Fenilbutazona	Ácido paraaminobenzoico
	Vitamina K	Probenecid
	Colquicina	Procaína
	Mepacrina	Pirimetamina
	Estreptomicina	Trimetoprim

[a] Medicamento alternativo: acetaminofeno (paracetamol).

[b] Administrados en grandes dosis pueden producir hemólisis en individuos sanos.

La forma clínica más frecuente de déficit de G-6-PD en nuestro medio se caracteriza por crisis de hemólisis aguda 24 o 48 h después de la ingesta de sustancias oxidantes como las habas tiernas (fabismo) o alguno de los medicamentos anteriormente citados. Este cuadro clínico, en principio muy intenso, es de curso autolimitado y muestra una rápida recuperación, espontánea, una vez que ha cesado el contacto con el agente desencadenante. Las habas son las únicas legumbres capaces de desencadenar una crisis en varones portadores de un déficit de G-6-PD, si bien la intensidad de la

anemia puede variar según los casos. Las manifestaciones clínicas de la crisis hemolítica que acompañan al descenso de la concentración de hemoglobina son fiebre, escalofríos y orinas oscuras debidas a la hemoglobinuria. Estas orinas de color «refresco de cola» o «coñac» no deben confundirse con coluria ni con mioglobinuria, que muestran un aspecto muy similar. El efecto de las habas se atribuye a la acción de ciertas agliconas (divicina e isouramilo) que se metabolizan en el propio organismo humano y originan sustancias de elevado poder oxidante. La variable expresividad del cuadro clínico, así como del efecto de las habas sobre un mismo individuo (en algunos casos, el paciente ha tomado habas con anterioridad sin presentar problemas), puede explicarse por el diferente contenido en agliconas de las habas crudas y por el efecto que pueden tener la acción del calor o el proceso de preparación del alimento.

Diagnóstico

Una anemia de aparición aguda y acompañada de orinas oscuras poco después de la ingesta de medicamentos o habas es siempre altamente sugestiva de déficit de G-6-PD. Por ello, ante todo debe confirmarse debidamente este antecedente y, en caso de duda, recurrir a la información fácilmente asequible que ofrece el portal web de la red europea de anemias minoritarias o ENERCA *(European Network for Rare and Congenital Anaemias)* (http://www.enerca.org). En este portal puede recabarse información y asesoramiento, así como una lista actualizada de los medicamentos con posible efecto hemolítico en individuos portadores de un déficit de G-6-PD.

En caso de crisis hemolítica desencadenada por una ingesta de habas o medicamentos, antes de confirmar el diagnóstico mediante la medida *in vitro* de la actividad G-6-PD, es muy útil realizar un frotis de sangre y observar la morfología de los hematíes, ya que esta se caracteriza por una distribución anómala de la Hb en su interior o excentrocitosis (fig. 202-16), así como por la presencia de algún esquistocito o hematíe fragmentado *(bitte cell).* La confirmación diagnóstica exige siempre la determinación de la actividad G-6-PD eritrocitaria en el hemolizado, ya que en varones y mujeres homocigotas se halla muy disminuida (prácticamente, «0»), excepto cuando existe una intensa reticulocitosis, situación en la que puede observarse un valor de actividad más elevado.

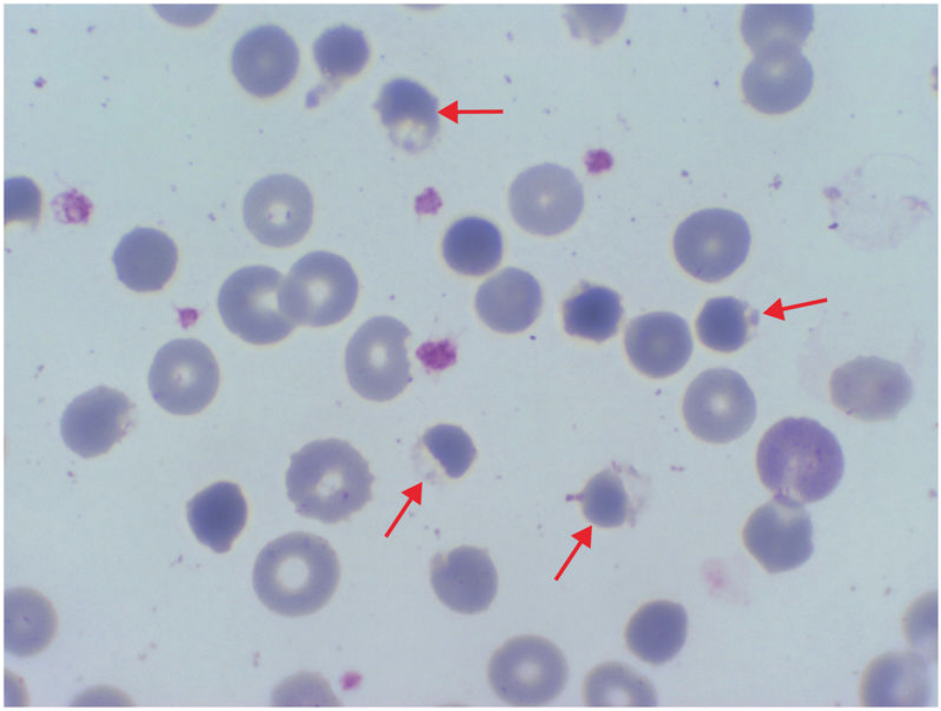


FIGURA 202-16 Presencia de excentrocitos en sangre periférica *(flechas).* Como puede verse, la hemoglobina se halla desplazada hacia uno de los extremos del hematíe.

Tratamiento

Es siempre preventivo y consiste en evitar, en lo posible, el contacto con las sustancias oxidantes que pueden desencadenar la crisis hemolítica. En casos de hemólisis aguda muy intensa con gran componente intravascular, la hemoglobina liberada de los hematíes al plasma, al llegar masivamente al riñón, puede producir una insuficiencia renal subsidiaria de diálisis.

Déficit de piruvato-cinasa

El déficit de piruvato-cinasa (PK) constituye el modelo de enzimopatía por defecto de la glucólisis anaerobia y su consecuencia es la disminución de la capacidad energética del eritrocito (ATP).

Etiopatogenia

Hasta la actualidad, se han descrito unas 300 mutaciones diferentes en el gen *PK (PK-LR)* distribuidas por toda la geografía mundial. Muchas de ellas se han observado en Europa, donde se presentan marcadas diferencias entre

regiones geográficas. Así, en el sur y las regiones mediterráneas la mutación más frecuente es un cambio de citosina por timina en el nucleótido 1456 (Arg486 → Trp), mientras que en el centro y el norte la más frecuente es un cambio de guanina por adenina en el nucleótido 1529 (Arg510 → Gln).

Cuadro clínico

Predomina en individuos de raza caucásica y afecta por igual a ambos sexos. Su forma de transmisión es autosómica recesiva y la elevada variabilidad de las mutaciones observadas explica que, en ausencia de consanguinidad, los pacientes sean generalmente portadores de dos variantes moleculares diferentes (dobles heterocigotos) y sólo rara vez de una misma variante (homocigotos). Los portadores heterocigotos suelen carecer de expresividad clínica. La mayoría de los casos se diagnostican en la infancia o durante los primeros años de vida y la intensidad de las manifestaciones clínicas es muy variable (de una anemia leve o moderada a hemólisis crónica de intensidad variable e inicio neonatal).

Diagnóstico

El déficit de PK cursa con un síndrome hemolítico de intensidad variable e intensa reticulocitosis, por lo que suele observarse macrocitosis. Las alteraciones morfológicas de los eritrocitos son inespecíficas, a excepción de algunos casos en los que pueden observarse equinocitos o hematíes espiculados *(burr cells)*, lo que facilita la orientación diagnóstica.

La demostración del déficit enzimático exige la medida de la actividad PK en el hemolizado, para lo cual debe procurarse eliminar bien los leucocitos, ya que estos presentan una actividad PK normal (la PK leucocitaria es codificada por un gen diferente al de la PK eritrocitaria). La reticulocitosis explica que la actividad PK siempre se halle algo por encima de la que correspondería a los eritrocitos maduros, lo que puede enmascarar un déficit. Por ello, en pacientes con anemia, reticulocitosis y actividad PK dentro de los límites inferiores de la normalidad, es muy conveniente calcular el llamado *índice PK/HK* o cociente entre las actividades PK y hexocinasa (HK), enzima muy influenciada por la reticulocitosis, ya que suele hallarse disminuido. Los portadores heterocigotos del déficit PK presentan un 50% de actividad, por lo que, cuando en un niño con anemia y reticulocitosis se sospecha un déficit de PK, el análisis de la enzima en ambos padres puede

suministrar la clave diagnóstica al demostrar que son portadores heterocigotos del déficit.

Tratamiento

El déficit de PK carece de tratamiento y la única alternativa en los casos de anemia grave es la esplenectomía, cuya eficacia, aunque muy inferior a la que se observa en la EH, permite incrementar la concentración de Hb en unos 100-150 g/L, que muchas veces es suficiente para disminuir o cesar el requerimiento transfusional. En casos de síndrome hemolítico crónico, con anemia moderada o intensa, es recomendable la administración preventiva de ácido fólico para evitar el agotamiento de las reservas por exceso del consumo.

Déficit de glucosa fosfato isomerasa

La glucosa fosfato isomerasa (GPI) pertenece a la glucólisis anaerobia y su comportamiento clínico es prácticamente superponible al déficit de PK. Aunque con una frecuencia muy inferior, este déficit enzimático es considerado como el tercero en frecuencia después del déficit de PK. Recientemente se ha demostrado que la GPI existe bajo isoformas con diferentes funciones de manera que, mientras que en el hematíe su actividad es exclusivamente enzimática, en otros tejidos puede ejercer otras actividades como la hormonal o estimulante del crecimiento. Así, en el sistema nervioso existe una isoforma GPI con actividad de neuroleucina, lo que explica que, en algún paciente con déficit de GPI y anemia hemolítica crónica, puedan observarse también una afección del sistema nervioso y discapacidad intelectual.

Déficit de pirimidina 5′-nucleotidasa

La P5′N pertenece a la vía del metabolismo nucleotídico y su déficit hereditario se acompaña de anemia hemolítica crónica e intenso punteado basófilo. El déficit de P5′N compite con el de GPI en frecuencia, de forma que, en algunas áreas como Japón, se le considera el tercero en frecuencia después del déficit de PK en lugar del déficit de GPI, que ocupa el cuarto lugar. Dado que la P5′N bloquea la degradación del RNA, como es propio del proceso normal de maduración eritrocitaria, condiciona un exceso de

derivados nucleotídicos en el interior de los eritrocitos maduros, lo que explica el característico punteado basófilo útil para diferenciar esta enzimopatía de otras causas de hemólisis crónica. En forma adquirida se ha descrito un déficit de P5′N en el saturnismo o intoxicación por el plomo y en las talasemias.

Bibliografía especial

Andolfo I, Alper SL, De Franceschi L, Auriemma C, Russo R, De Falco L, et al. Multiple clinical forms of dehydrated hereditary stomatocytosis arise from mutations in PIEZO1. Blood 2013;121:3925-35.

Koralkova P, van Solinge WW, van Wijk R. Rare hereditary red blood cell enzymopathies associated with hemolytic anemia-pathophysiology, clinical aspects, and laboratory diagnosis. Int J Lab Hematol 2014;36:388-97.

Segel GB. Hereditary elliptocytosis. En: Kliegman RM, Stanton BF, St. Geme JW, Schor NF, eds. Nelson Textbook of Pediatrics, 20th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016. cap. 459.

Vives Corrons JL. Why ENERCA? European Network for Rare and Congenital Anaemias. Genome Research & Society 2013;10:33-7.

Vives Corrons JL, Mañú Pereira MM, Trujillo JP, Surrallés J, Sevilla J. Anemias raras y fallos medulares hereditarios. Arbor 2018;194(789):a463. Disponible en: https://doi.org/10.3989/arbor.2018.789n3005 (Acceso el 12 de diciembre de 2019.)

Hemoglobinopatías

J. L. Vives Corrons

Las hemoglobinopatías (o, más propiamente, globinopatías) son alteraciones cualitativas o cuantitativas de la globina, secundarias a mutaciones genéticas, cuya consecuencia puede ser una modificación estructural *(hemoglobinopatías estructurales)* o una disminución variable de la síntesis de una cadena de globina, sin alteración estructural *(talasemias).* Ambos trastornos tienen un origen hereditario y su estudio va íntimamente asociado a la historia clínica del paciente, los antecedentes personales o familiares, el origen étnico y otros exámenes hematológicos de carácter general como, por ejemplo, el hemograma y ciertas pruebas generales, entre las que destaca el estudio del hierro.

Hemoglobinopatías estructurales

Son el resultado de mutaciones genéticas que afectan a la estructura de la molécula proteica, ya que comportan la sustitución de un aminoácido por otro diferente en alguna de las cadenas de globina (α, β, δ y γ). En un elevado número de casos, esta sustitución produce un cambio de la carga superficial de la proteína, lo que permite diferenciar esta hemoglobina

mutada de la normal (HbA) mediante técnicas de fraccionamiento como la electroforesis o la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC). La repercusión sobre la hemoglobina y, por ende, sobre la manifestación clínica de la mutación depende del lugar de la molécula donde se ha producido. Así, si esta ha tenido lugar en una zona alejada de su superficie, posiblemente no podrá ser identificada mediante electroforesis, pero es muy probable que se produzcan alteraciones de otras propiedades moleculares que también permiten su fácil identificación como, por ejemplo, inestabilidad molecular, polimerización en medios hipoxémicos, alteración de la afinidad por el oxígeno y otras. En ocasiones, la mutación no produce ningún cambio de las propiedades moleculares de la Hb y carece de expresividad clínica (mutaciones silentes).

Las hemoglobinopatías estructurales se transmiten hereditariamente con carácter autosómico recesivo, de forma que en estado homocigoto la HbA normal resulta sustituida por la Hb mutada que aparece como un pico exclusivo en la electroforesis o en el patrón de HPLC. En estado heterocigoto se observa un pico de hemoglobina anómala junto con el de la HbA normal. Si la mutación afecta a la cadena β, coexiste un 50% de hemoglobina mutada con un 50% de hemoglobina normal (HbA), mientras que si la mutación afecta a la cadena α se observa un 25% de hemoglobina mutada y un 75% de HbA. Esto obedece a que el gen *α*, a diferencia del *β*, tiene el doble de dotación genética (dos genes idénticos en cada cromosoma).

En caso de mutaciones con repercusión funcional, tanto la expresividad biológica de la hemoglobinopatía como sus manifestaciones clínicas dependerán del tipo y, sobre todo, de la localización de la mutación (tabla 202-7).

Tabla 202-7

Hemoglobinopatías estructurales. Relación entre el tipo de mutación y su repercusión clínico-biológica

Localización	Consecuencia	Electroforesis molecular	Estabilidad clínica	Cuadro clínico
Superficie	Cambio de carga superficial. Alteración de la movilidad electroforética	Alterada	Normal, asintomática o anemia hemolítica aguda	
Unión Fe^{2+}-globina	Metahemoglobinemia	Alterada	Disminuida	Cianosis
Cavidad del hemo	Pérdida del grupo hemo e inestabilidad molecular	Variable	Disminuida	Anemia hemolítica crónica
Interacciones entre cadenas de globina	Equilibrio oxi-Hb/desoxi-Hb	No	Variable	Eritrocitosis (poliglobulia)

La hemoglobinopatía estructural más frecuente y mejor conocida es la hemoglobinopatía S (HbS), debida a la sustitución del ácido glutámico (Glu) por la valina (Val) en el sexto residuo de la cadena β (β6 Glu → Val). La HbS es funcionalmente normal, pero cuando se desoxigena, polimeriza da lugar a la aparición de estructuras fibrilares rígidas, que deforman intensamente el hematíe, haciendo que adquiera una forma alargada con dos extremos puntiagudos que puede curvarse dando lugar a una imagen parecida a una «hoz», muy característica, y por la que se la conoce como *hematíe falciforme* (fig. 202-17). Hasta la actualidad, se han descrito más de 500 hemoglobinopatías diferentes a la HbS, algunas de las cuales se resumen en la tabla 202-8.

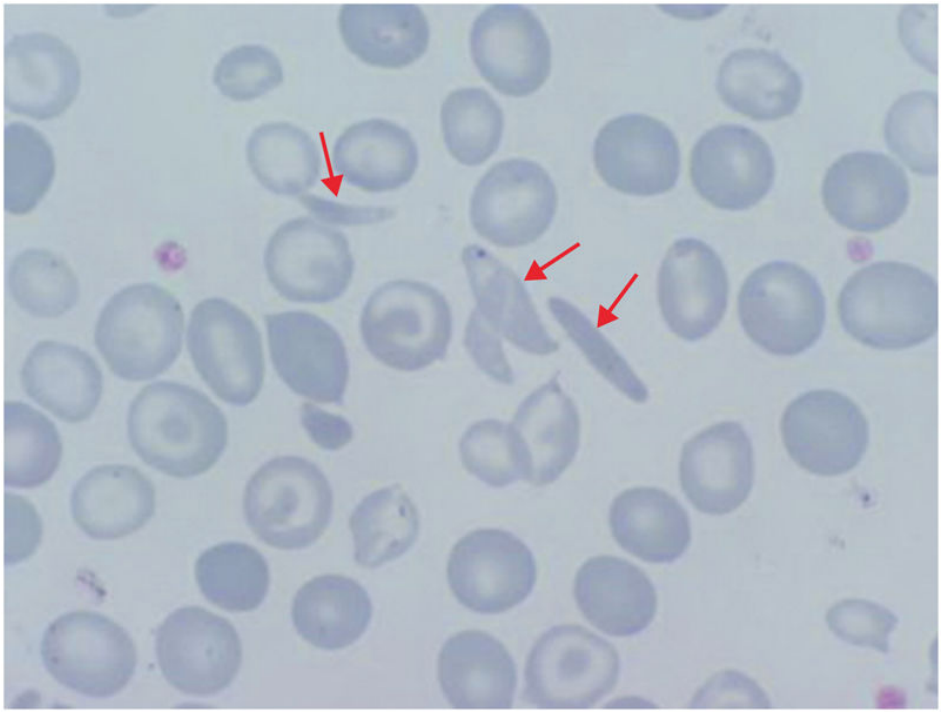


FIGURA 202-17 Imagen característica de hematíes falciformes *(flechas)* en un paciente con crisis drepanocítica o síndrome falciforme agudo.

Tabla 202-8

Hemoglobinopatías estructurales conocidas no debidas a HbS

Nombre	Sustitución aminoacídica	Anomalías funcionales
Hemoglobina C	β6 (A3/Glu) → Lys	No
Hemoglobina D Punjab	β121 (GH4) Glu → Gln	No
Hemoglobina Köln	β98 (FG5) VaI → Met	Inestable
Hemoglobina Fannin-Lubbock	β119 (GH2) Gly → Asp	Inestable
Hemoglobina Barcelona	β94 (FG1) Asp → His	Afinidad aumentada por el O_2
Hemoglobina G Filadelfia	α68 (E17) Asn → Lys	—
Hemoglobina Chesapeake	α92 (FG4) Arg → Leu	Afinidad aumentada por el O_2
Hemoglobina J París	α2 (A10) Ala→ Asp	No
Hemoglobina M Boston	α58 (E7) His→ Tyr	Metahemoglobinemia
Hemoglobina M Iwate	α87 (F8) His→ Tyr	Metahemoglobinemia

Hemoglobinopatía S

Concepto

La hemoglobinopatía S (HbS) (β6 Glu → Val) afecta, aproximadamente, a un 8% de la población negra de EE. UU. y un 25% de la población africana, especialmente subsahariana. Con menor frecuencia se encuentra también en la península arábiga, el subcontinente indio y diversas zonas del Magreb. Ocasionalmente, puede hallarse en focos de población autóctona del área mediterránea (España, Italia y Grecia). El elevado impacto inmigratorio de estas poblaciones hacia Europa, observado a lo largo de los últimos 20 años, ha producido un aumento significativo de la prevalencia de esta y otras hemoglobinopatías en España y otros países de la Unión Europea, donde actualmente ya existen programas oficiales de cribado neonatal obligatorio.

Patogenia

En condiciones de saturación de oxígeno normales, la HbS es tan soluble como la HbA, pero, a diferencia de esta, su solubilidad disminuye cuando lo

hace la oxigenación de la sangre. De esta forma, cuando la Hb adquiere el estado de desoxi-Hb, la HbS polimeriza y adquiere una estructura fibrilar rígida y de aspecto cristalino que deforma intensamente el hematíe (hematíe falciforme) y aumenta drásticamente su rigidez, disminuyendo su capacidad de deformación o deformabilidad. Los hematíes falciformes, además de rígidos, son muy frágiles, por lo que al tiempo que obstruyen los capilares de la microcirculación, dando lugar a microinfartos generalizados, se fragmentan y rompen causando un cuadro de anemia hemolítica. La combinación de crisis vasooclusivas y hemolíticas, junto con un conjunto de complicaciones derivadas, generalmente graves, da lugar a un cuadro clínico grave que se conoce como *síndrome falciforme*, en el que destacan la anemia y los dolores óseos que suelen ser muy intensos. La gravedad del cuadro clínico depende de la intensidad de la falciformación, la cual depende de diversos factores que se analizarán más adelante. Entre ellos, el más importante es la concentración de HbF, ya que la HbF al no sufrir el proceso de la falciformación, cuando aumenta, sustituye a la HbA y disminuye la intensidad del cuadro clínico. Por ello, la administración de hidroxiurea (HU), un medicamento que aumenta la concentración de HbF, constituye la opción terapéutica de elección en las crisis de drepanocitosis o síndrome falciforme.

Cuadro clínico

En su forma heterocigota simple, es decir, como único alelo mutado y no asociado a otro gen de hemoglobinopatía o de talasemia, la HbS es prácticamente siempre asintomática. Las crisis propias del síndrome falciforme aparecen sólo en las formas de HbS homocigota o en las formas de HbS heterocigotas en las que el alelo mutado de HbS coexiste con otros alelos mutados de hemoglobinopatías (p. ej., HbC) o de talasemias (β-talasemia). En todos estos casos, el riesgo de padecer un síndrome falciforme y su gravedad dependerán de la naturaleza del otro alelo mutado (tabla 202-9). La manifestación del síndrome falciforme, también conocido como *síndrome drepanocítico* o *drepanocitosis*, consiste en anemia crónica de intensidad variable, y generalmente moderada, que cursa con crisis de agudización acompañadas de episodios vasooclusivos que afectan a diversos tejidos del organismo, especialmente bazo, hígado, cerebro, pulmón y huesos. Este síndrome, en general grave, requiere tratamiento de urgencia en

unidades clínicas especializadas y en las que coexistan diversas especialidades médicas capaces de hacer frente a la complejidad del síndrome clínico. En general, el síndrome falciforme suele aparecer de forma brusca cuando el individuo se somete a ambientes con baja presión de oxígeno. La gravedad del cuadro clínico depende fundamentalmente de la intensidad de las crisis vasooclusivas, especialmente en el cerebro, donde pueden producir convulsiones o trastornos neurológicos graves que pueden inducir el coma. Las crisis vasooclusivas óseas favorecen la aparición de infartos, sobre todo en las vértebras y la cabeza del fémur (necrosis aséptica); también es relativamente frecuente su asociación a osteomielitis por *Salmonella*. Las manifestaciones viscerales pueden afectar prácticamente a todos los órganos, y suelen ser frecuentes la hipertensión pulmonar, los abscesos hepáticos y los trastornos visuales debido a infartos de la microcirculación retiniana. El cúmulo de eritrocitos falciformes y rígidos en los territorios capilares periféricos con insuficiente circulación de retorno puede favorecer la aparición de úlceras crónicas, especialmente en las extremidades inferiores (úlceras maleolares).

Tabla 202-9

Riesgo de padecer síndrome falciforme en caso de coexistir dos hemoglobinopatías diferentes en un mismo individuo (doble heterocigotos)*

		PADRE									
	Portador/a	HbS	β-tal	δβ-tal	Hb Lep	HbE	HbO	HbC	HbD	HPPF	NP
Madre	HbS										
	β-tal										
	δβ-tal										
	Hb Lepore										
	HbE										
	HbO^{Arab}										
	HbC										
	HbD										
	HPPF										
	NP										

* Riesgo alto (rojo). Riesgo moderado (naranja). Riesgo inexistente (beis).

Finalmente, es de señalar que el estado heterocigoto, generalmente asintomático, confiere protección al portador frente a la malaria, lo que explica la elevada prevalencia de portadores de HbS en aquellas regiones del planeta donde la malaria ha sido, o continúa siendo, una enfermedad endémica.

Diagnóstico

Como se ha comentado anteriormente, la existencia de un síndrome falciforme con anemia puede ponerse fácilmente de manifiesto mediante un examen morfológico de la sangre y observación de los característicos hematíes falciformes o drepanocitos (v. fig. 202-17). La demostración de HbS requiere un estudio de hemoglobinas, clásicamente una electroforesis sobre acetato de celulosa a un pH de 8,6 (banda anómala lenta) o un análisis mediante cromatografía líquida de alta presión (HPLC). En situaciones de urgencia en que no se dispone de técnicas de fraccionamiento proteico, puede resultar muy útil la llamada *prueba de la solubilidad de la HbS en tampón fosfato* o *prueba de Itano.* También puede recurrirse como prueba de escrutinio a la falciformación *in vitro,* aunque esta resulta algo más laboriosa que la anterior.

Tratamiento

El tratamiento de los síndromes falciformes va dirigido a la prevención de las crisis, procurando evitar el riesgo de infecciones, la deshidratación, la desoxigenación, la estasis circulatoria y el frío. La hidroxiurea constituye, hoy en día, el tratamiento de elección en niños y pacientes jóvenes, donde se recomienda, incluso de forma preventiva, para evitar la aparición de crisis vasooclusivas. En adultos se opta por un tratamiento personalizado según la intensidad y la frecuencia de las crisis vasooclusivas. En casos en que el síndrome falciforme es muy intenso o muy repetido, puede recurrirse al trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH), que, en caso de tener éxito, supone la curación de la enfermedad.

Otras hemoglobinopatías por mutación superficial

Su importancia clínica es mucho menor que la de la HbS porque no cursan con manifestaciones tan graves como el síndrome falciforme, excepto cuando coexisten con un gen de HbS, caso en que se engloban dentro del

mismo patrón de expresividad clínica. Por ello, ante un síndrome drepanocítico, es muy importante extremar al máximo los procedimientos diagnósticos para no confundir una hemoglobinopatía S homocigota con estados doble heterocigotos de HbS y con otras hemoglobinopatías.

Hemoglobinopatía C (HbC)

Se caracteriza por la sustitución del ácido glutámico de la posición 6 de la cadena β por lisina. Es una hemoglobinopatía propia del occidente de África, pero no infrecuente en España donde hace ya muchos años se diagnosticaron casos esporádicos de HbC debida a un artefacto de medida producido por la sangre de portadores de HbC cuando era analizada mediante un determinado tipo de analizadores hematológicos. El estado heterocigoto (HbAC) es asintomático, mientras que el homocigoto (BBC) se acompaña de una moderada anemia hemolítica crónica y esplenomegalia. La morfología eritrocitaria se caracteriza por la aparición de frecuentes hematíes «en diana» (fig. 202-18).

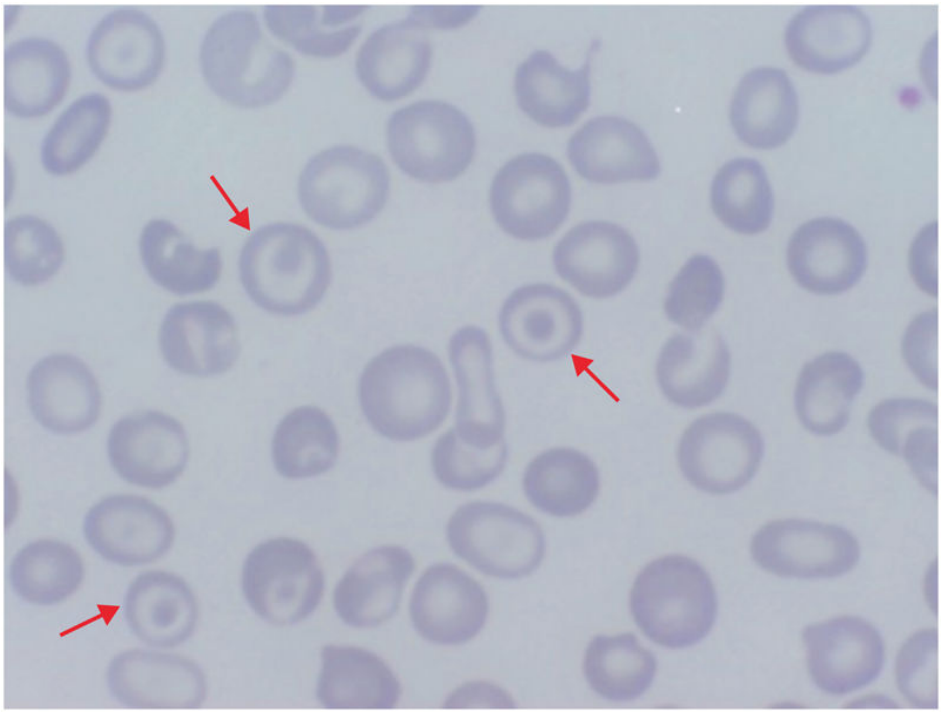


FIGURA 202-18 Hematíes «en diana» *(flechas)* en un paciente homocigoto para hemoglobinopatía C.

Hemoglobinopatía J (HbJ)

Es una Hb de migración rápida. Endémica en Europa, puede encontrarse en España.

Hemoglobinopatía D (HbD)

Asintomática en estado heterocigoto, se caracteriza por una moderada anemia hemolítica en estado homocigoto, muy infrecuente en España.

Hemoglobinopatía E (HbE)

Es relativamente frecuente en el sudeste asiático y, en estado homocigoto, cursa con un síndrome anémico leve de características superponibles a la β-talasemia heterocigota. De hecho, es una hemoglobinopatía talasémica, es decir, que la mutación, además de ser estructural, genera una disminución de síntesis de cadenas β (síndrome talasémico). En estado heterocigoto muestra microcitosis moderada sin anemia, que puede pasar inadvertida desde el punto de vista clínico.

Hemoglobinas inestables

Obedecen a un cambio de aminoácidos cerca de la cavidad del hemo que disminuye la estabilidad de la cadena de globina afectada y, con ello, una precipitación de la hemoglobina que, en definitiva, es la causante de la hemólisis. Aunque suelen cursar con esplenomegalia, muchas veces evidente, las hemoglobinas inestables presentan una anemia crónica que puede agudizarse en presencia de episodios febriles o ingesta de medicamentos oxidantes (como el déficit de GPD). Hasta la actualidad, se han descrito más de 100 hemoglobinopatías inestables con manifestaciones clínicas, que pueden variar desde la crisis de hemólisis neonatal hasta la ausencia de anemia, pasando por cuadros de anemia hemolítica crónica con crisis de agudización. El diagnóstico debe sospecharse ante una hemólisis crónica de carácter familiar, desencadenada o agravada por infecciones, estados febriles o la ingesta de ciertos medicamentos (como sucede en el déficit de G-6-PD, aunque no tan aparente). El tratamiento depende de la intensidad de la anemia, siendo a veces necesaria la práctica de una esplenectomía. La mayoría de los pacientes, no obstante, requieren únicamente suplementos de ácido fólico y, sobre todo, no exponerse a factores desencadenantes como las sustancias oxidantes.

Hemoglobinopatías con alteración de la afinidad por el oxígeno

Obedecen a mutaciones que se traducen en una mayor o menor afinidad de la hemoglobina por el O_2, alterando con ello el grado de liberación del oxígeno a los tejidos (oxigenación). La forma más frecuente es el aumento de afinidad, que disminuye la liberación de oxígeno a los tejidos (hipoxia) y estimula la síntesis de Epo y, con ello, de la eritropoyesis. Como consecuencia aumenta el número de eritrocitos para realizar la misma función y se produce una eritrocitosis con aumento de la concentración de hemoglobina que puede ser confundida con una poliglobulia (eritrocitosis compensadora). La manifestación clínica fundamental es la rubicundez facial y el aumento de la viscosidad sanguínea. Resulta muy importante no confundir esta eritrocitosis compensadora con la poliglobulia propia de la policitemia vera (PV), síndrome mieloproliferativo caracterizado por una proliferación descontrolada (no dependiente de la Epo) de la serie eritroblástica. Existen diversos signos clínicos y de laboratorio que permiten realizar el diagnóstico diferencial entre eritrocitosis compensadora y poliglobulia, entre los que destacan la mayor juventud del paciente, la ausencia de esplenomegalia y la existencia de antecedentes familiares de eritrocitos. El diagnóstico final requiere la medida de la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno, que demostrará un comportamiento anómalo de la hemoglobina frente al oxígeno, es decir, un aumento de afinidad. También se han descrito hemoglobinopatías con disminución de la afinidad por el oxígeno como, por ejemplo, la clásicamente conocida Hb Kansas o la recientemente descrita en España Hb Vigo (DOI 10.1002/ajh.24649), que suelen ser asintomáticas, acompañadas de cianosis de una ligera disminución de la concentración de hemoglobina para compensar el exceso de oxigenación de los tejidos por parte de la hemoglobina patológica (anemia compensadora). En estos casos, el estudio de la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno es también un criterio diagnóstico fundamental, ya que constituye el único medio para demostrar la disminución de la afinidad por el oxígeno.

Metahemoglobinemia hereditaria

Obedece a mutaciones que alteran el estado del hierro hemínico favoreciendo su forma oxidada, es decir, incapaz de transportar oxígeno.

Normalmente, el hierro de la molécula de hemoglobina se encuentra en estado ferroso (Fe^{2+}) y, en condiciones normales, menos del 1% está oxidado (Fe^{3+}) gracias a la existencia de un sistema metabólico específico (sistema diaforasa-citocromo b_5) que mantiene permanentemente reducido el Fe^{3+}. Algunas mutaciones genéticas inducen cambios en la molécula de hemoglobina que impiden la reducción de Fe^{3+} a Fe^{2+}. Hasta el momento se han descrito cinco moléculas de estas Hb, denominadas *HbM.* La única manifestación clínica de la metahemoglobinemia hereditaria es una cianosis permanente desde el nacimiento e irreversible al efecto del azul de metileno («niños azules»), a diferencia de lo que sucede en el déficit de citocromo b_5 reductasa (diaforasa), donde la administración de azul de metileno hace desaparecer la cianosis.

Talasemias

Las talasemias son disminuciones hereditarias de la síntesis de alguna de las cadenas de globina y, según la naturaleza de estas, se clasifican en: α-talasemia (disminución de cadenas α), β-talasemia (disminución de cadenas β) o δβ-talasemia (disminución simultánea de cadenas δ y β). Existen talasemias en las que coexiste la disminución de síntesis con un defecto estructural (hemoglobinopatías talasémicas), tal como sucede en la HbE y otras debidas a un trastorno del intercambio de material genético durante la meiosis. Cuando existe una alteración en el intercambio de material genético, se producen cadenas de globina híbridas, constituidas por residuos aminoacídicos normales de dos cadenas α y β normales de globina. Un ejemplo es la hemoglobina Lepore con mezcla de cadenas β y δ, que cursa clínicamente con eritrocitosis macrocítica *(rasgo talasémico).*

El *mecanismo molecular* de las talasemias es muy variable, aunque destacan las deleciones genéticas en las α-talasemias y los defectos de transcripción en las β-talasemias. Existe también una forma muy leve de talasemia que afecta al gen α y que obedece al intercambio con pérdida de pequeñas cantidades de material genético entre dos alelos del gen α como, por ejemplo, la deleción de 3,7 kb, que constituye el rasgo talasémico más frecuente en nuestra región geográfica, seguida de las mutaciones del gen β (portador asintomático de β-talasemia). En ambos casos existe un exceso de síntesis de las restantes cadenas de globina, de forma que en el caso de la β-

talasemia se observan precipitados intraeritroblásticos de cadenas α y, en el caso de α-talasemia, precipitados de cadenas β. Estos precipitados por exceso de cadenas dificultan la maduración normal de los eritroblastos y favorecen la eritropoyesis ineficaz con aborto intramedular, es decir, la desaparición de los eritroblastos en la propia médula ósea antes de madurar a eritrocitos. Cuando es intensa, la eritropoyesis ineficaz constituye el mecanismo fisiopatológico más importante de la anemia en la talasemia. Igualmente, la disminución de cadenas β da lugar a un aumento compensador de cadenas δ (HbA_2) o γ (HbF), por lo que una mutación del gen β, con síntesis parcial de cadenas β (β^+-talasemia), suele acompañarse de un moderado aumento de la fracción HbA_2 (3,5%-4,8%) con microcitosis (portador talasémico) y, cuando existe una ausencia total de síntesis (β°-talasemia), junto con el aumento de HbA_2 se observan anemia y aumento de la hemoglobina fetal (HbF).

β-talasemia

Concepto y etiopatogenia

La betatalasemia (β-talasemia) obedece a un defecto en la síntesis de cadenas β de globina. Los genes β se encuentran en el cromosoma 11, junto con los genes δ y γ (complejo genómico no α). La mayoría de los casos se deben a mutaciones que afectan al funcionalismo del RNA, aunque también hay casos debidos a deleciones genéticas. Se han descrito unas 200 mutaciones, con tendencia al agrupamiento geográfico como, por ejemplo, en el área que rodea el mar Mediterráneo donde la alteración más frecuente es la mutación del codón 39. Algunas mutaciones producen una ausencia total de síntesis (β^o), mientras que otras sólo una reducción variable de la misma (β^+). En ambos casos, el exceso de cadenas α, insolubles, precipita en el interior de los eritroblastos y, junto con la liberación del hierro intracelular, origina la formación de un exceso de radicales libres que dañan las proteínas y los lípidos de la membrana. La vitamina D de la membrana disminuye, lo cual contribuye a una mayor desestructuración de proteínas y lípidos. La presencia de cadenas γ «neutraliza» hasta cierto punto el exceso de cadenas α, ya que permitirá la formación de HbF. Como consecuencia de estos procesos, la hemoglobinización es defectuosa y se produce la muerte

intramedular de un gran número de precursores de la serie roja (eritropoyesis ineficaz) y hemólisis periférica de los eritrocitos que, debido a la eritropoyesis ineficaz, salen defectuosos a la sangre periférica. El resultado final es una anemia de intensidad variable que, cuando es muy intensa y de inicio neonatal (talasemia mayor), puede acompañarse de una expansión de la médula ósea con aumento del grosor del díploe («cráneo en cepillo») o de la aparición de tumoraciones vertebrales con compresión de la médula espinal o sus ramificaciones y dar lugar a un síndrome neurológico grave.

Cuadro clínico

La expresividad clínica de la β-talasemia depende de la intensidad del déficit de síntesis de cadena β, la cual varía según la naturaleza de la mutación y su presencia en estado homocigoto o heterocigoto. En nuestro medio, la forma más frecuente de talasemia es la β-talasemia menor o rasgo talasémico, que se caracteriza por una anemia muy ligera o inexistente, con un VCM disminuido (microcitosis). Hoy en día, la detección del rasgo talasémico viene facilitada por el empleo de analizadores hematológicos automatizados que suministran sistemáticamente el VCM. Con todo, su diagnóstico definitivo requiere del estudio de hemoglobinas mediante los procedimientos ya citados (electroforesis o HPLC). Mediante todos estos procedimientos, el rasgo talasémico se pone de manifiesto por un aumento de la fracción HbA_2 (igual o superior al 3,5%) y, ocasionalmente, también de HbF (superior al 1,5%).

Desde el punto de vista molecular, estas formas leves de β-talasemia obedecen a estados heterocigotos de alelos β^+ (β^+/β) o β° (β°/β), mientras que las formas graves obedecen a estados homocigotos o doble heterocigotos con síntesis de cadenas β disminuida (β^+/β^+) o muy disminuida ($\beta°/\beta^+$) o inexistente (β°/β°). En general, las formas doble heterocigotas suelen cursar con clínica algo más atenuada (talasemia intermedia), mientras que las formas homocigotas graves (β°/β°) lo hacen con intensa anemia crónica, de inicio neonatal y requerimiento transfusional (talasemia mayor). A la talasemia mayor se la conoce también como *anemia de Cooley* o *anemia mediterránea*, por ser relativamente frecuente en pobladores de esta región geográfica. La anemia de Cooley es probablemente la forma más grave de anemia hemolítica congénita. Los

niños con talasemia mayor desarrollan la enfermedad a partir de los 4-5 meses de vida, cuando se produce el cambio de la síntesis de cadenas γ por cadenas β. En este momento aparece una anemia microcítica intensa (Hb inferior a 80 g/L) con eritroblastosis (eritroblastos circulantes). El estudio de hemoglobinas pone de manifiesto el predominio de HbF, con una pequeña fracción de HbA_2 y un porcentaje variable de HbA dependiendo de si la mutación es tipo β^o o β^+. El estudio de la síntesis de cadenas de globina demuestra un marcado desequilibrio de síntesis α/β, y las técnicas de análisis del DNA pondrán de manifiesto la alteración genética de cada alelo. El desarrollo corporal del niño con talasemia mayor es deficiente y, paulatinamente, aparecen las complicaciones derivadas de la eritropoyesis ineficaz y la hemólisis crónica: facies mongoloide, eritropoyesis extramedular, con hepatoesplenomegalia y sobrecarga férrica, generalmente debida al intenso y permanente requerimiento transfusional. La acumulación de hierro afecta al organismo de forma general, depositándose primero en el SMF y después en los parénquimas hepático, pancreático, cardíaco y de diferentes órganos endocrinos (estados de sobrecarga férrica). Las infecciones bacterianas son frecuentes, sobre todo en la infancia. Hasta la introducción de los quelantes de hierro, primero en infusión permanente por bomba peristáltica y más recientemente por vía oral, la vida media de estos pacientes ha pasado de los 40 años a una situación prácticamente normal. Antes, la muerte solía sobrevenir hacia los 30 años de edad, sobre todo por insuficiencia cardíaca o hepática debido a la sobrecarga de hierro con o sin infecciones graves sobreañadidas.

Tratamiento

El tratamiento básico es la transfusión periódica de sangre para mantener la Hb por encima de 120 g/L. La hemosiderosis se combate con la administración prolongada de quelantes del Fe y, en algunos casos, está indicada la esplenectomía para reducir el hiperesplenismo. Deben administrarse también, como en todo síndrome hemolítico, suplementos de ácido fólico. El único tratamiento curativo es el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH), cuya tasa de éxito se sitúa alrededor del 80%, especialmente en pacientes con poca sobrecarga de hierro o hemosiderosis.

α-talasemia

Concepto y etiopatogenia

La alfatalasemia (α-talasemia) obedece a un defecto en la síntesis total o parcial de cadenas α. Cada cromosoma 16 tiene dos pares de genes α, por lo que la dotación genética normal es αα/αα. El principal mecanismo por el que se producen las talasemias α es la deleción o pérdida de un gen. A diferencia de la β-talasemia, donde predominan las mutaciones del gen β en zonas relacionadas con la maduración del m-RNA, en la α-talasemia predominan las deleciones de uno o más genes α. Las formas no delecionales son menos frecuentes que en la β-talasemia y obedecen, como aquella, a mutaciones, que alteran la transcripción del m-RNA o que producen la síntesis de un m-RNA no funcional. Con todo, la aplicación cada vez más sistemática de la secuenciación genética mediante métodos de nueva generación (NGS) ha permitido describir un número cada vez más elevado de variantes moleculares de α-talasemia debidas a mutaciones del gen *α2*, que, al igual que en la β-talasemia, alteran el proceso madurativo del m-RNA. En España, la deleción más frecuente es la que afecta 3,7 kb de DNA ($-\alpha^{3,7}$), aunque existen también otras deleciones que afectan segmentos de DNA mucho más extensos ($-\alpha^{4,2}$, $-\alpha^{Med}$, $-\alpha^{SEA}$). El déficit de cadenas α se acompaña de un exceso de cadenas β, que al unirse entre sí forman homotetrámeros β4 (hemoglobina H). Durante el período fetal, en el que, en lugar de cadenas β, existen cadenas γ, se forman homotetrámeros γ_4, que reciben el nombre de *hemoglobina Bart.*

Cuadro clínico

Las formas clínicas de α-talasemia dependen del número de genes delecionados. Así, la forma más grave es la deleción de cuatro genes que es incompatible con la vida debido a anasarca fetoplacentaria o *hydrops fetalis*. En esta forma no se sintetizan cadenas α y, por tanto, no existe HbA ni HbF y sólo combinación de cadenas β (β4) o hemoglobina H y de cadenas γ (γ_4) o hemoglobina Bart. Estas hemoglobinas embrionarias permiten mantener la vida fetal hasta el final del embarazo; sin embargo, a partir de aquí, el cambio hacia la síntesis de HbA resulta imposible, lo que conduce inexorablemente a la muerte del feto antes de nacer o poco después del nacimiento. Esta forma clínica de α-talasemia es, por tanto, incompatible con la vida.

La deleción de tres genes da lugar a la hemoglobinopatía H (HbH), caracterizada por anemia de intensidad variable y «cuerpos de Heinz» o inclusiones eritrocitarias características por precipitación de la HbH al incubar los hematíes con un colorante «vital» como, por ejemplo, el azul de metileno. El diagnóstico de esta forma de talasemia consiste en poner de manifiesto la presencia de HbH (y también la Hb Bart) en la sangre del cordón mediante electroforesis o HPLC.

La deleción de uno o dos genes da lugar a las formas leves de α-talasemia, que son las más frecuentes en nuestro medio, especialmente la deleción de un solo gen (deleción de 3,7 kb), que es totalmente asintomática y que sólo puede diagnosticarse mediante técnicas de PCR. Aunque durante muchos años fue considerada muy rara, la prevalencia de esta forma de α-talasemia en España se cifra entre un 0,02% y un 0,5%, según las áreas geográficas. Al igual que el rasgo talasémico, su diagnóstico diferencial debe establecerse con la anemia ferropénica, en la que rara vez se observa un aumento del número de hematíes. Clínicamente, estas formas leves de α-talasemia son asintomáticas y su única manifestación es una microcitosis moderada (VCM: 79-83 fl) con valores de hemoglobina situados en el límite inferior de la normalidad. Es por ello que muchas de estas microcitosis, debidas a formas heterocigotas de α-talasemia, suelen confundirse con ferropenia o pasar desapercibidas si no existe algún antecedente familiar que centre la atención del médico.

δβ-talasemia

La deltabetatalasemia (δβ-talasemia) se caracteriza por un defecto en la síntesis de cadenas δ y β. Genéticamente se debe a amplias deleciones en el cromosoma 11. En estado homocigoto sólo se sintetiza HbF y en el heterocigoto se aprecia un valor elevado de HbF (entre el 7% y el 16%) con presencia de las restantes fracciones hemoglobínicas normales. Las manifestaciones clínicas sólo se observan en el estado homocigoto y suelen ser parecidas a una β-talasemia intermedia de baja intensidad (anemia crónica moderada). La talasemia δβ heterocigota o talasemia F es relativamente frecuente en la zona mediterránea de España, aunque menos que la β-talasemia. Debe distinguirse de la Hb Lepore, debida a un entrecruzamiento anómalo *(crossing-over)* de material genético entre los

genes δ y β, y, si bien las manifestaciones clínicas son muy similares, se caracteriza por una mayor intensidad de la anemia microcítica e hipocroma.

Bibliografía especial

Aguilar Martinez P, Angastiniotis M, Eleftheriou A, Gulbis B, Mañú Pereira MM, Petrova-Benedict R, Vives Corrons JL. Haemoglobinopathies in Europe: health & migration policy perspectives. Orphanet Journal of Rare Diseases 2014;9:97.

Bain BJ. Haemoglobinopathy diagnosis: algorithms, lessons and pitfalls. Blood Reviews 2011;25(5):205-13.

Piel FB, Steinberg MH, Rees DC. Sickle Cell Disease. New England Journal of Medicine 2017;376:1561-73.

Vives Corrons JL. Why ENERCA? European Network for Rare and Congenital Anaemias. Genome Research & Society 2013;10:33-7.

Vives Corrons JL, Aguilar i Bascompte JL. Manual de técnicas de laboratorio en hematología, 4.ª ed. Barcelona: Elsevier; 2014.

Anemias hemolíticas adquiridas

A. Pereira Saavedra

Son las causadas por factores externos al hematíe, los cuales pueden ser de tipo inmune (autoinmune o aloinmune), mecánico, tóxico o infeccioso.

Anemias hemolíticas autoinmunes

Están producidas por auto-Ac dirigidos contra Ag presentes en la membrana del hematíe. El mecanismo de la hemólisis y el cuadro clínico dependerán de la clase inmunoglobulínica del auto-Ac (IgG o IgM), de su temperatura de reacción óptima y de su capacidad para activar el complemento sobre la membrana del hematíe. Los hematíes sensibilizados por auto-Ac de clase IgG que no activan el complemento sufren hemólisis extravascular al ser capturados y fagocitados por los macrófagos esplénicos. La captura se produce cuando el fragmento Fc de la molécula de auto-Ac reacciona con el receptor Fcγ de la membrana del macrófago. En cambio, los hematíes recubiertos por la fracción C3b del complemento son capturados y destruidos por los macrófagos hepáticos, ya que sólo estos poseen el receptor (CR3) capaz de reconocer el C3b. Finalmente, los auto-Ac que activan el complemento hasta el complejo lítico C5b-C9 producen hemólisis intravascular. El mecanismo de hemólisis predominante en cada tipo de anemia hemolítica autoinmune (AHAI) será el factor que determine el tratamiento óptimo para cada una de ellas.

En cuanto a la temperatura de reacción del auto-Ac, clásicamente se ha distinguido entre «Ac calientes», que reaccionan mejor a 37 °C, y «Ac fríos», que lo hacen mejor a bajas temperaturas. El primer tipo se suele asociar con Ac de clase IgG y el segundo con los de clase IgM. Sin embargo, la temperatura óptima de reacción no depende del Ac, sino de la naturaleza del Ag que este reconoce en la superficie del hematíe. Los Ac dirigidos contra Ag de naturaleza proteica reaccionan mejor a 37 °C, mientras que los dirigidos contra Ag de naturaleza glucídica lo hacen mejor a baja temperatura.

Los exámenes inmunohematológicos necesarios para el diagnóstico de la AHAI son la prueba de antiglobulina directa (PAD), más conocida como *test de Coombs directo*, que determina la presencia de IgG y/o la fracción C3 del complemento sobre la membrana del hematíe; la prueba de antiglobulina indirecta (PAI), que determina la existencia de Ac libre en el plasma, y la investigación de Ac en el eluido de los hematíes. El fundamento de estas pruebas se explica en el capítulo 216, Grupos sanguíneos e inmunohematología. La tabla 202-10 resume la interpretación clínica de los exámenes inmunohematológicos en el contexto de la AHAI.

Tabla 202-10

Interpretación y diagnóstico diferencial del resultado de los exámenes inmunohematológicos

Prueba de antiglobulina directa	Ac en el eluido de los hematíes	Diagnóstico diferencial
IgG (con o sin C3)	Panaglutinina IgG	AHAI por «auto-Ac calientes»
	Alo-Ac	Reacción transfusional hemolítica aguda o retardada
	Negativo	AHAI por fármacos (mecanismo de haptenos) Adsorción inespecífica de IgG sobre la membrana del hematíe*
C3 aislado	No procede	AHAI por «IgM calientes» AHAI por fármacos (mecanismo de inmunocomplejos circulantes) Activación inespecífica del complemento

AHAI: anemia hemolítica autoinmune.

* Debido a hipergammaglobulinemia o al tratamiento con determinados fármacos (p. ej., ribavirina, compuestos de platino, cefalosporinas).

Anemia hemolítica autoinmune por anticuerpos calientes

Concepto

Es el tipo de AHAI más frecuente. Está producida por auto-Ac que reaccionan preferentemente a 37 °C y que se dirigen contra Ag de naturaleza proteica presentes en los hematíes de todas las personas. El auto-Ac es generalmente de clase IgG y sólo en raras ocasiones es de clase IgM (AHAI por Ac IgM «calientes»). La incidencia se estima en 10 casos por millón de habitantes y año. Predomina en las mujeres y puede aparecer a cualquier edad. En la mayoría de los casos la AHAI no se asocia con ninguna otra enfermedad (AHAI idiopática); en el resto, las enfermedades concomitantes más frecuentes son LES y LLC. El síndrome de Evans es la asociación de AHAI y trombocitopenia autoinmune.

Cuadro clínico

La presentación puede ser aguda o insidiosa y tanto el cuadro clínico como los parámetros de laboratorio son los típicos de la hemólisis extravascular (v. Anemias hemolíticas. Síndrome hemolítico, anteriormente). Puede haber esplenomegalia en 1/3 de los casos, sobre todo cuando la presentación es subaguda. El hallazgo de adenopatías, hepatomegalia o exantema cutáneo debe alertar sobre la presencia de enfermedades concomitantes.

Diagnóstico

La PAD es positiva para IgG (con o sin C3) y el eluido de los hematíes confirmará la presencia de un auto-Ac de clase IgG. La PAI puede ser positiva o negativa, sin que ello tenga connotaciones pronósticas. En los casos de AHAI por auto-Ac IgM «calientes», la PAD será positiva sólo para C3 y en el plasma se encontrará una panaglutinina de clase IgM activa a 37 °C. Es típica la presencia de microesferocitos en la extensión de sangre.

Tratamiento

El tratamiento de primera línea es la prednisona en dosis de 1 mg/kg de peso y día. La mejoría suele producirse dentro de las primeras 2 semanas. Cuando la cifra de Hb supere los 10-11 g/dL, se procederá a la retirada paulatina de los glucocorticoides con el objetivo de pasar a administrarlos a día alternos y en la menor dosis posible que evite la recidiva de la AHAI. Se considerará que el tratamiento con glucocorticoides ha fracasado cuando no se consiga la respuesta dentro de las 3 o 4 primeras semanas o cuando la dosis de mantenimiento necesaria para prevenir la recidiva sea demasiado elevada (p.

ej., más de 15 mg/día). Los glucocorticoides reducen la expresión del receptor Fcγ en los macrófagos esplénicos y la producción de auto-Ac.

La esplenectomía sigue siendo el tratamiento de elección cuando han fracasado los glucocorticoides (fig. 202-19), aunque muchos autores recomiendan probar primero el AcMo anti-CD20 (rituximab: 375 mg/m^2 cada 7 días × 4 dosis). La elección entre ambas alternativas deberá individualizarse en función del riesgo que comporte la esplenectomía (p. ej., obesidad mórbida, dificultades técnicas, diátesis trombótica), la experiencia del centro y las preferencias del paciente. El rituximab está formalmente contraindicado en los pacientes con infección por el VHB. Antes de la esplenectomía el paciente debe ser vacunado contra neumococo, *Haemophilus* y meningococo.

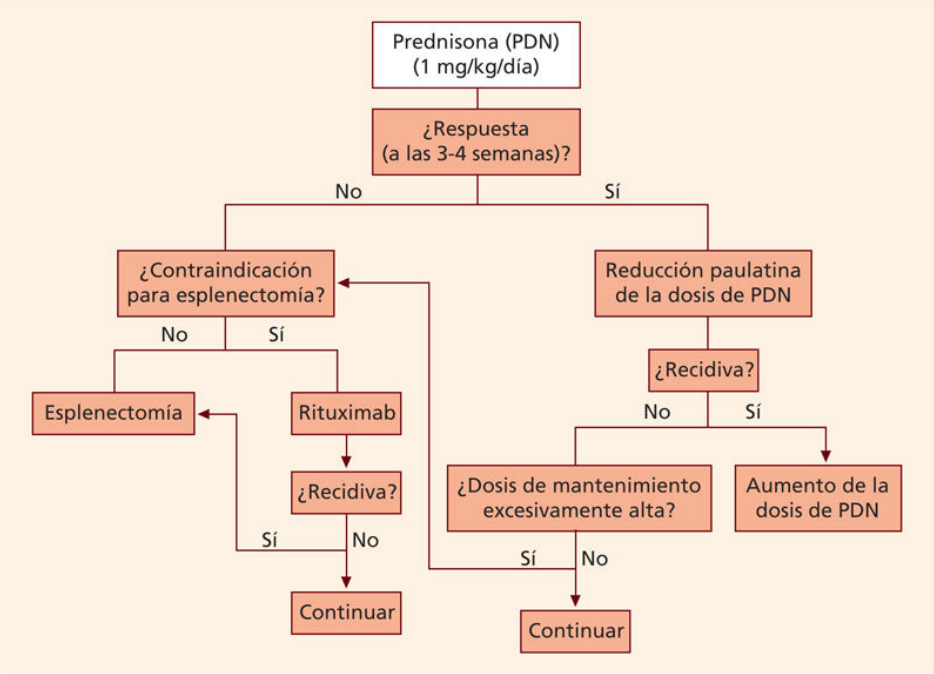


FIGURA 202-19 Diagrama de flujo que muestra las opciones terapéuticas en la anemia hemolítica autoinmune por «anticuerpos calientes». Algunos autores intercambian las posiciones relativas de la esplenectomía y el rituximab (v. texto).

Los pacientes en tratamiento prolongado con glucocorticoides deben recibir protección gástrica con IBP, así como difosfonatos, vitamina D y calcio como profilaxis de la osteoporosis. También deberán vigilarse la cifra de glucemia y la presión arterial.

Cuando se requiera una respuesta rápida puede emplearse IgG i.v. en dosis altas (400 mg/kg de peso y día × 5 días) junto con los glucocorticoides, si bien la respuesta es inconstante y transitoria.

En las mujeres en quienes la AHAI no responda a los glucocorticoides debe investigarse la posibilidad de un quiste ovárico, generalmente un teratoma dermoide, ya que en estos casos la AHAI responde a la exéresis del tumor, pero es resistente tanto a los corticoides como a la esplenectomía. Los glucocorticoides y la esplenectomía son poco eficaces en la AHAI por Ac IgM «calientes», ya que en este caso la destrucción de los hematíes se produce en los macrófagos del hígado.

La AHAI por Ac calientes suele plantear dificultades importantes en las pruebas de compatibilidad transfusional que deberán tenerse en cuenta a la hora de indicar la transfusión de hematíes en estos pacientes.

Anemia hemolítica autoinmune por crioaglutininas

Concepto

Las crioaglutininas son auto-Ac de clase IgM que reaccionan mejor a baja temperatura. Suelen dirigirse contra Ag eritrocitarios del sistema I/i. La gran mayoría de las personas sanas tiene crioaglutininas en baja concentración e incapaces de reaccionar por encima de 15 °C. Para que produzca hemólisis, la crioaglutinina ha de tener una amplitud térmica (máxima temperatura de reacción) superior a 30 °C, pues esa es la temperatura mínima que se alcanza en el interior de la circulación de las zonas acras expuestas al frío (p. ej., dedos, nariz, orejas). La crioaglutinina produce la aglutinación de los hematíes en las vénulas de las zonas acras, lo que explica la acrocianosis, e inicia la fijación del complemento sobre la membrana del hematíe. Cuando los hematíes regresan a la circulación general, cuya temperatura es de 37 °C, la crioaglutinina se desprende, pero el complemento continúa y se activa hasta la fracción C3b. Parte del C3b es inactivado a C3d, pero los hematíes que estén aún recubiertos por C3b serán capturados y destruidos por los macrófagos hepáticos. Los hematíes recubiertos sólo por C3d tienen una supervivencia normal.

La AHAI por anticuerpos fríos puede seguir un curso agudo y transitorio o crónico con exacerbaciones. La forma aguda se asocia a infecciones; son típicas las causadas por *Mycoplasma pneumoniae* y virus de Epstein-Barr.

La forma crónica suele ser idiopática, pero puede constituir la manifestación de un síndrome linfoproliferativo.

Cuadro clínico

Se caracteriza por acrocianosis y signos de hemólisis extravascular tras la exposición al frío. En los casos más graves, la acrocianosis puede progresar a *livedo reticularis* y también puede haber hemólisis intravascular. En las formas de evolución crónica es típico que el grado de anemia y los parámetros de hemólisis sigan un curso cíclico, con empeoramiento durante el invierno y mejoría durante el verano.

Diagnóstico

La PAD es positiva sólo para C3 y la titulación del plasma mostrará una crioaglutinina con una amplitud térmica superior a 30 °C. El hemograma puede estar falsamente alterado por la aglutinación *ex vivo* de los hematíes; es un artefacto típico el aumento desmesurado del VCM y de la CMHC, así como la discordancia entre las cifras de Hto y Hb. En la extensión de sangre se observan microesferocitos y pueden verse aglutinados de hematíes. En los períodos alejados del brote hemolítico pueden faltar los datos analíticos de hemólisis, e incluso la PAD puede ser negativa. Sin embargo, la titulación del plasma pondrá en evidencia la existencia de la crioaglutinina. En las formas crónicas es obligatorio investigar la posibilidad de un síndrome linfoproliferativo.

Tratamiento

Es muy importante instruir al paciente para que evite la exposición al frío. Las formas agudas, asociadas a infecciones, son autolimitadas y no requieren ningún tratamiento específico. En las formas crónicas resulta útil el tratamiento con el AcMo anti-CD20 (rituximab) en monoterapia o asociado a fludarabina, si bien la respuesta puede ser sólo parcial o transitoria. En la hemólisis aguda que amenace la vida del paciente está indicado el recambio plasmático. En los pacientes con enfermedad por crioaglutininas que deban someterse a cirugía cardíaca deberán evitarse la hipotermia y el enfriamiento de la sangre dentro de la circulación coronaria. Los glucocorticoides no son eficaces en esta variedad de AHAI.

Hemoglobinuria paroxística *a frigore*

Concepto

Está producida por auto-Ac de clase IgG que se unen a los hematíes a baja temperatura y producen hemólisis intravascular cuando la sangre se calienta de nuevo (hemolisinas bifásicas). Reconocen un Ag eritrocitario del sistema P. La fisiopatología es similar a la descrita para la AHAI por crioaglutininas con la diferencia de que el auto-Ac no aglutina a los hematíes en las zonas acras (falta la acrocianosis) y la activación del complemento progresa hasta el complejo lítico C5b-C9. Existen dos variedades de AHAI por hemolisinas bifásicas: la forma clásica, asociada a la sífilis secundaria y terciaria, de curso crónico y que prácticamente ha desaparecido, y la forma aguda, autolimitada, que se observa en niños en coincidencia con infecciones víricas y que constituye el tipo de AHAI más frecuente en la infancia.

Cuadro clínico

La forma clásica se manifiesta por brotes de hemólisis intravascular tras la exposición al frío. Típicamente, el paciente presenta fiebre, escalofríos y dolor lumbar pocos minutos después de exponerse al frío, tras lo cual se produce la emisión de orinas oscuras (hemoglobinuria). Los síntomas remiten espontáneamente cuando cesa la exposición al frío. La forma infantil no requiere la exposición al frío para manifestarse. Se presenta de forma brusca pocos días después de una infección vírica, que puede haber pasado desapercibida, o de haber recibido una vacuna.

Diagnóstico

Los exámenes de laboratorio mostrarán los datos típicos de hemólisis intravascular y la PAD será positiva para C3. El diagnóstico se establece al demostrar la presencia de hemolisinas bifásicas en el suero del paciente mediante la prueba de Donath-Landsteiner.

Tratamiento

La forma clásica responde al tratamiento de la sífilis con antibióticos. Aunque es excepcional que el auto-Ac llegue a desaparecer, suele conseguirse un aumento de la tolerancia al frío y que los brotes hemolíticos sean menos frecuentes. La forma infantil es autolimitada y carece de

tratamiento específico. Cuando la anemia sea grave, estará indicada la transfusión de hematíes, aunque estos se destruirán a la misma velocidad que los del paciente.

Anemia hemolítica autoinmune asociada a medicamentos

Existen tres tipos según el mecanismo inmunológico subyacente (tabla 202-11). El ejemplo más típico de inducción de auto-Ac eritrocitarios es el antihipertensivo α-metildopa, actualmente en desuso. El mecanismo de los haptenos es típico de los antibióticos que se emplean en dosis altas por vía i.v. La mayoría de los medicamentos asociados con AHAI actúan por el mecanismo de los inmunocomplejos.

Tabla 202-11

Mecanismos fisiopatológicos de la anemia hemolítica autoinmune mediada por medicamentos: descripción, datos clínicos e inmunohematológicos y principales medicamentos involucrados

	Inducción inmune	**Haptenos**	**Inmunocomplejos**
Mecanismo	El medicamento induce la producción de auto-Ac (generalmente, IgG)	El medicamento se une al hematíe. El Ac reacciona luego con el medicamento	El medicamento y el Ac forman un inmunocomplejo que se deposita sobre el hematíe
Cuadro clínico	Indistinguible de la AHAI por Ac calientes	Hemólisis extravascular	Hemólisis intravascular Insuficiencia renal aguda en el 50% de los casos
Examen inmunohematológico	PAD IgG: positiva	PCD IgG: positiva	PCD IgG: negativa
	PAD C3: positiva o negativa	PCD C3: positiva o negativa	PCD C3: positiva
	Eluido: auto-Ac IgG	Eluido: negativo	Eluido: no procede
Principales medicamentos	Metildopa Fludarabina Procainamida	Penicilina Piperacilina Cefotetán Ceftriaxona Cefotaxima	Rifampicina Carboplatino Oxaliplatino Cimetidina Sulfametoxazol Trimetoprim Quinina Quinidina

La sospecha diagnóstica se fundamenta en la historia clínica, que revelará la relación temporal entre la introducción del medicamento y la aparición de la hemólisis, y en los exámenes inmunohematológicos (v. tablas 202-10 y 202-11). La confirmación del diagnóstico requiere pruebas de laboratorio sofisticadas, pero no debe esperarse a esa confirmación para retirar el

medicamento sospechoso, pues tal retirada es el único tratamiento efectivo de la hemólisis. Los glucocorticoides no son eficaces en la AHAI asociada a medicamentos.

Anemias hemolíticas aloinmunes

Están producidas por alo-Ac producidos por el paciente y dirigidos contra Ag eritrocitarios de los que él carece o por alo-Ac transferidos al paciente y que reconocen Ag eritrocitarios propios del mismo.

Reacción postransfusional hemolítica

La hemólisis de la sangre transfundida ocurre cuando el receptor tiene alo-Ac contra Ag presentes en los hematíes transfundidos. Puede ser inmediata o retardada. Conviene subrayar la forma retardada, ya que con frecuencia pasa desapercibida o induce a un error diagnóstico. La reacción hemolítica retardada ocurre en pacientes inmunizados por embarazos o transfusiones previos en los que el alo-Ac ha disminuido con el paso del tiempo hasta hacerse indetectable en las pruebas de compatibilidad transfusional. Una nueva transfusión de hematíes que tengan el Ag correspondiente actúa como recuerdo inmunológico en el paciente y provoca el aumento de la concentración del alo-Ac, que empieza a hemolizar los hematíes que se transfundieron unos días antes. Se manifiesta unos 5-15 días después de la transfusión por una caída del Hto acompañada de síntomas y signos de hemólisis. La PAD es positiva para IgG, pues detecta el alo-Ac sobre los hematíes transfundidos, y puede inducir un diagnóstico erróneo de AHAI si no se tiene en cuenta el antecedente de la transfusión y no se examina el eluido de los hematíes. Los signos de hemólisis desaparecen unos días después, cuando se han destruido todos los hematíes incompatibles.

Debe sospecharse este tipo de reacción hemolítica en los pacientes en soporte transfusional crónico en los que las necesidades transfusionales aumenten sin que ello se explique por hemorragia oculta o por agravamiento de la enfermedad de base. Es obligado solicitar una PAD y un examen de Ac en el eluido de los hematíes.

Síndrome del linfocito pasajero

En el TPH y en el trasplante de órganos sólidos se produce un traspaso de clonas linfoides desde el donante al receptor. Algunos de esos linfocitos pasajeros, que «viajan» con el órgano o tejido trasplantado, pueden estar programados para producir Ac contra Ag de los hematíes del receptor del sistema ABO (p. ej., anti-A y anti-B si el donante es de grupo O) o de otros sistemas antigénicos si el donante estuviera sensibilizado por transfusiones o embarazos previos. La inmunodepresión a la que se somete al receptor del trasplante le impide rechazar esas clonas linfoides que, al exponerse al Ag presente en el receptor, desencadenarán una respuesta inmune secundaria con producción de Ac de clase IgG.

El cuadro clínico se manifiesta a los 7-15 días del trasplante en forma de anemia hemolítica extravascular, que puede llegar a ser grave. La PAD será positiva para IgG y el eluido de los hematíes demostrará el alo-Ac causante de la hemólisis. Conviene que el laboratorio de inmunohematología esté informado de la sospecha diagnóstica, ya que el examen sistemático de Ac en el eluido no incluye los del sistema ABO.

El proceso tiende a la resolución espontánea en unos días o semanas. El tratamiento consiste en el soporte transfusional que requiera el paciente. En los casos más graves puede recurrirse a la exanguinotransfusión con hematíes compatibles con el alo-Ac y/o a la eliminación del alo-Ac mediante plasmaféresis.

Enfermedad hemolítica del recién nacido

Concepto

Está producida por Ac de la madre dirigidos contra Ag eritrocitarios del feto que han sido heredados del padre. La mayoría de los casos ocurren en madres de grupo sanguíneo RhD− sensibilizadas por la exposición previa a hematíes de grupo RhD+ como consecuencia de anteriores embarazos o transfusiones incompatibles en el RhD. También puede ocurrir cuando la madre esté sensibilizada contra otros Ag de los hematíes del feto siempre que el Ac materno sea de clase IgG, ya que sólo estos atraviesan la barrera placentaria. En el feto, la anemia hemolítica provoca un marcado aumento de la eritropoyesis compensadora en el bazo y en el hígado que llega a anular la producción de albúmina por parte del hígado.

Cuadro clínico

La hipoalbuminemia y la anemia causan edemas generalizados y ascitis *(hidrops fetalis)* capaces de provocar la muerte del feto. La bilirrubina indirecta producida por la hemólisis se libera al líquido amniótico y es conjugada y eliminada por el hígado de la madre. Si la enfermedad no es tan grave y el feto llega a nacer, la bilirrubina ya no es metabolizada por la madre y se fija en los núcleos cerebrales debido a la inmadurez de la barrera hematoencefálica del recién nacido. Esta complicación (querníctero) puede provocar la muerte del recién nacido o dejar secuelas neurológicas permanentes. El diagnóstico se establece al demostrar la presencia del Ac materno sobre los hematíes fetales. Es típica la observación de numerosos eritroblastos en la sangre del recién nacido (eritroblastosis fetal).

Prevención

Consiste en la administración de γ-globulina anti-RhD a todas las madres de grupo RhD− dentro de las 72 h siguientes al parto, salvo que el recién nacido sea RhD–. Esto ha de complementarse con la administración sistemática de anti-RhD en la semana 28 de gestación y tras el aborto o cualquier maniobra obstétrica que se lleve a cabo durante la gestación (p. ej., amniocentesis, biopsia coriónica). No existe ninguna medida para prevenir la isoinmunización frente a Ag diferentes del RhD.

Tratamiento

El gen *RHD* del feto puede determinarse en el plasma materno mediante PCR ya en el segundo trimestre de la gestación. La ecografía permite detectar la existencia de anemia fetal mediante la medición de la velocidad de la sangre en la arteria cerebral media, así como los signos incipientes de hidropesía. Cuando esté indicado pueden administrarse transfusiones de sangre compatible al feto mediante cordocentesis. En el período posnatal, el objetivo del tratamiento es prevenir el querníctero y tratar la anemia. Los casos leves responden a la fototerapia y a la infusión de IgG en dosis altas. Los casos más graves requieren exanguinotransfusión con sangre compatible con el Ac materno.

Hemólisis causada por agentes infecciosos

Está causada por la parasitación del hematíe por el agente infeccioso o por toxinas bacterianas que destruyen el hematíe.

Hemólisis por *Clostridium perfringens*

Está producida por enzimas (lecitinasa, sialidasa) que son liberadas por el germen y que destruyen la membrana de los hematíes. Se presenta como una hemólisis intravascular masiva y fulminante en un paciente con factores predisponentes (p. ej., neoplasia intestinal, diabetes, intervención abdominal reciente). El foco de la infección suele ser intraabdominal (vía biliar, accesos hepáticos) y no es raro que haya pasado desapercibido hasta entonces. Las pruebas de imagen pueden revelar la existencia de aire extraluminal en el abdomen. Son típicas la microcitosis extrema y la discordancia entre las cifras de Hto y de Hb, ya que esta última está falsamente aumentada por la Hb libre en el plasma. La tinción de Gram de la sangre periférica mostrará la presencia de bacilos grampositivos en el interior de los neutrófilos. El pronóstico suele ser infausto y sólo la instauración temprana del tratamiento antibiótico y el desbridamiento quirúrgico del foco infeccioso ofrecen alguna posibilidad de supervivencia.

Paludismo

Todas las formas de paludismo se acompañan de anemia de origen multifactorial con un componente hemolítico que suele ser leve, aunque la malaria por *P. falciparum* puede producir ocasionalmente una hemólisis intravascular muy grave (fiebre de las aguas negras). La prueba de la gota gruesa o el examen microscópico de la extensión de sangre mostrarán la parasitación de los hematíes por *P. falciparum.*

Otros agentes infecciosos

La babesiosis está producida por un protozoo del género *Babesia* transmitido por la garrapata (*B. microti* en EE. UU. y *B. divergens* en Europa). La hemólisis suele ser leve, salvo en los individuos esplenectomizados, en quienes puede causar una anemia hemolítica intravascular grave. El examen microscópico de la extensión de sangre mostrará la presencia del protozoo en el interior de los hematíes.

La bartonelosis o fiebre de Oroya está producida por *Bartonella bacilliformis*, bacilo flagelado transmitido por un mosquito del género *Phebotomus*, y cursa con anemia hemolítica extravascular. El examen microscópico de la extensión de sangre mostrará la presencia de múltiples bacilos en el interior de los hematíes. La bartonelosis se circunscribe a Sudamérica, principalmente a los valles andinos de Perú, Ecuador y Bolivia.

Hemólisis por agentes químicos y físicos

La intoxicación por el gas hidruro de Arsenio (AsH_3 o arsina) produce anemia hemolítica intravascular grave. Ocurre tras la exposición laboral accidental en personas que trabajan con metales o en la industria de los semiconductores. El tratamiento de elección es la exanguinotransfusión. También puede verse anemia hemolítica en las intoxicaciones por cobre o por plomo. En esta última es típico el punteado basófilo de los hematíes. En la enfermedad de Wilson, la anemia hemolítica se debe a la acumulación de cobre inorgánico causada por el déficit congénito de ceruloplasmina. La hemólisis puede ser la primera manifestación de la enfermedad o aparecer más tarde si se suspende el tratamiento con penicilamina.

La hemólisis intravascular por lesión térmica de los hematíes puede aparecer en los pacientes con quemaduras graves o tras el sobrecalentamiento accidental de la sangre destinada a transfusión o durante los procesos que impliquen la circulación extracorpórea de la sangre del paciente. La introducción accidental de más de 600 mL de agua o de otros fluidos hipotónicos en el torrente circulatorio produce hemólisis osmótica intravascular. Este tipo de hemólisis se ha descrito también en pacientes que sobrevivieron al casi ahogamiento en agua dulce.

Hemólisis por fragmentación de los hematíes

Se produce cuando el hematíe se ve sometido a fuerzas de cizallamiento elevadas en territorios donde el flujo sanguíneo laminar normal se haya vuelto turbulento, lo que puede ocurrir como consecuencia de alteraciones estructurales en el corazón o en los grandes vasos, o bien por enfermedades que afecten a la microcirculación (cuadro 202-6). En este último caso se suele emplear el término de *anemia hemolítica microangiopática*. El dato

característico de la hemólisis por fragmentación es la presencia de esquistocitos en la sangre (fig. 202-20). Los esquistocitos son fragmentos de hematíes que han conseguido sellar la membrana antes de verter su contenido y que aún no han sido eliminados por el bazo. En el examen microscópico de la extensión de sangre se presentan con forma de media luna, de triángulo, de casco de soldado o de «cara de gato». Su observación es común a todas las causas de fragmentación de los hematíes y resulta esencial para establecer el diagnóstico de este tipo de hemólisis. Según cuál sea la causa de la fragmentación de los hematíes puede haber otras anomalías como insuficiencia renal, trombocitopenia o alteraciones de las pruebas de coagulación (CID).

Cuadro 202-6 Causas de anemia hemolítica por fragmentación de los hematíes

Anomalías del corazón o de los grandes vasos

Válvulas cardíacas protésicas disfuncionantes
Estenosis aórtica grave
Coartación de aorta
Prótesis endovasculares arteriales
Trombos intracardíacos
Trombosis de la cava
Hemangiomas gigantes (síndrome de Kasabach-Merritt)

Trastornos de la microcirculación (microangiopatía)

Púrpura trombocitopénica trombótica
Síndrome urémico hemolítico
Hipertensión maligna
Carcinomatosis diseminada
Síndrome antifosfolipídico
Esclerodermia
Enfermedades hipertensivas del embarazo
Eclampsia/preeclampsia
Síndrome HELLP

Hemoglobinuria de los corredores de fondo

HELLP: del inglés *Hemolysis, Elevated Liver enzymes and Low Platelets.*

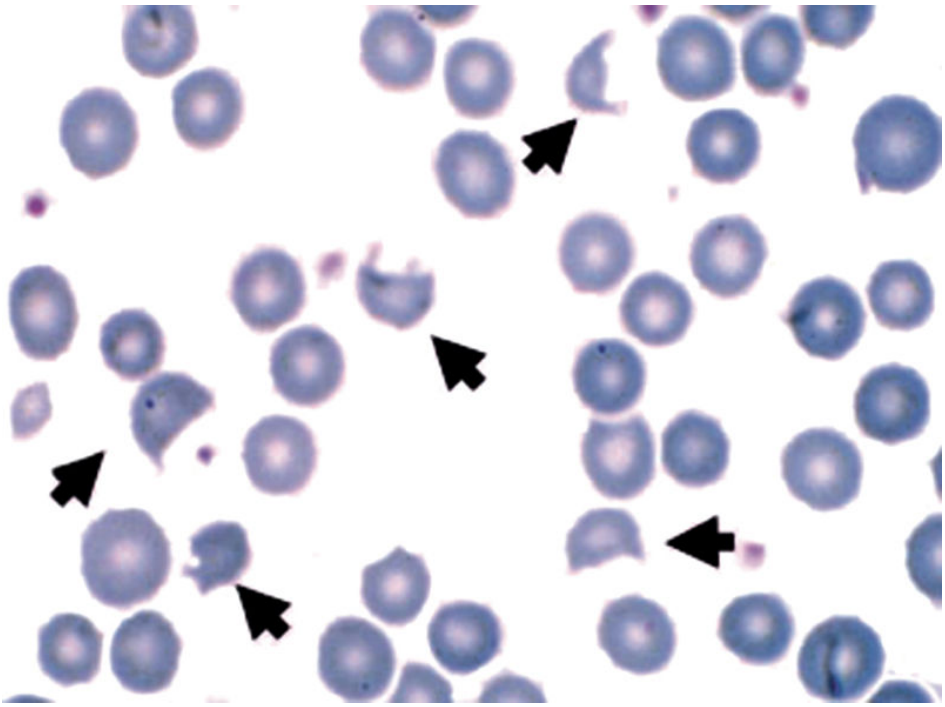


FIGURA 202-20 Extensión de sangre periférica que muestra abundantes esquistocitos *(flechas)* en un caso de anemia hemolítica microangiopática.

Alteraciones del corazón o de los grandes vasos

Las que producen hemólisis por fragmentación con mayor frecuencia son las prótesis valvulares cardíacas disfuncionantes y la estenosis aórtica grave. La hemólisis aumenta con la circulación hiperdinámica inducida por el ejercicio, la fiebre o la propia anemia, por lo que tiende a autoperpetuarse. En los casos de evolución crónica puede haber déficit de hierro debido a la pérdida de este elemento por la hemoglobinuria y la hemosiderinuria. El único tratamiento eficaz es la corrección quirúrgica de la válvula afectada. También se ha descrito anemia por fragmentación de los hematíes asociada a endocarditis, prótesis endovasculares, coartación aórtica, trombosis de la cava o grandes hemangiomas *(síndrome de Kasabach-Merritt).*

Anemia hemolítica microangiopática

La fragmentación de los hematíes se produce por obstrucción parcial de las arteriolas. La obstrucción puede deberse a coágulos (como en la CID o el síndrome antifosfolipídico catastrófico), agregados de plaquetas (como en la púrpura trombocitopénica trombótica [PTT]), proliferación de la íntima y lesión del endotelio que ocurren en la hipertensión arterial maligna y la esclerodermia, o bien a microembolias de células tumorales. El diagnóstico de estas entidades se explica en el capítulo correspondiente a cada enfermedad. No obstante, cabe destacar aquí la anemia microangiopática asociada a la carcinomatosis diseminada. Suele presentarse de modo brusco, con hemólisis intravascular masiva e insuficiencia respiratoria debida a la infiltración extensa de los vasos pulmonares por células tumorales. La neoplasia primaria suele ser un adenocarcinoma, con mayor frecuencia gástrico, que no es raro que haya pasado desapercibido hasta ese momento. El pronóstico es muy grave.

La hemoglobinuria de los corredores de fondo (del inglés *march hemoglobinuria*) se produce por fragmentación de los hematíes dentro de los pequeños vasos de la planta de los pies durante carreras pedestres prolongadas. Suele ser leve y se manifiesta por la emisión de orinas oscuras tras el ejercicio, seguida a veces de ictericia moderada. Mejora al usar un calzado con suelas acolchadas y cambiar el estilo de las zancadas.

Otras causas de anemia hemolítica adquirida

La insuficiencia hepática avanzada puede acompañarse de anemia hemolítica por alteración de la composición lipídica de la membrana del hematíe (acantocitosis). El *síndrome de Zieve* consiste en ictericia, hiperlipemia y anemia hemolítica por acantocitosis asociadas a hepatopatía alcohólica. La hipofosfatemia y la hipomagnesemia crónicas producen una anemia hemolítica en la que es típica la observación de hematíes espiculados (equinocitos). El hiperesplenismo debido a hipertensión portal o a otras enfermedades que cursen con esplenomegalia produce anemia por secuestro de los hematíes, la cual suele acompañarse de trombocitopenia y de leucopenia.

Diagnóstico diferencial

Una vez establecido que el paciente presenta un síndrome hemolítico adquirido, el diagnóstico diferencial se fundamenta en cuatro pilares: 1) la historia clínica; 2) la clasificación de la hemólisis en intravascular o extravascular mediante la observación del color del plasma (hemoglobinemia) y la determinación de hemoglobinuria o hemosiderinuria; 3) el resultado de la PAD, y 4) el examen de la morfología eritrocitaria en la extensión de sangre.

La historia clínica ha de dirigirse a establecer si el cuadro es agudo, crónico o recurrente y si existen antecedentes de interés (p. ej., medicamentos, viajes al extranjero, transfusión reciente) u otras enfermedades asociadas. La naturaleza intravascular de la hemólisis obliga a considerar la sepsis por *C. perfringens*, la malaria por *P. falciparum*, las causas de fragmentación de los hematíes, la hemoglobinuria paroxística *a frigore*, la HPN, el fabismo y las otras causas de crisis hemolítica por déficit de G-6-PD y la AHAI asociada a fármacos que actúan por el mecanismo de inmunocomplejos. El hallazgo de una PAD positiva orienta hacia las causas autoinmunes y aloinmunes y deberá complementarse con el resto de las pruebas inmunohematológicas (v. tabla 202-10). En cuanto al examen de la morfología eritrocitaria, es muy importante que esté a cargo de un hematólogo experto y que la extensión de sangre sea de buena calidad. La presencia de microesferocitos orientará hacia una AHAI, mientras que el hallazgo de esquistocitos obligará a considerar las causas de fragmentación de los hematíes (v. cuadro 202-6). El examen puede poner de manifiesto la parasitación de los hematíes (p. ej., *P. falciparum*) u otras anomalías morfológicas de utilidad diagnóstica como la presencia de excentrocitos, típicos del fabismo, de acantocitos (insuficiencia hepática grave) o de las formas típicas de las anemias hemolíticas constitucionales (p. ej., drepanocitos, dianocitos).

Bibliografía especial

Alvarez A, Rives S, Nomdedeu B, Pereira A. Massive hemolysis in Clostridium perfringens infection. *Hematologica*. 1999;84:571–573.

Arrizabalaga B, González FA, Remacha AF. *Eritropatología*. Barcelona: Ambos Marketing Services; 2017.

Garraty G. Drug-induced immune haemolytic anemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2009: 73–79.

Swiecicki PL, Hegerova LT, Gertz MA. Cold agglutinin disease. *Blood*. 2013;122(7):1114–1121.

203

Enfermedades del sistema leucocitario

M.Á. Sanz Alonso

Trastornos cuantitativos

Independientemente de la causa, los trastornos cuantitativos de los leucocitos se clasifican en los que cursan con exceso de los mismos *(leucocitosis)* y los que se asocian a disminución de leucocitos *(leucopenia)*.

Leucocitosis

Se consideran *leucocitosis* los recuentos con más de 11×10^9/L. No obstante, debe tenerse en cuenta que aproximadamente un 2,5% de la población normal podría presentar valores algo superiores a 11×10^9/L. La leucocitosis es debida habitualmente al aumento de neutrófilos (neutrofilia), pero puede ser también debida a un aumento en el número absoluto de otras subpoblaciones leucocitarias, como linfocitos, monocitos, basófilos y eosinófilos.

Neutrofilia

Consiste en el aumento de neutrófilos por encima de $7{,}5 \times 10^9$/L en adultos. La mujer presenta mayor número de neutrófilos que el varón, tiene variaciones con el ciclo menstrual y presenta neutrofilia durante la gestación. La neutrofilia suele acompañarse de la presencia de formas jóvenes (cayados y, ocasionalmente, mielocitos, metamielocitos y promielocitos), lo que se conoce como *desviación a la izquierda*. Los mecanismos responsables de neutrofilia son: aumento de la producción medular de neutrófilos y trasiego de estas células desde el compartimento marginal al circulante. Las causas más frecuentes de neutrofilia son las infecciones bacterianas, el tabaquismo, el estrés físico y los procesos inflamatorios agudos y crónicos. Si no hay desviación a la izquierda es preciso realizar un diagnóstico diferencial con la leucemia neutrofílica crónica y excluir otras causas de neutrofilia reactiva. En la tuberculosis miliar puede observarse una leucocitosis leucemoide con gran desviación izquierda e incluso con presencia de algunas células blásticas. Otras causas de neutrofilia se muestran en el cuadro 203-1.

Cuadro 203-1 **Principales causas de neutrofilia**

Primarias

Síndromes mieloproliferativos: leucemia mieloide crónica, leucemia mielomonocítica juvenil, policitemia vera, trombocitemia esencial, mielofibrosis primaria, leucemia neutrofílica crónica
Neutrofilia idiopática crónica
Neutrofilia hereditaria
Déficit de factor de adhesión leucocitaria
Síndrome de Down
Urticaria *a frigore* familiar

Secundarias

Infecciones
Estrés físico o emocional
Tabaquismo
Farmacológicas: adrenalina, epinefrina, glucocorticoides, factores de crecimiento (G-CSF, GM-CSF), litio, ácido transretinoico
Inflamación: artritis reumatoide, enfermedad de Kawasaki, enfermedad de Crohn, bronquiectasias, hepatitis crónica, neoplasias, vasculitis y enfermedades autoinmunes
Metabólicas: uremia, gota aguda, tabaquismo, eclampsia, acidosis
Anesplenia e hipoesplenismo y síndrome de postesplenectomía
Hemorragia y hemólisis aguda
Necrosis hística: infarto de miocardio, lisis tumoral, quemaduras, gangrena
Fisiopatológicas: parto, postoperatorio, menstruación, ejercicio físico, recién nacido
Espuria: agregación plaquetaria, crioglobulinemia

Existen, además, neutrofilias de origen constitucional. Entre estas, la de mayor significado clínico es la asociada con déficit de expresión de moléculas de adhesión leucocitaria CD11/CD18, que cursa con retraso de

caída del cordón umbilical e infecciones recurrentes. El diagnóstico precisa descartar las restantes causas de neutrofilia secundaria.

Eosinofilia

Los eosinófilos constituyen el 1%-3% de la población leucocitaria. Puede presentarse eosinofilia (eosinófilos en sangre superiores a $0,5 \times 10^9$/L) en respuesta a reacciones alérgicas, asma bronquial, infecciones parasitarias (equinococosis, filaria, hidatidosis, triquinosis, amebiasis, toxoplasmosis, entre otras) y procesos neoplásicos e inflamatorios. También puede observarse eosinofilia en los síndromes mieloproliferativos crónicos. Los linfocitos T activados liberan citocinas implicadas en la eosinofilia (IL-2, IL-3, IL-5, GM-CSF), lo que explica la eosinofilia observada en el síndrome hipereosinofílico, la leucemia de eosinófilos y en los linfomas T.

Síndrome hipereosinofílico

El *síndrome hipereosinofílico* (SHE) se define por la asociación de hipereosinofilia (eosinofilia superior a $1,5 \times 10^9$/L en dos determinaciones separadas al menos 1 mes) y daño o disfunción de un órgano mediado por los eosinófilos, habiendo excluido cualquier otra causa. La infiltración tisular es habitualmente patente por una presencia superior al 20% de eosinófilos en la médula ósea y/o una demostración de infiltración extensa de otros tejidos y/o una deposición marcada de proteínas contenidas en los gránulos de los eosinófilos.

Se reconocen tres categorías de SHE: primario o neoplásico, secundario o reactivo e idiopático. El SHE primario es una proliferación eosinofílica clonal; en las formas secundarias, la expansión eosinofílica es policlonal y está mediada por citocinas (IL-5) producidas por otras células; y el SHE idiopático no tiene una enfermedad subyacente. Los SHE secundarios están típicamente asociados a infecciones parasitarias, ciertas neoplasias y linfomas de células T. Los subtipos clínicamente más relevantes son las variantes de SHE mieloproliferativos asociados al reordenamiento *FIP1L1-PDGFRA*, la variante linfocítica T y la eosinofilia familiar. Los órganos más frecuentemente afectados en los SHE son la piel, los pulmones, el tracto gastrointestinal, el corazón y el sistema nervioso, siendo estos dos últimos los que en ocasiones comportan una condición clínica muy grave.

El SHE es muy poco frecuente y afecta fundamentalmente a varones. El diagnóstico se basa en el estudio hematológico de sangre y médula, así como en la demostración de fibrosis en los órganos afectados. El pronóstico es malo, con una supervivencia a los 3 años del 12%. El tratamiento se basa en el uso de glucocorticoides y tratamiento de la causa subyacente cuando la haya. En los casos con el reordenamiento *FIP1L1-PDGFRA*, el tratamiento debe basarse en la administración de imatinib mesilato (v. cap. 206, Neoplasias mieloproliferativas crónicas). En caso de intolerancia y/o resistencia a imatinib, puede recurrirse a otros inhibidores de tirosín-cinasa como dasatinib o nilotinib. También existen formas policlonales y una forma benigna de SHE idiopático, que no progresa y no requiere tratamiento.

Basofilia

Se define como *basofilia* la presencia en sangre de una cifra de basófilos superior a $0{,}2 \times 10^9$/L. Se produce por hipersensibilidad a fármacos, en enfermedades inflamatorias e infecciosas, endocrinopatías y ferropenia. En la leucemia mieloide crónica la basofilia puede tener significado pronóstico y aumenta al progresar la enfermedad. Existe una forma de leucemia aguda de basófilos. Puede observarse basofilia moderada en anemias hemolíticas, linfoma de Hodgkin, enfermedades inflamatorias e infecciosas. En caso de basofilia intensa los pacientes presentan manifestaciones relacionadas con la liberación de histamina (rubicundez, prurito, hipotensión, entre otras).

Monocitosis

Se considera *monocitosis* el aumento de la cifra absoluta de monocitos en sangre por encima de $0{,}8 \times 10^9$/L. Puede observarse monocitosis en procesos inflamatorios crónicos como la colitis ulcerosa, enteritis regional, artritis reumatoide y LES. Además, se asocia a carcinomas, neoplasias hematológicas (leucemia monocítica aguda y mielomonocítica crónica, linfoma de Hodgkin), recuperación de neutropenia, tras esplenectomía, en citopenias inmunes, infecciones por organismos intracelulares (micobacterias, protozoos, rickettsias) y en las tesaurismosis.

Linfocitosis

Se denomina *linfocitosis* a la presencia de más de $4{,}8 \times 10^9$/L linfocitos en sangre. Durante los primeros años de vida suele haber una discreta linfocitosis fisiológica. Suele observarse como respuesta al estímulo producido por infecciones, fundamentalmente víricas, como la mononucleosis infecciosa, rubéola, varicela, hepatitis e infección por CMV, entre otras.

La infección por el HIV presenta linfocitosis en su fase aguda. También pueden cursar con linfocitosis los procesos inflamatorios de naturaleza autoinmune. Las linfocitosis más elevadas en adultos suelen observarse en los procesos linfoproliferativos, en especial leucemia linfática crónica, leucemia prolinfocítica, tricoleucemia y linfomas con expresión periférica.

Reacción leucemoide

Es una leucocitosis reactiva exagerada, que se produce en respuesta a una causa subyacente (infección bacteriana, vírica, necrosis tisular, entre otras); en general cursa con una cifra de leucocitos superior a 50×10^9/L, aunque puede llegar a alcanzar valores de 100×10^9/L. Una reacción leucemoide granulocítica puede observarse en infecciones bacterianas muy graves, hemólisis o situaciones que cursen con necrosis tisular.

En una reacción leucemoide, la leucocitosis se acompaña de intensa desviación izquierda, con cayados, metamielocitos, mielocitos, e incluso pueden aparecer aislados promielocitos y blastos en sangre periférica. La reacción leucemoide intensa puede simular una leucemia mieloide crónica. Sin embargo, en esta última, el paciente suele presentar hepatomegalia y esplenomegalia, el índice de FAG está disminuido, a diferencia de las reacciones leucemoides, y se identifica el cromosoma Filadelfia o el reordenamiento *BCR/ABL*.

Síndrome leucoeritroblástico

Se conoce como *síndrome leucoeritroblástico* la asociación de elementos mieloides inmaduros y eritroblastos en sangre circulante. La causa más frecuente es la infiltración metastásica de la médula ósea por un carcinoma de mama, próstata o pulmón. También debe efectuarse el diagnóstico diferencial con la mielofibrosis idiopática y con menos probabilidad con la leucemia mieloide crónica. Para ello es preciso completar el estudio con

una biopsia de médula ósea, así como con un análisis genético y molecular (mutaciones *JAK-2* y *BCR/ABL*). También puede verse un cuadro leucoeritroblástico asociado a irradiación, hemólisis, intoxicaciones o tuberculosis.

Bibliografía especial

Coates, TD. Approach to the patient with neutrophilia. En: UpToDate, Post TW, ed. UpToDate, Waltham, MA. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-patient-with-neutrophilia (Acceso el 25 de noviembre de 2019.)

Davids, MS. Approach to the adult with lymphocytosis or lymphopenia. En: UpToDate, Post TW, ed. UpToDate, Waltham, MA. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-adult-with-lymphocytosis-or-lymphocytopenia (Acceso el 25 de noviembre de 2019.)

Leucopenias

Se denomina *leucopenia* a la cifra de leucocitos menor de 4×10^9/L. La forma más importante y frecuente de leucopenia la constituye la neutropenia, definida por una cifra de neutrófilos menor de $1{,}5 \times 10^9$/L ($1{,}8 \times 10^9$/L según la OMS), que por su importancia clínica se trata más adelante.

Leucopenias no neutropénicas

Linfocitopenia

Se llama *linfocitopenia* a un recuento absoluto de linfocitos inferior a 1×10^9 linfocitos/L ($2{,}5 \times 10^9$/L en niños de corta edad). Puede observarse en pacientes con infección por HIV y otras virosis, en enfermedades autoinmunes, linfomas, sarcoidosis, citopenias arregenerativas intensas, desnutrición proteica, inmunodeficiencias congénitas y tras tratamiento con quimioterapia e inmunodepresores como gammaglobulinas antilinfocitarias (ATG o ALG) y glucocorticoides.

Eosinopenia

Se produce reducción de eosinófilos en el tratamiento con glucocorticoides o adrenalina y asociada a diversas infecciones (triquinosis, leishmaniasis). Con frecuencia pasa desapercibida.

Monocitopenia

Se observa en pacientes con aplasia medular, leucemia linfática crónica y tricoleucemia. También pueden observarse cifras de monocitos menores de $0{,}2 \times 10^9$/L durante el tratamiento con glucocorticoides. La presencia de monocitopenia es característica del raro síndrome MonoMAC o deficiencia de GATA2, que se asocia clínicamente con infecciones diseminadas por micobacterias no tuberculosas y por hongos.

Basopenia

La ausencia de basófilos suele pasar desapercibida, aunque puede presentarse en trastornos endocrinos (enfermedad de Cushing e hipertiroidismo), asociada al tratamiento con extractos tiroideos y durante la anticoagulación con heparina.

Bibliografía especial

Berliner N. Approach to the adult with unexplained neutropenia. En: UpToDate, Post TW, ed. UpToDate, Waltham, MA. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-adult-with-unexplained-neutropenia (Acceso el 25 de noviembre de 2019.)

Davids, MS. Approach to the adult with lymphocytosis or lymphopenia. En: UpToDate, Post TW, ed. UpToDate, Waltham, MA. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-adult-with-lymphocytosis-or-lymphocytopenia (Acceso el 25 de noviembre de 2019.)

Hoffrand AW, Pettit E, Moss PH. The white cells 1: Granulocytes, monocytes and their benign disorders. En: Hoffbrand AV, Pettit JE, eds. Essential Haematology. Oxford: Blackwell; 2002. p. 113-25.

Stock W, Hoffman R. White blood cells. Non malignant disorders. Lancet 2000;355:1351-7.

Leucopenias neutropénicas

Concepto

La *neutropenia* se define como un recuento de granulocitos neutrófilos en sangre inferior a $1{,}5 \times 10^9$/L ($1{,}8 \times 10^9$/L según la OMS).

Clasificación

En contraste con la neutropenia asociada a anemia y/o trombocitopenia, generalmente debida a enfermedades infecciosas, inflamatorias, nutricionales y neoplásicas o a tratamientos mielotóxicos (quimioterapia, radioterapia), existen diversos cuadros en los que la neutropenia es la alteración hematológica fundamental y se denominan genéricamente *neutropenias selectivas.* Su clasificación más práctica es la etiológica, que las agrupa según se trate de neutropenias *congénitas* o *adquiridas*, a su vez *primarias* (idiopáticas) o *secundarias* (cuadro 203-2). Según la intensidad, las neutropenias pueden clasificarse en *leves* (recuento de neutrófilos superior a 1×10^9/L), *moderadas* (recuento de neutrófilos de 0,5-1×10^9/L) y *graves* (recuento de neutrófilos inferior a $0{,}5 \times 10^9$/L). Aunque es evidente la mayor susceptibilidad a las infecciones en las neutropenias graves, la variabilidad observada en el riesgo infeccioso entre los distintos síndromes neutropénicos con recuentos leucocitarios similares sugiere que otros factores, tales como la reserva medular y otras condiciones físicas o inmunitarias del huésped, también determinan dicho riesgo.

Cuadro 203-2 **Clasificación de las neutropenias**

Adquiridas

- Secundarias
  - Agranulocitosis inducida por fármacos
  - Postinfecciosa
  - Por deficiencia nutricional
  - Isoinmune
  - Asociada a trastornos inmunológicos
  - Asociada a linfocitosis T-γ
  - Aplasia pura de la serie mieloide
  - Asociada a enfermedades metabólicas
  - Por marginación aumentada (seudoneutropenia)
  - Hiperesplenismo
  - Otras
- Idiopáticas
  - Neutropenia crónica idiopática
  - Neutropenia autoinmune

Congénitas

- Neutropenia cíclica
- Síndrome de Kostmann (agranulocitosis infantil)
- Neutropenia con disgammaglobulinemia
- Disgenesia reticular
- Síndrome de Chédiak-Higashi
- Síndrome de Shwachman-Diamond-Oski
- Mielocatexis/leucopenia con leucocitos tetraploides
- Neutropenia crónica benigna familiar y no familiar
- Otras

Neutropenias adquiridas secundarias

Agranulocitosis inducida por fármacos

Concepto

Es una enfermedad grave, de comienzo brusco, consecuencia de una reacción idiosincrásica a un fármaco, que produce la desaparición selectiva y prácticamente absoluta de los granulocitos neutrófilos de la sangre y que, con frecuencia, se acompaña de una infección con necrosis de las mucosas.

Aunque la incidencia de la agranulocitosis inducida por fármacos no está bien establecida, esta es generalmente baja (1-10 casos/1.000.000 de habitantes y año) y con una gran variabilidad entre distintas áreas geográficas. Se ha observado un ligero predominio en mujeres y es más frecuente entre los 40 y los 60 años.

Etiopatogenia

Los fármacos implicados varían según los hábitos de uso de los medicamentos (cuadro 203-3). Así, los fármacos que en su día fueron los principales causantes de agranulocitosis (aminopirina, sulfamidas), actualmente están en desuso o retirados del mercado.

Cuadro 203-3 Fármacos asociados con neutropenia o agranulocitosis

Analgésicos y antiinflamatorios

Aminopirina, antipirina, colquicina, dipirona, fenilbutazona, fenoprofeno, ibuprofeno, indometacina, oxifenbutazona, pentazocina, sales de oro

Antibióticos, quimioterápicos y bacteriostáticos

Antibióticos: ácido paraaminosalicílico, cefalosporinas, clindamicina, cloranfenicol, cloxacilina, doxiciclina, estreptomicina, flucitosina, gentamicina, griseofulvina, isoniazida, lincomicina, meticilina, metronidazol, nafcilina, nitrofurantoína, novobiocina, oxacilina, oxofenarsina, penicilina y derivados, rifampicina, ristocetina, tiosemicarbazona, vancomicina

Sulfamidas: salicilatosulfapiridina, sulfadiazina, sulfafurazol, trimetoprim-sulfametoxazol, sulfametoxipiridazina, sulfapiridina, sulfatiazol, sulfisoxazol
Antipalúdicos: amodiaquina, dapsona, hidrocloroquina, pirimetamina, quinina

Anticonvulsionantes y psicofármacos

Anticonvulsivantes: carbamazepina, etosuximida, fenitoína, fenobarbital, mefenitoína, primidona, trimetadiona
Antidepresivos: amitriptilina, clorimipramina, doxepina, desipramina, imipramina
Antiparkinsonianos: L-DOPA
Fenotiazinas: clorpromazina, clozapina, flufenazina, mepazina, metilpromazina, proclorperazina, promazina
Tranquilizantes: clordiazepóxido, diazepam, meprobamato

Antitiroideos

Carbimazol, metiltiouracilo, metimazol, propiltiouracilo, tiouracilo

Antiarrítmicos

Ajmalina, aprindina, disopiramida, procainamida, propranolol, quinidina

Antihipertensivos

Captopril, diazóxido, hidralazina, metildopa, propranolol

Anticoagulantes

Fenindiona

Antagonistas H_2

Cimetidina, metiamida, ranitidina

Antihistamínicos

Antistina, antergán, bromfeniramina, neoantergán, piribenzamina, prometazina, tenalidina, tripelenamina, metafenileno

Diuréticos

Acetazolamida, ácido etacrínico, bumetanida, clortalidona, hidroclorotiazida, mercuriales, metazolamida

Hipoglucemiantes

Biguanidas, carbutamida, clorpropamida, tolbutamida

Otros

Alopurinol, levamisol, penicilamina

Es difícil establecer en un individuo que presenta una agranulocitosis el mecanismo fisiopatológico para un fármaco concreto. Sin embargo, se estima que la mayoría de ellas se producen, tras una sensibilización previa, como consecuencia de una predisposición individual (idiosincrasia), por un mecanismo inmunoalérgico independiente de la dosis. Los fármacos que clásicamente se han considerado causantes de agranulocitosis por este mecanismo son: aminopirina, sulfamidas, quinidina y antitiroideos. En cambio, las fenotiazinas constituyen un ejemplo de fármacos que producen agranulocitosis por mecanismo tóxico, dependiente de la dosis, y generalmente ocurre en pacientes con trastornos mentales que toman dosis elevadas durante períodos de tiempo prolongados.

Cuadro clínico y evolución

La anamnesis dirigida suele poner de manifiesto el antecedente de exposición a un fármaco, pero no siempre es posible establecer una relación causal. Después de un período variable, desde algunos días hasta 2-3

semanas, en las agranulocitosis de mecanismo inmunoalérgico, el paciente puede presentar fiebre, escalofríos, malestar general, a veces con gran postración, y con frecuencia signos focales de infección, así como úlceras necróticas no purulentas en la mucosa orofaríngea. Además de la orofaringe, el foco clínico más frecuente es el pulmonar, aunque también pueden observarse infecciones de vías urinarias, abscesos perineales, tiflitis y meningitis, entre otras. La ausencia de neutrófilos condiciona una menor respuesta inflamatoria y, por tanto, las manifestaciones clínicas características de una infección pueden estar atenuadas. Los microorganismos más frecuentemente implicados en las infecciones asociadas a una agranulocitosis son las bacterias.

En la agranulocitosis inducida por fármacos, el recuento leucocitario suele ser inferior a 1×10^9 leucocitos/L con menos de $0{,}2 \times 10^9$ neutrófilos/L; aunque lo más común es la ausencia total de los mismos. También es frecuente observar una linfocitopenia leve o moderada. La presencia de anemia o trombocitopenia obliga a descartar otros diagnósticos. En las fases iniciales, el aspirado de médula ósea muestra una ausencia de la serie mieloide, y permanecen normales las series eritropoyética y megacariocítica. Con frecuencia se observa una plasmocitosis reactiva. Cuando se inicia la recuperación mieloide, se produce una proliferación de las formas más primitivas de la serie granulocítica (mieloblasto y promielocito), que en pocos días progresa hasta las más maduras (mielocito, metamielocito, cayado y segmentado). En los días precedentes suele observarse un incremento de los linfocitos y monocitos circulantes. Una vez que los neutrófilos aparecen en la sangre, la recuperación completa de la neutropenia ocurre muy rápidamente y, a menudo, se produce una leucocitosis neutrofílica, incluso con aparición de formas inmaduras en sangre (cayados, mielocitos) que desaparecen en pocos días.

La evolución y el pronóstico de la agranulocitosis inducida por fármacos dependen fundamentalmente del control de las complicaciones infecciosas hasta que se produce una recuperación de los neutrófilos circulantes. A pesar de que el tratamiento actual de estas complicaciones ha mejorado sustancialmente, la agranulocitosis por fármacos debe considerarse una enfermedad grave con una mortalidad estimada del 5%-15%; los más

vulnerables son los pacientes de edad avanzada o con una enfermedad subyacente grave.

Tratamiento

La medida más importante en un paciente con agranulocitosis es la retirada del agente causal. Si el enfermo no tiene complicaciones, debe hacerse hincapié en las medidas profilácticas de la infección; mientras que, si presenta fiebre u otro signo de infección, deberá iniciarse inmediatamente un tratamiento antibiótico empírico de amplio espectro. En caso de persistencia de la fiebre o empeoramiento clínico, la antibioterapia será modificada de acuerdo con los estudios de sensibilidad en los aislamientos microbiológicos, si los hubiere, o empíricamente para ampliar la cobertura a otras bacterias y a hongos. Se recomienda también el uso de G-CSF para acortar el período de neutropenia.

Neutropenia postinfecciosa

Después de una infección vírica es relativamente frecuente, sobre todo en niños, observar una neutropenia autolimitada. Se ha observado en pacientes con sarampión, rubéola, citomegalovirus, varicela, hepatitis A y B, mononucleosis infecciosa, gripe y enfermedad de Kawasaki. Habitualmente se resuelve en pocos días o semanas. Mención aparte merece la leucopenia que padece más del 70% de los pacientes con sida. También se observa una neutropenia moderada en algunas infecciones causadas por bacterias (*S. aureus*, neumococos, brucelosis, tuberculosis, tularemia, salmonelosis), rickettsias y protozoos (paludismo, leishmaniasis). En ocasiones, la neutropenia puede ser intensa en sepsis muy graves, sobre todo en pacientes debilitados y en recién nacidos, en los que el compartimento medular puede quedar exhausto. Asimismo, puede producirse un incremento en la adherencia de los neutrófilos a la pared vascular mediada por la activación del complemento durante el proceso séptico.

Neutropenia por deficiencia nutricional

En las deficiencias nutricionales y en situaciones de carencia de vitamina B_{12}, folatos o cobre, así como en el déficit hereditario de transcobalamina II, pueden observarse neutropenias por mielopoyesis ineficaz, en el

contexto de otros cambios megaloblásticos que suelen afectar también a las series roja y plaquetaria.

Neutropenia isoinmune neonatal

Al igual que la enfermedad hemolítica del recién nacido por isoinmunización Rh de la madre y la trombocitopenia neonatal isoinmune, el paso transplacentario de anticuerpos IgG con especificidad contra antígenos presentes en los granulocitos (NA1, NB1 y, más raras veces, NA2 y NC1) puede producir una neutropenia isoinmune neonatal que, si no se complica, puede pasar inadvertida. Su frecuencia es muy variable (0,2%-3% de los nacidos vivos). Suele resolverse espontáneamente en 2-17 semanas, con el aclaramiento y la neutralización de los anticuerpos. No se recomienda el uso de glucocorticoides. Algún paciente ha sido tratado con éxito mediante la administración de gammaglobulina intravenosa, recambios plasmáticos o transfusión de granulocitos maternos. Es razonable considerar el uso de G-CSF en algunos casos.

Neutropenia asociada a trastornos inmunológicos

Particularmente en la infancia, se han descrito neutropenias asociadas a alteraciones de las inmunoglobulinas (hipo- e hipergammaglobulinemia), defectos de los leucocitos T y de las células NK, así como a fenómenos autoinmunes. Ocasionalmente presentan una historia familiar de neutropenia. El tratamiento depende de las anormalidades inmunológicas y de las complicaciones asociadas.

Neutropenia asociada a proliferaciones de linfocitos granulares grandes

En el adulto se han descrito neutropenias asociadas a la proliferación clonal de linfocitos T supresores o, más rara vez, de células NK. Ocasionalmente existe una historia de artritis reumatoide. La linfocitosis suele ser moderada, sin adenopatías ni hepatomegalia, pero es frecuente una esplenomegalia palpable. Suele haber títulos altos de anticuerpos antineutrófilos. La mayoría de los pacientes tiene un curso clínico benigno.

Aplasia pura de la serie mieloide

Es un síndrome poco frecuente que se caracteriza por neutropenia e infecciones graves asociadas, con una serie mieloide prácticamente ausente en la médula ósea, mientras las otras series son normales. En aproximadamente dos tercios de los pacientes se observa un timoma o bien este había sido extirpado años antes. En ocasiones, este síndrome ha sido observado en pacientes tratados con ibuprofeno; el cuadro desaparece al suprimir el fármaco. En los casos en que la timectomía no resuelve el cuadro, puede ser efectivo el tratamiento con glucocorticoides, ciclofosfamida, ciclosporina A o inmunoglobulina intravenosa a dosis altas.

Neutropenia asociada a enfermedades metabólicas

Se han observado neutropenias en estados cetoacidóticos de pacientes con hiperglucemia y en pacientes con hiperglicinuria, oroticoaciduria y aciduria metilmalónica. Asimismo, a veces se detecta una neutropenia intensa asociada a la enfermedad por depósito de glucógeno tipo Ib. Aunque el grado de neutropenia es variable, la médula ósea suele ser normocelular o hipercelular. La administración de G-CSF puede ser de ayuda para pacientes con neutropenias graves y complicaciones frecuentes.

Neutropenia por marginación aumentada (seudoneutropenia)

Se trata de una neutropenia provocada por la activación de complemento que, mediante la generación de C5a, activa los neutrófilos, aumenta su adherencia y agregación y, finalmente, produce su atrapamiento en la microcirculación pulmonar. Este mecanismo, que a veces provoca disfunción e infiltrados pulmonares, se ha descrito en pacientes en hemodiálisis, en quemados y después de reacciones transfusionales. En realidad, se trata de una redistribución de los granulocitos del compartimento circulante al marginal (neutropenia espuria).

Neutropenia por hiperesplenismo

Todas las causas que producen un atrapamiento de las células sanguíneas por el bazo (hiperesplenismo) pueden manifestarse como una neutropenia aislada, aunque lo más común es que exista un cierto grado de anemia y trombocitopenia. Un rasgo orientador sobre el origen esplénico de una leucopenia es el mantenimiento de una distribución porcentual normal de la

fórmula leucocitaria. Normalmente, la neutropenia por hiperesplenismo no es suficientemente intensa para incrementar el riesgo de infecciones.

Otras neutropenias secundarias

Puede observarse neutropenia en algunas endocrinopatías (mixedema, hipopituitarismo), el lupus eritematoso sistémico, la artritis reumatoide, el síndrome de Felty y el síndrome de Sjögren (v. Neutropenia autoinmune). Sus mecanismos patogénicos no se conocen con precisión.

Neutropenias adquiridas idiopáticas

Neutropenia crónica idiopática

Se caracteriza por una disminución de los granulocitos con normalidad del resto de los recuentos sanguíneos y ausencia de esplenomegalia. Con frecuencia presentan un cierto grado de monocitosis, y se ha especulado sobre su función sustitutiva en la defensa frente a las infecciones. El diagnóstico se hace por exclusión de las causas mencionadas en los apartados previos. Puede observarse tanto en niños como en adultos, con un predominio en mujeres. El curso clínico suele ser muy benigno y no condiciona ningún incremento en el riesgo de infecciones. Es relativamente frecuente la asociación de una estomatitis aftosa recurrente. En algunos niños puede producirse la remisión espontánea, por lo general entre los 2 y 4 años, lo cual no ocurre en los adultos. Ello ha llevado a algunos autores a proponer el término de *neutropenia crónica benigna de la infancia* como una entidad distinta. Algunos pacientes presentan un defecto en la movilidad espontánea y quimiotáctica de los neutrófilos que se denomina *síndrome del leucocito perezoso.* La frecuencia de la asociación de este síndrome con una neutropenia crónica idiopática es desconocida. Normalmente no requiere tratamiento.

Neutropenia autoinmune

El cuadro clínico y hematológico es superponible al de la neutropenia crónica idiopática. La demostración de autoanticuerpos antineutrófilo es clave para el diagnóstico, pero un resultado negativo no descarta que pueda tratarse de una neutropenia autoinmune. Se han observado también casos de neutropenia autoinmune asociada a enfermedades de base inmunológica,

como trombocitopenia inmune primaria, anemia hemolítica autoinmune, lupus eritematoso sistémico y linfadenopatía angioinmunoblástica, entre otras, así como en infecciones y tras la administración de algunos fármacos. Junto con la neutropenia suele haber monocitosis, así como una médula hipercelular con detención madurativa tardía. Se presenta a cualquier edad, y la mitad de los pacientes presenta una hepatoesplenomegalia. Los anticuerpos son de tipo IgG e IgM, con especificidad contra los Ag NA1, NA2, ND1, ND2 y NB1. En aproximadamente un tercio de los pacientes se ha detectado la presencia de inmunocomplejos circulantes. El tratamiento depende de la enfermedad subyacente. La forma idiopática sólo debe tratarse en los casos con neutropenia significativa y complicaciones infecciosas graves. Como en otras citopenias autoinmunes, debe considerarse el uso de glucocorticoides, inmunodepresores, gammaglobulina i.v. a altas dosis e, incluso, la esplenectomía.

Neutropenias congénitas

Neutropenia cíclica

Se hereda con carácter dominante de expresión variable. Algunos casos con formas autosómicas dominantes muestran mutaciones del gen *ELA2*. Aunque suele iniciarse en la infancia, en ocasiones se diagnostica en el adulto. Es una neutropenia recurrente con intervalos regulares (cíclica) de 20-22 días (extremos, 14-45). Suele manifestarse con cuadros recurrentes de fiebre, úlceras bucales (aftas), odinofagia, adenopatías cervicales y estomatitis. Otras mucosas, como la vaginal y la intestinal, pueden también estar afectadas. Son raras las infecciones graves. En sincronía con las manifestaciones clínicas, que habitualmente se resuelven en 2-10 días, se expresa como una neutropenia grave, por lo general inferior a $0{,}1 \times 10^9$/L. La médula ósea suele ser hipoplásica con detención madurativa en estadio de mielocito. El diagnóstico se basa en documentar la periodicidad de la neutropenia. La expresividad clínica de la enfermedad tiende a disminuir con el tiempo. Por lo general, un tratamiento de soporte basado en mantener una higiene bucodental adecuada y en un tratamiento adecuado de las complicaciones infecciosas, cuando se producen, suele ser suficiente. En determinados casos debe considerarse la administración de G-CSF.

Neutropenia congénita grave o síndrome de Kostmann

Forma hereditaria autosómica recesiva que se presenta en la infancia, a veces en los primeros días de vida, con neutropenia e infecciones graves, generalmente en boca y perirrectales. Algunos pacientes presentan mutaciones del gen *GFI1*. Puede acompañarse de linfomonocitosis y eosinofilia. En la médula ósea se observa una disminución de la serie mieloide detenida en el estadio de promielocito. En los cultivos de médula ósea se comprueba el crecimiento de colonias dependiente del aporte exógeno de factores de crecimiento. Puede tratarse con G-CSF, aunque se ha descrito un riesgo aumentado de leucemia aguda mieloblástica y síndromes mielodisplásicos con monosomía 7 tras estos tratamientos. Algunos casos sin respuesta a G-CSF se han tratado con éxito realizando un TPH alogénico.

Neutropenia con disgammaglobulinemia

Se manifiesta en niños y cursa con infecciones graves, neutropenia variable, en ocasiones fluctuante, hipogammaglobulinemia o agammaglobulinemia, hepatoesplenomegalia y trastornos del desarrollo. Con frecuencia existen antecedentes familiares. Se trata con inmunoglobulina i.v.

Disgenesia reticular

Consiste en la asociación de neutropenia grave, agammaglobulinemia, hipoplasia linfoide y displasia tímica. Los pacientes suelen presentar valores bajos de IgM e IgA, así como una médula ósea hipoplásica con series mieloide y linfoide muy escasas. Son refractarios al tratamiento con G-CSF. Dada su alta morbilidad y mortalidad, debe considerarse la realización de un TPH alogénico.

Neutropenias asociadas a anomalías fenotípicas

Síndrome de Chédiak-Higashi

Se describe en el apartado Alteraciones morfológicas hereditarias, más adelante.

Síndrome de Shwachman-Diamond-Oski

Síndrome congénito de herencia autosómica recesiva caracterizado por neutropenia moderada a grave, displasia metafisaria e insuficiencia pancreática que tiene una mortalidad del 15%-25%. Los niños suelen tener estatura corta, estrabismo, paladar hendido, sindactilia y microcefalia, así como infecciones frecuentes y esteatorrea. A menudo tienen trombocitopenia (70%) y, en ocasiones, anemia megaloblástica que responde a glucocorticoides (10%). La mayoría de los casos son causados por mutaciones en el gen *SBDS.* Se ha descrito una predisposición aumentada al desarrollo de neoplasias mieloides. Los defectos funcionales de los neutrófilos se corrigen ocasionalmente con la administración de tiamina. La esteatorrea responde a las enzimas pancreáticas y suele cesar a los 5-10 años de edad, aunque la insuficiencia pancreática persista. La administración de G-CSF puede ser de ayuda en algunos pacientes.

Otras neutropenias asociadas a anomalías fenotípicas

En este apartado pueden incluirse raros casos como la hipoplasia cartílago-pelo, de herencia autosómica recesiva, causada por mutaciones en el gen *RMRP,* y la *disqueratosis congénita (síndrome de Zinsser-Cole-Engman),* aunque generalmente recesiva ligada al sexo (asociado a mutaciones del gen *DKC1*). Se han descrito también formas autosómicas dominantes (asociadas a mutaciones del gen *TERC*) y recesivas, y el *síndrome de Barth*, asimismo recesivo y ligado al sexo. Todos estos cuadros pueden tener neutropenia moderada a grave y su tratamiento es el TPH alogénico.

Mielocatexis/leucopenia con leucocitos tetraploides

Se presenta en la infancia en forma de infecciones recurrentes, neutropenia moderada y rasgos dismielopoyéticos. Algunos casos presentan mielocitos, metamielocitos, cayados y segmentados binucleados, picnosis y vacuolización citoplasmática, mientras que los precursores mieloides son normales.

Neutropenia crónica benigna

Se distingue por recuentos moderadamente bajos de neutrófilos, sin propensión a padecer infecciones, que se observan en algunas familias y en determinados grupos étnicos, como judíos yemeníes, negros americanos y

africanos. Es un rasgo de transmisión hereditaria dominante que no debe considerarse una enfermedad y no requiere tratamiento.

Bibliografía especial

Andrès E, Maloisel F, Zimmer J. The role of haematopoietic growth factors granulocyte colony-stimulating factor and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in the management of drug-induced agranulocytosis. Br J Haematol 2010;150:3-8.

Berliner N. Approach to the adult with unexplained neutropenia. En: UpToDate, Post TW, ed. UpToDate, Waltham, MA. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-adult-with-unexplained-neutropenia (Acceso el 25 de noviembre de 2019.)

Lakshman R, Finn A. Neutrophil disorders and their management. J Clin Pathol 2001;54:1-7.

Stock W, Hoffman R. White blood cells 1: non-malignant disorders. Lancet 2000;355:1351-7.

Zeidler C, Welte K. Hematopoietic growth factors for the treatment of inherited cytopenias. Semin Hematol 2007;44:133-7.

Alteraciones morfológicas hereditarias

Los leucocitos pueden presentar anomalías morfológicas de carácter hereditario, que se detectan mediante examen detallado del frotis y deben diferenciarse de alteraciones similares presentes en trastornos adquiridos. Algunas se acompañan de alteración funcional, lo que provoca infecciones bacterianas y fúngicas.

Anomalía de Beguez-Chédiak-Steinbrink-Higashi (síndrome de Chédiak-Higashi)

Es un trastorno autosómico recesivo, asociado a defectos de la inmunidad celular, trombocitopenia, albinismo oculocutáneo y neuropatía. Los leucocitos presentan grandes gránulos y vesículas en el citoplasma, debido a una alteración de los lisosomas. Los leucocitos polimorfonucleares presentan un trastorno grave de la movilidad o quimiotaxis y de la actividad microbicida de las células, lo que favorece el desarrollo de infecciones recurrentes. El diagnóstico se hace mediante la identificación en el frotis de leucocitos con gránulos gigantes anormales y el estudio de las células fagocíticas.

Anomalía de Alder-Reilly

Es una alteración genética de carácter autosómico recesivo, aunque carece de significado patológico. Consiste en la presencia de granulaciones azurófilas groseras en los leucocitos, y debe distinguirse de la granulación tóxica que presentan los neutrófilos en las infecciones. Los granos del Alder aparecen además en linfocitos y monocitos, presentan reacción metacromática con azul de toluidina, mientras que la peroxidasa es negativa y el PAS positivo. Mediante microscopia electrónica se demuestra la presencia de mucopolisacáridos parcialmente degradados en los lisosomas.

Esta anomalía puede presentarse en distintas formas de mucopolisacaridosis (síndromes de Hurler, Hunter y Sanfilippo, entre otros).

Anomalía de May-Hegglin

Se trata de un defecto autosómico recesivo infrecuente en el que se asocia trombocitopenia con plaquetas gigantes y presencia de grandes inclusiones basófilas en los granulocitos (neutrófilos, eosinófilos y basófilos) y en los monocitos. Las granulaciones deben diferenciarse de los cuerpos de Döhle, presentes en procesos infecciosos. Los pacientes pueden presentar manifestaciones hemorrágicas.

Anomalía de Pelger-Huët

Es un trastorno hereditario, autosómico dominante, de carácter benigno, en el que destaca la presencia de hiposegmentación nuclear en los granulocitos. Los núcleos adoptan formas diversas (cacahuete, anteojos o redondeada) y condensación de la cromatina. Las células no presentan defecto funcional asociado. Su hallazgo suele ser casual (incidencia 1:4.000-10.000). Debe diferenciarse de las alteraciones similares que pueden observarse en pacientes con síndromes mielodisplásicos o mieloproliferativos crónicos.

Anomalía de Alius-Grignaschi

Esta entidad es un trastorno constitucional transmitido de forma autosómica recesiva, que consiste en un defecto de peroxidasa en los granulocitos polimorfonucleares y en las formas mieloides más inmaduras. La alteración no condiciona un defecto en la capacidad bactericida ni mayor susceptibilidad a las infecciones. Se debe distinguir de los defectos de granulación adquiridos en síndromes mielodisplásicos y mieloproliferativos crónicos.

Bibliografía especial

Lakshman R, Finn A. Neutrophil disorders and their management. J Clin Pathol 2001;54:7-19.

Malesch HL. Primary inherited defects in neutrophil function: Etiology and treatment. Semin Hematol 1997;34:279-90.

Trastornos del funcionalismo granulocitario

Concepto

El leucocito polimorfonuclear neutrófilo (PMN) es fundamental en la defensa del organismo frente a las infecciones. Cuando un microorganismo traspasa las barreras defensivas del huésped, se produce una respuesta del organismo para eliminarlo. Se generan mediadores solubles que dan lugar a cambios en las células fagocíticas y del endotelio vascular, para atraer a aquellos hacia el foco infeccioso. Los PMN inician un rodamiento sobre el endotelio *(rolling)* mediado por la interacción entre la L-selectina (CD62L) del PMN y sus ligandos glucoproteicos en el endotelio. Luego se produce una liberación proteolítica de CD62L y un aumento en la expresión de integrinas en la superficie del PMN que favorece una adhesión más fuerte al endotelio. El citoesqueleto de los fagocitos se reorienta, se secretan proteasas que degradan la matriz extracelular, comienza la diapédesis y posteriormente la migración hacia el foco infeccioso (quimiotaxis). Las primeras células en acudir son los PMN, seguidos de los monocitos/macrófagos. Cuando los macrófagos son incapaces de destruir estos microorganismos, se forman granulomas para impedir la expansión de la infección. El agente infeccioso se recubre (opsonización) de opsoninas, como IgG y la proteína del C3b, que facilitan su fagocitosis, ya que los fagocitos tienen receptores para estas moléculas. La membrana celular se invagina y se forma una vacuola fagocítica (fagosoma). Después los gránulos de los PMN se fusionan con el fagosoma (desgranulación) y liberan su contenido en el fagolisosoma.

Una característica fundamental de los PMN es la presencia de diversos tipos de gránulos citoplasmáticos con una movilización diferenciada: a) gránulos peroxidasa-positivos o primarios (azurófilos), que se movilizan lentamente tras la activación celular, son asimilables a lisosomas por su alto contenido en enzimas líticas y actúan fundamentalmente en la fagocitosis; b) gránulos peroxidasa-negativos, que incluyen los gránulos secundarios (específicos) y terciarios (enriquecidos en gelatinasa), proclives a

movilización y exocitosis, son un reservorio de proteínas de la membrana plasmática que se incorporan en la superficie celular tras la activación celular y contienen proteínas implicadas en la adhesión y extravasación de los PMN. Durante la fagocitosis, los PMN entran en la denominada *explosión respiratoria*, en la que la NADPH-oxidasa transfiere electrones desde NADPH al O_2 para formar un anión superóxido (O_2^-), a partir del cual se forman metabolitos adicionales de oxígeno reactivos, como peróxido de hidrógeno (H_2O_2) y radical hidroxilo (OH^-). El H_2O_2 y el Cl^- en presencia de mieloperoxidasa (MPO) de los gránulos primarios, forman el potente microbicida ácido hipocloroso.

Diagnóstico

La manifestación clínica primaria de la deficiencia en la función de los PMN es una predisposición a infecciones recurrentes, graves e inusuales. En general, las infecciones se deben a bacterias grampositivas; *S. aureus* es uno de los gérmenes más frecuentes, aunque también ocurren infecciones por hongos del tipo *Aspergillus* y *Candida*. Las localizaciones más comunes son el aparato respiratorio, la cavidad oral, la piel, el tejido subcutáneo y los ganglios linfáticos. Cuando la quimiotaxis está muy alterada es característica la ausencia de pus.

La evaluación de estas enfermedades debe incluir el recuento y la fórmula leucocitaria para descartar una neutropenia, que pueden producir una expresión clínica similar. Además, se deben excluir defectos en el complemento, inmunoglobulinas, y en linfocitos T y B. La evaluación de la función neutrofílica debería incluir análisis de generación de O_2^-, cuantificación de proteínas de adhesión leucocitaria, adhesión a endotelio, quimiotaxis y fagocitosis. Si estos parámetros son normales, la probabilidad de que se trate con un trastorno de la función neutrofílica será muy baja.

Trastornos primarios de la función de los neutrófilos

La tabla 203-1 resume los trastornos primarios de la función de los neutrófilos. Precisan un tratamiento enérgico y rápido de las infecciones; el

TPH alogénico es el único tratamiento curativo.

Tabla 203-1

Inmunodeficiencias primarias de la función de los fagocitos

Inmunodeficiencia	Herencia	Célula afectada	Defecto genético	*Locus*	OMIM*	Función afectada
Enfermedad granulomatosa crónica						Producción deficiente de metabolitos de oxígeno por defectos en NADPH-oxidasa. Incapacidad para matar gérmenes fagocitados
Ligada al cromosoma X	LX	PMN, M	*CYBB* (*gp91*^{phox})	Xp21.1	306400	
Autosómica	AR	PMN, M	*CYBA* (*p22*^{phox})	16q24.3	233690	
			NCF1 (*p47*^{phox})	7q11.23	233700	
			NCF2 (*p67*^{phox})	1q25.3	233710	
Deficiencia de adhesión leucocitaria						Defecto en la formación y/o activación de proteínas de adhesión. Deficiente adhesión, diapédesis, quimiotaxis, cicatrización; ausencia de pus
Tipo 1	AR	PMN, M, L, NK	*ITGB2 (CD18)*	21q22.3	116920	Expresión nula o deficiente de CD18
Tipo 2	AR	PMN, M	*SLC35C1 (FUCT1)*	11p11.2	266265	Inhibición de la fucosilación de glucoproteínas (sialil-Lewis X, CD15s). Defecto en *rolling*
Tipo 3	AR	PMN, M	*CalDAG-GEFI (RASGRP2)*	11q13.1	605577	Inhibición de la activación de integrinas
Con defecto en *RACL2*	AR	PMN, M	*RAC2*	22q13.1	608203	Defectos en regulación de citoesqueleto y NADPH-oxidasa
Deficiencia de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa	LX	PMN, M	*G-6-PD* (glucosa-6-fosfato deshidrogenasa)	Xq28	305900	Producción deficiente de metabolitos de oxígeno por disminución de NADPH.

						Deficiente actividad microbicida. Anemia hemolítica. Generalmente asintomática
Deficiencia en mieloperoxidasa	AR	PMN	*MPO*	17q23.2	254600	Actividad microbicida deficiente del sistema MPO-H_2O_2-Cl^-. Generalmente asintomática
Deficiencia en gránulos secundarios	AR	PMN	*CEBPE (C/EBPÂ)*	14q11.2	245480	Ausencia de gránulos secundarios en los PMN. Defectos en quimiotaxis, migración y actividad microbicida
Periodontitis juvenil localizada	AR	PMN	*CTSC* (catepsina C)	11q14.2	170650	Quimiotaxis deficiente
Síndrome de Shwachman-Diamond	AR	PMN	*SBDS* (síndrome de Shwachman-Bodian-Diamond)	7q11.21	260400	Defectos en metabolismo de RNA. Quimiotaxis deficiente, neutropenia
Síndrome de Chédiak-Higashi	AR	PMN, NK	*LYST* (CHS)	1q42.3	214500	Quimiotaxis y actividad microbicida deficiente; neutropenia. Deficiente actividad NK
Síndrome de Griscelli, tipo 2	AR	PMN, NK	RAB27A	15q21.3	607624	Actividad deficiente de linfocitos T citotóxicos y de células NK
						Fagocitosis alterada en

						PMN
Defectos de la actividad micobactericida de los leucocitos					209950	Defectos en la señalización de IFN. Predisposición a infección por micobacterias y *Salmonella*
Defecto en IL-12	AR	M	*IL12p40*	5q31.1-q33.1	161561	
Defecto en receptor de IL-12	AR	L, NK	*IL-12R β1*	19p13.11	601604	
Defectos en receptor de IFN-γ	AR/AD	M	*IFNGR1 (IFN-γR1)* *IFNGR2 (IFN-γR2)*	6q23.3 21q22.11	107470 147569	
Defectos en *STAT1*	AD	M	*STAT1*	2q32.2	600555	

AD: autosómica dominante; AR: autosómica recesiva; IFN: interferón; L: linfocito; LX: herencia ligada al cromosoma X; M: monocito/macrófago; MPO: mieloperoxidasa; NK: células *natural killer;* PMN: neutrófilo.

* Se indica el número de acceso OMIM *(Online Mendelian Inheritance in Man)* sobre desórdenes genéticos.

Enfermedad granulomatosa crónica

Mutaciones en alguno de los genes del sistema *NADPH-oxidasa* dan lugar a una alteración grave en la expresión y/o activación de la enzima, impiden la generación de O_2^- y causan la enfermedad granulomatosa crónica, que puede acarrear infecciones graves. Los fagocitos de los pacientes con enfermedad granulomatosa crónica tienen una deficiencia en la producción de sustancias reactivas de oxígeno necesarias para la destrucción de microorganismos patógenos, dando lugar a la formación de granulomas en diversos órganos. Los microorganismos catalasa-negativos no destruyen el H_2O_2 que generan, y suministran así a la célula fagocítica deficitaria los derivados tóxicos de oxígeno. Sin embargo, los PMN deficientes en NADPH-oxidasa no pueden matar las bacterias catalasa-positivas, en los que la catalasa destruye el H_2O_2 producido por el mismo microorganismo, dando lugar a infecciones recurrentes y crónicas. La frecuencia de esta enfermedad es de 1:250.000 nacidos vivos.

La mayoría de los casos de enfermedad granulomatosa crónica (alrededor del 65%) sufren la forma ligada al cromosoma X, causada por mutaciones en *gp91^{phox}*. La enfermedad granulomatosa crónica también se puede

transmitir de forma autosómica recesiva y afecta a mutaciones en los otros componentes de la NADPH-oxidasa; las más frecuentes son las correspondientes a *p47*^{phox} (alrededor del 30%), mientras que las alteraciones en *p22*^{phox} y *p67*^{phox} causan alrededor del 5% de los casos. Aunque en una gran mayoría de los casos de la enfermedad ligada al sexo no se expresa la proteína gp91^{phox}, otros pacientes con mutaciones puntuales en el gen pueden expresar parcial o totalmente esta proteína, pero la funcionalidad está alterada, y sólo se forma el 1%-10% de la cantidad normal de O_2^-. Existe una manifestación clínica variable de la enfermedad según el grado de la actividad NADPH-oxidasa residual. En caso de deleción del brazo corto del cromosoma X, los pacientes pueden presentar también el fenotipo MacLeod, retinitis pigmentaria o distrofia muscular de Duchenne.

Las manifestaciones de la enfermedad granulomatosa crónica se suelen presentar en la infancia temprana con infecciones recurrentes graves, que afectan a las barreras naturales, como las vías respiratorias y los ganglios linfáticos, y subsiguientemente a órganos, tales como hígado, bazo, huesos y cerebro. Una forma frecuente de presentación consiste en adenitis en el cuello y la cabeza. Las neumonías crónicas o recurrentes son frecuentes, así como la aparición de dermatitis eccematosa. La formación de granulomas puede causar obstrucción de vías urinarias, esófago o píloro. Una colitis granulomatosa acarrea una diarrea persistente. Las infecciones están causadas generalmente por bacterias catalasa-positivas, como *S. aureus*, así como por hongos del género *Aspergillus* y *Candida.* Recientemente se ha advertido de un posible riesgo de desarrollar enfermedad autoinmune tipo lupus eritematoso sistémico debido a una alteración en la apoptosis de los PMN de los pacientes con enfermedad granulomatosa crónica.

El pronóstico depende en gran medida de un diagnóstico e intervención médica precoces. El tratamiento de las infecciones debe ser rápido e intensivo; incluye el drenaje de los abscesos y granulomas que no respondan al tratamiento. Los procesos granulomatosos son muy sensibles a dosis bajas de glucocorticoides. La higiene debe ser extrema, con revisiones odontológicas frecuentes. La indicación de TPH alogénico es controvertida. A pesar de que el pronóstico de los pacientes con enfermedad granulomatosa crónica ha mejorado con el tratamiento con IFN-γ-1b y la

administración diaria de antibióticos profilácticos, existe la necesidad de terapias más definitivas para esta enfermedad. La enfermedad granulomatosa crónica se considera una buena candidata para ser tratada con terapia génica, ya que se debe a la mutación de un único gen, y se produce una clara mejoría clínica con un nivel bajo de actividad NADPH-oxidasa o una alta corrección en el 5%-10% de los fagocitos, como ocurre en algunos pacientes asintomáticos.

Deficiencia de adhesión leucocitaria de tipo 1

Para la migración del PMN a los tejidos, este debe adherirse previamente al endotelio vascular mediado por las integrinas β_2 de estas células. Estas proteínas heterodiméricas consisten en subunidades α (CD11a, CD11b y CD11c) unidas de forma no covalente a una subunidad β_2 (CD18) común, y actúan como proteínas de adhesión y receptores de complemento en las células fagocíticas (PMN, monocitos, macrófagos). El síndrome de la deficiencia de adhesión leucocitaria se debe a una mutación en la cadena común CD18 que impide la formación de heterodímeros estables con la subunidad α. Es una enfermedad rara con alrededor de 300 pacientes descritos. Se manifiesta por infección bacteriana recurrente de la piel y de las membranas mucosas. La gingivitis y la periodontitis graves son características de pacientes que sobreviven más allá de la infancia.

Una leucocitosis neutrofílica persistente (80-150 × 10^9/L con 80%-95% PMN) es característica de estos pacientes debido a la falta de adhesión de los PMN al endotelio, que impide su extravasación. Esto, junto con alteraciones en la quimiotaxis, explica la ausencia de pus en las lesiones de estos pacientes. Además, los microorganismos opsonizados no se fagocitan correctamente por carecer las células de los receptores de CR3 (CD11b/CD18, Mac-1) y CR4 (CD11c/CD18, p150/95). El diagnóstico de la enfermedad depende de la ausencia o expresión muy disminuida de CD18 en la superficie de PMN, determinada por citometría de flujo. Existen una forma clínica grave, con una expresión en membrana prácticamente nula de CD18 (menos del 1%-2%), y una moderada, con una expresión en membrana del 2%-10% de lo normal. Los pacientes con la forma grave tienen infecciones recurrentes en el período neonatal o en la infancia y retraso en la caída del cordón umbilical. En la forma moderada las

infecciones más comunes son gingivitis y periodontitis. La forma grave tiene una mortalidad alta si no se realiza un TPH alogénico.

Deficiencia de adhesión leucocitaria de tipo 2

Está causada por mutaciones en el gen que codifica el transportador de fucosa, lo que impide la fucosilación de proteínas en el aparato de Golgi y, por tanto, los eritrocitos carecen del antígeno H (fenotipo Bombay) y los leucocitos de CD15s (sialil-Lewis X), implicado en la interacción de los leucocitos con las selectinas E y P del endotelio durante el proceso de *rolling*. El cuadro clínico es similar al tipo 1, con una incidencia mucho menor, pero se acompaña de discapacidad intelectual y de retraso del crecimiento.

Deficiencia de adhesión leucocitaria de tipo 3

Esta enfermedad implica un defecto en la activación de integrinas y comparte un cuadro clínico parecido al tipo 1. También incluye una tendencia marcada a hemorragias debida a defectos en la agregación plaquetaria. El defecto molecular es en el gen que codifica el factor 1 de intercambio de nucleótidos regulado por Ca^{2+} y diacilglicerol. Este gen regula a Rap1/2, que a su vez participa en la activación de las integrinas β_1, β_2 y β_3.

Deficiencia de adhesión leucocitaria con defecto en Rac2

Defectos en Rac2, necesario para la regulación del citoesqueleto de actina (quimiotaxis y fagocitosis) y la NADPH-oxidasa, dan lugar a un síndrome clínicamente similar al tipo 1, con neutrofilia y ausencia de pus en áreas infectadas. Los PMN tienen una deficiente quimiotaxis, polarización, secreción y producción de O_2^-.

Deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa

Es la deficiencia enzimática humana más común, y afecta a 400 millones de personas en el mundo. Esta enzima cataliza un paso clave en la ruta de las pentosas fosfato, que produce el NADPH necesario para la protección

celular frente al estrés oxidativo. La síntesis de O_2^- requiere NADPH, por lo que los PMN de pacientes con una forma grave de esta enfermedad poseen una capacidad microbicida deficiente. Sin embargo, hay otras rutas metabólicas para generar NADPH en la mayoría de las células, excepto en los eritrocitos, lo cual expone a los pacientes con esta enfermedad a sufrir anemia hemolítica. La mayoría de los pacientes son asintomáticos. Las infecciones recurrentes sólo ocurren cuando la actividad de esta enzima en los PMN es inferior al 5% de los valores normales.

Deficiencia en mieloperoxidasa

Su frecuencia es de 1:2.000 individuos. Mutaciones en el gen *MPO* impiden la síntesis de una enzima funcionalmente activa que desempeña un papel importante en la acción microbicida de los PMN. Algunos pacientes tienen una actividad bactericida disminuida, pero la mayoría no presentan infecciones, salvo si hay asociación con otras enfermedades como la diabetes mellitus. Se supone que existen mecanismos compensadores de la actividad microbicida.

Deficiencia en gránulos secundarios

Es muy infrecuente, y se han referido menos de 10 casos en la bibliografía médica. Se debe a una mutación en el factor transcripcional C/EBPε, implicado en la diferenciación granulocítica. Los pacientes con esta enfermedad expresan valores normales de lactoferrina y transcobalamina en su saliva, pero no en sus PMN. Esta anomalía se caracteriza por la ausencia de gránulos secundarios en PMN maduros. Los PMN de estos pacientes tienen núcleos bilobulados atípicos, carecen de la expresión de proteínas de los gránulos secundarios y terciarios, y de defensinas, que normalmente constituyen más del 30% de la proteína de los gránulos primarios, y poseen defectos en la quimiotaxis y en la actividad bactericida, con el resultado de frecuentes infecciones bacterianas graves.

Periodontitis juvenil localizada

Genéticamente heterogénea, en parte se debe a la mutación del gen de la catepsina C, una tiol-proteasa altamente expresada en PMN y macrófagos.

Los PMN de estos pacientes tienen a su vez valores disminuidos del receptor del factor quimiotáctico *N*-formil-leucil-fenilalanina, así como una quimiotaxis disminuida frente a este factor. Se caracteriza por infección gingival grave y prolongada que da lugar a pérdida de piezas dentales.

Síndrome de Shwachman-Diamond-Oski

Se trata en el apartado Neutropenias adquiridas idiopáticas, anteriormente.

Síndrome de Chédiak-Higashi

Se trata en el apartado Alteraciones morfológicas hereditarias, anteriormente.

Síndrome de Griscelli

Esta inmunodeficiencia muestra algunas similitudes con el síndrome de Chédiak-Higashi como albinismo parcial y defectos en la actividad de las células NK. El síndrome de Griscelli tipo 2, causado por mutación en *RAB27A*, muestra una actividad bactericida anormal de los PMN. Otros dos tipos de síndrome de Griscelli, caracterizados por hipomelanosis, no presentan manifestaciones inmunológicas y están causados por mutaciones en los genes *MYO5A (myosin-Va)* (tipo 1, OMIM: 214450) y *MLPH (melanofilin, Slac-2)* (tipo 3, OMIM: 609227).

Defecto de la actividad micobactericida

Los individuos con defectos en los genes que codifican para la IL-12, su receptor, los receptores de IFN-γ o el factor STAT1, clave en la transducción de señales y procesos de transcripción mediados por IFN, presentan predisposición a infecciones por micobacterias atípicas. También está aumentada la predisposición a infecciones con BCG y en un 50% de los casos tienen salmonelosis no tifoideas de localización extraintestinal. El tratamiento con IFN suele ser eficaz. En casos de deficiencia grave y completa del receptor de IFN se ha conseguido corregir el defecto mediante TPH. Una forma adicional de predisposición a infección por micobacterias, entre ellas *Mycobacterium tuberculosis*, ligada al cromosoma X (OMIM: 300636), se ha descrito recientemente a causa de mutaciones en el gen

IKBKG (inhibitor of nuclear factor kappa-B kinase subunit gamma) (Xq28; OMIM: 300248) que codifica un modulador esencial del factor transcripcional NF-κB. En 2007 se describió una segunda forma de la enfermedad ligada al cromosoma X que no presenta mutaciones en el gen *IKBKG* (OMIM: 300645).

Inmunodeficiencias secundarias

Mientras que las inmunodeficiencias primarias o innatas son raras, las inmunodeficiencias secundarias o adquiridas son frecuentes. Agentes o situaciones ajenas a las células fagocíticas pueden afectar a su funcionalidad. Defectos en la generación de opsoninas, como C3b o Ac, alteran la quimiotaxis y la fagocitosis. Se han descrito alteraciones en la función de las células fagocíticas en numerosas enfermedades, entre ellas leucemias, linfomas, mieloma múltiple, sida, lepra, sarampión, varicela, gripe, artritis reumatoide, quemaduras extensas, diabetes mellitus, uremia, malnutrición, raquitismo y síndrome de Sweet. También pueden tener una causa yatrogénica, como el uso de quimioterapia citotóxica, glucocorticoides, anestésicos, radiaciones ionizantes, hemodiálisis y ciertos antibióticos.

Bibliografía especial

Dinauer MC. Disorders of neutrophil function: an overview. *Methods Mol Biol*. 2014;1124:501–515.

Malech HL, Hickstein DD. Genetics, biology and clinical management of myeloid cell primary immune deficiencies: chronic granulomatous disease and leukocyte adhesion deficiency. *Curr Opin Hematol*. 2007;14:29–36.

Notarangelo L, Casanova JL, Conley ME, Chapel H, Fisher A, Puck J, et al. International Union of Immunological Societies Primary Immunodeficiency Diseases Classification Committee. Primary immunodeficiency diseases: an update from the International Union of Immunological Societies Primary Immunodeficiency Diseases Classification Committee Meeting in Budapest, 2005. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117:883–896.

204

Insuficiencias medulares

G.J. Ruiz-Argüelles

Aplasia medular

La aplasia medular (AM) engloba un grupo heterogéneo de enfermedades que se caracterizan por pancitopenia, con médula ósea hipocelular, sin evidencia de infiltración neoplásica ni de síndrome linfo- ni mieloproliferativo.

Las AM pueden ser parciales o selectivas y globales; estas últimas afectan a las tres líneas hematopoyéticas y se originan a partir de una alteración adquirida o constitucional.

Aplasia medular adquirida

Etiología

Las AM pueden estar causadas por agentes físicos y químicos, fármacos y virus, directamente o a través de mecanismos inmunitarios (cuadro 204-1). En más del 70% de casos no se identifica ninguna causa (forma idiopática).

Cuadro 204-1 Clasificación etiológica de la aplasia medular

Adquirida

- Idiopática
- Secundaria
  - Irradiación
  - Fármacos y agentes químicos
    - Dependientes de la dosis
      - Citostáticos
      - Benzol
    - No dependientes de la dosis
      - Cloranfenicol, AINE, anticonvulsionantes, sales de oro y otros
  - Virus
    - Epstein-Barr, HIV y virus de hepatitis

Inmunodeficiencias
Fascitis eosinofílica, hipogammaglobulinemias, timoma, carcinoma de timo y EICR
Hemoglobinuria paroxística nocturna

Constitucional

Anemia de Fanconi
Disqueratosis congénita
Síndrome de Shwachman-Diamond-Oski
Disgenesia reticular

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; EICR: enfermedad del injerto contra el receptor; HIV: virus de la inmunodeficiencia humana.

La incidencia es bastante variable; es mayor en oriente que en occidente y parece estar ligada a factores ambientales y no genéticos. La incidencia es de 2-6 casos/1.000.000 de habitantes y año en la mayoría de los estudios. Ambos sexos se afectan por igual y se observa una distribución bimodal, con un pico al inicio de la tercera década y un segundo a partir de los 60 años.

Radiaciones ionizantes

Según la dosis y la extensión, la irradiación produce hipoplasia. La exposición aguda a dosis supraletales de irradiación corporal total, de 10 Sieverts (Sv) o más, conduce a una AM fulminante acompañada de úlceras intestinales. Si el paciente sobrevive unas semanas, en ocasiones las células pluripotenciales escapan al efecto lesivo y regeneran la médula ósea. La exposición prolongada a pequeñas dosis determinará reducción progresiva de las células progenitoras hematopoyéticas, hipoplasia y finalmente aplasia, como se observó en radiólogos, en pacientes con espondilitis anquilosante tratados con radioterapia o que recibieron torio y en individuos expuestos a materiales fluorescentes como el de los relojes.

Medicamentos

Hay dos clases de fármacos que provocan AM: los que dependen de la dosis y el tiempo de exposición, como los citostáticos, y aquellos cuyo efecto es idiosincrásico. Los citostáticos reducen el número de células progenitoras de la médula ósea. Frecuentemente, la recuperación medular es completa después de su retirada. Los tratamientos repetidos con agentes alquilantes (p. ej., busulfán a altas dosis) pueden reducir irreversiblemente las células progenitoras. Diversos fármacos producen aplasia independientemente de la dosis, aunque en pocos casos este efecto está bien comprobado. En el cloranfenicol su toxicidad puede ser temprana, dependiente de la dosis y reversible, o bien tardía, en general a partir de 2 meses de su uso, y entonces es grave e irreversible. Con todo, en países donde este fármaco aún se vende libremente, su asociación con aplasia no se ha confirmado. La dipirona (metamizol) es una causa de AM en los países en que aún se usa. Los AINE, como la fenilbutazona, la indometacina, el ibuprofeno, el sulindaco y otros, están relacionados probablemente con el desarrollo de AM, que parece depender de la dosis. Otros antirreumáticos, como las sales de oro, inducen AM en función de su dosis. Los neurolépticos, anticonvulsionantes (hidantoínas y carbamazepina), antidepresivos y tranquilizantes provocan con frecuencia neutropenia, y sólo ocasionalmente AM.

Agentes químicos

Los derivados del benceno u otros hidrocarburos pueden inhibir la hematopoyesis de forma global o selectiva. La exposición puede ser industrial o no y la concentración ambiental no debe superar 10 ppm. Otros hidrocarburos, como el toluol, el xilol y algunos insecticidas, también se han relacionado con el desarrollo de AM, aunque no existen datos inequívocos.

Virus

Especies de virus de diferentes familias pueden infectar células de la médula ósea humana y afectar su a proliferación por acción directa o mediada por mecanismo inmune. Parvovirus, herpesvirus, flavivirus y retrovirus pueden determinar citopenias transitorias. La AM puede precederse o acompañarse de una hepatitis aguda. Estos pacientes presentan

aplasia grave y pueden responder al tratamiento con inmunodepresores o al TPH alogénico. En algunos casos no se ha podido identificar ninguno de los virus conocidos de la hepatitis (A, B, C, D, E y G).

Hemoglobinuria paroxística nocturna

Esta enfermedad clonal hematológica se trata con detalle más adelante en este mismo capítulo.

Patogenia

No están perfectamente aclarados los mecanismos por los que se produce la AM, aunque se consideran tres: 1) lesión intrínseca de la célula progenitora hematopoyética; 2) participación inmune en el desarrollo y mantenimiento de las citopenias, y 3) alteración del microambiente de la médula ósea. Estos mecanismos intervienen probablemente en las diferentes causas de la aplasia, ya que la lesión de las células progenitoras parece ser el principal mecanismo en los casos de lesión directa del DNA por la exposición a radiaciones ionizantes, agentes alquilantes, metabolitos del benceno, quizá el cloranfenicol y con seguridad en la anemia de Fanconi, donde el defecto genético reside en la falta de reparación del DNA. A favor de este mecanismo está la eficacia de los trasplantes singénicos, ya que en el 50% de los casos basta con la simple infusión de médula ósea de un gemelo idéntico para curar la AM. El mecanismo inmune mediado a través de expansión de los linfocitos T, que induce probablemente un aumento de la concentración de IFN-γ y el TNF-α, puede considerarse el fundamental en las aplasias que responden a los inmunodepresores (70% de los casos), donde probablemente los factores ambientales, los agentes químicos y los virus determinarían mediante lisis celular o apoptosis la muerte de células ya comprometidas, mientras que las pluripotenciales estarían prácticamente intactas. Recientemente se han descrito mutaciones genéticas en algunas familias con AM, por lo que debe considerarse también la predisposición genética como un eventual factor en el desarrollo de la AM. Estos mecanismos pueden ser simultáneos, ya que se detecta el desarrollo de enfermedad clonal hematológica tardía en el 40% de los pacientes que responden a los inmunodepresores, hecho no observado con el TPH.

Cuadro clínico

Las manifestaciones clínicas se relacionan directamente con las citopenias y dependen de su grado. El inicio es habitualmente insidioso. Característicamente, no se palpan esplenomegalia ni adenopatías. La intensidad de cada citopenia es variable, pero en general la clínica se debe a la combinación de las manifestaciones debidas a anemia, leucopenia y trombocitopenia. La anemia suele tolerarse bien, ya que su inicio es insidioso y el cuerpo desarrolla mecanismos de adaptación. Con frecuencia existen manifestaciones debidas a la trombocitopenia, como petequias, equimosis, gingivorragia, epistaxis y, a veces, hemorragias retinianas. Las manifestaciones debidas a la neutropenia suelen ser las úlceras bucales y bacteriemias. Cuando la neutropenia es más prolongada pueden ocurrir infecciones fúngicas orales (candidiasis) o de los senos paranasales *(Aspergillus, Mucor, Fusarium).*

Exploraciones complementarias

El diagnóstico se sospecha por la detección de pancitopenia, la cual permite establecer la gravedad de la enfermedad. Habitualmente, la cifra de linfocitos es normal. La anemia es normocrómica y normocítica y la cifra de Hb suele ser inferior a 80 g/L. La leucopenia se debe a la neutropenia, de intensidad variable. El recuento de plaquetas suele ser inferior a 50×10^9/L, y a veces es extremadamente bajo. Existe reticulocitopenia de grado variable. La morfología de los leucocitos es normal y las plaquetas tienen un tamaño normal. La sideremia está frecuentemente elevada, la transferrinemia puede estar normal, aumentada o disminuida y su saturación tiende a hallarse elevada debido a las transfusiones recibidas. Los depósitos de hierro están aumentados.

La médula ósea debe examinarse mediante aspirado y biopsia, pues los detalles citológicos se observan mejor con el aspirado y la celularidad global con la biopsia. En el aspirado, los grumos medulares están sustituidos por grasa y se observan pocas células hematopoyéticas. La hipocelularidad puede ser completa, o bien pueden observarse focos ocasionales con celularidad conservada, donde suelen predominar los eritroblastos. Raramente se observan granulocitos y los megacariocitos suelen estar intensamente disminuidos. La celularidad está constituida por

células del estroma macrófagos con pigmento férrico, linfocitos, plasmocitos y escasísimos elementos de las tres series hematopoyéticas. El estudio histológico de la médula ósea es esencial tanto para definir el grado de hipocelularidad como para excluir otros procesos que pueden cursar con pancitopenia (mielofibrosis, tricoleucemia, leucemias agudas y metástasis), especialmente cuando el aspirado es hipocelular o seco. El estudio con RM vertebral puede contribuir a la evaluación de la celularidad global de la médula ósea. Otros exámenes incluyen el estudio inmunofenotípico para identificar la hemoglobinuria paroxística nocturna y el estudio citogenético (estimulado con diepoxibutano, mitomicina C o cisplatino) para el diagnóstico de anemia de Fanconi, particularmente en pacientes jóvenes.

Pronóstico

Está directamente relacionado con la intensidad de las citopenias, sobre todo de la neutropenia y la trombocitopenia. Así, las aplasias se subdividen en muy graves, graves y moderadas. Los criterios para considerar como grave una aplasia son al menos dos de los siguientes: cifra de granulocitos inferior a $0,5 \times 10^9$/L, recuento de plaquetas menor de 20×10^9/L y reticulocitos inferiores al 1%, en presencia de anemia. La celularidad de la médula ósea debe ser inferior al 25% o menor del 50%, con menos del 30% de células hematopoyéticas. La forma muy grave incluye los mismos criterios anteriores, excepto una cifra de granulocitos inferior a $0,2 \times 10^9$/L. Los pacientes con una cifra de granulocitos inferior a $0,2 \times 10^9$/L y trombocitopenia intensa refractaria a las transfusiones constituyen un subgrupo con especial mal pronóstico por el riesgo de presentar complicaciones infecciosas o hemorrágicas fatales. Las formas moderadas incluyen las que presentan menos de dos criterios de aplasia grave.

Tratamiento

Cuidados generales

El diagnóstico rápido de la AM asociado al tratamiento de soporte inmediato reducirá las complicaciones que puedan ocurrir antes de que haya respuesta al tratamiento específico. Los pacientes con trombocitopenia intensa (inferior a 20×10^9/L), asociada a manifestaciones hemorrágicas,

deben recibir transfusiones de plaquetas, con preferencia de donante único, para disminuir la sensibilización, particularmente en los candidatos a TPH. Las infecciones bacterianas son las más frecuentes y deben tratarse rápidamente con antibióticos de amplio espectro. Las infecciones fúngicas ocurren cuando la granulocitopenia es persistente y, sobre todo, cuando se emplean glucocorticoides. Se deben administrar concentrados de hematíes cuando la cifra de Hb sea inferior a 70 g/L. Obviamente, deberá suspenderse cualquier posible agente causal de la aplasia.

Trasplante de progenitores hematopoyéticos

El TPH alogénico y el tratamiento inmunodepresor son las únicas modalidades terapéuticas capaces de regenerar la médula ósea aplásica. El TPH es el tratamiento de elección para los casos de aplasia grave y muy grave que tengan edad inferior a 40 años y dispongan de donante HLA idéntico emparentado, habitualmente un hermano. Los resultados dependen esencialmente del número de transfusiones previas al TPH, ya que los pacientes con menos de 15 unidades presentan una probabilidad de supervivencia y de curación del 90%, frente al 70% para los que han recibido más transfusiones (fig. 204-1). En estos últimos, las complicaciones infecciosas y el rechazo son las causas del menor índice de supervivencia. Si ocurre un rechazo, puede efectuarse un segundo TPH o bien tratamiento inmunodepresor. El régimen de acondicionamiento para el TPH incluye generalmente ciclofosfamida (200 mg/kg) y globulina antilinfocítica, mientras que en el 50% de casos de TPH singénico no hace falta acondicionamiento. Es posible también emplear esquemas de acondicionamiento de intensidad reducida con globulina anti-timocítica, fludarabina y busulfán. Los progenitores hematopoyéticos también pueden proceder de un donante no emparentado o de sangre de cordón umbilical. Estos TPH todavía están en fase experimental y los resultados son inferiores a los del TPH alogénico convencional, aunque con la mejor selección de donantes a través de tipificación HLA molecular y la realización de TPH más precozmente, los resultados pueden ser cada vez mejores. Los TPH de donadores haploidénticos han tenido un papel preponderante en los últimos años.

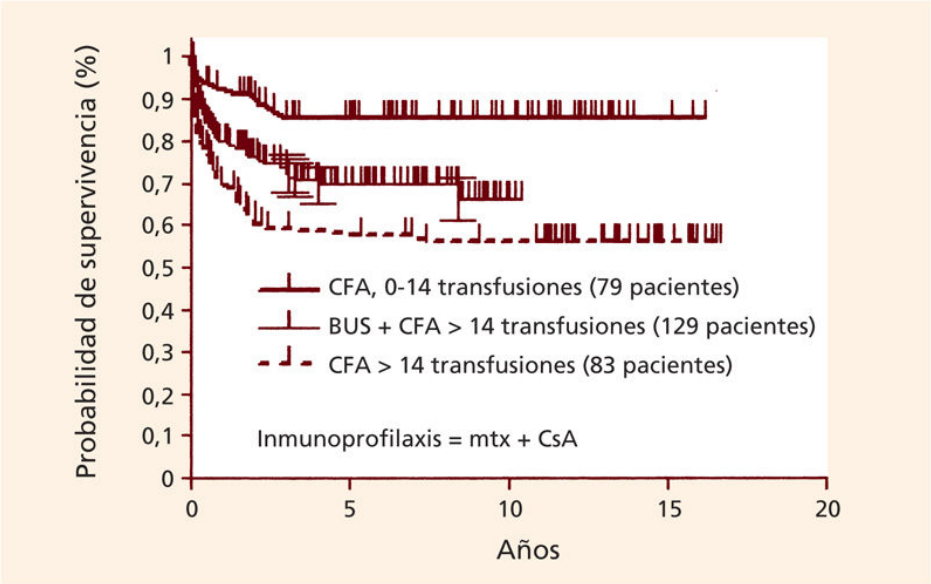


FIGURA 204-1 Supervivencia post-TPH en anemia aplásica grave relacionada con el número de transfusiones previas al trasplante. BUS: busulfán; CFA: ciclofosfamida; CsA: ciclosporina A; mtx: metotrexato. (Experiencia de Curitiba, Brasil, 1986-2002.)

Tratamiento inmunodepresor

La globulina antilinfocítica/antitimocítica (ALG/ATG), la ciclosporina A (CsA) y los glucocorticoides son los fármacos más empleados. No se conoce el mecanismo por el que estos fármacos resuelven la aplasia. La combinación de dos de ellos proporciona índices de respuesta superiores a los obtenidos con uno solo, con unas tasas de respuesta parcial o completa del 70%, que se observan entre 4 y 20 semanas del inicio del tratamiento. Las respuestas pueden ser definitivas, pero algunos enfermos recaen y debe administrarse un segundo ciclo de tratamiento. Con estas terapias se obtienen curvas de supervivencia notables (fig. 204-2). El papel de la adición de factores estimulantes de colonias, como el G-CSF, es cuestionable por la controversia sobre sus beneficios y por su posible participación en el desarrollo de la enfermedad hematológica clonal.

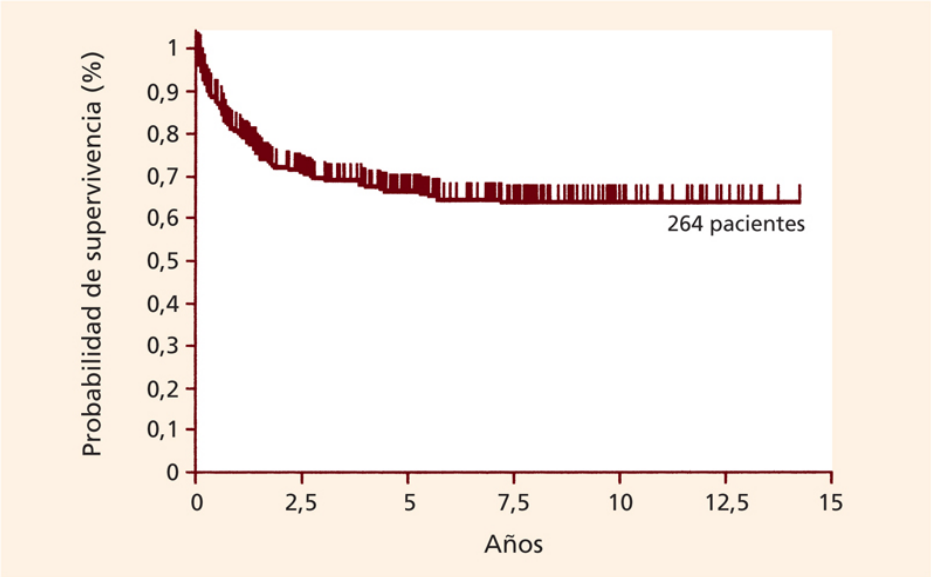


FIGURA 204-2 Supervivencia global de pacientes con aplasia medular grave tratados con ciclosporina y prednisona. (Experiencia de Curitiba, Brasil, 1988-2002.)

La respuesta al tratamiento inmunodepresor raramente es completa, ya que con frecuencia persiste alguna citopenia residual y alteraciones displásicas en la serie roja. Este tratamiento se recomienda para pacientes con más de 40 años y también para los menores de 40 años con granulocitos superiores a $0,5 \times 10^9$/L sin donante emparentado histocompatible.

El TPH y el tratamiento inmunodepresor presentan ventajas e inconvenientes. El TPH, a pesar del alto índice de curación, comporta el riesgo de muerte y la morbilidad derivada de la EICR. Con el tratamiento inmunodepresor, la respuesta es habitualmente incompleta y el 20%-40% de los pacientes puede desarrollar una enfermedad hematológica clonal como la HPN, un síndrome mielodisplásico (SMD) y una leucemia aguda (LA). Recientemente se ha demostrado la utilidad del eltrombopag, un agonista del receptor de la trombopoyetina, en el tratamiento de algunas formas de aplasia medular.

Bibliografía especial

Bacigalupo A, Brand R, Onelo R, Bruno B, Socié G, Passweg J, et al. European Group for Blood and Marrow Transplantation experience. Treatment of acquired severe aplastic anemia: bone marrow transplantation compared with immunosuppressive therapy. Semin Hematol 2000;37:69-80.

Gómez-Almaguer D, Vela-Ojeda J, Jaime-Pérez JC, Gutiérrez-Aguirre CH, Cantú-Rodríguez OG, Sobrevilla-Calvo P, et al. Allografting in patients with severe aplastic anemia using peripheral blood stem cells and a fludarabine-based conditoning regimen: The Mexican Experience. Am J Hematol 2006;81:157-61.

Locasciulli A, Oneto R, Bacigalupo A, Socié G, Korhof E, Bekassy A, et al. Outcome of patients with acquired aplastic anemia given first line bone marrow transplantation or immunosupressive treatment in the last decade: a report from European group for blood and marrow transplantation. Hematologica 2007;92:11-8.

Passweg JR, Peres WS, Eapen M, Camitta BM, Gluckman E, Hinterberger W, et al. Bone Marrow Transplant From Mismatched Related And Unrelated Donors For Severe Aplastic Anemia. Bone Marrow Transplant 2006;37: 641-9.

Peslak SA, Olson T, Babushok DV. Diagnosis and treatment of aplastic anemia. Curr Treat Options Oncol 2017;18:70-92.

Aplasias congénitas o constitucionales

Anemia de Fanconi

Inicialmente se describió como una AM asociada a malformaciones congénitas. Con el desarrollo de una prueba específica para su diagnóstico, se constató que algunos pacientes no presentan anomalías congénitas. El defecto en la reparación del DNA y la mayor sensibilidad a los radicales tóxicos del oxígeno (superóxido) determinan entrecruzamientos y roturas del DNA. Se han identificado 12 genes localizados en distintos cromosomas que determinan una alteración celular similar. En cada grupo se han identificado varias mutaciones puntuales, algunas de las cuales son bastante específicas para determinados grupos étnicos. La herencia es autosómica recesiva y la frecuencia de heterocigotos es de 1:100-500 individuos. Las alteraciones hematológicas se detectan en el nacimiento en menos del 3% de los casos y en el 10% estas alteraciones ocurren más allá de los 16 años. Normalmente, el diagnóstico se realiza entre los 7 y los 9 años. La trombocitopenia suele ser la primera alteración hematológica. Las anomalías congénitas asociadas son baja estatura, pulgares anormales, microcefalia, manchas cutáneas, hipo- o hiperpigmentadas (de «café con leche») y una facies característica con base nasal ancha, epicanto y micrognatia. Otras anomalías incluyen las esqueléticas, renales, cardiovasculares y gonadales. Aproximadamente en el 10% de los casos no hay anomalías. La anemia suele ser macrocítica y la HbF está aumentada, al igual que la α-fetoproteína. La médula ósea es hipocelular y puede haber signos displásicos. Durante la evolución pueden ocurrir un SMD y una LA, los cuales raramente son la primera manifestación hematológica.

El diagnóstico se efectúa mediante el estudio citogenético, con estimulación con diepoxibutano, mitomicina C o cisplatino, en el que se encuentran múltiples roturas cromosómicas e imágenes tri- y tetrarradiadas. En la fase de aplasia, la supervivencia es de 2 a 6 años si únicamente se efectúa tratamiento de soporte. El TPH cambia la historia natural de la enfermedad, ya que corrige totalmente las alteraciones hematológicas.

Tiene características peculiares, dado que la toxicidad puede ser muy intensa ante la alta sensibilidad a los regímenes de acondicionamiento (agentes alquilantes y radioterapia). Las dosis son más bajas y se tiende a eliminar la irradiación debido a que se sospecha su implicación en la aparición tardía de carcinomas. El TPH proporciona supervivencia prolongada con normalización hematológica en más del 80% de casos cuando se efectúa a partir de un donante HLA-idéntico emparentado y la aplasia es de corta duración. Los resultados son inferiores cuando se emplean donantes no emparentados o familiares sin identidad HLA completa.

Otras aplasias congénitas o constitucionales

La *disqueratosis congénita* es una forma rara de displasia ectodérmica. La tríada diagnóstica comprende hiperpigmentación reticulada distribuida en cara, nuca y hombros, uñas distróficas y leucoplasia en mucosas. Aparece en la primera y segunda décadas. La aplasia ocurre en el 50% de los casos, particularmente en la segunda década, y el 10% de los pacientes desarrolla LA y tumores sólidos en la tercera y cuarta década de vida. Hay tres formas de herencia; la más común es la recesiva ligada al cromosoma X y, menos frecuentemente, puede haber herencia autosómica recesiva o dominante. El tratamiento de soporte es el mismo que el de las otras aplasias y el papel del TPH no está bien definido, a pesar de corregir íntegramente las alteraciones hematológicas.

Bibliografía especial

Friedland M, Lutton JD, Spitzer R, Levere RD. Dyskeratosis congenita with hypoplastic anemia: A stem cell defect. Am J Hematol 1985;20:85-9.

Gluckman E, Rocha V, Ionescu I, Bierings M, Harris RE, Wagner J, et al. Results of unrelated marrow transplant in Fanconi anemia patients. Biol Blood Marrow Transplant 2007;13:1073-82.

Taniguchi T, D'Andrea AD. Molecular pathogenesis of Fanconi anemia: recent progress. Blood 2006;107:4223-33.

Wagner JE, Eapen M, MacMillan ML, Harris RE, Pasquini R, Boulad F, et al. Unrelated bone marrow transplantation for treatment for Fanconi anemia. Blood 2007;109:2256-62.

Zanis-Neto J, Flowers ME, Medeiros CR, Bitencourt MA, Bonfim CM, Setúbal DC, et al. Low-dose cyclophosphamide conditioning for haematopoietic cell transplantation from HLA-matched related donors in patients with Fanconi anemia. Br J Haematol 2005;130:99-106.

Insuficiencias medulares selectivas

Hipoplasias de la serie roja

Se caracterizan por anemia normocítica normocrómica y reticulocitopenia, asociadas a eritroblastopenia en la médula ósea que, por lo demás, es normal en celularidad y producción de glóbulos blancos y plaquetas; sin embargo, hasta el 30% de los pacientes con hipoplasia de la serie roja (HSR) pueden desarrollar otras citopenias. Las HSR pueden ser congénitas o adquiridas, y estas últimas son las más frecuentes (tabla 204-1 y cuadro 204-2).

Tabla 204-1

Aplasias selectivas

Adquiridas	Hereditarias
Aplasia pura de serie roja	
Idiopática	Anemia de Blackfan-Diamond
Inmunológica	
Fármacos y tóxicos	
Timoma	
Parvovirus B19	
Eritroblastopenia transitoria de la infancia	
Neutropenia	
Medicamentos	Síndrome de Kostmann
Idiopática	Síndrome de Shwachman-Diamond
Enfermedad linfoproliferativa T-γ	Disgenesia reticular
Trombocitopenia amegacariocítica	
Idiopática	
Fármacos y tóxicos	Trombocitopenia amegacariocítica con ausencia de radio

Cuadro 204-2 Clasificación de las hipoplasias de la serie roja y de las trombocitopenias hipomegacariocíticas

Hipoplasias de la serie roja (eritroblastopenias)

- Congénitas (Blackfan-Diamond)
- Adquiridas
  - Primarias
    - Autoanticuerpos
      - Contra precursores de la serie roja
      - Inhibidores de la eritropoyetina
    - Mecanismo desconocido
  - Secundarias
    - Timoma
    - Infecciones (EBV, parvovirus B19)
    - Trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos incompatible en ABO
    - Fármacos o sustancias químicas
    - Anemias hemolíticas (crisis hipoplásicas)
    - Embarazo
    - Insuficiencia renal grave
    - Desnutrición grave
    - Lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide
    - Miastenia grave
    - Hipogammaglobulinemia
    - Neoplasias hematológicas y no hematológicas

Trombocitopenias hipomegacariocíticas

- Congénitas
  - Con malformaciones (síndrome de TAR y otros)
  - Sin malformaciones
- Adquiridas
  - Secundaria a medicamentos

	Secundaria a infecciones
	Asociada a lupus eritematoso sistémico
	Idiopática

ABO: sistema de grupos sanguíneos ABO; EBV: virus de Epstein-Barr; TAR: trombocitopenia con ausencia de radio.

Eritroblastopenia congénita de Blackfan-Diamond

Comprende un grupo heterogéneo de pacientes, algunos con herencia autosómica dominante o recesiva y también ligada al cromosoma X, y la mayoría sin historia familiar. El 20% de los casos presenta otras anomalías asociadas (faciales, esqueléticas, viscerales y enanismo). El diagnóstico suele efectuarse al primer año de vida y excepcionalmente más allá de los 6 años. Los glucocorticoides (2 mg/kg de peso y día) inducen una buena respuesta en el 80% de los casos, con una respuesta reticulocitaria en 10-14 días. Las dosis se reducen progresivamente y con frecuencia 5 mg al día bastan para mantener la remisión. Es importante resolver la sobrecarga de hierro con fármacos apropiados quelantes de hierro. Para los casos resistentes, el TPH es la mejor opción terapéutica; los esquemas de acondicionamiento no mieloablativo permiten simplificar el TPH y hacerlo más accesible.

Hipoplasias adquiridas de la serie roja

Las causas más frecuentes (v. cuadro 204-2) de las formas *agudas* son la exposición a fármacos (anticonvulsionantes, isoniazida, clorpropamida, fenilbutazona, antipalúdicos, azidotimidina, imatinib y azatioprina, entre otros) y las infecciones. También pueden presentarse en sujetos con hemólisis crónica, en quienes la infección por varios agentes, entre ellos el parvovirus B19 (PV-B19), es capaz de causar una hipoplasia eritroide, también llamada *crisis aplásica.* Otros agentes infecciosos implicados son VHC, HIV, HTLV-1, los virus de la parotiditis, la rubéola y EBV y bacterias (meningococo, *Salmonella* y estreptococo). Las formas agudas de HSR se recuperan de manera espontánea; es imperativo eliminar los fármacos posiblemente involucrados en casos específicos. En algunos pacientes con

infección por PV-B19 puede ser útil el uso de IgG humana. Los TPH a partir de donantes histocompatibles pero incompatibles para antígenos ABO pueden causar también HSR.

Las formas *crónicas* de HSR ocurren habitualmente en mayores de 50 años, con timoma (previo, sincrónico o posterior) en más de la mitad de los casos y miastenia grave en una quinta parte. Las formas crónicas de HSR son de etiología multifactorial, con múltiples trastornos inmunológicos asociados (Ac contra Ag nucleares o de membrana de los eritroblastos, Ac contra la Epo, inhibición del crecimiento de progenitores eritroides mediada por células T, aumento de células T supresoras, aumento de células NK, producción por parte de células T de factores solubles inhibidores de los precursores eritroides, producción de IFN-γ). En la HSR asociada a linfocitosis crónica T la eritroblastopenia es causada por las células T CD8 monoclonales. Algunos pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC) desarrollan HSR mediada aparentemente por mecanismos autoinmunes.

La Epo humana recombinante es útil en la HSR crónica causada por el HIV; curiosamente, el empleo de Epo o de darbepoyetina puede causar también HSR. Si existe un timoma es razonable practicar timectomía; si no hay timoma o si persiste la HSR después de la timectomía, puede ser útil emplear inmunodepresores (IgG i.v., ciclofosfamida, azatioprina alemtuzumab, CsA, ATG, entre otros). El TPH alogénico puede considerarse en casos refractarios a los tratamientos menos agresivos y los esquemas de acondicionamiento no mieloablativo también son de utilidad. En casos en que la HSR se asocia a otros padecimientos linfoproliferativos como la LLC, el empleo de combinaciones de fármacos como el R-CHOP (rituximab, ciclofosfamida, adriamicina, vincristina y prednisona) puede ser de utilidad.

Trombocitopenias hipomegacariocíticas

Trombocitopenia amegacariocítica congénita

Se asocia a alteraciones esqueléticas, típicamente a ausencia bilateral de radio, de ahí la denominación de TAR *(trombocitopenia con ausencia de radio).* Es muy infrecuente y tiene herencia autosómica recesiva. El 25% de los pacientes presenta complicaciones hemorrágicas fatales en el primer año

de vida y, curiosamente, después de este período la cifra de plaquetas aumenta y desaparece la mortalidad de causa hemorrágica. En muchos casos se han identificado alteraciones en el receptor de la trombopoyetina en los megacariocitos. El tratamiento consiste en transfusiones de plaquetas; se han descrito respuestas con agonistas del receptor de la trombopoyetina como romiplostim o eltrombopag. El TPH también puede ser de utilidad en algunos casos.

Trombocitopenias hipomegacariocíticas adquiridas

La causa más frecuente de trombocitopenia hipomegacariocítica (TH) adquirida es la exposición a fármacos o tóxicos (v. cuadro 204-2). En la hipoplasia medular, la megacariocitopenia-trombocitopenia puede preceder hasta en 9 meses a las otras citopenias. Todos los medicamentos capaces de causar hipoplasia medular pueden producir TH a través de mecanismos similares; los antineoplásicos son causa frecuente de esta púrpura, así como las tiazidas (clorotiazida), alcohol, estrógenos, prednisona y el IFN. Otras causas de TH son las infecciones víricas (influenza, varicela, rubéola, VHB y VHC, PV-B19 y HIV). La trombocitopenia cíclica es una forma infrecuente de TH en la que la megacariocitopoyesis tiene oscilaciones cada 15 a 35 días. Algunas formas de TH pueden mejorar con tratamiento inmunodepresor, como CsA, ATG y rituximab. En otros casos pueden ser útiles los agentes con actividad trombopoyética como el romiplostim o el eltrombopag.

Bibliografía especial

Gómez-Almaguer D, Vázquez-Mellado A, Navarro-Cabrera JR, Abello-Polo V, Milovic V, García J, et al. The Latin American experience of allografting patients with severe aplastic anaemia: real-world data on the impact of stem cell source and ATG administration in HLA-identical sibling transplants. Bone Marrow Transplant 2017;52:41-6.

Hoffman R. Acquired pure amegakaryocytic thrombocytopenic purpura. Semin Hematol 1991;28:303-12.

Jaime-Pérez JC, Ruiz-Argüelles GJ, Gómez-Almaguer ED. Haematopoietic stem cell transplantation to treat aplastic anemia. Expert Opin Biol Ther 2005;5:617-26.

Means RT. Pure red cell aplasia. Hematology Am Soc Hemato Educ Program 2016;2016(1):51-6.

Ruiz-Argüelles GJ. Hipoplasias y displasias medulares. En: Ruiz-Arguelles GJ, ed. Fundamentos de Hematología, 4.ª ed. México: Editorial Médica Panamericana; 2009. p. 117-28.

Hemoglobinuria paroxística nocturna

Concepto

La hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) es una enfermedad adquirida y clonal de células progenitoras de la hematopoyesis. Se debe a la mutación somática del gen *PIG-A (phosphatidylinositol glycan complementation class A)* que codifica, junto con otros genes, una enzima responsable de la síntesis de una estructura química, el *grupo glucosilfosfatidilinositol* (GPI), por el cual diversas proteínas se unen a la membrana celular. Esta mutación se acompaña de una expansión, no neoplásica, del clon o de los clones anormales.

Patogenia

El defecto siempre ocurre en la unión de la glucosamina al fosfoinositol durante la biosíntesis de GPI. La biosíntesis está regulada por un grupo de más de 20 genes entre los que se encuentra el *PIG-A*. Este gen se localiza en el brazo corto del cromosoma X (Xp22.1) y el resto de genes en autosomas. Por esto, una única mutación del gen *PIG-A* puede provocar un fenotipo GPI deficiente (también en las mujeres debido a la inactivación-X), mientras que en el resto de genes se necesita la mutación en los dos alelos. Así se explica que se detecte la mutación del gen *PIG-A* en la práctica totalidad de los pacientes con esta enfermedad.

Las funciones de las proteínas que se unen a la membrana celular a través del GPI son muy variadas. En la actualidad se ha detectado disminución o desaparición de la expresión de más de veinte proteínas de membrana, que emplean el mismo sistema de anclaje, con una estructura fisicoquímica, distribución y función diferentes y en las que se incluyen moléculas de adhesión, enzimas y receptores. Algunas de las que tienen trascendencia clínica son:

- CD55 (DAF), inhibidor de convertasas C3/C5, que interviene en el control de la activación del complemento en la superficie celular. Su defecto favorece la acción citolítica de la fracción C3b activada.

Existe una rara alteración hereditaria, conocida como *fenotipo eritrocitario Inab*, que expresa el déficit aislado de esta proteína y que no tiene relación con la HPN ni sus hematíes tienen una sensibilidad alterada a la acción del complemento.

- CD59 (MIRL), que inhibe la citólisis reactiva, para bloquear la unión de C9 al complejo C5b-C8 del sistema del complemento.
- CD58 (LFA3), que se expresa en la superficie de linfocitos y monocitos y es un ligando para la molécula de adhesión CD2.
- CD14, localizado en los monocitos y que interviene en la respuesta de estas células a la endotoxina.
- CD66/CD67, que interviene en la función granulocitaria.
- CD157, mediador de la adhesión y migración de granulocitos y de monocitos. Así, se entiende que la expresión clínica de la enfermedad dependa del tipo de proteína de membrana que falta, del grado de la alteración e importancia de su función y del tipo de célula sanguínea en donde se exprese.

El desarrollo de la enfermedad precisa, además de la mutación en *PIG-A*, de la expansión de los clones mutados. El mecanismo de la expansión es desconocido. De hecho, las personas sanas producen pequeñas cantidades de progenitores GPI deficientes pero incapacitados para expandirse.

Cuadro clínico

Es una enfermedad muy poco frecuente y se desconoce la tasa anual de incidencia. Afecta por igual a los dos sexos y aparece a cualquier edad, si bien es algo más frecuente en adultos del sexo femenino. El inicio y el curso evolutivo son variables y se caracterizan por la presencia de: 1) *anemia hemolítica crónica intravascular* con ocasionales episodios de agudización nocturna, en coincidencia con infecciones o con la administración de medicamentos o transfusiones; 2) *trombosis* de territorios venosos; 3) un *defecto hematopoyético* que puede cursar con pancitopenia, y 4) una posible asociación de un defecto inmune con *infecciones* de repetición. La anemia hemolítica se debe a la acción del complemento activado sobre los eritrocitos defectuosos de, al menos, dos proteínas (CD55 y CD59) de la membrana. Puede aparecer de forma brusca, con

dolor lumbar, ictericia y hemoglobinuria. Su intensidad depende de la proporción de eritrocitos alterados, de su grado de anormalidad (tradicionalmente se han descrito los hematíes tipo II y tipo III según la deficiencia parcial o completa de proteína GPI) y del grado de activación del C.

Las trombosis son frecuentes y pueden ser causa de muerte. Representan el 30% y el 50% de las complicaciones a los 8 y 15 años del diagnóstico, respectivamente. El mecanismo es multifactorial y diversas observaciones coinciden en que la presencia de una proporción superior a un 10% de granulocitos con deficiencia completa GPI se asocia a un mayor riesgo trombótico. Si la proporción es superior al 50% requiere profilaxis antitrombótica. La localización más típica y grave es el síndrome de Budd-Chiari, pero también pueden afectar al cerebro, a los vasos intestinales y a cualquier otra zona venosa. La hemólisis crónica y prolongada determina un depósito de hierro en el parénquima renal y provoca una disfunción del túbulo proximal con una disminución del aclaramiento de creatinina, hipertensión arterial, hematuria, proteinuria e incapacidad para concentrar la orina y que puede finalizar en una insuficiencia renal crónica. En ocasiones se produce insuficiencia renal aguda por necrosis tubular. Las infecciones suceden por neutropenia y por defecto funcional granulocitario. La inmunodepresión por defecto funcional linfocitario es rara.

El Grupo Internacional de Estudio de HPN reconoce *tres formas de presentación:* 1) *clásica*, con hemólisis; 2) *asociada a otra enfermedad hematopoyética* (aplasia medular, SMD o mielofibrosis), y 3) *subclínica*, con deficiencia de GPI-AP medido en leucocitos y hematíes pero sin evidencia clínica o biológica de hemólisis (generalmente asociada a aplasia medular o SMD).

Existe una relación entre HPN e hipoplasia medular. Así, una HPN puede evolucionar hacia una insuficiencia medular de tipo aplásico y, por otro lado, pacientes afectos de aplasia medular pueden presentar durante la regeneración hematopoyética, sobre todo tras terapias con ALG/ATG, alguna forma de HPN. En algunos países la forma hipoplásica de la HPN es la más frecuente.

Diagnóstico

Existe anemia, leucopenia y trombocitopenia de intensidad variable. Se constatan signos de hemólisis (incremento de la cifra de reticulocitos, elevación de LDH y de bilirrubina y descenso de la cifra de haptoglobina). Existe ferropenia por hemosiderinuria crónica. En la médula ósea se observa hiperplasia de la serie roja o aplasia global según el grado de insuficiencia hematopoyética acompañante. La *prueba de Ham-Dacie* (hemólisis eritrocitaria provocada en un medio acidificado) ha sido durante años la prueba diagnóstica cuando resultaba positiva, si bien su eficacia es limitada (porcentaje de hematíes afectos, falsos negativos por el efecto de transfusiones previas, positividad en la anemia diseritropoyética congénita tipo II o HEMPAS). La *prueba de la sacarosa* (fijación del C y disminución de la fuerza iónica del medio mediante la adición de sacarosa) también utilizada tradicionalmente es sensible pero poco específica. Hoy en día, la *identificación de los defectos proteicos de la membrana celular,* mediante técnicas de citometría de flujo, es un método sensible y específico y en el que se basa el diagnóstico en el momento actual. Hay que mencionar en este sentido, la variabilidad de la expresión del clon HPN y la persistencia de hematopoyesis normal en pacientes con esta enfermedad. Por ello se aconseja el uso de, por lo menos, dos anticuerpos diferentes, y el análisis de dos ventanas citométricas en al menos dos líneas celulares maduras. Los AcMo habitualmente utilizados son CD55 y CD59 (serie roja, granulocitos y monocitos), CD66b, CD157 (granulocitos) y CD14, CD157 (monocitos). Es aún más específica de la enfermedad la demostración de anormalidades en la proteína «ancla» (GP1) que conecta a la superficie celular con los antígenos CD55 y CD59, lo que idealmente debe hacerse por medio de citometría de flujo. La anormalidad linfocitaria y el defecto plaquetario son menos detectables o complicados de diagnosticar.

Pronóstico

La esperanza de vida a los 5, 10 y 15 años del diagnóstico es del 78%, 66% y 58% de los pacientes, respectivamente. Las principales causas de muerte son las trombosis, las infecciones y la aparición de neoplasias. Hasta un 10% de las causas de fallecimiento se deben a aplasia medular. El riesgo de aparición de una leucemia aguda varía entre el 1% y el 7% según las series y en ocasiones aparece sobre el clon anormal. Un último grupo de

complicaciones (hemosiderosis, hepatitis vírica y otras) se relaciona con los tratamientos administrados. Se han descrito casos de remisión espontánea de la enfermedad.

Tratamiento

Son útiles las transfusiones de componentes sanguíneos desleucocitados como soporte de la anemia intensa y de la trombocitopenia. Se recomienda el empleo de heparina o dicumarínicos a partir del primer episodio de trombosis. La inmunodepresión con CsA o suero antilinfocitario se reserva para los casos de asociación a una aplasia medular. En los casos en que la presentación clínica es primordialmente hemolítica, se han obtenido resultados excelentes con el empleo de eculizumab, un AcMo humanizado que se une al C (C5) para impedir la formación de C5a y de C5b-9. Su administración se acompaña de una disminución de la hemólisis, de un incremento de hematíes deficientes tipo III, de una mejoría de la anemia, de una disminución del 90% de los requerimientos transfusionales y de una reducción de la incidencia de trombosis. Los pacientes tratados con eculizumab presentan un incremento del riesgo de infecciones por *Neisseria*, particularmente en su presentación meningocócica, por lo que deben de ser vacunados previamente, al menos 2 semanas antes de recibir la primera dosis del Ac, y considerar esta posibilidad durante la evolución. La suspensión de la administración de eculizumab puede provocar una hemólisis brusca y grave debido al incremento de la proporción de hematíes GPI de clase III durante el tratamiento. El único tratamiento curativo es el TPH, pero la morbimortalidad que conlleva esta maniobra aconsejan reservarlo para las formas clínicas de peor pronóstico, como son las asociadas a fallo grave de la hematopoyesis. El uso de esquemas de acondicionamiento de intensidad reducida para trasplantar a pacientes con HPN ha disminuido considerablemente la morbimortalidad del procedimiento.

Bibliografía especial

Babushok DV. A brief, but comprehensive, guide to clonal evolution in aplastic anemia. Hematol Am Soc Hematol Educ Program 2018;2018(1):457-66.

Hernández-Reyes J, González-Ramírez MP, Martagón-Herrera NÁ, Rosales-Durón AD, Ruiz-Delgado GJ, Ruiz-Argüelles GJ. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in México: a 30-year, single institution experience. *Rev Invest Clin*. 2014;66(1):12–16.

Hill A, DeZern AE, Kinoshita T, Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. Nat Rev Dis Primers 2017;3:17028.

Hill A, Richards J, Hillmen P. Recent developments in understanding and management of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br J Haematol*. 2007;137:181–192.

Schcolnik-Cabrera A, Labastida-Mercado N, Galindo-Becerra LS, Gómez-Almaguer D, Herrera-Rojas MA, Ruiz-Delgado GJ, et al. Reduced-intensity stem cell allografting for PNH patients in the eculizumab era: The Mexican experience. *Hematology*. 2015;20:263–266.

205

Biología y clasificación de las neoplasias hematológicas

M. Rozman Jurado

E. Campo Güerri

Introducción

Este capítulo ofrece una introducción a las diferentes neoplasias hematológicas que se desarrollan con detalle en los siguientes capítulos de esta sección. Dado que la clasificación es compleja y que las neoplasias hematológicas constituyen una gran parte de las enfermedades de la especialidad, hemos considerado útil redactar el presente capítulo a modo de guion. Según la clasificación de la OMS, las neoplasias hematológicas pueden ser de origen mieloide o linfoide.

Neoplasias mieloides

Las neoplasias mieloides son procesos clonales de las células hematopoyéticas. Existen cuatro grupos fundamentales, que se diferencian entre ellos en función de si: 1) las células proliferantes no maduran y, por tanto, se quedan estancadas en un estadio madurativo poco diferenciado, o 2) sí maduran. Cuando maduran, pueden hacerlo a su vez de forma eficaz, para dar lugar a un aumento de elementos sanguíneos, o de forma ineficaz, que provoca aborto intramedular y citopenias periféricas. Así, si las células no maduran, provocan leucemias mieloides agudas; cuando maduran de forma eficaz, originan neoplasias mieloproliferativas crónicas; si maduran de forma ineficaz, son causantes de síndromes mielodisplásicos. Finalmente, si la maduración es eficaz en una o dos líneas e ineficaz en las restantes, se originan las neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas. La clasificación de las neoplasias mieloides se recoge en el cuadro 205-1.

Cuadro 205-1 Clasificación de las neoplasias mieloides de la OMS (2016)

- Neoplasias mieloproliferativas crónicas (NMPC)
  - Leucemia mieloide crónica, *BCR-ABL1* positiva
  - Leucemia neutrofílica crónica
  - Policitemia vera
  - Mielofibrosis primaria
  - Trombocitemia esencial
  - Leucemia eosinofílica crónica
  - Neoplasia mieloproliferativa inclasificable
  - Mastocitosis
- Neoplasias mieloides y linfoides con eosinofilia y reordenamientos genéticos
- Síndromes mielodisplásicos
  - Síndrome mielodisplásico con displasia unilineal
  - Síndrome mielodisplásico con sideroblastos en anillo
  - Síndrome mielodisplásico con displasia multilineal

- Síndrome mielodisplásico con exceso de blastos
- Síndrome mielodisplásico con del(5q) aislada
- Síndrome mielodisplásico inclasificable
- Síndrome mielodisplásico infantil

Neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas

- Leucemia mielomonocítica crónica
- Leucemia mieloide crónica atípica, *BCR-ABL1* negativa
- Leucemia mielomonocítica juvenil
- Neoplasia mielodisplásica/mieloproliferativa con sideroblastos en anillo y trombocitosis
- Neoplasia mielodisplásica/mieloproliferativa inclasificable

Leucemias mieloides agudas (LMA)

- Leucemias mieloides agudas con alteraciones genéticas recurrentes
  - LMA con traslocación t(8; 21)(q22; q22.1); *RUNX1-RUNX1T1*
  - LMA con inv(16)(p13.1; q22) o t(16; 16)(p13.1; q22); *CBFB-MYH11*
  - Leucemia aguda promielocítica con *PML-RARA*
  - LMA con t(9; 11)(p21.3; q23.3); *KMT2A-MLLT3*
  - LMA con t(6; 9)(p23; q34.1); *DEK-NUP214*
  - LMA con inv(3)(q21.3; q26.2) o t(3; 3)(q21.3; q26.2); *GATA2, MECOM*
  - LMA megacarioblástica con t(1; 22)(p13.3; q13.1); *RBM15-MKL1*
  - LMA con *BCR-ABL1*
  - LMA con mutaciones genéticas (*NPM1*, *CEBPA* bialélica, *RUNX1*)
- LMA con cambios relacionados con mielodisplasia
- LMA relacionada con terapias previas
- LMA sin características propias de las categorías anteriores
  - LMA mínimamente diferenciada
  - LMA sin maduración
  - LMA con maduración
  - Leucemia mielomonocítica aguda
  - Leucemia monoblástica y monocítica agudas

Leucemia eritroide aguda
Leucemia aguda megacarioblástica
Leucemia basofílica aguda
Panmielosis aguda con mielofibrosis
Sarcoma mieloide
Proliferaciones mieloides relacionadas con el síndrome de Down
Neoplasias mieloides con predisposición de la línea germinal
Neoplasia de células blásticas dendríticas plasmacitoides
Leucemias agudas de linaje ambiguo

Neoplasias mieloproliferativas crónicas

Las neoplasias mieloproliferativas crónicas tienen su origen en una célula madre hematopoyética pluripotencial, por lo que suelen proliferar las tres series hematopoyéticas, aunque en distinto grado según el tipo. Las células malignas maduran adecuadamente, lo que conduce a un aumento en la médula ósea de granulocitos, eritroblastos o megacariocitos para producir en la sangre leucocitosis, poliglobulia o trombocitosis.

La leucemia mieloide crónica se caracteriza por una proliferación de la serie granulocítica. Se asocia a la traslocación t(9; 22)(q34; q11.2), de la cual resulta un derivativo del cromosoma 22 conocido como cromosoma *Philadelphia* o simplemente *Ph*, y a una fusión de los genes *BCR* y *ABL1*. La proteína resultante de esta fusión, con actividad tirosín-cinasa incrementada, es suficiente por sí sola para causar la leucemia, que responde a fármacos con actividad antitirosín-cinasa. Por todo ello, la leucemia mieloide crónica constituye el paradigma de la identificación y clasificación de las neoplasias mieloides, y como consecuencia las restantes neoplasias mieloproliferativas crónicas clásicas se conocen como *Philadelphia* o *Ph* negativas.

La policitemia vera se caracteriza por una proliferación principalmente de la serie roja, que se traduce en poliglobulia y síntomas relacionados. En la trombocitemia esencial prolifera la línea megacariocítica, que produce trombocitosis y clínicamente trombosis o, paradójicamente, hemorragia (las plaquetas aumentadas en número producen trombosis, pero además no funcionan adecuadamente, y causan también hemorragias). La mielofibrosis

primaria se caracteriza por una proliferación de las tres líneas hematopoyéticas o panmielosis, junto con una producción anómala y exagerada de tejido conectivo que da lugar a la fibrosis medular intensa.

Otras neoplasias mieloproliferativas crónicas son muy poco frecuentes e incluyen la leucemia neutrofílica crónica y la leucemia eosinofílica crónica.

La clasificación de la OMS de las neoplasias mieloides comprende también las mastocitosis y, debido a sus características clínico-biológicas distintivas, la última revisión las considera una categoría independiente, por lo que han dejado de incluirse entre las neoplasias mieloproliferativas crónicas.

Las neoplasias mieloides y linfoides que cursan con eosinofilia y algunos reordenamientos genéticos concretos son extremadamente raras y, debido a la asociación altamente específica entre los aspectos clínico-citológicos y genético-moleculares, estas enfermedades forman un capítulo separado.

Síndromes mielodisplásicos

Los síndromes mielodisplásicos son también enfermedades clonales de las células madre hematopoyéticas en que la hematopoyesis es ineficaz y, además, está incrementada la apoptosis o muerte celular programada. Por ello, los síndromes mielodisplásicos tienen característicamente una médula ósea rica que contrasta con las citopenias periféricas, y los precursores hematopoyéticos muestran signos dismórficos. Además, puede existir una proporción pequeña de células blásticas, siempre inferior al 20% de la celularidad medular (si es superior, se establece el diagnóstico de leucemia aguda). Algunas alteraciones citogenéticas se encuentran con frecuencia en la médula ósea de los pacientes con mielodisplasia, sobre todo trisomía 8 y deleciones de 5q, 7q, y 20q; estas alteraciones forman parte del diagnóstico y la clasificación de los síndromes mielodisplásicos y tienen implicaciones pronósticas. La clasificación de estos síndromes se basa en las líneas hematopoyéticas afectas (eritroide, granulocítica y megacariocítica), el porcentaje de blastos en la médula ósea y las alteraciones citogenéticas.

Neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas

Son poco frecuentes y presentan una combinación de alteraciones mieloproliferativas (leucocitosis, trombocitosis, esplenomegalia) y mielodisplásicas (citopenias), por lo que hasta hace pocos años se incluían en una de las dos categorías anteriores. La médula ósea es hipercelular y los precursores de una o varias de las tres líneas de la hematopoyesis muestran signos displásicos. La más característica de estas neoplasias es la leucemia mielomonocítica crónica, en la cual prolifera la serie gránulo-monocítica.

Leucemias mieloides agudas

Se originan en alguno de los progenitores hematopoyéticos y conducen a una proliferación de células inmaduras o blásticas, que crecen de manera incontrolada e invaden la médula ósea. Esta infiltración blástica impide el crecimiento y maduración de los precursores hematopoyéticos normales, es decir, series granulocítica, eritroblástica y megacariocítica, por lo que los síntomas que presentan los pacientes son infecciones, anemia, hemorragias o una combinación de varios de ellos. Además, las células blásticas frecuentemente pasan a la sangre y provocan leucocitosis.

La médula ósea en las leucemias agudas suele ser hipercelular, con infiltración por células blásticas y, en consecuencia, disminución de la grasa y de los precursores normales. Por definición, la infiltración blástica debe ser igual o superior al 20% de la celularidad medular.

El conocimiento actual sobre la leucemogénesis indica que se trata de un proceso en diversos pasos o escalones. Una primera alteración genética adquirida afectaría a factores de transcripción e impediría la maduración de la célula hematopoyética, y una segunda anomalía genética promovería la supervivencia y proliferación de la clona neoplásica.

Clásicamente, las leucemias agudas se clasificaban atendiendo al origen de la célula proliferante, que podía ser granulocítica, monocítica, eritroide, megacariocítica o diferentes combinaciones de las anteriores. Dicho origen se establecía sobre la base de criterios morfológicos y citoquímicos de los blastos. En los últimos años se han reconocido diversas anomalías genéticas recurrentes en las células leucémicas que, de manera constante y característica, se asocian a aspectos clínicos, morfológicos e inmunofenotípicos, análogamente a lo que ocurre con la leucemia mieloide crónica. Ello ha dado lugar al establecimiento de entidades clínico-

patológico-genéticas que tienen gran importancia pronóstica. Por ello, la clasificación actual de las leucemias mieloides agudas tiene una primera parte en la que se adjudica cada categoría según las anomalías genéticas recurrentes, y una segunda en la que se mantiene la clasificación morfológica para los casos en que, con las técnicas actuales, no se detecta ninguna de estas alteraciones.

Algunas neoplasias mieloides, particularmente leucemias mieloides agudas y síndromes mielodisplásicos, aparecen en pacientes con mutaciones en la línea germinal, ya sean heredadas o *de novo*. La mayoría de ellas ocurren en la infancia, en el marco de síndromes hereditarios bien definidos como la anemia de Fanconi. La última clasificación de la OMS las recoge en una categoría separada.

Algunos tipos de leucemia, como las transformaciones agudas de los síndromes mielodisplásicos, las leucemias agudas secundarias a tratamientos de radio- o quimioterapia y las neoplasias mieloides en pacientes con síndrome de Down, también tienen apartados separados debido a sus características especiales. Asimismo, tanto la neoplasia de células blásticas dendríticas plasmacitoides como las leucemias agudas de linaje ambiguo, básicamente las muy indiferenciadas y las que presentan simultáneamente características mieloides y linfoides, forman un capítulo separado.

Bibliografía especial

Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood 2016;127:2391-405.

Neoplasias linfoides

La clasificación de las neoplasias linfoides ha tenido una evolución histórica compleja y se ha modificado con el tiempo según el concepto que se ha tenido de estas enfermedades en cada momento histórico. La actual *clasificación de la OMS* (cuadro 205-2) de las neoplasias hematopoyéticas constituye un enorme esfuerzo colectivo de patólogos y clínicos de todo el mundo para llegar a una propuesta de consenso relevante que superara los históricos conflictos en la interpretación de estas neoplasias. Esta clasificación recoge una serie de entidades clínico-patológicas bien definidas en las que se integran aspectos morfológicos, fenotípicos, genéticos y moleculares asociados con características clínicas precisas (tablas 205-1 y 205-2).

Cuadro 205-2 Clasificación de las neoplasias linfoides de la OMS (2016)

Neoplasias linfoides de células precursoras

Linfoma/leucemia linfoblástico de células B
Linfoma/leucemia linfoblástico de células T

Neoplasias de células B maduras*

Leucemia linfática crónica/linfoma linfocítico
Leucemia prolinfocítica de células B
Linfoma de células B de la zona marginal esplénica
Tricoleucemia
Linfoma linfoplasmocítico/macroglobulinemia de Waldenström
Mieloma de células plasmáticas/plasmocitoma extraóseo
Linfoma de zona marginal extraganglionar del tejido linfoide asociado a mucosa (linfoma MALT)
Linfoma de la zona marginal ganglionar
Linfoma folicular

Linfoma primario cutáneo centrofolicular
Linfoma de células del manto
Linfoma difuso de células B grandes, no especificado
Linfoma de células grandes B rico en células T e histiocitos
Linfoma primario de células B grandes del sistema nervioso central
Linfoma primario cutáneo de células B grandes de tipo extremidades inferiores
Granulomatosis linfomatoide
Linfoma primario mediastínico de células B grandes
Linfoma intravascular de células grandes B
Linfoma plasmablástico
Linfoma primario de cavidades
Linfoma B de alto grado (sin/con doble *hit*)
Linfoma de Burkitt

Neoplasias de células T y células NK maduras*

Leucemia prolinfocítica de células T
Leucemia linfocítica de células T grandes granulares
Proceso linfoproliferativo de células NK granulares
Leucemia agresiva de células NK
Leucemia/linfoma de células T del adulto
Linfoma extraganglionar de células NK/T de tipo nasal
Linfoma de células T asociado a enteropatía
Micosis fungoide
Síndrome de Sézary
Síndromes linfoproliferativos CD30 positivos primarios cutáneos
    Papulosis linfomatoide
    Linfoma de células grandes anaplásico, primario cutáneo
Linfoma primario cutáneo de células T γ-δ
Linfoma de células T periférico, no especificado
Linfoma de células T angioinmunoblástico
Linfoma de células grandes anaplásico, ALK+
Linfoma de células grandes anaplásico, ALK−

Linfoma de Hodgkin

Linfoma de Hodgkin clásico
- Linfoma de Hodgkin clásico esclerosis nodular
- Linfoma de Hodgkin clásico rico en linfocitos
- Linfoma de Hodgkin clásico celularidad mixta
- Linfoma de Hodgkin clásico depleción linfocítica

Linfoma de Hodgkin con predominio linfocítico nodular

---

* Sólo se incluyen las categorías más importantes.

Tabla 205-1

Inmunofenotipo de los linfomas B

	TdT	CD79	CD20	CD5	CD43	CD10	CD23	CICLINA D1	IgS	IgD	IgC
Linfoblástico	+	+	−	−	−/+	+	−	−	−	−	−
LLC	−	+	−/+	+	+	−	+	−	+	−/+	−
Linfoplasmocítico	−	+	+	−	−	−	−	−	−/+	−	+
De células del manto	−	+	+	+	+	−	−	+	++	+	−
Folicular	−	+	+	−	−	+	−	−	++	−	−
MALT	−	+	+	−	−/+	−	−	−	++	−	−/+
LZMB	−	+	+	−	−	−	−	−	++	+	−/+
Células grandes	−	+	+	−	−	−/+	−	−	++	−	−/+
Burkitt	−	+	+	−	−	+	−	−	−/+	−	−

IgC: inmunoglobulinas de citoplasma; IgS: inmunoglobulinas de superficie; LLC: linfoma linfocítico/leucemia linfática crónica; LZMB: linfoma de la zona marginal esplénica; MALT: linfoma del tejido asociado a mucosa/linfoma de la zona marginal.

Tabla 205-2

Alteraciones citogenéticas y moleculares en síndromes linfoproliferativos

Linfoma	Alteración genética	Genes alterados
LLC	Deleción 11q21-23 Deleción 13q14.3 Deleción 17p13 Trisomía 12	*ATM*, *BIRC3* miR-16-1, miR15a *TP53*
Células del manto	t(11; 14)(q13; q32)	IGH/*CND1*
Folicular	t(14; 18)(q32; q21)	IGH/*BCL2*
MALT	t(11; 18)	*BIRC3-MALT1*
	t(14; 18)	IGH/*MALT1*
	t(1; 14)	IGH/*BCL10*
	t(3; 14)	IGH/*FOXP1*
Burkitt	t(8; 14)(q24; q32)	IGH/*MYC*
Células grandes-B	t(14; 18) 30% casos	IGH/*BCL2*
	t(3q27)	BCL6 (traslocado con varios *partners*)
LACG	t(2; 5)(p13; q35)	*NPM-ALK*
	t(2p13)	Variantes *ALK*

LACG: linfoma anaplásico de células grandes; LLC: linfoma linfocítico/leucemia linfática crónica; MALT: linfoma del tejido asociado a mucosa.

La clasificación de la OMS de las neoplasias linfoides se basa fundamentalmente en la naturaleza de la célula linfoide proliferante y su estadio de diferenciación. De esta manera, las neoplasias linfoides se clasifican en tres grandes grupos: las derivadas de linfocitos B, las derivadas de linfocitos T y NK, y un grupo englobado bajo el concepto de *linfoma de Hodgkin.* Las neoplasias de linfocitos B y T/NK se subdividen a su vez en dos grandes categorías: las leucemias/linfomas linfoblásticos originados en células linfoides inmaduras procedentes de los compartimentos centrales (médula ósea o timo) y las neoplasias linfoides de células periféricas en las que proliferan linfocitos efectores localizados habitualmente en los compartimentos periféricos (ganglios linfáticos y tejidos linfoides extraganglionares). El diagnóstico de estas enfermedades es complejo y, en la mayoría de las ocasiones, requiere una aproximación

integrada que combine el estudio morfológico de células y tejidos, el análisis del perfil fenotípico y las alteraciones genéticas y moleculares.

Neoplasias de células B

Leucemia/linfoma linfoblástico de células B

Estas neoplasias surgen de células linfoides B inmaduras, probablemente localizadas en la médula ósea, y afectan fundamentalmente a niños o adultos jóvenes. Tienen un curso agresivo, pero son potencialmente curables con quimioterapia adecuada. El 80% se presenta en forma de leucemia aguda y el resto aparece con afección predominante en tejidos en forma de linfomas linfoblásticos. Las células son de tamaño intermedio con morfología blástica y expresan marcadores de línea B iniciales (CD19, CD79a, PAX5) y la enzima TdT (transferasa terminal de dinucleótidos) presente en todas las células linfoides inmaduras.

Leucemia linfática crónica/linfoma linfocítico de células pequeñas

Es una neoplasia de linfocitos B maduros derivada de linfocitos que han estado en contacto con un antígeno y tienen gran capacidad circulante. La leucemia linfática crónica y el linfoma linfocítico constituyen la misma entidad. El término *leucemia linfática crónica* se utiliza cuando la enfermedad se presenta con cifras de linfocitos monoclonales superiores a 5×10^9/L en la sangre con el fenotipo característico descrito más adelante. El término *linfoma linfocítico* se reserva para los raros casos que se presentan clínicamente con linfadenopatía o enfermedad en tejidos sin evidencia de enfermedad en la sangre o con un número de linfocitos monoclonales inferior a 5×10^9/L. Morfológicamente, los linfocitos neoplásicos son pequeños con escaso citoplasma, núcleos de cromatina cuarteada y nucléolos poco evidentes. Las células en la sangre periférica, los ganglios linfáticos y otros tejidos afectos son similares. La infiltración celular de los ganglios linfáticos es difusa, con la presencia de una peculiar agrupación de las células proliferantes más grandes y con nucléolos evidentes en los llamados *centros de proliferación.* El fenotipo es B con coexpresión de CD23 y del antígeno de línea T CD5. Las inmunoglobulinas de superficie

suelen ser muy débiles y de tipo IgM o IgM+D. Los antígenos de línea B CD20 y CD22 se expresan de forma débil.

Desde el punto de vista molecular se distinguen dos grupos con una importante relevancia clínica basándose en la existencia o ausencia de hipermutaciones en el gen de las Ig. Los dos tipos tienen un perfil de expresión global detectado mediante *microarrays* relativamente similar a la de una célula de memoria. Estos hallazgos sugieren que las dos formas de esta enfermedad con gen de las inmunoglobulinas no mutado o hipermutado podrían derivar de un linfocito que ha estado en contacto con un antígeno dentro o fuera del centro germinal del folículo linfoide, respectivamente, ya que es dentro del centro germinal donde la célula linfoide sufre hipermutaciones del gen de las inmunoglobulinas para generar anticuerpos de alta afinidad. Recientemente, estudios epigenéticos han sugerido que existen tres subtipos de la enfermedad con perfiles relacionados con células linfoides *naïve*, células memoria o células con un perfil intermedio. Estos tres subtipos también parecen tener un pronóstico desfavorable, favorable o intermedio, respectivamente. Algunas alteraciones genéticas como la trisomía 12 (15%-25%) y deleciones de 13q13-14 (30%-40%) son relativamente frecuentes en esta neoplasia, pero no influyen de una forma importante en la evolución de la enfermedad. Las defecciones de 11q22-24 (10%-25%) donde se halla el gen *ATM*, y 17p13 (5%-10%) asociado a inactivación del gen *TP53* son menos frecuentes, pero se asocian a una peor evolución de la enfermedad. Los nuevos estudios genómicos han detectado mutaciones somáticas en múltiples genes de diversas vías metabólicas. Las más frecuentes son la vía de *NOTCH1*, procesamiento del RNA *(SF3B1, XPO1)*, respuesta al daño del DNA *(ATM, TP53, POT1)* y vías de regulación de la inflamación, entre otras *(MYD88)*. La detección de mutaciones de *TP53* y las deleciones de 17p son importantes en la práctica clínica en el momento en el que se requiere tratamiento para determinar los fármacos más adecuados.

Algunos casos se transforman clínica- y morfológicamente en formas muy agresivas de linfomas de células grandes con un importante acortamiento de la supervivencia (síndrome de Richter). Se han descrito mutaciones del gen *TP53* y deleciones homocigotas del gen *CDKN2A*, así como mutaciones de *NOTCH1* asociadas a peor respuesta al tratamiento y a la transformación a linfoma de células grandes.

Linfoma linfoplasmocítico

El linfoma linfoplasmocítico se caracteriza por una proliferación difusa de linfocitos pequeños con diferenciación plasmocitoide en médula ósea, ganglios, hígado y bazo. Las células carecen de inmunoglobulina de superficie, pero tienen gran cantidad de Ig citoplásmica. El curso es indolente. Un grupo de estos pacientes tienen componente M en el plasma (paraproteína de tipo IgM) y pueden presentar síndrome de hiperviscosidad (macroglobulinemia de Waldenström). Más del 90% de estos tumores tienen mutaciones activantes en *MYD88* y un 40% en *CXCR4*, estas últimas asociadas a peor respuesta al tratamiento.

Linfoma de células del manto

Constituye el 5%-10% de todos los linfomas. La mayoría de los casos derivan de células B *naïve* localizadas en los folículos primarios o en el manto del folículo linfoide secundario, pero hay casos derivados de células que han pasado por el centro germinal. Se caracteriza por una proliferación difusa o vagamente nodular de linfocitos pequeños o intermedios de núcleo hendido sin nucléolo evidente y poco citoplasma, que crece en el manto del folículo y ahoga los centros germinales normales. Se ha descrito una variante blastoide con células más grandes y con mayor índice proliferativo. Fenotípicamente, expresan IgM/IgD de superficie y antígenos de línea B con coexpresión de CD5. CD23 y CD10 son negativos. Genéticamente, la mayoría de estos tumores tienen la traslocación t(11;14)(q13;q32), que conlleva la activación del oncogén ciclina D1; de esta forma, su detección es un elemento diagnóstico muy importante, ya que esta ciclina D1 no se expresa en ningún otro tipo de linfoma ni célula linfoide normal. Estos tumores también expresan el factor de trascripción SOX11, que tampoco se expresa en ningún otro linfoma B de células pequeñas y confiere características de agresividad a las células tumorales. La respuesta al tratamiento y el pronóstico son poco favorables y la forma blastoide, con frecuentes mutaciones del gen *TP53, NOTCH1/2* o deleciones de *CDKN2A*, tiene peor pronóstico. Recientemente se ha identificado una forma indolente de este linfoma denominada variante leucémica no nodal por su presentación leucémica sin adenopatías y ocasionalmente esplenomegalia.

Estos casos también tienen la t(11;14) pero no expresan SOX11. Estos pacientes pueden no necesitar tratamiento durante muchos años.

Linfoma folicular

Constituyen el 25%-30% de los linfomas en las poblaciones occidentales. Se originan en células del centro germinal del folículo y se caracterizan por una proliferación de sus dos componentes celulares más importantes, centrocitos (células pequeñas hendidas) y centroblastos (células grandes no hendidas), en proporciones variables. Los linfomas foliculares crecen con un patrón nodular que imita el centro germinal del folículo y, cuando progresan, el crecimiento se hace más difuso. También puede existir una transformación a linfoma de células grandes que se asocia a peor pronóstico. El linfoma folicular expresa antígenos de línea B con coexpresión de CD10. Un 70%-80% de los casos tienen la traslocación t(14; 18)(q32; q21), con reordenamiento y activación del gen que codifica la proteína antiapoptótica BCL2. Este linfoma afecta a adultos, suele estar diseminado al diagnóstico, con afección de ganglios, bazo y médula ósea, y tiene un curso indolente pero no curable. Estudios genómicos han mostrado mutaciones frecuentes en genes reguladores de la cromatina *(EZH2, KMT2D, CREBB)* en fases iniciales de la enfermedad.

Linfomas de la zona marginal. Linfomas del tejido linfoide asociado a mucosa

Estos linfomas parecen derivarse de células B de memoria que se localizan en la zona marginal del folículo linfoide con gran capacidad para diferenciarse a célula plasmática. Estos tumores se desarrollan habitualmente en territorios extraganglionares, asociados en general a mucosas (tejido linfoide asociado a mucosa o MALT, del inglés *mucosa associated lymphoid tissue*). La localización más frecuente es el tubo digestivo y, particularmente, el estómago. Otros territorios en los que aparecen estos linfomas son glándulas salivales, tiroides, pulmón, conjuntiva y piel, entre otros. En general se observa una proporción variable de tres tipos de células: linfocitos centrocitoides (células con núcleo hendido pero con más citoplasma), linfocitos con citoplasma claro (células B monocitoides), células plasmáticas. Todas estas células crecen alrededor

de folículos linfoides reactivos y respetan el manto y el centro germinal; también infiltran y destruyen selectivamente el epitelio adyacente, para producir la llamada *lesión linfoepitelial*, muy característica de estos linfomas (v. fig. 211-5). Expresan Ig de superficie (IgM o G, pero IgD es negativa) y antígenos B con negatividad para CD5, CD10 y CD23. Recientemente se han identificado cuatro traslocaciones asociadas a este tipo de linfomas, t(11;18), t(1;14), t(14;18) y t(3;14) que generan el gen quimérico *API2-MLT1* y activan los genes *BCL-10*, *MLT1* y *FOXP1*, respectivamente.

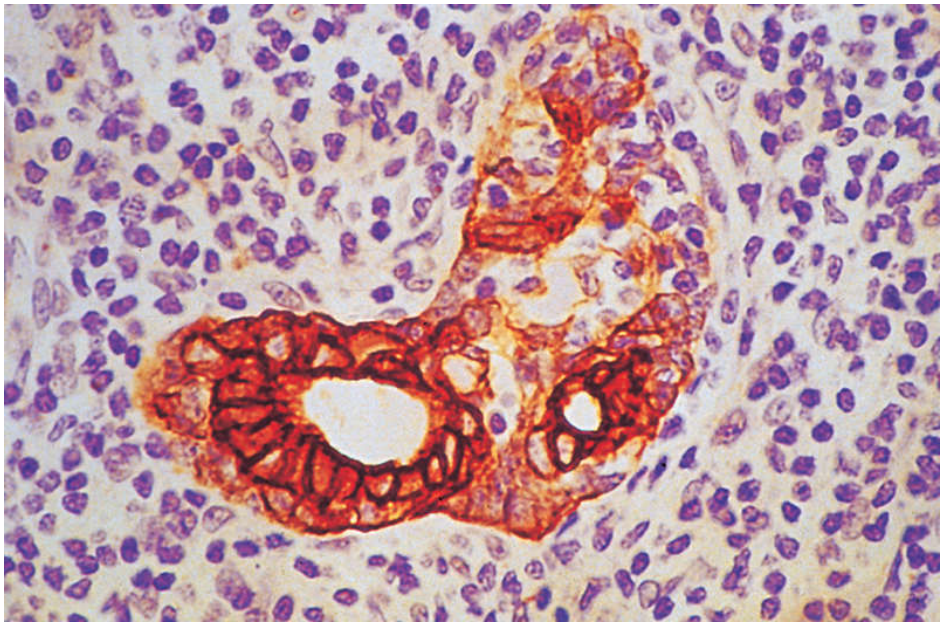


FIGURA 211-5 Linfoma del tejido linfoide asociado a mucosa (MALT) gástrico. Se observa una típica lesión linfoepitelial con destrucción de una glándula por linfocitos atípicos. La sección ha sido teñida inmunohistoquímicamente con un anticuerpo anticitoqueratina que resalta la estructura glandular. (Inmunoperoxidasa, ×250.)

Estos linfomas parecen surgir en territorios en los que previamente ha existido una inflamación crónica inducida por causas infecciosas o inmunológicas. Así, los gástricos surgen sobre gastritis crónicas secundarias a la infección por *Helicobacter pylori*, los de glándula salival suelen estar asociados a síndrome de Sjögren y los de tiroides, a tiroiditis autoinmune. El estímulo antigénico parece crucial para el desarrollo y el mantenimiento

de estos linfomas, ya que el tratamiento antibiótico que erradica *H. pylori* se asocia a la regresión del linfoma. Tienen un curso indolente, responden a tratamientos locales y tienden a recaer en territorios extraganglionares incluso años después del primer diagnóstico. Sin embargo, los tumores con las traslocaciones descritas no responden al tratamiento de *H. pylori*.

Algunos linfomas de la zona marginal con idénticas características que los extraganglionares aparecen en ganglios linfáticos. Tienen morfología y fenotipo relativamente similares, pero carecen siempre de las traslocaciones cromosómicas mencionadas. En un 40%-50% de los pacientes, un linfoma de zona marginal diagnosticado en un ganglio linfático se corresponde con un linfoma extraganglionar que ha pasado desapercibido.

Linfoma de la zona marginal esplénica

Este linfoma se caracteriza por presentar una gran esplenomegalia con afección casi constante de la médula ósea y linfocitos circulantes que tienen prolongaciones citoplásmicas de tipo velloso. Se observa una expansión nodular de la pulpa blanca esplénica con borramiento de las estructuras foliculares. Expresan antígenos de línea B con IgM e IgD. Se comportan de forma indolente, pero pueden transformarse en un linfoma de células grandes. Se han detectado mutaciones de *NOTCH2*, *KLF2* y genes de la vía de *NFkB* en un gran número de estos tumores.

Linfoma difuso de células grandes de línea B

Constituye el 30%-40% de los linfomas de los adultos. Morfológicamente se caracteriza por la proliferación de células linfoides grandes de tipo centroblasto o inmunoblasto. Tiene un alto índice proliferativo. Expresa antígenos de diferenciación B y puede presentar Ig citoplásmicas. Molecularmente se distinguen dos grandes subtipos: uno derivado de células del centro germinal del folículo con reordenamiento del gen *BCL2* en un 30% de los casos y otro similar a células linfoides B activadas con activación de la vía de *NFkB*. Estos últimos tienen peor pronóstico. El curso es agresivo con masas de crecimiento rápido y frecuente sintomatología clínica. Un 40% de los casos tiene afección extraganglionar.

Un subtipo especial es el *linfoma de células grandes de fenotipo B, primario del mediastino*. Parece que se origina en células B de la médula

tímica. Se caracteriza por una proliferación de linfocitos grandes, a veces con citoplasma claro, acompañados frecuentemente de fibrosis. El fenotipo es B, pero carecen de expresión de Ig. Otros subtipos poco frecuentes de linfomas B de células grandes son *linfoma intravascular* y *linfoma primario de cavidades.* El primero se caracteriza por una proliferación de linfocitos B grandes en el interior de los vasos sanguíneos. No suele existir expresión leucémica. Afecta al SNC y la piel, pero también a riñón, pulmón e hígado, entre otros. El curso es muy agresivo con fallo multiorgánico y frecuentemente el diagnóstico sólo se puede establecer en la autopsia. El *linfoma primario de cavidades* aparece fundamentalmente en enfermos con infección por el HIV. Se presenta en forma de derrames serosos en ausencia de masa tumoral, adenopatías, organomegalias o invasión medular. Las células son grandes con diferenciación plasmocelular. El fenotipo suele ser negativo para marcadores de línea B, pero con marcadores de célula plasmática (CD38, CD138) y reordenamiento del gen de la cadena pesada de las Ig. Es constante la presencia del herpes virus humano tipo 8 (HVH-8).

Los enfermos inmunodeprimidos pueden desarrollar también un *linfoma plasmablástico* que se caracteriza por una morfología de célula linfoide grande tipo inmunoblástico pero con un fenotipo de célula plasmática, ausencia de anfígenos de línea B madura (CD20 y CD79a) y expresión de CD138. Estos linfomas aparecen en territorios extraganglionares, frecuentemente mucosa oral y tracto digestivo, y las células están infectadas por el EBV. Tienen mal pronóstico.

Los linfomas de células grandes primarios de la piel tienen una personalidad propia con características clínico-patológicas distintivas. Existen dos formas más comunes: *linfoma de células centrofoliculares* y *linfoma de células grandes de tipo extremidad inferior.* El primero aparece en la región de la cabeza, el cuello y el tronco. Morfológicamente tiene una población variable de células linfoides B grandes entremezcladas con una población de células B más pequeñas y linfocitos T reactivos. Fenotípicamente expresa antígenos de línea B y marcadores de centro germinal como CD10 y BCL6. La proteína antiapoptótica BCL2 es negativa. Estos tumores parecen originarse en linfocitos de centro germinal del folículo linfoide. El curso evolutivo de los pacientes es muy indolente y únicamente requieren tratamiento local. El *linfoma de células grandes de*

tipo extremidad inferior recibe este nombre por su aparición preferentemente en esta localización. Está constituido por una proliferación monótona de células linfoides B grandes que expresan BCL-2 y antígenos de célula linfoide B activada como IRF4, pero son negativas para marcadores de centro germinal como CD10 o BCL6. El curso clínico es muy agresivo con diseminación extracutánea relativamente rápida.

Linfoma de Burkitt

El linfoma de Burkitt es una neoplasia de linfocitos maduros derivados del centro germinal del folículo linfoide que tienen un crecimiento muy rápido y una evolución agresiva, pero que responde muy bien a los protocolos de tratamiento actuales con una alta tasa de curaciones. Existe una forma endémica en países africanos con afección frecuente en maxilar y órbita. La forma esporádica en los países occidentales tiene una presentación predominantemente abdominal. Este tipo de linfoma aparece también en pacientes inmunodeprimidos, asociado particularmente al HIV. El EBV se detecta en un 40% de las formas esporádicas en pacientes inmunocompetentes y en la práctica totalidad de los casos endémicos o asociados a inmunodeficiencia. Se caracteriza por una proliferación difusa de células de tamaño intermedio con núcleos redondeados o poligonales, cromatina fina y presencia de varios nucléolos. Es muy característica la presencia del denominado *patrón de cielo estrellado* determinado por numerosos histiocitos con fagocitosis de elementos apoptóticos. Es una de las neoplasias con mayor índice proliferativo. Puede presentarse en forma leucémica aguda. Genéticamente se caracteriza por presentar la traslocación t(8;14) que implica al oncogén *MYC* con diferentes puntos de ruptura del cromosoma 8 entre las formas endémica y esporádica. Son frecuentes mutaciones en genes que controlan la proliferación celular del centro germinal como *ID3* y *TCF3*.

Neoplasias de células T y de células NK

Leucemia/linfoma linfoblástico de células T

Estas neoplasias surgen sobre células linfoides T inmaduras, probablemente localizadas en la médula ósea o el timo. Son neoplasias infantiles o de

adultos jóvenes. Se presentan frecuentemente en forma de leucemia aguda. La presencia de una masa mediastínica anterior de rápido crecimiento y la afección del SNC son frecuentes. Morfológicamente son indistinguibles de los linfomas linfoblásticos de fenotipo B. Expresan TdT y antígenos de línea T. Pueden mostrar positividad a CD1. También pueden expresar de forma aislada o conjunta CD4 y CD8.

Linfomas T periféricos

Constituyen el 10%-15% de los linfomas en los países occidentales y algunos tipos son más frecuentes en el Extremo Oriente y entre los nativos americanos. Están constituidos por un grupo diverso de neoplasias con morfología y presentaciones clínicas diferentes. En líneas generales, los linfomas T periféricos ganglionares derivan de linfocitos CD4 positivos, mientras que los extraganglionares no cutáneos suelen originarse en células T con actividad citotóxica o células NK.

El *linfoma de células NK/T extraganglionar de tipo nasal* se presenta característicamente en la mucosa nasal y otras estructuras de la línea mediofacial con diseminación frecuente a la piel y otros territorios extraganglionares. Está constituido por una proliferación de células NK y, menos frecuentemente, T, con actividad citotóxica en las que siempre se detecta el EBV. Las células infiltran estructuras vasculares de forma angiocéntrica y producen necrosis. Existe una *leucemia de células NK/T*, clínicamente muy agresiva, caracterizada por expresión en sangre periférica e infiltración hepatoesplénica, ganglionar y cutánea. También se encuentra el EBV en las células neoplásicas. Estas neoplasias, aunque aparecen en personas occidentales, son más frecuentes en la población asiática de Extremo Oriente y en la población nativa americana, lo que sugiere que pueda estar asociada a una cierta predisposición genética.

Una forma peculiar de neoplasia linfoide T es la *leucemia/linfoma T del adulto*, que se asocia a la infección de las células neoplásicas por el virus HTLV-I (virus I de la leucemia T humana) y se manifiesta en forma de enfermedad leucémica y afección ganglionar. El curso evolutivo es variable, con formas indolentes y otras más agresivas. Estas neoplasias son endémicas en las islas del sur del Japón y en zonas andinas de Sudamérica.

Existe un *linfoma T asociado a enteropatía* que aparece en enfermos con antecedentes de enfermedad celíaca y parece originarse en linfocitos T intraepiteliales del intestino. Morfológicamente es heterogéneo, con un espectro que va desde linfocitos pequeños irregulares hasta linfocitos grandes pleomorfos. Puede existir una marcada infiltración por eosinófilos.

Otros tipos infrecuentes de linfomas T periféricos extraganglionares son el *linfoma T subcutáneo, seudopaniculítico* y el *linfoma T hepatoesplénico*. El primero se presenta en adultos en forma de nódulos subcutáneos seudopaniculíticos constituidos por una infiltración de linfocitos T, generalmente CD8 citotóxicos, que destruye el panículo adiposo. El curso clínico es variable y puede complicarse con la aparición de síndrome hemofagocítico. El *linfoma T hepatoesplénico* se origina frecuentemente en linfocitos T con receptor antigénico de tipo γ/δ. Aparece en personas jóvenes y sigue un curso agresivo con insuficiencia hepática, invasión medular pero ausencia de linfadenopatías. Las células neoplásicas expresan CD3, pero no CD4 o CD8. Una alteración genética asociada a este linfoma es el isocromosoma 7q. Recientemente se han descrito mutaciones de *STAT5B.*

La *micosis fungoides* es el proceso linfoproliferativo maligno T más frecuente de la piel. Se presenta en forma de múltiples placas o nódulos con eritrodermia generalizada o sin ella. La afección ganglionar, si aparece, es tardía en la evolución de la enfermedad. El *síndrome de Sézary* es la fase leucémica de la misma. Se observa una infiltración dérmica epidermotropa de células T con grandes irregularidades nucleares que expresan antígenos de línea T, si bien es frecuente la pérdida de CD7, y con positividad para CD4.

El *linfoma T periférico no especificado* se suele presentar con linfadenopatía generalizada, estadios avanzados (75% en estadio IV) y manifestaciones variables de prurito y eosinofilia. El curso es agresivo. Presenta una gran variabilidad citológica con irregularidades nucleares y un frecuente acompañamiento de células reactivas como histiocitos y eosinófilos y proliferación vascular.

El *linfoma T angioinmunoblástico* se presenta con linfadenopatía generalizada, erupción cutánea, fiebre e hipergammaglobulinemia. Se observa una proliferación polimorfa de linfocitos T, incluidos los inmunoblastos T, junto con gran proliferación de vénulas poscapilares y

células foliculares dendríticas. Curiosamente, este linfoma suele tener asociada una población proliferante de células B grandes positivas para el EBV. Son frecuentes las mutaciones en los genes *RHOA* e *IDH2*.

Un linfoma T peculiar es el denominado *linfoma anaplásico de células grandes ALK positivo*. Se caracteriza por una proliferación de células grandes pleomórficas de fenotipo T o nulo, pero constantemente expresan el antígeno de activación CD30. Las células tienden a crecer en los sinusoides ganglionares y a veces se confunden con metástasis de carcinomas. Estos tumores se caracterizan genéticamente por la t(2;5) que produce un gen quimérico con la fusión de parte de los genes *ALK* (cinasa del linfoma anaplásico) y *NPM* (nucleofosmina). El gen *NPM-ALK* únicamente existe y se expresa en estos linfomas, por lo que es de gran utilidad diagnóstica, ya que se puede detectar fácilmente mediante técnicas inmunohistoquímicas. Estos linfomas aparecen predominantemente en niños o adultos jóvenes y tienen una evolución más indolente que el resto de los linfomas T periféricos, con buena respuesta al tratamiento. El LACG ALK+ sistémico debe distinguirse del *LACG CD30 + primario cutáneo,* que suele mantenerse limitado a la piel, aunque puede presentar recaídas, y no presenta la t(2; 5). Existen formas de LACG negativos para la proteína ALK que ocurren en personas de edad más avanzadas y tienen un pronóstico significativamente peor.

Linfoma de Hodgkin

Este tumor se caracteriza por la expansión de células linfoides activadas con morfología y fenotipo peculiares, acompañadas de una celularidad de tipo inflamatorio reactivo muy abundante. La clasificación de la OMS reconoce dos grandes formas de linfoma de Hodgkin (LH): la clásica, con cuatro subtipos (esclerosis nodular, rica en linfocitos, celularidad mixta y depleción linfocítica), y la de predominio linfocítico nodular o paragranuloma nodular. Aunque durante mucho tiempo la naturaleza de la célula neoplásica fue desconocida, el reconocimiento de esta célula como un linfocito B peculiar ha permitido caracterizar este proceso como un linfoma.

Linfoma de Hodgkin clásico

El diagnóstico de la forma clásica del LH se establece por el hallazgo de la célula de Reed-Sternberg (R-S) acompañada de células inflamatorias reactivas. La célula R-S es una célula gigante con un amplio citoplasma anfófilo y núcleos bilobulados con grandes nucléolos centrales. Estas células expresan los antígenos de activación CD30 y CD15, pero generalmente son negativas para el antígeno leucocitario común (CD45) y los antígenos de líneas B y T, aunque mantienen la expresión débil de factor de transcripción determinante de la línea B PAX5. En algunos casos, puede detectarse expresión de antígenos B como CD20 o CD79. Aunque las células tumorales tienen reordenamiento clonal del gen de la cadena pesada de las inmunoglobulinas, por razones no muy bien conocidas, tienen una disminución en la expresión de genes del programa de diferenciación B. En muchos casos, las células tumorales están infectadas por EBV.

Se reconocen cuatro subtipos de LH clásico atendiendo a la presencia de células de R-S o a alguna de sus variantes y la celularidad acompañante. La *esclerosis nodular* se presenta frecuentemente en el mediastino de mujeres jóvenes y se caracteriza por la presencia de una variante de la célula de R-S, denominada *célula lacunar,* que es mononucleada o multinucleada con un citoplasma claro que se retrae con facilidad para dejar un espacio claro alrededor del núcleo (laguna). El segundo aspecto morfológico característico de este subtipo es la presencia de fibrosis colágena que tiende a delimitar nódulos linfoides. La celularidad acompañante puede ser variable con predominio de células linfoides o una mezcla de células inflamatorias.

El subtipo de *LH clásico rico en linfocitos* se caracteriza por un borrado difuso de la arquitectura con presencia de ocasionales células de R-S que pueden ser difíciles de observar en el seno de una gran cantidad de linfocitos de aspecto maduro que son predominantemente de tipo T. Se presenta clínicamente en forma de linfadenopatía localizada. En el *LH de tipo celularidad mixta,* las células de R-S se acompañan de una mezcla de linfocitos, células plasmáticas, eosinófilos y polimorfonucleares. Se suelen ver formas mononucleares de las células R-S, que se denominan *células de Hodgkin.* Finalmente, el *LH de tipo depleción linfocítica* se suele presentar en estadios avanzados, frecuentemente retroperitoneales, y se caracteriza por una gran cantidad de células R-S y variantes mononucleares y muy

escasas células inflamatorias acompañantes. A veces se acompaña de fibrosis. El diagnóstico diferencial con otros linfomas puede ser difícil.

Linfoma de Hodgkin de predominio linfocítico nodular

Esta forma de LH, en clasificaciones previas, se ha denominado *paragranuloma nodular.* En estos casos no existen células de R-S clásicas. En su lugar aparecen células grandes con núcleos lobulados, pero de cromatina fina y nucléolos pequeños (células L-H). El fenotipo es diferente, ya que expresan constantemente antígenos de línea B, el antígeno epitelial de membrana (EMA), y pueden expresar inmunoglobulinas citoplásmicas. Son negativas para CD15 y el CD30 puede ser débil o negativo. El EBV es negativo. Estas células L-H aparecen en el seno de nódulos linfoides, generalmente con histiocitos, que parecen corresponder a folículos linfoides expandidos con presencia de células foliculares dendríticas. Estos hallazgos sugieren que podría tratarse de una neoplasia peculiar del folículo linfoide y que no guardaría una relación patogenética con el LH de tipo clásico. Clínicamente, también se comportan de forma diferente, con una presentación más localizada y un curso más indolente. Algunos casos pueden evolucionar a linfomas de células grandes.

Bibliografía especial

Küppers R, Engert A, Hansmann ML. Hodgkin lymphoma. *J Clin Invest*. 2012;122:3439–3447.

Pileri SA, Piccaluga PP. New molecular insights into peripheral T cell lymphomas. *J Clin Invest*. 2012;122:3448–3455.

Puente X, Bea S, Valdés-Mas R, Villamor N, Gutierrez-Abril J, Martin-Subero JI, et al. Integrated Genomic Analysis of Chronic Lymphocytic Leukaemia Reveals Recurrent Mutations in Non-Coding Regions. *Nature*. 2015;526:519–524.

Shaffer AL, Young RM, Staudt LM. Pathogenesis of human B cell lymphomas. *Annu Rev Immunol*. 2012;30:565–610.

Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016;127(20):2375–2390.

206

Neoplasias mieloproliferativas crónicas

F. Cervantes Requena

Generalidades

El término *neoplasias mieloproliferativas crónicas* incluye un conjunto de hemopatías con origen en una célula madre *(stem cell)* pluripotencial de la hematopoyesis que comparten características hematológicas, clínicas y evolutivas, fundamentalmente la leucemia mieloide crónica (LMC), la policitemia vera (PV), la trombocitemia esencial (TE) y la mielofibrosis primaria (MFP). Fue Dameshek quien acuñó en 1951 el término *síndromes mieloproliferativos crónicos* para integrar dichas entidades en una misma posición nosológica, idea que han confirmado los hallazgos de biología molecular.

Como se ha señalado, las citadas afecciones se originan en una célula madre pluripotencial de la hematopoyesis, común a las series granulocítica, eritroide, megacariocítica y, al menos, a algunos linfocitos. Ello explica que en todas exista una panmielosis, es decir, una proliferación excesiva de las tres series hematopoyéticas. Por otra parte, en todas puede observarse fibrosis de la médula ósea como fenómeno reactivo a la proliferación neoplásica. Esta última, debido al incremento del recambio celular que produce, determina la aparición frecuente de hiperuricemia y el aumento en los valores séricos de lactato-deshidrogenasa (LDH). Son, asimismo, comunes el incremento en las concentraciones séricas de vitamina B_{12} y sus proteínas transportadoras. Desde el punto de vista clínico, los individuos con neoplasias mieloproliferativas crónicas presentan a menudo esplenomegalia (debida a la metaplasia mieloide del bazo), trombosis o propensión a sufrir hemorragias (en relación con el funcionalismo anómalo de sus plaquetas). Además, no es raro observar la transformación de una entidad en otra. Así ocurre con la transición de la PV o la TE a mielofibrosis o de la TE a la PV. Por otra parte, estas entidades, en especial la LMC, tienden a evolucionar a leucemia aguda. Los estudios citogenéticos y de biología molecular permitieron diferenciar la LMC de las neoplasias mieloproliferativas crónicas cromosoma Philadelphia negativas, las cuales en una elevada proporción de los casos presentan la mutación V617F del gen *JAK2* en las células hematopoyéticas.

El origen clonal de las neoplasias mieloproliferativas crónicas se pudo demostrar gracias a los estudios del grupo de Fialkow sobre las variantes de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G-6-PD). De esta enzima, ligada al cromosoma X, existen dos isoenzimas, A y B. De acuerdo con la hipótesis de Lyon, en las mujeres heterocigotas para la G-6-PD se produciría, en una fase temprana del desarrollo embrionario, la inactivación de uno de los cromosomas X de cada célula. De esta forma, una célula determinada y toda su descendencia serían capaces de sintetizar un único tipo de isoenzima. Dicha inactivación ocurre al azar, pero, como resultado de ella, cada tejido queda constituido por un 50% de células con la isoenzima A y otro 50% con la B. Cuando una mujer heterocigota presenta una NMPC las células neoplásicas tienen una única isoenzima (A o B), a diferencia del resto de los tejidos, en los que la mitad de las células tiene la isoenzima A y la otra mitad la B, lo que permite deducir que la neoplasia se ha originado en una sola célula o, lo que es lo mismo, que es una proliferación clonal.

Bibliografía especial

Baxter EJ, Scott LM, Campbell PJ, East C, Fourouclas N, Swanton S, et al. Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders. Lancet 2005;365:1054-61.

Fialkow PJ. Clonal and stem cell origin of blood cell neoplasms. En: Lobue J, Gordon AS, Silber R, Muggia FM, eds. Contemporary hematology/oncology, Vol. 1. New York: Plenum Press; 1980. p. 1-46.

Leucemia mieloide crónica

Concepto

La leucemia mieloide crónica (LMC) es una neoplasia mieloproliferativa crónica con origen en una célula madre pluripotencial común a las tres series hematopoyéticas, si bien el cuadro clínico, biológico e histológico de la enfermedad se halla dominado por una intensa proliferación de la serie granulocítica en la médula ósea, la sangre periférica y otros órganos hematopoyéticos (sobre todo, el bazo). En casi todos los pacientes existe una anomalía cromosómica en los progenitores hematopoyéticos (el cromosoma Philadelphia o Ph) y en todos una alteración molecular (el oncogén *BCR/ABL*), lo que confiere a la LMC una gran personalidad. La enfermedad, dejada a su evolución o tratada de manera convencional, sigue un curso bifásico, con un período inicial o fase crónica, fácil de controlar, que tiende a evolucionar a otro final o crisis blástica, similar a una leucemia aguda, pero de peor pronóstico. En algunos pacientes, entre ambos períodos se intercala la denominada *fase de aceleración.* El empleo de los inhibidores de tirosín-cinasa ha hecho que esta evolución sea infrecuente en la actualidad.

Etiopatogenia y epidemiología

La etiología de la LMC se desconoce. Aunque esta enfermedad puede aparecer tras la exposición a radiaciones ionizantes o a ciertos agentes químicos, como el benceno, pocas veces existe un antecedente de este tipo. La presencia del cromosoma Ph no sólo en los precursores granulocíticos, sino también en los eritrocíticos, los megacariocíticos y los linfocitos B (y en algunos de los T), indica que el trastorno que origina la LMC radica en la célula madre común a todas las células hematopoyéticas. El estudio de las isoenzimas de la G-6-PD en mujeres heterocigotas para dicha enzima apoyaría esta hipótesis, ya que, mientras que en las células hematopoyéticas se detecta una única isoenzima, los fibroblastos y el resto de las células tienen tanto la isoenzima A como la B. Evidencia adicional del carácter clonal de la LMC la ha proporcionado el estudio cromosómico de pacientes

con mosaicismo sexual (es decir, con coexistencia de dos líneas celulares con diferente dotación cromosómica, p. ej., XY y XXY), ya que sólo presentan el cromosoma Ph en una de las líneas celulares del mosaico. El cromosoma Ph es un trastorno adquirido. Consiste en un cromosoma 22 de menor tamaño, debido a la pérdida de parte del material de sus brazos largos por traslocación al cromosoma 9.

El desarrollo de las técnicas de análisis molecular ha permitido reconocer que la traslocación entre los cromosomas 22 y 9 es recíproca, ya que el cromosoma 9 transfiere a su vez una pequeña porción de sus brazos largos al 22. Dicho material constituye el protooncogén *ABL* que, al unirse a la región *BCR (breakpoint cluster region)* del cromosoma 22, da origen al oncogén *BCR-ABL*. Este sintetiza un RNA mensajero quimérico, que codifica la síntesis de una proteína con actividad tirosín-cinasa aumentada (por lo general, la p210). Dicha proteína regula el crecimiento celular y parece ser la responsable de la transformación neoplásica de las células hematopoyéticas, hipótesis reforzada por estudios experimentales en ratones, en los cuales la incorporación del gen de la proteína p210 a las colonias hematopoyéticas y la posterior infusión de estas induce la aparición de una enfermedad similar a la LMC.

La LMC representa el 15%-20% del total de las leucemias y su incidencia en los países occidentales se estima en 1 caso por 100.000 habitantes y año. Debido a la eficacia terapéutica de los inhibidores de tirosín-cinasa, la supervivencia de los pacientes se ha alargado notablemente, lo que ha hecho que la prevalencia de la enfermedad vaya en aumento. La LMC aparece a cualquier edad, pero es más frecuente en las edades media y avanzada de la vida y rara en la infancia. La edad mediana de aparición es de 55-60 años y la incidencia máxima se da entre los 30 y los 70. Predomina ligeramente en varones.

Cuadro clínico

El diagnóstico de LMC se precede a veces de un período de varios meses en que los pacientes presentan síntomas inespecíficos (astenia, anorexia, pérdida de peso, febrícula, sudoración nocturna), atribuibles a un estado de hipermetabolismo provocado por el aumento del recambio granulocítico, o molestias por la esplenomegalia (dolores abdominales, sensación de

repleción posprandial, dolor agudo en el hipocondrio izquierdo irradiado al hombro y debido a infarto esplénico, y diarreas). Otras manifestaciones clínicas, como dolores óseos, hemorragias, crisis de gota, litiasis renal, priapismo o síntomas de leucostasis por hiperleucocitosis (cefalea, obnubilación, insuficiencia respiratoria, angina) son menos frecuentes. Con todo, la práctica generalizada de exámenes de revisión ha hecho que en la actualidad en más de la mitad de los casos el descubrimiento de la LMC sea casual, al detectarse leucocitosis en una analítica de revisión.

Una forma de presentación poco habitual de la LMC (5% en la serie del autor) es la crisis blástica inicial, en pacientes en quienes la fase crónica de la enfermedad ha pasado inadvertida. En algunos casos el cuadro remeda una leucemia aguda y en otros, con localización extramedular de la crisis blástica (especialmente en ganglios), puede confundirse con un linfoma. La presencia de datos como esplenomegalia, basofilia, mielemia o trombocitosis permite sospechar el diagnóstico de LMC, que confirmará la demostración del cromosoma Ph en la médula ósea o el órgano afecto.

El dato más constante de la exploración física es la esplenomegalia, presente inicialmente en menos del 50% de los pacientes. Su tamaño suele guardar relación con la cifra de leucocitos. En menos del 10% de los casos se detecta hepatomegalia, por lo general moderada. Las adenopatías o lesiones cutáneas infiltrativas y las osteólisis en el estudio radiológico son extremadamente infrecuentes y obligan a pensar en una posible crisis blástica extramedular.

Formas clínicas

Tradicionalmente se distinguían dos formas de LMC: convencional (Ph-positiva) y Ph-negativa. La aplicación de criterios más precisos para el diagnóstico de los síndromes mielodisplásicos, así como la introducción de las técnicas de análisis molecular, ha hecho que se cuestione la existencia de la LMC Ph-negativa, pues muchos de estos pacientes presentan en realidad una mielodisplasia (por lo general, leucemia mielomonocítica crónica en su variante mieloproliferativa), mientras que en otros se detecta reordenamiento BCR-ABL. Por ello, pocos pacientes (menos del 3% del total) tienen una LMC Ph-negativa, conocida actualmente como *LMC atípica* e incluida en el grupo de las neoplasias

mielodisplásicas/mieloproliferativas, y presentan una evolución diferente (con menor frecuencia de crisis blástica) y un peor pronóstico.

En la infancia se reconocen dos tipos de LMC: la forma adulta y la denominada *forma juvenil*. La primera afecta a niños mayores de 5 años, es Ph-positiva y resulta indistinguible de la LMC del adulto. La *forma juvenil* es en realidad una leucemia mielomonocítica subaguda o crónica de la infancia, con ciertos rasgos característicos, como la edad de los pacientes inferior a 5 años, la frecuente presencia de erupciones cutáneas (a veces en forma de xantomas), adenopatías u otras localizaciones leucémicas extramedulares, el menor grado de leucocitosis, la ausencia de basofilia, la monocitosis, la frecuente plaquetopenia, la existencia de alteraciones en los antígenos eritrocitarios y aumento de la HbF, la resistencia al tratamiento y la corta supervivencia.

La crisis blástica inicial de la LMC, en sus dos variantes de seudoleucemia aguda y seudolinfoma, ya ha sido objeto de comentario.

Se ha descrito una *forma neutrofílica de la LMC*, semejante a la leucemia neutrofílica crónica, pero Ph-positiva, y asociada por lo general al transcrito c3/a2 (e19/a2) del gen *BCR-ABL*, que codifica la proteína tirosín-cinasa p230.

Diagnóstico

El dato más característico es la leucocitosis, por lo general entre 50 y 150 × 10^9/L. No obstante, debido a la práctica generalizada de análisis de revisión, cada vez es más frecuente encontrar leucocitosis más moderadas. Es típico observar todos los estadios madurativos de los granulocitos (fig. 206-1). La proporción de blastos en sangre periférica es habitualmente pequeña (0%-5%). La basofilia es constante y la eosinofilia más rara. A veces, se observan eritroblastos circulantes. Suele existir anemia moderada. Las plaquetas son casi siempre normales o están elevadas (40% de los casos) y presentan alteraciones en su funcionalismo, lo que explica la tendencia a las hemorragias. Pueden observarse desgranulación de los neutrófilos, seudo-Pelger-Huët y anisocitosis y poiquilocitosis. Un parámetro característico es la disminución de la actividad de la FAG, a menudo de 0. El aumento en los

valores séricos de vitamina B_{12}, transcobalaminas y LDH es constante y, como el del ácido úrico, refleja el incremento del recambio granulocitario.

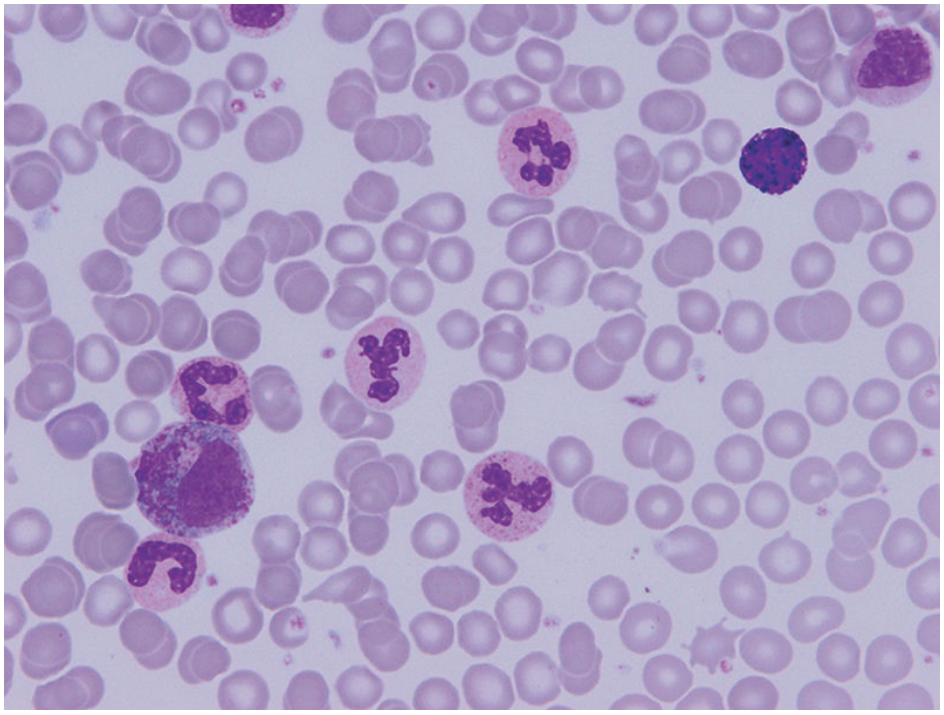


FIGURA 206-1 Leucemia mieloide crónica. (May-Grünwald-Giemsa, ×1.000.)

En el examen del aspirado medular se observa un intenso aumento de la celularidad hematopoyética, en especial de la serie granulocítica, con una relación mieloeritroide notablemente aumentada. Los mielocitos y los metamielocitos son los elementos predominantes y la proporción inicial de blastos pocas veces supera el 5%. Con frecuencia se evidencia una notable hiperplasia megacariocítica. No es raro observar histiocitos de color azul marino o macrófagos que recuerdan a las células de Gaucher. Aunque la disminución del hierro medular y de los sideroblastos es habitual, ello no suele traducir un auténtico estado de ferropenia. Por otra parte, en la biopsia medular, además de la intensa hiperplasia celular en general y granulopoyética en particular, se observan una notable disminución o la ausencia de grasa. Junto con las células granulocíticas maduras predominantes es frecuente observar focos de células granulocíticas

inmaduras. Es frecuente encontrar fibrosis, pero rara vez tan intensa como en la mielofibrosis.

El estudio citogenético de la médula ósea demuestra la existencia del cromosoma Ph (fig. 206-2) en el 95% de los casos. En la crisis blástica se añaden otras anomalías cariotípicas en el 60%-80% de los casos; las más frecuentes son la trisomía 8, la aparición de un segundo cromosoma Ph, el isocromosoma 17q y la trisomía 19. Las técnicas de análisis molecular demuestran reordenamiento *BCR-ABL* en todos los casos de LMC Ph-positiva y en un tercio de los casos de LMC Ph-negativa.

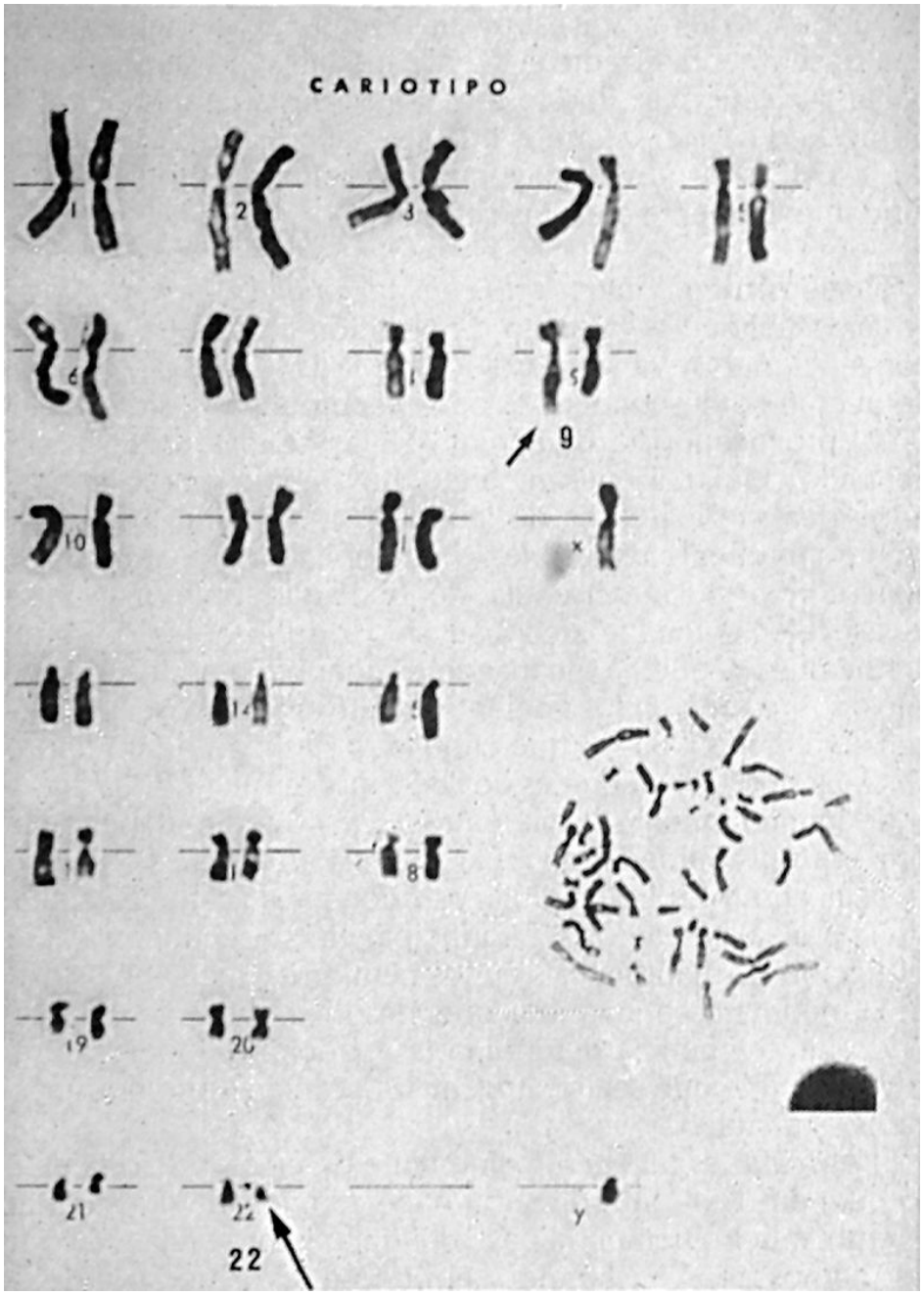


FIGURA 206-2 Cariotipo de médula ósea correspondiente a un paciente con leucemia mieloide crónica, en el que se observan el cromosoma Ph *(flecha larga)* y la traslocación al cromosoma 9 *(flecha corta)*.

Pronóstico

La supervivencia mediana de los individuos con LMC era de 5 años si se trataban con hidroxiurea y de 6 años si recibían interferón (IFN). El seguimiento de los pacientes tratados con imatinib ha demostrado una prolongación sustancial de su supervivencia, que se sitúa en torno al 83% a los 10 años; de hecho, actualmente fallecen más pacientes por causas no relacionadas con la leucemia que por la enfermedad en sí. Además, el imatinib y los nuevos inhibidores de tirosín-cinasa han cambiado la historia natural de la LMC, ya que, al contrario de lo que ocurría con otros tratamientos, a partir del tercer año de tratamiento es rara la progresión de la enfermedad a sus fases finales. En los años ochenta se identificaron los factores pronósticos de la LMC, lo que permitió reconocer a los pacientes con elevado riesgo de evolución rápida a crisis blástica. Según un estudio internacional liderado por Sokal, los factores iniciales que determinan un pronóstico más desfavorable son la edad más avanzada, el mayor tamaño del bazo, la trombocitosis intensa (superior a 700×10^9/L) y un mayor porcentaje de blastos circulantes. Estos factores permiten reconocer tres grupos de pacientes con diferente pronóstico. Aunque el índice de Sokal continúa siendo utilizado en la práctica clínica, considerando que en la actualidad más de la mitad de los fallecimientos en la LMC se deben a causas no relacionadas con la enfermedad, se ha elaborado un nuevo índice pronóstico derivado de pacientes tratados con imatinib, el ELTS (del inglés *EUTOS long-term survival*), que predice la probabilidad de muerte debida a la LMC y reconoce asimismo tres grupos pronósticos basándose en los mismos factores que el índice de Sokal, pero con diferente ponderación.

Fase de aceleración y crisis blástica

Durante la fase crónica la LMC es fácil de controlar y permite una vida normal. Sin embargo, al cabo de un período variable (habitualmente de unos años), con el tratamiento convencional en todos los casos y con los inhibidores de tirosín-cinasa en una minoría, la enfermedad entra en una fase agresiva y resistente al tratamiento. Este período final sigue dos grandes patrones clínico-hematológicos: la fase de aceleración y la crisis blástica.

En la *fase de aceleración* cambian las características de la enfermedad, sin que la proporción de blastos en sangre periférica o médula ósea sea aún

suficiente para el diagnóstico de crisis blástica. Si bien no existen unos criterios de aceptación generalizada, la aparición de alguno de los siguientes datos permite diagnosticar con bastante seguridad esta fase: esplenomegalia progresiva y resistente al tratamiento, trombocitopenia no atribuible al tratamiento, basofilia superior al 20% en sangre periférica, blastosis del 10%-20% en sangre periférica o médula ósea y aparición de anomalías citogenéticas adicionales al cromosoma Ph. Los pacientes presentan fiebre o sudoración nocturna inexplicadas, dolores óseos persistentes, pérdida de peso y anemia no atribuible al tratamiento. Algunos mueren por infección o hemorragia, pero la mayoría evolucionan a la crisis blástica. Cabe resaltar que las crisis blásticas de fenotipo linfoide no van precedidas por una fase de aceleración.

La *crisis blástica* consiste en el paso de la fase crónica a un cuadro superponible al de la leucemia aguda, con la invasión más o menos rápida de la médula ósea, la sangre periférica y, a veces, otros órganos por blastos. La crisis blástica sin fase de aceleración previa se da en el 60% de los pacientes. Para el diagnóstico de crisis blástica se exige la presencia de uno de los siguientes criterios: a) blastos en proporción igual o superior al 20% en sangre periférica o médula ósea; b) blastos más promielocitos en proporción igual o superior al 30% en sangre periférica o igual o mayor del 50% en médula ósea, y c) infiltración blástica extramedular (crisis blástica extramedular) en ganglios linfáticos, periostio, SNC, piel o partes blandas. Desde el punto de vista clínico se observa un rápido empeoramiento de los enfermos, que presentan anorexia, astenia, pérdida de peso, fiebre, sudación profusa, dolores óseos, molestias por el crecimiento masivo del bazo, síndrome anémico, infecciones, hemorragias o síntomas de leucostasis. Estas tres últimas complicaciones constituyen las causas habituales de muerte. Aparte de la blastosis periférica, aparecen anemia y trombocitopenia. Los blastos son de estirpe mieloide en el 50% de los pacientes, linfoide en el 35% y megacarioblástica o, más raramente, eritroide en el resto, mientras que en el 60%-80% de los casos se observan nuevas anomalías citogenéticas (trisomía 8, duplicación del cromosoma Ph, isocromosoma 17q, trisomía 19). La supervivencia mediana es de sólo 6 meses desde el diagnóstico de la crisis blástica, mayor (12 meses de mediana) en los pacientes con blastos de fenotipo linfoide.

Tratamiento

Cuando la LMC se deja a su libre evolución, sin tratamiento, la supervivencia mediana de los enfermos es de unos 30 meses. El tratamiento quimioterápico convencional (hidroxiurea) la alarga hasta 5 años y mejora la calidad de vida de los pacientes. El IFN prolonga algo más la supervivencia, mientras que el TPH alogénico es la única terapéutica con potencial curativo. La introducción de imatinib mesilato y otros inhibidores de tirosín-cinasa revolucionó el tratamiento de la LMC, dada la alta frecuencia e intensidad de las respuestas moleculares que permiten obtener y su notable efecto sobre la supervivencia.

Fase crónica

Quimioterapia convencional

La *hidroxiurea* es un fármaco de administración oral que bloquea la síntesis del DNA y provoca la detención de las células en la fase S del ciclo celular. Su efecto es muy rápido, por lo que es útil en los casos de leucocitosis extrema, pero rápidamente reversible, lo que obliga a una administración continua. La dosis inicial es de 30-50 mg/kg de peso y día (1,5-3,5 g/día) y la de mantenimiento oscila entre 0,5 y 1,5 g/día, según la sensibilidad individual. El principal efecto secundario de la hidroxiurea es la inducción de macrocitosis y megaloblastosis. Es posible que sea teratogénica durante el primer trimestre del embarazo. En la actualidad, el uso de la hidroxiurea ha quedado reservado a la fase inicial de la enfermedad (como tratamiento previo al imatinib en caso de leucocitosis intensa) o para los pacientes de edad avanzada que no toleran los inhibidores de tirosín-cinasa.

Con el fin de prevenir la nefropatía hiperuricémica, el tratamiento citorreductor debe complementarse con la administración de alopurinol (5 mg/kg de peso y día), una ingestión hídrica abundante y la alcalinización de la orina. Otra modalidad terapéutica de escasa aplicación actual son las leucoaféresis (reservadas para reducir rápidamente la leucocitosis en el embarazo y el priapismo).

Interferón

El IFN-α constituyó el tratamiento de primera línea de la LMC hasta la introducción del imatinib. Con ese fármaco se obtenían respuestas citogenéticas completas (desaparición de las células Ph-positivas de la médula ósea, aunque con persistencia de enfermedad a nivel molecular) en el 10% de los casos. En los pacientes con respuesta citogenética mayor (disminución de las metafases Ph-positivas hasta ≤ 35%), se alargaba significativamente la supervivencia. Sus efectos secundarios son importantes. Actualmente, la única indicación del IFN en la LMC es en las pacientes embarazadas, ya que no pueden recibir inhibidores de tirosín-cinasa.

Trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos

La única medida que ha logrado hasta ahora curar la LMC es el *TPH alogénico*, en el que los progenitores proceden de la médula ósea o la sangre periférica de un donante HLA-idéntico al paciente (por lo general, un hermano, a veces otro familiar o un donante no emparentado procedente de los registros internacionales). Para que este procedimiento tenga posibilidades de éxito debe realizarse en la fase crónica y en pacientes menores de 65 años. De esta forma se obtiene una supervivencia del 60% a los 5 años, con una probabilidad de recaída del 25% a los 20 años. Los resultados son mejores en los individuos más jóvenes y peores cuando el donante no es un familiar. En la mayoría de las recaídas es posible inducir una nueva remisión estable mediante la infusión de linfocitos del donante, merced al efecto del injerto contra la leucemia que provoca. Actualmente se está evaluando el papel de los inhibidores de tirosín-cinasa en las recaídas postrasplante. Los buenos resultados del tratamiento con dichos fármacos y la morbimortalidad asociada al TPH alogénico han hecho que este procedimiento se considere únicamente en los pacientes en crisis blástica, en fase de aceleración aparecida bajo tratamiento con inhibidores de tirosín-cinasa o en fase crónica con resistencia a los inhibidores de tirosín-cinasa de segunda generación.

Imatinib mesilato y otros inhibidores de tirosín-cinasa

El *imatinib mesilato* es un inhibidor de la transducción de señal específico de la proteína tirosín-cinasa BCR/ABL. Actúa en competencia con el ATP

para unirse a la cinasa ABL, lo que impide la fosforilación de la proteína tirosín-cinasa. Ello da lugar a la pérdida de actividad de dicha proteína y, como resultado, a la pérdida de viabilidad de las células leucémicas. La administración de imatinib, en dosis de 400 mg/día, induce respuestas hematológicas completas en el 98% de los pacientes con LMC en fase crónica de nuevo diagnóstico, lo que se acompaña de una respuesta citogenética completa en el 87% de los casos, si bien casi siempre persiste enfermedad a nivel molecular. El logro de una respuesta citogenética completa dentro de los primeros 12 meses de tratamiento, sobre todo si se acompaña de una respuesta molecular mayor (es decir, cuando la *ratio* de los transcritos del gen *BCR/ABL* con respecto al gen control es igual o menor del 0,1%), protege de la aparición de la crisis blástica y ha prolongado de forma sustancial la supervivencia de los pacientes, para convertir la LMC en una enfermedad auténticamente crónica, con una esperanza de vida prácticamente superponible a la de la población normal. Ello ha permitido establecer el imatinib como tratamiento de primera línea de la LMC. El imatinib se administra por vía oral y es, por lo general, bien tolerado. Puede producir toxicidad hematológica (fundamentalmente neutropenia y, en menor medida, plaquetopenia) o extrahematológica (calambres, mialgias, edema periorbitario, epigastralgias, náuseas, diarrea, dolores óseos, erupción cutánea u otros), pero habitualmente moderada y en los primeros meses del tratamiento. Dado que en la mayoría de los pacientes se consigue una respuesta citogenética completa, para el seguimiento de la enfermedad residual es preciso utilizar técnicas cuantitativas de biología molecular (PCR cuantitativa).

Los inhibidores de tirosín-cinasa de segunda generación *dasatinib*, *nilotinib* y *bosutinib* producen respuestas hematológicas en el 80%-90% de los pacientes resistentes a imatinib y respuestas citogenéticas mayores (la mayoría de ellas completas) en más de la mitad de los casos. Dado su éxito en muchos de los pacientes resistentes a imatinib, se realizaron ensayos clínicos comparando estos fármacos con imatinib como tratamiento de primera línea de la LMC, que demostraron su superioridad en la obtención de respuestas moleculares más precoces y profundas. Sin embargo, ello no se acompaña de mayor supervivencia global ni mayor supervivencia libre de progresión, mientras que una proporción de los pacientes presentan toxicidades de mayor gravedad que las de imatinib. Por ello, el uso

generalizado de los inhibidores de tirosín-cinasa de segunda generación como tratamiento de primera línea de la LMC es objeto de debate.

El *ponatinib* es un inhibidor de tirosín-cinasa de tercera generación diseñado para tratar la resistencia debida a la mutación T315I del gen *BCR/ABL;* también es eficaz en la resistencia por otras mutaciones o sin mutaciones. Su principal inconveniente es su toxicidad vascular en forma de isquemia.

Fase de aceleración

La fase de aceleración, cuando constituye la forma de presentación de la LMC, se trata con imatinib en dosis de 600-800 mg/día o con dasatinib en dosis altas (140 mg/día), con lo que se consigue controlar la enfermedad en una proporción apreciable de casos, si bien a medio plazo hay una pérdida de respuesta en algunos pacientes. En cambio, cuando la fase de aceleración aparece en un paciente que recibe inhibidores de tirosín-cinasa, el tratamiento de elección se basa en el uso de otro inhibidor seguido del TPH alogénico si el paciente es elegible para el procedimiento.

Crisis blástica

No existe un tratamiento auténticamente efectivo para la crisis blástica. Las combinaciones de fármacos eficaces en la leucemia aguda mieloblástica provocan aplasias intensas y prolongadas y rara vez consiguen la remisión. Cuando el fenotipo de los blastos es linfoide, se obtiene una remisión temporal en el 60% de los casos mediante la asociación de vincristina, prednisona y adriamicina. El tratamiento con imatinib, en dosis de 800 mg/día, permite obtener remisiones en menos del 20% de las crisis blásticas mieloides y en más del 60% de las linfoides, pero la duración de las mismas es generalmente corta. Los resultados han mejorado algo con los nuevos inhibidores de tirosín-cinasa, en especial con dasatinib en dosis altas (140 mg/día) y con ponatinib, que consiguen respuestas con relativa frecuencia, pero habitualmente de escasa duración. Por ello, se considera su uso como un paso intermedio para la realización de un TPH alogénico cuando ello es posible.

Bibliografía especial

Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, Hochhaus A, Soverini S, Apperley JF, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. Blood 2013;122:872-84.

Hochhaus A, Larson RA, Guilhot F, Radich JP, Branford S, Hughes TP, et al. Long-term outcomes of imatinib treatment for chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 2017;376:917-27.

Kantarjian H, Shah NP, Hochhaus A, Cortes J, Shah S, Ayala M, et al. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 2010;362:2260-70.

Saglio G, Kim DW, Issaraglisil S, le Coutre P, Etienne G, Lobo C, et al. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 2010;362:2251-9.

Policitemia vera

Concepto

Los términos *policitemia* y *poliglobulia* se utilizan para expresar que existe un aumento del volumen total de los hematíes circulantes. Sin embargo, un aumento de las cifras de Hb, hematocrito o hematíes no significa necesariamente que exista un aumento absoluto de la masa eritrocitaria, hallazgo que define la poliglobulia o eritrocitosis. El aumento de dichas cifras puede obedecer a tres mecanismos diferentes: a) incremento absoluto de la masa globular, de forma primaria y sin aumento acompañante de la Epo (policitemia vera); b) aumento de la masa globular como respuesta a un aumento, fisiológico o no, de la producción de Epo (poliglobulias secundarias), y c) disminución del volumen plasmático, con normalidad de la masa globular, lo que da lugar a un aumento relativo de esta (poliglobulia relativa). Por tanto, únicamente la determinación mediante métodos radioisotópicos de la masa globular, el volumen plasmático y la volemia permite saber con certeza si existe o no una eritrocitosis. Se considera que un paciente presenta eritrocitosis cuando el hematocrito es superior a 0,48 L/L en la mujer y a 0,52 L/L en el varón. Un hematocrito superior a 0,56 L/L y 0,60 L/L en el sexo femenino y masculino, respectivamente, se asocia casi siempre a un aumento absoluto de la masa eritrocitaria. En la tabla 206-1 se expone una clasificación fisiopatológica de las eritrocitosis.

Tabla 206-1

Clasificación fisiopatológica de las eritrocitosis

	Eritropoyetina
Eritrocitosis absoluta (aumento de la masa eritrocitaria)	
Trastornos genéticos	
Policitemia congénita y familiar primaria[a]	N/D
Policitemia Chuvash[b]	A
Policitemia vera[c]	D/N
Aumento fisiológico de la Epo	
Por disminución de la cantidad de O_2	A
Altura	
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	
Cortocircuitos derecha-izquierda	
Síndrome de la apnea del sueño	
Síndrome de Pickwick (obesidad)	
Por disminución de la liberación de O_2	A
Hemoglobinas con aumento de afinidad por el O_2[d]	
Déficit congénito de 2,3-BPG[e]	
Aumento de carboxihemoglobina (fumadores)	
Aumento no fisiológico de la Epo	A
Tumores (hipernefroma, hemangioblastoma del cerebelo, hepatoma, fibromas uterinos)	
De causa renal (quistes, hidronefrosis, trasplante renal)	
Eritrocitosis relativa (masa eritrocitaria normal)	
Policitemia relativa (sinónimos: de estrés, espuria o síndrome de Gaisböck)	N
Deshidratación	N

2,3-BPG: 2,3-bisfosfoglicerato; A: aumentada; D: disminuida; N: normal.

[a] Mutación del gen del receptor de la eritropoyetina.

[b] Mutación del gen *VHL.*

[c] Mutación adquirida V617F del gen *JAK2.*

[d] Herencia autosómica dominante.

[e] Herencia autosómica recesiva.

La policitemia vera (PV) es una neoplasia mieloproliferativa crónica clonal, con origen en una célula madre común a las tres series hematopoyéticas. Esta panmielosis explica que, si bien el predominio de la proliferación eritrocitaria es el hecho característico de la enfermedad, la trombocitosis y la leucocitosis neutrofílica sean también frecuentes. En la PV la eritropoyesis es independiente de los mecanismos que intervienen en su regulación, por lo que los valores séricos de Epo suelen estar disminuidos.

Etiología y epidemiología

Las causas de la transformación maligna se desconocen. La descripción en 2005 de una mutación adquirida (V617F) del gen *JAK2* en el 95% de los pacientes con PV ha permitido conocer mejor la patogenia de la enfermedad. La incidencia de la PV es de 0,7-2,6 casos por 100.000 habitantes y año. Predomina ligeramente en los varones, a diferencia de la poliglobulia espuria, que es un trastorno casi exclusivamente masculino. La máxima incidencia de la PV se da entre los 50 y los 70 años y es rara antes de los 40 años (4% de los casos).

Cuadro clínico

El inicio de las manifestaciones clínicas suele ser insidioso. Junto con síntomas generales (astenia, adelgazamiento), los signos y síntomas más frecuentes están relacionados con el aumento de la viscosidad sanguínea y de la volemia (cefalea, visión borrosa, diplopía, acúfenos, sensación vertiginosa, parestesias en las extremidades, hipertensión arterial). Un síntoma muy frecuente es el prurito, que aparece de forma característica tras el baño o la ducha (prurito hidrogénico o acuagénico). La exploración física pone de manifiesto una esplenomegalia, de tamaño moderado, en menos del 20% de los pacientes. La eritrosis o plétora facial acompañada de quemosis conjuntival es también frecuente.

Las complicaciones más graves y frecuentes son los fenómenos trombóticos, tanto arteriales (dos tercios de los casos) como venosos. Las trombosis comprenden desde los accidentes vasculares cerebrales hasta la angina o el infarto de miocardio, la trombosis de venas abdominales (portal,

esplénica, mesentérica, síndrome de Budd-Chiari, del cual la PV constituye la primera causa) o de las extremidades, la tromboembolia pulmonar y la claudicación intermitente. Las complicaciones hemorrágicas aparecen en menos del 20% de los pacientes en el curso de la enfermedad, en forma de hemorragia digestiva (los individuos con PV tienen una incidencia aumentada de úlcera péptica), epistaxis o hemorragia postoperatoria en los pacientes sin un control adecuado de la enfermedad. La predisposición a la hemorragia se atribuye a las alteraciones cualitativas de las plaquetas, acentuadas en ocasiones por la administración de antiagregantes o antiinflamatorios.

Exploraciones complementarias

El dato más destacado es el aumento de la cifra de hematíes, que suele superar los 6×10^{12}/L, la Hb (180-220 g/L) y el hematocrito (0,53-0,65 L/L). Los hematíes suelen ser microcíticos e hipocrómicos, debido al consumo férrico excesivo por la hiperplasia eritroide. La VSG es baja. En el 40% de los pacientes se observa leucocitosis neutrofílica, en ocasiones con mielemia y basofilia, así como trombocitosis, que en el 10% de los casos es superior a 1.000×10^{9}/L. El índice de FAG se halla aumentado. La vitamina B_{12} sérica y la uricemia acostumbran a estar elevadas. Las pruebas de hemostasia básicas pueden estar artefactadas por el aumento del hematocrito. La Epo sérica se halla disminuida y es recomendable determinarla en el momento del diagnóstico, pues puede normalizarse con las sangrías terapéuticas.

El aspirado medular revela un aumento de las tres series hematopoyéticas. La tinción para el hierro evidencia disminución de los depósitos. La biopsia medular es hipercelular en el 85% de los casos y se caracteriza por una proliferación trilineal (panmielosis) con hiperplasia megacariocítica, con agrupaciones de elementos de tamaño grande y núcleo hiperlobulado. Puede apreciarse fibrosis reticulínica. El estudio citogenético convencional de médula ósea detecta alteraciones en el 10% de los pacientes en el momento del diagnóstico. Las anomalías más habituales son, por este orden, las del cromosoma 9 (alteraciones de 9p o trisomía 9),

la deleción de 20q, la trisomía 8, el reordenamiento de 13q, las alteraciones de 1q y las que afectan a los cromosomas 5 y 7.

La mutación V617F del gen *JAK2* está presente en el 95% de los pacientes con PV cuando se determina por técnicas sensibles como la PCR alelo-específica o la PCR cuantitativa en tiempo real (un tercio de los pacientes son homocigotos). Si la mutación V617F es negativa, debe descartarse que la mutación de *JAK2* esté localizada en el exón 12 (2% de los pacientes). El gen *JAK2* codifica la proteína que regula al receptor de la Epo. La mutación de este gen es adquirida y hace que el citado receptor esté permanentemente activado, independientemente de la Epo. Junto con las concentraciones de Epo, la mutación de *JAK2* constituye un elemento diagnóstico imprescindible en la evaluación de una eritrocitosis.

Diagnóstico

En el cuadro 206-1 se exponen los criterios diagnósticos recientemente propuestos por la OMS. Como puede verse, se establecen como criterios mayores una concentración de Hb superior a 165 g/L en el varón o a 160 g/L en la mujer (o un hematocrito superior a 0,49 y 0,48 L/L, respectivamente) o el aumento de la masa globular determinada mediante métodos isotópicos (por encima del 25% del límite superior de la normalidad), la presencia de panmielosis en la biopsia de médula ósea, con hiperplasia eritroide y megacariocitos maduros, y la mutación V617F de *JAK2* (situada en el exón 14) o la mutación en el exón 12 de *JAK2*. Además, se considera como criterio menor la disminución de la Epo sérica. El diagnóstico de PV exige la presencia de los tres criterios mayores o de los dos primeros criterios mayores y del criterio menor.

Cuadro 206-1 Criterios diagnósticos de la policitemia vera según la OMS (2016)

Mayores

Hb > 165 g/L en el varón o > 160 g/L en la mujer, hematocrito > 0,49 L/L en el varón o > 0,48 L/L en la mujer o masa eritrocitaria > 25% del valor normal

Biopsia medular hipercelular con hiperplasia trilineal
Mutación V617F de *JAK2* o mutación del exón 12 de *JAK2*

Menor

Disminución de la Epo sérica

Diagnóstico de PV: presencia de los tres criterios mayores o de dos criterios mayores y del criterio menor.

Diagnóstico diferencial

En el diagnóstico diferencial de una eritrocitosis debe primar el sentido común clínico para orientar el diagnóstico etiológico. Dado que la mutación de *JAK2* identifica la existencia de una hematopoyesis clonal en la gran mayoría de los pacientes con PV, el diagnóstico de una eritrocitosis que presenta características clínicas sugestivas de PV (esplenomegalia, leucocitosis y/o trombocitosis, prurito hidrogénico o antecedentes de trombosis) y se acompaña de la mutación de *JAK2* no supone mayor dificultad. Por el contrario, el diagnóstico de una eritrocitosis no clonal (*JAK2*-negativa) puede ser laborioso por la multitud de posibilidades existentes (tabla 206-2). Es recomendable orientar el diagnóstico en términos fisiopatológicos y determinar la masa globular (si la Hb está aumentada, pero no sobrepasa los valores antes citados) y la Epo como primeros elementos del diagnóstico diferencial.

Tabla 206-2

Diagnóstico diferencial de las eritrocitosis

	Policitemia vera	Eritrocitosis secundaria	Eritrocitosis relativa
Hematocrito	A	A	A
Masa eritrocitaria	A	A	N
Volumen plasmático	A/N	N	D
Volemia	A	A/N	D/N
Esplenomegalia	Sí	No	No
Saturación arterial de O_2	N[a]	D/N	N
Trombocitosis	Sí	No	No
Leucocitosis	Sí	No[b]	No[b]
Basofilia	Sí	No	No
Fosfatasa alcalina granulocítica	A	N	N
Epo	D/N	A	N
Crecimiento endógeno de colonias eritroides	Sí	No	No
Mutación V617F del gen *JAK2*	Sí	No	No

A: aumentado; D: disminuido; N: normal.

[a] Disminuida si coexiste con neumopatía.

[b] Posible en fumadores.

El *síndrome de Gaisböck*, o *poliglobulia espuria* o de *estrés*, consiste en una disminución del volumen plasmático, con volumen globular normal o próximo al límite superior de la normalidad. Se trata de un síndrome que se observa en varones, casi siempre fumadores, hipertensos, que consumen alcohol y con sobrepeso. Sólo requiere tratamiento sintomático. Es posible que dentro de este síndrome se hayan incluido un buen número de casos de la poliglobulia del fumador, debida al aumento de la carboxihemoglobina. Una concentración de más del 5% de carboxihemoglobina en sangre debe hacer sospechar una poliglobulia por tabaquismo. En la talasemia menor, aunque existe un número de hematíes aumentado, la Hb y el hematocrito son bajos y la electroforesis de Hb confirma el diagnóstico. Si la saturación de oxígeno es inferior al 92%, deben buscarse causas que cursan con aumento fisiológico de la eritropoyetina, tales como insuficiencia respiratoria, cortocircuitos derecha-izquierda, obesidad, síndrome de la

apnea del sueño y, como causas menos frecuentes, las hemoglobinopatías con aumento de la afinidad por el oxígeno o el déficit congénito de 2,3-bisfosfoglicerato. Debe tenerse en cuenta que pueden coexistir mecanismos diferentes en un mismo paciente, por ejemplo, enfermedad pulmonar grave y PV. Cuando el enfermo no reúne las condiciones previamente citadas, la investigación se dirigirá hacia las enfermedades que ocasionan aumentos no fisiológicos de la Epo (tumores, alteraciones renales). Con el término *eritrocitosis idiopática* o *primaria* se denomina a aquellos casos de masa globular aumentada que no cumplen criterios diagnósticos de PV y en los que no existe una causa identificable de poliglobulia secundaria. Se trata de una entidad heterogénea que incluye pacientes en los que no puede hallarse una causa aparente. En la tabla 206-2 se resumen los principales criterios que ayudan en el diagnóstico diferencial de las eritrocitosis.

Pronóstico

Los pacientes con PV sin tratamiento tienen una mediana de supervivencia de tan sólo 18 meses, dada la elevada frecuencia de complicaciones vasculares. Con un tratamiento adecuado, su supervivencia es de más de 15 años, aunque se considera que la supervivencia global es inferior a la de una población control. En un 8%-10% de los pacientes, la PV evoluciona hacia la denominada *fase estable*, como resultado del aumento de la fibrosis medular y de la disminución de la capacidad proliferativa de la médula ósea. La mayoría de estos pacientes presentan finalmente un cuadro típico de mielofibrosis, con acusada hepatoesplenomegalia por metaplasia mieloide. En esta fase de la PV (*spent polycythemia* o policitemia «quemada») se da la paradoja de que el tratamiento debe dirigirse a la corrección de las citopenias, fundamentalmente de la anemia, mediante Epo o anabolizantes y transfusiones.

La evolución leucémica se observa en una pequeña proporción de pacientes tratados únicamente con sangrías, lo que indica que dicha evolución forma parte de la historia natural de la PV. La leucemia suele ser mieloblástica, rara vez con fase preleucémica, y es resistente al tratamiento. En los primeros protocolos terapéuticos del *Polycythemia Vera Study Group*, el uso de clorambucilo y P^{32} se asoció a un incremento de neoplasias hematológicas (leucemia aguda, linfoma) y no hematológicas

(neoplasias del tubo digestivo). En un estudio europeo (*European Collaboration on Low-dose Aspirin in Polycythemia Vera* [ECLAP]) sobre 1.638 pacientes, la edad avanzada fue un factor pronóstico independiente del riesgo de evolución a leucemia aguda. La exposición a P^{32}, busulfán y pipobromano, pero no a hidroxiurea, se asoció a un mayor riesgo leucémico cuando estos pacientes se compararon con los pacientes tratados sólo con sangrías o IFN. En dicha cohorte de pacientes, las causas de mortalidad fueron las siguientes: 41%, trombosis; 13%, transformación hematológica (a mielofibrosis o leucemia aguda); 4%, hemorragia; 20%, otras neoplasias, y 22%, otras causas.

Tratamiento

Sangrías

Constituyen el tratamiento fundamental de la PV. Su objetivo es reducir de forma rápida el riesgo trombótico causado por el aumento de la masa globular. Se efectúan a razón de 450 mL cada 3-4 días hasta conseguir un hematocrito igual o inferior a 0,45 L/L. En pacientes de edad avanzada o con problemas cardiovasculares es aconsejable no reducir el hematocrito tan rápidamente y realizar sangrías de 200-300 mL una o dos veces por semana. Una vez normalizado el hematocrito, los controles cada 10-12 semanas establecerán la frecuencia de futuras sangrías.

Antiagregantes

Las dosis habituales de AAS están contraindicadas en la PV por provocar un aumento en la incidencia de hemorragia gastrointestinal. Por el contrario, las dosis bajas de AAS (100 mg/día) en el estudio ECLAP redujeron el riesgo de complicaciones trombóticas no mortales (infarto de miocardio, infarto cerebral, TEP o muerte por causa cardiovascular), aunque no la mortalidad global o de causa cardiovascular.

Quimioterapia

Actualmente, la hidroxiurea es el agente más utilizado en el tratamiento de la PV y constituye el tratamiento citorreductor de primera línea. Se administra por vía oral y en dosis de 15 mg/kg de peso y día consigue un

control adecuado de la enfermedad en el 70% de los pacientes. Su principal efecto secundario consiste en la aparición de úlceras orales o en las piernas, generalmente cuando se utilizan dosis altas. El busulfán en dosis bajas (2 mg/día) puede lograr una mielodepresión prolongada, por lo que su administración es intermitente. Su principal indicación es en pacientes de mayores de 75 años con resistencia o intolerancia a la hidroxiurea. Su mayor inconveniente reside en su potente acción alquilante (riesgo de aplasia medular si no se controla de cerca y también de leucemia aguda) y en los efectos tóxicos extrahematológicos, como la fibrosis pulmonar.

Fósforo radiactivo

Su principal indicación es en pacientes de edad muy avanzada (más de 80 años) que no puedan seguir controles con la regularidad adecuada o toleran mal la hidroxiurea. Se administra a razón de 2,7 mCi/m^2, por vía intravenosa, en una dosis (máximo, 5 mCi). Su efecto se observa a los 2-3 meses. Si a los 3 meses no se han normalizado los parámetros hematológicos, puede administrarse otra dosis, un 25% superior a la previa, sin sobrepasar una dosis total anual de 15 mCi.

Interferón

El IFN-α pegilado (de administración semanal) constituye una alternativa de citorreducción no quimioterápica en los pacientes jóvenes. En general, se precisan varios meses de tratamiento para conseguir una respuesta hematológica. Durante el primer año pueden necesitarse sangrías para controlar el hematocrito. Se ha descrito que el IFN es capaz de reducir de forma valorable la cantidad de alelos mutados V617F del gen *JAK2* en pacientes con PV, pero el significado clínico a largo plazo de este efecto se desconoce. Un tercio de los pacientes abandonan el tratamiento por los efectos secundarios a corto o largo plazo.

Inhibidores de *JAK2*

El ruxolitinib, un inhibidor de *JAK1* y *JAK2* de administración oral, ha sido aprobado recientemente para los pacientes con resistencia o intolerancia a la hidroxiurea. Es especialmente eficaz para el prurito hidrogénico resistente al tratamiento quimioterápico. La dosis recomendada es de 10 mg cada 12

h. Es un fármaco bien tolerado, si bien aún se carece de información sobre sus resultados y efectos a largo plazo.

Otras medidas

La hiperuricemia debe tratarse con alopurinol (300 mg/día). Si el prurito no remite con el tratamiento de la PV, pueden administrarse ciproheptadina (4-16 mg/día), pizotifeno (1,5 mg/día) o colestiramina (4 g/día). Otras medidas que pueden considerarse son el PUVA, los antidepresivos como la paroxetina e incluso el IFN-α. El prurito resistente al tratamiento convencional suele responder al ruxolitinib.

La intervención quirúrgica electiva se pospondrá hasta que se haya controlado la enfermedad durante al menos 2 meses. No es aconsejable administrar hierro para no estimular rápidamente la eritropoyesis y aumentar el riesgo trombótico. Se debe interrumpir el AAS 7-10 días antes y realizar anticoagulación con heparina de bajo peso molecular en dosis profilácticas durante las 6 primeras semanas del período postoperatorio.

Estrategia general de tratamiento

El tratamiento de la PV debe individualizarse según la edad y las manifestaciones clínicas actuales o previas. Las recomendaciones terapéuticas actuales en las que existe mayor consenso son las siguientes:

- *Sangrías.* Son necesarias en todos los pacientes, independientemente de su edad. El hematocrito debería situarse por debajo de 0,45 L/L.
- *AAS.* En dosis bajas (100 mg/día) se recomienda en todos los pacientes sin historia de hemorragia, intolerancia gástrica o trombocitosis extrema (cifra de plaquetas superior a 1.500×10^9/L).
- *Tratamiento citorreductor.* Se halla indicado en las siguientes circunstancias: edad superior a 60 años, historia de trombosis, escasa tolerancia a las sangrías o requerimiento frecuente de las mismas, actividad mieloproliferativa (esplenomegalia, leucocitosis y trombocitosis intensas, prurito) o cifras de plaquetas superiores a 1.500×10^9/L.

- *Hidroxiurea*. Es el tratamiento citorreductor de elección. En pacientes jóvenes (menos de 40 años) el IFN es una alternativa a considerar, mientras que en pacientes de edad avanzada (más de 80 años) el fósforo radiactivo es una opción válida.
- *Ruxolitinib*. En los pacientes con resistencia o intolerancia a hidroxiurea.

Bibliografía especial

Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood 2016;127:2391-405.

Barbui T, Tefferi A, Vannucchi AM, Passamonti F, Silver RT, Hoffman R, et al. Philadelphia chromosome–negative classical myeloproliferative neoplasms: Revised management recommendations from European LeukemiaNet. Leukemia 2018;32:1057-69.

Landolfi R, Marchioli R, Kutti J, Gisslinger H, Tognoni G, Patrono C, et al. Efficacy and safety of low-dose aspirin in polycythemia vera. N Engl J Med 2004;350:114-24.

Spivak JL. Polycythemia vera: myths, mechanisms, and management. Blood 2002;100:4272-90.

Vannucchi AM, Kiladjian JJ, Griesshammer M, Masszi T, Durrant S, Passamonti F, et al. Ruxolitinib versus standard therapy for the treatment of polycythemia vera. N Engl J Med 2015;372:426-35.

Trombocitemia esencial

Concepto

La trombocitemia esencial (TE) es una neoplasia mieloproliferativa crónica con origen en una célula madre pluripotencial hematopoyética caracterizada por una trombocitosis persistente que cursa con hiperplasia megacariocítica en la médula ósea y una tendencia a presentar complicaciones trombóticas, microvasculares y, en menor medida, hemorrágicas.

Etiología y epidemiología

Aunque un 50%-60% de los pacientes con TE presentan la mutación V617F de *JAK2*, un 20% tienen mutaciones en el gen de la calreticulina *(CALR) y un 3% en el gen del receptor de la trombopoyetina (MPL)*, la alteración molecular primaria de la enfermedad se desconoce. Su incidencia es de 0,59 a 2,53 casos por 100.000 habitantes y año. La mediana de edad en el momento del diagnóstico es de 60 años, con un marcado predominio femenino (2/3 de los pacientes son mujeres). El 15%-20% de los pacientes tienen menos de 40 años.

Cuadro clínico

La práctica generalizada de exámenes de revisión ha hecho que cada vez sean más frecuentes las formas asintomáticas, que en algunas series constituyen hasta el 70% de los casos. La sintomatología más común y característica de la enfermedad se debe a trastornos oclusivos de la microcirculación en forma de dolor isquémico en los dedos de los pies o en las plantas y las palmas —eritromelalgia—, acrocianosis, parestesias, alteraciones visuales atípicas, cefalea pulsátil, vértigo y acúfenos. La trombosis arterial es más frecuente que la venosa y, por orden de frecuencia, afecta a los territorios vascular cerebral, vascular periférico y coronario. Las trombosis venosas se observan en las venas de las extremidades inferiores y con menor frecuencia en el territorio venoso esplácnico (trombosis portal, esplénica, mesentérica, síndrome de Budd-Chiari) y en los senos cerebrales.

Las complicaciones hemorrágicas (cutáneo-mucosas, gastrointestinales, metrorragias) son menos frecuentes. En la exploración física se detecta una ligera esplenomegalia en menos del 10% de los pacientes.

Exploraciones complementarias

La trombocitosis, superior a 450×10^9/L, es el dato más destacable. La cifra de leucocitos es normal o existe una ligera leucocitosis neutrofílica, rara vez con basofilia o mielemia. La Hb suele ser normal y la LDH y la vitamina B_{12} sérica pueden estar algo aumentadas. La ferritina sérica es normal. En ocasiones se observa una hiperpotasemia espuria, debido a la liberación de potasio por las plaquetas in vitro.

El aspirado medular pone de manifiesto una intensa hiperplasia megacariocítica. El cariotipo de médula ósea acostumbra a ser normal. La biopsia medular es normocelular o discretamente hipercelular, con conservación del tejido adiposo y aumento de megacariocitos de gran tamaño y núcleo polilobulado. La reticulina es normal o moderadamente aumentada.

Un 50%-60% de los pacientes con TE presentan la mutación V617F de JAK2, por lo general en forma heterocigota (sólo un 1%-3% son homocigotos). Los pacientes con dicha mutación presentan cifras iniciales más elevadas de Hb, leucocitos y neutrófilos, concentraciones más bajas de Epo y ferritina, y mayor tendencia a la microcitosis, es decir, un fenotipo hematológico más similar al de la PV. Por el contrario, el 20%-25% de los pacientes con mutaciones de CALR presentan una trombocitosis más intensa y una menor frecuencia de trombosis. Un 3% de los pacientes presentan una mutación adquirida del gen *MPL*.

Diagnóstico

En ausencia de un marcador molecular propio de la TE el diagnóstico de esta enfermedad únicamente puede establecerse por exclusión, tras descartar todas las situaciones clínicas que se asocian a un aumento persistente de la cifra de plaquetas. La OMS propuso en 2016 unos criterios diagnósticos basados en la demostración de clonalidad y en la exclusión tanto de las trombocitosis acompañantes al resto de las neoplasias

mieloproliferativas crónicas y a los síndromes mielodisplásicos como de las trombocitosis secundarias. Dichos criterios pueden resumirse en: a) trombocitosis persistente por encima de 450×10^9/L; b) biopsia medular con proliferación megacariocítica a base de elementos maduros de núcleo polilobulado; c) ausencia de criterios para PV, LMC, MFP o síndrome mielodisplásico, y d) demostración de la mutación V617F del gen *JAK2* o de otro marcador de clonalidad (como las mutaciones de *CALR* o *MPL*) o, a falta de estas mutaciones, ausencia de causas de trombocitosis reactiva (ferropenia, inflamación, infección, neoplasia, esplenectomía u otras).

Pronóstico

La supervivencia de los pacientes con TE no difiere de la de una población control, al menos durante los 10 primeros años. La edad superior a 60 años y el antecedente de trombosis son los principales factores pronósticos para la aparición de trombosis y para la supervivencia. La mutación de *JAK2* y la existencia de factores de riesgo cardiovascular (hipertensión arterial, tabaquismo, hipercolesterolemia, diabetes) se asocian, asimismo, a un riesgo más aumentado de trombosis. La leucemia aguda es muy infrecuente como parte de la evolución natural de la enfermedad, pero el riesgo de transformación aumenta con la utilización de ciertos agentes quimioterápicos.

A largo plazo puede observarse la evolución a mielofibrosis (3%-8% a los 10 años). Las causas de fallecimiento por orden de frecuencia en una casuística de más de 2.000 pacientes fueron: 3,1%, trombosis; 1,1%, leucemia aguda; 0,3%, hemorragia, y el resto, neoplasias sólidas y otras causas.

Tratamiento

Cualquier decisión respecto al tratamiento debe considerar que la TE es una neoplasia mieloproliferativa crónica que, en general, afecta más a la calidad de vida (por la tendencia a las complicaciones vasculares) que a la supervivencia de los pacientes. No existe relación entre el grado de trombocitosis y la propensión trombótica. En la elección del tratamiento debe sopesarse la necesidad de prevenir la aparición de complicaciones

trombóticas o hemorrágicas frente al peligro de yatrogenia (en especial, leucemia aguda).

La hidroxiurea es el agente más utilizado y representa el estándar del tratamiento citorreductor en los pacientes de más de 40 años que requieren tratamiento citorreductor. La dosis inicial es de 0,5-1 g/día, con ajuste posterior de la dosis hasta conseguir el control de la trombocitosis sin producir anemia ni leucopenia. La tolerancia clínica y hematológica a largo plazo es buena. La macrocitosis y la neutropenia son los efectos más frecuentes a corto plazo. En ocasiones puede ocasionar úlceras maleolares u orales, que obligan a su interrupción. En el 3%-8% de los pacientes se observa a largo plazo evolución a mielofibrosis. En un 3%-4% de los enfermos tratados con hidroxiurea se observa la evolución a leucemia aguda o síndrome mielodisplásico a los 5-10 años del inicio del tratamiento. Existe, no obstante, controversia acerca del potencial leucemógeno de la hidroxiurea. Debe evitarse siempre su administración secuencial con agentes alquilantes (busulfán, fósforo radiactivo) por el elevado riesgo de segundas neoplasias observado con dicha asociación.

La anagrelida es una imidazoquinazolina que actúa selectivamente sobre la maduración y diferenciación megacariocítica, lo que inhibe la producción plaquetaria. La dosis inicial es de 1-1,5 mg/día, con aumento de la dosis no más de 0,5 mg/día por semana, hasta conseguir el control de la cifra de plaquetas. Los principales efectos secundarios incluyen palpitaciones, taquicardia, cefaleas, diarrea y retención de líquidos. La historia de cardiopatía contraindica su uso y es recomendable efectuar una evaluación cardiológica antes de su administración. No posee potencial leucemógeno.

El IFN puede estar indicado en mujeres embarazadas que precisen citorreducción plaquetaria, pues, a diferencia de la hidroxiurea y la anagrelida, no atraviesa la barrera placentaria. También en pacientes jóvenes que hayan presentado trombosis para evitar el posible riesgo a largo plazo de la administración de hidroxiurea. El TPH puede considerarse en los pacientes con evolución a mielofibrosis con datos de mal pronóstico.

Estrategia general

La elección del tratamiento se basa en la asignación del paciente a una categoría de riesgo trombótico o hemorrágico. La edad superior a 60 años,

la historia de trombosis o de hemorragia grave y la presencia de trombocitosis superior a 1.500×10^9/L son los factores fundamentales para definir la categoría de alto riesgo y, por tanto, la indicación de citorreducción plaquetaria. En contraposición, los pacientes de bajo riesgo tienen menos de 60 años y no presentan ninguna característica de alto riesgo. Este grupo de pacientes no debería ser tratado o como máximo debería recibir tratamiento con AAS en dosis bajas (100 mg/día), especialmente si la mutación de *JAK2* es positiva. En cualquier caso, es obligado un control estricto de los posibles factores de riesgo cardiovascular o trombofilia familiar.

En caso de citorreducción, la hidroxiurea debe ser la primera opción en pacientes de más de 40 años. Cuando se observa intolerancia o resistencia, la anagrelida es la siguiente opción. En los pacientes de menos de 40 años el IFN puede considerarse como primera línea de tratamiento. El AAS en dosis bajas está indicado en pacientes con síntomas por oclusión microvascular y en los que hayan presentado una complicación isquémica o trombótica grave. En caso de cirugía, se aconseja realizar anticoagulación con heparina de bajo peso molecular en las primeras semanas del período postoperatorio.

Bibliografía especial

Barbui T, Tefferi A, Vannucchi AM, Passamonti F, Silver RT, Hoffman R, et al. Philadelphia chromosome–negative classical myeloproliferative neoplasms: Revised management recommendations from European LeukemiaNet. Leukemia 2018;32:1057-69.

Besses C, Cervantes F, Pereira A, Florensa L, Solé F, Hernández-Boluda JC, et al. Major vascular complications in essential thrombocythemia: a study of the predictive factors in a series of 148 patients. Leukemia 1999;13:50-4.

Harrison CN, Campbell PJ, Buck G, Wheatley K, East CL, Bareford D, et al. Hydroxyurea compared with anagrelide in high-risk essential thrombocythemia. N Engl J Med 2005;353:33-45.

Klampfl T, Gisslinger H, Harutyunyan AS, Nivarthi H, Rumi E, Milosevic JD, et al. Somatic mutations of calreticulin in myeloproliferative neoplasms. N Engl J Med 2013;369:2379-90.

Mielofibrosis primaria

Concepto

La aparición de fibrosis en la médula ósea puede ser consecuencia de diversas causas, tales como ciertas infecciones (tuberculosis), las radiaciones ionizantes, la osteopetrosis, la enfermedad de Paget, algunas neoplasias hematológicas (linfoma, enfermedad de Hodgkin, tricoleucemia, síndromes mielodisplásicos o neoplasias mieloproliferativas crónicas) o la carcinomatosis diseminada. En la mayoría de los casos, el examen cuidadoso de la médula ósea permite establecer el origen secundario de la fibrosis al evidenciar el proceso subyacente; es característica su reversibilidad al remitir el proceso de base con el tratamiento. Es más raro que la mielofibrosis secundaria sea lo suficientemente intensa como para originar la aparición de hematopoyesis extramedular (metaplasia mieloide) compensatoria. Cuando no se detecta ninguna causa que justifique dichos hallazgos, se habla de *mielofibrosis primaria* (MFP), también conocida como *mielofibrosis idiopática, mielofibrosis con metaplasia mieloide* o *metaplasia mieloide agnogénica*, que es una panmielosis de carácter clonal con origen en una célula madre de la hematopoyesis incluida en el grupo de las neoplasias mieloproliferativas crónicas. Además de la forma primaria (MFP), la mielofibrosis puede aparecer como evolución de la PV o la TE (mielofibrosis post-PV o post-TE).

Epidemiología y etiopatogenia

La MFP es una entidad poco frecuente, pues su incidencia es de 0,4 a 0,6 nuevos casos por 100.000 habitantes y año. La edad mediana en el momento del diagnóstico es de 65 años, aunque algo más del 20% de los pacientes tiene menos de 55 años y ocasionalmente hay casos infantiles. Es más común en varones que en mujeres. En la mayor parte de los pacientes no es posible registrar un eventual agente etiológico, aunque en algunos enfermos existe el antecedente de exposición a derivados del benceno, insecticidas o radiaciones ionizantes.

Está bien establecido que el cuadro clínico-hematológico de la MFP es el resultado de la proliferación clonal de una célula madre pluripotencial de la hematopoyesis; en realidad, la fibrosis y la reacción del estroma medular surgen de un fenómeno reactivo a la misma. La teoría más aceptada postula que la fibrosis y la reacción del estroma medular aparecerían como consecuencia de la liberación en el microambiente medular de ciertas citocinas y factores de crecimiento producidas fundamentalmente por los megacariocíticos (como el PDFG o *platelet derived growth factor* y el TGF-β o *transforming growth factor β*), los monocitos (factor tisular monocitario y TGF-β) y las células madre hemopoyéticas. Estas sustancias estimularían la proliferación de los fibroblastos y su producción de colágeno, al tiempo que inhibirían la colagenasa, enzima que regula la degradación del colágeno. Por su parte, las células CD34-positivas liberarían productos como el M-CSF o *monocyte colony stimulating factor,* el *stem cell factor* y la IL-6, que favorecerían la proliferación mieloide, mientras que las células endoteliales producirían el VEGF o *vascular endotelial growth factor,* que favorecería la proliferación vascular o angiogénesis.

Cuadro clínico

En la actualidad cerca del 30% de los pacientes con MFP se diagnostican con el paciente asintomático, debido al hallazgo de alteraciones analíticas o de esplenomegalia. Las manifestaciones más comunes en el momento del diagnóstico son, por este orden, la sintomatología anémica (astenia, disnea de esfuerzo, ángor), la constitucional (febrícula, sudación o pérdida de peso), debida al hipermetabolismo propio de la proliferación, y la relacionada con la esplenomegalia (malestar en el cuadrante superior izquierdo del abdomen o dolor agudo en el hipocondrio izquierdo irradiado al hombro, propio del infarto esplénico, sensación de plenitud, estreñimiento o diarrea). Con menor frecuencia se observan hemorragias, trombosis, gota aguda, dolores óseos o prurito tras la ducha (tabla 206-3).

Tabla 206-3

Principales síntomas y signos al diagnosticar mielofibrosis primaria (*n* = 200)

Manifestación clínica	Porcentaje de casos
Ausencia de síntomas	29
Sintomatología anémica	29
Sintomatología constitucional	28
Síntomas por la esplenomegalia	18
Hemorragia	4
Trombosis	4
Prurito	4
Gota	1
Dolores óseos	1
Otros	< 1
Esplenomegalia	84
Hepatomegalia	50

En la exploración física el aspecto de los pacientes oscila entre la apariencia normal y, en los casos más extremos, la caquexia. Se palpa esplenomegalia inicialmente en el 80%-90% de los casos, en muchos de ellos de forma acusada (más de 10 cm por debajo del reborde costal). Cuando no se detecta en la palpación, la esplenomegalia puede ponerse de manifiesto mediante pruebas de imagen. En el 50% de los enfermos existe hepatomegalia, por lo general, moderada. En el 30% de los pacientes se observan signos físicos o alteraciones cardiovasculares en relación con la anemia (palidez, taquicardia, soplos funcionales, edema en extremidades inferiores). Puede haber una ligera ictericia. Las trombosis, entre ellas el síndrome de Budd-Chiari o las trombosis del eje esplenoportal, son más infrecuentes. Las adenopatías pueden observarse ocasionalmente en los casos de larga evolución, en los que también pueden existir nódulos cutáneos de color rojizo como expresión local de hematopoyesis extramedular.

En general, la sintomatología constitucional, la esplenomegalia, la fibrosis y las citopenias empeoran a lo largo de la evolución de la MFP. En la mayoría de los casos la muerte se debe a evolución a leucemia aguda, caquexia, infecciones, hemorragias, trombosis y segundas neoplasias. En el

curso de la enfermedad casi todos los pacientes necesitan transfusiones frecuentes de concentrados de hematíes, por lo que la sobrecarga férrica es un problema. Además, la mayoría de los enfermos acaban por presentar trombocitopenia.

El tamaño del bazo aumenta a lo largo de la evolución de la enfermedad, lo cual contribuye al empeoramiento de las citopenias. La hepatomegalia aumenta de manera paralela. La esplenectomía puede provocar el crecimiento de la hepatomegalia por metaplasia mieloide compensatoria.

Otras complicaciones que se observan son: 1) hipertensión portal con varices esofágicas y ascitis, que ocurre en el 10%-20% de los pacientes, como resultado de un marcado incremento del flujo sanguíneo por el aumento del espacio vascular en el bazo, así como por la metaplasia mieloide hepática y, en algunos casos, la trombosis de las venas del eje esplenoportal; 2) insuficiencia hepática por metaplasia mieloide masiva del hígado sin signos de hipertensión portal, que se ve en el 10% de los casos; 3) insuficiencia cardíaca (10%-30% de los enfermos), debida a la sobrecarga férrica por las transfusiones y, en parte, al marcado aumento del volumen vascular, y 4) fase blástica, en el 20% de los pacientes, que, al igual que en la LMC, suele ser de estirpe mieloide y con frecuencia es resistente a la quimioterapia. Otras complicaciones menos comunes son los infartos esplénicos, el síndrome de Budd-Chiari y los tumores extramedulares de tejido mieloide que causan compresión de la médula espinal u obstrucción bronquial, intestinal o urinaria, según su localización.

Exploraciones complementarias

Sangre periférica

La mayoría de los pacientes tienen anemia en el momento del diagnóstico. La morfología eritrocitaria está alterada y es típica la presencia de dacriocitos (hematíes en lágrima), además de la anisopoiquilocitosis y la policromasia. Se observan eritroblastos en casi todos los pacientes, aunque su número no suele ser muy elevado (1-5 por 100 leucocitos) y aumenta notablemente después de la esplenectomía. El recuento de leucocitos es normal o se halla moderadamente disminuido en el 70% de los casos. Una leucocitosis moderada es relativamente común; la leucocitosis marcada

(superior a 50×10^9/L) es más rara. Típicamente se observan en la sangre periférica granulocitos en diferente grado de maduración (promielocitos, mielocitos, metamielocitos), lo que se conoce como mielemia, y más raramente blastos. La eosinofilia y la basofilia son poco frecuentes. La combinación de mielemia y eritroblastos circulantes, conocida como síndrome leucoeritroblástico, es un hallazgo característico de la MFP. Los granulocitos pueden tener signos de displasia, como desgranulación y cuerpos de Döhle. El recuento de plaquetas está disminuido en el 20% de los casos, es normal en el 50% de los pacientes y se halla aumentado en el 30% restante. Tanto la trombocitopenia como la trombocitosis son, en general, moderadas. Las plaquetas tienen anomalías morfológicas y funcionales. La agregación plaquetaria suele estar alterada. Es característico de la MFP el aumento en el número de progenitores hematopoyéticos circulantes (células CD34+). Como resultado del aumento de la actividad hematopoyética, son frecuentes la hiperuricemia y el incremento de los niveles de vitamina B_{12} y de sus proteínas transportadoras. La LDH está aumentada con elevada frecuencia, como reflejo de la hemólisis moderada y de la eritropoyesis ineficaz propias de la enfermedad. Es habitual la hipocolesterolemia, que guarda relación con el tamaño del bazo. En algunos pacientes pueden detectarse alteraciones autoinmunes, tales como complejos inmunes circulantes, crioaglutininas, anticuerpos antitisulares, y, más raramente, una prueba de Coombs directa positiva o anticoagulantes circulantes tipo lupus.

En el estudio molecular de los leucocitos de sangre periférica el 60% de los pacientes con MFP presentan la mutación V617F del gen *JAK2;* un 25%, mutaciones de *CALR*, y un 5%-8% de ellos, la mutación del gen *MPL* (gen del receptor de la trombopoyetina).

Médula ósea

Con frecuencia el aspirado de médula ósea no permite la obtención de material, lo que se conoce como punción seca o blanca (del inglés *dry tap*).

La biopsia medular es difícil de obtener por la dificultad en penetrar el hueso debido a su dureza, pero resulta imprescindible para establecer el diagnóstico de MFP, pues permite determinar la presencia y el grado de fibrosis, junto con la presencia de agregados de megacariocitos altamente

displásicos, hallazgo característico de la enfermedad. La histopatología de la médula ósea se resume en cuatro lesiones fundamentales: hiperplasia hematopoyética, fibrosis reticulínica, fibrosis colágena y neoformación ósea *(mielosclerosis).* La heterogeneidad de estos parámetros es muy amplia y ha dado lugar a diversas clasificaciones, todas ellas muy parecidas. En la actualidad, la clasificación histológica más utilizada es la de la OMS, que reconoce tres fases de la MFP en función de la presencia y el grado de extensión de la fibrosis reticulínica o colágena o de la existencia de mielosclerosis. Además, reconoce una cuarta fase, la llamada forma *prefibrótica* de la MFP, en la que no existiría fibrosis, y pocas veces esplenomegalia, anemia o síndrome leucoeritroblástico, pero sí en general trombocitosis; el dato sugestivo es la presencia de agregados de megacariocitos muy displásicos.

Los fibroblastos están aumentados cuando la fibrosis es exclusivamente reticulínica y se hallan disminuidos cuando existe fibrosis colágena intensa. Además, se observa un incremento de la vascularización y de las células endoteliales. Existe un aumento del colágeno tipo IV y de otras proteínas asociadas a la membrana basal, como la laminina. Estudios inmunohistoquímicos han demostrado que la fibrosis reticulínica se asocia a un aumento del colágeno tipo III (propio del tejido medular), mientras que la fibrosis colágena y la osteosclerosis se asocian a un aumento del colágeno tipo I (propio del tejido óseo). Como se ha comentado, uno de los aspectos más destacados de la médula ósea es la proliferación megacariocítica, con megacariocitos muy aumentados en número, que suelen agruparse para formar agregados y presentan un aspecto intensamente displásico. Es típica la dilatación de los sinusoides venosos, que contienen precursores hematopoyéticos. Una cuarta parte de los pacientes presentan nódulos linfoides en la médula ósea, hallazgo que se observa sólo en las fases no osteoscleróticas de la enfermedad.

En el 30%-50% de los pacientes con MFP es posible demostrar la presencia de anomalías cromosómicas en la médula ósea o en las células mieloides inmaduras circulantes en sangre periférica, anomalías que no se observan en los linfocitos. No existe una alteración cromosómica propia de la mielofibrosis; las deleciones más frecuentes son las parciales de los cromosomas 13 (13q–) y 20 (20q–), seguidas de la trisomía parcial del cromosoma 1 (1q+) y de las trisomías de los cromosomas 8 y 19. La

presencia de un cariotipo complejo, la trisomía 8 y las alteraciones −5, −5q, −7, 7q− e isocromosoma 17q se asocian a un pronóstico más desfavorable.

Otros órganos

El tejido esplénico, sobre todo la pulpa roja, está reemplazado por tejido hematopoyético, que incluye las tres series mieloides, con predominio de los megacariocitos. Los folículos linfoides de la pulpa blanca están en general conservados. Se observa un incremento de las fibras de reticulina y colágeno en las áreas de hematopoyesis extramedular. En el hígado la *metaplasia mieloide* (presencia de tejido hematopoyético) se observa sobre todo en los sinusoides y generalmente se acompaña de fibrosis. La metaplasia mieloide en otros órganos es menos frecuente y rara vez da lugar a manifestaciones clínicas. La práctica de la biopsia hepática o la punción esplénica en los pacientes con mielofibrosis está contraindicada debido al elevado riesgo de hemorragia que comportan estos procedimientos a causa del mal funcionamiento plaquetario.

En el estudio radiológico se puede demostrar un aumento localizado o difuso de la densidad ósea en casi todos los pacientes con osteosclerosis.

Diagnóstico y diagnóstico diferencial

El criterio diagnóstico fundamental de la MFP es la presencia de fibrosis de la médula ósea sin causa aparente (tales como infecciones o neoplasias que infiltren la médula), junto con megacariocitos displásicos. Pese a ser casi constantes, la esplenomegalia, el síndrome leucoeritroblástico, los hematíes en lágrima y el aumento de LDH sérica pueden faltar, por lo que se consideran criterios adicionales. La presencia de las alteraciones moleculares características (las mutaciones de los genes *JAK2*, *CALR* y *MPL*) permite reforzar el diagnóstico, por lo que se han incorporado a los actuales criterios diagnósticos de la OMS. No obstante, esta clasificación, para diagnosticar la mielofibrosis franca, exige asimismo la presencia de al menos uno de los datos típicos de la enfermedad: anemia, leucocitosis ($> 11 \times 10^9$/L), esplenomegalia palpable, síndrome leucoeritroblástico o aumento de LDH sérica.

En algunos pacientes con SMPC o síndromes mielodisplásicos mal definidos, a veces es difícil establecer un diagnóstico claro. Tal es el caso de los enfermos que presentan leucocitosis, eritrocitosis o trombocitosis moderadas y fibrosis reticulínica discreta, en los que es necesario establecer el diagnóstico diferencial con la LMC, la PV y la TE. En el primer caso la demostración del cromosoma Philadelphia o del reordenamiento del gen *BCR/ABL* y en el segundo la medida del volumen globular mediante métodos isotópicos ayudan a establecer el diagnóstico definitivo. En el caso de la trombocitosis, para el diagnóstico diferencial deben utilizarse los criterios diagnósticos de la TE. En los casos que cursan con pancitopenia sin esplenomegalia y con fibrosis reticulínica debe establecerse el diagnóstico diferencial con los síndromes mielodisplásicos con fibrosis medular.

Un caso especial de diagnóstico diferencial lo constituye la tricoleucemia (v. cap. 210, Síndromes linfoproliferativos crónicos de expresión leucémica), que puede cursar con pancitopenia, esplenomegalia y fibrosis medular. En pacientes que no presentan tricoleucocitos en la sangre periférica el diagnóstico de tricoleucemia puede ser difícil. Sin embargo, en esta última entidad la proliferación linfoide en la biopsia medular es difusa, mientras que en la MFP forma nódulos. La biopsia de médula ósea es también esencial para el diagnóstico diferencial con otras causas de fibrosis medular, tales como el linfoma de Hodgkin y los carcinomas que infiltran la médula ósea.

En la mielofibrosis aguda (cuadro correspondiente en realidad a una leucemia aguda), junto con la fibrosis medular, suelen existir anemia, leucopenia, leucoeritroblastosis y un 10%-20% de blastos en sangre periférica, pero no suele haber esplenomegalia. En la biopsia medular la proliferación celular está compuesta fundamentalmente por células blásticas que, en la mayor parte de los casos, tienen un fenotipo megacarioblástico (v. cap. 209, Leucemias agudas). Su pronóstico es muy desfavorable a corto plazo.

Pronóstico

La mediana de supervivencia de los pacientes con MFP se acerca actualmente a los 7 años. El factor pronóstico fundamental es la Hb inicial

inferior a 100 g/L, además de la edad por encima de 65 años, la sintomatología constitucional (pérdida de peso, sudoración, febrícula), la leucocitosis superior a 25×10^9/L y la presencia de blastos en sangre periférica. En función de estos factores se reconocen cuatro grupos pronósticos: de «bajo riesgo», de «riesgo intermedio 1», de «riesgo intermedio 2» y de «alto riesgo», cuyas supervivencias medianas son de aproximadamente 11, 8, 4 y 2 años, respectivamente. Dentro de cada grupo, la presencia de alteraciones citogenéticas desfavorables o la existencia de dependencia transfusional empeoran el pronóstico.

Tratamiento

El único tratamiento curativo de la MFP es el TPH alogénico (convencional o con régimen de acondicionamiento de intensidad reducida). Sin embargo, por edad y disponibilidad de donante, esta modalidad terapéutica queda restringida a una minoría de pacientes, si bien la posibilidad de emplear acondicionamiento de intensidad reducida ha ampliado el número de enfermos elegibles. En cualquier caso, dada su morbimortalidad, este procedimiento debe reservarse para los pacientes con MFP de «riesgo intermedio 2» o «alto riesgo».

Los tratamientos no curativos estarían indicados en pacientes sintomáticos no candidatos al TPH. Ya que el 30% de los enfermos con MFP están asintomáticos en el momento del diagnóstico, en este grupo de enfermos lo mejor es la abstención terapéutica hasta que aparezcan síntomas. En las formas «hiperproliferativas» de la enfermedad (con sintomatología constitucional, esplenomegalia marcada, leucocitosis, trombocitosis), la quimioterapia oral con hidroxiurea ha sido durante muchos años el tratamiento más utilizado. Sin embargo, el ruxolitinib, un inhibidor de *JAK1* y *JAK2*, eficaz tanto en los casos *JAK2*-positivos como en los *JAK2*-negativos, ha mostrado una clara superioridad en el control de la esplenomegalia sintomática y la sintomatología constitucional, por lo que constituye actualmente el tratamiento de elección para estas manifestaciones de la enfermedad. La anagrelida puede ser eficaz si hay trombocitosis intensa de difícil control. La anemia puede tratarse con anabolizantes (oximetolona, danazol u otros), a los que responden el 30% de los pacientes, con eritropoyetina (cuando los niveles endógenos de esta

citocina son inadecuados al grado de anemia, es decir, menores de 125 U/L) o con fármacos inmunomoduladores como la talidomida o la lenalidomida (asociadas a importantes efectos secundarios). Si no se observa respuesta a los tratamientos anteriores, pueden administrarse glucocorticoides, sobre todo en los casos de anemia con componente inmune.

La esplenectomía comporta una morbilidad del 40% y una mortalidad del 10%, por hemorragia, infección o trombosis. Por ello, debe restringirse a los pacientes con esplenomegalia sintomática y resistente al ruxolitinib, anemia intensa que no responde al tratamiento, hipertensión portal o anemia hemolítica autoinmune refractaria al tratamiento farmacológico.

La radioterapia esplénica en dosis fraccionadas puede considerarse en pacientes no elegibles para la esplenectomía y que no responden al ruxolitinib, si bien puede provocar pancitopenia intensa y prolongada, con el consiguiente riesgo de infección o hemorragia. La radioterapia es el tratamiento de elección para los tumores extramedulares por metaplasia mieloide (en sistema nervioso central, pleura, tubo digestivo u otros órganos).

Como se ha señalado, el TPH alogénico está indicado en pacientes menores de 65-70 años con factores de mal pronóstico. En su modalidad mieloablativa la mortalidad relacionada con el TPH es del 30% y la probabilidad de supervivencia a los 5 años del 50%, que asciende al 60%-70% para los pacientes menores de 45 años. El TPH mieloablativo se recomienda en enfermos hasta los 40 años, mientras que en los de mayor edad es preferible un TPH con acondicionamiento de intensidad reducida.

En los pacientes relativamente jóvenes con requerimientos transfusionales frecuentes, puede considerarse la posibilidad de realizar tratamiento quelante para evitar la sobrecarga férrica.

Bibliografía especial

Cervantes F. How I treat myelofibrosis. Blood 2014;124:2635-42.

Cervantes F, Dupriez B, Pereira A, Passamonti F, Reilly JT, Morra E, et al. A new prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. Blood 2009;113:2895-901.

Harrison C, Vannucchi A, Kiladjian JJ, Al-Ali H, Gisslinger H, Knoops L, et al. Long-term findings from COMFORT-II, a phase 3 study of ruxolitinib vs best available therapy for myelofibrosis. Leukemia 2016;30:1701-7.

Otras neoplasias mieloproliferativas crónicas

Leucemia neutrofílica crónica

La *leucemia neutrofílica crónica* es una entidad extremadamente infrecuente que se caracteriza por una leucocitosis constituida casi exclusivamente por neutrófilos (la mielemia suele faltar o es inferior al 5%), sin basofilia, con infiltración neutrofílica de la médula ósea y otros órganos hematopoyéticos. Otros datos característicos de esta rara entidad son la ausencia del cromosoma Ph, el aumento del índice de FAG, el incremento de la vitamina B_{12} y el ácido úrico séricos y la hepatoesplenomegalia. Además, en un tercio de los casos se observa una gammapatía monoclonal, que pocas veces corresponde a un mieloma. La leucocitosis supera habitualmente la cifra de 25×10^9/L y no existen signos de displasia. Aunque el estudio citogenético es normal en el 90% de los casos, en algunos pacientes se observan alteraciones citogenéticas frecuentes en las neoplasias mieloides, tales como las trisomías 8 y 9 y la deleción de 20q. En más de la mitad de los pacientes se detectan mutaciones del gen del receptor del factor estimulante de colonias granulocíticas (CSF3R). El pronóstico de los pacientes es muy variable, con una supervivencia que oscila entre menos de 1 año y más de 20. La evolución a leucemia aguda es poco habitual.

Leucemia eosinofílica crónica y síndrome hipereosinofílico idiopático

La *leucemia eosinofílica* crónica es una entidad extremadamente infrecuente, cuyo diagnóstico, además de una eosinofilia intensa en sangre periférica y médula ósea y de la ausencia de reordenamiento del gen *BCR/ABL* y del gen *FIP1L1-PDGFA* u otros reordenamientos de *PDGFA* y de *FGFR1*, requiere demostrar la clonalidad de los eosinófilos o un

aumento de blastos en sangre periférica o médula. Su pronóstico es desfavorable a corto plazo, con evolución frecuente a leucemia aguda.

El *síndrome hipereosinofílico idiopático* requiere una eosinofilia en sangre periférica superior a $1,5 \times 10^9$/L y es un auténtico cajón de sastre en el que se distingue una variante «linfoproliferativa», que constituye en realidad una manifestación de un síndrome linfoproliferativo subyacente (linfoma T, leucemia aguda linfoblástica, linfoma de Hodgkin, población clonal T de fenotipo anómalo en sangre periférica) y una variante «mieloproliferativa». En esta última, la leucocitosis persistente por eosinófilos, en ausencia de causas de eosinofilia reactiva, la frecuente presencia de esplenomegalia, anemia y trombocitopenia, la infiltración eosinofílica de diferentes órganos (en especial, el corazón), la ausencia del cromosoma Ph, la presencia en algunos casos de reordenamiento del gen *FIP1L1-PDGFRA* y la falta de respuesta a los glucocorticoides son los rasgos distintivos. Su tratamiento se basa en la administración de hidroxiurea o IFN-α. En los pacientes en los que se revela la existencia de reordenamiento del gen *FIP1L1-PDGFRA*, el imatinib mesilato en dosis bajas proporciona respuestas favorables en prácticamente todos los casos.

Bibliografía especial

Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127:2391–2405.

Klion AD. How I treat hypereosinophilic syndromes. *Blood*. 2009;114:3736–3741.

207

Mastocitosis sistémicas

I. Álvarez Twose

Concepto

Las mastocitosis engloban un grupo heterogéneo de enfermedades caracterizadas por una proliferación anormal de mastocitos y su acumulación en piel, médula ósea (MO), tracto gastrointestinal, ganglios linfáticos, hígado o bazo, entre otros tejidos. La heterogeneidad de las mastocitosis está determinada por su aparición tanto en la edad infantil como en la edad adulta, por la existencia de formas restringidas a la piel y formas con afectación (multi)sistémica, y por su pronóstico variable, desde formas indolentes con una esperanza de vida similar a la de la población general hasta mastocitosis avanzadas que presentan un comportamiento clínico agresivo y una supervivencia acortada.

Las mastocitosis de inicio infantil suelen estar limitadas a la piel (mastocitosis cutánea [MC]) y la mayoría tienden a la resolución espontánea alrededor de la pubertad, mientras que las formas de inicio en la edad adulta suelen afectar la MO y/u otros órganos extracutáneos (mastocitosis sistémica [MS]) con o sin afectación cutánea concomitante, y se considera una enfermedad crónica e incurable.

Etiopatogenia

En más del 90% de las MS se detectan mutaciones del receptor KIT que regula la diferenciación, proliferación, migración y supervivencia del mastocito. La mutación más frecuente es la mutación Asp816Val *(D816V)* que afecta al exón 17 de KIT, cuya presencia condiciona una activación constitutiva del receptor que conduce a un aumento de la supervivencia del mastocito y su acumulación en los tejidos, junto con una disminución del umbral para su desgranulación. Excepcionalmente, es posible detectar otras mutaciones de KIT, algunas de carácter germinal, lo cual confiere un riesgo incrementado de agregación familiar.

Diagnóstico y clasificación

El diagnóstico de MS se basa en un criterio mayor y cuatro criterios menores (tabla 207-1). Además, existen criterios específicos que permiten distinguir cinco variantes clínicas de MS (tabla 207-2):

1. MS indolente (MSI).
2. MS *smouldering* o quiescente (MSS).
3. MS agresiva (MSA).
4. MS asociada a otra neoplasia hematológica (MS-ANH).
5. Leucemia de mastocitos (LM).

Tabla 207-1

Criterios diagnósticos de mastocitosis sistémica (OMS)

Criterios	Descripción
Mayor	Agregados densos multifocales de más de 15 mastocitos en MO o en cualquier otro órgano extracutáneo
Menores	Más del 25% de los mastocitos de MO con morfología anormal
	Expresión aberrante de CD25 (y/o CD2)
	Mutación en codón 816 de KIT
	Triptasa sérica basal > 20 µg/L*
Diagnóstico de MS si criterio mayor + ≥ 1 criterio menor o ≥ 3 criterios menores en ausencia del criterio mayor	

MO: médula ósea; MS: mastocitosis sistémica; OMS: Organización Mundial de la Salud.

* Criterio no aplicable en casos con otra neoplasia hematológica asociada.

Tabla 207-2

Criterios específicos para el diagnóstico y clasificación de la mastocitosis sistémica

Criterios diagnósticos		FORMAS CLÍNICAS				
		MSI[a]	MSS[b]	MSA[c]	MS-ANH[d]	LM[e]
Criterios OMS de mastocitosis sistémica		Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Hallazgos B	Infiltración mastocitaria de MO > 30% y triptasa sérica > 200 µg/L	≤ 1	≥ 2	0-3	0-3	0-3
	MO hipercelular con signos de displasia sin criterios de SMD/NMP					
	Adenopatías (> 2 cm) y/o megalias sin datos de disfunción orgánica					
Hallazgos C[f]	Hb < 100 g/L PMN < 1,0 × 10^9/L, plaquetas < 100 × 10^9/L	0	0	≥ 1	0-4	0-4
	Hepatomegalia con aumento de transaminasas, ascitis y/o hipertensión arterial, o esplenomegalia con hiperesplenismo					
	Malabsorción con hipoalbuminemia y pérdida de peso					
	Lesiones osteolíticas de gran tamaño					
Demostración de otra neoplasia hematológica		No	No	No	Sí	No
Más del 20% de MC en aspirado de MO		No	No	No	Sí/No	Sí

Hb: hemoglobina; LM: leucemia de mastocitos; MC: mastocito; MO: médula ósea; MS: mastocitosis sistémica *smouldering;* MSA: mastocitosis sistémica agresiva; MS-ANH: mastocitosis sistémica asociada a otra neoplasia hematológica; MSI: mastocitosis sistémica indolente; NMP: neoplasia mieloproliferativa; OMS: Organización Mundial de la Salud; PMN: polimorfonucleares; SMD: síndrome mielodisplásico.

[a] La MSI se caracteriza por cumplir criterios de MS en ausencia de criterios del resto de los subtipos.

[b] El diagnóstico de MSS se basa en la presencia de al menos dos hallazgos B, que indican una elevada carga mastocitaria sin alteración orgánica funcional.

[c] La MSA debe cumplir al menos un hallazgo C, que es reflejo de daño tisular y, por tanto, denota la necesidad de tratamiento citorreductor.

[d] La MS-ANH se define por la coexistencia de una MS y otra hemopatía clonal. En la MS-ANH, la MS puede corresponder a una MSS, una MSA, una LM o una MSI, por lo que puede presentar criterios de cada una de las formas clínicas.

[e] El diagnóstico de LM se realiza al detectar más del 20% de mastocitos en las extensiones del aspirado de MO. La LM se subclasifica en aguda y crónica en función de la presencia o

ausencia, respectivamente, de hallazgos C.

[f] En general, la alteración funcional de cualquier órgano debida a infiltración por mastocitos debe ser considerada como un hallazgo C.

Además del estudio de MO y la determinación de triptasa sérica, imprescindibles para el diagnóstico de MS, otros exámenes complementarios son de interés para determinar el subtipo de MS, establecer el pronóstico de la enfermedad y confirmar o descartar la existencia de enfermedades concomitantes (tabla 207-3).

Tabla 207-3

Estudios diagnósticos básicos y complementarios en mastocitosis

Muestra/tejido	Prueba	Comentarios
Sangre	Hemograma (recuento de hematíes, plaquetas, leucocitos y fórmula leucocitaria)	Las citopenias son un hallazgo C de MSA
	Bioquímica general (con perfil hepático, lipídico y LDH)	Aumento de enzimas hepáticas o hipoalbuminemia en MSA LDH baja en MS avanzada (excepto en caso de MS-ANH)
	β2-microglobulina sérica	Incrementada en prácticamente el 100% de las MS avanzadas Si aumentada en MSI, alto riesgo de progresión
	Triptasa sérica	Criterio menor si > 20 µg/L Muy variable en MSI (la triptasa normal no excluye el diagnóstico) Frecuentemente > 200 µg/L en MSS y MS avanzadas
	Ferritina, vitamina B_{12} y ácido fólico	Déficits por malabsorción en MSA En MS-ANH es frecuente hipervitaminosis B_{12}
	IgE específicas	En caso de alergia desencadenada por algún Ag Imprescindible en anafilaxia por picadura de himenópteros para valorar necesidad de IT
	Test de activación de basófilos	Puede ser de utilidad en anafilaxia por picadura de himenópteros con estudio alérgico convencional (IgE específicas y pruebas cutáneas) negativo

Muestra/tejido	Prueba	Comentarios
	Metabolismo óseo: vitamina D, calcio, tP1NP, osteocalcina, β-CrossLaps, fosfatasa alcalina ósea	En casos de disminución de DMO o esclerosis ósea difusa
	Citometría de flujo (recuento y fenotipo de mastocitos)	Mastocitos sólo detectables en sangre por citometría en MS avanzada
	Biología molecular	PCR aleloespecífica para *D816V* Diagnóstico y monitorización de carga alélica
Orina	Histamina	Utilidad para valorar cambios tras tratamiento antimediador
	Calcio	En casos de disminución de DMO
	PG y LT	Utilidad para valorar cambios tras tratamiento antimediador
Piel	Biopsia con inmunohistoquímica	Hematoxilina-eosina, CD117 (c-kit), triptasa, CD25 y CD30
	Prick test/intradermorreacción	En caso de alergia desencadenada por algún Ag
Médula ósea	Biopsia con inmunohistoquímica	Hematoxilina-eosina, CD117 (c-kit), triptasa, CD25, CD2, CD30, reticulina, tricrómico Masson Agregados de mastocitos (criterio mayor)
	Citometría de flujo (recuento y fenotipo de MC)	CD45, CD34, CD117, CD25, CD2, CD30, FcεRI, cyCPA Expresión aberrante de CD25/CD2 (criterio menor)
	Citología	May-Grünwald-Giemsa y azul de toluidina Morfología anormal de mastocitos (criterio menor) Displasia de otras poblaciones en MS-ANH y MSS

Muestra/tejido	Prueba	Comentarios
	Biología molecular	PCR aleloespecífica para *D816V* (criterio menor) Monitorización de carga alélica en MS avanzadas Secuenciación de c-kit si *D816V* negativa
	Citogenética/FISH	Alteraciones genéticas específicas en MS-ANH
Hueso	Rx	En caso de sospecha de lesiones osteolíticas, fracturas óseas o esclerosis ósea (parcheada o difusa)
	TC/RM	En caso de sospecha de lesiones osteolíticas, fracturas óseas o esclerosis ósea (parcheada o difusa)
	Densitometría ósea	Debe realizarse en todos los pacientes adultos con MS y debe incluir al menos la columna lumbar y el cuello femoral
Otros tejidos	TC/RM/ecografía	Valoración de megalias, adenopatías, hipertensión portal, ascitis, derrame pleural o pericárdico
	Gastroscopia/colonoscopia	En caso de síntomas de dispepsia, dolor abdominal/diarrea o malabsorción Pueden existir gastritis, hernia de hiato, celiaquía asociadas, o infiltración del tracto gastrointestinal (imprescindible, biopsia)
	Biopsia ganglionar u otros órganos/tejidos	Agregados de mastocitos (criterio mayor)

Ag: antígeno; cyCPA: carboxipeptidasa A citoplasmática; DMO: densidad mineral ósea; FcεRI: receptor de alta afinidad para IgE; FISH: hibridación *in situ* con fluorescencia; IT: inmunoterapia; LDH: lactato-deshidrogenasa; MS: mastocitosis sistémica; MS-ANH: mastocitosis sistémica asociada a otra neoplasia hematológica; MSA: mastocitosis sistémica agresiva; MSI: mastocitosis sistémica indolente; MSS: mastocitosis sistémica *smouldering;* PCR: reacción en cadena de la polimerasa; RM: resonancia magnética; Rx: radiografía; TC: tomografía axial computarizada; tP1NP: propéptido N-terminal del procolágeno tipo 1.

Anatomía patológica

La lesión anatomopatológica característica de las MS es el agregado de mastocitos en MO, que además constituye el criterio diagnóstico mayor (fig. 207-1). Se considera que un agregado de mastocitos debe estar constituido por al menos 15 células, aunque con frecuencia forman grandes grupos compactos de más de 100-200 mastocitos, que pueden tener una distribución perivascular, paratrabecular o intertrabecular, generalmente en asociación con un número variable de mastocitos intersticiales. En las fases iniciales de la enfermedad y particularmente en algunas variantes clínicas como la MSI sin lesión cutánea asociada a anafilaxia, no existe una proliferación mastocitaria significativa y los agregados de mastocitos con frecuencia están ausentes. Por el contrario, las MS avanzadas cursan generalmente con una infiltración mastocitaria medular que suele ocupar más del 30% de la celularidad, llegando a superar el 90% en los casos más extremos. Con cierta frecuencia, los agregados de mastocitos de MO en la MS aparecen junto con un incremento focal de linfocitos y eosinófilos que se conocen como lesiones «MEL» (mastocito, eosinófilo, linfocito). También es característica la presencia de grados variables de fibrosis reticulínica de la MO, cuya intensidad suele ser proporcional al grado de infiltración mastocitaria medular. Por inmunohistoquímica, los mastocitos presentan un fenotipo característico c-kit (CD117)+, triptasa+ y CD25+ (v. fig. 207-1) y, en ocasiones, CD2+ y/o CD30+.

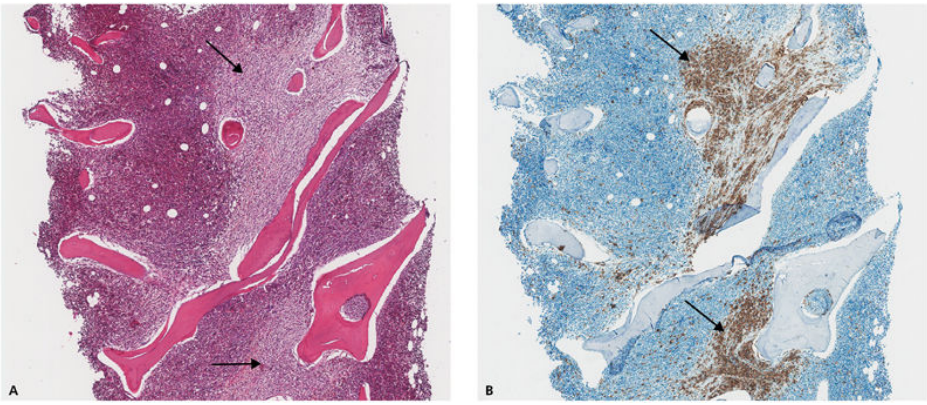


FIGURA 207-1 Biopsia de médula ósea que muestra agregados dos grandes infiltrados compactos paratrabeculares de mastocitos junto a un ligero incremento de mastocitos intersticiales y perivasculares *(flechas)*. **A.** Tinción hematoxilina-eosina ×4. **B.** Tinción c-kit (CD117) ×4.

Los mastocitos de MO de las MS típicas presentan alteraciones citomorfológicas como son forma alargada, núcleo excéntrico, hipogranulación o fusión granular. Ocasionalmente, los mastocitos son redondos, con núcleo central y abundante granulación, prácticamente indistinguibles de los mastocitos normales. Estos casos suelen corresponder a una rara variante biológica de MS denominada MS bien diferenciada (MSBD) que se caracteriza, además, por no expresar CD25 ni CD2 y con frecuencia carecer de la mutación D816V.

Cuadro clínico

La mastocitosis pertenece al grupo de las denominadas enfermedades raras, definidas como aquellas que afectan a menos de 5 de cada 10.000 habitantes. Tiene dos picos de incidencia: 1) la primera década de la vida, donde la enfermedad suele estar limitada a la piel (MC) y tiende a la resolución espontánea alrededor de la pubertad, y 2) entre la 4.ª y 5.ª décadas, que generalmente se manifiesta como MS.

La forma de presentación más frecuente de la MS no avanzada es la aparición de lesiones cutáneas maculopapulares pruriginosas en número variable, con distribución típicamente troncular y extensión centrífuga. Ante determinados estímulos, las lesiones tienden a enrojecerse e hincharse como consecuencia de los mediadores liberados localmente por los mastocitos tras su activación. A esta reacción, cuando es desencadenada por la fricción de las lesiones cutáneas, se la conoce como signo de *Darier* y se considera patognomónica de mastocitosis. Las manifestaciones clínicas más frecuentes de las MS son debidas a los efectos de los mediadores liberados por los mastocitos e incluyen síntomas cutáneo-mucosos (prurito, urticaria, angioedema, *flushing*), digestivos (vómitos, dolor abdominal, diarrea), cardiovasculares (taquicardia, mareo, hipotensión, síncope) y, más raramente, respiratorios o cognitivos. Alrededor del 20%-50% de las MS presentan episodios de anafilaxia, que constituye la forma de presentación característica de las MSI sin afectación cutánea. El *score* REMA (tabla 207-4) ha demostrado una alta eficiencia para predecir MS en pacientes con síntomas de liberación de mediadores mastocitarios sin lesiones cutáneas.

Tabla 207-4

Score REMA

Variables		Puntuación
Sexo	Varón	+1
	Mujer	–1
Síntomas clínicos[a]	Mareo y/o síncope	+3
	Urticaria y/o picor y/o angioedema	–2
	Ausencia de urticaria, picor y angioedema	+1
Triptasa sérica[b]	< 15 µg/L	–1
	> 25 µg/L	+2
Score REMA ≥ 2: alta probabilidad de MS *Score* REMA < 2: baja probabilidad de MS		

Nota: El *score* REMA es sólo aplicable para pacientes con síntomas sugestivos de liberación de mediadores mastocitarios en ausencia de lesiones cutáneas de mastocitosis.

MS, mastocitosis sistémica; REMA, Red Española de Mastocitosis.

[a] Durante los episodios agudos de liberación de mediadores mastocitarios. En caso de episodios recurrentes, se deben valorar los síntomas correspondientes al episodio que se considere más grave.

[b] Basal, medida fuera de los episodios agudos de liberación de mediadores, mastocitarios.

Tomado de Alvarez-Twose I, González de Olano D, Sánchez-Muñoz L, et al. Clinical, biological, and molecular characteristics of clonal mast cell disorders presenting with systemic mast cell activation symptoms. J Allergy Clin Immunol 2010;125:1269-1278.e2.

Los pacientes con MS avanzada suelen presentar un cuadro constitucional con afectación del estado general, astenia y pérdida de peso. En la MSA es frecuente también la presencia de hepatomegalia, esplenomegalia y adenopatías, junto con signos y síntomas derivados de la infiltración tisular como malabsorción, dolor óseo por osteólisis, hipertensión portal, ascitis y, con menor frecuencia, derrame pleural o pericárdico.

La osteoporosis afecta al 30% de los pacientes con MS, especialmente varones, y puede condicionar la aparición de fracturas patológicas. Más

raramente, sobre todo en MS avanzadas, pueden desarrollarse esclerosis ósea difusa o parcheada y lesiones osteolíticas.

Diagnóstico y Diagnóstico diferencial

La presencia de lesiones cutáneas típicas de mastocitosis en un adulto predice en un 95% de los casos una MS subyacente. El diagnóstico diferencial de las MSI sin lesión cutánea incluye el síndrome de activación mastocitaria (SAM) no clonal, que no cumple ningún criterio de MS, a excepción de la triptasa sérica que puede estar incrementada, y el SAM (mono)clonal, en el que existe algún dato de clonalidad mastocitaria (inmunofenotipo aberrante y/o mutación de KIT) en ausencia de criterios suficientes para el diagnóstico de MS. Algunas formas de MS avanzada presentan una fibrosis medular tan intensa que pueden llegar a confundirse con una mielofibrosis idiopática. Las MS-ANH deben diferenciarse de las hiperplasias mastocitarias que en ocasiones acompañan a ciertas hemopatías. Finalmente, algunas LM pueden ser morfológicamente indistinguibles de una leucemia basofílica.

Pronóstico

El factor con mayor impacto pronóstico en las MS es la forma clínica de la clasificación de la OMS. La mayoría de los pacientes con MSI tienen una esperanza de vida similar a la de la población general, aunque alrededor del 5% de los pacientes puede progresar a formas avanzadas, generalmente décadas después del diagnóstico. Los factores asociados a un riesgo incrementado de progresión de la MSI son los niveles aumentados de β2-microglobulina sérica en el momento del diagnóstico y la presencia de la mutación D816V de KIT no sólo en los mastocitos, sino también en otras poblaciones celulares hematopoyéticas. Por el contrario, el pronóstico de las MS avanzadas es malo con medianas de supervivencia en pacientes con MSA, MS-ANH y LM de 41, 24 y 2 meses, respectivamente. Por su parte, la MSS tiene un pronóstico intermedio entre la MSI y las MS avanzadas.

Otros factores que se han asociado a un pronóstico desfavorable en términos de supervivencia en las MS son edad avanzada, pérdida de peso, citopenias, niveles aumentados de fosfatasa alcalina, un exceso de blastos en MO y la presencia de mutaciones adicionales en los genes *SRSF2*, *ASXL1*, *RUNX1*, *EZH2* y *DNMT3A*.

Tratamiento

El tratamiento de la MS está encaminado a prevenir y mejorar los síntomas relacionados con la liberación de los mediadores mastocitarios y a reducir la carga mastocitaria excesiva que se produce en las formas avanzadas.

El tratamiento antimediador comprende una serie de fármacos que interfieren en la producción o la liberación de los diferentes mediadores mastocitarios, o en su unión a receptores. Entre ellos destacan estabilizadores de la membrana del mastocito como el cromoglicato disódico, antihistamínicos H1 y H2, anti-LT como el montelukast, inhibidores del PAF como la rupatadina, corticosteroides e inhibidores de la COX-1 como el AAS, aunque este último como el resto de los AINE puede inducir activación mastocitaria, por lo que es recomendable confirmar su tolerancia antes de administrarlo. Es recomendable que los pacientes con historia de anafilaxia lleven consigo un autoinyector de adrenalina. También, algunos autores recomiendan la aplicación de protocolos específicos para procedimientos que pueden desencadenar activación mastocitaria como anestesias y contrastes yodados.

Los fármacos citorreductores que clásicamente se han utilizado con más frecuencia en las MS avanzadas son la cladribina y el IFN-α-2b. Más recientemente han surgido terapias dirigidas que inhiben la actividad tirosín-cinasa de KIT, como el imatinib, que es eficaz casi exclusivamente en pacientes con MSBD avanzada sin la mutación D816V, y la midostaurina, que ha demostrado una tasa de respuesta del 60% en MS avanzada incluyendo a pacientes con la mutación D816V. En casos excepcionales, el TPH alogénico ha logrado inducir RC de la enfermedad, particularmente en MS-ANH.

Bibliografía especial

Alvarez-Twose I, Jara-Acevedo M, Morgado JM, Garcia-Montero A, Sanchez-Munoz L, Teodosio C, et al. Clinical, immunophenotypic, and molecular characteristics of well-differentiated systemic mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(1):168–178.

Alvarez-Twose I, Matito A, Morgado JM, Sánchez-Muñoz L, Jara-Acevedo M, García-Montero A, et al. Imatinib in systemic mastocytosis: a phase IV clinical trial in patients lacking exon 17 KIT mutations and review of the literature. *Oncotarget*. 2016;8(40):68950–68963.

Horny HP, Metcalfe DD, Akin C, Bennet JM, Arber DA, Bain BJ, et al. Mastocytosis. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, eds. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. 4.ª ed. Lyon: IARC; 2017:62–69.

Jawhar M, Schwaab J, Schnittger S, Meggendorfer M, Pfirrmann M, Sotlar K, et al. Additional mutations in SRSF2, ASXL1 and/or RUNX1 identify a high-risk group of patients with KIT D816V(+) advanced systemic mastocytosis. *Leukemia*. 2016;30(1):136–143.

Muñoz-González JI, Jara-Acevedo M, Alvarez-Twose I, Merker JD, Teodosio C, Hou Y, et al. Impact of somatic and germline mutations on the outcome of systemic mastocytosis. *Blood Adv*. 2018;2(21):2814–2828.

208

Síndromes mielodisplásicos y neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas

G.F. Sanz Santillana

E. Mora Casterá

Síndromes mielodisplásicos

Concepto

Los síndromes mielodisplásicos (SMD) forman un grupo heterogéneo de enfermedades hematológicas clonales, caracterizadas por la presencia de alteraciones morfológicas de las células hematopoyéticas (displasia), grados variables de anemia, leucopenia y trombocitopenia, a pesar de una médula ósea normocelular o hipercelular, y frecuente evolución a leucemia mieloblástica aguda. El curso clínico es muy variable, aunque la supervivencia mediana es inferior a 3 años.

Etiología

Es desconocida en la mayoría de los casos (SMD primarios). En ocasiones, se reconocen factores genéticos con mutaciones en línea germinal o adquiridos que aumentan el riesgo de desarrollarlos (SMD secundarios). Una predisposición genética parece evidente en la anemia de Fanconi, el síndrome de Bloom o la neurofibromatosis. Entre los factores adquiridos destacan radioterapia, quimioterapia tipo agentes alquilantes y medicamentos que actúan sobre la DNA-topoisomerasa II (epipodofilotoxinas, antraciclinas y antracenodionas), globulina antitimocítica (ATG) y exposición al benceno. La implicación de otros factores ambientales es incierta.

Epidemiología

La mayoría de los SMD ocurren en personas de edad avanzada, con una mediana de presentación de 75 años, observándose un ligero predominio en varones. No obstante, aunque inusual, pueden presentarse también en menores de 50 años (menos del 10%) y en edades pediátricas. La incidencia es de 2-4 casos por 100.000 habitantes y año, aumenta con la edad, hasta llegar a 32 casos por 100.000 habitantes y año en mayores de 80 años. La incidencia crece por su mejor reconocimiento, el envejecimiento de la

población y el aumento de SMD secundarios. Actualmente, se estima que es una de las neoplasias hematológicas más frecuentes en ancianos.

Patogenia

Los mecanismos moleculares que conducen a la aparición de SMD son desconocidos y probablemente diversos. El evento inicial podría afectar a oncogenes, genes relacionados con el ciclo celular, factores de transcripción y genes supresores de tumores que conferirían a las células implicadas una ventaja proliferativa clonal. La lesión de estos genes críticos se produciría por mutación, por pérdida o ganancia de material genético o por silenciamiento por mecanismos epigenéticos, como hipermetilación aberrante. Anomalías inmunológicas, fenómenos inflamatorios y alteraciones del microambiente medular también podrían contribuir a este proceso. En estadios precoces se produciría una maduración celular defectuosa y un incremento de la apoptosis intramedular, lo que explicaría las alteraciones morfológicas y la hematopoyesis ineficaz y, por tanto, la paradoja de citopenias en sangre en presencia de una médula normocelular o hipercelular. En estadios avanzados se produciría un declinar de la apoptosis y aparecería una proliferación descontrolada con evolución a leucemia aguda mieloblástica.

Clasificación

En el pasado, los SMD fueron denominados *anemias refractarias, preleucemias* o *leucemias pauciblásticas.* Al final del siglo XX la clasificación FAB, ampliamente utilizada, fue sustituida por la clasificación de la OMS, que reconoce diferentes entidades mediante la combinación de datos morfológicos, inmunofenotípicos, genéticos y clínicos y que ha sido actualizada en 2016 (tabla 208-1). El principal rasgo diferencial entre la clasificación FAB y la de la OMS es que esta última excluye la anemia refractaria con exceso de blastos en transformación (≥ 20% de los blastos), que pasa a considerarse leucemia aguda mieloblástica con cambios relacionados con la mielodisplasia. Asimismo, la clasificación de la OMS reclasifica la leucemia mielomonocítica crónica en un grupo mixto de neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas, y los casos con anomalías

citogenéticas características de leucemia aguda mieloblástica, como t(8;21), inv(16) o t(16;16) y t(15;17) como leucemia aguda.

Tabla 208-1

Clasificación de la OMS 2016 para los síndromes mielodisplásicos (SMD)

	Líneas displásicas	Citopenias[a]	Sideroblastos en anillo	Blastos SP	Blastos MO	Bastones de Auer	Citogenética
SMD con displasia							
SMD con displasia unilínea (SMD-DU)	1	1 o 2	< 15%/< 5%[b]	< 1%	< 5%	No	Cualquiera, excepto que cumpla criterios de SMD con del(5q) aislada
SMD con displasia multilínea (SMD-DM)	2 o 3	1-3	< 15%/< 5%[b]	< 1%	< 5%	No	Cualquiera, excepto que cumpla criterios de SMD con del(5q) aislada
SMD con sideroblastos en anillo (SMD-SA)							
SMD-SA-DU	1	1 o 2	≥ 15%/≥ 5%[b]	< 1%	< 5%	No	Cualquiera, a menos que cumpla criterios de SMD con del(5q) aislada
SMD-SA-DM	2 o 3	1-3	≥ 15%/≥ 5%[b]	< 1%	< 5%	No	Cualquiera, a menos que cumpla criterios de SMD con del(5q) aislada
SMD con del(5q) aislada	1-3	1-2	–	< 1%	< 5%	No	Del(5q) solo o con una anomalía adicional, excepto –7 o del(7q)
SMD con exceso de blastos (SMD-EB)							
SMD-EB-1	0-3	1-3	–	2%-4%	5%-9%	No	Cualquiera
SMD-EB-2	0-3	1-3	–	5%-19%	10%-19%	Sí/No	Cualquiera
SMD inclasificable							
Con el 1% de blastos en SP	1-3	1-3	–	1%[c]	< 5%	No	Cualquiera
Con displasia en una línea y	1	3	–	< 1%	< 5%	No	Cualquiera

pancitopenia							
Basado en alteraciones citogenéticas	0	1-3	< 15%[d]	< 1%	< 5%	No	Anomalía citogenética definitoria de SMD[e]
Anemia refractaria de la infancia	1-3	1-3	No	< 2%	< 5%		Cualquiera

MO: médula ósea; OMS: Organización Mundial de la Salud; SMD: síndrome mielodisplásico; SP: sangre periférica.

[a] Se definen como hemoglobina < 10 g/dL, plaquetas < 100 × 10^9/L, neutrófilos < 1,8 × 10^9/L. La cifra de monocitos debe ser < 1 × 10^9/L.

[b] Si hay mutación de *SF3B1*.

[c] El recuento del 1% de blastos debe realizarse al menos en dos ocasiones separadas.

[d] Los casos con ≥ 15% de sideroblastos en anillo tienen por definición displasia eritroide significativa.

[e] Se consideran anomalías citogenéticas sugestivas de SMD las siguientes: 1) anomalías no balanceadas: –7 o del(7q), –5 o del(5q), i(17q) o t(17p), –13 o del(13q), del(11q), del(12p) o t(12p), del(9q) e idic(X)(q13), y 2) anomalías balanceadas: t(11;16)(q23.3;p13.3), t(3;21)(q26.2;q22.1), t(1;3)(p36.3;q21.2), t(2;11)(p21;q23.3), inv(3)(q21.3q26.2)/t(3;3)(q21.3;q26.2) y t(6;9)(p23;q34.1).

Modificado de Arber et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood 2016;127:2391-405.

Cuadro clínico

El motivo más frecuente de consulta es la sintomatología anémica y, menos a menudo, las infecciones y las hemorragias. En ocasiones es un hallazgo casual en un control sistemático o motivado por otra enfermedad. A veces se presentan fenómenos autoinmunes como vasculitis, artritis, anemia hemolítica o trombocitopenia. El examen físico puede revelar palidez, petequias o equimosis o signos de infección y, en ocasiones, se observa hepatoesplenomegalia.

Exploraciones complementarias

Sangre periférica

La mayoría de los pacientes presenta anemia normo- o macrocítica en grado variable, con cifra de reticulocitos normal o disminuida. La leucopenia con neutropenia es común y la plaquetopenia es más frecuente e intensa en los casos con exceso de blastos. En los diferentes subtipos pueden verse anomalías morfológicas de hematíes (anisocitosis, poiquilocitosis, esquistocitosis, punteado basófilo, eritroblastos circulantes), neutrófilos (hipogranulación, vacuolización citoplasmática, segmentación nuclear anormal, formas seudo-Pelger) y plaquetas (anisocitosis, plaquetas gigantes, micromegacariocitos circulantes).

Médula ósea

El aspirado medular muestra generalmente una celularidad normal o aumentada, aunque a veces puede ser hipocelular. La hiperplasia eritroide con diseritropoyesis marcada es característica de los SMD con sideroblastos en anillo. El porcentaje medular de blastos puede estar aumentado, y su correcta evaluación es importante para establecer el pronóstico. La disgranulopoyesis (desgranulación, formas seudo-Pelger, imágenes en espejo) y la distrombopoyesis (micromegacariocitos, megacariocitos hiposegmentados, megacariocitos con múltiples núcleos de pequeño tamaño) son más frecuentes en los subtipos con exceso de blastos. La presencia de sideroblastos en anillo (con el hierro dispuesto alrededor del núcleo debido a su situación intramitocondrial y detectado mediante la tinción de Perls) es el principal criterio diagnóstico de los SMD con sideroblastos en anillo, si bien puede darse en otros subtipos.

La biopsia de médula ósea permite evaluar mejor la celularidad y reconocer la existencia de fibrosis, y es esencial en el diagnóstico de SMD hipoplásicos y SMD con mielofibrosis. Además, permite valorar mejor las alteraciones morfológicas de los megacariocitos, así como reconocer la presencia anómala de agregados de progenitores mieloides en situación central, en lugar de paratrabecular (ALIP, *abnormal localized immature precursors*).

Parámetros bioquímicos y anomalías inmunológicas

Los pacientes con SMD con sideroblastos en anillo presentan con frecuencia hiperbilirrubinemia, consecuencia probablemente de la eritropoyesis ineficaz. Los niveles séricos de LDH suelen estar incrementados en los subtipos con exceso de blastos. En una tercera parte de los casos se detecta una hipergammaglobulinemia policlonal, mientras que un 20% presenta hipogammaglobulinemia y un 10% gammapatía monoclonal. La prueba de Coombs directa puede ser positiva en algunos casos, aunque raramente se producen anemia o trombocitopenia autoinmunes.

Citometría de flujo

Los progenitores hematopoyéticos en los SMD presentan, con elevada frecuencia, patrones inmunofenotípicos anormales, tanto en su distribución numérica como en su estadio madurativo. La realización de estudios inmunofenotípicos siguiendo procedimientos estandarizados *(Euroflow)* es muy recomendable por su potencial utilidad para el diagnóstico y el pronóstico.

Citogenética

La mitad de los SMD primarios presenta anomalías cromosómicas por métodos convencionales, pero con técnicas de alta resolución esta proporción puede alcanzar el 80%. Las anomalías más frecuentes son deleciones 5q y 7q, monosomía 7 y trisomía 8. La frecuencia de anomalías estructurales y numéricas complejas es superior en subtipos con exceso de blastos. En los SMD secundarios, la frecuencia de alteraciones cromosómicas es mayor que en los SMD primarios (75%-90% por métodos convencionales) y predominan las aberraciones complejas. Las más frecuentes son la deleción total o la deleción parcial de los cromosomas 5 y 7 (asociadas a radioterapia o a agentes alquilantes) y las traslocaciones balanceadas con 11q23, 21q22 y 3q26, así como las deleciones del cromosoma 13 (asociadas a fármacos que actúan sobre la DNA topoisomerasa II). Algunas anomalías cromosómicas se asocian con unas características clínicas y morfológicas particulares. Así, el síndrome 5q− suele observarse en mujeres con anemia macrocítica, número normal o

aumentado de plaquetas, hipoplasia de la serie eritroide y presencia de megacariocitos hiposegmentados. En los niños, la monosomía 7 se asocia a un síndrome caracterizado por adenopatías, visceromegalias, leucocitosis, anemia, trombocitopenia y predisposición a infecciones bacterianas. Las técnicas de FISH con sondas específicas para las anomalías cromosómicas más frecuentes permiten reconocer alteraciones crípticas y están particularmente indicadas en los casos con pocas metafases o de mala calidad.

Genética molecular

La identificación del equivalente genómico de las alteraciones cromosómicas de los SMD es un objetivo prioritario que facilitan las nuevas técnicas de micromatrices de DNA y de secuenciación génica. Se conocen los genes implicados en ciertas traslocaciones, como *DEK-CAN* en t(6;9) y *AML1-EVI-1* en t(3;21)(q26;q22); la haploinsuficiencia del gen *RPS14* es responsable del síndrome 5q–. Las mutaciones más frecuentes incluyen las de genes del *splicing* del RNA (30%-50%), como *SF3B1* (asociado a la presencia de sideroblastos en anillo y mejor pronóstico), *SRSF2* y *U2AF1* (ambos asociados a pronóstico desfavorable)*;* de metilación del DNA (20%-35%), como *TET2* y *DNMT3A;* de modificación de la cromatina (15%-25% y pronóstico desfavorable), como *ASXL1* y *EZH2;* de factores de transcripción (10%-15% y pronóstico desfavorable), como *RUNX1*, *BCOR* y *ETV6;* de reparación del DNA (5%-10%), como *TP53* (asociado a enfermedad avanzada, cariotipo complejo y pronóstico muy desfavorable); de la cohesina (< 10%), como *STAG2*, y vía RAS (< 5%), como *CBL* y *N/KRAS.*

Diagnóstico

El diagnóstico de SMD es un diagnóstico integrado, en ocasiones de exclusión, que se basa en el examen cuidadoso morfológico de las células de la sangre y médula ósea, en busca de signos de mielodisplasia y de aumento de blastos, así como en el estudio inmunofenotípico, citogenético y molecular de la médula ósea. Una vez asentado el diagnóstico, el caso debe clasificarse por criterios de la OMS.

Diagnóstico diferencial

Deben descartarse procesos con rasgos mielodisplásicos, como carencias de ácido fólico, vitamina B_{12} y hierro, anemia secundaria a enfermedad crónica, citopenias inmunes e infección por HIV. En casos con cambios morfológicos leves y cariotipo normal, la mejor opción es observar la evolución. La citometría de flujo, la citogenética y las nuevas técnicas de secuenciación del DNA pueden ser de utilidad en estas situaciones.

La distinción de otras enfermedades hematológicas primarias es a veces difícil. El estudio cromosómico, molecular y un detenido examen morfológico pueden ser de ayuda para distinguir una aplasia medular moderada de un SMD hipoplásico o un SMD con mielofibrosis y una mielofibrosis idiopática.

Recientemente se han descrito los conceptos de ICUS (citopenia idiopática de significado incierto), CHIP (hematopoyesis clonal de potencial incierto) y CCUS (citopenia clonal de significado incierto) por sus siglas en inglés, que hacen referencia a citopenias o hematopoyesis clonal de pronóstico incierto que no cumplen los criterios diagnósticos de SMD, pero que tienen un riesgo mayor de evolución a una neoplasia mieloide, sobre todo CHIP y CCUS.

Pronóstico

Los SMD tienen una gran variabilidad en el pronóstico. La mediana de supervivencia de los SMD es de 18-36 meses, y el riesgo de evolución a leucemia aguda mieloblástica, del 20%-35% a 5 años. Las principales causas de muerte son las infecciones y las hemorragias secundarias al fallo medular o a la evolución a leucemia aguda, pero algunos pacientes fallecen por enfermedades asociadas.

La proporción medular de blastos, la citogenética y el número y grado de las citopenias son los principales indicadores pronósticos. Cuanto mayor es la proporción medular de blastos, menor es la supervivencia y mayor el riesgo de evolución a leucemia aguda mieloblástica. Los casos con cariotipo normal, pérdida aislada del Y, deleción aislada o doble de 5q, o deleción aislada de 20q, 12p y 11q constituyen un grupo de mejor pronóstico. Por el contrario, la presencia aislada de monosomía 7 o der(3)(q21q26), anomalías

dobles que incluyen una deleción 7q y anomalías complejas (≥ 3 anomalías) tienen un pronóstico desfavorable. En la actualidad, se reconocen cinco grupos de riesgo citogenético (tabla 208-2). La aparición de anomalías cromosómicas durante la evolución se asocia a mayor riesgo de progresión a leucemia aguda mieloblástica. El aumento de la intensidad y el número de citopenias empeora el pronóstico. Otras características con valor pronóstico peyorativo son la edad avanzada, la comorbilidad, la displasia multilínea, la dependencia transfusional, la LDH aumentada y la mielofibrosis. El número de mutaciones somáticas tiene peso pronóstico independiente, siendo menor la supervivencia cuanto mayor es el número de mutaciones presentes. La presencia de mutaciones de los genes *TP53*, *EZH2*, *ETV6*, *RUNX1*, *ASXL1* y *SRSF2* confiere un efecto peyorativo independiente. Por el contrario, la presencia de mutaciones de *SF3B1*, estrechamente asociada a la presencia de sideroblastos en anillo, confiere un pronóstico favorable. Los *SMD secundarios a radiaciones* o *a quimioterapia* tienen muy mal pronóstico por asociarse a citogenética adversa y mielofibrosis.

Tabla 208-2

Índice pronóstico IPSS-R

Característica pronóstica	PUNTOS						
	0	0,5	1	1,5	2	3	4
Blastos en MO (%)	≤ 2		> 2-< 5		5-10	> 10	
Grupo de riesgo citogenético*	Muy bueno		Bueno		Intermedio	Pobre	Muy pobre
Hemoglobina (g/dL)	≥ 10		8-< 10	< 8			
Plaquetas (× 10^9/L)	≥ 100	50-< 100	< 50				
Neutrófilos (× 10^9/L)	≥ 0,8	< 0,8					
Grupo de riesgo IPSS-R	**Suma de puntos**				**Mediana de supervivencia global (años)**		
Muy bajo	≤ 1,5				8,8		
Bajo	> 1,5-3				5,3		
Intermedio	> 3-4,5				3,0		
Alto	> 4,5-6				1,6		
Muy alto	> 6				0,8		

IPSS-R: *Revised International Prognostic Scoring System* (Greenberg et al. Blood 2012); MO: médula ósea.

* Grupo de riesgo citogenético (Schanz et al. J Clin Oncol 2012): muy bueno, –Y, del(11q) aisladas; bueno, cariotipo normal, del(5q), del(12p) y del(20q) aisladas y anomalías dobles que incluyen del(5q); intermedio, del(7q), +8, +19, i(17q) aislada y cualquier otra anomalía única o doble independiente; pobre, –7 e inv(3)/t(3q)/del(3q) aisladas, anomalías dobles que incluyen –7/del(7q) y anomalías complejas con tres anomalías, y muy pobre, anomalías complejas con más de tres anomalías.

Se han diseñado diversos índices pronósticos para establecer el pronóstico y servir de guía terapéutica en el paciente individual. Han demostrado su valor predictivo y han sido ampliamente empleados el *International Prognostic Scoring System* (IPSS), el *WHO Prognostic Scoring System* (WPSS) y el *Revised International Prognostic Scoring System* (IPSS-R). El IPSS-R, el más empleado, se basa en las variables presentes en el IPSS, pero con nuevas categorías y diferente puntuación, y estratifica a los pacientes en cinco grupos de riesgo (muy bajo, bajo, intermedio, alto y muy alto) con claras diferencias en SG y riesgo de evolución a LMA como se muestra en la tabla 208-2.

Tratamiento

El tratamiento de la mayoría de los pacientes con SMD no es satisfactorio. La selección del tratamiento debe basarse en el pronóstico, establecido según el IPSS-R y teniendo en cuenta la edad, la existencia de comorbilidad y la probabilidad de respuesta a un tratamiento. Existen escalas de comorbilidad y evaluación integral del paciente validadas en SMD y su uso es recomendable para seleccionar el tratamiento. Para la toma de decisiones terapéuticas basadas en el IPSS-R se pueden considerar pacientes de bajo riesgo aquellos con riesgo muy bajo, bajo e intermedio con puntuación ≤ 3,5 y de alto riesgo aquellos con riesgo intermedio con puntuación > 3,5, alto y muy alto riesgo. Así, el objetivo del tratamiento de los pacientes de alto riesgo es modificar la historia natural de la enfermedad y prolongar la supervivencia global con el empleo de hipometilantes, quimioterapia y/o trasplante alogénico, este último el único con capacidad curativa. En cambio, el tratamiento de los SMD de bajo riesgo tiene por finalidad mejorar las citopenias y la sintomatología, en especial la anemia, reducir o corregir la dependencia transfusional y, con todo ello, mejorar la calidad de vida de los pacientes.

El trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) de hermano HLA-idéntico tiene un potencial curativo demostrado, pero su empleo queda limitado al 10% de los pacientes de alto riesgo, con edad inferior a 60 años, sin enfermedades asociadas y con un donante disponible. La supervivencia libre de enfermedad, el riesgo de recaída y la mortalidad relacionados con el trasplante son del 40%, el 30% y el 40% a los 4 años, respectivamente. Actualmente, el TPH puede aplicarse a un mayor número de pacientes con el uso de donantes no emparentados, ya sea de médula ósea, sangre periférica o sangre de cordón umbilical, y donantes haploidénticos o con el uso de acondicionamientos de intensidad reducida. La presencia de exceso de blastos en la médula ósea, las anomalías cromosómicas de mal pronóstico, la mayor edad y la presencia de mutaciones de *TP53* afectan adversamente a los resultados.

Los agentes hipometilantes azacitidina y, en menor medida, decitabina han demostrado reducir el riesgo de transformación a leucemia aguda y mejorar la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes con SMD. La azacitidina es de administración subcutánea y es actualmente considerada el

tratamiento de primera línea de pacientes de alto riesgo no candidatos a TPH. Además, la azacitidina debe ser considerada como tratamiento de primera línea en SMD de alto riesgo que, siendo candidatos a tratamiento intensivo, no dispongan de donante apropiado, o como puente al trasplante en SMD con blastos medulares > 10% o hasta disponer de un donante no emparentado.

Por su elevada toxicidad y no haber demostrado mejores resultados a largo plazo frente a la azacitidina, la quimioterapia de tipo leucemia aguda mieloblástica debe reservarse a pacientes de alto riesgo, menores de 65-70 años, sin comorbilidad ni citogenética desfavorable.

Los agentes estimulantes de la eritropoyesis (Epo y darbepoetina), solos o combinados con G-CSF, mejoran la tasa de hemoglobina en un 40% de los casos, especialmente cuando la cifra de Epo endógena es menor de 500 U/L y no hay dependencia transfusional, y es la primera opción en pacientes de bajo riesgo con anemia. La lenalidomida, un inmunomodulador derivado de la talidomida, consigue la independencia transfusional y la remisión citogenética en más de la mitad de los pacientes de bajo riesgo con deleción 5q, por lo que debe considerarse en estos casos. La ATG produce un 30% de respuestas con independencia transfusional prolongada en SMD hipoplásicos de bajo riesgo que presentan el alelo HLA-DR15.

Ofrecer el mejor tratamiento de soporte es esencial en todos los casos. Las transfusiones de hematíes deben basarse en la situación clínica. La quelación de hierro con deferasirox debe considerarse en pacientes de bajo riesgo y candidatos a trasplante con sobrecarga de hierro. La transfusión de plaquetas debe restringirse a situaciones de hemorragia activa y casos con trombocitopenia grave (por debajo de 20×10^9 plaquetas/L) y otros factores de riesgo de hemorragia. La infección debe ser tratada como en otros pacientes con neutropenia y debe considerarse el uso de G-CSF en infecciones graves.

Neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas

Concepto

Las neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas (NMD/MP) son un grupo de neoplasias mieloides raras reconocidas en la clasificación de la OMS y que se caracterizan por combinar rasgos mielodisplásicos y mieloproliferativos. Junto con citopenias y cambios displásicos (hallazgos típicos de SMD), pueden verse leucocitosis, trombocitosis y organomegalias (hallazgos típicos de neoplasias mieloproliferativas). En este grupo se incluyen la leucemia mielomonocítica crónica, la leucemia mieloide crónica atípica *BCR-ABL*-negativa, la leucemia mielomonocítica juvenil y la NMD/MP con sideroblastos en anillo y trombocitosis (NMD/MP-SA-T).

Leucemia mielomonocítica crónica

Su incidencia es de 0,5 casos por 100.000 habitantes y año y la edad mediana de aparición es de 70 años. Al inicio son frecuentes los síntomas generales inespecíficos o secundarios a la anemia y en una tercera parte de los casos hay hepatoesplenomegalia. La presencia de adenomegalias, infiltración cutánea o hipertrofia gingival es más infrecuente. En sangre destaca el aumento de monocitos (superior a 1×10^9/L y suponen más del 10% de los leucocitos totales), la leucocitosis (60%-70%) y frecuentemente la displasia de alguna de las series en el frotis de sangre periférica. Puede haber además algunos promonocitos, blastos y elementos mieloides inmaduros circulantes y es frecuente observar una anemia moderada. La médula ósea es habitualmente hipercelular con hiperplasia monocítica y granulocítica y puede observarse aumento de promonocitos y blastos y rasgos displásicos en alguna línea hematopoyética. Los pacientes con leucemia mielomonocítica crónica (LMMC) presentan con frecuencia hiperuricemia y elevación de LDH en suero y puede coexistir una enfermedad o manifestación autoinmune hasta en un 30% de los pacientes.

En el 20%-40% de los casos hay anomalías citogenéticas inespecíficas; las más frecuentes son +8, −7/del(7q) y anomalías complejas. En cambio, se detectan mutaciones somáticas en hasta el 90% de los pacientes. Las mutaciones más frecuentes afectan a los genes *TET2*, *ASXL1*, *SRSF2*, *RUNX1*, *N/KRAS* y *CBL*.

Los criterios diagnósticos de la clasificación de la OMS incluyen una cifra de monocitos superior a 1×10^9 monocitos/L en sangre de forma persistente y que suponen más del 10% de los leucocitos totales, ausencia de reordenamientos *BCR-ABL*, *PDGFRA*, *PDGFRB*, *FGFR1 y PCM1-JAK2* (estos cuatro últimos en casos de eosinofilia), el 1%-19% de los blastos y los promonocitos en sangre y médula ósea, y displasia de al menos una línea. En ausencia de displasia, el diagnóstico puede establecerse si hay una anomalía citogenética clonal, monocitosis persistente durante más de 3 meses y se han excluido otras causas de monocitosis. El estudio inmunofenotípico puede ser de ayuda en el proceso diagnóstico, dada la característica expresión de CD56 en los monocitos. El diagnóstico diferencial debe establecerse con monocitosis reactivas, como tuberculosis, endocarditis, enfermedades autoinmunes y sarcoidosis, y con otras NMD/MP. La clasificación de la OMS distingue tres subtipos según la cifra de blastos y promonocitos en sangre y médula ósea: 1) LMMC-0 (inferior al 2% en sangre y al 5% en médula ósea [MO]); 2) LMMC-1 (2%-4% en sangre y 5%-9% en MO), y 3) LMMC-2 (5%-19% en sangre o 10%-19% en MO). La clasificación FAB establece dos variantes: LMMC mielodisplásica y LMMC mieloproliferativa, según haya menos o más de 13×10^9 leucocitos/L.

El pronóstico es muy variable, con mediana de supervivencia de 18-30 meses y tasa de progresión a leucemia aguda mieloblástica del 15%-40%. Se reconocen como características con un pronóstico desfavorable un recuento elevado de blastos en sangre y médula ósea, la leucocitosis, la dependencia transfusional, determinadas alteraciones citogenéticas (+8, −7/del(7q) y cariotipo complejo) y mutaciones de *ASXL1*, *RUNX1 y SETBP1*.

El tratamiento de la LMMC es similar al de los SMD, que se va a enfocar en función del pronóstico de la enfermedad y las características del paciente. El índice pronóstico específico CMML-Prognostic Scoring

System (CPSS) incluye la clasificación FAB, la clasificación de la OMS 2001, la dependencia transfusional en el momento del diagnóstico y las anomalías citogenéticas, y reconoce cuatro grupos de riesgo (bajo, intermedio 1, intermedio 2 y alto) para supervivencia y evolución a LMA. Así, en pacientes de alto riesgo (CPSS intermedio 2 o alto) el objetivo del tratamiento es la mejoría en la supervivencia global, mientras que en pacientes de bajo riesgo es el control de la leucocitosis, la esplenomegalia, la mejoría de las citopenias y de la calidad de vida. El trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos es el único tratamiento curativo. La respuesta a azacitidina y decitabina es similar a la observada en SMD. La hidroxiurea puede controlar la leucocitosis, pero no modifica la historia natural de la enfermedad. Como en los SMD, el tratamiento de soporte es fundamental.

Leucemia mieloide crónica atípica

La leucemia mieloide crónica atípica *BCR-ABL*-negativa, ya mencionada en el capítulo 206, Neoplasias mieloproliferativas crónicas, es una rara NMD/MP que afecta a personas de edad avanzada. Los pacientes tienen algunos hallazgos de la LMC clásica, como esplenomegalia, elevada leucocitosis de predominio granulocítico y moderada anemia, pero, a diferencia de aquella, presentan una marcada disgranulopoyesis, a menudo con agrupamiento cromatínico, y la basofilia no es tan evidente. Puede observarse monocitosis, como en la LMMC, pero rara vez es superior al 10%. La médula ósea es hipercelular con hiperplasia y displasia granulocítica, pudiendo presentar un exceso de blastos. Las anomalías cromosómicas y las mutaciones génicas más frecuentes son, respectivamente, +8 y del(20q) y *SETBP1* (25%) y *N/KRAS*, *ASXL1* y *CBL* (< 10%). Su curso clínico es muy agresivo, con una mediana de supervivencia de 12-18 meses y el 40% de evolución a leucemia aguda. El tratamiento es similar al usado en la LMMC. El TPH alogénico de progenitores hematopoyéticos debe realizarse siempre que sea posible.

Leucemia mielomonocítica juvenil

La leucemia mielomonocítica juvenil también se conoce como *síndrome de monosomía 7* y *leucemia mielomonocítica crónica de la infancia.* Es una entidad observada en niños que cursa con hepatoesplenomegalia, adenomegalias generalizadas, erupción cutánea, trombocitopenia, leucocitosis con monocitosis superior a 1×10^9/L, presencia de precursores mieloides y eritroides en sangre, aumento de HbF (70%), médula hipercelular con menos del 20% de blastos, hipergammaglobulinemia y ausencia de cromosoma Philadelphia. En algunos casos hay antecedentes de neurofibromatosis. La alteración cromosómica más frecuente es −7/7q− (25%) y hay mutaciones de genes de la vía RAS/MAPK en cerca del 70% de los casos, siendo la de *PTPN11* la más frecuente (35%-45%), seguida de las de *KRAS* o *NRAS*. Su curso es agresivo y rápidamente fatal y son factores pronósticos peyorativos la HbF elevada, la trombocitopenia y el cariotipo anormal. El tratamiento de elección es el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos. Con quimioterapia de tipo leucemia aguda mieloblástica pueden conseguirse remisiones prolongadas en algunos casos.

Neoplasia mielodisplásica/mieloproliferativa con sideroblastos en anillo y trombocitosis

La NMD/MP con sideroblastos en anillo y trombocitosis presenta hallazgos comunes al SMD con sideroblastos (anemia, hiperplasia eritroide, marcada diseritropoyesis con más del 15% de sideroblastos en anillo, blastos inferiores al 1% en sangre y al 5% en médula ósea y frecuente mutación de *SF3B1*) y las neoplasias mieloproliferativas (plaquetas por encima de 450×10^9/L, hiperplasia megacariocítica y frecuente mutación de *JAK2*). Su pronóstico es mejor que el de otras entidades del grupo, pero peor que el de la trombocitemia esencial, con la que puede confundirse si no se realiza una tinción de hierro (Perls) en la médula ósea para visualizar la presencia de sideroblastos anillados.

Bibliografía especial

Arber DA, Orazzi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127(20):2391–2405.

Bejar R, Levine R, Ebert BL. Unraveling the molecular pathophysiology of myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol*. 2011;29(5):504–515.

Malcovati L, Hellstrom-Lindberg E, Bowen D, Adès L, Cermak J, Del Cañizo C, et al. Diagnosis and treatment of primary myelodysplastic syndromes in adults: recommendations from the European LeukemiaNet. *Blood*. 2013;122(17):2943–2964.

Platzbecker U. Treatment of MDS. *Blood*. 2019;133(10):1096–1107.

Tanaka TN, Bejar R. MDS overlap disorders and diagnostic boundaries. *Blood*. 2019;133:1086–1095.

209

Leucemias agudas

J. Esteve Reyner

J.M.ª Ribera Santasusana

J. Sierra Gil

Aspectos generales

J. Esteve Reyner

Concepto

Las leucemias agudas (LA) son enfermedades clonales originadas en un precursor hematopoyético, de estirpe mieloide o linfoide, y caracterizadas por la infiltración de la médula ósea y la invasión de la sangre periférica y, en algunos casos, de otros órganos. Así, la infiltración extramedular por precursores leucémicos, en especial de órganos linfoides como ganglios linfáticos, bazo o timo, es frecuente en la leucemia aguda linfoblástica (LAL). En ocasiones, la infiltración tumoral extramedular constituye la única expresividad clínica de la enfermedad, como ocurre con cierta frecuencia en el caso del linfoma linfoblástico T, forma clínica extramedular de la LAL-T. La transformación neoplásica en las LA aúna una actividad proliferativa incontrolada con la pérdida de la capacidad de diferenciación propia de la célula hematopoyética en la que se ha originado. Todo ello conduce a una insuficiencia medular que constituye la expresión clínica más destacada, especialmente en la leucemia mieloide aguda (LMA). La LA es, por otra parte, una enfermedad de curso habitualmente agudo, con frecuencia asociada a complicaciones graves en su presentación, que requiere una intervención médica rápida en la mayoría de los casos.

Etiología

La causa de las LA es multifactorial e incluye factores genéticos y ambientales. Dentro de los factores genéticos se conocen determinadas enfermedades genéticas con una mayor predisposición a padecer una LA por mecanismos no suficientemente dilucidados. Así, cromosomopatías como el síndrome de Down conllevan un mayor riesgo de desarrollar tanto LAL como LMA. Existe también un riesgo incrementado de desarrollo de LA en enfermos con síndromes hereditarios de insuficiencia medular como anemia de Fanconi, telomeropatías como disqueratosis congénita, anemia

de Diamond-Blackfan, síndrome de Shwachman-Diamond o neutropenias congénitas graves, así como en otros síndromes congénitos con una conocida predisposición al desarrollo de cáncer, como la ataxia-telangiectasia, la neurofibromatosis o el síndrome de Li-Fraumeni. El mecanismo molecular subyacente en estos casos es diverso, conocido en algunos casos, como mutaciones de proteínas reparadoras del DNA, como en la anemia de Fanconi y la ataxia-telangiectasia, en genes responsables del mantenimiento de la longitud de los telómeros como *TERT* y *TERC* en las telomeropatías o inductores de apoptosis ante la acumulación de daño celular genético como *TP53* en el síndrome de Li-Fraumeni, o mutaciones de la elastasa y el receptor del G-CSF, como se ha observado en algunas neutropenias congénitas. Existen, asimismo, formas de predisposición familiar a LMA debidas a mutaciones germinales de genes como el factor de transcripción *CEBPA*, *SRP72* o *DDX41* o asociadas a trastornos de las plaquetas como las debidas a mutaciones de *RUNX1*, *ANKRD26* (trombocitopenia tipo 2) o *ETV6*.

Entre los factores ambientales cabe mencionar las radiaciones ionizantes, los fármacos y las sustancias mielotóxicas y algunos virus como posibles factores etiológicos de LA. En cuanto a las radiaciones ionizantes, se ha constatado una mayor frecuencia de LA después de la exposición accidental y terapéutica, en pacientes que reciben radioterapia como parte de un tratamiento oncológico, especialmente si esta se asocia a quimioterapia con agentes alquilantes. Por otra parte, no se ha demostrado claramente que las radiaciones no ionizantes como las electromagnéticas predispongan a sufrir LA. Entre los fármacos con potencial leucemógeno cabe destacar los agentes alquilantes (como melfalán), los análogos de purinas, los inhibidores de la topoisomerasa II (epipodofilotoxinas, antraciclinas) o los taxanos utilizados en el tratamiento de tumores sólidos (paclitaxel, docetaxel). El riesgo de desarrollar una LA tras la exposición a quimioterapia se ha asociado a determinados polimorfismos en genes codificadores de enzimas implicadas en el metabolismo de agentes genotóxicos, así como de diversos componentes de la maquinaria de reparación del DNA. De manera alternativa, el desarrollo de neoplasias mieloides tras la exposición a quimioterapia mielotóxica puede ser debido a la expansión de un clon hematopoyético preexistente portador de una mutación *driver* (hematopoyesis clonal). Algunas mutaciones, como *TP53* o

PPM1D, confieren quimiorresistencia, favoreciendo la expansión del clon hematopoyético portador de la misma tras la exposición a la quimioterapia, aumentando así el riesgo de la aparición de una neoplasia relacionada con el tratamiento.

Patogenia

En los últimos años se han efectuado avances significativos en el conocimiento de los mecanismos que conducen a la transformación leucémica de las células progenitoras de la hematopoyesis. La aplicación combinada de técnicas de análisis genético ha permitido identificar múltiples lesiones en el genoma en la célula leucémica, que dan lugar a diversas modificaciones de las proteínas codificadas por dichos genes. Así, pueden conducir a la perturbación de la función de *NPM1*, presente en un 25% de los enfermos, con deslocalización citoplasmática de la proteína o ganancia de su función, como las mutaciones de *FLT3*, presentes en hasta el 30% de los casos, que llevan a la activación constitutiva de este receptor de membrana con actividad tirosín-cinasa. Las mutaciones de *IDH1* e *IDH2* modifican la actividad de esta enzima y conducen a la neoformación de 2-hidroxiglutarato, metabolito con capacidad oncogénica. Las traslocaciones cromosómicas, frecuentes en LMA y LAL, producen alteraciones de los genes involucrados por varios mecanismos, como la generación de proteínas de fusión quiméricas al yuxtaponerse regiones codificantes de dos genes habitualmente distantes o la pérdida de regulación de la expresión de los genes involucrados. Así, los reordenamientos que implican las subunidades α y β del *core-binding factor*, *RUNX1-RUNX1T1* producto de la traslocación t(8;21)(q22;q22) y *CBFb-MYH11*, resultado de la inv(16)/t(16;16)(p13;q22), llevan una profunda perturbación de este factor de transcripción mieloide esencial y consecuente represión transcripcional, mientras que la traslocación t(9;22)(q34;q11) característica de la LAL Philadelphia (+) genera la sobreexpresión de la tirosín-cinasa *ABL1*. Las mutaciones de *TP53* en la región de unión a DNA y la deleción de la región cromosómica 17p13 llevan a la pérdida de su función de gen supresor de tumores. Otras mutaciones recurrentes frecuentes en LMA se producen en genes de la maquinaria de *splicing* del RNA, como *SRSF2*, *SF3B1* o *U2AF1*, originando una alteración del reconocimiento de las regiones de

unión intrónico-exónicas, dando lugar a un *misplicing* de la secuencia de diversas proteínas. Las mutaciones en diversos genes que intervienen en la metilación de las regiones del DNA reguladoras de la expresión de genes *(DNMT3A, TET2)* o en proteínas modificadores de histonas (metilación, acetilación) son, asimismo, un fenómeno muy frecuente en la enfermedad. Este conjunto de lesiones genéticas, con un patrón de asociación —cooperación y exclusión mutua— característica, es el responsable de las propiedades distintivas de la célula leucémica, que pueden sistematizarse en un bloqueo de la maduración hematopoyética normal, una capacidad de autorrenovación ilimitada, una capacidad de proliferación autónoma, con pérdida de mecanismos de apoptosis y alteraciones de los mecanismos de control del ciclo celular, la inestabilidad genética que favorece el desarrollo de otras alteraciones o una mayor capacidad de diseminación en tejidos extrahematológicos. El conocimiento de las consecuencias de estas mutaciones, por otra parte, es esencial para el desarrollo de fármacos dirigidos que puedan contrarrestar estas alteraciones, como es el caso de fármacos con capacidad de inhibición de diversas tirosín-cinasas con actividad aumentada, como los inhibidores de FLT3 en la LMA con mutación de *FLT3* o los inhibidores de ABL en la LAL con reordenamiento *BCR-ABL*.

En la actualidad, se entiende el proceso de leucemogénesis como la sucesión de múltiples eventos genéticos a lo largo de los años en la población celular origen de la enfermedad, un progenitor hemopoyético con diferenciación linfoide en la LAL y mieloide en la LMA *(multi-step process).* Algunos de estos eventos pueden iniciarse bastante tiempo antes del diagnóstico de la enfermedad, incluso en una edad muy temprana, como sería el caso de las lesiones genéticas *in utero* de algunos casos de LAL infantil. En el adulto, se pueden identificar mutaciones preleucémicas en algunos genes muy relacionadas con neoplasias mieloides, como *DNMT3A, TET2, ASXL1,* en personas sanas sin evidencia alguna de hemopatía con una frecuencia creciente con la edad, dando lugar a lo que se conoce como CHIP *(clonal hematopoiesis of indeterminate potential).* La población clonal que define un CHIP puede experimentar, en algunos individuos, una expansión clonal progresiva que favorece la aparición de mutaciones ulteriores transformadoras *(founder mutation),* por lo que las personas portadoras de un CHIP tienen un mayor riesgo de desarrollo posterior de

una neoplasia mieloide. El conocimiento de los factores asociados a la expansión clonal de cada CHIP (gen involucrado, tamaño del clon, número de mutaciones) es un área de creciente interés, con un potencial interés clínico.

Por otra parte, cabe recordar que la población leucémica en la LA es heterogénea y conserva parcialmente la jerarquía hematopoyética, en la que existe una fracción minoritaria de células madre leucémicas *(leukemia stem-cell)* con capacidad de autorrenovar la enfermedad de forma persistente, particularmente resistente al tratamiento y que serían las responsables de la supervivencia leucémica tras el tratamiento.

Finalmente, debe contemplarse la interacción de la LA con el microambiente medular como una relación activa, que puede contribuir a la supervivencia y progresión de la LA. Así, el microambiente medular puede contribuir a la quimiorresistencia del progenitor leucémico mediante síntesis de citocinas y expresión de moléculas de adhesión originalmente destinadas a la protección del progenitor hematopoyético normal. Por otra parte, la célula leucémica interfiere en el nicho hematopoyético tanto a través de la invasión directa como mediante la secreción de diversas citocinas, lo que conduce al fracaso de la hematopoyesis característico de la LA.

Clasificación

La LA es una enfermedad muy heterogénea, en la que deben reconocerse múltiples entidades diferenciadas. Según su historia natural, las LA pueden diferenciarse en formas *de novo*, en las que no se conoce hemopatía previa, y formas secundarias, que aparecen en enfermos con una mielodisplasia o neoplasia mieloproliferativa previa o tras la exposición a agentes genotóxicos. La LA secundaria al tratamiento *(therapy-related leukemia)* define aquellas formas de LA que aparecen en un paciente que ha recibido tratamiento previo con potencial leucemógeno, mayoritariamente diversos citostáticos, o radioterapia; en su mayor parte, se trata de LMA y puede venir precedida por una fase mielodisplásica. La clasificación fundamental de la LA distingue dos grandes subtipos según la estirpe hematopoyética donde ha ocurrido la transformación maligna: LAL o neoplasias de precursores linfoides, y LMA, en las que la transformación neoplásica tiene

lugar en un progenitor mieloide. La LAL, a su vez, se subdivide en dos grandes grupos según su fenotipo: LAL de línea B, mayoritaria, y LAL-T. Dentro de cada una de estas categorías, la clasificación de la OMS distingue diversas entidades, definidas, cuando se conoce, por el trastorno molecular subyacente o, en ausencia de marcador molecular conocido, por otros criterios como la existencia de rasgos comunes con SMD, la diferenciación celular predominante de la célula neoplásica o la exposición previa a agentes leucemógenos. En el capítulo 205, Biología y clasificación de las neoplasias hematológicas, se detalla la clasificación general de las neoplasias hematológicas, entre las cuales se hallan las LA (en la tabla 209-1 y en los cuadros 205-1 y 205-2 se detalla la clasificación de las LA). Una minoría de LA expresa marcadores de ambas estirpes, mieloide y linfoide, y se conocen como *LA de fenotipo ambiguo* (también conocidas como LA bifenotípicas). Finalmente, existen formas muy poco frecuentes de LA originadas en precursores de células dendríticas plasmocitoides (neoplasia de células dendríticas plasmocitoides blásticas), en células *natural killer* (LA linfoblástica de células NK) o formas indiferenciadas (LA indiferenciada).

Tabla 209-1

Principales tipos de leucemias agudas según su estirpe de acuerdo con la clasificación de la Organización Mundial de la Salud

Categorías	Subtipos fundamentales	Características
Leucemia mieloide aguda (LMA)	LMA con anomalías genéticas recurrentes LMA con cambios relacionados con mielodisplasia (LMA-MRC) Neoplasias mieloides relacionadas con tratamiento (t-NM) LMA, NOS Otras (sarcoma mieloide, asociada a síndrome de Down, etc.)	Mínimo del 20% de las células leucémicas (blastos) de estirpe mieloide en MO y/o SP, o lesión molecular característica (p. ej., PML-RARA, RUNX1-RUNXT1, CBFb-MYH11) Expresión de marcadores fenotípicos de inmadurez (p. ej., CD34, HLA-DR, CD117), junto con antígenos de diferenciación mieloide (MPO, CD13, CD33) y/o monocítica (CD4, CD14, CD11b, CD68, lisozima, esterasas inespecíficas) En LMA-MRC, historia de SMD previa, alteraciones citogenéticas características de SMD y/o displasia multilínea
Leucemia de precursores linfoides (LAL)	LAL-B Con anomalías genéticas recurrentes (*BCR-ABL*, reordenamiento *KMT2A*-r) NOS LAL-T	Expresión de marcadores fenotípicos de inmadurez (CD34, TdT), junto con antígenos de diferenciación B (CD19, CD79a, CD22, CD10) o T (CD3cyt, CD1, CD2, CD5, CD7) Alteraciones genéticas frecuentes: reordenamiento BCR-ABL, TEL-AML1 (ETV6-RUNX1), reordenamiento KMT2A (MLL), etc.
LA de fenotipo ambiguo o bifenotípica	Con alteraciones genéticas recurrentes Mieloide/B Mieloide/T	Expresión de un mínimo de marcadores específicos de al menos dos líneas

Categorías	Subtipos fundamentales	Características
Otras formas poco frecuentes	Neoplasia de células dendríticas blásticas plasmocitoides (BPDCN) Leucemia/linfoma linfoblástico de células *natural killer* (NK)	Expresión de marcadores característicos de BPDC (CD4, CD56, CD123, CD56, BDCA-A, CD303, TCL-1, CLA) Ausencia de diferenciación de línea B o línea T, mieloide o monocítica Expresión de marcadores NK (CD56/N-CAM, CD94, CD161) Configuración germinal de gen IgH y TCR. El diagnóstico requiere descartar linfoma/LAL-T y BPDCN

BPDC: células dendríticas plasmocitoides o productoras de tipo interferón 1; IgH: gen de la cadena pesada de las inmunoglobulinas; LMA-MRC: LMA con *myelodysplasia-related changes;* MO: médula ósea; MPO: mieloperoxidasa; NOS: *not otherwise specified;* SP: sangre periférica; TCR: receptor de células T.

Epidemiología

La incidencia de la LMA es de aproximadamente 4 casos/100.000 personas y año, con un claro aumento del riesgo con la edad, de manera que la incidencia es 10 veces más frecuente en personas de más de 65 años con respecto a individuos jóvenes, de edad inferior a 35; la mediana de edad en el momento del diagnóstico se sitúa en la séptima década de la vida. La LAL, por el contrario, tiene una incidencia menor (2 casos/100.000 habitantes-año) y predomina en la edad infantil, en la que se concentran tres cuartas partes de los casos y constituyen la neoplasia infantil más frecuente. Tanto la incidencia global de las LMA como la de la LAL han experimentado un ligero incremento en los últimos años; en el caso de la LMA, ello parece debido al envejecimiento de la población.

Diagnóstico diferencial

Las LA deben diferenciarse de otros procesos que pueden cursar con leucocitosis o con pancitopenia. Entre los primeros se incluyen las reacciones leucemoides reactivas o procesos infecciosos como la mononucleosis infecciosa. Entre los procesos que cursan con pancitopenia

cabe incluir tanto hemopatías como enfermedades no hematológicas. Entre las primeras destacan la aplasia medular, los SMD o los síndromes linfoproliferativos. Diversas neoplasias sólidas pueden infiltrar de forma difusa la médula ósea, como neuroblastoma, sarcoma de Ewing, melanoma, adenocarcinomas o carcinoma pulmonar de célula pequeña. Una adecuada identificación de la población proliferante, que integre datos morfológicos, inmunofenotípicos, citogenéticos y moleculares, constituirá la base para establecer un diagnóstico preciso de LA y para diferenciarla de otras enfermedades.

Bibliografía especial

Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau M, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood 2016;127(20):2391-405.

Döhner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. Blood 2017;129:424-47.

Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Brest A, Yu M, et al.; National Cancer Institute, Bethesda, MD. SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) Cancer Statistics Review, 1975-2016. Based on November 2010 SEER data submission. Disponible en: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2016/ (Acceso el 12 de septiembre de 2019.)

Papaemmanuil E, Gerstung M, Bullinger L, Gaidzik VI, Paschka P, Roberts ND, et al. Genomic Classification and Prognosis in Acute Myeloid Leukemia. N Engl J Med 2016;374:2209-21.

Leucemia aguda linfoblástica

J. M.ª Ribera Santasusana

Concepto

Es un tipo de LA debida a la proliferación incontrolada de precursores linfoides inmaduros, ya sean de línea B o de línea T.

Diagnóstico y clasificación

La LAL comprende un conjunto heterogéneo de entidades, para cuya clasificación se precisa la integración de criterios morfológicos inmunofenotípicos, genéticos y moleculares.

Clasificación morfológica

Los blastos de la LAL tienen un tamaño pequeño o intermedio, con núcleo de cromatina laxa y uno o varios nucléolos, y un citoplasma escaso, sin granulación. La clasificación basada exclusivamente en criterios morfológicos (figs. 209-1 a 209-3) ha caído en desuso. Ocasionalmente pueden observarse vacuolas, sobre todo en la LAL de precursores B maduros *(Burkitt-like)*.

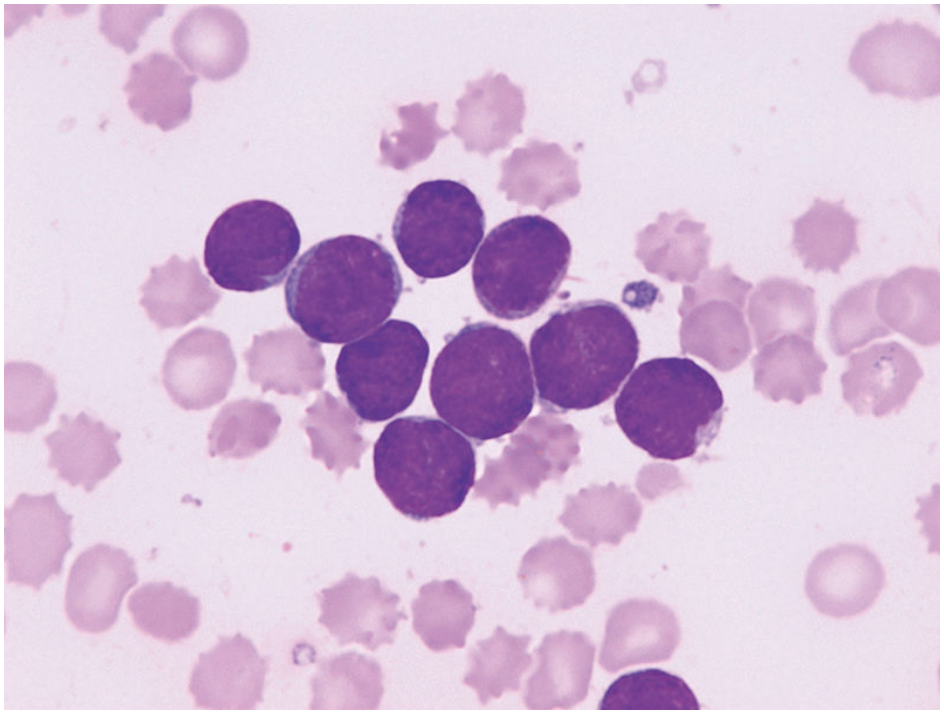


FIGURA 209-1 Leucemia aguda linfoblástica (L_1). Los blastos son de tamaño pequeño, uniforme, con contorno nuclear regular y muy escaso citoplasma. (May-Grünwald-Giemsa, ×1.000.)

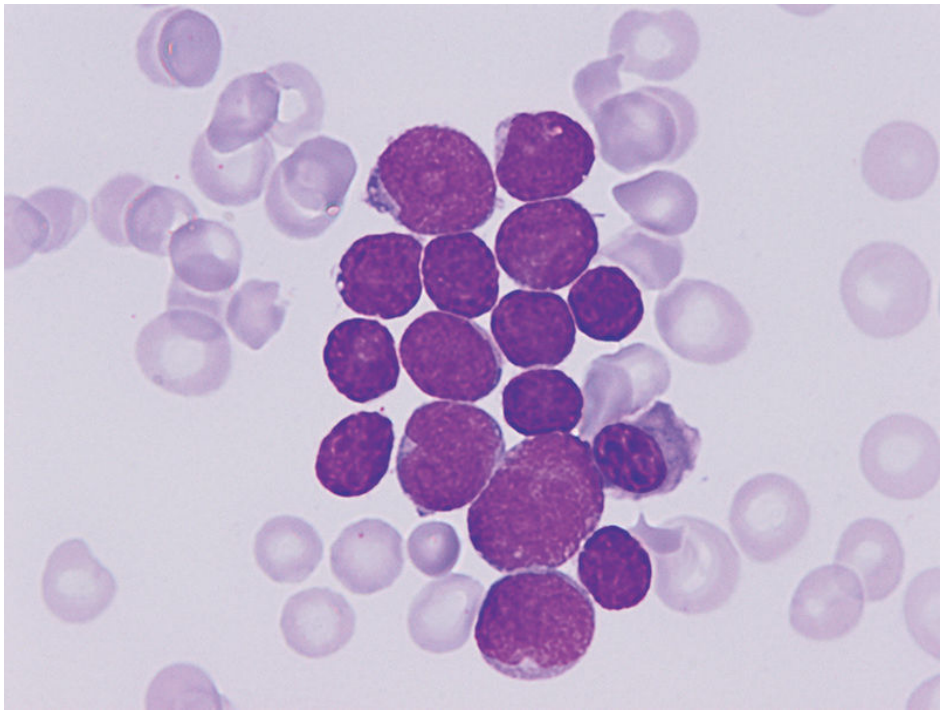


FIGURA 209-2 Leucemia aguda linfoblástica (L_2). Los blastos tienen tamaño heterogéneo, contorno nuclear irregular y escaso citoplasma, sin granulación. (May-Grünwald-Giemsa, ×1.000.)

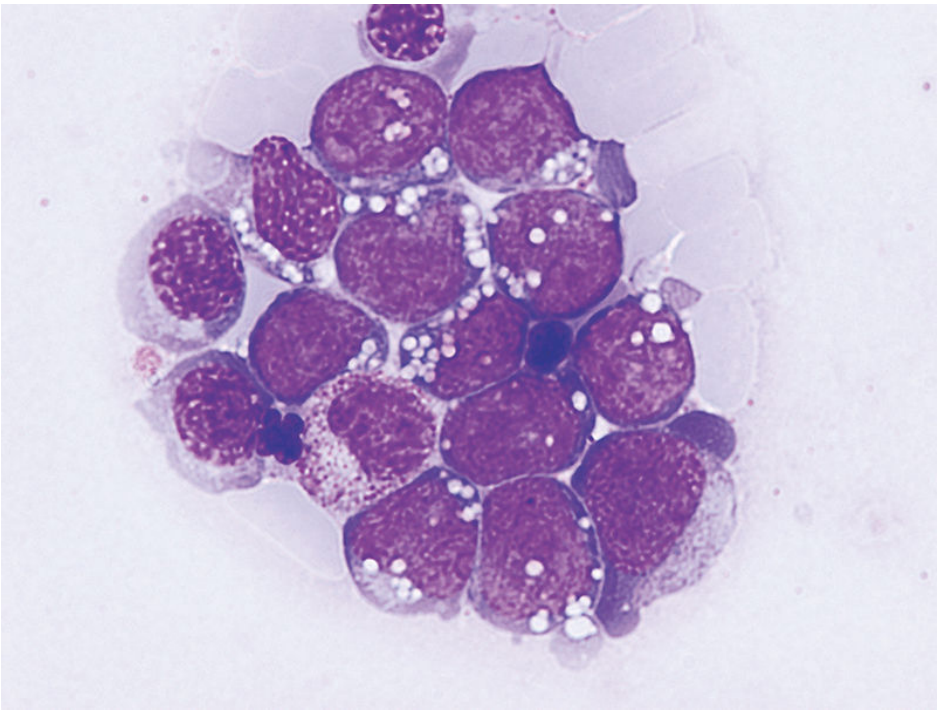


FIGURA 209-3 Leucemia aguda linfoblástica (L_3). Obsérvense el tamaño grande de los blastos y la intensa basofilia citoplasmática, con abundantes vacuolas. (May-Grünwald-Giemsa, ×1.000.)

Clasificación inmunofenotípica

El análisis del fenotipo inmunológico de los blastos es esencial para el diagnóstico de las LAL. Según la clasificación del *European Group for Immunological Characterization of Leukemias* (EGIL) (tabla 209-2), entre las LAL de estirpe B se reconocen, de menor a mayor diferenciación, las LAL pre-pre-B (o pro-B), pre-B común, pre-B y B. A su vez, entre las T se consideran pro-T, pre-T, tímica cortical y tímica madura. En la LAL infantil el fenotipo predominante es el pre-B común (75%-80% de los casos), variedad que representa sólo la mitad de los casos de LAL en los adultos, en los que se registra una mayor frecuencia de formas pro-B (25%-30% de los casos) que en los niños (excepto en el subgrupo de niños menores de 1 año, donde la frecuencia de LAL pro-B es del 60%-70%). Las LAL-T afectan fundamentalmente a adultos jóvenes, por lo general varones, y representan el 15%-20% de las LAL. Las LAL de línea B madura constituyen la variedad menos frecuente de LAL (1% de los niños y 5% de los adultos). Por último, hasta el 25% de las LAL infantiles y el 35% de las del adulto

pueden expresar algún marcador de línea mieloide, sin que ello tenga valor pronóstico.

Tabla 209-2

Clasificación inmunológica de las leucemias agudas linfoblásticas de precursores B y T según el grupo EGIL

LAL de precursores B	
Pro-B (BI)	TdT+, CD19+, CD79a+, CD22+, CD10–, CD10–, clgμ−, sIg−
Común (BII)	TdT+, CD19+, CD79a+, CD22+, CD10+, cIg–, sIg−
Pre-B (BIII)	TdT+, CD19+, CD79a+, CD22+, CD10+, cIg+, sIg−
B (BIV)	TdT+/−, CD19+, CD79a+, CD22+, CD10+/–, cIg–, sIg+
LAL de precursores T	
Pro-T (TI)	TdT+, CD7+, CD3c+, CD2–, CD5–, CD3–, CDla–, CD4–, CD8−
Pre-T (TII)	TdT+, CD7+, CD3c+, CD2+, CD5+, CD3–, CDla–, CD4+/–, CD8+/−
T cortical (TIII)	TdT+, CD7+, CD3c, CD2+, CD5+/–, CD3+, Cdla+/–, CD4+/−
T madura (TIV)	TdT+/–, CD7+, CD3c+, CD2+, CD5+/–, CD3+, CDla–, CD4+/–, CD8+/−

cIg: cadenas μ intracitoplasmáticas; EGIL: *European Group for Immunological Classification of Acute Leukemias;* LAL: leucemia aguda linfoblástica; sIg: inmunoglobulina de superficie.

Clasificación citogenética y molecular

Se detectan trastornos cromosómicos en el 70%-80% de los casos (tabla 209-3). Cabe distinguir dos grupos: numéricos y estructurales. Entre los primeros destaca la hiperdiploidía (más de 46 cromosomas) (presente en un 25%-30% de los niños y en un 5% de los adultos) y la hipodiploidía (menos de 46 cromosomas). A efectos prácticos suelen distinguirse dos tipos de hiperdiploidía: hiperdiploidía de 47-50 cromosomas e hiperdiploidía de más de 50 cromosomas, la cual tiene buen pronóstico, excepto las formas extremas (p. ej., triploidía, que representa de hecho una hipodiploidía extrema), que comportan un pronóstico más desfavorable. La hipodiploidía se asocia en general a mal pronóstico, sobre todo los casos con 30-39

cromosomas y los que tienen cariotipo casi haploide (menos de 30 cromosomas) o haploide.

Tabla 209-3

Clasificación genético-molecular de la leucemia aguda linfoblástica (LAL)

Alteración cromosómica	FRECUENCIA (%)		Alteración molecular	PROBABILIDAD DE SLE (%)[a]	
	Niños	Adultos		Niños	Adultos
LAL de línea B					
Hiperdiploidía > 50 cromosomas	20	6	Desconocida	90	40-50
t(12;21)(p13;q22)	20-25	2	*ETV6-RUNX1*	90	Desconocida
t(9;22)(q34;q11)	2-3	25	*BCR-ABL1*	80[b]	50[b]
Reordenamientos 11q23	1-2	5	*KMT2A-AFF1* y otros reordenamientos *KMT2A*	50-60	20-30
t(1;19)(q23;p13.3)	4	3	*TCF3-PBX1*	80-85	20-40
t(8;14)(q24;q32.3)	2	5	*c-MYC-IgH*	80	60-70
t(2;8)(q12;q24)			*c-MYC-κ*		
t(8;22)(q24;q11)			*c-MYC-λ*		
Hipodiploidía < 44 cromosomas	2	4	Desconocida	50	30
iAMP21	2	Desconocida	*RUNX1*	40	—
—	10	20-25	*BCR-ABL-like*	60-80	40
LAL de línea T[a]					
t(7;10)(q34;q24)	7	30	*HOX11-RCT*		
t(10;14)(q24;q21)					
t(5;14)(q35;q32)	20	< 10	*HOX11L2*		
t(1;14)(p32;q11) t(1;7)(p32;q34)	3	3	*SIL-TAL1*		
t(7;9)(q34;q32)	< 1	< 1	*TAL2*		
t(7;9)(q34;q34.3)	< 1	< 1	*NOTCH1*		
Formación de genes de fusión					
del 1p32	9-30	< 5	*SIL-TAL1*		
t(10;11)(p13;q14)	10	10	*CALM-AF10*		
t(11;19)(q23;p13)	8	8	*KMT2A*		
t(9;9)(q34;q34)	< 6	< 6	*NUP214-ABL1*		
Deleciones crípticas					
9p21	65	15	*P16*		
del(6q)	20-30	20-30	Desconocida		
Mutaciones	50-60	50-60	*NOTCH1*	Favorable	Favorable
	6	6	*FLT3*		
	< 10	< 10	*N-RAS*	Desfavorable	Desfavorable

SLE: supervivencia libre de enfermedad.

[a] El pronóstico para cada subtipo genético-molecular de LAL-T no está bien establecido.

[b] Combinación de imatinib y quimioterapia.

Los trastornos estructurales más frecuentes son las traslocaciones. Dentro de las LAL de línea B cabe destacar: 1) la t(8;14), la t(2;8) y la t(8;22), que se detectan en las LAL-B maduras y en las que participa el oncogén *KMT2A;* 2) la t(9;22) (LAL con cromosoma Filadelfia), que ocurre en el 4% de los niños, en el 20%-25% de los adultos hasta 50 años y en más del 40% de los adultos mayores de esa edad, en la que se forma el gen de fusión *BCR-ABL* (con reordenamiento *e1a2* y proteína de fusión p190 en el 80% de los casos); 3) la t(1;19)(q23;p13), que determina la formación del gen de fusión de *TCF3-PBX1*, y se observa en el 5% de las LAL infantiles y en un 3% de las del adulto; 4) las traslocaciones que afectan a la región 11q23 (t[4;11], t[11;19] y t[9;11]), que comportan reordenamientos del gen *KMT2A* (antes denominado *MLL*) (como *KMT2A--AFF1* en la t[4;11]) y son las más frecuentes en las LAL en niños menores de 1 año (hasta un 75%) y en adultos de edad avanzada (5%-10%); y 5) la t(12;21)(p13;q22), asociada a reordenamiento *ETV6-RUNX1*, que es la traslocación más frecuente en las formas pediátricas de LAL (20%-25% frente a menos del 5% en los adultos), aunque es difícil de demostrar mediante el estudio citogenético convencional, y se asocia a buen pronóstico.

Dentro de las LAL-T, los trastornos genéticos están peor caracterizados e incluyen reordenamientos que afectan a los genes del receptor de células T, situados en la región 14q11 (t[1;14], t[10;14], t[8;14], t[5;14], t[11;14]), donde se hallan los *loci* α y δ; en 7q34 (t[1;7], t[7;9], t[7;11], t[7;19]), donde se encuentra el *locus* β del receptor T, o en 7p15, donde se halla el *locus* γ. Un segundo grupo de alteraciones comporta la formación de genes de fusión (p. ej., *TAL-LMO*, *HOX11 [TLX1]*, *HOX11L2 [TLX3]*, *HOXA* y *NUP214-ABL1*, entre otros). El tercer grupo de lesiones incluye mutaciones de genes (*NOTCH/FBXW7*, asociada a pronóstico favorable, deleciones *CDKN2A/2B* y alteraciones de la vía *PTEN-P13K-AKT*, entre otros). Su importancia clínica está en evaluación, aunque las mutaciones de *NOTCH1/FBXW7* se asocian a buen pronóstico, mientras que las alteraciones de *RAS* o de *PTEN* comportan pronóstico desfavorable.

En un esfuerzo por integrar las características inmunofenotípicas, citogenéticas y moleculares plenamente reconocidas en la LAL, se ha elaborado la clasificación de la OMS (cuadro 209-1).

Cuadro 209-1 Clasificación de la OMS de la leucemia aguda linfoblástica

Leucemia linfoblástica/linfoma B

Leucemia linfoblástica/linfoma B sin otra especificación
Leucemia linfoblástica B/con alteraciones genéticas recurrentes

Leucemia linfoblástica con t(9;22)(q34.1;q11.2); *BCR-ABL1*
Leucemia linfoblástica con t(v;11q23.3); *KMT2A*
Leucemia linfoblástica con t(12;21)(p13.2;q22.1); *ETV6-RUNX1*
Leucemia linfoblástica con hiperdiploidía
Leucemia linfoblástica con hipodiploidía
Leucemia linfoblástica con t(5;14)(q31.1;q32.3); *IL3-IGH*
Leucemia linfoblástica con t(1;19)(q23;p13.3); *TCF3-PBX1*
Entidad provisional: leucemia linfoblástica/linfoma B, *BCR-ABL-1-like*
Entidad provisional: leucemia linfoblástica/linfoma B, con *iAMP21*

Leucemia linfoblástica/linfoma T

Entidad provisional: leucemia linfoblástica pre-T temprana *(early T)*
Entidad provisional: leucemia linfoblástica/linfoma de células NK

Con las modernas técnicas de secuenciación genética se han reconocido nuevos subtipos de LAL con perfiles de expresión génica específicos. Uno de ellos es la LAL *BCR-ABL-like*, que presenta un perfil de expresión similar al de la LAL Ph+, pero sin reordenamiento *BCR-ABL*, y se caracteriza por tener alteraciones de genes que codifican factores de transcripción asociados a la diferenciación linfoide B, como *IKZF1*, reordenamientos de genes que codifican receptores de cinasas y de citocinas (*EPOR*, *JAK2*, *CRLF2* y otros) y alteraciones de genes implicados en vías de señalización como *RAS*. Se da en el 5%-10% de los niños y hasta en el 25% de los adolescentes y adultos jóvenes, y comporta un pronóstico desfavorable en este último grupo de edad. Otra entidad específica es la LAL en pacientes con síndrome de Down, que se asocia a una alta

frecuencia de reordenamientos del gen *CRLF2*, o la LAL con amplificación intracromosómica del cromosoma 21 *(iamp[21])*, que presenta con frecuencia reordenamientos del gen *RUNX1*. Dentro de las LAL-T se ha reconocido la LAL pre-T temprana *(early pre-T)*, que presenta un perfil genético propio de las leucemias de células progenitoras hematopoyéticas indiferenciadas con frecuente expresión de marcadores mieloides. Representa el 15% de las LAL-T y se asocia a mal pronóstico.

Cabe mencionar, asimismo, que los modernos estudios de secuenciación génica a gran escala han permitido identificar nuevas variantes de baja frecuencia que han permitido establecer nuevos subgrupos minoritarios de LAL, así como variantes genéticas asociadas a predisposición a sufrir distintos subtipos de LAL (reordenamientos DUX4-ERG, fusión MEFS, mutaciones de PAX5, entre otros), cuya descripción sobrepasa el ámbito de esta obra. Por último, cada vez con más frecuencia se van identificando LAL en pacientes con antecedentes de otra neoplasia y que han recibido quimioterapia y/o radioterapia, conocidas como LAL secundarias.

Cuadro clínico

Las manifestaciones clínicas de los enfermos con LAL dependen, por un lado, de la insuficiencia medular provocada por la proliferación blástica y, por otro, de la infiltración de los distintos órganos y tejidos. El comienzo es casi siempre agudo y las manifestaciones clínicas no suelen preceder al diagnóstico en más de 3 meses. Las principales manifestaciones clínicas son astenia, anorexia, pérdida de peso, fiebre (60% de los casos, debida a infección o actividad tumoral) y diátesis hemorrágica (50%). Existen dolores osteoarticulares en un tercio de los pacientes, fundamentalmente niños.

Aunque cualquier órgano puede estar infiltrado por linfoblastos, ello ocurre más a menudo en el hígado, el bazo y los ganglios linfáticos. En los niños, la frecuencia de infiltración de estos órganos es del 80%, el 70% y el 50%, respectivamente, mientras que es algo menor en los adultos. En el 10% de los casos se detecta una masa mediastínica anterior, que puede provocar un síndrome de la vena cava superior. En menos del 5% de los enfermos se detecta infiltración del SNC, que se manifiesta en forma de parálisis de pares craneales y/o de síndrome de hipertensión intracraneal y

se observa sobre todo en LAL-T y LAL-B madura. La infiltración de otros órganos, como mamas, testículos y piel o mucosas, es muy poco frecuente en el momento del diagnóstico, aunque puede constituir la localización inicial de las recaídas.

Ciertas variedades de LAL tienen una presentación clínica característica. Las LAL de línea B madura suelen cursar con hepatoesplenomegalia de gran tamaño, masa abdominal y afección temprana del SNC. Esta entidad se considera una variante leucémica del linfoma de Burkitt. A su vez, la LAL-T afecta con frecuencia a varones, en general adolescentes, cursa con masa mediastínica en más de la mitad de los casos y también puede infiltrar tempranamente al SNC. Desde el punto de vista clínico y morfológico, es indistinguible del linfoma linfoblástico T. De forma arbitraria, se considera LAL-B madura y LAL-T si la infiltración de la médula ósea supera el 20%. El resto de los casos se consideran linfoma de Burkitt y linfoma linfoblástico, respectivamente.

Datos de laboratorio

La anemia es prácticamente constante en la LAL. La cifra de leucocitos se halla aumentada en el 75% de los enfermos y es superior a 50×10^9/L en el 25% de los casos. El 15%-20% de los pacientes presentan leucopenia. La cifra de plaquetas es inferior a 50×10^9/L en dos tercios de los casos, y prácticamente nunca hay CID.

Los trastornos bioquímicos que se registran con mayor frecuencia son hiperuricemia (40%-50% de los casos), hipocalcemia, hiperfosfatemia, hiperpotasemia e incremento de la LDH sérica. Estas alteraciones se observan sobre todo en los casos con leucocitosis, grandes visceromegalias o adenopatías y reflejan el elevado recambio celular. En el 30% de los enfermos se detecta hipogammaglobulinemia. El examen de la médula ósea suele demostrar una infiltración prácticamente completa por linfoblastos. En algunos pacientes no se obtiene grumo al efectuar el aspirado medular, debido a que la médula ósea se halla muy infiltrada por blastos (empaquetada) o, rara vez, a la presencia de fibrosis.

Pronóstico

En la tabla 209-4 se refieren los factores pronósticos de la LAL. La edad es un factor importante; el mejor pronóstico corresponde a los niños de 1 a 9 años, seguido por el de los niños de más de 10 años y los adolescentes y los adultos jóvenes. Los pacientes menores de 1 año y los mayores de 50-60 años tienen peor pronóstico. La leucocitosis acentuada (más de 30-50 × 10^9/L para las LAL de línea B o más de 100 × 10^9/L para las LAL-T) es otro factor pronóstico independiente. El inmunofenotipo pro-B se asocia a alto riesgo de recidivas y, dentro de las LAL-T, las pro- y pre-T tienen en algunos estudios peor pronóstico que las T corticales. El subtipo pre-T temprano *(early pre-T)* tiene un pronóstico desfavorable. Las LAL-B maduras, consideradas tradicionalmente como de alto riesgo, han perdido esta consideración con el empleo de inmunoquimioterapia específica. Las alteraciones citogenéticas indicadoras de mayor riesgo son la hipodiploidía, la t(9;22) (reordenamiento *BCR-ABL*) y la t(4;11) (reordenamiento *MLL-AF4*). En el momento actual, el principal factor pronóstico es la respuesta inicial al tratamiento de inducción. Los pacientes cuya RC se obtiene en 4-5 semanas presentan mejor pronóstico. Sin embargo, la determinación de la enfermedad residual (ER) por técnicas de citometría de flujo o de PCR al final del tratamiento de inducción (semanas 5-6) y tras la consolidación (semanas 12-16) se considera el factor pronóstico individual más importante: la negatividad de ER (con un nivel de corte de 0,01% o 1 × 10^{-4}) tras la inducción y después de la consolidación indica buen pronóstico (supervivencia superior al 90% en niños y de alrededor del 70% en adultos), en tanto que la falta de respuesta molecular al final de la inducción y/o al final de la consolidación se asocia a un riesgo elevado de recidiva, tanto en niños como, sobre todo, en adultos.

Tabla 209-4

Factores pronósticos en la leucemia aguda linfoblástica

Característica	Favorable	Desfavorable
Edad (años)[a]	1-9	< 1 > 50
Leucocitos ($\times 10^9$/L)[b]	< 50 > 30 (LAL del adulto de precursores B)	> 50 (LAL infantil de precursores B) > 100 (LAL-T)
Fenotipo		Pro-T, *early pre-T* Pro-B
Citogenética	Hiperdiploidía > 50 cromosomas o índice de DNA > 1,15 t(12;21) *(ETV6-RUNX1)*	Hipodiploidía t(4;11) *(KMT2A-AFF1)* t(9;22) *(BCR-ABL)*[c] Cariotipo complejo[d]
Respuesta al tratamiento	Rápida	Lenta
Enfermedad residual	Disminución rápida, profunda y mantenida	Disminución lenta o persistencia

[a] Los adolescentes (15-21 años) y los adultos jóvenes (21-40 años) tienen un pronóstico favorable cuando se tratan con protocolos pediátricos.

[b] Las cifras pueden variar en los diferentes estudios.

[c] El pronóstico ha mejorado significativamente con la adición de inhibidores de tirosín-cinasa de *ABL* a la quimioterapia.

[d] Definido como más de cinco alteraciones cromosómicas.

El interés del estudio de los factores pronósticos radica en que se han podido identificar en la LAL infantil tres subgrupos de enfermos con una supervivencia sustancialmente diferente, a los que se denomina de *riesgo estándar* (40% de los casos, con una supervivencia esperada del 90% o superior), de *riesgo intermedio* (45%-50%, supervivencia del 70%-80%) y de *riesgo elevado* (10%-15%, supervivencia del 50%-60%). Ello ha permitido administrar un tratamiento diferenciado según el grupo de riesgo, más intensivo en los de riesgo elevado. En los adultos también se distinguen dos subpoblaciones de enfermos con diferente pronóstico (*riesgo estándar*

[30%, supervivencia del 60%-70%] y *riesgo elevado* [70%, supervivencia del 40%-50%]).

Tratamiento

El objetivo inicial es conseguir la RC, para eliminar a continuación la ER hasta lograr la eventual curación de la enfermedad. Por ello cabe distinguir cuatro fases: inducción de la remisión, intensificación o consolidación, profilaxis de la leucemia en el SNC y tratamiento de mantenimiento.

Inducción de la remisión

Consiste en administrar quimioterapia con la finalidad de alcanzar en un plazo de 4 o 5 semanas una situación de RC, definida como ausencia de signos y síntomas de la enfermedad, con valores normales en sangre periférica y una médula ósea normocelular con una proporción de blastos inferior al 5%. Si los valores hemoperiféricos no se recuperan completamente, se habla de RC con recuperación hematológica incompleta (RCi). Idealmente, la ER debería ser inferior al 0,01% en este momento. Las pautas de inducción de la remisión consisten en la administración de un glucocorticoide (prednisona, prednisolona o dexametasona), vincristina, asparaginasa (en su forma nativa o conjugada con polietilenglicol –PEG-asparaginasa–) y un antraciclínico (habitualmente, daunorubicina). Al mismo tiempo, se administran una o dos dosis intratecales de metotrexato solo o asociado a arabinósido de citosina (Ara-C) e hidrocortisona o dexametasona. Con estas pautas se logra la RC en el 95%-100% de los niños y el 85%-95% de los adultos. Algunos protocolos incluyen una segunda fase de inducción con fármacos como ciclofosfamida, metotrexato, Ara-C o etopósido, sobre todo en las LAL de alto riesgo. La mortalidad en esta fase de tratamiento es baja (1% en niños y 5%-8% en adultos) y se debe sobre todo a infecciones, mientras que la tasa de resistencia al tratamiento es del 1%-2% en niños y del 5%-10% en adultos.

Consolidación o intensificación

Se inicia inmediatamente después de alcanzar la RC y su finalidad es reducir la ER. La intensidad y la duración de la quimioterapia dependen del

grupo de riesgo. En los pacientes de riesgo bajo e intermedio se administran primero varios ciclos (tres o cuatro) con antimetabolitos, como metotrexato en dosis altas (2-5 g/m^2 en infusión continua durante 24 h seguido de «rescate» con ácido folínico), intercalado con Ara-C en dosis intermedias (1 g/m^2 o superiores) y asparaginasa. La administración de altas dosis de metotrexato y de asparaginasa de forma intensiva ha mejorado el pronóstico de las LAL-T, el cual es prácticamente idéntico al de las LAL de precursores B en el momento actual. En algunos protocolos, este tratamiento se sigue de un tratamiento similar al de inducción, lo que se conoce como *consolidación tardía* o *reinducción.* En el grupo de alto riesgo, después del tratamiento de inducción, se administran varios ciclos (entre tres y seis) de intensificación con bloques de poliquimioterapia que incluyen metotrexato, Ara-C y asparaginasa en dosis altas junto con algunos citostáticos incluidos en los tratamientos previos. En función de los resultados de los estudios de ER (que idealmente debería ser inferior al 0,01%) y de otros factores, la terapia de consolidación puede seguirse de un TPH alogénico o, alternativamente, de quimioterapia de mantenimiento.

Profilaxis de la leucemia en el sistema nervioso central

En la mayoría de las pautas terapéuticas se ha eliminado la irradiación holocraneal por sus efectos secundarios a largo plazo, de modo que la profilaxis de la leucemia en el SNC consiste en quimioterapia intratecal y en los fármacos administrados por vía i.v. con capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica, como el metotrexato en dosis altas y la asparaginasa. La quimioterapia intratecal se inicia en la fase de inducción y continúa en la de consolidación y durante el mantenimiento. Un total de 10-12 dosis de quimioterapia intratecal triple (metotrexato, Ara-C e hidrocortisona) administradas en el curso de los primeros 6 meses son suficientes en el grupo de pacientes de menor riesgo; el número de dosis debe ser, como mínimo, de 14-16 en los de riesgo intermedio o alto si se administran además varios ciclos de metotrexato i.v. en dosis elevadas.

Tratamiento de mantenimiento

Consiste en la administración de mercaptopurina en dosis diarias y metotrexato en dosis semanales, durante un período de 18-24 meses, según

la duración de los tratamientos de inducción y consolidación. Es habitual intercalar tratamientos cortos de refuerzo con fármacos utilizados en el tratamiento de inducción (prednisona y vincristina, con asparaginasa o sin ella). La intensidad adecuada y la adherencia al tratamiento de mantenimiento son muy importantes para evitar las recaídas.

Duración del tratamiento

Con los protocolos actuales no parece necesario prolongar la quimioterapia más allá de los 2-2,5 años, excepto en la LAL tipo Burkitt, donde la duración del tratamiento es mucho menor (alrededor de 6 meses), ya que no es necesario administrar tratamiento de mantenimiento. Es probable que en un futuro la duración del tratamiento se module en función de la capacidad de erradicar la ER. En niños con LAL de bajo riesgo se está evaluando reducir la intensidad y/o la duración del tratamiento. Aproximadamente el 10% de los niños y más del 40% de los adultos presentan recidivas durante el año siguiente a la suspensión del tratamiento y esta frecuencia se va reduciendo en años posteriores. Después de 5 años en RC y 3 años desde la suspensión de la quimioterapia, la aparición de recidivas es todavía posible, pero mucho menos frecuente. La mayoría de las recidivas ocurren en la médula ósea, en general aisladas, aunque pueden observarse recaídas combinadas, de las que las más frecuentes son en médula ósea y SNC. La aparición de recidivas tardías aisladas en el SNC es poco frecuente y las recidivas testiculares o en otros órganos son excepcionales en la actualidad.

Resultados del tratamiento con quimioterapia

Con las pautas terapéuticas mencionadas las probabilidades de SLE son del 90%-95% para los niños con LAL de bajo riesgo, del 80%-85% para los de riesgo intermedio y del 55%-65% para los de alto riesgo. Globalmente, la probabilidad de curación en la LAL infantil es superior al 85% (fig. 209-4). En los adultos, los resultados son claramente inferiores: 60%-70% para los adultos de riesgo estándar y 40%-50% para los de alto riesgo (fig. 209-5), aunque existen claras diferencias en función del subtipo de LAL (v. más adelante).

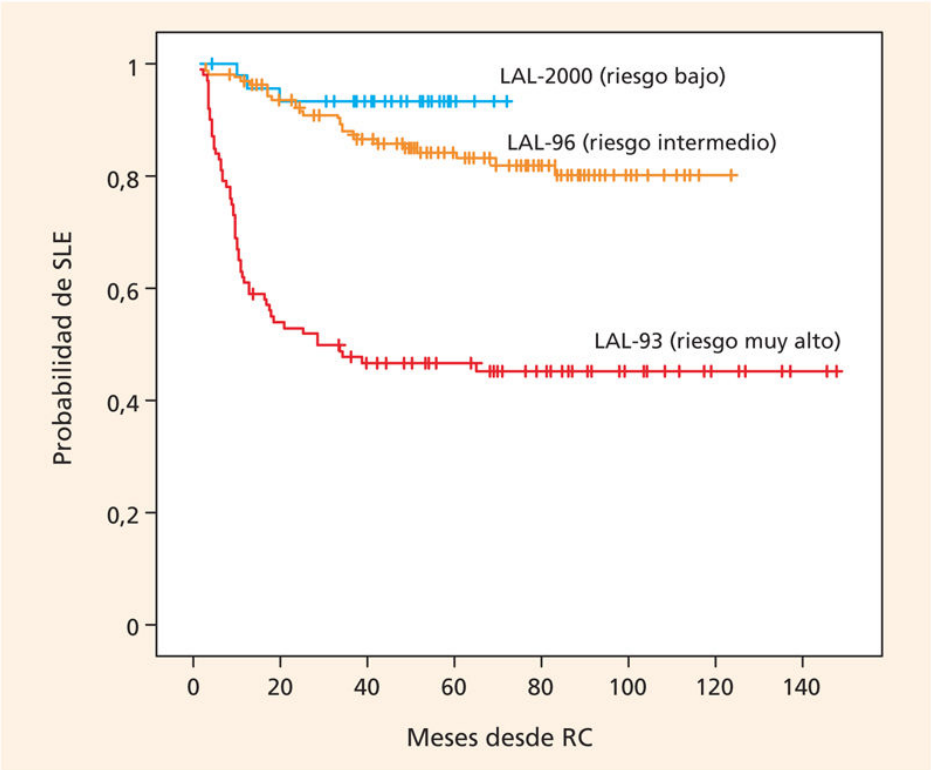


FIGURA 209-4 Curvas actuariales de supervivencia libre de enfermedad (SLE) en niños con leucemia aguda linfoblástica (LAL) de riesgo bajo, riesgo intermedio y riesgo muy alto, tratados con los protocolos PETHEMA LAL-2000, LAL-96 y LAL-93, respectivamente. RC: remisiones completas.

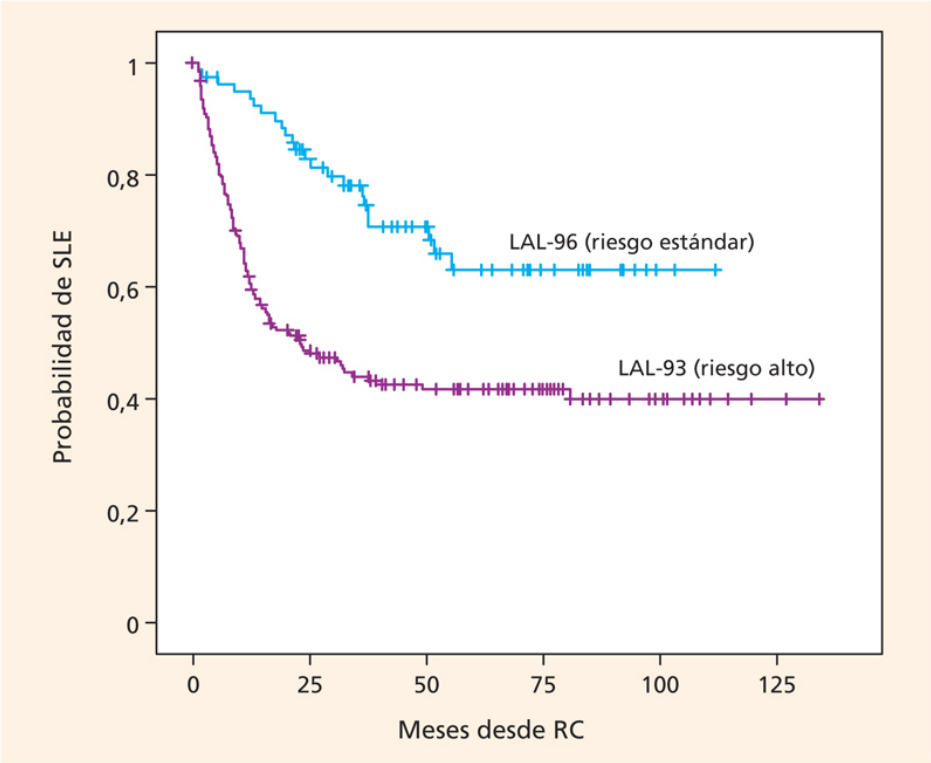


FIGURA 209-5 Curvas actuariales de supervivencia libre de enfermedad (SLE) en adultos de riesgo estándar y de alto riesgo, tratados con los protocolos PETHEMA LAL-96 y LAL-93, respectivamente. RC: remisión completa.

Trasplante de progenitores hematopoyéticos

El TPH alogénico está claramente indicado en los pacientes que no obtienen un buen aclaramiento de la ER con quimioterapia convencional y en los que presentan recidivas, una vez lograda la segunda RC. Otra indicación de TPH alogénico bien establecida es la de ciertas LAL con factores de mal pronóstico, una vez lograda la primera RC. Tal sería el caso de las LAL con reordenamiento *BCR-ABL* (en los adultos) y las LAL con reordenamientos *KMT2A/AFF1*. En la actualidad, el valor de la ER tras la inducción y la consolidación se considera como el factor más determinante para indicar un TPH alogénico en primera RC, de modo que los pacientes con mala respuesta molecular son claros candidatos a recibir un TPH, mientras que los que presentan buena respuesta molecular suelen continuar con quimioterapia. La fuente preferible de progenitores hematopoyéticos es un familiar HLA-idéntico, aunque en la actualidad los resultados del TPH a

partir de donantes no emparentados o emparentados haploidénticos son prácticamente idénticos. Diversos estudios no controlados sugieren resultados más favorables cuando se incluye irradiación corporal total en la pauta de acondicionamiento. En pacientes no candidatos a TPH con acondicionamiento mieloablativo puede efectuarse un TPH con acondicionamiento de intensidad reducida, especialmente si el paciente se halla en primera RC, aunque la probabilidad de recaída post-TPH es mayor. La probabilidad de SLE a los 5 años es del 50%-60% para los TPH con acondicionamiento mieloablativo en primera RC y del 30%-40% para los efectuados en segunda RC. Los TPH efectuados en fases más avanzadas deparan resultados muy pobres.

El TPH *autogénico* no está generalmente indicado en la LAL, habida cuenta de la elevada tasa de recaídas (alrededor del 60%) tras el mismo, aunque podría ser una posibilidad en pacientes en respuesta molecular que no puedan recibir un TPH alogénico. En tal caso, se recomienda efectuar tratamiento de mantenimiento tras el auto-TPH.

Tratamiento de las recidivas

La recaída es siempre un suceso grave, especialmente si es temprana (durante la quimioterapia o en los 6 meses siguientes a la suspensión del tratamiento). Los estudios genómicos han demostrado que, en la mayoría de los casos, las recidivas constituyen expansión de subclones leucémicos ya presentes en el momento del diagnóstico o de clones más ancestrales. Para tratar las recaídas tempranas tardías suele emplearse la misma pauta utilizada en el tratamiento inicial de la LAL. En las recaídas tempranas las quimioterapias de rescate (que incluyen Ara-C en altas dosis en combinación con otros fármacos como mitoxantrona y fludarabina) deparan resultados muy pobres. Algunos fármacos han obtenido aprobación para su uso en pacientes en recaída. Tal es el caso de la vincristina liposómica, la clofarabina y la nelarabina (esta última para la LAL-T). El mejor tratamiento para los pacientes que logran una segunda RC es el TPH alogénico. Los pacientes con recaída extramedular deben recibir tratamiento local (p. ej., quimioterapia intratecal para las recaídas en el SNC o irradiación de ambos testículos para las recaídas testiculares) y quimioterapia sistémica. Su pronóstico es idéntico al de las recaídas

medulares, por lo que, una vez lograda la respuesta, debe efectuarse un TPH alogénico. Globalmente, la probabilidad de supervivencia prolongada tras una recaída es del 40%-50% en los niños y de menos del 20% en los adultos. Estos resultados tan desfavorables han motivado el desarrollo de otros tipos de tratamiento, entre los que destaca la inmunoterapia, con anticuerpos monoclonales o con linfocitos T modificados genéticamente (conocidos como células T CAR o *CAR T cells*) (v. más adelante). Por el momento, estas nuevas modalidades sólo son aplicables en los pacientes con LAL de línea B.

Tratamiento de la leucemia aguda linfoblástica con cromosoma Philadelphia (LAL-Ph)

Los resultados del tratamiento de la LAL con reordenamiento *BCR-ABL* han experimentado una mejoría sustancial desde la introducción de los inhibidores de tirosín-cinasas (imatinib, dasatinib y, más recientemente, ponatinib) en asociación con quimioterapia (tasa de RC del 95%-100%, 50% de ellas moleculares, y supervivencia libre de evento del 40%-60% en adultos y del 80% en niños). La combinación de inhibidores de tirosín-cinasas y quimioterapia constituye el tratamiento de elección en la citada hemopatía. En los adultos jóvenes, tras la consolidación es recomendable efectuar un TPH alogénico, mientras que es probable que el TPH no sea preciso en los niños. La necesidad de administrar los citados inhibidores tras el TPH no está clara si tras el mismo los pacientes tienen una respuesta molecular, mientras que es obligatorio si persiste enfermedad a nivel molecular después del trasplante. Los pacientes de edad avanzada, generalmente no candidatos a TPH, presentan igualmente tasas elevadas de RC (90%-100%), pero muchos recaen. En los pacientes que recaen tras recibir imatinib o dasatinib es frecuente hallar mutaciones en el gen *ABL*, de las que la más frecuente es la *T315I.* En estos pacientes se han logrado respuestas favorables con la administración de ponatinib, que debe seguirse de TPH alogénico en caso de respuesta. En estudios recientes se ha observado una mejor respuesta al tratamiento y una supervivencia más prolongada si se administra ponatinib ya en el momento del diagnóstico. En los pacientes con LAL Ph+ en recaída se están investigando tratamientos con nuevos inhibidores de tirosín-cinasas, combinados con estrategias de

inmunoterapia (v. más adelante). La combinación de inhibidores de tirosín-cinasas e inmunoterapia ya se está evaluando en pacientes de nuevo diagnóstico, en un intento de tratar la LAL Ph+ sin quimioterapia.

Tratamiento de la leucemia aguda linfoblástica con reordenamiento *KMT2A/AFF1*

Muchos grupos tratan a estos enfermos de forma diferenciada con protocolos basados en altas dosis de Ara-C y TPH alogénico en primera RC, con tasas de supervivencia libre de evento del 40%-60%. Son factores pronósticos desfavorables la edad inferior a 6 meses y la cifra de leucocitos superior a 300×10^9/L. Están en fase de investigación tratamientos con inhibidores de *FLT3* y con inhibidores de metiltransferasas del DNA, entre otros.

Tratamiento de la LAL de fenotipo B maduro

Consiste en el empleo de quimioterapias específicas, idénticas a las utilizadas en los linfomas de Burkitt en estadios avanzados (que incluyen la administración de ciclofosfamida en dosis altas y fraccionadas, y metotrexato en altas dosis, junto con prednisolona, Ara-C, vincristina, etopósido y adriamicina), asociadas al tratamiento con rituximab. Con esta inmunoquimioterapia específica se consiguen curaciones en más del 80% de los niños y en alrededor del 70% de los adultos. La duración del tratamiento es breve (4-6 meses) y no se requiere tratamiento de mantenimiento. Es esencial una adecuada profilaxis de la leucemia en el SNC, así como profilaxis del síndrome de lisis tumoral aguda.

Tratamiento de la LAL en adolescentes y adultos jóvenes

Diversos estudios han demostrado que los adolescentes y adultos jóvenes responden mejor a protocolos pediátricos que a los propios de LAL del adulto. Por otra parte, con el perfeccionamiento de los protocolos terapéuticos pediátricos, el pronóstico de los adolescentes con LAL es ya prácticamente idéntico al de los niños. Por ello, es una práctica común en la

mayoría de los grupos el empleo de estos protocolos para tratar a todos los adolescentes y a los adultos hasta 30-40 años con LAL de riesgo estándar.

Nuevos fármacos y nuevas modalidades de tratamiento

Hoy en día se están llevando a cabo ensayos clínicos con nuevos fármacos, entre los que cabe destacar los inhibidores de cinasas (como los inhibidores de *JAK2*, de *FLT3* o los inhibidores de aurora-cinasa, entre otros), del proteosoma (bortezomib), de m-TOR (everolimus, temsirolimus), de farnesiltransferasa y de γ-secretasa, entre otros. En la LAL *BCR-ABL-like* se están efectuando ensayos clínicos con inhibidores de *JAK2* y con inhibidores de tirosín-cinasa de ABL (dasatinib). Sin embargo, los resultados más prometedores se están obteniendo con la inmunoterapia. Los anticuerpos monoclonales anti-CD20 (rituximab, ofatumumab), anti-CD22 (epratuzumab, inotuzumab ozogamicina) y los biespecíficos anti-CD19/anti-CD3 (blinatumomab) han demostrado una actividad prometedora en las LAL de precursores B. Tanto inotuzumab como blinatumomab están aprobados para el tratamiento de la LAL de precursores B refractaria o en recaída y este último fármaco ha demostrado una gran eficacia cuando se administra en pacientes que presentan únicamente ER positiva. Existen experiencias preliminares que demuestran la aplicabilidad y la eficacia de la combinación de quimioterapia atenuada e inmunoterapia en fases iniciales del tratamiento de la LAL. Por último, en ensayos de fase I y fase II se han observado unos resultados enormemente esperanzadores con la infusión de células T CAR (CART: *Chimeric Antigen Receptor T*) (tasas de RC del 80%, la mayoría moleculares) tanto en niños como en adultos con LAL altamente resistente a tratamientos previos, incluido el TPH (tabla 209-5). Uno de ellos, el tisagenlecleucel, está aprobado para su uso clínico en pacientes con LAL refractaria o en recaída menores de 25 años. No cabe duda de que la aplicación de la inmunoterapia en fases más tempranas del tratamiento, junto con el desarrollo de plataformas genéticas y estudios funcionales, permitirá el desarrollo y selección de fármacos con actividad selectiva en subtipos específicos de LAL, con lo que los futuros tratamientos serán cada vez más personalizados.

Tabla 209-5

Principales resultados de los estudios con células CAR T de segunda generación en la leucemia aguda linfoblástica refractaria o en recaída

Molécula coestimuladora	Población	Respuesta	Síndrome de liberación de citocinas	Neurotoxicidad
4-1BB	Niños y adultos N = 30	RC: 90%	100% 27% grave	43%
4-1BB	Niños y adultos jóvenes N = 75	RC: 81% ER negativa: 81%	77%	13%
CD28	Adultos N = 53	RC: 83% ER negativa: 67%	85% 26% grave	42%
CD28	Niños y adultos jóvenes N = 21	RC: 67%	76% 28% grave	29%
4-1BB	Adultos N = 30	RC: 93%	83%	50%
4-1BB	Niños y adultos jóvenes N = 45	RC: 93% ER negativa: 93%	93% 23% grave	49%

CART: *Chimeric Antigen Receptor T*.

Efectos secundarios, secuelas y segundas neoplasias

La eliminación de la radioterapia como profilaxis de la leucemia en el SNC ha comportado la desaparición de algunos efectos secundarios, como déficit en funciones intelectuales, encefalopatías graves, disminución de la talla o tumores cerebrales. Entre otros efectos atribuibles al tratamiento se incluyen osteoporosis y necrosis óseas avasculares y cataratas, atribuidos a los glucocorticoides. También cabe citar el riesgo de miocardiopatía crónica secundaria a los antraciclínicos, que está en relación con su dosis acumulada. Por otra parte, los adolescentes y los adultos cuya LAL se ha curado presentan con más frecuencia las alteraciones que comporta el

síndrome metabólico, en especial la dislipemia. El riesgo de segundas neoplasias debidas a los tratamientos es bajo y ha quedado restringido a los SMD y las LMA (sobre todo, en niños que han recibido inhibidores de la topoisomerasa II, como el etopósido y las antraciclinas).

Bibliografía especial

Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood 2016;127:2391-405.

Giebel S, Marks DI, Boissel N, Baron F, Chiaretti S, Ciceri F, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for adults with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia in first remission: a position statement of the European Working Group for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (EWALL) and the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Bone Marrow Transplant 2019;54(6):798-809.

Hoelzer D, Bassan R, Dombret H, Fielding A, Ribera JM, Buske C; ESMO Guidelines Committee. Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2016;27(suppl 5):v69-v82.

Iacobucci I, Mullighan CG. Genetic Basis of Acute Lymphoblastic Leukemia. J Clin Oncol 2017;35:975-83.

Kantarjian H, Stein A, Gökbuget N, Fielding AK, Schuh AC, Ribera JM, et al. Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia. N Engl J Med 2017;376:836-47.

Leucemia mieloide aguda

J. Sierra Gil

Concepto

La leucemia mieloide aguda (LMA) es una proliferación neoplásica de células inmaduras (blastos) de estirpe mieloide. Esta proliferación desplaza la hematopoyesis normal, lo que origina insuficiencia medular, e infiltra tejidos extramedulares.

Diagnóstico y clasificación

El diagnóstico de las LMA se basa en los criterios de la clasificación de la OMS, revisada en 2009, que tiene en cuenta datos citológicos, citoquímicos, inmunofenotípicos y genéticos. El análisis del inmunofenotipo leucémico es útil para confirmar la estirpe mieloide de la proliferación. El estudio citogenético de los blastos completa la caracterización de la leucemia y tiene un valioso significado pronóstico. Las alteraciones moleculares reflejan la fisiopatología de la LMA, son posibles dianas terapéuticas y también tienen valor predictivo.

Clasificación citológica y citoquímica

El mieloblasto tiene un tamaño que oscila entre el de un linfocito y un monocito. El citoplasma es basófilo entre gris y azul, y el núcleo es redondo u oval, con cromatina finamente granular y habitualmente con varios nucléolos. Pueden existir algunos gránulos azurófilos citoplasmáticos. Pueden observarse bastones de Auer, estructuras alargadas en el citoplasma que corresponden a agregados de granulación primaria, específicos de la línea mieloide. Otras veces se detectan estructuras alargadas y múltiples, denominadas *astillas citoplasmáticas*, que junto con una granulación intensa son propias de los promielocitos leucémicos (fig. 209-6). Existe una variedad de leucemia promielocítica hipogranular, con núcleo hendido «en hachazo», que conviene reconocer. La tinción citoquímica de la peroxidasa

es positiva en las células mieloides, y las esterasas inespecíficas valoran el componente monocítico.

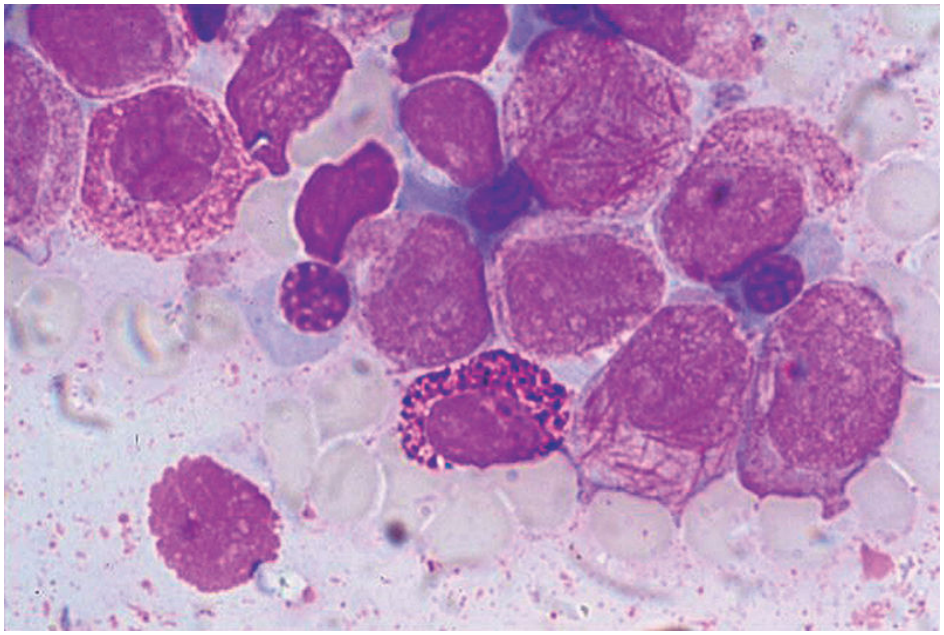


FIGURA 209-6 Leucemia promielocítica aguda. (May-Grünwald-Giemsa, ×1.000.)

Los criterios que se utilizan para distinguir las distintas variedades de LMA son los establecidos por la OMS, actualizados en 2016 (v. cuadro 205-1 y tabla 209-1) y cuyos aspectos más relevantes son: a) el porcentaje de blastos en sangre periférica y/o médula ósea requerido para establecer el diagnóstico de leucemia mieloide aguda es como mínimo del 20%, salvo en los casos con traslocaciones cromosómicas (t) como t(15;17), t(8;21), t(16;16) o inversión (inv) inv(16), donde se acepta una proporción inferior; b) estas últimas alteraciones genéticas y otras anomalías genéticas recurrentes definen subtipos individualizados de LMA (v. cuadro 205-1); c) se mantiene la categoría de leucemia aguda con cambios morfológicos o citogenéticos propios de mielodisplasia (SMD), con historia previa o no de esta enfermedad, así como la LMA secundaria a agentes citotóxicos administrados para tratar otra neoplasia u otra enfermedad que los requieran; d) los casos que no satisfacen los criterios de ninguno de los grupos anteriores se clasifican como LMA sin categoría específica; en este subgrupo se incluyen LMA con mínima diferenciación, LMA sin

maduración (fig. 209-7), LMA con maduración (fig. 209-8), LMA mielomonocítica, pero con exclusión de los casos con inv(16) (fig. 209-9), LMA monocítica (fig. 209-10), leucemia eritroblástica aguda (fig. 209-11), leucemia megacarioblástica aguda, leucemia basófila aguda y panmielosis aguda con mielofibrosis; e) se individualiza el sarcoma mieloide o forma tisular de LMA; f) se mantienen las proliferaciones mieloides asociadas al síndrome de Down y las neoplasias de células dendríticas plasmocitoides, y g) como aspecto muy importante se incluye un nuevo grupo de LMA con predisposición genética, asociado a alteraciones clínicas y moleculares específicas, en el que es preciso investigar la acumulación de cánceres en la familia. En la tabla 209-1 se incluyen también las leucemias agudas de linaje ambiguo que, sin ser propiamente mieloides, pueden tener rasgos similares y es necesario el diagnóstico diferencial. Es de destacar que la leucemia aguda megacarioblástica y la panmielosis aguda con mielofibrosis pueden ser difíciles de diagnosticar al ser el aspirado infructuoso debido a la intensa fibrosis; en estos casos debe realizarse una biopsia de médula ósea.

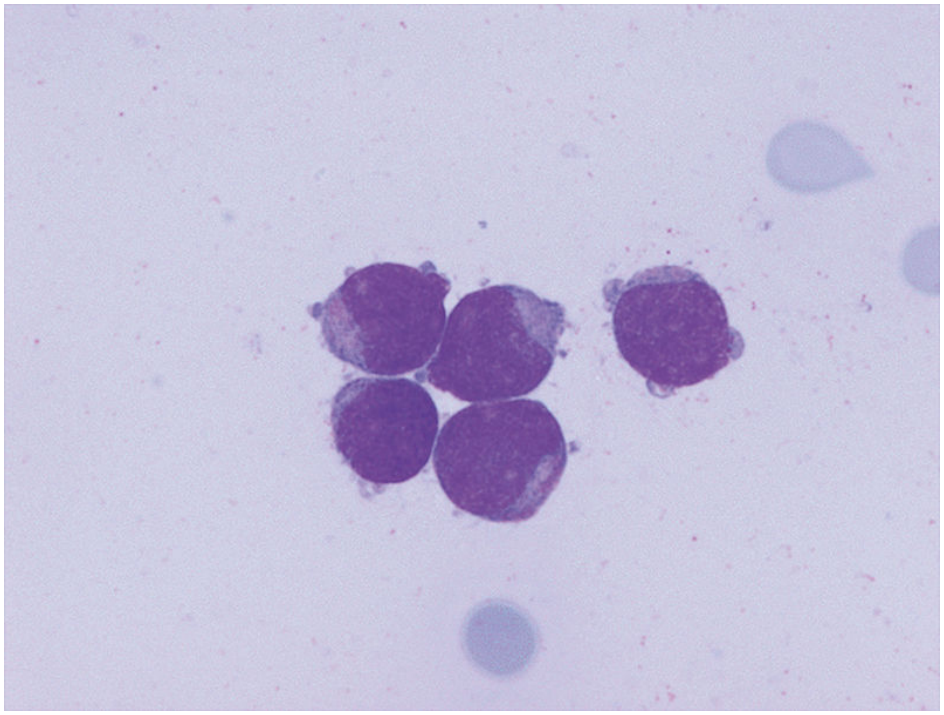


FIGURA 209-7 Leucemia mieloide aguda sin maduración. (May-Grünwald-Giemsa, ×400.)

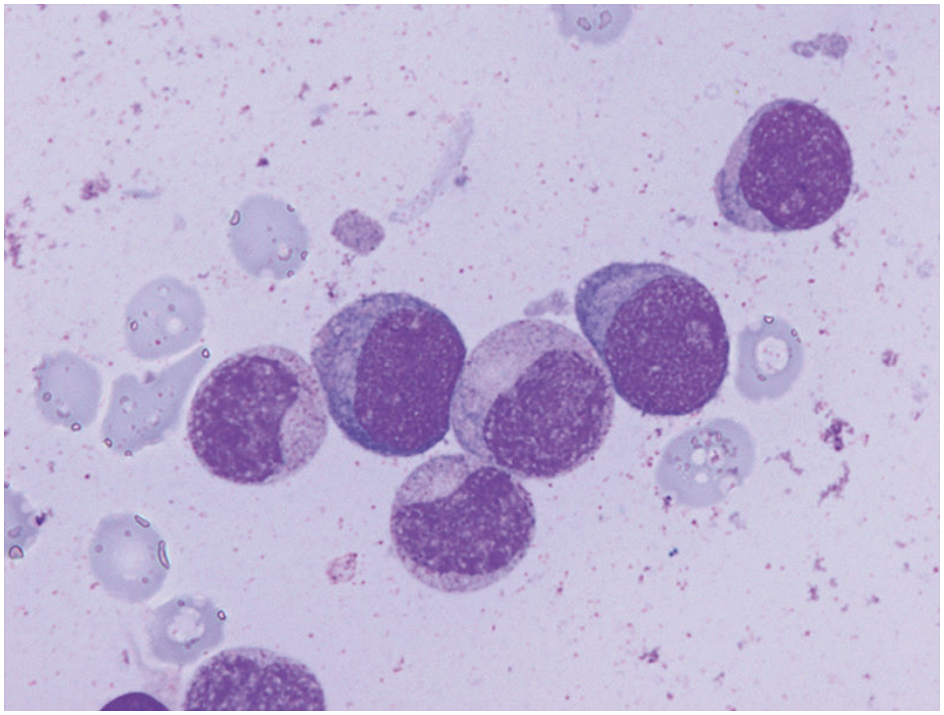


FIGURA 209-8 Leucemia mieloide aguda con maduración.

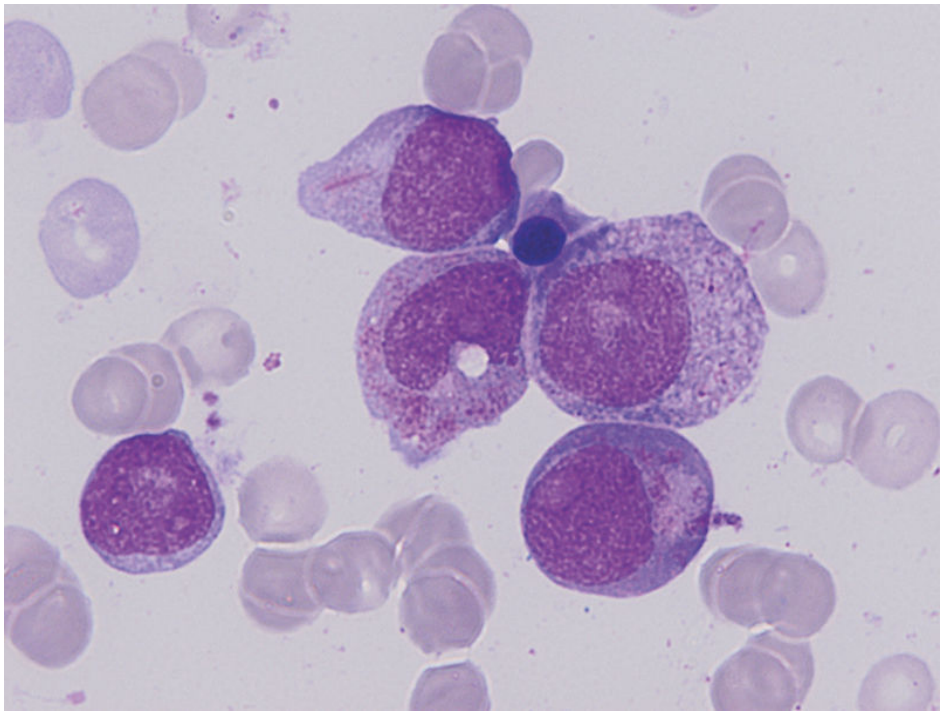


FIGURA 209-9 Leucemia mielomonocítica aguda. (May-Grünwald-Giemsa, ×1.000.)

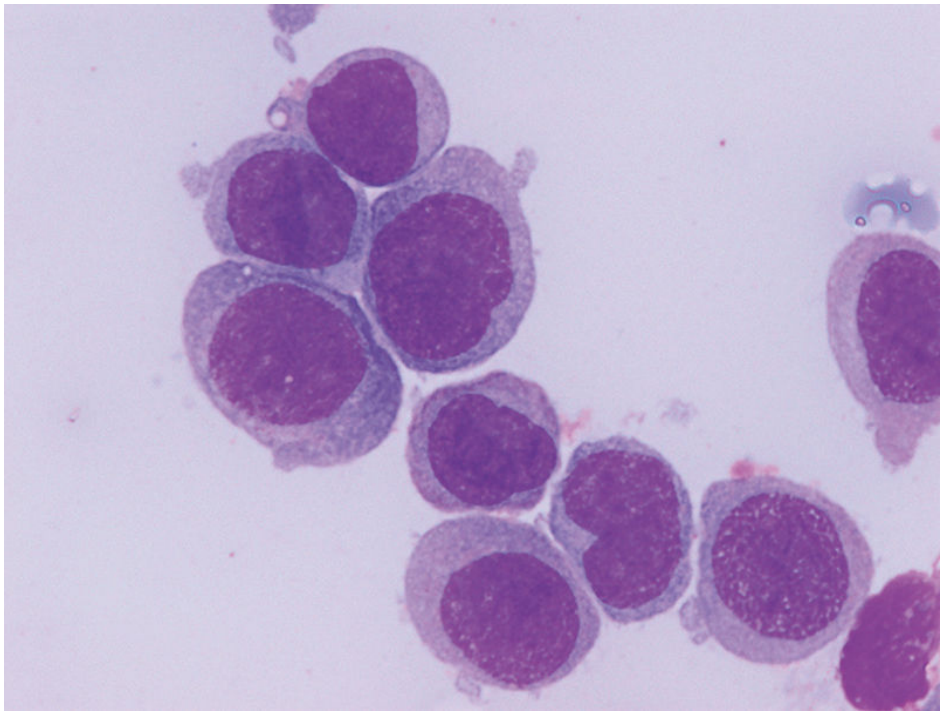


FIGURA 209-10 Leucemia monocítica aguda. (May-Grünwald-Giemsa, ×1.000.)

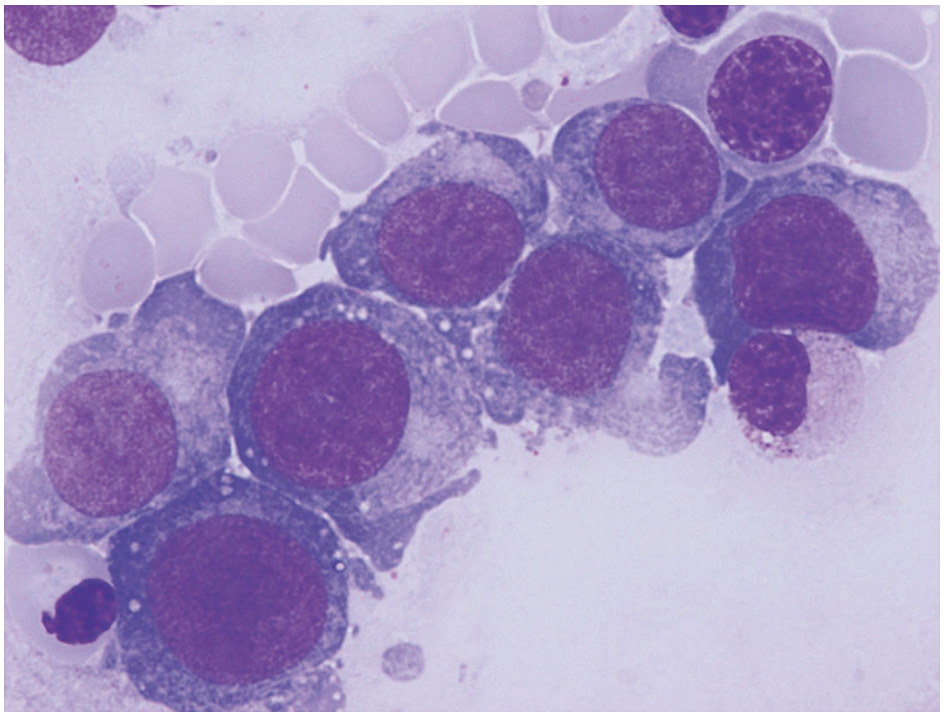


FIGURA 209-11 Leucemia eritroide aguda (M6).

Citogenética y estudios moleculares

El estudio citogenético de las células leucémicas de la sangre periférica o de la médula ósea de los enfermos con LMA detecta alteraciones en alrededor del 60% de los casos. Es imprescindible el análisis citogenético convencional en el diagnóstico y es recomendable al valorar la remisión en los casos con cariotipo anómalo. También es recomendable realizarlo cuando aparece una recaída para ver si el cariotipo ha cambiado. Un número creciente de anomalías genéticas de la LMA se identifican mediante RT-PCR o por FISH. Esta última técnica permite estudiar las células en interfase, lo que supone una ventaja con respecto a la citogenética convencional. El cuadro 209-2 y la figura 209-12 reflejan el significado pronóstico de los hallazgos citogenéticos en la LMA. Un 30% de los pacientes con LMA tienen alteraciones citogenéticas recurrentes de la clasificación de la OMS. La LMA con alteraciones propias de mielodisplasia suele tener cariotipo complejo que incluye monosomía o deleción de los brazos largos de los cromosomas 5 y 7 y alteraciones de 3q. Las anomalías que se observan más frecuentemente en pacientes tratados con agentes alquilantes o radioterapia afectan también a los cromosomas 5 o 7, mientras que en los enfermos que recibieron inhibidores de la topoisomerasa II los hallazgos habituales son reordenamientos del gen *MLL* (11q23) o 21q22. Aunque no es frecuente, también en pacientes con LMA secundaria pueden detectarse alteraciones citogenéticas consideradas favorables, como inv(16), t(16;16), t(8;21) y t(15;17).

Cuadro 209-2 Clasificación citogenética con significado pronóstico, según el *Medical Research Council* del Reino Unido

Favorable

t(15;17)(q22;q21)
t(8;21)(q22;q22)
inv(16)(p13q22)/t(16;16)(p13;q22)
(Con independencia de que existan alteraciones citogenéticas adicionales)

Intermedia

t(3;5)(q21-25;q31-35)
t(9;11)(p21-22;q23)
t(11;19)(q23;p13)
Otras entidades no clasificadas como favorables o adversas

Adversa

alteraciones(3q)
inv(3)(q21q26)/t(3;3)(q21;q26)
ad(5q), del(5q), 5
7, ad(7q)/del(7q), t(6;11)(q27;q23)
t(10;11)(p1113;q23)
t(11q23)t(9;22)(q34;q11)
−17/alteraciones(17p)
Complejo (≥ 4 alteraciones)

Tomado de Grimwade D et al. Blood 2010;116:354-65.

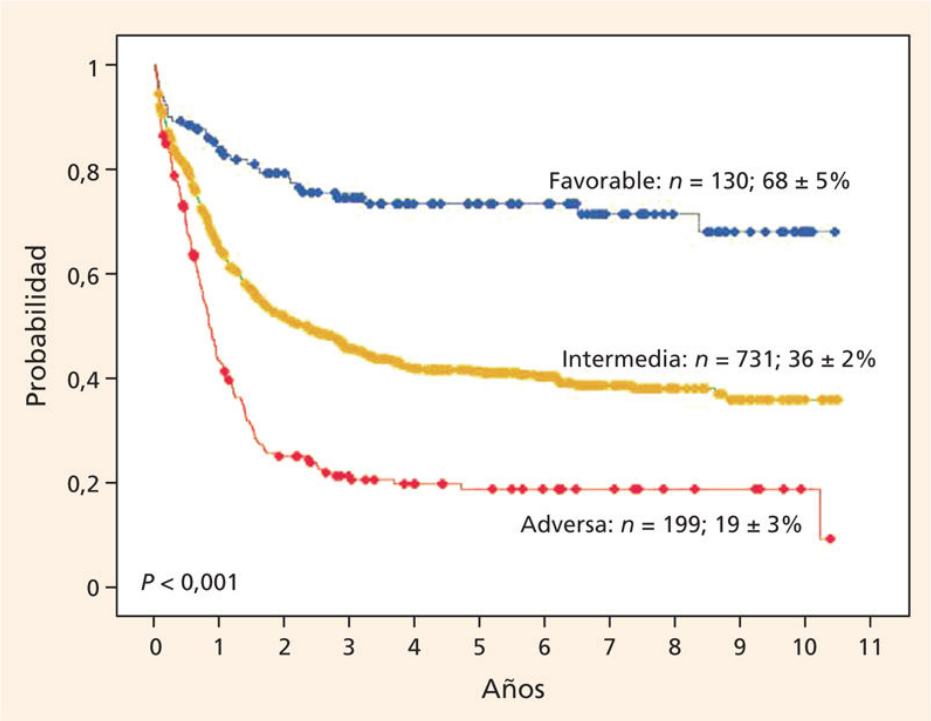


FIGURA 209-12 Curvas actuariales de probabilidad de supervivencia global (SG) según citogenética en el momento del diagnóstico de una serie de pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA) incluidos en los protocolos LMA-03 y LMA-12 del grupo cooperativo CETLAM (Grupo Cooperativo de Estudio y Tratamiento de las Leucemias Agudas y Mielodisplasias).

Los estudios de biología molecular complementan a los citogenéticos, particularmente en el 40% de los casos con cariotipo normal. En ese sentido, la red europea de leucemias *(European LeukemiaNet)* ha propuesto una clasificación que se basa en ambas técnicas de diagnóstico (cuadro 209-3). En alrededor de un tercio de los casos de LMA se detectan mutaciones del gen *FLT3* (habitualmente, duplicación interna en tándem [DIT/*FLT3*]), que confieren pronóstico desfavorable. Esta alteración puede observarse también junto con otras alteraciones citogenéticas o moleculares, entre ellas la mutación del gen de la nucleofosmina *(NPM1)*. Esta última mutación es la más frecuente en la LMA con cariotipo normal, ya que se detecta en el 48%-64% de los casos. En ausencia de DIT/*FLT3* concomitante, o con baja proporción alélica de esta, la mutación de *NPM1* se asocia a pronóstico favorable, con supervivencia similar al que se observa en los pacientes con alteraciones citogenéticas de buen pronóstico (fig. 209-13). Otra anomalía molecular con significado favorable es la mutación en los dos alelos del gen

CEBPA; por el contrario, confieren pronóstico adverso la sobreexpresión de *EVI1*, resultado en general de la t(3;3) o de la inv(3), así como las mutaciones de *WT1*, *RUNX1* y *ASXL1*. Otro tipo de mutaciones con significado pronóstico todavía no bien definido afecta a los genes *IDH*, *TET2* y *DMT3A*, con función relevante en la metilación y silenciamiento genético. La detección de mutaciones hasta la fecha no conocidas es consecuencia de la aplicación de la técnica de secuenciación nueva generación o *next generation sequencing* (NGS), que permite analizar múltiples genes de modo simultáneo en numerosos pacientes. La utilización de paneles de genes que incluyen los más implicados en patología mieloide permite la NGS dirigida y se aplica cada vez más para la tipificación molecular inicial de los casos de LMA; si lo que se pretende es identificar nuevos genes, hay que recurrir al análisis completo del genoma, del exoma y del epigenoma. Hoy en día, también se pueden analizar el transcriptoma y el proteoma de la LMA y hacer análisis de NGS en células individualizadas. Esto último permite identificar diferentes clones leucémicos en un mismo paciente. Finalmente, el estudio del perfil de expresión génica múltiple mediante micromatrices *(microarrays)* separa grupos que se asocian a subtipos morfológicos, citogenéticos y moleculares conocidos, además de identificar nuevos con significado pronóstico como el constituido por células leucémicas muy inmaduras *(leukemia stem cells).*

Cuadro 209-3 Clasificación de la *European LeukemiaNet* de los pacientes con LMA en grupos pronósticos según la citogenética y el perfil molecular

Favorable

t(8;21)(q22;q22); *RUNX1-RUNX1T1*
inv(16)(p13.1q22); *CBFB-MYH11*
Mutación de *NPM1* sin *FLT3-ITD* o con *FLT3-ITD*[baja(a)]
Mutación bialélica de *CEBPA*

Intermedio

Mutación de *NPM1* y *FLT3*-ITD[alta(b)]
Sin mutación de *NPM1* ni *FLT3*-ITD o con esta última y proporción alélica baja (sin otras alteraciones genéticas desfavorables)
t(9;11)(p21.3;q23.3); *MLLT3-KMT2A*[b]
Otras alteraciones genéticas sin riesgo definido

Adverso

t(6;9)(p23;q34.1); *DEK-NUP214*
t(v;11q23.3); *KMT2A* reordenado
t(9;22)(q34.1;q11.2); *BCR-ABL1*
inv(3)(q21.3q26.2) o t(3;3)(q21.3;q26.2); *GATA2*, *MECOM (EVI1)*
–5 o del(5q); –7; –17/anormal(17p)
Cariotipo complejo (CC)[c], cariotipo monosómico (CM)[d]
Sin mutación de *NPM1*, *pero FLT3*-ITD[alta(a)]
Mutación de *RUNX1*[e]
Mutación de *ASXL1*
Mutación de *TP53*[f]

---

[a] Baja proporción (ratio) alélica (< 0,5); alta, alta proporción alélica (> 0,5); la proporción alélica baja de *FLT3*-ITD (usando análisis de fragmentos de DNA) se determina como el área bajo la curva (ABC) correspondiente a la mutación de *FLT3*-ITD dividida por la ABC de *FLT3* sin ITD; si la proporción alélica de la mutación de *FLT3*-ITD es baja, los pacientes que además tienen mutación de *NPM1* tienen buen pronóstico.

[b] La presencia de la t(9;11) se impone a otras mutaciones raras de riesgo adverso.

[c] CC se define como tres o más alteraciones cromosómicas no relacionadas en ausencia de una de las alteraciones cromosómicas recurrentes de la OMS como t(8;21), inv(16) o t(16;16), t(9;11), t(v;11)(v;q23.3), t(6;9), inv(3) o t(3;3); AML con *BCR-ABL1*.

[d] CM se define como la presencia de una monosomía (excluyendo la pérdida aislada del cromosoma X o Y), en asociación con otra monosomía o anomalía cromosómica estructural (excluidas las LMA con reordenamiento CBF).

[e] Estos marcadores no definen alto riesgo si se asocian a alteraciones favorables.

[f] Las mutaciones de *TP53* se asocian con LMA con CC y CM.

Tomado de Dohner H et al. Blood 2017;129:424-47.

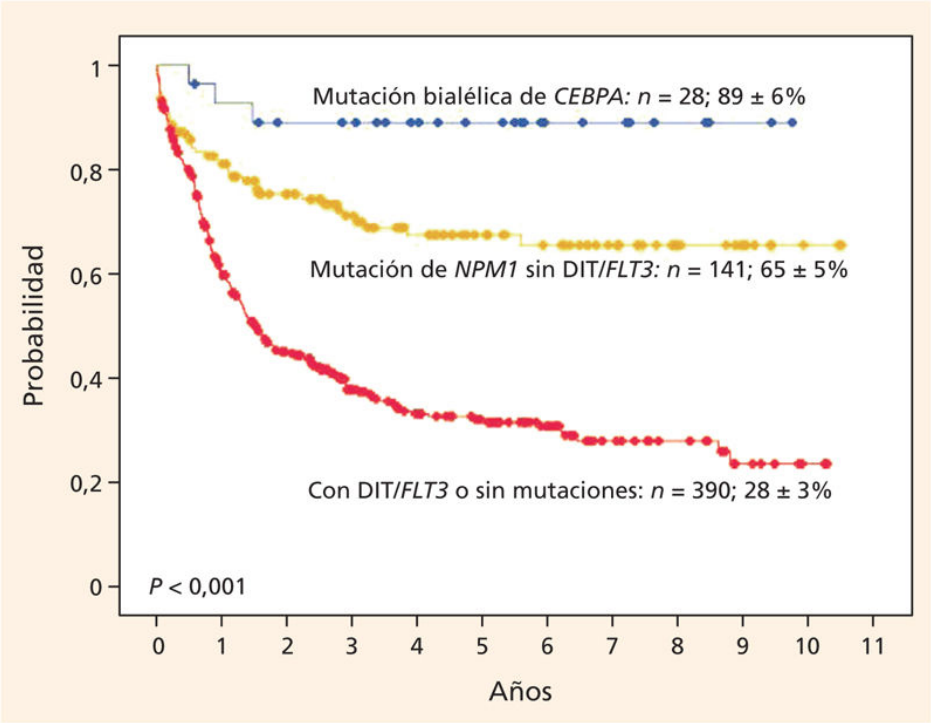


FIGURA 209-13 Curvas actuariales de probabilidad de supervivencia global (SG) de los pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA) y citogenética de riesgo intermedio, incluidos en los protocolos LMA-03 y LMA-12 del grupo CETLAM (Grupo Cooperativo de Estudio y Tratamiento de las Leucemias Agudas y Mielodisplasias), según la presencia de mutaciones en *CEBPA*, *NPM1* y duplicación interna en tándem de *FLT3* (DIT/*FLT3*).

Inmunofenotipo

El análisis del perfil antigénico mediante citometría de flujo de suspensiones celulares es útil para distinguir los casos de LMA con mínima diferenciación de las LAL, así como para diagnosticar la leucemia megacarioblástica aguda. El estudio de los marcadores inmunológicos también permite diferenciar la LMA de las leucemias de linaje ambiguo, caracterizadas por la expresión simultánea de marcadores mieloides y linfoides. Para ello se aplican los criterios que aparecen en la tabla 209-1.

Para una correcta evaluación inmunofenotípica se deben analizar los antígenos de citoplasma y nucleares, incluidos CD3, CD79-α, mieloperoxidasa y TdT. Deben utilizarse reactivos que reconozcan antígenos asociados a línea mieloide (CD13, CD33, CD15, CD14, CD117, CD66, CD64), eritroide (glucoforinas A y C, CD71, CD36),

megacariocítica (CD41, CD42, CD61) y marcadores no específicos de línea como CD45, CD34, CD123, CD38 y HLA-DR. La falta de expresión de los antígenos HLA de clase II (DR) es prácticamente constante en la leucemia promielocítica aguda.

Los blastos de la LMA presentan frecuentemente alteraciones inmunofenotípicas que permiten el seguimiento de la enfermedad residual mínima (o medible, ERM) en los pacientes en remisión citológica. Estas alteraciones suelen consistir en la presencia de algún antígeno impropio de la estirpe que prolifera o en coexistencia de antígenos de diferentes estadios de maduración. La persistencia de niveles elevados de ERM después de la quimioterapia, detectada mediante citometría de flujo, técnicas de PCR cuantitativa y, recientemente, de NGS de alteraciones moleculares específicas de LMA (reordenamientos de *CBF*, mutaciones de *NPM1*, expresión de *WT1*), predice alto riesgo de recaída leucémica y se utiliza como criterio para la indicación de trasplante hematopoyético alogénico en primera remisión completa (RC).

Cuadro clínico

Los síntomas y signos que presentan los enfermos con LMA reflejan el fracaso de la hematopoyesis normal y la infiltración de los tejidos por la celularidad leucémica. El intervalo entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico es habitualmente inferior a 3 meses. La mayoría de los pacientes refiere afección del estado general. Entre el 30% y el 80% de los enfermos presentan fiebre antes o en el momento del diagnóstico y el 40% refiere manifestaciones hemorrágicas en la piel y las mucosas, que adquieren especial expresividad cuando existe CID, frecuente en la leucemia promielocítica y en la monocítica con leucocitosis elevada. Se detectan hepatomegalia, esplenomegalia o ambas en una tercera parte de los pacientes. En el 25% existen adenopatías, hipertrofia gingival o infiltración amigdalar. Estos últimos hallazgos y la presencia de infiltración cutánea *(leucémides)* son especialmente frecuentes en los casos con componente monocítico. La invasión leucémica de las meninges se observa sobre todo en las LMA mielomonocítica y monocítica con hiperleucocitosis (superior a 100×10^9/L). En las formas muy leucocitósicas también son posibles trastornos vasculares neurológicos, debido a la oclusión de la

microcirculación cerebral por agregados de células leucémicas. Este fenómeno de «leucostasis» origina isquemia y facilita las hemorragias en el SNC, así como la insuficiencia respiratoria. Por último, pueden detectarse tumores constituidos por blastos, que se denominan *cloromas*, *sarcomas mieloides* o *sarcomas granulocíticos* (5% de los casos). Alrededor del 30%-40% de los enfermos con LMA presentan una infección en el momento del diagnóstico, proporción que se incrementa durante el tratamiento de inducción.

Datos de laboratorio

El 80% de los pacientes presenta anemia y el 60% leucocitosis. Las formas hiperleucocitósicas (con más de 100×10^9 leucocitos/L) representan el 10% del total de los casos. En alrededor del 10% de los pacientes no se observan blastos en sangre periférica (leucemias aleucémicas). La cifra de plaquetas es normal en la quinta parte de los enfermos e inferior a 10×10^9/L en el 20%. En los casos con CID se aprecian un descenso de la tasa de protrombina, una disminución de fibrinógeno sérico y positivización de los productos de degradación del fibrinógeno (dímeros D).

Las alteraciones bioquímicas son poco específicas. La LDH sérica con frecuencia está elevada. La nefropatía úrica es frecuente si no se adoptan las medidas preventivas adecuadas. Con el inicio de la quimioterapia se puede observar un síndrome de lisis tumoral con hiperuricemia, alteraciones hidroelectrolíticas y fracaso renal agudo.

El aspirado medular es hipercelular en el 80% de los casos. En ocasiones no se obtiene grumo medular debido a que la médula está empaquetada (hecho frecuente en la LMA promielocítica) o a que existe fibrosis (habitual en la panmielosis aguda con mielofibrosis o en la LMA megacarioblástica).

Pronóstico

Diversas características clínicas y de laboratorio se han relacionado con la respuesta al tratamiento (tabla 209-6). Así, se asocian a mal pronóstico la edad avanzada, la LMA relacionada con citostáticos o radiaciones, la existencia de mielodisplasia previa al diagnóstico, el que se trate de una LMA eritroide o megacarioblástica, la leucocitosis superior a 50×10^9/L, la

dificultad en alcanzar la RC y, sobre todo, determinadas alteraciones citogenéticas y otros factores que aparecen en las figuras 209-12 y 209-13, los cuadros 209-2 y 209-3 y la tabla 209-6.

Tabla 209-6

Factores con impacto pronóstico en la LMA

Favorable	Desfavorable
LMA primaria	LMA secundaria
Niños y adultos jóvenes	Adultos de edad avanzada (> 60 años)
Cifra de leucocitos normal	Leucocitosis (> 50-100 × 10^9/L)
LMA promielocítica LMA M4 con eosinofilia	LMA eritroide y megacariocítica
t(8;21), t(15;17), inv(16); t(16;16) (incluso con alteraciones adicionales)	Alt. 3q, −5 o 5q–, −7, 7q–, alt. 11q23[a], alteraciones de 17p, cariotipo complejo[b], cariotipo monosómico
	CD7+, fenotipo de célula *stem* leucémica (CD34+CD38–) Persistencia de enfermedad residual medible tras la quimioterapia
Cariotipo normal: mutación del gen de la *NPM1* en ausencia de DIT/*FLT3* o con esta, pero proporción alélica baja, mutación bialélica de *CEBPA*	Sobreexpresión de *EVI1* y *MDR1*, DIT/*FLT3* con proporción alélica alta, duplicación parcial en tándem de *MLL*, mutaciones de *WT1*, *RUNX1ASXL1*, deleción o mutación de *P53*
RC con un ciclo de QT	RC con ≥ 2 ciclos de QT
≤ 20% de blastos en MO tras un ciclo de QT	> 20% de blastos en MO tras un ciclo de QT

Alt.: alteraciones; DIT/*FLT3:* duplicación interna en tándem del gen *FLT3;* MO: médula ósea; *NPM1:* nucleofosmina; QT: quimioterapia; RC: remisión completa.

[a] Salvo la t(9;11), que tiene pronóstico intermedio.

[b] ≥ 3 alteraciones.

Tratamiento

El primer objetivo es la obtención de la RC, es decir, la desaparición de toda evidencia clínico-citológica de enfermedad, con una cifra de blastos en

médula ósea inferior al 5% y recuperación de los valores hematológicos normales en sangre periférica. Si este último requisito no se cumple, pero la blastosis medular es inferior al 5%, se habla de RC con recuperación incompleta.

La intensidad y la toxicidad de la poliquimioterapia hacen que con frecuencia no se pueda administrar a los pacientes de edad muy avanzada o cuando existe una alteración grave de las funciones vitales. En los pacientes de más de 60-65 años, se considera importante evaluar las comorbilidades del paciente y las escalas de valoración geriátrica para decidir si debe administrarse poliquimioterapia u otro tratamiento de baja intensidad con agentes hipometilantes, solos o en combinación. Esta última estrategia parece recomendable en la LMA con genética adversa, en pacientes mayores. Recientemente se ha aprobado el uso de un inhibidor de BCL2, venetoclax, junto con Ara-C en dosis baja o agentes hipometilantes, como tratamiento de primera línea en pacientes con LMA no candidatos a quimioterapia intensiva. Los resultados obtenidos son espectaculares con una tasa de RC de hasta el 70% y una meseta de supervivencia a los 2 años del 50%, algo nunca visto en pacientes de edad avanzada.

Cuando se alcanza una RC, se aplican medidas destinadas a evitar las recaídas leucémicas; estas consisten en la administración de quimioterapia de consolidación e intensificación y en la práctica de un TPH si los pacientes tienen un riesgo elevado de que la LMA reaparezca.

Tratamiento de inducción

Consiste en la combinación de dos o más fármacos con actividad antileucémica demostrada. Las pautas incluyen una antraciclina, que se administra 3 días, y Ara-C durante 1 semana, con lo que se alcanza la respuesta completa en el 55%-80% de los pacientes (en la tabla 209-7 aparecen las distintas opciones y sus dosis). La proporción de RC depende de la edad y de la genética de la LMA (fig. 209-14). Medidas como la administración de Ara-C en dosis intermedia (0,5-1 g/m^2 cada 12 h) o elevada (hasta 3 g/m^2 cada 12 h) durante 3 o 4 días, la adición de VP16 a la pauta estándar o la administración de factores de crecimiento no mejoran la tasa de RC. La adición a los esquemas 3 × 7 convencionales del anticuerpo monoclonal anti-CD33 unido a la toxina calicheamicina mejora la

supervivencia de los pacientes con citogenética favorable o intermedia. En los pacientes con LMA y mutaciones de FLT3 debe añadirse a la combinación 3 × 7 el inhibidor de la tirosín-cinasa midostaurina, ya que mejora la proporción de RC y la supervivencia. La utilización de la formulación liposómica de daunorubicina y Ara-C también mejora la supervivencia en los pacientes con LMA secundaria, o *de novo* con alteraciones morfológicas o citogenéticas propias de mielodisplasia.

Tabla 209-7

Pautas de quimioterapia de inducción y resultados del tratamiento

Esquema	Fármacos (dosis)	Días	RC (%)*	RC con 1 ciclo (%)
DA	Daunorubicina (45 mg/m^2)	3	55-70	36-45
	Ara-C (100 o 200 mg/m^2)	7 o 10		
IC	Idarubicina (12 mg/m^2)	3	74	64
	Ara-C (100 o 200 mg/m^2)	7		
ICE	Idarubicina (10 o 12 mg/m^2)	3	75	62
	Ara-C (100 mg/m^2)	7		
	VP16 (100 mg/m^2)	3		
IDICE	Idarubicina (12 mg/m^2)	3	77	67
	Ara-C (500 mg/m^2 cada 12 h)	4		
	VP16 (100 mg/m^2)	3		
FLAG-Ida	Fludarabina (30 mg/m^2)	5	86	77
	Ara-C (2 g/m^2)	5		
	Idarubicina (8 mg/m^2)	3		
	Lenograstim (263 µg s.c.)	7		

* Incluye RC con recuperación hematológica incompleta.

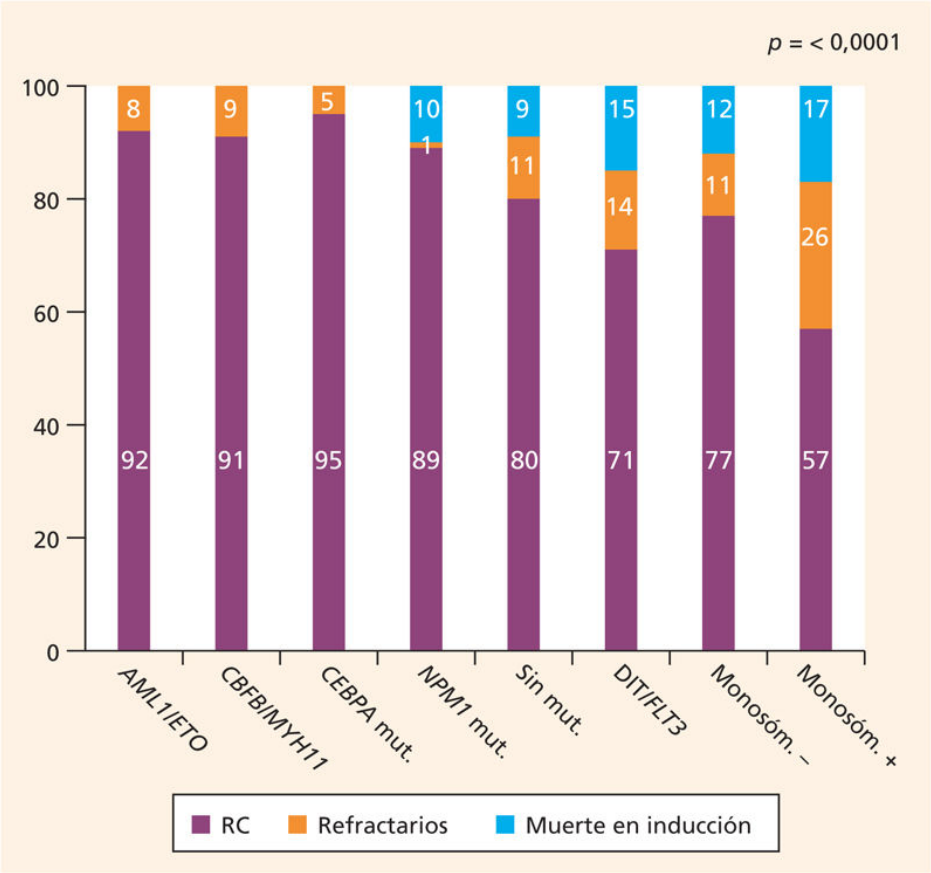


FIGURA 209-14 Proporción de remisiones completas (RC) en la leucemia mieloide aguda (LMA) según las alteraciones genéticas. Monosóm.: cariotipo monosómico (≥ 1 monosomía autosómica + alguna alteración estructural); mut.: mutaciones.

La mortalidad durante el período de inducción, habitualmente por complicaciones infecciosas, es del 10%-30% según la edad, y los casos resistentes a la quimioterapia representan aproximadamente el 10%-15% del total. La refractariedad al tratamiento es mayor en los casos de citogenética adversa (v. fig. 209-14).

Quimioterapia de consolidación y de intensificación

A lo largo de los últimos años se han aplicado diversas modalidades de quimioterapia con la intención de evitar las recidivas. El tratamiento de mantenimiento en dosis baja es ineficaz, a diferencia de lo que sucede en la leucemia linfoblástica aguda. La terapéutica de consolidación o de reinducción, que consiste en administrar los mismos fármacos que en la inducción en dosis igual o inferior a esta, es una práctica frecuente, aunque

su eficacia es controvertida. Hasta el momento, la quimioterapia postinducción más efectiva es el tratamiento de intensificación, que incluye fármacos en pautas intensivas distintas a las de la inducción, en general Ara-C en dosis intermedia o alta, sola o con una antraciclina, mitoxantrona, amsacrina o VP16. Suelen administrarse 1-4 ciclos y el tratamiento no se prolonga más allá de 6 meses. La mortalidad del tratamiento de intensificación es de alrededor del 5%. Esta intensificación con quimioterapia, particularmente con Ara-C en dosis altas, es especialmente eficaz en los pacientes con LMA y genética favorable. Así, en los pacientes con t(8;21) o inv(16), t(16;16) la supervivencia libre de evento a largo plazo después de quimioterapia de intensificación con 3-4 ciclos de Ara-C, 3 g/m^2 cada 12 h durante 3 días, supera el 60%, por lo que no suele indicarse tratamiento posterior con trasplante en primera RC. Lo mismo es aplicable a los pacientes con citogenética de riesgo intermedio y genotipo de buen pronóstico como mutación bialélica de *CEBPA* y mutación de *NPM1* sin DIT/*FLT3* o con proporción alélica baja.

Trasplante de progenitores hematopoyéticos

El TPH se lleva a cabo después de la quimioterapia de intensificación o como alternativa a esta.

Trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (alo-TPH)

Las características y las complicaciones de este procedimiento se detallan en el capítulo correspondiente. En resumen, el donante preferible es un hermano HLA-idéntico. En ausencia de este, se puede recurrir a un donante no emparentado adulto inscrito en los registros internacionales que incluyen a más de 35 millones de voluntarios, de ellos casi 500.000 españoles, a un familiar con incompatibilidad HLA parcial de incluso hasta el 50% (haploidéntico). Las células progenitoras para el trasplante se obtienen de la médula ósea, de la sangre periférica o del cordón umbilical de los recién nacidos. El efecto antileucémico es consecuencia, por una parte, de la terapia de preparación o acondicionamiento, en dosis alta mieloablativa o de intensidad reducida (AIR) que permite trasplantes en pacientes que no tolerarían un trasplante convencional por la toxicidad del

acondicionamiento en dosis alta, como los de mayor edad o con enfermedades asociadas. Por otra parte, la reacción que ejerce la celularidad inmunocompetente trasplantada frente a la leucemia (reacción del injerto contra la leucemia o RIL) es muy potente, pero se asocia a morbilidad derivada de la enfermedad del injerto contra el receptor (EICR). Esta EICR y la inmunodepresión que conlleva son la causa más importante de mortalidad relacionada con el trasplante. Los resultados del procedimiento son mejores, por menor mortalidad y más rara aparición de recidivas, cuando el trasplante se realiza pronto, si es posible en primera respuesta completa (tabla 209-8). En esta fase, y si se utiliza como donante un hermano HLA-idéntico, la probabilidad de permanecer vivo y en respuesta completa a los 5 años es del 60%. Cabe destacar que la presencia de alteraciones genéticas desfavorables en la LMA también afecta negativamente a los resultados del trasplante, así como la presencia de ERM incluso cuando el procedimiento se lleva a cabo en la primera RC.

Tabla 209-8

Resultados del trasplante de médula ósea alogénico o autogénico en la LMA

Fase	TPH	N	REC (%)	P	MRT (%)	P	SLE (%)	P
RC1	Alo-TPH	516	25		27		55	
	Auto-TPH	598	52	$< 10^{-4}$	13	$< 10^{-4}$	42	0,006
RC2	Alo-TPH	98	42		32		39	
	Auto-TPH	190	63	0,001	20	0,002	30	0,22

Alo-TPH: TPH alogénico; auto-TPH: TPH autogénico; MRT: mortalidad relacionada con el trasplante; N: número de pacientes; P: valor de *P* en la prueba de significación; RC1: primera RC; RC2: segunda RC; REC: recaídas; SLE: supervivencia libre de enfermedad.

Datos tomados del *European Blood and Marrow Transplant Group.*

El pronóstico es menos favorable si el trasplante se efectúa en pacientes en recaída o con enfermedad refractaria al tratamiento inicial. Con todo, el alo-TPH puede ser la única alternativa de curación para los pacientes con LMA en fase avanzada. Es de destacar que en cualquiera de las fases evolutivas de la leucemia la SLE es alrededor de un 10% inferior si se

utiliza un donante distinto a un hermano HLA-idéntico, aunque los resultados del trasplante de donantes alternativos mejoran con los años.

Trasplante autogénico de progenitores hematopoyéticos (auto-TPH)

Como se comenta en el capítulo correspondiente y según aparece en la tabla 209-8, el auto-TPH se asocia a menor mortalidad por complicaciones y a mayor frecuencia de recaídas leucémicas que el trasplante alogénico. Ello es consecuencia de que en el autotrasplante no aparece EICR y existe la posibilidad de administrar células leucémicas con los progenitores que se trasplantan. En la gran mayoría de los pacientes se administran progenitores hematopoyéticos propios obtenidos de la sangre periférica después de quimioterapia de intensificación. La probabilidad actuarial de SLE después de auto-TPH en primera RC se sitúa en el 40%-50%, la mortalidad en el 5% y las recaídas en el 40%-55%. Existe todavía debate sobre si el autotrasplante mejora los resultados que se obtienen con quimioterapia sola. Lo que está claro es que no debe llevarse a cabo en pacientes con alteraciones genéticas adversas, ya que en estos casos es ineficaz para disminuir las recaídas.

Elección de la terapia posremisión

Después del TPH alogénico aparecen menos recaídas que tras quimioterapia intensiva o autotrasplante, mientras que la mortalidad por complicaciones es más elevada con el primero. Una proporción minoritaria de pacientes que recaen tras quimioterapia o autotrasplante se pueden rescatar con un TPH alogénico. Los pacientes con LMA y citogenética favorable, así como aquellos con citogenética intermedia y mutación de ambos alelos de CEBPA o con mutación de *NPM1* sin DIT/*FLT3* o con baja proporción alélica, se tratan con quimioterapia sin trasplante en primera respuesta completa, en ausencia de ERM. En el resto de los enfermos suele indicarse un trasplante alogénico o, con mucha menor frecuencia, un autotrasplante; para decidir una u otra opción se tienen en cuenta factores como la edad, la presencia de comorbilidades, de alteraciones citogenéticas o moleculares desfavorables y los niveles de ERM tras la quimioterapia de inducción o intensificación. Se acepta llevar a cabo trasplantes de mayor complejidad y

mortalidad cuando el riesgo de recidiva con quimioterapia o autotrasplante es muy elevado.

Tratamiento de la hiperleucocitosis

En pacientes con una cifra elevada de blastos es fundamental la prevención de la leucostasis cerebral y pulmonar. Para ello debe efectuarse una citorreducción rápida, mediante leucoaféresis si es posible y la administración temprana de quimioterapia. Debe prevenirse el síndrome de lisis tumoral con hiperhidratación y rasburicasa, que reduce rápidamente los niveles de ácido úrico.

Tratamiento de rescate

En caso de resistencia al tratamiento de inducción o si aparece una recaída después de alcanzada la respuesta completa, la mayoría de los esquemas de rescate convencionales incluyen Ara-C en dosis intermedia o alta, mitoxantrona, etopósido u otros fármacos como fludarabina o cladribina. La combinación más utilizada es FLAG-Ida (v. tabla 209-7). En esta situación, si se dispone de un ensayo clínico con agentes innovadores, debe preconizarse esta opción porque la tasa de respuestas completas que se obtiene con la terapia convencional es inferior al 50% con mortalidad elevada. Es más difícil alcanzar una RC si se trata de LMA refractaria al tratamiento de primera línea o cuando la primera respuesta completa duró menos de 6-12 meses. Recientemente, se han autorizado para la LMA refractaria o en recaída inhibidores de FLT3 como gilteritinib y quizartinb, de IDH1, ivosidenib, o de IDH2, enasidenib, que en monoterapia se asocian a alrededor del 40% de RC y escasa mortalidad. Otra opción de tratamiento de rescate consiste en administrar agentes hipometilantes como azacitidina, decitabina o guadecitabina. La LMA con mutación de *P53* parece tener particular sensibilidad a la decitabina intravenosa durante 10 días. Si el paciente alcanza una respuesta completa con cualquiera de las opciones antes indicadas, la duración de la remisión suele ser corta (4-6 meses), a no ser que se lleve a cabo un TPH alogénico en segunda RC, con lo que puede lograrse una supervivencia libre de evento prolongada en el 30% de los pacientes.

Tratamiento de la leucemia promielocítica aguda

La leucemia promielocítica aguda se caracteriza por tener la t(15;17) con yuxtaposición del gen *PML* del cromosoma 15 al gen *RAR-α*, de la familia de los receptores de los retinoides, en el cromosoma 17. El ácido retinoico y sus derivados, tras unirse al receptor RAR, originan la diferenciación *in vitro* e *in vivo* de las células leucémicas de esta enfermedad, con lo que se obtiene una remisión clínica. Clásicamente, el tratamiento de elección de la leucemia promielocítica ha sido hasta hace poco la asociación de ácido *all*-transretinoico (ATRA) y quimioterapia con idarubicina (ATRA-IDA). Con esta pauta la tasa de RC y la de supervivencia son superiores al 90% y al 80%, respectivamente. Estos resultados los ha superado en pacientes con LPA de riesgo bajo e intermedio la combinación de ATRA con trióxido de arsénico (ATO) en un estudio aleatorizado frente a ATRA-IDA. Así, la tasa de RC fue del 100% y la supervivencia global superior al 95%, por lo que esta combinación se ha convertido en el nuevo estándar.

En la LPA debe vigilarse y tratarse precozmente la CID, la aparición de síndrome de diferenciación, cuya manifestación principal es la insuficiencia respiratoria grave, así como la toxicidad hematológica y la prolongación del intervalo QT debido al ATO.

Después de la inducción se administran ciclos de consolidación con idarubicina y ATO seguidos de mantenimiento con mercaptopurina, metotrexato y ATRA durante 2 años. Los pacientes suelen alcanzar una remisión molecular al final de la terapia de inducción o al término de la consolidación.

En esta enfermedad se han definido unos grupos pronósticos basados en la cifra de plaquetas y leucocitos en el momento del diagnóstico. Se definieron como de «bajo riesgo» los pacientes con cifra de leucocitos inferior a 10×10^9/L y de plaquetas superior a 40×10^9/L, de «riesgo intermedio» con leucocitos por debajo de 10×10^9/L y plaquetas inferiores a 40×10^9/L y de «alto riesgo» con cifra de leucocitos superior a 10×10^9/L, independientemente de la cifra de plaquetas. La positividad de la prueba de la PCR para el oncogén *PML-RAR-α* después de finalizado el tratamiento de consolidación o durante el mantenimiento se asocia a recaída de la enfermedad; por ello, es útil para el seguimiento de estos pacientes y la toma temprana de decisiones terapéuticas. Después de una recaída, el

tratamiento depende de la terapia previa; si fue con ATO-ATRA, se recomienda ATRA-IDA, y viceversa. Tras alcanzar una segunda RC debe efectuarse un TPH, autogénico si no existe ERM y alogénico en el caso de que esta sea detectable.

Cabe destacar que una proporción baja de leucemias promielocíticas presentan traslocaciones que afectan al cromosoma 17, pero no al 15, y que pueden ser resistentes al ATRA; entre ellas, el reordenamiento STAT5b/RARA, la deleción intersticial del cromosoma 17 y el reordenamiento PLZF/RARA en la t(11;17). Estos casos deben tratarse como una leucemia mieloide aguda no promielocítica.

Tratamiento de los pacientes de edad avanzada

La elección entre quimioterapia intensiva, en dosis baja, o únicamente soporte hemoterápico depende más del estado clínico que de la edad del paciente. En ausencia de comorbilidades graves y en presencia de alteraciones genéticas favorables (v. tabla 209-6), se recomienda la quimioterapia intensiva con inducción similar a la que reciben los adultos más jóvenes, ya que su probabilidad de curación es de casi el 40%. Una vez alcanzada la respuesta completa, hay que valorar cuidadosamente la conveniencia de continuar con pautas de intensificación, ya que la mortalidad puede ser elevada. En la actualidad, el límite de edad para efectuar un trasplante es 70 años y el alo-TPH suele realizarse con AIR a partir de los 55-60 años. Los agentes hipometilantes pueden ser una buena alternativa en los enfermos de edad avanzada con LMA si no existe leucocitosis importante y sobre todo combinados con venetoclax. Con hipometilantes sólo se prolonga la supervivencia unos meses respecto a la citarabina en dosis baja e incluso se observan alrededor de un 20% de remisiones completas con menor toxicidad que la quimioterapia intensiva. Cuando se asocian a venetoclax, la tasa de RC es del 65% y la supervivencia a los 2 años del 50%, resultados muy superiores a los alcanzados hasta la fecha en este grupo de edad. La LMA del paciente mayor es otro ámbito donde conviene investigar nuevos agentes; recientemente, se han aprobado dos de ellos para tratar la LMA en pacientes con edad ≥ 75 años, glasdegib, un inhibidor de la vía de Hedgehog, en combinación con Ara-C en dosis baja, y el inhibidor de *IDH1* ivosidenib.

Tratamiento durante el embarazo

El riesgo de teratogenia es elevado si se administra quimioterapia durante las primeras semanas de gestación. A partir del segundo trimestre, la posibilidad de que aparezcan malformaciones es escasa y se aconseja la poliquimioterapia intensiva, ya que, en caso contrario, la probabilidad de que la madre sobreviva, y en consecuencia el feto, es remota. La quimioterapia de inducción debe ser la habitual. Si la gestación está avanzada (octavo o noveno mes), una vez alcanzada la RC se puede aplazar el tratamiento posterior hasta después del parto.

Tratamiento de la LMA secundaria y posmielodisplasia

Una LMA puede aparecer después del diagnóstico de otra neoplasia o de cualquier proceso tratado con citostáticos, radioterapia o la combinación de ambos. Es común detectar alteraciones citogenéticas, a veces múltiples. La LMA relacionada con agentes alquilantes aparece a los 4-7 años de exposición al tratamiento y el riesgo se relaciona con la dosis total acumulada y con la edad. Este problema es especialmente relevante cuando la primera neoplasia tuvo una evolución favorable (linfoma de Hodgkin, carcinomas de ovario y mama). Los casos de LMA relacionada con inhibidores de la topoisomerasa II tienen una latencia más corta, de 6 meses a pocos años. El tratamiento de la LMA relacionada con tratamiento previo no suele diferir del de la primaria o *de novo,* aunque las perspectivas de alcanzar la respuesta completa son inferiores, por la mayor resistencia y mortalidad en la fase de inducción. CPX-351, daunorabicina y Ara-C en un mismo liposoma la prolongan en este tipo de LMA. Dado que la curación es improbable con quimioterapia sola, debe plantearse un TPH alogénico en primera respuesta completa si no existe contraindicación y se dispone de un donante adecuado.

Nuevas modalidades de tratamiento

Para disminuir la toxicidad y aumentar la eficacia del tratamiento citotóxico se ha explorado su administración vehiculizada por AcMo. El más utilizado ha sido el anti-CD33, unido al potente citotóxico calicheamicina. Se investigan anticuerpos biespecíficos con afinidad por CD3 y CD33 o CD123. Otros agentes en estudio son los anticuerpos frente a los

inhibidores del control inmune como nivolumab o pembrolizumab, los inhibidores de la histona desacetilasa como vorinostat, panobinostat y pracinostat, los nuevos inhibidores de FLT3, de C-KIT, de la señalización de m-TOR, de las nucleasas del ciclo celular y de la exportina nuclear, entre otros. Se hallan en curso ensayos clínicos con células T y NK con receptores quiméricos (CAR) y NK dirigidos a antígenos presentes en las células de la LMA. Hasta ahora la limitación de esta inmunoterapia celular en la LMA es que estos antígenos se expresan también en células hematopoyéticas normales, pero en un futuro se espera que puedan ofrecer resultados que se aproximen a los de la leucemia linfoblástica aguda de línea B.

En el ámbito del trasplante, se investigan estrategias para disminuir las recaídas en los pacientes de alto riesgo mediante terapia dirigida a dianas moleculares, agentes hipometilantes y terapia inmune.

Bibliografía especial

Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood 2016;122:2391-405.

Döhner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. Blood 2017;129:424-47.

Papaemmanuil E, Gerstung M, Bullinger L, Gaidzik VI, Paschka P, Roberts ND, et al. Genomic Classification and Prognosis in Acute Myeloid Leukemia. N Engl J Med 2016;374:2209-21.

Pollyea DA. New drugs for acute myeloid leukemia inspired by genomics and when to use them. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2018; 2018(1):45-50.

Sanz MA, Fenaux P, Tallman MS, Estey EH, Löwenberg B, Naoe T, et al. Management of acute promyelocytic leukemia: updated recommendations from an expert panel of the European LeukemiaNet. Blood 2019;133:1630-43.

Aspectos especiales del tratamiento de las leucemias agudas

J. Esteve Reyner

Además del tratamiento antileucémico específico, el tratamiento de las leucemias agudas (LA) requiere una serie de medidas de soporte para prevenir y corregir las complicaciones asociadas a la enfermedad y el tratamiento. Dados los riesgos y la complejidad que comporta el tratamiento de los pacientes con LA, este debería realizarse en unidades de referencia especializadas, dotadas de una infraestructura adecuada y de un equipo sanitario especialmente entrenado.

Soporte transfusional

A causa de la insuficiencia medular debida a la infiltración medular por la leucemia y la mielotoxicidad del tratamiento, una monitorización regular frecuente de la hemoperiferia que guíe el requerimiento transfusional será fundamental en el manejo de la enfermedad. Durante el tratamiento debe procurarse mantener una cifra de Hb superior a 80 g/L mediante la transfusión de concentrados de hematíes. Para prevenir el riesgo hemorrágico asociado a la trombopenia, se recomienda la transfusión de plaquetas profiláctica cuando el recuento plaquetario sea inferior a 10×10^9/L. Lógicamente, el umbral transfusional de plaquetas deberá ser superior (por encima de 30-70 $\times 10^9$/L) cuando exista una hemorragia activa, concurran factores de riesgo hemorrágico (infección grave, coagulopatía, tratamiento anticoagulante) o se requiera practicar una maniobra invasiva, como la colocación de un catéter o una punción lumbar. El rendimiento tras la transfusión de plaquetas y la determinación sistemática de anticuerpos HLA son necesarios para identificar precozmente la aloinmunización por anticuerpos HLA, que requerirá la práctica de transfusiones a partir de donantes compatibles. Asimismo, en los enfermos que reciben tratamiento inmunosupresor intensivo

(tratamiento con análogos de purinas, trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos), deberá prevenirse la enfermedad de injerto contra el huésped transfusional mediante la linfodepleción a través de la irradiación del producto para transfundir.

Determinadas formas de LA, en especial la leucemia promielocítica aguda (LPA) y las LMA hiperleucocitósicas con diferenciación monocítica, se acompañan de una coagulación intravascular diseminada (CID), complicación que constituye un riesgo vital inmediato. En la leucemia promielocítica aguda (LPA) el inicio precoz de tratamiento diferenciador con ácido *all*-transretinoico constituye la medida más eficaz. Además, la CID requiere un soporte transfusional intensivo, con transfusiones de plaquetas para mantener recuentos por encima de 30-50 × 10^9/L y transfusiones de plasma fresco y/o concentrados de fibrinógeno para corregir los déficits de factores de coagulación debidos a la hiperfibrinólisis característica del cuadro.

Profilaxis y tratamiento de las infecciones

El elevado riesgo de infecciones en la LA es debido a diversos factores, como la neutropenia (menos de 0,5 × 10^9/L) asociada a la enfermedad e inducida por la quimioterapia citotóxica, la terapia inmunosupresora utilizada en el trasplante alogénico (alo-TPH) o la corticoterapia prolongada en el tratamiento de la LAL. Respecto a las medidas ambientales actualmente recomendables, el lavado cuidadoso de manos del personal sanitario a cargo de los pacientes y el cuidado minucioso de los catéteres intravenosos constituyen medidas esenciales. Las medidas de aislamiento de contacto en casos de colonización por bacterias multirresistentes y las unidades con dispositivos de filtros de aire de partículas de alta eficacia (HEPA) pueden ser útiles en fases del tratamiento de alto riesgo de infección fúngica.

La quimioprofilaxis antibacteriana en los pacientes con neutropenia grave (< 0,5 × 10^9/L) o profunda (< 0,1 × 10^9/L) con fluoroquinolonas se acompaña de una reducción de la incidencia de infecciones, aunque su impacto sobre la mortalidad infecciosa global es más dudoso. Por otra parte, el empleo generalizado de estos agentes puede favorecer la emergencia de

resistencias antibióticas en enterobacterias e infección por *Clostridium difficile*. La neutropenia grave prolongada (> 7 días), la terapia con glucocorticoides y los fármacos inmunodepresores utilizados en el alo-TPH predisponen al desarrollo de infecciones fúngicas, tanto por levaduras como por hongos filamentosos, para las que el tratamiento con azoles como fluconazol como profilaxis de candidiasis y, especialmente, posaconazol u otros azoles similares como voriconazol e isavuconazol, eficaces también en la prevención de aspergilosis invasiva, son las medidas actualmente más utilizadas. Otras medidas de profilaxis recomendables son el empleo de cotrimoxazol para la prevención de infecciones por *Pneumocystis jiroveci* en pacientes que reciben corticoterapia prolongada, análogos de purinas o trasplante de progenitores hematopoyéticos, que producen una depleción profunda y prolongada de linfocitos CD4+. Finalmente, debe valorarse el tratamiento profiláctico con aciclovir para la prevención de infecciones por virus herpes simple y varicela-zóster. El uso sistemático de factores de crecimiento hematopoyético (G-CSF y pegfilgrastim) para acortar el período de neutropenia posquimioterapia no ha demostrado tener un impacto significativo en la mortalidad de causa infecciosa. Sin embargo, su uso es recomendable en situaciones especiales de alto riesgo, como en pacientes con edad avanzada o comorbilidad relevante, o como medida adyuvante ante una infección grave aparecida durante la neutropenia.

La instauración precoz de una terapia antibiótica de amplio espectro es una medida crítica en el paciente neutropénico. La cobertura empírica antibiótica inicial deberá cubrir las principales infecciones por bacterias gramnegativas, asociadas a una elevada morbimortalidad en este contexto. Los antibióticos de uso habitual son carbapenemes (imipenem y meropenem), β-lactámicos con actividad antiseudomónica como piperacilina y cefalosporinas de tercera generación (ceftazidima, cefepime). La cobertura antibacteriana inicial deberá contemplar, además, la existencia de un foco infeccioso, con necesidad de adición de antibióticos glucopéptidos si existe sospecha de participación de cocos grampositivos, como ocurre en las infecciones asociadas a catéter, mucositis aguda, o en las infecciones de piel y tejidos blandos. En cualquier caso, la respuesta al tratamiento debe reevaluarse precozmente, a las 48-72 h, y ajustarse la pauta antibiótica en función de la evolución y los hallazgos microbiológicos en los cultivos practicados. Por otra parte, deberá considerarse la

instauración de tratamiento antifúngico empírico en los pacientes de alto riesgo en los que persiste la fiebre a los 5-7 días pese al tratamiento antibacteriano empírico y cuando no se aíslen microorganismos en los cultivos practicados. La implementación de medidas de detección precoz de infecciones fúngicas (determinación seriada de antigenemia de *Aspergillus* spp., TC torácica de alta resolución) es útil en este contexto. La emergencia de bacterias con múltiples resistencias a antibióticos constituye una complicación de incidencia creciente, que requiere una identificación precoz y un tratamiento adecuado. El conocimiento de la ecología particular de cada institución y el historial de infecciones previas del paciente son importantes en la toma de decisiones, para anticipar la posibilidad de una infección por un germen multirresistente. La identificación precoz o una alta sospecha de bacteria multirresistente deberán llevar a la instauración inmediata de antibióticos con actividad específica frente a estos gérmenes, como los nuevos agentes ceftolozano-tazobactam (activo frente a *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente) o ceftazidima-avibactam (activo frente a enterobacterias productoras de carbapenemasas).

Complicaciones especiales: síndrome de lisis tumoral y leucostasis

Las LA de presentación marcadamente hiperleucocitósica (habitualmente, superior a 100×10^9/L) pueden dar lugar, de forma espontánea o desencadenada por el tratamiento, a un síndrome de lisis tumoral (SLT), cuadro clínico debido a la rápida producción de ácido úrico como principal metabolito de purinas y el paso de electrólitos intracelulares como potasio y fósforo al espacio extracelular. Las manifestaciones clínicas fundamentales son nefropatía úrica debida a la limitada solubilidad del ácido úrico en la orina, trastornos del ritmo cardíaco por hiperpotasemia e hipocalcemia, e hiperexcitabilidad muscular secundaria a la hipocalcemia asociada a la hiperfosfatemia. La gravedad de esta complicación metabólica exige la adopción inmediata de medidas de prevención ante el diagnóstico de una LA con riesgo de desarrollarla. Las medidas preventivas habituales consisten en la hiperhidratación endovenosa (2.500-3.000 mL/h) y el empleo de dosis altas de alopurinol para prevenir la formación del ácido

úrico (10 mg/kg). Sin embargo, la medida más eficaz para la eliminación de ácido úrico en los casos de alto riesgo de SLT o cuando este ya está instaurado es el empleo de rasburicasa (0,2 mg/kg × 5 días), forma recombinante de la enzima urato-oxidasa que convierte eficazmente el ácido úrico en alantoína, lo que facilita su rápida eliminación urinaria. A diferencia del alopurinol, la rasburicasa permite la eliminación del ácido úrico ya sintetizado y la eliminación de mediadores del metabolismo de las purinas como hipoxantinas, que también pueden precipitar en los túbulos renales. Además, cuando están presentes, es crítica una rápida corrección de la hiperpotasemia y la hipocalcemia para prevenir complicaciones asociadas como arritmias cardíacas, potencialmente mortales.

La leucostasis es otra complicación potencialmente mortal asociada a la LA de inicio hiperleucocitósico, especialmente en la LMA. Es debida a la formación de agregados y trombos constituidos por blastos y la obstrucción del flujo sanguíneo en los capilares de determinados órganos. La hiperleucocitosis puede manifestarse por una disfunción pulmonar aguda, como síndrome de distrés respiratorio del adulto, afección del sistema nervioso central (síndrome confusional, focalidad neurológica debida a áreas de hemorragia) y CID. En consecuencia, la leucostasis constituye una emergencia médica que exige medidas terapéuticas de instauración inmediata. Estas medidas tienen como objetivo fundamental una rápida reducción de la cifra de leucocitos, mediante el inicio de la quimioterapia o la práctica de sesiones de leucaféresis. El inicio de la quimioterapia intensiva puede precipitar la CID o un SLT, por lo que se ha sugerido que la utilización previa de dosis altas de hidroxiurea (hasta 2-3 g/día) unos días antes del inicio de la quimioterapia intensiva puede prevenir estas complicaciones. La leucaféresis, por otra parte, es una herramienta potencialmente útil para lograr una rápida reducción de la leucocitosis y disminuir la mortalidad precoz asociada a la leucostasis, aunque no existen evidencias firmes del beneficio a largo plazo. En cualquier caso, el tratamiento de la hiperleucocitosis en la LA exige un entorno con infraestructura y personal altamente capacitado.

Toxicidad asociada a nuevos agentes antineoplásicos

La reciente incorporación a la práctica cotidiana de nuevos agentes terapéuticos con mecanismos de acción distintos a los de la quimioterapia citotóxica convencional conlleva la aparición de nuevas formas de toxicidad. Así, debe considerarse el riesgo de síndrome de diferenciación asociado a los inhibidores de IDH, el alargamiento del intervalo QT asociado a diversos inhibidores de tirosín-cinasas, el síndrome de lisis tumoral potencialmente inducible por venetoclax o la toxicidad específica de los nuevos agentes inmunoterápicos como el síndrome de liberación de citocinas o la neurotoxicidad asociada a células inmunes efectoras.

Bibliografía especial

Döhner H, Estey EH, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, Brunet AK, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*. 2010;115:453–474.

Howard SC, Jones DP, Pui C-H. The tumor lysis syndrome. *N Engl J Med*. 2011;364:1844–1854.

Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ, Crews J, Gleason C, Hawley DK, et al. Antimicrobial prophylaxis for adult patients with cancer-related immunosuppression: ASCO and IDSA clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2018;30:3043–3054.

Vossen MG, Milacek C, Thalhammer F. Empirical antimicrobial treatment in haemato-/oncological patients wit neutropenic sepsis. *ESMO Open*. 2018;3: e000348.

210

Síndromes linfoproliferativos crónicos de expresión leucémica

J. Delgado González

Introducción

Los síndromes linfoproliferativos crónicos (SLPC) de expresión leucémica se caracterizan por una proliferación maligna de linfocitos maduros que invaden predominantemente la médula ósea y la sangre periférica y, en menor medida, otros órganos linfoides secundarios como los ganglios linfáticos y el bazo. En realidad, los SLPC de expresión leucémica y los linfomas son enfermedades emparentadas, los primeros se manifiestan de manera primordial en la sangre periférica y la médula ósea y los segundos en los ganglios linfáticos y otros tejidos linfoides.

De entre todos los síndromes linfoproliferativos descritos por la OMS (v. cuadro 205-2), en este capítulo se revisan las variantes con expresión leucémica más frecuentes, que a su vez se clasifican en función de la estirpe linfoide de la que se originan (B, T o NK) (cuadro 210-1).

Cuadro 210-1 Síndromes linfoproliferativos crónicos de expresión leucémica

Origen B

Leucemia linfática crónica/linfoma linfocítico de células pequeñas
Leucemia prolinfocítica
Tricoleucemia
Tricoleucemia variante
Linfoma esplénico de la zona marginal
Linfoma de células del manto
Linfoma folicular
Linfoma esplénico difuso de la pulpa roja
Linfoma linfoplasmocítico (macroglobulinemia de Waldenström)

Origen T

Leucemia prolinfocítica
Leucemia de linfocitos granulares grandes

Leucemia/linfoma del adulto (HTLV-I+)
Síndrome de Sézary

Origen NK

Leucemia de linfocitos granulares grandes (forma crónica)

Síndromes linfoproliferativos crónicos de estirpe B

Leucemia linfática crónica y linfoma linfocítico de células pequeñas

Concepto

La leucemia linfática crónica (LLC) y el linfoma linfocítico de células pequeñas (LLCP) se caracterizan por la proliferación monoclonal de linfocitos maduros de estirpe B de inmunofenotipo característico. Ambas enfermedades se diferencian entre sí únicamente en el grado de afectación de la sangre periférica, de manera que para el diagnóstico de LLC se exige la presencia de al menos 5×10^9/L linfocitos B monoclonales en sangre, mientras que los pacientes diagnosticados de LLCP tienen una afectación sanguínea inferior. En cualquier caso, no se trata de compartimentos estancos y, de hecho, es frecuente que un LLCP se convierta en LLC con el paso de los años.

Epidemiología

La LLC es la leucemia más frecuente en los países occidentales, con una incidencia de 4,2-4,5 casos por cada 100.000 habitantes y año. Dicha incidencia aumenta con la edad (70 años de media) y varía según el sexo y la raza, siendo más frecuente en varones de raza caucásica. En países orientales es, sin embargo, una enfermedad rara. No existen datos fidedignos de la incidencia del LLCP, pero en cualquier caso es muy inferior a la de la LLC.

Etiología

Se invocan factores tanto genéticos como ambientales en la etiología de la LLC. Los familiares de primer grado de pacientes con LLC tienen un riesgo mayor de desarrollar la enfermedad que la población general. Por otro lado, todos los pacientes con LLC presentan una fase previa o preleucémica,

conocida como linfocitosis B monoclonal (LBM), en la cual se puede identificar el mismo clon de linfocitos malignos, pero en una cantidad tan escasa que puede pasar inadvertida en un hemograma convencional. Esto no quiere decir, sin embargo, que todas las personas en las que se identifica una LBM acaben desarrollando una LLC: ello sólo ocurre en el 1%-2% de los casos/año.

Patogenia

La LLC se origina en un linfocito B maduro. Como tal, presenta reordenamientos de los genes de las inmunoglobulinas (cadena pesada y ligera), que a su vez se expresan en la membrana celular en forma de receptor del linfocito B (BCR), habitualmente de tipo IgM o IgD. Además, los linfocitos malignos expresan otras moléculas características de los linfocitos B normales, tales como CD19, CD20 y CD22, y también CD5, una molécula propia de los linfocitos T. Lo que no se conoce con seguridad es el subtipo específico de linfocito B a partir del cual se origina la enfermedad, si se trata de un linfocito que no ha tenido contacto antigénico (linfocito B *naïve*) o si, por el contrario, la LLC deriva de un subtipo especial de linfocito B de memoria. En este sentido, la presencia de mutaciones en la región variable del gen de las inmunoglobulinas *(IGHV)* podría ser de utilidad, ya que este es un fenómeno fisiológico que sólo tiene lugar en el centro germinal durante el reconocimiento antigénico. Así pues, las mutaciones del gen *IGHV* deberían estar ausentes si la enfermedad se ha originado en un linfocito B *naïve* y presentes si la célula de origen es de memoria. La realidad es, sin embargo, que en aproximadamente la mitad de los casos de LLC el gen *IGHV* está mutado y en la mitad no lo está, por lo que es probable que la LLC aglutine distintas enfermedades de aspecto similar, pero con una biología y una evolución clínica diferentes. En este sentido, estudios recientes demuestran que la LLC con genes *IGHV* mutados tiene un perfil de metilación del DNA muy similar al de los linfocitos B de memoria, mientras que la LLC con *IGHV* no mutados se asemeja más a los linfocitos B *naïve*.

Entre los mecanismos fisiopatológicos responsables de la LLC cabe mencionar la existencia de un componente proliferativo y un componente acumulativo de la enfermedad. El componente proliferativo asienta en los

centros de proliferación (o «seudofolículos»), que suelen localizarse en los ganglios linfáticos y en el bazo. Por otro lado, las células tumorales presentan un exceso de moléculas antiapoptóticas como, por ejemplo, Bcl2 o Mcl1, que favorecen la supervivencia y acumulación de las células tumorales. En cualquier caso, ambos fenómenos requieren la cooperación de las células del microambiente leucémico (linfocitos T, células dendríticas, etc.), que protegen y alimentan a las células malignas mediante la secreción de citocinas y otras sustancias.

Los linfocitos neoplásicos también presentan aberraciones genéticas, algunas estructurales, que pueden detectarse mediante citogenética convencional o hibridación *in situ* fluorescente (FISH), pero también mutaciones, que requieren técnicas moleculares. En lo que respecta a las alteraciones estructurales, las más frecuentes son la deleción de 13q14, la trisomía del cromosoma 12, la deleción de 11q23 y la deleción de 17p13, y la técnica de elección para su estudio es la FISH. Por otro lado, los genes más frecuentemente mutados son *NOTCH1*, *SF3B1*, *MYD88*, *TP53* y *ATM*.

Cuadro clínico

En el 85% de los casos, el diagnóstico de LLC se realiza casualmente en personas asintomáticas que se hacen un hemograma rutinario. En el 15% restante, los pacientes presentan síntomas derivados de la infiltración progresiva de la médula ósea, los ganglios linfáticos y otros tejidos por los linfocitos neoplásicos, así como las alteraciones inmunológicas que acompañan a esta enfermedad. En concreto, los síntomas o signos más frecuentes son la astenia, generalmente debida a anemia, la aparición de adenopatías y las infecciones de repetición. Los síntomas B característicos de los linfomas (fiebre, sudoración y pérdida de peso) no son frecuentes como forma de presentación de la LLC.

La exploración física suele ser normal, pero en el 10%-30% de los pacientes se palpan adenopatías u organomegalias, específicamente esplenomegalia. Otros tejidos no hematopoyéticos (piel, riñones, etc.) pueden verse afectados de forma ocasional.

Complicaciones

Infecciones: las infecciones son la complicación más frecuente y la primera causa de muerte en la LLC. Tienen su origen en la hipogammaglobulinemia y la inmunodepresión propias de la enfermedad, pero que se ven acentuadas en los pacientes que reciben tratamiento. Dichas infecciones suelen ser bacterianas y afectar al tracto respiratorio, pero las infecciones víricas son también muy frecuentes. Además, el tratamiento de la enfermedad facilita las infecciones por agentes oportunistas tales como *Pneumocystis jiroveci*, *Toxoplasma*, *Listeria*, *Herpesviridae*, *Legionella*, hongos y micobacterias atípicas o incluso la reactivación del virus de la hepatitis B.

Fenómenos autoinmunes: la prueba de Coombs directa es positiva en el 15%-35% de los casos en el momento del diagnóstico, aunque la anemia hemolítica autoinmune franca sólo se observa en el 7% de los enfermos en algún momento de su evolución. Menos frecuente es la trombocitopenia de tipo inmune (5%). En raras ocasiones, se observa aplasia pura de la serie roja (< 1%). A veces los fenómenos autoinmunes vienen desencadenados por el tratamiento de la LLC.

Transformación: en el 5%-15% de los pacientes, la LLC se transforma en otra neoplasia linfoide más agresiva. La forma más frecuente (10%-20% de los casos) es la transformación prolinfocítica, situación en la que en sangre periférica coexisten linfocitos maduros con prolinfocitos. Sin embargo, la forma clásica de transformación es a linfoma difuso de células grandes B (síndrome de Richter), fenómeno que puede estar ligado a la infección por el EBV y a la mutación de diversos oncogenes (p. ej., *TP53*, *NOTCH1*, *CDKN2A*) e incluso a determinados reordenamientos del gen de las inmunoglobulinas (p. ej., *VH4-39*). Esta situación debe sospecharse si el paciente sufre un empeoramiento brusco de su estado general, fiebre, aumento del tamaño de los ganglios linfáticos, aumento de la LDH sérica o, menos frecuentemente, hipercalcemia. Aunque puede sospecharse clínicamente, el diagnóstico deberá confirmarse mediante biopsia de una adenopatía o examen de sangre periférica y/o médula ósea. La PET-TC puede ser útil en el diagnóstico al mostrar alta actividad metabólica en las áreas ganglionares transformadas, cosa que no ocurre en la LLC no transformada. Las células transformadas pueden tener su origen en la propia clona de la LLC o en una clona celular independiente. El pronóstico de la transformación a linfoma de células grandes es sumamente desfavorable, puesto que la mediana de supervivencia desde la transformación es inferior

a 1-2 años. En casos más raros, la LLC se transforma en linfoma de Hodgkin.

Segundas neoplasias: la incidencia de neoplasias en pacientes con LLC es superior a la de la población general. Alrededor del 10% de los enfermos presentan esta complicación. Se trata por lo general de carcinomas de piel, tubo digestivo y pulmón. Con excepción de los síndromes mielodisplásicos y de la leucemia aguda mieloblástica, que son más frecuentes en los enfermos tratados con alquilantes y análogos de las purinas, la frecuencia y el tipo de segundas neoplasias no guardan relación con el tratamiento previo.

Datos de laboratorio

Un hallazgo necesario para el diagnóstico de LLC es la linfocitosis. Al microscopio, dichos linfocitos son pequeños, tienen un núcleo redondo sin nucléolos y escaso citoplasma. Estas células se rompen con facilidad al efectuar las extensiones de sangre periférica, lo que da lugar a las denominadas *sombras* o *manchas de Gumprecht* (fig. 210-1). A menudo se observan también linfocitos atípicos, pero su porcentaje no suele ser superior al 10%. El 5%-10% de los pacientes en el momento del diagnóstico presentan anemia, y un porcentaje todavía menor, trombocitopenia. La hipogammaglobulinemia es frecuente (20%-60% de los casos), sobre todo en las fases avanzadas de la enfermedad, y en un 5%-10% de los casos puede detectarse una paraproteína. El aspirado y la biopsia de médula ósea siempre confirman la infiltración medular por la enfermedad, pero no son estrictamente necesarios para confirmar el diagnóstico. Tampoco es imprescindible la biopsia de una adenopatía, a menos que no exista linfocitosis en la sangre periférica, pero en cualquier caso el patrón histológico es indistinguible del observado en el LLCP.

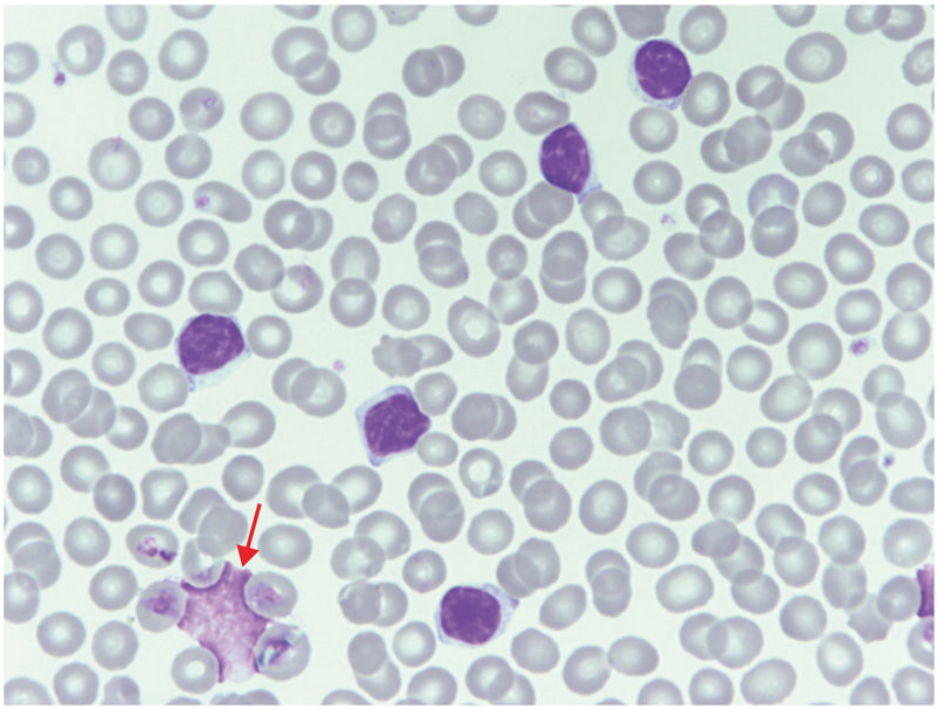


FIGURA 210-1 Leucemia linfática crónica. Extensión de sangre periférica con gran predominio de linfocitos de pequeño tamaño y sombras de Gumprecht *(flecha)*. (May-Grünwald-Giemsa, ×1.000.)

Diagnóstico

El diagnóstico de LLC se basa en la detección en sangre periférica de más de 5×10^9/L linfocitos B monoclonales con un inmunofenotipo característico, que consiste en la expresión de CD5, CD19 y CD23, así como en la expresión débil de inmunoglobulinas de superficie, CD20, CD22 y CD79a (tabla 210-1). Si el paciente presenta linfocitos B monoclonales de inmunofenotipo característico, pero la cifra es inferior a 5×10^9/L, entonces existen dos posibilidades diagnósticas: si el paciente tiene adenopatías, esplenomegalia o citopenias debido a infiltración medular, el diagnóstico será LLCP, que a su vez deberá confirmarse mediante biopsia ganglionar; si, por el contrario, no presenta ninguno de estos hallazgos, el diagnóstico será LBM. Según la morfología de las células tumorales se distinguen dos formas de LLC: típica, con más del 90% de linfocitos pequeños, y atípica, en la que existe una proporción superior al 10% de linfocitos atípicos, generalmente prolinfocitos y linfocitos

linfoplasmocitoides. Si el porcentaje de prolinfocitos es superior al 55%, entonces ya no se puede hablar de LLC, sino de leucemia prolinfocítica B.

Tabla 210-1

Inmunofenotipo y marcadores moleculares de los síndromes linfoproliferativos crónicos de células B

	IgS	CD20	CD5	CD10	CD23	CD11c	CD25	CD103	Otros
LLC	−/+	−/+	+	−	+	−/+	−	−	CD200(+)
LPL	+	+	−/+	−/+	−/+	−	+	−	
TL	+	+	−	−	−	+	+	+	CD200(+), CD123(+), anexina A1(+)*, DBA44(+)*, mutación de *BRAF*
TL-v	+	+	−	−	−	+	−	+	DBA44(+)*
LEZM	+	+	−	−	−	−/+	+/−	−	DBA44(+)*, 7q−
LEDPR	+	+	−	−	−	−	−	−	DBA44(+)*
LLP	+	+	−	−	−		+/−	−	IgC(+), CD38(+), mutación de *MYD88*
LCM	+	+	+	−	−	−	−/+	−	t(11;14); ciclina D1(+)*; SOX11(+)*
LF	+	+	−	+/−	−/+	−	+	−	t(14;18); BCL-2(+)*

LCM: linfoma de las células del manto; LEDPR: linfoma esplénico difuso de la pulpa roja; LEZM: linfoma esplénico de la zona marginal; LF: linfoma folicular; LLC: leucemia linfática crónica; LLP: linfoma linfoplasmocítico; LPL: leucemia prolinfocítica; TL: tricoleucemia; TL-v: tricoleucemia variante.

* Anticuerpos monoclonales para estudios inmunohistoquímicos.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico de la LLC no suele revestir dificultad, aunque en ocasiones pueden presentarse dudas con la leucemia prolinfocítica B, el linfoma de células del manto leucemizado, el linfoma folicular leucemizado y el linfoma esplénico de la zona marginal. En estos casos, el estudio inmunofenotípico mediante citometría de flujo puede ser orientativo (v. tabla 210-1). A veces debe recurrirse al estudio combinado de sangre periférica, médula ósea, ganglios linfáticos y/o bazo o incluso a otras técnicas citogenéticas, moleculares o de FISH para llegar al diagnóstico. En

el cuadro 210-2 se indican las pruebas diagnósticas necesarias para el estudio de los enfermos con LLC y otros SLPC.

Cuadro 210-2 Estudio de un síndrome linfoproliferativo de expresión leucémica

Obligatorio

- Anamnesis, incluyendo antecedentes e historia familiar
- Exploración física
- Análisis de sangre: morfología de sangre periférica y recuentos sanguíneos; bioquímica básica con proteinograma y LDH sérica
- Inmunofenotipo de los linfocitos en sangre periférica y/o médula ósea
- Virus de hepatitis B y C, HIV

Opcional (según el diagnóstico concreto)

- Radiografía de tórax; ecografía abdominal; TC de tórax y abdomen
- Dosificación de las inmunoglobulinas y β_2-microglobulina sérica
- Prueba de antiglobulina directa (test de Coombs)
- Serología para HTLV-I
- Aspirado/biopsia de la médula ósea
- Citogenética (FISH y convencional) y biología molecular
- Biopsia ganglionar (si se sospecha linfoma leucemizado y el paciente tiene adenopatías)

FISH: hibridación *in situ* con fluorescencia; LDH: lactato-deshidrogenasa; TC: tomografía computarizada.

Pronóstico

Si consideramos la enfermedad de forma global, la mediana de supervivencia es superior a los 10 años, pero en realidad es sumamente variable si consideramos cada paciente de forma individual. Clásicamente, el pronóstico de la LLC se ha basado en los estadios clínicos de Rai o Binet,

que no son más que un fiel reflejo de la acumulación de los linfocitos neoplásicos en el organismo a lo largo del tiempo (tabla 210-2). Además de los estadios clínicos, el grado de infiltración de la médula ósea, la cifra de leucocitos, el tiempo de duplicación de la cifra de linfocitos en sangre y la tasa de β_2-microglobulina (B2M) sérica son otros indicadores pronósticos útiles.

Tabla 210-2

Estadios clínicos de la leucemia linfática crónica

Clasificación	Estadio	Criterios
Rai		
Riesgo bajo	0	Linfocitosis aislada
Riesgo intermedio	I	Linfocitosis + adenopatías palpables
	II	Linfocitosis + hepatomegalia o esplenomegalia
Riesgo alto	III	Linfocitosis + hemoglobina < 110 g/L
	IV	Linfocitosis + plaquetas < 100×10^9/L
Binet		
Riesgo bajo	A	Linfocitosis, Hb > 100 g/L, plaquetas > 100×10^9/L y < 3 áreas ganglionares afectadas
Riesgo intermedio	B	Linfocitosis, Hb > 100 g/L, plaquetas > 100×10^9/L, pero ≥ 3 áreas ganglionares afectadas
Riesgo alto	C	Linfocitosis y Hb < 100 g/L o plaquetas < 100×10^9/L

En los estadios de Binet se toman en consideración las siguientes áreas linfoides (ya sean uni- o bilaterales): 1) cuello y fosas supraclaviculares; 2) axilas; 3) ingles; 4) bazo, y 5) hígado.

Recientemente, los parámetros biológicos han cobrado una importancia creciente en la evaluación pronóstica de los pacientes. De entre ellos, los más importantes son las alteraciones citogenéticas (deleciones y/o mutaciones de *TP53*, *ATM*, *BIRC3* y *SF3B1*), las mutaciones de los genes *IGHV* y la expresión en los linfocitos neoplásicos de las proteínas de membrana ZAP70 y CD38 (tabla 210-3). Como ya se ha mencionado, alrededor de un 50% de los casos presentan mutaciones en los genes *IGHV*, mientras que en la otra mitad dichos genes no están mutados. Estas dos formas de la enfermedad tienen comportamientos distintos: las formas «no

mutadas» muestran un curso agresivo y revisten mal pronóstico, mientras que las «mutadas» presentan una evolución más estable y tienen mejor pronóstico. Igualmente, el perfil epigenético de las células, que está íntimamente relacionado con la presencia o no de mutaciones en *IGHV*, también tiene un impacto pronóstico muy relevante.

Tabla 210-3

Factores pronósticos en la leucemia linfática crónica

	Pronóstico favorable	**Pronóstico desfavorable**
Estadio clínico	Rai, 0; Binet, A	Rai, II-IV; Binet, B-C
Tiempo de duplicación linfocitaria	> 12 meses	< 12 meses
Infiltración medular	Leve o parcheada	Difusa (> 70%)
Marcadores serológicos*	Normales	Incrementados
Expresión de CD38	Baja	Alta
Expresión de ZAP70	Baja	Alta
Citogenética (FISH)	Normal o del(13q) aislada	Cariotipo complejo, del(17p) o del(11q)
Mutaciones de *IGHV*	Presentes	Ausentes
Mutaciones de *TP53, ATM, NOTCH1* o *SF3B1*	Ausentes	Presentes
Mutación de *MYD88*	Presente	Ausente
Perfil epigenético	Linfocito B de memoria	Linfocito B *naïve*

FISH: hibridación *in situ* con fluorescencia.

* β_2-microglobulina, CD23 soluble y timidina cinasa.

Un grupo internacional de investigadores evaluó a más de 3.000 pacientes con LLC de reciente diagnóstico con el objetivo de identificar los factores pronósticos más robustos. Dicho *score* (CLL-IPI) contiene cinco factores de pronóstico adverso: alteraciones de *TP53* (deleciones o mutaciones, 4 puntos), ausencia de mutaciones de *IGHV* (2 puntos), B2M sérica > 3,5 mg/L (2 puntos), estadio clínico de Binet B-C o Rai I-IV (1

punto) y edad mayor de 65 años (1 punto). Las diferentes combinaciones de estos cinco factores dan lugar a cuatro grupos pronósticos con diferente supervivencia a los 5 años: riesgo bajo (0-1 punto, 93% de supervivencia), riesgo intermedio (2-3 puntos, 79%), riesgo alto (4-6 puntos, 63%) y riesgo muy alto (7-10 puntos, 23%). Es muy posible que el CLL-IPI se consolide en la estimación pronóstica de los pacientes con LLC en el futuro.

Tratamiento

Los pacientes con LLC no precisan tratamiento a no ser que se presente alguna de las siguientes situaciones: a) síntomas generales (astenia, fiebre, sudoración, pérdida de peso); b) adenopatías o esplenomegalia que aumentan de tamaño o causan molestias; c) anemia o trombocitopenia progresivas debidas a la infiltración de la médula ósea, y d) tiempo de duplicación de la cifra de linfocitos en sangre rápido (inferior a 12 meses). Asimismo, la anemia hemolítica o la trombocitopenia autoinmunes no justifican el empleo de quimioterapia, a no ser que no respondan al tratamiento propio de esta enfermedad (p. ej., glucocorticoides).

En los enfermos que sí necesitan tratamiento, este ha sufrido una profunda transformación en los últimos 5 años con la aparición de los fármacos inhibidores del BCR, sobre todo ibrutinib (inhibidor de BTK). Hasta hace poco se recomendaba de manera universal la combinación de fludarabina, ciclofosfamida y rituximab (FCR). Con este esquema se obtiene un 80%-90% de respuestas, lo que incluye un 40%-70% de remisiones completas. Estas respuestas completas pueden ser de tal calibre que la enfermedad no se pueda detectar ni siquiera mediante técnicas inmunofenotípicas o moleculares muy sensibles («enfermedad residual mínima» negativa), lo que se asocia a una supervivencia más prolongada. Sin embargo, los resultados con FCR no son tan buenos en pacientes mayores de 65-70 años (por toxicidad excesiva) ni en aquellos con ausencia de mutaciones de *IGHV* o con alteraciones de *TP53* (por falta de eficacia o recaídas precoces). Por estos motivos, el uso de FCR ha quedado restringido a aquellos pacientes jóvenes sin ninguno de estos dos factores de pronóstico adverso (< 15% de los pacientes en primera línea).

Aunque la edad por sí misma no es un impedimento para el tratamiento con FCR, muchos enfermos mayores de 65-70 años presentan otras

enfermedades o una función renal deteriorada que impiden la administración de este esquema dada su toxicidad. En este grupo de enfermos, por otra parte mayoritario, el tratamiento clásico ha sido el clorambucilo. Posteriormente, varios estudios demostraron que la combinación del clorambucilo y un anticuerpo monoclonal anti-CD20 (rituximab, ofatumumab u obinutuzumab) y la bendamustina consiguen mejores tasas de respuesta y duración de esta que el clorambucilo en monoterapia, por lo que también son opciones válidas para este grupo de pacientes. Al igual que ocurre con FCR, los resultados obtenidos con el clorambucilo, con o sin anti-CD20, en pacientes con *IGHV* no mutada o con alteraciones de *TP53* son claramente insuficientes, recomendándose el tratamiento con inhibidores del BCR.

Los pacientes con alteraciones de *TP53* (deleciones o mutaciones, 5%-25% de los casos) constituyen un gran desafío terapéutico. Los inhibidores del BCR, entre los que destacan el ibrutinib y el idelalisib (inhibidor de PI3K), en caso de contraindicación del ibrutinib, son de elección en estos pacientes, dado que consiguen respuestas muy superiores al tratamiento convencional, y también son preferibles en aquellos con *IGHV* no mutada. Los pacientes en recaída o refractarios también deben considerarse para tratamiento con ibrutinib o idelalisib. Por otro lado, para los pacientes en recaída o refractarios al ibrutinib ahora disponemos de venetoclax (inhibidor de Bcl2), que muy pronto también podrá emplearse en cualquier paciente con LLC refractaria o recaída, independientemente del tratamiento previo. Ante la aparición de tantos fármacos nuevos de gran eficacia, el TPH alogénico ha caído en desuso en los pacientes con LLC, aunque todavía existe un pequeño porcentaje de pacientes con riesgo muy alto en los que se recomienda.

El tratamiento de las citopenias de mecanismo inmune se basa en glucocorticoides. Los casos que no responden a glucocorticoides pueden hacerlo a ciclosporina A o rituximab. En los casos resistentes está indicado el tratamiento de la LLC, que en ocasiones es la mejor solución para las complicaciones autoinmunes.

La administración profiláctica de inmunoglobulinas por vía endovenosa puede reducir la incidencia de infecciones en pacientes con hipogammaglobulinemia grave, pero no se ha demostrado que prolongue la supervivencia. Los factores de crecimiento hematopoyéticos (G-CSF) y la

eritropoyetina son útiles como tratamiento de soporte en caso de neutropenia y anemia.

En caso de transformación, el tratamiento dependerá del tipo histológico, considerando además la consolidación mediante TPH.

Bibliografía especial

Beekman R, Chapaprieta V, Russiñol N, Vilarrasa-Blasi R, Verdaguer-Dot N, Martens JH, et al. The reference epigenome and regulatory chromatin landscape of chronic lymphocytic leukemia. Nat Med 2018;24:868-80.

Burger JA, O'Brien S. Evolution of CLL treatment – from chemoimmunotherapy to targeted and individualized therapy. Nat Rev Clin Oncol 2018; 15:510-27.

Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio T, Dighiero G, Döhner H, et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. Blood 2018;131: 2745-60.

Puente XS, Jares P, Campo E. Chronic lymphocytic leukemia and mantle cell lymphoma: crossroads of genetic and microenvironment interactions. Blood 2018;131:2283-96.

The International CLL-IPI Working Group. An international prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL-IPI): a meta-analysis of individual patient data. Lancet Oncol 2016;17:779-90.

Leucemia prolinfocítica B

Concepto

La leucemia prolinfocítica B (LPL-B) se caracteriza por linfocitosis a expensas de linfocitos de aspecto maduro en la que predominan los prolinfocitos (> 55%). Representa menos del 5% de los SLPC con expresión leucémica, y hoy sabemos que el 20% de los casos de LPL-B incluidos en las series históricas tenían la t(11;14)(q13;q32) y se trataba, por tanto, de casos de linfoma de células del manto leucemizado. Estudios recientes concluyen que incluso los casos de LPL-B que carecen de t(11;14)(q13;q32) tienen un perfil de expresión génica similar al del linfoma de células del manto y deberían considerarse la misma enfermedad, aunque este es un asunto controvertido.

Cuadro clínico

Al contrario que la LLC, los pacientes con LPL-B suelen estar sintomáticos en el momento del diagnóstico. Suelen presentar síntomas B (pérdida de peso, fiebre o sudoración nocturna), además de cansancio y sensación de ocupación en el hipocondrio. La esplenomegalia es prácticamente constante.

Datos de laboratorio

Se caracteriza por una linfocitosis muy elevada (en general, superior a 100 × 10^9/L) en la que predominan los prolinfocitos. Más de la mitad de los pacientes debutan con anemia o trombocitopenia.

Diagnóstico

El diagnóstico se basa en el porcentaje de prolinfocitos en sangre periférica, que ha de ser superior al 55%. Los prolinfocitos son linfocitos algo mayores de lo normal, con citoplasma amplio y núcleo con cromatina densa sobre la que destaca un nucléolo único y central. Además, el fenotipo de estas células es diferente al de las de la LLC y se caracteriza por la expresión intensa de las inmunoglobulinas de superficie y CD20, la negatividad para CD23 y la expresión variable de CD5 (v. tabla 210-1). El cariotipo es habitualmente complejo y las alteraciones de *TP53* (deleciones o mutaciones) son muy frecuentes. Ante el diagnóstico de una LPL-B es muy importante descartar la posibilidad de que se trate de un linfoma de células del manto mediante citogenética o FISH para la t(11;14)(q13;q32).

Pronóstico

La enfermedad tiene un curso agresivo y un pronóstico desfavorable, con una supervivencia mediana alrededor de los 3 años. Algunos pocos casos, sin embargo, pueden debutar de manera asintomática.

Tratamiento

El tratamiento es generalmente poco eficaz. La combinación R-CHOP puede deparar algunas respuestas, así como los análogos de las purinas y el alemtuzumab (anti-CD52). El TPH debe considerarse en los pacientes más jóvenes.

Bibliografía especial

Van der Velden VH, Hoogeveen PG, de Ridder D, Schindler-van der Struijk M, van Zelm MC, Sanders M, et al. B-cell prolymphocytic leukemia: a specific subgroup of mantle cell lymphoma. Blood 2014;124:412-9.

Tricoleucemia

Concepto

La tricoleucemia es un SLPC caracterizado por la particular morfología de las células tumorales, que presentan unas prolongaciones citoplasmáticas a modo de «pelos» (tricoleucocitos) (fig. 210-2; v. fig. 201-6). Estas células invaden la médula ósea y los órganos linfoides causando citopenias y esplenomegalia. Representa el 8% de los SLPC con expresión leucémica y afecta sobre todo a varones (4:1) de entre 40 y 60 años. La enfermedad tiene su origen en células posgerminales que suelen presentar mutaciones de los genes *IGHV*. Recientemente se ha descrito la mutación p.V600E del oncogén *BRAF* como característica de esta enfermedad, aunque no totalmente específica, pues se puede encontrar en otras neoplasias.

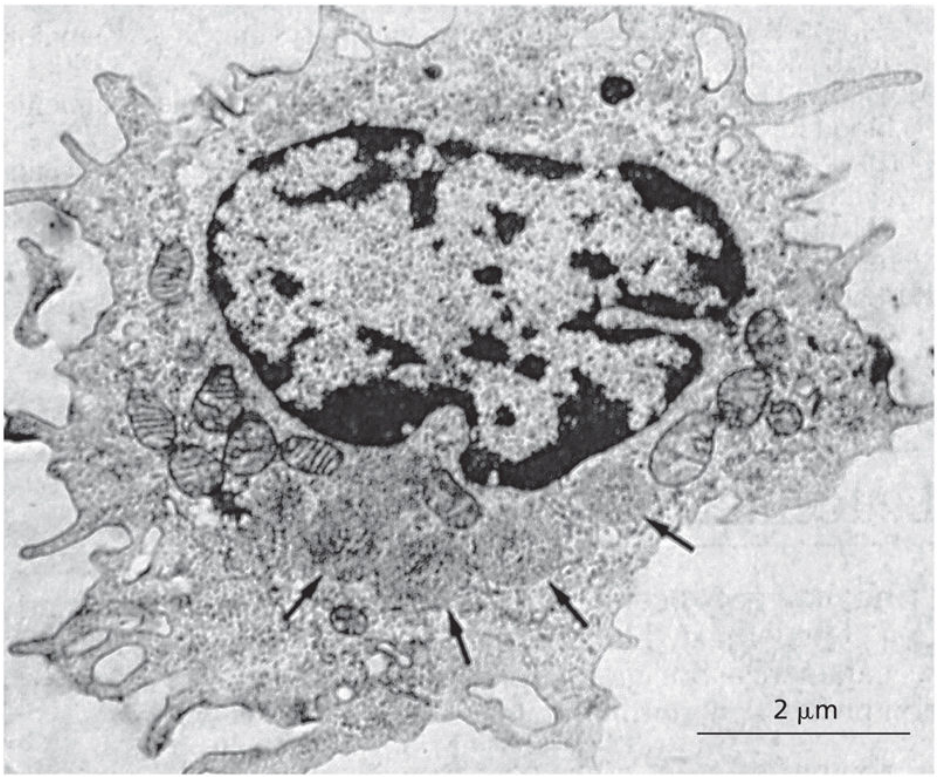


FIGURA 210-2 Tricoleucemia. Imagen de un tricoleucocito obtenida con el microscopio electrónico de transmisión. Obsérvense las prolongaciones citoplasmáticas, así como los complejos ribosómicos lamelares *(flechas).*

Cuadro clínico

Al igual que en otros SLPC, un porcentaje creciente de pacientes con tricoleucemia se diagnostica de manera casual. En caso de producir síntomas, los más frecuentes son el cansancio, la hemorragia y las infecciones, a menudo causadas por gérmenes oportunistas como micobacterias atípicas, *Pneumocystis jiroveci* o *Legionella.* La esplenomegalia es muy frecuente (80% de los casos), no así las adenopatías. De forma excepcional, los pacientes presentan fenómenos autoinmunes sistémicos en forma de vasculitis leucocitoclástica y artropatía. También se ha descrito un aumento en la incidencia de otras neoplasias.

Datos de laboratorio

La tricoleucemia no se caracteriza por leucocitosis, sino todo lo contrario: suele diagnosticarse a raíz del estudio de una pancitopenia o citopenias

aisladas de grado variable. La monocitopenia es frecuente y muy característica. En una pequeña proporción de casos (20%) existe una leucocitosis superior a 10×10^9/L. En ocasiones, la enfermedad se acompaña de paraproteína.

Diagnóstico

El diagnóstico se sustenta en la identificación de tricoleucocitos en sangre periférica, médula ósea o bazo. Además de la morfología, los tricoleucocitos poseen un inmunofenotipo característico (v. tabla 210-1) en el que destaca la positividad para FMC7, CD20 y C22, así como para CD25, CD103 y CD123. La ciclina D1 se expresa débilmente. La mutación p.V600E del oncogén *BRAF* se observa en la mayoría de los casos de tricoleucemia, pero no es totalmente específica, ya que también se detecta en un pequeño porcentaje de pacientes con LLC y en otros tumores. Además, casi un 20% de los pacientes tienen una deleción de 7q que afecta al otro alelo de *BRAF*. La obtención de un aspirado de médula ósea puede ser difícil debido a la existencia de fibrosis. En la biopsia se observan la infiltración por las células linfoides atípicas («en huevo frito») y fibrosis reticulínica. La inmunohistoquímica, que incluye positividad de las células neoplásicas para la anexina A1 y DBA44, puede ser útil para esclarecer el diagnóstico. En muy raras ocasiones, el diagnóstico requiere del examen histopatológico del bazo, siendo característica la infiltración de la pulpa roja.

Diagnóstico diferencial

En el diagnóstico diferencial de la tricoleucemia hay que tener en cuenta principalmente el linfoma esplénico de la zona marginal, la tricoleucemia variante y el linfoma esplénico difuso de la pulpa roja, dado que las cuatro entidades cursan con esplenomegalia y presencia de linfocitos atípicos en sangre que pueden presentar algún tipo de protrusión citoplasmática.

Pronóstico

Con los tratamientos actuales el pronóstico es excelente para la mayoría de los pacientes, de manera que el 80%-90% de los enfermos tienen una supervivencia global similar a la de la población general. La respuesta al

tratamiento y el pronóstico son peores para el pequeño subgrupo de pacientes que carecen de mutación de *BRAF*, tienen la *IGHV* no mutada o reordenan el subtipo VH4-34.

Tratamiento

Un 10% de los pacientes no requieren tratamiento por presentar un curso clínico poco agresivo. Los criterios para iniciar el tratamiento son: a) anemia con hemoglobina inferior a 100 g/L; b) neutropenia inferior a 1×10^9/L; c) trombocitopenia inferior a 100×10^9/L); d) esplenomegalia sintomática; e) infecciones repetidas; f) afección extraganglionar, y g) complicaciones autoinmunes.

La enfermedad responde muy bien a la pentostatina o a la cladribina. La tasa de respuestas completas es similar con ambos fármacos y se sitúa alrededor del 90%. La esplenectomía puede ser útil en algunos casos, particularmente en aquellos con esplenomegalia gigante. Los pocos casos resistentes a los análogos de las purinas pueden responder al rituximab. Nuevos fármacos en ensayo para casos refractarios son: vemurafenib (inhibidor de *BRAF*) y moxetumomab pasudotox (anti-CD22 conjugado con una toxina). Este último ha sido aprobado para el tratamiento de la tricoleucemia en recaída/refractaria por parte de la FDA americana.

Bibliografía especial

Grever M, Abdel-Wahab O, Andritsos LA, Banerji V, Barrientos J, Blachly JS, et al. Consensus guidelines for the diagnosis and management of patients with classic hairy cell leukemia. Blood 2017;129:553-60.

Tricoleucemia variante

Concepto

La tricoleucemia variante incluye casos de SLPC cuyas células se asemejan a las de la tricoleucemia clásica, pero que a su vez muestran diferencias clínico-morfológicas (leucocitosis importante, ausencia de monocitopenia, presencia de nucléolo en los linfocitos atípicos) e inmunofenotípicas (ausencia de expresión de CD25 o anexina A1). Supone el 10% de todos los casos de tricoleucemia y afecta a pacientes de edad media-avanzada con un leve predominio masculino.

Cuadro clínico y datos de laboratorio

Al igual que en la forma clásica, los pacientes con tricoleucemia variante presentan síntomas derivados de las citopenias y la esplenomegalia. La leucocitosis es más constante que en la tricoleucemia clásica, siendo también frecuentes la trombocitopenia (50%) y la anemia (25%). El recuento de monocitos suele ser normal.

Diagnóstico

El diagnóstico se basa en la identificación de los linfocitos en la extensión de sangre periférica, que se han definido como un «híbrido» entre un tricoleucocito y un prolinfocito. El nucléolo único y central es característico, así como las vellosidades citoplasmáticas, aunque también hay cierta variabilidad. Al contrario de la tricoleucemia clásica, no suele haber fibrosis medular, por lo que el aspirado de médula ósea no supone problema alguno. El inmunofenotipo es en parte similar al de la clásica (positivo para CD20, FMC7, CD11c y DBA44), pero con notables diferencias (negativo para CD25, CD123 y anexina A1) (v. tabla 210-1). Se

han encontrado mutaciones de *MAP2K1* en el 30% de los casos de tricoleucemia variante, siendo también frecuentes las mutaciones de *TP53*. La histología esplénica muestra una infiltración de la pulpa roja.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial más importante es con la tricoleucemia clásica, para lo que son útiles la morfología, el fenotipo y la ausencia de la mutación de *BRAF*. También hay que descartar que se trate de un linfoma esplénico de la zona marginal o un linfoma esplénico difuso de la pulpa roja.

Pronóstico y tratamiento

El pronóstico es peor que el de la tricoleucemia clásica, dado que la enfermedad no responde adecuadamente a la pentostatina o la cladribina, aunque algo mejor en combinación con rituximab. Los inhibidores de *BRAF* no desempeñan ningún papel debido a que estos casos carecen de la mutación, pero sí se ha sugerido que los inhibidores de *MEK* podrían tener eficacia en esta enfermedad.

Bibliografía especial

Kreitman RJ, Wilson W, Calvo KR, Arons E, Roth L, Sapolsky J, et al. Cladribine with immediate rituximab for the treatment of patients with variant hairy cell leukemia. Clin Cancer Res 2013;19:6873-81.

Linfomas B leucemizados

Los linfomas afectan sobre todo los ganglios linfáticos y otros tejidos linfoides y se describen con detalle en el capítulo siguiente (v. cap. 211, Linfomas y otras enfermedades ganglionares). Sin embargo, en ocasiones lo que predomina es la afectación de la sangre y el bazo en ausencia de adenopatías.

Linfoma esplénico de la zona marginal

El linfoma esplénico de la zona marginal (LEZM) afecta por igual a varones y mujeres, y la mediana de edad de los pacientes ronda los 65 años en el momento del diagnóstico. Constituye el 2% de todas las neoplasias linfoides. Algunos pacientes presentan una infección concomitante por el virus de la hepatitis C, que muy probablemente está implicado en su patogenia. A menudo debuta con una leucocitosis moderada que se asocia frecuentemente a anemia, trombocitopenia, fenómenos autoinmunes o paraproteína. En la sangre periférica se pueden observar los linfocitos atípicos («linfocitos vellosos»), cuyas proyecciones citoplasmáticas tienden a estar localizadas en un polo de la célula y no alrededor de todo el citoplasma. Las alteraciones citogenéticas más frecuentes implican las siguientes regiones cromosómicas: 7q (40%), 3q (30%-80%) y 12q (15%-20%), siendo la primera la más específica de esta enfermedad. Los estudios genómicos han demostrado que la mutación más frecuente y específica del LEZM se localiza en el gen *KLF2* (10%-40%) y se asocia a deleciones de 7q y buen pronóstico. También se ha detectado la presencia de mutaciones de *NOTCH2* (10%-25%), mientras que las de *MYD88* son infrecuentes.

El diagnóstico diferencial suele plantearse con la tricoleucemia, la tricoleucemia variante y el linfoma esplénico difuso de la pulpa roja. El

inmunofenotipo se muestra en la tabla 210-1, aunque a menudo el diagnóstico de certeza sólo es posible tras el examen histopatológico del bazo. En la pulpa blanca del bazo se aprecia cómo las células tumorales rodean o sustituyen los centros germinales con desaparición del manto folicular, aunque también es constante la infiltración de la pulpa roja. En la médula ósea es típica, aunque no específica, la infiltración intrasinusoidal.

El pronóstico de esta enfermedad es favorable, con una mediana de supervivencia entre 5 y 10 años. Sólo deben tratarse los pacientes sintomáticos o con citopenias (anemia o trombocitopenia generalmente). La esplenectomía no sólo es útil para confirmar el diagnóstico, sino para corregir la anemia y la trombocitopenia. En los pacientes en los que la cirugía está contraindicada, el rituximab resulta eficaz. Otros quimioterápicos más convencionales (p. ej., ciclofosfamida, clorambucilo, fludarabina) también pueden emplearse en esta enfermedad. Recientemente, la FDA estadounidense aprobó el inhibidor de BTK ibrutinib para el tratamiento del LEZM recaído o refractario, siendo el primer fármaco aprobado específicamente para esta enfermedad. En los pacientes portadores de VHC se ha descrito la curación del linfoma en una proporción de casos al erradicar el virus con interferón, ribavirina o los nuevos antivirales, de manera que el tratamiento del VHC se considera de elección en estos casos. La transformación histológica a linfoma difuso de células grandes se ha descrito en el 10%-20% de los casos y le confiere un pronóstico adverso.

Linfoma esplénico difuso de la pulpa roja

El linfoma esplénico difuso de la pulpa roja supone menos del 1% de los linfomas no hodgkinianos y representa el 10% de los linfomas que se diagnostican tras una esplenectomía. La mayoría de los pacientes son mayores de 40 años sin predominancia de sexo. A menudo debuta con una leucocitosis leve que se asocia frecuentemente a trombocitopenia, siendo rara la anemia. La morfología de los linfocitos atípicos en la sangre periférica es similar a la del LEZM y el fenotipo es inespecífico (CD20+, DBA44+, CD25–, CD103–, CD123–). Las alteraciones citogenéticas son también inespecíficas y se han descrito alteraciones de *TP53*. La infiltración medular es intrasinusoidal, como en el LEZM.

El diagnóstico diferencial suele plantearse con la tricoleucemia, la tricoleucemia variante y el LEZM. Para la confirmación diagnóstica es necesaria la esplenectomía. El pronóstico de esta enfermedad es muy favorable, y la respuesta a la esplenectomía suele ser muy duradera.

Linfoma folicular leucemizado

Entre un 10% y un 30% de los pacientes con linfoma folicular presentan células neoplásicas circulantes en sangre periférica, ya sea en el momento del diagnóstico o durante la evolución de su enfermedad (fig. 210-3). El estudio mediante citometría de flujo demuestra la invasión de la sangre periférica y médula ósea en un buen número de casos en los que esta no puede identificarse por métodos convencionales. Morfológicamente, las células pueden ser centrocitos (o células hendidas) o centroblastos. El inmunofenotipo se muestra en la tabla 210-1, y la detección de la t(14;18)(q32;q21) mediante citogenética o FISH puede ser de utilidad. El pronóstico y el tratamiento del linfoma folicular se exponen en el capítulo 211, Linfomas y otras enfermedades ganglionares.

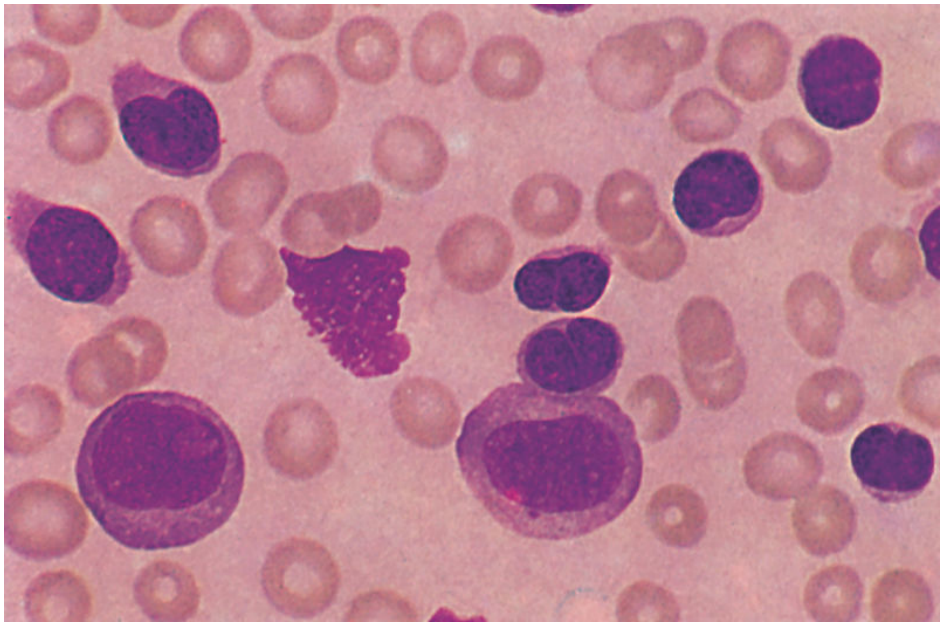


FIGURA 210-3 Linfoma leucemizado. Extensión de sangre periférica que muestra linfocitos de distinta forma y tamaño (células centrofoliculares). (May-Grünwald-Giemsa, ×1.000.)

Linfoma linfoplasmocitoide

Las células neoplásicas de estos linfomas varían entre células pequeñas de aspecto maduro y células linfoplasmocitoides. La leucocitosis es moderada y es constante la presencia de paraproteína, habitualmente de tipo IgM. El diagnóstico diferencial debe efectuarse con la LLC y el LEZM. Además de los marcadores típicos de estirpe B (CD19, CD20), las células tumorales pueden expresar marcadores típicos de célula plasmática (p. ej., CD38), así como Ig intracitoplasmática (v. tabla 210-1). Recientemente se ha descrito la mutación p.L265P del gen *MYD88* como característica de la enfermedad, aunque no es del todo específica. La macroglobulinemia de Waldenström es una variedad del linfoma linfoplasmocitoide en la que el componente monoclonal IgM es superior a 30 g/L (v. cap. 212, Gammapatías monoclonales). Cursa con anemia, organomegalias y síndrome de hiperviscosidad en un 30% de los casos.

Linfoma de células del manto leucemizado

El linfoma de células del manto (LCM) representa el 5%-10% de todos los linfomas. La t(11;14)(q13;q32) y la sobreexpresión de ciclina D1 (CCDN1) y de SOX11 son características de este linfoma. Las células son prácticamente siempre CD5+, pero, a diferencia de la LLC, la expresión de IgS y CD20 es intensa y en general es negativa para CD23 (v. tabla 210-1). Las características, el pronóstico y el tratamiento del LCM se comentan en el capítulo 211, Linfomas y otras enfermedades ganglionares. Cabe resaltar, sin embargo, que el LCM en el que predominan la leucemización y la esplenomegalia sobre la afectación adenopática suele tener, a diferencia de la mayoría de los LCM, un curso clínico más indolente.

Bibliografía especial

Arcaini L, Rossi D, Paulli M. Splenic marginal zone lymphoma: from genetics to management. Blood 2016;127:2072-81.

Martinez D, Navarro A, Martinez-Trillos A, Molina-Urra R, Gonzalez-Farre B, Salaverria I, et al. NOTCH1, TP53 and MAP2K1 mutations in splenic diffuse red pulp small B-cell lymphoma are associated with progressive disease. Am J Surg Pathol 2016;40:192-201.

Parry M, Rose-Zerilli MJ, Ljungström V, Gibson J, Wang J, Walewska R, et al. Genetics and prognostication in splenic marginal zone lymphoma: revelations from deep sequencing. Clin Cancer Res 2015;21:4174-83.

Síndromes linfoproliferativos crónicos de estirpe T

Leucemia prolinfocítica T

Concepto

La leucemia prolinfocítica T es, dentro de su rareza, una de las formas más frecuentes de síndromes linfoproliferativos T con expresión leucémica.

Cuadro clínico

Afecta a adultos con una media de edad de 65 años y es más frecuente en varones. La presentación de la enfermedad suele ser aguda, con síntomas generales y fiebre. Los signos más frecuentes son hiperleucocitosis (> 100×10^9/L) y esplenomegalia, aunque también pueden observarse adenopatías, hepatomegalia y lesiones cutáneas. Una minoría de pacientes no presenta síntomas y se diagnostica de forma casual. Los pacientes con ataxia-telangiectasia están especialmente predispuestos a padecer LPL-T.

Diagnóstico

La cifra de leucocitos suele ser superior a 100×10^9/L, con más de un 90% de prolinfocitos (fig. 210-4). En una tercera parte de los enfermos se encuentran anemia y trombocitopenia. La médula ósea se halla densamente infiltrada por prolinfocitos de tamaño mediano o pequeño de núcleo con nucléolo visible y citoplasma intensamente basófilo que puede tener prolongaciones en forma de «mamelones». Sin embargo, en algunos casos predominan las células pequeñas o de núcleo cerebriforme y el nucléolo sólo es visible mediante microscopia electrónica. El inmunofenotipo es el de una célula postímica (TdT–, CD1a–) positiva para CD2, CD5 y con intensa expresión de CD7 (tabla 210-4). La LPL-T suele ser CD4+/CD8–, aunque también se han descrito casos CD4+/CD8+ y, más raramente, CD4–/CD8+. En el estudio histológico del bazo se observa infiltración de la pulpa roja y en la biopsia cutánea infiltrados linfoides en la dermis sin epidermotropismo (a diferencia del síndrome de Sézary).

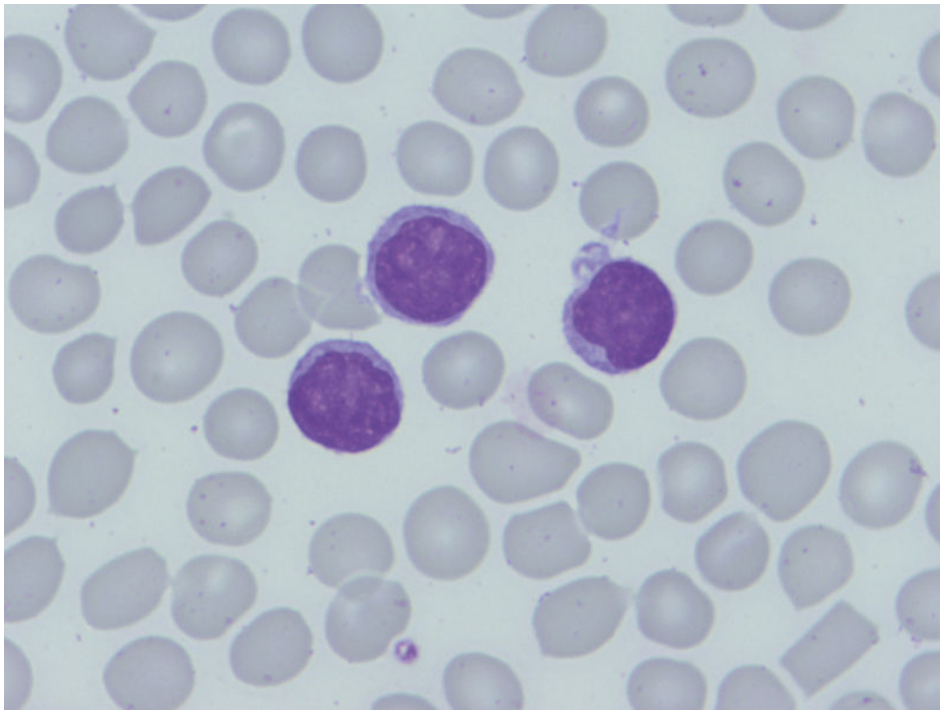


FIGURA 210-4 Sangre periférica de un paciente con una leucemia prolinfocítica T. (May-Grünwald-Giemsa, ×1.000.)

Tabla 210-4

Características inmunofenotípicas y moleculares de los síndromes linfoproliferativos crónicos de células T

	TCR-αβ	TCR-γδ	CD2	CD3	CD5	CD7	CD4	CD8	CD25	Otros
LLGG-T	+	−	+	+	−/+	−/+	−	+	−	CD16(+), CD56(−), CD57(+), TIA-1(+)*, granzima B(+)*, mutación de *STAT3*
LPL-T	+	+	+	+/−		+	+	−	+/−	Oncogén *TCL1* (14q32.1)
LLTA			+	+	+	−	+	−	++	HTLV-I(+); FOXP3(+)
Sézary	+	−	+	+	+	−	+	−/+		

LLGG-T: leucemia de linfocitos granulares grandes; LLTA: leucemia/linfoma T del adulto; LPL-T: leucemia prolinfocítica T.

* Anticuerpos monoclonales para estudios inmunohistoquímicos.

La leucemia prolinfocítica T posee alteraciones citogenéticas características: inv(14)(q11;q32), que se observa en el 80% de los casos;

t(14;14)(q11;q32), en el 10% de los casos; anomalías que yuxtaponen los oncogenes *TCL1A/B* junto al *locus* TRA. La trisomía 8 y el iso8q se observan en el 70%-80% de los casos. El gen de la ataxia-telangiectasia, *ATM* (11q23), está mutado o delecionado en más del 60% de los pacientes, lo que explica la propensión de los enfermos con ataxia-telangiectasia a padecer la enfermedad. También se observan mutaciones de *JAK3* en el 30%-40% de los pacientes y de *STAT5B* en un tercio.

Pronóstico

En la mayoría de los casos, el curso clínico es agresivo, con una mediana de supervivencia inferior a 2 años. La causa de muerte más frecuente son las infecciones.

Tratamiento

El tratamiento de elección es el alemtuzumab (anti-CD52), que se debe administrar específicamente por vía endovenosa y no subcutánea. Los análogos de las purinas, particularmente la pentostatina, también pueden ser eficaces. En pacientes jóvenes se deberá considerar consolidar la respuesta mediante TPH alogénico o autólogo en su defecto. Estudios preliminares apuntan a que el inhibidor de Bcl2 venetoclax podría tener actividad en esta enfermedad.

Bibliografía especial

Boidol B, Kornauth C, van der Kouwe E, Prutsch N, Kazianka L, Gültekin S, et al. First-in-human response of BCL2 inhibitor venetoclax in T-cell prolymphocytic leukemia. Blood 2017;130:2499-2503.

Dearden CE, Khot A, Else M, Hamblin M, Grand E, Roy A, et al. Alemtuzumab therapy in T-cell prolymphocytic leukemia: comparing efficacy in a series treated intravenously and a study piloting the subcutaneous route. Blood 2011;118:5799-802.

Kiel MJ, Velusamy T, Rolland D, Sahasrabuddhe AA, Chung F, Bailey NG, et al. Integrated genomic sequencing reveals mutational landscape of T-cell prolymphocytic leukemia. Blood 2014;124:1460-72.

Leucemia de linfocitos granulares grandes de estirpe T

Concepto

La leucemia de linfocitos granulares grandes (LLGG) de estirpe T constituye el 85% de todos los casos de leucemias de linfocitos granulares (el 15% restante son de estirpe NK) y representa menos del 5% de los síndromes linfoproliferativos.

Etiopatogenia

Los linfocitos granulares grandes constituyen el 10%-15% del total de los linfocitos presentes en la sangre periférica de los adultos. En condiciones normales, los linfocitos granulares grandes se activan tras el reconocimiento antigénico para posteriormente expandirse y finalmente entrar en apoptosis tras la erradicación del antígeno. En la LLGG, estas células persisten porque predominan las señales de supervivencia sobre las de apoptosis. Esto se produce por varios mecanismos: bloqueo de las señales derivadas de la activación de Fas/FasL, exceso de producción de IL-15 y PDGF, y activación constitutiva de los ejes PI3K/AKT, NF-κB y JAK/STAT.

Cuadro clínico

Hoy en día, un porcentaje significativo de pacientes está asintomático en el momento del diagnóstico, al que se llega de forma casual. Sin embargo, dos

terceras partes de los pacientes acaban desarrollando síntomas. Entre los pacientes sintomáticos, la neutropenia está presente en el 80% de los pacientes y es grave en el 45% de ellos. Esta neutropenia se acompaña de infecciones de repetición, anemia (20%), trombocitopenia (20%) y fenómenos autoinmunes (40%), entre los que destacan por su frecuencia la artritis reumatoide y el síndrome de Felty (artritis reumatoide, neutropenia y esplenomegalia). En la exploración física, el signo más frecuente es la esplenomegalia (50% de los casos), mientras que las adenopatías y las lesiones cutáneas son infrecuentes.

Diagnóstico

El diagnóstico de LLGG debe plantearse ante cualquier citopenia sin causa evidente, particularmente cuando se trata de una neutropenia asociada a una linfocitosis leve o moderada. En sangre periférica se observan linfocitos grandes con núcleo redondeado y citoplasma amplio y transparente sobre el que destaca la granulación azurófila (fig. 210-5). Estos linfocitos, sin embargo, no son específicos de esta enfermedad, sino que también pueden observarse en otras situaciones (v. Diagnóstico diferencial). Los linfocitos propios de la LLGG-T expresan CD2, CD3, receptor de células T-(TCR)-α/β, CD8, CD57, TIA1 y *granzima B* (v. tabla 210-4). La infiltración medular suele ser moderada y adopta un patrón intersticial. Para la confirmación diagnóstica es preciso demostrar la monoclonalidad de las células tumorales, habitualmente mediante PCR, pero también mediante citometría de flujo. También se identifican mutaciones en *STAT3* en el 30%-75% de los pacientes, lo que puede ser de ayuda para establecer el diagnóstico. Esta alteración de la vía JAK/STAT también se produce en la artritis reumatoide.

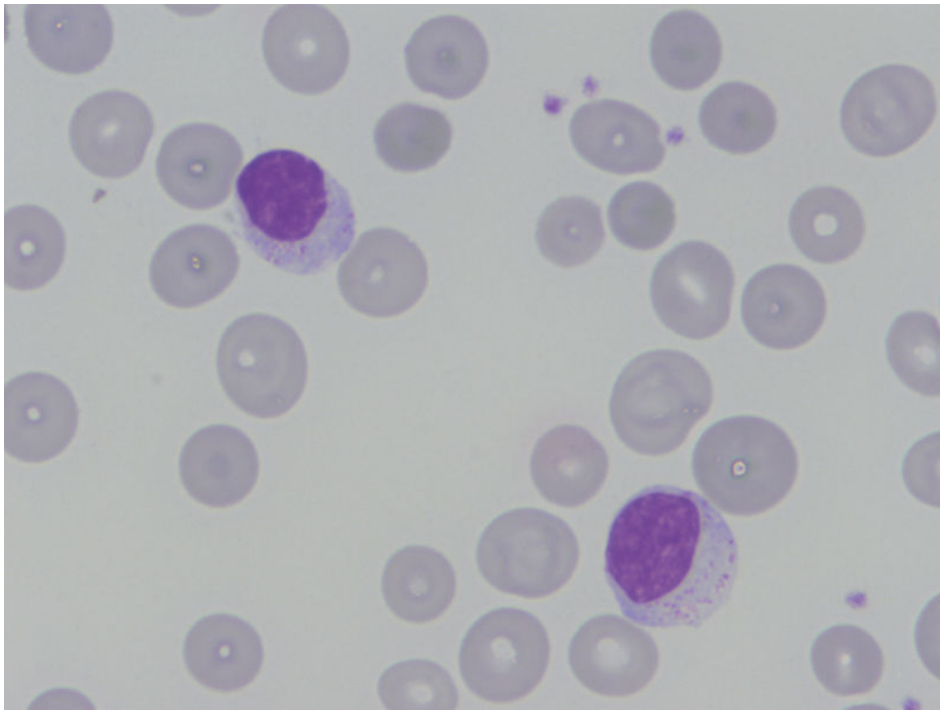


FIGURA 210-5 Sangre periférica de un paciente con leucemia de linfocitos granulares grandes T. (May-Grünwald-Giemsa, ×1.000.)

Diagnóstico diferencial

Es crucial diferenciar la LLGG de las linfocitosis reactivas que pueden observarse en situaciones muy diversas, incluyendo infecciones víricas, enfermedades autoinmunes, linfoma, síndrome mielodisplásico, esplenectomía, tratamiento con dasatinib, TPH alogénico, trasplante hepático, trasplante renal y otras.

Pronóstico

La mediana de supervivencia es muy prolongada. Los enfermos pueden fallecer debido a infecciones y cuadros sépticos, pero rara vez a causa de la progresión de la enfermedad. Una pequeña parte de los casos (menos del 5%) acaba por desarrollar un linfoma agresivo.

Tratamiento

El tratamiento solamente está indicado en caso de citopenias graves (habitualmente, neutropenia inferior a $0{,}5 \times 10^9$/L), infecciones de

repetición o enfermedad autoinmune activa. Se recomiendan fármacos inmunosupresores como metotrexato, ciclosporina A, ciclofosfamida o prednisona, si bien cualquiera de ellos puede tardar hasta 4 meses en hacer efecto. En el único ensayo clínico prospectivo realizado hasta la fecha, la tasa de respuestas al metotrexato fue del 38%, mientras que los pacientes refractarios a dicho tratamiento sí que respondieron a la ciclofosfamida en el 62% de los casos. Los análogos de las purinas y el alemtuzumab pueden ser útiles en los casos refractarios al tratamiento inmunosupresor. En el caso de neutropenia extrema debe considerarse la administración de G-CSF, sobre todo en presencia de infecciones. Dado que la vía JAK/STAT está implicada en la patogenia de la artritis reumatoide y la LLGG, recientemente se han publicado resultados del uso del inhibidor de JAK3 tofacitinib en pacientes con ambas enfermedades, observándose una eficacia muy prometedora.

Bibliografía especial

Lamy T, Moignet A, Loughran Jr TP. LGL leukemia: from pathogenesis to treatment. Blood 2017;129:1082-94.

Loughran Jr TP, Zickl L, Olson TL, Wang V, Zhang D, Rajala HL, et al. Immunosuppressive therapy of LGL leukemia: prospective multicenter phase II study by the Eastern Cooperative Oncology Group (E5998). Leukemia 2015;29:886-94.

Leucemia/linfoma T del adulto

Concepto

La leucemia/linfoma T del adulto es una enfermedad que se observa casi de forma exclusiva en Japón, Caribe, África central, Sudamérica y Oriente Medio y que se debe a la infección por el virus linfotrópico humano tipo I (HTLV-I), endémico en estas regiones. El curso clínico es altamente variable con formas sumamente agudas y otras de tipo crónico.

Etiología

La leucemia/linfoma T del adulto está causada por el HTLV-I, pero los mecanismos exactos por los que se produce la malignización de los linfocitos T sólo se conocen en parte. Así, sólo el 1%-4% de los portadores del virus desarrollan la enfermedad.

Cuadro clínico

Existen diversas formas de presentación: preclínica, indolente *(smoldering)*, de tipo leucemia (aguda o crónica) y linfomatosa. La forma preclínica está a caballo entre los portadores asintomáticos del HTLV-I y los enfermos claramente sintomáticos. Se caracteriza por la aparición de linfocitos atípicos en sangre periférica en un paciente asintomático. Las formas de tipo leucemia aguda o linfoma (60% de todos los casos) son las más agresivas, con importante malestar general, adenopatías, organomegalias, lesiones cutáneas, osteólisis e hipercalcemia. A lo largo de su curso clínico, aunque particularmente en sus fases avanzadas, la enfermedad puede afectar a los pulmones, el tubo digestivo y el SNC. Las infecciones

oportunistas son frecuentes, dado el importante grado de inmunosupresión de los pacientes.

Datos de laboratorio

Mientras que en las formas de presentación aguda la leucocitosis con presencia de linfocitos atípicos es constante, en las variedades crónicas el recuento leucocitosis suele ser normal. El núcleo de los linfocitos atípicos tiene habitualmente forma «de flor» (fig. 210-6). El inmunofenotipo es el de un linfocito T CD4+ con marcadores de activación (CD25, HLA-DR y CCR4). Es frecuente la pérdida de expresión de CD7 y, a veces, de CD3 (v. tabla 210-4). Las alteraciones citogenéticas no son características. Parece que el perfil genómico de la enfermedad podría variar según la región geográfica, siendo las mutaciones de genes modificadores de las histonas más frecuentes en Norteamérica que en Asia, mientras que el efecto contrario se aprecia en el caso de las mutaciones de las vías JAK/STAT y NF-κB. La LDH está elevada y es frecuente la hipercalcemia. Los ganglios linfáticos presentan una infiltración por células linfoides pleomórficas.

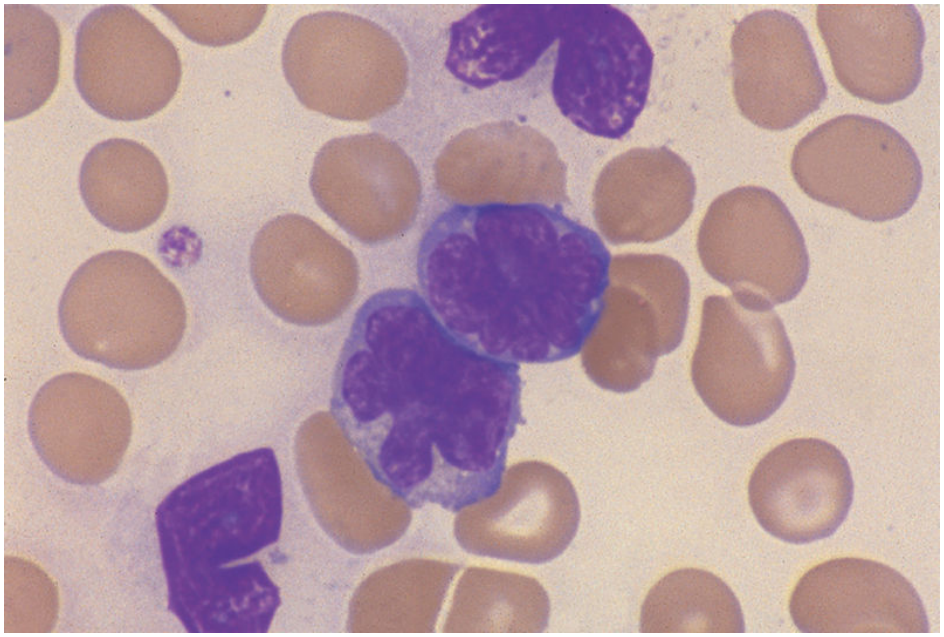


FIGURA 210-6 Frotis de sangre periférica de un paciente con una leucemia/linfoma T del adulto, en el que se aprecian linfocitos con un núcleo polilobulado (células «en flor»). (May-Grünwald-Giemsa, ×1.000.)

Diagnóstico

En los lugares donde la enfermedad es frecuente, el diagnóstico suele realizarse con facilidad. Sin embargo, en las formas puramente linfomatosas, y en zonas no endémicas, para llegar al diagnóstico de la enfermedad se requiere un alto grado de sospecha clínica y el estudio virológico de HTLV-I es fundamental.

Pronóstico

El pronóstico es desfavorable, si bien varía mucho según la forma de presentación de la enfermedad. En la forma aguda y linfomatosa, la mediana de supervivencia es de 1 a 5 años. Las infecciones oportunistas derivadas de la inmunodepresión o la progresión de la enfermedad son las principales causas de muerte. Las formas crónica y estable tienen mejor pronóstico, pero siempre acaban por progresar a la forma aguda de la enfermedad.

Tratamiento

En las formas leucémicas, la combinación de zidovudina e IFN-α resulta muy eficaz, sobre todo en las formas crónicas. En las formas linfomatosas, el tratamiento debe ser como en los linfomas agresivos con poliquimioterapia alternante acompañada de tratamiento antirretroviral, sin olvidar la quimioterapia intratecal profiláctica. En casos seleccionados, debe considerarse el TPH alogénico. El mogamulizumab (anti-CCR4) ha demostrado ser eficaz en casos recaídos y refractarios, por lo que ha sido aprobado en Japón. No obstante, el mogamulizumab favorece la aparición de la enfermedad del injerto contra el receptor en pacientes que reciben un TPH alogénico con posterioridad, por lo que se desaconseja su uso como puente hacia el TPH.

Bibliografía especial

Cook LB, Fuji S, Hermine O, Bazarbachi A, Ramos JC, Ratner L, et al. Revised adult T-cell leukemia-lymphoma international consensus meeting report. J Clin Oncol 2019;37:677-87.

Shah UA, Chung EY, Giricz O, Pradhan K, Kataoka K, Gordon-Mitchell S, et al. North American ATLL has a distinct mutational and transcriptional profile and responds to epigenetic therapies. Blood 2018;132:1507-18.

Síndrome de Sézary

Concepto

Los linfomas de estirpe T afectan con frecuencia a la piel, pero no deben confundirse con aquellos linfomas que afectan de forma exclusiva o primordial la piel *(linfomas T cutáneos)*, que se detallan en el capítulo 211, Linfomas y otras enfermedades ganglionares. Dentro de este último grupo destaca el síndrome de Sézary, que es un linfoma T cutáneo con afectación leucémica.

Cuadro clínico

El síndrome de Sézary afecta típicamente a varones mayores de 60 años y se caracteriza por la presencia de eritrodermia, linfocitos atípicos con núcleo cerebriforme (células de Sézary) en la sangre y adenopatías generalizadas. Otros síntomas son prurito, alopecia, ectropión, hiperqueratosis palmoplantar y onicodistrofia.

Datos de laboratorio

La leucocitosis suele ser moderada (12-15 × 10^9/L), con presencia de células de Sézary. El inmunofenotipo de las células atípicas es el de un linfocito T maduro CD4+, y es característica la pérdida de antígenos comunes de los linfocitos T (CD7 y CD26) (v. tabla 210-4). Desde un punto de vista citogenético, son frecuentes los cariotipos complejos sin que se hayan identificado alteraciones específicas. Entre las anomalías genómicas más comunes destacan alteraciones que afectan a *TP53* y *CDKN2A*. La

médula ósea puede no estar infiltrada, algo inhabitual en los SLPC con expresión leucémica.

Diagnóstico

Los elementos claves en el diagnóstico de síndrome de Sézary son la eritrodermia difusa y la presencia en sangre periférica de células de Sézary. Además, para el diagnóstico es necesario que el recuento de células de Sézary sea superior a 1×10^9/L, el cociente de linfocitos CD4/CD8 sea superior a 10 o se constate la pérdida antigénica por citometría de flujo. El estudio histopatológico de la piel muestra, entre otros rasgos, una infiltración de la dermis y la epidermis por las células de Sézary (epidermotropismo).

Pronóstico

El síndrome de Sézary es una enfermedad cuya supervivencia a los 5 años se estima en el 10%-20%. La mayoría de los pacientes fallecen a consecuencia de infecciones oportunistas.

Tratamiento

Existen múltiples opciones terapéuticas para el síndrome de Sézary, pero ninguna de gran eficacia. Entre los tratamientos dirigidos a la piel destacan la fotoaféresis extracorpórea y la radioterapia corporal total con electrones *(electron-beam).* Entre los tratamientos sistémicos son útiles los inmunomoduladores (IFN-α y retinoides), el alemtuzumab, los análogos de purinas y pirimidinas (pentostatina, gemcitabina) y la poliquimioterapia convencional (CHOP). También se han probado inhibidores de las desacetilasas de histonas (vorinostat y romidepsina), con resultados prometedores, si bien estudios posteriores han demostrado que el mogamulizumab (anti-CCR4) tiene una eficacia superior en estos pacientes, motivo por el que ha sido recientemente aprobado por la EMA para el tratamiento de SS. El TPH alogénico puede ser eficaz y es un procedimiento que debe considerarse en pacientes jóvenes con enfermedad avanzada.

Bibliografía especial

Kim YH, Bagot M, Pinter-Brown L, Rook AH, Porcu P, Horwitz SM, et al. Mogamulizumab versus vorinostat in previously treated cutaneous T-cell lymphoma (MAVORIC): an international, open-label, randomized, controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19:1192–1204.

Whittaker S, Hoppe R, Prince HM. How I treat mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Blood*. 2016;127:3142–3153.

211

Linfomas y otras enfermedades ganglionares

A. López Guillermo

E. Giné Soca

Linfomas malignos: aspectos generales

Concepto y clasificación

En el capítulo 205, Biología y clasificación de las neoplasias hematológicas, se han descrito con detalle los principales aspectos biológicos y la clasificación actual de las neoplasias hematológicas; entre ellas, las neoplasias linfoides, objeto del presente capítulo. Así pues, es importante tener presente dicho capítulo para seguir correctamente el actual.

Cuadro clínico

En la clasificación de los linfomas cada uno de los subtipos histológicos se considera una entidad nosológica con características biológicas y clínicas particulares. De todas maneras, muchos linfomas comparten aspectos de presentación clínica, pronóstico y tratamiento. En realidad, la aproximación diagnóstica, el estudio de extensión, muchos de los factores pronósticos y, por el momento, la mayoría de los tratamientos son comunes a todos ellos.

Con respecto a la presentación clínica, la afección ganglionar es el dato clínico más característico. Por ese motivo, resulta de interés conocer las principales regiones linfáticas del organismo que se detallan en la figura 211-1. La presencia, el tamaño y la distribución de las adenopatías varían notablemente de un tipo de linfoma a otro: adenopatías generalizadas y simétricas, con una larga historia previa, en los linfomas indolentes, frente a localizadas y de aparición reciente en los linfomas agresivos. La presencia de masas adenopáticas de gran tamaño debe reseñarse siempre, ya que se trata de un parámetro de mal pronóstico. En ocasiones, estas masas provocan síntomas por compresión de las estructuras adyacentes, como los vasos sanguíneos, linfáticos o las vías aéreas (síndrome de vena cava superior, linfedema, dificultades respiratorias). En una cuarta parte de los casos el linfoma tiene su origen en territorios extraganglionares, como la piel, el tubo digestivo, el SNC o el pulmón. Por su parte, la afección

secundaria de territorios extraganglionares puede tener lugar en prácticamente cualquier órgano. Algunos pacientes presentan síntomas generales. La febrícula de predominio nocturno, la sudoración profusa con frecuencia también de predominio nocturno y la pérdida de peso son los más frecuentes y se conocen como *síntomas B.* Se observan sobre todo en las formas más avanzadas y agresivas de la enfermedad. Asimismo, el prurito generalizado y resistente al tratamiento puede ser síntoma de linfoma, sobre todo en su variedad de Hodgkin. Por último, lo que en ocasiones conduce al diagnóstico es el hallazgo de esplenomegalia aislada o de anomalías en los análisis de sangre, con presencia de una moderada leucocitosis con predominio de células linfoides atípicas.

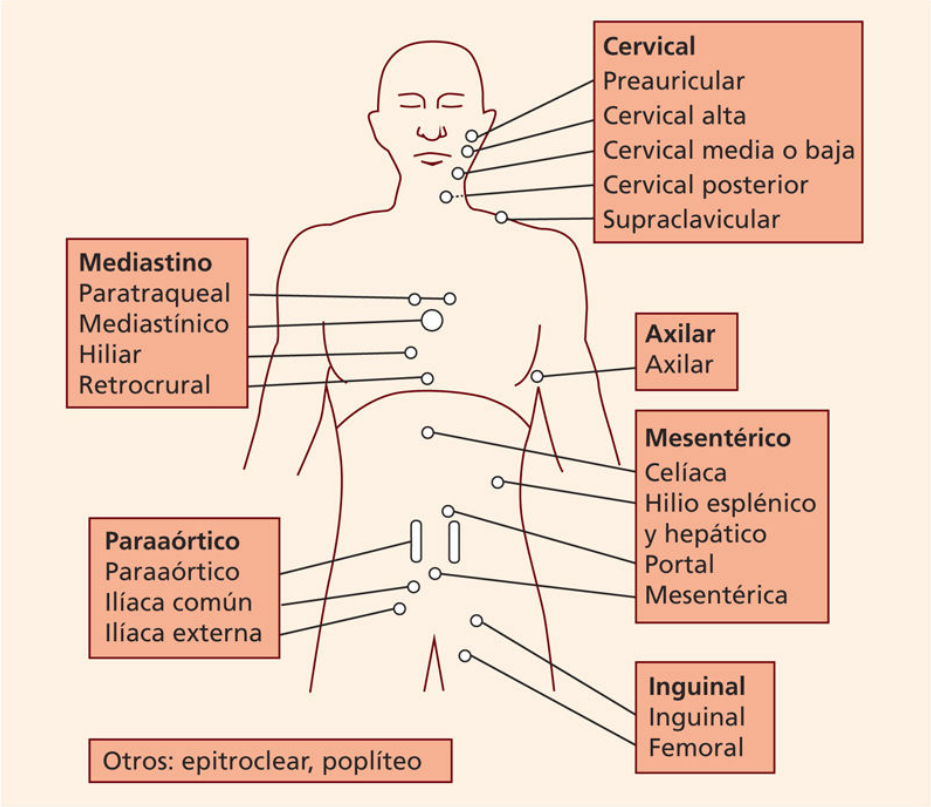


FIGURA 211-1 Principales territorios ganglionares.

Diagnóstico

El diagnóstico de un linfoma debe ser histológico. Siempre que sea posible hay que tomar muestra ganglionar, ya que el ganglio linfático es el origen del linfoma y es en la adenopatía donde se realizará con mayor seguridad tanto el diagnóstico de linfoma como la caracterización detallada del mismo. Incluso cuando se llega al diagnóstico por la biopsia de un tejido extraganglionar, de interpretación muchas veces difícil, la biopsia de un ganglio periférico puede ser de gran ayuda. El estudio citológico tras punción aspirativa con aguja fina está formalmente desaconsejado para el diagnóstico de los cuadros adenopáticos, ya que no permite un análisis detallado del ganglio, de su estructura y composición celular.

La elección de la adenopatía en la que se ha de realizar la biopsia es relevante. En efecto, siempre que sea posible deben escogerse los ganglios situados en las regiones supraclaviculares o laterocervicales en vez de los axilares o inguinales, donde las lesiones reactivas inespecíficas son mucho más comunes. Una vez extirpada la adenopatía, y antes de fijarla, se pueden efectuar improntas ganglionares y reservar parte de la muestra para estudio por citometría de flujo. La congelación de parte de la muestra ha sido muy útil en el avance de los conocimientos fisiopatológicos de los linfomas, ya que algunas técnicas sólo eran factibles a partir de tejido congelado, aunque en la actualidad prácticamente cualquiera de ellas puede realizarse en tejido parafinado. Junto con la morfología convencional, otras técnicas importantes son el estudio inmunofenotípico mediante anticuerpos monoclonales y las técnicas de citogenética y biología molecular. En la práctica clínica, el estudio inmunofenotípico básico debe efectuarse de forma sistemática, mientras que el resto de las técnicas se aplican a casos seleccionados.

Estudio de extensión

Como en cualquier enfermedad neoplásica, el pronóstico y el tratamiento del paciente dependen en parte de la extensión del linfoma. En el cuadro 211-1 se indican las exploraciones que deben realizarse como norma general. Además de la anamnesis y de una exploración física detallada, se requieren un hemograma completo, la VSG y un estudio bioquímico del suero que incluya los parámetros de función renal, función hepática,

proteinograma, LDH y β_2-microglobulina. Se recomienda también disponer de las serologías de los virus de las hepatitis B y C, así como del HIV. Es importante disponer, asimismo, de una radiografía simple de tórax y de un ECG previos al tratamiento. Para determinar la extensión de la enfermedad hay que efectuar un estudio mediante TC de tórax, abdomen y pelvis, así como una biopsia de médula ósea. Más recientemente, la tomografía por emisión de positrones (PET) se considera una prueba estándar para todos los tipos histológicos con avidez por el radiotrazador. Esta técnica es más sensible que la TC convencional en el estudio de extensión inicial y es muy útil en la reevaluación de la enfermedad. Cuando existe sospecha de infiltración de algún órgano, debe efectuarse una biopsia del mismo. En casos seleccionados hay que hacer otras exploraciones complementarias. Las endoscopias, tanto respiratorias como digestivas (fibrogastroscopia, rectoscopia o fibrocolonoscopia), tienen un importante papel tanto para la obtención de la biopsia diagnóstica como en el estudio de extensión cuando se sospecha infiltración de estos territorios. La punción lumbar exploratoria con estudio citológico del LCR es obligatoria en subtipos histológicos con alto riesgo de infiltración del SNC, como el linfoma linfoblástico o el linfoma de Burkitt. La RM es la exploración de referencia en los linfomas del SNC.

Cuadro 211-1 Estudio de extensión a realizar tras el diagnóstico de linfoma

Anamnesis
Exploración física detallada
VSG
Hemograma completo
Parámetros bioquímicos generales
LDH y β_2-microglobulina séricas
Serologías víricas (HIV, VHB y VHC)
Radiografía simple de tórax
Biopsia de médula ósea[a]
TC
PET-TC[b]

En casos seleccionados
- Biopsia de otros órganos afectos
- Endoscopias (respiratoria o digestiva)
- RM
- Punción lumbar

---

[a] No es imprescindible en linfoma de Hodgkin y linfoma difuso de células grandes si se dispone de PET-TC.

[b] Si se practica una PET-TC, no es preciso hacer una TC.

HIV: virus de la inmunodeficiencia humana; LDH: lactato-deshidrogenasa; PET: tomografía por emisión de positrones; TC: tomografía computarizada; VHB: virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C; VSG: velocidad de sedimentación globular.

El grado de extensión de la enfermedad se ha valorado tradicionalmente mediante la clasificación de Ann Arbor (cuadro 211-2), elaborada en un principio para el linfoma de Hodgkin y aplicada posteriormente a todos los linfomas. Se distinguen cuatro estadios clínicos: estadio I, en que existe afección de un solo territorio ganglionar por parte del linfoma; estadio II, en que se hallan afectas dos o más áreas a un solo lado del diafragma; estadio III, con afección de dos o más territorios a ambos lados del diafragma, y estadio IV, donde se produce diseminación a distancia por vía hematógena. El valor clínico de los estadios de Ann Arbor se ha perdido progresivamente con la aparición de tratamientos más eficaces que no dependen tan sustancialmente de la extensión del linfoma. De hecho, en la clasificación actual de Lugano se sugiere considerar sólo dos categorías de extensión: estadios limitados (I-II) y avanzados (III-IV).

Cuadro 211-2 Clasificación de Ann Arbor del estadio clínico de los linfomas malignos

Estadio I: afección de un único territorio ganglionar o una única localización extralinfoide (I_E)

Estadio II: afección de dos o más territorios ganglionares o estructuras linfoides en el mismo lado del diafragma

Estadio III: afección de territorios ganglionares o estructuras linfoides a ambos lados del diafragma
Estadio IV: afección diseminada de una o más localizaciones extralinfáticas, con o sin afección ganglionar

Enfermedad extraganglionar: se añade el sufijo «E» si la extensión es por contigüidad; si se trata de afección a distancia, debe considerarse estadio IV
Sintomatología general: se añade el sufijo «A» o «B» en ausencia o presencia, respectivamente, de cualquiera de los siguientes signos: a) pérdida de peso > 10% durante los 6 meses previos al diagnóstico y que no puede explicarse por otros motivos; b) fiebre > 38 °C persistente o remitente 1 mes antes del diagnóstico, y c) sudoración nocturna profusa durante el mes anterior al diagnóstico
Enfermedad voluminosa (bulky): se considera si existen: a) masa ≥ 1/3 de la anchura mediastínica, o b) masa adenopática ≥ 10 cm de diámetro

Tratamiento y respuesta terapéutica

El tratamiento varía según el tipo histológico de linfoma y su extensión. En la mayoría de los linfomas se basa en el empleo de quimioterapia o inmunoquimioterapia, esto es, la combinación de quimioterapia con un AcMo. La radioterapia puede ser útil en formas localizadas de la enfermedad y como tratamiento complementario. Los AcMo pueden conjugarse tanto con sustancias radiactivas *(radioinmunoterapia)* como con potentes agentes citotóxicos. En los casos resistentes al tratamiento o que recaen a los pocos meses, el TPH puede ser la única opción terapéutica con potencial curativo. Recientemente, se están desarrollado tratamientos de inmunoterapia dirigida mediante manipulación genética de los linfocitos T, lo que se conoce como *chimeric antigen receptor T-cell* (CART), que pueden revolucionar el tratamiento de estos enfermos. Por último, se han desarrollado enormemente las denominadas *moléculas pequeñas con acción específica*, un tipo de «terapia diana». Algunas ya han mostrado eficacia en pacientes refractarios y se están ensayando en fases más precoces.

La respuesta al tratamiento y su rapidez son variables pronósticas muy importantes. La respuesta debe valorarse durante el tratamiento y de forma muy especial una vez finalizado el mismo. Si a lo largo del tratamiento se advierte que el linfoma no responde o progresa, es preciso cambiar de inmediato la estrategia terapéutica. Una vez completado el tratamiento, se distinguen los siguientes tipos de respuesta:

- *Respuesta completa (RC).* Desaparición de todo signo o síntoma de la enfermedad. La presencia de masas residuales de significado dudoso es un problema bastante frecuente. La PET-TC permite determinar si existen o no células tumorales viables en la masa residual. Si la PET-TC es negativa, se considera al paciente en remisión completa, aunque persistan masas residuales (respuesta metabólica completa). En caso de duda, la biopsia de la masa si resulta accesible es lo más aconsejable.
- *Respuesta parcial.* Reducción de más del 50% de la masa tumoral, pero con persistencia de enfermedad.
- *Enfermedad estable.* No hay respuesta, pero tampoco evidencia de progresión del linfoma.
- *Progresión.* Fracaso total del tratamiento con evidencia de progresión de la enfermedad.

Bibliografía especial

Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. J Clin Oncol 2014;32:3059-68.

Linfoma de Hodgkin

Concepto

El linfoma de Hodgkin (LH) representa aproximadamente el 15%-20% de todos los linfomas. Se trata de una enfermedad neoplásica de estirpe linfoide B en la que la OMS distingue dos grandes formas: la variedad clásica, que representa el 95% de los casos y está constituida por cuatro subtipos, y la variedad de predominio linfocítico nodular, que supone el 5% de los casos.

Epidemiología y etiología

En los países occidentales, el LH presenta una distribución de edad bimodal, con un pico entre la segunda y la tercera décadas de la vida y otro alrededor de la sexta década. El diagnóstico es más frecuente en varones, especialmente en la infancia y en las décadas medias y últimas de la vida. En los países en desarrollo, la incidencia en los adultos jóvenes es menos importante o prácticamente inexistente.

La etiología del LH es desconocida. Algunos agentes infecciosos, particularmente el EBV, podrían estar implicados en la patogénesis de la enfermedad. En más del 50% de los pacientes se detecta el virus en las muestras tumorales, generalmente con un patrón de latencia de la infección de tipo 2. La positividad es mayor en el subtipo de celularidad mixta (60%-70%) que en la esclerosis nodular (15%-30%). Los pacientes con antecedentes de mononucleosis infecciosa tendrían más riesgo de desarrollar LH. Los enfermos inmunodeprimidos desarrollan con más frecuencia LH. Así, en los pacientes con infección por HIV hay una mayor incidencia de LH, si bien el diagnóstico de LH no constituye un criterio de sida. La mayoría de los casos en esta población son EBV+. Finalmente, existe cierta predisposición genética. Un 1% de los casos presenta antecedentes familiares de LH y los hermanos de los pacientes tienen cinco veces más riesgo de padecer este linfoma; este riesgo es mayor en gemelos monocigotos.

Anatomía patológica

Los aspectos anatomopatológicos del LH se detallan en el capítulo 205, Biología y clasificación de las neoplasias hematológicas. En la figura 211-2 se muestra una biopsia característica.

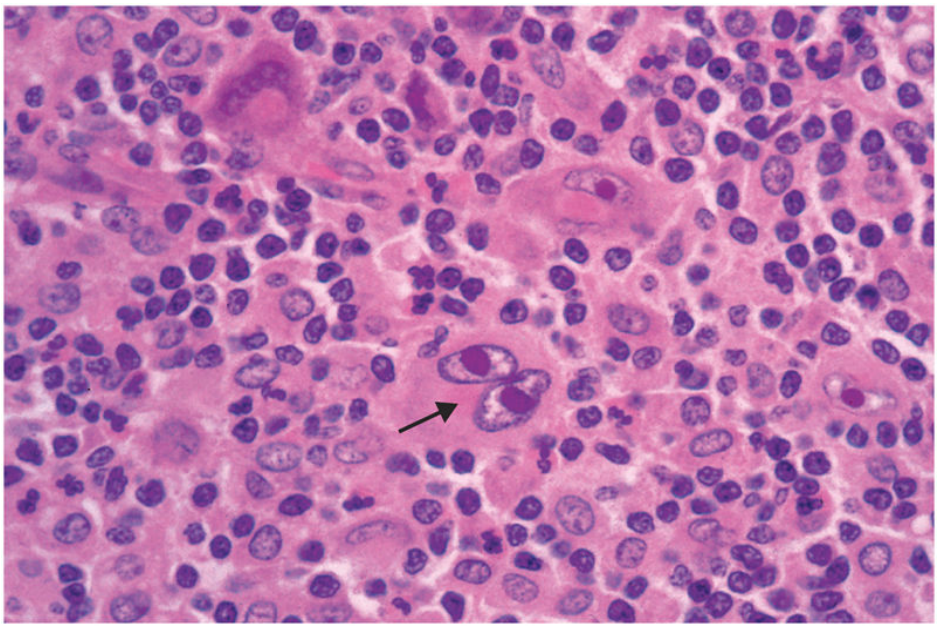


FIGURA 211-2 Linfoma de Hodgkin. Típica célula de Reed-Sternberg *(flecha)* en el centro de la figura con núcleo bilobulado y grandes nucléolos centrales. Se observan también algunas otras células grandes en un fondo de células reactivas. (Hematoxilina-eosina, ×400.)

Cuadro clínico

La mayoría de los pacientes se diagnostican por presentar adenopatías no dolorosas, de consistencia elástica, generalmente en cuello y zona supraclavicular (60%-80%), en zona axilar (10%-20%) o en zona inguinal (10%). La afección mediastínica acompañante es frecuente (70%), mientras que la afección exclusivamente infradiafragmática es rara (10%). La segunda forma de presentación más común es la detección de una masa mediastínica detectada por radiología simple al estudiar síntomas

inespecíficos (tos, dolor torácico, disnea). El síndrome de vena cava superior es raro.

Los pacientes suelen presentar síntomas B (fiebre, sudoración nocturna o pérdida de peso). La fiebre de Pel-Ebstein, aunque infrecuente, es característica del LH y consiste en una fiebre intermitente que recurre en días o semanas y que dura 1 o 2 semanas. El prurito, que no es un síntoma B, aparece en el 10%-15% de los enfermos y puede preceder en varios meses al diagnóstico de la enfermedad.

La variedad de predominio linfocítico nodular del LH presenta características clínicas propias diferentes de las del LH clásico. Así, es mucho más frecuente en varones jóvenes que acuden por adenopatías periféricas de lento crecimiento. En general se diagnostica en estadios iniciales; son muy infrecuentes la afección mediastínica y la aparición de síntomas generales. El diagnóstico diferencial debe hacerse con las linfadenopatías reactivas y con el predominio linfocítico del LH clásico.

El LH puede acompañarse de diversas manifestaciones paraneoplásicas: colestasis hepática, dolor adenopático por la ingesta de alcohol, síndrome nefrótico por cambios mínimos, lesiones cutáneas como ictiosis o urticaria, degeneración del cerebelo o fenómenos autoinmunes (anemia o plaquetopenia autoinmune).

Datos de laboratorio

La VSG puede estar muy elevada en un porcentaje de casos. El hemograma suele ser normal, aunque en los casos avanzados puede observarse anemia normocítica y normocrómica. Puede aparecer anemia o plaquetopenia de origen autoinmune. La eosinofilia es común y suele deberse a la secreción de citocinas. En estadios avanzados pueden observarse leucocitosis, leucopenia o trombocitosis. Los estudios bioquímicos suelen ser normales, aunque cabe observar un patrón de colestasis intrahepática con elevación moderada de transaminasas (que no traduce necesariamente infiltración hepática), hipoalbuminemia o hipercalcemia.

Diagnóstico y estudio de extensión

El diagnóstico de LH debe hacerse a partir de una biopsia tisular, si es posible, de un ganglio linfático. El diagnóstico diferencial se establecerá en primer lugar entre el LH clásico y la variedad de predominio linfocítico nodular, que tiene diferentes características inmunofenotípicas, entre las que se cuenta la negatividad para el EBV. El LH también debe diferenciarse del linfoma anaplásico de células grandes, del linfoma difuso de células grandes (en especial del linfoma B rico en células T) y del linfoma folicular. Las técnicas actuales de morfología e inmunofenotipo suelen permitir un correcto diagnóstico diferencial de estas entidades. Así, el linfoma anaplásico suele ser CD15–, CD30+, ALK+/–, el linfoma de células grandes CD15–, CD30–, EBV–, mientras que el linfoma folicular es CD20+ y CD10+.

El estudio de extensión es el común a todos los linfomas. Entre las pruebas que pueden realizarse, el PET tiene un papel importante tanto para el estudio de extensión como para la monitorización de la respuesta al tratamiento. En la actualidad, la biopsia medular ya no es necesaria si se dispone de un PET de estadiaje. Los pacientes se estadificarán según el sistema de Ann Arbor (v. cuadro 211-2).

Pronóstico

Existen numerosas variables que conforman el pronóstico del LH. Las más importantes son el estadio clínico de Ann Arbor y la presencia de síntomas B. Las clasificaciones pronósticas más importantes consideran pacientes en estadio precoz *(limited-stage)* a aquellos con enfermedad en estadio I o II, subdividiéndolos entre favorables o desfavorables según factores de riesgo como los síntomas B o la enfermedad voluminosa. Los enfermos en estadio avanzado serían aquellos con estadios III-IV. Otros parámetros pronósticos desfavorables en el momento del diagnóstico son VSG elevada, sexo masculino, presencia de leucocitosis, linfocitopenia o anemia, o edad avanzada. Algunos de estos parámetros se usan en el índice pronóstico del grupo alemán, el más utilizado en la práctica clínica (cuadro 211-3). Así, la probabilidad de supervivencia a los 5 años de los pacientes en estadios precoces favorables es de alrededor del 90%, disminuye al 80% en pacientes en estadios avanzados sin factores de riesgo adicionales y se sitúa

alrededor del 60%-70% en pacientes en estadio avanzado y con factores pronósticos desfavorables.

Cuadro 211-3 Factores de riesgo desfavorables en el Índice Pronóstico Internacional (pacientes con linfoma de Hodgkin en estadio avanzado)

Albúmina sérica < 40 g/L
Hemoglobina < 100 g/L
Sexo masculino
Estadio IV
Edad ≥ 45 años
Leucocitos ≥ 15×10^9/L
Linfocitos < $0{,}6 \times 10^9$/L o < 8% de la fórmula leucocitaria

Tratamiento

La historia del tratamiento del LH constituye uno de los ejemplos más evidentes del progreso terapéutico de la Hematología en las últimas décadas. Así, con el advenimiento de los tratamientos combinados de quimioterapia, la tasa de curaciones resultó muy alta, aunque con aparición de efectos adversos a largo plazo. En el momento actual, el tratamiento del LH tiende a ajustarse al riesgo de la enfermedad con el fin de conseguir la máxima eficacia con la menor toxicidad posible. En este sentido, el uso del PET *ad interim* tras dos ciclos de tratamiento se va consolidando como estrategia para desescalar o intensificar tratamiento según la respuesta individualizada en cada enfermo. Por otro lado, hay que mencionar los nuevos tratamientos, en particular, los AcMo cuyo paradigma es el brentuximab-vedotín (anti-CD30 conjugado con monometil auristatina) y, más recientemente, los inhibidores de *checkpoint* nivolumab y pembrolizumab (anti-PD1).

Tratamiento del linfoma de Hodgkin clásico en estadios precoces

Clásicamente, la radioterapia en campo extenso se consideraba el tratamiento de elección en esta situación. Sin embargo, debido a la elevada tasa de recaídas y a los efectos secundarios a largo plazo (riesgo de segundas neoplasias, cardiopatía), esta modalidad de tratamiento ha caído en desuso. En su lugar se recomienda el uso de cuatro ciclos de poliquimioterapia tipo ABVD (adriamicina, bleomicina, vimblastina y dacarbacina) (tabla 211-1) o de dos ciclos de ABVD acompañados de 25-30 Gy de radioterapia en campo afecto, restringida por tanto a las áreas linfoides inicialmente afectas. El uso de PET-TC puede ayudar a ajustar el número de ciclos de tratamiento. En la variedad predominio linfocítico nodular de LH se recomienda la radioterapia en campo afecto, si bien dicha recomendación no se basa en estudios aleatorizados.

Tabla 211-1

Régimen de quimioterapia ABVD*

Fármaco	Dosis	Vía	Días
Adriamicina	25 mg/m^2	i.v.	1 y 15
Bleomicina	10 mg/m^2	i.v. o i.m.	1 y 15
Vimblastina	6 mg/m^2	i.v.	1 y 15
DTIC	375 mg/m^2	i.v.	1 y 15

* Se administra un ciclo cada 28 días.

Hay controversia en cómo tratar a los pacientes en estadios precoces desfavorables. En general, se tiende a hacerlo como a los pacientes en estadios avanzados y usando el PET *ad interim* para definir el número de ciclos.

Tratamiento del linfoma de Hodgkin clásico en estadios avanzados

La administración de seis ciclos de la combinación ABVD viene siendo el tratamiento estándar de los pacientes con LH en estadio avanzado. Con esta combinación se consigue un 80% de respuestas completas y una supervivencia libre de enfermedad del 65% a los 5 años, es decir, un 15% de los enfermos recaerá tras alcanzar la RC.

En los últimos años se han llevado a cabo ensayos clínicos con quimioterapias con intensificación de dosis. Entre ellas destacan el BEACOPP (bleomicina, etopósido, adriamicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbazina y prednisona) en sus distintas modalidades. Si bien la eficacia de estas nuevas combinaciones parece superior al ABVD, también lo es el número de efectos adversos y de toxicidades asociadas al tratamiento, por lo que su uso no se ha generalizado.

La determinación de la respuesta mediante PET tras los dos primeros ciclos de tratamiento permite identificar a una mayoría de pacientes (cerca del 85%) en los que es posible desescalar el tratamiento manteniendo la eficacia y disminuyendo la toxicidad (tanto para ABVD como para BEACOPP), así como a otro subgrupo de pacientes que podrían beneficiarse de un tratamiento alternativo más eficaz.

Recientemente la combinación en primera línea de brentuximab con AVD (omitiendo bleomicina por exceso de toxicidad) ha demostrado ser ligeramente superior a ABVD, si bien su impacto clínico está en discusión. La incorporación de nuevas combinaciones con AcMo se está explorando activamente en ensayos clínicos.

Los datos actuales no muestran una ventaja en la supervivencia con la radioterapia de consolidación en pacientes con LH en estadio avanzado. Únicamente aquellos enfermos que alcanzan una respuesta parcial tras la quimioterapia parecen beneficiarse de la radioterapia de consolidación.

Tratamiento de las recaídas y de la enfermedad resistente al tratamiento inicial

Un 10%-15% de los pacientes se muestran resistentes al tratamiento de primera línea, mientras que aproximadamente un 30% de los enfermos recaen posteriormente una vez alcanzada una RC. El tratamiento de elección de los pacientes recaídos o refractarios tras la poliquimioterapia es la administración de quimioterapia de rescate seguida de TPH autogénico. Esta estrategia está condicionada por diversos factores, principalmente el estado general del enfermo y la edad. A diferencia del tratamiento de primera línea, no existe un tratamiento de quimioterapia de rescate estándar y se emplean las combinaciones habituales de rescate para los linfomas difusos de células grandes. En la elección de la quimioterapia de rescate hay

que tener en cuenta la tasa de respuestas, la toxicidad y su influencia en la movilización de progenitores hematopoyéticos. Lo que sí se ha demostrado en diversos estudios aleatorizados es que la realización de un auto-TPH es superior al tratamiento sólo con quimioterapia convencional (supervivencia libre de evento del 55% frente al 10%, respectivamente).

El uso de AcMo (brentuximab y anti-PD1 como nivolumab y pembrolizumab) se ha convertido recientemente en parte consolidada del tratamiento de rescate de pacientes refractarios o en recaída. Numerosos estudios están explorando también su eficacia en combinación y en fases más precoces de la enfermedad.

El pronóstico de los pacientes recaídos o refractarios al tratamiento de rescate o de los no candidatos a auto-TPH es particularmente malo. El trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (alo-TPH) se ha empleado en el rescate de enfermos con LH, pero debe considerarse un tratamiento experimental, ya que la mortalidad asociada al procedimiento es elevada y el beneficio a largo plazo en el control de la enfermedad no se conoce bien.

Complicaciones derivadas del tratamiento. Toxicidad tardía

Las complicaciones más frecuentes derivadas de la quimioterapia son mucositis, náuseas, vómitos, diarreas, flebitis química y alopecia. Sin embargo, son fácilmente tratables y por lo común reversibles. La pancitopenia es la complicación hematológica más habitual y su gravedad guarda relación con la intensidad de dosis y con el número de ciclos de quimioterapia administrados.

La introducción de los AcMo ha venido asociada a la aparición de nuevas toxicidades, particularmente con los anti-PD1, en los que característicamente se observan efectos adversos relacionados con la activación inespecífica de la inmunidad en forma de colitis, neumonitis, toxicidades cutáneas y endocrinas.

A medida que la supervivencia de los pacientes con LH ha aumentado, se ha observado la aparición de efectos secundarios a largo plazo que pueden disminuir la calidad de vida de enfermos potencialmente curados del LH. Esta toxicidad del tratamiento a largo plazo se ha apreciado sobre todo en

pacientes sometidos a tratamientos combinados de radioterapia y quimioterapia, especialmente si esta última contenía mostazas nitrogenadas. Así, los pacientes con LH presentan un mayor riesgo de desarrollar segundas neoplasias, ya sean tumores sólidos, linfomas no hodgkinianos, síndromes mielodisplásicos o leucemias agudas. Es importante, una vez más, que los enfermos con LH abandonen el hábito de fumar. Otras toxicidades a largo plazo vendrían derivadas del empleo de la radioterapia: hipotiroidismo primario en enfermos que han recibido radioterapia en el cuello, riesgo de enfermedad coronaria (15% a los 20 años) y mayor riesgo de carcinoma de mama en enfermos sometidos a radioterapia en el mediastino. Así, las enfermas irradiadas en tórax, particularmente las que lo fueron en la postadolescencia, deben seguir controles más estrictos de despistaje de cáncer mamario que la población normal.

Bibliografía especial

Ansell S. New agents in the therapy of Hodgkin lymphoma. Am Soc Clin Oncol Educ Book 2015;35:e479-82.

Johnson P, McKenzie H. How I treat advanced classical Hodgkin lymphoma. Blood 2015;125:1717-23.

Spinner MA, Advani RH. Risk-adapted therapy for advanced stage Hodgkin's lymphoma. Am Soc Clin Oncol Educ Book 2018;200-6.

Linfomas no hodgkinianos de línea B

Linfoma folicular

Concepto y epidemiología

El linfoma folicular (LF) es una neoplasia linfoide B que deriva de células del centro del folículo linfoide del ganglio linfático. Constituye una entidad relativamente homogénea y bien caracterizada tanto desde el punto de vista clínico como desde el punto de vista biológico y constituye el paradigma de linfoma indolente. Se trata del segundo linfoma en frecuencia en el mundo occidental, donde es más frecuente que en Sudamérica, Asia o África. La incidencia se sitúa alrededor de 8-10 nuevos casos/100.000 habitantes y año, con un ligero predominio en los varones. Aunque puede aparecer en cualquier momento de la vida, el LF es propio de adultos mayores, con una mediana de edad en el momento del diagnóstico de 60 años, mientras que es excepcional por debajo de los 20 años.

Etiopatogenia

No se sabe cuál es la causa del LF. Se ha observado que en el 85%-90% de los casos las células neoplásicas tienen la t(14;18)(q32;q21). Dicha traslocación motiva la yuxtaposición del oncogén *BCL-2*, presente en el brazo largo del cromosoma 18, con el gen de la cadena pesada de las Ig (IgH) en el cromosoma 14. Este último estimula la trascripción del primero, lo que provoca una sobreexpresión de la proteína BCL-2. Como la traslocación ocurre fuera de la región del DNA que codifica la proteína, esta es idéntica a la proteína BCL-2 normal, que es un potente inhibidor de la apoptosis o muerte celular programada. Las células con sobreexpresión de BCL-2 no pueden ser eliminadas por los mecanismos habituales de apoptosis, de modo que quedan inmortalizadas. La causa última de la t(14;18) no se conoce, aunque su origen está ligado probablemente a errores en el reordenamiento fisiológico de los genes de las Ig. Las células del LF, inmortalizadas por la sobreexpresión de BCL-2, pueden acumular con el tiempo diferentes alteraciones genéticas que, en circunstancias normales, motivarían su destrucción por activación de la apoptosis. Cuando alguna de

estas anomalías afecta a determinados genes, como *P53*, *P16* u otros genes supresores de tumores, el LF puede adquirir mayor agresividad. Este parece ser el sustrato biológico de la transformación histológica hacia un linfoma agresivo. Recientemente, se ha resaltado la importancia del microambiente celular y de la respuesta inmune en la patogenia y la evolución del LF.

Anatomía patológica y biología molecular

El LF presenta de manera característica un patrón nodular o *folicular* del ganglio linfático, que remeda el folículo linfoide normal (fig. 211-3). La clasificación de la OMS distingue los tipos 1, 2 y 3a y 3b, ya descritos en el capítulo 205, Biología y clasificación de las neoplasias hematológicas. Desde un punto de vista clínico los LF de tipos 1, 2 y 3a tienen un comportamiento indolente, sin diferencias sustanciales entre ellos. Por el contrario, el LF 3b es biológicamente diferente y tiene un comportamiento clínico agresivo más parecido al del linfoma de células grandes. El LF es de origen B (CD19+ y CD20+), CD10+, CD5–, CD43–, HLA-DR+ y expresa SIg (IgM o IgM+D) de gran intensidad. La t(14;18)(q32;q21) se detecta en la gran mayoría de los casos por citogenética o mediante técnicas de biología molecular.

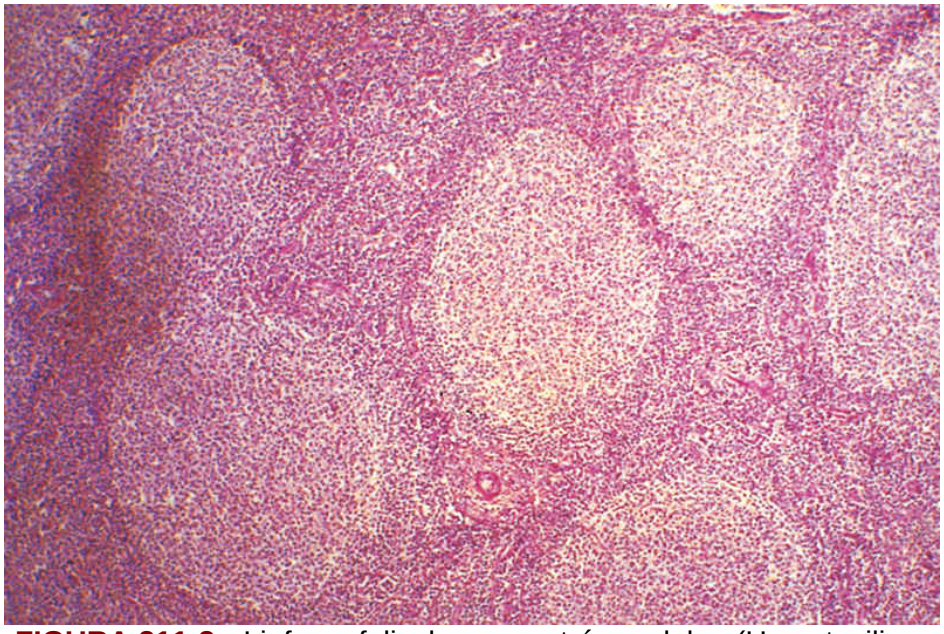


FIGURA 211-3 Linfoma folicular con patrón nodular. (Hematoxilina-eosina, ×100.)

Cuadro clínico

La percepción de adenopatías es el motivo de consulta más habitual en los pacientes con LF que, por lo demás, se hallan frecuentemente asintomáticos. Es típica la historia de adenopatías en diversos territorios con fluctuaciones espontáneas de tamaño e incluso desaparición, desde meses o años antes del diagnóstico. Suelen ser simétricas, indoloras y móviles. Alrededor de la cuarta parte de los enfermos presentan esplenomegalia. El estado general suele estar preservado, incluso en pacientes con grandes mazacotes adenopáticos. La sintomatología general ocurre sólo en un 20% de los casos. Si exceptuamos la médula ósea, la afección de territorios extraganglionares es poco frecuente. Se han descrito formas extraganglionares primarias, entre las que destaca el linfoma primario cutáneo de origen centrogerminal que correspondería a una forma biológicamente distinta del LF. Es importante reconocer esta forma cutánea que tiene un pronóstico excelente.

Datos de laboratorio

La VSG, la Hb y las cifras de plaquetas y de leucocitos suelen ser normales. La cifra de LDH puede hallarse incrementada, si bien en menor medida que en los linfomas agresivos. Un aumento importante de la LDH debe hacer sospechar una transformación histológica. La cifra sérica de β_2-microglobulina se halla elevada en alrededor de la mitad de los casos y, al igual que la de LDH, tiene gran valor pronóstico. La biopsia de médula ósea muestra infiltración en una alta proporción de casos (50%-60%), típicamente en la zona paratrabecular. Se observa expresión hemoperiférica en un 10% de los pacientes. Si se analizan las características inmunofenotípicas o si se aplican técnicas de biología molecular, se pueden detectar linfocitos B clonales en la sangre periférica de muchos pacientes, lo que indica que la enfermedad es casi siempre generalizada. Los hallazgos de biología molecular no modifican el estadio del linfoma.

Diagnóstico y estudio de extensión

El diagnóstico de LF debe hacerse a partir de una biopsia tisular. En el diagnóstico diferencial hay que tener en cuenta el LH, el linfoma linfocítico de células (LLC) pequeñas, los linfomas de la zona marginal, aunque en este caso la enfermedad suele ser extraganglionar o esplénica, y el linfoma de células del manto de variedad nodular.

Las pruebas a realizar en el estudio de extensión son las comunes a todos los linfomas. La mayor parte de los pacientes se hallan en estadio avanzado en el momento del diagnóstico, en muchos casos por infiltración de la médula ósea.

Pronóstico

El LF tiene una evolución característicamente indolente, con una supervivencia prolongada que clásicamente se cifraba en unos 10 años de promedio, pero que ha aumentado notablemente en las últimas décadas. Aunque una elevada proporción de enfermos alcanza la RC, la mayoría acaba por sufrir una recaída, sin que se observe una meseta en la curva de supervivencia libre de progresión (fig. 211-4). Tradicionalmente se dice que las sucesivas recaídas de la enfermedad tienen respuestas cada vez más cortas. Así pues, el pronóstico de los pacientes es favorable, en el sentido de que la supervivencia es prolongada; sin embargo, la recaída es la norma y el

paciente suele acabar falleciendo a causa de la enfermedad. En este sentido, la dinámica del LF se contrapone a la de los linfomas agresivos que presentan una elevada mortalidad tras el diagnóstico, pero que a la larga se curan en una elevada proporción de casos. Es importante resaltar, como ya se ha indicado, la sustancial mejoría de la supervivencia de los pacientes con LF en los últimos años (v. fig. 211-4).

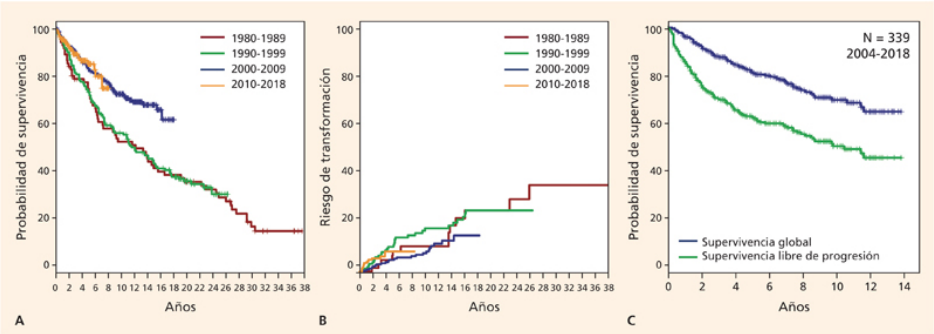


FIGURA 211-4 **A.** Evolución de la supervivencia global de los pacientes en las últimas décadas de la serie de pacientes del Hospital Clínic de Barcelona. **B.** Riesgo de transformación histológica en la misma serie de enfermos. **C.** Supervivencia global y supervivencia libre de progresión.

Un fenómeno relativamente frecuente en la historia natural de los pacientes con LF es su regresión espontánea, habitualmente sólo parcial y transitoria. Otra eventualidad es la transformación histológica a un linfoma agresivo, un hecho importante por su frecuencia y por sus consecuencias pronósticas y terapéuticas (v. fig. 211-4). El tratamiento de un paciente con LF transformado debe ser el propio de un linfoma agresivo.

La edad avanzada, el mal estado general y la presencia de sintomatología sistémica, así como la existencia de enfermedades asociadas son datos de mal pronóstico. Se ha observado que el pronóstico de los pacientes con LF no depende sólo de las células tumorales, sino del microambiente ganglionar. Así, la existencia de una respuesta inmune de tipo 1, mediada por linfocitos T reguladores, tendría un efecto favorable, mientras que la respuesta inmune de tipo 2, mediada por macrófagos, se asociaría a una evolución desfavorable. El estadio de Ann Arbor avanzado, la afección ganglionar o la afección extraganglionar extensas, las masas tumorales de gran tamaño, la infiltración medular y las cifras séricas elevadas de LDH

(relacionadas con el grado de proliferación tumoral) y de β_2-microglobulina (relacionadas con la masa tumoral) conllevan también peor evolución de los pacientes. Con los factores pronósticos clínicos más relevantes se elaboró un índice pronóstico específico para el LF (*Follicular Lymphoma International Prognostic Index* [FLIPI]) que tiene en cuenta la edad, el estadio de Ann Arbor, el número de territorios ganglionares afectos, la cifra de Hb y la cifra sérica de LDH. Según el número de variables desfavorables, se distinguen tres grupos de riesgo (bajo, intermedio y alto), con tasas de supervivencia netamente diferenciadas (cuadro 211-4). Posteriormente, se diseñó de manera prospectiva otro índice pronóstico (FLIPI2) que tiene en cuenta las siguientes variables: edad, tamaño tumoral, infiltración medular, hemoglobina y β_2-microglobulina. Más recientemente, se ha elaborado otro índice, el M7-FLIPI, que tiene en cuenta algunas mutaciones genéticas, además de factores clínicos. Dado que la mayoría de los enfermos con LF recaen o progresan, es útil conocer el pronóstico en el momento de la recaída: la duración de la respuesta es la variable más importante en esta circunstancia.

Cuadro 211-4 Índice Pronóstico Internacional para linfomas foliculares (FLIPI, *Follicular Lymphoma International Prognosis Index*)

Variables desfavorables

Edad superior a 60 años
Estadio de Ann Arbor avanzado (III-IV)
Afección ganglionar de más de cuatro territorios
Hemoglobina inferior a 120 g/L
LDH sérica aumentada

N.° de variables desfavorables	Grupo de riesgo	Supervivencia a 10 años
0 o 1	Bajo	71%
2	Intermedio	51%
> 3	Alto	36%

Tratamiento

La terapia del LF es complicada, ya que se pueden usar diferentes tratamientos que no se excluyen entre sí y que pueden resultar útiles según las características del enfermo, la extensión y la fase de la enfermedad. En general, hay que distinguir dos situaciones: a) pacientes en estadio localizado (enfermos en estadio I de Ann Arbor y aquellos en estadio II con territorios contiguos y sin otros factores de riesgo), que no representan más allá del 10% del total, y b) enfermos en estadio avanzado (los restantes), que son la mayoría.

Estadios localizados

La radioterapia local (aproximadamente, 40 Gy) se viene considerando el tratamiento de elección para estos pacientes. En la mayoría de las series, un 60%-80% de los pacientes se hallan libres de enfermedad y alrededor del 80% siguen vivos a los 10 años del diagnóstico. Estos resultados difieren según el rigor utilizado en el estudio de extensión. La adición de quimioterapia no parece mejorar los resultados. El papel que pueda desempeñar el rituximab se desconoce, aunque su uso en la práctica clínica, como complemento de la radioterapia, es frecuente.

Estadios avanzados

Comprenden a la gran mayoría de los pacientes con LF. Dado que ningún tratamiento es capaz de curar a estos pacientes, se vienen utilizando estrategias terapéuticas muy distintas, desde la actitud de simple observación («esperar y ver») hasta tratamientos intensivos. Algunos todavía se hallan en fase de ensayo clínico y su posición exacta en el tratamiento del LF está por definir. A continuación, indicamos los principales tratamientos disponibles hoy en día y, posteriormente, se detallan las estrategias terapéuticas más comunes.

Abstención terapéutica

Los pacientes con LF en estadio avanzado y sin factores de riesgo pueden permanecer sin tratamiento hasta la aparición de signos de progresión. Alrededor de la mitad de los pacientes permanecen estables, sin requerir tratamiento, durante más de 3 años y hasta un 10%-20% durante más de 10.

La supervivencia de los pacientes no tratados inicialmente no difiere de la de aquellos con similares características tratados en el momento del diagnóstico. Desde que se dispone de la inmunoterapia, la alternativa a la abstención sería el tratamiento con rituximab, aunque por el momento no hay evidencia de que ello prolongue la supervivencia de los pacientes. En la práctica, la actitud conservadora es particularmente utilizada en pacientes mayores con LF poco agresivos. Por supuesto, los pacientes en abstención terapéutica requieren controles adecuados para detectar una eventual progresión de la enfermedad.

Radioterapia

La radioterapia ganglionar extendida como tratamiento del LF en estadio avanzado está prácticamente abandonada. El papel de la radioterapia se reduce a tratamiento complementario en situaciones particulares.

Quimioterapia

Con fármacos alquilantes (p. ej., clorambucilo o ciclofosfamida) se obtienen respuestas en la mayoría de los pacientes, si bien la respuesta sólo es completa en alrededor del 20% de ellos. El empleo de poliquimioterapia aumenta la tasa de RC hasta un 30%-60%. Los análogos de las purinas, en particular la fludarabina, solos o en combinación han mostrado gran eficacia antitumoral, pero con una toxicidad notable, en especial sobre la médula ósea. La bendamustina, un fármaco mixto con acción alquilante y análogo de las purinas, ha mostrado ser tan eficaz como la poliquimioterapia.

Anticuerpos monoclonales. Inmunoquimioterapia

El uso de AcMo frente a marcadores específicos de las células tumorales ha sido el mayor avance en el tratamiento de los linfomas. El rituximab (anticuerpo quimérico de origen murino humanizado con actividad anti-CD20) ha sido el primer AcMo utilizado como tratamiento estándar en los linfomas B CD20+. La monoterapia con rituximab (375 mg/m^2 × 4 dosis semanales) permite alcanzar una respuesta en la mayoría de los pacientes, sobre todo en aquellos de bajo riesgo, con tasas de RC del 25%-50% de los casos. La combinación de rituximab con poliquimioterapia, lo que se ha

dado en llamar *inmunoquimioterapia*, es muy eficaz, con altas tasas de RC. En cuatro estudios aleatorizados se ha demostrado que la adición de rituximab a diferentes regímenes de poliquimioterapia aumenta no sólo la tasa de RC y su duración, sino la supervivencia de los pacientes. De este modo, la inmunoquimioterapia es hoy en día el tratamiento de elección para aquellos pacientes con LF que requieran tratamiento. En la tabla 211-2 se detalla el régimen R-CHOP, el más popular en nuestro medio. Otro AcMo anti-CD20 de tercera generación, el obinutuzumab, ha mostrado en combinación con la quimioterapia mayor eficacia antitumoral que el rituximab, pero sin diferencias en la supervivencia. Otros AcMo frente a antígenos como CD19, CD22 o CD79b se hallan en estudio. También se han utilizado AcMo unidos a productos radiactivos *(radioinmunoterapia)* o a moléculas citotóxicas.

Tabla 211-2

Régimen de poliquimioterapia R-CHOP

Fármacos	Dosis	Vía	Días
Ciclofosfamida	750 mg/m^2	i.v.	1
Adriamicina	50 mg/m^2	i.v.	1
Vincristina	1,4 mg/m^2 (máximo 2 mg)	i.v.	1
Prednisona	60 mg/m^2 al día	i.v. o p.o.	1-5
Rituximab	375 mg/m^2	i.v.*	1

* La infusión del rituximab debe ser lenta para minimizar los ocasionales síntomas (en especial durante la primera infusión del fármaco).

Otras bioterapias

El IFN-α se utilizó en el tratamiento del LF, tanto en la fase inicial como en la de mantenimiento. Pese a la eficacia antitumoral, este fármaco se ha abandonado debido a su mala tolerancia. Las vacunas antiidiotipo podrían ser una alternativa elegante y específica de curar el LF. Lamentablemente, los ensayos en fase 3 no demostraron diferencias a favor de los pacientes vacunados.

Durante la última década se han desarrollado numerosos fármacos para el tratamiento de los linfomas en general y del LF en particular. Dirigidos

frente a moléculas o vías claves en el crecimiento y proliferación de los linfomas, tienen un papel muy importante en lo que se ha dado en llamar *terapias diana frente a los linfomas.* Entre tales hay que destacar los inhibidores de PI3K (idelalisib), de BTK (ibrutinib), los fármacos anti-BCL-2 (venetoclax) y las moléculas modificadoras del microambiente tumoral e inmunomoduladoras (lenalidomida). El idelalisib ha sido registrado como terapia para pacientes con LF tras varias recaídas, mientras que la lenalidomida combinada con rituximab ha mostrado resultados muy prometedores tanto en primera como en posteriores líneas de tratamiento.

Trasplante de progenitores hematopoyéticos y terapia CART

Con el TPH autogénico se consigue una elevada tasa de respuestas, aunque la mayoría de los pacientes acaba por recaer; por ello, no se considera indicado como tratamiento inicial. Por el contrario, en los enfermos en recaída y con factores de mal pronóstico podría proporcionar resultados superiores a los de la quimioterapia. El TPH alogénico debe considerarse un tratamiento experimental en estos pacientes y suele utilizarse con regímenes de acondicionamiento de intensidad reducida. La terapia con CART *(Chimeric Antigen Receptor T)* es también experimental en el LF.

Elección del tratamiento

Tras la enumeración de tantos tratamientos que, a la postre, no curan al paciente con LF en estadio avanzado, se evidencia la dificultad para decidir cuál es la estrategia terapéutica más adecuada. En general, en pacientes asintomáticos sin factores de riesgo («baja masa tumoral»), y particularmente si son mayores, se prefiere una actitud conservadora, esto es, abstención terapéutica mientras la enfermedad siga estable. La alternativa en esos casos suele ser la monoterapia con rituximab. En pacientes sintomáticos, con alta masa tumoral, en especial si son jóvenes, la inmunoquimioterapia es el tratamiento de elección. No está claro con qué quimioterapia ha de combinarse rituximab para obtener mejores resultados, de manera que los regímenes R-CVP, R-CHOP o R-bendamustina pueden considerarse opciones válidas. Recientemente hay datos que sugieren que un régimen sin quimioterapia (rituximab con lenalidomida) podría ser tan eficaz como la inmunoquimioterapia.

Tratamiento de mantenimiento

En los pacientes que han alcanzado una respuesta, completa o parcial, tras el tratamiento de inducción, una aproximación clásica es hacer tratamiento de mantenimiento para prolongar la respuesta terapéutica. En la actualidad, se utiliza una dosis de rituximab (375 mg/m^2) cada 8 semanas durante 2 años como tratamiento convencional de mantenimiento. Con ello se prolonga sustancialmente la duración de la respuesta, aunque la supervivencia global no se modifica.

Tratamiento de las recaídas

Cuando un paciente presenta recaída o progresión, la probabilidad de alcanzar una nueva respuesta es inferior a la inicial y, si la alcanza, la duración de esta será también menor. El abanico de opciones terapéuticas en la fase de recaída es tan amplio como al inicio. La duración de la respuesta previa y los factores pronósticos en la recaída, entre ellos el FLIPI, son las variables que se consideran para decidir la opción terapéutica. Si el paciente es joven, la duración de la respuesta ha sido inferior a 1 año o tiene factores pronósticos desfavorables, está justificado el uso de tratamientos intensivos que pueden incluir el TPH. Si se alcanza una respuesta, se puede hacer de nuevo mantenimiento con rituximab, lo que permite prolongar la duración de la respuesta y quizás alargar la supervivencia. Por último, hay que recordar que los pacientes con LF en recaída son excelentes candidatos para ser incluidos en ensayos clínicos con fármacos nuevos, en particular AcMo u otras terapias biológicas.

Una situación especial es la transformación histológica. Esta circunstancia siempre es muy desfavorable y obliga a utilizar tratamiento de linfoma agresivo, esto es, inmunoquimioterapia seguida, si las condiciones del paciente son adecuadas, de TPH autogénico.

Bibliografía especial

Casulo C, Barr PM. How I treat early-relapsing follicular lymphoma. Blood 2019;133:1540-7.

Dreyling M, Ghielmini M, Rule S, Salles G, Vitolo U. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2016;27(Suppl 5):v83-v90.

Solal-Celigny P, Roy P, Colombat P, White J, Armitage JO, Arranz-Saez R, et al. Follicular lymphoma international prognostic index. Blood 2004; 104:1258-65.

Linfoma linfoplasmocítico

El linfoma linfoplasmocítico o inmunocitoma se caracteriza por una proliferación difusa de linfocitos pequeños con diferenciación plasmocitoide en médula ósea, ganglios, hígado y bazo. Las células carecen de IgS, pero tienen gran cantidad de Ig citoplásmica. Se ha identificado la traslocación t(9;14), en la que se implica el gen *PAX-5* que interviene en la maduración de los linfocitos B. El curso clínico es indolente. Con mucha frecuencia se observa la presencia de un componente M del plasma (paraproteína) de tipo IgM, y pueden presentar síndrome de hiperviscosidad (macroglobulinemia de Waldenström) (v. cap. 212, Gammapatías monoclonales).

Linfoma de la zona marginal

En este capítulo se incluye un conjunto de linfomas que derivan de células B de memoria localizadas en la zona marginal del folículo linfoide. La clasificación de la OMS incluye tres entidades: los linfomas de la zona marginal extraganglionar del tejido linfoide asociado a mucosa (MALT), los de la zona marginal ganglionares y los linfomas de la zona marginal esplénica.

Los *linfomas MALT (mucosa-associated lymphoid tissue)* suponen un 5% de todos los linfomas y se desarrollan habitualmente en territorios extraganglionares, generalmente asociados a mucosas. La localización más frecuente es el tubo digestivo, particularmente el estómago, pero también pueden aparecer en glándulas salivales, tiroides, pulmón, anexos oculares y piel, entre otros. Estos linfomas parecen surgir en territorios donde ha

existido una inflamación crónica persistente, ya sea de causa infecciosa o de causa autoinmune. Este estímulo antigénico permanente induciría una proliferación y acúmulo de linfocitos B y T dependientes del antígeno, lo que sería esencial para el desarrollo y mantenimiento de estos linfomas. Así, los linfomas MALT gástricos se asocian a infección crónica por *Helicobacter pylori* (y por *H. heilmannii*), la enfermedad inmunoproliferativa intestinal (linfoma mediterráneo o enfermedad de cadenas pesadas α) a la infección por *Campylobacter jejuni*, el linfoma MALT cutáneo a la infección de la piel por *Borrelia afzelii* (una especie de *Borrelia burgdorferi*) y el linfoma de anejos oculares a la infección por *Chlamydia psittaci*. Por otro lado, los pacientes con sialoadenitis mioepitelial (entre ellos, los afectos de síndrome de Sjögren) pueden desarrollar linfoma MALT de parótida, y los pacientes con tiroiditis crónica de Hashimoto, un linfoma MALT de tiroides. La adquisición de alteraciones cromosómicas (v. cap. 205, Biología y clasificación de las neoplasias hematológicas) haría que el linfoma llegara a ser independiente del estímulo antigénico y pudiera diseminarse. Los linfomas MALT pueden afectar a otros tejidos MALT, ganglios linfáticos o médula ósea en un 30% de los casos. En la figura 211-5 se muestra una imagen histológica de un linfoma MALT.

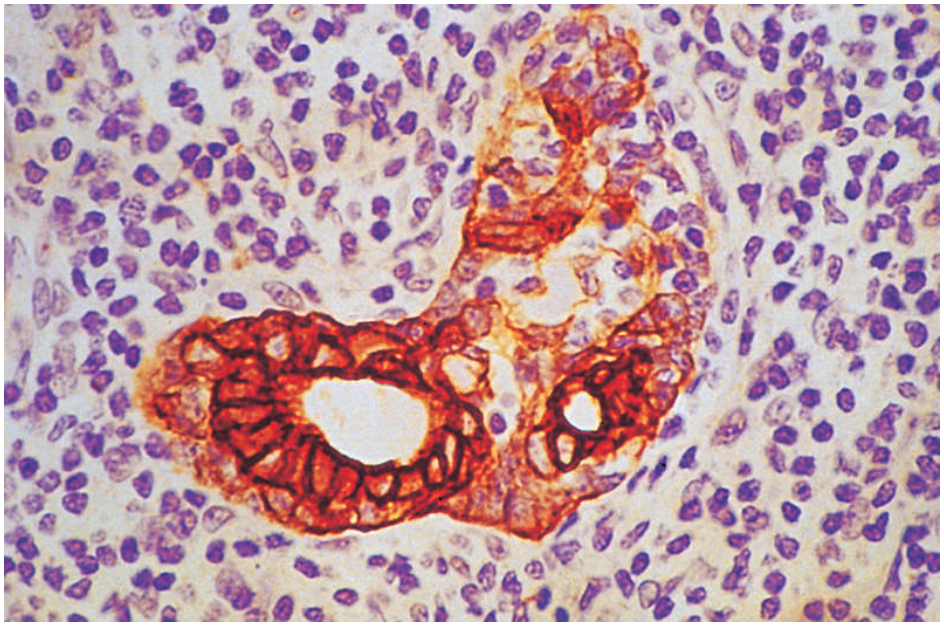


FIGURA 211-5 Linfoma del tejido linfoide asociado a mucosa (MALT) gástrico. Se observa una típica lesión linfoepitelial con destrucción de una glándula por linfocitos atípicos. La sección ha sido teñida inmunohistoquímicamente con un anticuerpo anticitoqueratina que resalta la estructura glandular. (Inmunoperoxidasa, ×250.)

El linfoma MALT gástrico es el más paradigmático. Se asocia a la gastritis crónica por *H. pylori* en más del 90% de los casos. Los pacientes presentan síntomas inespecíficos (dolor, pirosis). El linfoma tiene un curso indolente y tiende a permanecer localizado. No obstante, un 30% puede presentarse en estadios avanzados, por lo que es necesario el estudio de extensión. El tratamiento y erradicación de *H. pylori* consigue la desaparición histológica del linfoma MALT en el 60%-90% de los casos. Esta respuesta suele ser tardía: puede ocurrir hasta más de 12 meses después de la erradicación del germen. Menos del 20% de los enfermos presentan recidivas de su enfermedad. Así pues, el linfoma MALT gástrico ha sido el primer linfoma que se ha demostrado curable con un tratamiento antibiótico. Los factores asociados a una falta de respuesta al tratamiento antibiótico son presencia de componente de células grandes, infiltración de capas profundas del estómago, presencia de t(11;18) y ausencia de infección por *H. pylori*. El tratamiento de los pacientes que no alcanzan una respuesta tras la erradicación de *H. pylori*, de los que recaen y de aquellos con enfermedad diseminada no está bien definido. Junto con la quimioterapia

convencional y los análogos de purinas, recientemente se ha demostrado la eficacia del rituximab —solo o asociado a quimioterapia, p. ej., clorambucilo— en estos casos. La bendamustina asociada al rituximab ha mostrado ser un tratamiento muy eficaz. La radioterapia es efectiva aplicada en centros con experiencia. No se recomienda la gastrectomía, salvo en situaciones muy especiales. La transformación a linfoma de alto grado, evento poco frecuente, debe tratarse como un linfoma agresivo.

Los linfomas MALT extragástricos (intestino, pulmón, anejos oculares, piel, hígado, mama, duramadre, etc.) se hallan diseminados en hasta una tercera parte de los mismos. Se ha sugerido hacer tratamiento antibiótico en algunos casos (intestino delgado, piel, conjuntiva), pero los resultados son peores. Los tratamientos convencionales incluyen terapia local con exéresis quirúrgica o radioterapia (piel, parótida), inmunoterapia con rituximab o quimioinmunoterapia. La tasa de respuestas es alta, superior al 80%, y la supervivencia muy prolongada, aunque con mayor tendencia a la recaída que los gástricos.

Los linfomas de la zona marginal ganglionares tienen las características histológicas de los linfomas MALT, pero aparecen en el ganglio linfático. Representan menos del 1% de los linfomas y se diagnostican alrededor de la sexta década de la vida. El diagnóstico debe descartar la existencia de un linfoma extraganglionar, ya que puede representar la diseminación de un linfoma MALT, en especial en enfermos con tiroiditis de Hashimoto o síndrome de Sjögren. El tratamiento es similar al de los linfomas de bajo grado. Se ha descrito una forma pediátrica de muy buen pronóstico con tratamiento conservador.

El linfoma de la zona marginal esplénica se ha descrito en el capítulo anterior.

Bibliografía especial

Thieblemont C, Cascione L, Conconi A, Kiesewetter B, Raderer M, Gaidano G, et al. A MALT lymphoma prognostic index. Blood 2017;130:1409-17.

Zucca E, Bertoni F. The spectrum of MALT lymphoma at different sites: biological and therapeutic relevance. Blood 2016;127:2082-92.

Zucca E, Copie-Bergman C, Ricardi U, Thieblemont C, Raderer M, Ladetto M. Gastric marginal zone lymphoma of MALT type: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2013;24(Suppl 6):vi144-8.

Linfoma de células del manto

El linfoma de células del manto (LCM) representa del 5% al 10% del total de los linfomas y recibe este nombre por originarse en células procedentes de la zona del manto del folículo linfoide. El marcador biológico más característico de esta entidad es la t(11;14)(q13;q32), que da lugar a la sobreexpresión de la proteína reguladora del ciclo celular ciclina D1. El inmunofenotipo de las células tumorales se caracteriza por la expresión intensa de las Ig de superficie, junto con los antígenos de línea linfoide B (CD19, CD20) y la coexpresión, al igual que en la LLC, de CD5. En los estudios inmunohistoquímicos, la expresión de ciclina D1 es prácticamente constante, aunque se ha descrito un pequeño porcentaje de LCM negativos para ciclina D1 debido a la disregulación alternativa de ciclinas D2 y D3. En la figura 211-6 se muestra una biopsia de un LCM.

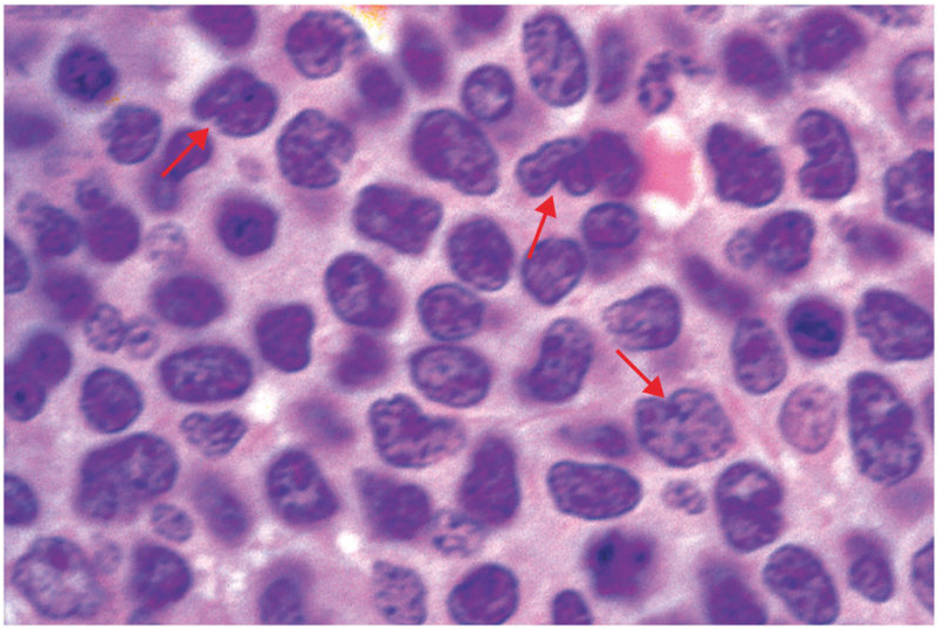


FIGURA 211-6 Linfoma de células del manto. Las células linfoides son de pequeño tamaño, escaso citoplasma y tienen un núcleo hendido *(flechas)*. (Hematoxilina-eosina, ×630.)

El LCM aparece en personas alrededor de la sexta década de la vida y es más frecuente en varones. La enfermedad acostumbra a diagnosticarse en estadios avanzados. Los pacientes suelen presentar adenopatías en todos los territorios ganglionares, hepatoesplenomegalia y frecuente afección extranodal. Así, son comunes la invasión de la médula ósea, la expresión leucémica o la infiltración del anillo de Waldeyer. Si se busca intencionadamente, en más del 80% de los enfermos se descubre infiltración del tubo digestivo que, cuando es en forma de pólipos, corresponde a la denominada *poliposis linfomatoide*. La infiltración del SNC es más frecuente que en otros tipos de linfomas y suele observarse en fases avanzadas de la enfermedad.

El pronóstico es en general desfavorable, con una mediana de supervivencia de 5 años. Entre los factores asociados a un mal pronóstico destacan los comunes a todos los linfomas, como el estadio avanzado, el aumento de LDH sérica, la presencia de mutaciones del gen *P53* y, sobre todo, la existencia de niveles elevados de cualquier marcador de proliferación celular en las células tumorales (p. ej., una elevada expresión de Ki67). Así, las variantes blásticas del LCM, caracterizadas por una elevada proliferación tumoral, tienen una mediana de supervivencia inferior

a los 2 años. Existe un índice pronóstico específico para LCM (MIPI) que tiene en cuenta la edad, el estado general, el recuento leucocitario y la LDH sérica. Recientemente, se ha reconocido una forma de LCM leucémica no ganglionar caracterizada por un cuadro de linfocitosis moderada, ausencia de adenopatías palpables y frecuente esplenomegalia. Biológicamente estas formas son diferentes del resto de los LCM, lo que probablemente contribuye a un mejor pronóstico de las mismas: presencia de mutaciones somáticas del gen de las inmunoglobulinas y ausencia de expresión del gen *SOX11*, además de una menor complejidad genética.

Existen un limitado número de estudios aleatorizados sobre el tratamiento del LCM. El tratamiento de pacientes jóvenes se basa en el empleo de inmunoquimioterapia intensiva que muchas veces incluye citarabina y auto-TPH. Hay evidencia de aumento en la RC, incluyendo enfermedad residual mínima negativa, y en su duración si se incorpora citarabina en el tratamiento (p. ej., regímenes como R-DHAP o R-Hyper-CVAD), por lo que estas combinaciones deben reservarse para pacientes jóvenes candidatos a tratamientos más intensivos. El auto-TPH, aplicado en primera línea, aumenta la duración de la respuesta y podría tener impacto en la supervivencia, aunque no está exento de toxicidad y su papel empieza a discutirse con el auge de los tratamientos de mantenimiento. El uso de rituximab de mantenimiento tras auto-TPH ha demostrado un aumento en la supervivencia. El trasplante alogénico es el único tratamiento curativo de esta enfermedad, pero, debido a su toxicidad, debe reservarse para el tratamiento de rescate de enfermos jóvenes. Los pacientes de edad avanzada pueden beneficiarse de combinaciones de rituximab y quimioterapia. Para aquellos en respuesta tras R-CHOP se ha demostrado que el mantenimiento con rituximab prolonga la respuesta y la supervivencia. Las formas clínicas indolentes pueden ser seguidas de cerca y ser tratadas cuando la enfermedad se manifieste activamente. Finalmente, hay que mencionar el papel de las nuevas moléculas con acción específica en el LCM incorporadas al arsenal terapéutico frente a la enfermedad, como son los inhibidores de BTK ibrutinib y acalabrutinib, bortezomib, lenalidomida y temsirolimus. En particular, los inhibidores de BTK están demostrando una eficacia superior en pacientes refractarios al tratamiento convencional. Por otro lado, la terapia con células CART se halla en evaluación en el LCM recaído o refractario.

Bibliografía especial

Campo E, Rule S. Mantle cell lymphoma: evolving management strategies. Blood 2015;125:48-55.

Hoster E, Rosenwald A, Berger F, Bernd HW, Hartmann S, Loddenkemper C, et al. Prognostic Value of Ki-67 Index, Cytology, and Growth Pattern in Mantle-Cell Lymphoma: Results From Randomized Trials of the European Mantle Cell Lymphoma Network. J Clin Oncol 2016;34:1386-94.

Linfoma difuso de células grandes

Concepto

El linfoma difuso de células grandes B (LDCGB) es el tipo más frecuente en los países occidentales, ya que supone entre el 30% y el 50% de todos los linfomas. Aunque se considera como una sola categoría en la clasificación de la OMS, en realidad constituye una entidad heterogénea, en la que se incluyen diferentes tipos de linfomas que tienen en común su origen celular y un curso clínico agresivo.

El LDCGB aparece con mayor frecuencia en varones que en mujeres (relación 1,3:1). La edad mediana se sitúa alrededor de los 55 años, si bien se puede presentar en todas las edades. En los últimos años se ha asistido a un incremento de la incidencia de este tipo de linfoma, en lo que probablemente pueden jugar un papel algunos factores de carácter ambiental.

Etiopatogenia

No se conoce el origen de la mayoría de los casos, pero en otros su aparición se ha asociado a la existencia de una serie de agentes o circunstancias. Así, los pacientes con inmunodeficiencias hereditarias (p. ej., síndrome de Wiskott-Aldrich y otras inmunodeficiencias congénitas) o adquiridas (p. ej., los pacientes receptores de trasplantes de diferentes órganos, entre ellos los TPH, así como los que reciben tratamientos inmunodepresores del tipo de CsA, azatioprina o agentes alquilantes) tienen una incidencia aumentada de LDCGB. El hecho de padecer enfermedades de base autoinmune (síndrome de Sjögren, AR, LES) se ha relacionado, asimismo, con la aparición de estos linfomas. El contacto con ciertos

agentes físicos (p. ej., radioterapia) o químicos (como herbicidas, hidantoínas o disolventes) también se ha asociado a una mayor incidencia. Por último, se ha especulado con la existencia de agentes víricos. En este sentido, es indiscutible el papel del EBV en la aparición de algunos tipos de linfomas, en particular en pacientes inmunodeprimidos. En realidad, los linfomas asociados a inmunodeficiencia se desarrollan en un apartado específico. Por último, hay que señalar que la aparición de LDCGB puede ser la consecuencia de la progresión o transformación histológica de un síndrome linfoproliferativo indolente como un linfoma folicular, un linfoma MALT o la leucemia linfática crónica.

Anatomía patológica

En la biopsia ganglionar se observa una invasión difusa por células de tamaño grande (núcleo de tamaño dos veces mayor que un linfocito normal), núcleo vesicular con nucléolos muy visibles y citoplasma basófilo (fig. 211-7). Dichas células son morfológicamente parecidas a los centroblastos o a los inmunoblastos que se ven fisiológicamente en un ganglio linfático reactivo. La proliferación es de origen B; el fenotipo más común es CD19+, CD20+, CD79a+, CD45+, CD5–/+ y CD10–/+. A tenor de los conocimientos biológicos actuales, bajo la denominación de *LDCGB* se incluye en realidad un conjunto heterogéneo de linfomas cuyas diferencias inmunofenotípicas, genéticas y moleculares traducirían un origen celular diferente. Se han descrito dos grandes grupos moleculares según el perfil diferenciado de expresión génica: el LDCGB con un perfil de expresión similar al de las células B del centro germinal (centrogerminales) y el de aquellos con un patrón de expresión similar al de las células B de la sangre periférica activadas *in vitro* (*linfoma de células grandes de células B activadas* o de origen «poscentrogerminal»). Además del posible significado biológico de estos perfiles, en cuanto a que son representativos de un origen celular diferente, estos grupos muestran importantes diferencias entre ellos, tanto en los hallazgos clínicos iniciales como en el pronóstico y la evolución de los pacientes. Por otro lado, la detección de un reordenamiento de *MYC* asociado a un reordenamiento de *BCL2* o *BCL6* define una nueva entidad dentro de los linfomas agresivos denominada linfoma de alto grado de doble o triple *hit*. El estudio

patológico se desarrolla en el capítulo 205, Biología y clasificación de las neoplasias hematológicas.

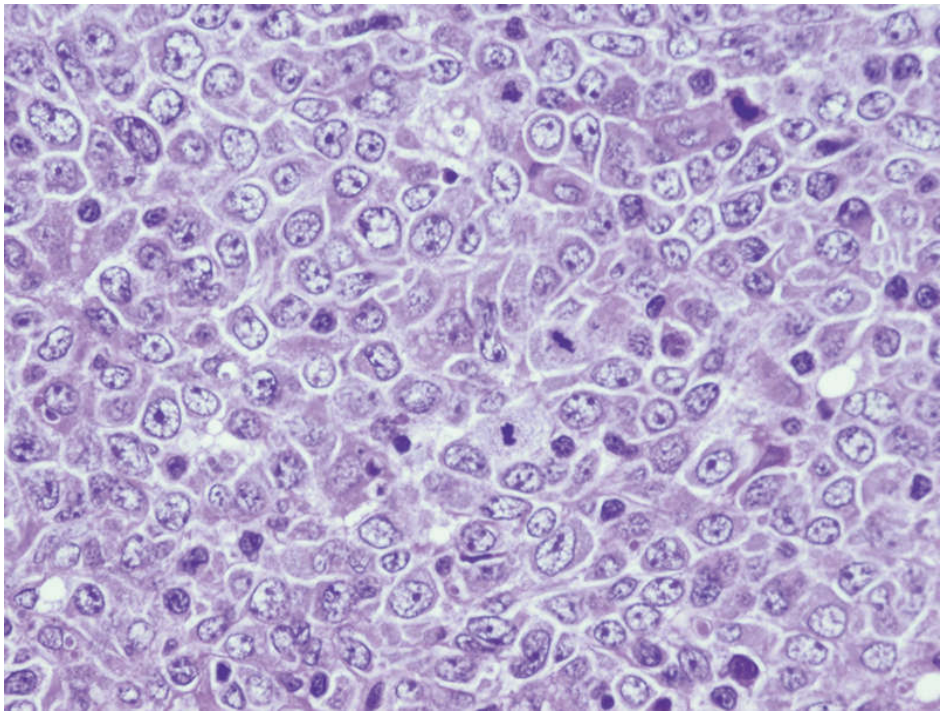


FIGURA 211-7 Linfoma difuso de células grandes con morfología centroblástica. (Hematoxilina-eosina, ×400.)

Cuadro clínico

Las adenopatías constituyen la forma de presentación más frecuente del LDCGB, pero hasta la mitad de los casos presenta alguna manifestación extraganglionar. Además, no menos de una cuarta parte tiene un origen primariamente extraganglionar. El interés del origen no ganglionar, aparte del topográfico, radica en que la etiopatogenia, la biología y el pronóstico podrían ser diferentes de las formas ganglionares. En todo caso, la clasificación de los linfomas no incluye como un criterio clasificatorio el origen primario del linfoma. Las localizaciones no ganglionares más frecuentes son anillo linfático de Waldeyer, tubo digestivo, piel, SNC, esqueleto, pulmón, tiroides y gónadas. En algunos casos, como el anillo de Waldeyer o el bazo, no existe consenso sobre si el territorio debe considerarse ganglionar o extraganglionar. Cuando los linfomas afectan al

anillo linfático de Waldeyer (amígdalas, nasofaringe y base de la lengua), las manifestaciones clínicas consisten en sensación de ocupación, dificultad para la deglución, obstrucción nasal y, en ocasiones, aparición de una adenopatía laterocervical; a menudo se acompañan de infiltración gástrica por el linfoma, y viceversa. Los linfomas del tubo digestivo asientan sobre todo en el estómago y el íleon y, excepcionalmente, en el colon y el recto. Las manifestaciones clínicas dependen de la localización del tumor. Así, puede haber dolores abdominales, hemorragias u oclusión intestinal, circunstancia esta última particularmente frecuente en niños. En la piel pueden aparecer infiltrados nodulares o en forma de placa. En el tiroides se advierten nódulos o un agrandamiento difuso sin anomalías en el estudio gammagráfico; en los huesos, imágenes líticas. En los linfomas del SNC se pueden producir alteraciones de la conducta, hipertensión endocraneal y déficits neurológicos; en estos casos, las pruebas de imagen (TC o RM) son de gran ayuda diagnóstica. Cuando el inicio es ganglionar, las adenopatías con frecuencia tienen carácter asimétrico y se localizan en un solo territorio ganglionar. Las adenopatías mediastínicas son menos frecuentes que en el LH. La presencia de una gran masa mediastínica, típica del LH de tipo esclerosis nodular y del linfoma linfoblástico, es también característica del linfoma primario del mediastino. La distinción entre estas entidades es importante, toda vez que el pronóstico y el tratamiento son distintos. En no menos de una tercera parte de los pacientes se evidencian fiebre, sudoración o pérdida de peso (sintomatología «B»). En el 5%-10% de los casos hay derrames pleurales, a veces de características quilosas. El estudio de la citología del líquido y, sobre todo, de la biopsia pleural es útil en el diagnóstico. La hepatomegalia es poco frecuente. Las pruebas funcionales hepáticas, que suelen ser normales, no son un dato fiable de infiltración por el linfoma. La presencia de imágenes nodulares en el parénquima hepático en la TC abdominal es altamente sugestiva de infiltración por la enfermedad, si bien el único medio de demostrarla es la biopsia. En el momento del diagnóstico, sólo el 1% de los pacientes presenta infiltración del SNC (habitualmente, meningosis linfomatosa; más raramente, afección parenquimatosa); sin embargo, a lo largo de la evolución hasta un 10% de estos pacientes puede llegar a tener esta complicación. Los pacientes con invasión testicular, renal o suprarrenal, entre otros, tienen un especial riesgo de infiltración del SNC. En los enfermos con estas características se debe

efectuar una punción lumbar en el momento del diagnóstico para descartar una infiltración asintomática. Lo más frecuente, sin embargo, es que la afección del SNC se manifieste en el contexto de una enfermedad activa, en recaída o progresión. El estudio del LCR suele ser útil para el diagnóstico (presencia de células tumorales, hipoglucorraquia, hiperproteinorraquia, incremento de la LDH); las pruebas de imagen (TC o RM craneal) detectan la afección parenquimatosa.

Datos de laboratorio

El incremento de la VSG es un parámetro de actividad de la enfermedad. Aunque el hemograma suele ser normal, en algunos casos existe anemia moderada, normocítica y normocrómica. La aparición de células del linfoma en la sangre periférica es poco habitual (menos del 10% de los casos). La cifra sérica de LDH puede aumentar, en especial en aquellos linfomas con mucha masa tumoral, alto índice proliferativo y mal pronóstico. La cifra sérica de β_2-microglobulina también suele hallarse aumentada en tales pacientes. Ocasionalmente se observa hipercalcemia.

Diagnóstico y estudio de extensión

El diagnóstico debe ser siempre histológico, preferiblemente a partir de una biopsia ganglionar. El *estudio de extensión* debe incluir las exploraciones detalladas anteriormente para todos los linfomas (v. cuadro 211-1). El sistema de estadificación de Ann Arbor (v. cuadro 211-2) sigue utilizándose, si bien su significado pronóstico y para la toma de decisiones terapéuticas es hoy en día muy limitado.

Pronóstico

La evolución del LDCGB en ausencia de tratamiento es hacia la progresión y muerte por el linfoma. Con los tratamientos habituales un 70%-80% de los pacientes alcanzan una respuesta completa y otro 15% una respuesta parcial. Alrededor de la tercera parte de los pacientes en respuesta completa presenta más adelante una recaída de la enfermedad, en la mayoría de los casos durante los primeros 2 años tras la respuesta. La supervivencia de los pacientes ha mejorado sensiblemente en la última década y se sitúa

actualmente alrededor del 65% de los pacientes a los 10 años del diagnóstico. En la figura 211-8 se muestran las curvas de supervivencia de una serie representativa.

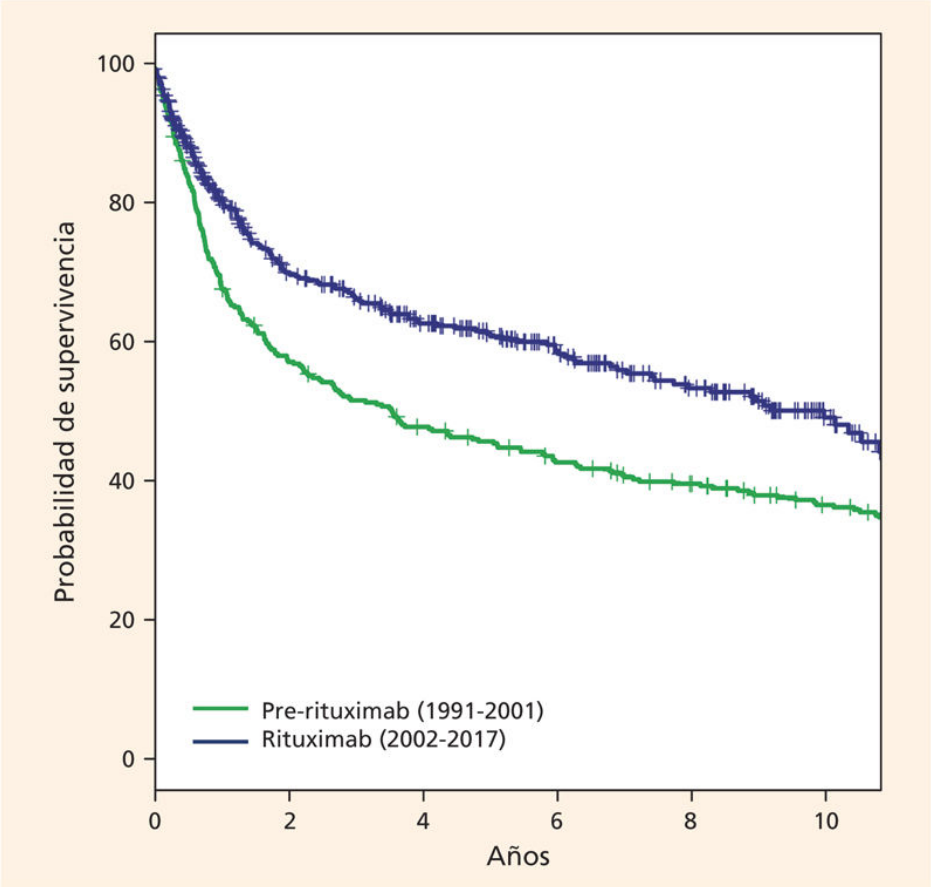


FIGURA 211-8 Supervivencia global de la serie de pacientes del Hospital Clínic de Barcelona con diagnóstico de linfoma difuso de células grandes según la fecha de diagnóstico de los pacientes; en el año 2002 se inició el uso sistemático de la inmunoquimioterapia (rituximab más quimioterapia).

Entre los *factores pronósticos* del LDCGB se distinguen los relacionados con: a) el paciente; b) el linfoma; c) la masa y extensión del tumor, y d) el tratamiento. Entre los primeros, la edad avanzada, el mal estado general, la presencia de síntomas «B» y la existencia de otras enfermedades se asocian a peor evolución. De enorme interés conceptual y práctico son los factores del propio linfoma. Junto con factores clásicos, como el índice proliferativo, en los últimos años se ha señalado la importancia de otros factores

biológicos. Así, la expresión de la proteína BCL-2 en las células tumorales, que es independiente de la existencia del reordenamiento *BCL-2/IgH*, es también un factor pronóstico desfavorable. La coexpresión de BCL-2 y MYC define a un grupo de pacientes con enfermedad más agresiva. El perfil de expresión génica (LDCGB centrogerminal frente a poscentrogerminal o activado) ha mostrado, asimismo, valor pronóstico, de manera que las formas activadas se correlacionan con una evolución desfavorable de los pacientes. Por último, los reordenamientos genéticos de *MYC* asociados a los de *BCL-2* o *BCL-6* (doble o triple *hit*) definen un grupo biológicamente distinto y de muy mal pronóstico. Actualmente, está en estudio el papel de otras alteraciones genéticas, como determinados perfiles mutacionales, en el pronóstico de estos enfermos. La existencia de masas tumorales de gran volumen (*bulky*, en la terminología inglesa), un estadio de Ann Arbor avanzado, la afección extraganglionar extensa, la infiltración medular, hepática o del SNC, así como cifras séricas elevadas de LDH y β_2-microglobulina, suponen también una mayor agresividad clínica del linfoma.

Hace unos años se elaboró un sistema pronóstico para los pacientes con linfoma agresivo que se conoce como *Índice Pronóstico Internacional* (IPI). Las variables de mayor peso pronóstico eran la edad (igual o inferior a 60 años frente a mayor de 60 años), el estado general del paciente (ambulatorio frente a no ambulatorio), el estadio de Ann Arbor (I y II frente a III y IV), el número de territorios extraganglionares afectos (menos de 2 frente a 2 o más) y la cifra sérica de LDH (normal frente a elevada). En función del número de parámetros desfavorables, los enfermos se clasifican en distintos grupos de riesgo, con probabilidades de alcanzar una RC y supervivencia claramente diferentes (tabla 211-3). Los intentos de mejorar el IPI para aplicarlo a pacientes tratados con inmunoquimioterapia o mediante la adición de algún factor biológico no se han generalizado.

Tabla 211-3

Índice Pronóstico Internacional de los linfomas agresivos

Grupo de riesgo	Factores de riesgo*	Proporción de casos (%)	SG a los 3 años (%)
Todas las edades			
Bajo	0,1	35	91
Bajo/intermedio	2	27	81
Alto/intermedio	3	22	65
Alto	4,5	16	59
Pacientes ≤ 60 años			
Bajo	0	22	98
Bajo/intermedio	1	32	92
Alto/intermedio	2	32	75
Alto	3	14	75

LDH: lactato-deshidrogenasa; SG: supervivencia global.

* Los factores de riesgo que se toman en consideración para todas las edades fueron: a) edad (≤ 60 años frente a > 60 años); b) estado general (*Eastern Cooperative Oncology Group* [ECOG]: 0 o 1 frente a 2-4); c) estadio (I y II frente a III y IV); d) número de territorios extraganglionares afectos (< 2 frente a ≥ 2), y e) LDH sérica (normal frente a elevada). Los factores de riesgo considerados para los pacientes ≤ 60 años fueron el estado general, el estadio y la LDH sérica.

El factor pronóstico evolutivo más importante es, sin duda, la respuesta al tratamiento. Así, aquellos pacientes que no alcanzan una RC con el tratamiento de primera línea tienen un pronóstico muy desfavorable. De hecho, sólo una minoría responde a tratamientos de segunda línea, aunque estos sean muy intensivos.

Tratamiento

El objetivo fundamental del tratamiento en un paciente con LDCGB debe ser alcanzar una RC, ya que sólo los pacientes con tal respuesta tienen posibilidades de curación. Antes de iniciar el tratamiento deben tenerse en cuenta la edad, la situación clínica y el grupo pronóstico al que pertenece el enfermo.

Tratamiento de la enfermedad localizada

Se considera que un paciente tiene un linfoma localizado cuando se halla en estadio I o estadio IE, sin masas voluminosas ni sintomatología sistémica. También se considera que la enfermedad está localizada en los estadios II o IIE cuando las dos áreas ganglionares afectas son contiguas. Este grupo de pacientes representa el 20% de los linfomas de células grandes. El pronóstico es excelente y la probabilidad de curación muy alta.

La radioterapia aislada no es el tratamiento óptimo para estos enfermos, ya que más de la mitad de ellos eventualmente recaen. La inmunoquimioterapia, combinación de rituximab y quimioterapia, como se verá en el siguiente apartado, es la terapia de elección, con tasas de respuesta completa superiores al 95% y una supervivencia libre de recaída de más del 85%. Una cuestión todavía debatida es el papel de la radioterapia complementaria en el tratamiento de estos enfermos.

Tratamiento de la enfermedad avanzada

El tratamiento convencional para los pacientes con linfoma de células grandes en estadio avanzado fue durante años la quimioterapia de tipo CHOP (ciclofosfamida, adriamicina, vincristina y prednisona). En la última década se ha producido un gran avance en el tratamiento de estos pacientes gracias a la utilización de AcMo y, en concreto, de rituximab. Así, varios estudios aleatorizados han demostrado que la inmunoquimioterapia incrementa muy notablemente la eficacia de la quimioterapia con un aumento del 15% en la supervivencia. En la tabla 211-2 se muestra el régimen más utilizado, R-CHOP, que es hoy en día el tratamiento estándar para los pacientes con linfoma difuso de células grandes.

Con la inmunoquimioterapia se alcanzan tasas globales de RC del 65%-75% de los casos. Debido a que no menos de una tercera parte de los pacientes recae posteriormente, sólo algo más de la mitad de los pacientes se curan con estos tratamientos. El grupo de enfermos de excelente pronóstico se curan en una altísima proporción con R-CHOP. Sin embargo, los pacientes de alto riesgo, aun con los nuevos tratamientos, tienen tasas relativamente bajas de respuesta y alto riesgo de recaída. Las líneas de investigación en los últimos años se han encaminado a mejorar la respuesta y evitar la recidiva en el citado grupo de enfermos de mal pronóstico. Para ello se ha propuesto disminuir el intervalo entre ciclos (régimen R-CHOP-

14), aumentar las dosis y la cadencia de los fármacos (régimen DA-R-EPOCH), utilizar el TPH autogénico como terapia de intensificación o usar terapias de mantenimiento postinducción. Sin embargo, ninguna de las estrategias anteriores ha mejorado sustancialmente el devenir de estos pacientes. Hay que confiar en que algunas de las nuevas moléculas con acción específica consigan mejorar los actuales resultados en un futuro próximo.

Por último, cabe mencionar que la evaluación precoz de la respuesta mediante la PET podría servir para modular el tratamiento de estos pacientes (intensificar el tratamiento en pacientes con respuesta insuficiente), si bien esta estrategia es todavía experimental y dependerá del desarrollo de terapias de rescate más eficaces.

Tratamiento de las recaídas y de la enfermedad resistente al tratamiento inicial

Los pacientes que no responden al tratamiento de primera línea o que recaen tras una respuesta inicial tienen un pronóstico muy desfavorable. Se ha descrito un buen número de pautas de quimioterapia de rescate, entre las cuales se pueden citar: DHAP (dexametasona, citarabina y cisplatino), IMVP-16 (ifosfamida, metotrexato y etopósido), ESHAP (etopósido, prednisona, citarabina y cisplatino), ICE (ifosfamida, carboplatino y etopósido) y GDP (gemcitabina, dexametasona y cisplatino). Desde que se demostró la eficacia del rituximab en primera línea, todos estos regímenes deben administrarse con rituximab, aunque su papel en pacientes que previamente han recibido rituximab no está bien establecido. Menos de la tercera parte de los enfermos consigue una RC duradera con cualquiera de estos regímenes. Por este motivo, se viene usando el TPH autogénico como tratamiento de consolidación tras la respuesta a la quimioterapia de rescate. En pacientes quimiosensibles el trasplante prolonga la supervivencia. Por el contrario, no resulta eficaz en los pacientes resistentes al tratamiento de rescate en los que no está indicado este procedimiento.

Trasplante de progenitores hematopoyéticos y terapia CART

Como en otras enfermedades, el TPH autogénico permite aplicar una dosis muy elevada de quimio- o quimiorradioterapia que supuestamente puede

erradicar la enfermedad. Las indicaciones de esta modalidad terapéutica en el LDCGB se centran en: a) los pacientes que han alcanzado una respuesta parcial con la inmunoquimioterapia inicial, y b) los pacientes resistentes o en recaída en los que la enfermedad se muestra sensible a la inmunoquimioterapia de rescate. No se ha demostrado la eficacia del TPH autogénico como consolidación tras la inmunoquimioterapia de primera línea en pacientes de alto riesgo. Un concepto sobre el que existe unanimidad es que en los casos quimiorresistentes no tiene sentido realizar un TPH autogénico. Por lo que respecta al TPH alogénico, debe considerarse en sus diferentes modalidades como una terapéutica experimental, que ha de restringirse a ensayos clínicos controlados.

Por último, sin lugar a dudas el principal avance en el tratamiento del LDCGB desde la introducción del rituximab ha sido la aparición de la terapia con células CART-19 *(Chimeric Antigen Receptor T)*. En pacientes refractarios y en recaída precoz la terapia con células CART-19 es capaz de conseguir hasta un 30%-40% de RC mantenidas en el tiempo al menos con el seguimiento de que se dispone en la actualidad de los dos primeros productos aprobados, axicabtagene ciloleucel y tisagenlecleucel. No es descartable que su desarrollo revolucione en mayor profundidad el tratamiento de los LDCGB aún y con los retos que su aplicación supone tanto por los recursos necesarios para su aplicación como por el manejo de toxicidades específicas.

Complicaciones debidas al tratamiento

Las complicaciones más frecuentes de la quimioterapia son mucositis, náuseas, vómitos, diarreas y alopecia. Tales complicaciones, sin embargo, son fácilmente tratables y habitualmente reversibles. El síndrome de lisis tumoral, aunque no tan frecuente como en el linfoma de Burkitt, debe tenerse en cuenta, en especial en los pacientes con alta masa tumoral. La pancitopenia es la complicación hematológica más frecuente y su intensidad guarda relación con la dosis y el número de ciclos de quimioterapia administrados. Las infecciones ligadas a la neutropenia pueden ser graves. Mayor gravedad tienen las complicaciones pulmonares, cardíacas, renales o neurológicas asociadas al empleo de algunos citostáticos (p. ej., bleomicina, adriamicina, cisplatino, citarabina en dosis altas). En los linfomas

intestinales, el tratamiento puede desencadenar hemorragias y perforaciones debido a la necrosis del tejido tumoral. El tratamiento también puede comportar esterilidad. Entre las complicaciones tardías pueden observarse neoplasias secundarias, incluidas leucemias agudas y síndromes mielodisplásicos. Con las quimioterapias más agresivas la mortalidad directamente relacionada con el tratamiento es del 2%-10%. La terapia con células CART-19 conlleva con relativa frecuencia la aparición de forma precoz tras la infusión de las células de un síndrome de liberación de citocinas y de forma menos frecuente la aparición de neurotoxicidad, ambas potencialmente graves sin un manejo precoz específico.

Formas especiales de linfoma difuso de células grandes B

Linfoma de células grandes esclerosante del mediastino

Se conoce también como *linfoma primario de mediastino.* Tiene su origen en células B del timo y es biológicamente diferente de otros linfomas de células grandes. Afecta con mayor frecuencia a mujeres jóvenes y cursa con gran masa mediastínica que habitualmente provoca fenómenos compresivos o infiltrativos locales. En muchos casos da lugar a un síndrome de vena cava superior que, con frecuencia, constituye la primera manifestación de la enfermedad. Aunque suele presentarse localizado en el mediastino, el comportamiento clínico es agresivo. Muy raramente cursa con cifras elevadas de β_2-microglobulina sérica, por lo que este importante factor pronóstico no puede tomarse en consideración en este linfoma. Aunque con el tratamiento convencional (p. ej., R-CHOP) la tasa de respuestas es alta, la probabilidad de recidiva no es despreciable. Se ha sugerido que regímenes infusionales más intensivos (p. ej., DA-R-EPOCH) resultarían más eficaces en estos casos. El papel de la radioterapia complementaria sobre el mediastino es aún hoy en día objeto de debate no resuelto. Con frecuencia, tras el tratamiento queda una masa residual que debe investigarse con PET para descartar la existencia de enfermedad activa. Hay que tener en cuenta que, en este caso particular, una discreta captación en la PET puede ser compatible con la RC. Las recaídas suelen ser precoces —dentro del primer año tras el tratamiento— y con frecuencia extraganglionares, de modo

parecido a las de una neoplasia epitelial, y pueden afectar a pulmón, hígado, tubo digestivo, riñones, ovarios y SNC. El pronóstico de los pacientes que no responden al tratamiento de primera línea y el de aquellos que presentan recaída resultan especialmente ominosos. Si la enfermedad es quimiosensible y el estado del paciente lo permite, el TPH autogénico es el tratamiento de elección. La terapia con CART ha sido aprobada recientemente.

Linfoma B intravascular de células grandes

Se trata de un linfoma muy agresivo caracterizado por la presencia de las células del linfoma únicamente en la luz de los pequeños vasos, en especial de los capilares. La sintomatología es muy variable, pero en general secundaria a la oclusión de los pequeños vasos por las células tumorales en diferentes órganos. Tanto la agresividad propia del tumor como el frecuente retraso en el diagnóstico explican el mal pronóstico de este linfoma. El uso de rituximab ha mejorado sustancialmente el pronóstico de estos pacientes.

Linfoma B de alto grado

Existen formas especiales de linfoma de células grandes con características parecidas al linfoma de Burkitt como un elevado índice proliferativo y que han recibido distintas denominaciones a lo largo de los años. En este grupo es muy frecuente hallar reordenamientos de *MYC* asociados a reordenamientos de *BCL-2* o *BCL-6*, lo que se denomina doble o triple *hit*. No hay que confundir estos linfomas con los que simplemente expresan las proteínas MYC y BCL-2. Se trata de formas muy agresivas, con baja tasa de respuestas y un pronóstico muy desfavorable. Los pacientes jóvenes y en buen estado general son tributarios de tratamientos intensivos.

Además de las indicadas, existen otras variantes específicas del linfoma de células grandes, todas ellas con particularidades biológicas y clínicas cuyo detalle excede el objetivo de esta obra.

Bibliografía especial

Coiffier B, Thieblemont C, Van den Neste E, Lepeu G, Plantier I, Castaigne S, et al. Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Études des Lymphomes de l'Adulte. Blood 2010;116:2040-5.

Rosenwald A, Wright G, Chan WC, Connors JM, Campo E, Fisher IR, et al. The use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large B-cell lymphoma. N Engl J Med 2002;346:1937-47.

Tilly H, Gomes da Silva M, Vitolo U, Jack A, Meignan M, Lopez-Guillermo A, et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2015; Suppl 5:v116-25.

Linfoma de Burkitt

Concepto

El linfoma de Burkitt (LB), descrito en 1957 por el cirujano irlandés Denis Parsons Burkitt, es un linfoma muy agresivo que generalmente presenta afección extraganglionar. Está compuesto por células B monomorfas de mediano tamaño con citoplasma basófilo y numerosas figuras mitóticas. Típicamente presenta reordenamientos del oncogén *MYC*, mientras que EBV se encuentra en una proporción variable de casos.

Se han reconocido tres variantes clínicas del LB, cada una con diferentes manifestaciones clínicas, morfológicas y biológicas.

Clasificación

LB endémico: se observa en niños de África ecuatorial, con una alta incidencia (5-15 por 100.000 niños). Tiene un pico de incidencia a los 4-7 años y una relación varón:mujer de 2:1. Existe una correlación con la distribución de la malaria endémica. Con frecuencia afecta la mandíbula, con pérdida de piezas dentales, protrusión de globos oculares y tumor abdominal en la región de riñones u ovarios.

LB esporádico: esta variante tiene distribución universal, sobre todo en niños y adultos jóvenes. Representa el 1%-2% de todos los linfomas en Europa y EE. UU., llegando al 30%-50% de todos los linfomas pediátricos. El bajo nivel socioeconómico y la infección temprana por el EBV se

asocian a alta prevalencia de esta enfermedad. El 90% de los niños con linfoma de Burkitt tienen tumor abdominal. En adultos produce frecuentemente tumores abdominales o en otras localizaciones tumores voluminosos que pueden comprometer el hígado, el bazo y la médula ósea.

LB asociado a inmunodeficiencia: esta variante se asocia a infección por el HIV (v. Linfomas asociados a inmunodeficiencia). El EBV se encuentra en el 25%-40% de los casos y en esta población el LB es 1.000 veces más frecuente que en la población general.

Etiopatogenia

La gran mayoría de los casos presentan la t(8;14)(q24;q32) que produce el reordenamiento del protooncogén *C-MYC*, lo que es muy característico, aunque no patognomónico, de esta entidad. En el 95% de los pacientes con LB endémico se asocia infección por el EBV, en comparación con un menor porcentaje en los casos esporádicos o los asociados a inmunodeficiencia. El EBV no es esencial para la patogénesis del LB, pero puede representar un cofactor importante.

Anatomía patológica

En la biopsia ganglionar destaca una proliferación difusa de células medianas no hendidas, entre las que pueden intercalarse algunos histiocitos con restos celulares en su interior (imagen en «cielo estrellado») (fig. 211-9) tal y como se describe en el capítulo 205, Biología y clasificación de las neoplasias hematológicas. El tumor tiene un alto índice proliferativo, con muchas figuras mitóticas. Son células de fenotipo B, con expresión de IgM en la superficie y restricción de cadenas ligeras, así como CD19, CD20 y CD22 positivo. Las células son negativas para CD5, CD23 y TdT, así como característicamente también para BCL-2. La expresión de CD10 y BCL-6 sugiere un origen centrogerminal de las células tumorales. El índice proliferativo es muy elevado (Ki-67, 100%). Aunque aparentemente es fácil distinguir entre LB y LDCGB, en la clasificación de la OMS se describe el «linfoma B de alto grado» con o sin doble *hit* que comparte características con ambos.

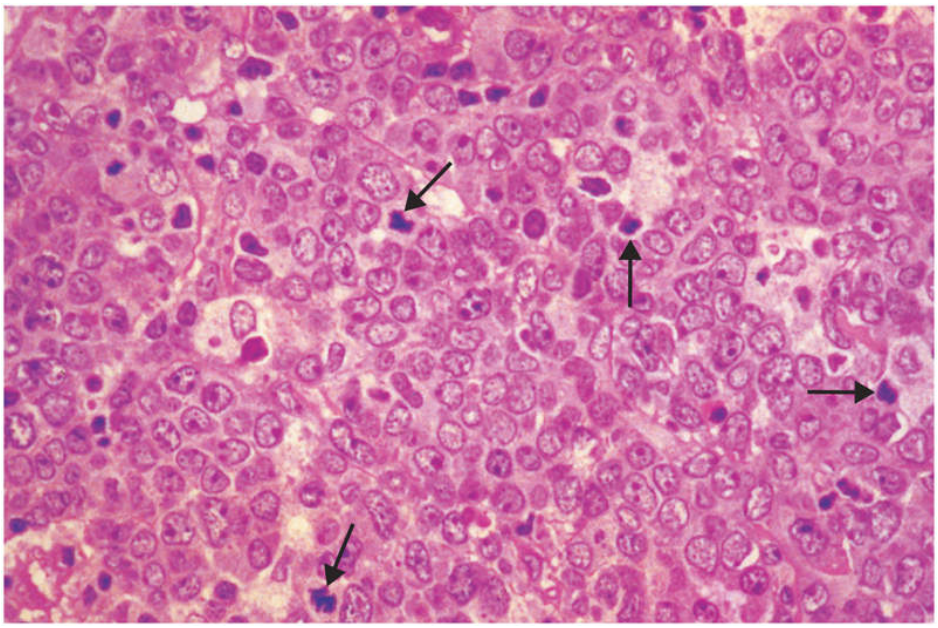


FIGURA 211-9 Linfoma de Burkitt. Linfoma difuso con imagen en cielo estrellado correspondiente a histiocitos que fagocitan cuerpos apoptóticos *(flechas)*. (Hematoxilina-eosina, ×250.)

Cuadro clínico

En el LB endémico la mandíbula y la órbita son los sitios de presentación en el 50% de los casos. En el esporádico, los tumores de mandíbula son menos frecuentes. Muchos casos presentan masas voluminosas abdominales, en especial en la región ileocecal. La infiltración de los ovarios, los riñones y las mamas se presenta con frecuencia similar a como lo hace en el LB endémico. En las formas asociadas a inmunodeficiencia es frecuente la localización ganglionar, así como de la médula ósea. Todos los pacientes con LB, sea cual sea el tipo, tienen alto riesgo de infiltración del SNC. El síndrome de lisis tumoral, espontáneo o al iniciar el tratamiento, es característico del LB y es imprescindible tenerlo muy en cuenta a la hora de iniciar el tratamiento.

Estudio de extensión

El sistema de clasificación por estadios más empleado es el diseñado por el Hospital St. Jude (Murphy), que es una modificación adaptada al LB del sistema de Ann Arbor. Se deben efectuar un aspirado y una biopsia de médula ósea, un estudio del LCR, una TC o ecografía abdominal. La PET

resulta asimismo útil en el LB, ya que muestra captaciones muy intensas del radiotrazador. Los estadios avanzados (III y IV) representan el 70% de los pacientes en el momento del diagnóstico.

Tratamiento

El tratamiento primario es la inmunoquimioterapia, con la que el 80%-90% de los niños y adolescentes se pueden curar. Las cifras son algo peores en los adultos, pero con las terapias intensivas la probabilidad de curación es asimismo elevada. El tratamiento se debe iniciar de inmediato, ya que la progresión tumoral es tremendamente rápida. El tratamiento más común consiste en combinaciones intensivas de poliquimioterapia de corta duración asociadas a rituximab: por ejemplo, dosis intensivas de agentes alquilantes (ciclofosfamida que puede alternarse con ifosfamida) en combinación con otros agentes activos (especialmente metotrexato, vincristina, antraciclínicos, etopósido y ARA-C) en forma de bloques, durante 4 meses. Los regímenes CODOX-M/IVAC, CALGB o Burkimab son los más populares. También se pueden utilizar quimioterapias de leucemia aguda linfoblástica (p. ej., Hyper-CVAD) o poliquimioterapias infusionales como DA-R-EPOCH. Como en otros linfomas B, la adición de rituximab a la quimioterapia ha mejorado los resultados del tratamiento. Es importante realizar sistemáticamente profilaxis de la afección del sistema nervioso central por la enfermedad. Dados los excelentes resultados actuales, el trasplante autogénico no está indicado en primera RC. Pacientes antes considerados de mal pronóstico, como los de edad superior a 15 años, LDH elevada o compromiso de la médula ósea o del SNC, han incrementado la supervivencia al 70%-80% a 4 años. Las recaídas ocurren habitualmente antes de 6 meses y su pronóstico es muy malo, con un 10%-20% de supervivencia a 5 años. Los pacientes sensibles a la quimioterapia de rescate deben tratarse con altas dosis de quimioterapia ablativa y rescate con trasplante autogénico de células progenitoras hematopoyéticas, con lo que se logra una supervivencia libre de enfermedad superior al 50%. En estos casos hay que valorar la posibilidad de realizar un TPH alogénico. Los pacientes primariamente refractarios al tratamiento o en recaída no quimiosensible tienen muy mal pronóstico. En ellos el trasplante tampoco es eficaz y está por definir el papel de la terapia CART.

Los pacientes con LB endémico que viven en África ecuatorial tienen pocas posibilidades de acceder a tratamientos modernos. En estos casos, con el empleo de uno o más ciclos de ciclofosfamida exclusivamente se logran interesantes resultados de entre un 30% y un 60% de supervivencia dependiendo de la extensión de la enfermedad.

Linfomas no hodgkinianos de línea T y NK

Linfoma linfoblástico

El linfoma linfoblástico resulta indistinguible desde el punto de vista biológico de la leucemia aguda linfoblástica, aunque con la particularidad de presentar masas tumorales, en ausencia de infiltración medular o expresión en la sangre periférica. Así pues, tanto desde el punto de vista clínico como desde el punto de vista pronóstico y terapéutico, hay que referirse al capítulo de las leucemias agudas (v. cap. 209, Leucemias agudas).

Linfomas T periféricos

Se engloban bajo el término de *linfomas de células T periféricas* las neoplasias linfoides que derivan de células T postímicas o *periféricas*, en contraposición a los linfomas que proceden de células T germinales que todavía no han madurado en el timo. Estos tumores suponen alrededor de un 10% del total de los linfomas. Expresan marcadores T (CD2, CD3, CD4, CD5, CD7 y CD8), si bien lo hacen sin un patrón bien definido. Con frecuencia, pero no de manera constante, presentan reordenamiento del gen del receptor T. Aunque se trata de entidades muy heterogéneas, con frecuencia se engloban en un solo grupo caracterizado por un curso clínico agresivo. Los intentos de diferenciar morfológicamente estos linfomas han tropezado siempre con una escasa reproducibilidad. Por otro lado, en la mayoría de los linfomas T o NK no se conocen las alteraciones genéticas u otros marcadores que permitan su exacta definición nosológica. Los linfomas cutáneos T, aunque de origen T periférico, deben separarse del resto, dado su origen cutáneo y el curso clínico generalmente indolente. El linfoma anaplásico de células grandes ALK-positivo requiere, asimismo, una consideración diferenciada, ya que, aunque agresivo, responde bien a la quimioterapia y puede curarse en una elevada proporción de casos.

Desde un punto de vista clínico, los linfomas T periféricos suelen presentarse en estadio avanzado, con frecuente afección extraganglionar. Los pacientes suelen tener mal estado general y sintomatología B. En ocasiones, la aparición clínicamente aparente del linfoma viene precedida por una historia previa, de meses o semanas, consistente en fiebre de origen no filiado o alteraciones hematológicas tales como pancitopenia más o menos pronunciada. La respuesta al tratamiento es globalmente mala, de manera que menos de la mitad de los pacientes alcanza una RC. El linfoma suele progresar en poco tiempo y el pronóstico es muy desfavorable, con una supervivencia mediana por debajo de los 3 años. Ello motiva que estos pacientes, en especial los jóvenes, sean candidatos para tratamientos experimentales que pueden incluir el TPH auto- o alogénico, así como todas las nuevas modalidades terapéuticas (inmunoterapia y moléculas pequeñas con acción específica).

Linfoma T periférico «no especificado»

Constituye la forma más frecuente de linfoma T periférico. En realidad, se trata de un grupo muy heterogéneo desde el punto de vista morfológico, inmunofenotípico y probablemente molecular. Las características clínicas corresponden a las descritas anteriormente. Para definir el pronóstico de los pacientes, globalmente desfavorable, se puede utilizar el IPI, aunque existen índices pronósticos específicos para los linfomas T. El tratamiento se ha basado tradicionalmente en la quimioterapia de tipo CHOP, aunque se cuestiona el papel de las antraciclinas en estos linfomas. Dado el mal pronóstico de estos enfermos, está plenamente justificado incluir a los pacientes jóvenes en ensayos clínicos con nuevos fármacos, así como en tratamientos intensivos como el TPH autogénico o alogénico. Las formas CD30+ pueden beneficiarse del uso de brentuximab-vedotín en alguna fase de la enfermedad.

Linfoma angioinmunoblástico

Aparece en pacientes adultos que, con frecuencia, presentan sintomatología general con fiebre y sudoración, adenopatías generalizadas, erupción cutánea y fenómenos autoinmunes. Es característica, pero no constante, la existencia de hipergammaglobulinemia policlonal. El tratamiento clásico

con glucocorticoides mejora la sintomatología, pero no cura la enfermedad y aumenta el riesgo de complicaciones infecciosas. El tratamiento debe ser, por tanto, quimioterapia. El pronóstico es globalmente desfavorable. Del mismo modo que en otros tipos de linfomas T, recientemente se han descrito resultados favorables con TPH autogénico o alogénico.

Linfoma extraganglionar T/NK de tipo nasal

Son linfomas de células citotóxicas, de origen T o NK. Aunque se denomine *nasal*, y esta región sea su localización más frecuente, puede ubicarse en otras áreas. Se trata de una enfermedad muy agresiva con muy mal pronóstico. La radioterapia tiene un papel importante en el tratamiento de las formas nasales localizadas. Actualmente se considera importante que la quimioterapia incluya L-asparaginasa, ya que las antraciclinas no juegan ningún papel en estos linfomas.

Linfoma T intestinal

Asienta en el intestino delgado y en la mitad de los casos aparece asociado a una enfermedad celíaca que puede haber pasado desapercibida hasta entonces. Sólo un tercio de los casos presenta afección extradigestiva a distancia, pese a lo cual la recaída es la norma, de manera que el pronóstico es desfavorable.

Linfoma anaplásico de células grandes ALK-positivo

Se trata de un linfoma T en el que, en la mayoría de los casos, las células expresan la proteína ALK *(anaplasic lymphoma kinase)*, lo que ocurre por una alteración en el cromosoma 2, habitualmente la t(2;5)(p23;35). A diferencia del resto de los linfomas T, predomina en personas de edad relativamente joven. La forma sistémica debe diferenciarse del linfoma anaplásico de células grandes primariamente cutáneo, de excelente pronóstico, y de linfomas B con rasgos anaplásicos. La respuesta terapéutica de la forma sistémica a los regímenes que habitualmente se utilizan en los linfomas de células grandes es buena. La respuesta completa se obtiene en el 70%-80% de los casos y se han descrito largas supervivencias en el 70% de los pacientes, por lo que no se justifica el TPH autogénico como tratamiento de primera línea. En el linfoma anaplásico

CD30+ ya se ha consolidado el papel del brentuximab-vedotín en los casos resistentes o en recaída, mientras que en primera línea los resultados de la combinación con quimioterapia son muy prometedores.

Linfoma anaplásico de células grandes ALK-negativo

Son formas poco frecuentes y en general más agresivas que los ALK-positivos. Se ha descrito una forma especial asociada a los implantes de mama, cuya agresividad varía según el grado de diseminación. Es fundamental la retirada de las prótesis, que puede ser curativa en las formas más localizadas.

Linfomas cutáneos

Los linfomas primariamente cutáneos son las formas extraganglionares más frecuentes (incidencia de 0,5-1 casos/100.000 habitantes y año). Constituyen un grupo heterogéneo de linfomas cuya primera manifestación clínica son las lesiones cutáneas específicas, en ausencia de linfoma sistémico en el momento del diagnóstico. Para la infiltración cutánea por linfomas de origen extracutáneo se reserva el nombre de *linfomas cutáneos secundarios.* La distribución histológica es muy heterogénea, ya que se incluyen diferentes subtipos de linfomas B y T. De todos modos, los linfomas cutáneos primarios más frecuentes son con mucho los de fenotipo T —por ese motivo, se incluyen en este apartado— y entre ellos existen dos entidades clínicas bien definidas: la micosis fungoide y el síndrome de Sézary. Se caracterizan por un infiltrado dérmico por linfocitos atípicos de pequeño y mediano tamaño de núcleo cerebriforme con tendencia al epidermotropismo, para formar los denominados *microabscesos de Darier-Pautrier;* en las fases tumorales se pierde el epidermotropismo y el infiltrado es más difuso y llega a ocupar toda la dermis. El fenotipo de las células corresponde a linfocitos T colaboradores maduros CD3+, CD4+, CD45RO+, CD7–, CD8− y CD30–.

La *micosis fungoide* es una enfermedad característica de la edad adulta y se manifiesta por lesiones cutáneas de larga evolución espontánea en años o décadas en tres fases clínicas: en placas, infiltrativa y tumoral. En las fases avanzadas puede existir afección extracutánea, principalmente ganglionar. La supervivencia global es prolongada y la primera causa de muerte son las infecciones. Si el proceso se halla limitado a la piel, las opciones terapéuticas son múltiples: fotoquimioterapia con PUVA, quimioterapia tópica con mostazas nitrogenadas o BCNU o radioterapia mediante haz de electrones. En las fases avanzadas o con enfermedad extracutánea se emplea quimioterapia sola o combinada con radioterapia. Otros tratamientos incluyen IFN-α, retinoides (bexaroteno) y, más recientemente, proteínas de fusión e interleucinas.

El *síndrome de Sézary* es una forma más agresiva de linfoma cutáneo T que se manifiesta por eritrodermia pruriginosa, adenopatías generalizadas y

presencia de células de Sézary en piel, ganglios linfáticos y sangre periférica, en esta última con cifras superiores a 1×10^9/L. Se ha descrito con detalle en el capítulo anterior (v. cap. 210, Síndromes linfoproliferativos crónicos de expresión leucémica).

Linfomas asociados a inmunodeficiencia

Linfomas en pacientes con infección por el HIV

Los linfomas constituyen, tras el sarcoma de Kaposi, la segunda neoplasia en frecuencia en los pacientes con infección por el HIV. La probabilidad de que un paciente con infección por HIV sufra un linfoma es 60-80 veces superior a la de un individuo con la inmunidad preservada. Desde la administración generalizada del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) se ha registrado una disminución radical de la incidencia de linfomas cerebrales primarios y en estudios recientes también de linfomas sistémicos. El HIV no parece tener un papel etiológico directo en la génesis de estos linfomas. Se cree que existen tres hechos que pueden explicar la aparición de los LNH: la infección por agentes transformantes, de los que los más importantes son el EBV y el virus herpes humano tipo 8 (HHV-8); la actividad inadecuada de los mecanismos de vigilancia antitumoral (activación de oncogenes, como *C-MYC*, *RAS* y *BCL-6*, e inactivación de genes supresores, como el *TP53*), y la proliferación continuada de linfocitos B debida a la expresión aumentada de ciertas citocinas.

En la era del TARGA, el cuadro clínico es cada vez más similar al observado en pacientes con inmunidad preservada, aunque todavía son más frecuentes la afección extraganglionar (50%-60%) y los síntomas B (70%-80%). La presentación en forma de linfoma primario del SNC es muy poco frecuente en pacientes con respuesta al TARGA. Las variedades de LNH sistémico que inciden con más frecuencia en los pacientes con infección por el HIV son, por este orden, el linfoma difuso de célula grande (40%-60%), el linfoma de Burkitt (30%-40%), el plasmablástico (1%-3%) y el primario de cavidades (1%-3%).

El valor pronóstico de los parámetros asociados a la infección por el HIV en la época del TARGA es cada vez menor y ha sido sustituido por factores propios del linfoma, como los incluidos en el Índice Pronóstico

Internacional (IPI) (v. tabla 211-3). La respuesta virológica o inmunológica al TARGA también comporta un mejor pronóstico. En algún estudio, la cifra baja de linfocitos CD4 en el momento del diagnóstico del LNH tiene aún un impacto pronóstico desfavorable.

Para los LDCGB se recomienda administrar, siempre que sea posible, las mismas pautas de quimioterapia que en los linfomas que afectan a la población no inmunodeprimida. En nuestro entorno la más empleada es R-CHOP, pese al riesgo de infecciones especialmente en pacientes con linfocitos CD4 inferiores a 50/μL. La profilaxis del SNC es muy recomendable. Resulta imprescindible iniciar y mantener el TARGA en lo posible evitando las interacciones farmacológicas para maximizar las posibilidades de éxito del tratamiento del linfoma. Se recomienda la administración de factores estimulantes de colonias granulocíticas (G-CSF) para asegurar al máximo una adecuada intensidad de dosis de quimioterapia. No debe olvidarse la profilaxis de ciertas infecciones oportunistas, como la toxoplasmosis o la neumonía por *Pneumocystis jiroveci*. La evolución de los pacientes cada vez se acerca más a la de la población no inmunodeprimida. El linfoma de Burkitt puede tratarse con las pautas empleadas en los otros linfomas o con las específicas para este tipo de linfoma (es lo ideal si se puede). Así, las pautas intensivas propias del linfoma de Burkitt proporcionan resultados similares a los obtenidos en la población no inmunodeprimida, especialmente si hay respuesta al TARGA.

En los casos de recaída se recomienda administrar las mismas pautas de rescate que en los linfomas agresivos de la población no inmunodeprimida. Si hay respuesta completa o parcial, se puede efectuar un TPH autogénico, siempre que se cumplan los siguientes requisitos: buen control de la infección por el HIV, buen estado general y ausencia de comorbilidad importante. La toxicidad y los resultados son similares a los observados en pacientes sin infección por el HIV.

Síndromes linfoproliferativos postrasplante

Los síndromes linfoproliferativos postrasplante son una de las complicaciones más graves de los pacientes receptores de un trasplante de órgano sólido o de un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos. Su incidencia global oscila entre el 1% y el 20% de los

trasplantados, según el tratamiento inmunodepresor, el tipo de trasplante (más frecuente en los trasplantes de corazón y pulmón, seguidos de los de corazón, médula ósea, hígado y riñón), la edad del paciente (más frecuente en jóvenes) y la primoinfección por el EBV. En el 80% de los pacientes con síndrome linfoproliferativo postrasplante el DNA del EBV se halla integrado en los linfocitos proliferantes. La inmunodepresión que pretende evitar el rechazo hace que los linfocitos T no controlen de forma adecuada la proliferación de los linfocitos B infectados por EBV, lo que aumenta la posibilidad de errores en el reordenamiento de determinados genes, la activación de oncogenes o la inactivación de genes supresores y, al final, la aparición del linfoma.

Los subtipos histológicos de los síndromes linfoproliferativos postrasplante se detallan en el capítulo 205. Aproximadamente la mitad de estos síndromes linfoproliferativos aparecen en el primer año del trasplante. Estos casos se asocian con mayor frecuencia a la presencia del EBV en los linfocitos y muchos de ellos son policlonales. Algunos de estos pacientes presentan un síndrome mononucleósico, con fiebre y adenopatías, mientras que otros presentan un cuadro de disfunción del órgano trasplantado por afección del injerto. En este segundo grupo de pacientes, la clínica es idéntica a la del rechazo, por lo que es importante el diagnóstico diferencial. Los casos de aparición tardía se presentan de forma similar a un linfoma clásico, aunque con mayor frecuencia tienen afección extraganglionar. El diagnóstico debe ser histológico, ya que la presentación clínica es inespecífica. Respecto al pronóstico, los índices pronósticos habituales son de escaso interés. El factor pronóstico de mayor valor es el estado funcional del paciente.

Cuando se sospecha un síndrome linfoproliferativo postrasplante, la primera medida a adoptar es la reducción de la inmunodepresión, por descontado, intentando no poner en peligro la viabilidad del injerto. Con esta medida desaparecen todas las lesiones en algunos casos. Las formas localizadas pueden erradicarse mediante resección quirúrgica o radioterapia. En el caso de los síndromes linfoproliferativos diseminados no está establecido cuál es el tratamiento de elección. La poliquimioterapia puede ser muy tóxica en estos pacientes, de manera que los resultados son malos. Con rituximab utilizado en monoterapia se consiguen un 60% de remisiones completas y una supervivencia del 50% a los 2 años. El tratamiento inicial

con rituximab, seguido de inmunoquimioterapia (p. ej., R-CHOP) en aquellos pacientes con insuficiente respuesta, es la pauta más utilizada. Por otro lado, se ha utilizado la infusión de linfocitos T citotóxicos alogénicos específicos contra el EBV en pacientes que habían fracasado con otros tratamientos, con resultados prometedores.

La identificación de los pacientes con alto riesgo de presentar un síndrome linfoproliferativo postrasplante a los que se pueda ofrecer un tratamiento profiláctico es el objetivo fundamental de las últimas investigaciones. Los pacientes con estos síndromes tienen más copias de DNA del EBV en plasma que los pacientes trasplantados sin síndrome linfoproliferativo postrasplante. El seguimiento del número de copias del EBV, junto con el estudio de la respuesta inmune de los linfocitos T citotóxicos contra el EBV, puede predecir el desarrollo del síndrome linfoproliferativo. En estos casos, el uso de rituximab de manera empírica resulta útil para prevenir la aparición clínica del linfoma.

Síndromes linfoproliferativos de malignidad incierta

Hiperplasia angiofolicular linfoide (enfermedad de Castleman)

Es un trastorno linfoproliferativo heterogéneo de etiología desconocida, excepto para los casos asociados a la infección por VHH-8, con tres principales formas clínicas de presentación con impacto pronóstico y terapéutico: Castleman unicéntrico, Castleman multicéntrico idiopático y Castleman asociado al VHH-8. Tienen en común unos hallazgos histopatológicos claves para el diagnóstico por la presencia de folículos linfoides con vasos en su interior. Existen tres variantes histológicas: hialinovascular, plasmocelular y mixta. En todas las formas existe un riesgo aumentado de presentar linfomas (20% de los casos) o plasmocitomas. La forma localizada (unicéntrica) predomina en jóvenes y cursa como un tumor solitario, habitualmente en mediastino o mesenterio, normalmente sin otra sintomatología asociada. Se cura definitivamente con la escisión quirúrgica del tumor. Las formas multicéntricas presentan linfadenopatías generalizadas y se asocian a síntomas sistémicos inflamatorios mediados por citocinas, principalmente la IL-6, con hepatoesplenomegalia, citopenias, edemas, fiebre, deterioro del estado general y disfunción orgánica. Se reconoce la forma multicéntrica asociada al VHH-8 que aparece típicamente en pacientes HIV-positivos con un sustrato histológico plasmablástico. El virus VHH-8 codifica un gen vírico homólogo a la IL-6, lo que explicaría su aumento en estos pacientes y su evolución a una forma de linfoma con características plasmablásticas, de muy mal pronóstico. Asimismo, se asocia a la aparición de sarcoma de Kaposi (13%). El tratamiento de las formas diseminadas asociadas al VHH-8 incluye glucocorticoides, rituximab y quimioterapia en función de la gravedad de las mismas. Los tratamientos antivirales no suelen ser necesarios en las formas asociadas al VHH-8. Dentro de las formas multicéntricas idiopáticas también se pueden diferenciar las asociadas al síndrome POEMS, siendo la

enfermedad de Castleman un criterio diagnóstico mayor del mismo, o las que debutan agudamente con un síndrome TRAFO (trombocitopenia, anasarca, mielofibrosis, disfunción renal y organomegalia). El tratamiento de elección en estos casos es el siltuximab, un anticuerpo anti-IL-6, pudiéndose asociar glucocorticoides o inmunoquimioterapia en función de la gravedad clínica.

Bibliografía especial

Fajgenbaum DC. Novel insights and therapeutic approach in idiopathic multicentric Castleman disease. Am Soc Clin Oncol Educ Book 2018;1:318-25.

Fajgenbaum DC, van Rhee F, Nabel CS. HHV-8-negative, idiopathic multicentric Castleman disease: novel insights into biology, pathogenesis, and therapy. Blood 2014;123:2924-33.

Enfermedades ganglionares no neoplásicas

Las causas más frecuentes que pueden confundirse con linfomas son las hiperplasias linfoides atípicas reactivas. En general se deben a infecciones, fármacos y causas inmunológicas poco frecuentes.

Infecciones víricas

La mayoría de estas linfadenitis se estudian en la sección XVII, Enfermedades infecciosas. Las infecciones son la principal causa de adenomegalias en pacientes menores de 30 años. Entre ellas es importante destacar las linfadenitis de origen vírico (EBV, CMV, rubéola, virus de hepatitis) que cursan con adenopatías de predominio cervical, en general simétricas y de predominio en la zona posterior del cuello, acompañadas de exantema morbiliforme y linfocitosis reactiva en sangre periférica. La presencia de adenopatías axilares e inguinales ayuda al diagnóstico diferencial con otras causas de faringitis.

Cerca del 75% de los pacientes con infección por el HIV presentan adenopatías generalizadas persistentes durante más de 3 meses de duración. Además, es frecuente la aparición de adenopatías indoloras en zona cervical y zona axilar a las 2 semanas de la primoinfección por el HIV, en coincidencia con la respuesta inmune específica para el HIV.

Infecciones bacterianas

Las infecciones bacterianas localizadas producen adenitis satélites en la zona de drenaje que suelen supurar. Las infecciones por micobacterias pueden presentarse como una única adenopatía (escrófula). La causa más frecuente es *M. tuberculosis*, mientras que las infecciones por micobacterias atípicas se observan en niños o en pacientes con infección por HIV. En general, las adenopatías son indoloras, crecen durante semanas o meses, se vuelven fluctuantes y afectan a la piel adyacente para darle un tono violáceo. La localización más frecuente es la cervical, aunque puede estar

afectado el mediastino o el mesenterio. La tuberculosis miliar se puede acompañar de adenopatías generalizadas.

La sífilis primaria produce adenopatías elásticas e indoloras en la zona inguinal. Por el contrario, en la lúes secundaria las adenopatías aparecen en la nuca y región epitroclear.

La enfermedad por arañazo de gato es una linfadenitis granulomatosa causada por *Bartonella henselae.* Esta enfermedad está causada por el arañazo de un gato o de espinas polucionadas por gatos. La lesión primaria es una pápula en la zona del arañazo que aparece a los 3-10 días. A las 2 semanas del arañazo aparece el signo guía, que es una adenopatía regional de gran tamaño acompañada de fiebre y mal estado general. La infección puede diseminarse y presentar afección hepatoesplénica, neurorretinitis, síndrome oculoglandular de Parinaud o manifestaciones neurológicas. El tratamiento consiste en la administración de azitromicina.

Enfermedades autoinmunes

La presencia de adenopatías aparece en aproximadamente el 50% de los pacientes con LES y otras enfermedades autoinmunes como artritis reumatoide. En general son blandas e indoloras y se localizan en las regiones cervical, axilar o inguinal. Suelen aparecer en el momento del diagnóstico o durante exacerbaciones de la enfermedad. Recientemente se han reconocido las enfermedades relacionadas con IgG4 que son trastornos inflamatorios crónicos que pueden cursar con adenopatías y se caracterizan en los tejidos por una infiltración por linfocitos y células plasmáticas secretoras de IgG4, además de fibrosis.

Adenopatías asociadas a fármacos

Algunos medicamentos, como alopurinol, PAS, sales de oro, penicilina, sulfamidas o captopril, pueden producir una enfermedad del suero caracterizada por fiebre, artralgias, erupción cutánea y adenopatías generalizadas. Esta reacción suele desaparecer con la retirada del fármaco. La difenilhidantoína produce adenopatías generalizadas sin síntomas acompañantes.

Enfermedad de Kikuchi-Fujimoto

La *linfadenitis necrosante histiocítica* de Kikuchi es una linfadenitis reactiva benigna de causa desconocida. Predomina en mujeres jóvenes de origen asiático y se presenta como un cuadro de fiebre acompañado de adenopatías cervicales dolorosas de moderado tamaño. En el estudio histológico se observa un amplio espectro de alteraciones que puede confundirse con un linfoma. En la enfermedad de Kikuchi los ANA son negativos, lo que permite diferenciarlos de un lupus eritematoso sistémico. La evolución es favorable, con resolución espontánea de los síntomas en menos de 6 meses. Los glucocorticoides o la hidroxicloroquina pueden ser útiles en los raros casos recidivantes. En estos casos conviene repetir los ANA para excluir de nuevo el lupus.

Enfermedad de Kawasaki

El llamado *síndrome mucocutáneo con adenopatías* es una enfermedad poco frecuente, pero representa una de las principales causas de vasculitis en la infancia. Es más frecuente en varones jóvenes (menos de 5 años) de origen asiático y su etiología es desconocida. Este síndrome se asocia a un conjunto de síntomas que duran 12 días sin tratamiento y que consisten en fiebre, adenopatías cervicales, conjuntivitis, mucositis, *rash* y alteraciones cardíacas. Dichas complicaciones pueden ser causa de mortalidad (3% de los casos) y se deben al desarrollo de aneurismas en las arterias coronarias, miocardiopatía, fallo cardíaco o arritmias. El tratamiento se basa en la administración de altas dosis de Ig (2 g/kg de peso en una única administración de 12 h) junto con AAS (80-100 mg/kg de peso y día, máximo 4 g, divididos en cuatro dosis).

Seudotumor inflamatorio de los ganglios linfáticos

Es una rara entidad de carácter no maligno que se ha relacionado con diversos agentes infecciosos. Histológicamente, se caracteriza por proliferación de fibroblastos y células inflamatorias crónicas como histiocitos y células plasmáticas que afecta al tejido conectivo ganglionar y

eventualmente al tejido linfoide. Aparece en adultos jóvenes y se acompaña de fiebre, sudoración profusa, afección del estado general y presencia de adenopatías, a veces de considerable tamaño hasta formar mazacotes en territorio pulmonar, hígado, tracto gastrointestinal u órbita. Su etiología es desconocida y puede corresponder a una reacción exagerada a una infección o una lesión inmunológica. Aparecen anemia, aumento de VSG e hipergammaglobulinemia. El diagnóstico se establece mediante biopsia de la adenopatía. Aunque suele resolverse espontáneamente, el tratamiento con glucocorticoides es efectivo.

Centros germinales progresivamente transformados

Es una entidad poco frecuente que afecta a niños o a varones jóvenes en la segunda y tercera década de la vida y que se caracteriza clínicamente por la aparición recurrente y en la misma localización de adenopatías, en general en la zona de cabeza y cuello. Histológicamente, aparecen nódulos de tres a cinco veces el tamaño de un folículo linfoide reactivo compuestos por linfocitos B de la zona del manto que en ocasiones irrumpen y reemplazan el centro germinal. Si bien no se considera una lesión premaligna, en un 20% de los casos esta condición se ha asociado a la variedad de predominio linfocítico nodular de linfoma de Hodgkin. Podría asociarse a inflamaciones crónicas o anomalías autoinmunes.

Histiocitosis sinusal con linfadenopatía masiva (enfermedad de Rosai-Dorfman)

La descripción de esta enfermedad se lleva a cabo en el capítulo 213, Enfermedades del sistema mononuclear fagocítico.

212

Gammapatías monoclonales

J. Bladé Creixenti

J.F. San Miguel Izquierdo

Introducción

Las gammapatías monoclonales (GM) constituyen un grupo de trastornos caracterizados por la proliferación clonal de células plasmáticas que producen una proteína homogénea de carácter monoclonal (componente M). El componente M se manifiesta en forma de una banda densa, estrecha y homogénea en el proteinograma electroforético (fig. 212-1). Por el contrario, las hipergammaglobulinemias policlonales dan lugar a una banda difusa, heterogénea y ancha en la zona de las gammaglobulinas (v. fig. 212-1). Para identificar el tipo de proteína monoclonal debe efectuarse una inmunofijación sérica. La cuantificación de las distintas Ig por nefelometría también resulta de interés en la valoración de las GM. En todo paciente afecto de una de estas enfermedades se debe determinar la proteinuria de 24 h y efectuar un uroproteinograma e inmunofijación de una muestra de orina.

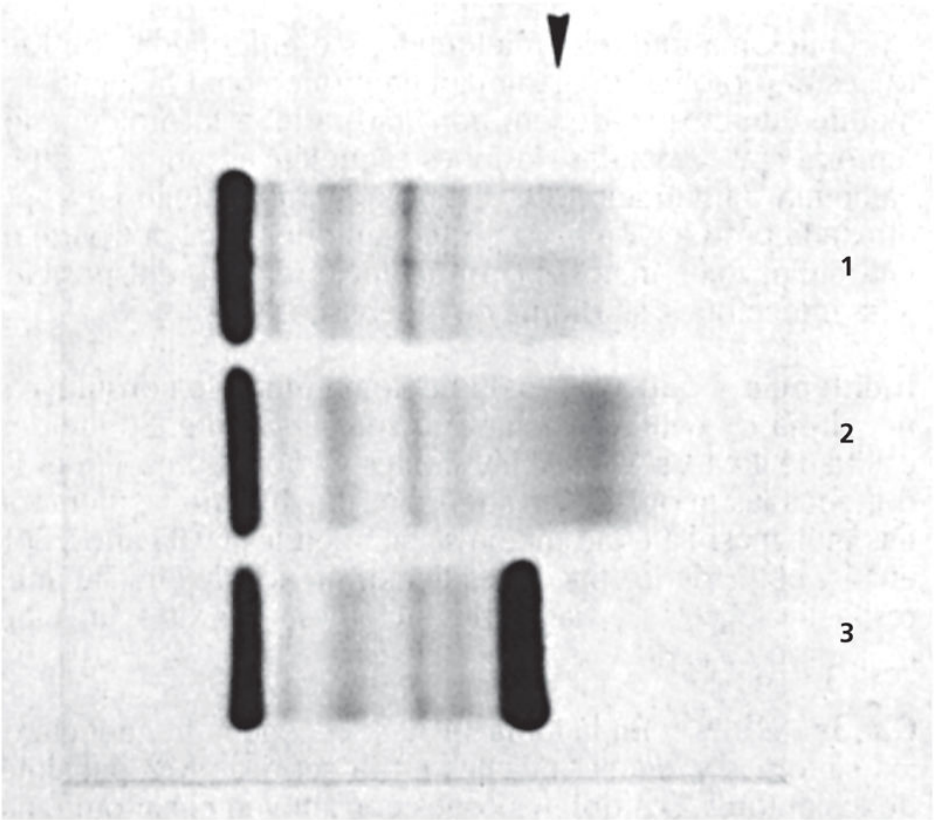


FIGURA 212-1 Electroforesis sérica. *1,* electroforesis normal; *2,* banda ancha y heterogénea en la zona de gammaglobulinas, correspondiente a una hipergammaglobulinemia policlonal; *3,* banda estrecha y homogénea (monoclonal) en la zona de las gammaglobulinas en un caso de mieloma múltiple. La *punta de flecha* señala la zona de las gammaglobulinas.

Dentro del término *GM* se engloban las denominadas *gammapatías monoclonales de significado incierto* (GMSI), que, en el momento del diagnóstico, no se asocian a una proliferación maligna. En el resto de los casos, la presencia del componente M traduce la existencia de una neoplasia linfoide B (GM malignas, de las que la más frecuente es el mieloma múltiple [MM]). En el cuadro 212-1 se expone la clasificación de las GM.

Cuadro 212-1 Clasificación de las gammapatías monoclonales

Gammapatías monoclonales malignas

Mieloma múltiple (IgG, IgA, IgD, IgE y cadenas ligeras)

Formas especiales de MM (mieloma quiescente, leucemia de células plasmáticas, mieloma no secretor, mieloma osteosclerótico, mieloma en pacientes jóvenes)
Plasmocitoma óseo solitario
Plasmocitoma extramedular
Macroglobulinemia de Waldenström
Enfermedades de las cadenas pesadas (γ, α, μ, δ)
Amiloidosis (primaria o asociada a mieloma)

Gammapatías monoclonales de significado incierto

Gammapatía monoclonal idiopática (IgG, IgA, IgM y rara vez cadenas ligeras)
Gammapatías monoclonales transitorias (infecciones, trasplante de progenitores hematopoyéticos, trasplante renal)

MM: mieloma múltiple.

La etiopatogenia no está bien establecida. Las radiaciones ionizantes pueden desempeñar un papel etiológico en algunos casos. En trabajos recientes no se ha encontrado una frecuencia mayor de enfermedades crónicas en los individuos con mieloma que en la población general de igual edad y sexo. Por otro lado, hasta el 30% de los pacientes a los que se ha efectuado un trasplante renal y que reciben tratamiento inmunodepresor presentan GM transitorias, cuya frecuencia aumenta con la edad. La aparición de estas GM transitorias también se observa hasta en el 50% de los pacientes en los que se ha realizado un TPH. Estos hechos apoyan la hipótesis actual según la cual las GM son consecuencia de un trastorno de la regulación del sistema inmune relacionado con la edad. Hay estudios que sugieren que oncogenes como *C-MYC*, *RAS* y, posiblemente, genes supresores como *RB*, *P53* o *P16* pueden estar implicados en la patogenia del MM. Por otra parte, hoy en día se considera clave la interacción entre la célula mielomatosa y el microambiente medular. Esta interacción favorece mecanismos de supervivencia y expansión celular, angiogénesis y resistencia a fármacos.

Mieloma múltiple

Concepto

El MM, mielomatosis o enfermedad de Kahler, es el prototipo de gammapatía monoclonal maligna. Las manifestaciones se deben a la proliferación tumoral plasmocelular (lesiones esqueléticas, anemia, infiltración de diversos órganos y tejidos), a la producción de la proteína monoclonal por parte de las células mielomatosas (insuficiencia renal, predisposición a las infecciones, síndrome de hiperviscosidad) y a la producción de citocinas por las propias células plasmáticas o por células de estroma (lesiones óseas, hipercalcemia).

El MM constituye la neoplasia de células plasmáticas más frecuente. Su incidencia es de 4 casos/100.000 habitantes y año. Representa el 1% de todas las neoplasias y el 15% de las hemopatías malignas. La edad mediana se sitúa en los 65-70 años. Sólo el 15% y el 2% de los pacientes tienen menos de 50 y 40 años, respectivamente. No existe un claro predominio sexual.

Cuadro clínico

En la tabla 212-1 se recoge la frecuencia de los síntomas y signos iniciales en la serie de 914 pacientes incluidos en dos ensayos terapéuticos consecutivos del grupo cooperativo español PETHEMA (Programa Español de Tratamiento en Hematología). Los dolores óseos constituyen el síntoma más frecuente. El dolor se localiza preferentemente en la columna vertebral y en la parrilla costal y presenta características mecánicas. La anemia también es una manifestación clínica frecuente. Puede existir afección del estado general, con astenia y pérdida de peso. La fiebre debida a la propia enfermedad es excepcional. En muchos casos, la primera manifestación del MM la constituyen infecciones de repetición, entre las que destaca la neumonía neumocócica. Otras veces, la enfermedad se manifiesta con insuficiencia renal o con sintomatología secundaria a hipercalcemia (náuseas, vómitos, poliuria, polidipsia, estreñimiento, cefaleas, somnolencia, irritabilidad e incluso coma). La diátesis hemorrágica, en

forma de epistaxis, hematuria o equimosis, es rara. En ocasiones, el motivo de consulta es la palpación de una tumoración sobre el cráneo, las clavículas, la parrilla costal o el esternón. En algún caso, la compresión de la médula espinal constituye la primera manifestación. También existen casos asintomáticos (mieloma quiescente o *smoldering myeloma*) en los que el hallazgo de una VSG aumentada acelerada o de un componente M conduce al diagnóstico de mieloma. En alrededor del 5% de los casos existe una amiloidosis asociada, que se puede manifestar por insuficiencia cardíaca congestiva, síndrome nefrótico, neuropatía periférica, afección hepática o síndrome del túnel carpiano.

Tabla 212-1

Datos clínicos iniciales en la serie de 914 casos del grupo cooperativo PETHEMA

	CASOS	
Hallazgos	**N.°**	**%**
Dolores óseos	694	76
Síndrome anémico	186	20
Pérdida de peso	196	21
Infección	123	13
Diátesis hemorrágica	43	5
Hepatomegalia	76	8
Esplenomegalia	20	2
Plasmocitomas extramedulares	87	10

El dato exploratorio más característico es el dolor óseo al presionar las regiones afectas. La palidez cutáneo-mucosa se halla en relación con el grado de anemia. La hepatomegalia y la esplenomegalia son infrecuentes. La exploración neurológica puede poner de manifiesto una paraparesia espástica o un cuadro radicular, principalmente en forma de ciatalgia. Si existe amiloidosis asociada, pueden encontrarse macroglosia, síndrome del túnel carpiano o neuropatía periférica. Los plasmocitomas extraóseos se observan en el 15% de los casos.

Afección esquelética

El 80% de los pacientes con MM tiene alteraciones radiológicas en forma de osteoporosis, osteólisis o fracturas patológicas en el momento del diagnóstico. En el 70% de los casos hay lesiones osteolíticas. Las regiones que con mayor frecuencia se afectan son el cráneo, la columna vertebral, las costillas, el esternón, la pelvis y los huesos largos proximales (fig. 212-2). Las lesiones típicas son puramente osteolíticas (fig. 212-3). La afección de la caja torácica también es muy frecuente (fracturas costales, osteólisis, costillas insufladas o masas tumorales que, a partir de la superficie interna de una costilla, simulan una tumoración pulmonar o pleural). En la columna vertebral suele existir una osteoporosis intensa, que origina vértebras en forma de «cuña». Los hundimientos vertebrales son a menudo múltiples y pueden afectar a vértebras distantes entre sí, lo que puede provocar disminución de la talla del paciente. Sólo en el 1%-2% de los casos se registran lesiones osteoscleróticas. El diagnóstico diferencial se debe establecer con las metástasis. La TC de baja dosis está sustituyendo a la radiología ósea convencional en el estudio de la afección esquelética. La RM resulta útil en la evaluación de compresión medular por plasmocitomas. La exploración con PET/TC es de gran utilidad para demostrar afección extramedular. En la patogenia de las lesiones óseas intervienen una serie de citocinas (IL-6, TNF-α, MIP-1 y RANKL) que favorecen la activación de los osteoclastos y la subsiguiente reabsorción ósea.

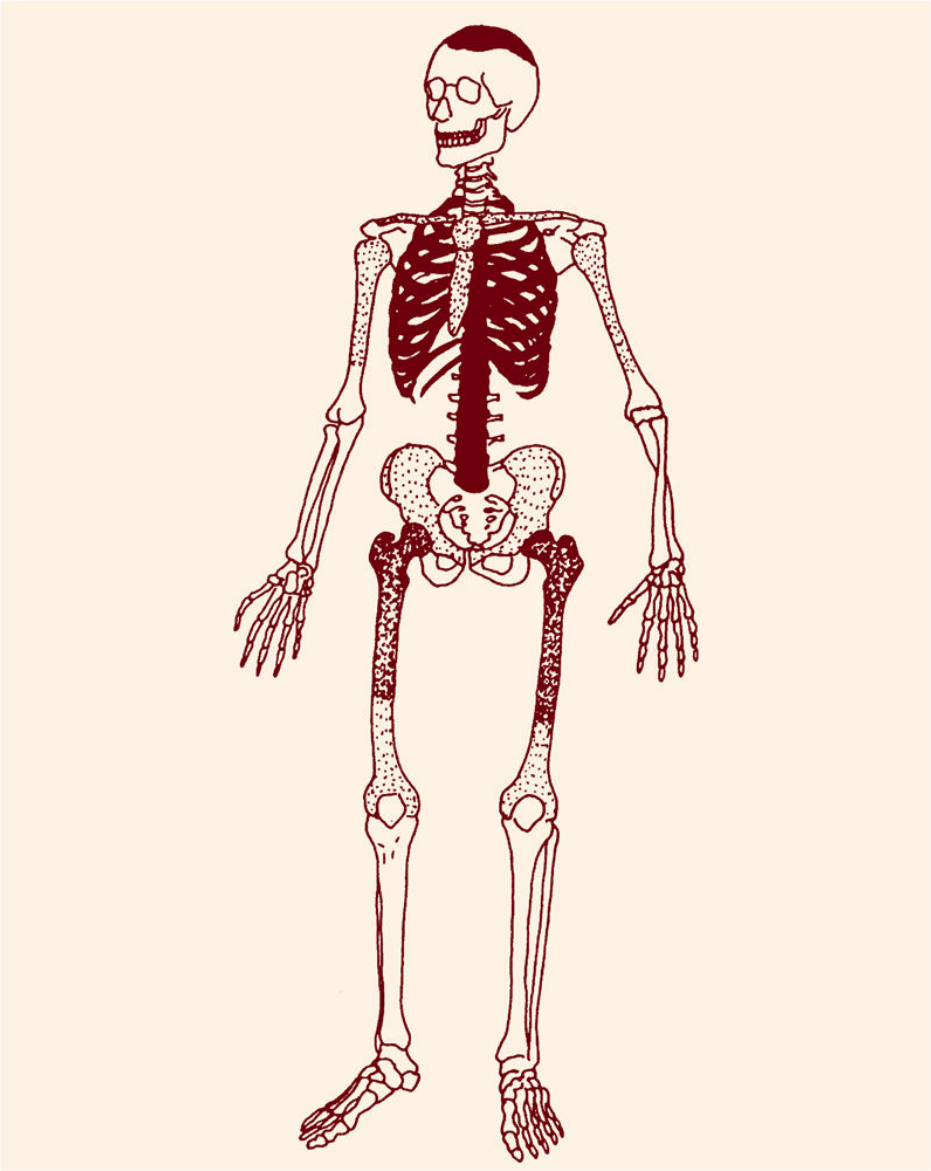


FIGURA 212-2 Zonas esqueléticas de distribución preferente del mieloma *(en color intenso)* y menos frecuentes *(punteado)*.

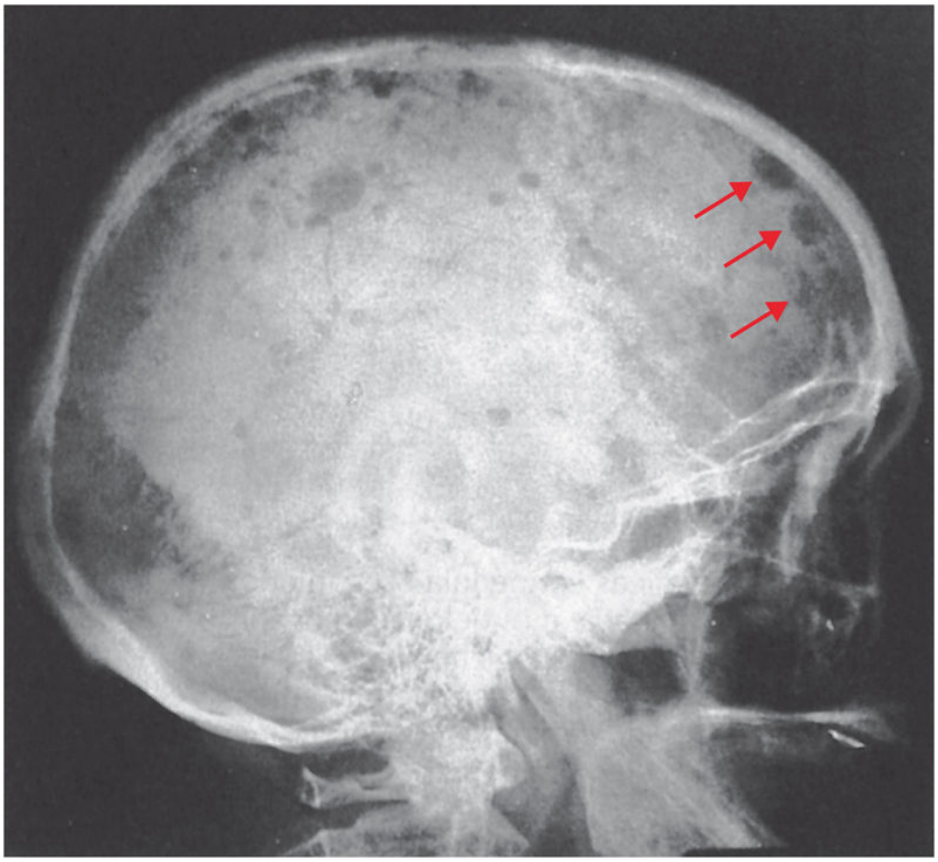


FIGURA 212-3 Radiografía lateral de cráneo con múltiples focos osteolíticos *(flechas)* en un caso de mieloma múltiple.

Afección renal

Una cuarta parte de los pacientes con MM tiene insuficiencia renal en el momento del diagnóstico. En su mayoría presentan proteinuria de cadenas ligeras, que precipitan en los túbulos renales, para dar lugar al denominado *riñón del mieloma.* Se han descrito casos de acidosis tubular renal y síndrome de Fanconi del adulto, ocasionados por trastornos tubulares específicos relacionados con la excreción de cadenas ligeras. Los glomérulos están preservados, excepto en dos situaciones: cuando existe amiloidosis y en la denominada *enfermedad por depósito de las inmunoglobulinas.* En ambos casos suele existir una proteinuria de tipo glomerular y con valores de síndrome nefrótico, a diferencia del patrón tubular, que se observa en el típico riñón del mieloma. La hipercalcemia es el factor desencadenante de la insuficiencia renal en el 50% de los casos. La práctica de una urografía i.v., los procesos infecciosos (neumonías,

infecciones urinarias, gastroenteritis), así como las intervenciones quirúrgicas, pueden provocar una deshidratación y ser desencadenantes de una insuficiencia renal aguda. Cuando la insuficiencia renal es moderada (creatinina de 2-4 mg/dL [177-354 mmol/L]) o se debe a hipercalcemia, es reversible en alrededor de la mitad de los casos. Por el contrario, la insuficiencia renal grave (creatinina igual o superior a 4 mg/dL [354 mmol/L]) casi siempre es irreversible y tiene un pronóstico letal a corto plazo. Un 5% de los enfermos con MM requiere tratamiento sustitutivo con diálisis. Con los tratamientos actuales la reversibilidad de la insuficiencia renal y el pronóstico han mejorado.

Afección neurológica

La compresión medular o de las raíces nerviosas es la complicación neurológica más frecuente del MM. La radiculopatía es la complicación más habitual y suele ser de localización lumbosacra. El dolor radicular es consecuencia de la compresión nerviosa por afección mielomatosa o por aplastamiento vertebral. La compresión de la médula espinal o de la cola de caballo por un plasmocitoma extradural se da en el 5%-10% de los casos y puede ocasionar una paraplejía irreversible si no se efectúa un tratamiento inmediato. Otras complicaciones neurológicas raras del MM son la polineuropatía sensitivomotora, la afección intradural y la mielomatosis meníngea. La hipercalcemia puede ocasionar encefalopatía con cefalea, somnolencia, convulsiones e incluso coma, y requiere un tratamiento de urgencia.

Infecciones

Las infecciones bacterianas constituyen la principal causa de morbimortalidad en los pacientes con MM. Las más frecuentes son las pulmonares y las urinarias. El neumococo es el agente etiológico más común de las infecciones pulmonares, mientras que los bacilos gramnegativos lo son de las urinarias. Algunos pacientes padecen neumonías neumocócicas de forma recurrente. Alrededor del 10% de los enfermos presenta herpes zóster. De hecho, cuando se administra tratamiento con bortezomib, se debe efectuar siempre profilaxis con aciclovir. El aumento de la predisposición a las infecciones es

multifactorial. Probablemente, la disminución de las Ig policlonales es el factor más importante en las infecciones por neumococo. La adición de otros factores, como hospitalización, inmovilización, administración de quimioterapia e insuficiencia renal, facilita las infecciones por gérmenes gramnegativos.

Datos de laboratorio

Parámetros hematimétricos y de médula ósea

En el 90% de los pacientes la VSG está muy elevada. Sin embargo, en el 10%-15% de los casos (MM de cadenas ligeras con escaso componente M) la VSG es inferior a 25 mm en la primera hora. El 60%-70% de los pacientes presenta anemia por infiltración medular. El recuento de leucocitos suele ser normal. En el 10% de los pacientes existe trombocitopenia. La detección de células plasmáticas en la sangre periférica por morfología es poco frecuente (< 5% de los casos); por el contrario, si se utilizan técnicas de alta sensibilidad (citometría de flujo y PCR), en la mayoría de los enfermos con MM (70%-90%) se detectan células plasmáticas circulantes. En la extensión de sangre periférica es típico que los hematíes se agrupen para formar pilas de monedas *(rouleaux)*. El síndrome clínico de hiperviscosidad es muy raro en el MM. En la tabla 212-2 se resume la frecuencia de las principales alteraciones analíticas de la casuística de los autores.

Tabla 212-2

Principales parámetros hematológicos y bioquímicos de la serie de 914 pacientes del grupo cooperativo PETHEMA

Parámetro	Número de casos	Media	Valor límite (%)
Hemoglobina (g/L)	913	100	< 90 (37)
Leucocitos ($\times 10^9$/L)	910	6,6	< 4 (13)
Plaquetas ($\times 10^9$/L)	910	218	< 100 (7)
Células plasmáticas de médula ósea (%)	892	48	> 40 (56)
Creatinina (mg/dL)	906	1,9	> 2 (23)
Calcio (mg/dL)	895	10	> 11,5 (14)

En el aspirado de médula ósea por definición debe haber una infiltración por células plasmáticas superior al 10%. Aunque existen casos de MM bien demostrado que cursan con una plasmocitosis medular muy discreta (5%-10%), en esos casos se requiere hacer biopsia ósea para excluir infiltración parcheada o un mieloma con afectación fundamentalmente extramedular. Siempre en esas situaciones hay que excluir un error diagnóstico. En los casos de MM la morfología de las células plasmáticas es muy heterogénea, desde células plasmáticas maduras (pequeño tamaño, núcleo excéntrico, con cromatina en rueda de carro) hasta plasmoblastos (núcleo central con cromatina laxa y nucléolos), junto con células plasmáticas de gran tamaño con asincronismo madurativo núcleo/citoplasmático, multinuclearidad y citoplasma flameado. A veces muestran grandes inclusiones proteicas redondeadas en su citoplasma *(cuerpos de Russell)* o agregados de esférulas de aspecto vacío (células en forma de mórula o *células de Mott*). El microscopio electrónico pone de manifiesto un retículo endoplásmico muy desarrollado, característico de las células que sintetizan proteínas. La actividad proliferativa de las células plasmáticas (*labelling index* [LI]) es un parámetro pronóstico importante que se puede evaluar por inmunohistoquímica con AcMo frente a bromodesoxiuridina o mediante citometría de flujo que emplea yoduro de propidio. No obstante, su interés clínico ha decaído en los últimos años.

Inmunofenotipo

La célula plasmática representa el último estadio de diferenciación linfoide B caracterizado por la pérdida de expresión de inmunoglobulinas de superficie y su internalización en el citoplasma. Los marcadores más característicos de célula plasmática son la expresión intensa del antígeno CD38 y la reactividad con CD138. A pesar de su origen linfoide B, las células plasmáticas mielomatosas suelen carecer de antígenos pan-B, especialmente CD19, a diferencia de las células plasmáticas normales, que son mayoritariamente CD19 positivas. Otros antígenos que suelen perderse durante la transformación mielomatosa de células plasmáticas normales son el marcador panleucocitario CD45 y los antígenos de activación y memoria linfocitaria CD81 y CD27, respectivamente. Otro marcador interesante es CD56 (tradicionalmente asociado a células NK), que está presente en una

elevada proporción de células mielomatosas y es negativo en la gran mayoría de los plasmocitos normales. CD117 o *c-kit*, un receptor de factores de crecimiento presente en mastocitos y células madre hematopoyéticas se encuentra presente en los plasmocitos aberrantes de aproximadamente el 25% de los pacientes con mieloma múltiple, estando ausente en las CP normales. Además, la expresión clonotípica de las cadenas ligeras κ o λ, en las células fenotípicamente aberrantes contribuye a confirmar la clonalidad de las mismas. El perfil de aberraciones antigénicas de la célula plasmática mielomatosa, frente a la normal, tiene gran importancia para la detección de enfermedad mínima residual.

Parámetros electroforéticos

El proteinograma sérico revela una banda homogénea en el 85% de los casos. En el 15% restante la electroforesis sérica es normal o tiene sólo una pequeña banda (mielomas de cadenas ligeras —Bence-Jones puro—, algunos casos de mielomas IgG con escaso componente M y los raros casos de mieloma IgD y no secretor). En los mielomas tipo IgG, el componente M suele migrar hacia la zona de las gammaglobulinas para dar lugar a una banda estrecha, mientras que en los IgA lo hace hacia la zona de las β-globulinas para formar una banda más ancha. La *proteinuria de Bence-Jones* constituye un hecho muy característico, que se encuentra en la mitad de los casos de mieloma IgG o IgA. Esta situación no debe confundirse con el llamado *mieloma de Bence-Jones*, en el que sólo se producen cadenas ligeras. El estudio cualitativo de las Ig mediante inmunofijación resulta imprescindible para identificar la clase que se produce en exceso y para confirmar su carácter monoclonal. El estudio cuantitativo o dosificación de las distintas Ig se efectúa habitualmente por nefelometría. Además del aumento de la Ig monoclonal, en el 75% de los casos de MM existe una disminución de las Ig policlonales normales. La distribución del MM según el tipo de Ig es la siguiente (tabla 212-3): IgG (50%-60%), IgA (20%-30%), cadenas ligeras —Bence-Jones puro— (10%-20%), IgD (2%), no secretor (1%-2%); los tipos IgM e IgE son excepcionales. La relación de cadenas ligeras κ:λ suele ser 2:1.

Tabla 212-3

Distribución según el tipo de cadenas pesadas y ligeras en la serie de 914 pacientes del grupo cooperativo PETHEMA

Tipo	Número de casos	Proporción (%)	Proporción (κ:λ)
IgG	488	53,4	62:38
IgA	257	28,1	62:38
Bence-Jones	136	14,8	43:57
Otros*	33	3,7	—

* IgD: no secretor; IgM: biclonal.

La determinación de cadenas ligeras libres es imprescindible en los mielomas oligosecretores y en el seguimiento de la enfermedad.

Parámetros bioquímicos y citocinas

Una cuarta parte de los pacientes presentan IR en el momento del diagnóstico y el 20% hipercalcemia. La β_2-microglobulina constituye un parámetro pronóstico de gran interés, ya que refleja tanto la función renal como la masa tumoral. La determinación de citocinas como IL-6 o marcadores de resorción ósea (NTX, CTX, RANK-L, OPG, DKK1) no tiene clara aplicación en la práctica clínica.

Citogenética y biología molecular

Aproximadamente el 40%-60% de los MM presentan alteraciones citogenéticas, cifra que se incrementa hasta el 80% cuando se utilizan técnicas de hibridación *in situ* o hibridación genómica comparada. Las anomalías citogenéticas más frecuentes son las numéricas: trisomías de los cromosomas 1, 3, 5, 8, 9 y 11, así como las monosomías de los cromosomas 13 y 17. En cuanto a las traslocaciones cromosómicas, las más frecuentes son t(11;14), t(4;14) y t(14;16), que se dan en el 20%, el 15% y el 5% de los casos, respectivamente. Las deleciones 13q (RB) y 17p (P53) se observan en el 45% y el 8% de los casos, respectivamente. Las anomalías del cromosoma 1 (ganancias de 1q, pérdidas de 1p) constituyen la alteración genética más frecuente en el MM. A diferencia de otras enfermedades como la tricoleucemia o la macroglobulinemia, que se caracterizan por presentar

una mutación característica, en el MM los estudios de secuenciación masiva han puesto de manifiesto que el perfil mutacional es heterogéneo, con pocas mutaciones recurrentes, siendo las más frecuentes las que afectan a genes como *N-RAS*, *K-RAS*, *BRAF*, *TP53*, *ACTG1*, *RB1*, *PRDM1*, *TRAF3*, *FAM46C* y *CYLD*, entre otros.

Formas clínicas especiales

Mieloma quiescente *(smoldering myeloma)*

Es una forma de mieloma descrita por Kyle y Greipp en 1980 y en la que se incluyen los pacientes que presentan un componente M sérico superior a 3 g/dL (30 g/L) o más del 10% de células plasmáticas en médula ósea, sin anemia, osteólisis, insuficiencia renal ni otras manifestaciones debidas a la GM. La mayoría de estos pacientes evolucionan a MM sintomática. Recientemente, se ha identificado el mieloma quiescente con alto riesgo de progresión en los 2 años siguientes al diagnóstico; estos pacientes podrían beneficiarse de un tratamiento más temprano (v. más adelante).

Leucemia de células plasmáticas

La leucemia de células plasmáticas es una forma poco común de discrasia de células plasmáticas que puede presentarse *de novo* (leucemia de células plasmáticas primaria) o a lo largo del curso evolutivo de un MM (secundaria). Para su diagnóstico se exige la presencia en sangre periférica de una cifra absoluta de células plasmáticas superior a 2×10^9/L o una proporción superior al 20% en la fórmula leucocitaria. Su incidencia se sitúa entre el 1% y el 5% del total de los casos de MM. Los pacientes con leucemia de células plasmáticas, en comparación con los enfermos con MM convencional, tienen más alteraciones citogenéticas (del17p, t[11;14]), suelen tener un contenido de DNA diploide o hipodiploide y un fenotipo más inmaduro. La evolución de la leucemia de células plasmáticas es aguda y la respuesta al tratamiento desfavorable, con un pronóstico infausto a corto plazo. Los pacientes con leucemia de células plasmáticas primaria responden mejor a las combinaciones que contienen bortezomib. Sin embargo, las respuestas siguen siendo de corta duración.

Mieloma no secretor

En alrededor del 1% de los pacientes con MM no se puede detectar componente M en suero ni en orina (mielomas no secretores). Sin embargo, en la mayoría se puede demostrar, por métodos inmunocitoquímicos o inmunofluorescencia, la presencia de la Ig monoclonal en el citoplasma de las células plasmáticas (MM «no excretor»). Se han descrito casos en los que no se ha podido objetivar la producción de Ig por parte de las células plasmáticas (MM «no productor» o no secretor auténtico). La clínica, la respuesta al tratamiento y la supervivencia son similares a las del resto de los pacientes con MM.

Mieloma osteosclerótico o síndrome POEMS

El dato clínico más característico es una polineuropatía periférica de predominio motor. Las lesiones osteoscleróticas pueden ser únicas o múltiples. La proporción de células plasmáticas en médula ósea suele ser inferior al 5%. En la mayoría de los casos, el componente M es de tipo IgA y la cadena ligera suele ser de tipo λ. La presencia de componente monoclonal y polineuropatía es obligatoria para el diagnóstico. Criterios mayores son la presencia de lesiones osteoscleróticas, la enfermedad de Castleman y el aumento de VGEF. Para el diagnóstico se requiere la presencia de los dos criterios obligatorios y de al menos un criterio mayor y otro menor (poliglobulia, hiperplaquetosis, lesiones cutáneas, endocrinopatía —distinta a diabetes o alteraciones tiroideas—, retención hídrica, edema de papila, acropaquia). Se han referido muy buenos resultados terapéuticos con TPH autogénico. La evolución a MM es rara.

Mieloma en pacientes jóvenes

Se han descrito algunos casos de MM en pacientes menores de 30 años. En estos casos, la enfermedad suele ser atípica (afección esquelética politópica, a veces con extensión extraósea, con poca infiltración plasmocelular de la médula ósea y escaso componente M). La progresión de la enfermedad suele ser lenta y la supervivencia prolongada. Sin embargo, se han descrito casos de MM en pacientes jóvenes con comportamiento clínico agresivo y supervivencia corta. En una amplia serie de pacientes menores de 40 años, la presentación clínica fue similar a la de los pacientes de todas las edades,

aunque se registró mayor frecuencia de afección extramedular, y un tercio de los casos tenía un MM de cadenas ligeras. Aunque la respuesta al tratamiento fue similar a la de otras series, la supervivencia es más prolongada.

Plasmocitomas localizados

Existen plasmocitomas que se presentan en una sola localización, ya sea en hueso (mieloma solitario) o en tejidos blandos (plasmocitomas extramedulares). Representan menos del 5% de los tumores de células plasmáticas. El diagnóstico de plasmocitoma se establece por el hallazgo de una histopatología plasmocelular monoclonal (demostrada por inmunohistoquímica), y los criterios de que el tumor está localizado son: tumor solitario (óseo o extramedular) y ausencia de infiltración de la médula ósea por células plasmáticas y de componente M sérico y urinario (o está presente en escasa cuantía).

El mieloma solitario se localiza en la columna vertebral o en los huesos largos periféricos. La mediana de supervivencia es superior a 10 años. Sin embargo, la supervivencia libre de enfermedad a los 10 años oscila en las distintas series entre el 15% y el 42%. El resto sufre recidiva local (12%), una nueva lesión solitaria a distancia (15%) o evoluciona a MM (58%). Los pacientes con mayor riesgo de evolución a MM son los que tienen más de una lesión en la exploración PET/TC, junto con un cociente anómalo entre cadenas ligeras κ/λ o un inmunofenotipo patológico de las células plasmáticas en médula ósea.

Los plasmocitomas extramedulares pueden afectar a muchos órganos, pero sus localizaciones más frecuentes son las vías respiratorias superiores y la cavidad oral (80% de los casos). El tratamiento se basa en medidas locales tales como exéresis quirúrgica y radioterapia. El 40%-75% de los pacientes sobreviven libres de enfermedad a los 10 años del diagnóstico. Las recaídas suelen producirse en los 5 años que siguen al diagnóstico. La evolución a MM se registra entre el 8% y el 30% de los casos.

Diagnóstico

En general, el MM no plantea dificultades diagnósticas, puesto que casi todos los pacientes presentan síntomas o alteraciones analíticas propias de la enfermedad junto con la siguiente tríada: componente M sérico o urinario, infiltración medular por células plasmáticas y lesiones osteolíticas. Recientemente se han revisado los criterios diagnósticos de MM e incluyen: 1) la presencia de > 10% de células plasmáticas clonales en médula ósea o un plasmocitoma óseo o extramedular confirmado por biopsia, más 2) al menos uno de los siguientes criterios: a) hipercalcemia (> 11 mg/dL); b) insuficiencia renal (aclaramiento de Cr < 40 mL/min o creatinina sérica > 2 mg/dL); c) anemia (Hb < 10 g/dL o > 2 g por debajo del límite normal), y d) lesiones óseas osteolíticas demostradas por radiología simple o tomografía computarizada. En ausencia de criterios del grupo 2, también se consideran mielomas activos, candidatos a recibir tratamiento, aquellos enfermos con > 60% de células plasmáticas en médula, un cociente de cadenas ligeras libres > 100 o > 1 lesión focal grande (> 1 cm) en la RM. Las principales dificultades diagnósticas se pueden plantear con la GMSI, la amiloidosis primaria y las metástasis óseas de neoplasias sólidas. El diagnóstico diferencial entre MM y la GMSI no suele resultar difícil, ya que esta última suele constituir un hallazgo casual en individuos que se encuentran asintomáticos, sin anemia, osteólisis ni insuficiencia renal y en los que el componente M y la infiltración medular por células plasmáticas son escasos.

Es importante reconocer a los individuos con mieloma quiescente (infiltración medular por células plasmáticas superior al 10% y/o componente M superior a 3 g/dL). Estos sujetos en principio no deben tratarse hasta que existan claros signos de progresión de la enfermedad, si bien este concepto está en revisión para los pacientes con mieloma quiescente de alto riesgo. Los límites entre MM con amiloidosis asociada y amiloidosis primaria son también arbitrarios, ya que ambos procesos forman parte del amplio espectro en el que pueden manifestarse las proliferaciones plasmocelulares malignas. Sin embargo, en la amiloidosis primaria la infiltración medular por células plasmáticas suele ser inferior al 30%, no existen lesiones osteolíticas y la proteinuria de Bence-Jones es escasa, mientras que predominan las manifestaciones sistémicas debidas a la insuficiencia cardíaca, la renal o la neuropatía. Aunque para el diagnóstico de mieloma no es imprescindible la presencia de componente

monoclonal (mielomas no secretores u oligosecretores), hay que desconfiar siempre del diagnóstico de MM si no hay componente M en el plasma ni en la orina. Así, por ejemplo, ante un paciente con dolores óseos y lesiones osteolíticas, sin componente M y en el que la sospecha de MM reside en el examen histopatológico de una biopsia, hay que pensar antes en una neoplasia metastásica, como el hipernefroma, que en el raro mieloma no secretor. Por otra parte, ante un paciente con sintomatología general y lesiones osteolíticas, con un componente M sérico pequeño y escasa plasmocitosis medular, cabe sospechar la existencia de una neoplasia metastásica con una GM asociada antes de establecer el diagnóstico de MM.

Pronóstico

El pronóstico del mieloma múltiple varía mucho de unos enfermos a otros, ya que, mientras que algunos fallecen a los pocos meses del diagnóstico, otros gozan de una supervivencia superior a los 10 años. La mediana de supervivencia hasta la década de los noventa era de alrededor de 3 años; sin embargo, esta cifra se ha multiplicado por 2-3 veces gracias a la introducción de nuevos fármacos con mecanismo de acción distinto al de la quimioterapia convencional, especialmente los inhibidores de proteosoma (bortezomib) y los inmunomoduladores (talidomida, lenalidomida y pomalidomida). Los principales factores pronósticos adversos se resumen en el cuadro 212-2 e incluyen: mal estado general (ECOG superior a 2), insuficiencia renal (creatinina mayor de 2 mg/dL o aclaramiento inferior a 50 mL/min), anemia (Hb por debajo de 10 g/dL), hipercalcemia (11 mg/dL), hipoalbuminemia (superior a 3,5 mg/dL), β_2-microglobulina elevada (superior a 3,5 mg/dL) y alteraciones citogenéticas como t(4;14) y t(14;16) y, en especial, la deleción de 17p (p53). Aunque algunos estudios indican un pronóstico adverso para las alteraciones de 1q o 1p, este dato no está todavía bien establecido. Conviene insistir en que todos los enfermos deberían disponer en el diagnóstico de estudio citogenético, mediante técnica de FISH realizada en células plasmáticas purificadas, por su importancia en la evolución de la enfermedad. La clásica clasificación en estadios de Durie y Salmon ha sido sustituida por una clasificación

internacional basada en dos parámetros muy sencillos: B_2M y albúmina. Se establecen tres estadios: I (B_2M inferior a 3,5 y albúmina superior a 3,5 mg/dL), II (B_2M de 3,5-5,5 o albúmina menor de 3,5) y III (B_2M superior a 5,5 mg/dL). Esta clasificación ha sido revisada (ISS-R) conjugando la citogenética con los parámetros bioquímicos estableciendo los siguientes tres estadios: I-R (ausencia de factores adversos: LDH normal, estadio I, ausencia de 17p, t(4;14), t(14;16); II-R (no estadio I-R ni III-R), III-R (estadio III junto con citogenética de alto riesgo o LDH elevada). Con todo, el factor pronóstico más importante es la respuesta al tratamiento inicial. En este sentido, la supervivencia disminuye progresivamente desde los enfermos que alcanzan remisión completa (RC) (desaparición del componente monoclonal por inmunofijación y de las células plasmáticas en médula ósea) a los que sólo logran respuesta parcial (disminución del componente M entre el 90% y el 50%), las respuestas menores (menos del 25% de disminución) y los enfermos resistentes al tratamiento. No obstante, hoy se sabe que el beneficio de alcanzar RC se debe fundamentalmente a haber logrado negativizar la enfermedad mínima residual (EMR). Esta se puede estudiar por técnicas de citometría o moleculares de nueva generación (NGF o NGS) que permiten detectar una célula mielomatosa entre un millón de células normales.

Cuadro 212-2 Factores pronósticos desfavorables en el mieloma múltiple

Insuficiencia renal (creatinina > 2 mg/dL o > 177 µmol/L)
Anemia (Hb < 85 g/L)
Hipercalcemia (calcio sérico > 11,5 mg/dL o > 2,86 mmol/L)
Hipoalbuminemia (albúmina < 40 g/L o < 4 mg/dL)
Morfología plasmoblástica
Tipo Bence-Jones λ o IgD
Destrucción esquelética extensa
β_2-microglobulina sérica > 6 mg/L
Índice proliferativo *(labelling index)* elevado
Ausencia de respuesta al tratamiento (progresión de la enfermedad)
Alteraciones citogenéticas: del17p, t(4;14), t(14;16)

Los pacientes con mieloma múltiple pueden pasar por las distintas fases evolutivas esquematizadas en la figura 212-4. Aproximadamente en un tercio de los casos el diagnóstico es casual, por un hallazgo de laboratorio de una VSG o unas proteínas elevadas que conducen a la identificación de un componente monoclonal y, posteriormente, a la confirmación de infiltración en médula ósea con > 10% de células plasmáticas. Estos mielomas asintomáticos o quiescentes, o *smoldering*, hoy por hoy no se tratan hasta que evolucionan a mieloma sintomático; el riesgo de transformación es del 10% anual. No obstante, hay algunos enfermos cuyo riesgo de transformación es mucho mayor (> 50% en los 2 primeros años), serían los MM quiescentes de alto riesgo. Estos enfermos se pueden identificar en el momento del diagnóstico por la presencia de algunas de las siguientes características: a) coexistencia de > 10% de células plasmáticas y > 3 g/dL de componente monoclonal; b) > 10% de células plasmáticas en las que casi la totalidad (> 95%) son clonales junto con inmunoparesia; c) aumento progresivo del componente monoclonal *(evolving);* d) presencia de t(4;14) o del(17p), y e) proteinuria BJ > 500 mg/24 h. En estos pacientes con MM quiescente de alto riesgo, un estudio del grupo español ha demostrado que el tratamiento precoz disminuye el riesgo de progresión y aumenta la supervivencia. No obstante, hasta que estos datos no se reproduzcan, la recomendación es no tratar fuera de ensayos clínicos bien controlados, salvo quizás cuando coincidan varios de los parámetros antes señalados. En el resto de los casos, el mieloma debuta con alguno de los síntomas que acabamos de señalar y se debe iniciar tratamiento de forma precoz. La duración de la respuesta inicial es variable, pero prácticamente todos los pacientes acaban por recaer; la duración de las siguientes respuestas es cada vez más corta, hasta que la enfermedad es refractaria. El paciente puede fallecer por complicaciones intercurrentes, básicamente infecciones e insuficiencia renal, o por progresión de la enfermedad caracterizada por el deterioro del estado general, pancitopenia con médula ósea hipercelular (intensa infiltración por células plasmáticas) y, en ocasiones, fiebre no infecciosa y aparición de plasmocitomas extramedulares de crecimiento rápido.

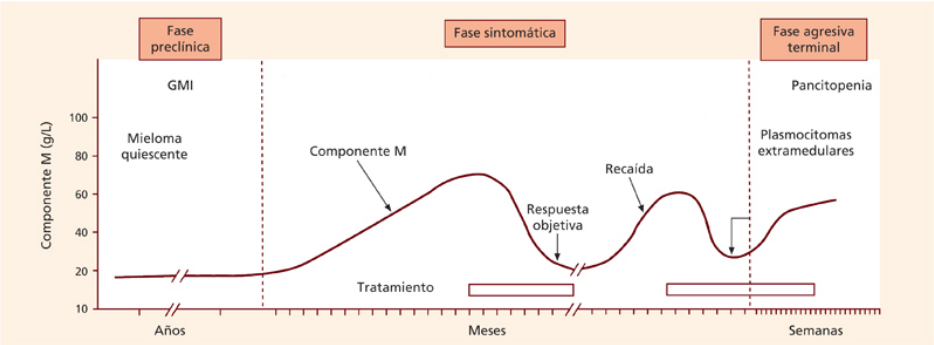


FIGURA 212-4 Posibles fases evolutivas del mieloma múltiple. GMI: gammapatía monoclonal idiopática.

Tratamiento

En los enfermos con mieloma sintomático el tratamiento debe instaurarse precozmente, mientras que en los mielomas quiescentes o *smoldering* el tratamiento no debe iniciarse hasta que exista evidencia de progresión de la enfermedad. Antes de disponer de los agentes alquilantes, la mediana de supervivencia de los pacientes con MM era inferior a 1 año. La introducción de melfalán representó el primer avance importante en el tratamiento de esta enfermedad. Con el empleo de melfalán, ya sea aislado o combinado con prednisona, la proporción de respuestas se sitúa alrededor del 50%, con una mediana de supervivencia que oscila entre 2 y 3 años. El melfalán debe tomarse en ayunas, debido a la variabilidad de su absorción.

Con el fin de aumentar la eficacia de la quimioterapia, a lo largo de los años ochenta se diseñaron múltiples esquemas de poliquimioterapia que incluían fármacos como vincristina, ciclofosfamida, prednisona, BCNU y adriamicina, en combinación con melfalán. En la mayoría de los estudios, incluido el realizado por el grupo PETHEMA, se observó que los regímenes poliquimioterápicos aumentaban la tasa de respuestas, sin traducción en incrementos significativos en la supervivencia. La introducción de nuevos agentes, como inhibidores de proteosoma (bortezomib o carfilzomib), inmunomoduladores (talidomida, lenalidomida o pomalidomida) y anticuerpos monoclonales anti-CD38, ha dado lugar a un cambio sustancial en el tratamiento de esta enfermedad. En la actualidad, el tratamiento de los pacientes de nuevo diagnóstico se estratifica según la edad (inferior o superior a 65-70 años), que, junto con la existencia o no de comorbilidades,

divide a los pacientes en candidatos o no a trasplante. Según estas premisas se analizarán las distintas opciones terapéuticas.

Pacientes candidatos a trasplante autogénico

En los enfermos de menos de 65 años, o incluso hasta 70 años sin comorbilidad, el tratamiento actual consiste en 4-6 ciclos de inducción seguidos de consolidación con altas dosis de melfalán y TPH autogénico y, posteriormente, de mantenimiento.

Tratamiento de inducción

El régimen VAD (vincristina, adriamicina y dexametasona) ha sido el estándar hasta la introducción de nuevos fármacos, que han demostrado neta superioridad. Así, en tres ensayos aleatorizados basados en combinaciones de talidomida (T) con adriamicina (A) o ciclofosfamida (C) y dexametasona (D) (TAC o TCD), y en dos ensayos con bortezomib (B) (BD o BAD), la tasa de respuestas parciales era superior al 80%, con el 10%-30% de respuestas completas, frente al 60% de respuestas parciales y el 10% de respuestas completas obtenidas con VAD. En cambio, el esquema TD (talidomida + dexametasona) es equivalente a VAD y, por tanto, subóptimo. El régimen de inducción más eficaz en la actualidad es BTD (bortezomib, talidomida y dexametasona) o BLD (con sustitución de la talidomida por lenalidomida). La recogida de células madre para el TPH autogénico no se ve afectada por el uso previo de talidomida o bortezomib, mientras que con lenalidomida pueden disminuir las células CD34, por lo que se aconseja su recolección temprana al objeto de evitar ese problema potencial. En el momento actual, el tratamiento de inducción que se considera más idóneo es BLD (bortezomib, lenalidomida y dexametasona); se está investigando si la adición de daratumumab (anti-CD38) al BLD mejora los resultados.

Trasplante autogénico

Dos estudios efectuados por los grupos cooperativos francés e inglés demostraron que el empleo de altas dosis de quimioterapia (generalmente, 200 mg/m^2 de melfalán) tras el tratamiento de inducción era superior a continuar con quimioterapia convencional, ya que aumentaba

significativamente la tasa de respuestas completas, supervivencia libre de progresión y supervivencia global. No obstante, ni el estudio del grupo español ni el americano corroboraron la ventaja en supervivencia global. Las discrepancias entre estos estudios pueden deberse a diferencias tanto en el diseño como en la duración e intensidad de la rama de quimioterapia. La eficacia de los nuevos fármacos antimieloma ha abierto un importante debate sobre la necesidad de realizar TPH autogénico en esta fase inicial en la enfermedad o posponerlo hasta la recaída. Para responder a esta pregunta se han efectuado dos ensayos clínicos aleatorizados, en los que se demuestra que el estándar debe seguir siendo el uso del TPH como intensificación precoz, dado que eleva la tasa de respuestas completas obtenida con los nuevos fármacos (por tanto, serían estrategias complementarias más que alternativas) y proporciona una larga supervivencia libre de progresión con excelente calidad de vida. Por el contrario, el empleo de doble trasplante «en tándem» tras la inducción está decayendo, mientras que aumenta la realización de segundos trasplantes en el momento de la primera recaída, siempre que la duración de la respuesta al primer TPH haya sido superior a 2 años. El trasplante «en tándem» o doble trasplante como parte del tratamiento inicial debería restringirse a pacientes con citogenética del mal pronóstico del 17p, t(4;14) o t(14;16). En el campo del TPH también deben señalarse los esfuerzos por mejorar la eficacia del régimen de acondicionamiento clásico (melfalán 200) a través de la combinación con otros quimioterápicos (p. ej., busulfán) o fármacos nuevos como bortezomib.

Consolidación y mantenimiento

Se refirió que la administración tras TPH autogénico de 2-3 ciclos de consolidación, por ejemplo, con VTD, aumenta la tasa de respuestas completas, incluidas las respuestas moleculares. Sin embargo, dos estudios aleatorizados recientes han mostrado resultados discordantes, por lo que el papel del tratamiento de consolidación postrasplante no está todavía establecido. Con respecto al mantenimiento, el empleo de interferón o corticosteroides ha sido prácticamente abandonado en favor de los nuevos fármacos, especialmente aquellos en formulación oral (talidomida y lenalidomida). Seis ensayos aleatorizados han demostrado la capacidad de

la talidomida para prolongar la supervivencia libre de progresión, pero sólo en dos de ellos esto se traducía en un aumento de la supervivencia global. La lenalidomida es un fármaco más atractivo por su excelente tolerancia, y en dos importantes estudios aleatorizados muestra beneficio en supervivencia libre de progresión. Además, en metaanálisis se ha demostrado una prolongación significativa de la supervivencia global. Con los resultados anteriores, la lenalidomida se ha aprobado como tratamiento de mantenimiento postrasplante en el mieloma múltiple.

Trasplante alogénico

Aunque es una opción con potencial capacidad curativa, su alta morbimortalidad (hasta el 30%-40% con regímenes mieloablativos) ha motivado que su uso se limite a ensayos clínicos o pacientes en recaída; a su vez, ha propiciado la investigación de acondicionamientos de intensidad reducida (Alo-RIC) con el fin de disminuir la toxicidad. Estos últimos regímenes basan su eficacia en el efecto injerto frente a mieloma y, aunque su mortalidad es inferior, las recaídas son más frecuentes. Con el fin de disminuirlas se ha explorado la eficacia del trasplante en tándem: TPH autogénico seguido de Alo-RIC. Esta estrategia se ha comparado con doble TPH autogénico en cinco ensayos aleatorizados; sólo en dos de ellos la primera opción mostró ventaja significativa, por lo que respecta a supervivencia libre de enfermedad y global. Por todo ello, el trasplante alogénico en MM se considera aún experimental y debe efectuarse en centros altamente experimentados. En la actualidad, su primera indicación sería en pacientes en recaída precoz tras TPH autogénico y en los enfermos de muy alto riesgo en el momento del diagnóstico (citogenética adversa junto con estadio III de la clasificación internacional o LDH elevada), en los que la eficacia de los nuevos fármacos está siendo muy limitada.

Pacientes de nuevo diagnóstico no candidatos a trasplante

El objetivo del tratamiento en estos enfermos debe ser encontrar un equilibrio entre eficacia, toxicidad, calidad de vida y costes. En este sentido, es clave evaluar las comorbilidades y la fragilidad para elegir el tratamiento más adecuado. Asimismo, se debe intentar alcanzar la mejor respuesta

posible (incluyendo EMR negativa, ya que esta es incluso más relevante que en los pacientes trasplantados) debido a que muchos de estos enfermos sólo suelen tener opción de una o dos líneas de tratamiento ulterior.

En los pacientes no candidatos a trasplante, el tratamiento estándar durante más de 40 años ha sido melfalán + prednisona (MP) con medianas de supervivencia global entre 2 y 3 años. Sin embargo, la introducción de los nuevos fármacos ha modificado totalmente este panorama. Los primeros estudios con estos fármacos mantuvieron MP con parte del esquema. Así, la combinación de talidomida + MP (MTP) frente a MP se comparó en seis estudios aleatorizados, observándose una prolongación de aproximadamente 6 meses en la supervivencia global y libre de progresión, lo que dio lugar a la aprobación de MTP como un nuevo estándar terapéutico. Los efectos secundarios más importantes de la talidomida, al margen de la teratogenicidad, es la neurotoxicidad y el incremento de riesgo trombótico (por lo que debe hacerse tromboprofilaxis). El bortezomib (Bz) en combinación con MP (BzMP) durante nueve ciclos se asoció también con una ventaja significativa en el tiempo hasta progresión (TTP) (24 frente a 16,6 meses) y una prolongación de 1 año en la supervivencia global (SG) (56 frente a 43 meses) en comparación con MP; sobre la base de estos resultados, BzMP se aprobó como otro estándar de tratamiento. La elevada incidencia de neuropatía periférica (14%) observada con Bz se ha reducido al 4%-5% al pasar a dosis semanal y administración subcutánea. El carfilzomib, un inhibidor de proteosoma de segunda generación, se ha combinado también con MP, mostrando una eficacia similar a la de BzMP tanto en supervivencia libre de progresión (SLP) (22,3 frente a 22,1 meses) como en SG. La lenalidomida también se ha combinado con MP y, aunque mostró ventaja en PFS, esta se debía fundamentalmente a que los pacientes de la rama experimental además recibían lenalidomida de mantenimiento. Ninguna de estas dos combinaciones se utiliza en la práctica habitual. El grupo inglés ha empleado como agente alquilante la ciclofosfamida en lugar del melfalán, tanto en combinación con talidomida como en combinación con lenalidomida (CTD y CRD), siendo estos esquemas superiores al clásico MP, aunque de uso muy restringido.

El empleo de esquemas libres de agentes alquilantes tiene mucho atractivo en EE. UU.; en este sentido, la combinación de lenalidomida con dexametasona (Rd) se ha convertido en otro estándar terapéutico al

demostrar superioridad sobre el esquema MPT en SLP (26 frente a 21,9 meses) y SG (59 frente a 49 meses). El esquema Rd aprobado es hasta progresión, si bien un tratamiento limitado a 18 meses muestra SG similar, aunque PFS más corta. La lenalidomida, a diferencia de la talidomida, no suele producir neuropatía, pero también requiere tromboprofilaxis y se asocia con un discreto incremento de segundas neoplasias. En Europa, hasta 2019, los dos esquemas más populares para pacientes no candidatos a trasplante eran BzMP y Rd. En un intento de aprovechar las ventajas de ambos, el grupo español combinó BzMP (nueve ciclos) seguido de Rd (nueve ciclos) logrando una SLP de aproximadamente 3 años. En esta misma línea de combinar bortezomib con lenalidomida, el grupo americano SWOG ha analizado la eficacia de un esquema basado en bortezomib junto con Rd (VRd) tanto en pacientes jóvenes como en pacientes mayores de 65 años. En este segundo grupo de enfermos VRd mostró también una ventaja significativa sobre Rd en SLP (34 frente a 24 meses) y SG (65 frente a 56 meses). Actualmente, se están investigando otros inhibidores de proteosoma como carfilzomib e ixazomib en combinación con Rd.

La introducción de anticuerpos monoclonales ha significado un paso importante en el tratamiento del MM. Los resultados de un estudio en fase III comparando daratumumab + BzMP frente al estándar BzMP han demostrado que la adición del anticuerpo monoclonal duplica la PFS (mediana no alcanzada frente a 18 meses), lo cual se asociaba con una mayor profundidad en las respuestas incluyendo un aumento significativo en la cifra de RC (42,6% frente al 24,4%) y EMR negativas (22% frente al 6%) sin que ello conllevara un aumento en la toxicidad. Asimismo, el daratumumab se ha combinado con Rd mostrando una clara ventaja en la PFS frente a Rd (71% frente al 56% a los 30 meses); nuevamente, esta ventaja se asociaba con respuestas más profundas (RC: 48% frente al 25%; EMR negativa: 24% frente al 7%).

Los pacientes mayores representan una población muy heterogénea y, de hecho, independientemente de su edad biológica, la existencia de comorbilidades (diabetes, insuficiencia renal, enfermedad cardiovascular, etc.), la fragilidad física y mental condicionan en gran medida el tratamiento. Por ello, es clave una evaluación cuidadosa de todos estos parámetros a la hora de elegir el régimen más oportuno para cada enfermo.

Tratamiento de las recaídas y nuevos fármacos

Ante un paciente en recaída es importante considerar cinco aspectos: 1) estado general del paciente y capacidad para tolerar nuevos tratamientos; 2) características de agresividad de la recaída; 3) eficacia de los tratamientos previos; 4) toxicidades de los tratamientos anteriores, y 5) disponibilidad de fármacos alternativos a los ya empleados. La primera opción en una recaída sería cambiar de clase de fármaco: si el paciente ha recibido un esquema basado en inhibidores de proteosoma, se cambiaría a inmunomoduladores, y a la inversa. Sin embargo, esta opción está en revisión, ya que algunos de los fármacos de segunda o tercera generación de una misma familia son eficaces como rescate.

Si el enfermo es joven y la recaída se ha producido dentro del primer año del TPH autogénico, se podría plantear un trasplante alogénico con régimen de intensidad reducida, siempre y cuando el enfermo responda al tratamiento de rescate. En caso de recaídas tardías (más allá de 3 años tras el TPH autogénico), una opción frecuente consiste en realizar una reinducción seguida de un segundo TPH autogénico.

Hasta el año 2015 las únicas opciones de tratamiento de rescate aprobadas eran combinaciones de lenalidomida o bortezomib con dexametasona (Ld, Bzd), que lograban medianas de SLP entre 9 y 18 meses. Sin embargo, en los últimos años se han aprobado numerosas nuevas combinaciones, muchas de ellas basadas en la adición de un tercer fármaco a Ld o Bzd, que han demostrado una ventaja significativa en estudios randomizados. De las tripletas basadas en Ld (la mayoría de ellas investigadas en pacientes tras 1-3 líneas previas), la que ha obtenido resultados más positivos es la combinación con el anticuerpo monoclonal anti-CD38 daratumumab (Dara). Al comparar Dara-Ld frente a Ld se observó un incremento de 27 meses en la SLP (44 frente a 17 meses) con una tasa de remisiones completas del 51%. El efecto secundario más frecuente con daratumumab son las reacciones infusionales que generalmente aparecen con la primera infusión, son moderadas y no suelen repetirse. El carfilzomib (K) es un inhibidor de proteosoma de segunda generación, que no suele provocar neuropatía, aunque sí trastornos cardiovasculares; la comparación de KRd con Rd se asoció con una clara ventaja en la SLP de 26,3 frente a 17,6 meses y un incremento de 8 meses

en la SG (48 frente a 40 meses), junto con una tasa de respuestas del 87% (32% de RC). Los resultados también fueron favorables para el inhibidor de proteosoma oral ixazomib (I) que tiene buena tolerancia sin neuropatía; la SLP de IRd fue de 20,6 frente a 14,7 meses para Rd. El anticuerpo monoclonal elotuzumab (SLAMF7) asociado a lenalidomida dexametasona también ha demostrado superioridad frente a sólo Rd (SLP, 19 frente a 14,9 meses, y SG, 43,7 frente a 39,6 meses), si bien las diferencias con respecto a la rama control son inferiores a las observadas con daratumumab. En los pacientes que han recaído tras tratamiento con lenalidomida, la opción más lógica sería utilizar una combinación basada en un inhibidor de proteosoma. En un ensayo randomizado se compararon dos inhibidores de proteosoma frente a frente: Kd *vs.* Bzd, objetivándose una duplicación en la SLP en favor de Kd (18,7 frente a 9,4 meses). Bzd se ha combinado con daratumumab con una ventaja en SLP de 16,7 frente a 7 meses frente a Bzd. Sin embargo, en estos dos estudios el porcentaje de pacientes refractarios a lenalidomida era muy pequeño. En este último contexto el estudio más representativo es el que compara pomalidomida (inmunomodulador de tercera generación) junto con Bzd frente a Bzd con SLP de 11,2 frente a 7,1 meses. El conjunto de estos datos indica que la mayoría de las tripletas son superiores a los clásicos dobletes y, de hecho, fármacos como daratumumab o pomalidomida, que inicialmente fueron aprobados como agentes únicos para tratamiento de rescate en pacientes con enfermedad muy avanzada, sobre la base de respuestas en torno al 30% y medianas de SLP de 4 meses, en enfermos que habían recibido más de tres líneas de tratamiento y eran doblerresistentes a bortezomib y lenalidomida, han pasado a ser utilizados, como hemos visto, en recaídas precoces (tras 1-3 líneas previas de tratamiento). Más aún, nuevas combinaciones experimentales muy atractivas, como Dara-Kd, Dara-PomaDex, Poma-Kd están siendo investigadas; en este sentido, un ensayo en fase 2 comparando Elo-Poma-Dex y Poma-Dex en pacientes doblerrefractarios a lenalidomida y bortezomib ha demostrado una diferencia de 10,3 frente a 4,7 meses a favor de la rama experimental.

Aunque los inhibidores de histona-desacetilasa han mostrado eficacia en MM en recaída (panobinostat en combinación con Bzd es superior a Bzd con PFS de 12 frente a 8 meses); sin embargo, su uso en la práctica clínica

es limitado, probablemente debido a su toxicidad (fatiga, diarrea) y a la mayor eficacia de otros compuestos.

A estas combinaciones hay que añadir otros nuevos agentes entre los que destaca venetoclax, inhibidor de Bcl2 que ha logrado un 21% de respuestas en pacientes tras cinco líneas previas de tratamiento y que llegan a un 65% en aquellos enfermos que presentan la t(11;14) o que tienen sobreexpresión de Bcl2. El selinexor es un inhibidor de exportina que en combinación con dexametasona ha alcanzado un 30% de respuestas en pacientes pentarrefractarios. Pero, sin duda, la mayor revolución en el tratamiento del MM viene de la mano de la inmunoterapia. Los anticuerpos monoclonales anti-BCMA *(B-cell maturation antigens)* conjugados con toxinas (monometilauristatina) han logrado un 60% de respuestas en pacientes que incluso habían sido refractarios a combinaciones basadas en daratumumab. Asimismo, los anticuerpos biespecíficos (anti BCMA-CD3) han demostrado importante actividad (28% de respuestas en la serie global y 83% cuando se alcanzó la dosis óptima). Finalmente, el empleo de linfocitos T modificados genéticamente (CAR-T, *chimeric antigen receptor T*) constituye una revolución en el concepto terapéutico del mieloma. Los más efectivos están dirigidos frente al antígeno BCMA y en pacientes en los últimos estadios de la enfermedad han logrado tasas de respuesta superiores al 80%, con SLP en torno al año. El efecto segundario más importante de este tratamiento es el síndrome de liberación de citosinas que aparece aproximadamente en el 70% de los pacientes, pero que suele ser bien controlado con inhibidores de IL-6, mientras que la neurotoxicidad debida al CAR-T es mucho menos frecuente que en otras neoplasias hematológicas.

En etapas avanzadas de la enfermedad, la mejor alternativa es ofrecer al enfermo la posibilidad de participar en algún ensayo clínico con fármacos experimentales. Si no es candidato a ninguno de ellos y se opta por un tratamiento más paliativo, nuestra preferencia es un esquema oral basado en ciclofosfamida (50 mg/día) y prednisona.

Tratamiento de soporte

El control de los síntomas y de las complicaciones es de suma importancia en el MM. De hecho, parte de la mejoría en la supervivencia de los

pacientes debe ser atribuida a la disminución de la mortalidad derivada de infecciones, hipercalcemia o insuficiencia renal.

- *Tratamiento del dolor óseo.* Para combatir el dolor óseo, lo más eficaz es controlar la enfermedad de base, *si bien* es frecuente tener que recurrir a los analgésicos, desde el paracetamol a la morfina, asociados o no a antiinflamatorios y relajantes musculares. Dados los problemas renales de estos pacientes, se prefiere evitar los AINE. Si el dolor es por una lesión localizada, puede emplearse radioterapia (2.000-3.000 cGy); si es por aplastamiento vertebral, están indicadas la vertebroplastia o la cifoplastia, sin olvidar los accesorios ortopédicos.
- *Fracturas óseas y compresión medular.* Lo mejor es prevenirlas mediante ejercicio físico regular y el uso de bisfosfonatos (ácido zoledrónico, 4 mg por vía intravenosa cada mes), que disminuyen las complicaciones óseas y retrasan su aparición. Una complicación importante de los bisfosfonatos es la osteonecrosis de mandíbula, que debe prevenirse mediante examen odontológico previo y extirpación de piezas dentarias en mal estado, y se debe limitar su administración a un máximo de 2 años, para volver a reintroducirlos cuando reaparezca enfermedad activa. Las lesiones de huesos largos son subsidiarias de fijación ortopédica. La compresión medular es una urgencia que se trata con dexametasona y radioterapia local; si es el síntoma de presentación y todavía no hay diagnóstico de MM, deben realizarse cirugía descompresiva y estudio anatomopatológico.
- *Hipercalcemia.* Es otra urgencia en el mieloma, ya que favorece la aparición de insuficiencia renal. Siempre hay que garantizar una buena hidratación (suero fisiológico, 2-4 mL/kg/h) y son beneficiosos los diuréticos de asa y los glucocorticoides, pero el tratamiento actual más eficaz (respuesta en más del 90%) es el ácido zoledrónico en dosis única de 4 mg en infusión i.v. de 15 min.
- *Insuficiencia renal.* Hay que prevenirla con hidratación, alcalinización de la orina, corrección de la hipercalcemia, así como con control de las infecciones, y evitando el uso de nefrotóxicos. Si

el paciente se presenta con insuficiencia renal aguda, es preciso usar medidas habituales e iniciar inmediatamente el tratamiento del mieloma, especialmente con esquemas basados en bortezomib y altas dosis de glucocorticoides por su rápido efecto antitumoral, aunque también son eficaces los inmunomoduladores. Si se utiliza lenalidomida, su dosis se ajustará a la función renal. Si es necesario, se deben indicar hemodiálisis o diálisis peritoneal. Cuando la insuficiencia renal es grave e irreversible y el mieloma responde al tratamiento, se debe usar la diálisis crónica sin desestimar la posibilidad de un trasplante renal en los pacientes que alcancen una remisión completa estable.

- *Anemia.* En el mieloma, generalmente la anemia es moderada y suele mejorar con el tratamiento de la enfermedad de base. Si esto no se produce y una vez descartado déficit de hierro, ácido fólico, B_{12} o sangrado, puede plantearse el uso de agentes estimulantes del receptor eritropoyético (eritropoyetinas) hasta alcanzar cifras de Hb de 12 g/dL.
- *Infecciones.* La neutropenia grave es poco frecuente, por lo que el uso de G-CSF sólo se justifica en casos seleccionados. En presencia de infecciones hay que emplear antibióticos de amplio espectro (p. ej., ciprofloxacino y amoxicilina/ácido clavulánico, piperacilina/tazobactam u otros), evitando nefrotóxicos como los aminoglucósidos. La profilaxis antibiótica puede ser una opción, especialmente durante los primeros 3 meses tras el diagnóstico o en las recaídas. Además, en los pacientes que reciben bortezomib debe efectuarse profilaxis para herpes virus (aciclovir). El empleo de Ig no está recomendado y, en lo que se refiere a las vacunaciones, aunque su eficacia es cuestionable, se aconseja vacunar frente a gripe y neumococo.

Macroglobulinemia de Waldenström

Concepto

Consiste en una proliferación monoclonal de células linfoides B secretoras de IgM. Es una enfermedad poco común (0,5 casos nuevos/100.000 habitantes y año) que, al igual que el MM, afecta a individuos de edad avanzada. El 70% de los pacientes son varones.

Cuadro clínico

Los síntomas más frecuentes son astenia, diátesis hemorrágica y trastornos visuales o neurológicos. La proliferación tumoral da lugar a anemia por desplazamiento medular, adenopatías periféricas de mediano tamaño, esplenomegalia y hepatomegalia. Se han descrito casos aislados con afección cutánea, pleuropulmonar o esquelética. Por otra parte, el componente monoclonal IgM, por su forma y tendencia a formar polímeros, puede ocasionar un síndrome de hiperviscosidad, cuyas manifestaciones clínicas reflejan las alteraciones microcirculatorias en distintos órganos. Cabe destacar que cada paciente tiene un «umbral individual» que no siempre se correlaciona con la cuantía del componente M. Las manifestaciones clínicas más frecuentes del síndrome de hiperviscosidad son: a) diátesis hemorrágica (epistaxis, púrpura, hemorragia difusa en mucosas); b) oculares (alteraciones o pérdida de visión, que se observa en el examen del fondo de ojo, distensión y tortuosidad de las venas retinianas, así como hemorragias y exudados); c) neurológicas (cefaleas, vértigos, accidentes vasculares cerebrales e incluso coma paraproteinémico), y d) cardiovasculares (hipervolemia, insuficiencia cardíaca congestiva, neuropatía periférica). La IgM también puede comportarse como una crioglobulina y ocasionar un síndrome de Raynaud o como una crioaglutinina y provocar una anemia hemolítica. Puede haber hemorragias porque la paraproteína interfiera en factores de la coagulación o recubra las plaquetas. El depósito de paraproteína puede ocasionar una neuropatía por desmielinización y rara vez amiloidosis.

Datos de laboratorio

En las tres cuartas partes de los pacientes la cifra de Hb es inferior a 120 g/L. En todos los casos existe componente M sérico de tipo IgM, que en el 60% de los pacientes supera los 30 g/L. La médula ósea tiene un aspecto muy polimorfo, con infiltración por linfocitos, células plasmáticas y células linfoplasmocitarias; es característica la presencia de células cebadas en las zonas de grumo aplastado. Desde el punto de vista inmunofenotípico, se trata de una proliferación clonal linfoide B madura (CD19+, CD20+, que generalmente expresa CD25 y CD27). Las alteraciones citogenéticas son raras, aunque se ha descrito la pérdida del cromosoma 6q21 en hasta el 50% de los casos. La existencia de mutación de MYD88 se ha convertido en el marcador molecular característico, al estar presente en la práctica totalidad de los enfermos (90%). Un tercio de los casos tienen también mutaciones de CXCR4. El diagnóstico diferencial debe plantearse con la GMSI y los síndromes linfoproliferativos B que cursan con paraproteína IgM. La cuantía del componente M de tipo IgM y las manifestaciones clínicas facilitan su discriminación, pero sobre todo el patrón infiltrativo de la médula ósea, ya que en las GMSI IgM por definición hay < 10% de infiltración medular y ausencia de síntomas. También existe una forma quiescente de macroglobulinemia en la que la infiltración es > 10% y/o el CM es > 3 g/dL, pero no hay síntomas.

Pronóstico y tratamiento

La mediana de supervivencia de los pacientes con macroglobulinemia de Waldenström es superior a 10 años. Los pacientes asintomáticos no deben ser tratados hasta que presenten signos claros de progresión de la enfermedad. Los datos que indican enfermedad activa que debe ser tratada son: presencia de sintomatología general, anemia intensa (Hb inferior a 10 g/dL), plaquetas < 100×10^9/L, síndrome de hiperviscosidad, neuropatía periférica, crioglobulinemia sintomática, aglutininas frías o fenómenos autoinmunes, hepatoesplenomegalia intensa o grandes masas adenopáticas. El tratamiento más empleado hasta hace unos años era el clorambucilo de forma continua (0,1 mg/kg de peso y día) o intermitente (0,4 mg/kg de peso y día 2 días cada 2 semanas) según la tolerancia hematológica. La

fludarabina y la 2-clorodesoxiadenosina (2CdA) representaron alternativas eficaces con mayor tasa de respuesta y supervivencia que el clorambucilo, pero mayor riesgo de neoplasias secundarias. Sin embargo, estas opciones se han abandonado por la mayor eficacia de nuevas alternativas.

El anticuerpo monoclonal anti-CD20 (rituximab) se ha convertido en una pieza clave en el tratamiento de la macroglobulinemia. Como agente único produce el 25%-40% de las respuestas, debiéndose tener en cuenta el hecho de que puede aumentar el componente monoclonal y la hiperviscosidad en la primera infusión. Este tratamiento está especialmente indicado en enfermos con neuropatía o crioglobulinas o aglutininas frías como único síntoma (y de características leves). Sin embargo, en enfermos con citopenias u organomegalias o hiperviscosidad es preferible utilizarlo en combinación con ciclofosfamida-dexametasona o bortezomib o bendamustina. La cifra de respuestas es del 80%-90% con supervivencias libres de progresión de 3-6 años y supervivencia global del 70%-90% a los 5 años. El descubrimiento de la mutación de MYD88 y su papel en la activación del crecimiento tumoral a través de las vías BTK e IRAK han estimulado la búsqueda de terapias dirigidas; en este sentido, el empleo de inhibidores de la tirosín-cinasa de Bruton (BTK), como ibrutinib, representa una oportunidad excelente. En pacientes en recaída o refractarios, la tasa de respuestas es del 89% (la mayoría sólo parciales). Estas respuestas disminuyen en los pacientes que tienen mutaciones de *CXCR4*. En un reciente ensayo randomizado se ha comparado ibrutinib + rituximab frente a rituximab objetivándose una ventaja para la rama experimental en términos de respuestas mayores: el 72% frente al 32%, con PFS a los 30 meses del 82% frente al 28%. Actualmente, se está investigando la eficacia de venetoclax (con resultados preliminares positivos) y daratumumab en estos pacientes.

En pacientes jóvenes (< 70 años) con respuestas subóptimas o en recaída tras esquemas basados en rituximab-dexametasona-ciclofosfamida o bortezomib o bendamustina debe plantearse la realización de un TPH autogénico, si bien esta opción debe ser revisada a la luz de la eficacia de ibrutinib en pacientes en recaída. Por último, no se debe olvidar que las plasmaféresis son útiles en casos de hiperviscosidad.

Enfermedades de las cadenas pesadas

Las enfermedades de las cadenas pesadas son trastornos linfoproliferativos de células B que se caracterizan por la producción de un componente M anómalo compuesto por moléculas incompletas de cadenas pesadas desprovistas de cadenas ligeras. Su diagnóstico se basa en la demostración por métodos inmunoquímicos de la molécula incompleta de Ig en el suero, el citoplasma de las células proliferantes, el jugo intestinal o la orina. El componente M sérico suele ser de escasa cuantía, por lo que con frecuencia pasa inadvertido en la electroforesis. Además, cuando el componente M se detecta en la electroforesis, no suele dar lugar a una banda estrecha, como ocurre en el MM, sino a una banda ancha, a menudo en la zona de las gammaglobulinas. El diagnóstico se efectúa por inmunofijación en la que se demuestra la existencia de un componente M que reacciona frente a una cadena pesada determinada, pero no con antisueros frente a las cadenas ligeras.

Enfermedad de las cadenas pesadas γ

Se presenta como un síndrome linfoproliferativo crónico. Los datos iniciales más frecuentes son astenia, fiebre, adenopatías, esplenomegalia y hepatomegalia. Puede observarse edema palatino y de la úvula, debido a infiltración del anillo de Waldeyer. En la mitad de los pacientes existe proteinuria, en general inferior a 1 g/24 h. En dos tercios de los casos hay una infiltración linfocitaria polimorfa de la médula ósea y los ganglios linfáticos. El diagnóstico se establece al demostrar la naturaleza del componente M por inmunofijación. El curso clínico es muy variable. El tratamiento es poco eficaz y puede ir desde la abstención terapéutica en los casos asintomáticos hasta la monoterapia alquilante con clorambucilo o ciclofosfamida o incluso poliquimioterapia en los casos más agresivos.

Enfermedad de las cadenas pesadas α

Es la enfermedad de las cadenas pesadas más frecuente. A diferencia de lo que sucede con las otras GM, la mayoría de los pacientes son jóvenes (10-30 años). Puede presentarse según dos formas clínicas: la intestinal, que se da en áreas geográficas donde la infestación intestinal por parásitos, bacterias y virus es frecuente, y la respiratoria, que es mucho menos común. La localización intestinal (denominada antes *linfoma mediterráneo*) forma parte del espectro de trastornos incluidos hoy en día bajo el término de *enfermedad inmunoproliferativa del intestino delgado.* El cuadro clínico es el de un síndrome de malabsorción que cursa con diarrea crónica y dolor abdominal. La malabsorción se debe a una infiltración linfoplasmocitaria de la mucosa intestinal y de los ganglios mesentéricos. Si bien el diagnóstico se efectúa mediante el examen histopatológico de una biopsia intestinal obtenida a través del fibroscopio, esta suele ser demasiado superficial para identificar cambios linfomatosos, por lo que a menudo se requiere la laparotomía. El diagnóstico definitivo se establece por la demostración en suero o jugo intestinal de la Ig patológica, constituida por una parte de la cadena pesada α desprovista de cadenas ligeras.

Los pacientes con lesiones en estadio inicial, limitadas al área enteromesentérica, deben tratarse con tetraciclina a una dosis diaria de 2 g, junto con la erradicación de cualquier infestación intestinal. Con ello se han conseguido mejorías espectaculares e incluso curaciones. Si no se obtiene una clara mejoría en 6 meses o no se consigue la remisión completa después de 1 año de tratamiento, se deben administrar citostáticos, en general según las pautas utilizadas para los linfomas de alto grado de malignidad (ciclofosfamida, adriamicina, vincristina y prednisona).

Enfermedad de las cadenas pesadas μ

Casi todos los pacientes con enfermedades de las cadenas pesadas μ tienen un síndrome linfoproliferativo crónico, en especial leucemia linfática crónica. Las principales diferencias con esta última son: a) la escasa frecuencia de adenopatías periféricas; b) la presencia en la médula ósea de células plasmáticas vacuoladas, y c) la eliminación de grandes cantidades de cadenas ligeras μ por la orina en la mayoría de los pacientes. El diagnóstico se efectúa por inmunofijación. La mediana de supervivencia es

de 2 años. El tratamiento es el propio del síndrome linfoproliferativo y dependerá de su agresividad.

Gammapatía monoclonal de significado incierto

El término *gammapatía monoclonal de significado incierto* (GMSI) indica la presencia de una proteína monoclonal en individuos que no presentan criterios de MM, macroglobulinemia de Waldenström ni de otros síndromes linfoproliferativos. Las principales características de la GMSI se exponen en el cuadro 212-3. Algunos pacientes pueden presentar una pequeña cantidad de cadenas ligeras en orina. Su prevalencia es considerable y tiene una clara relación con la edad, ya que se observa en más del 3% de los individuos mayores de 50 años y en alrededor del 6% de las personas con más de 70 años. Los aspectos de mayor interés de la GMSI consisten en realizar el diagnóstico diferencial con el MM (aspecto ya comentado en el apartado de diagnóstico de esta enfermedad), así como en intentar determinar si la GMSI permanecerá estable o, por el contrario, evolucionará a un MM sintomático. En este sentido, en la serie de 1.184 pacientes con GMSI seguidos en la Clínica Mayo, la probabilidad actuarial de aparición de MM, macroglobulinemia de Waldenström o amiloidosis primaria fue del 12%, el 25% y el 30% a los 10, 20 y 25 años de seguimiento, respectivamente. Con todo, la probabilidad real de evolución a una gammapatía monoclonal maligna, si se tienen en cuenta las causas competitivas de muerte, es del 11%. En la mayoría de los casos el componente M había permanecido estable durante más de 5 años y el MM se presentó de forma brusca tras un largo período de observación. Los factores predictivos de transformación en la GMSI son: la cuantía del componente M, el tipo de componente monoclonal (más frecuente en el tipo IgA), el cociente anormal de cadenas ligeras κ/λ y el patrón evolutivo del componente M (progresivo desde el inicio frente a estable). Potencialmente, el MM viene precedido en todos los casos por una GMSI.

Cuadro 212-3 **Características de la gammapatía monoclonal de significado incierto**

Componente M < 30 g/L
Plasmocitosis medular < 10%
Ausencia de lesiones osteolíticas
Cifra de hemoglobina normal
Función renal normal
Ausencia de síntomas atribuibles a la gammapatía monoclonal

Amiloidosis primaria

Concepto

En la amiloidosis primaria las fibrillas que componen la sustancia amiloide están constituidas por una porción variable de una cadena ligera (κ o λ). La cadena ligera es con mayor frecuencia λ que κ (relación 2:1). La incidencia anual es de 0,9 casos nuevos por 100.000 habitantes y año. Los síntomas más frecuentes son cansancio y pérdida de peso. También se pueden observar disnea, edemas, parestesias, síncope, hipotensión ortostática o cambios en el tono de la voz. Una cuarta parte de los casos presenta hepatomegalia y el 10% macroglosia. La púrpura en cara y cuello, particularmente en párpados superiores, es un hallazgo frecuente.

Cuadro clínico y exploraciones complementarias

Los síndromes que se asocian a la amiloidosis primaria son: síndrome nefrótico y del túnel carpiano, insuficiencia cardíaca congestiva, neuropatía periférica e hipotensión ortostática. Manifestaciones menos frecuentes son síndrome de malabsorción y hepatomegalia gigante. La existencia de cualquiera de estos síndromes en presencia de un componente M sérico o urinario es muy sugestiva de amiloidosis primaria. La insuficiencia cardíaca congestiva se presenta en cerca del 30% de los casos. El electrocardiograma muestra con frecuencia voltajes bajos y arritmias. El ecocardiograma o la resonancia magnética cardíaca son técnicas muy útiles en la evaluación de la miocardiopatía amiloidótica. La biopsia endomiocárdica es positiva en la práctica totalidad de los casos. Una sexta parte de los pacientes presenta hipotensión ortostática. El síndrome nefrótico aparece en un tercio de los pacientes en el momento del diagnóstico, pero rara vez durante la evolución de la enfermedad. El 80% de los casos presenta proteinuria y en un 20% la cifra de creatinina es superior a 2 mg/dL. Alrededor del 15% de los pacientes presenta neuropatía periférica. La neuropatía es más sensitiva que

motora y es, generalmente, de predominio distal, simétrica y progresiva. Los pocos pacientes con ictericia colestásica tienen un pronóstico infausto.

La electroforesis sérica muestra una discreta banda homogénea en la mitad de los casos e hipogammaglobulinemia en una cuarta parte, mientras que en el resto es normal. Cuando se efectúa inmunofijación sérica y urinaria se encuentra un componente M en el 90% de los casos. La mediana de células plasmáticas en médula ósea es del 6%. La mayoría de los pacientes tienen una elevación significativa de la cadena ligera libre amiloidogénica en suero y un cociente κ/λ anómalo. Alrededor del 15% de los pacientes presentan déficit de factor X de la coagulación.

Diagnóstico

El diagnóstico de amiloidosis se basa en la demostración de sustancia amiloide en los tejidos. La posibilidad de amiloidosis primaria debe considerarse en todo paciente con un componente M sérico o urinario y alguno de los síndromes característicos de amiloidosis. En el 90% de los pacientes existe un componente M sérico o urinario, o bien se puede demostrar una población monoclonal de células plasmáticas en médula ósea. El procedimiento diagnóstico inicial consistirá en una biopsia de la grasa subcutánea, que es positiva en el 80% de los casos. Si esta exploración es negativa, el siguiente paso es la práctica de una biopsia rectal, que resulta positiva en el 70% de los casos. Si estas biopsias son negativas, se practicará una biopsia del órgano presumiblemente afecto.

Pronóstico

La mediana de supervivencia de los pacientes con amiloidosis AL se sitúa entre 2 y 3 años y depende fundamentalmente del síndrome asociado. Así, es inferior a 6 meses en los pacientes con insuficiencia cardíaca, mientras que supera los 5 años cuando el síndrome asociado es la polineuropatía. Los factores pronósticos fundamentales son la afección cardíaca medida por los biomarcadores cardíacos (troponina y NT-Pro-BNP) o por técnicas de imagen como el ecocardiograma o la resonancia magnética cardíaca y la cuantía de cadenas ligeras libres en suero.

Tratamiento

La asociación de melfalán y prednisona produce una tasa de respuestas del 20%. En los pacientes con síndrome nefrótico, sin insuficiencia renal ni afección cardíaca, la tasa de respuestas se incrementa al 40%. La asociación quimioterápica con la que se han referido mejores resultados ha sido la de melfalán/dexametasona (tasas de respuesta del 70% con un 30% de RC). Cabe destacar que, en pacientes tratados con melfalán, la probabilidad actuarial de presentar un síndrome mielodisplásico o una leucemia aguda a los 3 años y medio de seguimiento es del 21%. Los nuevos fármacos que ya se están utilizando en el MM, en especial el bortezomib y en menor medida la lenalidomida y la pomalidomida, pueden ser de gran utilidad en el tratamiento de los pacientes con amiloidosis primaria. En este sentido, la combinación más empleada es CyBorD (ciclofosfamida, bortezomib y dexametasona). Otro fármaco muy prometedor en el tratamiento de la amiloidosis primaria es el daratumumab. De hecho, se está efectuando un estudio aleatorizado en el que se compara la eficacia de CyBorD frente a CyBorD más daratumumab. Otra opción, en pacientes no candidatos a trasplante autólogo es la asociación de melfalán, dexametasona y bortezomib. En pacientes de menos de 65 años sin afección cardíaca grave, el tratamiento con dosis elevadas de melfalán seguido de TPH autogénico constituye el tratamiento de elección.

Bibliografía especial

Bladé J. Clinical practice. Monoclonal gammapathy of undetermined significance. *N Engl J Med*. 2006;355:2765–2770.

Bladé J, Rosiñol L, Fernández de Larrea C. How I treat relapsed myeloma. *Blood*. 2015;125:1532–1540.

Kyle RA, Larson DR, Therneau TM, Dispenzieri A, Kumar S, Cerhan JR, et al. Long term follow-up of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med*. 2018;378:241–249.

Morean P, San Miguel J, Sonneveld P, Mateos MV, Zamagni E, Avet-Loiseau H, et al. Multiple Myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017;28(Suppl 4):iv52–iv61.

Merlini G, Dispenzieri A, Sanchorawala V, Schönland SO, Palladini G, Hawkins PN, et al. Systemic inmunoglobulina light chain amyloidosis. *Nature Reviews/Disease Primers*. 2018;4:38.

213

Enfermedades del sistema mononuclear fagocítico

N. Villamor Casas

Introducción

El sistema mononuclear fagocítico incluye los monocitos, maduros e inmaduros, y los histiocitos de los tejidos. Hay dos grandes grupos de histiocitos: el macrófago, que fagocita y procesa antígenos, y la célula dendrítica, que presenta antígenos. Las células dendríticas incluyen las células de Langerhans, las células dendríticas interdigitantes, los dendrocitos dérmicos y las células dendríticas foliculares.

Las enfermedades de los monocitos de sangre y médula ósea se tratan en otros capítulos. Las afecciones de los histiocitos pueden corresponder a enfermedades acumulativas, inflamatorias o neoplásicas (cuadro 213-1). En este capítulo se describen las proliferaciones de histiocitos (histiocitosis) de origen inflamatorio y neoplásico más relevantes.

Cuadro 213-1 Clasificación de las principales enfermedades del sistema mononuclear fagocítico

Trastornos de los monocitos

- Monocitopenia: anemia aplásica, tricoleucemia, síndrome MonoMAC, síndrome Emberger, tratamiento con glucocorticoides
- Monocitosis:
  - *Reactiva:* infecciones, colagenosis, neoplasias, postesplenectomía
  - *Maligna:* leucemia monoblástica aguda, leucemia monocítica aguda, leucemia mielomonocítica aguda, leucemia mielomonocítica crónica

Trastornos de los histiocitos

- Déficit de macrófagos: osteopetrosis (déficit aislado de osteoclastos)
- Trastornos acumulativos:
  - Lisosomopatías genéticas: enfermedades de Gaucher, Niemann-Pick, Tay-Sachs, Fabry, Wolman y Tangier

Síndrome del histiocito azul marino
Histiocitosis por depósito generalizado de cristales de inmunoglobulinas

Trastornos proliferativos e inflamatorios:

Histiocitosis grupo L (Langerhans): histiocitosis de células de Langerhans, enfermedad de Erdheim-Chester, histiocitosis mixta de células de Langerhans y Erdheim-Chester
Histiocitos grupo M (malignas): primaria, secundaria y según célula de origen
Histiocitosis grupo R (Rosai-Dorfman): familiar, clásica, extranodal, asociada a otras condiciones
Histiocitosis grupo H (hemofagocitosis). Primaria de herencia mendeliana por: 1) defecto de linfocito citotóxico; 2) defecto de inflamasoma, y 3) otras alteraciones mendelianas y desconocidas. Secundaria (aparentemente no mendeliana) asociada a: 1) infección; 2) neoplasia maligna/quimioterapia; 3) enfermedad reumatológica, y 4) inmunosupresión
Histiocitosis grupo C (cutánea y mucosa)

Histiocitosis no neoplásicas

Las lisosomopatías genéticas se tratan en otras secciones (v. cap. 223, Enfermedades por depósito en los lisosomas).

Síndrome del histiocito azul marino

Es una rara enfermedad sistémica de probable transmisión recesiva, aunque hay casos esporádicos, en la que se acumulan fosfoesfingolípidos y glucoesfingolípidos en los histiocitos formando gránulos intracitoplasmáticos de color azul marino o verdoso con las tinciones de May-Grünwald-Giemsa o de Wright. Hay un déficit parcial de esfingomielinasa y para algunos autores es una variante de la enfermedad de Niemann-Pick. Predomina ligeramente en el sexo femenino y puede descubrirse a cualquier edad, siendo más frecuente antes de los 20 años. Los histiocitos infiltran hígado, bazo y médula ósea, lo que da lugar a hepatoesplenomegalia y púrpura trombocitopénica. Se pueden observar neumopatía intersticial crónica, trastornos neurológicos y oculares, lesiones cutáneas, cirrosis y malabsorción. La evolución es benigna, con supervivencia prolongada, aunque la afección de hígado, pulmón o corazón puede causar la muerte. Por el momento carece de terapia. El TPH puede ser efectivo en casos graves.

Los histiocitos azul marino no son patognomónicos de esta enfermedad, ya que puede observarse en otras gangliosidosis, en hiperlipemias y en hemopatías malignas con destrucción celular acelerada, como la leucemia mieloide crónica o la anemia hemolítica crónica.

Histiocitosis por depósito generalizado de cristales de inmunoglobulinas

En pacientes con gammapatía monoclonal, muy infrecuentemente, pueden acumularse histiocitos con depósito intralisosómico de paraproteína. Afecta a la médula ósea, aunque los histiocitos pueden infiltrar otros órganos del sistema mononuclear fagocítico y el riñón. El pronóstico depende de la

enfermedad de base, de la extensión e intensidad de la acumulación histiocitaria y del grado de disfunción orgánica.

Histiocitosis proliferativas e inflamatorias

La *Histiocyte Society* ha actualizado la clasificación de las histiocitosis según la célula de origen y las características clínicas, radiológicas, histológicas, fenotípicas y genéticas. Se trata de un grupo heterogéneo de entidades agrupadas en relacionadas con la célula de Langerhans, que incluye la histiocitosis de células de Langerhans (HCL), la enfermedad de Erdheim-Chester (EEC) y otras, histiocitosis cutánea y mucosa, histiocitosis malignas, enfermedad de Rosai-Dorfman y linfohistiocitosis hemofagocítica. El grupo mucocutáneo no será tratado en este capítulo.

Histiocitosis de células de Langerhans

Concepto

La HCL es debida a la proliferación de las células de Langerhans y tiene una clínica muy variable según la localización y el número de lesiones. Su incidencia es de 8-9 casos por millón de habitantes y año, puede observarse a cualquier edad con pico máximo en individuos de 1-3 años.

Etiología

La mayoría de los pacientes presentan mutaciones somáticas activantes de la vía MAPK en las células de Langerhans.

Anatomía patológica

La lesión histológica está constituida por células de Langerhans acompañadas en distinto grado por macrófagos, eosinófilos, linfocitos T y células gigantes multinucleadas. Las células de Langerhans son ovales, de núcleo periférico característicamente hendido y con poca atipia, citoplasma ligeramente eosinófilo sin prolongaciones y son positivas para CD1a, S-100 y CD207 (langerina), que reconoce los gránulos de Birbeck.

Etiopatogenia

En la HCL se observan mutaciones y alteraciones genéticas, mutuamente excluyentes, en genes de la vía MAPK (*BRAF*, 50% de los pacientes, y *MAP2K*, 25%) que activan dicha vía de forma constitutiva. Se detecta también en la HCL pulmonar, típica de individuos jóvenes fumadores. En la HCL de bajo riesgo la mutación ocurre en precursores tisulares o en células más comprometidas que en la HCL de alto riesgo, donde se detecta en precursores hematopoyéticos y precursores de célula dendrítica de sangre. En la HCL hay hipercitocinemia que participa en la inflamación y en la proliferación clonal.

Cuadro clínico

El cuadro clínico es muy variable según la extensión de la proliferación y del territorio afectado, de los que dependerá la gravedad de la enfermedad y el tratamiento a administrar. El espectro clínico oscila desde una lesión única, generalmente indolente, a una afección multisistémica con riesgo vital.

La afección ósea, uni- o multifocal, es la más frecuente (70%-80% de los pacientes) y afecta sobre todo a cráneo, mandíbula, costillas, porción proximal de huesos largos y pelvis. Los pacientes refieren dolor óseo que se puede acompañar de tumefacción de partes blandas, sin afección del estado general. La lesión osteolítica no acostumbra a tener reacción perióstica. La afección orbitaria puede causar exoftalmos con pérdida de visión o estrabismo por alteraciones en el nervio óptico o la musculatura orbitaria. La infiltración del SNC, que se observa en el 5%-50% de los pacientes, se manifiesta en forma de diabetes insípida a la que se pueden asociar otros déficits hormonales hipotalámico-hipofisarios. La lesión cutánea y mucosa, en forma de pápulas, vesículas, eccema o úlceras, se observa en un tercio de los casos y afecta principalmente al cráneo. Las lesiones ulceradas pueden sobreinfectarse y ser el origen de cuadros sépticos. Las formas cutáneas generalizadas cursan con afección del estado general y fiebre. La forma pulmonar localizada, relacionada con el tabaquismo, cursa con tos y disnea y puede asociarse a neumotórax. Radiológicamente puede ir desde un infiltrado intersticial hasta una lesión en panal de abeja.

Las formas diseminadas de HCL pueden afectar a hígado, bazo, ganglios, pulmón y otros órganos y cursan con afección del estado general y fiebre.

Se observan signos y síntomas derivados de la infiltración como tos, disnea, diarrea, adenopatías, hepatoesplenomegalia, anemia y trombocitopenia, alteraciones de la función hepática y de la coagulación.

Diagnóstico

Se realiza por la presencia de una histología e inmunofenotipo típico en un contexto clínico adecuado, ya que se pueden observar células de Langerhans en otros procesos como linfomas y otras neoplasias. A menudo, el diagnóstico se retrasa por la variable presentación clínica. La detección histoquímica de BRAF V600E es útil en el diagnóstico.

El *diagnóstico diferencial* es amplio e incluye dermatitis seborreica, infecciones o psoriasis, tumores óseos, traumas o infecciones con colapso vertebral, sarcoidosis e infecciones víricas pulmonares. La diabetes insípida con lesión pituitaria única debe diferenciarse de linfoma o germinoma.

Pronóstico

Es muy variable y viene dado por el número de órganos afectos (peor si son más de cuatro), el tipo de órganos afectos y su grado de disfunción, y la respuesta al tratamiento de inducción. Debe efectuarse un estudio de extensión de la enfermedad y la PET/TC puede ser más sensible en identificar lesiones y valorar la respuesta al tratamiento. La afección de pulmón, hígado, médula ósea y bazo identifica a pacientes de riesgo. La cuantificación de BRAF V600E en sangre podría ser útil para establecer el pronóstico de los pacientes. En los pacientes de bajo riesgo las principales complicaciones son la recidiva de la enfermedad, que puede observarse en el 50% de los casos, y las secuelas orgánicas secundarias. En los pacientes de riesgo la mortalidad puede llegar al 20% a los 5 años, incluso con la administración de quimioterapia intensiva. En la mitad de los pacientes de riesgo se observan complicaciones tardías que incluyen diabetes insípida, problemas ortopédicos y lesiones neurológicas, sobre todo en relación con la recidiva de la enfermedad. La refractariedad o la recaída de la enfermedad confieren muy mal pronóstico.

Tratamiento

El tratamiento depende de la presentación clínica de los pacientes. En la HCL localizada y única debe basarse en la sintomatología clínica y la localización de la misma. En las lesiones óseas puede tomarse una actitud expectante. Si hay dolor, signos de compresión neural, riesgo de fractura o restricción de movilidad, se pueden emplear radioterapia local, glucocorticoides intralesionales o tratamiento sistémico con indometacina, bisfosfonatos o quimioterapia. Las lesiones cutáneas únicas se tratan mediante exéresis o corticoides tópicos, aunque un 50% de las mismas remiten de forma espontánea. En formas cutáneas más diseminadas se emplean mostaza nitrogenada, PUVA, talidomida o quimioterapia sistémica con prednisona, vimblastina o etopósido. La diabetes insípida aislada se considera irreversible, pero se recomienda el uso de dosis bajas de quimioterapia para evitar la aparición de otros déficits hormonales hipotalámico-hipofisarios. En la HCL pulmonar aislada, la primera opción terapéutica es dejar el tabaco y la administración de glucocorticoides.

El tratamiento de la HCL multisistémica (afección de dos o más órganos) está orientado a reducir la mortalidad y prevenir secuelas tardías. Los pacientes de bajo riesgo tienen una supervivencia excelente. El tratamiento consiste en un período de inducción, con reinducción si la respuesta es insatisfactoria, con prednisolona y vimblastina seguido de 1 año de mantenimiento con mercaptopurina y tandas de prednisolona y vimblastina. En los adultos, el tratamiento con Ara-C ofrece buenos resultados. Los casos refractarios deben recibir tratamiento de rescate, aunque no existe ninguno reglado. Se ha ensayado la administración de ATG, CsA, Ara-C, cladribina, antraciclínicos, ciclofosfamida, e incluso la realización de TPH. La inhibición de BRAF con vemurafenib ha dado resultados esperanzadores. No hay un tratamiento establecido para la HCL del SNC, pero se ha empleado Ara-C.

Enfermedad de Erdheim-Chester

Concepto

La enfermedad de Erdheim-Chester (EEC) es una histiocitosis poco frecuente que se observa predominantemente en pacientes adultos (edad mediana en el momento del diagnóstico de 50 años) caracterizada por

lesiones cutáneas de tipo xantogranuloma y dolor en extremidades inferiores.

Etiología

En la mayoría de los pacientes se identifican mutaciones activantes en la vía MAPK (*BRAF*, 65%, y *MAP2K1*, 16%).

Anatomía patológica

La biopsia es obligatoria para el diagnóstico, aunque no es específica. Se observa infiltración tisular por macrófagos espumosos acompañados de agregados linfoides, células multinucleadas, granulomas, xantogranulomatosis y fibrosis. Los histiocitos son positivos para CD8, CD163 y FXIIIa, ocasionalmente para S100 y negativos para CD1a y CD207.

Etiopatogenia

La activación de la vía de MAPK y la hipercitocinemia (aumento de IFN-α, IL-2 y MCP1 con disminución de IL-4 e IL-7) producen la infiltración histiocítica acompañada por una reacción fibroblástica que conlleva la disfunción orgánica de diversos sistemas corporales.

Cuadro clínico

Es muy variado y debido a la infiltración por histiocitos clonales y la inflamación descontrolada, yendo de formas asintomáticas a afección del estado general y sintomatología por infiltración tisular e incluso a formas fulminantes con infiltración multisistémica masiva. La osteosclerosis se observa principalmente en huesos largos y se manifiesta como dolor, sobre todo de las extremidades inferiores. En la mitad de los pacientes se observa afección extraesquelética: pulmón, con frecuencia como lesión radiológica asintomática, sistema cardiovascular (manifestándose como infarto, valvulopatía, insuficiencia congestiva o derrame pericárdico), retroperitoneo y riñón (riñón peludo en la TC), observándose hidronefrosis, HTA e insuficiencia renal, piel (xantelasmas), SNC y órbita. La infiltración del SNC cursa con diabetes insípida y exoftalmos no doloroso. Los

síntomas neurológicos pueden ser muy variados; entre ellos, ictus, convulsiones e hipertensión endocraneal.

Las pruebas de imagen permiten ver las lesiones características en fémur y tibia, perirrenales y cardíacas. La PET/TC permite valorar la actividad de la enfermedad postratamiento.

El *diagnóstico* se basa en el hallazgo de una histología compatible en el contexto clínico-radiológico adecuado. El *diagnóstico diferencial* se debe realizar con otras histiocitosis, sarcoidosis, enfermedad de Paget, metabolopatías, neoplasias y amiloidosis. Se han descrito pacientes que presentan simultáneamente una HCL.

Pronóstico

Es variable y peor si hay afección cardiovascular, pulmonar o del SNC. La principal causa de mortalidad es el fallo renal, cardíaco o pulmonar. Más de la cuarta parte de los pacientes fallecen antes de los 5 años.

Tratamiento

La primera línea es IFN-α, que mejora la supervivencia de los pacientes. Se han ensayado tratamientos con inhibidores de BRAF (vemurafenib, dabrafenib), ERK (cobimetinib), con resultados esperanzadores, IL-1 (anakinra), IL-6 (tocilizumab) y TNF-a (infliximab). Los glucocorticoides, la quimioterapia, la cirugía y la radioterapia son terapias adyuvantes en ciertas situaciones.

Histiocitosis sinusal con linfoadenopatía masiva (enfermedad de Rosai-Dorfman)

Es una enfermedad muy infrecuente, de origen desconocido y buen pronóstico, que afecta a individuos jóvenes que presentan grandes adenopatías indoloras debidas a la proliferación de histiocitos en los sinusoides ganglionares. Se desconoce la causa y se ha sugerido un origen infeccioso o una respuesta inmunológica a un antígeno desconocido. Se han detectado mutaciones en *MAP2K1*, *KRAS*, *NRAS* y *ARAF* en casi el 50% de los pacientes.

Los ganglios tienen dilatación sinusoidal por la proliferación de histiocitos y numerosas células plasmáticas en los cordones medulares. Los histiocitos no tienen atipias y son de núcleo redondo con un nucléolo evidente y de citoplasma amplio y pálido. La emperipolesis de abundantes linfocitos y células plasmáticas es un hecho distintivo de la enfermedad, pero no es necesario ni patognomónico. Los histiocitos expresan FXIIIa y S100 y son negativos para CD1a y CD207.

El *cuadro clínico* se caracteriza por la presencia de grandes masas adenopáticas indoloras en territorios laterocervicales y, con menor frecuencia, en otras localizaciones. El cuadro puede ir acompañado de síntomas B. Existe afección extraganglionar en el 40% de los pacientes, preferentemente en piel, tracto respiratorio superior, hueso y SNC. Los pacientes suelen tener anemia y VSG elevada. Esta histiocitosis se asocia a entidades con mutaciones germinales de *SLC29A3*, al síndrome autoinmune linfoproliferativo, a enfermedades autoinmunes (AHAI, LES) y al síndrome IgG4.

El *diagnóstico* requiere de una histología compatible en el contexto clínico y radiológico adecuado, excluyendo tumores malignos. El *diagnóstico diferencial* es amplio debido a la amplitud de manifestaciones clínicas y a la presencia de histiocitosis ganglionar en otros procesos reactivos, infecciosos y neoplásicos.

La mayoría de los pacientes no necesitan *tratamiento*, ya que se produce una resolución espontánea en el 20%-50% de los casos, sobre todo en lesiones localizadas. No hay tratamiento estándar y se adapta a la clínica individual requiriéndolo la afección de órganos vitales, órbita y SNC. Los corticoides, el sirolimus con o sin prednisona y los inmunomoduladores (lenalidomida, talidomida) han demostrado eficacia y se están ensayando inhibidores de MEK (cobimetinib). Las masas localizadas se pueden resecar. La quimioterapia ha dado resultados variados en casos con riesgo vital o refractarios/recaídos. El *pronóstico* empeora con la afección renal, hepática, pulmonar y la extranodal múltiple. Un 7% de los pacientes mueren por causas debidas a la enfermedad.

Linfohistiocitosis hemofagocítica

Concepto

La linfohistiocitosis hemofagocítica (LHH) es un síndrome producido por un cuadro hiperinflamatorio que tiene una alta mortalidad. Las formas primarias son de herencia autosómica recesiva y suelen aparecer en la infancia (LHH familiar [LHHF]). Las formas adquiridas aparecen en edades más avanzadas y en situaciones predisponentes, principalmente infecciones, enfermedades autoinmunes, neoplasias e inmunodeficiencias. La incidencia es de 1,2 a 8 casos por millón de habitantes por año.

Etiopatogenia

La LHH se caracteriza por un estado de hiperinflamación dentro de una respuesta inmune infectiva primaria o adquirida. Los casos primarios presentan mutaciones (más del 70% de los casos) en genes implicados en la función de los gránulos de los linfocitos NK y T citotóxicos, como perforina *(PFR1)*, sintaxina-11 *(STX11)* o Munc13-3 *(UNDC13D)*, entre los más frecuentes. La LHH forma parte del cuadro clínico de otras enfermedades genéticas que afectan a la función de dichos gránulos como la enfermedad de Chédiak-Higashi, el síndrome de Griscelli, el síndrome de Hermansky-Pudlak y el síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X. En pacientes con causas predisponentes se han hallado polimorfismos y mutaciones heterocigotas en los mismos genes observados en la LHH primaria y en otros genes de la inmunidad. En los pacientes con LHH existe una disminución de la actividad *natural killer* y una hiperactivación de linfocitos CD8+ y macrófagos que proliferan e infiltran cualquier órgano (especialmente, hígado, bazo, médula ósea, pulmón y SNC) y que provocan hipercitocinemia. La infiltración orgánica por linfocitos y macrófagos y la hipercitocinemia explican todos los signos y síntomas de la enfermedad. Las infecciones víricas son el principal desencadenante de la reacción inmune.

Cuadro clínico

La principal sintomatología es la presencia de fiebre prolongada, pancitopenia y hepatoesplenomegalia. Además, se pueden observar adenopatías, alteraciones neurológicas, de la coagulación, de la función hepática y del metabolismo férrico y lipídico. En el LCR se observan proteinorraquia y pleocitosis con ocasionales macrófagos. El curso de la

LHHF es rápidamente fatal sin tratamiento y los pacientes fallecen por hemorragia, sepsis o alteraciones neurológicas en el transcurso de pocas semanas.

Las LHH adquiridas pueden aparecer en el transcurso de infecciones víricas (preferentemente EBV y otros herpesvirus) y, con menor frecuencia, bacterianas, fúngicas, parasitarias (leishmanias y otros) y otras infecciones, neoplasias (sobre todo, linfomas y leucemias agudas T), enfermedades autoinmunes (preferentemente, LES y artritis idiopática juvenil) y otras situaciones (inmunodepresión, trasplante, fármacos, nutrición parental prolongada y otras). La LHH que aparece en enfermedades autoinmunes, especialmente en pacientes con artritis idiopática juvenil sistémica, se conoce como *síndrome de activación macrofágica* (SAM), que cursa con citopenias no tan profundas y mayor insuficiencia cardíaca.

Diagnóstico

El diagnóstico se basa en los criterios de la *Histiocytic Society* y consisten en la identificación de una anomalía genética compatible con LHHF o síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X. Las anomalías en la expresión de perforina, CD107a, XIAP o SAP por citometría de flujo permiten orientar el diagnóstico de forma más rápida. En ausencia de mutaciones genéticas específicas, el diagnóstico se realiza por la presencia de cinco de los siguientes ocho datos: fiebre, esplenomegalia, bi- o pancitopenia, hemofagocitosis (que puede estar ausente en fases iniciales), hiperferritinemia, aumento de IL-2Ra soluble, actividad NK ausente o muy disminuida e hipertrigliceridemia y/o hipofibrogenemia. La confirmación de una infección o la presencia de una situación predisponente no excluyen una LHHF y se recomienda realizar un estudio genético.

El *diagnóstico diferencial* en pacientes graves con sepsis o síndrome de respuesta inflamatoria sistémica puede ser difícil.

Pronóstico

El pronóstico de la LHHF es infausto, con una mediana de supervivencia de 1 mes y con menos del 5% de los pacientes vivos al año del inicio de los síntomas si no se instaura tratamiento de forma precoz. La LHH adquirida de origen vírico puede alcanzar un 30%-40% de mortalidad y el SAM hasta

el 20%. Los casos por infección bacteriana suelen cursar favorablemente una vez instaurado el tratamiento antibiótico apropiado. En la LHH secundaria a neoplasias, el pronóstico viene dado por la respuesta al tratamiento y por si el desencadenante es una infección vírica.

Tratamiento

El tratamiento está orientado a controlar la disfunción del sistema inmune mediante el empleo de etopósido y dexametasona. Los pacientes con LHHF o aquellos con recidiva o persistencia de enfermedad deben recibir un TPH alogénico, único tratamiento curativo. Deben tratarse las infecciones coexistentes y la enfermedad de base en las LHH adquiridas.

En las LHH adquiridas desencadenadas por sepsis bacteriana se puede iniciar sólo terapia antibiótica y de soporte y esperar a la evolución del cuadro. En la LHH con infección por EBV se ha empleado rituximab. En el SAM se inicia tratamiento con glucocorticoides y se evalúa la respuesta antes de pasar a quimioterapia. También se ha reducido la inmunodepresión y administrado ATG, Igs i.v. e inhibidores de TNF e IL-1.

Enfermedades malignas de los histiocitos

Este término incluye las proliferaciones malignas derivadas de histiocitos y de las células dendríticas. En el cuadro 213-2 se expone la clasificación de la OMS. Son tumores infrecuentes que aparecen generalmente en la edad adulta. Los más comunes son el sarcoma histiocítico, el sarcoma de células de Langerhans, el sarcoma de célula folicular dendrítica y el sarcoma de célula dendrítica interdigitante. La inmunohistoquímica es imprescindible para el *diagnóstico*. Los tumores deben expresar más de un marcador monocítico (CD68, CD163, lisozima, CD4) y deben descartarse otras neoplasias agresivas. Estos tumores son negativos para antígenos linfoides B, T y NK, mieloides, de inmadurez, epiteliales, estromales y melanocíticos. La expresión de S100, CD1a y CD207 permite subclasificar las histiocitosis malignas. Hay histiocitosis malignas asociadas a otras hemopatías y transdiferenciadas de estas, sobre todo de linfoma folicular y leucemia linfática crónica, con las que se debe demostrar su relación genética clonal. El estadiaje de la enfermedad permite diferenciar las formas localizadas, que se tratan con cirugía y son de mejor pronóstico, de las formas diseminadas, que tienen mal pronóstico a pesar de recibir quimioterapia. La radioterapia se puede emplear en formas localizadas.

Cuadro 213-2 Clasificación de la OMS de las principales neoplasias del sistema macrofágico

- Sarcoma histiocítico
- Tumores derivados de células de Langerhans
  - Histiocitosis de células de Langerhans
  - Sarcoma de células de Langerhans
- Tumor de célula dendrítica indeterminada
- Sarcoma de célula dendrítica interdigitante
- Sarcoma de célula folicular dendrítica

Otros: tumor fibroblástico reticular, xantogranuloma juvenil diseminado, enfermedad de Erdheim-Chester

Adaptado de Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. Histiocytic and dendritic cell neoplasms. En: *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*, 4th ed. Vol. 2. Lyon: IARC Publications; 2017. p. 465.

El *sarcoma histiocítico* es una proliferación maligna de células con morfología y fenotipo de macrófago maduro. En general, es de localización extraganglionar (intestino, piel, bazo y tejidos blandos). Ocasionalmente se presenta como linfadenopatía y de forma diseminada. Las células, monótonas o pleomórficas de atipia de moderada a grave, con núcleo redondo y citoplasma amplio con vacuolas, infiltran de forma difusa el tejido y los sinusoides. Las células neoplásicas son negativas para CD1a, S100, CD207 y otros marcadores de célula dendrítica. Los pacientes presentan una masa solitaria acompañada con frecuencia de fiebre y pérdida de peso. En la piel se observan desde *rash* hasta masas tumorales indoloras. La afección intestinal se presenta con dolor y clínica obstructiva. Puede haber hepatoesplenomegalia, pancitopenia y lesiones líticas en huesos. El sarcoma histiocítico primario del SNC puede remedar una lesión inflamatoria por los numerosos neutrófilos acompañantes y tiene muy mal pronóstico.

El *sarcoma de células de Langerhans* es una proliferación maligna de alto grado derivada de células con características fenotípicas de célula de Langerhans. Es un tumor pleomórfico en el que sólo el inmunofenotipo y/o la ultraestructura indican su origen celular. Los ganglios, la piel y el pulmón son los sitios más frecuentemente afectados, pero también puede afectar a hígado, bazo, hueso y tejido blando. Un tercio de los pacientes tiene una lesión única, y el resto, extendida. Algunos pacientes presentan pancitopenia. Es una enfermedad agresiva con mortalidad debida a progresión en la mayoría de los enfermos.

El *sarcoma de célula folicular dendrítica* es una proliferación de células con fenotipo compatible (S100− CD1a− CD21+ CD23+ CD35+ clusterina+ CD207–), originada en una célula dendrítica estromal. Se puede asociar a la enfermedad de Castleman. Afecta principalmente a ganglios, sobre todo

cervicales e intraabdominales, y a territorios extraganglionares (amígdala, intestino, tejido blando, piel, mediastino, hígado, bazo y pulmón). Se desconoce la etiología, aunque la variante de seudotumor inflamatorio, que se observa en hígado o bazo, se asocia a la infección por EBV. Las células son fusiformes u ovoides formando fascículos, espirales, sábanas difusas o nódulos vagos con linfocitos acompañantes. Son frecuentes las seudoinclusiones nucleares. La forma de presentación más frecuente es una lesión única extranodal indolora, excepto las masas abdominales grandes, que pueden producir obstrucción. Los síntomas sistémicos son poco habituales. El curso clínico es generalmente indolente y de larga evolución independientemente del estadio, pero con recaídas en el 50% de los casos. Los casos con morfología de alto grado pueden tener un curso rápidamente progresivo.

El *sarcoma de célula dendrítica interdigitante* es una proliferación neoplásica de células con fenotipo compatible (S100+ fascina+ CD1a− CD21− CD35− lisozima+ CD207–) sin que se detecten desmosomas en el examen ultraestructural. Se presenta principalmente en ganglio, pero también puede afectar piel, médula, intestino y otros. La infiltración es paracortical y constituida por espirales de células fusiformes con abundante citoplasma, acompañada de infiltración linfoide. Se asocia a linfomas B de bajo grado. Los pacientes presentan masas cervicales y axilares junto con síntomas generales. La mayoría de los pacientes tienen una afección única. El curso clínico es heterogéneo con un curso agresivo en los casos con mayor diseminación tumoral. Dada la rareza de estas enfermedades, la información sobre el tratamiento es escasa. En las formas localizadas, la terapia se basa en la cirugía y eventualmente la radioterapia. Para las formas diseminadas se utilizan diferentes pautas de poliquimioterapia bien basadas en antraciclínicos, bien en gencitabina. El papel de inhibidores de cinasas o de mTOR es experimental.

Bibliografía especial

Abbla O, Jacobsen E, Picarsic J, Krenova Z, Jaffe R, Emile JF, et al. Consensus recommendations for the diagnosis and clinical management of Rosai-Dorfman-Destombes disease. *Blood*. 2018;131(26):2877–2890.

Allen CE, Merad M, McClain KL. Langerhans-cell Histiocytosis. *New Engl J Med*. 2018;379(9):856–868.

Al-Samkari H, Berliber N. Hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Annu Rev Pathol*. 2018;13:24–49.

Diamond El, Dagna L, Hyman DM, Cavalli G, Janku F, Estrada-Veras J, et al. Consensus guidelines for the diagnosis and clinical management of Erdheim-Chester disease. *Blood*. 2014;124:483–492.

Emile JF, Abla O, Fraitag S, Horne A, Haroche J, Donadieu J, et al. Revised classification of histiocitosis and neoplasms of macrophage-dendritic cell lineages. *Blood*. 2016;127(22):2672–2681.

214

Enfermedades del bazo

E. Feliu Frasnedo

Introducción

El bazo es el órgano linfoide de mayor tamaño del organismo; mide por término medio 10 cm de largo y pesa 150 g. En determinados procesos patológicos puede llegar a pesar más de 2.000 g y medir más de 30 cm de largo. Puede estar afectado por enfermedades de muy diversa etiología, de forma primaria o secundaria, como son: procesos malformativos (p. ej., asplenia), trastornos circulatorios (infartos, congestión), hiperplasias (reactivas a infecciones, enfermedades de depósito, hemólisis), neoplasias malignas (en general, síndromes linfoproliferativos y mieloproliferativos crónicos), metaplasias (hematopoyesis extramedular), procesos locales y neoplásicos benignos (quistes hidatídicos, quistes no parasitarios, hemangiomas, linfangiomas), traumatismos y otros.

En determinadas enfermedades, el bazo puede aumentar o disminuir de tamaño, aunque en ciertos procesos puede ser normal a pesar de hallarse afectado. Desde el punto de vista funcional puede existir una hipofunción esplénica o hipoesplenismo y una hiperfunción esplénica o hiperesplenismo. La presencia de esplenomegalia no siempre implica la existencia de hiperesplenismo. De hecho, hiperesplenismo e hipoesplenismo no son trastornos mutuamente excluyentes y pueden coexistir en un mismo paciente.

Hipoesplenismo

Concepto

Se define como una alteración de las dos funciones básicas del bazo, la de filtración de hematíes viejos o alterados, bacterias, parásitos y otras partículas, y la de participación en la inmunidad celular y humoral, como órgano protector contra las infecciones. Los macrófagos esplénicos son fundamentales en la fagocitosis de bacterias capsuladas y de parásitos intraeritrocitarios. Por otra parte, el bazo desempeña una función muy importante tanto en el procesamiento de antígenos como en la producción de anticuerpos. Además, produce opsoninas como la tuftsina y la properdina, fundamentales en la fagocitosis de bacterias capsuladas.

La causa más frecuente de hipoesplenismo es la esplenectomía realizada con fines terapéuticos y, en algunas ocasiones, diagnósticos. Cuando la esplenectomía se realiza como consecuencia de un traumatismo, es frecuente que se produzca la llamada *esplenosis* o autotrasplante heterotópico de tejido esplénico, la cual puede comportar cierta recuperación de la función esplénica. Causas frecuentes de hipoesplenismo son los infartos esplénicos repetidos (drepanocitosis, mielofibrosis primaria) que acaban por provocar una atrofia esplénica y anular funcionalmente el bazo («autoesplenectomía»), la trombosis de la arteria esplénica, la radioterapia esplénica, las enfermedades autoinmunes (LES, AR, forma sistémica de artritis idiopática juvenil, síndrome antifosfolipídico, vasculitis, glomerulonefritis, síndrome de Sjögren, conectivopatía mixta, enfermedad de Graves, tiroiditis de Hashimoto, esclerosis múltiple), las enfermedades gastrointestinales (celiaquía, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, esprúe tropical, enfermedad de Whipple, linfangiectasia intestinal) y los procesos hematológicos (TPH alogénico, sobre todo si existe EICR crónica, leucemia aguda, leucemia linfática crónica, linfoma de Hodgkin y otros síndromes linfoproliferativos y mieloproliferativos agudos y crónicos con infiltración esplénica). Otras causas son amiloidosis sistémica, sarcoidosis, sida, sepsis neumocócica, hepatopatías crónicas, alcoholismo, exposición al Thorotrast® y

determinados trastornos congénitos, como asplenia congénita, síndrome de Ivemark y síndrome de Stormorken. Se han descrito casos aislados de hipoesplenismo en el carcinoma de mama metastásico, el hemangiosarcoma y el hemangioendotelioma esplénicos. La administración de glucocorticoides, de inmunoglobulinas endovenosas a dosis elevadas y la nutrición parenteral total puede provocar también hipoesplenismo. La función esplénica está también reducida en los neonatos. Por otra parte, la edad avanzada también puede ser causa de hipoesplenismo. La rotura espontánea del bazo es una rara pero bien conocida complicación de determinados procesos infecciosos como la mononucleosis infecciosa y el paludismo y de algunas hemopatías malignas, como los síndromes linfo- y mieloproliferativos. La ausencia completa de tejido esplénico o de su función se denomina *asplenia.*

Datos de laboratorio

El frotis de sangre periférica puede alertar sobre la posible existencia de asplenia o hipoesplenismo al observar la presencia de *cuerpos de Howell-Jolly* (restos nucleares), *cuerpos de Heinz* (restos de hemoglobina) y *cuerpos de Pappenheimer* (gránulos de hierro) en el interior de los hematíes, así como de acantocitos y dianocitos. También se ha desarrollado un método para cuantificar los hematíes que contienen cuerpos de Howell-Jolly mediante citometría de flujo. El estudio de hoyos o depresiones *(pits)* en la superficie de los hematíes con el microscopio de interferencia de fases mediante óptica de Nomarski es uno de los procedimientos más empleados para estudiar la función esplénica. En los sujetos normales se observa menos del 2% de hematíes con *pits*, mientras que en los esplenectomizados este porcentaje se sitúa entre el 12% y el 50%. Los estudios mediante el microscopio electrónico han revelado que los *pits* son en realidad vacuolas submembranarias que contienen restos de ferritina, Hb, mitocondrias y membranas. El recuento de hematíes con inclusiones argirófilas tras tinción de plata (valor normal 0%-3%) también es de utilidad. En el hemograma aparece primero una leucocitosis neutrofílica y posteriormente linfocitosis y monocitosis. La cifra de plaquetas también aumenta tras la esplenectomía, con descenso posterior hasta alcanzar un valor normal en la mayoría de los casos. La viscosidad sanguínea aumenta tras la esplenectomía y permanece

elevada debido a que los hematíes son menos deformables. Existe un mayor riesgo de complicaciones vasculares (10%), entre otras, trombosis arterial y venosa e hipertensión pulmonar, debido al aumento de la cifra de plaquetas y de la viscosidad sanguínea.

Entre los trastornos de la inmunidad es característica una alteración de la respuesta frente a nuevos antígenos, con descenso de los valores de IgM y alteración de la fagocitosis de bacterias opsonizadas o no opsonizadas. El estudio de la función inmunológica del bazo puede realizarse mediante análisis con citometría de flujo de las subpoblaciones linfocitarias de sangre periférica, sobre todo el porcentaje de moléculas de adhesión (CD54 y CD11a), el cual se ha encontrado disminuido en pacientes esplenectomizados, así como la subpoblación de linfocitos B relacionada con la respuesta rápida a antígenos encapsulados ($CD19^{+}$, IgM^{high}, IgD^{low}) y la determinación de la respuesta temprana (IgM) y tardía (IgG) tras la administración de vacuna antineumocócica polisacárida. También se han detectado alteraciones del sistema del complemento, con descenso de alguno de sus componentes o alteraciones de la vía alternativa. La concentración de tuftsina y properdina desciende. También se producen trastornos funcionales de los neutrófilos por déficit de factores quimiotácticos y opsonizantes y trastornos funcionales de los linfocitos. Asimismo, tras la esplenectomía es frecuente la aparición de autoanticuerpos y se ha descrito la aparición de determinadas enfermedades inmunológicas, como miastenia grave, tromboastenia autoinmune, nefropatía por IgA y nefritis intersticial. La asociación entre esplenectomía y el desarrollo de tumores sólidos, bien demostrada en experimentación animal, todavía no ha sido demostrada en humanos.

Cuadro clínico

Los pacientes con asplenia o con un hipoesplenismo funcional presentan un riesgo de por vida de desarrollar infecciones graves como neumonía, meningitis y sepsis, especialmente por microorganismos capsulados como *Streptococcus pneumoniae* (50%-87%), *Haemophilus influenzae* de tipo b, sobre todo en niños, *Neisseria meningitidis*, *Capnocytophaga canimorsus* y *Bortedella holmesii*. Ello se debe a una respuesta inmunitaria deficiente frente a antígenos polisacáridos que se hallan en la cápsula de dichos

microorganismos y a la menor producción de IgM. Los citados gérmenes proliferan en la sangre y no son fagocitados por los macrófagos debido a la ausencia del bazo. Las infecciones también pueden ser producidas por otros microorganismos gramnegativos, como *Salmonella* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Erlichia* spp., parásitos intraeritrocitarios como *Plasmodium falciparum*, *Babesia microti* y otros. La incidencia es baja, 2-5 por 1.000 pacientes asplénicos por año.

El riesgo global de padecer una infección fulminante postesplenectomía es bajo (se estima en cerca del 5% a lo largo de la vida), pero mayor durante los primeros 2 años que siguen a la intervención (más de la mitad de dichas infecciones) y en un tercio de los pacientes hasta los 5 años después de la esplenectomía, aunque perdura de por vida. Los niños están especialmente predispuestos, dada la inmadurez de su sistema inmunitario, mientras que en los adultos el riesgo parece menor y disminuye progresivamente tras la intervención. El riesgo infeccioso también depende de la enfermedad de base por la que se indicó la esplenectomía. Así, es mayor en situaciones en que existe, además, una alteración de la inmunidad celular, como sucede en el linfoma de Hodgkin, en la hipogammaglobulinemia, en pacientes bajo tratamiento con quimioterapia o radioterapia y en enfermos receptores de un TPH. En pacientes con β-talasemia mayor y con drepanocitosis, el riesgo de infección y la mortalidad asociada son notablemente más altos. El riesgo infeccioso tras la esplenectomía por traumatismo del bazo puede ser menor debido a la ya comentada esplenosis.

Los síntomas iniciales de la sepsis postesplenectomía son a menudo leves. Los enfermos pueden presentar un cuadro seudogripal, debilidad, mialgias, cefalea, vómitos, diarrea y dolor abdominal. La infección puede evolucionar de forma rápida, en horas, a bacteriemia y *shock* séptico. A pesar del tratamiento antibiótico apropiado y otros tratamientos de soporte intensivos, la mortalidad es alta, superior al 50%-70%; no obstante, con una buena educación de los pacientes sobre su situación de asplenia, este porcentaje puede reducirse hasta un 10%-40% debido al inicio temprano del tratamiento antibiótico. El 68% de pacientes fallecen durante las primeras 24 h y el 80% durante las primeras 48 h desde el inicio.

Tratamiento

En el cuadro 214-1 se resume la pauta de actuación antiinfecciosa que debe seguirse ante todo paciente con asplenia o con hipoesplenismo.

Cuadro 214-1 Pauta de actuación antiinfecciosa ante todo paciente con asplenia o hipoesplenismo

Vacunación

Vacuna antineumocócica conjugada 13 valente al menos 14 días antes de la esplenectomía
Vacuna antineumocócica polisacárida 23 valente a los 2 meses de la anterior
Vacuna antineumocócica polisacárida 23 valente al cabo de 5 años
Vacuna anti-*Haemophilus influenzae* de tipo b (Hib), al menos 14 días antes de la esplenectomía
Vacuna antimeningocócica conjugada A, C, W, Y y vacuna antimeningocócica B al menos 14 días antes de la esplenectomía
Vacuna antigripal anual

Profilaxis antibiótica

Amoxicilina (500 mg/12 h p.o.)*
Amoxicilina-ácido clavulánico (500/125 mg/12 h p.o.)
En pacientes con alergia a la penicilina: levofloxacino (500 mg/24 h p.o.)

Tratamiento

Ante cualquier proceso febril y antes de su llegada a un centro médico debe autoadministrarse amoxicilina (1 g p.o.) o ceftriaxona (1 g i.m.). En individuos alérgicos a la penicilina se administrará levofloxacino (750 mg p.o.) o moxifloxacino (400 mg p.o.)

Educación

Informar al paciente acerca de los riesgos de contraer infecciones graves y tipos de infección
Aconsejar llevar una identificación informativa de su estado de asplenia o de hipoesplenismo (collar, pulsera o carné)
Instruir al paciente y a sus familiares sobre la necesidad de informar a los profesionales de la salud acerca de su estado de asplenia o disfunción esplénica

---

* En niños, amoxicilina 20 mg/kg/12 h, p.o.
Vacuna antineumocócica conjugada 13 valente (Prevenar 13®).
Vacuna antineumocócica polisacárida 23 valente (Pneumo23®, PneumoVax23®).
Vacuna anti-*Haemophilus influenzae* de tipo b (Hib) (Hiberix®).
Vacuna antimeningocócica conjugada tetravalente (A, C, Y, W) (Menveo® o Nimenrix®).
Vacuna antimeningocócica B (Bexero®, Trumemba®).

Inmunización

La vacuna antineumocócica de polisacáridos incluye 23 de los serotipos más frecuentes, responsables de cerca del 90% de infecciones neumocócicas, y es eficaz en un 90% de los adultos sanos menores de 55 años. Las vacunas conjugadas antineumocócicas actualmente disponibles incluyen 10 (decavalente) o 13 serotipos (tridecavalente), y son de elección en los niños pequeños. En nuestro medio se recomienda vacunar a los niños asplénicos o con hipoesplenismo con las siguientes pautas según la edad: a) menores de 2 años: 3 dosis de vacuna antineumocócica conjugada tridecavalente con intervalos de 2 meses y una cuarta dosis de refuerzo entre los 12 y los 18 meses si la primovacunación se hizo durante el primer año de vida, y b) de 2 a 5 años: 2 dosis de vacuna conjugada tridecavalente separadas por un intervalo de 2 meses, y 1 dosis de vacuna antineumocócica polisacárida 23 valente 2 meses después, con revacunación al cabo de 5 años. En niños mayores de 5 años y en adultos, la vacunación antineumocócica debe realizarse con 1 dosis de vacuna conjugada 13 valente, seguida 2 meses después de 1 dosis de vacuna polisacárida 23 valente y 1 dosis de recuerdo de esta al cabo de 5 años. La pauta completa de vacunación se debe administrar al menos 2-4 semanas antes de una esplenectomía programada, ya que la inmunogenicidad de la misma es más

baja si se administra con menos intervalo o después de la intervención, debido a que para que actúe se requiere la presencia de linfocitos B sintetizadores de IgM. De todas formas, todo paciente esplenectomizado que no ha recibido previamente vacunación antineumocócica debe ser vacunado lo antes posible. La asplenia *per se* no contraindica la administración de ningún tipo de vacuna. Por tanto, ante una esplenectomía de urgencia, tanto si se trata de pacientes inmunocompetentes como de inmunodeprimidos no vacunados, se recomienda administrar la vacuna 2 semanas después de la intervención y revacunar a los 2 meses. Se recomienda revacunar a los 5 años con la vacuna antineumocócica polisacárida 23 valente.

En enfermos con hipoesplenismo, principalmente relacionado con enfermedades hematológicas, la eficacia de la vacuna puede disminuir por pérdida de los títulos del Ac específico o bien porque la infección es debida a una bacteria no incluida en los 13 ni en los 23 serotipos de las vacunas administradas. Se recomienda administrar la vacuna antineumocócica en el momento del diagnóstico y realizar una única reinmunización al cabo de 5 años. Ya no se recomienda revacunar periódicamente durante toda la vida del paciente. En el caso de pacientes inmunodeprimidos y con hipoesplenismo que deben recibir tratamiento inmunodepresor, quimioterápico o radioterapia, se recomienda administrar la vacuna 2 semanas antes del inicio del tratamiento o, si ya lo han iniciado, vacunarlos a partir de los 3 meses de finalizar el mismo. La vacunación durante el tiempo en que se realiza este tipo de tratamiento debe evitarse.

Los pacientes que van a ser esplenectomizados o con hipoesplenismo funcional y que no hayan sido vacunados previamente frente a *H. influenzae* de tipo b también deben recibir la vacuna conjugada frente a esta bacteria 2 semanas antes de la esplenectomía. En pacientes adultos esplenectomizados, tanto sean inmunocompetentes como inmunodeprimidos, la vacunación debe realizarse idealmente a los 14 días postesplenectomía y no se requiere revacunación. También debe administrarse la vacuna antimeningocócica conjugada tetravalente A, C, W, Y 14 días antes de la esplenectomía. En pacientes adultos esplenectomizados, tanto sean inmunocompetentes como inmunodeprimidos, la vacunación debe realizarse, idealmente, a los 14 días postesplenectomía. Tras la inmunización inicial, se administrará 1 primera

dosis de recuerdo al cabo de 3 años en los menores de 7 años, y de 5 años en los mayores de esa edad y, posteriormente, se revacunará cada 5 años. También está indicado administrar la nueva vacuna frente al serotipo B de *N. meningitidis*, siguiendo las pautas recomendadas según la edad. En todos los pacientes con asplenia, se recomienda administrar anualmente la vacuna antigripal para reducir el riesgo de sobreinfección bacteriana secundaria por microorganismos encapsulados.

Antibióticos

Profilaxis

La utilización de antibióticos profilácticos es muy controvertida, debido a la falta de datos clínicos que avalen su eficacia, a la dificultad de mantener el tratamiento durante años y al problema creciente de la resistencia frente a los antibióticos. La mayoría de los autores recomiendan la realización de profilaxis antibiótica para niños con asplenia o hipoesplenismo, especialmente durante por lo menos los primeros 3 años tras la esplenectomía o hasta los 5 años de edad. La evidencia científica de esta recomendación en los adultos no está clara.

Los antibióticos profilácticos recomendados son la amoxicilina, 500 mg/12 h p.o., la amoxicilina-ácido clavulánico, 500/125 mg/12 h p.o. En niños, se recomienda la amoxicilina a dosis de 20 mg/kg/día. En alérgicos a la penicilina o en áreas con una incidencia muy elevada de *S. pneumoniae* resistentes a penicilina, se recomienda administrar fluoroquinolonas como levofloxacino, 500 mg/24 h p.o. En niños se evitará el uso de quinolonas en la profilaxis prolongada por el riesgo de artropatía. En estos casos, puede considerarse el uso de cefalosporinas p.o. (en aquellos sin antecedentes de hipersensibilidad inmediata a la penicilina) o de macrólidos p.o. (en áreas de baja prevalencia de resistencias a *S. pneumoniae*).

Se recomienda tomar antibióticos profilácticamente durante los primeros 3 meses tras la esplenectomía, que son los de más riesgo de sepsis (50%), en caso de esplenectomía por traumatismo o accidente quirúrgico y en pacientes esplenectomizados que han de recibir quimioterapia o radioterapia de campo extenso y no han sido vacunados, con un retraso de 3 meses en la vacunación. También puede considerarse en los pacientes que

han superado una sepsis neumocócica o en los que presentan inmunodepresión grave, como pueden ser los afectados de hipogammaglobulinemia, infección por HIV, trasplantados de órgano sólido y en los pacientes con hepatopatía avanzada. También debe hacerse profilaxis antibiótica antes de una extracción dentaria. En los niños pequeños, se recomienda mantener la profilaxis antibiótica hasta los 5 años de edad, y en los mayores de 5 años durante un mínimo de 1 año.

Tratamiento

Todo paciente esplenectomizado que presente un proceso febril debe iniciar la toma de alguno de estos antibióticos p.o. o i.m. ya en el propio domicilio, incluso antes de que le vea su médico (autotratamiento). Una pauta recomendable consiste en la toma de 1 g de amoxicilina p.o. o de 1 g de ceftriaxona i.m., y para ello deben disponer del antibiótico en el propio domicilio. En caso de alergia a la penicilina puede administrarse levofloxacino 750 mg (1,5 comprimidos) o moxifloxacino 400 mg p.o.

En los pacientes con síntomas sugestivos de sepsis fulminante postesplenectomía, en espera de los resultados de los cultivos bacteriológicos debe iniciarse un tratamiento antibiótico empírico que incluya una cefalosporina de tercera (ceftriaxona o cefotaxima) o cuarta generación (cefepime), en dosis altas asociada a vancomicina, hasta que se conozca el microorganismo y su antibiograma (tabla 214-1). A continuación, debe efectuarse el tratamiento antibiótico específico basado en los resultados anteriores.

Tabla 214-1

Tratamiento empírico de la sepsis fulminante postesplenectomía

Fármacos	Dosis (adultos)[a]	Dosis (niños)[a]
Cefotaxima	2 g/4 h i.v.	50 mg/kg cada 6 h i.v.
Ceftriaxona	2 g/12 h i.v.	50 mg/kg cada 12 h i.v.
+/− Vancomicina[b]	1 g/12 h i.v.	10-15 mg/kg cada 6 h i.v.
Levofloxacino[c]	500 mg/12 h i.v. (las tres primeras dosis y seguir luego cada 24 h)	
o vancomicina asociados a aztreonam	1 g/12 h i.v. 1 g/8 h i.v.	

[a] Ajustar dosis en insuficiencia renal.

[b] Asociar cuando existe sospecha de infección por neumococo resistente a la penicilina o meningitis hasta conocer su sensibilidad.

[c] En alergia a la penicilina.

Información al paciente

Los pacientes con asplenia deben recibir información adecuada sobre su nueva situación. Se les debe comunicar la conveniencia de llevar una identificación en forma de collar o pulsera y un carné con información acerca de su condición de asplénicos y de otros aspectos clínicos, como la probable progresión rápida de una infección. Debe instruírseles, tanto a ellos como a sus familiares, sobre la necesidad de notificar siempre su estado de asplenia o hipoesplenismo a todo profesional que los atienda y de iniciar lo antes posible el tratamiento antibiótico, acudiendo de inmediato a su facultativo ante cualquier proceso febril que los afecte, especialmente si se acompaña de signos o síntomas sistémicos. También se les debe educar sobre los riesgos de contraer infecciones mortales a partir de mordeduras o picaduras de animales (p. ej., *C. canimorsus*, procedente de perros) y sobre las exposiciones a agentes infecciosos durante los viajes (p. ej., paludismo, babesiosis).

hiperesplenismo

Concepto y cuadro clínico

Se denomina esplenomegalia al crecimiento del tamaño del bazo. Existen seis mecanismos fisiopatológicos básicos de crecimiento esplénico: 1) hiperplasia del sistema inmunitario o mononuclear-fagocítico, como los que se producen respectivamente en enfermedades infecciosas e inmunológicas o en enfermedades en las que los eritrocitos son destruidos por ser estructuralmente anormales; 2) alteración del flujo sanguíneo del bazo, como ocurre en ciertas hepatopatías o trombosis del árbol esplenoportal; 3) infiltración del bazo de forma primaria o secundaria por tumores; 4) hematopoyesis extramedular esplénica en ciertas hemopatías; 5) acumulación de material anómalo, y 6) lesiones ocupantes de espacio como hemangiomas y quistes. En los cuadros 214-2 y 214-3 se describen las causas más frecuentes de esplenomegalia en la práctica clínica, según su etiología y su tamaño, respectivamente.

Cuadro 214-2 Clasificación de las esplenomegalias según su etiología

Esplenomegalias hematológicas

- Síndromes hemolíticos: esferocitosis hereditaria, eliptocitosis hereditaria, talasemia, drepanocitosis, anemias hemolíticas autoinmunes
- Neoplasias mieloproliferativas crónicas: leucemia mieloide crónica, policitemia vera, mielofibrosis primaria, trombocitemia esencial, leucemia mielomonocítica crónica
- Síndromes linfoproliferativos: leucemia aguda linfoblástica, leucemia linfática crónica, linfoma de Hodgkin, linfomas no hodgkinianos, leucemia prolinfocítica, tricoleucemia y macroglobulinemia de Waldenström
- Alteraciones del sistema mononuclear fagocítico:
  - Reactivas: histiocitosis hemofagocítica reactiva

Proliferativas: histiocitosis de células de Langerhans e histiocitosis malignas
Tesaurismosis: enfermedad de Gaucher, enfermedad de Niemann-Pick, síndrome del histiocito azul marino y otras
Tratamiento con G-CSF en donantes normales de progenitores hematopoyéticos

Esplenomegalias infecciosas

Fiebre tifoidea, brucelosis, endocarditis bacteriana subaguda, sepsis bacteriana, tularemia, tuberculosis, histoplasmosis, mononucleosis infecciosa, hepatitis vírica, sida, infección por CMV, rubéola, síndrome vírico hemofagocítico, enfermedad de Lyme, sífilis secundaria, leptospirosis, fiebre Q, kala-azar, paludismo, babesiosis, toxoplasmosis, quiste hidatídico, absceso esplénico, esquistosomiasis, tripanosomiasis, fasciolasis, toxocariasis, distomatosis, candidiasis hepatoesplénicas

Esplenomegalias hepatógenas y por hipertensión portal

Cirrosis hepática (etílica, posthepatítica, biliar primaria), trombosis de la vena esplénica, trombosis de la vena porta, malformaciones congénitas del área esplenoportal, trombosis de las venas suprahepáticas (síndrome de Budd-Chiari), esquistosomiasis hepática, equinococosis hepática, bilharziosis hepatoesplénica, enfermedad de Wilson, síndrome de obstrucción sinusoidal hepática, fibrosis hepática congénita, y otras

Esplenomegalias de naturaleza variada

Enfermedades sistémicas (LES, AR), síndromes de Felty y de Still
Linfadenopatía angioinmunoblástica
Esplenomegalia idiopática no tropical (síndrome de Dacie)
Beriliosis
Inducida por silicona
Esplenomegalia malárica hiperreactiva

Amiloidosis
Hemocromatosis
Sarcoidosis
Mastocitosis
Enfermedad de Tangier
Síndrome de Hurler y otras mucopolisacaridosis
Quistes no parasitarios y hamartomas
Tumores vasculares (hemangiomas, linfangiomas, hemangioendoteliomas, angiosarcomas)
Tumores no linfoides (lipoma, hamartoma, histiocitoma fibroso, fibrosarcoma, leiomiosarcoma, teratoma maligno, metástasis epiteliales)
Síndrome hipereosinofílico
Enfermedad del injerto contra el receptor (EICR)
Esplenomegalia transitoria inducida por fármacos
Traumatismos esplénicos con formación de hematoma intracapsular

AR: artritis reumatoide; CMV: citomegalovirus; LES: lupus eritematoso sistémico.

Cuadro 214-3 Clasificación de las esplenomegalias según el tamaño

Esplenomegalias masivas (> 10 cm)

Leucemia mieloide crónica
Mielofibrosis primaria o secundaria a otras neoplasias mieloproliferativas crónicas
Enfermedades de Gaucher y de Niemann-Pick
Kala-azar (leishmaniasis visceral)
Quiste hidatídico
Malaria crónica
Talasemia mayor
Leucemia prolinfocítica
Esplenomegalia malárica hiperreactiva
Linfoma esplénico

Esplenomegalias de tamaño mediano (5-10 cm)

Hepatitis vírica y cirrosis hepática
Hipertensión portal
Anemia hemolítica
Policitemia vera
Linfoma de Hodgkin
Linfomas no hodgkinianos
Leucemia linfática crónica
Abscesos e infartos esplénicos
Sarcoidosis
Tricoleucemia
Amiloidosis

Esplenomegalias de tamaño menor (< 5 cm)

Infecciones agudas y subagudas diversas (fiebre tifoidea, brucelosis, endocarditis infecciosa, sepsis bacteriana, mononucleosis infecciosa, paludismo)
Leucemia linfoblástica aguda
Trombocitemia esencial
Enfermedades sistémicas (lupus eritematoso sistémico y otras)

Se habla de hiperesplenismo cuando existe una hiperfunción esplénica caracterizada por: a) esplenomegalia; b) disminución más o menos pronunciada de las cifras de hematíes, leucocitos y plaquetas, en cualquier combinación; c) una médula ósea normal o con hiperplasia celular compensadora; d) evidencia de un recambio celular aumentado de la línea celular disminuida (reticulocitosis, aumento de las formas en banda, plaquetas inmaduras circulantes), y e) normalización de los valores hemoperiféricos cuando se procede a la esplenectomía. La pancitopenia es resultado del secuestro de los elementos formes de la sangre, destrucción de los mismos favorecida por el ambiente intraesplénico adverso (disminución del pH, de la presión de O_2, de la glucosa) y hemodilución debida al aumento del volumen plasmático.

Conviene tener presente que los pacientes con cirrosis hepática, hipertensión portal y esplenomegalia pueden presentar grados significativos de trombocitopenia «aparente» (con o sin leucopenia y anemia), pero sin trastornos hemorrágicos, debido a que la masa total de plaquetas es habitualmente normal, así como la supervivencia de las mismas.

El tratamiento del hiperesplenismo depende en gran parte de la actuación sobre el mecanismo fisiopatológico de su producción y de la enfermedad subyacente. Si ello no es posible y las citopenias son intensas se recurre a la esplenectomía.

Diagnóstico y exploraciones complementarias

En un 3% de los adultos sanos es posible palpar el bazo sin que ello tenga una significación patológica. Una esplenomegalia de más del doble del tamaño normal se palpa por debajo del reborde costal cuando el paciente inspira profundamente. En general es indolora a la palpación y se detecta de manera fortuita o bien de forma intencionada ante un signo clínico guía, como puede ser fiebre, hepatomegalia, adenopatías periféricas o ictericia. Puede producir trastornos funcionales, como sensación de ocupación en hipocondrio izquierdo, dolor abdominal o constipación. Las complicaciones más frecuentes son las citopenias por hiperesplenismo, el dolor en hipocondrio izquierdo por infarto esplénico y la rotura esplénica con *shock* hemorrágico (el bazo es el órgano intraabdominal que sufre roturas traumáticas con mayor frecuencia). El diagnóstico de una esplenomegalia es esencialmente clínico (palpación). El simple examen morfológico de un frotis de la sangre periférica teñido con May-Grünwald-Giemsa puede constituir una prueba crucial para el diagnóstico de una esplenomegalia.

La radiografía simple de abdomen es una exploración muy útil para evidenciar la presencia de calcificaciones intraesplénicas. La ecografía abdominal permite medir el tamaño y confirmar la existencia de esplenomegalia en muchas ocasiones, sin que esta sea perceptible por palpación y, por tanto, poco valorable desde el punto de vista clínico. Aporta datos sobre la homogeneidad del tejido esplénico, permite detectar con especial sensibilidad quistes y abscesos y descartar la presencia de otras

alteraciones como, por ejemplo, hepatomegalia, adenopatías o signos de hipertensión portal. Junto con la TC, constituye la técnica más utilizada para el diagnóstico de lesiones esplénicas, tanto las producidas por traumatismos como por infiltración neoplásica linfoide o de otro tipo. La RM del bazo tiene una resolución similar a la de la TC, pero con mayor coste económico. Complementa a la TC en la detección de lesiones vasculares que hubieran requerido la práctica de una arteriografía. La arteriografía selectiva se realiza cuando se sospechan alteraciones de la arteria esplénica (aneurismas) que no han sido confirmadas por TC o RM. El estudio con isótopos radiactivos permite confirmar el tamaño del bazo y obtener información acerca de la función del mismo.

Para la valoración de la actividad del SMF del bazo se pueden marcar hematíes con ^{51}Cr o ^{99m}Tc calentados previamente a la infusión al paciente para que sean secuestrados en el bazo, o bien emplear suspensiones coloidales marcadas con ^{99m}Tc. Una de las mayores indicaciones de esta técnica es la demostración de bazos accesorios antes de una esplenectomía. La gammagrafía esplénica dinámica permite monitorizar la capacidad de aclaramiento plasmático y el grado de captación del parénquima esplénico funcionante, mediante hematíes autólogos sensibilizados por calor. Para estudiar el grado de secuestro o destrucción de células sanguíneas y determinar su vida media se reinfunden plaquetas o hematíes del propio paciente marcados con ^{111}In. Así se obtiene información del grado y localización del secuestro esplénico y hepático. El estudio ferrocinético con ^{59}Fe permite demostrar actividad en el bazo en el caso de hematopoyesis extramedular. En estas situaciones puede ser necesaria la realización de un aspirado o biopsia de médula ósea para llegar al diagnóstico. En casos extremos se recurre a la laparotomía exploradora con esplenectomía para realizar el diagnóstico.

Tratamiento

Esplenectomía

La mayor parte de las esplenectomías se realizan para paliar el efecto de las citopenias, principalmente la trombocitopenia, o por una rotura esplénica de cualquier etiología, debido al riesgo de hemoperitoneo y *shock*

hipovolémico. También se realiza para eliminar el dolor abdominal persistente o irradiado al hombro izquierdo, la sensación de plenitud posprandial temprana o las alteraciones de los hábitos intestinales o urinarios por compresión intestinal o de la vejiga urinaria, respectivamente. En pacientes con enfermedades hematológicas debe buscarse la existencia de bazos accesorios para su extirpación y evitar la recurrencia de los síntomas; en cambio, en caso de traumatismo esplénico deben preservarse los bazos accesorios para ofrecer una cierta funcionalidad esplénica y evitar las complicaciones derivadas de la esplenectomía total.

En la esferocitosis hereditaria, la esplenectomía es el tratamiento de elección cuando la anemia se intensifica y aumentan las necesidades transfusionales. En la anemia hemolítica autoinmune se indica cuando no hay respuesta al tratamiento con glucocorticoides tras 6-8 semanas de tratamiento o con inmunodepresores, o bien cuando los glucocorticoides están contraindicados. Otras anemias hemolíticas, como la eliptocitosis hereditaria, el déficit de piruvato-cinasa, la drepanocitosis y la β-talasemia mayor, pueden beneficiarse de la esplenectomía en casos seleccionados. En toda anemia hemolítica, la frecuente asociación de litiasis biliar obliga a una exploración cuidadosa con una ecografía abdominal previa a la intervención, que permitirá la realización de una colecistectomía en el mismo acto operatorio en los casos sintomáticos. La púrpura trombocitopénica inmune es una indicación frecuente de esplenectomía cuando fracasa el tratamiento con glucocorticoides, inmunodepresores y agentes trombopoyéticos (v. cap. 215, Enfermedades de la hemostasia). Las recaídas tras la intervención se cifran en un 20%. Debido al riesgo quirúrgico de hemorragia, se pueden administrar dosis altas de Ig por vía i.v. previamente a la esplenectomía para aumentar la cifra de plaquetas. Por otra parte, el riesgo de sufrir complicaciones tromboembólicas venosas es elevado tras la esplenectomía si no se realiza anticoagulación profiláctica. En determinadas hemopatías malignas, como, por ejemplo, linfomas no hodgkinianos (linfoma esplénico primario) y síndromes linfoproliferativos crónicos con expresión leucémica, la esplenectomía puede ser una medida diagnóstica y terapéutica coadyuvante.

Otras indicaciones de esplenectomía pueden ser los problemas compresivos, infartos o citopenias producidos por la enfermedad neoplásica de base, como ocurre, por ejemplo, en la mielofibrosis primaria. Muchos

procesos locales, como quistes, abscesos y tumores benignos (hemangiomas, linfangiomas, hamartomas) y malignos (hemangiosarcomas, metástasis de tumores sólidos), son tributarios de esplenectomía, ya sea total o parcial, en función de la enfermedad de base. En algunos casos, la esplenectomía puede ser un método eficaz para el diagnóstico de cuadros de fiebre de origen desconocido que cursan con esplenomegalia en los que se sospecha la existencia de un linfoma. En la púrpura trombótica trombocitopénica se indica la esplenectomía cuando fallan otros tratamientos. La exéresis del bazo ha dejado prácticamente de realizarse en el linfoma de Hodgkin y en la tricoleucemia. En los traumatismos esplénicos, antes de recurrir a la esplenectomía, cabe intentar el tratamiento conservador siempre que las condiciones clínicas del paciente lo permitan. Actualmente, debe considerarse la opción de realizar la hemostasia mediante la embolización selectiva de la arteria esplénica por radiología intervencionista, lo que evita el acto quirúrgico, de mayor riesgo en el paciente politraumatizado. Entre las medidas quirúrgicas para preservar el bazo tras su lesión traumática están la esplenorrafia mediante sutura o el uso de una malla, la cementación con fibrina y la coagulación con argón. Por otra parte, no hay que olvidar que algunas esplenectomías o intervenciones sobre el bazo todavía son motivadas por lesiones yatrogénicas del mismo, producidas durante la práctica de colectomías izquierdas, intervenciones antirreflujo y nefrectomías izquierdas. La torsión esplénica seguida de isquemia es, aunque poco frecuente, otro motivo de esplenectomía.

La estrecha relación del bazo con otros órganos intraabdominales, así como las maniobras necesarias para su exposición, hacen que el procedimiento quirúrgico se asocie en algunos casos con complicaciones por lesiones de órganos vecinos. La edad, el diagnóstico de una hemopatía maligna y el grado de esplenomegalia son los principales factores de riesgo. Las complicaciones pueden ser inmediatas o tardías. Entre las inmediatas, las más frecuentes son las hemorragias, sobre todo a partir de los vasos gástricos cortos, las complicaciones infecciosas, la atelectasia pulmonar, la lesión de la curvatura mayor del estómago, la lesión pancreática y la ruptura yatrogénica del bazo, con la consiguiente implantación del tejido esplénico en la cavidad peritoneal, así como la no detección de bazos accesorios. Entre las tardías destacan la trombocitosis, con el riesgo de complicaciones

trombóticas, como, por ejemplo, la trombosis portal o de la vena esplénica, el riesgo aumentado de hipertensión pulmonar y la sepsis fulminante postesplenectomía. La reaparición del cuadro clínico que motivó la esplenectomía debe hacer sospechar la presencia de bazos accesorios. La enfermedad subyacente por la que se ha indicado la esplenectomía puede añadir otras complicaciones.

El tamaño del bazo es un aspecto que ha de considerarse a la hora de elegir el tipo de intervención. En esplenomegalias masivas, superiores a 20 cm entre el polo superior e inferior, es posible recurrir a una embolización preoperatoria de la arteria esplénica con la intención de reducir el tamaño esplénico para poder realizar la esplenectomía por laparoscopia. Si no se consigue, siempre podemos recurrir a una esplenectomía abierta. Hoy en día, la esplenectomía laparoscópica ha desplazado a la esplenectomía por laparotomía en la mayoría de las indicaciones quirúrgicas electivas, con la excepción del traumatismo esplénico con inestabilidad hemodinámica (sobre todo en casos de bazos de tamaño normal o ligeramente aumentado). Por otra parte, se puede afirmar que no existe ninguna contraindicación absoluta para la esplenectomía laparoscópica en cuanto a la enfermedad subyacente del bazo. Para realizarla se requiere la colocación de 3 o 4 trócares y, en ocasiones, una incisión de 7-8 cm (si se realiza introduciendo la mano del cirujano, la llamada técnica *hand-port* o laparoscopia asistida con la mano, con lo que se facilita la extracción de bazos de gran tamaño y el control de posibles complicaciones y se acorta notablemente el tiempo de intervención). La diferencia entre la esplenectomía abierta y la laparoscópica radica en la recuperación postoperatoria, que es mucho más rápida y favorable a esta última. La mayoría de las series señalan una escasa incidencia de complicaciones postoperatorias. En definitiva, la técnica laparoscópica supone un discreto aumento del tiempo de la intervención, pero una relevante disminución de la estancia media del paciente en el centro (2 días). Se suele iniciar la tolerancia a la dieta oral en las 24 h de la intervención. Su eficacia en el tratamiento de enfermedades hematológicas es equiparable a la de la esplenectomía abierta y actualmente puede considerarse la opción óptima, incluso en pacientes con esplenomegalia de gran tamaño.

En determinadas enfermedades, como la esferocitosis hereditaria en los niños, puede realizarse la esplenectomía laparoscópica parcial, con la

finalidad de reducir la hemólisis y conservar la respuesta inmune. Lo mismo puede hacerse con las lesiones benignas (hematomas, quistes, enfermedad de Gaucher, seudoquistes traumáticos) y malignas localizadas en el bazo. Idealmente, para mantener la función esplénica, debe preservarse por lo menos un 30% del tejido esplénico con su correspondiente vasculatura. Por otra parte, cabe advertir que, aunque la esplenectomía laparoscópica puede tener el inconveniente de no poder palpar la presencia de bazos accesorios, sí que permite identificarlos con la cámara laparoscópica, haciendo un rastreo detallado de la zona periesplénica y epiploica. Es obligado un exquisito cuidado técnico para evitar la ruptura de la cápsula y la consiguiente aparición de esplenosis.

Tratamiento conservador

En ciertos casos de rotura esplénica debida a un traumatismo o a determinadas enfermedades infecciosas, como la mononucleosis infecciosa o la fiebre Q, o neoplásicas, el tratamiento puede ser no quirúrgico, con administración de antibióticos de amplio espectro, fluidoterapia intravenosa, transfusión de concentrados de hematíes, si se precisa, y monitorización hemodinámica. La finalidad de esta actitud es preservar la función esplénica. La decisión de intervenir o adoptar una actitud conservadora se basa en factores como la estabilidad hemodinámica del paciente, la existencia de peritonismo y los requerimientos transfusionales. Según el tipo de lesión esplénica existen múltiples opciones quirúrgicas fuera de la esplenectomía total, como la presión o aplicación de agentes hemostáticos, el desbridamiento y sutura de una laceración, la esplenectomía parcial si se ha lesionado sólo un polo del bazo o uno de los vasos hiliares, la aplicación de una malla, la ligadura de la arteria esplénica (proximal o distal segmentaria) y otras.

En ocasiones, se puede realizar un autotrasplante de pequeños fragmentos de tejido esplénico implantados en el mesenterio o el epiplón que pueden permanecer viables gracias a la irrigación que reciben de estas estructuras, pero la protección frente a una sepsis fulminante postesplenectomía es incierta y probablemente ineficaz, ya que para realizar esta función harían falta fragmentos de alrededor de un tercio del tamaño del bazo normal. Por ello, aunque el establecimiento de dichos implantes es

frecuente de forma espontánea cuando se realiza una esplenectomía por un traumatismo del bazo, debe realizarse autotransplante y administrarse igualmente las vacunas explicadas anteriormente.

La embolización parcial de la arteria esplénica (proximal o distal) es una técnica posible para la hemostasia o la ablación parcial o total del tejido esplénico en pacientes seleccionados. Consigue reducir el tamaño del bazo en un 65%. Puede ser una alternativa a la esplenectomía total o segmentaria, tanto por laparotomía como por vía laparoscópica. Su principal beneficio es disminuir el riesgo de hemorragia y los requerimientos transfusionales en pacientes que van a someterse a esplenectomía y como tratamiento paliativo de una pancitopenia por hiperesplenismo. También se ha aplicado al tratamiento de traumatismos esplénicos, aneurismas de la arteria esplénica, hipertensión portal y neoplasias esplénicas. Sin embargo, existen fallos de la técnica y complicaciones como, por ejemplo, abscesos esplénicos, que se dan en un número no despreciable de pacientes.

La irradiación esplénica puede ser una alternativa en pacientes que no sean candidatos a la esplenectomía por presentar un mal estado general o en quienes se prevé la aparición de complicaciones graves con la esplenectomía. Históricamente, la radioterapia esplénica se empleó con relativa frecuencia, pero en la actualidad es utilizada sólo de forma ocasional dada la eficacia de los nuevos tratamientos sistémicos. La infiltración leucémica del bazo responde bien a dosis bajas de radioterapia. Es una opción paliativa eficaz en el tratamiento de esplenomegalias sintomáticas para reducir el dolor abdominal, los síntomas compresivos y el hiperesplenismo y conseguir una ligera disminución del tamaño del bazo en la mayoría de los pacientes. Los procesos en los que más se suele aplicar son la mielofibrosis primaria, la leucemia mieloide crónica y la leucemia linfática crónica y otros síndromes linfoproliferativos crónicos. Aunque las respuestas son transitorias, algunos pacientes pueden experimentar remisiones prolongadas (alrededor de 6 meses) después de una única sesión o de varias sesiones. Se emplean dosis de 0,5-1 Gy, 2-3 veces por semana, limitando la dosis final a la respuesta y a la tolerancia hematológica (dosis total habitual, 4-10 Gy). Se puede prever que los bazos grandes fibróticos no responderán a la radioterapia. En pacientes con hematopoyesis extramedular no deben superarse dosis de 0,1-0,5 Gy por sesión, con el fin

de no producir neutropenias y trombocitopenias graves. Debido a que se puede producir una lisis celular rápida, se aconseja tratamiento con alopurinol para prevenir la nefropatía por hiperuricemia.

Bibliografía especial

American Academy of Pediatrics. Immunization in special clinical circumstances. En: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, eds. Reed Book: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases, 31th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2018. p. 67-111.

Boyle S, White RH, Brunson A, Wun T. Splenectomy and the incidence of venous thromboembolism and sepsis in patients with immune thrombocytopenia. *Blood*. 2013;121:4782–4790.

Davis JM, Lewis MP, Wimperis J, Rafi I, Ladhani S, Bolton-Maggs PH. Review of guidelines for the prevention and treatment of infection in patients with an absent or dysfunctional spleen: Prepared on behalf of the British Committee for Standards in Haematology by a Working Party of the Haemato-Oncology Task Force. *Br J Haematol*. 2011;155:308–317.

Edgren G, Almquist R, Hartman M, Utter GH. Splenectomy and the risk of sepsis. A population-based cohort study. *Ann Surg*. 2014;260:1081–1087.

Targarona EM, Balagué C, Trías M. *Tratamiento laparoscópico de las enfermedades del bazo. Cirugía Endoscópica. Guías Clínicas de la Asociación Española de Cirujanos*. 2.ª ed. Madrid: Arán; 2011: p. 501-9.

215

Enfermedades de la hemostasia

J.C. Reverter Calatayud

V. Vicente García

Fisiología y exploración de la hemostasia

J. C. Reverter Calatayud

Fases de la hemostasia

La hemostasia fisiológica consta de cuatro fases: a) vasoconstricción en el área afecta; b) formación de un agregado plaquetario sobre la superficie lesionada; c) formación y estabilización de la fibrina, y d) eliminación del depósito de fibrina o fibrinólisis.

Vasoconstricción

Tras la lesión vascular se produce una vasoconstricción refleja modulada por mediadores de las células endoteliales y las plaquetas, que disminuye la pérdida sanguínea y favorece el inicio de la formación del coágulo.

Formación del trombo plaquetario

Las plaquetas forman el trombo plaquetario e intervienen en la coagulación plasmática como el sustrato preferente sobre el que se forma la fibrina. Las plaquetas actúan mediante su contracción dependiente del calcio, que se inicia cuando entran en contacto con el subendotelio. En el trombo plaquetario intervienen, además, elementos de la pared vascular y proteínas del plasma. Se distinguen dos procesos: a) adhesión de las plaquetas al subendotelio, y b) formación de agregados sobre las plaquetas adheridas.

Adhesión plaquetaria

Las plaquetas se adhieren al subendotelio mediante la unión de las glucoproteínas Ib-V-IX, Ia-IIa (integrina α2β1) y VI de la membrana plaquetaria. La glucoproteína Ib-V-IX se une al vWF del subendotelio y las glucoproteínas Ia-IIa y VI entran en contacto con el colágeno subendotelial. También intervienen en la adhesión la glucoproteína Ia-IIa, que se une al colágeno subendotelial, y la integrina α5β3, que es el receptor de la

vitronectina. Tras esta primera interacción, la glucoproteína IIb-IIIa (integrina αIIbβ3) adquiere la capacidad de interaccionar con sus ligandos, con lo que se consigue que las plaquetas se extiendan al máximo para formar una monocapa (fig. 215-1). Los hematíes contribuyen reológicamente a la adhesión de las plaquetas debido a que ocupan el centro de la luz vascular y desplazan las plaquetas hacia la pared.

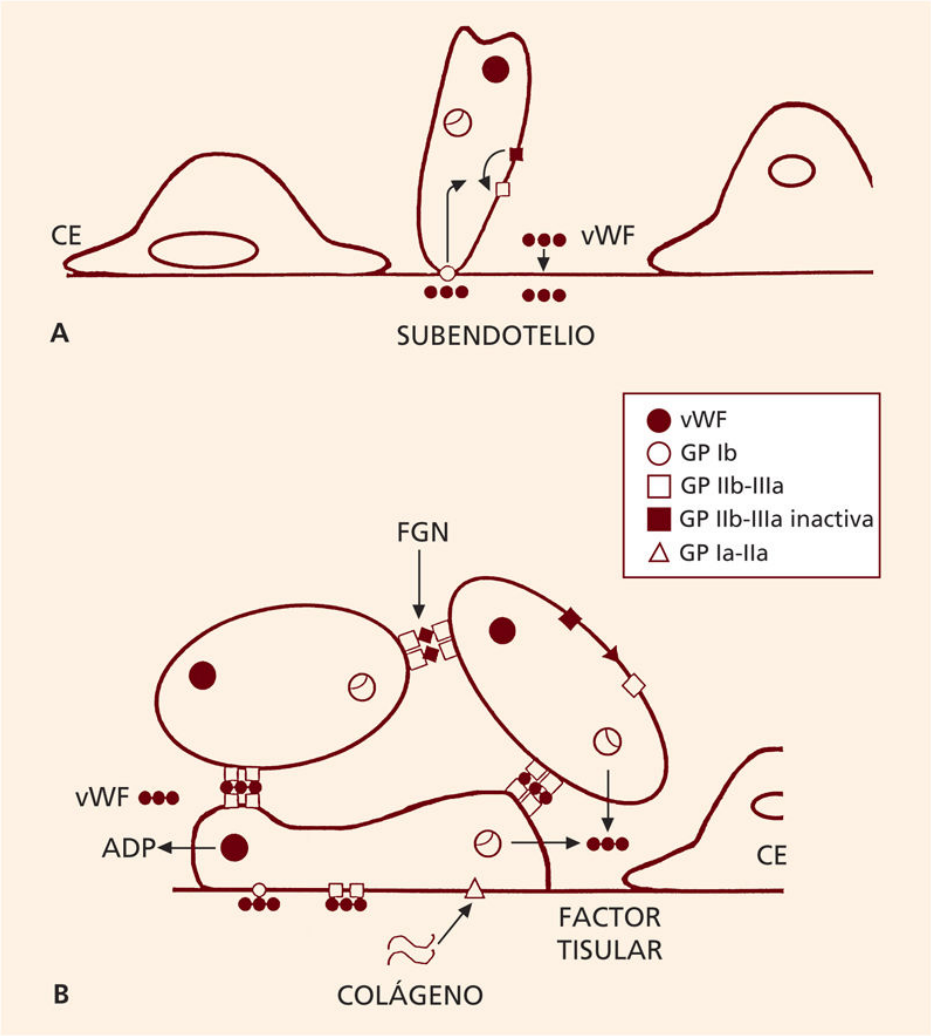


FIGURA 215-1 Adhesión y agregación plaquetaria. **A.** Las plaquetas entran en contacto con la pared vascular desendotelizada mediante la unión de la glucoproteína (GP) Ib-IX de la membrana plaquetaria con el factor von Willebrand (vWF) presente en el subendotelio. La unión de la glucoproteína Ib-IX da lugar a un flujo transmembrana de iones de calcio que activa las plaquetas, lo que confiere a la glucoproteína IIb-IIIa la capacidad de interacción con el vWF. **B.** La interacción glucoproteína IIb-IIa-vWF hace que las plaquetas se depositen sobre el subendotelio para formar una monocapa. La formación de agregados plaquetarios tiene lugar mediante la unión de la glucoproteína IIb-IIIa con el fibrinógeno (FGN) y también por la unión de glucoproteína IIb-IIIa con el vWF existente en el plasma y con el liberado desde las plaquetas. ADP: adenosina-5'-difosfato; CE: célula endotelial.

Agregación plaquetaria

Para la formación de agregados sobre las plaquetas fijadas al subendotelio se requiere de la glucoproteína IIb-IIIa plaquetaria se una al fibrinógeno en presencia de calcio (Ca^{2+}) extracelular para formar puentes interplaquetarios. También contribuyen en menor grado el vWF, la fibronectina y la vitronectina como ligandos de la glucoproteína IIb-IIIa.

Desde su contacto con el subendotelio, las plaquetas inician su contracción dependiente del Ca^{2+} con su paso del sistema tubular denso al citoplasma. El incremento de Ca^{2+} inicia la activación celular por dos vías: una dependiente de calmodulina, que fosforila la cadena ligera de la miosina, y otra dependiente de la fosfolipasa A_2, que libera el ácido araquidónico de los fosfolípidos. El ácido araquidónico puede metabolizarse por dos vías enzimáticas: la primera, regulada por la lipooxigenasa, que lo transforma en ácido hidroxieicosatetranoico (12-HETE), un inhibidor de la adhesión plaquetaria, y la segunda, dependiente de la ciclooxigenasa, lo transforma en tromboxano A_2 (TXA_2), un vasoconstrictor y potente agonista de la agregación plaquetaria. La ciclooxigenasa transforma el ácido araquidónico en endoperóxidos cíclicos (PGG_2 y PGH_2) a partir de los que se forma TXA_2 por la tromboxano-sintetasa (fig. 215-2). Las células endoteliales también metabolizan el ácido araquidónico y producen endoperóxidos intermedios que luego se convierten en prostaciclina (PGI_2) por la prostaciclina-sintetasa. La PGI_2 es un potente vasodilatador y antiagregante. Asimismo, el óxido nítrico (NO), también sintetizado en la célula endotelial, tiene efectos sinérgicos con la PGI_2.

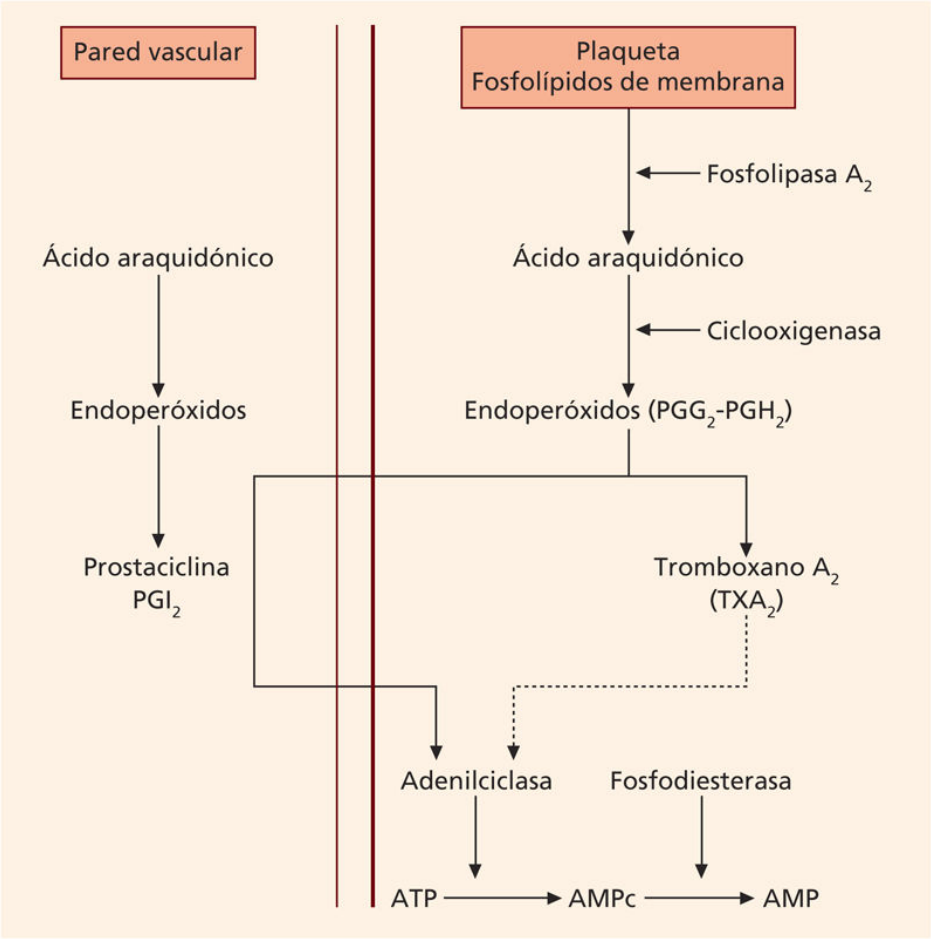


FIGURA 215-2 El tromboxano A_2, producto del metabolismo del ácido araquidónico plaquetario, es un potente vasoconstrictor e inductor de la agregación de las plaquetas. Inhibe la adenilciclasa y, en consecuencia, hace disminuir el AMPc. La prostaciclina producida por el metabolismo del ácido araquidónico en la pared vascular tiene gran poder vasodilatador y antiagregante al estimular la adenilciclasa, lo que incrementa el AMPc e inhibe la reactividad plaquetaria.

Las plaquetas, al activarse, liberan el contenido de sus gránulos α y δ, que están constituidos mayoritariamente por ADP, ATP, serotonina, proteínas adhesivas, Ca^{2+}, factores de coagulación y factores de crecimiento. Las plaquetas, por último, también contribuyen a la coagulación plasmática al exponer, tras activarse, los fosfolípidos aniónicos requeridos para formar los complejos enzimáticos de la coagulación.

Formación y estabilización de la fibrina

La coagulación plasmática tiene como objetivo la formación del coágulo de fibrina con la transformación por la acción de la trombina del fibrinógeno, una proteína plasmática soluble, en fibrina, que es insoluble. La trombina, que se forma a partir de la protrombina por activación de la coagulación, también promueve la estabilización de la fibrina. La coagulación plasmática requiere un control fisiológico estricto, que realizan sus inhibidores naturales, para limitar el coágulo a la zona de la lesión y evitar su extensión excesiva.

Formación de trombina

La trombina se genera por la activación secuencial de un conjunto de proteínas plasmáticas, los llamados *factores de la coagulación* (tabla 215-1). La mayoría de estos son proenzimas y el resto son cofactores. La coagulación plasmática se activa por una serie de reacciones en que una proenzima inactiva (un factor) es convertida en enzima activa (la forma activada del factor) que, a su vez, activa otra proenzima en un mecanismo *en cascada*. Las secuencias de activación de estas proteínas se denominan *vías de la coagulación* (fig. 215-3) que clásicamente se consideraban vía intrínseca y extrínseca. Ambas confluyen en la activación del factor X y se continúan en una vía común, que finaliza con la formación de trombina. La vía intrínseca clásica se inicia con la activación del factor XII al entrar en contacto con superficies no fisiológicas, como el subendotelio, o por la acción de la precalicreína o el cininógeno de alto peso molecular. El factor XII activado formado activa el factor XI y juntos forman el complejo de contacto que activa el factor IX, el cual, junto con el factor VIII activado (como cofactor), activa el factor X, en presencia de Ca^{2+} y fosfolípidos procedentes principalmente de las plaquetas activadas. La vía extrínseca clásica se inicia cuando la sangre contacta con los tejidos dañados en los que se genera el denominado *factor tisular*, que se expresa en las células dañadas, el subendotelio y la superficie de los monocitos. El factor tisular forma un complejo con el factor VII al que activa y, en presencia de Ca^{2+}, el complejo activa al factor X. En la vía común, el factor X activado convierte la protrombina en trombina en presencia de Ca^{2+} fosfolípidos y factor V activado (como cofactor). Las vías intrínseca y extrínseca en realidad están estrechamente conectadas. El complejo factor VIIa-factor tisular en

presencia de Ca^{2+} puede activar también al factor IX; en la que es la principal vía de inicio *in vivo.* El actual modelo mixto celular-plasmático de la coagulación considera que esta consta de dos fases consecutivas. Primero, en la fase de iniciación, se genera factor tisular en la superficie de los monocitos, el cual, por la vía extrínseca, forma una pequeña cantidad de trombina que activa a las plaquetas circundantes, que exponen fosfolípidos aniónicos, y a los factores V y VIII. A continuación, en la fase de amplificación el factor IX activado por el factor VII activado y el factor tisular, activa a su vez sobre la superficie de las plaquetas activadas una cantidad importante de factor X, que lleva a la formación de gran cantidad de trombina. Más recientemente se ha constatado que fragmentos celulares de 0,1-1 μm de diámetro, llamados *micropartículas*, formadas de los elementos sanguíneos y de las células endoteliales tienen un papel relevante en la hemostasia fisiológica y patológica, portando la mayoría del factor tisular requerido para el inicio de la coagulación plasmática. Asimismo, como una relevante vía de activación de la coagulación se han identificado las mallas de DNA extracelular liberadas por los neutrófilos, llamadas *neutrophil extracellular traps* (NET). La trombina generada en este proceso, además de convertir al fibrinógeno en fibrina, interviene en la activación de las plaquetas, de los factores V y VIII, de los inhibidores de la coagulación y de la fibrinólisis, y de los factores XI y XIII. Cabe señalar la importancia de la activación del factor XI en un sistema de retroalimentación positiva que da lugar a la generación continuada de factor IX activado.

Tabla 215-1

Factores de la coagulación plasmática

Factor	Otra denominación	Normalidad	Semivida (h)
Factor I	Fibrinógeno	1,5-4,0 g/L	100-150
Factor II	Protrombina	0,65-1,35 U/mL	50-80
Factor V	Proacelerina	0,65-1,35 U/mL	24
Factor VII	Proconvertina	0,65-1,35 U/mL	6
Factor VIII	Factor antihemofílico A	0,65-1,35 U/mL	12
Factor von Willebrand	–	0,60-1,75 U/mL	24
Factor IX	Factor Christmas	0,65-1,35 U/mL	24
Factor X	Factor Stuart	0,65-1,35 U/mL	25-60
Factor XI	Antecedente tromboplastínico	0,65-1,35 U/mL	40-80
Factor XII	Factor Hageman	0,65-1,35 U/mL	50-70
Precalicreína	Factor Fletcher	0,65-1,35 U/mL	35
Cininógeno de alto peso molecular	Factor Fitzgerald	0,65-1,35 U/mL	150
Factor XIII	Factor estabilizante de la fibrina	0,65-1,35 U/mL	150

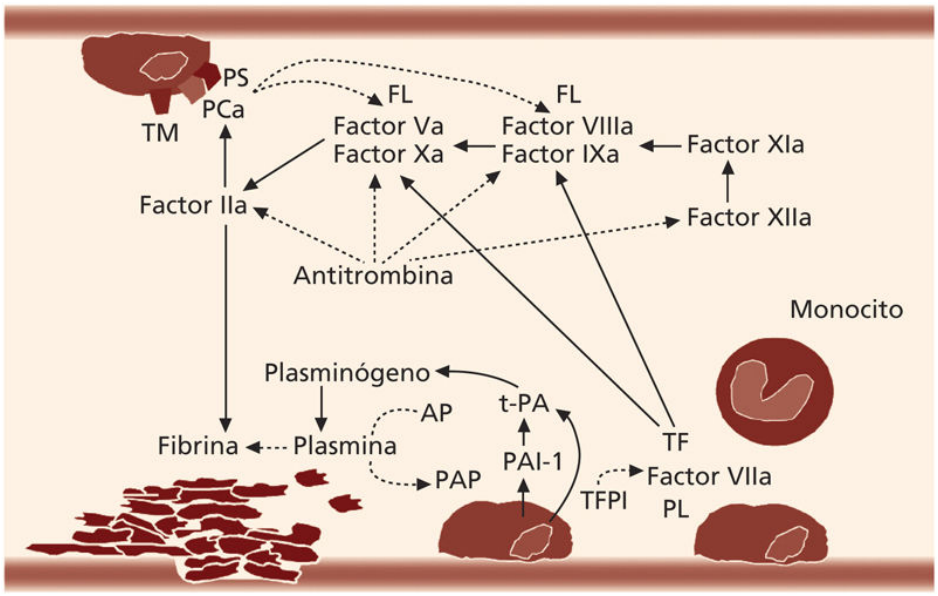


FIGURA 215-3 Esquema de la formación de fibrina y de la fibrinólisis. Reacción en cadena de los factores de coagulación. Sistema intrínseco que se inicia con la activación del factor XII. Sistema extrínseco en que interviene el factor tisular (TF) y el factor VII activado (VIIa). El factor tisular y el factor VIIa activan también al factor IX. El *tissue factor pathway inhibitor* (TFPI) inhibe el factor VIIa unido al factor tisular. La proteína C activada (PCa), en presencia de proteína S (PS), rompe por proteólisis los factores VIII y V activados. La proteína C se activa por la trombina en presencia de trombomodulina (TM). La antitrombina inhibe los factores serinproteasa activados, principalmente la trombina (IIa) y el factor Xa. El plasminógeno se activa por el activador hístico (t-PA). La antiplasmina (AP) y el inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1) son los principales reguladores de la fibrinólisis. La unión de la antiplasmina a la plasmina genera complejos plasmina-antiplasmina (PAP). →: activación o liberación; ⇢: inhibición; FL: fosfolípidos.

Transformación del fibrinógeno en fibrina

El paso del fibrinógeno a fibrina se debe a la acción de la trombina que libera del fibrinógeno cuatro péptidos, los fibrinopéptidos A y B de las cadenas α y β, respectivamente. La molécula restante constituye el monómero de fibrina, el cual sufre una redistribución de la carga eléctrica que provoca la aparición de atracciones electrostáticas entre los monómeros y su unión en polímeros. Estas uniones son poco estables y para serlo precisan de la acción del factor XIII, que es activado por la trombina en presencia de Ca^{2+}.

Inhibidores naturales de la coagulación

Inmediatamente tras su formación, la trombina generada inicia la activación de los inhibidores naturales de la coagulación. Existen tres tipos fundamentales de inhibidores de la coagulación sanguínea: los inhibidores de las serinproteasas, los inhibidores de los factores V activado y VIII activado, y el inhibidor de la vía del factor tisular.

Inhibidores de las serinproteasas

La antitrombina es el principal inhibidor de las serinproteasas y actúa sobre la trombina y el factor X activado (v. fig. 215-3), aunque también inhibe los factores IX activado, XI activado, XII activado y la calicreína. Se une a los factores activados para formar complejos inactivos que se eliminan por el sistema mononuclear fagocítico. Su acción anticoagulante se potencia por las heparinas. Otro inhibidor de las serinproteasas, la β_2-macroglobulina, contribuye como inhibidor en un pequeño porcentaje a la actividad antitrombina. Otros inhibidores de menor trascendencia son la α_1-antitripsina que inhibe al factor XI activado, el C1-inhibidor que neutraliza a los factores de contacto, la antiplasmina que inhibe la calicreína, los factores XII activado, XI activado y X activado, y la trombina y el cofactor II de la heparina.

Inhibidores de los factores VIII activado y V activado

El sistema proteína C-proteína S es el de mayor importancia *in vivo* en la regulación de la generación de trombina. Está formado por la proteína C y la proteína S, que circulan en el plasma, por la trombomodulina, localizada en la pared celular endotelial, y por el receptor endotelial de la proteína C (EPCR). La proteína C es una serinproteasa. La proteína S, que actúa como cofactor de la proteína C activada, se encuentra en el plasma en una fracción libre, que es la activa, y otra unida al componente del complemento C4b-*binding protein.* La proteína C activada limita la producción de trombina mediante la proteólisis de los factores V activado y VIII activado. La proteína C se activa tras la unión de la trombina con la trombomodulina en un complejo activador (fig. 215-4) en el que participa el EPCR.

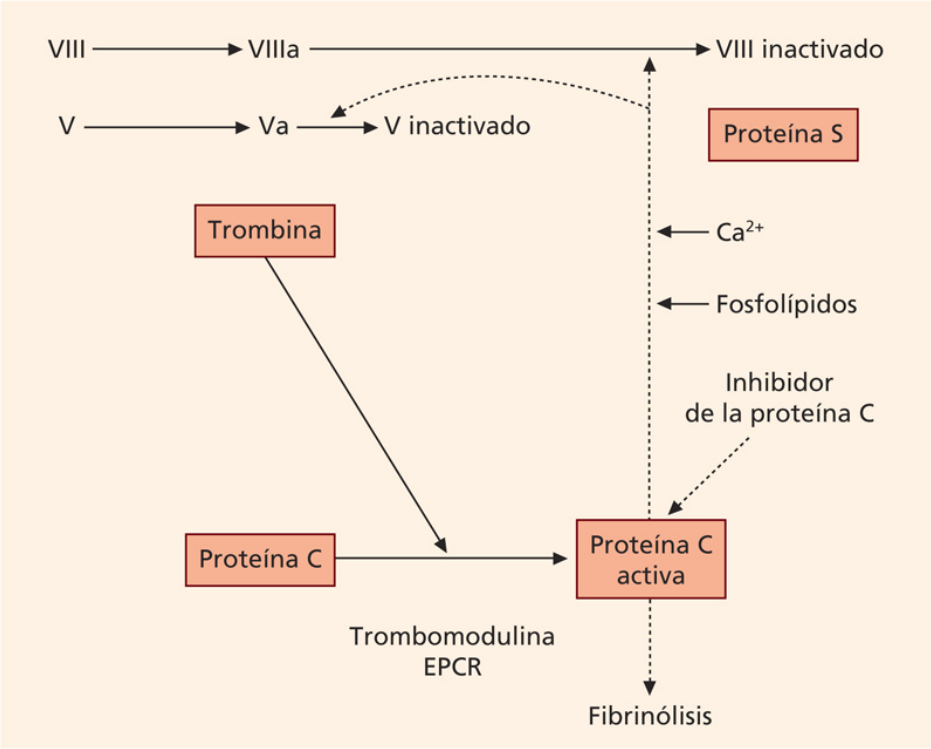


FIGURA 215-4 Inhibición de los factores V y VIII activados por la proteína C. La proteína C se activa por la trombina en presencia de la trombomodulina y del receptor endotelial de la proteína C (EPCR). La proteína S actúa como cofactor de la proteólisis de los factores Va y VIIIa por la proteína C. →: activación; ⇢: inhibición.

Inhibidor de la vía del factor tisular

El *tissue factor pathway inhibitor* (TFPI) es una proteína endotelial que inhibe el factor VII activado. Sus valores plasmáticos se incrementan tras la administración de heparina por la liberación del reservorio intracelular. El TFPI inhibe el factor X activado y, después, el complejo TFPI-factor X activado inhibe el complejo VII activado-factor tisular al formar un complejo cuaternario.

Fibrinólisis

La fibrinólisis destruye la fibrina formada durante la coagulación. Se produce fundamentalmente por la plasmina, una serinproteasa formada a partir del plasminógeno. La plasmina digiere también el fibrinógeno y los factores VIII y V. Existen activadores e inhibidores de la fibrinólisis (v. fig. 215-3). La activación del plasminógeno a plasmina se puede producir por

una *vía intrínseca*, iniciada por el factor XII de la coagulación, o por otra *extrínseca*, mediante el t-PA, liberado por las células endoteliales, que es el principal activador fisiológico. La actividad del t-PA aumenta notablemente al unirse a la fibrina, por lo que actúa mucho localmente, pero con poco efecto sobre el fibrinógeno circulante. La UK procede de la activación de la prourocinasa mediada, sobre todo, por la calicreína, lo que requiere la acción de un receptor específico de superficie celular. La UK es el activador fisiológico de la fibrinólisis, siendo especialmente relevante en los conductos excretores del organismo, principalmente en el sistema urinario.

Entre los inhibidores de la fibrinólisis se encuentran los inhibidores de la plasmina, los inhibidores del t-PA y el inhibidor de la fibrinólisis activable por la trombina o TAFI *(thrombin activatable fibrinolysis inhibitor).* Los inhibidores de la plasmina son la antiplasmina, que neutraliza la plasmina de forma rápida para formar complejos inactivos plasmina-antiplasmina, y la α_2-macroglobulina, que es un inhibidor más lento. De los inhibidores del t-PA destaca el PAI-1 o inhibidor del t-PA de tipo 1, que forma un complejo inactivo con el t-PA. Otro inhibidor del t-PA, el PAI-2, se incrementa notablemente en la gestación. El TAFI es una carboxipeptidasa que inhibe la activación del plasminógeno mediada por la fibrina. El TAFI se activa por el complejo trombina-trombomodulina en presencia de concentraciones relativamente elevadas de trombina.

La formación de fibrina promueve la absorción en la malla formada del plasminógeno y del t-PA y, en consecuencia, facilita la formación local de plasmina. La plasmina produce cuatro fragmentos de la fibrina: X, Y, D y E. Cuando la plasmina actúa sobre fibrina estabilizada por el factor XIII se produce un neoantígeno conocido como dímero D, compuesto por dos fragmentos D unidos covalentemente.

Exploración de la hemostasia

Anamnesis

La anamnesis es esencial en el diagnóstico de las alteraciones hemorrágicas y trombóticas. La historia familiar sugiere si el proceso es hereditario o adquirido y si la herencia puede ser ligada al sexo o autosómica. Debe interrogarse con detalle sobre el tipo, la intensidad, la duración, la

frecuencia y la forma de comienzo de las hemorragias. Asimismo, debe evaluarse la ingesta de fármacos, en especial anticoagulantes o antiagregantes, y su relación con el sangrado.

Exploración física

Cabe distinguir entre la púrpura y los hematomas. La púrpura designa hemorragias en la piel y las mucosas, que pueden ser petequias o equimosis. Las petequias son pequeñas manchas hemorrágicas de pocos milímetros de tamaño y las equimosis son manchas subcutáneas, violáceas, con extravasación sanguínea moderada. Los hematomas son colecciones de sangre que infiltran el tejido subcutáneo o las masas musculares.

Examen de la hemostasia

Pruebas de orientación

Tiempo de hemorragia

Actualmente se emplea muy poco. El método que se ha empleado más es el de Ivy. El tiempo de hemorragia normal es inferior a 10 min. Es sensible al número y la función de las plaquetas y se prolonga en las trombocitopenias y las trombocitopatías y, a veces, en la enfermedad de von Willebrand.

Recuento de plaquetas

El recuento de plaquetas se realiza en autoanalizadores hematológicos que pueden estar basados su detección óptica o por impedancia. Algunos recuentos bajos no son reales, como los que se dan en la seudotrombocitopenia por EDTA, en la que en presencia de este anticoagulante las plaquetas pueden aglutinarse entre sí o con los leucocitos. Asimismo, en las enfermedades con plaquetas grandes la cifra de plaquetas detectada puede ser inferior a la real. La cifra normal de plaquetas es de 125-300 × 10^9/L.

Tiempo de coagulación en tubo

Es el tiempo que tarda en coagularse una muestra de sangre colocada en el tubo de hemólisis. Evalúa globalmente la coagulación, pero tiene poca

sensibilidad.

Tiempo de recalcificación o tiempo de Howell

Consiste en determinar el tiempo de coagulación del plasma obtenido en citrato al añadirle Ca^{2+}. Su significado es semejante al del tiempo de coagulación de sangre total, pero es más sensible.

Tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA) o tiempo de cefalina

Consiste en medir el tiempo que tarda en coagular el plasma obtenido en citrato al añadirle Ca^{2+}, fosfolípidos y un activador de la vía intrínseca. Mide de forma específica la actividad global de los factores de las vías intrínseca y común. Es especialmente sensible para detectar deficiencias de los factores VIII y IX y el efecto de la heparina.

Tiempo de protrombina o tiempo de Quick

Consiste en la determinación del tiempo de coagulación del plasma citratado, en presencia de un exceso de factor tisular (o tromboplastina) y Ca^{2+}. Mide los factores de las vías extrínseca y común. El origen biológico de las diferentes tromboplastinas empleadas (recombinante, humano, de conejo o bovino) modifica la sensibilidad de la prueba. El tiempo de protrombina es la prueba que se emplea, expresada como *Razón Internacional Normalizada* (INR), en el control del tratamiento con cumarínicos. El INR está calibrado para la medición del efecto específico de los cumarínicos, por lo que no debe emplearse para valorar la coagulación en otras situaciones.

Tiempo de trombina

Consiste en medir el tiempo que tarda en coagular el plasma anticoagulado con citrato tras la adición de una cantidad establecida de trombina. Se prolonga en el déficit cuantitativo o cualitativo del fibrinógeno, en la hiperfibrinólisis y en presencia de anticoagulantes como la heparina.

Tiempo de reptilasa

Esta prueba es similar al tiempo de trombina, pero emplea un veneno de serpiente capaz de fragmentar directamente el fibrinógeno de un modo no influido por la acción de la heparina.

Cuantificación de fibrinógeno

El contenido de fibrinógeno en el plasma puede cuantificarse de modo coagulométrico con trombina (método de Clauss), por precipitación o por métodos inmunológicos. Numerosos autoanalizadores de coagulación dan el fibrinógeno derivado, que se deduce a partir de las características del coágulo formado durante la realización del tiempo de protrombina. El valor del fibrinógeno derivado se puede alterar en presencia de fragmentos de fibrinógeno o fibrina circulantes, como ocurre en la CID o tras el tratamiento con fibrinolíticos.

Estudio de la fibrinólisis

La fibrinólisis puede evaluarse con la medida de la capacidad del plasma del paciente de destruir la fibrina ya constituida, mediante la prueba de la lisis de las placas de fibrina o la de la lisis de las euglobulinas o prueba de von Kaulla, de escasa especificidad. También puede cuantificarse la fibrinólisis por la identificación de los metabolitos resultantes de la acción de la plasmina, como son los productos de degradación del fibrinógeno (PDF). El valor del dímero D es útil en el diagnóstico de la CID, pero sobre todo como un parámetro con alto valor predictivo negativo en la enfermedad tromboembólica venosa en pacientes de riesgo no elevado.

Pruebas específicas

Pruebas de agregación plaquetaria

Se emplea un método fotométrico basado en las variaciones de la densidad óptica de un plasma rico en plaquetas, en agitación continua, al añadir inductores de la agregación como ADP, colágeno, trombina, ácido araquidónico o epinefrina. La disminución de la densidad óptica indica el incremento de la agregación plaquetaria. Simultáneamente a la agregometría se puede estudiar la liberación de sustancias intraplaquetarias como serotonina, β-tromboglobulina o TXA_2.

Se han introducido sistemas automatizados como el PFA *(Platelet Function Analyzer)* que miden la función plaquetaria en sangre total anticoagulada con citrato al pasar a través de una abertura practicada en una membrana de composición conocida a la que las plaquetas se adhieren y la ocluyen.

Valoración de los activadores y de los inhibidores de la coagulación

Los distintos componentes de la coagulación y sus inhibidores pueden medirse individualizadamente por métodos coagulométricos, que evalúan la formación del coágulo en una prueba funcional; por métodos cromogénicos, que detectan actividad enzimática con el uso de cromógenos específicos, o por métodos de inmunoanálisis, que determinan la cantidad de sustancia y no su función.

La dosificación de la actividad de la mayoría de los factores de la coagulación se realiza por métodos coagulométricos, mediante el empleo del TTPA o el tiempo de protrombina y la comparación de los resultados obtenidos en el plasma problema y en mezclas de este con plasmas deficientes en el factor que se pretende valorar. La actividad del factor XIII se valora con métodos funcionales cromogénicos. La resistencia a la proteína C activada, que evalúa la capacidad de degradación del factor Va por la proteína C activada, se determina mediante métodos coagulométricos o cromogénicos. La actividad funcional del vWF del plasma se detecta por su capacidad para aglutinar plaquetas normales en presencia de ristocetina (actividad cofactor de la ristocetina) y en ELISA con Ac específicos. La mayoría de los factores y los inhibidores naturales de la coagulación pueden determinarse con métodos cromogénicos o inmunológicos.

La valoración antigénica se realiza por inmunoprecipitación o por ELISA. Mediante inmunoelectroforesis cruzada pueden diagnosticarse también alteraciones cualitativas. La estructura multimérica del vWF se estudia por electroforesis. También se realizan estudios de biología molecular con amplificación de los ácidos nucleicos, como la PCR, para determinar el factor V Leiden, causante de resistencia a la proteína C activada, o la mutación G20210A del gen de la protrombina, en las enfermedades trombóticas, o las mutaciones en los genes correspondientes

en las hemofilias, las trombocitopatías y algunas formas de enfermedad de von Willebrand.

Pruebas específicas de la fibrinólisis

Las determinaciones funcionales específicas pueden valorar la actividad de los componentes de la fibrinólisis por medio de sustratos cromogénicos. También se puede cuantificar su contenido antigénico. Algunos parámetros se pueden evaluar antes y después de realizar una oclusión venosa estandarizada. Estas pruebas específicas de la fibrinólisis, que permiten identificar ciertos trastornos hemorrágicos y trombóticos relacionados, deben valorarse de forma conjunta.

Pruebas globales

Se han desarrollado métodos para medir de forma conjunta la coagulación, la fibrinólisis o ambas. Los principales son las pruebas de generación de trombina, las de lisis del coágulo y las viscoelásticas. Las pruebas de generación de trombina se basan en un modelo controlado en el que se mide de forma seriada la cantidad de trombina formada, usualmente por métodos cromogénicos o fluorogénicos, y se analiza más adelante la curva de la misma a lo largo del tiempo. Con estas pruebas se evalúa de forma global la coagulación plasmática, incluyendo sus inhibidores, para lo que se añade al plasma trombomodulina. Las mediciones de la lisis del coágulo se basan en la formación artificial de un coágulo y su disolución posterior por la adición de t-PA recombinante, midiendo de forma seriada la densidad óptica por turbidimetría. De este modo, con el análisis de las curvas de densidad óptica frente al tiempo se evalúa globalmente la fibrinólisis. Finalmente, las pruebas viscoelásticas se fundamentan en el cambio de las propiedades viscoelásticas de la sangre durante la formación y la lisis del coágulo. Se realizan a partir de sangre total que se activa *in vitro* por la vía extrínseca o la intrínseca formándose un coágulo que luego se lisa y se mide la impedancia mecánica. Cuando se forma el coágulo se genera resistencia y cuando se lisa la disminuye. Con estos datos de resistencia se forman unas gráficas para medir conjuntamente coagulación y fibrinólisis basándose en la formación, la fortaleza y la lisis del coágulo.

Bibliografía especial

Chapin JC, Hajjar KA. Fibrinolysis and the control of blood coagulation. Blood Rev 2015;29:17-24.

Dahlback B. Blood coagulation and its regulation by anticoagulant pathways: genetic pathogenesis of bleeding and thrombotic diseases. J Intern Med 2005;257:209-23.

Furie B, Furie BC. Mechanisms of Thrombus Formation. N Engl J Med 2008;359: 938-49.

Lippi G, Franchini M, Guido GC. Diagnostic approach to inherited bleeding disorders. Clin Chem Lab Med 2007;45:2-12.

Rivera J, Lozano ML, Navarro-Nunez L, Vicente V. Platelet receptors and signaling in the dynamics of thrombus formation. Haematologica 2009;94(5): 700-11.

Púrpuras angiopáticas

J. C. Reverter Calatayud

Las alteraciones de la pared vascular, congénitas o adquiridas, pueden ser causa de hemorragias espontáneas o tras ligeros traumatismos.

Angiopatías hemorrágicas congénitas

Angiopatías hemorrágicas por malformaciones vasculares

Telangiectasia hemorrágica hereditaria o enfermedad de Rendu-Osler

Es una angiopatía neoformativa autosómica dominante con telangiectasias circunscritas que se rompen con facilidad y causan hemorragias locales. Se debe a mutaciones de los genes de la endoglina (END) o de la *ALK-1* (ACVRL1) que codifican proteínas señalizadoras para el *transforming growth factor β.* Los pacientes presentan múltiples telangiectasias en piel y mucosas con adelgazamiento de la pared capilar con falta de pericitos y dilataciones de capilares y vénulas. Macroscópicamente son manchas rojo-vinosas en forma de estrella de pocos milímetros a medio centímetro de diámetro que desaparecen al comprimirlas (fig. 215-5). Se localizan de preferencia en cara, manos, lengua, faringe o mucosa oral, nasal o vaginal. Las extremidades, salvo las manos, suelen estar indemnes. Las localizaciones internas más frecuentes son las mucosas de las vías respiratorias bajas, el estómago y la pelvis renal. Causan hemorragias principalmente nasales, urinarias y, más raramente, digestivas o respiratorias. En el pulmón hay ocasionalmente aneurismas arteriovenosos que pueden causar poliglobulia hipoxémica. También pueden localizarse en el cerebro y la médula espinal, donde suelen ser asintomáticas y sólo raramente causan ictus hemorrágico. Las epistaxis reiteradas pueden atrofiar la mucosa nasal y provocar perforaciones del tabique nasal. Si las hemorragias son reiteradas, puede haber anemia ferropénica. El diagnóstico

diferencial se hace con las arañas vasculares de la cirrosis hepática. En estas puede observarse pulsación, dado que la alteración es arteriolar. Aparecen ya en la infancia, pero con la edad las telangiectasias suelen aumentar en número y las hemorragias son más frecuentes.

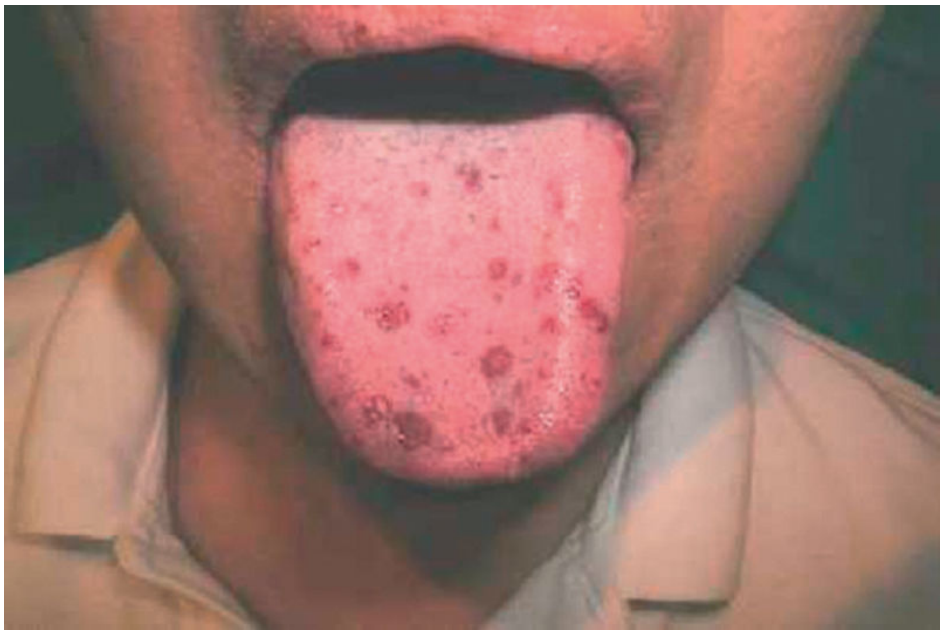


FIGURA 215-5 Telangiectasias en la lengua típicas de la enfermedad de Rendu-Osler.

Las medidas terapéuticas son sintomáticas. La hemorragia suele parar con compresión local. Las telangiectasias que causan hemorragia copiosa pueden requerir cauterización o incluso cirugía. Para el caso de sangrados abundantes también se ha intentado antifibrinolíticos (ácido tranexámico), antiangiogénicos (bevacizumab), tratamientos hormonales (raloxifeno) o vasculotrópicos (etamsilato). Las grandes lesiones pulmonares pueden requerir embolectomía. Asimismo, debe tratarse la anemia ferropénica, si la hay.

Angioqueratoma *corporis diffusum* o enfermedad de Fabry

Es de herencia ligada al cromosoma X y se debe a déficit de α-galactosidasa A lisosomal de los fibroblastos cutáneos que cataboliza los glucoesfingolípidos. Afecta a los varones y, con penetrancia parcial, a las mujeres heterocigotas. Consiste en telangiectasias en racimos localizadas en

boca, abdomen, caderas, muslos, escroto y codos, cuya rotura causa hemorragias. Se pueden asociar a angioqueratomas cutáneos, trastornos vasomotores de los miembros inferiores, opacidad corneal, varicosidades en la conjuntiva, miocardiopatía hipertrófica, dolor neuropático y oclusión de pequeños vasos en cerebro, corazón o riñón por depósito de globotriaosilceramida. El tratamiento de las hemorragias es sintomático. Si hay manifestaciones sistémicas graves, puede intentarse terapia enzimática sustitutiva (agalsidasa α o β) o trasplante de riñón en caso de insuficiencia renal.

Hemorragias por alteración del tejido conectivo

Síndrome de Ehlers-Danlos

Son displasias mesenquimatosas congénitas del tejido elástico de herencia autosómica dominante. Se deben a defectos del colágeno I, III o V, de enzimas relacionadas con su maduración o de la proteína matricial tenascina X. Usualmente es autonómica dominante, pero se ha descrito alguna forma autosómica recesiva o recesiva ligada al cromosoma X. Se clasifican en subtipos de base clínica y genética. Causa hemorragias por fragilidad de los vasos subcutáneos y puede asociarse a alteraciones del funcionalismo plaquetario. Típicamente se observa hiperelasticidad cutánea e hiperlaxitud ligamentosa con hiperextensibilidad articular. La piel es atrófica y de aspecto papiráceo y pueden existir seudotumores sobre las prominencias óseas y nódulos móviles subcutáneos fibromatosos. En el subtipo vascular puede aparecer disección de arterias de mediano o gran tamaño.

Síndrome de Marfan

Es una alteración primaria autosómica dominante del tejido conectivo por defecto de la fibrilina 1 que causa un exceso de efecto del *transforming growth factor β*. Es de herencia autosómica dominante con penetrancia variable. Se producen hemorragias tras traumatismos mínimos o en intervenciones quirúrgicas. Puede cursar con dolicocefalia, aracnodactilia, hiperextensibilidad de las articulaciones, dolicostenomelia, tórax excavado o en quilla, pie cavo o plano y escoliosis. También pueden aparecer ectopia

o luxación del cristalino, dilatación de las arterias aorta o pulmonares, aneurisma disecante de aorta y alteraciones de la válvula mitral. El tratamiento de las hemorragias es sintomático. Pueden requerir cirugía por los problemas de la lesión aórtica.

Seudoxantoma elástico

Se debe a que las fibras elásticas de la piel y la túnica media arterial son anormales por alteración de las proteínas de la subfamilia C de la *ATP-binding cassette transporter.* En el 80% de los casos se encuentran mutaciones en el gen *ABCC6*. Se produce la calcificación y fragmentación de las fibras elásticas de la piel, los ojos y el sistema cardiovascular. La transmisión es generalmente autosómica dominante con penetrancia variable. Los pacientes presentan telangiectasias cutáneas y ocasionalmente en fondo de ojo. Las hemorragias en piel, ojos, cerebro, tubo digestivo o útero son espontáneas o tras traumatismos mínimos. Suelen empeorar con la edad o en las gestaciones y pueden asociarse a alteraciones del funcionalismo plaquetario. La piel es laxa con telangiectasias y seudoxantomas cutáneos. Puede causar arteriopatía obliterante, arteriosclerosis acelerada, hipertensión arterial, *angor pectoris* o trombosis. Cuando se asocia con estrías angioides en el fondo de ojo, puede provocar alteración de la visión. El tratamiento de las hemorragias es sintomático.

Osteogénesis imperfecta

Es una enfermedad autosómica dominante debida a alteración de la síntesis de las cadenas A1 o A2 del colágeno de tipo I. La mayoría de pacientes tienen mutaciones en uno de los dos genes *COL1A1* o *COL1A2*. Afecta al tejido óseo, aunque también pueden presentarse púrpura cutánea, epistaxis, hemoptisis y hemorragias cerebrales. Pueden observarse también escleróticas azules, fracturas óseas desde la infancia, anomalías dentarias, sordera, piernas cortas, cifoescoliosis o deformidades vertebrales. Puede cursar con alteraciones del funcionalismo plaquetario. El tratamiento de las hemorragias es sintomático.

Angiopatías hemorrágicas adquiridas

Son un conjunto heterogéneo de procesos causados por afección inmunológica de la pared vascular, por lesiones mecánicas, por afección del tejido de soporte o de causa idiopática.

Púrpuras vasculares de origen inmune

Enfermedad de Schönlein-Henoch, púrpura anafilactoide o púrpura alérgica

Se debe a alteraciones inflamatorias difusas del sistema capilar con afección del endotelio. Se desencadena por infecciones (como estreptococos del grupo A, micobacterias o virus), fármacos (como antihistamínicos, antibióticos, sulfamidas, barbitúricos o quinina), alimentos o inyecciones de suero. Hay formas idiopáticas. Es más frecuente en varones. En la biopsia cutánea se observa una vasculitis leucocitoclástica con depósitos de IgA, IgM y C. Las lesiones son fundamentalmente capilares. El comienzo suele ser brusco, con malestar general y fiebre moderada, y luego aparecen las manifestaciones cutáneas, abdominales, articulares y renales. La clínica cutánea consiste en una púrpura palpable o en petequias. La enfermedad cursa a brotes. Se observan lesiones lenticulares que evolucionan a papulares y se acompañan de elementos urticariformes o en forma de eritema circunscrito. Las manchas purpúricas pueden aparecer en el centro de los elementos papulosos rodeadas por un halo inflamatorio pálido. Las petequias y las equimosis son menos frecuentes. Las lesiones predominan en extremidades, en particular las inferiores, nalgas, tronco y, a veces, cara. La afección abdominal, frecuente en niños, consiste en colitis mucosanguinolenta, dolorosa y con tenesmo. Puede aparecer epistaxis por afección de la mucosa nasal. Las artralgias suelen ser simultáneas a la púrpura, se acompañan de tumefacción y afectan con preferencia a las grandes articulaciones, aunque también pueden afectar a las interfalángicas. La afección renal aparece en el 40% de los casos, más frecuentemente en adultos, generalmente de forma tardía en el primer brote de la enfermedad con hematuria, a menudo microscópica, y proteinuria. Puede causar insuficiencia renal rápidamente progresiva. Se diferencia de las púrpuras trombocitopénicas por la cifra de plaquetas. La forma abdominal aislada puede confundirse con otras causas de abdomen agudo. Normalmente, la

enfermedad es autolimitada. Puede administrarse prednisona (1 mg/kg de peso al día), pero los glucocorticoides no previenen las recidivas. El pronóstico es bueno, aunque la afección renal puede evolucionar a insuficiencia renal crónica.

Púrpuras secundarias a medicamentos

Numerosos fármacos pueden actuar como haptenos y, en consecuencia, lesionar los vasos y producir púrpura cutánea. Se debe a vasculitis por hipersensibilidad que frecuentemente se presenta con eosinofilia. Generalmente no reviste gravedad. La suspensión del medicamento responsable suele bastar para su resolución. Sólo excepcionalmente requiere glucocorticoides.

Púrpura hiperglobulinémica de Waldenström

Este síndrome asocia hipergammaglobulinemia y púrpura vascular. Ocurre a cualquier edad y es más frecuente en las mujeres. A veces es secundaria a colagenosis o a hemopatías malignas. Se debe a las IgG con presencia de complejos IgG-anti-IgG. Las lesiones son petequiales e infiltradas y predominan en los miembros inferiores. Evoluciona a brotes y deja una dermatitis ocre. Su tratamiento es sintomático.

Crioglobulinemia mixta

Se debe a lesión endotelial por complejos inmunes policlonales IgM-anti-IgG. Cursa con una púrpura palpable con petequias en piernas y, raramente, vesículas. Puede asociarse a neoplasias, a enfermedades autoinmunes, o ser idiopática.

Púrpuras por alteración del tejido de soporte

Escorbuto

Se debe a avitaminosis C, lo que causa una alteración de la permeabilidad vascular con extravasación de hematíes en la dermis perifolicular sin signos de vasculitis. Sus síntomas son: a) gingivitis hemorrágica, con cianosis en las encías, caída de dientes y gran fetidez oral; b) petequias cutáneas alrededor de los folículos pilosos que se vuelven hiperqueratósicos, con

particular aspereza de la piel; c) hematomas subperiósticos, subfasciales o intramusculares, sobre todo en las pantorrillas, intensamente dolorosos y seguidos de induración esclerótica, y d) anemia hipocrómica y, a veces, trombocitopenia. Se trata con ácido ascórbico 500 mg/día i.v. Se previene con una ingesta normal de vitamina C en la dieta.

Púrpura senil de Bateman y púrpura caquéctica

Son dos púrpuras similares por alteración del tejido conectivo. Cursan con manchas equimóticas violáceas irregulares en el dorso de manos y brazos. La púrpura senil se da en ancianos y la caquéctica en individuos muy malnutridos o con procesos consuntivos. Las lesiones se atribuyen a fragilidad de la pared vascular por atrofia del tejido conectivo perivascular.

Púrpura debida a exceso de glucocorticoides

Se da en enfermos tratados con glucocorticoides o en el síndrome de Cushing. Cursa con petequias, sobre todo en zonas de flexión y extensión de los miembros superiores e inferiores. Se trata con la supresión de los glucocorticoides, si es posible.

Púrpura de la amiloidosis

Se debe a la infiltración de los vasos por sustancia amiloide, lo que debilita su pared. Causa estrías longitudinales hemorrágicas en párpados, codos y pliegues cutáneos. Pueden aparecer también petequias o equimosis tras traumatismos mínimos. A veces aparecen pápulas, nódulos, placas, bullas o lesiones seudoxantomatosas y macroglosia. En ocasiones se asocia a déficit del factor X de la coagulación debido a su unión a la sustancia amiloide, lo que lo secuestra de la circulación.

Sarcoma de Kaposi

Esta afección presenta tendencia hemorrágica debido a la proliferación de elementos vasculares malignos. Puede aparecer de forma esporádica, asociado al sida o en pacientes con terapia inmunodepresora. La formación de canales vasculares anómalos causa hemorragias locales con depósitos de hemosiderina y da a los nódulos su color típico rojo vinoso. Las lesiones predominan en las extremidades inferiores.

Púrpuras mecánicas

Púrpura facticia

Son lesiones provocadas deliberadamente. Son lesiones atípicas y usualmente situadas en zonas accesibles. El tratamiento es el del proceso psiquiátrico de base.

Púrpura ortostática y otras púrpuras mecánicas

La púrpura ortostática se da en el tercio inferior de las piernas o en otras zonas de decúbito. Los accesos de tos pueden causar en niños y ancianos pequeñas sufusiones en las conjuntivas. No precisan tratamiento.

Hematoma digital paroxístico o síndrome de Auerbach

Se debe a rotura de una vénula digital. Predomina en las mujeres de edad media o avanzada. De forma espontánea aparece un intenso dolor en un dedo, seguido de un hematoma en el mismo punto que puede acompañarse de vasoespasmo (fenómeno del dedo muerto). En unos 30 min la sufusión hemorrágica difunde y puede llegar a alcanzar toda la mano, con lo que cede el dolor. En unas 2 semanas el hematoma se reabsorbe sin dejar trastornos funcionales. Para su tratamiento sólo se precisa analgesia.

Púrpuras idiopáticas

Púrpura simple

Es una púrpura petequial y, a veces, con hemorragias mucosas que aparece sobre todo en mujeres de piel fina. No precisa tratamiento.

Púrpuras idiopáticas pigmentadas

Son púrpuras crónicas sin sintomatología asociada. Afectan a los miembros inferiores en forma de manchas oscuras por depósito de hemosiderina, elementos purpúricos y zonas despigmentadas. Estas púrpuras incluyen la dermitis oral o angiodermitis purpúrica y pigmentaria, la dermatitis pigmentaria progresiva de Schamberg, la dermatitis liquenoide purpúrica, la dermatitis por estasis venosa y la púrpura anular telangiectásica de Majocchi.

Bibliografía especial

Dean JC. Marfan syndrome: clinical diagnosis and management. Eur J Hum Gen 2007;15:724-33.

Forlino A, Cabral WA, Barnes AM, Marini JC. New perspectives on osteogenesis imperfecta. Nat Rev Endocrinol 2011;7:540-57.

Kritharis A, Al-Samkari H, Kuter DJ. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: diagnosis and management from the hematologist's perspective. Haematologica 2018;103:1433-43.

Malfait F, Francomano C, Byers P, Belmont J, Berglund B, Black J, et al. The 2017 international classification of the Ehlers-Danlos syndromes. Am J Med Genet C Semin Med Genet 2017;175:8-26.

Ozen S, Pistorio A, Iusan SM, Bakkaloglu A, Herlin T, Brik R, et al. EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: Final classification criteria. Ann Rheum Dis 2010;69:798-806.

Trombocitopenias

J. C. Reverter Calatayud

Clasificación

La trombocitopenia (que puede considerarse una cifra de plaquetas inferior a 100×10^9/L en sangre) puede deberse a alteraciones de la médula ósea (trombocitopenias centrales) o a afección de las plaquetas circulantes (trombocitopenias periféricas) (cuadro 215-1).

Cuadro 215-1 **Clasificación de las trombocitopenias**

Centrales

Amegacariocíticas

- Depresión medular
  - Tóxicos profesionales
  - Medicamentos
  - Sustancias radiactivas
  - Infecciones
- Invasión medular
  - Leucemias
  - Cáncer metastásico
- Insuficiencia medular
  - Aplasia
  - Hipoplasia
  - Mielofibrosis
  - Síndrome de Fanconi
  - Trombocitopenia idiopática
  - Trombocitopenia cíclica
  - Trombocitopenia hereditaria
  - Trombocitopenia amegacariocítica con malformaciones congénitas

Megacariocíticas

- Anemia perniciosa
- Síndrome de Wiskott-Aldrich
- Síndrome de Bernard-Soulier
- Macrotrombocitopenia estructural
- Síndrome velocardiofacial
- Producidas por el alcohol
- Déficit de trombopoyetina
- Síndrome de Jacobsen
- Síndrome de Montreal
- Síndrome de Alport
- Enfermedades relacionadas con el gen *MYH9*
  - Anomalía de May-Hegglin
  - Síndrome de Flechtner
  - Síndrome de Sebastian
  - Síndrome de Epstein

Periféricas

Inmunológicas

- Agudas
  - Secundarias a enfermedades víricas
  - Secundarias a fármacos (v. cuadro 215-2)
  - Neonatales
  - Isosensibilización transfusional
- Crónicas
  - Secundarias
    - LES
    - Síndromes linfoproliferativos
    - Infección por el HIV
    - Cirrosis hepática
    - Hipertiroidismo
    - Sarcoidosis
    - TPH (EICR)

Hemoglobinuria paroxística nocturna
Idiopática (enfermedad de Werlhof)

Hiperconsumo

Sepsis
Hiperesplenismo
Síndromes trombóticos microangiopáticos
Púrpura trombótica trombocitopénica
Síndrome urémico-hemolítico
Hemangiomas cavernosos
Síndrome HELLP
CID
Hemorragia intensa
Circulación extracorpórea
Hemodiálisis

CID: coagulación intravascular diseminada; HELLP: del inglés *Hemolysis, Elevated Liver enzymes and Low Platelets;* HIV: virus de la inmunodeficiencia humana; LES: lupus eritematoso sistémico.

Trombocitopenias centrales

Las trombocitopenias centrales se deben a la falta de producción de las plaquetas. Cursan con semivida plaquetaria normal y, habitualmente, reducción o ausencia de megacariocitos en la médula ósea. Se deben a: a) depresión medular por infecciones (como rubéola congénita e infecciones víricas), tóxicos, medicamentos o exposición a radiaciones; b) invasión de la médula por células anormales (leucemias, metástasis), y c) insuficiencias medulares globales o selectivas de la serie megacariocítica (v. cap. 204, Insuficiencias medulares).

Existen trombocitopenias centrales con presencia de megacariocitos (v. cuadro 215-1). Son entidades poco frecuentes como las que aparecen en la anemia perniciosa, los síndromes de Wiskott-Aldrich y de Bernard-Soulier, la macrotrombocitopenia estructural (caracterizada por trombocitopenia moderada, aumento de las IgG adheridas a la superficie de las plaquetas e

incremento moderado del volumen plaquetario), el síndrome velocardiofacial (macrotrombocitopenia, paladar hendido, anomalías cardíacas, facies típica y dificultad de aprendizaje), las trombocitopenias producidas por el alcohol, el déficit de trombopoyetina, el síndrome de Jacobsen (trombocitopenia, discapacidad intelectual y anomalías cardíacas y faciales), las trombocitopenias ligadas al cromosoma X con diseritropoyesis, el síndrome de Montreal (macrotrombocitopenia, tiempo de hemorragia alargado y agregación espontánea *in vitro* de las plaquetas), el síndrome de Alport (macrotrombocitopenia, nefritis e hipoacusia hereditaria) o las enfermedades relacionadas con el gen *MYH9*. Estas últimas son un grupo de entidades de herencia autosómica dominante debidas a mutaciones en el gen *MYH9* que codifica la cadena pesada de la miosina no muscular IIA. Comprenden la *anomalía de May-Hegglin* (plaquetas gigantes e inclusiones basófilas en los granulocitos), el *síndrome de Fechtner* (plaquetas gigantes con elevada densidad de organelas y sistema de microtúbulos desorganizado, sordera, catarata y alteraciones renales), el *síndrome de Sebastian* (plaquetas gigantes e inclusiones leucocitarias) y el *síndrome de Epstein* (plaquetas gigantes, sordera, catarata y alteraciones renales).

Trombocitopenias periféricas

Concepto

Se deben a la desaparición de las plaquetas una vez están en la circulación periférica. Cursan con megacariocitos normales o aumentados en la médula ósea y semivida plaquetaria acortada. Pueden deberse a causa inmunológica o a hiperconsumo, que ocurre principalmente en sepsis, hiperesplenismo, microangiopatías, asociadas con hemangiomas cavernosos (síndrome de Kasabach-Merritt), en la CID, hemorragias graves y procedimientos capaces de consumir plaquetas, como la circulación extracorpórea y la hemodiálisis.

Las trombocitopenias de causa inmune, agudas o crónicas, presentan un aumento de Ig adheridas sobre la superficie plaquetaria. Las trombocitopenias agudas inmunes suelen ser secundarias a infecciones o ingesta de medicamentos, mientras que las trombocitopenias crónicas se

asocian a enfermedades como el LES, las inmunodeficiencias adquiridas, la leucemia linfática crónica o la sarcoidosis, aunque con mayor frecuencia son idiopáticas.

Cuadro clínico

Presentan clínicamente púrpura petequial o equimótica, epistaxis, gingivorragias y metrorragias. Con menos frecuencia aparecen hemorragias retinianas, del humor vítreo y de las meninges. La hematuria y las hemorragias digestivas son poco frecuentes.

Exploraciones complementarias

La médula ósea permite distinguir entre formas megacariocíticas y formas amegacariocíticas. La dosificación de las Ig adheridas a la superficie de las plaquetas puede confirmar el origen inmunológico de la trombocitopenia.

Tratamiento

Glucocorticoides

Por su supuesto efecto sobre el endotelio vascular se ha utilizado prednisona (0,25 mg/kg de peso al día o dosis aún menores). La administración a días alternos es eficaz y disminuye la inhibición sobre las glándulas suprarrenales.

Antifibrinolíticos sintéticos

Se emplea el ácido tranexámico. Puede administrarse p.o. (15-20 mg/kg cada 8 h) o i.v. Su efecto en las trombocitopenias se ha atribuido a la corrección de la hiperfibrinólisis local.

Transfusión de plaquetas

La transfusión de plaquetas puede usarse en las trombocitopenias graves para yugular las hemorragias como un recurso de urgencia o como profilaxis del sangrado. Es útil en las formas amegacariocíticas y de eficacia cuestionable en las formas periféricas.

Inmunodepresores

En las formas inmunes se han usado fármacos inmunodepresores como la azatioprina, la 6-mercaptopurina o la ciclofosfamida, en general con resultados pobres. La vincristina puede permitir incrementos transitorios del recuento plaquetario.

Inmunoglobulinas en dosis elevadas

En las trombocitopenias inmunes se usan por vía i.v. en los brotes hemorrágicos graves que no responden a otras terapéuticas. Su efecto suele ser breve.

Agentes con actividad trombopoyética

Los agonistas de la Tpo pueden incrementar el recuento plaquetario. El romiplostim se administra por vía s.c. y eltrombopag p.o. Con ellos se logra obtener una alta tasa de respuestas. Hay que saber, no obstante, que se pueden asociar a eventos trombóticos especialmente en el inicio del tratamiento.

Trombocitopenias inmunológicas agudas

Son secundarias a infecciones o fármacos, al paso transplacentario de Ac antiplaquetarios (trombocitopenias neonatales) o a sensibilización transfusional. Las secundarias a infecciones ocurren en general en niños tras un proceso vírico o recibir vacunas. Aparecen 1-2 semanas después de la infección y la recuperación aparece en más del 50% de los casos en 4 a 6 semanas y en más del 90% entre 3 y 6 meses. En las asociadas a fármacos, los implicados con mayor frecuencia se recogen en el cuadro 215-2. Debe suprimirse el medicamento responsable e iniciar glucocorticoides (1 mg/kg de peso al día de prednisona) y normalmente la cifra de plaquetas se normaliza rápidamente.

Cuadro 215-2 Fármacos que más frecuentemente causan trombocitopenia por mecanismo inmune

AAS y AINE
Ácido valproico
Actinomicina

α-metildopa
Amrinona
Arsenicales
Bleomicina
Cimetidina
Cloroquina
Clorotiazida
Danazol
Difenilhidantoína
Digitoxina
Fenoprofeno
Furosemida
Heparina
Hidroclorotiazida
Indometacina
Interferón
Metamizol
Penicilinas
Quinidina
Quinina
Ranitidina
Rifampicina
Sales de oro
Sulfamidas

Trombocitopenia secundaria a heparina

Esta es una forma peculiar de trombocitopenia que difiere de la inducida por otros fármacos en que no cursa con sangrado, sino que se puede acompañar de trombosis graves. Se produce por agregación plaquetaria dependiente de la heparina, que actúa como hapteno del factor plaquetario 4 y supone una complicación grave que suele aparecer después de 5 días o más de tratamiento con heparina o en una segunda exposición al medicamento. Es más frecuente con heparina no fraccionada que con las de bajo peso molecular. Debe considerarse su aparición en pacientes que reciben heparina si el recuento plaquetario disminuye un 50% o más. Debe

mantenerse un alto grado de sospecha de esta complicación siempre que se administre heparina y suspender la heparina de inmediato. Se trata continuando la anticoagulación con argatrobán, danaparoide o lepirudina, pero no con cumarínicos. También se ha empleado fondaparinux.

Trombocitopenias neonatales

Estas trombocitopenias ocurren por transferencia al feto por vía placentaria los auto-Ac antiplaquetarios maternos y en la incompatibilidad plaquetaria maternofetal (púrpura neonatal isoinmune). El tratamiento de elección del sangrado grave es la exanguinotransfusión. La curación es espontánea en la primera quincena de vida sin secuelas ni recaídas. Se puede tratar a la madre con glucocorticoides en las últimas 2 semanas del embarazo (10-20 mg/día) si la trombocitopenia es inferior a 80×10^9/L.

Trombocitopenia por isosensibilización transfusional

Ocurre a los 5-8 días de una transfusión de sangre total. Suele ocurrir en enfermos cuyas plaquetas carecen del antígeno PL^{A1}. Sólo sobreviene cuando el plasma del donante contiene PL^{A1} soluble. La administración de plaquetas es ineficaz. El recambio plasmático puede ser útil.

Trombocitopenias inmunológicas crónicas

Hay formas secundarias e idiopáticas. Las secundarias pueden ser asociarse a LES, síndromes linfoproliferativos (en especial a la leucemia linfática crónica), cirrosis hepática, hipertiroidismo, sarcoidosis, infección por el HIV, hemoglobinuria paroxística nocturna o enfermedad del injerto contra el huésped. En ocasiones se observan bicitopenias inmunes asociadas a anemia hemolítica (síndrome de Evans) o a neutropenia.

Púrpura trombocitopénica asociada a LES

Ocurre en el 10%-15% de los casos y puede ser la única manifestación de LES. Aparece con alta incidencia familiar y se asocia al antígeno DRW2 del sistema HLA.

Trombocitopenia asociada a la infección por el HIV

En esta entidad hay inmunocomplejos circulantes elevados y Ac antiplaquetarios y puede haber signos de hiperesplenismo. Puede preceder a las otras manifestaciones clínicas.

Púrpura trombocitopénica idiopática o enfermedad de Werlhof

Concepto

La púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) se define por exclusión como una trombocitopenia aislada, con número normal o aumentado de megacariocitos en médula ósea, sin otra enfermedad subyacente, no atribuible a infección vírica o bacteriana ni a la acción de tóxicos químicos o medicamentosos. Su patogenia radica en la eliminación prematura de las plaquetas cubiertas de auto-Ac por las células del SMF. El principal lugar de eliminación de las plaquetas es el bazo, pero el hígado y la médula ósea pueden contribuir significativamente. Hay una buena relación entre la cantidad de IgG adherida a la plaqueta y la cifra y vida media plaquetarias. En la PTI los valores de Tpo circulante son normales o algo disminuidos, en contraste con las trombocitopenias amegacariocíticas.

Cuadro clínico

Se da más en mujeres, con una proporción 3:1, y suele presentar recuentos de plaquetas variables. Cursa en brotes hemorrágicos fundamentalmente cutáneos, seguidos de períodos de remisión. Por lo general, en los brotes las plaquetas descienden a menos de 50×10^9/L y, a veces, por debajo de 10×10^9/L. A menudo la trombocitopenia es moderada (superior a 50×10^9/L), con escasas o nulas hemorragias. Puede aparecer trombocitopenia intensa sin signos de hemorragia.

Diagnóstico

La trombocitopenia se acompaña de tiempo de hemorragia prolongado y retracción deficiente del coágulo. Las plaquetas muestran anisocitosis. Pueden detectarse Ac antiplaquetarios que, cuando aparecen, se evidencian con la medición de las Ig adheridas a la superficie de las plaquetas, preferentemente por ensayos de captura con Ag específicos.

Tratamiento

Sólo deben tratarse los brotes hemorrágicos, dada la variabilidad espontánea de la cifra de plaquetas y la existencia de trombocitopenias prolongadas sin sangrado.

El tratamiento se inicia con glucocorticoides y, si no se consigue respuesta o hay contraindicación para su empleo, hay que recurrir a otras terapias. Para lograr respuestas rápidas en caso de sangrado activo, aunque en general no mantenidas en el tiempo se utiliza la administración i.v. de Ig en dosis elevadas o a la infusión de globulina anti-D. Como segunda línea queda la esplenectomía, aunque cada vez se tiende a retrasar más. La terapéutica inmunodepresora se ha utilizado con resultados escasos ante la ineficacia o contraindicación de las anteriores. Otras terapéuticas como el rituximab o, sobre todo, los agentes análogos de la Tpo (romiplostim o eltrombopag) son a día de hoy una alternativa para los pacientes refractarios a los corticoides. Ningún tratamiento es el óptimo para todos los pacientes.

Glucocorticoides

Se inician con dosis altas de prednisona (1,5-2 mg/kg de peso al día) durante 15 días. Hacia la tercera semana de tratamiento se disminuye la medicación poco a poco. En general, la sintomatología hemorrágica cesa o disminuye notablemente, y en el 40%-50% de los casos se corrige la cifra de plaquetas. En los enfermos que no responden no hay que mantenerlos en dosis altas más de 3 semanas para evitar efectos secundarios. Para mantenimiento pueden administrarse dosis bajas de 0,25 mg/kg de peso al día o incluso en días alternos. También pueden administrarse asociados antifibrinolíticos p.o. En un nuevo brote hemorrágico, se puede repetir el tratamiento inicial, pero ante nuevos brotes tras un corto período de remisión debe considerarse al paciente como potencialmente resistente y valorarse otras alternativas.

Inmunoglobulinas en dosis elevadas y globulina anti-D

Las Ig i.v. en dosis elevadas (0,4 g/kg de peso y día durante 5 días) pueden producir incrementos bruscos, aunque a veces transitorios, de la cifra de plaquetas. La respuesta más evidente se observa en enfermos esplenectomizados y en niños. Se considera un recurso para brotes

hemorrágicos graves o como profilaxis en intervenciones quirúrgicas o cuando los glucocorticoides están contraindicados o el paciente es resistente a ellos. También se ha utilizado con las mismas indicaciones en los enfermos del grupo Rh(D)-positivo la infusión de globulina anti-D. Su infusión puede complicarse con hemólisis, en ocasiones fatal, y fallo renal. Se ha sugerido la terapia intermitente con Ig i.v. en dosis elevadas o con globulina anti-D como tratamiento de mantenimiento de la PTI en espera de alcanzarse una remisión.

Esplenectomía

Elimina el lugar de destrucción de las plaquetas. Debe plantearse su realización sólo ante la falta de respuesta a glucocorticoides y a Ig i.v. en dosis elevadas o ante recidivas hemorrágicas. Se debe señalar el riesgo de infección grave (sepsis fulminante), fundamentalmente neumocócica, después de la esplenectomía, sobre todo en niños, por lo que esta debe ser excepcional en pacientes menores de 14 años. Es necesario proceder a la vacunación antineumocócica antes de la esplenectomía.

Terapia inmunodepresora

En casos resistentes a glucocorticoides y a Ig i.v. puede recurrirse a la quimioterapia inmunodepresora. Se han utilizado la 6-mercaptopurina y la azatioprina, ambas en dosis diaria de 2,5 mg/kg, con las que se logra respuesta en algunos pacientes. También se ha empleado la ciclofosfamida, en dosis de 2-3 mg/kg de peso al día o de 30-60 mg/m^2 de superficie corporal, y se observan remisiones en el 30%-40% de los enfermos refractarios, aunque se requieren varios meses de terapéutica. Es necesaria la vigilancia del riesgo de aplasia medular y, en caso de leucopenia acentuada, se debe interrumpir la medicación. La ciclosporina A puede lograr respuestas mantenidas, incluso tras la supresión del fármaco, pero sus efectos secundarios disminuyen sus posibilidades de empleo. El micofenolato de mofetilo en dosis crecientes (de 250 mg a 1.000 mg/día dos veces por semana) puede obtener alguna respuesta transitoria. Mejores resultados se han obtenido con rituximab (375 mg/m^2 i.v. cada semana durante 4 semanas) cuya respuesta, si se obtiene, aparece entre 1 y 8

semanas después del tratamiento y puede mantenerse incluso durante más de 1 año.

Agentes con actividad trombopoyética

Actualmente se dispone de fármacos agonistas de la Tpo que pueden incrementar el recuento plaquetario. El romiplostim se administra por vía s.c. (de 1 a 10 μ/kg semanales) y eltrombopag p.o. (de 25 a 75 mg/día). Con ambos fármacos se obtiene un porcentaje importante de respuesta en cuanto al aumento de la cifra de plaquetas, pero con frecuencia esta sólo se mantiene mientras dura el tratamiento. Pueden provocar un incremento de la reticulina en la médula ósea cuya importancia clínica durante y tras el tratamiento no se conoce. Se pueden asociar a eventos trombóticos especialmente en el inicio del tratamiento.

Transfusión de plaquetas

Se debe reservar para el tratamiento de sangrado activo con hemorragias graves y no usarse para profilaxis. No suelen lograrse aumentos mantenidos de la cifra de plaquetas, pero puede contribuir a yugular las hemorragias. Puede asociarse a Ig i.v. en dosis elevadas.

Otras terapéuticas

El danazol, un inhibidor gonadotrópico administrado p.o., ha conseguido elevaciones de la cifra de plaquetas en algunos pacientes, por lo que ocasionalmente puede ser útil. La dosis empleada es de 200-400 mg/día y está contraindicado en el embarazo. La vincristina puede lograr aumentos transitorios del recuento plaquetario en algunos pacientes. Experimentalmente también se han empleado la colquicina y la transfusión de plaquetas cargadas de vimblastina. Asimismo, se han usado en casos aislados, con resultados variables, ácido ascórbico, ciclosporina A, dapsona, inmunoadsorción del plasma en columna de proteína A de estafilococo, IFN-α y AcMo antirreceptor Fc. También se ha probado la combinación de ciclofosfamida y prednisona con vincristina y procarbacina o etopósido.

En el embarazo debe intentar evitarse el riesgo de hemorragia cerebral del feto en el parto. Si la paciente no presenta sintomatología hemorrágica o la trombocitopenia es superior a 20×10^9/L, la actitud será expectante. En

presencia de clínica hemorrágica o plaquetopenia inferior a 20×10^9/L se pueden emplear glucocorticoides (a ser posible no antes del segundo trimestre de gestación). Puede emplearse en su lugar Ig i.v. en dosis elevadas. Durante las últimas 2 semanas antes del parto se puede administrar prednisona en dosis bajas (20-30 mg/día).

Síndromes trombóticos microangiopáticos

Púrpura trombótica trombocitopénica y síndrome urémico hemolítico

Concepto y cuadro clínico

Los síndromes trombóticos microangiopáticos (STM) son entidades clínicas infrecuentes caracterizadas por la existencia de anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia periférica, afección renal y, en ocasiones, trastornos neurológicos. En la observación al microscopio de la sangre se detecta esquistocitosis (v. fig. 201-1) que confirma la hemólisis intravascular. Tanto la púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) como el síndrome urémico hemolítico (SUH) tienen como mecanismo patogenético básico la formación de trombos plaquetarios en la microcirculación. El SUH se diferencia clínicamente de la PTT por su aparición en pacientes más jóvenes, mayor afección renal y menor afección neurológica. La PTT se asocia a embarazo, enfermedades autoinmunes (LES), infecciones (HIV) y fármacos (como la mitomicina C, ticlopidina, clopidogrel o quinidina). El SUH puede ser idiopático o secundario a enterocolitis hemorrágicas (principalmente la debida a infección por *E. coli* O157:H7 por producción de toxinas Shiga), al embarazo o al puerperio, al TPH o a fármacos (como la ciclosporina A, la ticlopidina, la quinina, la mitomicina C o la gemcitabina). En niños el SUH suele deberse a enterocolitis hemorrágica y evoluciona hacia la resolución.

Etiopatogenia

La etiopatogenia de los STM se debe a un descenso congénito (en formas crónicas o familiares) o adquirido (por acción de un Ac inhibidor) de la metaloproteasa ADAMTS-13, responsable de la rotura de los multímeros de

vWF. La disminución de ADAMTS-13 permite que queden en la circulación multímeros de vWF de muy alto peso que son capaces de agregar espontáneamente las plaquetas entre sí. Por su parte, el SUH puede deberse a la disminución congénita o, en alguna ocasión, mediada por Ac, de proteínas reguladoras del complemento como el factor H, aunque también el factor I, el factor B o la proteína cofactor de membrana (MCP).

Diagnóstico

El diagnóstico de los STM se hace por exclusión ante una anemia hemolítica con esquistocitos y trombocitopenia periférica, con o sin afección neurológica o fiebre o insuficiencia renal, en ausencia de otras entidades que puedan explicar tales hallazgos. El test de Coombs es negativo y las pruebas de coagulación plasmática suelen ser normales. La elevación de la LDH sérica, muy superior a la de la hemólisis autoinmune, debe alertar sobre la posibilidad de una PTT.

Pronóstico

El pronóstico de la PTT es grave. La evolución espontánea en el paciente adulto es desfavorable, con mortalidad de más del 80%. Mediante recambios plasmáticos se consiguen supervivencias superiores al 70%. El pronóstico del SUH es mejor, aunque frecuentemente causa insuficiencia renal en los supervivientes y puede recidivar tras el trasplante renal, como sucede habitualmente en las debidas a déficit de factor H o factor I. La insuficiencia renal grave y las alteraciones de la consciencia son signos de pronóstico desfavorable porque dejan lesiones irreversibles.

Tratamiento

El tratamiento consiste en la instauración temprana de recambios plasmáticos con volúmenes superiores a 50 mL/kg de peso con plasma fresco congelado o plasma sobrenadante de crioprecipitado como líquido de sustitución. El recambio ha de ser diario hasta conseguir que la remisión (considerada como ausencia de manifestaciones clínicas de la enfermedad, LDH sérica normal y cifra de plaquetas superior a 100×10^9/L) se mantenga como mínimo durante 48 h. Cuando no sea posible realizar recambios plasmáticos, ha de infundirse el máximo volumen de plasma

fresco que pueda tolerar el paciente. Puede asociarse a los recambios plasmáticos tratamiento con prednisona en dosis de 1-2 mg/kg. La terapéutica de rescate debe considerarse ante la ausencia de respuesta o empeoramiento tras varios recambios plasmáticos, o recidiva inmediata tras suspender el tratamiento. Puede añadirse vincristina (1,4 mg/m^2, máximo 2 mg, cada 7 días durante 2-4 dosis) o realizarse la esplenectomía, que tiene una morbimortalidad considerable. La administración de medicación antiplaquetaria en estos pacientes entraña un riesgo elevado de hemorragia. En los casos de SUH debidos a déficit de proteínas reguladoras del complemento, el tratamiento con eculizumab ha dado buenos resultados. Recientemente se ha introducido el caplacizumab, que es un nanoanticuerpo bivalente humanizado producido por *Escherichia coli* mediante tecnología de DNA recombinante. Actúa sobre el dominio A1 del factor von Willebrand inhibiendo la interacción entre el vWF y las plaquetas, con lo que impide la adhesión plaquetaria mediada por los multímeros de alto peso molecular del VWF. Se emplea en la PTT junto con recambio plasmático e inmunosupresión para reducir las manifestaciones trombóticas que aún pueden producirse al inicio de la terapéutica.

Existen formas de STM de curso más indolente, pero que pueden abocar a insuficiencia renal. Aparecen en entidades que pueden causar daño endotelial como es el caso del trasplante de médula ósea.

Síndrome HELLP

Este síndrome (del inglés *Hemolysis, Elevated Liver enzymes and Low Platelets*) consiste en hemólisis, elevación de enzimas hepáticas y trombocitopenia. Se produce al final de la gestación, con un elevado riesgo de complicaciones fetales y maternas. Se ha relacionado con los STM. Las pacientes pueden presentar hipertensión y proteinuria y cumplir criterios de preeclampsia. El tratamiento es de soporte y el objetivo es intentar finalizar la gestación en cuanto sea posible.

Bibliografía especial

Balduini CL, Iolascon A, Savoia A. Inherited thrombocytopenias: from genes to therapy. Haematologica 2002;87:860-80.

Ghanima W, Cooper N, Rodeghiero F, Godeau B, Bussel JB. Thrombopoietin receptor agonists: ten years later. Haematologica 2019;104(6):1112-23.

Kunishima S, Saito H. Advances in the understanding of MYH9 disorders. Curr Opin Hematol 2010;17:405-10.

Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette VS, Bolton-Maggs P, Bussel JB, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood 2010;115:168-86.

Scully M, Cataland SR, Peyvandi F, Coppo P, Knöbl P, Kremer JA, et al. Caplacizumab Treatment for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. N Engl J Med 2019;380:335-46.

Trombocitopatías

J. C. Reverter Calatayud

Trombocitopatías congénitas

Se pueden clasificar según la alteración que presentan del funcionalismo plaquetario (cuadro 215-3).

Cuadro 215-3 Clasificación de las trombocitopatías

Congénitas

- Defectos de las glucoproteínas de la membrana plaquetaria
  - Síndrome de Bernard-Soulier
  - Seudo-von Willebrand plaquetario
  - Trombastenia de Glanzmann
  - Déficit de glucoproteína Ia-IIa
  - Déficit de glucoproteína IV
  - Déficit de glucoproteína VI
- Defectos de liberación plaquetaria
  - Disminución del contenido plaquetario de los gránulos densos
    - Síndrome de Hermansky-Pudlak
    - Síndrome de Wiskott-Aldrich
    - Síndrome de Chédiak-Higashi
    - Trombocitopenia familiar con predisposición a neoplasias mieloides
    - Aplasia de radio con trombocitopenia
    - Trombocitopatía asociada a déficit de factor von Willebrand
  - Disminución del contenido de gránulos α
  - Síndrome ARC
  - Síndrome de Quebec
  - Deficiencias de liberación del ácido araquidónico

- Deficiencias de ciclooxigenasa y de tromboxano-sintetasa
- Defectos en la movilización del calcio
- Otros defectos
  - Síndrome de Scott
  - Síndrome de Stormorken
  - Síndrome de Jacobsen o de Paris-Trousseau
  - Déficit del receptor P2Y12 del ADP
- Defectos no precisados

Adquiridas

- Uremia
- Hepatopatías
- Síndromes mieloproliferativos
- Macroglobulinemia de Waldenström
- LES
- Cardiopatías congénitas
- Leucemia aguda
- Anemia aplásica
- Anemia perniciosa
- Escorbuto
- Circulación extracorpórea
- Transfusiones múltiples
- CID
- Inducida por medicamentos
  - AAS
  - Indometacina
  - Sulfinpirazona
  - Fenilbutazona
  - Tienopiridinas
  - Penicilinas

AAS: ácido acetilsalicílico; ADP: adenosina-5′-difosfato; ARC: artrogriposis-disfunción renal-colestasis; CID: coagulación intravascular diseminada; LES: lupus eritematoso sistémico.

Defectos de las glucoproteínas de la membrana plaquetaria

Síndrome de Bernard-Soulier

Es un trastorno muy infrecuente de herencia autosómica recesiva. Consiste en el déficit del complejo de glucoproteínas Ib-IX-V de la membrana plaquetaria que es el ligando del vWF del subendotelio. Normalmente está afecta la GP Ib, pero se ha observado también afección de las glucoproteínas IX y V. La deficiencia causa un defecto de la adherencia de las plaquetas al subendotelio. Las formas clínicas son variables con epistaxis, gingivorragias y sangrado cutáneo. Pueden presentar sangrados graves tras traumatismos o cirugía. Las plaquetas son de gran tamaño y usualmente su número está disminuido, por lo que a veces se confunde con una púrpura trombocitopénica. El tiempo de hemorragia es prolongado. En la agregometría, las plaquetas no aglutinan en presencia de ristocetina. La agregación plaquetaria inducida por ADP o colágeno es normal. La citometría de flujo muestra el defecto de expresión de las glucoproteínas del complejo Ib-V-IX, que están disminuidas o ausentes. La evaluación por inmunoelectroforesis permite objetivar la ausencia de las glucoproteínas. El tratamiento del sangrado grave puede incluir la transfusión de plaquetas, pero cabe la posibilidad de desarrollar aloanticuerpos. También se ha probado la desmopresina o el factor VII activado recombinante.

Seudo-von Willebrand de origen plaquetario

Es una rara alteración congénita de la glucoproteína Ib que tiene alterada su función de unirse al vWF. Cursa usualmente con hemorragias moderadas. La agregación de las plaquetas en dosis bajas de ristocetina está aumentada de forma similar a lo que sucede en el tipo 2B de la enfermedad de von Willebrand.

Trombastenia de Glanzmann

Es un raro trastorno de herencia autosómica recesiva que afecta a la agregación plaquetaria. Consiste en una deficiencia total o parcial de las glucoproteínas IIb o IIIa plaquetarias, o bien un defecto funcional en alguna de ellas con cantidades normales de glucoproteínas. El complejo

glucoproteico IIb-IIIa alterado no se une correctamente al fibrinógeno, lo que es imprescindible para la agregación normal. Si el fibrinógeno intraplaquetario es muy bajo, se considera de tipo I y, si es normal, es de tipo II. Aunque hay mucha variabilidad, las hemorragias suelen ser graves y se inician en la infancia. Consisten en hemorragias mucocutáneas, en forma de púrpura, epistaxis, menorragias o hemorragias posparto. La hemorragia gastrointestinal es menos frecuente y las hemartrosis son raras. El tiempo de hemorragia está prolongado, la retracción del coágulo alterada y hay ausencia o disminución de la agregación inducida con ADP, ácido araquidónico, adrenalina, colágeno y trombina, pero con agregación con ristocetina normal. El tiempo de oclusión con el PFA está muy prolongado. El recuento y la morfología plaquetarios son normales. Por citometría de flujo e inmunoelectroforesis se observan las glucoproteínas disminuidas o ausentes. La hemorragia grave puede tratarse con transfusión de plaquetas, pero con posibilidad de desarrollar aloanticuerpos, y con factor VII activado recombinante y antifibrinolíticos.

El déficit de adhesión leucocitaria de tipo 3, de herencia autosómica recesiva, está provocado por mutaciones en el gen *FERMT3*, que codifica para la kindlin-3, se caracteriza por infecciones bacterianas graves y presenta clínica hemorrágica y agregación plaquetaria parecidas a las de la trombastenia de Glanzmann. El tratamiento sintomático se hace con antibióticos o transfusiones de sangre, siendo el trasplante de médula ósea la única opción curativa.

Déficit de la glucoproteína Ia-IIa

Es una alteración muy infrecuente que se debe a la disminución de la GP Ia. Cursa con hemorragias mucocutáneas. El tiempo de hemorragia está prolongado y las plaquetas no interaccionan correctamente con el subendotelio. La agregación plaquetaria inducida por colágeno está disminuida.

Déficit de la glucoproteína IV

Este déficit es frecuente en la población japonesa, pero es muy raro en caucásicos. No cursa con clínica hemorrágica y el defecto de función

plaquetaria es esencialmente un hallazgo de laboratorio. Estos individuos pueden desarrollar Ac anti-GP IV en caso de transfusión de plaquetas.

Déficit de la glucoproteína VI

Es un déficit muy raro que cursa con hemorragia moderada y anomalías en la agregación plaquetaria inducida por el colágeno.

Alteraciones de los gránulos plaquetarios

Se pueden deber a una disminución del número de gránulos plaquetarios o de su contenido (deficiencia del *pool* del almacenamiento) o a una alteración de los mecanismos que regulan la liberación plaquetaria, de forma que el contenido de los gránulos, aunque normal, no se secreta. Los defectos de almacenamiento pueden afectar al contenido de los gránulos α, densos o ambos.

Disminución del contenido de los gránulos densos (δ) de las plaquetas

Causa déficit de liberación de ADP y ATP. En la agregometría inducida por ADP y adrenalina, la segunda onda de agregación está ausente y la respuesta al colágeno está ausente o disminuida. Por microscopia electrónica se comprueba una disminución de los gránulos densos. El metabolismo de las PG intraplaquetarias está alterado. Esta entidad puede aparecer aislada o asociarse a trastornos hereditarios como el síndrome de Hermansky-Pudlak (autonómico recesivo, con albinismo oculocutáneo, cifra normal de plaquetas, tiempo de hemorragia prolongado y con sobrecarga de pigmento ceroide en el SMF), el síndrome de Wiskott-Aldrich (ligado al cromosoma X, con plaquetas pequeñas, trombocitopenia, infecciones recurrentes y eccema), el síndrome de Chédiak-Higashi (albinismo oculocutáneo parcial, gránulos lisosómicos gigantes e infecciones bacterianas repetidas), la trombocitopenia familiar con predisposición a neoplasias mieloides (trombocitopenia, tiempo de hemorragia alargado, alteración de la función plaquetaria similar a la inducida por AAS y tendencia a leucemia mieloide aguda), la aplasia radial con trombocitopenia, la trombocitopenia asociada a déficit de vWF, el síndrome de Ehlers-Danlos y la osteogénesis imperfecta. Las hemorragias

son normalmente mucocutáneas y pueden ser graves, especialmente en los casos de síndrome de Hermansky-Pudlak o en el caso de administración concomitante de fármacos antiagregantes como el AAS. La agregometría debe realizarse añadiendo un canal de fluorescencia para medir liberación de nucleótidos plaquetarios. La microscopia electrónica objetiva la disminución de los gránulos densos.

Déficit del contenido de los gránulos α

El déficit aislado constituye el síndrome de las plaquetas grises, llamado así por el aspecto de las mismas en la tinción de May-Grünwald-Giemsa. Las plaquetas son deficientes en las proteínas de los gránulos α: factor plaquetario 4, β-tromboglobulina, vWF, trombospondina, fibronectina y factor de crecimiento derivado de plaquetas. Sin embargo, los valores plasmáticos de factor plaquetario 4 y de β-tromboglobulina son normales. La presencia de gránulos α en las plaquetas también se halla disminuida y la microscopia electrónica permite objetivarlo. En la biopsia ósea es frecuente hallar fibrosis medular. El tiempo de hemorragia está prolongado, pero las hemorragias son usualmente moderadas. El recuento plaquetario suele estar disminuido y puede haber trombocitopenia intensa. La agregación plaquetaria está alterada (disminuida por colágeno o trombina y normal o poco alterada por ADP o ácido araquidónico), aunque en grado variable. El tratamiento de las hemorragias se realiza con medidas locales y desmopresina. Los glucocorticoides no suelen incrementar el recuento plaquetario y el efecto de la esplenectomía es transitorio.

Existen formas combinadas con déficit de los gránulos densos y α. Su clínica y morfología son variables en función del grado de afección de cada uno de los tipos de gránulos.

Síndrome ARC

El síndrome ARC (Artrogriposis-disfunción Renal-Colestasis) es una rara entidad, autosómica recesiva, que cursa con artrogriposis, colestasis, disfunción renal, déficit del desarrollo pondoestatural, descamación cutánea ictiosiforme y muerte en los primeros meses de vida. Estos pacientes presentan hemorragias copiosas y sus plaquetas tienen agregación anormal

al ADP y ácido araquidónico, un aumento de los gránulos densos y ausencia de gránulos α y de sus proteínas.

Síndrome de Quebec

Es un raro trastorno autosómico dominante en el que la cuantía de los gránulos es normal, pero su contenido sufre una proteólisis acelerada, lo que disminuye la capacidad de estas plaquetas para agregarse. Cursa con trombocitopenia y diátesis hemorrágica de aparición tardía respecto a la lesión. La hemorragia se debe, sobre todo, a una mayor fibrinólisis por aumento del activador de la urocinasa.

Trastornos de la liberación del ácido araquidónico

Son anomalías en el metabolismo del ácido araquidónico. Cabe distinguir entre defectos en la liberación del ácido araquidónico de los fosfolípidos de la membrana plaquetaria y deficiencias de ciclooxigenasa y TXA_2. En los defectos en la liberación del ácido araquidónico, la respuesta de las plaquetas a ADP, adrenalina y colágeno está disminuida. En cambio, la agregación y la producción de TXA_2 son normales. El defecto puede deberse a una alteración de las enzimas que liberan el ácido araquidónico de los fosfolípidos (fosfolipasas A_2 y C y diglicérido-lipasa). La deficiencia de ciclooxigenasa constituye las llamadas *trombocitopatías congénitas tipo AAS.* Este déficit causa la ausencia de transformación del ácido araquidónico en endoperóxidos. Las pruebas de agregación inducidas por endoperóxidos son normales. En los enfermos con valores bajos de tromboxano-sintetasa no se producen manifestaciones trombóticas, como puede ocurrir en el déficit de ciclooxigenasa, porque en ellos la PGI_2 no se inhibe.

Se ha sugerido la posible existencia de defectos en la movilización del calcio en algunos enfermos con alteración funcional de las plaquetas. Tanto la liberación del ácido araquidónico de los fosfolípidos como la fosforilación de la cadena ligera de la miosina son dependientes del calcio.

Otros defectos

Algunas trombocitopatías impiden que se lleve a cabo el proceso de la coagulación, como el síndrome de Scott, en el que el déficit del transporte de fosfatidilserina al exterior de la plaqueta no permite la interacción de los factores X activado y V activado en su superficie (anomalía de la actividad procoagulante de las plaquetas). Este defecto se acompaña de otras alteraciones plaquetarias. Se ha descrito un cuadro inverso, el síndrome de Stormorken ocasionado por mutaciones autosómicas dominantes del gen *STIM1*, que cursa con asplenia, miosis, fatiga muscular, migrañas, dislexia e ictiosis. En él, a pesar de un fenotipo hemorrágico, las plaquetas circulan siempre activadas y exponen fosfatidilserina.

El *síndrome de Jacobsen* o de *Paris-Trousseau* es una alteración autosómica dominante causada por una deleción en el brazo largo del cromosoma 11. Se caracteriza por trombocitopenia, la presencia de una subpoblación de plaquetas con gránulos α gigantes y de micromegacariocitos medulares. Puede presentarse con retraso en el desarrollo, estatura baja y malformaciones cardíacas o craneofaciales.

Asimismo, se ha descrito un déficit muy infrecuente del receptor $P2Y_{12}$ del ADP con tendencia hemorrágica moderada.

En otros trastornos hereditarios, como la osteogénesis imperfecta, el síndrome de Ehlers-Danlos, el síndrome de Marfan, la deficiencia de hexocinasa y de glucosa-6-fosfatasa, las trombocitopenias megacariocíticas o el síndrome de Down, se han comprobado anormalidades funcionales no bien definidas de las plaquetas.

En enfermos con síndromes mieloproliferativos se ha descrito un déficit de agregación plaquetaria con adrenalina, no bien caracterizado, atribuido a deficiencia de receptores plaquetarios adrenérgicos.

Trombocitopatías adquiridas

Pueden presentarse asociadas a numerosos procesos patológicos o ser inducidas por medicamentos (v. cuadro 215-3).

Uremia

La alteración de la función plaquetaria es muy frecuente y suele asociarse a tendencia hemorrágica. Los pacientes presentan un tiempo de hemorragia

prolongado, alteraciones de la agregación plaquetaria y, a menudo, trombocitopenia moderada. Las alteraciones plaquetarias se deben a sustancias tóxicas plasmáticas que no son filtradas por los riñones. El vWF parece estar implicado. Se han observado alteraciones en el citoesqueleto plaquetario que podrían estar influidas por la hemodiálisis periódica. La transfusión de crioprecipitados y el DDAVP acortan el tiempo de hemorragia.

Hepatopatía

La diátesis hemorrágica es compleja y se debe a deficiencias en los factores de la coagulación, a trombocitopenia y a aumento de la fibrinólisis. Las manifestaciones clínicas son moderadas. Se ha observado un déficit del funcionalismo plaquetario al activar las plaquetas con ristocetina, por lo que se ha atribuido a un déficit de glucoproteína Ib de la membrana plaquetaria.

Síndromes mieloproliferativos crónicos

Estos pacientes presentan a menudo disminución de la adhesión plaquetaria. Se desconoce el mecanismo del déficit y si es común a todos ellos. Se han hallado alteraciones inespecíficas de las glucoproteínas de membrana, entre ellas defectos tipo Bernard-Soulier y trombastenia producidos por auto-Ac frente a las glucoproteínas Ib y IIb-IIIa, respectivamente. En la trombocitemia esencial y en la policitemia vera se ha observado también un defecto en la actividad de la serotonina plaquetaria. Las alteraciones plaquetarias de los síndromes mieloproliferativos pueden causar tanto diátesis hemorrágica como trombosis.

Macroglobulinemia de Waldenström

Es frecuente que esta entidad presente alteración de la función plaquetaria, más raramente en el mieloma múltiple. Se han comprobado defectos de la adhesión y la agregación plaquetarias. A la alteración plaquetaria se unen como factores de riesgo hemorrágico la hiperviscosidad, la trombocitopenia, la interferencia en la polimerización de la fibrina y la aparición espontánea de anticoagulantes y de formas adquiridas de enfermedad de von Willebrand.

Otras trombocitopatías adquiridas

Otras entidades en que se han hallado deficiencias de actividad plaquetaria son el LES, las cardiopatías congénitas, las leucemias agudas, la anemia aplásica, la anemia perniciosa y el escorbuto. En la circulación extracorpórea las hemorragias de origen plaquetario pueden deberse a trombocitopenia o a pérdida del contenido de los gránulos plaquetarios. La alteración es proporcional a la duración de la circulación extracorpórea. Las transfusiones múltiples pueden causar un cuadro clínico similar al anterior. En la CID la disminución del contenido de los gránulos plaquetarios, el aumento de la fibrinólisis y la inhibición de la función plaquetaria por los PDF pueden causar disminución del funcionalismo de las plaquetas, lo que, unido a la trombocitopenia, favorece las hemorragias.

Los defectos cualitativos de la función plaquetaria inducidos por fármacos pueden provocar accidentes hemorrágicos graves. El provocado por el AAS consiste en una deficiente agregación de las plaquetas. El efecto de una sola dosis se detecta durante 4-5 días. El AAS inhibe irreversiblemente la ciclooxigenasa, lo que da lugar a un déficit de las plaquetas para sintetizar endoperóxidos cíclicos y TXA_2. Otros AINE (indometacina, sulfinpirazona y fenilbutazona) tienen un efecto similar, aunque de menor duración, ya que su acción sobre la ciclooxigenasa no es irreversible. Las tienopiridinas producen alteración del funcionalismo de las plaquetas al impedir su interacción con el fibrinógeno. Finalmente, los fármacos anti-glucoproteína IIb-IIIa causan una intensa inhibición de la función de las plaquetas. Diversas penicilinas y los antibióticos β-lactámicos sintéticos en dosis elevadas inhiben la agregación plaquetaria inducida por ADP y prolongan el tiempo de hemorragia. Otros fármacos que pueden alterar la función plaquetaria son algunos psicofármacos (amitriptilina, clorpromazina, haloperidol, prometazina), anestésicos locales (lidocaína, procaína, tetracaína), contrastes radiológicos (iopamidol, iotamalato, ioxalato) y antiarrítmicos (propranolol, quinidina, verapamilo, nifedipino, nimodipino).

Tratamiento

El tratamiento de las trombocitopatías adquiridas es sintomático. Consiste en la transfusión de plaquetas y en la administración de antifibrinolíticos

sintéticos de modo similar al indicado para las trombocitopenias. En la trombocitopatía urémica puede administrarse DDAVP y en los cuadros hemorrágicos graves se han transfundido crioprecipitados, aunque se desconoce su mecanismo de acción. También se han utilizado en la trombopatía urémica derivados hormonales (estrógenos conjugados), que mejoran la agregación plaquetaria, aunque requieren de 3 a 5 días de tratamiento para empezar a detectarse. La corrección del hematocrito acorta el tiempo de hemorragia.

Bibliografía especial

Fisher MH, Di Paola J. Genomics and transcriptomics of megakaryocytes and platelets: Implications for health and disease. Res Pract Thromb Haemost 2018;2:630-9.

Freson K, Wijgaerts A, van Geet C. Update on the causes of platelet disorders and functional consequences. Int J Lab Hematol 2014;36:313-25.

Israels SJ, El-Ekiaby M, Quiroga T, Mezzano D. Inherited disorders of platelet function and challenges to diagnosis of mucocutaneous bleeding. Haemophilia 2010;16(Suppl l):S152-9.

Nurden AT, Nurden P. Inherited disorders of platelet function: selected updates. J Thromb Haemost 2015;13(Suppl 1):S2-9.

Nurden AT, Nurden P. The gray platelet syndrome: clinical spectrum of the disease. Blood Rev 2007;21:21-36.

Trastornos congénitos de la coagulación

V. Vicente García

Las anomalías congénitas de las proteínas implicadas en el sistema de la coagulación sanguínea constituyen cuadros clínicos con una incidencia baja (tabla 215-2). Con excepción de las deficiencias de determinadas proteínas de la fase de contacto, como el factor XII, la precalicreína y los cininógenos de alto y bajo peso molecular, cuyas deficiencias no tienen expresividad clínica, en las restantes situaciones la hemorragia de localización articular y muscular es la manifestación clínica más relevante. La enfermedad de von Willebrand es una excepción, puesto que su expresión ocurre preferentemente en las mucosas.

Tabla 215-2

Coagulopatías congénitas

Deficiencia	Tipo de herencia	Incidencia (× 10^6 individuos)
Fibrinógeno		
Afibrinogenemia	Autosómica recesiva/intermedia	< 0,5
Hipofibrinogenemia	Autosómica recesiva/dominante	< 0,5
Disfibrinogenemia	Autosómica dominante. A veces recesiva	1
Protrombina (factor II)	Autosómica recesiva incompleta	< 0,5
Proacelerina (factor V)	Autosómica recesiva incompleta	< 0,5
Factor VII	Autosómica intermedia	< 0,5
Factor VIII	Recesiva ligada al sexo	60-100
Factor IX	Recesiva ligada al sexo	10-20
Factor X	Autosómica recesiva incompleta	< 0,5
Factor XI	Autosómica recesiva incompleta	< 1
Factor XII	Autosómica recesiva	¿?
Factor XIII	Autosómica recesiva/recesiva incompleta	< 0,5
Enfermedad de von Willebrand	Autosómica dominante/recesiva	10^3
Precalicreína	Autosómica dominante/recesiva	¿?
Cininógenos de alto y bajo peso molecular	Autosómica recesiva	¿?
Deficiencias combinadas de factores V y VIII	Autosómica recesiva	< 0,5
Factores II, VII, IX y X	Autosómica recesiva	< 0,5

Hemofilia A

Concepto

La hemofilia A define una anomalía congénita del factor VIII de la coagulación.

Epidemiología y genética

Uno de cada 8.000-15.000 varones nacidos es hemofílico. El tipo de herencia de la hemofilia A es recesiva ligada al cromosoma X. La inversión de la secuencia de DNA que se encuentra en el intrón 22 del gen del FVIII constituye la anomalía molecular más frecuente en pacientes con hemofilia A grave; es responsable de la enfermedad en el 45% de los casos. Aproximadamente el 50% de los hemofílicos con afección grave y la práctica totalidad de los hemofílicos con diátesis hemorrágica moderada o leve presentan mutaciones puntuales (https://ghr.nlm.nih.gov/gene/F8).

Cuadro clínico

La diátesis hemorrágica afecta a las articulaciones, los músculos, el sistema genitourinario y el SNC y, esporádicamente, a las mucosas. La frecuencia y la intensidad de las manifestaciones hemorrágicas generalmente guardan relación con las concentraciones de factor VIII circulante. Cuando estas son indetectables, la hemofilia se clasifica como grave. Concentraciones inferiores al 5% definen la forma moderada y cifras entre el 5% y el 50% corresponden a la forma leve. Durante el primer año de vida el 80% de los pacientes con hemofilia grave presenta equimosis o hematomas, después de punciones venosas y procedimientos o manipulaciones quirúrgicas. Durante el período de la dentición, las hemorragias gingivales son frecuentes y también aparecen ante lesiones traumáticas en la lengua y la cavidad bucal. Las equimosis y los hematomas se incrementan entre el primer y el tercer año de vida, cuando se inicia la deambulación. En este período aparecen las primeras hemartrosis y hemorragias musculares. Puede existir una disociación pronunciada entre la intensidad de la agresión y sus consecuencias. Es característico el hematoma de la cara palmar del antebrazo, que puede ser responsable del *síndrome de Volkmann* (contractura isquémica de la mano). El cuadro clínico del hematoma del

psoas puede llegar a confundirse con el de una apendicitis aguda. En los casos de hematomas internos abdominales, la ecografía, la TC o la RM tienen gran valor diagnóstico.

Las hemorragias de mayor frecuencia e importancia son las articulares, que constituyen el 75% de las complicaciones hemorrágicas en la hemofilia. Se acompañan de los signos clásicos de la inflamación y generalmente el dolor es el síntoma inicial. El tratamiento adecuado y rápido de la hemorragia articular es fundamental para evitar lesiones degenerativas residuales. Las hemartrosis de repetición inducen una degeneración articular que se manifiesta por hiperplasia sinovial y destrucción del cartílago articular. Las lesiones producen graves secuelas funcionales, por lo que es muy importante la instauración de un tratamiento profiláctico, o inmediato tras una hemartrosis, así como un adecuado tratamiento rehabilitador y ortopédico. Algunos pacientes hemofílicos presentan quistes óseos y seudotumores hemofílicos. Los quistes óseos corresponden a reservorios encapsulados de sangre con capacidad de incrementar su tamaño. El crecimiento de estos hematomas encapsulados puede afectar la integridad ósea, causar su progresiva destrucción y, en ocasiones, generar nueva osteogénesis. En la mayoría de los casos la cirugía es el único tratamiento efectivo. En determinadas ocasiones los seudotumores son difíciles de diferenciar de auténticas neoplasias óseas.

La hematuria es una manifestación frecuente en el paciente con hemofilia grave, aunque en la mayoría de las ocasiones es microscópica. Si es muy intensa, pueden generarse coágulos en los uréteres y provocar cólicos nefríticos. Las hemorragias más graves en los hemofílicos son las del SNC, que por lo general están asociadas a traumatismos previos. Su prevalencia en los pacientes con hemofilia grave es del 2,5%-8%. Curiosamente, la mayoría de las hemorragias del SNC se produce antes de los 20 años de edad. La tercera parte son subaracnoideas, mientras que en el 26% de los casos son subdurales. Ante la aparición repentina de cefalea intensa en un paciente hemofílico siempre debe considerarse esta posibilidad. En caso de sospecha clínica fundada se debe iniciar cuanto antes tratamiento con preparados de factor VIII.

Diagnóstico

Puede sospecharse por una historia hemorrágica familiar de presentación exclusiva en varones, por la existencia de una respuesta exagerada a pequeños traumatismos o manipulaciones quirúrgicas o por el hallazgo, en pruebas de hemostasia sistemáticas, de una prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA), acompañado de tiempos de hemorragia y protrombina normales. El diagnóstico definitivo se establece al comprobar el descenso o la ausencia de la actividad procoagulante del factor VIII plasmático (tabla 215-3). El estudio de genética molecular hace posible la detección de portadoras de la enfermedad, así como un correcto diagnóstico prenatal.

Tabla 215-3

Expresión biológica de las coagulopatías congénitas

Deficiencia	Tiempo de hemorragia	Tiempo de protrombina	Tiempo de tromboplastina parcial activado	Tiempo de trombina	Característica
Hemofilia A	N	N	A	N	Factor VIII: A
					vWF: N
Enfermedad de von Willebrand	A	N	N o A	N	Factor VIII: N, o AvWF: A
Hemofilia B	N	N o A*	A	N	Factor IX: A
Factor XI	N	N	A	N	Factor XI: A
Factor X	N	A*	A	N	Factor X: A
Factor VII	N	A*	N	N	Factor VII: A
Factor V	N	A	A	N	Factor V: A
Factor II	N	A	A	N	Factor II: A
Factor I	N o A	A	A	A	Factor I: A
Disfibrinogenemia	N	A	A	A	Discrepancia valor coagulante/antigénico
Factor XIII	N	N	N	N	Solubilidad del coágulo en urea

A: anormal; N: normal.

* Comportamiento diferente según el tipo de tromboplastina usada.

Diagnóstico diferencial

En ocasiones, los individuos en los que se detecta un descenso de factor VIII:C no tienen antecedentes familiares hemorrágicos, al corresponder a hemofilias *de novo* o por no disponer de información clínico-biológica familiar adecuada. En estos casos es necesario establecer un rápido diagnóstico diferencial que debe incluir la enfermedad de von Willebrand o la existencia de un inhibidor adquirido frente al factor VIII:C. Se han descrito inhibidores asociados a numerosas entidades, entre las que destacan el posparto, las conectivopatías y los síndromes linfoproliferativos.

Tratamiento

El tratamiento de elección en la hemofilia grave es la utilización de preparados de factor VIII. El tratamiento de los episodios hemorrágicos debe iniciarse con la mayor prontitud posible: en caso de duda se debe tratar, ya que una dosis temprana de factor VIII puede acortar considerablemente el tratamiento y limitar la lesión residual. Actualmente empleamos concentrados plasmáticos sometidos a procedimientos de inactivación vírica y los preparados conseguidos por recombinación genética. Se recomienda que los pacientes que no han recibido tratamiento lo inicien con preparados recombinantes. Para establecer la dosis necesaria para un episodio hemorrágico en un hemofílico grave, deben tenerse en cuenta al menos dos parámetros: el peso del paciente y la dosis de factor VIII que se desea alcanzar. En la tabla 215-4 figura una indicación aproximada de la dosis utilizada en el tratamiento de diferentes episodios hemorrágicos en individuos hemofílicos. Ya contamos con concentrados de FVIII de acción mantenida, que han cambiado el esquema terapéutico. Se recomienda que el control médico y terapéutico de pacientes hemofílicos se realice en unidades o centros especializados. El autotratamiento y la terapia domiciliaria precoz están muy recomendados y es fundamental un buen trabajo rehabilitador de las articulaciones afectas, así como un reforzamiento muscular articular, para una correcta profilaxis y tratamiento de las complicaciones hemorrágicas.

Tabla 215-4

Dosis sugeridas de factor VIII plasmático para el tratamiento de diferentes complicaciones hemorrágicas en pacientes con hemofilia A grave

Localización de la hemorragia	Dosis recomendada (u/kg)	Factor VIII deseado (%)	Frecuencia* (h)
Hemartrosis	30-50	< 25	12-24
Tubo digestivo	50-100	< 25-50	12-24
Muscular	30-50	< 25	24
Epistaxis	30-50	< 25	12
Sistema nervioso	75-100	< 50	12
Hematuria	30-75	< 25-40	12

* Las dosis indicadas de factor VIII, así como la frecuencia de su administración, son orientativas. Deben valorarse la gravedad y la evolución de la sintomatología en cada paciente. Estas pautas no tienen validez en hemofílicos con inhibidor.

El tratamiento de elección de las formas moderadas y leves de la hemofilia A es el derivado sintético de la hormona antidiurética (DDAVP), dado que no ocasiona efectos secundarios relevantes y evita el riesgo inherente al uso de derivados sanguíneos. Cuando se administra en dosis de 0,3 mg/kg i.v. o s.c., o en dosis mayores por vía intranasal, ha resultado efectivo en la profilaxis y el tratamiento de las complicaciones hemorrágicas. Su acción terapéutica se debe al aumento inmediato que induce en la concentración del factor VIII. En las formas graves de hemofilia el DDAVP no ejerce efecto terapéutico alguno.

Los antifibrinolíticos se usan de forma tradicional y con buen resultado en la profilaxis y el tratamiento de ciertas complicaciones hemorrágicas, especialmente en extracciones dentarias y gingivorragias. La dosis recomendada para el ácido tranexámico es de 0,25 mg/kg, 3 o 4 veces al día. La dosis de EACA en el adulto es de 4 g, 4-6 veces al día. El uso de antifibrinolíticos en hemofílicos con hematuria está contraindicado.

Complicaciones del tratamiento

Complicaciones infecciosas

A finales de los años setenta el 90% de la población hemofílica tratada había tenido contacto con el VHB, y se supone que el 100% se hallaba infectado con los virus denominados como *no A no B.* Estudios de muestras almacenadas indican que el 60%-80% de los pacientes en la citada época presentaba seroconversión frente al VHC. Como secuela, un número no despreciable de dichos hemofílicos son portadores crónicos de hepatitis B o C, lo que les predispone al desarrollo de una hepatopatía crónica o un hepatocarcinoma. Aunque los preparados plasmáticos de factor VIII no tienen riesgo infectivo para los virus de la hepatitis, en todo hemofílico que aún no ha recibido tratamiento está indicada la vacunación para las hepatitis A y B. Todos los concentrados de FVIII sometidos a inactivación vírica han desterrado definitivamente el peligro de contagio del HIV. Aún persisten algunos problemas sin resolver, especialmente de virus no encapsulados como el parvovirus B19. Los productos recombinantes evitan las complicaciones infecciosas relacionadas con los derivados plasmáticos.

Inhibidores

El 20%-30% de los hemofílicos tratados desarrollan un inhibidor contra el FVIII, lo que guarda relación con el tipo de lesión genética. Las mutaciones puntuales y pequeñas deleciones dan lugar a una baja incidencia de inhibidores. Por el contrario, la inversión del intrón 22, las deleciones extensas y las mutaciones puntuales que ocasionan un codón de parada son responsables de una alta incidencia de inhibidores, clasificados en dos tipos: inhibidores de baja o alta respuesta. Los primeros son aquellos que, pese a estímulos antigénicos repetidos (transfusiones de factor VIII), no exceden un título de 15-20 unidades Bethesda (UB). Los de alta respuesta sobrepasan las 100 UB.

La detección de un inhibidor circulante puede complicar notablemente el tratamiento. En esa situación se ha demostrado la utilidad de diferentes pautas terapéuticas. Los diferentes protocolos que persiguen facilitar inmunotolerancia se basan en la administración prolongada de FVIII junto con fármacos inmunodepresores. Con ello se consiguen reducciones notables o la desaparición de los títulos altos de inhibidor. Para los episodios hemorrágicos en enfermos con tasa alta de inhibidor se utilizan preparados de complejo protrombínico activado o factor VIIa recombinante.

Recientemente está disponible un anticuerpo monoclonal humanizado biespecífico, llamado emicizumab, que une el FX al FIXa plasmático y facilita la hemostasia. Su administración subcutánea y su larga vida media le proporcionan ventajas terapéuticas adicionales.

Hemofilia B

Concepto

La hemofilia B o *enfermedad de Christmas* es una coagulopatía congénita secundaria a una anomalía cuantitativa o cualitativa del factor IX de la coagulación sanguínea. Clínicamente es indistinguible de la hemofilia A. En la mayoría de los enfermos, la gravedad clínica de la hemofilia B está relacionada con las tasas funcionales de factor IX, no con el material antigénico circulante.

Epidemiología y genética

El número de casos de hemofilia B corresponde a la tercera parte de los de hemofilia A. También es un trastorno recesivo ligado al cromosoma X. La hemofilia B es una enfermedad heterogénea en cuanto a su origen. Las deleciones parciales o completas del gen representan el principal defecto molecular responsable de la hemofilia B. La existencia de mutaciones puntuales es responsable de las formas variantes de enfermedad (alteraciones funcionales). Se ha identificado un importante número de alteraciones moleculares responsables de la hemofilia B (recogidas en https://ghr.nml.nih.gov/gene/F9).

Cuadro clínico

Las manifestaciones hemorrágicas en las hemofilias A y B son indistinguibles, por lo que los criterios de clasificación de la enfermedad son los referidos para la hemofilia A.

Diagnóstico

Se usan criterios diagnósticos similares a los de la hemofilia A, si bien en este caso el factor deficitario es el IX (v. tabla 215-3). La utilización de

sondas de DNA facilitará la identificación de las portadoras y el diagnóstico prenatal de la enfermedad.

Diagnóstico diferencial

Clínicamente, la hemofilia B no puede distinguirse de la hemofilia A. La dosificación de los factores permite diferenciar el problema. La disminución adquirida del factor IX se acompaña de un defecto de los restantes factores dependientes de la vitamina K.

Tratamiento

El tratamiento de elección es la utilización de concentrados plasmáticos de FIX purificado o preparado recombinante de la proteína. Los derivados plasmáticos se han sometido a inactivación vírica. El uso de 25-50 U/kg de factor IX suele ser suficiente para alcanzar una buena hemostasia. Dado que la vida media del factor IX es de unas 20 h, se pueden aconsejar infusiones del preparado cada 12 o 24 h. La existencia de concentrados de FIX de acción mantenida prolonga el esquema terapéutico clásico.

Complicaciones del tratamiento

Las complicaciones de la hemofilia B son las mismas que se han señalado en la hemofilia A. Sólo cabe indicar que la prevalencia de inhibidores contra el factor IX en los pacientes que la sufren y han sido politransfundidos es baja (inferior al 5%).

Enfermedad de von Willebrand

Concepto

Comprende un grupo heterogéneo de diátesis hemorrágicas en cuanto a transmisión genética, manifestaciones clínicas, expresión biológica y mecanismos patogénicos de instauración. El denominador común de todas las formas de expresión de esta enfermedad es un trastorno cualitativo o cuantitativo del vWF circulante. El vWF forma parte de un grupo de moléculas de adherencia que desempeña un papel crucial en la interacción de las plaquetas con el subendotelio vascular. Además de ejercer esta

función, actúa como proteína transportadora del factor VIII plasmático, lo que impide su aclaramiento rápido. El vWF adopta una estructura multimérica cuando circula en el plasma, y en su subunidad básica se han caracterizado lugares de unión específicos para las glucoproteínas de membrana plaquetaria Ib, IIb/IIIa, el colágeno, la heparina y el factor VIII.

Clasificación

La clasificación de la vWF agrupa más de 20 subtipos descritos en seis categorías. Distingue entre deficiencias cuantitativas parciales (tipo 1), cualitativas (tipo 2) y cuantitativas totales (tipo 3) de vWF plasmático. Los defectos cualitativos engloban cuatro subcategorías. El tipo 2A corresponde a defectos moleculares del vWF, con pérdida parcial o total de su funcionalidad, y el estudio de la estructura multimérica del vWF plasmático muestra ausencia de las formas de alto peso molecular. El tipo 2B se caracteriza porque el vWF plasmático presenta una mayor afinidad de la proteína normal para ligarse a la glucoproteína Ib de la membrana plaquetaria. El tipo 2M engloba las variantes funcionales previamente descritas, donde existe una pérdida de la funcionalidad del vWF plasmático, pero la distribución multimérica de la proteína es normal. Finalmente, en el tipo 2N existe un defecto del vWF que le impide formar un complejo estable con el FVIII; la estructura multimérica del vWF es normal.

Epidemiología y genética

La enfermedad de von Willebrand (EvW) es la coagulopatía congénita más frecuente, aunque su verdadera prevalencia está aún por determinar, ya que las formas leves de la enfermedad pueden no diagnosticarse. La prevalencia de las formas graves (tipo 3) oscila entre 0,1 y 5,3 casos por millón de habitantes. El tipo 1 es el más frecuente (75% de los casos), mientras que el 19% de los pacientes tiene formas variantes del tipo 2. En el tipo 1, así como en gran parte de las variantes del tipo 2, el patrón de herencia es autosómico dominante, de penetrancia incompleta y con expresión fenotípica altamente variable, incluso en miembros de una misma familia. El tipo 3 y alguna forma del tipo 2 tienen un patrón de herencia autosómico recesivo. Los individuos afectos pueden ser tanto homocigotos como dobles heterocigotos. Los heterocigotos suelen estar asintomáticos.

Como alteración molecular responsable de algunos casos de la enfermedad se han identificado diferentes anomalías en el gen que codifica la síntesis del vWF, localizado en el cromosoma 12. En individuos con el tipo 3 se han encontrado grandes deleciones del gen en el *locus* 12p12. Estos enfermos presentan inhibidores contra el vWF. Por el contrario, los pacientes que no desarrollan inhibidores no tienen grandes deleciones. Los defectos moleculares descritos en la EvW pueden consultarse en Internet.

Cuadro clínico

A diferencia de la hemofilia, las manifestaciones hemorrágicas más importantes de la enfermedad de von Willebrand son las mucocutáneas (fig. 215-6), mientras que las hemartrosis o las hemorragias musculares sólo se observan en el tipo 3 de la enfermedad, donde tampoco se detecta factor VIII:C. Las epistaxis, las gingivorragias y las metrorragias son las complicaciones más frecuentes. Pueden presentarse hemorragias gastrointestinales en el 10% de los enfermos, manifestación que en ocasiones se asocia a la presencia de malformaciones vasculares, angiodisplasias o telangiectasias hereditarias. En el tipo 1 el riesgo hemorrágico guarda relación generalmente con las tasas de vWF circulante, aunque en numerosas ocasiones la intensidad de las hemorragias varía notablemente incluso entre individuos de la misma familia. En el tipo 2, pese a la existencia de concentraciones elevadas de vWF circulante, al existir una anomalía cualitativa de la molécula pueden registrarse complicaciones hemorrágicas graves. La variante 2N puede confundirse con facilidad con la hemofilia A.

FIGURA 215-6 Gingivorragia en paciente con enfermedad de von Willebrand tras cepillado de dientes.

Diagnóstico

Puede sospecharse el diagnóstico en enfermos con antecedentes de hemorragias en mucosas e historia familiar positiva que afecta a ambos sexos. El tiempo de hemorragia suele estar alargado, pero al no ser una prueba consistente, ha sido sustituida por el estudio con el PFA-100. El TTPA puede ser normal o prolongado, según las tasas circulantes de factor VIII. Esta proteína está ausente en el tipo 3, reducida de forma variable en el tipo 1 y el tipo 2N y normal en algunas de las otras formas del tipo 2.

Para establecer el diagnóstico correcto es muy importante el estudio cuantitativo y funcional del vWF circulante, que en el tipo 1 se halla reducido, en el tipo 3 está ausente y en las variantes del tipo 2 puede presentar valores normales, aunque con actividad funcional alterada.

En determinadas situaciones, como el embarazo o el postoperatorio inmediato, el diagnóstico del tipo 1 de la enfermedad puede ser complejo, ya que es posible que el vWF esté aumentado al comportarse como reactante de fase aguda.

La determinación funcional del vWF circulante se realiza mediante la investigación de la aglutinación de plasma rico en plaquetas del enfermo

con ristocetina (RIPA). La intensidad de aglutinación plaquetaria guarda relación con la presencia de vWF plasmático, excepto en determinadas formas variantes del tipo 2. Dado que en determinadas trombocitopatías y en el cuadro conocido como *seudo-von Willebrand*, en el cual el defecto reside en la membrana plaquetaria, pueden aparecer defectos de aglutinación frente a la ristocetina, es conveniente dosificar el factor plasmático responsable de la aglutinación, conocido como *cofactor de la ristocetina*. Es aconsejable intentar clasificar a cada enfermo dentro de los diferentes subtipos de la enfermedad de von Willebrand. Su interés radica no sólo en establecer un diagnóstico, pronóstico y consejo genético correctos, sino que también puede ser un factor de consideración importante en la elección del tratamiento. El estudio de la composición multimérica del vWF plasmático facilita la clasificación en subtipos.

La prolongación del tiempo de hemorragia puede presentarse en determinadas trombocitopatías. En estos casos, el estudio de la actividad coagulante del factor VIII y los estudios de agregación plaquetaria pueden resolver las dudas diagnósticas. El síndrome de Bernard-Soulier cursa con prolongación del tiempo de hemorragia y nula aglutinación a la ristocetina, pero estos datos coexisten con valores normales de factor VIII y de cofactor de la ristocetina.

Tratamiento

La elección del tratamiento depende de la tipificación diagnóstica que se haya realizado. En el tipo 1 clásico de la enfermedad, el tratamiento de elección es el DDAVP, con el que se consigue corregir la anomalía de la hemostasia primaria y elevar considerablemente los valores de FVIII. En el tipo 3, así como en determinadas variantes del tipo 1, el DDAVP no es efectivo, por lo que se recomienda la administración de concentrados ricos en vWF.

El empleo de fármacos antifibrinolíticos puede ser un recurso terapéutico útil como profilaxis y tratamiento de hemorragias de la cavidad bucal e incluso de las menorragias. En ocasiones, en el control de estas últimas el empleo de estrógenos o anticonceptivos orales puede ser beneficioso.

El 10% de los pacientes con enfermedad de von Willebrand de tipo 3 que han recibido politransfusión desarrolla anticuerpos precipitantes contra el

vWF. La aparición de los inhibidores dificulta enormemente el tratamiento.

Otras coagulopatías congénitas

Trastornos de los factores de la fase de contacto

La precalicreína, los cininógenos de alto y bajo peso molecular y los factores XI y XII son las proteínas tradicionalmente implicadas en la fase de activación de coagulación, conocida como *fase de contacto.* Salvo la deficiencia de FXI que tiene una expresión clínica peculiar, todas las demás tienen escasa relevancia clínica.

La deficiencia de factor XI cursa con hemorragias habitualmente de intensidad leve. Es de interés indicar que las complicaciones tromboembólicas venosas están reducidas en pacientes con esta deficiencia. Si fueran necesarios el tratamiento o la profilaxis de las complicaciones hemorrágicas, el tratamiento de elección debe ser concentrado plasmático de FXI o, en su defecto, debe indicarse la administración de plasma fresco sometido a inactivación vírica.

Deficiencia de factor X

Las formas heterocigotas de enfermedad no cursan con expresión clínica, mientras que las formas homocigotas presentan hemorragias no distinguibles de las de otras coagulopatías congénitas. El tipo de herencia es autosómico recesivo incompleto. En el tratamiento de las hemorragias deben utilizarse concentrados plasmáticos de factores del complejo protrombínico.

Deficiencia de factor VII

En la anomalía del factor VII existe una elevada heterogeneidad molecular, que se expresa por la diferente reacción del plasma a tromboplastinas de distintos orígenes. Su expresividad clínica también es heterogénea y, en general, la tasa circulante de factor VII no está relacionada con la sintomatología hemorrágica. En las deficiencias graves las hemorragias pueden ser intensas y es especialmente elevada la incidencia de hemorragia cerebral en los primeros años de vida. Curiosamente, en algunos pacientes con deficiencias graves de factor VII se han descrito complicaciones

trombóticas. El factor VII activado recombinante es el tratamiento de elección en episodios hemorrágicos graves.

Deficiencia de factor V

Las formas homocigotas de enfermedad suelen ser las únicas que presentan clínica hemorrágica. Una actividad coagulante de factor V superior al 10% puede ser suficiente para evitar los efectos hemorrágicos. Al no existir concentrados específicos de factor V, en caso de ser necesarios la profilaxis o el tratamiento de las complicaciones hemorrágicas, debe utilizarse plasma fresco sometido a inactivación vírica.

Deficiencia de factor II (protrombina)

La anomalía congénita de protrombina, tanto cuantitativa como cualitativa (disprotrombinemia), constituye una rara deficiencia congénita. Las manifestaciones clínicas están en relación con la actividad funcional de la protrombina circulante. El tratamiento y la profilaxis de los episodios hemorrágicos pueden realizarse con concentrados plasmáticos de complejo protrombínico.

Anomalías del fibrinógeno

La mayoría de las alteraciones congénitas del fibrinógeno se corresponden con alteraciones funcionales de la molécula, más que a deficiencias cuantitativas. Al ser el fibrinógeno una glucoproteína de gran tamaño, compuesta por tres cadenas glucopeptídicas codificadas por genes diferentes, hace posible un buen número de alteraciones moleculares (https://ghr.nlm.nih.gov/search?query=fibrinogen$tab=all). Sólo existe repercusión clínica si la alteración molecular afecta a un dominio funcional de la molécula. Aproximadamente el 45% de las disfibrinogenemias presenta clínica hemorrágica, en general moderada o leve, y un número similar de casos se hallan asintomáticos durante toda la vida. El 10%-15% restante presenta clínica trombótica.

El diagnóstico de disfibrinogenemia congénita debe sospecharse al comprobar la discrepancia entre la actividad coagulante del fibrinógeno circulante y el material detectable por otros procedimientos.

Los pacientes con afibrinogenemia o hipofibrinogenemia intensa pueden presentar graves complicaciones hemorrágicas desde el nacimiento. El tratamiento debe realizarse con concentrados específicos de fibrinógeno plasmático.

Deficiencia de factor XIII

La existencia de antecedentes personales y familiares de hemorragia, con normalidad en las pruebas coagulométricas usadas habitualmente, puede sugerir una deficiencia del factor XIII. Una prueba diagnóstica sencilla es el estudio de la solubilidad del coágulo en urea o ácido monocloroacético.

Se considera un defecto raro del sistema hemostásico, sin que se haya establecido su prevalencia. La deficiencia homocigota se expresa clínicamente como un cuadro hemorrágico moderado o grave. La presencia de hemorragias en el cordón umbilical y en el SNC, así como el retraso en la cicatrización de heridas y la existencia de abortos de repetición, son los rasgos clínicos más característicos de esta deficiencia. La profilaxis y el tratamiento de las complicaciones hemorrágicas pueden realizarse con producto recombinante de factor XIII.

La Red Europea de Raros Trastornos Hemorrágicos (https://www.rbdd.eu) proporciona una detallada relación de las alteraciones moleculares descritas en las diferentes coagulopatías congénitas.

Bibliografía especial

Esteban J, de la Morena ME, Sallam-Asfar S, Padilla J, Miñano A, Roldán V, et al. High incidence of FXI deficiency in a Spanish town caused by 11 different mutations and the first duplication of F11: Results from the Yecla study. Haemophilia 2017;23:e488-e496.

Palla R, Peyvandy F, Shapiro AD. Rare bleeding disorders: diagnosis and treatment. Blood 2015;125:2052-61.

Sherma R, Flood VH. Advances in the diagnosis and treatment of von Willebrand disease. Blood 2017;130:2386-91.

Weyand AC, Pipe SW. New Therapies for hemophilia. Blood Rev 2019;133: 389-98.

Trastornos adquiridos de la coagulación

V. Vicente García

Los trastornos adquiridos de la coagulación pueden deberse a un defecto de síntesis de los factores formadores de fibrina, a un exceso de su consumo o hiperdestrucción de los mismos, así como a la presencia de anticoagulantes circulantes frente a alguno de los componentes que intervienen en la formación de fibrina.

Déficits de síntesis de los factores procoagulantes

Son de dos tipos: la deficiencia de los factores dependientes de la vitamina K y la deficiencia de síntesis de factores hemostáticos en la enfermedad hepatocelular.

Déficit de síntesis de los factores dependientes de la vitamina K

Concepto

Afecta la protrombina y los factores VII, IX y X, que se originan en el hepatocito y requieren la vitamina K para la adecuada γ-carboxilación de estos factores, lo que les confiere la propiedad de unión al calcio y a receptores celulares. La deficiencia de vitamina K motiva la síntesis de proteínas funcionalmente inactivas que conduce a una hemostasia defectuosa.

Etiología

Aporte deficitario de vitamina K

En el adulto, basta la ingestión de 1 mg/día de vitamina K para evitar su deficiencia.

Hipocoagulabilidad fisiológica neonatal

Se debe a déficit de aporte de vitamina K y a la inmadurez funcional del hígado, en particular en los prematuros. La falta de aporte es causada por deficiente ingestión, a la pobreza de la leche materna en vitamina K y a que el intestino, estéril en los primeros días, no puede sintetizar la vitamina K endógena. Puede cursar con hemorragia intracraneal o digestiva (melena de recién nacido) en los primeros días de vida, lo que constituye la clásica enfermedad hemorrágica del recién nacido. Una forma tardía de esta enfermedad, con clínica similar, se presenta entre las 2 y 12 semanas de vida, también por déficit de vitamina K.

Absorción defectuosa de vitamina K

Las fístulas biliares y la ictericia obstructiva favorecen la avitaminosis K al impedir su absorción intestinal en ausencia de sales biliares. El tratamiento con colestiramina, que se fija a las sales biliares, reduce la absorción de vitamina K. Otras causas son las lesiones o defectos de la mucosa intestinal, como resecciones amplias o desviaciones intestinales, fístulas yeyunales, esprúe y ciertas enterocolitis crónicas.

Antagonistas de la vitamina K

La causa más frecuente de déficit de factores dependientes de la vitamina K es la anticoagulación con antivitaminas K. Más raro es el déficit grave de estos factores por envenenamiento o intoxicación con raticidas de tipo warfarínico de larga duración.

Cuadro clínico

En general hay equimosis y hematomas, así como hemorragias en mucosas, sobre todo hematurias y menorragias. Son excepcionales la púrpura petequial y las hemorragias intraarticulares. Las hemorragias por exceso de cumarínicos pueden ser a veces muy graves e incluso causar la muerte.

Diagnóstico

Se manifiesta por un TP alargado. La prolongación del TTPA traduce un déficit de protrombina o de factores IX y X.

Tratamiento

Vitamina K

La administración oral o i.v. de vitamina K es eficaz. Su efecto es retardado, por requerir un período de latencia entre 8 y 12 h para que su efecto se traduzca en incremento de factores funcionantes; es más rápido por vía i.v. El preparado de mayor eficacia y de elección es la vitamina K_1 o fitomenadiona. Las carencias de aporte se corrigen con vitamina K p.o., en dosis de 1-2 mg/día. En las deficiencias de absorción y transporte de vitamina K, su administración debe ser por vía parenteral.

Son suficientes dosis diarias moderadas (20-25 mg/día, que serán menores en niños y neonatos), que deben aumentarse si existe afección hepática asociada (sin superar los 50 mg). Pacientes malnutridos o en tratamiento prolongado con antibióticos de amplio espectro deberían recibir 5 mg de vitamina K profilácticamente (5 mg p.o. o s.c. dos veces a la semana). La profilaxis de la enfermedad hemorrágica del recién nacido se logra con 2 mg p.o. o 1 mg i.m. de vitamina K en las primeras horas de vida (0,2 mg en prematuros).

Tratamiento sustitutivo

En los casos en los que se requiere un efecto hemostático inmediato por riesgo vital inminente, puede ser necesaria la administración de concentrados de factores del complejo protrombínico (CCP).

Insuficiencia hepatocelular

Concepto

La diátesis hemorrágica en la enfermedad hepática es multifactorial. Existe una disminución de los factores de síntesis en el hepatocito (todos, con excepción del factor VIII), disfibrinogenemia, y, cuando se asocia a colestasis, produce un defecto de la absorción de la vitamina K. Los pacientes pueden no almacenar adecuadamente esta vitamina, lo que

contribuye a la coexistencia de un cierto déficit de la misma. También falla la síntesis de las proteínas C, S y antitrombina (AT), principales inhibidores de la coagulación, lo que, conjuntamente a una alteración del aclaramiento de los factores activados, induce un estado de hipercoagulabilidad, al que cada vez se le da más importancia. Ello facilita una coagulación intravascular diseminada (CID) crónica, una mayor tendencia a trombosis en cavidad abdominal y también una fibrinólisis aumentada (ya exacerbada de por sí por la disminución de la síntesis de la α_2-antiplasmina y PAI-1).

Los déficits de síntesis de otros factores de coagulación sólo ocurren en hepatopatías graves, tal como el factor V, y constituyen un indicador de afección hepática más sensible que el descenso de los factores dependientes de la vitamina K. Además de una hipofibrinogenia por defecto de síntesis, puede existir una disfibrinogenemia. Las plaquetas disminuyen en número (cuando hay hiperesplenismo asociado) y se altera su función (por afección de glucoproteínas de membrana), lo que contribuye a la clínica hemorrágica. Además, la hipertensión portal favorece la hemorragia por varices esofágicas o por *ulcus* péptico.

Cuadro clínico

Las manifestaciones clínicas pueden ser menos graves de lo que cabría esperar para los niveles de los factores que en ocasiones se observan, lo que se relaciona con defecto de síntesis concomitante de los inhibidores de la coagulación previamente mencionados. Por otra parte, trombosis portales no son infrecuentes en pacientes con cirrosis hepática.

Diagnóstico

Se manifiesta por un TP alargado. La prolongación del TTPA traduce un déficit de protrombina o de factores IX, X y V. La hipofibrinogenemia se detecta por alargamiento del TT y mediante la dosificación del fibrinógeno.

Tratamiento

Vitamina K

Es ineficaz, salvo en la medida que exista un componente carencial asociado (por colestasis o inadecuado almacenamiento vitamínico).

Antifibrinolíticos

Los antifibrinolíticos p.o. o i.v., el ácido tranexámico (25 mg/kg de peso cada 6-8 h) o el ε-aminocaproico (EACA, 100 mg/kg de peso cada 6-8 h, máximo 30 g/día) pueden prevenir las hemorragias en determinadas situaciones como, por ejemplo, en extracciones dentarias.

Acetato de desmopresina

Administrado por vía i.v. en dosis de 0,3 µg/kg de peso, el acetato de desmopresina (DDAVP) se puede emplear preventivamente en las hepatopatías por tener un efecto hemostásico, aunque fugaz (6-8 h).

Tratamiento sustitutivo

Durante años se ha utilizado el plasma fresco como terapia sustitutiva. Sin embargo, es conocido que sería necesario transfundir un volumen importante de plasma para incrementar de forma eficaz los niveles de proteínas del sistema de coagulación. La utilización de plasma debe ser restringida. En caso de complicación hemorrágica grave podrían indicarse los CCP.

Anticoagulantes adquiridos

Se considera que existe hipocoagulabilidad por anticoagulante circulante o adquirido cuando aparece un inhibidor frente a la trombina o algún componente que interviene en su síntesis. Se distinguen tres grandes grupos: a) anticuerpos específicos de proteínas de la hemostasia; b) no específicos, como el síndrome antifosfolipídico (SAF), y c) fármacos antitrombóticos (heparinas, pentasacáridos, anticoagulantes de acción directa, entre otros). Se referirán aquí los dos primeros.

Anticuerpos específicos de proteínas de la hemostasia

Aloanticuerpos

Los pacientes con deficiencias hereditarias de proteínas de la hemostasia pueden desarrollar aloanticuerpos dirigidos a ellas, tras recibir tratamiento sustitutivo, por inmunización frente a la molécula exógena de la que son deficitarios. Los más frecuentes son los anti-factor VIII, seguidos de los

anti-factor IX. Un 20%-30% de los pacientes con hemofilia A grave y moderada, tras terapia sustitutiva, desarrollan estos anticuerpos. La aparición de inhibidores frente al vWF es una complicación rara de la enfermedad de von Willebrand y suele ocurrir en el tipo 3, por deleción del gen del vWF.

El *cuadro clínico* consiste en hemorragias difíciles de tratar, por lo que son una de las complicaciones más temidas.

El *diagnóstico* debe sospecharse ante la respuesta inadecuada al tratamiento sustitutivo. Pueden ser anticuerpos neutralizantes detectados *in vitro* por alteraciones de las pruebas básicas de la hemostasia, que no se corrigen al mezclar el plasma del paciente con plasma normal. Otras veces son anticuerpos no neutralizantes, que aceleran el aclaramiento del factor exógeno y que requieren para su detección estudios de recuperación o semivida *in vivo* del factor exógeno infundido. Por su importancia clínica en hemofilias A y B, según el tipo de respuesta anamnésica a la infusión del factor deficiente, los pacientes se clasifican en dos tipos: «bajo respondedor» cuando la exposición al factor produce mínimo aumento en el título del inhibidor y títulos bajos del anticuerpo (iguales o inferiores a 5 unidades Bethesda [UB]), y «alto respondedor» cuando la exposición al factor es seguida por un rápido incremento en el título de inhibidor (superior a 5 UB).

El *tratamiento* debe dirigirse en primer lugar al control de forma inmediata de las manifestaciones hemorrágicas y, en segundo lugar, a la posible erradicación del inhibidor (inmunotolerancia). El tipo de tratamiento depende de numerosos factores como el título del inhibidor, el tipo de respuesta (altos o bajos respondedores), la naturaleza y la intensidad de la hemorragia. Ante títulos bajos suele ser suficiente el incremento de la dosis de concentrado infundido, que supera los niveles del inhibidor hasta alcanzar valores de factor circulante entre 30-50 UI/dL. En pacientes con inhibidores de alto título o de alta respuesta es necesario el uso de agentes vicariantes tales como los CCP activados y el concentrado de factor VIIa recombinante. En estas situaciones ya está disponible el anticuerpo monoclonal humanizado biespecífico, emicizumab.

Autoanticuerpos

Los anticuerpos frente al factor VIII y, más raramente, frente al IX y otros aparecen espontáneamente en sujetos sanos o asociados a diferentes situaciones clínicas (fármacos, paraproteínas, enfermedades autoinmunes, embarazo) y constituyen la denominada *hemofilia adquirida*. El *cuadro clínico* se caracteriza por diátesis hemorrágica de intensidad variable, a veces muy grave.

El *diagnóstico* debe sospecharse ante una hemorragia de causa no justificada en un paciente sin historia previa de diátesis hemorrágica. A diferencia de los aloanticuerpos, los autoanticuerpos suelen presentar en el laboratorio una cinética de reacción compleja con la proteína diana.

El *tratamiento* de la enfermedad de base o del problema subyacente debe realizarse siempre que sea posible. Además, el enfoque terapéutico debe dirigirse al control de forma inmediata de las manifestaciones hemorrágicas y, en segundo lugar, a la posible erradicación del inhibidor. En pacientes con hemorragia importante puede ser necesario el uso de agentes vicariantes como los CCP activados y el concentrado de factor VIIa recombinante. Salvo en situaciones clínicas autolimitadas o leves, la erradicación del inhibidor requiere tratamiento inmunodepresor.

Anticoagulante lúpico y anticuerpos antifosfolipídicos

Concepto

Hay que distinguir dos situaciones diferentes: a) el SAF, y b) los procesos asociados a anticuerpos antifosfolipídicos, tales como enfermedad valvular cardíaca, nefropatía, *livedo reticularis*, trombocitopenia, cuadros neurológicos y SAF catastrófico (cuadro 215-4). No hay un mecanismo único que explique el desarrollo de trombosis en los pacientes con anticuerpos antifosfolipídicos.

Cuadro 215-4 Situaciones asociadas a anticuerpos antifosfolipídicos

Lupus eritematoso sistémico
Infecciones diversas
Infección por el HIV

	Insuficiencia renal de origen inmune
	Artritis reumatoide
	Síndrome de Takayasu
	Aplasia medular
	Púrpura trombocitopénica idiopática
	Síndrome de Raynaud
	Colitis ulcerosa
	Síndrome de Behçet
	Hipotiroidismo
	Enfermedad de Addison
	Fiebre reumática
	Tratamiento con fenotiazinas

HIV: virus de la inmunodeficiencia humana.

Cuadro clínico

El SAF se define como un trastorno autoinmune y sistémico de hipercoagulabilidad caracterizado por trombosis venosas o arteriales recurrentes y/o una historia obstétrica adversa (pérdidas fetales, alta prematuridad y preeclampsia), asociadas a la presencia de anticuerpos antifosfolipídico (positividad persistente de anticoagulante lúpico [AL], anticardiolipina [ACA], especialmente de tipo IgG, y anticuerpos β_2-glucoproteína I, o ambos).

En los procesos asociados a anticuerpos antifosfolipídicos no se conoce bien su significado. El anticoagulante lúpico aparece en el 10%-50% de los enfermos con LES, de donde procede su denominación. Aunque este tipo de anticuerpos actúan *in vitro* como anticoagulantes, *in vivo* se asocian a trombosis y, de hecho, se consideran factores de riesgo trombofílico, para constituir una de las trombofilias adquiridas más frecuentes. Rara vez se asocian a diátesis hemorrágica y, cuando así ocurre, suelen coexistir una trombocitopenia grave o una deficiencia de algún factor de la coagulación (hipoprotrombinemia). Su forma catastrófica, muy poco frecuente, se caracteriza por trombosis microangiopática diseminada, hemorragia

alveolar, síndrome de distrés respiratorio, ictus, osteonecrosis, trombosis venosa a cualquier nivel y fracaso multiorgánico.

Diagnóstico

El diagnóstico del SAF se fundamenta en criterios clínicos y de laboratorio.

Criterios clínicos

Son los siguientes:

- Trombosis venosa, arterial o de pequeños vasos, en cualquier localización.
- Morbilidad obstétrica complicaciones obstétricas (pérdidas fetales no explicables después de la semana 10 de gestación, partos prematuros antes de la semana 34, o tres o más abortos consecutivos sin explicación antes de la semana 10 de gestación).

Criterios de laboratorio

La presencia del AL se pone de manifiesto mediante las pruebas que reflejan la conversión de protrombina en trombina por el factor X con prolongación del TP y especialmente del TTPA y del veneno de Russell, falta de corrección de la prolongación con plasma normal y, por el contrario, corrección con la adición de fosfolípidos plaquetarios. Otros anticuerpos con trascendencia clínica son los ACA y anti-β_2-glucoproteína I. Estos últimos se detectan mediante técnicas inmunológicas. Constituyen criterios diagnósticos: a) presencia de AL en plasma en dos o más ocasiones diferentes separadas por al menos 12 semanas; b) ACA de isotipos IgG o IgM en suero o plasma en título alto o medio, y c) anticuerpos anti-β_2-glucoproteína I de isotipos IgG o IgM en suero o plasma en dos o más ocasiones separadas al menos por 12 semanas.

Se acepta este diagnóstico cuando existen al menos un criterio clínico y uno de laboratorio.

Tratamiento

En pacientes con SAF con episodios trombóticos se recomienda terapia anticoagulante prolongada. La profilaxis antitrombótica está indicada en

situaciones de riesgo, tales como intervenciones quirúrgicas y embarazo. En casos recurrentes se suele asociar a salicilatos en dosis bajas. Los inmunodepresores y los glucocorticoides tienen eficacia variable.

Síndrome de von Willebrand o enfermedad de von Willebrand adquirida

Se asocia a múltiples situaciones, como síndromes linfo- y mieloproliferativos, disproteinemias, gammapatías monoclonales y mieloma múltiple. La etiopatogenia es muy heterogénea y difiere según las diferentes enfermedades asociadas. La clínica hemorrágica es similar a la descrita en la enfermedad congénita. Frecuentemente, la alteración del vWF se asemeja a la EvW de tipo 2A, con disminución de los multímeros de alto peso molecular. El tratamiento es el de la enfermedad subyacente. Pueden utilizarse con éxito desigual los recursos terapéuticos de la forma congénita.

Coagulación intravascular diseminada

Concepto

La coagulación intravascular diseminada (CID) es un síndrome heterogéneo adquirido que se ha relacionado con la activación intravascular de la coagulación sin localización específica, por múltiples causas posibles. No es una entidad por sí misma, sino que ocurre acompañando a una enfermedad subyacente (cuadro 215-5). Trombosis y hemorragia pueden acontecer en diferentes lugares y con intensidades variables. El espectro trombótico va desde los signos de laboratorio de hipercoagulabilidad sin significación clínica hasta un extenso depósito intravascular de fibrina que bloquea la circulación en los vasos de calibre pequeño y mediano, y se manifiesta por isquemia tisular. La intensidad de la hemorragia va desde una pérdida sanguínea leve en los lugares de lesión hasta la hemorragia masiva con compromiso vital. En el curso de la CID, como fenómeno secundario, el sistema fibrinolítico se activa concomitantemente con la coagulación intravascular, y muchas veces es insuficiente para contrarrestar la formación de fibrina intravascular.

Cuadro 215-5 Situaciones clínicas que se han asociado a CID

- **Sepsis/infección grave (por bacterias, virus, hongos, parásitos o rickettsias)**
- **Politraumatismo y lesiones tisulares**
  - Aplastamiento
  - Traumatismo cerebral
  - Intervenciones quirúrgicas mayores
  - Embolia grasa
  - Quemaduras graves
- **Neoplasias**
  - Tumores sólidos
  - Síndromes linfoproliferativos y mieloproliferativos
- **Síndromes obstétricos**
  - Desprendimiento precoz de placenta
  - Embolia de líquido amniótico
  - Preeclampsia y eclampsia
  - Feto muerto retenido
- **Anomalías vasculares**
  - Síndrome de Kasabach-Merritt
  - Aneurismas aórticos
  - Otras malformaciones vasculares
- **Procesos inmunológicos graves** (reacciones transfusionales graves, conectivopatías, rechazo agudo de trasplantes)
- **Reacciones alérgicas/tóxicas graves** (fármacos, venenos de serpiente)

CID: coagulación intravascular diseminada.

Etiopatogenia

Dada la diversidad tan amplia de situaciones que pueden dar lugar al cuadro heterogéneo conocido como *CID*, se han implicado diferentes y distintos mecanismos etiopatogénicos responsables del mismo. La CID puede ser

generada en el contexto de un cuadro séptico, un proceso tumoral, embolia de líquido amniótico, feto muerto retenido, etc. Por ello, los mecanismos responsables de la activación de la coagulación son muy diferentes.

Diagnóstico

Diagnóstico clínico. Se acepta que, para establecer la sospecha de CID, debe demostrarse la presencia de alguna de las condiciones clínicas que se pueden asociar a esta complicación. Puede dominar el cuadro clínico trombótico o el hemorrágico, o aparecer ambos simultáneamente (síndrome trombohemorrágico), lo que no facilita la elección clínica del tratamiento apropiado. La forma de presentación más común consiste en hemorragias cutáneas (petequias, equimosis) y en los tejidos lesionados por intervenciones quirúrgicas o por una enfermedad subyacente.

Diagnóstico biológico. No existe una única prueba de laboratorio que permita establecer o descartar el diagnóstico de CID de manera específica. No obstante, una combinación de pruebas analíticas (preferiblemente seriadas) permite establecer el diagnóstico de sospecha.

En la práctica el diagnóstico se basa en los siguientes datos: 1) enfermedad subyacente asociada con CID; 2) trombocitopenia inferior a 100×10^9/L o rápido descenso del recuento plaquetario; 3) alargamiento del TP y el TTPA; 4) presencia de productos de degradación de la fibrina, dímero D, y 5) descenso de AT y proteína C. Son opcionales la concentración de fibrinógeno, ya que su descenso tiene una especificidad inferior al 30%, y la presencia de esquistocitos en sangre circulante que no son exclusivas de la CID, dado que pueden aparecer en cualquier microangiopatía. Otras pruebas de interés en laboratorios más especializados son la determinación de fibrina soluble, los complejos trombina-AT y el fragmento 1 + 2 de la protrombina.

Se distingue una forma de CID franca o descompensada, con alteración de todas las pruebas convencionales (tiempo de protrombina, fibrinógeno, PDF y plaquetas), y otra latente, larvada o compensada, cuando uno o dos de los parámetros anteriores son normales. Estas distintas formas se basan en los mecanismos de compensación del hígado (síntesis de fibrinógeno) y de la médula ósea (producción de plaquetas).

Diagnóstico diferencial

Debe realizarse con otras coagulopatías adquiridas, fundamentalmente hepatopatías (de curso clínico más crónico), púrpura trombótica trombocitopénica (normalidad de las pruebas de cribado y del dímero D), hemodilución e hiperfibrinólisis primaria (recuento plaquetario y AT en límites normales y ausencia de esquistocitos).

Tratamiento

Dada su gran heterogeneidad, no es de extrañar que no existan guías clínicas basadas en la evidencia científica o protocolos concretos de su tratamiento, sino más bien recomendaciones en diferentes aspectos.

Tratamiento etiológico

Es fundamental, pero puede no ser suficiente, ya que una vez instaurado produce una respuesta inflamatoria sistémica, que puede progresar; es preciso el tratamiento de apoyo con el fin de reducir su morbimortalidad. La trombocitopenia intensa y los valores bajos de los factores de la coagulación por sí solos no deben ser la base del tratamiento sustitutivo, el cual constituye un acercamiento terapéutico racional en pacientes con hemorragia activa o en aquellos que vayan a ser sometidos a procedimientos invasivos, o en el postoperatorio precoz. La realización periódica de las pruebas básicas de coagulación ayuda en la monitorización del tratamiento sustitutivo y de la evolución de la CID.

Tratamiento sustitutivo

Plasma fresco congelado inactivado y concentrados de factores de la coagulación

No existe evidencia científica de la eficacia del plasma utilizado de forma profiláctica. Se precisan grandes volúmenes (10-15 mL/kg) de plasma para corregir el defecto de la coagulación. Los CCP evitan este obstáculo, aunque carecen de factores esenciales como el factor V. Además, contienen factores activos que pueden potenciar la activación de la hemostasia, por lo que deben emplearse con precaución. Los defectos específicos, como la

hipofibrinogenemia, son susceptibles de tratamiento con concentrados de fibrinógeno.

Concentrados de plaquetas

Se recomiendan en pacientes con CID, trombocitopenia grave y hemorragia activa, así como en situaciones de riesgo hemorrágico. En general, se administran a pacientes con hemorragia y recuentos plaquetarios menores de 50×10^9/L. En pacientes sin diátesis hemorrágica con cifras de plaquetas inferiores a $10\text{-}20 \times 10^9$/L, pero con riesgo hemorrágico, se puede plantear administración profiláctica.

Concentrados de hematíes

Pretenden mantener una adecuada oxigenación tisular; se indican cuando hay marcado descenso de la Hb debido a hemorragia o a angiohemólisis graves.

Tratamiento anticoagulante

El empleo de las heparinas en la CID es aún motivo de controversia. No se ha logrado demostrar su efecto beneficioso en ensayos clínicos controlados. Se consideran contraindicadas en pacientes con hemorragia activa o con lesión del sistema nervioso central. Están indicadas en dosis terapéuticas ante tromboembolia confirmada, isquemia de partes acras y púrpura *fulminans*. En algunas de estas situaciones puede ser beneficiosa la tromboprofilaxis con heparinas de bajo peso molecular (HBPM). En el cáncer y en la enfermedad tromboembólica venosa se recomienda tratamiento a largo plazo con HBPM en dosis terapéuticas.

Fármacos antifibrinolíticos (ácidos tranexámico y ε-aminocaproico)

Rara vez se recomiendan en la CID. La fibrinólisis es necesaria para eliminar los trombos de la microcirculación y, por ello, su empleo puede consolidar la CID para fomentar una trombosis diseminada. Pueden estar indicados en la hemorragia crítica con evidencia de hiperfibrinólisis en las pruebas de laboratorio y que no responda a otros tratamientos.

Inhibidores fisiológicos de la coagulación

Antitrombina

La antitrombina (AT) suele encontrarse disminuida por consumo en la CID. Sin embargo, su efectividad terapéutica en CID no ha podido ser demostrada.

Otros recursos

Tratamiento fibrinolítico. La experiencia es muy escasa, con excepción de algunos casos de púrpura fulminante.

Medicación antifuncionalismo plaquetario. No está demostrada su eficacia.

Síndromes de hiperconsumo localizado

En ciertas situaciones puede producirse consumo de plaquetas y de factores de coagulación similar al de la CID, pero limitado a un territorio anatómico. Su intensidad puede ser tal que provoque un proceso hemorrágico generalizado. Ocurre principalmente en las situaciones descritas a continuación.

Aneurisma aórtico

Los grandes aneurismas pueden originar un consumo intenso de plaquetas y fibrinógeno con aparición de hemorragias con una mortalidad próxima al 50%. El tratamiento de elección es la reparación quirúrgica, que tiene un alto riesgo debido a la escasa respuesta a la terapéutica sustitutiva.

Hemangiomas de gran tamaño

Por lo general, afectan a niños. La intervención quirúrgica, si es posible, es el tratamiento de elección. Se ha intentado también trombosarlos.

Nefropatías

Las más habituales son el rechazo renal hiperagudo de un trasplante y glomerulonefritis, en ocasiones asociada a LES. La activación local de procesos autoinmunes intensos puede ser el origen de esta forma de

coagulopatía. Se ha recomendado el tratamiento con heparina, aunque la medida más eficaz es el tratamiento de la causa desencadenante.

Hiperfibrinólisis primaria

Salvo la inducida por los tratamientos fibrinolíticos, la hiperfibrinólisis primaria es una situación muy infrecuente. Acontece cuando se produce un aumento de la plasmina circulante. Puede aparecer tras cirugía o lesiones de tejidos ricos en activador del plasminógeno (cánceres de páncreas o de próstata y en algunas formas de leucemia aguda). Se ve en ocasiones en la enfermedad hepática, especialmente en la cirrosis, debido a disminución del aclaramiento del t-PA.

Diagnóstico

Es difícil de diferenciar de la hiperfibrinólisis secundaria a CID. Se aprecia una disminución del plasminógeno, de la α_2-antiplasmina y del fibrinógeno.

El recuento plaquetario es normal. Un incremento de los PDF desproporcionado en relación con el incremento de dímero D apoya su diagnóstico.

Tratamiento

Se basa en la reposición hemoterápica necesaria y en el empleo de fármacos antifibrinolíticos (EACA, 100 mg/kg de peso al día, o ácido tranexámico, 10 mg/kg de peso al día). Ante sospecha de una CID subyacente, deben administrarse asociados a heparina.

Alteraciones de la hemostasia en la transfusión masiva

Cuando una transfusión aporta un volumen equivalente a la volemia o mayor en menos de 24 h, se traduce en una pérdida fundamentalmente de plaquetas y de factores de la coagulación, en especial de FV y FVIII, y, en ocasiones, en hemorragia microvascular. Puede ser necesaria la transfusión de plaquetas en situación de hemorragia activa. La disminución de factores

no llega a comprometer la hemostasia y, además, se recupera con rapidez. No se recomienda el uso de pautas profilácticas.

Amiloidosis

Algunos pacientes con amiloidosis presentan una diátesis hemorrágica caracterizada por equimosis espontáneas, púrpura, hemorragias mucosas, incluso hemartrosis o hematomas intramusculares. Se asocia a un déficit de factor X (y, en ocasiones, de factor IX) debido a la fijación del factor X a las fibras de amiloide. Suele ser refractario a las transfusiones de plasma y es de mal pronóstico. Los CCP pueden ser de ayuda en ocasiones. Si se aprecian datos sugerentes de fibrinólisis exacerbada, la administración de agentes antifibrinolíticos puede ser de utilidad.

Bibliografía especial

Chatuverdi S, McCrae KR. Diagnosis and management of the antiphospholipid syndrome. Blood Rev 2017;6:406-17.

Northup PG, Caldwell SH. Coagulation in liver disease; a guide for the clinician. Clin Gastroenterol Hepatol 2013;9:1064-74.

Squizzato A, Hunt BJ, Kinasewitz GT, Wada H, ten Cate H, Thachil J, et al. Supportive management strategies for disseminated intravascular coagulation. An international consensus. Thromb Haemost 2016;115:896-904.

Trombosis

V. Vicente García

Concepto

La generación de un trombo *in vivo* es la consecuencia patológica de la activación incontrolada del mecanismo hemostático normal. Una vez formado, según su tamaño y localización, puede ocupar totalmente la luz del vaso (trombo oclusivo), con obstrucción del flujo e isquemia o infarto de órganos, o bien adherirse a un solo lado de la pared (trombo mural), en tal caso persiste el flujo sanguíneo a través del vaso afecto. La patología vascular, que incluye la trombosis arterial o venosa y los procesos embólicos, constituye en la actualidad la causa más importante de enfermedad y muerte en los países desarrollados.

Etiopatogenia

En 1856, Virchow postuló su teoría, según la cual la tríada formada por las estructuras vasculares, el flujo sanguíneo y los factores plasmáticos circulantes tenía gran importancia en la patogenia de la trombosis. Esta teoría aún sigue vigente y se acepta, de forma generalizada, que es la interacción de estos factores la que condiciona la aparición de una trombosis en el compartimiento vascular. Esto explica que la trombosis sea considerada como una enfermedad de origen multifactorial. En la trombosis arterial, la alteración de la pared vascular y la activación plaquetaria desempeñan el papel más importante (trombo blanco). En la venosa, la estasis circulatoria y las alteraciones de los mecanismos de hemostasia son los factores con mayor relevancia patogénica, sin que se haya demostrado que la lesión de la pared del vaso desempeñe un papel significativo. El trombo venoso es habitualmente rico en fibrina y hematíes (trombo rojo).

Pared del vaso

El endotelio normal actúa como una barrera natural, que previene la formación del trombo en la pared del vaso y evita que los constituyentes de la sangre interaccionen con las estructuras subendoteliales. Existen en el endotelio una serie de mecanismos capaces de limitar la formación y el crecimiento del trombo. Dichos mecanismos son muy diversos y actúan a niveles diferentes. Entre ellos tienen gran importancia dos moduladores de la actividad de la trombina: el heparansulfato, un glucosaminoglucano que cataliza la inhibición de trombina y factor Xa por antitrombina, y la trombomodulina, que unida a la trombina es capaz de aumentar la capacidad de esta última de activar a la proteína C, unida a su receptor endotelial (EPCR), la cual, una vez activada, impide la formación de trombina mediante la inhibición de los factores Va y VIIIa. Por otra parte, el endotelio libera t-PA, lo que provoca la activación de la fibrinólisis. Asimismo, sintetiza PGI_2, que inhibe la agregación plaquetaria, ácido 13-hidroxioctadecadienoico, que inhibe la adherencia plaquetaria, y óxido nitroso, capaz de inhibir la adherencia y la agregación.

En las arterias la trombogénesis se promueve por la pérdida o daño del endotelio, que puede deberse a estrés hemodinámico, productos derivados del tabaco, aumento de colesterol y enzimas liberadas por plaquetas y leucocitos. La trombosis arterial casi siempre ocurre como una complicación de la arteriosclerosis. La aterotrombosis es expresión de una patología vascular crónica silente que ocasiona la mayor parte de los episodios isquémicos arteriales. La evolución de la patología vascular avanza hasta la formación de la placa de ateroma, participando en ese mecanismo la combinación de una serie de elementos, como la disfunción endotelial, el depósito de lípidos en la íntima vascular, una exacerbada respuesta inmune/inflamatoria y la proliferación de células de músculo liso con remodelado de la matriz extracelular. La erosión o rotura de la placa expone el contenido lipídico, la estructura vascular o los componentes celulares necróticos al torrente circulatorio, ocasionando vía activación del factor tisular la formación de fibrina, junto con el reclutamiento de plaquetas y células circulantes implicadas en la respuesta inflamatoria.

Flujo sanguíneo

El flujo sanguíneo condiciona el tamaño, la localización y la estructura del trombo. En el torrente sanguíneo, los hematíes tienden a ocupar la porción central de la luz y desplazan selectivamente las plaquetas hacia la periferia. En regiones donde se producen turbulencias aparecen agregados plaquetarios en la parte exterior de la corriente sanguínea y, simultáneamente, se acumulan en estas regiones factores de coagulación activados y mediadores de la agregación plaquetaria. Todo ello facilita la formación y el crecimiento del trombo. También pueden acumularse agentes capaces de lesionar el endotelio en las zonas de turbulencia. Otro efecto del flujo sanguíneo es limitar el crecimiento del trombo; dado que en las zonas de flujo rápido se diluyen pronto los factores de coagulación activados y las sustancias que activan las plaquetas, es difícil que allí se produzca un trombo oclusivo.

La estasis constituye el principal factor predisponente de la trombosis venosa, como demuestra el hecho de que su localización más frecuente sea en las extremidades inferiores, en las que hay enlentecimiento de la corriente sanguínea, sobre todo en el fondo de las válvulas venosas, en las que el flujo es especialmente lento. Aunque la naturaleza del factor que convierte la estasis en trombosis no se conoce en profundidad, parece que la hipercoagulabilidad sanguínea es el principal factor adicional. Se reconocen cuatro estadios en el desarrollo de la trombosis venosa: a) estasis en el sistema valvular con depósito de hematíes, plaquetas y leucocitos, junto con generación local de trombina, gracias al aporte de factores de coagulación activados; b) la trombina generada induce agregación de plaquetas y formación de fibrina, con aparición de un agregado primario, o *nido*, de plaquetas y fibrina; c) el depósito de capas sucesivas de plaquetas y fibrina sobre el agregado primario determina su propagación, y d) cuando el crecimiento es suficiente, se producen bloqueo del flujo venoso, por oclusión de la luz, y extensión retrógrada del trombo.

Constituyentes sanguíneos

Aunque no está claro el papel de las anomalías del sistema hemostásico en la fisiopatología de la trombosis, hay diversas alteraciones que comportan activación plaquetaria, activación de la coagulación o inhibición de fibrinólisis en individuos con trombosis y en situaciones clínicas que cursan

con un aumento acusado de su incidencia. En los pacientes con trombosis arterial es frecuente encontrar acortamiento de la supervivencia plaquetaria. Tal vez este dato es el que apoya más claramente el papel de las plaquetas en la génesis de estos episodios. En el curso de la trombosis venosa se han descrito elevaciones de diversos factores de coagulación y disminución de inhibidores, así como alteraciones del sistema fibrinolítico.

Desde hace años se buscan biomarcadores plasmáticos capaces de predecir el desarrollo de una trombosis o de detectar la existencia de un proceso trombótico oculto antes de que se manifieste clínicamente. Las pruebas que, hasta el momento presente, han aportado mayor utilidad son aquellas capaces de detectar la presencia de proteínas específicas plaquetarias liberadas en el proceso de activación, péptidos estables derivados de la activación de distintos factores de coagulación y complejos activador-inhibidor (cuadro 215-6). Sin embargo, la aplicación de muchas de estas pruebas plantea algunos problemas, dado que pueden confirmar la existencia de un estado de hipercoagulabilidad, pero no demostrar si las anomalías son causa, consecuencia o coincidencia. Por otra parte, muchos de estos test han demostrado su utilidad en el estudio de poblaciones con determinadas patologías, pero tienen un valor escaso a la hora de su utilización ante un paciente aislado.

Cuadro 215-6 Biomarcadores tradicionales de hipercoagulabilidad

Plaquetas

β-tromboglobulina
Factor 4 plaquetario

Coagulación

Fragmento 1 + 2 de la protrombina
Complejos trombina/antitrombina
Péptido de activación de la proteína C
Fibrinopéptido A
Monómeros de fibrina

Fibrinólisis

Dímeros D
Fragmento B, 15-42
Complejos plasmina/antiplasmina
Complejos t-PA/PAI-1

PAI-1: inhibidor del activador tisular del plasminógeno; t-PA: activador hístico del plasminógeno.

Factores de riesgo trombótico

Entre los factores de riesgo trombótico (cuadro 215-7) se distinguen dos grupos, unos primarios, congénitos o adquiridos, producidos por anomalías de la hemostasia precisas y claramente identificadas, y otros secundarios, entre los que se incluirían diversas situaciones clínicas asociadas a un riesgo aumentado de trombosis, en las que esta debe tener un origen complejo y multifactorial.

Cuadro 215-7 **Factores de riesgo trombótico**

Primarios

Congénitos

Déficit de antitrombina
Déficit de proteína C
Déficit de proteína S
Factor V Leiden
Resistencia a la proteína C activada asociada a otras mutaciones del factor V
Mutación G20210A de la protrombina
Disfibrinogenemias
Alteraciones del sistema fibrinolítico
Mutaciones o polimorfismos de otras proteínas de la hemostasia

Adquiridos

Hiperhomocisteinemia
Aumento de factor VIII
Aumento de factores IX y XI
Resistencia a la proteína C activada adquirida
Anticuerpos antifosfolipídicos

Secundarios

Anomalías de la coagulación y la fibrinólisis

Sepsis
Neoplasias
Embarazo y puerperio
Intervenciones quirúrgicas mayores
Traumatismos
Anticonceptivos orales
Infusión de concentrados de factores del complejo protrombínico
Síndrome nefrótico

Anomalías plaquetarias

Síndromes mieloproliferativos crónicos
Hemoglobinuria paroxística nocturna
Hiperlipemia
Diabetes mellitus
Trombocitopenia inducida por heparina
Trombocitosis

Anomalías vasculares y reológicas

Estasis venosa (inmovilización, obesidad, edad avanzada, postoperatorio)
Síndromes de hiperviscosidad (policitemias, leucemias, gammapatías monoclonales)

Drepanocitosis
Prótesis valvulares y vasculares artificiales
Vasculitis
Arteriosclerosis

Factores primarios congénitos

A diferencia de la identificación del carácter congénito de un buen número de diátesis hemorrágicas, la identificación de los estados de trombofilia hereditaria ha sido un hecho relativamente reciente. A la deficiencia de antitrombina descrita hace 60 años, 20 años después se sumaron las de las proteínas C y S en los años ochenta. Sin embargo, la relevancia clínica de todas estas anomalías era limitada, pues se asociaban con menos del 5% de los episodios trombóticos venosos diagnosticados.

En 1993 se describió el fenómeno de la resistencia a la proteína C activada en miembros de familias con trombosis venosas recurrentes, con identificación de un polimorfismo genético responsable, que se denominó *factor V Leiden.* Con el descubrimiento de otro polimorfismo, la mutación G20210A de la protrombina, se ha visto que en un porcentaje elevado (30%-40%) de los pacientes que sufren enfermedad tromboembólica venosa (ETV) de cualquier localización puede identificarse un marcador genético de trombofilia. Estos resultados llevaron en los últimos años a realizar una búsqueda sistemática de este tipo de alteraciones en los pacientes que presentaban historia familiar de trombosis, episodios de trombosis recurrentes sin factores desencadenantes aparentes, trombosis en regiones anatómicas poco habituales, trombosis en edades tempranas, trombosis neonatal inexplicada y resistencia a la terapéutica antitrombótica convencional. Sin embargo, en la actualidad se cuestiona la utilidad de la realización de dicha búsqueda de manera sistemática porque en el caso de la presencia en heterocigosis de uno de los dos polimorfismos genéticos mencionados no cambia la conducta terapéutica ni se incrementa significativamente el riesgo de recurrencias trombóticas.

La toma de anticonceptivos orales y el embarazo son dos factores característicos que aumentan el riesgo trombótico en pacientes portadores de un estado de trombofilia hereditaria.

A continuación, se describen los factores primarios de riesgo trombótico.

El *déficit de antitrombina* (AT) fue el primero de los estados trombofílicos descrito en 1965. La prevalencia estimada en la población general oscila entre el 0,2% y el 0,4% y afecta al 1%-3% de los pacientes con trombofilia congénita. El defecto se hereda de forma autosómica dominante y los heterocigotos tienen tasas de actividad funcional del 30%-60% del valor normal, mientras que el estado homocigoto es, teóricamente, incompatible con la vida. Las trombosis son sobre todo venosas y ocasionalmente en localizaciones atípicas. Los primeros episodios aparecen en la segunda y la tercera década de la vida y pueden desencadenarse por el embarazo, intervenciones quirúrgicas, traumatismos o infecciones.

En el déficit de AT se diferencian dos variedades. El tipo I cursa con disminución de las actividades funcional y antigénica, mientras que en el tipo II los valores de proteína son normales cuando se determinan con métodos inmunológicos, pero se hallan disminuidos si se valoran con técnicas funcionales. Dentro del tipo II existen diversas variantes según estén afectos el lugar de unión a serinproteasas, alguno de los lugares de unión a la heparina o zonas de la molécula no relacionadas con los lugares de unión a trombina y heparina.

El tratamiento de los episodios trombóticos agudos se realiza con heparina, junto con concentrados de AT. Estos concentrados pueden emplearse también como profilaxis en situaciones de riesgo. La terapia anticoagulante con cumarínicos también es eficaz.

En 1981 se describió un importante sistema anticoagulante, conocido como *sistema de la proteína C.* La *deficiencia de proteína C* se encontró en familias en las que la tendencia a presentar episodios trombóticos de repetición en territorio venoso era elevado. La frecuencia estimada es de 1/15.000 habitantes para las formas heterocigotas sintomáticas. El déficit heterocigoto de proteína C afecta al 1%-3% de los pacientes con ETV, y el porcentaje es mayor en sujetos jóvenes con episodios recurrentes. La herencia es autosómica dominante, aunque recientemente se ha descrito la posibilidad de que, en algunos casos, pueda ser recesiva. Los episodios trombóticos son de localización venosa. Los primeros episodios trombóticos suelen ocurrir alrededor de los 30 años y existe historia familiar. Los pacientes homocigotos presentan trombosis masiva neonatal, púrpura fulminante y ausencia de proteína C. La mayoría de los casos

cursan con disminución de la proteína medida con técnicas funcionales o antigénicas (tipo I), pero en ocasiones hay déficit funcional, mientras que la determinación antigénica es normal (tipo II). En las fases iniciales de la terapéutica con antivitaminas K, que condiciona una disminución de la actividad funcional de las proteínas conocidas como vitamina K dependientes como la proteína C, algunos pacientes presentan necrosis cutánea, secundaria a microtrombos en los vasos de la piel, lo que obliga a iniciar el tratamiento con precaución, con empleo en ocasiones de heparina.

La proteína S es un cofactor del sistema anticoagulante de la proteína C. La *deficiencia heterocigota de proteína S* es clínicamente similar y su prevalencia es de 1/15.000-20.000 casos en la población general, y el defecto se encuentra en el 1%-3% de los enfermos con ETV. En estos déficits no es común la aparición de necrosis cutánea inducida por cumarínicos. El cuadro se hereda de forma autosómica dominante. En la deficiencia clásica (tipo I) existe un descenso de proteína S total y libre, así como de la actividad funcional, mientras que en el tipo II sólo se halla disminuida la actividad funcional y en el tipo III disminuye la proteína S libre, y pueden ser normales los valores de proteína S total. El tratamiento de los episodios trombóticos en estos pacientes se realiza de manera similar a lo aconsejado en el resto de los estados trombofílicos primarios.

En 1993, se comprobó que el TTPA de pacientes pertenecientes a familias donde varios de sus miembros padecían trombosis venosas recidivantes, no se acortaba cuando se añadía al plasma proteína C activada. Este fenómeno biológico se calificó como *resistencia a la proteína C activada.* El defecto se transmite de forma autosómica dominante, y se han descrito casos de individuos homocigotos. En el 95% de los casos el defecto se asocia a una sustitución de un aminoácido en la molécula del factor V; concretamente, la arginina en posición 506 se sustituye por glicina; la anomalía se conoce como el *factor V Leiden.* En el 5% restante de los casos no se puede identificar la alteración responsable de la resistencia a la proteína C activada; pueden estar implicadas otras anomalías genéticas. Los estudios de prevalencia en la población normal han demostrado que la mutación es muy frecuente, aunque existe una gran variabilidad geográfica con tasas que oscilan en Europa entre el 1% y el 7%, con menor incidencia en Asia y África. En los individuos que presentan ETV la incidencia oscila en las diferentes series entre el 10% y el 60% y en los sujetos homocigotos

el riesgo de padecer una trombosis es más de 90 veces mayor que en la población normal. La asociación de factor V Leiden y otro defecto genético, hecho no excesivamente infrecuente, aumenta el riesgo de trombosis. La profilaxis y el tratamiento de los episodios tromboembólicos en estos pacientes se realiza de manera similar a lo descrito para otros tipos de trombofilia primaria.

En 1996 se identificó una *mutación del gen de la protrombina* como un nuevo factor de riesgo genético de trombofilia. La anomalía consiste en una mutación (G por A) en el nucleótido 20210 del gen de la protrombina, que se asocia con un aumento de las concentraciones plasmáticas del factor II. En el trabajo original se demostró que la mutación estaba presente en el 18% de los sujetos seleccionados con historia familiar de ETV frente al 1% en los sujetos control, mientras que en el mismo trabajo un estudio de casos y controles demostró que el riesgo relativo de trombosis asociado con la mutación era 2,8 veces mayor que en la población normal. Diversos estudios posteriores han confirmado que la presencia de esta mutación se asocia con un ligero aumento del riesgo de ETV.

Aproximadamente el 10%-15% de las *disfibrinogenemias* descritas cursan con tendencia a las trombosis. En algunos casos, el fibrinógeno anormal presenta una interacción anómala de la fibrina con la trombina, déficit de degradación por plasmina debido a un aumento de la resistencia a esta, aumento de la agregación plaquetaria o defecto de activación del plasminógeno por el t-PA en presencia de fibrina; cualquiera de estos defectos funcionales podría explicar la tendencia a la trombosis de estos enfermos.

Las *alteraciones congénitas de alguno de los componentes del mecanismo fibrinolítico* pueden condicionar una menor degradación de fibrina y favorecer la aparición de trombosis. La posible asociación de aumento del riesgo de trombosis con hipo- o displasminogenemia, déficit de t-PA o aumento de PAI-1, nunca se ha demostrado de manera evidente.

Finalmente, existe la posibilidad, aún no demostrada, de que mutaciones o polimorfismos en los genes del fibrinógeno, factores XII, VII y XIII, trombomodulina, EPCR, proteína Z, inhibidor del factor tisular (TFPI), PAI-1, inhibidor de la fibrinólisis activado por trombina (TAFI) o glucoproteína plaquetaria IIIa se asocien a un aumento en la incidencia de

trombosis, pero no existe en ninguno de los casos una demostración contrastada.

Factores primarios adquiridos

Existen evidencias claras de que el aumento de los niveles plasmáticos de factor VIII se asocia con un aumento del riesgo de trombosis, con una prevalencia de hasta el 20% entre pacientes con ETV. Sin embargo, no se ha podido demostrar que el aumento esté determinado genéticamente, y puede tratarse de un defecto adquirido. También se ha descrito recientemente una asociación entre aumento de los factores IX y XI, posiblemente de causa adquirida, y mayor riesgo de trombosis venosa. Asimismo, hay evidencia de que situaciones que comportan una resistencia a la proteína C activada de naturaleza adquirida se asocian a un aumento del riesgo de trombosis.

Como ya se ha señalado en pacientes con LES y otras enfermedades autoinmunes, en neoplasias y en individuos tratados con diversos fármacos, así como en sujetos sin ninguna otra enfermedad asociada (síndrome antifosfolipídico primario), se ha demostrado la presencia de *anticuerpos antifosfolipídicos* (anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipina y anticuerpos anti-β_2-glucoproteína I) adquiridos, cuya presencia se asocia a un mayor riesgo de trombosis y de abortos de repetición.

Factores secundarios

Entre los estados trombofílicos secundarios (v. cuadro 215-7) se incluye un amplio grupo de entidades clínicas en las que existe un riesgo evidente de aparición de complicaciones tromboembólicas. Su fisiopatología es compleja, ya que pueden participar simultáneamente diferentes factores del sistema hemostásico, así como anomalías vasculares y reológicas. La clínica trombótica asociada a estos procesos es también muy variable.

Bibliografía especial

Connors JM. Thrombophilia testing and venous thrombosis. N Engl J Med 2017;377:1177-87.

Corral J, de la Morena-Barrio ME, Vicente V. The genetics of antithrombin. Thromb Res 2018;169:23-9.

O'Donnell JS, O'Sullivan JM, Preston RJS. Advances in understanding the molecular mechanisms that maintain normal hemostasis. Br J Haematol 2019;186:24-36.)

Preston RJS, O'Sullivan JM, O'Donnell JS. Advances in understanding the molecular mechanisms of venous thrombosis. Br J Haematol 2019;186: 12-23.)

Tratamiento antitrombótico

J. C. Reverter Calatayud

El tratamiento antitrombótico pretende evitar los procesos tromboembólicos, arteriales o venosos, en situaciones clínicas de riesgo (prevención primaria), o prevenir la recidiva o extensión del accidente trombótico ya presente (prevención secundaria). Puede ser de tres tipos fundamentales: a) antiagregantes, que inhiben la función plaquetaria; b) anticoagulantes, que inhiben la coagulación plasmática, y c) trombolíticos, que inducen la lisis del trombo.

Fármacos antiagregantes de las plaquetas

Inhibidores de la vía del ácido araquidónico: ácido acetilsalicílico

El AAS inhibe la liberación de los gránulos plaquetarios por el bloqueo de la síntesis del TXA_2. Acetila de forma irreversible la ciclooxigenasa 1 plaquetaria. Además de su efecto antiagregante, puede contribuir a limitar la aterogénesis y evita la liberación de agentes proaterogénicos plaquetarios. Es útil en la prevención secundaria de los síndromes coronarios agudos, del ictus isquémico no cardioembólico y en la patología trombótica arterial en general. También lo es en las mismas entidades clínicas en la prevención primaria en pacientes de alto riesgo. Asimismo, es una opción terapéutica en la fibrilación auricular no valvular para pacientes con bajo riesgo de embolias o con contraindicaciones para los anticoagulantes. Resulta mucho menos eficaz en la prevención de la enfermedad tromboembólica venosa, por lo que no está indicado. Sus principales efectos secundarios son las gastralgias y las hemorragias digestivas, así como los eventos hemorrágicos en general. A partir de 75 mg/día inhibe la ciclooxigenasa 1 plaquetaria, pero sus efectos gástricos son menos frecuentes con las dosis menores. La dosis habitual es de 100 mg/día.

El triflusal es otro inhibidor de la vía del TXA_2 útil en la prevención secundaria de infarto de miocardio o ictus.

Tienopiridinas

Son inhibidores de los receptores plaquetarios para el ADP de clase $P2Y_{12}$. Comprenden:

- La *ticlopidina* bloquea irreversiblemente los receptores de clase $P2Y_{12}$. Es eficaz en la prevención secundaria del ictus isquémico no cardioembólico y del infarto de miocardio. Su principal limitación son sus efectos secundarios, como diarrea, erupciones cutáneas, plaquetopenia y neutropenias graves, y se han descrito algunos casos de púrpura trombótica trombocitopénica.
- El *clopidogrel*, otro inhibidor irreversible, es eficaz en la prevención secundaria del infarto de miocardio y el ictus isquémico y en la enfermedad arterial periférica sintomática. Se emplea en el intervencionismo coronario percutáneo para la prevención de la oclusión de las endoprótesis metálicas *(stent)*, donde debe asociarse a AAS durante un tiempo que puede superar el año, según el tipo de prótesis siendo más largo en las farmacoactivas. Se puede emplear en combinación con AAS en pacientes con fibrilación auricular en los que está contraindicado el tratamiento con antagonistas de la vitamina K. Se administra en una dosis única diaria de 75 mg. En la enfermedad coronaria se inicia con una dosis única de carga de 300 mg.
- El *prasugrel*, otro inhibidor irreversible de los receptores $P2Y_{12}$, es útil, coadministrado con AAS, en la prevención de eventos aterotrombóticos en pacientes con síndrome coronario agudo y en pacientes con infarto de miocardio sometidos a intervención coronaria percutánea. Se inicia el tratamiento con una dosis de carga de 60 mg y se continúa con 10 mg al día.
- El *ticagrelor*, un inhibidor reversible de los receptores $P2Y_{12}$ que no sufre biotransformación *in vivo*, administrado conjuntamente con AAS, es válido en la prevención de la aterotrombosis en pacientes

con síndrome coronario agudo y en las intervenciones coronarias percutáneas o de injerto de derivación de arteria coronaria.

Antagonistas de la glucoproteína IIb-IIIa

Se usan en el intervencionismo coronario percutáneo y en síndromes coronarios agudos. También pueden emplearse en la suspensión temporal de clopidogrel y AAS, en caso de que esta sea imprescindible en pacientes de muy alto riesgo, como los portadores de *stent* y colocación muy reciente. El principal antagonista de la glucoproteína IIb-IIIa es el abciximab, que son fragmentos Fab quiméricos murino-humano de un anticuerpo monoclonal contra la glucoproteína IIb-IIIa. Se administra por vía i.v. y sus principales complicaciones son las hemorragias y la trombocitopenia. Se ha empleado también en el tratamiento de la trombocitopenia inducida por heparina de tipo 2. Otros fármacos anti-glucoproteína IIb-IIIa son péptidos (eptifibatida) o seudopéptidos (tirofibán) que contienen la secuencia arginina-glicina-aspartato (RGD) o una variante de la misma. Su administración es también i.v. y su complicación mayor es la hemorragia y también la trombocitopenia.

Fármacos que aumentan la concentración plaquetaria de AMP cíclico

Dipiridamol y cilostazol

El dipiridamol es un vasodilatador, que incrementa los valores intraplaquetarios de AMPc. Se usa asociado a AAS en prevención de trombosis arteriales, especialmente en el ictus isquémico. El cilostazol es un inhibidor específico de la fosfodiesterasa tipo III, eficaz en la prevención secundaria del ictus isquémico, de la reestenosis tras angioplastia percutánea transluminal y en la enfermedad arterial periférica. Se ha probado en tratamiento antiagregante triple, junto con clopidogrel y AAS.

Prostaciclina y otros prostanoides

La prostaciclina es un potente antiagregante natural cuya utilidad clínica está limitada por su efecto vasodilatador y por la brevedad de su acción terapéutica. Se ha empleado como alternativa a la heparina en la

hemodiálisis. Sus derivados sintéticos, el epoprostenol o el iloprost, se usan como vasodilatadores.

Fármacos anticoagulantes

Heparinas

Heparina no fraccionada

La HNF es un polisacárido de cadenas de ácido urónico y glucosamina altamente sulfatadas. La longitud de las cadenas es muy variable, por lo que su masa molecular oscila entre 3 y 50 kDa. Su masa media es de alrededor de 15 kDa (cadenas de unos 50 sacáridos). Se obtiene de mucosa intestinal porcina o de pulmón bovino. Fundamentalmente, potencia la actividad de la antitrombina como inhibidora de los factores activados de la coagulación, en especial del factor X activado y de la trombina. Además, induce la liberación del inhibidor específico de la vía del factor tisular, lo que le permite neutralizar al factor X activado independientemente de la antitrombina, potencia el cofactor II de la heparina y libera t-PA.

Se administra por vía i.v. o s.c. Su eliminación es por un mecanismo rápido y saturable, de captación por las células endoteliales, y otro más lento no saturable de eliminación renal. Por ello, su semivida varía en función de la dosis. Tiene alta variabilidad en la respuesta anticoagulante interindividual, por lo que su administración en dosis terapéuticas requiere monitorización analítica, usualmente con TTPA o con actividad anti-X activado.

Es eficaz en el tratamiento y en la profilaxis de la TVP y del TEP, aunque ha sido sustituida por las heparinas de bajo peso molecular, salvo en caso de inestabilidad hemodinámica. También se emplea en los síndromes coronarios agudos asociada al AAS. El tratamiento se inicia con un bolo i.v. de 70 UI/kg seguido de infusión continua a un ritmo de 400 a 500 UI/kg de peso al día. La dosis se ajusta, normalmente por el alargamiento del TTPA, para mantener una concentración plasmática de heparina entre 0,3 y 0,7 U de anti-X activado/mL.

Heparinas de bajo peso molecular

Las HBPM se obtienen a partir de la HNF por despolimeración de sus cadenas mediante métodos químicos o enzimáticos. Constan de fragmentos de masa molecular entre 2 y 9 kDa (de 7 a 30 sacáridos). Las diferentes HBPM tienen distinta masa media y deben considerarse fármacos distintos desde el punto de vista biológico y de su aplicación terapéutica. La longitud de las cadenas de HBPM influye en su acción sobre la trombina, para la que se requieren cadenas de al menos 18 sacáridos que puedan unirse simultáneamente a la antitrombina y a la trombina. Las HBPM tienen gran contenido en cadenas de menos de 18 sacáridos y potencian más la acción anti-Xa de la antitrombina que la acción antitrombina.

Dada su elevada y predecible biodisponibilidad, su escasa tendencia a unirse a proteínas y su semivida media mayor que la de la HNF, al ser poco eliminadas por las células endoteliales, pueden administrarse por vía s.c. cada 12 o 24 h, sin precisar control analítico para ajustar las dosis terapéuticas. Únicamente se recomienda el ajuste con la medición de la actividad anti-X activado en los pacientes con insuficiencia renal grave, en pesos extremos y en las gestantes. Su margen terapéutico oscila en una actividad entre 0,5 y 1,0 UI de anti-X activado/mL.

Son eficaces en el tratamiento y en la profilaxis de TVP o TEP, así como en los síndromes coronarios agudos. Normalmente se emplean de modo ambulatorio en el tratamiento de TVP y TEP. Simultáneamente a su administración se inicia tratamiento con anticoagulantes orales cumarínicos y no se suspende la HBPM hasta que se ha obtenido el nivel de descoagulación adecuado con la antivitamina K. Con el paso a inhibidores directos antitrombina o anti-factor X activado, se suspenden y se inicia a continuación el nuevo fármaco. Para la profilaxis secundaria a largo plazo en los pacientes con TVP o TEP asociado a cáncer, las HBPM son más eficaces que los cumarínicos. En la profilaxis de TVP o TEP se administra por vía s.c. cada 24 h y no precisa monitorización. Las dosis terapéuticas y las profilácticas para cada HBPM disponible se indican en la tabla 215-5. Finalmente, en la tabla 215-6 se detalla el cálculo de riesgo ajustado en profilaxis de la tromboembolia venosa.

Tabla 215-5

Dosis de las diferentes heparinas de bajo peso molecular (vía subcutánea)

Fármaco	Peso molecular medio (da)	Profilaxis bajo riesgo	Profilaxis alto riesgo	Tratamiento
Enoxaparina	4.500	20 mg/día	40 mg/día	1 mg/kg/12 h o 1,5 mg/kg de peso al día
Dalteparina	5.700	2.500 UI/día	5.000 UI de anti-Xa/día	100 UI de anti-Xa/kg/12 h o 200 UI de anti-Xa/kg de peso al día
Tinzaparina	6.500	3.500 UI/día	4.500 UI de anti-Xa/día	175 UI de anti-Xa/kg de peso al día
Bemiparina	3.600	2.500 UI/día	3.500 UI de anti-Xa/día	115 UI de anti-Xa/kg de peso al día
Nadroparina	4.300	2.850-3.800 UI/día	5.700 UI de anti-Xa/día	172 UI de anti-Xa/kg de peso al día

Xa: factor X activo.

Tabla 215-6

Cálculo de riesgo ajustado* en profilaxis de la tromboembolia venosa en pacientes hospitalizados

Factor de riesgo	PUNTUACIÓN		
	1	**2**	**3**
Procesos médicos	Embarazo	Insuficiencia cardíaca congestiva	Neoplasia activa, infarto de miocardio
	Puerperio	Insuficiencia renal crónica	EPOC descompensada
	Paresia de extremidades	Síndrome nefrótico	AVC con parálisis de extremidades inferiores
	Inferiores		Trombofilia conocida
	Viaje > 5 h	Infección aguda	Historia previa de ETV
Fármacos	Quimioterapia antineoplásica		
Procesos o manipulaciones locales	Catéter venoso central	Férula/vendaje de extremidades inferiores	
Otros	Edad (60-70 años)	Encamamiento > 4 días	
	Obesidad (IMC > 30 kg/m^2)	> 70 años	
	Tabaquismo (> 20 cigarrillos/día)		

AVC: accidente vascular cerebral; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ETV: enfermedad tromboembólica venosa.

* Riesgo ajustado = proceso médico + otra circunstancia de riesgo.

Adaptado de Guía PRETEMED.

Complicaciones de la administración de heparinas

Hemorragia

Es la complicación más frecuente y se da entre un 2% y un 5% de los pacientes. Se asocia a los procedimientos quirúrgicos o exploraciones cruentas, a la edad avanzada y a la insuficiencia renal. Las HBPM causan menos sangrados que la HNF. En una hemorragia aguda debe neutralizarse el efecto de la heparina con sulfato de protamina.

Trombocitopenia inducida por heparina

La trombocitopenia inducida por heparina (TIH) es, junto con la hemorragia, el efecto secundario más grave. Existen dos formas de TIH, una sin complicaciones trombóticas (tipo 1) que sólo causa la disminución del recuento plaquetario y otra (tipo 2) que es la forma grave y puede cursar en más de la mitad de los casos con trombosis arteriales o venosas, incluso de grandes vasos con alta morbimortalidad. Su incidencia, la gran mayoría de las veces de tipo 1, es de hasta un 3% para la HNF, sobre todo con la de origen bovino, y de menos del 1% para las HBPM. Cursa con reducción del recuento plaquetario superior al 50% del basal, sin otra razón que lo explique, que empieza entre los días 5 y 10 del inicio de la administración de heparina, aunque puede ser más precoz si ha habido exposición previa a la heparina. Es de causa inmunológica por la aparición de anticuerpos anti-factor plaquetario 4 donde la heparina actúa como hapteno. Para su diagnóstico se emplea la demostración de la presencia de anticuerpos de clase IgG con actividad anti-PF4 inducida por heparina. En la TIH debe suspenderse la administración de heparina, que se sustituirá por otro antitrombótico como el argatrobán, la lepirudina, el danaparoide, o el fondaparinux. Estos fármacos no tienen reactividad cruzada con las heparinas (a excepción del danaparoide, pero sin trascendencia clínica). También se ha empleado un agente anti-complejo glucoproteico IIb-IIIa plaquetario: el abciximab. Con la lepirudina se han descrito reacciones anafilácticas graves en una segunda administración.

Otros efectos secundarios de las heparinas

La administración de HNF a largo plazo puede asociarse a osteoporosis, que es menos frecuente con las HBPM. Ocasionalmente, las heparinas pueden dar lugar a hipoaldosteronismo. Asimismo, durante el tratamiento con

heparina pueden verse eosinofilia y, frecuentemente, una elevación moderada de las transaminasas.

Inhibidores selectivos del factor X activado

Inhibidores indirectos del factor X activado

El pentasacárido sintético (fondaparinux) tiene una elevada actividad anti-X activado sin ninguna actividad antitrombina. Se emplea en profilaxis de TVP y TEP en pacientes sometidos a cirugía abdominal o a cirugía ortopédica mayor y en pacientes médicos inmovilizados. También se emplea en el tratamiento de las trombosis venosas superficiales sintomáticas. La dosis es de 2,5 mg/24 h s.c.

Inhibidores directos del factor X activado

El rivaroxabán, el apixabán y el edoxabán son una serie de fármacos con acción selectiva anti-X activado, de los que hay otros en desarrollo como el betrixabán. Se administran p.o. con un margen terapéutico amplio y una respuesta anticoagulante predecible, por lo que no precisan monitorización analítica.

El rivaroxabán está indicado en la profilaxis de TVP y TEP en la cirugía ortopédica de reemplazo de cadera o de rodilla en dosis de 10 mg/24 h p.o., iniciándolo entre 6 y 10 h después de la intervención quirúrgica. También está indicado en la prevención del ictus y de la embolia sistémica en la fibrilación auricular no valvular, con uno o más factores de riesgo, en dosis de 20 mg/24 h p.o. Asimismo, está indicado en el tratamiento de la TVP y el TEP y en su prevención de recurrencia, en dosis de 15 mg/12 h p.o. durante las 3 primeras semanas, seguida de 20 mg/24 h p.o. En caso de insuficiencia renal moderada (30 a 49 mL/min de aclaramiento de creatinina), la dosis de mantenimiento de 20 mg/24 h en TVP y fibrilación auricular debe reducirse a 15 mg/24 h p.o. Finalmente, el rivaroxabán asociado a AAS o a AAS más clopidogrel está indicado en la prevención de eventos aterotrombóticos tras un síndrome coronario agudo con biomarcadores cardíacos elevados, en dosis de 2,5 mg/12 h p.o.

El apixabán está indicado en la profilaxis de TVP y TEP en la cirugía ortopédica electiva de prótesis de cadera o de rodilla, en dosis de 2,5 mg/12

h p.o., y se inicia entre 12 y 24 h después de la cirugía. Asimismo, se emplea en la prevención del ictus y de la embolia sistémica en la fibrilación auricular no valvular con uno o más factores de riesgo, en dosis de 5 mg/12 h p.o., o en dosis de 2,5 mg/12 h p.o. si tiene dos de los siguientes criterios: edad ≥ 80 años, peso corporal ≤ 60 kg o creatinina sérica ≥ 1,5 mg/dL (133 μmol/L). También está indicado en el tratamiento y la prevención de recurrencias de la TVP y el TEP, en dosis de 5 mg/12 h p.o.

El edoxabán está indicado en la prevención del ictus y de la embolia sistémica en la fibrilación auricular no valvular con uno o más factores de riesgo, y en el tratamiento y la prevención de recurrencias de la TVP y el TEP. La dosis en ambas indicaciones es de 60 mg/24 h p.o., pero en el tratamiento de la TVP el edoxabán debe iniciarse tras el tratamiento durante al menos 5 días con HBPM o HNF.

Estos fármacos disponen de un antídoto específico, el andexanet α, una forma recombinante del factor X activado que se une con alta afinidad a los inhibidores del factor X activado impidiendo su efecto anticoagulante. El andexanet α está en período final de aprobación para su introducción en clínica.

Inhibidores directos de la trombina

No requieren antitrombina para la neutralización de la trombina. Un primer grupo se administra por vía i.v y procede de la hirudina natural de la saliva de la sanguijuela *(Hirudo medicinalis).* La deshirudina, la forma recombinante, y sus moléculas derivadas (lepirudina, bivalirudina y argatrobán) se han usado en la terapéutica de los síndromes coronarios agudos y en el intervencionismo coronario. La lepirudina y el argatrobán son eficaces en la TIH.

El segundo grupo lo conforma un fármaco oral de acción antitrombina directa, el dabigatrán etexilato, que es un péptido sintético que actúa como inhibidor competitivo reversible de la trombina. Está indicado en la profilaxis de TVP y TEP en la cirugía ortopédica de reemplazo de cadera o de rodilla, en dosis de 220 mg/24 h p.o., y el tratamiento se inicia entre 1 y 4 h tras la intervención con una dosis para el primer día de 110 mg. En los pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina de 30-50 mL/min), en mayores de 75 años o en pacientes que reciben

verapamilo, amiodarona o quinidina, la dosis debe ser de 150 mg/24 h p.o. con una dosis para el primer día de 75 mg. Asimismo, el dabigatrán está indicado en la prevención del ictus y de la embolia sistémica en la fibrilación auricular no valvular con uno o más factores de riesgo y en el tratamiento y la prevención de recurrencias de la TVP y el TEP. La dosis en ambas indicaciones es de 150 mg/12 h p.o. La dosis en pacientes de más de 80 años o en tratamiento con verapamilo debe ser de 110 mg/12 h p.o. En el caso del tratamiento de la TVP, el dabigatrán debe iniciarse tras el tratamiento durante al menos 5 días con HBPM o HNF. El dabigatrán está contraindicado en pacientes con aclaramiento de creatinina menor de 30 mL/min. No requiere control analítico. Dispone de un antídoto específico ya comercializado, el idarucizumab, que es un anticuerpo monoclonal con mayor afinidad por dabigatrán que la trombina y tras su unión retira al dabigatrán de la circulación sanguínea. El idarucizumab se administra por vía i.v. en dosis de 5 g, en dos bolos consecutivos de 2,5 g. El efecto reversor sobre el dabigatrán es inmediato y con una eficacia cercana al 100%.

No hay estudios que comparen directamente la eficacia y la seguridad de los inhibidores directos de la trombina frente a los inhibidores directos del factor X activado. Actualmente, por malos resultados en ensayos clínicos, ni los inhibidores orales de la trombina ni los del factor X activado están indicados para el tratamiento o la prevención de las embolias en los pacientes portadores de válvulas mecánicas ni para la prevención o el tratamiento de las trombosis en el síndrome antifosfolipídico.

Fármacos antivitamina K

Mecanismo de acción

Las proteínas de la coagulación vitamina K dependientes (factores II, VII, IX y X, y proteínas C y S) presentan residuos de ácido carboxiglutámico (residuos Gla) que permiten su unión a los fosfolípidos de las membranas celulares, sobre los que tiene lugar la coagulación. La carboxilación del ácido glutámico depende del ciclo de la vitamina K. Las antivitaminas K orales, con similitud estructural con la vitamina K, interfieren

competitivamente en la síntesis de proteínas con residuos Gla, capaces de participar en la coagulación.

Posología y control

Los principales son la warfarina sódica, el más utilizado en los países anglosajones, la acenocumarina, empleada con preferencia en el sur de Europa, y la fenprocumona, en el norte de Europa. Su efecto anticoagulante se alcanza tras 48 y 96 h, más despacio con la warfarina, y deben evitarse las dosis de carga que pueden dar lugar a hemorragia y, en casos de déficit de proteína C, a necrosis cutáneas trombóticas. El ajuste de la dosificación se realiza con el tiempo de protrombina expresado en forma de *Razón Internacional Normalizada* (INR), que se calcula elevando la razón de tiempo de protrombina paciente/control al *Índice de Sensibilidad Internacional* (ISI) de la tromboplastina utilizada.

Son *contraindicaciones absolutas* la diátesis hemorrágica grave, las hemorragias activas, la hipertensión arterial no controlable, la hemorragia intracraneal reciente y el aneurisma cerebral. Tienen *contraindicaciones relativas* los pacientes con *ulcus* gastroduodenal activo, retinopatía hemorrágica, malabsorción intestinal, alcoholismo, alteraciones mentales, pericarditis con derrame y gestación (primer trimestre y último mes).

El principal efecto secundario es la hemorragia, que si es grave se corrige con concentrado protrombínico o plasma fresco, y administración simultánea de vitamina K. En caso de hemorragia menor se suspende el tratamiento 1-2 días y, si hay anticoagulación excesiva, en aquellos de duración más larga del efecto se administran 2-5 mg de vitamina K. Ocasionalmente pueden observarse con los fármacos antivitamina K reacciones alérgicas cutáneas o caída excesiva del cabello, sobre todo al inicio del tratamiento.

En el primer trimestre del embarazo puede producirse una embriopatía, por lo que se deben sustituir por HBPM. Pueden administrarse durante la lactancia. Las interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas de los cumarínicos son muy frecuentes. Las principales están ligadas a su metabolización por el citocromo P450 y por su unión a las proteínas plasmáticas. Deben evitarse en lo posible las asociaciones con fármacos potenciadores intensos, que pueden dar lugar a complicaciones

hemorrágicas, o con inhibidores intensos, que pueden hacer ineficaz el tratamiento. Los principales fármacos que interactúan con los fármacos antivitamina K se indican en la tabla 215-7. Además, los cumarínicos pueden, a su vez, potenciar el efecto de otros fármacos como las sulfamidas hipoglucemiantes, la fenitoína o la carbamazepina.

Tabla 215-7

Acción de los fármacos antivitamina K

Fármaco	Acción recomendada	Comentario
Potenciadores de efecto más intenso		
Amiodarona	Vigilancia del INR	Efecto muy tardío (varias semanas) tanto al iniciarla como al suspenderla
Bezafibrato	Desaconsejado	
Carnitina	Desaconsejada	
Cefmetazol	Vigilancia del INR	
Cefoperazona	Vigilancia del INR	
Cefotetán	Vigilancia del INR	
Ceftriaxona	Vigilancia del INR	
Claritromicina	Desaconsejada	Se produce sobre todo con la warfarina
Colesevelam	Vigilancia del INR	
Desvenlafaxina	Desaconsejada	
Dronedarona	Vigilancia del INR	
Eritromicina	Vigilancia del INR	Se produce sobre todo con la warfarina
Fenofibrato	Desaconsejado	
Fluconazol	Desaconsejado	
Flutamida	Desaconsejado	
Gemfibrozilo	Desaconsejado	
Itraconazol	Desaconsejado	
Ketoconazol	Desaconsejado	
Latamoxef	Desaconsejado	
Metronidazol	Desaconsejado	
Miconazol	Desaconsejado	
Omeprazol	Vigilancia del INR	
Paroxetina	Desaconsejada	
Posaconazol	Desaconsejado	
Proguanil	Desaconsejado	Se produce sobre todo con la warfarina
Saquinavir	Desaconsejado	
Sertralina	Desaconsejada	
Trimetoprim-sulfametoxazol	Desaconsejado	Se produce sobre todo con la warfarina
Troleandomicina	Desaconsejada	

Fármaco	Acción recomendada	Comentario
Voriconazol	Desaconsejado	
Zafirlukast	Desaconsejado	
Inhibidores de efecto más intenso		
Carbamazepina	Vigilancia del INR	Efecto tardío tanto al iniciarla como al suspenderla
Colestiramina	Desaconsejada	Hay que separar varias horas la administración de ambos fármacos
Fenitoína	Desaconsejada	Efecto tardío tanto al iniciarla como al suspenderla Puede ser potenciador al inicio del tratamiento
Griseofulvina	Desaconsejada	Efecto tardío tanto al iniciarla como al suspenderla
Mercaptopurina	Vigilancia del INR	Efecto tardío tanto al iniciarla como al suspenderla
Primidona	Desaconsejada	
Rifampicina	Desaconsejada	Efecto tardío tanto al iniciarla como al suspenderla
Vitamina K	Desaconsejada	

INR: Razón Internacional Normalizada.

Utilidad clínica

Se usan en la prevención secundaria de TVP y TEP, en la fibrilación auricular y en prótesis valvulares cardíacas. Los valores terapéuticos de INR son de 2,0 a 3,0 para la prevención primaria y secundaria de TVP y TEP y para la prevención de la embolia de origen cardíaco, excepto para las prótesis valvulares cardíacas mecánicas mitrales, en las que ha de estar entre 2,5 y 3,5. En caso de embolia en pacientes con INR idóneo se puede optar por aumentar el rango de anticoagulación o asociar AAS.

Fármacos trombolíticos

Pretenden lisar el trombo ya formado para obtener la reperfusión de los tejidos isquémicos y corregir la alteración hemodinámica causada por la

trombosis. Activan el plasminógeno a plasmina.

Los trombolíticos se diferencian por su especificidad para la fibrina. Con los no específicos de la fibrina, la plasmina formada llega a agotar la antiplasmina circulante y puede causar marcada fibrinólisis sistémica. Por el contrario, en los específicos de la fibrina la lisis sistémica es mucho menor. Los fármacos de primera generación, como la estreptocinasa y la urocinasa, tienen muy poca afinidad por la fibrina, mientras que los de segunda generación, como el activador tisular del plasminógeno (alteplasa) y sus derivados (duteplasa, reteplasa, tenecteplasa, lanoteplasa), son de alta afinidad. La estreptocinasa, de origen bacteriano, se une al plasminógeno para formar un complejo capaz de activar otra molécula de plasminógeno. Causa una importante fibrinólisis sistémica que provoca la práctica desaparición del fibrinógeno circulante. Es antigénica, por lo que no se recomienda administrarla una segunda vez. La urocinasa es un activador directo del plasminógeno que causa una fibrinólisis sistémica menor que la estreptocinasa. La alteplasa posee alta afinidad por la fibrina, con mínima fibrinólisis sistémica. La anistreplasa (APSAC) consta de una molécula de estreptocinasa modificada unida a lys-plasminógeno de cadena única, lo que le confiere una semivida más larga y una mayor especificidad por la fibrina. La estafilocinasa, producida por el estafilococo áureo y actualmente recombinante, tiene alta afinidad por la fibrina, sin causar prácticamente fibrinólisis sistémica. Es antigénica y puede provocar reacciones anafilácticas. Los tratamientos con fibrinolíticos de alta afinidad por la fibrina requieren tratamiento coadyuvante con heparina para prevenir la reoclusión. No hay evidencias clínicas suficientes para confirmar la necesidad de su uso si se emplea estreptocinasa.

La indicación de trombólisis con más amplia experiencia es el infarto de miocardio, en el que se obtiene una clara reducción de la mortalidad mediante administración de estreptocinasa (1.500.000 UI en 1 h), alteplasa (100 mg en 90 min) o tenecteplasa (0,53 mg/kg en bolo). En el ictus isquémico agudo con evolución menor de 3 h también puede emplearse alteplasa con mejoría clínica, pero con mayor incidencia de hemorragia cerebral.

La trombólisis en la TVP no está actualmente indicada, salvo en situaciones excepcionales, ya que si bien se pueden obtener buenos resultados flebográficos no previene el desarrollo del síndrome

postrombótico. En el TEP masivo con afección hemodinámica la terapéutica trombolítica intensa y de corta duración da lugar a una mejoría hemodinámica más rápida.

La principal complicación de los trombolíticos es la hemorragia. Para evitarla deben respetarse las contraindicaciones, que son especialmente estrictas en el tratamiento del ictus isquémico (cuadro 215-8).

Cuadro 215-8 Contraindicaciones de la terapéutica trombolítica

Absolutas

- Hemorragia interna activa
- Antecedentes de hemorragia cerebral
- Accidente cerebrovascular no hemorrágico, intervención quirúrgica u otro proceso activo intracraneal en los 2 últimos meses

Mayores

- Intervención quirúrgica mayor, parto, biopsia visceral o punción previa de vasos no compresibles en los últimos 15 días
- Hemorragia gastrointestinal cuantiosa y reciente
- Traumatismo grave y reciente
- Hipertensión arterial grave no controlada

Menores

- Traumatismo menor reciente, incluida la reanimación cardiopulmonar
- Alta probabilidad de trombosis en las cavidades izquierdas del corazón
- Endocarditis bacteriana
- Defectos hemostásicos, incluidos los asociados a enfermedad hepática o renal grave
- Embarazo
- Retinopatía diabética hemorrágica

Tratamiento anticoagulante oral: debe corregirse antes de iniciar la trombólisis

Bibliografía especial

Capodanno D, Huber K, Mehran R, Lip GY, Faxon DP, Granger CB, et al. Management of Antithrombotic Therapy in Atrial Fibrillation Patients Undergoing PCI: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:83–99.

Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2016;149:315–352.

Lansberg MG, O'Donnell MJ, Khatri P, Lang ES, Nguyen-Huynh MN, Schwartz NE, et al. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis. 9th ed. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(Suppl 2):S601–S636.

Mega JL, Simon T. Pharmacology of antithrombotic drugs: an assessment of oral antiplatelet and anticoagulant treatments. *Lancet*. 2015;386:281–291.

Oldgren J, Wernroth L, Stenestrand U. Fibrinolytic therapy and bleeding complications: risk predictors from RIKS-HIA. *Heart*. 2010;96:1451–1457.

Grupos sanguíneos e inmunohematología

A. Pereira Saavedra

Introducción

Los grupos sanguíneos son caracteres hereditarios que se expresan en la membrana de los hematíes como Ag que son reconocidos por alo-Ac específicos. Se entiende por alo-Ac el que reconoce un Ag que no está presente en la persona, en oposición a auto-Ac, el cual reconoce un Ag presente en la misma persona. Los grupos sanguíneos no son exclusivos de los hematíes, pues también pueden expresarse en las células de otros tejidos. Algunas clasificaciones incluyen en la definición de grupo sanguíneo a los Ag específicos de las plaquetas y de los leucocitos.

Desde el punto de vista bioquímico, los grupos sanguíneos pueden ser proteínas, glucoproteínas, en las que el alo-Ac reconoce la porción proteica o la glucídica, o glucolípidos, en los que el alo-Ac reconoce la porción glucídica. No existen grupos sanguíneos de naturaleza exclusivamente lipídica.

La herencia suele ser bialélica y codominante. La persona que hereda los dos alelos del mismo gen expresa ambos Ag. Las personas homocigotas para uno de los alelos tienen doble cantidad de Ag en la membrana del hematíe.

Los grupos sanguíneos son importantes en la transfusión y en el trasplante de órganos y tejidos. También están involucrados en algunos procesos patológicos como la enfermedad hemolítica del recién nacido y la púrpura neonatal aloinmune. Algunos grupos sanguíneos desempeñan funciones biológicas importantes como transportadores de moléculas a través de la membrana o como receptores celulares que facilitan la adhesión de agentes infecciosos.

Los Ac dirigidos contra los Ag eritrocitarios pueden aparecer de modo natural, sin necesidad de una exposición previa a hematíes homólogos, o como respuesta inmune tras la exposición a hematíes homólogos, generalmente por transfusión o embarazo. Los Ac naturales son de clase IgM (p. ej., los del ABO, Lewis, P_1, MN) y los inmunes son de clase IgG.

Sistema ABO

Es el sistema de grupo sanguíneo más importante en la transfusión de sangre y en el trasplante de órganos sólidos. La expresión de los Ag del sistema ABO está controlada desde tres *loci* genéticos distintos: el gen *ABO*, localizado en el cromosoma 9, y los genes *FUT1(H/h)* y *FUT2(Se/se)*, localizados en el cromosoma 19 (fig. 216-1). El gen *ABO* codifica enzimas que transfieren determinados hidratos de carbono a precursores glucoproteicos o glucolipídicos. Para que estos precursores acepten el hidrato de carbono han de poseer una molécula de fucosa transferida por el alelo *H* del gen *FUT1*. La ausencia del alelo *H* (genotipo *hh*) determinará que la persona no exprese los Ag A o B aunque posea el alelo correspondiente en el gen *ABO* (fenotipo Bombay).

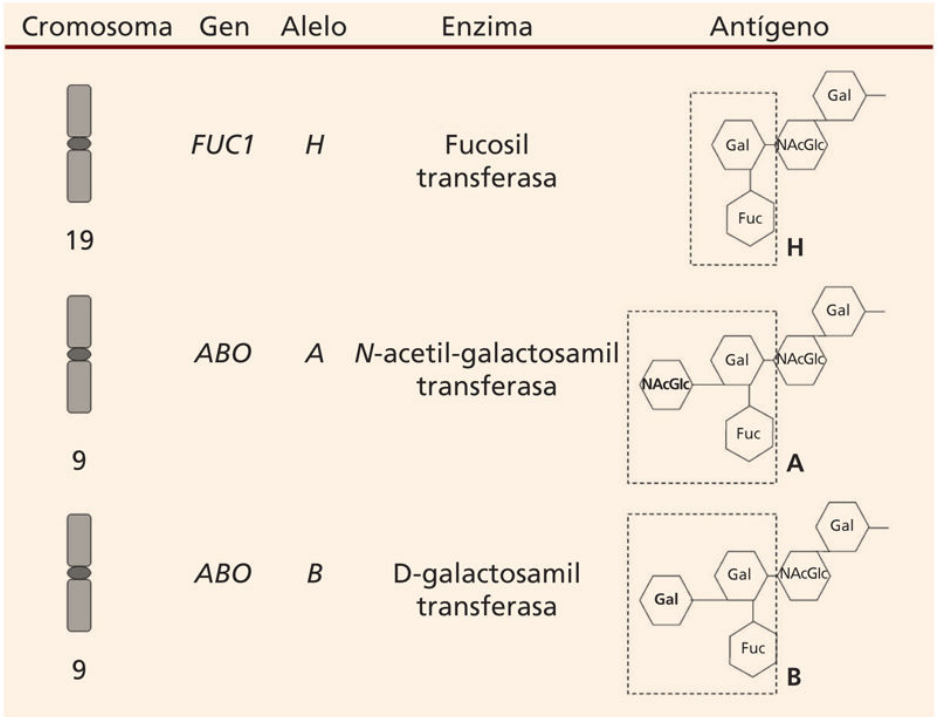


FIGURA 216-1 Representación de las bases genéticas y bioquímicas de los Ag del sistema ABO. El alelo *H* del gen *FUC1* codifica la enzima que transfiere una molécula de fucosa al residuo de galactosa de la cadena de polilactosamina. Esta fucosa es imprescindible para que puedan actuar las enzimas transferasas codificadas por el gen *ABO* y transferir la molécula de hexasacárido que originará el Ag A o el Ag B. Las personas de grupo O expresan una cantidad alta de Ag H. En las personas de grupo AB actúan ambas transferasas, de modo que unas cadenas de polilactosamina expresarán Ag A y otras expresarán Ag B.

Los Ag del sistema ABO se expresan constitucionalmente en la membrana del hematíe y de las células epiteliales y endoteliales de muchos órganos y tejidos. El 80% de las personas poseen un polimorfismo del gen *FUT2* (*Se/se* o *Se/Se*) que permite la expresión de los Ag del sistema ABO en las glucoproteínas y los glucolípidos de las secreciones (fenotipo secretor). En las personas con fenotipo secretor es posible determinar el grupo ABO en la saliva.

En la práctica cotidiana suele decirse que una persona es de grupo A, B o AB según el Ag que exprese en los hematíes. A las personas que no expresan ni el A ni el B se les asigna el grupo O. La frecuencia relativa de cada fenotipo varía según el grupo étnico de la persona (tabla 216-1). Se cree que esta variabilidad se debe a la presión selectiva de algunas

enfermedades. Así, el grupo O predispondría a la infección por *Yersinia pestis* y esto explicaría su menor frecuencia en las regiones que sufrieron epidemias de peste bubónica. El grupo A predispondría a la viruela y por ello sería menos frecuente en el Extremo Oriente, donde esta enfermedad fue endémica. En el norte de la India coexistieron ambas enfermedades y el grupo B devino el más frecuente.

Tabla 216-1

Distribución de los Ag del sistema ABO en diferentes grupos étnicos

Alelos en el gen *ABO*	Grupo ABO	Ac en el plasma	FRECUENCIA EN DIFERENTES GRUPOS ÉTNICOS (%)			
			Blancos caucásicos	Negros	Indios de Sudamérica	Bengalíes (norte de la India)
–/–	O	Anti-A Anti-B	45	50	100	22
A/–	A	Anti-B	40	25	0	24
A/*A*						
B/–	B	Anti-A	10	20	0	38
B/*B*						
A/*B*	AB	Ninguno	5	5	0	16

Los Ac del sistema ABO son de clase IgM e IgG, capaces de activar el complemento hasta el complejo lítico C5-C9 y destruir las células de grupo ABO incompatible. Se encuentran presentes en el plasma desde poco después del nacimiento por lo que se consideran naturales. Se cree que para el estímulo inmunógeno son Ag similares a los del ABO que están presentes en las bacterias que colonizan el colon en los primeros meses de vida. Los Ac del sistema ABO faltan en el síndrome de Wiskott-Aldrich y pueden estar muy disminuidos en la hipogammaglobulinemia. También faltarán cuando exista una quimera ABO como, por ejemplo, en el paciente de grupo A que reciba un TPH de un donante de grupo O; cuando implanten los precursores hematopoyéticos, el grupo sanguíneo de los hematíes del paciente cambiará de A a O, pero faltará el anti-A.

En la transfusión y en el trasplante debe tenerse en cuenta dos tipos de incompatibilidad ABO: 1) la incompatibilidad mayor, cuando los hematíes transfundidos o el órgano trasplantado poseen el Ag incompatible con el

anti-A o anti-B presentes en el receptor, y 2) la incompatibilidad menor, cuando el plasma transfundido contiene anti-A o anti-B contra el Ag ABO presente en los hematíes del receptor (tabla 216-2).

Tabla 216-2

Compatibilidad mayor y menor en el sistema ABO

Grupo ABO del receptor	GRUPO ABO DEL DONANTE COMPATIBLE	
	Transfusión de hematíes (compatibilidad mayor)	**Transfusión de plasma (compatibilidad menor)**
O	O	Cualquiera
A	A, O	A, AB
B	B, O	B, AB
AB	Cualquiera	AB

La transfusión de sangre con incompatibilidad ABO mayor desencadena una reacción hemolítica grave por destrucción intravascular de los hematíes transfundidos. La transfusión de plasma que contenga Ac incompatibles con el grupo ABO del receptor (p. ej., plasma O a receptor A) destruirá los hematíes del mismo aunque, en este caso, las consecuencias son menos graves que en el de la transfusión de hematíes incompatibles. La expresión del grupo ABO en las plaquetas es mucho más débil que en los hematíes y la transfusión incompatible no desencadena una reacción transfusional, aunque la supervivencia de las plaquetas transfundidas puede verse sensiblemente acortada.

El grupo ABO ha de tenerse en cuenta en el trasplante de órganos sólidos (p. ej., riñón, hígado, corazón), ya que la incompatibilidad mayor producirá el rechazo hiperagudo del órgano trasplantado. Las células madre hematopoyéticas no expresan Ag del ABO y, por tanto, la incompatibilidad ABO mayor no es una barrera para el TPH, pero el producto infundido deberá estar libre de hematíes. Tanto en el TPH como en el trasplante de órganos sólidos, la incompatibilidad ABO menor puede desencadenar el denominado *síndrome del linfocito pasajero* (v. Anemias hemolíticas adquiridas, en cap. 202). La incompatibilidad ABO no afecta a los implantes de hueso ni al trasplante de piel o de córnea.

Sistema Rh

El sistema Rh es el segundo en importancia debido a que el Ag principal de este sistema (RhD) es altamente inmunógeno, por lo que ha de tenerse siempre en cuenta en la transfusión de sangre. El sistema debe su nombre al Ac descrito por Landsteiner y Wiener en 1940 tras inmunizar a conejos con hematíes de mono de la especie *Macacus rhesus.* Se han descrito más de 40 Ag del sistema Rh, aunque sólo algunos de ellos tienen interés clínico.

El sistema Rh está codificado por dos genes, el *RHD* y el *RHCE*, situados en el brazo corto del cromosoma 1 muy próximos entre sí y que se heredan en bloque en forma de haplotipos. El gen *RHD* codifica el antígeno D y el gen *RHCE* contiene los alelos C/c y E/e (fig. 216-2). Ambos genes dan lugar a 8 haplotipos diferentes (tabla 216-3) cuya combinación produce 9 fenotipos distinguibles serológicamente (tabla 216-4). Los haplotipos Rh se denominan según la clasificación de Fisher y Race o la de Wiener (v. tabla 216-3).

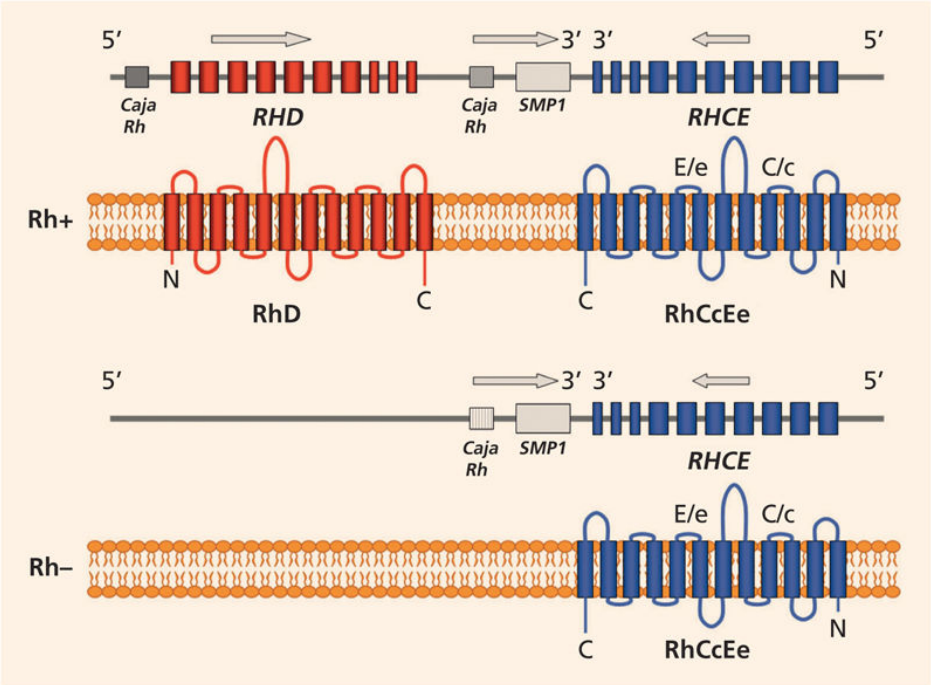


FIGURA 216-2 Diagrama que representa los genes *RHD* y *RHCE* en el cromosoma 1 y sus correspondientes proteínas. Ambos genes tienen 10 exones que están dispuestos en forma especular (5'→3' y 3'←5'), separados entre sí por una región 30 kb que contiene el gen *SMP1* y flanqueados por dos pequeñas regiones denominadas *cajas Rh.* Las proteínas RhD y RhCcEe atraviesan la membrana 12 veces. En los blancos caucásicos el fenotipo RhD− se debe a la deleción del gen *RHD* (representado en la parte inferior de la figura). En los negros africanos, el fenotipo RhD− es consecuencia de un gen *RHD* inactivo (RHDψ).

Tabla 216-3

Distribución de los haplotipos del sistema Rh en distintos grupos étnicos

HAPLOTIPO		Ag en los hematíes	FRECUENCIA EN DIFERENTES GRUPOS ÉTNICOS (%)			
Denominación de Fisher y Race	Denominación de Wiener		Etnia blanca	Etnia negra	Nativos americanos	Etnia oriental
CDe	R^1	C, D, e	42	10	43	70
Cde	R^2	c, D, E	14	11	33	21
cDe	R^0	c, D, e	4	51	2	3
CDE	R^z	C, D, E	0	0	5	1
Cde	*r*	c, e	37	26	10	3
Cde	*r'*	C, e	2	2	2	2
cdE	*r''*	c, E	1	0	5	0
CdE	r^y	C, E	< 1	< 1	< 1	< 1

Tabla 216-4

Frecuencias fenotípicas y genotípicas en el sistema Rh

Grupo RHD	Fenotipo	GENOTIPO		FRECUENCIA EN GRUPOS ÉTNICOS (%)	
		Fisher y Race	Wiener	Etnia blanca	Etnia negra
Rh+	CcDe	*CDe/cde*	$R^1 r$	31	9
		CDe/cDe	$R^1 R^0$	3	15
		Cde/cDe	$r' R^0$	Raro	2
	CDe	*CDe/CDe*	$R^1 R^1$	18	3
		CDe/Cde	$R^1 r'$	2	1
	cDEe	*cDE/cde*	$R^2 r$	10	6
		cDE/cDe	$R^2 R^0$	1	10
	cDE	*cDE/cDE*	$R^2 R^2$	2	1
		cDE/cdE	$R^2 r''$	Raro	Raro
	CcDEe	*CDe/cDE*	$R^1 R^2$	12	4
		CDe	$R^1 r''$	1	Raro
		Cde/cDE	$r' R^2$	1	Raro
	cDe	*cDe/cde*	$R^0 r$	3	23
		cDe/cDe	$R^0 R^0$	Raro	19
Rh−	cde	*cde/cde*	Rr	14	7
	Cde	*Cde/cde*	$r' r$	1	Raro
		Cde/Cde	$r' r'$	Raro	Raro
	cdE	*cdE/cde*	$r'' r'$	1	Muy raro
		cdE/cdE	$r'' r''$	Raro	Muy raro

Raro: frecuencia < 1%; muy raro: frecuencia < 0,1%.

El Ag D es el más importante del sistema Rh y permite clasificar a las personas en dos grupos: Rh+ y Rh–. El 80% de las personas Rh− producirán un Ac anti-D tras la exposición a sangre Rh+ por transfusión o embarazo, aunque esta proporción disminuye en los pacientes inmunodeprimidos. El Ac anti-D es importante porque puede causar reacciones transfusionales hemolíticas y enfermedad hemolítica del recién nacido.

Tras la primera exposición a sangre Rh+ el Ac anti-D tarda entre 2 y 4 meses en ser detectado en el plasma. El anti-D puede ser indetectable y pasar desapercibido cuando el volumen de sangre incompatible haya sido bajo, como puede ocurrir durante el embarazo o el parto o tras la transfusión de plaquetas contaminadas con hematíes. Sin embargo, una

nueva exposición a sangre Rh+ inducirá una respuesta anamnésica rápida e intensa que producirá una reacción hemolítica retardada si esta segunda exposición ha sido por transfusión o una enfermedad hemolítica del recién nacido si ha sido por embarazo de un feto Rh+ (v. Anemias hemolíticas adquiridas, en cap. 202).

La expresión del Ag D en la membrana del hematíe varía mucho entre las personas Rh+. Se denomina *fenotipo* D^u a la expresión débil del Ag D que sólo se pone de manifiesto por métodos serológicos especiales. Las personas con fenotipo D^u deben considerarse como Rh+ cuando son donantes de sangre y como Rh− cuando son receptores de una transfusión o durante el embarazo y el parto. En el fenotipo «D parcial» falta alguno de los epítopos del Ag D. Las personas con Ag D parcial pueden hacer un alo-Ac contra el epítopo que les falta cuando reciben sangre Rh+ que tenga el Ag D completo.

Los Ag E, C, e y c son mucho menos inmunógenos que el D y no suelen tenerse en cuenta para la transfusión, a no ser que el paciente ya esté inmunizado y posea el alo-Ac correspondiente. Todos ellos pueden causar enfermedad hemolítica del recién nacido.

Otros sistemas antigénicos de los hematíes

Sistema Kell

Está constituido por 27 Ag numerados del KEL1 al KEL27, 3 de los cuales se consideran obsoletos. Los Ag principales se agrupan en pares alélicos en los que uno de los Ag es poco frecuente en la población y el otro es muy frecuente. Los de mayor importancia son el *K/k*, el Kp^a/Kp^b y el Js^a/Js^b (tabla 216-5). Todos ellos están codificados por el gen *KEL*, que se localiza en el cromosoma 7.

Tabla 216-5

Frecuencias fenotípicas en distintos sistemas de grupos sanguíneos

Sistema	Fenotipo	FRECUENCIA EN GRUPOS ÉTNICOS (%)	
		Etnia blanca	Etnia negra
Kell	K− k+	91	98
	K+ k+	9	2
	K+ k−	Raro	Raro
	Kp(a−b+)	98	100
	Kp(a+b+)	2	Raro
	Kp(a+b−)	Raro	Raro
	Js(a−b+)	100	80
	Js(a+b+)	Raro	19
	Js(a(a+b−)	Raro	1
Kidd	Jk(a+b+)	49	34
	Jk(a+b−)	28	57
	Jk(a−b+)	23	9
Duffy	Fy(a+b+)	49	1
	Fy(a−b+)	34	22
	Fy(a+b−)	17	9
	F(a−b−)	Muy raro	68
MNS	M+ N−	28	26
	M+ N+	50	44
	M− N+	22	30
	S+ s−	11	3
	S+ s+	44	28
	S− s−	45	69
P	P_1	79	94
	P_2	21	6

Raro: frecuencia < 1%; muy raro: frecuencia < 0,1%.

La proteína que contiene los Ag del sistema Kell interacciona en la membrana del hematíe con otra proteína codificada por el gen *XK* localizado en el cromosoma X y que expresa los Ag Km y Kx. La ausencia del gen *XK* anula la expresión del Km y del Kx y debilita la de los demás Ag del sistema Kell, lo que se conoce como *fenotipo McLeod* y se asocia a veces con la enfermedad granulomatosa crónica. Cuando estos pacientes

son transfundidos pueden formar Ac anti-Km y anti-Kx, lo que hace que sea virtualmente imposible encontrarles sangre compatible.

Los Ac del sistema Kell son de clase IgG y de naturaleza inmune y pueden causar reacciones transfusionales hemolíticas y enfermedad hemolítica del feto y el recién nacido (EHFRN). La EHFRN causada por anti-K se caracteriza por cursar con eritroblastopenia y con menos hemólisis que la debida a anti-D.

Sistema Duffy

En las personas de etnia caucásica y en los asiáticos el sistema Duffy está formado por dos alelos, Fy^a y Fy^b, que dan lugar a tres fenotipos: Fy(a–b+), Fy(a+b+) y Fy(a+b–) (v. tabla 216-5). En las personas de origen africano existe un tercer alelo, el *Fy*, que es mucho más frecuente que el Fy^a o el Fy^b y que impide la expresión de los Ag del sistema Duffy. Las personas homocigotas para el alelo *Fy* presentan el fenotipo Fy(a–b–), el cual es excepcional en los europeos y en los asiáticos, pero se encuentra en el 70%-100% de los africanos.

Los Ag del sistema Duffy se localizan en una glicoproteína que actúa como receptor para los merozoítos de *Plasmodium vivax*. Los hematíes Fy(a–b–) son resistentes a la parasitación por *P. vivax*, por lo que el alelo *Fy* confiere una ventaja selectiva en las áreas donde la malaria por *P. vivax* es endémica.

Los Ac anti-Fy^a y anti-Fy^b son de clase IgG y de naturaleza inmune. Tienen importancia transfusional y pueden causar EHFRN.

Sistema Kidd

Está formado por dos alelos, el Jk^a y el Jk^b, que dan lugar a tres fenotipos: Jk(a–b+), Jk(a+b–) y Jk(a+b+) (v. tabla 216-5). El fenotipo nulo Jk(a–b–) es excepcional en la mayoría de los grupos étnicos pero se encuentra con relativa frecuencia en el sudeste de Asia y en la Polinesia. La glucoproteína que expresa los Ag del sistema Kidd actúa como transportador de urea y los hematíes con fenotipo Jk(a–b–) son particularmente resistentes a la lisis mediada por urea.

Los Ac anti-Jk^a y anti-Jk^b son de clase IgG y de naturaleza inmune. Es frecuente que desaparezcan del plasma poco después de la aloinmunización, por lo que son causa frecuente de reacciones transfusionales hemolíticas retardadas. También pueden causar EHFRN.

Sistema Lewis

Los Ag del sistema Lewis son hidratos de carbono transportados por glucolípidos. No están producidos por los precursores eritroides, sino que se adsorben desde el plasma sobre la membrana del hematíe. Existen dos Ag, el Le^a y el Le^b, que no son el producto de alelos sino de la interacción de dos genes: el *FUT3*, que codifica una fucosiltransferasa y el *FUT1*, que determina el fenotipo secretor (v. Sistema ABO). La tabla 216-6 muestra los fenotipos del sistema Lewis que resultan de la interacción de ambos genes.

Tabla 216-6

Frecuencias fenotípicas en el sistema Lewis

Fenotipo	GENOTIPO*		Segrega Ag ABO y Lewis en la saliva	FRECUENCIA EN DISTINTOS GRUPOS ÉTNICOS (%)		
	Lewis (FUT3)	Secretor (FUT2)		Etnia blanca	Etnia negra	Etnia oriental (chinos)
Le (a+b–)	*Le/Le* o *Le/le*	*se/se*	No	22	20	0
Le (a–b+)	*Le/Le* o *Le/le*	*Se/Se* o *Se/se*	Sí	72	55	62
Le (a+b+)	*Le/Le* o *Le/le*	Se^{w}/Se^{w} o Se^{w}/se	Sí	0	0	27
Le (a–b–)	*le/le*	*Cualquiera*	Sí o no	6	25	11

* *Le* y *Se* son alelos activos; *le* y *se* son alelos amorfos (no codifican ningún producto); Se^{w} es un alelo con actividad débil.

Los Ac del sistema Lewis son naturales, de clase IgM y poco activos a 37 °C, por lo que carecen de significado transfusional y no causan enfermedad hemolítica del recién nacido.

Sistema Ii

Tiene importancia porque la mayoría de los auto-Ac involucrados en la anemia hemolítica por crioaglutininas se dirigen contra los antígenos de este sistema (v. Anemias hemolíticas adquiridas, en cap. 202). Los Ag I e i se expresan en las cadenas de oligosacáridos que soportan los Ag del sistema ABO. Estas cadenas son lineales en el momento del nacimiento, pero se ramifican a los 6-18 meses de vida. Las cadenas lineales expresan el i, que es más potente en los recién nacidos, y las cadenas ramificadas expresan el I, que es más potente en los hematíes de adulto (fig. 216-3).

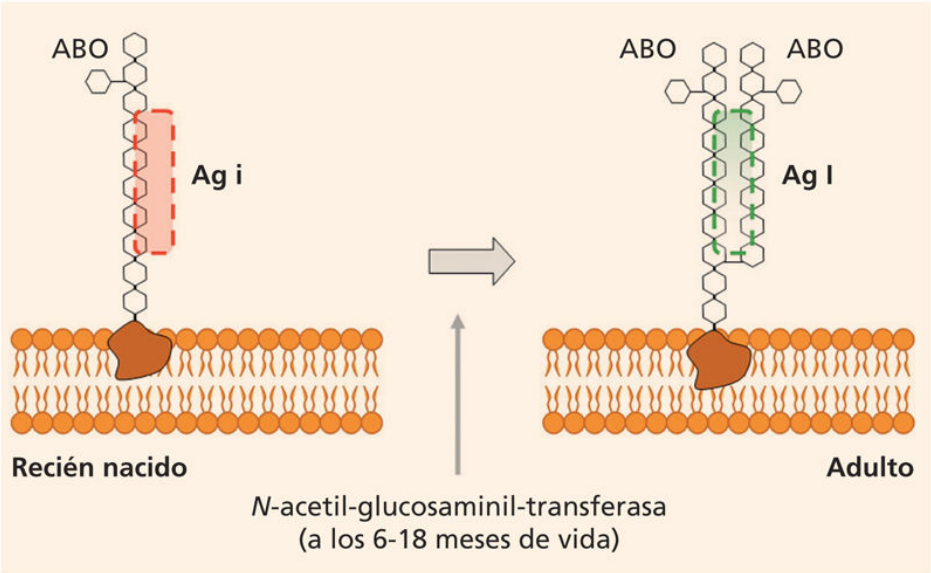


FIGURA 216-3 Representación de los Ag del sistema Ii. El Ag i está expresado en cadenas lineales de polilactosamina que son el soporte estructural de los Ag del sistema ABO. A los 6-18 meses de vida se adquiere la enzima que ramifica las cadenas de polilactosamina, lo que da lugar al Ag I.

Sistema MNS

Los Ag del sistema MNS se expresan en la glicoforina A (MN) y en la glicoforina B (Ss). Ambas son sialoglucoproteínas de la membrana del hematíe. La tabla 216-5 muestra las frecuencias fenotípicas del sistema MNS. Aproximadamente el 1% de las personas de origen africano tienen el fenotipo S − s–. Estas personas carecen del Ag U y pueden formar un alo-Ac de especificidad anti-U tras la inmunización por transfusión o embarazo.

Los Ac anti-M y anti-N ocurren naturalmente y son de clase IgM. Carecen de significado transfusional y no causan enfermedad hemolítica del recién nacido. El anti-S, el anti-s y el anti-U son de naturaleza inmune y de clase IgG. Tienen significado transfusional y pueden provocar EHFRN.

Sistema P y colección globósido

El Ag P_1 del sistema P y los Ag P y Pk de la colección globósido están relacionados entre sí y todos derivan de un precursor común, lactosil-ceramida-dihexósido. La expresión del Ag P_1 varía considerablemente de unas personas a otras. Uno de cada millón de individuos es de grupo p (carece de P) y es resistente a la infección por el parvovirus humano B19.

El Ac anti-P_1 es natural, de clase IgM, y carece, en general, de significado clínico. Anti-PP_1Pk, también conocido como *anti-Tja*, es un Ac natural de clase IgM e IgG que se detecta en los individuos portadores del infrecuente fenotipo p y que puede causar reacción hemolítica postransfusional muy grave y EHFRN, aunque esta última suele ser leve. El auto-Ac responsable de la hemoglobinuria paroxística *a frigore* tiene especificidad anti-P (v. Anemias hemolíticas adquiridas, en cap. 202).

Otros grupos sanguíneos

Existen otros muchos sistemas y colecciones de Ag eritrocitarios, aunque su importancia clínica es menor porque los correspondientes Ac o bien son muy infrecuentes o bien no suelen tener trascendencia transfusional ni causar EHFRN. Existe una categoría de Ag que pertenecen a diferentes sistemas y que se conocen como *Ag de alta frecuencia* porque los posee la gran mayoría de las personas. Su importancia clínica reside en la dificultad para encontrar sangre compatible cuando uno de los raros individuos que carece del Ag está aloinmunizado y necesita una transfusión.

Grupos sanguíneos plaquetarios

Las plaquetas expresan Ag del sistema ABO y HLA de clase I, que comparten con otras células y tejidos, y Ag que son exclusivos de las mismas, por lo que se los *denomina Ag plaquetarios específicos.* Actualmente, para la denominación de estos últimos se emplea la nomenclatura HPA *(Human Platelet Antigens)*, que incluye un total de 6 sistemas bialélicos perfectamente definidos (tabla 216-7) y 11 sistemas más de los que sólo se conoce el alelo de baja frecuencia. La mayor parte de los Ag plaquetarios específicos residen en alguna de las cuatro glucoproteínas (GP) de la membrana de la plaqueta: GP IIb, GP IIIa, GP Ib y GP Ia.

Tabla 216-7

Características de los principales sistemas de Ag plaquetarios específicos

Sistema	Ag	Otra denominación	Frecuencia fenotípica (%)	Glucoproteína plaquetaria
HPA-1	HPA-1a	Pl^{A1}	a/a: 72	GPIIIa
	HPA-1b	Pl^{A2}	a/b: 26 b/b: 2	
HPA-2	HPA-2a	Ko^{b}	a/a: 85	GPIbα
	HPA-2b	Ko^{a}	a/b: 14 b/b: 1	
HPA-3	HPA-3a	Bak^{a}	a/a: 37	GPIIb
	HPA-3b	Bak^{b}	a/b: 48 b/b: 15	
HPA-4	HPA-4a	Pen^{a}	a/a: > 99,9	GPIIIa
	HPA-4b	Pen^{b}	a/b: < 0,1 b/b: < 0,1	
HPA-5	HPA-5a	Br^{a}	a/a: 80	GPIa
	HPA-5b	Br^{b}	a/b: 19 b/b: 1	
HPA-15	HPA-15a	Gov^{a}	a/a: 35	CD 109
	HPA-15b	Gov^{b}	a/b: 42 b/b: 23	

Los Ag plaquetarios específicos están involucrados en la púrpura neonatal aloinmune y en la púrpura postransfusional. La púrpura neonatal aloinmune ocurre cuando la mujer con fenotipo HPA-1b (Pl^{A1} negativo) se sensibiliza frente al HPA-1a. El alo-Ac anti-HPA-1a, que es de clase IgG, atraviesa la barrera placentaria y destruye las plaquetas fetales, lo que puede provocar la muerte del feto o una hemorragia grave en el recién nacido, principalmente de localización intracraneal si el parto se produce por vía vaginal. En el recién nacido la trombocitopenia tiende a mejorar espontáneamente cuando desaparece el Ac transferido por la madre. El tratamiento consiste en la infusión de IgG a dosis altas y transfusión de plaquetas compatibles. En nuestro medio el Ag involucrado con más frecuencia es el HPA-1a (80% de los casos), seguido del HPA-5b (10%). La púrpura postransfusional es una complicación muy infrecuente de la transfusión de sangre. Se manifiesta por trombocitopenia grave que aparece unos días después de la transfusión de sangre, generalmente en mujeres con fenotipo HPA-1b y el antecedente de embarazo.

Los Ag HLA de clase I son los involucrados con más frecuencia en la refractariedad inmune a la transfusión de plaquetas.

Grupos sanguíneos granulocitarios

Al igual que las plaquetas, los neutrófilos expresan Ag que son compartidos con otras células sanguíneas y tejidos, como son los HLA de clase I, y Ag que son específicos de los neutrófilos. Los Ag de los sistemas ABO no están presentes en los neutrófilos. Los Ac dirigidos contra Ag específicos de los neutrófilos están implicados en la neutropenia neonatal aloinmune y en la neutropenia autoinmune. También están involucrados en dos tipos de complicaciones de la transfusión de sangre: la reacción de hipertermia-escalofríos y el edema agudo de pulmón no cardiogénico (v. Efectos adversos de la transfusión, en cap. 217).

Pruebas de laboratorio en inmunohematología

La principal es la prueba de antiglobulina, de la que existen dos variantes: la prueba de antiglobulina directa (PAD), comúnmente conocida como *test de Coombs directo*, y la prueba de antiglobulina indirecta (PAI), conocida también como *test de Coombs indirecto* o como *determinación de Ac irregulares.*

La PAD determina la sensibilización *in vivo* de los hematíes por Ac de clase IgG o por la fracción C3 del complemento. Consiste en incubar una muestra de los hematíes del paciente con un reactivo antiglobulina que contiene anti-IgG y/o anti-C3 (fig. 216-4). Si los hematíes están sensibilizados por IgG o por C3, la adición de la antiglobulina provocará la aglutinación de los mismos, la cual podrá observarse a simple vista. No hay reactivos antiglobulina estandarizados para detectar la sensibilización de los hematíes por Ac de clase IgM o IgA. No obstante, los de clase IgA son muy infrecuentes y los de clase IgM que tiene relevancia clínica se detectan por su capacidad para fijar C3 sobre los hematíes y también se encuentran en el suero o el plasma del paciente.

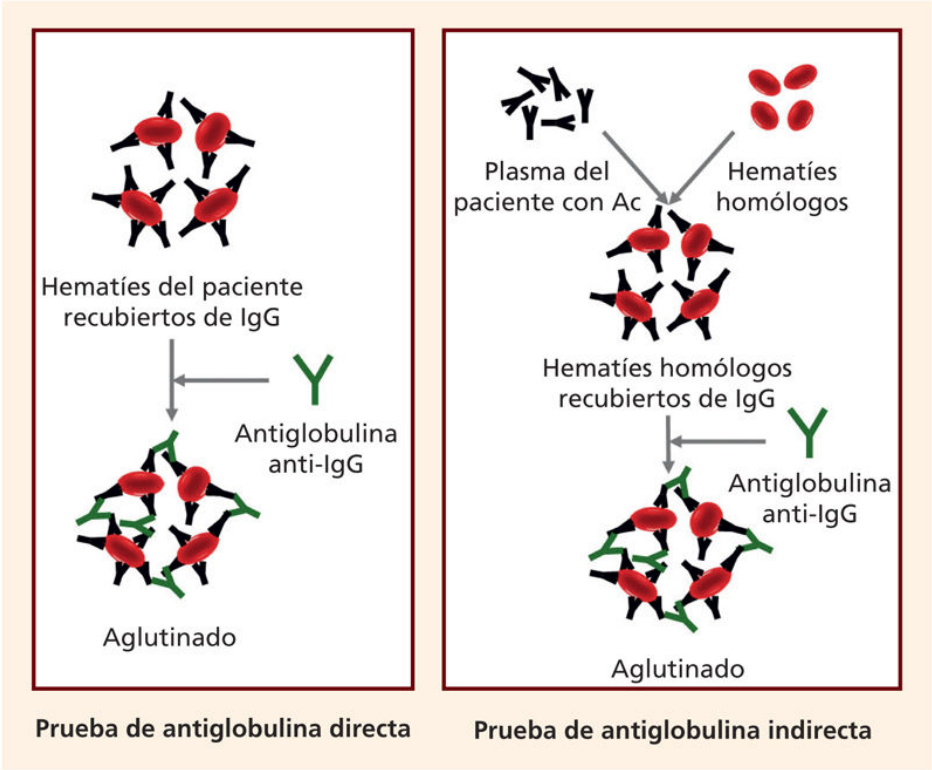


FIGURA 216-4 Diagramas que representan las pruebas de antiglobulina directa (PAD) e indirecta (PAI). En la PAD los hematíes del paciente sensibilizados *in vivo* por un Ac *(Y negra)* se incuban en el laboratorio con anti-IgG *(Y verde),* lo que produce un aglutinado que puede observarse a simple vista. Lo mismo ocurre con los hematíes sensibilizados *in vivo* por la fracción C3 del complemento cuando se incuban con anti-C3. En la PAI el plasma del paciente se incuba con un panel de hematíes homólogos. Si en el plasma existe un Ac *(Y negra)* contra algún Ag presente en los hematíes homólogos, estos quedarán sensibilizados *in vitro* por el Ac, lo que se pondrá de manifiesto al añadir anti-IgG *(Y verde)*.

La PAD detecta tanto auto-Ac unidos a los hematíes del propio paciente como alo-Ac fijados a hematíes transfundidos y es la prueba inmunohematológica indispensable para el diagnóstico de las anemias hemolítica de causa inmune (tabla 216-8). La PAD no distingue entre la IgG que está unida de modo específico a un Ag eritrocitario y la que está depositada de forma inespecífica sobre la membrana del hematíe. La hipergammaglobulinemia o el tratamiento con determinados medicamentos que aumentan la adsorción inespecífica de IgG sobre el hematíe (p. ej., cefalosporinas, carboplatino, ribavirina) pueden dar lugar a un TCD positivo sin que haya un Ac fijado a los hematíes.

Tabla 216-8

Entidades clínicas en las que la prueba de antiglobulina directa da un resultado positivo

Entidad clínica	Ac causante	Hematíes sensibilizados
Anemia hemolítica autoinmune	Auto-Ac	Propios
Enfermedad hemolítica del recién nacido	Alo-Ac transferido desde la madre	Propios
Reacción transfusional hemolítica	Alo-Ac propio	Transfundidos
Transfusión de plasma con incompatibilidad ABO menor	Alo-Ac transferido con la transfusión	Propios
Síndrome del linfocito pasajero	Alo-Ac producido por linfocitos transferidos con el órgano o tejido trasplantados	Propios

La PAI determina la presencia de Ac eritrocitarios en el plasma del paciente. Para ello, el plasma o el suero se incuban con un panel de diferentes hematíes homólogos cuya composición antigénica es conocida. La fijación del Ac sobre los hematíes se pone de manifiesto luego mediante un reactivo antiglobulina (v. fig. 216-4). La especificidad del Ac (p. ej., anti-D, anti-Jk^a, etc.) se determina al contrastar el patrón de aglutinación de los distintos hematíes homólogos del panel con la composición antigénica conocida de los mismos.

Siempre que la PAD sea positiva para IgG debe continuarse el examen inmunohematológico con la investigación de Ac en el eluido de los hematíes. El eluido es el resultado de despegar cualquier Ac que esté unido a la membrana del hematíe, lo que puede conseguirse mediante procedimientos técnicos que conservan la integridad del hematíe o, con mayor frecuencia, mediante el empleo de métodos físicos o químicos que destruyen la membrana. La investigación de Ac en el eluido permite determinar si el resultado positivo de la prueba de antiglobulina directa se debe a la adsorción inespecífica de IgG sobre la membrana del hematíe o a un Ac y si este último es un alo-Ac o un auto-Ac.

Cuando exista la sospecha de reacción transfusional hemolítica aguda o retardada, deberá realizarse un eluido de los hematíes del paciente independientemente de cuál sea el resultado de la PAD. En estos casos, los únicos hematíes sensibilizados con IgG son los transfundidos recubiertos por el alo-Ac y su proporción en el paciente puede ser tan baja que resulten indetectables en la PAD.

Pruebas de compatibilidad transfusional

Son las que se realizan antes de la transfusión para asegurarse de que la sangre transfundida no posea ningún Ag contra el que el paciente tenga Ac clínicamente relevantes preformados en el plasma.

En la transfusión de hematíes es necesario garantizar la compatibilidad ABO mayor, la RhD y frente a Ac irregulares, que son los Ac naturales o inmunes que se dirigen contra Ag de los grupos sanguíneos distintos del ABO. Desde el punto de vista transfusional los únicos Ac irregulares relevantes son los de clase IgG y los IgM capaces de reaccionar a 37 °C.

La prueba de compatibilidad consiste en determinar el grupo ABO y RhD del donante y del receptor y hacer una determinación de Ac irregulares. El grupo ABO y RhD del donante se determina en el momento de la donación de sangre y viene impreso en la etiqueta de la bolsa de sangre. La determinación de Ac irregulares puede ser de dos tipos: 1) prueba cruzada completa, en la que el plasma del paciente se enfrenta a una muestra de los hematíes de la bolsa que se le va a transfundir, o 2) escrutinio de Ac irregulares, en el que el plasma se enfrenta a un panel de hematíes reactivos en los que están representados todos los Ag que tienen relevancia transfusional. Tanto la prueba cruzada como el escrutinio de Ac irregulares han de incluir una PAI que permita detectar Ac de clase IgG. Además, es obligatorio recomprobar el grupo ABO del paciente en la cabecera, en una muestra extraída inmediatamente antes de la transfusión.

Se necesitan unos 30-60 min para completar las pruebas de compatibilidad transfusional. Cuando la transfusión sea tan urgente que no pueda demorarse habrá que transfundir sangre isogrupo ABO y RhD o compatible sin esperar al resultado de la determinación de Ac irregulares. En los casos de urgencia desesperada en los que no haya tiempo para determinar el grupo ABO y RhD del paciente, se seleccionarán bolsas de sangre de grupo O RhD− y se transfundirán sin más comprobación. Cuando se omite la determinación de Ac irregulares se incurre en el riesgo de que la transfusión sea incompatible si el paciente estuviera aloinmunizado, por lo que tal omisión sólo está justificada en los casos de urgencia extrema.

En la transfusión de plasma y en la de plaquetas es suficiente con garantizar la compatibilidad ABO menor pues la única incompatibilidad relevante es la causada por el anti-A y/o el anti-B presentes en el producto transfundido. En el caso de las plaquetas es preferible respetar también la compatibilidad ABO mayor para aumentar el rendimiento de la transfusión. Asimismo, habrá que tener en cuenta la compatibilidad RhD si la bolsa de plaquetas estuviera contaminada con hematíes.

El aseguramiento de la compatibilidad transfusional excede al ámbito de las pruebas de laboratorio pues incluye: 1) la identificación correcta del paciente tanto en el formulario de solicitud de transfusión como en la muestra de sangre que se empleará para la determinación del grupo sanguíneo y de los Ac irregulares; 2) la identificación de la bolsa de sangre seleccionada para ese paciente, y 3) la identificación inequívoca del paciente en el momento de la transfusión. En la actualidad, la gran mayoría de los casos de transfusión incompatible se deben a equivocaciones en la identificación del paciente o de las muestras de sangre del mismo. La figura 216-5 ilustra los errores que se producen con más frecuencia durante el circuito de la transfusión de sangre.

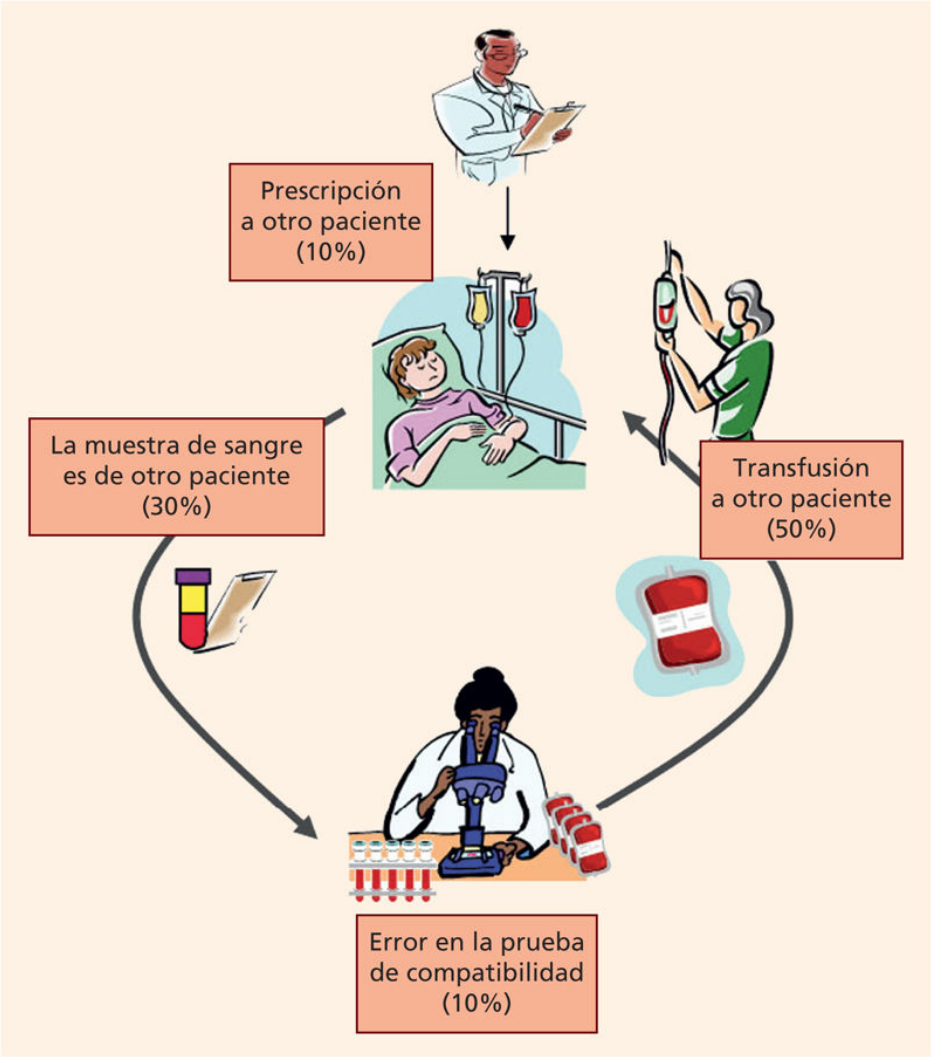


FIGURA 216-5 Representación esquemática del proceso de la transfusión de sangre y de los errores más frecuentes. El porcentaje expresa la frecuencia aproximada de cada error en los casos de reacción transfusional hemolítica por incompatibilidad ABO. La mayoría de las equivocaciones ocurren en el entorno de la cabecera del paciente.

Bibliografía especial

Daniels G, Bromilow I. *Essential guide to blood groups*. 3rd ed. Oxford: John Wile & Sons Ltd; 2014.

217

Hemoterapia

A. Pereira Saavedra

Introducción

La hemoterapia es una especialidad médica compleja en la que los aspectos clínicos y de laboratorio relacionados con la transfusión se conjugan con cometidos de tipo organizativo, imprescindibles para lograr el máximo aprovechamiento de un recurso escaso como es la sangre. La mayoría de las donaciones de sangre se fraccionan en sus componentes: concentrado de hematíes, concentrado de plaquetas y plasma. El plasma puede fraccionarse a su vez para obtener crioprecipitado, albúmina, gammaglobulinas y factores de la coagulación. El fraccionamiento de la sangre permite administrar a cada paciente sólo el componente que necesita y en la concentración adecuada y aplicar a cada componente las condiciones óptimas de conservación, que difieren para cada uno de ellos.

Transfusión de hematíes

Su objetivo principal es mejorar transitoriamente la capacidad de transporte de oxígeno de la sangre, a fin de prevenir o corregir las manifestaciones de hipoxia tisular. La indicación ha de fundamentarse en criterios clínicos y analíticos, y no sólo en estos últimos, ya que la tolerancia a la anemia depende de múltiples factores, como la rapidez de instauración, la edad o la coexistencia de otras enfermedades. En general, en la anemia crónica la transfusión sólo está indicada cuando no exista un tratamiento farmacológico, y su finalidad ha de ser la corrección del síndrome anémico y no el mantenimiento de las cifras preestablecidas de Hb. En la anemia aguda la transfusión rara vez está indicada cuando la hemorragia estimada sea inferior al 20% de la volemia. En la tabla 217-1 se recogen los componentes sanguíneos disponibles para la transfusión de hematíes. De todos ellos, el concentrado de hematíes es el de elección para la mayoría de las transfusiones. Salvo en situaciones de urgencia vital, en las que se transfundirá sangre de grupo O RhD negativo, la transfusión de hematíes ha de precederse de las pruebas de laboratorio que aseguren la compatibilidad inmunológica con el receptor (v. cap. 216, Grupos sanguíneos e inmunohematología).

Tabla 217-1

Productos disponibles para la transfusión de hematíes

Componente	Características	Indicaciones
Sangre total	Volumen: 500 mL Deficitaria en factores V y VIII	Las de la transfusión de hematíes. De elección en la anemia posthemorrágica aguda
Concentrado de hematíes	Volumen: 200-300 mL	Las de la transfusión de hematíes. Especialmente en la anemia crónica
Hematíes pobres en leucocitos	Leucocitos < 1×10^6	Prevención de reacciones febriles no hemolíticas
		Prevención de la transmisión de CMV en pacientes inmunodeprimidos y de la aloinmunización HLA
Hematíes lavados	Concentrado de hematíes al que se ha eliminado el plasma	Alergia a proteínas plasmáticas
Hematíes congelados	Conservados hasta 10 años a −80 °C o −160 °C	Conservación de grupos sanguíneos raros

Transfusión de plaquetas

Puede tener una finalidad terapéutica o profiláctica. Con fines terapéuticos está indicada en la hemorragia debida a trombocitopenia o trombocitopatía. Esta última raramente será congénita (p. ej., las enfermedades de Bernard-Soulier o de Glanzmann) y con mucha más frecuencia será adquirida, sobre todo por la ingesta de antiagregantes (p. ej., AAS, clopidogrel, etc.). Al indicar la transfusión debe tenerse en cuenta que, en ausencia de factores coadyuvantes, como sepsis, CID o trastornos del funcionalismo plaquetario, la hemorragia espontánea es rara mientras la cifra de plaquetas sea superior a 20×10^9/L y excepcional con recuentos superiores a 50×10^9/L. En este último caso, o ante hemorragias de localización aislada o de flujo superior a 5 mL/kg y hora, debe sospecharse la existencia de lesiones anatómicas o una hemostasia quirúrgica insuficiente como causas principales. Con intención profiláctica, el objetivo de la transfusión de plaquetas consiste en producir un incremento transitorio en la cifra de plaquetas que prevenga la hemorragia espontánea o la favorecida por una manipulación quirúrgica. Con esta finalidad está indicada en pacientes con procesos oncohematológicos que reciben tratamientos potencialmente curativos y en pacientes con trombocitopenia de causa central o trombocitopatía a los que se deba efectuar intervenciones quirúrgicas o manipulaciones instrumentales. En ausencia de otros trastornos de la hemostasia (p. ej., CID, déficit de factores de la coagulación) o de trombocitopatía (p. ej., administración reciente de AAS), la mayoría de estas intervenciones pueden realizarse con seguridad si el recuento de plaquetas es superior a 50×10^9/L. No obstante, en la cirugía oftalmológica o del SNC es prudente alcanzar un recuento superior a 80×10^9/L antes de iniciar la intervención. La transfusión de plaquetas con intención profiláctica carece de sentido en los pacientes con trombocitopenia de causa periférica (p. ej., autoinmunes, hiperesplenismo).

Evaluación de la eficacia de la transfusión de plaquetas

En la transfusión realizada con intención profiláctica es imperativo comprobar que se ha alcanzado el objetivo deseado (incremento del recuento de plaquetas o mejora de la función plaquetaria) y que este persiste durante el tiempo necesario. El recuento de plaquetas debe comprobarse a los 10-60 min de finalizada la transfusión y, de nuevo, a las 16-24 h. En pacientes a los que se ha efectuado cirugía oftalmológica o del SNC es conveniente además comprobar el recuento de plaquetas a diario durante el período postoperatorio inmediato. El fracaso de la transfusión para elevar el recuento de plaquetas al nivel deseado o para mantenerlo se conoce como *refractariedad* y suele deberse a causas de consumo periférico. Así, la aloinmunización frente a Ag plaquetarios, principalmente del sistema HLA, o el hiperesplenismo suelen disminuir el rendimiento inmediato de la transfusión, mientras que en la CID, la fiebre elevada o la sepsis, el rendimiento inmediato es bueno, pero está acortada la supervivencia de las plaquetas transfundidas. En pacientes con trombocitopatía de causa congénita o adquirida debe comprobarse que la transfusión ha mejorado las pruebas de función plaquetaria hasta límites de eficacia hemostática. En la transfusión de plaquetas realizada con intención terapéutica, el mejor parámetro de evaluación es el cese de la hemorragia. Su persistencia, a pesar de haberse alcanzado un buen recuento de plaquetas, sugiere la existencia de lesiones anatómicas o déficit de hemostasia quirúrgica como causa principal de la hemorragia. Asimismo, deberá revisarse la medicación que recibe el paciente a la búsqueda de fármacos que interfieran en el funcionalismo plaquetario y comprobar el estado de los restantes parámetros de la coagulación.

Concentrado de plaquetas

Consisten en la mezcla *(pool)* de las plaquetas de 4-5 donaciones de sangre total y contienen un mínimo de 3×10^{11} plaquetas en unos 250 mL de plasma o medio conservante. Esta es la dosis adecuada para un adulto de complexión normal, pero debe aumentarse en los pacientes que pesen más de 80 kg o cuando exista un consumo periférico de plaquetas, como ocurre en la sepsis, la CID o el hiperesplenismo. Los concentrados de plaquetas se conservan habitualmente a 22 °C en agitación continua durante un período

máximo de 5 días, que puede extenderse a 7 días si se garantiza la ausencia de contaminación bacteriana.

La dosis de plaquetas necesaria para una transfusión puede obtenerse también de un solo donante mediante procedimientos de extracción (aféresis) mecanizada. Las plaquetas de donante único están especialmente indicadas en los pacientes aloinmunizados frente a antígenos plaquetarios, en los que el número de donantes compatibles puede ser muy reducido.

Transfusión de plasma o componentes del plasma

Plasma fresco congelado

Es el que se congela inmediatamente después de la extracción y se almacena a temperaturas por debajo de –30 °C durante un máximo de 36 meses. Contiene todos los factores de la coagulación, por lo que su indicación principal es la reposición de dichos factores en pacientes con deficiencias congénitas o adquiridas. El plasma fresco congelado (PFC) ha de dosificarse en mililitros y no en número de unidades, ya que el volumen de estas puede variar entre 220 mL y más de 300 mL. En las coagulopatías adquiridas no existe una relación reproducible entre la tendencia hemorrágica o el resultado de las pruebas de coagulación, por una parte, y el volumen de PFC necesario para su corrección, por otra. La dosificación ha de fundamentarse en la comprobación del efecto hemostático de dosis empíricas de PFC (p. ej., 15 mL/kg) y la administración de nuevas dosis si fuera necesario. El PFC no debe administrarse como expansor plasmático o como fuente de albúmina o de Ig, ya que para estos cometidos existen productos más específicos y de menor riesgo que el plasma. En la mayoría de los países europeos es obligatorio que el plasma destinado a transfusión se haya sometido a cuarentena o a algún procedimiento físico-químico de atenuación de virus con el fin de reducir el riesgo de transmisión de enfermedades infecciosas.

Crioprecipitado

Es la fracción que permanece insoluble al descongelar el plasma a baja temperatura. Contiene principalmente fibrinógeno, factor VIII, factor von Willebrand, fibronectina, factor XIII (estabilizante de la fibrina) y micropartículas plaquetarias. Está indicado cuando se requiere un aporte específico de fibrinógeno, sobre todo en el paciente con hemorragia aguda. También puede emplearse en la hemofilia A leve y en la enfermedad de von Willebrand, aunque para este cometido existen concentrados

manufacturados de factor VIII y factor von Willebrand. Cada unidad contiene unos 150 mg de fibrinógeno y 80 U de factor VIII, en un volumen de 15 mL. Cada vez está más extendido el uso de concentrados manufacturados de fibrinógeno que pueden emplearse en lugar del crioprecipitado.

Alternativas a la transfusión de sangre homóloga

En los últimos años ha ganado popularidad el concepto de *patient blood management* (PBM), entendido como el conjunto de intervenciones destinadas a preservar la sangre del paciente y reducir así la necesidad de transfusión homóloga (la de un individuo a otro). El PBM se fundamenta en tres pilares: el tratamiento de la anemia, la disminución de la pérdida de sangre de causa yatrogénica y el aumento de la tolerancia a la anemia. El PBM está orientado principalmente al paciente al que se le va a realizar una intervención quirúrgica potencialmente sangrante.

Tratamiento de la anemia

La anemia preoperatoria es el principal factor predictivo de la necesidad de transfusión perioperatoria y se asocia con un aumento de la morbimortalidad posquirúrgica. La anemia debe detectarse con antelación suficiente para diagnosticar su causa y corregirla con tratamientos nutricionales y farmacológicos que estimulen la eritropoyesis (p. ej., hierro, ácido fólico, eritropoyetina).

Reducción de la hemorragia

Se basa en el empleo de una técnica quirúrgica que minimice la pérdida sanguínea y en el uso de fármacos antifibrinolíticos (p. ej., ácido tranexámico) que evitan la disolución del coágulo. En algunos casos también será de utilidad la administración de DDAVP para aumentar los niveles de factor vW. Cuando se prevea un sangrado abundante, podrá recurrirse a la reinfusión de la sangre autóloga recuperada del campo operatorio y que es lavada, filtrada y concentrada en el mismo quirófano mediante procesadores automatizados.

Tolerancia a la anemia

Numerosos estudios han demostrado que los pacientes hemodinámicamente estables y sin comorbilidades importantes pueden tolerar cifras de Hb más baja de las que se creía hace unos años. No obstante, la tolerancia puede variar de una persona a otra y se debe ser prudente sobre todo en el paciente anciano y en el que presente factores de riesgo cardiovascular.

Autotransfusión

La autotransfusión de donación peroperatoria consiste en la extracción de 1-3 U de sangre en las 4-6 semanas previas a la intervención y su conservación en fase líquida hasta la reinfusión, acompañada de la administración de suplementos de hierro. No es aplicable a los pacientes con contraindicaciones para la donación de sangre, como cardiopatía, hipertensión o anemia. Este tipo de autotransfusión se empleó mucho en los años que siguieron a la epidemia de sida, pero luego su uso decayó al disminuir el riesgo de transmisión de enfermedades infecciosas.

Recambio plasmático masivo

Consiste en la sustitución del plasma del paciente por soluciones de albúmina o plasma de donantes. Se realiza mediante procedimientos automatizados de aféresis que permiten recambiar hasta el 70% del plasma del paciente en una sesión de 2-3 h. Su indicación principal la constituyen las enfermedades mediadas por compuestos plasmáticos anómalos, como auto-Ac, inmunocomplejos o tóxicos y el síndrome de hiperviscosidad por macroglobulinemia. La reposición del plasma extraído se realiza con soluciones de albúmina, y sólo se recurre al PFC en la púrpura trombótica trombocitopénica (como aporte de la enzima ADAMTS13) o cuando el recambio ha producido una expoliación excesiva de factores de la coagulación.

Citaféresis terapéutica

Consiste en la extracción de células sanguíneas anómalas. Al igual que el recambio plasmático, se realiza mediante procedimientos automatizados de aféresis. La leucaféresis (extracción de leucocitos) está indicada en las leucemias con hiperleucocitosis que se acompañen de síntomas de leucostasis o de priapismo, o para prevenir el síndrome de lisis tumoral aguda que puede seguir a la administración de citostáticos. La trombocitaféresis (extracción de plaquetas) está indicada en la trombocitemia esencial con complicaciones hemorrágicas o trombóticas agudas. En cuanto a la eritrocitaféresis (exanguinotransfusión parcial), sus indicaciones comprenden el paludismo grave y las crisis vasooclusivas o la preparación prequirúrgica de pacientes con anemia de células falciformes. La eritrocitaféresis sin transfusión (extracción selectiva de hematíes) se emplea en el tratamiento de la hemocromatosis, de la policitemia vera y de las poliglobulias sintomáticas. En la actualidad, la principal indicación de la citaféresis es la obtención de progenitores hematopoyéticos circulantes para su trasplante.

Las enfermedades en las que están indicados el recambio plasmático masivo o las diversas formas de citaféresis terapéutica se actualizan cada pocos años (v. Bibliografía especial).

Efectos adversos de la transfusión

Toda transfusión entraña el riesgo de provocar efectos adversos en el receptor, los cuales pueden llegar a ser graves e incluso mortales. En su mayoría se manifiestan durante la transfusión o poco tiempo después y se conocen con la denominación genérica de *reacciones transfusionales.* Otros, como la hemosiderosis postransfusional, pueden tardar años en declararse.

Actuación común a todas las reacciones transfusionales

Cualquier síntoma o signo que aparezca durante la transfusión o poco después de esta debe atribuirse a una reacción transfusional hasta que se demuestre lo contrario. Ante la sospecha de reacción transfusional deberá detenerse la transfusión de inmediato, mantener el acceso venoso (p. ej., perfusión de suero salino), comprobar que la unidad de sangre es la destinada al paciente y, si no fuera así, detener cualquier otra transfusión que fuera a realizarse en la misma unidad asistencial. Deberá comunicarse al Servicio de Transfusiones para que realice el diagnóstico etiológico y deberán aplicarse las medidas terapéuticas que requiera el caso. En España son obligatorios la comunicación y el registro de todas las reacciones transfusionales.

Reacción hemolítica inmediata

Es la complicación más temible de la transfusión sanguínea. Consiste en la destrucción de los hematíes transfundidos por Ac del receptor y se acompaña de la activación de los mediadores de la inflamación y la coagulación. Las reacciones graves se deben casi siempre a una incompatibilidad en el sistema ABO y cursan con hemólisis intravascular, *shock*, CID e insuficiencia renal aguda. Clínicamente se manifiestan por la aparición brusca de fiebre, escalofríos y dolor lumbar y abdominal. En los enfermos anestesiados faltan los síntomas tempranos y el primer signo de

incompatibilidad puede ser ya la hipotensión o la hemorragia difusa en el campo operatorio debida a la CID.

La incompatibilidad en el sistema ABO se debe casi siempre a errores en la identificación de las muestras extraídas para las pruebas de compatibilidad o del paciente en el momento de la transfusión. El riesgo de cometer tales errores es particularmente elevado en las áreas quirúrgicas y en los servicios de urgencias, donde es frecuente la transfusión simultánea a varios pacientes en situación crítica. La medida aislada más eficaz para prevenir la incompatibilidad ABO es la realización de una última comprobación del grupo sanguíneo del paciente y de la unidad de sangre en la cabecera del enfermo, justo antes de iniciar la transfusión. El tratamiento se dirige a la corrección del *shock* y a la prevención de la insuficiencia renal. Es imprescindible mantener una buena hidratación y un flujo urinario superior a 100 mL/h, lo que se consigue habitualmente con infusión de líquidos y furosemida.

La incompatibilidad por Ac diferentes a los del sistema ABO provoca una hemólisis de predominio extravascular, sin hemoglobinemia ni hemoglobinuria. No suele haber insuficiencia renal ni CID, pero pueden existir trastornos vasomotores graves de origen anafiláctico.

Reacción hemolítica retardada

En los individuos aloinmunizados, la concentración del Ac puede descender con el tiempo hasta hacerse indetectable en las pruebas de compatibilidad. Una nueva transfusión de hematíes que posean el Ag correspondiente desencadenará una respuesta anamnésica, con aumento rápido del título del anticuerpo y lisis de los hematíes incompatibles. Los casos típicos se caracterizan por una caída inexplicable de la concentración de Hb a los 4-10 días de la transfusión, acompañada de ictericia y fiebre, pero es frecuente que la hemólisis sea tan lenta que pase inadvertida o sólo se sospeche al comprobar el escaso rendimiento de la transfusión. La prueba de Coombs directa puede ser positiva y debe buscarse el Ac responsable de la incompatibilidad en el suero y el eluido de los hematíes.

Reacción febril no hemolítica

Es el tipo de reacción transfusional más frecuente. Está producida por Ac dirigidos contra Ag leucocitarios del donante, en individuos previamente sensibilizados por transfusión o embarazo. Cursa con fiebre, con escalofríos o sin ellos (elevación de la temperatura superior a 1 °C sobre la pretransfusional). Las reacciones febriles no hemolíticas carecen de morbimortalidad intrínseca, suelen autolimitarse en unas horas y responden con facilidad a los antipiréticos. La meperidina (50 mg por vía subcutánea) resulta muy útil para controlar los escalofríos intensos. Se previenen mediante la transfusión de componentes pobres en leucocitos. Las que acompañan a la transfusión de plaquetas pueden deberse a IL liberadas por los leucocitos durante la conservación y se previenen con la transfusión de plaquetas de reciente extracción o de las que se ha eliminado la mayor parte del plasma antes de la transfusión.

Edema agudo de pulmón cardiogénico

La aparición de edema pulmonar durante una transfusión se debe, por lo general, a insuficiencia cardíaca, desencadenada por la sobrecarga circulatoria que implica la transfusión. Suele conocerse por el acrónimo inglés TACO *(transfusion-associated circulatory overload).* Esta complicación es cada vez más frecuente debido a la edad avanzada de muchos pacientes transfundidos y a la presencia de comorbilidades, sobre todo insuficiencia cardíaca o renal. La mejor profilaxis consiste en disminuir el flujo de la transfusión y, si fuera necesario, repartir la unidad de hematíes en alícuotas o premedicar al paciente con diuréticos.

Edema agudo de pulmón no cardiogénico

Suele conocerse por su acrónimo inglés TRALI *(transfusion-related acute lung injury).* Los síntomas de insuficiencia respiratoria suelen manifestarse pronto, cuando el volumen transfundido es aún demasiado pequeño para producir hipervolemia, y pueden acompañarse de fiebre o escalofríos. No obstante, el TRALI puede demorarse hasta después de haber finalizado la transfusión. Es más frecuente tras la transfusión de plasma.

En el TRALI, la auscultación torácica y la radiografía de tórax son típicas de edema pulmonar, pero faltan otros signos de insuficiencia cardíaca. Este

tipo de reacción está producida por Ac antigranulocitarios en el plasma de la unidad transfundida, los cuales inducen la agregación de los leucocitos del paciente en el lecho vascular pulmonar y el aumento de la permeabilidad capilar pulmonar. El tratamiento consiste en la administración de glucocorticoides y en las medidas de apoyo respiratorio que el caso requiera. La incidencia de TRALI ha disminuido tras dejar de emplear en transfusión el plasma procedente de donantes mujeres que pudieran haberse sensibilizado frente a Ag leucocitarios por embarazos previos.

Reacción anafiláctica

Es poco frecuente. La mayoría de los casos ocurren en pacientes con déficit de IgA que han desarrollado Ac anti-IgA después de una inmunización previa por transfusión o embarazo. Se manifiesta por la aparición súbita, al inicio de la transfusión, de broncoespasmo, edema de glotis o *shock*. El tratamiento debe ser rápido y enérgico, con administración de líquidos por vía i.v., adrenalina (0,5 mL por vía s.c. o i.v.) y glucocorticoides. Los pacientes que hayan presentado reacciones anafilácticas deberán transfundirse siempre con hematíes o plaquetas lavados. Para la transfusión de componentes plasmáticos, como el PFC, se seleccionarán donantes deficitarios de IgA.

Urticaria

Es muy frecuente y se caracteriza por la aparición de habones pruriginosos, que no se acompañan de fiebre ni de manifestaciones de anafilaxia. La urticaria aislada no entraña riesgo alguno para el paciente y no constituye la manifestación inicial de una reacción hemolítica o anafiláctica. La mayoría de los casos responden a la administración de antihistamínicos y permiten continuar la transfusión cuando han remitido los síntomas.

La urticaria se atribuye a una alergia del paciente a productos presentes en el plasma del donante o a la histamina liberada durante la conservación de la sangre. En los pacientes que la presentan con frecuencia suele ser útil la premedicación con antihistamínicos, por lo que sólo en raras ocasiones es necesario recurrir a hematíes lavados.

Contaminación bacteriana

Es una complicación excepcional. Suele deberse a bacterias que accedieron a la bolsa en el momento de la donación de sangre a partir de una bacteriemia en el donante o como consecuencia de una asepsia poco rigurosa en la punción venosa. Produce un *shock* endotóxico inmediato y habitualmente mortal, mediado por la endotoxina que ha liberado el germen durante la conservación de la sangre. Clínicamente se caracteriza por fiebre, hipotensión, hemoglobinuria, CID e insuficiencia renal. El tratamiento es similar al del *shock* endotóxico de cualquier otro origen. La transfusión debe suspenderse de inmediato y es necesario realizar cultivos de sangre del paciente y de la unidad causante de la reacción. Dentro de su rareza, la contaminación bacteriana es más frecuente en la transfusión de plaquetas, ya que se conservan a temperatura ambiente.

Muchos bancos de sangre consideran actualmente la pertinencia de realizar un escrutinio sistemático de crecimiento bacteriano en las unidades de plaquetas o de aplicar métodos de inactivación de gérmenes, con la finalidad de evitar esta complicación.

Efecto inmunodepresor

La transfusión produce numerosos efectos inmunológicos en el receptor. Entre ellos figuran un aumento de los linfocitos T supresores, la inducción de Ac antiidiotipo y la disminución de la actividad NK, del funcionalismo de los macrófagos y de la reactividad linfoide en cultivos mixtos. Este efecto inmunodepresor se ha involucrado en la mayor incidencia de infecciones y de recidivas de neoplasias que presentan los individuos transfundidos en relación con los no transfundidos.

Enfermedad del injerto contra el receptor

En los pacientes inmunodeprimidos (trasplantados, recién nacidos prematuros, entre otros), los linfocitos del donante pueden soslayar la vigilancia inmunológica del receptor de la transfusión y agredir a los tejidos de este, principalmente la piel, el hígado, el tubo digestivo y la médula ósea, y dar lugar a la denominada *enfermedad del injerto contra el receptor*

(EICR), complicación muy grave y, con frecuencia, mortal. En los individuos inmunocompetentes, la EICR es excepcional, pero pueden producirse cuando el donante sea homocigoto para uno de los haplotipos del sistema HLA del receptor, lo que ocurre sobre todo cuando ambos presentan lazos familiares o el donante ha sido seleccionado por su compatibilidad con el receptor en el HLA (p. ej., donante de plaquetas para paciente refractario aloinmunizado). La EICR se previene mediante la irradiación (2.000 cGy) de todos los componentes celulares antes de la transfusión.

Transmisión de enfermedades infecciosas

La transfusión de componentes sanguíneos entraña el riesgo de transmisión de enfermedades infecciosas del donante al receptor, debido a que los hematíes no pueden esterilizarse de momento sin detrimento de su integridad. Las plaquetas y el plasma pueden someterse a procesos fisicoquímicos de reducción de gérmenes, pero la garantía de esterilidad no es absoluta.

Entre las enfermedades transmisibles por transfusión, el paludismo, las tripanosomiasis o las enfermedades producidas por el HTLV-I/II son excepcionales en España, aunque la emigración desde zonas endémicas y el turismo contribuirán a aumentar su incidencia. La sífilis tampoco representa un riesgo real en la actualidad, debido a que las transfusiones de sangre fresca son excepcionales. El menor uso de sangre fresca y la reducción del contenido de leucocitos en los concentrados de hematíes y de plaquetas han contribuido también a disminuir la incidencia de transmisión de CMV, aunque este agente es todavía una causa de complicaciones graves en pacientes inmunodeprimidos (p. ej., receptores de TPH, recién nacidos prematuros).

El riesgo de hepatitis B o C o de sida postransfusional prácticamente ha desaparecido de los países industrializados debido al refinamiento de los criterios de exclusión de donantes de sangre y al perfeccionamiento de las pruebas analíticas para la detección de portadores asintomáticos. En la actualidad se estima que el riesgo de transmisión transfusional del sida o de la hepatitis C en España está por debajo de 1:1.000.000 unidades de sangre, y el de las hepatitis B en 1:400.000. Este riesgo residual viene representado

por los donantes que niegan antecedentes de riesgo y en los que la infección es reciente, de modo que aún no se detecta en los análisis que realiza el banco de sangre *(período ventana).* No obstante, conviene vacunar de hepatitis B a todos los pacientes candidatos a un soporte transfusional crónico, como los que sufren hemofilia o talasemia.

Siempre existe el riesgo potencial de que alguna enfermedad infecciosa emergente pueda transmitirse por transfusión. En los últimos años se han registrado casos de transmisión transfusional de la fiebre del Nilo occidental, la enfermedad de Chicungunya, el dengue o la enfermedad de Chagas en zonas geográficas donde tales enfermedades no existían antes.

Morbimortalidad atribuible a la transfusión

En los últimos años se ha puesto mucho énfasis en la mayor morbimortalidad de los pacientes transfundidos con concentrado de hematíes en comparación con los no transfundidos, sobre todo en enfermos graves ingresados en UCI y en los sometidos a cirugía cardíaca. Como los enfermos que requieren transfusión suelen estar más graves ya antes de la misma, resulta difícil establecer el papel causal de la transfusión en esa mayor morbimortalidad, pues podría actuar sólo como variable de confusión. Recientemente, también se ha dado importancia al eventual incremento de efectos adversos en los pacientes que reciben concentrado de hematíes próximos a la fecha de caducidad en comparación con los pacientes transfundidos con unidades de hematíes más jóvenes, y que se atribuyen a alteraciones que sufren los hematíes durante la conservación *ex vivo* (lesión por conservación) y que afecta a su función biológica una vez transfundidos.

Transfusión masiva

Se denomina *masiva* a la transfusión de un volumen similar a la volemia del receptor en un período inferior a 24 h. Cuando la reposición se produce con concentrado de hematíes y soluciones coloides o cristaloides, se produce una disminución dilucional de la concentración de plaquetas y factores de la coagulación, principalmente fibrinógeno, que, agravada por la CID que acompaña en ocasiones a la enfermedad que requirió la transfusión, puede originar una hemorragia difusa por las heridas quirúrgicas y las zonas de punción venosa. Para evitar esta coagulopatía se recomienda iniciar pronto la reposición de plasma y plaquetas y guiar luego la transfusión de estos componentes sanguíneos según la situación clínica y el resultado de las pruebas de laboratorio de coagulación.

El citrato usado como anticoagulante en las unidades de sangre se metaboliza con rapidez en el hígado, por lo que raras veces produce trastornos perceptibles en la práctica cotidiana. En cambio, en la transfusión masiva, sobre todo cuando el metabolismo hepático está deprimido por el *shock*, por la hipotermia o por una afección previa del hígado, puede producirse intoxicación por citrato, con disminución del calcio iónico, trastornos del ritmo cardíaco e hiperirritabilidad neuromuscular. El tratamiento consiste en la monitorización frecuente del calcio iónico y la administración de calcio si este disminuye o aparecen signos de hipocalcemia en el ECG. El calcio no debe administrarse por la misma vía que los componentes sanguíneos, ya que favorece la aparición de coágulos, al anular el efecto anticoagulante del citrato.

Otros efectos adversos de la transfusión masiva incluyen la hipotermia si la sangre no se transfunde a través de calentadores, la insuficiencia respiratoria, atribuida a los microagregados presentes en la sangre conservada que no haya sido filtrada, y los trastornos electrolíticos y del equilibrio acidobásico. Además, los hematíes conservados carecen de 2,3-DPG, por lo que poseen mayor afinidad por el oxígeno que la sangre fresca, lo que puede ocasionar hipoxia tisular. En la transfusión de pequeños volúmenes de sangre, este hecho carece de trascendencia, pues los valores de 2,3-DPG se recuperan pocas horas después de la transfusión. Sin

embargo, en la transfusión masiva es conveniente alternar unidades de sangre conservada con otras de reciente extracción.

Bibliografía especial

Cortés A, León G, Muñoz M, Jaramillo S. *Aplicaciones y práctica de la medicina transfusional*. Cali (Colombia): Armando Cortés Buelvas; 2012.

Ripollés-Melchor J, Jericó-Alba J, Quintana-Díaz M, García-Erce JA. Del ahorro de sangre al patient blood management. *Med Clin (Barc)*. 2018: doi: 10.1016/j.medcli.2018.02.027.

Schwartz J, Pabmanabhan A, Aquí N, Connelly-Smith L, Delaney M, Dunbar NM, et al. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice–Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Seventh Special Issue. *J Clin Apher*. 2016;31(3):149–338.

Sociedad. *Española de Transfusión Sanguínea y Terapia Celular. Guía sobre la Transfusión de componentes sanguíneos y derivados plasmáticos*. 5.ª ed. Barcelona: SETS; 2015.

218

Trasplante de progenitores hematopoyéticos

Á. Urbano Ispizua

J.H. Milone

J. Delgado González

Principios generales

Á. Urbano Ispizua

Introducción

El trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) es un tratamiento eficaz para enfermedades hematológicas graves, tanto congénitas como adquiridas. El objetivo del TPH es doble: por una parte, regenerar una hematopoyesis que ha sido eliminada por la administración al paciente de fármacos citotóxicos o radiaciones ionizantes y, por otra, implantar en el paciente el sistema inmunológico del donante, el cual tendrá capacidad de reconocer y de atacar las células malignas del paciente. La fuente clásica de los progenitores hematopoyéticos (PH) para el trasplante es la médula ósea, pero no es la única: también se emplean para este fin la sangre periférica o la sangre de cordón umbilical. De ahí que el término genérico «trasplante de progenitores hematopoyéticos» (TPH) sea preferible al de trasplante de médula ósea. De hecho, el 90% de los TPH se efectúa ahora con los PH de la sangre periférica. Las dos razones fundamentales para este cambio son, por una parte, que de la sangre periférica se obtiene un gran número de estos progenitores de una forma mejor tolerada por el donante y, por otra, la rapidez con la que se recupera la hematopoyesis después del trasplante. La morbimortalidad del TPH ha disminuido en los últimos años gracias al empleo de los PH de sangre periférica, a un mejor conocimiento del sistema de histocompatibilidad, al desarrollo de la terapia antiinfecciosa, al soporte hemoterápico y a la adecuación de la intensidad del régimen del acondicionamiento a las características del paciente. Cada año se efectúan más trasplantes de PH que el año anterior y se estiman en unos 80.000 TPH anuales en el mundo, de los cuales el 60% son autogénicos (el donante de los PH es el propio paciente) y el 40% son alogénicos. La sangre periférica es la fuente de PH en el 99% de los trasplantes autogénicos y en el 80% de los alogénicos. Las principales indicaciones del TPH son el mieloma múltiple y los linfomas, para el autogénico, y las leucemias, para el alogénico.

Concepto de trasplante hematopoyético

En el TPH no se trasplanta la médula ósea como tal, sino PH con capacidad de generar una hematopoyesis completa. Las células con capacidad hematopoyética representan tan sólo el 1% de la celularidad total de la médula ósea. Esta población celular está formada por progenitores muy inmaduros, con gran capacidad de autorrenovación —las células germinales o *stem cells*—, y otros más maduros —los llamados precursores—, que tienen características propias de la línea celular, mieloide o linfoide, a la que dan lugar. La práctica totalidad de las células que tienen capacidad para generar hematopoyesis presentan en su membrana una molécula que es reconocida por los AcMo del grupo CD34. De ahí que los términos «PH» y «células CD34+» sean casi sinónimos. El trasplante consiste en la infusión al paciente de un número relativamente pequeño de células CD34+ (aproximadamente, 3×10^6/kg de peso del paciente), con la finalidad de restaurar la hematopoyesis eliminada por el efecto de fármacos citotóxicos o radiaciones ionizantes. A pesar de este rescate hematopoyético, existirá un período de aplasia medular (2-3 semanas) hasta que las células infundidas implanten y comiencen a producir células sanguíneas. La recuperación de eritrocitos, de neutrófilos y de plaquetas se inicia a partir de los precursores mieloides maduros y se mantiene a lo largo de la vida del paciente gracias a los progenitores más inmaduros que se trasplantan.

Cuando se recogen las células CD34+ del donante, bien sean de la médula ósea o de la sangre periférica, también se obtienen otras células accesorias. De ellas, las más importantes son los linfocitos T. Estas células inmunocompetentes son de una gran importancia en el éxito del TPH alogénico: por una parte, facilitan el implante de los PH al anular los linfocitos T residuales del receptor que rechazarían el inóculo infundido; por otra, los linfocitos T del donante son capaces de reconocer los antígenos menores de histocompatibilidad del receptor que son distintos a los del donante, y ello podría dar lugar a una reacción contra los tejidos del paciente. Esta reacción, denominada «enfermedad del injerto contra el receptor» (EICR), es la causa más frecuente de morbimortalidad en el TPH alogénico. Por fortuna, en esta situación los linfocitos T también eliminan las células leucémicas residuales, el llamado «efecto del injerto contra la leucemia» (EICL). La evidencia contrastada a lo largo de los años de que la

curación de muchos de los pacientes sometidos a un TPH alogénico se debe al efecto antitumoral del injerto, más que al régimen del acondicionamiento, dio lugar a que se iniciaran trasplantes en los que se atenuaba la intensidad de dicho régimen. Los pacientes que más se han beneficiado de estos trasplantes alogénicos con «acondicionamiento de intensidad reducida» (AIR) son aquellos que, por edad o por un mal estado general, no tolerarían un acondicionamiento convencional. En el momento actual, el 40% de todos los trasplantes alogénicos emplean un AIR.

Tipos de trasplante hematopoyético

Cabe distinguir varios tipos de trasplantes según el origen de los PH que se van a implantar:

- *Trasplante de médula ósea.* Los PH se obtienen mediante punción y aspiración de la médula ósea.
- *Trasplante de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica.* En la sangre periférica hay PH circulantes, pero en una concentración 10 veces menor que en la médula ósea. La administración al donante de G-CSF desplaza los progenitores de la médula ósea a la sangre periférica, de donde pueden recogerse mediante leucaféresis.
- *Trasplante de progenitores hematopoyéticos de sangre de cordón umbilical.* En la sangre de cordón umbilical y placentaria hay una gran cantidad de PH inmaduros con una capacidad proliferativa mayor que la de del adulto. Representan el 2% del total de los trasplantes alogénicos.

Según las diferencias genéticas entre el receptor y el donante, se distinguen los siguientes tipos de trasplantes de progenitores hematopoyéticos:

- *Alogénico.* Recibe esta denominación todo trasplante efectuado entre individuos de una misma especie. A diferencia de los trasplantes de otros órganos, en los que existe una sola barrera inmunológica —el sistema inmunitario del receptor puede rechazar

el órgano trasplantado—, en el TPH alogénico existe además una segunda barrera propia de todo trasplante que incluye células inmunocompetentes —médula ósea, sangre periférica o de cordón umbilical, timo, hígado fetal—; en este caso, el tejido trasplantado puede reconocer como extrañas las células del receptor, en el caso de no existir una estrecha compatibilidad genética.

- *Singénico o isogénico.* En este caso, el donante y el receptor son gemelos homocigotos y, por tanto, no existen entre ellos diferencias genéticas ni inmunológicas. Sin embargo, los gemelos homocigotos presentan algunas diferencias fenotípicas, tales como la predisposición a determinadas enfermedades o ciertos rasgos antropomórficos. Estudios recientes sugieren que esta discordancia fenotípica entre gemelos homocigotos se debe en parte a factores ambientales y estocásticos que influyen en la epigenética.
- *Autogénico.* El TPH autogénico consiste en obtener PH del paciente, conservarlos criopreservados y, finalmente, transfundirlos justo después de administrarle una dosis intensiva de quimiorradioterapia mieloablativa. El TPH autogénico no es un auténtico trasplante, sino un procedimiento en el que la administración de PH autógenos contribuye a superar la fase de mielodepresión.

Aún se considera válida la norma general de aceptar como donantes idóneos para un TPH alogénico a individuos que presentan con respecto al receptor una identidad en el sistema HLA. Se considera que dos hermanos son «HLA-idénticos» cuando muestran una igualdad en los *loci* A, B, C y DRB1. Cuando se trata de valorar donantes no emparentados, es obligado hacer un estudio más extenso del HLA y, por ello, se analizan los antígenos de los *loci* A, B y C, y de las subregiones DRB1, DQB1 y DPB1. La importancia de tipificar de forma muy precisa los *loci* del sistema HLA reside en que la diferencia en cualquiera de ellos entre el donante y el receptor aumenta la frecuencia de fallos de implante y la incidencia y gravedad de la EICR.

El TPH realizado a partir de un donante que no es familiar del paciente, pero que comparte con él un genotipo idéntico en los *loci* A, B y C y en las

subregiones DRB1 y DQB1, tiene una probabilidad de éxito muy similar al obtenido cuando el donante es un familiar compatible.

En los últimos años se ha implantado la práctica de un *trasplante haploidéntico* a partir de un familiar que comparta un único haplotipo con el paciente. Esta modalidad de TPH ofrece una serie de ventajas, como la práctica universalidad de donante, la disponibilidad inmediata, el compromiso personal del donante familiar, la posibilidad de infundir linfocitos post-TPH, la rápida recuperación hematopoyética e inmune y su bajo coste. Todo ello ha hecho que en pocos años el número de TPH haploidénticos practicados en Europa haya aumentado de forma exponencial.

Indicaciones

Se debe plantear la realización de un TPH en tres situaciones fundamentales: a) cuando el paciente tiene una enfermedad de la médula ósea que es curable mediante la sustitución de esta por otra sana, por ejemplo, la aplasia medular; b) en las enfermedades malignas, como linfoma y mieloma, en las que la toxicidad medular es un factor limitante para un tratamiento intensivo, y c) cuando el paciente tiene una enfermedad de difícil erradicación con la quimiorradioterapia convencional y puede ser curable con la inmunoterapia intrínseca del TPH alogénico. Dado que el TPH implica la sustitución de todas las líneas celulares hematopoyéticas, debe plantearse la práctica de un TPH en las enfermedades referidas a continuación cuando se encuentren en la situación especificada en la tabla 218-1.

Tabla 218-1

Indicaciones del trasplante de progenitores hematopoyéticos en adultos

Enfermedad	Situación	Alogénico	Autogénico
LMA	RC1, RC2	C	C
	RC3, recaída incipiente	C	NR
	Recidiva	EC	NR
LAL	RC1 (alto riesgo)	C	NR
	RC2, recaída incipiente	C	NR
	Recidiva o refractaria	EC	NR
LMC	Fase crónica	NR	NR
	Fase avanzada	NR	NR
	Crisis blástica	C	NR
NMPC		EC	NR
LLC		C	EC
LNH			
Alto grado o intermedio	RC1	NR	C
	Recidiva, RC2, RC3	EC	C
	Refractario	EC	NR
Bajo grado	RC1	NR	EC
	Recaída, RC2, RC3	EC	C
LH	RC1	NR	NR
	1.ª recaída, RC2, RC3	EC	C
	Refractaria	EC	EC
Mieloma		EC	C
SMD		C	NR
Aplasia medular grave en pacientes < 40 años		C	NR
HPN		EC	NR
Amiloidosis		NR	EC

C: convencional; EC: ensayo clínico; HPN: hemoglobina paroxística nocturna; LH: linfoma de Hodgkin; LAL: leucemia aguda linfoblástica; LLC: leucemia linfática crónica; LMA: leucemia mieloblástica aguda; LMC: leucemia mieloide crónica; LNH: linfoma no hodgkiniano; NMPC: neoplasia mieloproliferativa crónica; NR: no recomendado; RC: remisión completa; SMD: síndrome mielodisplásico.

Adaptado de las recomendaciones del *European Group for Blood and Marrow Transplantation*, 2015.

Neoplasias hematológicas

Leucemia aguda mieloblástica y linfoblástica, leucemia mieloide crónica y otros síndromes mieloproliferativos, linfomas, leucemia linfática crónica y otras enfermedades linfoproliferativas crónicas, mieloma múltiple y síndromes mielodisplásicos.

Insuficiencia medular

Aplasia medular grave y hemoglobinuria paroxística nocturna.

Inmunodeficiencias

Entre ellas cabe incluir el síndrome de Wiskott-Aldrich, la inmunodeficiencia combinada grave y el síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X.

Hemopatías congénitas

Talasemia, síndrome de Wiskott-Aldrich y anemia de Fanconi, entre otras.

Otras enfermedades congénitas que afectan la médula ósea

Enfermedad de Gaucher, osteopetrosis, mucopolisacaridosis, mucolipidosis y diversos trastornos lisosómicos.

Enfermedades que requieren un tratamiento antineoplásico intensivo

Se incluyen la mayoría de los tumores sólidos para cuyo tratamiento deban emplearse dosis de quimioterapia o radioterapia mortales por su efecto mielodepresor si no se administra un rescate hematopoyético. Tan sólo representa el 4% de todos los trasplantes, y las indicaciones más frecuentes son el neuroblastoma, los tumores germinales y el sarcoma de Ewing.

Enfermedades autoinmunes

En el momento actual se está analizando la utilidad del TPH en el tratamiento de la esclerosis múltiple, la esclerosis sistémica, la enfermedad

de Crohn, el LES y la AR, entre otras.

Preparación del receptor

La preparación del receptor, o acondicionamiento, se efectúa en los días previos a la infusión de los PH, y puede tener una o varias finalidades:

- *Erradicar el clon maligno.* Para ello se emplean uno o más citostáticos administrados en dosis altas. Los más utilizados son la combinación de ciclofosfamida y busulfán, y la combinación de BCNU, melfalán, etopósido y ARA-C. La quimioterapia se complementa en muchas ocasiones con irradiación corporal total administrada a partir de una fuente de cobalto o de un acelerador lineal. La dosis administrada oscila entre 10 y 15 Gy en una o varias sesiones, con protección de los pulmones cuando se alcanzan los 8-9 Gy.
- *Inmunodeprimir al receptor para evitar el rechazo de los PH.* En la mayoría de los trasplantes el tratamiento descrito en el apartado anterior es suficiente para evitar esta complicación. En el caso de la aplasia medular grave es necesario administrar dosis elevadas de ciclofosfamida, combinada eventualmente con ATG, o con irradiación toracoabdominal o ganglionar total. La finalidad del acondicionamiento en los TPH alogénicos con AIR es básicamente inmunodeprimir al receptor; por ello, la mayoría de ellos incluye fludarabina, un potente fármaco linfolítico.
- *Crear espacio para que la nueva médula pueda implantar.* Tiene particular importancia en las afecciones congénitas —como la talasemia— o en la leucemia mieloide crónica, que cursan con hiperplasia medular.

Obtención de los progenitores hematopoyéticos

De médula ósea

Se somete al donante —o al paciente en el caso de un autotrasplante— a anestesia general o raquídea. En el quirófano, en condiciones estériles, se practican entre 100 y 200 punciones aspirativas en las crestas ilíacas. En el adulto normal se obtienen de esta forma 800-1.200 mL de sangre medular con un contenido de 10-20 × 10^9 células nucleadas totales (entre 1,5 y 3,5 × 10^8/kg células nucleadas y 3 × 10^6/kg células CD34+). A medida que se extrae la médula se deposita en un medio heparinizado para, al final, pasarla a través de filtros de 500 y 200 µm de luz. De esta forma, los grumos medulares se convierten en suspensiones celulares y se eliminan las esquirlas óseas. En el TPH alogénico esta sangre medular se transfunde minutos después por vía i.v. y, después de su tránsito por diversos órganos (pulmones, bazo, entre otros), anida en las cavidades medulares y reconstituye la celularidad hematopoyética. Si se trata de un autotrasplante, la sangre medular se criopreserva hasta el momento de la transfusión. La donación de médula ósea no entraña un gran riesgo para el donante. Las complicaciones mayores (embolia pulmonar, accidentes anestésicos) se han descrito en menos del 3% de las extracciones medulares. La gran capacidad de regeneración de la médula ósea permite incluso donaciones repetidas sin ningún peligro para la hematopoyesis normal.

De sangre periférica

Para conseguir una adecuada movilización de los PH de la médula ósea a la sangre periférica, hay que administrar al donante G-CSF. En el caso de un paciente al que se va a efectuar un autotrasplante, la movilización se puede realizar con G-CSF solo o en combinación con quimioterapia, ya que la médula ósea en fase de regeneración libera una gran cantidad de células CD34+ a la sangre periférica. El G-CSF tiene pocos efectos secundarios, que se limitan a molestias musculoesqueléticas y cefalea. Si el G-CSF no da lugar a la movilización de un número suficiente de PH, se puede utilizar el AMD3100, una molécula que se interpone entre el CXCR4 (un receptor de citocinas presente en la superficie del progenitor hematopoyético) y el CXCL12 (un factor presente en el estroma medular). En condiciones normales, estas dos moléculas tienden a unirse y a fijar de esta forma el progenitor hematopoyético a la médula ósea. El AMD3100 impide la unión del CXCR4 con el CXCL12, lo que permite la migración de los PH a la

sangre periférica. La obtención de PH de la sangre periférica se realiza mediante punción de las venas antecubitales de los antebrazos. De esta forma, no es preciso efectuar al donante una anestesia general y se le evitan el dolor y las molestias propias de la aspiración medular. La sangre del donante circula por un separador celular que, por centrifugación, la separa en sus diferentes componentes celulares. Así, se depositan en una bolsa las células mononucleadas, que incluyen las células CD34+, y se devuelve al donante el plasma, los eritrocitos y los leucocitos polimorfonucleares. En total, en un procedimiento de aféresis circulan entre 10 y 20 L de sangre. La cantidad de células CD34+ que se obtiene mediante una o varias citaféresis de sangre periférica suele ser el doble de la obtenida con la aspiración de la médula ósea.

La cantidad de células CD34+ que se infunde en el TPH alogénico de médula ósea es de aproximadamente 3×10^6/kg y los resultados clínicos del trasplante son mejores si se infunde una cantidad superior. En cambio, la cantidad de células CD34+ que se infunde en el TPH alogénico de progenitores obtenidos de sangre periférica es de aproximadamente 6×10^6/kg y los resultados clínicos del trasplante no son mejores si se infunde una cantidad superior. Por tanto, en el contexto del trasplante alogénico la cantidad idónea de PH se situaría entre 3 y 6×10^6/kg. En el TPH autogénico, la cantidad de células CD34+ recogida puede ser muy escasa, sobre todo si el paciente ha recibido previamente una gran cantidad de fármacos mielotóxicos. Aunque no se conoce con precisión cuál es la cantidad mínima de células CD34+ para efectuar con éxito un TPH autogénico, se considera que hay que infundir al menos 1×10^6/kg. La infusión de más de 2×10^6/kg de células CD34+ prácticamente asegura que el implante hematopoyético será adecuado, y este será muy rápido si la cifra es superior a 4×10^6/kg.

De sangre de cordón umbilical

En la sangre del cordón umbilical y placentaria se encuentran PH que tienen un gran potencial hematopoyético. Las ventajas de usar unidades de sangre de cordón umbilical para trasplante alogénico, con respecto al empleo de la médula ósea o de la sangre periférica, son, entre otras, la facilidad de obtención de PH sin riesgo para el donante, la facilidad de su

almacenamiento durante más de 10 años en nitrógeno líquido, la menor restricción en la compatibilidad en el sistema HLA y la disponibilidad inmediata para su uso en trasplantes no emparentados. En el momento actual, el 3,6% de los trasplantes alogénicos de donante no emparentado se realizan con PH provenientes de cordón umbilical.

Por otra parte, las dos desventajas más importantes son el escaso número de PH en una unidad de cordón umbilical, que limita el número de adultos que se pueden beneficiar de este tipo de trasplante, y la imposibilidad de obtener de nuevo PH en los casos de fallo de implante.

Demostración del injerto

A las 2 semanas del TPH se identifican en la médula del receptor, si el implante es eficaz, algunas células hematopoyéticas. A las 3-5 semanas del procedimiento, la reconstitución medular suele ser más o menos completa. Los valores hemoperiféricos, tras un pronunciado descenso que sigue al acondicionamiento, experimentan una progresiva recuperación, habitualmente a partir de la segunda semana en el caso del TPH de sangre periférica y de la tercera semana en el caso del TPH de médula ósea, hasta normalizarse al cabo de 1 o 2 meses.

Para demostrar que la reconstitución hematológica del TPH alogénico se debe realmente al implante medular del donante y no a la recuperación de la propia hematopoyesis del paciente, cabe recurrir al estudio de marcadores específicos del injerto. Estos ponen de relieve las diferencias genéticas, los polimorfismos del DNA, entre el donante y el receptor. Tal situación se denomina quimera hematopoyética, ya que tras el TPH alogénico las células hematopoyéticas tienen un origen genético distinto del resto de las células del organismo. Esta quimera hematopoyética habitualmente se pierde de forma completa o parcial cuando existe un rechazo del injerto o una recaída del proceso neoplásico por el que se efectuó el TPH.

Bibliografía especial

Bensinger WI. High-dose preparatory regimen. En: Appelbaum FR, Forman SJ, Negrin RS, Blume KG, eds. Thomas Hematopoietic Cell Transplantation. Malden (MA): Blackwell Science Inc.; 2009. p. 316-27.

Passweg JR, Baldomero H, Basak GW, Chabannon C, Corbacioglu S, Duarte R, et al. The EBMT activity survey report 2017: a focus on allogeneic HCT for nonmalignant indications and on the use of non-HCT cell therapies. Bone Marrow Transplant 2019;54:1575-85).

Sandmaier BM. Storb R. Reduced-intensity conditioning followed by hematopoietic cell transplantation for hematologic malignancies. En: Appelbaum FR, Forman SJ, Negrin RS, Blume KG, eds. Hematopoietic Cell Transplantation. Malden (MA): Blackwell Science Inc.; 2009. p. 1043-58.

Sureda A, Bader P, Cesaro S, Dreger P, Duarte RF, Dufour C, et al. Indications for allo- and auto-SCT for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2015. Bone Marrow Transplant 2015;50:1037-56.

Urbano-Ispizua A. Risk assessment in haematopoietic stem cell transplantation: stem cell source. Best Pract Res Clin Haematol 2007;20:265-80.

Complicaciones del trasplante de progenitores hematopoyéticos

J. H. Milone

El conocimiento y el abordaje de las complicaciones relacionadas con el TPH son de suma importancia por su morbimortalidad y porque condicionan el resultado final del procedimiento. Una forma práctica y orientadora es relacionarlas con el momento de su presentación (fig. 218-1). De esta manera, el equipo de trasplante espera en primera instancia determinados efectos colaterales de acuerdo a la probabilidad de su aparición. El cuadro 218-1 muestra la lista de complicaciones, relacionando el tiempo de su aparición y la etiología dominante, con una clara afirmación de que en muchos de ellos su origen no es puro, sino que intervienen más de una etiología y esto se observa no sólo en su aparición, sino también en la escala de gravedad.

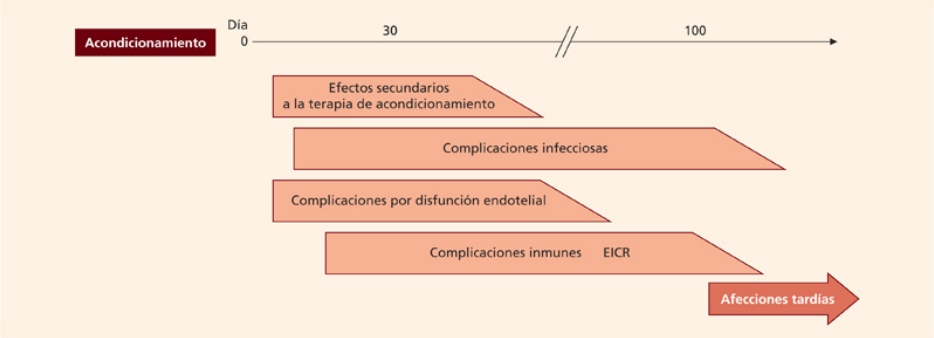


FIGURA 218-1 Complicaciones del TPH según el momento de aparición.

Cuadro 218-1 Complicaciones del trasplante de progenitores hematopoyéticos

Efectos secundarios a la terapia de acondicionamiento

Trastornos gastrointestinales
Aplasia medular
Mucositis y lesión de piel
Alopecia
Cistitis hemorrágica
Azoospermia y lesión ovárica

Complicaciones infecciosas

Durante neutropenia
Luego del alta (fuera de neutropenia)
Tardías

Disfunción endotelial

Síndrome de hiperpermeabilidad capilar
Síndrome de implante
Síndrome de obstrucción de sinusoides hepáticos
Microangiopatía trombótica

Complicaciones de origen inmunológico

Rechazo del injerto/fallo primario del implante
Enfermedad del injerto contra el receptor
Alteraciones inmunológicas

Afecciones tardías

Alteraciones endocrinas: hipotiroidismo, esterilidad, trastorno del crecimiento
Alteraciones oculares: cataratas, ojo seco
De otros órganos: vasculares, pulmonares, renales, óseos y dentales
Segundas neoplasias
Síndromes linfoproliferativos post-TPH

Toxicidad relacionada con el tratamiento de acondicionamiento

La quimioterapia en dosis altas (mieloablativas) y la radioterapia a campos extendidos (radioterapia corporal total, RCT) tienen efectos colaterales inmediatos: náuseas y vómitos. Y otros en los primeros días luego de su aplicación: aplasia medular tóxica. Su grado de gravedad es extremo, con ausencia absoluta de producción de eritrocitos, plaquetas y leucocitos, lo que determina las complicaciones relacionadas.

La trombocitopenia requiere de soporte transfusional para mantener cifras de plaquetas por encima de 10×10^9/L. En estas condiciones la incidencia de hemorragias más allá de hematomas es baja (2%). La anemia requiere de transfusión de concentrados de hematíes para mantener una Hb por encima de 8 g/dL. La neutropenia gravísima que padecen los pacientes los predispone a infecciones. Su incidencia es prácticamente absoluta durante el período de aplasia, hasta que el inóculo consiga la reconstitución hematopoyética.

También la mucositis es un efecto directo del acondicionamiento y prácticamente una constante cuando se administra RCT. La mucositis es una de las complicaciones más molestas para el paciente y condiciona otras posibles dolencias: desnutrición por la imposibilidad de ingesta, rotura de barrera mecánica e ingreso de gérmenes del tubo digestivo e incluso paso directo al peritoneo (colitis granulocitopénica, abdomen agudo difuso que requiere conducta expectante).

Cistitis hemorrágica

La acroleína, metabolito de la ciclofosfamida comúnmente utilizada en el acondicionamiento, es sumamente tóxica para la mucosa vesical. La cistitis se observa de horas a pocos días luego de la infusión de la droga. Otra droga descrita en su aparición es el busulfán. La escala de gravedad es variable, hasta observarse hemorragias masivas que requieren medidas quirúrgicas extremas, como la ligadura arterial. Cuando la cistitis hemorrágica se aleja de la terapia de acondicionamiento, debe investigarse una posible etiología vírica (poliomavirus humano BK o JC y de adenovirus).

La profilaxis de la cistitis hemorrágica consiste en la inhibición de la acroleína mediante la administración de 2-mercaptoetanol sulfato sódico y una adecuada hidratación. Una vez instaurada la lesión, el tratamiento consiste en hidratación adecuada, lavado vesical y soporte transfusional.

Otros

La alopecia es una constante, las lesiones atróficas de la piel deben ser consideradas para su adecuada hidratación y evitar lesiones más allá de la descamación.

Los trastornos reproductivos como azoospermia y lesión ovárica que se consideran como efectos a largo plazo también se generan en esta etapa temprana y son toxicidad directa del acondicionamiento.

Complicaciones infecciosas

Durante la neutropenia

El perfil de gérmenes que comprometen al paciente dependerá de la flora nosocomial.

El foco, si lo hubiera, puede orientar al tipo de germen, pero en todos los casos requerirá una rápida intervención con cultivos múltiples y un esquema antibiótico ajustado al foco infeccioso o empírico según la flora local.

Al igual que en todo paciente neutropénico el intervalo al inicio de antibiótico es una variable importante para el control efectivo del episodio febril. Los antibióticos deben ajustarse de acuerdo a cultivo o rotarse empíricamente si el paciente persiste febril o los hallazgos clínicos lo justifican. Un esquema creciente en unidades cuyos gérmenes predominantes son gramnegativos es iniciar tratamiento con piperacilina tazobactam y rotar en 48-72 h a imipenem y vancomicina si persiste febril.

Las complicaciones micóticas también pueden observarse en esta etapa; *Candida*, en sus diferentes variedades, es la más común. Además de su posible aparición en cultivos, el seguimiento con antígeno de galactomanano permite un diagnóstico más precoz. La elección del antifúngico dependerá de si el paciente recibía profilaxis. En algunos casos,

luego de la primera rotación antibiótica algunas unidades, si el foco y los cultivos lo orientan, incluyen antifúngicos como la anfotericina B.

El aire filtrado de las unidades de trasplante tiene como objetivo evitar las complicaciones micóticas por *Aspergillus*. Igualmente no lo consiguen en forma absoluta y hay algunos pacientes que ingresan a trasplante colonizados por el hongo contraído en períodos de inmunosupresión previos. El voriconazol es la droga de elección y debe administrarse ante la aparición de lesiones pulmonares habitualmente nodulares o compromiso de senos paranasales. La mala evolución requiere plantear la alternativa de la exéresis quirúrgica.

Complicaciones infecciosas tras el alta

Alrededor del día +30, el paciente sometido a TPH ha conseguido la reconstitución hematopoyética, con recuperación de las citopenias y superadas las complicaciones tempranas y/o completado su tratamiento. Es el tiempo del alta hospitalaria. Continúa con la terapia inmunosupresora (habitualmente, un inhibidor de calcineurina) y aún padece el déficit de inmunidad celular inducido por el acondicionamiento. La infección por citomegalovirus, tanto por reactivación vírica del paciente como en las células del donante, es posiblemente la mayor complicación infecciosa de este período. En los pacientes negativos hay que evitar el inóculo positivo y la reinfección, utilizando hemoderivados negativos o leucodeplecionados. Las consecuencias clínicas de la reactivación/infección pueden ir desde la conversión con aparición del antígeno vírico en el control periódico a la afectación orgánica por el CMV. La antigenemia (+) (pp65) en una línea de corte predeterminada y el compromiso orgánico requerirán del tratamiento específico: ganciclovir/foscarnet. La neumonía intersticial por CMV es la afectación visceral más grave. Su aparición complica notablemente el devenir del paciente. Hay que recordar que la terapia con ganciclovir puede producir mielotoxicidad.

Si apareciera cistitis hemorrágica en este período, hay que investigar infección vírica.

La neumonía por *Pneumocystis jiroveci* es otra de las posibles complicaciones. Los pacientes reciben profilaxis con trimetoprim-sulfametoxazol. Nuevamente deben evaluarse las micosis; específicamente

hay que pensar siempre en *Candida* y *Aspergillus.* Se hace imperativa la evaluación de senos paranasales y pulmón.

Complicaciones infecciosas tardías

La parálisis inmune persiste más allá del día +100, condición que se agrava cuando debe reiniciarse tratamiento con inmunosupresores por EICR crónica. Las bacterias que comprometen a los pacientes en esta etapa son las encapsuladas (*Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*). Siempre hay que considerar la micosis por *Aspergillus* y *Pneumocistis* y las infecciones víricas por varicela-zóster. El *Toxoplasma gondii* es capaz de comprometer a los seropositivos e incluso desarrollar formas graves.

Debe evaluarse la vacunación a partir del año para restaurar la inmunidad perdida.

Complicaciones por disfunción endotelial

El endotelio es un órgano de choque en el trasplante alogénico. La microcirculación, su funcionamiento y la lesión endotelial son hechos a considerar en el paciente crítico. El TPH, además de los distintos componentes del paciente crítico, esto es, sepsis, hipotensión, agrega algunos específicos: acción directa de la quimioterapia y liberación de citocinas de los tejidos lesionados, alguna posible complicación específica como el síndrome del prendimiento (*engraftment*, en inglés) o la acción directa de algunos fármacos como inhibidores de calcineurina o filgrastim.

La permeabilidad endotelial complica el abordaje de los pacientes trasplantados en esta etapa y se puede presentar localizada en algún órgano o generalizada. Se observan edemas, aumento de peso, hipoalbuminemia, desbalance hidroeléctrico con mala respuesta a diuréticos. De los localizados, el más específico con criterios diagnósticos objetivos será el síndrome de obstrucción de sinusoides hepáticos, clásicamente denominado enfermedad venooclusiva hepática. La lesión del sinusoide produce obstrucción y consiguiente hipertensión portal postsinusoidal. Se esgrimen factores predisponentes como las terapias intensivas previas. Aparece en el postrasplante inmediato. Existen criterios clínicos para su diagnóstico (cuadro 218-2). Su incidencia es muy variable y puede presentar formas

graves con insuficiencia hepatorrenal. El soporte y la terapia con defibrotida se pueden aplicar con resultados variables.

Cuadro 218-2 Criterios diagnósticos del síndrome de obstrucción de los sinusoides hepáticos

Criterios de Seattle

Antes del día +20 del TPH, al menos, dos de los siguientes datos clínicos
- Bilirrubina > 2 mg/dL (> 34,2 mmol/L)
- Hepatomegalia dolorosa
- Aumento injustificado del peso habitual superior al 2%

Criterios de Baltimore

Antes del día +21 del TPH: bilirrubina > 2 mg/dL (> 34,2 mmol/L) y, al menos, dos de los siguientes
- Hepatomegalia dolorosa
- Aumento injustificado del peso habitual superior al 5%
- Ascitis

Adaptado de McDonald GB et al., 1993, y Jones RJ et al., 1987.

Complicaciones inmunes

Fallo de implante/rechazo

El rechazo o fallo primario del implante es una complicación rara del TPH. A diferencia del trasplante de órganos, la grave inmunodepresión inducida por el acondicionamiento aleja esta complicación. Igualmente hay que tenerlo en cuenta sobre todo en patologías de origen inmune, lo que requiere de reacondicionamiento e infusión de un nuevo inóculo.

El rechazo, también raro, es habitualmente multifactorial: calidad del inóculo, microambiente medular. El diagnóstico diferencial es difícil y la conducta es común.

Enfermedad del injerto contra el receptor

El control inmune de la enfermedad de base es uno de los mecanismos curativos del TPH. Pero lamentablemente no son sólo los antígenos tumorales los ajenos al sistema inmunitario del donante, sino también un número de antígenos tisulares normales del receptor. Muchos de estos antígenos se exponen por la lesión inducida por el tratamiento de acondicionamiento. La incompatibilidad HLA y las diferencias a nivel de antígenos menores serán un condicionante de la gravedad del cuadro. Las estrategias que se utilizan para prevenirlas son múltiples: disminuir la intensidad del tratamiento previo (acondicionamiento no mieloablativo), depleción de linfocitos del inóculo en forma global o selectiva; depleción *in vivo* de los linfocitos del inóculo mediante la utilización de globulina antilinfocitaria (ATG) o anticuerpos anti-CD52; distintas modalidades de terapia inmunosupresora postrasplante. Cada programa elegirá la estrategia de profilaxis o la combinación de ellas.

Las formas agudas y crónicas de EICR se fijan temporariamente antes o después del día +100. Esto no es una división real, sino sólo orientadora. De hecho, con las nuevas metodologías de trasplante y el distinto esquema de profilaxis esta separación puede ser arbitraria y observarse formas mixtas o tardías de la enfermedad aguda.

Su incidencia es alta y las formas agudas la sufren el 30%-40% de los TPH relacionados histoidénticos. Estos porcentajes aumentan cuando se trata de donantes no relacionados o no histoidénticos.

Cuadro clínico y grados de gravedad

Los cuadros agudos aparecen en un momento crítico del trasplante, con el paciente cursando otras complicaciones, produciendo un sinergismo negativo y de gravedad. Por ese motivo es tan importante la profilaxis para alejar esta complicación inmune de los primeros días del procedimiento.

Hay factores predisponentes o agravantes del desarrollo del EICR agudo, los que ya comentamos de disparidad HLA, también la mayor edad en donante y receptor, hombres que reciben inóculos de mujeres y más si estas han tenido embarazos (aloinmunización). En la tabla 218-2 está la clasificación clínica con los grados de gravedad según el compromiso de piel, hígado e intestino, que son los órganos diana.

Tabla 218-2

Manifestaciones clínicas de EICR aguda y grados

Órgano	Signo	Extensión	Grado
Piel	Eritema maculopapular, inicio habitual palmoplantar	+ < 25% ++ 25%-50% +++ generalizada ++++ generalizada con ampollas y descamación	I, piel +-++ II, piel +-+++ GI o hígado + Leve compromiso general III, piel ++-+++ GI o hígado ++-+++ Marcado compromiso general IV, piel ++-+++ GI o hígado ++-++++ Gran compromiso general
	Puede ser extenso y pruriginoso		
	Ampollas que luego descaman		
Hígado	Colestasis, ictericia	+ 34-20 µmol/L ++ 51-102 µmol/L +++ 103-255 µmol/L ++++> 255 µmol/L	
Gastrointestinal	Alto: anorexia, náuseas y vómitos	Diarrea + 500-1.000 mL/día ++ 1.001-1.500 mL/día +++ > 1.500 mL/día ++++ con dolor abdominal o íleo paralítico	
	Bajo: diarrea		

Adaptado de Glucksberg et al., 1974, y Levin et al., 2015.

La EICR crónica es una enfermedad multisistémica. Su presentación y su anatomopatología simulan las de una enfermedad autoinmune de tipo esclerodermia, síndrome de Sjögren o colangitis biliar primaria. Su aparición puede ser *de novo* o continuar luego de una forma aguda. La incidencia también depende de múltiples factores, muchos de ellos ya descritos para las formas agudas. Puede llegar a observarse hasta en el 80% de los pacientes con largas supervivencias. Los órganos más afectados son piel y mucosas, tubo digestivo, hígado y pulmón. Tiene diferentes grados de gravedad y un alto impacto en la morbilidad del paciente y, si su control no

es rápido y efectivo y requiere de múltiples tratamientos, también condicionará la aparición de otras complicaciones, sobre todo infecciosas víricas, en un círculo que es recomendable romper (tabla 218-3).

Tabla 218-3

Grados de gravedad de la enfermedad del injerto contra el receptor (EICR) crónica

Grado	Leve	Moderado	Grave
N.° de órganos comprometidos	1-2	≥ 3	≥ 1
Gravedad del compromiso	Leve (excluido pulmón)	Leve o moderado con pulmón leve	Grave (pulmón moderado o grave)

Adaptado de Jagasia MH et al., 2015.

Ya hemos hecho referencia a las distintas instancias de profilaxis. La terapia en las formas agudas son los corticoides: metilprednisolona, 1-2 mg/kg/día. Responderá la mitad de los pacientes aproximadamente. La EICR aguda refractaria a corticosteroides representa todo un capítulo en las complicaciones postrasplante por su complejidad y lo difícil de su resolución. Se utiliza ATG, anti-TNF o del receptor de IL-2 según el órgano afectado, así como cambiar el inmunosupresor con el que se realiza la profilaxis. Así, si se ha utilizado micofenolato mofetil, lo más habitual, hay que cambiar a inhibidores de calcineurina (ciclosporina, tacrolimus). En cualquier caso, los resultados son poco satisfactorios.

En las formas crónicas localizadas se intentaría terapia tópica con corticoide. En las formas extensas, esteroides sistémicos y reinicio de la inmunosupresión, si esta ya hubiera sido suspendida. La fotoaféresis extracorpórea es una de las terapias más modernas para cuadros refractarios. También se vienen usando el imatinib, en dosis de 100 mg/día, el ruxolitinib, el ibrutinib o el rituximab.

Alteraciones inmunes

El paciente sometido a TPH sufrirá una inmunoparesia motivada por la inmunosupresión del tratamiento de acondicionamiento, la profilaxis y/o el

tratamiento de la EICR. Condiciona las complicaciones infecciosas, sobre todo las de etiología vírica y micótica.

Afecciones tardías

Complicaciones tardías organoespecíficas

Existe una serie de complicaciones tardías relacionadas con el TPH alejadas, algunas específicas y otras condicionadas por la enfermedad de base. Así, deben evaluarse las alteraciones endocrinas para indicar la terapia de sustitución hormonal. La esterilidad debe plantearse antes del inicio del tratamiento para indicar procedimientos de preservación.

Los síndromes linfoproliferativos postrasplante requerirán suspensión de inmunosupresión y/o terapia con monoclonales (anti-CD20). La aparición de tumores sólidos y síndromes mielodisplásicos motivará intervenciones específicas.

Pueden observarse lesiones oculares como cataratas u ojo seco. Las complicaciones pulmonares contribuyen significativamente a la morbimortalidad del TPH. Su incidencia supera el 25% de los pacientes y, a pesar de que en la mayoría de los casos su etiología es infecciosa, existe una lista de patologías no infecciosas capaz de comprometer el pulmón. Etiologías de origen inmune y/o toxicidad directa de los agentes quimioterápicos e ionizantes determinan alteraciones del parénquima pulmonar, del endotelio vascular o de la vía aérea. En el seguimiento a largo plazo pueden observarse afecciones musculoesqueléticas y dentarias y, en los niños, trastornos del crecimiento.

La comprensión de las complicaciones del TPH permitirá un diagnóstico en lo posible preciso y precoz para una adecuada intervención terapéutica, que sin duda requerirá de un equipo interdisciplinario entrenado y con los medios necesarios para conseguir resultados satisfactorios.

Bibliografía especial

Arai S, Arora M, Wang T, Spellman SR, He W, Couriel DR, et al. Increasing incidence of chronic graft-versus-host disease in allogeneic transplantation: a report from the Center for International Blood and Marrow Transplant Research. Biol Blood Marrow Transplant 2015;21:266-74.

Carreras E. How I manage sinusoidal obstruction syndrome after haematopoietic cell transplantation. Br J Haematol 2015;168:481-91.

Jagasia MH, Greinix HT, Arora M, Williams KM, Wolff D, Cowen EW, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group report. Biol Blood Marrow Transplant 2015;21:389-401.

Majhail NS, Rizzo JD, Lee SJ, Aljurf M, Atsuta Y, Bonfim C, et al. Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 2012;18: 348-71.

Styczynski J. HSCT Complication and Management. En: Carreras E, Dufour C, Nothy M, Kröger M, eds. The EMBT Handbook. Hematopoyetic Stem Cell Trasplantation and Cellular Therapies. Cham (Switzerland): SpringerOpen; 2019. p. 259-427.

Modalidades especiales de trasplante de progenitores hematopoyéticos

Á. Urbano Ispizua

Trasplante de progenitores hematopoyéticos alogénico con acondicionamiento de intensidad-toxicidad reducida

Durante décadas se pensó que para realizar un TPH era necesario un tratamiento de acondicionamiento lo suficientemente intenso para erradicar la población hematopoyética (enferma y normal), inmunodeprimir al paciente para que no pudiera rechazar el injerto y crear espacio en la médula ósea para el posterior anidamiento de los nuevos progenitores. Sucesivas observaciones evidenciaron que todo ello no era necesario y que se podía lograr un quimerismo mixto sin necesidad de erradicar la hematopoyesis del paciente, que era posible pasar de un quimerismo mixto a uno completo de forma espontánea o mediante la administración adicional de linfocitos del donante, y que la nueva hematopoyesis podía controlar las enfermedades neoplásicas gracias a su efecto antitumoral. A todo ello se añadió la necesidad de reducir la mortalidad asociada al procedimiento, en especial en pacientes de edad avanzada o con comorbilidades asociadas.

Desde los años noventa del siglo pasado se han escrito múltiples esquemas de acondicionamiento de intensidad reducida (AIR). En ellos se emplean los antineoplásicos habituales en dosis menores a las empleadas en los TPH convencionales, asociados a potentes agentes inmunodepresores como fludarabina, irradiación corporal total en dosis bajas o anticuerpos linfolíticos como ATG o alemtuzumab (anti-CD52). Las combinaciones más frecuentemente empleadas son: fludarabina asociada a busulfán, melfalán o tiotepa (± ATG), con una toxicidad medular moderada (neutropenias de 5-10 días de duración); fludarabina y ciclofosfamida (± ATG), con escasa mielotoxicidad, y fludarabina con irradiación corporal total (1-2 Gy), con nula toxicidad medular (esquemas no mieloablativos).

El impacto de los TPH alogénicos con AIR ha sido considerable y en el momento actual representan el 40% de los trasplantes alogénicos (datos del registro europeo de trasplantes 2017), siendo los pacientes de más de 55 años, aquellos con comorbilidades asociadas y los receptores de un trasplante autólogo previo los más beneficiados de esta modalidad. Si bien se emplean prácticamente en todas las hemopatías, su utilización es especialmente atractiva en las enfermedades no neoplásicas en las que el logro de un quimerismo mixto puede ser suficiente para la curación (inmunodeficiencias, enfermedades de depósito, déficits enzimáticos, hemoglobinuria paroxística nocturna, entre otras).

En líneas generales puede decirse que los TPH con AIR han logrado reducir la mortalidad inicial (100 primeros días) relacionada con el procedimiento hasta límites difíciles de superar (menos del 10%), pero que esta se incrementa a lo largo del tiempo hasta llegar a valores superiores al 20% después del primer año del TPH. Ello es debido a que estos pacientes, si bien presentan una menor incidencia de EICR aguda clásica, desarrollan frecuentemente EICR agudas de inicio tardío e EICR crónicas con el riesgo de infecciones que ello comporta, complicaciones que incidirán en pacientes que, por su edad y comorbilidades, sufren mayor riesgo de una evolución fatal.

En todas las series el riesgo de recidiva de la enfermedad, si bien es muy variable en función de la sensibilidad de la enfermedad de base al efecto antitumoral del injerto, es mayor cuanto menor es la intensidad del acondicionamiento. Por ello, el beneficio alcanzado en cuanto a supervivencia por la menor toxicidad del procedimiento no se traduce en una mayor supervivencia libre de enfermedad.

Estos buenos resultados han hecho que los TPH con AIR se planteen incluso en pacientes jóvenes y sin comorbilidades, distinguiendo entre afectados por procesos con alto riesgo de recidiva, que deberían recibir un TPH convencional, y aquellos con enfermedades con bajo riesgo de recidiva, que se podrían beneficiar de un AIR. En un intento de reducir en lo posible este mayor riesgo de recidiva de los AIR, cada vez son más empleados los denominados *regímenes de acondicionamiento de toxicidad reducida*, basados en la administración de fludarabina y dosis elevadas de busulfán intravenoso, con gran capacidad erradicativa y escasa toxicidad. Si los diversos estudios aleatorizados que se están llevando a cabo confirman

su eficacia, se podría plantear su empleo tanto en jóvenes (para reducir la toxicidad sin perder la capacidad erradicativa) como en pacientes de edad avanzada (para reducir el riesgo de recidivas sin aumentar la toxicidad).

Trasplante de progenitores hematopoyéticos a partir de donantes alternativos

La probabilidad de que un paciente tenga un hermano HLA-idéntico guarda relación directa con el número de hermanos. El tamaño reducido de las familias en los países desarrollados hace que sólo el 25%-30% de los enfermos tenga un hermano compatible. En menos del 5% de los pacientes es posible localizar algún donante con el mismo fenotipo HLA o con una sola diferencia antigénica entre sus familiares más cercanos. Por tanto, alrededor del 65%-70% de los enfermos que precisan un TPH alogénico carecen de un donante familiar adecuado. En estos casos cabe recurrir a la búsqueda de un donante no emparentado (DNE) histocompatible, una unidad de sangre de cordón umbilical (SCU) criopreservada, o efectuar un trasplante haploidéntico.

La localización de DNE ha sido posible gracias a la creación de registros de donantes en la mayoría de los países desarrollados. En ellos se hallan registrados más de 33,5 millones de donantes voluntarios, 373.000 de los cuales son españoles inscritos en REDMO (Registro de Donantes de Médula Ósea), cifra alcanzada gracias al recientemente activado (2012) Plan Nacional de Promoción de la Donación de Médula Ósea. En la actualidad, la probabilidad de localizar un donante compatible (identidad en, como mínimo, 9 de los 10 principales *loci* HLA-A, -C, -B, -DRB1 y -DQB1 analizados mediante técnica de biología molecular de alta resolución) a través de este registro para un paciente de raza caucásica es del 69%, el 79% y el 81% a los 2, 3 y 4 meses de búsqueda, respectivamente *(Memoria REDMO 2014).*

Empleando donantes con el grado de identidad HLA hoy en día exigido (8/8, 9/10 o 10/10 identidades), los resultados del TPH de DNE son equivalentes a los logrados a partir de hermanos HLA-idénticos en la mayoría de las enfermedades, por lo que no existe justificación alguna para no efectuar una búsqueda internacional de donante en todo aquel paciente

que tenga una enfermedad que requiera de un TH alogénico para su curación y carezca de un familiar compatible.

Si no se localiza un donante de estas características, o no se dispone de tiempo suficiente para realizar una búsqueda de donante, deben evaluarse las otras dos alternativas: el trasplante de SCU o el haploidéntico. Hoy en día hay una elevada probabilidad (más del 90% en niños y del 40%-50% en adultos) de localizar una unidad de SCU con un grado de compatibilidad HLA y una celularidad aceptables para realizar el trasplante. La SCU obtenida tras el alumbramiento contiene una proporción de PH similar a la de la médula ósea del adulto y una cantidad absoluta de células CD34+ suficiente para reconstituir la función hematopoyética en niños y adultos con bajo peso corporal. Desde que en 1988 se realizara el primer TPH de SCU hasta la actualidad, se han realizado más de 30.000 TPH de SCU en el mundo y se dispone de más de 650.000 unidades de SCU criopreservadas en los bancos de sangre de cordón públicos.

El empleo de progenitores de SCU comporta una serie de ventajas y algunas desventajas. Entre las ventajas figuran la facilidad de obtención, su fácil y rápida disponibilidad (ideal para trasplantes que deben realizarse con urgencia) y su menor alorreactividad (que permite realizar el TPH con un mayor grado de disparidad HLA, aumentando notablemente la probabilidad de éxito de la búsqueda). Entre las desventajas de la SCU cabe señalar que su menor contenido en PH comporta un prendimiento mieloide y plaquetario más lento que el de la médula ósea o la sangre periférica, una mayor tasa global de fallo del injerto y una reconstitución inmunológica más lenta. La imposibilidad de una segunda donación si hay fracaso de implante o recidiva, de administrar linfocitos del donante y la posibilidad de transmisión de enfermedades genéticas no detectadas al nacer son otros factores merecedores de consideración.

Los niños son los receptores ideales de la SCU. En ellos las indicaciones de TSCU son las mismas que de TPH alogénico de DNE, si bien los mejores resultados se obtienen en leucemias agudas de muy alto riesgo en primera o segunda remisión, síndromes mielodisplásicos y mieloproliferativos, inmunodeficiencias primarias y ciertas enfermedades metabólicas de depósito. Por el contrario, los resultados alcanzados en hemoglobinopatías y síndromes de insuficiencia medular no son tan satisfactorios.

El análisis de amplias series de niños con leucemia aguda tratados mediante un TSCU evidencia que la SCU es la mejor fuente de progenitores en pacientes que tienen la suerte de disponer de una unidad con 6 de 6 identidades HLA (mediante análisis de los *loci* A y B con técnicas de baja resolución y DRB1 con alta resolución). Los TSCU realizados con unidades con 5 de 6 identidades y una buena celularidad (más de 3×10^7 células nucleadas/kg de peso del receptor) ofrecen una supervivencia libre de enfermedad idéntica a la alcanzada con un donante de médula ósea con 8 de 8 identidades HLA (con análisis de los *loci* A, B, C y DRB1 con técnicas de alta resolución).

La experiencia en adultos es mucho menor, pero algunos grupos pioneros y los resultados comparativos con los TPH de MO en amplias series internacionales estimularon su realización. Hoy en día, los estudios comparativos procedentes de datos de registros indican que, en leucemia aguda de alto riesgo (principal indicación en adultos), los mejores resultados se obtienen con donantes de MO y SP con 8 de 8 identidades HLA, pero sin diferencias estadísticamente significativas con los obtenidos con SCU (supervivencia libre de enfermedad del 41%, el 39% y el 33%, respectivamente). Si la comparación se efectúa con TPH DNE de MO o SP a partir de donantes con 7 de 8 identidades, los resultados son idénticos a los obtenidos con SCU.

En niños y en adultos, el TSCU comporta una reconstitución hemoperiférica e inmunológica más lenta que con MO o SP, una mayor mortalidad relacionada con el procedimiento debido fundamentalmente a complicaciones infecciosas y una menor incidencia de EICR aguda y crónica con similar incidencia de recidivas leucémicas.

En los últimos años se ha implantado la práctica de un *trasplante haploidéntico* a partir de un familiar que comparta un único haplotipo con el paciente, en vez de a partir de SCU. Esta es la razón por la que el número de trasplantes a partir de SCU decrece continuamente en Europa (registro europeo de trasplantes 2017). Esta modalidad de trasplante durante muchos años se limitó, por su complejidad, a unos pocos centros altamente especializados. La dificultad estribaba en la necesidad de eliminar la mayor parte de los linfocitos T del inóculo o el empleo de múltiples y potentes agentes inmunodepresores para evitar la EICR que, con toda seguridad, se

produciría. Estas medidas conllevan un elevado riesgo de fallo del implante, una elevada morbimortalidad por infecciones oportunistas como consecuencia de una recuperación de la inmunidad que se puede prolongar durante años y un elevado índice de recaídas de la enfermedad de base.

En los últimos años, la confirmación de que una medida tan simple como la administración de dosis elevadas de ciclofosfamida a los 3-4 días de administrar los PH elimina de forma selectiva los linfocitos T activados (responsables de la alorreactividad) sin afectar a los linfocitos T no alorreactivos ni a los progenitores hematopoyéticos abrió un amplio abanico de posibilidades. Así, diversos grupos han mostrado resultados excelentes con diferentes variedades de dicha modalidad de TPH (con MO o SP; con AIR o con acondicionamientos mieloablativos), siempre y cuando la enfermedad subyacente esté en remisión. Esta modalidad de TPH ofrece una serie de ventajas que la hacen muy atractiva, como la práctica universalidad de donante, la disponibilidad inmediata, el compromiso personal del donante familiar, la posibilidad de infundir linfocitos post-TPH, la rápida recuperación hematopoyética e inmune y su bajo coste. Todo ello ha hecho que en pocos años el número de TPH haploidénticos practicados en Europa haya aumentado de forma exponencial y que lo contrario haya ocurrido para los TPH de SCU.

Bibliografía especial

Eapen M, Rocha V, Sanz G, Scaradavou A, Zhang MJ, Arcese W, et al. Effect of graft source on unrelated donor haemopoietic stem-cell transplantation in adults with acute leukaemia: a retrospective analysis. Lancet Oncol 2010;11:653-60.

Eapen M, Rubinstein P, Zhang MJ, Stevens C, Kurtzberg J, Scaradavou A, et al. Outcomes of transplantation of unrelated donor umbilical cord blood and bone marrow in children with acute leukaemia: a comparison study. Lancet 2007;369:1947-54.

Luger SM, Ringdén O, Zhang MJ, Pérez WS, Bishop MR, Bornhauser M, et al. Similar outcomes using myeloablative vs reduced-intensity allogeneic transplant preparative regimens for AML or MDS. Bone Marrow Transplant 2012;47:203-11.

Passweg JR, Baldomero H, Basak GW, Chabannon C, Corbacioglu S, Duarte R, et al. The EBMT activity survey report 2017: a focus on allogeneic HCT for nonmalignant indications and on the use of non-HCT cell therapies. Bone Marrow Transplant 2019. Disponible en: https://doi.org/10.1038/s41409-019-0465-9 (Acceso el 20 de enero de 2020.)

Saber W, Opie S, Rizzo JD, Zhang MJ, Horowitz MM, Schriber J. Outcomes after matched unrelated donor versus identical sibling hematopoietic cell transplantation in adults with acute myelogenous leukemia. Blood 2012; 119:3908-16.

Nuevas aplicaciones de la terapia celular

Á. Urbano Ispizua

Las células madre hematopoyéticas tienen la capacidad de diferenciarse a líneas celulares distintas de las propiamente hematopoyéticas, es decir, diferentes de la línea mieloide o linfoide. Por este motivo, en los últimos años se ha ensayado en la práctica clínica la administración de células madre hematopoyéticas para intentar reparar tejidos no hematopoyéticos lesionados o en degeneración, en la mayoría de las ocasiones en pacientes afectos de enfermedades cardiovasculares o neurológicas. Por desgracia, su administración no se ha realizado dentro de ensayos clínicos prospectivos, robustos desde un punto de vista estadístico, y con criterios bien definidos para la selección de los pacientes. Por ello, y a pesar de su enorme potencial futuro, actualmente no es posible atribuir un papel clínico relevante, sino más bien marginal, al uso de las células madre hematopoyéticas como terapia celular «no hematopoyética». En cambio, otras células de la médula ósea, como las células madre mesenquimales, las propias células madre hematopoyéticas y otras células derivadas de esta estirpe celular tienen una gran utilidad clínica en el tratamiento de las hemopatías malignas. Así, cabe destacar: 1) el empleo de células estromales mesenquimales como terapia inmunorreguladora; 2) la administración de células *natural killer* (NK) para potenciar el efecto antitumoral de un trasplante hematopoyético, y 3) el empleo de linfocitos T citotóxicos que tienen incorporados en su genoma un gen que codifica para un receptor de antígenos tumorales (CART).

A continuación se describen los fundamentos y los principales resultados clínicos de la administración de estos tres tipos de terapia celular, centrados en el contexto del TPH.

Empleo de células mesenquimales del estroma como terapia inmunorreguladora

Las células madre mesenquimales producen osteoblastos, condrocitos y adipocitos en el interior de la médula ósea. De esta forma, la célula madre mesenquimal genera un microambiente de soporte para que las células madre hematopoyéticas puedan repoblar la hematopoyesis. Así, las células madre mesenquimales junto con las células madre hematopoyéticas configuran el llamado *nicho hematopoyético.* De hecho, las células madre mesenquimales tienen un papel muy activo en la proliferación y diferenciación de las células hematopoyéticas. Las células madre mesenquimales pueden aislarse también a partir de tejido adiposo y del cordón umbilical, pero la principal fuente para un uso terapéutico sigue siendo la médula ósea. Una de las características de estas células madre mesenquimales es su gran capacidad de adherencia al plástico, donde se expanden muy rápidamente en condiciones de cultivo de tejidos estándar. Una vez expandidas, se administran por vía endovenosa al paciente sujeto del tratamiento.

Además de preparar el soporte estromal hematopoyético, las células madre mesenquimales tienen unas propiedades inmunológicas únicas. Por una parte, apenas expresan antígenos de histocompatibilidad de tipo I y no expresan moléculas coestimuladoras, de forma que no generan una reacción aloinmune en el organismo implantado. Por otra parte, ejercen un efecto inhibitorio tanto del sistema inmunitario adaptativo como del innato, mediante la supresión de los linfocitos T y de la maduración de las células dendríticas, la reducción de la proliferación y de la activación de los linfocitos B, la inhibición de la proliferación y de la citotoxicidad de las células NK, y de la generación de linfocitos T reguladores. Esta característica de las células madre mesenquimales de inhibir el sistema inmunitario se ha utilizado para tratar pacientes que tras un TPH alogénico desarrollan una EICR refractaria al tratamiento con prednisona. El primer paciente tratado con células estromales mesenquimales fue un niño de 9 años que tras un TPH alogénico desarrolló una EICR aguda corticorresistente, con afectación intestinal y hepática. Al paciente se le administraron por vía endovenosa células mesenquimales expandidas *ex vivo* obtenidas de su madre. La EICR intestinal y hepática respondió de una forma extraordinaria. Posteriormente, se describieron otros casos con resultados similares, lo que fue seguido de ensayos clínicos que confirmaron la eficacia de este tratamiento. Estos estudios han demostrado

que en casi el 50% de los pacientes con EICR aguda refractaria a esteroides se alcanza la remisión completa de esta complicación, y hasta el 75% de los pacientes tienen algún tipo de respuesta tanto de la EICR aguda como de la EICR crónica. A diferencia de los tratamientos convencionales linfolíticos potentes utilizados como segunda línea en la EICR corticorresistente, como puede ser la globulina antitimocítica (ATG), las células estromales mesenquimales no destruyen los linfocitos. Este puede ser el motivo por el que la mortalidad asociada a infecciones tras la administración de células estromales mesenquimales es muy inferior a la que se obtiene con fármacos linfolíticos, con la consiguiente mejora en la supervivencia respecto a otros tratamientos convencionales de segunda línea. Sin embargo, el tratamiento con células estromales mesenquimales no se puede considerar todavía un tratamiento estándar para los pacientes con EICR que no responden a cortisona.

Administración de células NK como inmunoterapia antitumoral

Las células NK forman parte del sistema inmunitario innato y se caracterizan por tener una gran actividad citotóxica contra las células malignas. Por este motivo, se han realizado estudios clínicos que evalúan la utilidad de administrar células NK expandidas *ex vivo* a pacientes con neoplasias hematológicas y con tumores sólidos, como el de mama, el de ovario y el de pulmón. La mayoría de estos ensayos se han realizado como tratamiento de hemopatías malignas, y sobre todo tras un TPH alogénico, para aumentar el EICL.

La mayor parte de estos estudios utilizan células NK de donantes haploidénticos con el sujeto receptor del tratamiento. Las células NK se activan *ex vivo* o *in vivo* con IL-2 y se administran después de recibir el paciente un tratamiento inmunosupresor, basado en ciclofosfamida y fludarabina, para evitar que estas células NK sean rechazadas. De estos estudios se puede decir que la infusión de células NK es un procedimiento bien tolerado y que no aumenta la incidencia de EICR aguda ni EICR crónica. Hay cuatro tipos de protocolos generales para infundir células NK: 1) como terapia de consolidación para pacientes con leucemia aguda en

remisión, sobre todo para aquellos que no son tributarios de un TP; 2) para pacientes con leucemia aguda en actividad, resistentes a dos líneas de tratamiento; en estos casos se ha empleado una IL-2 que tiene ligada una proteína de fusión toxina diftérica (IL2DT) para eliminar las células T reguladoras del paciente; 3) protocolos de infusión de células NK en el contexto de TPH autogénico, antes y después del procedimiento, y 4) administración de células NK en el contexto de un TPH alogénico. En todos estos estudios se han observado excelentes respuestas antitumorales, pero en una proporción escasa de pacientes. Las células NK parecen tener una mayor utilidad como terapia de consolidación en pacientes en remisión para evitar recaídas ulteriores. Varios grupos internacionales están trabajando en potenciar el efecto antitumoral de las células NK estimulándolas con diferentes citocinas.

Bibliografía especial

Le Blanc K, Frassoni F, Ball L, Locatelli F, Roelofs H, Lewis I, et al. Mesenchymal stem cells for treatment of steroid-resistant, severe, acute graft-versus-host disease: a phase II study. Lancet 2008;371:1579-86.

Maude SL, Frey N, Shaw PA, Aplenc R, Barrett DM, Bunin NJ, et al. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. N Engl J Med 2014;371:1507-17.

Empleo de linfocitos T con un receptor antigénico quimérico (CART)

J. Delgado González

Un avance significativo en el campo de la terapia celular antitumoral es la capacidad de modificar los linfocitos T de los pacientes para que identifiquen y erradiquen las células tumorales. Ello se consigue introduciendo en su genoma genes que codifiquen un receptor antigénico quimérico, una molécula sintética que se situará en la membrana y actuará como un receptor de superficie. Dicho receptor está compuesto por fragmentos de proteínas diferentes: un fragmento de la región variable de un anticuerpo monoclonal, un dominio transmembrana y como mínimo dos dominios intracelulares que transmiten las señales al interior de la célula, y de ahí la denominación de receptor antigénico quimérico (*chimeric antigen receptor* o CAR). Esta nueva forma de inmunoterapia específica aprovecha la gran especificidad y flexibilidad de los anticuerpos monoclonales, capaces de reconocer antígenos no procesados o incluso solubles, y la citotoxicidad y la persistencia a largo plazo proporcionada por los linfocitos T. Hasta el momento, los mejores resultados clínicos se han logrado con CAR dirigidos hacia el CD19, una molécula presente a lo largo de la diferenciación linfoide B, desde el progenitor linfoide inmaduro hasta el linfoplasmocito. De hecho, prácticamente cualquier neoplasia linfoide B podría ser subsidiaria de tratamiento con CAR anti-CD19, aunque en el momento actual sólo están aprobados en pacientes con leucemia linfoblástica aguda y linfoma difuso de células grandes B, recaído o refractario en ambos casos. Esta terapia no está exenta de efectos secundarios, entre los que cabe destacar: 1) síndrome de liberación de

citocinas, secundario a una activación brusca de linfocitos CART al encontrarse con las células tumorales; 2) neurotoxicidad, habitualmente en forma de encefalopatía leve o convulsiones, de patogenia todavía incierta, y 3) aplasia de linfocitos B, secundaria a la erradicación de los linfocitos B normales del paciente, que se puede contrarrestar mediante la administración profiláctica de inmunoglobulinas.

Además de la muy probable aprobación futura de los linfocitos CART anti-CD19 en otras neoplasias linfoides de estirpe B, merece la pena destacar también el uso experimental de linfocitos CART anti-BCMA en mieloma múltiple, anti-CD30 en linfoma de Hodgkin, anti-CD33 o anti-CD123 en leucemia mieloblástica aguda, anti-CD7 en neoplasias linfoides de estirpe T, anti-GD2 en neuroblastoma o anti-EGFRvIII en glioblastoma, por poner sólo unos pocos ejemplos. El gran reto en la mayoría de estos casos se centra en la identificación de antígenos tumorales que no se expresen en tejidos normales vitales o, en el caso de que esto no sea posible, en diversas estrategias para activar o desactivar los linfocitos CART a voluntad.

Bibliografía general

Allen CE, Merad M, McClain KL. Langerhans-cell Histiocytosis. *N Engl J Med*. 2018;379:856–868.

Al-Samkari H, Berliber N. Hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Annu Rev Pathol*. 2018;13:24–49.

Arai S, Arora M, Wang T, Spellman SR, He W, Couriel DR, et al. Increasing incidence of chronic graft-versus-host disease in allogeneic transplantation: a report from the Center for International Blood and Marrow Transplant Research. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21:266–274.

Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127:2391–2405.

Arcaini L, Rossi D, Paulli M. Splenic marginal zone lymphoma: from genetics to management. *Blood*. 2016;127:2072–2081.

Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, Hochhaus A, Soverini S, Apperley JF, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood*. 2013;122:872–884.

Bates I, Laffan MA, Lewis SM. Dacie and Lewis Practical Haematology, 12th ed. Oxford: Elsevier; 2017

Barbui T, Tefferi A, Vannucchi AM, Passamonti F, Silver RT, Hoffman R, et al. Philadelphia chromosome–negative classical myeloproliferative neoplasms: Revised management recommendations from European LeukemiaNet. *Leukemia*. 2018;32:1057–1069.

Bladé J. Clinical practice. Monoclonal gammapathy of undetermined significance. *N Engl J Med*. 2006;355:2765–2770.

Bladé J, Rosiñol L, Fernández de Larrea C. How I treat relapsed myeloma. *Blood*. 2015;125:1532–1540.

Bunn HF. Vitamin B12 and pernicious anemia–the dawn of molecular medicine. *N Engl J Med*. 2014;370:773–776.

Burger JA, O'Brien S. Evolution of CLL treatment – from chemoimmunotherapy to targeted and individualized therapy. *Nat Rev Clin Oncol*. 2018;15:510–527.

Campo E, Rule S. Mantle cell lymphoma: evolving management strategies. *Blood*. 2015;125:48–55.

Capodanno D, Huber K, Mehran R, Lip GYH, Faxon DP, Granger CB, et al. Management of Antithrombotic Therapy in Atrial Fibrillation Patients Undergoing PCI: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:83–99.

Casulo C, Barr PM. How I treat early-relapsing follicular lymphoma. *Blood*. 2019;133:1540–1547.

Cervantes F. How I treat myelofibrosis. *Blood*. 2014;124:2635–2642.

Chapin JC, Hajjar KA. Fibrinolysis and the control of blood coagulation. *Blood Rev*. 2015;29:17–24.

Chatuverdi S, McCrae KR. Diagnosis and management of the antiphospholipid syndrome. *Blood Rev*. 2017;6:406–417.

Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol*. 2014;32:3059–3068.

Connors JM. Thrombophilia testing and venous thrombosis. *N Engl J Med*. 2017;377:1177–1187.

Daniels G, Bromilow I. *Essential guide to blood groups*. 3rd ed. Oxford: John Wiley & Sons Ltd; 2014.

Davis JM, Lewis MP, Wimperis J, Rafi I, Ladhani S, Bolton-Maggs PH. Review of guidelines for the prevention and treatment of infection in patients with an absent or dysfunctional spleen: Prepared on behalf of the British Committee for Standards in Haematology by a Working Party of the Haemato-Oncology Task Force. *Br J Haematol*. 2011;155:308–317.

Diamond EL, Dagna L, Hyman DM, Cavalli G, Janku F, Estrada-Veras J, et al. Consensus guidelines for the diagnosis and clinical management of Erdheim-Chester disease. *Blood*. 2014;124:483–492.

Dinauer MC. Disorders of neutrophil function: an overview. *Methods Mol Biol*. 2014;1124:501–515.

Döhner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*. 2017;129:424–447.

Dreyling M, Ghielmini M, Rule S, Salles G, Vitolo U. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2016;27(Suppl 5):v83–v90.

Fajgenbaum DC. Novel insights and therapeutic approach in idiopathic multicentric Castleman disease. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2018;1:318–325.

Giebel S, Marks DI, Boissel N, Baron F, Chiaretti S, Ciceri F, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for adults with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia in first remission: a position statement of the European Working Group for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (EWALL) and the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplant*. 2018;54(6):798–809.

Greer JP, Arber DA, Glader B, List AF, Means RT, Paraskevas F, et al. *Wintrobe's Clinical Hematology*. 13th ed. Amsterdam: Wolters Kluwer; 2014.

Grever M, Abdel-Wahab O, Andritsos LA, Banerji V, Barrientos J, Blachly JS, et al. Consensus guidelines for the diagnosis and management of patients with classic hairy cell leukemia. *Blood*. 2017;129:553–560.

Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio T, Dighiero G, Döhner H, et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood*. 2018;131:2745–2760.

Hoelzer D, Bassan R, Dombret H, Fielding A, Ribera JM, Buske C. ESMO Guidelines Committee. Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2016;27(Suppl 5):v69–v82.

Horny HP, Metcalfe DD, Akin C, Bennet JM, Arber DA, Bain BJ, et al. Mastocytosis. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, eds. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. 4.ª ed. Lyon: IARC; 2017:62–69.

Howard SC, Jones DP, Pui C-H. The tumor lysis syndrome. *N Engl J Med*. 2011;364:1844–1854.

Iolascon A, Heimpel H, Wahlin A, Tamary H. Congenital Congenital dyserythropoietic anemias: molecular insights and diagnostic approach. *Blood*. 2013;122:2162–2166.

Johnson P, McKenzie H. How I treat advanced classical Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2015;125:1717–1723.

Kantarjian H, Stein A, Gökbuget N, Fielding AK, Schuh AC, Ribera JM, et al. Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med*. 2017;376:836–847.

Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2016;149:315–352.

Lansberg MG, O'Donnell MJ, Khatri P, Lang ES, Nguyen-Huynh MN, Schwartz NE, et al. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis. 9th ed. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(Suppl 2):S601–S636.

Malcovati L, Hellstrom-Lindberg E, Bowen D, Adès L, Cermak J, Del Cañizo C, et al. Diagnosis and treatment of primary myelodysplastic syndromes in adults: recommendations from the European LeukemiaNet. *Blood*. 2013;122:2943–2964.

Means Jr RT, Glader B. Anemia: general considerations. In: Geer JP, Arber DA, Glader B, eds. *Wintrobe's Clinical Hematology*. 13th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2014:587–616.

Merlini G, Dispenzieri A, Sanchorawala V, Schönland SO, Palladini G, Hawkins PN, et al. Systemic inmunoglobulina light chain amyloidosis. *Nature Reviews/Disease Primers*. 2018;4:38–48.

Michaelis LC. Cytotoxic therapy in acute myeloid leukemia: not quite dead yet. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2018;2018:51–62.

Morean P, San Miguel J, Sonneveld P, Mateos MV, Zamagni E, Avet-Loiseau H, et al. Multiple Myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017;28(Suppl 4):iv52–iv61.

Northup PG, Caldwell SH. Coagulation in liver disease; a guide for the clinician. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;9:1064–1074.

Papaemmanuil E, Gerstung M, Bullinger L, Gaidzik VI, Paschka P, Roberts ND, et al. Genomic Classification and Prognosis in Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2016;374:2209–2221.

Pollyea DA. New drugs for acute myeloid leukemia inspired by genomics and when to use them. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2018;2018:45–50.

Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette VS, Bolton-Maggs P, Bussel JB, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood*. 2010;115:168–186.

Puente XS, Bea S, Valdés-Mas R, Villamor N, Gutierrez-Abril J, Martin-Subero JI, et al. Integrated Genomic Analysis of Chronic Lymphocytic Leukaemia Reveals Recurrent Mutations in Non-Coding Regions. *Nature*. 2015;526:19–24.

Puente XS, Jares P, Campo E. Chronic lymphocytic leukemia and mantle cell lymphoma: crossroads of genetic and microenvironment interactions. *Blood*. 2018;131:2283–2296.

Sanz MA, Fenaux P, Tallman MS, Estey EH, Löwenberg B, Naoe T, et al. Management of acute promyelocytic leukemia: updated recommendations from an expert panel of the European LeukemiaNet. *Blood*. 2019;133:1630–1643.

Shafer LG, McGowan-Jordan J, Schmid M. ISCN (2013) *An international system for human cytogenetic nomenclature*. Basel: S. Karger; 2013.

Shaffer AL, Young RM, Staudt LM. Pathogenesis of human B cell lymphomas. *Annu Rev Immunol*. 2012;30:565–610.

Sherma R, Flood VH. Advances in the diagnosis and treatment of von Willebrand disease. *Blood*. 2017;130:2386–2391.

Simons A, Shaffer LG, Hastings RJ. Cytogenetic Nomenclature: Changes in the ISCN 2013 Compared to the 2009 Edition. *Cytogenet Genome Res*. 2013;141:1–6.

Sociedad Española de Transfusión Sanguínea y Terapia Celular *Guía sobre la Transfusión de componentes sanguíneos y derivados plasmáticos*. 5.ª ed. Barcelona: SETS; 2015.

Squizzato A, Hunt BJ, Kinasewitz GT, Wada H, Ten Cate H, Thachil J, et al. Supportive management strategies for disseminated intravascular coagulation. *An international consensus. Thromb Haemost*. 2016;115:896–904.

Styczynski J. HSCT Complication and Management. In: Carreras E, Dufour C, Nothy M, Kröger M, eds. *The EMBT Handbook. Hematopoyetic Stem Cell Trasplantation and Cellular Therapies*. Cham (Switzerland): SpringerOpen; 2019:259–427.

Swerdlow SH, Campo E, Lee Harris N, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al. *WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues, revised*. 4th ed. Lyon: IARC; 2017.

Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Lee Harris N, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016;127:2375–2379.

Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ, Crews J, Gleason C, Hawley DK, et al. Antimicrobial prophylaxis for adult patients with cancer-related immunosuppression: ASCO and IDSA clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2018;30:3043–3054.

The International CLL-IPI Working Group An international prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL-IPI): a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol*. 2016;17:779–790.

Tilly H, Gomes da Silva M, Vitolo U, Jack A, Meignan M, Lopez-Guillermo A, et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015;(Suppl 5):v116–v125.

Tkachuk DC, Hirschmann JV. *Wintrobe's Clinical Atlas of Hematology*. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2007.

van Dongen JJ, Lhermitte L, Böttcher S, Almeida J, van der Velden VH, Flores-Montero J, EuroFlow Consortium (EU-FP6, LSHB-CT-2006-018708)et al. EuroFlow antibody panels for standardized n-dimensional flow cytometric immunophenotyping of normal, reactive and malignant leukocytes. *Leukemia*. 2012;26:1908–1975.

Vieth JT, Lane DR. Anemia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2017;31:1045–1060.

Vives JL. Why ENERCA? European Network for Rare and Congenital Anaemias. *Genome Research & Society*. 2013;10:33–37.

Vives JL, Aguilar JL. *Manual de técnicas de laboratorio en hematología*. 4.ª ed. Madrid: Elsevier-Masson; 2014.

Weiss G, Ganz T, Goodnough LT. Anemia of inflammation. *Blood*. 2019;133:40–50.

Weyand AC, Pipe SW. New Therapies for hemophilia. *Blood Rev*. 2019;133:389–398.

Woessner S, Florensa L. *La citología óptica en el diagnóstico hematológico*. 5.ª ed. Madrid: Acción Médica y Fundación Española de Hematología y Hemoterapia; 2006.

Zucca E, Bertoni F. The spectrum of MALT lymphoma at different sites: biological and therapeutic relevance. *Blood*. 2016;127:2082–2092.

SECCIÓN XV
Metabolismo y nutrición

R. Estruch Riba

J. A. Arranz Amo
R. Carmena Rodríguez
M.ª J. Coll Rosell
C. Domínguez Luengo
R. Enríquez de Salamanca Lorente
R. Estruch Riba
D. Figuerola Pino
A. Fontanellas Romá
L. Masana Marín
B. Morales Romero
J. Pedro-Botet Montoya
G. Pintos Morell
A. Ribes Rubió
L. Serra Majem
M. Serrano Gimaré
C. Vázquez Martínez
F. Vázquez San Miguel
A. Vidal-Puig

Capítulo 219: Introducción. Generalidades
Capítulo 220: Alteraciones del metabolismo de los aminoácidos y de los ácidos orgánicos
Capítulo 221: Alteraciones del metabolismo de las purinas y las pirimidinas
Capítulo 222: Porfirias

Capítulo 223: Enfermedades por depósito en los lisosomas
Capítulo 224: Enfermedades por alteración de los peroxisomas
Capítulo 225: Trastornos congénitos de la glicosilación
Capítulo 226: Alteraciones del tejido adiposo
Capítulo 227: Alteraciones del metabolismo de las lipoproteínas
Capítulo 228: Glucogenosis y otras alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono
Capítulo 229: Diabetes mellitus
Capítulo 230: Hipoglucemia
Capítulo 231: Obesidad y síndrome metabólico
Capítulo 232: Nutrición

219

Introducción. Generalidades

R. Carmena Rodríguez

El metabolismo es el conjunto de reacciones bioquímicas y procesos físico-químicos interrelacionados que ocurren en el organismo y son la base de la vida a escala molecular. Nuestro organismo es un sistema metabólico en constante estado de renovación que obtiene la energía al degradar las sustancias nutritivas de la dieta para recuperar los materiales consumidos. Así, se alternan dos procesos acoplados e interdependientes: las degradaciones (catabolismo) y las síntesis (anabolismo). Las *reacciones catabólicas* liberan energía; un ejemplo es la glucólisis, que libera la energía retenida en los enlaces químicos de la glucosa. Las *reacciones anabólicas*, en cambio, utilizan esta energía liberada para recomponer enlaces químicos y construir componentes de las células, como las proteínas y los ácidos nucleicos.

Las sustancias nutritivas que participan en el metabolismo son los tres principios inmediatos (proteínas, grasas e hidratos de carbono), sales, agua, vitaminas y minerales. El destino de estas materias nutritivas en el organismo es diverso. Las sales y el agua son incorporadas por los tejidos tal y como se ingirieron. En cambio, la mayoría de los nutrientes se utilizan para la reconstrucción de los tejidos sólo después de sufrir profundas alteraciones bioquímicas; se conocen bien sus productos finales, así como las fases intermedias, lo que se denomina *metabolismo intermediario.* La energía que se requiere para la síntesis de complejos moleculares intracelulares procede en buena parte del ácido acético y de la acetil-coenzima A, compuesto en el que confluyen los caminos metabólicos de grasas, proteínas y glúcidos. Un objetivo primordial del metabolismo intermediario, que se logra a través del ciclo de los ácidos tricarboxílicos o ciclo de Krebs, es la síntesis de ácido trifosfato de adenosina (ATP) liberador de energía. A este respecto, una interesante característica del

metabolismo es la similitud de las vías metabólicas básicas, incluso entre especies muy diferentes. De hecho, la secuencia de pasos químicos en el ciclo de Krebs es universal en células vivientes tan diversas como la bacteria unicelular *Escherichia coli* y organismos pluricelulares como el elefante. Esta estructura metabólica compartida es probablemente el resultado de la alta eficiencia de estas vías y de su temprana aparición en la historia evolutiva.

La economía que impone la actividad celular sobre sus recursos obliga a organizar estrictamente las reacciones químicas en vías metabólicas, donde un compuesto químico (sustrato) es transformado en otro (producto), y este funciona, a su vez, como sustrato para generar otro producto, según una secuencia de reacciones bajo la intervención de diferentes enzimas (generalmente, una para cada sustrato-reacción) y hormonas. Las enzimas son imprescindibles en el metabolismo porque agilizan las reacciones físico-químicas y hacen que posibles reacciones termodinámicas deseadas, pero «desfavorables», mediante un acoplamiento, produzcan reacciones favorables. La regulación de la expresión o inhibición génica de las enzimas está controlada por diversos factores de transcripción, como las hormonas, o derivados de las vitaminas, como el ácido retinoico. De esta forma se regulan la funcionalidad y la actividad de las vías metabólicas en respuesta a los constantes cambios del ambiente y a las necesidades de la célula con el fin de mantener la homeostasis.

La regulación de las reacciones químicas que intervienen en el metabolismo está en su mayoría bien delineada, y el foco principal del estudio de las enfermedades metabólicas se centra ahora en las alteraciones de los mecanismos de control más que en la descripción de las anomalías químicas. En otras palabras, lo que nos concierne es relacionar las alteraciones metabólicas con las transformaciones de los mecanismos básicos de control que guían los procesos metabólicos.

Así, las alteraciones en el recambio de las materias que integran nuestro organismo crean desequilibrios que repercuten sobre la salud y dan lugar a las enfermedades del metabolismo. Un conjunto importante de las mismas son los llamados *errores congénitos del metabolismo.* Se trata de un amplio espectro de enfermedades genéticas, la mayoría de ellas ocasionadas por alteraciones en un solo gen que codifica enzimas imprescindibles para la conversión de sustratos. Por regla general, estas enfermedades aparecen

como consecuencia del acúmulo de sustancias que son tóxicas o interfieren en las funciones normales, lo que impide la síntesis de compuestos esenciales.

Muchas de estas anomalías congénitas se describen en los capítulos 220 a 225, dedicados al estudio de las alteraciones de aminoácidos y ácidos orgánicos, purinas y pirimidinas, porfirinas y enfermedades por depósito en los lisosomas, por alteración de los peroxisomas y por trastornos congénitos de la glucosilación. Se trata de trastornos causados generalmente por enzimopatías de causa monogénica, que el internista general debe conocer.

En los capítulos 226 a 231 se abordan procesos conocidos también como *enfermedades crónicas no transmisibles,* un reto para la salud pública. Tienen un origen poligénico y manifiestamente ambiental. Son las enfermedades del tejido adiposo y la obesidad, del metabolismo hidrocarbonado —la diabetes mellitus entre ellas— y del metabolismo lipídico. Aproximadamente el 75% de las moléculas circulantes en el plasma son lípidos, por lo que la energía que nuestro organismo dedica al mantenimiento del metabolismo lipídico es considerable. Muchas de estas enfermedades son extraordinariamente frecuentes en la sociedad actual, que sufre lo que se ha venido a llamar una epidemia de *diabesidad* (diabetes y obesidad, con dislipemias secundarias) y, por tanto, se les dedica un amplio espacio de texto.

Constatar que en el mundo hay cerca de 1.600 millones de personas con sobrepeso, de las cuales 500 millones son obesas, lo que dio pie a que la OMS, destacando la gravedad de esta pandemia, acuñara el término *globesity,* que vino a unirse al de *diabesidad.* Existe una conexión bien conocida entre obesidad, diabetes y metabolismo de los lípidos; la resistencia tisular a la insulina es el elemento central en torno al cual gira el resto de alteraciones. *Lipotoxicidad* es un término empleado para describir los cambios que surgen como consecuencia del exceso crónico de aporte de calorías con la dieta, que, una vez superadas las necesidades metabólicas y la capacidad de almacenamiento en el tejido adiposo, obliga al exceso de grasa a depositarse en tejidos (hígado, célula β-pancreática, músculo esquelético, miocardio) no preparados para ello. La resistencia insulínica en el tejido adiposo desempeña un papel importante en la lipotoxicidad, lo que facilita la lipólisis con un elevado flujo de ácidos grasos al hígado, donde se depositan en forma de triglicéridos. La *esteatosis hepática no alcohólica*

convierte al hígado en insulinorresistente y facilita la síntesis de glucosa y de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), generando hipertrigliceridemia. La grasa ectópica en el músculo dificulta la acción de la insulina y la entrada de glucosa, lo que facilita la hiperglucemia. Por otra parte, el depósito crónico de ácidos grasos en la célula β interfiere en la secreción de insulina. En sujetos genéticamente predispuestos, este conjunto de alteraciones conduce a la prediabetes, antesala de la diabetes mellitus de tipo 2. En otro orden de cosas, el exceso de ingesta calórica almacenada en el tejido adiposo lleva a la hipertrofia de los adipocitos y produce una situación de estrés oxidativo y liberación de adipocinas proinflamatorias. La resistencia a la insulina, la obesidad abdominal, la inflamación crónica, las dislipemias y la diabetes son conocidos factores de riesgo cardiovascular, referidos como síndrome cardiometabólico.

El capítulo 232 está dedicado a la nutrición. La dieta debe aportar en torno a 40 sustancias consideradas actualmente como indispensables, es decir, no sintetizables por el organismo. Se conocen bien las necesidades calóricas diarias y los requerimientos básicos de dichas sustancias según la edad, el género y situaciones fisiológicas especiales, como el embarazo o la lactancia. Cuando los requerimientos nutricionales no llegan a cubrirse, aparecerá un amplio espectro de enfermedades de la nutrición. En el lado opuesto, el exceso de algunos nutrientes esenciales, como ciertas vitaminas, provoca cuadros de toxicidad. Finalmente, conviene añadir que el exceso de ingesta calórica y del consumo de grasas saturadas y alimentos con alta densidad energética son causas importantes de las enfermedades descritas en los capítulos mencionados.

Bibliografía especial

Soriguer FJ. *La obesidad, más allá de los estilos de vida. Gordos y flacos un siglo después de Marañón*. Madrid: Ediciones Díaz de Santos; 2019.

220

Alteraciones del metabolismo de los aminoácidos y de los ácidos orgánicos

A. Ribes Rubió

Introducción

Los trastornos del metabolismo de los aminoácidos y de los ácidos orgánicos son *enfermedades genéticas*, la mayoría de carácter autosómico recesivo. Sus vías metabólicas están muy relacionadas entre sí y, en consecuencia, los síntomas clínicos no son específicos de cada enfermedad, sino de un grupo de ellas. Esto es especialmente cierto en las formas de presentación neonatal. Sin embargo, los trastornos en el metabolismo de los aminoácidos y ácidos orgánicos pueden presentarse más tardíamente e incluso en la edad adulta, en cuyo caso la sintomatología clínica puede ser más específica.

Cada aminoácido tiene una vía de degradación propia y los componentes que se generan a través de ella (amonio, acetil-CoA, piruvato e intermediarios del ciclo de Krebs) se utilizan para sintetizar otros aminoácidos, hidratos de carbono y lípidos. Los intermediarios de dicho catabolismo son, en general, ácidos carboxílicos que contienen, además, una gran variedad de otros grupos funcionales. Dichos intermediarios se denominan *ácidos orgánicos.*

La disminución o la ausencia de actividad de una enzima específica o la alteración de una proteína de transporte provocarán la interrupción de una determinada vía metabólica y, en consecuencia, un aumento en las concentraciones de los aminoácidos o de los ácidos orgánicos anteriores al bloqueo metabólico y una disminución en la síntesis de los productos posteriores a él. La terminología que se utiliza habitualmente para describir estas enfermedades es la de *aminoacidopatía* o *aciduria orgánica*, según si el sustrato que no se puede metabolizar es un aminoácido o un ácido orgánico.

Hasta hace poco no existían datos estadísticos de frecuencia en la población general (con excepción de los referidos a la fenilcetonuria [PKU]), ya que sólo se efectuaban estudios metabólicos en individuos que presentaban una sintomatología clínica sugestiva de estas enfermedades. Sin embargo, la incorporación de la espectrometría de masas en tándem a los programas de cribado neonatal ha permitido obtener una frecuencia

global bastante aproximada, que se sitúa en un intervalo comprendido entre 1:3.000 y 1:8.000 recién nacidos vivos.

En las formas neonatales y del lactante, los *síntomas iniciales* son en general los de una encefalopatía aguda y, aunque el diagnóstico diferencial es muy amplio, es importante establecer una aproximación rápida respecto al origen de dicha encefalopatía.

El primer paso en el *diagnóstico* del paciente debe ser, evidentemente, la evaluación clínica. La historia familiar es importante, en especial si revela que han existido muertes neonatales previas de causa desconocida. Sin embargo, una historia familiar negativa no descarta la posibilidad de uno de dichos trastornos, dado que muchos de ellos se heredan de forma autosómica recesiva.

Los resultados de la exploración física (ictericia, hepatomegalia, retraso en el crecimiento, cataratas, dismorfia facial, olor especial) pueden alertar al clínico hacia un posible diagnóstico específico, pero este siempre se debe verificar mediante las pruebas de laboratorio. En la mayoría de los casos el diagnóstico se puede establecer mediante el análisis de metabolitos en líquidos biológicos; por ello, antes de iniciar cualquier tratamiento, es muy importante extraer muestras de sangre (con separación del suero) y orina y conservarlas a –20 °C hasta el momento de su análisis. La confirmación diagnóstica se realiza mediante la valoración de la proteína en cultivo de fibroblastos u otros tejidos, y posteriormente se procede al estudio genético. Sin embargo, la introducción de las tecnologías de secuenciación masiva *next generation sequencing* ha modificado drásticamente la estrategia diagnóstica de estas enfermedades. Actualmente, después del análisis de metabolitos en fluidos biológicos, debe procederse al estudio genético. En muchos casos, estas pruebas no invasivas permitirán un diagnóstico rápido y eficaz, aunque en otros será necesario realizar estudios funcionales, bien porque las variantes halladas sean de significado incierto, bien porque no se haya encontrado ninguna variante que concuerde con las características clínicas y bioquímicas del paciente.

Trastornos del ciclo de la urea

El ciclo de la urea es el responsable de eliminar el amonio que se produce en el organismo. La biosíntesis de la urea se realiza principalmente en el hígado, mediante un sistema de seis reacciones enzimáticas (fig. 220-1). La alteración de la ureagénesis, tanto por defecto enzimático como por otras causas secundarias que interfieran en este proceso, provoca hiperamoniemia, que es la principal responsable de la encefalopatía que sufren estos pacientes. La sintomatología clínica puede presentarse a cualquier edad, pero hay períodos más críticos: período neonatal, de los 6 a los 12 meses y en la pubertad (tabla 220-1). Las crisis de hiperamoniemia se desencadenan frecuentemente por episodios catabólicos, por una sobrecarga de proteínas o bien por ciertos fármacos (ácido valproico, salicilatos). Tomada en su conjunto, la incidencia de estas enfermedades se estima en 1:8.000 a 1:40.000 recién nacidos vivos.

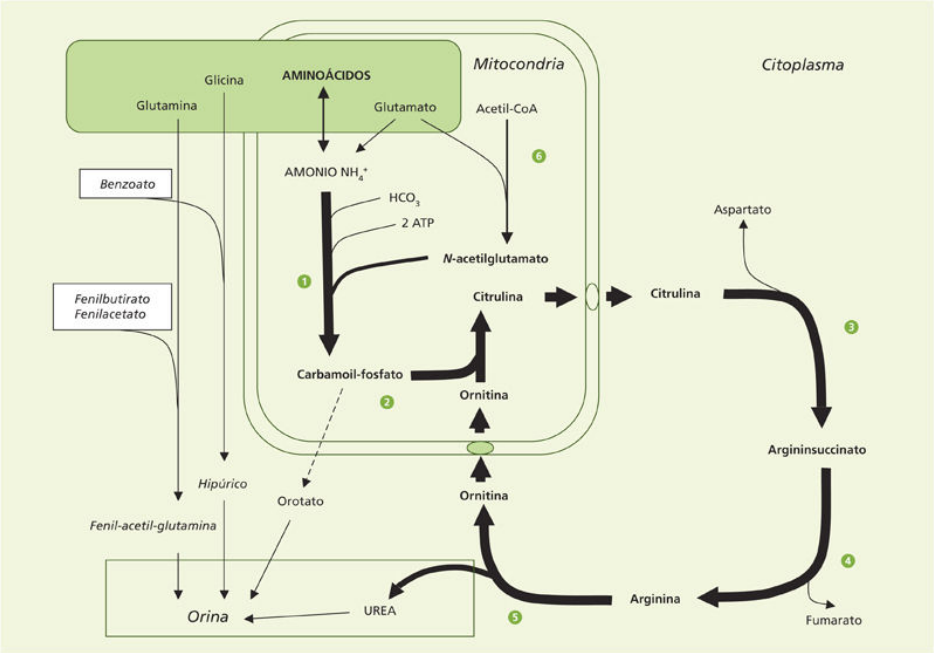


FIGURA 220-1 Ciclo de la urea y vías alternativas de eliminación de nitrógeno. *1.* Carbamoilfosfato-sintetasa. *2.* Ornitina-carbamoiltransferasa. *3.* Argininsuccinato-sintetasa. *4.* Argininsuccinato-liasa. *5.* Argininasa. *6. N*-acetilglutamato-sintetasa.

Tabla 220-1

Trastornos del ciclo de la urea

Enfermedad y/o deficiencia enzimática	Cuadro clínico	Diagnóstico	Tratamiento y pronóstico
Deficiencia de *N*-acetilglutamato-sintetasa (NAGS)	Hiperamoniemia neonatal grave, con encefalopatía profunda	Hiperamoniemia. Elevación de glutamina. Disminución de arginina y citrulina. Ácido orótico normal. Indistinguible de CPS por el análisis de metabolitos. El diagnóstico se confirma por el estudio genético	Restricción proteica[a] El tratamiento temprano con carbamilglutamato (100 mg/kg de peso y día) permite conseguir un desarrollo somático y neurológico completamente normal
Deficiencia de carbamoilfosfato-sintetasa (CPS)	*Neonatal.* Con hiperamoniemia, taquipnea, convulsiones y coma. Enfermedad letal *Tardía.* Con deficiencia parcial. La supervivencia puede ser prolongada, aunque con posibles problemas neurológicos	Hiperamoniemia. Elevación de glutamina. Disminución de arginina y citrulina. Ácido orótico normal. Indistinguible de NAGS por el análisis de metabolitos. El diagnóstico se confirma por el estudio genético	Restricción proteica[a] Fenilbutirato: 200-600 mg/kg de peso y día[b] Arginina o citrulina: 100-150 mg/kg de peso y día[c] Pronóstico variable, depende en gran medida de la actividad enzimática residual
Deficiencia de ornitina-carbamoiltransferasa (OCT)	Su herencia va ligada al cromosoma X, por lo que la mayoría de los varones desarrolla con rapidez una hiperamoniemia grave. En las mujeres heterocigotas las manifestaciones clínicas son muy variables y, en general, menos graves que en los varones; es frecuente su presentación en la edad adulta	Hiperamoniemia. Elevación de glutamina. Disminución de arginina y citrulina. A diferencia de NAGS y CPS, el ácido orótico está elevado El diagnóstico se confirma por el estudio genético. La mayor parte de las mutaciones se originan *de novo*	Restricción proteica[a] Fenilbutirato: 200-600 mg/kg de peso y día[b] Arginina o citrulina: 100-150 mg/kg de peso y día[c] Pronóstico variable. En general, las mujeres tienen mejor pronóstico que los varones
Citrulinemia tipo I/deficiencia de argininsuccinato-sintetasa (ASS)	*Neonatal.* Con hiperamoniemia grave, coma, que en muchos casos conduce al *exitus* a los pocos días de	Hiperamoniemia. Elevación de glutamina y citrulina. Disminución de arginina. Ácido orótico elevado. El diagnóstico se	Restricción proteica[a] Fenilbutirato: 200-600 mg/kg de peso y día[b] Arginina: 400-700

	vida *Subaguda.* Aparece entre 1-6 meses de edad, cursa con retraso psicomotor variable	confirma por el estudio genético	mg/kg de peso y día[c] Pronóstico variable, según la forma clínica y la rapidez del diagnóstico
Citrulinemia tipo II/deficiencia de citrina	Puede iniciarse en la infancia o en la edad adulta con síntomas de psicosis y alteración de la consciencia. En algunos casos, encefalopatía	Hiperamoniemia y elevación de citrulina en plasma. El diagnóstico se confirma por el estudio genético	Dieta baja en carbohidratos y suplementación con triglicéridos de cadena media (MCT)
Aciduria argininsuccínica/deficiencia de argininsuccinato-liasa (ASL)	*Neonatal.* Menos grave que en las anteriores deficiencias *Subaguda.* Se manifiesta entre los 2 meses y los 2 años, con hepatomegalia, pelo seco y quebradizo (tricorrexis nudosa) *Tardía.* A partir de los 2 años, con sintomatología y pronóstico similares a la forma subaguda	Hiperamoniemia. Elevación de glutamina, citrulina y ácido argininsuccínico. Disminución de arginina. Ácido orótico elevado. El diagnóstico se confirma por el estudio genético o por la valoración enzimática en fibroblastos o leucocitos	Restricción proteica[a] Fenilbutirato: 200-600 mg/kg de peso y día[b] Arginina: 400-700 mg/kg de peso y día[c] Mejoría evidente con el tratamiento
Argininemia/deficiencia de arginasa (ARGID)	Se manifiesta muy raramente en el período neonatal. Se inicia entre los 2-4 años de edad. Hepatomegalia, paraplejía espástica, ataxia y retraso en el desarrollo	Hiperamoniemia episódica. Elevación de arginina y de ácido orótico. Citrulina ácido y argininsuccínico pueden estar elevados. El diagnóstico se confirma por el estudio enzimático en eritrocitos o por el estudio genético	Restricción proteica[a] Fenilbutirato: 200-600 mg/kg de peso y día[a]. No se puede administrar ni arginina ni citrulina

[a] Véase la tabla 220-2.

[b] Se pueden administrar ≤ 12 g/día.

[c] Se pueden administrar ≤ 6 g/día.

El *tratamiento* de estos trastornos en la fase aguda consiste en suspender el aporte exógeno de proteínas, frenar el catabolismo endógeno mediante suero glucosado al 10% (10-15 mg/kg por minuto; 6-9 mL/kg por hora), administración de *N*-carbamilglutamato, fenilbutirato y benzoato sódico. Si la concentración de amonio es superior a 350 µmol/L y si con las medidas anteriores no se consigue un descenso significativo, se deberá proceder a sistemas de depuración como la hemodiálisis. El tratamiento de mantenimiento consiste en: a) limitar la ingestión de proteínas a las necesidades de aminoácidos esenciales a fin de evitar el catabolismo de las proteínas endógenas (tabla 220-2); b) suministrar las sustancias que no se sintetizan debido al defecto enzimático; todas las deficiencias, excepto la de arginasa, necesitan un suplemento de arginina o citrulina; c) suplementar los componentes que puedan ser deficientes como consecuencia de la restricción de alimentos proteicos naturales (calcio, fósforo, minerales, oligoelementos, vitaminas, carnitina), y d) aumentar la eliminación de nitrógeno con administración de benzoato (dosis habitual para su utilización mantenida de 200-300 mg/kg de peso y día) o fenilbutirato en una dosis de 200-600 mg/kg de peso y día y *N*-carbamilglutamato en una dosis de 100-200 mg/kg de peso y día.

Tabla 220-2

Requerimientos proteicos y energéticos recomendados para niños y adultos con deficiencias del ciclo de la urea

Edad (años)	Proteínas totales (g/kg de peso y día)	Energía (kcal/kg de peso y día)
0-1	1,77-1,14	80-82
2-3	1,03-0,90	79-83
4-6	0,87	73-75
7-10	0,92	59-65
11-18	0,90-0,82	46-55
> 18	0,83	38-42

El *pronóstico* es muy variable y depende en gran medida de la actividad enzimática residual y del grado de afección irreversible en el momento del diagnóstico. La rapidez en el diagnóstico y la instauración del tratamiento son esenciales. La herencia es autosómica recesiva, excepto en la

deficiencia de ornitina-carbamoiltransferasa (OCT), que va ligada al cromosoma X. Las técnicas de biología molecular han contribuido de forma decisiva a la mejora del diagnóstico y a que el diagnóstico prenatal sea actualmente posible en todas las enfermedades de este grupo.

Hiperornitinemias

Se han descrito dos enfermedades clínicamente muy diferentes que cursan con hiperornitinemia: 1) *deficiencia de ornitina-aminotransferasa* (OAT), cuya principal característica clínica es la atrofia anular de la coroides y de la retina, que puede llegar a producir ceguera alrededor de los 40-50 años de edad, y 2) *hiperornitinemia con hiperamoniemia y homocitrulinuria* (HHH), debida a un defecto en el transporte de ornitina a través de la membrana mitocondrial, que origina una alteración de la ureagénesis. Los síntomas clínicos de esta enfermedad son los relacionados con la hiperamoniemia.

Trastornos del metabolismo de la fenilalanina y de la tirosina

La hiperfenilalaninemia se define como el aumento de fenilalanina en sangre en condiciones basales. La causa más frecuente de hiperfenilalaninemia es la fenilcetonuria (PKU) o deficiencia de fenilalanina-hidroxilasa (tabla 220-3); sin embargo, existen otras causas que se deben considerar en el diagnóstico diferencial, ya que de ellas dependerá el tratamiento (fig. 220-2). Los resultados de un diagnóstico y un tratamiento tempranos son extraordinarios, ya que se evita la aparición de los síntomas. Por este motivo, en todos los países desarrollados existen programas de cribado neonatal para la detección temprana de esta enfermedad. Se calcula una prevalencia media de 1:12.000 recién nacidos, aunque hay una considerable variación según los grupos étnicos. En la tabla 220-3 se resumen las alteraciones que afectan al metabolismo de la fenilalanina y de la tirosina, donde se puede observar la diversidad en la presentación clínica en enfermedades tan íntimamente relacionadas desde el punto de vista bioquímico (v. fig. 220-2).

Tabla 220-3

Trastornos del metabolismo de la fenilalanina y de la tirosina

Enfermedad y/o deficiencia enzimática	Cuadro clínico	Diagnóstico	Tratamiento y pronóstico
Fenilcetonuria clásica (PKU)/deficiencia de fenilalanina hidroxilasa	Discapacidad intelectual, convulsiones, hiperactividad, defectos en la pigmentación, eccemas, olor a moho, microcefalia	Fenilalanina en suero > 1.000 µmol/L. Aumento de fenilalanina y de sus metabolitos El diagnóstico se confirma por el estudio genético	Dieta baja en fenilalanina con mantenimiento de valores en sangre de 180-420 µmol/L La respuesta al tratamiento es muy buena Ensayar respuesta al tratamiento con BH_4, si es positiva permitirá una mayor ingesta proteica
Hiperfenilalaninemia/deficiencia moderada de fenilalanina-hidroxilasa	Desarrollo psicomotor normal, aunque algunos niños pueden presentar hipercinesia	Aumento moderado de fenilalanina en suero	No requiere restricción dietética; seguimiento bioquímico y clínico
Deficiencia de dihidropteridina-reductasa (DHPR)/defecto en el reciclaje de BH_4	Discapacidad intelectual, deterioro progresivo del sistema nervioso, convulsiones, microcefalia	Aumento variable de fenilalanina en suero Diagnóstico mediante sobrecarga de BH_4 (si tiene este defecto, la fenilalanina disminuirá) y estudio de pterinas en orina. El diagnóstico se confirma por el estudio genético	BH_4, L-DOPA, 5-hidroxitriptófano y ácido folínico, junto con restricción de fenilalanina. Mejoría neurológica
Deficiencia en la síntesis de BH_4 (hay varias enzimas implicadas: GTPCH, PTPS, PCD)	Cuadro clínico similar al producido por deficiencia de DHPR	Aumento variable de fenilalanina en suero. Diagnóstico mediante sobrecarga de BH_4 y estudio de pterinas en orina. El diagnóstico se confirma por el estudio genético	BH_4, L-DOPA, 5-hidroxitriptófano y ácido folínico, junto con restricción de fenilalanina. Respuesta al tratamiento muy variable
Tirosinemia de tipo I/deficiencia de fumarilaceto-acetasa	*Forma aguda.* Primeras semanas de vida con afectación hepática grave, diarrea, vómitos,	Elevación de tirosina, metionina y fenilalanina y de succinilacetona, metabolito específico; tanto en plasma como	Actualmente el tratamiento con NTBC (inhibidor de la formación de succinilacetona) y restricción dietética de fenilalanina y tirosina es la mejor

	hepatomegalia, melenas y disfunción renal (tipo síndrome de Fanconi). En los no tratados, crisis neurológicas *Forma crónica.* Los síntomas aparecen hacia el primer año de vida. Cuadro clínico similar al anterior pero más leve, con raquitismo	en orina El diagnóstico se confirma por el estudio genético	opción. Buen pronóstico si se aplica tempranamente el tratamiento
Tirosinemia de tipo II/deficiencia de tirosina-aminotransferasa (síndrome de Richner-Hanhart)	Los primeros síntomas pueden aparecer entre los 15 días y los 8 años: erosiones corneales, hiperqueratosis en pies y manos, discapacidad intelectual media o moderada en algunos casos	Gran aumento de tirosina en plasma y orina. Destaca la ausencia de succinilacetona: en orina se observa elevación de los ácidos *p*-hidroxifenil-láctico, *p*-hidroxifenil-pirúvico y *p*-hidroxifenil-acético El diagnóstico se confirma por el estudio genético	El tratamiento con dieta restrictiva en fenilalanina y tirosina consigue resolver los problemas oculocutáneos
Tirosinemia de tipo III/deficiencia de *p*-hidroxifenilpirúvico dioxigenasa	Pocos pacientes descritos. Discapacidad intelectual grave, alteraciones neurológicas	Igual que tirosinemia de tipo II	El tratamiento con dieta restrictiva en fenilalanina y tirosina no parece ser suficientemente efectivo
Alcaptonuria/deficiencia de homogentisato-oxidasa	Los pacientes presentan síntomas en la edad adulta, pigmentación de los cartílagos y tejido conectivo (ocronosis) con posterior aparición de artritis, sobre todo espinal	Valoración de ácido homogentísico en orina. Un dato característico es el ennegrecimiento de la orina El diagnóstico se confirma por el estudio genético	No existe tratamiento eficaz. Supervivencia normal, aunque altas dosis de vitamina C parecen ser beneficiosas

BH_4: tetrahidrobiopterina; GTPCH: guanosintrifosfato-ciclohidrolasa; NTBC: 2,2-nitro-4-trifluometilbenzoil-1,3-ciclohexanodiona; PCD: tetrahidropterina-carbinolamina-

deshidratasa; PTPS: 6-piruvoiltetrahidropterina-sintetasa.

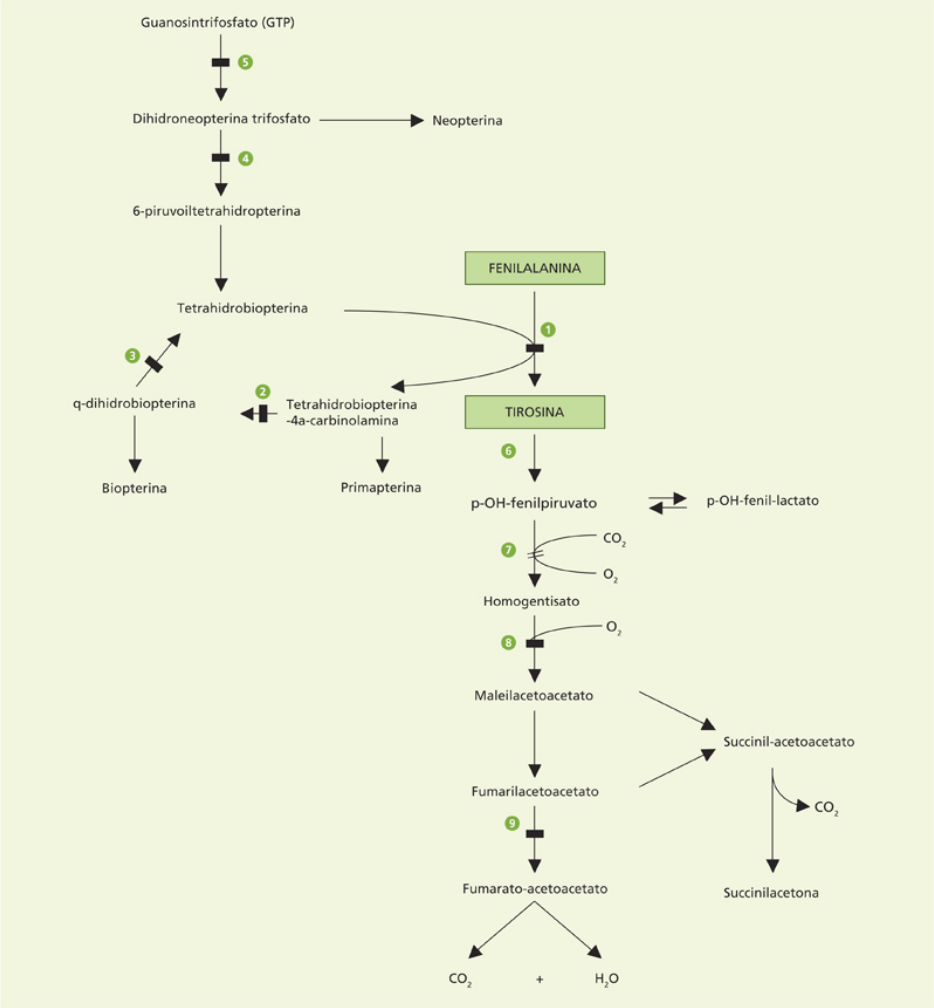


FIGURA 220-2 Vía metabólica de la fenilalanina y de la tirosina. *1.* Fenilalanina-4-hidroxilasa. *2.* Pterina-4a-carbinolamina-deshidratasa. *3.* Dihidropteridina-reductasa. *4.* 6-piruvoiltetrahidropterina-sintetasa. *5.* Guanosintrifosfato-ciclohidrolasa. *6.* Tirosina-aminotransferasa. *7.* p-OH-fenilpiruvato-dioxigenasa. *8.* Homogentisato-oxidasa. *9.* Fumarilacetoacetasa.

Albinismo y enfermedades de la pigmentación

Comprende un grupo heterogéneo de enfermedades hereditarias, caracterizadas por una deficiencia en la síntesis de melanina. El aminoácido

precursor de dicha síntesis, la cual tiene lugar en los melanocitos, es la tirosina. Clásicamente se diferencian dos formas: *albinismo oculocutáneo* (AOC) y *albinismo ocular* (AO). El primero se caracteriza por una disminución de melanina en ojos, piel y pelo, además de hipoplasia de la fóvea, iris translúcido, fotofobia, nistagmo, disminución de la agudeza visual y ausencia de visión binocular. Predispone al desarrollo de neoplasias de piel (carcinoma escamoso). El tratamiento consiste en utilizar cremas de máxima protección solar, cubrirse siempre el cuerpo con ropa y usar gafas correctivas.

En el AO, la hipomelanosis afecta sólo a los ojos, aunque en estos pacientes también se han encontrado ligeras alteraciones en la pigmentación cutánea. Sin embargo, como la principal característica clínica es la afección ocular, se mantiene el mismo nombre. También se han descrito otras entidades muy raras como son los síndromes de Chédiak-Higashi (hipopigmentación, fotofobia, nistagmo e infecciones recurrentes junto con diversos problemas neurológicos; es una enfermedad autosómica recesiva debida a mutaciones en el gen *LYST*); Hermansky-Pudlak (una forma de albinismo relacionada con sangrado, patología pulmonar e intestinal debida a mutaciones en el gen *HPS1*), y Griscelli (piel pálida con el cabello gris plata al nacer e inmunodeficiencia; es una enfermedad autosómica recesiva que puede ser debida a mutaciones en tres genes distintos).

Se han descrito más de 10 entidades con los síntomas clínicos de AOC y cuatro con características de AO. Estas enfermedades se han asociado a distintos genes y pueden distinguirse por criterios clínicos, ultraestructurales y bioquímicos, por su actividad tirosinasa, por sus características genéticas y por su prevalencia en distintas poblaciones. Existe una prueba de laboratorio rápida para diferenciar AOC de tipo 1 de las otras formas. Esta prueba se realiza a través de folículos pilosos sumergidos en L-DOPA al 0,1%; si existe actividad tirosinasa el folículo cambiará a oscuro, pero si es de tipo 1 permanecerá blanco.

El término *albinoidismo* se refiere a las condiciones de hipomelanosis en las que no hay nistagmo, fotofobia ni disminución de la agudeza visual.

Trastornos del metabolismo de los aminoácidos sulfurados

Los trastornos que afectan al metabolismo de metionina, homocisteína y cistationina se resumen en la tabla 220-4. Todos ellos contienen azufre en su molécula. Las alteraciones del metabolismo de las cobalaminas que dan lugar a homocistinuria y acidemia metilmalónica se describen más adelante. Cabe señalar que la homocistinuria más importante, en cuanto a su frecuencia, es la deficiencia de *cistationina*-β-*sintetasa;* la tromboembolia es la causa más frecuente de mortalidad en estos pacientes.

Tabla 220-4

Trastornos del metabolismo de los aminoácidos sulfurados

Enfermedad y/o deficiencia enzimática	Cuadro clínico	Diagnóstico	Tratamiento y pronóstico
Homocistinuria/deficiencia de cistationina-β-sintetasa	El fenotipo clásico se caracteriza por afección de los sistemas nervioso central, ocular, esquelético y vascular Existen pacientes con déficit enzimático total y otros con una actividad residual del 1%-5% Incidencia: 1:45.000	Aumento de homocisteína y metionina en plasma El diagnóstico se confirma por el estudio genético	El 50% de los pacientes responden a la vitamina B_6, dieta pobre en metionina, con suplementos de ácido fólico y betaína El 25% de los pacientes mueren por vasculopatía antes de los 30 años. Los portadores pueden presentar riesgo aumentado de vasculopatía oclusiva periférica y cerebral prematuras
Homocistinuria/deficiencia de 5, 10-metilentetrahidrofolato-reductasa	Gran heterogeneidad clínica, desde afección grave con gran retraso del desarrollo y atrofia cerebral hasta trastornos del comportamiento o leve retraso en la adolescencia	Aumento de homocisteína en líquidos fisiológicos con concentración normal o baja de metionina El diagnóstico se confirma por el estudio genético	Administración de betaína, folato y metionina. Terapia parcialmente beneficiosa Pronóstico variable, desde muerte en la infancia hasta supervivencia prolongada con discapacidad intelectual media
Homocistinuria/deficiencia en la síntesis de metilcobalamina (CbIE, CbIG)	Anemia megaloblástica y retraso psicomotor. Primeros síntomas alrededor del primer año de vida. Se han descrito pacientes adultos con la forma CbIG	Aumento de homocisteína en líquidos fisiológicos El diagnóstico se confirma por el estudio genético	El tratamiento con hidroxicobalamina ha sido efectivo para la mayoría de los pacientes con CbIE; en cambio los CbIG requieren además un suplemento de ácido fólico y betaína Supervivencia prolongada sin discapacidad intelectual, si el tratamiento se administra tempranamente
Cistationinuria/deficiencia de	Pocos pacientes	Concentraciones	La mayoría de los

cistationina-γ-liasa	descritos, algunos con trombocitopenia, algunos con discapacidad intelectual	elevadas de cistationina y sus metabolitos en líquidos fisiológicos El diagnóstico se confirma por el estudio genético	pacientes responde al tratamiento con vitamina B_6
Deficiencia de cofactor molibdeno/deficiencia combinada de sulfito-oxidasa, xantino-deshidrogenasa y aldehído-oxidasa	Síntomas neonatales: convulsiones y anomalías neurológicas graves, luxación del cristalino, discapacidad intelectual y dismorfias craneales	Excreción aumentada de: sulfitos, tiosulfatos, *S*-sulfo-L-cisteína, xantina e hipoxantina y taurina Ácido úrico muy bajo El diagnóstico se confirma por el estudio genético	No hay tratamiento efectivo. La mayoría de los pacientes muere en la infancia y los que sobreviven están intensamente afectos
Sulfocisteinuria/deficiencia aislada de sulfito-oxidasa	Similar a la descrita en la deficiencia de cofactor molibdeno	Como en la deficiencia de cofactor molibdeno sin aumento de xantina e hipoxantina El diagnóstico se confirma por el estudio genético	Similar al descrito en la deficiencia de cofactor molibdeno

CbIE: cobalamina E; CbIG: cobalamina G.

Algunos estudios indican que concentraciones moderadamente elevadas de homocisteína plasmática están relacionadas con el riesgo de padecer enfermedad cardiovascular. Una de las causas podría residir en que algunos individuos poseen una variante termolábil de la proteína 5-10-metilentetrahidrofolato reductasa u otras variantes que, en ciertas circunstancias, podría conferirles susceptibilidad para desarrollar incremento de homocisteína.

Hiperglicinemia no cetósica

Este trastorno se debe a un bloqueo en el sistema de degradación de la glicina que consta de cuatro proteínas, que catalizan la transformación de glicina en CO_2, NH_3 y metilentetrahidrofolato. Esta enfermedad se caracteriza por un importante incremento de glicina en líquidos biológicos, especialmente en líquido cefalorraquídeo.

Desde un punto de vista clínico se distinguen dos tipos: la forma neonatal y la forma tardía. La *hiperglicinemia neonatal* es la más común; la mayoría de los pacientes inicia los síntomas alrededor de las 48 h de vida, con deterioro neurológico progresivo, hipotonía muscular, convulsiones, crisis de apnea y letargia o coma; también son características las crisis de hipo. La mayoría de los pacientes fallece durante las primeras semanas de vida, mientras que los que sobreviven presentan un retraso psicomotor grave. Durante las primeras semanas presentan un EEG característico, denominado *patrón brote-supresión (burst-supression pattern)*, que desaparece al final del primer mes de vida, para pasar a un trazado hipsarrítmico. El examen neuropatológico revela alteraciones difusas de la mielinización.

En la forma de *presentación tardía* (infancia-adolescencia), la sintomatología puede ser sólo la de un retraso de las funciones psicomotoras.

El *diagnóstico* se establece con la medida de la relación glicina-líquido cefalorraquídeo respecto a glicina-plasma; esta relación es característica y generalmente superior a 0,09, mientras que en controles y en las hiperglicinemias secundarias la relación es inferior a 0,04. El diagnóstico enzimático se ha dejado de utilizar en la práctica clínica, ya que para ello se requiere biopsia hepática o renal. Actualmente, el análisis molecular facilita el diagnóstico no invasivo, ya que se puede llevar a cabo en sangre. Aunque la administración de benzoato, ácido fólico y piridoxina pueden favorecer la eliminación de glicina, no existe todavía un tratamiento efectivo para esta enfermedad.

Recientemente se han descrito otras formas de hiperglicinemia no cetósica asociadas a deficiencias en la biosíntesis del ácido lipoico.

Trastornos genéticos del transporte de aminoácidos en la membrana celular

En estos trastornos, la absorción intestinal de ciertos aminoácidos está disminuida debido a la alteración de proteínas de transporte. Los genes responsables de estas enfermedades han sido identificados en todas ellas. El más frecuente es la *cistinuria*, con una incidencia de 1:2.000 a 1:15.000 recién nacidos vivos. Todos estos trastornos se describen en la tabla 220-5.

Tabla 220-5

Trastornos genéticos del transporte de aminoácidos en la membrana celular

Enfermedad	Cuadro clínico	Diagnóstico	Tratamiento y pronóstico
Cistinuria	Nefrolitiasis por cistina. Se han descrito dos variantes según la afectación del sistema de transporte intestinal	Aumento en la excreción de cistina, lisina, arginina y ornitina en las dos variantes El diagnóstico se confirma por el estudio genético	Hidratación masiva (2,5-3 L/1,73 m^2 al día) Alcalinización (pH > 7,5) permanente de la orina con bicarbonato sódico (100 mmol HCO_3^-/1,73 m^2 al día) o citrato potásico D-penicilamina (2 g/1,73 m^2 al día)
Intolerancia a las proteínas con lisinuria	Se presenta habitualmente en la infancia con hiperamoniemia, hepatoesplenomegalia y osteoporosis. Desarrollo mental normal en la mayoría de los pacientes. Pueden presentar problemas pulmonares graves	Aumento de lisina, arginina y ornitina en orina Concentraciones disminuidas de estos aminoácidos en plasma El diagnóstico se confirma por el estudio genético	Restricción proteica (v. tabla 220-2). Administración de benzoato y fenilacetato Suplementos de *N*-acetil-lisina y lisina El pronóstico de los pacientes tratados es bueno
Enfermedad de Hartnup	Manifestación clínica multifactorial, intermitente y variable. Pelagra (por déficit de triptófano), ataxia cerebelosa y trastornos psiquiátricos	Aumento en orina de los aminoácidos neutros que tienen un sistema de transporte común. Excreción de índoles tras sobrecarga de triptófano El diagnóstico se confirma por el estudio genético	Nicotinamida (20-250 mg). El pronóstico es bueno y muchos pacientes mejoran con la edad
Síndrome oculocerebrorrenal o enfermedad de Lowe	Es la única enfermedad de este grupo ligada al cromosoma X, por tanto sólo afecta a varones Manifestaciones neurológicas y oftalmológicas Puede aparecer síndrome de Fanconi, raquitismo	Hiperaminoaciduria, acidosis tubular renal, fosfaturia y glucosuria El diagnóstico se confirma por el estudio genético	Tratamiento sintomático

	intenso y retraso de crecimiento		

Otros trastornos del metabolismo de los aminoácidos

Cistinosis

Es un trastorno congénito que consiste en la alteración del flujo de salida de la cistina desde los lisosomas, debido a un defecto de la proteína cistinosina implicada en su transporte. Esta entidad se caracteriza por la acumulación intralisosómica de cistina, con observación de cristales de dicho aminoácido en varios tejidos, principalmente en córnea, conjuntiva y células tubulares renales. La principal manifestación clínica de esta enfermedad es la afección renal. Se han descrito tres tipos de cistinosis: en el *tipo 1* o la forma nefropática infantil, los niños presentan síndrome de Fanconi entre los 6-12 meses de edad; con insuficiencia renal progresiva; en el *tipo 2* o forma intermedia juvenil, la nefropatía es más tardía y de menor intensidad; y en el *tipo 3* o forma benigna adulta, los depósitos de cistina se forman sólo en la córnea, de forma que producen cefaleas y fotofobia; el riñón no está afectado.

Es necesario descartar la cistinosis en todos los niños que presenten síndrome de Fanconi con raquitismo resistente a la vitamina D. El diagnóstico se realiza con valoración cuantitativa de cistina en leucocitos o en granulocitos y se confirma con el estudio molecular. La frecuencia estimada es de 1/100.000 a 1/200.000 recién nacidos vivos.

El tratamiento de la nefropatía y de las complicaciones oftalmológicas es sintomático. La administración temprana de cisteamina es beneficiosa, ya que este fármaco entra en el lisosoma y forma un compuesto con la cisteína capaz de atravesar la membrana lisosómica, y de esta forma se facilita la eliminación de cisteína por otros transportadores. El trasplante renal es una opción que eliminaría la acumulación de cistina en este órgano, pero no eliminaría la que se encuentra en otros tejidos, por lo que las alteraciones de tiroides, hígado, páncreas, testículos, músculo o sistema nervioso central, deberán ser tratadas con cisteamina y terapia sintomática.

Histidinemia

Se debe a la deficiencia de histidasa. Esta enfermedad, de carácter autosómico recesivo, se manifiesta con aumento de histidina en plasma y orina. El 50% de los pacientes presentan discapacidad intelectual, dificultades en el habla y alteraciones del comportamiento.

Trastornos del metabolismo de prolina, hidroxiprolina y serina

Los errores congénitos del metabolismo de prolina e hidroxiprolina son benignos, excepto la deficiencia de prolidasa, que se manifiesta con múltiples úlceras en las extremidades inferiores, esplenomegalia, osteoporosis de los huesos largos y discapacidad intelectual, aunque también se han descrito pacientes asintomáticos. El tratamiento con manganeso y vitamina C puede ser beneficioso.

Dado el papel esencial de la serina en el desarrollo neuronal y su baja permeabilidad a través de la barrera hematoencefálica, este aminoácido se sintetiza en cerebro, concretamente en astrocitos, desde donde debe ser transportado a las neuronas. Se han descrito defectos tanto en la biosíntesis como en el transporte de la serina. La clínica es esencialmente neurológica con convulsiones, hipomielinización, microcefalia y retraso en el desarrollo.

Acidurias orgánicas en el metabolismo de los aminoácidos ramificados

Todas las enfermedades que aquí se describen (fig. 220-3) se heredan con carácter autosómico recesivo, a excepción de la aciduria 2-metil-3-hidroxibutírica, que se hereda ligada al cromosoma X. El diagnóstico se realiza a través del análisis de ácidos orgánicos en orina mediante cromatografía de gases-espectrometría de masas.

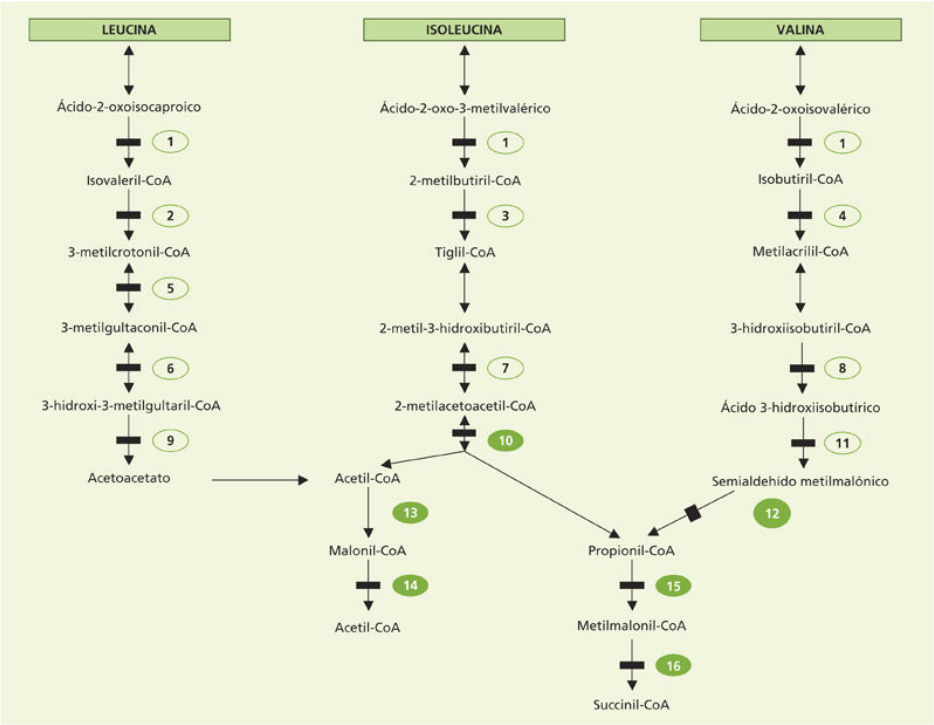


FIGURA 220-3 Metabolismo de los aminoácidos ramificados. Se muestra la posición de los defectos metabólicos conocidos. *1.* Deshidrogenasa de los α-cetoácidos ramificados (jarabe de arce). *2.* Isovaleril-CoA-deshidrogenasa. *3.* 2-metilbutiril-CoA-deshidrogenasa. *4.* Isobutiril-CoA-deshidrogenasa. *5.* 3-metilcrotonil-CoA-carboxilasa. *6.* 3-metilglutaconil-CoA-hidratasa. *7.* 2-metil 3-hidroxibutiril CoA-deshidrogenasa. *8.* 3-hidroxi-isobutiril CoA-deshidrogenasa. *9.* 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA-liasa. *10.* 2-metilacetoacetil-CoA-tiolasa. *11.* 3-hidroxi-isobutiril-CoA-desacilasa. *12.* Metilmalonil-semialdehído-deshidrogenasa. *13.* Acetil-CoA-carboxilasa. *14.* Malonil-CoA-descarboxilasa. *15.* Propionil-CoA-carboxilasa. *16.* Metilmalonil-CoA-mutasa.

Cada entidad tiene un perfil de ácidos específico. En general, el diagnóstico se confirma actualmente por el estudio genético, ya que todos los genes responsables de estos trastornos han sido identificados. El diagnóstico prenatal se realiza preferentemente por los estudios de la mutación familiar concreta. En la tabla 220-6 se especifica el cuadro clínico, el tratamiento y el pronóstico de estas enfermedades.

Tabla 220-6

Acidurias orgánicas en el metabolismo de los aminoácidos ramificados

Enfermedad y/o deficiencia enzimática	Cuadro clínico	Tratamiento y pronóstico
Jarabe de arce/deficiencia del complejo multienzimático: deshidrogenasa de los α-cetoácidos ramificados	*Forma clásica o neonatal.* Vómitos, letargia, hipertonía y opistótonos, junto con una intensa acidosis metabólica y cetoacidosis *Forma intermedia.* Únicamente retraso psicomotor y convulsiones. Suele iniciarse durante la infancia, pero se han descrito varios casos de inicio en la edad adulta *Forma intermitente.* Crisis de ataxia y cetoacidosis desencadenadas por procesos febriles o por una ingesta excesiva de proteínas	Dieta restrictiva en los aminoácidos precursores, administración de carnitina y otras medidas coadyuvantes Pronóstico muy variable, que dependerá de la forma clínica, de la rapidez del diagnóstico y en consecuencia de la aplicación inmediata del tratamiento

Enfermedad y/o deficiencia enzimática	**Cuadro clínico**	**Tratamiento y pronóstico**
Acidemia isovalérica/deficiencia de isovaleril-CoA-deshidrogenasa	*Forma aguda.* Presentación neonatal, vómitos, acidosis metabólica, cetosis, leucopenia, letargia y coma *Forma crónica.* Episodios recurrentes de vómitos y letargia	Dieta restrictiva en leucina, administración de glicina o carnitina *Forma aguda.* En algunos casos los pacientes fallecen durante la primera semana de vida. Los que sobreviven siguen el curso de la forma crónica *Forma crónica.* Desarrollo psicomotor normal en la mayoría de los casos
2-metilbutirilglicinuria/deficiencia de 2-metilbutiril-CoA-deshidrogenasa	*Período neonatal.* Rechazo del alimento, letargia e hipotonía *Infancia.* Retraso motor y atrofia muscular *Edad adulta.* Asintomático	Dieta restrictiva en isoleucina Administración de carnitina
Deficiencia de isobutiril-CoA-deshidrogenasa	*Infancia.* Anemia y cardiomegalia Se han descrito casos asintomáticos	*Tratamiento con carnitina* Buen pronóstico

Enfermedad y/o deficiencia enzimática	**Cuadro clínico**	**Tratamiento y pronóstico**
3-metilcrotonilglicinuria/deficiencia de 3-metilcrotonil-CoA-carboxilasa	Irritabilidad, convulsiones, letargia, e hipotonía en la forma neonatal Se han descrito casos de niños y adultos asintomáticos, diagnosticados por cribado neonatal	Restricción proteica moderada junto a la administración de carnitina Pronóstico, en general, muy bueno
Aciduria 3-metilglutacónica tipo I/deficiencia de 3-metilglutaconil-CoA hidratasa	Macrocefalia y retraso psicomotor en la infancia Se han descrito muy pocos pacientes	Restricción proteica moderada junto a la administración de carnitina Pronóstico incierto
Aciduria 3-hidroxi-3-metilglutárica/deficiencia de hidroximetilglutaril- CoA-liasa	Hipoglucemia hipocetósica, acidosis metabólica, convulsiones. Los primeros síntomas pueden ser neonatales o aparecer más tardíamente durante la infancia. Se han descrito algunos casos de muerte súbita	Evitar el ayuno prolongado, dieta rica en hidratos de carbono, restricción proteica moderada y administración de carnitina Pronóstico, en general, bueno

Enfermedad y/o deficiencia enzimática	**Cuadro clínico**	**Tratamiento y pronóstico**
Aciduria 2-metil-3-hidroxibutírica/deficiencia de 2-metil-3-hidroxibutiril-CoA-deshidrogenasa	Es la única enfermedad de este grupo con herencia ligada al cromosoma X Cuadro clínico muy variable, desde muertes neonatales en varones hasta leve retraso psicomotor en mujeres	Dieta restrictiva en isoleucina y administración de carnitina Pronóstico: varones, neurodegeneración progresiva; mujeres, discapacidad intelectual leve-moderada
Deficiencia de 2-metilacetoacetil-CoA tiolasa	Episodios recurrentes de acidosis metabólica con cetosis, con normo o hiperglucemia. El primer episodio suele tener lugar a partir de los 10 meses de vida	Evitar el ayuno prolongado, restricción proteica y administración de carnitina Pronóstico, en general, bueno

Enfermedad y/o deficiencia enzimática	**Cuadro clínico**	**Tratamiento y pronóstico**
Acidemia propiónica/deficiencia de propionil-CoA-carboxilasa	*Forma neonatal.* Rechazo del alimento, problemas neurovegetativos con distrés respiratorio, apneas, bradicardia, hipotermia y estado comatoso. Deshidratación, anemia y hepatomegalia son hallazgos frecuentes *Forma tardía.* En este grupo se han descrito pacientes con síntomas neurológicos, fundamentalmente extrapiramidales, después del primer año de vida. Se han descrito casos de presentación adulta, cuyas principales manifestaciones clínicas fueron corea y demencia	Restricción dietética de los aminoácidos precursores del propionato Administración de carnitina Administración de metronidazol de forma discontinua Es frecuente la miocardiopatía Pocos pacientes llegan a la edad adulta, aunque el pronóstico es muy variable y depende en gran medida de la rapidez con la que se instaura el tratamiento
Acidemia metilmalónica/deficiencia de metilmalonil-CoA-mutasa	Formas clínicas muy similares a las de la acidemia propiónica	Tratamiento igual que en la acidemia propiónica. Pronóstico muy similar

Enfermedad y/o deficiencia enzimática	**Cuadro clínico**	**Tratamiento y pronóstico**
Acidemia metilmalónica/alteración del metabolismo de la cobalamina (formas CblA y CblB)	Formas clínicas similares a las de la acidemia propiónica	Administración de hidroxicobalamina i.m. 1-2 mg/día; posteriormente esta dosis puede ser semanal. La restricción de proteínas ha de ser moderada El 70% de los pacientes con CblA responden muy bien al tratamiento, supervivencia prolongada. Sólo el 40% de los pacientes CblB tienen una buena respuesta al tratamiento con hidroxicobalamina
Acidemia metilmalónica con homocistinuria/por alteración del metabolismo de la cobalamina (formas CblC, CblD, CblF, CblJ y CblX)	*Forma CblC.* La presentación neonatal es la más frecuente, con rechazo del alimento, hipotonía, letargia y deterioro neurológico. Pancitopenia, síndrome hemolítico urémico, microcefalia e hidrocefalia son hallazgos	Responden a la administración de hidroxicobalamina i.m. 1-2 mg/día; posteriormente esta dosis puede ser semanal. En muchos pacientes la respuesta es incompleta; por ello necesitan, además, betaína (250 mg/kg de peso y día) y ácido fólico (2 mg/día)

Enfermedad y/o deficiencia enzimática	Cuadro clínico	Tratamiento y pronóstico
	frecuentes. La forma tardía se presenta con confusión, desorientación, dificultades en la marcha y anemia macrocítica *Forma CblD*. La presentación clínica es similar a la de la forma CblC tardía *Forma CblF*. Pocos pacientes descritos. La mayor parte presentan manifestaciones antes del primer año de vida con encefalopatía, anemia, retraso psicomotor	Supervivencia prolongada, aunque con diversos problemas neurológicos

Deficiencia múltiple de carboxilasas

Como deficiencia múltiple de carboxilasas se describen dos enfermedades metabólicas hereditarias, que se caracterizan por la deficiencia en la actividad de las carboxilasas dependientes de biotina (acetil-CoA-carboxilasa, propionil-CoA-carboxilasa, piruvato-carboxilasa y 3-metilcrotonil-CoA-carboxilasa). Estas deficiencias son secundarias a una deficiencia de holocarboxilasa-sintetasa o bien de biotinidasa. Se manifiestan en el período neonatal o infantil, con acidosis metabólica, alopecia, dermatitis y alteraciones neurológicas. La deficiencia de biotinidasa puede acompañarse de ataxia y atrofia óptica y auditiva. La respuesta al tratamiento con biotina (10 mg/día) es excelente. En la deficiencia de holocarboxilasa sintetasa, en general, la respuesta al tratamiento con biotina también es muy buena, aunque la dosis requerida se debe individualizar para cada paciente (10-70 mg/día).

Aciduria glutárica de tipo I

La aciduria glutárica de tipo I se debe a la deficiencia de la enzima glutaril-CoA-deshidrogenasa (GCDH), responsable de la deshidrogenación y descarboxilación del glutaril-CoA en la vía de degradación de la lisina, la hidroxilisina y el triptófano. Esta entidad se caracteriza por hipotonía, pérdida del control cefálico, convulsiones, distonía y movimientos coreoatetósicos. La presentación clínica suele iniciarse de forma repentina entre los 4-14 meses de edad. En la mayor parte de los pacientes descritos se observa una preservación del intelecto, pero con grave afección del lenguaje. Las manifestaciones neurológicas pueden progresar lentamente o permanecer estáticas. En el transcurso de estudios familiares se han encontrado individuos asintomáticos con dicha deficiencia.

El diagnóstico se basa en el patrón anómalo de ácidos orgánicos (incremento de los ácidos glutárico y 3-hidroxiglutárico) en fluidos biológicos y en los estudios moleculares y/o la medida de la actividad GCDH en cultivo de fibroblastos. Sin embargo, se han descrito pacientes bioquímicamente atípicos (mayoritariamente españoles) con una baja excreción de los ácidos orgánicos característicos y actividad enzimática residual elevada (≤ 30% de los valores control), lo cual evidencia una ambigüedad diagnóstica importante, a la vez que añade más incomprensión fisiopatológica, puesto que los pacientes de este último grupo pueden estar tanto o más afectados clínicamente que los pacientes clásicos.

El pronóstico de la enfermedad es muy variable, sin que se haya encontrado una correlación fenotipo-genotipo. La dieta baja en lisina o restrictiva en proteínas, junto con la administración de carnitina, es muy beneficiosa si se aplica antes de que aparezcan los síntomas, por lo que esta enfermedad está siendo introducida en muchos países en los programas de cribado neonatal. Desde el año 2015 es una de las enfermedades obligatorias que se debe incluir en el cribado neonatal en todas las comunidades autónomas de España.

Otras acidurias orgánicas

En la tabla 220-7 se han agrupado otras acidurias orgánicas que pertenecen a vías metabólicas muy distintas y de las que todavía existen escasas descripciones bibliográficas. En la presentación clínica de este grupo (a excepción de la deficiencia generalizada de glutatión-sintetasa) dominan los síntomas neurológicos, mientras que la acidosis metabólica, la hiperamoniemia o los episodios de vómitos acetonémicos, en general, están ausentes. La primera aproximación diagnóstica se realiza mediante el estudio del perfil de ácidos orgánicos en orina y se confirma por los estudios genéticos. La medida de la actividad enzimática en cultivo de fibroblastos es otra opción, en particular cuando los estudios genéticos no sean concluyentes.

Tabla 220-7

Otras acidurias orgánicas

Enfermedad y/o deficiencia enzimática	Cuadro clínico	Tratamiento y pronóstico
Aciduria D-2-hidroxiglutárica	Retraso psicomotor, epilepsia, hipotonía y dismorfia. Algunos casos presentan miocardiopatía	Supervivencia prolongada, discapacidad intelectual profunda a media. No existe tratamiento eficaz
Aciduria L-2-hidroxiglutárica	Discapacidad intelectual, convulsiones, ataxia cerebelosa progresiva, disfunción piramidal Algunos casos con macrocefalia, atrofia óptica e hipoacusia	No existe tratamiento eficaz
Aciduria 4-hidroxibutírica/deficiencia de semialdehído succínico-deshidrogenasa	En general, los primeros síntomas aparecen durante la infancia: hipotonía, ataxia, retraso psicomotor, dispraxia ocular, convulsiones Algunos pacientes presentan una exagerada hiperactividad, mientras que otros se muestran extremadamente somnolientos. Se han descrito pacientes adultos con oligofrenia	Supervivencia prolongada, discapacidad intelectual profunda a media. No existe tratamiento eficaz

Enfermedad y/o deficiencia enzimática	**Cuadro clínico**	**Tratamiento y pronóstico**
Aciduria mevalónica/deficiencia de mevalonato cinasa	Presentación variable. *Neonatal o infantil.* Retraso psicomotor, dismorfia, cataratas, hepatoesplenomegalia, linfadenopatía y anemia. Se han descrito algunos pacientes con clínica menos grave: retraso psicomotor, hipotonía, miopatía y ataxia *Infantil o adulta.* Hiper-IgD, fiebre periódica, concentraciones de ácido mevalónico mucho más bajas que en las otras formas	En la forma clínica más grave generalmente los pacientes fallecen durante la infancia En la forma infantil y adulta, aunque no existe un tratamiento completamente eficaz, la administración de glucocorticoides parece mejorar las crisis febriles. La frecuencia y gravedad de las crisis decrece con la edad
Aciduria *N*-acetil-aspártica/enfermedad de Canavan/deficiencia de aspartoacilasa	Manifestaciones clínicas durante los *primeros meses de vida.* Hipotonía, involución psicomotriz, megacefalia, atrofia óptica, espasticidad Degeneración espongiforme del cerebro	En general, los pacientes fallecen entre los 1 y 4 años de vida

Enfermedad y/o deficiencia enzimática	**Cuadro clínico**	**Tratamiento y pronóstico**
Aciduria piroglutámica/deficiencia de glutatión sintetasa	*Neonatal.* Acidosis metabólica crónica y anemia hemolítica progresiva *Juvenil y adulta.* Discapacidad intelectual y ataxia cerebelosa	Corrección de la acidosis, administración de vitamina E Pronóstico variable. Algunos pacientes fallecen antes del primer año de vida; en otros la supervivencia es prolongada, con cierta discapacidad intelectual
Aciduria piroglutámica/deficiencia de 5-oxoprolinasa	Se han descrito muy pocos casos Cuadro clínico variable: desde enterocolitis y cálculos renales de oxalato hasta curso asintomático	

Deficiencias de la β-oxidación mitocondrial de los ácidos grasos

Las deficiencias de la β-oxidación mitocondrial de los ácidos grasos constituyen un grupo de enfermedades genéticas, de carácter autosómico recesivo, que eran virtualmente desconocidas antes de 1980. El progreso en su conocimiento se inicia en 1982 con la descripción de la deficiencia de acil-CoA-deshidrogenasa de cadena media (MCAD). Actualmente se han identificado 16 deficiencias enzimáticas en esta vía metabólica y, en su conjunto, se estima una frecuencia aproximada de 1:5.000.

La β-oxidación mitocondrial es una fuente alternativa de energía especialmente importante durante los períodos de ayuno prolongado y en momentos de gran requerimiento energético (ejercicio prolongado, infecciones). En la figura 220-4 se ilustra su proceso fisiológico. En general, las manifestaciones clínicas suelen estar desencadenadas por infecciones intercurrentes acompañadas de anorexia y vómitos, hecho que provoca un ayuno excesivo y, en consecuencia, hipoglucemia hipocetósica, hiperamoniemia, incremento de las transaminasas y, en algunos casos, hiperlactacidemia. También es característico el aumento de creatín-cinasa (CK). Sin embargo, el espectro de síntomas clínicos es muy amplio y abarca desde pacientes que permanecen asintomáticos durante largos períodos de tiempo hasta pacientes que fallecen súbita e inesperadamente. El comienzo clínico más frecuente tiene lugar durante la lactancia, aunque se han descrito algunos pacientes con presentación neonatal y, en el otro extremo, pacientes cuyos primeros síntomas no se pusieron en evidencia hasta la edad adulta. En la tabla 220-8 se han agrupado las peculiaridades clínicas de cada una de las deficiencias conocidas hasta el momento.

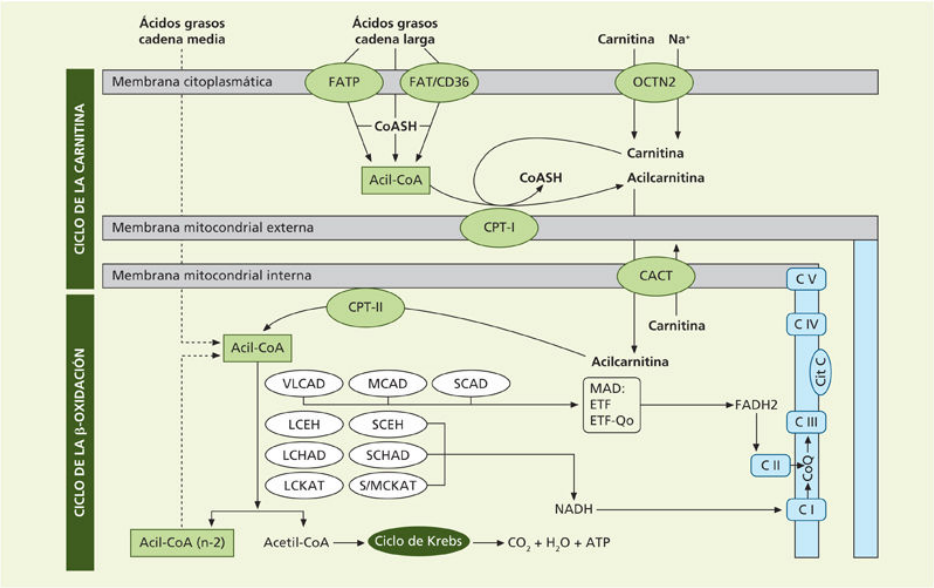


FIGURA 220-4 Vía metabólica de la β-oxidación mitocondrial de los ácidos grasos. Ciclo de la carnitina: la vía empieza con la internalización de los ácidos grasos y de la carnitina desde la membrana citoplasmática hacia el interior de la mitocondria. Los ácidos grasos de cadena media pueden entrar directamente al interior de la mitocondria, donde se convierten en esteres Acil-CoA para iniciar el ciclo de la β-oxidación. En cambio, los ácidos grasos de cadena larga no pueden atravesar directamente las membranas mitocondriales; para ello, una vez que han atravesado la membrana citoplasmática en forma de Acil-CoA, se convierten en acilcarnitinas mediante el enzima CPT-I; estas estarán ya en la forma adecuada para atravesar las membranas mitocondriales mediante el enzima CACT. Una vez que las acilcarnitinas se hallan ya en el interior de la mitocondria, estas se convierten en los correspondientes Acil-CoA más carnitina. Esta última se exporta a la membrana citoplasmática para ser reutilizada, y los Acil-CoA de cadena larga, ahora ya en el interior de la mitocondria, inician el ciclo de la β-oxidación mitocondrial, donde la metabolización se inicia a través de la espiral de la β-oxidación para producir un Acil-CoA con dos carbonos menos, Acil-CoA (n-2), que puede volver a entrar en la espiral de la β-oxidación, y Acetil-CoA. Este último se convierte en cuerpos cetónicos o en CO_2, H_2O y ATP. Los electrones generados se transfieren al complejo I (CI) o al complejo II (CII) de la cadena respiratoria mitocondrial. La espiral de la β-oxidación mitocondrial requiere una serie de enzimas que se citan a continuación: 3-ceto-acil-CoA: tiolasa de cadena corta o media (S/MCKAT) o de cadena larga (LCKAT); 3-hidroxi-acil-CoA-deshidrogenasa de cadena corta (SCHAD) o larga (LCHAD); enoil-CoA: deshidrogenasa de cadena corta (SCEH) o larga (LCEH); acil-CoA de cadena corta (SCAD), media (MCAD) o larga (VLCAD); proteína transferidora de electrones (ETF); proteína transferidora de electrones deshidrogenasa

(ETFDH). CACT: carnitina-acilcarnitina-translocasa; CI, CII, CIII, CIV, CV: complejos I, II, III, IV y V de la cadena respiratoria mitocondrial; CPT-I: carnitina palmitoiltransferasa I; CPT-II: carnitina palmitoiltransferasa II; FATP, FAT/CD36: transportador de ácidos grasos; MAD: múltiple acil-CoA-deshidrogenasa; OCTN2: transportador de carnitina.

Tabla 220-8

Principales características clínicas de las deficiencias de la β-oxidación mitocondrial

Trastorno	Hipoglucemia hipocetósica	Hepatomegalia	Miocardiopatía	Debilidad muscular/miopatía	Otros síntomas
Deficiencia de OCTN2	+	+	+	+	Sin síntomas neonatales
Deficiencia de CPT-I	+	+	+	+	Tubulopatía proximal y distal, nefromegalia
Deficiencia de CPT-II (forma juvenil/adulta)	–	–	–	+	Rabdomiólisis, mioglobinuria, nefromegalia, episodios agudos provocados por ejercicio prolongado
Deficiencia de CPT-II (forma neonatal grave)	+	+	+	+	
Deficiencia de CACT	+	+	+	+	
Deficiencia de VLCAD	+	+	+	+	Episodios de mioglobinuria y rabdomiólisis, sobre todo en adultos
Deficiencia de LCHAD/MTP	+	+	+	+	Neuropatía periférica, retinitis pigmentaria. Episodios de mioglobinuria y rabdomiólisis, sobre todo en adultos
Deficiencia de MCAD	+	+	–	±	Se han descrito individuos asintomáticos
Deficiencia de SCAD	±	+	–	±	Algunos pacientes presentan sólo hipotonía; otros, coma hiperamoniémico neonatal; otros son asintomáticos
Deficiencia de SCHAD	–	+	–	±	Pocos pacientes descritos; se asocia a hiperinsulinismo
Deficiencia de MAD (ETF, ETF-DH, FAD o transporte de riboflavina)	+	+	+	+	Las formas neonatales graves pueden cursar con dismorfia facial, quistes renales y malformaciones cerebrales
Deficiencia de	+	+	+	+	Un 90% responden

Deficiencia de MAD, formas del adulto	±	±	±	+	Un 90 % responden de forma espectacular a la administración de riboflavina, 200-500 mg/kg peso y día
Deficiencia de 2,4-dienoil-CoA reductasa	–	–	–	+	Se han descrito 4 pacientes. Gen identificado recientemente, *NADK2*

CACT: carnitina-acilcarnitina-translocasa; CPT-I: carnitina-palmitoiltransferasa I; CPT-II: carnitina palmitoiltransferasa II; ETF: flavina transferidora de electrones; ETF-DH: flavina transferidora de electrones-deshidrogenasa; LCHAD: 3-hidroxiacil-CoA-deshidrogenasa de cadena larga; MAD: múltiple acil-CoA-deshidrogenasa; MCAD: acil-CoA-deshidrogenasa de cadena media; MTP: proteína trifuncional mitocondrial; OCTN2: deficiencia primaria de carnitina; SCAD: acil-CoA-deshidrogenasa de cadena corta; SCHAD: 3-hidroxiacil-CoA-deshidrogenasa de cadena corta; VLCAD: acil-CoA-deshidrogenasa de cadena muy larga.

Desde el punto de vista bioquímico, la primera aproximación diagnóstica se establece sobre la base de los estudios de metabolitos (acilcarnitinas y ácidos orgánicos) en plasma y orina. En segundo lugar, se procede a los estudios genéticos, aunque en casos de duda se realiza la oxidación de palmitato o el estudio enzimático específico en cultivo de fibroblastos. El espectro mutacional es muy amplio, excepto en las deficiencias de MCAD y 3-hidroxiacil-CoA-deshidrogenasa de cadena larga (LCHAD), para las que existen mutaciones prevalentes: *p.K304E* para la deficiencia de MCAD y *p.Q510E* para la de LCHAD. Estas mutaciones afectan al 90% y al 80% de los alelos, respectivamente. En muchos países, la deficiencia de MCAD se ha introducido en los programas de cribado neonatal. Desde el año 2015 es una de las enfermedades obligatorias que se debe incluir en el cribado neonatal en todas las comunidades autónomas de España. La prevalencia al nacimiento se estima desde 1/5.000 en los países del norte de Europa hasta 1/27.000 en los países del sur.

Aunque existe un alto riesgo de mortalidad y morbilidad, el pronóstico es muy bueno en la mayoría de los casos, condicionado a que se establezca el diagnóstico temprano y una aproximación terapéutica correcta.

El tratamiento consiste en evitar el ayuno prolongado, junto con la administración de una dieta rica en hidratos de carbono y pobre en grasas, con mantenimiento de la ingesta calórica total normal. En los pacientes con

trastornos que impliquen los ácidos grasos de cadena larga se recomienda suplementar la dieta con triglicéridos de cadena media.

La administración de carnitina es indispensable en los pacientes con deficiencia primaria de carnitina (100 mg/kg de peso y día divididos en cuatro dosis) y la de riboflavina (50-200 mg/día) produce una mejoría evidente en algunos pacientes afectos de deficiencia múltiple de deshidrogenasas. Esta última es una enfermedad en que un buen número de los pacientes descritos son adultos.

Bibliografía especial

Blau N, Duran M, Gibson KM, Dionisi-Vici C. *Physician's Guide to the Diagnosis, Treatment, and Follow-Up of Inherited Metabolic Diseases*. 3rd ed. Berlin: Springer-Verlag; 2014.

Häberle J, Boddaert N, Burlina A, Chakrapani A, Dixon M, Heumer M, et al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders. *Orphanet J Rare Dis*. 2012;7:32.

Morris AA, Kožich V, Santra S, Andria G, Ben-Omran TI, Chakrapani AB, et al. Guidelines for the diagnosis and management of cystathionine beta-synthase deficiency. *J Inherit Metab Dis*. 2017;40:49–74.

Posset R, Gropman AL, Nagamani SC, Burrage LC, Bedoyan JK, Wong D, et al. Impact of Diagnosis and Therapy on Cognitive Function in Urea Cycle Disorders. *Ann Neurol*. 2019;86:116–128.

Tort F, Ferrer-Cortes X, Ribes A. Differential diagnosis of lipoic acid synthesis defects. *J Inherit Metab Dis*. 2016;39:781–793.

221

Alteraciones del metabolismo de las purinas y las pirimidinas

G. Pintos Morell

J.A. Arranz Amo

Introducción

Purinas (adenina y guanina) y pirimidinas (citosina, timina y uracilo) constituyen sillares esenciales de los ácidos nucleicos (DNA, RNA), de diversos mensajeros intracelulares (AMP, CDP, GTP, TTP, AMPc) y de cofactores del metabolismo intermediario (NAD, FAD). Los nucleótidos purínicos y pirimidínicos se sintetizan a partir de las bases púricas y pirimidínicas, respectivamente, a través de vías *de novo* y de reutilización. La vía *de novo* en las purinas produce la estructura cíclica del anillo de purina y sus posteriores modificaciones y adiciones a partir de precursores simples como CO_2, glicina y glutamina. La vía de reutilización recupera bases purínicas y pirimidínicas y sus nucleótidos, convirtiéndolos en nuevos nucleótidos por adición de restos monosacarídicos y de fosforilación. En el metabolismo de las purinas (fig. 221-1), el nucleótido inosina monofosfato (IMP) ocupa un lugar central entre las dos vías de la síntesis de purinas y en la interconversión a los nucleótidos adenina y guanina. La vía de degradación de las purinas conduce al producto final común, el ácido úrico, que se excreta por vía renal.

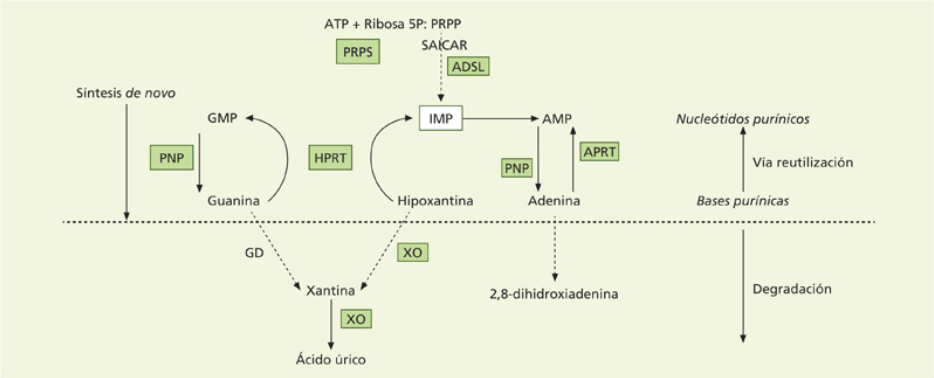


FIGURA 221-1 Síntesis y degradación de las purinas. ADSL: adenilosuccinato liasa; AMP: adenosina monofosfato; APRT: adenina fosforribosiltransferasa; GMP: guanina monofosfato; HPRT: hipoxantina-guanina fosforribosiltransferasa; IMP: inosina monofosfato; PNP: purina nucleósido fosforilasa; PRPS: fosforribosilpirofosfato sintetasa; SAICAR: succinil aminoimidazol carboxamida ribonucleótido; XO: xantina oxidasa (deshidrogenasa).

La síntesis *de novo* de las pirimidinas (fig. 221-2) empieza con la formación de carbamoilfosfato, que se condensa con aspartato para formar el anillo de pirimidina; a continuación, se convierte en ácido orótico para dar lugar al metabolito central, uridina monofosfato (UMP). Las otras dos pirimidinas, citosina y timina, y sus correspondientes nucleótidos, derivan del UMP. La vía de degradación conduce a β-aminoácidos (β-alanina y β-aminoisobutirato), que se incorporan al metabolismo intermediario o son excretados.

Síntesis y degradación de nucleótidos pirimidínicos

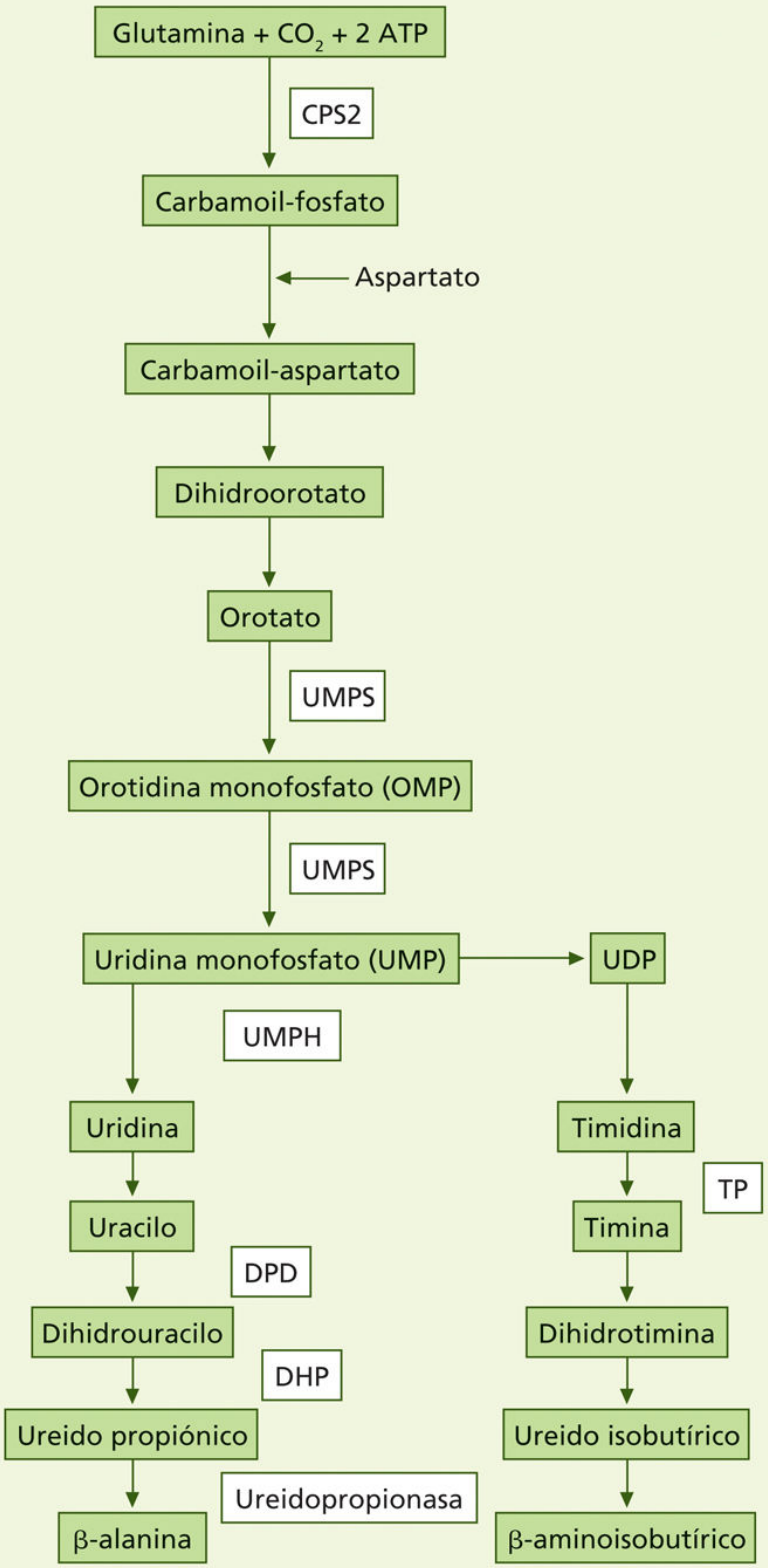


FIGURA 221-2 Metabolismo de las pirimidinas. CPS2: carbamoilfosfato sintetasa 2; DHP: dihidropirimidinasa; DPD: dihidropirimidina deshidrogenasa; TP: timidina fosforilasa; UMPH: uridina monofosfato hidrolasa (pirimidina 5′-nucleotidasa); UMPS: uridina monofosfato sintetasa.

El grado de síntesis y catabolismo de las purinas y las pirimidinas está controlado por los sustratos. Así, cuando se acumula fosforribosilpirofosfato (PRPP), la síntesis de purinas y la producción de ácido úrico se aceleran. Al contrario, algunas reacciones, como la adenina fosforribosiltransferasa (APRT) y la hipoxantina-guanina fosforribosiltransferasa (HPRT), son inhibidas por sus productos. La heterogeneidad en el efecto de las variantes genéticas puede dar lugar a diversos grados de afectación de la actividad enzimática, desde deficiencia completa hasta sobreactividad, y producir síndromes diferentes.

Presentación clínica

Las enfermedades producidas por trastornos del metabolismo de purinas y pirimidinas pueden afectar a cualquier tipo celular, y dan lugar a un amplio espectro de presentación clínica, con manifestaciones neurológicas, inmunológicas, hematológicas y renales.

Alteraciones del metabolismo de las purinas

A grandes rasgos, puede establecerse una clasificación de estas alteraciones en varios grupos de presentación clínica.

Afectación neurológica o psiquiátrica

Puede incluir retraso psicomotor, convulsiones, discapacidad intelectual, hipotonía, comportamiento autista o sintomatología muscular. Entre ellas estarían la deficiencia de adenilosuccinato-liasa (ADSL), la deficiencia de cofactor de molibdeno (MoCo, deficiencia combinada de xantina-oxidasa, sulfito-oxidasa y aldehído-oxidasa) y la deficiencia de hipoxantina-guanina fosforribosiltransferasa (HGPRT, síndrome de Lesch-Nyhan). La patogenia todavía no está bien establecida, aunque pueden estar implicados mecanismos de toxicidad por acúmulo de precursores o subproductos de los defectos enzimáticos, como las succinil-purinas (ADSL) y el sulfito (MoCo), o disfunción de la neurotransmisión dopaminérgica (en el Lesch-Nyhan). Un caso diferente es la deficiencia de mioadenilato desaminasa (AMPD), relativamente frecuente, que presenta una clínica muscular variable desde asintomática hasta intolerancia al ejercicio con mialgia.

Alteraciones renales o litiasis

La superactividad de la fosforribosilpirofosfato sintetasa (PRPPS) provoca incremento de la producción de purinas y, consecuentemente, de ácido úrico; las principales manifestaciones son artritis gotosa y litiasis úrica; también la deficiencia aislada de xantina-oxidasa (XO), que produce litiasis de xantina, y la deficiencia de adenina fosforribosiltransferasa (APRT), que produce litiasis de 2,8-dihidroxiadenina.

Inmunodeficiencias o afectación hematológica

Las deficiencias de adenosina desaminasa 1 (ADA) y de purina nucleótido fosforilasa (PNP) provocan inmunodeficiencia combinada grave precoz, y otras de afectación fundamentalmente hematológica, como las deficiencias de adenilato cinasa (AK).

Afectación multisistémica o visceral

La deficiencia de desoxiguanosina cinasa (DGUOK) provoca un síndrome de depleción de DNA mitocondrial y presentación sistémica o hepatocerebral.

Alteraciones del metabolismo de las pirimidinas

Defectos en la biosíntesis

Se caracterizan por sintomatología hematológica (deficiencia de carbamoilfosfato sintetasa 2 y aciduria orótica hereditaria-deficiencia de UMP sintasa) y también por malformaciones (deficiencia de dihidroorotato deshidrogenasa o síndrome de Miller).

Defectos en el catabolismo

Se caracterizan por un cuadro variable, desde leves a graves alteraciones neurológicas (epilepsia, discapacidad intelectual, retraso en el desarrollo, autismo), rasgos dismórficos (microcefalia) y alteraciones hematológicas. Incluyen las deficiencias de dihidropirimidina deshidrogenasa (DPYD), de dihidropirimidinasa (DHP), de ureidopropionasa (UP) y las dos variantes de pirimidina 5′-nucleotidasa (una de las cuales presenta anemia hemolítica).

Defectos en la vía de recuperación

Producen trastornos multisistémicos por afectación a la replicación del DNA mitocondrial. Incluyen la deficiencia de timidina fosforilasa (TYMP), más conocida como síndrome de MNGIE *(mitocondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy)* y la deficiencia de timidina cinasa (TK), donde también se produce depleción del DNA mitocondrial.

En estas deficiencias, el desbalance de nucleótidos en la mitocondria altera la replicación del DNA mitocondrial.

Véase un resumen completo de las alteraciones metabólicas en la tabla 221-1.

Tabla 221-1

Alteraciones del metabolismo de las purinas y las pirimidinas

Trastorno	Hallazgos biológicos	Presentación clínica	Tratamiento
Enfermedades del metabolismo de las purinas			
Síndrome de Lesch-Nyhan Deficiencia de hipoxantina-guanina fosforribosiltransferasa (HPRT)	Gen *HPRT* (Xq2.6-2.7) Hiperuricemia Aumento de hipoxantina y xantina	Retraso del desarrollo psicomotor Distonía, coreoatetosis Alteraciones graves del comportamiento Autoagresión Litiasis renal Gota	Alopurinol Citrato Relajantes musculares (baclofeno) Antipsicóticos, sedantes Artilugios para la contención física Ecopipam (antagonista del receptor de dopamina D1/D5) (en investigación) *S*-adenosilmetionina (pendiente de confirmación)
Variantes de Lesch-Nyhan	Hiperuricemia	Litiasis renal Gota	Alopurinol Citrato
Sobreactividad fosforribosilpirofosfato sintetasa (PRPS)	Gen *PRPS1* (Xq 22.3) Hiperuricemia	Litiasis renal Gota Sordera neurosensorial	Alopurinol Citrato
Deficiencia de PRPS	Gen *PRPS1* (Xq22.3)	Sordera, ataxia, hipotonía Síndrome de Arts Charcot-Marie-Tooth (CMTX5)	*S*-adenosilmetionina
Deficiencia de adenina fosforribosiltransferasa (APRT)	Gen *APRT* (6q24.3) 2,8-dihidroxiadenina	Litiasis renal	Alopurinol Citrato
Deficiencia de adenosina desaminasa (ADA)	Gen *ADA* (20q13.11) Linfopenia, hipogammaglobulinemia Aumento de adenosina y desoxiadenosina	SCID (inmunodeficiencia grave combinada): diarrea crónica, fallo del crecimiento, afección neurológica	Trasplante de progenitores hematopoyéticos PEG-ADA (tratamiento enzimático) Terapia génica
Deficiencia de purina nucleótido fosforilasa (PNP)	Gen *PNP* (14q11.2) Hipouricemia	SCID (inmunodeficiencia grave combinada) Afección neurológica progresiva	Trasplante de progenitores hematopoyéticos
Deficiencia de xantina oxidasa (XO)	Gen *XDH* (2p23.1) Hiperuricemia Xantinuria	Litiasis renal	Alopurinol Citrato Dieta con restricción de purinas
Deficiencia del cofactor molibdeno (deficiencia combinada de xantina oxidasa y sulfito oxidasa)	Gen *MOCS1* (6p21.3) y *MOCS2* (5q11). Gen *GPHN* (14q23.3) Hipouricemia, xantinuria Sulfituria (Sulfitest®) Perfil típico de AAs en el plasma y la orina (aumento de sulfocisteína y taurina)	Convulsiones neonatales Encefalopatía grave Subluxación del cristalino Dismorfia Nefrolitiasis	Tratamiento enzimático sustitutivo con cPMP (mutaciones de *MOCS1*)
Déficit de ATIC (deficiencia combinada de AICAR	Gen *ATIC* (2q35) Aumento de la excreción	Retraso psicomotor Alteraciones visuales	

transformilasa e IMP ciclohidrolasa)	urinaria de AICAR		
Deficiencia de adenilosuccinato liasa (ADSL)	Gen *ADSL* (22q13.1) Aumento de la excreción urinaria de SAICAR (*N*-succinil AICAR)	Discapacidad intelectual Convulsiones Autismo	
Deficiencia de mioadenilato desaminasa (MAD)	Gen *AMPD1* (1p13-21) Aumento de CK o curva plana de amonio en la prueba de isquemia muscular Diagnóstico diferencial con la enfermedad de McArdle	Calambres musculares (miopatía) Mialgias	Valorar ribosa (2-60 g/día) (vida media excesivamente corta)
Enfermedades del metabolismo de las pirimidinas			
Aciduria orótica Déficit de UMP sintetasa	Gen *UMPS* (3q13) Aciduria orótica Macrocitosis	Anemia macrocítica (megaloblástica) Cristaluria, hematuria Retraso del crecimiento	Uridina
Deficiencia de pirimidina 5'-nucleotidasa	Gen *NT5C3* (7p14.3) Acúmulo intraeritrocitario de UMP y CTP Aumento de glutatión en los eritrocitos	Anemia hemolítica crónica	
Deficiencia de dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD)	Gen *DPYD* (1p22) Aumento de la excreción urinaria de uracilo y timina	Desde asintomáticos a retraso psicomotor o convulsiones Toxicidad por 5-FU	
Deficiencia de dihidropirimidinasa (DHP)	Gen *DPYS* (8q22) Aumento de la excreción urinaria de dihidrouracilo y dihidrotimina, uracilo y timina	Convulsiones Retraso psicomotor Asintomáticos (cribado)	
Deficiencia de ureidopropionasa	Gen *UPB1* (22q11.23) Aumento de la excreción urinaria de ureidopropionato y ureidoisobutirato, además de uracilo y timina	Retraso psicomotor Distonía Convulsiones	
Síndromes con alteración del DNA mitocondrial			
Deficiencia de desoxiguanosina cinasa (dGK)	Gen *DGUOK* (2p13.1) Hipoglucemia neonatal Acidosis láctica	Forma hepatocerebral: insuficiencia hepática, convulsiones, mioclonías, encefalopatía (diagnóstico diferencial	

		con el síndrome de Alpers)	
Deficiencia de timidina cinasa (TK)	Gen *TK2* (16q21)	Miopatía progresiva (puede remedar atrofia muscular espinal)	
Deficiencia de ribonucleótido reductasa mitocondrial, subunidad 2	Gen *RRM2B* (8q22.3)	Encefalomiopatía Oftalmoplejía externa progresiva Afectación renal	
Deficiencia de timidina fosforilasa (TP)	Gen *TYMP* (22q13.33) Aumento de timidina y desoxiuridina en el plasma y la orina Deficiencia de timidina fosforilasa en las plaquetas o los leucocitos	Síndrome MNGIE: encefalopatía mitocondrial neurogastrointestinal Neuropatía desmielinizante Leucoencefalopatía Oftalmoplejía, miopatía Episodios de seudoobstrucción intestinal	Trasplante de progenitores hematopoyéticos en fase precoz Diálisis peritoneal Trasplante hepático

Pruebas de laboratorio

Pruebas sistemáticas

El ácido úrico es la única determinación bioquímica que orienta específicamente hacia los defectos del metabolismo de las purinas, pero no existe un marcador similar para la vía de las pirimidinas. Al interpretar los valores séricos de ácido úrico, el clínico ha de tener en cuenta la importante capacidad de excreción renal, sobre todo en los niños, lo que facilita el mantenimiento de concentraciones séricas dentro del rango de la normalidad incluso con una producción endógena anormalmente incrementada. Así pues, las concentraciones urinarias de ácido úrico son más indicativas que las séricas. Para finalidades de cribado diagnóstico, la determinación de ácido úrico y creatinina en una muestra de orina aislada puede ser orientativa, aunque hay que tener en cuenta la variación de los valores de la normalidad según la edad. En recién nacidos, el rango es muy amplio (0,2-2,8 g/g de creatinina), en lactantes y niños de menos de 2 años, de 0,5 a 2, y varía progresivamente con la edad hasta los 10-12 años (0,3-1,0 g/g de creatinina), y más allá de los 12 años se observan valores similares a los adultos (0,3-0,8). Los pacientes con síndrome de Lesch-Nyhan suelen presentar valores por encima de las cifras altas de la normalidad (> 2,0 g/g de creatinina). La determinación de la excreción urinaria en 24 h corregida por la superficie corporal es más exacta (520 ± 147 mg/1,73 m^2 al día). Alternativamente, para aumentar la exactitud de la determinación de ácido úrico/creatinina en una muestra de orina aislada, si se determina simultáneamente la concentración de creatinina en el plasma se puede calcular la excreción urinaria de ácido úrico en función del aclaramiento de creatinina:

$$([\text{Ácido úrico urinario}] \times [\text{creatinina sérical}]) / (\text{creatinina urinaria}) = 0,34 \pm 0,11 \text{ mg/dL de filtrado glomerular}$$

Por el contrario, el hallazgo de concentraciones muy bajas de ácido úrico en el plasma ha de hacer sospechar un posible defecto de xantina oxidasa, aislado o en combinación con el déficit de sulfito oxidasa en la deficiencia

de cofactor molibdeno, en pacientes con síntomas neurológicos, además de las situaciones que cursan con trastorno de la reabsorción renal de uratos (URAT1/SLC22A12 y GLUT9/SLC2A9).

Pruebas especiales

La práctica totalidad de los defectos del metabolismo de las purinas y las pirimidinas presentan alteraciones analíticas en la orina. La muestra principal debería ser la de la primera orina de la mañana, que debe congelarse y enviarse pronto al laboratorio especializado. La congelación impide el crecimiento de bacterias, que pueden consumir purinas y pirimidinas, y permite además la estabilización de metabolitos lábiles, como el succinil-aminoimidazol carboxamida ribonucleótido (SAICAR), el metabolito marcador de la deficiencia de adenilosuccinato liasa (ADSL). La excreción de SAICAR presenta una considerable variación diurna; es más elevada durante la mañana. Al menos 24 h antes de obtener la muestra, los pacientes deben restringir la ingesta de metilxantinas (chocolate, café, té). La mayoría de los metabolitos de las purinas y las pirimidinas pueden determinarse de manera fiable en la orina mediante cromatografía líquida de alta eficacia (HPLC) con detector UV o, más recientemente, con HPLC-MS/MS. Defectos de la degradación de las purinas y las pirimidinas, como la xantina oxidasa, la dihidropirimidina deshidrogenasa, la dihidropirimidinasa (DHP) y la ureidopropionasa, pueden sospecharse por la presencia de metabolitos marcadores en el análisis urinario de ácidos orgánicos y aminoácidos, además del perfil de las purinas y las pirimidinas.

La deficiencia de mioadenilato desaminasa causa miopatía no progresiva, que se presenta en forma de dolores y calambres musculares durante el ejercicio; el defecto metabólico puede ponerse en evidencia por la ausencia de elevación del amonio, con aumento normal de lactato, en la prueba de isquemia del antebrazo. Esta prueba se utiliza para el diagnóstico diferencial con la enfermedad de McArdle, en la que se produce un aumento normal de amonio, pero no de lactato.

Los estudios de actividades enzimáticas pueden realizarse en eritrocitos o fibroblastos en cultivo. Desde el punto de vista de la transmisión genética, la mayoría de los trastornos se heredan de forma autosómica recesiva, a excepción de HPRT y PRPS1 (ligadas al cromosoma X) y de la nefropatía

familiar hiperuricémica (FJHN), que es autosómica dominante. El mejor conocimiento y caracterización de estas enfermedades ha permitido la detección creciente de formas de presentación moderadas y tardías en adultos.

Los estudios genéticos por secuenciación permiten la confirmación de las alteraciones primarias en los correspondientes genes candidatos.

Síntesis y degradación de los nucleótidos purínicos

Enfermedad de Lesch-Nyhan

El déficit de *HPRT* que cataliza la conversión de las bases púricas hipoxantina y guanina en sus respectivos nucleótidos, inosina monofosfato (IMP) y guanina monofosfato (GMP), constituye el defecto básico de la enfermedad de Lesch-Nyhan (ELN). El gen *HPRT* se localiza en el cromosoma X (Xq26.2-q26.3) con una expresión recesiva (sólo se ha descrito un pequeño número de mujeres afectadas, según la expresión del mosaicismo del cromosoma X en ellas). En general, se observa una heterogeneidad de expresión clínica que se correlaciona con grados variables de actividad enzimática residual.

El *cuadro clínico* clásico puede ponerse de manifiesto ya desde el primer año de vida, e incluye alteraciones neurológicas, como distonía, movimientos involuntarios, retraso psicomotor y comportamiento autolesivo, junto con otras características propias de la hiperuricemia. Los pacientes no consiguen la deambulación ni sentarse sin soporte. Presentan signos extrapiramidales, como distonía, coreoatetosis u opistótonos. Los signos piramidales se caracterizan por hiperreflexia, espasticidad y signo de Babinski positivo. El comportamiento autoagresivo constituye la característica clínica más típica. Si no se aplican medidas de contención física efectivas, los pacientes se muerden los labios y los dedos, y llegan a producirse verdaderas amputaciones. Los trastornos neurológicos y del comportamiento parecen estar ligados a alteraciones de la vía dopaminérgica, con cambios cerebrales regionales que pueden objetivarse mediante estudios con RM y PET. La hipótesis causal estaría relacionada con elevadas concentraciones de hipoxantina y bajas de GTP, precursor de la tetrahidrobiopterina (BH_4), que es necesaria para la conversión de tirosina a dopamina. Desde el punto de vista *bioquímico*, el marcador es la hiperuricemia (cuadro 221-1) con hiperuricosuria. Una elevación del cociente urato/creatinina en la orina constituye un útil método de cribado inicial. Las consecuencias clínicas de la hiperuricemia son artritis gotosa,

tofos, hematuria, nefrolitiasis e infecciones urinarias, que, finalmente, pueden conducir a insuficiencia renal. El diagnóstico definitivo requiere la determinación de la actividad HPRT en eritrocitos, que es prácticamente indetectable en las formas clásicas de ELN, o la detección de variantes patogénicas en el gen *HPRT*.

Cuadro 221-1 Enfermedad de Lesch-Nyhan: diagnóstico diferencial entre hiperuricemia e hipouricemia

Hiperuricemia

- Aumento de la producción de ácido úrico
  - Gota por sobreproducción primaria de ácido úrico
  - Síndrome de Lesch-Nyhan (déficit de HPRT)
  - Variantes del déficit de HPRT
  - Sobreactividad fosforribosilpirofosfato sintetasa (PRPP)
  - Glucogenosis de tipo I (déficit de glucosa-6-fosfatasa)
  - Enfermedades hematológicas y neoplásicas
  - Tratamiento con citostáticos
  - Sobreingestión de purinas
- Aumento del catabolismo de ATP
  - Alcoholismo
  - Convulsiones
  - Hipoxia tisular
- Disminución de la excreción renal de uratos
  - Insuficiencia renal
  - Nefropatía familiar hiperuricémica (FJHN) (uromodulina)
  - Intoxicación por plomo
  - Fármacos: diuréticos, pirazinamida

Hipouricemia

- Disminución de la producción de ácido úrico
  - Déficit de PRPP sintetasa

Déficit de purina nucleósido fosforilasa (PNP)
Déficit de xantina oxidasa
Déficit de cofactor molibdeno
Tratamiento con alopurinol

Aumento de la excreción urinaria de ácido úrico (con producción normal)

Tubulopatía renal
Síndrome de Fanconi
Cistinosis
Enfermedad de Wilson
Déficit de reabsorción renal de urato

Existen algunas variantes del déficit de HPRT con fenotipos diversos (gota, cálculos renales), que suelen presentar diversos grados de actividad enzimática residual que los diferencia claramente de la forma clásica. Sin embargo, algunos de estos pacientes pueden presentar actividad cero en el estudio de eritrocitos lisados y sólo se diferencian cuando se realiza la determinación en fibroblastos intactos. Con esta técnica, los pacientes con ELN clásica tienen una actividad inferior al 1,5%, y todas las variantes presentan unas actividades superiores al 8% de los controles sanos. Se han descrito también variantes neurológicas, como la $HPRT_{Salamanca}$, con una actividad residual del 7,5% y clínica de diplejía espástica, y otras con fenotipo similar a la ELN clásica, pero con comportamiento e inteligencia prácticamente normales. La esperanza de vida para estas variantes parciales es mucho mejor que para la forma clásica, en la que los pacientes raramente sobreviven más allá de la tercera década de la vida. En cuanto a las alteraciones moleculares, la mayoría de las mutaciones son puntuales y de carácter familiar (no se describen mutaciones prevalentes).

El *tratamiento* con alopurinol es efectivo para el control de la hiperuricemia; se recomienda adaptar las dosis para mantener concentraciones de ácido úrico en el suero por debajo de 3 mg/dL. Hasta ahora no se ha encontrado un tratamiento efectivo para los trastornos del comportamiento. Existe un producto (ecopipam), derivado benzodiazepínico con actividad antirreceptor de dopamina D1/D5, con potencial efectividad para la ELN y que ha recibido la denominación de

fármaco huérfano por la *European Medicines Agency* (EMA); su eficacia real está pendiente de ensayos clínicos. En un pequeño grupo de pacientes se han descrito efectos beneficiosos sobre la distonía y los trastornos del comportamiento con suplementación oral con *S*-adenosilmetionina por su teórico efecto de relleno del *pool* cerebral de nucleótidos purínicos. Asimismo, la distonía puede mejorar bajo tratamiento con baclofeno, incluso por vía intratecal.

Deficiencia y sobreactividad de la fosforribosilpirofosfato sintetasa

La enzima fosforribosilpirofosfato sintetasa (PRS-1) está codificada por el gen *PRPS1* localizado en el cromosoma X (Xq22.3). PRS-1 cataliza el paso inicial de la síntesis *de novo* de purinas en la que la ribosa-5-P reacciona con ATP para dar lugar a PRPP + AMP. En función del grado de deficiencia de PRS-1, las manifestaciones clínicas pueden variar desde sordera neurosensorial hasta la afectación más acusada del síndrome de Arts (retraso global del desarrollo, hipotonía, sordera, ataxia).

La sobreactividad de PRS-1 conduce a una sobreproducción de purinas por la vía *de novo* que da lugar a hiperuricemia, hiperuricosuria, litiasis urinaria y artritis gotosa. En niños, se puede apreciar micro- o macrohematuria con cristaluria. Se han descrito casos aislados de sordera precoz. En esta entidad, la terapia de elección es el alopurinol (o febuxostat), para bloquear la producción de ácido úrico. El tratamiento suele ser más fácil que en la ELN, ya que la actividad normal de HPRT facilita la reutilización de hipoxantina que se acumula al bloquear la xantina oxidasa.

Deficiencia de adenilosuccinato liasa

Descrita en 1984 por Jacken y Van den Berghe, sus manifestaciones principales son neurológicas (retraso psicomotor, encefalopatía y convulsiones). La ADSL cataliza el paso de SAICAR a amino imidazol carboxamida ribosiduria (AICAR) en la vía *de novo* de la síntesis de purinas, y también actúa en la conversión de adenilosuccinato en AMP. El

gen se ha localizado en el cromosoma 22q13.1, y la enfermedad se hereda de forma autosómica recesiva. La acumulación de adenilosuccinato y SAICAR facilita su detección en la orina mediante la reacción de Bratton-Marshall. La confirmación de esta prueba de cribado puede realizarse por la determinación de dichos metabolitos en el plasma, la orina y el líquido cefalorraquídeo por HPLC. En el líquido cefalorraquídeo, la concentración de ambos productos puede ser de 20 a 100 veces superior a la plasmática (cifras de ≤ 500 μM) y con rangos de excreción urinaria de 25 a 700 mmol/mol de creatinina. No existe un tratamiento específico, únicamente fármacos anticonvulsionantes.

Amino imidazol carboxamida ribosiduria

En 2004 se describió el primer caso de esta alteración congénita de la síntesis de las purinas, en una paciente de 4 años de edad con retraso psicomotor, epilepsia, ceguera congénita y rasgos dismórficos. Se debe a una deficiencia de la enzima bifuncional AICAR transformilasa/IMP ciclohidrolasa (ATIC), que interviene en el último paso de la síntesis *de novo.* Este trastorno se caracteriza por la acumulación de AICAR en la orina y en los eritrocitos. Hasta ahora no parecen haberse descrito otros casos.

Deficiencia de adenina fosforribosiltransferasa

Descrita inicialmente en 1976, constituye una de las causas de urolitiasis en niños y adultos. La consecuencia de este defecto enzimático es una inadecuada reutilización de la adenina para la síntesis de AMP y la deficiente oxidación de adenina a 8-hidroxiadenina (8-HA) y 2,8-dihidroxiadenina (2,8-DHA). La 2,8-DHA se elimina por vía renal y, al ser muy insoluble, tiende a cristalizar y formar cálculos renales, que pueden confundirse con los de ácido úrico cuando se emplean test colorimétricos. Se conocen dos formas de este defecto enzimático: a) deficiencia completa de APRT (tipo I, estado homocigoto), y b) deficiencia parcial (tipo II, debida a una baja afinidad de la enzima por el cosustrato PRPP), descrita

solamente en pacientes japoneses donde la enfermedad es más frecuente. La deficiencia de APRT se transmite por herencia autosómica recesiva (prevalencia de heterocigosidad en la población general, 0,4%-1,2%). Los síntomas clínicos son los propios de la urolitiasis. Puede conducir a insuficiencia renal crónica. El diagnóstico debe realizarse ante la presencia de cálculos renales en un paciente joven, la identificación de los cristales característicos, con sedimento de color parduzco y forma esférica con núcleo oscuro en el microscopio óptico, y la confirmación por espectroscopia de infrarrojos, aumento de la excreción renal de adenina y de 2,8-DHA y disminución de la actividad enzimática APRT en los eritrocitos. El tratamiento tiene por objeto disminuir la formación de 2,8-DHA mediante alopurinol, inhibidor de la xantina oxidasa, asociado a una dieta baja en precursores purínicos y abundante ingesta hídrica para prevenir la formación de cálculos.

Deficiencia de xantina oxidasa (xantinuria hereditaria)

La deficiencia congénita de la enzima xantina oxidasa ocasiona una incapacidad para degradar las bases purínicas hipoxantina y xantina a ácido úrico. La excreción renal de hipoxantina y de xantina no es idéntica, ya que la hipoxantina se reutiliza para la síntesis de IMP gracias a la enzima HPRT. La xantina, procedente de la degradación de hipoxantina y guanina, tiende a formar cálculos renales por ser muy insoluble. Asimismo, la deficiencia de xantina oxidasa determina unas concentraciones muy bajas de ácido úrico en la sangre y la orina, y en muchos pacientes el diagnóstico se orienta a partir del signo guía de la hipouricemia (v. cuadro 221-1).

Se conocen tres formas de este defecto enzimático: a) deficiencia aislada de xantina oxidasa (tipo I); b) deficiencia combinada de xantina oxidasa y aldehído oxidasa (tipo II), y c) deficiencia combinada de xantina oxidasa, aldehído oxidasa y sulfito oxidasa (tipo III) en el contexto del déficit congénito del cofactor molibdeno (MOCOD), necesario para la acción catalítica de las tres enzimas. La deficiencia de xantina oxidasa se transmite mediante herencia autosómica recesiva. Cerca de la mitad de los pacientes con la deficiencia de tipo I refieren una historia de cálculos renales. En

algunos pacientes se ha descrito la presencia de cristales de xantina en el músculo, en relación con dolores y calambres musculares. El diagnóstico suele realizarse ante la presencia de cálculos radiotransparentes de xantina, la identificación de cristales característicos, y el aumento de la excreción renal de hipoxantina y de xantina, con concentraciones séricas elevadas de xantina (10-40 veces el valor normal de 1 µmol/L) y uratos muy disminuidos. El descenso de la actividad enzimática de la xantina oxidasa se ha demostrado en el hígado y la mucosa intestinal. El tratamiento se basa en ingestión hídrica elevada, evitación de alimentos ricos en purinas y alcalinización urinaria para favorecer la solubilidad de la hipoxantina y la xantina.

Deficiencia del cofactor molibdeno (xantina oxidasa, aldehído oxidasa y sulfito oxidasa)

Las formas graves de este defecto (el 90% de los casos) presentan una afección neurológica grave y precoz atribuible al acúmulo tóxico de sulfitos en el sistema nervioso central, además de los cálculos renales de xantina. La presentación clásica es con convulsiones neonatales, habitualmente de difícil control, y una hipotonía axial marcada y dificultades para la alimentación. Los pacientes que sobreviven más allá del primer año de vida presentan retraso psicomotor global, subluxación del cristalino, nistagmo y microcefalia. Los estudios de imagen demuestran desmielinización, atrofia, microgiria, anomalías de tipo Dandy-Walker y calcificaciones de los núcleos de la base. La hipouricemia y la sulfituria son los marcadores bioquímicos más fácilmente reconocibles. La detección de sulfitos en la orina reciente puede realizarse con tiras reactivas (Sulfitest®). El principal marcador bioquímico es la sulfocisteína, que se forma por reacción directa de sulfito con cisteína y se determina por HPLC o espectrometría de masas. La determinación de la actividad enzimática sulfito oxidasa puede realizarse en los fibroblastos, así como en las vellosidades coriónicas para un eventual diagnóstico prenatal. El cofactor molibdeno está compuesto por una molibdopterina, en cuya síntesis contribuye el gen *MOCS1* (6p21.3) y sus dos productos, MOCS1A y MOCS1B, necesarios para la síntesis del producto intermediario denominado *precursor Z* (piranopterina

monofosfato cíclica), que finalmente se convierte en molibdopterina gracias a la acción de dos genes más: *MOCS2* (5q11) y *GEPH*, que codifica la proteína gefirina (14q23.3).

Según el defecto molecular, los pacientes con MOCOD pueden dividirse en tres grupos de complementación: 1) grupo A, con mutaciones del gen *MOCS1:* presenta alteraciones en la fase inicial de la vía metabólica y las personas aquejadas pueden ser susceptibles de tratamiento sustitutivo con precursor Z (cPMP) biosintético; 2) grupo B, con mutaciones en *MOCS2:* presenta deficiencia de la molibdopterina sintetasa, y 3) grupo C, con deficiencia de gefirina (esencial para las funciones de localización postsináptica de los receptores de neurotransmisores inhibidores y para la adición de molibdeno y biosíntesis de molibdopterina). Las formas parciales de MOCOD podrían ser susceptibles de tratamiento con dieta baja en metionina y/o altas dosis de molibdeno.

Deficiencia de mioadenilato desaminasa

Es la enzimopatía más frecuente del metabolismo de las purinas. En un estudio con gran cantidad de biopsias musculares se encontró deficiencia de esta enzima en el 2% de los casos, aunque muchos individuos pueden permanecer asintomáticos. La enzima mioadenilato desaminasa es la isoenzima muscular específica de la desaminasa del AMP. Esta enzima cataliza la conversión de AMP en IMP con producción de amonio. Junto con la adenilosuccinato sintasa y la ADSL, constituye el ciclo de los nucleótidos purínicos y proporciona energía a través del ciclo del ácido cítrico y repleción rápida de ATP.

La presentación clínica característica consiste en fatiga muscular, calambres y mialgias, habitualmente tras un ejercicio intenso o incluso moderado. En los individuos afectados suelen detectarse valores elevados de CK, que aumentan principalmente tras un ejercicio muscular. La prueba del ejercicio isquémico del antebrazo suele desvelar una adecuada síntesis de lactato (respuesta evidente en la curva a varios puntos), pero no de amonio (curva plana). El EMG y la biopsia muscular suelen ser normales o evidenciar alteraciones mínimas, y en la evolución clínica no se desarrolla atrofia muscular. El diagnóstico confirmatorio se realiza al detectar una disminución de la actividad mioadenilato desaminasa en una biopsia

muscular o mediante la negatividad de la reacción histoquímica correspondiente. Se han comunicado resultados contradictorios con la utilización de ribosa p.o. en dosis elevadas, lo cual tendría un efecto beneficioso al aumentar la síntesis de PRPP por incrementar la disponibilidad de ribosa-5-fosfato, pero su corta vida media limita su empleo.

Deficiencias de adenosina desaminasa y purina nucleótido fosforilasa

Las deficiencias de ADA y PNP consisten en defectos enzimáticos que afectan primariamente a células del sistema inmunitario. El mecanismo fisiopatológico consiste en la acumulación de purina nucleótidos y desoxinucleótidos hasta concentraciones tóxicas para los linfocitos T y B.

La deficiencia de ADA es la causa metabólica más frecuente de inmunodeficiencia combinada grave (SCID, del inglés *severe combined immunodeficiency*) y se acompaña de afección de células B con déficit de producción de inmunoglobulinas y déficit de inmunidad celular por alteración de las células T. La tríada clínica clásica consiste en diarrea, neumonía y candidiasis oral. Además de las neumonías, son frecuentes infecciones bacterianas de la piel, otitis medias recurrentes e infecciones por gérmenes oportunistas. La ADA determina la desaminación irreversible de adenosina a inosina, y de desoxiadenosina a desoxiinosina. Dicha actividad puede ser determinada en los eritrocitos, y el diagnóstico prenatal se puede realizar en los amniocitos o las vellosidades coriónicas. El cribado neonatal puede realizarse en sangre seca. El gen se localiza en la región cromosómica 20q13.11 y la enfermedad se hereda con carácter autosómico recesivo. En cuanto al tratamiento, aunque se ha desarrollado un tratamiento enzimático sustitutivo con ADA bovina conjugada a polietilenglicol (PEG-ADA), el tratamiento definitivo consiste en el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH). Se han descrito buenos resultados en ensayos clínicos con la terapia génica basada en la infusión de células $CD34^+$ de médula ósea que han sido transducidas con vector-ADA.

El déficit de PNP también causa inmunodeficiencia, con un cuadro clínico similar a SCID, aunque la afección es principalmente de carácter

celular más que humoral. PNP cataliza la conversión de inosina y guanosina a sus respectivas bases, hipoxantina y guanina. Bioquímicamente se caracteriza por presentar una hipouricemia marcada (v. tabla 221-1). Se hereda con carácter autosómico recesivo. El tratamiento consiste en el TPH o trasplante de médula ósea.

Síntesis y degradación de los nucleótidos pirimidínicos

El metabolismo de las pirimidinas comprende la síntesis *de novo* de nucleótidos pirimidínicos, la interconversión de nucleótidos, la degradación de los mismos y la reutilización de bases pirimidínicas (v. fig. 221-2). Al igual que los purínicos, los nucleótidos pirimidínicos son esenciales para la síntesis de los ácidos nucleicos (DNA y RNA). El nucleótido central de esta vía metabólica es la UMP. La UMP se utiliza para la síntesis de otros nucleótidos pirimidínicos (síntesis de pirimidina difosfatos: UDP y CDP, y de pirimidina trifosfatos: UTP, CTP y TTP). Los ribonucleótidos pirimidínicos trifosfatos (con citosina y timina) se reducen a desoxirribonucleótidos para la síntesis de DNA. La síntesis de los nucleótidos pirimidínicos (UMP, CMP, TMP) también se efectúa por una vía de reutilización de la uridina, la citidina y la timidina. La degradación de los nucleótidos pirimidínicos se inicia con el catabolismo de los nucleótidos monofosfatos. El UMP, el CMP y el TMP se degradan a uridina, citidina y timidina, respectivamente, por la enzima pirimidina-5'-nucleotidasa. Posteriormente, estas bases pirimidínicas se degradan en cuatro reacciones consecutivas e irreversibles en el hombre. En la segunda reacción, el uracilo y la timina se convierten en sus dihidroderivados. Mediante DHP, la dihidrotimina y el dihidrouracilo se catabolizan respectivamente a ácido β-ureidoisobutírico y ácido β-ureidopropiónico, que finalmente se convierten en β-aminoisobutírico y β-alanina mediante la acción de la ureidopropionasa. Estos pueden ser entonces excretados, pero en otro contexto (cerebro), esta ruta puede ser utilizada para la síntesis de β-aminoácidos con función neurotransmisora. La citidina se desamina a uridina y prosigue su degradación por la vía del uracilo.

Clasificación de las enzimopatías del metabolismo de las pirimidinas

Actualmente se conocen 10 defectos enzimáticos del metabolismo de las pirimidinas. Sólo uno de ellos, el déficit de UMP-sintetasa, afecta a la vía de la síntesis *de novo*, para dar lugar a la aciduria orótica, y es el más frecuente. Los restantes defectos enzimáticos son de la vía de degradación.

Aciduria orótica hereditaria

La enzima deficitaria, UMP sintetasa, es una proteína bifuncional con dos sitios catalíticos, es decir, dos actividades enzimáticas: orotato fosforribosiltransferasa (OPRT) y orotidina-5'-monofosfato descarboxilasa (ODC), que catalizan los últimos dos pasos de la síntesis de UMP. El gen que codifica la enzima UMP sintetasa se ha localizado en el cromosoma 3q21.2, y la transmisión genética es autosómica recesiva. El cuadro clínico característico presenta retraso de crecimiento y desarrollo psicomotor, anemia macrocítica (megaloblástica) hipocromática y cristaluria, que puede determinar hematuria y obstrucción urinaria. El diagnóstico puede realizarse con la detección de altas cantidades de ácido orótico en la orina y con la determinación de las actividades enzimáticas OPRT y ODC en los eritrocitos, los leucocitos o los fibroblastos. La administración de uridina (50-300 mg/kg al día) hace posible la regresión de los síntomas de forma espectacular. La uridina, mediante la uridina cinasa, aumenta la síntesis de UMP y demás nucleótidos pirimidínicos (por reutilización de nucleótidos pirimidínicos). Recientemente se ha demostrado mucha mejor biodisponibilidad para el tratamiento oral con triacetiluridina.

Otros defectos enzimáticos del metabolismo de las pirimidinas

La deficiencia de pirimidina-5'-nucleotidasa se transmite de forma autosómica recesiva y ocasiona anemia hemolítica, posiblemente por acumulación intraeritrocitaria de UTP y CTP.

La deficiencia de dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD) determina un aumento de la excreción renal de uracilo y timina, y puede encontrarse de forma parcial o completa. El déficit parcial se descubre en pacientes con toxicidad grave tras la administración de 5-fluouracilo. El déficit completo aparece en la infancia asociado a trastornos neurológicos, como retraso psicomotor, convulsiones y espectro autista. El estudio de las actividades

enzimáticas puede contribuir a diferenciar el aumento de excreción urinaria de uracilo y timina, que puede ocurrir también en defectos del ciclo de la urea. Se han descrito al menos unos 28 pacientes con características similares a los anteriores con dihidropirimidinuria (marcada hiperexcreción de dihidrouracilo y dihidrotimina, además de uracilo y timina) por una deficiencia de DHP, con clínica similar al defecto inmediatamente anterior., aunque también hay casos asintomáticos.

El déficit de ureidopropionasa determina la aparición de grandes cantidades de ureidopropionato y de ureidoisobutirato, respectivamente según la vía, en la orina. Los pacientes presentan retraso psicomotor, distonía y convulsiones. Hay que diferenciar la aciduria ureidopropiónica, que puede aparecer en la acidemia propiónica por inhibición de la ureidopropionasa por el exceso de ácido propiónico.

Síndromes debidos a alteraciones del ácido desoxirribonucleico mitocondrial

Diversas alteraciones enzimáticas del metabolismo de las purinas y las pirimidinas están directa o indirectamente implicadas en la replicación o en la síntesis de precursores del DNAmit para dar lugar a síndromes de depleción del DNAmit o múltiples deleciones del mismo. Se incluye la deficiencia de desoxiguanosina cinasa (dGK) con clínica de afección hepatocerebral, la deficiencia de timidina cinasa 2 (TK2) con expresión fundamentalmente muscular —de forma parecida a la deficiencia de ribonucleótido reductasa subunidad 2 (RRMB2)— y la deficiencia de timidina fosforilasa (TP), que determina un aumento hasta concentraciones tóxicas de timidina y desoxitimidina en fluidos corporales que se correlacionan con inestabilidad del DNAmit, dando lugar al síndrome MNGIE (del inglés *mitochondrial neurogastrointestinal encephalopathy*, «encefalopatía mitocondrial neurogastrointestinal»). Este grupo de alteraciones refuerzan la idea de que, aunque la producción de dGTP depende tanto de la vía *de novo* como de la de reciclaje, esta última es necesaria para el mantenimiento del número de copias del DNAmit.

Bibliografía especial

Balasubramaniam S, Duley JA, Christodoulou J. Inborn errors of purine metabolism: clinical update and therapies. *J Inherit Metab Dis*. 2014;37:669–686.

Balasubramaniam S, Duley JA, Christodoulou J. Inborn errors of pyrimidine metabolism: clinical update and therapy. *J Inherit Metab Dis*. 2014;37:687–698.

Fasullo M, Endres L. Nucleotide salvage deficiencies, DNA damage and neurodegeneration. *Int J Mol Sci*. 2015;16:9431–9449.

Nyhan WL, O'Neill JP, Jinnah HA, Harris JC. Lesch-Nyhan Syndrome. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Stepehens K, eds. *GeneReviews [Internet]*. Seattle: University of Washington; 2000 Sep 25:1993–2019: [Updated 2014 May 15].

Sandrine M, van den Berghe G, Vincent M-F. Disorders of Purine and Pyrimidine Metabolism. In: Saudubray JM, Baumgartner MR, Walter J, eds. *Inborn Metabolic Diseases*. 6th ed. Berlin: Heidelberg: Springer; 2016:495–513.

222

Porfirias

R. Enríquez de Salamanca Lorente

A. Fontanellas Romá

Biosíntesis del hemo

El objetivo de la porfirinosíntesis reside en la formación del producto final, el hemo, grupo prostético de diversas hemoproteínas (cuadro 222-1). Aunque la biosíntesis del hemo se realiza en todas las células del organismo, la médula ósea y el hígado son los lugares en los que la porfirinosíntesis es especialmente activa para la formación de hemoglobina y la superfamilia del citocromo microsómico P450.

Cuadro 222-1 Hemoproteínas y funciones biológicas esenciales en las que participan

Hemoglobina y mioglobina (unión y transporte de oxígeno)
Citocromos de la cadena respiratoria mitocondrial (transporte de electrones)
Catalasa y peroxidasa (descomposición catalítica del peróxido de hidrógeno)
Ciclooxigenasa (síntesis de las prostaglandinas)
Triptófano dioxigenasa (catabolismo del triptófano)
Óxido nítrico sintetasa (síntesis de óxido nítrico)
Guanilato ciclasa (síntesis de GMPc que modula la activación plaquetaria y regula la contracción del músculo liso)
Citocromos microsómicos y citocromos P450 mitocondriales (síntesis de hormonas esteroideas y metabolismo oxidativo de compuestos exógenos y endógenos)

En los hepatocitos, la δ-aminolevulínico sintetasa (ALA-sintetasa, EC 2.3.1.37) se comporta como enzima limitante de la biosíntesis del hemo. A su vez, este producto final controla a la enzima en varias etapas: regula la síntesis y la degradación del mRNA, bloquea el tránsito desde el citosol hasta su destino mitocondrial y aumenta la degradación de la enzima madura en la matriz mitocondrial.

La existencia de tasas adecuadas de los varios *pools* o depósitos (mitocondrial, microsómico y citosólico) de hemo libre regulador mantiene

reprimida la síntesis de ALA-sintetasa, mientras que dicho freno cede en respuesta al vaciamiento del hemo libre regulador. Muy diversos xenobióticos (p. ej., fármacos, tóxicos) resultan inductores de la ALA-sintetasa, porque disminuyen las reservas de hemo libre al interferir en su ruta biosintética o al consumir o degradar en exceso el hemo o las hemoproteínas fabricadas. En otras circunstancias, como el ayuno o la ingesta de glucosa, la expresión de la ALA-sintetasa hepática está regulada por el coactivador transcripcional receptor α activado de proliferación de peroxisoma (PGC-1-α).

En las células eritroides, la regulación de la biosíntesis del hemo muestra ciertas particularidades. Las enzimas de esta vía metabólica están expresadas en función del grado de diferenciación celular. La ALA-sintetasa medular es inducida por estímulos (hipoxia) que no influyen sobre la enzima hepática y, en cambio, es refractaria a los inductores usuales de esta última. Tales hechos traducen la existencia de una isoenzima ubicua (cuyo gen se localiza en el cromosoma 3p21.1) y de otra eritroide codificada por un gen distinto localizado en el cromosoma X (Xp11.21), cada uno dirigido por un promotor específico. El hemo no ejerce en el tejido eritroide un control tan estrecho sobre su ruta de síntesis. La ALA-sintetasa y también la ferroquelatasa, última enzima de la ruta, regulan su propia síntesis al modular la capacidad de liberación del hierro por la transferrina.

Fisiopatología de la excreción de porfirinas

La vía biosintética del hemo es muy activa y altamente eficiente. Sólo se «pierden» cada día por excretas escasos miligramos de los precursores, ALA y porfobilinógeno (PBG), y algunos centenares de microgramos de porfirinas. La concentración de porfirinas no supera 1 mg/g de tejido hepático fresco, 1 mg/dL de plasma o 100 mg/dL de hematíes a base, en esta última localización, de protoporfirina en su mayor parte ligada al cinc.

Los denominados *precursores de las porfirinas,* ALA y PBG, son sencillas moléculas excretadas exclusivamente por la orina. Sólo las porfirinas plasmáticas libres (no unidas a la albúmina o la hemopexina) e hidrosolubles pueden atravesar el filtro renal o las membranas dializadoras. Las porfirinas (y sus porfirinógenos) se eliminan por vía urinaria y biliofecal en razón de su hidrosolubilidad, que depende en forma directa del número de grupos carboxílicos que poseen. Así, la uroporfirina octocarboxílica es altamente hidrosoluble y se excreta casi con exclusividad por la orina, mientras que la hidrófoba protoporfirina dicarboxílica lo hace sólo por vía biliofecal. La coproporfirina tetracarboxílica (y su porfirinógeno) se elimina a través de ambas vías, con predominio de la segunda; de este modo, los trastornos de los sistemas biliar y renal ejercen una lógica influencia sobre la eliminación de dicha porfirina. En situaciones colestásicas, congénitas o adquiridas se dificulta la excreción biliar de coproporfirina, por lo que esta deriva hacia la vía urinaria. En condiciones normales, el 70%-75% de la coproporfirina urinaria y hepática pertenece al isómero III. En cambio, en la bilis, la relación de isómeros III/I de coproporfirina es de 2:5, lo que traduce la excreción preferente del isómero III por vía renal y la del isómero I por vía biliar.

En las hiperbilirrubinemias conjugadas hereditarias (síndromes de Rotor y de Dubin-Johnson), la excreción fecal de coproporfirina está disminuida, mientras que la urinaria se incrementa o permanece normal, pero en todos los casos con predominio del isómero I, que alcanza el 65%-80% del total.

Más difíciles de interpretar son los estudios realizados hasta la fecha sobre la biosíntesis del hemo en la insuficiencia renal. La acusada

hipoactividad de la ALA-deshidratasa eritrocitaria, especialmente evidente en los pacientes hemodializados, es consecuencia de la existencia en el plasma de un péptido inhibidor.

Clasificación de las porfirias

Las porfirias son errores congénitos del metabolismo de las porfirinas de naturaleza enzimopática. Cada una de las ocho variedades de porfiria (fig. 222-1) es consecuencia de la hipoactividad de una de las enzimas que participan en la biosíntesis del hemo, con excepción de la enzima ALA-sintetasa eritroide, que, dependiendo de la localización del defecto genético, incrementa su transcripción y actividad y genera una acumulación de protoporfirina en hematíes o reduce su síntesis y actividad, originando ciertas formas de anemia sideroblástica hereditaria.

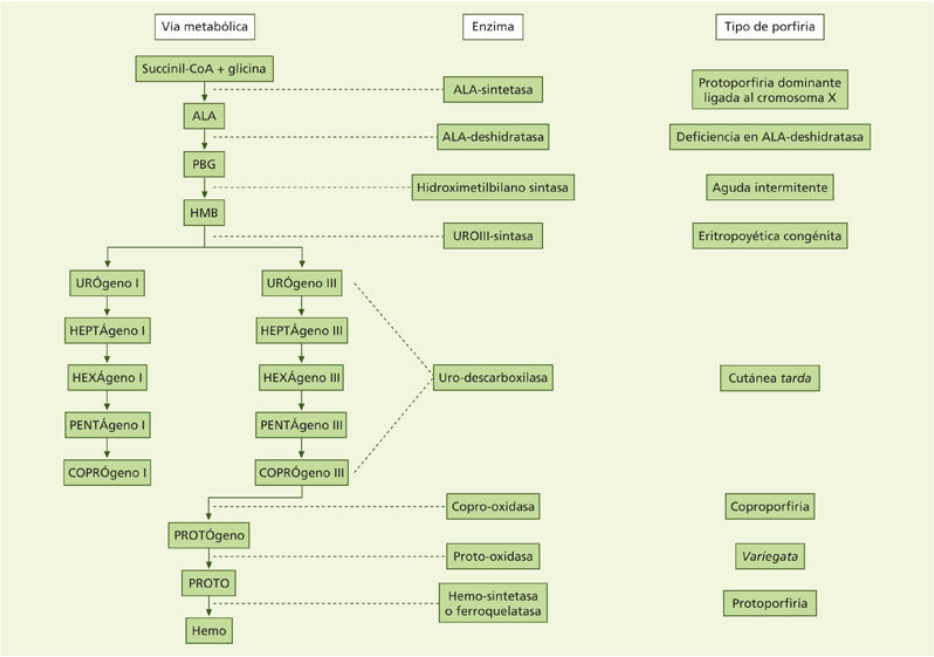


FIGURA 222-1 Biosíntesis del hemo y variedades de porfiria.

Dado que la porfirinosíntesis es especialmente activa en los tejidos eritroide y hepático, y que sus respectivos mecanismos de control son algo diferentes, resulta lógica y comprensible la subdivisión de las porfirias en *eritropoyéticas* y *hepáticas*, que pretende destacar la localización predominante de la expresividad del defecto metabólico. Según su posible expresividad clínica, las porfirias se clasifican en cutáneas, agudas y mixtas (tabla 222-1).

Tabla 222-1

Clasificación de las porfirias

Tipos de porfirias	Según origen	Según sintomatología
Eritropoyética congénita	Eritropoyética	Cutánea
Protoporfiria eritropoyética y protoporfiria ligada al cromosoma X	Eritropoyéticas	Cutáneas
Cutánea *tarda*	Hepática	Cutánea
Variegata	Hepática	Mixta
Coproporfiria	Hepática	Mixta
Aguda de Doss	Hepática	Aguda
Aguda intermitente	Hepática	Aguda

Seis variedades de porfiria pueden manifestarse clínicamente en forma de cuadros dérmicos originados por la acción fotosensibilizante de las porfirinas acumuladas. La estructura de dobles enlaces conjugados que poseen las porfirinas las capacita para absorber energía lumínica de longitud de onda cercana a los 400 nm, de forma que estas moléculas quedan en estado de excitación. Se distinguen dos presentaciones cutáneas asociadas a la distribución de la porfirina acumulada. La hidrófoba protoporfirina tiene mayor afinidad por las membranas lipídicas de las células endoteliales; en cambio, la uroporfirina y la coproporfirina, por su hidrosolubilidad, se acumulan en la hipodermis y la membrana basal.

Algunos pacientes afectos de porfirias agudas y mixtas sufren los denominados *ataques agudos* o crisis porfíricas, a las que se podría designar, de forma simplista, como abdominopsiconeurológicas. Estas crisis incluyen una constelación de signos y síntomas que inducen a frecuentes errores diagnósticos y que hoy en día se atribuyen a una disfunción global del sistema nervioso, con las siguientes alteraciones:

- *Disfunción del sistema nervioso autónomo.* Dolor abdominal (síntoma inicial y principal), dilatación de las asas intestinales, náuseas, vómitos, estreñimiento, taquicardia, hipertensión arterial, hipotensión postural.
- *Disfunción del sistema nervioso central.* Ansiedad, síntomas psíquicos sumamente variados, confusión mental, alucinaciones,

convulsiones, síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética.

- *Disfunción del sistema nervioso periférico.* Parestesias, dolores en las extremidades y la espalda, abolición de reflejos tendinosos, paresia y parálisis de los músculos de las extremidades e incluso respiratorios.
- En toda crisis porfírica se detecta una excreción urinaria notablemente elevada de los precursores porfirínicos, ALA y PBG; también se hallan incrementadas las concentraciones urinarias de ALA en el saturnismo y en la tirosinemia hereditaria, enfermedades ambas que muestran síntomas muy semejantes a los de las crisis porfíricas.

Los efectos neurotóxicos del ALA se atribuyen a la generación de radicales libres de oxígeno que lesionan las células de Schwann mielinizantes y/o reducen la bomba de Na^+/K^+ que afecta a la despolarización de la membrana del axón. Otra hipótesis compatible con la anterior incide en el déficit del hemo, que resulta de la hipoactividad de la porfobilinógeno-desaminasa (PBGD), que priva del grupo prostético a la sintasa neuronal de óxido nítrico. Como consecuencia, se reduce la concentración de óxido nítrico, importante vasorrelajante y modulador de la neurotransmisión. También se ha sugerido que la deficiencia de hemo y la generación de radicales libres pueden afectar a la fosforilación oxidativa y reducir la producción de energía intracelular. El hemo también es esencial como sustrato de la hemooxigenasa para producir monóxido de carbono (CO) y biliverdina, que posteriormente se reduce a bilirrubina. Estos dos últimos metabolitos protegen de especies reactivas de oxígeno; y el CO es vasorrelajante, antiinflamatorio e inmunomodulador.

Porfiria eritropoyética congénita o de Günther (MIM 263700)

Concepto

Aunque fue la primera de las porfirias reconocida y publicada (1874), se estima que sólo se han detectado hasta la actualidad unos 100-200 casos pertenecientes a muy diversos grupos raciales. En España existen al menos 15 casos, pero la mayoría no han sido publicados.

Patogenia

La enzimopatía básica causante de esta enfermedad es una hipoactividad de la uroporfirinógeno III sintasa (EC 4.2.1.75), defecto objetivable en hematíes y células del líquido amniótico que permite el diagnóstico prenatal. La enfermedad se transmite de forma autosómica recesiva. Los homocigotos (o doble heterocigotos) muestran actividades enzimáticas residuales muy variables, mientras que los heterocigotos son asintomáticos. Se han descrito más de 51 mutaciones distintas. Parece existir cierta correlación genotípica-fenotípica, aunque la mayor estimulación de la eritropoyesis, las mutaciones o los polimorfismos que incrementan la síntesis y la actividad de la ALA-sintetasa eritroide, y una inadecuada protección a la luz solar exacerban la sintomatología clínica.

Cuadro clínico

La primera manifestación de la enfermedad puede ser observar que el niño tiñe los pañales con orina rojiza o se muestra particularmente inquieto ante la exposición a la luz solar. Su piel expuesta está eritematosa, a veces edematosa, e hipersensible, pero no sufre la posterior descamación que caracteriza a las quemaduras solares comunes. Los repetidos episodios agudos de fotosensibilización adoptan luego un carácter erosivoampollar, con hiperfragilidad cutánea y formación de heridas tórpidas y cicatrices mutilantes que afectan sobre todo a las zonas más distales expuestas al sol.

La hiperpigmentación melánica y la hipertricosis facial son a veces tan acusadas que el aspecto del paciente constituye un pretexto para invocar un paralelismo absurdo con la leyenda del «hombre lobo».

Los dientes suelen mostrar una coloración marrón (eritrodoncia) a simple vista o rosa rojiza bajo luz ultravioleta, por la acumulación de uroporfirina en la dentina.

La frecuente anemia hemolítica asociada, de patogenia oscura e intensidad variable, presenta un curso intermitente e imprevisible, y condiciona la, también común, esplenomegalia.

Diagnóstico

La comprobación de la hipoactividad de la uroporfirinógeno III sintasa eritrocitaria no suele ser necesaria para establecer el diagnóstico, pero permite detectar a los portadores del gen porfírico. Más del 80% de la coproporfirina y la uroporfirina acumuladas o excretadas pertenecen a la serie isomérica I. La orina tiene un aspecto vinoso por la presencia de gran cantidad de uroporfirina y, en menor cuantía, coproporfirina, que se halla notablemente incrementada en las heces.

Tratamiento

Se deberá evitar en lo posible la exposición a la luz solar, medida obvia en todas las porfirias cutáneas. La mayoría de las pomadas protectoras comerciales tienen escasa utilidad, ya que sólo absorben radiaciones de longitud de onda del espectro ultravioleta B, entre 290 y 320 nm (espectro de quemadura solar).

En ocasiones, la anemia hemolítica y el hiperesplenismo plantean la indicación de una esplenectomía. La eritropoyesis incrementada puede ser frenada mediante transfusiones reiteradas, pero entrañan un riesgo evidente. También se han de valorar los posibles efectos secundarios de la administración oral prolongada de colestiramina (4 g/6 h) o, mejor aún, de carbón activado (60 g/8 h), adsorbentes ambos de las porfirinas intestinales.

El trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos ha demostrado ser el único tratamiento curativo en 17 de los 21 pacientes con sintomatología grave trasplantados hasta la fecha. El autotrasplante de

progenitores corregidos mediante terapia génica podría utilizarse en el futuro, facilitado por la clara supervivencia de las células de la línea eritroide corregidas frente a la propensión a la hemólisis de las deficientes. Estudios experimentales han sugerido el uso del antifúngico ciclopirox como chaperona farmacológica de la proteína uroporfirinógeno III sintasa mutada.

Protoporfiria eritropoyética (MIM 177000)

Concepto

Es una variedad especialmente frecuente en Gran Bretaña, Suiza y Noruega (prevalencia > 25 por millón), mientras que en otros países, como España o Italia, los pacientes diagnosticados no llegan al medio centenar.

Patogenia

En células eritroides de médula ósea se comprueba una notable hipoactividad (< 30% del valor normal) de la ferroquelatasa o la hemo sintetasa (EC 4.99.1.1). El defecto enzimático se transmite con carácter autosómico recesivo promovido por la herencia combinada de un alelo mutado que reduce o anula la actividad del enzima y un alelo portador de un polimorfismo hipomórfico (IVS3-48C). Cada una de las 195 mutaciones identificadas incide sobre una sola familia.

Cuadro clínico

Aunque el diagnóstico de esta enfermedad suele realizarse tardíamente, la sintomatología se inicia en general durante la primera década de la vida. En zonas expuestas a la luz solar o cubiertas con ropas translúcidas, el paciente nota una sensación urente aguda, con posterior desarrollo de eritema, edema e incluso petequias. Rara vez aparecen ampollas y vesículas.

Los reiterados episodios de fotosensibilidad ocasionan trastornos ungueales, hiperqueratosis y engrosamiento de la piel, sobre todo de las zonas malares, la nariz y el dorso de las manos. Alrededor de la boca pueden observarse escaras y, sobre todo, pliegues lineales.

La protoporfiria eritropoyética no debe considerarse una enfermedad puramente dermatológica y siempre benigna, ya que algunas complicaciones hepatobiliares pueden ensombrecer su pronóstico. La eliminación biliar incrementada de bilirrubina y de protoporfirina favorece

la formación de cálculos de bilirrubinato cálcico, que pueden causar colelitiasis sintomática y obstrucción biliar en el 20% de los casos. La protoporfirina también puede cristalizar en los hepatocitos y canalículos biliares, perjudicar el flujo biliar y generar cirrosis pigmentaria en el 3%-5% de los pacientes. Esta, al asociarse a colestasis, suele evolucionar hacia insuficiencia funcional rápidamente progresiva y fatal.

Diagnóstico

Se comprueba la acumulación de protoporfirina en los hematíes, en el plasma y, de forma más irregular, en las heces. El barrido fluorimétrico de 1 mL de plasma diluido en 3 mL de *buffer* fosfato salino (PBS, del inglés *phosphate buffered saline*), con una longitud de onda de excitación de 405 nm (o, mejor aún, 411 nm), evidencia un claro pico máximo de emisión próximo a 635 nm, lo que refleja la presencia de protoporfirina y, por tanto, establece el diagnóstico de protoporfiria eritropoyética.

Tratamiento

Son aplicables las medidas de fotoprotección indicadas. Los betacarotenos y antioxidantes se usan para reducir las especies reactivas de oxígenos, aunque su eficacia es dudosa. Recientemente, la aplicación de implantes de afamelanotida, un análogo de la hormona estimulante de melanocitos, aumenta la densidad de melanina en la piel del paciente y su tolerancia a la luz. La presunta circulación enterohepática de porfirinas podría dificultarse mediante la ingesta oral de adsorbentes. La utilización de ácidos biliares es una atractiva (pero teórica) terapéutica orientada a impedir la excesiva acumulación hepática de protoporfirina y, por consiguiente, el desarrollo de complicaciones hepáticas.

Cincuenta pacientes afectos de una hepatopatía muy grave se han visto ya beneficiados con el trasplante hepático, con una supervivencia del 77% en el primer año y entre el 46% y el 66% a los 10 años. Sin embargo, la recurrencia de la hepatopatía en el hígado trasplantado es del 69%, por lo que el trasplante de progenitores hematopoyéticos, responsable primario de la sobreproducción de protoporfirina, puede ser un tratamiento complementario, si bien la sincronización entre ambos trasplantes y el

régimen inmunosupresor deben optimizarse. El trasplante de médula ósea está recomendado para pacientes recuperados de una hepatopatía con un mínimo de fibrosis (estadio 0-1).

El trasplante de médula ósea alogénica y, en el futuro, la terapia génica de progenitores hematopoyéticos podría ser una alternativa para los pacientes con riesgo de sufrir insuficiencia hepática, aunque de momento no se dispone de ningún marcador biológico fiable para predecir qué pacientes desarrollarán hepatopatía.

Protoporfiria dominante ligada al cromosoma X (MIM 300752)

Descrita en 2008, es una variedad fenotípicamente indistinguible de la protoporfiria eritropoyética y que difiere de esta por la elevada concentración eritroide de protoporfirina ligada al cinc. Aproximadamente entre el 4% y el 10% de los casos con fenotipo de protoporfiria eritropoyética están asociados a mutaciones en las distintas formas de ALA-sintetasa eritroide (EC 2.3.1.27) que incrementan su actividad o alteran su regulación. La sintomatología en hombres es grave y uniforme. En cambio, las mujeres muestran una gran variabilidad clínica, que depende de la inactivación aleatoria del cromosoma X portador de la mutación.

Porfiria aguda intermitente (MIM 176000)

Concepto

Bajo el término *porfirias hepáticas agudas* se agrupan todas las variedades de porfiria que pueden expresarse clínicamente en forma de las citadas crisis abdominopsiconeurológicas, es decir, las porfirias exclusivamente agudas (intermitente y por deficiencia en ALA-deshidratasa) y las mixtas (*variegata* y coproporfiria hereditaria).

La prevalencia clínica de la porfiria aguda intermitente es de 6 por cada 1.000.000 de habitantes, aunque en países como Suecia es más elevada por un efecto fundador (25:1.000.000). Recientes estudios de secuenciación masiva muestran una muy alta frecuencia de individuos portadores de mutaciones en el gen de PBGD. La penetrancia clínica estimada sería del 0,1%.

Patogenia

Alrededor del 85% de los pacientes muestran una hipoactividad generalizada (objetivable en todos los tejidos) de la hidroximetilbilano sintasa o la PBG-desaminasa (EC 4.3.1.8). El defecto se transmite de forma autosómica dominante.

Algunos pacientes afectos de porfiria aguda intermitente demostrada presentan una actividad y una concentración de hidroximetilbilano sintasa eritrocitaria normales. Tal variante es consecuencia de una mutación en el primer exón del gen y, debido a esta localización, sólo se afecta la expresión de la enzima en tejidos no eritroides. Existen dos isoenzimas (eritroide y no eritroide) de la hidroximetilbilano sintasa, codificadas por dos especies distintas de mRNA transcritas por sendos promotores a partir de un único gen. El primer promotor es activo en tejidos no eritroides, mientras que el segundo, ubicado en distinta posición, sólo es activo en células eritroides. La gran heterogeneidad de esta porfiria ha quedado confirmada por la identificación (en abril de 2019) de 423 mutaciones, si bien un gran

porcentaje de ellas (40%) se encuentra en los exones 10 y 12 o cerca de ellos.

La existencia de hipoactividad de la hidroximetilbilano sintasa no es causa suficiente para el desarrollo de las crisis o ataques agudos porfíricos; es necesaria la actuación, reconocible o no, de diversos factores desencadenantes. Entre ellos destacan fármacos muy diversos, cuya acción porfirinogenética se ha demostrado por la experiencia clínica o por su capacidad de modificar el metabolismo de las porfirinas o del hemo en experimentación animal o en cultivos celulares. En el cuadro 222-2 se indican los fármacos considerados indudablemente inseguros para los individuos portadores de alguno de los genes responsables de las porfirias hepáticas agudas; estos fármacos se han asociado reiteradamente en clínica humana al desencadenamiento de crisis porfíricas.

Cuadro 222-2 Fármacos más frecuentemente relacionados con el desencadenamiento de crisis en las porfirias agudas*

α-metildopa
Barbitúricos
Carbamazepina
Carisoprodol
Clonazepam (dosis altas)
Ergotaminas
Glutetimida
Griseofulvina
Hidantoínas
Meprobamato
Metiprilona
Pentazocina
Pirazinamida
Pirazolonas (metamizol)
Primidona
Progestágenos
Succinimidas

Sulfonamidas

---

* Para más información, véanse http://www.drugs-porphyria.org y http://www.porphyriafoundation.com/drug-database.

Cuadro clínico

De forma excepcional, las crisis porfíricas se inician antes de la pubertad y rara vez después de los 50 años. Son más frecuentes en las mujeres. El comienzo y el final de la gestación y el período premenstrual son momentos especialmente delicados. Aunque se han citado experiencias contrarias, el uso de anticonceptivos orales se reseña a menudo como desencadenante de manifestaciones clínicas. Tales datos contribuyen a destacar el importante papel que desempeñan las hormonas sexuales.

La frecuencia y la intensidad sintomática de las crisis porfíricas son sumamente variables. Algunos pacientes sólo padecen un episodio agudo, mientras que otros sufren ataques muy reiterados que oscilan desde ligeras molestias abdominales hasta crisis de evolución mortal. Tal variabilidad clínica depende del tipo de mutación genética y, principalmente, de la acción de los factores precipitantes y de la celeridad y eficacia con la que se contiene el ataque agudo.

Las crisis suelen iniciarse con un cuadro de dolor abdominal, continuo o cólico, irradiado a veces a la espalda, con dolor en la palpación, pero sin verdaderos signos de irritación peritoneal, timpanismo por dilatación de asas intestinales, náuseas, vómitos y estreñimiento. Entre los múltiples diagnósticos diferenciales que se plantean debe citarse la apendicitis aguda, por ser uno de los errores que lamentablemente han conducido a muchos pacientes a la sala de operaciones.

Alrededor del 75% de los pacientes presentan simultánea o, sobre todo, posteriormente, manifestaciones neurológicas del tipo neuropatía periférica con predominio motor y electromiográficamente axonal. El enfermo refiere parestesias, calambres y dolores musculares en las extremidades y la cintura, lugares en los que se inicia una debilidad progresiva y simétrica; la parálisis puede llegar a afectar a la musculatura respiratoria y obligar al empleo de ventilación asistida, evolución que está precedida de disfonía

previa. La arreflexia aquílea es un signo de inicio temprano y recuperación tardía. En la crisis plenamente establecida cabe temer la aparición de convulsiones (20%). En el 70% de los casos existe taquicardia sinusal e hipertensión arterial, transitoria en general, pero que puede ser permanente y originar, junto con la posible nefropatía por analgésicos, el desarrollo tardío de insuficiencia renal crónica. La incidencia de manifestaciones psíquicas es, asimismo, elevada (50%-70%), lo que contribuye especialmente a los errores diagnósticos y yatrógenos. Los cambios de carácter, la irritabilidad y el insomnio son frecuentes en los pródromos de las crisis; posteriormente, el paciente presenta cuadros variopintos de depresión, psicosis, confusión y alucinaciones. La ansiedad constituye el síntoma psíquico cardinal.

Con toda propiedad, la porfiria aguda merecería también los adjetivos de «pequeña o gran simuladora». El cuadro clínico es tan polimorfo, como amplio es el abanico del diagnóstico diferencial. El dolor abdominal es el síntoma principal (presente en más del 90% de los casos); su presentación no explicable por otra causa debe inducir a la sospecha de crisis porfírica si se asocia a dolor y debilidad en la musculatura de las extremidades o la espalda, taquicardia e hipertensión, alteraciones psíquicas y emisión de orinas oscuras.

Durante la crisis se excretan por la orina grandes cantidades de los precursores porfirínicos, ALA y PBG, y de uroporfirina. Es característico que la orina se oscurezca cuando, ligeramente acidificada, se la expone a la luz solar durante unas horas, hecho que se debe a la formación no enzimática de compuestos polipirrólicos a partir del monopirrol PBG.

Diagnóstico

La presencia de cantidades patológicas de PBG en la orina es patognomónica de porfiria hepática aguda. Puede demostrarse fácil y rápidamente mediante la sencilla prueba cualitativa de Hoesch: a 1 mL de una solución de reactivo de Ehrlich (2 g de *p*-dimetilaminobenzaldehído en 100 mL de HCl 6 M) se le añaden una o dos gotas de orina recién emitida; si existe una elevada concentración de PBG, aparece inmediatamente una coloración rosada tras una agitación suave. Dicha solución reactiva es

estable en la nevera durante meses, por lo que su empleo debería ser sistemático en todos los servicios de urgencias.

Durante las crisis porfíricas se incrementan las cifras séricas de urea y descienden las de potasio y sodio. La hiponatremia puede ser secundaria tanto a los vómitos como a la dilución por secreción inapropiada de hormona antidiurética. Es usual observar una ligera leucocitosis, así como un incremento de las transaminasas y de la bilirrubina no conjugada. Se ha descrito también un aumento de las concentraciones séricas de colesterol, fosfolípidos, tiroxina y triyodotironina. Pueden producirse episodios de hiperglucemia o hipoglucemia.

En la bibliografía apenas se hace mención a la frecuente anemia (probablemente multifactorial) que suele apreciarse en las crisis. La comprobación de hipoactividad de la hidroximetilbilano sintasa eritrocitaria reviste particular importancia en la detección de los portadores del gen porfírico, la mayoría de los cuales excreta cantidades normales de ALA y PBG. Los análisis del DNA han demostrado ser superiores a los estudios enzimáticos; una vez conocida la mutación del probando, la detección de los portadores asintomáticos es sencilla y rápida.

Superada la crisis porfírica, la excreción urinaria de precursores tiende a descender, pero puede ser muy lenta y oscilante a pesar de la completa normalización de la situación clínica del paciente.

Tratamiento y prevención

En las porfirias hepáticas agudas reviste gran importancia la profilaxis del desencadenamiento de las crisis porfíricas. Los fármacos deben usarse bajo estricto control, a la vez que se evitan en la medida de lo posible las asociaciones medicamentosas. El uso de alcohol y otras drogas ha de ser proscrito. Es recomendable que la paciente evite el embarazo hasta que hayan transcurrido al menos 2 años de su última crisis. Los regímenes de adelgazamiento son peligrosos; la dieta debe ser rica en hidratos de carbono. No se requieren suplementos vitamínicos ni de minerales, aunque la ferropenia ha de ser prontamente corregida; merece confirmarse la presunta utilidad de la administración de pequeñas dosis orales de ácido fólico.

Toda intervención quirúrgica entraña un riesgo. Pueden emplearse atropina y morfina como premedicación, suxametonio y d-tubocurarina como relajantes musculares, y morfina, diamorfina, petidina y fentanilo como analgésicos en el postoperatorio. Los anestésicos inhalatorios más seguros son el óxido nitroso y los ya antiguos ciclopropano y éter; el enflurano e incluso el halotano se han utilizado con asiduidad y seguridad en muchos casos a pesar de figurar como fármacos inseguros. Entre los anestésicos intravenosos destaca por su inocuidad la ketamina, mientras que son especialmente peligrosos el etomidato y, sobre todo, la tiopentona y otros barbitúricos. Son preferibles los anestésicos locales de la familia de la procaína a los derivados de la lidocaína.

Durante las crisis porfíricas, el paciente debe vigilarse de forma intensiva y continua para corregir las alteraciones del balance hidroelectrolítico, tratar oportunamente las infecciones que surjan y monitorizar su función respiratoria por la posibilidad de que requiera asistencia mecánica. Se le deben aportar 2.000-2.500 calorías, con un mínimo de 400 g de hidratos de carbono, a través de las vías oral, enteral o parenteral.

El dolor abdominal y muscular cede en la mayoría de los casos con analgésicos simples (AAS, paracetamol, dihidrocodeína), pero en ocasiones se deben utilizar opioides (petidina, morfina, buprenorfina) sin restricciones y suspenderlos por completo en el momento oportuno.

La promazina, la clorpromazina y la proclorpromazina son útiles para el control no sólo de las náuseas y los vómitos, sino también de las manifestaciones psíquicas, a las que se prestará el adecuado soporte psicológico. El propranolol o el atenolol son eficaces para controlar la taquicardia y la hipertensión resultantes de la hiperactividad simpática, pero es posible la aparición de hipotensión postural.

La presencia de convulsiones plantea enormes dificultades terapéuticas, ya que la mayoría de los fármacos anticonvulsionantes están *a priori* contraindicados. Si las crisis convulsivas se reiteran una vez corregidas la hipertensión y la hiponatremia, probablemente las benzodiazepinas sean menos inseguras que el valproato sódico. Los nuevos fármacos vigabatrina y gabapentina no parecen ser porfirinogénicos, mientras que el felbamato, la lamotrigina o la tiagabina no deben usarse. Dado que el desencadenante de las crisis porfíricas se atribuye a un vaciamiento del depósito hepático de hemo libre regulador, resulta lógico el intento terapéutico de administrar

hemo exógeno. La hematina se ha utilizado ampliamente con éxito, si bien faltan estudios controlados que atestigüen su verdadera eficacia en una enfermedad sometida a remisiones espontáneas y rápidas. En EE. UU. se comercializa una forma liofilizada de hidróxido de hemina, y en Europa se puede adquirir argininato de hemina, que es estable en forma de solución: su dosis óptima es de 2-3 mg/kg de peso y día durante 4 días consecutivos, administrada mediante perfusión lenta (15-20 min) en NaCl al 0,9% a través de una vena periférica de gran calibre o, preferiblemente, central. El hemo exógeno estimula su propia degradación al inducir la hemo oxigenasa (EC 1.14.99.3), enzima cuya actividad podría teóricamente inhibirse mediante la administración conjunta de cinc-mesoporfirina. El uso de RNA de interferencia que inhibe la ALA-sintetasa hepática ha sido ensayado en pacientes con ataques recurrentes, y está pendiente de aprobación por la *Food and Drug Administration* norteamericana.

Debe prestarse especial atención a una corrección transfusional de la anemia que a menudo desarrollan los pacientes porfíricos ingresados en unidades de vigilancia intensiva. La mortalidad durante las crisis porfíricas, que hasta hace unos 20 años alcanzaba el 30%, ha llegado a ser excepcional en los países «porfírico-conscientes», gracias al diagnóstico temprano, a la evitación de los factores desencadenantes y al adecuado control clínico de las crisis. La función renal y hepática debe ser periódicamente monitorizada. En un amplio estudio poblacional en Suecia se determinó una incidencia de hepatocarcinoma primario 60 veces superior en pacientes con porfiria aguda intermitente respecto a la población normal.

El trasplante hepático es la única terapia curativa para la porfiria aguda intermitente, aunque únicamente se han publicado 14 casos debido a la limitada disponibilidad de un hígado histocompatible y la morbilidad y mortalidad asociadas al trasplante. La terapia génica podría representar una solución perdurable para restablecer el déficit de hidroximetilbilano sintasa en un hígado que, por lo demás, presenta una funcionalidad normal. Una estrategia más barata y menos inmunogénica es el uso de mensajeros de RNA de la hidroximetilbilano sintasa formulados en nanopartículas lipídicas. Por su naturaleza, estas partículas son rápidamente captadas por los hepatocitos y generan un efecto terapéutico a las pocas horas de su administración intravenosa. Hay en curso estudios clínicos controlados para validar la eficacia de estas nanopartículas de naturaleza lipídica.

Porfiria por deficiencia en aminolevulínico-deshidratasa (MIM 125270)

El alemán Doss describió en 1979 dos casos de una nueva forma de porfiria con sintomatología similar a la variedad aguda intermitente y cuya anomalía reside en una notable hipoactividad eritrocitaria y medular (el 2% del valor normal) de la enzima ALA-deshidratasa (EC 4.2.1.24). La supresión de la síntesis de hemo eritroide mediante transfusiones de sangre o el uso de hidroxicarbamida promueven una mejor respuesta que la administración de hemo exógeno. Ello sugiere una mayor implicación de la médula ósea en la fisiopatología de esta porfiria. No obstante, la casuística es muy limitada y sólo se conocen siete casos (en cinco familias) de esta variedad homocigota (o doble heterocigota), que se transmite de forma autosómica recesiva. En la deficiencia heterocigota de ALA-deshidratasa (actividad enzimática reducida al 50%), los individuos afectos se hallan asintomáticos, pero son especialmente sensibles a los efectos del plomo, por lo que pueden, por tanto, presentar signos y síntomas de saturnismo con concentraciones de plomo apenas elevadas.

Coproporfiria hereditaria (MIM 121300)

La prevalencia estimada en Europa es de 1 por cada 1.000.000 de habitantes. En España se han registrado 10 familias.

La actividad defectuosa de la coproporfirinógeno-oxidasa (EC 1.3.3.3) es objetivable en el tejido hepático y las células nucleadas. Su transmisión es autosómica dominante. Existen variantes homocigotas o heterocigotas compuestas; una de ellas se denomina *harderoporfiria*, por la presencia predominante en las heces de la porfirina tricarboxílica harderoporfirina. Se han descrito ya 73 mutaciones del gen que codifica la referida enzima.

Los casos sintomáticos, excepcionales, suelen presentar con mayor frecuencia crisis porfíricas que lesiones dérmicas (el 30% de los casos). Aquellas son idénticas a las de la porfiria aguda intermitente, y estas, a las de la porfiria cutánea *tarda*.

La incrementada excreción urinaria y, sobre todo, fecal de la coproporfirina I permite sospechar el diagnóstico. La eliminación urinaria de los precursores, ALA y PBG, se mantiene normal durante las fases quiescentes y se eleva de modo considerable durante las crisis. Un porcentaje notable de portadores asintomáticos evidencia un perfil excretor de porfirinas rigurosamente normal, por lo que su detección sólo es posible mediante la comprobación de la hipoactividad enzimática o por estudio del DNA.

Las crisis porfíricas deben evitarse y tratarse con las mismas medidas indicadas para la porfiria aguda intermitente. Sin embargo, no se aplicarán los tratamientos que se detallan más adelante relativos a la porfiria cutánea *tarda;* a los pacientes que presenten lesiones cutáneas se les recomendarán medidas generales para evitar la exposición solar.

Porfiria *variegata* (MIM 176200)

Concepto

La designación de esta porfiria, también mixta, pretende reflejar la variación posible de sus manifestaciones clínicas. También se denomina *protocoproporfiria*, por sus rasgos de excreción fecal de porfirinas, y sobre todo *porfiria genética sudafricana*, por su importante prevalencia (3:1.000 habitantes) entre la población blanca de Sudáfrica. La prevalencia calculada en Europa es de 3,2 por cada 1.000.000 de habitantes.

Patogenia

La porfiria *variegata* se origina en una actividad defectuosa de la enzima protoporfirinógeno-oxidasa (EC 1.3.3.4), que se transmite de forma autosómica dominante. También se ha descrito la coexistencia en un mismo paciente de dos defectos enzimáticos, lo que se ha denominado *porfiria dual;* en ocasiones recibe el nombre de la ciudad en la que se detectaron tales casos (p. ej., porfiria de Chester). No obstante, los estudios moleculares sólo han confirmado la coexistencia de dos genes de la síntesis del hemo mutados en 2 de los 20 casos previamente catalogados como porfirias duales. Casi todas las familias sudafricanas estudiadas exhiben una misma mutación («efecto fundador»), lo que confirma el origen de esta porfiria en Sudáfrica a partir de una huérfana holandesa que emigró a Ciudad de El Cabo en 1688 para casarse con un burgués de esa colonia. Se han descrito hasta el momento 185 mutaciones del gen que codifica la referida enzima.

Cuadro clínico

Los pacientes afectos de porfiria *variegata* pueden padecer crisis porfíricas idénticas a las asociadas a la porfiria aguda intermitente y a la coproporfiria hereditaria o presentar un cuadro de fotodermatosis indistinguible clínica e histológicamente del de la porfiria cutánea *tarda*. La incidencia de manifestaciones cutáneas parece ser mayor que en la coproporfiria

hereditaria y, como es lógico, varía según las horas de insolación de los diversos países. Más del 70% de los pacientes sintomáticos sudafricanos presentan un síndrome dérmico, en contraste con el 45% de los finlandeses.

Diagnóstico

En esta variedad mixta de porfiria, la concentración urinaria de ALA y PBG también suele ser normal durante las fases quiescentes, mientras que se incrementa notablemente durante las crisis porfíricas, momento en el que la porfinuria también se eleva, a expensas sobre todo de la fracción coproporfirina. Son rasgos característicos de la porfiria *variegata* el aumento notable de la excreción fecal de porfirinas, con predominio de la protoporfirina, y la presencia de porfirinas ligadas a péptidos (porfirina X). La ausencia de sangre oculta en las heces permitirá comprobar el origen endógeno de dicha porfirinorrea y evitar falsos resultados positivos. El análisis cromatográfico de las porfirinas fecales no revela la presencia anormal de isocoproporfirinas.

El barrido fluorimétrico del plasma diluido en PBS muestra un pico máximo típico y específico de emisión hacia los 626-628 nm (con excitación a 405 nm) originado por la presencia de porfirinas ligadas a péptidos.

La difícil determinación de la actividad de la enzima protoporfirinógeno-oxidasa en linfocitos o cultivo de fibroblastos, así como los estudios del DNA, quedan reservados para laboratorios especializados.

Tratamiento

Son válidas las mismas medidas terapéuticas indicadas para la coproporfiria hereditaria. El trasplante hepático resultó curativo en el único caso descrito.

Porfiria cutánea *tarda* (MIM 176100)

Concepto

Aunque es la variedad más frecuente de las porfirias, la gran heterogeneidad genética de los defectos de la uro-descarboxilasa (EC 4.1.1.37) dificulta de modo considerable la estimación de su prevalencia. Si se incluyen los casos subclínicos, detectados mediante estudios epidemiológicos, puede estimarse una prevalencia de 40 casos por millón de habitantes. Casi una veintena de pacientes, cinco de ellos españoles, padecen su forma homocigota, la porfiria hepatoeritropoyética.

Patogenia

El defecto patogénico fundamental reside en una hipoactividad hepática de la enzima uro-descarboxilasa, lo que origina una acumulación y una excreción incrementadas de uroporfirina y de otras porfirinas policarboxílicas, responsables a su vez de los procesos de fotosensibilización. El estudio de la actividad enzimática en hematíes y la cuantificación inmunoquímica de la proteína enzimática han permitido tipificar los subtipos de porfiria cutánea *tarda* que se detallan a continuación.

Clasificación

Esporádica o tipo I

La actividad de la uro-descarboxilasa es normal en los hematíes, pero se encuentra inhibida de forma reversible en el tejido hepático. El término *esporádica* hace referencia a la ausencia de antecedentes familiares de enfermedad porfírica la cual, por tanto, queda limitada al paciente en cuestión. En el proceso de inhibición de la uro-descarboxilasa hepática intervienen componentes ambientales, y probablemente genéticos, que culminan con la producción de un inhibidor, el uroporfometeno, derivado de la oxidación de hierro citocromo-dependiente del uroporfirinógeno. Se

había sugerido que los pacientes que desarrollan esta forma «esporádica» son heterocigotos para el gen de la hemocromatosis idiopática. En porfíricos de Gran Bretaña y de Australia se ha observado una frecuencia incrementada de la mutación Cys282Tyr del gen de la hemocromatosis idiopática *(HFE)*, pero los pacientes italianos y españoles exhiben con más frecuencia la mutación His63Asp.

Familiar o tipo II

Alrededor del 20%-40% de los pacientes con porfiria cutánea *tarda* muestran una actividad y una concentración de uro-descarboxilasa eritrocitaria disminuidas en un 50% del valor normal. Tal defecto enzimático se transmite con carácter autosómico dominante. En familias con esta variedad de porfiria, se han identificado ya 123 mutaciones del gen de la uro-descarboxilasa. Los homocigotos o heterocigotos compuestos padecen la porfiria hepatoeritropoyética.

Tipo III

Algunos pacientes con antecedentes familiares de la enfermedad (como sucede en el tipo II) muestran actividades y concentraciones de uro-descarboxilasa eritrocitaria rigurosamente normales (al igual que en el tipo I), por lo que la actividad enzimática hepática se encuentra inhibida. La edad de comienzo de las manifestaciones clínicas es tan tardía como en el tipo I.

Tóxica o genuinamente adquirida

Ciertos compuestos aromáticos polihalogenados y polibrominados son capaces de inducir en el hombre previamente sano y en el animal de laboratorio una porfiria cutánea *tarda* por inhibición de la actividad de la uro-descarboxilasa hepática. La ingestión accidental prolongada de trigo que contenía el fungicida hexaclorobenceno provocó en Turquía durante los años cincuenta una «epidemia» de más de 3.000 casos de porfiria tóxica. La tetraclorodibenzodioxina muestra una actividad porfirinogénica mucho más intensa, si bien para ello se requiere su administración crónica.

Cuadro clínico

El término *tarda* hace referencia a la usualmente tardía edad de comienzo del cuadro clínico: quinta década de la vida en los varones y cuarta en las mujeres. El inicio de la clínica durante la segunda o la tercera décadas es muy sugestivo de la variedad «familiar» o de tipo II, mientras que su variante homocigota (porfiria hepatoeritropoyética) suele manifestarse en los primeros años de vida.

El paciente suele acudir al médico ante el desarrollo de dermatosis ampollar y alteraciones de la función hepática. El cuadro dérmico se manifiesta en zonas expuestas a la acción de la luz solar, sobre todo en el dorso de las manos y la cara. Tras la exposición solar y, sobre todo, después de traumatismos mínimos (hiperfragilidad) se desarrollan erosiones y ampollas tensas de contenido seroso, o serohemático, que, tras secarse o romperse, originan erosiones; estas se recubren de costras serohemáticas que al desprenderse dejan cicatrices hiperpigmentadas o hipopigmentadas. Alrededor de estas lesiones pueden aparecer pequeños quistes sólidos blanquecinos del tamaño de una cabeza de alfiler *(millia).* Más tarde son frecuentes las lesiones esclerodermiformes, sobre todo en las zonas preauriculares, el cuello, el escote, la frente y las manos.

Se aprecia una hiperpigmentación difusa grisácea o marrón negruzca en las zonas expuestas al sol, pero es especialmente acentuada en las regiones temporomalares, en las que también se observa hipertricosis. Esta no adopta en las mujeres un aspecto viriloide.

El examen histopatológico de la piel expuesta evidencia depósitos de inmunoglobulinas, fibrinógeno, complemento y material PAS-positivo en la unión dermoepidérmica y alrededor de los capilares dérmicos.

Esta variedad de porfiria exhibe, casi de forma invariable, una hepatopatía clínicamente poco expresiva, histológicamente muy variable y de evolución lentamente progresiva. En su patogenia parecen influir varios factores: consumo de alcohol, sobrecarga férrica, acúmulo hepático de porfirinas e infecciones por virus de la hepatitis. En los países mediterráneos ha sorprendido la elevada prevalencia (60%-80%) de infección por el virus de la hepatitis C, el cual muy probablemente contribuye también al desarrollo de hepatoma. La incidencia y la intensidad de la hepatosiderosis son bastante más bajas en las series españolas e

italianas con respecto a las clásicamente citadas en otros países; no obstante, los depósitos corporales de hierro, valorados según la ferritina sérica, son cuatro veces superiores al valor normal.

El tejido hepático muestra una fluorescencia roja al ser iluminado bajo luz ultravioleta; su observación debería ser sistemática tras la obtención de un cilindro de tejido hepático en todo paciente afecto de hepatopatía crónica. La acumulación de porfirinas en el hígado también puede demostrarse mediante la observación microscópica de cristales aciculares citoplasmáticos.

Diagnóstico

Si la eliminación de porfirinas alcanza cierta magnitud, la orina adquiere una tonalidad oscura, vinosa o seudocolúrica; tras su agitación se forma una espuma no amarillenta, sino blanca. Los métodos habituales de laboratorio confirmarán la presencia elevada de coproporfirina y, sobre todo, uroporfirina. La individualización cromatográfica revelará la excreción muy predominante de las porfirinas más policarboxílicas, es decir, las octocarboxílicas y heptacarboxílicas. La concentración urinaria de ALA y PBG es normal, en concordancia con la ausencia de crisis porfíricas.

La excreción fecal de coproporfirina suele hallarse moderadamente incrementada, debido a la eliminación de otras porfirinas tetracarboxílicas, como las isocoproporfirinas o porfirinas P, patognomónicas de esta variedad de porfiria y de su modelo experimental.

Las porfirinas eritrocitarias son normales, excepto en la variante homocigota, en la que se incrementa la protoporfirina.

La determinación de la actividad de la enzima uro-descarboxilasa eritrocitaria sólo permitirá comprobar valores disminuidos en los individuos afectos de la variedad de tipo II o «familiar», en los que podrán detectarse las mutaciones genéticas. Los valores de transaminasas glutámico-oxalacética (ASAT o GOT) y glutámico-pirúvica (ALAT o GPT) y de gammaglutamil-transpeptidasa (GGT) están modestamente incrementados en el 60%-80% de los casos. Si el paciente no está infectado por el virus de la hepatitis C, tales enzimas suelen normalizarse cuando se alcanza la remisión completa.

El 70% de los pacientes no tratados muestra hiperferritinemia, con un valor medio de 400 ng/mL (400 µg/L).

Tratamiento y prevención

Sólo durante la fase clínica o bioquímicamente activa de la enfermedad se recomendará al paciente evitar y protegerse frente a la exposición solar. La mera supresión de los factores desencadenantes (alcohol, estrógenos, hidrocarburos policlorinados) puede inducir la remisión del proceso. No obstante, no hay que conformarse con la simple remisión de la sintomatología clínica; para evitar que progrese la lesión hepática subyacente sería aconsejable tratar activamente a todo paciente cuya uroporfirinuria fuese superior a 100 o 200 mg/L (120-240 nmol/L).

Es eficaz la administración oral prolongada del antipalúdico cloroquina o hidroxicloroquina en bajas dosis, cuyo principal mecanismo de acción reside en su capacidad de formar complejos solubles con las porfirinas acumuladas, lo que facilita su excreción. La pauta de administración más recomendable es la siguiente: 150 mg/día de cloroquina base (250 mg/día de difosfato de cloroquina) 2 días por semana hasta lograr la remisión bioquímica completa o casi completa, lo cual se suele conseguir tras 12-18 meses de tratamiento. Durante las primeras 2 semanas, la dosis se debe reducir a la mitad.

La práctica de sangrías repetidas constituye el método terapéutico de primera elección, ya que el vaciamiento de los depósitos corporales de hierro libera a la uro-descarboxilasa hepática de uno de los mecanismos de inhibición a los que se encuentra sometida. La pauta de flebotomías ha de ser lógicamente individualizada, pero, en todos los casos, enérgica. Por ejemplo: 2-4 sangrías de 400 mL cada 7-10 días, para continuar con otras 2-4 cada 10-15 días y luego mensuales, con controles analíticos cada 3-4 sangrías. Estas deben interrumpirse o espaciarse cuando la cifra de hemoglobina se acerque a 12-11 g/dL (120-110 g/L), la ferritina sérica sea inferior a 10 ng/mL (10 µg/L) o se haya conseguido la remisión bioquímica completa, lo cual suele ocurrir tras la extracción de 6-8 L de sangre. Dada la tendencia espontánea a las recidivas progresivas y lentas, pueden ser aconsejables sangrías trimestrales o de mantenimiento a pesar de que la enfermedad siga en remisión, sobre todo si la ferritina sérica supera los 300

ng/mL (300 µg/L). Estudios epidemiológicos preliminares sugieren que la tasa de recaída es más baja después del tratamiento con flebotomías. El tratamiento combinado basado en sangrías iniciales y administración oral simultánea o posterior de cloroquina en bajas dosis está especialmente indicado en los casos con escasa o nula sobrecarga férrica.

Es discutible que la deferoxamina pueda competir, en relación coste/beneficio, con las sangrías en el objetivo de vaciar los depósitos corporales de hierro. Dada la corta vida media del fármaco, este debe administrarse por vía subcutánea mediante bomba de perfusión continua. Puede emplearse la vía intravenosa en los casos aislados sometidos a hemodiálisis periódica por insuficiencia renal terminal, situación que quizá constituya la indicación más precisa de este tratamiento quelante. Los quelantes orales deferasirox y deferiprona son una alternativa terapéutica, aunque más costosa y con reacciones potencialmente adversas.

La aparición de antivirales de acción directa ha revolucionado el tratamiento de la hepatitis C y ha revivido la idea de tratar primero la infección vírica. Hay en curso estudios clínicos controlados para aclarar si la terapia con antivirales de acción directa puede ser curativa para ambas afecciones. La porfiria hepatoeritropoyética, deficiencia de la uro-descarboxilasa heredada de forma autosómica recesiva, presenta manifestaciones clínicas más parecidas a la congénita de Günther que a la cutánea *tarda*. La concentración de porfirina está incrementada en el hígado, el plasma, la orina y las heces; y, a diferencia de la forma heterocigota, también está aumentada en la médula ósea y los hematíes. El tratamiento es similar a la porfiria eritropoyética congénita.

Bibliografía especial

Bissell DM, Anderson KE, Bonkovsky HL. Porphyria. *N Engl J Med*. 2017;377:862–872.

Institute of Medical Genetics in Cardiff. Human Gene Mutation Database y HGMD Professional 2018.4. Disponible en: http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php (Acceso el 4 de enero de 2020.)

Karim Z, Lyoumi S, Nicolas G, Deybach JC, Gouya L, Puy H. Porphyrias: A 2015 update. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2015;39:412–425.

Méndez M, Morán-Jiménez MJ, Enríquez de Salamanca R. Porfirias. In: Sanjurjo P, Baldellou A, eds. *Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias*. Madrid: Ergon; 2010:761–772.

223

Enfermedades por depósito en los lisosomas

M.ªJ. Coll Rosell

Concepto

Las enfermedades por depósito en los lisosomas o enfermedades lisosómicas son trastornos hereditarios monogénicos que se originan como consecuencia de alteraciones en la síntesis o función de una enzima lisosómica (hidrolasa ácida), o por defecto o alteración de una proteína lisosómica necesaria para la biogénesis o el funcionamiento normal de los lisosomas. Como consecuencia de este mal funcionamiento, los sustratos no degradados se acumulan dentro del lisosoma y dan lugar a un daño crónico progresivo de distintos órganos y tejidos. Se han descrito unas 60 enfermedades, la mayoría de las cuales afectan a procesos catabólicos, por lo que suelen agruparse convencionalmente bajo los nombres químicos de los sustratos no degradados que se acumulan: esfingolipidosis, mucopolisacaridosis, glucoproteinosis, mucolipidosis y ceroidolipofuscinosis, entre otras. En las tablas 223-1 a 223-4 se detallan las bases bioquímicas, moleculares y clínicas de las principales formas de estas enfermedades.

Tabla 223-1

Características clínicas, bioquímicas y genéticas de las lipidosis

Trastorno	Compuestos acumulados (material biológico que permite su demostración)	Defecto enzima/proteína (material biológico de más fácil acceso que permite su demostración) [nombre y localización del gen]	Cuadro clínico
Esfingolipidosis			
Gangliosidosis GM1	Gangliósido GM1 (cerebro) Oligosacáridos y otros glucoconjugados (orina, hígado)	β-galactosidasa (sangre seca, leucocitos, fibroblastos) [*GLB1*, 3p21.33]	*Forma infantil o gangliosidosis generalizada*. Síntomas en el lactante, facies tosca, edema, hepatoesplenomegalia, alteraciones óseas, retraso psicomotor, mancha rojo-cereza retiniana en el 50% de los casos. Neurodegeneración progresiva. Fallecimiento hacia los 2 años *Forma juvenil*. Inicio a la edad de 6-20 meses, hepatomegalia y afección ósea ausentes o discretas. Discapacidad intelectual, convulsiones, ceguera tardía. Disartria. Espasticidad. Fallecimiento entre los 3 y los 10 años *Forma adulta*. Aparición a los 10-20 años. Ataxia cerebelosa progresiva, afección intelectual ligera. Disartria. Evolución lenta. Fallecimiento después de los 20 años
Gangliosidosis GM2 Enfermedad de Tay-Sachs (gangliosidosis GM2 variante B)	Gangliósido GM2 y GA2 (cerebro)	β-hexosamidasa A (sangre seca, leucocitos, fibroblastos) [*HEXA*, 15q23]	*Forma infantil*. Primeros síntomas de debilidad motora a los 3-5 meses. Respuesta característica a los estímulos acústicos. Hipotonía, deterioro mental y motor progresivo y rápido. Amaurosis. Mancha rojo-cereza. Difícilmente sobrepasan los 4 años de vida *Forma juvenil*. Ataxia motora a los 2-6 años. Demencia progresiva, pérdida de lenguaje, espasticidad y convulsiones al final de la segunda década. Es frecuente que a los 10-12 años, en coincidencia con infecciones intercurrentes, lleguen a un estado vegetativo con rigidez de descerebración

			Forma crónica. Más indolente con anomalías de la marcha y posturales a los 2-5 años. Inteligencia normal. Labilidad emocional. Síntomas cerebelosos destacados y un perfil de degeneración espinocerebelosa. De los pocos casos descritos, algunos sobreviven todavía a la tercera o cuarta décadas *Forma adulta*. Difícil diferenciación respecto al fenotipo anterior. Predominan los síntomas de disfunción espinocerebelosa y de neuronas motoras. Un tercio de los pacientes desarrollan demencia, psicosis o depresiones. Variabilidad de presentación familiar
Enfermedad de Sandhoff (gangliosidosis GM2 variante O)	Gangliósido GM2 (cerebro) Globósido (hígado) Oligosacáridos (hígado, orina)	β-hexosaminidasa A y B (sangre seca, suero, leucocitos, fibroblastos) [*HEXB*, 5q13]	*Forma infantil*. Clínicamente indistinguible de la enfermedad de Tay-Sachs, pero algunos pacientes pueden presentar, además, visceromegalia

			Forma juvenil. Similar a las formas juveniles de la enfermedad de Tay-Sachs; se han descrito también unos pocos casos de presentación adulta y crónica
Gangliosidosis GM2 (variante AB)	Gangliósido GM2 y GA2 (cerebro)	Déficit de proteína activadora de la hexosaminidasa A [*GM2A*, 5q32-33]	Clínicamente similar a la enfermedad de Tay-Sachs
Gangliosidosis GM2 (variante B1)	Gangliósido GM2 y GA2 (cerebro)	Defecto de la interacción de hexosaminidasa A con la proteína activadora Hexosaminidasa A (sangre seca, leucocitos, fibroblastos, pero con un sustrato sulfatado) [*HEXA*, 15q23]	Variante alélica de la variante B. Clínicamente similar a la enfermedad de Tay-Sachs, en su forma juvenil
Enfermedad de Gaucher			
Crónica no neuronopática (tipo I)	Glucocerebrósido (hígado, bazo)	β-glucocerebrosidasa (sangre seca, leucocitos, fibroblastos) [*GBA*, 1q21]	*Forma crónica no neuronopática.* Presentación a cualquier edad, esplenomegalia progresiva, deterioro óseo; a veces, afección hepática e infiltración pulmonar. Supervivencia en general prolongada. Hay casos más graves que mueren en la segunda o tercera décadas
Aguda neuronopática (tipo II)	Glucocerebrósido (hígado, bazo; en el cerebro es más difícil de demostrar)	β-glucocerebrosidasa (sangre seca, leucocitos, fibroblastos)	*Forma aguda neuronopática infantil.* Síntomas en los primeros meses, hepatoesplenomegalia, desarrollo lento, dificultad a la deglución, problemas respiratorios, cuadro de parálisis bulbar. Fallecimiento antes de los 2 años
Subaguda neuronopática (tipo III)	Glucocerebrósido (hígado, bazo; en el cerebro es más difícil de demostrar)	β-glucocerebrosidasa (sangre seca, leucocitos, fibroblastos)	*Forma subaguda neuronopática juvenil.* Síntomas hacia los 4-8 años, hepatoesplenomegalia, convulsiones, signos

			extrapiramidales y cerebelosos, demencia. Fallecimiento en la adolescencia. Algunos sobreviven hasta la edad adulta
Enfermedad de Gaucher por defecto en SAP-C	Glucocerebrósido (hígado, bazo, en el cerebro es más difícil de demostrar)	Déficit de la proteína activadora SAP-C [*PSAP*, 10q21-22]	Sólo se han descrito tres casos con la forma subaguda neuronopática juvenil
Enfermedad de Niemann-Pick A/B			
Tipo A	Esfingomielina (hígado, bazo, cerebro)	Esfingomielinasa (sangre seca, leucocitos, fibroblastos) [*SMPD1*, 11p15.1]	*Forma aguda neuronopática*. Síntomas antes de los 6 meses, estancamiento del desarrollo psicomotor, hepatomegalia, el 50% de los pacientes presentan mancha rojo-cereza retiniana. Fallecimiento hacia los 2-4 años
Tipo B	Esfingomielina (hígado, bazo)	Esfingomielinasa (sangre seca, leucocitos, fibroblastos)	*Forma crónica no neuronopática*. Hepatomegalia detectable dentro de los primeros años, a veces linfadenopatía, e infecciones respiratorias. Supervivencia en general buena
Enfermedad de Fabry-Anderson	Trihexosilceramida y dihexosilceramida (orina)	α-galactosidasa A (sangre seca, leucocitos, fibroblastos) [*GLA*, Xq22]	Síntomas en la adolescencia o la edad adulta, cardiopatía y nefropatía progresivas, angioqueratoma; a veces, neuropatía periférica y manifestaciones centrales y oculares
Leucodistrofia metacromática (sulfatidosis)	Sulfato de cerebrósido (orina, cerebro)	Sulfato de cerebrósido-sulfatasa o arilsulfatasa A (sangre seca, leucocitos, fibroblastos) [*ARSA*, 22q13]	*Forma neonatal*. Ataques de apnea, convulsiones, distonía, retraso de crecimiento, fallecimiento a los pocos meses *Forma infantil*. Es la más frecuente, síntomas a los 1-2 años, retraso de desarrollo, ataxia progresiva, tetraparesia espástica. Fallecimiento hacia los 3 años *Forma juvenil*. Los primeros síntomas a

			los 4-6 años son deterioro del rendimiento escolar e inestabilidad en la marcha; el empeoramiento es progresivo. Fallecimiento en la segunda década *Forma adulta*. Síntomas a partir de la segunda década. Cambios de personalidad, demencia, psicosis, neuropatía periférica. Fallecimiento en la cuarta o quinta décadas de la vida
Leucodistrofia metacromática por defecto en SAP-B	Sulfato de cerebrósido (orina)	Déficit de la proteína activadora SAP-B de la sulfato de cerebrósido-sulfatasa [*PSAP*, 10q21-22]	Cuadro similar al de la forma juvenil
Déficit múltiple de sulfatasas (enfermedad de Austin)	Sulfato de cerebrósido (orina, cerebro), glucosaminoglucanos (orina), sulfato de esterol (hígado)	Arilsulfatasas A, B, C y otras sulfatasas (leucocitos, fibroblastos) [*SUMF1*, 3p26]	Síntomas dentro de los primeros años, retraso psicomotor, facies tosca, sordera, hepatoesplenomegalia, disostosis múltiple, ictiosis, evolución hacia un estado vegetativo. Fallecimiento durante la primera década
Leucodistrofia de células globoides (enfermedad de Krabbe)	Galactocerebrósido (aumentado sólo en las células globoides, pero disminuido globalmente en el cerebro)	β-galactocerebrosidasa (leucocitos, fibroblastos) [*GALC*, 14q25] Psicosina (oligodendrocitos)	*Forma infantil*. Síntomas en los primeros meses, dificultad en la deglución, hipertonía, irritabilidad, convulsiones, retraso psicomotor, tetraparesia espástica. Fallecimiento antes del año. Se han descrito casos de aparición infantil tardía/juvenil, con atrofia óptica, síndrome piramidal y ataxia cerebelosa
Leucodistrofia de células globoides (enfermedad de Krabbe) por defecto en SAP-A	Acúmulo no investigado	Déficit de proteína activadora SAP-A [*PSAP*, 10q21-22]	Se ha descrito un único caso en una paciente de 6 meses con encefalopatía progresiva y mielinización anómala de la sustancia blanca cerebral
Lipogranulomatosis de	Ceramida (hígado)	Ceramidasa (leucocitos,	Nódulos periarticulares e

Farber		fibroblastos) [*ASAH1*, 8q22]	infiltrado pulmonar que se desarrollan entre los 2 y los 4 meses de edad, alteraciones retinianas, retraso psicomotor, convulsiones, hipotonía. Fallecimiento en los primeros años. Hay algún caso que ha sobrevivido hasta la segunda década sin discapacidad intelectual
Otras lipidosis			
Enfermedad de Wolman	Ésteres de colesterol y triglicéridos (hígado, bazo)	Lipasa ácida (sangre seca, leucocitos, fibroblastos) [*LIPA*, 10q24-25]	Síntomas en las primeras semanas de vida con vómitos, esteatorrea, distensión. También son características las calcificaciones suprarrenales y el deterioro mental progresivo. Fallecimiento, generalmente, entre los 3 y los 6 meses
Enfermedad por acumulación de ésteres de colesterol	Ésteres de colesterol (hígado) Colesterol y a veces triglicéridos (plasma)	Lipasa ácida (leucocitos, fibroblastos) [*LIPA*, 10q24-25]	Variantes alélicas de la anterior. Puede ser más benigna que la anterior y no detectarse hasta la edad adulta. Hepatomegalia, hiper-β-lipoproteinemia, aterosclerosis prematura, anemia crónica, a veces afección muscular. Las calcificaciones suprarrenales son muy raras
Mucolipidosis IV (sialolipidosis)	Gangliósidos GM3, GD3 y GD1a (hígado, bazo, cerebro, fibroblastos) Glucosaminoglucanos (fibroblastos)	Proteína mucolipin-1 [*CLCN7*, 19p13.3]	Síntomas en el período neonatal. Opacidad corneal, hipotonía, retraso psicomotor y signos piramidales. Deterioro acusado. Ausencia de anomalías óseas y viscerales

SAP: proteínas activadoras de los esfingolípidos.

Tabla 223-2

Características clínicas, bioquímicas y genéticas de las mucopolisacaridosis

Trastorno	Compuestos acumulados (material biológico que permite su demostración)	Defecto enzima/proteína (material biológico de más fácil acceso que permite su demostración) [nombre y localización del gen]	Cuadro clínico
Mucopolisacaridosis (MPS)			
Mucopolisacaridosis I (MPS IH, enfermedad de Hurler)	Sulfato de heparano y sulfato de dermatano (orina, tejidos)	α-L-iduronidasa (sangre seca, leucocitos, fibroblastos) [*IDUA*, 4p16.3]	Aparición de síntomas, en general, en el período neonatal. Facies tosca, retraso del desarrollo psicomotor, rigidez de articulaciones con mano en garra. Enanismo, opacidad corneal, hepatoesplenomegalia, cardiopatía e infecciones recurrentes. Deterioro progresivo y fallecimiento hacia los 10 años
Mucopolisacaridosis I (MPS IS, enfermedad de Scheie)	Sulfato de heparano y sulfato de dermatano (orina, tejidos)	α-L-iduronidasa (sangre seca, leucocitos, fibroblastos) [*IDUA*, 4p16.3]	Variantes alélicas de la anterior. Síntomas a los 2-7 años. Facies tosca y manifestaciones oculares, articulares y vasculares. La inteligencia es normal y suelen llegar a la edad adulta
Mucopolisacaridosis I (MPS IH/S, enfermedad de Hurler-Scheie)	Sulfato de heparano y sulfato de dermatano (orina, tejidos)	α-L-iduronidasa (sangre seca, leucocitos, fibroblastos)	Variantes alélicas de las dos anteriores. Características intermedias entre los dos anteriores. Rigidez articular y disostosis múltiple moderadas. Opacidad corneal. Discapacidad intelectual ausente o discreta Supervivencia hasta la segunda década o más
Mucopolisacaridosis I (MPS II, enfermedad de Hunter)	Sulfato de heparano y sulfato de dermatano (orina, tejidos)	Iduronato-2-sulfatasa (sangre seca, leucocitos, fibroblastos, suero) [*IDS*, Xq27-28]	Dos fenotipos principales. El *grave* recuerda el síndrome de Hurler, pero con opacidad corneal variable, progresión más lenta del deterioro mental, sordera (los pacientes son varones, puesto que está ligada al cromosoma X). Fallecimiento hacia los 15 años. Los pacientes con el fenotipo *benigno* suelen sobrevivir hasta la cuarta década o incluso más, pero están incapacitados por la artropatía, síndrome de atrapamiento nervioso y glaucoma
Mucopolisacaridosis III A (MPS III A,	Sulfato de heparano	*N*-sulfoglucosamina sulfohidrolasa o	Retraso psicomotor; hacia los 2 años, la

enfermedad de Sanfilippo A)	(orina, tejidos)	heparán-*N*-sultatasa (leucocitos, fibroblastos) [*SGSH*, 17q25.3]	destrucción neuronal progresiva se traduce en signos neurológicos focales. Hiperactividad y conducta agresiva. Hepatoesplenomegalia, cardiopatía, disostosis múltiple y artropatía, en general, moderadas. La progresión es variable, pero el fallecimiento suele ocurrir antes de los 20 años
Mucopolisacaridosis III B (MPS III B, enfermedad de Sanfilippo B)	Sulfato de heparano (orina, tejidos)	α-*N*-acetilglucosaminidasa (sangre seca, leucocitos, fibroblastos) [*NAGLU*, 17q21]	Igual que el anterior
Mucopolisacaridosis III C (MPS III C, enfermedad de Sanfilippo C)	Sulfato de heparano (orina, tejidos)	Acetil-CoA: α-glucosamínido *N*-acetiltransferasa (leucocitos, fibroblastos) [*HGSNAT*, 8p11.1]	Igual que el anterior
Mucopolisacaridosis III D (MPS III D, enfermedad de Sanfilippo D)	Sulfato de heparano (orina, tejidos)	*N*-acetilglucosamina-6-sulfatasa (fibroblastos, leucocitos) [*GNS*, 12q14]	Igual que el anterior
Mucopolisacaridosis IV A (MPS IV A, enfermedad de Morquio A)	Sulfato de queratano (orina, hígado). Sulfato de condroitina	Galactosa-6-sulfatasa (leucocitos, fibroblastos) [*GALNS*, 16q24]	Clínicamente heterogéneo. Puede presentarse tempranamente (al año). Deformidades esqueléticas muy graves que provocan

	6 (orina)		compresión de la médula espinal y manifestaciones neurológicas periféricas. Intelecto preservado. Opacidad corneal, cardiopatía, anomalías del esmalte dentario. Los pacientes con la forma grave raras veces sobrepasan los 20-30 años, mientras que los de la forma benigna pueden llegar a la sexta década
Mucopolisacaridosis IV B (MPS IV B, enfermedad de Morquio B)	Sulfato de queratano (orina, hígado). Sulfato de condroitina 6 (orina)	β-galactosidasa (sangre seca, leucocitos, fibroblastos) [*GLB1*, 3p21.33]	En general, menos grave que el tipo A
Mucopolisacaridosis VI (MPSVI, enfermedad de Maroteaux-Lamy)	Sulfato de dermatano (orina, tejidos)	*N*-acetilgalactosamina-4-sulfatasa o arilsulfatasa B (sangre seca, leucocitos, fibroblastos) [*ARSB*, 5q13-14]	Fenotipos grave, benigno e intermedio. El grave tiene las manifestaciones sistémicas del síndrome de Hurler, pero con intelecto preservado en general
Mucopolisacaridosis VII (MPS VII, enfermedad de Sly)	Sulfato de dermatano y sulfato de heparano, sulfato de condroitina 4 y 6 (orina, tejidos)	β-D-glucuronidasa (sangre seca, leucocitos, fibroblastos) [*GUSB*, 7q21.1-22]	Muy variable; las formas graves recuerdan el síndrome de Hurler, y las benignas, el de Hurler-Scheie
Deficiencia de hialuronidasa (MPS IX)	Hialuronano (orina)	Hialuronidasa (suero) [HYAL1, 3p21,2]	Sólo hay descrito un caso: dismorfia facial moderada y masas blandas periarticulares

MPS: mucopolisacaridosis.

Tabla 223-3

Características clínicas, bioquímicas y genéticas de las glucoproteinosis y otras enfermedades lisosómicas

Trastorno	Compuestos acumulados (material biológico que permite su demostración)	Defecto enzima/proteína (material biológico de más fácil acceso que permite su demostración) [nombre y localización del gen]	Cuadro clínico
Glucoproteinosis (oligosacaridosis)			
Fucosidosis	Fucosil-oligosacáridos (orina, cerebro y otros tejidos). Glucolípidos (hígado)	α-fucosidasa (leucocitos, fibroblastos) [*FUCA1*, 1p34]	*Infantil de tipo 1.* Síntomas hacia el primer año, deterioro psicomotor progresivo, hipotonía, espasticidad, convulsiones, facies tosca, disostosis múltiple. A menudo cardiomegalia y hepatoesplenomegalia, aumento del contenido en NaCl del sudor. Fallecimiento, en general, antes de los 6 años *Juvenil de tipo 2.* Síntomas a los 1-2 años. Retraso psicomotor, disostosis múltiple, vasos tortuosos en conjuntiva. Angioqueratomas. Anhidrosis. Supervivencia prolongada

Trastorno	Compuestos acumulados (material biológico que permite su demostración)	Defecto enzima/proteína (material biológico de más fácil acceso que permite su demostración) [nombre y localización del gen]	Cuadro clínico
α-manosidosis	Oligosacáridos ricos en manosa (orina, hígado)	α-manosidasa (leucocitos, fibroblastos) [*MAN2B1*, 19cen-q12]	*Infantil grave o de tipo 1.* Inicio antes del primer año. Opacidad corneal, cataratas, hepatoesplenomegalia, disostosis múltiple, sordera, infecciones recurrentes, facies tosca, discapacidad intelectual y retraso motor *Juvenil benigna o de tipo 2.* Inicio a los 1-4 años. La disostosis múltiple es discreta, sordera parcial y discapacidad intelectual moderada
β-manosidosis	Disacárido manosil-*N*-acetilglucosamina (orina, tejidos)	β-manosidasa (leucocitos, suero, fibroblastos) [*MANBA*, 4q22]	Dieciocho pacientes diagnosticados con edades entre 1 y 44 años *Forma infantil:* discapacidad intelectual profunda, problemas del lenguaje, sordera, dismorfia facial y anomalías óseas *Forma adulta:* angioqueratoma, no afectación neurológica
Sialidosis (mucolipidosis I)	Sialiloligosacáridos (orina, tejidos)	Glucoproteína sialidasa, o neuraminidasa (fibroblastos) [*NEU1*, 6p21.3]	*Tipo I o sialidosis normomórfica.* Síntomas en la segunda década. Facies normal. Alteraciones, a veces graves, de la agudeza visual, mancha rojo-

Trastorno	Compuestos acumulados (material biológico que permite su demostración)	Defecto enzima/proteína (material biológico de más fácil acceso que permite su demostración) [nombre y localización del gen]	Cuadro clínico
			cereza, mioclonías, trastornos de la marcha. Pueden sobrevivir hasta la cuarta década *Tipo II o sialidosis dismórfica.* Forma juvenil. Inicio entre los 2 y los 20 años, tosquedad facial, disostosis múltiple, pérdida de la agudeza visual, mioclonías, mancha rojo-cereza, discapacidad intelectual, ataxia, convulsiones y angioqueratomas. Fallecimiento hacia la cuarta o quinta décadas *Forma infantil.* El mismo cuadro más hepatomegalia; a veces, nefropatía y sin angioqueratoma. Fallecimiento en la segunda década *Forma congénita.* Con hidropesía fetal, nefropatía, hepatoesplenomegalia, edema y ascitis. Fallecimiento en los primeros meses

Trastorno	Compuestos acumulados (material biológico que permite su demostración)	Defecto enzima/proteína (material biológico de más fácil acceso que permite su demostración) [nombre y localización del gen]	Cuadro clínico
Galactosialidosis	Oligosacáridos sialilados (orina, tejidos)	Catepsina A (deficiencia de β-galactosidasa y sialidasa) (fibroblastos) [*CTSA*, 20q13.1]	*Forma infantil temprana.* Edema, ascitis, displasia esquelética y mancha rojo-cereza. Similar a la gangliosidosis GM1 *Forma infantil tardía.* Inicio de los síntomas a los 6-12 meses, disostosis múltiple, visceromegalia, mancha rojo-cereza y discapacidad intelectual discreta *Forma juvenil* (la más frecuente). Síntomas entre la infancia y la edad adulta. Displasia ósea, dismorfia, opacidad corneal, mancha rojo-cereza, erupción, angioqueratoma, deterioro neurológico progresivo y discapacidad intelectual
Aspartilglucosaminuria	Aspartilglucosamina (orina, tejidos)	1-aspartamido-β-*N*-acetilglucosamina amidohidrolasa (leucocitos, fibroblastos) [*AGA*, 4q32-33]	Síntomas en los primeros meses de vida, hernia, diarrea recurrente, tosquedad facial, afasia progresiva, discapacidad intelectual, anomalías esqueléticas, hipermovilidad de las articulaciones, macroglosia, opacidad lenticular. Pueden sobrevivir hasta los 20 o 50 años

Trastorno	Compuestos acumulados (material biológico que permite su demostración)	Defecto enzima/proteína (material biológico de más fácil acceso que permite su demostración) [nombre y localización del gen]	Cuadro clínico
Enfermedad de Schindler	*N*-acetilgalactosamina-*O*-glucopéptidos trisacárido (orina, sustancia gris cerebral)	α-*N*-acetilgalactosaminidasa (leucocitos, fibroblastos) [*NAGA*, 22q11]	*Forma infantil.* Retraso de desarrollo y regresión rápida a partir del segundo año. Ceguera cortical, mioclonías, espasticidad, postura descorticada y retraso psicomotor intenso. En un paciente, fallecido a la edad de 8 meses, presencia de hepatomegalia y miocardiopatía, sin afectación neurológica *Forma adulta.* Mucho más benigna. Angioqueratoma
Defectos en el procesamiento y transporte de las hidrolasas ácidas			
Mucolipidosis II (enfermedad de las células con inclusiones, *I-cell disease*)	Sialiloligosacáridos, glucosaminoglucanos, glucolípidos (orina)	UDP-α-*N*-acetilglucosamina: glucoproteína-*N*-acetilglucosamina-1-fosfotransferasa (se diagnostica por aumento sérico de diversas hidrolasas lisosómicas y disminución de esas hidrolasas en fibroblastos) [*GNPTAB*, 12q23.3]	Presentación neonatal, disostosis múltiple, tosquedad facial, discapacidad intelectual, hepatoesplenomegalia frecuente. Fallecimiento, en general, antes de los 5 años. Muy similar a los casos graves de síndrome de Hurler

Trastorno	Compuestos acumulados (material biológico que permite su demostración)	Defecto enzima/proteína (material biológico de más fácil acceso que permite su demostración) [nombre y localización del gen]	Cuadro clínico
Mucolipidosis III (seudo-Hurler polidistrofia clásica)	Sialiloligosacáridos, glucosaminoglucanos, glucolípidos (orina)	UDP-α-*N*-acetilglucosamina: glucoproteína-*N*-acetilglucosamina-1-fosfotransferasa (se diagnostica por aumento sérico de diversas hidrolasas lisosómicas y disminución de las mismas hidrolasas en los fibroblastos) [*GNPTAB*, 12q23.3]	Variante alélica de la anterior. Las manifestaciones son idénticas, pero con inicio más tardío y progresión lenta. Discapacidad intelectual leve o inexistente. Miocardiopatía. Recuerda a la enfermedad de Maroteaux-Lamy (MPS VI)
Defectos de proteínas implicadas en el transporte de metabolitos del interior del lisosoma al exterior			
Enfermedad de Salla (sialuria de tipo finlandés)	Ácido siálico libre (orina, fibroblastos, tejidos). Ácido glucurónico (fibroblastos)	Proteína sialina. Se diagnostica por el aumento de ácido siálico libre en la orina [*SLC17A5*, 6q14-q15]	Retraso del desarrollo psicomotor desde el primer año de vida, en algunos casos aparece tosquedad facial y, seguidamente, ataxia, atetosis, disartria y discapacidad intelectual moderada a grave. Defectos de la mielinización cerebral
Enfermedad por acúmulo de ácido siálico libre, forma infantil (sialuria de tipo infantil)	Ácido siálico libre (orina, fibroblastos). Ácido glucurónico (fibroblastos)	Proteína sialina. Se diagnostica por el aumento de ácido siálico libre en la orina y la demostración histológica del acúmulo lisosómico en biopsia de la piel [*SLC17A5*, 6q14-q15]	Variante alélica de la anterior. Inicio en el nacimiento con ascitis, hepatoesplenomegalia, hipertonía y retraso psicomotor grave, algunos casos con facies tosca y disostosis múltiple. Fallecimiento, en general, antes de los 5 años

Trastorno	Compuestos acumulados (material biológico que permite su demostración)	Defecto enzima/proteína (material biológico de más fácil acceso que permite su demostración) [nombre y localización del gen]	Cuadro clínico
Enfermedad de Niemann-Pick de tipos C1 y C2	Colesterol libre (fibroblastos), glucolípidos, bis-(monoacilglicerol) fosfato, esfingomielina (hígado, bazo), glucocerebrósido, gangliósidos GM2 y GM3 (cerebro)	Proteína transmembrana lisosómica NPC1 y soluble lisosómica NPC2 (productos de oxidación del colesterol en plasma, citoquímica en fibroblastos) [*NPC1*, 18q11-q12; *NPC2*, 14q24.3]	Síntomas en general en la infancia con hepatoesplenomegalia, torpeza motriz, temblor, pérdida de las capacidades cognitivas, ataxia, disartria, oftalmoplejía vertical y disfagia. A pesar de que, en general, todos los pacientes comparten los mismos síntomas clínicos, se distinguen cuatro formas de presentación atendiendo a la edad en que se inician los síntomas neurológicos: 1) *forma infantil precoz*, antes de los 2 años; 2) *forma infantil tardía*, de los 3 a los 5 años; 3) *forma juvenil*, de los 5 a los 16 años, y 4) *forma del adulto*. También existe una *forma neonatal* con colestasis y afectación hepática fulminante con *exitus* precoz
Cistinosis (v. Trastornos genéticos del transporte de aminoácidos en la membrana celular, en cap. 220)			
Otras enfermedades			
Déficit de α-glucosidasa (v. Glucogenosis de tipo II [enfermedad de Pompe], en la tabla 228-1)			

UDP: uridina difosfato.

Tabla 223-4

Características clínicas, bioquímicas y genéticas de las ceroidolipofuscinosis neuronales (CLN)

Trastorno	Compuestos acumulados	Defecto proteico (localización) [nombre y localización del gen]	Cuadro clínico
CLN1 (infantil)	Lipofuscina en todas las CLN y también saposinas en la CLN1 y la CLN10	Palmitoil proteína tioesterasa (enzima lisosómica) [*PPT1*, 1p34.2]	La clínica general de todas estas patologías incluye pérdida visual, epilepsia refractaria a medicamentos, pérdida de habilidades motoras y cognitivas, y muerte prematura
CLN2 (infantil tardía)		Tripeptidilpeptidasa I (enzima lisosómica) [*TPP1*,11p15.4]	
CLN3 (juvenil, enfermedad de Batten)		Proteína CLN3 (transmembrana lisosómica) [*CLN3*, 16p11.2]	
CLN4 (dominante, enfermedad de Parry)		Proteína CSPα [*DNAJC5*, 20q13.33]	
CLN5 (variante infantil tardía)		Proteína CL5 (soluble lisosómica) [*CLN5*, 13q22.3]	
CLN6 (variante infantil tardía)		Proteína CLN6 (retículo endoplásmico) [*CLN6*, 15q23]	
CLN7 (variante infantil tardía)		Proteína CLN7 [*MFSD8*, 4q28.2]	
CLN8 (variante infantil tardía)		Proteína CLN8 (retículo endoplásmico) [*CLN8*, 8p23.3]	
CLN9		Proteína desconocida	
CLN10 (congénita/infantil tardía)		Catepsina D [*CTSD*, 11p15.5]	
CLN11 (adulta)		Proteína CLN11 [*GRN*, 17q21.31]	
CLN12 (parkinsonismo juvenil)		ATPasa de tipo 5 [*ATP13A2*, 1p36,13]	

Trastorno	Compuestos acumulados	Defecto proteico (localización) [nombre y localización del gen]	Cuadro clínico
CLN13		Catepsina F [*CTSF*, 11q13.2]	
CLN14		Proteína CLN14 [*KCTD7*, 7q11.21]	

La herencia es autosómica recesiva, con excepción de las enfermedades de Hunter, Fabry y Danon, que están ligadas al cromosoma X, y de la ceroidolipofuscinosis neuronal 4 o enfermedad de Parry, que es de herencia dominante. Las incidencias individuales son bajas, entre 1:50.000 y 1:150.000 nacimientos, pero su incidencia combinada se estima en 1:7.000 nacimientos vivos. Su distribución es panétnica, a pesar de la mayor prevalencia de enfermedades concretas en ciertos grupos étnicos, como las enfermedades de Gaucher y de Tay-Sachs entre los judíos asquenazíes o la aspartilglucosaminuria y la enfermedad por acúmulo de ácido siálico libre en la población de origen finlandés.

Los cuadros clínicos están posiblemente relacionados con la distribución de la acumulación en los tejidos de los sustratos no degradados, que, a su vez, depende de la localización fisiológica del sustrato implicado, aunque hay otros metabolitos y vías celulares que también se afectan y pueden contribuir a la disfunción celular. El proceso de acumulación en los lisosomas empieza en el período fetal, pero muchas enfermedades no expresan síntomas clínicos hasta el primer año o más tarde, incluso en la edad adulta. El espectro de síntomas y la variación de fenotipos son amplios, debido principalmente a una elevada heterogeneidad alélica que presentan los pacientes, muchos de los cuales, además, son compuestos heterocigotos para dos mutaciones diferentes. La mayoría de los pacientes presentan un curso letal con un cuadro neurodegenerativo grave y, en algunos casos, dismorfias, alteraciones óseas, afección ocular, anomalías cutáneas y organomegalias. El curso es, pues, progresivo, y la muerte suele ser prematura.

Clasificación

Las enfermedades por depósito en los lisosomas pueden clasificarse en lipidosis (v. tabla 223-1), mucopolisacaridosis (v. tabla 223-2), glucoproteinosis, defectos en el procesamiento y transporte de las hidrolasas ácidas, defectos en la salida de metabolitos del lisosoma por alteración de una proteína de transporte (v. tabla 223-3) y ceroidolipofuscinosis neuronales (v. tabla 223-4). En aras de la claridad, se ha optado por resumir las características de todas estas enfermedades en las tablas citadas. Además de las mencionadas, son también enfermedades de origen lisosómico la osteocondrodisplasia picnodisostosis causada por la deficiencia de catepsina K, y los trastornos en la formación y el procesamiento de vesículas del sistema lisosómico (enfermedad de Danon, síndrome de Hermansky-Pudlak y síndrome de Chédiak-Higashi).

Cuadro clínico

Un aspecto primordial de estas enfermedades es su carácter progresivo o degenerativo. El retraso en el desarrollo o la pérdida de habilidades previamente adquiridas, la evidencia de visceromegalias, malformaciones óseas o signos oculares, como los mencionados en las tablas 223-1 a 223-4, son hallazgos que aconsejan plantear un diagnóstico de enfermedades por depósito en los lisosomas.

La presentación es generalmente infantil, e incluso se han descrito formas congénitas *in utero* (sulfatidosis, galactosialidosis/sialidosis). Aunque varias son mortales en la infancia o en la adolescencia, la mayoría presentan formas juveniles y adultas.

Los signos neurológicos en las enfermedades en las que se afecta principalmente la sustancia gris son retraso en el desarrollo, pérdida de las habilidades adquiridas, trastorno de la capacidad cognitiva, convulsiones, espasticidad y rigidez. Los pacientes con defectos que afectan primordialmente a la sustancia blanca muestran signos de ataxia, disminución de la velocidad de conducción nerviosa e hiperproteinorraquia.

La tosquedad de los rasgos faciales y las alteraciones esqueléticas (gibosidad, ensanchamiento de los huesos largos, hipoplasia odontoidea, *genu valgum*) son características de las mucopolisacaridosis, algunas glucoproteinosis y la mucolipidosis. En varias enfermedades, las manifestaciones dermatológicas pueden ser reveladoras (angioqueratoma *corporis diffusum*, ictiosis y engrosamiento de la piel); otros signos indicativos son la macroglosia y las anomalías oculares (opacidad corneal, cataratas, mancha rojo-cereza retiniana, atrofia óptica).

Merece destacarse la importancia del estudio anatomopatológico y, de hecho, las primeras descripciones fueron realizadas por clínicos y anatomopatólogos. Desde el punto de vista diagnóstico, los estudios *post mortem* pueden tener un gran valor, especialmente en el caso de las esfingolipidosis, pero los estudios bioquímicos y moleculares son imprescindibles para establecer el diagnóstico preciso del caso índice y proporcionar un consejo genético adecuado a sus familiares.

Algunos métodos histológicos son aplicables a muestras accesibles en vida del paciente y tienen un valor orientativo reconocido, como la tinción metacromática de una biopsia de nervio (leucodistrofia metacromática) o la microscopia electrónica de una biopsia cutánea o de mucosa rectal; la demostración de linfocitos vacuolados, granulaciones en los neutrófilos o células «espumosas» en la médula ósea son también sugestivas de una implicación patológica del sistema lisosómico.

Diagnóstico y exploraciones complementarias

El diagnóstico de estas enfermedades exige siempre una confirmación bioquímica y/o molecular (fig. 223-1). Históricamente, la primera aproximación diagnostica en el laboratorio se realiza a nivel bioquímico y, una vez identificada la enfermedad, se procede al estudio molecular para identificar el defecto genético. No obstante, la aparición de las técnicas de secuenciación masiva ha cambiado este algoritmo diagnóstico, de forma que, aunque no es frecuente, puede iniciarse el estudio con el análisis molecular para proseguir con su posterior confirmación bioquímica en caso necesario.

FIGURA 223-1 Algoritmo diagnóstico de las enfermedades lisosómicas.

De forma habitual, en las enfermedades causadas por deficiencia de una enzima, la prueba de «oro» para el diagnóstico definitivo se basa en la demostración del déficit enzimático específico en sangre seca recogida sobre papel Whatman 903®, leucocitos, suero o fibroblastos de piel cultivados. Cuando los sustratos no degradados se excretan en

la orina, su estudio suele ser el punto de partida previo a los estudios enzimáticos. La demostración bioquímica de la acumulación en los tejidos es, asimismo, patognomónica de muchas de estas enfermedades, pero, por razones de accesibilidad de algunos materiales biológicos, esta opción queda restringida a circunstancias especiales. En los apartados siguientes se contemplarán con más detalle estas posibilidades, pero es importante retener el concepto de que, según la orientación clínica, se seleccionan los materiales biológicos más idóneos, así como las pruebas bioquímicas o moleculares y su secuencia de ejecución (fig. 223-2).

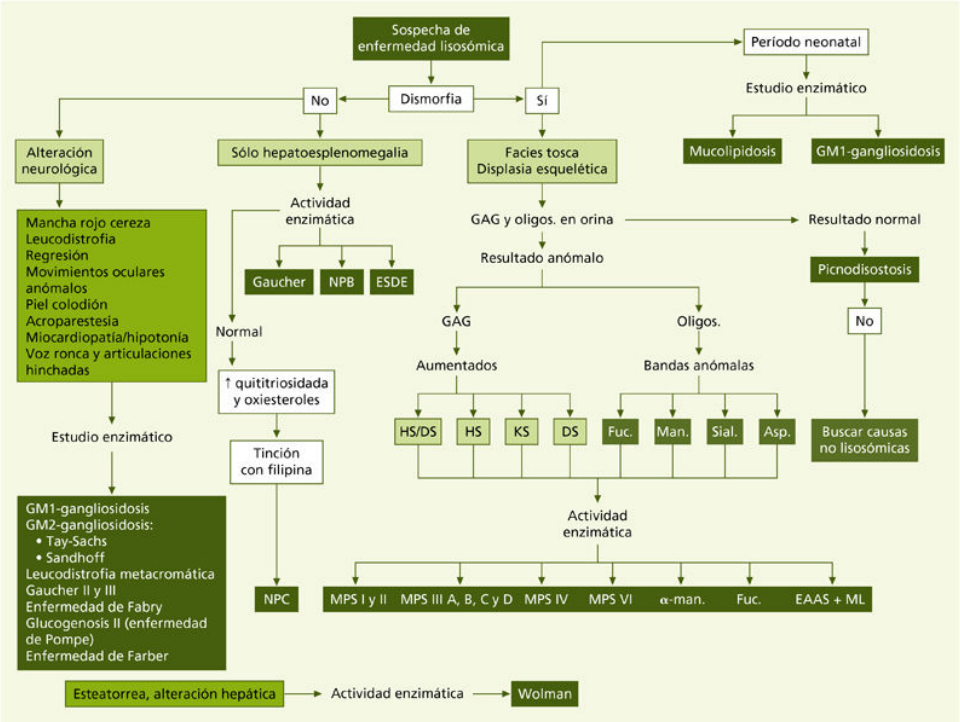


FIGURA 223-2 Aproximación al diagnóstico bioquímico en función del diagnóstico clínico. asp.: aspartilglucosaminuria; DS: sulfato de dermatano; EAAS: enfermedad por acúmulo de ácido siálico; ESDE: técnicas nanotecnológicas; fuc.: fucosidosis; GAG: glucosaminoglucanos; HS: sulfato de heparano; KS: sulfato de queratano; man.: manosidosis; ML: mucolipidosis; MPS: mucopolisacaridosis; NPB: enfermedad de Niemann-Pick de tipo B; NPC: enfermedad de Niemann-Pick de tipo C; oligos.: oligosacáridos; sial.: sialidosis.

Análisis enzimático

Para la determinación de las actividades enzimáticas lisosómicas se suelen emplear sustratos sintéticos (no naturales) fluorogénicos. La separación de formas isoenzimáticas, los estudios cinéticos, la utilización de inhibidores y activadores específicos y, en general, los amplios recursos de la enzimología pueden ser necesarios para resolver determinadas variantes. No obstante, la existencia de «seudodeficiencias enzimáticas» para algunas

enzimas lisosómicas complica la interpretación del diagnóstico, ya que existen individuos sanos con una actividad enzimática *in vitro* reducida, incluso en niveles comparables a los de pacientes de una enfermedad de origen lisosómico. En tales casos, y con la finalidad de establecer un diagnóstico correcto, es preciso recurrir al análisis molecular, puesto que estas seudodeficiencias son consecuencia de «variantes alélicas» específicas.

Análisis del material almacenado

El análisis de los metabolitos acumulados suele ser el cribado preliminar para el diagnóstico de las enfermedades en las que este material se excrete por la orina, como en las mucopolisacaridosis, la glucoproteinosis o los defectos en el transporte del ácido siálico. El análisis citoquímico del colesterol libre mediante tinción con el antibiótico filipina en fibroblastos cultivados y el estudio de determinados oxiesteroles plasmáticos se emplea para el diagnóstico definitivo de la enfermedad de Niemann-Pick de tipo C. Los estudios de composición lipídica de tejidos, con algunas limitaciones, pueden aplicarse a muestras formolizadas o parafinadas, y permiten diagnosticar retrospectivamente a pacientes ya fallecidos y facilitar a la familia el acceso al consejo genético y al diagnóstico prenatal en algunas esfingolipidosis. Las técnicas que se emplean para la identificación y la cuantificación de compuestos incluyen la espectrofotometría, la cromatografía en capa fina, la cromatografía líquida de alta resolución y la espectrometría de triple cuadripolo.

Análisis del gen

El conocimiento de todos los genes que codifican las enzimas y otras proteínas implicadas en los trastornos lisosómicos ha permitido la identificación de las mutaciones responsables en esos pacientes. A excepción de los casos en que el estudio se inicie por secuenciación masiva, dada la elevada heterogeneidad alélica presente en la mayoría de estas enfermedades, raramente el análisis molecular constituye la primera técnica utilizada para establecer el diagnóstico concreto. Sin embargo, el diagnóstico genético, además de confirmar el diagnóstico bioquímico, es necesario para esclarecer el efecto de seudodeficiencias de determinados enzimas y por ello es el método de elección para la detección del estado heterocigoto y para los diagnósticos prenatales en las familias afectas.

Tratamiento y prevención

Desde los primeros intentos terapéuticos en la enfermedad de Pompe se han descrito diversas aproximaciones para corregir la lesión metabólica en los lisosomas, incluida la administración de plasma no fraccionado, de leucocitos o de la enzima purificada de distintos tejidos, y la implantación de una fuente de producción enzimática (trasplante de fibroblastos y células amnióticas epiteliales y trasplantes de riñón, hígado y bazo). Si bien algunos de estos tratamientos han resultado eficaces para reducir determinadas manifestaciones clínicas, no han aportado mejoría en las enfermedades que afectan al sistema nervioso central. El trasplante de médula ósea puede resultar útil para algunas de estas entidades si el procedimiento se practica tempranamente, cuando hay menos afectación del sistema nervioso central. Actualmente, los tratamientos de sustitución enzimática con administración de la enzima recombinante se aplican en pacientes con las enfermedades de Gaucher, Fabry, en algunas mucopolisacaridosis (I, II, IVA VI y VII) y en la glucogenosis II, y están en fase de desarrollo para otros trastornos lisosómicos (Niemann-Pick de tipo B, α-manosidosis, leucodistrofia metacromática, mucopolisacaridosis IIIB y IVB y ceroidolipofuscinosis de tipo II). Otra aproximación terapéutica basada en la limitación de la síntesis del sustrato se utiliza también en pacientes con la enfermedad de Gaucher y en pacientes con la enfermedad de Niemann-Pick de tipo C. El empleo de chaperonas químicas, como terapia que estimula la actividad enzimática residual, también se utiliza en pacientes con distintas enfermedades que presentan mutaciones de cambio de sentido, las cuales afectan al plegamiento de la proteína (Fabry, Gaucher, gangliosidosis GM1 y GM2, principalmente). Otra aproximación específica para las enfermedades debidas a mutaciones en proteínas de transporte es la utilización de moléculas capaces de extraer el tóxico acumulado en el interior del lisosoma. Este es el caso de la cistinosis, en la que se utiliza la cisteamina para extraer del lisosoma los depósitos de cistina acumulados. Finalmente, se está avanzando mucho en el desarrollo de la terapia génica como futura terapia para distintas enfermedades lisosómicas.

En ausencia de un tratamiento eficaz o definitivo, el cuidado de estas enfermedades es básicamente sintomático. Dada la gravedad de las enfermedades lisosómicas y la limitación de recursos terapéuticos, es importante la prevención de nuevos casos en las familias afectas a través del consejo genético. Para ello es preciso haber llegado al diagnóstico bioquímico exacto, con el fin de poder ofrecer la información necesaria sobre el tipo de herencia, el riesgo de recurrencia, el curso clínico más probable y la disponibilidad de metodología para detectar heterocigotos y poder efectuar el diagnóstico prenatal. Este es factible en todas las enfermedades del grupo con el empleo de células de líquido amniótico cultivadas o biopsia de vellosidades coriónicas. También se han realizado diagnósticos prenatales a nivel preimplantacional en distintas enfermedades, como las de Tay-Sachs, Sandhoff, Gaucher y Niemann-Pick de tipo A/B, y en diversas mucopolisacaridosis. Cada enfermedad plantea problemas específicos, y su diagnóstico

prenatal debe llevarse a cabo únicamente en los laboratorios especializados en estas enfermedades.

Bibliografía especial

Coll MJ, Ribes A. The contribution of molecular genetics to hereditary neurometabolic disorders. *Rev Neurol*. 2002;35:149–153.

Couce ML, Macías-Vidal J, Castiñeiras DE, Bóveda MD, Fraga JM, Fernández-Marmiesse A, et al. The early detection of Salla disease through second-tier tests in newborn screening: how to face incidental findings. *Eur J Med Genet*. 2014;57:527–531.

Gort L, Coll MJ, Chabás A. Glycogen storage disease type II in Spanish patients: high frequency of c.1076-1G> C mutation. *Mol Genet Metab*. 2007;92:183–187.

Winchester B. Lysosomal diseases: diagnostic update. *J Inherit Metab Dis*. 2014;37:599–608.

224

Enfermedades por alteración de los peroxisomas

B. Morales Romero

Concepto y clasificación

Los *peroxisomas* son orgánulos celulares presentes en todas las células eucariotas que desempeñan importantes funciones tanto catabólicas como anabólicas, como la oxidación de ácidos grasos, la síntesis de fosfolípidos éter y de ácidos biliares, o la detoxificación del glioxilato y de las especies reactivas del oxígeno. Las *enfermedades peroxisomales* son un grupo de patologías de causa genética caracterizadas por la deficiencia de una o varias de dichas funciones. Presentan un patrón de herencia autosómico recesivo, a excepción de la adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X (X-ALD), que es la enfermedad peroxisomal más frecuente, con una incidencia aproximada de 1/17.000. El espectro clínico de este grupo de patologías es amplio, y abarca desde formas leves de presentación adulta con afectación neurosensorial hasta formas neonatales graves con desenlace fatal antes del primer año de vida. La *sintomatología clínica* incluye alteraciones neurológicas (hipotonía, encefalopatía, convulsiones, ataxia, retinopatía, cataratas, pérdida de visión o auditiva), anormalidades esqueléticas (acortamiento de las extremidades proximales), dismorfias craneofaciales y/o disfunción hepatointestinal (hepatitis neonatal, hepatomegalia, colestasis o cirrosis). Además, es importante tener en cuenta que el espectro fenotípico de las enfermedades peroxisomales continúa expandiéndose actualmente con la identificación de un número creciente de formas atípicas de presentación más leve.

Las enfermedades peroxisomales se clasifican en dos grandes grupos en función de si la deficiencia afecta a una única vía metabólica *(deficiencias enzimáticas aisladas)* o a múltiples vías *(trastornos de biogénesis del peroxisoma o TBP)* (tabla 224-1). Este último grupo incluye todos los defectos que afectan al ensamblaje, el mantenimiento funcional y la división del peroxisoma, y pueden llegar a estar afectadas la totalidad de sus funciones. La mayoría de los TBP los causan mutaciones en los genes *PEX*, que codifican para las peroxinas, proteínas implicadas en el transporte de otras proteínas al peroxisoma y cuyas deficiencias dan lugar a las *enfermedades del espectro Zellweger* y a la *condrodisplasia* punctata *rizomélica (CDPR) de tipos 1 y 5*. Hasta el momento se han descrito 16

genes *PEX* en humanos, 14 de los cuales están asociados a enfermedad. Además, en los últimos años, el uso de la secuenciación masiva ha permitido la identificación de un nuevo grupo de enfermedades, los *trastornos de división del peroxisoma*, causados por defectos en proteínas implicadas en la fisión peroxisomal. Algunas de estas intervienen también en la división de las mitocondrias, lo que determina el cuadro clínico en estos pacientes.

Tabla 224-1

Principales enfermedades lisosomales clasificadas según se hallan afectadas una (aisladas) o varias (trastornos de la biogénesis de los peroxisomas) vías metabólicas

Enfermedad/deficiencia enzimática	Gen	Código OMIM	Alteraciones bioquímicas	Vías metabólicas afectadas	Cuadro clínico
Deficiencias enzimáticas aisladas					
Adrenoleucodistrofia ligada al X (X-ALD)	*ABCD1*	300371	↑ AGCML (PL)	β-oxidación AGCML	*ALDC:* adrenoleucodistrofia cerebral con desmielinización progresiva en la niñez *AMN:* adrenomieloneuropatía progresiva de presentación adulta
Deficiencia de acil-CoA oxidasa 1 (ACOX1)	*ACOX1*	609751	↑ AGCML (PL)	β-oxidación AGCML	*Forma infantil:* semejanzas clínicas con el EZ (seudo-ALDN). Hipotonía, convulsiones, retraso del crecimiento y psicomotor, sordera neurosensorial, hepatomegalia, ausencia de reflejos, y pérdida visual con retinopatía y desmielinización cerebral. Pueden aparecer caracteres dismórficos *Forma adulta* con neuropatía progresiva
Deficiencia de proteína D-bifuncional (DBP)	*HSD17B4*	601860	↑ AGCML, ↑-N ác. pristánico, ↑-N ác. fitánico (PL), ↑-N D-/THCA (PL, OR)	β-oxidación AGCML, β-oxidación de ácido pristánico, biosíntesis de ácidos biliares, biosíntesis de DHA	*Forma neonatal-infantil* (seudo-SZ): hipotonía, convulsiones, dismorfias craneofaciales, hepatopatía y retraso del desarrollo psicomotor *Forma juvenil:* pérdida auditiva neurosensorial, ataxia y disgenesia ovárica en mujeres (síndrome de Perrault)
Deficiencia de proteína transportadora de esteroles-2 (SCP2)	*SCP2*	184755	↑ Ác. pristánico (PL), ↑ D-/THCA (PL, OR) y alcoholes biliares (OR)	β-oxidación de ácido pristánico, biosíntesis de ácidos biliares	Leucoencefalopatía con distonía y neuropatía motora (un único paciente descrito)
Deficiencia de α-metilacil-CoA racemasa (AMACR)	*AMACR*	604489	↑ Ác. pristánico (PL), ↑ D-/THCA, acumulación exclusiva de la forma (25R)-D-/THCA (PL, OR), ↑-N ác. fitánico (PL)	β-oxidación de ácido pristánico, biosíntesis de ácidos biliares	*Lactantes:* hepatopatía grave *Adultos:* neuropatía sensitivo-motora, retinitis pigmentosa, cataratas, epilepsia y encefalopatía intermitente
Deficiencia de ACBD5	*ACBD5*	616618	↑ AGCML (PL)	β-oxidación AGCML (contacto RE-peroxisoma)	Leucodistrofia progresiva, paladar hendido, ataxia y distrofia renal (un único paciente descrito)

Síndrome microdelecional de los genes contiguos *ABCD1/BCAP31* (CADDS)	*ABCD1, BACP31, (SLC6A)*	300398	↑ AGCML (PL)	β-oxidación AGCML	Hipotonía, fallo del crecimiento, retraso del desarrollo, disfunción hepática *(infancia temprana)*
Enfermedad de Refsum (deficiencia de fitanoil-CoA hidroxilasa)	*PHYH*	602026	↑ Ác. fitánico, ↓ ác. pristánico (PL)	α-oxidación de ácido fitánico	*Niños/adultos:* retinitis pigmentosa, anosmia, pérdida auditiva neurosensorial, neuropatía periférica, ataxia, ictiosis, arritmias cardíacas
CDPR de tipo 2 (deficiencia de glicerofosfato O-aciltransferasa, GNPAT)	*GNPAT*	602744	↓ Plasmalógenos (ER)	Biosíntesis de plasmalógenos	*CDPR de tipos 1-3 y 5:* acortamiento simétrico de las extremidades proximales (rizomelia), dismorfias faciales, retraso del crecimiento y del desarrollo. Formas más leves con rizomelia ligera o ausente
CDPR de tipo 3 (deficiencia de alquilglicerona-fosfato sintasa, AGPS)	*AGPS*	603051	↓ Plasmalógenos (ER)	Biosíntesis de plasmalógenos	
CDPR tipo 4 (deficiencia de ácido graso-CoA reductasa 1, FAR1)	*FAR1*	616107	↓ Plasmalógenos (ER)	Biosíntesis de plasmalógenos	Discapacidad intelectual, epilepsia, microcefalia, cataratas congénitas y retraso del crecimiento y espasticidad
Deficiencia de ABCD3	*ABCD3*	170995	↑ D-/THCA (PL, OR)	Biosíntesis de ácidos biliares	Hepatoesplenomegalia y enfermedad hepática grave (un único paciente descrito)
Deficiencia de acil-CoA oxidasa 2 (ACOX2)	*ACOX2*	601641	↑ D-/THCA (PL, OR)	Biosíntesis de ácidos biliares	Elevación intermitente de las transaminasas, fibrosis hepática, ataxia leve y discapacidad intelectual *Forma leve* con hipertransaminasemia aislada
Deficiencia de ácido biliar-CoA:aminoácido *N*-aciltransferasa (BAAT)	*BAAT*	602938	↑ Ácidos biliares no conjugados (PL, OR)	Conjugación de ácidos biliares	Colestasis neonatal y/o deficiencia de vitaminas liposolubles
Hiperoxaluria primaria de tipo 1	*AGXT*	604285	↑ Oxalato y glicolato (OR)	Detoxificación de glioxilato	Nefrolitiasis, nefrocalcinosis, fallo renal progresivo

Deficiencia de glicolato oxidasa	*HAO1*	605023	↑ Glicolato (OR)	Detoxificación de glioxilato	Aciduria glicólica asintomática
Acatalasemia	*CAT*	115500	—	Detoxificación del peróxido de hidrógeno	Úlceras bucales crónicas
Síndrome de Mulibrey	*TRIM37*	605073	—	Función desconocida	Síndrome dismórfico con retraso de crecimiento, constricción pericárdica y anomalías en el músculo, el hígado, el cerebro y los ojos (inicio prenatal)
Trastornos de biogénesis del peroxisoma (TBP)					
Enfermedades del espectro Zellweger (EZ)					
Deficiencia de PEX1 (> 60% EZ)	*PEX1*	602136	↑ AGCML, ↑-N ác. fitánico, ↑-N ác. pristánico (PL) ↓-N plasmalógenos (ER), ↑ D-/THCA (PL, OR), ↑-N ác. Pipecólico (PL)	α-oxidación de ácido fitánico, β-oxidación AGCML y ácido pristánico, biosíntesis de ácidos biliares, biosíntesis de plasmalógenos, biosíntesis de DHA	*Neonatal* (incluye el SZ): hipotonía aguda, convulsiones, retraso del desarrollo, dismorfias craneofaciales, hepatomegalia, disfunción hepática, coagulopatía, problemas oculares y sordera neurosensorial *Infantil* (incluye la ALDN): hipotonía leve, leucodistrofia, retraso del desarrollo y del crecimiento, hepatomegalia, disfunción hepática, coagulopatía, dismorfia craneofacial e insuficiencia adrenal *Adolescencia-adad adulta:* retraso del desarrollo, neuropatía periférica, ataxia cerebelar, leucodistrofia, insuficiencia adrenal
Deficiencia de PEX2	*PEX2*	170993			
Deficiencia de PEX3	*PEX3*	603164			
Deficiencia de PEX5	*PEX5*	600414			
Deficiencia de PEX6 (10-16% EZ)	*PEX6*	601498			
Deficiencia de PEX10	*PEX10*	602859			
Deficiencia de PEX12	*PEX12*	601758			
Deficiencia de PEX13	*PEX13*	601789			
Deficiencia de PEX14	*PEX14*	601791			
Deficiencia de PEX16	*PEX16*	603360			
Deficiencia de PEX19	*PEX19*	600279			
Deficiencia de PEX26	*PEX26*	608666			
Condrodisplasia *punctata* rizomélica (CDPR) de tipos 1 y 5					
CDPR de tipo 1	*PEX7*	601757	↑ Fitánico (PL), ↓ plasmalógenos (ER)	Biosíntesis de plasmalógenos y α-oxidación de ácido fitánico	Cuadro clínico similar a CDPR de tipos 2 y 3
CDPR de tipo 5	*PEX5* (isoforma PEX5L)	600414	↑ Fitánico (PL), ↓ plasmalógenos (ER)	Biosíntesis de plasmalógenos y α-oxidación de ácido fitánico	
Enfermedades de fisión de los peroxisomas					
Deficiencia de PEX11β	*PEX11B*	603867	—	División de los peroxisomas	Discapacidad intelectual, retraso psicomotor, ataxia, cataratas congénitas,

					pérdida neurosensorial auditiva precoz, debilidad muscular, anomalías de la piel (EZ leve)
Deficiencia de DNM1L	*DNM1L*	603850	N-↑ AGCML, ↑-N ácido láctico (PL)	División de los peroxisomas	Encefalopatía, epilepsia, retraso psicomotor
Deficiencia de MFF	*MFF*	614785	—	División de los peroxisomas	Encefalopatía

AGCML: ácidos grasos de cadena muy larga; ALDN: adrenoleucodistrofia neonatal; CDPR: condrodisplasia *punctata* rizomélica; DHA: ácido docosahexaenoico; D-/THCA: ácidos di- y trihidroxicolestanoico; ER: eritrocitos; EZ: espectro Zellweger; OR: orina; PL: plasma; RE: retículo endoplásmico; SZ: síndrome de Zellweger.

Etiología y patogenia

El peroxisoma contiene alrededor de 50 enzimas que realizan múltiples funciones, la mayoría de las cuales son únicas de este orgánulo. Interviene en múltiples *procesos anabólicos*, como la síntesis de fosfolípidos éter (principalmente plasmalógenos), que son un importante componente de membrana en células del SNC, el corazón y el músculo esquelético, o la síntesis de ácidos biliares o del ácido docosahexaenoico (DHA), que es el ácido graso ω-3 más abundante en el cerebro y la retina. En cuanto a sus *funciones catabólicas*, el peroxisoma interviene en la oxidación de ácidos grasos de cadena muy larga (AGCML), del ácido fitánico proveniente de la dieta, y de los ácidos pristánico, pipecólico y dicarboxílicos de cadena larga. Además, tiene un papel clave en la detoxificación del glioxilato y de las especies reactivas del oxígeno. Así, una de las peculiaridades de este orgánulo, y por la cual recibe su nombre, es su capacidad para oxidar metabolitos a través de la producción de peróxido de hidrógeno, cuya detoxificación la lleva a cabo la catalasa en el mismo peroxisoma.

Las proteínas peroxisomales son dirigidas postraduccionalmente e incorporadas a la membrana o a la matriz del peroxisoma a través de las peroxinas, que constituyen un complejo molecular capaz de reconocer los péptidos señal específicos de orgánulo. Deficiencias en este proceso dan lugar a los TBP, que se caracterizan por una disminución en el número de peroxisomas asociada a una formación defectuosa de los mismos, y puede llegar a existir una ausencia total en las formas más graves. La afectación multifuncional característica de estas entidades da lugar a un amplio y complejo espectro clínico causado por la acumulación tóxica de precursores, así como por una deficiencia de productos que, en último término, son las causantes de las graves afectaciones que presentan la mayoría de estas enfermedades. Así, los AGCML que se acumulan en muchas enfermedades peroxisomales son extremadamente hidrofóbicos, y dan lugar a la formación de estructuras lipídicas citotóxicas que alteran la homeostasis de los ácidos grasos y la viscosidad de las membranas. Dichos efectos son especialmente importantes a nivel del sistema nervioso y de las células adrenocorticales, que pierden la sensibilidad a la estimulación por

ACTH. Además, en muchas de estas enfermedades también se produce una acumulación progresiva en tejidos del ácido fitánico proveniente de la dieta, y afectan especialmente a la función cerebral. De manera similar, en los pacientes con deficiencias de la síntesis de ácidos biliares, la acumulación tóxica de los precursores di- y trihidroxicolestanoico (D-/THCA) contribuye a la enfermedad hepática y, dado que son capaces de cruzar la barrera hematoencefálica, generan también daño en el SNC. De manera análoga, la acumulación de ácido oxálico característica de algunas deficiencias da lugar a la formación de oxalato cálcico y de litiasis renal, mientras que una disminución del catabolismo del peróxido de hidrógeno incrementa el estrés oxidativo y el daño celular. En cuanto a las deficiencias de productos, la disminución en la síntesis de DHA afecta directamente al cerebro y a la retina, mientras que la deficiencia de plasmalógenos da lugar a anomalías en el desarrollo de los huesos, entre otras alteraciones.

Diagnóstico

Estudios bioquímicos

Ante la sospecha clínica de enfermedad peroxisomal, existe un panel de biomarcadores específicos que ha permitido el diagnóstico y la clasificación de estas enfermedades desde su descubrimiento, y que ha sido clave en la descripción de nuevas entidades. Las alteraciones bioquímicas observadas en estos pacientes están directamente relacionadas con la acumulación de sustratos que son metabolizados normalmente por el peroxisoma, o bien con el déficit de productos sintetizados por el mismo, y pueden aparecer de manera aislada o combinada en función del tipo y la gravedad de la enfermedad (v. tabla 224-1). Las metodologías mayormente utilizadas para su cuantificación incluyen la cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas (CG-MS) y la cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS). El test habitual de primera línea consiste en la cuantificación plasmática de los AGCML, con la determinación de los ácidos cerótico (C26:0), lignocérico (C24:0) y behénico (C22:0) como indicadores de un déficit de β-oxidación peroxisomal presente en muchas de estas enfermedades. Además, en los últimos años, se han descrito nuevos biomarcadores de deficiencia de la β-oxidación, como la *lisofosfatidilcolina del C26:0*, que ha mostrado tener una mayor sensibilidad diagnóstica para la X-ALD y los TBP, y que ha sido implementada en algunos programas de cribado neonatal para la detección precoz de X-ALD. Otros biomarcadores de deficiencias del metabolismo peroxisomal son los *ácidos fitánico y pristánico*, el *DHA* o *el ácido pipecólico*, cuantificados preferentemente en el plasma, y los *plasmalógenos* eritrocitarios. Además, la excreción de *glicolato* y *glioxilato* puede valorarse en la orina, mientras que los precursores de ácidos biliares *D-/THCA* pueden cuantificarse tanto en el plasma como en la orina. No obstante, el estudio de estos biomarcadores presenta algunas limitaciones, ya que pueden ser normales en formas leves de enfermedad peroxisomal o bien normalizarse a lo largo de la vida del paciente, en cuyo caso se debe recurrir al estudio molecular o a los estudios en fibroblastos para llegar a un

diagnóstico. En la tabla 224-1 se detallan las alteraciones bioquímicas características de cada entidad, así como las vías metabólicas afectadas en cada caso.

Estudios genéticos

Los estudios genéticos permiten la confirmación diagnóstica de la enfermedad, bien a través de la secuenciación directa del gen candidato si la sospecha clínica es muy dirigida, bien mediante el estudio de paneles de genes o la secuenciación completa del exoma (WES) o del genoma (WGS). No obstante, hay que tener en cuenta que, cada vez más, los pacientes son diagnosticados directamente a través del estudio molecular. Esto es especialmente frecuente cuando el análisis genético se utiliza como primera línea diagnóstica o cuando, por diferentes motivos, no ha habido una sospecha clínica inicial de la enfermedad y se recurre al estudio molecular para llegar al diagnóstico. En estos casos, los estudios bioquímicos siguen siendo necesarios para la confirmación diagnóstica, así como para valorar la magnitud de la deficiencia y realizar el seguimiento de los pacientes.

Estudios en fibroblastos

Los estudios bioquímicos y funcionales en fibroblastos de piel cultivados a menudo resultan indispensables para el diagnóstico, para la valoración de la gravedad del defecto molecular, así como para la demostración de patogenicidad de variantes genéticas de significado incierto. Dichos estudios incluyen la cuantificación de metabolitos específicos, el estudio por inmunofluorescencia de proteínas específicas del peroxisoma, estudios de expresión de proteínas o la medición de actividades enzimáticas. Además, en el caso de las formas leves de enfermedad peroxisomal, donde los análisis bioquímicos en fluidos biológicos pueden ser normales, los estudios en fibroblastos pueden poner de manifiesto las alteraciones subyacentes y resultar claves para el diagnóstico. Así, por ejemplo, es posible realizar la determinación de AGCML en fibroblastos o cuantificar el flujo metabólico a través de la α- y β-oxidación peroxisomal utilizando sustratos marcados como el C26:0, el ácido fitánico o el pristánico. De la misma manera, el estudio por inmunofluorescencia de proteínas

peroxisomales como la catalasa permite estudiar la presencia de peroxisomas, así como evaluar su forma y tamaño.

Cuadros clínicos principales

Adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X

La X-ALD es la enfermedad peroxisomal más frecuente y presenta un patrón de herencia ligada al cromosoma X. Está causada por mutaciones en el gen *ABCD1*, que codifica para la proteína ALDP, el transportador de membrana encargado de internalizar los AGCML al peroxisoma para su β-oxidación. Esta deficiencia da lugar a la acumulación de AGCML en el plasma y los tejidos, y afectan especialmente al cerebro, la médula espinal y la corteza adrenal. La X-ALD presenta dos fenotipos clínicos principales, la adrenomieloneuropatía (AMN) y la adrenoleucodistrofia cerebral (ALDC). Las dos formas pueden ocurrir en una misma familia, de manera que no existe correlación entre el fenotipo y la alteración genética, lo que sugiere la existencia de otros factores modificadores. La *ALDC* es la forma clínica más grave y la más frecuente en la niñez y la adolescencia, de manera que entre un 35% y un 40% de niños varones con una mutación en *ABCD1* desarrollarán esta forma de X-ALD. Se presenta durante la infancia con una desmielinización cerebral inflamatoria progresiva que da lugar a una discapacidad cognitiva y neurológica grave. En el inicio, los pacientes presentan lesiones desmielinizantes sin síntomas neurológicos hasta que estas se vuelven repentinamente inflamatorias, momento en el que la enfermedad inicia una progresión rápida que conduce a un estado vegetativo con desenlace fatal en 2-5 años desde el inicio de los síntomas. El 65% de los pacientes con ALDC presentan además insuficiencia adrenocortical (enfermedad de Addison), que puede debutar antes de que aparezcan los síntomas neurológicos, y es habitualmente el primer signo clínico. La *AMN* es la presentación clínica más frecuente en los hombres y la forma clínica de las mujeres heterocigotas sintomáticas, y se caracteriza por una mielopatía y una neuropatía periférica progresivas. Los primeros síntomas en los hombres aparecen entre la segunda y la tercera décadas de vida, con una progresión inicial lenta y síntomas que incluyen paraparesia espástica progresiva, ataxia sensorial, alteración de los esfínteres e

impotencia. La función gonadal puede estar también comprometida, con niveles de testosterona disminuidos y elevación de LH. Otras manifestaciones características son la presencia de un cuero cabelludo escasamente poblado y alopecia a edades tempranas. El agravamiento de la discapacidad motora se produce a los 10-15 años desde el inicio de los síntomas, aunque un 35% de pacientes presentan una evolución rápida en los primeros 3-5 años desde el debut. Además, hasta un 20% de hombres adultos con AMN pueden desarrollar una forma cerebral desmielinizante. Al igual que en la ALDC, la insuficiencia adrenocortical está también presente en dos tercios de los hombres y puede llegar a aparecer muchos años antes de los síntomas neurológicos. Por ello, es importante considerar el estudio de los AGCML en pacientes infantiles y adultos con insuficiencia adrenal primaria con autoanticuerpos frente a la corteza adrenal negativos o que presenten signos de mielopatía.

Hasta un 65% de las *mujeres heterocigotas* presentan síntomas de AMN con un debut más tardío que en los hombres, y con un espectro clínico que va desde formas leves hasta formas equiparables a las observadas en los hombres. Aunque la insuficiencia adrenal y la desmielinización cerebral son excepcionales en las mujeres, hasta un 80% desarrollan signos y síntomas de mielopatía a los 60 años. Es importante tener en cuenta que los AGCML en el plasma pueden ser normales en un 10%-15% de mujeres heterocigotas, por lo que, ante una sospecha de X-ALD en mujeres, se debe recurrir al estudio molecular del gen *ABCD1*. También se han descrito pacientes varones *asintomáticos* que no presentaron insuficiencia adrenocortical hasta los 40-50 años de edad, mientras que, en el caso de las mujeres heterocigotas, hasta un tercio son totalmente asintomáticas durante toda su vida.

Para la mayoría de los pacientes no existe tratamiento curativo o preventivo de esta enfermedad, de manera que las *opciones terapéuticas* están limitadas al uso de terapia sustitutiva con corticosteroides para la insuficiencia adrenal. La administración oral de aceite de Lorenzo se ha empleado clásicamente para disminuir los niveles de C26, ya que el ácido erúcico contenido en el mismo es capaz de competir por la elongación de los AGCML, disminuyendo así su formación. No obstante, su eficacia no ha podido demostrarse con claridad, lo que ha limitado actualmente su uso. En los últimos años, tanto el TPH alogénico como el TPH autólogo con

terapia génica se han mostrado efectivos para estabilizar e incluso revertir la ALDC neuroinflamatoria cuando estos procedimientos se realizan en estadios iniciales de la enfermedad, con una supervivencia a los 5 años superior al 90%. Estos tratamientos son capaces de restablecer la microglia del tejido nervioso, que parece jugar un papel determinante en la detención del inicio y la progresión de la enfermedad, aunque no consiguen prevenir la aparición de la mielopatía y la neuropatía periférica durante la edad adulta.

Trastornos del espectro Zellweger

Los trastornos del espectro Zellweger son el grupo de enfermedades con una mayor heterogeneidad clínica, y presentan una incidencia estimada de 1/50.000. Son causados por una deficiencia de peroxisomas funcionales debido a mutaciones en los genes *PEX*, que codifican para las peroxinas, las proteínas encargadas de la formación y el mantenimiento funcional de los peroxisomas. La mayoría de las peroxinas, a excepción de la peroxina PEX7 y de la isoforma PEX5L, dan lugar a cuadros clínicos del espectro Zellweger. Aproximadamente un 60% de los pacientes presentan alteraciones en el gen *PEX1*, mientras que las mutaciones en *PEX6* representan entre un 10% y un 16% de los casos.

Las enfermedades del espectro Zellweger clásicamente se han clasificado en tres presentaciones clínicas: el síndrome de Zellweger (SZ), que es la forma más grave, la adrenoleucodistrofia neonatal (ALDN) y la enfermedad de Refsum infantil (ERI). No obstante, la existencia de un espectro clínico continuo y la descripción reciente de nuevos fenotipos han dado lugar a su reclasificación según la edad de aparición de los síntomas. La *presentación neonatal* es la forma más grave e incluye el clásico SZ. Los pacientes habitualmente mueren durante el primer año de vida, y presentan hipotonía aguda, convulsiones, disfunción hepática con colestasis y coagulopatía. También aparecen signos dismórficos craneofaciales, que incluyen agrandamiento de la fontanela anterior, frente ancha, crestas supraorbitales poco profundas, pliegues epicánticos, paladar alto y arqueado, puente nasal ancho y nariz pequeña con narinas antevertidas. También pueden aparecer anomalías oculares, como cataratas, glaucoma u opacidad corneal, así como sordera neurosensorial. La *presentación infantil* incluye la forma clásica de

ALDN, y presenta una sintomatología más variada, que incluye retraso del desarrollo, anomalías oculares con pérdida de visión (retinitis pigmentosa, cataratas, glaucoma) y sordera neurosensorial. También puede existir hepatomegalia y disfunción hepática con ictericia, coagulopatía e hipertransaminasemia. Las dismorfias craneofaciales son más leves que en la forma neonatal, y también pueden desarrollar insuficiencia adrenal y una leucodistrofia rápidamente progresiva. La mayoría de los pacientes mueren antes de la adolescencia. La *presentación adolescente-adulta* se caracteriza por un curso clínico progresivo lento. Los signos clínicos incluyen anomalías oculares, déficit auditivo neurosensorial y un retraso del desarrollo de gravedad variable. Es frecuente la insuficiencia adrenal primaria, y pueden aparecer otras alteraciones neurológicas, como neuropatía periférica, ataxia cerebelar y signos piramidales. Además, la disponibilidad actual de la secuenciación masiva ha permitido el diagnóstico de pacientes a edades más avanzadas con formas atípicas más leves o que presentan características aisladas típicas del espectro Zellweger, como déficits sensoriales por pérdida de audición o de visión, o ataxia cerebelar.

No existe un tratamiento curativo para estas enfermedades, de manera que las medidas de soporte para estos pacientes incluyen el tratamiento con corticosteroides para la insuficiencia adrenal, vitaminas liposolubles, fármacos antiepilépticos o audífonos, e implantes cocleares para tratar los problemas auditivos. El tratamiento dietético se basa en una dieta restrictiva en ácido fitánico y en la suplementación con ácidos biliares primarios (ácido cólico), con DHA y con precursores de plasmalógenos.

Bibliografía especial

Kemp S, Huffnagel IC, Linthorst GE, Wanders RJ, Engelen M. Adrenoleukodystrophy - neuroendocrine pathogenesis and redefinition of natural history. *Nat Rev Endocrinol*. 2016;12:606–615.

Klouwer FC, Berendse K, Ferdinandusse S, Wanders RJ, Engelen M, Poll-The BT. Zellweger spectrum disorders: clinical overview and management approach. *Orphanet J Rare Dis*. 2015;10:151.

Wanders RJ. Peroxisomal disorders: Improved laboratory diagnosis, new defects and the complicated route to treatment. *Mol Cell Probes*. 2018;40:60–69.

225

Trastornos congénitos de la glicosilación

M. Serrano Gimaré

B. Morales Romero

Concepto y clasificación

Los *trastornos congénitos de la glicosilación* (CDG, del inglés *Congenital Disorders of Glycosylation*), son un grupo muy heterogéneo de enfermedades genéticas causadas por defectos en la síntesis y el anclaje de los azúcares de las glicoproteínas y los glicolípidos. Se estima que más de un 1% de genes intervienen en la glicosilación, lo que ilustra la gran importancia y complejidad de este proceso. El espectro clínico de estas enfermedades es extremadamente amplio, con una escala de gravedad que abarca desde la muerte intrauterina hasta formas adultas prácticamente asintomáticas. Aunque hay excepciones, estas enfermedades se caracterizan por presentar una afectación multiorgánica asociada frecuentemente con un componente neurológico importante. Por eso los trastornos de la glicosilación deben considerarse ante cualquier cuadro sindrómico sin diagnóstico. Además, existen también entidades con afectaciones limitadas únicamente a estructuras como la retina, la piel o la unión neuromuscular, entre otras. La mayoría de estas enfermedades presentan un patrón de herencia autosómico recesivo, aunque también existen deficiencias con herencia autosómica dominante o ligada al cromosoma X. Hasta el momento se han descrito alrededor de 140 CDG, y su número sigue creciendo actualmente con la continua descripción de nuevas entidades gracias a la implementación de las técnicas de secuenciación masiva (tabla 225-1).

Tabla 225-1

Trastornos congénitos de la glicosilación: clasificación, genes implicados y principales órganos afectados

Gen	Código OMIM	Enfermedad	Tipo de herencia	Pruebas de cribado	Principales tejidos/órganos afectados
Defectos de la N-glicosilación de proteínas					
Defectos en la síntesis de azúcar-nucleótidos					
MPI	154550	Trastorno congénito de glicosilación, tipo Ib	AR	Tf I	Hígado, intestino
PMM2	601785	Trastorno congénito de glicosilación, tipo Ia	AR	Tf I	SNC, ojos, dismorfias, tejido adiposo, hígado, corazón, nervios periféricos, gónadas
Ensamblaje del N-glicano unido a lípido					
ALG1	605907	Trastorno congénito de glicosilación, tipo Ik	AR	Tf I	SNC, hígado, corazón, gónadas
ALG2	607905	Trastorno congénito de glicosilación, tipo Ii; síndrome miasténico congénito 14	AR	Tf I	SNC, ojos, músculo, hígado
ALG3	608750	Trastorno congénito de glicosilación, tipo Id	AR	Tf I	SNC, esqueleto
ALG6	604566	Trastorno congénito de glicosilación, tipo Ic	AR	Tf I	SNC, sistema gastrointestinal, hígado, ojos
ALG8	608103	Trastorno congénito de glicosilación, tipo Ih	AR	Tf I	Hígado, sistema gastrointestinal, corazón
ALG9	606941	Trastorno congénito de glicosilación, tipo IL; síndrome Gillessen-Kaesbach-Nishimura	AR	Tf I	SNC, hígado, riñones, corazón
ALG11	613666	Trastorno congénito de glicosilación, tipo Ip	AR	Tf I	SNC, ojos, músculo
ALG12	607144	Trastorno congénito de glicosilación, tipo Ig	AR	Tf I	SNC, ojos, corazón, esqueleto, sistema inmune, genitales
ALG13	300776	Trastorno congénito de glicosilación, tipo Is	LX	Tf I	SNC, ojos, hígado
ALG14	612866	Síndrome miasténico congénito 15	AR		Músculo
DPAGT1	191350	Trastorno congénito de glicosilación, tipo Ij; síndrome miasténico congénito	AR	Tf I	SNC, músculo

		congénito			
RFT1	611908	Trastorno congénito de glicosilación, tipo In	AR	Tf I	SNC, dismorfias, audición
Transferencia del glicano a la proteína					
DDOST	602202	Trastorno congénito de glicosilación, tipo Ir	AR	Tf I	SNC, ojos, hígado
MAGT1	300715	MAGT1-CDG	LX	Tf I	SNC
SSR3	606213	SSR3-CDG	AR	Tf I	SNC, esqueleto, genitales, dismorfias, sistema gastrointestinal
SSR4	300090	Trastorno congénito de glicosilación, tipo Iy	LX	Tf I	SNC, dismorfias, esqueleto
STT3A	601134	Trastorno congénito de glicosilación, tipo Iw	AR	Tf I	SNC
STT3B	608605	Trastorno congénito de glicosilación, tipo Ix	AR	Tf I	SNC, ojos, hígado, genitales
TUSC3	601385	Discapacidad intelectual autosómica recesiva 7	AR		SNC
Procesamiento del N-glicano					
FUT8	602589	Trastorno congénito de la glicosilación con deficiencia de fucosilación 1	AR		SNC, esqueleto
GANAB	104160	Enfermedad poliquística renal 3	AD		Riñón
MAN1B1	604346	Discapacidad intelectual autosómica recesiva 15	AR	Tf II	SNC, dismorfias
MGAT2	602616	Trastorno congénito de glicosilación, tipo IIa	AR	Tf II	SNC, esqueleto, intestino, sistema inmune
MOGS	601336	Trastorno congénito de glicosilación, tipo IIb	AR	Tf II-Tf N	SNC, esqueleto, sistema inmune, dismorfias
PRKCSH	177060	Enfermedad poliquística hepática 1	AD		Hígado, riñón

Defectos de la O-glicosilación de proteínas					
Defectos en la síntesis de O-xilosilglicanos					
B3GALT6	615291	Síndrome Ehlers-Danlos, tipo 2; Displasia espondiloepifisaria con laxitud articular, tipo 1	AR		Esqueleto, articulaciones, piel
B3GAT3	606374	Síndrome similar a Larsen	AR		Esqueleto, corazón, ojos
B4GALT7	604327	Síndrome de Ehlers-Danlos tipo progeroide	AR		SNC, esqueleto, articulaciones, piel
CANT1	613165	Displasia de Desbuquois	AR	Tf II	Esqueleto, dismorfias
CHST14	608429	Síndrome de Ehlers-Danlos musculocontractural, tipo 1	AR		Esqueleto, articulaciones, piel, músculo
CHST3	603799	Displasia espondiloepifisaria con luxaciones congénitas	AR		Esqueleto, articulaciones
CHST6	605294	Distrofia corneal macular	AR		Ojos
CHSY1	608183	Síndrome de braquidactilia preaxial de Temtamy	AR		SNC, dentición, esqueleto
CSGALNACT1	616615	Displasia de Desbuquois	AR		Esqueleto, dismorfias
DSE	605942	Síndrome de Ehlers-Danlos musculocontractural, tipo 2	AR		Esqueleto, articulaciones, piel, músculo
EXT1	608177	Exostosis cartilaginosa múltiple, tipo 1	AD		Cartílago
EXT2	608210	Exostosis cartilaginosa múltiple, tipo 2	AD		Cartílago
EXTL3	605744	Síndrome de displasia neuroinmunoesquelética	AR		SNC, esqueleto, sistema inmune
XYLT1	608124	Displasia de Desbuquois 2	AR		SNC, esqueleto, articulaciones
XYLT2	608125	Síndrome espondiloocular	AR		SNC, esqueleto, ojos, audición
Defectos en la síntesis de O-manosilglicanos					
B3GALNT2	610194	Distrofia muscular-distroglicanopatía, tipo A, 11	AR		SNC, ojos, músculo
B4GAT1	605517	Distrofia muscular-distroglicanopatía, tipo	AR		SNC, ojos, músculo

		A, 13			
FKRP	606596	Distrofia muscular-distroglicanopatía, tipos A, 5; B, 5; C, 5	AR		Músculo, SNC, ojos
FKTN	607440	Distrofia muscular-distroglicanopatía, tipos A, 4; B, 4; C, 4	AR		Músculo, SNC, ojos
ISPD	614631	Distrofia muscular-distroglicanopatía, tipos A, 7; C, 7	AR		Músculo, SNC, ojos
LARGE1	603590	Distrofia muscular-distroglicanopatía, tipos A, 6; B, 6	AR		Músculo, SNC, ojos
POMGNT1	606822	Distrofia muscular-distroglicanopatía, tipos A, 3; B, 3; C, 3; retinitis pigmentosa 76	AR		Músculo, SNC, ojos, corazón
POMGNT2	614828	Distrofia muscular-distroglicanopatía, tipos A, 8; C, 8	AR		Músculo, SNC, ojos, corazón
POMK	615247	Distrofia muscular-distroglicanopatía, tipos A, 12; C, 12	AR		Músculo, SNC, ojos, corazón
POMT1	607423	Distrofia muscular-distroglicanopatía, tipos A, 1; B, 1; C, 1	AR		Músculo, SNC, ojos, corazón
POMT2	607439	Distrofia muscular-distroglicanopatía, tipos A, 2; B, 2; C, 2	AR		Músculo, SNC, ojos, corazón
TMEM5	605862	Distrofia muscular-distroglicanopatía, tipo A, 10	AR		Músculo, SNC, ojos, corazón
Defectos en la síntesis de O-fucosilglicanos					
B3GLCT	610308	Síndrome de Peters plus	AR		Ojos, dismorfias, esqueleto, labios
LFNG	602576	Disostosis espondilocostal autosómica recesiva	AR		Esqueleto
POFUT1	607491	Enfermedad de Dowling-Degos 2	AD		Piel
Defectos en la síntesis de O-galactosilglicanos					
PLOD1	153454	Síndrome de Ehlers-Danlos, tipo cifoscoliosis	AR		Esqueleto, piel, músculo
PLOD2	601865	Síndrome de Bruck 2	AR		Esqueleto, piel

PLOD3	603066	Deficiencia de lisil hidroxilasa 3	AR		Esqueleto, piel, ojos, audición
Defectos en la síntesis de O-N-acetilgalactosaminilglicanos					
GALNT2	602274	Colesterol HDL reducido	AR	Apo CIII	SNC
GALNT3	601756	Calcinosis tumoral hipercalcémica	AR		Tejidos blandos, huesos
OGT	300255	Discapacidad intelectual LX 106	LX		SNC, esqueleto, corazón, dismorfias, ojos, genitales
Defectos en la síntesis de O-glucosilglicanos					
POGLUT1	615618	Distrofia muscular de las cinturas autosómica recesiva, tipo 2Z/enfermedad de Dowling-Degos 4	AR/AD		Piel/músculo
Defectos en la síntesis de O-xilosil/N-acetilgalactosaminilglicanos					
SLC35D1	610804	Displasia de Schneckenbecken	AR		Esqueleto
Defectos síntesis de O-N-acetilglucosaminilglicanos					
EOGT	614789	Síndrome de Adams-Oliver 4	AR		Piel, esqueleto
Defectos de la glicosilación de lípidos y de la síntesis de GPI					
Defectos de biosíntesis de GPI					
GPAA1	603048	Defecto de la biosíntesis de GPI 15	AR		SNC, ojos, huesos
PGAP1	611655	Discapacidad intelectual autosómica recesiva 42	AR		SNC, dismorfias
PGAP2	615187	Síndrome de hiperfosfatasia con discapacidad intelectual 3	AR		SNC
PGAP3	611801	Síndrome de hiperfosfatasia con discapacidad intelectual 4	AR		SNC
PIGA	311770	Síndrome de anomalías congénitas múltiples-hipotonía-convulsiones, tipo 2	LX		SNC, corazón, hígado, riñones, piel
PIGC	601730	Defecto de la biosíntesis de GPI 16	AR		SNC
PIGG	616918	Discapacidad intelectual autosómica recesiva 53	AR		SNC
PIGL	605947	Síndrome CHIME	AR		SNC, ojos,

					audición, corazón, piel
PIGM	610273	Deficiencia de GPI	AR		SNC, venas hepáticas
PIGN	606097	Síndrome de anomalías congénitas múltiples-hipotonía-epilepsia, tipo 1	AR		SNC, esqueleto, corazón, riñón, sistema gastrointestinal
PIGO	614730	Síndrome de hiperfosfatasia con discapacidad intelectual 2	AR		SNC, dismorfias, dedos, corazón
PIGP	605938	Encefalopatía epiléptica de la niñez temprana 55	AR		SNC
PIGQ	605754	Encefalopatía epiléptica de la niñez temprana	AR		SNC
PIGT	610272	Síndrome de anomalías congénitas múltiples-hipotonía-epilepsia, tipo 3	AR		SNC, ojos, corazón, riñones, esqueleto
PIGV	610274	Síndrome de hiperfosfatasia con discapacidad intelectual 1	AR		SNC, dedos, dismorfias
PIGW	610275	Defecto de la biosíntesis de GPI 11	AR		SNC, esqueleto, dismorfias
PIGY	610662	Síndrome de hiperfosfatasia con discapacidad intelectual 6	AR		SNC, esqueleto, dismorfias
Defectos en la glicosilación de lípidos					
A4GALT	607922	Síndrome de poliaglutinación NOR	AD		Sangre
B4GALNT1	601873	Paraparesia espástica autosómica recesiva tipo 26	AR		SNC, nervios periféricos, gónadas
ST3GAL5	604402	Síndrome de sal y pimienta	AR		SNC, piel, audición, ojos
Otros defectos en las vías de glicosilación					
Defectos en el tráfico vesicular					
ARCN1	600820	Talla baja, rizomelia, con microcefalia, micrognatia y retraso del desarrollo	AD		SNC, esqueleto
COG1	606973	Trastorno congénito de glicosilación, tipo IIg	AR	Tf II + ApoCIII	SNC, esqueleto, dismorfias, hígado

COG2	606974	Trastorno congénito de glicosilación, tipo IIq	AR	Tf II + ApoCIII	SNC, hígado
COG4	606976	Trastorno congénito de glicosilación, tipo IIj	AR	Tf II + ApoCIII	SNC, hígado, dismorfias
COG5	606821	Trastorno congénito de glicosilación, tipo IIi	AR	Tf II + ApoCIII	SNC, hígado
COG6	606977	Trastorno congénito de glicosilación, tipo IIL; síndrome de Shaheen	AR	Tf II + ApoCIII	SNC, sistema gastrointestinal, hígado
COG7	606978	Trastorno congénito de glicosilación, tipo IIe	AR	Tf II + ApoCIII	SNC, esqueleto, piel, sistema gastrointestinal, hígado
COG8	606979	Trastorno congénito de glicosilación, tipo IIh	AR	Tf II + ApoCIII	SNC, ojos, nervios periféricos
COPA	601924	Síndrome de enfermedad pulmonar intersticial autoinmune	AD		Pulmones, articulaciones, riñones
COPB2	606990	Microcefalia primaria autosómica recesiva, 19	AR		Cerebro
SAR1B	607690	Enfermedad de retención de quilomicrones	AR		Sistema gastrointestinal
SEC23A	610511	Displasia craneolenticulosutural	AR		Esqueleto, ojos, dismorfias
SEC23B	610512	Anemia diseritropoyética congénita, tipo II; síndrome de Cowden 7	AR/AD		Células sanguíneas de la serie roja
SEC24D	607186	Síndrome de Cole-Carpenter 2	AR		Esqueleto, dismorfias
TRAPPC9	611966	Discapacidad intelectual autosómica recesiva 13	AR		SNC
TRAPPC11	614138	Distrofia muscular de cinturas autosómica recesiva, tipo 2S	AR		Músculo
TRAPPC12	614139	Síndrome de encefalopatía progresiva con atrofia cerebral y espasticidad	AR		SNC, audición
TRAPPC2	300202	Displasia espondiloepifisaria tardía	LX		Esqueleto, articulaciones
TRAPPC6B	610397	Trastorno del neurodesarrollo con microcefalia, epilepsia y atrofia cerebral	AR		SNC
TRIP11	604505	Acondrogénesis, tipo 1A	AR		Esqueleto

Defectos en la homeostasis de Golgi					
ATP6AP1	300197	Inmunodeficiencia 47	LX	Tf II + ApoCIII	SNC, hígado, sistema inmune
ATP6AP2	300556	Discapacidad intelectual, tipo Hedera LX; parkinsonismo con espasticidad LX (XPDS)	LX		SNC
ATP6V0A2	611716	Cutis laxa autosómica recesiva, tipo IIA; síndrome de la piel arrugada	AR	Tf II + ApoCIII	Piel, SNC
ATP6V1A	607027	Cutis laxa autosómica recesiva, tipo IID/encefalopatía epiléptica infantil 3	AR/AD	Tf II	Piel, SNC, corazón
ATP6V1E1	108746	Cutis laxa autosómica recesiva, tipo IIC	AR	Tf II	Piel
CCDC115	613734	Trastorno congénito de glicosilación, tipo IIo	AR	Tf II + ApoCIII	SNC, hígado,
TMEM165	614726	Trastorno congénito de glicosilación, tipo IIk	AR	Tf II + ApoCIII	SNC, esqueleto, ojos, hígado
TMEM199	616815	Trastorno congénito de glicosilación, tipo IIp	AR	Tf II + ApoCIII	Hígado
VMA21	300913	Miopatía con autofagia excesiva ligada al X	LX		Músculo
Defectos en la síntesis y utilización de dolicol fosfato					
DHDDS	608172	Retinitis pigmentosa 59	AR		Ojos
DOLK	610746	Trastorno congénito de glicosilación, tipo Im	AR	Tf I	SNC, piel, corazón
DPM1	603503	Trastorno congénito de glicosilación, tipo Ie	AR	Tf I	SNC, ojos, músculo
DPM2	603564	Trastorno congénito de glicosilación, tipo Iu; distrofia muscular congénita con discapacidad intelectual y epilepsia grave	AR	Tf I	SNC, músculo
DPM3	605951	Distrofia muscular-distroglicanopatía, tipo C, 15	AR	Tf I	Músculo esquelético y cardíaco
MPDU1	604041	Trastorno congénito de glicosilación, tipo If	AR	Tf I	SNC, ojos, piel
NUS1	610463	Encefalopatía epiléptica de inicio temprano	AR		SNC, ojos, esqueleto

SRD5A3	611715	Trastorno congénito de glicosilación, tipo Iq	AR	Tf I	SNC, ojos, piel, corazón
Defectos en la síntesis de azúcar-nucleótidos					
CAD	114010	Encefalopatía epiléptica infantil, 50	AR		SNC
G6PC3	611045	Neutropenia congénita grave	AR		Sistema inmune, corazón
GFPT1	138292	Síndrome miasténico congénito	AR	Tf I	Músculo
GMPPA	615495	Síndrome de acalasia, alacrimia y discapacidad intelectual	AR		SNC, ojos
GMPPB	615320	Distrofia muscular-distroglicanopatía, tipos A, 14; B, 14; C, 14	AR		Músculo, SNC, ojos
GNE	603824	Miopatía de Nonaka/sialuria	AR/AD		Músculo
NANS	605202	Displasia espondiloepimetafisaria, tipo Camera-Genevieve	AR		SNC, esqueleto
PGM1	171900	Trastorno congénito de glicosilación, tipo It	AR	Tf II	Úvula, paladar, corazón, hígado, músculo, órganos endocrinos
PGM3	172100	Inmunodeficiencia 23	AR		SNC, sistema inmune
Defectos en glicosiltransferasas					
B4GALT1	137060	Trastorno congénito de glicosilación, tipo Iid	AR	Tf II	SNC, músculo
ST3GAL3	606494	Discapacidad intelectual autosómica recesiva 12; encefalopatía epiléptica de la niñez temprana 15	AR		SNC
Defectos en transportadores					
SLC35A1	605634	Trastorno congénito de glicosilación, tipo IIf	AR	Tf II + ApoCIII	SNC, corazón, riñones, plaquetas
SLC35A2	314375	Trastorno congénito de glicosilación, tipo IIm	LX	Tf II - Tf N	SNC, ojos, esqueleto, dismorfias
SLC35A3	605632	Síndrome de trastorno del espectro autista-	AR		SNC, esqueleto

		epilepsia-artrogriposis			
SLC35C1	605881	Deficiencia de adhesión leucocitaria, tipo II	AR		SNC, sistema inmune, esqueleto
SLC39A8	608732	Trastorno congénito de glicosilación, tipo IIn	AR	Tf II	SNC, esqueleto
Otros defectos					
TGDS	616146	Síndrome de Catel-Manzke	AR		Paladar, mandíbula, dedos
VPS13B	607817	Síndrome de Cohen	AR		SNC, ojos, articulaciones, sistema inmune, tejido adiposo

AD: autosómica dominante; AR: autosómica recesiva; GPI: glucosilfosfatidilinositol; LX: ligada al cromosoma X; SNC: sistema nervioso central; Tf I: perfil de transferrina de tipo I; Tf II: perfil de transferrina de tipo II; Tf N: perfil de transferrina normal.

En términos generales, los trastornos congénitos de la glicosilación se pueden dividir en cuatro grupos basándose en la clasificación propuesta por Jaeken et al. en el año 2009: 1) deficiencias de la N-glicosilación de proteínas; 2) deficiencias de la O-glicosilación de proteínas; 3) deficiencias de la glicosilación de lípidos y de anclajes de fosfatidilinositol (GPI), y 4) deficiencias en múltiples vías y en otras vías de glicosilación.

La *glicosilación de proteínas* supone la modificación co- y postraduccional más frecuente y tiene un papel clave en su función, ya que puede afectar al plegamiento, a la estabilidad y a la actividad enzimática de las mismas. Además, las cadenas de oligosacáridos (glicanos) tienen un papel clave en el reconocimiento intercelular, así como en las interacciones entre las células y la matriz extracelular. Se trata de un proceso que tiene lugar principalmente en el retículo endoplásmico (RE) y el complejo de Golgi (CG), compartimentos en los que se produce la síntesis de los glicanos, su procesamiento y su transferencia a las moléculas diana. Además, existe también un número importante de enzimas citosólicas que intervienen en las fases iniciales del proceso, como es el caso de la fosfomanomutasa 2 (PMM2), enzima que interviene en la síntesis de monosacáridos y cuya deficiencia da lugar al trastorno de la glicosilación más frecuente (PMM2-CDG). Los glicanos se clasifican en dos grupos mayoritarios en función del tipo de unión a la proteína, lo que da lugar a la definición de dos tipos principales de glicosilación de proteínas, la N-

glicosilación y la O-glicosilación. Así, los *N-glicanos* se unen a la asparagina a través del grupo amida, mientras que los *O-glicanos* se unen al grupo hidroxilo de serina o treonina. La *N-glicosilación de proteínas* tiene lugar de manera secuencial en el citosol, el RE y el CG, en un proceso que se inicia con la síntesis de azúcares unidos a nucleótido seguido del ensamblaje del oligosacárido sobre una molécula lipídica de dolicol-fosfato embebida en la membrana del RE. Posteriormente tiene lugar la transferencia en bloque del glicano a la proteína y su posterior remodelado en el CG mediante la eliminación y la adición de diferentes monosacáridos (fig. 225-1). A su vez, las deficiencias de la N-glicosilación se subclasifican en deficiencias de tipo 1 o de tipo 2 en función de la parte de la vía donde tiene lugar el defecto. Así, en las *deficiencias de N-glicosilación de tipo 1* existe una afectación del ensamblaje del oligosacárido o bien de su transferencia a la proteína. Este grupo incluye, además de las deficiencias de glicosiltransferasas y del complejo oligosacariltransferasa (OST), defectos en enzimas citosólicas responsables de la interconversión de azúcares y de la síntesis de azúcares-nucleótido, así como también enzimas responsables de la síntesis del dolicol fosfato. En cambio, en las *deficiencias de N-glicosilación de tipo 2* existe un defecto en el proceso de modificación de los glicanos que tiene lugar en el CG, y en el que intervienen diferentes glicosiltransferasas, glicosidasas y transportadores de monosacáridos.

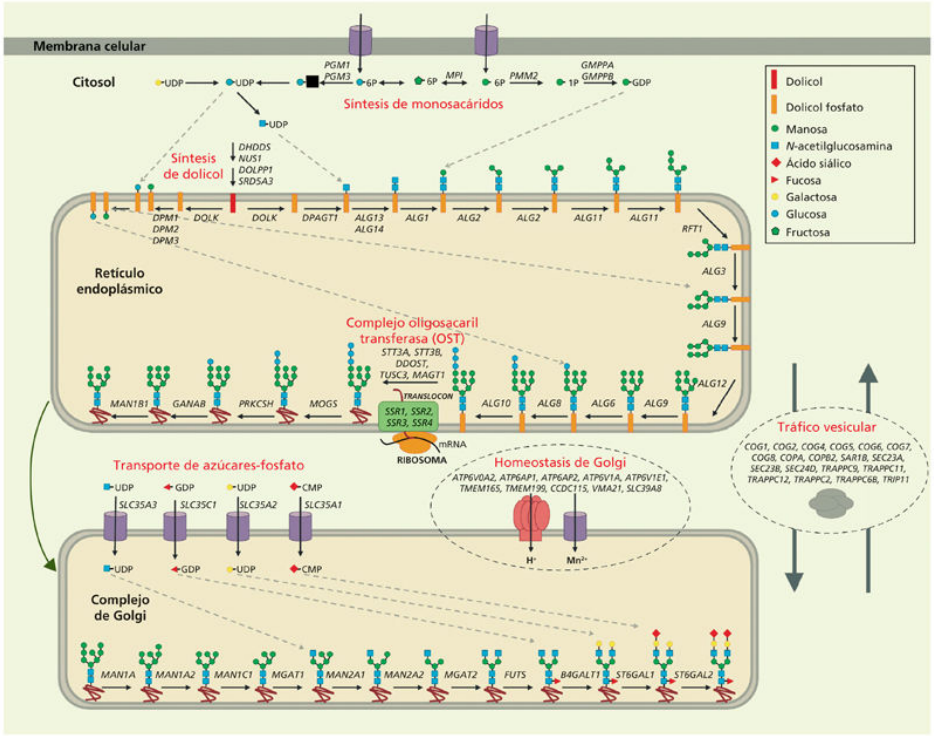


FIGURA 225-1 Representación esquemática de la vía de la N-glicosilación de proteínas y de los genes implicados.

La *O-glicosilación de proteínas* presenta una mayor variedad de estructuras y vías, y tiene lugar principalmente en el CG. En ella se produce el ensamblaje del oligosacárido sobre la proteína sin la existencia de un remodelado posterior, y da lugar a la formación de diferentes glicoconjugados, que se clasifican en función del primer azúcar de la cadena en O-manosilglicanos, O-fucosilglicanos, O-glicosilglicanos, O-N-acetilgalactosaminilglicanos y O-xilosilglicanos. Otro tipo de deficiencias incluyen las que afectan a la *glicosilación de lípidos* como la ceramida, componente estructural de los gangliósidos que se encuentran abundantemente en el SNC. Dentro de este mismo grupo se incluyen también los *anclajes de GPI*, estructuras glicolipídicas que mantienen unidas numerosas proteínas extracelulares a las membranas de las células. Finalmente, el grupo de las *deficiencias en múltiples vías y en otras vías de glicosilación* incluye numerosas deficiencias de proteínas implicadas en procesos más complejos, como la homeostasis del CG o el tráfico vesicular, y que habitualmente dan lugar a la afectación de varias vías de la glicosilación.

Diagnóstico y Estudios de laboratorio

El cribado para la detección de individuos afectos con trastornos de la glicosilación se realiza mediante el estudio del patrón de glicosilación de determinadas proteínas séricas. La prueba estándar es el estudio de las *isoformas de la transferrina* mediante isoelectroenfoque (IEF), aunque también se pueden emplear otras metodologías, como la electroforesis capilar (EC), la cromatografía líquida de alta eficacia (HPLC) o la espectrometría de masas en tándem (MS/MS). Dicho estudio permite el diagnóstico de los defectos de la N-glicosilación que se asocian a una deficiencia de ácido siálico, y muestra dos patrones principales, el de tipo I y el de tipo II. El patrón de tipo I *(CDG de tipo 1)* se caracteriza por presentar un incremento de disialo- y asialotransferrina, junto con una disminución de la tetrasialotransferrina, y es indicativo de un defecto en la síntesis del oligosacárido o de su transferencia a la cadena peptídica (defectos en el citosol o en el RE). El patrón de tipo I es el más frecuente (> 90% de casos), y también es el propio de alteraciones secundarias de la glicosilación, como el alcoholismo crónico, la intolerancia hereditaria a la fructosa o la galactosemia. En cambio, en el patrón de tipo II *(CDG de tipo II)*, aparece además un aumento de trisialo- y/o monosialotransferrina, y se asocia a defectos en la remodelación del oligosacárido en el CG. Este patrón también puede aparecer de manera secundaria en pacientes con infecciones con microorganismos productores de neuraminidasa.

Por otra parte, el estudio de las isoformas de la apolipoproteína CIII (ApoCIII) por IEF se emplea para la identificación de defectos de la O-glicosilación de tipo mucina. Dicho estudio presenta su principal utilidad en la identificación de pacientes que presentan defectos combinados de la N- y la O-glicosilación, característicos de muchas de las deficiencias que afectan a la homeostasis del CG y al tráfico vesicular. Para el resto de las deficiencias de O-glicosilación, los estudios moleculares suponen el test diagnóstico más habitual (v. tabla 225-1). Otros estudios complementarios para el diagnóstico de algunas deficiencias son las determinaciones de actividades enzimáticas en fibroblastos o linfocitos, que clásicamente se han realizado para el diagnóstico de entidades frecuentes, como la PMM2-

CDG. Asimismo, para muchos trastornos de la glicosilación existe la posibilidad de identificar el paso defectivo mediante el estudio de glicanos mediante técnicas de MS/MS. Así, ante una deficiencia de glicosilación de tipo 1 se puede recurrir al análisis de oligosacáridos unidos a lípidos (LLO), mientras que ante una deficiencia de tipo 2 o un defecto de la O-glicosilación se puede recurrir al estudio de N- u O-glicanos unidos a proteína. Asimismo, en los casos en que existe una alteración de la homeostasis del CG o del tráfico vesicular, se pueden realizar estudios adicionales por microscopia de fluorescencia que permiten evaluar el transporte vesicular, la forma y la estructura del CG o la localización subcelular de una proteína de interés. Finalmente, dado el gran número de genes implicados en los trastornos de la glicosilación, así como la gran diversidad y gradación fenotípica existente, los estudios moleculares resultan indispensables para la obtención de un diagnóstico definitivo. En este sentido, tanto el grado de la sospecha clínica por una entidad determinada como los resultados obtenidos en los test de cribado determinarán la secuenciación de un único gen o bien de un panel de genes determinado. Además, en los casos en que no se consigue identificar la causa genética, se puede recurrir al estudio de secuenciación del exoma o del genoma completo, lo que ha permitido la identificación de un gran número de nuevos genes asociados a CDG en los últimos años.

Cuadro clínico

Hasta la fecha, se han descrito más de 140 defectos genéticos que causan CDG, un número que continúa creciendo actualmente con el uso en expansión de las tecnologías de genómica y glicómica. Las características clínicas de los trastornos congénitos de la glicosilación son tan diversas como las numerosas funciones de las glicoproteínas, que pueden ser enzimas, proteínas transportadoras, componentes de membrana u hormonas. Los CDG pueden presentarse como enfermedades de un único órgano, aunque, a menudo, son trastornos multisistémicos que comprenden malformaciones estructurales y anomalías funcionales que ocurren en diferentes combinaciones según el defecto metabólico, lo que da lugar a un amplio espectro de gravedad.

Los síntomas comprenden retraso psicomotor y anomalías neurológicas, deficiencias de función múltiple, como diátesis hemorrágica, alteraciones endocrinas o gastrointestinales, manifestaciones en los órganos (corazón o riñón), manifestaciones esqueléticas (baja estatura, contracturas y osteopenia), así como otras anomalías físicas (v. tabla 225-1). Muchos pacientes con CDG muestran síntomas al nacer, mientras que en otros muchos los síntomas se presentan durante la infancia.

Dado que en la tabla 225-1 se recogen todos los CDG descritos hasta la fecha, en esta sección se destacan un grupo de trastornos que incluye los más prevalentes, los que se pueden orientar por un signo clínico guía, o bien aquellos en los que existe un tratamiento más allá del sintomático. En el presente capítulo se revisan las características clínicas de los CDG sin incluir las α-distroglicanopatías (causadas por defectos de la O-glicosilación), ya que estas se estudian habitualmente dentro de los capítulos de distrofias musculares por causar un cuadro clínico músculo-ojo-cerebro con aumento de la CK, de manera que se incluyen en el diagnóstico diferencial de distrofias musculares y miopatías.

CDG de mayor prevalencia

Deficiencia de fosfomanomutasa (PMM2-CDG)

La deficiencia de fosfomanomutasa (PMM2-CDG) es el trastorno congénito de la N-glicosilación más frecuente, y representa alrededor del 80% de todos los pacientes diagnosticados desde que se describió por primera vez en 1982. La PMM2-CDG está causada por mutaciones en el gen *PMM2*, que codifica un enzima que cataliza el segundo paso en la vía de la N-glicosilación, la conversión de manosa-6-fosfato en manosa-1-fosfato.

Clínicamente, la PMM2-CDG se presenta como una combinación de afectación multisistémica (fallo de medro, enteropatía, coagulopatía y disfunción hepática), trastorno oculomotor (nistagmo, estrabismo) y retraso en el desarrollo psicomotor, con atrofia cerebelosa progresiva en los primeros años. Como rasgos dismórficos característicos predomina la presencia de lipodistrofia y de pezones invertidos. Con el tiempo aparecen otras complicaciones, que pueden incluir retinopatía, osteopenia, neuropatía periférica, hipogonadismo hipergonadotropo y episodios tipo *stroke-like* (focalidades neurológicas con o sin cuadro encefalopático y sin un sustrato patológico de infarto cerebral verdadero), que se presentan en un 20% de los pacientes a lo largo de la vida. Existe una gran variabilidad en el fenotipo; la mayoría de los pacientes muestran la forma clásica, pero se han reconocido formas más leves. El cerebelo es la principal estructura afectada por la deficiencia de PMM2. Al nacer, la mayoría de los niños tienen atrofia marcada del vermis y hemisferios cerebelosos confirmados por MRI, con una atrofia progresiva en la infancia que se evidencia en la neuroimagen por un aumento de los espacios interfolia del cerebelo, cuya base es una pérdida de células de Purkinje. Muchos de los rasgos neurológicos nucleares que se encuentran en los pacientes con PMM2-CDG pueden explicarse por esta afectación del cerebelo, como ataxia, dismetría, temblor, movimientos oculares anormales, disartria y dificultad para hablar. Además, pueden presentar epilepsia, que no suele precisar politerapia, y eventos *stroke-like* en el contexto de infecciones, traumatismos craneales u otras causas de estrés metabólico.

Diagnóstico

Se debe sospechar una PMM2-CDG en un paciente con retraso en el desarrollo, o hipotonía en caso de tratarse de lactante de corta edad, en combinación con alguno de los siguientes hallazgos clínicos o de

laboratorio: fallo de medro, hipotiroidismo, estrabismo, epilepsia, eventos *stroke-like*, coagulopatía o disfunción hepática. En pacientes de mayor edad, puede presentarse con discapacidad intelectual variable, hipogonadismo, osteopenia o escoliosis. Los rasgos dismórficos (lipodistrofia, pezones invertidos, hiperlaxitud con dedos largos, etc.) evaluados por un clínico con experiencia o por herramientas de inteligencia artificial de análisis facial pueden ayudar a sugerir el diagnóstico.

El análisis del perfil de isoformas de la sialotransferrina en estos pacientes resulta en una alteración de tipo I. No obstante, de forma ocasional, el perfil puede resultar normal en algunos pacientes con clínica más leve, por lo que, ante la sospecha clínica, se recomienda realizar el estudio de forma repetida o bien recurrir directamente al estudio molecular del gen *PMM2*. En general, y al igual que ocurre en otros CDG, actualmente se ha dejado de realizar la actividad enzimática de PMM2, puesto que no ofrece mayor información pronóstica al clínico y nunca puede sustituir al estudio molecular de confirmación.

Pronóstico

Durante los primeros años, el compromiso general y multiorgánico puede determinar una situación infantil catastrófica con fallo hepático, hipoalbuminemia, ascitis y anasarca, y finalmente fallo multiorgánico con final fatal en un 20% de los pacientes. Sin embargo, los pacientes suelen evolucionar hacia una estabilidad clínica que determina un menor riesgo vital con el paso de los años. A partir de la preadolescencia, el mayor determinante de su funcionalidad y calidad de vida será la afectación neurológica.

No se ha podido evidenciar una correlación genotipo-fenotipo en la PMM2-CDG. El espectro de mutaciones es muy amplio y los pacientes suelen ser heterocigotos compuestos, lo que dificulta este tipo de asociaciones. Asimismo, tampoco se ha visto correlación clínica con la alteración del perfil de la sialotransferrina. Sin embargo, sí que existe correlación entre la gravedad clínica medida con escalas de afectación general *(Nijmegen CDG Rating Scale)* y de afectación cerebelosa (*International Cerebellar Assessment Rating Scale* [ICARS], PATA test) con el grado de atrofia cerebelosa. Además, dentro de los rasgos

dismórficos que se presentan de forma precoz, algunos son indicadores de un peor pronóstico a largo plazo, como la presencia de lipodistrofia junto con pezones invertidos, frente a uno sólo de ellos o ninguno, de forma gradual.

Tratamiento

En la actualidad, el tratamiento de la PMM2-CDG, como para la mayoría de los CDG, es sintomático. Para el fallo de medro y los problemas de crecimiento se intentará aumentar la ingesta calórica, contemplando, además, la presencia de dificultades de succión o disfagia, frecuentes en los niños con problemas neurológicos. En algunos pacientes es necesaria la alimentación con sonda nasogástrica o por gastrostomía en los casos más graves. El reflujo gastroesofágico y el vómito son frecuentes, y deben ser evaluados y tratados adecuadamente. Para el retraso en el desarrollo psicomotor se recomienda iniciar de forma temprana un programa de estimulación que incluya fisioterapeutas, logopedia (ya sea para la rehabilitación de la deglución o del habla) y psicología. Son frecuentes los problemas de conducta (rigidez, rasgos autistas, rabietas, etc.) a todas las edades, aunque apenas se han descrito en la literatura. Es frecuente la necesidad de ortesis y otros dispositivos para mejorar la bipedestación, la marcha y la autonomía de este grupo de pacientes.

De forma reciente se ha utilizado la acetazolamida para el tratamiento del síndrome cerebeloso, tanto por las implicaciones motrices como por las cognitivas, y resulta segura y eficaz en algunos pacientes. Su capacidad para prevenir los eventos *stroke-like* está todavía en estudio. Para dichos eventos no se ha demostrado un beneficio ni en la prevención ni en el tratamiento del uso de anticoagulantes ni antiagregantes. La mayor evidencia demostrada es el uso de antiepilépticos durante el episodio, así como tratamiento de soporte, como sedantes para la irritabilidad, alimentación por sonda si se presenta disfagia y rehabilitación física si hay componente de paresia. No se han descrito características del paciente que puedan determinar su predisposición a presentar un evento *stroke-like,* lo que ocurre en un 20% de los pacientes.

A nivel oftalmológico se precisa seguimiento por la presencia de estrabismo y nistagmo (que pueden precisar parches, administración de

toxina o cirugía) y, más adelante, la posible aparición de retinosis pigmentaria y paresia del VI par. Desde el punto de vista endocrinológico es posible que sea necesario el tratamiento con tiroxina por hipotiroidismo, así como, debido a la predisposición a la osteopenia, tratamiento hormonal en las adolescentes y específico de osteoporosis en adelante. Si se describe una situación de coagulopatía aguda, el especialista debe valorar la administración de plasma fresco para restaurar las deficiencias en los factores de coagulación. Es importante también el diagnóstico precoz de la trombosis venosa profunda, frecuente en estos pacientes, que deberá tratarse y monitorizarse como una urgencia de potencial gravedad.

Deficiencia de glucosiltransferasa 1 (ALG6-CDG)

La deficiencia de glucosiltransferasa 1 (α-1,3-glucosiltransferasa) es el segundo defecto de la N-glicosilación más frecuente. Los pacientes presentan hipotonía, retraso en el desarrollo y, con frecuencia, epilepsia, ataxia y debilidad muscular de las cinturas. En la neuroimagen es frecuente encontrar atrofia supratentorial y, en algunos casos, atrofia cerebelosa. Desde el punto de vista cognitivo y conductual se asocia con discapacidad intelectual, rasgos en el espectro del autismo y problemas emocionales. Se ha descrito también fallo de medro, degeneración retiniana, patología gastrointestinal y aumento de las transaminasas hepáticas. Desde el punto de vista endocrinológico se han descrito alteraciones hormonales, entre ellas virilización por hiperandrogenismo. Se encuentran alteraciones de la coagulación, y se ha descrito trombosis venosa profunda, como ocurre en otros CDG. En cuanto a dismorfología, no se ha descrito una *gestalt* facial característica, pero sí braquidactilia y otras alteraciones óseas. El análisis del perfil de isoformas de la sialotransferrina muestra una alteración de tipo I.

Es frecuente la muerte precoz (primeros años) debido a la enteropatía por pérdida de proteínas, sepsis o convulsiones.

En la actualidad, el tratamiento del ALG6-CDG, como para la mayoría de los CDG, es sintomático.

Deficiencia de esteroide 5-α-reductasa 3 (SRD5A3-CDG)

La esteroide 5-α-reductasa 3 es una enzima involucrada en el último paso de la síntesis *de novo* del dolicol. Existe un amplio espectro clínico observado en pacientes con mutaciones en *SRD5A3*, y en algunos casos comparte manifestaciones de otros CDG relacionados con el retículo sarcoplásmico, como retraso psicomotor y ataxia cerebelosa.

Los pacientes pueden presentar malformaciones congénitas de los ojos (coloboma ocular, hipoplasia del nervio óptico, cataratas y retinitis pigmentosa) y nistagmo. Todos los pacientes presentan hipotonía y retraso del desarrollo, además de discapacidad intelectual. Es muy frecuente la ataxia cerebelosa con anomalías en la formación del córtex del cerebelo, así como la epilepsia o crisis febriles. Con menor frecuencia se han descrito complicaciones dermatológicas (ictiosis, hiperpigmentación, queratodermia palmoplantar), defectos cardíacos congénitos e hipotiroidismo. Se han identificado variantes patogénicas bialélicas en *SRD5A3* en personas con síndrome de Kahrizi, un trastorno alélico caracterizado por coloboma, cataratas, cifosis y discapacidad intelectual.

El análisis del perfil de isoformas de la sialotransferrina muestra una alteración de tipo I, aunque puede ser no concluyente o variable. En la actualidad, el tratamiento de la SRD5A3-CDG es sintomático.

Deficiencia de manosiltransferasa 1 (ALG1-CDG)

La ALG1-CDG asocia hipotonía generalizada con dificultades de alimentación, retraso del desarrollo, microcefalia progresiva (con atrofia cerebral o cerebelosa), epilepsia refractaria, dismorfias faciales características, infecciones del tracto respiratorio superior, inmunidad deteriorada con niveles de inmunoglobulina disminuidos, hipogonadismo con o sin hipospadias, anomalías cardíacas y alteración de los factores de coagulación. No son infrecuentes las alteraciones oculares, como estrabismo y nistagmo. Además, puede asociar patología de tracto digestivo y alteraciones esqueléticas (escoliosis, cifosis o contracturas articulares). Es muy importante la hipoalbuminemia (que suele relacionarse con una enteropatía pierde proteínas), ya que, cuando se presenta y es refractaria, puede ocasionar un final fatal en el lactante pequeño. También se ha descrito afectación renal.

El análisis del perfil de isoformas de la sialotransferrina muestra una alteración de tipo I.

En la actualidad, el tratamiento de la ALG1-CDG es sintomático.

Deficiencia de manosa-6-fosfato isomerasa (MPI-CDG)

La MPI-CDG se caracteriza por una enfermedad hepático-intestinal debido a la función deficiente de la enzima manosa-6-fosfato isomerasa. Son característicos los vómitos cíclicos, la hipoglucemia aguda, el fallo de medro, la fibrosis hepática y la enteropatía pierde proteínas, ocasionalmente asociados con trastornos de la coagulación, pero sin compromiso neurológico. El curso clínico es variable. El análisis del perfil de isoformas de la sialotransferrina muestra una alteración de tipo I.

Es el tipo más común de CDG para el cual existe tratamiento. La suplementación con manosa como tratamiento se realizó por vez primera en 1998, y posteriormente se ha utilizado con éxito el trasplante hepático.

Deficiencia de manosidasa 1 (MAN1B1-CDG)

La MAN1B1-CDG es un trastorno autosómico recesivo caracterizado por retraso en el desarrollo y discapacidad intelectual de leve a moderada, hipotonía generalizada, dismorfia facial (cejas prominentes, fisuras palpebrales descendentes, nariz con punta bulbosa, macrotia y labio superior delgado) característica y obesidad troncal. Puede haber problemas de conducta, con agresividad e hiperfagia.

El análisis del perfil de isoformas de la sialotransferrina muestra un patrón de tipo II.

El tratamiento de la MAN1B1-CDG es sintomático.

Deficiencia de subunidad A2 de la ATPasa vesicular de transporte de H+ (ATP6V0A2-CDG)

La ATP6V0A2 codifica para una bomba de protones involucrada en el mantenimiento del gradiente de pH a lo largo de la vía secretora y en la regulación del transporte de proteínas, alterando finalmente el proceso de glicosilación. Las mutaciones en este gen pueden causar cutis laxa autosómica recesiva de tipo II, cutis laxa tipo Debré y síndrome de la piel

arrugada (WSS). Los pacientes presentan cutis laxa facial y generalizada, fontanela anterior grande con cierre tardío, microcefalia, dismorfias faciales con fisuras palpebrales descendentes, retraso psicomotor y discapacidad intelectual, talla baja acusada, cataratas, fracturas espontáneas, laxitud articular y subluxaciones, hernias y posibles anomalías cardiovasculares. El análisis del perfil de isoformas de la sialotransferrina muestra un patrón de tipo II con una apolipoproteína CIII también anormal.

El tratamiento de la ATP6V0A2-CDG es sintomático.

Orientación de los diferentes CDG según el signo guía

Según el tipo de herencia

Los CDG, como la mayoría de las enfermedades metabólicas no mitocondriales, suelen tener una herencia autosómica recesiva. Sin embargo, ante la sospecha de una enfermedad ligada al cromosoma X, se debe pensar en algunos en particular, como ALG13-CDG, MAGT1-CDG, SSR4-CDG, PIGA-CDG, SLC35A2- CDG, ATP6AP1-CDG, ATP6AP2-CDG, OGT-CDG, TRAPPC2-CDG y VMA21-CDG.

Inmunodeficiencias

- Las infecciones de repetición son frecuentes en pacientes con CDG y justifican hasta un 50% de las muertes precoces. Se han descrito infecciones recurrentes en pacientes con PMM2-CDG, ALG12-CDG, ALG1-CDG, ALG13-CDG, DDOST-CDG, GCS1-CDG, SLC35A1-CDG, COG4-CDG, COG8-CDG, COG6-CDG y PGM3-CDG.
- Hipogammaglobulinemia y acortamiento de la vida media de las inmunoglobulinas con respuesta deficiente a las vacunas se han descrito en la PMM2-CDG, la ALG12-CDG, la ALG1-CDG, la GCS1-CDG y la COG6-CDG.
- Se relacionan con neutropenia la SLC35A1-CDG y la PGM3-CDG. Además, la PGM3-CDG, en su forma aguda, se puede presentar

con hipergammaglobulinemia IgE y neutropenia generalizada, que puede acabar en fallo medular.

Alteraciones endocrinológicas y metabólicas

- Es frecuente una función tiroidea anormal, en ocasiones con aumento leve en los valores de la TSH sin mucho correlato clínico. Se ha descrito de forma muy frecuente en la PMM2-CDG.
- En la PMM2-CDG y en otros CDG se ha descrito hipogonadismo hipergonadotropo, más frecuente en las niñas.
- En la ALG8-CDG se ha descrito la relación con seudoginecomastia.
- La obesidad es frecuente en la MAN1B1-CDG y la TMEM165-CDG. En esta última, además, se ha descrito la presencia de hipófisis hipoplásica y deficiencia de hormona de crecimiento.
- La GMPAA-CDG puede asociar insuficiencia adrenal.
- La ALG6-CDG puede asociar hiperandrogenismo.
- Niveles bajos de cobre y ceruloplasmina en la sangre se han relacionado con la COG2-CDG de forma característica.
- Aunque son frecuentes las alteraciones en el perfil de lípidos en varios CDG, característicamente hay colesterol bajo en la MPDU1-CDG y colesterol HDL bajo en la GALNT2-CDG.

Alteraciones hematológicas

Serie roja

- La SEC23B-CDG asocia anemia congénita diseritropoyética de tipo II (CDAII), que se presenta con eritropoyesis ineficaz, hemólisis y anomalías de los eritroblastos por hipoglicosilación de las membranas. En este CDG no hay manifestaciones clínicas en otros órganos.
- Por otro lado, la anemia multifactorial es frecuente en otros CDG.

Serie blanca

- La SLC35C1-CDG asocia leucocitosis.

- Se relacionan con neutropenia la SLC35A1-CDG y la PGM3-CDG.
- Además, como se señalaba anteriormente, la PGM3-CDG, en su forma aguda, se puede presentar con hipergammaglobulinemia IgE y neutropenia generalizada, que puede acabar en fallo medular.

Plaquetas

- La MGAT2-CDG y la SLC35A1-CDG pueden asociar alteraciones plaquetarias con macrotrombocitopenia en el caso de la SLC35A1-CDG.

Coagulación

- Los factores de la coagulación son proteínas altamente glicosiladas y, por lo tanto, susceptibles de ver alterada su función en muchos CDG.
- Se describe propensión al sangrado y alteraciones de la coagulación en la PMM2-CDG, la MPI-CDG, la ALG8-CDG, la ALG2-CDG, la ALG13-CDG, la DDOST-CDG, la SRD5A3-CDG, la TMEM165-CDG y la COG8-CDG.

Cardiopatía

- Es frecuente que haya implicación cardíaca en los CDG. Es nuclear en la DK1-CDG, defecto en el que es el determinante principal del pronóstico vital del paciente.
- Se han descrito tanto defectos estructurales como trastornos de la conducción, pero lo más habitual es la miocardiopatía dilatada que se describe en la ALG6-CDG, la ALG12-CDG, la ALG8-CDG, la ALG1-CDG, la ALG9-CDG, la DK1-CDG (DOLK), la PMM2-CDG, la PGM1-CDG y la SLC35A1-CDG. En la PMM2-CDG puede haber un escaso derrame pericárdico, con frecuencia sin repercusión clínica.

Alteraciones óseas

- Displasias Schneckenbecken (displasia espondilodisplásica grave y letal), asociadas a la SLC35D1-CDG.
- Displasia esquelética de Gillessen-Kaesbach-Nishimura, asociada a la ALG9-CDG.
- Displasia costovertebral en la COG1-CDG y displasia esquelética en la ALG12-CDG y la TMEM-CDG.
- En la PGM3-CDG hay displasia ósea con braquidactilia y dismorfias faciales evidentes.
- En la EXT1/EXT2-CDG se produce una manifestación única en forma de exostosis cartilaginosa (osteocondromatosis múltiple) con ocasional transformación de los osteocondromas en osteosarcomas en un 2%-5% de los pacientes. En estos CDG no hay manifestaciones clínicas en otros órganos.
- La osteopenia es muy frecuente a partir de la adolescencia en muchos CDG.

Alteraciones oftalmológicas

- Malformaciones oculares con hipoplasia del nervio óptico, coloboma de iris y cataratas en la ALG2-CDG.
- Retinitis pigmentosa frecuentemente aislada en la DHDDS-CDG. Es común encontrarla asociada con otros síntomas en el caso de la PMM2-CDG y muchos otros CDG.
- En la GMPPB-CDG se han descrito cataratas, nistagmo y estrabismo, que son hallazgos inespecíficos dentro de los CDG.

Manifestaciones cutáneas

- En algunos pacientes con PMM2-CDG se describe una distribución anómala de la grasa subcutánea y piel de naranja con linfedema localizado.
- En la GMPPA-CDG se encuentra una ausencia de lágrima con otros síntomas disautonómicos.
- Piel arrugada en la COG7-CDG.
- Eritrodermia en la MPDU1-CDG.
- Ictiosis en la MPDU1-CDG, la SRD5A3-CDG y la ALG12-CDG.

- Cutis laxa particularmente en la ATP6V0A2-CDG, la COG7-CDG y la MAN1B1-CDG.
- Hiperqueratosis en la DK1-CDG.
- Hipohidrosis e hipertermia en la COG6-CDG.

Manifestaciones neurológicas

Discapacidad intelectual

- Son muchos los CDG que cursan con discapacidad intelectual. La relacionada con la PMM2-CDG es muy variable. También se ha descrito en la ALG3-CDG, la ALG2-CDG, la RFT1-CDG, la ALG11-CDG, la ST3GAL3-CDG, la ALG13-CDG, la DPM2-CDG, la MPDU1-CDG, la GCS1-CDG, la SLC35C1-CDG y la COG8-CDG.
- En otros CDG, los aspectos cognitivos están preservados. Es el caso de la ALG14-CDG, la MPI-CDG, la GNE-CDG, la GFPT1-CDG, la PGM1-CDG, la DPM3-CDG, la SEC23B-CDG, la ATP6V0A2-CDG, la SLC35D1-CDG, la TRF1-CDG y la DHDDS-CDG (un único paciente con implicación intelectual).

Epilepsia

- Puede presentarse desde una epilepsia refractaria y causante de encefalopatía epiléptica precoz (tipo espasmos infantiles o Lennox-Gastaut) en la GMPPB-CDG, la ALG3-CDG, la ALG1-CDG, la ALG2-CDG, la RFT1-CDG, la ALG11-CDG, la ALG13-CDG, la DPM2-CDG, la MPDU1-CDG, la COG2-CDG, la COG6-CDGl, la DPAGT1-CDG, la NGLY1-CDG, la DOLK-CDG y la ST3GAL3-CDG.
- Algunos CDG asocian una epilepsia de buen pronóstico y fácil control. Suele ser el caso de la PMM2-CDG si no hay lesiones supratentoriales, la ALG6-CDG, la ALG12-CDG, la ALG9-CDG, la MGAT2-CDG y la GCS1-CDG.

Alteraciones en el crecimiento craneal

- Los CDG que cursan con alteración del crecimiento craneal se asocian a microcefalia, como la GMPPB2-CDG, la ALG3-CDG, la ALG12-CDG, la DPAGT1-CDG, la ALG9-CDG, la RFT1-CDG, la ALG11-CDG, la ALG13-CDG, la DPM1-CDG, la DPM2-CDG, la DOLK-CDG, la SLC35C1-CDG, la COG1-CDG, la COG2-CDG, la COG4-CDG, la COG5-CDG y la COG8-CDG.
- Se describe la presencia de macrocefalia en la MAN1B1-CDG.

Tono muscular y movimientos extrapiramidales

- En los CDG que producen clínica neurológica de origen central se asocian a hipotonía, como en la ALG6-CDG, la ALG8-CDG, la DPAGT1-CDG, la ALG1-CDG, la ALG9-CDG, la RFT1-CDG, la ALG11-CDG, la PMM2-CDG, la DDOST-CDG, la DPM2-CDG, la DOLK-CDG, la COG1-CDG y la GCS1-CDG.
- Se ha descrito espasticidad en la ALG13-CDG y la COG5-CDG, en la primera con posible asociación a movimientos extrapiramidales.
- Las estereotipias son muy frecuentes en muchos de los CDG que asocian discapacidad intelectual y alteraciones cerebelosas.

Neuropatía periférica

- Aunque probablemente es más frecuente en los CDG de lo que está descrito, clásicamente se relaciona con la PMM2-CDG y la DPM1-CDG.

Afectación del músculo esquelético o de la unión neuromuscular

- Se ha descrito miopatía en la DPM1-CDG, la DPM2-CDG, la DPM3-CDG (presenta miopatía con cuerpos inclusión), la PGM1-CDG y la B4GALT1-CDG.
- Un síndrome miasténico se presenta en la DPAGT1-CDG, la ALG2-CDG, la ALG14-CDG, la GFPT1-CDG y la GMPPB-CDG. En alguno de los casos se presenta ya de forma congénita.

- Se describe una afectación muscular propia de una distrofia muscular de cinturas en la GMPPB-CDG.
- Los defectos de la α-distroglicano (distroglicanopatías) se han explicado con anterioridad.

CDG con tratamiento en la actualidad

MPI-CDG

La MPI-CDG, caracterizada por una enfermedad hepático-intestinal, es el tipo más común de CDG para el cual existe tratamiento. En los pacientes descritos, el tratamiento con manosa mejora la hipoproteinemia y la coagulación (mejora la tendencia a la trombosis o la coagulopatía de consumo), así como la enteropatía, los vómitos y la hipoglucemia. Sin embargo, es posible que persista la progresión a la fibrosis hepática. Para algunas personas con MPI-CDG, la terapia con heparina puede ser una alternativa a la manosa en el tratamiento de la enteropatía. Finalmente, el trasplante de hígado también ha resuelto los síntomas durante al menos 2 años después del trasplante en algún paciente.

Trasplante hepático en otros CDG

El trasplante hepático se ha utilizado en dos hermanos con CCDC115-CDG con hepatoesplenomegalia y hipertransaminasemia. Uno rechazó el trasplante y falleció, pero, en el otro, el trasplante normalizó las transaminasas séricas y el perfil de sialotransferrina.

En el momento actual, el trasplante hepático en Europa está aprobado para pacientes con MPI-CDG, CCDC115-CDG y ATP6VAP1-CDG.

CAD-CDG

En la deficiencia de la sintasa de uridina monofosfato (UMPS) o CAD-CDG parece que el suplemento con uridina en cultivo puede normalizar los nucleótidos glicosilados y otros donantes de glicosilación. Dos pacientes afectados que fueron tratados con uridina oral presentaron una notable mejoría clínica con control de las crisis epilépticas, mejoría motriz y cognitiva, aumento del estado de alerta y de la comunicación, así como normalización de los perfiles bioquímicos.

PGM1-CDG

El consumo oral de galactosa parece seguro en este defecto, y el suplemento administrado a los pacientes ha asociado una mejoría en el perfil de glicosilación, así como en los parámetros clínicos asociados con función hepática y endocrinológica. También se está estudiando la combinación de galactosa con uridina, con buenos resultados *in vitro.* Sin embargo, la patología cardíaca no parece mejorar ni con galactosa sola, ni en combinación con uridina. Las crisis de rabdomiólisis que se asocian con esta deficiencia parecen controlarse con la administración oral de galactosa y glucosa, de forma que la tolerancia al ejercicio mejora.

CDG con síndrome miasteniforme

Cuando se presentan como síndromes miasteniformes, en ocasiones de forma congénita (DPAGT1-CDG, ALG2-CDG, ALG14-CDG, GFPT1-CDG y GMPPB-CDG), el uso de inhibidores de la colinesterasa ha resultado de utilidad.

PIGM-CDG

El tratamiento con butirato oral mejoraría el control de la epilepsia.

DOLK-CDG

La insuficiencia cardíaca con riesgo vital puede tratarse con el trasplante de corazón.

SLC35A2-CDG y SLC39A8-CDG

La administración oral de galactosa ha demostrado mejorar o normalizar el perfil de glicosilación, aunque no se conoce si es capaz de conseguir una mejoría clínica.

PGM3-CDG

El trasplante de progenitores de células madre puede corregir la neutropenia.

SLC35C1-CDG

La fucosa oral es capaz de mejorar el control de las infecciones.

GNE-CDG

El suplemento con ácido siálico podría mejorar la fuerza muscular.

Bibliografía especial

Balasubramanian M, Johnson DS. DDD Study. MAN1B-CDG: Novel variants with a distinct phenotype and review of literature. *Eur J Med Genet*. 2019;62:109–114.

Francisco R, Pascoal C, Marques-da-Silva D, Morava E, Gole GA, Coman D, et al. Keeping an eye on congenital disorders of O-glycosylation: A systematic literature review. *J Inherit Metab Dis*. 2019;42:29–48.

Izquierdo-Serra M, Martínez-Monseny A, López L, Carrillo-García J, Edo A, Ortigoza-Escobar J, et al. Stroke-Like Episodes and Cerebellar Syndrome in Phosphomannomutase Deficiency (PMM2-CDG): Evidence for Hypoglycosylation-Driven Channelopathy. *Int J Mol Sci*. 2018;19:619.

Martinez-Monseny A, Cuadras D, Bolasell M, Muchart J, Arjona C, Borregan M, et al. From gestalt to gene: early predictive dysmorphic features of PMM2-CDG. *J Med Genet*. 2019;56:236–245.

Van Tol W, Wessels H, Lefeber DJ. O-glycosylation disorders pave the road for understanding the complex human O-glycosylation machinery. *Curr Opin Struct Biol*. 2019;56:107–118.

226

Alteraciones del tejido adiposo

A. Vidal-Puig

En este capítulo se recogen varias enfermedades específicas del tejido adiposo, de etiopatogenia incierta y espectro clínico diverso.

Lipomas

Son tumores benignos, constituidos por adipocitos y localizados habitualmente en el tejido celular subcutáneo, aunque también se pueden encontrar en órganos internos, por ejemplo, en el tracto gastrointestinal, donde pueden causar obstrucción luminal y sangrado, y otras múltiples localizaciones. Se observan en el 1% de la población y su etiología es desconocida, aunque se ha sugerido su asociación con traumatismos determinantes de la liberación de factores proadipogénicos. También se ha demostrado en lipomas solitarios la existencia de reordenamientos en el cromosoma 12 (fusión HMGA2-LPP).

Clínicamente, los lipomas del tejido adiposo son asintomáticos y se presentan como nódulos subcutáneos, blandos y de consistencia elástica, recubiertos por piel normal y no adherida. Se localizan preferentemente en el cuello, los hombros, el tercio superior de los brazos y los muslos. Los lipomas no se malignizan, y en el 10% de los casos son múltiples. Se han descrito asociados al síndrome de Gardner, a la neurofibromatosis y a lipomas del aparato respiratorio, digestivo y genitourinario. En estos casos su sintomatología es órgano-específica y está relacionada con obstrucción y hemorragia.

El *diagnóstico* suele ser clínico y su identificación fácil, aunque se recomienda la biopsia en casos de duda. Su diagnóstico diferencial más frecuente es con quistes sebáceos y abscesos. Su histología puede presentar patrones mixtos compatibles con angiolipomas y fibrolipomas. Estos están más vascularizados, aparecen en edades más tempranas, y suelen ser dolorosos y de color azulado. Otro diagnóstico diferencial es la adiposis dolorosa o enfermedad de Dercum. Se caracteriza por el depósito de tejido adiposo en el tejido celular subcutáneo formando placas circunscritas y dolorosas en las extremidades inferiores. Se observa en mujeres obesas posmenopáusicas. Los depósitos grasos se acompañan de equimosis, pueden tener agregación familiar y se asocian a cansancio, pérdida de peso y alteraciones psiquiátricas, que oscilan desde la inestabilidad emocional hasta la demencia.

El *tratamiento* quirúrgico de lipomas y angiolipomas, por resección o liposucción, está indicado por razones estéticas, cuando existen dudas diagnósticas, cuando son sintomáticos y, en general, cuando son mayores de 5 cm. La recidiva no es común, salvo que la escisión sea incompleta.

Lipomatosis simétrica múltiple

La lipomatosis simétrica múltiple (LSM), enfermedad de Madelung o síndrome de Launois-Bensaude, es una enfermedad de etiología desconocida caracterizada por la acumulación simétrica de tejido adiposo hiperplásico. Es poco frecuente (1:25.000), más típica en varones (1:15), más frecuente en el área mediterránea y en pacientes con antecedentes de alcoholismo. Su *etiopatogenia* es desconocida, con formas esporádicas y otras heredadas con carácter autosómico dominante.

Clínicamente se distinguen dos tipos. En el tipo 1, la grasa se acumula sobre todo en el cuello, los hombros y las regiones supraclaviculares, para conferir al paciente un aspecto característico (enfermedad de Madelung) (fig. 226-1). El tejido adiposo puede ocupar el mediastino y plantear problemas de diagnóstico diferencial con adenopatías y tumores, fáciles de excluir con estudios de imagen. A veces, la infiltración mediastínica comprime la vena cava superior, el nervio laríngeo recurrente o la tráquea. El tipo 2 afecta al tejido subcutáneo de otras regiones del organismo, pero respeta el cuello y las porciones distales de los miembros, por lo que la apariencia clínica es similar a la de la obesidad simple, sin acúmulo profundo de grasa.

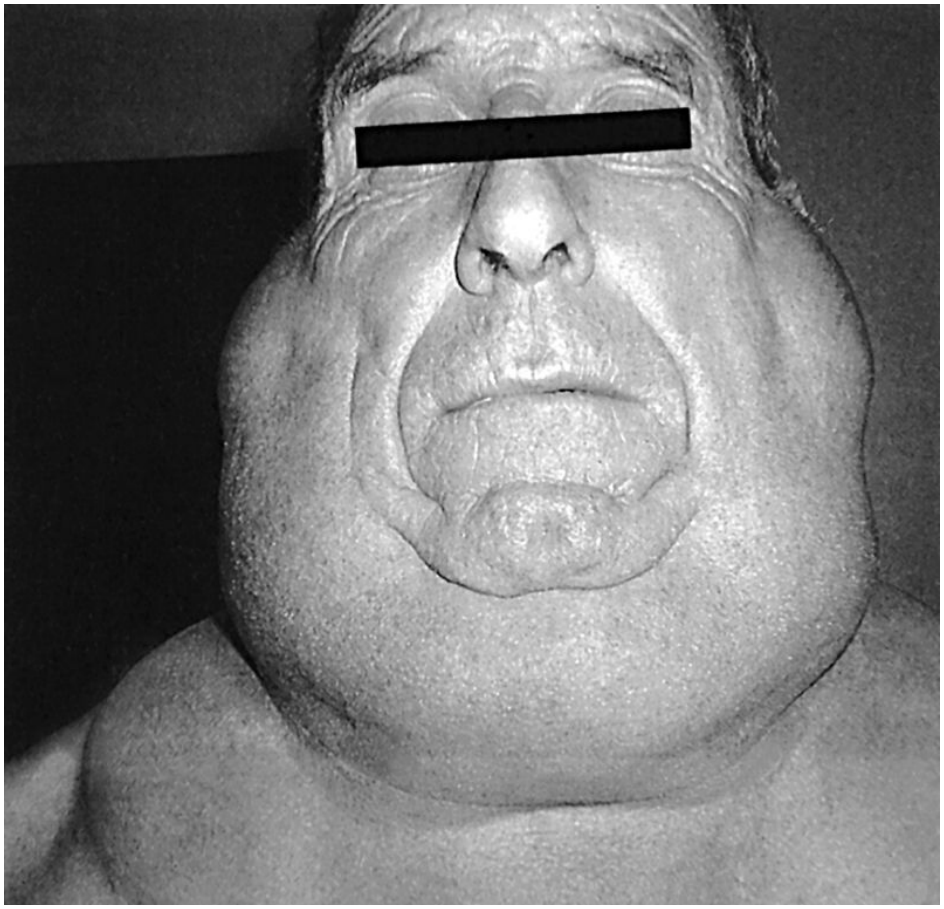


FIGURA 226-1 Paciente con lipomatosis simétrica múltiple. Obsérvese la llamativa acumulación bilateral de grasa en el cuello y en las regiones supraclaviculares, que constituye la imagen típica del cuello de Madelung. (Por cortesía del Dr. F. Pérez Jiménez, Hospital Reina Sofía, Córdoba.)

En la LSM se han descrito trastornos metabólicos, como hiperuricemia, intolerancia a la glucosa, acidosis tubular renal e hipertrigliceridemia. Este aumento de los triglicéridos se debe al incremento de quilomicrones y VLDL, y se acompaña de una elevación paradójica del colesterol HDL. Más rara es la presencia de neuropatía periférica desmielinizante, sensitiva, motora o autónoma, caracterizada por una atrofia distal crónica, distinta de la neuropatía axonal degenerativa y desmielinizante inducida por el alcohol. Otros trastornos, como la anemia macrocítica, la esteatosis y la cirrosis hepática, se atribuyen a la coexistencia del alcoholismo, si bien la evolución de la lipomatosis es independiente del curso evolutivo de la enfermedad hepática.

El *tratamiento* se limita a la resección del tejido adiposo o a la liposucción, indicado por razones estéticas o por la presencia de manifestaciones compresivas.

Existen otras formas en las que el depósito de tejido graso tiene lugar en estructuras internas. La forma mediastínica produce disnea, por compresión de las vías aéreas. En la forma abdominal puede aparecer un cuadro de seudoascitis, con distensión por el acúmulo graso, mientras que, si afecta a la pelvis, puede comprimir la vejiga y los uréteres, con hidronefrosis. En la lipomatosis epidural se comprimen la médula y las raíces sensitivas, con dolor radicular que requiere tratamiento quirúrgico. Estas lipomatosis son más frecuentes en los pacientes tratados con glucocorticoides y en el síndrome de Cushing.

Lipodistrofias

Constituyen un conjunto heterogéneo de enfermedades caracterizadas por un defecto primario generalizado o parcial del tejido adiposo de origen congénito o adquirido en ausencia de privación nutricional o enfermedad catabólica. La masa del tejido adiposo está atrófica o presenta una distribución anormal. Entre sus manifestaciones clínicas más importantes se encuentran la hiperfagia, la resistencia a la insulina (RI), la asociación a diabetes mellitus, la dislipemia, el hígado graso, la acantosis *nigricans* y el síndrome del ovario poliquístico. La gravedad de estos síntomas es directamente proporcional al grado de lipodistrofia. En la tabla 226-1 se muestran las características predominantes de los trastornos lipodistróficos más frecuentes.

Tabla 226-1

Características de las lipodistrofias más frecuentes

Tipo de lipodistrofia	Herencia	Edad	Características clínicas
Adquirida			
Asociada al HIV	No	Adultos	Atrofia en la cara, los brazos y las piernas, y exceso de grasa en el cuello y el abdomen
Parcial	No	Infancia y adolescencia	Atrofia en la cara, el cuello, los brazos y el tronco; las piernas están respetadas
Generalizada *(síndrome de Lawrence)*	No	Infancia y adolescencia	Pérdida generalizada de grasa con nódulos subcutáneos dolorosos, alteraciones autoinmunitarias y otros procesos
Localizadas	No	Variable	Pérdida de grasa de pequeñas áreas
Hereditaria			
Generalizada congénita *(síndrome de Berardinelli-Seip)*	Autosómica recesiva	Infancia	Grave falta de tejido adiposo desde el nacimiento
Parcial familiar (variedad de *Dunnigan*)	Autosómica dominante	Pubertad	Pérdida de grasa en los brazos, las piernas y el tronco con respeto de la cara y el cuello
Mutaciones de *PPARg*	Autosómica dominante	Adultos	Pérdida de grasa en los brazos, las piernas y la cara

Lipodistrofias adquiridas

Son más frecuentes que las hereditarias. Existen distintas formas con patogenia, fenotipo y características clínicos propios. De ellas, la más usual es la lipodistrofia parcial asociada a la infección por el HIV *(síndrome lipodistrófico asociado al HIV).*

Síndrome lipodistrófico asociado al HIV

El uso de fármacos antirretrovirales para tratar la infección por el HIV-1 ha aumentado las expectativas de vida de estos pacientes. Sin embargo, estos tratamientos también se han asociado a efectos secundarios en el tejido adiposo, que causan lipodistrofia y manifestaciones metabólicas hasta en un 40%-50% de los casos. La lipodistrofia afecta preferentemente al tejido

adiposo subcutáneo (cara, extremidades y región glútea), mientras que se produce una acumulación de grasa en las regiones visceral y dorsocervical. Estos pacientes presentan dislipemia, RI, hipertrigliceridemia, aumento de LDL y disminución de HDL, y aumento de riesgo cardiovascular. Los fármacos inhibidores de la proteasa tienen efectos en el tejido adiposo subcutáneo y comprometen la incorporación de glucosa y el proceso de adipogénesis. Sus efectos metabólicos sistémicos se deben a la lipotoxicidad inducida por el fracaso del tejido adiposo y a sus efectos en el músculo y el hígado, donde producen RI y causan defectos en el metabolismo de la glucosa. En el nivel molecular, estos fármacos interfieren en la función mitocondrial y favorecen la acumulación de grasa. Además, la infección del virus *per se* podría facilitar el desarrollo de lipodistrofia. Estos pacientes presentan aumento graso en la región intraabdominal que podría contribuir a las alteraciones sistémicas metabólicas. En particular, los nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa (NRTI; p. ej., estavudina, zidovudina) producen atrofia de tejido adiposo, mientras que otros fármacos, como el efavirenz, inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa (NNRTI) o el raltegravir, un inhibidor de la integrasa (INSTI), tienden a acumular grasa.

En relación con el tratamiento, se debe replantear la sustitución de este tipo de fármacos y, si la atrofia es intensa, se pueden utilizar implantes e inyecciones de polímeros sintéticos. Para las formas con lipohipertrofia asociada se han utilizado metformina, hormona del crecimiento y cirugía plástica. Las alteraciones metabólicas se controlan con las pautas terapéuticas habituales.

Lipodistrofia parcial adquirida o síndrome de Barraquer-Simons

Se caracteriza por la pérdida simétrica del panículo adiposo en la cara, el cuello y la parte superior del cuerpo. Afecta sobre todo al sexo femenino (4:1) y tiene un carácter progresivo en sentido cefalocaudal con inicio en la infancia o la adolescencia. Los enfermos adquieren un aspecto peculiar, con expresión de envejecimiento prematuro, arrugas muy marcadas, desaparición de la grasa de las mejillas, ojos hundidos, y protrusión de los arcos cigomáticos y del mentón. Paradójicamente, el tejido adiposo de la

región glútea y las piernas no se ve afectado, e incluso suele encontrarse hipertrofiado. Este tipo de demarcación entre zonas con y sin tejido adiposo, según una distribución por dermatomas, sugiere la existencia de anomalías neurológicas o neurohormonales.

El síndrome no se suele asociar a una historia familiar de lipodistrofia, sino que parece guardar relación con enfermedades autoinmunitarias, como lupus eritematoso sistémico, dermatomiositis, hipocomplementemia (C3), glomerulonefritis membranoproliferativa e insuficiencia renal. Su naturaleza esporádica y su asociación con caracteres secundarios sugieren su carácter multifactorial, incluido un componente de susceptibilidad genética. Los pacientes que desarrollan glomerulonefritis tienen un inicio más abrupto de la lipodistrofia. Las alteraciones metabólicas en este tipo de lipodistrofia no son muy frecuentes; se observa desarrollo de diabetes en el 10% de estos pacientes. La incidencia de enfermedad cardiovascular no parece estar aumentada. En relación con el componente genético, algunos de estos pacientes presentan mutaciones en el gen *LMNB2*. El tratamiento de la lipodistrofia parcial es meramente sintomático y poco satisfactorio.

Lipodistrofia generalizada adquirida o síndrome de Lawrence

No se han podido identificar alteraciones genéticas asociadas con este tipo de lipodistrofia ni historia familiar. Por ello se han subclasificado, según sus características clínicas, en formas: a) asociadas a enfermedad autoinmune (tiroiditis de Hashimoto, artritis reumatoide, anemia hemolítica, hepatitis crónica, cirrosis hepática y, sobre todo, dermatomiositis juvenil) generalmente en pacientes más mayores; b) asociadas a paniculitis, en las que se detecta un infiltrado inflamatorio por células multinucleadas y reacción granulomatosa, y c) idiopáticas (25%). Se identifica en la infancia y la pubertad, tiene un carácter progresivo y afecta predominantemente a la cara y las extremidades. En un 30% de los casos se pierde la grasa de las palmas de las manos y de la planta del pie. El tejido adiposo intraabdominal está afectado en grado variable, mientras que el retroorbital no se afecta. Es más frecuente en las mujeres (3:1), aunque es posible que los varones estén menos diagnosticados.

Los pacientes presentan hiperfagia debido a las concentraciones bajas de leptina y desarrollan un síndrome metabólico caracterizado por RI, hipoadiponectinemia, acantosis *nigricans*, diabetes, hígado graso, hipertrigliceridemia y concentraciones bajas de HDL. Ocasionalmente se puede observar lipemia retiniana, xantomas eruptivos y pancreatitis recidivante. Además, se asocia a ovario poliquístico (fig. 226-2). La prevalencia de diabetes e hipertrigliceridemia es mayor en las formas autoinmunitaria e idiopática que en la asociada a paniculitis. La *evolución* es grave y puede causar la muerte por hemorragia digestiva, varices esofágicas, pancreatitis y coma hepático. No existe un *tratamiento* eficaz, y se recomienda la restricción en el consumo de grasas, la administración de suplementos de triglicéridos de cadena media y el control de los procesos asociados, en especial de la diabetes mellitus.

FIGURA 226-2 Paciente con lipodistrofia generalizada. Obsérvese la presencia conjunta de atrofia de la grasa facial, con pérdida de los depósitos adipocitarios de las mejillas, junto con un aspecto acromegaloide. Cabe destacar la prominencia de los arcos supraciliares y la tosquedad global de los rasgos faciales.

Lipodistrofias localizadas

Forman un conjunto heterogéneo de procesos consistente en la pérdida circunscrita de grasa subcutánea. Hay algunas inducidas por la inyección

subcutánea de insulina, glucocorticoides, antibióticos y preparaciones de dextrano ferroso. Existe una forma mecánica, la denominada *lipodistrofia anular y semicircular*, relacionada con microtraumatismos en relación con ciertos hábitos posturales. Los hallazgos histológicos sugieren que es una paniculitis traumática, y la pérdida grasa ocurre en los muslos, las pantorrillas o el abdomen. Una forma rara es la de distribución centrífuga abdominal infantil, habitualmente de países orientales, y a la que también se considera una forma de paniculitis. Más de la mitad se recupera de forma espontánea a lo largo de la vida.

Lipodistrofias hereditarias

Incluyen varios síndromes de atrofia adiposa, poco frecuentes y de expresión clínica variable. Los recientes avances en el conocimiento de sus bases moleculares permiten gradualmente comprender su patogenia.

Lipodistrofia generalizada congénita

Lipodistrofia de Seip y Berardinelli. Es de herencia autosómica recesiva asociada a consanguinidad y su prevalencia es de 1:10 millones de habitantes. Se han descrito dos tipos más importantes, 1 y 2, aunque no todos los pacientes pueden incluirse en estas categorías. El *tipo 1* presenta mutaciones en el gen 1-acilglicerol-3-fosfato-*O*-aciltransferasa 2 *(AGPAT2)*, enzima que cataliza la conversión del ácido lisofosfatídico en fosfatídico, y que afecta a la biosíntesis de triglicéridos y fosfoglicéridos y a la diferenciación de adipocitos. El *tipo 2* presenta mutaciones (predominantemente, formas truncadas a nivel C terminal y, ocasionalmente, mutaciones puntuales) en el gen *BSCL2*, que codifica la proteína seipina. Se asocia a complicaciones metabólicas más graves, discapacidad intelectual y, en algunos casos, a encefalopatías. La función de esta proteína no está bien definida, aunque parece regular la formación y estructura de las gotas lipídicas en el retículo endoplásmico. Otras formas de lipodistrofia generalizada se han asociado a mutantes en cav1 (caveolin 1; *tipo 3*), generalmente en pacientes de baja talla, y al gen *PTRF* (del inglés *polymerase 1 and transcript release factor; tipo 4*), que codifica una proteína relacionada con la estabilización de las cavéolas (cuadro clínico

complejo con alteraciones musculares, arritmias cardíacas, y alteraciones óseas y gastrointestinales). Mutaciones en PPARg también pueden producir lipodistrofia generalizada congénita.

Los tipos 1 y 2 se caracterizan por la ausencia generalizada de grasa subcutánea, que suele hacerse evidente en el nacimiento (durante el primer año de vida) y afecta predominantemente a los miembros, el tronco, la cara y el cuello. La diferenciación entre los dos tipos es difícil, si bien el tipo 2 parece perder también el tejido adiposo mecánico en las zonas de contacto de las palmas de las manos, las plantas de los pies, las órbitas y la región periarticular. Las concentraciones de adiponectina parecen estar más elevadas en el tipo 2. Durante la infancia son características la hiperfagia debida a la disminución de leptina, la aceleración de la edad ósea y el crecimiento lineal, así como la prominencia de la musculatura, las venas periféricas y la tiroides por la ausencia de tejido adiposo. Otras anomalías posiblemente relacionadas con el efecto trófico insulínico son las manifestaciones de seudoacromegalia y organomegalias con protrusión mandibular, y aumento del tamaño de las manos y los pies. Asimismo, la hiperinsulinemia característica de estos pacientes puede facilitar el desarrollo de hiperandrogenismo (clitoromegalia, hirsutismo, acné, amenorrea y ovario poliquístico, para comprometer su capacidad reproductora). Otros procesos asociados incluyen miocardiopatía hipertrófica y alteraciones propias del síndrome metabólico. La dislipemia puede ser intensa, por aumento de VLDL y quilomicrones, y ocasionar xantomas eruptivos y pancreatitis aguda. El hígado graso es habitual, y a veces se desarrolla cirrosis hepática; también puede encontrarse esplenomegalia. Las concentraciones de leptina, adiponectina, SHBG e IGFBP1 son extremadamente bajas.

Lipodistrofia parcial familiar

Se han identificado varios tipos, caracterizados por la distribución anormal del tejido adiposo y una disminución de la masa grasa total:

- *Lipodistrofia parcial familiar de Kobberling-Dunnigan (FPLD1 y 2).* Son las formas más frecuentes de lipodistrofia familiar parcial, aunque con una prevalencia de menos de un caso por 15 millones

de habitantes, y se han descrito varios tipos de herencia, incluyendo transmisión autonómica dominante, por lo que requiere consejo genético. La forma molecular más común (FPLD2) presenta mutaciones en el exón 8 del gen *LMNA* que codifica la proteína nuclear Lamin A/C (1q22, típicamente mutaciones heterocigóticas en el codón 482nd). Estudios moleculares han demostrado que estos mutantes afectan a la actividad de SREBP1, un factor de transcripción relacionado con los procesos de lipogénesis/adipogénesis. Esta lipodistrofia se caracteriza por ser menos grave que la generalizada, hacerse aparente durante la pubertad y afectar predominantemente a las extremidades y la zona glútea, con aumento del depósito graso en el cuello y la cara, la axila, la región interescapular, el área abdominal visceral y los labios mayores. Por sus características anatómicas, resulta más evidente en la mujer que en el varón. Estos pacientes presentan acantosis *nigricans*, y alteraciones metabólicas de distinta gravedad proporcional a la pérdida grasa, como dislipemia, RI y diabetes. Otras complicaciones típicamente asociadas a lipotoxicidad incluyen esteatosis hepática y enfermedad cardiovascular. Un aspecto no resuelto dado el carácter ubicuo de esta proteína es la atrofia de depósitos grasos específicos, así como el hecho de que distintas mutaciones en el mismo gen producen fenotipos diversos. Las mujeres pueden tener una historia de SOP, abortos y diabetes gestacional.

- *Lipodistrofia parcial familiar de tipo 3 (FPLD3).* Se debe a mutaciones dominantes negativas en el gen *PPARg*, un factor de transcripción relacionado con adipogénesis y sensibilidad insulínica expresado en el tejido adiposo, los macrófagos y otros tejidos. No está establecido el motivo por el que estas mutaciones sólo afectan a unos depósitos grasos específicos. En cuanto a su cuadro clínico, estos pacientes desarrollan pérdida de grasa en la edad adulta, predominantemente en el compartimento subcutáneo en las piernas, la cara y los brazos, y se asocia un cuadro metabólico caracterizado por RI, diabetes mellitus, hipertensión, dislipemia, patología cardiometabólica y síndrome de ovario poliquístico.

- *Otras formas de lipodistrofia parcial hereditaria* se han relacionado con el gen de AKT2, perilipin 1 *(FPLD4)*, CIDEC *(FPLD5)*, lipasa hormonosensible *(FPLD6) y CAV1 (lipodistrofia parcial, cataratas y neurodegeneración).*
- *Lipodistrofia asociada a displasia mandibuloacral.* La producen mutaciones en el gen *ZMPSTE24*, que codifica una cinc-metaloproteinasa que procesa la maduración de proteína laminina A. Su herencia es autosómica recesiva, en la que distintos patrones de lipodistrofia se asocian a varias manifestaciones displásicas, como hipoplasia mandibular y clavicular, acroosteólisis, anomalías dentales, contracturas articulares, alopecia o atrofia cutánea. El patrón lipodistrófico es variable, y a veces existen manifestaciones metabólicas típicas de la RI.

Tratamiento de las lipodistrofias

Las alteraciones metabólicas asociadas a los trastornos lipodistróficos deben ser tratadas para evitar complicaciones. Ello incluye modificación del estilo de vida promoviendo una dieta restrictiva (puede ser difícil, dada la hiperfagia de estos pacientes), incluyendo una dieta muy baja en lípidos en casos de hipertrigliceridemia aguda con riesgo de pancreatitis. Se recomienda actividad dentro de las limitaciones derivadas de las molestias osteomusculares y fatigabilidad. El paciente también se puede beneficiar de cirugía plástica y apoyo psicológico. Además de los tratamientos farmacológicos habituales de las comorbilidades, el reemplazamiento de leptina (metreleptina) ha demostrado mejoras sustanciales, disminuyendo la ingesta y mejorando las complicaciones metabólicas.

Bibliografía especial

Araujo Vilar D, Santini F. Diagnosis and treatment of lipodystrophy: a step by step approach. *J End Invest*. 2019;42:61–73.

Capeau J, Magré J, Caron-Debarle M, Lagathu C, Antoine B, Béréziat V, et al. Adipose tissue development. Human lipodystrophies: genetic and acquired diseases of adipose tissue. In: Levy-Marchal C, Pénicaud L, eds. *Adipose Tissue Development: From Animal Models to Clinical Conditions, 19*. Basel: Karger. Endocr Dev; 2010:1–20.

Hegele R, Joy TR, Al-Attar Sa, Rutt BK. Lipodystrophies: windows on adipose biology and metabolism. *J Lipid Res*. 2007;48:1433–1444.

Huang-Doran I, Sleigh A, Rochford JJ, O'Rahilly S, Savage DB. Lipodystrophy: metabolic insights from a rare disorder. *J Endocrinol*. 2010;207:245–255.

Semple RK, Savage DB, Cochran EK, Gorden P, O'Rahilly S. Genetic Syndromes of Severe Insulin Resistance. *Endocr Rev*. 2011;32:498–514.

227

Alteraciones del metabolismo de las lipoproteínas

J. Pedro-Botet Montoya

L. Masana Marín

R. Carmena Rodríguez

Lipoproteínas plasmáticas

J. Pedro-Botet Montoya

Las lipoproteínas plasmáticas son unas macromoléculas cuya función es empaquetar los lípidos insolubles en el medio acuoso del plasma y transportarlos desde el intestino y el hígado a los tejidos periféricos y, desde estos, devolver el colesterol al hígado para su eliminación del organismo en forma de ácidos biliares. Las lipoproteínas constituyen un sistema heterogéneo de partículas de morfología esférica que tienen un núcleo central hidrófobo formado por lípidos no polares, es decir, colesterol esterificado y triglicéridos, y por una capa superficial más hidrófila que contiene colesterol no esterificado, fosfolípidos y unas proteínas específicas denominadas *apolipoproteínas* o *apoproteínas.* Las apoproteínas no sólo desempeñan un papel fundamental en el mantenimiento de la estructura de la partícula lipoproteica, sino que también intervienen en su metabolismo, ya que actúan como activadoras e inhibidoras de enzimas, transfieren lípidos de unas partículas a otras o actúan como ligandos para receptores celulares específicos. En definitiva, de la composición apoproteica y de la estructura de la bicapa fosfolipídica depende el amplio espectro en forma, función y propiedades de las lipoproteínas plasmáticas.

Las partículas lipoproteicas se diferencian entre sí por la distinta proporción de colesterol, triglicéridos y fosfolípidos que contienen, así como por las diferentes apoproteínas integradas en su estructura. Aunque el espectro de las lipoproteínas plasmáticas es un *continuum,* se clasifican de acuerdo con su densidad específica en quilomicrones (< 0,93 kg/L), que en condiciones fisiológicas sólo se encuentran en el plasma después de una comida grasa, lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL, *very-low density lipoproteins;* d: 0,93-1,006 kg/L), lipoproteínas de densidad intermedia (IDL, *intermediate-density lipoproteins;* d: 1,006-1,019 kg/L), lipoproteínas de baja densidad (LDL, *low-density lipoproteins;* d: 1,019-1,063 kg/L), lipoproteína(a) (Lp[a]; d: 1,050-1,100 kg/L) y lipoproteínas de alta densidad (HDL, *high-density lipoproteins;* d: 1,063-1,210 kg/L).

Metabolismo de las lipoproteínas

L. Masana Marín

Transporte de los lípidos exógenos

Los triglicéridos de la grasa de la dieta son hidrolizados en la luz intestinal por la lipasa pancreática para formar ácidos grasos y 2-monoglicéridos. Junto con el colesterol de origen alimentario y biliar, los ácidos biliares se integran en micelas que facilitarán su absorción. El colesterol penetra en el enterocito a través de un transportador específico de membrana, el Nieman Pick C1-*like 1* (NPC1L1).

En el enterocito se forman triglicéridos y el colesterol se esterifica por acción de la acil-coenzima A-colesterol-aciltransferasa (ACAT). Las moléculas de colesterol no esterificadas son expulsadas a la luz intestinal a través de la ATP *binding cassette* (ABC)G5/G8. Los triglicéridos, el colesterol esterificado, la apolipoproteína B48 y otras (apo-A_{II}, apo-A_{IV} y apo-C) se integran en los quilomicrones. Estos se secretan al sistema linfático a partir del cual alcanzan el conducto torácico y, finalmente, el torrente circulatorio. En este recorrido pierden apo-A_I y A_{IV}, y adquieren apo-C, especialmente apo-C_{II}, cofactor de la lipoproteína lipasa (LPL), apo-C_{III}, inhibidor de la misma, y apo-E, necesaria para su interacción con los receptores de las células hepáticas. Los quilomicrones maduros circulantes entrarán en contacto con la LPL, una enzima fijada en la membrana de las células del endotelio capilar de ciertos tejidos, como el adiposo y el muscular. Su acción consiste en hidrolizar los triglicéridos de los quilomicrones, lo que permite que los ácidos grasos derivados de ellos penetren en los tejidos adiposo y muscular para su almacenamiento y producción de energía. Las partículas residuales finalizan su etapa metabólica en el hígado, internalizadas a través de la denominada *proteína relacionada con el receptor LDL* (LRP), que se une a la apo-E (fig. 227-1).

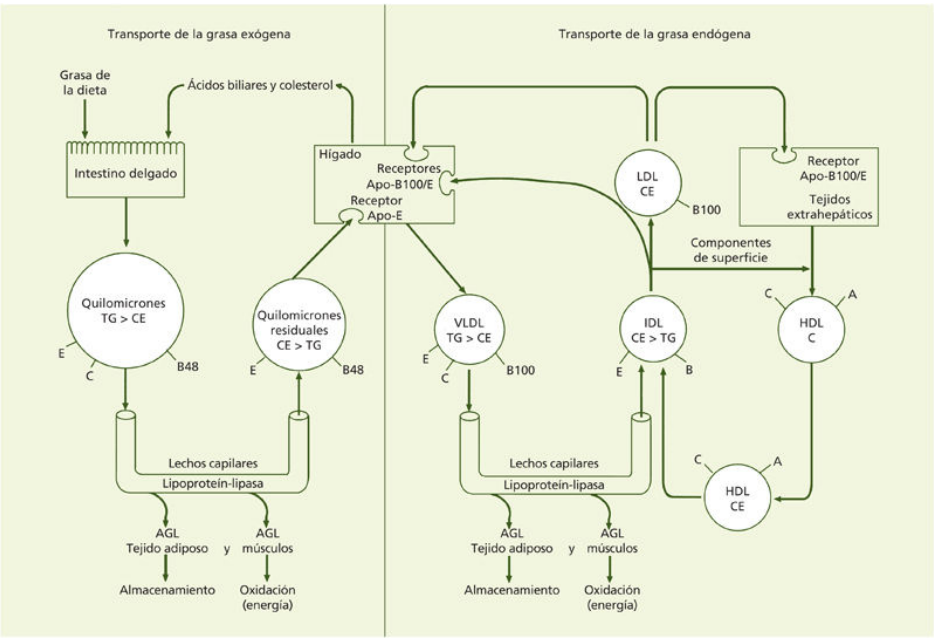


FIGURA 227-1 Esquema del transporte de los lípidos de procedencia exógena y endógena. AGL: ácidos grasos libres; CE: colesterol esterificado; E, C, A, B: apoproteínas; TG: triglicéridos. (Modificado de M. Brown y J. Goldstein, 1983.)

Transporte de los lípidos endógenos

En el hepatocito, los ácidos grasos que no siguen la vía oxidativa pasan a formar triglicéridos, que, junto con ésteres de colesterol, forman las VLDL; para ello se precisa la síntesis de apoproteínas, B100, C y E. Las VLDL alcanzan el torrente circulatorio, donde ceden apo-C y apo-E a las HDL e interaccionan, al igual que los quilomicrones, con la LPL. Esta enzima provoca la deslipidación de la partícula, de lo que resulta una partícula de menor tamaño denominada *IDL*. Las IDL pueden internalizarse directamente por los hepatocitos o bien dar origen a las LDL mediante la intervención de la lipasa hepática. Las LDL son muy ricas en ésteres de colesterol y contienen una única molécula de apoB-100. La regulación de la síntesis de LDL es muy compleja e intervienen factores ambientales, fundamentalmente dietéticos, y genéticos. La función básica de las LDL es transportar colesterol a los tejidos periféricos y también al hígado, donde se catabolizan (v. fig. 227-1). Las LDL interaccionan con dichas células mediante un receptor altamente específico, el receptor LDL o de apoB-

100/E (v. Hipercolesterolemia familiar heterocigótica, más adelante). Factores dietéticos, endocrinológicos, farmacológicos y genéticos pueden modificar la expresión y, por consiguiente, la actividad del receptor LDL. El receptor LDL es una proteína transmembrana que se une a la apoB-100, tras lo cual se internaliza toda la partícula LDL y se libera el colesterol en el interior de la célula para ejercer la regulación del metabolismo endógeno del mismo (fig. 227-2). De forma paralela a la síntesis del receptor LDL se sintetiza la enzima PCSK9, que modula la expresión del receptor LDL y aumenta su proteólisis. Mutaciones con ganancia de función de PCSK9 son causa de hipercolesterolemia y viceversa. Las LDL pueden sufrir catabolismo por otras vías independientes a las del receptor LDL importantes en la patogenia de la arteriosclerosis.

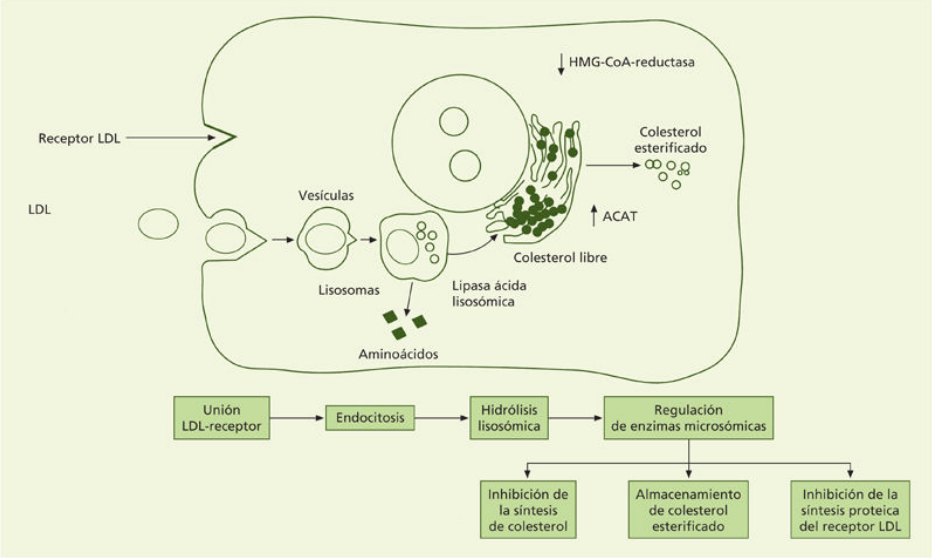


FIGURA 227-2 Vía metabólica de las LDL en fibroblastos humanos. ACAT: acil-coenzima A-colesterol-aciltransferasa; HMG-CoA: hidroximetilglutaril-coenzima A. (Modificado de M. Brown y J. Goldstein, 1976.)

Transporte centrípeto de colesterol

El transporte desde los tejidos periféricos al hígado se denomina *centrípeto* y está mediado principalmente por las HDL (fig. 227-3). Las HDL nacientes adsorben colesterol de las membranas celulares a través de la

acción de la ATP *binding cassette* de tipo A1 (ABCA1). Por acción de la lecitina colesterol-aciltransferasa (LCAT) se esterifica el colesterol. Las partículas circulantes más densas se denominan HDL_3. Estas también absorben colesterol de los tejidos periféricos a través de ABCG1. Con la incorporación de más ésteres de colesterol por la acción continuada de la LCAT, se convierten en HDL_2, las cuales transfieren ésteres de colesterol a otras partículas lipoproteicas; para ello es de gran importancia la acción de la proteína transportadora de ésteres de colesterol (PTEC), y a cambio reciben triglicéridos. También transfieren ésteres de colesterol a células de tejidos esteroidogénicos y al hígado mediante la interacción con receptores específicos, como SR B1. Múltiples estudios epidemiológicos muestran una relación inversa entre las concentraciones del colesterol de las HDL y la predisposición a sufrir ateromatosis coronaria.

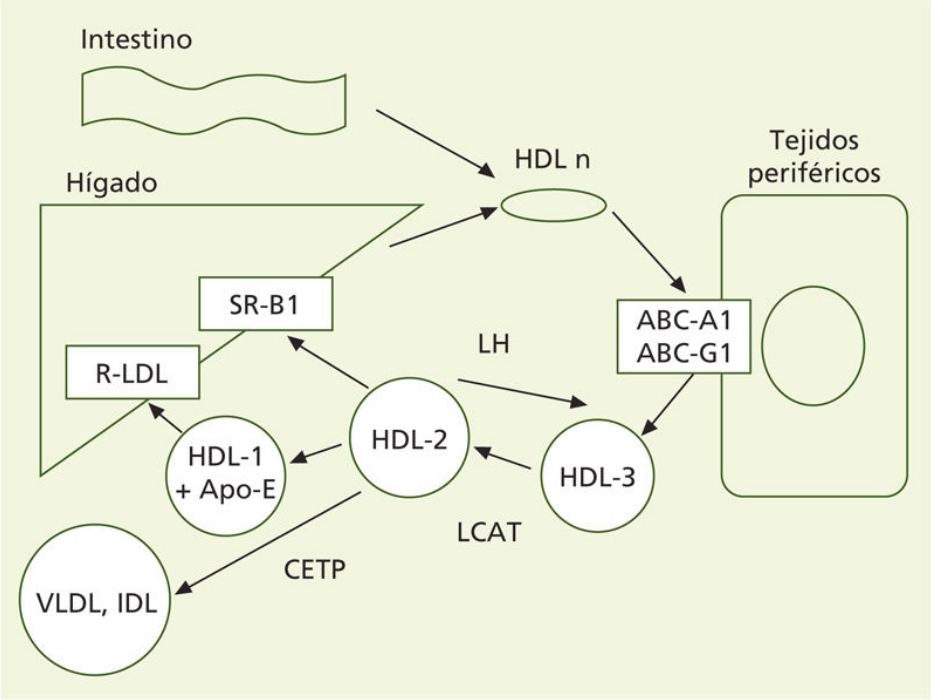


FIGURA 227-3 Transporte del colesterol desde los tejidos periféricos hasta el hígado (v. explicación en el texto).

Clasificación de los trastornos del metabolismo de las lipoproteínas

Las alteraciones cuantitativas de las concentraciones de colesterol y triglicéridos son las mejor conocidas, y se dispone de robustas evidencias que las asocian a la predisposición a padecer enfermedades vasculares, y pancreatitis en el caso de los triglicéridos. Actualmente puede determinarse el número de partículas lipoproteicas y su tamaño mediante técnicas de resonancia magnética; incluso las concentraciones de lípidos consideradas dentro del intervalo de la normalidad pueden asociarse con un número elevado de partículas y un tamaño pequeño de las mismas (LDL pequeñas y densas), lo que las hace más aterogénicas. Otros parámetros que se deben tener en cuenta en la asociación de las dislipemias y el riesgo vascular son las concentraciones de apoB y el colesterol no HDL (colesterol total menos HDL). La Lp(a) es una LDL a la que se añade una molécula de apo(a). Sus concentraciones están reguladas genéticamente, y por encima de 50 mg/dL se asocian a riesgo cardiovascular. Las concentraciones de colesterol adecuadas dependen del riesgo cardiovascular global de cada individuo. Las cifras aconsejables, más que normales, para la población general son *colesterol total inferior a 200 mg/dL (5,2 mmol/L)* y *triglicéridos inferiores a 150 mg/dL (1,7 mmol/L)* (v. más adelante el diagnóstico y el tratamiento de las hiperlipemias). La tabla 227-1 muestra la clasificación terapéutica básica de las hiperlipemias.

Tabla 227-1

Clasificación básica de las hiperlipemias

Tipo	Colesterol total	Triglicéridos
Hipercolesterolemia	> 200 mg/dL (5,2 mmol/L)	< 200 mg/dL (2,3 mmol/L)
Hiperlipemia mixta	> 200 mg/dL (5,2 mmol/L)	> 200 mg/dL (2,3 mmol/L)
Hipertrigliceridemia	< 200 mg/dL (2,3 mmol/L)	> 200 mg/dL (5,2 mmol/L)

El primer paso en la clasificación de las hiperlipemias es su diferenciación entre las formas *primarias* y *secundarias*, donde estas

últimas son aquellas en las que el aumento en la concentración lipídica no se debe a la presencia de alteraciones propias en el metabolismo lipoproteico. Sin embargo, se debe tener presente que, dada la frecuencia de las alteraciones lipoproteicas, es común su coexistencia. En la tabla 227-2 se indica la clasificación de las hiperlipoproteinemias primarias y su mecanismo patogénico. En la tabla 227-3 se expone la clasificación de los trastornos específicos causantes de hipercolesterolemias, hipertrigliceridemias e hiperlipemias mixtas primarias. Desde el punto de vista clínico, es importante precisar el diagnóstico de las dislipemias, por cuanto que las diversas entidades pueden implicar tratamientos, evoluciones y pronósticos distintos, al mismo tiempo que la detección de formas familiares permite la identificación temprana de individuos afectos.

Tabla 227-2

Clasificación de las hiperlipoproteinemias primarias según su etiopatogenia y su base metabólica

Entidad	Etiopatogenia	Base metabólica
Hipercolesterolemia familiar heterocigota	Mutación del receptor LDL	↓ Catabolismo de LDL (↑ síntesis de LDL)
	Mutación *PCSK9*	↓ Receptores de LDL en la membrana de los hepatocitos
	Mutación del gen *APO-B* por afectación del residuo 3500 de la apoB o zonas cercanas	↓ Catabolismo de LDL ↓ Interacción LDL-receptor
Hipercolesterolemia familiar homocigota	Mutación homocigota *LDLR*, *apoB-100*, *PCSK9:* Homocigota verdadera (ambos alelos mutados idénticos) Heterocigotos compuestos (mutaciones distintas, pero del mismo gen en cada alelo) Heterocigotos dobles (mutaciones de distintos genes en cada alelo) Hipercolesterolemia autosómica recesiva: mutación *LDLRAP1* (ARH)	↓ Catabolismo de LDL
Hipercolesterolemia familiar poligénica	Poligénica	↓ Catabolismo y ↑ síntesis de LDL
Hipercolesterolemia familiar poligénica combinada con hipertrigliceridemia	Poligénica Hipercolesterolemia aguda más hipertrigliceridemia	↓ Catabolismo y ↑ síntesis de LDL y VLDL
Hipercolesterolemia multifactorial	Poligénica moderada más factores ambientales	↓ Catabolismo y ↑ síntesis de LDL

Entidad	**Etiopatogenia**	**Base metabólica**
Hiperlipemia familiar combinada	Poligénica	↓ Catabolismo y ↑ síntesis de lipoproteínas con apoB
Disbetalipoproteinemia de tipo III	Fenotipo $apoE_{2/2}$	↓ Catabolismo de IDL
	Otras mutaciones de la apoE	
Síndrome quilomicronémico	Mutaciones del gen *LPL*, *apoCII*, *LMF1*, *GPIHBP1*, *apoA5*, *GPD1* (poligénicas)	↓ Catabolismo de quilomicrones
Hipertrigliceridemia familiar (tipo V familiar)	Mutaciones del gen *LPL* (heterocigotas), *apoCII*, *LMF1*, *GPIHBP1*, *apoA5*, *GPD1* (poligénicas)	↓ Catabolismo de quilomicrones y VLDL

GPD1: glicerol-3-fosfato deshidrogenasa; GPIHBP1: proteína unida a HDL anclada a glucosil-fosfatidil-inositol; LMF1: factor de maduración de lipasa; LPL: lipoproteína lipasa.

Tabla 227-3

Clasificación de las hiperlipoproteinemias primarias

Entidad	Prevalencia
Hipercolesterolemias primarias	
Hipercolesterolemia familiar heterocigota	1:300
Hipercolesterolemia familiar homocigota	1-2:1.000.000
Hipercolesterolemia familiar poligénica	30% de las heterocigotas
Hipercolesterolemia familiar poligénica combinada con hipertrigliceridemia	10% de las heterocigotas
Hipercolesterolemia multifactorial	Probablemente 2/100
Hiperalfalipoproteinemia familiar	—
Hiperlipemias mixtas	
Disbetalipoproteinemia familiar (tipo III)	1:10.000
Hiperlipemia familiar combinada	1:100
Hiperlipemia mixta esporádica	—
Hipertrigliceridemias primarias	
Síndrome quilomicronémico familiar	1:1.000.000
Hipertrigliceridemia familiar grave (tipo V)	—
Hipertrigliceridemia esporádica	—

Hipercolesterolemias primarias

Hipercolesterolemia familiar heterocigota

Concepto y etiología

La hipercolesterolemia familiar heterocigota es una enfermedad hereditaria, de transmisión autosómica codominante, debida a mutaciones en uno de los alelos del gen del receptor de las LDL, de su ligando apoB-100 o de PCSK9 (enzima que hidroliza el receptor), lo que provoca su alteración funcional y, en consecuencia, la acumulación de LDL en el plasma. Es la enfermedad monogénica más frecuente. Cuando están mutados los dos alelos, hablamos de *hipercolesterolemia familiar homocigota*, que es una forma muy aguda de este trastorno (v. más adelante).

El receptor LDL es una proteína ubicada en la membrana de la mayoría de las células del organismo. Tiene 839 aminoácidos, que se subdividen en cinco zonas o dominios estructuralmente distintos (fig. 227-4). El gen del receptor LDL se halla en la porción distal del brazo corto del cromosoma 19 (p13.1-p13.3) y está estructurado en 18 exones y sus correspondientes 17 intrones, en una disposición paralela a la de los dominios proteicos (fig. 227-5). Se han descrito cerca de 2.000 mutaciones del gen que derivan en alteraciones funcionales del receptor y se manifiestan con cuadros clínicos prácticamente idénticos, si bien en algunos casos puede variar la intensidad de su expresión o la respuesta terapéutica. Algunas mutaciones son más frecuentes en unas áreas geográficas que en otras. En la tabla 227-4 se clasifican las distintas mutaciones en cinco clases funcionales.

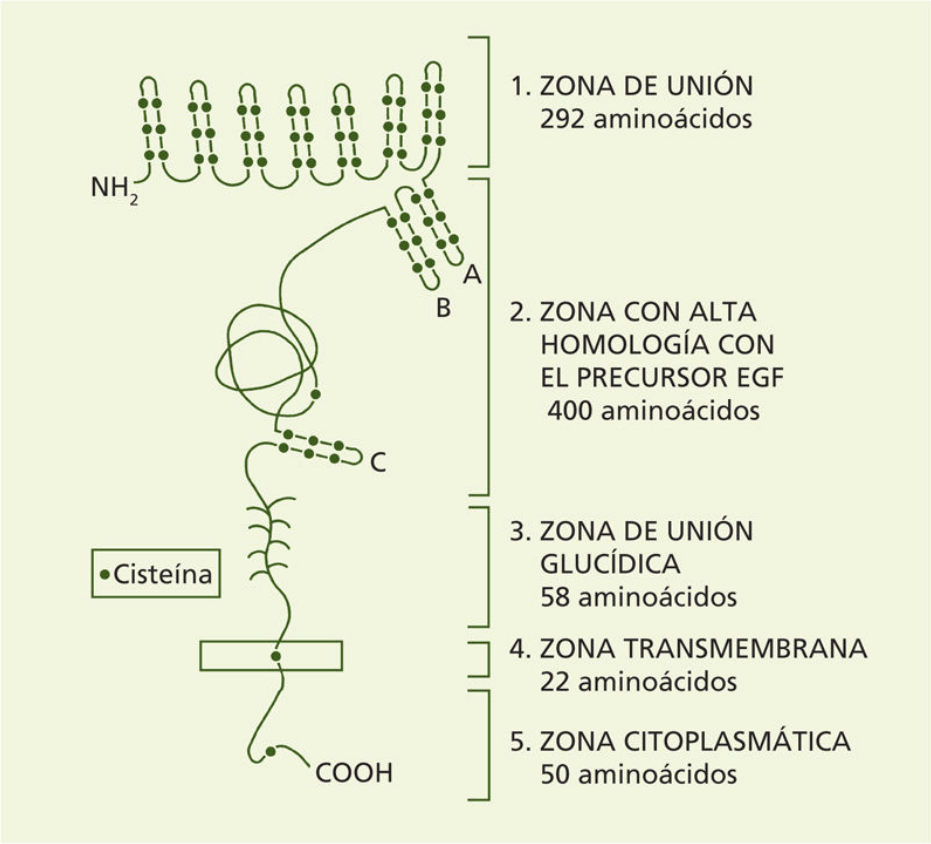


FIGURA 227-4 Modelo de la estructura del receptor LDL (apoB-100/E). EGF: factor de crecimiento epidérmico.

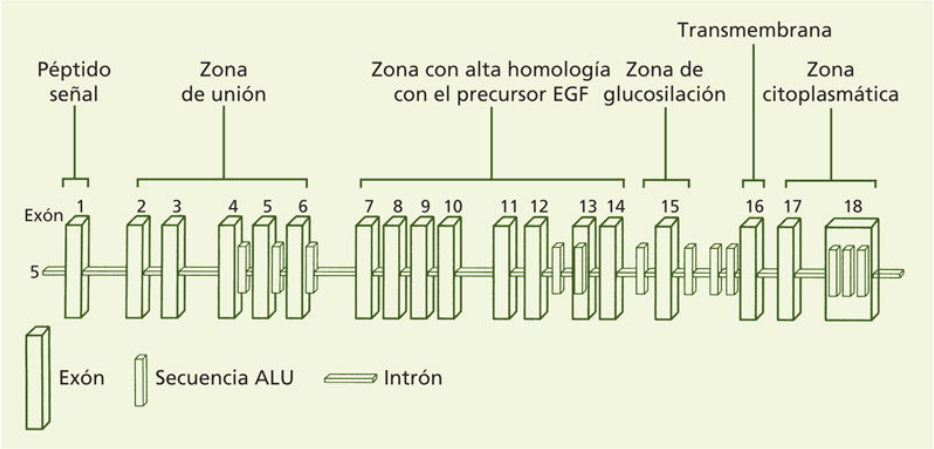


FIGURA 227-5 Estructura del gen del receptor de LDL. Se señala la disposición de las zonas que codifican los distintos dominios del receptor. EGF: factor de crecimiento epidérmico; secuencia ALU: fragmento de DNA de aproximadamente 300 pares de bases que puede encontrarse en numerosos lugares del genoma de los primates.

Tabla 227-4

Clasificación de las mutaciones del gen del receptor LDL

Clase de mutación	Ejemplos	Mutación del ejemplo
1. Ausencia de síntesis de la proteína del receptor y del precursor	Francocanadiense	Deleción de > 10 kb en la región promotora y el exón 1
2a. Procesamiento lento o ausente de la proteína	Cristianolibanesa	Aparición del codón *stop* mutación del exón 14
2b. Procesamiento lento y unión defectuosa a LDL	Conejos Watanabe	Deleción de 12 pb en el exón 4
3. Unión defectuosa a LDL	Sudáfrica	Aparición del codón *stop* mutación del exón 4
4a. Síntesis, procesamiento y unión normales. Sin agrupamiento en pozos cubiertos ni internalización	Arabia Saudí	Aparición del codón *stop* mutación del exón 17
4b. Síntesis, procesamiento y unión normales. Sin anclaje a la membrana. Receptor secretado	Japón	Deleción de 8 kb en los exones 16 a 18
5. Síntesis, procesamiento y unión normales, pero el receptor no es reciclado y se degrada rápidamente	Holanda	Deleción de 2,5 kb en los exones 7 y 8

La prevalencia de los pacientes heterocigotos se estima en 1:500 individuos de la población general, aunque datos recientes sugieren una prevalencia superior (1:300).

Patogenia

Los pacientes heterocigotos expresan alrededor de la mitad de los receptores que los individuos normales. Diariamente se produce el

catabolismo del 45% del total de partículas LDL. En los pacientes afectos de hipercolesterolemia familiar heterocigota, este catabolismo se reduce a la mitad. La carencia de receptores también altera la captación de IDL por los hepatocitos, con lo que un mayor número de dichas partículas se convierte a LDL. El resultado de dicho trastorno metabólico es la acumulación de partículas LDL detectables clínicamente por un aumento de la concentración plasmática de colesterol de las LDL y apoB-100. El importante impacto metabólico del defecto del receptor LDL se traduce en un depósito de colesterol en diversos tejidos, entre los cuales el de mayor trascendencia es el vascular, que propicia el desarrollo de lesiones ateromatosas. En condiciones normales, el 80% de las LDL se catabolizan por la vía dependiente del receptor LDL, mientras que el 20% restante lo hacen por vías independientes de aquel, representadas por los receptores barrendero *(scavenger)* del sistema mononuclear fagocítico (SMF) no sometidos a mecanismos de contrarregulación.

En los pacientes afectos de hipercolesterolemia familiar, el porcentaje de LDL catabolizado por las vías independientes al receptor se incrementa proporcionalmente a la magnitud del defecto funcional; es prácticamente del 100% en los sujetos homocigotos. Este hecho tiene importancia decisiva en el depósito de colesterol en los tejidos periféricos, mediado por la captación masiva por los macrófagos localizados en ellos, sobre todo la piel, las vainas tendinosas y la capa íntima vascular (v. sección III, Cardiología). La mayor permanencia de las partículas LDL en el plasma probablemente facilita su desnaturalización por mecanismos como la oxidación, lo que incrementa su capacidad aterogénica.

Cuadro clínico

El dato clínico más característico de la hipercolesterolemia familiar es la detección de concentraciones elevadas de colesterol en el plasma. Hasta la adolescencia, el LDL-colesterol suele presentar valores medios de 230 mg/dL (5,9 mmol/L), por lo que el diagnóstico se debe plantear ante valores superiores a 160 mg/dL (4,1 mmol/L) de LDL-colesterol. En los pacientes adultos, los valores medios de colesterol total son de alrededor de 330 mg/dL (8,5 mmol/L), y pueden oscilar entre menos de 270 (7 mmol/L) hasta más de 400 mg/dL (10,3 mmol/L), lo que equivale a unas cifras de

LDL-colesterol entre 220 y 320 mg/dL (5,7 y 8,3 mmol/L). Las concentraciones de HDL-colesterol suelen ser normales, aunque con tendencia a ser más bajas, lo que empeora el pronóstico de estos pacientes. La concentración plasmática de triglicéridos suele ser normal, aunque el 10% de los pacientes afectos de hipercolesterolemia familiar heterocigota presenta hipertrigliceridemia, lo que dificulta su distinción con la hiperlipoproteinemia familiar combinada. Las concentraciones de Lp(a) elevadas son también un elemento de mal pronóstico. Los pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota suelen mantenerse asintomáticos hasta que presentan un accidente vascular coronario. Suelen acudir al médico debido al hallazgo de forma casual, o tras la práctica de un estudio familiar, de una elevación en la concentración del colesterol plasmático. En ocasiones son las manifestaciones cutáneas las que motivan su diagnóstico por el dermatólogo.

Los pacientes con la forma heterocigota de la enfermedad pueden presentar lesiones cutáneas secundarias al depósito de ésteres de colesterol en la piel y los tendones. Los xantomas tendinosos pueden ser el primer signo clínico de este trastorno; suelen localizarse en los tendones de los músculos extensores de los dedos de las manos, por lo que, para explorarlos, se indica al paciente que abra y cierre los dedos, mientras se palpa la superficie dorsal de las manos (fig. 227-6). Es característico el engrosamiento del tendón de Aquiles, que puede detectarse por simple observación o por palpación (fig. 227-7). El grado de engrosamiento medido mediante ecografía se ha utilizado como elemento diagnóstico.

FIGURA 227-6 Xantomas tendinosos en los tendones de los extensores de los dedos de las manos.

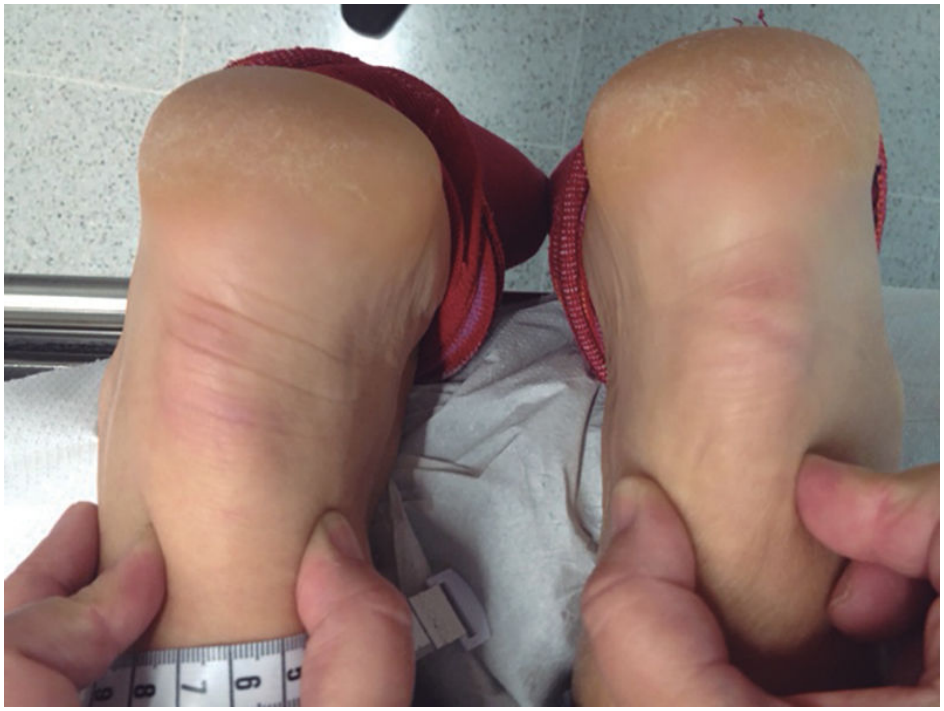


FIGURA 227-7 Engrosamiento de los tendones de Aquiles en un niño afecto de hipercolesterolemia familiar homocigota.

También es característica la presencia de xantomas tuberosos en los codos, las rodillas o las nalgas (figs. 227-8 y 227-9). La presencia de estos xantomas es prácticamente patognomónica de la enfermedad, aunque pueden observarse en otras enfermedades por depósito de esteroles, como la sitosterolemia. Igualmente se observan xantelasmas, depósitos lipídicos en forma de pequeñas tumoraciones aplanadas y amarillentas en los párpados que son inespecíficos, y arco corneal debido al depósito de colesterol alrededor de la córnea que es patognomónico en personas de menos de 45 años (fig. 227-10). La prevalencia de lesiones cutáneas depende del tiempo de evolución del proceso y del grado de hiperlipemia, por lo que jamás debe descartarse el diagnóstico de hipercolesterolemia familiar heterocigota por la ausencia de dichas manifestaciones. En grupos de pacientes no tratados y que han alcanzado concentraciones de colesterol superiores a 400 mg/dL (10,3 mmol/L), la prevalencia de xantomas oscila entre el 5% antes de los 20 años y el 60% después de los 50 años en sujetos no tratados. Los pacientes pueden presentar otras manifestaciones clínicas, como poliartralgias y verdaderas poliartritis migratorias. El resto de la

exploración física suele ser normal, y no se detecta hepatomegalia o esplenomegalia, ni tampoco alteraciones neurológicas.

FIGURA 227-8 Xantomas tuberosos en las rodillas de un niño afecto de hipercolesterolemia familiar homocigota.

FIGURA 227-9 Xantomas tuberosos en los glúteos del mismo paciente de la figura anterior.

FIGURA 227-10 Arco corneal *(banda clara)* en un varón de 32 años con hipercolesterolemia familiar heterocigota.

La importancia clínica de la hipercolesterolemia familiar radica en su potencial aterogénico. Los pacientes afectos con la forma heterocigota

tienen un mayor riesgo de sufrir cardiopatía isquémica. Estos pacientes suelen permanecer asintomáticos hasta los 30-40 años. El 50% de los individuos de 30-40 años no tratados han presentado manifestaciones clínicas de cardiopatía isquémica o anomalías en el ECG o en los estudios ergométricos. Este porcentaje asciende al 80% a los 50 años. Si bien el tratamiento con estatinas ha cambiado radicalmente el pronóstico, persiste un incremento significativo del riesgo vascular. En las mujeres, la presentación de la enfermedad coronaria suele retrasarse unos 10 años con respecto a los varones; el porcentaje de pacientes afectadas es algo menor. La mayor incidencia de enfermedad vascular cerebral y periférica en los pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota es menos evidente. No existe tampoco un incremento en la tendencia a la obesidad, diabetes o intolerancia a la glucosa ni a la hipertensión arterial. Sí, en cambio, se ha comprobado una mayor tendencia a presentar hiperagregabilidad plaquetaria e hipercoagulabilidad.

Diagnóstico

El diagnóstico puede establecerse de forma clínica o, si está disponible, mediante el estudio genético. En España, el análisis genético está ampliamente disponible. El diagnóstico de certeza de la hipercolesterolemia familiar heterocigota se basa en la demostración de la existencia de una mutación funcional en el gen del receptor LDL o de apoB-100 (apolipoproteína B100 defectuosa familiar) o en *PCSK9.* En la tabla 227-5 se muestran los criterios de la *Dutch Lipid Clinic Network* (DLCN) para el diagnóstico clínico. Es importante que el diagnóstico sea lo más temprano posible; por tanto, la detección de la enfermedad en un paciente debe conducir al estudio de todos los familiares de primer grado, incluidos los niños (despistaje directo), mediante las determinaciones lipídicas mencionadas.

Tabla 227-5

Criterios clínicos para el diagnóstico de hipercolesterolemia familiar heterocigota

Ítem	Puntuación
Historia familiar	
Familiar de primer grado con enfermedad coronaria o vascular prematura	1
Familiar de primer grado con LDL-c > percentil 95	1
o	
Familiar de primer grado con xantomas o arco corneal	2
Niños en el percentil 95	2
Historia personal	
Enfermedad coronaria	2
Enfermedad vascular cerebral o periférica	1
Signos físicos	
Xantomas tendinosos	6
Arco corneal (< 45 años)	4
Determinaciones sanguíneas (con triglicéridos < 200 mg/dL; 2,3 mmol/L)	
LDL-c ≥ 330 mg/dL (8,5 mmol/L)	8
LDL-c 250-329 mg/dL (6,5-8,5 mmol/L)	5
LDL-c 190-249 mg/dL (4,9-6,5 mmol/L)	3
LDL-c 155-189 mg/dL (4-4,9 mmol/L)	1
Análisis del DNA	
Presencia de mutación funcional en el gen del receptor LDL	8

Si el resultado total es > 8, el diagnóstico es cierto; si es de 6-7, es probable, y si es de 3-5, es posible.

En el 30%-40% de los pacientes con diagnóstico clínico de certeza no se encuentra la mutación responsable, y se ha acuñado para este grupo el diagnóstico de hipercolesterolemia familiar poligénica. La hipercolesterolemia familiar se manifiesta desde el nacimiento, por lo que pueden detectarse niños afectos. En caso de sospecha se debe estudiar a los

padres (despistaje inverso). El *diagnóstico diferencial* debe plantearse con las formas secundarias de hipercolesterolemia, especialmente con el hipotiroidismo y el síndrome nefrótico. La ausencia de antecedentes familiares apoya el diagnóstico de hipercolesterolemia poligénica. La presencia de hipertrigliceridemia en el paciente o en familiares de primer grado no excluye el diagnóstico, pero se asocia más frecuentemente con la hiperlipemia familiar combinada.

Pronóstico

El pronóstico de los pacientes está supeditado al grado de control de las concentraciones de LDL-colesterol que se consigan mediante las medidas dietéticas y farmacológicas. Los tratamientos hipocolesterolemiantes actuales han mejorado drásticamente el pronóstico. Concentraciones bajas de HDL-colesterol y elevadas de Lp(a) empeoran el pronóstico. Las mujeres tienen mejor pronóstico.

Tratamiento

Todo trastorno del metabolismo de las lipoproteínas se debe tratar inicialmente con cambios en el estilo de vida que incluyen una dieta apropiada, actividad física y cese del tabaquismo, así como recomendaciones para el control de otros factores de riesgo vascular, como la hipertensión arterial o la obesidad. La mayoría de los enfermos con hipercolesterolemia familiar requerirán tratamiento farmacológico adicional. Los inhibidores de la HMG-CoA-reductasa, las estatinas, son los fármacos de elección. Con dosis de 10-80 mg/día, según el preparado, se consiguen reducciones de las cifras de colesterol LDL hasta de un 30%-50%. La ezetimiba es un fármaco que inhibe la absorción de colesterol a nivel intestinal al bloquear la proteína NPC1L1. En dosis de 10 mg/día asociada a estatinas tiene un efecto sinérgico que permite alcanzar descensos de LDL de más del 60%. Las resinas quelantes de los ácidos biliares pueden usarse en combinación con las anteriores.

La inhibición de PCSK9 mediante anticuerpos monoclonales reduce la hidrólisis de los receptores, facilitando su reciclaje celular y aumentando su concentración en las membranas hepatocitarias. Su administración subcutánea cada 2-4 semanas produce descensos del 60% del LDL-

colesterol, por lo que supone un avance significativo en el tratamiento de esta patología.

Hipercolesterolemia familiar homocigota

La forma homocigota de la hipercolesterolemia familiar se produce cuando ambos alelos, paterno y materno, están mutados. Si las mutaciones en los dos alelos no son exactamente las mismas, se denominan *heterocigotos compuestos*, y si son de genes distintos, dentro de los causantes de la enfermedad, *heterocigotos dobles.* Se ha descrito una forma autosómica recesiva (ARH) debida a mutaciones en la proteína acopladora del receptor LDL (LDLRAP1) necesaria para el anclaje de este a la clatrina en la membrana. La forma homocigota es menos frecuente (1-2/1.000.000), pero es mucho más grave. El diagnóstico debe establecerse en la infancia. Las concentraciones de colesterol LDL superiores a 500 mg/dL (12,9 mmol/L) o a 300 mg/dL si el paciente está tratado suelen ser indicadoras del proceso. El diagnóstico se completa con la presencia de xantomas tuberosos y tendinosos en los codos, las rodillas o los glúteos, el diagnóstico de hipercolesterolemia heterocigota en los padres (excepto en la ARH) o antecedentes de cardiopatía isquémica precoz. Debe confirmarse con el estudio genético. Se ha de establecer el diagnóstico diferencial con la sitosterolemia xantomatosa debida a la hiperabsorción de esteroles vegetales. El problema clínico más importante es el desarrollo temprano de la afectación ateromatosa en la raíz de la aorta, que conlleva valvulopatía y cardiopatía isquémica por afectación de los *ostia* coronarios antes de los 10 años. Se han comunicado casos en los que la cardiopatía isquémica se presentó a los 2 años. Sin tratamiento, la mayoría de los pacientes fallecen antes de los 20 años a causa de la enfermedad coronaria.

El tratamiento de los pacientes homocigotos es mucho más complejo, puesto que no responden a la terapia farmacológica. Todos los pacientes deben tratarse con estatinas potentes en dosis máximas más ezetimiba, y en algún caso resinas, a pesar de lo cual el LDL-colesterol no suele bajar más de un 15%-20%. El tratamiento estándar es la LDL aféresis, que consiste en la eliminación extracorpórea de partículas LDL del plasma. El trasplante hepático ha pasado a ser una medida terapéutica de excepción. Nuevos fármacos basados en el bloqueo de la formación de VLDL mediante la

inhibición de la proteína microsómica transportadora de triglicéridos (MTP, del inglés *microsomal triglyceride transfer protein*; lomitapida) han conseguido reducciones hasta del 40% en estos pacientes. Los inhibidores de PCSK9 también producen reducciones significativas en las formas genéticas menos acusadas.

Hipercolesterolemia multifactorial

Representa el 80% de las hipercolesterolemias primarias. Es una entidad mal definida, caracterizada por una especial predisposición a presentar hipercolesterolemia aislada, en la que intervienen factores ambientales, como la dieta, la obesidad y otros, en interacción con diversos factores genéticos (poligénica). Los estudios de amplias asociaciones genéticas (GWAS, del inglés *Genome Wide Association Study*) han permitido identificar diversas variantes genéticas que predisponen a este trastorno. Los pacientes afectos tienen un *score* genético determinante de hipercolesterolemia superior a los no afectos.

En los pacientes afectos se ha demostrado una mayor síntesis de LDL y una menor tasa catabólica. La enfermedad es *asintomática* y se detecta mediante la determinación de las concentraciones de colesterol total y LDL-colesterol en plasma. No es una enfermedad *per se*, sino que debe considerarse un factor de riesgo para padecer una afección isquémica coronaria. A diferencia de los pacientes con hipercolesterolemia familiar, el colesterol total no suele ser muy superior a los 300 mg/dL (7,8 mmol/L) y la media es de alrededor de 265 mg/dL (6,8 mmol/L). Estas concentraciones están elevadas debido a las partículas LDL. Los valores de triglicéridos suelen ser normales y la fracción HDL puede estar algo disminuida.

El *diagnóstico* se establece tras descartar otras formas de hipercolesterolemia aislada. En primer lugar, debe diferenciarse de las formas secundarias y, después, de las formas primarias mencionadas.

El *tratamiento* debe dirigirse a disminuir el riesgo coronario, por lo que la primera medida ha de ser una evaluación completa de los factores de riesgo vascular asociados presentes en el individuo. Así, se deben controlar la hipertensión arterial, el tabaquismo, la diabetes, la obesidad y el sedentarismo. La mayoría de los pacientes suelen responder correctamente a los cambios en el estilo de vida, y sólo en ciertos casos, y según el riesgo

cardiovascular global del paciente, se requiere tratamiento farmacológico con estatinas, en combinación o no con ezetimiba.

El *pronóstico* depende del grado de hipercolesterolemia, del tiempo de evolución y de la presencia de otros factores de riesgo concomitantes. Se ha demostrado que la disminución de la hipercolesterolemia con medidas dietéticas o farmacológicas mejora el pronóstico vascular de estos individuos.

Hiperalfalipoproteinemia familiar

El hallazgo de unas concentraciones plasmáticas elevadas de colesterol no siempre traduce una elevación de las LDL. En ciertas circunstancias, el incremento de las concentraciones del colesterol transportado por las HDL puede ser responsable de hipercolesterolemia, especialmente en los niños y las mujeres en edad fértil. Existen ciertas formas de elevaciones de HDL secundarias a la ingestión abundante de ácidos grasos monoinsaturados y cantidades moderadas de alcohol, la práctica de ejercicio físico, intoxicaciones con pesticidas organofosforados y ciertos fármacos, como los estrógenos o los fibratos.

Se han descrito formas primarias familiares de hiperalfalipoproteinemia. Probablemente, existen varios mecanismos patogénicos: una hiperproducción de apo-$A_{I,}$ un déficit de PTEC o una alteración del receptor SR-B1 (del inglés *scavenger receptor B1*). Las concentraciones de HDL-colesterol suelen ser superiores a 100 (2,6 mmol/L). Aunque las concentraciones elevadas de HDL parecen asociarse a un menor riesgo vascular, datos recientes sugieren que cifras supriores a 100 mg/dL parecen incrementar el riesgo.

Bibliografía especial

Masana L, Civeira F, Pedro-Botet J, de Castro I, Pocoví M, Plana N, et al. Expert consensus on the detection and clinical management of familial hypercholesterolemia. Clin Investig Arterioscler 2013;25:182-93.

Masana L, Ibarretxe D, Rodríguez-Borjabad C, Plana N, Valdivielso P, Pedro-Botet J, et al. Toward a new clinical classification of patients with familial hypercholesterolemia. Atheroslerosis 2019;287:89-92.

Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, et al.; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. Eur Heart J 2013;34:3478-90.

Ramasamy I. Update on the molecular biology of dyslipidemias. Clin Chim Acta 2016;454:143-85.

Hipertrigliceridemias primarias

J. Pedro-Botet Montoya

Clasificación

La concentración plasmática de triglicéridos es un biomarcador de las VLDL y las partículas remanentes circulantes, y de los quilomicrones (si los hay). Tradicionalmente, el término *familiar* se ha utilizado en las definiciones y clasificación de los trastornos del metabolismo de los triglicéridos plasmáticos, y el refuerzo constante de esta terminología ha tenido un efecto engañoso, ya que sugiere que está implicado un solo gen. Sin embargo, la mayoría de los casos de hipertrigliceridemia son el resultado de varios factores genéticos, por lo que suelen ser multigénicas o poligénicas, con acumulación de DNA de variantes comunes con escaso impacto y DNA de variantes raras con gran repercusión en la trigliceridemia. Además, no se debe olvidar que la hipertrigliceridemia en individuos susceptibles se agrava con la concurrencia de factores secundarios no genéticos, incluyendo el estilo de vida, el sobrepeso y el consumo de alcohol. La *European Atherosclerosis Society* recomienda clasificar las hipertrigliceridemias en formas graves con concentración de triglicéridos > 885 mg/dL (10 mmol/L), que probablemente serán de causa monogénica en niños y adolescentes, y formas leves a moderadas con triglicéridos entre 175 y 885 mg/dL (2-10 mmol/L).

Hipertrigliceridemias monogénicas

Concepto y etiopatogenia

Las hipertrigliceridemias monogénicas en pacientes con hipertrigliceridemia graves (concentraciones de triglicéridos > 885 mg/dL [10 mmol/L]) muestran una herencia autosómica recesiva, con una prevalencia poblacional de alrededor 1 por 1.000.000. Por lo general, el trastorno es evidente en la primera infancia y la adolescencia. Los individuos afectos son a menudo homocigotos o heterocigotos compuestos

para mutaciones de pérdida de función en los genes que regulan el catabolismo de las lipoproteínas ricas en triglicéridos, como el de la LPL, *APOC2*, *APOA5*, *LMF1*, *GPIHBP1* y *GPD1*, y las más comunes son las mutaciones de LPL, y, en segundo lugar, las de GP1HBP1.

Cuadro clínico

Los pacientes con formas monogénicas presentan importantes incrementos de la concentración en ayunas de quilomicrones, pero por lo general no desarrollan aterosclerosis precoz, ya que el tamaño de los quilomicrones impide su paso a través del endotelio vascular. El suero obtenido en ayunas es lechoso, y su almacenamiento en un tubo de ensayo a 4 °C permite identificar una capa cremosa sobrenadante debida a la presencia de los quilomicrones.

El síndrome quilomicronémico es la expresión clínica de las hipertrigliceridemias monogénicas cuando la concentración plasmática de triglicéridos supera los 2.000 mg/dL (22,6 mmol/L), aunque ocasionalmente puede aparecer a partir de los 500 mg/dL (5,6 mmol/L). El dolor abdominal, de intensidad variable, localizado en el epigastrio y en la región periumbilical con irradiación lumbar, es uno de los síntomas cardinales y obliga a efectuar el diagnóstico diferencial con la pancreatitis aguda. Esta es, por otra parte, la complicación más temible de la quilomicronemia, suele ser recurrente y mostrar mayor gravedad clínica y tasa de complicaciones que las secundarias a otras etiologías. Se han propuesto dos teorías no excluyentes para explicar el mecanismo por el cual la quilomicronemia causa pancreatitis. Una dice que puede ser consecuencia de la liberación de más ácidos grasos libres y lisolecitina de los quilomicrones, que pueden unirse a la albúmina en los capilares pancreáticos. Otra sugiere que la hiperviscosidad plasmática propia de la quilomicronemia conduce a la obstrucción de los capilares e isquemia. El diagnóstico de pancreatitis aguda en estos pacientes se halla dificultado por la normalidad de la amilasemia y la amilasuria, debido a la presencia de un inhibidor de esta enzima o bien a que la masiva hipertrigliceridemia interfiere en la determinación de la actividad amilasa en el suero. La esteatosis hepática es común en la quilomicronemia persistente, aunque también puede observarse en pacientes hipertrigliceridémicos sin quilomicronemia. La esplenomegalia

por depósito de triglicéridos en el SMF es un hallazgo menos frecuente. La acumulación de triglicéridos en los macrófagos de la piel ocasiona los típicos xantomas eruptivos en forma de pequeñas pápulas amarillentas e indoloras, localizadas preferentemente en las nalgas, las rodillas y, en general, en las zonas de la piel sometidas a presión, aunque también pueden ser generalizados (fig. 227-11). En las hipertrigliceridemias que superan los 2.000 mg/dL (22,6 mmol/L) es posible observar la lipemia *retinalis*, caracterizada por el color rosa pálido de las vénulas, las arteriolas y el *fundus* (fig. 227-12), y que cursa sin alteraciones de la función visual.

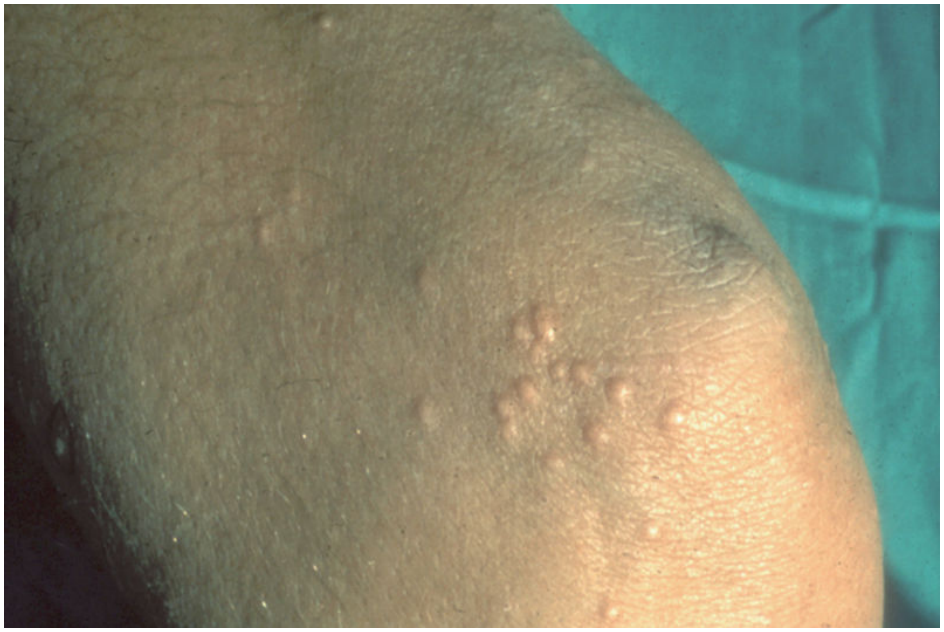


FIGURA 227-11 Xantomatosis eruptiva en un paciente con quilomicronemia.

FIGURA 227-12 Lipemia *retinalis* con un color blanquecino de los vasos y del fondo de ojo en un paciente con quilomicronemia.

Diagnóstico

El diagnóstico de la deficiencia de LPL se establece por la ausencia de la actividad de LPL en el plasma obtenido después de la inyección intravenosa de heparina. Si se confirma la inactividad enzimática, es obligado el análisis de secuencia de DNA para demostrar las mutaciones en ambos alelos causantes de la deficiencia completa de LPL; las mutaciones en los otros genes que codifican proteínas o enzimas que afectan directamente la actividad LPL también pueden detectarse por secuenciación.

Tratamiento

La quilomicronemia no entraña un aumento del riesgo cardiovascular, y el objetivo del tratamiento será disminuir la concentración plasmática de triglicéridos lo suficiente para evitar los episodios de pancreatitis y que el paciente esté libre de síntomas. El tratamiento consiste en una reducción

drástica de la grasa de la dieta a menos del 20% del total de las calorías ingeridas. El uso de triglicéridos de cadena media es una buena alternativa, ya que se vehiculizan directamente por el sistema portal y no se incorporan a los quilomicrones. Los fibratos no son eficaces para reducir la trigliceridemia en esta situación clínica.

En los pacientes con quilomicronemia grave, la aféresis puede reducir rápidamente los niveles séricos de quilomicrones y triglicéridos. Sin embargo, este procedimiento es costoso, y tiene una disponibilidad y una evidencia limitadas.

De entre las nuevas terapias en desarrollo para el tratamiento de las hipertrigliceridemias graves cabe mencionar los oligonucleótidos antisentido contra el ARNm para la apolipoproteína B, inhibidores de la proteína microsómica transferidora de triglicéridos, un anticuerpo monoclonal contra la proteína similar a la angiopoyetina 3, agonistas de los receptores activados por proliferadores de peroxisomas y terapia génica para la deficiencia de LPL.

Hipertrigliceridemias multigénicas

Concepto y etiopatogenia

Más del 95% de los pacientes con hipertrigliceridemia tienen un componente de susceptibilidad multigénica. En este sentido, los resultados de los estudios de asociación de todo el genoma para la hipertrigliceridemia muestran que las variantes comunes en varios genes, como *APOA5*, *GCKR*, *LPL* y *APOB*, están fuertemente asociadas con la susceptibilidad de desarrollar hipertrigliceridemia. De hecho, las variantes comunes en 32 genes relacionados con los triglicéridos se asocian fuertemente con hipertrigliceridemia; los mismos *loci* también se asocian con pequeñas variaciones en las concentraciones de triglicéridos dentro del rango normal en personas sanas.

Cuadro clínico

La enfermedad es asintomática en la mayoría de los casos y se detecta por el aumento de los triglicéridos plasmáticos, cuya concentración suele oscilar entre los 200 y los 500 mg/dL (2,3 y 5,6 mmol/L). De manera

excepcional, en el caso de los portadores de alelos que condicionan una disminución importante de la actividad LPL, además del aumento de VLDL pueden aparecer quilomicrones en ayunas. Más comúnmente, la expresión de este último fenotipo con quilomicronemia y aumento de las VLDL se debe a la concurrencia de factores ambientales, que facilitan la expresión del defecto genético. Los pacientes que cursan con hipertrigliceridemia grave presentan de forma más o menos completa el cuadro clínico del síndrome quilomicronémico. En las hipertrigliceridemias multigénicas puede haber una disminución en la concentración plasmática de HDL-colesterol y, a menudo, se asocian a obesidad, hipertensión arterial, hiperuricemia, glucemia en ayunas anormal o diabetes mellitus.

Diagnóstico

En la práctica clínica no se dispone de una prueba o marcador diagnóstico de la hipertrigliceridemia multigénica. El diagnóstico de la enfermedad se establece por el hallazgo de hipertrigliceridemia en el paciente y en ocasiones en sus familiares de primer grado. La detección de hipercolesterolemia en algún momento de la evolución en el paciente o en uno de los familiares debe sugerir el diagnóstico de hiperlipemia familiar combinada. Cuando la hipertrigliceridemia multigénica, además del aumento de VLDL, se exprese con quilomicronemia en ayunas (fig. 227-13), debe establecerse el diagnóstico diferencial con la hipertrigliceridemia monogénica grave. En todos los pacientes hay que excluir las causas de hipertrigliceridemia secundaria, principalmente el consumo de alcohol, aunque sea moderado, y la diabetes mellitus (cuadro 227-1), aunque en muchas ocasiones la distinción entre hipertrigliceridemia primaria y secundaria puede ser difícil de establecer.

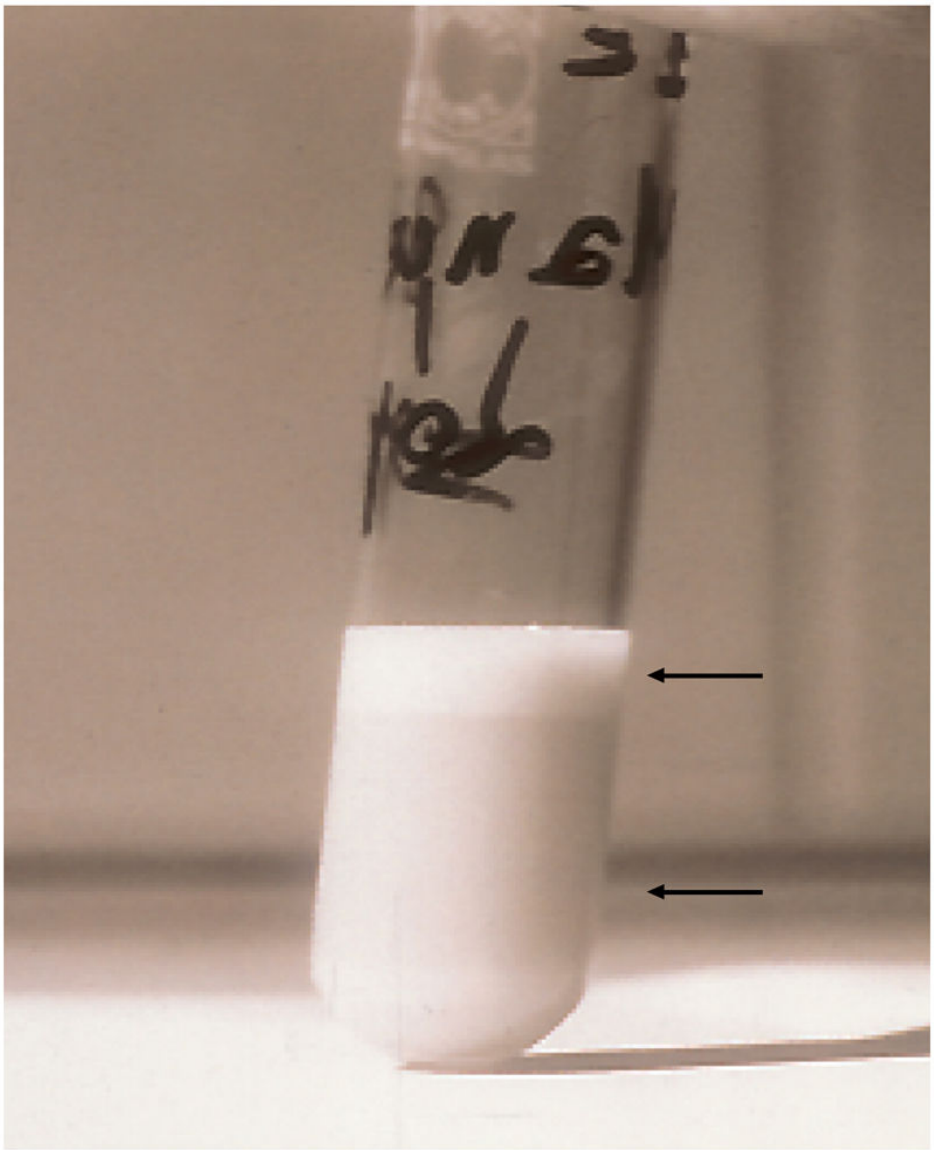


FIGURA 227-13 Aspecto del suero obtenido en ayunas de un paciente con quilomicronemia y aumento de las VLDL después de ser almacenado en la nevera a 4 °C durante 12 h. Obsérvense la capa superior cremosa correspondiente a los quilomicrones y la inferior opalescente por el aumento de las VLDL *(flechas).*

Cuadro 227-1 Principales causas de hiperlipemia secundaria

Hipertrigliceridemias

Acromegalia

Alcohol
Derivación ileal
Diabetes mellitus
Embarazo (especialmente en el tercer trimestre)
Enfermedad renal (proteinuria, uremia o glomerulonefritis)
Estrés, sepsis, quemaduras
Fármacos (antipsicóticos de segunda generación [clozapina y olanzapina], asparaginasa, β-bloqueantes no cardioselectivos, ciclofosfamida, estrógenos p.o., glucocorticoides, isotretinoína, resinas de intercambio iónico, tamoxifeno, tiazidas*)
Gammapatías monoclonales y linfomas
Glucogenosis
Hepatitis aguda (no fulminante)
Lipodistrofias
Lupus eritematoso sistémico
Obesidad y síndrome metabólico
Sida y tratamiento antirretroviral con inhibidores de la proteasa
Síndrome de Cushing

Hipercolesterolemias (aumento de LDL)

Anorexia nerviosa
Colestasis
Fármacos (ciclosporina, inhibidores de la proteasa, pioglitazona, progestágenos, tiazida*)
Hepatocarcinoma
Hipotiroidismo
Porfiria aguda intermitente
Síndrome nefrótico

---

* En las dosis bajas utilizadas en el tratamiento de la hipertensión arterial no modifican los lípidos plasmáticos.

Tratamiento

El tratamiento de las hipertrigliceridemias primarias consiste en promover un aumento de la actividad física y una restricción calórica en los individuos obesos o con sobrepeso. Los monosacáridos y disacáridos de la dieta deben sustituirse por polisacáridos, y hay que disminuir la ingestión de grasa, en particular la que contiene ácidos grasos saturados. Se deben evitar o tratar las causas agravantes de hipertrigliceridemia (v. cuadro 227-1) y, en especial, suprimir por completo la ingesta de alcohol y, en el caso de la mujer, los anticonceptivos hormonales. Para evitar el riesgo de pancreatitis aguda, cuando la trigliceridemia sea superior a 500 mg/dL (5,6 mmol/L), está indicado el tratamiento farmacológico con un derivado del ácido fíbrico, como el fenofibrato en la dosis de 145 mg/día o el gemfibrozilo en la dosis de 900-1.200 mg/día. En los pacientes con hipertrigliceridemia grave que no respondan a los fibratos, una buena opción es añadir al tratamiento cápsulas de ácidos grasos ω-3 en la dosis de 3-4 g/día, aunque en ocasiones pueden requerirse dosis superiores para conseguir una significativa disminución de los triglicéridos plasmáticos.

Por lo que respecta a la enfermedad cardiovascular, se ha observado de forma consistente una significativa asociación entre las concentraciones plasmáticas de triglicéridos y el riesgo de enfermedad cardíaca coronaria. Si después de los oportunos cambios en el estilo de vida los triglicéridos plasmáticos se hallan entre 200 y 500 mg/dL (2,3 y 5,6 mmol/L), la indicación para iniciar tratamiento farmacológico con fibratos se debe considerar de forma individualizada con la valoración de si ha habido episodios previos de enfermedad cardiovascular y en particular de enfermedad coronaria o antecedentes familiares prematuros de la misma, o bien la concurrencia de otros factores de riesgo. Finalmente, la decisión terapéutica queda subordinada al objetivo prioritario de la prevención cardiovascular, que es conseguir disminuir la concentración plasmática de LDL-colesterol a las cifras deseables.

Seudohipertrigliceridemias

El término seudohipertrigliceridemia hace referencia a unos triglicéridos séricos falsamente elevados por un aumento del glicerol circulante. Esta situación puede también denominarse hiperglicerolemia y se debe a una pérdida de función de la enzima glicerol cinasa. En las formas infantiles por

deleciones en el cromosoma X se acompaña de distrofia muscular de Duchenne o de hipoplasia suprarrenal con hipocortisolismo. En el adulto suele deberse a mutaciones puntuales del gen que se transmite con rasgo recesivo ligado al cromosoma X, es por lo general asintomática, aunque se ha descrito una predisposición a la acidosis hipoglucémica. A estos individuos se les recomienda ingestas frecuentes y evitar el ejercicio intenso para reducir el riesgo de hipoglucemia.

La concentración de glicerol libre en el suero de individuos en ayunas es muy baja (< 1,5 mg/dL [0,017 mmol/L]), por lo que no interfieren en la cuantificación de la trigliceridemia, motivo por el que los métodos analíticos no utilizan un «blanco de glicerol». Cuando existe hiperglicerolemia, el informe de laboratorio lo interpreta como hipertrigliceridemia. Por lo general, cabe pensar en una seudohipertrigliceridemia ante una hipertrigliceridemia moderada, resistente a los fibratos y a otras medidas para reducir los triglicéridos, sin HDL-colesterol bajo, ni antecedentes familiares de hipertrigliceridemia. Ante la sospecha, es obligado contactar con el laboratorio para verificar si el método autoanalizador incluye o no la medida del glicerol. Para eliminar el riesgo de una falsa hipertrigliceridemia, hay métodos de laboratorio que retiran el exceso de glicerol libre por una reacción enzimática previa a la adición de la lipasa que hidroliza los triglicéridos. La cuantificación del glicerol en el suero y en la orina permite confirmar el diagnóstico, que será definitivo cuando se identifiquen las mutaciones correspondientes.

Bibliografía especial

Backes JM, Dayspring TD, Hoefner DM, Moriarty PM. Hypertriglyceridaemia unresponsive to multiple treatments. BMJ Case Rep 2015;2015. doi: 10.1136/bcr-2015-210788.

de Pretis N, Amodio A, Frulloni L. Hypertriglyceridemic pancreatitis: epidemiology, pathophysiology and clinical management. United European Gastroenterol J 2018;6:649-55.

Dron JS, Wang J, Cao H, McIntyre AD, Iacocca MA, Menard JR, et al. Severe hypertriglyceridemia is primarily polygenic. J Clin Lipidol 2019;13(1):80-8.

Falko JM. Familial chylomicronemia syndrome: a clinical guide for endocrinologists. Endocr Pract 2018;24(8):756-63.

Hiperlipemias mixtas primarias

R. Carmena Rodríguez

Hiperlipemia familiar combinada

Concepto

Es la causa genética más frecuente de hiperlipemia (el 2% de la población) y se asocia con un elevado riesgo prematuro de enfermedad coronaria. Se estima que el 20% de los pacientes con cardiopatía isquémica menores de 60 años y el 38% de los menores de 40 años padecen hiperlipemia familiar combinada (HFC). Se caracteriza por una elevación de apoB en el plasma y fenotipos hiperlipémicos múltiples y variables en el probando y sus familiares de primer grado: elevación de LDL (hipercolesterolemia, fenotipo IIA), de VLDL (hipertrigliceridemia, fenotipo IV) o de ambas lipoproteínas (hiperlipemia mixta o combinada, fenotipo IIB). Las concentraciones de HDL-colesterol son inferiores a las normales.

La HFC forma parte de un síndrome dislipémico y metabólico que incluye la hiperapobetalipoproteinemia, el síndrome metabólico con resistencia a la insulina y la diabetes mellitus de tipo 2 (fig. 227-14).

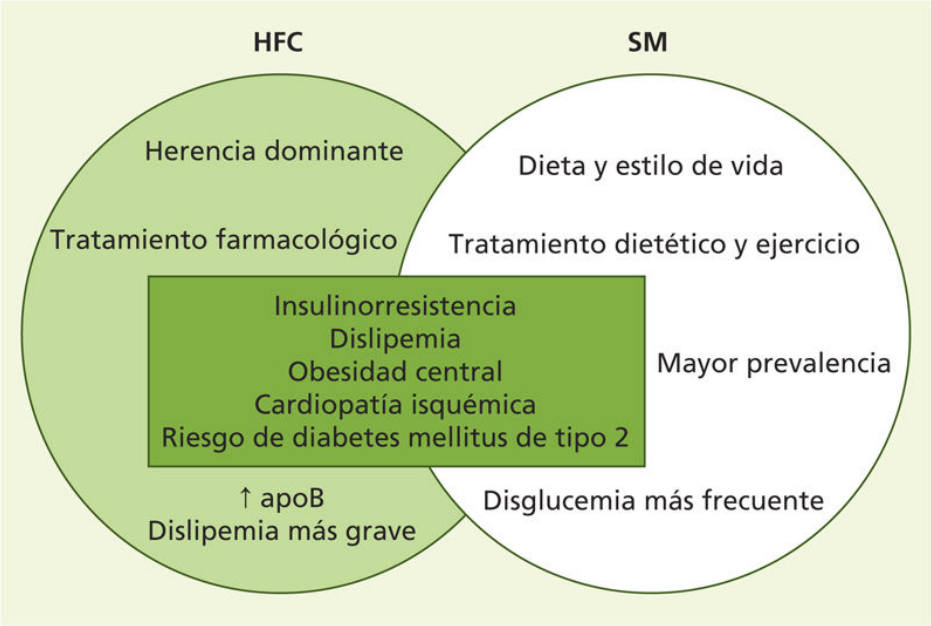


FIGURA 227-14 Hiperlipemia familiar combinada (HFC) y síndrome metabólico (SM). La HFC y el SM comparten características clínicas y alteraciones metabólicas. Para algunos autores, la HFC es un subtipo de SM con hiperapoB.

Etiología

Su transmisión hereditaria no parece de tipo dominante, y la susceptibilidad genética es el resultado del acúmulo de múltiples variantes en el genoma de los miembros afectados en una misma familia. Algunos casos presentan mutaciones en los genes codificantes del receptor LDL y/o de la síntesis hepática de apoB en otros polimorfismos que elevarían LDL-C y/o triglicéridos a través de distintos mecanismos. Además, otros factores, como dieta inadecuada, esteatosis hepática, obesidad o diabetes, contribuyen a modular la variable expresión del fenotipo de HFC. El adjetivo «familiar» puede inducir a error y a considerar el proceso como de origen mendeliano y monogénico cuando en realidad la HFC parece claramente poligénica con herencia casi siempre no mendeliana. Tras más de 40 años de estudios genéticos, no se ha encontrado una única causa monogénica capaz de explicar el fenotipo. Sin embargo, el empleo del término «familiar» está firmemente insertado en la clínica, sirve como ayuda para recordar al médico las potenciales relaciones familiares, y no

debería, por tanto, abandonarse. No obstante, sería más correcto utilizar el término «hiperlipemia combinada poligénica».

Estudios de GWAS en familiares afectos de HFC han permitido identificar hasta 40 genes candidatos, como los que codifican la LPL, la lipasa hepática (LH), la lecitina colesterol-aciltransferasa (LCAT), el complejo Apo-A I/CIII/AIV/AV y el gen *USF1 (transcription factor uptstream stimulatory factor 1).*

No obstante, el análisis de numerosos estudios sugiere que el fenotipo de HFC es genéticamente muy complejo. Lo más probable es que la HFC tenga una herencia poligénica y que la interacción con factores como obesidad, diabetes o resistencia a la insulina terminaría por modular la susceptibilidad genética para la expresión del fenotipo bioquímico.

Patogenia

La alteración bioquímica característica de la HFC es la hiperproducción hepática de apoB, secundaria a una disminución de la degradación en el hígado de las lipoproteínas transportadoras de apoB. El aumento de producción de apoB se debe a la resistencia a la insulina, frecuentemente detectada en la HFC. Las concentraciones plasmáticas de insulina en estos pacientes se correlacionan directamente con las de apoB y triglicéridos, y de forma inversa con las de HDL.

El tejido adiposo en la HFC muestra una reducida captación y almacenamiento de triglicéridos. Esta disfunción produce un aumento del flujo de ácidos grasos libres hacia el hígado y origina esteatosis hepática e hiperproducción de VLDL y apoB. La elevación de los ácidos grasos libres en ayunas y durante el período postprandial se debe al descenso de su captación por el tejido adiposo y a la existencia en el hígado y los tejidos periféricos de resistencia a la insulina. Esta, y la elevación de ácidos grasos, se observan incluso en ausencia de obesidad y son responsables de las alteraciones lipídicas. Existe correlación entre la concentración plasmática de ácidos grasos, la hiperproducción hepática de apoB y VLDL, y la trigliceridemia. Las variaciones del metabolismo de las VLDL explican los distintos fenotipos. Si la hiperproducción se acompaña de un aumento de la lipólisis, se elevan las LDL (fenotipo IIA), especialmente las partículas pequeñas y densas; cuando la lipólisis no compensa la hipersecreción de

VLDL, hay hipertrigliceridemia (fenotipo IV), mientras que si la compensación es parcial, aumentarán ambas partículas (fenotipo IIB). La hipertrigliceridemia impide el aclaramiento plasmático de los quilomicrones residuales, facilitando su depósito en la íntima arterial y potenciando el riesgo de aterosclerosis.

El agrupamiento en la HFC de factores de riesgo cardiovascular asociados con el estado de resistencia a la insulina apoya la existencia de bases metabólicas comunes a las dos situaciones, mediadas probablemente por el metabolismo alterado de los ácidos grasos. En resumen, se podría pensar que en la patogenia de la HFC, junto con una hiperproducción de apoB, subsiste una encrucijada del metabolismo lipídico y glucídico.

Cuadro clínico

La HFC presenta un fenotipo complejo cuya expresión varía con el tiempo en individuos genéticamente predispuestos. Lo más frecuente es que aparezca en la segunda década de vida, aunque la creciente prevalencia de obesidad infantil ha permitido la aparición de HFC en niños y adolescentes. Aproximadamente el 50% de familiares de primer grado muestran al menos uno de los tres fenotipos anormales: elevación aislada o combinada de LDL y/o de triglicéridos junto con HDL bajo y apoB elevada. El fenotipo lipídico en cada familia se modifica con el tiempo y muestra una elevada variabilidad inter- e intraindividual, dependiendo de factores exógenos, como la dieta, la ingesta de alcohol, el peso corporal y el ejercicio.

Las concentraciones plasmáticas de colesterol y triglicéridos rara vez sobrepasan los 300 mg/dL (colesterol, 7,8 mmol/L, y triglicéridos, 3,39 mmol/L), con tendencia a fluctuar espontáneamente a lo largo del tiempo. Factores exógenos (dieta, consumo de alcohol, ejercicio físico, fármacos) o la asociación a obesidad abdominal o diabetes de tipo 2 contribuyen a las variaciones del fenotipo al influir sobre el metabolismo de las VLDL.

La HFC se asocia frecuentemente con obesidad central, síndrome metabólico, resistencia a la insulina, hipertensión, gota, esteatosis hepática no alcohólica, niveles bajos de adiponectina en sangre y aumento del inhibidor de la activación del plasminógeno (PAI-1). Los valores de apoB circulantes están elevados en relación con los de LDL-C, lo que indica otra característica de la HFC: la presencia de partículas LDL pequeñas y densas.

El tamaño y la composición de las VLDL y las HDL son también anormales y poseen, como en el caso de las LDL, mayor capacidad aterogénica. En conjunto, todos estos cambios contribuyen al elevado riesgo cardiovascular característico de la HFC. Además, el reciente hallazgo de niveles plasmáticos elevados de PCSK9 en estos pacientes podría contribuir aún más al potencial aterogénico.

La cardiopatía isquémica es frecuente en edades tempranas, a lo largo de la cuarta década en los hombres y de la quinta en las mujeres. En contraposición, los signos semiológicos (xantomas, xantelasmas, arco corneal) en la HFC son prácticamente inexistentes, lo que dificulta el diagnóstico.

Diagnóstico

Al carecer de un marcador bioquímico específico, el diagnóstico puede resultar difícil y se establece según las características señaladas anteriormente. El criterio diagnóstico más utilizado es la combinación de valores de apoB mayores de 120 mg/dL (1,20 g/L) y trigliceridemia superior a 150 mg/dL (1,7 mmol/L) presente en al menos dos familiares de primer grado. Los antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular precoz y la detección de fenotipos hiperlipémicos múltiples en familiares de primer grado apoyan el diagnóstico. La ausencia de xantomas es un requisito para aceptar un caso como afectado. La frecuente asociación a obesidad abdominal, hipertensión, resistencia a la insulina y diabetes respalda el diagnóstico. Los sujetos con síndrome metabólico y valores de apoB por encima del percentil 90 deben ser diagnosticados de HFC combinada y tratados intensivamente, dado su alto riesgo cardiovascular. La detección de xantomas tendinosos en miembros de la familia o la existencia de hipercolesterolemia en un familiar menor de 10 años sugieren el diagnóstico de hipercolesterolemia familiar. En casos dudosos, con fenotipo IIA, se recomienda el genotipado del receptor LDL y el estudio de mutaciones en el gen de PCSK9 *(proprotein convertase subtilisin/kexin type 9)* o de la apoB. Los valores plasmáticos de apoB se elevan también en la hiperbetalipoproteinemia, pero en este caso la concentración plasmática de LDL permanece dentro de límites normales.

Tratamiento

Debido al elevado riesgo de cardiopatía isquémica, los pacientes con HFC deben de ser tratados intensamente. La HFC suele asociar numerosos factores de riesgo cardiovascular. Las frecuentes alteraciones del metabolismo hidrocarbonado la convierten en un estadio prediabético que requiere una atención terapéutica especial. Reducir la resistencia a la insulina con metformina y pioglitazona, corregir la obesidad y las alteraciones del metabolismo hidrocarbonato son objetivos complementarios del tratamiento de las alteraciones lipídicas, como lo es el tratamiento de la hipertensión arterial. Las medidas dietéticas, la pérdida de peso y el ejercicio aeróbico, aunque contribuyan a mejorar el perfil lipídico, no suelen bastar y, en general, hay que recurrir al tratamiento con fármacos hipolipemiantes. Las estatinas deben ser la terapia inicial, si bien muchos pacientes necesitarán un tratamiento combinado con ezetimiba, fenofibrato o ácidos grasos ω-3. En los pacientes con riesgo cardiovascular muy alto, el tratamiento con anticuerpos monoclonales contra PCSK9 puede resultar una combinación eficaz con las estatinas.

Hiperlipemias mixtas esporádicas

Comprenden un grupo heterogéneo de individuos con hiperlipemia mixta (aumento de colesterol y triglicéridos, con fenotipo IIB, III o IV) no detectada entre sus familiares de primer grado, no atribuible a causas secundarias y para la que, de momento, es difícil señalar su etiología. El 40%-60% de estos sujetos son portadores de las variantes en el gen *APOA5*. Los valores de HDL colesterol suelen estar descendidos. Clínicamente se comportan igual que las hiperlipoproteinemias genéticas primarias, con riesgo de cardiopatía isquémica. Según la gravedad de la alteración lipídica, deberán tratarse con dieta y fármacos hipolipemiantes.

Disbetalipoproteinemia familiar (hiperlipoproteinemia de tipo III)

Concepto

Es un trastorno hereditario del metabolismo lipídico poco frecuente. Se caracteriza por una elevación del colesterol y los triglicéridos plasmáticos debida al acúmulo de partículas residuales de los quilomicrones y las VLDL (IDL) que son altamente aterogénicas. Su movilidad electroforética en la banda β, propia de las LDL, en vez de la banda pre-β, propia de las VLDL normales, justifica el término disbetalipoproteinemia y la denominación de *lipoproteínas β-VLDL* para designarlas colectivamente. Las partículas residuales de los quilomicrones transportan grasa exógena y contienen apoB-48, mientras que las de las IDL, procedentes de las VLDL hepáticas, llevan grasa endógena y apoB-100. Ambas partículas transportan apoE, triglicéridos y ésteres de colesterol. La enfermedad se expresa en la edad adulta y se asocia a un elevado riesgo prematuro de enfermedad coronaria, vasculopatía periférica y enfermedad cerebrovascular.

Etiología

En circunstancias fisiológicas, las partículas residuales de los quilomicrones y las IDL son portadoras de múltiples copias de apoE y se unen a los receptores hepáticos de LDL, al LRP (LDL *receptor related protein* de los quilomicrones) y al receptor SULF-2 (proteoglicanos sulfatados). Ello permite la captación y aclaramiento de la circulación de estas partículas.

El gen de la apoE es polimórfico y codifica tres alelos (e2, e3 y e4); el 3 es el más común (el 82% de la población general), seguido por el e4 (11%) y el e2 (7%). Estos alelos dan lugar a seis genotipos de apoE: e2e2, e2e3, e2e4, e3e3, e3e4 y e4e4. La apoE-2 asociada al genotipo e2e2 posee una afinidad muy baja para unirse a los receptores. Esto dificulta la captación y aclaramiento de las partículas residuales portadoras de apoE-2 y da lugar a la elevación plasmática de colesterol y triglicéridos. La mutación más común de apoE-2 consiste en la sustitución de arginina por cistina en la posición 158, observada en el 90% de casos.

La disbetalipoproteinemia familiar se presenta en homocigotos con genotipo e2e2 y se transmite con herencia autosómica recesiva. Sin embargo, sólo el 2% de los homocigotos e2e2 desarrollan la enfermedad, ya que son necesarios otros desencadenantes, como la obesidad, la diabetes, la resistencia a la insulina, el hipotiroidismo, el embarazo u otros para

inducirla. Excepcionalmente, existen variantes muy raras con herencia autosómica dominante.

Patogenia

La patogenia de la disbetalipoproteinemia se explica por el acúmulo plasmático, en homocigotos e2e2, de las partículas residuales β-VLDL. Dado que la actividad de la LPL permanece normal, las partículas residuales son rápidamente hidrolizadas, desprovistas de su contenido en triglicéridos y enriquecidas en colesterol. Al estar bloqueado su aclaramiento hepático, los macrófagos captan las β-VLDL, acumulan ésteres de colesterol y se convierten en células espumosas, integrante básico de las manifestaciones clínicas de la enfermedad.

En la población general, la herencia del genotipo e2e2 tiene una penetración baja (1%), y la prevalencia de disbetalipoproteinemia suele ser de 1 caso por cada 5.000 habitantes. Sin la participación de las mencionadas interacciones desencadenantes, el genotipo E2/2 es condición necesaria, pero no suficiente, para la expresión clínica del proceso. Las concentraciones de LDL suelen ser bajas, al estar reducida la conversión de IDL en LDL.

Cuadro clínico

Las principales son la arteriosclerosis prematura en las arterias coronarias, cerebrales y de las extremidades inferiores, y una forma especial de xantomatosis. Las partículas residuales de quilomicrones y las IDL son muy ricas en colesterol, se asocian con inflamación crónica de bajo grado y son particularmente aterogénicas. De hecho, el colesterol de las partículas residuales produce un riesgo cardiovascular superior al de una concentración similar de colesterol transportado en las LDL.

La prevalencia de enfermedad cardiovascular prematura en pacientes con disbetalipoproteinemia es entre 5 y 10 veces superior a la observada en controles. En los varones, la sintomatología aparece a partir de los 40 años (angina de pecho, infarto y claudicación intermitente) y en las mujeres a partir de la menopausia. La enfermedad vascular periférica es muy frecuente, y su prevalencia puede igualar a la de la cardiopatía isquémica.

Este hallazgo contrasta con lo observado en la hipercolesterolemia familiar, donde la vasculopatía periférica no es habitual.

Los xantomas palmares planos son considerados virtualmente patognomónicos de la disbetalipoproteinemia (fig. 227-15) y se caracterizan por depósitos nodulares anaranjados en los pliegues palmares e interdigitales. Los xantomas tuberosos, formados por nódulos pedunculados, y los xantomas tuberoeruptivos, formados por agregación de xantomas eruptivos, son muy frecuentes en pacientes no tratados. Suelen aparecer en los codos, las rodillas, los glúteos y el tendón de Aquiles (fig. 227-16), y disminuyen o desaparecen con el tratamiento. Es frecuente la existencia de arco corneal prematuro y xantelasmas, y es menos frecuente la proteinuria por depósito de células espumosas en el glomérulo. El tratamiento de la dislipemia elimina generalmente estas alteraciones. La coexistencia de disbetalipoproteinemia e hipercolesterolemia familiar da lugar a una enfermedad mixta con hallazgos típicos de ambas: arco corneal prematuro, xantomas tendinosos y del tendón de Aquiles, xantomas tuberosos y xantomas planos palmares. La prevalencia de cardiopatía isquémica es inferior a la observada en la hipercolesterolemia familiar, pero la ateromatosis carotídea es precoz y muy frecuente en ambos géneros.

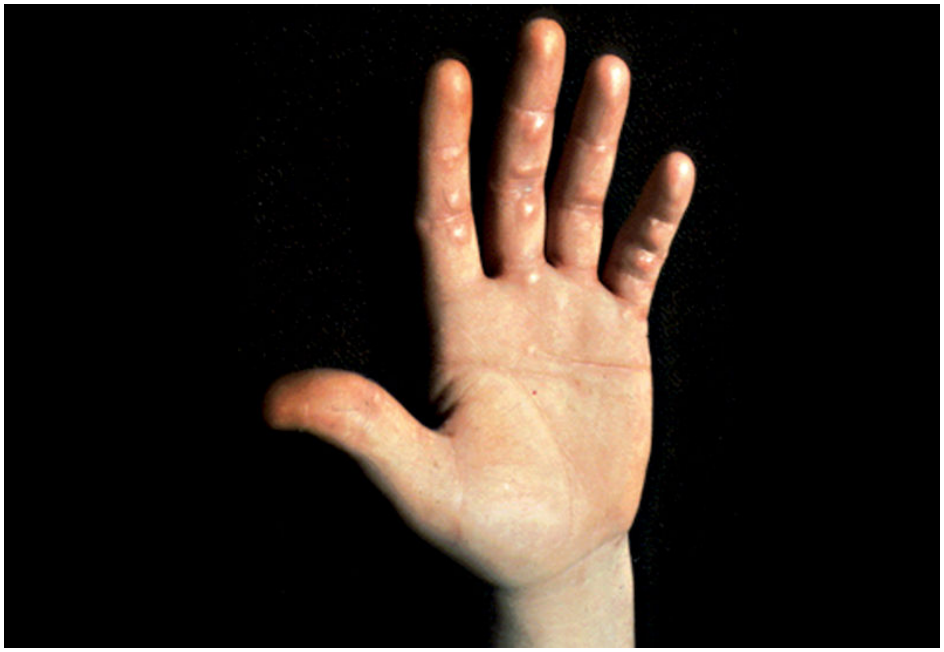


FIGURA 227-15 Xantomas planos en la mano de un paciente afecto de dislipoproteinemia de tipo III.

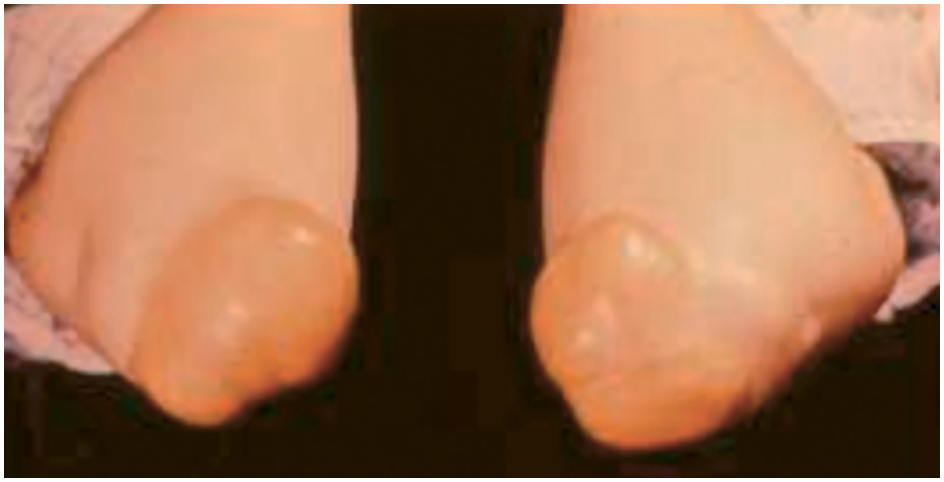


FIGURA 227-16 Xantomas tuberoeruptivos en los codos de un varón de 50 años con fenotipo III. (Por cortesía de J. Davignon, Montreal.)

Diagnóstico

Los criterios diagnósticos son poco accesibles, por lo que en ocasiones queda sin diagnosticar. El genotipado de APOE permite clasificar como

disbetalipoproteinemia a pacientes previamente diagnosticados de HFC. Una característica importante es la elevación plasmática de colesterol total y de triglicéridos en concentraciones similares si se miden en mg/dL, generalmente entre 300 y 600 mg/dL (7,75-15,0 mmol/L de colesterol y 3,38-6,77 mmol/L de triglicéridos, aunque estos últimos pueden alcanzar 1.000 mg/dL (11,30 mmol/L) en casos de diabetes y resistencia a la insulina. Los valores plasmáticos de LDL son bajos debido al defectuoso catabolismo de las VLDL, mientras que el HDL suele mostrar valores normales o escasamente reducidos. Las lipoproteínas circulantes son predominantemente las β-VLDL, ricas en colesterol.

El diagnóstico de la disbetalipoproteinemia por ultracentrifugación se confirma si el cociente VLDL-colesterol/VLDL-triglicéridos es > 0,30. Este método no es aplicable a la clínica diaria, donde puede diagnosticarse si el cociente apoB/colesterol total es < 0,15. También se emplea un algoritmo que define la disbetalipoproteinemia si existe apoB < 1,2 g/L, triglicéridos > 1,5 mmol/L, cociente triglicéridos/apoB < 10 y colesterol total/apoB ≥ 6,2. La utilización del cociente colesterol no-HDL/apoB > 4,91 mmol/g es una propuesta que tiene un 95% de especificidad diagnóstica. En laboratorios especializados, el diagnóstico se confirma por genotipado o por isoelectroenfoque, demostrando la homocigosidad para el alelo e2 en las apoE de las partículas residuales.

Otras causas excepcionales de disbetalipoproteinemia se deben a mutaciones muy raras de apoE con herencia dominante, que no requieren la interacción genética o ambiental. Las manifestaciones clínicas son similares a las descritas.

Tratamiento

Estos pacientes suelen responder bien a los cambios del estilo de vida con modificaciones dietéticas, ejercicio y tratamiento con fibratos o estatinas. El tratamiento con levotiroxina normaliza la hiperlipemia desenmascarada por el hipotiroidismo, y la terapia sustitutiva con estrógenos es eficaz para los casos de aparición en la menopausia.

El principal objetivo terapéutico debe ser el colesterol no HDL, ya que el LDL está generalmente muy bajo. Los valores de colesterol no HDL deben estar 30 mg/dL (0,8 mmol/L) por encima del objetivo de LDL, lo que

significa ≤ 100 mg/dL (2,6 mmol/L) en sujetos de muy alto riesgo y ≤ 130 mg/dL (3,4 mmol/L) en los de alto riesgo.

Déficit de lipasa hepática

La lipasa hepática (LH) es una enzima clave que hidroliza los triglicéridos y fosfolípidos en las partículas residuales y las HDL. Interviene de forma decisiva en la conversión de las IDL a LDL. La acción de la LH sobre las partículas residuales permite su captación hepática mediante la unión de la apoE a los receptores. Además, la LH actúa remodelando las partículas residuales, HDL y LDL, así como en la producción de partículas LDL pequeñas y densas.

El déficit de LH es una enfermedad autosómica recesiva poco frecuente (prevalencia 1 caso por millón de habitantes) caracterizada por una hiperlipemia mixta, con elevación del colesterol y los triglicéridos debido al acúmulo de partículas residuales, acompañada ocasionalmente de elevaciones de HDL. Se han descrito diferentes mutaciones en el gen de LH *(LIPC)*, que se traducen en pérdida de actividad de LH, que causa una elevación plasmática de partículas residuales y HDL ricas en triglicéridos. El fenotipo es similar al descrito en la disbetalipoproteinemia, con valores elevados de colesterol total y triglicéridos, arco corneal prematuro, xantomas palmares y tuberoeruptivos, y enfermedad cardiovascular prematura. También pueden aparecer xantomas eruptivos, lipemia *retinalis* y riesgo de pancreatitis. Las partículas de LDL y HDL son anormalmente ricas en triglicéridos.

El diagnóstico requiere la demostración del déficit enzimático mediante un ensayo *in vitro* de actividad de LH en muestras de plasma obtenido tras la administración de heparina o bien un análisis de DNA que identifique la mutación. Está indicado el tratamiento con estatinas y fibratos. Dada su rareza clínica, los datos sobre la posible asociación del déficit de LH con un mayor riesgo cardiovascular son discordantes.

Otras hiperlipoproteinemias

Aumento de lipoproteína(a)

La Lp(a) es una lipoproteína plasmática formada por una molécula de LDL (que le proporciona contenido en colesterol) y una glucoproteína específica, la apolipoproteína(a), unida de forma covalente a la molécula de apoB-100. Combina elementos estructurales de las lipoproteínas y del sistema de coagulación sanguínea, ya que la apo(a) tiene una homología considerable con la molécula del plasminógeno y posee efectos protrombóticos y antifibrinolíticos.

La fuente de producción de Lp(a) es el hígado. Sus concentraciones plasmáticas guardan relación inversa con el peso molecular de la apo(a) y vienen determinadas por variaciones en el gen *LPA*, con un patrón hereditario autosómico dominante. El tamaño de la apo(a) depende de variantes en el gen *LPA* que establecen el número de repeticiones de una estructura conocida como kringle IV-tipo 2. Cuanto menor sea el número de repeticiones, más pequeño será el tamaño de la molécula de apo(a), mayor su concentración en el plasma y mayor el riesgo cardiovascular asociado a Lp(a).

Los valores plasmáticos de Lp(a) permanecen estables a lo largo de la vida, sin relación con el tipo de dieta, y su distribución en la población es continua, sin que exista otra lipoproteína con mayor amplitud de distribución (de 0 a más de 100 mg/dL; 0-1.000 mg/L). Las guías terapéuticas de diversas sociedades científicas han establecido que los valores de Lp(a) superiores a 50 mg/dL constituyen un factor adicional de riesgo. Aunque las funciones fisiológicas de la Lp(a) no están aclaradas, sí está demostrada una asociación entre concentraciones sanguíneas elevadas de Lp(a) e infarto de miocardio, ictus, estenosis de la válvula aórtica por depósito de calcio y xantomas cutáneos.

Las partículas de Lp(a) aumentan el depósito de colesterol en la pared arterial, estimulan la formación de células espumosas, generan radicales libres de oxígeno en los monocitos, promueven la proliferación de células musculares lisas e inducen la actividad quimiotáctica de los monocitos en

los espacios subendoteliales. Además, la Lp(a) disminuye la síntesis de plasmina e inhibe la fibrinólisis.

Aproximadamente el 20% de la población general tiene niveles de Lp(a) superiores a 50 mg/dL, con un aumento entre 2 y 2,5 veces del riesgo de infarto de miocardio. En la insuficiencia renal crónica y en la nefropatía diabética se producen elevaciones de Lp(a) que contribuyen a la arteriosclerosis acelerada característica de estos procesos. La determinación de Lp(a) no forma parte del cribado habitual de factores de riesgo lipídico. Se recomienda hacerlo en sujetos con hipercolesterolemia familiar, alto riesgo de enfermedad cardiovascular, que hayan sufrido enfermedad cardiovascular prematura o tengan antecedentes familiares de la misma.

Con respecto al tratamiento, los cambios de estilo de vida no afectan de forma significativa a los valores circulantes de Lp(a). Las estatinas no reducen los niveles de Lp(a), e incluso (estudio JUPITER) podrían elevarlos discretamente. La administración de niacina se asocia con una reducción hasta de un 20%, pero en dos estudios prospectivos no se demostró reducción del riesgo cardiovascular. Los inhibidores de la PCSK9 reducen un 20%-30% los valores de Lp(a) debido su aclaramiento de la circulación por el aumento de receptores LDL. La aféresis reduce los niveles de Lp(a) de forma similar a los de LDL-C, entre el 50% y el 60%, volviendo a elevarse hasta los valores basales en unas 3 semanas. El mipomersén, un oligonucleótido de síntesis que inactiva al gen de la apoB, y la lomitapida, un inhibidor oral de la MTP, reducen los niveles de Lp(a) de forma dosis dependiente entre el 17% y el 50%. Ambos fármacos pueden producir esteatosis hepática y elevación de las transaminasas, que son reversibles al interrumpir el tratamiento. La AKCEA-APO(a)-L_{Rx}, un nuevo oligonucleótido, aún en fase 2, dirigido contra el gen de la apo(a) ha mostrado reducciones de la Lp(a) hasta del 80%-90%. Durante los 6 meses del estudio no se observaron alteraciones hepáticas. No se dispone todavía de resultados de estudios sobre la prevención cardiovascular con este nuevo fármaco.

Hiperapobetalipoproteinemia

La apolipoproteína B (apoB) existe en dos isoformas, apoB-100 y apoB-48, y ambas son producto del mismo gen. La apoB-48 (así llamada porque su cadena tiene un 48% de la longitud de la apoB-100) se sintetiza en el intestino y es imprescindible para la formación de los quilomicrones y el transporte de la grasa de la dieta al hígado. La apoB-100 es sintetizada en el hígado, y es el principal componente proteico de las VLDL y el único de las LDL. Como las LDL circulantes predominan sobre las VLDL, casi el 90% de la apoB en el plasma está transportada por LDL. Por ello, la medición de la apoB es un método fiable para valorar la concentración de partículas LDL en la circulación.

La hiperapobetalipoproteinemia (hiperapoB) es un hallazgo frecuente en la HFC, la hipercolesterolemia familiar, la dislipemia diabética y otras dislipemias que cursan con resistencia a la insulina. La figura 227-17 resume las principales situaciones clínicas que cursan con aumento de la apoB-100. Se distinguen las que presentan elevación de LDL de las que tienen aumento combinado de LDL y VLDL, y se separan las causas primarias y secundarias más frecuentes. Las situaciones de hiperapoB aumentan las partículas LDL pequeñas y densas, fácilmente modificadas y oxidadas y altamente aterogénicas.

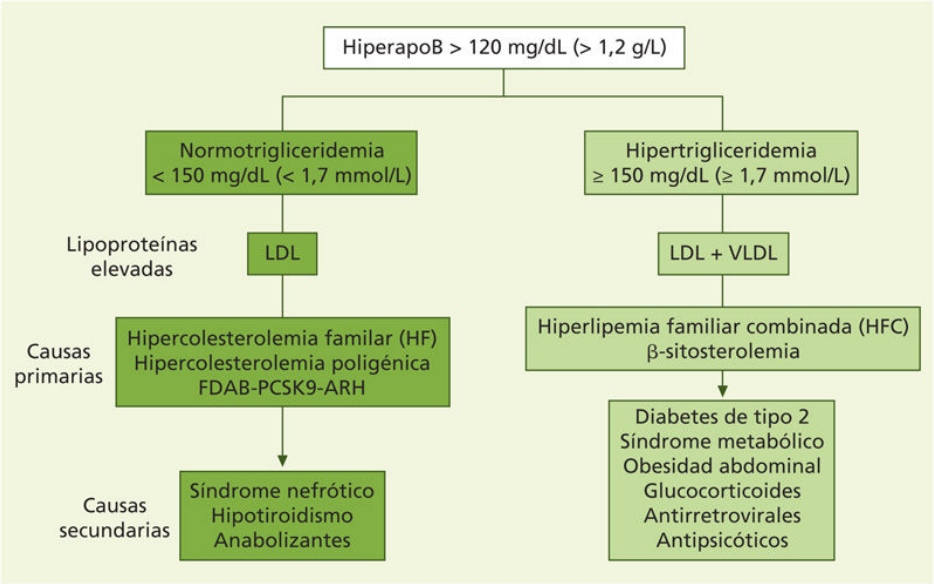


FIGURA 227-17 Principales situaciones clínicas que cursan con aumento de apoB-100. Las mutaciones con ganancia de función en el gen codificante causan hipercolesterolemia. ARH: hipercolesterolemia autosómica recesiva; FDAB: apoB defectuosa familiar; LDL: lipoproteínas de baja densidad; PCSK9: proteína encargada de hidrolizar el receptor LDL; VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad. (Modificado de Sniderman A et al., Nature Rev Endocrinol 2010.)

La hiperapobetalipoproteinemia se debe al aumento de la síntesis hepática de apoB y VLDL, sin que en ello participe el gen de la apoB. En los estados de resistencia a la insulina, la deficitaria captación de ácidos grasos por el tejido adiposo provoca elevaciones plasmáticas de los ácidos grasos posprandiales y en ayunas. El elevado flujo de ácidos grasos hacia el hígado es el principal estímulo para la síntesis de apoB y partículas VLDL ricas en triglicéridos, conocidas como $VLDL_1$.

La hiperapoB es un fiel indicador del aumento de partículas aterogénicas circulantes (VLDL, IDL, LDL y Lp[a]), y a partir de valores plasmáticos de apoB de 120 mg/dL (1,2 g/L) o mayores existe una progresiva elevación del riesgo cardiovascular. El tratamiento se basa en una dieta con bajo contenido en grasa total, para evitar la elevación posprandial de los ácidos grasos, y la administración de estatinas y otros fármacos para reducir los niveles de apoB.

Hipolipoproteinemias primarias

Abetalipoproteinemia e hipobetalipoproteinemia

La *abetalipoproteinemia* es una rara enfermedad autosómica recesiva, de presentación infantil, caracterizada por la ausencia total de producción de las lipoproteínas que contienen apoB (quilomicrones, VLDL, IDL y LDL). La síntesis de apoB-100 en el hígado y de apoB-48 en el intestino está conservada, y tanto el gen de la apoB como su expresión (mRNA) son normales. La enfermedad está causada por mutaciones con pérdida de función en el gen que codifica la proteína microsómica transportadora de triglicéridos (MTP), localizada en el retículo endoplásmico de enterocitos y hepatocitos, necesaria para el acoplamiento y la secreción intestinal y hepática de las lipoproteínas que contienen apoB. La limitada secreción de VLDL por el hígado facilita el depósito de triglicéridos en los hepatocitos y la aparición de hígado graso.

Los valores plasmáticos de triglicéridos y colesterol son bajos. Los triglicéridos apenas se detectan en ayunas y no se elevan después de la ingestión de grasa; el colesterol total oscila entre 20 y 40 mg/dL (0,5-1 mmol/L) y está transportado por las HDL. Existe un profundo déficit de vitaminas liposolubles.

Clínicamente, además de hígado graso, hay esteatorrea, malabsorción de vitaminas liposolubles y graves alteraciones neurológicas (ataxia espinocerebelosa, polineuritis, discapacidad intelectual), musculares (miopatía cérea), cardíacas (arritmias), oculares (retinitis pigmentaria, ceguera) y hematológicas (acantocitosis). Las manifestaciones neuromusculares parecen secundarias a defectos en el transporte plasmático de tocoferol. Es frecuente el depósito de triglicéridos en los enterocitos y el hígado. Los heterocigotos obligados (padres del paciente) mantienen lípidos normales y carecen de manifestaciones clínicas.

Se distinguen dos variantes: en la primera, *abetalipoproteinemia normotrigliceridémica,* la incorporación de la apoB-48 a los quilomicrones es normal, pero falla la producción hepática de VLDL y no se detectan LDL

en plasma. Clínicamente predominan la ataxia y la acantocitosis. En la otra forma, denominada *enfermedad por retención de quilomicrones,* el hígado secreta VLDL con apoB-100, pero falla la producción intestinal de quilomicrones por un defecto selectivo en la incorporación de apoB-48. Existe retraso del crecimiento, malabsorción con intensa esteatorrea, complicaciones neurológicas y oftalmológicas, y depósito de grasa en la mucosa intestinal.

La *hipobetalipoproteinemia familiar* es un síndrome autosómico dominante, de presentación en la infancia, caracterizado por concentraciones plasmáticas bajas de colesterol total, LDL-colesterol y apoB, debido a mutaciones en el gen de la apoB que interfieren en la transcripción de una molécula normal de esta apolipoproteína. Se han descrito más de 60 mutaciones, la mayoría de las cuales dan lugar a formas truncadas de apoB que pueden identificarse en el plasma. Los heterocigotos, con un alelo normal, muestran concentraciones plasmáticas de apoB y LDL-colesterol un 25%-50% más bajas de lo normal, y suelen gozar de mayor longevidad. La deficitaria producción hepática de VLDL posibilita la esteatosis hepática, con elevación de las transaminasas.

Los homocigotos muestran valores plasmáticos de apoB y LDL-colesterol bajos o ausentes. En este último caso (homocigotos por alelos nulos), el fenotipo resulta indistinguible del de la abetalipoproteinemia, y sufren esteatosis hepática y riesgo de cirrosis, junto con el cortejo de manifestaciones digestivas y neurológicas.

El *diagnóstico* clínico de la abetalipoproteinemia es difícil, debido a su similitud con la hipobetalipoproteinemia. Debe sospecharse por las manifestaciones clínicas y al detectar concentraciones plasmáticas extremadamente bajas de colesterol y triglicéridos. Su confirmación exige la demostración, en laboratorios especializados, de ausencia de apoB, formas truncadas de la misma, etc.

El *tratamiento* de la abetalipoproteinemia y de los homocigotos con hipobetalipoproteinemia familiar es similar y se basa en la restricción de grasa de la dieta y la administración de vitaminas liposolubles. El uso de triglicéridos de cadena media puede ser útil. En los niños se añadirá un suplemento de ácidos grasos esenciales (5 g/día de aceite de maíz o girasol). La capacidad intestinal para absorber grasa aumenta con la edad, y los adultos con abetalipoproteinemia toleran dietas con 60-70 g de grasa al día.

Se recomienda la ingesta de tanta grasa como sea tolerable sin provocar esteatorrea. El tratamiento con vitamina E es eficaz para prevenir las complicaciones neurológicas. Se recomienda administrar preparados hidrosolubles de vitamina A y, en caso de diátesis hemorrágica, añadir suplementos de vitamina K.

Los heterocigotos con hipobetalipoproteinemia suelen permanecer asintomáticos. En casos de larga evolución con valores muy bajos de lípidos se han descrito complicaciones neurológicas; deben administrarse entonces suplementos de vitamina E.

El *déficit de PCSK9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9)* por mutaciones con pérdida de función en el gen codificante de esta proteína reguladora del receptor LDL en el hígado da lugar a una fenocopia de la hipobetalipoproteinemia. Los sujetos afectos tienen sobreexpresión de los receptores LDL, aumento del catabolismo de estas lipoproteínas y valores muy bajos de colesterol LDL desde el nacimiento, y se benefician de una importante reducción del riesgo coronario.

Déficits de lipoproteínas HDL (hipoalfalipoproteinemias primarias)

Se considera que existe hipoalfalipoproteinemia cuando el valor de HDL-colesterol queda por debajo del percentil 10 según la distribución en la población o cuando es inferior a 35 mg/dL (0,9 mmol/L) en los varones o a 40 mg/dL (1,03 mmol/L) en las mujeres premenopáusicas. Suele asociarse a riesgo cardiovascular elevado. Aproximadamente el 5% de los pacientes con cardiopatía isquémica antes de los 50 años presentan hipoalfalipoproteinemia como única anomalía lipídica, que en el 20%-30% de los casos se asocia a hipertrigliceridemia. La herencia poligénica es la más frecuente. En el cuadro 227-2 se recogen las hipoalfalipoproteinemias más importantes. Más del 85% son secundarias y se asocian a hipertrigliceridemia; el tabaquismo y la obesidad con resistencia a la insulina son las causas más frecuentes.

Cuadro 227-2 Causas más frecuentes de hipoalfalipoproteinemias (disminución de HDL)

Hipoalfalipoproteinemias primarias (genéticas)

- Déficit de apoA_I
- Variantes de apoA_I
- Déficit de LCAT
- Enfermedad de Tangier
- Déficit de lipoproteína lipasa
- Déficit de apoC_{II}
- Déficit de glucocerebrosidasa (heterocigotos)
- Hipoalfalipoproteinemia familiar

Hipoalfalipoproteinemias secundarias

- Alcohol
- Diabetes mellitus
- Obesidad
- Hipotiroidismo
- Insuficiencia renal crónica y síndrome nefrótico
- Fármacos
  - Hormonas sexuales femeninas (progestágenos)$_I$
  - Andrógenos$_I$
  - Fármacos antihipertensivos
  - Fármacos antiretrovíricos
  - Anabolizantes
  - β-bloqueantes$_{II}$
  - Diuréticos tiazídicos
  - Derivados del ácido retinoico
- Otras
  - Sexo masculino
  - Tabaquismo
  - Sedentarismo
  - Síndrome de insulinorresistencia
  - Hipertrigliceridemia
  - Dieta baja en grasa y rica en hidratos de carbono

LCAT: lecitina colesterol-aciltransferasa.

Los pacientes con un déficit marcado de HDL (< 20 mg/dL; 0,5 mmol/L) en ausencia de hipertrigliceridemia superior a 500 mg/dL, diabetes mellitus mal controlada, hepatopatía grave o empleo de anabolizantes son muy poco frecuentes, afectan al 1% de la población general y su patrón hereditario es monogénico. Suele tratarse de sujetos homocigotos, heterocigotos compuestos o heterocigotos con mutaciones que afectan a los genes de APOAI, ABCA1 o LCAT, y se pueden clasificar en los cuatro grupos que estudiaremos a continuación: 1) déficit de apoA-I; 2) variantes de apoA-I; 3) enfermedad de Tangier, y 4) déficit familiar de LCAT.

Déficit de apoA_I

La apoA_I constituye el 70% del componente proteico de las HDL y es la estructura indispensable de las HDL nacientes, que captan el colesterol de los tejidos. Se han descrito mutaciones en el *locus* de la apoA_I, algunas de las cuales dan lugar al déficit casi completo de apoA_I, de forma aislada o asociada a déficit de apoC_{III}. También se conocen deleciones completas del complejo genético A_I-C_{III}-A_{IV}-$A_{V.}$ Los sujetos homocigotos para estas mutaciones tienen un HDL muy bajo, entre 0 y 7 mg/dL (0-0,18 mmol/L), cardiopatía isquémica prematura, arco y opacidad corneal, y xantomas planos y tendinosos, y constituyen el 25% de los casos de hipoalfalipoproteinemia familiar. Los valores de triglicéridos suelen ser normales y el LDL-C suele encontrarse elevado. Los heterocigotos muestran descensos de apoA_I y de HDL-colesterol al 50% de los valores normales.

En síntesis, estos trastornos se asocian a graves complicaciones cardiovasculares, especialmente cardiopatía isquémica. El objetivo terapéutico actual es optimizar los valores de LDL con estatinas, inhibidores de PCSK9 y otros fármacos si fuese necesario. En el futuro, la infusión de apo A_I o de HDL puede ser otra opción válida.

Variantes de apoA_I

Las variantes de apoA_I se deben a terminaciones prematuras o sustituciones de aminoácidos en la secuencia de los 243 aminoácidos de esta apolipoproteína. Se han descrito numerosas mutaciones y, dependiendo del tipo de las mismas, los sujetos afectados pueden mostrar valores de HDL bajos o normales, actividad normal o reducida de LCAT, y enfermedad cardiovascular prematura o amiloidosis visceral.

Se han descrito mutaciones que producen niveles muy bajos de HDL (6-20 mg/dL; 0,1-0,5 mmol/L), arco corneal y cardiopatía isquémica prematura. En otros casos existe déficit de apoA_I asociado a HDL bajo y actividad reducida de LCAT, debido a mutaciones en los aminoácidos 121 a 187 de la cadena. También se han identificado mutaciones de apoA_I que causan amiloidosis familiar visceral, forma poco común de esta enfermedad, que produce insuficiencia renal. Pueden formarse complejos de apoA_I y sustancia amiloide que se depositan en el riñón, el hígado y el miocardio.

Finalmente, se conocen otras mutaciones de apoA_I causantes de variaciones estructurales en su molécula, asociadas a concentraciones muy bajas de HDL-colesterol, pero sin riesgo cardiovascular. La mejor conocida es la *apo*$A_{I\text{-}Milano}$ por sustitución de arginina por cisteína en el aminoácido 173. Los valores de HDL son un 33% más bajos de lo normal, y los de apoA_I, un 60%. El catabolismo de esta forma de apoA_I es más rápido de lo normal, por lo que el transporte reverso del colesterol es muy eficaz. La variante apo$A_{I\text{-}Milano}$ se asocia a longevidad y ausencia de cardiopatía isquémica, y experimentalmente se ha administrado en infusión a pacientes con síndrome coronario agudo con buenos resultados. Recientemente se ha descrito otra variante, la apo$A_{I\text{-}Zaragoza}$, con catabolismo dos veces superior al normal y ausencia de enfermedad coronaria en los portadores.

Enfermedad de Tangier

Es una rara enfermedad autosómica recesiva caracterizada, en los sujetos homocigotos, por un profundo déficit o ausencia total de HDL, que oscila entre 0-10 mg/dL (0-0,26 mmol/L), descenso de la apoA_I, hipertrigliceridemia moderada y valores bajos de LDL-colesterol.

La base molecular se explica por mutaciones en la proteína de transporte ABCA1 *(ATP-binding cassette transporter A1)*, responsable de expulsar colesterol al exterior de la célula, y de generar y estabilizar las partículas de HDL maduras. La pérdida de esta función permite el depósito de ésteres de colesterol en los macrófagos y el sistema reticuloendotelial, y un rápido aclaramiento de las HDL circulantes.

Clínicamente hay hipertrofia amigdalar de coloración anaranjada por depósito de LDL enriquecidas en β-carotenos, hepatoesplenomegalia, adenopatías, opacidades corneales, polineuritis y depósito de ésteres de colesterol en la médula ósea y la mucosa intestinal. Se producen depósitos de macrófagos cargados de colesterol en las amígdalas, la médula ósea, los nervios periféricos y las células musculares lisas.

No hay un tratamiento específico para la enfermedad, y el principal problema en estos pacientes es la neuropatía incapacitante. Existe controversia acerca de la incidencia de enfermedad cardiovascular prematura. En la serie más amplia publicada (185 casos), el 52% de los sujetos entre 40 y 65 años padecían cardiopatía isquémica, comparado con el 11% observado en controles apareados por edad y género. Los sujetos sin hepatoesplenomegalia ni anemia, pero con niveles de colesterol no HDL > 70 mg/dL, mostraron un mayor riesgo cardiovascular y deben ser tratados con fármacos hipocolesterolemiantes.

Déficit familiar de lecitina colesterol-aciltransferasa

La LCAT es la única enzima que esterifica el colesterol en el plasma, y su déficit origina una rara enfermedad autosómica recesiva causada por mutaciones en el gen *LCAT.* El déficit de LCAT impide la transferencia al colesterol de un ácido graso cedido por la fosfatidilcolina o la lecitina para formar colesterol esterificado y lisolecitina, y permite la elevación del colesterol libre en el plasma. Además, la LCAT es necesaria para convertir las HDL nacientes en partículas esféricas maduras, donde la apoA_I actúa como cofactor. La carencia de colesterol esterificado impide la formación de partículas HDL maduras y provoca el descenso del HDL plasmático a concentraciones inferiores a 10 mg/dL (0,25 mmol/L), con grados variables de hipertrigliceridemia.

En el plasma normal existen dos formas diferentes de LCAT: α-LCAT, específica de las partículas HDL, y β-LCAT, específica para los quilomicrones, VLDL y LDL. La homocigosidad para mutaciones causantes de cualquiera de estas dos formas se caracteriza por la práctica ausencia del HDL en el plasma, mientras que la heterocigosidad produce un descenso del 40% del HDL.

El déficit genético de estas dos formas se traduce en dos cuadros clínicos diferentes: la falta total de actividad de α- y β-LCAT se traduce en el *déficit familiar de LCAT,* con ausencia completa de la actividad de la enzima afectando a la esterificación del colesterol en HDL, quilomicrones, VLDL y LDL, y la ausencia de ésteres de colesterol circulantes. Las partículas de LDL son grandes y ricas en colesterol libre, fosfolípidos y triglicéridos. Las principales manifestaciones clínicas son opacificación corneal de tipo arco senil desde la infancia (sin pérdida de visión), anemia, proteinuria, insuficiencia renal crónica y aumento moderado del colesterol libre y de los triglicéridos. La glomerulosclerosis es la principal causa de morbimortalidad; su patogenia no está aclarada, pero parece deberse al depósito en el glomérulo de lipoproteínas anormales, como la LpX. El riesgo cardiovascular no parece estar elevado.

El déficit aislado de α-LCAT produce la *enfermedad de los ojos de pez,* así llamada por las importantes opacificaciones corneales asociadas a pérdida de visión con ausencia de esterificación del colesterol solamente en las HDL. Los valores de HDL en la circulación son muy bajos, mientras que los triglicéridos y LDL están elevados y el colesterol esterificado es transportado principalmente por las LDL. Aunque la casuística es escasa, el riesgo cardiovascular parece más elevado y precoz que en el tipo anterior de déficit.

Respecto al tratamiento, se encuentran en fase de desarrollo terapias de sustitución enzimática cuyos resultados preliminares en sujetos homocigotos con déficit familiar de LCAT han mostrado mejoría de la anemia y de la proteinuria, con normalización de los valores de HDL. En la enfermedad de los ojos de pez se recomienda el tratamiento con estatinas para reducir los niveles de LDL y previsiblemente el riesgo cardiovascular.

Diagnóstico de las hipoalfalipoproteinemias

Es de gran ayuda el estudio de los antecedentes familiares. La mayoría de los sujetos con valores de HDL-C inferiores a 35 mg/dL (0,9 mmol/L) tienen un riesgo aumentado de cardiopatía isquémica. Deben buscarse posibles causas (obesidad, diabetes), ya que la mayor parte de las hipoalfalipoproteinemias son secundarias y pueden atenuarse si se actúa sobre la causa determinante. Para otras formas de tratamiento, véase el apartado Indicaciones de terapia farmacológica.

Bibliografía especial

Boffa MB. Emerging Therapeutic Options for Lowering of Lipoprotein (a): Implications for Prevention of Cardiovascular Disease. Curr Atheroscler Rep 2016;18:69-80.

Brahm AJ, Hegele RA. Combined hyperlipidemia: familial but not (usually) monogenic. Curr Opin Lipidol 2016;27:131-40.

Koopal C, Marais AD, Visseren FL. Familial dysbetalipoproteinemia: an underdiagnosed lipid disorder. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 2017;24:133-9.

Langsted A, Nordestgaard BG. Antisense oligonucleotides targeting lipoprotein(a). Curr Atheroscler Reports 2019;21(8):30.

Oldoni F, Baldassarre D, Castelnuovo S, Ossoli A, Amato M, van Capelleveen J, et al. Complete and Partial LCAT Deficiency are Differentially Associated with Atherosclerosis. Circulation 2018;138:1000-7.

Hiperlipoproteinemias secundarias

J. Pedro-Botet Montoya

Las alteraciones del perfil lipoproteico plasmático o fenocopias con las que se manifiestan las denominadas *hiperlipemias secundarias* son superponibles a los distintos fenotipos con los que se expresan las *hiperlipemias primarias.* Aunque el número de entidades clínicas y circunstancias capaces de inducir una hiperlipemia secundaria es relativamente amplio (v. cuadro 227-1), muchas de ellas son anecdóticas por su rareza y en otros casos se trata de enfermedades agudas o situaciones transitorias, por lo que los posibles efectos sobre el riesgo cardiovascular son irrelevantes. Por estas razones, se describirán sólo los aspectos diagnósticos y terapéuticos de las hiperlipemias secundarias más frecuentes en la práctica clínica o las que tienen especial importancia por su relación con el riesgo para la enfermedad cardiovascular.

Alcohol

El consumo y abuso de alcohol es, junto con la diabetes mellitus, una de las causas más frecuentes de hipertrigliceridemia en la práctica clínica. En los sujetos sanos se observa una transitoria y ligera elevación de los triglicéridos plasmáticos después de la ingesta de alcohol. El consumo de NAD que se produce durante la oxidación del alcohol hace que la disponibilidad de la enzima disminuya, con lo que se bloquea parcialmente la oxidación de ácidos grasos en el hígado. La consecuencia es una mayor síntesis de triglicéridos que se almacenan en el propio hígado y un aumento de la secreción hepática de los mismos que se incorporan a las VLDL. Los pacientes con hiperlipemias genéticas, como la hipertrigliceridemia monogénica/multigénica y la hiperlipemia familiar combinada, son especialmente sensibles a los efectos del alcohol, incluso ingerido en pequeñas cantidades, y este efecto se magnifica cuando su ingesta se acompaña de comidas ricas en grasa. Cuando la acumulación de VLDL en el plasma es importante, estas partículas competirán en el período

postabsortivo con los quilomicrones para su metabolización por la LPL, y el resultado será que en algunos pacientes se presentará una hiperlipemia masiva con las manifestaciones clínicas propias del síndrome quilomicronémico. Por otra parte, el consumo de alcohol en cantidades del orden de 20 g/día induce un aumento en la concentración plasmática de HDL, lo que explica en parte el efecto protector del alcohol sobre el riesgo de sufrir enfermedad cardiovascular.

El tratamiento de la hipertrigliceridemia alcohólica consiste en la supresión del tóxico. En los pacientes con quilomicronemia y riesgo de pancreatitis, si no se consigue que abandonen el hábito alcohólico, estará indicada la administración de un fibrato.

Obesidad

El hallazgo más llamativo en los pacientes obesos es el descenso en la concentración plasmática de HDL-colesterol. Existe, por otra parte, una correlación positiva entre la masa grasa del organismo y la concentración plasmática de triglicéridos, VLDL-triglicéridos y LDL-colesterol. Una situación de especial relevancia en relación con el riesgo cardiovascular es la obesidad de tipo visceroabdominal en los pacientes con síndrome metabólico.

El tratamiento de las alteraciones lipídicas asociadas a la obesidad, y en especial en los pacientes con síndrome metabólico, consiste en un aumento de la actividad física de tipo aeróbico para aumentar la sensibilidad a la insulina y en una dieta con restricción calórica. Si después de un plazo de tiempo prudencial no se ha conseguido la concentración deseable de lípidos plasmáticos en función del grado de riesgo cardiovascular del paciente, se deberá plantear la administración de fármacos hipolipemiantes.

Diabetes mellitus

La lipemia diabética con quilomicronemia en ayunas y aumento de las VLDL en el plasma de los pacientes con diabetes mellitus de tipo 1 no tratada es poco frecuente. Se debe a una disminución de la actividad LPL en el músculo y tejido adiposo y también a un aumento de la síntesis hepática de triglicéridos en relación con la mayor oferta de glucosa y ácidos grasos

al hígado. Cursa con manifestaciones clínicas propias del síndrome quilomicronémico en función de la magnitud de la hipertrigliceridemia y revierte con el incremento de la actividad LPL que sigue a la administración de insulina. En los pacientes con mal control de la diabetes suele haber un aumento de los triglicéridos plasmáticos, con LDL normal o elevado y disminución del HDL.

La resistencia a la insulina y el hiperinsulinismo en la diabetes mellitus de tipo 2 condicionan un mayor aporte de ácidos grasos hacia el hígado, con un importante aumento de la síntesis hepática de triglicéridos. Además, la hiperinsulinemia y la hiperglucemia inducen en el hígado la expresión de factores de transcripción que activan los genes involucrados en la lipogénesis hepática *de novo.* Ambos mecanismos conducen a la esteatosis hepática y a una aumentada secreción de VLDL al plasma. Los hechos característicos de la dislipemia diabética son una hipertrigliceridemia con lipemia posprandial alterada, a la que se añade una acumulación en el plasma de partículas residuales de los quilomicrones y residuales de las VLDL, junto con una disminución de la concentración plasmática de HDL. Por lo que respecta al LDL, su concentración plasmática suele ser cuantitativamente normal, pero con un predominio de partículas de LDL «pequeñas y densas» que son muy aterogénicas.

En todos los pacientes afectos de diabetes mellitus con alteraciones lipoproteicas debe extremarse el control metabólico de la diabetes. La metformina puede contribuir a disminuir el LDL, y los triglicéridos plasmáticos y las tiazolidinedionas aumentan la concentración plasmática del HDL y del LDL. En general, los tratamientos de la diabetes que favorecen la reducción de peso, como las incretinas (agonistas del péptido similar al glucagón de tipo 1 e inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4) y los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa de tipo 2 se acompañan de una mejoría en la trigliceridemia.

Si después de adoptar las medidas destinadas a conseguir el mejor control posible de la diabetes persisten las alteraciones lipoproteicas, debe instaurarse tratamiento con fármacos hipolipemiantes. Los fibratos, y en especial el fenofibrato, son los fármacos de elección en las hipertrigliceridemias y las estatinas en las hipercolesterolemias; ambos pueden asociarse en los pacientes con hiperlipemia mixta, siempre y cuando se monitorice estrechamente al paciente por la posible, aunque poco

frecuente, toxicidad muscular y hepática. En ocasiones, para conseguir los objetivos terapéuticos en términos de LDL será necesario asociar ezetimiba a las estatinas. La *Guía Europea de Prevención Cardiovascular 2016* estableció con un nivel de evidencia B que, en los pacientes con diabetes de tipo 2 y enfermedad cardiovascular o enfermedad renal crónica o que tienen uno o más factores de riesgo cardiovascular, el nivel óptimo de LDL debe ser inferior a 70 mg/dL (1,8 mmol/L) o una reducción del LDL-colesterol del 50% o mayor cuando la concentración basal esté entre 70 y 135 mg/dL (1,8 y 3,5 mmol/L). Más recientemente, la *American Association of Clinical Endocrinologists* y el *American College of Endocrinology* han identificado una categoría de riesgo cardiovascular extremo que incluye a los pacientes con diabetes de tipo 2 y enfermedad cardiovascular para los que el nivel deseable de LDL-colesterol debe ser inferior a 55 mg/dL (1,41 mmol/L).

Hipotiroidismo

La hipercolesterolemia por aumento del LDL es una alteración frecuente en el hipotiroidismo primario y aproximadamente el 40% de los pacientes con hipercolesterolemia asociada a hipotiroidismo presentan, además, hipertrigliceridemia. El efecto del hipotiroidismo en los niveles de HDL es variable, ya sea sin cambios o con un aumento modesto, y la alteración más constante es el incremento de las partículas HDL_2. Es de destacar que los niveles de Lp(a) también aumentan en pacientes con hipotiroidismo. La disminución en la actividad de los receptores hepáticos para las LDL, junto con una disminución de la actividad de la LPL, CETP, lipasa hepática, LCAT y SR-B1, es la responsable de las alteraciones lipoproteicas en estos pacientes. Los niveles de PCSK9 aumentan en el hipotiroidismo, lo que contribuirá aún más a disminuir el reciclado de los receptores hepáticos de LDL al acelerar su catabolismo. Por otra parte, los hipotiroideos que son homocigotos para el alelo ε_2 de la apoε pueden presentar el florido cuadro de la disbetalipoproteinemia o hiperlipoproteinemia de tipo III. En general, los cambios en los lípidos y las lipoproteínas inducidos por el hipotiroidismo son proaterogénicos.

Desde un punto de vista práctico, es imperativa la determinación de la TSH plasmática en todo paciente con hipercolesterolemia aparecida *de novo*

o cuando en un paciente hipercolesterolémico tratado con estatinas se observe una pobre respuesta terapéutica o presente manifestaciones clínicas o bioquímicas de miopatía. Si persisten las anormalidades lipoproteicas después de conseguir el estado eutiroideo con la administración de L-tiroxina, deberá indicarse tratamiento hipolipemiante. La administración de L-tiroxina con la finalidad de mejorar el perfil lipoproteico en los pacientes con hipotiroidismo subclínico ofrece resultados nulos o muy sutiles. Por tanto, en los pacientes dislipémicos con hipotiroidismo subclínico es aconsejable instaurar un tratamiento hipolipemiante.

Insuficiencia renal crónica y síndrome nefrótico

Más de la mitad de los pacientes con insuficiencia renal crónica, tratados o no con hemodiálisis, presentan disminución del HDL junto con hipertrigliceridemia leve o moderada por aumento de las VLDL, de las IDL y de partículas residuales de los quilomicrones con un alto potencial aterogénico. Además, hay un elevado predominio en el plasma de la subclase de LDL «pequeñas y densas», que son también muy aterogénicas. El trasplante temprano es la mejor terapéutica, aunque la administración de los glucocorticoides, los anticalcineurínicos y los inhibidores de mTOR después del mismo pueden contribuir a la persistencia de alteraciones del perfil lipoproteico.

El tratamiento consiste en la práctica de ejercicio físico aeróbico, para disminuir la resistencia a la insulina, y las medidas dietéticas generales de tratamiento de las dislipemias. La administración de estatinas es eficaz en la prevención de la enfermedad cardiovascular en los estadios tempranos de la insuficiencia renal crónica, mientras que su efectividad parece muy limitada en los estadios avanzados en diálisis. Si por razón de la alteración lipoproteica se utilizaran fibratos, deberían administrarse en días alternos y sólo a mitad de la dosis habitual.

El metabolismo lipoproteico está alterado en el síndrome nefrótico, con o sin ERC, y se correlaciona con la magnitud de la proteinuria. En particular, las concentraciones plasmáticas de colesterol, triglicéridos y lipoproteínas que contienen apoB (incluidas VLDL, IDL y Lp[a]) están todas elevadas en

el síndrome nefrótico. La concentración del HDL y el contenido de apoA-I y apoA-II son muy similares a las de los individuos sanos. Estos cambios lipídicos son principalmente el resultado de su eliminación acortada y, en menor medida, de una biosíntesis alterada. De hecho, aunque el síndrome nefrótico puede afectar la síntesis de LDL, los niveles de la mayoría de las lipoproteínas que contienen apoB se alteran debido a la disminución de su aclaramiento. Recientemente se ha confirmado que la hiperlipemia del síndrome nefrótico no se halla relacionada con el metabolismo de la albúmina, pero si con la proteinuria. La composición de las lipoproteínas también puede verse afectada en el síndrome nefrótico asociado con la ERC, debido a que la actividad de enzimas como LCAT se reduce, mientras que las enzimas como CETP se activan, lo que da como resultado la producción de HDL inmaduras.

La hipertrigliceridemia grave es otra anomalía lipídica en pacientes con síndrome nefrótico, y la reciente identificación de la proteína similar a la angiopoyetina-4 (ANGPTL4) y el alcance de su sialilación como objetivos terapéuticos es atractiva para reducir la proteinuria y la hipertrigliceridemia en estos pacientes. Además, la presencia de otras comorbilidades, así como el uso de tratamientos para reducir la proteinuria y la progresión de la ERC, podrían empeorar la dislipemia en los pacientes afectados. Las anomalías lipídicas observadas en pacientes con proteinuria que se encuentran en las primeras etapas de la ERC son clínicamente relevantes, ya que podrían contribuir activamente al aumento de la morbilidad cardiovascular de estos pacientes y, por lo tanto, es importante la identificación y el tratamiento tempranos de estas anomalías lipídicas.

Fármacos

Son numerosos los fármacos capaces de inducir hiperlipemias, pero aquí sólo se describirán los de mayor importancia en la práctica clínica.

Estrógenos y progestágenos

La administración de estrógenos aumenta la concentración de HDL-colesterol en un 5%-15% por una disminución de la actividad de la lipasa hepática y disminuye los niveles de LDL-colesterol en un 5%-20% por

aumento de la actividad de los receptores hepáticos para las LDL, y de Lp(a) también en un 20%-25%. Además, los estrógenos aumentan discretamente la trigliceridemia (10-15 mg/dL). En pacientes con anomalías genéticas o adquiridas del metabolismo de los triglicéridos, la terapia con estrógenos puede precipitar una hipertrigliceridemia aguda e incluso un síndrome de quilomicronemia. Si el aumento en los triglicéridos es sustancial, conduce a una disminución en el tamaño de las LDL. Los efectos del estradiol oral son similares a los de los estrógenos equinos conjugados orales. Por vía transdérmica, los estrógenos tienen menos efecto sobre el perfil lipídico, y el aumento en el HDL y la disminución en el LDL están marcadamente reducidos. El efecto del estrógeno transdérmico sobre los triglicéridos es mínimo y, por lo tanto, en pacientes con anomalías basales de los triglicéridos, es preferible el uso de la terapia transdérmica con estrógenos. El menor efecto lipídico con preparaciones transdérmicas probablemente se debe a una menor exposición del hígado al estrógeno en comparación con la terapia oral.

Por otra parte, los progestágenos pueden favorecer un aumento del LDL y en parte pueden contrarrestar el efecto de los estrógenos sobre los triglicéridos y sobre el HDL. El efecto de agregar progesterona depende tanto de la dosis como de la androgenicidad de la progesterona utilizada. En este sentido, el compuesto de progesterona que afecta a los niveles de lípidos de menor a mayor intensidad es: didrogesterona y medrogestona, progesterona, acetato de ciproterona, acetato de medroxiprogesterona, acetato de noretindrona transdérmica, norgestrel y acetato de noretindrona oral. Aunque el tratamiento hormonal sustitutivo en la mujer menopáusica mejora el perfil lipoproteico, hay que destacar que estos cambios no se acompañan de una disminución de la morbimortalidad cardiovascular, y, en el caso de las mujeres con enfermedad coronaria previa, la aumentan. Por estas razones, está contraindicado el tratamiento hormonal sustitutivo con la finalidad de prevenir la enfermedad cardiovascular.

Fármacos antihipertensivos

Los diuréticos tiazídicos pueden aumentar los triglicéridos y el LDL, y disminuir la concentración de HDL. Sin embargo, a largo plazo y en las dosis bajas usualmente utilizadas en el tratamiento de la hipertensión

arterial, los diuréticos no modifican los lípidos plasmáticos. Los β-bloqueantes pueden inducir un aumento moderado de los triglicéridos y una disminución del HDL, pero los selectivos y especialmente los que presentan actividad simpaticomimética intrínseca no modifican el perfil lipoproteico. Por su parte, los α-bloqueantes muestran un discreto efecto beneficioso al disminuir las concentraciones de LDL, y los bloqueantes de los canales del calcio tienen un efecto neutro sobre los lípidos plasmáticos.

Fármacos antirretrovirales

La terapia antirretroviral ha reducido la mortalidad y ha convertido la infección por HIV en una enfermedad crónica, por lo que en la actualidad se recomienda su inicio en el momento del diagnóstico de la infección. El efecto de la terapia antirretroviral en el perfil lipídico varía mucho entre las clases de fármacos antirretrovirales, e incluso entre los de una misma clase. Sin embargo, el tratamiento antirretroviral compuesto por combinaciones de fármacos que incluyen inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN) y nucleótidos (ITIANt), inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (ITINAN) e inhibidores de la proteasa vírica (IP) se asocia con un aumento en la incidencia de factores metabólicos de riesgo, como la resistencia a la insulina y alteraciones del perfil lipídico y de la grasa corporal. En este sentido, la dislipemia en sujetos con infección por el HIV-1 que reciben tratamiento antirretroviral puede estar presente hasta en el 80% de los casos, y se caracteriza por una baja concentración de HDL, triglicéridos aumentados, presencia de partículas LDL «pequeñas y densas», junto con incrementos variables de colesterol total y LDL-colesterol (tabla 227-6). Este amplio rango en la prevalencia de dislipemia es atribuible a las diferencias intrínsecas de las poblaciones estudiadas y a la evolución de los tratamientos farmacológicos contra el HIV. Los IP clásicos y los análogos de la timidina son los fármacos con un peor perfil metabólico. El atazanavir y el darunavir son los que ofrecen un perfil lipídico más favorable. Por su parte, los ITIAN afectan al metabolismo lipídico por un mecanismo de toxicidad mitocondrial, cuya intensidad depende del tipo de fármaco. En cuanto a los ITINAN, la nevirapina y el efavirenz pueden inducir un aumento del HDL secundario a un incremento de la síntesis hepática de apo-A_I. Los ITINAN

de segunda generación, como la etravirina y la rilpivirina, alteran los lípidos en menor medida que sus predecesores. Los inhibidores de la entrada/fusión (enfuvirtida, maraviroc) y de la proteína integrasa del HIV (raltegravir) tienen un efecto neutro en el perfil lipídico, y pueden incluso mejorarlo al cambiar a estos fármacos desde otros con peor perfil. Antes de iniciar el tratamiento antirretroviral se recomienda evaluar el riesgo cardiovascular del paciente con infección por el HIV-1 para escoger el esquema terapéutico más favorable desde el punto de vista metabólico.

Tabla 227-6

Impacto de la terapia antirretroviral en el perfil lipídico

Familia	Fármaco	CT	LDL-C	HDL-C	TG
ITINAN	Nevirapina	↑	↑	↑	↓
	Efavirenz	↑	↑	↑	↑
	Etravirina	↑	SC	↑	↑
	Rilpivirina	SC	SC	SC	SC
ITIAN	Estavudina	↑	↑	↓	↑
	Zidovudina	↑	SC	↑	↑
	Lamivudina	↑	SC	↑	↑
	Abacavir	SC	SC	↓	SC
	Abacavir/lamivudina	↑	SC	↑	↑
	Abacavir/lamivudina/zidovudina	↑	SC	↑	↑
	Didanosina	SC	SC	↓	↑
	Emtricitabina	↑	SC	↑	↑
	Tenofovir	SC	SC	SC	SC
II	Raltegravir	SC	SC	SC	SC
IP	Indinavir	↑	↑	SC	↑
	Nelfinavir	↑	↑	SC	SC
	Saquinavir	↑	↑	↓	↑
	Lopinavir/ritonavir	↑	↑	SC	↑
	Fosamprenavir	↑	↑	SC	↑
	Atazanavir	SC	SC	SC	SC
	Darunavir/ritonavir	↑	↑	SC	↑
	Ritonavir (dosis completa)	↑	↑	SC	SC
Inhibidores de fusión/entrada	Enfuvirtida	SC	SC	SC	SC
	Maraviroc	SC	SC	SC	SC

CT: colesterol total; HDL-C: colesterol de las lipoproteínas de alta densidad; II: inhibidores de la integrasa; IP: inhibidores de la proteasa; ITIAN: inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos; ITINAN: inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos; LDL-C: colesterol de las lipoproteínas de baja densidad; SC: sin cambios; TG: triglicéridos.

Tomada de Guaraldi G, Santoro A, Stentarelli C, et al. Rev Cardiovasc Med 2014;15 Suppl1:S30-7. Publicado con permiso. © 2014 MedReviews, LLC.

La dieta y los cambios en el estilo de vida tienen una eficacia limitada sobre la lipodistrofia y las alteraciones de las lipoproteínas plasmáticas. Dado que en ocasiones la hipertrigliceridemia puede ser importante y con riesgo de desencadenar un episodio de pancreatitis aguda, debe considerarse en estos casos la administración de un fibrato. La indicación para iniciar tratamiento con estatinas vendrá dada de acuerdo con los criterios del tratamiento general de las dislipemias. La administración de estatinas en los pacientes que reciben tratamiento antirretroviral conlleva un mayor riesgo de interacciones farmacológicas (tabla 227-7), ya que la metabolización por la vía del citocromo P450 3A4 (CYP3A4) puede ser común a ambos grupos farmacológicos. Desde un punto de vista práctico, la lovastatina y la simvastatina están contraindicadas; la pravastatina y la fluvastatina pueden utilizarse con seguridad, pero su principal limitación radica en su baja potencia reductora del LDL en comparación con las otras estatinas. Por lo que hace referencia a las estatinas más potentes, la atorvastatina puede utilizarse con precaución en dosis submáxima, la rosuvastatina no debe sobrepasar la dosis de 10 mg/día, y la pitavastatina no tiene limitación de dosis y puede constituir una buena alternativa para este colectivo de pacientes. Como norma general es aconsejable iniciar la terapia con estatinas en dosis bajas y titular la dosis en función de la eficacia y/o efectos adversos. Si se tiene en cuenta que, en ocasiones, puede ser necesario asociar un fibrato a una estatina, habrá que escoger el fenofibrato y ser extremadamente estrictos para detectar cuanto antes las posibles manifestaciones de lesión muscular. Por otra parte, la utilización de ezetimiba, en monoterapia o asociada a otros hipolipemiantes, podría ampliar las posibilidades terapéuticas de estos enfermos.

Tabla 227-7

Principales interacciones entre las estatinas y los fármacos antirretrovirales

Estatina	Antirretrovirales	Recomendación
Atorvastatina	Tipranavir + ritonavir Telaprevir	Evitar
	Lopinavir + ritonavir	Utilizar con precaución y en la dosis más baja posible
	Darunavir + ritonavir Fosamprenavir Fosamprenavir + ritonavir Saquinavir + ritonavir	No sobrepasar la dosis de 20 mg/día
	Nelfinavir	
Fluvastatina		No hay datos disponibles
Lovastatina	Inhibidores de la proteasa-HIV Boceprevir Telaprevir	Contraindicado
Pitavastatina	Atazanavir ± ritonavir Darunavir + ritonavir Lopinavir + ritonavir	Sin limitación de dosis
Pravastatina	Darunavir + ritonavir Lopinavir + ritonavir	Sin limitación de dosis
Rosuvastatina	Atazanavir ± ritonavir Lopinavir + ritonavir	Limitación de dosis a 10 mg/día
Simvastatina	Inhibidores de la proteasa-HIV Boceprevir Telaprevir	Contraindicado

Tomada de FDA Drug Safety Communication (2016).

Bibliografía especial

Hager MR, Narla AD, Tannock LR. Dyslipidemia in patients with chronic kidney disease. Rev Endocr Metab Disord 2017;18(1):29-40.

Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, Bloomgarden ZT, Fonseca VA, Garber AJ, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and Americam College of Endocrinology guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease. Endocr Pract 2017; 23(Suppl 2):1-87.

Maggi P, Di Biagio A, Rusconi S, Cicalini S, D'Abbraccio M, d'Ettorre G, et al. Cardiovascular risk and dyslipidemia among persons living with HIV: a review. BMC Infect Dis 2017;17(1):51.

Nduka C, Sarki A, Uthman O, Stranges S. Impact of antiretroviral therapy on serum lipoprotein levels and dyslipidemias: a systematic review and meta-analysis. Int J Cardiol 2015;199:307-18.

Diagnóstico y tratamiento de las hiperlipemias

R. Carmena Rodríguez

Detección y diagnóstico de las hiperlipemias

La detección de las hiperlipemias tiene como finalidad instaurar un tratamiento que contribuya a retrasar o prevenir el desarrollo de la arteriosclerosis y sus complicaciones. La detección y el tratamiento de una hipertrigliceridemia grave (hiperquilomicronemia) ayudarán a evitar el riesgo de pancreatitis aguda y, en el caso de las dislipemias secundarias, su descubrimiento permitirá el diagnóstico de otras enfermedades.

Por regla general, se miden en ayunas el colesterol total, los triglicéridos y el HDL-colesterol (HDL); el LDL-colesterol (LDL) se calcula mediante la fórmula de Friedewald si los triglicéridos son inferiores a 400 mg/dL (4,5 mmol/L):

$$\text{LDL-colesterol} = \text{colesterol total} - (\text{HDL-colesterol} + \text{triglicéridos}/5)$$

Si se utilizan unidades del sistema internacional, el denominador de los triglicéridos es 2,2. El LDL también puede medirse directamente con reactivos comerciales. Para las determinaciones del colesterol total, HDL, LDL, Lp(a) y apoB no es necesario el ayuno.

En la clasificación de estas enfermedades, la propuesta por Fredrickson y la de la OMS (1970), basada en fenotipos, siguen vigentes, pero están siendo progresivamente reemplazadas por la genética molecular.

La detección de una hiperlipemia es un aspecto más de la valoración global del riesgo cardiovascular y deberá complementarse con la anamnesis y la exploración física del paciente, haciendo hincapié en los siguientes puntos:

- *Hábitos personales* en relación con consumo de tabaco y alcohol, dieta, estilo de vida, ejercicio físico, estrés y variaciones del peso

corporal.

- *Toma de medicamentos* que puedan influir sobre los lípidos, la glucemia y la presión arterial (β-bloqueantes, tiazidas, glucocorticoides, AINE, anovulatorios).
- *Antecedentes personales*, con búsqueda de manifestaciones de cardiopatía, hipertensión arterial, diabetes mellitus y otros procesos causantes de *hiperlipemias secundarias* (hipotiroidismo, síndrome nefrótico, colangitis biliar primaria).
- *Antecedentes familiares* de arteriosclerosis, hiperlipemia, hipertensión arterial, diabetes mellitus y obesidad. La existencia de enfermedad coronaria en la familia constituye un factor de riesgo para el paciente.

La *exploración física* incluirá la palpación de los pulsos y la determinación de la presión arterial, el peso, la talla, el índice de masa corporal y el perímetro abdominal, con especial atención a la presencia de arco corneal (significativo en sujetos menores de 50 años), xantelasmas, lipemia *retinalis* y xantomas eruptivos, tuberosos o tendinosos.

Consideraciones generales sobre el tratamiento de las hiperlipemias

Existen pruebas contundentes de que la elevación del LDL guarda una relación directa con la aterosclerosis, especialmente coronaria, y constituye uno de los principales factores de riesgo cardiovascular. La disminución de los niveles de LDL se asocia con una reducción lineal del riesgo cardiovascular, independientemente del tratamiento empleado, del tipo de paciente (prevención primaria o secundaria) o de los valores basales de LDL. Por todo ello, el principal objetivo del tratamiento de las hiperlipemias es la reducción del LDL plasmático.

No obstante, incluso alcanzando los objetivos de LDL-C, puede persistir un riesgo cardiovascular residual, atribuido, entre otros factores, a la dislipemia aterogénica, con elevación de lipoproteínas ricas en triglicéridos, descenso del HDL y alteraciones cualitativas de las LDL. La intervención

recomendada es el tratamiento intensivo de la dislipemia y la utilización del colesterol no HDL como diana terapéutica.

El colesterol no HDL (colesterol total – HDL) es un fiel reflejo de la cantidad total de lipoproteínas aterogénicas con apoB en el plasma (VLDL, IDL, LDL, Lp[a]), es una medida clínicamente relevante para valorarlas y tiene buena correlación con los niveles de ApoB. Ambos parámetros son indicadores de aterogenicidad más potentes que el LDL aislado. Se aconseja usar colesterol no HDL o ApoB como dianas terapéuticas secundarias para tratar el riesgo residual y las situaciones señaladas en el párrafo anterior. Los objetivos recomendados se recogen en la tabla 227-8.

Tabla 227-8

Valores deseables de colesterol LDL según el riesgo cardiovascular calculado con las tablas SCORE[a]

Riesgo	Objetivo de LDL-C
Riesgo bajo o moderado SCORE ≥1 y ≤ 5%	< 115 mg/dL (3,0 mmol/L)
Riesgo alto SCORE ≥ 5% y < 10%	< 100 mg/dL (2,6 mmol/L) o reducir al menos el 50% del valor basal de LDL-C
Riesgo muy alto SCORE ≥ 10% ECV establecida, DM2, DM1 con microalbuminuria, IRC	< 70 mg/dL (1,8 mmol/L) o reducir al menos el 50% del valor basal de LDL-C En grupos especiales de sujetos con muy alto riesgo cardiovascular se podría considerar descender a niveles ≈50 mg/dL[b]

DM1: diabetes mellitus de tipo 1; DM2: diabetes mellitus de tipo 2; ECV: enfermedad cardiovascular; IRC: insuficiencia renal crónica.

[a] SCORE: sistema de predicción del riesgo de sufrir un accidente cardiovascular mortal en los próximos 10 años teniendo en cuenta la edad, el sexo, el tabaquismo, la presión arterial y los valores de colesterol plasmático. Existen tablas para la predicción para regiones de Europa con alto y bajo riesgo (Catapano AL et al., Eur Heart J 2016; 37:2999-3058).

[b] Basándose en los resultados del estudio IMPROVE-IT, asociando 40 mg/día de simvastatina y 10 mg de ezetimiba.

Las concentraciones de HDL se emplean para calcular el riesgo cardiovascular, con el que se hallan inversamente relacionadas, aunque valores muy elevados de HDL no se asocian de forma consistente con una reducción del riesgo. El papel de las HDL en la aterogénesis es complejo, y la calidad y la composición de las partículas puede ser más importante que su cantidad. Las partículas HDL disfuncionales (cambios de tamaño, pérdida de capacidad anti-inflamatoria o antioxidante), detectadas en el estrés oxidativo, en la diabetes de tipo 2 y en las hipertrigliceridemias, podrían ser más relevantes para la aterogénesis que los niveles de HDL. Se están desarrollando métodos para medir la capacidad de eflujo de colesterol de los tejidos por las HDL, pero estas determinaciones no están todavía al alcance de muchos laboratorios clínicos.

El tratamiento de las hiperlipemias deberá acompañarse de la detección y el control de otros factores de riesgo. Algunos, como la diabetes, agravan la hiperlipemia y aumentan el riesgo cardiovascular. Por mecanismos distintos, la obesidad, la hipertensión arterial y el tabaquismo potencian la lesión cardiovascular de las hiperlipemias. Como hipotensores se aconsejan los antagonistas del calcio, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, bloqueantes de los receptores AT1 de la angiotensina II y α-bloqueantes, que no afectan negativamente al metabolismo lipídico. La administración oral de estrógenos a la mujer menopáusica reduce los valores de LDL y eleva los de HDL, pero puede inducir hipertrigliceridemia, lo que se obvia con los parches transdérmicos.

Junto con la dieta, y en ausencia de contraindicaciones, un programa de ejercicio físico aeróbico adaptado a la edad y las condiciones personales del paciente influye favorablemente sobre el sistema cardiovascular, el metabolismo lipídico (con estímulo de la actividad de la LPL, elevación del HDL y reducción de la trigliceridemia) y contribuye a controlar el peso corporal.

Los objetivos terapéuticos para los valores deseables de lípidos plasmáticos y reducción del riesgo cardiovascular se exponen al final de este capítulo.

Recomendaciones dietéticas

La dieta es el principal factor exógeno que influye sobre los lípidos plasmáticos, y el tratamiento inicial de toda dislipemia debe ser la modificación de la dieta. Tradicionalmente se había considerado el contenido en colesterol y grasa de los distintos nutrientes, pero, a la luz de estudios más recientes, se otorga más importancia a considerar los alimentos, donde la combinación de los diferentes nutrientes puede modificar el efecto sobre la colesterolemia.

Aporte calórico

Las dietas hipercalóricas estimulan la producción hepática de triglicéridos y VLDL-apoB al aumentar el *pool* intrahepático de colesterol esterificado y de ácidos grasos. Es importante ajustar el contenido calórico a cada paciente; la reducción ponderal en los obesos es una medida muy eficaz para corregir la hipertrigliceridemia y elevar el HDL.

Colesterol

La absorción intestinal del colesterol de la dieta es, aproximadamente, del 40%-50%, con amplias oscilaciones (18%-60%) interindividuales y un límite de absorción de aproximadamente 700 mg/día. Ello explica que el paso de una dieta rica en colesterol (p. ej., 500 mg/día) a otra de contenido superior no eleve significativamente la colesterolemia. Para el tratamiento de las dislipemias se recomienda que el contenido dietético de colesterol sea inferior a 300 mg/día. Las vísceras, sesos, carnes con alto contenido en colesterol y ácidos grasos saturados (AGS), algunos mariscos y la yema de huevo son fuentes de colesterol dietético. Sin embargo, estudios recientes han observado que el consumo de un huevo al día no eleva la colesterolemia.

Los esteroles y estanoles vegetales compiten por el colesterol de origen animal en su absorción y facilitan el descenso de la colesterolemia.

Grasas de la dieta

Al contrario de lo que ocurre con el colesterol, la capacidad del intestino para absorber los ácidos grasos de la dieta es prácticamente del 100%. Por ello, las modificaciones del colesterol dietético dependen sobre todo del contenido de la dieta en grasas saturadas, monoinsaturadas o

poliinsaturadas. Las primeras (grasas animales y de aceites de coco y palma) elevan el LDL, mientras que las grasas poliinsaturadas (aceites y grasas vegetales y de pescados) lo reducen. La grasa monoinsaturada más importante en nuestra alimentación es el ácido oleico (aceite de oliva), que eleva el HDL y reduce el LDL, sin modificar la colesterolemia total. Hay dos tipos de ácidos grasos poliinsaturados: los ω-6 (linoleico, aceite de maíz) y los ω-3, en los aceites de lino y de soja (ácido linolénico), y en los pescados y animales marinos. Los aceites de pescado son ricos en ácidos grasos ligandos del PAR-α y nos referiremos a ellos en el tratamiento farmacológico. El consumo de pescado, al menos 2 días a la semana, contribuye a reducir el riesgo cardiovascular.

Los lácteos se venían restringiendo por su alto contenido en grasa saturada. Sin embargo, estudios recientes han demostrado que los AGS específicos de la leche son fundamentalmente de cadena impar (C15:0 y C17:0), que no influyen sobre la colesterolemia. Las recomendaciones actuales establecen que el consumo de lácteos (leche, yogur, queso) no altera el perfil lipídico y ejerce un efecto neutro o protector sobre el riesgo cardiovascular.

Los ácidos grasos poliinsaturados y antioxidantes contenidos en los frutos secos son beneficiosos en la prevención cardiovascular, con descensos de LDL, trigliceridemia, factores procoagulantes, lipemia posprandial y mejora de la función endotelial.

El tipo de estereoisometría *cis-trans* de los ácidos grasos mono- y poliinsaturados es importante. Cuando los átomos a los que se unen los carbonos unidos entre sí por un doble enlace se hallan en un mismo lado, se habla de configuración *cis;* y si están en el lado opuesto, se trata del isómero *trans.* La mayoría de los ácidos grasos insaturados sintetizados por animales y plantas son de configuración *cis* y reducen el LDL. En cambio, las grasas procedentes de animales rumiantes contienen ácidos grasos de tipo *trans,* que elevan el LDL y el riesgo cardiovascular, de ahí la recomendación de evitar los alimentos procesados que contengan grasa *trans.* No obstante, las modernas técnicas de fabricación de margarinas a partir de aceites vegetales, como el linoleico y el linolénico, han reducido a menos del 1% su contenido en ácidos grasos de configuración *trans.*

La grasa más abundante en el cacao es el ácido esteárico (C18:0), que carece de efecto hipercolesterolemiante. El chocolate negro (> 70%) es el

que tiene una proporción mayor de cacao y puede consumirse sin que aumente el riesgo cardiovascular.

La dieta no debe contener más de un 30%-35% de las calorías derivadas de las grasas, menos del 8% de las saturadas, el 10% de las poliinsaturadas y el resto de las monoinsaturadas. Con una dieta de estas características y con menos de 300 mg/día de colesterol cabe esperar aproximadamente una reducción de la colesterolemia del 10%-15%.

Hidratos de carbono

Su acción sobre la colesterolemia se considera neutra, aunque las dietas muy ricas en hidratos de carbono suelen reducir el HDL. En el hígado, los carbohidratos de la dieta se convierten en ácidos grasos, que son esterificados formando triglicéridos. El paso de una dieta normal a otra muy rica en hidratos de carbono eleva la trigliceridemia de forma transitoria en la mayoría de los individuos. Con una ingestión de hidratos de carbono dentro de límites habituales (el 50%-60% del aporte calórico diario) no se observan efectos adversos sobre los lípidos plasmáticos, pero el consumo de cereales integrales se asocia con un menor riesgo cardiovascular.

Respecto al consumo de azúcar (hidratos de carbono simples), se recomienda que no exceda del 10% de las calorías totales; las bebidas azucaradas están desaconsejadas en sujetos con hipertrigliceridemia.

Fibra dietética

Con este término se designan diversos hidratos de carbono complejos (celulosa, hemicelulosa, lignina, pectina) no digeribles por el intestino humano y que se encuentran sobre todo en las frutas y verduras. Las dietas ricas en fibra reducen el LDL, y el consumo hasta de 30-40 g/día en la dieta es altamente recomendable. La fibra soluble en agua (*psyllium*, salvado de avena) se tolera bien, y en dosis de 5-10 g/día contribuye a reducir el LDL.

Fitosteroles

Los principales fitosteroles (sitosterol, campesterol y estigmasterol) se encuentran en los aceites vegetales y, en menor cantidad, en las verduras, las frutas frescas, las legumbres y los frutos secos. Compiten con la absorción intestinal de colesterol, lo que favorece el descenso de la

colesterolemia. Existen preparados comerciales (alimentos funcionales) ricos en fitosteroles en forma de margarinas, aceites, yogur y otras presentaciones. El consumo diario de 2 g de fitosteroles puede reducir el LDL-C en un 7%-10%. No existen datos que avalen su eficacia en la prevención cardiovascular, y se desconoce su seguridad a largo plazo.

Proteínas

No se ha demostrado que las proteínas de origen animal (caseína) modifiquen significativamente la concentración de lípidos plasmáticos en la especie humana. Se aconseja el consumo de carnes blancas y pescado en vez de carnes rojas, que son más ricas en AGS. La proteína de soja posee un efecto hipocolesterolemiante modesto (3%-5%). Se aconseja que el 10%-15% de las calorías de la dieta procedan de proteínas.

Alcohol

El alcohol etílico es una causa importante de hiperlipemia secundaria y contribuye a la aparición de obesidad. La ingesta de etanol produce hipertrigliceridemia, al bloquear la oxidación hepática de ácidos grasos y estimular la lipólisis. Los individuos con alteraciones primarias del metabolismo de los triglicéridos por déficit del aclaramiento plasmático de VLDL son particularmente sensibles al etanol, y su trigliceridemia se eleva incluso con un consumo moderado. El HDL se eleva con la ingesta de bebidas alcohólicas. En individuos normales, un consumo moderado de alcohol, hasta 30 g de etanol por día en varones y 15 g en mujeres, reduce el riesgo coronario y la mortalidad total. Las bebidas fermentadas (vino y cerveza) tienen un mayor efecto que los destilados por su alto contenido en polifenoles. Una copa de vino (100 mL) o una caña de cerveza (250 mL) contienen aproximadamente 10 g de etanol.

Otros componentes de la dieta

Las dietas ricas en aceite de oliva virgen extra, frutos secos, fruta fresca, pescado, verduras, legumbres y otros alimentos ricos en antioxidantes naturales, con un bajo consumo de grasas saturadas (la tradicional dieta mediterránea), influyen favorablemente sobre el perfil lipídico y otros factores de riesgo cardiovascular, como quedó demostrado en el estudio

PREDIMED. Es, además, un tipo de dieta fácil de seguir a largo plazo, y sus beneficios y seguridad están avalados por una experiencia secular. La llamada *dieta portafolio*, rica en alimentos con proteína de soja (tofu), fitosteroles, fibras solubles (vegetales, fruta, cebada) y frutos secos (nueces, avellanas y cacahuetes), consigue reducciones del LDL similares a las obtenidas con la dieta mediterránea. Sin embargo, al ser una dieta estricta y prácticamente vegetariana, su seguimiento a largo plazo es difícil y abundan los abandonos.

El café hervido, como se consume en Escandinavia, contiene cafestol y otros diterpenos y eleva el LDL-C. En cambio, el café filtrado o instantáneo no contiene esos compuestos y carece de efecto sobre la colesterolemia. La administración de cápsulas con polvo de ajo puede reducir la colesterolemia hasta un 9%. Las monacolinas, principio activo de la levadura roja del arroz utilizada en China como colorante y condimento, reducen moderadamente el LDL-C por un mecanismo de inhibición de la HMG-CoA reductasa similar a las estatinas, aunque con menor eficacia. Se ha empleado en sujetos intolerantes a las estatinas. Su seguridad a largo plazo no está demostrada.

Como conclusión, el modelo de alimentación saludable en nuestro medio debe ser la dieta mediterránea suplementada con aceite de oliva virgen extra. El documento SEA 2018 sobre dieta y factores de riesgo proporciona amplia información actualizada sobre este tema, y hace especial hincapié no en el consumo de nutrientes, sino en el de alimentos (v. tabla 227-8).

Terapia farmacológica

Con el tratamiento dietético cabe esperar una reducción de la colesterolemia del 10%-15% sobre las cifras basales; la respuesta de los triglicéridos es mayor. Si tras 6-8 semanas de dieta no se han alcanzado los objetivos terapéuticos correspondientes al nivel de riesgo global del paciente recogido en la tabla 227-9, debe añadirse un tratamiento farmacológico. En los sujetos de alto riesgo, el tratamiento farmacológico se pautará desde el principio, junto con la dieta. En la tabla 227-10 se muestra el objetivo terapéutico de las hiperlipoproteinemias primarias.

Tabla 227-9

Objetivos para dianas terapéuticas secundarias de lípidos y lipoproteínas plasmáticas en sujetos de alto y muy alto riesgo cardiovascular

	Colesterol no HDL	ApoB
Riesgo alto SCORE ≥ 5% y < 10%	< 130 mg/dL (3,4 mmol/L)	< 100 mg/dL
Riesgo muy alto SCORE ≥ 10%	< 100 mg/dL (2,6 mmol/L)	< 80 mg/dL

Catapano AL et al., Eur Heart J 2016;37:2999-3058.

Tabla 227-10

Esquema terapéutico de las hiperlipoproteinemias primarias[a]

Tipo de hiperlipoproteinemia primaria	Tratamiento
Hipercolesterolemia familiar homocigota	Aféresis de LDL, lomitapida, mipomersén, inhibidores de PCSK9, estatinas
Hipercolesterolemia familiar heterocigota	Estatinas, inhibidores de PCSK9, asociación con ezetimiba o resinas de intercambio
Hipercolesterolemia poligénica	Estatinas, asociación con ezetimiba o resinas
Hiperlipemia familiar combinada	Estatinas, asociación con fibratos (fenofibrato) o ezetimiba
Disbetalipoproteinemia familiar	Fibratos, estatinas
Hipertrigliceridemia familiar	Fibratos, ácidos grasos ω-3, estatinas

[a] El tratamiento puede pautarse como monoterapia o mediante combinación de dos o tres fármacos. El fármaco de elección en cada caso es el citado en primer lugar.

Inhibidores de la hidroximetilglutaril-coenzima A-reductasa (estatinas)

Forman el grupo de hipolipemiantes (lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, rosuvastatina y pitavastatina) más utilizados debido a su potente capacidad para reducir el LDL y a su buena tolerancia. Numerosos estudios controlados han demostrado contundentemente que la monoterapia con estatinas reduce el LDL y disminuye significativamente los accidentes coronarios mortales y no mortales, los accidentes cerebrovasculares y la mortalidad total. Todo ello en prevención primaria y secundaria, en diabéticos y no diabéticos, y sin diferencias de sexo ni límite de edad. Son igualmente eficaces en sujetos con elevaciones modestas del LDL y en los que padecen una hipercolesterolemia grave. Aproximadamente, por cada 39 mg/dL (1,0 mmol/L) de descenso del LDL, las estatinas reducen en un 25% el riesgo de accidentes cardiovasculares mayores.

Actúan inhibiendo competitivamente, de forma parcial y reversible, la HMG-CoA-reductasa, enzima limitante de la síntesis hepática de colesterol. Como consecuencia, se activa la síntesis de receptores LDL y aumenta el aclaramiento de las LDL circulantes, y se reduce su concentración plasmática. La producción hepática de VLDL y apoB disminuye, especialmente con las estatinas más potentes (atorvastatina, simvastatina, rosuvastatina, pitavastatina), contribuyendo al descenso de las LDL al bajar sus partículas precursoras.

La respuesta terapéutica es dosis dependiente, y existe una considerable variabilidad individual. Las dosis recomendadas dependen del riesgo cardiovascular calculado y oscilan según la estatina desde 2 mg/día (pitavastatina) hasta un máximo de 80 mg/día (atorvastatina). En líneas generales, y dependiendo de la estatina y de la dosis, la colesterolemia total disminuye en un 20%-40%, y el LDL, en un 25%-50%. Estos efectos se consiguen habitualmente con dosificaciones intermedias; doblar la dosis más baja se asocia sólo con un incremento del 6% de la actividad hipocolesterolemiante. Los triglicéridos pueden descender un 10%-40% y el HDL elevarse un 5%-10%.

Las estatinas son, en general, bien toleradas. El efecto secundario más frecuente (5%-15%) son las mialgias, generalmente simétricas y en las piernas, acompañadas o no de elevación de la CK. El diagnóstico se basa en la observación clínica, la desaparición de los síntomas al interrumpir la estatina y su reaparición al reanudarla. Raras veces (0,1%) aparece una

miopatía, con debilidad muscular y elevación de la CK hasta 10 veces por encima de sus límites normales. Esta complicación es más frecuente (0,9%) con la dosis máxima (80 mg/día) de simvastatina, ampliamente metabolizada a través del citocromo P450 3A4, y ocurre sobre todo en los primeros 12 meses del tratamiento, lo que indica una predisposición genética. La asociación a ciclosporina, gemfibrozilo, macrólidos, amiodarona, antifúngicos, antirretrovirales, ingesta de zumo de pomelo, consumo elevado de alcohol o ejercicio físico intenso eleva las probabilidades de aparición de miopatía, que puede complicarse con rabdomiólisis y necrosis tubular aguda. No es necesario monitorizar regularmente la CK, pero sí debe hacerse si aparecen dolores musculares, lo que obliga a suspender su administración. Los efectos secundarios hepáticos son menos frecuentes (2%), con discreta y transitoria elevación de las transaminasas, y es recomendable la monitorización de estas enzimas a las 6 semanas de iniciar el tratamiento, a los 3 meses y luego anualmente; no es necesario interrumpir la medicación, salvo si se triplican las cifras normales, hecho que ocurre en menos del 2% de los casos. La elevación es reversible al interrumpir la estatina, y no se han descrito casos de hepatitis crónica.

La persistencia de mialgias obliga a suspender el tratamiento y debe considerarse la posibilidad de interacciones con fármacos que se metabolicen por el CYP 450. En estos casos, puede reiniciarse el tratamiento con otra estatina en dosis muy baja o en días alternos, pero en un 5%-10% de los pacientes no se consiguen objetivos terapéuticos o persisten las mialgias, por lo que debe sustituirse la estatina por inhibidores de PCSK9. Los síntomas musculares asociados a las estatinas no tienen una etiología totalmente aclarada. Se han identificado varios genes asociados con miopatía y elevación de la CK, así como una forma especial de miopatía necrosante autoinmune por formación de anticuerpos contra la HMGCoA reductasa que requiere tratamiento con inmunosupresores y corticoides.

La incidencia de nuevos casos de diabetes está descrita con dosis altas de estatinas potentes en sujetos con síndrome metabólico y en prediabéticos. Sin embargo, la reducción del riesgo cardiovascular con estatinas en población diabética supera ampliamente el posible efecto sobre la homeostasis glucémica y no se considera una razón para interrumpirlas.

La indicación terapéutica de las estatinas son las hiperlipoproteinemias con elevación del LDL (fenotipo IIA). Constituyen el fármaco de elección en la hipercolesterolemia familiar heterocigota y en la prevención y tratamiento de la cardiopatía isquémica en sujetos de riesgo. Estudios con ecografía intravascular han mostrado la capacidad de las estatinas para inducir regresión de la aterosclerosis coronaria. También reducen la morbimortalidad cardiovascular en las hiperlipemias mixtas, como la hiperlipemia familiar combinada y la dislipemia diabética. Al ser su eliminación preponderantemente biliar, pueden emplearse en la insuficiencia renal crónica y el síndrome nefrótico. Las estatinas están contraindicadas en el embarazo.

La asociación de estatinas con otros hipolipemiantes incrementa y amplía sus efectos sobre el metabolismo lipídico. La asociación con ezetimiba se tolera bien, no ofrece problemas de seguridad, permite alcanzar descensos adicionales del LDL y reduce significativamente la incidencia de episodios cardiovasculares. La asociación con fibratos ha mostrado una discreta reducción de morbimortalidad cardiovascular en subgrupos con dislipemia mixta. Para la combinación con fibratos se recomienda únicamente el fenofibrato, con vigilancia por el riesgo de miopatía. La asociación con inhibidores de PCSK9 se tolera bien y proporciona significativas reducciones del LDL y de los episodios cardiovasculares. La combinación de estatinas con ácido nicotínico está en desuso, ya que, aunque mejora el perfil lipídico, no hay suficientes pruebas de su beneficio cardiovascular.

Ezetimiba

Es un inhibidor selectivo de la absorción intestinal del colesterol dietético y biliar, sin efecto sobre la absorción de las grasas ni las vitaminas liposolubles, y con mínima circulación sistémica. Actúa bloqueando la proteína transportadora de colesterol (NPC1L1) en la superficie del enterocito y eleva las pérdidas fecales de colesterol, sitosterol y campesterol. Produce depleción del *pool* intrahepático de colesterol, y ocasiona un descenso del LDL (15%-18%), con ligeros descensos de la trigliceridemia y elevaciones del HDL. Carece de interacciones farmacológicas importantes y se administra en dosis única diaria de 10 mg. Asociada a una estatina, la ezetimiba potencia significativamente (≤ 20%)

el efecto reductor sobre el LDL, lo que permite utilizar dosis más bajas de estatinas. Existen preparados combinando ezetimiba con dosis variables de simvastatina (10-40 mg) y atorvastatina (10-80 mg) que facilitan la administración de un comprimido al día. El uso de esta combinación, comparada con monoterapia con simvastatina, en prevención secundaria ha mostrado (estudio IMPROVE IT) un descenso del LDL a valores cercanos a los 50 mg/dL y una significativa reducción de episodios cardiovasculares, especialmente en diabéticos. Otros ensayos, con la misma asociación, también mostraron en pacientes con estenosis aórtica y en sujetos con insuficiencia renal crónica un descenso significativo de incidencia de nuevos episodios cardiovasculares. Su empleo está recomendado como terapia de segunda línea asociada a estatinas cuando no se ha alcanzado el objetivo terapéutico con la dosis máxima tolerada de estatina. La ezetimiba puede usarse en monoterapia para tratar la hipercolesterolemia familiar en la edad infantil.

Fibratos

Los disponibles en España son bezafibrato, fenofibrato y gemfibrozilo. Actúan a través de los receptores intranucleares conocidos como *PPAR-α*, para estimular la actividad de la LPL y reducir la síntesis de apo-C_{III}, lo que favorece la hidrólisis de partículas ricas en triglicéridos y la cesión de colesterol de las VLDL a las HDL. Su principal efecto consiste en disminuir las concentraciones plasmáticas de VLDL y triglicéridos en un 30%-40% o más, en tanto que sus efectos sobre las LDL son variables; los valores de HDL pueden aumentar un 8%-12%. La fibrinogenemia suele disminuir y, en el caso del fenofibrato, también la uricemia.

El más utilizado es el fenofibrato, que puede asociarse a estatinas, y la dosis del compuesto micronizado es de 145 o 160 mg/día. Los fibratos generalmente se toleran bien; sus efectos secundarios incluyen intolerancia digestiva, potenciación del efecto de los cumarínicos y elevaciones (el 2% de casos) de las transaminasas y de la CK, rara vez acompañadas de miopatía. Pueden inducir leves elevaciones plasmáticas de creatinina y homocisteína, que son reversibles. Su importante eliminación renal desaconseja su empleo para tratar la hiperlipemia secundaria a nefropatías.

Sus principales indicaciones son la disbetalipoproteinemia familiar (tipo III), las hipertrigliceridemias primarias (tipos IV y V), la hiperlipemia familiar combinada con fenotipo IIB o IV y la dislipemia diabética. En las hipertrigliceridemias graves se recomienda asociarlos a ácidos grasos ω-3. La monoterapia con fibratos no está actualmente considerada como de primera elección en la prevención del riesgo cardiovascular. El grupo en que se ha observado una reducción de morbimortalidad cardiovascular, con asociación de fenofibrato y simvastatina, es el de pacientes diabéticos de tipo 2 con triglicéridos superiores a 204 mg/dL (2,3 mol/L) y HDL inferior a 34 mg/dL (0,88 mmol/L). La indicación más aceptada para el tratamiento combinado de fenofibrato y estatinas sería, por tanto, la dislipemia aterogénica de la diabetes de tipo 2.

El pemafibrato es un modulador selectivo de los receptores PPAR-α que reduce los triglicéridos de forma similar al fenofibrato, pero sin efectos sobre la función renal; se encuentra en ensayos en fase III en diabéticos (estudio PROMINENT).

Inhibidores de la PCSK9

Constituyen un nuevo grupo de fármacos que proporcionan una significativa reducción de las concentraciones de LDL. La PCSK9 *(proprotein convertase subtilisin kexin type 9)* es una proteasa de síntesis hepática que, extracelularmente, se une al receptor de LDL, conduciéndolo al interior del hepatocito y facilitando su degradación por los lisosomas. Se interrumpe así el reciclaje del receptor y disminuye su número en la membrana celular. Al faltar receptores, el aclaramiento de las partículas LDL disminuye y el LDL en el plasma se eleva. La síntesis de PCSK9 se estimula siempre que aumente el contenido hepático en colesterol, protegiendo así la homeostasis del *pool* de colesterol. El empleo de estatinas, que eleva el colesterol intrahepático, eleva también la síntesis de PCSK9, verdadero freno a la acción hipocolesterolemiante de las estatinas. Las mutaciones con pérdida de función del gen *PCSK9* se asocian con valores muy bajos de LDL y reducción significativa del riesgo cardiovascular; a la inversa, mutaciones con ganancia de función se asocian con una de las formas autosómicas dominantes de hipercolesterolemia y riesgo cardiovascular. Se han desarrollado varios anticuerpos plenamente

humanizados contra la PCSK9, dos de los cuales (alirocumab y evolocumab) se encuentran actualmente disponibles. Su administración es por vía subcutánea, generalmente cada 2 semanas, como monoterapia o asociados a estatinas o ezetimiba, y consiguen descensos de LDL del 60%-70% de su valor basal, habiendo alcanzado niveles de 20 mg/dL o inferiores sin evidencia de consecuencias negativas. Su eficacia depende de la existencia de receptores LDL. Sus indicaciones son los heterocigotos HF y los casos de homocigotos que conserven al menos un 20% de actividad de receptores. Los sujetos intolerantes a estatinas y los de alto riesgo que no alcancen las dianas terapéuticas con estatinas y otros fármacos son otro grupo que se beneficia del tratamiento con inhibidores de PCSK9.

Hasta el momento, su tolerancia y seguridad, incluso con valores muy bajos de LDL-C, se considera buena, salvo reacciones alérgicas limitadas al punto de inyección. Los resultados del estudio FOURIER con evolocumab y del ODYSSEY OUTCOMES con alirocumab han confirmado un 15% de reducción de las variables primarias cardiovasculares y un 20% de las secundarias. Junto con el descenso del LDL, estos fármacos reducen un 20%-30% los niveles de Lp(a). En sujetos diabéticos, la reducción de LDL es similar a la observada en no diabéticos, sin que se hayan observado efectos deletéreos sobre el control glucémico.

En España, estos fármacos solamente se dispensan, previa aprobación, en hospitales de la red pública, y sus indicaciones son la hipercolesterolemia familiar homocigota con un mínimo de receptores LDL, la forma heterocigota grave, pacientes de muy alto riesgo que a dosis máximas toleradas de estatinas no alcanzan objetivos de LDL ≤ 100 mg/dL (2,6 mmol/L) y pacientes con alto riesgo intolerantes a las estatinas.

Resinas de intercambio

Son un grupo de sustancias (colestiramina, colestipol, colesevelam) que se fijan, en el intestino delgado, a los ácidos biliares y al colesterol, interrumpiendo la circulación enterohepática. La excreción fecal de ácidos biliares aumenta entre 3 y 15 veces, y el *pool* hepático de colesterol se reduce, lo que induce la síntesis de receptores LDL y acelera el aclaramiento plasmático de estas lipoproteínas, disminuyendo hasta un 20% el colesterol LDL. Estimulan la producción de incretinas a nivel intestinal y

pueden contribuir a mejorar el control glucémico de los diabéticos. Provocan frecuentes intolerancias digestivas (estreñimiento, flatulencia, náuseas), y el colesevelam es la resina mejor tolerada. Interfieren la absorción de algunos fármacos (ácido fólico, tiroxina, digoxina, cumarínicos) y vitaminas liposolubles, que deben administrarse 2 h antes o después de la toma de resinas. Sus indicaciones son las hipercolesterolemias y pueden asociarse a estatinas o ezetimiba. Están contraindicadas en las hipertrigliceridemias. El efecto de la monoterapia con resinas sobre el riesgo cardiovascular es modesto, pero, asociadas a estatinas, reducen las lesiones ateromatosas valoradas por coronarioangiografía. La monoterapia con resinas puede utilizarse en el embarazo, aunque su tolerancia digestiva es reducida.

Ácido nicotínico

En dosis farmacológicas es un eficaz agente hipolipemiante de amplio espectro, ya que reduce los valores de VLDL, LDL, apoB y Lp(a), elevando los de HDL. Actúa a nivel hepático y del tejido adiposo, y disminuye el flujo de ácidos grasos hacia el hígado. Los triglicéridos disminuyen hasta el 40%, y el LDL, el 20%, mientras que el HDL puede elevarse hasta el 30%. Su principal efecto secundario son crisis de sofocación *(flush)* facial. Recientes estudios (AIM-HIGH, HPS- 2-THRIVE) que utilizan ácido nicotínico o su combinación con laropiprant (antagonista del receptor D2 de prostaglandinas en la piel) no han mostrado beneficio cardiovascular alguno, por lo que el empleo del ácido nicotínico en la terapia hipolipemiante está actualmente cuestionado y en desuso.

Ácidos grasos ω-3

Los aceites de pescado son muy ricos en ácido eicosapentaenoico (C20:5, ω-3) y docosahexaenoico (C22:6, ω-3), que, al ser ligandos del PAR-α, reducen la síntesis hepática de VLDL. Administrados en forma líquida o en cápsulas y en dosis de 2-4 g/día, reducen hasta un 40% la trigliceridemia. Pueden administrarse asociados a fibratos, y su principal indicación es la hipertrigliceridemia aguda (≥ 500 mg/dL) para prevenir la pancreatitis. Generalmente se toleran bien, pero pueden producir dispepsia y, rara vez, prolongación del tiempo de hemorragia. En algunos pacientes se eleva

ligeramente el LDL. Recientemente, un éster etílico altamente purificado del ácido eicosapentaenoico (*icosapent ethyl* o Vascepa) administrado en dosis de 4 g/día durante 4,9 años a sujetos hipertrigliceridémicos (el 60%, diabéticos) tratados con estatinas redujo un 25% el riesgo de accidentes cardiovasculares mayores, incluyendo la mortalidad, mejorando el perfil lipídico y los marcadores de inflamación (estudio REDUCE-IT). La ADA ha recomendado este tratamiento para diabéticos con enfermedad cardiovascular y LDL controlado con estatinas, pero con hipertrigliceridemia.

Otros fármacos

La *lomitapida* es un inhibidor de la proteína microsómica transportadora de triglicéridos (MTP), que bloquea la producción hepática e intestinal de las VLDL y reduce así las concentraciones plasmáticas de LDL y apoB. Su administración es diaria por vía oral y su aprobación en Europa queda restringida a pacientes homocigotos HF, en quienes se consiguen descensos del LDL del 40%. Puede asociarse a estatinas que no se metabolicen por la vía del citocromo P450 3A4, como rosuvastatina, pitavastatina o pravastatina. En una tercera parte de los pacientes se observa elevación de las transaminasas y en un 8%, esteatosis hepática, por lo que su empleo obliga a una cuidadosa monitorización hepática.

El *mipomersén* es un oligonucleótido antisentido de administración parenteral que bloquea la síntesis de apoB en el hígado, interfiere en la síntesis de VLDL y provoca una disminución del 35%-40% del LDL circulante. Es frecuente la elevación de las transaminasas, y existe riesgo de esteatosis hepática. Su uso para el tratamiento exclusivo de homocigotos HF está aprobado en EE. UU., pero no en Europa.

La tecnología de los RNA de interferencia para bloquear la síntesis de proteínas que participan en el metabolismo lipídico está en pleno desarrollo. Las principales dianas terapéuticas que están siendo exploradas son PCSK9, apoC-III, ANGPTL3 y apo(a). El más avanzado es el *inclisirán*, cuyo mecanismo de acción a nivel hepático es el silenciamiento del gen *PCSK9*, inutilizando su RNA mensajero e impidiendo la degradación de los receptores LDL en el hepatocito. El aumento de receptores potencia de forma prolongada el aclaramiento de LDL del plasma. Hasta el momento, el

inclisirán ha demostrado tener efectos muy potentes y duraderos sin efectos adversos graves. La administración s.c. de 300 mg cada 90 días a sujetos con enfermedad cardiovascular tratados con estatinas produjo descensos adicionales del 55% del LDL (estudio ORION-1), una magnitud similar a la de los inhibidores de PCSK9 administrados cada 2 semanas. Si estudios actualmente activos así lo confirman, el inclisirán podría jugar un importante papel en el futuro de las terapias hipolipemiantes, con una cómoda dosificación de 300 mg s.c. cada 6 meses.

Otro hipocolesterolemiante en desarrollo (CLEAR Harmony Trial) es el *ácido bempedoico*, un inhibidor de la ATP citrato liasa, enzima que interviene previamente a la HMGCoA reductasa en la síntesis del colesterol y potencia el efecto de las estatinas y de la ezetimiba.

Objetivos del tratamiento

Los *objetivos terapéuticos* dependerán del riesgo cardiovascular en cada paciente. Los sujetos con enfermedad cardiovascular conocida (infarto de miocardio, síndrome coronario agudo, ictus, arteriopatía periférica), los diabéticos de tipo 1 o 2 con microalbuminuria y los pacientes con insuficiencia renal crónica se encuentran ya en una situación de alto riesgo cardiovascular, no precisan el cálculo del riesgo y requieren tratamiento intensivo de la dislipemia y del resto de los factores de riesgo.

Para la población aparentemente sana, siguiendo las guías de sociedades científicas como la *European Atherosclerosis Society/European Society of Cardiology* (EAS/ESC) y la Sociedad Española de Arteriosclerosis (SEA), entre otras, se recomienda calcular el riesgo cardiovascular global utilizando las tablas SCORE, estimando el riesgo de sufrir un accidente cardiovascular mortal en los próximos 10 años. Un valor igual o superior al 5% es considerado de alto riesgo y exige tratamiento intensivo situando al colesterol LDL como diana principal. Las tablas 227-8 y 227-9 muestran los objetivos de LDL, no HDL y ApoB según los niveles de riesgo. En la tabla 227-10 se resumen las indicaciones terapéuticas para los principales tipos de hiperlipoproteinemias primarias.

Hasta ahora no se han establecido objetivos terapéuticos para el colesterol HDL o los triglicéridos basados en resultados de ensayos clínicos. El consenso más aceptado fija el objetivo para la trigliceridemia en

valores inferiores a 150 mg/dL (1,7 mmol/L). Para el colesterol HDL se postula alcanzar valores superiores a 50 mg/dL (1,2 mmol/L) en las mujeres y 40 mg/dL (1,0 mmol/L) en los hombres. La pérdida de peso en los obesos, el abandono del tabaquismo, el consumo moderado de alcohol, la práctica regular de ejercicio aeróbico y la terapia con fibratos se asocian a descenso de los triglicéridos y elevación del HDL-C.

Bibliografía especial

Backes JM, Ruisinger JF, Gibson CA, Moriarty PM. Statin-associated muscle symptoms. Managing the highly intolerant. *J Clin Lipidol*. 2017;11:24–33.

Casula M, Olmastroni E, Boccalari MT, Tragni E, Pirillo A, Catapano AL. Cardiovascular events with PCSK9 inhibitors: an updated meta-analysis of randomised controlled trials. *Pharmacol Res*. 2019;143:143–150.

Grundy SM, Arai H, Barter P, Bersot T, Betteridge DJ, Carmena R, et al. An International Atherosclerosis Society position paper: Global recommendations for the management of dyslipidemia. *J Clin Lipidol*. 2014;8:29–60.

Spolitu S, Dai W, Zadroga JA, Ozcan L. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 and lipid metabolism. *Curr Opin Lipidol*. 2019;30:186–191.

Wilson PW, Polonsky TS, Miedema MD, Khera A, Kosinski AS, Kuvin JT. Systematic Review for the 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019;139:e1144–e1161.

228

Glucogenosis y otras alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono

C. Domínguez Luengo

Introducción

El metabolismo de los hidratos de carbono es esencial para la producción de la energía celular, así como para la formación y modificación de las glucoproteínas y glucolípidos celulares, de importancia crítica para el desarrollo normal del organismo. La glucosa es el sustrato de la glucólisis, única vía para obtener energía (ATP) en condiciones de anaerobiosis o en ausencia de mitocondrias, como ocurre en los hematíes. Además, la glucosa es la principal fuente energética del cerebro, por lo que una disminución de la glucosa disponible puede dañarlo gravemente. Esto justifica los complejos mecanismos de control que el hígado ha desarrollado para mantener una glucemia constante. La mayoría de los hidratos de carbono de la dieta provienen del almidón, la sacarosa y la lactosa, que son hidrolizados a monosacáridos libres, glucosa, fructosa y galactosa, en la pared intestinal. La galactosa y la fructosa son rápidamente metabolizadas por el hígado y convertidas en glucosa. Este metabolismo no está sujeto a regulación.

La glucosa es la fuente de energía que asegura el mantenimiento de las necesidades vitales de células y tejidos. Sin embargo, el hígado sólo emplea una mínima parte de la glucosa para obtener energía, ya que para ello consume principalmente ácidos grasos. Su función fundamental es la conservación de la concentración plasmática de glucosa. Cuando esta aumenta, por ejemplo, tras la ingestión, o no se necesita directamente para la producción de energía, el hígado y el músculo captan glucosa y la almacenan en forma de glucógeno. Cuando la glucemia disminuye, como ocurre en el ayuno, el hígado libera glucosa a la sangre en beneficio del cerebro, los hematíes y otros tejidos que dependen casi exclusivamente de la glucosa para generar ATP. Esta glucosa proviene de la hidrólisis del glucógeno o de la gluconeogénesis a partir de precursores que no son hidratos de carbono (piruvato, lactato, glicerol y algunos aminoácidos). Asimismo, aunque el músculo esquelético utiliza los lípidos como principal fuente energética, ante un alto consumo de glucosa por trabajo muscular se produce un incremento de la degradación del glucógeno a glucosa.

En este capítulo se describen los errores congénitos del metabolismo de los hidratos de carbono que afectan al metabolismo del glucógeno (glucogenosis), la galactosa y la fructosa.

Trastornos del metabolismo del glucógeno

La glucosa es la fuente primaria de energía de la mayoría de las células de los mamíferos y puede ser almacenada para su uso posterior en su forma macromolecular, como glucógeno, principalmente en el hígado y en el músculo esquelético, que constituye la principal reserva de hidratos de carbono del organismo; sólo una pequeña cantidad de glucógeno se almacena en el cerebro. El glucógeno es un polisacárido ramificado de alto peso molecular formado por moléculas de glucosa unidas entre sí por enlaces α-1,4 que forman largas cadenas que se ramifican cada 12-18 unidades por enlaces α-1,6; estas uniones confieren a la molécula de glucógeno una estructura arbórea que permite acumular millones de moléculas de glucosa sin variación de la presión osmótica. El glucógeno acumulado en el hígado sirve para mantener la homeostasis de la glucosa en el conjunto del organismo, mientras que el glucógeno muscular proporciona sustratos para la obtención de energía (ATP) durante la contracción muscular. Además del músculo esquelético y el hígado, otros tejidos pueden sintetizar glucógeno, incluyendo el corazón, el riñón, el tejido adiposo y el cerebro. El metabolismo del glucógeno ha sido ampliamente investigado, y su regulación hormonal por la insulina, el glucagón y la adrenalina es bien conocida.

Esencialmente, se conocen todas las proteínas implicadas en la síntesis y degradación del glucógeno, y los defectos genéticos de esas proteínas que afectan a las vías de almacenamiento y utilización del glucógeno dan lugar a un amplio espectro de enfermedades denominadas *glucogenosis*, caracterizadas por la acumulación progresiva de glucógeno de estructura normal o anormal en determinadas células y tejidos. Las vías metabólicas de síntesis y degradación del glucógeno se esquematizan en la figura 228-1. En el proceso de glucogenólisis se produce la degradación de glucógeno hasta glucosa-1-fosfato (G-1-P), precursor de la síntesis de glucógeno y que está en equilibrio con la G-6-P. La G-6-P, para poder liberarse al torrente sanguíneo como glucosa libre y mantener la glucemia, ha de ser transportada al retículo endoplásmico y ser hidrolizada por la glucosa-6-fosfatasa, que es

una enzima crucial que no se expresa en la mayoría de los tejidos del organismo. Por ejemplo, el músculo y el corazón no tienen actividad G-6-P-asa, por lo que el glucógeno almacenado sólo puede ser utilizado localmente como depósito de energía para la síntesis de ATP.

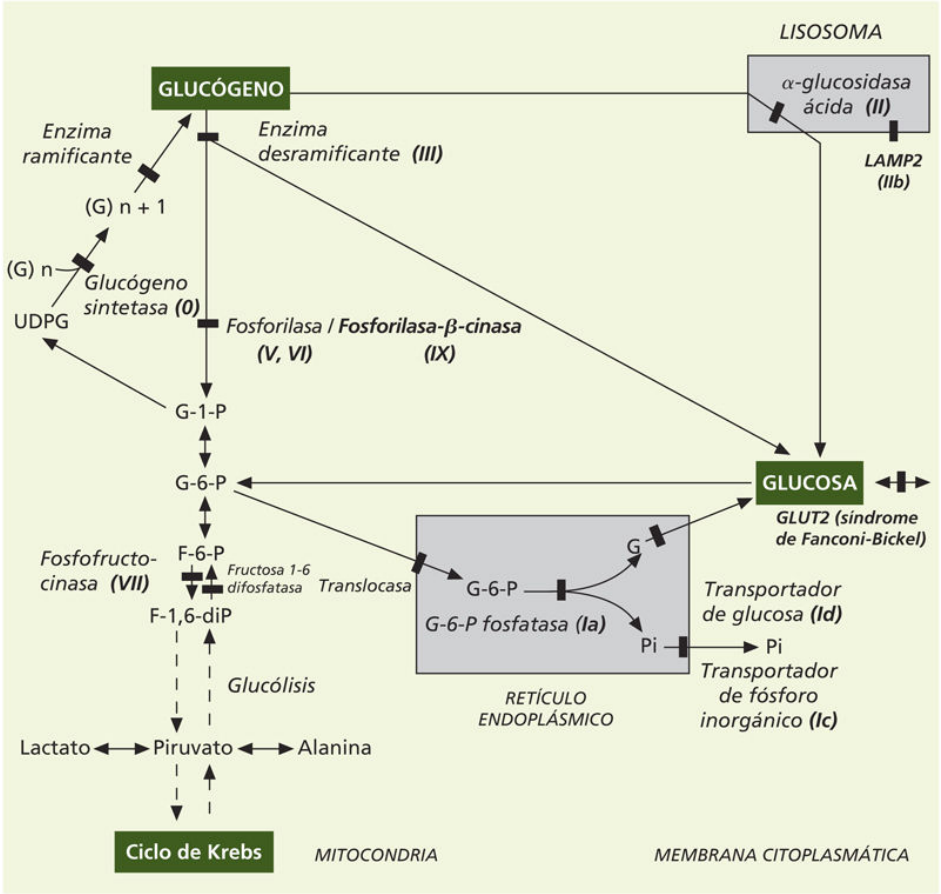


FIGURA 228-1 Glucogenosis y otras alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono. Los números romanos indican el tipo de glucogenosis causado por la deficiencia de la enzima correspondiente. F-1,6-diP: fructosa-1,6-difosfato; F-6-P: fructosa-6-fosfato; G: glucosa; G-1-P: glucosa-1-fosfato; G-6-P: glucosa-6-fosfato; GLUT2: proteína transportadora de glucosa; (G) n: polímero de n moléculas de glucosa; LAMP2: proteína de membrana lisosómica; UDPG: uridil-difosfoglucosa.

Las dos principales enzimas del metabolismo del glucógeno, la glucógeno-sintetasa y la fosforilasa, existen en dos formas interconvertibles, activa e inactiva, y están reguladas hormonalmente mediante mecanismos de fosforilación y desfosforilación; esta modificación química de las enzimas

permite ajustar las actividades enzimáticas a las fases de ayuno y alimentación. Las enzimas antagonistas presentan una actividad recíproca: en la fase de alimentación la glucógeno-sintetasa está activa en su forma libre, mientras que la glucógeno-fosforilasa, cuya activación produce un incremento en el consumo de reservas energéticas, se mantiene inactiva. En situación de ayuno, la degradación del glucógeno y la gluconeogénesis suministran G-6-P, que es hidrolizada en el hígado para mantener la homeostasis de la glucosa sanguínea. La degradación del glucógeno en el citoplasma la realizan fundamentalmente dos sistemas enzimáticos: la fosforilasa y la enzima desramificante. La fosforilasa b (inactiva) es transformada mediante la fosforilasa-β-cinasa en su forma activa, que hidroliza los enlaces α-1,4-glucosídicos de las cadenas de glucógeno, para dar lugar a una molécula muy ramificada y con cadenas laterales que es hidrolizada por la acción de la amilo-1,6-glucosidasa (enzima desramificante), cuya actividad elimina la estructura residual del glucógeno que se incorpora de nuevo al ciclo degradante. El producto principal de la degradación del glucógeno es la G-1-P, y el producto secundario, la glucosa libre. La síntesis de glucógeno se produce exclusivamente en el citoplasma celular, mientras que las dos vías de degradación están localizadas en los lisosomas, donde la enzima lisosómica α-glucosidasa ácida libera glucosa, y en el citoplasma, donde se libera G-1-P mediante la acción sinérgica del sistema fosforilasa y amilo-1,6-glucosidasa.

Las glucogenosis son un grupo heterogéneo de enfermedades causadas por defectos congénitos en el metabolismo del glucógeno que provocan su acumulación anormal en diferentes tejidos y/o alteraciones en su estructura molecular, con consecuencias patológicas. El hígado y el músculo son los órganos que resultan más afectados. La incidencia global de las glucogenosis se estima entre 1:20.000-1:40.000 casos de nacidos vivos. Las características clínicas, bioquímicas y genéticas de los trastornos del metabolismo del glucógeno se resumen en la tabla 228-1. El hígado, el músculo y el corazón, con abundantes cantidades de glucógeno, son los tejidos más frecuente y gravemente afectados. Los tipos más frecuentes con afección hepática son las glucogenosis de tipos 0, I, III, VI, y IXA1, IXb y IXd. Como la homeostasis de la glucosa en el plasma deriva del metabolismo de los hidratos de carbono en el hígado, las glucogenosis que afectan al hígado se presentan normalmente con hipoglucemia y hepatomegalia como primera

sintomatología clínica. Por el contrario, las glucogenosis con afectación muscular se manifiestan fundamentalmente con intolerancia al ejercicio, calambres musculares, debilidad progresiva e hipomotilidad. La afección del corazón forma parte del cuadro clínico de las glucogenosis de tipos II y XV y de la enfermedad de Danon, y es un síntoma frecuente en las glucogenosis III y IV y en los fenotipos graves de los tipos VII y IX. Se han descrito varios tipos de autofagia selectiva en respuesta a varias señales fisiológicas; de ellas, la glucofagia desempeña un papel crucial en el mantenimiento de la homeostasis de la glucosa en muchos tejidos, incluidos el corazón, el hígado y los músculos esqueléticos. La regulación del glucógeno cardíaco implica una interacción compleja entre múltiples vías de señalización, la activación alostérica de enzimas y la degradación autofágica. Estudios recientes demuestran que, en algunas glucogenosis, la degradación fágica/lisosómica de glucógeno es importante para mantener los niveles normales de glucógeno cardíaco. Además, la glucofagia podría tener un papel protector para hacer frente a la acumulación de lisosomas ricos en glucógeno en pacientes infantiles con enfermedad de Pompe.

Tabla 228-1

Características clínicas, bioquímicas y genéticas de los trastornos del metabolismo del glucógeno

Tipo	Deficiencia enzimática	Gen Localización Herencia	Cuadro clínico	Hallazgos de laboratorio	Diagnóstico	Órganos afectos	Tratamiento/pronóstico
Glucogenosis de tipo 0a	Glucógeno sintetasa hepática	*GYS2* 12p12.1 AR	Somnolencia preprandial GetosisHipoglucemias con convulsiones	Hipoglucemia cetósica con el ayuno Hiperlactacidemia posprandial	↓ Glucógeno sintetasa (hígado) Análisis mutacional	Hígado	Evitar ayuno prolongado Mejoría de la tolerancia al ayuno con la edad
Glucogenosis de tipo 0b	Glucógeno sintetasa muscular	*GYS1* *19q13.33* AR	Miocardiopatía Intolerancia al ejercicio	Ausencia de glucógeno muscular Proliferación mitocondrial	Hallazgos clínico-patológicos Intolerancia oral a la galactosa	Corazón Músculo	
Glucogenosis de tipo Ia (enfermedad de Von Gierke)	Glucosa-6-fosfatasa-α (G-6-Pasa-α)	*G6PC* 17q21.31 AR	Hipoglucemia en ayunas Hepatomegalia/adenomas hepáticos Nefromegalia Hiperventilación Facies de muñeca Xantomas Hemorragias frecuentes Osteoporosis/estatura baja	Hipoglucemia Acidosis láctica Hiperuricemia Hipertriglicéridemia Anemia ↓ De la función plaquetaria ↑ Glucógeno eritrocitario y en órganos y tejidos afectos	Presentación clínica y anomalías bioquímicas Análisis mutacional	Hígado Riñón Intestino	Evitar hipoglucemia: alimentación diurna frecuente y sonda nasogástrica nocturna (harina de maíz crudo) Dieta pobre en grasas Prevenir nefropatía. TH
Glucogenosis de tipo Ib	Glucosa-6-P-translocasa (G6PT)	SLC37A4 11q23.3 AR	Más grave que el tipo *Ia* Infecciones bacterianas recurrentes Esplenomegalia Hepatomegalia	Similar al tipo *Ia* Neutropenia Disfunción fagocitaria Hiperlipemia ↑ N.° de plaquetas ↑ Apoptosis de neutrófilos	Síntomas clínicos, datos bioquímicos y neutropenia Análisis mutacional	Hígado Riñón Intestino Bazo La G6PT tiene una expresión ubicua en células y tejidos	Semejante al tipo *Ia*, con atención especial a las infecciones intercurrentes Administración de GCSF
Glucogenosis de tipo Ij	Glucosa-6-fosfatasa-β (G-6-Pasa-β)	*G6PC3* 17q21 AR	Sintomatología clínica similar al tipo Ib Fenotipo mieloide	Neutropenia congénita y disfunción neutrófila	Neutropenia Cardiopatía congénita Análisis de mutaciones en el gen *G6PC3*	Malformaciones cardíacas y urogenitales	Atención a las infecciones recurrentes Administración de GCSF
Glucogenosis de tipo II (enfermedad de Pompe) Forma infantil Forma de inicio tardío Enfermedad de espectro clínico	α-1,4-glucosidasa ácida lisosómica (maltasa ácida)	*GAA* 17Q25.3 AR	Miocardiopatía Hepatomegalia Hipotonía muscular Hiporreflexia Patrón ECG típico EMG miopático	↑ Glucógeno intralisosómico. ↑ Variable de CK, LDH, transaminasas	↓ α-glucosidasa lisosómica (fibroblastos, músculo, leucocitos) Análisis mutacional	Glucogenosis generalizada Los pacientes con inicio tardío presentan una forma más atenuada de la enfermedad	Multidisciplinar: dieta, soporte ventilatorio y fisioterapia Terapia enzimática sustitutiva: mejoría de la función pulmonar y muscular
Glucogenosis de tipo III (enfermedad de Cori, de Forbes o dextrinosis límite) IIIa (muscular y hepática) IIIb (forma hepática)	Amilo-α-1, 6-glucosidasa (enzima desramificante)	*AGL* 1p21.2 AR	Hepatomegalia Miopatía progresiva Miocardiopatía (±) Retraso de crecimiento Obesidad troncal (±) Cirrosis (±)	Hipoglucemia Hiperlipemia ↑ Transaminasas Cetosis en ayuno Lactacidemia posprandial ↑ CK	↓ Amilo-1,6-glucosidasa (fibroblastos, hígado y/o músculo) Análisis mutacional	Hígado Músculo Corazón	Terapia dietética sintomática, similar a la del tipo *Ia* con ingesta frecuente de hidratos de carbono y alto contenido proteico
Glucogenosis de tipo IV (enfermedad de Andersen, amilopectinosis) Forma clásica (hepática)	α-1,4-glucano-1,6-glucosiltransferasa (enzima ramificante)	*GBE1* 3p12.2 AR	Hepatoesplenomegalia Fibrosis hepática progresiva Cirrosis con hipertensión portal	↑ Glucógeno (con estructura anómala, sin ramificaciones), similar a la amilopectina	↓ Enzima ramificante (leucocitos, fibroblastos, hígado, músculo) Análisis mutacional	Hígado Músculo Corazón SNC y periférico Intestino	Mantener la normoglucemia y un aporte nutricional adecuado En las formas hepáticas grave sin afectación cardíaca: TH En las formas con cardiopatías graves: TC
Forma infantil (hepatoneuromuscular)			Hipotonía/atrofia muscular/neuropatía periférica				
Forma hepática no progresiva (hepatomuscular)			Miocardiopatía				
Enfermedad de poliglucosanos del adulto (APBD)-neuromuscular progresiva			Hidropesía fetal (±) Disfunción hepática sin progresión a cirrosis				
Glucogenosis de tipo V (enfermedad de McArdle) Formas leves, moderadas y graves	Fosforilasa muscular	*PYGM* 11q13.1 AR	Intolerancia al ejercicio (parestesias musculares)Mioglobinuria Amplio espectro de manifestaciones: debilidad muscular leve-rabdomiólisis	Post-ejercicio: ↑ amonemia ↓ lactato ↑ CK ↑ hipoxantina	↓ Fosforilasa muscularAnálisis mutacional	Músculo esquelético	Entrenamiento aeróbico Evitar ejercicio intenso Dieta hiperproteica y rica en hidratos de carbonoVitamina B_6
Glucogenosis de tipo VI (enfermedad de Hers)	Fosforilasa hepática	*PYGL* 14q22.1 AR	Hepatomegalia Osteoporosis/retraso del crecimiento Hipotonía muscular	↑ Transaminasas Hipoglucemia, hiperlipemias e hipercetonemia moderadas	↓ Fosforilasa en el hígado Análisis mutacional	Hígado	Tratamiento sintomático; evitar hipoglucemias con comidas frecuentes ricas en hidratos de carbono Curso benigno
Glucogenosis de tipo VII (enfermedad de Tarui) Cinco subtipos con expresión de fenotipos variable: Forma infantil grave (de progresión rápida) Forma leve (del adulto)	Fosfofructocinasa muscular	*PFKM* 12q13.11 AR	Miopatía y hemólisis en diferente gradoInsuficiencia respiratoriaIntolerancia al esfuerzo (±) (fatiga y dolor muscular)Anemia hemolítica leveIctericia (±)	↑ Glucógeno en músculoReticulocitosis Mioglobinuria Hiperuricemia Hemólisis ↑ CK ↑ Bilirrubina	↓ Fosfofructocinasa muscular (eritrocitos, leucocitos, fibroblastos y músculo) Histoquímica Análisis mutacional	Músculo esquelético Eritrocitos	Evitar ejercicio prolongadoEvitar dietas ricas en hidratos de carbono Los suplementos proteicos pueden ser útiles para compensar el catabolismo muscular
Glucogenosis de tipo IXA1 (gran heterogeneidad clínica y genética)	Fosforilasa-β-cinasa hepática (subunidad α2)	*PHKA2*Xp22.13HLCX	HepatomegaliaRetraso motor y del crecimiento hasta la pubertad	Hipoglucemia e hipercetonemia en ayuno↑ Glucógeno. Hiperlipemia↑ Transaminasas	↓ Fosforilasa-β-cinasa en el hígado y las células sanguíneasAnálisis mutacional	Hígado	Curso clínico benigno que suele desaparecer en la edad adultaComidas frecuentes ricas en hidratos de carbono
Glucogenosis de tipo IXb	Fosforilasa-β-cinasa	*PHKB*	Hepatomegalia		↓ Fosforilasa-β-	Hígado	Curso clínico leve, sin

	(subunidad β) hepática y muscular	16q12.1 AR	Retraso del crecimiento en la infancia Hipotonía (±). Debilidad muscular		cinasa en el hígado y las células sanguíneas Análisis mutacional	Músculo	tratamiento específico, sólo sintomático
Glucogenosis de tipo IXc	Fosforilasa-β-cinasa (isoforma hepática y testicular) (subunidad γ)	*PHKG2* 16p11.2 AR	Hepatomegalia Hipotonía Retraso del crecimiento Disfunción hepática en la infancia	↑ TransaminasasHipoglucemia, hiperlipemias e hiperlactacidemia	↓ Fosforilasa-β-cinasa en el hígado y las células sanguíneas	Hígado	Fenotipo más grave. En algunos casos puede evolucionar a cirrosis hepática
Glucogenosis de tipo IXd	Fosforilasa-β-cinasa muscular (subunidad α)	*PHKA1* Xq13.1 HLCX	Intolerancia al ejercicioMialgias Parestesias Debilidad muscular	Mioglobinuria con el ejercicio ↑ CK	↓ Fosforilasa-β-cinasa en el músculo Análisis mutacional	Músculo	Evitar ejercicio intenso Dieta hiperproteica y rica en hidratos de carbono
Glucogenosis de tipo X	Fosfoglicerato mutasa muscular	*PGAM2* 7p13 AR	Intolerancia al ejercicio/calambres Rabdomiólisis Arteriosclerosis coronaria	Mioglobinuria con el ejercicio ↑ CK Hiperuricemia	↓ Fosfoglicerato mutasa en el músculo Análisis mutacional del gen *PGAM*	Músculo	Evitar ejercicio intenso Hidratación
Glucogenosis de tipo XI	Lactato-deshidrogenasa A	*LDHA* *11P15.1* AR	Intolerancia al ejercicio/calambres Rabdomiólisis/mioglobinuria Lesiones psoriásicas en la piel	↑ CK ↑ Lactato Mioglobinuria con el ejercicio	Baja actividad LDH en los eritrocitos Análisis mutacional del gen *LDHA*	MúsculoRigidez muscular uterina durante el embarazo	En mujeres embarazadas con Glc11, se recomienda la realización de cesárea para evitar un parto distócico
Glucogenosis de tipo XII	Fructosa-1,6-difosfoglicerato aldolasa A	ALDOA 16p11.2 AR	Miopatía/hepatoesplenomegalia Facies dismórfica/discapacidad intelectual Retraso puberal	Anemia hemolítica Rabdomiólisis	Baja actividad aldolasa en los eritrocitos Análisis mutacional del gen *ALDOA*	MúsculoHematíes	Tratamiento sintomático y preventivo de la miopatía y de la anemia hemolítica
Glucogenosis de tipo XIII	β-enolasa	*ENO3* 17p13.2 AR	Mialgias Intolerancia al ejercicio Rabdomiólisis	Rabdomiólisis ↑ CK	Análisis mutacional del gen *ENO3*	Músculo esquelético	Tratamiento sintomático
Glucogenosis de tipo XIV-CDG1T (trastorno congénito de la glucosilación1t)	Fosfo-glucomutasa-1	*PGM1* 1p31.3 AR	Miocardiopatía dilatada Debilidad muscular Hepatopatía. Hepatitis crónica Hipogonadismo hipogonadotrópico	Hipoglucemia intermitente Función hepática alterada	Análisis mutacional del gen *PGM1*	Hígado Músculo Anomalías congénitas	El suplemento oral con D-galactosa mejora función hepática
Glucogenosis de tipo XV	Glucogenina-1	*GYG1* 3q24 AR	Miocardiopatía/arritmias cardíacas Debilidad muscular Miopatía	↓ Glucógeno en el músculo esquelético ↑ Glucógeno anormal en el músculo cardíaco	Análisis mutacional del gen *GYG1*		
Síndrome de Fanconi-Bickel (previamente, glucogenosis de tipo XI)	Transportador de glucosa GLUT2	*GLUT2* (SLC2A2) 3q26.2 AR	Nefropatía tubular/poliuria Raquitismo Hepatonefromegalia Hepatoesplenomegalia	Hipoglucemia y cetosis en ayuno Hiperglucemia posprandial Glucosuria Hiperaminoaciduria Cetonuria y proteinuria Intolerancia a la glucosa y a la galactosa	Sintomatología clínica y bioquímica Análisis mutacional del gen *SLC2A2*	Hígado Riñón Páncreas Intestino	Aporte de hidratos de carbono de liberación lenta Reponer las pérdidas renales: agua, electrólitos
Glucogenosis cardíaca letal congénita	Fosforilasa cinasa cardíaca Proteína cinasa activada por AMP	*PRKAG2* 7Q36.1 AD	Miocardiopatía/cardiomegalia Renomegalia Fallo cardíaco	Hipoglucemia Alteraciones en la glucólisis, oxidación de la glucosa Alteraciones en la oxidación de ácidos grasos	Análisis mutacional del gen *PRKAG2*	Corazón	TC
Enfermedad de Danon (anteriormente glucogenosis IIb)	LAMP2Proteína asociada a la membrana lisosómica	*LAMP2* Xq24 HLCX	Miocardiopatía hipertrófica/arritmiasHepatomegalia/retinopatía/miopatía esquelética Discapacidad intelectual	Glucógeno intralisosómico elevado (+/–) Vacuolas autofágicas citoplasmáticas en el músculo	α-glucosidasa ácida normal ↓ LAMP2	Miocardio Músculo esquelético	Frecuentemente letal TC
Glucogenosis cerebral/enfermedad de Lafora	Deficiencia de glucógeno fosfatasa laforina; E3 ubiquitina ligasa malina	*EPM2A/EPMB* 6q24.3/6p22.3 AR/AR	Epilepsia mioclónica progresiva Alucinaciones Neurodegeneración/demencia	Acumulación anormal de glucógeno en los cuerpos de Lafora en axones neuronales y dendritas	Inclusiones aberrantes de glucógeno provocan alteraciones en la autofagia	Cerebro	

±: ocasionalmente; AD: herencia autosómica dominante; AR: herencia autosómica recesiva; GLUT2: proteína transportadora de glucosa; HLCX: herencia ligada al cromosoma X; TC: trasplante cardíaco; TH: trasplante hepático.

Recientemente, se ha confirmado que la acumulación anormal de glucógeno en las neuronas es la causa de la neurodegeneración que se produce en la enfermedad de Lafora, que ya es considerada una enfermedad por almacenamiento de glucógeno y que revela un papel inesperado de este polisacárido como causante de la enfermedad.

Las glucogenosis de tipos II y IV son las que se han relacionado más frecuentemente con manifestaciones en la vida fetal, que incluyen aumento de translucencia nucal o higroma quístico, hidropesía e hipomotilidad.

Finalmente, estudios recientes demuestran que el glucógeno no es simplemente una molécula de almacenamiento inerte y un regulador activo

del balance energético, sino que las alteraciones en los mecanismos de síntesis y degradación tienen efectos patogénicos no sólo sobre la homeostasis de la glucosa, sino que también afectan a la división y la viabilidad celular, con implicaciones en la fisiopatología del envejecimiento y en el desarrollo de algunas enfermedades neurológicas o en las complicaciones hepáticas de la diabetes de tipo I. Asimismo, existen líneas de evidencia que relacionan la acumulación anormal de glucógeno neuronal con la generación de convulsiones y epilepsia. Por otra parte, aunque las neuronas contienen niveles bajos de glucógeno, este proporciona protección durante la falta de oxígeno y otros tipos de estrés celular. La implicación del glucógeno en la fisiopatología del envejecimiento está relacionada con la observación de que en cerebros de personas de edad avanzada se produce una elevación del contenido de glucógeno, que ha sido propuesto como un nuevo marcador de senescencia celular. Sin embargo, la contribución del glucógeno en la etiología y la evolución de estos procesos patológicos no está aún totalmente esclarecida.

Trastornos del metabolismo de la galactosa

Se conocen tres trastornos del metabolismo de la galactosa que producen galactosemia: las deficiencias de galactocinasa, galactosa-1-fosfato-uridiltransferasa y uridildifosfogalactosa-4-epimerasa. Estos tres errores innatos del metabolismo son de herencia autosómica recesiva y provocan una marcada afectación general. Por ello, es esencial establecer un diagnóstico lo más precozmente posible para poder aplicar un tratamiento rápido.

El metabolismo de la galactosa y sus trastornos tienen particular importancia en el recién nacido, cuya nutrición está basada en la ingesta de leche y de su principal fuente de hidratos de carbono, que es el disacárido lactosa. La hidrólisis de la lactosa por la lactasa intestinal la escinde en sus dos componentes, glucosa y galactosa; la combinación de ambos hidratos de carbono proporciona un suplemento completo que permite la obtención de energía de forma inmediata a través de la glucosa y de forma más prolongada a través de la galactosa. La galactosa se metaboliza en el hígado mediante una serie de reacciones enzimáticas que tienen como objetivo su isomerización a glucosa, para su posterior utilización (fig. 228-2). En la primera reacción se produce la fosforilación de la galactosa a galactosa-1-fosfato por la galactocinasa. En el segundo paso, la galactosa-1-fosfato-uridiltransferasa es esencial para la obtención de glucosa-1-fosfato y la producción óptima de UDP-galactosa. Finalmente, la conversión de UDP-galactosa a UDP-glucosa se lleva a cabo por acción de la UDP-galactosa-4-epimerasa. La acción de la epimerasa, aparte de su intervención en el metabolismo de la galactosa, tiene un amplio significado biológico en las situaciones en las que sólo se dispone de glucosa, ya que la disponibilidad de UDP-galactosa es esencial para la correcta síntesis de glucolípidos y glucoproteínas.

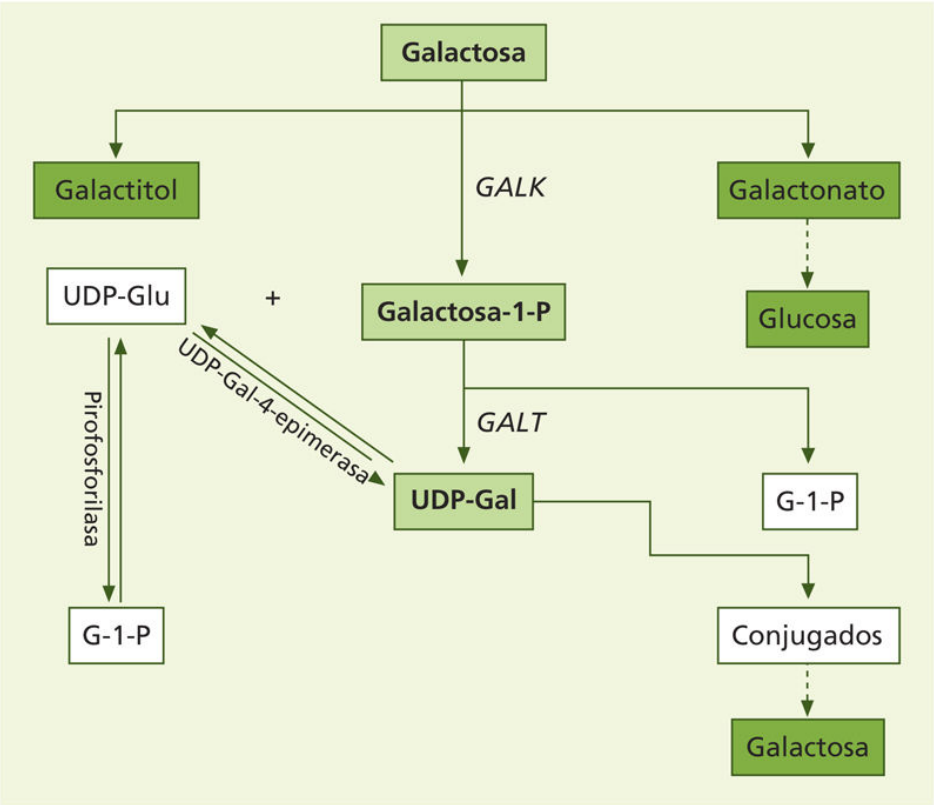


FIGURA 228-2 Vía metabólica de la galactosa. GALK: galactocinasa; GALT: galactosa-1-fosfato uridiltransferasa; UDP-Gal: UDP-galactosa; UDP-Glu: UDP-glucosa. (Tomada de Segal S. J Inherit Metab Dis 1998;21:455-71.)

Cuando el metabolismo de la galactosa está interrumpido por la deficiencia de alguna de estas enzimas, se acumulan los sustratos precedentes, no metabolizados. En todos los casos hay acumulación de galactosa, que es demostrable en la sangre (galactosemia) y la orina (galactosuria). La deficiencia de transferasa provoca importantes alteraciones metabólicas, debido a que la galactosa acumulada puede reducirse mediante la aldosa-reductasa a galactitol, que no se metaboliza ulteriormente, sino que se acumula en el plasma, la orina y algunos tejidos, o se excreta por el riñón. El cerebro y el músculo de los pacientes galactosémicos tienen concentraciones elevadas de galactitol. La aldosa-reductasa es particularmente abundante en el cristalino, donde el galactitol formado se acumula y provoca cataratas por efecto del aumento de la presión osmótica. Otra anomalía metabólica de las galactosemias es la gran acumulación de galactosa-1-fosfato en tejidos y eritrocitos de pacientes afectos. Una vía alternativa que se produce como consecuencia de la

acumulación de la galactosa es su oxidación a galactonato, el cual se metaboliza ulteriormente y se descarboxila para formar xilulosa. La xilulosa puede fosforilarse y entrar en la vía de las hexosas monofosfato, que lleva a la formación de glucosa. La presencia de galactitol y galactonato puede demostrarse en el plasma, la orina o tejidos de los pacientes galactosémicos.

El cuadro clínico de las galactosemias es el resultante de la toxicidad de la galactosa o sus derivados. En la deficiencia de galactocinasa es más leve y suele limitarse al desarrollo de cataratas. En las deficiencias de transferasa y epimerasa aparece un cuadro agudo caracterizado por rechazo del alimento, vómitos, diarreas, retraso del crecimiento, ictericia, hepatopatía, discapacidad intelectual y cataratas. Clásicamente, la patogénesis de las galactosemias se ha relacionado con la presencia de concentraciones elevadas de galactosa-1-P, que provocaría la afección sistémica y neurológica que caracteriza a estas dos enfermedades. Sin embargo, observaciones experimentales sugieren que esta toxicidad generalizada requiere la coexistencia de elevadas concentraciones de ambos metabolitos (galactosa-1-P y galactitol).

En algunas poblaciones se llevan a cabo programas de detección temprana de galactosemia en recién nacidos. Sin embargo, existe controversia al respecto, y otros países no incluyen la galactosemia en sus programas neonatales, y el diagnóstico suele realizarse cuando el niño afectado ha sido ya ingresado en el hospital, en general a causa de su ictericia.

Ante un paciente con un cuadro clínico sugestivo de galactosemia y que consume una dieta láctea, el primer dato diagnóstico es la presencia de cuerpos reductores en la orina. El diagnóstico se basa en la demostración de la presencia de estos metabolitos anómalos acumulados y de la deficiencia enzimática en hematíes, que también puede determinarse en fibroblastos cultivados. Es importante tener en cuenta que, si se han realizado transfusiones sanguíneas, las determinaciones pueden no ser válidas durante 3-4 meses.

El tratamiento se basa, en todos los casos, en la restricción total del aporte de galactosa en la dieta en los casos de deficiencia de transferasa. En los cuadros agudos, los síntomas desaparecen con rapidez en cuanto se ha instaurado la alimentación sin galactosa.

Deficiencia de galactocinasa

La galactocinasa es la enzima responsable de la fosforilación de la galactosa. En los individuos con este déficit, las cataratas son normalmente la única alteración, aunque en varios casos se ha descrito el desarrollo de *seudotumor cerebri*. Este cuadro desaparece con la restricción de galactosa en la dieta.

La detección de los pacientes suele realizarse en el curso de programas neonatales de diagnóstico temprano de galactosemia. Esta deficiencia debería investigarse en todos los individuos con cataratas nucleares. El primer paso consiste en demostrar el aumento de galactosa y galactitol en la sangre y la orina tras la ingestión de leche o la prueba de sobrecarga de galactosa. La confirmación del defecto enzimático se realiza normalmente en eritrocitos, aunque también puede efectuarse en fibroblastos cultivados. Los individuos heterocigotos tienen una actividad intermedia.

Se ha postulado una predisposición de los heterocigotos a desarrollar cataratas tempranas. La cuestión no está todavía bien aclarada, pero, aun sin apoyo científico comprobado, parece aconsejable para los heterocigotos restringir la ingesta de leche.

El gen responsable de la deficiencia, *GALK1*, se localiza en la zona 17q24 del cromosoma 17. La incidencia es baja en la población en general, del orden de 1 por millón en América, Japón, Corea y Europa occidental, donde se han identificado diversas mutaciones en los individuos afectados. Sin embargo, esta deficiencia es particularmente frecuente en la etnia gitana de origen romaní, en la que predomina la mutación P28T.

Deficiencia de galactosa-1-fosfato uridiltransferasa o galactosemia clásica

Este síndrome fue descrito en 1917 y está causado por mutaciones en el gen *GALT* que provocan una actividad enzimática residual inferior al 5%. La prevalencia media aproximada es de 1/47.000. La enfermedad se caracteriza por una gran heterogeneidad clínica y se manifiesta durante la lactancia, a partir del cuarto o quinto días de vida, por ictericia, rechazo del alimento, letargia, cataratas, hepatoesplenomegalia, edema y ascitis, que, en los casos no tratados, suelen llevar a la muerte por insuficiencia hepática y renal y sepsis. Es importante suspender el aporte de leche con lactosa tan pronto se

sospeche el diagnóstico de galactosemia. Este se basa en la demostración de galactosa y galactitol en el plasma o la orina y de galactosa-1-fosfato en los hematíes. El defecto enzimático se confirma en los hematíes, aunque también puede estudiarse en los fibroblastos o el hígado. El diagnóstico de portadores puede realizarse en una muestra de sangre.

El gen está localizado en el cromosoma 9p13. Se han descrito más de 330 mutaciones patogénicas asociadas, entre las cuales la más usual en la población blanca es *Q188R*, sustitución de una arginina por una glutamina en una región del exón 6. Su prevalencia alélica es del 50%-70% en los países occidentales (el 50% en España). La homocigosis *Q188R*/*Q188R* se ha relacionado con un mal pronóstico. En cambio, *S135L*, la mutación más prevalente en los galactosémicos de etnia negra de origen africano, se asocia a una forma muy leve de la enfermedad.

El diagnóstico a veces se complica por la frecuencia de polimorfismos para el gen, muchos de los cuales originan deficiencias parciales. Por ejemplo, es frecuente (6%-13%) en la población blanca la sustitución *N314D*, responsable de las variantes Duarte 1 (o Los Ángeles) con actividad GALT del 110%-130%, y Duarte 2 (o Duarte) con el 50% de actividad residual. Los individuos heterocigotos compuestos *N314D/Q188R* pueden tener actividad transferasa menor del 25%, al parecer debido a que la enzima heterodímera resultante es muy inestable. Esta es una entidad relativamente frecuente (1/3.000-4.000) y, por lo general, benigna, pero la conveniencia del tratamiento debe juzgarse en cada caso tras la investigación de los metabolitos tóxicos acumulados (galactosa, galactosa-1-fosfato, pruebas de función hepática y renal), la actividad transferasa residual y la observación del paciente.

En los pacientes que logran sobrevivir sin diagnóstico y en los que el tratamiento dietético no es adecuado, la galactosemia continuada suele conducir a ceguera, cirrosis hepática, trastornos neurológicos, hipogonadismo, osteoporosis y discapacidad intelectual.

El tratamiento consiste en la eliminación de la galactosa de la dieta indefinidamente. El cumplimiento debe controlarse rigurosamente. Para ello es aconsejable valorar la galactosa-1-fosfato y el galactitol. Estos metabolitos, aunque disminuyen notablemente con la dieta, nunca se normalizan, y conviene que su concentración se mantenga lo más baja posible.

Una vez instaurado el tratamiento, la sintomatología clínica aguda remite. En muchos de los casos, las cataratas desaparecen. Sin embargo, estudios de pacientes galactosémicos tratados muestran que, en cierto número de casos, la dieta exenta de galactosa no es capaz de evitar totalmente un cierto daño neurológico, y que la mayoría de las mujeres afectadas presentan fallo ovárico. La aparición de esa alteración a largo plazo parece ser independiente de la prontitud en la instauración del tratamiento, y se ha relacionado con varios factores: posible efecto *in utero*, toxicidad de la galactosa-1-fosfato y/o el galactitol que no se logra eliminar por completo, y efecto de la propia restricción de galactosa, que podría ser responsable de la deficiente galactosilación de moléculas complejas. Aunque se aconseja la restricción materna de lactosa durante el embarazo para evitar el daño fetal, su efectividad no está bien establecida. Las estrategias actuales de estudio persiguen mejorar el resultado del tratamiento a largo plazo. Para ello existen varios aspectos: a) establecer correlaciones entre el genotipo y el fenotipo; b) estimular la posible actividad transferasa hepática residual; c) intervenir en las vías alternativas mediante la inhibición de la producción de galactitol y el estímulo de galactonato; d) controlar la producción endógena de galactosa; e) suministrar posibles metabolitos deficitarios (UDP-gal, inositol), y f) en el futuro, la terapia génica.

El diagnóstico prenatal es posible si se valora el galactitol en el líquido amniótico o la actividad transferasa en las vellosidades coriónicas o amniocitos cultivados, como también por análisis mutacional, si se conoce el genotipo del caso índice. Al igual que en las deficiencias de galactocinasa, existe una predisposición de los heterocigotos a desarrollar cataratas preseniles y, en ellos, parece aconsejable restringir la ingesta de leche con lactosa.

Deficiencia de uridildifosfogalactosa-4-epimerasa

La deficiencia generalizada de epimerasa se ha descrito únicamente en dos familias de origen asiático con alto grado de consanguinidad. El cuadro clínico es similar al de la galactosemia clásica. Sin embargo, se considera un trastorno con presentación clínica variable y continua: desde formas benignas a las de mayor gravedad.

El diagnóstico se sospecha por el hallazgo de galactosemia, acumulación de galactosa-1-fosfato y actividad transferasa normal. La confirmación del defecto enzimático se realiza en lisado de hematíes. La labilidad de esta enzima, incluso congelada, exige utilizar una muestra de sangre recién extraída (1-3 días). Los heterocigotos muestran actividad intermedia.

El tratamiento es complicado, pues tiene que conseguirse una restricción de galactosa equilibrada para limitar la formación de galactosa-1-fosfato y, a la vez, suministrar las moléculas de galactosa exógena y de N-acetilgalactosamina necesarias para la síntesis de sus derivados. Esto es así, ya que los pacientes con deficiencia de actividad epimerasa son incapaces de sintetizar galactosa a partir de glucosa, por lo que la galactosa resulta indispensable en su dieta. Los pacientes descritos muestran deficiencias en el desarrollo psicomotor, pero, dado el alto grado de consanguinidad en sus familias, es posible que haya otros *loci* implicados en sus anomalías clínicas.

Existe un tipo de deficiencia periférica de epimerasa limitada a los hematíes que cursa sin manifestaciones clínicas. Este hecho fue descrito por primera vez en 1971, y los casos se descubren en programas de detección temprana de galactosemia. No obstante, algunos autores cuestionan la total inocuidad de esta deficiencia periférica y la conveniencia de una cierta intervención dietética en los pacientes detectados. El gen para la epimerasa se localiza en la región 1p36-p35. Se han realizado estudios mutacionales que revelan gran heterogeneidad alélica de la enfermedad.

Trastornos del metabolismo de la fructosa

La fructosa es una importante fuente de hidratos de carbono en la dieta, presente en altas concentraciones en las frutas y la miel, y proviene normalmente de la hidrólisis de la sacarosa o el sorbitol. En los adultos de las sociedades occidentales, la ingesta de fructosa es del orden de 100 g diarios.

El metabolismo de la fructosa tiene lugar principalmente en el hígado, aunque también participan el riñón, el intestino delgado y el tejido adiposo. Al igual que la galactosa, la vía metabólica de la fructosa supone su conversión en metabolitos utilizables por la glucólisis o la gluconeogénesis; los dos metabolitos resultantes se incorporan a la glucólisis o la gluconeogénesis mediante su conversión a gliceraldehído-3-fosfato.

Se conocen tres trastornos congénitos del metabolismo de la fructosa que pueden ser asintomáticos o causar sintomatología clínica grave: la fructosuria esencial, la intolerancia hereditaria a la fructosa y la deficiencia de fructosa-1,6-difosfatasa. Los dos primeros atañen al metabolismo de la fructosa *per se.* La deficiencia de fructosa-1,6-difosfatasa afecta a un paso clave de la gluconeogénesis. En relación con ellos está la deficiencia de sorbitol-deshidrogenasa, enzima que genera fructosa a partir de sorbitol. Esa deficiencia puede ser responsable del desarrollo de cataratas.

Deficiencia de fructocinasa o fructosuria esencial

La deficiencia de actividad fructocinasa en el hígado, el riñón y la mucosa intestinal determina una incapacidad para metabolizar la fructosa de la ingesta. La fructosa se detecta en el plasma (fructosemia) y la orina (fructosuria), pero los individuos afectados son totalmente asintomáticos. Se han descrito varias mutaciones en el gen estructural de la hexocinasa *(KHK)* situado en el cromosoma 2p23.3. La herencia es autosómica recesiva, y la incidencia es de 1:130.000. No está indicada restricción de la dieta, y el pronóstico es bueno.

Deficiencia de fructosa-1-fosfato-aldolasa o intolerancia hereditaria a la fructosa

Esta deficiencia está causada por mutaciones en el gen de la fructosa-1-P-aldolasa localizado en el cromosoma 9q21.3-q22.2, se transmite mediante herencia autosómica recesiva y tiene una incidencia estimada entre la población blanca de 1:20.000. La deficiencia enzimática provoca la acumulación de fructosa-1-fosfato en el hígado, el riñón y el intestino delgado.

Los síntomas aparecen en el lactante sólo tras la ingesta de sacarosa o fructosa. Pueden aparecer tempranamente, de forma grave, o ser más tardíos y leves. Los síntomas clínicos en la forma aguda incluyen vómitos, diarreas, letargia, rechazo del alimento, dolor abdominal, hipoglucemia posprandial, fiebre inexplicable, irritabilidad y alteraciones hepáticas. La deficiencia puede incluso conducir a la muerte por fallo hepático si no se sospecha el diagnóstico y no se trata adecuadamente. En la forma crónica existe un retraso del crecimiento, anorexia, rechazo a lo dulce, fructosemia y fructosuria, hepatopatía progresiva y, en distinto grado, hemorragias, ictericia, edema, ascitis y tubulopatía proximal renal. El diagnóstico suele requerir una historia clínica y nutricional detallada, con exclusión de galactosemia o tirosinemia como hipótesis diagnósticas alternativas. La presencia de fructosa en la orina apoya el diagnóstico, cuya confirmación requiere la medida de la actividad fructoaldolasa en una biopsia hepática o intestinal o el análisis mutacional. Se han demostrado más de 20 mutaciones en el gen de la aldolasa B. No parece existir correlación genotipo-fenotipo. No se sabe si la patogenia de la enfermedad reside en el efecto tóxico de la fructosa-1-fosfato o en la falta concomitante de ATP, por secuestro del fósforo inorgánico.

El tratamiento es la exclusión de la fructosa de la dieta y su control estricto hasta los 5-6 años. Después, los pacientes se autocontrolan, pues desarrollan aversión a los alimentos que contienen fructosa. El pronóstico es bueno en la mayoría de los casos. Los síntomas desaparecen en pocos días, excepto la hepatomegalia, que persiste varios años.

Deficiencia de fructosa-1,6-difosfatasa

Esta enzima es clave en la gluconeogénesis, pues facilita el paso de fructosa-1,6-difosfato a fructosa-6-fosfato (v. fig. 228-2), y su deficiencia impide la formación de glucosa a partir de los precursores gluconeogénicos. Por ello, para mantener la normoglucemia durante el ayuno, estos pacientes dependen de la ingesta de glucosa y galactosa, y de la degradación del glucógeno hepático. Se asocia a las alteraciones del metabolismo de la fructosa, porque los pacientes, como en otros bloqueos de la gluconeogénesis, presentan intolerancia a la fructosa.

Los síntomas pueden aparecer en el período neonatal o en la primera infancia. El cuadro clínico se caracteriza por episodios de hiperventilación, taquicardia, apneas, hipoglucemia, cetosis y acidosis láctica. Puede ser letal en el recién nacido. En otros casos, las manifestaciones son más tardías, después de los 6 meses, normalmente desencadenadas por condiciones de ayuno, cuadros febriles o ingesta de fructosa.

El diagnóstico se basa en pruebas funcionales de falta de respuesta al glucagón en ayunas. El defecto de actividad enzimática puede demostrarse en los leucocitos. Sin embargo, la actividad normal en estas células no descarta la deficiencia en el tejido hepático. Esta enfermedad tiene una gran heterogeneidad genética. El gen para esta enzima se localiza en el cromosoma 9 (9q22.2-q22.3); se han detectado mutaciones diversas responsables de esta enfermedad, que se hereda con carácter autosómico recesivo.

El tratamiento debe ser sintomático en los episodios agudos. Debe seguirse una dieta rica en hidratos de carbono, evitar ayunos prolongados para prevenir hipoglucemia, restricción de fructosa y reducción de grasas y proteínas. Si se logran superar los episodios neonatales, el pronóstico es bueno. Con tratamiento, el desarrollo es normal, y la tolerancia al ayuno mejora con la edad. El diagnóstico prenatal sólo es posible por análisis del DNA si se conoce el genotipo del caso índice.

Otras alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono: deficiencia de L-xilulosa-reductasa o pentosuria esencial

Esta deficiencia, que se hereda de forma autosómica recesiva, imposibilita el metabolismo de la xilulosa, una pentosa que en tal caso se excreta en grandes cantidades. La enzima L-xilulosa-reductasa está localizada en el cromosoma 17. Esta entidad es totalmente benigna.

Bibliografía especial

Gentry MS, Guinovart JJ, Minassian BA, Roach PJ, Serratosa JM. Lafora disease offers a unique window into neuronal glycogen metabolism. *J Biol Chem*. 2018;293:7117–7125.

Holton JB, Malter JH, Tyfield LA. Galactosemia. In: Scriver Cr, Beaudet Al, Valle D, Sly Ws, eds. *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease*. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2001:1909–1963.

Kanungo S, Wells K, Tribett T, El-Gharbawy A. Glycogen metabolism and glycogen storage dosorders. *Ann Transl Med*. 2018;6:474–491.

Rubio-Gozalbo ME, Haskovic M, Bosch AM, Burnyte B, Coelho AI, Cassiman D, et al. The natural history of classic galactosemia: lessons from the GalNet registry. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2019;14:86–96.

229

Diabetes mellitus

D. Figuerola Pino

A. Vidal-Puig

R. Estruch Riba

Concepto

D. Figuerola Pino

La diabetes mellitus (DM) se define como una alteración metabólica de causas múltiples caracterizada por una hiperglucemia crónica asociada a alteraciones en el metabolismo de hidratos de carbono, proteínas y grasas, que se producen como consecuencia de defectos en la secreción de insulina o de su acción, o de ambas cosas a la vez. La hiperglucemia crónica propia de la diabetes se asocia con disfunciones y lesiones a largo plazo de diversos órganos, especialmente los ojos, los riñones, el sistema nervioso, el corazón y los vasos sanguíneos. Los síntomas (sed, poliuria, polifagia, pérdida de peso) no son específicos y con frecuencia faltan. Diversos procesos patogénicos están involucrados en el desarrollo de la diabetes, desde la destrucción autoinmunitaria de las células β hasta la resistencia periférica a la acción de la insulina, aunque en último término la base es la deficiencia en la acción de la insulina en sus tejidos diana.

Clasificación

A medida que han progresado los conocimientos sobre los factores etiológicos de la enfermedad se ha ampliado la lista de los distintos tipos de diabetes, lo que ha dado lugar a sucesivas clasificaciones. La última propuesta de la *American Diabetes Association* (ADA) se sintetiza en el cuadro 229-1. La diabetes de tipo 1 y tipo 2 son, a su vez, enfermedades heterogéneas con una presentación y una progresión que pueden variar considerablemente.

Cuadro 229-1 Clasificación etiológica de la diabetes

- Diabetes de tipo 1 (destrucción de la célula β que usualmente tiende a la deficiencia absoluta de insulina)
- Diabetes de tipo 2 (debida a la pérdida progresiva de la secreción de la célula β frecuentemente sobre el fondo de la resistencia a la insulina)
- Diabetes gestacional (diabetes diagnosticada en el segundo o tercer trimestre del embarazo que no existía claramente antes de la gestación)
- Otros tipos específicos
  - Síndromes de diabetes monogénica (como diabetes neonatal y MODY)
  - Enfermedades del páncreas exocrino, como pancreatitis y fibrosis quística, hemocromatosis y otras
  - Inducida por medicamentos o agentes químicos, como glucocorticoides, tratamiento de sida o después de trasplante de órganos

MODY: diabetes del adulto de inicio juvenil.

Diabetes de tipo 1

La *diabetes de tipo 1* (DM 1) corresponde a la previamente denominada *insulinodependiente* o *de comienzo juvenil*, y constituye el 5%-10% de todas las formas de diabetes en el mundo occidental. Comprende la gran mayoría de los casos debidos a la destrucción de las células β de los islotes pancreáticos, que conduce a deficiencia absoluta de insulina. Esta forma incluye los casos atribuibles a patogenia autoinmunitaria (diabetes inmunomediada) y algunos de etiología desconocida, en los que no existe evidencia de autoinmunidad, y que se clasifican como DM 1 idiopática. La forma autoinmunitaria (autoanticuerpos frente a los islotes pancreáticos y frente a GAD, principalmente) tiene un ritmo de destrucción variable de las células β, rápida en general en los niños y más lenta en los adultos. La cetoacidosis puede ser la primera manifestación, pero también en otros casos se mantiene una reserva funcional que previene esta complicación durante años. La enfermedad suele presentarse antes de los 30 años, pero puede aparecer a cualquier edad. Se caracteriza por tendencia a la cetosis, ausencia de obesidad (aunque la presencia de obesidad no es incompatible con el diagnóstico), evidencia de fenómenos autoinmunitarios en su etiología y asociación con otras enfermedades autoinmunitarias, como enfermedad de Graves, tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Addison, vitíligo, hepatitis autoinmunitaria, miastenia grave, hepatitis autoinmune, enfermedad celíaca y anemia perniciosa. Los factores genéticos son importantes, y se ha demostrado la asociación con algunos antígenos de histocompatibilidad. Se han postulado otros factores ambientales, como tóxicos, dietéticos, virus, superantígenos microbianos, nitritos, nitratos, nitrosaminas, vitamina D, gluten, cafeína y estrés. Los pacientes con DM 1 idiopática no tienen una etiología conocida, y no existe evidencia de autoinmunidad. Pueden presentar insulinopenia grave y tendencia a episodios de cetoacidosis, aunque pueden alternarse con períodos de remisión completa. Los portadores de esta forma de diabetes, en su mayoría de origen asiático o africano, tienen una carga hereditaria importante, pero no asociada al complejo HLA.

Diabetes de tipo 2

La *diabetes de tipo 2* (DM 2), conocida anteriormente como *diabetes no insulinodependiente* o *de inicio en la edad adulta*, es la forma más

prevalente de diabetes (90%-95%), y el riesgo de desarrollarla aumenta, entre otros factores, con la edad, la obesidad y el sedentarismo. Resulta de la asociación de insulinorresistencia y secreción compensatoria deficiente de insulina, con posible predominio de una u otra, aunque ambas condiciones son necesarias.

Suele iniciarse de forma progresiva después de la cuarta década de la vida, aunque en los últimos años existe un incremento notable en personas jóvenes e incluso en niños. No tiende a la cetosis, aunque esta complicación puede desencadenarse en algunas circunstancias, como estrés o enfermedades intercurrentes. A menudo cursa con obesidad franca o cuando menos con una mayor proporción de grasa abdominal. Tiene pronunciada agregación familiar, causas múltiples y diferentes, la genética es compleja y no está totalmente definida. La etiología específica no es conocida, y no hay destrucción autoinmune de las células β, pero se van identificando procesos patogénicos específicos y defectos genéticos que permitirán una mejor clasificación.

Los pacientes permanecen a menudo sin diagnóstico y, como consecuencia, sin tratamiento durante años. Los síntomas están ausentes o se infravaloran, lo que puede dar lugar a que algunos pacientes tengan complicaciones crónicas en el momento del diagnóstico.

Diabetes gestacional

Se trata de una alteración hidrocarbonada que se reconoce por primera vez durante la gestación, por lo que las mujeres previamente diabéticas que quedan embarazadas no deben incluirse en esta categoría. Igualmente, las mujeres diagnosticadas en el primer trimestre deben considerarse como con diabetes pregestacional. La diabetes gestacional propiamente dicha es la que se diagnostica en el segundo o tercer trimestres de embarazo mediante la prueba de tolerancia a la glucosa oral (PTGO) (v. Diagnóstico). La diabetes gestacional a menudo revierte a la normalidad después del parto y complica aproximadamente el 7% de todos los embarazos, aunque esta cifra puede variar dependiendo de la población estudiada y de los métodos diagnósticos empleados. El reconocimiento clínico de esta situación es importante, porque estas pacientes tienen un riesgo aumentado de morbimortalidad fetal si no reciben el tratamiento adecuado y porque un

porcentaje importante de las mismas desarrollarán diabetes en los siguientes 25 años (la incidencia acumulada aumenta rápidamente en los primeros años posparto, pasa del 2,6% a las 6 semanas a más del 70% a los 28 años). La diabetes gestacional se excluye o se diagnostica mediante la práctica de pruebas de laboratorio (v. Diagnóstico). Debe considerarse como tal independientemente del tratamiento necesario o de que persista o no después del parto. La mujer deberá reclasificarse a partir de las 6-12 semanas después del parto. Para esta situación, la HbA_{1c} no se recomienda como criterio diagnóstico.

Otros tipos específicos

Bajo este nombre se considera un cuarto subapartado. Varias de estas formas se asocian con defectos monogénicos en la función de las células β y suelen comenzar en edades tempranas, generalmente antes de los 25 años. Una de ellas es el tipo MODY (del inglés *maturity onset diabetes of the young*) o diabetes del adulto de inicio juvenil (v. Patogenia). Se caracteriza por una alteración en la secreción de insulina con defectos mínimos de la acción de la insulina o sin ellos. Se hereda con un patrón autosómico dominante, y se han identificado al menos 13 genes de distintos cromosomas. Las formas más comunes son el MODY 2, MODY 3 y MODY 1. Clínicamente, la MODY 2 se caracteriza por una hiperglucemia basal moderada y estable, que no requiere tratamiento salvo en el embarazo. Los pacientes con MODY 3 y MODY 1 responden a pequeñas dosis de sulfonilureas, que se consideran el tratamiento de elección. Globalmente no muestran un patrón homogéneo; pueden verse desde formas leves como las descritas hasta formas más graves, que suelen asociarse a complicaciones microvasculares y mayor frecuencia de requerimientos de insulina. Se han descrito varias mutaciones mitocondriales asociadas a diabetes y sordera, y como causas raras de diabetes se incluyen también las debidas a anormalidades en la conversión de proinsulina a insulina o la producción de moléculas de insulina mutantes.

Se incluyen también en este tipo la diabetes neonatal, que puede ser transitoria o permanente, los defectos genéticos en la acción de la insulina, anormalidades asociadas con mutaciones en el receptor de la insulina, como

la antiguamente llamada *insulinorresistencia de tipo A,* el *leprechaunismo* y el *síndrome de Rabson-Mendenhall.* La diabetes lipoatrófica no tiene alteraciones demostrables en la estructura o función del receptor de la insulina, de modo que se asume que en estos casos la lesión reside a nivel posreceptor. En realidad, cualquier proceso que afecte difusamente al páncreas puede causar diabetes; así, por ejemplo, la diabetes ocurre en el 20%-50% de los pacientes con fibrosis quística, en cuyo caso el defecto primario es la deficiencia se secreción de insulina. Además, diferentes hormonas que antagonizan la acción de la insulina pueden causar diabetes, y también algunos fármacos, virus y agentes químicos. La diabetes postrasplante de órganos (NODAT: *new-onset diabetes after transplantation*) se ha descrito como una entidad específica que tiene etiología multifactorial (estrés, inmunosupresores, corticoides).

Clasificación en cinco tipos

En un estudio publicado en *The Lancet* se analizaron 9.000 pacientes suecos y finlandeses con diabetes diagnosticada entre 2008 y 2016 bajo seis variables (anticuerpos anti-GAD, edad del diagnóstico, BMI, HbA_{1c}, péptido C y HOMA). El análisis reveló la presencia de cinco grupos con similar distribución entre varones y mujeres. Este abordaje permitiría —en el momento del diagnóstico— orientar un tratamiento más individualizado e identificar pacientes con mayor riesgo de complicaciones. Los grupos identificados son:

- Grupo 1 (el 6,4% del total) o SAID *(severe autoimmune diabetes):* corresponde esencialmente al tipo 1 clásico (GAD +, BMI normal o bajo, insulinodeficiencia).
- Grupo 2 (el 17,5% del total) o SIDD *(severe insulin-deficient diabetes):* igual que el grupo 1 pero GAD – y mayor incidencia de retinopatía.
- Grupo 3 (el 13,5% del total) o SIRD *(severe insulin resistent diabetes):* BMI elevado, insulinorresistencia, alta incidencia de nefropatía.
- Grupo 4 (el 21,6% del total) o MOD *(mild obesity-related diabetes):* obesidad, edad joven, no insulinorresistencia.

- Grupo 5 (el 39,1% del total) o MARD *(mild age-related diabetes):* mayor edad, alteraciones metabólicas moderadas.

En el momento del diagnóstico, la asignación del tipo de diabetes suele ser clínica y en ocasiones la categorización no es fácil, de modo que puede ser de utilidad una determinación de péptido C basal y del test de HOMA para estimar el grado de resistencia a la insulina. De todos modos, lo que adquiere trascendencia real para el paciente y para el médico no es tanto el tipo particular de diabetes que tiene, sino entender su patogénesis e instaurar un tratamiento adecuado.

Prediabetes

Es un término usado para definir a personas que no cumplen los criterios diagnósticos de diabetes, pero cuya glucosa es demasiado alta para considerarse normal. Clásicamente se distinguían dos situaciones, la glucosa anómala y la tolerancia anormal a la glucosa. Recientemente se ha añadido la HbA*1c* entre el 5,7% y el 6,4%. La prediabetes no debe considerarse una entidad clínica, sino un factor de riesgo cardiovascular.

Tolerancia anormal a la glucosa

La *tolerancia anormal a la glucosa* (TAG) es una situación intermedia entre la normalidad y la diabetes. Los individuos con TAG (respuesta patológica a la sobrecarga de glucosa, pero sin alcanzar los valores diagnósticos de diabetes) presentan enfermedad cardiovascular, hipertensión arterial, alteraciones electrocardiográficas y dislipemias más frecuentemente que la población general. Un porcentaje variable de estos pacientes evolucionan hacia una diabetes clínica en los años siguientes, pero una proporción notable no progresarán o incluso pueden volver a la normalidad, especialmente si adelgazan, practican actividad física y se tratan con fármacos que mejoran la sensibilidad a la insulina. Con estos datos, y para evitar el estigma psicológico y sociológico del término *diabetes*, se optó por la expresión diagnóstica *tolerancia anormal a la glucosa* en sustitución de antiguas denominaciones como *diabetes latente* o *prediabetes*.

Glucosa en ayunas anormal

La *glucosa en ayunas anormal* (GAA) es también intermedia entre la normalidad y la diabetes, pero con la consideración sólo de la glucemia de ayuno. Son personas que suelen permanecer prácticamente euglucémicas en su vida diaria, por lo que pueden tener HbA_{1c} normal o cercana a la normalidad. Al igual que la TAG, la GAA se asocia con obesidad, especialmente abdominal o visceral, dislipemia e hipertensión arterial. Existen criterios que deberían utilizarse para seleccionar a las personas

asintomáticas en riesgo de tener TAG, GAA o DM. Principalmente, las personas con sobrepeso u obesidad, las pertenecientes a algunos grupos étnicos o que tengan factores de riesgo adicionales para DM, principalmente los mayores de 45 años. El grado de hiperglucemia puede cambiar con el tiempo, según la progresión del proceso, e incluso el proceso causal puede estar presente, pero no haber progresado lo suficiente como para causar hiperglucemia basal y mostrar sólo TAG o GAA. Como se ha mencionado, la alteración metabólica no necesariamente progresa con el tiempo, sino que en ocasiones puede retrogradar o mantenerse igual.

Prevalencia de la diabetes

La DM es una de las enfermedades más frecuentes. Se estima que en el mundo supera al 8% de la población adulta, aunque existen notables diferencias entre determinadas zonas geográficas y, sobre todo, entre individuos de ciertos grupos étnicos, como los indios americanos del sur de Arizona, donde llega al 24,1%. En el caso de los indios pima —indígenas nativos del sur de Arizona y del norte de México—, la prevalencia ajustada por edad y sexo (datos de 2006) es muy diferente entre ambos grupos: del 38% en EE. UU. y del 6,9% en México, lo que permite analizar la importancia de factores no genéticos. La prevalencia de diabetes aumenta con la edad. A modo de ejemplo, en EE. UU. es del 0,25% entre los menores de 20 años, del 4,1% entre los individuos de 20 a 44 años, del 16,2% entre los de 45 a 64 años y del 25,9% en las personas mayores de 65 años. Casi la mitad de todos los adultos con diabetes tienen entre 40 y 59 años de edad. La diabetes se sitúa entre la cuarta o la quinta causa de muerte en la mayoría de los países de ingresos altos, y hay argumentos epidemiológicos para calificarla de una verdadera epidemia. Sin duda alguna es uno de los problemas sanitarios más importantes del siglo XXI, y lo será todavía más si no se adoptan medidas eficaces de prevención y control. Téngase en cuenta que el 80% de las personas con diabetes viven en países de ingresos medios y bajos.

La prevalencia mundial estimada se cifró en cerca de 400 millones de personas en el año 2018, y se calculan 592 millones para el año 2035 (el 8,8% de los adultos). Las mayores prevalencias se observan en Tokelau, Micronesia, Islas Marshall, Kiribati, Islas Cook, Arabia Saudí, Kuwait y Catar. En Europa afecta a alrededor del 6,8% de la población; en América del Norte y el Caribe, al 9,6%; en América Central y del Sur, al 8,2%, y en África, al 5,7%.

Existen pocas diferencias por género: había unos 14 millones más de diabéticos hombres que mujeres en el mundo en el año 2013. Además de la DM declarada, la TAG constituye otro importante problema de salud pública. Se calcula que alrededor de 350 millones de personas en el mundo la padecían en 2018 y se prevé un notable incremento en los próximos años.

Epidemiología de la diabetes mellitus de tipo 2

La prevalencia continúa aumentando como consecuencia de varios factores, como la mayor longevidad de la población, los rápidos cambios culturales y sociales, la urbanización, los cambios en la dieta, el progresivo incremento de la obesidad (el término *diabesidad* se ha acuñado para evidenciar la relación entre ambas enfermedades), el sedentarismo y el tabaquismo, que puede ser un factor importante por su contribución a la producción de insulinorresistencia. Un factor que condiciona su prevalencia es el origen étnico, de modo que algunos grupos tienen cifras muy elevadas, como los individuos de raza negra. Así, por ejemplo, en EE. UU. contrasta el 13,2% en los afroamericanos comparado con el 7,6% en los caucásicos. Es importante destacar que se ha descrito un aumento de la prevalencia en muchas comunidades diferentes, como en los esquimales (en donde era excepcional hasta hace pocos años), algunos árabes, mexicoamericanos, coreanos, chinos, etc. Los grupos étnicos especialmente castigados tienen en general en común el hecho de haber sufrido importantes cambios en sus hábitos alimentarios en pocos años. La explosión de la enfermedad en estas comunidades se debe probablemente a la introducción de estos cambios alimentarios en un contexto de hiperinsulinismo de base genética. Las diferentes prevalencias pueden estar condicionadas, además de los factores comentados, por la residencia en áreas rurales o urbanas (menor prevalencia en áreas rurales) y por la altura sobre el nivel del mar a la cual vive esa población (parece menor en poblaciones ubicadas a más de 3.000 m sobre el nivel del mar, quizá en relación con la vasodilatación y la mayor sensibilidad a la insulina).

La incidencia y la prevalencia de la DM 2 dependen en gran medida del índice de masa corporal, la duración en años del exceso de peso y la actividad física. Es notable que la participación en actividades deportivas durante la juventud se correlacione negativamente con la posterior aparición de diabetes en cualquiera de los grupos de edad en que se analice. Finalmente, se ha comprobado que el bajo peso al nacer aumenta el riesgo de resistencia a la insulina en la edad adulta. Niños y jóvenes están expuestos cada vez más a la DM 2. En EE. UU., del total de nuevos casos

diagnosticados por año de DM en menores de 20 años, cerca del 10% lo son de DM 2. Esto ocurre sobre todo entre los 10 y los 19 años, y en algunos grupos étnicos es aún mayor. Un aspecto epidemiológico que actualmente recibe mucha atención es la asociación entre diabetes, obesidad y cáncer. Los mecanismos potencialmente implicados son múltiples (hiperinsulinemia, hiperglucemia, inflamación, aumento de IGF-1, aumento de leptina, disminución de adiponectina, cambios en las hormonas sexuales, entre otros). También se ha señalado una asociación inversa entre HDL-colesterol y riesgo de cáncer en pacientes con DM 2. La obesidad es un factor importante que hay que tomar en consideración. El hecho clínico es que los estudios de relación entre diabetes y cáncer indican que los pacientes con diabetes tienen un riesgo aumentado de cáncer de hígado, colon, recto, páncreas, estómago, pulmón, mama en la posmenopausia, riñón, vejiga y endometrio, entre otros. La asociación con el cáncer de próstata podría ser negativa, ya que la incidencia en pacientes diabéticos está disminuida en algunos estudios. La utilización de metformina se ha asociado con reducción del riesgo de cáncer, con respecto a pacientes diabéticos que utilizan otras drogas antidiabéticas. De momento, es aventurado hablar de relaciones de causalidad.

Epidemiología de la diabetes mellitus de tipo 1

La incidencia y la prevalencia de la diabetes tipo 1 están aumentando en los últimos años. La incidencia en la infancia crece en muchos países del mundo, alrededor de un 3% anual, y además lo hace especialmente entre los niños de más corta edad. Se calcula que alrededor de 80.000 niños de menos de 15 años desarrollan DM 1 cada año, y que en todo el mundo existen más de medio millón de afectados. La incidencia es notablemente diferente en distintos países. En España es variable entre distintas comunidades, y la media global es de alrededor de 13 por cada 100.000 habitantes/año. En China es baja (menos de 2 por cada 100.000 y año), y en Cerdeña y Finlandia muy elevadas (50-70 por cada 100.000 y año), por poner algunos ejemplos.

La edad es un factor condicionante de la aparición de DM 1, de modo que existen algunos «picos»; el más acusado se produce alrededor de los 12-14 años de edad, y otro menor, entre los 4 y los 6 años. Aunque se trata de una enfermedad clásicamente de niños y adolescentes, la aparición de casos nuevos a partir de los 20-30 años ha aumentado claramente en numerosos países, entre ellos España. Existen casos documentados de diabetes de tipo 1 inmunológica a los 70 años o más.

Bibliografía especial

Ahlqvist E, Storm P, Kärajämäki A, Martinell M, Dorkhan M, Carlsson A, et al. Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association outcomes: a data-riven cluster analysis of si variables. The Lancet Diabetes & Endocrinology 2018;6;361-9.

American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes. Diabetes Care 2019;42(Suppl 1):S13-28.

Federación Internacional de Diabetes. La carga mundial. Resúmenes regionales. Atlas de la Diabetes de la FID, 6.ª ed. Bruselas: FID; 2013. p. 32-69.

Pettitt D, Dabelea D, Imperatore G, Lawrence J, Linder B, Mayer-Davis E, et al.; SEARCH for Diabetes in Youth Study. Prevalence of Diabetes in US Youth in 2009. Diabetes Care 2014;37:402-8.

Patogenia

A. Vidal-Puig

Desde un punto de vista pedagógico, la patogénesis de la DM se puede dividir en dos grandes grupos: a) el tipo 1 (DM 1), que incluye formas de diabetes asociadas a destrucción inmunológica de la célula β pancreática, y b) el tipo 2 (DM 2), que engloba formas de diabetes típicamente resistentes a la insulina donde el fracaso de la célula β no se asocia a procesos autoinmunes. Sin embargo, esta división es artificial, dado que la DM es un síndrome que engloba un grupo heterogéneo de enfermedades y que, debido a los cambios ambientales relacionados con el estilo de vida, el incremento en la prevalencia de la obesidad y la asociación en los mismos individuos de factores de susceptibilidad genética para DM 1, DM 2 y MODY, produce formas híbridas de DM.

Diabetes mellitus de tipo 1

La DM 1 es una forma de diabetes caracterizada por la destrucción inmunológica de la célula β pancreática. Los factores relacionados con la destrucción selectiva de la célula β son: a) predisposición genética; b) factores ambientales, y c) respuesta autoinmune (fig. 229-1).

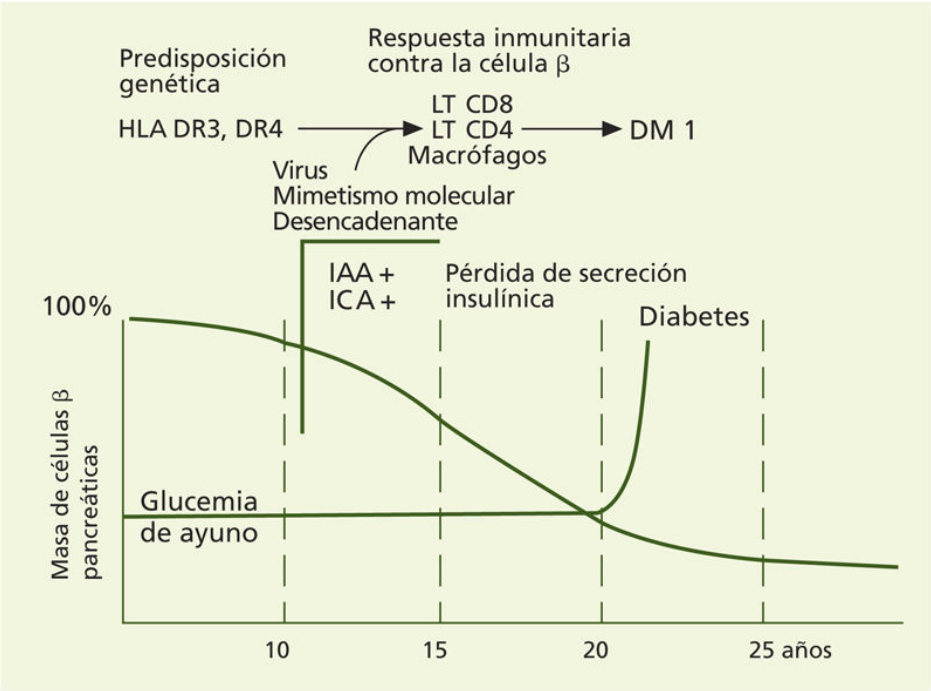


FIGURA 229-1 Modelo hipotético de la patogenia e historia natural de la diabetes mellitus de tipo 1 (DM 1). En una primera fase sólo existe una predisposición genética asociada a alelos específicos del sistema HLA. En un momento determinado se produce un fenómeno precipitante (p. ej., infección vírica), que inicia una respuesta autoinmunitaria mediada por linfocitos T $CD8^+$, $CD4^+$ y macrófagos. En coincidencia con el inicio de la respuesta autoinmunitaria, se produce el aumento de anticuerpos antiinsulina (IAA) y antiislotes (ICA) en el plasma y la progresiva pérdida de reserva pancreática. Durante la progresiva destrucción de células β se pueden detectar alteraciones en la sobrecarga oral de glucosa, reflejo de una reserva pancreática disminuida. Sin embargo, el paciente mantendrá glucemias basales en límites normales durante un período de tiempo prolongado (años), hasta que se destruya el 80%-85% de la masa de células β. LT: linfocitos.

Factores genéticos

La DM 1 tiene un componente genético importante. El riesgo de desarrollar DM 1 en la población caucásica alcanza el 0,4%, mientras que en familiares de primer grado aumenta hasta un 6%, con variaciones según quién sea el familiar afectado (padre, 3%; madre, 5%; hermano, 8%). La concordancia para gemelos homocigotos se sitúa en cifras cercanas al 50%.

La DM 1 sigue un modelo de herencia poligénica con 50 regiones identificadas a través de estudios de asociación de genoma completo (GWAS, del inglés *Genome Wide Association Study*) (tabla 229-1). La región HLA localizada en el cromosoma 6p21 (*locus* IDDM1) podría conferir hasta un 40% del riesgo genético. Uno de los mecanismos moleculares que relacionan alelos específicos del HLA con el desarrollo de DM 1 es el papel de las proteínas HLA en el control del proceso de presentación de antígenos y su influencia en la selección positiva/negativa de células T autorreactivas. Las diferencias estructurales de los diferentes alelos HLA determinan el tipo de antígenos presentados y explica su efecto protector o potenciador de la enfermedad. Los alelos HLA asociados a mayor riesgo pertenecen al *locus* HLA II DR (DRB1 0301, 0401, 0402, 0404, 0405,0801) y DQ (DQA1 0301, 0401, 0501; DQB1 0302 y 0201). Otros alelos (DRB1 1501, 1401, 0701 y DQB1 0602, 0503, 0303) son protectores y tienen un efecto dominante sobre los alelos de susceptibilidad, lo que sugiere que el HLA podría tener un papel más importante en la protección que en la predisposición a la DM 1. Otros alelos que confieren predisposición a la DM 1 pertenecen a la clase II DP y a la clase I (A24, B38, B39); sin embargo, su importancia es menor y típicamente no se han incluido en los modelos de predicción de riesgo. Estos datos se refieren a la población caucásica. Otros grupos étnicos necesitan ser investigados.

Tabla 229-1

Loci de predisposición para la diabetes mellitus de tipo 1

Locus	Cromosoma	Gen candidato	Marcadores	LS
DDM1	6p21.3	Genes *HLA*	HLA DRB1/DQB1	3,42
IDDM2	11p15.5	Gen de la insulina	Ins-VNTR	1,3
IDDM3	15q26	—	D15S107	1,4
IDDM4	11q13.3	*MDU1, RT6, CD3*	FGF3, D11S1917	1,07
IDDM5	6q25	*SOD2, SUMO4*	ESR	1,16
IDDM6	18q12-21	*JK (Kidd)*	D18S64	1,1
IDDM7	2q31-33	*NEUROD, IL1R1*	D2S152	1,3
IDDM8	6q25-27	*SOD2*	D6S264	1,4
IDDM9	3q21-25	—	D3S1576	1,3
IDDM10	10p13-q11	—	D10S193	1,5
IDDM11	14q24-31	*ENSA, SEL-1L*	D14S67	—
IDDM12	2q33	*CTLA-4*	CTLA-4	1,6
IDDM13	2q34	*IGFBP2, IGFBP5*	D2S164	1,6
IDDM15	6q21	*TNDM*	D6S283	1,34
IDDM16	14q32	*IGH*	—	—
IDDM17	10q25	—	D10S1750	—
IDDM18	5q31-33	*IL12B*	IL12B	—
PTPN22	1p13	*PTPN22*	SNP = R620W	—

LS: contribución de un determinado *locus* al riesgo heredado de padecer la enfermedad, igual al cociente entre la proporción teórica de parejas de hermanos que no comparten ningún alelo de determinado *locus* (25%) y la proporción real encontrada en la muestra de hermanos enfermos analizada (p. ej., para el HLA sería 0,25/0,073 = 3,42).

Otros determinantes genéticos de la DM 1 son el gen de la insulina (*locus* IDDM2) en el cromosoma 11, el gen del antígeno 4 asociado a linfocitos T citotóxicos en el cromosoma 2 y la proteína tirosina fosfatasa N (PTPN2) (v. tabla 229-1). La región polimórfica del gen de la insulina representa un 10% de susceptibilidad genética y se conoce como *Ins-VNTR* (del inglés *variable number tandem repeats*). Se han identificado dos tipos de variantes alélicas. El alelo de riesgo es el *Ins-VNTR* de clase I pequeña (< 63 repeticiones), y el alelo protector presente en el 30% de la población es el *Ins-VNTR* de clase III grande (> 140 repeticiones). El efecto de estas variantes sobre el riesgo a la DM 1 se produce en el timo, donde controlan la expresión de proinsulina y determinan la exposición autoantigénica y la

selección negativa de clones autorreactivos determinantes de la respuesta autoinmunitaria.

La DM 1 también se asocia a polimorfismos en el gen *CTLA-4 (cytotoxic T lymphocyte antigen-4)* localizado en el cromosoma 2 (2q33). La función del CTLA-4 es inactivar la respuesta de los linfocitos T al competir con el receptor CD28 por la glucoproteína B7 e impedir la producción de IL-2 y la proliferación de linfocitos T. Los polimorfismos de CTLA-4 asociados a DM 1 disminuyen su expresión y actividad, facilitando la progresión de la respuesta autoinmune.

Otras variantes alélicas asociadas a la DM 1 a través de GWAS se localizan en los genes *PTPN22*, *AIRE* (inmunomodulador), factor de transcripción FoxP3, stat 3, el gen de la *helicase C domain 1 (IFIH1)* inducida por interferón, el gen *HIP14 (Huntingtin-interacting protein 1)* y el receptor Erb-B2 *receptor tyrosine kinase 3* (ERBB3).

Factores ambientales

La discordancia (60%) en gemelos homocigotos, el incremento progresivo en la incidencia de la DM 1 y otras evidencias epidemiológicas indican la contribución de factores ambientales al inicio y durante el desarrollo de la DM 1. Entre las influencias ambientales que potencian el desarrollo de DM 1 se han señalado las siguientes:

- *Hipótesis de la higiene.* El aumento de la incidencia de DM 1 en países industrializados podría estar relacionado con la menor exposición a microorganismos o sus productos. La existencia de cambios específicos en la microflora bacteriana intestinal del paciente T1DM (reducción de Firmicutes frente a Bacteroidetes) podría, a través de la producción, metabolización y absorción de bioproductos, regular la respuesta inmunitaria innata y prevenir el desarrollo de diabetes. También la ausencia de contacto con la flora vaginal durante el nacimiento por cesárea podría aumentar el riesgo de DM 1.
- *Factores dietéticos e infecciosos.* Las proteínas de leche de vaca, y preservantes/compuestos N-nitrosos se han relacionado con el desarrollo de la DM 1. Diversos estudios epidemiológicos han

sugerido que las infecciones víricas podrían aumentar el riesgo de DM 1 en relación con mecanismos de mimetismo molecular y/o activación de la inmunidad innata hacia autoantígenos con similitud con virus antigénicos asociados a determinados alelos de predisposición. Por ejemplo, la proteína P2-C del virus de Coxsackie B4 mimetiza con la enzima GAD65 de la célula β. Otro ejemplo de mimetismo es el del péptido ABBOS (17 péptido, posiciones 152-167) de la leche de vaca, que actúa como un epítopo autorreactivo parecido a la proteína p69, proteína de la membrana de la célula β. Aunque existen evidencias epidemiológicas e inmunológicas para este efecto nutricional, los datos derivados de estudios prospectivos son contradictorios y requieren confirmación.

- *Otros factores patogénicos ambientales.* Podrían ser el estrés, las condiciones climáticas, la exposición al sol y el descenso de las concentraciones de vitamina D_3 activa.
- *Aumento en los requerimientos de producción y secreción de insulina.* En condiciones de obesidad y/o resistencia insulínica (RI), impone estrés de retículo endoplásmico en la célula β y acelera el proceso hacia su fracaso. Un factor que se debe tener en cuenta es que el incremento en la prevalencia de obesidad infantil ha hecho que la DM 2 sea ya una enfermedad infantil (p. ej., en China es del 1,9%) y que pueda contribuir a la aceleración en el desarrollo de DM 1. Defectos genéticos (p. ej., *WSF1*) raros causantes de estrés de retículo endoplásmico pueden causar una DM 1. En resumen, no existen relaciones consistentes entre factores ambientales específicos y desarrollo de la DM 1, y los mecanismos moleculares mencionados son todavía especulativos.

Respuesta autoinmunitaria

Aunque la DM 1 puede aparecer en el contexto de enfermedades autoinmunes complejas, la mayoría de los diabéticos de tipo 1 tienen una alteración inmunológica restringida a la célula β pancreática y presentan un HLA de clase 2 que les confiere riesgo y autoanticuerpos. La patogénesis de la DM 1 es predominantemente de base genética inmunológica.

Independientemente de su etiología, la alteración inmunológica determinante de la DM 1 requiere: a) la expansión de clones linfocitarios autorreactivos T CD4 y CD8; b) la existencia de linfocitos B productores de anticuerpos, y c) la activación del sistema inmunitario innato para la destrucción de las células β.

La existencia de linfocitos T autorreactivos es fundamental para la iniciación del proceso patogénico. Inicialmente, el páncreas es infiltrado por células dendríticas y macrófagos y, poco después o simultáneamente, se produce la llegada de linfocitos T desde los ganglios linfáticos próximos, con lo que se inicia un proceso de amplificación con generación de nuevos autoantígenos y linfocitos T e infiltración de monocitos. Las células T pueden reconocer autoantígenos similares a los anticuerpos (insulina, GAD) o transportador de cinc (ZnT8). El repertorio de células T autorreactivas parece estar determinado por HLA específicos que contribuyen a la selección negativa defectuosa de células T en el timo. Ello sugiere un mecanismo centralizado de predisposición a la enfermedad relacionado con la reactividad a insulina como factor de predisposición.

Este proceso lleva asociada la producción de anticuerpos que pueden ser considerados marcadores de la actividad del proceso autoinmunitario. Los anticuerpos antiislote (ICA) aparecen después de los primeros 6 meses, con un pico de incidencia entre 1-2 años de vida. Los anticuerpos antiinsulina (IAA) también aparecen tempranamente. Existen otros anticuerpos antiproteínas de la célula β pancreática (GAD 65-descarboxilasa del ácido glutámico, IA2-tirosina fosfatasa, carboxipeptidasa H, etc.). La aparición de un incremento agudo en la producción de anticuerpos debe ser interpretada como un marcador de progresión rápida en la destrucción de la masa de células β y, en consecuencia, una aceleración en la evolución de la enfermedad.

Los factores determinantes de la destrucción celular no están bien establecidos. Existe consenso en que el TNF-α, la perforina y la granzima B son críticos para los procesos patogénicos mediados por linfocitos T CD4 y CD8. Además de los linfocitos T, otros tipos celulares, como las células NK, los monocitos y las células β antígeno específicas también contribuyen a la destrucción celular. Otras células que podrían influir en este proceso son las células T reguladoras Foxp+ encargadas de prevenir respuestas

autoinmunitarias y que se caracterizan por producir citocinas moduladoras, como el TGF-β y la IL-10.

Diabetes mellitus de tipo 2

La DM 2 es un síndrome en el que se incluyen formas de DM no asociadas a procesos autoinmunitarios. La DM 2 engloba un conjunto heterogéneo de formas de DM (primarias y secundarias) con diversas alteraciones genéticas, metabólicas y clínicas (v. cuadro 229-1) y representa el 90%-95% de las diabetes. Para el estudio de la DM 2 con implicaciones diagnósticas y terapéuticas es útil diferenciar dos grandes grupos: a) DM 2 asociada a obesidad, y b) DM 2 no asociada a obesidad.

Diabetes mellitus de tipo 2 asociada a obesidad

Factores genéticos

La forma más común de DM 2 se asocia a obesidad (85%) y tiene un marcado componente genético, con una concordancia entre gemelos homocigotos del 80%, que llega hasta el 96% si se considera el estado de intolerancia hidrocarbonada. La concordancia entre hermanos gemelos monocigotos supera a la de dicigotos, lo que refuerza el carácter genético sobre la influencia del ambiente intrauterino. La DM 2 tiene una herencia poligénica y requiere la contribución de múltiples alelos diabetógenos. La contribución de cada variante al riesgo global es pequeña, a veces no claramente reproducible o variable según la población estudiada. Los alelos identificados hasta el momento no permiten explicar la predisposición genética a la DM 2, y es muy probable que el efecto de los genes diabetógenos dependa de su interacción con factores nutricionales y ambientales. Así, se ha observado una mayor incidencia en determinadas razas o grupos étnicos que comparten ambientes similares (el 4% en los blancos, el 6% en los afroamericanos, el 15% en los indios americanos, el 35%-80% en los indios pima). Las bases moleculares de la herencia de la DM 2 asociada a obesidad no han podido dilucidarse debido a su: a) *heterogeneidad;* b) *comienzo tardío,* que imposibilita el diagnóstico temprano y correcto y dificulta los estudios genéticos, y c) importante *componente ambiental,* que incluye factores como obesidad, actividad

física, fármacos y carencias nutricionales intrauterinas. La elevada prevalencia (el 5% en los países occidentales) de esta enfermedad permite que en una misma familia pueda coexistir más de un tipo genético de diabetes. En conclusión, la DM 2 del obeso es una enfermedad de herencia poligénica cuyo fenotipo es el efecto acumulativo de la actividad defectuosa de más de un gen en el contexto de un ambiente específico.

Mecanismos patogénicos

La DM 2 está causada por la respuesta inadecuada de las células β pancreáticas al aumento de RI típicamente asociado con obesidad, envejecimiento y sedentarismo. En un contexto de balance energético positivo y obesidad, se produce la expansión y el almacenamiento de grasa en el tejido adiposo. Sin embargo, la acumulación excesiva de grasa puede llevar a la disfunción y el agotamiento de la capacidad de almacenamiento del tejido adiposo. La grasa que no se puede almacenar en el tejido adiposo produce un efecto inflamatorio en este órgano. Se caracteriza por la infiltración de macrófagos que liberan citocinas proinflamatorias que contribuyen al desarrollo de RI no sólo en el tejido adiposo, sino también en órganos periféricos como el músculo o el hígado. Además de las citocinas, el fracaso de la capacidad de almacenamiento de grasa en el tejido adiposo hace que el exceso de lípidos se acumule de manera ectópica en el músculo, el hígado y la célula β. Estos tipos celulares no están diseñados para almacenar nutrientes, y en ellos la acumulación de lípidos (diacilglicéridos y ceramidas) produce un efecto tóxico denominado *lipotoxicidad*, que contribuye a la RI y a una disfunción mitocondrial. La RI disminuye la utilización de glucosa en el músculo, y en el hígado aumenta la producción hepática de glucosa en relación con el aumento de la glucogenólisis y la gluconeogénesis secundaria al aumento de lactato, glicerol, alanina y ácidos grasos libres. La célula β también se ve afectada por el efecto tóxico del exceso de lípidos y glucosa, un fenómeno conocido como *glucolipotoxicidad* y que contribuye al fracaso de la célula β.

En este contexto de exceso de nutrientes, lipotoxicidad e inflamación en el tejido adiposo, el músculo, el hígado y la célula β, el desarrollo de las manifestaciones específicas del síndrome metabólico requiere y depende del grado de vulnerabilidad genética de los órganos metabólicos. Los

individuos con vulnerabilidad genética al insulto nutricional en la célula β serán más proclives al desarrollo de diabetes. Igualmente, la vulnerabilidad en dotación genética del músculo será fundamental en el desarrollo de RI. Defectos en el repertorio genético del hígado determinarán el desarrollo de hígado graso, RI y predisposición a la esteatohepatitis.

La utilización de estrategias de análisis genómico amplio con el empleo de polimorfismos o de otras más antiguas, como *GWAS*, ha permitido identificar nuevos genes relacionados con el desarrollo de DM 2. Algunos de los genes identificados mediante GWAS incluyen: *CdKAL1*, *CdKN2A*, *CdKN2B*, *HHEX*, *IGF2BP2*, *WFS1*, *MTNR1B*, *IRS1*, *SLC30A8*, *PPARg*, *KCNJ11* y *TCF7L2*. Este último es el más importante, dado que se asocia con diabetes de comienzo temprano y aumenta el riesgo de diabetes en 1,45-2,45, dependiendo de si se heredan uno o dos alelos. Aunque la función de estos genes no está perfectamente establecida, llama la atención que la mayoría de ellos están relacionados con la secreción de insulina, lo que confirma que los defectos genéticos en la célula β son predominantes para el desarrollo de hiperglucemia. Sin embargo, en este análisis existe un sesgo, dado que la identificación de genes relevantes en el desarrollo de RI hubiera sido más específica si el criterio escogido hubiera sido el de obesidad. En este contexto, la hiperglucemia típica de la DM 2 es el resultado de la falta de adecuación entre secreción y sensibilidad insulínica, modulada por la interacción entre diversos factores ambientales y un genoma que confiere susceptibilidad genética.

Factores ambientales: obesidad, nutrición y estilo de vida

Diversos factores ambientales influyen en la DM 2. La *obesidad* es un factor patogénico importante en el contexto de la DM 2 debido a su asociación con inflamación y lipotoxicidad. Recientemente se ha sugerido que el factor más importante no es la cantidad de masa grasa acumulada en términos absolutos, sino la disfunción del tejido adiposo y el fracaso en su capacidad de expansión. Ello podría explicar la existencia de RI en individuos diabéticos delgados. La hipótesis de la incapacidad de expansión y de funcionalidad del tejido adiposo propone que es más importante y predictiva de RI y diabetes la capacidad residual para la expansión del tejido adiposo que la cantidad de masa grasa absoluta almacenada *per se*.

Se han sugerido diversos factores de riesgo de *tipo nutricional*, entre los que se pueden identificar: a) alteraciones en el porcentaje relativo de diversos tipos de lípidos; b) tipo de hidratos de carbono, particularmente los de alto índice glucémico; c) consumo de carne roja rica en hierro precursor de compuestos nitrosos de carácter tóxico para la célula β, y d) efecto beneficioso de la ingesta alcohólica moderada. En relación con el estilo de vida, la *actividad física* se asocia con mejora de la sensibilidad insulínica. La *malnutrición fetal* podría contribuir al desarrollo de DM 2 en la edad adulta mediante la reducción de la masa de células β pancreáticas, la facilitación del balance energético positivo y/o la disminución de la capacidad de expansión del tejido adiposo. Estos defectos determinarían la incapacidad de las células β para cubrir las necesidades de la demanda insulínica.

Diabetes mellitus de tipo 2 no asociada a obesidad

Diabetes mellitus del adulto de inicio juvenil

Existe una clase específica de diabetes con herencia monogénica que representa el 2%-5% de los pacientes con DM 2. Este subtipo, denominado *MODY* (del inglés *mature onset diabetes of young;* tabla 229-2), se caracteriza por su inicio temprano, su herencia autosómica dominante y por presentar una secreción defectuosa de insulina. Dentro de la categoría MODY se han identificado hasta 11 subtipos, en relación con su marcada heterogeneidad genética. Aunque su prevalencia es poco conocida, estudios realizados en poblaciones francesa y española sugieren que la forma más común es la MODY de tipo 2 (> 40%), caracterizada por presentar mutaciones en el gen de la glucocinasa. Defectos en este gen determinan un aumento del umbral glucémico para estimular la secreción insulínica y alteraciones hepáticas caracterizadas por un aumento de la glucemia posprandial y de la producción hepática de glucosa. La MODY de tipo 2 presenta manifestaciones clínicas poco agresivas, no se asocia a obesidad, hipertensión arterial o alteraciones lipídicas ni a un aumento de la frecuencia de complicaciones típicas de la diabetes. La MODY de tipo 3, la segunda en orden de frecuencia (> 25%), se asocia a defectos en el factor nuclear hepático 1 α *(HNF-1α)*, y defectos en este gen se asocian a

secreción defectuosa de insulina que resulta en una forma grave de DM de aparición pospuberal, que requiere tratamiento insulínico y se asocia a retinopatía y proteinuria; no se asocia a obesidad, dislipemia o hipertensión arterial. Otras formas menos frecuentes incluyen la MODY de tipo 1, por mutaciones en el gen del factor nuclear hepático 4 α *(HNF-4α)*, que se caracteriza por presentar una diabetes grave con frecuente desarrollo de complicaciones, y la MODY de tipo 5, por mutaciones en el gen *HNF1β*, que asocia alteraciones quísticas renales y hepáticas. Recientemente se ha identificado una forma de DM con insuficiencia pancreática por mutaciones en el gen *CEL VNTR* (v. tabla 229-2). En conjunto, las 11 formas sólo explicarían hasta el 86% de los individuos con fenotipo MODY, lo que sugiere la existencia de otros defectos genéticos no conocidos hasta el momento.

Tabla 229-2

Diabetes del adulto de inicio juvenil (MODY)

	MODY 1	MODY 2	MODY 3	MODY 4	MODY 5	MODY 6	MODY 7	MODY 8	MODY 9	MODY 10	MODY 11
Gen	*HNF 4 α*	Glucocinasa	*HNF-1α*	*IPF 4*	*HNF-1α*	*NeuroD1*	*Krupple 11*	*CEL VNTR*	*PAX4*	*INSULIN*	*BLK*
Cromosoma	20q	7p	12q	13q	17q	2q32	2p25.1	9q34	7q32.1		8p23
Frecuencia	<5%	> 40%	> 25%	< 1%	< 1%	< 1%	< 1%	—	—	—	< 1%
Inicio de la hiperglucemia	Adolescencia	Nacimiento	Adolescencia	Adulto joven	Adolescencia	Adolescencia	Adulto joven	—	—	—	Adulto

Diabetes mellitus asociada a mutaciones en el gen de la insulina

Es una causa rara de DM, con herencia autosómica dominante, probablemente letal en la forma homocigota, dado que todos los pacientes identificados son heterocigotos. Las manifestaciones clínicas son leves, ya que conservan un alelo normal del gen insulínico.

Diabetes mellitus asociada a mutaciones en el gen del receptor insulínico

Se han identificado más de 35 mutaciones de este gen, mayormente en familias con síndromes caracterizados por extrema RI. En conjunto, las

mutaciones en el receptor insulínico sólo suponen un 0,1% del total de los casos de DM.

Otras formas de diabetes mellitus

Diabetes mellitus asociada a alteraciones genéticas mitocondriales

Las mutaciones en el DNA mitocondrial de diabéticos impiden la entrada de leucina en la mitocondria y se asocian con DM leve, sordera y típica herencia materna. También se ha descrito una forma menos frecuente (el 15% de las diabetes de patogenia mitocondrial), asociada a miopatía, encefalopatía, acidosis láctica y accidentes isquémicos cerebrales (MELAS).

Diabetes de comienzo neonatal

La diabetes neonatal (DN) es una enfermedad rara con una incidencia de menos de 1:400.000 recién nacidos vivos y que se asocia a retraso de crecimiento intrauterino. Desde el punto de vista clínico comienza antes de los 6 meses de vida y puede ser transitoria (el 50% de ellas recidiva posteriormente) o permanente. Las formas transitorias se asocian a alteraciones en la región 6q24 (isodisomías y duplicaciones) e *imprinting*. La DN no tiene etiología autoinmunitaria, y en los últimos años se ha visto que, al igual que la MODY, es una enfermedad genética. Hasta el presente, la forma permanente se ha asociado con mutaciones en los genes *KCNJ11* y *ABCC8*, que codifican para las subunidades Kir6.2 y SUR1 de los canales pancreáticos de potasio sensibles a ATP (K_{ATP}) y que están implicados en la regulación de la secreción insulínica, etc. Desde el punto de vista terapéutico pueden necesitar insulina, aunque los pacientes con alteraciones en los canales K_{ATP} evolucionan de forma satisfactoria con sulfonilureas.

Otras formas neonatales se asocian a defectos en el factor 1 del promotor de la insulina (IPF1) asociado a aplasia pancreática, y mutaciones en los genes *FOXP3*, *GATA6* y *EIF2AK3*.

Diabetes autoinmunitaria latente del adulto y del adolescente

Este grupo, originalmente formado por jóvenes adultos (20-40 años) y que más recientemente incluye también a adolescentes (11-17 años), representa un problema diagnóstico difícil de clasificar debido a que tiene una base autoinmune, pero mantiene suficiente secreción insulínica para evitar la cetoacidosis durante períodos de tiempo prolongados. Por ello, a pesar de tener una patogenia y una susceptibilidad genética (HLA) similares a las de la DM 1, se presenta clínicamente como DM 2, en parte debido al estrés metabólico añadido causado por obesidad, sedentarismo y tabaco, lo que sugiere el papel del estilo de vida en sus manifestaciones clínicas.

Diabetes gestacional

Durante el embarazo, y especialmente en el tercer trimestre, aumentan los requerimientos insulínicos. Alrededor de un 2%-4% de las mujeres embarazadas pueden presentar un cuadro de diabetes, que habitualmente desaparece después del parto. La patogenia de esta forma de diabetes reside en el desequilibrio entre el incremento de la RI en el tercer trimestre del embarazo y una capacidad de secreción insulínica normal o disminuida. A pesar de que en la mayoría de las ocasiones la hiperglucemia se normaliza después del parto, la identificación de esta forma de diabetes es importante por su asociación a morbimortalidad fetal y por identificar entre las mujeres gestantes una población de riesgo a desarrollar diabetes en el futuro.

Bibliografía especial

American Diabetes Association 2. Classification and diagnosis of Diabetes. Standards of Medical Care in Diabetes – 2019. Diabetes Care 2019; 42(Suppl.1):S13-28.

Carlsson S. Etiology and Pathogenesis of Latent Autoimmune Diabetes in Adults (LADA) Compared to Type 2 Diabetes. Front Physiol 2019;10:320.

Chatterjee S, Khunti K, Davies MJ. Type 2 diabetes. Lancet 2017;389(10085): 2239-51.

Langenberg C, Lotta LA. Genomic insights into the causes of type 2 diabetes. Lancet 2018;391(10138):2463-74.

Shulman G. Ectopic fat in insulin resistance, dyslipidaemia, and cardiometabolic disease. N Engl J Med 2014;371:1131-41.

Diagnóstico

D. Figuerola Pino

El criterio básico para el diagnóstico es la *hiperglucemia,* aunque para definirla deben recordarse algunos aspectos técnicos. La *glucemia basal* es la concentración de glucosa en sangre en el período postabsortivo del ayuno nocturno; para su valoración correcta se requiere un ayuno de 8-12 h. Debe conocerse el método practicado y sus límites de normalidad, así como la procedencia de la muestra (venosa o capilar, sangre total, plasma o suero). La omisión de cualquiera de estos datos debería invalidar el resultado, ya que en muchas ocasiones (cuando no hay manifestaciones clínicas) el diagnóstico se basará sólo en el análisis. Por lo común, la sangre se obtiene por punción venosa y debe procurarse que la extracción se haga con la mínima estasis posible. En ayunas, la glucemia en la sangre capilar (que equivale a la de la sangre arterial) es idéntica a la de la sangre venosa, pero durante el período posprandial es más elevada, ya que los tejidos retiran glucosa para la nutrición celular. Aunque los laboratorios trabajan siempre con plasma o suero, debe recordarse que la glucemia en la sangre total es aproximadamente el 15% más baja que en el plasma y se modifica de forma inversa con el hematocrito. El método de la glucosa-oxidasa es un procedimiento enzimático que determina exclusivamente glucemia verdadera y, salvo que se indique lo contrario, las cifras proporcionadas corresponden a esta en el plasma de sangre venosa.

La glucemia también puede determinarse de forma aproximada en una gota de sangre capilar (que se obtiene del pulpejo del dedo o del lóbulo de la oreja por punción con una lanceta), con tiras reactivas impregnadas en glucosa-oxidasa, que se leen mediante reflectómetros domésticos. Este método, no obstante, no debería usarse para el diagnóstico, sino sólo para el seguimiento en pacientes ya diagnosticados.

Muchos fármacos actúan sobre el metabolismo de la glucosa por mecanismos diversos (aumento o disminución de la síntesis y liberación de insulina, interferencia con la insulina o los hipoglucemiantes orales) y a menudo desconocidos. Cuando la determinación de la glucemia se lleva a

cabo con fines diagnósticos, estos fármacos deben suprimirse siempre que sea posible y es recomendable revisar los efectos secundarios de los medicamentos en todos los casos. En los cuadros 229-2 y 229-3 se mencionan, respectivamente, los fármacos hiperglucemiantes e hipoglucemiantes más comunes.

Cuadro 229-2 Fármacos que pueden producir hiperglucemia

AINE

Analgésicos opiáceos

Glucocorticoides

Otros fármacos utilizados en reumatología

Febuxostat

Antipsicóticos atípicos y otros psicofármacos

Fenitoína
Duloxetina

Antiinfecciosos

Antirretrovirales
Fluoroquinolonas
Interferón α
Tiabendazol
Pirazinamida

Antineoplásicos

Asparaginasa
Cabazitaxel
Decitabina

Eribulina
Temsirolimus
Vorinostat
Ciproterona

Inmunodepresores

Tacrolimus
Ácido micofenólico
Ciclosporina

Fármacos para enfermedades cardiovasculares

Diuréticos tiazídicos
Bloqueantes β-adrenérgicos
Furosemida
Clonidina
Nifedipino
Estatinas
Epoprostenol
Simpaticomiméticos (adrenalina)

Broncodilatadores

Teofilina
Estimulantes β-adrenérgicos (salbutamol, terbutalina, salmeterol, formoterol)

Hormonas

Contraceptivos orales
Danazol
Levotiroxina
Octreótido

Otros

Inhibidores de la anhidrasa carbónica (acetazolamida, dorzolamida)
Derivados de las fenotiazinas (acepromazina)

Tomado de Generalitat de Catalunya, 2013.

Cuadro 229-3 Fármacos con acción hipoglucemiante (aparte de las sulfonilureas)

AAS
Anfetaminas
Ciproheptadina
Clofibrato
Etanol
Fenfluramina
Guanetidina
Haloperidol
Inhibidores de la monoaminooxidasa
Marihuana
Oxitetraciclina
Propranolol

La *curva de glucemia* o *prueba de tolerancia a la glucosa oral* (PTGO) consiste en la administración de una dosis oral de glucosa y la práctica de extracciones secuenciales de sangre para determinar la glucemia. Es sólo una prueba para el diagnóstico y, por tanto, nunca debe realizarse si ya está establecido. Tiene sentido sólo en pacientes que tienen una glucemia normal, pero con sospecha de diabetes, o bien en individuos que presentan una hiperglucemia basal inferior al límite diagnóstico. Los criterios de la OMS son los siguientes: a) administración de 75 g de glucosa (en niños, 1,75 g/kg) disuelta en 375 mL de agua e ingerida en 5-10 min; b) extracciones de sangre a los 0 y 120 min, y opcionalmente a los 60 y 90 min; c) ayunas desde 12 h antes de la prueba, permanecer en reposo y abstenerse de fumar; d) dieta libre los 3 días previos a la prueba, con

especial cuidado para no limitar los glúcidos a menos de 200 g/día, y e) el paciente no debe padecer una enfermedad intercurrente, estar convaleciente de algún proceso ni recibir medicación que pueda alterar la tolerancia hidrocarbonada.

El diagnóstico de DM se establece mediante alguna de las opciones (cuadro 229-4) que se exponen a continuación: a) síntomas típicos: poliuria, polidipsia y pérdida de peso sin motivo aparente o crisis hiperglucémica y una glucemia casual (en cualquier momento del día sin tener en cuenta el tiempo transcurrido desde la última ingesta) igual o superior a 200 mg/dL (11,1 mmol/L); b) glucemia en ayunas de 8 h o más igual o superior a 126 mg/dL (7 mmol/L); c) glucemia igual o superior a 200 mg/dL (11,1 mmol/L) a las 2 h de la sobrecarga de glucosa durante una PTGO. Los valores de glucemia se refieren a plasma venoso, y d) HbA_{1c} superior o igual al 6,5% (en este caso, el test debe realizarse en un laboratorio que utilice un método certificado y estandarizado por el *National Glycohemoglobin Standardization Program* comparable con el *Diabetes Control and Complication Trial*). Su utilidad permanece aún sin aclarar en niños y adolescentes. En ausencia de hiperglucemia inequívoca, el diagnóstico debe confirmarse con una repetición de la prueba con otra muestra. En las personas asintomáticas es esencial tener al menos un resultado de confirmación en los supuestos b), c) y d). Para estudios epidemiológicos, el criterio debe ser una glucemia plasmática en ayunas igual o superior a 126 mg/dL (7 mmol/L). Esta recomendación se establece en aras de la estandarización y, además, para facilitar el trabajo de campo, particularmente cuando la PTGO es difícil de realizar. El uso de la glucemia basal como criterio único puede conducir a estimaciones de prevalencia levemente más bajas que las que se obtendrían por combinación de la glucemia plasmática de ayuno y la PTGO. Se reconoce también un grupo intermedio de sujetos cuyos valores de glucosa basal no alcanzan los criterios para el diagnóstico de diabetes, pero son demasiado elevados para considerarse normales. Este grupo, denominado *glucemia de ayuno anormal* (GAA), se define por glucemias plasmáticas de ayuno desde 100 mg/dL (5,6 mmol/L) hasta 125 mg/dL (6,9 mmol/L). El comité acepta el concepto previo de *tolerancia alterada a la glucosa* (TAG), es decir,

glucemia a las 2 h de la PTGO desde 140 mg/dL (7,8 mmol/L) hasta 199 mg/dL (11 mmol/L).

Cuadro 229-4 Criterios diagnósticos de diabetes

- Glucemia puntual igual o superior a 200 mg/dL (11,1 mmol/L) con clínica típica o crisis hiperglucémica (no es obligatorio confirmar)
- Glucemia en ayunas:
  - Glucemia ≥ 126 mg/dL (≥ 7 mmol/L): diagnóstico provisional (debe confirmarse)
  - Glucemia entre 100 mg/dL (5,6 mmol/L) y 125 mg/dL (6,9 mmol/L): GAA
  - Glucemia < 100 mg/dL (< 5,6 mmol/L): normal
- Glucemia a los 120 min de la PTGO:
  - Glucemia ≥ 200 mg/dL (≥ 11,1 mmol/L): diagnóstico provisional (debe confirmarse)
  - Glucemia entre 140 mg/dL (7,8 mmol/L) y 199 mg/dL (11 mmol/L): TAG
  - Glucemia < 140 mg/dL (< 7,8 mmol/L): PTGO normal
- HbA_{1c} ≥ 6,5%: método estandarizado y certificado (debe confirmarse)

GAA: glucemia de ayuno alterada; PTGO: prueba de tolerancia a la glucosa oral; TAG: tolerancia alterada a la glucosa.

La HbA_{1c} también identifica a personas con alto riesgo de DM. Personas con valores entre el 6% y el 6,5% tienen un riesgo de desarrollar DM de entre el 25% y el 50% a los 5 años, mientras que los que están entre el 5,5% y el 6% tienen una incidencia acumulada de DM a los 5 años de entre el 9% y el 25%, apreciablemente más elevada que en la población general. Un balance de coste-beneficio sitúa el nivel de corte razonable para identificar a las personas en categorías de riesgo incrementado para desarrollar DM entre el 5,7% y el 6,4% de HbA_{1c}. Estas personas deben ser informadas sobre el riesgo de diabetes y de enfermedad cardiovascular y aconsejadas

sobre estrategias efectivas que deben adoptar para disminuir el riesgo. Las personas con valores inferiores al 5,7% también pueden estar en riesgo dependiendo de la presencia de otros factores, como obesidad o historia familiar. Se debe tener en cuenta que, en el caso de hiperglucemia aguda (p. ej., rápido desarrollo de DM 1), el valor de la HbA_{1c} puede no estar significativamente elevado a pesar de la diabetes franca. Se debe recordar que las concentraciones de HbA_{1c} varían en personas con ciertas formas de anemia, hemoglobinopatías y recambio mayor que lo habitual de los glóbulos rojos. En estos casos, el diagnóstico no debería realizarse basándose en la HbA_{1c}. El valor diagnóstico de la HbA_{1c} no está universalmente aceptado.

La diabetes gestacional conlleva riesgos para la madre, el feto y el recién nacido. Este riesgo, además, aumenta de forma continua en función de la glucemia materna entre las semanas 24 y 28 de gestación, aún dentro del rango previamente considerado como normal. Estos resultados han conducido hace algunos años a una reconsideración de los criterios diagnósticos, que pueden evaluarse en uno o dos pasos:

- *Un paso:* realizar una PTGO con 75 g de glucosa en las semanas 24-28 de gestación a todas las mujeres no diagnosticadas previamente de diabetes declarada. El test debe realizarse por la mañana después de un ayuno de al menos 8 h. El diagnóstico de diabetes gestacional se establece cuando se alcanza alguno de los siguientes valores de glucemia: ayuno, superior o igual a 92 mg/dL (5,1 mmol/L); 1 h, superior o igual a 180 mg/dL (10 mmol/L), y 2 h, superior o igual a 153 mg/dL (8,5 mmol/L).
- *Dos pasos:* aproximación con glucemia 1 h después de 50 g de glucosa entre las semanas 24 y 28 en las mujeres no diagnosticadas previamente de diabetes. Si el valor de la glucemia 1 h después de la ingesta es superior o igual a 140 mg/dL (7,8 mmol/L), se pasa al segundo paso, que consiste en una PTGO con 100 g después de una noche de ayuno. El diagnóstico se establece cuando se alcanzan o superan al menos dos de los cuatro valores de glucemia establecidos como límite máximo. En este sentido, existen todavía dos criterios: a) el de Carpenter/Coustan: ayuno, 95 mg/dL (5,3

mmol/L); 1 h, 180 mg/dL (10 mmol/L); 2 h, 155 mg/dL (8,6 mmol/L); 3 h, 140 mg/dL (7,8 mmol/L), y b) el del *National Diabetes Data Group:* ayuno, 105 mg/dL (5,8 mmol/L); 1 h, 190 mg/dL (10,6 mmol/L); 2 h, 165 mg/dL (9,2 mmol/L); 3 h, 145 mg/dL (8,0 mmol/L). Los diferentes criterios diagnósticos identifican distintas magnitudes de hiperglucemia materna y de riesgo materno/fetal, y condicionan diversas prevalencias. Las mujeres con diagnóstico de diabetes gestacional deben ser reevaluadas a las 6-12 semanas después del parto, utilizando los criterios diagnósticos de población general, salvo el de la HbA_{1c}, que no se recomienda en esta situación. La frecuencia de los controles posteriores variará dependiendo de la presencia de otros factores de riesgo. Debe recordarse que estas mujeres tienen mayor riesgo de desarrollar DM 2 en el futuro.

Bibliografía especial

American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. Diabetes Care 2019;42(Suppl 1): S13-S28.

American Diabetes Association. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. Diabetes Care 2018;41(Suppl 1): S137-S143.

Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone C, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care 2018;41: 2669-2701.

Mozzafarian D. Dietary and Policy Priorities for Cardiovascular Disease, Diabetes, and Obesity. A Comprehensive Review. Circulation 2016;133: 187-225.

Cuadro clínico

D. Figuerola Pino

La DM es a menudo asintomática y se diagnostica en la mitad de los casos por un análisis de rutina. En ocasiones aparece en forma de cetoacidosis grave de inicio relativamente súbito, mientras que otras veces la sospecha diagnóstica viene dada por una nicturia aislada, una balanitis o una vulvovaginitis rebeldes. Las formas de presentación se clasifican tradicionalmente en metabólica, no metabólica y asintomática.

Presentación metabólica

Es la forma clásica de presentación de la DM 1 y en algunos casos de la DM 2. El comienzo es brusco, con un período de pocas semanas o algunos meses entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico. La presentación puede llegar a ser muy aguda, sobre todo en niños. La poliuria y la polidipsia son francas, y no es rara en niños la reaparición de una enuresis. A menudo, el cuadro empeora porque la sed provoca la ingestión de grandes cantidades de bebidas azucaradas que aumentan aún más la hiperglucemia. La polifagia suele estar menos presente, pero destaca el hecho de que el paciente adelgaza a pesar de un apetito aumentado. La astenia es también constante y los niños pierden las ganas de jugar. Cuando se reconoce por primera vez, el paciente suele dar la impresión de enfermedad grave, y la riqueza de los síntomas debería ser suficiente para orientar el diagnóstico. Si el déficit de insulina es grave, la formación de cuerpos cetónicos excede su capacidad de utilización metabólica y aparecen náuseas, vómitos, taquibatipnea, alteraciones de la consciencia, deshidratación y coma.

Presentación no metabólica

Los síntomas metabólicos pueden ser mínimos o faltar cuando la glucemia es inferior a 200-250 mg/dL, en cuyo caso el diagnóstico se sospecha por

fenómenos asociados, como infecciones o complicaciones de la enfermedad. El tiempo transcurrido entre los primeros síntomas compatibles y el diagnóstico puede ser de varios años. La poliuria y la polidipsia no suelen valorarse de forma adecuada en la entrevista con el paciente, ya que este no lo considera anormal, al igual que un excelente apetito. No suele haber astenia, y el peso no sufre variaciones significativas. En otros casos, la enfermedad la diagnostica el oftalmólogo por la observación de lesiones sugestivas de retinopatía diabética, mientras que otras es el dermatólogo que la sospecha frente a lesiones características, como necrobiosis lipoidea o dermopatía diabética. Por último, no es excepcional que el motivo de consulta sea una patología vascular, como la claudicación intermitente o la disfunción eréctil. La cicatrización de las heridas puede estar alterada, aunque esta alteración es poco frecuente. Las infecciones son más frecuentes entre las personas con diabetes que en el resto de la población, y la diabetes *per se* empeora el pronóstico de aquellas. Las infecciones de las vías genitourinarias y respiratorias son las más frecuentes. Mención especial merece la tuberculosis, cuya primoinfección o reactivación debe vigilarse en estos pacientes. La mayor sensibilidad a las infecciones se explica por la frecuencia de lesiones vasculares tróficas en los tejidos y por la inhibición de la fagocitosis leucocitaria que produce la hiperglucemia. Las caries y las infecciones periodontales son frecuentes debido a la presencia de elevadas concentraciones de azúcar en la saliva y/o a lesiones tróficas en las encías.

Presentación asintomática

Constituye la forma más frecuente de diagnóstico de DM 2 debido a la profusión de análisis clínicos en exámenes médicos laborales, revisiones para pólizas de seguros y chequeos. Esta práctica permite un diagnóstico precoz, que es fundamental para modificar la historia natural de la enfermedad. Los programas de detección de la diabetes se deberían implantar en poblaciones de riesgo, ya que alrededor de la tercera parte de los casos siguen sin estar diagnosticados. La *American Diabetes Association* (ADA) recomienda el cribado sistemático de diabetes en todos los individuos de más de 45 años o bien con IMC superior a 25 kg/m^2 y uno o más factores de riesgo (cuadro 229-5).

Cuadro 229-5 Criterios para el cribado de diabetes en individuos asintomáticos

- Sobrepeso (> 25 kg/m^2) que tengan riesgos adicionales como:
  - Inactividad física
  - Familiares diabéticos de primer grado
  - Pertenecientes a etnias de alto riesgo
  - Mujeres que han tenido un recién nacido de más de 4 kg o previamente diagnosticadas de diabetes gestacional o afectas de SOP
  - Personas hipertensas (> 140/90 mm Hg) o en tratamiento
  - HDL colesterol < 35 mg/dL y/o triglicéridos > 250 mg/dL, HbA_{1c} > 5,7% o TAG o GAA en análisis previos
  - Situaciones asociadas a IR, como obesidad grave o acantosis *nigricans*
  - Historia de ECV

En ausencia de cualquiera de estos criterios, el cribado debe hacerse a partir de 45 años.
Si los resultados son normales, el cribado debe repetirse a intervalos de 3 años como máximo.
ECV: enfermedad cardiovascular; GAA: glucosa de ayuno alterada; HDL: lipoproteínas de alta densidad; IR: insulinorresistencia; SOP: síndrome de ovario poliquístico; TAG: tolerancia alterada a la glucosa.

Complicaciones agudas

Hasta la utilización terapéutica de la insulina a principios de 1922, la principal causa de mortalidad de la diabetes eran la cetoacidosis y el síndrome hiperglucémico hiperosmolar (SHH), que representaban la primera causa de muerte por diabetes (el 40% de los casos), seguidos por las infecciones y por las enfermedades cardiovasculares. La insulina, la sueroterapia y los antibióticos han cambiado radicalmente estos porcentajes, de modo que en la actualidad la enfermedad vascular es la primera causa de muerte (70%); las infecciones representan menos del 5%, y las complicaciones agudas ocupan, en el entorno occidental, un lugar relativamente residual.

Cetoacidosis diabética

Concepto

La cetoacidosis diabética (CAD) tiene una prevalencia y una incidencia muy variables dependiendo de la calidad de la asistencia y la educación a los pacientes con diabetes. Un metaanálisis de 2017 reveló 263 casos por cada 1.000 pacientes y año en China frente cifras de 50-100 en la mayoría de los países de Europa y América. Esta incidencia es virtualmente de cero en determinadas poblaciones (países con cobertura sanitaria pública universal, niveles socioeconómico y educativo elevados, caucásicos). En EE. UU., la CAD causó 140.000 hospitalizaciones en 2009, con un coste global estimado de 2,4 billones de dólares. Debe decirse que la CAD es evitable con una adecuada formación de los pacientes. En nuestro medio, la CAD constituye la forma de inicio de la enfermedad en la cuarta parte de los casos en los niños y adolescentes. De hecho, la CAD es la principal causa de muerte entre las personas diabéticas de menos de 24 años. La tasa de mortalidad bajó del 100% antes de 1922 al 29% en 1932, al 15% en los años cincuenta y sesenta, y actualmente se estima entre el 3% y el 9% según las series. Si bien la CAD es característica de los pacientes con DM 1, puede presentarse en pacientes con DM 2, especialmente en algunos grupos

étnicos. En realidad, la tercera parte de los casos de CAD en los adultos se producen en personas con DM 2.

Etiología

La CAD sólo ocurre cuando las concentraciones de insulina son muy bajas, sea porque no se ha administrado en los días inmediatamente anteriores o porque sus necesidades han aumentado de forma importante. Los factores etiológicos más comunes son el uso inadecuado de la insulina, el inicio de la enfermedad (especialmente en niños) y las infecciones. Otras etiologías más raras son los accidentes cardiovasculares, la pancreatitis, traumatismos graves y la administración de algunos fármacos, como glucocorticoides, tiazidas, simpaticomiméticos, pentamidina, diazóxido o carbonato de litio. El abandono de la insulina o su sustitución inoportuna por hipoglucemiantes orales, los errores en el control de la enfermedad, las infecciones leves, el inicio de la diabetes y la administración de fármacos hiperglucemiantes constituyen las CAD evitables, que representan alrededor del 95% de las que se observan. En las últimas décadas, el perfil del paciente cetoacidótico se ha modificado progresivamente: su frecuencia es inferior, su gravedad es menos extrema y el abandono de la insulina como causa, menos frecuente. Los casos de CAD de repetición corresponden a dos tipos de pacientes: mujeres jóvenes con graves problemas psicológicos y sociales, desórdenes alimentarios, temor al aumento de peso, temor a la hipoglucemia y rebelión frente a la autoridad, y pacientes de edad avanzada con enfermedades crónicas graves y mala supervisión institucional o familiar. Los casos de CAD entre usuarios de bombas de insulina que habían sido relativamente frecuentes al principio de su utilización son ahora inferiores a los que se producen con tratamiento convencional gracias a la aplicación de programas educativos estructurados.

Patogenia

El defecto subyacente esencial es el déficit de insulina, que origina, con la contribución de hormonas contrainsulares como glucagón, catecolaminas, cortisol y hormona del crecimiento, alteraciones en el metabolismo hidrocarbonado y graso. La insulinopenia es responsable del aumento de la gluconeogénesis y de la glucogenólisis, además de la disminución de la

captación celular de glucosa, todo lo cual conduce a hiperglucemia. Esta se asocia con un estado de inflamación intensa caracterizada por elevación de las citocinas proinflamatorias (TNF-α, IL-β, PCR), especies reactivas del oxígeno, peroxidación lipídica, PAI 1 y ácidos grasos libres (todos estos parámetros retornan casi a la normalidad en 24 h con la insulinoterapia y la hidratación). La hiperglucemia causa glucosuria y, como consecuencia, diuresis osmótica y pérdida de agua y electrólitos, sobre todo Na, K, Mg, Cl y PO_4. En el tejido adiposo se produce un incremento en la lipólisis, con liberación descontrolada de glicerol y ácidos grasos. El glicerol se utiliza para la gluconeogénesis, de modo que contribuye al mantenimiento de la hiperglucemia, mientras que los ácidos grasos libres se convierten en acil-CoA por β-oxidación en las mitocondrias. La gran cantidad de acil- CoA que se produce excede con mucho la capacidad oxidativa del ciclo de Krebs y, en consecuencia, el exceso pasa a formar cuerpos cetónicos, los cuales se acumulan en el plasma y se excretan por la orina. El exceso de H^+ en el plasma se capta inmediatamente por el anión bicarbonato (HCO_3^-) para formar ácido carbónico, el cual se descompone fácilmente en CO_2 y H_2O, que se eliminan por la respiración. Cuando aumenta la frecuencia respiratoria, se produce mayor pérdida de CO_2, de modo que la reacción global se desplaza hacia la izquierda, y se elimina todavía mayor cantidad de aniones; el riñón también contribuye a neutralizar H^+. En esta situación de cetosis, cualquier factor que agrave el déficit de insulina o incremente sus demandas producirá el fracaso de los mecanismos descritos y, en consecuencia, descensos del pH y acidosis. La situación se complica cuando la diuresis osmótica no puede compensarse por la ingesta oral, en cuyo caso aparecerá deshidratación de curso progresivo, reducción del volumen plasmático, caída de la presión arterial y posibilidad de *shock*, si no se detiene el proceso.

Diagnóstico

Anamnesis y exploración física

El inicio de la CAD suele ser breve, de 24 h o incluso menos, y es constante el aumento de la sed y la diuresis, y la anorexia, que traduce el paso de la

hiperglucemia simple a la cetosis. Esta fase de latencia puede ser notablemente corta en niños y adolescentes y también en usuarios de bomba de insulina. Si no se detiene la evolución, el paciente pasa a la situación de CAD. En general, está consciente o ligeramente estuporoso, por lo que es inapropiada la calificación de coma diabético. Sólo el 10% aproximadamente de los pacientes están inconscientes. Son los de mayor edad, los que llevan más tiempo de evolución y los más hiperglucémicos. El grado de coma no guarda relación con la acidosis, y personas jóvenes con cifras de pH muy bajas (∼6,7-6,8) pueden estar plenamente conscientes. De hecho, graves alteraciones de la consciencia obligan a investigar otras causas del coma, como ingesta de tóxicos o accidente vascular cerebral.

El paciente con cetoacidosis tiene aspecto de gravedad. Dos signos clínicos llaman la atención: la respiración de Kussmaul y la deshidratación. La respiración de Kussmaul es una taquibatipnea típica que se presenta cuando el pH es inferior a 7,20-7,10, de modo que constituye el signo clínico de que el paciente ha pasado de la situación de cetosis a la de CAD. Se acompaña del clásico aliento con olor a manzanas. Si la acidosis es leve, puede ser difícil apreciar la respiración de Kussmaul, y, cuando el pH es muy bajo (≤ 6,9), puede desaparecer por afección del centro bulbar, lo que representa un signo de peor pronóstico. En individuos jóvenes y con un aparato respiratorio normal, la hiperventilación es a menudo muy acusada y puede compensar la acidosis durante muchas horas, de modo que, si la deshidratación no se valora adecuadamente o se trata de una DM de inicio fulminante, se pueden producir errores diagnósticos en urgencias, al confundirse con causas respiratorias o cardíacas de la disnea. Es importante estimar el grado de deshidratación por los signos extracelulares (hipotensión, taquicardia, signo del pliegue) e intracelulares (sed, hipotonía ocular, sequedad de mucosas). La disminución de la turgencia tisular indica una deshidratación del 5%, la variación ortostática del pulso de alrededor del 10%, y la del pulso y la PA al mismo tiempo entre un 15% y un 20%. La hipotensión en decúbito supino indica un descenso del líquido extracelular del 20% o más.

Los vómitos son frecuentes y, cuando faltan, el paciente suele referir distensión epigástrica. El dolor abdominal es una característica muy frecuente y se debe a la propia acidosis metabólica. En individuos no diagnosticados previamente de diabetes, este dolor abdominal (que se

acompaña de leucocitosis) lamentablemente ha llevado a algún enfermo al quirófano con la sospecha diagnóstica de abdomen agudo. En contraposición, el diagnóstico de abdomen agudo metabólico sólo se puede admitir cuando no existe otra causa razonable de dolor abdominal, el pH es bajo y los síntomas mejoran con la corrección de la acidosis. Si en el curso del tratamiento la corrección metabólica no se acompaña de desaparición del dolor y de la resistencia abdominal, deben plantearse de inmediato otras posibilidades diagnósticas (p. ej., trombosis mesentérica, dado que se encuentran aumentados los mecanismos procoagulantes). Debe recordarse también la posibilidad de que una CAD se acompañe de pancreatitis aguda, generalmente química, es decir, secundaria a la hipertrigliceridemia que acompaña a la CAD. La hipotermia es un signo de mal pronóstico y es consecuencia de la pérdida de calor por la vasodilatación periférica cutánea inducida por la acidosis. La apirexia no garantiza la ausencia de un proceso infeccioso, pero una temperatura superior a 37,5 °C es un dato que sugiere esta etiología. Las infecciones se facilitan por las alteraciones funcionales de los neutrófilos secundarias a la descompensación diabética.

Diagnóstico de laboratorio

El laboratorio constituye el monitor del tratamiento y es fundamental determinar regularmente (cada 1-3 h según la gravedad) la glucemia, el pH, el bicarbonato plasmático, el potasio y el sodio. El diagnóstico se puede establecer con los datos que proporciona una adecuada exploración y una tira reactiva para determinar la glucosa y la acetona en el plasma. Un individuo deshidratado, con respiración profunda y rápida, con una glucosa superior a 250 mg/dL (13,9 mmol/L) y β-hidroxibutírico de más de 3 mmol/L, padece con seguridad una CAD. El diagnóstico diferencial no debería realmente plantearse con las otras situaciones diabetológicas agudas (SHH, acidosis láctica, coma hipoglucémico) por sus evidentes diferencias clínicas y analíticas. De forma excepcional pueden plantearse ciertas dificultades con la cetoacidosis alcohólica. Los fármacos SGLT-2 que en ocasiones se añaden a la insulina en la DM 1 pueden propiciar *cetoacidosis normoglucémica.* En raras ocasiones, y con una constelación parecida a la CAD, los pacientes con DM 1 pueden presentar una situación clínica aguda caracterizada por vómitos importantes, deshidratación moderada o nula,

hiperglucemia discreta y alcalosis metabólica con cetonuria intensamente positiva. Esta situación, que también puede ser consecuencia de la ingesta de gran cantidad de álcalis, se denomina *cetoalcalosis diabética.* La independencia nosológica de la cetoalcalosis diabética no se acepta universalmente, y suele considerarse una acidosis diabética «sobrecompensada» por los vómitos o la ingesta de álcalis. En la tabla 229-3 se resumen las características diferenciales de la cetosis y diversas acidosis metabólicas.

Tabla 229-3

Diagnóstico diferencial de la cetosis y diversas acidosis metabólicas

	Cetosis de ayuno	Cetoacidosis diabética	Cetoacidosis alcohólica	Acidosis láctica	Acidosis urémica	Ingestión de etilenglicol
Glucemia	N	↑↑/↑↑↑	N	N	N	N
pH	N	↓↓/↓↓↓	↓	↓/↓↓↓	↓	↓
Hiato aniónico	N	↑	↑	↑	↑	↑
Cuerpos cetónicos en el suero	↑	↑↑↑	N/↑	N/↑	N	N
Osmolalidad sérica	N	↑	N	N	↑	↑/↑↑↑

N: normal.

La glucemia suele oscilar entre 300 y 800 mg/dL (16,6 y 44,4 mmol/L). Cifras de glucemia superiores a 1.000 mg/dL (55,5 mmol/L) son excepcionales y un signo de mal pronóstico. De los cuerpos cetónicos, el β-hidroxibutírico es más sensible que el acetoacetato y puede medirse en la cabecera del paciente en 1 min mediante tiras reactivas. Un valor superior a 3,8 mmol/L en el plasma es altamente específico, aunque cifras superiores a 1,5 mmol/L ya deben considerarse de riesgo elevado. A pesar de que las pérdidas de sodio y cloro son importantes, las concentraciones en el plasma de estos iones suelen ser normales, debido a la pérdida concomitante de agua. La natremia puede estar falsamente descendida en caso de hiperlipemia importante y por la hiperglucemia (por cada 3 mmol/L [54 mg/dL] que aumenta la glucemia, el sodio plasmático disminuye 1 mmol/L [1 mEq/L]). Los lípidos plasmáticos, especialmente los triglicéridos, están

muy aumentados en la CAD, como consecuencia de la lipólisis inducida por el déficit de insulina.

El pH y la concentración de bicarbonato en el plasma se encuentran disminuidos. Se admite como criterio diagnóstico de CAD un pH inferior a 7,30 con una cifra de bicarbonato en el plasma inferior a 15 mEq/L (15 mmol/L). Si el pH es inferior a 7 y el bicarbonato menor de 10 mEq/L (10 mmol/L), la cetoacidosis es grave. La importancia de la acidosis guarda relación con el tiempo transcurrido entre los primeros síntomas y la asistencia médica. Cuando este tiempo es corto, la cifra de pH puede estar moderadamente descendida, aunque el consumo de bicarbonato sea importante (CAD parcialmente compensada), pero, cuando dicho período es prolongado, se consumen todos los bicarbonatos disponibles en el plasma, por lo que el pH desciende de forma rápida y grave (CAD descompensada). El potasio total del organismo está muy disminuido como consecuencia de las pérdidas renales y los vómitos, aunque su concentración plasmática puede ser normal o moderadamente alta. Esta situación (disminución del potasio intracelular con normopotasemia) se produce por la acidosis, que favorece su salida de la célula, aspecto que se deberá tenerse en cuenta, especialmente en el tratamiento. Las concentraciones plasmáticas de urea suelen estar discretamente elevadas, debido al catabolismo proteico inducido por la insulinopenia y a la hemoconcentración. Cuando esta elevación es importante, debe pensarse en la posibilidad de una insuficiencia renal previa por otras causas, sobre todo si esta hiperazoemia se acompaña de proteinuria franca. Es muy frecuente el hallazgo de leucocitosis, con desviación a la izquierda en el hemograma, tanto en presencia de un proceso infeccioso como en su ausencia., La cifra global de fosfatos está disminuida como consecuencia de sus pérdidas renales. La reducción de fosfato, junto con el efecto inhibidor que tiene la acidosis sobre la glucólisis, determina una disminución del contenido intraeritrocitario de la enzima 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG), cuyo déficit, junto con la posible hipotermia y la HbA_{1c} elevada, es responsable del aumento de la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno, es decir, de una menor oxigenación tisular. Este efecto está compensado por la propia acidosis, que desplaza la curva en sentido contrario, de modo que el efecto resultante es neutro en relación con el aporte de oxígeno a los tejidos.

Durante el tratamiento, la corrección del pH suele producirse en 12-24 h, mientras que las concentraciones bajas de 2,3-DPG tardan varios días en normalizarse, de modo que puede empeorar la oxigenación tisular.

En el diagnóstico diferencial de la CAD deben mencionarse la cetoacidosis no diabética (ayuno, alcohol), la acidosis láctica, la ingesta de salicilatos, metanol, etilenglicol o paraldehído, así como la insuficiencia renal y el consumo activo de cocaína.

Tratamiento

Debe corregirse el desequilibrio hidroelectrolítico, normalizar la glucemia, restaurar el equilibrio acidobásico, tratar la causa precipitante y prevenir la recidiva.

Hidratación parenteral

El paciente cetoacidótico tiene una depleción intensa de agua y electrólitos, cuya reposición es crucial y debe monitorizarse adecuadamente. La solución inicial debe ser la salina normal (0,9 g/dL de NaCl), a velocidad variable según las condiciones hemodinámicas del enfermo. Se recomiendan 15-20 mL/kg de peso y hora en la primera hora, entre 2.000 y 3.250 mL en las primeras 4 h (máximo un frasco de 500 mL cada 30 min, durante las primeras 2 h y media y cada 60 min durante la siguiente hora y media). La reposición posterior depende del estado de hidratación, del nivel de electrólitos plasmáticos y del funcionalismo renal. Se puede considerar la posibilidad de soluciones de NaCl a 0,45 g/dL si el Na plasmático corregido es normal o elevado. Se recomienda el uso paralelo de solución glucosada al 5% cuando la glucemia es inferior a 250 mg/dL (13,9 mmol/L).

La cantidad total de líquidos que se deben perfundir en las primeras 24 h es de unos 5.500-8.000 mL. La administración de glucosa es importante, porque contribuye a reducir la cetosis. Se deben utilizar 100 g o más en las primeras 24 h, con un buen ajuste de la dosis de insulina (se estima que por cada 2 g/h de glucosa se requiere 1 U/h de insulina adicional para su metabolización).

Insulina

La forma más segura de administración es la intravenosa con bomba de perfusión continua, aunque, si no se dispone de ella, la administración intramuscular o subcutánea horaria en dosis bajas puede ser una buena alternativa. Se utilizan insulinas rápidas o ultrarrápidas. En infusión i.v., la dosis inicial es un bolo de 0,1 U/kg de peso seguida por una perfusión de 0,1 U/kg/h. La insulina se diluye en una solución salina al 0,9% en una proporción de 1 U/mL, a la que se puede añadir una pequeña cantidad de seroalbúmina o un expansor plasmático sintético para prevenir la adherencia de la insulina a las paredes del sistema de perfusión.

Una vez preparada la solución (p. ej., 100 U en 100 mL), se inyecta en una vena a través de una bomba de perfusión o mediante microgotero. Se pretende una velocidad de caída de 3 mmol (54 mg)/dL/h. En general son suficientes 8-12 h para que la glucemia descienda por debajo de 250 mg/dL (13,9 mmol/L), lo que permitirá disminuir la velocidad de la perfusión. Dado que la corrección de la acidosis suele necesitar más tiempo que la de la glucemia, es preferible mantener la perfusión i.v. de insulina hasta normalizar el β-hidroxibutirato. Cuando se suspende la infusión, se debe pasar a análogos de insulina rápida s.c. cada 4 h. La dosis perfundida debe modificarse de acuerdo con la evolución de los parámetros bioquímicos. Se considera óptimo mantener la glucosa alrededor de 150-200 mg/dL (8,33-11,1 mmol/L) los primeros días.

Una velocidad de perfusión de insulina de 6 U/h determina concentraciones plasmáticas de insulina de unas 120 mU/mL (86 pmol/L). La eficacia de la insulina depende de la hidratación del enfermo, de modo que deben perfundirse sueros a una velocidad adecuada antes de empezar a administrar insulina. Si 3 h después de iniciar la perfusión con insulina la glucemia no ha disminuido de forma significativa, debe aumentarse la dosis, tras asegurarse de que la hidratación del paciente es correcta.

Potasio

En general, se observan valores normales o ligeramente aumentados, aunque el capital potásico del organismo está muy disminuido. La hidratación y la administración de insulina permitirán la recuperación de la bomba intracelular de K y, en consecuencia, las células retirarán del plasma grandes cantidades de este ion, de manera que, si no se inicia una reposición

enérgica, se producirá una intensa disminución al cabo de 3-4 h de iniciar el tratamiento. Si la diuresis del paciente es superior a 1 mL/min y la PA es estable, se debe administrar K a razón de unos 10 mEq en cada litro de infusión si sus valores iniciales son de 5-5,5 mEq/L (5-5,5 mmol/L), 20 mEq/L si son de 4-5 mEq/L (4-5 mmol/L) o 30 mEq/L si son de 3-4 mEq/L (3-4 mmol/L). Sólo cuando la potasemia inicial es de 5,5 mEq/L (5,5 mmol/L) o más, o el paciente está oligúrico, puede retrasarse la administración de potasio.

Si el paciente tiene una hipopotasemia significativa, es aconsejable comenzar la hidratación y la reposición de potasio y retardar la administración de insulina hasta que la potasemia sea superior a 3,3 mEq/L (3,3 mmol/L). La cantidad total que se ha de reponer en las primeras 24 h es de unos 200-300 mEq, y se recomienda seguir después con aporte oral. El potasio se administra en forma de KCl en el suero, sin sobrepasar nunca la concentración de 60 mEq/L. Es deseable la monitorización mediante ECG.

Bicarbonato

La producción de cuerpos cetónicos se bloquea cuando se inicia la perfusión de insulina, y, dado que los ácidos β-hidroxibutírico y acetoacético son aniones metabolizables, el organismo tiende a la corrección de la acidosis, aun en ausencia de administración de álcalis. A este motivo para no usar bicarbonato se añaden sus riesgos potenciales: caída inicial del pH en el LCR, alcalosis de rebote, hipopotasemia y empeoramiento de la curva de disociación de la oxihemoglobina. No obstante, también la acidosis *per se* entraña problemas, como inotropismo cardíaco negativo, depresión del SNC, vasodilatación periférica e hipotensión. En la práctica se recomienda el uso terapéutico de soluciones alcalinas sólo en los casos de acidosis grave, es decir, cuando el pH es inferior a 6,9-7, si se acompaña de *shock*, infarto de miocardio o insuficiencia cardíaca grave. En estos casos se administra 100 mmol de bicarbonato de sodio en 400 mL de solución fisiológica con 20 mEq de KCl a un ritmo de 200 mL/h durante 2 h. Se retira cuando el pH es superior a 7,0. La persistencia de la acidosis debe hacer sospechar una sepsis, una hipofosfatemia grave o una hidratación insuficiente.

Fosfato

Su depleción en la CAD es evidente y, además, el tratamiento con insulina provoca su captación celular y agrava la hipofosfatemia. No obstante, no existe evidencia de que la reposición de fosfato sea beneficiosa. Su uso en general se reserva para la hipofosfatemia grave (inferior a 1 mg/dL [0,48 mmol/L]) siempre que la calcemia sea normal. La reposición oral de fosfato es preferible a la intravenosa y se inicia cuando el paciente pueda ingerir.

Medidas generales

Los pacientes afectos de CAD deben tratarse en unidades que permitan una vigilancia continua. Se recomienda la colocación de un catéter para la medición de la presión venosa central en pacientes con edad avanzada, cardiopatía o signos de fracaso cardíaco. Si el paciente está en *shock* hipovolémico, deben administrarse plasma o expansores plasmáticos. Durante las primeras horas del tratamiento se debe determinar aproximadamente cada 1-2 h la glucemia, el ionograma en el plasma y en la orina, la urea, el hematocrito, el pH y el equilibrio acidobásico. En el ingreso se deben practicar hemograma, sedimento de orina, los cultivos necesarios y una radiografía de tórax. Normalmente, al cabo de 12-24 h se han corregido la acidosis y la hiperglucemia, y han mejorado los signos de deshidratación. Si el paciente no presenta molestias gastrointestinales y su pH se aproxima a la normalidad, se inicia la administración oral de agua, seguida horas después de zumos de fruta, leche, sémola y caldos antes de pasar a la alimentación normal. En general, los sueros se retiran al cabo de 48-72 h, y a las 24-48 h el paciente puede ser trasladado al área de hospitalización convencional. No se debe olvidar la reposición oral de potasio y fosfato al menos durante 1 semana.

El episodio agudo de CAD se considera resuelto cuando la glucemia es inferior a 200 mg/dL (11,1 mmol/L) y se cumplen los criterios de bicarbonato superior a 15 mEq/L y pH venoso superior a 7,3.

Complicaciones

La hipoglucemia, la hipopotasemia grave y la aspiración de vómitos deben considerarse errores terapéuticos. El *edema cerebral* es una complicación grave y poco frecuente (0,8%-1%), casi específica de niños y adolescentes, con una elevada mortalidad (20%-40%); es consecuencia de una acusada

diferencia de osmolaridad entre el tejido cerebral y el plasma. La hipótesis más ampliamente aceptada es que durante la CAD el cerebro aumenta su osmolalidad gracias a la producción de solutos («osmoles idiogénicos») que lo protegen de la deshidratación. La brusca disminución de la osmolalidad plasmática durante el tratamiento origina una gran entrada de agua en el tejido cerebral para restablecer el equilibrio osmótico y, en consecuencia, aparece edema, que provoca disminución de la consciencia, aumento de la presión del LCR, edema de papila e hiperpirexia. Estos trastornos aparecen generalmente varias horas después de iniciada la terapéutica, aunque pueden estar presentes antes de empezarla. La terapia con bicarbonato favorece el desarrollo de edema cerebral, por lo que hay que ser muy prudente con su administración. La mejor prevención consiste en normalizar la glucemia y la osmolalidad de forma progresiva y lenta. Otra complicación es la *alcalosis de rebote*, que no se produce si se siguen las normas recomendadas para la administración de bicarbonato.

En individuos jóvenes, sin complicaciones asociadas, la CAD tiene buen pronóstico y la mortalidad en estas circunstancias debería ser prácticamente nula. La edad avanzada, la profundidad del coma, la intensidad de la hiperglucemia y las infecciones o enfermedades cardiovasculares ensombrecen el pronóstico. El *shock* séptico, la trombosis mesentérica o cerebral y el infarto de miocardio constituyen las principales causas de muerte. La etiología infecciosa debe excluirse siempre. Las complicaciones trombóticas se explican por la inmovilidad en pacientes de edad avanzada y por una serie de alteraciones sanguíneas procoagulantes, de modo que en estos casos se sugiere la anticoagulación profiláctica. La posibilidad de coagulación intravascular diseminada debe sospecharse en presencia de hemorragias o alteraciones de la función pulmonar.

Síndrome hiperglucémico hiperosmolar

Los pacientes diabéticos sufren en ocasiones una alteración metabólica grave no acidótica que recibe el nombre de *síndrome hiperglucémico hiperosmolar* (SHH) y que no es excluyente con la CAD, ya que una tercera parte de los casos comparten características de ambos procesos. El SHH ocurre en personas con DM 2 con una deshidratación acusada y glucemias muy elevadas (superiores a 600 mg/dL [33,3 mmol/L]) y, a menudo,

hipernatremia. El SHH se define por la ausencia de acidosis y una osmolalidad plasmática efectiva (OPE) superior a 320 mOsm/L (320 mmol/kg) o una osmolalidad plasmática total (OPT) superior a 340 mOsm/L (340 mmol/kg) (cuadro 229-6) (valores de referencia de 300 y 285 mOsm/L, respectivamente). La hiperglucemia sin acidosis se explica porque el déficit de insulina es menos intenso que en la CAD, de modo que la insulina residual es capaz de impedir la lipólisis y la cetogénesis, pero no la hiperglucemia. El pronóstico es más sombrío que el de la CAD, y su mortalidad oscila entre el 5% y el 20%, pero es más elevada en personas de edad avanzada, coma profundo, hipotensión o comorbilidades graves. Los factores desencadenantes del SHH son similares a los de la CAD, con la diferencia de que la etiología infecciosa es más frecuente (el 40%-60% de los casos), y pueden intervenir algunos fármacos, como glucocorticoides, diuréticos tiazídicos, furosemida, β-bloqueantes, cimetidina, clorpromazina, difenilhidantoína, inmunodepresores, inhibidores de SGLT-2 y diazóxido. En la mitad de los casos, la DM previa se desconocía.

Cuadro 229-6 Algunas fórmulas útiles en pacientes con hiperglucemia grave

$$\text{Osmolalidad plasmática total (mOsm/L)} = 2 \times (Na + K) + \frac{\text{Glucosa (mg/dL)}}{18} + \frac{\text{BUN (mg/dL)}}{2{,}8}$$

$$\text{Hiato aniónico} = \text{Na} - (\text{Cl} + \text{HCO}_3)$$

El inicio de las manifestaciones clínicas suele ser aún más insidioso, con un estadio previo de descompensación hiperosmolar, incremento gradual de la obnubilación, alucinaciones, hemianopsias, afasias, nistagmo, alteraciones sensoriales, convulsiones y hemiplejía, hasta llegar al coma. La afección de la consciencia es más frecuente (el 50% o más) y grave que en la CAD. La deshidratación es aún más intensa y se agrava por la disminución de la sensibilidad de los centros de la sed. Los hallazgos de laboratorio son intensa hiperglucemia, ausencia de acidosis franca, y aumento de las cifras de urea y creatinina, que traduce la gravedad de la deshidratación. El capital potásico es bajo, pero su corrección es menos problemática que en la CAD. La natremia está elevada, aunque en

ocasiones puede aparecer normal o incluso disminuida debido a que la hiperglucemia produce una redistribución de líquidos desde el espacio intracelular al extracelular (seudohiponatremia). El tratamiento de estos pacientes debe perseguir fundamentalmente: corregir la hipovolemia y la hiperosmolalidad mediante hidratación, normalizar la glucemia con insulina, corregir los déficits electrolíticos concomitantes si existen, investigar y tratar el factor desencadenante y, por último, prevenir las complicaciones.

Los pacientes afectos de SHH tienen un déficit de agua y electrólitos como en la CAD, pero, a diferencia de en esta, la falta de agua es proporcionalmente mayor (9 L de media frente a los 6 L de la CAD), de modo que se ha propuesto tratarlos con soluciones libres de solutos o con bajas concentraciones como las soluciones salinas hipotónicas (0,45 g/dL de NaCl). No obstante, este tipo de hidratación ocasiona disminuciones bruscas en la osmolalidad plasmática, que pueden ser causa de hipotensión y agravamiento de la insuficiencia renal. En la práctica se recomienda utilizar solución salina isotónica (0,9 g/dL de NaCl) en las primeras horas de tratamiento, ya que en realidad ya es hipotónica en relación con el plasma del paciente. Posteriormente, si el sodio plasmático corregido es normal o elevado, puede usarse una solución salina 0,45 g/dL de NaCl si la presión arterial no es baja.

La cantidad de líquidos que se deben infundir depende de las condiciones clínicas del paciente, pero la velocidad de infusión debe ser más prudente. Si el paciente está en *shock*, se deben utilizar plasma o expansores del plasma. La administración de insulina puede ser similar a la de un paciente en CAD, mediante el ajuste de la velocidad de perfusión para que la caída glucémica se aproxime a 50-70 mg/dL a la hora (2,78-3,88 mmol/L) y la de la osmolalidad sea lenta. Debe administrarse potasio, aunque el peligro de descensos bruscos es menor. Cuando la glucemia sea inferior a 300 mg/dL (16,6 mmol/L), deben administrarse soluciones de glucosa al 5% y ajustar la dosis de insulina de manera que la glucemia se mantenga entre 250 y 300 mg/dL (13,8-16,6 mmol/L) hasta que la osmolalidad plasmática sea inferior a 315 mOsm (315 mmol/kg) y el paciente se encuentre alerta.

La evolución de los pacientes con SHH es más complicada que en la CAD. El pronóstico depende de la edad, la profundidad del coma y la hiperosmolalidad. Los pacientes en coma muy profundo y con glucemias

superiores a 1.000 mg/dL (55,5 mmol/L) tienen mal pronóstico. Las complicaciones son muy frecuentes, en particular las de tipo vascular tromboembólico. Estas y las infecciones desencadenantes del proceso son responsables de la elevada mortalidad del SHH. La tromboembolia pulmonar, la trombosis cerebral o mesentérica y el infarto de miocardio se presentan con relativa frecuencia durante los primeros días de tratamiento en los pacientes ancianos y con mayor hiperosmolalidad. El SHH debe sospecharse en ancianos con diabetes conocida o no, sin soporte familiar o institucional y que tengan alteraciones de la consciencia, tomen algún medicamento hiperglucemiante, no tengan libre acceso al agua o estén sometidos a alimentación parenteral controlada inadecuadamente.

Acidosis láctica

La concentración plasmática de ácido láctico es normal o moderadamente elevada en los pacientes afectos de CAD o de SHH, pero en determinadas ocasiones es muy alta y domina el cuadro clínico (v. tabla 229-3). Este hecho es más frecuente cuando el aporte de oxígeno a los tejidos es insuficiente o existe una mala utilización del mismo, como ocurre en el *shock*, la insuficiencia cardíaca o respiratoria, la anemia grave, el tratamiento del HIV con inhibidores de la transcriptasa inversa, la intoxicación por etanol, isoniazida o cianuro potásico y la leucemia. Otras acidosis lácticas secundarias son las descritas en pacientes tratados con metformina, que se relacionan con una prescripción incorrecta. En algunas ocasiones no se identifica factor causal alguno, en cuyo caso se habla de acidosis láctica idiopática.

La acidosis láctica se suele clasificar en *tipo A* o *B*, de acuerdo con la presencia o ausencia de hipoxia tisular. La de tipo B se divide en tres subtipos. La acidosis por metformina se acepta generalmente como de tipo B2. La acidosis láctica cursa con taquipnea, deshidratación, dolor abdominal y coma de grado variable. Las concentraciones de ácido láctico exceden los 5 mmol/L (en individuos normales son < 2,2 mmol/L) y el cociente ácido láctico/ácido pirúvico es superior a 20. Si su determinación no resulta fácil en las situaciones de urgencia, el diagnóstico debe sospecharse clínicamente cuando una acidosis grave cursa con cetonuria débil o negativa y se muestra rebelde al tratamiento habitual de la CAD.

Aunque es de baja sensibilidad diagnóstica, en estos casos reviste utilidad el cálculo del hiato aniónico (v. tabla 229-3). Si se tiene en cuenta que la suma de todos los aniones debe ser igual a la de los cationes, cuando existe una diferencia de 16 o más en favor de los cationes es muy probable que el hiato de los aniones corresponda a ácido láctico.

El tratamiento de la acidosis láctica depende de la causa. Además de la reposición de agua y de electrólitos, parece razonable administrar bicarbonato, aunque su eficacia no está probada y en algún caso puede ser perjudicial. Se debe prestar atención al medio interno, el estado respiratorio y circulatorio, tratar el *shock* y la insuficiencia cardíaca si se presentan y mantener una ventilación adecuada. La experiencia con dicloroacetato es limitada, aunque beneficiosa según algunos ensayos; el carbicarb sirve en modelos animales, pero no hay experiencias en humanos, y la administración de glucosa con insulina, que aumenta la eliminación de lactato, no parece modificar el pronóstico. La mortalidad global es muy elevada, del 25% en las series más optimistas. Concentraciones de ácido láctico superiores a 2,5 mmol/L se asocian a aumento de mortalidad, y cifras de más de 10 mmol/L tienen una supervivencia de sólo el 10%.

Tratamiento de la diabetes mellitus

El tratamiento de la DM exige un abordaje integral, con los siguientes objetivos: a) corregir la glucosa plasmática para que se aproxime a la normalidad; b) identificar las situaciones de riesgo para prevenir o retrasar el desarrollo de complicaciones; c) tratar los trastornos asociados como la dislipemia o la hipertensión arterial; d) evitar conductas de riesgo (tabaquismo), y e) contribuir a preservar la calidad de vida del paciente. Los profesionales de la salud deberían «utilizar todos medios necesarios para conseguir una HbA_{1c} óptima, corregir los factores de riesgo cardiovascular y promover una buena calidad de vida. Y, sobre todo, implicar al paciente en la toma de decisiones». Los instrumentos que se utilizarán en cada caso (tipo y dosis de insulina y otros fármacos, tipo de alimentación, contenidos educativos, técnicas de autoanálisis) han de escogerse en forma específica para cada persona. Obsérvese que este planteamiento es radicalmente distinto al de la enfermedad aguda (en donde el número de variables es muy escaso, normalmente la edad, el peso y la función renal) y bastante más complejo que el de otras enfermedades crónicas, como la hipertensión arterial. La glucemia debe ser lo más próxima posible a la normalidad, y los parámetros de control más eficaces para evaluar este objetivo son la cifra de HbA_{1c} y los registros personales discontinuos mediante tiras reactivas o proporcionados por sensores continuos de glucosa. Lo que se pretende en último término es la glucemia normal durante todo el día, objetivo no siempre alcanzable, aunque posible en más ocasiones de las que *a priori* se supone. Obtenerlo requiere un buen conocimiento de los fármacos y de la dietética y convicción de que esto es posible. Los objetivos del control metabólico deberán individualizarse para cada paciente y no serán los mismos en el caso de una embarazada que en un anciano que vive solo y tiene una expectativa de vida limitada por otras enfermedades. Con excepción de estos extremos, en general la HbA_{1c} no debe sobrepasar el 6,5%-7% ni la media diaria de glucosa los 140-150 mg/dL (7,77-8,33 mmol/L). La figura 229-2 muestra la flexibilidad del objetivo de control glucémico en función de distintas circunstancias.

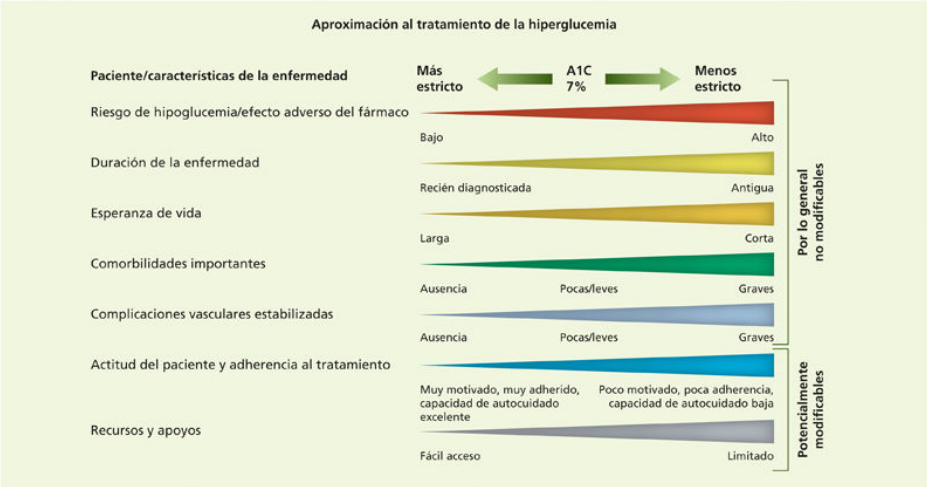


FIGURA 229-2 Exigencia variable en el objetivo de la normoglucemia según distintas variables clínicas. (Tomado de American Diabetes Association. 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. Diabetes Care 2018;41:S55-S64. Publicada con permiso.)

El control metabólico depende de cómo el nivel educativo del paciente le permita integrar los tres elementos clásicos fundamentales: alimentación, ejercicio y fármacos. Pero, además, existen otros que no siempre se tienen en cuenta, como el grado de reserva pancreática (el control es notablemente más fácil en los pacientes que tienen secreción residual de insulina que en los insulinopénicos absolutos), las hormonas de contrarregulación (que se activan en determinadas situaciones, como el estrés psíquico o una enfermedad intercurrente), las variaciones en la absorción de la insulina (zona de inyección, longitud de la aguja, errores en la técnica) o incluso alteraciones en la absorción de los alimentos (p. ej., gastroparesia). Estas consideraciones son importantes a la hora de comprender por qué a veces es muy difícil conseguir el comportamiento glucémico deseado, a pesar del esfuerzo de pacientes y profesionales.

Dieta

Las recomendaciones dietéticas deben hacerse de forma individualizada, y se acordarán con el paciente los tipos y cantidades de alimentos. La prescripción debe ser fruto de una negociación, de modo que a menudo la dieta quedará a medio camino entre la ideal y la realidad. Los cambios de hábitos son difíciles y sólo se consiguen si se diseña un programa a largo

plazo. Las recomendaciones acordadas deben darse por escrito, y a tal efecto existen programas informáticos que facilitan la elaboración de planes de alimentación atractivos, pero que no sustituyen en absoluto el tiempo que se precisa para primero llevar a cabo una encuesta dietética minuciosa y después elaborar el acuerdo. Disponer de un/a nutricionista experto en el equipo de atención médica mejora enormemente los resultados.

Distinguiremos tres situaciones diferentes desde el abordaje nutricional.

Diabetes mellitus de tipo 2 con exceso de peso

La corrección del sobrepeso es fundamental. Reducciones de tan sólo el 5%-7% del exceso mejoran la resistencia a la insulina, la glucosa y el perfil lipídico, además de disminuir la apnea obstructiva del sueño y mejorar la movilidad articular. A largo plazo se añade el beneficio global de la reducción de riesgo cardiovascular. A corto-medio plazo son algo más efectivas las dietas bajas en hidratos de carbono (menos de 100 g/día) que las bajas en grasas. Asimismo, la sustitución de una o más comidas por un sobre de dieta líquida preparada consigue mejores resultados a 6 meses que la simple dieta estándar baja en calorías. La restricción hidrocarbonada tiende a producir cetosis y sacia más, además de reducir los triglicéridos y elevar las concentraciones de LDL. Cuando se siguen dietas bajas en hidratos de carbono, se aconseja monitorizar la función renal y los lípidos plasmáticos, y ajustar el tratamiento hipoglucemiante. Otras recomendaciones, igualmente válidas para los otros dos supuestos, son la reducción de las grasas saturadas al 7% o menos de las calorías totales (disminuye el colesterol LDL y aumenta el HDL) y consumir alrededor de 14 g de fibra por cada 1.000 calorías. Las fibras son hidratos de carbono complejos, inabsorbibles en algunos casos, que retrasan la absorción de los demás glúcidos presentes en la misma comida. Sus principales componentes son la celulosa, la pectina y la hemicelulosa, que se encuentran en las membranas celulares de las plantas, en las envolturas externas de los granos de cereales, y en las frutas y legumbres. Disminuyen la hiperglucemia posprandial, porque retrasan la absorción intestinal de los glúcidos alargando el tiempo de tránsito y formando una película alrededor de la mucosa.

Los edulcorantes pueden ser naturales y artificiales (tabla 229-4). Los primeros son la sacarosa, la glucosa, la fructosa, la lactosa y la maltosa, proporcionan cuatro calorías por gramo y están contenidos en los alimentos. Los artificiales son dos tipos, los sintéticos (sacarina, ciclamato, acesulfamo, aspartamo, taumatina) y los polioles (maltitol, sorbitol, xilitol, lactitol, los más comunes). Los sintéticos son acalóricos y no pueden ser utilizados en pastelería, porque se alteran al calentarlos. Los polioles contienen alrededor de 2,4 calorías por gramo y se usan ampliamente en la elaboración de chocolates, caramelos y pasteles. Su consumo excesivo puede producir diarrea. En relación con los alimentos «de régimen», «para diabéticos», etc., la normativa actual obliga al etiquetado con el contenido en macronutrientes, oligoelementos y sustancias añadidas (conservantes, edulcorantes). Las etiquetas deben leerse detenidamente, y los profesionales deben enseñar a leerlas a los pacientes.

Tabla 229-4

Tipos de edulcorantes y características

	Calorías (cal/g)	Dulzor relativo	Producen caries	Efecto laxante	Precisan insulina
Naturales					
Sacarosa	4	1	Sí	No	Sí
Fructosa	4	2	Sí	No	Sí
Glucosa	4	0,5-0,7	Sí	No	Sí
Lactosa	4	0,2-0,6	No	No	Sí
Maltosa	4	0,3	No	No	Sí
Polioles					
Sorbitol	2,4	0,5	Baja	Alto	No
Maltitol	2,4	0,9	No	Bajo	Sí
Lactitol	2,4	0,3-0,4	No	Alto	No
Xilitol	2,4	0,7-1	No	Alto	No
Sintéticos					
Acesulfamo	0	200	No	No	No
Aspartamo	0,02	160-220	No	No	No
Ciclamato	0	30-40	No	No	No
Sacarina	0	300-600	No	No	No
Taumatina	0,002	2.000	No	No	No

Diabetes mellitus de tipo 2 con peso normal y reserva de insulina

El contenido calórico global está condicionado por el metabolismo basal del individuo, así como por su actividad física, y su cálculo es exactamente el mismo que el que se lleva a cabo para individuos no diabéticos (fig. 229-3). En personas que no precisan reducir su peso, clásicamente se admite que los hidratos de carbono deben aportar el 50%-60% de las calorías; las proteínas, alrededor del 15%, y las grasas, el resto. No obstante, en la práctica es común que los hidratos de carbono cubran escasamente el 45% del total de calorías. A las personas diabéticas todavía se les suele aconsejar «tome verdura, carne o pescado a la plancha y fruta», lo que constituye un exceso de proteínas y una escasez de hidratos de carbono, por lo menos

complejos. El patrón alimentario que ha demostrado mayor eficacia en el control de la DM es la *dieta mediterránea.* La prescripción dietética en la DM debe entenderse desde una perspectiva a largo plazo. Debe aplicarse un programa a largo término en el que se introducen gradualmente los cambios necesarios para conseguir una conducta alimentaria adecuada a las necesidades de cada individuo. Para facilitar la adscripción de los pacientes, se requiere dar normas positivas y proporcionar recomendaciones culinarias que permitan un seguimiento dietético lo más agradable posible.

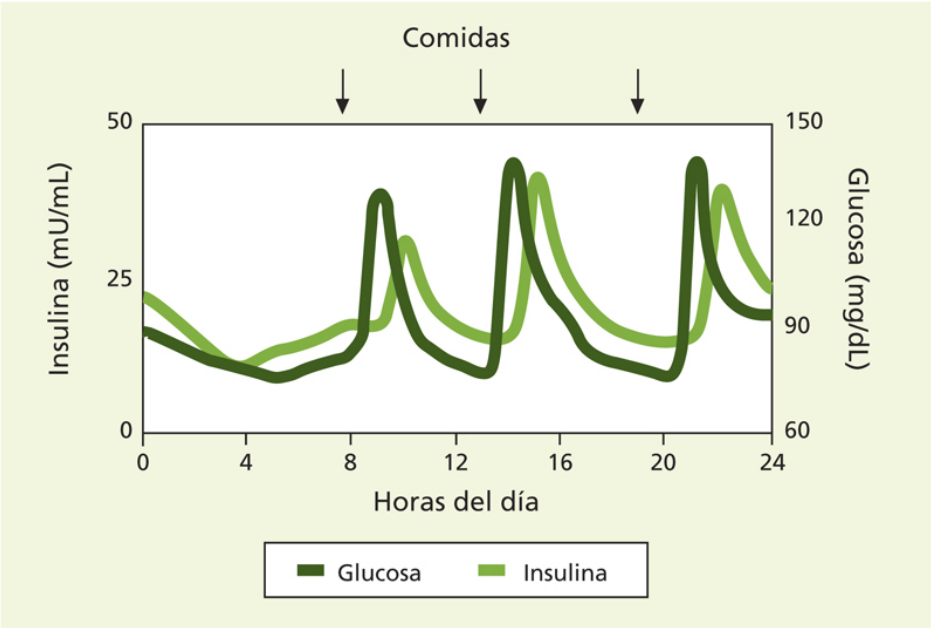


FIGURA 229-3 Perfil de glucosa e insulina plasmáticas en una persona no diabética con un horario estándar de comidas.

Diabetes mellitus insulinopénica

En este tipo de pacientes (DM 2 sin reserva y DM 1 en general), las recomendaciones generales para una dieta saludable deben ser complementadas con la instrucción adecuada que permita al paciente contar los hidratos de carbono globalmente y por cada comida. Si no se domina esta habilidad, es imposible ajustar de forma adecuada las dosis de insulina. La báscula de alimentos es necesaria al principio, pero luego se debe sustituir por sistemas sencillos de medida, como cuchara de sopa, taza de

café y vasos medidores, además de la memoria visual cuando se ha entrenado adecuadamente.

Según su composición, los alimentos se clasifican en seis grupos: a) leche, que incluye leche, yogur y kéfir; b) alimentos proteicos, que incluye carnes, pescados, huevos y queso; c) frutas; d) verduras; e) farináceos, que incluye pan, patatas, arroz, harina, pasta de sopa y legumbres, y f) grasas, que incluye aceite, mantequilla, manteca de cerdo y frutos secos. A cada uno de estos grupos se le asigna una «unidad ración» (tabla 229-5), a la cual se hacen equivalentes todos los alimentos del grupo. La unidad ración de los alimentos que contienen hidratos de carbono (farináceos, frutas y verduras) suele establecerse en 10 g. Así, por ejemplo, en el caso de las frutas, estos 10 g se pueden obtener mediante 100 g de fresas o 90 g de manzana o 150 g de sandía. Si se trata de verduras, se pueden obtener mediante 120 g de guisantes o 300 g de acelgas o 150 g de zanahoria, y en el caso de los farináceos, con 20 g de pan o 60 g de patata o 15 g de arroz o 20 g de garbanzos o lentejas. Bajo el prisma de la medicina basada en la evidencia, puede facilitarse la complejidad del sistema de las dietas por raciones si se supone que: a) el contenido de hidratos de carbono de las verduras es tan bajo que, excepto los guisantes y las habas, no deben tenerse en cuenta; b) cuando la comida es mixta, puede considerarse irrelevante la fuente de procedencia de los hidratos de carbono, de modo que si se prescriben, por ejemplo, siete raciones en la comida, es igual que procedan tres de fruta, tres de farináceos y una de lácteos, que, por ejemplo, cinco de farináceos y dos de fruta; c) a efectos de dosificación de insulina rápida una cantidad de alimento proteico/graso que contenga 150 calorías debe considerarse equivalente a una ración de hidratos de carbono; d) la inclusión de cantidades moderadas de sacarosa —también contabilizada— no altera el control de la enfermedad, y e) los alimentos que no contienen hidratos de carbono no precisan cuantificación, sino solamente normas cualitativas.

Tabla 229-5

Cantidades de alimentos correspondientes a la unidad ración de los distintos grupos de alimentos

Alimento	Cantidad
Leche (10 g de hidratos de carbono, 7 g de proteínas, 7 g de grasas)	
Leche entera	200 g
Yogur	200 g
Leche en polvo	50 g
Proteicos (10 g de proteínas, 4-8 g de grasas)	
Ternera, buey	50 g
Pescado blanco o azul	60 g
Queso	50 g
Requesón	100 g
Huevos	Uno grande
Pollo, conejo	50 g
Frutas (10 g de hidratos de carbono)	
Albaricoque	100 g
Pomelo	200 g
Cerezas	70 g
Higos	60 g
Limón	200 g
Naranja	100 g
Fresas	100 g
Pera	90 g
Piña	100 g
Plátano	50 g
Manzana	80 g
Melocotón	100 g
Mandarina	100 g
Mango	70 g
Melón	150 g
Ciruelas	100 g
Uva	50 g
Sandía	150 g

Alimento	Cantidad
Tomate (zumo)	120 g
Farináceos (10 g de hidratos de carbono, 1-3 g de proteínas)	
Arroz	15 g
Castañas	20 g
Garbanzos	20 g
Galletas	Dos unidades
Cereales	15 g
Lentejas	20 g
Pan	20 g
Pasta de sopa	15 g
Patata	60 g
Tapioca	15 g
Guisantes	120 g
Verduras (10 g de hidratos de carbono)	
Berenjenas	200 g
Alcachofas	200 g
Coles de Bruselas	150 g
Habas	120 g
Guisantes	120 g
Remolacha	100 g
Tomate	150 g
Nabos	200 g
Pimientos	150 g
Zanahorias	150 g
Espárragos, espinacas, coliflor, rábanos, apio, acelgas, lechuga, escarola, etc.	~300 g*
Grasas (10 g de grasas, algunas contienen cantidades significativas de proteínas)	
Aguacate	60 g
Cacahuetes	25 g
Margarina	10 g
Mantequilla	10 g
Aceites	10 g
Nueces, avellanas, almendras	20 g

Alimento	Cantidad
Aceitunas	50 g
Crema de leche ligera	30 g
Nata (crema de leche espesa)	20 g

* Contenido en hidratos de carbono muy bajo, de modo que suelen prescribirse en cantidad libre; su cuantificación es innecesaria.

El concepto de *índice glucémico* (IG) se ha impuesto en los últimos años, aunque la evidencia de su utilidad para mejorar el control de la glucosa es baja. El IG es importante para entender algunas aparentes paradojas, como, por ejemplo, que la elevación glucémica provocada por 25 g de glucosa pura es netamente superior a la que provocan 175 g de manzana (que contienen exactamente 25 g de hidrato de carbono «puro»). El IG se expresa en tanto por ciento y es el cociente entre el área bajo la curva de la respuesta glucémica provocada por el alimento que se va a ensayar y la misma área provocada por el alimento de referencia, que en algunas tablas es el pan blanco y en otras la glucosa pura. En esta edición hemos adoptado la glucosa, de modo que, cuando se dice que un alimento determinado tiene un IG de 70, significa que su poder hiperglucemiante, en cantidades equivalentes, es el 70% del que tiene la glucosa. La respuesta depende de diversos factores alimentarios (grado de madurez, método de cocción, presencia o ausencia de grasas y/o fibra en el alimento) y personales (como ritmo de digestión, momento del día, IMC y etnia), de modo que se trata de un concepto muy genérico y de un comportamiento muy variable en la realidad.

El concepto de *carga glucémica* (CG) se basa en que la respuesta glucémica no depende sólo del IG, sino también de la cantidad habitual del alimento en cuestión. La CG es el producto del IG por el contenido en hidratos de carbono del alimento. Así, por ejemplo, la patata hervida y la miel tienen un IG parecido, pero la CG de la patata es cuatro veces superior, porque su ración habitual (250 g) tiene cuatro veces más hidratos de carbono que lo que se suele tomar de miel (una cucharada grande). Cada unidad de CG dietética representa el efecto glucémico equivalente a 1 g de hidratos de carbono procedente del alimento de referencia. La tabla 229-6 pone de manifiesto los valores de IG y CG de diversos alimentos. Alimentos con IG elevado y también con una cantidad importante de

hidratos de carbono, como las patatas cocidas, tienen un valor elevado de CG, mientras que un alimento con IG también elevado, pero del que se consume una cantidad de hidratos de carbono relativamente pequeña, puede tener un valor de CG moderado, como sucede con una porción de pastel.

Tabla 229-6

Índice glucémico y carga glucémica de algunos alimentos

Alimento	IG	Medida	HC (g) por medida	CG por medida
Glucosa pura	100	10 g	*10*	10
Miel	85	Cucharada sopera 15 mL	*13*	11
Azúcar (sacarosa)	75	Un sobre de bar (10 g)	*10*	7,5
Fructosa	20	20 g	*20*	4
Chocolate negro sin azúcar	20	Tableta 30 g	*12*	2,5
Dátiles	70	Uno	*7*	5
Plátano	50	Uno pequeño (180 g)	*20*	10
Kiwi	50	Uno mediano	*10*	5
Uva	45	100 g	*12*	6
Manzana, melocotón, pera	35	Una mediana	*20*	7
Mandarina, naranja	30	100 g	*10*	7
Zanahoria hervida	85	Una (70 g)	*5*	5
Patata cocida hervida	65	Plato grande (250 g)	*60*	40
Tomate	30	Uno 150 g	*5*	2
Lentejas, judías blancas, garbanzos	35	Un plato	*60*	21
Pan de molde	85	25 g	*12*	10
Pan blanco	70	40 g	*20*	14
Arroz blanco cocido	70	Un plato	*60*	42
Arroz integral cocido	50	Un plato	*60*	30
Pasta alimenticia	60	Un plato	*60*	30
Cereales (sin azúcar)	45	Ración individual (40 g)	*25*	10
Pizza	45	Media	*50*	22
Cerveza	110	330 mL	*13*	14
Bebida energética de cola	70	250 mL	*30*	21
Zumo de fruta comercial	60	150 mL	*20*	12
Helado normal	60	Terrina 150 mL	*30*	18
Helado «sin azúcar»	35	Terrina 150 mL	*10*	4
Leche entera	30	1 taza 200 mL	*10*	3

CG: carga glucémica; HC: hidratos de carbono; IG: índice glucémico.

Tomado de www.diabalance.com/vivir-con-diabetes.

Insulina

Tipos de insulina

Según la procedencia, la insulina puede ser de buey, cerdo y «humana», aunque las de procedencia animal están prácticamente extinguidas. La insulina denominada *humana* procede de la tecnología DNA recombinante. Las preparaciones de insulina deben diferenciarse en: a) rápida (simple o regular); b) análogos de acción rápida (lispro, aspart y glulisina); c) acción retardada (NPH *[Neutral Protamine Hagedorn]* y NPL *[Neutral Protamine Lispro]*), y d) análogos de acción retardada (detemir, glargina, degludec). En la tabla 229-7 figuran los preparados disponibles en España en mayo de 2019.

Tabla 229-7

Insulinas comerciales disponibles en España (abril de 2019)

Nombre	Inicio (h)	Pico máximo (h)	Duración total (h)	Presentación
Análogos rápidos				
Fiasp® (aspart)	5 min	1-2 h	4 h	Flexpen (pluma)
Humalog® (lispro)	¼	1-3	4-5	Vial y Kwikpen (pluma)
Humalog® (lispro) U-200	¼	1-3	4-5	Kwikpen (pluma)
Novorapid® (aspart)	¼	1-3	4-5	Vial, Flexpen (pluma)
Apidra® (glulisina)	¼	1-3	4-5	Vial, Solostar (pluma)
Humanas rápidas				
Actrapid®	½	2-3	6-8	Vial y dispositivo Innolet
Humulina regular®	½	2-3	6-8	Vial
Humanas intermedias				
Humulina NPH®	1½	2-8	12-15	Vial y Kwikpen (pluma)
Insulatard®	1½	2-8	12-15	Vial y Flexpen (pluma)
Humalog basal® (lispro protamina)	1½	2-8	12-15	Kwikpen (pluma)
Retardadas				
Levemir® (detemir)	1-2	6-10	16-20	Flexpen (pluma) y dispositivo Innolet
Lantus® (glargina)	1-4		24	Vial, Solostar (pluma)
Toujeo® (glargina U-300)	1-4		24	Solostar (pluma)
Tresiba (degludec)	2-4		30-36	Pluma precargada
Bifásicas (mezclas)				
Mixtard 30®	½	2-8	12-15	Vial y dispositivo Innolet
Humulina 30/70®	½	2-8	12-15	Vial y Kwikpen
Humalog Mix 25®	½	2-4	12-15	Kwikpen
Humalog Mix 50®	½	1-3	12-15	Kwikpen
Novomix 30®	¼	1-4	12-15	Flexpen
Novomix 50®	¼	1-3	10-12	Flexpen
Novomix 70®	¼	1-3	8-10	Flexpen

Rápida o regular

La primera insulina que se utilizó fue la regular, que se presentaba en forma de polvo y debía disolverse. Poco después se consiguió su recristalización,

que es la forma en que se usa. La denominación *rápida* lleva a confusión con los análogos de insulina de acción corta, y el término *regular* se utiliza preferentemente en EE. UU. El inicio de acción se consigue a los 15-60 min de la inyección s.c.; el máximo, al cabo de 1,5-4 h, y la duración global clínica es de 5-7 h. Se recomienda la inyección 20-30 min antes de la ingesta. El pH es neutro y contiene un 0,4% de Zn para facilitar la agregación en hexámeros, además de fenol o m-cresol como antiséptico.

Análogos de acción rápida

Son las insulinas lispro (Humalog®), aspart (Novorapid®) y glulisina (Apidra®). En relación con la regular, el inicio de acción es mucho más rápido, de modo que se alcanza la concentración máxima entre 60 y 90 min, se mantiene alrededor de 1 h y luego decae, con una duración efectiva de unas 4-5 h. Su perfil de acción permite, a diferencia de lo que ocurre con la regular, obviar el suplemento dietético a las 3 h de la ingesta. En condiciones normales, deben administrase unos 15 min antes de la ingesta. Recientemente se ha comercializado Fiasp®, que tiene un inicio de acción y un pico máximo más precoces, lo que permite la inyección pocos minutos antes de la comida. Cuando el tiempo de intervalo entre comidas es de más de 4-5 h, pueden utilizarse preparados que mezclan el análogo con NPH o con detemir (Humalog Mix® y Novo Mix®).

Insulina NPH

La insulina NPH consiste en una suspensión neutra (gracias a la adición de tampón fosfato) de cristales de insulina con protamina y Zn. Tiene un pico máximo entre las 3 y las 7 h de su administración, y una duración de acción clínicamente significativa de 12-15 h. Para que cubra efectivamente las 24 h del día, se utiliza en dos dosis inyectadas 30-60 min antes del desayuno y de la cena, aunque la NPH de antes de cenar raramente alcanza a conseguir valores de glucosa satisfactorios por la mañana.

Análogos de acción prolongada

Si se sustituye el último aminoácido de la cadena A y se acidifica, con alteración del punto isoeléctrico de la insulina, se obtiene la insulina glargina (Lantus®), transparente como la regular, con una duración de 24 h

cuando las dosis son de 30 unidades o más y un comportamiento relativamente plano a partir de las 3-4 h de la inyección s.c., que no tiene el pico de absorción de la NPH. En esta línea han aparecido recientemente Toujeo®, que es glargina U-300, y Tresiba®, que es insulina degludec. Ambas tienen un comportamiento más plano y prolongado que Lantus y son idóneas para la sustitución basal. La insulina detemir (Levemir®) es otro análogo de acción prolongada, de acción algo más corta que la glargina y que en la práctica clínica suele precisar dos dosis diarias, tanto si se usa como sustituto de NPH en terapias convencionales, como si se usa en lugar de la glargina en terapia intensiva.

Premezcladas

Consisten en una mezcla de insulina regular o un análogo de acción rápida con NPH o detemir en proporciones variables. Este tipo de insulinas tienen la ventaja teórica de permitir una acción inmediata gracias a la simple y otra más tardía merced a la retardada. Se dispone actualmente de mezclas 25/75, 30/70, 50/50 y 70/30.

Conservación de la insulina y técnica de inyección

La insulina debe almacenarse entre 2 y 8 °C, ya que, por encima de 30 °C, especialmente al agitarse, forma aglomerados que precipitan. Cuando esta temperatura se supera, se debe disponer de algún sistema de refrigeración para conservarla. La floculación de la NPH es rara, pero no excepcional, y debe vigilarse especialmente cuando se utilizan plumas inyectoras (o *pens*), porque con algunas no es fácil comprobar el aspecto de la insulina.

En nuestro medio, la insulina se administra mediante plumas inyectoras de un solo uso, lo que representa una indiscutible comodidad. No obstante, debe vigilarse la formación de burbujas o la floculación en el caso de la NPH, y los pacientes deben ser adecuadamente instruidos en aspectos técnicos. Un inconveniente de este sistema es la imposibilidad de aspirar después del pinchazo, y no advertir la rara posibilidad de que la inyección se produzca parcialmente dentro de un vaso pequeño. La profundidad de la inyección es crítica. Es preceptivo que la insulina se administre en el tejido subcutáneo, porque, si la inyección es demasiado superficial, la absorción será más lenta, pero, si es demasiado profunda, irá a parar al tejido

muscular y la acción será más rápida. Debe tenerse en cuenta que en niños y personas muy delgadas el grosor del tejido celular en muchos puntos no supera los 7-8 mm, por lo que, con las agujas de 10-12 mm, la insulina se inyecta en el músculo en lugar de en el tejido celular. Aunque se dispone de agujas de insulina de distinta longitud que permiten elegir la más apropiada para cada caso, la realidad es que este aspecto raramente se tiene en cuenta. La tendencia más generalizada es aconsejar agujas de 6-8 mm en adultos y de 4-5 mm en niños, con inyección perpendicular y pliegue grueso, aunque estudios con ecógrafos que miden el grosor y la profundidad del tejido celular sugieren que se debería generalizar el uso de agujas de 5 mm o incluso menos también en adultos. Las zonas sombreadas en la figura 229-4 son adecuadas para la inyección de insulina. Es importante la rotación de los puntos de inyección, para evitar siempre la repetición de los pinchazos en una misma zona. Las insulinas de acción corta e intermedia se absorben con mayor rapidez a partir del tejido subcutáneo abdominal que del antebrazo o del muslo. El masaje sobre la zona inyectada, el ejercicio muscular practicado después de la inyección, el calor local y la vasodilatación (alcohol) aumentan la absorción de la insulina, mientras que el frío o la vasoconstricción (tabaco) la reducen. Las diferencias de comportamiento con la inyección s.c. de las distintas insulinas se muestran en la figura 229-5.

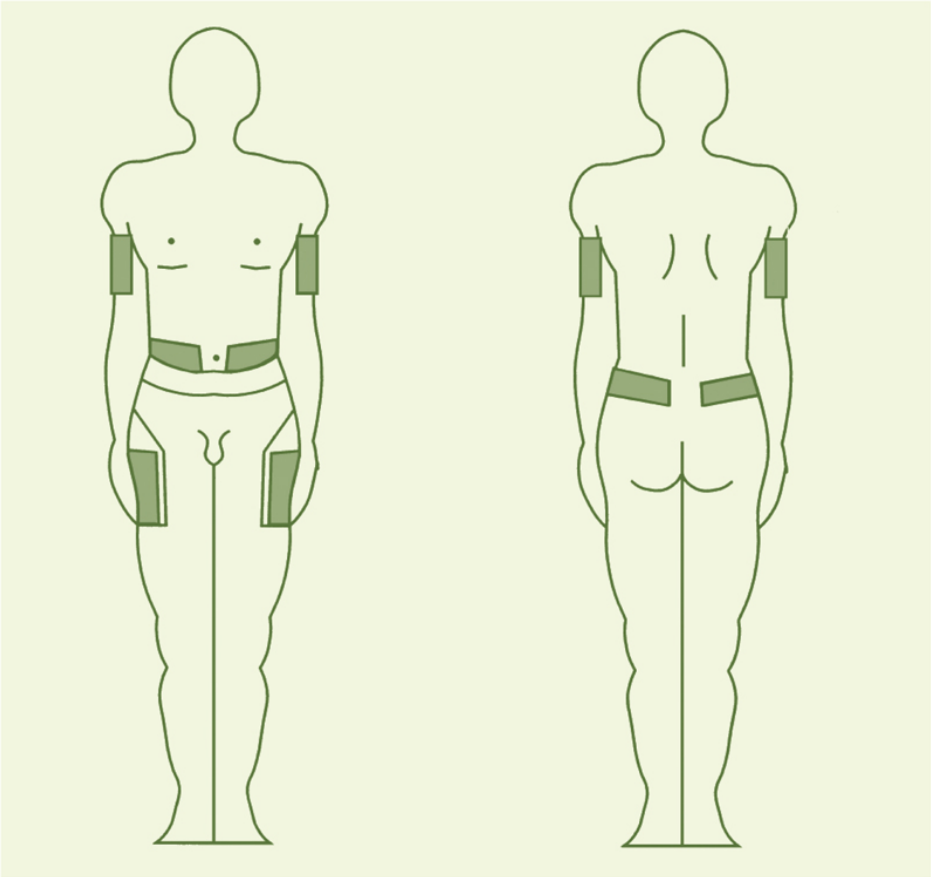


FIGURA 229-4 Zonas apropiadas para la inyección subcutánea de insulina.

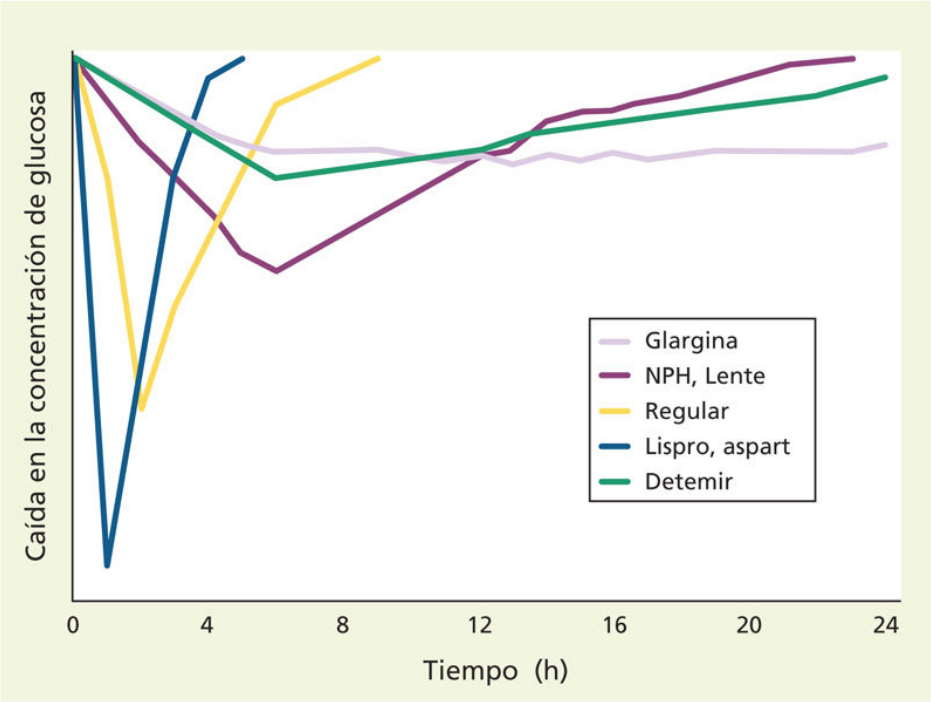


FIGURA 229-5 Caída en la concentración plasmática de glucemia provocada por cantidades equivalentes de una inyección s.c. de los distintos tipos de insulina.

Utilización clínica de la insulina

La administración terapéutica de la insulina trata de restituir el patrón insulinémico normal, que consiste en una secreción basal continua de una unidad por hora aproximadamente e incrementos de hasta cinco o seis veces esta cifra en los períodos absortivos (fig. 229-6). En consecuencia, los pacientes diabéticos que carecen de secreción endógena (DM 1 y algunos casos de DM 2) se deben tratar con una inyección de depósito de insulina que remeda la secreción basal e inyecciones múltiples de insulina de acción corta en dosis variables antes de cada una de las comidas. Este procedimiento combinado con la monitorización glucémica varias veces al día o con los sensores continuos de glucosa constituye la denominada *pauta de inyección múltiple* o *pauta en bolos/basal*, cuya alternativa es la bomba de inyección s.c. de insulina. Ambos sistemas consiguen un mejor control de la glucemia en estos pacientes y permiten una mayor flexibilidad que la que se obtiene con las pautas convencionales.

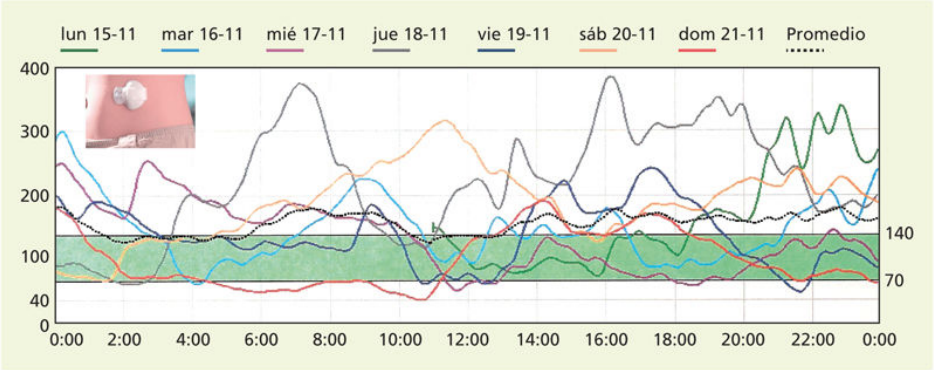


FIGURA 229-6 Registro continuo de glucosa en 6 días consecutivos obtenido con el dispositivo IPro-2 *(recuadro superior, izquierda)* en un paciente con diabetes mellitus de tipo 1. Obsérvese la notable variabilidad de la glucemia día a día y dentro de un mismo día.

El uso clínico de la insulina es complejo y requiere entrenamiento. El terapeuta debe tener en cuenta que no existe una pauta fija para la dosificación de la insulina, sino que esta depende de: a) la farmacodinámica de las distintas insulinas; b) la sensibilidad individual, y c) el estilo de vida (horario de comidas, actividad física y tipo de trabajo) de cada paciente en particular.

La insulina está indicada en todos los pacientes con DM 1 y en los que presentan DM 2 en quienes están contraindicadas otras terapias (p. ej., insuficiencia renal avanzada) o no son suficientemente eficaces. También debe utilizarse en los comas diabéticos y en determinadas situaciones de la diabetes del adulto, como cirugía, embarazo, infecciones agudas e infarto de miocardio. Estas son indicaciones absolutas, aunque existen otras que pueden considerarse indicaciones relativas, es decir, circunstancias en las que la insulina no es vital para el paciente, pero contribuye a un mejor control de la enfermedad. En estos casos, el uso de insulina debe ser la consecuencia de un balance cuidadoso entre beneficios y riesgos. Cuando se trata de personas con DM 1, se recomienda iniciar el tratamiento en un medio hospitalario de 3 a 5 días o en un medio ambulatorio si se dispone de personal sanitario experto y accesible. En ambos casos se persigue proporcionar un *kit* intensivo de supervivencia (aprendizaje de la autoinyección de insulina, ajuste de las dosis, monitorización de la glucosa, normas elementales de dieta, prevención y tratamiento de la hipoglucemia,

y soporte emocional al paciente y la familia). A efectos prácticos, consideraremos cuatro situaciones en la utilización clínica de la insulina.

Diabetes mellitus de tipo 1 de diagnóstico reciente

En general, el cortejo sintomático es franco, con pérdida de peso y poliuria-polidipsia, y en muchas ocasiones cetonemia, lo que se traduce en insulinopenia grave y, por tanto, se requiere la terapéutica sustitutiva lo antes posible. Se suele iniciar con insulina regular o un análogo de acción rápida cada 4-6 h antes de las ingestas y en dosis que dependerán de la intensidad de la hiperglucemia y de los controles. Se empieza con 0,5-0,6 U/kg de peso al día, fraccionadas. Entre 24 y 48 h después de iniciar el tratamiento con insulina, la cetonemia desaparece y se procede a la administración de insulina retardada por la noche antes de ir a dormir, con el análogo de acción rápida en coincidencia con las comidas. Los mejores resultados se obtienen con insulina glargina o degludec (el 50% del total) cada 24 h (en general inyectada antes de acostarse) y un análogo de acción rápida en las comidas. Las dosis deben modificarse en función de las glucemias en la sangre capilar, en un principio según el criterio que fija el profesional y después según el del propio paciente a través de su experiencia. En las primeras semanas que siguen al diagnóstico es común una reducción progresiva en las dosis de insulina. Durante esta fase (denominada *de remisión* o de *luna de miel*) se aconseja no suspender la insulina, aunque la dosis sea mínima. La fase de remisión implica una recuperación funcional de las células β pancreáticas, como se demuestra mediante estudios de secreción de insulina en estos pacientes, y se presenta con mayor frecuencia cuanto más estricta ha sido la compensación metabólica de la enfermedad y menos agresivo el proceso autoinmunitario. Su duración suele ser de algunas semanas o unos pocos meses. Como el inicio de una DM 1 es un hecho relativamente poco frecuente (13-15/100.000 habitantes/año en España), el tratamiento debe reservarse a unidades especializadas que dispongan de personal suficiente y bien entrenado.

Diabetes mellitus de tipo 1 en tratamiento

A partir de los 3-5 años del diagnóstico, las necesidades de insulina suelen estabilizarse. Más del 90% de los pacientes requieren 0,6-0,9 U/kg, aunque algunos superan la dosis de 1,0 U/kg de peso y día, y no es excepcional que algunos veteranos se controlen con 0,3-0,4 U/kg de peso y día. Cuando no existe reserva pancreática, estos pacientes más sensibles a la insulina suelen ser los que mayores dificultades tienen en el ajuste de dosis (en estos casos puede ser de utilidad administrar la insulina de 0,5 en 0,5 unidades mediante jeringuillas especiales, como «Apidra Junior»). A menudo las oscilaciones de la glucosa pueden ser muy importantes, con alternancia varias veces en un día de cifras de 40 mg/dL (2,22 mmol/L) con otras de 400 mg/L (22,2 mmol/L), como se comprueba en los registros con sensores de glucosa (figs. 229-7 y 229-8). No siempre es fácil explicar por qué algunos pacientes —mal denominados «lábiles»— son más difíciles de regular, aunque, frente a estas situaciones, el terapeuta debe asegurarse antes de etiquetarlo de que: a) la cantidad de hidratos de carbono de cada comida es razonable y no supera 60 g por ingesta; b) los hidratos de carbono están bien cuantificados, ya que en las equivalencias calculadas «a ojo» los errores en el contenido pueden ser del 50% o más; c) los algoritmos en el ajuste de insulina son apropiados; d) la técnica de inyección es correcta; e) la insulina se inyecta en lugares adecuados sin zonas de lipohipertrofia, y f) no existen graves problemas emocionales, ya que el efecto nocivo del estrés agudo y crónico sobre el control metabólico de la diabetes es indiscutible. Obsérvese la figura 229-9. En este caso se trata de una paciente con DM 1, embarazada, con buen grado de instrucción y altamente motivada.

FIGURA 229-7 Dispositivos con lectura de glucosa tisular a tiempo real: Freestyle Libre *(izquierda)* y Dexcom G4 *(derecha).*

FIGURA 229-8 Sistema integrado de bomba más sensor Medtronic 640G con mecanismo de suspensión automática de infusión de insulina.

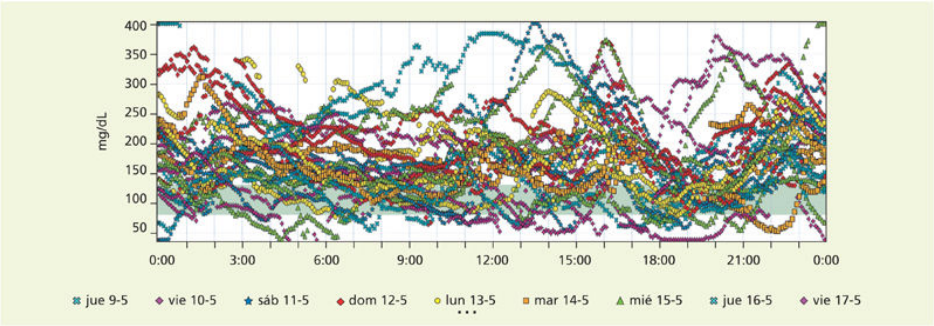


FIGURA 229-9 Registro mediante FreeStyle de una paciente embarazada y diabetes de tipo 1.

En los pacientes con DM 1 de más de 5 años de evolución, la secreción residual es escasamente significativa, de modo que toda la responsabilidad recae sobre el tratamiento de sustitución y su ajuste mediante el autoanálisis de la glucosa. Los mejores resultados se obtienen con la inyección múltiple convencional (3-6 inyecciones diarias) o con la infusión s.c. continua. La elección de la pauta de insulina, las dosis y su ajuste deben ser consecuencia de un consenso entre el equipo terapeuta y el paciente, y se requiere tiempo, orden y disciplina para mejorar los resultados. La dosis de glargina o degludec, generalmente administrada por la noche, debe ajustarse retrospectivamente según la glucemia basal (idealmente, 80-130 mg/dL [4,44-7,22 mmol/L]), mientras que las insulinas de acción rápida se ajustan en función de los hidratos de carbono de la comida y de la glucemia preprandial. Se debe definir el objetivo glucémico (110 mg/dL antes de las comidas) y dos variables: de una parte, una dosis por ración de hidratos de carbono para cada comida, y, de otra, un índice de sensibilidad para el ajuste según la glucemia del momento. Por ejemplo, si un paciente tiene definidos una unidad ración en la comida y un índice de sensibilidad de 40, va a tomar seis raciones de hidratos de carbono y su glucosa puntual es de 150 mg/dL, deberá inyectarse siete unidades, seis por la comida y una más por el exceso de glucosa (150 – 110 = 40). El índice de sensibilidad a la insulina se calcula según el cociente de Skyler (1.800/dosis total en caso de análogos rápidos o 1.500/dosis total en caso de insulina regular). Si, por ejemplo, el índice es 50, significa que por cada 50 mg/dL (2,78 mmol/L) que la glucosa exceda el objetivo (usualmente 100-120 mg/dL [5,55-6,66 mmol/L]) se precisa una unidad más de insulina en la comida (la experiencia ha demostrado que proteínas y grasas, aunque mucho menos,

también requieren insulina para una correcta metabolización de la comida. Se considera que un aporte de 150 calorías no hidrocarbonado equivale a una ración de 10 g de HC). A efecto de facilitar los cálculos, existen medidores de glucosa con programas incorporados (Accu-Check®, Insulix®).

Diabetes mellitus de tipo 2

La mayoría de estos pacientes suelen tener reserva insular pancreática, lo que suele condicionar una relativa estabilidad de la diabetes y permite el tratamiento con dos dosis diarias de insulina intermedia o de mezclas prefijadas, que suelen inyectarse antes del desayuno y de la cena. La dosis inicial debe ser baja, alrededor de 0,3-0,4 U/kg de peso, repartida en dos terceras partes antes del desayuno y una tercera parte antes de la cena (p. ej., 24-0-12), dosis que se ajusta posteriormente en función de la evolución. La sensibilidad a la insulina es muy variable, de modo que algunos pacientes se pueden compensar con poca dosis y otros precisan hasta 2-3 U/kg de peso. Las pautas con dos dosis de insulina intermedia precisan un suplemento alimentario a media mañana, ya que, de otro modo, se suelen presentar hipoglucemias antes del almuerzo. Algunos pacientes pueden conseguir compensación aceptable con una sola dosis de insulina glargina o degludec al día combinada con agonistas del receptor de GLP-1, metformina, y a veces con otros ADO, como las glinidas o los inhibidores de SGLT2. Los mejores candidatos a estos tratamientos combinados son los pacientes diabéticos con sobrepeso insuficientemente controlados con ADO.

Desde un punto de vista terapéutico, es más útil diferenciar a los pacientes diabéticos según su *grado de reserva pancreática* en lugar de distinguirlos como DM 1 y DM 2 (la determinación de péptido C y el HOMA pueden ayudar a evaluar el grado de deficiencia y/o resistencia a la insulina). A efectos prácticos, deben considerarse pacientes sin reserva a los casos de DM 1 de más de 5 años de evolución y a los de DM 2 que presentan rasgos clínicos propios de los primeros, como tendencia a la cetosis o pérdida espontánea e importante de peso. En estos casos, y en los que la reserva está amenazada a corto plazo, como en los primeros años de la DM 1, la inyección múltiple o la infusión continua se han impuesto con

ventaja. En las situaciones en que existe reserva, la elección de la terapéutica dependerá a menudo de factores no biológicos. Desde un punto de vista clínico, pueden distinguirse varios supuestos:

- *Personas relativamente jóvenes (30-50 años) no obesas:* considerar la insulina en primera instancia si el control metabólico no es óptimo con dieta sola. En estos casos, la historia natural de la diabetes hace prever un deterioro progresivo de la secreción endógena y lo más probable es que terminen por tratarse con inyección múltiple, como en la DM 1.
- *Individuos de edad avanzada,* especialmente si viven solos: ADO (excepto sulfonilureas) como primera elección siempre que las condiciones metabólicas lo permitan (mantenimiento de un peso normal, hiperglucemias moderadas, ausencia de síntomas clínicos importantes).
- *Individuos obesos:* la elección no es fácil y a menudo poco satisfactoria. La RI de los obesos obliga a utilizar dosis elevadas de insulina si se toma esta opción para corregir la hiperglucemia, lo que da lugar a más lipogénesis y posible aumento del riesgo cardiovascular. Las sulfonilureas plantean un inconveniente similar, ya que su uso también comporta hiperinsulinismo. La metformina es el fármaco de primera elección, ya que reduce el hiperinsulinismo y tiene en algunos casos efecto anorexígeno. La pioglitazona, en asociación a metformina y otros ADO, es una alternativa interesante cada vez menos controvertida. Las últimas incorporaciones al arsenal terapéutico de la RI son las incretinas o agonistas del receptor a GLP-1, los inhibidores de la dipeptidil-peptidasa 4 (DPP-4) y los inhibidores de SGLT2. En todo caso, si se considera necesario el uso de insulina en diabéticos obesos, debe asociarse a recursos terapéuticos que combatan la RI, los más importantes de los cuales son la pérdida de peso y el ejercicio físico, seguidos por la metformina, las incretinas y los SGLT2.

Infusión continua de insulina («bombas»)

Estos aparatos consisten en un motor de precisión con un émbolo que empuja un reservorio de insulina que está permanentemente conectado al tejido celular subcutáneo mediante un catéter. La bomba infunde una cantidad continua denominada *línea de base*, que se puede graduar en intervalos de 0,05 U/h. La línea de base varía notablemente de 0,3-0,4 U/h para los más sensibles hasta 2 U/h o más los menos, y puede mantenerse fija o fragmentarse a intervalos horarios, lo que es especialmente útil para controlar el «fenómeno del alba», según el cual la glucemia tiende a elevarse espontáneamente poco antes de la salida del sol y en las 3-4 h siguientes. Además de la línea de base, la bomba dispone de los bolos, de modo que en el momento de las comidas infunde dosis suplementarias. Normalmente, el 45%-55% de la insulina se consume en la línea de base, y el resto, en los bolos. Se utilizan análogos de acción rápida. Los pacientes deben comprometerse a controlar las glucemias regularmente de la manera discontinua tradicional o mediante sensores, los cuales pueden ser conectados a la bomba. Los beneficios más evidentes son la reducción en la variabilidad de las glucemias, la disminución de hipoglucemias graves y la mejora en la HbA_{1c}. Uno de los principales problemas relacionados con el uso de las bombas de insulina es el aumento de prevalencia de cetoacidosis, que se produce como consecuencia de interrupciones en la administración de la insulina, en general nocturnas (téngase en cuenta que los usuarios de bombas no tienen un depósito de insulina subcutánea, como sucede en la administración convencional, de modo que, en caso de interrupción del flujo, la producción de cuerpos cetónicos se activa más deprisa). Las unidades de diabetes que incorporan programas de bombas de infusión en su oferta terapéutica deben proporcionar programas educativos específicos, disponer de asistencia continua y ofrecer teléfono permanente.

Complicaciones de la insulinoterapia

Hipoglucemia

Si se desea mantener glucemias cercanas a la normalidad, las hipoglucemias son frecuentes y poco menos que inevitables. Debe hacerse lo posible para prevenirlas, pero, sobre todo, para reconocerlas y tratarlas de forma eficaz y temprana, de modo que se eviten las que requieren colaboración de otras

personas (0,3-1 episodios/paciente y año en la DM 1). En la práctica, la hipoglucemia se produce cuando el paciente retrasa el horario de una ingesta, realiza un ejercicio físico no habitual o la dosis de insulina y la ingesta en hidratos de carbono no están bien equilibradas. Las hipoglucemias debidas a un análogo de acción rápida se producen en general 1-2 h después de la inyección; las debidas a insulina regular, 2-4 h después, y las ocasionadas por insulinas retardadas, al cabo de unas 4-6 h, aunque esta regla falla a menudo porque se solapan los efectos de una dosis de insulina con la anterior. En caso de ejercicio físico, el consumo muscular de glucosa se produce no sólo durante su práctica, sino también algunas horas después. Esta eventualidad debe tenerse en cuenta cuando el ejercicio es al final del día, por el riesgo de hipoglucemia nocturna. El cuadro clínico de la hipoglucemia y su fisiopatología se describen en el capítulo 230, Hipoglucemia. El riesgo de muerte por coma hipoglucémico es bajo, si bien la posibilidad de lesiones cerebrales y arritmias cardíacas en adultos y déficits cognitivos por hipoglucemias repetidas en niños está bien documentada. La muerte súbita nocturna es más frecuente en personas diabéticas que en la población general, y la hipoglucemia, que puede ser responsable de trastornos del ritmo cardíaco, parece tener una evidente responsabilidad en la muerte súbita nocturna y en accidentes de automóvil. El mejor tratamiento de la hipoglucemia es su prevención y, por consiguiente, es necesario ajustar los horarios de alimentación, suplementar la dieta cuando se realizan ejercicios físicos extraordinarios y llevar un autocontrol regular. Es conveniente también que familiares y compañeros de trabajo conozcan las manifestaciones clínicas de la hipoglucemia, así como el modo de tratarlas. Las personas que conviven con el paciente deben estar prevenidas frente a las alteraciones de conducta que se presenten de forma inexplicable y que se deben a la neuroglucopenia. Si la hipoglucemia es leve y se presenta en el domicilio, se debe adelantar la hora de la comida e iniciar esta por un alimento rico en hidratos de carbono de rápida absorción, como la fruta. Si la hipoglucemia es más acusada o se presenta fuera del domicilio, hay que ingerir 15 g de azúcar (2-3 terrones, 150 mL de bebida de cola no *light* o zumo de naranja).

La prontitud en el tratamiento es de suma importancia no sólo para prevenir riesgos derivados del empeoramiento de los síntomas, sino sobre todo para preservar la integridad de la respuesta adrenérgica, ya que, si la

reserva de adrenalina se consume en una disminución prolongada de la glucosa, el riesgo de una hipoglucemia grave en las próximas horas está muy aumentado. Si existe pérdida de conocimiento, no debe intentarse la ingesta oral por el riesgo de aspiración, sino que se ha de proceder a la administración de glucosa hipertónica i.v. (habitualmente, 50 mL de glucosa al 50%) o la administración de 1 mg de glucagón i.m. o s.c., que es extraordinariamente eficaz. La inyección puede repetirse a los 15 min si la primera dosis ha sido inefectiva. En estudios desarrollados por Lilly, la administración de glucagón en espray nasal se ha mostrado tan eficaz como la inyección, de modo que, si se aprueba por la FDA, su comercialización se supone inminente.

Alergia a la insulina

Es muy rara, especialmente desde que las insulinas humanas han desplazado a las de origen animal. Puede ser de hipersensibilidad retardada o inmediata. La primera se manifiesta entre la primera y la cuarta semanas después de iniciado el tratamiento, y sus síntomas consisten en una sensación urente en el lugar del pinchazo, seguida al cabo de unas horas de un eritema pruriginoso de unos centímetros de diámetro. Cada lesión desaparece en el curso de un día y, sin dejar de administrar la insulina, el fenómeno se autolimita en pocas semanas. Las reacciones de hipersensibilidad inmediata consisten en urticaria, exantema, prurito, parestesias y posible reacción generalizada, y angioedema. El *shock* anafiláctico es excepcional. Aunque alrededor del 10% de los casos son falsos positivos, las pruebas intradérmicas (insulina diluida 1:10) permiten comprobar la naturaleza alérgica de las lesiones cutáneas: la aparición de lesión en los primeros 60 min indica hipersensibilidad inmediata, mientras que, si se produce a las 6-24 h, la hipersensibilidad es retardada. La IgE está elevada en pacientes con prueba cutánea positiva. Según la gravedad del cuadro, deben emplearse antihistamínicos o cortisona, y en último extremo se puede recurrir a complicados programas de desensibilización mediante diluciones crecientes de insulina.

Problemas locales

Otros problemas locales son la lipoatrofia y la lipohipertrofia. Las infecciones son excepcionales con la inyección s.c., porque las preparaciones comerciales de insulina llevan una solución antiséptica en el excipiente. En usuarios de bombas, los abscesos sépticos cutáneos no son excepcionales pero su posibilidad se reduce al mínimo cambiando con frecuencia el punto de inyección del catéter. La lipohipertrofia consiste en la aparición de tumores adiposos provocados por el efecto lipogénico y mitogénico de la insulina. Es más frecuente en los niños, especialmente cuando se inyecta siempre en el mismo lugar. Es importante prevenirla, porque la absorción de insulina en estas zonas está muy alterada. La lipoatrofia es actualmente una rareza histórica que consistía en la desaparición del tejido celular subcutáneo en los lugares de inyección de la insulina y se debía probablemente a impurezas en las insulinas de origen animal.

Edema insulínico

Constituye una complicación benigna, autolimitada, no infrecuente, pero que se reconoce pocas veces. En pacientes tratados por una cetoacidosis y, en general, en casos en los que se ha mejorado bruscamente su mala compensación (p. ej., al inicio del tratamiento con insulina) puede asistirse a los pocos días a la aparición de edemas generalizados, de grado variable, que afectan sobre todo la región maleolar y la cara, y se acompañan de oliguria, junto con un aumento de peso en pocos días. El trastorno suele desaparecer en forma espontánea, si bien en ocasiones es aconsejable la reducción de la sal en la dieta y la administración de un diurético. Se supone que es consecuencia del efecto directo que ejerce la insulina al aumentar la reabsorción tubular de sodio. La presbiopía insulínica es una expresión local del mismo fenómeno localizada en el cristalino. Aparece en circunstancias clínicas semejantes y ocasiona una brusca dificultad para la acomodación. El trastorno es benigno y desaparece espontáneamente.

Autoanálisis de la glucemia. Monitorización continua

La determinación casi instantánea y frecuente de la concentración de glucosa en la sangre que se inició en la década de los ochenta del siglo pasado ha hecho posibles ajustes terapéuticos impensables hasta entonces y es en buena medida responsable de la mejora del pronóstico de la DM 1. El autoanálisis domiciliario de la glucemia (ADG) en pacientes sin reserva pancreática requiere, en general, la práctica de tres o más determinaciones diarias (en las embarazadas suelen proponerse 7-10) para que sea realmente eficaz, aunque no siempre el objetivo del ADG es la normoglucemia estricta, sino simplemente la prevención de hipoglucemias nocturnas o la identificación de síntomas dudosos. La interpretación de los datos procedentes del ADG y el ajuste de la dosificación de insulina son empíricos, y los distintos algoritmos propuestos no se han validado de forma universal. Se requiere tiempo, experiencia y orden para conseguir reducir la variabilidad glucémica y disminuir la HbA_{1c} sin aumentar la tasa de hipoglucemias. No se olvide que el ajuste de dosis de insulina es un proceso continuo. Los programas informáticos para manipular e interpretar los datos del ADG se van implantado progresivamente. Su eficacia es indiscutible si se utilizan adecuadamente. Las barreras para su desarrollo son el uso escaso de la informática en la comunicación con los pacientes, la resistencia de pacientes y profesionales, especialmente los de mayor edad, y sobre todo el consumo de tiempo, un bien enormemente preciado en la asistencia médica. Debe decirse que el uso generalizado del ADG no garantiza la reducción de complicaciones, la prevención de hipoglucemias o la mejora de la calidad de vida, aunque, sin duda, ha incidido en la reducción progresiva de la cetoacidosis en los últimos 40 años.

A pesar del empirismo citado, deben hacerse algunas consideraciones: a) si existen discrepancias entre la HbA_{1c} y los datos del ADG, debe practicarse un estudio con un monitor continuo de glucosa; b) cuanto más elevada es la variación de la glucemia dentro del mismo día y día a día a la misma hora (mayor coeficiente de variación), más difícil es el análisis, de modo que los primeros esfuerzos deben dirigirse a reducir la variabilidad

antes de tratar de mejorar la HbA_{1c}; c) concentraciones dispares de glucosa y mal control pueden deberse a dosis excesivas; d) la glucemia más difícil de controlar es la de la mañana; por consiguiente, se debe priorizar este punto, porque, cuando se consiguen glucemias aceptables antes del desayuno, el resto del día suele ser bueno; e) la pauta de glargina o degludec cada 24 h más análogo de acción rápida en las comidas es la idónea, y f) los cambios de insulina son ensayos, y la experiencia adquirida se debe poder aplicar a otros pacientes, de modo que es importante el registro cuidadoso de los cambios introducidos.

Los *sensores de glucosa* permiten la lectura continua de la glucosa sin punción digital o con calibraciones mínimas. Históricamente, los métodos totalmente incruentos han fracasado hasta el momento. Los mínimamente cruentos *(Dexcom, Enlite, IPro-2, Freestyle Libre Flash)* permiten una lectura continua fiable durante períodos de hasta 10-15 días mediante la inserción de un pequeño electrodo bajo la piel. La última incorporación es el sensor implantado Eversense, que tiene una duración de 6 meses y que, a diferencia de los demás, que lo hacen por glucosa-oxidasa, determina la glucosa por fluorimetría. Los sensores se pueden utilizar en clínica con lectura a tiempo diferido, que es útil para estudios de tendencias en un determinado individuo (v. fig. 229-6), y en tiempo real (v. fig. 229-7), pensado para el ajuste continuo de la insulina con tratamiento convencional intensificado. Estos sistemas con pantalla abierta pueden combinarse con una bomba de insulina (v. fig. 229-8), y mediante un calculador de bolos «sugerir» las dosis de insulina de cada comida una vez que se ha introducido la cantidad de hidratos de carbono. Además, las bombas modernas disponen de un sistema de desconexión automática en caso de predicción de hipoglucemia. La bomba 670G de Medtronic funciona en modo automático durante todo el día y sólo requiere ser informada de las ingestas y de la actividad física. La experiencia con sensores ha enseñado que el comportamiento «día a día» a menudo es relativamente parecido (lo que hace posible la introducción eficaz de cambios terapéuticos simples), y que las hipoglucemias nocturnas son mucho más frecuentes de lo que se supone *a priori* y a menudo no reconocidas (fig. 229-10).

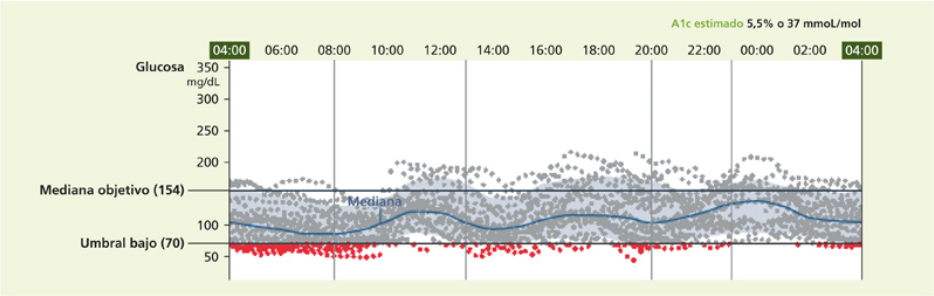


FIGURA 229-10 Registro continuo obtenido con Dexcom en una paciente con diabetes de tipo 1 de más de 50 años de evolución y tratamiento bolos/basal de insulina (0,3 u/kg de peso).

Los sensores continuos de glucosa están revolucionando el autocontrol de la diabetes de modo parecido a lo que en su día supuso la aparición de los glucómetros domiciliarios. Su expansión es imparable. La cobertura por los sistemas de salud es muy variable según los territorios, aunque es previsible que en la DM 1 se universalice en poco tiempo.

Ejercicio físico

La actividad física regular es un componente esencial en el tratamiento de las personas diabéticas, en particular en la DM 2, aunque su recomendación por parte de los médicos es una práctica tan generalizada como imprecisa, porque raramente se concretan el cómo, el cuánto y el cuándo, condiciones que dependen de la aptitud física y el estado cardiovascular del paciente. Recuérdese que muchos pacientes sedentarios con sobrepeso pueden controlar la hiperglucemia sólo con dieta y actividad física regular, aunque esta se limite a andar (es útil el uso de podómetros para controlar los pasos caminados a lo largo del día, que deberían ser de 7.000 a 10.000).

Las características generales de la actividad física deberían ser: aeróbica, submáxima, de grandes masas musculares, y con una frecuencia y regularidad especificadas. La recomendación básica (evidencia A) es practicar 150 min a la semana de ejercicios aeróbicos de intensidad moderada (máximo un 70% de la frecuencia cardíaca máxima) repartidos en 3 días o más. Se ha demostrado que el ejercicio regular mejora el control de la glucosa, reduce los riesgos cardiovasculares, contribuye a la pérdida de peso y mejora la sensación de bienestar. Además, el ejercicio regular puede prevenir la DM 2 en individuos con alto riesgo.

En personas con DM 1, y en general en insulinopénicos, el efecto del ejercicio agudo es distinto según se trate de pacientes bien o mal controlados. En pacientes bien controlados, el ejercicio promueve la captación celular de glucosa por el músculo (en particular en la fase de recuperación) y, por tanto, determina una disminución progresiva de la glucemia, que es más intensa cuanto mayor es el ejercicio y más elevada la insulinemia del momento. En cambio, en situación de hiperglucemia y concentraciones plasmáticas bajas de insulina, el ejercicio provoca un aumento rápido de cuerpos cetónicos y ácidos grasos libres, incrementos importantes de las hormonas de contrarregulación, aumento de la gluconeogénesis e incapacidad del músculo para retirar glucosa, todo lo cual da lugar a que la glucemia aumente todavía más.

Si el control de la diabetes es bueno, el ejercicio se debe compensar con suplementos dietéticos que contengan hidratos de carbono de absorción rápida y además reducir la dosis previa de insulina si es preciso. Siempre que sea posible, el ejercicio debería llevarse a cabo en el período posprandial tardío, relativamente alejado de la última dosis de insulina. Es importante recordar que, cuando el ejercicio es esporádico en personas no entrenadas, la hipoglucemia puede ser tardía, hasta 8-12 h después. La práctica de deportes en personas con DM debe someterse a las mismas consideraciones que se hacen para la población general, pero sin olvidar que algunos suponen un riesgo especialmente elevado, como el submarinismo, la navegación en solitario, el pilotaje de avionetas o la escalada, en los cuales la hipoglucemia puede comprometer su propia vida y la de los demás.

Fármacos distintos de la insulina

Según su mecanismo de acción, se clasifican en: a) *secretagogos de insulina*, que estimulan principalmente la secreción endógena de insulina, como las SU y las glinidas, de acción corta y rápida; b) fármacos *sensibilizadores de la acción de la insulina*, como las biguanidas y las glitazonas, que mejoran la utilización tisular de la insulina en los tejidos sensibles a la misma; c) fármacos que *modifican la absorción de los hidratos de carbono*, como los inhibidores de las α-glucosidasas, que reducen la hidrólisis de algunos hidratos de carbono y enlentecen el proceso

absortivo; d) fármacos que aumentan la eliminación renal de glucosa (inhibidores de SGLT2), y e) fármacos que *actúan a diversos niveles*, como las incretinas, los inhibidores de la DPP-4 y la pramlintida, o amilina sintética.

Sulfonilureas

Las SU estimulan la secreción endógena de insulina, pero no su síntesis, aumentan la sensibilidad de las células β para secretar insulina en respuesta a las concentraciones de la glucemia existentes y mejoran la utilización tisular de la insulina. Para que las SU puedan actuar, la secreción endógena de insulina debe estar conservada. Son más eficaces en pacientes con un buen control metabólico con dieta, y cuando el tiempo de evolución de la enfermedad es inferior a 5 años. Inicialmente, responden al tratamiento el 70%-80% de los pacientes, y se producen aproximadamente un 7%-10% de fallos secundarios anuales. Si se utilizan en dosis máximas, todas presentan efectos parecidos en la reducción de la glucemia, con descensos de la HbA_{1c} del 1%-2%, aunque en monoterapia sólo el 25% de los pacientes alcanzan valores de HbA_{1c} inferiores al 7%. Se pueden prescribir en combinación con insulina o con otros fármacos que tengan un mecanismo de acción distinto, pero complementario, como la metformina, las glitazonas, los DPP4, los SGLT-2 y los agonistas de los receptores de GLP-1.

Las SU de acción corta y media deberían administrarse 30-60 min antes de las principales comidas, con lo que su absorción mejora y son más eficaces. Se recomienda no utilizar *clorpropamida* (por el riesgo de hipoglucemias graves y prolongadas y de hiponatremia) y priorizar la utilización de SU de actividad corta-media como *tolbutamida, gliclazida y glipizida*, respecto a las de vida media más larga, como la *glibenclamida*, sobre todo en pacientes de edad avanzada. Sus principales efectos secundarios están relacionados con el aumento sostenido de la insulinemia, con el consiguiente aumento de peso debido al efecto anabólico de la insulina y el riesgo de hipoglucemia, que es mayor con las SU de acción larga o muy larga (glibenclamida o clorpropamida), sobre todo en ancianos, desnutridos, alcohólicos, individuos con función renal alterada o

insuficiencia hepática aguda, y cuando se asocian a fármacos que potencien su efecto.

Las hipoglucemias graves y las originadas por dosis elevadas de SU obligan a la derivación al hospital y observación clínica durante 24-48 h por el riesgo de recidiva. Se deben utilizar siempre en dosis bajas al principio, y sólo las de actividad corta-media (gliclazida, glipizida, gliquidona). No se deben prescribir si existe insuficiencia hepatocelular grave o si la creatinina es superior 1,5 mg/dL (132,6 mmol/L), salvo la *gliquidona*, que tiene eliminación hepática y no renal. Debe recordarse la posibilidad de interacciones farmacológicas que potencien el efecto hipoglucemiante (cuadro 229-7) y el riesgo de la asociación con alcohol. Los efectos secundarios de las SU más comunes son náuseas, vómitos y molestias epigástricas. Son raras las alteraciones hematológicas (anemia hemolítica, trombopenia, agranulocitosis), hepáticas (enzimáticas, ictericia colestásica, hepatitis granulomatosa, esteatosis no alcohólica) y cutáneas, como la fotosensibilidad. El efecto «disulfiram» (enrojecimiento facial y taquicardia en relación con la ingesta de alcohol) no es raro con la clorpropamida y la tolbutamida. Además, conviene recordar que las SU potencian el efecto de los dicumarínicos y los barbitúricos. Finalmente, se debe destacar el probable efecto negativo de la unión de algunas SU a los canales de K de las células musculares cardíacas y el endotelio vascular, lo que disminuye el desarrollo de procesos protectores frente a la isquemia miocárdica. En estudios epidemiológicos se ha comprobado una asociación positiva entre SU y riesgo cardiovascular, salvo para la gliclazida. Gracias a la introducción de nuevos fármacos, como las incretinas, los inhibidores de la DPP-4 y los inhibidores de SGLT2, las SU no deben considerarse fármacos de primera elección en el tratamiento de pacientes con DM 2. El único argumento en su defensa es su bajo coste.

Cuadro 229-7 Interacciones farmacológicas con las sulfonilureas

Potencian la acción hipoglucemiante

Alcohol (ingesta aguda), alopurinol, AAS, β-bloqueantes, cloranfenicol, dicumarínicos, fenilbutazona y derivados, fibratos,

guanetidina, halofetano, IMAO, metformina, buformina, pirazolonas y derivados, pioglitazona, probenecid, rosiglitazona, salicilatos en dosis altas, sulfamidas, sulfinpirazona

Disminuyen la acción hipoglucemiante

Alcohol (ingesta crónica), acetazolamida, ácido nicotínico, β-bloqueantes, glucocorticoides, diazóxido, diuréticos, adrenalina, estrógenos, fenitoína, glucagón, indometacina, isoniazida, rifampicina, tiroxina

---

AAS: ácido acetilsalicílico; IMAO: inhibidores de la monoaminooxidasa.

Biguanidas

La *metformina* fue extremadamente controvertida desde los años setenta hasta mediados de los noventa sobre la base de un estudio mal diseñado, como fue el UGDP. La definitiva bondad de la metformina ha venido refrendada por otros estudios, principalmente por el *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS; 1998). La metformina no suele producir hipoglucemia a menos que se asocie a otros fármacos hipoglucemiantes o a cantidades abusivas de alcohol. No estimula la secreción pancreática de insulina, pero su mecanismo íntimo de acción no se conoce completamente. Su principal efecto es extrapancreático, mejora la acción de la insulina y favorece el consumo celular de glucosa. También disminuye la gluconeogénesis y la glucogenólisis hepáticas, con lo cual decrece la producción de glucosa nocturna en ayunas y posiblemente disminuye la absorción intestinal de glucosa. La metformina actúa sobre el metabolismo de los lípidos disminuyendo los triglicéridos (15%-45%) y el LDL-colesterol (10%), y aumenta modestamente el HDL-colesterol. Además, mejora la actividad fibrinolítica al reducir el inhibidor del activador del plasminógeno de tipo 1 (PAI-1), de modo que todos estos efectos inciden positivamente sobre el síndrome plurimetabólico de RI y riesgo cardiovascular asociado. El inicio de acción no es inmediato, y su efecto sobre la glucemia no se suele manifestar hasta unas 2 semanas

después de iniciado el tratamiento, lo cual se debe tener en cuenta para ajustar la dosis. Su principal indicación es en pacientes con DM 2 asociada a obesidad, aunque también se muestra eficaz en pacientes sin exceso ponderal. Últimamente se propone su uso en la denominada «glucosa en ayunas anormal» (entre 110 y 125 mg/dL), ya que reduce el ritmo de progresión a diabetes propiamente dicha. Paradójicamente, la metformina, que estuvo prohibida por la *Food and Drug Administration* (FDA) durante cerca de 20 años, desde 2006 se considera el primer abordaje farmacológico en la DM 2 por el consenso entre la ADA y la *European Association for the Study of Diabetes* (EASD). En el UKPDS se demostró un efecto sobre el control glucémico similar al de las SU y la insulina, pero con el valor añadido de un menor incremento de peso y menos riesgo de hipoglucemias (fig. 229-11).

Para todos los escalones: COMIDA SALUDABLE, CONTROL DE PESO E INCREMENTAR ACTIVIDAD FÍSICA	
Tratamiento inicial MONOTERAPIA	***Metformina***
Eficacia (↓ HbA_{1c}) Hipoglucemia Peso Efectos secundarios Coste	Alta Riesgo bajo Neutro o pérdida Gastrointestinal/acidosis láctica Bajo

Si el objetivo de HbA_{1c} no se alcanza después de ~3 meses de monoterapia, introducir una combinación de dos fármacos. (El orden no pretende indicar una preferencia específica, su elección depende de las características específicas del paciente y la enfermedad.)

COMBINACIÓN DE DOS FÁRMACOS[1]	***Metformina + Sulfonilureas***	***Metformina + Tiazolidindionas (TZD)***	***Metformina + Inhibidor de los DPP-4***	***Metformina + Inhibidores de los SGLT2***	***Metformina + Agonista del receptor GLP-1***	***Metformina + Insulina (basal)[2]***
Eficacia (↓ HbA_{1c})	Alta	Alta	Intermedia	Intermedia	Alta	La más alta
Hipoglucemia	Riesgo moderado	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Alto riesgo
Peso	Aumenta	Aumenta	Neutro	Pérdida	Pérdida	Aumenta
Efectos secundarios importantes	Hipoglucemia	Edema, fallo cardiaco, fracturas de huesos	Raro	Genitourinario, deshidratación	Gastrointestinal	Hipoglucemia
Coste	Bajo	Alto	Alto	Alto	Alto	Variable

Si el objetivo de HbA_{1c} no se alcanza después de ~3 meses de doble terapia, introducir una combinación de tres fármacos. (El orden no pretende indicar una preferencia específica, su elección depende de las características específicas del paciente y la enfermedad.)

COMBINACIÓN DE TRES FÁRMACOS	***Metformina + Sulfonilureas***	***Metformina + Tiazolidindionas***	***Metformina + Inhibidores de los DPP-4***	***Metformina + Inhibidores de los SGLT2***	***Metformina + Agonista del receptor GLP-1***	***Metformina + Insulina (basal)***
	+	+	+	+	+	+
	TZD	*Sulfonilureas*	*Sulfonilureas*	*Sulfonilureas*	*Sulfonilureas*	*TZD*
	o iDPP-4	*o iDPP-4*	*o TZD*	*o TZD*	*o TZD*	*o iDPP-4*
	o iSGLT2	*o iSGLT2*	*o iSGLT2*	*o iDPP-4*	*o Insulina[2]*	*o iSGLT2*
	o AR GLP-1	*o AR GLP-1*	*o Insulina[2]*	*o Insulina[2]*		*o AR GLP-1*
	o Insulina[2]	*o Insulina[2]*				

Si el objetivo de HbA_{1c} no se alcanza después de ~3 meses de triple terapia y el paciente 1) con combinaciones orales, añadir fármacos inyectables; 2) con AR GLP-1, añadir insulina basal, o 3) con tratamiento triple óptimo con insulina basal, añadir AR GLP-1 o insulina en las comidas. En paciente con resistencia a tratamientos añadir TZD o iSGLT2.

COMBINACIÓN CON TERAPIA INYECTABLE[3]	
	Metformina
	Insulina basal + insulina en las comidas + AR GLP-1

FIGURA 229-11 Consenso de 2015 de la *American Diabetes Association* (ADA) y la *European Association for the Study of Diabetes* (EASD) para el tratamiento de la diabetes de tipo 2 (el consenso de 2018 contiene cambios poco relevantes, de modo que se ha mantenido la figura de la edición anterior, que resulta más didáctica). [1]Considerar de comienzo cuando la HbA_{1c} es ≥ 9%. [2]Insulina basal (NPH, glargina, detemir, degludec). [3]Considerar de comienzo cuando la HbA_{1c} es ≥ 10%-12% (glucosa en la sangre ≥ 300-350 mg/dL), especialmente si hay sintomatología o datos catabólicos, en cuyo caso la insulina basal asociada a la insulina rápida en las comidas es la pauta inicial preferida. (Tomada de Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Diabetes Care 2015;38:140-9. Publicada con permiso.)

La metformina está contraindicada en la insuficiencia renal (filtrado glomerular inferior a 30 mL/m) y en presencia de enfermedades que condicionen un riesgo de hipoxia tisular, como las cardiovasculares o las respiratorias. Tampoco se debe prescribir en presencia de insuficiencia

hepatocelular, y su uso no es aconsejable en personas con un consumo de alcohol superior a los 50 g/día. En la diabetes gestacional, su utilización está cada vez más aceptada Debe suspenderse en caso de enfermedades intercurrentes graves de cualquier tipo, cirugía mayor y exploraciones radiológicas con contraste i.v. Los efectos secundarios más frecuentes están en relación con el tracto gastrointestinal y los padecen hasta un 20% de los tratados. Produce flatulencia, malestar abdominal, náuseas, diarrea y sabor metálico. Esta mala tolerancia digestiva puede mitigarse si se administra con las comidas y se inicia el tratamiento con dosis bajas. En el 5%-10% de los casos, los efectos adversos obligan a la suspensión del tratamiento. El tratamiento prolongado se asocia a una menor absorción de vitamina B_{12}, de modo que su concentración plasmática debe monitorizarse entre los que reciben metformina. Aunque muy raro, el efecto adverso más grave es la acidosis láctica.

Inhibidores de las α-glucosidasas

La *acarbosa* y el *miglitol* son las más difundidas. Se trata de seudotetrasacáridos de origen microbiano que inhiben de forma competitiva y reversible la actividad de las α-glucosidasas intestinales, enzimas responsables de la digestión de los hidratos de carbono complejos y de los disacáridos para convertirlos en monosacáridos absorbibles. El principio activo se absorbe sólo en un 5%, que se excreta por la orina; el resto se destruye por las bacterias del colon y se elimina a través de las heces. Su vida media es de unas 3 h. El efecto principal es la disminución de la glucemia posprandial, de modo que el paciente tributario podría ser el de una DM 2 con franca hiperglucemia posprandial. Estos fármacos son seguros al no producir hipoglucemia. En caso de terapia combinada (insulina o SU y acarbosa), debe recordarse que el azúcar común (sacarosa) es poco efectivo para tratar la hipoglucemia, ya que su absorción está lentificada por la acarbosa. En este caso debe administrarse glucosa (refrescos azucarados, GlucoSPORT o Glucosmón p.o.). Sus efectos secundarios son flatulencia, meteorismo y, ocasionalmente, dolor abdominal y diarrea. Los antiácidos, las resinas hipolipemiantes, las enzimas digestivas y el carbón vegetal disminuyen el efecto de la acarbosa.

La eficacia de estos fármacos en población no seleccionada de pacientes con DM 2 es de una relevancia clínica marginal.

Glinidas

La *repaglinida* es un secretagogo de acción rápida que actúa sobre la primera fase de liberación de la insulina, en respuesta al estímulo de la glucosa de los alimentos. La absorción es rápida y alcanza las máximas concentraciones hemáticas en 60 min. Tiene una vida media plasmática de 1 h, se metaboliza en el hígado, se elimina casi exclusivamente por vía biliar y sus metabolitos carecen de efecto hipoglucemiante. Este perfil farmacocinético proporciona a este principio activo una buena seguridad terapéutica, con un riesgo de hipoglucemia sensiblemente inferior al de las SU, especialmente en pacientes de riesgo (ancianos, deterioro de la función renal). En monoterapia, la eficacia terapéutica de la repaglinida se estima en descensos de la HbA_{1c} entre el 0,6% y el 2%. También se puede utilizar en terapia combinada con metformina e insulina. La *nateglinida* actúa de manera parecida, pero con un inicio de acción más rápido y un efecto más corto sobre la secreción de insulina. Al igual que la repaglinida, necesita un medio plasmático rico en glucosa para actuar eficazmente, de manera que su efecto sobre la liberación de insulina desaparece cuando los valores de la glucemia se aproximan a la normalidad. Esta peculiaridad explica que el riesgo de hipoglucemia sea realmente bajo (2%). En general, las glinidas tienen una muy escasa repercusión terapéutica y tampoco aparecen en los consensos ADA-EASD.

Glitazonas

Se llaman también *tiazolidinedionas* (TZD) o agonistas PPAR-γ. Están autorizadas actualmente dos: la rosiglitazona y la pioglitazona, pero sólo esta última está comercializada. Se trata de un principio activo eficaz p.o. que puede usarse en monoterapia, pero fundamentalmente en combinación con metformina. Su acción farmacológica precisa la presencia de insulina, y se consideran fármacos «sensibilizadores» de la misma, ya que mejoran el control glucémico gracias al incremento de la sensibilidad tisular a esta hormona en los tejidos adiposo, muscular y hepático. Las glitazonas mejoran el transporte glucídico celular y promueven la diferenciación de los

preadipocitos en adipocitos, lo que ocasiona un incremento de la lipogénesis y una disminución de la lipólisis y, en consecuencia, un descenso de los ácidos grasos libres (AGL) y de los triglicéridos, todo lo cual contribuye a mejorar la sensibilidad a la insulina. La pioglitazona produce un descenso gradual de la glucemia, aunque su máximo efecto no se alcanza hasta unos 3 meses después de iniciado el tratamiento. El aumento de peso constituye el efecto secundario más común, y puede ser de 0,5-1 kg/mes. Se postula que las glitazonas originan una redistribución de la grasa corporal, con una disminución del tejido adiposo perivisceral abdominal (muy implicado en la resistencia insulínica y la aterogénesis) y un aumento de los depósitos de grasa subcutánea, a los que se atribuye menor participación en la resistencia insulínica. También se han descrito edemas periféricos (2%-3%), retención de líquidos, aumento del volumen plasmático, anemia normocítica y disminución de masa ósea con mayor riesgo de fracturas. La eficacia de la pioglitazona sobre la HbA_{1c} es indiscutible y su uso es defendido por investigadores, pero en la práctica su prescripción es relativamente baja. No debe utilizarse en pacientes con cardiopatía isquémica o insuficiencia cardíaca. Estudios recientes refieren que su administración a personas con glucosa anómala disminuye el riesgo de ictus y de infarto de miocardio (a través de la mejora de la insulinorresistencia).

Incretinas e inhibidores de la dipeptidil-peptidasa 4

Las incretinas se liberan por el intestino ante la llegada de alimentos y estimulan la secreción de insulina, aumentan su síntesis y regulan la replicación de las células β e inhiben su apoptosis. Las más relevantes son GLP-1 *(glucagon like peptide 1)* y GIP *(gastric inhibitory peptide).* El GLP-1, además, disminuye la secreción de glucagón, enlentece el vaciado gástrico, produce sensación de saciedad y aumenta la captación periférica de glucosa. Una vez segregadas, GLP-1 y GIP son rápidamente inactivadas por la enzima DPP-4, de modo que deberían utilizarse en infusión. Para solventar esta dificultad, se han desarrollado diversos análogos activos por vía s.c., como la *exenatida*, que debe inyectarse dos veces al día; la *liraglutida* y la *lixisenatida*, que se inyectan una vez al día, y la *dulaglutida* y la *exenatida LAR*, que se inyectan semanalmente. La *semaglutida* parece

el análogo más potente y está próxima a ser comercializada. En dosis más elevadas de las que se usan en la diabetes, la *liraglutida* se ha mostrado claramente eficaz en la reducción de peso en personas obesas.

Los inhibidores de la DPP-4 evitan la degradación de GLP-1 y son activos por vía oral. Los más desarrollados son la *sitagliptina*, la *vildagliptina*, la *saxagliptina* y la *linagliptina*, que tienen una eficacia parecida y efectos secundarios escasos. Se administran una o dos veces al día por vía oral, usualmente combinados con metformina.

Inhibidores de la SGLT-2

Su mecanismo de acción consiste en inhibir el cotransportador Na/glucosa de tipo 2, de modo que disminuye la reabsorción tubular, aumentando la natriuria y la glucosuria. Los fármacos disponibles son la *canamicina*, la *empaglifozina* y la *dapaglifozina*, que son activos por vía oral. Su tolerancia es óptima y consiguen reducciones de la HbA_{1c} del 1%-2%. Estudios recientes, como EMPA-REG, CANVAS y DECLARE, han mostrado ya en los primeros meses de tratamiento reducción en la morbimortalidad CV y las hospitalizaciones. La empaglifozina, además, ha demostrado reducción significativa del ventrículo izquierdo y mejora de la fracción de eyección. Estos resultados —que podrían deberse a su efecto diurético y otras acciones directas— han disparado las prescripciones por su efecto cardiorrenoprotector. En el aspecto negativo hay que atribuirles algunos casos graves, incluso mortales, de CAD, y excepcionalmente amputaciones de las extremidades inferiores en pacientes con isquemia previa tratados con canaglifozina. Estos fármacos no deben ser prescritos a pacientes con insuficiencia renal significativa ni con enfermedad vascular periférica grave, ni a insulinopénicos.

Pramlintida

Se trata de un derivado sintético análogo a la amilina humana, hormona neuroendocrina segregada por la célula β pancreática y que contribuye al control de la glucemia durante el período posprandial a través de la modulación del vaciado gástrico y la inhibición del pico posprandial de glucagón. Se usa en inyección s.c. en la DM 1 y la DM 2 antes de las

comidas principales. Por sí misma no produce hipoglucemia, pero potencia la insulina y las SU. No está comercializada en España.

Estrategias en el tratamiento farmacológico de la diabetes mellitus de tipo 2

En los últimos 25 años hemos pasado de tres fármacos (SU, insulina, metformina) a una docena de agentes farmacológicos que disminuyen la glucosa. Esta notable ampliación ha contribuido a un mejor control de la DM 2, pero con un gran aumento de los costes sanitarios (el tratamiento con un SGLT2 o un DPP4 cuesta entre 10 y 25 veces más que el de una SU o la metformina). Manejar adecuadamente esta medicación no es fácil, y en su elección influyen la disponibilidad, la seguridad clínica, la eficacia, el entorno social del paciente y la relación coste/beneficio. Aun a riesgo de una simplificación excesiva, se sugiere, después de promover estilos de vida saludable, la siguiente pauta (v. fig. 229-11):

1. Monoterapia: metformina. Si no se tolera la metformina (alrededor del 10%) o está contraindicada, se sustituirá por inhibidores de SGLT-2, inhibidores de DPP4 o SU en dosis bajas.
2. Terapia dual: asocie a la metformina inhibidores de SGLT-2, especialmente si existe enfermedad cardiovascular arteriosclerótica. Otras asociaciones posibles son con DPP-4, insulina basal o GLP1. En último término, considere una SU y una TZD.
3. Terapia triple: a) metformina + inhibidor de la DPP-4 + inhibidores de SGLT2 o agonistas de receptores a GLP1 o TZD o insulina basal; b) metformina + GLP1 + insulina basal o TZD o SU, y c) metformina + insulina basal + inhibidores de la DPP-4 o TZD o GLP1 o SGLT2.
4. Metformina + insulina (pauta en bolos/basal) con o sin inhibidor de GLP.

Educación terapéutica

El *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) demostró en 1993, con una evidencia de grado A, que el control óptimo de la diabetes es posible mediante la adecuada utilización de los recursos disponibles (humanos, técnicos y farmacológicos), y que previene la aparición y la evolución de complicaciones en la DM 1. Cinco años después, el UKPDS llegó a conclusiones parecidas en la DM 2. La cuestión actual no es discutir la eficacia del control óptimo, sino diseñar las mejores estrategias para conseguirlo. Muchos estudios han coincidido en que el buen control se correlaciona con la inyección múltiple de insulina, la frecuencia de análisis domiciliarios de glucemia, el uso de sensores y de bombas de insulina (por este orden), y la habilidad para ajustar las dosis a los hidratos de carbono ingeridos. Los buenos resultados en el control metabólico (y, en consecuencia, la posibilidad de contribuir a la prevención de complicaciones) dependen en gran medida de la competencia de los equipos sanitarios para entrenar a los pacientes. Por tanto, los profesionales de la salud precisan habilidades de comunicación para conseguir cambios de actitud y de conducta en sus pacientes. En un mundo globalizado y cada vez más multicultural, es imprescindible que los equipos de profesionales de la salud se formen en disciplinas humanísticas, y especialmente en pedagogía, psicología y antropología. No hacerlo supone una falta de respeto a los pacientes y una inmensa dilapidación de recursos.

Trasplante de páncreas

Los primeros trasplantes de páncreas entero en humanos datan de 1966 (Kelly), y desde 1978 existe un registro internacional. En la actualidad se realizan 1.500-2.000 trasplantes/año. El trasplante puede ser entero o segmentario (cuerpo y cola), y generalmente se realiza simultáneo con el de riñón, aunque algunos son consecutivos y otros —los menos— de páncreas aislado. Los mejores resultados se obtienen con drenaje venoso a la vía portal y secreciones exocrinas abocadas al tubo digestivo en lugar de la vejiga urinaria como años atrás. Los resultados han mejorado mucho y la supervivencia del paciente y del órgano para el simultáneo en el primer año es del 95% y del 85%, respectivamente, y en el tercero, de alrededor del 90% y del 65%, respectivamente. Las complicaciones más frecuentes son el rechazo y la trombosis vascular del injerto, así como las infecciones,

especialmente las producidas por citomegalovirus. Los efectos beneficiosos del trasplante de páncreas sobre la evolución de las complicaciones de la DM son evidentes e indiscutibles en lo que se refiere a la polineuropatía y a la nefropatía incipiente, y menos a la retinopatía ya establecida y la enfermedad cardiovascular.

Trasplante de islotes pancreáticos

A pesar de que los trasplantes de islotes se empezaron alrededor de 1970, no fue hasta 2001 cuando los resultados clínicos mejoraron de forma notable gracias al denominado *protocolo de Edmonton*, que consiste en la utilización de una potente pauta inmunodepresora no diabetógena (sin glucocorticoides), una técnica depurada que permite la obtención de una cantidad suficiente de islotes en pocas horas (los cuales se trasplantan inmediatamente sin criopreservación ni cultivos) y una cuidadosa selección de pacientes. Con este protocolo se consiguió que un 80% de los pacientes se mantuvieran sin insulina al año del trasplante. A los 5 años, no obstante, aunque el 80% presentaban péptido C detectable, sólo el 10% se mantenían libres de las inyecciones de insulina. Los pacientes candidatos a este tratamiento son personas con DM 1 de más de 5 años de evolución previamente tratados con terapia intensiva que sufren grave labilidad metabólica, tienen incapacidad para reconocer hipoglucemias o padecen complicaciones rápidamente progresivas a pesar de los esfuerzos de optimización de control. A pesar de las expectativas generadas años atrás, el trasplante de islotes debe seguir considerándose una terapia en fase experimental.

Células madre

Las células madre (o células *troncales*) son pluripotenciales, y, por tanto, con capacidad para diferenciarse en distintas líneas celulares, incluidas las células β. Pueden ser embrionarias, que derivan del blastocisto, o adultas, que se han identificado en muchos órganos, incluido el páncreas humano. En ratones se ha conseguido «curar» totalmente la diabetes con células β procedentes de precursoras. Las células madre embrionarias de ratones y de humanos han sido capaces de generar células productoras de insulina, pero

quedan otros muchos aspectos importantes para dilucidar antes de pensar en su aplicación en la clínica humana. Esta técnica podría incluirse en el capítulo sobre terapias celulares, que, al igual que las génicas (gen de la insulina, genes que inducen neogénesis de células β), siguen siendo exclusivamente experimentales.

Bibliografía especial

Cryer PE. Hypoglycemia in diabetes. Alexandria: American Diabetes Association; 2009.

Dhatarivam KK, Vellanki P. Treatment of Diabetic Ketoacidosis/Hyperglycaemic Hyperosmolar Syndrome: novel advance in the management of hyperglycaemic crises (UK vs USA). Curr Diab Rep 2017;17(5):33.

Elliott J, Jacques RM, Kruger J, Campbell MJ, Amiel SA, Mansell P, et al. Substantial reductions in the number of diabetic ketoacidosis and severe hypoglycaemia episodes requiring emergency treatment lead to reduced costs after structured education in adults with type 1 diabetes. Diabet Med 2014;31:847-53.

Hirsch IB, Battelino T, Peters AL, Chamberlain JJ, Allepo G, Bergenstal RM. Role of continuous glucose monitoring in diabetes treatment. American Diabetes Association 2018 Standards of Medical Care in Diabetes 2018: Summary of Revisions. Diabetes Care 2018;41(Suppl 1).

Complicaciones crónicas

R. Estruch Riba, D. Figuerola Pino

Concepto

La DM puede afectar a todos los órganos del cuerpo de forma directa (por la hiperglucemia sostenida) o indirecta (por problemas asociados como hipertensión, dislipemia u obesidad). Entre las complicaciones crónicas de la diabetes merecen destacarse la retinopatía, la nefropatía y la polineuropatía diabéticas, así como la enfermedad vascular.

El principal impacto de la hiperglucemia es en el endotelio vascular. Cuando se afectan capilares esenciales para la función del órgano, como ocurre en la retina o del glomérulo renal, se cataloga como una *microangiopatía.* Los nervios también se afectan por la lesión de sus capilares y, por tanto, su afección se cataloga como microangiopatía, pero en este caso también concurre un componente glucotóxico que compromete directamente la mielina y el axón.

Cuando el deterioro del endotelio vascular afecta a arterias de mayor tamaño, que irrigan órganos vitales, como el corazón o el cerebro, se cataloga como una *macroangiopatía*, pero en esencia es el mismo proceso aterosclerótico que el causado por los otros factores de riesgo cardiovascular (CV).

En la tabla 229-8 se enumeran las principales complicaciones crónicas micro- y macroangiopáticas. El pie diabético se puede considerar como una consecuencia de estas complicaciones crónicas, en la medida en que resulta de la combinación en diferentes proporciones de neuropatía, enfermedad vascular periférica y traumatismos.

Tabla 229-8

Principales complicaciones crónicas de la diabetes (y órgano afectado)

Microangiopatía	Macroangiopatía	Mixta
Retinopatía (retina)	Enfermedad coronaria (corazón)	Pie diabético (pie)
Nefropatía (glomérulo)	Enfermedad isquémica cerebral (cerebro)	
Neuropatía (nervio periférico y autonómico)	Enfermedad vascular periférica (miembros inferiores)	

Fisiopatología del daño vascular

Aunque existen diferentes mecanismos por los cuales la hiperglucemia puede lesionar el endotelio vascular de capilares y arterias, se ha elaborado una teoría unificadora que se basa en los efectos de la hiperglucemia en la producción de radicales libres (especies reactivas de oxígeno [ROS]) y la reducción de los mecanismos que inactivan estos radicales. También desempeñan un papel importante en la fisiopatología de las lesiones vasculares de los diabéticos una deficiente producción y/o actividad del óxido nítrico por la célula endotelial (disfunción endotelial), la inflamación y el acúmulo de los productos terminales de glucosilación avanzada (AGE, del inglés *advanced glycation end products*). Finalmente, también se ha señalado que la hiperglucemia puede producir una disfunción mitocondrial con una desregulación entre la fisión/fusión mitocondrial y los factores reguladores.

Más del 80% de la glucosa se degrada por la vía glucolítica, generando electrones que se almacenan en el dinucleótido de nicotinamida y adenina en su forma reducida (NADH). Cuando se produce hiperglucemia persistente, se genera un desequilibrio entre NADH y NAD+, y se crea un estado de seudohipoxia que impide el consumo adecuado de oxígeno. Este estado, a su vez, da lugar a una sobreproducción a nivel mitocondrial del anión superóxido, uno de los ROS más nocivos y a la vez precursor de otros ROS, como el superóxido de hidrógeno (agua oxigenada) y el radical hidroxilo. También genera peroxinitrito al reaccionar con el óxido nítrico.

Todo esto agrava el estrés oxidativo y conduce a la acumulación de sustancias implicadas directamente en el daño endotelial, como la proteína cinasa C (PKC), los productos AGE, el sorbitol y las hexosaminas. En la figura 229-12 se resumen los pasos que conducen a dicha acumulación y sus principales consecuencias.

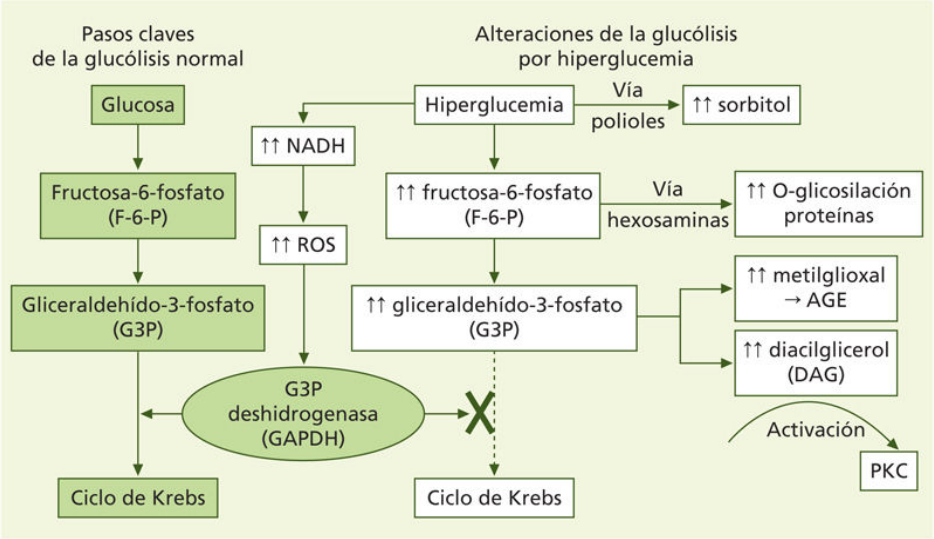


FIGURA 229-12 Mecanismos que conducen a la acumulación de sustancias implicadas directamente en el daño endotelial en la diabetes. El exceso de NADH y de los radicales libres de oxígeno (especies reactivas de oxígeno [ROS]) producidos por la hiperglucemia inactiva la deshidrogenasa de gliceraldehído-3-fosfato (GAPDH), una enzima clave para completar la glucólisis, con lo cual se acumula el gliceraldehído-3-fosfato (G3P). El G3P produce diacilglicerol, que activa la proteína cinasa C (PKC), y metilglioxal, que es un potente glucosilador de proteínas y conduce a la formación de los productos terminales de glucosilación avanzada (AGE). El G3P también puede autooxidarse. El bloqueo de la glucólisis hace que se desvíe el metabolismo de la glucosa hacia otras vías, como la de los polioles, que produce sorbitol por la acción de la aldosa reductasa, y la de las hexosaminas, que también produce glucosilación de proteínas y ROS.

También se ha observado que el estrés oxidativo afecta al núcleo celular y compromete los mecanismos de reparación del DNA que consumen GAPDH, contribuyendo así al bloqueo de la glucólisis. Además, este proceso altera la transcripción de proteínas como el factor nuclear κB (NFκB), que es responsable de la producción de citocinas inflamatorias,

cuya sobreproducción llega a ser proaterogénica. Estos cambios *epigenéticos* pueden llegar a crear una «memoria metabólica» adversa que puede hacer irreversible el daño vascular. Esto se ha podido comprobar en estudios clínicos controlados a largo plazo como el *Diabetes Control and Complications trial* (DCCT) en la DM1, y el *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) y el *Multifactorial Intervention and Cardiovascular disease in Patients with Type 2 Diabetes* (STENO 2) en la DM 2, donde los beneficios del control intensivo de la glucemia continúan más allá de la fase experimental. Estos hallazgos demuestran la importancia de un control glucémico óptimo para prevenir las complicaciones crónicas.

Complicaciones oculares

Aproximadamente un tercio de las personas con diabetes presentan lesiones oculares por microangiopatía. Las dos afecciones más comunes son la retinopatía diabética (RD) y el edema macular diabético. La prevalencia de la primera se ha reducido a menos de la mitad en los últimos años (en Cataluña, del 18,6% al 8,6% en 1993 y 2017, respectivamente), no así la del edema de mácula.

Retinopatía diabética

La RD es la complicación más común de la diabetes y la principal causa de ceguera en las personas de mediana edad (20-60 años) en el mundo occidental. La prevalencia global alcanza el 34,6%, y su incidencia depende del tipo de DM (más frecuente en la DM 1), la edad, los años de evolución, el grado de control metabólico y la técnica empleada en el diagnóstico. Cuando la diabetes se diagnostica muchos años después de su inicio (DM 2 silente), no es excepcional encontrar lesiones de retinopatía en este momento. Los síntomas de la RD incluyen visión de moscas volantes (microdesopsias), visión nocturna deficiente, dificultad de percepción de los colores, visión borrosa y, finalmente, pérdida de la visión. La presencia de RD es un marcador de lesión vascular generalizada y, por ello, se asocia un mayor riesgo de complicaciones cardiovasculares mayores.

Las lesiones de la RD incluyen microaneurismas y pequeñas hemorragias causadas por la rotura de los mismos (microhemorragias). También se

pueden observar exudados «duros» causados por salida de lipoproteínas y/o exudados «algodonosos» o «blandos», secundarios a isquemia y acúmulo de detritus. Esta fase llamada *RD de base o de fondo* no afecta a la visión, y en etapas incipientes puede ser reversible (RD no proliferativa).

Si persiste la isquemia, se produce una respuesta proliferativa de los capilares debido a la acción de factores de crecimiento vascular endotelial (VEGF). En esta fase, llamada *RD proliferativa*, se pueden observar nuevos vasos que infiltran la retina y se extienden al vítreo. Al ser más frágiles, se rompen, causando hemorragia vítrea, que, si no se reabsorbe oportunamente, puede organizarse como un coágulo de fibrina que se adhiere a la retina y la tracciona, causando su desprendimiento. Todos estos cambios afectan a la visión y pueden llevar a la ceguera.

Ambos tipos de RD pueden acompañarse o no de un *edema macular diabético*, que puede afectar a la zona central y con ello afectar gravemente a la visión. Aproximadamente 1 de cada 5 pacientes con RD tiene edema macular.

Diagnóstico de la retinopatía diabética

Como la RD no causa alteraciones de la visión en su fase inicial (de fondo), es recomendable descartar esta enfermedad mediante examen oftalmológico a toda persona con DM 2 en el momento del diagnóstico y a toda persona con DM 1 a partir de los 5 años de evolución (tiempo mínimo necesario para que se manifieste la RD).

El examen del fondo del ojo hecho por un médico no especializado tiene muy pobre sensibilidad. Si lo hace un especialista, con la pupila dilatada, la sensibilidad y la especificidad llegan a ser suficientes para diagnosticar la RD y establecer su gravedad. Otra posibilidad es la realización de una foto de retina sin dilatación de pupila utilizando una cámara retinal no midriática. Actualmente existen cámaras portátiles e incluso lentes adaptables a un teléfono móvil. Las fotos que se obtienen pueden ser leídas a distancia por especialistas y permiten remitir al oftalmólogo solamente los casos en que se observe alguna anormalidad. La sensibilidad para detectarla llega a ser superior al 80%. Con una adecuada infraestructura se pueden valorar las alteraciones de la retina utilizando la cámara con la pupila dilatada, y sólo remitir al oftalmólogo los casos en que se vea amenazada la

visión. Esta estrategia se está implantando con éxito en muchas áreas sanitarias.

En caso de sospecha de isquemia grave, esta se puede documentar con una angiografía utilizando fluoresceína como medio de contraste. En este examen se puede observar también el estado de los capilares y de la mácula, incluyendo la presencia de neovascularización.

El *edema macular* se manifiesta por pérdida rápida y progresiva de la visión central y obliga a un tratamiento inmediato. El diagnóstico más sensible de esta entidad puede realizarse mediante fotografía de la retina acompañada de una tomografía de coherencia óptica de la retina.

Tratamiento de la retinopatía diabética

Estudios clínicos controlados han demostrado que es posible evitar la progresión de la RD e incluso conseguir retrogradar los cambios iniciales con un control intensivo de la glucemia y un control estricto de la hipertensión arterial. Algunos estudios sugieren que el tratamiento de la dislipemia también incide sobre la RD.

Cuando hay isquemia clínicamente significativa, la fotocoagulación con láser de las zonas afectadas evita la proliferación y previene los estragos causados por la neovascularización. El procedimiento de elección es la panfotocoagulación, que respeta el área macular y solamente causa pérdida leve a moderada de la visión periférica.

La inyección intraocular de agentes biológicos que inhiben el VEGF, como el aflibercept, el bevacizumab o el ranibizumab, puede reducir el edema macular y mejorar, o al menos detener, la pérdida de la visión central.

Cuando se ha consolidado la hemorragia vítrea, se puede evitar la pérdida total de la visión mediante vitrectomía.

En la tabla 229-9 se resumen las principales fases de la RD con sus manifestaciones y tratamiento.

Tabla 229-9

Principales características y tratamiento de la retinopatía diabética (RD)

Fase de la RD	Principales hallazgos	Manifestaciones clínicas	Tratamientos
De fondo (no proliferativa)	Microaneurismas, microhemorragias, exudados, cambios en la apariencia de las venas, anomalías vasculares retinianas	No hay deterioro de la visión Sólo se observan las anomalías al examinar la retina	Control intensivo de la glucemia y control estricto de la hipertensión arterial. El tratamiento de la dislipemia puede ayudar
Proliferativa	Áreas de isquemia, neovascularización, hemorragia vítrea, desprendimiento de retina	Pérdida progresiva de la visión. Puede ser abrupta cuando hay hemorragia	Fotocoagulación con láser Vitrectomía
Edema macular	Edema y neovascularización de la mácula	Pérdida acelerada de la visión central	Inyección intraocular de biológicos anti-VEGF

VEGF: factor de crecimiento vascular endotelial.

Otras complicaciones oculares

La hiperglucemia marcada puede causar cambios abruptos de la refracción por edema del cristalino (aumenta la osmolaridad). En este caso, la refracción original se recupera al cabo de 2 meses si se controla la glucemia. Puede ser la primera manifestación de la diabetes. Sin embargo, el proceso puede continuar y acelerar la aparición de cataratas.

Los casos de RD proliferativa pueden complicarse con un desprendimiento de retina, que puede manifestarse por la visión de amplias manchas oscuras.

El glaucoma es más frecuente en personas con diabetes de larga evolución y puede ser causado por neovascularización que afecta el ángulo iridocorneal, aunque en la mayoría de los casos es de ángulo abierto. La neovascularización se puede observar también en el iris.

También es más frecuente la parálisis del nervio oculomotor (par craneal III) como una manifestación de mononeuropatía, que causa diplopía y caída del párpado. Es reversible usualmente al cabo de 3-6 meses.

Complicaciones renales

Nefropatía diabética

La nefropatía diabética (ND) es la principal causa de muerte por microangiopatía y se considera también un factor de riesgo mayor para enfermedad CV. Entre un 25% y un 40% de los pacientes con DM 1 y entre un 5% y un 40% de los pacientes con DM 2 desarrollarán una ND. Los afroamericanos, asiáticos y nativos americanos presentan una mayor incidencia de ND que los caucásicos, lo que sugiere un gran efecto de la susceptibilidad genética en el desarrollo de esta complicación, aparte de los efectos puramente metabólicos. Numerosos estudios indican que la ND se asocia a un incremento no sólo de riesgo de eventos renales (fallo renal tratado con diálisis o trasplante, fallo renal agudo y progresión de la enfermedad renal), sino también de morbimortalidad cardiovascular y mortalidad total. Actualmente, las guías europeas de cardiología y arteriosclerosis, entre otras, consideran a la enfermedad renal crónica (ERC) como equivalente a haber sufrido un evento coronario.

Diagnóstico de nefropatía diabética

La ND se presenta con la tríada de proteinuria, hipertensión arterial y deterioro progresivo de la función renal. Clásicamente, la ND se divide en cinco estadios (tabla 229-10): 1) hiperfiltración; 2) silente; 3) lesión inicial (albuminuria elevada, antes microalbuminuria); 4) lesión progresiva (albuminuria muy alta, antes macroalbuminuria), y 5) insuficiencia renal crónica establecida *(End-stage renal disease).*Se considera que la mejor prueba diagnóstica de la ND es la determinación de la albuminuria en la orina de 24 h, pero actualmente esta se ha sustituido por la determinación de la relación albúmina-creatinina (RAC) en una muestra de orina de primera hora de la mañana. Se considera anormal una excreción mayor de 30 mg en 24 h, que equivale a 30 mg por cada gramo de creatinuria (gCr) en una muestra aislada de orina. La excreción permanente de cantidades de

albumina superiores a 30 mg/24 h es patológica. Cuando la excreción se encuentra entre 30 y 300 mg/24 h se considera *albuminuria elevada* (antes conocida como *microalbuminuria*). Las cantidades superiores a 300 mg/24 h se consideran albuminuria muy elevada, también conocida anteriormente como macroalbuminuria o, simplemente, *albuminuria clínica* (detectada con tiras reactivas) (v. cap. 91, Exploración y principales síndromes del aparato excretor). Puede haber falsos positivos por infección urinaria o menstruación. Conviene repetir la medición de la albuminuria al menos dos veces con intervalo de 3-6 meses para confirmar que es positiva en por lo menos dos de tres muestras. No obstante, debe tenerse en cuenta que entre un 25% y un 30% de los pacientes con insuficiencia renal no presentan proteinuria, por lo que para el cribado se recomienda que, al menos una vez al año, se mida la excreción urinaria de albúmina y una estimación del filtrado glomerular. Esto debería hacerse a partir de los 5 años del diagnóstico en la DM 1 y desde el momento del diagnóstico en la DM 2. Actualmente, se define la enfermedad renal crónica (ERC) como la presencia durante al menos 3 meses de un filtrado glomerular (FG) inferior a 60 mL/min/1,73 m^2 o de lesiones renales estructurales (alteraciones histológicas en la biopsia renal) o funcionales (albuminuria, alteraciones en el sedimento urinario o en las pruebas de imagen) que puedan provocar potencialmente un descenso del FG. El FG se calcula con base en la creatinina sérica mediante una de las fórmulas disponibles. La más utilizada en diabetes es la del estudio *Modification of Diet in Renal Disease Equation* (MDRD), pero también se puede usar la de Cockroft-Gault y la *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI), que tiene mayor precisión cuando el FG es superior a 60 mL/min.

Tabla 229-10

Diagnóstico de la nefropatía diabética (ND)

Enfermedad renal			Albuminuria (mg/gCr)		
Etapa		FG (mL/min)	< 30	30-300	> 300
1		> 90	En riesgo de ND	Posible ND	ND
2		61-90			
3	A	45-60	ND improbable	Posible ND	ND
	B	30-44			
4		15-29	ND improbable	ND improbable	ND
5		< 15			

FG: filtrado glomerular; GCR: gramos de creatinuria.

Hasta un 30% de los casos de nefropatía en personas con DM pueden ser de etiología no diabética (ND improbable), que requiere estudios especiales para establecer el origen (v. tabla 229-10), aunque es probable que el tratamiento sea el mismo.

Tratamiento de la nefropatía diabética

La clave de la prevención y/o detención de la progresión de la ND es un óptimo control tanto de la glucemia como de la presión arterial. El efecto del control glucémico intensivo ya se demostró en estudios como el DCCT y el UKPDS, y alcanza un nivel de HbA_{1c} del 7%. En el estudio *Action in Diabetes and Vascular Diseases* (ADVANCE), el mantenimiento de una HbA_{1c} < 6,0% se acompañó de una notable reducción de complicaciones micro- y macrovasculares y una reducción de la incidencia de ND de un 21%. En un metaanálisis más reciente se confirmó que un mejor control metabólico de la DM se acompañaba de un menor riesgo de progresión de la ND de las categorías A2 a A3, pero en cambio se acompañó de un empeoramiento de la función renal. Por ello, las guías actuales recomiendan mantener cifras de HbA_{1c} < 7% (o menos sólo si se tolera) en la mayoría de los pacientes con DM, pero no ser tan estrictos en los pacientes con DM de mayor edad por el riesgo de hipoglucemia.

Respecto a la presión arterial, la *American Diabetes Association* (ADA) y la *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (KDOQI) recomiendan mantener la PA en los pacientes con DM por debajo de 130/80 mm Hg para

reducir la proteinuria y evitar la progresión de la ND. No obstante, las guías americanas de hipertensión (JNC-8) son menos exigentes y mantienen los límites en 140/90 mm Hg también en los diabéticos. La mayoría de los estudios clínicos han demostrado una mayor efectividad de los antihipertensivos que intervienen el sistema renina-angiotensina-aldosterona para reducir la albuminuria y retrasar la progresión de la ND. Se recomienda iniciar tratamiento con un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) o con un antagonista del receptor de angiotensina II (ARA-II) cuando se detecte albuminuria elevada persistente, aun en ausencia de hipertensión arterial. Cuando esta última aparezca, el objetivo es controlarla estrictamente, añadiendo si es necesario otro antihipertensivo, como un diurético tiazídico o un bloqueador de los canales de calcio. Según el estudio ONTARGET, el tratamiento dual con IECA y ARA-II mejoró la proteinuria, pero empeoró la función renal y la hipotensión. En el mismo sentido, el estudio VA NEPHRON-D, que examinó otra combinación farmacológica, también hubo que suspenderlo por empeoramiento de la función renal. Se requieren más estudios para averiguar cuál sería la mejor combinación terapéutica en los pacientes con ND e hipertensión.

A partir de la etapa 3 de ND es necesario ajustar algunos medicamentos utilizados para el control glucémico. En la tabla 229-11 se describen estos medicamentos y los ajustes, aunque en la práctica la mayoría de los pacientes con insuficiencia renal avanzada tratan su diabetes sólo con insulina. Aparte del tratamiento farmacológico, no deben olvidarse otras medidas, como el seguimiento de una dieta saludable, limitada en proteínas de origen animal (p. ej., dieta mediterránea), y realizar ejercicio de forma regular (p. ej., ejercicio moderado-intenso 150 min a la semana).

Tabla 229-11

Ajustes de la medicación antidiabética en presencia de nefropatía diabética (ND)

	Antidiabético	Ajuste en ND
Biguanida	Metformina	Reducir a 1.000 mg/día a partir de E3 Suspender a partir de E4
Sulfonilureas	Glibenclamida/gliburida	Suspender
	Glipizida	Ninguno
Meglitinidas	Repaglinida	Reducir dosis (0,5 mg/comida) a partir de E3
	Nateglinida	Reducir dosis (60 mg/comida) a partir de E3
Tiazolidinediona	Pioglitazona	Ninguno
	Rosiglitazona	Ninguno
Inhibidores de DPP-4	Sitagliptina Vildagliptina	Reducir a 50 mg/día cuando FG < 50 mL/min Reducir a 25 mg/día a partir de E4
	Saxagliptina	Reducir a 2,5 mg/día cuando FG < 50 mL/min
	Alogliptina	Reducir a 12,5 mg/día a partir de E3 Reducir a 6,25 mg/día a partir de E4
	Linagliptina	Ninguno
Agonistas de GLP-1	Exenatida	Evitar dosis > 5 µg cuando FG < 50 mL/min Suspender a partir de E4
	Exenatida LAR	Suspender a partir de E4
	Liraglutida	Evitar a partir de E3
	Albiglutida	Ninguno
	Lixisenatida	Suspender a partir de E4
Análogo amilina	Pramlintida	Ninguno
Inhibidores de SGLT2	Canagliflozina	Reducir a 100 mg/día a partir de E3A Suspender a partir de E3B

	Antidiabético	Ajuste en ND
	Dapagliflozina	Suspender a partir de E3B
	Empagliflozina	Suspender a partir de E3B

E: etapa; FG: filtrado glomerular.

También se debe evitar el uso prolongado de AINE y en lo posible los estudios de imagen con medio de contraste. Si son imprescindibles, asegúrese de que se practican en normoglucemia y con una buena hidratación.

El manejo de la insuficiencia renal en su fase terminal (etapa 5 avanzada) es igual al de la persona sin diabetes y consiste en hemodiálisis o diálisis peritoneal, pero siempre que sea posible se debe realizar un trasplante renal. El trasplante simultáneo de riñón y páncreas permite que los pacientes con DM 1 ya no requieran insulina, utilizando la misma medicación inmunodepresora para evitar el rechazo de los dos órganos trasplantados.

Complicaciones neurológicas

La neuropatía diabética es una enfermedad heterogénea que puede manifestarse en diferentes formas clínicas. La forma más común es la polineuropatía simétrica distal, que afecta a más de un tercio de los pacientes con DM 1 y 2, y hasta a un cuarto de los pacientes con intolerancia a la glucosa. También puede manifestarse como una mononeuritis, una neuropatía por atrapamiento y una disautonomía. (V. también cap. 187, Enfermedades de los nervios periféricos.)

Polineuropatía simétrica distal

La polineuropatía simétrica distal (PSD) es una neuropatía periférica, que se suele iniciar en forma de adormecimiento, hormigueo o calor (parestesias), o dolor (síntomas «positivos») y/o anestesia, hipostesia y debilidad (síntomas «negativos») en las extremidades inferiores. Estos síntomas comienzan en los pies (distribución en «calcetines») y pueden progresar de forma ascendente a toda la extremidad. También pueden afectar a los pulpejos de los dedos de las manos y también progresar (distribución en «guantes»). Los síntomas son simétricos, de predominio nocturno y más sensitivos que motores. Si coexisten con disminución de la sensibilidad,

predisponen al desarrollo del denominado «pie de riesgo», que, si no se trata adecuadamente, puede conducir a amputaciones a diferentes niveles de la extremidad, especialmente cuando se acompaña de trastornos circulatorios (arteriopatía periférica).

Se han querido distinguir dos tipos de manifestaciones de la PSD con base en el predominio de fibras afectadas. En la afección de las fibras pequeñas (Aδ y C) predominan los síntomas de dolor, disestesia e hiperalgesia, que progresan a adormecimiento e hipoestesia con cambios autonómicos en la piel, como pérdida de sudoración y piel seca, y conservación de los reflejos y de la fuerza motora. En cambio, en la afección de las fibras grandes (Aα y Aβ) se comprometen fibras motoras y sensitivas con manifestaciones como ataxia al caminar, hipoatrofia de los músculos interóseos, arreflexia aquílea y debilidad muscular.

Evaluación y diagnóstico

El diagnóstico precoz de la PSD puede evitar una lesión neurológica irreversible. Debe basarse en una historia clínica y una exploración física minuciosas, con especial atención a la exploración de las extremidades inferiores (incluidos los pies). Como una elevada proporción de los pacientes diabéticos (40%-60%) se hallan asintomáticos, las pruebas de sensibilidad deben realizarse al menos una vez al año y predominantemente en los pies.

La pérdida de la sensibilidad vibratoria (SV) se puede evaluar cualitativamente mediante un diapasón de 128 Hz. Algunos diapasones tienen una escala que permite una evaluación semicuantitativa, pero la forma de cuantificar la SV es mediante el biotensiómetro. La vibración del sensor se traduce en voltaje, y el rango de percepción va hasta 50 V. No percibir la vibración correspondiente a 25 V indica un déficit sensorial grave, que se asocia con alto riesgo de ulceración del pie.

La pérdida de la sensibilidad táctil se puede evaluar semicuantitativamente mediante la aplicación de monofilamentos de diferentes fuerzas de presión (1-10 g) en la cara plantar del pie. Usualmente se aplican en la falange distal del primer, el tercer y el quinto dedos, en la cabeza del primer, el tercer y el quinto metatarsianos, en medio del pie a nivel de las bases del tercer y el quinto metatarsianos y en el talón, pero se

pueden utilizar en menos puntos. El monofilamento de 10 g de presión es el más utilizado, porque tiene un valor predictivo alto para detectar una neuropatía, pero percibirlo no descarta una PSD menos grave. No percibir el monofilamento en la mayoría de los puntos equivale a no percibir la vibración de 25 V y se asocia con alto riesgo de ulceración del pie. Algunas escalas evalúan integralmente la PSD mediante síntomas, signos y resultados de las pruebas de vibración y del monofilamento. Las más utilizadas son la de Míchigan *(Michigan Neuropathy Screening Instrument)* y la de Toronto *(Toronto Clinical Scoring System)*. También existen pruebas más sensibles y específicas para fibras pequeñas como la discriminación de diferentes grados de temperatura.

No obstante, la prueba de oro para el diagnóstico de PSD es el estudio electromiográfico y de neuroconducción, pero sólo se requiere cuando se desea descartar otro tipo de neuropatía o cuando se quiere evaluar el efecto de una intervención que modifique la historia natural del proceso. Para la documentación de daño de fibras pequeñas, la prueba de oro es la biopsia de piel para evaluar la densidad de las fibras intradérmicas, porque la neuroconducción puede ser normal. En estos casos también se puede utilizar la prueba cuantitativa del reflejo sudomotor (reflejo que estimula la producción de sudor) para evaluar los nervios de fibras pequeñas reguladores del sudor. Consiste en la aplicación iontoforética (por un pequeño estímulo eléctrico) de acetilcolina para desencadenar y medir el volumen de sudor producido por la piel.

La analítica debe incluir la determinación de las hormonas tiroideas, el hemograma y la concentración sérica de ácido fólico y vitamina B_{12} (el tratamiento con metformina se asocia a un déficit de esta vitamina), e inmunoelectroforesis sérica, cuya alteración sugiere una polineuropatía inflamatoria crónica, que a veces acompaña a los diabéticos.

Tratamiento de la polineuropatía simétrica distal

Por el momento, la única intervención que ha demostrado cambiar el curso natural de la PSD es el control estricto de la glucemia. Este incluye tratamientos farmacológicos (v. anteriormente) y no farmacológicos, como la dieta (mediterránea) y el ejercicio, que se asocian a un aumento de la densidad de fibras neurológicas intradérmicas y reducen el dolor.

Los resultados de estudios aleatorizados en DM 1 indican que un mejor control de la glucemia reduce en más del 75% la incidencia de neuropatía. En cambio, en los diabéticos tipo 2, en algunos estudios, como el *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes* (ACCORD) y el *Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes* (BARI 2 D), un control estricto de la glucemia sólo se asocia a una ligera reducción de los síntomas neuropáticos.

Los tratamientos específicos van dirigidos a controlar las parestesias y el dolor. Los más efectivos son los antidepresivos tricíclicos, como la nortriptilina y la desipramina, los anticonvulsivantes, como la pregabalina y la gabapentina, los inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina, como la duloxetina y la venlafaxina, y, en los casos más refractarios, los analgésicos opioides, como el tapentadol y el tramadol. Todos ellos pueden ser utilizados como primer paso en el tratamiento y se deben mantener al menos durante 3 meses para observar el máximo efecto. En caso de molestias o dolor localizado, se puede utilizar la capsaicina al 8% en parches, que es un inhibidor de la sustancia P. En la tabla 229-12 se enumeran los medicamentos para el tratamiento del dolor de la PSD con sus dosis y efectos adversos.

Tabla 229-12

Medicamentos para tratar el dolor neuropático de la polineuropatía simétrica distal*

Clase	Medicamento	Dosis inicial (mg/día)	Dosis efectiva (mg/día)	Efectos adversos más comunes
Anticonvulsivantes	Pregabalina	25-75 mg 1-3 veces/día	300-600 mg/día	Somnolencia, mareo, edema periférico, cefalea, xerostomía
	Gabapentina	100-300 mg 1-3 veces/día	900-3.600 mg/día	Mareo, somnolencia, ataxia, cefalea, edema periférico, aumento de peso
	Topiramato	25 mg/día	25-100 mg/día	Acidosis metabólica, parestesias, somnolencia, mareo, anorexia, temblor, alteraciones del gusto
Antidepresivos				
IRSN	Duloxetina	20-30 mg/día	60-120 mg/día	Náuseas, somnolencia, mareo, estreñimiento, dispepsia, diarrea, anorexia
	Venlafaxina	37,5 mg/día	75-225 mg/día	Náuseas, somnolencia, mareo, estreñimiento, dispepsia, diarrea, anorexia
AD tricíclicos	Amitriptilina	10-25 mg/día	25-150 mg/día	Somnolencia, xerostomía, constipación, palpitaciones, hipotensión ortostática, ↑ presión ocular, visión borrosa
	Nortriptilina	25-50 mg/día por la noche	Aumentar 25-50 mg/día cada 2-3 días hasta 150 mg/día	Menos efectos anticolinérgicos que la amitriptilina
Analgésicos opioides	Tramadol	50 mg, 1-2 veces al día	100-200 mg/día	Somnolencia, náuseas, vómitos, estreñimiento, cefalea, mareo
	Oxicodona	10 mg/día	10-100 mg/día	Mareo, somnolencia

				somnolencia, vértigo cefalea, dolor abdominal, estreñimiento, diarrea, boca seca, náuseas, vómitos
	Tapentadol	Liberación inmediata: 50-100 mg, 4-6 veces al díaLiberación prolongada: 50 mg/día	Liberación inmediata, día 1, 700 mg; y después, 60 mg/díaLiberación prolongada, 50 mg, 2 veces al día	Somnolencia, náuseas, vómitos, estreñimiento, mareo
Anestésico	Capsaicina al 8,0%, local	Aplicar 30 min	Aplicar 60 min	Quemazón en el lugar de la aplicación

* Ninguno de estos medicamentos se debe suspender abruptamente. La dosis se debe incrementar y reducir gradualmente. Los datos se basan en los resultados de ensayos clínicos.

Otras formas de neuropatía motora

Existen otras formas clínicas de neuropatía diabética. La *neuropatía motora proximal* o *amiotrofia diabética* afecta a personas mayores con DM 2 de manera abrupta o gradual y cursa con dolor intenso en las caderas, las nalgas y los muslos con debilidad muscular proximal progresiva, hasta el punto de no poder levantarse de una silla, y fasciculaciones.

La *radiculopatía troncular* afecta principalmente a los hombres, y produce dolor que circunda el tronco a nivel torácico bajo o abdominal de forma completa o parcial (hemitronco). Las *neuropatías monofocales y multifocales* ocurren de forma abrupta en adultos mayores, con dolor y compromiso funcional; afectan a la distribución de un nervio como el mediano, el cubital, el peroneo, el ciático, los intercostales y el frénico, o de un par craneal, como el III, el VI o el VII. Se resuelven al cabo de 1-2 meses. Estas neuropatías se deben distinguir de los síndromes por atrapamiento, que también son más frecuentes en personas con diabetes, como el síndrome del túnel del carpo (nervio mediano) o el síndrome del nervio cubital (compresión a nivel del codo).

Respecto a las neuropatías agudas, la *neuropatía sensorial aguda* afecta principalmente a hombres y es muy dolorosa, con pérdida de peso,

caquexia, depresión y disfunción eréctil. Se debe distinguir de la amiloidosis, la infección por el HIV, la enfermedad de Fabry, el alcoholismo y la intoxicación por metales pesados, como el arsénico. En cambio, la *neuropatía hiperglucémica* es rápidamente reversible. Puede ocurrir en el momento del diagnóstico o cuando hay hiperglucemia grave. Produce síntomas sensitivos distales y se resuelve rápidamente cuando se controla la glucemia.

Neuropatías autonómicas

La diabetes puede también afectar al sistema nervioso autónomo (SNA) y dar lugar a una neuropatía autonómica o disautonomía. Como el SNA es el responsable en gran medida del control de la presión arterial, la temperatura corporal, el sistema digestivo, la vejiga urinaria y la esfera sexual, la disautonomía diabética puede presentar síntomas relacionados con la afectación de estos sistemas y órganos.

Sistema cardiovascular

Las principales manifestaciones cardiovasculares de la disautonomía diabética se deben a la afectación de los sistemas simpático y parasimpático (nervio vago). El compromiso simpático se manifiesta principalmente por hipotensión ortostática, que se documenta por una reducción de la PA sistólica de más de 20 mm Hg y/o de la PA diastólica de más de 10 mm Hg en los 3 min siguientes de pasar rápidamente de la posición supina a la de pie (se mide la PA tres veces en posición supina y de pie, y se valora la mayor diferencia de PA sistólica). La prevalencia de hipotensión ortostática en los pacientes diabéticos es del 24% y aumenta con la edad, con mayores cifras de glucemia y con la toma de medicamentos antihipertensivos. Los pacientes con disautonomía diabética tienen una mayor mortalidad global y también una mayor incidencia de complicaciones cardiovasculares.

La alteración parasimpática puede ponerse de manifiesto con un registro de Holter de 24 h de la PA (24 h-MAPA) y comprobar una ausencia de descenso *(non-dipper)* o incluso aumento *(reversal dipper)* de la PA durante la noche. También pueden ser útiles en el diagnóstico de disautonomía el análisis de la variabilidad del intervalo R-R tras varias maniobras, como inspiración forzada, cambios de posición (maniobra de *tilt*) o la maniobra

de Valsalva. No se dispone de un tratamiento específico para este tipo de neuropatía y, por tanto, es cuestionable someter al paciente a pruebas autonómicas cardíacas solamente por su papel predictor de morbimortalidad. En cambio, es eficaz el control estricto de los factores de riesgo CV en las personas con diabetes, especialmente a partir de los 40 años de edad y/o 10 años de evolución en el caso de pacientes más jóvenes. El control estricto de la glucemia, a su vez, puede retrasar la aparición y la progresión de la neuropatía del SNA.

Solamente la hipotensión postural puede requerir un tratamiento específico con medias compresivas, midodrina o fludrocortisona.

Sistema digestivo

La principal manifestación es la *gastroparesia*, que prolonga la permanencia del alimento en el estómago en ausencia de obstrucción, y produce náuseas, vómitos, sensación de saciedad precoz, hinchazón abdominal e incluso dolor abdominal posprandial. En los pacientes insulinodependientes se puede producir hipoglucemia posprandial temprana por el efecto del bolo de insulina rápida cuando todavía no hay absorción suficiente. Se presenta en menos del 5% de las personas con DM 1 y en alrededor del 1% con DM 2.

La mejor prueba diagnóstica es la valoración del vaciado gástrico mediante el trazado de un radioisótopo como el Tc99 mezclado con una comida sólida (a las 4 h debe haber desaparecido casi totalmente) o mediante la medición de carbono marcado en muestras secuenciales del aliento exhalado después de la ingesta. También se utilizan imágenes de RM, SPECT o ecografía en tres dimensiones, y estudios de manometría y de electrogastrografía. Hay una cápsula endoscópica que va recogiendo datos a lo largo de su paso por todo el tracto digestivo. Sin embargo, en la práctica, el diagnóstico se hace después de haber descartado una patología intrínseca de las vías digestivas altas mediante endoscopia y ecografía hepatobiliar. El hallazgo de alimento en el estómago durante la endoscopia después de 12 h de ayuno sugiere vaciamiento anormal. Asimismo, siempre se debería descartar la obstrucción del intestino delgado, especialmente en los casos graves.

El tratamiento consiste en reducir el tamaño y fraccionar las comidas, evitando las que retardan el vaciamiento, como las ricas en grasa y fibra, así como el alcohol y el tabaco, y utilizar medicamentos procinéticos, como la metoclopramida, la domperidona o la eritromicina, aunque esta última desarrolla taquifilaxia rápidamente. No obstante, el uso de la metoclopramida se ha limitado por la posibilidad de producir una discinesia tardía. También se pueden usar el granisetrón, un agonista del receptor 5-HT-4, el aprepitant y el tradipitant, antagonistas del receptor de la neuroquinina 1, la clonidina e incluso la acupuntura, que han demostrado su eficacia en ensayos clínicos aleatorizados. También pueden ser útiles los agonistas del receptor de la grelina (relamorelina). El sildenafilo tomado en dosis bajas (50 mg) ha mejorado la tolerancia a las comidas en algunos casos, pero su mecanismo en esta indicación es desconocido. En los casos graves se puede implantar un mecanismo para la estimulación eléctrica gástrica a manera de marcapaso.

La otra manifestación de la disautonomía en el aparato digestivo es la enteropatía diabética, que compromete el intestino delgado y produce diarreas de predominio nocturno, acuosas, copiosas, explosivas y sin dolor. En estos casos, siempre se debe descartar una intolerancia al gluten, ya que esta es entre tres y ocho veces más frecuente en personas con DM 1. En el tratamiento puede ser útil el uso de prebióticos, probióticos e incluso antibióticos de acción predominantemente intraluminal, como la rifaximina. La clonidina como agonista adrenérgico también puede facilitar la reabsorción de fluidos y electrólitos en dosis hasta de 1,2 mg/día.

Sistema urinario

La principal manifestación es a nivel de la vejiga. La pérdida del estímulo autonómico del músculo detrusor produce una retención de orina que puede pasar inadvertida y causar incontinencia por rebosamiento y residuo posmiccional por evacuación insuficiente. Este residuo puede favorecer infecciones recurrentes del tracto urinario especialmente. La fuerza del chorro urinario también disminuye.

El diagnóstico preciso se puede hacer mediante pruebas de urodinamia, pero una buena anamnesis y la medición del volumen de la primera micción

en la mañana, que no debe pasar de 500 mL, pueden sugerir la presencia de este trastorno.

El manejo está dirigido a procurar la evacuación completa, para evitar residuos, y a evitar la acumulación excesiva y la incontinencia. Es aconsejable no dejar pasar más de 4-6 h sin orinar (aun sin deseo miccional), pero en casos graves puede ser necesaria la sonda vesical intermitente.

Sistema reproductivo

La manifestación más crítica de la neuropatía autonómica a este nivel es la *disfunción eréctil* en los hombres. Generalmente se presenta en personas con larga evolución de la enfermedad y, cuando no hay un compromiso vascular importante, responde satisfactoriamente a los inhibidores de la fosfodiesterasa 5, como el sildenafilo. Si la respuesta es pobre, se indica la realización de pruebas específicas para establecer el compromiso vascular y obrar en consecuencia.

En las mujeres, la neuropatía a nivel genital puede dar lugar a sequedad vaginal y pérdida de la libido.

Complicaciones dermatológicas

Cerca del 80% de los pacientes diabéticos presentan manifestaciones cutáneas, principalmente infecciones, xerosis y dermatopatías inflamatorias. Estas son más frecuentes cuando las cifras de HbA_{1c} son > 8 %, por lo que la mejor forma de prevenirlas es un buen control metabólico de la enfermedad.

Los pacientes con DM 2 presentan más frecuentemente acrocordones, acantosis *nigricans*, xantomatosis eruptivas y escleredema *diabeticorum*. Los *acrocordones* son pequeñas tumoraciones benignas, de tallo estrecho, que se localizan en el cuello, las axilas, las ingles y los párpados, que se asocian al síndrome metabólico. La *acantosis* nigricans se caracteriza por placas hiperqueratósicas e hiperpigmentadas de aspecto averrugoso y aterciopelado, que se localizan típicamente en pliegues, superficies intertriginosas y el cuello. Se atribuye a que la hiperinsulinemia estimula los receptores del factor de crecimiento-1 similar a la insulina localizados

en queratinocitos y fibroblastos, y estimula una hiperproliferación. También se observa en otros trastornos endocrinos, como el síndrome del ovario poliquístico o el síndrome de Cushing, entre otros. La *xantomatosis eruptiva* se presenta de forma súbita con la aparición de pápulas amarillentas sobre un fondo eritematoso en las nalgas, los hombros y la superficie extensora de las extremidades; se asocia a un marcado incremento de la cifra plasmática de triglicéridos, como ocurre en otras hipertrigliceridemias secundarias. En cambio, el *escleredema diabeticorum* es un trastorno del tejido conectivo caracterizado por una piel gruesa e indurada, en ocasiones eritematosa, en la parte superior de la espalda, el cuello y los hombros.

Los pacientes con DM 1 pueden presentar otras alteraciones cutáneas, como vitíligo, necrobiosis lipoidea y bullosis *diabeticorum*. El *vitíligo* es un trastorno pigmentario adquirido de la piel que se manifiesta como máculas despigmentadas bien circunscritas debidas a una destrucción autoinmune de los melanocitos. Aparte de la DM 1, se asocia también a otras enfermedades autoinmunes (p. ej., hipotiroidismo). La *necrobiosis lipoidea* es un trastorno inflamatorio crónico de la piel debido a una degeneración del colágeno acompañada de una respuesta granulomatosa, engrosamiento de la pared de los vasos y depósito de grasa. Cursa en forma de placas amarillentas, de bordes violáceos y centro atrófico, con telangiectasias visibles en su interior, localizadas típicamente en la zona pretibial. Las *ampollas diabéticas* o *bullosis* diabeticorum es una enfermedad ampollosa espontánea que suele afectar a la parte distal de las extremidades inferiores.

Finalmente, tanto los pacientes con DM 1 como los que tienen DM 2 presentan frecuentemente una dermopatía diabética, xerosis y trastornos ungueales, y con menos frecuencia psoriasis, granuloma anular, rubeosis *faciei* y líquenes planos.

Dermopatía diabética

Consiste en manchas pigmentadas y retraídas, de pequeño tamaño (alrededor de 1 cm), localizadas en la cara anterior de las piernas. Los pacientes las atribuyen a traumas, pero ocurren espontáneamente. Se observa en un 40% de los pacientes con DM y se interpreta como un

posible indicador de la presencia de otras complicaciones diabéticas más graves, como retinopatía, nefropatía o neuropatía.

Xerosis

También llamada xerodermia, se refiere a piel seca. Es la segunda manifestación cutánea de la diabetes, ya que se observa en más del 25% de los casos. La presencia de xerosis aumenta el riesgo de complicaciones cutáneas, como infecciones o ulceraciones.

Manifestaciones ungueales

No es infrecuente encontrar trastornos ungueales en personas con diabetes en forma de telangiectasias periungueales u onicodistrofia. También uñas amarillentas, especialmente en personas con DM de mayor edad. Aparte del color, suelen crecer más lento y más curvas, con estrías longitudinales. Al parecer, son el producto de acumulación de productos finales de glucación.

Enfermedad cardiovascular

La DM es el principal factor de riesgo vascular y, paralelamente, la enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte en los pacientes con DM. Los diabéticos tienen una probabilidad 2-4 veces más alta de padecer un IM y cuatro de cada cinco personas con DM 2 fallecen por una causa CV. Las personas con diabetes también tienen un mayor riesgo de sufrir un ataque cerebrovascular isquémico y una enfermedad vascular periférica.

Factores de riesgo cardiovascular

Hiperglucemia y HbA_{1c}

En estudios epidemiológicos hay una clara correlación entre el control de la glucemia y la incidencia de eventos coronarios, lo que sugiere que, cuanto más baja sea la HbA_{1c}, mayor será la reducción del riesgo. Asimismo, por cada incremento en 1 mmol/L (18 mg/dL) en las cifras de glucemia aumenta en un 17% el riesgo de sufrir un evento cardiovascular o de fallecer. Sin embargo, las correlaciones de las cifras de glucemia con la

incidencia de complicaciones microvasculares son más significativas que con las complicaciones macrovasculares. En el ensayo clínico UKPDS se halló una disminución en la incidencia de complicaciones microvasculares y neuropáticas al reducir el promedio de la HbA_{1c} del 7,9% al 7% mediante un tratamiento intensivo por 10 años y un seguimiento posterior de otros 10 años en pacientes con DM 2 recién diagnosticados. Sin embargo, tres estudios recientes (ACCORD, ADVANCE y VADT) que intentaron reducir la HbA_{1c} aún más en pacientes con DM 2 de larga evolución no lograron demostrar una reducción significativa del riesgo CV, y uno de ellos (ACCORD) tuvo que ser interrumpido prematuramente porque se presentó un exceso de muertes en el grupo tratado intensivamente. Varios metaanálisis que incluyen todos estos estudios y otros más, como el PROACTIVE con pioglitazona, el RECORD con rosiglitazona y el HOME con metformina, han demostrado una reducción significativa de la incidencia de IM no fatal con el control intensivo de la glucemia, pero no de la mortalidad. Es probable que el tiempo de evolución de la diabetes, la presencia de enfermedad CV previa, la agresividad con la que se pretenda controlar la glucemia y la inclusión de antidiabéticos que causan hipoglucemia e incremento de peso puedan reducir e incluso contrarrestar el impacto del control intensivo sobre el riesgo CV. En todo caso, el control estricto de la glucemia debe ser uno de los componentes del manejo multifactorial de la DM 2 para reducir del riesgo CV, como se demostró en el estudio STENO 2. Mientras el tratamiento no cause más daño que beneficio, se debe intentar el control estricto de la glucemia también en los pacientes que ya tienen enfermedad CV, buscando una meta de HbA_{1c} del 7% o menos.

Por último, merece destacarse que los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa de tipo 2 (SGLT2), como la canaglifozina, la dapagliflozina o la empagliflozina, y los agonistas del péptido similar al glucagón de tipo 1 (GLP-1), como la exenatida y la liraglutida, reducen la incidencia de complicaciones cardiovasculares, insuficiencia cardíaca y progresión de la insuficiencia renal en pacientes con ECV y/o ERC.

Dislipemia

Los pacientes diabéticos suelen presentar hipertrigliceridemia, colesterol HDL bajo y colesterol LDL normal o elevado. No obstante, numerosos ensayos clínicos han demostrado que el tratamiento con estatinas reduce el riesgo de complicaciones coronarias tanto en pacientes con y sin DM. Merece destacarse que estos efectos son independientes de la concentración basal de LDL. La recomendación es reducir el LDL a < 100 mg/dL (< 2,6 mmol/L) y a < 70 mg/dL (< 1,8 mmol/L) si la persona tiene un riesgo muy alto o historia de enfermedad CV previa. La *European Society of Cardiology* (ESC) y la *European Atherosclerosis Society* (ESC/EAS) recomiendan esta última meta para todos los pacientes con DM 2 y para los que padezcan DM 1 que tengan daño de un órgano diana. En caso de no alcanzar la meta, se debe reducir el LDL al menos un 50%. En un consenso reciente de la *American College of Cardiology/American Heart Association* (ACS/AHA) se propone tratar a todas las personas adultas con diabetes sin tener en cuenta una meta de LDL, utilizando una estatina con intensidad moderada, es decir, del tipo y dosis que sea capaz de bajar el LDL, entre un 30% y un 49%. Si la persona con diabetes tiene un riesgo CV alto o ya tiene enfermedad CV, debe tomar una estatina con intensidad alta, es decir, de mayor potencia, como la atorvastatina o la rosuvastatina, y en la dosis más alta con el fin de bajar el LDL un 50% o más.

En personas adultas con DM 1 sin enfermedad CV previa (prevención primaria), se recomienda dar una estatina para alcanzar una meta de LDL < 130 mg/dL (3,3 mmol/L). Todos los pacientes con DM 1 y enfermedad CV deben recibir una estatina en las mismas condiciones que las personas con DM 2.

Aunque la mayoría de las personas con DM 2 tienen los componentes del síndrome metabólico, incluyendo la tríada de triglicéridos altos (> 150 mg/dL), colesterol HDL bajo (< 40 mg/dL para los varones y < 50 mg/dL para las mujeres) y partículas LDL más pequeñas y densas, no se ha logrado demostrar el beneficio de adicionar un tratamiento específico para esta tríada como un fibrato o ácido nicotínico o de darlos en monoterapia para reducir el riesgo CV. En cambio, sí se recomienda tratar los casos con triglicéridos > 500 mg/dL para prevenir las pancreatitis.

Hipertensión arterial

La elevación de la PA (más frecuente en la DM 2 que en la población general) es uno de los principales factores de riesgo vascular en estas personas. El control estricto de la PA contribuye significativamente a la reducción del riesgo CV, aunque el estudio UKPDS demostró que este beneficio se pierde si no se mantiene el control, lo que sugiere que —a diferencia de lo que ocurre con la microangiopatía— no persiste una memoria metabólica favorable. Las guías más actuales recomiendan mantener unas cifras de PA por debajo de 140/90 mm Hg, aunque algunos individuos podrían beneficiarse de PA más bajas. No obstante, el estudio ACCORD demostró que un control más estricto de la PA (meta de PA sistólica ≤ 120 mm Hg) no reduce el riesgo coronario, aunque sí puede reducir más el riesgo de accidentes cerebrovasculares, pero con incremento de eventos adversos.

Antiplaquetarios

El uso de AAS en dosis bajas es mandatorio en pacientes con diabetes y enfermedad CV, pero su beneficio no se ha demostrado aún en prevención primaria y, en este caso, se debe considerar el balance riesgo-beneficio de cada paciente, y en función del resultado recomendarle o no este tratamiento.

Tabaquismo

Ninguna persona con DM debería fumar, y se deben utilizar todos los medios para facilitar el abandono del tabaquismo.

Sobrepeso y obesidad

Aunque los estudios como el *LOOK AHEAD* no han logrado demostrar que la reducción de peso produzca una reducción del riesgo CV en personas con diabetes, esta debe continuar siendo una prioridad en el manejo del paciente y, en particular, se debe reducir al máximo el exceso de grasa visceral, por ser particularmente aterogénica.

Detección de enfermedad cardiovascular

La identificación de una cardiopatía coronaria asintomática nos da la oportunidad de un tratamiento dietético y/o farmacológico más agresivo

para prevenir la aparición de nuevas complicaciones cardiovasculares. Además, debe tenerse en cuenta que las personas con DM pueden presentar episodios cardiovasculares silentes o con manifestaciones clínicas atípicas. Actualmente se dispone de un gran número de pruebas para descartar una ECV, que van desde un simple electrocardiograma, la ecografía carotídea, las pruebas de esfuerzo con o sin isótopos a la determinación del calcio coronario. Los resultados de estas pruebas ayudan a precisar más la valoración del riesgo vascular de cada paciente y tratarlo de forma más eficaz.

Control de la enfermedad cardiovascular

El control de la enfermedad CV no difiere del que está indicado en la persona sin diabetes, y la efectividad de los diferentes tratamientos, como la terapia trombolítica y la revascularización, es similar, especialmente con la utilización de los *stents* medicados. El manejo multifactorial mediante el control estricto de todos los factores de riesgo CV sigue siendo fundamental.

Pie diabético

Se denomina *pie diabético* al pie que presenta una alteración anatómica o funcional debida a anomalías neurológicas y/o diversos grados de enfermedad vascular periférica en un paciente diabético y que le confiere una mayor susceptibilidad de presentar infección, ulceración o destrucción de tejidos profundos. La *úlcera* indica una solución de continuidad que abarca todo el espesor de la piel y que se clasifica en distintos grados según su profundidad y tejidos adyacentes afectados, utilizando, por ejemplo, las clasificaciones de Meggitt-Wagner o la de Texas. Un 15% de los pacientes diabéticos sufren una úlcera en el pie a lo largo de su vida, y un 15% de estos requieren algún tipo de amputación. Generalmente, la úlcera se produce por un traumatismo menor repetido o persistente en presencia de un pie insensible por neuropatía periférica. Entre las causas más frecuentes de traumatismo está el uso de calzado inapropiado o el que se puede producir al caminar descalzo o por un mal pedicuro, pero puede también provenir de una carga inadecuada sobre un pie deformado por la misma

neuropatía. En este caso se produce una presión excesiva sobre un punto del pie, lo que da lugar a la formación de un callo, que empeora la carga hasta producir una hemorragia subcutánea y finalmente una úlcera plantar.

En un 30% de los casos de pie diabético hay un componente isquémico por enfermedad arterial periférica que lentifica la cicatrización y puede llegar a producir gangrena. Sólo una pequeña proporción de úlceras son puramente isquémicas, y suelen ser muy dolorosas. La mayoría son neuroisquémicas.

Prevención del pie diabético

El examen del pie debe hacerse al menos en la visita médica inicial y luego cada año, y debe incluir de forma rutinaria el estudio de la sensibilidad táctil y vibratoria. El examen debe ser semestral cuando se ha diagnosticado neuropatía periférica, y en ese caso el paciente debe saber que su sensibilidad está disminuida y ha de recibir educación sobre el cuidado del pie y sobre el autoexamen diario. Si hay deformidades, se debe remitir al podólogo para su manejo, que incluye el diseño de plantillas para redistribuir el peso (ortesis). Se recomienda examinar los pies trimestralmente, al igual que si hay enfermedad vascular periférica, para detectar signos de isquemia que requiera intervención del cirujano vascular. Los pacientes que ya han tenido una úlcera y/o una amputación tienen un riesgo mayor y deben ser controlados cada 1-3 meses. El podólogo debe encargarse también de la intervención de los callos y las ampollas, y el arreglo de las deformidades en las uñas.

Tratamiento de la úlcera

La úlcera neuropática generalmente se localiza en la región plantar o en áreas que cubren deformidades óseas. Se debe mantener limpia, mediante desbridamiento mecánico precoz y repetido si es necesario, y cubierta por un apósito que controle el exceso de exudación y mantenga el medio húmedo. No hay evidencia suficiente para recomendar agregarle geles antibióticos, sulfato de plata, colágeno o factores de crecimiento. Se debe evitar la inmersión de los pies en agua, porque induce maceración de la piel. Es indispensable la plantilla de descarga para evitar el apoyo sobre la zona afectada en forma continua hasta que cicatrice.

La úlcera neuroisquémica o puramente isquémica generalmente se localiza en la punta de los dedos o en las caras laterales de los pies. Si hay signos de isquemia grave, no se debe desbridar. Si el índice tobillo-brazo es < 0,5 o la presión transcutánea de oxígeno en el dedo es inferior a 25 mm Hg, se debe considerar la revascularización.

En la tabla 229-13 se resumen las principales características de presentación y manejo de las úlceras en el pie diabético.

Tabla 229-13

Características principales de presentación y manejo de las úlceras en el pie diabético

	TIPO DE ÚLCERA		
Características	**Neuropática**	**Neuroisquémica**	**Isquémica**
Localización	Región plantar o en áreas que cubren deformidades óseas	Punta de los dedos o en las caras laterales de los pies	
Signos previos	Neuropatía periférica. Aparición de callosidades	Neuropatía periférica. Enfermedad arterial periférica. Signos locales de isquemia	
Síntomas	Indolora	Poco dolor	Muy dolorosa
Desbridamiento	Temprano	No si hay signos de isquemia grave	
Revascularización	Considere si se vuelve crónica	Considere tempranamente si hay isquemia grave	
Retirar el apoyo sobre la zona afectada	Indispensable	Indispensable si la úlcera está en la región plantar. Evite el traumatismo por el roce del calzado en todos los casos	

Control de la infección

La presencia de al menos dos signos de inflamación local (rubor, calor, induración, molestia/dolor) o de secreción purulenta indica infección de la úlcera, que puede ser leve (superficial con celulitis mínima), moderada (más profunda y extensa) o grave (signos sistémicos de sepsis). En lo posible se debe tomar una muestra de tejido para cultivo e iniciar antibiótico empírico enseguida. En las leves, el antibiótico debe estar dirigido a estafilococo *aureus* y a estreptococos. En las graves se debe

iniciar terapia antibiótica parenteral de amplio espectro, incluidos anaerobios. En las moderadas se puede requerir también terapia antibiótica parenteral, especialmente si hay osteomielitis, que debe confirmarse con estudios de imagen.

Control de la úlcera crónica

La úlcera que no muestra señales de cicatrizar en 6 semanas a pesar de estar bien manejada puede requerir tratamiento especial con cambio de antibiótico con base en el cultivo, con dispositivos de presión negativa, con oxígeno hiperbárico e incluso con revascularización, aunque la isquemia no sea crítica.

El manejo óptimo del pie diabético se lleva a cabo en una clínica de pie con médicos podólogos, podiatras, ortopedistas y cirujanos vasculares periféricos. La OMS considera que el 80% de las úlceras pueden prevenirse con las medidas adecuadas, y con el tratamiento de estas úlceras en clínicas especializadas se pueden reducir en un 50% las amputaciones.

Diabetes en situaciones especiales

Diabetes y embarazo

Las mujeres diabéticas tienen un mayor riesgo de complicaciones durante el embarazo, como preeclampsia, cesárea, parto prematuro, macrosomía y/o defectos congénitos del recién nacido. La mujer con diabetes debe planificar su embarazo y tener un óptimo control pregestacional para garantizar un embarazo y un parto sin complicaciones adicionales. Asimismo, entre un 9% y un 26% de las mujeres gestantes pueden desarrollar una diabetes durante el embarazo que se denomina *diabetes gestacional* (DG), que aumenta el riesgo de complicaciones maternas y fetales, por lo que debe descartarse esta posibilidad en el embarazo (v. cap. 10, Enfermedades médicas durante el embarazo).

Diabetes pregestacional

Toda mujer diabética debería planificar sus embarazos para minimizar el riesgo de complicaciones obstétricas y neonatales (tabla 229-14). Además,

en caso de retinopatía y nefropatía, ambas complicaciones pueden empeorar. Por tanto, es muy importante que la mujer con diabetes tenga la HbA_{1c} inferior al 6,0%-6,5% en el momento de la concepción y durante el embarazo. No hay contraindicación para el uso de métodos anticonceptivos en mujeres con diabetes, incluyendo los de tipo hormonal. Durante este período, la mujer obesa debe tratar de optimizar su peso (IMC < 27 kg/m^2), ya que la obesidad es un factor independiente de riesgo de malformaciones congénitas, especialmente cardíacas. La retinopatía debe estar controlada, incluyendo fotocoagulación si está indicada. La microalbuminuria no es una contraindicación para el embarazo, pero en los estadios avanzados de nefropatía (fase ≥ 3B) se debe hacer un balance del riesgo-beneficio, porque puede deteriorarse. Si la mujer es hipertensa, se debe optimizar el control y suspender los fármacos IECA y ARA II, que deben ser reemplazados por fármacos β-bloqueadores (labetalol) y/o antagonistas del calcio (nifedipino, diltiazem). También se deben suspender las estatinas.

Tabla 229-14

Complicaciones de las pacientes diabéticas gestantes

Complicaciones	OR (IC 95%)
Maternales	
Preeclampsia	3,48 (3,01-4,02)
Parto por cesárea	3,52 (2,91-4,25)
Neonatales	
Hipoglucemia neonatal	26,60 (15,37-46,11)
Malformaciones congénitas cardíacas	4,64 (2,87-7,51)
Muerte fetal anteparto	3,52 (3,19-3,88)
Parto prematuro (< 37 semanas)	3,48 (3,06-3,96)
Mortalidad perinatal	3,39 (3,02-3,81)
Ictericia neonatal	2,82 (1,60-5,00)
Malformaciones congénitas no cardíacas	2,34 (1,44-3,81)
Distrés respiratorio del neonato	2,09 (1,55-2,83)
Macrosomía (peso neonato > 4 kg)	1,98 (1,74-2,10)

Durante el embarazo, la mujer con diabetes debe controlar minuciosamente las cifras de glucemia capilar mediante el uso de sensores continuos de la glucosa que permiten un control más estricto y reducen complicaciones neonatales (estudio CONCEPT 2017), o en su defecto un mínimo de siete registros al día (ayunas, antes de las comidas y 1-2 h después de estas). Los objetivos deben ser los siguientes: a) glucemia en ayunas ≤ 5,3 mmol/L (≤ 95 mg/dL); b) glucemia posprandial a 1 h ≤ 7,8 mmol/L (≤ 140 mg/dL), y c) glucemia a las 2 h posprandiales de ≤ 6,7 mmol/L (≤ 120 mg/dL). Se recomienda comprobar mensualmente que la HbA_{1c} se mantiene dentro de objetivo durante todo el embarazo.

Como es obvio, la mujer con DM 1 debe continuar la terapia de insulina que venía utilizando (basal-bolo o bomba de infusión continua). En el caso de la DM 2 se transfiere de antidiabéticos orales a insulina, aunque la metformina no está contraindicada.

Fisiológicamente, el embarazo en el inicio produce una tendencia a las glucemias bajas en el período de ayuno, porque el feto consume glucosa en forma continua y, por tanto, se debe tener especial cuidado para evitar las hipoglucemias que pueden afectar el desarrollo fetal durante los primeros meses, al igual que la hiperglucemia. Esto se logra mediante el ajuste del tratamiento con insulina y una dieta fraccionada. La mujer gestante y sus familiares directos deben ser instruidos en el tratamiento con glucagón en caso de hipoglucemia grave. A medida que avanza el embarazo, las hormonas placentarias aumentan la resistencia a la insulina, y se debe tener especial cuidado con las hiperglucemias posprandiales, porque el feto se defiende de la hiperglucemia aumentando su producción de insulina, que actúa también como factor de crecimiento y puede ocasionar macrosomía.

La dieta durante el embarazo es crucial. Debe ser isocalórica, fraccionada y siguiendo un patrón de dieta mediterránea. También se debe evitar la ganancia excesiva de peso.

Desde el punto de vista obstétrico, el embarazo de una mujer con diabetes se maneja como un embarazo de alto riesgo, y debería ser remitida a unidades de medicina materno-fetal especializadas.

El parto no debe pasar de la semana 39. Durante el trabajo de parto, los requerimientos de insulina disminuyen considerablemente, por lo cual es preferible reemplazar la insulina subcutánea por una infusión de insulina y

de dextrosa que permita ajustes rápidos para evitar hipoglucemia. Después del parto, los requerimientos de insulina siguen siendo menores, y se debe continuar con el ajuste de dosis.

El recién nacido puede requerir cuidados especiales, principalmente para evitar hipoglucemia. Se recomienda la lactancia materna, ya que facilita la pérdida de peso en la madre y reduce el riesgo de futura obesidad y diabetes en el neonato.

Diabetes gestacional

El concepto de diabetes gestacional es el de una alteración en el metabolismo de la glucosa que se presenta con el embarazo, pero que no existía previamente. Debe diferenciarse claramente de una embarazada con diabetes preexistente. La DG se debe descartar en la primera visita obstétrica en toda mujer que tenga factores de riesgo, como edad > 35 años, obesidad, macrosomía en un embarazo previo (peso al nacer ≥ 4 kg), DG previa, historia familiar de diabetes en un pariente con primer grado de consanguinidad o pertenecer a un grupo étnico con alta prevalencia de diabetes. Si el resultado de la búsqueda es negativo, se deben repetir las pruebas entre las semanas 24 y 28 del embarazo.

Si la glucosa en ayunas es superior a 125 mg/dL, no se requieren más pruebas. La paciente padece diabetes declarada y debe ser tratada como tal. La prueba diagnóstica de la diabetes gestacional es la prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG) recomendada por la OMS. Sin embargo, el estudio *Hiperglycemia and Pregnancy Ourcome* (HAPO) ha propuesto nuevos criterios diagnósticos de DG en la PTOG, porque tienen un mayor valor predictivo de las complicaciones del embarazo, y por ello estos criterios han sido adoptados por la *International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups* (IADPSG). Los criterios de la OMS y los nuevos criterios diagnósticos de la IADPSG se resumen en la tabla 229-15.

Tabla 229-15

Criterios diagnósticos para la diabetes gestacional durante una PTOG con 75 g de glucosa oral, recomendados por la OMS y por la IADPSG

Glucemia	Criterios de la OMS	Criterios de la IADPSG
Número de criterios	> 1	≥ 2
Ayunas	≥ 5,3 mmol/L (≥ 95 mg/dL)	≥ 5,1 mmol/L (≥ 92 mg/dL)
1 h poscarga	≥ 10 mmol/L (≥ 180 mg/dL)	≥ 10 mmol/L (≥ 180 mg/dL)
2 h poscarga	≥ 8,6 mmol/L (≥ 155 mg/dL)	≥ 8,5 mmol/L (≥ 153 mg/dL)

IADPSG: *International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups* basados en los resultados del estudio HAPO; OMS: Organización Mundial de la Salud; PTOG: prueba de tolerancia oral a la glucosa.

El manejo de la DG y las metas de control glucémico son los mismos que se utilizan para la mujer con diabetes que se embaraza. Hasta un 50% de las mujeres que tuvieron DG pueden desarrollar diabetes en los siguientes 5 años. Por tanto, después del parto, la mujer con DG debe suspender el tratamiento que requirió y reevaluar su estado glucémico al cabo de 6-13 semanas. Aunque la nueva prueba diagnóstica resulte normal, se le debe explicar que ha quedado en una categoría de alto riesgo para diabetes, por lo cual debe realizar actividad física, modificar sus hábitos alimentarios para mantener un peso cercano al normal y evaluar su estado glucémico anualmente.

Cirugía

Las personas diabéticas que deben ser sometidas a una intervención quirúrgica presentan un mayor riesgo de mortalidad hospitalaria y una mayor incidencia de complicaciones perioperatorias, como infecciones de la herida o lecho quirúrgico, o neumonías. Por ello, estos pacientes deben ser valorados previamente, para optimizar el control de la glucemia previo a la cirugía cuando esta es programada y/o permitir un compás de espera. La HbA_{1c} debería estar por debajo del 8,0%, y es deseable que la glucemia prequirúrgica se encuentre siempre por debajo de 10 mmol/L (180 mg/dL). Cifras de glucemia mayores de 11,1 mmol/L (> 200 mg/dL) son un factor independiente de riesgo de infecciones quirúrgicas durante los siguientes 30 días (OR 3,2; IC 1,3-7,8). También las hiperglucemias durante la

intervención y/o en el postoperatorio se asocian a una mayor incidencia de complicaciones.

Para una cirugía menor que no requiere anestesia general ni suspensión prolongada de la vía oral (sólo suspender una comida), el paciente con DM 2 puede continuar con su medicación antidiabética oral ambulatoria hasta el día de la cirugía. Ese día debe suspenderla hasta que le autoricen volver a su rutina de comidas. Con el solo ayuno requerido para la cirugía puede mantener la glucemia en el rango deseado de 4-7,8 mmol/L (90-140 mg/dL) en ayunas y menos de 10 mmol/L (180 mg/dL) al azar. Si el paciente con DM 2 sigue un tratamiento con insulina, puede continuar con su esquema de insulina basal, pero no aplicar bolos. Si viene bien controlado, puede ser necesario reducir la dosis de insulina basal y aplicar solamente el 70%-80% de la dosis de basal el día de cirugía si se la administra en la mañana, o la víspera si se la administra por la noche.

En los casos de cirugía mayor, la mejor opción es la infusión intravenosa de insulina y dextrosa. El paciente con DM 2 debe suspender los antidiabéticos orales 2 días antes e iniciar insulina basal análoga en dosis de 0,2-0,25 U/kg por día, que se titula con el fin de lograr una glucemia en ayunas por debajo de 7,8 mmol/L (140 mg/dL). Durante la intervención, las cifras de glucemia deben mantenerse entre 140 y 180 mg/dL con insulina intravenosa administrada en forma de infusión o con ayuda de bombas. La utilización de un sensor de glucosa es especialmente útil en el seguimiento de estos pacientes.

En la tabla 229-16 se resume el rango de glucemia recomendado para personas con diabetes sometidas a cirugía y/o que permanecen en una unidad de cuidados intensivos. El requerimiento estándar horario durante el ayuno es de 1 unidad de insulina por 5 g de dextrosa, pero puede variar si hay factores de descompensación, como estrés o infección. Si estos factores causan descompensación aguda y grave, es preferible controlar ese estado con un protocolo de manejo de cetoacidosis o síndrome hiperosmolar y luego proceder a la intervención quirúrgica. La persona con diabetes debe ser intervenida a primera hora y, por tanto, se debe tratar de darle el primer turno, porque esto evita un ayuno prolongado y permite controlar mejor el postoperatorio. El anestesiólogo debe tener un sensor o, cuando menos, un glucómetro para monitorizar la glucemia del paciente cada hora.

Tabla 229-16

Control glucémico recomendado en personas con diabetes sometidas a cirugía e ingresadas en unidades de cuidados intensivos (UCI)

	RANGO DE GLUCEMIA CAPILAR	
Situación	**Ayuno/preprandial**	**Al azar/máxima**
Perioperatorio	5-7,8 mmol/L	< 10 mmol/L
	90-140 mg/dL	< 180 mg/dL
UCI	7,8*-10 mmol/L	< 10 mmol/L
	140*-180 mg/dL	< 180 mg/dL

* En pacientes hemodinámicamente estables y con estado clínico no frágil se puede permitir que la glucemia descienda hasta 5,6 mmol/L (≤ 100 mg/dL).

La diabetes mal controlada y la desnutrición son factores de riesgo para infección en la herida quirúrgica u otras complicaciones. También es importante que se mantenga bien hidratado al paciente y que se apliquen las adecuadas medidas de protección cutánea para evitar úlceras por presión.

No es necesario que el paciente con diabetes optimice su control glucémico para salir de la sala de recuperación o de cuidado intensivo y tampoco para darlo de alta. Tampoco debería prolongarse la estancia hospitalaria por un mal control de la diabetes. Un paciente con buen empoderamiento para el manejo de su diabetes debería tomar sus propias decisiones en relación con la insulina durante su estancia en el hospital, del mismo modo que lo hace todos los días de su vida cuando está en casa. Esto es especialmente válido para las personas con DM 1.

Odontología

Al igual que en la cirugía, se debe tratar de optimizar el control de la glucemia previo a una cirugía odontológica mayor cuando esta es programada y/o permitir un compás de espera. La HbA_{1c} debería estar por debajo del 8%.

No hay lesiones odontológicas propias de personas con diabetes, pero sí presentan más frecuentemente la enfermedad periodontal. Los pacientes con periodontitis tienen un mayor riesgo de hiperglucemia, de resistencia a la insulina y de desarrollar una diabetes. Así, a los pacientes con periodontitis

se les debería realizar un cribado de diabetes utilizando, por ejemplo, el cuestionario *FindRisk*. Por otro lado, los pacientes diabéticos con periodontitis tienen cifras más altas de HbA_{1c}, mayor incidencia de dislipemia y mayor concentración plasmática de marcadores de estrés oxidativo y de inflamación sistémica. Asimismo, los diabéticos con nefropatía y periodontitis tienen un riesgo de mortalidad global a los 10 años de un 23% y de mortalidad cardiovascular de un 16%. En cambio, no se ha hallado una relación causal significativa entre el microbioma periodontal y la presencia de diabetes.

Por todo ello, a los pacientes diabéticos se les recomienda un estricto control dental, como limpieza dental e interdental al menos dos veces al día y visitas periódicas al dentista. Los odontólogos no deben tener reparos en la intervención oportuna de los problemas odontológicos en personas con diabetes, porque es más el impacto que estos tienen sobre el control de la diabetes que lo que pueda tener la diabetes sobre las intervenciones odontológicas.

Bibliografía especial

Alexpoulos AS, Blair R, Peters AL. Management of preexisting diabetes in pregnancy. A review. *JAMA*. 2019;321:1811–1819.

Armstrong DG, Boulton AJ, Bus SA. Diabetic foot ulcers and their recurrence. *N Engl J Med*. 2017;376:2367–2375.

Levy N, Dhatarlya K. Pre-operative optimisation of the surgical patient with diagnosed and undiagnosed diabetes: a practical review. *Anesthesia*. 2019;74(Suppl 1):58–66.

Vinik AI. Diabetic sensory and motor neuropathy. *N Engl J Med*. 2016;374:1455–1464.

Xie J, Ikram MK, Cotch MF, Klein B, Varma R, Shaw JE, et al. Association of Diabetic Macular Edema and Proliferative Diabetic Retinopathy With Cardiovascular Disease. A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Ofthalmol*. 2017;135:586–593.

230

Hipoglucemia

F. Vázquez San Miguel

Concepto

La *hipoglucemia* es un síndrome clínico con múltiples causas en el que una concentración de glucosa baja en plasma conduce a la aparición de síntomas y signos que pueden revertirse al normalizar la glucosa. La hipoglucemia es un diagnóstico poco frecuente, a excepción del tratamiento con insulina o fármacos hipoglucemiantes, pero es potencialmente grave, ya que la glucosa es el principal sustrato energético del cerebro.

Regulación de la glucemia

En individuos normales, la concentración plasmática de glucosa se mantiene entre unos estrechos límites (70-100 mg/dL [3,9-5,55 mmol/L]) durante las 24 h del día merced a la eficacia de diversos mecanismos homeostáticos que mantienen un adecuado balance entre la producción y el consumo de glucosa. La principal fuente de glucosa es la dieta y, durante el ayuno, la glucogenólisis y la gluconeogénesis hepática y renal. Durante el período posprandial, la insulina, segregada por las células β pancreáticas, reduce la glucemia mediante el cese de la producción hepática de glucosa, frenando la glucogenólisis y la gluconeogénesis, y, a la vez, estimula su utilización por los tejidos insulinosensibles y frena la producción de glucagón. Por el contrario, en el período de ayuno o postabsortivo, los mecanismos de contrarregulación se activan antes de que la glucemia disminuya. Inicialmente, se frena la producción de insulina sobre los 80-85 mg/dL (4,4-4,7 mmol/L), y a continuación sobre los 65-70 mg/dL (3,6-3,9 mmol/L) actúan de manera simultánea el glucagón y la adrenalina. El glucagón aumenta la producción hepática de glucosa a través de la glucogenólisis y la gluconeogénesis. La adrenalina, a través de los receptores β-2-adrenérgicos, tiene efectos similares en el hígado y además aumenta los sustratos gluconeogénicos y, por medio de los receptores α-2, inhibe la secreción de insulina. Por último, otras hormonas, como el cortisol y la hormona de crecimiento, limitan el consumo de glucosa y aumentan su producción hepática, pero su efecto es relevante sólo en hipoglucemias prolongadas.

Clasificación y etiología

La hipoglucemia más frecuente, como ya se ha señalado, es la que aparece en los pacientes con diabetes mellitus (DM) como consecuencia del tratamiento con insulina, sulfonilureas o meglitinidas. La clasificación de la hipoglucemia más útil clínicamente se basa en si el paciente presenta alguna enfermedad (o usa fármacos) o en situación aparente de salud (tabla 230-1). La clasificación según la aparición con respecto a la ingesta, hipoglucemia de ayuno frente a hipoglucemia posprandial, es útil para la descripción del momento en el que aparecen los episodios, pero no es útil para ayudar en el diagnóstico, ya que en casi todas las causas pueden aparecer hipoglucemias en cualquiera de los dos momentos.

Tabla 230-1

Interpretación de las pruebas de laboratorio realizadas durante un episodio de hipoglucemia

Síntomas, signos o ambos	Glucemia (mg/dL/mmol/L)	Insulina (micro-U/mL/pmol/L)	Péptido C (ng/mL/nmol/L)	Proinsulina (pmol/L)	β-hidroxibutirato (mg/dL/mmol/L)	Incremento de glucosa tras glucagón (mg/dL/mmol/L)	Hipoglucemiantes orales en el plasma	Anticuerpos antiinsulina	Interpretación diagnóstica
No	< 55/3	< 3/20	< 0,6/0,2	< 5	> 27/2,7	< 25/1,4	No	No	Normal
Sí	< 55/3	> 3/20	**< 0,6/0,2**	**< 5**	≤ 27/2,7	> 25/1,4	No	No (*sí*[*])	Insulina exógena
Sí	< 55/3	≥ 3/20	**≥ 0,6/0,2**	≥ 5	≤ 27/2,7	> 25/1,4	No	No	Insulinoma, NIPHS, posbariátrica
Sí	< 55/3	≥ 3/20	≥ 0,6/0,2	≥ 5	≤ 27/2,7	> 25/1,4	**Sí**	No	Hipoglucemiantes orales
Sí	< 55/3	**> 3/20**	**> 0,6/0,2**	**> 5**	≤ 27/2,7	> 25/1,4	No	**Sí**	Autoinmune
Sí	< 55/3	**< 3/20**	< 0,6/0,2	< 5	≤ 27/2,7	> 25/1,4	No	No	IGF
Sí	< 55/3	< 3/20	< 0,6/0,2	< 5	> 27/2,7	< 25/1,4	No	No	No mediado por insulina o IGF

IGF: factores de crecimiento similar a la insulina (IGF1, IGF2, big-IGF2); NIPHS: síndrome de hipoglucemia pancreática no asociada a insulinoma.

[*] En pacientes con uso previo de insulina pueden aparecer anticuerpos antiinsulina positivos.

Modificado con permiso de Cryer PE et al. J Clin Endocrinol Metab 2009;94:709-28. Adaptada y traducida con permiso de OUP en nombre de la Encocrine Society. © 2009 The Endocrine Society.

En los pacientes hospitalizados, las causas suelen ser multifactoriales y producidas por enfermedades graves, acción de los fármacos (insulina o agentes hipoglucemiantes), malnutrición, fallos orgánicos y/o infecciones graves. En sujetos aparentemente sanos, la ingesta equivocada o deliberada de sustancias o fármacos, incluidos la insulina y los medicamentos inductores de su secreción, constituye la causa más frecuente de hipoglucemia.

En el cuadro 230-1 se relacionan las causas que originan hipoglucemia en el paciente adulto. En la infancia, la etiología de la hipoglucemia obedece a las mismas causas que las incluidas en el cuadro, a excepción de los déficits enzimáticos del metabolismo de carbohidratos, aminoácidos y grasas, y las mutaciones que afectan a la secreción de insulina responsables de la hipoglucemia hiperinsulinémica persistente, que son más prevalentes en esa etapa de la vida y que se comentan en otros capítulos. Del mismo modo, las hipoglucemias más frecuentes que están en relación con la DM tienen una fisiopatología y un enfoque diagnóstico y terapéutico diferente, y se abordan en esta sección.

Cuadro 230-1 Causas de hipoglucemia en el adulto

Pacientes en tratamiento y/o en situación de enfermedad

- Fármacos y sustancias
  - Insulina, sulfonilureas y meglitinidas
  - Alcohol
  - Fármacos y sustancias
- Insuficiencias orgánicas graves
  - Insuficiencia hepática, renal o cardíaca
  - Sepsis
  - Inanición
- Deficiencias hormonales
  - Cortisol
  - Adrenalina y glucagón (en diabetes con déficit de insulina)
- Tumores extrapancreáticos

Personas aparentemente sanas

- Hiperinsulinismo endógeno
  - Insulinoma
  - Hiperplasia insular de páncreas no insulinomatosa del adulto
  - Intervención quirúrgica bariátrica
  - Hipoglucemia insulínica autoinmunitaria
  - Secretagogos insulínicos
- Hipoglucemia facticia o inducida

Pacientes en tratamiento y/o en situación de enfermedad

Fármacos y sustancias

Los fármacos son la principal causa de hipoglucemia, especialmente la insulina y los secretagogos de insulina (sulfonilureas y meglitinidas). En segundo lugar, se debe situar la ingesta de *alcohol* por sí solo o como factor de riesgo para la aparición de hipoglucemias inducidas por otras causas y habitualmente asociado a una escasa ingesta. En estas circunstancias, la gluconeogénesis se inhibe, pero no así la glucogenólisis, por lo que las manifestaciones hipoglucémicas aparecen cuando los depósitos de glucógeno se han deplecionado como consecuencia de la falta de aporte alimentario o malnutrición. Por último, numerosas veces la ingestión o administración de diversos *fármacos y sustancias* se ha intentado relacionar con el desarrollo de una hipoglucemia. Sin embargo, la relación causa-efecto no siempre se ha podido establecer. Entre los fármacos no usados para tratar la hiperglucemia implicados están la cibenzolina, la quinina y la disopiramida, los β-bloqueantes y la pentamidina; esta última parece inducir una citólisis de las células β. Las quinolonas se han relacionado, asimismo, con la aparición de episodios hipoglucémicos, al igual que se ha señalado con la indometacina, el glucagón, el factor de crecimiento insulínico, el litio, el propoxifeno y los IECA, entre otros. Los factores de riesgo para la hipoglucemia por fármacos son la restricción de la ingesta, la edad avanzada, la enfermedad renal y hepática, y la polifarmacia. Los salicilatos pueden ocasionar hipoglucemia, por lo general, en niños. Algunas hierbas incorporadas como productos medicinales (alfalfa, áloe, diente de león, mirra o salvia) pueden hacer disminuir la glucemia. La ingesta habitual del

fruto inmaduro de la *Blighia sapida* (árbol jamaicano), por su contenido en hipoglicina, bloquea la gluconeogénesis e induce graves hipoglucemias.

Insuficiencias orgánicas graves

En ocasiones, la hipoglucemia aparece en pacientes hospitalizados por enfermedades graves, en particular con insuficiencias orgánicas avanzadas, sepsis o inanición. Habitualmente, en estos casos suelen darse una combinación de factores, como pueden ser diabetes, fármacos y ayuno.

En la *insuficiencia hepática grave*, ya sea por hepatitis agudas graves o cirrosis avanzadas, se interfiere en la producción de glucosa por el hígado y disminuye la degradación de la insulina por el hígado, lo que contribuye a la disminución de los valores de glucosa. En algunos pacientes con *insuficiencia renal crónica*, la hipoglucemia tiene probablemente un origen multifactorial: la desnutrición, los fármacos prescritos o la aparición de una sepsis. Otros factores que pueden ser contribuyentes estarían representados por el déficit de precursores (alanina, glutamina), la inhibición de la gluconeogénesis hepática por las toxinas urémicas, así como, en estadios avanzados, la reducción del aclaramiento renal de la insulina y el descenso en la gluconeogénesis renal. En la *insuficiencia cardíaca*, el cuadro hipoglucémico ocasional es menos comprendido, aunque en su patogénesis podrían encontrarse implicados la elevación de las concentraciones plasmáticas de lactato y los fallos hepático y renal que aparecen en el contexto de este cuadro.

La *sepsis* es otra causa frecuente de hipoglucemia, muy especialmente en el paciente crítico. En estos enfermos existe un incremento en la utilización de glucosa mediado por citocinas en el músculo esquelético y en los tejidos ricos en macrófagos (hígado, bazo, pulmón), que inicialmente se compensa con un aumento en la producción de glucosa y, cuando este aumento no se puede mantener, aparece el cuadro hipoglucémico.

En la *inanición*, la hipoglucemia se puede explicar por pérdida de sustratos para la gluconeogénesis y la glucogenólisis por depleción de glucógeno, como ocurre en las neoplasias o la anorexia nerviosa.

Deficiencias hormonales

La falta de *cortisol* interfiere en la gluconeogénesis hepática, así como en la movilización de los precursores gluconeogénicos. En el defecto de secreción de *hormona del crecimiento* existe un aumento en la sensibilización a la insulina. Las dos situaciones señaladas suelen causar hipoglucemia casi exclusivamente en niños. No obstante, ninguna de las dos hormonas suele ser crítica en la aparición de la hipoglucemia en la edad adulta. Sin embargo, en pacientes con insuficiencia adrenal primaria crónica o aguda, como en la hemorragia o el infarto adrenal bilateral, y especialmente en la secundaria por hipopituitarismo, pueden aparecer síntomas hipoglucémicos. Los déficits en la secreción de *catecolaminas y glucagón* son raros y no parecen explicar aisladamente la aparición de hipoglucemia. En cambio, el déficit combinado de *adrenalina* y *glucagón* que se puede observar por fallo autonómico en pacientes con DM 1, especialmente en los de larga evolución, supone un incremento importante del riesgo de desarrollar hipoglucemia desapercibida. En general, los déficits hormonales originan hipoglucemias de ayuno moderadas y la sintomatología suele ser la de la endocrinopatía de base.

Tumores extrapancreáticos

En raras ocasiones pueden ocurrir hipoglucemias de ayuno recurrentes, como un síndrome paraneoplásico asociado a tumores benignos o malignos de estirpe mesenquimal, epitelial, hematopoyético o neuroendocrino.

El mecanismo más descrito es a través de la producción de un precursor de factor de crecimiento insulínico de tipo 2 (IGF2), el big-IGF2, que se une al receptor de la insulina y de IGF2 e imita las acciones de la insulina. El estudio diagnóstico mostrará insulinemia y péptido C bajos, con buena respuesta al glucagón y niveles muy elevados de big-IGF2. Otras vías descritas de hipoglucemia tumoral son la producción de otros péptidos con efecto hipoglucemiante, como la insulina ectópica, la somatostatina, el factor de crecimiento insulínico de tipo 1 (IGF-1) y el péptido similar al glucagón de tipo 1 (GLP-1).

También se ha descrito en tumores el mecanismo autoinmune a través de la producción de anticuerpos contra la insulina o su receptor y, por último, se pueden dar hipoglucemias en grandes tumores por consumo de glucosa o

en tumores que provocan insuficiencia hepática por una gran infiltración del hígado.

Personas aparentemente sanas

Hiperinsulinismo endógeno

Las hipoglucemias que se incluyen en este grupo se deben a causas raras de hipoglucemia y están representadas por el hiperinsulinismo endógeno, debido a: 1) un tumor de las células β (insulinoma); 2) un trastorno funcional de dichas células; 3) un descenso glucémico de mecanismo autoinmunitario contra la insulina o su receptor, o 4) la acción hipoglucemiante de secretagogos insulínicos. Los casos de hiperinsulinismo exógeno se deben a la acción de la insulina administrada de forma equivocada o subrepticiamente.

Insulinoma

El tumor neuroendocrino de las células β pancreáticas es la causa más frecuente de hipoglucemia por hiperinsulinismo endógeno en el adulto. Su incidencia se estima en 4/millón de pacientes/año. En el 80% de los casos se trata de un adenoma único, en el 10% son adenomas múltiples, y entre el 5% y el 10% corresponden a un carcinoma. El tumor puede aparecer a cualquier edad, aunque la mayoría aparecen entre la cuarta y la quinta décadas de la vida, con una leve predominancia del sexo femenino. En ocasiones, el insulinoma forma parte del síndrome de neoplasia endocrina múltiple de tipo I (MEN-1), que incluye, además, adenomas hipofisarios e hiperparatiroidismo. En estos casos ocurre en edades más tempranas y es con más frecuencia múltiple y maligno.

En la mayoría de los casos, la hipoglucemia ocurre en el período de ayuno, pero puede aparecer sólo posprandial o en ambos períodos. La clínica es insidiosa y el diagnóstico suele retrasarse, asociándose a aumento de peso por las ingestas frecuentes para evitar la hipoglucemia. El diagnóstico de insulinoma se apoya en la sospecha clínica ante manifestaciones de neuroglucopenia crónica (trastornos de la conducta, cambios insidiosos de la personalidad, amnesia) y en la aparición en una hipoglucemia espontánea o al hallar, durante la realización de la prueba de

ayuno, concentraciones plasmáticas elevadas de insulina, proinsulina y péptido C. En la prueba de ayuno, la mayoría de los pacientes (75%) desarrollan signos y síntomas de hipoglucemia en las primeras 24 h y casi el 100% a las 72 h.

Una vez confirmado el diagnóstico bioquímico, las pruebas de imagen sirven para localizar el tumor, determinar su extensión y valorar la presencia de metástasis. Existen diferentes pruebas para la localización del insulinoma cuya rentabilidad depende de la experiencia de cada centro o grupo de trabajo, y se clasifican en no invasivas (ecografía, TC, RM) e invasivas (gammagrafía con análogos de somatostatina, ecoendoscopia pancreática con/sin punción con aguja fina, cateterismo venoso portal, arteriografía selectiva y arteriografía con estimulación intraarterial con calcio). Son prometedores los resultados con PET/CT o SPECT/CT realizados con análogos de GLP1. Finalmente, la palpación cuidadosa del páncreas por un cirujano experto y la ecografía intraoperatoria se consideran los elementos de máxima sensibilidad en la localización del tumor y en el subsiguiente planteamiento quirúrgico.

Síndrome de hipoglucemia pancreática no asociada a insulinoma (NIPHS)

Esta categoría, antes definida como trastornos funcionales de las células β o nesidioblastosis, es muy poco frecuente y se caracteriza por pacientes, más frecuentemente varones, con hipoglucemia hiperinsulinémica endógena, típicamente posprandial y con neuroglucopenia.

Las pruebas de imagen no invasivas e invasivas son negativas, incluyendo la ecografía pancreática intraoperatoria. El diagnóstico se confirma mediante una respuesta positiva de secreción de insulina en múltiples territorios vasculares del páncreas en las muestras venosas hepáticas tras una arteriografía selectiva con estímulo con calcio.

En la anatomía patológica de muestras quirúrgicas no se demuestra la existencia de un insulinoma, sino que presentan una afección difusa de los islotes, algunos con hipertrofia y otros con hiperplasia, que se acompaña de un núcleo alargado e hipercromático de las células β. Esta situación se conoce como nesidioblastosis, aunque el reconocimiento de todas las características histológicas descritas no siempre está presente. Los estudios

de los genes asociados a nesidioblastosis congénita (KCNJ11 y ABCC8) no muestran mutaciones.

Hipoglucemia posprandial hiperinsulinémica tras cirugía bariátrica

Entre el 0,2% y el 1% de los obesos sometidos a *cirugía bariátrica* (tras cortocircuito gástrico en Y de Roux), sobre todo las mujeres, desarrollan síntomas de hipoglucemia posprandial, por lo general después de 1 año de la intervención. La patogenia no está claramente establecida, pero, si fracasa el tratamiento dietético, con una dieta baja en carbohidratos, y el médico, con inhibidores de α-glucosidasa o análogos de la somatostatina, puede estar indicada la realización de una pancreatectomía parcial o una reversión de la cirugía bariátrica.

Hipoglucemia insulínica autoinmune

Es una causa poco frecuente de hipoglucemia en un paciente sano que ocurre con más frecuencia en personas asiáticas, con predisposición genética, HLA-DR4 e historia de otras enfermedades autoinmunes.

La causa es la presencia de anticuerpos endógenos contra la insulina y/o la proinsulina. Estos se unen formando complejos con la insulina producida tras la ingesta y posteriormente, al liberarse la insulina del complejo, se produce una hipoglucemia posprandial tardía. El cuadro clínico es de gravedad variable, y suele estar desencadenado por un cuadro infeccioso o por el uso de fármacos o sustancias que contienen un grupo sulfuro/sulfhidrilo. Clínica y bioquímicamente es similar a un insulinoma, salvo por la presencia de anticuerpos antiinsulina/proinsulina.

En otras ocasiones, la causa es la presencia de *autoanticuerpos frente al receptor de la insulina*, que, aunque habitualmente suele ser causa de insulinorresistencia e hiperglucemia, en algunos casos puede originar hipoglucemia cuando los autoanticuerpos actúan como agonistas del receptor de insulina.

Hipoglucemia facticia o inducida

La inyección de insulina o la administración de sulfonilureas o meglitinidas, inadvertida o deliberadamente, en un diabético o en un no diabético,

originan un cuadro clínico y un patrón bioquímico que se puede prestar a confusión con el insulinoma y debe tenerse en cuenta ante una hipoglucemia de origen poco claro. Su uso puede ser casual, por error de la prescripción o del paciente y, cuando es deliberada, puede ser el propio paciente o personas cercanas que frecuentemente están relacionadas con la profesión sanitaria o son familiares de un diabético. En estos casos se deberá recurrir a la determinación de proinsulina y de péptido C, que en la hipoglucemia por administración de insulina exógena serán bajos, ya que la producción endógena de insulina está inhibida. En la toma de sulfonilureas u otros secretagogos, al igual que en el insulinoma, la proinsulina y el péptido C estarán elevados, por lo que, si se sospecha esta etiología, deberá determinarse la presencia de estos fármacos en el plasma o la orina.

Cuadro clínico

Los síntomas de la hipoglucemia son consecuencia de los cambios fisiológicos causados por la descarga simpático-adrenal secundaria a la hipoglucemia, y pueden dividirse en *autonómicos* y *neuroglucopénicos*. Los autonómicos suelen iniciarse con concentraciones plasmáticas de glucosa sobre los 60 mg/dL (3,3 mmol/L) y, si la glucemia continúa bajando, comienzan los neuroglucopénicos por debajo de 50 mg/dL (2,0 mmol/L). Debe tenerse en cuenta que el umbral glucémico de las manifestaciones clínicas es dinámico, y pueden desencadenarse con concentraciones de glucosa inferiores en pacientes con hipoglucemias recurrentes o en concentraciones más elevadas en diabéticos mal controlados.

Los *síntomas autonómicos* a su vez se dividen entre los adrenérgicos mediados por catecolaminas, como palpitaciones, taquicardia, temblor, ansiedad o excitación, y los colinérgicos mediados por acetilcolina, como sudación, calor, sensación de hambre y parestesias. Los signos que acompañan a la hipoglucemia, palidez y diaforesis, están relacionados con la vasoconstricción cutánea adrenérgica y con la activación colinérgica de las glándulas sudoríparas. La frecuencia cardíaca y la presión arterial sistólica se hallan ligeramente elevadas. Esta constelación sintomática, que alerta en la mayoría de los casos del desarrollo de la hipoglucemia, puede estar ausente o ser poco evidente en pacientes diabéticos con neuropatía muy evolucionada, e incluso quedar enmascarada por las manifestaciones neuroglucopénicas en casos en que la neuroglucopenia se instaure muy lentamente.

Los *síntomas neuroglucopénicos* están relacionados con la privación de glucosa del sistema nervioso central, son fácilmente observables y pueden ser causa de lesiones irreversibles. Consisten en debilidad, trastornos de la conducta, torpor mental, trastornos cognitivos y, alteraciones visuales, y con descensos glucémicos más acusados pueden aparecer convulsiones y pérdida de la consciencia, que pueden abocar al coma y a la muerte.

Aunque la expresividad clínica de los cuadros hipoglucémicos es muy variable de un sujeto a otro, el patrón sintomático que se desarrolla en un paciente concreto suele ser siempre el mismo.

Diagnóstico

Las manifestaciones clínicas sugestivas de hipoglucemia son tan frecuentes como inespecíficas, mientras que el diagnóstico de hipoglucemia, salvo en el contexto del tratamiento con fármacos hipoglucemiantes, es relativamente infrecuente. Por lo tanto, antes de iniciar un estudio que puede resultar molesto, caro o directamente innecesario, la hipoglucemia debe confirmarse estableciendo la presencia de la tríada de Whipple: 1) síntomas y signos sugestivos de hipoglucemia; 2) constatación del descenso glucémico en el plasma en el momento de las manifestaciones clínicas, y 3) desaparición de la sintomatología tras corregirse la hipoglucemia.

El diagnóstico de hipoglucemia no se debe mantener si la sintomatología clínica no se acompaña de un descenso en la concentración de glucemia. La concentración de glucosa en el plasma debe medirse en un laboratorio con una muestra de sangre venosa. Salvo en la diabetes, no son válidas las medidas con medidores de glucemia capilar o con sistemas de monitorización continua de glucosa. Para evitar una seudohipoglucemia, los tubos de sangre deben contener un inhibidor de la glucólisis y ser procesados rápidamente para evitar el consumo de glucosa.

Una glucemia baja documentada, pero sin clínica asociada, puede deberse a una hipoglucemia fisiológica, por ejemplo, por ayuno, a pérdida de la percepción de los síntomas por hipoglucemias repetidas o a una seudohipoglucemia. En la seudohipoglucemia, a pesar de utilizar métodos cuantitativos fiables, el consumo de glucosa *ex vivo* provoca un descenso de la concentración plasmática de glucosa, en especial ante la existencia de leucocitosis, eritrocitosis o trombocitosis, o si se retrasa la separación de los elementos formes del suero.

La presencia de sintomatología autonómica (temblor, palpitaciones, sudor), junto con glucemias superiores a 70 mg/dL (3,9 mmol/L), excluye el diagnóstico de hipoglucemia y plantea un diagnóstico diferencial que incluye alteraciones cardiacas, fármacos, enfermedades psiquiátricas y endocrinológicas (feocromocitoma, hipertiroidismo).

El primer paso diagnóstico es realizar una anamnesis y una exploración física; se debe recoger información detallada sobre la aparición de los

síntomas y su cronología, en especial su relación con la ingesta. Ante una hipoglucemia confirmada, se deben investigar cuidadosamente aspectos que pueden orientar en bastantes casos a la etiología: medicación del paciente y personas cercanas, especialmente insulina y secretagogos, los tratamientos paramédicos si existen y el consumo habitual de alcohol. En esta primera aproximación sería posible reconocer la existencia de una enfermedad orgánica grave, una deficiencia endocrina o la presencia de un tumor extrapancreático evidente.

Si la causa de la hipoglucemia no queda patente y el sujeto en apariencia está sano, y pueden obtenerse muestras durante un episodio de hipoglucemia espontánea, se determinarán la glucosa, la insulina, el péptido C, la proinsulina, el β-hidroxibutirato y los niveles de hipoglucemiantes orales, además de valorar la respuesta de la glucosa plasmática a los 30 min de una inyección de 1 mg de glucagón.

En los casos de hipoglucemias de ayuno, ante la sospecha de hiperinsulinismo endógeno en ausencia de episodios hipoglucémicos espontáneos, y si persisten las hipoglucemias, se indicará una prueba de ayuno supervisado que se prolongará 72 h o hasta que se desarrolle la sintomatología hipoglucémica. En ese momento se procederá a realizar las determinaciones analíticas antes indicadas, incluyendo el test de glucagón. Es obligatorio mantener cateterizada una vena periférica para infundir glucosa si fuera necesario. Cuando los síntomas hipoglucémicos tengan una presentación posprandial (3-4 h después de una ingesta), se procederá de la misma manera buscando detectarlas en el contexto en que han aparecido, incluida la ingesta de los alimentos que se consideren responsables del cuadro o, si no, mediante un test de comida mixta estandarizado de 5 h. No se debe realizar una sobrecarga oral de glucosa, ya que, al no ser un estímulo fisiológico, sus resultados son muy poco valorables.

La interpretación de los resultados es similar, ya sea durante un episodio de hipoglucemia espontánea, al final de un test de ayuno o tras una comida mixta. En los casos de hiperinsulinismo endógeno, la glucemia se situará en valores inferiores o iguales a 55 mg/dL (3,0 mmol/L), la concentración de insulina plasmática será superior a los 3 μU/mL (18 pmol/L), el péptido C mayor de 0,61 ng/mL (0,2 nmol/L), la proinsulina ≥ 5 pmol/L y la concentración de β-hidroxibutirato baja, ≤ 27 mg/dL (2,7 mmol/L). Al final de la prueba, un ascenso importante de la glucemia tras 1 mg de glucagón

(> 25 mg/dL; 1,4 mmol/L) indicará la preservación de reservas de glucógeno hepático por el efecto de la insulina o un factor insulínico.

Si la hipoglucemia está inducida por sulfonilureas o meglitinidas, estas serán detectables en el plasma, y la proinsulina estará normal o elevada. En caso de administración de insulina exógena, los niveles de insulina estarán elevados, y el péptido C y la proinsulina serán bajos o indetectables. Finalmente, en los casos de hipoglucemia autoinmunitaria, el hallazgo que suele orientar el diagnóstico es la elevación exagerada de la insulina plasmática, que se puede confirmar midiendo la existencia de anticuerpos frente a la insulina.

Estudios de localización

Una vez demostrada la hipoglucemia inducida por insulina endógena y excluidos los agentes hipoglucemiantes y los anticuerpos antiinsulina, se procederá a la localización del tumor pancreático mediante algunas de las técnicas que se han señalado previamente. Si las pruebas de imagen son negativas, se realizará una arteriografía selectiva con estímulo con calcio intraarterial mediante cateterismo selectivo de las tres arterias que irrigan el páncreas y determinación de insulina en la vena hepática; en los casos de insulinomas únicos se detectará un aumento de la insulina en un único territorio, mientras que en el síndrome de la hipoglucemia pancreática no asociada a insulinoma con afectación difusa aumentará en todos los segmentos pancreáticos.

Tratamiento

El tratamiento tiene dos finalidades: la primera es corregir la hipoglucemia y restaurar la consciencia en los casos graves, y en segundo lugar tratar la causa para prevenir crisis posteriores. Siempre que sea posible, la aparición de síntomas debe seguirse de la ingestión de hidratos de carbono de absorción rápida. En pacientes estuporosos o en coma se administrarán 25-50 g de glucosa (solución al 50%) i.v., y se seguirá de una perfusión continua de suero glucosado al 10% a 100 mL/h hasta que el paciente sea capaz de ingerir alimentos. En los casos graves se puede administrar, además, 1 mg de glucagón por vía i.m. o s.c., pero este tratamiento no suele ser efectivo en los casos en que exista una depleción de los depósitos hepáticos de glucógeno (malnutrición, ingesta de alcohol). Se procurará extraer previamente una muestra de sangre para la determinación posterior de glucosa en el plasma y de las pruebas necesarias para el diagnóstico bioquímico y etiológico. Si persiste el trastorno de la consciencia tras una hipoglucemia aguda prolongada y se detecta el edema cerebral, este se debe tratar con medidas antiedema como la dexametasona y el manitol. En casos de hipoglucemia frecuente o persistente, hasta encontrar una solución definitiva puede ser necesaria el uso de nutrición enteral continua.

Cuando la hipoglucemia está relacionada con la administración de insulinas lentas o sulfonilureas de vida media larga, la perfusión intravenosa de glucosa y la vigilancia deberán mantenerse de forma prolongada según la vida media del fármaco por el peligro de recidiva de la hipoglucemia.

En casos de insulinoma, el tratamiento de elección será siempre el quirúrgico. Si está localizado mediante pruebas pre- o intraoperatorias, mediante enucleación del adenoma, y, si no lo está, mediante pancreatectomía parcial (cola, cuerpo y cola).

Antes de la cirugía, en el insulinoma no resecable o en casos de recidiva o enfermedad persistente se recurrirá al tratamiento médico y a la reducción quirúrgica de la masa tumoral. El *diazóxido* es un potente hipotensor con efecto hiperglucemiante que inhibe la secreción de insulina y probablemente la utilización periférica de glucosa. Se administra p.o. o i.v. 200-600 mg/día cada 8 o 12 h. Dado que provoca retención hidrosalina,

deberá acompañarse de la administración de un diurético. Otros efectos indeseables del diazóxido son hipertricosis, náuseas, dolor abdominal, hiperuricemia o agranulocitosis. Los análogos de la somatostatina de efecto prolongado (lanreotida, octreótido LAR) mejoran la hipoglucemia. Entre ambos fármacos se logra un control de la hipoglucemia entre el 50% y el 60% de los casos. El insulinoma maligno tiene una respuesta pobre al tratamiento quimioterápico con la combinación de estreptozotocina y doxorubicina, y el 5-fluorouracilo. El uso de inhibidores de la señal de la proliferación, everolimus y rapamicina, se ha mostrado útil para estabilizar el crecimiento tumoral y el control de la hipoglucemia. En caso de respuesta nula o insuficiente a estos tratamientos se puede recurrir a otras técnicas, como la embolización arterial hepática, la radiofrecuencia o la crioablación, o el uso de terapia biológica dirigida usando radionúclidos unidos a análogos de la somatostatina de efecto prolongado.

En el caso del síndrome de hipoglucemia pancreática no asociada a insulinoma, el tratamiento suele ser diazóxido y, si no es efectivo, cirugía mediante una pancreatectomía distal.

La hipoglucemia tras una cirugía bariátrica suele responder al tratamiento dietético fraccionando la ingesta y evitando los hidratos de carbono simples, y, si esto no es suficiente, se realiza un tratamiento médico con acarbosa o análogos de la somatostatina; en casos graves refractarios, se aconseja cirugía mediante pancreatectomía parcial o reversión de la cirugía bariátrica.

En la hipoglucemia debida a tumores extrapancreáticos, la resección total o parcial del tumor, así como la radioterapia o la quimioterapia, pueden controlar la hipoglucemia, y, en caso contrario, se han usado corticoides, hormona de crecimiento, solos o en combinación, así como análogos de la somatostatina y diazóxido.

Las hipoglucemias relacionadas con fármacos se tratarán mediante la supresión del fármaco y, en el caso del alcohol, se eliminará y se tomarán medidas dietéticas. En los casos de hipoglucemia por déficit hormonal, el reemplazamiento adecuado hará desaparecer la sintomatología. En los raros casos de hipoglucemia por autoanticuerpos frente al receptor de insulina, aunque suele autolimitarse en pocos meses, se puede plantear el tratamiento con glucocorticoides y, si fracasa, con terapias inmunomoduladoras, incluyendo rituximab.

Bibliografía especial

Iglesias P, Díez JJ. Management of endocrine disease: a clinical update on tumor-induced hypoglycaemia. *Eur J Endocrinol*. 2014;170:147–157.

Kittah NE, Vella A. Pathogenesis and management of hypoglycemia. *Eur J Endocrinol*. 2017;177:37–47.

Lavernia F, Kushner P, Trence D, Rice D, Dailey G, Kuritzky L. Recognizing and minimizing hypoglycemia: the need for individualized care. *Postgrad Med*. 2015;10:1–7.

Salehi M, Vella A, McLaughlin T, Patti ME. Hypoglycemia After Gastric Bypass Surgery: Current Concepts and Controversies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103:2815–2826.

231

Obesidad y síndrome metabólico

A. Vidal-Puig

R. Carmena Rodríguez

Obesidad

A. Vidal-Puig

Concepto

La obesidad es un síndrome crónico, complejo, recidivante y estigmatizante caracterizado por la acumulación excesiva de grasa asociada a diversas patologías. Se diagnostica habitualmente mediante el índice de masa corporal (IMC), calculado con la ecuación: IMC = peso (kg)/talla (m)^2. El IMC permite estratificar diversos grados de obesidad con implicaciones pronósticas y terapéuticas (tabla 231-1). Cuando el IMC se combina con la medida de la circunferencia de la cintura (indicador de la grasa visceral), aumenta su valor predictivo de riesgo cardiovascular. El valor predictivo del IMC depende de la edad y de factores étnicos, geográficos, económicos y culturales. Una limitación del IMC es su escasa sensibilidad para detectar variabilidad en la composición corporal relacionada con la sarcopenia típicamente asociada con la ancianidad o el aumento de masa muscular en determinados grupos étnicos, en algunas razas o en ciertos atletas.

Tabla 231-1

Clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) basada en el índice de masa corporal (IMC) y los riesgos de salud asociados

	IMC	Riesgo
Bajo peso	< 18,5	
Límites normales	18,5-24,9	
Sobrepeso	≥ 25	
Preobeso	25-29,9	Aumentado
Obeso de clase I	30-34,9	Moderado
Obeso de clase II	35-39,9	Elevado
Obeso de clase III	≥ 40	Muy elevado
Riesgo de obesidad determinado por el perímetro de la cintura		
	Riesgo aumentado	**Riesgo grave**
Varón	> 94 cm	> 102 cm
Mujer	> 80 cm	> 88 cm

Epidemiología

La incidencia y la prevalencia de la obesidad han aumentado en las últimas dos décadas hasta convertirse en un problema grave de salud pública. La prevalencia de la obesidad (IMC > 30 kg/m^2) en Europa se sitúa en el 10%-20% en los varones y el 15%-25% en las mujeres. Globalmente, casi el 50% de la población europea se puede considerar con sobrepeso u obesa (IMC > 25 kg/m^2). En España, según datos de la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO), el 19,4% de los individuos de 25 a 60 años tienen un IMC entre 27 y 30, y el 13,4% de la población alcanza un IMC mayor de 30. El mayor aumento de la obesidad se registra entre la población urbana de nivel socioeconómico inferior. Se espera un progresivo aumento de la prevalencia de la obesidad en paralelo con el incremento de

prevalencia de obesidad infantil (casi un 20% de los niños tienen sobrepeso) y el envejecimiento de la población.

Etiopatogenia

La obesidad es la acumulación excesiva de grasa resultante del balance energético positivo determinado por aumento de la relación entre ingesta y gasto energético. Las formas más comunes de obesidad requieren la interacción entre un componente *genético poligénico* y otro *ambiental* (p. ej., nutrición hipercalórica, sedentarismo, flora intestinal o temperatura ambiental). La masa grasa del individuo viene condicionada por su genoma (de acuerdo con estudios en gemelos, familiares y de adopción) en el 40%-70%. La importancia relativa del componente genético aumenta proporcionalmente al grado y el desarrollo temprano de obesidad; es fundamental en la obesidad mórbida infantil. Los factores ambientales son más importantes en adultos con obesidad moderada (fig. 231-1), particularmente cuando aparece en edades más avanzadas. A pesar del ambiente obesogénico, existen individuos capaces de mantener un IMC saludable debido a su dotación genética protectora.

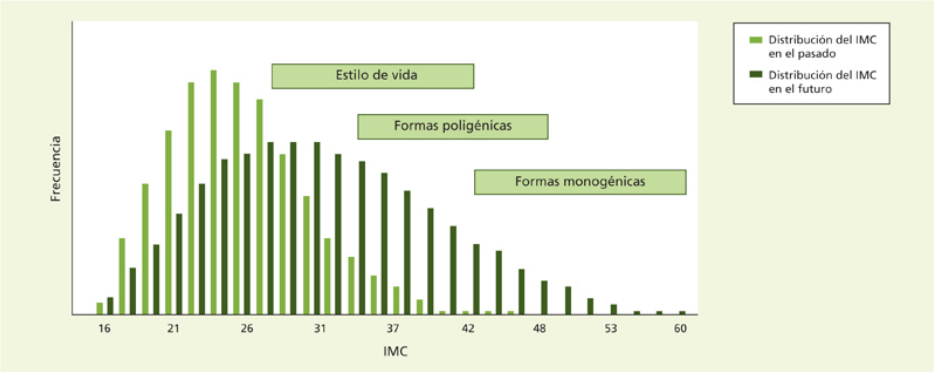


FIGURA 231-1 Evolución temporal de la distribución de índices de masa corporal (IMC) y la influencia de factores ambientales y genéticos. En los últimos años se ha observado un cambio en la distribución de la curva del IMC. La importancia de factores ambientales y genéticos es distinta según el IMC. Las formas monogénicas son más comunes entre individuos con obesidad mórbida (IMC > 40). El factor ambiental es más importante en el contexto de formas genéticas poligénicas.

El balance energético depende de un sistema homeostático integrado y redundante, como indican el que: a) los individuos, tanto obesos como delgados, tienden a mantener su masa grasa y su composición corporal, y b) la mayoría de las estrategias terapéuticas inducen mecanismos compensatorios que impiden la pérdida/ganancia de peso. Un tercer factor importante es la capacidad de expansión y funcionamiento del tejido adiposo, esencial para entender las complicaciones metabólicas de la obesidad.

La ingesta y el gasto energético se regulan en el hipotálamo (neuronas en el núcleo arcuato), el centro de integración de las señales hormonales periféricas procedentes del tejido adiposo (p. ej., leptina, adiponectina), el estómago (p. ej., grelina), el páncreas (p. ej., insulina) o la flora intestinal (p. ej., ácidos grasos de cadena corta). Además, el hipotálamo también integra información procedente de la experiencia sensorial, los procesos cognitivos, la memoria, la atención selectiva y las respuestas hedónicas a la ingesta de nutrientes.

A pesar del mejor conocimiento de los mecanismos moleculares que controlan el balance energético y de la progresiva identificación de los múltiples factores genéticos que contribuyen a la obesidad común, esta no se ha traducido en mejores terapéuticas o biomarcadores de riesgo/pronostico. Se han identificado varios genes causantes de las 11 formas monogénicas de obesidad (tabla 231-2). Sin embargo, su contribución a las formas comunes de obesidad es marginal. La utilización de estrategias de análisis genómico amplio *(Genome Wide Scan)* ha permitido identificar más de 300 *loci* que globalmente sólo explican el 5% de la variabilidad en el IMC y las alteraciones en la adiposidad, lo que hace que su utilidad diagnóstica, pronóstica y terapéutica sea marginal. Entre ellos se incluyen genes como *FTO, BDNF, SH2B1* y *NEGR1*, todos ellos implicados en aspectos neuronales, lo que refuerza la percepción de que el componente genético regulador del balance energético positivo está predominantemente localizado en el SNC. Los genes determinantes del IMC son distintos de los genes condicionantes de la distribución grasa (> 15 *loci* controlan la distribución topográfica del tejido adiposo, son distintos de los identificados para el IMC y de mayor relevancia en el contexto de complicaciones periféricas de la obesidad.

Tabla 231-2

Formas monogénicas de obesidad

Síndrome/gen	Rasgos clínicos diferenciales
Leptina	Hipogonadismo, infecciones, no leptina
Receptor de leptina	Hipogonadismo
POMC	Hipopigmentación, no ACTH
PCSK1/3	Hipoglucemia posprandial, hipogonadismo, proinsulina
MC4R	Crecimiento acelerado y talla final alta
BDNF	Retraso del desarrollo, hiperactividad, pérdida de memoria, aumento de la sensación de dolor
TrkB	Retraso del desarrollo, hiperactividad, pérdida de memoria, aumento de la sensación de dolor
SIM1	Retraso del desarrollo
Bardet-Biedl *(BBS 1-16)*	Polidactilia, alteración de la retina, hipogonadismo, alteración renal y del desarrollo
Alström *(ALMS1)*	Fotofobia, nistagmo, pérdida de visión, sordera, resistencia insulínica
AHO *(GNAS1)*	Talla baja, defectos esqueléticos, resistencia hormonal
Prader-Willi (cr 15)	Hiperfagia, obesidad, hipogonadismo, talla baja
Cinasa de la tirosina del receptor neurotrófico de tipo 2	Obesidad grave y retraso de desarrollo
Proteína accesoria del receptor de melanocortina 2	Obesidad

Mecanismos moduladores del balance energético

Regulación de la ingesta

El control de la ingesta se localiza en el hipotálamo, donde se reciben e integran señales metabólicas aferentes «crónicas», como la leptina. Concentraciones disminuidas de leptina y/o disminución de su actividad son interpretadas por el SNC como estados de depleción nutricional y activan los mecanismos hipotalámicos conducentes a aumentar la ingesta y

disminuir el gasto. Además de estas señales crónicas, existen señales «agudas» procedentes del páncreas endocrino y del tracto gastrointestinal (p. ej., glucosa, insulina, CCK, GLP-1, PYY o grelina) que regulan el metabolismo hipotalámico y modulan la expresión de neuropéptidos que controlan el inicio y la finalización de la ingesta (fig. 231-2). Los grupos neuronales hipotalámicos tienen receptores para la leptina y la insulina, y expresan neuropéptidos que controlan la respuesta orexigénica (neuropéptido Y [NPY], péptido relacionado con la proteína agutí [AgRP], orexinas y hormona concentradora de melanina [MCH]) y anorexigénicas (hormona estimulante de los melanocitos [α-MSH], péptido derivado de la POMC, proopiomelanocortina y CART). Estas neuronas están conectadas a otras con receptores específicos para estos neuropéptidos; los más importantes son los receptores del sistema melanocortina, especialmente el tipo 4 (MC4R). Las mutaciones en el receptor MC4R son la causa de la forma de obesidad monogénica más importante (5%) en niños con obesidad mórbida. Además, se han identificado otras formas monogénicas de obesidad, menos frecuentes, que incluyen mutaciones en la molécula de leptina, en su receptor y en la POMC.

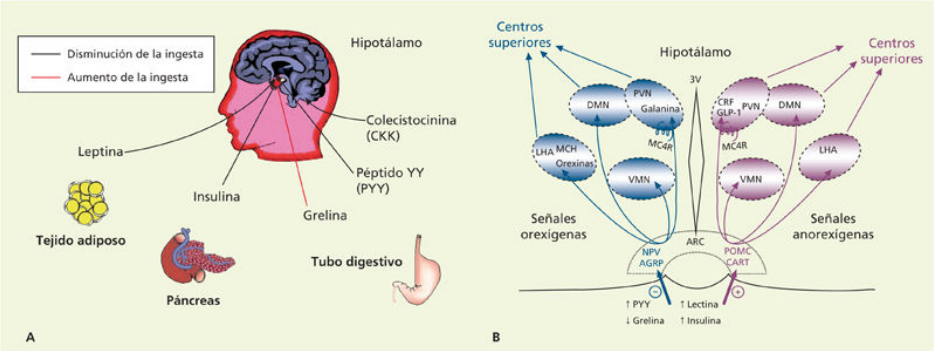


FIGURA 231-2 **A.** Señales periféricas reguladoras de la ingesta. La insulina, la leptina, la colecistocinina (CKK) y los péptidos YY (PYY) disminuyen la ingesta. La grelina se produce en el estómago y actúa como una señal para iniciar la ingesta. **B.** Relación entre señales orexígenas (NPV, AGRP) y anorexígenas (POMC y CART), centros específicos hipotalámicos y activación de receptores para la melanocortina (MC4R) y su relación con centros superiores. DMN: núcleo dorsomedial; LHA: hipotálamo lateral; MCH: hormona concentradora de melanina; PVN: núcleo paraventricular; VMN: núcleo ventromedial.

Regulación del gasto energético

Los individuos obesos tienen un gasto energético absoluto mayor que los delgados por el aumento de gasto derivado del mantenimiento y la movilización de su masa corporal. Sin embargo, el obeso gasta menos energía por unidad de masa magra en comparación con el individuo delgado. El mecanismo molecular determinante de este gasto energético inapropiado podría relacionarse con resistencia a la acción de la leptina, alteraciones primarias o secundarias en el sistema nervioso simpático, activación adrenérgica o alteraciones de la biogénesis, la dinámica y la actividad mitocondrial. Finalmente, se ha sugerido que defectos en la cantidad y la activación del tejido adiposo marrón, un tejido especializado en la disipación de energía, podrían contribuir al desarrollo de la obesidad.

Factores ambientales

El carácter «agudo» de la epidemia de obesidad requiere factores ambientales obesogénicos, incluidos: a) *factores nutricionales* relacionados con alteraciones cualitativas de la composición lipídica, la densidad calórica y las moléculas adquiridas durante el procesado de macronutrientes; b) *hábito sedentario* característico de las sociedades tecnológicamente avanzadas y envejecidas; c) la *programación epigenética* de los mecanismos de la ingesta y el gasto en el ambiente intraútero o en épocas tempranas de la vida podrían explicar diferencias en el balance energético y la susceptibilidad a complicaciones entre individuos con similar dotación genética, y d) la *flora intestinal* podría interaccionar con los nutrientes y la biología del individuo, y modificar activamente el riesgo de obesidad y diabetes.

Factores psicológicos asociados con la obesidad

Se ha observado una relación entre la obesidad y la aparición de trastornos depresivos y ansiedad, particularmente en pacientes con un interés exacerbado en la cirugía bariátrica. Las alteraciones psicológicas/conductuales más comúnmente asociadas a la obesidad incluyen: ingesta incontrolada, ingesta asociada a estados emocionales negativos, adicción a comida como recompensa, síndrome de ingesta nocturna e insatisfacción con la imagen corporal. El sustrato molecular de

este tipo de interacciones no está bien definido. Sin embargo, el hecho de que fármacos psicótropos se asocien al desarrollo de obesidad sugiere cierto grado de convergencia entre los mecanismos que controlan el balance energético y el estrés psicosocial.

Relación entre obesidad y desarrollo de comorbilidades

El aumento del IMC (25-30 kg/m^2) se asocia a una menor calidad de vida, aunque no necesariamente a un aumento de la mortalidad. Alrededor de un 7% de todas las muertes pueden atribuirse a las comorbilidades asociadas al exceso de peso (p. ej., diabetes mellitus [DM] de tipo 2, hipertensión, apnea de sueño y enfermedad cardiovascular) moduladas por factores como la edad, el sexo, la raza, el grupo étnico, el estado de forma y el estatus socioeconómico. En el cuadro 231-1 se recogen las principales formas de morbilidad asociada a la obesidad. La obesidad genera problemas mecánicos causados por la sobrecarga del aparato locomotor, la limitación de los movimientos respiratorios de la caja torácica o el aumento de la presión abdominal. La obesidad afecta el bienestar emocional en parte debido a la insatisfacción con la propia imagen. También se ha relacionado con el desarrollo del cáncer, quizá debido a la activación hormonal/nutricional (p. ej., insulina, IGF-1, ácidos grasos) de determinados factores de crecimiento y receptores nucleares. Sin embargo, la principal causa de mortalidad en el paciente obeso es el aumento de su riesgo cardiovascular (isquemia miocárdica, hipertensión arterial, accidentes cerebrovasculares, insuficiencia cardíaca). Estos factores cardiovasculares se ven exacerbados en el contexto de los episodios de apnea durante el sueño, un proceso muy común en el paciente obeso. Los mecanismos por los cuales la expansión del tejido adiposo aumenta el riesgo cardiovascular no están claros, pero recientes avances han identificado tres aspectos claves, que se enuncian a continuación.

Cuadro 231-1 Comorbilidades asociadas con la obesidad

Cardiovasculares

Hipertensión arterial, aterosclerosis coronaria, enfermedad cerebrovascular, trombosis venosa profunda, insuficiencia cardíaca congestiva, fibrilación arterial, embolia pulmonar

Respiratorias

Hipoventilación
Apnea relacionada con el sueño
- Hipoxia
- Hipertensión
- Arritmia
- Cardiopatía isquémica

Gastrointestinales

Hernia de hiato, litiasis biliar, hígado graso y cirrosis, cáncer de colon

Metabólicas

Dislipemia, resistencia insulínica, diabetes mellitus de tipo 2, hiperuricemia

Endocrinas

Hipercortisolismo, alteración de los esteroides sexuales, cáncer de mama, síndrome de ovario poliquístico, hirsutismo

Osteomusculares

Artrosis

Renal

Proteinuria

Genitourinarias

Cáncer de endometrio, cáncer de próstata, incontinencia, infertilidad, complicaciones de embarazo, disfunción eréctil

Piel

Acantosis *nigricans*, linfedema

Psicológicas

Estrés psicosocial, depresión, ansiedad, estigmatización social

Tejido adiposo como órgano de almacenamiento-lipotoxicidad, inflamación y estrés del retículo endoplásmico

El tejido adiposo es el órgano especializado en el almacenamiento de energía en forma de grasa. La insulina es la hormona clave para la incorporación de glucosa, la biosíntesis y la esterificación de triglicéridos, y la inhibición del proceso de lipólisis en el adipocito. En estados de insulinopenia y/o resistencia insulínica (RI), el proceso lipolítico facilita la liberación de ácidos grasos. El tejido adiposo del paciente obeso se caracteriza por el aumento en el número y el tamaño de los adipocitos. Los adipocitos más grandes son más insulinorresistentes y permiten un aumento de la lipólisis. En estas condiciones, los ácidos grasos que se liberan o que no pueden depositarse en el tejido adiposo tienden a acumularse ectópicamente en el músculo, el hígado, el corazón o la célula β pancreática, produciendo lipotoxicidad, RI, hígado graso, cardiotoxicidad y disminución de la secreción insulínica, respectivamente. La población de macrófagos residentes en el tejido adiposo y en órganos periféricos podría contribuir al estado de RI al promover una respuesta inflamatoria exacerbada por el exceso de ácidos grasos y la apoptosis/necrosis de los adipocitos más grandes. La acumulación de lípidos en los órganos

periféricos podría inducir estrés del retículo endoplásmico e inflamación como mecanismos desencadenantes de alteraciones en las vías de señalización intracelular determinantes de un estado de RI.

Tejido adiposo como glándula endocrina

Además de su función principal de almacenamiento de grasa, el tejido adiposo (TA) es una glándula endocrina (fig. 231-3). Entre las hormonas clave producidas en el TA destacan la leptina, la adiponectina y el factor de necrosis tumoral (TNF-α), por sus efectos modulando la ingesta, el gasto y la sensibilidad insulínica en los tejidos periféricos, respectivamente. El espectro de hormonas segregadas por el TA es amplio, incluidas otras citocinas (IL-1, IL-6), moléculas relacionadas con el control de la presión arterial (angiotensinógeno) y la respuesta inmunitaria (factores del complemento). En el paciente obeso, el TA presenta diferencias cualitativas y cuantitativas en su repertorio hormonal; así, es típicamente hipertrófico, produce TNF-α que aumenta la RI, mientras que la secreción de adiponectina, un factor que mejora la sensibilidad insulínica, está disminuida. La secreción de factores protrombóticos, como el inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1), también está aumentando en la obesidad. En resumen, el TA del paciente obeso presenta cambios en su repertorio hormonal que pueden facilitar el desarrollo de los otros componentes del síndrome metabólico (v. Síndrome metabólico).

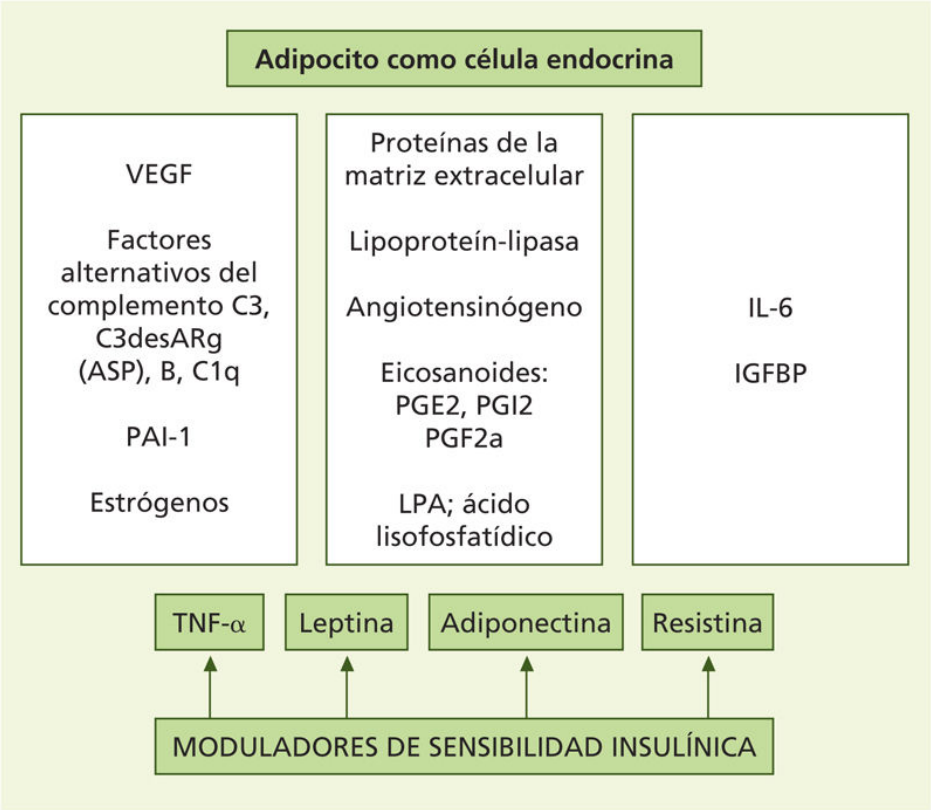


FIGURA 231-3 El adipocito es una célula endocrina capaz de sintetizar y segregar hormonas que afectan al apetito, a la sensibilidad insulínica, a la respuesta inmunitaria o a la presión arterial. C3desARg: proteína estimuladora de acilación derivada del factor C3; IGFBP: proteína transportadora del factor de crecimiento insulínico; IL-6: interleucina 6; PAI-1: péptido inhibidor del activador del plasminógeno; PG: prostaglandinas; TNF-α: factor de necrosis tumoral α; VEGF: factor estimulador de la angiogénesis.

Heterogeneidad del tejido adiposo

El tercer concepto clave hace referencia a la heterogeneidad funcional de los distintos depósitos de tejido adiposo (p. ej., subcutáneo frente a visceral/omental/perirrenal y perivascular) y a su influencia en el desarrollo del síndrome metabólico. La acumulación de grasa en el depósito intraabdominal es un factor independiente de riesgo cardiovascular, aunque es probable que su expansión se produzca como resultado de la atrofia primaria del tejido adiposo subcutáneo. La razón por la que el TA intraabdominal se asocia con alteraciones metabólicas podría deberse a su localización topográfica (p. ej., expansión del TA perirrenal como

determinante de hipertensión) y sus características biológicas definidas por un patrón transcripcional específico, mayor predisposición a la RI, y a estímulos lipolíticos y esteroideos; la producción endógena de glucocorticoides por parte del tejido adiposo parece ser un factor clave facilitador de la deposición de grasa intraabdominal y del desarrollo del síndrome metabólico.

Evaluación del paciente con obesidad

La evaluación clínica del paciente obeso debe recoger aspectos de la enfermedad, historia del peso (intervalos de 5-10 años), factores de riesgo y comorbilidades asociadas (cuadro 231-2). Es fundamental descartar formas de obesidad poco frecuentes, como las formas hereditarias monogénicas o secundarias a alteraciones neuroendocrinas: hipotiroidismo, síndrome de Cushing, hipogonadismo, síndrome de ovario poliquístico y traumatismos craneoencefálicos. El diagnóstico de sospecha de cualquiera de estas entidades deberá confirmarse mediante pruebas apropiadas. También deberán excluirse formas yatrógenas de obesidad (p. ej., fenotiazinas, antidepresivos tricíclicos, glucocorticoides, sulfonilureas, anticonceptivos orales, antiepilépticos).

Cuadro 231-2 **Evaluación del paciente con obesidad**

Anamnesis

- Factores de riesgo y complicaciones
- Evolución del peso (pubertad, empleo, matrimonio, embarazos, accidentes)
- Tratamientos previos de la obesidad
- Antecedentes familiares, entre ellos obesidad, sus complicaciones y factores de riesgo
- Historia dietética y alcohólica
- Actividad, estilo de vida, libido
- Historia social (tabaco, nivel económico y cultural)
- Fármacos (los relacionados con aumento de peso)
- Historia ginecológica (síndrome del ovario poliquístico)

Exploración física

- Talla, peso, índice de masa corporal (IMC)
- Circunferencia de la cintura
- Presión arterial
- Piel: acumulación de grasa en el tejido subcutáneo, acantosis *nigricans*, hirsutismo, estrías abdominales y axilares
- Valoración del funcionalismo valvular cardíaco
- Valoración de hipertensión pulmonar, *cor pulmonale* o insuficiencia cardíaca congestiva
- Genitales externos
- Signos de hiperlipemia
- Signos de enfermedad tiroidea
- Fondo de ojo: diabetes mellitus/hipertensión arterial
- Tofos gotosos

Exploración bioquímica inicial

- Glucemia
- Gammaglutamil-transpeptidasa (alcohol)
- Tirotropina
- Lípidos plasmáticos (historia de cardiopatía isquémica, diabetes mellitus, hipertensión arterial)

Métodos de valoración

- Ingesta
  - Diario de la dieta
  - Encuesta dietética de composición de macronutrientes
  - Gasto energético
  - Agua marcada
  - Calorimetría indirecta
  - Detectores de actividad
  - Monitorización de la frecuencia cardíaca
- Composición corporal

IMC
Peso sumergido en agua
DEXA
Dilución isotópica
Impedancia bioeléctrica
Pliegue cutáneo
Distribución regional de la grasa
Relación cintura/cadera
TC
Ecografía
RM

DEXA: absorciometría de rayos X de doble energía.

Tratamiento

El objetivo terapéutico ideal es la *prevención* de la obesidad. Una sugerencia sería utilizar, dadas las preferencias del paciente, los términos *control de peso* o *problema de peso* en lugar del término *obesidad*. El riesgo de desarrollar obesidad en los adultos es mayor en: a) niños obesos o con un progenitor obeso; b) individuos obesos que hayan conseguido perder peso; c) mujeres gestantes; d) individuos que abandonan el hábito tabáquico, y e) sujetos sedentarios. Dado el carácter poligénico y el escaso riesgo asociado con alelos específicos, la utilización de marcadores genéticos en la población general no es una estrategia viable en estos momentos.

Objetivos

Consisten en: a) disminución del peso hasta reducir los riesgos para la salud; b) mantenimiento de la pérdida de peso, y c) reducción al mínimo de las comorbilidades asociadas con la obesidad.

Consideraciones generales

El éxito en el tratamiento de la obesidad requiere un alto grado de motivación y adherencia al tratamiento por parte del paciente. La ausencia

de motivación es un predictor de fracaso y ejerce un impacto negativo en futuras aproximaciones terapéuticas. Por tanto, en ausencia de motivación (p. ej., depresión, un evento vital importante), puede ser mejor posponer el intento terapéutico. Es fundamental plantear unos objetivos terapéuticos realistas, tanto con relación al peso final deseado como al ritmo de progresión hacia ese objetivo.

El objetivo del tratamiento debe ser individualizado y dependerá del tipo de paciente (p. ej., historia médica personal y familiar, psiquiátrica, conductual, incluyendo nutrición, actividad y patrón de alimentación, y perfil bioquímico), el grado de obesidad inicial y los factores de riesgo asociados. Se recomienda, asimismo, cautela al fijar objetivos para evitar que puedan ser inalcanzables; se debe resaltar que una reducción modesta del peso (5%-10%) disminuye el riesgo de diabetes en individuos de riesgo.

Tratamiento dietético

El tratamiento dietético «aislado» de la obesidad sin modificación de conducta es, en general, poco eficaz, debido a la infravaloración (40%) de la ingesta por el paciente obeso. Su éxito requiere la aceptación de que las intervenciones nutricionales son a largo plazo y exige modificaciones personalizadas *conductuales y de estilo de vida* que provean al paciente con técnicas, estrategias y tecnologías digitales que faciliten la pérdida ponderal y prevengan la recuperación del peso. La dieta debe proveer los nutrientes esenciales, idealmente de acuerdo con las preferencias del paciente, para prevenir la pérdida de masa magra y mantener la salud en presencia de un balance energético negativo. El tratamiento dietético se basa en los siguientes tipos de dieta:

- *Dieta hipocalórica* (800-1.500 kcal/día). Con una composición equilibrada de proteínas, grasas e hidratos de carbono.
- *Dieta de muy bajo contenido calórico* (800 kcal/día). Estas dietas están justificadas cuando se necesita una disminución de peso rápida sin disminución de gasto energético, lo que previene un balance nitrogenado negativo y alteraciones electrolíticas observadas en el ayuno. En general, produce una pérdida de unos 10 kg en 6 meses en el 90% de los pacientes. Se recomienda que

estos pacientes estén bajo supervisión de un equipo médico multidisciplinar, lo que las hace económicamente más costosas.

El diseño de una dieta requiere el cálculo del gasto energético diario total para determinar aproximadamente el número de calorías necesarias para mantener el peso. Este es un parámetro aproximado, dada la variabilidad observada entre individuos. Entre las fórmulas para calcular el gasto energético de mantenimiento cabe señalar la de Schofield (tabla 231-3) para calcular el gasto energético basal (A) y el factor corrector según el nivel de actividad (B). Ello permite diseñar dietas hipocalóricas adaptadas al individuo con el objetivo de reducir la ingesta calórica entre 500 y 1.000 calorías por debajo del nivel de mantenimiento.

Tabla 231-3

Cálculo de los requerimientos nutricionales mediante la ecuación de Schofield para el cálculo del gasto energético basal

Ecuación para el cálculo del gasto energético basal	
Mujeres (kcal/día)	**Varones (kcal/día)**
10-17 años: 13,4 × peso (kg) + 692	10-17 años: 17,7 × peso (kg) + 657
18-29 años: 14,8 × peso (kg) + 487	18-29 años: 15,1 × peso (kg) + 692
30-59 años: 8,3 × peso (kg) + 846	30-59 años: 11,5 × peso (kg) + 873
60- 74 años: 9,2 × peso (kg) + 687	60-74 años: 11,9 × peso (kg) + 700
≥ 75 años: 9,8 × peso (kg) + 624	≥ 75 años: 8,3 × peso (kg) + 820

Cálculo de la actividad física en adultos a tres niveles de actividad profesional y no profesional						
Actividad no relacionada con actividad profesional	**ACTIVIDAD PROFESIONAL LIGERA**		**ACTIVIDAD PROFESIONAL MEDIA**		**ACTIVIDAD PROFESIONAL INTENSA**	
	Varones	**Mujeres**	**Varones**	**Mujeres**	**Varones**	**Mujeres**
Inactiva	1,4	1,4	1,5	1,6	1,7	1,5
Moderada	1,5	1,6	1,6	1,5	1,7	1,8
Muy activa	1,6	1,7	1,9	1,8	1,6	1,7

Dado el creciente interés en el papel de la flora microbiana en el balance energético y sus complicaciones metabólicas, se anticipa la próxima incorporación de *manipulaciones pre- y probióticas como moduladores de la flora microbiana.*

Actividad física y ejercicio

El aumento de la actividad física forma parte del cambio de estilo de vida necesario para que la intervención dietética facilite la pérdida de peso y prevenir la sarcopenia. El incremento en la actividad física es más útil para

prevenir la ganancia ponderal después de la pérdida de peso que como estrategia para la pérdida ponderal. Debe informarse al paciente de que el incremento en la actividad física produce importantes beneficios metabólicos y psicológicos, lo que mejora la sensibilidad insulínica, el perfil lipídico y la masa muscular, y aumenta la sensación de bienestar al facilitar la adherencia al tratamiento. Una intervención terapéutica limitada exclusivamente al incremento de la actividad física produce, en el mejor de los casos, una pérdida de peso moderada. Sin embargo, el efecto del ejercicio al aumentar la capacidad oxidativa muscular, prevenir la lipotoxicidad y mejorar otros factores de riesgo cardiovascular es fundamental en la aproximación terapéutica global al síndrome metabólico asociado a la obesidad. La edad no es un condicionante para la recomendación de ejercicio físico, dado que recientemente se han demostrado sus efectos beneficiosos en el anciano.

Tratamiento conductual

Los tratamientos cognitivos conductuales (p. ej., leer el etiquetado de las comidas, porciones pequeñas, ingesta de fibra, modificación de estrés laboral, dormir suficientes horas, modificación del ambiente social y físico, diarios de ingesta y ejercicio) pueden ser útiles, ya que ayudan a dominar los estímulos desencadenantes de la ingesta incontrolada o a mejorar la autoestima y la imagen del paciente, con mejora de los resultados del tratamiento.

Farmacoterapia

En líneas generales, la intervención farmacológica en el tratamiento de la obesidad está indicada en pacientes con un IMC superior a 30 kg/m^2 (> 27 si se asocia a DM de tipo 2 o hipertensión) en los que un tratamiento dietético durante 3 meses no ha logrado reducir el peso un 5%-10%.

Tipos de fármacos

El arsenal farmacológico para el tratamiento de la obesidad es muy exiguo. Entre los *inhibidores de la lipasa pancreática*, el orlistat está indicado en pacientes de 18-75 años con IMC superior a 30 o a 28 si se asocia a comorbilidades que pudieran mejorar con la pérdida de peso. La utilidad del

tratamiento debe evaluarse a los 3 meses (disminución de un 5% de peso) y a los 5 meses (disminución de un 10% de peso). Este fármaco inhibe la hidrólisis de triglicéridos, al interferir en la absorción intestinal de grasa, y su dosis máxima es de 120 mg administrada tres veces al día antes de las comidas. Los efectos secundarios más frecuentes están relacionados con alteraciones gastrointestinales secundarias a la malabsorción de grasas, como heces grasas, incontinencia y urgencia defecatoria. También se puede asociar a malabsorción de vitaminas liposolubles. Se ha sugerido que parte del éxito de este tratamiento se debe a su acción de rechazo de la ingestión de grasas, derivada de los efectos secundarios. El orlistat está contraindicado durante el embarazo, síndromes malabsortivos y colestasis.

Además del orlistat, el arsenal terapéutico aceptado en EE. UU. incluye el uso de fentermina, un simpaticomimético de uso restringido a corto plazo (< 3 meses) y con potenciales efectos secundarios. Para tratamientos crónicos se indica: a) asociación de fentermina (aumenta la liberación de norepinefrina) y topiramato (modulador del receptor de GABA), que actúa sinérgicamente a nivel del SNC (en una dosis combinada fija más baja que disminuye los efectos secundarios), con el que puede llegar a perder el 6,4%-9,8% del peso inicial. Requiere vigilancia sobre efectos cardiovasculares, hipertiroidismo, glaucoma y contraindicación en el embarazo (requiere contracepción y test de embarazo mensuales); b) lorcaserina, un agonista específico del receptor 5-HT2c, que produce saciedad a través de la activación del sistema POMC sin efectos secundarios en las válvulas cardíacas y con mejoría en los parámetros cardiometabólicos; c) la combinación de naltrexona (antagonista opiáceo) y bupropión (inhibidor de la recaptación de NE y dopamina), que produce saciedad a nivel del SNC, pero está contraindicada en la hipertensión y el embarazo; y d) liraglutida (agonista del GLP1 de larga vida media), que produce disminución de la ingesta, retraso del vaciado gástrico y efectos metabólicos generales en el hígado, el páncreas endocrino y el SNC. Está contraindicado en el embarazo, con historia de cáncer medular de tiroides o MEN de tipo 2.

En el contexto de medicaciones hipoglucemiantes con efecto antiobesogénico están emergiendo como fármacos de segunda línea los inhibidores de los transportadores de sodio/glucosa-2 (SGLT-2)

(empagliflozina, canagliflozina, dapagliflozina), que añaden un perfil de protección cardiovascular.

Tratamiento quirúrgico

La cirugía bariátrica continúa siendo el tratamiento más efectivo en la obesidad de clase III (IMC > 40 o ≥ 35 si se asocia a comorbilidades como DM, apnea del sueño o problemas de las articulaciones), y proporciona una disminución de peso mantenida a largo plazo, mejora la calidad de vida y disminuye las comorbilidades. Tiene, sin embargo, riesgos importantes inherentes a las características propias del tipo de cirugía; los candidatos deben seleccionarse cuidadosamente.

Indicaciones y contraindicaciones de la cirugía bariátrica de acuerdo con el *Bariatric Scientific Collaborative Group*

Las indicaciones de la cirugía bariátrica aumentan en paralelo con la mayor confianza en sus resultados y la disminución de sus complicaciones. Las intervenciones quirúrgicas pueden clasificarse en restrictivas (disminución de la cavidad gástrica sin interferir en el proceso digestivo normal), malabsortivas (conexión entre el estómago y los segmentos distales del intestino delgado) o técnicas mixtas, mediante combinación de la resección gástrica con un cortocircuito intestinal parcial. Las técnicas quirúrgicas más comunes son: a) la banda gástrica ajustable (restrictiva) (utilización, 6%; pérdida de peso a 1 año, 15%-20%); b) la gastroplastia en banda vertical (utilización, 49%; pérdida de peso a 1 año, 25%); c) el cortocircuito gástrico en Y de Roux (mixta restrictiva/malabsortiva) (utilización, 43%; pérdida de peso a 1 año, 30%), y d) la diversión biliopancreática, la menos utilizada (< 2%). En general, hay una relación inversa entre la pérdida de peso y el grado de complejidad y complicaciones asociado a la cirugía. Existen diversas preferencias en Europa, EE. UU. y Australia, determinadas mayormente por la forma de financiación de las intervenciones y las posibilidades de seguimiento de los pacientes.

No existe indicación clara del tipo de intervención quirúrgica más beneficioso, aunque los tratamientos laparoscópicos se consideran como primera elección, dada su menor agresividad y, en la banda gástrica, su potencial reversibilidad. Las técnicas más agresivas e irreversibles (el

cortocircuito gástrico en Y de Roux) están indicadas en pacientes con un IMC superior a 40 o a 35 si, además, tienen una comorbilidad que pueda beneficiarse de la pérdida de peso (DM de tipo 2, enfermedad cardiorrespiratoria, problemas articulares graves y alteraciones psicológicas asociadas a la obesidad). La diversión biliopancreática se hace raramente. Tales procedimientos malabsortivos tienen un mayor riesgo de deficiencias nutricionales (hierro, vitamina B_{12} y calcio) debido a la propia técnica quirúrgica. Por tanto, este tipo de intervención presenta un riesgo aumentado de anemia y osteoporosis, que deberá ser prevenido mediante administración de vitaminas liposolubles. La edad ideal de los candidatos a esta modalidad quirúrgica está entre 18 y 60 años, con una valoración individual en mayores de 60 años y en pacientes en edad pediátrica. La cirugía bariátrica no está contraindicada en adolescentes o en síndromes genéticos como el de Prader-Willi, pero requiere valoración en centros con equipos multidisciplinares y experiencia en este tipo de pacientes. En ellos estaría más indicada la banda gástrica restrictiva. El tratamiento quirúrgico está formalmente contraindicado en pacientes que no hayan recibido tratamiento médico con anterioridad, si no se puede garantizar un seguimiento médico adecuado, si existen alteraciones psiquiátricas que contraindiquen la intervención, y en pacientes con hábitos tóxicos (alcohol/drogas) o con enfermedades de mal pronóstico a corto plazo.

Bibliografía especial

Heymsfield SB, Wadden TA. Mechanisms, Pathophysiology and management of obesity. NEJM 2017;376-3:254-66.

Sørensen TI, Virtue S, Vidal-Puig A. Obesity as a clinical and public health problem: is there a need for a new definition, based on lipotoxicity effects? Biochim Biophys Acta 2010;1801:400-4.

Tsai AG, Wadden TA. In the clinic: obesity health consequences. Ann Inter Med 2013;159:ITC3-1.

Velazquez A, Apovian CN. Updates on Obesity pharmacotherapy. Ann NY Acad Sci 2018;1411:106-19.

Virtue S, Vidal-Puig A. Adipose tissue expandability, lipotoxicity and the Metabolic Syndrome-an allostatic perspective. Biochim Biophys Acta 2010; 1801:338-49.

Síndrome metabólico

R. Carmena Rodríguez

Concepto

El síndrome metabólico (SM), o síndrome de resistencia a la insulina, consiste en una agrupación de alteraciones metabólicas que confieren un riesgo elevado para desarrollar enfermedades cardiovasculares y diabetes mellitus de tipo 2 (DM 2). Sus principales componentes son: obesidad central, resistencia a la insulina (RI), hipertensión arterial (HTA), dislipemia caracterizada por: hipertrigliceridemia, aumento de lipoproteínas ricas en triglicéridos, aumento de ácidos grasos libres y de la lipemia posprandial, descenso del HDL-colesterol, aumento de partículas LDL pequeñas y densas y lipoproteínas portadoras de apolipoproteína B, y alteraciones del metabolismo hidrocarbonado (prediabetes o DM 2). Otros integrantes son estado protrombótico y proinflamatorio, depósito ectópico de lípidos en el hígado y los músculos, hiperuricemia, gota, microalbuminuria, colelitiasis, apnea obstructiva del sueño y ovario poliquístico.

Aunque la asociación de obesidad, hipertensión, diabetes y gota fue descrita en 1922 por Gregorio Marañón, el concepto moderno de SM se inició en 1988 con la descripción por Reaven de resistencia a la insulina asociada a hiperinsulinemia, intolerancia hidrocarbonada, hipertensión, hipertrigliceridemia y descenso de colesterol-HDL. Posteriormente se añadió la existencia de obesidad visceral o central, y en 1998, la Organización Mundial de la Salud propuso los primeros criterios diagnósticos.

Etiopatogenia

La RI interviene en la fisiopatología y se considera habitualmente la fuerza motriz del SM, junto con la exposición crónica a un balance calórico positivo y la participación de factores genéticos todavía no bien aclarados. La interacción del genotipo con el medio ambiente y el microbioma da

lugar a la asociación de dos importantes componentes etiopatogénicos: a) un estado de RI en el hígado, el músculo y el tejido adiposo, y b) un exceso de grasa corporal, especialmente obesidad abdominal visceral.

Las bases moleculares de la RI se explican por defectos posteriores a la unión de la insulina con su receptor, están determinadas por causas genéticas y se potencian por la obesidad abdominal, el sedentarismo, el estrés oxidativo y el envejecimiento. Recientemente se tiende a dar más importancia a la hiperinsulinemia en algunos aspectos de la patogenia del síndrome. Mientras la célula β pancreática sea capaz de mantener su función, la RI provocará un estado de hiperinsulinismo compensador, con lo que el metabolismo hidrocarbonado se conservará dentro de la normalidad; si la función insular llega a claudicar, inducirá la aparición de prediabetes o DM 2. El efecto vasodilatador fisiológico de la insulina está anulado por la falta de sensibilidad a la acción insulínica, aunque persiste su efecto potenciador de la reabsorción renal de sodio y estimulador de la actividad del sistema nervioso simpático. Por otra parte, el aumento de grasa visceral provoca la sobreexpresión en los adipocitos del gen del angiotensinógeno, aumentando la angiotensina II circulante y la vasoconstricción. La combinación de estas alteraciones contribuye a la aparición de HTA.

El aumento de grasa visceral en el abdomen provoca un estado proinflamatorio crónico, con liberación de adipocitocinas proinflamatorias (IL-1, IL-6, IL-18, resistina, TNF-α, PCR) capaces de inhibir la acción de la insulina. En contraposición, la producción de adiponectina, que potencia la sensibilidad a la insulina, está disminuida. La RI facilita el flujo de ácidos grasos del tejido adiposo al hígado y activa la síntesis hepática de triglicéridos, partículas VLDL y apolipoproteína B, permitiendo el depósito ectópico de grasa en el hígado y el músculo. Existe un aumento de producción hepática de apolipoproteína C-III, que inhibe la acción de la lipoproteína lipasa, facilitando la elevación plasmática de los triglicéridos. La hipertrigliceridemia modifica la composición de las lipoproteínas HDL, cuyo tamaño y contenido en colesterol disminuyen. La misma modificación afecta a las LDL, que se transforman en partículas más densas y pequeñas, con mayor capacidad aterogénica. El aumento de ácidos grasos en la sangre, actuando en un círculo vicioso, potencia la RI, interfiriendo en la captación de glucosa mediada por la insulina.

Los estudios de genómica y metabolómica actualmente en desarrollo han permitido identificar variantes genéticas asociadas a los distintos componentes del síndrome, pero los resultados son aún preliminares. La correcta identificación de los genes participantes en el desarrollo de cada componente del SM permitirá en el futuro un tratamiento más selectivo y personalizado.

Cuadro clínico

La clínica del SM se caracteriza por los signos mencionados anteriormente (aumento del perímetro abdominal, HTA, disglucemia y dislipemia) y los síntomas propios de la potencial presencia de enfermedades asociadas. De forma especial, por su frecuencia e importancia, los relacionados con las enfermedades cardiovasculares y la DM 2.

El riesgo de infarto de miocardio, ictus o arteriopatía periférica en individuos con SM es tres veces mayor que en la población normal, y la prevalencia de SM en pacientes con cardiopatía isquémica es del 60%. Aproximadamente un tercio de los sujetos menores de 45 años con cardiopatía isquémica tienen SM. Además, se calcula que los sujetos con SM presentan el doble de probabilidades de morir por una enfermedad cardiovascular que los que no lo tienen. Esta importante sobrecarga de patología cardiovascular ha llevado a la utilización del término «riesgo cardiometabólico» para designarla.

En sujetos con SM, el riesgo de desarrollar DM 2 está elevado entre 3 y 5 veces comparado con la población normal. Se estima que el 25%-60% de los pacientes con SM tienen esteatosis hepática no alcohólica, y que aproximadamente el 35% desarrollan hepatitis no alcohólica, frecuentemente precursora de cirrosis y hepatocarcinoma. La prevalencia del SM en las mujeres con ovario poliquístico es del 50%. La apnea obstructiva del sueño y las alteraciones del metabolismo del ácido úrico contribuyen, a su vez, a las manifestaciones clínicas.

Diagnóstico

Se han propuesto varios criterios diagnósticos para identificar a sujetos con SM, resumidos en la tabla 231-4. Los del *National Cholesterol Education*

Program (NCEP), *Adult Treatment Panel III* (ATP III), y los de la *International Diabetes Federation* (IDF) consideran la obesidad abdominal como parámetro imprescindible para el diagnóstico y son muy asequibles en clínica, ya que obvian la determinación de insulinemia. Sin embargo, el consenso armonizado de seis sociedades científicas (2009) incluido en la misma tabla mantiene los cinco criterios clásicos, pero no considera la obesidad abdominal como factor *sine qua non* para definir al SM.

Tabla 231-4

Criterios más utilizados para el diagnóstico del síndrome metabólico[a]

ATP III, 2003	IDF, 2005	Consenso armonizado de varias sociedades, 2009
Al menos tres de los siguientes: Perímetro abdominal ≥ 102 cm en H; ≥ 88 cm en M Trigliceridemia ≥ 150 mg/dL[b] HDL-C < 40 mg/dL en H; < 50 mg/dL en M[b] Presión arterial ≥ 130/85 mm Hg[b] Glucemia basal ≥ 100 mg/dL (5,6 mmol/L)[b]	Perímetro abdominal en caucásicos: ≥ 94 cm en H; ≥ 80 cm en M **Y al menos dos de los siguientes:** Trigliceridemia ≥ 150 mg/dL[b] HDL-C < 40 mg/dL en H; < 50 mg/dL en M[b] Presión arterial ≥ 130/85 mm Hg[b] Glucemia basal ≥ 100 mg/dL[b]	**Al menos tres de los siguientes[c] :** Perímetro abdominal: Caucásicos ≥ 94 cm en H; ≥ 80 cm en M Trigliceridemia ≥ 150 mg/dL[b] HDL-C < 40 mg/dL en H; < 50 mg/dL en M[b] Presión arterial ≥ 130/85 mm Hg[b] Glucemia basal ≥ 100 mg/dL[b]

H: hombres; IDF: *International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention;* M: mujeres.

[a] Las equivalencias en unidades del Sistema Internacional son: triglicéridos, 1,7 mmol/L; HDL-C, 1,0 mmol/L (H) y 1,1 mmol/L (M), y glucemia, 5,6 mmol/L.

[b] O estar recibiendo tratamiento específico.

[c] La obesidad abdominal no es un prerrequisito para el diagnóstico, sino uno más de los cinco criterios.

Datos tomados de Alberti KG et al. Circulation 2009;120:1640-5; Grundy SM et al. J Clin Lipidol 2014;8:29-60, y Eckel RH. Harrison's Principles of Internal Medicine, 20th ed. New York: McGraw Hill; 2018. p. 2903-9.

En España, la prevalencia del SM en la población adulta oscila entre el 20% y el 30%, y aumenta con la edad de la población estudiada. En los pacientes con DM 2, la prevalencia de SM puede alcanzar el 80%. Los datos del estudio epidemiológico *Dia@bet.es Study* (CIBERDEM) en

población española mayor de 18 años arrojan una cifra del 21% según los criterios ATP III y del 24% al utilizar los de la IDF.

La aceptación que el concepto de SM ha encontrado en la clínica se justifica por su utilidad para, de forma rápida y sencilla, identificar a los sujetos con mayor riesgo cardiovascular o de desarrollar DM 2. El SM no puede utilizarse para calcular el riesgo absoluto de enfermedad cardiovascular, pero sí para señalar a sujetos con un alto riesgo relativo de las mismas. Este riesgo se eleva conforme aumentan los componentes del SM.

Tratamiento

Consiste en el tratamiento de todos sus componentes a partir de una modificación del estilo de vida. Ya que la obesidad y el sedentarismo son los determinantes básicos del síndrome, deben ser tratados inicialmente y con intensidad. Una pérdida ponderal del 7%-10% mejora la sensibilidad a la insulina, modifica favorablemente los componentes del SM y reduce el riesgo de progresar a DM 2. Se debe pautar una dieta hipocalórica (1.200-1.600 kcal/día) baja en grasas saturadas (< 8% de energía diaria) y colesterol (< 200 mg/día), y un programa personalizado de ejercicio aeróbico. La abstención del hábito tabáquico y el consumo moderado de bebidas alcohólicas, azúcares simples y sal forman parte importante de este apartado.

Suele ser necesaria la intervención farmacológica. La prioridad para su empleo son las elevaciones del LDL-colesterol, la HTA y la glucemia. Para ello, se emplearán hipolipemiantes (estatinas, ezetimiba, fibratos), hipotensores (antagonistas de los receptores de la angiotensina II [ARA-II], inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina [IECA], diuréticos y antagonistas del calcio), sensibilizantes a la insulina (metformina, pioglitazona) y, en caso de diabetes, además de estos dos últimos fármacos pueden usarse incretinas (liraglutida, semaglutida) o inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa de tipo 2 (SGLT2, empagliflozina, canagliflozina), que han mostrado reducción de accidentes cardiovasculares. Los agentes que facilitan la pérdida de peso (orlistat, análogos de GLP-1) pueden ser útiles. La cirugía bariátrica es una opción válida si el IMC supera los 40 kg/m^2 o en sujetos con comorbilidades y un

IMC mayor de 35 kg/m^2. Estos aspectos han quedado detallados en este mismo capítulo en el tratamiento de la obesidad.

Salvo contraindicaciones, los sujetos con elevado riesgo cardiovascular deben recibir también una dosis reducida de AAS.

Bibliografía especial

Aguilar-Salinas CA, Viveros-Ruiz T. Recent advances in managing/understanding the metabolic syndrome. F1000Research 2019;8(F1000 Faculty Rev):370. (Última actualización: 3 de abril de 2019.)

Ascaso JF, Romero P, Real JT, Lorente RI, Martínez-Valls J, Carmena R. Abdominal obesity, insulin resistance, and metabolic syndrome in a Southern European population. *Eur J Intern Med*. 2003;14:101–106.

Català M, Girbés J. Estudio Valencia: investigación de la prevalencia de diabetes mellitus y síndrome metabólico. Plan de Diabetes de la Comunitat Valenciana 2006-10. Generalitat Valenciana. Conselleria de Sanitat 2010. Disponible en: http://publicaciones.san.gva.es/publicaciones/documentos/V.2672-2010.pdf (Acceso el 3 de mayo de 2019.)

Marrachelli V, Rentero P, Mansego ML, Morales JL, Galan I, Pardo-Tendero M, et al. Genomic and Metabolomic Profile Associated to Clustering of Cardio-Metabolic Risk Factors. *PLoS One*. 2016;11(9):e0160656.

Nolan CJ, Prentki M. Insulin resistance and insulin hypersecretion in the metabolic syndrome and type 2 diabetes: Time for a conceptual framework shift. *Diabetes & Vascular Disease Research*. 2019;16:118–127.

232

Nutrición

L. Serra Majem

R. Estruch Riba

C. Vázquez Martínez

Requerimientos nutricionales

L. Serra Majem, R. Estruch Riba

Hábito alimentario

Los hábitos alimentarios de una población constituyen un factor determinante de su estado de salud que conlleva importantes implicaciones económicas y políticas. Los hábitos alimentarios inadecuados (por exceso, defecto o ambos) se relacionan con numerosas enfermedades de elevada prevalencia y mortalidad en el mundo occidental, como las enfermedades cardiovasculares, algunos cánceres, la obesidad, la osteoporosis, la anemia, la caries dental, las cataratas y ciertos trastornos inmunitarios, entre otras.

La evolución experimentada por la dieta occidental se caracteriza por un consumo elevado de alimentos de origen animal, la presencia de gran cantidad de productos refinados y de alta densidad energética y, al mismo tiempo, un bajo consumo de alimentos de origen vegetal. La traducción nutricional de este cambio se manifiesta por un aumento progresivo de la ingesta energética a partir de la grasa total, las grasas saturadas *trans* y los hidratos de carbono simples. La disminución en el aporte porcentual de energía a partir de los hidratos de carbono complejos y de las proteínas de origen vegetal es un hecho generalizado en las sociedades modernas, donde los llamados alimentos ultraprocesados industriales ganan terreno a los alimentos naturales y a la cocina.

Estas modificaciones de la dieta se acompañan de cambios en el hábitat y estilos de vida, junto con una progresiva disminución de la actividad física y del gasto energético derivado de la deambulación, el trabajo y el mantenimiento del equilibrio térmico. Las principales causas de mortalidad en los países desarrollados están estrechamente relacionadas con la alimentación, el consumo de alcohol, el tabaco y la actividad física, aunque probablemente estos factores actúan sobre un sustrato genético favorecedor del desarrollo de determinadas enfermedades. Es difícil determinar cuantitativamente en qué proporción la dieta es responsable de la aparición de estos problemas de salud, pero existe acuerdo en que, por medio de

modificaciones dietéticas, pueden disminuirse sustancialmente estas enfermedades. Mediante intervenciones de promoción de la salud se pretende reducir el riesgo medio para la salud de toda la población o el riesgo para grupos específicos de la misma.

Necesidades o requerimientos nutricionales

El organismo humano está compuesto por un elevado número de sustancias orgánicas e inorgánicas, de las cuales 39 (9 aminoácidos, 2 ácidos grasos, 14 vitaminas y 14 elementos inorgánicos) son *esenciales*, es decir, no sintetizables por el organismo, por lo que deben formar parte de la dieta habitual.

Un elemento esencial es el que se requiere para desarrollar adecuadamente el crecimiento, la reproducción y la salud en el ciclo de la vida cuando el aporte del resto de nutrientes es óptimo; la dificultad de esta definición se debe a la interpretación de *adecuado.* Un elemento es claramente esencial si aparece una enfermedad cuando este se omite de la dieta. Habitualmente, la esencialidad se define sobre la base de la evidencia de un mecanismo bioquímico (en este grupo se encuentran 14 minerales), si bien también puede definirse por su implicación en una función fisiológica (en este grupo se encuentran nueve minerales más). Los efectos fisiológicos de los nutrientes esenciales dependen del grado de ingesta. Este concepto consiste en que una disminución progresiva de la ingesta proporciona una disminución gradual de las funciones hasta que las señales de deficiencia aparecen. Para un determinado grado de ingesta, algunos órganos y funciones se afectan antes que otros, según distintas circunstancias. Las señales de toxicidad empiezan a aparecer cuando se excede el límite de seguridad.

Las *necesidades* o *requerimientos* de un nutriente esencial se definen como la cantidad mínima de dicho nutriente cuyo aporte continuado diario permite el mantenimiento de las funciones orgánicas, así como el crecimiento y el desarrollo, para evitar los signos de depleción y las alteraciones por carencia en un individuo. Se distingue entre *requerimiento basal*, que es el nivel de ingesta continuada necesario para prevenir síntomas y signos clínicos atribuibles a la inadecuación del nutriente, y *requerimiento normativo,* en el que el nivel de ingesta se refiere al

mantenimiento de unas concentraciones tisulares o de reserva deseables. El *requerimiento nutricional medio*, referido a una población y no a un individuo, es el grado de ingesta que permite satisfacer las necesidades en un 50% de un grupo específico de población; con este grado de ingesta, la mitad restante no tendrá cubiertas sus necesidades. El *nivel tolerable superior* es el grado máximo de ingesta diaria de un nutriente en el cual es poco probable que se produzcan efectos adversos para la salud en la casi totalidad de la población.

Ingestas diarias recomendadas

Las *ingestas diarias recomendadas* (IDR) consisten en la cantidad necesaria de un nutriente para cubrir los requerimientos nutricionales en la mayor parte de la población sana, por grupos de edad, sexo y en situaciones fisiológicas especiales, como el embarazo y la lactancia. Los estudios actuales han desplazado el objetivo de las IDR de la clásica prevención de enfermedades deficitarias, como el raquitismo, a la reducción del riesgo de ciertas enfermedades crónicas, como la osteoporosis, el cáncer y las enfermedades cardiovasculares; así, se ha adoptado un término cada vez más utilizado, «ingestas dietéticas de referencia», para expresar este cambio de orientación. Estos grados recomendados de nutrientes son siempre superiores a las necesidades estimadas (con excepción de la energía), ya que tienen en cuenta la variabilidad interindividual y la biodisponibilidad de los nutrientes según las fuentes alimentarias de las dietas habituales. La IDR para la energía se corresponde con el requerimiento energético, mientras que en el resto de nutrientes, para el cálculo de las IDR se suman al valor del requerimiento nutricional medio dos desviaciones típicas, con lo que se obtiene una cantidad que cubrirá el 97,5% de los requerimientos nutricionales de la población diana (fig. 232-1). Diversos organismos nacionales e internacionales han establecido las IDR, con el objetivo de que se utilicen como base para establecer unas pautas alimentarias adecuadas. Entre estos organismos se pueden citar como más relevantes el Comité de Expertos de la FAO-OMS y el *Food and Nutrition Board del National Research Council* de EEUU., los cuales publican periódicamente sus informes basados en los conocimientos que se adquieren progresivamente sobre nutrición. Recientemente, un grupo de expertos de la FAO, la OMS,

UNICEF y la *United Nations University* ha propuesto adoptar el término «valores de ingesta de nutrientes» (*Nutrient Intake Values*, NIV) para unificar los términos utilizados en los distintos países para designar los requerimientos nutricionales para la población.

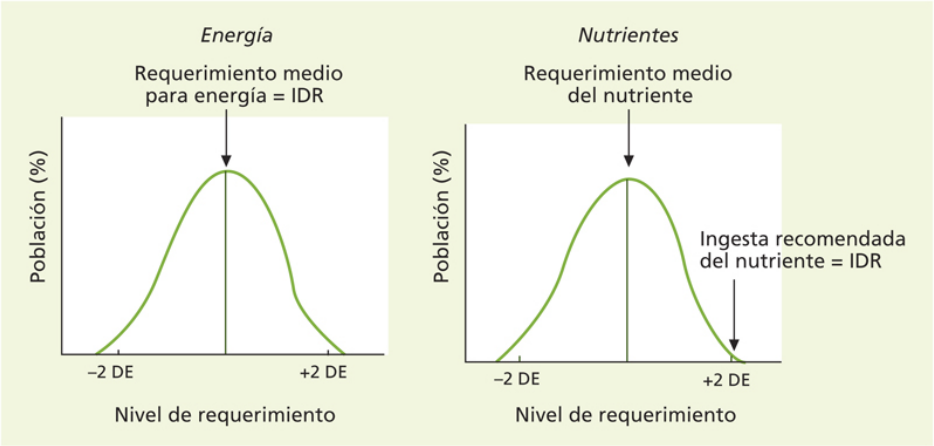


FIGURA 232-1 Determinación de ingestas diarias recomendadas (IDR) a partir de los requerimientos o necesidades nutricionales. DE: desviación estándar.

Ingesta recomendada de energía

Las necesidades calóricas en el hombre están determinadas por tres factores: a) el gasto energético basal; b) el efecto térmico de los alimentos, y c) el coste energético de la actividad física.

Gasto energético basal

El gasto energético basal corresponde al consumo de energía que se deriva del mantenimiento de las funciones vitales. Representa al menos dos terceras partes del consumo energético global (excepto en las personas con actividad física muy intensa) y depende sobre todo de la edad, el tamaño y la composición corporal.

A partir de las mediciones directas del gasto energético basal de las poblaciones sanas que están dentro de la normalidad en cuanto a peso y talla se han establecido ecuaciones para su cálculo teórico. La OMS estima el gasto energético basal para grupos de edad y sexo a partir del peso corporal con sencillas ecuaciones lineales. Estas ecuaciones se consideran

las mejores estimaciones disponibles para predecir el gasto energético de personas sanas (tabla 232-1).

Tabla 232-1

Ecuaciones para el cálculo del gasto energético basal a partir del peso corporal y de las necesidades calóricas a partir de la actividad física

Intervalo de edad (años)	Gasto energético basal (kcal/día)		
Varones			
0-3	(60,9 × p) – 54		
3-10	(22,7 × p) + 495		
10-18	(17,5 × p) + 651		
18-30	(15,3 × p) + 679		
30-60	(11,6 × p) + 879		
> 60	(13,5 × p) + 487		
Mujeres			
0-3	(61 × p) – 51		
3-10	(22,5 × p) + 499		
10-18	(12,2 × p) + 746		
18-30	(14,7 × p) + 496		
30-60	(8,7 × p) + 829		
> 60	(10,5 × p) + 596		
	PROMEDIO DE LAS NECESIDADES ENERGÉTICAS DIARIAS DE ADULTOS*		
	Ligera	**Moderada**	**Intensa**
Varones	1,55	1,78	2,10
Mujeres	1,56	1,64	1,82

* Expresadas como múltiplos del gasto energético basal.

p: peso corporal en kg.

Tomado del Informe de la reunión consultiva conjunta FAO/OMS/ONU de expertos. Necesidades de energía y proteínas. Ginebra, 1985.

En la práctica clínica se utilizan ampliamente las ecuaciones de Harris-Benedict, que contienen cuatro variables: edad, sexo, peso y talla.

- Para los varones:

$$\text{Gasto energético de reposo (equivalente a basal)} = 66,47 + (13,75 \times \text{peso en kg}) + (5 \times \text{talla en cm}) - (6,75 \times \text{edad en años})$$

- Para las mujeres:

$$\text{Gasto energético de reposo (equivalente a basal)} = 655,0 + (9,56 \times \text{peso en kg}) + (1,85 \times \text{talla en cm}) - (4,68 \times \text{edad en años})$$

Los valores obtenidos con estas ecuaciones no difieren sustancialmente de los publicados por la OMS.

Efecto térmico de los alimentos

El gasto energético aumenta después de la toma de alimentos o nutrientes. Este aumento depende de la cantidad de energía consumida y de la proporción de cada uno de los macronutrientes administrados. El efecto térmico de la alimentación representa el gasto energético secundario a la digestión, la absorción y la utilización de los nutrientes por el organismo. El efecto térmico de los alimentos es mayor para las proteínas y menor para los glúcidos y las grasas. En una dieta mixta, representa aproximadamente el 5%-10% de las calorías ingeridas.

Gasto energético de la actividad física

Después del metabolismo basal, la actividad física representa el segundo componente del gasto energético, si bien algunos deportistas pueden llegar a consumir cantidades muy superiores a su metabolismo basal. En los países industrializados se ha producido una drástica reducción de la actividad física que, en parte, se ha compensado con una disminución de la ingesta calórica. La práctica de ejercicio físico es beneficiosa, por lo cual, en vez de reducir las estimaciones de las necesidades energéticas, se considera más conveniente mantenerlas y recomendar la práctica habitual de actividad física.

Para estimar las necesidades energéticas secundarias a la actividad hay que tener en cuenta la ocupación laboral, las actividades lúdicas, el tono muscular y los pequeños movimientos que realiza el individuo por el solo hecho de estar despierto o durante la práctica de actividades cotidianas como lavarse, vestirse o estar de pie breves momentos. La actividad física normal condiciona un gasto energético 0,4 veces el gasto energético basal. En numerosas publicaciones se ha descrito el gasto energético debido a diferentes tipos de actividad física (v. tabla 232-1).

Existen métodos para el cálculo del *gasto energético total* que combinan los *Metabolic Equivalents* (METS) y tienen en cuenta la actividad física declarada. Las ecuaciones que se calculan son:

$$\text{Gasto energético total (varones)} = 864 - 9{,}72 \times \text{edad (años)} + \text{AF} \times [(14{,}2 \times \text{peso (kg)} + 503 \times \text{talla (m)}]$$

donde AF es la actividad física que puede ser sedentaria (=1), poco activa (=1,12), activa (=1,27) y muy activa (1,54), según el nivel de actividad física (PAL entre 1,0 y 1,4, 1,4 y 1,6, 1,6 y 1,9, y 1,9 y 2,5 respectivamente) y:

$$\text{Gasto energético total (mujeres)} = 387 - 7{,}31 \times \text{edad (años)} + \text{AF} \times [(10{,}9 \times \text{peso (kg)} + 660{,}7 \times \text{talla (m)}]$$

donde AF es la actividad física que puede ser sedentaria (=1), poco activa (=1,14), activa (=1,27) y muy activa (1,45), según el nivel de actividad física (PAL entre 1,0 y 1,4, 1,4 y 1,6, 1,6 y 1,9, y 1,9 y 2,5, respectivamente).

Ingesta recomendada de proteínas, lípidos, hidratos de carbono y agua, vitaminas y minerales

Proteínas

Las proteínas del organismo se degradan y resintetizan continuamente. Los aminoácidos liberados en la degradación se reutilizan en la síntesis, y algunos se transfieren al catabolismo oxidativo. Los productos metabólicos resultantes de la degradación de las proteínas (urea, creatinina, porfirinas) se excretan principalmente por la orina y, en menor cantidad, por las heces,

el sudor y otras secreciones corporales. Para reponer las pérdidas, el organismo necesita un suministro continuo de proteínas. El organismo es incapaz de sintetizar nueve aminoácidos, los cuales se consideran esenciales: histidina, isoleucina, lisina, metionina, fenilalanina, treonina, triptófano, valina y leucina.

Las IDR de proteínas dependen de su valor biológico. Este se halla condicionado por el contenido de aminoácidos esenciales y es superior en el caso de las proteínas de origen animal. Los estudios para estimar los requerimientos proteicos se basan en la determinación de balances nitrogenados de poblaciones. El equilibrio nitrogenado se consigue cuando el aporte de nitrógeno iguala las pérdidas. Si se aportan al organismo más proteínas de las necesarias para la síntesis de los distintos constituyentes, el exceso no se almacena, sino que se degrada. En tal caso, la tasa de renovación proteica y la excreción de nitrógeno aumentan, y los cetoácidos que se obtienen de la degradación de los aminoácidos cetogénicos se utilizan como fuente de energía o se transforman en hidratos de carbono o grasas. Si se aportan menos proteínas de las necesarias, el organismo se adapta a esa situación, con reducción de la renovación proteica en los tejidos y del catabolismo de los aminoácidos hasta llegar a un nuevo estado de equilibrio. Por el contrario, la ingesta habitual de grandes cantidades de proteínas puede producir un aumento del nitrógeno ureico sanguíneo y del contenido de calcio en la orina. Se ha sugerido que estas alteraciones podrían ser responsables de una esclerosis glomerular renal y producir osteoporosis.

Mediante los estudios de balance a corto y largo plazo, se ha estimado que las necesidades proteicas de un adulto medio son de 0,66 g/kg de peso y día de proteína digerible (carne, leche, huevos, pescado). Si se tiene en cuenta el coeficiente de variación de las necesidades proteicas entre los adultos, se considera que un 25% por encima de las necesidades fisiológicas medias cubre las necesidades del 97,5% de la población. Por tanto, la IDR es de 0,83 g/kg de peso y día de proteínas de alto valor biológico.

Lípidos

El principal componente lipídico de los alimentos son los triglicéridos, compuestos de ácidos grasos y glicerol. El organismo puede sintetizar

ácidos grasos saturados a partir del acil-CoA. Sin embargo, no puede sintetizar algunos de los ácidos grasos poliinsaturados, por lo que deben aportarse en la dieta. La importancia de estos ácidos grasos poliinsaturados, denominados «esenciales», radica en el hecho de ser precursores de lípidos estructurales y de eicosanoides, como prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos, sustancias implicadas en diversos procesos fisiológicos y en el desarrollo de ciertas enfermedades.

El ácido linoleico (C18:2 n-6) fue el primer ácido graso descrito como esencial. El ácido araquidónico (C20:4 n-6), al ser un derivado del ácido linoleico, sólo es esencial si existe carencia de este. El ácido linolénico (C18:3 ω-3) se considera esencial, aunque no se han descrito casos claros de deficiencia en el hombre. Otros ácidos ω-3, como el docosahexaenoico o el eicosapentaenoico, pueden sintetizarse a partir del ácido linoleico.

Hidratos de carbono

Los principales hidratos de carbono de la dieta son los *azúcares* (monosacáridos: glucosa, galactosa, fructosa; disacáridos: lactosa o sacarosa, y polioles: sorbitol, manitol), con uno o dos monosacáridos, los *oligosacáridos* (maltodextrina, rafinosa, fructooligosacáridos), con tres a nueve monosacáridos, y los *polisacáridos*, con más de nueve (almidón: amilosa, amilopectina, y polisacáridos no amiláceos o fibra dietética: celulosa, hemicelulosa, pectina, hidrocoloides). El interés suscitado en los últimos años por la fibra dietética radica en la observación de que el consumo de alimentos vegetales está en relación inversa con la incidencia de enfermedad cardiovascular, cáncer y otros procesos patológicos. Se recomienda aumentar el consumo de fibra de la dieta en forma de frutas, vegetales, legumbres y cereales integrales hasta unos 25 g al día. También se recomienda la reducción del consumo de los llamados *azúcares añadidos* (no intrínsecos) a alimentos y bebidas, con un aporte deseado inferior al 10% de la energía según la OMS (o incluso del 5% según otras fuentes).

Los requerimientos mínimos de hidratos de carbono no están establecidos; sin embargo, una dieta carente de hidratos de carbono provoca un aumento de la lipólisis, la formación de cuerpos cetónicos y el incremento del catabolismo proteico.

Agua, vitaminas y minerales

Las necesidades de agua varían según la composición de la dieta y las pérdidas insensibles. De forma práctica, se recomienda un aporte de 1-1,5 mL/kcal en adultos y niños sanos, respectivamente. Los requerimientos de agua aumentan cuando se incrementan el nivel de actividad, la temperatura ambiental, la sudoración o la carga de solutos. Las principales fuentes de agua son las bebidas, aunque ciertos alimentos, como las verduras y las frutas, pueden contener hasta un 90% de agua. Se estiman 2,5 L diarios para los varones y 2 L para las mujeres, según la Autoridad Alimentaria Europea.

Las mejoras en los métodos de investigación y la utilización de técnicas como la biología molecular permiten redefinir los conceptos de normalidad, deficiencia y toxicidad nutricional, con evolución de los mismos requerimientos nutricionales y, por ende, las IDR; de hecho, la recomendación de las propias IDR hacia la disminución del riesgo de enfermedades crónicas, además de a la clásica prevención de enfermedades nutricionales carenciales, ha sido uno de los motivos principales de que las IDR o ingestas dietéticas de referencia hayan aumentado o disminuido de forma espectacular en los últimos años para algunos nutrientes como el calcio, la vitamina B_6 o el folato.

Nutrición y enfermedad

La evidencia que relaciona la dieta con la aparición de enfermedades se ha incrementado de forma exponencial en las últimas décadas y, si bien los hallazgos han sido a veces contradictorios, el mejor conocimiento de la fisiopatología de las enfermedades relacionadas con la nutrición, junto con la realización de estudios epidemiológicos mejor diseñados, facilita un mejor conocimiento de esta relación que todavía presenta algunas lagunas.

Enfermedad cardiovascular

Se conoce desde hace tiempo la relación entre las grasas de la dieta, los lípidos plasmáticos y la formación de placas ateromatosas, causa de la enfermedad coronaria. Si bien en el pasado el énfasis en la prevención de la cardiopatía isquémica se puso en limitar las grasas totales, en la actualidad se considera mucho más importante la calidad de dichas grasas; es incluso

preferible la sustitución de grasas saturadas por grasas monoinsaturadas (como el aceite de oliva) que por hidratos de carbono o proteínas. Las grasas saturadas de la dieta son mucho más hipercolesterolemiantes que el propio colesterol dietético. Los ácidos grasos poliinsaturados ω-3, contenidos en el pescado azul, tienen un papel protector en la arteriopatía isquémica y en el ritmo cardíaco y los factores de coagulación. Estudios más recientes han puesto de manifiesto también un papel protector de las vitaminas antioxidantes C, E y carotenos, y del ácido fólico. La dieta mediterránea, la vegetariana, la japonesa y la nórdica se asocian a un menor riesgo vascular.

Cáncer

El cáncer representa actualmente la segunda causa de mortalidad. Se estima que alrededor de un 35% de los cánceres están relacionados con la dieta, aunque la relación primaria entre cáncer y alimentación alberga todavía muchos enigmas.

Diversos estudios ponen de manifiesto la relación entre el consumo de grasas y la aparición de cáncer de colon, próstata, recto y ovarios; para el cáncer de mama existe mucha controversia al respecto, y parece ser que la ingesta total de grasas no tiene ningún efecto adverso sobre este tumor. La ingesta de abundantes frutas y verduras tiene un claro efecto preventivo sobre el cáncer, y las vitaminas antioxidantes tienen efectos también protectores ante el cáncer de pulmón, nasofaríngeo, esófago, vejiga urinaria, cérvix y mama, entre otros. El cáncer de colon está negativamente relacionado con el consumo de fibra. Los alimentos ahumados, salados y en adobo, así como los alimentos conservados con nitratos, el alcohol y algunos contaminantes, tienen efecto cancerígeno, en especial en el desarrollo de cáncer gástrico.

Diabetes mellitus

La diabetes mellitus (DM) afecta a un 10%-15% de la población española, y los factores de riesgo más importantes son la obesidad abdominal y el consumo excesivo de grasas y alimentos de alto índice glucémico. Los suplementos con cromo y vitamina E podrían mejorar la tolerancia a la glucosa.

Osteoporosis

La osteoporosis se caracteriza por una disminución de la densidad mineral ósea y una alteración de la microestructura del hueso, con el consiguiente aumento de su fragilidad y del riesgo de fracturas. La densidad ósea aumenta progresivamente durante la infancia y la adolescencia, y alcanza su pico máximo hacia los 30-35 años; de ahí la importancia de incrementar el consumo de calcio durante la infancia y la adolescencia. A partir de la menopausia aumenta el riesgo de osteoporosis de manera importante en las mujeres. Una ingesta óptima de calcio permite conseguir el máximo pico de masa ósea durante la época de crecimiento, asegura su mantenimiento en la edad adulta y minimiza sus pérdidas en años posteriores.

Obesidad

Índices de masa corporal (IMC) superiores a 30 kg/m^2 se asocian con un aumento considerable de la mortalidad. En España, un 17% de la población es obesa. Esta situación implica subsidiariamente un riesgo elevado de padecer hipertensión arterial, cardiopatía coronaria, DM, y trastornos gastrointestinales y osteoarticulares. En estas mismas circunstancias es mayor el riesgo de cáncer de vesícula biliar, mama (en las mujeres posmenopáusicas) y útero en las mujeres obesas, y próstata en los hombres obesos.

Otras enfermedades

La *caries dental* es una enfermedad muy prevalente que, no obstante, ha sufrido un importante retroceso donde se han llevado a cabo actividades de prevención. La dieta supone el sustrato necesario para la proliferación bacteriana responsable de la caries cuando el diente, por un bajo aporte en flúor o por otras causas, presenta una mayor predisposición a la misma. La IDR de flúor es de 3-4 mg/día. Los azúcares simples, particularmente si se consumen con almidón (bollería), constituyen los alimentos más cariogénicos en nuestro medio, efecto que disminuye al aumentar la higiene dental.

El consumo de alimentos ricos en antioxidantes (vitamina C, E y carotenos) previene la aparición de la *catarata* senil, y la riboflavina y la

niacina reducen la prevalencia de la catarata nuclear en los ancianos.

La nutrición también ha demostrado tener un papel relevante en el *estado cognitivo y mental*. El ácido oleico, el ácido fólico y algunos antioxidantes, junto con un patrón de dieta mediterránea, presentan un papel protector frente al declive cognitivo.

Finalmente, los *defectos del tubo neural* están asociados al defecto de la 5,10-metileno-tetrahidrofolato reductasa en la madre, lo cual incrementa las necesidades nutricionales de folatos hasta más de 400 mg/día.

Guías nutricionales

Durante muchos años, las IDR sirvieron de objetivos nutricionales, individual y colectivamente. Sin embargo, estos se desarrollaron a partir de criterios minimalistas que pretendían prevenir las deficiencias nutricionales, para más tarde centrarse en los países desarrollados en recomendaciones que incluían la reducción de grasas y colesterol; más recientemente se ha pasado a recomendaciones acerca del tipo de grasa y cantidades de nutrientes no relacionados con la prevención de deficiencias nutricionales, sino con la prevención de enfermedades crónicas, como los antioxidantes, implicados en la prevención de las enfermedades relacionadas con el estrés oxidativo, o el calcio en la osteoporosis, por citar dos ejemplos.

Los objetivos nutricionales nacen ante la necesidad de que exista un cierto equilibrio entre la energía procedente de los tres macronutrientes: proteínas, grasas e hidratos de carbono.

Por lo que respecta a las grasas, diferentes grupos internacionales de expertos recomiendan que el contenido de grasas de la dieta no supere el 30% de las calorías totales, de las cuales no más del 10% deben ser saturadas. También se recomienda un aporte inferior a 300 mg/día de colesterol. En el ámbito de los países mediterráneos, algunos organismos consideran que el límite podría situarse en el 35%-40% a partir de las grasas si el aceite mayoritariamente utilizado es el de oliva.

Por la limitación recomendada en los países industrializados en cuanto a la ingesta de lípidos y proteínas y la necesidad de ingerir una cantidad notable de fibra dietética, la proporción de hidratos de carbono de la dieta debe estar alrededor del 50% de las calorías totales, sobre todo en forma de hidratos de carbono complejos. Por tanto, el 15%, el 30%-40% y el 50% de

la energía de la dieta deben aportarse en forma de proteínas, lípidos e hidratos de carbono, respectivamente, con lo que constituyen los objetivos nutricionales más adecuados en nuestro entorno.

Para conseguir los objetivos nutricionales planteados es necesario desarrollar programas de promoción de la salud que contemplen distintos tipos de estrategias de intervención en la comunidad. Con tal fin se publican las *guías alimentarias* que traducen las IDR y los objetivos nutricionales —formulados científicamente y expresados en términos numéricos como cantidades de nutrientes y porcentajes de energía— a un lenguaje más familiar. En estas guías, las recomendaciones se expresan como alimentos, raciones o tendencias más positivas para la salud en forma de rueda de alimentos, tablas, pirámides, estructuras romboides o manzanas, si bien la forma que prevalece en la actualidad es la pirámide.

Las principales recomendaciones de las guías alimentarias se refieren a mantener el peso aconsejado, moderar el consumo de grasas, aumentar el consumo de cereales integrales y pescado, incrementar el consumo de frutas y verduras, moderar el consumo de alcohol y sal, y promover el ejercicio físico moderado. De manera complementaria, algunos países incluyen aumentar la lactancia materna, cuidar las técnicas culinarias, o aspectos relacionados con la sociología de la alimentación o la necesidad de distribuir adecuadamente la ingesta a lo largo del día, con un desayuno adecuado. En este contexto, la Sociedad Española de Nutrición Comunitaria diseñó en 2004 una guía dietética incluida conceptualmente, en el interior de una pirámide, y en 2010, en el seno de la Fundación de la Dieta Mediterránea, un grupo de expertos actualizó y eliminó, por ejemplo, los azúcares refinados y las patatas (por su elevado índice glucémico) y la leche. En cambio, en 2011, el Departamento de Agricultura de EE. UU. adoptó un plato como imagen en su nueva guía dietética. No obstante, la forma más habitual de expresar las recomendaciones es con ayuda de una pirámide. En la figura 232-2 se expone la pirámide de la dieta mediterránea.

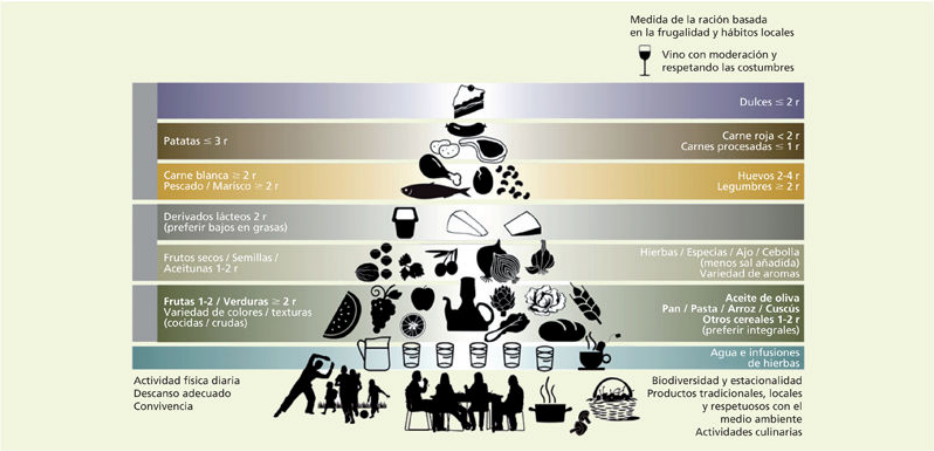


FIGURA 232-2 Pirámide de la dieta mediterránea. r: ración.
(Tomado de la Fundación Dieta Mediterránea, Barcelona, 2010.)

Las guías alimentarias, a raíz de los estudios realizados, deberían incluir los siguientes puntos:

- *Moderación en el consumo de carne*, particularmente de vacuno y porcino.
- Elección del *aceite de oliva virgen extra* en lugar de otros aceites o grasas de adición.
- Mantenimiento y promoción del *consumo de frutas, verduras y pescado.*
- Moderación en el consumo de *productos lácteos.*
- Aumento de la ingesta de *alimentos ricos en hidratos de carbono complejos* (pan, legumbres, pasta, patatas y arroz, prioritariamente en sus formas integrales) y reducir el consumo de azúcar y dulces.
- Mantenimiento de la tradición gastronómica y la variedad en platos y recetas de la *dieta mediterránea* española, así como el consumo moderado de vino.
- Realizar *actividad física* moderada a diario.

También se insiste mucho en la sostenibilidad de nuestra alimentación y en la necesidad de consumir más productos vegetales y menos animales (por su mayor emisión de gases con efecto invernadero y consumo de agua y energía), consumir productos locales o cercanos y evitar el transporte abusivo de alimentos de un continente a otro, consumir productos de temporada y producidos de una forma respetuosa y sostenible con el

ecosistema, y reducir el desperdicio alimentario y los residuos generados en la cadena alimentaria (con especial referencia a los plásticos).

Bibliografía especial

King JC, Garza C. International harmonization of approaches for developing nutrient bases dietary Standard. Food Nutr Bull 2007;28(Suppl 1): S1-S153.

Serra-Majem L, Aranceta J, Mataix J. Nutrición y Salud Pública. Métodos, bases científicas y aplicaciones, 2.ª ed. Barcelona: Elsevier-Masson; 2005.

Serra-Majem L, Ngo J, Roman-Vinas B. Micronutrient Intake Assessment in Europe: Best evidence and practice. The EURRECA Network of Excellence Br J Nutr 2009;101(Suppl 2):1-112.

Serra-Majem L, Ortiz-Andrellucchi A., Sánchez-Villegas A. Mediterranean diet. En: Ferranti P, Berry EM, Anderson JJ, eds. Enclyclopedia of Food Security and Sustainability, Vol. 2. Amsterdam: Elsevier; 2019. p. 292-301.

Objetivos nutricionales. Impacto de la dieta mediterránea

R. Estruch Riba, L. Serra Majem

La alimentación y el estilo de vida son los principales determinantes de la aparición de determinadas patologías, como las enfermedades cardiovasculares, el cáncer, el deterioro cognitivo y las enfermedades neurodegenerativas, como la de Alzheimer y la de Parkinson. En este contexto, las recomendaciones dietéticas para promocionar la salud se han basado en patrones dietéticos, alimentos y nutrientes, cuyo consumo puede ser predictivo de riesgo de sufrir una determinada enfermedad crónica. En la tabla 232-2 se detallan los alimentos, nutrientes y patrones dietéticos que se han relacionado con un mayor o menor riesgo vascular en diferentes estudios epidemiológicos. No obstante, actualmente se considera que la mejor aproximación a esta relación entre nutrición y enfermedad es el estudio de patrones globales de alimentación y no el análisis de los efectos de determinados alimentos o nutrientes, ya que de este modo se pueden analizar los efectos sinérgicos de sus distintos componentes.

Tabla 232-2

Resultados de estudios epidemiológicos que han analizado la relación entre consumo de determinados alimentos y nutrientes y algunos patrones dietéticos con un menor o mayor riesgo vascular

	Aumento del riesgo	Reducción del riesgo
Alimentos	Carnes rojas y subproductos Cereales refinados Dulces y azúcar Bebidas azucaradas Patatas fritas Productos lácteos altos en grasa Mantequilla	Aceite de oliva virgen extra Cereales integrales Frutas, verduras y hortalizas Frutos secos Leche y productos lácteos desnatados Legumbres Pescado y marisco Vino tinto y cerveza (con moderación y en adultos) Café y té
Nutrientes	Ácidos grasos saturados Ácidos grasos *trans* Colesterol Sacarosa, glucosa y fructosa Sodio	Ácido fólico Ácidos grasos poliinsaturados (ácido α-linolénico, ácidos grasos ω-3, etc.) Esteroles vegetales Polifenoles Fibra Magnesio Potasio Vitamina D Vitamina K
Patrones dietéticos	Patrón dietético «occidental» de tipo *fast food*	Dieta mediterránea Dieta DASH (del inglés *Dietary-Approaches-to- Stop-Hypertension*) Dieta «prudente» Dieta vegetariana Dieta nórdica

Por otro lado, en el caso de la enfermedad cardiovascular, muchos estudios han analizado los efectos de determinadas dietas sobre marcadores intermedios de esta enfermedad, como la hipertensión o la diabetes. No obstante, esta aproximación ha fracasado en muchas ocasiones, porque los efectos finales suelen ser consecuencia de la suma (o multiplicación) de los efectos aislados sobre los factores de riesgo vascular, muchos de los cuales

son aún desconocidos. Asimismo, el período de inducción de muchos de estos factores es muy diferente, lo que limita el estudio de sus interacciones. Por todo ello, se considera mucho más acertado el estudio de los efectos de la alimentación sobre variables finales de gran relevancia, como mortalidad global y cardiovascular, e incidencia de infarto de miocardio y AVC.

En una revisión sistemática que examinó la relación causal entre factores dietéticos y enfermedad coronaria se clasificó la dieta mediterránea como el patrón dietético con mayores evidencias científicas sobre su efecto protector frente a la enfermedad cardiovascular y otras patologías crónicas.

La dieta mediterránea tradicional se define como el patrón de alimentación propio de los países del área mediterránea donde crecen los olivos (Creta, sur de Italia y España) de finales de la década de los años cincuenta. Aunque no existe una dieta mediterránea única, se considera que reúne las siguientes características: a) un alto consumo de grasa (incluso > 40% de la energía total), principalmente en forma de aceite de oliva; b) un elevado consumo de cereales integrales, fruta, verdura, legumbres y frutos secos; c) un consumo moderado-alto de pescado; d) un consumo moderado de vino; e) un consumo moderado-bajo de carne blanca (aves y conejo) y productos lácteos (principalmente yogur y queso), y f) un consumo bajo de carne roja y productos derivados (p. ej., embutidos). Los consumos recomendados de los distintos alimentos se suelen expresar de forma gráfica en forma de una «pirámide alimentaria» que se va actualizando (v. fig. 232-2). Otros aspectos importantes son la estacionalidad y la diversidad de los alimentos, así como el consumo preferente de productos frescos, locales y tradicionales. Merece destacarse que, en la base la pirámide, se encuentran incluidos otros aspectos relevantes, como una actividad física regular y mantenida, la sociabilidad, y compartir la mesa con familiares y amigos.

Se trata de un patrón dietético óptimo, ya que cumple con los requerimientos nutricionales de la población, suficientemente calórico y rico en vitaminas (la A, las del grupo B, el ácido fólico, y las vitaminas C y D) y minerales (K, Ca, Fe), por lo que su seguimiento reduce el riesgo de déficits de micronutrientes.

Los resultados de numerosos estudios epidemiológicos han mostrado que una mayor adherencia a la dieta mediterránea tradicional reduce en un 10% el riesgo de mortalidad y de sufrir una complicación cardiovascular.

También se ha señalado su efecto positivo en la incidencia de DM, diversos tipos de cáncer, depresión, deterioro cognitivo y enfermedades neurodegenerativas. Asimismo, numerosos estudios de intervención han determinado que la dieta mediterránea y sus principales componentes tienen un efecto protector sobre numerosos marcadores intermedios de enfermedad, como presión arterial, glucemia, perfil lipídico y marcadores sistémicos de estrés oxidativo e inflamación.

No obstante, los estudios realizados, incluidos metaanálisis y revisiones sistemáticas, se han basado en estudios de cohortes, cuyos resultados sólo tienen un grado intermedio de evidencia científica. El mayor grado de evidencia científica se adquiere con los estudios aleatorizados de intervención, cuyos resultados deberían ser la base de todas las recomendaciones nutricionales. En este sentido, merecen destacarse dos estudios: el ensayo francés del *Lyon Diet Heart Study* y el ensayo español Prevención con Dieta Mediterránea (PREDIMED). El estudio francés incluyó a 605 pacientes que ya habían sufrido un infarto de miocardio y demostró que el seguimiento de una dieta mediterránea suplementada con una margarina rica en ácido linolénico reduce en más de un 50% el riesgo de sufrir una segunda complicación cardiovascular. El estudio PREDIMED incluyó a 7.447 pacientes sin manifestaciones clínicas de enfermedad cardiovascular, pero con un elevado riesgo de presentarlas, porque eran diabéticos o reunían tres o más factores de riesgo. Los participantes se dividieron de forma aleatoria en tres grupos de intervención: a) una dieta mediterránea suplementada con aceite de oliva virgen extra; b) una dieta mediterránea suplementada con frutos secos (nueces, avellanas y almendras), y c) una dieta control baja en todo tipo de grasa. Tras casi 5 años de seguimiento, los dos grupos de dieta mediterránea presentaron una reducción de un 30% en el riesgo relativo de sufrir una complicación cardiovascular (infarto de miocardio, AVC o muerte de causa cardiovascular) comparados con el grupo control bajo en grasa. Este estudio demostró con el máximo nivel de evidencia científica que una dieta mediterránea suplementada con aceite de oliva o frutos secos es muy eficaz en la prevención de la enfermedad cardiovascular, efecto similar al obtenido con determinados fármacos (p. ej., estatinas), pero sin los efectos secundarios que frecuentemente causan.

También merece destacarse la eficacia de la dieta mediterránea sobre la incidencia de nuevos casos de diabetes. En el estudio PREDIMED se observó que el grupo que siguió la dieta mediterránea suplementada con aceite de oliva virgen presentaba una reducción del 40% en el riesgo de desarrollar una diabetes, comparado con el grupo control. También se observaron cambios favorables en otros factores de riesgo vascular (presión arterial, perfil lipídico y marcadores de oxidación e inflamación), así como una regresión de las lesiones arterioscleróticas medidas por técnicas de imagen como la ecografía y la resonancia magnética tras 2 años de intervención con dieta mediterránea. Finalmente, la dieta mediterránea también resultó útil para reducir el riesgo genético de presentar determinadas patologías. Así, se observó que la dieta mediterránea anulaba el efecto adverso del polimorfismo *TCF7L2* rs7903146 (C > T) sobre los factores de riesgo vascular (glucemia y perfil lipídico) y, lo más importante, sobre la incidencia de AVC.

Por todo ello, la dieta mediterránea tradicional debe seguir siendo el pilar fundamental en la prevención y el tratamiento de patologías crónicas como las enfermedades cardiovasculares, la diabetes, el cáncer y las enfermedades neurodegenerativas. No obstante, el efecto protector de esta dieta podría aumentarse aún más si se cambia el aceite de oliva común por virgen extra; se aumenta el consumo de frutos secos, pescado azul, fruta, verdura y legumbres; se sustituyen el pan y los cereales refinados por integrales; se mantiene un consumo moderado de vino (siempre con las comidas); se reduce la ingesta de sal y de carnes, especialmente de la roja, y se evita el consumo de refrescos azucarados, bollería y dulces industriales.

La dieta mediterránea, entendida no sólo como un conjunto de alimentos, sino además como una cultura sobre las formas de producir y elaborar los alimentos, es un ejemplo de sostenibilidad en sí misma y en su propia biodiversidad. Existen múltiples ejemplos de cómo el abandono de prácticas tradicionales de cultivo, ganadería y pesca afecta a la propia sostenibilidad de la dieta mediterránea y, por ende, a su supervivencia. De ahí la importancia de la iniciativa para reivindicar su inclusión en la lista de bienes intangibles del patrimonio inmaterial de la humanidad de la Unesco. Además, la dieta mediterránea es un modelo alimentario con un impacto medioambiental muy bajo comparado con la dieta occidental y puede

considerarse también como un elemento fundamental en la agenda para la lucha contra el cambio climático.

Bibliografía especial

Estruch R, Martínez-González MA, Corella D, Salas-Salvadó J, Ruiz-Gutiérrez V, Covas MI, et al. Effects of a Mediterranean-style diet on cardiovascular risk factors. Ann Intern Med 2006;145:1-11.

Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. N Engl J Med 2018;378:e34.

Serra-Majem L, Roman B, Estruch R. Scientific evidence of interventions using the Mediterranean diet: a systematic review. Nutr Rev 2006;64:S27-47.

Malnutrición proteico-energética

C. Vázquez Martínez

Concepto y etiología

Un estado de nutrición correcto es el que permite un funcionamiento óptimo de todas las funciones celulares. La malnutrición comienza cuando el aporte de nutrientes no es suficiente y/o adecuado para cubrir las demandas del organismo, y progresa hasta producir alteraciones anatómicas y funcionales. La forma más común y de repercusiones más graves de malnutrición es la que afecta al aporte energético y proteico (malnutrición proteico-energética [MPE]), que se produce cuando hay un aporte insuficiente de calorías y proteínas en relación con las necesidades, y/o una inadecuada absorción, digestión o metabolismo.

Según predomine la insuficiencia calórica o proteica, se diferencian clásicamente dos formas de malnutrición. En la malnutrición *calórica o «marasmática»* predomina el déficit energético (p. ej., en las hambrunas poblacionales o en las anorexias nerviosas); el adelgazamiento y la pérdida de masa magra son los signos más destacables, con poca repercusión en parámetros bioquímicos proteicos en sus estadios leves-moderados y en ausencia de complicaciones de enfermedades intercurrentes. En la malnutrición *proteica* o de tipo *kwashiorkor* predomina la insuficiente síntesis de proteínas (aporte proteico muy deficitario, con un aporte calórico suficiente o no muy inadecuado), y se manifiesta por una concentración sérica de albúmina y otras proteínas de síntesis hepática disminuida. Debido al descenso en la presión oncótica vascular se producen edemas, lesiones en la piel y facilidad para infecciones, con posible progreso a insuficiencia cardíaca.

En los países desarrollados se produce con mucha mayor frecuencia una variante de la MPE asociada a la enfermedad, la cual conlleva grados variables de depleción calórica y un catabolismo proteico incrementado por las citocinas y otros mediadores inflamatorios. La *American Society of Parenteral and Enteral Nutrition* (ASPEN) y la *European Society of*

Parenteral and Enteral Nutrition (ESPEN) propusieron en 2019-2010 una clasificación fisiopatológica de la malnutrición, enfocada en el punto de vista clínico, valorativo funcional y pronóstico.

Malnutrición relacionada con el ayuno

Se denomina así cuando hay un ayuno crónico sin inflamación. Es la privación parcial o total de alimentos de forma voluntaria (p. ej., trastornos de la conducta alimentaria, huelgas de hambre) o involuntaria (p. ej., hambruna, escasez). El ayuno conlleva una serie de cambios en los sistemas metabólico y hormonal, los cuales permiten que el organismo se adapte a situaciones de ayuno más prolongado: durante las primeras 12-16 h, la insulinopenia y la hiperglucagonemia condicionan un incremento de los procesos de glucogenólisis (hepática y muscular) y neoglucogénesis hepática, mediante el uso como sustratos de la proteína muscular (aminoácidos neoglucogénicos), el glicerol y el piruvato derivado de la glucogenólisis. A partir del segundo y el tercer días de ayuno comienza la β-oxidación de los ácidos grasos procedentes de la lipólisis y la producción de cuerpos cetónicos, que se utilizan como sustrato energético por células de tejidos periféricos. Por ello, en el inicio, la pérdida de proteínas es de 75 g/día, lo que equivaldría a 300 g de músculo, y posteriormente se observa un descenso en la excreción de nitrógeno urinario, lo cual indica una disminución de la gluconeogénesis y del catabolismo proteico, ya que hasta el 60% de la energía requerida por el cerebro se obtiene de los cuerpos cetónicos. Todo ello refleja mecanismos adaptativos que permiten disminuir requerimientos energéticos mínimos y reducir la proteólisis (tabla 232-3).

Tabla 232-3

Diferencias metabólicas y hormonales entre el ayuno simple (breve, o prolongado) y el ayuno asociado a estrés

	Ayuno breve	Ayuno prolongado	Estrés
Glucemia	Normal	Baja	Elevada
Neoglucogénesis	++	+	+++
Na^+	Pérdida	Ahorro	Retención
Glucagón	+	++	+++
Lipólisis	+	++	++
Ahorro proteico	Tardío	Permanente	No hay
Combustible cerebral	Glucosa	Glucosa y cuerpos cetónicos	Glucosa
Metabolismo basal	Bajo	Muy bajo	Aumentado

Tomado de De la Torre A. Nutrición clínica. Bases y fundamentos. En: Soto Moreno AM, García Luna PP, eds. Respuesta endocrino-metabólica en el ayuno prolongado. Madrid: Doyma; 2000. p. 74.

Desde el punto de vista hormonal, además de la insulinopenia temprana, con elevación del glucagón, se reduce la forma activa de la hormona tiroidea y aumenta la forma inactiva o reversa. La hormona de crecimiento (GH) y el cortisol no se modifican en el ayuno simple, pero sí en el asociado a inflamación y/o estrés. En el intestino también se producen cambios metabólicos, ya que la mucosa intestinal posee el mayor índice de recambio y proliferación celular del organismo. En el ayuno, este recambio celular disminuye, y puede producirse atrofia de la mucosa. En la primera etapa, la diuresis es muy abundante y se produce una pérdida de peso significativa, aunque dicha pérdida es agua unida al glucógeno y a la masa magra. A partir de 1-2 semanas se pierde más cantidad de tejido graso y se enlentece la pérdida de peso.

Malnutrición asociada a enfermedad

Se denomina así cuando existe un estado proinflamatorio sistémico. La fisiopatología de la malnutrición asociada a enfermedad o trauma consiste en una combinación variable de cierto grado de ayuno o semiayuno con inflamación aguda o crónica, que conduce a modificaciones en la composición corporal y a alteraciones celulares y orgánicas funcionales. El «estado inflamatorio» afecta a los requerimientos nutricionales, eleva las necesidades energéticas e incrementa el catabolismo proteico (v. tabla 232-3), lo que puede verse agravado por el semiayuno impuesto por la propia enfermedad, sus procedimientos diagnósticos y/o por la anorexia o dificultades alimentarías acompañantes. Se produce siempre una respuesta adaptativa metabólica, inflamatoria y neuroendocrina. Las concentraciones circulantes de catecolaminas, glucocorticoides, glucagón y GH aumentan. A menudo existe hiperinsulinismo y resistencia periférica a la insulina, que dificultan la utilización correcta de la glucosa y cursan con hiperglucemia. Estos cambios hormonales inflamatorios provocan un aumento del gasto energético, una pérdida importante de nitrógeno y un aumento de la gluconeogénesis. En esta situación de agresión se han implicado diferentes mediadores de la inflamación y del catabolismo proteico; los más conocidos son el factor de necrosis tumoral (TNF), las interleucinas 1 (IL-1) y 6 (IL-6), y otras prostaglandinas y citocinas.

La importancia de esta situación se debe a su alta prevalencia y a su asociación con un incremento de la morbimortalidad, y, en el caso de pacientes hospitalizados, a un aumento de las complicaciones médicas, de la estancia media y, por tanto, del coste de tratamiento. La prevalencia de desnutrición en los hospitales es muy variable (entre un 10% y un 85% de los pacientes ingresados), pero en todo caso elevada, y se agrava a medida que se prolonga el ingreso. Los colectivos más vulnerables son los pacientes quirúrgicos, oncológicos y ancianos. En España, el estudio PREDYCES mostró que la prevalencia de desnutrición hospitalaria es del 23,7%, y los factores predictores de la misma son la edad, los diagnósticos de neoplasia y diabetes, la presencia de disfagia y la polimedicación. La situación de desnutrición se asoció a estancias más prolongadas y un incremento de gasto entre un 30% y un 50%.

La identificación de la malnutrición asociada a enfermedad (MAE) supuso un cambio en el abordaje y la comprensión de la malnutrición hospitalaria y sus consecuencias, pero arrastró una falta de consenso global

sobre los criterios diagnósticos y la escala de gravedad. Sólo muy recientemente, la *Global Leadership Initiative on Malnutrition* (GLIM) ha conseguido unificar el diagnóstico de MAE y su gravedad en un contexto clínico y de manera simplificada, una vez realizado el test de cribado, que se detalla más adelante.

En ausencia de inflamación (semiayuno o ayuno simple), la situación es reversible hasta estadios bastante avanzados, con un tratamiento adecuado (p. ej., recuperación de una anorexia nerviosa). En cambio, la presencia de inflamación y estrés sistémico requiere actuaciones inmediatas. No obstante, se trata de situaciones dinámicas. Un mismo sujeto puede pasar por una forma u otra de malnutrición a lo largo del curso de una misma enfermedad. Cabe citar el agravamiento de la MAE aguda o crónica por superposición de un semiayuno forzado o voluntario; esta situación es bastante frecuente en pacientes hospitalizados y conlleva un riesgo elevado que puede condicionar su pronóstico. Igualmente, la malnutrición asociada a ayuno simple puede, por una situación inflamatoria intercurrente, agravar el cuadro clínico inicial y el curso de la misma.

Cuadro clínico

Las manifestaciones clínicas de la malnutrición, asociada o no a enfermedad con estrés e inflamación, es muy variable. Si existe enfermedad subyacente, dependerá de la expresión médica de la misma, agravada por el deterioro nutricional y condicionada por la edad del paciente, la velocidad de instauración (aguda o crónica) y el déficit predominante (desnutrición calórica o proteica). A continuación se exponen algunos rasgos clínicos comunes y consecuencias de la MPE.

Crecimiento y desarrollo

En los niños, la MPE causa retraso pondoestatural y afecta de forma negativa al desarrollo intelectual. En diversas enfermedades que afectan a la infancia, como la fibrosis quística, la MPE es un factor de mal pronóstico. En el niño puede, asimismo, ocasionar secuelas mentales a largo plazo cuando se presenta durante la fase de desarrollo del sistema nervioso. Durante la gestación, la MPE se acompaña de mayor mortalidad perinatal,

prematuridad, bajo peso al nacer, y riesgo de obesidad y síndrome metabólico posterior.

Músculo

La disminución de la masa muscular se asocia a un descenso en la capacidad funcional del músculo esquelético, con atrofia parcial de las fibras musculares no aeróbicas (tipo II). La disminución de la masa magra o *sarcopenia* es un factor predictivo de complicaciones postoperatorias en pacientes sometidos a intervenciones quirúrgicas y en ancianos después de una fractura de cadera, pero también es un marcador pronóstico de fragilidad y riesgo cardiovascular en la población anciana. En la actualidad, la cantidad de masa muscular y su función han adquirido una gran importancia en el diagnóstico nutricional, y existen puntos de corte que entran en la mayoría de los test de cribado y diagnóstico fenotípico nutricional. Merece destacarse que la sarcopenia puede coexistir con obesidad.

Sistema cardiovascular

La MPE provoca una pérdida en la masa muscular cardíaca, en especial de la del ventrículo izquierdo. En casos de desnutrición avanzada se observa una disminución del número de miofibrillas y edema intersticial, y en fases terminales pueden aparecer zonas de necrosis e infiltrado inflamatorio. Las repercusiones sobre la hemodinámica cardíaca vienen marcadas por un descenso en el índice cardíaco, el rendimiento cardíaco, y la capacidad y tolerancia al ejercicio. Como consecuencia se pueden producir bradicardia, hipotensión, alteraciones en el electrocardiograma y edemas. Los déficits específicos de algunas vitaminas, como la tiamina, y algunos electrólitos, como el potasio, pueden provocar arritmias o fallo cardíaco, que pueden ser la causa final del fallecimiento en pacientes con desnutrición grave.

Aparato respiratorio

La desnutrición proteica provoca una pérdida de la masa muscular diafragmática e intercostal, con descenso de la capacidad vital e incremento en la resistencia de la musculatura respiratoria y del volumen residual. El número de macrófagos alveolares disminuye, lo que provoca una mayor

predisposición a la agresión y una menor capacidad reparadora pulmonar. El surfactante alveolar se encuentra disminuido, por lo que aumenta de forma secundaria el trabajo respiratorio. La depresión inmunitaria también favorece la contaminación bacteriana traqueobronquial.

Aparato digestivo

La presencia de nutrientes en la luz intestinal es el principal estímulo trófico para la mucosa intestinal. El ayuno prolongado provoca atrofia de las vellosidades intestinales, disminución de la replicación celular y de las disacaridasas y otras enzimas de las vellosidades, que conlleva una menor absorción intestinal, y cambios en la permeabilidad y la función de la barrera inmunitaria. Se pueden producir diarrea y manifestaciones en todo el tracto gastrointestinal (glositis atrófica, gastritis). Sobre el hígado, la desnutrición provoca atrofia, hemosiderosis y vacuolización de los hepatocitos. El metabolismo de los fármacos puede verse alterado, ya que los sistemas enzimáticos relacionados con la gluconeogénesis aumentan, mientras que disminuye la actividad de la mayoría del resto de los sistemas enzimáticos. Los cambios hormonales secundarios al ayuno prolongado incrementan la producción de cuerpos cetónicos y aumentan la gluconeogénesis a partir de aminoácidos, con lo que dificultan la movilización de los ácidos grasos libres y favorecen la esteatosis hepática. En la MAE asociada a estrés agudo puede producirse traslocación bacteriana.

Sistema endocrino y metabolismo

En el ayuno prolongado se produce insulinopenia e incremento de las hormonas contrarreguladoras: la hormona de crecimiento y el glucagón, cuyas repercusiones metabólicas se describen en la tabla 232-3. Para mantener funciones vitales como el metabolismo cerebral, se inhibe el eje gonadal y tiroideo, y se activa el eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal. Las concentraciones de testosterona y estrógenos están disminuidas, y son frecuentes la amenorrea en las mujeres y el retraso puberal en los niños. Los valores de T_3 y T_4 están disminuidos, con lo que desciende la tasa metabólica basal y el catabolismo muscular. Esta disminución del gasto energético afecta a sus tres componentes: la termogénesis inducida por los

alimentos, la actividad física y el gasto energético basal. El agua corporal se encuentra aumentada, especialmente en los casos en los que predomina la malnutrición proteica. Si se llega a la hipoalbuminemia, se produce un trasvase hacia el espacio intersticial con aparición de edemas, mientras que el volumen intravascular se encuentra disminuido. Esta situación provoca un estado de hiperaldosteronismo y de incremento de la hormona antidiurética que agrava la retención hidrosalina. Las concentraciones de potasio, magnesio, fósforo y oligoelementos pueden estar descendidas. En la malnutrición asociada a enfermedad, los requerimientos energéticos aumentan y se incrementa la proteólisis, que a su vez contribuye a un rápido empeoramiento del estado nutricional.

Sistema inmunitario

La infección es la principal causa de mortalidad y morbilidad en los pacientes gravemente desnutridos. La MPE puede afectar prácticamente a todos los componentes del sistema inmunitario, pero de forma especial al celular. La integridad de la barrera cutaneomucosa se encuentra alterada, con un déficit de IgA secretora. El número de linfocitos en la sangre periférica se encuentra disminuido, y se altera el cociente CD4/CD8. La capacidad linfoproliferativa en respuesta a mitógenos se halla disminuida, y se alteran las pruebas cutáneas de hipersensibilidad retardada. El sistema inmunitario humoral se afecta en menor medida. La función bactericida y fungicida de los polimorfonucleares se encuentra alterada, así como la capacidad presentadora de antígenos por parte del macrófago. El sistema del complemento presenta una marcada disminución de la fracción C3 y de la capacidad hemolítica total. El déficit de cinc, cobre, selenio, vitaminas A y C, y otros micronutrientes se halla involucrado en las alteraciones de la respuesta inmunitaria.

Piel y faneras

La desnutrición y el déficit de vitaminas y algunos micronutrientes explican la presencia de alteraciones tróficas de la piel y faneras: piel con falta de elasticidad, atrófica o hiperqueratósica, cabello ralo y quebradizo, con falta de brillo, y uñas quebradizas. Las úlceras por presión aparecen con frecuencia en estos pacientes. Su etiología es multifactorial, y en ella

intervienen factores locales y sistémicos, como la propia desnutrición y el déficit de algún micronutriente específico (vitaminas C, A y E, y cinc). La pérdida de masa grasa, la disminución de la elasticidad de la piel, la debilidad general que comporta disminución de la movilidad y el edema son factores asociados a la MPE que incrementan el riesgo de sufrir úlceras por presión. La desnutrición comporta también un retraso en la cicatrización de heridas, especialmente relevante en pacientes sometidos a intervenciones quirúrgicas. Todos los síntomas y signos citados se agravan en la MAE.

Deficiencia y exceso de vitaminas

La desnutrición (MPE) cursa siempre con depleción de micronutrientes (vitaminas y minerales), pero los fenómenos adaptativos y la atenuación del anabolismo previenen las consecuencias de la misma. Los cuadros de deficiencia vitamínica o mineral aparecen en el contexto de una renutrición inadecuada (síndrome de realimentación), o en una situación de equilibrio energético proteico y deficiencia de ingesta *selectiva* del micronutriente. Son los llamados clásicamente *cuadros carenciales*, cuya aparición e identificación han ido paralelas al descubrimiento de las vitaminas a lo largo de los siglos XIX y XX.

Las vitaminas son factores esenciales para la salud y el desarrollo humanos. No pueden ser sintetizadas por el organismo en cantidad suficiente para cubrir sus necesidades y, por tanto, tienen que ser aportadas por la alimentación. En general, las vitaminas hidrosolubles se almacenan en pequeñas cantidades en el organismo. Si su ingestión es elevada, se produce un aumento rápido de su excreción, que no se acompaña de un incremento considerable de sus concentraciones en los tejidos o el plasma. Si el aporte de una vitamina hidrosoluble es deficitario, las manifestaciones clínicas aparecen en pocas semanas o meses (excepto para la vitamina B_{12}). En el caso de las vitaminas liposolubles, la absorción es similar a la de las grasas, y sus reservas pueden ser muy importantes, por lo que las manifestaciones clínicas de carencia son más tardías. Por otro lado, el exceso de vitaminas liposolubles puede dar lugar a cuadros tóxicos.

Las deficiencias de micronutrientes en el mundo son una causa significativa de malnutrición y están asociadas al deterioro del estado de salud de la población. Hace una década se calculaba que cerca del 20% de la población mundial presentaba deficiencia de yodo, el 25% de los niños del planeta estaban deficientes de vitamina A y más del 40% de las mujeres a nivel global eran anémicas. Las deficiencias en micronutrientes llevan a complicaciones neonatales, retraso en el crecimiento y problemas cognitivos en los niños, ceguera, y disminución significativa del rendimiento académico y laboral de la población, entre otras complicaciones.

Hoy en día existen varias fuentes de datos para conocer la prevalencia del déficit de micronutrientes: la propia Unicef para la población infantil, el Instituto de Salud Americano (NIH), el CDC (Centro de control de enfermedades de EE. UU.), la OMS, el Sistema de Información Nutricional en Vitaminas y Minerales (VMNIS) y el Programa Internacional de Control y Prevención de la Malnutrición de Micronutrientes (IMMPACT). Además, en los países industrializados se desconoce la prevalencia real de déficits no siempre fáciles de diagnosticar, asociados generalmente a una de estas situaciones: MAE, alcoholismo, uso prolongado de medicamentos, dietas muy restrictivas o síndromes de malabsorción.

Por otro lado, en la actualidad se ha sugerido el posible efecto protector de ciertas vitaminas, minerales y fitoquímicos con acción antioxidante en la enfermedad cardiovascular, ciertos tipos de cáncer, enfermedades neurológicas degenerativas, osteoporosis y otras enfermedades crónicas, pero los resultados todavía no son definitivos. Sin duda constituyen un área de enorme interés en la prevención primaria y secundaria, pero los organismos sanitarios internacionales coinciden en que la población sana puede obtener cantidades adecuadas de vitaminas a través de una dieta equilibrada y que no es recomendable ingerir megadosis de vitaminas con poder antioxidante con finalidades preventivas, ya que en algunos casos dosis elevadas de vitaminas antioxidantes se han asociado a un aumento de la mortalidad total o por cáncer. En cambio, poblaciones de riesgo o con manifestaciones subclínicas de déficit pueden beneficiarse de suplementos vitamínicos y minerales, en dosis no superiores al 100% de las recomendaciones para la ingesta.

El déficit de vitaminas y/o minerales (micronutrientes) sucede progresivamente. Primero se produce una depleción de las reservas tisulares, seguida por anomalías bioquímicas que reflejan generalmente la disminución de la actividad enzimática dependiente del micronutriente deficitario, y posteriormente aparecen los síntomas clínicos de la enfermedad carencial, que suponen ya una deficiencia grave. En las tablas 232-4 y 232-5 se presentan los principales cuadros carenciales para su mejor comprensión. Cuando un déficit de micronutrientes se produce en el contexto de una MPE, los síntomas se solapan con los de la situación de malnutrición o ni siquiera se manifiestan por la disminución de la actividad metabólica. No obstante, si al volver a nutrir a una persona desnutrida no se

tienen en cuenta todos los déficits subyacentes, puede aparecer la situación carencial de forma aguda, Por ejemplo, un alcohólico malnutrido o un paciente con vómitos repetidos pueden desarrollar un beriberi agudo o una encefalopatía de Wernicke al ser tratados con aporte i.v. de glucosa sin vitaminas del grupo B.

Tabla 232-4

Vitaminas hidrosolubles

Complejo	Función	Fuente	Requerimientos	Carencia	Exceso	Otras
Vitamina B_1 (tiamina)	Participa en reacciones de descarboxilación y metabolismo de hidratos de carbono Cofactor de la transcetolasa	Alimentos de origen animal (pescados como lenguado, palometa), hígado y músculo de cerdo, y yema de huevo Cereales integrales, patatas, legumbres, leche de soja y calabaza	*Lactantes:* 0-6 meses, 0,2 mg/día; y 7-12 meses, 0,3 mg/día Niños: 1-3 años, 0,5 mg/día; y 3-8 años, 0,6 mg/día	Síndrome de Wernicke-Korsakov *Beriberi húmedo:* síntomas neuromusculares, edemas, anorexia, malestar y debilidad	No se ha descrito toxicidad	Inestable en presencia de calor, álcalis y oxígeno
			Pseudoadolescentes: 9-13 años, 0,9 mg/día V: 14-18 años, 1,2 mg/día M: 14-18 años, 1,0 mg/día VM: > 19 años, 1,2-1,1 mg/día *Embarazo y lactancia materna:* 1,4 mg/día*	*Beriberi seco:* dolor, ↓↓ sensibilidad y parestesias en los miembros superiores *Beriberi cardíaco:* cardiomegalia, taquicardia sinusal, edemas periféricos MPE grave, hemodiálisis o diálisis peritoneal y síndrome de malabsorción	Administración por vía i.v.: hipotensión, taquicardia y edemas de causa desconocida	Estable en el calor y en solución ácida
Vitamina B_2 (riboflavina)	Forma parte de las coenzimas (FAD y FMN). Además, actúa como transportador de iones de H^+ Desempeña un papel enzimático importante en la respiración celular	Levadura, germen y salvado de trigo Hígado de animales, huevos de gallina, leche y derivados Las frutas y verduras contienen poca cantidad de B_2	*Lactantes:* 0-6 meses, 0,3 mg/día; y 7-12 meses, 0,4 mg/día *Niños:* 1-3 años, 0,5 mg/día; y 3-8 años, 0,6 mg/día V: 9-13 años, 0,9 mg/día; y 14-18 años, 1,3 mg/día M: 9-13 años, 0,9 mg/día; y 14-18 años, 1,0 mg/día VM: > 19 años, 1,3-1,1 mg/día *Embarazo y lactancia materna:* 1,4 y 1,6 mg/día	Alcoholismo crónico, fármacos, como clorpromazina, amitriptilina y ciertos anticancerígenos, malabsorción, hipotiroidismo, β-talasemia y fototerapia en el neonato *Manifestaciones clínicas:* estomatitis angular, anemia hipocrómica, dermatitis seborreica, glositis, lengua depapilada y magenta	No se ha descrito hasta el momento en el ser humano	Estable al calor, el oxígeno y el ácido Inestable a la luz ultravioleta
Vitamina B_3 (vitamina PP, niacina)	Participa en la transferencia de H^+ Interviene en el metabolismo de hidratos de carbono y aminoácidos Componente importante de las coenzimas NAD y NADP	Fuentes animales: pescado, pollo, hígado de ternera, novilla, cerdo y huevos Granos y cereales de desayuno enriquecidos	*Lactantes:* 0-6 meses, 2 mg/día; y 7-12 meses, 4 mg/día *Niños:* 1-3 años, 6 mg/día; y 4-8 años, 8 mg/día V: 9-13 años, 12 mg/día; y 14-18 años, 16 mg/día M: 9-13 años, 12 mg/día; y 14-18 años, 14 mg/día VM: > 19 años, 16 y 14 mg/día *Embarazo y lactancia materna:* 18 mg/día y	*Pelagra:* afección de la piel y mucosas, estomatitis, lengua dolorosa, vómitos, síntomas de dolor y entumecimiento *(las tres D: diarrea, dermatitis y demencia)*	Por dosis superiores a 3 mg/día: vasodilatación y prurito, ↓↓ lípidos séricos, hepatitis fulminante y trastornos intestinales	El triptófano es un precursor esencial de la B_3 Estable al calor, la luz, la oxidación y los álcalis

			17 mg/día			
Vitamina B_6 (piridoxina, piridoxamina y piridoxal)	Participa en la síntesis y la degradación de aminoácidos y la síntesis de ácidos grasos insaturados a partir de ácidos grasos esenciales Necesaria para la conversión de triptófano a niacina	Carne, hígado, pescado, verduras y cereales integrales y de desayuno enriquecidos También en cacahuetes, frutos grasos y en menor cantidad en frutas como el plátano	*Lactantes:* 0-6 meses, 0,1 mg/día; y 7-12 meses, 0,3 mg/día *Niños:* 1-3 años, 0,5 mg/día; y 4-8 años, 0,6 mg/día *Pre-adolescentes:* 9-13 años, 1,0 mg/día V: 14-18 años, 1,3 mg/día M: 14-18 años, 1,2 mg/día VM: 19-50 años, 16-14 mg/día *Ancianos:* V, 1,7; y M, 1,5 mg/día *Embarazo y lactancia materna:* 1,9 mg/día y 2,0 mg/día	Antagonistas de B_6 (isoniazida y cicloserina), anticonceptivos orales e ingesta de alcohol Debilidad, dermatitis seborreica, glositis, queilosis, estomatitis angular, anemia microcítica e hipocrómica, vómitos, neuropatía periférica, irritabilidad, depresión y convulsiones	Neuropatías periféricas: ataxia por administración prolongada (> 500 mg/día)	Estable al calor, la luz y la oxidación
Vitamina B_9 (ácido fólico)	Cofactor de enzimas que participan en el metabolismo de aminoácidos y la biosíntesis de ácidos nucleicos Importante para la maduración del eritrocito Su forma activa es el tetrahidrofolato (THFA)	Alubias, espinacas o tomates Hígado, carne de res, huevos y pescado, lentejas, garbanzos, espárragos, brócoli, col rizada y levadura	*Lactantes:* 0-6 meses, 65 µg/día; y 7-12 meses, 80 µg/día *Niños:* 1-3 años, 150 µg/día; y 4-8 años, 200 µg/día VM: > 19 años, 400 µg/día *Embarazo y lactancia materna:* 600 µg/día y 500 µg/día	Déficit en el embarazo: abortos, defectos congénitos, defectos en el desarrollo y anomalías del tubo neural Anemia megaloblástica Hemorragias por trombocitopenia	No parecen mostrar efectos adversos	Estable a la luz solar en solución, pero inestable al calor en medio ácido
Vitamina B_{12} (cobalamina)	Síntesis de DNA y maduración del eritrocito Importante para la biosíntesis de ácidos nucleicos y nucleoproteínas Participa en el metabolismo del folato Metabolismo del tejido nervioso	Todos los alimentos de origen animal (hígado, riñón, carne, huevos, productos lácteos, mariscos) Alimentos enriquecidos No se encuentra en vegetales	*Lactantes:* 0-6 meses, 0,4 µg/día; y 7-12 meses, 0,5 µg/día *Niños:* 1-3 años, 0,9 µg/día; y 4-8 años, 1,2 µg/día VM: 9-13 años, 1,8 µg/día; 14-18 años, 2,4 µg/día VM: > 19 años, 2,4	Anemia megaloblástica Neuropatías progresivas Alteraciones neurológicas (parestesias y convulsiones) Fatiga, debilidad, retraso en el crecimiento e irritabilidad	No se han descrito efectos tóxicos hasta el momento	Destruida por el ácido, los álcalis, la luz y la oxidación

			µg/día *Embarazo y lactancia:* 2,6 µg/día y 2,8 µg/día			
Vitamina B_8 (biotina)	Funciona como coenzima en las carboxilasas	Se encuentra en abundancia en casi todos los alimentos Las fuentes más importantes son la leche y los productos lácteos, huevos, los cereales y las legumbres Hígado y levaduras	*Lactantes:* 0-6 meses, 5 µg/día; y 7-12 meses, 6 µg/día *Niños:* 1-3 años, 8 µg/día; y 4-8 años, 12 µg/día VM: 9-13 años, 20 µg/día; 14-18 años, 25 µg/día VM: > 19 años, 30 µg/día *Embarazo y lactancia materna:* 30 µg/día y 35 µg/día*	Una ingesta excesiva de huevos crudos por la presencia de avidina NP a largo plazo *Consecuencia clínica:* acidosis metabólica, alteraciones gástricas, hipotonía, alopecia, dermatitis y queilosis	No se han observado síntomas por toxicidad	La avidina (glucoproteína del huevo) interfiere en la biodisponibilidad de la vitamina B_8
Vitamina B_5 (ácido pantoténico)	Biosíntesis de ácidos grasos que forman el complejo multienzimático de la sintetasa	Se encuentra en todos los alimentos Alimentos de mayor importancia: semillas de girasol, hígado, huevos y cereales integrales	*Lactantes:* 0-6 meses, 1,7 mg/día; y 7-12 meses, 1,8 mg/día *Niños:* 1-3 años, 2 mg/día; y 4-8 años, 3 mg/día VM: 9-13 años, 4 mg/día; > 14 años, 5 mg/día; 14-50 años, 6 mg/día *Embarazo y lactancia materna:* 7 mg/día*	Es muy rara. En casos de MPE extrema Cefalea, cansancio, pérdida de campos visuales, alteraciones gastrointestinales y neurológicas, calambres generales y malestar general	No se han observado síntomas por toxicidad	No se ha establecido un nivel máximo de consumo tolerable*
Vitamina C (ácido ascórbico)	Reacciones redox y transferencia de hidrógeno Síntesis de colágeno intracelular Precursor del oxalato Conversión del ácido fólico en folínico Síntesis de hormonas esteroideas Favorece la absorción del hierro hemo Catabolismo de la fenilalanina Función inmunitaria y cicatrización Antioxidante Sistemas enzimáticos de detoxificación	Cítricos, pimientos verdes y rojos, fresas, tomates, brócoli, coles de Bruselas y otros vegetales	*Bebés:* hasta los 6 meses, 40 mg/día; 7-12 meses, 50 mg/día *Niños:* 1-3 años, 15 mg/día; 4-8 años, 25 mg/día; 9-13 años, 45 mg/día V: 14-18 años, 75 mg/día; >19 años, 90 mg/día M: 14-18 años, 65 mg/día; >19 años, 75 mg/día *Embarazo:* 14-18 años, 80 mg/día; > 19 años, 85 mg/día	*Escorbuto:* hemorragias perifoliculares, púrpura y equimosis de las extremidades, hemorragias musculares y articulares y pérdida de los dientes. En estados muy avanzados puede haber ictericia, edema, fiebre, convulsiones y muerte. En el niño se manifiesta por retraso de crecimiento, fiebre, irritabilidad, náuseas, vómitos, dolor óseo por hemorragia del periostio y deformaciones del esternón	*Niños:* 1-3 años, 400 mg/día; 4-8 años, 650 mg/día; 9-13 años, 1.200 mg/día *Adolescentes:* 14-18 años, 1.800 mg/día *Adultos:* 2.000 mg/día. Si > 2 g/día: diarrea, crisis de drepanocitosis y litiasis renal	Es muy sensible a la luz, a la temperatura y al oxígeno del aire Se excreta por la orina en forma de ácido ascórbico y sus metabolitos

			Lactancia: 14-18 años, 115 mg/día; > 19 años, 120 mg/día *Fumadores:* añadir 35 mg/día a los valores anteriores			

M: mujer; MPE: malnutrición proteico-energética; V: varón; VM: varones y mujeres.

* Biesalski Grimm. Nutrición. Texto y Atlas. En: Vitaminas hidrosolubles. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2007. p. 164-98.

Tabla 232-5

Vitaminas liposolubles

Vitaminas liposolubles	Función	Fuente	Requerimientos	Carencia	Excesos	Otros
Vitamina A (retinol, α y β carotenos)	Regula el crecimiento y la diferenciación de distintos tipos celulares y tejidos Componente de los pigmentos visuales Crecimiento y desarrollo de la osificación, la dentadura y los tejidos blandos Síntesis de ciertas hormonas Antioxidante	*Alimentos ricos en retinol:* vísceras de origen animal (hígado), aceite de hígado, huevos, mantequilla, leche de vaca y queso *Alimentos ricos en carotenoides:* de origen vegetal como la zanahoria, las espinacas y las verduras de hojas verdes, los boniatos y el aceite de palma	Se expresa en equivalentes de retinol, que oscila entre: *Lactantes:* 0-6 meses, 400 µgEAR/día; y 7-12 meses, 500 µgEAR/día *Niños:* 0,3 y 0,6 mg (1-3 años, 300 µgEAR/día; 4-8 años, 400 µgEAR/día; y 9-13 años; 600 µgEAR/día)[a,b] VM (1.000 mg equivalentes de la actividad del retinol equivalen a ~3.000 UI) *Embarazo:* 750 µgEAR/día, 14-18 años; y 770 µgEAR/día, 19-50 años. Se recomienda un suplemento de 0,7 mg/día *Lactancia materna:* se recomienda un suplemento de 0,6 mg/día (1.200 µgEAR/día, 14-18 años; y 1.300 µgEAR/día, 19-50 años)[a]	Poblaciones más vulnerables: niños y mujeres embarazadas Xerotalmia Ceguera nocturna Atrofia de tejidos mucosecretores Hiperqueratosis folicular Aumento y frecuencia de infecciones Manchas de Bitot	*Toxicidad aguda:* Fatiga, anorexia, pérdida de peso, vómitos, cefalea y convulsiones Signos de hipertensión intracraneal (papiledema) *Toxicidad crónica:* Pérdida de cabello Sequedad cutánea (prurito) Efectos teratógenos en el embarazo Coloración amarillenta de la piel (↑↑↑ carotenoides)	No se recomienda consumir hígado durante el embarazo, ya que puede contener ≤ 2.500 UI de vitamina A/g El nivel máximo de consumo tolerable es de 3.000 µg/día Se destruye por oxidación, secamiento, temperaturas ↑↑↑, luz ultravioleta Su disponibilidad se ve favorecida en presencia de vitamina E
Vitamina D (calciferol)	Importante para la formación y el mantenimiento de los huesos y los dientes Homeostasis y mantenimiento del Ca y P a nivel intestinal y renal	Síntesis endógena (exposición a la luz solar), se recomienda 10 min al día Hígado y aceite de hígado de bacalao	*Lactantes y niños:* 0-8 años: 5,0 µg/día (200 UI) VM: 9-50 años, 5 µg/día (200 UI); y 51-70 años, 10 µg/día (400 UI) > 70 años, 15 µg/día (600 UI) *Embarazo y lactancia materna:* 5 µg/día (200 UI)[a]	Raquitismo Craneotabes Rosario costal Laxitud de ligamentos Asimetría cráneo Cierre de fontanelas enlentecido	Hipercalcemia Síntomas: vómitos y vértigo, síntomas agudos inespecíficos Calcificaciones (nefrocalcinosis)	El nivel máximo de consumo tolerable en adultos es de 50 µg/día Estable al calor y la oxidación
Vitamina E (tocoferoles y tocotrienoles)	Componente de las membranas biológicas Protege los ácidos grasos poliinsaturados de la membrana y los que se encuentran en ella de la peroxidación Efecto antioxidante (α-tocoferol) Participa en diversos procesos enzimáticos Desempeña un papel importante en la agregación plaquetaria	Germen de trigo, semillas de girasol y semillas de algodón Aceites vegetales, como girasol, palma, soja y maíz	Dependerá del consumo de ácidos grasos poliinsaturados. Se deben ingerir 0,5 mg de RRR α-tocoferol por cada 5 g de ácidos grasos dieta *Lactantes:* 0-6 meses, 4 mg/día; y 7-12 meses, 5 mg/día[a,1] *Niños:* 1-3 años, 6 mg/día; y 4-8 años, 7 mg/día VM: 9-13 años, 11 mg/día *Adultos:* 15 mg/día *Embarazo:* 15 mg/día *Lactancia materna:* 14-18 años, 15 mg/día; y 19-50 años, 19 mg/día[a]	Malabsorción y abetalipoproteinemia Error innato del metabolismo (dificultad de incorporación de la vitamina E a las VLDL) *Manifestación clínica:* ataxia, oftalmoplejía y ↓↓ de la sensación propioceptiva y vibratoria Prematuros: retinopatía y hemorragia intracraneal	Pueden aumentar los requerimientos de vitamina K Prolonga el tiempo de protrombina	El nivel máximo de consumo tolerable en los adultos es de 1.000 mg de α-tocoferol suplementario (1.500 UI) Resistente al calor, el oxígeno y la humedad Se desintegra por los álcalis y la luz ultravioleta
Vitamina K	Fundamental para la síntesis de	Vegetales verdes (espinaca,	*Lactantes:* 0-6 meses, 2,0 µg/día; 7-12	Suele observarse en prematuros y lactantes	Alteración de factores de coagulación	Resistente al calor, el

	protrombina y factores de coagulación	coliflor y coles de Bruselas)	meses, 2,5 µg/día		(paquete de los efectos anticoagulantes)	oxígeno y a la humedad Se destruye por la luz ultravioleta y los álcalis
Vitamina K_1 (filoquinona) vegetales verdes	Aproximadamente el 50% de la vitamina K lo producen las bacterias intestinales	Vísceras de animales (hígado y riñones)	*Niños:* 1-3 años, 30 µg/día; y 4-8 años, 55 µg/día	Uso continuo de antibióticos y síndrome de malabsorción	Anemia hemolítica en el recién nacido	
Vitamina K_2 (menaquinona) animales y bacterias intestinales			VM: 9-13 años, 60 µg/día; y 14-18 años, 75 µg/día V: > 19 años, 120 µg/día; y M: > 19 años, 90 µg/día *Embarazo y lactancia:* 14-18 años, 75 µg/día; y 19-50 años, 90 µg/día*	*Cuadro clínico:* hemorragias; la más peligrosa es la que ocasiona hemorragia dentro de los ventrículos cerebrales		

VM: varones y mujeres.

* Biesalski Grimm, Nutrición. Texto y Atlas. En: Vitaminas hidrosolubles. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2007. p. 164-98.

Algunas enfermedades crónicas y/o consumo prolongado de fármacos alteran la biodisponibilidad, la absorción, el metabolismo o la excreción de las vitaminas, por lo que, ante estas situaciones, debe incrementarse su ingesta. Por otro lado, el exceso de aporte vitamínico no es inocuo ni está exento de riesgos, ya que puede dar lugar a cuadros clínicos y/o síntomas diversos que se recogen en las tablas 232-4 y 232-5. Por todo ello, las recomendaciones clásicas de ingesta han incorporado el término «límite superior de ingesta tolerable».

Vitamina A

Fuente

El término «vitamina A» abarca fundamentalmente al retinol y los retinoides (entre los que se incluyen los carotenos). Es necesaria para regular el crecimiento y la diferenciación de distintos tipos celulares y tejidos, especialmente las mucosas, incluso en el período embrionario. Es un componente de los pigmentos visuales, e interviene en el crecimiento y el desarrollo dentarios y la osificación, así como en la síntesis de ciertas hormonas. Los efectos biológicos los ejerce interaccionando con varias subfamilias de receptores nucleares específicos capaces de formar dímeros que, de manera compleja, influyen en la expresión génica. De entre los carotenos, sólo el β-caroteno se metaboliza por los mamíferos en vitamina

A. Poseen función antioxidante, en sinergia con la vitamina E, y protegen las membranas epiteliales de la acción de los radicales libres.

Fuente

La vitamina A como tal (retinol) se encuentra en alimentos de origen animal: vísceras (hígado), aceite de hígado, huevos, mantequilla, leche de vaca y queso.

Alimentos ricos en carotenoides

Los carotenoides se encuentran en alimentos de origen vegetal (v. tabla 232-5). En el proceso de absorción y transformación de los carotenos a vitamina A influyen la grasa de la dieta, la integridad de la mucosa intestinal, las sales biliares y las hormonas tiroideas. Se destruye por oxidación, altas temperaturas y luz ultravioleta. Su disponibilidad se ve favorecida en presencia de vitamina E.

Requerimientos

Se expresa en equivalentes de retinol, lo que equivale a 1 µg de retinol (v. tabla 232-5).

Carencia

El déficit en vitamina A es un importante problema de salud pública en los países en desarrollo. Los niños en edad preescolar y las mujeres embarazadas son los grupos más vulnerables a la deficiencia, y en países desarrollados también puede darse en: a) ancianos; b) alcohólicos; c) pacientes con enfermedades que provocan malabsorción de grasas; d) pacientes que ingieren aceites minerales o ciertos laxantes, y e) pacientes en tratamiento prolongado con colestiramina, colestipol o neomicina.

La primera manifestación de la deficiencia es la aparición de ceguera nocturna (hemeralopía). Posteriormente aparecen xerosis conjuntival y manchas de Bitot, de color nácar, que se inician en la región temporal de la conjuntiva. La xerosis corneal (lesiones puntiformes visibles con lámpara posfluoresceína) y la ulceración corneal se desarrollan en estadios avanzados de deficiencia hasta provocar perforación corneal y destrucción

del globo ocular. Los signos extraoculares más característicos son: a) hiperqueratosis folicular y atrofia de las glándulas sebáceas que dan a la piel un aspecto seco y rugoso; b) anemia, y c) aumento de la frecuencia e intensidad de las infecciones.

La demostración de ceguera nocturna u otros signos oculares, junto con unos valores anormalmente bajos de retinol plasmático, son los mejores indicadores de la deficiencia.

La carencia de vitamina A con alteraciones oculares se trata administrando 30 mg de vitamina A por vía i.m. (necesaria en casos de malabsorción) o 60 mg p.o. En las zonas de carencia endémica propias de algunos países subdesarrollados está indicada la administración de cápsulas de 60 mg de vitamina A cada 6 meses a la población infantil. Dichas medidas se han mostrado eficaces en la reducción de la mortalidad ligada a las enfermedades infecciosas. La hemeralopía, la xerosis conjuntival, las manchas de Bitot y la xerosis corneal son reversibles con el tratamiento.

Exceso

El nivel máximo de consumo tolerable es de 3.000 mg/día.

Toxicidad aguda

Se produce fatiga, anorexia, pérdida de peso, vómitos, cefalea y convulsiones, y signos de hipertensión intracraneal (papiledema).

Toxicidad moderada

Pérdida de cabello, sequedad cutánea (prurito) y efectos teratógenos durante el embarazo. La ingesta elevada de carotenos no produce toxicidad, porque se bloquea la conversión a vitamina A, pero el depósito del pigmento en exceso en la piel produce una típica coloración amarillenta.

Carotenos y prevención

Estudios epidemiológicos e incluso de intervención han puesto de manifiesto el efecto protector de la ingesta elevada de carotenos en la enfermedad cardiovascular y cerebrovascular, la degeneración macular y la prevención de algunos tipos de cáncer. Sin embargo, la suplementación con

dosis altas de vitamina A en población de riesgo de cáncer de pulmón se ha demostrado contraproducente.

Vitamina D

Función

La función clásica de la vitamina D (o calciferol), en su forma activa (1-25 $(OH)_2$-D), es el mantenimiento de la homeostasis del calcio y del fosfato, actuando a través de la absorción intestinal de ambos minerales, su reabsorción en los túbulos renales distales y la regulación de la actividad osteoclástica de los huesos. Pero la vitamina D va mucho más allá. Además de considerarse la principal «hormona» del metabolismo óseo, la ubicuidad del su receptor (VDR) sustenta la importancia y variedad de sus efectos, de la envergadura de la homeostasis inmunológica, el control de la proliferación celular, la señalización de los receptores antigénicos, la función de barrera del epitelio intestinal y muchos otros.

Fuente

Síntesis endógena y exógena (fig. 232-3). Se recomienda la exposición a la luz solar alrededor de unos 10 min al día. Hígado y aceite de hígado de bacalao u otros peces oceánicos, mantequilla, leche entera y derivados. Es estable al calor y a la oxidación.

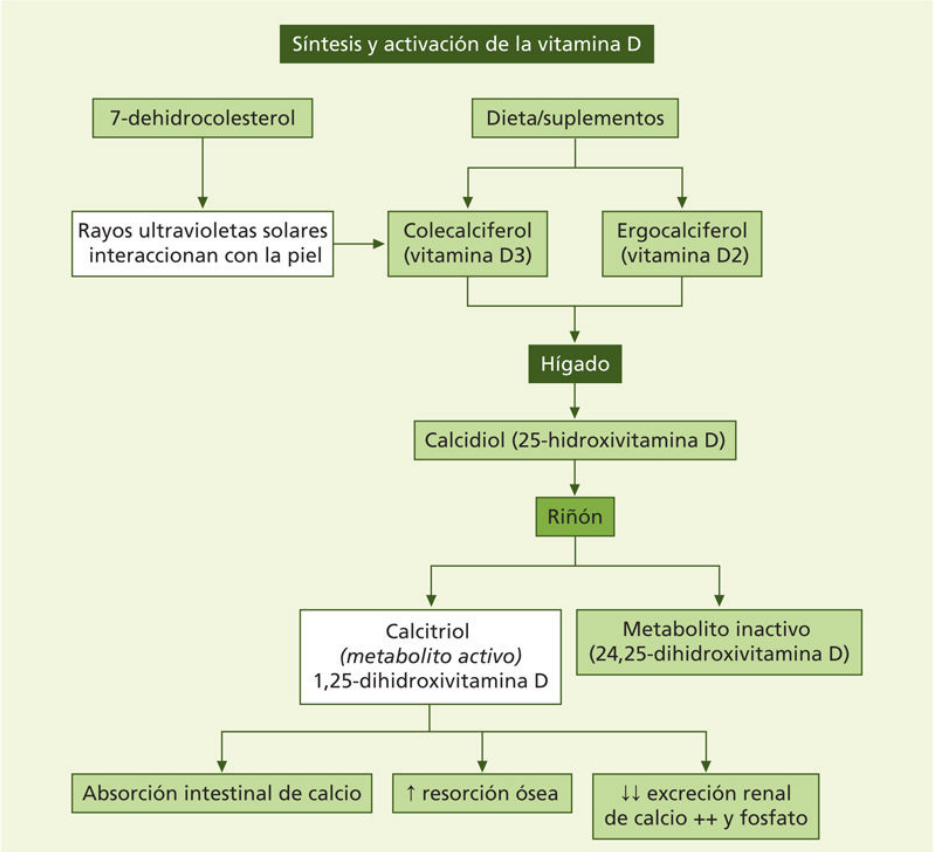


FIGURA 232-3 Síntesis y activación metabólica de la vitamina D y su papel en la homeostasis del calcio.

Requerimientos

Véase tabla 232-5.

Carencia

En niños produce *raquitismo*, que cursa con deformidades óseas craneales (craneotabes), costales (rosario costal), laxitud de ligamentos, asimetría cefálica, retraso en el cierre de fontanelas y arqueamiento de los huesos largos. En adultos, la repercusión ósea del déficit de vitamina D es la *osteomalacia*. El diagnóstico de déficit se establece por las concentraciones séricas. Se considera deficiencia de vitamina D cuando los niveles plasmáticos de 25-OH-D están por debajo de 20 ng/mL. Niveles entre 20 y 29 se consideran insuficientes.

Así definida, la deficiencia de vitamina D es tan importante que se considera una auténtica pandemia. Numerosos estudios epidemiológicos realizados en poblaciones de todas las edades y continentes (África, mucho menos estudiada) muestran la magnitud del problema, y los más afectados son la población anciana, las embarazadas y los niños de corta edad. Sin que se haya podido establecer una relación causa-efecto probada, se estima que la generalización de la ingesta de productos lácteos descremados, el uso de filtros solares, los cambios en el estilo de vida y la obesidad serían las causas más importantes de este fenómeno.

El problema se complica al existir muchos estudios que muestran la asociación entre déficit de vitamina D y muchas de las enfermedades crónicas no transmisibles que asolan la salud en el siglo XXI, así como datos de experimentación básica que corroboran los mecanismos de acción subyacentes a la asociación. Mucho más allá de su importante papel en el sistema musculoesquelético, se ha establecido correlación de niveles bajos de vitamina D con todos los factores de riesgo cardiovascular, así como eventos clínicos arterioscleróticos y la evolución de los mismos, con la diabetes de tipo 2 y numerosos fenómenos de inflamación de bajo grado y sus consecuencias tisulares, endoteliales y metabólicas. Asimismo, se ha relacionado el déficit de vitamina D con enfermedades neurológicas degenerativas, con los procesos subyacentes al envejecimiento celular e incluso algunos tipos de cáncer, como el de mama.

Son ya muchos los estudios de intervención con suplementación de vitamina D en numerosas poblaciones afectas de algunas de las enfermedades descritas, o en poblaciones de riesgo de desarrollarlas. Pero, aunque la mayoría ofrecen marcadores y resultados positivos intermedios, la verdadera eficacia de la suplementación no se ha confirmado realmente.

Por ello, así como las dosis de tratamiento de la enfermedad carencial están bien establecidas en dosis y tiempo, no queda del todo claro la dosis, el modo de administración y el tiempo de la misma para obtener algunos de los beneficios anteriormente descritos, y existe aún cierta controversia en el momento actual. A pesar de un número ingente de datos, todavía existe debate acerca de si realmente la deficiencia de vitamina D tiene protagonismo o los resultados están sesgados por factores de confusión.

Exceso

El máximo consumo tolerable en adultos es de 50 µg/día. Las manifestaciones pueden ser las propias de la hipercalcemia aguda o crónica (v. cap. 238).

Vitamina E

Función

Comprende al menos ocho formas isoméricas, de entre las que el α-tocoferol es el compuesto con más actividad de vitamina E, y suele estar presente en los alimentos asociado a otros tocoferoles de menor actividad: γ y δ. Es un potente antioxidante que protege a los ácidos grasos poliinsaturados de la membrana celular de la peroxidación, participa en diversos procesos enzimáticos y desempeña un papel importante en la agregación plaquetaria y en numerosos pasos de la protección antiaterogénica. También está implicada en la biosíntesis de eicosanoides y acción antihemolítica.

Fuente y requerimientos

Para unificar la diferente actividad de los tocoferoles, los requerimientos se expresan como equivalentes (o RRR) de α-tocoferol (v. tabla 232-5).

Carencia

La deficiencia aislada de vitamina E es muy rara. Se puede observar en pacientes que presentan malabsorción grave y prolongada (enfermedad de Crohn, enfermedad celíaca, atresia de las vías biliares, abetalipoproteinemia). Puede manifestarse por arreflexia, oftalmoplejía y disminución de la sensación propioceptiva y vibratoria debido a la afección de la columna posterior y el tracto espinocerebeloso. En los niños prematuros puede manifestarse por retinopatía y hemorragia intracraneal. El déficit de vitamina E con ataxia es una enfermedad neurodegenerativa que pertenece a las ataxias cerebelosas hereditarias. Se caracteriza principalmente por una ataxia espinocerebelosa progresiva, pérdida de propiocepción y arreflexia, y se asocia con un marcado déficit de vitamina

E. Está causada por mutaciones en el gen que codifica para la proteína transferidora de α-tocoferol. El diagnóstico consiste en determinar las concentraciones séricas de vitamina E con respecto a las concentraciones séricas de lípidos (menos de 0,8 mg de α-tocoferol/g de lípidos totales). Niveles normales séricos están entre 0,7 y 1,6 mg/dL. Se considera deficiencia por debajo de 0,5 mg/dL.

El tratamiento consiste en la administración de 60-75 UI/día de α-tocoferol p.o. En la fibrosis quística, la abetalipoproteinemia y la ataxia hereditaria se utilizan dosis más elevadas.

Exceso

Véase tabla 232-5.

Prevención

Estudios observacionales transversales y de cohortes apoyan el papel protector de la vitamina E y otros antioxidantes vitamínicos sobre varias enfermedades degenerativas, incluyendo la enfermedad cardiovascular y algunos tipos de cáncer. Sin embargo, los resultados de varios estudios de intervención han sido discordantes.

Vitamina K

Función

Existe en dos formas naturales: como vitamina K_1 (filoquinona) en los vegetales verdes, que es absorbida con la fracción lipídica de la dieta (requiere la acción de las sales biliares) en el intestino proximal, y como menaquinona o vitamina K_2, sintetizada por las bacterias intestinales presentes en el intestino distal y el colon, aunque la tasa de absorción de esta última es menor, ya que la concentración de sales biliares es baja. Es resistente al calor, el oxígeno y la humedad. Se destruye por la luz ultravioleta y los álcalis.

La primera función conocida de la vitamina K fue en relación con la coagulación. Interviene como cofactor de algunas enzimas catabolizadoras de importantes proteínas implicadas, como la protrombina y otras. Por ello,

los anticoagulantes orales «clásicos» son antagonistas de la vitamina K, como la warfarina. Por ello, la vitamina K se utiliza como tratamiento del exceso de anticoagulación oral. Las últimas décadas se han conocido otras funciones de esta vitamina, como su papel en la síntesis de la osteocalcina y otras proteínas de la matriz celular, y también se relaciona con la secreción de insulina y adipocinas.

Fuente y carencia

Véase tabla 232-5. Las dosis habituales para el tratamiento de la hipoprotrombinemia inducida por anticoagulantes son de 2,5-10 mg de fitomenadiona p.o. o i.v. lenta. En síndromes de malabsorción o en nutrición parenteral de larga duración se utilizan dosis de 1-2 mg/día de vitamina K p.o. o de 1-2 mg/semana por vía parenteral.

Vitamina C

Función

La vitamina C (ácido ascórbico) tiene importantes funciones: a) participa en las reacciones de oxidorreducción y en la transferencia de hidrógeno (es un potente agente reductor); b) interviene en la formación de colágeno intracelular; c) es un precursor del oxalato; d) participa en la conversión de ácido fólico en folínico; e) es necesaria para la síntesis de hormonas esteroideas a partir del colesterol; f) favorece la absorción del hierro hemo por el tracto gastrointestinal; g) contribuye al catabolismo de la fenilalanina; h) es importante para la función inmunitaria y la cicatrización; i) es un potente antioxidante, y j) participa en los sistemas enzimáticos de detoxificación. La vitamina C se absorbe rápidamente en el intestino delgado proximal. Cuando los tejidos se encuentran saturados, el exceso de vitamina se excreta por la orina en forma de ácido ascórbico y sus metabolitos.

Fuente y requerimientos

Véase tabla 232-5.

Carencia

La mayoría de las manifestaciones clínicas del déficit de vitamina C son secundarias al defecto de formación de colágeno. En adultos puede producir malestar, letargia, dolor articular, anemia, predisposición a la infección y dificultad en la cicatrización. El *escorbuto* o estado avanzado de la enfermedad se produce tras varios meses de una dieta deficiente y se caracteriza por la aparición de hemorragias perifoliculares, púrpura y equimosis de las extremidades, hemorragias musculares y articulares, y pérdida de los dientes. En estados muy avanzados puede haber ictericia, edema, fiebre, convulsiones y muerte. En el niño se manifiesta por retraso del crecimiento, fiebre, irritabilidad, náuseas, vómitos, dolor óseo por hemorragia del periostio y deformaciones del esternón.

En los países desarrollados, la hipovitaminosis C es muy rara. Se consideran grupos vulnerables y, por tanto, en riesgo de déficit de vitamina C los ancianos con limitaciones en la ingesta, los niños durante el segundo semestre de vida alimentados con leche de vaca no suplementada, los individuos que ingieren dietas macrobióticas o irracionales, y los alcohólicos.

El diagnóstico de deficiencia se realiza por presunción clínica y confirmación bioquímica. Concentraciones séricas < 11,4 µmol/L se consideran indicativas.

El tratamiento con dosis fraccionadas de 250 mg/día de ácido ascórbico mejora la clínica en pocos días. Aunque importantes estudios epidemiológicos muestran correlaciones inversas entre consumo de vitamina C con enfermedad cardiovascular, incidencia de infecciones, patología respiratoria e incluso algunos tipos de cáncer, la mayoría de las revisiones sistemáticas concluyen que no existe evidencia del beneficio de los suplementos para la prevención primaria o secundaria de ninguna enfermedad.

Exceso

La dosis máxima tolerable para un adulto es de 2 g/día. La toxicidad de la vitamina C en grandes dosis es escasa, pero su ingesta continuada en megadosis puede producir diarrea, crisis de drepanocitosis y litiasis renal.

Vitamina B_1

Función

La vitamina B_1 o tiamina desempeña un importante papel en el metabolismo de los macronutrientes, especialmente de hidratos de carbono (reacciones de descarboxilación). Es un cofactor de la transcetolasa, enzima necesaria en el ciclo de las pentosas y en la síntesis de la acetilcolina.

Fuente y requerimientos

Véase tabla 232-4.

Carencia

El cuadro carencial clásico producido por una deficiencia grave es el *beriberi*. Se caracteriza por anorexia, retraso del crecimiento y pérdida de peso. Posteriormente pueden aparecer manifestaciones neurológicas, cardíacas y cerebrales. Según las manifestaciones clínicas, la enfermedad puede dividirse en: a) *beriberi seco*, con síntomas predominantemente neuromusculares, como dolor, disminución de la sensibilidad y parestesias en las piernas y, a veces, en los brazos; b) *beriberi húmedo*, con predominio de síntomas neuromusculares, edemas, anorexia, malestar y debilidad, y c) *beriberi cardíaco*, en ocasiones confundible con el hipertiroidismo, caracterizado por cardiomegalia, taquicardia sinusal, edemas periféricos por insuficiencia cardíaca, y retención de agua y sodio que responde rápidamente a la administración de tiamina.

Las situaciones que favorecen la aparición de una deficiencia son: a) aporte insuficiente debido a la ingesta de dietas basadas en arroz; b) alcoholismo, debido al déficit de su ingesta, a una disminución del almacenamiento hepático y a la reducción del transporte y la absorción intestinales; c) inicio de la recuperación nutricional mediante alimentación artificial rica en hidratos de carbono; d) recuperación nutricional del paciente alcohólico o gravemente desnutrido; e) ciertas enfermedades crónicas, como la diabetes mellitus o el cáncer; f) hemodiálisis o diálisis peritoneal, y g) síndrome de malabsorción.

La deficiencia aguda o la reagudización de un déficit crónico se manifiestan con un cuadro clínico consistente en alteraciones mentales, debilidad muscular, nistagmo horizontal y oftalmoplejía, conocido como

encefalopatía de Wernicke, que se presenta a menudo en el paciente alcohólico o desnutrido, especialmente si se administra glucosa i.v., que incrementa agudamente las necesidades de la vitamina.

La mejor prueba diagnóstica consiste en medir la actividad de la transcetolasa eritrocitaria antes y después de la adición de tiamina difosfato *in vitro*. El aumento de la actividad de esta enzima sugiere la deficiencia en tiamina. Otra prueba válida de diagnóstico consiste en observar la evolución de las manifestaciones clínicas después de la suplementación.

El tratamiento en las deficiencias moderadas se realiza con dosis fraccionadas de 10-25 mg/día de tiamina p.o., i.m. o i.v. durante 1 semana. La mayoría de los síntomas de carencia mejoran en las primeras 48 h. Al término de 1 semana deben administrarse 5-10 mg/día p.o. En los déficits graves y en el síndrome de Wernicke-Kórsakov deben aportarse inicialmente dosis de 100 mg por vía i.m. o i.v., continuando con 50-100 mg/día hasta que pueda iniciarse la administración oral.

Exceso

No se ha descrito hasta el momento en el ser humano.

Vitamina B_2

Función

La vitamina B_2 o riboflavina forma parte de las coenzimas (FAD y FMN). Estas coenzimas son esenciales para: a) el sistema enzimático respiratorio; b) la degradación oxidativa de los ácidos grasos de cadena corta; c) el transporte de oxígeno a los tejidos; d) la oxidación y la conversión de aminoácidos en α-cetoácidos; e) la oxidación de las purinas, y f) el mantenimiento del epitelio y las mucosas.

Fuente y requerimientos

Véase tabla 232-4.

Carencia

La deficiencia de vitamina B_2 pura es rara. Puede observarse en el alcoholismo crónico, la malabsorción, el hipotiroidismo o como consecuencia del uso crónico de algunos fármacos, como la clorpromazina, la amitriptilina y ciertos anticancerígenos. También en la β-talasemia y como consecuencia de la fototerapia en el neonato con hiperbilirrubinemia.

Las manifestaciones clínicas son a menudo inespecíficas y asociadas a manifestaciones de otras carencias vitamínicas del grupo B. El signo más característico es la estomatitis angular. En estadios más avanzados pueden aparecer glositis, lengua depapilada y magenta, vascularización corneal, anemia, reticulopenia, discapacidad intelectual y dermatitis seborreica, que afecta en especial al área genital, la región nasolabial y las orejas.

La determinación de la actividad de la enzima glutatión reductasa intraeritrocitaria antes y después de la incubación *in vitro* con FAD es la prueba funcional más utilizada para el diagnóstico. El déficit clínico se trata con 5-30 mg/día de riboflavina en dosis fraccionadas p.o. La administración i.v. se reserva para el paciente con problemas intestinales que dificultan el uso de la vía oral.

Niacina

Función

También conocida como vitamina B_3. «Niacina» es el término utilizado para designar el ácido nicotínico, la niacinamida o nicotinamida y otras sustancias derivadas.

Es el componente esencial de las coenzimas NAD y NADP, que intervienen en reacciones de oxidorreducción relacionadas con la glucólisis anaerobia, el metabolismo lipídico y proteico, y la respiración celular. Se sintetiza a partir del aminoácido triptófano (60 mg de triptófano equivalen a 1 mg de niacina). Es estable al calor, la luz, la oxidación y los álcalis.

Fuente

La niacina es abundante en las carnes, el hígado y otras vísceras, el huevo y los cereales integrales o enriquecidos.

Requerimientos

Véase tabla 232-4.

Carencia

En su fase inicial, la deficiencia de niacina se presenta como síntomas inespecíficos: insomnio, pérdida de apetito o cansancio. En estadios avanzados se presenta la enfermedad carencial llamada *pelagra*, que produce afectación de la piel y las mucosas: glositis, estomatitis, lengua dolorosa, dermatitis bilateral de las zonas expuestas al sol; diarrea rebelde por atrofia de las microvellosidades intestinales y alteraciones neuropsiquiátricas, con irritabilidad, dificultad para concentrarse, confusión, desorientación, alucinaciones y demencia (la clásica tríada de tres D: *diarrea, dermatitis y demencia*).

Se han observado deficiencias clínicas en diferentes situaciones: a) en ciertas poblaciones alimentadas con dietas basadas en maíz; b) en alcohólicos crónicos que desarrollan un déficit de absorción y metabolismo de la vitamina; c) en pacientes con errores innatos del metabolismo de los aminoácidos debidos a la deficiencia del transporte intestinal y renal del triptófano; d) en pacientes con desnutrición grave y otras deficiencias vitamínicas; e) en el síndrome carcinoide debido a un aumento del metabolismo del triptófano, y f) en pacientes en hemodiálisis o diálisis peritoneal.

La mayoría de las veces, el diagnóstico se realiza por presunción clínica y la determinación de la excreción de metabolitos en la orina. Dosis de 10-30 mg/día son suficientes para corregir la deficiencia en pocos días. En el caso de errores innatos del metabolismo de los aminoácidos y en el síndrome carcinoide se recomienda la administración de 50-200 mg/día de nicotinamida. Para el tratamiento de la pelagra se recomiendan dosis de 300-500 mg/día repartidas en tres tomas durante 5 días. La niacina también se utiliza como hipolipemiante.

Ácido pantoténico

Función

Forma parte de la estructura de la coenzima A, que interviene de forma crucial en el ciclo de Krebs.

Fuente, requerimientos y carencia

Véase tabla 232-4.

Vitamina B_6

El término «vitamina B_6» engloba dos estructuras químicas distintas: la piridoxina, que se encuentra preferentemente en alimentos vegetales, y los fosfatos de piridoxal y piridoxamina, presentes sobre todo en tejidos animales.

Función

Es esencial como coenzima en el metabolismo de los aminoácidos: procesos de transaminación, descarboxilación y transulfuración. Es necesaria para la conversión de triptófano a niacina. También interviene en la formación de melanina, la glucogenólisis, la formación de porfirinas, el metabolismo de los ácidos grasos insaturados, la síntesis de anticuerpos y muchos otros procesos metabólicos. Es estable al calor, la luz y la oxidación.

Fuente

Las fuentes alimentarias más importantes son las carnes, el hígado y otras vísceras, el pescado, las legumbres, los frutos secos y las levaduras. También se encuentra en los cereales integrales o enriquecidos.

Requerimientos

Véase tabla 232-4.

Carencia

Como ocurre con otras vitaminas del grupo B, la carencia aislada de piridoxina es rara. Se asocia frecuentemente a la toma prolongada de antagonistas de la vitamina B_6, como la isoniazida, la cicloserina y la penicilamina. La toma de alcohol, el uso de contraceptivos orales y la L-DOPA también pueden desencadenarla. Se manifiesta por debilidad, dermatitis seborreica, glositis, queilosis, estomatitis angular, anemia

microcítica e hipocrómica, vómitos, neuropatía periférica, irritabilidad, depresión y convulsiones.

Se han descrito diferentes síndromes dependientes de la piridoxina. Cabe destacar la anemia no ferropénica, microcítica o hipocrómica, que mejora rápidamente tras la administración de vitamina B_6, la homocistinuria y otros errores congénitos del metabolismo. El diagnóstico se establece: a) por la observación de la corrección de los signos clínicos tras la administración de la vitamina; b) por el estudio de metabolitos del triptófano mediante una prueba de sobrecarga con triptófano; c) por los niveles urinarios de ácido 4-piridóxico. Este compuesto es el más importante metabolito inactivo urinario resultado del metabolismo de la piridoxina. Sus niveles normales son 128-680 nmol/nmol de creatinina, y d) por la determinación de la actividad de la glutamil-transpeptidasa antes y después de añadir fosfato de piridoxina. Esta última prueba es la más aceptada en la actualidad como indicativa de deficiencia.

Dosis de 2,5-10 mg/día corrigen la deficiencia dietética. Durante la gestación, o si se utilizan contraceptivos orales o isoniazida, son suficientes 25-30 mg/día de piridoxina p.o., y, si se emplea penicilamina, 100 mg/día. Los síndromes dependientes de la vitamina requieren cantidades muy superiores (200-500 mg/día).

Exceso

Neuropatías periféricas y ataxia tras administraciones prolongadas (> 500 mg/día).

Biotina

Carencia

Se conoce también como vitamina B_8. Su función, fuentes, requerimientos y exceso se detallan en la tabla 232-4.

Carencia

Es muy rara. Prácticamente sólo se observa tras la ingesta excesiva de huevos crudos por la presencia en la clara de avidina, una proteína que tiene

gran afinidad por la biotina e impide su absorción. Los síntomas son acidosis metabólica, alteraciones gástricas, hipotonía, alopecia, dermatitis y queilosis.

Ácido fólico y vitamina B_{12}

Se exponen ampliamente en el capítulo 202 (v. también tabla 232-4).

Trastornos del metabolismo de los oligoelementos

La carencia más común de micronutrientes en el mundo es la anemia ferropénica, seguida del déficit de vitamina A y de yodo. En la tabla 232-6 se resumen los requerimientos de hierro, cobre, cinc y selenio, los síntomas de su deficiencia y la ingesta máxima recomendada. El yodo se expone ampliamente en otro capítulo. Existen ciertas enfermedades congénitas que afectan al metabolismo, la absorción o el transporte de algún o algunos oligoelementos. Las anomalías congénitas que afectan a la absorción, el metabolismo, el transporte del hierro o la formación del «heme» exceden el propósito de este capítulo. En relación con el cobre, existen dos errores congénitos del metabolismo. La *enfermedad de Wilson*, o *«degeneración hepatolenticular»*, se debe a mutaciones en el gen *ATP7B*, que codifica para una proteína transportadora, esencial para movilizar el cobre del hígado a la bilis. Se caracteriza por acúmulo de cobre en el hígado y posteriormente en otros órganos, como el cerebro, los riñones y la córnea. Se trata con quelantes del cobre. La *enfermedad de Menkes*, que está ligada al cromosoma X, se debe a mutaciones en el gen *ATP7A*, que codifica para una proteína responsable del transporte del cobre al exterior de la célula, por lo que el cuadro clínico se caracteriza por deficiencia de cobre, neurodegeneración progresiva y muerte. El tratamiento con cobre unido a histidina puede mejorar algo su sintomatología.

Tabla 232-6

Oligoelementos

Minerales	Función	Fuente	Requerimientos	Carencia	Excesos	Otros
Cinc	Síntesis de proteínas y ácidos nucleicos En el sistema inmunitario su función es actuar como cofactor de la hormona tímica (timulina) Antioxidante	Ostras, gérmenes de cereales, hígado de ternera y nueces Las frutas y verduras contienen muy pocas cantidades de cinc	*Lactantes:* 0-6 meses, 2 mg/día; y 7-12 meses, 3 mg/día *Niños:* 1-3 años, 3 mg/día; y 4-8 años, 5 mg/día VM: 9-13 años, 8 mg/día VM: 14-18 años, 11 y 9 mg/día M > 18 años, 11 mg/día; y H, 8 mg/día *Embarazadas:* 14-18 años, 13 mg/día y > 18 años, 11 mg/día *Lactancia materna:* 14-18 años, 14 mg/día y > 18 años, 12 mg/día*	Retraso en el crecimiento, pérdida del gusto y olfato, caída del cabello, lesiones cutáneas, cambios psicológicos, ↑↑ de infecciones y trastornos en la cicatrización de las heridas NP, enfermedades intestinales (malabsorción y fístulas)	Su toxicidad es escasa Dosis muy ↑↑ de Zn interactúan con el Cu; ello se emplea con fines terapéuticos en la enfermedad de Wilson	Nivel máximo de consumo tolerable en adultos es de 40 mg/día*
Cobre	Es cofactor de múltiples oxidasas y transporte de electrones Necesario para el mantenimiento del colágeno, elastina y SNC Síntesis de Hb	Vísceras y crustáceos son una excelente fuente Cereales integrales, frutas y verduras	*Lactantes:* 0-6 meses, 200 µg/día; y 7-12 meses, 220 µg/día *Niños:* 1-3 años, 340 µg/día; y 4-8 años, 440 µg/día VM: 9-13 años, 700 µg/día 14-18 años, 890 µg/día VM > 19 años, 900 µg/día *Embarazadas:* 14-50 años, 1.000 µg/día *Lactancia materna:* 1.300 µg/día*	Niños desnutridos, NP a largo plazo y enfermedad con hipocupremia por déficit de ceruloplasmina o trastornos del metabolismo del Cu Anemia microcítica hipocrómica, neutropenia y desmineralización ósea Alteraciones neurológicas en fase avanzada	Su toxicidad es muy baja y suele ocurrir de forma accidental Anemia hemolítica, diarrea, fotofobia, hipertonía muscular e insuficiencia renal y hepática	Nivel máximo de consumo tolerado en adultos de 10 mg/día*
Selenio	Forma parte de diversas metaloenzimas (glutatión-peroxidasa) Antioxidante Importante para la síntesis de la prostaciclina	Mariscos, vísceras (riñón, hígado) y carnes Su contenido en los vegetales depende del contenido de Se en el suelo de cultivo	*Lactantes:* 0-6 meses, 15 µg/día; y 7-12 meses, 20 µg/día *Niños:* 1-3 años, 20 µg/día; y 4-8 años, 30 µg/día VM: 9-13 años, 40 µg/día VM > 14 años, 55 µg/día *Embarazadas:* 14-50 años, 60 µg/día *Lactancia materna:* 70 µg/día*	*Enfermedad de Keshan* (vista en China), miocardiopatía dilatada Pacientes con NP	Un consumo > 1 mg/día «selenosis» Pérdida de cabello, trastornos gastrointestinales, depresión, sabor metálico, prurito, irritabilidad y sudoración por el dimetil selenio	
Hierro	Transporte y almacenamiento del oxígeno Transporte de electrones, oxidación enzimática y reacciones reductoras	El hierro hemínico de origen animal se absorbe un 20%-30% Fuentes: carnes, en especial rojas El hierro no hemínico de vegetales se absorbe un 3%-8% En hortalizas de hojas verdes (acelgas, espinacas,	*Lactantes:* 0-6 meses, 0,27 mg/día; y 7-12 meses, 11 mg/día *Niños:* 1-3 años, 7 mg/día; y de 4-8 años, 10 mg/día VM: 9-13 años, 8 mg/día V: 14-18 años, 11 mg/día M: 14-18 años, 15 mg/día M *premenopáusicas:* 18 mg/día V y M *posmenopáusicas* > 19 años, 8 mg/día *Embarazo:* 14-50	Anemia hipocrómica (anemia ferropénica) Síntomas clínicos: cefalea, vértigo, cansancio, irritabilidad, insomnio, palidez en la piel, modificaciones de la mucosa oral y esofágica	Toxicidad aguda en niños menores de 6 años (diarrea, vómitos, dolor abdominal) En adultos, complicaciones gastrointestinales Personas con hemocromatosis pueden desarrollar una sobrecarga de hierro	El nivel máximo de consumo tolerable en adultos es de 45 mg/día

		colos) También en legumbres y yema de huevo, que poseen hierro no hemínico	años, 27 mg/día *Lactancia materna:* 14-18 años, 10 mg/día; y 19-50 años, 9 mg/día*			

NP: nutrición parenteral; VM: varones y mujeres.

* Biesalski Grimm. Nutrición. Texto y Atlas. En: Minerales y oligoelementos. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2007. p. 244-50.

El cinc es cofactor de más de 100 enzimas y, como tal, está involucrado en la mayoría de las vías metabólicas. La deficiencia congénita más conocida es la acrodermatitis enteropática, debida a mutaciones en el gen *SLC39A4*, que codifica la mayoría de los transportadores intestinales del cinc. Los síntomas, que comienzan en la infancia, incluyen dermatitis, diarrea, infecciones y retraso en el crecimiento. El tratamiento con cinc es muy efectivo. Existe un trastorno caracterizado por hipercincemia e hipercalprotectinemia, caracterizado por concentraciones séricas de esta última sustancia extremadamente elevadas, lo que produce un cuadro clínico de tipo inflamatorio incontrolado. También existe una hipercincemia de transmisión autosómica dominante con muchísimas menos consecuencias clínicas.

Diagnóstico nutricional

El objetivo de la valoración/diagnóstico nutricional es la identificación de los pacientes desnutridos, con riesgo de desnutrición o con déficits nutricionales específicos (cribado y diagnóstico), y/o el seguimiento de la adecuación de una terapia nutricional instaurada (fig. 232-4). No es una técnica sencilla, pues no existe un solo parámetro con la suficiente sensibilidad y especificidad y con puntos de corte nítidos. El peso ha sido y es un parámetro de gran valor y, de hecho, sigue siendo un valor importante en todo cribado y diagnóstico. Para no subestimar la malnutrición proteica, tan frecuente en la MAE asociada a inflamación o enfermedad crónica, se debe combinar con la valoración del compartimento y la funcionalidad muscular o con las concentraciones séricas de albúmina y prealbúmina, pero ambas tienen falsos positivos y negativos en los enfermos crónicos reagudizados o en los que padecen una enfermedad aguda grave. Por ello, los métodos utilizados actualmente para la valoración nutricional son multiparamétricos e incluyen datos subjetivos, clínicos o funcionales, o, como en el caso de la reciente propuesta GLIM, con criterios fenotípicos y etiológicos.

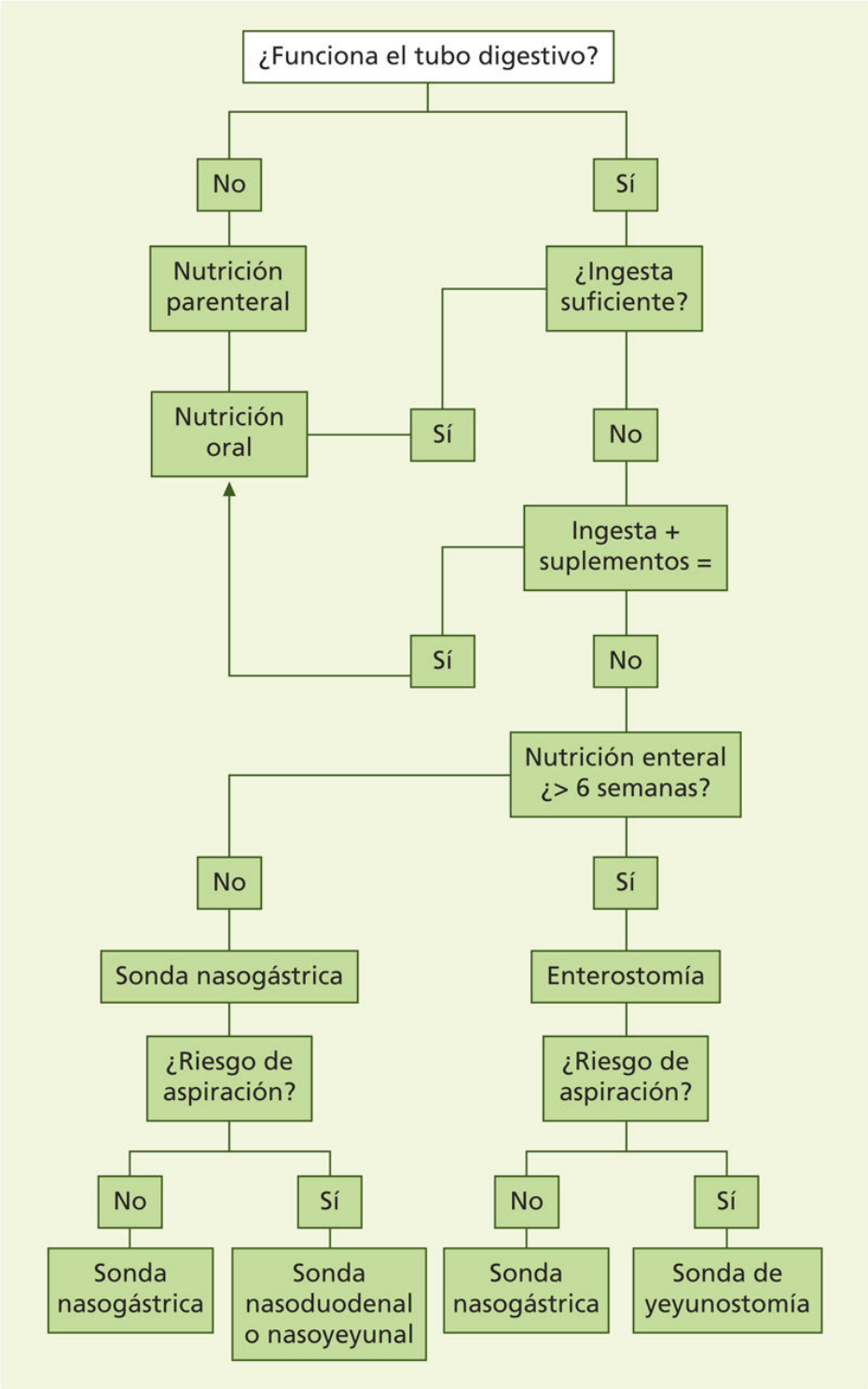


FIGURA 232-4 Árbol de decisión del tipo de soporte nutricional y vía de acceso.

A pesar de la complejidad, el clínico puede, de manera sencilla, aplicar uno o varios de los parámetros que componen la valoración: medidas

antropométricas, historia clínica y/o dietética o parámetros bioquímicos para decidir si hay desnutrición o riesgo de ella, y aplicar el tratamiento correspondiente. El contexto marca la utilización de una combinación diferente de datos para la valoración nutricional (v. tabla 232-6). En un *contexto poblacional* para la valoración nutricional se utilizan técnicas antropométricas sencillas (peso, IMC, percentil de peso o peso para talla en niños, perímetro braquial y/o circunferencia muscular del brazo), y las actuaciones clínicas en catástrofes o actuaciones poblacionales suelen basarse en medidas antropométricas como el perímetro braquial. En las sociedades desarrolladas, la desnutrición se asocia a la prevalencia de enfermedades crónicas, a edad avanzada o simplemente a una mala alimentación. De hecho, en poblaciones de alta renta per cápita pueden coexistir obesidad y desnutrición. El riesgo nutricional y la desnutrición en esos casos conllevan un peor pronóstico vital y suponen un punto de inflexión de fragilidad biológica que se asocia a mayor morbimortalidad. Su presencia se valora con test de cribado específicos validados para la población a la que se estudia (p. ej., población anciana, mujeres gestantes, enfermos crónicos), y, si el resultado lo aconseja, una combinación de datos de salud general, antropométricos y bioquímicos para realizar un diagnóstico del estado nutricional más completo y poder valorar la evolución del mismo.

En el *contexto hospitalario*, la desnutrición suele estar infravalorada y se acompaña de un aumento de la morbimortalidad y del gasto sanitario. La identificación (cribado) de estos pacientes permite un diagnóstico completo y funcional (tabla 232-7) y una intervención nutricional precoz, con el consiguiente beneficio sanitario y económico. En el caso del paciente de mayor edad, el riesgo de desnutrición es aún mayor, ya que, como el lactante, tiene menos reservas y controles homeostáticos imperfectos o debilitados. Por tanto, su vulnerabilidad a la subalimentación o desnutrición, especialmente si sobreviene de forma aguda, es muy grande.

Tabla 232-7

Herramientas para la valoración nutricional según el contexto

Contexto	Antropometría	Bioquímica	Cribado (test generales y/o específicos)	Diagnóstico funcional (historia clínica)
	Peso, IMC, PB	Proteínas de vida media corta		
Poblacional	X	+/–	–	–
Extrahospitalario	X	X	X	–
Hospitalario	X	X	X	X
Puntos de corte de diagnóstico	Pérdida de peso > 5% IMC ≤ 18,5 CB < 70%	Albúmina ≤ 3 Prealbúmina ≤ 19 PBR ≤ 2,5	Según test empleado	Valoración subjetiva global (v. tabla 232-9)

IMC: índice de masa corporal; PB: perímetro braquial; PBR: proteína ligada al retinol.

Técnicas de cribado nutricional

Las herramientas de cribado nutricional constituyen la primera etapa en la identificación de la MAE. Deben ser universalmente aplicadas a todo paciente que ingresa en un centro médico. Consisten en cuestionarios simples y económicos que permiten identificar a pacientes desnutridos o con riesgo de desnutrición para poder realizar una valoración completa e instaurar precozmente un soporte nutricional. Existen diferentes herramientas de cribado nutricional, indicadas en diferentes contextos y tipo de pacientes. Todas, excepto el CONUT, combinan criterios de peso, de ingesta y de enfermedad. Los principales métodos son: 1) *Malnutrition Universal Screening Tool (MUST);* 2) *Nutritional Screening Initiative (NSI) checklist: DETERMINE your nutritional health;* 3) *Mini nutritional assessment* (MNA)*;* 4) *Nutritional Risk screening 2002 (NRS 2002),* y 5) *herramientas de cribado hospitalarias que utilizan bases de datos automatizadas:* CONUT e INFORNUT. El *COntrolling NUTritional status* (CONUT) es un método de cribado automatizado en pacientes hospitalizados; se basa en una aplicación informática, que recopila diariamente datos de filiación y datos bioquímicos que permiten la selección e identificación de pacientes con diferentes grados de desnutrición

o riesgo de padecerla. Los datos analíticos incluidos son: 1) albúmina como indicador de la reserva proteica; 2) colesterol como parámetro de depleción calórica, y 3) linfocitos como marcadores de pérdida de la función inmunitaria causada por la desnutrición. El INFORNUT emplea datos de filiación (edad y sexo) y analíticos (albúmina, numero de linfocitos y colesterol sérico), utilizados de forma automática desde la admisión a partir del conjunto mínimo básico de datos (CMBD) del paciente en el ingreso. Ambos han sido desarrollados en España y muestran gran sensibilidad, pero menor especificidad, y muy buen valor predictivo.

Parámetros antropométricos utilizados en los test de cribado

Peso y talla

El peso corporal es muy útil para valorar la situación nutricional, aunque puede estar falseado por la presencia de edemas o ascitis. Además del *peso real*, debe registrase el *peso habitual* (para determinar el porcentaje de peso perdido). Mucho más importante que el peso en el momento de la valoración o cribado es la *pérdida de peso.* Se considera que una *pérdida de peso involuntaria de un 5% del peso previo en 1 mes o un 10% de pérdida en 3 meses* es muy sugestiva de desnutrición y se asocia a un riesgo elevado de complicaciones. La talla permite la valoración del índice de masa corporal (IMC). La determinación de la talla presenta dificultades en los ancianos y los pacientes encamados, por lo que pueden utilizarse ecuaciones que estiman la talla real sobre la base de la longitud de la rodilla-talón, mediante ecuaciones matemáticas:

$$\begin{aligned}\text{Varones}: 64{,}19 &- (0{,}04 \times \text{edad}) \\ &+ [2{,}02 \times \text{longitud de la rodilla} - \text{talón (cm)}] \\ \text{Mujeres}: 84{,}88 &- (0{,}24 \times \text{edad}) \\ &+ [1{,}83 \times \text{longitud de la rodilla} - \text{talón (cm)}]\end{aligned}$$

Estos índices tienen gran correlación con la talla verdadera (r = 0,93), pero no están validados para la población española.

Índice de masa corporal

Es un índice de «corpulencia», al que se le aplican puntos de corte. Se calcula mediante la fórmula: *IMC = peso (kg)/talla (m)*^{2}. Se considera delgadez o desnutrición leve un IMC entre 17 y 18,5; desnutrición moderada, entre 16 y 16,9 kg/m^2, y desnutrición grave, por debajo de 16 kg/m^2. En los niños no existe un punto de corte del IMC para valorar la desnutrición, ya que este es variable en función de la edad y el sexo. Por eso se utilizan los *índices peso/talla* o los *percentiles de IMC* para edad y sexo. Un percentil inferior al 15 indica delgadez, y por debajo del percentil 5 o 10, desnutrición.

Pliegues cutáneos, perímetro braquial y circunferencia muscular del brazo

Los *pliegues cutáneos* valoran de forma grosera la cantidad de grasa corporal. El más popularizado es el pliegue tricipital (PT). Prácticamente han dejado de utilizarse en el cribado y la valoración nutricional, y son ampliamente superados por la composición corporal, generalmente obtenida mediante bioimpedancia. Sin embargo, dada la importancia que en la valoración nutricional ha adquirido el compartimento muscular, sigue teniendo valor la medición de perímetro braquial, sobre todo si no se dispone de técnicas de medición de la composición corporal. El más utilizado es el *perímetro braquial (CB).* Su medición debe compararse con tablas de percentiles de normalidad. La *circunferencia muscular del brazo (CMB)* es el indicador más sensible de la reserva proteica corporal. Se calcula a partir del PT y el perímetro braquial: *CMB = CB (cm) − PT (cm) × 3,14.* Para cualquiera de las tres determinaciones se asume que valores menores que el percentil 10 de los estándares de la población de referencia según edad y sexo implican desnutrición grave, entre 10 y 25 suponen desnutrición moderada, y entre 25 y 50, desnutrición leve.

Marcadores bioquímicos

De todos los parámetros bioquímicos, el más utilizado es la *albúmina plasmática*, proteína de síntesis hepática y vida media relativamente larga. La concentración sérica de albúmina es el resultado de su síntesis hepática, degradación y distribución, así como del estado de hidratación. Su vida

media es de 20 días. La síntesis de albúmina disminuye debido a desnutrición y otras causas no nutricionales, como una intervención quirúrgica, traumatismo, infección, radiación, enfermedad hepática, administración de coloides y exceso de producción de gammaglobulinas endógenas. La albúmina sérica como indicador nutricional presenta limitaciones, ya que puede ser normal en pacientes con desnutrición crónica y, por otra parte, pacientes con un estrés agudo pueden desarrollar una hipoalbuminemia aguda y grave sin desnutrición, por la respuesta inflamatoria y hormonal sistémica, lo que disminuye su síntesis, aumenta su degradación e incrementa la permeabilidad capilar, con la consiguiente redistribución de la albúmina hacia el espacio intersticial. No obstante, a pesar de sus limitaciones, es un buen factor pronóstico de morbimortalidad en pacientes hospitalizados. Para monitorizar cambios a corto plazo es más útil la *prealbúmina*, proteína de síntesis hepática de vida media más corta que la albúmina (2-3 días). Sus concentraciones plasmáticas están relacionadas con el balance nitrogenado, de tal forma que un incremento en sus concentraciones tiene una sensibilidad del 88% para detectar un balance nitrogenado positivo, y una especificidad del 70%. Salvo en presencia de respuesta inflamatoria relevante o insuficiencia renal, es un excelente parámetro para controlar la terapia nutricional. La *proteína ligada al retinol* y la *transferrina* (la primera, con una vida media de 10 h, y la segunda, de 8-10 días), al igual que la prealbúmina, son de utilidad para valorar los cambios agudos en la situación nutricional. Su utilidad también puede verse afectada por factores no nutricionales (tabla 232-8).

Tabla 232-8

Proteínas séricas utilizadas para la evaluación del estado nutricional

Proteína	Vida media (días)	Intervalo de normalidad	Función	Comentarios
Albúmina	14-22	3,1-4,3 g/dL (31-43 g/L)	Mantenimiento de la presión oncótica plasmática, transportadora de pequeñas moléculas	Es fácil su determinación por métodos colorimétricos, inmunológicos o mediante electroforesis
Transferrina	8-9	170-290 mg/dL (1,7-2,9 g/L)	Transporta el Fe^{++} en el plasma hacia la médula ósea y los tejidos	La ingesta de hierro altera sus valores plasmáticos. Aumenta durante el embarazo, tratamiento con estrógenos y hepatitis. Disminuye en la enfermedad inflamatoria del intestino, nefropatía, infección crónica, uremia y estados catabólicos agudos. Puede medirse indirectamente o por métodos inmunológicos
Prealbúmina	2-3	19,5-35,8 mg/dL (195-358 mg/L)	Se une a la T_3 y en menor grado a la T_4. Transportadora de la proteína transportadora del retinol Transportadora de la vitamina A y, eventualmente, de timulina	Aumenta en los pacientes con insuficiencia renal crónica o en hemodiálisis. Disminuye en estados catabólicos agudos, hipotiroidismo y postintervención quirúrgica. Determinación inmunológica
Proteína transportadora del retinol	0,5	2,6-7,6 mg/dL (26-76 g/L)	Transportadora de la vitamina A en el plasma. Se une a la prealbúmina	Catabolizada en las células renales tubulares proximales. Las enfermedades renales aumentan las concentraciones y la vida media de la proteína. Disminuye en la hipovitaminosis A, estados catabólicos agudos, postintervención quirúrgica, hipertiroidismo. Determinación inmunológica

Como *parámetros inmunológicos* tiene cierta utilidad el número total de linfocitos; así, se considera desnutrición por debajo de un número total de 1.200/µL. Muy utilizado en el pasado para la valoración de la eficacia de un soporte nutricional, cabe citar el *balance nitrogenado* (BN), que valora el grado de catabolismo proteico muscular y visceral. Se obtiene al restar las pérdidas proteicas de los ingresos según la fórmula: *BN = nitrógeno aportado* (= g proteínas/6,25) – *nitrógeno eliminado* (= N urinario + N de las heces y el sudor + N de las aspiraciones, las fístulas y los drenajes). El nitrógeno urinario = urea (g/L) × 0,56 × diuresis 24 h. Se estima que la pérdida de N por las heces y el sudor corresponde a un 10% del N urinario calculado. Para valorar la pérdida de N por las aspiraciones, las fístulas y los drenajes se añaden 1, 2 o 3 g de N si las pérdidas son menores de 200 mL, situadas entre 200-500 mL o mayores de 500 mL, respectivamente. El objetivo del soporte nutricional debería ser un balance positivo, aunque en pacientes con tasa catabólica elevada, minimizar el balance nitrogenado negativo es la meta prioritaria. El BN tiene utilidad, pero la complejidad de la recogida precisa de todas las entradas y pérdidas lo ha relegado a casos muy especiales.

Diagnóstico nutricional según criterios fenotípicos y etiológicos. Propuesta GLIM

En enero de 2016 se constituyó la *Global Leadership Initiative* (GLIM) con la presencia de la mayoría de sociedades científicas relacionadas con la nutrición clínica a escala mundial con el fin de alcanzar un consenso global sobre los criterios diagnósticos de malnutrición y su gravedad, unificando terminologías y clasificaciones previas, y con el foco puesto en su utilidad en el contexto clínico.

Tras 3 años de trabajo, en 2019 se publicaron los resultados, en los que cabe destacar: 1) se logra un potente consenso en torno a que la primera etapa en la evaluación del estado nutricional es el *cribado*, utilizando cualquiera de los test mencionados anteriormente (MUST, CONUT, NRS2002), el cual identifica a las personas en riesgo, y 2) la segunda etapa para el diagnóstico de malnutrición y su gravedad utiliza dos grupos de criterios: la pérdida de peso, un IMC bajo y la disminución de la masa

muscular serían los «criterios fenotípicos», es decir, de expresión de la enfermedad, mientras que la disminución de la ingesta y la existencia de inflamación serían los criterios «etiológicos» (fig. 232-5).

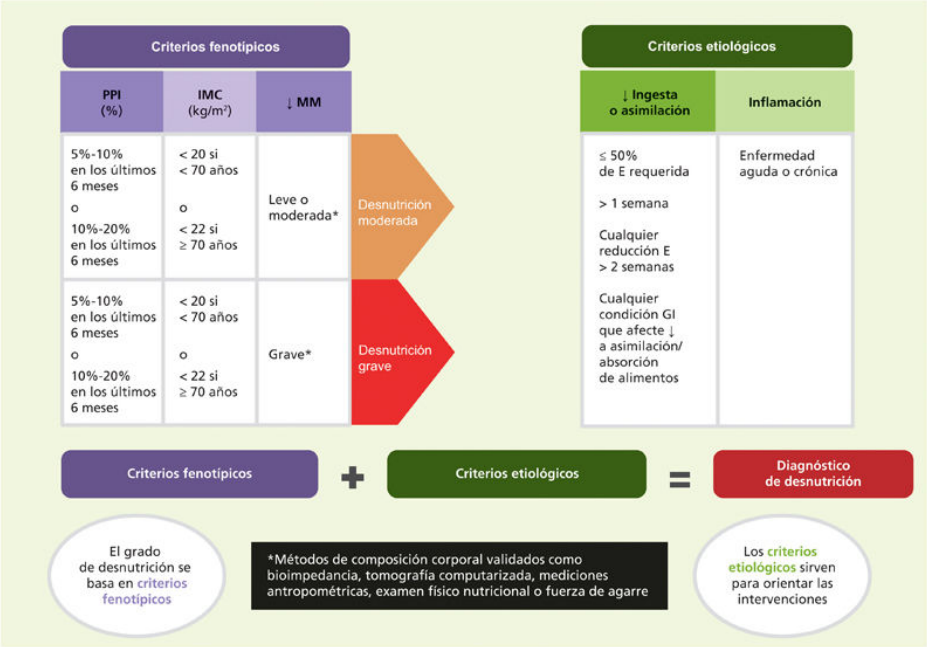


FIGURA 232-5 Criterios fenotípicos y etiológicos de malnutrición. Para el diagnóstico de desnutrición, se recomienda la combinación de al menos un criterio fenotípico y un criterio etiológico (criterios de la *Global Leadership Initiative* [GIM]). GI: gastrointestinal; IMC: índice de masa corporal; MM: masa muscular; PPI: porcentaje de pérdida de peso.

Para el diagnóstico de desnutrición, se recomienda la combinación de al menos un criterio fenotípico y un criterio etiológico. El consenso incluye los valores dintel para el cumplimiento de los criterios, así como la escala de gravedad de los criterios fenotípicos. Los criterios etiológicos tienen una gran utilidad para el planteamiento terapéutico, pero no se realiza una clasificación de gravedad de cara al diagnóstico (tabla 232-9).

Tabla 232-9

Criterios fenotípicos y etiológicos utilizados para el diagnóstico de malnutrición

Criterios fenotípicos[a]				Criterios etiológicos[a]
Pérdida de peso (%)	**Índice de masa corporal (IMC) kg/m^2**	**Masa muscular reducida[b]**	**Disminución de la ingesta[c] y/o de la asimilación[d] de nutrientes**	**Inflamación[e,f]**
5% los últimos 6 meses	< 20 en menores de 70 años	Reducida en comparación con estándares validados de cualquiera de las técnicas[b]	< 50% de los requerimientos durante más de 1 semana, o cualquier disminución de la ingesta que dure > 2 semanas	Inflamación relacionada con enfermedad aguda o estrés acusado[e,f]
10% en total	< 22 en mayores de 70 años		Cualquier situación o enfermedad que conduzca a maldigestión y/o malabsorción	Inflamación asociada con enfermedad crónica o estrés leve-moderado[e,f]

[a] El diagnóstico de malnutrición requiere que se cumplan al menos un criterio fenotípico y uno etiológico.

[b] Este parámetro puede ser medido mediante bioimpedancia, DEXA o, en su ausencia, por la circunferencia muscular del brazo. Otros parámetros funcionales, como la fuerza del bíceps *(handgrip),* pueden ayudar al diagnóstico.

[c] Este dato debe ser evaluado mediante encuesta alimentaria o registro u observación clínica.

[d] Debe evaluarse clínicamente la existencia de maldigestión y/o malabsorción, las causas y la gravedad.

[e] El grado de inflamación está directamente asociado a la presencia de enfermedad aguda de distinta gravedad (infección grave, cirugía mayor, politraumatismo…), o enfermedad crónica (diabetes, insuficiencia renal, neoplasias…), o a la superposición de ambas.

[f] La medición de la proteína C reactiva sérica puede ser de ayuda para la clasificación de la gravedad.

Modificado de Jensen GL, JPEN 2019.

Valoración subjetiva global

Es un método clínico para evaluar el estado de nutrición que agrupa datos de la historia clínica y la exploración física (cuadro 232-1 y v. fig. 232-5). Se puede considerar como la evolución de la historia clínica nutricional, que incluye hábitos tóxicos, medicaciones intercurrentes, aspectos socioeconómicos, síntomas que pueden influir en el estado nutricional y parámetros exploratorios. La exploración física se debe dirigir a detectar pérdida de masa grasa y muscular, sobre todo en los glúteos, la musculatura intercostal, el tríceps y el cuádriceps. Asimismo, se detectará la presencia de edemas y alteraciones cutaneomucosas que puedan ser reflejo de una MPE. La palpación abdominal permitirá descartar visceromegalias y evaluar la presencia de ascitis.

Cuadro 232-1 **Valoración global subjetiva**

Anamnesis

1. Cambios de peso
   Pérdida en los últimos 6 meses: _____ kg
   Peso actual: _____ kg. Peso habitual: _____ kg. Peso perdido: _____ kg
   % pérdida de peso: ☐ < 5%
   ☐ 5%-10%
   ☐ > 10%
2. Cambios en las últimas 2 semanas
   ☐ Aumento de peso ☐ Sin cambios ☐ Pérdida de peso
   Cambios en la ingesta dietética (comparado con la ingesta normal)
   ☐ Sin cambios
   ☐ Cambios. Duración: _____ semanas
   Tipos: ☐ Ayuno
   ☐ Líquidos hipocalóricos
   ☐ Dieta líquida completa
   ☐ Dieta sólida insuficiente
3. Síntomas gastrointestinales (> 2 semanas de duración)
   ☐ Ninguno ☐ Náuseas ☐ Vómitos ☐ Diarrea ☐ Anorexia
4. Capacidad funcional

☐ Sin disfunción (capacidad total)
☐ Disfunción. Duración: _____ semanas
Tipos: ☐ Trabajo reducido
☐ Ambulatorio sin trabajar
☐ Encamado

5. Enfermedad y su relación con los requerimientos nutricionales

Diagnóstico primario (específico):
_____
Requerimientos metabólicos (estrés)
☐ Sin estrés ☐ Estrés bajo ☐ Estrés moderado ☐ Estrés alto

Exploración

Normal (0) Déficit ligero (1) Déficit moderado (2) Déficit grave (3)
Pérdida de grasa subcutánea (tríceps, tórax)
Pérdida de masa muscular (cuádriceps, deltoides)
Edema maleolar
Edema sacro
Ascitis

Diagnóstico (seleccionar uno)

No se establece un método numérico para la evaluación de este test. Se valora en A, B o C según la predominancia de síntomas, con especial atención a las siguientes variables: pérdida de peso, cambios en la ingesta habitual, pérdida de tejido subcutáneo y pérdida de masa muscular
A = bien nutrido
B = sospecha de malnutrición o malnutrición moderada
Un 5%-10% de pérdida de peso en las últimas semanas antes del ingreso
Disminución de la ingesta en las últimas semanas
Pérdida de tejido subcutáneo
C = malnutrición grave
Pérdida > 10% de peso
Pérdida importante de masa muscular y tejido subcutáneo

Edema

La valoración subjetiva global (VSG) consiste en un cuestionario en el que un médico cumplimenta ítems en relación con los posibles efectos de la desnutrición sobre la función de órganos o sobre la composición corporal, y con la enfermedad subyacente del paciente (si modifica o no los requerimientos nutricionales). El resultado es la designación como, A) normonutrido; B) moderadamente desnutrido, o C) gravemente desnutrido.

Se utiliza como predictor del riesgo de desarrollar complicaciones médicas. A pesar de la «subjetividad» en las respuestas, la VSG ha demostrado en estudios prospectivos ser un mejor factor predictivo de complicaciones totales e infecciosas que la albúmina, la transferrina, la hipersensibilidad cutánea retardada y la antropometría. Se ha desarrollado una versión específica para pacientes oncológicos: la valoración subjetiva global generada por el paciente (VSG-GP), una herramienta de valoración nutricional rápida, válida y fiable para enfermos con cáncer. Cada parámetro se puntúa del 1 al 4. Una puntuación final igual o superior a 9 indica la necesidad de instaurar soporte nutricional. Posee una sensibilidad y una especificidad del 98% y el 82%, respectivamente.

Tratamiento nutricional (soporte nutricional)

El proceso de renutrición debe ser progresivo y dependerá en gran medida del grado de desnutrición y de la enfermedad de base. En pacientes en riesgo o en casos leves, el asesoramiento dietético es crucial, y se dirigirá a la corrección de errores y a suplementar las carencias o el déficit. En el caso de *desnutrición grave*, en las primeras horas de tratamiento se deben adoptar medidas de urgencia encaminadas a mantener el equilibrio hidroelectrolítico, el estado hemodinámico y el control metabólico. Una vez asegurados estos procesos básicos, se instaura el soporte nutricional artificial adecuado.

En términos generales, se denomina *soporte nutricional artificial* al aporte de nutrientes por vía i.v. o mediante sonda enteral. Se trata de una actividad clínica especializada que ha experimentado un gran desarrollo en las últimas dos décadas y ha mejorado el pronóstico de multitud de procesos que antes cursaban de forma tórpida, cuando no condicionaban la muerte por desnutrición. Está indicada en los casos en los que es imposible satisfacer completamente las necesidades nutritivas mediante la alimentación habitual normal o suplementada. Aun así, más importante que la indicación genérica citada, conviene resaltar el concepto del soporte nutricional especializado, cuya finalidad es modular el curso de la enfermedad y no sólo renutrir al paciente. De acuerdo con esta visión que refleja el progreso de la nutrición clínica, se denomina *soporte nutricional especializado* a la provisión de nutrientes por vía oral, enteral o parenteral con finalidad terapéutica. La evidencia de la efectividad de esta forma de tratamiento en distintas enfermedades ha sido recogida en las guías clínicas de la ESPEN y la ASPEN. En ellas se afirma, con un grado de recomendación B, que el soporte nutricional especializado: 1) está indicado en pacientes que no pueden cubrir sus necesidades mediante alimentación oral normal; 2) cuando esto ocurre, la nutrición enteral es preferible, si es que es posible; 3) la nutrición parenteral será la vía de elección cuando la vía digestiva no es funcionante o suficiente, y 4) debe iniciarse en pacientes con ingesta oral inadecuada durante 7 días o más o en los que se prevea que

van a estar insuficientemente nutridos durante 7 días o más. En la figura 232-4 se indica un algoritmo de selección de modalidad de soporte nutricional y vías de acceso de los nutrientes.

Nutrición parenteral

Concepto

La nutrición parenteral es la técnica que permite infundir por vía i.v. los elementos nutritivos necesarios para el organismo, lo que incluye tanto macro- como micronutrientes: proteínas, hidratos de carbono, grasas, vitaminas, minerales, iones y agua. Cuando las cantidades se adaptan a las necesidades fisiológicas, se habla de nutrición parenteral total (NPT), que, al aportar todos los nutrientes, en teoría se puede administrar de por vida sin que se detecten alteraciones del estado nutritivo ni déficits carenciales. Por su alta osmolaridad, la NPT se debe infundir por una vena central de alto flujo o mediante un catéter central de inserción periférica. Existe también la posibilidad de prescribir una fórmula hipocalórica de nutrientes o utilizar soluciones comerciales adaptadas para conseguir una osmolaridad menor de 850 mOsm/L que permita su infusión en una vena periférica sin producir lesiones vasculares, lo que constituye la nutrición parenteral periférica (NPP).

Indicaciones

La NP está indicada cuando se precisa soporte nutricional artificial y la vía digestiva no es funcionante, no es suficiente o no puede emplearse. Así ocurre en el síndrome del intestino corto; enfermedades intestinales que afecten a la motilidad y/o la absorción; esclerodermia, LES, diarrea autoinmunitaria, enteropatía pierde proteínas; enteritis por radiación, obstrucción intestinal, quimioterapia «agresiva», fístulas yeyunales de íleon proximal o de alto débito; enfermedad inflamatoria intestinal con fístulas, obstrucción y/o malabsorción grave; pancreatitis aguda (grados moderado-grave); quilotórax/ascitis quilosa; hiperemesis gravídica grave (tras fracaso de la NE con acceso yeyunal); en pacientes críticos y posquirúrgicos que no puedan ser alimentados por vía enteral en un plazo de 5-10 días; preoperatoriamente, en pacientes con desnutrición grave y que no toleran la

NE, así como otros diagnósticos y/o situaciones clínicas que cursan con fallo intestinal.

Contraindicaciones

Las situaciones en que no se ha demostrado ventaja o eficacia en la administración de NPT como modalidad exclusiva de soporte se consideran contraindicaciones relativas: 1) ingesta previsible en menos de 5 días sin malnutrición; 2) tracto gastrointestinal normofuncionante, y 3) perioperatorio de pacientes previamente no desnutridos, neonatos que toleran la nutrición enteral y, en general, si el pronóstico no mejora con el soporte nutricional. También se han señalado situaciones en las que la NP empeora el pronóstico (y, por tanto, está contraindicada), como los pacientes oncológicos que reciben quimioterapia o radioterapia, y en los que no existe indicación específica para la NP, los pacientes con pancreatitis leve (dos o menos criterios de Ranson de gravedad de pancreatitis aguda), así como los pacientes con quemaduras extensas que toleren la nutrición enteral. En los pacientes críticos, la instauración precoz de NPT no parece ofrecer beneficios si se compara con la instaurada más tardíamente. Procede asimismo reseñar los dilemas éticos que plantean el inicio y la retirada de la nutrición en pacientes con cuadros irreversibles y expectativas de vida inciertas.

Componentes de la nutrición parenteral total

La NPT es una mezcla de lípidos, proteínas, glucosa y micronutrientes, en proporción adecuada, que aporta las necesidades nutricionales que el paciente requiere. Para calcular las necesidades energéticas, lo más preciso es realizar una calorimetría indirecta, pero, si no es posible, se aplican las fórmulas descritas del GEB corregidas por el grado de estrés (tabla 232-10). Para la mezcla se emplean soluciones nitrogenadas, hidrocarbonadas y lipídicas, así como vitaminas, oligoelementos y electrólitos. Estas fórmulas han cambiado progresivamente en su composición cualitativa y cuantitativa para adaptarse a las diversas situaciones patológicas. Las vitaminas y los oligoelementos se aportan de acuerdo con las directrices de organismos internacionales (tabla 232-11). Los electrólitos se añaden según las necesidades del paciente y su evolución analítica.

Tabla 232-10

Requerimientos energéticos y proteicos en la nutrición artificial

Situación clínica	Requerimientos proteicos	Requerimientos energéticos
Normales	0,8 g/kg de peso y día	**Gasto energético metabólico basal (GMB)** Ecuación de Harris y Benedict (HB) *Varones* GMB = 66,47 + (13,75) + (5 × A) − (6,76 × E) *Mujeres* GMB = 655,1 + (9,56 × P) + (1,85 × A) − (4,68 × E) **Gasto energético global (GEG)** Ecuación de Long GEG = GMB (HB) × factor de actividad × factor de agresión Factor de actividad: Reposo en cama, 1 Deambulación, 1,2-1,3 Factor de agresión: Intervención quirúrgica programada, 1,2 Traumatismo, 1,35 Sepsis, 1,6 Quemados, 2,1
Estrés metabólico leve-moderado	1-1,5 g/kg de peso y día	
Estrés grave	1,6-2 g/kg de peso y día	
Insuficiencia renal sin diálisis	0,8-1 g/kg de peso y día	
Hemodiálisis	1,2-1,4 g/kg de peso y día	
Diálisis peritoneal	1,3-1,5 g/kg de peso y día	

A: altura; E: edad en años; P: peso en kilogramos.

Datos elaborados a partir de Nestle M. Nutrition in Clinical Practice. Greenbrae: Jones Medical Publication; 1985. p. 72-5.

Tabla 232-11

Requerimientos de vitaminas y oligoelementos en la nutrición enteral y parenteral

	Nutrición enteral	Nutrición parenteral
Vitaminas		
Tiamina	1,2 mg	3 mg
Riboflavina	1,3 mg	3,6 mg
Niacina	16 mg	40 mg
Ácido fólico	400 µg	400 µg
Ácido pantoténico	5 mg	15 mg
Vitamina B_5	1,7 mg	4 mg
Vitamina B_{12}	2,4 µg	5 µg
Biotina	30 µg	60 µg
Colina	550 mg	No definido
Ácido ascórbico	90 mg	100 mg
Vitamina A	900 µg	1.000 µg
Vitamina D	15 mg	5 µg
Vitamina E	15 mg	10 mg
Vitamina K	120 µg	1 mg
Oligoelementos		
Cromo	30 µg	10-15 µg
Cobre	0,9 mg	0,3 -0,5 mg
Flúor	4 mg	No se ha establecido
Yodo	150 µg	No se ha establecido
Hierro	18 mg	No se añade de forma sistemática
Manganeso	2,3 mg	60-100 µg
Molibdeno	45 µg	No se añade de forma sistemática
Selenio	55 µg	20-60 µg
Cinc	11 mg	2,5-5 mg

Tomado de ASPEN. Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients, JPEN 2002;26(Suppl).

Aporte nitrogenado

Son mezclas estándar de L-aminoácidos, en proporción equilibrada. La composición de estas soluciones disponibles comercialmente se ha ajustado a patrones diferentes; finalmente se empleó el modelo de huevo-patata, pues se comprobó que una mezcla que contenía un 65% de proteína de patata y un 35% de proteína de huevo mejoraba significativamente el valor biológico de todas las mezclas estudiadas hasta el momento. Otras formulaciones específicas están adaptadas a situaciones clínicas concretas mediante adición de aminoácidos semiesenciales (en el caso de la glutamina se añaden los dipéptidos de la misma) o modificaciones en el patrón de aminoácidos, como las diseñadas para enfermos con encefalopatía hepática, que están enriquecidas en aminoácidos de cadena ramificada y limitados en aminoácidos aromáticos. La cantidad de proteínas que se administrarán depende del peso y el grado de estrés (v. tabla 232-10).

Aporte de hidratos de carbono

El aporte de glucosa mínimo aconsejable es de 120 g día, para subvenir a las necesidades de los tejidos glucodependientes, y en general se aconseja que suponga entre el 40% y el 55% de las calorías totales que aporta la NPT. El aporte excesivo de glucosa puede favorecer la hiperglucemia, la esteatosis hepática, la hipertrigliceridemia y la excesiva producción de CO_2. Por ello, el aporte no debe superar los 5 mg/kg de peso por minuto.

Aporte de lípidos

En el caso del aporte lipídico, las cantidades que se deben administrar oscilan entre 1-1,5 g/kg de peso y día, y nunca se pueden superar los 3 g/kg de peso y día. No se recomienda su administración cuando las concentraciones de triglicéridos en la sangre superan los 400 mg/dL (4,6 mmol/L). Se ha descrito el *síndrome de sobrecarga grasa*, caracterizado por la presencia de anemia hemolítica, alteraciones de la coagulación, trombocitopenia, hiperlipemia, y trastornos del parénquima respiratorio, hepático y renal. Se presenta con las grasas de primera generación (triglicéridos de cadena larga de la serie ω-6), y actualmente es excepcional. El aporte de grasas tiene unas connotaciones especiales en el paciente crítico, en donde la oxidación de la glucosa puede estar comprometida.

Actualmente existen en el mercado diferentes soluciones lipídicas que aportan triglicéridos de cadena larga y/o media, procedentes del aceite de soja, de oliva y de pescado (ω-3), en una mezcla más fisiológica, por ser más parecida a la alimentación normal y/o lípidos «estructurados» conteniendo triglicéridos de cadena media. Todo ello ha mejorado mucho la tolerancia a los lípidos i.v.

Micronutrientes y electrólitos

En la NP, estos nutrientes se aportan en las cantidades recomendadas (v. tabla 232-11). Existen formulaciones electrolíticas y multivitamínicas para adicionar las unidades de NP.

Complicaciones de la nutrición parenteral

Complicaciones a corto plazo

- *Alteraciones hidroelectrolíticas.* Pueden ser potencialmente mortales, por lo que se recomienda la determinación diaria hasta su estabilización.
- *Hiperglucemia.* Aumenta el riesgo de infección, sobre todo si se sobrepasan los 200 mg/dL (11,1 mmol/L). Es prudente intentar que la glucemia se mantenga por debajo de 180 mg/dL (10 mmol/L), con el fin de evitar hipoglucemias.
- *Síndrome de realimentación.* Es una complicación asociada a la iniciación de soporte nutricional en pacientes con desnutrición moderada o grave. Se trata de una complicación grave, potencialmente mortal. Su patogenia es compleja y se debe fundamentalmente a las desviaciones del compartimento vascular al intracelular del flujo de fósforo, potasio y magnesio, así como a alteraciones en el metabolismo de la glucosa y de vitaminas. En situación de ayuno prolongado o inanición, el sustrato energético principal son los depósitos grasos, cuyo metabolismo no requiere fósforo. El inicio de la NP con glucosa estimula la liberación de insulina, la cual redirecciona las rutas metabólicas celulares hacia la glucólisis, que precisa la utilización de fósforo. Se produce una entrada y un consumo masivo de fósforo, con hipofosfatemia

derivada (P sérico igual o inferior a 1 mg/dL; 0,32 mmol/L). Secundariamente, se deplecionan también las reservas de potasio y magnesio, así como las de tiamina, imprescindible en el metabolismo hidrocarbonado. Las manifestaciones clínicas son astenia, insuficiencia cardíaca y/o respiratoria, anemia hemolítica, alteraciones en el ritmo cardíaco, trombocitopenia y muerte súbita. Si predomina la hipopotasemia, pueden producirse arritmias graves y parada cardíaca. La hipomagnesemia puede provocar también arritmias y estado confusional, ataxia o convulsiones. El déficit agudo de tiamina puede producir una encefalopatía de Wernicke.

- *Complicaciones infecciosas.* La más frecuente en la NP es la infección del catéter, que puede llegar a producir una sepsis. En un 59% de los casos, el catéter se infecta por gérmenes grampositivos (estafilococos coagulasa negativo y *aureus*), en un 25%, por gérmenes gramnegativos *(E. coli, Klebsiella, Enterobacter, Serratia),* y en un 16%, por hongos *(Candida albicans);* un 15% son polimicrobianas. Se diagnostica mediante hemocultivos convencionales y semicuantitativos, cultivos del catéter, de la piel y de la conexión. La infección del catéter debe tratarse vigorosamente con antibióticos y, cuando sea preciso (no todos), por retirada del catéter. La prevención de la infección relacionada con el catéter de la NP es importante, y consiste en la asepsia en la colocación del catéter y la elección del catéter adecuado según la situación del paciente y la expectativa de duración del tratamiento. Ante pacientes graves, con aportes i.v. elevados, se puede utilizar un catéter central o un catéter central de inserción periférica; se reservará una conexión para la NP y se cerrarán siempre de forma aséptica las conexiones no utilizadas. De suma importancia es el cuidado en el mantenimiento del catéter, tanto en lo que se refiere a los cambios de apósitos, la nutrilínea, la vigilancia y la higiene de los puntos de inserción.

Complicaciones a medio y largo plazo

- *Hepatopatía asociada a la NP.* Se manifiesta por grados variables de colestasis y esteatosis; raramente pueden llegar a insuficiencia

hepatocelular. Los marcadores de colestasis que se elevan más precozmente son la GGT y la fosfatasa alcalina, y, más tardíamente, la bilirrubina. Las transaminasas se pueden elevar en menor medida y más tardíamente. Las alteraciones bioquímicas tienen una baja correlación con las alteraciones histopatológicas hepáticas. Si no se modifican los factores reversibles que causan las lesiones hepáticas, estas pueden progresar a cirrosis, principalmente en pacientes con NP de larga duración. Los factores predisponentes de hepatopatía asociada a NP son, fundamentalmente, la sepsis y el intestino corto (especialmente en ausencia de íleon y de colon), la ausencia de ingesta oral, el sobreaporte nutricional, la sepsis relacionada con el catéter y el sobrecrecimiento bacteriano. Conviene utilizar la vía digestiva siempre que sea posible, aun en mínima cantidad, evitar la infección relacionada con el catéter, el sobreaporte calórico (no más de 25-35 kcal/kg de peso y día) y el aporte lipídico excesivo (no más de 1 g/kg de peso y día). Se recomienda utilizar, si es posible, mezclas de triglicéridos de cadena media y larga y de aceites de distinta procedencia, vigilar y tratar la presencia de sobrecrecimiento bacteriano, descartar una patología biliar y, por último, en pacientes con NP de larga evolución, intentar la administración de la NP de forma cíclica. Datos preliminares sugieren que la adición de taurina y colina puede prevenir o atenuar el daño hepático de la NP.

- *Enfermedad metabólica ósea.* Es multifactorial y se presenta en la NPT de larga duración, especialmente en ausencia de aportes digestivos. Su manejo requiere efectuar el diagnóstico diferencial con el hiperparatiroidismo secundario, la hipomagnesemia y la hipovitaminosis D, así como vigilar las concentraciones de fósforo.

Nutrición enteral

Concepto

La nutrición enteral (NE) es la técnica de soporte nutricional mediante la cual se administra una fórmula enteral (mezcla definida de nutrientes) por

vía digestiva. El acceso al aparato digestivo puede hacerse por vía oral, cuando el paciente toma la fórmula enteral por la boca, a través de sondas nasodigestivas (nasogástricas o nasoenterales) o mediante sondas o catéteres colocados directamente en ostomías realizadas en el estómago o el yeyuno. Actualmente, la NE es la técnica de elección del soporte nutricional artificial. Es complementaria en muchos casos de la NP y, por tanto, no son técnicas excluyentes. No obstante, las ventajas de la NE hacen que sea la primera alternativa terapéutica en soporte nutricional, ya que es más fisiológica, mantiene mejor la función e integridad de la mucosa intestinal y su función de barrera, y disminuye la posibilidad de traslocación bacteriana y, en general, de sus complicaciones infecciosas o hidroelectrolíticas, que son menos frecuentes y graves.

Indicaciones

La NE está indicada siempre que se mantenga un mínimo de tracto gastrointestinal funcional y se dé alguna de las siguientes condiciones: 1) limitaciones para la ingesta, deglución, tránsito, digestión, absorción y/o metabolismo de los alimentos en su forma natural (anorexia, síndromes de malabsorción, enfermedad ORL, nefropatías o hepatopatías), y/o 2) requerimientos especiales de energía y/o nutrientes que no puedan cubrirse con la alimentación natural (síndromes hipermetabólicos, alergias alimentarias graves, insuficiencia renal o hepática graves).

Las indicaciones precisas y el manejo de la NE pueden ser muy diferentes según la enfermedad de base o intercurrente si la hubiere, y la situación que motiva la indicación de la NE. Esta especificidad afecta tanto a la indicación de NE como a la vía de acceso, el tipo de fórmula y los controles de seguimiento para instaurar. Esto es especialmente importante en el enfermo crítico, quirúrgico y en el paciente pediátrico. Por ello, la mayoría de las guías clínicas y recomendaciones sobre NE están clasificadas por enfermedades. En algún tipo de paciente deben tenerse en cuenta consideraciones éticas antes de sentar la indicación.

Contraindicaciones

Las contraindicaciones para el uso de la NE exclusiva o complementaria son pocas. La *American Society of Parenteral and Enteral Nutrition* las

define como situaciones en las cuales el tracto gastrointestinal no es funcionante: peritonitis, obstrucción intestinal, vómitos incoercibles, íleo paralítico, diarrea grave con dificultades para el control metabólico o isquemia mesentérica. Además, se pueden considerar como contraindicaciones potenciales, según las circunstancias clínicas concurrentes, la diarrea leve-moderada, los vómitos de mediana intensidad, la pancreatitis, las fístulas enterocutáneas, las fases precoces del intestino corto o las alteraciones importantes de la motilidad intestinal.

Clasificación de las fórmulas

Una fórmula enteral es una mezcla definida de macro- y micronutrientes nutricionalmente equilibrada y completa, que puede utilizarse como única fuente nutricional y administrarse por vía oral o enteral. Hay que diferenciarla de los suplementos nutricionales, que son mezclas de macro- y micronutrientes no necesariamente equilibrados, que se utilizan para fortificar («suplementar») una dieta oral y/o enteral. Cada vez son más numerosas las fórmulas completas con presentación de suplemento, que pueden utilizarse como tal o como dieta completa. Nuestra clasificación se basa en la fuente de las proteínas; se obtienen así tres grupos terapéuticos principales y varios subgrupos, que se muestran en el cuadro 232-2 (v. también fig. 232-6).

Cuadro 232-2 Clasificación de las fórmulas enterales

Poliméricas

Normoproteicas: aporte proteico < 18% del VCT*
Isocalóricas: *p calórica* ≤ 1 kcal/mL
Concentradas: *p calórica* = 1,5-1,6 kcal/mL
Con fibra: 10-20 g/100 kcal; distintas fuentes
Hiperproteicas > 18% del VCT (relación kcal no proteicas/g de N: 75-120)
Isocalóricas: *r calórica* ≤ 1 kcal/mL
Concentradas: *r calórica* = 1,5-1,6 kcal/mL
Con fibra: 10-20 g/100 kcal; distintas fuentes

Oligoméricas

Peptídicas: péptidos de 2 a 6 aa
Normoproteicas < 18% VCT
Hiperproteicas < 18% del VCT
Monoméricas: aa libres

Especiales

Hepatopatía crónica
Insuficiencia renal
Insuficiencia respiratoria
Diabetes y/o hiperglucemia de estrés
Para paciente «crítico»: inmunonutrición
Caquexia tumoral
Otras

---

* Volumen celular total (relación kcal no proteicas/g de N: 120-150).

Tomado de Vázquez et al., 2009.

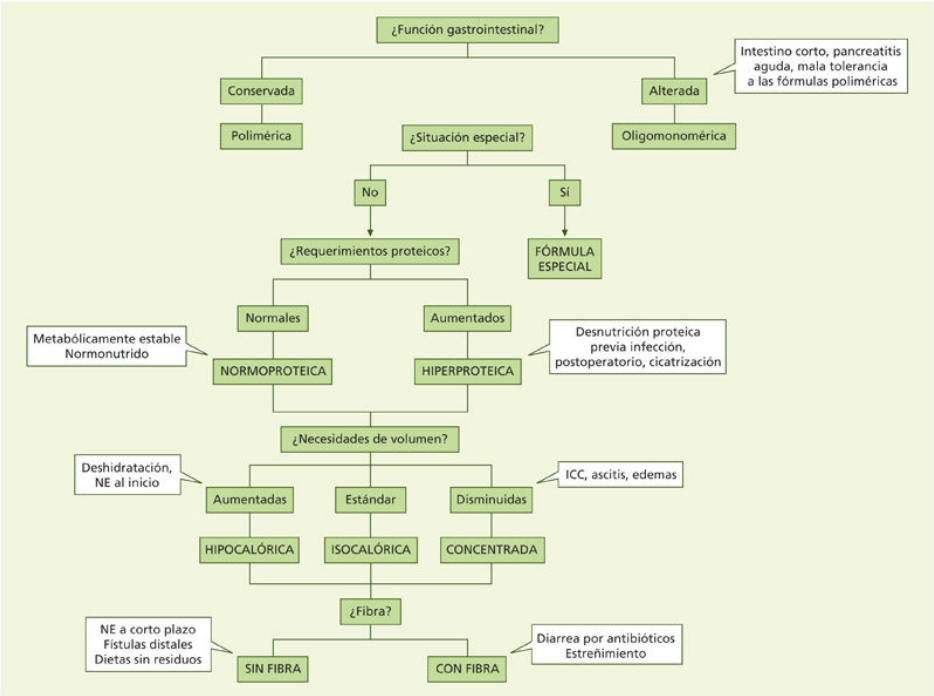


FIGURA 232-6 Algoritmo de selección de fórmulas en nutrición enteral (NE). ICC: insuficiencia cardíaca congestiva.

Fórmulas poliméricas

Están compuestas por proteína entera o péptidos grandes, habitualmente caseína, proteínas de soja, seroproteínas y lactoalbúmina. Los hidratos de carbono se encuentran en forma de polisacáridos, sobre todo dextrinomaltosa. La fuente de grasa está constituida por triglicéridos de cadena media (MCT) poliinsaturados provenientes de aceites vegetales, fundamentalmente girasol, cánola, soja y cártamo. Algunos productos están enriquecidos con ácido oleico y otros aportan mezclas con MCT. Pueden utilizarse en prácticamente cualquier situación, siempre que exista un mínimo de funcionalidad del aparato digestivo. Por ello, sus indicaciones son amplísimas: prácticamente cualquier paciente en el que se inicia NE debe manejarse con fórmulas poliméricas, al menos inicialmente. Las fórmulas poliméricas pueden subclasificarse en función del aporte proteico, la densidad energética y la presencia o no de fibra (v. tabla 232-12), para optimizar las indicaciones en distintos grupos de pacientes. La osmolalidad de las fórmulas de este grupo es generalmente baja, entre 200 y 400 mOsm/kg (200 y 400 mmol/kg), por lo que su tolerancia suele ser buena.

Tabla 232-12

Protocolo básico de control en nutrición artificial

Inicialmente	Hasta la estabilización	Paciente estable	Nutrición prolongada
Peso	Diariamente	Semanalmente	Semanalmente
Función intestinal			
Balance ingresos/pérdidas			
Glucemia-glucosuria	Diariamente	2-3 veces por semana; a diario (diabetes)	Cada 1-6 meses; a diario (diabetes)
Urea y electrólitos	Diariamente	1-2 veces por semana	Cada 1-6 meses
Fósforo	1-2 veces por semana	Cada 2 semanas	Cada 1-6 meses
Función hepática			
Parámetros nutricionales	Semanalmente	Mensualmente	Cada 3-6 meses
Antropometría			
Balance nitrogenado	1-2 veces semana	Según evolución	Según evolución

Datos elaborados a partir de Nestle M. Nutrition in Clinical Practice. Greenbrae: Jones Medical Publication; 1985. p. 72-5.

Fórmulas oligomonoméricas

Son aquellas en las que las proteínas están hidrolizadas en péptidos pequeños o en aminoácidos libres. Los hidratos de carbono suelen aportarse en forma de oligosacáridos de glucosa y disacáridos como fructosa y maltosa. Los lípidos suponen un 20%-25% del valor calórico total. Se aportan como mezcla en distintas proporciones de LCT y MCT. La osmolalidad de este grupo de fórmulas se encuentra por encima de 500 mOsm/kg (500 mmol/kg), lo que dificulta su tolerancia. En la actualidad, sus indicaciones son muy limitadas. Deben utilizarse sólo en situaciones de fallo intestinal importante: primeras fases de intestino corto, pancreatitis aguda o cuando las fórmulas poliméricas no se toleran adecuadamente.

Fórmulas especiales

Existe un grupo de fórmulas cuya composición (cualitativa o cuantitativa) se aparta de las anteriores para adaptarse a las necesidades de determinadas situaciones patológicas específicas y/o incorpora nutrientes con propiedades terapéuticas. En este sentido, se acercan al concepto *farmaconutrición.* Se agrupan en seis categorías.

Fórmulas específicas para la insuficiencia renal crónica (prediálisis o en diálisis)

Las fórmulas dirigidas a pacientes en prediálisis tienen restricción proteica importante (el 6%-11% del valor calórico total) y aporte de Na, K y P muy limitado. Suelen ser ricas en hidratos de carbono. Las específicas para pacientes en diálisis tienen mayor aporte proteico **(**entre el 16% y el 18% de las calorías), son generalmente concentradas (2 kcal/mL), y con aporte de Na, K y P restringido.

Fórmulas específicas para la hepatopatía

Diseñadas para tratar a pacientes con cirrosis y encefalopatía hepática. Contienen aminoácidos de cadena ramificada (aproximadamente, 30%-40%) que se añaden como aminoácidos libres. La grasa se aporta como mezcla de triglicéridos de cadena larga y media en distintas proporciones (entre un 35% y un 70%), y suelen ser concentradas. Restringen la cantidad de sodio.

Fórmulas específicas para la diabetes y la hiperglucemia

Existen dos tipos de fórmulas: a) fórmulas poliméricas normoproteicas con reparto estándar de nutrientes, que se diferencian de las fórmulas poliméricas en que la fuente de hidratos de carbono tiene un menor índice glucémico y todas las cuales aportan mezclas de fibra de distintas fuentes y en cantidades variables entre 5 y 30 g/1.000 kcal, indicadas sobre todo cuando es importante disminuir la glucemia posprandial, y b) fórmulas ricas en grasa que aportan más del 40% del total de calorías como grasa, fundamentalmente de ácidos grasos monoinsaturados, indicadas en la hiperglucemia de estrés. Todas contienen fibra, entre 12,5 y 22 g/1.000 kcal.

Fórmulas específicas para pacientes críticos

Están diseñadas para adecuarse a las diferentes recomendaciones y necesidades del paciente sometido a estrés médico-quirúrgico grave. Contienen cantidades variables de *inmunonutrientes:* glutamina, arginina, nucleótidos y ácidos ω-3. Son hiperproteicas (entre el 20%-24% de las calorías), contienen fibra y dosis elevadas de vitaminas y oligoelementos seleccionados. La grasa se aporta como mezcla de triglicéridos de cadena larga y media en distintas proporciones (desde el 18% al 70% de la grasa total), y en algunas se añade aceite de pescado como fuente de ácidos grasos ω-3.

Fórmulas específicas para pacientes con caquexia tumoral

Son fórmulas poliméricas hiperproteicas cuya característica definitoria es el aporte de ácido eicosapentaenoico. La cantidad diaria recomendada de cada preparado asegura el aporte de 2 g de dicho ácido, por su efecto orexígeno y antiinflamatorio. Además de fórmulas completas, se dispone de gran cantidad de suplementos para estos procesos.

Selección de la fórmula enteral

El proceso de selección de una fórmula enteral comienza con la evaluación de la capacidad de digestión y absorción del paciente. Los péptidos, e incluso la proteína entera, son bien tolerados en la mayoría de los procesos, por lo que en casi todas las ocasiones deben elegirse fórmulas poliméricas. Las fórmulas oligomonoméricas han quedado relegadas a tres: fases iniciales del intestino corto, intolerancia a la fórmula polimérica (p. ej., por diarrea) y pancreatitis aguda.

La siguiente cuestión consiste en determinar si existe alguna situación especial que obligue a utilizar fórmulas de NE específicas. El número de fórmulas específicas ha aumentado exponencialmente en los últimos años a pesar de que, en muchos casos, no existen evidencias que apoyen su utilización. Las Sociedades Europea (ESPEN) y Americana (ASPEN) de Nutrición, en sus *Guías de práctica clínica* (ASPEN 2019), recomiendan que en la mayoría de las ocasiones se elijan fórmulas estándar. En el proceso de selección se tendrán en cuenta asimismo el volumen tolerado por el paciente (fórmula isocalórica o concentrada), la conveniencia de la fibra dietética y el tipo de la misma, los requerimientos proteicos (normo- o

hiperproteica) y la funcionalidad del proceso de digestión de las grasas (conveniencia de aportar o no triglicéridos de cadena media). Todos estos criterios se resumen en el algoritmo de la figura 232-6. Por último, en el uso oral de la NE tienen mucha importancia las características organolépticas y la forma de presentación.

Vías de acceso al tubo digestivo

La NE puede administrarse por vía oral o a través de sondas. La administración *oral* precisa la colaboración del paciente y el uso de productos saborizados. El acceso *no oral* (no fisiológico) al tubo digestivo puede realizarse mediante diferentes técnicas.

Técnicas no invasivas: sondaje nasodigestivo

Consiste en la colocación de una sonda nasoentérica al estómago (nasogástrica, SNG) o pospilóricas: sondas nasoduodenales (SND) o nasoyeyunales (SNY) (fig. 232-7). La SNG es el acceso enteral más sencillo y más utilizado. Su colocación es fácil, «a ciegas», sobre todo si se cuenta con la colaboración del paciente, aunque existen métodos que utilizan el control fluoroscópico o la ecografía. Se recomienda realizar una radiografía toracoabdominal para comprobar la localización del extremo distal. Actualmente todas las sondas de NE son radiopacas.

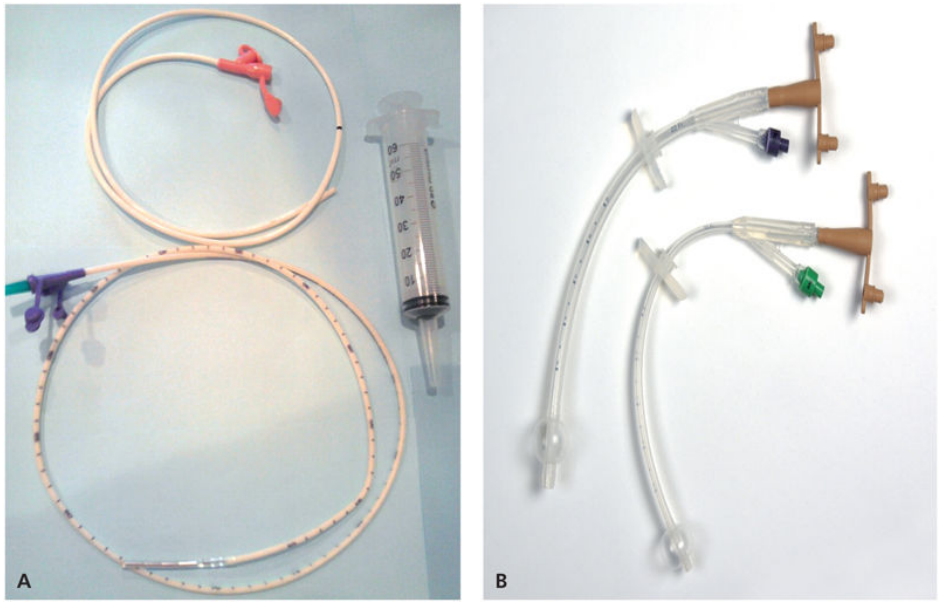


FIGURA 232-7 Sondas enterales. **A.** Sondas nasogástrica *(arriba)* y nasoyeyunal *(abajo).* **B.** Sondas de recambio de gastrostomía.

La colocación de sondas pospiloricas (SND y SNY) está indicada cuando existen problemas orgánicos o funcionales de vaciamiento gástrico, alto riesgo de broncoaspiración o necesidad de reposo pancreático. Existen sondas de doble luz que permiten aspirar el contenido gástrico y nutrir simultáneamente a través de una sonda que se sitúa en el duodeno. El paso transpilórico puede conseguirse de forma espontánea o con maniobras posturales (decúbito lateral derecho), que pueden estimularse con fármacos procinéticos o eritromicina, si bien lo habitual y más seguro es colocarlas por endoscopia o con ayuda radiológica mediante fluoroscopia o ecografía.

Técnicas mínimamente invasivas: gastrostomías y yeyunostomías

La gastrostomía consiste en la implantación de una sonda de acceso directo al estómago. Está indicada (por el mayor confort del paciente y sus cuidadores) cuando se estima la necesidad de la sonda por un tiempo prolongado o indefinido o cuando el sondaje por vía nasoenteral es imposible.

Para la implantación de una gastrostomía existen dos técnicas. En la *técnica endoscópica (PEG)* se inserta a través del estoma una sonda de calibre grande (20 Fr). La sonda inicial debe cambiarse en el plazo de 6

meses por sondas llamadas de sustitución. Al igual que las de primera puesta, suelen ser de silicona, pero también de poliuretano. Se diferencian de las iniciales en el extremo distal, y pueden ser sondas de balón, con un balón hinchable distal y una longitud variable entre 15 y 20 cm, o sondas de botón, con un extremo distal que acaba en forma de «seta». Existen *kits* de sustitución con sondas de diferente calibre (que se adaptan al diámetro del estoma) para el recambio. Por su parte, en la técnica *radiológica*, la sonda de gastrostomía se coloca mediante punción directa bajo control fluoroscópico. Presenta alguna ventaja frente a la PEG: al no requerir endoscopia, se puede realizar en casos de estenosis esofágica, y, al no atravesar la cavidad orofaríngea, el riesgo de infecciones del estoma es menor.

La yeyunostomía consiste en el acceso al yeyuno mediante sondas colocadas directamente en esta porción del intestino delgado o a través de gastrostomías (gastroyeyunostomías). Está indicada si existen problemas anatómicos o funcionales del estómago que impidan la colocación de una gastrostomía o si el paciente presenta un elevado riesgo de broncoaspiración. El acceso puede conseguirse mediante técnicas mínimamente invasivas (endoscópicas o radiológicas) o invasivas (quirúrgicas), que han quedado relegadas a casos en que sea imposible realizar cualquiera de las dos técnicas mínimamente invasivas.

Prescripción, administración y seguimiento de la nutrición enteral

La NE puede administrarse de forma intermitente, en tomas de hasta 200-500 mL, o de forma continua, bien por gravedad o mediante una bomba de infusión continua. La administración continua (tanto por gravedad como con bomba) exige que periódicamente se lave el sistema y la sonda para evitar sedimentación y/u obstrucción. La perfusión en el yeyuno exige la administración continua con bomba. El inicio de la NE debe ser progresivo, y la cantidad de cada toma o el ritmo de infusión de la bomba se aumentarán con mayor o menor lentitud según la tolerancia. En general, se estima que en 48-72 h el paciente puede recibir el 100% de sus requerimientos.

Los controles de seguimiento se muestran en la tabla 232-12. El aporte enteral tiene unas connotaciones especiales, ya que la tolerancia gastrointestinal puede condicionar la pauta que ha de seguirse. Las posibilidades de yatrogenia metabólica son, en general, menores, y las complicaciones, también. Además de la vigilancia activa en los pasos generales de prescripción, preparación, administración y seguimiento, tienen gran importancia la valoración de la tolerancia digestiva y, sobre todo, los *cuidados de enfermería*, que son cruciales en la prevención de las complicaciones.

Complicaciones

Gastrointestinales

Son las más frecuentes. El tipo de vía de acceso y el nivel de gravedad de los pacientes son los principales determinantes globales del desarrollo de estas complicaciones.

- *Diarrea.* Es la complicación que se da con mayor frecuencia en la NE. Es típicamente osmótica, y ocasionalmente es tan grave que se debe suspender la NE. Las causas más frecuentes son: medicaciones concomitantes, alteración de la flora bacteriana, composición de la fórmula (incluida la osmolalidad) (cuadro 232-3), contaminación bacteriana de la dieta, modo de administración, velocidad de infusión y temperatura de la dieta o existencia de una hipoalbuminemia. En enfermos graves tratados con antibióticos y/o citostáticos debe descartarse la colitis seudomembranosa por *Clostridium difficile*, potencialmente grave y que debe tratarse vigorosamente. Las implicaciones clínicas de la diarrea asociada a NE son importantes, pues esta limita la eficacia del proceso de alimentación, añade complicaciones potenciales, como la infección de las escaras de decúbito y alteraciones en el balance de fluidos y electrólitos, causa malestar en los pacientes y en la enfermería e incrementa el coste. El tratamiento protocolizado de actuación se incluye en el cuadro 232-3.

- *Estreñimiento.* Es poco frecuente, excepto en los pacientes crónicamente encamados, especialmente si son ancianos, por la inmovilización, el aporte escaso de agua, el tratamiento con fármacos que provocan hipomotilidad intestinal y la ausencia o escasez de fibra en la dieta.
- *Distensión abdominal.* Indica en la mayoría de los casos que la oferta de nutrientes al sistema digestivo supera la capacidad intestinal para la absorción y el manejo de los mismos. Puede deberse a patología digestiva local, a un aumento en la gravedad del paciente o a isquemia mesentérica leve-moderada. El protocolo de tratamiento de la distensión abdominal es similar al de la diarrea.

Cuadro 232-3 Tratamiento protocolizado de la diarrea (ASPEN, 2002)

Una vez revisados todos los aspectos relacionados con la NE, si la diarrea persiste:

Revise el tratamiento antibiótico y suspéndalo si es posible.

Revise otros tratamientos, como anti-H_2 o procinéticos, y suspéndalos si es posible.

Suspenda los laxantes y las sustancias osmóticamente activas.

Enlentezca la velocidad de administración o pase de pulso a débito continuo y añada fibra soluble a la fórmula.

Realice un estudio microbiológico de las heces (coprocultivo) y determine la toxina *Clostridium difficile.*

Evalúe el estado general del paciente, descarte la presencia de enfermedad gastrointestinal concomitante y realice una radiografía simple de abdomen.

En caso negativo, inicie tratamiento con loperamida, difenoxilato o codeína.

ASPEN: *American Society of Parenteral and Enteral Nutrition.*

Complicaciones mecánicas

- *Lesiones por decúbito.* Se pueden producir en la zona de inserción de la sonda de alimentación (nasal, gastrostomía o enterostomía) y a lo largo del trayecto de dicha sonda (faringe, esófago, estómago e intestino delgado). Estas lesiones se originan por la presión ejercida por la sonda sobre la piel y sobre la mucosa. Para prevenir la lesión por decúbito es aconsejable utilizar un material y calibre adecuados de la sonda, y movilizarla frecuentemente para evitar irritaciones y erosiones (nariz).
- *Obstrucción de la sonda.* La mayoría de las veces, la sonda se obstruye debido a la sedimentación de la fórmula y a la administración de medicación no soluble, que puede precipitar con las fórmulas enterales y causar obstrucción. La mayor parte de las obstrucciones de las sondas se resuelven con la administración de 30 mL de agua templada en bolo con una ligera presión y posterior succión. También se puede utilizar bebida de cola.
- *Conexión incorrecta.* La mala conexión de la bolsa de la NE a una vía i.v. es la complicación «mecánica» de consecuencias metabólicas e infecciosas de mayor gravedad. Es una complicación potencialmente mortal y no suficientemente diagnosticada, especialmente en neonatos y prematuros. Para evitarla se ha aprobado una normativa sobre conexiones que ha sido aplicada en 2009 en España.

Broncoaspiración

Es una complicación potencialmente muy grave que puede provocar neumonía y/o hipoxia. Son factores de riesgo de aspiración la sedación, la posición supina, la existencia de sonda nasogástrica y su diámetro, la ventilación mecánica, los vómitos o regurgitación, la administración de nutrición enteral en bolos, la presencia de una enfermedad grave, la edad avanzada, el mal estado de la boca y los dientes, y un personal sanitario no entrenado. El tratamiento protocolizado de la broncoaspiración pasa por la suspensión transitoria de la dieta, la administración de agentes procinéticos y la colocación de una vía de acceso transpilórica en caso de persistencia.

En este caso es necesario mantener al mismo tiempo una sonda gástrica para proceder a la evacuación de su contenido, para evitar el riesgo de broncoaspiración (cuadro 232-4).

Cuadro 232-4 Recomendaciones de la ASPEN para la prevención de la broncoaspiración y la valoración del residuo gástrico

Mantener en posición de 30-45° elevada la cabecera de la cama durante la administración de NE (A)
Cuando sea posible, utilizar los primeros días una sonda Levine de gran calibre *(large-bore sump tube)* de administración de nutrición enteral y evaluar el residuo gástrico con una jeringa de 60 mL
Evaluar el RG cada 4 h si la sonda es nasogástrica los primeros 2 días y continuar siempre con esa frecuencia si el paciente es crítico (B). Si no es así, y se ha reemplazado ya la sonda por una de pequeño calibre, se puede evaluar cada 8 h (C)
Si el RG continúa siendo > 250 mL en la segunda evaluación, considerar la utilización de un agente procinético (A)
Si el residuo es > 500 mL, suspender la nutrición enteral y revaluar al paciente desde el punto de vista general (gravedad, sedación), gastrointestinal y metabólico. Si se reinicia la nutrición enteral, valorar el uso de agentes procinéticos (B)
Considerar la posibilidad de colocar una sonda pospilórica si el RG es > 500 mL (B)

ASPEN: *American Society of Parenteral and Enteral Nutrition;* RG: residuo gástrico.

Es fundamental la valoración del residuo gástrico dentro del seguimiento del paciente con NE para evitar la broncoaspiración. Debe realizarse cada 6-8 h durante los 2-3 primeros días de NE y cada 24 h posteriormente.

Complicaciones de las ostomías

La potencial complicación de mayor morbimortalidad es la filtración del contenido gástrico o alimentario a la cavidad peritoneal o al tejido subcutáneo, lo que obliga a la suspensión inmediata de la nutrición, el empleo de antibióticos y la retirada de la sonda. El reflujo a través del estoma indica disfunción del tubo, en cuyo caso habrá que reemplazar la sonda por otra de mayor calibre. La *infección* del estoma o periostoma se tratará con desbridamiento, tratamiento antibiótico y, en general, reemplazo por una sonda que ajuste para evitar la salida de contenido del estómago. Se deberán tomar medidas para disminuir el débito (procinéticos y anti-H_2) y tener al paciente en observación.

Complicaciones metabólicas

Las complicaciones metabólicas más frecuentes son hiperglucemia, desequilibrios hidroelectrolíticos o síndrome de realimentación, que se pueden prevenir y manejar correctamente con un control adecuado del paciente. La *hiperglucemia* está relacionada de forma excepcional con la NE, pero puede ser la primera manifestación de una diabetes mellitus desconocida o una descompensación de una diabetes conocida. La prevención de esta complicación se basa en la monitorización de la glucemia en pacientes de riesgo, la prevención de la deshidratación y la selección de una dieta enteral adecuada. La *hipernatremia* es una complicación que puede ocurrir por déficit de agua y no por una administración excesiva de Na. El aporte de Na de la mayoría de las dietas comerciales oscila entre 22-35 mEq (22-35 mmol), y este desequilibrio se previene con un correcto aporte de agua y electrólitos. Las necesidades de agua libre de un adulto con función renal normal son de 30-35 mL/kg de peso y día, y las dietas enterales contienen un 86% de agua si su densidad es 1 kcal/mL, y el 77% y el 70% si su densidad es 1,5 o 2 kcal/mL, respectivamente. El *síndrome de realimentación* es menos frecuente que en la NP. Su diagnóstico, prevención y tratamiento es similar al que se ha descrito. En pacientes muy desnutridos se deberá iniciar la alimentación enteral mediante el aporte del 25%-50% de las necesidades de energía (sin superar 20 kcal/kg de peso y día ni 1 g proteínas/kg de peso y día), pero deberá aportarse el 100% de los micronutrientes (v. tabla 232-11), especialmente tiamina, fósforo, potasio, magnesio y cinc.

Nutrición artificial domiciliaria

La *nutrición parenteral domiciliaria* se ha extendido de forma importante debido a su bajo número de complicaciones y su coste aceptable. No existen estudios controlados ni ensayos clínicos para conocer sus resultados y la frecuencia de complicaciones. No obstante, a partir de la experiencia se han elaborado unas *guías de práctica clínica.* En la población pediátrica, la demanda de nutrición domiciliaria se ha incrementado en los últimos 20 años de forma muy notable; el intestino corto es la indicación más frecuente.

La *nutrición enteral domiciliaria* (NED) está indicada cuando la enfermedad de base está en fase estable, existe tolerancia demostrada al tratamiento enteral y estabilidad en el aporte, y capacidad para el manejo en el domicilio. La mayoría de los pacientes en programa de NED tienen limitaciones, por lo que es necesario realizar un entrenamiento antes del alta hospitalaria a los familiares, cuidadores y/o al propio enfermo relativo a la preparación, conservación, administración, cuidados y resolución de complicaciones menores, reconocimiento de las potenciales complicaciones graves, conocimiento de la logística de suministro de la fórmula, material fungible y apoyo sanitario. La NED tiene menos complicaciones que cuando se administra en el hospital, porque el paciente está más estable.

Bibliografía especial

Álvarez-Hernández J, Planas Vila M, León-Sanz M, García de Lorenzo A, Celaya-Pérez S, García-Lorda P, on behalf of the PREDyCES® Researcherset al. Prevalence and costs of malnutrition in hospitalized patients; the PREDyCES® Study. *Nutr Hosp*. 2012;27:1049–1059.

Jenssen GL, Cederholm T, Correia IT, Gonzalez Ch, Fukushima R, Higashiguchi T, et al. GLIM Criteria for the Diagnosis of Malnutrition: A Consensus Report From the Global Clinical Nutrition Community. *J Parenter Enteral Nutr*. 2019;43:32–40.

Jensen GL, Mirtallo J, Compher C, Dhaliwal R, Forbes A, Grijalba RF, et al. International Consensus Guideline Committee. Adult starvation and disease-related malnutrition: A proposal for etiology-based diagnosis in the clinical practice setting from the International Consensus Guideline Committee. *Clin Nutr*. 2010;29:151–153.

Mueller C, Compher C, Ellen DM. American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN) Board of Directors. ASPEN clinical guidelines: Nutrition screening, assessment, and intervention in adults. *J Parenter Enteral Nutr*. 2011;35:16–24.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Nutrition support for adults: oral nutrition support, enteral tube feeding and parenteral nutrition Updated 2017. Disponible en: https://www.nice.org.uk/guidance/CG32 (Acceso el 12 de diciembre de 2019.)

Bibliografía general

Agrawal S, Zaritsky JJ, Fornoni A, Smoyer WE. Dyslipidaemia in nephrotic syndrome: mechanisms and treatment. *Nat Rev Nephrol*. 2018;14:57–70.

Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009;120:1640–1650.

Ariza MJ, Rioja J, Ibarretxe D, Camacho A, Díaz-Díaz JL, Mangas A, Spanish Dyslipidemia Registryet al. Molecular basis of the familial chylomicronemia syndrome in patients from the National Dyslipidemia Registry of the Spanish Atherosclerosis Society. *J Clin Lipidol*. 2018;12:1482–1492.

Blau N, Duran M, Blaskovics MB, Gibson KM. *Physicians Guide to the Laboratory. Diagnosis of Metabolic Diseases*. Berlin-Heidelberg: Springer-Verlag; 2003.

Boot CS, Middling E, Allen J, Neely RDG. Evaluation of the Non-HDL Cholesterol to Apolipoprotein B Ratio as a Screening Test for Dysbetalipoproteinemia. *Clinical Chemistry*. 2019;65:313–320.

Brown AL, Walker M. Genetics of insulin resistance and the metabolic syndrome. *Curr Cardiol Rep*. 2016;18:75–83.

Carmena R. Primary mixed dyslipidemias. In: Huhtaniemi I, Martini L, eds. *Encyclopedia of Endocrine Diseases*. 2nd ed. Oxford: Academic Press; 2019:314–319.

Carmena R, Betteridge DJ. Diabetogenic Action of Statins: Mechanisms. *Current Atherosclerosis Reports*. 2019;21(6):23.

Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidemias. *Eur Heart J*. 2016;37:2999–3058.

Chatterjee S, Khunti K, Davies MJ. Type 2 diabetes. *Lancet*. 2017;389(10085):2239–2251.

Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by ADA and EASD. *Diabetes Care*. 2018;41(12):2669–2701.

Davies MT, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathiew C, Mingrone G, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the study of diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2018;61:2461–2498.

Deedwania P, Barter P, Carmena R, Fruchart JC, Grundy SM, Haffner S, et al. Treating to New Targets Investigators. Reduction of low-density lipoprotein cholesterol in patients with coronary heart disease and metabolic syndrome: analysis of the Treating to New Targets study. *Lancet*. 2006;368:919–928.

Eckel RH. The metabolic syndrome. In: Jameson JL, Kasper DL, Longo DL, Fauci AS, Hauser SL, Loscalzo J, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 20th ed. New York: McGraw Hill; 2018:2903–2909.

Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F, et al. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts. *N Engl J Med*. 2018;378:e34.

Falmud PJ, Futema M, Humphries SE. The genetic architecture of the familial hyperlipidemia syndromes: rare mutations and common variants in multiple genes. *Curr Opin Lipidol*. 2014;25:274–281.

Fox CS, Golden SH, Anderson C, Bray GA, Burke LE, de Boer IH, et al. Update on prevention of cardiovascular disease in adults with type 2 diabetes mellitus in light of recent evidence. A scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Circulation*. 2015;132:691–718.

Gencer B, Kronenberg F, Stroes ES, Mach F. Lipoprotein (a): The revenant. *Eur Heart J*. 2017;38:1553–1560.

Gil Hernández A, Sánchez de Medina Contreras F. Funciones y metabolismo de los nutrientes. En: Gil A, ed. Tratado de Nutrición, 3.ª ed. Tomo I: Bases fisiológicas y bioquímicas de la nutrición. Madrid: Ed. Panamericana; 2017. p. 1-26.

Hadjiphilippou S, Ray KK. Cholesterol-Lowering Agents. Statins for Everyone? *Circ Res*. 2019;124:354–363.

Hegele RA, Ginsberg HN, Chapman MJ, Nordestgaard BG, Kuivenhoven JA, Averna M, et al. The polygenic nature of hypertriglyceridaemia: implications for definition, diagnosis, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2:655–666.

Kowalki A, Krikorian A, Lerma EV. Diabetes and chronic kidney disease. *Disease-a-month*. 2015;61:375–386.

Lamiquiz-Moneo I, Blanco-Torrecilla C, Bea AM, Mateo-Gallego R, Pérez-Calahorra S, Baila-Rueda L, et al. Frequency of rare mutations and common genetic variations in severe hypertriglyceridemia in the general population of Spain. *Lipids Health Dis*. 2016;15:82.

Luijtena J, van Greevenbroekb MM, Schapera NC, Meexd SJ, van der Steena C, Meijera LJ, et al. Incidence of cardiovascular disease in familial combined hyperlipidemia: A 15-year follow-up study. *Atherosclerosis*. 2019;280:1–6.

Macias-Vidal J, Rodríguez-Pascau L, Sánchez-Ollé G, Lluch M, Vilageliu L, Grinberg D, et al. Spanish NPC Working Group. Molecular analysis of 30 Niemann-Pick type C patients from Spain. *Clin Genet*. 2011;80:39–49.

Martínez-Hervás S, Real JT, Priego MA, Carratalá A, Sniderman AD, Carmena R, et al. Establishing cut-off values for apolipoprotein B and non-HDL-C according to LDL-C values in a South European population. *Int J Clin Pract*. 2013;67:81–88.

Mosepele M, Molefe-Baikai OJ, Grinspoon SK, Triant VA. Benefits and risks of statin therapy in the HIV-infected population. *Curr Infect Dis Rep*. 2018;20:20.

Mostaza JM, Pintó X, Armario P, Masana L, Ascaso JF, Valdivieso P. Estándares SEA 2019 para el control global del riesgo cardiovascular. *Clin Investig Arterioscler*. 2019;31(Suppl. 1):1–43.

Müller-Wieland D, Assmann G, Carmena R, Davignon J, Von Eckardstein A, Farinaro E, et al. Treat to target versus dose-adapted statin treatment of cholesterol to reduce cardiovascular risk. *Eur J Preventive Cardiol*. 2016;3:275–281.

Nelson DL, Cox MM. *Lehninger Principios de Bioquímica*. 6.ª ed. Barcelona: Ed. Omega; 2014.

Pedro-Botet JC, Ascaso JF, Barrios V, De la Sierra A, Escalada J, Millán J, et al. COSMIC project: consensus on the objectives of the metabolic syndrome in clinic. *Diabetes, Metabolic Syndrome*

and Obesity: Targets and Therapy. 2018;11:683–697.

Pérez-Jiménez F, Pascual V, Meco JF, Pérez-Martínez P, Delgado Lista J, Domenech M, et al. Documento de recomendaciones de la SEA 2018. El estilo de vida en la prevención cardiovascular. *Clin Investig Arterioscler*. 2018;30:280–310.

Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, ESC Scientific Document Groupet al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016;37(29):2315–2381.

Rizvi AA. Future perspectives of the pharmacological management of diabetic dyslipidemia. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2019;12:129–143.

Rosenson RS, Brewer Jr HB, Barter PJ, Björkegren JL, Chapman MJ, Gaudet D, et al. HDL and atherosclerotic cardiovascular disease: genetic insights into complex biology. *Nat Rev Cardiol*. 2018;15:9–19.

Schaefer EJ, Anthanont P, Diffenderfer MR, Polisecki E, Bela F, Asztalos BF. Diagnosis and treatment of high density lipoprotein deficiency. *Progress Cardiovasc Diseases*. 2016;59:97–106.

Soriguer F, Goday A, Boch-Comas A, Bordiú E, Calle A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain. Di@bet. es Study. *Diabetologia*. 2012;55:88–93.

Sperling LS, Mechanick JI, Neeland IJ, Herrick CJ, Després JP, Ndumele CE, et al. The CardioMetabolic Health Alliance Working Toward a New Care Model for the Metabolic Syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:1050–1067.

Van Greevenbroek MM, Stalenhoef AF, De Graaf J, Brouwers MC. Familial combined hyperlipidemia: from molecular insights to tailored therapy. *Curr Opin Lipidol*. 2014;25:176–182.

Welty FK. Hypobetalipoproteinemia and abetalipoproteinemia. *Curr Opin Lipidol*. 2014;25:161–168.

SECCIÓN XVI
Endocrinología

M. Mora Porta

M. S. Abalovich
L. Audí Parera
A. Aulinas Masó
L. Bassas Arnau
I. Bernabeu Morón
F. F. Casanueva Freijo
C. Castelo-Branco
S. Gaztambide Sáenz
A. Goday Arnó
I. Halperin Rabinovich
F. A. Hanzu
F. G. Hawkins Carranza
L. Ibáñez Toda
G. Martínez Díaz-Guerra
M. Mora Porta
J. Oriola Ambròs
A. Picó Alfonso
M. Puig Domingo
J. L. Reverter Calatayud
C. Ros Cerro
I. Salinas Vert
D. Schwarzstein
M. Varsavsky
C. Villabona Artero
S. M. Webb Youdale

Capítulo 233: Características generales del sistema endocrino
Capítulo 234: Enfermedades del hipotálamo y de la adenohipófisis
Capítulo 235: Enfermedades de la neurohipófisis
Capítulo 236: Enfermedades de la epífisis o glándula pineal
Capítulo 237: Enfermedades de la glándula tiroides
Capítulo 238: Enfermedades de las glándulas paratiroides
Capítulo 239: Enfermedades de las glándulas suprarrenales
Capítulo 240: Enfermedades de las gónadas
Capítulo 241: Patología mamaria
Capítulo 242: Síndrome carcinoide
Capítulo 243: Tumores endocrinos múltiples de base hereditaria
Capítulo 244: Síndromes pluriglandulares de naturaleza autoinmunitaria
Capítulo 245: Endocrinopatías paraneoplásicas

233

Características generales del sistema endocrino

F.F. Casanueva Freijo

Concepto de hormona

Para que un óvulo fecundado se transforme en un individuo adulto, para que este se desarrolle, se reproduzca, se adapte a los cambios del medio y sobreviva a los agresores externos, es preciso que su cuerpo cambie y se adapte. Esta adaptación de millones de células, ordenada y simultáneamente, la llevan a cabo las hormonas. Las hormonas son mensajeros químicos destinados a la comunicación intercelular sistemática y organizada. Además del sistema endocrino, el otro gran sistema de señalamiento es el nervioso. La misión de este es lograr cambios muy rápidos (milisegundos, segundos) y focalizados; puede lograr que un músculo dado se contraiga en milisegundos, mientras que el resto quedan inmóviles. El sistema endocrino produce cambios lentos (minutos, meses) y generalizados; el exceso de glucocorticoides produce una miopatía en todos los músculos.

El término *endocrino* significa secreción interna, es decir, secreción de sustancias biológicamente activas hacia el interior del cuerpo. Históricamente, la Endocrinología surgió como el estudio de la secreción por glándulas de sustancias que, tras circular en el plasma, activan o inhiben otros tejidos a distancia; por esta razón, la Endocrinología clínica está muy basada en el estudio de las glándulas endocrinas. Sin embargo, hoy día sabemos que muchos otros tejidos no glandulares segregan hormonas; así, el tejido adiposo, los músculos, el estómago, el intestino y el riñón, entre otros, son capaces de segregar hormonas de forma ordenada. También se sabe que no todas las hormonas son transportadas a distancia, que algunas son segregadas para regular las células vecinas (secreción paracrina), que otras son capaces de actuar sobre la propia célula que las libera (secreción autocrina) y que algunas son segregadas por neuronas (secreción neuroendocrina), tanto para actuar cerca como a distancia de su lugar de secreción.

Estructuralmente, las hormonas suelen ser péptidos o proteínas. Se sintetizan en la célula como precursores y ulteriormente son reducidos a su forma final antes de su secreción. En el plasma pueden circular unidas a proteínas pero, en general, al ser hidrosolubles no necesitan transportador.

Otra clase de hormonas son esteroideas y liposolubles, por lo que circulan unidas a proteínas transportadoras. Un grupo especial de hormonas son los análogos de los aminoácidos o las aminas bioactivas que pueden ser segregadas por neuronas en el espacio intersináptico para regular otras neuronas (neurotransmisores) o a la circulación y ser consideradas neurohormonas, como la dopamina. Otras, como la adrenalina y la noradrenalina, son liberadas tras la estimulación neuronal de las glándulas que las sintetizan. En ocasiones, estos aminoácidos son modificados, forman parte de una proteína y después son liberados de esta, como ocurre con las hormonas tiroideas y la tiroglobulina. Algunas neuronas liberan hormonas peptídicas a la circulación, como ocurre en la neurohipófisis. En definitiva, el concepto de hormona no lo otorga la estructura del mensaje ni de la célula emisora, sino el *modus operandi* del compuesto activo.

Unión hormona-receptor

Tras su secreción y su ulterior circulación, las hormonas tienen que unirse selectivamente a sus receptores localizados en las células diana. Estos son proteínas de membrana para las hormonas peptídicas o nucleares para las esteroideas y tiroideas. Lo que hace específico el mensaje es el hecho de que la célula que lo reciba tenga los receptores adecuados. Esto hace que una membrana celular dada responda exclusivamente al mensaje para el cual ha sido diseñada con su dotación de receptores e indica también que, una vez emitido el mensaje, la localización de la glándula secretora es indiferente. La unión de la hormona al receptor debe ser altamente específica y de gran afinidad para mantener la eficacia del sistema.

Tras la unión de la hormona al receptor, este experimenta un cambio conformacional y activa una cadena de señales intracelulares (hormonas proteicas) o el genoma (hormonas esteroideas) para desencadenar la acción biológica. Para que tenga lugar una acción hormonal se deben mantener en correcto funcionamiento cinco pasos: a) la secreción de la hormona; b) su circulación sin alteración estructural y sin aclaramiento; c) su unión al receptor específico molecularmente intacto; d) el estado intacto del sistema de señalamiento intracelular o de activación genómica, y e) la degradación final de la señal para evitar una acción mantenida en el tiempo.

Regulación por retroalimentación *(feedback)* negativa

El sistema endocrino intenta mantener estable el funcionamiento corporal (homeostasis). Si una hormona se segrega porque una situación ha perturbado el sistema, la secreción cesa al desaparecer la señal perturbadora. Sin embargo, cuando la acción hormonal debe ser mantenida, la célula secretora necesita conocer la eficacia de su acción. En estas ocasiones, la hormona secretada actúa sobre la célula que la ha liberado para regular su propia secreción. Si sus concentraciones son insuficientes, la célula aumenta la secreción hormonal, y sucede lo contrario si son excesivas. Este mecanismo recibe el nombre de *feedback negativo* o *retroalimentación negativa.* Cuando la glándula en consideración segrega una hormona que libera a su vez otra hormona distinta en un tejido periférico, esta hormona final es la encargada de la regulación mediante el mecanismo de retroalimentación.

Clasificación de las endocrinopatías

Clásicamente, la Endocrinología clínica ha sido una disciplina orientada hacia el «nivel de la señal», es decir, hacia el estudio de la producción hormonal para conocer si esta era excesiva o insuficiente. Con el tiempo se ha observado que la concentración de una hormona depende también de otros factores como el nivel de reserva de la glándula, su aclaramiento metabólico en la circulación periférica y el nivel de respuesta del receptor y del señalamiento intracelular. Estos hechos deben tenerse en cuenta al elaborar la clasificación clínica de las endocrinopatías, que contempla los grupos siguientes: a) enfermedades por acción hormonal insuficiente; b) enfermedades por acción hormonal excesiva, y c) enfermedades por efecto de la masa glandular o secuelas. Cabe destacar que muchas enfermedades endocrinas se deben a mutaciones genéticas.

Enfermedades por acción hormonal insuficiente

Son enfermedades generadas por una producción hormonal deficiente por el tejido o la glándula secretores. La situación extrema es la eliminación total de la glándula, pero también se pueden producir por la secreción insuficiente debida a la existencia de un tejido secretor dañado o por la secreción de hormonas alteradas estructuralmente y con menor capacidad de activar el receptor. Una secreción hormonal normal puede ver disminuida su intensidad de acción durante la circulación sanguínea, por una eliminación excesiva en el hígado o en el riñón o, alternativamente, por interferencias en la propia circulación, por ejemplo, por un aumento de las proteínas de transporte o por la presencia de anticuerpos antihormona.

Finalmente, defectos en los receptores para la hormona o defectos en el sistema de señalamiento intracelular pueden disminuir la acción biológica final de la hormona, así como la presencia de anticuerpos que bloqueen el receptor o disminuyan su capacidad de unión a la hormona. Por tanto, enfermedades por acción hormonal insuficiente pueden producirse incluso

en presencia de concentraciones normales o elevadas de la hormona. Es la disminución en la acción biológica final la que caracteriza el trastorno.

Enfermedades por acción hormonal excesiva

Son enfermedades provocadas por una producción hormonal excesiva por parte de la glándula secretora. Su causa más frecuente es la transformación neoplásica, adenoma o carcinoma, del tejido glandular que conlleva la pérdida de su regulación y una hiperproducción hormonal no controlada durante períodos prolongados. En ocasiones, el tejido secretor es una neoplasia no glandular (tumor ectópico). En estas situaciones desaparecen los mecanismos negativos de retroalimentación. La situación de resistencia puede ser absoluta o relativa. Es poco frecuente que, durante su circulación, se produzca una potenciación de la acción hormonal, por ejemplo, por reducción en su aclaramiento metabólico renal o hepático, pero sí se pueden producir sinergias con otros elementos circulantes.

Finalmente, una sensibilidad aumentada del receptor o su activación constitutiva, o alteraciones en el sistema de señalamiento intracelular, pueden generar patología en presencia de concentraciones hormonales normales. Existen factores biológicos no hormonales que son capaces *per se* de activar los receptores de una forma no regulada y permanente como, por ejemplo, anticuerpos estimulantes del receptor. En todas ellas, la enfermedad está caracterizada por la acción hormonal aumentada.

Enfermedades por efecto de la masa glandular o secuelas de enfermedades tratadas previamente

Parte de la patología endocrina aborda enfermedades en las que el problema reside en un cambio relevante en el volumen de una glándula, independientemente de su secreción hormonal. Las alteraciones de este tipo más prevalentes son los bocios y los adenomas hipofisarios no secretores. Algunos trastornos pueden estar relacionados con la existencia de una enfermedad glandular previa y su tratamiento (secuelas morfológicas,

estructurales o funcionales). Estas secuelas pueden requerir tratamiento, a pesar de la normalidad de los valores hormonales.

Concepto temporal de las endocrinopatías. Curación o control

Dado que el sistema endocrino está diseñado para un funcionamiento en largas secuencias temporales, el factor tiempo es determinante desde el punto de vista clínico. Tras el inicio de una alteración endocrinológica, como el desarrollo de un adenoma hipofisario o la destrucción autoinmunitaria del tiroides, se requiere un tiempo prolongado para que aparezcan manifestaciones clínicas relacionadas.

En la mayoría de las enfermedades endocrinas, la vigilancia y el tratamiento van a durar toda la vida del paciente; por ello, el concepto de *curación* sólo es aplicable en algunos raros casos de resolución quirúrgica, y es más adecuado utilizar el concepto de *control de la enfermedad*. El objetivo del tratamiento de las enfermedades endocrinas es el control de estas y el mantenimiento de la mejor calidad de vida posible para el paciente.

Bibliografía especial

Kronenberg HM, Melmed S, Larsen PR, Polonsky KS. Principles of Endocrinology. Section I: Hormones and Hormone action. In: Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM, eds. *Williams Textbook of Endocrinology*. 13th edition. Philadelphia: Elsevier; 2016:2–11.

Enfermedades del hipotálamo y de la adenohipófisis

F.F. Casanueva Freijo

I. Bernabeu Morón

D. Schwarzstein

Ejes hormonales hipotálamo-adenohipofisarios

F. F. Casanueva Freijo

La adenohipófisis, a través de tipos celulares específicos, libera a la circulación una serie de hormonas determinadas que ejercen sus acciones periféricas de manera difusa sobre varios tejidos o focalmente sobre otra glándula. El resultado de la acción hormonal hipofisaria puede ser la génesis de una acción biológica, la liberación de una nueva hormona, que a su vez originará una acción biológica, o ambas cosas. La acción biológica iniciada o la hormona liberada cierran el circuito mediante un mecanismo de retroalimentación *(feedback)* negativa, inhibiendo la liberación hipofisaria de la hormona que inició el proceso. Las neurohormonas hipotalámicas, o *releasing hormones*, tienen como misión alterar la estabilidad del sistema descrito, es decir, provocar una descarga hormonal o una inhibición de la misma ante una tarea específica del SNC, así como generar un ritmo o modificar la tasa de secreción al cambiar la etapa vital del individuo. Las hormonas hipotalámicas que llegan a la adenohipófisis a través de los vasos porta hipofisarios tienen acción trófica sobre las células hipofisarias, sitúan el nivel de operación o de equilibrio *(set point)* del sistema y son, a su vez, reguladas por la hormona o por la acción biológica periférica, que envía información comparativa al hipotálamo y a los centros superiores.

Las *hormonas hipotalámicas* que regulan la función hipofisaria con relevancia clínica son las siguientes:

- *GH-RH* (44 aminoácidos) o *growth hormone releasing hormone.* Hormona liberadora de hormona del crecimiento (GH).
- *CRH* (41 aminoácidos) o *corticotropin releasing hormone.* Hormona hipotalámica estimulante de la secreción de adrenocorticotropina (ACTH).
- *TRH* (3 aminoácidos) o *thyrotropin releasing hormone.* Hormona hipotalámica estimulante de la secreción de hormona tirotropa. Estimula la secreción hipofisaria de la hormona tiroestimulante o tirotropa (TSH) y de prolactina (PRL).
- *Gn-RH* (10 aminoácidos) o *gonadotropin releasing hormone.* Hormona liberadora de gonadotropinas. Estimula la liberación de la hormona

luteinizante (LH) y de la foliculoestimulante (FSH).

- *Somatostatina* (GHRIH, SS, 14 aminoácidos) o *growth hormone release inhibiting hormone.* Su función fisiológica básica es inhibir la liberación de GH, pero también inhibe la secreción de una variedad de hormonas tan extensa que le ha valido el nombre alternativo de *paninhibina.*
- *Dopamina.* Es una amina biógena, y su acción fisiológica es inhibir la secreción de PRL.

Las *hormonas adenohipofisarias* con relevancia clínica son las siguientes:

- *GH* (191 aminoácidos). Hormona del crecimiento u hormona somatotropa. Actúa sobre receptores periféricos; promueve el crecimiento somático y modula el metabolismo.
- *PRL* (199 aminoácidos). Prolactina. Promueve la producción de proteínas de la leche por la glándula mamaria.
- *ACTH* (39 aminoácidos). Hormona corticotropa o adrenocorticotropina, cuya función es estimular la corteza suprarrenal.
- *TSH* (201 aminoácidos). Hormona tiroestimulante, estimulante de la tiroides o tirotropa. Estimula la liberación de hormonas tiroideas y el trofismo de los folículos tiroideos.
- *LH* (204 aminoácidos). Hormona luteinizante o luteoestimulante. Estimula las células de Leydig y la función del cuerpo lúteo.
- *FSH* (204 aminoácidos). Hormona foliculoestimulante o estimulante del folículo. Estimula el folículo de De Graaf y las células de Sertoli.

Las hormonas neurohipofisarias son las siguientes:

- *Oxitocina* (9 aminoácidos). Su función básica es la contracción uterina en el parto y del alvéolo mamario para provocar la expulsión de leche. Tiene una posible función en el orgasmo y el instinto maternal.
- *Vasopresina* (9 aminoácidos). Se conoce como *vasopresina* (AVP) por su potente acción presora, y como hormona antidiurética (ADH) por su influencia en la regulación hídrica. Su contribución junto con la CRH a la liberación hipofisaria de ACTH y en la consolidación de la memoria es objeto de discusión.

A continuación se estudiarán los ejes hipotálamo-adenohipofisarios en una forma integrada, que es la más útil desde el punto de vista clínico.

Eje somatotropo

La GH representa casi el 10% del total hormonal hipofisario. Es una proteína monocatenaria que presenta numerosas similitudes con la PRL y los lactógenos placentarios o somatomamotropinas, todos ellos pertenecientes a la gran familia de las interleucinas. Regula el crecimiento somático y el metabolismo en general. La secreción de GH tiene lugar en varias descargas a lo largo del día que duran 1-2 h. Una de las descargas más característica es la que ocurre durante el sueño profundo o sueño III-IV. Las concentraciones de GH y su subproducto, la hormona IGF-I (factor de crecimiento insulinoide), son más altas en la adolescencia y en las mujeres, y decrecen paulatinamente con la edad.

Regulación somatotropa

El eje somatotropo se puede considerar en tres localizaciones: hipotálamo, hipófisis y tejidos diana periféricos. En el hipotálamo, la regulación es dual mediante la secreción a los vasos porta hipofisarios de dos neurohormonas, la GH-RH estimulante y la somatostatina inhibidora de la secreción de GH.

La acción biológica de la GH-RH se localiza en los primeros 28 aminoácidos, lo que se ha aprovechado para la generación de análogos más cortos para uso clínico. La GH-RH abunda en los tejidos intestinales, por lo que no es útil determinar sus concentraciones plasmáticas, salvo cuando se sospeche la existencia de un tumor ectópico. La somatostatina inhibe tanto la secreción basal de GH como la provocada por cualquiera de sus estímulos conocidos, a través de una acción directamente hipofisaria, y posee muchas acciones inhibitorias centrales y periféricas. El significado de esta extensa distribución y acción inhibitoria es poco claro, pero su utilidad clínica es importante y sus análogos de alta potencia se usan en el diagnóstico y el tratamiento de tumores secretores de GH, TSH y gastrointestinales.

Se considera que los pulsos espontáneos secretores de GH y la secreción de GH inducida por estímulos son el resultado de la interrelación de la GH-RH y la somatostatina. La hipoglucemia inducida por insulina provoca una descarga de GH (al igual que de PRL y de ACTH), y la sobrecarga de glucosa, tanto oral como intravenosa, inhibe la secreción de GH. Se produce liberación de GH ante los siguientes estímulos: hipoglucemia, arginina, disminución de ácidos grasos libres (AGL), administración de glucagón, L-DOPA, clonidina, agonistas colinérgicos, ejercicio físico, sueño profundo, estrés y administración exógena de GH-RH o fármacos activadores del receptor de grelina, como la propia grelina o sus análogos, como el hexapéptido GHRP-6 *(GH releasing hexapeptide)* o la

hexarelina. Por el contrario, se produce inhibición de GH con la administración de glucosa, AGL o fármacos que presumiblemente aumentan la liberación de somatostatina, como la atropina o pirenzepina (fig. 234-1).

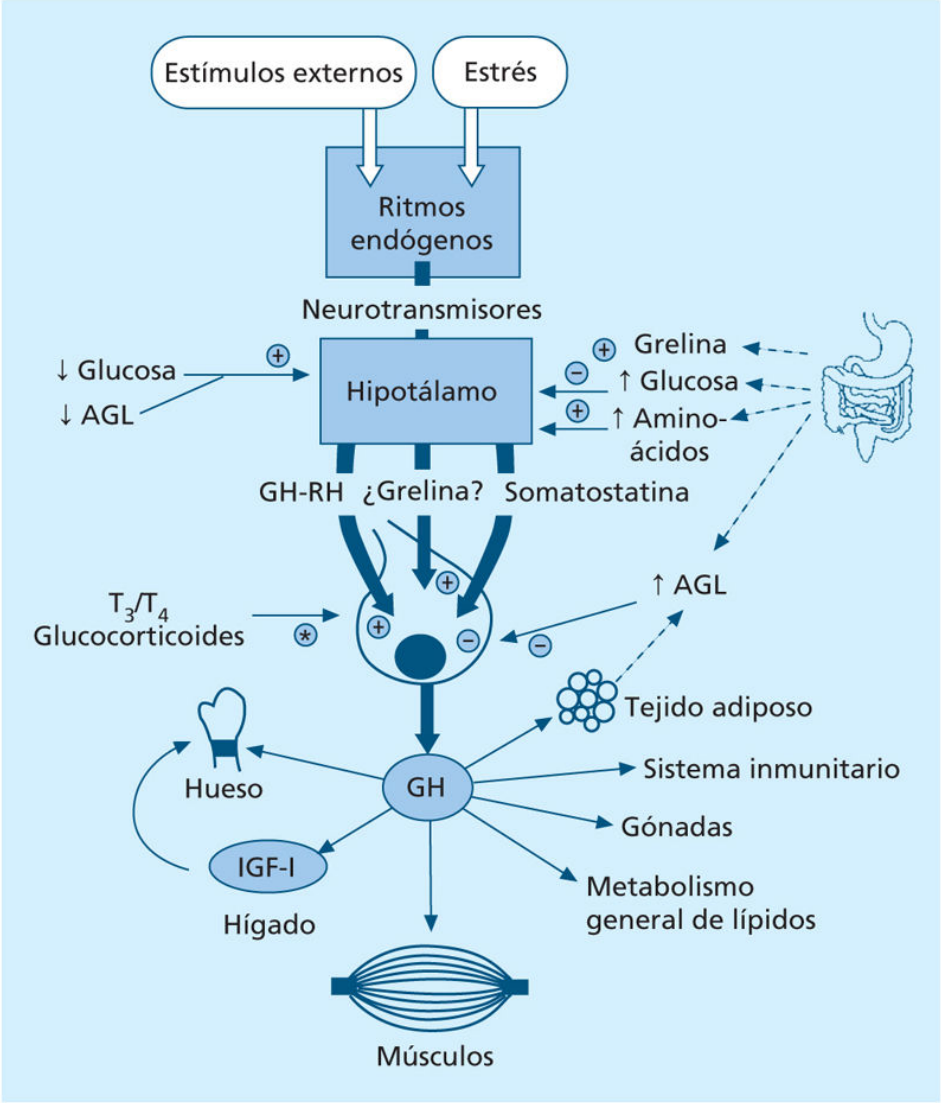


FIGURA 234-1 Regulación general de la secreción de hormona del crecimiento (GH). *Acción permisiva o inhibitoria dependiendo de la dosis. AGL: ácidos grasos libres; GH-RH: hormona liberadora de GH; IGF-I: factor de crecimiento similar a la insulina; T_3/T_4: hormonas tiroideas.

La actividad de la GH sobre tejidos periféricos, en especial el hígado, se valora mediante la generación de IGF-I tras varios días de administración de GH. Una vez segregada a la circulación, la GH tiene una semivida de 15-20 min;

circula en parte unida a una proteína transportadora (GHBP, *GH-binding protein*), que es la porción extracelular del receptor de GH.

Acciones

La GH actúa en el hígado induciendo la secreción de otra hormona denominada IGF-I. La acción principal de la GH consiste en promover el crecimiento somático. Sobre los huesos provoca el crecimiento longitudinal y actúa sobre el cartílago de crecimiento mediante una acción dual; por una parte, la GH inicia la replicación de los condrocitos, que, en su proceso madurativo, segregan IGF-I y, al mismo tiempo, desarrollan los receptores para IGF-I. El crecimiento óseo es un proceso desencadenado por la GH y conducido luego por el binomio GH-IGF-I. En el tejido muscular, la GH promueve la incorporación de aminoácidos y la síntesis proteica; por tanto, es anabólica y trófica, y, en el adiposo, favorece la lipólisis para liberar glicerol y AGL. En grandes concentraciones, la GH tiene acciones antagonistas de la insulina. La GH posee otras propiedades de relevancia clínica: promueve la regeneración tisular en quemados o traumatizados, incrementa la reparación ósea y la eficacia del sistema inmunitario, reduce las concentraciones de LDL-colesterol y tiene acciones tróficas gonadales. En la práctica clínica se miden la GH y el IGF-I en el plasma; la GH-RH y la somatostatina se usan como instrumentos diagnósticos o terapéuticos.

Eje lactotropo

La PRL es la hormona que inicia y mantiene la lactación. Producida por las células lactotropas de la adenohipófisis, su estructura molecular es muy similar a las de la GH y el lactógeno placentario. Se considera que las tres tienen un origen filogenético común.

Regulación lactotropa

La PRL es la única hormona hipofisaria que se halla sometida a un control negativo por el hipotálamo. Si se lesiona el hipotálamo o el tallo hipofisario, se produce una atrofia parcial de las células hipofisarias con reducción de la secreción de todas las hormonas, excepto la PRL. También es la única hormona hipofisaria cuyo regulador hipotalámico no es un péptido, sino una amina, la dopamina. La secreción de PRL se regula exclusivamente por variaciones en la secreción hipotalámica de dopamina que inhibe la liberación de PRL a través de

receptores específicos de la célula lactotropa (fig. 234-2). La administración de TRH, la hipoglucemia insulínica y los fármacos antagonistas de la dopamina liberan PRL, y los agonistas dopaminérgicos la inhiben. La secreción de PRL se produce en pulsos a lo largo del día y, en especial, al comienzo de la noche sin relación con las fases del sueño. El estrés estimula la secreción de PRL. Los estrógenos estimulan la liberación de PRL y la hiperplasia de las células lactotropas, con lo que aumenta el volumen de la hipófisis en situaciones como el embarazo. La lactación y el coito en la mujer, y el hipotiroidismo en ambos géneros, elevan las concentraciones circulantes de PRL, que es el parámetro medido en el plasma en la práctica clínica.

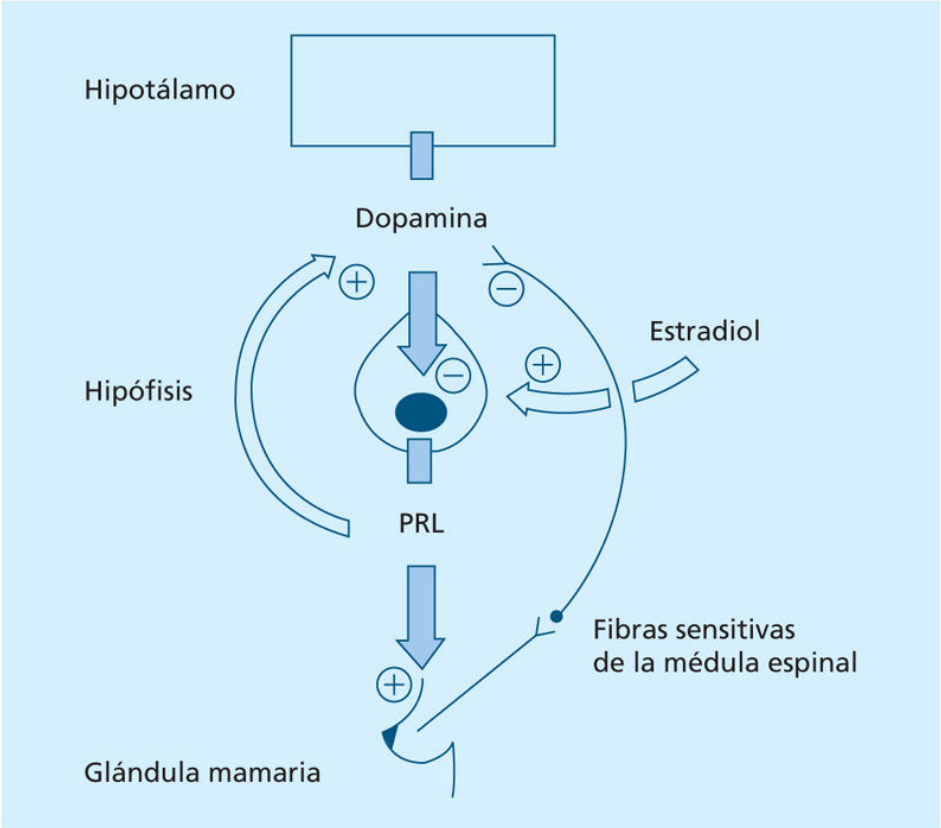


FIGURA 234-2 Esquema general de la regulación de la secreción de prolactina (PRL). La dopamina llega por los vasos porta a la célula lactotropa e inhibe la secreción de PRL. En los casos de aumento de PRL se estimula la liberación de dopamina en el hipotálamo, para cerrar el circuito. El estímulo de succión del pezón durante la lactancia inhibe la liberación de dopamina hipotalámica y, por tanto, libera PRL. Los estrógenos estimulan la secreción de PRL directamente en la hipófisis.

Acciones

Las acciones fisiológicas de la PRL sólo se consideran importantes en la mujer gestante o lactante. Durante el embarazo, la PRL prepara la lactación y, tras el parto, en una mama preparada mediante concentraciones adecuadas de estrógenos y progesterona, estimula la síntesis de proteínas específicas de la leche. Después del parto, y durante el amamantamiento, el estímulo de succión sobre el pezón produce una señal nerviosa que se transmite por vía espinal hasta el hipotálamo, donde provoca una inhibición de la secreción de dopamina y la subsiguiente descarga de PRL. Este estímulo provoca también una descarga de oxitocina que contrae los folículos mamarios para la eyección láctea. Cuando cesa el amamantamiento, el sistema vuelve a la situación anterior al parto. No se conocen con exactitud todas las acciones fisiológicas de la PRL, pero sí se sabe cuáles son sus efectos patológicos. Su ausencia impide la lactación, y su hipersecreción produce hipogonadismo en ambos géneros, al suprimir la secreción hipotalámica de Gn-RH.

Eje corticotropo

La ACTH es un péptido monocatenario producido por las células corticotropas de la hipófisis, a partir de un péptido de mayor tamaño, la proopiomelanocortina (POMC). La función de la ACTH es estimular la corteza suprarrenal para la producción de hormonas esteroides, principalmente cortisol.

Regulación corticotropa

La ACTH se halla bajo el control positivo del hipotálamo a través de la neurohormona CRH, que, al estimular receptores específicos de la célula corticotropa, provoca su liberación (fig. 234-3). Al modular la descarga de CRH, el sistema nervioso central establece una dinámica de secreción de ACTH y, por tanto, de cortisol, peculiar a lo largo del día; es el denominado *ritmo circadiano de cortisol*, pulsátil y con concentraciones un 50% más elevadas de ambas hormonas en las primeras horas de la mañana (6:00-8:00 h) que en la tarde-noche (20:00-22:00 h). En cualquier momento, una situación estresante puede provocar una descarga de ACTH-cortisol, que es más intensa si el estrés es imprevisto. Fuera de situaciones de estrés o circadianas, el sistema se mantiene estable mediante la retroalimentación ejercida por el cortisol. Aunque el sistema puede regularse exclusivamente a través del binomio ACTH-cortisol, la CRH establece el nivel de equilibrio *(set point)* de su funcionamiento y provoca su activación

ante el estrés. A pesar de que la ACTH estimula la liberación de otras hormonas adrenales, como andrógenos y parcialmente mineralocorticoides, la variable reguladora es el cortisol, cuya acción inhibidora es ejercida sobre la hipófisis.

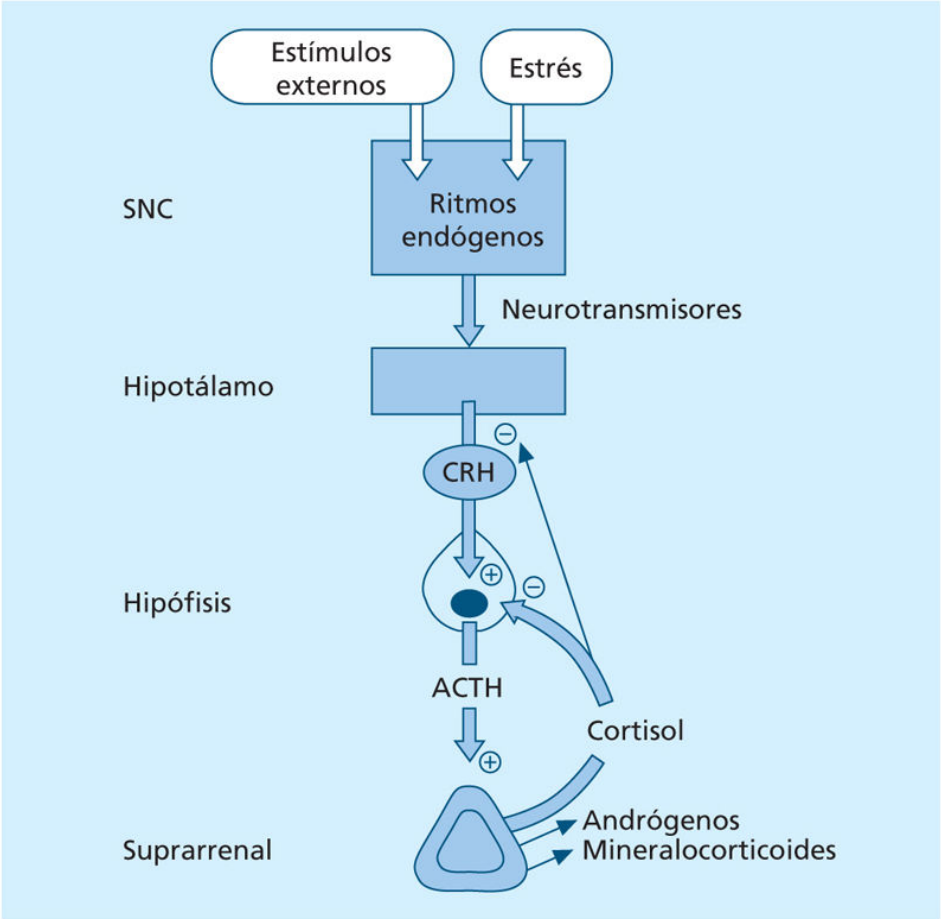


FIGURA 234-3 Regulación de la secreción de hormona corticotropa (ACTH). La hormona hipotalámica liberadora de hormona corticotropa (CRH) estimula la célula corticotropa, sobre la cual ejerce su acción inhibidora el cortisol, que tiene una acción menor sobre el hipotálamo. La estimulación ejercida por la vasopresina (AVP o ADH) es de relevancia menor. SNC: sistema nervioso central.

Para estudiar la integridad hipotalámica de este eje se utiliza un estrés estandarizado con acción exclusivamente hipotalámica, la hipoglucemia inducida por insulina, que provoca la liberación de ACTH y, mediante esta, de cortisol, al igual que la GH y la PRL. La integridad funcional y estructural de la hipófisis puede estudiarse mediante la administración intravenosa de CRH o de AVP y la medición de la elevación de la ACTH y el cortisol en el plasma. Si la ACTH se eleva tras la CRH, pero no durante la hipoglucemia insulínica, sugiere la

existencia de una lesión hipotalámica. El eje también puede estudiarse mediante la privación farmacológica de cortisol en la hipófisis, por ejemplo, con administración de metopirona que bloquea la síntesis de cortisol por la glándula suprarrenal. En situaciones normales, esta sustancia induce una elevación de la ACTH y, a través de ese aumento, incrementa otras hormonas suprarrenales o sus metabolitos, con excepción obviamente del cortisol. Finalmente, otra medida de la secreción de la ACTH por la hipófisis consiste en estudiar la secreción de cortisol tras la administración de un análogo activo de la ACTH, como el fragmento 1-24 de su molécula. Este procedimiento refleja el estado de los receptores suprarrenales para la ACTH.

La retroalimentación negativa que ejerce el cortisol sobre la producción de ACTH por la hipófisis presenta una peculiaridad: las células corticotropas tumorales son más resistentes que las normales a la acción inhibidora del cortisol o de los glucocorticoides sintéticos, como la dexametasona. Esta resistencia relativa es la base de las pruebas de inhibición con dexametasona que se utilizan para el diagnóstico diferencial del síndrome de Cushing. La ACTH no tiene *per se* acciones biológicas, excepto la estimulación de la corteza suprarrenal; por tanto, sus acciones por exceso o defecto serán las de los glucocorticoides suprarrenales y se estudian en el capítulo correspondiente (v. cap. 239, Enfermedades de las glándulas suprarrenales). En la práctica clínica se miden las concentraciones de ACTH y cortisol, y la CRH o la AVP se emplean sólo como estímulo, en el diagnóstico.

Eje tirotropo

En este eje intervienen tres escalones hormonales sucesivos como etapa previa a la acción biológica en los tejidos periféricos (fig. 234-4). Así, mediante la secreción de TRH, el hipotálamo regula la producción de TSH por las células tirotropas hipofisarias y el nivel de equilibrio del sistema. La TSH, a través de la circulación general, estimula los folículos tiroideos para liberar las hormonas tiroideas T_3 y T_4, las cuales ejercen sus acciones biológicas en los tejidos periféricos e inhiben la liberación de TSH en la hipófisis, con lo que se cierra el circuito.

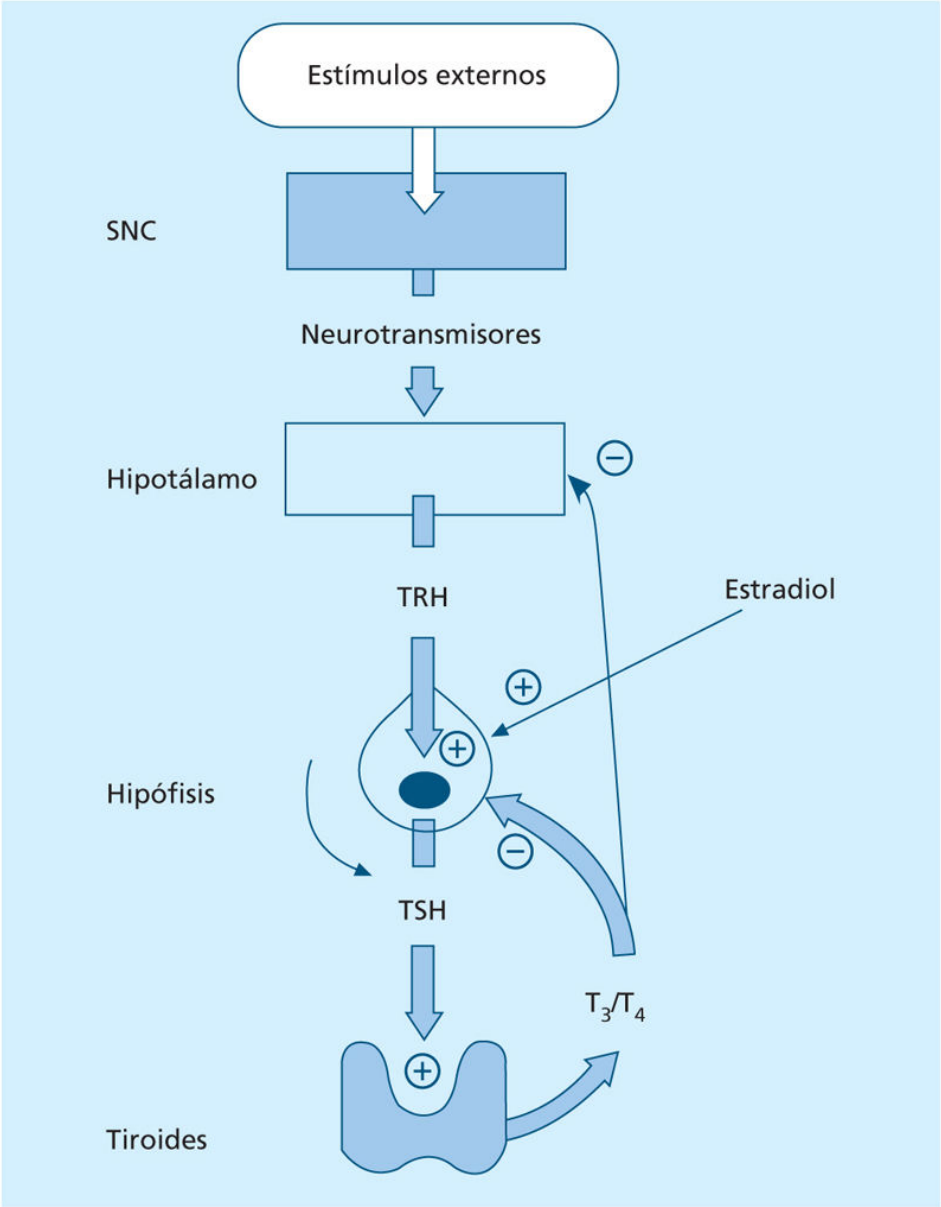


FIGURA 234-4 Esquema general de la regulación del eje tirotropo. Con las *flechas finas* se muestran las acciones reguladoras de menor importancia. SNC: sistema nervioso central; T_3/T_4: hormonas tiroideas; TRH: hormona hipotalámica liberadora de hormona tirotropa; TSH: hormona tirotropa.

Regulación tirotropa

La TSH exhibe un ritmo de secreción circadiano, con concentraciones más elevadas en la noche. Además de por las hormonas tiroideas, la TSH se regula negativamente por los glucocorticoides y la somatostatina, y positivamente por los estrógenos. La relevancia de estas regulaciones secundarias se desconoce. La

administración de TRH provoca una respuesta secretora de TSH indicativa de que las células secretoras de TSH de la hipófisis funcionan normalmente. Los métodos actuales para medir la TSH son altamente sensibles, por lo que se utilizan para el diagnóstico de hiper- o hipotiroidismo sin necesidad de pruebas de estimulación. En la práctica clínica se miden la TSH y las hormonas tiroideas en el plasma.

Eje gonadotropo

Está constituido en el hipotálamo por la neurohormona Gn-RH, que actúa mediante liberación en la hipófisis de dos hormonas bicatenarias, glucoproteicas y producidas en la célula gonadotropa, la LH y la FSH. Estas hormonas actúan sobre las gónadas con la activación de un gran número de procesos y la secreción de una vasta cantidad de hormonas peptídicas y esteroideas. La regulación de este eje es diferente en la mujer y el varón.

Regulación gonadotropa

Las neuronas hipotalámicas productoras de Gn-RH que integran señales de neurotransmisores, del ambiente y nutricionales, entre otras, regulan la secreción hipofisaria de LH y FSH. El patrón pulsátil de Gn-RH es variable y su actividad está sometida a la acción de *feedback* tanto estimuladora como inhibidora de los glucocorticoides y las hormonas proteicas gonadales. La pulsatilidad de Gn-RH se traduce en una pulsatilidad secretora de LH y FSH por la hipófisis y, finalmente, en un patrón pulsátil en las gónadas. Las concentraciones de gonadotropinas son muy bajas en los niños y en la pubertad se hacen pulsátiles durante la noche y, posteriormente, durante todo el día. En la mujer, la pulsatilidad de la Gn-RH controla tanto la activación del sistema reproductivo como su desactivación. Una exposición elevada a Gn-RH tiene el efecto paradójico de desensibilizar los receptores hipofisarios y bloquear la liberación de LH y FSH. Esta acción se usa en clínica para provocar una castración química reversible mediante la administración de altas dosis de análogos de Gn-RH.

Los pulsos de LH y FSH tienen gran relevancia en la mujer. Durante la fase folicular, la mayoría de los pulsos de LH se siguen de un pulso de estrógenos, y durante las fases media y avanzada de la fase lútea los pulsos de LH estimulan la secreción de progesterona y de estradiol por el folículo (fig. 234-5). El estradiol, que junto con la progesterona ejerce normalmente una retroalimentación negativa sobre la secreción de LH, se transforma en estimulante, en esta fase del ciclo, e induce una descarga elevada de LH que provoca la ovulación. En el

varón no hay retroalimentación positiva ni tampoco esta gran descarga de LH; el sistema, por tanto, es más simple, y sólo es operativa la retroalimentación negativa. La testosterona y su metabolito activo, la dihidrotestosterona, inhiben la liberación de LH y de FSH, a través de acciones hipofisarias y también hipotalámicas (fig. 234-6). La retroalimentación negativa de la gónada sobre la secreción de FSH se ejerce a través de una hormona peptídica, la inhibina, que se sintetiza en las células de la capa granulosa ovárica y en las células de Sertoli. La producción gonadal de otra hormona proteica, la activina, estimula la liberación de FSH por la hipófisis. El peso real de estas dos hormonas en la fisiología gonadal es objeto de debate.

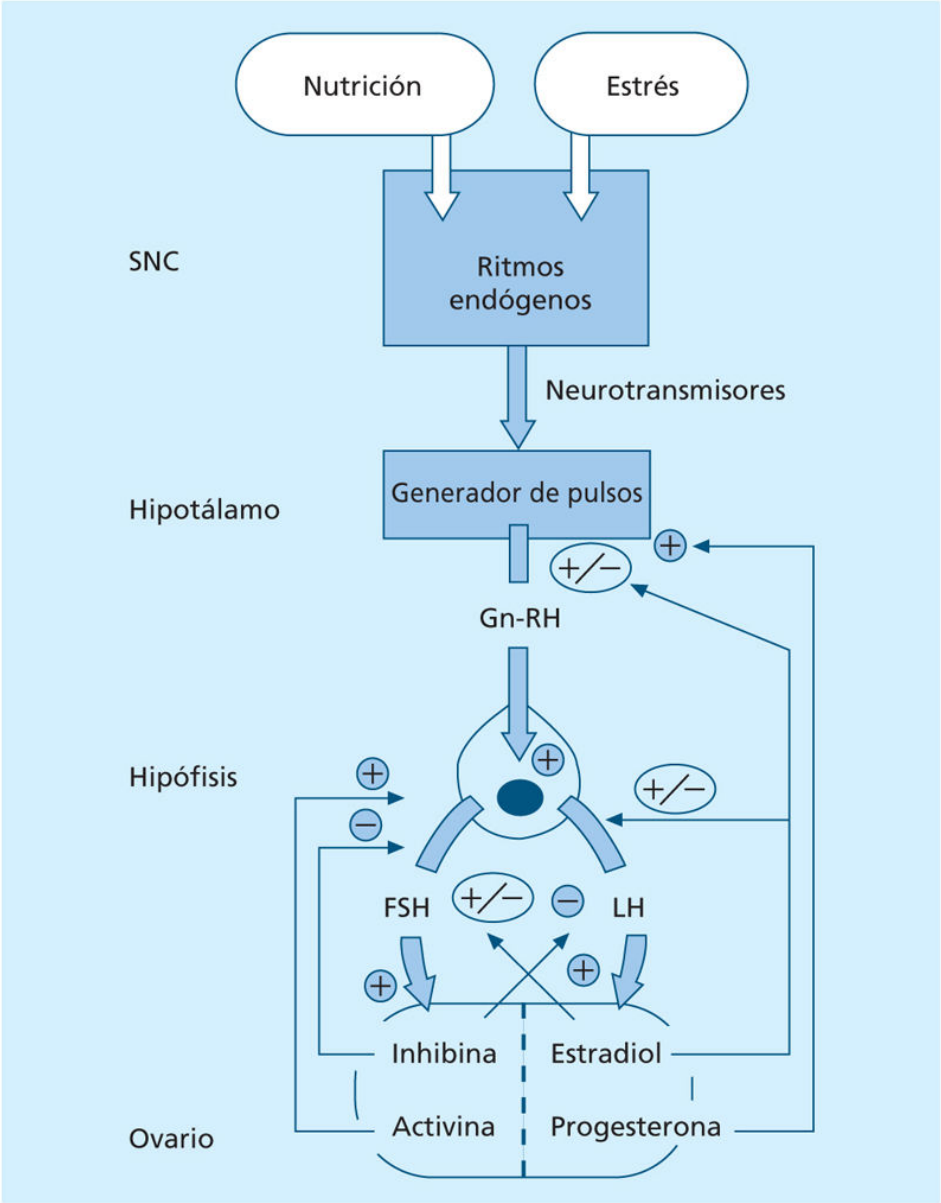


FIGURA 234-5 Esquema general de la regulación de la secreción de gonadotropinas en la mujer adulta. Las acciones inhibidoras o estimulantes indicadas sobre la hormona luteinizante (LH) o la hormona foliculoestimulante (FSH) se ejercen en la hipófisis. Con las *flechas finas* se representan las retroacciones de menor relevancia. Gn-RH: hormona liberadora de gonadotropinas; SNC: sistema nervioso central.

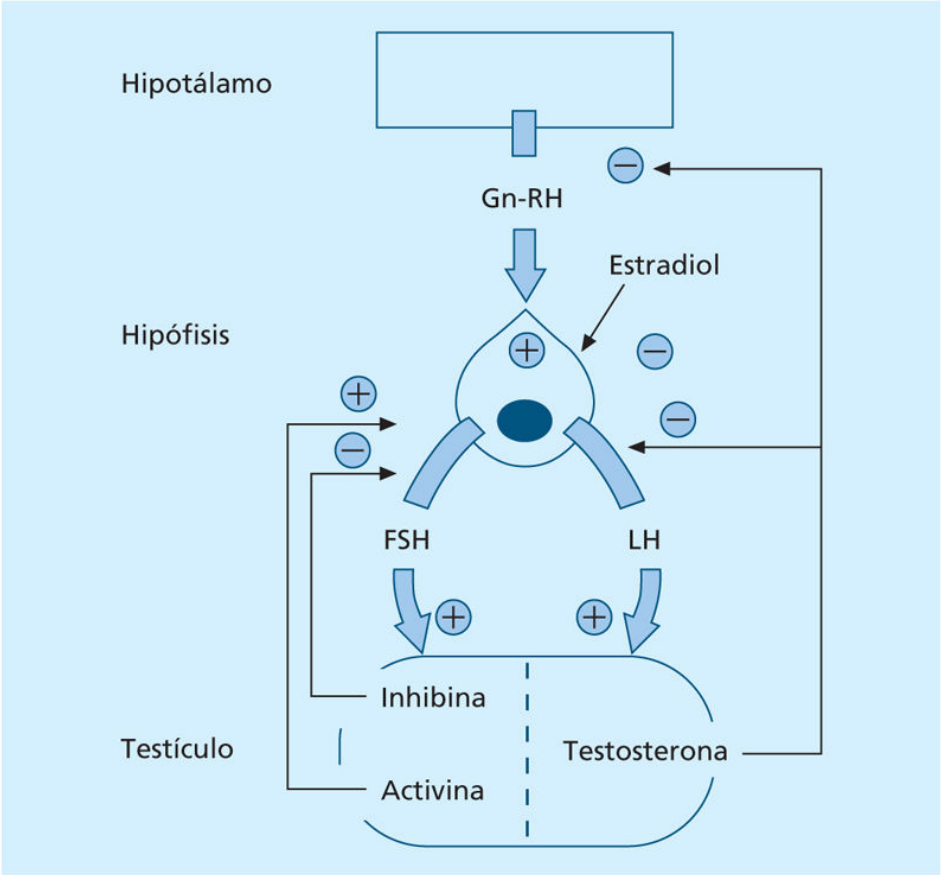


FIGURA 234-6 Esquema general de la regulación de la secreción de gonadotropinas en el varón. Las acciones inhibidoras o estimulantes indicadas sobre la hormona luteinizante (LH) o la hormona foliculoestimulante (FSH) se ejercen en la hipófisis. Con las *flechas finas* se representan las retroacciones de menor relevancia. Gn-RH: hormona liberadora de gonadotropinas.

El control hipotalámico de la LH y la FSH es muy sensible a condiciones ambientales, como estrés o cambios nutricionales o de la homeostasis energética. El estrés mental o psicológico o una reducción en la ingesta calórica habitual inhiben la secreción de Gn-RH, lo cual se traduce en una reducción de LH y FSH y su pulsatilidad, y se manifiesta como amenorrea. En el varón, el estrés físico o mental lleva a una reducción muy importante de testosterona.

Concepto general

El hipotálamo controla, a través de neurohormonas específicas que son transportadas hacia la hipófisis por los vasos porta, la liberación y la acción de varias hormonas hipofisarias que desempeñan un papel crucial en la fisiología endocrina. En la actividad clínica habitual, las hormonas hipotalámicas no se

miden, pero se pueden inyectar con propósitos diagnósticos. Por el contrario, las hormonas hipofisarias y sus hormonas diana se miden habitualmente en el plasma. Excepto para el eje somatotropo y corticotropo, las pruebas de estimulación se han abandonado, para utilizarse únicamente los valores hormonales basales.

Bibliografía especial

Kaiser U, Ho KK. Pituitary Physiology and Diagnostic Evaluation. En: Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM, eds. Williams Textbook of Endocrinology, 13th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016. p. 176-232.

Tumores hipotálamo-hipofisarios. Características generales

F. F. Casanueva Freijo

Los tumores localizados en el área hipotálamo-hipofisaria presentan manifestaciones específicas que dependen de las alteraciones endocrinas que causan. Asimismo, debido a su carácter de lesiones ocupantes de espacio limitadas a una región circunscrita y no expansible, pueden presentar otras manifestaciones comunes de tipo neurológico. En este apartado se estudiarán estos rasgos comunes.

Tumores hipotalámicos

Epidemiología y etiopatogenia

Los tumores hipotálamo-hipofisarios representan el 15% de todas las neoplasias cerebrales, y el 10% de ellos son hipotalámicos. Los craneofaringiomas son los más frecuentes, y la mitad de ellos se manifiestan durante la infancia. De los tumores generados por anomalías del desarrollo, la mayoría se presentan antes de los 25 años, mientras que los gliomas y los meningiomas suelen hacerlo después de esta edad. Algunos tumores hipotalámicos derivan de estructuras embrionarias o anomalías del desarrollo; así, se halla muy extendida la idea de que los craneofaringiomas proceden de restos de la bolsa de Rathke.

Anatomía patológica

El *craneofaringioma* está constituido por nidos epiteliales de tipo escamoso anastomosados. Suele sufrir cambios degenerativos, en cuyo caso origina quistes de tamaño variable que contienen un fluido marrón, con frecuencia calcificado. Los *germinomas* tienen un aspecto histológico indistinguible del de los seminomas testiculares. Los *hamartomas* son masas de células gliales y ganglionares de aspecto abigarrado que pueden secretar hormonas hipotalámicas, como GH-RH o CRH, y provocar acromegalia o síndrome de Cushing.

Clasificación

Estos tumores pueden clasificarse sobre la base de múltiples criterios, como función, tamaño, histología, etc. (cuadro 234-1). En los craneofaringiomas se distinguen la forma adamantinomatosa y la papilar. La primera de ellas es más frecuente en población pediátrica, mientras que la segunda afecta predominantemente a adultos. El hipotálamo es asimismo asiento frecuente de metástasis de otras neoplasias, y también puede verse afectado por lesiones generalizadas o granulomatosas ocupantes de espacio, como la sarcoidosis, la histiocitosis o la infiltración leucémica.

Cuadro 234-1 Clasificación de los tumores y las lesiones ocupantes de espacio del hipotálamo

Por anomalías del desarrollo embrionario o de las células germinales

Craneofaringiomas
Quistes de Rathke
Quistes epidermoides y dermoides
Infundibulomas
Lipomas
Hamartomas
Gangliocitomas
Germinomas
Teratomas
Coristomas
Hemangiomas

Originados en estructuras normales del SNC

Meningiomas
Gliomas
Encondromas
Ependimomas
Sarcomas

Afecciones secundarias

Infiltraciones leucémicas

Cordomas esfenooccipitales
Tumores metastásicos
Tumores hipofisarios
Lesiones no tumorales
Malformaciones vasculares
Quistes aracnoideos
Lesiones inflamatorias
Lesiones postraumáticas
Enfermedades granulomatosas
Sarcoidosis
Histiocitosis de células de Langerhans
Infundíbulo-neurohipofisitis linfocitaria
Granuloma gigante

Cuadro clínico

Los tumores hipotalámicos se presentan clínicamente de dos formas: por sus manifestaciones neurológicas o por las endocrinológicas. Estas últimas corresponden casi siempre a una hipofunción adenohipofisaria debida a la pérdida de secreción de neurohormonas hipotalámicas, con o sin diabetes insípida, y sólo en muy raras ocasiones a hiperfunción hormonal. Además de las manifestaciones endocrinas, las lesiones hipotalámicas ocupantes de espacio originan cuadros específicos, como disfunción autónoma y alteraciones de la temperatura corporal (cuadro 234-2). Signos tempranos de estas lesiones en adultos son cambios en el peso corporal o alteraciones menstruales, unidos a alteraciones del SNC, como cambios intelectuales y de comportamiento, debilidad motora o convulsiones. En niños, un signo temprano es el retraso del crecimiento. Una manifestación clave, pero no constante, de alteración hipotalámica es la presencia de diabetes insípida.

Cuadro 234-2 Manifestaciones no endocrinológicas de las enfermedades hipotalámicas

Alteraciones de la alimentación y fluidos

Anorexia
Hiperfagia
Adipsia
Potomanía

Hipo- o hipernatremia

Alteraciones neurológicas

Manifestaciones oftalmológicas
Alucinaciones
Hipersexualidad
Apatía
Cambios de humor, ira
Manifestaciones psicóticas
Alteraciones del comportamiento
Pérdida de memoria
Alteraciones del sueño
Somnolencia
Desorientación temporoespacial

Alteraciones autonómicas

Hiper- o hipotermia
Variaciones en la temperatura corporal
Sudoración
Alteraciones esfinterianas
Variaciones en el ritmo cardíaco

Craneofaringioma

Es el tumor hipotalámico más frecuente en la infancia. Crece muy lentamente, por lo común es quístico, y su tamaño varía entre el de una uva y el de una naranja. Desde el punto de vista histológico es benigno, pero su gran crecimiento, con las consiguientes anomalías funcionales, la alteración de estructuras vecinas y la alta tasa de recidiva lo convierten en un tumor de consecuencias clínicas graves. Su localización habitual es supraselar, si bien algunos pueden extenderse hacia el tercer ventrículo, hacia el *clivus* o al interior de la silla turca. Su presentación clínica en la infancia suele ser en forma de alteraciones neurológicas, fundamentalmente cefalea, vómitos y papiledema. Las alteraciones visuales acompañadas de retraso de crecimiento, pubertad retrasada y diabetes insípida son menos frecuentes. El diagnóstico por imagen permite su localización, por lo general en estado calcificado. El tratamiento del craneofaringioma es la resección quirúrgica más completa posible, intentando

preservar las estructuras circundantes. En la práctica, este objetivo rara vez se consigue, por lo que la terapia habitual consiste en la cirugía seguida de radioterapia. En determinados centros se utiliza la administración intracavitaria estereotáxica de isótopos β o quimioterapia.

Sarcoidosis

La sarcoidosis es una enfermedad granulomatosa multisistémica de etiología desconocida que afecta generalmente a adultos jóvenes con infiltrados pulmonares, en la piel o en los ojos. Cuando la enfermedad se localiza exclusivamente en el SNC, el diagnóstico es muy complejo, y puede ser de ayuda la detección en el LCR de cifras elevadas de enzima conversora de la angiotensina. La historia natural de la sarcoidosis es muy variable; así, en ocasiones se produce la curación espontánea, y en general hay lesiones permanentes. Cuando afecta al SNC, el hipotálamo es una de las localizaciones preferidas, al igual que la hipófisis y el tercer ventrículo. En el 35% de los casos existe diabetes insípida y, con menos frecuencia, hiperprolactinemia, hipotiroidismo e hipogonadismo, en ocasiones acompañados de síntomas neurológicos. El tratamiento estándar con glucocorticoides no proporciona resultados brillantes.

Tumores de la adenohipófisis (adenomas)

Epidemiología

Los tumores neuroendocrinos de la hipófisis, en adelante adenomas hipofisarios, son la mayoría de los tumores de la hipófisis. En autopsias no seleccionadas y en RM de sujetos normales, la presencia de tumores hipofisarios, generalmente microadenomas, es del 10%. La prevalencia de los tumores hipofisarios es de 70-80 por cada 100.000 habitantes, con una incidencia de 4 pacientes nuevos por cada 100.000 habitantes y por año. Pueden manifestarse a cualquier edad, si bien su frecuencia es mayor entre los 40 y los 50 años. Los prolactinomas aparecen con mayor frecuencia a los 20-30 años y representan más del 50% de los adenomas hipofisarios (fig. 234-7). Los prolactinomas son más frecuentes en la mujer que en el varón y, en los microprolactinomas, la proporción mujer:varón es 20:1. Para los tumores productores de ACTH, dicha proporción es 8:1.

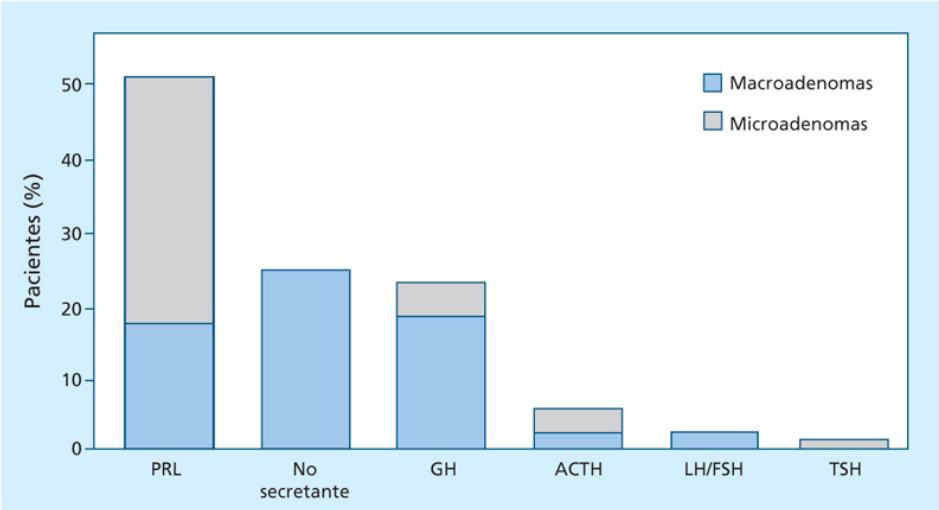


FIGURA 234-7 Frecuencia de los distintos tumores hipofisarios en porcentaje de pacientes, y proporción de ellos que se presentan como microadenoma. (Modificado a partir de datos del Estudio Epidemiológico Europeo sobre Tumores Hipofisarios, 1991.)

Patogenia

Se ha postulado que los adenomas hipofisarios se originarían por una mutación celular que se vería favorecida por la acción hormonal hipotalámica estimulante. La presencia de formaciones granulomatosas o de metástasis de otros tumores responde a la patogenia de estos procesos, y la hipofisitis linfocitaria es una enfermedad autoinmunitaria.

Clasificación

La Organización Mundial de la Salud ha introducido una nueva clasificación de los tumores hipofisarios descartando la antigua basada en la hormona secretada por los mismos. La clasificación actual se basa en el linaje celular del tumor, para lo cual se emplea la hormona secretada y también los factores de transcripción y desarrollo que intervienen en el desarrollo de esta línea celular. Ambos se detectan por inmunohistoquímica y no requieren estudio ultraestructural por microscopia electrónica.

En las últimas décadas se han descubierto varios factores de transcripción y factores impulsores de la diferenciación de la adenohipófisis. Estos factores llevan desde las células embrionarias de la bolsa de Rathke a su diferenciación en tres linajes celulares, la línea acidófila, la línea corticotropa y línea gonadotropa (tabla 234-1).

Tabla 234-1

Bases del linaje celular. Clasificación de la OMS de 2017

Linaje	Factores principales de transcripción y diferenciación	Células adenohipofisarias
Linaje acidófilo	PIT-1 PIT-1, ER-α PIT-1, GATA-2	Somatotropas Lactotropas Tirotropas
Linaje corticotropo	T-PIT	Corticotropas
Linaje gonadotropo	SF-1 GATA-2 Er-α	Gonadotropas

Los siguientes son determinantes en la generación de las líneas celulares hipofisarias.

ER-α: receptor estrogénico α; PIT-1: factor de transcripción hipofisario específico del homeodominio POU; SF-1: factor esteroidogénico 1; T-PIT: T-box miembro de la familia TBX-19).

La adición de datos morfológicos, junto con los factores de transcripción, da información importante sobre el pronóstico y la agresividad de los mismos. En la práctica clínica, los adenomas se dividen en funcionantes y no funcionantes, de acuerdo con el cuadro clínico que ocasionan y la detección o no de hormonas en la circulación.

Basado en lo anterior, la moderna clasificación de los adenomas hipofisarios sería la reflejada en la tabla 234-2.

Tabla 234-2

Clasificación de los adenomas hipofisarios basada en el linaje celular

Tipo de adenoma	Variantes morfológicas	Hormonas pituitarias y otros inmunomarcadores	Factores de transcripción y otros cofactores
Adenoma somatotropo	Adenoma densamente granulado	GH ± PRL ± subunidad α	PIT-1
	Adenoma escasamente granulado	GH ± PRL [CK]	PIT-1
	Adenoma mamosomatotropo	GH + PRL (en las mismas células) ± subunidad α	PIT-1, ER-α
	Adenoma mixto somatotropo-lactotropo	GH + PRL (en diferentes células) ± subunidad α	PIT-1, ER-α
Adenoma lactotropo	Adenoma escasamente granulado	PRL	PIT-1, ER-α
	Adenoma densamente granulado	PRL	PIT-1, ER-α
	Adenoma acidófilo *stem-cell*	PRL, GH (focal y variable)	PIT-1, ER-α
Adenoma tirotropo		β-TSH, subunidad α	PIT-1
Adenoma corticotropo	Adenoma densamente granulado	ACTH [CK]	T-PIT
	Adenoma escasamente granulado	ACTH [CK]	T-PIT
	Adenomas de células de Crooke	ACTH [CK]	T-PIT
Adenoma gonadotropo		β-FSH, β-LH, subunidad α (varias combinaciones)	SF-1, GATA-2, ER-α
Adenoma *null-cell*		Ninguno	Ninguno
Adenoma plurihormonal	Adenoma plurihormonal PIT-1 positivo (anteriormente llamado adenoma subtipo 3 silencioso)	GH, PRL, β-TSH ± subunidad α	PIT-1
	Adenomas con combinaciones inmunohistoquímicas inusuales	Combinaciones varias: ACTH/GH, ACTH/PRL	N/A
Blastoma hipofisario			

β-FSH: subunidad β de la hormona foliculoestimulante; β-LH: subunidad β de la hormona luteoestimulante; β-TSH: hormona estimulante de la tiroides; ACTH: hormona adrenocorticotropa; CK: presencia celular de citoqueratina; ER-α: Receptor estrogénico α; GH: hormona de crecimiento; PIT-1: factor de transcripción hipofisario específico del homeodominio POU; PRL: prolactina; SF-1: factor esteroidogénico.

Modificado de la clasificación de la OMS de 2017 (Lloid RV et al., 2017).

Además de por su funcionalismo secretor, los tumores hipofisarios se agrupan según su tamaño en macroadenomas (1 cm o más de diámetro) o microadenomas (menos de 1 cm de diámetro) y, de acuerdo con su capacidad para perforar la pared ósea de la silla o extenderse fuera de la duramadre, en invasivos o no invasivos (fig. 234-8). La presencia de invasión es un factor pronóstico importante. Se considera un adenoma como «agresivo» en términos clínicos cuando se desvía de su habitual comportamiento benigno, y puede presentar múltiples recurrencias tras su tratamiento y resistencia a los tratamientos convencionales.

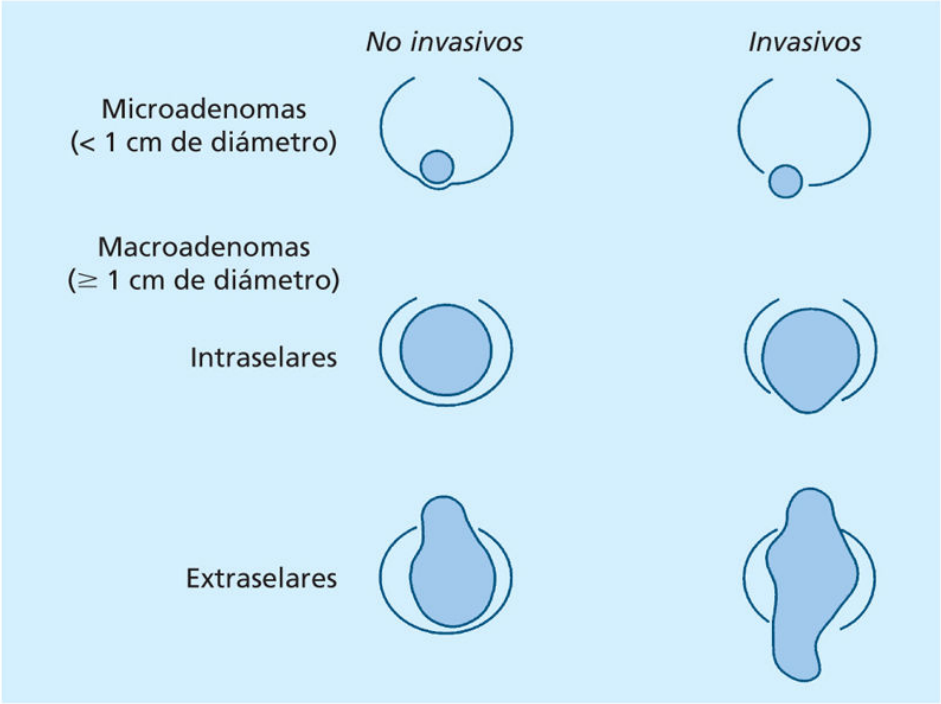


FIGURA 234-8 Clasificación clínica de los tumores hipofisarios en relación con su tamaño y la alteración o no de la silla turca.

Cuadro clínico

La forma de presentación clínica de los tumores hipofisarios se debe a sus manifestaciones endocrinológicas o neurológicas (cuadro 234-3). En general, los tumores hipotalámicos y los macroadenomas hipofisarios se manifiestan por las alteraciones neurológicas compresivas, y los microadenomas hipofisarios lo hacen por sus signos y síntomas endocrinos. Los adenomas no secretores se

diagnostican de forma casual o cuando la masa intracraneal origina sintomatología neurológica.

Cuadro 234-3 Presentación clínica de los tumores hipofisarios

- Alteraciones neurológicas
- Manifestaciones de crecimiento de la masa intracraneal
- Manifestaciones oftalmológicas
- Alteraciones del comportamiento
- Alteraciones endocrinológicas:
  - De hiperfunción por hiperproducción de:
    - GH: acromegalia y gigantismo (adenoma somatotropo)
    - PRL: hiperprolactinemia (adenoma lactotropo)
    - ACTH: enfermedad de Cushing (adenoma corticotropo)
    - TSH: hipertiroidismo secundario (adenoma tirotropo)
    - LH/FSH: secreción inapropiada de gonadotropinas (adenoma gonadotropo)
  - De hipofunción:
    - Manifestaciones variables de hipopituitarismo
    - Diabetes insípida
  - De hiperfunción e hipofunción

ACTH: hormona corticotropa; FSH: hormona foliculoestimulante; GH: hormona del crecimiento; LH: hormona luteinizante; PRL: prolactina; TSH: hormona tirotropa.

Las manifestaciones endocrinológicas se estudian en los apartados correspondientes, pero debe recordarse que, además de una hiperfunción hormonal generada por el adenoma, la compresión del resto de la hipófisis por el tumor puede generar cuadros de hipopituitarismo o cuadros combinados de hiper- e hipofunción de los diferentes ejes. La cefalea, generalmente frontal y, a veces, supraorbitaria, es el síntoma neurológico más común. Se cree que se debe a la compresión que ejerce el tumor sobre la duramadre y otras estructuras, pero, dado que en algunos pacientes el dolor no cede tras la exéresis tumoral, la cefalea debe tener una causa diferente.

Especial relevancia tienen los signos neurooftalmológicos que se presentan cuando, en su crecimiento, la neoplasia afecta a estructuras extraselares. El

cuadro más frecuente consiste en una cuadrantanopsia bitemporal superior, que, si continúa progresando, se convierte en una hemianopsia bitemporal. La alteración de las fibras maculares disminuye la agudeza visual central. Los tumores hipofisarios que se expanden rápidamente causan escotomas centrales. La evaluación de los campos visuales por inspección no es suficientemente precisa, por lo que se debe complementar mediante campimetría, por el sistema habitual de la perimetría de Goldman o por la perimetría asistida por ordenador. La extensión lateral del adenoma con invasión del seno cavernoso puede afectar a los pares craneales III, IV y VI, para ocasionar ptosis palpebral, midriasis, oftalmoplejía y diplopía.

Raras veces el crecimiento de un tumor hipotálamo-hipofisario es tan extenso que ocasiona signos de hipertensión intracraneal grave. No obstante, puede bloquear el agujero de Monro y causar hidrocefalia con afección hipotalámica. Se han descrito raros casos en los que el crecimiento tumoral hacia el lóbulo temporal provocó convulsiones y otros con crecimiento frontal que causaron cambios en la personalidad. Cuando el crecimiento invasivo es inferior, la rotura del suelo de la silla turca y la invasión del seno esfenoidal pueden ocasionar rinolicuorrea persistente e incluso presentación nasofaríngea del tumor.

La necrosis isquémica o la hemorragia intratumoral aguda causan una sintomatología especialmente dramática, consistente en cefalea intensa de comienzo súbito, pérdida de visión, desorientación, hipotensión e hipertermia, en algunos casos asociadas a desvanecimiento, coma y alteraciones cardiovasculares. Este proceso, denominado *apoplejía hipofisaria*, entraña riesgo elevado de pérdida de la visión e incluso riesgo vital, y exige una intervención médica o quirúrgica inmediata para descomprimir la zona. Como secuela puede quedar una silla turca vacía.

Carcinoma hipofisario

Es raro que los tumores hipofisarios produzcan metástasis, tanto en el SNC como fuera de él. La presentación inicial no permite distinguir un carcinoma de los frecuentes adenomas hipofisarios de comportamiento benigno. Una vez que se ha producido la metastatización del tumor o su extensión por el líquido cefalorraquídeo, no existe tratamiento curativo y la radioterapia es paliativa. La introducción reciente de la temozolomida, un agente alquilante utilizado en el tratamiento del glioblastoma, representa una esperanza. Si bien la experiencia es aún escasa, proporciona mejoría en más del 50% de los casos.

Diagnóstico

La presencia de un tumor hipofisario puede sospecharse por las alteraciones endocrinológicas de hiperfunción o hipofunción hormonal o por la sintomatología neurológica. El diagnóstico debe orientarse en cuatro etapas: a) hormona que secreta el adenoma o si es no secretor; b) estado del resto de las hormonas hipofisarias como resultado de la compresión; c) manifestaciones neurológicas del tumor, y d) técnicas de imagen para visualizar el tumor, localizar y precisar su extensión, y determinar la afección de las estructuras próximas.

Para los estudios de la función endocrina, véanse los apartados correspondientes.

La técnica de imagen más sensible para el diagnóstico de las alteraciones tumorales del área hipotálamo-hipofisaria es la RM (fig. 234-9 A y B), que ha desplazado a todas las utilizadas previamente. La angiografía se emplea sólo para identificar los aneurismas carotídeos que pueden remedar un adenoma hipofisario. El poder resolutivo de la RM permite detectar adenomas de menos de 4 mm directamente o a través de signos indirectos. Además, permite establecer el grado de extensión supraselar o infraselar de un adenoma y la posible afección de áreas paraselares, diferenciando asimismo los agrandamientos debidos a un adenoma de los ocasionados por la silla turca vacía. La RM también es capaz de poner de manifiesto masas hipotalámicas y de evaluar las estructuras vasculares próximas.

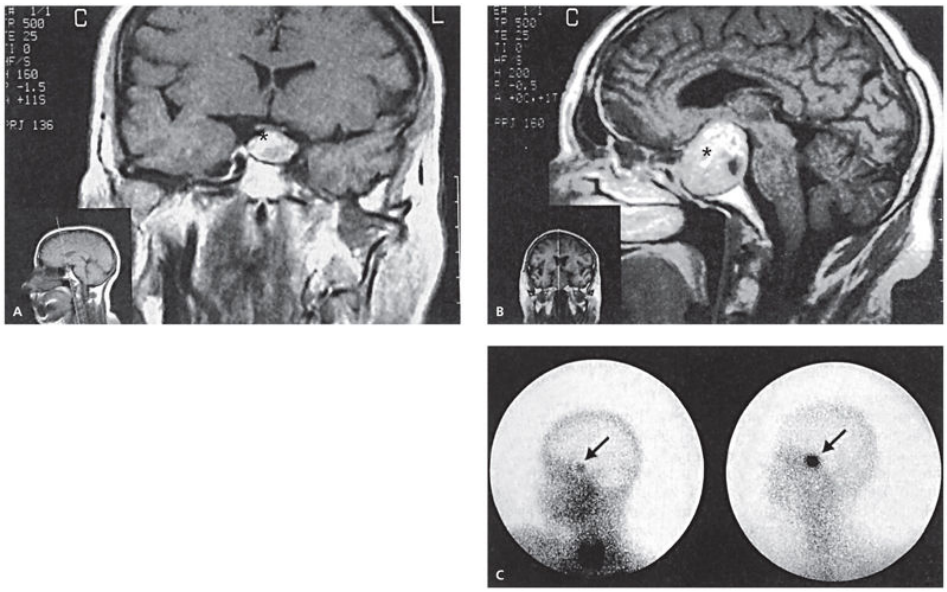


FIGURA 234-9 **A.** Macroadenoma hipofisario *(asterisco)* con discreta compresión del quiasma óptico. RM de la hipófisis, corte coronal (vista frontal). **B.** Gran macroadenoma hipofisario *(asterisco)* con expansión supraselar e imágenes quísticas en su interior. RM de la hipófisis, corte sagital (vista lateral). **C.** Imágenes obtenidas por cámara gamma 24 h después de la inyección de ^{111}In-DTPA-octreótido en un individuo sano *(izquierda)* (obsérvese la discreta captación del análogo de la somatostatina en la hipófisis y la tiroides) y en un paciente con un tumor hipofisario secretor de hormona del crecimiento (concentración selectiva en el adenoma) *(derecha; flechas).* DTPA: ácido dietilentriaminopentaacético. (Por cortesía del Prof. S. W. J. Lamberts, Digjzit Hospital Erasmus University, Rotterdam.)

La presencia de tumores hipofisarios con abundantes receptores para la somatostatina, propiedad que no es exclusiva de los adenomas secretores de la GH, ha llevado al desarrollo del *octreoscan*, técnica que se basa en la administración de un análogo de la somatostatina (octreótido) con alta afinidad por el receptor, acoplado a un isótopo, ^{123}I o ^{111}In, y la ulterior realización de un rastreo convencional con una cámara gamma. Junto con la información morfológica (fig. 234-9 C), esta técnica proporciona información con potencialidad terapéutica e indica que el tumor detectado puede responder positivamente al tratamiento con análogos de somatostatina. La utilidad de la PET se centra en tumores con gran actividad metabólica y crecimiento rápido, y es poco útil en adenomas hipofisarios con un patrón de crecimiento mucho más lento.

Tratamiento

El tratamiento de los tumores hipofisarios persigue los siguientes objetivos: a) eliminar el adenoma o evitar su futuro crecimiento; b) preservar la visión; c) eliminar la hipersecreción hormonal; d) corregir la posible hipofunción hormonal asociada, y e) evitar la recurrencia del tumor. Para alcanzar estos objetivos se recomienda trabajar en unidades multidisciplinares y se dispone de las siguientes modalidades terapéuticas: médica, quirúrgica y radioterápica. La terapia médica es bastante específica y se estudiará cuando se aborden las diversas entidades clínicas.

Para el tratamiento quirúrgico de los adenomas hipofisarios se emplea fundamentalmente la vía transesfenoidal, que ha desplazado a la transcraneal; utiliza microcirugía, técnicas de ampliación de imagen y, en la actualidad, métodos de endoscopia y neuronavegación. Su eficacia es de casi el 90% para los microadenomas y de alrededor del 50% para los macroadenomas, aunque disminuye a medida que aumenta el tamaño del adenoma. El empleo de la endoscopia en la intervención quirúrgica transesfenoidal es la innovación más reciente y permite reducir notablemente las molestias de los pacientes, la extirpación completa de los macroadenomas con extensión extraselar (con elevado porcentaje de remisión clínica y en las neuroimágenes), y reducir el daño en el tejido hipofisario normal, el tiempo postoperatorio y la tasa de complicaciones relacionadas con la vía de acceso quirúrgica.

La radioterapia se emplea en pacientes con recidiva o restos tumorales tras la intervención quirúrgica. En manos expertas, su eficacia es alta y presenta pocas complicaciones. Sus principales problemas son el largo tiempo que debe transcurrir hasta que sus efectos comienzan a ser evidentes y el hipopituitarismo de extensión variable que, con los años, se desarrolla en una gran proporción de los casos. En la actualidad, el empleo de la radioterapia con acelerador lineal (LINAC, del inglés *linear accelerator*) y control estereotáxico (Gamma Knife®) concentra con notable precisión los haces en el punto deseado y permite la administración de dosis altas en tratamientos únicos con ínfimo daño colateral. La asociación observada entre radioterapia previa, radioterapia convencional antigua y aumento de mortalidad vascular cerebral ha llevado a una limitación en su uso. La eficacia de la radioterapia como «bomba de protones» aún debe establecerse.

Cabe recordar que los tumores no neuroendocrinos de la hipófisis, mucho más raros que los adenomas, deben considerarse en el diagnóstico diferencial, dada la similitud clínica.

Bibliografía especial

Casanueva FF, Barkan AL, Buchfelder M, Klibanski A, Laws ER, Loeffler JS, et al.; Pituitary Society, Expert Group on Pituitary Tumors. Criteria for the definition of Pituitary Tumor Centers of Excellence (PTCOE): A Pituitary Society Statement. Pituitary 2017;20(5):489-98.

Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G, Rosai J. WHO classification of tumours of endocrine organs, 4th ed. Lyon: IARC Press; 2017.

Lopes MB. The 2017 World Health Organization classification of tumors of the pituitary gland: a summary. Acta Neuropathol 2017;134(4):521-35.

Melmed S, Bronstein MD, Chanson P, Klibanski A, Casanueva FF, Wass JA, et al. A Consensus Statement on acromegaly therapeutic outcomes. Nat Rev Endocrinol 2018;14(9):552-61.

Melmed S, Kleinberg D. Pituitary masses and tumors. En: Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM, eds. Williams Textbook of Endocrinology, 13th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016. p. 232-300.

Enfermedades por hiperfunción adenohipofisaria

Hipersecreción de hormona de crecimiento. Acromegalia y gigantismo

I. Bernabeu Morón

Concepto

La acromegalia es la enfermedad producida por una hipersecreción crónica de GH, y secundariamente de IGF-I, debida en la mayoría de las ocasiones a un adenoma de células somatotropas hipofisarias. Cuando la hipersecreción de GH ocurre en la infancia o la adolescencia, antes del cierre de los platillos de crecimiento epifisarios, da lugar a un cuadro de gigantismo o acrogigantismo. Es una enfermedad poco frecuente, de carácter crónico y de progresión insidiosa. Provoca una desfiguración corporal característica asociada a múltiples manifestaciones clínicas y comorbilidades. Cursa con acusado deterioro de la calidad de vida y con incremento de la mortalidad.

Epidemiología

La acromegalia es una enfermedad rara. Su incidencia varía entre 0,2 y 1,1 nuevos casos por cada 100.000 habitantes y año, y su prevalencia entre 2,8 y 13,7 casos por cada 100.000 habitantes. Afecta por igual a ambos sexos y se presenta en torno a la quinta década de la vida. Se estima que desde el inicio de la enfermedad hasta su diagnóstico transcurren entre 5 y 8 años.

Etiopatogenia y clasificación

El 95%-98% de los pacientes con acromegalia presentan un exceso primario de GH por un adenoma hipofisario derivado de la línea celular PIT-1, fundamentalmente de células somatotropas.

Exceso primario de GH

Adenoma hipofisario aislado esporádico

Los somatotropinomas son tumores benignos, frecuentemente son macroadenomas y pueden ser invasivos y agresivos localmente (fig. 234-10). Su patogenia no se conoce bien. Parece necesario un factor iniciador de la tumorogénesis, ya sea inestabilidad genómica, desregulación del ciclo celular, sobreexpresión de oncogenes activados o silenciamiento de supresores tumorales, seguido de alteraciones de factores de crecimiento locales (entre ellos GH-RH y su receptor) que promueven la progresión y la expansión tumoral.

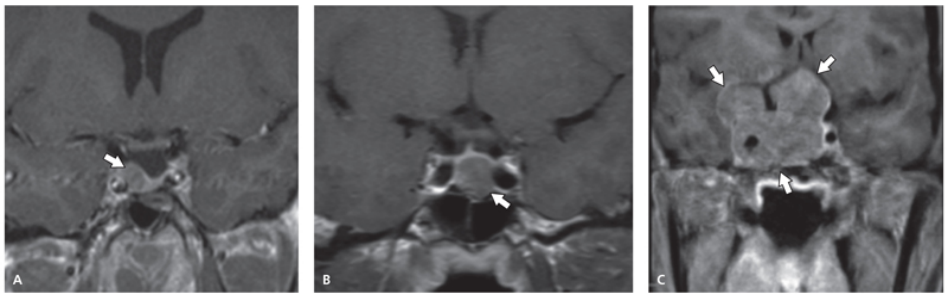


FIGURA 234-10 Distintas presentaciones del adenoma productor de GH *(flechas blancas)* en la RM de la hipófisis. **A.** Lesión hipointensa de 9 mm (microadenoma) no invasiva lateroselar derecha en una mujer de 39 años. **B.** Macroadenoma intraselar (14 mm) no invasivo en una mujer de 52 años. **C.** Macroadenoma ampliamente invasivo: supraselar, infraselar al seno esfenoidal y lateral con invasión del seno cavernoso derecho (englobamiento completo de la arteria carótida derecha por el tumor: grado IV de Knosp).

Hasta el 40% de los pacientes con acromegalia esporádica presentan una mutación del gen *GNAS*, que codifica la subunidad α de la proteína de unión de los nucleótidos de guanina. Como consecuencia, existe una activación constitutiva de la vía del AMPc con estímulo de la secreción y liberación de GH. Otras alteraciones frecuentemente relacionadas con el desarrollo de somatotropinomas esporádicos se detallan en la tabla 234-3.

Tabla 234-3

Genes involucrados en el desarrollo de acromegalia esporádica

GEN	**Mecanismo**
GNAS	Activación constitutiva vía del AMPc
CREB	Factor de transcripción: fosforilación constitutiva vía del AMPc
STAT3	Sobreexpresión, disrupción del ciclo celular
Rb	Supresor tumoral: silenciamiento epigenético, disrupción del ciclo celular
HMGA2	Oncogén: sobreexpresión, disrupción del ciclo celular
PTTG	Oncogén: sobreexpresión, disrupción del ciclo celular
CCNB2	Ciclina inducida por HMGA: sobreexpresión, disrupción del ciclo celular
CDKN2A	Supresor tumoral: silenciamiento epigenético
GADD45G	Supresor tumoral: silenciamiento epigenético
MEG3	Supresor tumoral: silenciamiento epigenético
CCND1	Oncogén, sobreexpresión
H-RAS	Oncogén, activación
FGFR4	Oncogén, transcripción alternativa
GIPR	Sobreexpresión receptor GIP

CCNB2: ciclina B2; CCND1: ciclina D1; CDKN2A: *cyclin-dependent kinase Inhibitor 2A;* CREB: *cAMP response element-binding;* FGFR4: *fibroblast growth factor receptor 4;* GADD45G: *Growth Arrest and DNA Damage Inducible Gamma;* GIP: péptido insulinotropo glucosa dependiente; GNAS: *guanine nucleotide binding protein, alpha stimulating;* HMGA2: *High Mobility Group AT-Hook 2;* H-RAS: *Harvey rat sarcoma;* MEG3: *maternally expressed 3;* PTTG: *pituitary transforming tumour gene;* Rb: gen del retinoblastoma; STAT3: *signal transducer and activator of transcription 3.*

Síndromes genéticos con acromegalia

Los adenomas hipofisarios productores de GH en el contexto de síndromes genéticos pueden presentarse asociados a otras entidades clínicas (sindrómicos) o bien de forma aislada (no sindrómicos), y se detallan en la tabla 234-4.

Tabla 234-4

Acromegalia en síndromes genéticos

Entidad	*GEN* Función/cambio	*(Penetrancia de la acromegalia)* Morfología de la hipófisis	Cuadro clínico
Neoplasia endocrina múltiple de tipo 1	***MEN1*** Supresor tumoral/inactivación	*(10%)* Adenoma	Familiar sindrómico. Autosómico dominante. Hiperparatiroidismo, tumores hipofisarios, tumores neuroendocrinos del páncreas
Neoplasia endocrina múltiple de tipo 4	***CDKN1B*** Supresor tumoral/inactivación	*(Desconocida)* Adenoma	Esporádico sindrómico: Hiperparatiroidismo, tumores hipofisarios, otros tumores
Síndrome de McCune-Albright	***GNAS*** Oncogén/activación poscigótica	*(20%)* Adenoma o hiperplasia	No familiar, sindrómico o esporádico Displasia fibrosa poliostótica, pubertad precoz, manchas café con leche «en costa de Maine»

Entidad	*GEN* Función/cambio	*(Penetrancia de la acromegalia)* Morfología de la hipófisis	Cuadro clínico
Complejo de Carney	***PRKAR1A*** Supresor tumoral/inactivación	*(15%)* Hiperplasia o adenoma	Familiar sindrómico. Autosómico dominante. Pigmentación mucocutánea, mixomas cardíacos y de otras localizaciones, tumores de mama, tiroides y testiculares, síndrome de Cushing por hiperplasia adrenal nodular pigmentada primaria
Síndrome 3PAs	***SDHx A-D, AF2*** Supresor tumoral/inactivación	*(Muy raro)* Adenoma	Esporádico o sindrómico: Adenoma hipófisis, feocromocitoma o paraganglioma
Adenoma hipofisario aislado familiar (FIPA)	***AIP*** Supresor tumoral/inactivación	*(30%)* Adenoma	Familiar. Autosómico dominante. Diagnóstico a edades más precoces, tumores más agresivos y con peor respuesta a los tratamientos
Acrogigantismo ligado a X (XLAG)	***GPR101*** Oncogén	*(100%)* Adenoma o hiperplasia	Esporádico. Acusada hipersecreción de GH de inicio muy precoz en edad pediátrica

3PAs: síndrome adenoma de hipófisis, paraganglioma y feocromocitoma; AIP: *Aryl hydrocarbon receptor interacting protein;* CDKN1B: *cyclin-dependent kinase inhibitor 1B;* FIPA: *familiar isolated pituitary adenoma;* GNAS: *guanine nucleotide binding protein, alpha stimulating;* GPR101: *G*

Protein-Coupled Receptor 101; PRKAR1A: *protein kinase A, regulatory subunit type I alpha;* SDH: succinato deshidrogenasa.

Carcinoma hipofisario

Los carcinomas hipofisarios productores de GH son excepcionales. Su diagnóstico requiere la existencia de metástasis, ya sean intracraneales o a distancia. El tratamiento debe ser multimodal con cirugía, radioterapia y fármacos, incluyendo la temozolomida. Su pronóstico es malo, con una supervivencia media de 12 meses en presencia de metástasis sistémicas y de 2,5 años en el caso de metástasis limitadas al SNC.

Otras causas de exceso primario de GH

La producción ectópica de GH es excepcional (tumores de islotes pancreáticos o linfomas). También es inhabitual el exceso yatrogénico de la GH como consecuencia de su administración con objeto de mejorar el rendimiento físico o como tratamiento supuestamente «antiedad».

Exceso primario de GH-RH

Es responsable hasta de un 2% de los casos de acromegalia. Puede tratarse de una hipersecreción de GH-RH eutópica por tumores hipotalámicos (hamartoma, coristoma y ganglioneuroma) o ectópica por tumores neuroendocrinos, frecuentemente pancreáticos o bronquiales, adenoma adrenal, carcinoma medular de tiroides o feocromocitoma**.** El exceso de GH-RH produce hiperplasia hipofisaria e hipersecreción de GH con un cuadro clínico típico de acromegalia, si bien su curso clínico puede ser más recortado. La ausencia de adenoma en la RM hipofisaria, la cuantificación de la concentración plasmática de GH-RH y la localización del tumor causante nos permitirán su exéresis y la curación de la enfermedad.

Anatomía patológica

El factor de transcripción PIT-1 promueve la diferenciación y la proliferación de las células somatotropas y también, junto con ER-α y GATA-2, de la línea lactotropa y tirotropa hipofisaria. Los adenomas somatotropos son la causa más frecuente de hipersecreción de GH, si bien esta puede estar presente en el adenoma acidófilo de células madre y en el adenoma plurihormonal PIT-1 positivo (tabla 234-5).

Tabla 234-5

Adenomas hipofisarios con hipersecreción de GH

Variante histológica	Fenotipo	Factor de transcripción
Adenomas somatotropos (somatotropinomas)		
Densamente granulado	GH, PRL, subunidad α Tinción de citoqueratinas perinuclear o difusa	PIT-1
Escasamente granulado	GH, PRL Tinción de citoqueratinas punteada con formación de cuerpos fibrosos	PIT-1
Lactosomatotropo	GH, PRL, subunidad α En la misma célula	PIT-1, ER-α
Adenoma mixto lactotropo y somatotropo	GH, PRL, subunidad α En distintas células	PIT-1, ER-α
Otros adenomas con posible hipersecreción de GH		
Adenoma acidófilo de células madre	PRL, GH (focal) y cuerpos fibrosos (inconstantes)	PIT-1, ER-α
Adenoma plurihormonal PIT-1 positivo (antes denominado adenoma silente subtipo 3)	GH, PRL, TSH α y β	PIT-1

ER-α: receptor estrogénico α; GH: hormona de crecimiento; PIT-1: factor de transcripción hipofisario específico del homeodominio POU; PRL: prolactina; TSH: hormona estimulante de la tiroides.

Adenomas somatotropos

Los adenomas somatotropos presentan cuatro variantes histológicas. La variante *densamente granulada* (representa el 40%) afecta a pacientes de mayor edad; son tumores no invasivos, frecuentemente hipointensos o isointensos en la RM hipofisaria potenciada en T2, cursan con elevados niveles de GH y de IGF-I, y presentan buena respuesta al tratamiento con análogos de la somatostatina de primera generación (ASS-1G).

La variante *escasamente granulada* (30%) es típica de pacientes más jóvenes; el tumor es más invasivo y frecuentemente hiperintenso en T2, la hipersecreción de GH y de IGF-I es menos marcada, pero, sin embargo, son más resistentes al tratamiento con ASS-1G.

Las variantes *lactosomatotropa* y *mixta lactotropa y somatotropa* cursan con exceso de GH y de PRL, ya sea por producción en una única célula o por un tumor con dos orígenes celulares distintos. La hipersecreción de PRL no suele ser muy significativa y, salvo por su mejor respuesta al tratamiento con agonistas dopaminérgicos, no presenta características clínicas específicas. Excepcionalmente, los somatotropinomas pueden presentarse como un adenoma ectópico localizado en la nasofaringe o el seno esfenoidal.

Otros adenomas con posible hipersecreción de GH

El *adenoma acidófilo de células madre* y el *adenoma plurihormonal PIT-1 positivo* son muy poco prevalentes, cursan con grados variables de hipersecreción de GH y en general son tumores de mayor agresividad, mayor tendencia a la recidiva y peor respuesta a los tratamientos.

Cuadro clínico

Las manifestaciones clínicas de la acromegalia son inespecíficas y se desarrollan con gran lentitud, por lo que el diagnóstico suele ser tardío.

Síntomas locales

El 75% de los pacientes con acromegalia presentan un macroadenoma hipofisario en el diagnóstico. Según su tamaño y la expansión, existirán diversos síntomas compresivos locales. La cefalea, de gravedad variable y no siempre relacionada con el tamaño del adenoma, es muy frecuente. La expansión supraselar puede producir afectación de la vía óptica con déficit visual, habitualmente cuadrantanopsia o hemianopsia bitemporal (el 10% de los casos). Excepcionalmente puede existir afectación de los pares craneales III, IV o VI por expansión lateral e invasión del seno cavernoso, rinolicuorrea por expansión inferior con invasión del seno esfenoidal y las fosas nasales, o diabetes insípida, síndrome hipotalámico o incluso hipertensión intracraneal por expansión superior.

Por compresión del tumor sobre el tejido hipofisario sano, es frecuente la pérdida de función hipofisaria. En el 50% de los casos hay un déficit de FSH y LH con hipogonadismo y su correspondiente expresión clínica (disminución de la libido, alteración menstrual, disfunción eréctil). Es poco frecuente el déficit de ACTH o de TSH. En el 30% de los casos existe cierto grado de hipersecreción de PRL, ya sea por leve distorsión del tallo hipofisario o más aguda en los tumores cosecretores de GH y PRL (adenomas lactosomatotropos).

Síntomas sistémicos

La hipersecreción de GH y de IGF-I produce sintomatología por sobrecrecimiento de los tejidos y promueve el desarrollo de comorbilidades específicas.

Síntomas inespecíficos

El cansancio, la sensación de debilidad y la falta de resistencia son síntomas muy prominentes.

Cambios físicos, acrales y por sobrecrecimiento de tejidos

El exceso de GH/IGF-I produce cambios físicos característicos por sobrecrecimiento de los tejidos blandos y por aumento de la deposición perióstica ósea. Sin embargo, estos cambios no suelen ser percibidos por el paciente ni por las personas de su entorno debido a su lenta instauración. Se produce un crecimiento de las manos y los pies con incremento de la talla de los zapatos y guantes, y la necesidad de quitar o agrandar los anillos. Los arcos superciliares y cigomáticos son más prominentes, hay crecimiento y engrosamiento de la nariz y de los labios con líneas faciales muy marcadas, crecimiento de la mandíbula o macrognatia y desarrollo de maloclusión con prognatismo y separación de los dientes o diastema (fig. 234-11). Se producen macroglosia y sobrecrecimiento de los tejidos blandos faringolaríngeos, que provocan un cambio en el tono de voz, que se hace más grave y profundo. Con frecuencia se desarrolla apnea-hipopnea del sueño.

FIGURA 234-11 Aspecto característico de un paciente con acromegalia evolucionada. **A.** Rasgos faciales marcados, crecimiento de la nariz, los labios y la mandíbula. **B.** Prognatismo y diastema. **C** y **D.** Marcado crecimiento acral. (Tomada de Dover AR, Zammitt N. The endocrine system. En: Macleod's Clinical Examination, ed. 14. Oxford: Elsevier; 2018. p. 193-209. © 2018 Elsevier Ltd. All rights reserved.)

La piel está engrosada, son frecuentes los pólipos cutáneos o acrocordones, así como el aumento de vello con hirsutismo en las mujeres. Está aumentada la secreción sudorípara y sebácea, con mal olor corporal. El 30% de los pacientes presentan parestesias en las manos por un síndrome del túnel carpiano. Es habitual la presencia de visceromegalia generalizada (corazón, hígado, tiroides, etc.). En los pacientes con enfermedad de larga evolución pueden existir deformidad de la caja torácica, cifosis dorsal e hiperlordosis lumbar. Cuando la hipersecreción de GH ocurre antes del cierre de los platillos de crecimiento epifisarios, da lugar a un cuadro de gigantismo o acrogigantismo, con una gran aceleración del crecimiento lineal. La talla suele encontrarse más de tres desviaciones estándar por encima de la media. En el acrogigantismo ligado al X, el sobrecrecimiento se inicia con frecuencia en el primer año de vida.

Comorbilidades

Metabólicas

La hipersecreción de GH provoca un aumento de la producción hepática de glucosa y de la lipólisis, con disminución de la captación periférica de glucosa e insulinorresistencia. La tolerancia a la glucosa puede permanecer normal (en menos del 30% de los casos) por un aumento compensador de la secreción de insulina por la célula β pancreática. Si persiste la hipersecreción de GH, y especialmente en pacientes con otros factores de riesgo diabetogénico (obesidad, historia familiar), puede desarrollarse una prediabetes o una diabetes mellitus franca. La prevalencia de diabetes es de un 20%-56%, y de prediabetes, de un 16%-46%. La curación quirúrgica de la acromegalia normaliza la homeostasis de la glucosa en el 25%-50% de los pacientes.

El exceso de GH y de IGF-I reduce la actividad de la lipoproteína lipasa y de la lecitina colesterol-aciltransferasa, con aumento de los triglicéridos y disminución de colesterol HDL. A largo plazo aumenta el nivel de lipoproteína(a) y de las partículas de colesterol LDL densas y pequeñas. Entre el 25% y el 40% de los pacientes con acromegalia presentan dislipemia. En conjunto, la diabetes mellitus y la dislipemia aumentan el riesgo cardio- y cerebrovascular.

En los pacientes con acromegalia existe una disminución de la grasa subcutánea y visceral, y un aumento de la masa magra.

Reumatológicas

La artropatía está presente en más de un 60% de los casos, afecta especialmente a las grandes articulaciones y la columna vertebral, y es más acusada y precoz de lo esperable en la población general. Cursa con dolor, edema, rigidez y limitación funcional progresiva, con afectación de la calidad de vida. El exceso de GH/IGF-I provoca un sobrecrecimiento del cartílago articular y de los ligamentos periarticulares que provoca inestabilidad articular. Esta fase inicial es potencialmente reversible con el control de la hipersecreción de GH/IGF-I. En una segunda fase, ya irreversible, se producen microtraumatismos en las superficies articulares que se siguen de fenómenos de reparación exuberante con formación de cicatrices hipertróficas y osteófitos. La columna vertebral está afectada en el 40%-50% de los casos.

Hay un aumento de la fragilidad ósea por alteración de la microarquitectura del hueso trabecular, frecuentemente agravada por el hipogonadismo coexistente.

Todo ello lleva a un aumento muy significativo del riesgo de sufrir fracturas vertebrales.

Cardiovasculares

Hasta el 50% de los pacientes, especialmente los de evolución más prolongada, presentan hipertensión arterial. Existe una miocardiopatía específica con hipertrofia concéntrica del ventrículo izquierdo que origina una disfunción diastólica. Esta fase es asintomática en reposo, ya que el desarrollo de un síndrome hipercinético con aumento de la frecuencia y de la contractilidad miocárdica mantiene la función sistólica normal, pero puede ser sintomática durante el ejercicio.

Si la miocardiopatía progresa, por enfermedad grave activa o por hipertensión arterial, puede dar lugar a una disfunción sistólica con grados variables de insuficiencia cardíaca. Son frecuentes las arritmias (7%-40%) y la coexistencia de enfermedad valvular (20%). La cardiopatía isquémica está presente entre el 2,5% y el 12% de los pacientes. Las manifestaciones cardiológicas mejoran con el control de la enfermedad, especialmente en los pacientes más jóvenes y con menor tiempo de evolución. La cardiovascular es la segunda causa de mortalidad en la acromegalia.

Oncológicas

El riesgo de cáncer está discretamente aumentado en la acromegalia, especialmente de carcinoma colorrectal, y en menor medida de tiroides, mama, gástrico y de vías urinarias.

La mortalidad global por cáncer no está aumentada en la acromegalia, si bien en series recientes ya es la primera causa de mortalidad. La presencia de pólipos colónicos, que pueden preceder al cáncer de colon, es muy frecuente (45%), por lo que es necesario su despistaje mediante la realización de una colonoscopia, especialmente en pacientes con clínica compatible, de mayor edad, con enfermedad más grave o de mayor tiempo de evolución.

Respiratorias: síndrome de apnea-hipopnea del sueño

Afecta al 60%-80% de los casos, y su desarrollo se relaciona con los niveles de GH e IGF-I. Es más frecuente en hombres, en obesos y en pacientes de mayor edad. Puede ser de origen central, pero predomina la forma obstructiva en relación con los cambios anatómicos óseos maxilares, mandibulares y de partes blandas de la vía respiratoria superior. Cursa con ronquidos (78%) y apneas nocturnas, somnolencia diurna (51%), astenia y cefalea.

Diagnóstico

El diagnóstico de la acromegalia, una vez que se sospecha, es simple y se basa en la determinación de IGF-I y en algunos casos en la valoración de la supresión de la GH tras una sobrecarga oral de glucosa. El principal reto es conseguir un diagnóstico más precoz, para lo que es necesario aumentar el conocimiento de la enfermedad entre los profesionales con los que el paciente consulta en primer término: medicina de familia e interna, reumatología, traumatología, odontología, etc. El esquema del proceso diagnóstico ante la sospecha de acromegalia o gigantismo se resume en la figura 234-12.

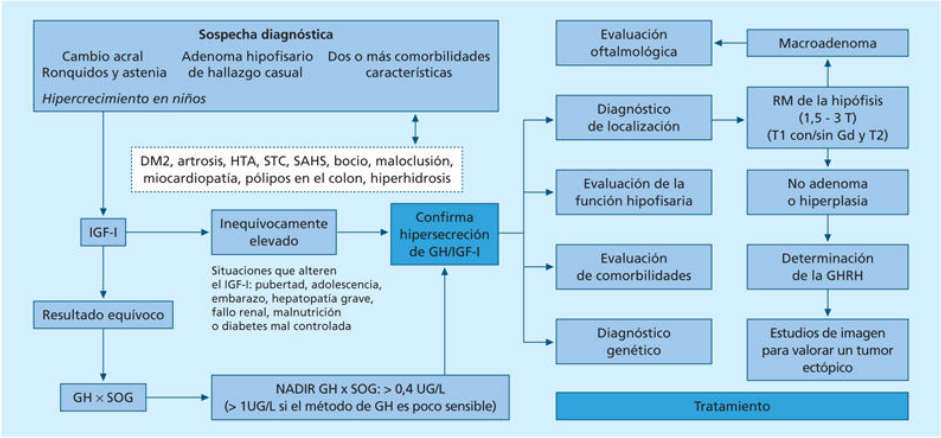


FIGURA 234-12 Algoritmo diagnóstico de la acromegalia. DM2: diabetes mellitus 2; Gd: gadolino; GH: hormona de crecimiento; HTA: hipertensión arterial; IGF-I: factor de crecimiento insulinoide; SAHS: síndrome de apnea-hipopnea del sueño; SOG: sobrecarga oral de glucosa; STC: síndrome de túnel carpiano.

Diagnóstico de sospecha

Deben estudiarse todos los pacientes con cambios físicos característicos o sugestivos de acromegalia o gigantismo, e igualmente todos los pacientes en los que se haya detectado un tumor hipofisario.

Es recomendable descartar la hipersecreción de GH en los pacientes que, aun sin rasgos físicos característicos, presenten una combinación de dos o más comorbilidades o síntomas compatibles: diabetes de tipo 2 de nuevo inicio, artrosis precoz, hipertensión arterial de difícil control, miocardiopatía, bocio, pólipos colónicos, maloclusión o diastema, síndrome del túnel carpiano, apnea del sueño o hiperhidrosis.

Diagnóstico bioquímico

IGF-I

La determinación de IGF-I es el test diagnóstico de primera línea. Es un marcador de la secreción integrada de GH y, a diferencia de esta, sus niveles plasmáticos son estables. Debe determinarse de acuerdo con el estándar internacional para IGF-I IS 02/254, e interpretarse con rangos de normalidad ajustados por edad y sexo. Una concentración de IGF-I normal prácticamente descarta la enfermedad. Por el contrario, un valor de IGF-I elevado (superior a 1,5-2 veces el límite superior del rango normal) para edad y sexo es diagnóstico de acromegalia. En la interpretación de esta prueba debe tenerse en cuenta que los niveles de IGF-I están elevados en la pubertad, la adolescencia, durante el tratamiento estrogénico y en el embarazo, y están disminuidos en la hepatopatía aguda, el fallo renal, la malnutrición y la diabetes mellitus con mal control metabólico. Si coexiste alguna de estas situaciones o si el valor de IGF-I es equívoco, debe realizarse una prueba de supresión de GH tras la sobrecarga oral con 75 g de glucosa.

Supresión de GH tras una sobrecarga oral de glucosa

Aunque la GH basal está elevada en la acromegalia, su determinación no tiene valor diagnóstico, ya que el carácter pulsátil de su secreción puede justificar niveles elevados en personas sanas. Tras una determinación basal de GH y de glucosa se administran 75 g de glucosa y se determina la glucosa y la GH cada 30 min durante 2 h. En sujetos sanos, la hiperglucemia suprime la GH por debajo de 0,4 µg/L si esta se determina mediante métodos ultrasensibles (como es habitual en nuestro medio), o por debajo de 1 µg/L si se utilizan métodos de menor sensibilidad. La ausencia de supresión de la GH por debajo de este punto de corte tras la sobrecarga oral de glucosa es diagnóstica de acromegalia.

En la práctica clínica, y aunque no sea imprescindible para el diagnóstico, la GH tras sobrecarga suele realizarse en la misma visita al laboratorio en la que se determina la IGF-I. La GH tras sobrecarga confirma el diagnóstico si existiera alguna duda, los niveles basales de GH tienen cierto significado pronóstico y la determinación simultánea de glucosa nos permite identificar precozmente alteraciones del metabolismo hidrocarbonado.

Otros estudios bioquímicos y de función hipofisaria

La determinación de GH-RH está justificada en presencia de acromegalia con estudios de imagen hipofisaria normal. En todos los casos de acromegalia debe

valorarse la función hipofisaria para evaluar la existencia de cosecreciones (PRL) y/o de pérdida de función.

Diagnóstico genético

En los pacientes jóvenes (menos de 30 años) con acromegalia y en los casos de adenoma hipofisario aislado de familiares debe realizarse un análisis de mutaciones del gen *AIP*. En los niños con acrogigantismo precoz debe sospecharse un síndrome XLAG y valorar el estudio genético. En los casos de síndromes genéticos es necesario realizar el estudio genético correspondiente (v. tabla 234-4).

Diagnóstico de imagen

Una vez establecido el diagnóstico de hipersecreción de GH/IGF-I, la RM hipofisaria (1,5 o 3 T en algunos casos) es el estudio de imagen de elección. Aproximadamente el 75% de los pacientes con acromegalia presentan un macroadenoma hipofisario (> 1 cm), y un 20%-25%, un microadenoma (< 1 cm). Los macroadenomas suelen ser isointensos en T1 sin contraste e hiperintensos en T1 tras gadolinio, y los microadenomas suelen ser hipointensos en ambas situaciones. Como se ha comentado, la intensidad del adenoma en cortes potenciados en T2 se correlaciona con la respuesta al tratamiento médico con ASS-1G. La RM permite además la identificación de expansiones extraselares (supra-, infra- o lateroselar) y del carácter invasivo o no del tumor. En todos los macroadenomas, especialmente si presentan expansión supraselar, es necesaria una evaluación oftalmológica. La expansión lateral con invasión del seno cavernoso, especialmente cuando la arteria carótida está totalmente englobada por el tumor (grado 4 de Knosp) (v. fig. 234-10 C), es un marcador predictor de exéresis incompleta y de cirugía no curativa.

Cuando no se evidencia tumor hipofisario o cuando sólo se observa una hipófisis asimétrica, abultada e hiperplásica, debe sospecharse un exceso de GH-RH y proceder al estudio con octreoscan (gammagrafía de receptores de somatostatina), TC/RM toracoabdominal, estudio digestivo, ecoendoscopia y arteriografía abdominal.

Diagnóstico de comorbilidades

Todas las comorbilidades deben ser diagnosticadas y tratadas precozmente con objeto de reducir la morbimortalidad y de mejorar la calidad de vida y el pronóstico de la enfermedad.

Tratamiento

El tratamiento tiene como objetivo normalizar el exceso de GH y de IGF-I, extirpar el tumor hipofisario evitando la clínica compresiva y manteniendo la función hipofisaria, mejorar los síntomas y signos de la enfermedad y la calidad de vida, así como evitar el desarrollo o la progresión de las comorbilidades, normalizando el exceso de mortalidad. El esquema terapéutico se resume en la figura 234-13.

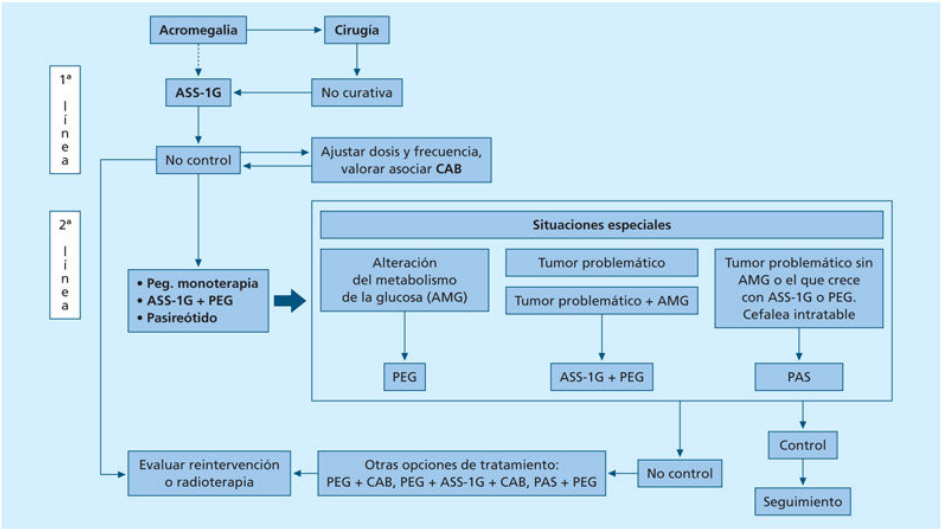


FIGURA 234-13 Algoritmo de tratamiento de la acromegalia. El tratamiento quirúrgico es el de primera elección en la acromegalia. En casos de contraindicación quirúrgica, rechazo de la intervención o macroadenoma irresecable no compresivo, está indicado el tratamiento médico primario. En los casos de cirugía no curativa, la primera línea de tratamiento son los ASS-1G. En los pacientes con resistencia total o parcial a este tratamiento deberán utilizarse los fármacos/pautas de segunda línea: pegvisomant en monoterapia (en la mayoría de los casos por su mayor eficacia bioquímica), tratamiento combinado ASS-1G y pegvisomant (si se desea mantener el efecto antitumoral de los ASS y conseguir la eficacia del pegvisomant) o pasireótido (si se desea un solo fármaco de administración mensual con efecto antisecretor y antitumoral, especialmente en pacientes sin alteración de la tolerancia a la glucosa). En algunas situaciones especiales hay indicación preferencial de unos tratamientos sobre otros. En casos de no control deben valorarse otras opciones de tratamiento combinado sobre los que existe menor experiencia. Siempre debe evaluarse la necesidad de reintervención o de radioterapia estereotáxica. AMG: alteración del metabolismo de la glucosa; ASS-1G: análogo de la somatostatina de primera generación; CAB: cabergolina; PAS: pasireótido; PEG: pegvisomant.

Tratamiento quirúrgico

La cirugía hipofisaria, en la actualidad habitualmente transesfenoidal endoscópica, es el tratamiento primario en la acromegalia, excepto para los pacientes con muy alto riesgo quirúrgico, que rechazan la cirugía o con grandes tumores invasivos irresecables sin clínica compresiva local. Incluso en esta última situación, la exéresis subtotal mejora la respuesta posterior el tratamiento médico.

Los resultados de la cirugía dependen de las características del tumor (tamaño, invasividad, grado de hipersecreción de GH) y de la experiencia del cirujano. La morbimortalidad del procedimiento es muy baja (< 2%).

El objetivo es la normalización del IGF-I con GH aleatoria inferior a 1 μg/L y/o con GH tras sobrecarga oral de glucosa inferior a 0,4 o 1 μg/L (según el método analítico utilizado). Incluso en los centros de mayor experiencia, estos objetivos sólo se consiguen en el 50% de los casos; por tanto, los restantes casos precisan tratamiento adicional. El abordaje por vía frontal o combinado en dos tiempos, frontal y transesfenoidal, es poco frecuente y limitado a grandes tumores invasivos. El porcentaje de recurrencias tras la curación quirúrgica es muy bajo.

Tratamiento médico de primera línea

Hace referencia al tratamiento indicado en pacientes con enfermedad persistente tras la cirugía (tabla 234-6).

Tabla 234-6

Tratamiento farmacológico de la acromegalia

	Fármaco	Dosis	Efectos adversos	Eficacia bioquímica	Eficacia antitumoral
PRIMERA LÍNEA	**Agonistas dopaminérgicos**				
	Cabergolina	1-4 mg vía oral semana	Náuseas, hipotensión ortostática. Con altas dosis acumuladas, riesgo de valvulopatía	15%	Efecto neutro
	Análogos de la somatostatina (ASS)				
	Octreótido LAR (ASS-1G)	20-40 mg IM/28 días	Clínica digestiva autolimitada: náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento, dolor abdominal. Bradicardia, astenia, alopecia En tratamiento crónico, desarrollo de barro/litiasis biliar	50%-55%	20%-70%
	Lanreótido AUTOGEL (ASS-1G)	60-120 mg SC/28-56 días			
SEGUNDA LÍNEA	Pasireótido LAR (ASS-2G)	40-60 mg IM/28 días	Los previos, desarrollo hiperglucemia en el 60%-70%	Un 20% en los no controlados con ASS-1G	Un 10%-18%, efecto adicional al conseguido con ASS-1G
	Antagonista del receptor de GH				
	Pegvisomant	10-40 mg SC/día	Elevación de las transaminasas, lipohipertrofia	60%-90%	Efecto neutro
	Tratamientos combinados				
	Pegvisomant + ASS-1G	PEG 25-160 mg/semana LAN 120 mg/28 días OCT 30 mg/28 días	Los de cada componente y mayor riesgo de alteración de función hepática	62%-100%	Efecto positivo
	Cabergolina + ASS-1G	CAB 1-3,5 mg/semana OCT 30-40 mg/28 días LAN 60-120 mg 28-56 días	Los de cada componente	Un 30%-56% en los no controlados con ASS-1G	Efecto positivo
	Cabergolina + PEG	CAB 1-3,5 mg/semana PEG 10-30 mg/día	Los de cada componente	Un 28% en los no controlados con PEG	Efecto neutro

ASS-1G: análogos de la somatostatina de primera generación; ASS-2G: análogos de somatostatina de segunda generación; IM: intramuscular; LAN: lanreótido; OCT: octreótido; PEG: pegvisomant; SC: subcutáneo.

Agonistas dopaminérgicos: cabergolina

Su eficacia bioquímica es limitada, si bien pueden ser de interés como primera línea de tratamiento en pacientes con enfermedad persistente leve postquirúrgica (IGF-I < 1,5-2,2 veces el límite superior de lo normal), con la ventaja de su administración oral y su menor coste. El tratamiento con bromocriptina o cabergolina puede ser de interés en pacientes con acromegalia sintomática durante la gestación. En la práctica, su uso principal es en combinación con ASS o con pegvisomant (PEG).

Análogos de la somatostatina de primera generación de acción prolongada: octreótido lar y lanreótido autogel

Los somatotropinomas expresan fundamentalmente los receptores de somatostatina SSTR2 y SSTR5. Los ASS-1G interaccionan con el SSTR2 con muy baja afinidad de unión a otros SSTR. Ejercen un efecto antisecretor y antitumoral con reducción de los niveles de GH e IGF-I y del tamaño tumoral. Los ASS-1G están indicados como primera línea de tratamiento en pacientes con enfermedad persistente tras la cirugía o en aquellos en los que la cirugía no está indicada. El octreótido lar se administra por vía intramuscular en dosis de 10-40 mg/28 días, y el lanreótido autogel por vía subcutánea profunda en dosis de 60-120 mg/28-56 días. Consiguen el control bioquímico en torno al 55% de los casos y una reducción del tamaño tumoral variable (30%-50%), sobre todo en la expansión supraselar, en el 20%-70% de los casos. Sus efectos adversos son limitados (molestias gastrointestinales, bradicardia, caída del cabello y litiasis biliar), y su efecto sobre el metabolismo de la glucosa suele ser neutro. Los adenomas densamente granulados responden mejor a ASS-1G que los escasamente granulados.

Los ASS-1G se utilizan con frecuencia como tratamiento prequirúrgico, ya sea para controlar comorbilidades graves que pueden complicar el procedimiento anestésico o quirúrgico o simplemente como tratamiento en espera de la intervención. No se ha demostrado que el tratamiento prequirúrgico con ASS-1G mejore los resultados de la intervención. Cuando la cirugía no está indicada o se rechaza, se utilizan los ASS-1G como tratamiento inicial. No obstante, en los tumores irresecables no compresivos, una exéresis subtotal amplia previene la compresión y mejora la respuesta al tratamiento con ASS-1G.

Tratamiento médico de segunda línea

Se utiliza en los pacientes con enfermedad persistente tras la cirugía (o en los que esta no está indicada) en los que el tratamiento con ASS-1G ha sido ineficaz o mal tolerado.

Pegvisomant

Es un análogo pegilado de la GH de la que se diferencia en sólo nueve aminoácidos. Mantiene su afinidad para unirse a uno de los dos sitios de unión del receptor dimérico de GH, ocupándolo y bloqueándolo en competición con la GH nativa. Como consecuencia, evita los efectos del exceso de GH y reduce la concentración de IGF-I, lo que provoca un aumento de las concentraciones de GH nativa. Este aumento es limitado, no se acompaña de repercusión clínica y no genera fenómenos de taquifilaxia. En la práctica clínica no debe determinarse la GH durante el tratamiento con pegvisomant, ya que su gran similitud estructural con la GH nativa provoca interferencias en los métodos de determinación de GH. Sólo métodos específicos de investigación permiten la determinación de GH durante el tratamiento con pegvisomant.

Se administra por vía subcutánea en dosis diarias de 10-30 mg. Su vida media de 72 h permite pautas no diarias, especialmente en combinación con otros tratamientos. Su eficacia es variable según la titulación de la dosis: más de un 90% de normalización del IGF-I en ensayos clínicos y un 60%-70% en estudios de seguimiento observacional. Puede dar lugar a reacciones cutáneas en el lugar de la inyección y a alteración, generalmente leve-moderada y transitoria, de la función hepática. Tiene un efecto positivo sobre el metabolismo de la glucosa y carece de efecto antitumoral.

Pasireótido

Es un análogo de la somatostatina de segunda generación con un perfil más amplio de afinidad por los SSTR: respecto al octreótido, su afinidad por SSTR5 es 39 veces superior, por SSTR2, 3 veces inferior, por SSTR1, 30 veces superior, y por SSTR3, 5 veces superior. Su tasa de eficacia bioquímica y antitumoral es discretamente superior a la de los ASS-1G. En pacientes resistentes a los ASS-1G, el pasireótido consigue un buen control de la GH y del IGF-I en un 15%-20% y un buen control del IGF-I en un 26%. Adicionalmente, consigue una reducción del volumen tumoral superior a un 25% en un 10%-18% de los casos de los pacientes previamente tratados con ASS-1G. Se administra por vía IM en dosis de entre 20-60 mg a intervalos mensuales. Sus efectos adversos son los de los ASS-1G y, a diferencia de estos, produce efectos adversos hiperglucémicos

en el 60%-70% de los casos, lo que lleva a la suspensión del tratamiento en el 3%-4%. El pasireótido, a través de su efecto sobre SSTR5 expresado en células enteroendocrinas intestinales y en células β-pancreáticas, inhibe la secreción de GLP-1 y de insulina. En menor término, y mediado por SSTR2, inhibe también la de glucagón. Todo ello da lugar frecuentemente al desarrollo precoz de hiperglucemia, en general reversible tras su suspensión. Este efecto adverso limita su uso en pacientes con alteración previa del metabolismo de la glucosa, obliga a una vigilancia estricta de la glucemia y de la hemoglobina glucosilada en el inicio del tratamiento y puede requerir tratamiento secuencial o combinado con metformina, inhibidores de la DPP4, análogos de GLP-1 y, en ocasiones, insulina.

Tratamiento con radioterapia

Representa la tercera línea de tratamiento, especialmente en pacientes con resto tumoral significativo no abordable quirúrgicamente, en los casos de crecimiento tumoral durante el tratamiento médico, o en los casos de ineficacia o mala tolerancia a los fármacos disponibles. Es controvertida su utilización exclusiva con objeto de normalizar la secreción de GH y así evitar la necesidad el tratamiento médico de por vida. En tumores pequeños, bien definidos y a ≥ 5 mm del quiasma, puede utilizarse la radiocirugía estereotáxica (dosis única entre 12 y 18 Gy); en caso contrario se utiliza la radioterapia estereotáxica fraccionada (dosis total de 40-50 Gy con fraccionamiento de 1,8-2 Gy/día, 5 días por semana). Ambas técnicas son más precisas, permiten una mayor dosis en el tumor e inferior en las estructuras vecinas, son más eficaces y dan lugar a menos efectos adversos que la radioterapia convencional. La normalización de GH e IGF-I es variable, pero puede alcanzar un 70%-80% a los 10 años o más tras la radioterapia. Con frecuencia hay reducción significativa del tamaño tumoral y se previene el crecimiento. El desarrollo de hipopituitarismo es muy frecuente.

Pronóstico y mortalidad

La mortalidad en la acromegalia ha disminuido muy significativamente en las últimas décadas con las mejoras de los tratamientos quirúrgico y farmacológico, y de la radioterapia.

Aun así, el diagnóstico de acromegalia implica un aumento del 32% del riesgo de mortalidad por todas las causas. Con el aumento de la supervivencia global de la acromegalia se ha producido un cambio en la primera causa de mortalidad, que ha pasado de ser cardiovascular a oncológica por la presencia de cánceres

propios de la mayor edad, ya que la mortalidad por cáncer no es mayor que en la población general. Existe una clara relación entre los niveles de GH, la exposición acumulada a GH (tiempo que el paciente ha permanecido con GH elevada) e IGF-I con el desarrollo de comorbilidades y la mortalidad. El diagnóstico precoz, la normalización estricta de la hipersecreción hormonal, el diagnóstico precoz y el manejo adecuado de las comorbilidades son determinantes en el pronóstico de esta patología.

Bibliografía especial

Colao A, Grasso LF, Giustina A, Melmed S, Chanson P, Pereira AM, et al. Pivonello R. Acromegaly. Nat Rev Dis Primers 2019;5(1):20.

Gadelha MR, Kasuki L, Korbonits M. The genetic background of acromegaly. Pituitary 2017;20:10-21.

Katznelson L, Laws ER Jr, Melmed S, Molitch ME, Murad MH, Utz A, et al. Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2014;99(11):3933-51.

Melmed S, Bronstein MD, Chanson P, Klibanski A, Casanueva FF, Wass JA, et al. A Consensus Statement on acromegaly therapeutic outcomes. Nat Rev Endocrinol 2018;14(9):552-61.

Zahr R, Fleseriu M. Updates in Diagnosis and Treatment of Acromegaly. Eur Endocrinol 2018;14(2):57-61.

Hipersecreción de prolactina: hiperprolactinemia no tumoral y adenomas lactotropos (prolactinomas)

F. F. Casanueva Freijo

Concepto

La hiperprolactinemia es la alteración hipotálamo-hipofisaria más frecuente en endocrinología clínica, y los adenomas lactotropos (prolactinomas) son los tumores hipofisarios más comunes (más del 50% del total) y pueden formar parte de una neoplasia endocrina múltiple (MEN1). En general, las hiperprolactinemias se estudian dentro del contexto del prolactinoma, de modo que, una vez descartada una causa fisiológica o farmacológica de la hiperprolactinemia, el proceso clínico ulterior implica el diagnóstico diferencial del prolactinoma.

Etiopatogenia y anatomía patológica

La PRL se segrega en diversas situaciones fisiológicas, en especial durante el embarazo y la lactancia, el sueño, el ejercicio físico y el estrés de cualquier tipo, incluido el inducido por la hipoglucemia insulínica. Al ser la única hormona hipofisaria sometida a un control negativo por el hipotálamo, prácticamente cualquier afección de este o de los vasos porta hipofisarios puede causar hiperprolactinemia. Asimismo, dado que es la única hormona regulada por una amina biógena (la dopamina), el uso de fármacos psicótropos o antidopaminérgicos o que reducen los neurotransmisores cerebrales puede cursar

con hiperprolactinemia. En el cuadro 234-4 se muestra la clasificación clínica de las hiperprolactinemias.

Cuadro 234-4 **Causas de hiperprolactinemia**

Enfermedades hipotalámicas

Tumores: craneofaringiomas, hamartomas, germinomas, metástasis
Enfermedades infiltrantes: sarcoidosis, histiocitosis de células de Langerhans, leucemia, tuberculosis
Seudotumor cerebral
Lesiones: traumatismos, irradiación
Sección física o funcional del tallo hipofisario
Traumatismo, compresión tumoral, etc.

Enfermedades hipofisarias

Prolactinoma
Adenomas mamosomatotropos
Adenomas mixtos productores de GH y PRL
Adenomas secretores de ACTH
Adenoma secretor de TSH
Enfermedades infiltrantes
Otros tumores intraselares

Fármacos

Bloqueantes de H_2 (antihistamínicos), bloqueantes dopaminérgicos, neurolépticos, metoclopramida, domperidona, sulpirida
Antidepresivos: tricíclicos y no tricíclicos, IMAO o de la recaptación de serotonina
Antihipertensivos: verapamilo, metildopa, reserpina
Inhibidores de proteasas

Otras causas

Hipotiroidismo primario
Insuficiencia renal crónica

Cirrosis hepática
Lesiones irritativas de la pared torácica
Estímulo de la mama o del cuello uterino
Ovario poliquístico
Estrés
Seudociesis
Hiperprolactinemia idiopática

ACTH: hormona corticotropa; GH: hormona del crecimiento; IMAO: inhibidores de la monoaminooxidasa; PRL: prolactina; TSH: hormona tirotropa.

Las causas de hiperprolactinemia hipotalámica o por sección funcional o física del tallo hipofisario se explican por la falta de llegada de dopamina a las células lactotropas. No existe explicación para otros procesos; por ejemplo, la hipersecreción hipofisaria de TSH, tanto tumoral como debida a hipotiroidismo primario, cursa a menudo con hiperprolactinemia. Asimismo, el 25% de los pacientes con enfermedad de Cushing y el 50% de los afectados por síndrome de Nelson presentan hiperprolactinemia. Se han propuesto diversas explicaciones para la hiperprolactinemia asociada a la insuficiencia renal y la cirrosis, como un ambiente estrogénico aumentado y alteraciones en el aclaramiento de la PRL. La producción de estrógenos por la placenta explica la hiperprolactinemia asociada a la gestación.

En la lactancia, el estímulo fisiológico sobre el pezón se transmite a través de terminaciones nerviosas a la médula espinal, al SNC y, finalmente, al hipotálamo, donde una reducción en la secreción de dopamina produce la liberación de PRL. Sobre esta base, la estimulación de la mama no gestante, las lesiones irritativas torácicas, como herpes zóster y traumatismos, o la existencia de lesiones medulares espinales pueden cursar con cifras elevadas de PRL, así como la estimulación del cuello uterino en el coito. La seudociesis o embarazo fantasma cursa con concentraciones elevadas de LH y PRL que conducen al mantenimiento de la función lútea y la galactorrea. La hiperprolactinemia del ovario poliquístico suele atribuirse al nivel elevado de estrógenos, si bien estos sólo se han relacionado con la hiperprolactinemia en dosis muy altas.

La misma incertidumbre existente con respecto a otros tumores hipofisarios rodea a la etiología del prolactinoma; tampoco se conoce el motivo de su frecuente asociación con el género femenino. Es posible que intervengan dos pasos: uno de iniciación en la hipófisis y otro de promoción debido a factores

externos o hipotalámicos. Tras la extirpación quirúrgica, la tinción inmunohistoquímica del adenoma revela la presencia de PRL.

Fisiopatología

La hiperprolactinemia produce hipogonadismo en ambos géneros, por su acción en el hipotálamo y en la propia gónada. En el hipotálamo inhibe la secreción de Gn-RH y la frecuencia de los pulsos de LH y FSH, así como la descarga ovulatoria de gonadotropinas. En el ovario induce una inhibición directa de la síntesis de estradiol y progesterona y bloquea la maduración del folículo ovárico. En la mama provoca galactorrea, si bien se requiere la sensibilización previa del tejido mamario con estrógenos para que se manifieste este efecto. La hiperprolactinemia *per se* o a través del hipoestrogenismo que induce provoca una importante pérdida de tejido óseo. Las concentraciones elevadas de PRL inhiben la espermatogénesis, quizá por acción hipotalámica, pues los efectos sobre el testículo son más discutibles; además, la hiperprolactinemia interfiere en la conversión periférica de testosterona a dihidrotestosterona.

Cuadro clínico

Las manifestaciones clínicas de la hiperprolactinemia crónica consisten con frecuencia en anomalías menstruales, como oligomenorrea o amenorrea secundaria e infertilidad (cuadro 234-5). El 40%-80% de las mujeres presentan galactorrea espontánea o tras compresión mamaria. En el varón, las manifestaciones clínicas son pérdida de la libido, impotencia, reducción del fluido seminal e infertilidad. Si el trastorno comienza antes de la pubertad, se reducen los cambios corporales de masculinización, pero la galactorrea es excepcional.

Cuadro 234-5 Manifestaciones clínicas de la hiperprolactinemia en orden de frecuencia decreciente

En la mujer

Irregularidades menstruales-amenorrea
Galactorrea
Infertilidad
Cefalea*
Alteraciones visuales*

Hipopituitarismo*

En el varón

Impotencia y pérdida de la libido
Cefalea*
Alteraciones visuales*
Hipopituitarismo*
Galactorrea

* Presente sólo en el prolactinoma.

Cuando la hiperprolactinemia se debe a la presencia de un prolactinoma o de otro macroadenoma hipofisario, a las manifestaciones clínicas de tipo hormonal descritas se añaden las neurológicas por efecto de una masa intracraneal, que en la mujer posmenopáusica pueden ser las únicas. Se pueden desarrollar grados variables de hipopituitarismo por compresión-destrucción del tejido hipofisario normal por el macroprolactinoma. Los microprolactinomas en la mujer se asocian a menudo a cefaleas, que no son explicables por el tamaño del tumor y que cesan tras su control.

Diagnóstico y diagnóstico diferencial

Una vez excluidas las causas fisiológicas de la hiperprolactinemia, el diagnóstico de su origen patológico se establece basándose en una clínica compatible y en el hallazgo de cifras elevadas de PRL en plasma. Debido a su carácter pulsátil y a su aumento con el estrés, las condiciones de extracción de la muestra de sangre son importantes. Una concentración repetida de PRL superior a 20-25 ng/mL es patológica, por encima de 100 ng/mL sugiere la presencia de un prolactinoma y para más de 250 ng/mL es excepcional que no se deba a un prolactinoma. De cualquier forma, estas cifras son orientativas y dependen del sistema analítico empleado.

En el *diagnóstico diferencial* en una mujer debe descartarse, en primer lugar, la gestación (que cursa con PRL elevada), lo que obliga a descartar un embarazo. La siguiente causa en frecuencia de elevación de la PRL es la toma de neurolépticos, antidopaminérgicos u otros fármacos (con valores de PRL habitualmente de 25-100 ng/mL, salvo la risperidona, que puede producir aumentos de 300 ng/mL). Si la anamnesis revela la toma de fármacos

psicótropos, esa es la causa de la hiperprolactinemia, mientras no se demuestre lo contrario. Tras la interrupción del fármaco en cuestión (si el estado clínico del paciente lo permite) se observará la normalización de la PRL en pocos días. De igual modo, deben excluirse, mediante anamnesis cuidadosa, enfermedades hepáticas y renales, estimulación torácica o estrés y lesión o radiación hipotalámica. Mención especial merece el hipotiroidismo primario, que puede manifestarse exclusivamente como hiperprolactinemia, que se normaliza tras el tratamiento sustitutivo y que hace aconsejable realizar una determinación inicial de TSH.

Una vez descartados todos los procesos mencionados, el diagnóstico diferencial debe plantearse entre una afección tumoral hipotálamo-hipofisaria o una hiperprolactinemia idiopática. Se procede entonces a realizar el estudio de imagen del área por RM. En ausencia de tumor, el diagnóstico por exclusión será el de hiperprolactinemia idiopática, y la presencia de una masa en hipotálamo o el tallo hipofisario justificará una hiperprolactinemia sin afección hipofisaria directa. Cuando las técnicas de imagen muestren un adenoma hipofisario, se deben considerar dos hipótesis alternativas: la del prolactinoma, en cuyo caso las concentraciones de PRL deberían ser superiores a 100 ng/mL, o la del macroprolactinoma, que se acompañaría de cifras claramente por encima de 200 ng/mL. Alternativamente, puede tratarse de un tumor hipofisario de otro tipo que secrete conjuntamente PRL o que comprima el tallo hipofisario (sección funcional del tallo), en cuyo caso las cifras de PRL suelen ser inferiores a 100 ng/mL. Estas cifras deben considerarse orientativas. La presencia de un tumor hipofisario distinto del prolactinoma debe evaluarse mediante una anamnesis dirigida y la determinación de otras hormonas hipofisarias (GH, TSH, LH, FSH o ACTH/cortisol). Si estas son normales, el adenoma asociado a hiperprolactinemia sólo puede ser un prolactinoma o un tumor no secretor que comprime el tallo hipofisario. En ocasiones se debe descartar la presencia de «macroprolactina», que origina cifras altas de PRL sin actividad biológica, así como el «efecto gancho» observable cuando cifras de PRL muy elevadas dan valores falsamente bajos en la determinación, por saturar los anticuerpos del método de determinación.

Si se considera que el diagnóstico de prolactinoma sólo puede establecerse tras la exéresis quirúrgica y el estudio anatomopatológico del tumor, y que estos en la actualidad prácticamente nunca se operan, el procedimiento diagnóstico expuesto debe completarse con un tratamiento de prueba mediante fármacos agonistas dopaminérgicos. En los prolactinomas, estos fármacos frenan las concentraciones de PRL y reducen en un tiempo moderado el volumen tumoral, mientras que en

los tumores no funcionantes asociados a hiperprolactinemia reducen la PRL sin producir cambios en el volumen del tumor. De especial interés son los prolactinomas resistentes a agonistas dopaminérgicos, en los que no se reducen ni el tamaño del tumor ni la PRL. Por tanto, el diagnóstico final de un prolactinoma deberá realizarse tras un período de tratamiento con agonistas dopaminérgicos (tabla 234-7). La diferenciación entre un prolactinoma «habitual» y uno resistente a los agonistas dopaminérgicos no es una cuestión académica, ya que implica un tratamiento diferente, y el riesgo malignización del prolactinoma resistente es alto. La conclusión más importante de lo anteriormente expuesto es que la hiperprolactinemia en presencia de un tumor hipofisario no significa necesariamente el diagnóstico de prolactinoma.

Tabla 234-7

Tratamiento con agonistas dopaminérgicos en el diagnóstico diferencial del prolactinoma

Situación inicial	Situación tras el tratamiento	Diagnóstico
PRL elevada y tumor hipofisario	PRL elevada y tumor hipofisario sin cambios	Prolactinoma resistente
PRL elevada y tumor hipofisario	Disminución de la PRL y del tamaño del tumor hipofisario	Prolactinoma sensible
PRL elevada y tumor hipofisario	Disminución de la PRL sin cambios del tumor hipofisario	Tumor distinto del prolactinoma

PRL: prolactina.

Al igual que ocurre con los otros adenomas hipofisarios, siempre es necesaria la evaluación neurológica y oftalmológica del paciente.

Pronóstico

Existe muy poca información sobre la historia natural de los prolactinomas, dado que antes de 1976 no se diagnosticaban y en la actualidad se tratan todos los casos. En los pocos estudios en los que no se ha instaurado tratamiento, se comprobó que la mayoría de los microprolactinomas no evolucionan a macroprolactinoma; por el contrario, los macroprolactinomas progresan rápidamente. Con independencia de la evolución del adenoma, la hiperprolactinemia en pacientes en edad fértil debe tratarse para evitar sus efectos sobre la función gonadal y el riesgo de osteoporosis.

Tratamiento

Los objetivos del tratamiento de la hiperprolactinemia son: a) suprimir la producción excesiva de PRL; cuando se trate de un prolactinoma, además, b) reducir la masa tumoral y sus efectos sobre estructuras adyacentes; c) preservar la función de otras hormonas hipofisarias, y d) evitar la recurrencia. Para lograr estos objetivos, la terapéutica incluye tratamiento médico, cirugía, radioterapia y combinaciones de ellos. En mujeres con microprolactinomas o con hiperprolactinemias idiopáticas se puede mantener una actitud expectante, siempre que los trastornos gonadales no sean particularmente molestos y que el riesgo de osteoporosis sea bajo; alternativamente pueden ser tratadas con anticonceptivos orales. Por lo general, el tratamiento médico se inicia con agonistas dopaminérgicos. En las hiperprolactinemias debidas a adenomas hipofisarios que no sean prolactinomas y en los prolactinomas resistentes a dosis elevadas de fármacos dopaminérgicos, la cirugía es un tratamiento alternativo.

Tratamiento médico

La introducción en los años setenta de los agonistas dopaminérgicos constituyó un cambio radical en el tratamiento de la hiperprolactinemia. En la actualidad sólo se intervienen los prolactinomas resistentes o algunos casos especiales. El agonista dopaminérgico, cabergolina, puede administrarse en dosis de 0,25-3 mg una vez a la semana, con mínimos efectos secundarios; es más potente que otros fármacos, y en la actualidad es el tratamiento de elección. Otros agonistas, como la quinagolida o la bromocriptina, se emplean menos. Se han descartado efectos negativos sobre las válvulas cardíacas en las dosis habitualmente empleadas de cabergolina.

Los agonistas dopaminérgicos normalizan la PRL y suprimen la lactancia en el posparto, reducen las concentraciones de PRL en las hiperprolactinemias no tumorales y, dependiendo del tumor, inducen su desaparición o una reducción muy importante de su tamaño. En muy raras ocasiones, los pacientes no experimentan reducción alguna (prolactinomas resistentes) y necesitan tratamientos con altas dosis durante períodos prolongados, de 3-12 meses, antes de que se manifieste un efecto positivo. También existen casos con ausencia de reducción de las cifras de PRL, e incluso empeoramiento.

Tras comenzar el tratamiento, la evolución habitual es la siguiente: a) reducción de las concentraciones de PRL; b) mejoría de la galactorrea (si existe); c) mejoría de las manifestaciones visuales alteradas, y d) retorno de la menstruación normal y de la ovulación. La reducción del volumen tumoral o la desaparición del tumor que se observa en algunos casos requieren más tiempo que la disminución de la PRL. El tratamiento debe mantenerse durante años,

puesto que su suspensión lleva a la mayoría de los casos a la reexpansión del adenoma, con una nueva elevación de la PRL y el retorno de las alteraciones clínicas. Debe recordarse que este tratamiento produce una mejoría inmediata de la fertilidad, por lo que puede producirse embarazo en los primeros meses, incluso en ausencia de menstruación previa. Existe una extensa experiencia que indica que los agonistas dopaminérgicos, como la cabergolina, no son teratógenos ni aumentan el riesgo de aborto, a pesar de lo cual se tiende a evitar su administración durante la gestación, sobre todo durante el primer trimestre.

A pesar de que la hipófisis aumenta de tamaño de forma fisiológica durante la gestación, el riesgo de complicaciones por la expansión de un microprolactinoma es del 1%, y el de un macroprolactinoma, del 20%, y estas complicaciones pueden controlarse fácilmente. Por tanto, la conveniencia o no de un futuro embarazo debe individualizarse, sin que exista contraindicación absoluta. En una paciente con macroprolactinoma debe normalizarse la PRL y reducirse al máximo el volumen tumoral con cabergolina, antes de la gestación. Tras la concepción, se suprimirá el tratamiento (lo cual no se asocia a una reexpansión inmediata) y se vigilará periódicamente a la gestante, con evaluación de los cambios clínicos y campimétricos visuales; si se requiere una evaluación por imagen, lo cual es excepcional, se realizará siempre una RM. Ante complicaciones por expansión tumoral, es más aconsejable reiniciar el tratamiento médico que practicar cirugía. Es raro que un prolactinoma sin tratamiento crezca significativamente en 3 meses y, a partir del primer trimestre, la teratogenicidad de cualquier fármaco es muy reducida.

En las hiperprolactinemias no tumorales, el único tratamiento son los agonistas dopaminérgicos.

Tratamiento quirúrgico

La adenomectomía selectiva por vía transesfenoidal debe reservarse para adenomas con resistencia al tratamiento farmacológico o malignos. En los casos de macroprolactinomas son frecuentes las recidivas. Por todo ello, la cirugía se practica rara vez en este tipo de adenoma.

Son indicaciones de cirugía en los prolactinomas: a) pacientes no respondedores al tratamiento médico; b) pacientes con persistencia o empeoramiento de las alteraciones visuales a pesar del tratamiento médico; c) apoplejía hipofisaria con síntomas neurológicos; d) deseo quirúrgico del paciente por intolerancia a agonistas dopaminérgicos o para reducir una masa tumoral pregestación, y e) crecimiento tumoral durante la gestación que no responde a la reinstauración del tratamiento con agonistas dopaminérgicos.

Tratamiento con radioterapia

El tratamiento con radioterapia (LINAC o Gamma Knife®) sigue las normas generales que se aplican para otros adenomas hipofisarios. Se reserva para prolactinomas resistentes, invasivos o malignos, y sus inconvenientes son la inducción de hipopituitarismo y la necesidad de que transcurran años para que sus efectos sean evidentes.

Prolactinomas malignos

Aunque son muy raros, ante un prolactinoma que no evolucione favorablemente con el tratamiento debe plantearse la posibilidad de que se trate de un prolactinoma maligno, que, con el tiempo, origine metástasis dentro y fuera del SNC. Dado que no existe tratamiento eficaz cuando el proceso metastásico se ha producido, se debe prestar una atención muy estricta a los comportamientos «anormales» de un prolactinoma, como disociación entre tamaño de la masa y concentraciones de PRL, o falta de respuesta al tratamiento farmacológico, entre otros. Ante la sospecha de un prolactinoma maligno, el tratamiento debe ser quirúrgico, seguido de radioterapia inmediata. En la actualidad, el tratamiento con temozolomida está dando resultados positivos.

Bibliografía especial

Casanueva FF, Molitch ME, Schelechte JA, Abs R, Bonert V, Bronstein MD, et al. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas. Clin Endocrinol 2006;65:265-73.

Melmed S, Casanueva FF, Homan AR, Kleinberg DL, Montori VM, Schelechte JA, et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2011; 96:273-88.

Adenomas corticotropos. Enfermedad de Cushing

F. F. Casanueva Freijo

El síndrome de Cushing es el conjunto de signos y síntomas originados por el hipercortisolismo crónico. La enfermedad de Cushing es una de sus causas, concretamente cuando el hipercortisolismo se debe a un adenoma hipofisario secretor de ACTH. Ambos procesos, síndrome y enfermedad de Cushing, se estudian en el capítulo 239, Enfermedades de las glándulas suprarrenales.

Adenomas tirotropos: adenomas secretores de hormona tirotropa

F. F. Casanueva Freijo

Los adenomas hipofisarios secretores de TSH constituyen una transformación neoplásica de las células tirotropas. El incremento de las concentraciones de TSH estimula el tejido tiroideo e induce bocio e hipertiroidismo (fig. 234-14). A medida que progresa la transformación neoplásica, el tumor pierde sensibilidad frente a la inhibición de las hormonas tiroideas y receptores para la TRH.

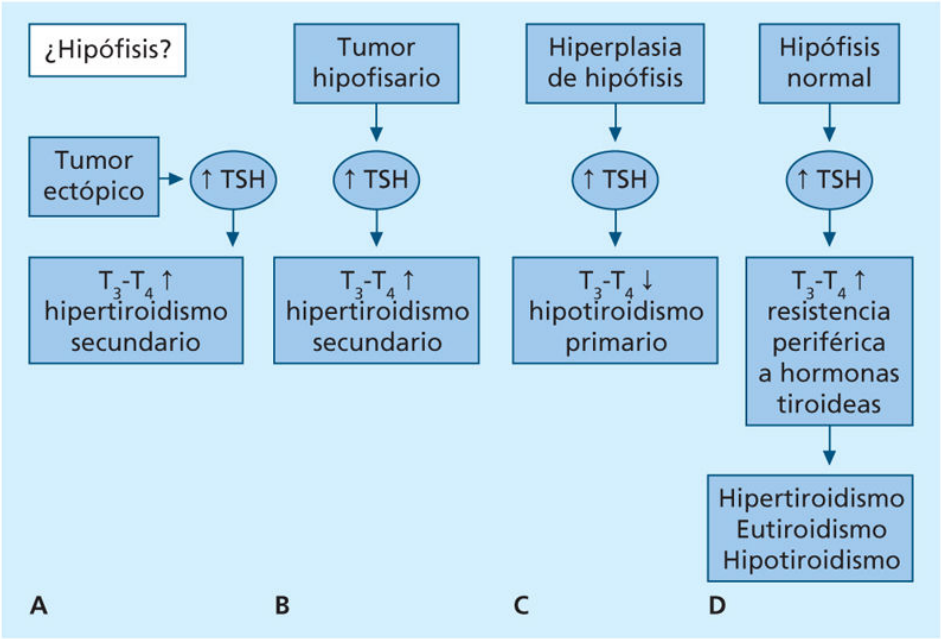


FIGURA 234-14 Esquema de las entidades que cursan con concentraciones de hormona tirotropa (TSH) elevadas y deben incluirse en el diagnóstico diferencial: tumores con secreción ectópica de TSH **(A),** adenomas hipofisarios secretores de TSH e inductores de hipertiroidismo **(B),** adenomas secretores de TSH por retroalimentación generados por hipotiroidismo de larga duración **(C)** y síndromes de resistencia periférica a las hormonas tiroideas **(D).** T_3-T_4: hormonas tiroideas.

Otro tipo de adenoma hipofisario secretor de TSH puede aparecer en el hipotiroidismo primario. En estos casos, tal vez debido a una sensibilidad especial hipofisaria, se desarrolla un adenoma o una hiperplasia hipofisaria secretora de TSH (v. fig. 234-14); estos adenomas se denominan *tumores de retroalimentación*, dado que se generan por la ausencia de la retroacción negativa de las hormonas tiroideas. En estos casos existe una sensibilidad normal a las hormonas tiroideas, aumentada para la TRH, y se presentan con un cuadro clínico de hipotiroidismo.

Ambas son entidades muy raras que suelen diagnosticarse por su cuadro endocrinológico o por los efectos de la masa intracraneal. En la anatomía patológica se comprueba en ambos casos una tinción por inmunohistoquímica positiva para la TSH. Los adenomas por retroalimentación (que no deben ser intervenidos quirúrgicamente) pueden presentarse como un adenoma o una hiperplasia. En el 40% de los pacientes, junto con la TSH se segrega GH o PRL. El diagnóstico diferencial de estos adenomas secretores de TSH debe hacerse teniendo en consideración los síndromes de resistencia periférica a las hormonas tiroideas que no cursan con agrandamiento hipofisario.

Adenomas secretores de hormona tirotropa: hipertiroidismo secundario

Cuadro clínico

Suele existir un cuadro de hipertiroidismo indistinguible clínicamente del hipertiroidismo primario, asociado en ocasiones a alteraciones neurológicas y, sobre todo, campimétricas debidas al adenoma. Raras veces se presentan simultáneamente ambos tipos de síntomas, y es frecuente que al principio se realice erróneamente el diagnóstico de hipertiroidismo primario o adenoma hipofisario no funcionante. La enfermedad no presenta preferencia por géneros y suele cursar con bocio. En ocasiones, el hipertiroidismo coexiste con síntomas de hipo- o hiperfunción hipofisaria, por compresión del tejido hipofisario normal o por secreción conjunta de otras hormonas.

Diagnóstico

El diagnóstico bioquímico se sospecha ante la presencia de concentraciones de TSH elevadas o «no inhibidas», elevación de T_3 y T_4 (v. fig. 234-14), bocio e incremento de la captación tiroidea de ^{99m}Tc. Los anticuerpos antitiroideos son negativos, y la diferenciación con el hipertiroidismo primario se establece por las concentraciones elevadas o «inapropiadamente normales» de TSH. En las etapas iniciales del desarrollo del adenoma y, en algunos pacientes, en cualquier etapa, las concentraciones de TSH pueden ser rigurosamente normales y existir una profunda disociación entre estas, la masa tumoral y el estado hipertiroideo. Estas discrepancias pueden deberse a que el adenoma genere moléculas con bioactividad alterada y explican por qué pacientes con macroadenomas supraselares pueden tener concentraciones de TSH inferiores a las de los que presentan un microadenoma.

Las pruebas de estimulación dinámica aportan poca información, aunque el test de TRH puede ayudar a diferenciar este adenoma de la resistencia periférica a las hormonas tiroideas. Puede ser de utilidad la determinación de la subunidad α de las hormonas glucoproteicas.

El diagnóstico diferencial con los adenomas por retroalimentación es fácil, dado que inducen clínica y bioquímicamente el cuadro clínico contrario. Los síndromes de secreción inapropiada de TSH debidos a la resistencia periférica a las hormonas tiroideas que también cursan con concentraciones de TSH, T_3 y T_4 elevadas (pero con volumen hipofisario normal) en general presentan un cuadro clínico de hipotiroidismo. Debe tenerse especial cuidado en el diagnóstico

diferencial con los casos de resistencia selectiva hipofisaria a las hormonas tiroideas que pueden cursar con hipertiroidismo, pero no presentan adenoma.

Tratamiento

La exéresis quirúrgica del adenoma es la terapia de elección para eliminar la masa tumoral y restablecer la normalidad de las funciones hipofisaria y tiroidea. El resultado de la cirugía es mejor cuando el tamaño del adenoma es reducido y está bien delimitado. Como las recidivas son frecuentes, se suele proceder a la radiación del área tras la intervención quirúrgica.

En cuanto al tratamiento médico, si debido a un diagnóstico erróneo se utilizan antitiroideos de síntesis para controlar el hipertiroidismo, se debe tener en cuenta que la insensibilidad del adenoma es sólo relativa, y las hormonas T_3 y T_4 ejercen una inhibición parcial, por lo que su reducción puede llevar a un crecimiento rápido e incontrolado del tumor. Este tratamiento, junto con β-bloqueantes, sólo está indicado como preparación para la intervención quirúrgica transesfenoidal. El conocimiento de que la somatostatina tiene efectos inhibidores sobre la secreción de TSH ha llevado a la utilización con éxito de sus análogos de alta potencia, como el octreótido y el lanreótido. El tratamiento con estos fármacos, con pautas similares a las del tratamiento de los tumores productores de GH, reduce las concentraciones de TSH y mejora las alteraciones campimétricas, si bien las reducciones del volumen tumoral son muy discretas, con la ventaja con respecto a la cirugía o la radioterapia de la preservación de las otras hormonas hipofisarias. Son los fármacos de elección para los pacientes que no pueden ser sometidos a cirugía o para aquellos en los que, tras la radiación y en espera de sus efectos beneficiosos, se desea mantener normales las concentraciones de TSH y evitar el crecimiento del adenoma.

Adenomas secretores de hormona tirotropa inducidos por hipotiroidismo primario

Cuadro clínico

Los adenomas hipofisarios por retroalimentación son más frecuentes en la mujer, y se presentan con signos y síntomas de hipotiroidismo. El paciente también puede consultar por efectos de la masa tumoral, cefaleas, alteraciones campimétricas, etc. Dada la presentación proteiforme del hipotiroidismo, en ocasiones se pueden observar pacientes con adenomas por retroalimentación en ausencia de clínica sugestiva, en cuyo caso el diagnóstico debe confirmarse

bioquímicamente. El 20% de los casos presentan bocio. En ocasiones, sobre todo en niños, su pubertad precoz o el retraso del crecimiento y el tumor se sospechan en la evaluación radiológica de la silla turca. En adultos, estos adenomas se manifiestan por oligomenorrea, hipogonadismo o pérdida de la libido.

Diagnóstico

Se establece (v. fig. 234-14) por la presencia de concentraciones elevadas de TSH y bajas de T_3 y T_4 en un paciente con un agrandamiento hipofisario. Los anticuerpos antitiroideos son positivos en el 80% de los casos. Se debe tener en cuenta que, en el momento del diagnóstico, las concentraciones de TSH pueden estar sólo moderadamente aumentadas, pero las de subunidad α están siempre elevadas.

Tratamiento

Dado que estos tumores se deben a un déficit de hormonas tiroideas de larga duración, el tratamiento consiste en administrar levotiroxina para corregir el hipotiroidismo. Con ello, el adenoma debe disminuir e incluso desaparecer totalmente. No se debe considerar ningún tipo de cirugía hasta transcurrido, como mínimo, 1 año de eutiroidismo, y durante el tratamiento se debe vigilar cuidadosamente la evolución del paciente, dado que en ocasiones se ha desarrollado una silla turca vacía o una expansión del tumor.

Adenomas gonadotropos

F. F. Casanueva Freijo

Concepto, etiología y anatomía patológica

La hipersecreción crónica de gonadotropinas por un tumor hipofisario es excepcional, y se han descrito pocos casos. Estos tumores suelen ser macroadenomas con extensión supraselar en el momento del diagnóstico e invasividad en el 20% de los casos. Por inmunohistoquímica, las células se tiñen para LH, FSH, ambas o alguna de sus subunidades. Sin embargo, no suele teñirse todo el adenoma, lo cual indica que algunas áreas han perdido la capacidad de síntesis hormonal.

Cuadro clínico

La presentación clínica más habitual consiste en manifestaciones neurológicas, secundarias al efecto de masa ocasionado por el adenoma. Las manifestaciones endocrinológicas son muy variadas, y se comportan habitualmente como adenomas no funcionantes; la mitad de los varones afectados refieren pérdida de la libido, impotencia e infertilidad, y una minoría, las manifestaciones contrarias, es decir, incremento de la sexualidad. El volumen testicular suele ser normal, aunque existen descripciones aisladas de un gran incremento testicular en casos de hipersecreción de FSH. En las mujeres premenopáusicas, la manifestación clínica principal es la oligomenorrea, que, al observarse una elevación de las gonadotropinas, se atribuye erróneamente a fallo ovárico prematuro, si bien los estrógenos son normales o elevados.

Diagnóstico

Se han detectado elevaciones de las concentraciones de gonadotropinas o sus subunidades, en todas las combinaciones posibles. En los varones, con la elevación de la LH se observa un aumento de la testosterona. En la mayoría de los tumores están elevadas las dos gonadotropinas, con un aumento más pronunciado de la FSH. Cuando las gonadotropinas no están elevadas, siempre es evidente un incremento de la subunidad α o del cociente α/LH o α/FSH. Al contrario de lo que ocurre en los individuos sanos, alrededor del 50% de los pacientes con estos adenomas presentan secreción de LH y FSH tras la administración de TRH, y ausencia de esta elevación tras la administración de Gn-RH. Estas respuestas anómalas permiten el diagnóstico diferencial entre los gonadotropinomas y los tumores no secretores. El diagnóstico diferencial con el hipogonadismo primario se basa en la clínica y los datos bioquímicos; los pacientes con hipogonadismo acuden a consulta por clínica relacionada y suelen referir problemas en el desarrollo puberal, mientras que los pacientes con gonadotropinomas lo hacen por problemas visuales. En caso de duda, la estimulación con gonadotropina coriónica en los varones provoca un aumento de la testosterona en los adenomas, pero no en los hipogonadismos primarios. En la mujer posmenopáusica, la diferenciación entre estos tumores y adenoma no secretante es difícil, y en la premenopáusica se han realizado diagnósticos erróneos de fallo ovárico prematuro. Los adenomas secretores de gonadotropinas se asocian con diversos grados de hipopituitarismo por la compresión del tejido hipofisario normal por el adenoma. La RM suele revelar la existencia de un macroadenoma con extensión supraselar y paraselar.

Tratamiento

El tratamiento de elección es la intervención quirúrgica transesfenoidal. La radioterapia, convencional o estereotáxica, está reservada para los casos con persistencia de restos tumorales, crecimiento tumoral o contraindicación para la cirugía. El tratamiento médico posee poca eficacia.

Bibliografía especial

Melmed S. The Pituitary, 3rd ed. Los Angeles: Cedars Sinai Medical Center; 2011.

Melmed S, Kleinberg D. Pituitary masses and tumors. En: Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM, eds. Williams Textbook of Endocrinology, 13th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016. p. 232-300.

Adenomas hipofisarios no funcionantes

F. F. Casanueva Freijo

Concepto, etiología y anatomía patológica

Se denominan *adenomas no funcionantes* a los adenomas hipofisarios que no segregan ninguna hormona hipofisaria o esta no se detecta en circulación. También se les denomina adenomas silentes. Este concepto es clínico, pues se pueden considerar adenomas gonadotropos en diversos niveles de expresión hormonal. Estos tumores se presentan clínicamente por sus manifestaciones neurológicas, tras haber alcanzado el tamaño de macroadenoma, o pueden ser incidentales y detectarse en pruebas de imagen realizadas por otro motivo.

Algunas células tumorales sintetizan hormonas que pueden detectarse en su citoplasma, pero no son capaces de secretarlas o bien secretan fragmentos no detectables por los sistemas de análisis. A veces secretan la subunidad α de las hormonas glucoproteicas, sin acción biológica ni capacidad para provocar manifestaciones clínicas. Los tumores no funcionantes forman un *continuum* con los gonadotropinomas, de los que sólo se diferenciarían en la capacidad para ensamblar las subunidades y secretarlas a la circulación.

En el momento del diagnóstico, estos tumores suelen ser macroadenomas con un grado variable de expansión supraselar, algunos muy invasivos. Por inmunohistoquímica, en algunos casos se detectan hormonas hipofisarias intracitoplasmáticas, gonadotropinas subunidad α y moléculas POMC (proopiomelanocortina), GH y PRL.

Cuadro clínico

Los tumores hipofisarios no secretores son más frecuentes en las décadas de los 40 y 50 años y no tienen preferencia por ningún sexo. Su incidencia es de 4,5 casos por cada millón y año, y su prevalencia, de 50 casos por cada millón. Clínicamente suelen presentarse con manifestaciones neurológicas y grados variables de hipopituitarismo por compresión del tejido hipofisario normal (evidentes en el 10% de los pacientes). La discreta hiperprolactinemia funcional por compresión del tallo raras veces ocasiona manifestaciones clínicas en el varón y produce galactorrea en la mujer. En ocasiones, la presentación clínica se debe a una hemorragia súbita en un tumor previamente desconocido. También

pueden presentarse como hipotiroidismo secundario o como fracaso suprarrenal agudo en una situación de estrés.

Diagnóstico

En la mayoría de los casos, la RM pone de manifiesto un macroadenoma con afección variable de los tejidos próximos y áreas de necrosis frecuentes.

La PRL está levemente aumentada en el 50% de los pacientes. Es muy frecuente la disminución de las concentraciones de gonadotropinas, testosterona y otras hormonas hipofisarias. En el 10%-20% de los casos se detectan concentraciones elevadas de la subunidad α, dato muy útil para el seguimiento ulterior del paciente tratado.

El diagnóstico diferencial con otros tumores hipofisarios se realiza por la ausencia de clínica sugestiva de hipersecreción hormonal. A diferencia de los prolactinomas, las concentraciones de PRL son moderadamente elevadas con respecto a la masa tumoral y se reducen muy rápidamente con agonistas dopaminérgicos, sin que se modifique prácticamente el tamaño del tumor.

Tratamiento

El tratamiento de elección es la resección quirúrgica del adenoma por vía transesfenoidal, incluso en los casos con extensión supraselar. Dejados a su evolución espontánea, estos tumores crecen con mucha lentitud, por lo que, en determinados pacientes, puede ser apropiada una actitud expectante, siempre que no exista riesgo para el quiasma óptico. Tras la cirugía, la recidiva es frecuente, y la mayoría de los pacientes requieren tratamiento continuado de sustitución hormonal en relación con el déficit hipofisario residual.

En adenomas con receptores de somatostatina se han comunicado efectos beneficiosos tras el tratamiento con análogos de esta hormona. Este tratamiento no reduce de forma evidente el tumor, pero sí puede descomprimir el quiasma óptico. En ocasiones se han observado efectos beneficiosos del tratamiento con agonistas dopaminérgicos.

Adenomas plurihormonales

Son los que producen más de una hormona hipofisaria. Pueden consistir en un solo tipo celular o dos o más tipos. Presentan diferentes combinaciones de hormonas hipofisarias y la clínica derivada de las mismas. Son extremadamente

raros. El tratamiento de elección es quirúrgico, pues se asocian con alta invasividad y agresividad. No deben ser confundidos con los adenomas dobles.

Blastoma hipofisario

Es un adenoma maligno hipofisario muy raro que ocurre generalmente en niños menores de 2 años, y que se presenta comúnmente con signos y síntomas de la enfermedad de Cushing.

Finalmente se deben considerar los síndromes hereditarios asociados con adenomas hipofisarios como: 1) neoplasia endocrina múltiple (MEN1, MEN4); 2) complejo de Carney; 3) síndrome de McCune-Albright; 4) adenoma familiar aislado (FIPA); 5) acrogigantismo ligado a X, y 6) feocromocitoma paraganglioma hereditario.

Bibliografía especial

Melmed S. The Pituitary, 3rd ed. Los Angeles: Cedars Sinai Medical Center; 2011.

Melmed S, Kleinberg D. Pituitary masses and tumors. En: Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM, eds. Williams Textbook of Endocrinology, 13th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016. p. 232-300.

Panhipopituitarismos

F. F. Casanueva Freijo

Concepto

Los hipopituitarismos (de pituitaria = hipófisis) son un conjunto de afecciones de etiología diversa que ocasionan la pérdida total o parcial de la función adenohipofisaria. Cuando la lesión afecta a una o varias hormonas, se denomina *hipopituitarismo*, y cuando se hallan involucradas todas, panhipopituitarismo. Las manifestaciones clínicas dependen de la extensión del déficit, de la hormona u hormonas afectadas, de la edad del paciente y de la velocidad de instauración, y son más relevantes cuando las hormonas ausentes controlan glándulas periféricas (TSH, ACTH, GnRH) que cuando controlan funciones deslocalizadas o de importancia muy focal (GH, PRL). Las manifestaciones clínicas de hipopituitarismo se producen cuando se ha destruido el 75% de la glándula, si bien con pruebas de exploración dinámica es posible detectar déficits de menor extensión. Con la destrucción del 90% de la glándula se produce un déficit total. La instauración rápida del déficit provoca manifestaciones clínicas más precoces. El déficit puede ser reversible si la causa es una masa que comprime la hipófisis normal y esta se extirpa o reduce; o irreversible, cuando existe un daño permanente, como, por ejemplo, tras radioterapia.

Etiología

Los hipopituitarismos se dividen en dos categorías: primarios y secundarios. Los primarios se deben a la ausencia o destrucción de las células hipofisarias, mientras que los secundarios se deben a alteraciones hipotalámicas o del tallo hipofisario (cuadro 234-6) que originan un déficit de estímulos sobre la hipófisis.

Cuadro 234-6 **Etiología de los hipopituitarismos**

Primarios

Adenoma hipofisario
Tumor con crecimiento o metástasis intraselar
Aneurisma vascular intraselar

Necrosis isquémica de la hipófisis (síndrome de Sheehan)
Apoplejía hipofisaria
Alteraciones hipofisarias por infecciones, granulomatosis
Alteraciones autoinmunitarias (hipofisitis linfocitaria)
Enfermedades infiltrantes
Silla turca vacía
Alteraciones metabólicas
Hipopituitarismo yatrógeno
Traumatismo craneoencefálico

Secundarios

Sección física o funcional del tallo hipofisario
Tumor
Aneurisma
Traumatismo craneoencefálico
Yatrogenia
Afecciones hipotalámicas
Tumor primario o metastásico
Procesos inflamatorios, infecciosos, granulomatosos o autoinmunitarios
Traumatismo craneoencefálico
Afecciones nutricionales
Afecciones psíquicas
Afecciones yatrógenas
Afecciones idiopáticas

Hipopituitarismos primarios

Los adenomas hipofisarios y su tratamiento son la causa más frecuente de hipopituitarismo. El crecimiento dentro de la silla turca de un tumor hipofisario o extrahipofisario, e incluso de un aneurisma vascular, origina destrucción o anulación por compresión del tejido hipofisario normal. En un macroadenoma, el déficit más común es el de GH, mientras que en pacientes con microadenoma es el de gonadotropinas.

La necrosis isquémica de la hipófisis con infarto, necrosis y posterior fibrosis, asociada a un parto complicado, se denomina *síndrome de Sheehan.* Otras situaciones de necrosis hipofisaria son arteritis de la temporal y diversas vasculitis, meningitis, malaria, hemocromatosis, eclampsia, hipovitaminosis e incluso puede aparecer la necrosis sin enfermedad previa alguna. En la diabetes

mellitus puede producirse necrosis hipofisaria sin otra manifestación clínica que la reducción en las necesidades diarias de insulina. El tratamiento anticoagulante y los cambios en la presión intracraneal pueden también dar lugar a esta lesión. Los casos de necrosis isquémica o hemorragia en el interior de un tumor hipofisario (apoplejía hipofisaria), que presentan una prevalencia hasta del 17%, ocasionan hipopituitarismos de intensidad variable. Su cuadro clínico característico consiste en cefalea muy intensa, amaurosis, oftalmoplejía e irritación subaracnoidea, que pueden acompañarse de pérdida de consciencia, lo cual a veces requiere descompresión quirúrgica o médica inmediata. En ocasiones no existen manifestaciones clínicas.

Los traumatismos craneoencefálicos, incluso de intensidad moderada, pueden causar daño hipofisario y también hipotalámico, con desarrollo de déficit de GH e hipopituitarismo, que puede ser evidente inmediatamente tras el suceso o meses, o incluso años, más tarde. En ocasiones permanecen sin diagnosticar. Algunos procesos infecciosos pueden ocasionar hipopituitarismo, al igual que otros, granulomatosos de tipo sarcoidosis, si bien estos últimos afectan con mayor frecuencia a la neurohipófisis. En los últimos tiempos se ha comunicado un número creciente de casos de hipopituitarismo con una base inmunológica. Su cuadro típico es el de una mujer en el puerperio que desarrolla un hipopituitarismo y una masa hipofisaria; tras la cirugía, el estudio histológico pone de manifiesto una hipófisis no tumoral parcialmente necrótica con un gran infiltrado linfocitario. Este cuadro se ha denominado *hipofisitis linfocitaria,* y cada vez se diagnostica con mayor frecuencia sin relación con la gestación e incluso en varones. Con la introducción de la inmunoterapia oncológica ha aumentado la incidencia de las llamadas hipofisitis por *immune checkpoint inhibitors*, sobre todo en pacientes tratados con anti-CTLA-4. Esta hipofisitis es de particular importancia, pues, de no detectarse, es potencialmente mortal.

La hemocromatosis puede causar hipopituitarismo por depósito de hierro en las células hipofisarias, generalmente en las gonadotropas; suele afectar también al hipotálamo y, en ocasiones, a las gónadas. Varios tipos de cáncer que metastatizan en la hipófisis y el hipotálamo, como los de pulmón y mama, son causa de hipopituitarismo. Se han descrito déficits hipofisarios, fundamentalmente de gonadotropinas y TSH, en la insuficiencia renal crónica, que se resuelven tras el trasplante renal. En menos del 10% de los pacientes con síndrome de la silla turca vacía congénito o adquirido existen grados variables de hipopituitarismo; lo habitual es la normalidad funcional. Un proceso aterosclerótico de la carótida interna puede generar un aneurisma dilatado hacia

la silla turca y un hipopituitarismo por compresión que produce una imagen característica en la RM.

Entre las causas yatrogénicas de hipopituitarismo destaca el tratamiento quirúrgico de tumores hipofisarios, especialmente si son de gran tamaño y destruyen estructuras vecinas o el cirujano no es muy hábil. Otra causa importante es la radioterapia de la zona, para el tratamiento de lesiones malignas de la cabeza y el cuello; la hipófisis infantil es más sensible a las radiaciones ionizantes que la adulta. Por último, el hipopituitarismo puede ocurrir sin causa aparente, y lo más común es que, en este caso, afecte a pocas hormonas y sea esporádico, aunque se han comunicado algunos pacientes con este trastorno de transmisión autosómica o ligada al cromosoma X.

Hipopituitarismos secundarios

Pueden deberse a varias lesiones del SNC o del hipotálamo, cuya característica común es la interrupción del flujo normal de las hormonas liberadoras o tróficas hipotalámicas hacia la hipófisis. Los hipopituitarismos secundarios presentan, por lo general, una respuesta hipofisaria casi normal ante la administración de las hormonas que estimulan la hipófisis, y una ausencia de respuesta ante los estímulos hipotalámicos (hipoglucemia, metopirona, clomifeno). Por otra parte, la diabetes insípida es una manifestación frecuente en las alteraciones hipotalámicas y excepcional en los hipopituitarismos primarios.

Las alteraciones del tallo hipofisario actúan como una sección física o funcional, con lo que interrumpen el flujo de las neurohormonas hipotalámicas. Las causas más frecuentes son las secciones traumáticas, sobre todo las fracturas de la base del cráneo y las secuelas quirúrgicas. En estos casos puede producirse una hiperprolactinemia moderada, así como una diabetes insípida permanente o transitoria. Asimismo, cualquier obstáculo externo al flujo de los vasos porta provoca efectos similares, situación que ocurre en la compresión debida a tumores hipofisarios o extraselares o a aneurismas.

Entre las alteraciones del hipotálamo que producen un déficit de los factores liberadores hipofisarios *(releasing hormones)* y, por tanto, hipopituitarismo se incluyen los tumores primarios o metastásicos del hipotálamo o del tercer ventrículo y las neoplasias infiltrantes, como linfomas o leucemias. En los tumores ocupantes de espacio, sus efectos son más intensos al acercarse a la eminencia media. Entre ellos merecen destacarse los pinealomas, que se asocian a pubertad precoz e hipogonadismo, y el craneofaringioma, que es la causa de hipopituitarismo más frecuente en los niños.

La sarcoidosis, la hemocromatosis y las lipoidosis (o lipidosis) suelen cursar con disminución de la TSH, las gonadotropinas y la GH, y, con menor frecuencia, de otras hormonas hipofisarias, y elevación de la PRL. De igual forma, las agresiones que afectan al hipotálamo o el SNC inducen un hipopituitarismo secundario que no siempre se resuelve tras la reversión del cuadro de base.

A pesar de que se desconoce el mecanismo de acción, se sabe que alteraciones psíquicas o del peso corporal pueden provocar deficiencias funcionales hipotalámicas; por ejemplo, la malnutrición, incluida la anorexia nerviosa, puede cursar con amenorrea. El estrés induce un hipogonadismo hipogonadotropo reversible y, en cuanto a la secreción de GH, se conoce el enanismo por privación afectiva, que se corrige al desaparecer esta.

Las causas yatrógenas pueden ser muy variadas: desde el déficit de ACTH tras tratamientos prolongados con glucocorticoides o la secreción alterada de gonadotropinas que puede seguir al tratamiento con anticonceptivos, hasta las lesiones irreversibles causadas por el tratamiento con citostáticos o irradiación del área hipotalámica. Por último, en ocasiones no se encuentra una etiología para el hipopituitarismo, que cursa generalmente con déficits aislados. Merecen destacarse el déficit de GnRH, que conduce a un hipogonadismo hipogonadotropo, o los déficits secretores de GH con alteración del crecimiento, que son en su mayoría de etiología hipotalámica.

Cuadro clínico

En general, en los niños se manifiesta por una alteración del crecimiento y del desarrollo puberal, mientras que en los adultos se presenta como hipogonadismo. En su forma más extensa o de panhipopituitarismo, típico de la apoplejía hipofisaria o de la hipofisectomía, la diabetes insípida se presenta en horas, y la insuficiencia suprarrenal, en pocos días. Por el contrario, en los hipopituitarismos que se instauran gradualmente, el cuadro clínico puede pasar inadvertido durante años o indefinidamente.

En el *síndrome de Sheehan* o *necrosis hipofisaria posparto,* el cuadro característico es el de un parto complicado con hemorragia e hipotensión o *shock* que se resuelve con tratamiento médico. Tras el parto, no se produce lactancia debido al déficit secretor de PRL y, en ocasiones, no reaparece la menstruación o vuelve a desaparecer al cabo de unos meses (déficit de LH y FSH) y, meses después de instaurarse el déficit de gonadotropinas, se produce involución mamaria. A este cuadro se añaden hipotiroidismo y déficit suprarrenal

secundarios. El déficit suprarrenal cursa con despigmentación de la piel, sobre todo de las aréolas mamarias, y pérdida del vello axilar y pubiano.

Un cuadro similar se presenta en el panhipopituitarismo por apoplejía hipofisaria, en el cual, además de lo anterior, la piel pierde su turgencia característica y adquiere un aspecto céreo y frío, la cara está abotargada y pálida con arrugas muy finas características, sobre todo alrededor de la boca, las cejas despobladas, y el paciente presenta un aspecto prematuramente avejentado. También existe pérdida del vello axilar y pubiano en ambos géneros, y atrofia de las mamas o los testículos. Psíquicamente, los pacientes pueden presentar un cuadro que varía desde la apatía hasta síntomas psicóticos acusados. La ausencia de GH provoca manifestaciones clínicas de escasa intensidad en pacientes adultos y un déficit de crecimiento en niños, que se estudian en los apartados Déficit de hormona del crecimiento en la infancia y Déficit de hormona del crecimiento en la edad adulta.

Diagnóstico

El patrón clínico y bioquímico en los casos de panhipopituitarismo es una sumatoria del de los déficits aislados de cada hormona hipofisaria. Una vez demostrado el déficit hormonal, se debe proceder al diagnóstico diferencial, que implica: a) excluir un fallo hormonal primario de las glándulas diana (gónada, tiroides, suprarrenal); b) establecer si se trata de una hipofunción primaria o secundaria, y c) determinar si la causa es un trastorno no endocrino. El fallo pluriglandular de etiología autoinmunitaria cursa con un cuadro clínico básicamente similar y, aunque la intensidad del déficit hormonal es mayor cuando la causa es primaria, este dato no permite establecer el diagnóstico. La presencia de otras enfermedades autoinmunitarias sugiere un cuadro pluriglandular. También debe establecerse el diagnóstico diferencial con lesiones hipotalámicas y considerarse la posibilidad de que el cuadro sospechoso de hipopituitarismo se deba a enfermedades no endocrinas, como alteraciones psiquiátricas (anorexia nerviosa) o nutricionales (malnutrición u obesidad).

Tratamiento

Debe establecerse una vez evaluado el déficit, y consiste en la sustitución hormonal «de por vida». Inicialmente, esta se lleva a cabo con glucocorticoides, dado que los pacientes presentan un déficit crónico suprarrenal y, a continuación, con hormonas tiroideas. El tratamiento con esteroides gonadales se adecua a las

necesidades de cada paciente. Se establece sustitución para el déficit de GH en niños y, en la actualidad, también en muchos adultos, pero nunca para el de PRL. El tratamiento pormenorizado se describe en los diferentes apartados de los déficits hormonales primarios.

Bibliografía especial

Wass J, Owen K. Oxford Handbook of Endocrinology and Diabetes, 3rd ed. Oxford: Oxford University Press; 2014.

Déficit de hormona de crecimiento en la infancia

D. Schwarzstein

Concepto

El déficit de hormona del crecimiento (DGH) constituye una importante causa de talla baja en la infancia y se debe a una deficiencia en la secreción y liberación de somatotropina. El DGH puede ser congénito o adquirido y presentarse en forma de déficit aislado o asociado a la deficiencia de otras hormonas hipofisarias. Puede manifestarse no sólo en los primeros años de vida, sino también en todas las edades. En estos pacientes, de permanecer sin tratamiento, la talla final en la edad adulta es inferior a la normal.

Etiología

El DGH es una alteración poco frecuente, cuya prevalencia varía entre 1:4.000 a 1:10.000 nacidos vivos, según los distintos criterios diagnósticos y el origen étnico de la población.

El DGH puede deberse a un fallo en la producción de GH-RH hipotalámica a partir de trastornos genéticos o congénitos del desarrollo hipofisario que afectan al eje somatotropo. También puede ser secundario a lesiones del sistema nervioso central, incluyendo tumores, cirugía, traumatismo, radiación o infiltración por enfermedades inflamatorias o de depósito. Sin embargo, se estima que hasta un 75% de los casos de DGH son idiopáticos (cuadro 234-7).

Cuadro 234-7 Clasificación etiológica del DGH

Congénito

Alteraciones del parto
Alteraciones genéticas

Adquirido

- Idiopática
- Secundaria
  - Tumoral
  - Posquirúrgica
  - Procesos inflamatorios
  - Procesos infiltrativos
  - Traumatismo craneoencefálico

Déficit de hormona del crecimiento congénito

El DGH congénito tiene dos formas de presentación claramente definidas:

- La primera se relaciona con hipoxia perinatal o parto distócico, y se asocia con déficits combinados de hormonas hipofisarias (panhipopituitarismo).
- La segunda puede deberse a cromosomopatías y alteraciones de distintos genes y factores de transcripción, incluyendo HESX1, SOX2, SOX3, LHX3 y LHX4 entre los más frecuentes, que pueden ser de tipo dominante, recesivo o ligado al X, y representan entre el 5% y el 25% de los casos. Aparecen durante la lactancia y se asocian con malformaciones embriológicas prenatales tempranas, anomalías en el macizo facial y de la línea media.

Alrededor del 10% de los niños con hipopituitarismo congénito presentan mutaciones monogénicas del gen de la GH o de sus precursores, causando DGH.

Déficit de hormona del crecimiento adquirido

El DGH adquirido se considera idiopático en la mayoría de los casos, puede ser parcial o total, y cuanto más profundo es el déficit, más temprana es la edad de presentación. La forma más tardía es el DGH parcial de la edad peripuberal.

También puede deberse a traumatismos craneoencefálicos, infecciones, procesos infiltrativos y tumores de la región hipotálamo-hipofisaria. En este último caso, el craneofaringioma es la lesión más frecuente en la infancia y puede presentar retraso de crecimiento por afectación selectiva de somatotropina como único síntoma durante mucho tiempo. El tratamiento de estas lesiones mediante cirugía y radioterapia externa suele causar DGH aislado o combinado con otros déficits hormonales.

Algunos datos publicados sugieren que muchos de los llamados casos «idiopáticos» de DGH pueden tener un origen congénito o una causa genética no conocida, mientras que el papel de la epigenética y los factores ambientales en la determinación de esta disfunción hipofisaria permanece aún por determinar.

Cuadro clínico

La deficiencia de somatotropina habitualmente se manifiesta como falta de crecimiento, en ocasiones acompañada de retraso en las etapas de dentición. La altura se encuentra por debajo de dos desviaciones estándar (DE) respecto de la población de referencia para la misma edad, sexo y nivel de desarrollo puberal, generalmente por debajo del tercer percentil. La velocidad de crecimiento se encuentra disminuida, y la edad ósea suele tener un retraso de al menos 2 años respecto de la cronológica. El cuadro clínico presenta variaciones de acuerdo con la etiología y la edad de inicio de la deficiencia.

En las formas congénitas son frecuentes la ictericia neonatal prolongada y las hipoglucemias, que pueden extenderse a los primeros años de vida. Suele acompañarse de micropene, criptorquidia y defectos de la línea media. La talla comienza a afectarse a partir de los primeros 3-6 meses de vida, y llega a estar por debajo del tercer percentil aproximadamente a los 18-24 meses. También es frecuente la aparición de sobrepeso relativo. El diagnóstico es muy difícil de realizar antes del primer año de vida, especialmente en los casos de DGH aislado.

Las formas adquiridas muestran un crecimiento inicial normal, seguido por un progresivo enlentecimiento de la velocidad de crecimiento que lleva al niño por debajo del percentil 3. Presentan proporciones armónicas y la facies se describe como cara de muñeca o querubín: es pequeña, con frente abombada, raíz nasal plana y dentición lenta, pero en muchos casos, y especialmente en las deficiencias parciales, el único signo es el aplanamiento de la curva de crecimiento. Por este motivo resulta conveniente evaluar los niveles de somatotropina en todos los pacientes con retraso de crecimiento sin otra causa conocida.

La edad ósea se encuentra retrasada, y es también típica la demora en el inicio de la pubertad.

Por último, en las formas secundarias, es característico el aplanamiento de la curva de crecimiento a partir del inicio del factor desencadenante. Frente al antecedente de enfermedad o intervención en la región hipotálamo-hipofisaria o traumatismo craneoencefálico, debe monitorizarse cuidadosamente la velocidad de crecimiento, y se deberá descartar un DGH ante una disminución de la misma.

Diagnóstico

El diagnóstico de DGH constituye todo un desafío, especialmente en casos de deficiencia aislada e idiopática. Este se basa en una cuidadosa evaluación de datos clínicos y análisis auxológicos, apoyados por estudios bioquímicos del eje GH-IGF-I, valoración radiológica de la maduración ósea y estudios morfológicos de la hipófisis mediante RM. Ninguna de estas herramientas resulta concluyente para el diagnóstico, por lo que es necesaria la conjunción de varias de ellas para confirmarlo.

En todos los casos, una baja velocidad de crecimiento es determinante para el diagnóstico. En el DGH secundario a injurias del eje hipotálamo-hipofisario, esta situación aparece en forma llamativa tras el evento desencadenante.

Ante la sospecha clínica (talla-2 DE para la edad y sexo, baja velocidad de crecimiento, edad ósea retrasada), el DGH debe confirmarse mediante estudios bioquímicos.

Dado el patrón de secreción pulsátil de GH, su dosificación aleatoria carece de valor diagnóstico, y las pruebas de estímulo constituyen el elemento clave para evaluarla. Actualmente, los estímulos más utilizados incluyen arginina, clonidina, glucagón, insulina, levodopa y GH-RH. Todos estos estímulos farmacológicos para la liberación de GH presentan riesgo de desarrollar efectos colaterales, y su utilización requiere supervisión médica.

En los inicios de estas pruebas en la década de los sesenta se estableció un valor de corte para el diagnóstico de DGH de 5,0 ng/mL, pero este fue variando a lo largo de los años. Actualmente, las recomendaciones oscilan entre 5,0 y 7,0 ng/mL según los distintos ensayos y metodologías de detección de la GH. Dada la alta prevalencia de falsos positivos, se sugiere realizar dos pruebas de estímulo farmacológico de GH para confirmar el diagnóstico. En varones mayores de 11 años y niñas mayores de 10 años se recomienda realizar *priming* con hormonas sexuales para facilitar el diagnóstico diferencial con el retraso constitucional de crecimiento y desarrollo. Adicionalmente, los niveles de IGF-I e IGFBP-3 ajustados a la edad y el estado nutricional son un buen indicador de secreción integrada de somatotropina y un elemento de diagnóstico bioquímico para esta patología.

Tratamiento

El objetivo primario del tratamiento del DGH es normalizar el crecimiento durante la infancia y la adolescencia, y conseguir una talla en la edad adulta dentro del rango normal y acorde con el objetivo genético. Consiste en la

administración diaria y en forma subcutánea de somatotropina. Hasta 1985 se utilizaba hormona de origen cadavérico, pero este tratamiento fue retirado al conocerse que podía transmitir la encefalopatía de Jacob-Creutzfeldt. En ese mismo año, la FDA aprobó la utilización de GH recombinante (rhGH). Actualmente se utilizan dosis iniciales de 25-35 µg/kg/día, que pueden aumentarse hasta 100 µg/kg/día en función de la respuesta de la velocidad de crecimiento, los niveles de IGF-I, y la edad y el estadio puberal del paciente. El tratamiento debe iniciarse lo más pronto posible para obtener la mayor respuesta terapéutica.

Alrededor del 50%-60% de los niños con DGH aislado se muestran GH-suficientes al estudiarlos al final de la adolescencia. Por lo tanto, todos estos pacientes deben ser reestudiados mediante niveles de IGF-I y pruebas de provocación para GH tras haber suspendido el tratamiento una vez finalizada la etapa de crecimiento, para identificar a los individuos con DGH persistente en la edad adulta que se beneficiarán de la continuidad del tratamiento.

En los casos con DGH secundario a lesiones orgánicas del SNC o el área hipotálamo-hipofisaria, radioterapia y alteraciones genéticas, se presume que el DGH persistirá tras finalizar la etapa de crecimiento, y una detección de IGF-I por debajo de los valores normales ajustados por edad y sexo será suficiente para diagnosticar la persistencia del DGH en la etapa adulta y continuar con el tratamiento con las dosis adecuadas.

Actualmente se encuentran en las etapas finales de desarrollo distintas formulaciones de acción prolongada de GH que permitirán el tratamiento con una única aplicación semanal, lo que ayudará a solucionar los problemas de adherencia que se observan, especialmente durante la adolescencia.

Bibliografía especial

Di Iorgi N, Morana G, Allegri AE, Napoli F, Gastaldi R, Calcagno A, et al. Classical and non-classical causes of GH deficiency in the paediatric age. Best Pract Res Clin Endoc Metab 2016;30(6):705-36.

Murray PG, Dattani MT, Clayton PE. Controversies in the diagnosis and management of growth hormone deficiency in childhood and adolescence. Arch Dis Child 2106;101:96-100.

Ranke MD, Wit JM. Growth hormone: past, present and future. Nat Rev Endocrinol 2018;14(5):285-300.

Déficit de hormona del crecimiento en la edad adulta

D. Schwarzstein

Concepto

Históricamente, se consideraba que la GH no ocupaba un papel fisiológico una vez finalizada la etapa de crecimiento, por lo que su deficiencia en la edad adulta no tenía repercusiones clínicas. Sin embargo, en 1959, Raben describió que «la somatotropina podría desempeñar una importante función en la prevención de los cambios catabólicos de la edad adulta», y en 1962 publicó el caso de una mujer de 35 años con panhipopituitarismo que reportaba una evidente mejoría en el vigor físico y la calidad de vida tras 2 meses de tratamiento con GH de origen cadavérico. No obstante, no fue hasta finales de los años ochenta que el DGH del adulto fue reconocido como una patología y tratada con rhGH.

Actualmente, el síndrome de DGH del adulto es una entidad claramente identificada que conlleva un aumento de la morbimortalidad y un deterioro en la calidad de vida y el bienestar general.

Etiología

La DGH del adulto constituye el déficit de hormonas hipofisarias más frecuente de la edad adulta. Puede deberse a la persistencia de un DGH de la infancia tras el período de transición o adquirirse en la edad adulta. En este último caso, la presentación como DGH aislado es rara, ya que suele encontrarse como déficit combinado de hormonas hipofisarias o panhipopituitarismo.

La causa más frecuente son los tumores hipofisarios y perihipofisarios, y el tratamiento de los mismos. La compresión de la adenohipófisis y el tallo hipotálamo-hipofisario o la lesión colateral de estas estructuras durante la cirugía o por efecto de la radioterapia representan alrededor del 70% de los casos. Las

causas no tumorales incluyen el síndrome de Sheehan, las enfermedades infiltrativas, la apoplejía hipofisaria y el traumatismo craneoencefálico.

La incidencia del DGH del adulto es de 2-4 nuevos casos por cada 100.000 habitantes/año.

Cuadro clínico

Los síntomas del DGH en el adulto son habitualmente inespecíficos. Estos incluyen astenia, abulia, disminución de la fuerza muscular y la capacidad aeróbica, y aumento de peso. También puede presentarse labilidad emocional, disminución de la memoria y las funciones cerebrales superiores, tendencia a la depresión y al aislamiento como manifestaciones neurocognitivas. La sumatoria de algunos de estos síntomas conlleva un deterioro evidente de la calidad de vida.

Comparados con la población sana, estos pacientes evidencian cambios en la composición corporal por aumento de la grasa visceral y disminución del tejido muscular y de la densidad mineral ósea.

Las alteraciones metabólicas incluyen dislipemia por hipertrigliceridemia y niveles bajos de HDL, que han demostrado mejorar después de un reemplazo con rhGH, y disminución de la sensibilidad a la insulina.

Una mayor prevalencia de hipertensión arterial, junto con los cambios adversos en el perfil lipídico y el metabolismo de los hidratos de carbono, se postulan como responsables, al menos en parte, de la mayor tasa de morbimortalidad cardiovascular constatada en estos pacientes respecto de la población general.

Diagnóstico

El DGH del adulto debe investigarse en todos los pacientes con antecedentes de enfermedad o trauma que afecten a la región hipotálamo-hipofisaria en quienes se sospeche esta alteración y exista la intención de comenzar el tratamiento con GH. Dado que su cuadro clínico es inespecífico y puede confundirse con estados fisiológicos de depleción de la GH, como la obesidad y el envejecimiento, aporta escaso valor diagnóstico. Por lo tanto, la confirmación del DGH del adulto debe validarse mediante pruebas bioquímicas.

El hallazgo de valores bajos de IGF-I ajustados por edad, sexo e índice de masa corporal (IMC) es un indicador de DGH. Sin embargo, muchos de estos pacientes, especialmente en edad avanzada, muestran valores de IGF-I dentro del rango normal. Por lo tanto, la presencia de niveles adecuados de IGF-I no

excluye el diagnóstico de DGH, y hace que el mismo deba confirmarse mediante pruebas dinámicas de secreción de la GH.

Se han descrito varias pruebas de estimulación para el diagnóstico del DGH en adultos, entre ellas la hipoglucemia insulínica, la estimulación con GH-RH + arginina y el glucagón.

Hipoglucemia insulínica

Tradicionalmente, la prueba de insulina fue considerada el *gold standard* para el diagnóstico de DGH en adultos por su sensibilidad y especificidad, aunque debe evitarse en pacientes añosos o con antecedentes de convulsiones y patologías cardiovasculares. Debido a sus riesgos potenciales y a los efectos colaterales de la hipoglucemia, su utilización ha disminuido en los últimos años. La dosis recomendada de insulina endovenosa es 0,1 mg/kg, y una vez confirmada la hipoglucemia (< 40 mg/dL), un valor máximo de GH por debajo de 3 ng/mL confirma el diagnóstico de DGH.

Prueba de GH-RH + arginina

Cuando existen contraindicaciones para la prueba de tolerancia a la insulina se recomienda la utilización del estímulo combinado de GH-RH y arginina. La GH-RH se administra por vía intravenosa en una dosis de 1 µg/kg de peso, seguida de una infusión intravenosa de 0,5 g/kg de peso de arginina (máximo 30 g) durante 30 min. La GH sérica se mide a los –30, 0, 30, 60, 90 y 120 min.

Debido a que el IMC puede influir en la respuesta de la GH, se utilizan los siguientes criterios para establecer el diagnóstico de deficiencia de GH cuando se utiliza la prueba de GH-RH-arginina:

- Nivel pico de GH < 11,1 ng/mL en pacientes con IMC < 25 kg/m^2.
- Nivel pico de GH < 8,1 ng/mL en pacientes con IMC de 25 a < 30 kg/m^2.
- Nivel pico de GH < 4,1 ng/mL en pacientes con un IMC de ≥ 30 kg/m^2.

Test de glucagón

La GH-RH no está disponible en muchos países, por lo que la prueba de estímulo con glucagón surge como alternativa cuando la hipoglucemia insulínica resulta inadecuada. El glucagón se administra por vía intramuscular en una dosis de 1 mg (1,5 mg para pacientes > 90 kg de peso). Los niveles de GH se miden justo antes de la inyección y cada 30 min durante 4 h. Un valor máximo de GH menor de 3,1 ng/mL (1,0 ng/mL en obesos) resulta diagnóstico de DGH.

Test de macimorelina

Recientemente, la FDA aprobó la macimorelina, un agonista secretagogo, para el diagnóstico del DGH en adultos. La aprobación se basó en el hallazgo de una correlación entre el test de insulina y el de macimorelina del 89% para un diagnóstico positivo y del 100% para un diagnóstico negativo en pacientes adultos con sospecha de DGH. Un nivel máximo de GH por debajo de 2,8 ng/mL después de la administración de macimorelina confirma la presencia de deficiencia de GH en adultos.

En todos los casos, los pacientes deben tener un reemplazo adecuado de otras hormonas hipofisarias deficientes antes de ser evaluados para la secreción de GH. En pacientes adultos con múltiples déficits de hormonas hipofisarias y valores de IGF-I por debajo de lo normal, no es necesario realizar test de provocación para certificar el diagnóstico de DGH.

Las pruebas de arginina, clonidina y levodopa, frecuentemente utilizadas para el diagnóstico de DGH en niños, carecen de valor para el diagnóstico en pacientes adultos.

Actualmente, la reversibilidad de la deficiencia aislada e idiopática de la GH en la niñez está bien establecida, por lo que los pacientes con DGH de la infancia deben reevaluarse al alcanzar la edad adulta, con excepción de los que presentan alteraciones genéticas o lesiones del área hipotálamo-hipofisaria conocidas, en los cuales se presume la persistencia de la deficiencia.

Tratamiento

La importancia de la terapia de reemplazo del DGH en el adulto ha sido destacada por las guías de la *Endocrine Society*, la *Growth Hormone Research Society* y la *American Association of Clinical Endocrinologist.* Todas ellas coinciden en el bajo riesgo de este tratamiento y remarcan los efectos beneficiosos sobre las alteraciones metabólicas, cardiovasculares, musculoesqueléticas, neurocognitivas y psicológicas del DGH. Si bien no existe un límite de edad claramente establecido, no se recomienda el inicio del tratamiento en mayores de 60 años, debido a los mínimos efectos terapéuticos detectados en estos pacientes.

La dosis de inicio es de 0,1-0,2 mg/día por vía subcutánea, dependiendo de la edad y las condiciones clínicas del paciente, y debe ajustarse 0,1 mg/día cada 4-6 semanas según la respuesta clínica, los niveles de IGF-I y la eventual aparición de efectos secundarios. Se recomiendan intervalos de tiempo más largos e incrementos de dosis más pequeños para pacientes mayores.

Los niveles séricos de IGF-I son el mejor marcador sérico de acción de la GH, y el objetivo es obtener valores en la mitad superior del rango de referencia ajustado para la edad y el sexo. En general, las mujeres requieren dosis más altas de GH para lograr la misma respuesta de la IGF-I.

Los efectos colaterales se presentan raramente y se circunscriben a edemas y artralgias, que disminuyen o desaparecen al reducir la dosis o interrumpir el tratamiento.

Una vez alcanzados los niveles óptimos, debe realizarse una evaluación clínica y bioquímica semestral. En los casos con alteración inicial de la densidad mineral ósea, esta debe reevaluarse a los 2 años de iniciado el tratamiento.

No hay estudios disponibles sobre la duración óptima de la terapia de reemplazo con GH, y puede continuarse indefinidamente si se observa una mejora significativa en la calidad de vida, los parámetros metabólicos y la composición corporal. Si no se obtienen beneficios objetivos o subjetivos después de 1 año de tratamiento, se debe considerar la interrupción del tratamiento con GH.

Si bien no está descrito un aumento de la incidencia de neoplasias durante el tratamiento con GH, este está contraindicado en presencia de una enfermedad maligna activa.

Bibliografía especial

Boguszewski CL. Update on GH therapy in adults. F1000Res 2017;6:2017.

Ramos-Levi AM, Marazuela M. Treatment of adult growth hormone deficiency with human recombinant growth hormone: an update on current evidence and critical review of advantages and pitfalls. Endocrine 2018;60(2):203-18.

Ranke, M, Wit JM. Growth hormone: present, past and future. Nat Rev Endocrinol 2018;14(5):285-300.

Tanriverdi F, Kelestimur F. Classical and non classical causes of GH deficiency in adults. Best Pract Res Clin Endoc Metab 2017;31:3-11.

Déficit de prolactina

F. F. Casanueva Freijo

Concepto, diagnóstico y tratamiento

El déficit de PRL se manifiesta únicamente por la incapacidad para lactar tras el parto. El diagnóstico se sustenta en la determinación de las concentraciones basales de la hormona. El déficit de PRL no requiere tratamiento.

Déficit de hormona corticotropa

F. F. Casanueva Freijo

Concepto

El déficit de ACTH ocasiona una insuficiencia corticosuprarrenal crónica, y la mayoría de sus signos y síntomas son similares a los de la insuficiencia suprarrenal primaria (v. cap. 239, Enfermedades de las glándulas suprarrenales), si bien suelen ser menos intensos.

Cuadro clínico

Los pacientes pueden presentar debilidad, hipotensión ortostática, fatiga, que es más intensa al progresar el día, náuseas, vómitos e hipotermia. El cuadro clínico es más leve que en la insuficiencia suprarrenal primaria, debido a que la secreción de aldosterona, controlada por el sistema renina-angiotensina, está preservada. En ocasiones, la única manifestación clínica es la hipoglucemia en situaciones de ayuno o de ingesta alcohólica.

Dado que el déficit de ACTH raras veces es total, en ocasiones los pacientes sólo experimentan síntomas en situaciones de estrés, infección, traumatismo, etc. Un dato importante para diferenciar este cuadro de la insuficiencia suprarrenal primaria es la pigmentación de la piel. Mientras que en la enfermedad de Addison la hiperpigmentación es muy característica, los pacientes con déficit hipofisario de ACTH presentan una hipopigmentación corporal evidente. De igual forma, en el déficit de ACTH no existe hiperpotasemia. Si no se asocia un déficit de gonadotropinas, la pérdida de andrógenos suprarrenales en el varón no ocasiona signos, mientras que en la mujer causa depilación axilar y pubiana.

Diagnóstico

Concentraciones bajas de cortisol, inferiores a 10 µg/dL, por la mañana, junto con ACTH inapropiadamente baja o normal, sugieren la existencia de un déficit hipofisario. Para diferenciar la deficiencia absoluta de ACTH de la relativa, se emplea el estímulo con ACTH (ACTH 1-24 sintético) y se mide la respuesta suprarrenal de cortisol. En los pacientes con déficit de ACTH mantenido durante períodos prolongados, las glándulas suprarrenales pierden la capacidad de respuesta a la ACTH, dando una falta de respuesta del cortisol a la ACTH 1-24; puede emplearse como sustituto de la clásica hipoglucemia insulínica, que presenta riesgos para los pacientes con hipopituitarismo. En cualquier caso, una respuesta positiva a la ACTH indica que se mantiene una secreción basal adecuada de ACTH y no necesariamente que el eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal del paciente sea capaz de responder ante un estrés. La hipoglucemia estimula el eje a través de la neuroglucopenia hipotalámica, para inducir una respuesta secretora de ACTH y cortisol que, si es correcta, indica que el paciente puede enfrentarse a situaciones de estrés. Esta prueba debe realizarse bajo vigilancia médica, pues la hipoglucemia en un paciente con déficit de cortisol puede ser muy intensa, prolongada y peligrosa. Una prueba alternativa hipotalámica es la administración de metirapona (v. cap. 239, Enfermedades de las glándulas suprarrenales).

Tratamiento

El tratamiento de la insuficiencia suprarrenal secundaria por déficit de ACTH consiste en la administración de hidrocortisona en dosis de 10-20 mg/día, en tomas fraccionadas. Se puede emplear cualquier glucocorticoide sintético en dosis equivalentes. El paciente debe recibir instrucciones para incrementar la dosis y buscar atención médica ante cualquier estrés o enfermedad intercurrente.

En casos de estrés importante, como cirugía, debe tratarse con dosis parenterales de hidrocortisona (100-300 mg/día), que se reducirán tras cesar la causa desencadenante.

Déficit de hormona tirotropa

F. F. Casanueva Freijo

Concepto y cuadro clínico

El déficit de TSH causa un hipotiroidismo hipofisario o secundario con un cuadro clínico similar al del hipotiroidismo primario, pero de menor intensidad (v. cap. 237, Enfermedades de la glándula tiroides), que, si se presenta en la infancia, cursa con un retraso pronunciado en el crecimiento corporal.

Diagnóstico

El diagnóstico se establece por la existencia de concentraciones bajas de hormonas tiroideas (T_3 y T_4), responsables del estado hipotiroideo del paciente, y las bajas o «anormalmente normales» concentraciones de TSH. El diagnóstico diferencial entre el hipotiroidismo de causa hipotalámica e hipofisaria es difícil y se realiza por exclusión.

Tratamiento

El tratamiento consiste en la administración diaria de T_4, según peso corporal y en dosis única. La guía para el ajuste de esta dosis será la concentración de T_4, no la de la TSH. En casos de hipotiroidismo de larga evolución, el tratamiento debe iniciarse con dosis bajas (25-50 µg/día) e incrementarse lentamente durante semanas. En los pacientes con panhipopituitarismo se debe siempre, primero, iniciar el tratamiento sustitutivo con glucocorticoides y, unos días después, introducir las hormonas tiroideas, con el fin de evitar el desencadenamiento de una insuficiencia suprarrenal aguda.

Déficit de gonadotropinas

F. F. Casanueva Freijo

Concepto y cuadro clínico

El déficit de gonadotropinas antes del desarrollo puberal determina la ausencia total o parcial de los caracteres sexuales secundarios y, en los casos de déficit aislado, el cierre retrasado de los cartílagos de crecimiento provoca proporciones corporales eunucoides. En la mujer adulta, el déficit de gonadotropinas y la consiguiente deficiencia de estrógenos se manifiestan por amenorrea, sequedad de la piel y vaginal y dispareunia, sofocaciones de tipo menopáusico, atrofia mamaria y pérdida de la libido. En el varón, aparece pérdida de la libido e impotencia, atrofia relativa y ablandamiento testicular, sofocaciones, desaparición o enlentecimiento del crecimiento del vello andrógeno-dependiente y reducción de la fuerza muscular. También pueden aparecer arrugas faciales finas y ginecomastia (v. cap. 240, Enfermedades de las gónadas). En la mayoría de los casos faltan ambas gonadotropinas, si bien se han comunicado casos de pacientes con déficit aislado de FSH.

Reviste particular interés el déficit de gonadotropinas de origen hipotalámico que acompaña a la anorexia nerviosa, que se caracteriza por una notable pérdida de peso corporal que se acompaña de amenorrea por hipogonadismo hipogonadotropo, con valores de LH y FSH prepuberales, y pulsatilidad y respuesta a la Gn-RH normales. Las manifestaciones del cuadro suelen cesar al recuperarse el peso corporal normal y corregirse el trastorno psiquiátrico. Un cuadro similar, pero sin manifestaciones psíquicas, ocurre en mujeres ante cualquier reducción extrema de peso, por ejemplo, deportistas de élite cuando comienza la temporada de entrenamiento. El hipogonadismo de origen hipotalámico asociado a grados variables de anosmia o hiposmia, denominado *síndrome de Kallmann*, se debe a la ausencia de las neuronas hipotalámicas secretoras de Gn-RH y de las fibras olfatorias.

Diagnóstico

Ante un cuadro clínico de hipogonadismo y concentraciones bajas de esteroides gonadales (estradiol < 30 pg/mL en la mujer y testosterona < 320 ng/dL en el varón), las gonadotropinas deben estar elevadas. Si las concentraciones de LH y FSH también son bajas o se encuentran en el límite de la normalidad, se establece el diagnóstico de hipogonadismo hipogonadotropo sin necesidad de pruebas dinámicas. La diferenciación entre el origen hipotalámico o hipofisario de la lesión suele ser compleja.

Tratamiento

Si no se desea fertilidad, el tratamiento es el mismo que en el hipogonadismo primario: sustitución hormonal de los esteroides gonadales en la mujer mediante una combinación de estrógenos añadiendo progestágenos los últimos días del ciclo para inducir el sangrado uterino. Recientemente se ha comenzado a emplear el tratamiento con parches transdérmicos. En el varón, la sustitución hormonal se realiza mediante la administración intramuscular de testosterona o cutánea con parches transdérmicos o geles. Cuando se desea fertilidad, se debe proceder a tratamientos especializados mediante la estimulación con gonadotropina coriónica o Gn-RH en bombas de perfusión continua.

Bibliografía especial

Melmed S. *The Pituitary*. 3rd ed. Los Angeles: Cedars Sinai Medical Center; 2011.

235

Enfermedades de la neurohipófisis

C. Villabona Artero

Introducción

La hormona antidiurética (ADH) o arginina-vasopresina (AVP) es un nonapéptido que forma parte de una preprohormona, la AVP-neurofisina II y el extremo C-terminal, copeptina. Se sintetiza principalmente en las células magnocelulares de los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo. Posteriormente se transporta a lo largo de los axones por la eminencia media hasta la hipófisis posterior o neurohipófisis, donde finalmente se transforma en hormona madura. La AVP se secreta por exocitosis de forma equimolar junto con la neurofisina II y la copeptina.

La AVP actúa sobre el receptor V_2 situado en la porción basal de las células de los túbulos colectores. La unión de la AVP sobre esos receptores induce la emigración a la superficie luminal de la acuaporina 2, proteína que forma canales permeables al agua que permiten la reabsorción pasiva de agua que pasa al intersticio de la médula, ya que este es hipertónico, y da lugar finalmente a la producción de orina concentrada. La acción antidiurética de la AVP, junto con la sensación de sed y la consiguiente ingesta de agua, son fundamentales para el mantenimiento de la osmolalidad y del volumen del compartimiento hídrico, crucial para el funcionamiento celular adecuado. En ausencia de AVP, el túbulo colector es impermeable y se excreta orina diluida.

La secreción de AVP está regulada por los osmorreceptores hipotalámicos, y su gran sensibilidad hace que la osmolalidad plasmática (Osm_p) se mantenga en un margen estrecho, ya que sus variaciones modifican la secreción y la concentración en el plasma de AVP. Los valores plasmáticos de AVP siempre deben interpretarse en función del valor de la Osm_p. Cuando la Osm_p es menor de 280 mOsm/kg, la secreción de AVP está inhibida (< 1 pg/mL) y la orina se diluye al máximo (50-100 mOsm/kg). Por el contrario, cuando la Osm_p supera los 290 mOsm/kg, se alcanzan unas concentraciones plasmáticas de AVP aproximadamente de 5-6 pg/mL, lo que determina una concentración urinaria máxima (generalmente 800-1.200 mOsm/kg).

La ingesta de agua es el otro mecanismo básico para el mantenimiento de la tonicidad y del volumen de los líquidos corporales. La sensación de sed es un proceso complejo que está regulado por osmorreceptores hipotalámicos, en estrecha relación con la secreción de AVP. Esta sensación aparece en presencia de Osm_p de alrededor de 290 mOsm/kg. Las reducciones del volumen plasmático y de la presión arterial desencadenan también la liberación de AVP a través de barorreceptores localizados en el seno carotídeo y en el arco aórtico. La secreción de AVP es pulsátil y sigue un ritmo circadiano, y es mayor por la noche, lo que da lugar a una menor diuresis durante el sueño. La AVP tiene una semivida de 5-10 min debido a su degradación por la vasopresinasa.

Déficit de hormona arginina-vasopresina: diabetes insípida central, neurogénica, hipotalámica o neurohipofisaria

Concepto

La diabetes insípida (DI) es el cuadro que resulta de la alteración de la homeostasis del agua por disminución de la secreción de AVP. Se caracteriza por poliuria (diuresis en adultos superior a 50 mL/kg/24 h, aprox. 3,5 L/día; en niños: 100 mL/kg/día), junto con orina hipotónica (generalmente osmolalidad urinaria [Osm_o] < 300 mOsm/kg). Se necesita una destrucción del 80%-90% de las neuronas magnocelulares del hipotálamo para que se produzca una DI definitiva; cuando la lesión afecta a la porción baja del tallo hipofisario o a la hipófisis posterior, puede producirse DI transitoria.

Etiología

Las causas más frecuentes de DI son las traumáticas, que incluyen, en primer lugar, la cirugía de la región hipotálamo-hipofisaria y los traumatismos craneoencefálicos (cuadro 235-1). Otras causas son los tumores de la región hipotalámica (principalmente los craneofaringiomas), las enfermedades infiltrativas (histiocitosis, sarcoidosis, etc.) y las metástasis de carcinomas. Los adenomas hipofisarios raramente producen DI *de novo*.

Cuadro 235-1 **Causas de diabetes insípida central**

Congénitas

Displasia septoóptica; defectos de la línea media, holoprosencefalia, agenesia hipofisaria, encefalocele, quiste aracnoideo

Adquiridas

- Cirugía hipotálamo-hipofisaria. Traumatismos craneoencefálicos
- Tumores
  - Primarios: craneofaringioma, germinoma, meningioma, pinealoma, glioma óptico, adenoma hipofisario (supraselar)
  - Secundarios: metástasis en la región hipotálamo-hipofisaria (mama, pulmón, tubo digestivo)
- Idiopática
- Enfermedades granulomatosas: sarcoidosis, histiocitosis de células de Langerhans, histiocitosis de Chester-Erdheim, *xanthoma disseminatum*
- Inflamatorias o autoinmunitarias: infundíbulo-neurohipofisitis linfocítica, granulomatosis con poliangitis, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia
- Vascular: hemorragia cerebral, hemorragia subaracnoidea, aneurisma o infarto de la arteria comunicante anterior, trombosis del seno cavernoso, accidente cerebrovascular, hemorragia intrahipotalámica, síndrome de Sheehan, derivación aortocoronaria, encefalopatía hipóxica
- Infecciosas: encefalitis, meningitis, tuberculosis, sífilis, toxoplasmosis, listeria, citomegalovirus, HIV
- Enfermedades hematológicas: leucemia, linfoma
- Inducida por fármacos o toxinas: etanol, difenilhidantoína, veneno de serpiente
- Otras: hidrocefalia, quiste ventricular/supraselar, enfermedades degenerativas

Gestacional

- Presentación durante el embarazo por aumento del metabolismo de la AVP

Hereditarias

	Autosómica dominante: mutación del gen de la AVP-neurofisina II Autosómica recesiva: síndrome de Wolfram, mutación del gen de la AVP-neurofisina II, recesiva ligada al X

AVP: arginina-vasopresina.

La diabetes insípida gestacional ocurre durante el segundo y el tercer trimestres del embarazo y se produce por un aumento del metabolismo de la AVP por la vasopresinasa placentaria, y remite pocas semanas después del parto.

Después de la cirugía de la región hipotálamo-hipofisaria, la DI se instaura, en general, en los días siguientes, y puede ser transitoria o definitiva. Raramente ocurre una respuesta trifásica en la que, tras una DI inicial, aparece una fase transitoria de secreción inapropiada de ADH (SIADH) y finalmente ocurre una DI definitiva. La DI idiopática constituye el 30%-50% de los casos, muchas veces es autoinmunitaria, con anticuerpos anticélulas productoras de AVP, puede asociarse a otras enfermedades autoinmunitarias y su diagnóstico se realiza por exclusión.

Las DI genéticas son raras, la mayoría tienen una herencia autosómica dominante y ocurren por mutaciones del gen de la preprohormona. La DI puede formar parte del síndrome de Wolfram o DIDMOAD (del inglés *diabetes insipidus*, *diabetes mellitus*, *optic atrophy*, *deafness*), que asocia, además, diabetes mellitus, atrofia óptica y sordera, y tiene una herencia autosómica recesiva.

Cuadro clínico

La manifestación más importante de la DI es la poliuria, que se acompaña de nicturia y polidipsia adecuada al grado de poliuria. El cuadro suele ser de inicio brusco, con necesidad imperiosa de beber agua, de día y de noche, y preferencia por las bebidas frías. Suele detectarse con frecuencia una discreta elevación plasmática del sodio y de la Osm_p. No existe clínica de deshidratación ni de hipernatremia franca, salvo en los raros casos en que existe dificultad en el acceso al agua (alteraciones del nivel de consciencia) o trastornos de la sensación de la sed (hipodipsia o adipsia).

Diagnóstico

El primer paso en el diagnóstico es confirmar la presencia de poliuria hipotónica. En la DI, la Osm_o es baja, inadecuada a la Osm_p. Estas alteraciones pueden observarse en condiciones basales, pero con frecuencia se precisa la prueba de restricción hídrica, de deshidratación o de la sed. En condiciones normales, la deshidratación produce un aumento de la Osm_p que estimula la secreción de AVP, con la adecuada reducción del aclaramiento de agua libre y una disminución de la diuresis con un aumento de la Osm_o, en general por encima de 700 mOsm/kg. La prueba se realiza en dos pasos. En primer lugar, se somete al paciente a una restricción total de líquidos, controlando su situación hemodinámica y el peso de enfermo (la pérdida no debe superar el 3%-5% inicial), así como el volumen de orina, la Osm_p y la Osm_o, cada hora. La máxima concentración urinaria se alcanza, en general, entre las 4 y las 10 h, y entonces se interrumpe la restricción hídrica. Este primer paso diferencia al individuo normal y al paciente con polidipsia primaria del enfermo con DI central y nefrogénica, que no concentran la orina adecuadamente tras la deshidratación. El segundo paso está diseñado para diferenciar la DI central de la DI nefrogénica. Se administra AVP s.c. (o 1-2 μg del análogo desmopresina [DDAVP]) y se determina el volumen urinario, la Osm_o 1 o 2 h después de esta inyección. En un sujeto normal, la Osm_o no aumenta tras la AVP. En los pacientes con DI central completa, la Osm_o se mantiene por debajo de la plasmática y se incrementa en más de un 50% tras la inyección de AVP. En la DI central parcial, la Osm_o aumenta moderadamente con la deshidratación y se incrementa en más del 10% tras la AVP. En la DI nefrogénica se observa un incremento escaso de la Osm_o durante la prueba, que no se modifica con la AVP exógena.

La prueba de la perfusión de solución salina hipertónica es una alternativa a la prueba de la sed cuando esta no es concluyente; es necesaria en pocos casos, y los resultados de ambas exploraciones son comparables. Se infunde suero salino hipertónico al 5% a lo largo de 2 h, con cuantificación seriada de AVP en plasma. Los pacientes con DI central presentan una escasa elevación de la AVP en respuesta a la hipernatremia.

Dada la inestabilidad preanalítica y las dificultades metodológicas, se ha relegado el uso de la determinación directa de AVP plasmática. Recientemente se ha propuesto la medición de la copeptina, que es más estable y fácil de medir, y que distingue tanto la DI nefrogénica como la central.

La RM de la región hipotálamo-hipofisaria puede poner de manifiesto las causas tumorales e infiltrantes y, en los casos idiopáticos, la falta de imagen brillante de la neurohipófisis.

Diagnóstico diferencial

La DI central debe diferenciarse de otros cuadros que cursan con poliuria-polidipsia, como diuresis osmótica, DI nefrogénica y polidipsia primaria. Los datos clínicos y bioquímicos y, si fuese preciso, la prueba de restricción hídrica permiten excluir la poliuria por diuresis osmótica y por nefropatía como disfunción tubular, fármacos y otras formas de DI nefrogénica. La polidipsia primaria se caracteriza por un trastorno primario en la excesiva ingesta de líquidos. Su forma dipsogénica ocurre por la presencia de una sed inapropiada causada por una disminución de los mecanismos de osmorregulación. En ocasiones se produce por sarcoidosis o tuberculosis, y en otras es idiopática. Otro subtipo es la polidipsia psicogénica o potomanía, debida a cuadros psiquiátricos. En estos casos, la ingesta de agua suele ser errática y sin nicturia, y es frecuente la tendencia a la hiponatremia.

Tratamiento

Se basa en la administración del análogo sintético de la AVP, la 1-desamino-8-D-arginina-vasopresina o acetato de desmopresina, sin efecto presor y cuya acción antidiurética se mantiene durante más de 8 h. Se puede administrar por vía s.c. o i.v., en una dosis de 1-2 µg cada 8-12 h, indicada tras cirugía o en pacientes inconscientes. La desmopresina, en general, se administra en forma de solución absorbible por la mucosa nasal: en gotas (solución 0,1 mg/ml) en una dosis inicial de 0,05-0,2 mL (5-20 µg), o en aerosol (1 pulverización = 10 µg), repartida en dos o tres aplicaciones diarias que se ajusta según la diuresis. Se puede administrar también en

tabletas de 0,1 y 0,2 mg, 2-3 veces al día, o por vía sublingual liofilizada en dosis de entre 60 y 120 µg, 2-3 veces al día. El riesgo principal del tratamiento es la sobredosificación, que puede dar lugar a hiponatremia. Los pacientes con DI deben llevar un documento identificador para situaciones de urgencia.

Síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética

Concepto

El síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH) es el cuadro que resulta de la secreción no fisiológica de ADH o AVP. En ocasiones, las concentraciones plasmáticas de AVP son bajas o indetectables, por lo que también se denomina *síndrome de antidiuresis inadecuada*.

Etiología

Las causas del SIADH son múltiples y se agrupan en cinco categorías: tumores que producen AVP de forma ectópica, enfermedades del sistema nervioso central, patología pulmonar, fármacos (algunos por estimulación directa de la liberación de AVP y otros al aumentar su acción) y algunas formas idiopáticas (cuadro 235-2). En algunos casos raros se ha descrito la mutación activadora del gen del receptor V_2, que da lugar a una apertura mantenida de los canales de agua (síndrome nefrogénico de antidiuresis inadecuada, SIAD). Esta entidad cumple estrictamente los criterios de SIADH, pero cursa con valores de AVP plasmática indetectables.

Cuadro 235-2 Causas del síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética

Neoplasias

Neoplasias malignas de pulmón o mediastino: carcinoma pulmonar microcítico, mesotelioma, timoma
Cáncer nasofaríngeo
Neoplasias malignas gastroenteropancreáticas: esófago, estómago, duodeno, páncreas, colon

Neoplasias malignas genitourinarias: uréter, vejiga, próstata, ovario, endometrio
Linfomas, leucemia linfocítica crónica, sarcomas (sarcoma de Ewing, etc.), melanoma, neuroblastoma olfatorio, tumor carcinoide
Adenoma bronquial, gangliocitoma

Trastornos del sistema nervioso central

Accidente vascular cerebral, hemorragia subaracnoidea, hematoma subdural, hidrocefalia, trombosis del seno cavernoso, traumatismos craneoencefálicos, tumores, abscesos, encefalitis, meningitis (bacteriana o vírica), tuberculosis, fiebre de las Montañas Rocosas, lupus eritematoso sistémico, vasculitis, síndrome del anticuerpo antifosfolipídico
Enfermedades desmielinizantes e inflamatorias (esclerosis múltiple), síndrome de Guillain-Barré, lesiones de la médula espinal, esclerosis lateral amiotrófica, neuropatía periférica, síndrome de Shy-Drager, lesiones del tallo hipofisario tras intervención quirúrgica, *delirium tremens*, psicosis aguda, neuropatía periférica
Malformaciones congénitas: agenesia del cuerpo calloso, paladar hendido, otras lesiones de la línea media

Enfermedades del pulmón

Insuficiencia respiratoria aguda, infecciones: neumonía (especialmente *Legionella* y *Mycoplasma*), neumonía bacteriana o vírica, abscesos, tuberculosis, aspergilosis, empiema, bronquiectasias, asma, neumotórax, cirugía torácica, fibrosis quística, vasculitis, ventilación con presión positiva, trombosis pulmonar, enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Fármacos

Clorpropamida, clofibrato, clozapina, ciclofosfamida, ifosfamida, vincristina, vinblastina, cisplatino, carbamazepina, oxocarbazepina, ácido valproico, fenotiazinas, antidepresivos tricíclicos, inhibidores

de la recaptación de la serotonina, inhibidores de la monoaminooxidasa, nicotina, opiáceos, narcóticos, anestésicos, haloperidol, inhibidores de la síntesis de prostaglandinas, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, AINE, ciprofloxacino, amiodarona, levetiracetam, etionamida, omeprazol, 3,4-metilendioximetanfetamina (éxtasis), ciprofloxacino, oxitocina (dosis elevadas)

Miscelánea

Infección por el HIV
Atrofia senil
Transitorio: anestesia general, dolor, náuseas, estado postoperatorio (p. ej., cirugía abdominal), retención urinaria, ejercicio prolongado y extenuante (maratón, triatlón, etc.), sida, porfiria aguda intermitente
Hereditario: mutación activadora del gen del receptor V_2 de la vasopresina (síndrome nefrogénico de antidiuresis inapropiada)
Idiopático

En la mayor parte de los casos, el SIADH es transitorio, pero en otros es permanente y puede requerir un tratamiento prolongado. La hospitalización puede contribuir al agravamiento de una hiponatremia leve previamente inadvertida. En este contexto, deben considerarse factores precipitantes, como el empleo poco riguroso de soluciones hipotónicas (especialmente en el período postoperatorio), la presencia de dolor o náuseas y vómitos, o el uso de fármacos que puedan incrementar la secreción de AVP o potenciar su acción. Además, estos factores a menudo coexisten en un mismo paciente, lo que complica su diagnóstico y tratamiento.

Fisiopatología

La AVP secretada en exceso interacciona con su receptor específico V_2, que genera acuaporina 2 con un aumento en la permeabilidad al agua, reabsorción de esta y excreción de una orina concentrada. En el SIADH, el trastorno primario es el incremento de AVP con disminución de la

excreción de agua libre. La ingesta o el aporte excesivo de agua pueden poner de manifiesto o agravar el síndrome. El SIADH es la causa más frecuente de los cuadros de hiponatremia euvolémica y representa alrededor de un tercio de las causas de estos.

Cuadro clínico

La clínica que deriva de la presencia de hiponatremia y conlleva un aumento de la morbimortalidad depende tanto de la magnitud de la hiponatremia como de la velocidad de su instauración. Las manifestaciones clínicas son principalmente neurológicas y reflejan el edema cerebral que ocurre en la situación de hipoosmolalidad plasmática por el desplazamiento del agua del espacio extracelular al compartimiento celular en una estructura rígida como el cráneo. El cuadro suele aparecer en las situaciones de hiponatremia aguda que se desarrolla en menos de 48 h, período en el que no se han establecido todavía los mecanismos de adaptación de la hiponatremia. Por el contrario, si la instauración de la hiponatremia es lenta, aparecen mecanismos de adaptación cerebral que evitan la sintomatología aguda y condicionan una clínica menos llamativa. Otros factores que agravan el cuadro son la edad (es más grave en los niños), el sexo (es más grave en la mujer en edad fértil) o la presencia de lesiones expansivas cerebrales. Si la hiponatremia es grave (en general < 120 mEq/L), puede aparecer una encefalopatía hiponatrémica con manifestaciones clínicas propias del edema cerebral: disminución del nivel de consciencia, estupor, coma, insuficiencia respiratoria, convulsiones y, finalmente, herniación del tronco encefálico, parada respiratoria y muerte. Si la hiponatremia es moderada, aparecen cefalea, anorexia, náuseas, vómitos y un cuadro confusional con bradipsiquia, agitación, desorientación y somnolencia. En las hiponatremias leves, anteriormente consideradas asintomáticas, puede haber una clínica sutil, con déficit de atención, alteraciones de la memoria y de la capacidad cognitiva, así como inestabilidad en la marcha, que puede causar caídas y fracturas.

Diagnóstico

Pese a su elevada prevalencia, el SIADH permanece con frecuencia infradiagnosticado. El dato más característico es la hiponatremia. Existe hipoosmolalidad plasmática (< 275 mOsm/kg) y Osm_o elevada, generalmente superior a 100 mOsm/kg. La excreción urinaria de sodio suele hallarse por encima de 40 mmol/L, en situación de aporte normal de sodio. A ello contribuye también el incremento del factor natriurético atrial. El eje renina-aldosterona está adecuadamente inhibido. Existe una expansión discreta de volumen e incremento del agua corporal total que no se aprecian clínicamente y no aparecen edemas. Para el diagnóstico de certeza se deben excluir otros cuadros responsables de hiponatremia, tanto los que cursan con hipovolemia como aquellos en que existe hipervolemia, en que aparece una disminución del volumen circulante eficaz (insuficiencia cardíaca, cirrosis hepática con ascitis, síndrome nefrótico). El diagnóstico del SIADH es inicialmente sindrómico y obliga a descartar también otras situaciones, como insuficiencia suprarrenal e hipofunción tiroidea, y la administración reciente de diuréticos. La función renal es normal (cuadro 235-3).

Cuadro 235-3 Criterios diagnósticos del síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética

Fundamentales

- Disminución de la osmolalidad plasmática efectiva (< 275 mOsm/kg)
- Osmolalidad urinaria > 100 mOsm/kg, coincidiendo con la hipotonicidad plasmática
- Euvolemia clínica: ausencia de signos de hipovolemia o de hipervolemia
- Excreción urinaria de sodio > 40 mmol/L, con dieta normosódica
- Funciones tiroidea y suprarrenal normales
- Ausencia de tratamiento reciente con diuréticos

Tratamiento

El objetivo del tratamiento es la corrección de la hiponatremia. Para prevenir la encefalopatía hiponatrémica debe evitarse el descenso rápido de

la natremia. Debe vigilarse la corrección excesivamente rápida, con el fin de impedir el síndrome de desmielinización osmótica (SDO).

En las situaciones graves, el tratamiento debe preceder a la evaluación diagnóstica. El suero salino hipertónico al 3% es el tratamiento de elección. La velocidad de infusión no debe incrementar la natremia más de 8-10 mEq/L las primeras 24 h y no más de 18 mEq/L las primeras 48 h, con el fin de evitar el SDO, especialmente si existen factores predisponentes, como hipopotasemia, alcoholismo, malnutrición o hepatopatía. En los estados que cursan con Osm_o muy elevada (> 350 mOsm/kg) es útil añadir furosemida, que incrementa el aclaramiento de agua libre, aunque su efecto es de escasa duración. Si la sintomatología es moderada o leve, se debe indicar la restricción hídrica (inicialmente, 500-1.000 mL/día), en función de la Osm_o. Esta medida, con frecuencia, es de efectos limitados, inefectiva (especialmente, si Osm_o > 500 Osm/kg) y de difícil adherencia a largo plazo, debido a la presencia de sed.

Otro tratamiento que se ha utilizado es la demeclociclina, aunque su nefrotoxicidad limita su empleo. La urea es también de uso escaso por su mala palatabilidad. El aporte de sodio por vía oral representa un aporte de solutos a la orina con la consiguiente natriuresis y el incremento en la eliminación de agua. En la última década se ha introducido el uso de los vaptanes (tolvaptán por vía oral y conivaptán para uso parenteral), antagonistas de la AVP, que producen un bloqueo de su receptor y una acuaresis sin excreción acompañante de electrólitos por la orina. Se ha demostrado su eficacia y seguridad en hiponatremias leves y moderadas (≥ 120 mEq/L). El tratamiento etiológico o la desaparición de la causa es el único tratamiento definitivo del SIADH.

Bibliografía especial

Fenske W, Refardt J, Christ-Crain M. Copeptin in the Diagnosis of Diabetes Insipidus. *N Engl J Med*. 2018;379(18):1785–1786.

Garrahy A, Moran A, Thompson CJ. Diagnosis and management of central diabetes insipidus in adults. *Clin Endocrinol (Oxf.)*. 2019;90:23–30.

Robertson GL. Diabetes insipidus: Differential diagnosis and management. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2016;30(2):205–218.

Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, Korzelius C, Schrier RW, Sterns RH, et al. Diagnosis, evaluation, and treatment of hyponatremia: expert panel recommendations. *Am J Med*. 2013;126(10 Suppl 1):S1–42.

Verbalis JG. Euvolemic Hyponatremia Secondary to the Syndrome of Inappropriate Antidiuresis. En: Peri A, Thompson CJ, Verbalis JG, eds. Disorders of Fluid and Electrolyte Metabolism. Focus on Hyponatremia. *Front Horm Res. Basel. Karger*. 2019;52:61–79.

236

Enfermedades de la epífisis o glándula pineal

S.M. Webb Youdale

A. Aulinas Masó

Introducción

La epífisis o glándula pineal sintetiza y secreta la mayor parte de la melatonina de nuestro organismo, que también se sintetiza, en pequeñas cantidades, en la retina y el intestino delgado. La melatonina deriva del triptófano que se hidroxila en la glándula pineal para después descarboxilarse a serotonina. La secreción de melatonina está sometida a un ritmo circadiano, modulado principalmente por la información del fotoperíodo ambiental, que se transmite por las vías ópticas. Con la oscuridad, se estimula la síntesis de melatonina, y con la luz, se inhibe, independientemente del ritmo sueño-vigilia.

La concentración de melatonina puede determinarse en la sangre, y la de su principal metabolito, el sulfato de 6-hidroximelatonina, en la orina. En cuanto a su papel en la fisiopatología humana, son escasos los trastornos en los que se confirma su papel etiológico primario. En la amenorrea hipotalámica, la anorexia nerviosa, el síndrome de Kallmann y distintas formas de hipogonadismo primario masculino se ha comprobado la existencia de un aumento de las concentraciones plasmáticas nocturnas y diurnas de melatonina. El aumento de la edad se acompaña de una reducción gradual de las concentraciones circulantes de melatonina. En pacientes afectados de neuropatía autónoma se observa una pérdida o atenuación de las variaciones circadianas de melatonina y sulfato de 6-hidroximelatonina. No se ha confirmado que la melatonina tenga un efecto oncostático, como algunos trabajos experimentales apuntaban.

Se ha implicado también a la melatonina en el síndrome afectivo estacional, caracterizado por episodios depresivos anuales (en el hemisferio norte, entre diciembre y febrero, es decir, los días más cortos del año) en pacientes con tendencia a la hipersomnia y ganancia ponderal, y con predilección selectiva por la ingesta de hidratos de carbono. Algunos de estos pacientes responden de forma espectacular a la fototerapia, y el síndrome depresivo desaparece tras la exposición diaria a varias horas de luz intensa.

Los efectos más constantes de la administración de melatonina son sedación y analgesia ligeras. Dosis de hasta 6 g/día no se han acompañado

de efectos colaterales importantes. Con dosis tan bajas como 0,1 mg se observa inducción del sueño, reducción de la ansiedad y sedación ligera, con sensación de bienestar.

Otro efecto beneficioso de la administración de melatonina es que combate la descompensación horaria *(jet lag)* que aparece al realizar un vuelo transoceánico de larga duración hacia el este (efecto demostrado en 9/10 ensayos clínicos, con dosis igualmente efectivas desde 0,5 a 5 mg). Los sujetos que recibieron melatonina oral sufrieron menos alteraciones del ritmo sueño-vigilia y recuperaron más rápidamente sus ritmos endógenos de cortisol y melatonina. En resumen, la melatonina posee un potencial profiláctico y terapéutico para estabilizar y reconducir ritmos internos alterados, evitando anomalías temporales endógenas y potenciales enfermedades consecuentes.

Tumores pineales

Los tumores pineales (fig. 236-1 A-C) representan aproximadamente el 1% de los tumores intracraneales y son 10 veces más frecuentes en los niños. Por primera vez, en 2016, la clasificación de la OMS de los tumores del SNC utiliza marcadores moleculares además de la histología para definir estos tumores, y define cómo debe estructurarse el diagnóstico de tumores del SNC en la era molecular. Pueden dividirse en tres grupos:

1. Tumores parenquimatosos pineales, que representan el 15%-30% del total y producen melatonina; la clasificación de la OMS de 2016 los clasifica de grado I (pineocitomas, mayormente benignos) a grado IV (pineoblastomas, que son altamente malignos). Además, la OMS definió a partir de 2007 los tumores papilares de la región pineal (conocidos como PTPR) como una entidad nueva; son tumores neuroepiteliales raros, macroscópicamente muy parecidos a los pineocitomas, que combinan áreas papilares y sólidas, aunque sí se pueden diferenciar microscópicamente. Su comportamiento es variable, y corresponden a los grados II o III de la OMS en cuanto a diferenciación y pronóstico (tabla 236-1).
2. Tumores derivados de la neuroglía o astrocitos, el 20% del total, que abarcan desde astrocitomas de bajo grado, astrocitomas intermedios difusos o anaplásicos, hasta los glioblastomas malignos de alto grado.
3. Tumores germinales pineales de origen embrionario (el 50% del total en Europa y Norteamérica o hasta el 80% en Japón), entre los que están los seminomas (germinomas), los carcinomas embrionarios, los teratomas, los coriocarcinomas, los tumores del saco vitelino y los tumores de células germinales mixtos derivados de células germinales ubicadas en zonas anómalas. En los tumores parenquimatosos, la presencia de más de seis mitosis y necrosis y la ausencia de positividad para neurofilamentos se asocian a un peor pronóstico. Los tumores germinales presentan marcadores positivos en la sangre o el LCR para α-fetoproteína o β-hCG. Se ha descrito

mayor riesgo de tumores germinales intracraneales en el síndrome de Klinefelter, en el síndrome de Down y en la neurofibromatosis de tipo 1.

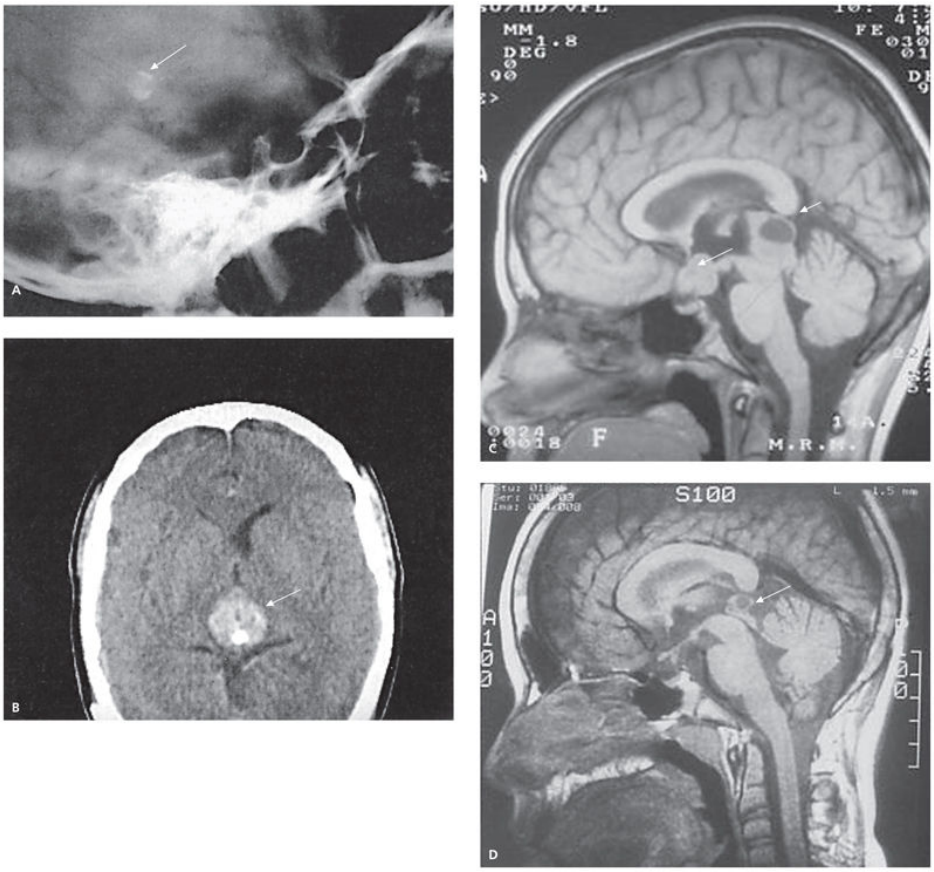


FIGURA 236-1 **A.** Hiperplasia pineal calcificada en un paciente con hipogonadismo hipogonadotropo. **B.** TC craneal que muestra un tumor pineal calcificado con agrandamiento del asta anterior. **C.** RM craneal (corte axial medio) que revela una doble lesión (disgerminoma) en la región pineal y en el hipotálamo. **D.** RM de un paciente con retraso puberal y un quiste pineal.

Tabla 236-1

Esquema terapéutico para los tumores de la región pineal[a]

Tipo de tumor	Radioterapia	Quimioterapia[b]	Tratamiento quirúrgico
Tumores de origen glial			
Astrocitoma pilocítico juvenil	No	No	Resección completa
Astrocitoma/glioma intermedio/difuso/anaplásico	Local	No	↓ Masa tumoral
Glioblastoma maligno	Local	No	↓ Masa tumoral
Tumores parenquimatosos			
Pineocitoma (grado I)	Local	No	Biopsia
Tumor intermedio o mixto (grado II o III)	Local + craneoespinal	Sí en los tumores más indiferenciados	Biopsia
Pineoblastoma (grado IV)	Local; craneoespinal no siempre indicada Edad < 5 años: menor dosis tras quimioterapia	Sí (la influencia en el desenlace final no está clara)	Biopsia
Tumores papilares	Local	No	Resección completa
Tumores de células germinales			
Germinoma	Local + craneoespinal (si no hay convencimiento de estadificación negativa)	Sí (aislada no es curativa)	Biopsia
Otros tumores germinales	Local + craneoespinal	Sí (antes o después de la cirugía)	Mayor resección posible, sin inducir ↑ morbilidad

[a] Cirugía inicial para obtener una biopsia histológica y colocar una derivación ventrículo-peritoneal si fuera necesario; siempre debe realizarse, con la posible excepción de tumores de células germinales con marcadores diagnósticos elevados.

[b] Incluye cisplatino, etopósido y ciclofosfamida o ifosfamida, y más recientemente se ha propuesto vincristina semanal i.v. y mantenimiento durante 8 semanas con lomustina, cisplatino y vincristina.

Raramente se han descrito metástasis en la región pineal de un carcinoma de otra localización.

La presentación clínica depende de la edad y de la histología. Más del 90% presentan hipertensión intracraneal, frecuentemente con hidrocefalia. En el 50%-70% de los pacientes, la sintomatología inicial comprende cefalea, náuseas, vómitos, visión borrosa, diplopía, afección de pares craneales, papiledema, ptosis palpebral y síndrome de Parinaud (parálisis de la mirada conjugada hacia arriba, midriasis y ausencia del reflejo fotomotor); la presencia de ataxia, hiperfagia o anorexia, la diabetes insípida y el hipopituitarismo reflejan la compresión sobre el cerebelo, el hipotálamo y la hipófisis. Un porcentaje pequeño de tumores pineales ocasiona precocidad sexual, por presencia de β-hCG (que estimula la gónada de forma análoga a la LH), por destrucción de regiones hipotalámicas próximas responsables de la inhibición tónica de la Gn-RH y secreción de gonadotropinas o por reducción de la secreción de melatonina en niños prepuberales que ocasiona pérdida de su capacidad antigonadotropa. La falta de melatonina puede causar alteraciones del sueño o problemas conductuales.

La RM y la TC cerebrales permiten la visualización de lesiones expansivas, así como evidenciar la existencia de hidrocefalia y posibles metástasis.

El pronóstico de los tumores pineales ha mejorado hoy en día y depende de la histología y de la estadificación del neuroeje. El diagnóstico histológico es fundamental para optimizar el tratamiento, por lo que se considera indicada la práctica de una biopsia endoscópica o esterotáxica por equipos neuroquirúrgicos experimentados.

El tratamiento de los tumores pineales depende de la histología obtenida tras la cirugía (frecuentemente sólo paliativa), que asimismo permite resolver la hipertensión intracraneal con una derivación peritoneal. La aplicación de radioterapia o quimioterapia depende del tipo de tumor (v. tabla 236-1). No existe una estrategia definida para el abordaje óptimo de los tumores papilares de la glándula pineal. Según la experiencia reciente, una estrategia mínimamente invasiva como radioterapia o radiocirugía estereotáxica tras una biopsia diagnóstica fue favorable, evitando los riesgos de una resección quirúrgica agresiva.

En la radiografía de cráneo, la glándula pineal aparece calcificada en un 40% de los adultos normales, y en la RM no resulta excepcional el hallazgo de pequeños quistes pineales, clínicamente asintomáticos y de estirpe

benigna, que en la mayoría de los casos no requieren tratamiento (fig. 236-1 D).

Bibliografía especial

Gaillard F, Jones J. Masses of the pineal region: clinical presentation and radiographic features. *Postgrad Med J*. 2010;86:597–607.

Gerber NU, von Hoff K, Resch A, Ottensmeier H, Kwiecien R, Faldum A, et al. Treatment of children with central nervous system primitive neuroectodermal tumors/pinealoblastomas in the prospective multicentric trial HIT 2000 using hyperfractionated radiation therapy followed by maintenance chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014;89:863–871.

Moschovi M, Chrousos GP. Pineal gland masses. UpToDate Version 23.0, 2017. Disponible en: www.uptodate.com (Acceso el 1 de marzo de 2019.)

Mynarek M, Pizer B, Dufour C, van Vuurden D, Garami M, Massimino M, et al. Evaluation of age-dependent treatment strategies for children and young adults with pineoblastoma: analysis of pooled European Society for Paediatric Oncology (SIOP-E) and US Head Start data. *Neuro-Oncology*. 2017;19(4):576–585.

Nakazato Y, Jouvet A, Vasiljevic A. Tumours of the pineal gland. In: Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, eds. *WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System, revised*. 4th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC); 2016:3–56.

237

Enfermedades de la glándula tiroides

M. Puig Domingo

J.L. Reverter Calatayud

M.S. Abalovich

Semiología y pruebas diagnósticas

J. L. Reverter Calatayud

Anamnesis

A los pacientes evaluados por sospecha de enfermedad tiroidea se les debe realizar una anamnesis dirigida a los antecedentes familiares y personales conocidos de bocio, cáncer de origen endocrino (tiroideo o suprarrenal), alteraciones del tiroides o de enfermedades autoinmunitarias, así como los personales de irradiación cervical y tratamiento con fármacos que pueden influir sobre el eje hipotálamo-hipófiso-tiroideo. También es importante valorar la edad del paciente y si concurren determinadas situaciones, como el embarazo o el posparto. Por lo que respecta a la sintomatología, se deben investigar los síntomas locales y sistémicos que aparecen en casos de hipo- o hipertiroidismo.

Exploración física

Se debe realizar una exploración de la región cervical incluyendo el tiroides y las cadenas ganglionares, así como la general. Esta exploración física debe ser sistemática y rigurosa, y comprende:

- Inspección. Evaluar la presencia de bocio visible además de cicatrices o lesiones dérmicas. Determinar la presencia de exoftalmos, retracción palpebral o temblor de las manos.
- Palpación. Es la maniobra más importante y puede realizarse con el explorador situado detrás o delante del paciente. Es aconsejable por delante efectuándola con los pulpejos de ambos pulgares. El tiroides puede palparse sobre todo en personas delgadas. La consistencia percibida del tejido tiroideo puede resultar útil. Así, por ejemplo, el tiroides normal es de consistencia blanda; la tiroiditis de Hashimoto se caracteriza por un tiroides de consistencia elástica; los nódulos tiroideos pueden ser duros, y

algunos carcinomas y la tiroiditis de Riedel pueden presentar una consistencia pétrea. La tiroiditis de De Quervain se caracteriza por dolor en la palpación. La palpación de la región laterocervical permite descubrir las adenopatías metastásicas que pueden acompañar a algunos carcinomas tiroideos. La dificultad en la retropulsión de los globos oculares a la presión suave se puede observar en casos de orbitopatía de Graves.

- Auscultación. Se puede apreciar un soplo en la región tiroidea en algunos casos de enfermedad de Graves-Basedow o cuando existe compresión arterial.

Pruebas diagnósticas

En las enfermedades del tiroides, la anamnesis y la exploración física suelen ser muy orientativas, pero la confirmación se realizará mediante las pruebas diagnósticas, que se clasifican en cuatro grupos que se detallan a continuación y se resumen en el cuadro 237-1.

Cuadro 237-1 Exploraciones complementarias en el diagnóstico de las tiroidopatías

Pruebas funcionales

- Determinación de la concentración sérica de TSH
- Determinaciones de las concentraciones séricas de hormonas tiroideas, otros compuestos yodados y proteínas transportadoras
  - Concentraciones séricas de T_4 y T_3 libres
  - Concentraciones séricas de T_4 y T_3 totales
  - Concentración sérica de TBG
  - Concentración sérica de T_3 inversa
  - Concentración sérica de tiroglobulina
  - Concentración sérica de calcitonina
- Otras determinaciones
  - Excreción urinaria de yodo
- Pruebas de función tiroidea *in vivo* con isótopos radiactivos

Captación tiroidea de radioyodo
Descarga de ^{131}I con perclorato
Medición de los efectos periféricos producidos por las hormonas tiroideas

Estudio de los trastornos inmunológicos

Determinación de anticuerpos circulantes
Anticuerpos antitiroperoxidasa (TPOAc) y antitiroglobulina (TgAc)
Anticuerpos antirreceptor de TSH

Diagnóstico morfológico

Gammagrafía tiroidea
Ecografía cervical
Otras técnicas de diagnóstico por imagen (TC, RM, PET)

Diagnóstico citológico

Citología tras punción aspirativa con aguja fina

T_3: triyodotironina; T_4: tetrayodotironina o tiroxina; TBG: proteína transportadora de tiroxina; TSH: tirotropina, hormona tirotropa o tiroestimulante.

Pruebas funcionales (analíticas)

Determinación de la concentración sérica de tirotropina (TSH)

Es la primera determinación que debe realizarse para evaluar la función tiroidea en población general y en régimen ambulatorio, y su valoración conjunta con las concentraciones circulantes de T_4 libre constituye la primera aproximación diagnóstica en todos los pacientes con sospecha de alteración de la función tiroidea. Mediante análisis inmunoquimioluminométrico, sus concentraciones en individuos eutiroideos oscilan entre 0,4 y 4 µUI/mL. Se recomienda que cada

laboratorio defina esta normalidad según sus propios valores de referencia obtenidos de su población general. La valoración de la concentración de TSH se debe realizar siempre en el contexto de la persona. Hay que tener en cuenta que concentraciones de 0,05 a 10 µUI/mL (o incluso a 20 µUI/mL) pueden ser normales en sujetos con enfermedad grave no tiroidea. La TSH aumenta en el hipotiroidismo primario y disminuye en el hipertiroidismo. En el hipotiroidismo hipotalámico o hipofisario coexisten concentraciones bajas de hormonas tiroideas y TSH normal o baja. El hallazgo de hormonas tiroideas elevadas y TSH normal o elevada sugiere el diagnóstico de adenoma hipofisario productor de TSH o de resistencia a la acción de las hormonas tiroideas. Algunos fármacos, como los glucocorticoides, el octreótido y la dopamina, disminuyen la concentración de TSH.

Determinaciones de las concentraciones séricas de hormonas tiroideas, otros compuestos yodados y proteínas transportadoras

Las concentraciones de referencia de las determinaciones hormonales citadas en este capítulo lo son a título de orientación y para sujetos adultos, ya que pueden variar según los laboratorios, las técnicas utilizadas y con la edad.

Determinación de la concentración sérica de T_4 libre

Con la valoración simultánea de las concentraciones de TSH, la determinación de T_4 libre es la exploración de mayor utilidad en el estudio de la función tiroidea. Sus valores de referencia determinados mediante análisis inmunoquimioluminiscente automatizado son 0,7-1,48 ng/dL (puede variar en función de la técnica comercial utilizada). La T_4 libre está elevada en el hipertiroidismo y disminuida en el hipotiroidismo. En el síndrome de resistencia a la acción de las hormonas tiroideas pueden hallarse concentraciones elevadas de hormonas tiroideas libres con situación metabólica de eutiroidismo o incluso de hipotiroidismo.

Determinación de la concentración sérica de T_3 libre

Se utiliza con escasa frecuencia. Puede resultar relativamente útil en la valoración de los pacientes con síndrome de la T_3 baja o en las situaciones

poco frecuentes de T_3-tirotoxicosis. La T_3 libre normal determinada por inmunoanálisis oscila entre 230 y 660 pg/dL (con variaciones en función de la técnica comercial utilizada), y aumenta en el hipertiroidismo y disminuye en fases avanzadas del hipotiroidismo.

Determinaciones de las concentraciones séricas de tiroxina y triyodotironina totales (T_4T y T_3T)

En la práctica clínica habitual, estas determinaciones han sido sustituidas por las de las hormonas libres. Mediante técnicas de radioinmunoanálisis (RIA), sus valores de referencia son de 4 a 11 mg/dL para la T_4T y de 82 a 179 ng/dL para la T_3T (en ambos casos pueden variar en función de la técnica comercial utilizada). Sus concentraciones están elevadas en el hipertiroidismo, son bajas cuando existe hipofunción tiroidea y se alteran al modificarse la tiroglobulina.

Determinación de la concentración sérica de TBG

No se utiliza prácticamente en la práctica clínica habitual. Sus valores de referencia, determinados por RIA, son de 1,1-2,2 mg/dL. Aumenta en alteraciones familiares, con el embarazo, en hepatopatías y con la toma de algunos fármacos (estrógenos, tamoxifeno), y disminuye en las enfermedades graves, el síndrome nefrótico y con la toma de andrógenos y glucocorticoides en dosis altas, entre otras situaciones.

Determinación de la concentración sérica de T_3 inversa (rT_3)

La rT_3 sérica, determinada por RIA, es de 25 a 75 ng/dL. Su valoración no forma parte de la práctica clínica habitual, aunque puede ser útil en algunos casos.

Determinación de la concentración sérica de tiroglobulina

Es útil en el seguimiento de pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides. Se determina por inmunoanálisis, y sus valores de referencia, en eutiroidismo y en presencia de tejido tiroideo normal, oscilan entre 10 y 40 ng/mL, y son inferiores a 5 ng/mL en sujetos tiroidectomizados. Tras tiroidectomía y tratamiento con radioyodo en casos de carcinoma de tiroides diferenciado, sus concentraciones habitualmente son indetectables

(< 0,1 ng/mL) si no hay enfermedad activa, por lo que se utiliza como biomarcador de recidiva o persistencia sensible y específico. Los anticuerpos antitiroglobulina pueden interferir en la determinación, por lo que se recomienda realizar siempre ambas determinaciones y desestimar los resultados si coexisten anticuerpos circulantes. La tiroglobulina aumenta en el hipertiroidismo endógeno y disminuye hasta valores indetectables en la tirotoxicosis facticia, lo que puede ser de utilidad diagnóstica en casos de ingesta subrepticia de hormona tiroidea.

Determinación de la concentración sérica de calcitonina

Se utiliza en el diagnóstico y el seguimiento de pacientes con carcinoma medular y en la evaluación inicial del nódulo tiroideo. Se determina por un método inmunométrico, sus concentraciones séricas normales son inferiores a 10 ng/L. La calcitonina aumenta de forma característica en los pacientes con carcinoma medular de tiroides ya en la fase de hiperplasia de células C, y también puede aumentar en otras enfermedades tiroideas y no tiroideas (tumores neuroendocrinos, hipercalcemia, hipergastrinemia).

Determinación de la excreción urinaria de yodo

Se utiliza en estudios epidemiológicos para detectar la existencia de déficit de aporte de yodo. Las concentraciones de yoduria en la orina de 24 h, en la población adulta y no gestante, con ingesta de yodo suficiente, son superiores a 100 mg/L.

Pruebas de función tiroidea *in vivo* con isótopos radiactivos

Captación tiroidea de radioyodo

Es una prueba de escasa utilidad clínica que explora la capacidad de la glándula tiroides para captar una dosis determinada de radioisótopo (^{99m}Tc, ^{131}I o ^{123}I). Sus valores de normalidad varían con la ingesta de yodo y deben considerarse según las diferentes áreas geográficas. En la tabla 237-1 se indican las situaciones en las que puede alterarse la captación tiroidea.

Tabla 237-1

Situaciones que producen alteración en la captación tiroidea de ^{131}I

Incremento	Disminución
Hipertiroidismo	Hipotiroidismo
Déficit de yodo (ingestión insuficiente o eliminación) Administración de litio	Exceso de yodo (aporte aumentado o eliminación insuficiente)
Tiroiditis subaguda de De Quervain en la fase de hipotiroidismo	Administración de fármacos antitiroideos
Tiroiditis indolora linfocítica en la fase de hipotiroidismo	Administración de hormonas tiroideas
Aumento de estímulo por TSH endógena o exógena Defecto de hormonosíntesis tiroidea (con captación normal) Insuficiencia renal (por mayor oferta de yodo al tiroides) Embarazo Recuperación de la situación de inhibición tiroidea (efecto «rebote»)	Tiroiditis subaguda de De Quervain en la fase de hipertiroidismo Tiroiditis indolora linfocítica en la fase de hipertiroidismo Defecto congénito de captación Estruma ovárico Tirotoxicosis facticia

TSH: tirotropina, hormona tirotropa o tiroestimulante.

Descarga de ^{131}I con perclorato

Para realizar esta exploración se mide la captación tiroidea de ^{131}I antes y después de la administración de perclorato potásico. Si existe un defecto en la organificación, la segunda captación es inferior a la primera. Esta exploración presenta muy poca utilidad práctica.

Medición de los efectos periféricos producidos por las hormonas tiroideas

Actualmente no utilizadas, la valoración del reflexograma aquíleo, el metabolismo basal, la contractilidad cardíaca y la densidad mineral ósea, y las determinaciones de algunos parámetros, como la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG) o la ferritina, han sido

sustituidas por el diagnóstico genético para evaluar la resistencia a las hormonas tiroideas.

Estudio de los trastornos inmunológicos

Determinación de anticuerpos antitiroperoxidasa y antitiroglobulina circulantes

Los anticuerpos antitiroperoxidasa (TPOAc) y antitiroglobulina (TgAc) suelen determinarse por enzimoinmunoanálisis. Su positividad a títulos superiores a 5,6 y a 4,1 UI/mL (con variabilidad en función de la técnica comercial utilizada), respectivamente, sugiere el diagnóstico de afección tiroidea autoinmunitaria. Sin embargo, pacientes con enfermedades tiroideas no autoinmunitarias y algunos sujetos sin enfermedad tiroidea pueden presentar anticuerpos antitiroideos circulantes y, en otros casos, estos pueden ser negativos en enfermos con tiroidopatías autoinmunitarias. En la actualidad, en especial en las zonas con aporte de yodo suficiente, se acepta que basta con determinar los TPOAc, ya que los escasos pacientes con positividad aislada para TgAc raramente presentan enfermedad tiroidea.

Determinación de anticuerpos antirreceptor de tirotropina

Resulta de especial interés en el estudio de la enfermedad de Graves-Basedow, en la que algunas de estas inmunoglobulinas desempeñan un papel esencial en su etiopatogenia. En la mayoría de los laboratorios se determinan estos anticuerpos mediante técnicas de radiorreceptor-ensayo que detectan la existencia de inmunoglobulinas inhibidoras de la unión de TSH a su receptor (TSHRAc o TBII), pero no su función específica. Títulos superiores a 0,7 U/L (con variabilidad según la técnica comercial utilizada) se consideran positivos y se hallan en el 80%-90% de los pacientes con enfermedad de Graves-Basedow.

Determinaciones genéticas

En el diagnóstico del carcinoma medular de tiroides se debe realizar el estudio del protooncogén *RET* para la detección de una neoplasia endocrina múltiple y, por tanto, indicar el estudio familiar. En el carcinoma papilar de tiroides, la detección de la mutación en *BRAF* V600E y del *TERT* se ha

asociado con variantes más agresivas del tumor. El diagnóstico de entidades infrecuentes, como el *síndrome de Pendred*, o la resistencia a las hormonas tiroideas se sustentan en el estudio de sus alteraciones genéticas específicas del *SLC26A4* y del receptor de las hormonas tiroideas. En el estudio de la enfermedad nodular del tiroides con citología indeterminada se han comercializado técnicas para la determinación de paneles de genes o micro-RNA para aumentar el valor predictivo positivo o negativo de la citología, aunque su uso no se ha generalizado.

Pruebas morfológicas

Gammagrafía tiroidea

Es una exploración morfológica y funcional. Proporciona información sobre la situación, el tamaño y la morfología de la glándula o del tejido tiroideo ectópico que se encuentra vinculada a su función, la existencia de alteraciones estructurales y su grado de avidez yódica. Las imágenes se obtienen con cámara gamma después de administrar al paciente un radiofármaco (^{123}I o ^{131}I o, preferentemente, ^{99}Tc pertecnetato). Actualmente se puede asociar a la imagen por tomografía computarizada (SPECT-TC) aumentando la definición de las imágenes. Por lo general, la gammagrafía tiroidea presenta forma de mariposa. La exploración permite conocer la intensidad de captación del isótopo por los nódulos, en la enfermedad nodular tiroidea, que pueden ser «fríos» o hipocaptantes, isocaptantes y «calientes» o hipercaptantes, según fijen el radiofármaco de forma inferior, igual o superior al tejido tiroideo normal (fig. 237-1 B). Actualmente sólo se utiliza en la evaluación de los nódulos tiroideos cuando la TSH se encuentra disminuida. También resulta útil en el diagnóstico diferencial de algunos hipertiroidismos que cursan con hipocaptación del radiofármaco (tiroiditis, tirotoxicosis facticia) y para la valoración de tiroides ectópico.

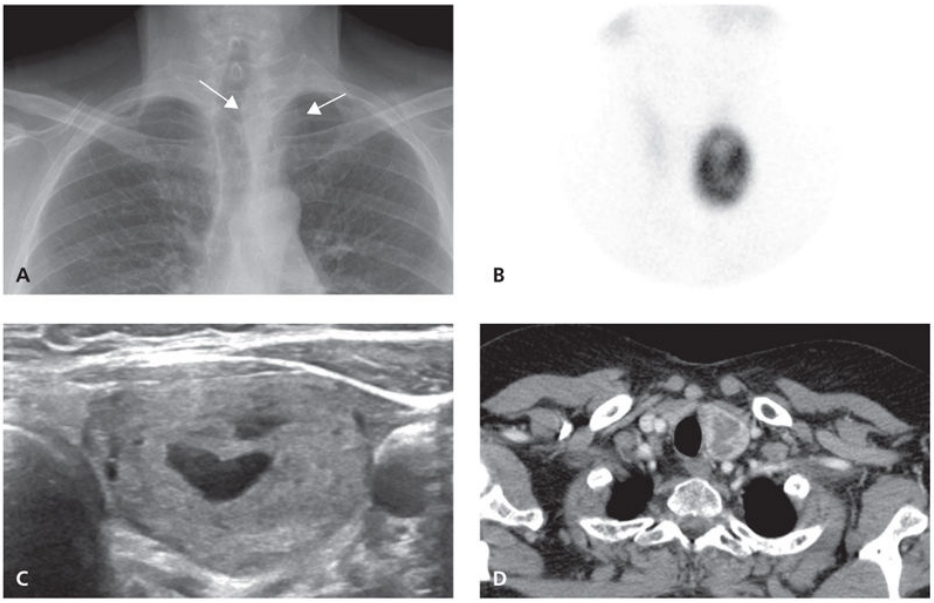


FIGURA 237-1 Aspecto de un nódulo tiroideo hiperfuncionante en el lóbulo tiroideo izquierdo (adenoma tóxico) en diferentes pruebas de imagen. **A.** Radiografía. Desplazamiento traqueal por el nódulo en el lóbulo tiroideo izquierdo *(flechas).* **B.** Gammagrafía tiroidea. Intensa captación del nódulo con ausencia de imagen del resto de la glándula. **C.** Ecografía. Nódulo sólido isoecogénico, con centro quístico, bien delimitado, sin signos de sospecha de malignidad. **D.** TC. Nódulo sólido-quístico heterogéneo.

Ecografía tiroidea

Actualmente es la técnica de elección para el estudio de los nódulos tiroideos. Su práctica mediante un transductor de alta resolución permite valorar la localización, el tamaño y las características del tejido tiroideo normal y de las lesiones nodulares intra- y extratiroideas (como adenomas de paratiroides o quistes tiroglosos), así como las estructuras cervicales y las regiones ganglionares. Es muy sensible para detectar nódulos muy pequeños. Mediante la ecografía se puede establecer el tamaño de los nódulos y establecer el riesgo de malignidad para indicar el estudio citológico. Existen diversas clasificaciones de riesgo basadas en el sistema TIRADS (del inglés *Thyroid Imaging and Data System*), europeas (EU-TIRADS) o americanas (ACR-TIRADS), o bien basadas en el nivel de sospecha (ATA, AACE/ACE/AME). En ellas, se valora la ecogenicidad (la hipoecogenicidad respecto al parénquima tiroideo adyacente se considera criterio de sospecha), la ecoestructura (sólido, mixto, quístico o

espongiforme; estos dos últimos son más probablemente benignos) (fig. 237-1 C), la definición de los márgenes (mal definidos como criterio de riesgo de malignidad), la forma (relación entre el diámetro anteroposterior con el transverso > 1 como criterio de sospecha), la presencia de microcalcificaciones (como criterio de sospecha en comparación a las calcificaciones gruesas o en anillo) y la presencia de ganglios de características sospechosas (sin hilio vascular, densos, isoecoicos, redondeados o con vascularización). Una vez establecido el nivel de riesgo y el tamaño, se indicará la realización de la citología por punción con aguja fina con aspiración (PAAF) o sin aspiración (PAF). La ecografía también permite el seguimiento del cáncer de tiroides y la práctica de técnicas ecoguiadas mínimamente invasivas, como el tratamiento por inyección percutánea de etanol (TIPE) en quistes o recidivas locales o ganglionares del cáncer, o la aplicación de radiofrecuencia en nódulos benignos sintomáticos.

Otras técnicas

La radiografía simple es de utilidad en el estudio la extensión endotorácica de un bocio y su efecto sobre estructuras adyacentes valorando la desviación o compresión traqueal (fig. 237-1 A).

La TC puede resultar útil para valorar la extensión retroesternal de un bocio o para el diagnóstico de este proceso en un paciente con una masa mediastínica, así como el efecto de desplazamiento o compresión de estructuras adyacentes (fig. 237-1 D). Asimismo, puede ofrecer información de interés en el estudio de extensión de las neoplasias tiroideas. La RM debe reservarse para situaciones muy concretas. En algunas ocasiones, en especial en el diagnóstico y el seguimiento de los carcinomas tiroideos, puede ser necesaria la utilización de técnicas de diagnóstico por la imagen más complejas, como la PET.

Pruebas con estudio citológico

El estudio citológico del material obtenido mediante la punción con aguja fina (PAAF/PAF) del tiroides supera ampliamente la eficacia diagnóstica de otros métodos de exploración. Con la única salvedad del dictamen citológico de «lesión folicular o atipia de significado incierto» (Bethesda

III/IV) o «proliferación folicular» (según la clasificación utilizada) que plantea el diagnóstico diferencial entre hiperplasia nodular, adenoma y carcinoma folicular, y hace necesaria la práctica de una biopsia para alcanzar un diagnóstico definitivo, la punción con aguja fina es un método de gran rendimiento en el estudio de las afecciones tiroideas.

Bibliografía especial

Cibas ES, Ali SZ. The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. Thyroid 2017;27:1341-6.

Salvatore D, Davies TF, Schlumberger MJ, Hay ID, Reed Larsen P. Thyroid physiology and diagnostic evaluation of patients with thtroid disorders. En: Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM, eds. Williams Textbook of Endocrinology, 13th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2016. p. 333-86.

Síndrome del enfermo eutiroideo

J. L. Reverter Calatayud

Se trata de una situación clínica aguda y reversible caracterizada por alteraciones de las pruebas de funcionalismo tiroideo en relación con trastornos del transporte y el metabolismo de las hormonas tiroideas, y la secreción de TSH. Se puede presentar asociado al ayuno prolongado o en situaciones de estrés, como en caso de enfermedades graves, agudas o crónicas no relacionadas con el tiroides. El síndrome del enfermo eutiroideo puede presentarse con concentraciones de T_4 normales, disminuidas o elevadas.

Síndrome del enfermo eutiroideo con T_4 normal

Es la forma más habitual, y se denomina también *síndrome de la T_3 baja.* Aparece en situaciones que no son muy graves y cursa característicamente con T_4 y TSH normales, T_3 disminuida, rT_3 elevada y T_4 libre normal o algo elevada. Estas alteraciones se deben a la disminución de la actividad 5'-desyodinasa y también a una disminución de la capacidad de las proteínas de transporte de las hormonas tiroideas, principalmente de la T_4.

Síndrome del enfermo eutiroideo con T_4 disminuida

Se presenta en pacientes en situaciones de especial gravedad, de forma que entre el 30% y el 50% de los enfermos ingresados en unidades de cuidados intensivos presentan este cuadro. Al igual que el anterior, se debe a la existencia de alteraciones en relación con el déficit de 5'-desyodinasa y de capacidad de fijación de las proteínas transportadoras, asociadas a una deficiencia de la secreción de TSH. Se caracteriza por concentraciones de

T_4 y T_3 disminuidas, rT_3 elevada, T_4 libre normal o subnormal y TSH normal o baja. Estos datos analíticos pueden inducir a confusión con un hipotiroidismo hipofisario, por lo que hay que valorar los datos clínicos y el resto de la función adenohipofisaria para llegar al diagnóstico. La determinación de rT_3, que no debe solicitarse de forma sistemática, permite diferenciar el síndrome del enfermo eutiroideo con T_4 baja del hipotiroidismo hipofisario que cursa con concentraciones de rT_3 disminuidas.

Síndrome del enfermo eutiroideo con T_4 elevada

Muy infrecuente, aparece aproximadamente en el 1% de los casos del síndrome. Se produce en casos de enfermedad grave y en el momento de su recuperación, principalmente en enfermos de edad avanzada, especialmente del sexo femenino, tratados con preparados que contienen yodo. También se ha descrito en pacientes afectados de trastornos psiquiátricos agudos. Esta variante puede confundirse con un hipertiroidismo que curse con T_4 elevada y T_3 normal. No obstante, en la hiperfunción tiroidea, las concentraciones de TSH están disminuidas.

Las variedades del síndrome del enfermo eutiroideo pueden producir dificultades de interpretación en el momento de diagnosticar hiperfunción o hipofunción tiroideas en un paciente afectado por una grave enfermedad. Por ello, se recomienda, siempre que sea posible, evitar realizar la valoración de la función tiroidea en el curso de una enfermedad no tiroidea. Los pacientes con un síndrome del enfermo eutiroideo no deben recibir hormonas tiroideas.

Fármacos y función tiroidea

Existe un considerable número de fármacos capaces de alterar la función tiroidea y modificar las pruebas funcionales tiroideas dificultando su interpretación. Sin embargo, es infrecuente que un medicamento no administrado en relación con una afección del tiroides produzca un cuadro

clínico de hipotiroidismo o hipertiroidismo. Los fármacos con mayor incidencia de alteraciones tiroideas son la amiodarona, cuyo elevado contenido en yodo y su prolongada permanencia en el organismo pueden producir tanto hipotiroidismo como hipertiroidismo con trascendencia clínica, al producirse en pacientes tratados por arritmia cardíaca; el litio, cuyo potencial efecto produciendo hipotiroidismo puede agravar la sintomatología psiquiátrica, o los tratamientos inmunoterápicos del cáncer, que pueden inducir tanto el hipertiroidismo como el hipotiroidismo.

En el cuadro 237-2 se resumen los principales fármacos que pueden afectar a la función tiroidea o las pruebas funcionales tiroideas.

Cuadro 237-2 Principales fármacos que pueden afectar a la función tiroidea o a las pruebas funcionales tiroideas

Fármacos que pueden causar hipotiroidismo

Inhibición de la síntesis y/o la secreción de las hormonas tiroideas: tionamidas, litio, perclorato, aminoglutetimida, talidomida, yodo y compuestos que lo contengan, como amiodarona, contrastes yodados, algunos expectorantes, soluciones de yoduro potásico, algunos antisépticos tópicos

Disminución de la absorción de tiroxina: colestiramina, colestipol, dióxido de aluminio, carbonato cálcico, sucralfato, sulfato ferroso, raloxifeno, omeprazol, lansoprazol

Afección del sistema inmunitario: interferón, interleucina 2, inmunoterapia del cáncer (anti-PD-1, anti-CTLA-4)

Inhibición de la TSH: dopamina, glucocorticoides

Producción de tiroiditis destructiva: sunitinib y otros inhibidores de la tirosina cinasa

Aumento del aclaramiento de la tiroxina e inhibición de la TSH: bexaroteno

Fármacos que pueden causar hipertiroidismo

Estimulación de la síntesis y/o secreción de las hormonas tiroideas: yodo, amiodarona, inmunoterapia del cáncer (anti-PD-1, anti-CTLA-4)
Estimulación del sistema inmunitario anti-PD-1, anti-CTLA-4

Fármacos que pueden alterar las pruebas funcionales tiroideas

Disminuyen la TBG sérica: andrógenos, danazol, glucocorticoides, ácido nicotínico, L-asparaginasa
Aumentan la TBG sérica: estrógenos, tamoxifeno, raloxifeno, metadona, 5-fluorouracilo, clofibrato, heroína, mitotano
Disminuyen la unión de la tiroxina a la TBG: salicilatos, furosemida, heparina
Aumentan el aclaramiento de tiroxina: fenitoína, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital
Inhiben la secreción de TSH: dobutamina, glucocorticoides, octreótido
Disminuyen la conversión de tiroxina a triyodotironina: amiodarona, glucocorticoides, contrastes yodados, propiltiouracilo, propranolol

---

CTLA-4: *Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4;* PD-1: *Programmed Death 1;* TBG: proteína transportadora de tiroxina; TSH: tirotropina, hormona tirotropa o tiroestimulante.

Bibliografía especial

Haugen BR. Drugs that suppress TSH or cause central hypothyroidism. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2009;23:793-800.

Surks MI, Boncai L. Age-and race-based serum thyrotropin reference limits. J Clin Endocrinol Metab 2010;95:496-502.

Warner MH, Beckett GJ. Mechanisms behind the non-thyroidal illness syndrome: an update. J Endocrinol 2010;205:1-13.

Bocio

M. Puig Domingo

Concepto

Se denomina *bocio* al aumento de tamaño del tiroides, y se habla de *bocio simple* cuando este no se debe a la existencia de una enfermedad autoinmunitaria, una tiroiditis ni una neoplasia. El bocio es el trastorno más común del tiroides.

Según su morfología, el bocio puede calificarse de difuso o nodular. El aumento de tamaño difuso del tiroides suele evolucionar con el tiempo hacia la formación de nódulos tiroideos, por lo que, en muchos casos, ambas situaciones no son más que distintos estadios evolutivos del mismo trastorno. Además, la evaluación clínica del tamaño y la morfología del tiroides mediante palpación suele ser poco precisa. Más del 50% de las personas con bocio difuso o con un nódulo único por palpación presentan multinodularidad tiroidea por ecografía, y más del 50% de la población con palpación cervical normal presenta nódulos por ecografía.

La frecuencia del trastorno varía según se estudie en zonas con déficit nutricional de yodo o sin él. El yodo es el sustrato principal para la síntesis de hormonas tiroideas y su deficiencia predispone a muchas personas que la presentan a que su tiroides tenga que realizar mayor actividad para conseguir sintetizar la cantidad necesaria de hormonas tiroideas, forzando los mecanismos de recuperación tiroidea del yodo corporal. Ello puede conducir al desarrollo de bocio. La prevalencia de bocio en zonas sin déficit yódico es del 4% al 7%, con un predominio en la mujer de 7-13:1. Si existe déficit de yodo, la frecuencia es mayor, y la prevalencia puede llegar a ser del 30%, o incluso superior; también aumenta con la edad.

Patogenia

En la mayor parte de los casos, la evolución natural del bocio se caracteriza por el crecimiento de las células foliculares, la formación de uno o más

nódulos y el posterior desarrollo de autonomía funcional (bocio difuso, bocio nodular no tóxico o eutiroideo y bocio nodular tóxico, respectivamente). En España, durante muchos años se ha aceptado el efecto bociógeno del déficit de aporte de yodo y la consiguiente estimulación de la TSH como la base fisiopatológica causal más frecuente de bocio; a este tipo de bocio se le denomina *bocio endémico.* No obstante, la disminución del déficit de yodo en la población española experimentada en los últimos 20 años ha llevado a pensar que en muchos casos no es esta la causa principal de su desarrollo. La alta frecuencia de bocio en zonas no endémicas (bocio esporádico), el hecho de que la mayoría de los pacientes presenten TSH normal o el crecimiento continuado de muchos bocios a pesar del tratamiento supresor de la TSH con tiroxina así lo indican. Otros factores intervienen también en la aparición de bocio, como el factor similar a la insulina-I (IGF-I), el epidérmico (EGF) y el de fibroblastos (FGF). Incluso si se acepta el papel de estos factores de crecimiento, la formación de nódulos tiroideos sólo puede explicarse por la existencia de heterogeneidad en las células foliculares con respuestas individuales diferentes frente a los distintos factores que estimulan su crecimiento. En el tiroides normal, la sensibilidad a la acción de la TSH varía incluso entre las células de un mismo folículo, y un pequeño número de ellas tienen capacidad para replicarse de forma autónoma. Esta heterogeneidad de las células foliculares se encuentra genéticamente determinada, al menos en parte.

En la evolución a bocio multinodular hiperfuncionante o tóxico, un número progresivamente mayor de células es capaz de producir hormonas tiroideas en respuesta a mínimos estímulos de TSH o incluso sin ellos hasta condicionar una situación de hipertiroidismo. Esta evolución es frecuente en sujetos que residen en áreas endémicas cuando aumenta su ingesta de yodo de forma importante. La heterogeneidad celular funcional suele estar relacionada con mutaciones de oncogenes, como el *gsp*, que activan la proteína Gs de la membrana celular, para propiciar una situación hiperfuncional. Mutaciones en otros oncogenes, como el *ras*, pueden alterar el crecimiento y la función de algunas células foliculares, y la propia TSH puede contribuir a la aparición de clones celulares autónomos.

Un sujeto concreto, con una predisposición genética determinada para desarrollar bocio, si se encuentra en una zona deficitaria en yodo, suele desarrollar bocio en la infancia y presentar bocio de gran tamaño en edades

adultas. Si posteriormente recibe un mayor aporte de yodo, con elevada probabilidad evolucionará a hipertiroidismo transitorio o persistente. Por tanto, el déficit de yodo influye en la epidemiología y los aspectos clínicos del bocio difuso y del multinodular. La participación de oncogenes en el desarrollo de nódulos en el seno de bocios multinodulares apoya la existencia de factores fisiopatológicos comunes en la aparición del bocio difuso, del nodular y de algunas neoplasias tiroideas.

Etiología

Los factores etiológicos del bocio son múltiples y suelen asociarse e interaccionar entre ellos. De los ambientales, el más reconocido y estudiado, como ya se ha comentado, es el déficit de aporte yódico, aunque también pueden intervenir otros, como el déficit de selenio o la ingesta de algunas sustancias y de algunos fármacos, el hábito tabáquico y el estrés emocional. El bocio se observa con una mayor prevalencia en el sexo femenino. Los factores etiológicos más importantes del bocio se detallan de forma esquemática en el cuadro 237-3.

Cuadro 237-3 Principales factores etiológicos del bocio

Alteración en la disponibilidad de yodo por el tiroides

- Déficit en la disponibilidad de yodo
  - Déficit en la ingesta
- Aumento del aclaramiento renal de yodo

Ingesta de bociógenos

- Alteran la captación tiroidea de yodo
  - Aniones monovalentes (tiocianato, perclorato)
  - Tioglucósidos aislados de las berzas y otras *Brassicae*
  - Glucósidos cianogénicos y linamarina (mandioca)
- Alteran la organificación intratiroidea de yodo
  - Fármacos del grupo tiouracílico (propiltiouracilo, metimazol)
  - Otros fármacos (sulfonilureas, salicilatos)

Goitrina y C glucosilflavonas
Interfieren en la liberación de las hormonas tiroideas
Exceso de yodo, litio, vinblastina, colchicina
Aumentan la excreción fecal de tiroxina
Harina de soja y nueces y sus aceites, aceite de girasol, cacahuete y algodón

Defectos congénitos de la hormonosíntesis tiroidea y de la acción de las hormonas tiroideas

Defectos en la captación tiroidea de yodo
Defectos en la organificación
Defectos de acoplamiento de las yodotirosinas
Defectos de las deshalogenasas
Defectos en la síntesis y secreción de tiroglobulina
Síndrome de resistencia a la acción de las hormonas tiroideas

Otros factores

Factores de crecimiento
Mutación de oncogenes

Alteración en la disponibilidad de yodo por el tiroides

El déficit de yodo es el factor etiológico más estudiado, el epidemiológicamente más relevante de desarrollo de bocio y el que define al bocio endémico como entidad nosológica. Se considera que existe bocio endémico cuando más del 10% de la población de entre 6 y 12 años de edad de una determinada zona geográfica presenta bocio. El bocio endémico es aún muy frecuente en el mundo, y en particular en Europa, debido a que en el continente europeo son pocos los países en los que se ha implementado la yodación universal de la sal. La ingesta de yodo recomendada para un adulto no gestante es de 150-300 µg/día.

Otro factor bociógeno importante es el aumento del aclaramiento renal de yodo que puede observarse en la pubertad, el embarazo, la lactancia y el

climaterio, especialmente cuando estas situaciones se asocian con cierta insuficiencia en la ingesta de yodo.

Ingesta de bociógenos

El tiocianato y el perclorato disminuyen la captación tiroidea de yodo; y el propiltiouracilo, entre otros, produce un déficit en la organificación intratiroidea de yodo. El consumo de yodo en exceso, y el de litio, vinblastina y colchicina pueden interferir en la liberación de hormonas tiroideas. La harina de soja, las nueces y sus aceites, y los aceites de girasol, cacahuete y algodón pueden aumentar la excreción fecal de tiroxina.

Defectos congénitos de la síntesis y de la acción de las hormonas tiroideas

Algunas alteraciones congénitas y genéticamente determinadas de la síntesis de hormonas tiroideas pueden producir bocio, con o sin hipotiroidismo. Estas alteraciones, muy poco frecuentes, se heredan de forma autosómica recesiva y presentan gran heterogeneidad tanto bioquímica como clínica. Los defectos más frecuentes se producen en la organificación tiroidea de yodo por alteraciones de la actividad de las peroxidasas. Uno de estos defectos puede asociarse a sordera nerviosa congénita *(síndrome de Pendred)*.

El síndrome de resistencia a las hormonas tiroideas es un cuadro clínico heterogéneo, muchas veces familiar y debido a alteraciones en el receptor intracelular de las hormonas tiroideas. Los pacientes presentan bocio y pueden estar en situación de hipo-, hiper- o normofunción tiroidea, a pesar de que las concentraciones séricas de T_3, T_4 y TSH están elevadas.

Anatomía patológica

Tanto en los estadios iniciales de bocio simple como en los más evolucionados de bocio multinodular, el tiroides está aumentado de tamaño y suele tener consistencia firme. El epitelio glandular se vuelve alto y prolifera, el coloide disminuye y la arquitectura folicular normal es sustituida por agregados celulares. Los folículos presentan un aspecto muy heterogéneo. En el bocio nodular existen uno o varios nódulos rodeados o

no por una cápsula y por tejido fibroso. Los nódulos tiroideos pueden sufrir transformación quística, sangrar o calcificarse, y pueden acompañarse de componente de tiroiditis linfocitaria o ser verdaderos adenomas, muchas veces de estirpe monoclonal. Si se realizan estudios histológicos exhaustivos, en el 4%-17% de los casos de bocio multinodular se encuentran carcinomas tiroideos, la mayoría de ellos carcinomas papilares de tamaño inferior a 1 cm, que generalmente no presentan ninguna relevancia clínica. Cuando la causa es una dishormonogénesis, la glándula muestra una intensa hiperplasia celular, con formación de papilas y ausencia prácticamente total de coloide.

Cuadro clínico

El bocio en sus estadios iniciales suele ser asintomático, aunque raramente puede cursar con dolor por hemorragia local en el caso de que exista un nódulo quístico. Inicialmente, es difuso y firme, y luego se hace nodular, hasta alcanzar en algunos casos un gran tamaño; este proceso suele ser muy lento y durar años. Cuando el crecimiento de un nódulo tiroideo es muy rápido, hay que sospechar una neoplasia tiroidea maligna, aun cuando un nódulo benigno puede también crecer de forma relativamente rápida, sobre todo si tiene componente quístico.

El crecimiento progresivo del bocio hacia el interior de la cavidad torácica (bocio intratorácico) y la evolución a bocio multinodular hiperfuncionante o tóxico son hechos relativamente frecuentes en sujetos de edad avanzada. Cuando un bocio alcanza gran tamaño, puede cursar con síntomas de compresión (disnea, estridor, disfagia, disfonía y tos).

Diagnóstico

El diagnóstico de bocio no suele plantear dificultades. Su tamaño y características se determinan por palpación, y, según las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud, se clasifica en tres grados: en el bocio de grado 1, el tiroides se palpa, pero no se ve con el cuello en posición normal; también se acepta como bocio de grado 1 la palpación de nódulos tiroideos. El bocio de grado 2 es visible con el cuello en posición normal, y la ausencia de bocio se considera de grado 0. Las concentraciones

séricas de TSH y T_4 libre suelen ser normales. Aproximadamente en la cuarta parte de los bocios multinodulares, la TSH está inhibida (hipertiroidismo subclínico). En las zonas con endemia, la determinación de la yoduria puede confirmar la ingesta insuficiente de yodo, aun cuando la determinación de yoduria tiene más valor a nivel poblacional que individual. La endemia se considera leve si la yoduria es de 50-99 µg/L; moderada, si oscila entre 20 y 49 µg/L, y grave, si es inferior a 20 µg/L.

Los anticuerpos antitiroideos, en especial los antitiroperoxidasa, pueden ser positivos en títulos bajos en algunos pacientes y correlacionarse con la intensidad de la tiroiditis linfocitaria focal.

La ecografía permite conocer de forma precisa el tamaño del bocio y sus características, identificar los posibles nódulos y clasificarlos. Hoy en día, la ecografía es una exploración imprescindible para una adecuada valoración de un bocio, e idealmente debe hallarse en la propia consulta del endocrinólogo. Cuando existe un valor de TSH infranormal, se puede realizar una gammagrafía tiroidea que mostrará el bocio difuso inicial o la captación heterogénea del trazador en los casos de multinodularidad. En ocasiones es necesario practicar una TC o una RM cervicotorácicas para confirmar la prolongación endotorácica y el grado de compresión de la tráquea, y realizar pruebas funcionales respiratorias para determinar la repercusión funcional de la compresión traqueal.

Se recomienda el estudio citológico del material obtenido mediante PAF ecodirigida en nódulos con crecimiento rápido y/o en los que presenten algún dato sospechoso de malignidad, pero no en todos los nódulos. El diagnóstico citológico más frecuente es el de bocio coloide (abundante material coloide y escasa celularidad). En ocasiones puede detectarse tiroiditis linfocitaria focal, y la aspiración de un quiste puede resultar diagnóstica y terapéutica, al evacuar el contenido líquido.

Diagnóstico diferencial

En ocasiones, el bocio difuso puede plantear el diagnóstico diferencial con la tiroiditis de Hashimoto o con la enfermedad de Graves-Basedow. En ambas, las determinaciones hormonales, de anticuerpos antitiroideos y, eventualmente, de anticuerpos antirreceptor de la TSH suelen aclarar el

diagnóstico. La citología permite confirmarlo en prácticamente todos los casos. El bocio multinodular puede plantear dudas diagnósticas con algunas tiroiditis y con las neoplasias.

Pronóstico

El pronóstico del bocio simple es bueno, y su evolución desfavorable depende sólo de su crecimiento y la consiguiente aparición de fenómenos compresivos y de hiperfunción (bocio multinodular tóxico). Inicialmente puede revertir de forma espontánea, pero una vez en fase de nodularidad es irreversible. Su evolución hacia el hipotiroidismo es muy rara, aunque existe la posibilidad de esta asociación en zonas con déficit endémico de yodo y en situaciones de dishormonogénesis grave.

Tratamiento

La conducta terapéutica frente al bocio simple no puede estandarizarse. La actitud expectante es la correcta en muchos pacientes. El tratamiento se indicará si existe crecimiento generalizado o de algún nódulo y/o aparecen compresión o hipertiroidismo y, a veces, por motivos estéticos.

El tratamiento médico mediante la administración de levotiroxina sódica con la intención de inhibir la secreción de TSH no modifica la evolución natural de los nódulos tiroideos.

El tratamiento quirúrgico del bocio simple se indicará cuando exista compresión de las estructuras vecinas y/o en los casos de bocio nodular en los que se sospeche una neoplasia o esta se haya confirmado por citología. Los bocios de gran tamaño son una indicación para realizar un tratamiento quirúrgico. La evolución a bocio multinodular tóxico puede ser otra indicación para la intervención quirúrgica. El tipo de intervención indicada es la tiroidectomía. Para disminuir el número de recidivas del bocio, la tiroidectomía debe ser extensa, lo que comporta hipotiroidismo posquirúrgico; en consecuencia, debe iniciarse tratamiento hormonal sustitutivo con levotiroxina sódica inmediatamente después de la cirugía.

El tratamiento del bocio multinodular tóxico con radioyodo es efectivo y seguro, y se recomienda sobre todo en personas de edad avanzada y/o con contraindicaciones para la cirugía. Se suelen administrar 80-100 μCi de ^{131}I

por gramo de tejido tiroideo estimado, teniendo siempre en cuenta su capacidad de captación. En la mayor parte de los casos se consigue un adecuado control del hipertiroidismo, si bien la reducción de tamaño del bocio suele ser modesta y generalmente no superior al 20%. La incidencia de hipotiroidismo posradioyodo oscila entre el 20% y el 50% a los 5 años, lo que hace necesario un control anual de la función tiroidea en los pacientes en los que el hipertiroidismo se resuelve tras tratamiento con radioyodo. En los bocios dishormonogénicos debe administrarse levotiroxina en dosis sustitutivas.

Trastornos por déficit de yodo

Concepto

El yodo es un constituyente imprescindible para la síntesis de las hormonas tiroideas. Su déficit nutricional condiciona una insuficiente síntesis de hormonas tiroideas y, en particular, de levotiroxina. El concepto de *trastornos por déficit de yodo* fue introducido en 1983 por Hetzel, cuyas características y expresión clínica dependen de la intensidad de la deficiencia y el momento de la vida en que dicho déficit se produce. La forma más común de trastorno asociado al déficit de yodo es el bocio simple, y la forma más grave, el cretinismo endémico. El yodo se encuentra geográficamente distribuido por todos los continentes, pero de forma irregular en cada uno de ellos. Europa es un continente con una relativa carencia de yodo, y España ha presentado históricamente regiones con déficit de yodo grave. En la actualidad, nuestro país ha mejorado ostensiblemente su carencia en yodo.

La deficiencia de yodo es la causa más frecuente de disfunción cerebral en el mundo, así como del retraso en el desarrollo psicomotor en niños, junto con otros trastornos, como el déficit auditivo. Las mujeres gestantes están especialmente expuestas y vulnerables a esta deficiencia, dado que el embarazo es una situación de mayor trabajo por parte del tiroides materno, que provee al feto de hormona tiroidea, y además existe un incremento de las pérdidas urinarias de yodo. Los trastornos debidos al déficit de yodo continúan siendo un grave problema de salud pública mundial. Las evaluaciones más recientes indican que aproximadamente 2.000 millones de personas (el 38% de la población mundial) viven en áreas de bocio endémico. Junto con las bajas concentraciones de yodo presentes en áreas endémicas, la presencia de agentes bociógenos naturales o la deficiencia de selenio, frecuentes en la dieta de muchos países en vías de desarrollo, intensifican y empeoran las consecuencias del déficit de yodo.

Etiología

El yodo se encuentra ampliamente distribuido en el agua marina. Muchas áreas donde el cretinismo es o ha sido históricamente predominante son mesetas o zonas de montaña o tierras alejadas del mar. El contenido de yodo de diversos alimentos varía ampliamente, pero la cantidad de yodo en los alimentos básicos comunes, como cereales o raíces, depende más del contenido de yodo del suelo donde se cultivan que del alimento en sí. Los alimentos del mar (pescados y crustáceos) son ricos en yodo.

En la mayor parte de los países con suficiente capacidad económica y control sanitario en los que existía déficit de yodo, este se ha resuelto mediante la yodación universal de la sal. De forma incomprensible, en bastantes países del continente europeo este procedimiento de bajo coste y gran eficacia no se ha implementado, y la lucha contra el déficit de yodo se centra en el consumo individual de sal convenientemente yodada, comprada según decisión personal junto con los demás alimentos. La introducción de sal yodada en el mercado alimentario español, junto con campañas de estímulo a su consumo, han llevado a mejorar sustancialmente la carencia de yodo en la población española, aun cuando el problema en España no se ha resuelto completamente y, durante la gestación, los niveles de consumo de yodo por las gestantes españolas son aún insuficientes en la mayor parte de las regiones.

Las dos formas más graves de trastornos por déficit de yodo en el feto de la madre cuya gestación se produce en condiciones de grave déficit de yodo son el cretinismo endémico neurológico y el mixedematoso. La diferencia entre ambos síndromes se debe al momento en que se produce la deficiencia durante el desarrollo; en el mixedematoso el daño es predominantemente posnatal, mientras que en el cretinismo neurológico se producen lesiones cerebrales, ya que la deficiencia durante la primera parte de la gestación es grave. Así pues, el neurológico es la consecuencia de una deficiencia grave de yodo en la mujer ya desde antes de la gestación. El feto es dependiente de la llegada de hormonas tiroideas maternas durante el primer trimestre; esta es la única fuente de dichas hormonas hasta la mitad de la gestación; el cerebro fetal precisa tiroxina de forma crítica para su normal organogénesis durante el primer trimestre. Así pues, la tiroxina circulante fetal depende de la T_4 de origen materna, que una vez que ha atravesado la barrera placentaria se convierte localmente en T_3 por acción de la desyodasa de tipo

2 del cerebro fetal. En situación de déficit de yodo, las concentraciones maternas de T_4 están disminuidas y llegan en escasa cantidad al compartimento fetal; además, cuando se inicia la síntesis hormonal en el tiroides del feto, tampoco existe yodo suficiente para que esta se produzca de forma adecuada. Por consiguiente, la causa del cretinismo neurológico se debe a la existencia de una situación de déficit de yodo tanto materna como fetal.

En el cretinismo mixedematoso se produce una situación parecida al hipotiroidismo congénito; en este tipo de cretinismo, la glándula tiroidea materna es aún capaz de suministrar cierta cantidad de tiroxina que evita lesiones cerebrales graves en el feto; aun así, durante la segunda mitad de la gestación, el tiroides fetal claudica por falta de yodo suficiente, y el tiroides materno, aun suministrando parte de las necesidades de tiroxina, no llega a los requerimientos para prevenir trastornos del desarrollo de diversos órganos. Además, pueden concurrir otros factores que suelen agravar la situación, como: a) que se produzca una sobrecarga asociada de tiocianatos junto con déficit de yodo, hecho concurrente en algunas zonas del mundo; b) la deficiencia de selenio, que en las madres causa una disminución de la conversión de T_4 a T_3, por efecto sobre las desyodasas, enzimas seleniodependientes, y c) mecanismos de tipo inmunológico, en algunos casos relacionados con el déficit de selenio. Desde el punto de vista clínico, pueden presentarse con frecuencia formas combinadas —neurológico y mixedematoso— de este trastorno.

Cuadro clínico

Cretinismo neurológico

Es la forma más común, y se describió inicialmente en los Andes, el Himalaya y Nueva Guinea; se caracteriza por déficit mental grave, sordomudez, estrabismo y alteraciones motoras. La visión no está afectada. Existe espasticidad proximal, con reflejos tendinosos profundos marcadamente exagerados, que no afectan generalmente a los pies ni a las manos; la mayoría de los pacientes pueden caminar. Este dato es muy útil para diferenciar el cuadro de algunas formas de parálisis cerebral. La mayoría de los casos presentan bocio y estatura ligeramente disminuida.

Las concentraciones de hormonas tiroideas son normales o ligeramente disminuidas, y la TSH está elevada. El ECG y la radiografía ósea son normales, y el tratamiento con hormonas tiroideas no obtiene respuesta alguna.

Cretinismo mixedematoso

Especialmente frecuente en África Central, se caracteriza por hipotiroidismo grave ya desde los primeros momentos de la vida, déficit mental, aunque menos acusado que en el cretinismo neurológico, retraso en la maduración ósea, defectos del crecimiento y atrofia muscular. No existe bocio, y los reflejos osteotendinosos son lentos. La gammagrafía tiroidea demuestra la presencia de tejido tiroideo residual. Después del nacimiento se mantiene el hipotiroidismo con atrofia tiroidea. Los valores de las hormonas tiroideas son siempre muy bajos y la TSH se encuentra muy aumentada. El ECG de estos pacientes presenta complejos QRS anchos de bajo voltaje, junto con otras anomalías. En la radiografía ósea se objetiva la presencia de disgenesia epifisaria, y el tratamiento con tiroxina es efectivo en la mayoría de los enfermos.

Tratamiento y prevención

El tratamiento con tiroxina debe efectuarse en todos los casos. Si se tiene en cuenta que, una vez establecidas las alteraciones neurológicas o esqueléticas, el tratamiento es poco efectivo, la lucha contra esta enfermedad se basa en la profilaxis que corrija el déficit de yodo. Existen dos métodos para realizar la suplementación de yodo: las medidas diseñadas para aplicar a toda la población y las dirigidas a grupos específicos. Entre las primeras, la yodación de la sal es el método más extendido, eficaz, fácil, seguro y económico. La recomendación de la OMS es que se use sal yodada en todos los países, se haya confirmado o no la existencia de zonas con carencia de yodo. En España se autorizó añadir 60 mg de yodo/kg de peso de sal hace casi cuatro décadas, suficientes para prevenir el déficit de yodo, pero el consumo de este tipo de sal es voluntario y no se ha implementado una yodación universal de la sal que incluya a toda la cadena alimentaria. Además, existen varios factores que pueden

disminuir el consumo total real de yodo, como la calidad de la sal, su proceso de yodación o las condiciones ambientales, como la exposición a la humedad y a la luz, que provocan una mayor pérdida de yodo por evaporación. Se recomienda la yodación con yodato potásico, más estable que el yoduro.

Las medidas dirigidas a grupos específicos de riesgo se basan en la utilización de aceite yodado. Se recomienda la utilización de 1 mL de aceite yodado (475 mg de yodo/mL) en adultos y de 0,5 mL en niños. De esta forma se cubre el déficit yódico en la población por un período aproximado de 5 años. Puede administrarse, también por vía oral, el aceite de adormidera yodado (Lipiodol®), que contiene 485 mg de yodo/mL. Se recomienda administrar 2 mL a los niños, dosis que puede repetirse y que protege a la población durante un período de 2-3 años. En mujeres gestantes, la administración de 0,5 mL de Lipiodol® protege durante 6 meses, y la de 1 mL, durante 2 años. En España se recomienda a todas las gestantes un suplemento mínimo de 200 µg/día p.o. de yoduro potásico hasta el final de la lactancia. En prematuros o niños nacidos a término alimentados con preparados humanizados que, en general, no contienen las cantidades de yodo necesarias, se recomienda el uso de preparados de yodo que contengan 20 µg/dL para prematuros y 10 µg/dL para recién nacidos a término. Aunque se corrija la carencia de yodo, deberían aumentar las medidas para detectar y tratar posibles disfunciones tiroideas de la mujer en edad fértil y, preferiblemente, antes del inicio del embarazo o en el primer trimestre. Estos programas deberían contemplar la determinación de TSH y de tiroxina en forma de cribado universal durante las primeras semanas de gestación.

La administración de yodo presenta pocos peligros para las personas que no padecen déficit grave de su aporte. En ocasiones puede inducir hipertiroidismo, principalmente en ancianos y al iniciarse las medidas profilácticas, que suele ser transitorio. Puede aparecer también hipotiroidismo en personas con enfermedad tiroidea subyacente, tras dosis masivas de yodo. En cualquier caso, los beneficios de la corrección de déficit de yodo sobrepasan con creces los posibles problemas, de manera que, a comienzos del siglo XXI, no existe ninguna excusa para que se sigan

produciendo deficiencias del desarrollo físico o mental por hipotiroidismo debido al déficit de yodo.

Bibliografía especial

Chen A, Bernet V, Carty S, Davies T, Ganly I, Inabnet BW, et al. American Thyroid Association Statement on Optimal Surgical Management of Goiter. Thyroid 2014;24:181-9.

Grani G, Lamartina L, Biffoni M, Giacomelli L, Maranghi M, Falcone R, et al. Sonographically Estimated Risks of Malignancy for Thyroid Nodules Computed with Five Standard Classification Systems: Changes over Time and Their Relation to Malignancy. Thyroid 2018;28:1190-7.

Reverter JL, Vázquez F, Puig-Domingo M. Diagnostic Performance Evaluation of a Computer-Assisted Imaging Analysis System for Ultrasound Risk Stratification of Thyroid Nodules. AJR Am J Roentgenol 2019:1-6.

Vila L, Lucas A, Donnay S, de la Vieja A, Wengrowicz S, Santiago P, et al. Iodine nutrition status in Spain. Needs for the future. Endocrinol Diabetes Nutr 2020;67(1):61-9.

Zimmemmann MB, Boelaert K. Iodine deficiency and thyroid disorders. Lancet Diabetes Endocrinol 2015;3:286-95.

Hipotiroidismo

M. Puig Domingo

Concepto

Se denomina *hipotiroidismo* a la situación clínica caracterizada por un déficit de secreción de hormonas tiroideas, producida por una alteración orgánica o funcional del tiroides o por un déficit de estimulación de la TSH. El hipotiroidismo originado por alteraciones en la glándula tiroidea se denomina *primario*, mientras que se llama *secundario* al que depende de una insuficiente secreción de TSH si el fallo es adenohipofisario, y *terciario* si la alteración se origina en el hipotálamo. El término *hipotiroidismo subclínico* incluye las situaciones asintomáticas en las que la concentración de T_4 libre es normal y la de TSH está aumentada.

El hipotiroidismo es una entidad frecuente, con una incidencia mayor en el sexo femenino en comparación con el masculino. Diversos estudios epidemiológicos muestran una incidencia anual de hipotiroidismo del 3,5‰ en las mujeres y del 0,6‰ en los varones, y una prevalencia de TSH elevada en el 4,6% de la población (0,3%, hipotiroidismo clínico, y 4,3%, subclínico). La tiroiditis atrófica autoinmunitaria, la forma más común del hipotiroidismo del adulto, tiene un gran predominio en las mujeres y su frecuencia aumenta con la edad, para alcanzar una prevalencia del 6%-7% en las mujeres de edad superior a los 60 años y del 10% si se incluye el hipotiroidismo subclínico. La prevalencia de disfunción tiroidea no conocida en la población adulta de Cataluña es del 5,3% (3,8%, hipotiroidismo, y 1,5%, hipertiroidismo), y las mujeres son las más frecuentemente afectadas. En el grupo de edad de más de 60 años, la prevalencia de disfunción tiroidea no conocida es del 9,8% (6,9%, hipotiroidismo, y 3,3%, hipertiroidismo), y es muy similar en ambos sexos. La incidencia de hipotiroidismo congénito se estima en un caso por cada 4.000 recién nacidos.

Etiología

En el cuadro 237-4 se resumen las causas principales de hipotiroidismo permanente. El hipotiroidismo por tiroiditis autoinmunitaria es la forma más común del hipotiroidismo del adulto. Los hipotiroidismos postiroidectomía y posterapia con radioyodo son frecuentes en clínica y se identifican fácilmente. La irradiación del cuello por una enfermedad no tiroidea puede producir también hipotiroidismo. Los defectos del desarrollo de la glándula tiroides son una causa frecuente de hipotiroidismo en los primeros meses o años de vida. La mayoría de estos pacientes son portadores de una disgenesia tiroidea con localización ectópica, que va desde la base de la lengua hasta el cartílago tiroideo. El hipotiroidismo permanente causado por alteraciones orgánicas de base no autoinmune del tejido glandular, como la tiroiditis de De Quervain o la amiloidosis, es poco frecuente, al igual que el debido a alteraciones en la biosíntesis de las hormonas tiroideas.

Cuadro 237-4 Principales causas de hipotiroidismo

- Hipotiroidismo primario (déficit estructural o funcional del tiroides)
  - Hipotiroidismo por tiroiditis autoinmunitaria
  - Tiroidectomía
  - Terapéutica con ^{131}I
  - Radiaciones externas en la región cervical
  - Defectos en el desarrollo de la glándula tiroides
  - Alteraciones en la biosíntesis de las hormonas tiroideas (defectos congénitos, déficit o exceso yódico, bociógenos vegetales, fármacos)
- Hipotiroidismo secundario (déficit de TSH)
- Hipotiroidismo terciario (déficit de TRH)
- Resistencia periférica a las hormonas tiroideas

TRH: hormona hipotalámica estimuladora de la hormona tirotropa; TSH: hormona tirotropa o tiroestimulante.

Otro grupo de causas, que se ha expuesto en el apartado sobre el hipotálamo-hipófisis, es el que hace referencia al hipotiroidismo secundario y terciario. Por último, procede mencionar la resistencia periférica a las hormonas tiroideas, que puede cursar con hipotiroidismo clínico si la alteración de los receptores de las hormonas tiroideas afecta a todos los tejidos.

Anatomía patológica

En la mayoría de los casos debidos a tiroiditis autoinmunitaria existe atrofia de la glándula, muy particularmente en la fase avanzada del proceso autoinmune. El parénquima está sustituido por tejido fibroso hialinizado, que incluye algunos agregados focales de linfocitos y células plasmáticas. Se observan, asimismo, restos de epitelio folicular con células de Hürthle (células foliculares de aspecto eosinófilo) y, a veces, células gigantes multinucleadas de origen histiocítico.

Cuadro clínico

Hipotiroidismo del adulto

El término histórico *mixedema* debe reservarse para las formas graves o complicadas del proceso, que incluyen la presencia de este signo de afección dérmica y que se producen en situaciones de hipotiroidismo agudo no tratado y de larga evolución. El cuadro clínico, de comienzo insidioso, puede consistir durante mucho tiempo sólo en una expresión atenuada de los síntomas, lo cual puede dificultar la sospecha clínica.

Los pacientes refieren intolerancia al frío, y en casos avanzados y graves puede comprobarse hipotermia. Son frecuentes la astenia y la disminución del apetito, con peso normal o aumentado por la retención de agua y sal, secundaria también al depósito de tejido mucoide. La voz es ronca y áspera debido a la infiltración mucoide de la lengua y la laringe. El tiroides casi nunca es palpable, por su evolución hacia la atrofia. El signo más llamativo es una singular tumefacción de la piel (mixedema del adulto), que se distingue del edema común porque la presión digital no deja fóvea. Se manifiesta sobre todo en la cara, la nuca y el dorso de las manos y los pies.

La piel suele estar seca, dura y escamosa, y a menudo es pálida y amarillenta por la frecuente aparición de anemia, vasoconstricción cutánea e hipercarotenemia asociadas. Las secreciones sudorípara y sebácea están reducidas. El cabello, las cejas, las pestañas y el pelo corporal se vuelven secos, gruesos y frágiles, y tienden a caer. Las alteraciones citadas, junto con la tendencia a la somnolencia y al aparente desinterés por el entorno, producen cambios característicos en la facies de los pacientes. Las uñas se vuelven quebradizas y crecen muy lentamente.

En el *aparato circulatorio* destaca la disminución del gasto cardíaco. Hay vasoconstricción periférica y puede observarse un aumento del área cardíaca en la radiografía de tórax, en parte debido a la dilatación del corazón, pero con relativa frecuencia relacionado con la existencia de un derrame pericárdico rico en proteínas y polisacáridos.

También puede observarse *derrame pleural*, y en formas avanzadas puede producirse infiltración de los músculos respiratorios y alteración del centro respiratorio, capaces de conducir a hipoventilación alveolar.

En el *aparato digestivo*, en el hipotiroidismo agudo y de larga evolución, se puede producir macroglosia por infiltración mixedematosa, estreñimiento y aclorhidria, y puede aparecer malabsorción. La ascitis aparece rara vez y, cuando lo hace, suele acompañar a derrames de las otras cavidades serosas. Se han descrito casos de síndrome nefrótico en relación con glomerulopatía membranosa.

En general, se observan discretas alteraciones funcionales del *riñón*, con disminución del filtrado glomerular, reducción de la capacidad secretora y de reabsorción de los túbulos y de la capacidad de concentración de la orina. Existe un retraso en la eliminación acuosa, que, junto con la hidrofilia del tejido mucoide, conduce a un incremento en el volumen total de agua del organismo, lo que produce hiponatremia dilucional. El volumen plasmático está reducido.

Suele aparecer *anemia*, que puede ser de tres tipos: normocítica y normocrómica, macrocítica —casi siempre relacionada con un déficit concomitante de vitamina B_{12}— y microcítica o hipocrómica por déficit de hierro en relación con la presencia de hemorragias o de un déficit de absorción. La anemia perniciosa está presente en el 12% de los casos de hipotiroidismo de origen autoinmunitario.

En el *sistema nervioso central* destaca la lentitud de las funciones intelectuales, incluida el habla. El paciente presenta hipodinamia e indiferencia por el entorno, y puede aparecer ataxia de tipo cerebeloso. La falta de concentración y de memoria, y la somnolencia son habituales. Las alteraciones psiquiátricas de tipo depresivo son relativamente frecuentes, y a veces se observan cuadros de agitación, ataxia, convulsiones y coma en situación de hipotiroidismo extremo y prolongado.

Pueden existir también ceguera nocturna, sordera y neuropatías periféricas por atrapamiento, muy especialmente en el nervio mediano, producido por depósitos de sustancia mucoide que ocasionan un síndrome del túnel carpiano. El retraso del período de relajación de los reflejos osteotendinosos es muy característico.

Los movimientos de los *músculos esqueléticos* suelen ser lentos, aunque la fuerza suele estar preservada. Con mucha frecuencia se detectan en el suero incrementos de enzimas de origen muscular, como la CK y la ASAT.

Entre las alteraciones del *sistema endocrino* cabe citar la hipertrofia y la hiperplasia de las células tirotropas hipofisarias. Puede existir hiperprolactinemia debida al estímulo del incremento de TRH hipotalámico, a veces acompañada de galactorrea. De forma excepcional puede generarse un adenoma hipofisario productor de TSH *(feed-back tumor)* en los casos de muy larga evolución de hipotiroidismo no tratado. Destaca también la prolongación de la semivida del cortisol con cortisolemia normal, pero con eliminación urinaria de cortisol disminuida. En casos graves puede haber una respuesta inadecuada al estrés, de modo que un tratamiento inicial demasiado enérgico con hormonas tiroideas puede desencadenar una insuficiencia suprarrenal. En el área gonadal, en la mujer puede existir disminución de la libido y aparición de ciclos anovulatorios y polimenorrea, y en el hombre, disminución de la libido, impotencia y oligospermia.

Una de los hallazgos bioquímicos más frecuentes es el aumento de la concentración de colesterol total, LDL-C, triglicéridos y fosfolípidos séricos.

En la tabla 237-2 se señala la frecuencia de aparición de los principales signos y síntomas del hipotiroidismo.

Tabla 237-2

Síntomas y signos de hipotiroidismo

Síntoma o signo	Porcentaje (%)
Sequedad de la piel	62-97
Palidez	58-67
Enlentecimiento del lenguaje	48-91
Aumento de peso	48-76
Ronquera	48-74
Disminución de la memoria	48-66
Disminución de reflejos osteotendinosos	46
Hinchazón de las manos, los pies y la cara	40-90
Estreñimiento	38-61
Adelgazamiento, sequedad o caída del cabello	32-57
Somnolencia, cansancio	25-98
Hipertensión arterial	18
Trastornos menstruales	16-58
Nerviosismo, ansiedad	13-58
Bradicardia	8-14
Derrame pleural, pericárdico o ascitis	3-4

Hipotiroidismo del recién nacido y del niño

El hipotiroidismo que aparece en los primeros días de vida es difícil de reconocer clínicamente. Puede sospecharse por la presencia de dificultad respiratoria, cianosis, ictericia persistente, hernia umbilical, letargia, somnolencia, desinterés por la alimentación, llanto ronco, estreñimiento, o presencia de una gran fontanela anterior o una fontanela posterior abierta. Se puede objetivar también la ausencia de los puntos de osificación de la epífisis femoral distal y tibial proximal. Si no se instaura el tratamiento correcto, aparece piel seca, edema periorbitario, macroglosia y distensión abdominal. Se producen asimismo graves defectos en el crecimiento lineal y en el desarrollo del esqueleto en general. Los trastornos más graves se instauran en el sistema nervioso central. Así, en el cerebro se produce un retraso de su crecimiento y su maduración, lo que provoca trastornos neurológicos, como temblor, espasticidad e incoordinación, y alteraciones mentales que causan un grave defecto del desarrollo intelectual. Este cuadro

establecido constituye el denominado *cretinismo.* El tratamiento temprano de la afección es fundamental, ya que, de otro modo, las lesiones cerebrales se vuelven irreversibles. El cribado neonatal universal del hipotiroidismo ha sido implementado desde hace ya muchos años por diversos sistemas nacionales de salud, lo cual indica la relevancia del diagnóstico precoz y su coste-eficacia.

Cuando el hipotiroidismo comienza entre los 6 meses y los 2 años, si no se inicia un tratamiento temprano también puede aparecer un déficit mental. En cambio, si se instaura después de los 2 años, es más difícil que se produzca una discapacidad intelectual permanente. En los niños de esta edad, la enfermedad se manifiesta por apatía y dificultad para el aprendizaje. El déficit tiroideo tiene efectos graves sobre el crecimiento y el desarrollo del esqueleto. La maduración sexual y el inicio de la pubertad suelen retrasarse, aunque también puede observarse precocidad sexual en el hipotiroidismo infantil.

Coma mixedematoso

Se trata de una situación clínica muy grave, pero de aparición muy poco frecuente, y que pone en peligro la vida del paciente. Es más frecuente en mujeres mayores y predomina en invierno. La mayoría de las veces se desencadena por alguna de las siguientes causas: exposición al frío, infección, insuficiencia respiratoria, hipoglucemia y consumo de analgésicos, que son mal metabolizados por el paciente hipotiroideo.

El paciente presenta, además de un coma más o menos profundo, los signos y síntomas correspondientes a un hipotiroidismo de larga evolución. La hipotermia es común, y se considera que una temperatura rectal inferior a 32 °C constituye un signo de mal pronóstico. La hipoglucemia es poco frecuente y, cuando aparece, suele estar producida por insuficiencia suprarrenal asociada de causa autoinmunitaria. La eliminación de agua está disminuida, y con bastante frecuencia se observa una importante hiponatremia dilucional. Este trastorno se ha atribuido a una secreción inapropiada de hormona antidiurética de tipo funcional y secundaria al hipotiroidismo. La intoxicación acuosa y la hiponatremia pueden ser factores coadyuvantes del deterioro de la consciencia. Por último, con frecuencia aparecen graves trastornos ventilatorios.

Diagnóstico

El diagnóstico de la forma completa de hipotiroidismo del adulto es fácil de establecer. En las formas clínicamente paucisintomáticas, el diagnóstico clínico es más difícil y la enfermedad pasa inadvertida a menudo. Las formas asintomáticas del hipotiroidismo subclínico sólo se pueden descubrir mediante las pruebas de laboratorio.

El diagnóstico del hipotiroidismo del recién nacido y del niño suele ser difícil de establecer por los datos clínicos en las fases iniciales. En el caso del hipotiroidismo neonatal se ha producido un avance decisivo con la determinación sistemática de la T_4 y la TSH en el recién nacido mediante los programas de cribado universal.

La determinación más útil para el diagnóstico del hipotiroidismo primario es la TSH basal, que estará elevada, junto con la de T_4 libre, que estará disminuida.

El estudio de la presencia en el suero de anticuerpos antitiroideos es imprescindible para establecer el diagnóstico etiológico de tiroiditis autoinmunitaria. La gammagrafía y la ecografía tiroidea no están indicadas en el hipotiroidismo del adulto. En cambio, en la hipofunción tiroidea del recién nacido y del niño pueden aportar información sobre posibles localizaciones ectópicas del tiroides.

La determinación de los anticuerpos anticélula parietal gástrica y otros autoanticuerpos organoespecíficos está justificada en el hipotiroidismo autoinmunitario. Algunos cambios bioquímicos que aparecen en el hipotiroidismo, aunque no tienen valor específico, pueden ayudar a despertar la sospecha de la afección. Entre ellos debe citarse el aumento del colesterol, de la CK, de la ASAT, de la lactato-deshidrogenasa (LDH) y de la prolactina, así como la hiponatremia.

Diagnóstico diferencial

El hipotiroidismo del adulto se puede confundir en ocasiones con el síndrome nefrótico y con algunos procesos hematológicos. En los casos de hipotiroidismo infantil es indispensable pensar en esta enfermedad, dada la importancia de su reconocimiento precoz, ante el menor trastorno del desarrollo intelectual y cualquier defecto del crecimiento o de la

maduración esquelética. En todos los casos de coma metabólico debe pensarse en la posibilidad de un coma mixedematoso, ya que la omisión de dicho diagnóstico acarrea una elevada mortalidad.

Un aspecto muy importante del diagnóstico diferencial del hipotiroidismo consiste en la distinción entre las formas primarias y las que son de origen hipofisario o hipotalámico.

Pronóstico y prevención

En la actualidad, el hipotiroideo adulto tratado correctamente alcanza una supervivencia normal, y suele quedar prácticamente asintomático. En el hipotiroidismo del recién nacido y del niño, el pronóstico depende de la prontitud del diagnóstico y el tratamiento. Las anomalías del esqueleto y el déficit de crecimiento son más reversibles que la discapacidad intelectual, pero también pueden convertirse en definitivos si el tratamiento sustitutivo tarda mucho en instaurarse.

Es importante recordar que no todas las formas de hipotiroidismo son definitivas e irreversibles, ya que algunas pueden ser transitorias. Las formas más habituales de hipotiroidismo transitorio en el adulto son las que aparecen tras la tiroidectomía subtotal en la enfermedad de Graves-Basedow o en el bocio multinodular, tras la hemitiroidectomía en el adenoma tóxico o después de la terapéutica con radioyodo en la enfermedad de Graves-Basedow o en los bocios nodulares tóxicos. En cualquiera de estos casos está justificada la abstención terapéutica durante un plazo corto de tiempo, que puede alcanzar los 6 meses si los síntomas y signos de hipotiroidismo no son importantes, ya que muchos de estos pacientes suelen recuperar el eutiroidismo. Otras formas de hipotiroidismo transitorio son las que pueden aparecer en las diversas fases evolutivas de algunas tiroiditis. También puede presentarse una alteración transitoria de la función tiroidea en pacientes tratados con amiodarona.

Otra forma de hipotiroidismo transitorio es la que en ocasiones presenta el recién nacido y que puede ser producida por déficit de yodo, por paso transplacentario de diversas sustancias bociógenas o por paso de anticuerpos antitiroideos, y también por la exposición del feto a cantidades masivas de yodo como consecuencia de la utilización de povidona yodada durante el parto. La reevaluación del hipotiroidismo neonatal suele

realizarse unas semanas después de haber suspendido la medicación potencialmente causante o haber desaparecido la condición causante de la disfunción. La medición de las hormonas tiroideas y la TSH, y en ocasiones una gammagrafía con captación de radioyodo o una ecografía cervical, confirmarán o no la existencia de hipotiroidismo.

Para prevenir el hipotiroidismo del adulto no existe en la actualidad un acuerdo unánime acerca del cribado universal mediante la determinación de la TSH, lo que permitiría un diagnóstico precoz. Se recomienda cada vez más la determinación de la TSH en todas las mujeres embarazadas o que planifiquen una gestación y obligatoriamente si presentan historia personal o familiar de tiroidopatía, signos o síntomas compatibles con hipotiroidismo o bocio, diabetes mellitus de tipo 1 o historia de enfermedades autoinmunitarias o anticuerpos antitiroideos positivos. Podría también realizarse en varones y mujeres mayores de 60 años, dada la elevada frecuencia de hipotiroidismo en ese grupo de edad.

Tratamiento

Consiste en la administración ininterrumpida y con dosis adecuadas de hormonas tiroideas. El preparado de elección es la levotiroxina (L-tiroxina, tiroxina, T_4). La dosis inicial requerida normalmente es de 50-100 µg/día, y la necesaria para alcanzar el eutiroidismo oscila entre 110-130 µg/día (1,6 µg/kg de peso y día) en la mayor parte de los casos. La dosis inicial y el tiempo necesario para alcanzar una sustitución completa deben individualizarse, dependiendo de la edad, el peso y el estado cardíaco del paciente. En pacientes de edad avanzada y en los afectados por cardiopatía isquémica, el inicio del tratamiento debe hacerse con precaución; se aconsejan dosis de 25 µg/día, que se incrementarán a razón de 25 µg/día cada 3-4 semanas. Las necesidades de levotiroxina disminuyen en los pacientes mayores de 60 años y aumentan en las embarazadas (habitualmente, 50 µg/día).

Tras iniciar el tratamiento, se realizará una determinación de TSH a las 4-6 semanas, que permitirá incrementar la dosis entre 25-50 µg/día. El objetivo terapéutico es la desaparición de los signos y síntomas, y conseguir una concentración de TSH entre 0,5-2 mU/L. En pacientes de más de 65

años, el valor de TSH deseable bajo tratamiento sustitutivo puede ser superior, de hasta 5 mU/L, lo cual parece asociarse a una mayor tasa de supervivencia. Una vez alcanzados estos objetivos, es suficiente una revisión clínica y analítica una vez al año. Existen algunas situaciones, resumidas en el cuadro 237-5, que pueden modificar las necesidades de levotiroxina. En las mujeres embarazadas, los puntos de corte de normalidad de la TSH son inferiores, y se aconsejan valores de 2,5 mU/L en el primer trimestre y de 3 mU/L en el segundo y el tercer trimestres. Asimismo, las mujeres con hipotiroidismo pregestacional deben incrementar un mínimo de 25 µg/día la dosis de levotiroxina en cuanto conozcan que están embarazadas y contactar con su endocrinólogo para el ajuste de la dosis a lo largo de la gestación (v. Diagnóstico y tratamiento de la disfunción tiroidea en el embarazo).

Cuadro 237-5 Circunstancias en las que se modifican las necesidades de levotiroxina

Aumento de las necesidades de levotiroxina

- Malabsorción
  - Trastornos gastrointestinales
- Embarazo
- Tratamientos farmacológicos
  - Fármacos que bloquean la absorción: colestiramina, sucralfato, hidróxido de aluminio, sulfato ferroso, carbonato de calcio
  - Fármacos que aumentan el aclaramiento de T_4: rifampicina, carbamazepina, fenitoína
  - Fármacos que bloquean la conversión de T_4 en T_3: amiodarona
- Déficit de selenio

Disminución de las necesidades de levotiroxina

- Edad ≥ 65 años
- Tratamiento con andrógenos en la mujer

T_3: triyodotironina; T_4: tetrayodotironina o tiroxina.

El tratamiento del hipotiroidismo subclínico continúa siendo tema de debate. En la actualidad no se recomienda el tratamiento sistemático de pacientes con TSH entre 4,5 y 10 mU/L, dado que no hay evidencia de un beneficio claro del tratamiento sustitutivo, sobre todo en personas de más de 70 años; en estos casos sería recomendable repetir la determinación de la TSH cada 6 o 12 meses. Parece razonable tratar a pacientes con esta concentración de TSH si refieren síntomas de hipotiroidismo o presentan hiperprolactinemia o infertilidad, o alteraciones lipídicas. Si la TSH es superior a 10 mU/L, parece justificado el tratamiento ya de inicio cuando se detecta esta situación, y no esperar a que se desarrollen síntomas clínicos, a menos que el paciente desee esperar.

La estrategia terapéutica en el hipotiroidismo del recién nacido y del niño es algo distinta, ya que en modo alguno es permisible una hipodosificación, aunque sea por poco tiempo. Es preferible que exista una potencial sobredosificación moderada inicial que correr el riesgo de un déficit en la terapia hormonal sustitutiva. No obstante, debe hacerse un seguimiento frecuente, ya que este potencial exceso de dosificación tampoco está exento de riesgos. La dosis diaria inicial aconsejada de levotiroxina para el recién nacido es de 25 µg durante los primeros 3 días, para pasar después a 50 µg/día. Durante los primeros 1-2 años de vida, la TSH basal no es del todo útil para controlar la dosificación, cuyo objetivo ha de ser mantener la T_4 total superior a los 10 µg/dL. A partir de los 2 años de edad, el cuadro clínico y la medición TSH son los mejores datos para ajustar la dosis de tiroxina. Estas son proporcionalmente superiores a las del adulto.

El coma mixedematoso constituye una emergencia médica de extraordinaria gravedad, asociada a una elevada mortalidad. La pauta terapéutica es compleja y debe ajustarse en cada caso a las necesidades particulares del paciente. En general se recomienda la administración de una dosis inicial intravenosa de levotiroxina que oscilará entre 300 y 600 µg con el fin de restablecer el *pool* periférico de hormona tiroidea, seguida de una dosis diaria intravenosa de 100 µg para pasar a la vía oral cuando el paciente esté consciente y recupere motilidad y absorción digestivas, que suelen estar altamente afectadas. Alternativamente, puede realizarse el

tratamiento con dosis de 25 μg de T_3 i.v. cada 12 h. También puede utilizarse la combinación de T_4 y de T_3. En general, en el coma mixedematoso, la terapia hormonal sustitutiva debe ajustarse a cada situación individual en función de la edad del paciente, la situación circulatoria y el estado ventilatorio. La edad más avanzada y el compromiso circulatorio o ventilatorio —que suelen ser los casos más frecuentes— que suelen acompañar a estos casos aconsejan escoger dosis bajas iniciales de hormona tiroidea, mientras que en individuos de menos edad y sin grandes problemas en las áreas circulatoria y ventilatoria se puede comenzar con dosis mayores. Asimismo, la administración simultánea de hidrocortisona es obligada (50-100 mg i.v. cada 6-8 h en la fase inicial), ya que en la fase de tratamiento urgente inicial no puede descartarse el origen hipotalámico o hipofisario del hipotiroidismo y, por otra parte, aun en el mixedema primario existe un déficit funcional de secreción de ACTH ante el estrés. Las dosis de hidrocortisona se disminuyen paulatinamente a medida que se va produciendo la mejoría del paciente y se pasa a la vía oral y a la dosis de sustitución definitiva en los casos de hipotiroidismo secundario o terciario, o bien a la suspensión del mismo en los casos de mixedema primario.

Los trastornos hidroelectrolíticos deben corregirse teniendo en cuenta que los requerimientos de agua son más bajos, ya que suelen presentar retención acuosa, la función ventilatoria se halla comprometida y las hormonas tiroideas administradas inician la movilización del líquido intersticial. La administración de sodio debe ajustarse individualmente según el grado de hiponatremia, aunque debe tenerse en cuenta que dicho trastorno es, en buena parte, dilucional. De acuerdo con este criterio, y dado que el *pool* total de sodio suele ser normal o estar aumentado, este electrólito sólo debe administrarse si las cifras de natremia son inferiores a 128-125 mEq/L. El aporte de glucosa debe, asimismo, ajustarse en cada caso, administrándose una solución glucosada hipertónica en caso necesario y asegurando un apoyo nutricional artificial en la mayor parte de los casos.

Una terapéutica ventilatoria adecuada es obligada si existen hipoxemia e hipercapnia, lo cual es muy frecuente. En caso de infección, esta debe tratarse en la forma adecuada. Por último, la hipotermia no exige un tratamiento especial, excepto que la temperatura sea inferior a 30 °C y, aun

en este caso, el recalentamiento debe ser lento y progresivo, y no ha de iniciarse hasta que se haya comenzado el tratamiento hormonal.

Esta serie de medidas complejas e individualizadas, que evidentemente requieren el ingreso del paciente en una unidad de cuidados intensivos con experiencia en el tratamiento del coma mixedematoso, permiten mejorar el pronóstico de la afección, que, en algunas series, se asocia con una cifra de mortalidad tan elevada como del 60%.

Bibliografía especial

Bauer AJ, Wassner AJ. Thyroid hormone therapy in congenital hypothyroidism and pediatric hypothyroidism. Endocrine 2019;66(1):51-62.

Biondi B, Cappola AR, Cooper DS. Subclinical Hypothyroidism: A Review. JAMA 2019;322(2):153-60.

Biondi B, Cooper DS. Thyroid hormone therapy for hypothyroidism. Endocrine 2019;66(1):18-26.

Martínez M, Soldevila B, Lucas A, Velasco I, Vila L, Puig-Domingo M. Hypothyroidism during pregnancy and its association to perinatal and obstetric morbidity: a review. Endocrinol Diabetes Nutr 2018;65(2):107-13.

Mendes D, Alves C, Silverio N, Batel F. Prevalence of Undiagnosed Hypothyroidism in Europe: A Systematic Review and Meta-Analysis. Eur Thyroid J 2019;8(3):130-43.

Hipertiroidismo

M. Puig Domingo

El hipertiroidismo es un trastorno funcional del tiroides caracterizado por la secreción de cantidades excesivas de hormonas tiroideas. La combinación de una concentración indetectable de TSH y una concentración normal de T_3 y T_4 se conoce como *hipertiroidismo subclínico*, mientras que, en el *hipertiroidismo clínico*, la T_3 y/o la T_4 se hallan elevadas en presencia de una TSH infranormal o indetectable. A pesar de esta denominación, el hipertiroidismo subclínico no implica la ausencia de síntomas relacionados con el trastorno hormonal, sino que su presencia se produce con una más baja expresión clínica.

El 50%-80% de los hipertiroidismos se deben a la enfermedad de Graves-Basedow (EGB). Le siguen en frecuencia el adenoma tóxico, el bocio multinodular tóxico y los diversos tipos de tiroiditis. En el cuadro 237-6 se recogen las causas principales de hipertiroidismo.

Cuadro 237-6 **Causas principales de hipertiroidismo**

Con captación de radioyodo normal o aumentada

Enfermedades autoinmunitarias

Enfermedad de Graves-Basedow

Hipertiroidismo por tejido tiroideo autónomo

Adenoma tóxico
Bocio multinodular tóxico

Con captación de radioyodo disminuida o ausente

Hipertiroidismo por administración de hormonas tiroideas

	Dosis excesivas en el tratamiento sustitutivo del hipotiroidismo
	Tratamiento inhibidor de la TSH (en el carcinoma diferenciado)

TSH: tirotropina, hormona tirotropa o tiroestimulante.

Enfermedad de Graves-Basedow

Concepto

Se trata de una afección multisistémica, de patogenia autoinmunitaria, caracterizada clínicamente por hiperplasia difusa de la glándula tiroides con hiperfunción, oftalmopatía infiltrativa y, en ocasiones, dermopatía infiltrativa. La prevalencia del proceso en EE. UU. alcanza al 0,4%-0,5% de la población. La incidencia se halla alrededor del 2,7% en las mujeres y es 10 veces menor en los hombres. La EGB aparece sobre todo en la tercera y la cuarta décadas de la vida.

Etiopatogenia

Los pacientes afectados por EGB presentan en su suero anticuerpos IgG dirigidos contra el receptor de la TSH (R-TSH). Estos anticuerpos son capaces de simular el efecto del ligando natural, la TSH, sobre el receptor de la célula folicular tiroidea. La consecuencia de ello es la hiperfunción y la proliferación de estas células con hiperplasia de la glándula. Estos autoanticuerpos han recibido diversas denominaciones, y la más utilizada en la actualidad es la de *anticuerpos contra el receptor de la TSH.* Son anticuerpos con cierto grado de heterogeneidad, y algunos de ellos pueden ser bloqueantes en lugar de estimulantes y contribuir a la atrofia de la glándula en el mixedema primario. La técnica de laboratorio que se utiliza habitualmente para determinarlos no permite distinguir su efecto funcional.

Los mecanismos que inician y controlan la respuesta autoinmunitaria contra el R-TSH y otros autoantígenos tiroideos en la EGB y en las tiroidopatías autoinmunitarias en general siguen sin conocerse en profundidad. Existen datos que sugieren que intervienen en la patogenia tanto alteraciones a nivel del propio tejido tiroideo como disfunciones en los mecanismos centrales y periféricos que mantienen la tolerancia

inmunológica, al igual que se ha postulado para otras enfermedades autoinmunitarias.

La enfermedad presenta un componente genético demostrado por la concordancia parcial entre gemelos monocigotos (30%), por la agregación familiar de casos de tiroidopatía autoinmunitaria, y su asociación (el 5%-10% de los casos) con otras enfermedades autoinmunitarias de tipo organoespecífico. Además, alrededor del 25% de los casos de tiroidopatías autoinmunitarias presentan otros autoanticuerpos organoespecíficos. Una parte de la predisposición genética a la EGB está determinada por genes del sistema HLA, aunque los alelos involucrados varían de una población a otra. Otros genes que también contribuyen a esta predisposición son los de las inmunoglobulinas, los del receptor de antígeno de los linfocitos T (TCR), los situados alrededor del gen que codifica la molécula CTLA-4, el *PTPN22* y el gen del propio receptor de la TSH.

Entre los factores ambientales que pueden influir en el desarrollo de la EGB se han descrito la exposición a niveles muy elevados de yodo, algunas infecciones (*Shigella*, entre otras) y las situaciones de gran tensión emocional. También se ha demostrado que una tercera parte de los pacientes con esclerosis múltiple que reciben anticuerpos monoclonales anti-CD52 presentan EGB.

La oftalmopatía infiltrativa es un trastorno específico de la EGB, de origen igualmente autoinmunitario y a la que se denomina también oftalmopatía de Graves (OG). Es la manifestación extratiroidea más frecuente de la EGB. En la patogenia de la OG se ha involucrado a los R-TSH y sus anticuerpos, dado que los R-TSH se expresan en los adipocitos y fibroblastos orbitarios, y el título de los anti-R-TSH se correlaciona con la gravedad de la OG, de tal manera que se usan como marcador pronóstico. En ella existe un incremento del volumen de los músculos extraoculares y del tejido adiposo y conectivo de la órbita, los músculos extraoculares están edematosos por aumento de los glucosaminoglucanos en el tejido orbitario y se aprecia una marcada infiltración de linfocitos T y macrófagos en los tejidos orbitarios.

Anatomía patológica

El tiroides está aumentado de tamaño e hipervascularizado, y su peso suele oscilar entre 30 y 150 g. La glándula presenta un aspecto carnoso, con la superficie relativamente lisa. Desde el punto de vista microscópico, destaca la hipertrofia e hiperplasia del epitelio folicular. Las células foliculares son más altas y pueden adoptar una disposición papilar. La luz del folículo aparece más pequeña y con menos coloide y, en su periferia y en contacto con las células foliculares, se observan vacuolas de resorción. Es muy frecuente la existencia de abundante infiltración linfoide.

Cuadro clínico

La tríada que caracteriza el proceso está constituida por *hipertiroidismo*, *bocio difuso* y *oftalmopatía.* A ella cabría añadir un cuarto elemento, de aparición muy poco frecuente, que es la dermopatía infiltrativa. La enfermedad se presenta muy a menudo con una forma clínica incompleta o disociada.

Hipertiroidismo

El incremento de hormonas tiroideas circulantes puede producir diversos signos y síntomas por alteraciones funcionales de prácticamente todos los aparatos y sistemas del organismo.

Entre las *alteraciones generales* destacan las relacionadas con una excesiva termogénesis, como un aumento de sensibilidad al calor y sudoración excesiva. Debe destacarse también la presencia de astenia, y pérdida de peso en casos acusados, con apetito conservado o aumentado. La *piel* está caliente y húmeda. Pueden aparecer prurito y eritema palmar. Algunos pacientes presentan vitíligo y dermopatía infiltrativa. El cabello se vuelve fino y en ocasiones frágil, y las uñas, blandas y friables, por efecto catabólico del exceso de hormonas tiroideas circulantes. Pueden aparecer también onicólisis y acropaquia.

En el *aparato cardiocirculatorio*, la resistencia vascular periférica está disminuida y el gasto cardíaco aumenta como consecuencia del incremento del volumen sistólico y la frecuencia cardíaca. El aumento de esta última es prácticamente constante. El pulso suele ser saltón y la fibrilación auricular está presente en el 10%-20% de casos, en especial en pacientes de edad avanzada. Los pacientes con EGB presentan con mayor frecuencia prolapso

de la válvula mitral. En casos de larga evolución, y en particular en ancianos, se puede producir un cuadro de insuficiencia cardíaca refractario al tratamiento convencional.

La *diarrea* intensa es infrecuente, pero son comunes una mayor frecuencia y una menor consistencia de las deposiciones. Pueden detectarse alteraciones de las enzimas hepáticas, principalmente de las fosfatasas alcalinas, y en casos graves se observan hepatomegalia e ictericia.

Puede aparecer *anemia normocrómica y normocítica*, y también anemia perniciosa; esto último representa asimismo la asociación de un proceso de patogenia autoinmunitaria. El paciente con hipertiroidismo suele referir en mayor o menor grado nerviosismo, agitación, inquietud, taquilalia, hipercinesia y labilidad emocional. A diferencia de los sujetos angustiados, el hipertiroideo es hiperactivo y sólo está limitado por su fatigabilidad, en parte de origen muscular, y agravada por el insomnio que a menudo padece. De forma excepcional, el hipertiroidismo puede producir reacciones psicóticas. La exploración permite objetivar un temblor fino, sobre todo con las manos extendidas, y también en la lengua y en los párpados semicerrados. Los reflejos osteotendinosos son rápidos y vivos. La alteración de la musculatura esquelética es común en el hipertiroidismo. Con frecuencia se limita a un incremento de la fatigabilidad muscular de predominio proximal, pero en ocasiones puede alcanzar una notable relevancia clínica para constituir una auténtica miopatía tirotóxica. En las formas graves, el paciente puede estar incluso incapacitado para la marcha. Una complicación rara es la parálisis periódica, que suele cursar con hipopotasemia durante las crisis, predomina en los hombres y se observa de forma particularmente frecuente en individuos de raza oriental.

El hipertiroidismo produce diversas alteraciones funcionales *endocrinas*, pero en su mayoría estas poseen una relevancia clínica menor. Ya se ha citado la aceleración en el metabolismo del cortisol.

En el hombre puede haber una disminución de la potencia sexual, que se acompaña en ocasiones, en el inicio del proceso de hipertiroidismo, de un aumento de la libido. En algunos casos se ha observado ginecomastia. En la mujer puede aparecer oligomenorrea o amenorrea. La fertilidad está disminuida y, si se produce embarazo, el aborto es más frecuente que en la población general.

El *metabolismo* está acelerado, se produce un efecto catabólico neto, con un incremento de la lipólisis, con aumento de los ácidos grasos libres circulantes e hipocolesterolemia. El metabolismo de las proteínas está igualmente aumentado, en especial su degradación, lo que se traduce en un balance negativo de nitrógeno, pérdida de peso, debilidad muscular y tendencia a la hipoalbuminemia. El exceso de hormonas tiroideas actúa directamente sobre el *hueso*, favoreciendo su resorción. Este efecto puede traducirse en la aparición de hipercalcemia e incremento en las fosfatasas alcalinas, y puede ocasionar una desmineralización ósea.

Bocio difuso

El bocio es moderado o pequeño, aunque a veces alcanza un tamaño importante. El incremento de tamaño del tiroides es uniforme y, en la palpación, la superficie es lisa, y la consistencia, blanda o firme. Existe un aumento de la vascularización tiroidea, y ocasionalmente pueden apreciarse pulsaciones por el tacto y un soplo mediante la auscultación. La aparición de bocio es muy frecuente y, en algunas series, es constante.

Oftalmopatía

La primera clasificación de los cambios oculares en la EGB fue realizada en 1969 por un comité de la *American Thyroid Association* (ATA). En la actualidad, se utiliza una clasificación modificada a partir de la formulación inicial. La tabla 237-3 recoge la forma abreviada de la clasificación actual de los cambios oculares que se observan en la EGB. Desde el punto de vista tanto clínico como patogénico, en la EGB pueden aparecer dos tipos muy distintos de oftalmopatía: la no infiltrativa y la infiltrativa.

Tabla 237-3

Clasificación abreviada de los cambios oculares en la enfermedad de Graves-Basedow, según la *American Thyroid Association*

Grado	Definición
0	Ausencia de signos y síntomas físicos
1	Presencia de signos (retracción palpebral, mirada fija y brillante, y exoftalmos ≤ 22 mm) y ausencia de síntomas
2	Afección de tejidos blandos (signos y síntomas)
3	Exoftalmos > 22 mm
4	Afección de la musculatura extraocular
5	Afección corneal
6	Pérdida de visión (afección del nervio óptico)

Oftalmopatía no infiltrativa

También denominada *oftalmopatía palpebrorretráctil*, afecta por igual a ambos ojos y presenta una evolución benigna y paralela a la del hipertiroidismo. Consiste en una tendencia a la retracción del párpado superior. La retracción puede ponerse en evidencia mediante la exploración del signo de Graefe: al dirigir la mirada hacia abajo falla el movimiento acompañante del párpado superior, y entre su borde inferior y el superior de la córnea queda visible una zona blanca de esclerótica.

Oftalmopatía infiltrativa

Consiste en un trastorno específico de la EGB no vinculado al grado de hipertiroidismo acompañante, sino a las alteraciones autoinmunitarias causantes del proceso, que cursan con infiltración del tejido retroorbitario y con miopatía extraocular. La oftalmopatía clínica de algún grado es evidente en alrededor de un 50% de los pacientes. Mediante ecografía de alta resolución, TC o RM de las órbitas se puede objetivar la existencia de engrosamiento de los músculos extraoculares y aumento de grasa retroorbitaria en casi todos los pacientes que presentan clínica de OG. El signo clínico más característico es la aparición de exoftalmos, que se presenta en una tercera parte de los pacientes y que puede acompañarse de congestión vascular (fig. 237-2), quemosis, epífora, aumento de la tensión

intraorbitaria y paresia de los músculos oculomotores, que causan estrabismo y diplopía. El proceso puede afectar de modo desigual a ambos ojos y su evolución no es paralela a la de la tirotoxicosis, de modo que puede preceder a su aparición e incluso cursar sin alteraciones evidentes de la función tiroidea. La magnitud del exoftalmos se objetiva con el exoftalmómetro de Hertel en la exploración física o mediante TC o RM; se considera exoftalmos cuando las medidas son superiores a 20 mm en la raza caucásica y a 22 mm en la afrocaribeña. En el 2%-3% de los casos, la oftalmopatía puede ser grave por afectación del nervio óptico y cursar con alteraciones de la visión e incluso ceguera.

FIGURA 237-2 Enfermedad de Graves-Basedow. Oftalmopatía infiltrativa.

Dermopatía infiltrativa

Sólo se presenta en el 1%-2% de los pacientes y acompaña casi siempre a la oftalmopatía infiltrativa grave, y se ha postulado una patogenia común para ambas. La lesión se caracteriza por la acumulación de mucopolisacáridos ácidos entre los haces del colágeno dérmico y tiene el aspecto de una induración violácea de la piel que, casi siempre, se localiza en la región pretibial, lo que le ha dado su denominación de *mixedema pretibial*. A

veces, la dermopatía infiltrativa se asocia también con osteoartropatía con acropaquia *(acropaquia tiroidea).*

Formas clínicas de la enfermedad de Graves-Basedow

En algunos casos no aparece la tríada clásica y los síntomas de hipertiroidismo no se acompañan de bocio o de manifestaciones oculares evidentes.

Una forma incompleta de la EGB es la oftalmopatía típica no acompañada de hipertiroidismo. En ocasiones, esta disociación es sólo inicial, y después se desarrolla hiperfunción tiroidea, pero en otras, el componente hipertiroideo no se manifiesta. El cuadro es muy infrecuente y puede ser unilateral, lo que plantea problemas de diagnóstico diferencial con otras lesiones intraorbitarias.

Una forma clínica infrecuente es la EGB transitoria del recién nacido originada por la transmisión de anti-R-TSH desde la madre afecta de EGB a través de la placenta.

La EGB es poco frecuente en los niños, en los que produce una aceleración de la velocidad de crecimiento con adelanto de la edad ósea, aunque la estatura definitiva no se modifica. En cambio, la maduración puberal suele retrasarse.

En el anciano, la EGB suele adoptar una expresividad clínica menos florida que en el niño y en el adulto, lo que en ocasiones produce dificultades diagnósticas.

La causa más frecuente de hipertiroidismo en el embarazo es la EGB, que suele cursar con bocio, incapacidad para aumentar de peso a pesar de la conservación del apetito y taquicardia (v. Diagnóstico y tratamiento de la disfunción tiroidea en el embarazo).

La *crisis tirotóxica* es una complicación rara de extraordinaria gravedad. El inicio de la crisis suele ser agudo, con fiebre alta, gran sudación, taquicardia extrema y/o arritmias, temblor, agitación psicomotriz, diarrea, deshidratación y, por último, postración progresiva y delirio, y en caso de no recibir tratamiento puede evolucionar a coma y muerte. Puede cursar también con graves manifestaciones neuromusculares que adoptan la forma seudomiasténica o la miopática aguda con importante atrofia muscular. La

mortalidad de esta complicación puede llegar a ser del 20%-50% de los pacientes que la presentan.

Diagnóstico

El diagnóstico de la EGB se basa en la valoración clínica y la confirmación mediante la determinación de las concentraciones de T_4 libre, que estarán aumentadas, y de la TSH, que estará inhibida, junto con la positividad de anti-R-TSH; en la gran mayoría de los casos, los anticuerpos antiperoxidasa y antitiroglobulina se hallan también elevados en títulos altos.

Los exámenes generales de laboratorio pueden asimismo demostrar hipocolesterolemia, aumento moderado de la VSG, discreta leucopenia y anemia, y ocasionalmente moderada hipercalcemia.

La determinación de anticuerpos anti-R-TSH, además de confirmar el diagnóstico, resulta especialmente útil en el diagnóstico diferencial con otras formas de hipertiroidismo, en el diagnóstico de la OG y en el diagnóstico y el control evolutivo del hipertiroidismo neonatal. Habitualmente, no es necesario practicar ecografía ni gammagrafía tiroideas.

Diagnóstico diferencial

En algunos casos, el hipertiroidismo puede plantear el diagnóstico diferencial con cuadros de ansiedad, trastornos del ritmo, insuficiencia cardíaca o miopatías.

El diagnóstico diferencial debe realizarse a veces con otras formas de hipertiroidismo, como los bocios nodulares, el hipertiroidismo inducido por yodo o el de algunas tiroiditis. La anamnesis, una exploración clínica cuidadosa y la realización de una captación tiroidea de ^{131}I permiten llegar al diagnóstico correcto.

La oftalmopatía unilateral se debe diferenciar de un tumor orbitario. Tres técnicas de imagen —la ecografía, la TC y la RM— son muy útiles en el diagnóstico de la OG, ya que permiten observar el característico engrosamiento de la musculatura extraocular de la afección. En casos de oftalmopatía unilateral sin signos de hiperfunción tiroidea es necesario determinar la TSH en plasma, ya que el hallazgo de una concentración inhibida permitirá orientar hacia el diagnóstico de OG.

Pronóstico

La EGB no diagnosticada puede ser un proceso grave con una mortalidad no despreciable, aunque se presentan remisiones espontáneas o tras tratamiento farmacológico hasta del 30%-40% de casos. Con el tratamiento adecuado, su pronóstico es favorable, aunque en un elevado porcentaje de pacientes el proceso recidiva; esta recidiva es más frecuente durante el primer año tras la supresión de los tioderivados, pero puede ocurrir varios años después.

Algunos factores se asocian a una recidiva más frecuente. Entre ellos destacan la existencia de bocio de gran tamaño y de anticuerpos anti-R-TSH en concentraciones elevadas, así como el tabaquismo, que además es particularmente negativo para la evolución de la OG.

Cuando el paciente ha sido intervenido o tratado con ^{131}I, la posibilidad de evolución a hipotiroidismo se mantiene durante muchos años, sobre todo en el segundo caso.

La exoftalmía puede preceder al hipertiroidismo, cursar junto con él o aparecer cuando los síntomas de hipertiroidismo se han resuelto, pero también se ha comprobado que la aparición o la exacerbación del exoftalmos son mayores en los pacientes tratados con ^{131}I que en los sometidos a cirugía o que han recibido antitiroideos. El tratamiento de los pacientes afectados de OG con glucocorticoides antes y durante los meses siguientes al tratamiento con ^{131}I previene el empeoramiento de la afectación ocular.

Tratamiento

Para controlar la excesiva secreción de hormonas tiroideas se dispone de tres tipos de medidas: administración de tionamidas, tiroidectomía y administración de radioyodo. La aplicación de cada uno de estos tratamientos posee ventajas e inconvenientes, por lo que los criterios de elección deben basarse en consideraciones individuales.

Tratamiento farmacológico

Su base fundamental consiste en la administración, durante un período de tiempo prolongado, de tionamidas o tioderivados. Dentro de este grupo de fármacos se usa el propiltiouracilo, el metimazol y el carbimazol. Los

tioderivados bloquean la síntesis de las hormonas tiroideas inhibiendo el proceso de organificación, de la yodinación de las tirosinas y del acoplamiento de las yodotirosinas para formar T_4 y T_3. La toxicidad de los tioderivados es baja, similar para todos ellos, y aumenta con la dosis. El efecto tóxico más frecuente (2,5%) consiste en reacciones cutáneas de hipersensibilidad (erupciones maculares, urticaria, prurito). En raras ocasiones se ha descrito la aparición de fiebre, trastornos gastrointestinales, conjuntivitis, poliartralgias o hepatitis tóxica. Un efecto secundario grave (0,1%-0,2%) es la agranulocitosis. Esta aparece de forma fulminante como consecuencia de un efecto tóxico-alérgico. Los diferentes tioderivados producen reacciones cruzadas de hipersensibilidad en el 50% de los casos.

El tratamiento se inicia con una dosis elevada (300-600 mg/día para el propiltiouracilo y 30-60 mg/día para el metimazol y el carbimazol), que se va disminuyendo hasta alcanzar el eutiroidismo. Las dosis de mantenimiento suelen oscilar entre 100-200 mg/día de propiltiouracilo y 5-15 mg/día de metimazol y carbimazol, y se pueden administrar de forma fraccionada o en una única dosis diaria para estos dos últimos compuestos. La medicación se debe mantener durante 12-18 meses en los adultos y 2 años en los niños; tras este tiempo, se suspende el tratamiento y se realiza seguimiento clínico y analítico para confirmar la remisión o detectar una posible recidiva. En caso de recidiva posterior se puede optar por la cirugía o el radioyodo y, excepcionalmente, realizar un segundo ciclo de tratamiento médico.

La administración de un bloqueante β-adrenérgico, habitualmente el propranolol o el atenolol, es útil para controlar la hiperactividad simpática de estos pacientes, fundamentalmente la taquicardia durante las primeras semanas del tratamiento hasta que los tioderivados logran reducir o normalizar las concentraciones circulantes de hormonas tiroideas.

Tratamiento quirúrgico

La tiroidectomía es el método más rápido para obtener la curación definitiva del hipertiroidismo en la EGB. Se realiza en muchos casos una tiroidectomía subtotal, para dejar un fragmento de glándula con objeto de intentar mantener el eutiroidismo posquirúrgico. En casos graves y en los que se desee evitar la recidiva, la tiroidectomía es más extensa, y

generalmente se busca el hipotiroidismo, cuyo tratamiento es simple y seguro. El hipoparatiroidismo permanente y la parálisis recurrencial, en manos expertas, constituyen accidentes muy infrecuentes. Los pacientes seleccionados para el tratamiento quirúrgico deben llegar a la intervención en situación de eutiroidismo. En general, el tratamiento quirúrgico primario se recomienda, sobre todo, en los bocios de gran tamaño.

En casos de intolerancia a los tioderivados, o cuando se precise una intervención urgente por razones médicas o sociales (incapacidad de realizar tratamiento farmacológico de forma regular), la preparación quirúrgica puede realizarse mediante la administración de β-bloqueantes, glucocorticoides o yoduros; estos últimos, en dosis altas y a corto plazo, bloquean la secreción tiroidea y disminuyen la vascularización de la glándula, pero su efecto desaparece tras 2 semanas de tratamiento, por lo que deben administrarse de forma bien coordinada con el tratamiento quirúrgico.

Tratamiento con radioyodo

En este tipo de terapéutica ablativa, la curación del hipertiroidismo en la EGB se obtiene mediante la administración de yodo radiactivo. La facilidad y la comodidad de la técnica, la falta de efectos secundarios importantes y la buena relación coste/beneficio han hecho de este el tratamiento de elección, incluso primario, que sea muy recomendado. Se utilizan dosis de ^{131}I de entre 8 y 14 mCi.

El efecto desfavorable —aunque también buscado para evitar una recidiva en casos graves— del ^{131}I es la aparición de hipotiroidismo, que es acumulativo en el tiempo y aumenta a lo largo de los años. El 40%-70% de los pacientes desarrollan hipotiroidismo en un plazo máximo de 10 años. Hasta el 12% de los pacientes tratados con dosis bajas de ^{131}I pueden desarrollar hipotiroidismo transitorio, circunstancia que debe tenerse en cuenta en el seguimiento a corto plazo en cuanto a la indicación de tratamiento sustitutivo con tiroxina.

En el cuadro 237-7 se resumen los criterios de elección para el tratamiento del hipertiroidismo de la EGB.

Cuadro 237-7 **Criterios de elección del tipo de tratamiento de la enfermedad de Graves-Basedow**

Tratamiento médico

Inicio reciente de la enfermedad
Bocio ausente o de pequeño tamaño
Buenas posibilidades de control regular de la evolución

Tratamiento quirúrgico

Bocio de gran tamaño
Fracaso del tratamiento médico a largo plazo
Indicación social de tratamiento definitivo

Tratamiento con radioisótopos

Bocio ausente o de pequeño tamaño
Fracaso del tratamiento médico a largo plazo
Indicación social de tratamiento definitivo

El tratamiento del hipertiroidismo subclínico debe individualizarse, y se consideran diversos factores para decidir el inicio del mismo, como la edad avanzada, la presencia de síntomas de tirotoxicosis, la existencia de otros factores de riesgo asociados (cardiovasculares, óseos y neuromusculares) y la etiología nodular. En el hipertiroidismo subclínico endógeno con TSH inferior a 0,1 mU/L, si la causa es una tiroiditis, la alteración analítica suele resolverse espontáneamente y, en general, no va a requerir más que tratamiento sintomático con β-bloqueantes. Si la etiología es una EGB o un bocio nodular tóxico, es recomendable iniciar tratamiento siempre.

El tratamiento del hipertiroidismo durante el embarazo se detalla en el apartado correspondiente (v. Diagnóstico y tratamiento de la disfunción tiroidea en el embarazo).

El tratamiento de la OG se debe abordar de forma independiente al del tratamiento del hipertiroidismo. Es absolutamente necesario aconsejar la abstención tabáquica en todos los casos, y es favorable que la función

tiroidea esté normalizada o estabilizada bajo tratamiento. En las formas leves, el tratamiento consiste en la utilización de gafas de sol grandes que cubran bien la órbita y protejan del sol y sobre todo del viento, y alivien la fotofobia, la instilación de gotas de metilcelulosa al 1% y dormir con la cabeza en posición ligeramente elevada para facilitar el drenaje venoso orbitario. Cuando los párpados no ocluyen adecuadamente los globos oculares, está indicada la oclusión y la utilización de gel corneal protector durante el sueño.

En las formas graves de OG, los glucocorticoides constituyen el pilar del tratamiento. El objetivo de este tratamiento no es la disminución del exoftalmos, que depende sobre todo de la expansión e infiltración de mucopolisacáridos y grasa a nivel retroorbitario, sino la mejoría del componente inflamatorio de los tejidos blandos orbitarios y la disfunción de los músculos extraoculares dependiente también del edema y la inflamación. Los glucocorticoides pueden también ser muy efectivos para mejorar la agudeza visual en casos de neuropatía óptica compresiva. Los corticoides orales consiguen una mejoría clínica significativa en alrededor de dos tercios de los casos y previenen la aparición o el empeoramiento de la oftalmopatía en pacientes que van a recibir tratamiento con ^{131}I. Puede utilizarse prednisona en dosis iniciales elevadas de hasta 100 mg/día o prednisolona en dosis equivalentes que se irán reduciendo progresivamente. La administración i.v. de glucocorticoides es más eficaz que la oral, con ella se produce una respuesta terapéutica más efectiva y rápida, y los efectos secundarios son menores. La pauta más utilizada consiste en la administración de 500 mg de metilprednisolona i.v. diluidos en suero fisiológico, en 60-90 min una vez a la semana, durante 6 semanas consecutivas, seguidos de 250 mg semanales durante otras 6 semanas, sin exceder una dosis total acumulada de 8 g.

Un tratamiento coadyuvante con el que pueden obtenerse buenos resultados es la irradiación de los tejidos retroorbitarios. Puede ser una alternativa en caso de intolerancia aguda o contraindicación a los corticoides. La dosis total habitual es de 20 Gy, repartidos en cinco sesiones diarias de 2 Gy por semana durante 2 semanas para no lesionar los tejidos adyacentes y reducir el efecto que puede tener la irradiación sobre la aparición de cataratas. Los pacientes diabéticos o hipertensos presentan un

riesgo superior de desarrollar retinopatía posradioterapia. La combinación de pulsos intravenosos de metilprednisolona y radioterapia es más efectiva. En formas graves de oftalmopatía infiltrativa se han utilizado también fármacos inmunodepresores, como ciclofosfamida, metotrexato, azatioprina, ciclosporina y, más recientemente, octreótido o lanreótido y rituximab (anticuerpo monoclonal anti- CD-20). No obstante, los resultados obtenidos hasta ahora hacen que estos tratamientos no se hayan establecido de manera consistente de manera habitual.

Si los procedimientos médicos fracasan, debe recurrirse a la intervención quirúrgica con intención descompresiva en los casos graves. Las técnicas más utilizadas en la actualidad son la transfrontal y la transantral. La práctica de la descompresión ocular puede ser decisiva en algunos casos para salvar la visión del paciente cuando existe neuropatía compresiva grave. La diplopía leve o moderada establecida por fibrosis muscular en casos evolucionados puede corregirse mediante la utilización de prismas o con cirugía.

Todos los tratamientos de la oftalmopatía deben realizarse en unidades hospitalarias altamente especializadas de centros terciarios en los que se trabaja en equipo multidisciplinar constituido por endocrinólogos, oftalmólogos, neurorradiólogos y radioterapeutas.

La crisis tirotóxica constituye una grave emergencia médica, por fortuna en la actualidad muy infrecuente, que pone en peligro la vida del paciente y que debe ser tratada con prontitud y eficacia. Deben administrarse fármacos antitiroideos cada 4-6 h por vía oral o por sonda nasogástrica, si fuera necesario, según la situación del paciente. Es muy útil la administración de yodo (30 gotas diarias de solución de Lugol® p.o. o 1 g de yoduro sódico i.v. cada 8 h para bloquear la liberación de T_4 y de T_3 de la glándula tiroidea) o ácido iopanoico, que adicionalmente bloquea la conversión de T_4 a T_3 tanto a nivel intratiroideo como periférico, sobre todo cuando se pretende programar una tiroidectomía en un plazo no superior a las 2 semanas siguientes. El tratamiento debe incluir obligatoriamente, a menos que exista contraindicación individual, la administración de propranolol en dosis de 40-80 mg p.o. cada 6 h o, si es preciso, i.v. en dosis de 2-5 mg/4 h o en perfusión, en dosis de 5-10 mg/h o de 120-240 mg/24 h. Se deben utilizar también diversas medidas generales, como aporte adecuado de

líquidos, glucosa, electrólitos y complejo vitamínico B, y control de la hipertermia por medios físicos o farmacológicos. Habitualmente se administra hidrocortisona, en dosis iniciales de 200-300 mg seguidas de una dosis de 100 mg cada 6 h, con objeto de inhibir la conversión periférica de T_4 en T_3, disminuir la fiebre y mantener la presión arterial. Las elevadas dosis de hidrocortisona se recomiendan también sobre la base de que la reserva suprarrenal puede ser hipotéticamente insuficiente para compensar el aclaramiento aumentado del cortisol que presentan algunos pacientes con tirotoxicosis grave. Si la terapia convencional fracasa y el riesgo vital es extremo de crisis tirotóxica muy grave o en casos de ingesta accidental o intencionada de dosis masivas de tiroxina, puede requerirse la plasmaféresis o la diálisis peritoneal. Por último, como es obvio, deben tratarse de forma adecuada los factores desencadenantes, si los hay, y muy especialmente las infecciones.

Bocios nodulares tóxicos

Existen dos tipos distintos de bocios nodulares tóxicos: el adenoma tóxico, o bocio uninodular tóxico, y el bocio multinodular tóxico; aunque en muchas ocasiones, lo que era considerado inicialmente como un bocio uninodular, en su evolución o simplemente al explorarse mediante técnicas de imagen con sensibilidad elevada, acaba demostrando ser un bocio multinodular.

Adenoma tóxico

Concepto

Se define como *adenoma tóxico* la presencia de un nódulo tiroideo único, con características de autonomía funcional, que origina una inhibición del resto del tejido tiroideo. El nódulo autónomo puede producir una secreción excesiva de hormonas tiroideas y ocasionar hipertiroidismo, pero en las fases iniciales, el nódulo tiroideo suele tener autonomía de control por parte de la TSH, que acaba por inhibir la misma, pero sin ocasionar hipertiroidismo clínico y elevación de T_4 y T_3. En este estadio de la enfermedad, al nódulo se le denomina *adenoma pretóxico.*

El adenoma tóxico es una afección relativamente frecuente en las áreas geográficas en las que abunda el bocio simple. En un importante estudio realizado en Francia, el adenoma tóxico representaba el 13% del total de los casos de hipertiroidismo. Esta afección predomina en las mujeres y, aunque puede aparecer a cualquier edad, la mayoría de los casos se presentan entre los 30 y los 40 años.

Etiología

El adenoma tóxico es más frecuente en las zonas geográficas con déficit de yodo. En esas áreas geográficas deficitarias en yodo, la realización de campañas de yodación puede ocasionar situaciones de hipertiroidismo transitorio en caso de nódulos pretóxicos.

Anatomía patológica

Desde el punto de vista macroscópico, el adenoma tóxico es una lesión nodular limitada por una cápsula fina y bien individualizada, de tamaño variable, casi siempre superior a 2-3 cm. En el corte se aprecia un parénquima bastante homogéneo, de color marrón rojizo o blanquecino, y algunas veces con aspecto quístico o hemorrágico. Con cierta frecuencia, el adenoma tóxico no es la única lesión que puede encontrarse en estos tiroides.

El estudio microscópico permite objetivar una elevada heterogeneidad de los folículos tiroideos con zonas con folículos dilatados, incluso quísticos, repletos de coloide y sin vesículas de resorción, con células cúbicas o planas de núcleo pequeño, aunque suelen predominar las zonas de aspecto hiperfuncionante con folículos de mediano o pequeño tamaño con células cilíndricas de núcleo más voluminoso y coloide menos abundante, y con vesículas de resorción.

Cuadro clínico

La exploración clínica suele revelar la existencia de un nódulo tiroideo de pequeño o mediano tamaño, indoloro y de consistencia firme. El nódulo suele crecer lentamente y el hipertiroidismo clínico suele aparecer cuando el nódulo alcanza los 2,5-3 cm. A diferencia de lo que ocurre en la EGB, nunca se observa oftalmopatía infiltrativa o dermopatía infiltrativa, dado

que la naturaleza del proceso no es autoinmunitaria. Habitualmente, en el hipertiroidismo del adenoma tóxico predominan los síntomas cardiocirculatorios, fundamentalmente la taquicardia y la fibrilación auricular.

El adenoma tóxico se presenta inicialmente como un pequeño nódulo palpable o no, que muestra, al realizar una gammagrafía tiroidea, un aumento de captación del radiofármaco en el mismo. Inicialmente esta zona «caliente» no inhibe el resto de la glándula, pero en su evolución natural llega a inhibir, primero parcial y después totalmente, el resto del parénquima tiroideo.

Diagnóstico

El diagnóstico se lleva a cabo al descubrir características de hipercaptación del nódulo en la gammagrafía tiroidea. Inicialmente, las concentraciones de T_3 y de T_4 son normales, y la de TSH está en el límite bajo de la normalidad. En su evolución, la TSH se encontrará inhibida y, finalmente, pueden aumentar las concentraciones de T_3 y de T_4. En algún caso sólo se presenta hipertiroidismo por T_3.

Pronóstico

El pronóstico de la afección, incluso en sus estadios avanzados, es favorable si se efectúa un tratamiento correcto. La existencia de una neoplasia en el seno de un nódulo hipercaptante es una eventualidad improbable.

Tratamiento

Los fármacos antitiroideos nunca deben ser el único tratamiento. En pacientes jóvenes portadores de nódulos grandes y con sintomatología clínica, la cirugía suele ser el tratamiento más adecuado y debe ir precedida de tratamiento con tioderivados y propranolol para asegurar la normalización de las concentraciones circulantes de hormonas tiroideas y el control de los síntomas acompañantes. Sólo se practicará una hemitiroidectomía del lado afectado, siempre y cuando la exploración quirúrgica y la ecografía previa demuestren la indemnidad macroscópica del lóbulo contralateral. Tras la hemitiroidectomía, el resto del parénquima recupera su función en un plazo relativamente breve, de modo que apenas

suele aparecer hipotiroidismo. Sólo en casos excepcionales la recuperación puede retrasarse hasta 1 año o más, y durante este tiempo el paciente puede presentar signos y síntomas de hipotiroidismo transitorio que deben tratarse.

En cuanto al tratamiento con ^{131}I, está indicado en pacientes con nódulos de menor tamaño o en sujetos ancianos o con contraindicaciones quirúrgicas. Como los nódulos son relativamente radiorresistentes, generalmente se requieren dosis ligeramente superiores de ^{131}I que en la EGB, aunque, en algunas series, el 90% de los pacientes se curan también con dosis bajas, de 10 mCi, sobre todo cuando los nódulos son de pequeño tamaño. Las dosis de ^{131}I necesarias incrementan al aumentar el tamaño de los nódulos. El hipotiroidismo post-^{131}I oscila entre el 0% y el 44% según las series. Como tratamiento alternativo puede utilizarse la administración de 1-9 mL de etanol dentro del nódulo para inducir su necrosis, con lo que se suele obtener remisión del hipertiroidismo. Con este método terapéutico se produce una disminución importante del tamaño del nódulo, de modo que, en el 80%-90% de los casos, este puede hacerse impalpable. Las complicaciones potenciales de esta técnica son la disfunción transitoria de las cuerdas vocales y el dolor local. Recientemente se están probando nuevas modalidades de ablación no quirúrgica, y son prometedores los resultados que se están obteniendo con radiofrecuencia, ya utilizada con éxito en tumores de otros órganos.

Bocio multinodular tóxico

Concepto

Se denomina *bocio multinodular tóxico* a la situación de hipertiroidismo que puede aparecer en la fase nodular del bocio simple cuando uno o más nódulos se hacen hiperfuncionantes y autónomos del control de la TSH. El bocio multinodular tóxico representa, según datos obtenidos en Francia, el 6% de los hipertiroidismos. Más del 50% de los casos aparecen en sujetos portadores de un bocio endémico y que, por tanto, viven o provienen de una zona de endemia bociosa. Dado que el bocio simple predomina en las mujeres, el bocio multinodular se presenta en estas en el 90% de los casos y aparece sobre todo a partir de los 50 años. Este predominio en edades más

avanzadas está relacionado con el hecho de que la nodularidad representa la última fase en la evolución natural del bocio simple.

Etiopatogenia

Al igual que en el adenoma tóxico, hay que tener presente que la introducción de yodo en áreas geográficas con deficiencias del mismo puede conducir a situaciones de hipertiroidismo transitorio y eventualmente convertirse en permanente. Asimismo, una serie de genes y oncogenes desempeñan un papel etiológico cada vez mejor conocido en el desarrollo de los adenomas tiroideos.

Anatomía patológica

El estudio histopatológico pone en evidencia las diferentes fases evolutivas y de actividad funcional de los distintos nódulos tiroideos en un bocio multinodular. Los nódulos hiperactivos muestran las características histológicas de dicha hiperfuncionalidad, ya descritas. En cuanto a los nódulos no captantes de radiocontraste en la gammagrafía o no funcionantes, pueden corresponder a dos tipos histológicos: «en reposo», o parcialmente involucionados, y en involución completa e irreversible. Las características histopatológicas de los primeros corresponden a la fase coloide de la historia natural del bocio simple: los folículos están repletos de coloide y las células foliculares, que están aplanadas, poseen un núcleo normal y escaso citoplasma. Estos nódulos «en reposo» son los que pueden reactivarse para transformarse en hiperfuncionantes. En cuanto al segundo tipo, los nódulos en involución definitiva, corresponden a zonas quísticas, fibrosas, hemorrágicas, incluso con depósitos cálcicos. En ellas pueden observarse algunos restos de folículos tiroideos difícilmente identificables. Además, es posible observar infiltrados linfoides focales, en mayor o menor grado, en un número importante de pacientes.

Cuadro clínico

Los pacientes presentan un cuadro de hipertiroidismo que rara vez llega a ser de la intensidad de la tirotoxicosis florida descrita en la EGB. La pérdida de peso suele ser moderada y con cierta frecuencia no se observan diarrea, hipersensibilidad al calor y sudoración caliente. En cambio, a

menudo se comprueba aumento del nerviosismo, tendencia al insomnio y temblor moderado. Un signo clínico constante es la taquicardia, que se acompaña con frecuencia de arritmia por fibrilación auricular en algunos casos y de otras manifestaciones de cardiopatía tirotóxica.

El bocio suele ser importante en tamaño y, en más de la mitad de los casos, el peso de la glándula supera los 150 g. La palpación revela nódulos de diverso tamaño de consistencia firme o dura. No se aprecia soplo parenquimatoso.

Diagnóstico

Si la clínica de hipertiroidismo es importante, su diagnóstico no ofrece dificultad alguna, una vez comprobada por palpación y, en algunos casos, por simple inspección, la existencia de un bocio multinodular (fig. 237-3). En cambio, si los síntomas y signos de tirotoxicosis son poco aparentes, el diagnóstico puede pasar inadvertido. En ocasiones, las determinaciones hormonales no deben limitarse a las de T_4 libre y TSH, sino que han de incluir la de T_3, ya que en esta entidad no son raras las formas de tirotoxicosis exclusivamente por T_3. La ausencia de anticuerpos antitiroideos confirma la no existencia de una EGB.

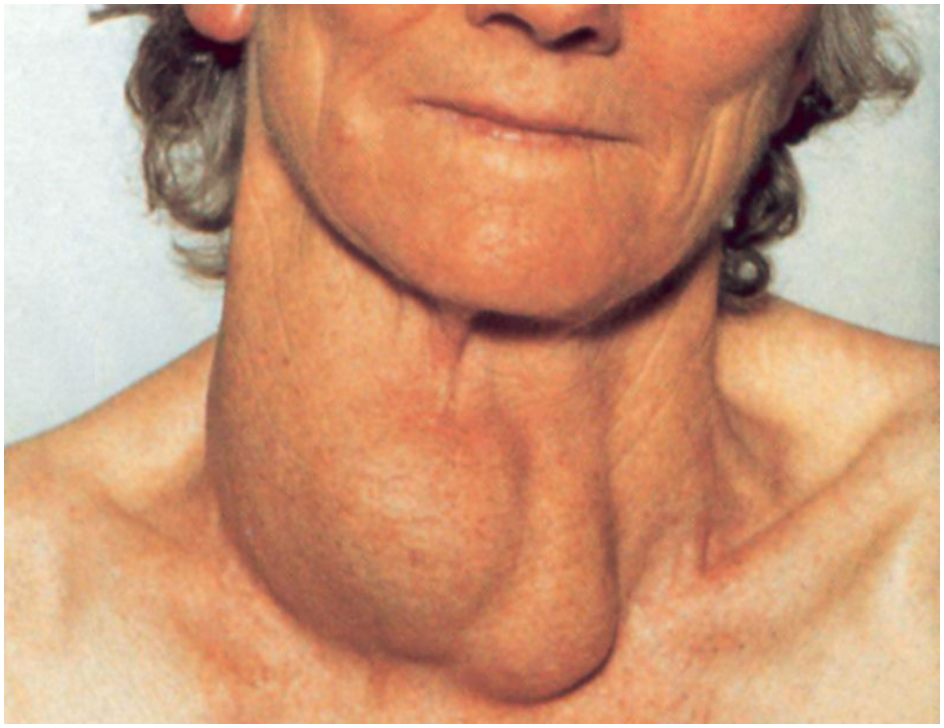


FIGURA 237-3 Bocio multinodular.

El estudio gammagráfico pone en evidencia una notable heterogeneidad en la captación del isótopo. Existen nódulos «calientes» o hiperfuncionantes, y casi siempre otros «fríos» o hipofuncionantes o afuncionales, mientras que el resto del parénquima está total o parcialmente inhibido (fig. 237-4).

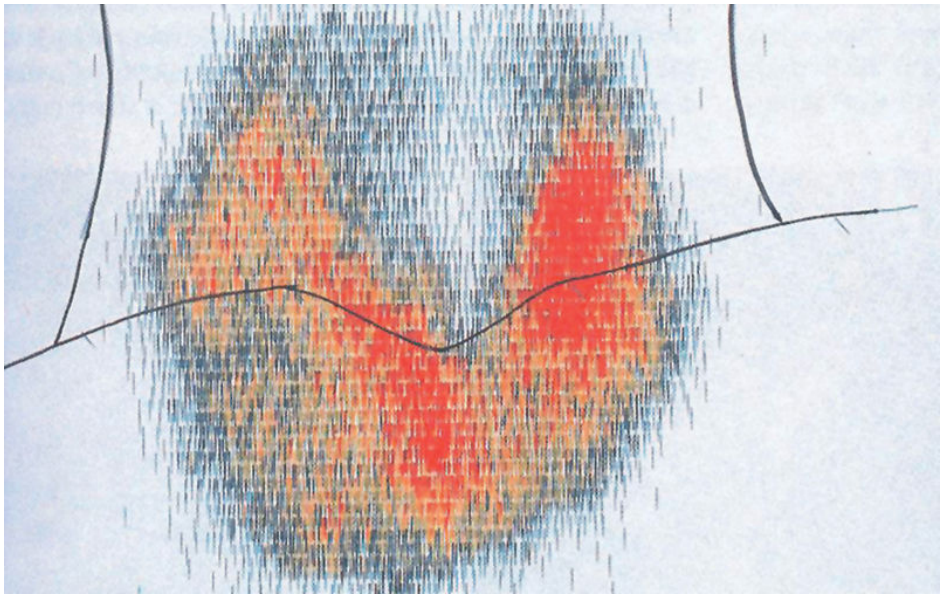


FIGURA 237-4 Bocio multinodular. Se observa hipercaptación *(color rojo)* de diversas zonas de la glándula tiroides. Gammagrafía tiroidea.

En raras ocasiones, la EGB puede asentarse sobre un bocio preexistente y originar dificultades de diagnóstico diferencial con el bocio multinodular tóxico. En fases muy avanzadas de la EGB tratada, el bocio de estos pacientes puede ir transformándose con formación de nódulos, seudonódulos y zonas fibróticas que pueden ser clínicamente indistinguibles de un bocio multinodular. En caso de duda, casi siempre por la existencia de algún signo de oftalmopatía infiltrativa, la determinación de los anticuerpos antitiroideos y, sobre todo, de anticuerpos anti-R-TSH será determinante de la naturaleza autoinmunitaria del bocio, ya que en el bocio multinodular tóxico son negativos o positivos en títulos bajos y en la EGB son positivos, y generalmente en títulos elevados.

Pronóstico

Aunque teóricamente cabe la remisión del hipertiroidismo de un bocio multinodular tóxico, por necrosis o hemorragia de los nódulos activos, esta posibilidad es mínima o muy baja.

El pronóstico de la afección, de modo parecido a lo que ocurre con el adenoma tóxico, es favorable si el diagnóstico se establece precozmente y se realiza el tratamiento oportuno. En caso contrario, queda ensombrecido notablemente por la cardiopatía tirotóxica, pues, dada la edad promedio en

que aparece el bocio multinodular tóxico, esta complicación puede adquirir considerable gravedad.

Tratamiento

El tratamiento de elección aconsejado en muchos casos es la tiroidectomía subtotal bilateral. Al igual que en el adenoma tóxico, el paciente debe llegar eutiroideo al acto quirúrgico. El tratamiento con ^{131}I puede tener su indicación en personas de edad avanzada o en las que presentan contraindicaciones para la cirugía. Las dosis requeridas habitualmente oscilan entre 20 y 60 mCi, y en todo caso son superiores a las necesarias para los adenomas únicos y la EGB. Aunque con este tratamiento la tirotoxicosis se cura, el tamaño del bocio suele sufrir pocos cambios, ya que estos bocios, aparte de los nódulos funcionantes, contienen a menudo nódulos fibrosos y calcificados que no se reducen de tamaño, porque no captan el radioyodo; rara vez se obtienen reducciones de tamaño superiores al 20% del tamaño inicial.

Tipos infrecuentes de hipertiroidismo

La gran mayoría de los casos de hipertiroidismo observados en la clínica son producidos por la EGB o por uno de los dos tipos de bocio nodular tóxico descritos. Sólo algunos casos de hipertiroidismo resultan de causas distintas, que se resumen en el cuadro 237-8. El hipertiroidismo por secreción excesiva de TSH se describe en el capítulo 234, Enfermedades del hipotálamo y de la adenohipófisis.

Cuadro 237-8 Tipos infrecuentes de hipertiroidismo

- Secreción excesiva de TSH
  - Con tumor hipofisario
  - Sin tumor hipofisario
- Tirotoxicosis inducida por yodo (*jod*-Basedow)
  - Profilaxis del bocio
  - Amiodarona
- Carcinoma folicular de tiroides

- Tiroiditis
  - Subaguda de De Quervain
  - Indolora linfocitaria
  - De Hashimoto
- Mola hidatiforme y coriocarcinoma
- Estruma ovárico
- Síndrome de McCune-Albright
- Tirotoxicosis facticia

La tirotoxicosis inducida por el yodo o *jod*-Basedow es un fenómeno no infrecuente desde que empezó a emplearse la profilaxis yódica del bocio endémico. Los mecanismos responsables de su desarrollo no son bien conocidos, pero típicamente se produce sobre todo en caso de aporte excesivo de yodo a un paciente afectado de bocio multinodular, de modo que los nódulos autónomos desconectados de la regulación hipofisaria responden a esta cantidad excesiva de yodo con una síntesis y secreción incrementadas de hormonas tiroideas. En los pacientes con bocio uninodular o multinodular, la administración de yodo o la reintroducción de ingesta normalizada en yodo debe realizarse de forma muy prudente y progresiva. Si el paciente presenta un nódulo autónomo, debe evitarse el yodo hasta resolver el caso. Cuando ninguno de estos factores está presente, hay que aceptar que debe existir alguna predisposición basada en una alteración del mecanismo de autorregulación tiroidea por el yodo en los pacientes que presentan *jod*-Basedow. En ellos, el incremento de la disponibilidad del yodo no inhibiría la síntesis hormonal, sino que activaría la producción intratiroidea de hormonas. Como este proceso es más frecuente en áreas de bocio endémico, es posible que una deficiencia previa en yodo produzca en algunos individuos un defecto en la autorregulación del metabolismo del yodo.

Habitualmente la tirotoxicosis inducida por el yodo es leve o moderada, y remite de forma espontánea tras la supresión del aporte yodado, por lo que sólo requiere un breve período de tratamiento, preferiblemente con propranolol. No obstante, si el paciente, como es habitual, es portador de un bocio multinodular con nódulos autónomos, debe aconsejarse el tratamiento activo, con la modalidad quirúrgica o con radioyodo, más conveniente para cada caso.

Una forma peculiar del *jod*-Basedow es el *hipertiroidismo por amiodarona.* Este fármaco, ampliamente empleado en la terapia de las arritmias, posee un elevado contenido en yodo (el 37% de su peso) y una gran capacidad de acumulación en el tiroides, ya que su semivida y la de su principal metabolito, la desetilamiodarona, son extraordinariamente prolongadas (40-100 días). La amiodarona causa alteraciones funcionales tiroideas en el 15%-20% de los pacientes que la reciben, que incluyen tanto el hipotiroidismo como el hipertiroidismo. La tirotoxicosis inducida por amiodarona se produce, por lo menos, por dos mecanismos. En muchos casos, la liberación del yodo durante el metabolismo del fármaco es responsable de esta. Los factores predisponentes son la existencia previa de un bocio multinodular y la edad avanzada del paciente. La autoinmunidad tiroidea también se ha incriminado como factor predisponente, y algunos pacientes presentan anticuerpos antitiroideos positivos. La amiodarona puede también inducir una tiroiditis destructiva que da lugar a tirotoxicosis. Las características de la tirotoxicosis inducida por el yodo (tipo 1) son distintas de la tirotoxicosis destructiva (tipo 2). En la tirotoxicosis de tipo 1 existe una anomalía tiroidea de base, la captación de ^{131}I es baja, rara vez normal o elevada, las concentraciones de IL-6 en el suero están moderadamente elevadas, no hay una citología característica, el mecanismo patogénico es debido a la síntesis excesiva de hormonas tiroideas, la respuesta a las tionamidas es pobre y buena al perclorato, la respuesta a los glucocorticoides es escasa y la evolución a hipotiroidismo es poco probable. En la de tipo 2 no hay anomalía tiroidea de base, la captación de ^{131}I es baja, las concentraciones de IL-6 en el suero pueden estar muy elevadas, en la citología hay histiocitos y abundante coloide, el mecanismo patogénico es por tiroiditis destructiva, no hay respuesta a las tionamidas ni al perclorato, pero sí a los glucocorticoides, y es posible la evolución a hipotiroidismo debido a la destrucción y fibrosis que se produce en la glándula. En vista de la elevada incidencia de disfunción tiroidea producida por la amiodarona, esta debe administrarse con precaución en pacientes con bocio o historia de enfermedad tiroidea. Durante el tratamiento con amiodarona es conveniente determinar la TSH para detectar alteraciones de la función tiroidea.

La aparición de hipertiroidismo, con relevancia clínica, en las *tiroiditis* y en el *carcinoma folicular* es infrecuente. La *mola hidatiforme* y el *coriocarcinoma* son entidades capaces de producir hipertiroidismo a través de la estimulación tiroidea producida por sustancias secretadas en el tejido trofoblástico. Existen datos que indican que alrededor del 50% de los pacientes que sufren una mola hidatiforme presentan una hiperfunción tiroidea. En la placenta humana se han descrito dos sustancias que producen hipertiroidismo. La primera es la denominada *hormona tirotropa placentaria,* y la segunda es otra hormona tirotropa de mayor tamaño molecular que la anterior y cuya acción es temporalmente más prolongada. El hipertiroidismo de origen trofoblástico es clínicamente similar al de otras etiologías, pero a menudo cursa sin bocio. Tampoco se presentan las manifestaciones oftálmicas y dérmicas de la EGB. En ocasiones, y por razones no aclaradas, las pacientes permanecen clínicamente eutiroideas a pesar de que se observan cifras elevadas de hormonas tiroideas circulantes. Esta causa infrecuente del hipertiroidismo puede sospecharse si una mujer aparentemente gestante presenta síntomas de tirotoxicosis y no se produce en el contexto de una situación de hiperemesis gravídica, sobre todo, si ya se conoce la existencia de un tumor trofoblástico, en cuyo caso es mandatorio realizar una determinación de hormonas tiroideas. La determinación de la concentración de gonadotropina coriónica es útil ante esta sospecha diagnóstica. Este tipo de hipertiroidismo se resuelve rápidamente tras la evacuación de la mola y, en el caso del coriocarcinoma, con quimioterapia. Previamente a la supresión de la actividad trofoblástica, el hipertiroidismo puede ser tratado con éxito con los métodos médicos habituales.

El hipertiroidismo producido por un *estruma ovárico* (teratoma ovárico que contiene tejido tiroideo) es excepcional. Algunos de los casos descritos corresponden a una época en la que no se disponía de métodos fidedignos y precisos de exploración como en la actualidad. La sospecha clínica de esta variedad muy infrecuente de hipertiroidismo puede surgir cuando se comprueban síntomas de tirotoxicosis junto con una masa abdominal palpable o presencia de ascitis. La gammagrafía pélvica con ^{131}I está indicada ante esta sospecha diagnóstica, aunque hay que tener en cuenta que se han publicado casos de falsos resultados positivos.

Otra forma muy rara de hipertiroidismo es la que se ha descrito asociada con el *síndrome de McCune-Albright.* El proceso se caracteriza por la presencia de displasia fibrosa poliostótica, pigmentación cutánea, precocidad sexual y otros trastornos endocrinos, entre los que destaca el hipertiroidismo. La causa del síndrome es una alteración genética localizada en el brazo largo del cromosoma 20 (20q13.2), en el gen *GNAS1* implicado en la codificación de proteínas G, y se desconoce el mecanismo específico ligado al desarrollo de tirotoxicosis que acompaña al proceso. El cuadro hipertiroideo es de intensidad moderada y cursa con ausencia de anticuerpos anti-R-TSH y presencia de nódulos tiroideos autónomos. El tratamiento más aconsejable del componente hipertiroideo del síndrome es la tiroidectomía subtotal.

La *tirotoxicosis facticia* es un cuadro clínico de hipertiroidismo producido por la administración generalmente subrepticia, aunque a veces accidental, de hormonas tiroideas. Es un hecho infrecuente, pero que debe tenerse en cuenta, ya que suele plantear problemas diagnósticos. La ingesta no justificada de preparados tiroideos o de una dosis excesiva, en caso de tratamiento sustitutivo, puede deberse también a una prescripción médica inadecuada o a la utilización de estos compuestos para intentar conseguir reducciones ponderales en personas obesas con normofunción tiroidea. En tales casos, el origen de la tirotoxicosis se establece fácilmente y es un claro ejemplo de mala praxis. En cambio, cuando el paciente afectado por un trastorno psiquiátrico ingiere de forma subrepticia e intencionada el preparado tiroideo, el diagnóstico puede plantear todavía mayores dificultades. En estos casos, el cuadro clínico es similar al de la hiperfunción tiroidea, y la determinación de las concentraciones de hormonas tiroideas circulantes ofrece resultados distintos según sea el tipo de preparado tiroideo utilizado. Así, las cifras de T_4 serán elevadas si el paciente ingiere tiroxina o tiroides desecado, y estarán disminuidas cuando ingiera T_3. La realización de una captación tiroidea con ^{131}I será en este caso muy útil, ya que ofrecerá unos valores muy bajos. Este patrón de cuadro hipertiroideo, hormonas circulantes elevadas y captación baja no es, sin embargo, específico de esta situación, ya que también puede darse en el *jod*-Basedow, en el hipertiroidismo producido por tejido tiroideo ectópico en un ovario tumoral, en la tiroiditis subaguda de De Quervain y en la

indolora linfocitaria, pero habitualmente el diagnóstico diferencial de estos procesos puede realizarse con facilidad. No obstante, cuando surgen dificultades para diferenciar la tirotoxicosis facticia de estas situaciones, debe solicitarse una determinación de tiroglobulina sérica. Esta ofrecerá valores muy disminuidos cuando se trate de una tirotoxicosis facticia por ingestión de hormonas tiroideas, y elevados cuando el paciente sufra hipertiroidismo producido por alguna de las otras causas citadas.

Bibliografía especial

De Leo S, Lee SY, Braverman LE. Hyperthyroidism. Lancet 2016;388:906-18.

Kotwal A, Stan M. Current and Future Treatments for Graves' Disease and Graves' Ophthalmopathy. Horm Metab Res 2018;50(12):871-86.

Ross D. Radioiodine therapy for hyperthyroidism. N Engl J Med 2011;364: 542-50.

Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. Thyroid 2016;26:1343-421.

Taylor PN, Albrecht D, Scholz A, Gutierrez-Buey G, Lazarus JH, Dayan CM, et al. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. Nat Rev Endocrinol 2018;14(5):301-16.

Diagnóstico y tratamiento de la disfunción tiroidea en el embarazo

M. S. Abalovich

Cambios en la fisiología tiroidea durante el embarazo

Véase también el capítulo 10, Enfermedades médicas durante el embarazo.

Aspectos maternos

Durante el embarazo, el tiroides materno necesita incrementar su producción de tiroxina. Ello se debe a varios factores: a) al aumento de la proteína transportadora de tiroxina (TBG), que se produce por acción de los estrógenos y que comporta una reducción transitoria de las concentraciones de T_4 libre; b) a la acción tiroestimulante de la gonadotropina coriónica (HCG) placentaria; c) a la menor disponibilidad de yoduro, que es consecuencia del aumento del filtrado glomerular y de especial relevancia en áreas yododeficientes, y d) a la degradación de la T_4 por las deshalogenasas placentarias.

El aumento de la TBG origina el ascenso consiguiente de la T_4 total, que alcanza su pico máximo entre las semanas 16 y 20, y se mantiene hasta el final del embarazo. Durante el primer trimestre, la HCG, que guarda similitud estructural con la TSH, provoca un aumento de la T_4 libre, que a su vez inhibe la secreción de TSH. Después del tercer mes, la HCG tiende a disminuir, y la TSH y la T_4 libre se normalizan progresivamente a lo largo del embarazo.

Durante la gestación aumentan los requerimientos de yodo. Por ello se recomienda una ingesta de 250 µg de yodo al día para asegurar una adecuada provisión al tiroides materno y fetal.

Función de la placenta

La placenta tiene una función muy importante en la interrelación materno-fetal. Además de sintetizar la HCG, la placenta posee enzimas capaces de deshalogenar a las yodotironinas. Así, la deshalogenasa de tipo II asegura una adecuada producción de T_3 en la placenta, mientras que la de tipo III se encarga de mantener una T_3 fetal baja, evitando una excesiva situación catabólica para el feto. El paso materno-fetal de T_4 que tiene lugar durante la primera mitad del embarazo es fundamental para el desarrollo normal del sistema nervioso central fetal.

Aspectos fetales

El tiroides fetal inicia la secreción de T_4 alrededor de la semana 12. Esta secreción aumenta progresivamente a lo largo de la gestación, como consecuencia del estímulo que ejerce la TSH. Por el contrario, las concentraciones de T_3 fetal se mantienen bajas durante gran parte del embarazo y aumentan únicamente al final de este.

Hipotiroidismo y embarazo

Concepto

En general, el aumento de TSH es diagnóstico de hipotiroidismo primario. Durante la gestación, y de acuerdo con las guías internacionales actuales, el hipotiroidismo clínico (HC) se define como la situación en la que las concentraciones de T_4 libre o total son bajas y la TSH elevada o superior a 10 µUI/mL, independientemente de los valores de T_4. Cuando la concentración de TSH es superior a la normalidad, pero inferior a 10 µUI/mL, y la T_4 es normal, el diagnóstico es de hipotiroidismo subclínico (HSC).

Etiología

En áreas yodosuficientes, la causa más frecuente de hipotiroidismo en el embarazo es la tiroiditis crónica autoinmunitaria. Sin embargo, la yododeficiencia afecta a 1.200 millones de personas en el mundo, por lo que se considera la principal causa de hipofunción tiroidea materna.

Epidemiología

En Occidente, la prevalencia estimada de hipotiroidismo durante la gestación es del 0,3% para el HC y del 2,5% para el HSC, y una concentración de TSH de aproximadamente 4 µUI/mL se considera como límite superior de la normalidad.

Cuadro clínico

El 70%-80% de las mujeres con HC y casi la totalidad de las que presentan HSC se encuentran asintomáticas. Algunos de los síntomas que presenta el resto pueden confundirse con los de una embarazada eutiroidea (aumento de peso, astenia, constipación o somnolencia); otros, como la bradicardia, la piel seca o la intolerancia al frío, pueden hacer sospechar el diagnóstico. Su confirmación requiere siempre la determinación de las concentraciones de TSH y T_4.

Repercusiones del hipotiroidismo sobre el embarazo y la descendencia

El hipotiroidismo materno aumenta el riesgo de complicaciones obstétricas, como la anemia, el desprendimiento placentario, la hipertensión gestacional (incluso en sus formas graves de eclampsia y preeclampsia) y el aborto. La mayoría de estas complicaciones son más frecuentes en el HC que en el HSC, y en las mujeres no tratadas o tratadas de forma inadecuada.

El hipotiroidismo materno puede ocasionar también alteraciones en el feto y el neonato, como prematuridad, bajo peso para la edad gestacional, muerte fetal y malformaciones congénitas. La presencia de alteraciones psiconeurocognitivas e intelectuales en la descendencia relacionadas con la situación de hipotiroidismo materno ha sido y es motivo de controversia. Algunos autores han hallado déficits en el cociente intelectual (entre 7 y 10 puntos) en hijos de madres con hipotiroidismo evaluados entre los 25 meses y los 9 años de edad, aunque estos datos no han sido confirmados en otros estudios. Estas alteraciones se han descrito tanto en hijos de madres con HC como con HSC.

Recientemente, se han realizado algunos estudios que demuestran que los hijos de madres con hipotiroidismo presentan mayor riesgo de desarrollar alteraciones del espectro autista, déficit de atención e hiperactividad.

Diagnóstico

La concentración de TSH que debe considerarse como el límite superior de la normalidad durante el embarazo es motivo de controversia. Esta concentración varía a lo largo de la gestación normal y depende de la disponibilidad de yodo y de la etnia, entre otros factores. Por ello, se recomienda utilizar valores de normalidad de TSH específicos para cada trimestre y área geográfica. Si no se dispone de estos, puede considerarse utilizar las concentraciones de TSH obtenidas en poblaciones vecinas. Cuando no se disponga de ninguno de los anteriores, puede usarse un límite superior de 4,0 mUI/L. Esto representaría una reducción de aproximadamente 0,5 mU/L en el rango superior de la TSH de la no embarazada.

También continúa siendo tema de debate la realización del cribado universal para el hipotiroidismo mediante la determinación de la TSH en el inicio de todas las gestaciones o limitarla a las gestantes con riesgo de presentar tiroidopatía (con antecedentes personales o familiares, autoinmunidad, historia de infertilidad, etc.). La actitud más aceptada por parte de las guías europeas es la realización del cribado universal, pero guías americanas recientes siguen recomendando dosificar TSH sólo a gestantes con riesgo de tiroidopatía.

Las concentraciones de T_4 libre son específicas para cada trimestre (en el tercer trimestre pueden ser más bajas que el límite inferior de la normalidad de las mujeres no embarazadas) y varían mucho con el método de laboratorio utilizado. Por ello, estas determinaciones deben interpretarse con suma precaución. Algunos autores prefieren utilizar la determinación de la T_4 total y valorarla según intervalos de referencia específicos para cada trimestre o multiplicando por 1,5 las concentraciones de las mujeres no embarazadas a partir de la semana 16.

La determinación de anticuerpos antitiroideos puede ser útil para determinar el origen autoinmunitario del hipotiroidismo. La frecuencia de anticuerpos positivos es mayor en las mujeres con HC (80%) que en las que presentan HSC (55%).

Tratamiento

Tratamiento del hipotiroidismo diagnosticado durante el embarazo

Cuando el HC se diagnostica durante el embarazo, debe tratarse, y las concentraciones de TSH y de T_4 se deben normalizar lo antes posible. El tratamiento de elección es la levotiroxina (L-tiroxina, tiroxina, T_4). En el caso del HSC, guías internacionales avalan el tratamiento cuando los anticuerpos antitiroideos son positivos y la TSH se halla entre el límite superior del rango de referencia (p. ej., 4 mUI/L) y 10 mUI/L. Si la TSH estuviera entre 2,5 y 4 mUI/L, podría considerarse el tratamiento, pero no es mandatario. En caso de indicar tratamiento, recientemente se ha recomendado calcular las necesidades de L-tiroxina según las concentraciones de TSH: 1,20 µg/kg/día para el HSC con TSH ≤ 4,2 µUI/L; 1,42 µg/kg/día si la TSH es 4,2-10 µUI/L y 2,33 µg/kg/día para el HC. Con esta aproximación, cerca del 90% de las mujeres con HSC y del 80% de las que presentan HC alcanzan el eutiroidismo con la dosis inicial en un tiempo medio de 6 semanas y sin necesidad de modificaciones adicionales.

Tratamiento del hipotiroidismo diagnosticado antes del embarazo

La mayoría de las pacientes tratadas con L-tiroxina antes de la concepción necesitan incrementar las dosis previas en las 4-6 semanas iniciales, y suele ser entre el 30% y el 50%, dependiendo de la etiología del hipotiroidismo. Las necesidades suelen ser mayores en los hipotiroidismos posradioyodo o posquirúrgicos que en los debidos a tiroiditis de Hashimoto. Se ha propuesto que las pacientes aumenten la dosis previa en un 30% apenas toman conocimiento del embarazo. Sin embargo, este incremento puede ser insuficiente, por lo que se insiste en la necesidad del adecuado control de las dosis antes del embarazo. La dosis ideal preconcepcional es la que mantiene la TSH entre 0,5 y 1,2 mUI/L, pues con esta dosis no sólo se garantiza el eutiroidismo previo a la gestación, sino que también se evita incrementar la dosis durante el embarazo en más del 80% de las pacientes.

Hipertiroidismo y embarazo

Etiología y epidemiología

La prevalencia de hipertiroidismo se estima en el 0,1%-1% de los embarazos. En algunos casos se debe a las elevadas concentraciones de HCG placentaria (generalmente superiores a 100.000 UI). Esto sucede en el hipertiroidismo transitorio de la hiperemesis gravídica, que puede afectar al 30%-60% de las embarazadas con hiperemesis o, más raramente, en el hipertiroidismo que acompaña a los tumores trofoblásticos (mola, coriocarcinoma). Este tipo de hipertiroidismo se inicia durante el primer trimestre y suele resolverse espontáneamente hacia la mitad del embarazo. Excluido el hipertiroidismo transitorio, la causa más frecuente de hipertiroidismo durante el embarazo (85%) es la EGB.

Cuadro clínico

Varios de los síntomas y signos del hipertiroidismo, como intolerancia al calor, labilidad emocional o taquicardia leve, pueden confundirse con los de una embarazada normal. En cambio, la pérdida de peso, el insomnio, la hiperdefecación y la taquicardia superior a 110 latidos/min pueden orientar al diagnóstico. La presencia de bocio difuso y/o oftalmopatía infiltrativa sugieren EGB.

Si existe hiperemesis con pérdida de peso superior al 5%, deshidratación, hipopotasemia y cetosis, sin bocio, se debe descartar el hipertiroidismo transitorio de la hiperemesis gravídica.

Repercusiones del hipertiroidismo sobre el embarazo y la descendencia

El hipertiroidismo no tratado se asocia a hipertensión arterial y preeclampsia, insuficiencia cardíaca, crisis tirotóxica y un alto porcentaje de abortos y partos pretérmino. Asimismo, pueden existir alteraciones fetales y neonatales: bajo peso para la edad gestacional, retraso del crecimiento intrauterino y aumento de la morbimortalidad perinatal. El hipertiroidismo materno no tratado puede condicionar también la aparición de hipotiroidismo central en los recién nacidos.

En madres con concentraciones muy elevadas (más de tres veces) de anticuerpos anti-R-TSH existe riesgo de hipertiroidismo fetal por paso transplacentario de estos anticuerpos, que aparece independientemente del estado funcional tiroideo materno (hiper-, eu- o hipotiroidismo). Son signos

de hipertiroidismo fetal la taquicardia sostenida (> 160 latidos/min) y algunos otros parámetros detectables por ecografía, como el bocio del feto, el retraso de crecimiento intrauterino o la aceleración de la maduración ósea. El hipertiroidismo neonatal puede observarse en el momento del nacimiento o algo más tarde, y debe recordarse que se soluciona espontáneamente en unas semanas (al depurar el bebé los anticuerpos anti-R-TSH maternos).

Diagnóstico

El diagnóstico de hipertiroidismo se basa en las determinaciones hormonales. A pesar de las dificultades metodológicas que presentan los inmunoensayos para T_4 libre, esta es la determinación más utilizada.

Las guías internacionales recomiendan que, si se carece de intervalos de referencia propios para la TSH, se adopten los siguientes como límites inferiores normales: primer trimestre, 0,1; segundo trimestre, 0,2, y tercer trimestre, 0,3 mUI/L. El aumento de la T_4 libre con inhibición de la TSH permite el diagnóstico de hipertiroidismo.

Tratamiento

El hipertiroidismo transitorio de la hiperemesis gravídica no suele requerir tratamiento específico, y su sintomatología mejora con β-bloqueantes.

En las pacientes con EGB, el tratamiento consiste en la administración de antitiroideos (metimazol [MMI] o propiltiouracilo [PTU]). El objetivo del tratamiento es mantener las concentraciones de T_4 libre en el límite superior de la normalidad, con la menor dosis posible. Las dosis iniciales de MMI oscilan entre 10 y 20 mg/día. La eficacia y el paso placentario del MMI y del PTU son similares. Ambos pueden provocar efectos perjudiciales sobre la madre o el feto. Así, cabe mencionar la aparición de malformaciones (aplasia del cutis, atresia de las coanas y el esófago, y anomalías del conducto onfalomesentérico) que se han atribuido al tratamiento con MMI, la hipofunción tiroidea fetal/neonatal transitoria y la inducción de bocio. El PTU también se ha asociado a malformaciones fetales, aunque con menor frecuencia y menos acusadas que las que produce el MMI, y al desarrollo de alteraciones hepáticas maternas y neonatales, en ocasiones muy graves,

como la insuficiencia hepática. En la actualidad, las guías internacionales recomiendan la utilización de PTU durante el primer trimestre para disminuir el riesgo de malformaciones, y de MMI en el segundo y el tercero, si bien debe recordarse que el paso de un antitiroideo a otro puede alterar la estabilidad de la función tiroidea al existir controversias en cuanto a su equivalencia. Hoy se admite MMI/PTU: 1/20 aproximadamente, o sea, que, por ejemplo, 5 mg de MMI equivaldrían a 200 mg de PTU. A algunas mujeres que se encuentran medicadas con baja dosis de MMI (< 10 mg/día) o PTU (< 200 mg/día) antes de la gestación, podría proponérseles suspender los antitiroideos y cursar el primer trimestre sin medicación para evitar malformaciones.

Durante el seguimiento, los controles deben ser frecuentes, inicialmente quincenales o incluso semanales. Cuando la T_4 libre disminuye, se reduce progresivamente la dosis del antitiroideo. La TSH puede permanecer suprimida durante todo el tratamiento, ya que el hipertiroidismo subclínico en el embarazo no se asocia a efectos deletéreos.

En algunos casos puede ser necesaria la asociación de β-bloqueantes, como el propranolol (40-120 mg/día) o el atenolol (25-50 mg/día), para controlar los síntomas o en la preparación para la cirugía. El labetalol es el más recomendado, ya que no afecta a la contractilidad uterina ni al flujo sanguíneo uteroplacentario.

La cirugía está indicada cuando existen efectos adversos graves de los antitiroideos, cuando estos no son eficaces o ante la falta de cumplimiento del tratamiento. En estas situaciones, la tiroidectomía se realizará preferentemente en el segundo trimestre de la gestación. La administración de β-bloqueantes y yodo los días previos a la intervención es útil para evitar el desarrollo de una crisis tirotóxica.

Bibliografía especial

Abalovich M, Vázquez A, Alcaraz G, Kitaigrodsky A, Szuman G, Calabrese C, et al. Adequate levothyroxine doses for the treatment of hypothyroidism newly discovered during pregnancy. Thyroid 2013;23:1479-83.

Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. Thyroid 2017;27(3):315-89.

Casey BM, Thom EA, Peaceman AM, Varner MW, Sorokin Y, Hirtz DG, et al. Treatment of Subclinical Hypothyroidism or Hypothyroxinemia in Pregnancy. N Engl J Med 2017;376(9):815-25.

Lazarus JH, Bestwick JP, Channon S, Paradice R, Maina A, Rees R, et al. Antenatal thyroid screening and childhood cognitive function. N Engl J Med 2012;363:493-501.

Thompson W, Russell G, Baragwanath G, Matthews J, Vaidya B, Thompson-Coon J. Maternal thyroid hormone insufficiency during pregnancy and risk of neurodevelopmental disorders in offspring: A systematic review and meta-analysis. Clin Endocrinol (Oxf) 2018;88(4):575-84.

Tiroiditis

J. L. Reverter Calatayud

Se denomina *tiroiditis* a un grupo heterogéneo de enfermedades tiroideas de etiología y clínica diferentes que tienen en común la existencia de infiltración de la glándula por células inflamatorias. Existen diversas clasificaciones en función de su origen, su duración o la existencia de dolor. Seguidamente se describen según el orden expuesto en el cuadro 237-9 de base etiopatogénica y temporal.

Cuadro 237-9 **Clasificación de las tiroiditis**

Tiroiditis agudas

- Tiroiditis aguda supurada

Tiroiditis subagudas

- Tiroiditis subaguda, granulomatosa o de De Quervain
- Tiroiditis subaguda linfocitaria, silente o indolora
- Tiroiditis posparto

Tiroiditis crónicas

- Tiroiditis crónicas autoinmunitarias
  - Tiroiditis atrófica
  - Tiroiditis linfocitaria focal
  - Tiroiditis de Hashimoto
- Tiroiditis crónicas no autoinmunitarias
  - Tiroiditis de Riedel
  - Tiroiditis crónicas supuradas
  - Tiroiditis crónicas no supuradas

Otras tiroiditis

- Por irradiación
- Por traumatismos
- Por fármacos
  - Interferón α
  - Interleucina 2
  - Amiodarona
  - Litio
  - Sunitinib y otros inhibidores de las tirosín-cinasas
  - Inmunoterapia del cáncer (anti-PD-1, anti-CTLA-4)

Tiroiditis agudas

Tiroiditis aguda o infecciosa

También llamada supurativa o absceso tiroideo, es una entidad infrecuente. Aproximadamente el 80% de las tiroiditis infecciosas son bacterianas; el 15%, micóticas, y el 5%, parasitarias. La infección aguda, que puede dar lugar a la formación de un absceso, la producen gérmenes que alcanzan el tiroides por vía hemática, linfática, a través de una punción o por una fístula desde el seno piriforme adyacente a la laringe. Los organismos causantes más frecuentes son *Staphylococcus aureus* y *Streptococci*, y también puede estar producida por bacterias gramnegativas, como *E. coli* o *Salmonella.* Otros gérmenes causantes de infecciones tiroideas incluyen: micobacterias, hongos y *Pneumocystis*. En estos casos, con frecuencia la infección suele ser crónica y afectar a pacientes inmunodeprimidos. Son factores predisponentes para el desarrollo de esta tiroiditis la existencia de enfermedad tiroidea previa, de inmunodepresión y de fístulas entre el tiroides y la vía aérea. El proceso suele iniciarse de modo súbito y cursar con fiebre y dolor, y signos inflamatorios locales con adenomegalias. Además, puede existir odinofagia, disfagia, disnea, estridor, ronquera, disfonía y tos. En la inspección, se observa una masa unilateral fluctuante con eritema y calor, que con la evolución del proceso puede drenar espontáneamente hacia el exterior. La palpación es muy molesta, la VSG está acelerada, hay leucocitosis y la función tiroidea es normal. La ecografía

muestra una imagen líquida o mixta. El material aspirado contiene numerosos leucocitos polimorfonucleares. El agente causal puede identificarse mediante hemocultivo y/o cultivo del material obtenido por aspiración. El tratamiento es la antibioticoterapia y el drenaje quirúrgico, si es necesario, y la evolución suele ser rápida hacia la curación sin secuelas.

Tiroiditis subagudas

Tiroiditis subaguda, granulomatosa o de De Quervain

Concepto y etiología

Es una enfermedad que se caracteriza por dolor cervical, bocio difuso y alteración de la función tiroidea. Se conoce por varios nombres: tiroiditis granulomatosa, de De Quervain, subaguda no supurativa, tiroiditis de células gigantes, o tiroiditis seudogranulomatosa. Puede aparecer en cualquier edad, aunque es infrecuente en niños y más frecuente entre los 30 y los 60 años, con una relación mujer:varón de 3-6:1. La etiología de la tiroiditis subaguda es desconocida, aunque existen muchos datos a favor de su origen vírico. Se ha relacionado con las siguientes infecciones víricas: enterovirus, Coxsackie, adenovirus, virus del sarampión y parotiditis, aunque no se han observado cuerpos de inclusión víricos en el tejido tiroideo. También se ha relacionado con el antígeno HLA-B35.

Anatomía patológica

Existe aumento de tamaño y consistencia de la glándula, y pueden observarse folículos infiltrados por células mononucleares, con roturas en el epitelio, fragmentación de la membrana basal y pérdida de coloide. Cuando la lesión está plenamente desarrollada, se forman granulomas con un núcleo central de coloide rodeado por células gigantes multinucleadas. En los raros casos de evolución a hipotiroidismo permanente existe destrucción del parénquima y sustitución por tejido fibroso.

Cuadro clínico

La mayoría de los pacientes presentan un período prodrómico con afección de las vías respiratorias superiores, fiebre, astenia y malestar general, que se

sigue de dolor cervical anterior irradiado a los oídos, intenso, que aumenta al deglutir. En el 50%-60% de los casos existen síntomas y signos de hipertiroidismo. Esta fase se acompaña de bocio doloroso en la palpación y suele durar unas pocas semanas. Después, se desarrolla una segunda fase de eutiroidismo, también transitoria, en la que desaparecen el dolor y la fiebre, y luego una tercera, de hipotiroidismo, que puede durar de semanas a meses. Más del 90% de los pacientes recuperan después el eutiroidismo.

Diagnóstico

Durante las primeras fases de la enfermedad, la VSG está aumentada (≤ 80-100 mm en la primera hora), puede existir leucocitosis, las concentraciones de T_4 libre y tiroglobulina aumentan, y las de TSH disminuyen. En este momento, la ecografía cervical muestra áreas de hipoecogenicidad focal, y en el Doppler color se observa una escasa vascularización durante la fase de tirotoxicosis. Tras la recuperación, las características ecográficas se normalizan o se observa una reducción del tamaño tiroideo con heterogeneidad del parénquima en los casos que evolucionan a hipotiroidismo. De realizarse, aunque no es indispensable para el diagnóstico, la gammagrafía muestra un tiroides hipocaptante o no captante, con un período posterior de captación aumentada, antes de conseguirse el restablecimiento total de la función y de la captación tiroideas. Los anticuerpos antitiroideos pueden ser positivos en títulos bajos. El estudio citológico del material aspirado puede ayudar al diagnóstico, aunque su práctica no es imprescindible. En él se observan células gigantes multinucleadas «de cuerpo extraño», células epitelioides, linfocitos, y células plasmáticas y foliculares con cambios degenerativos.

Diagnóstico diferencial

Puede plantearse con procesos infecciosos faríngeos o de las vías respiratorias altas y con las tiroidopatías que cursan con hipertiroidismo e hipocaptación o con hipotiroidismo, pero en general no suele plantear problemas.

Pronóstico

El 90% de los pacientes se curan completamente en unos meses y, en el 2% de los casos, tras presentar varios episodios de la enfermedad. El resto puede desarrollar hipotiroidismo definitivo.

Tratamiento

Es sintomático. En los casos leves, la administración por vía oral de AAS, en dosis de 1,5-2 g/día, u otros AINE, suele ser suficiente. Cuando el cuadro es más intenso, es necesario administrar prednisona, en dosis de 40-60 mg/día, en pauta decreciente y durante 4-8 semanas. Algunos pacientes pueden precisar β-bloqueantes (del tipo del propranolol) en la fase de hipertiroidismo y, si existen manifestaciones evidentes de hipofunción, levotiroxina, por lo general de forma transitoria. Los fármacos antitiroideos no están indicados.

Tiroiditis linfocitaria o silente

Concepto y etiología

Se denomina también *tiroiditis no dolorosa*, tiroiditis subaguda atípica, tiroiditis indolora linfocitaria y tiroiditis linfocitaria con hipertiroidismo de resolución espontánea. Supone un 1%-5% de los casos de tirotoxicosis y afecta con mayor frecuencia a las mujeres. En algunos pacientes, el diagnóstico es casual, al detectarse alteración de la función tiroidea en analíticas rutinarias. Alrededor del 10% de los pacientes presentan recidiva. Está considerada como una variante de la tiroiditis crónica autoinmune. Se asocia con otras enfermedades autoinmunes. También se ha descrito su aparición tras el cese de tratamiento con corticosteroides, tras una adrenalectomía en pacientes con síndrome de Cushing, tras una radioterapia cervical en pacientes con linfoma de Hodgkin y asociada a hipofisitis linfocítica. Los pacientes pueden tener antecedentes familiares de enfermedades tiroideas autoinmunes. Para algunos autores, esta sería la tiroiditis más frecuente, ya que en muchos casos puede pasar inadvertida.

La enfermedad puede aparecer en cualquier edad, pero es más frecuente de los 30 a los 35 años en la mujer (1,5-3:1). Su etiología se desconoce, si bien se acepta que se trata de una enfermedad autoinmunitaria y se ha

asociado a los antígenos del sistema mayor de histocompatibilidad HLA-DR3, DR4 y DR5.

Anatomía patológica

Existe infiltración linfomonocitaria difusa o focal con destrucción de los folículos y, muy raramente, fibrosis y algunas células foliculares con diferenciación oncocítica.

Cuadro clínico

Suele iniciarse con una fase de hipertiroidismo leve y bien tolerado que se acompaña, en el 50%-60% de los casos, de bocio difuso, firme e indoloro en la palpación. Tras esta fase autolimitada, que dura entre 1 y 6 semanas, un tercio de los pacientes pueden presentar hipotiroidismo transitorio, que suele tener mayor relevancia clínica y durar entre 4 y 16 semanas. Algunas veces se producen episodios recurrentes del proceso, en especial en sucesivos períodos posparto. La duración media de la enfermedad hasta el retorno al eutiroidismo es de 1 año.

Diagnóstico

Durante las primeras fases, las concentraciones de T_4 libre y tiroglobulina están aumentadas, y las de TSH, disminuidas, y, al igual que en la tiroiditis subaguda, no existe captación del radioisótopo por la glándula. Posteriormente, las hormonas y la captación tiroidea se normalizan para pasar, en muchos casos, por un período intermedio de hipotiroidismo transitorio. La gammagrafía no es precisa para el diagnóstico, como tampoco lo es la ecografía si la palpación es negativa. De realizarse, el tiroides aparece habitualmente hipoecogénico y heterogéneo, pero puede ser ecográficamente normal. Si se realiza durante la fase de tirotoxicosis, en la exploración con Doppler se observa el flujo vascular disminuido o ausente. Los anticuerpos antitiroperoxidasa son positivos en el 60% de los casos, y los antitiroglobulina, en el 40%. La citología aspirativa, indicada sólo en casos dudosos, es compatible con la tiroiditis linfocitaria.

Diagnóstico diferencial

La entidad debe diferenciarse, en fases iniciales, de otros hipertiroidismos con baja captación tiroidea, como el producido por yodo y la tirotoxicosis facticia. Raras veces pueden plantearse dudas diagnósticas con la tiroiditis de Hashimoto y con la enfermedad de Graves-Basedow.

Pronóstico

La tiroiditis silente presenta recurrencias, en especial en su forma de posparto, hasta en el 70% de los casos. La mayoría de los pacientes recuperan la función tiroidea normal de forma definitiva en unos 12 meses. No obstante, es posible la evolución a hipotiroidismo definitivo y la persistencia de bocio normofuncionante, lo que obliga al seguimiento de las pacientes que han presentado una tiroiditis durante toda la vida.

Tratamiento

La mayoría de los pacientes no precisan tratamiento durante la fase de hipertiroidismo. En pocos casos puede ser necesaria la administración de β-bloqueantes (tipo propranolol) y, muy raramente, la de prednisona. Si existe hipotiroidismo clínico, debe indicarse medicación sustitutiva con levotiroxina durante 6-12 meses, que se suspenderá posteriormente para valorar la evolución o no a hipotiroidismo definitivo. Los fármacos antitiroideos están desaconsejados.

Tiroiditis posparto

Es una alteración autoinmune con un cuadro de similar etiopatogenia y clínica que el de la tiroiditis silente, excepto que, por definición, se presenta en mujeres hasta 1 año después de un parto o un aborto. Aparece en el 5%-9% de las gestaciones. La prevalencia es mayor en mujeres con anticuerpos antitiroideos positivos en el primer trimestre de la gestación. Clínicamente suele ser asintomática o silente, aunque existen tres formas de presentación: una clásica (el 25% de los casos), con una fase inicial de tirotoxicosis, que comienza entre 2 y 6 meses después del parto, seguida de una fase de hipotiroidismo transitorio, que se mantiene entre 2 semanas a 12 meses y suele ser más sintomático, hasta la normalización de la función tiroidea; una tirotoxicosis aislada (el 32% de los casos), que aparece entre 2 y 6 meses tras el parto, y un hipotiroidismo aislado (el 43% de los casos),

entre 3 y 12 meses después del parto. Entre el 10% y 20% de los casos, el hipotiroidismo es permanente. La mayoría de las mujeres que desarrollan una tiroiditis posparto presentan un pequeño bocio difuso que desaparece cuando la función se normaliza. No se ha demostrado su relación con la depresión posparto, pero se recomienda solicitar función tiroidea en todas las pacientes con depresión posparto. Debe realizarse el diagnóstico diferencial con la enfermedad de Graves-Basedow, y los hallazgos ecográficos y gammagráficos son superponibles a los de la tiroiditis silente, así como el tratamiento, pero en caso de nueva gestación o deseo gestacional no debe suspenderse la levotiroxina.

Tiroiditis crónicas autoinmunitarias

De las tiroiditis incluidas en el cuadro 237-9 no se tratará la tiroiditis autoinmunitaria atrófica, que es el sustrato anatomopatológico del hipotiroidismo primario del adulto.

Tiroiditis linfocitaria focal

Se caracteriza por la existencia de infiltración linfoplasmocitaria en algunas zonas del tiroides con conservación de la arquitectura normal de los folículos. La entidad carece de expresión clínica y puede aparecer en tiroides con otro tipo de afección no autoinmunitaria y en glándulas examinadas en series autópsicas de pacientes sin evidencia de enfermedad tiroidea. Así, se ha descrito en el 6%-33% de los tiroides normales, con preponderancia en la mujer (3-4:1) y un aumento paralelo a la edad de los pacientes, en el 45%-90% de la enfermedad nodular tiroidea benigna y hasta en el 65% de los carcinomas papilares.

El diagnóstico de esta tiroiditis se establece por examen histológico, aunque también puede detectarse por citología aspirativa. La función tiroidea suele ser normal, si bien en algún caso se elevan las concentraciones de TSH, y los anticuerpos antitiroideos, especialmente los antitiroperoxidasa, son positivos. La existencia y la intensidad de la tiroiditis linfocitaria focal están correlacionadas con la positividad y los títulos de anticuerpos antitiroperoxidasa, lo que ha llevado a sugerir que esta positividad puede ser un indicador de la presencia de tiroiditis

linfocitaria con capacidad para desarrollar una enfermedad autoinmunitaria clínica. Algunos estudios epidemiológicos han mostrado que el riesgo anual de desarrollar hipotiroidismo en sujetos normales con anticuerpos antitiroideos positivos y TSH elevada es del 5%. El riesgo es menor si únicamente la TSH es superior a 2 µUI/mL o los anticuerpos antitiroideos son positivos de forma aislada.

Tiroiditis de Hashimoto

Concepto y etiología

Denominada también *enfermedad de Hashimoto, tiroiditis crónica autoinmunitaria y linfocitaria* y *bocio linfoadenoideo y linfomatoso,* forma, junto con la enfermedad de Graves-Basedow y la tiroiditis autoinmunitaria atrófica, la tríada clásica de las enfermedades tiroideas autoinmunitarias. Presenta un gran predominio en el sexo femenino (15-20:1), puede aparecer en cualquier edad, es más frecuente entre los 30 y los 50 años, y se considera la causa más frecuente de bocio hipotiroideo en las zonas geográficas con suficiente aporte de yodo.

La tiroiditis de Hashimoto se considera una enfermedad autoinmunitaria organoespecífica. A favor de ello están su asociación a otras enfermedades autoinmunitarias organoespecíficas o no, en un mismo paciente y/o en diversos miembros de una misma familia, la presencia de anticuerpos antitiroideos en títulos elevados en el suero de los enfermos y/o en sus familiares, el hallazgo de infiltrados linfoplasmocitarios en las glándulas afectas, y la elevada frecuencia de los haplotipos HLA-DR3, DR4 y DR5 que presentan los pacientes.

Anatomía patológica

El tiroides está aumentado de tamaño de forma difusa. Existe infiltración linfocitaria intersticial y folículos linfoides dotados de centros germinales muy visibles, así como transformación oxifílica (acidófila) de las células foliculares del tiroides, que reciben los nombres de *células oxifílicas, oncocitos, células de Askanazy* o *células de Hürthle.* Es frecuente la presencia de reacción fibrosa, y los folículos suelen ser pequeños y tener escaso coloide. El proceso es difuso y, en las fases finales de la enfermedad,

la atrofia del parénquima y la fibrosis pueden ser los hallazgos más relevantes.

Cuadro clínico

La tiroiditis de Hashimoto cursa con bocio moderado y de crecimiento lento, que a menudo se descubre de forma casual. Únicamente en el 20% de los casos existen signos y síntomas de hipotiroidismo en el momento del diagnóstico. El bocio suele ser liso, algo irregular y de consistencia firme-elástica, y su palpación no es dolorosa. En algunos casos pueden aparecer uno o más nódulos tiroideos. En los niños, el bocio suele ser de menor tamaño y, en edades avanzadas, es más frecuente el hipotiroidismo y el bocio grande.

La función tiroidea suele ser normal en el momento del diagnóstico y puede permanecer estable, aunque en muchos casos se observa una lenta y gradual evolución hacia el hipotiroidismo tras varios años de enfermedad (el 3%-5% de incidencia de hipotiroidismo anual), que no suele acompañarse de disminución del bocio.

Una entidad curiosa es la denominada *hashitoxicosis*, en la que coexisten hiperfunción tiroidea e histología de tiroiditis de Hashimoto, y que algunos autores consideran una variante de la enfermedad de Graves-Basedow. En algunos pacientes con cuadro clínico fluctuante (hipofunción seguida de hiperfunción o al revés) se ha documentado la existencia de anticuerpos dirigidos contra el R-TSH que pueden actuar como bloqueantes o estimulantes en el mismo individuo en diferentes momentos de la evolución de la enfermedad. Todos estos datos indican el amplio espectro de manifestaciones clínicas que puede presentar la enfermedad tiroidea autoinmunitaria. La tiroiditis de Hashimoto también puede formar parte de los síndromes pluriglandulares de naturaleza autoinmunitaria. Puede asociarse a oftalmopatía tiroidea.

Diagnóstico

Debe sospecharse ante una mujer de mediana edad con bocio difuso de consistencia elástica, sobre todo si se acompaña de hipotiroidismo subclínico o clínico. Las concentraciones de T_4 libre son normales en la mayoría de los casos iniciales, mientras que la TSH está aumentada con

frecuencia (hipotiroidismo subclínico). En estadios más avanzados de la enfermedad puede existir hipotiroidismo franco, con cifras de T_4 libre disminuidas.

Los anticuerpos antitiroperoxidasa y antitiroglobulina son positivos hasta en el 97%-100% de los pacientes, especialmente los primeros, que guardan correlación con la intensidad de la infiltración linfocitaria tiroidea y pueden fluctuar a lo largo de la evolución de la enfermedad. En algunos casos se han descrito anticuerpos contra el R- TSH capaces de bloquear la acción de esta hormona y/o de estimular el crecimiento de la célula folicular. La determinación de estos anticuerpos únicamente se realiza en estudios de investigación clínica. En la ecografía tiroidea, el tiroides es hipoecogénico y heterogéneo, da lugar a la aparición de seudonódulos, y puede estar aumentado de tamaño, normal o disminuido. Otra característica ecográfica son los tractos ecogénicos, que parecen deberse a la fibrosis de la glándula. La gammagrafía suele ser normal inicialmente y presentar después un aspecto «moteado», que puede ser similar al que se observa en el bocio multinodular, pero no es útil para el diagnóstico. Si se realiza citología por punción con aguja fina (sólo indicada en casos de imagen nodular en la ecografía), el examen citológico del material obtenido suele mostrar numerosas células linfoides con predominio de formas maduras, coloide escaso, «detritus» celulares y células foliculares con cambios oncocíticos.

Diagnóstico diferencial

Pueden plantearse dudas diagnósticas con el bocio simple y, cuando la enfermedad se presenta en alguna de sus formas clínicas atípicas, puede confundirse con la EGB, con la tiroiditis subaguda o con la silente. Una cuidadosa valoración de la clínica y las exploraciones complementarias, en especial la ecografía y, si está indicada, la citología por punción, podrán establecer el diagnóstico.

Pronóstico

La evolución más frecuente de la tiroiditis de Hashimoto es hacia el desarrollo de hipotiroidismo. En algunos pacientes, el bocio puede disminuir o incluso desaparecer. Existe incremento en el riesgo de presentar linfoma de células B primario, aunque su incidencia es muy baja.

Tratamiento

El tratamiento es exclusivamente sustitutivo y está indicado siempre que exista hipotiroidismo. La levotiroxina en dosis sustitutivas deberá mantenerse durante toda la vida, ya que el hipotiroidismo, una vez instaurado, es irreversible. Existe controversia sobre la utilidad de tratar a los pacientes en situación de hipotiroidismo subclínico. El tratamiento quirúrgico únicamente debe utilizarse en casos de compresión local y/o sospecha de malignidad. La intervención indicada es la tiroidectomía subtotal bilateral.

Tiroiditis crónicas no autoinmunitarias

Tiroiditis de Riedel

Se conoce también como tiroiditis fibrosa invasiva y es una entidad muy infrecuente, con una prevalencia del 0,05% o menos en series quirúrgicas del tiroides. Las mujeres son cuatro veces más propensas que los hombres a ser afectadas, y aparece con mayor frecuencia entre la tercera y la sexta décadas de la vida.

La etiología de esta tiroiditis es desconocida, y con frecuencia se asocia a fibrosis en otras localizaciones (retroperitoneo, mediastino) y a colangitis esclerosante, por lo que se cree que se trata de la localización tiroidea de un proceso generalizado del tejido conectivo. La tiroiditis de Riedel también puede ocurrir como parte de la enfermedad sistémica relacionada con la inmunoglobulina G4 (IgG4). Las características distintivas de la enfermedad sistémica relacionada con IgG4 son la infiltración en el tejido linfoplasmocítico de células plasmáticas positivas de IgG4 y linfocitos pequeños acompañados de fibrosis, flebitis obliterante y niveles séricos elevados de IgG4. La fibrosis es intensa, se extiende a estructuras vecinas y sustituye al parénquima tiroideo normal. Desde el punto de vista clínico, cursa con bocio de crecimiento rápido siempre uniforme y de consistencia «leñosa». Progresivamente aparecen síntomas de compresión e infiltración de estructuras adyacentes, como disnea, estridor, disfonía y disfagia.

Al principio de la enfermedad, la función tiroidea suele ser normal, pero, a medida que la glándula es invadida por el tejido fibroso, se desarrolla hipotiroidismo. El diagnóstico se obtiene mediante la confirmación

histológica de la intensa fibrosis que muchas veces debe hacerse por biopsia, ya que la obtención de material para estudio citológico a través de punción con aguja fina suele ser muy difícil. El diagnóstico diferencial se plantea con algunas neoplasias tiroideas.

No existe un tratamiento eficaz para la enfermedad, aunque algunos pacientes han mejorado con glucocorticoides, y se han comunicado casos que han respondido de forma parcial a la administración de tamoxifeno, rituximab o micofenolato. Cuando los síntomas compresivos son intensos, debe practicarse la descompresión quirúrgica y, si existe hipotiroidismo, instaurar tratamiento sustitutivo con levotiroxina. Se ha propuesto la utilización de radioterapia externa en bajas dosis en casos refractarios a otros tratamientos.

Tiroiditis crónicas supuradas

El tiroides es una localización muy rara de infecciones crónicas generalizadas, si bien se ha descrito su afección en el curso de sífilis, tuberculosis, actinomicosis, aspergilosis e hidatidosis. El cuadro clínico se manifiesta por una masa tiroidea indolora de crecimiento lento que se acompaña de función tiroidea normal. El diagnóstico puede confirmarse mediante el examen citológico del material aspirado, y el tratamiento es el propio de la enfermedad primaria.

Tiroiditis crónicas no supuradas

Son tiroiditis muy poco frecuentes. Al igual que cualquier otro órgano, el tiroides puede verse invadido por enfermedades sistémicas generalizadas, como la sarcoidosis o la amiloidosis, y, en los casos en que la glándula se encuentra ampliamente invadida, puede existir bocio importante e hipotiroidismo. En casos excepcionales, el estudio de este bocio puede conducir al diagnóstico de la enfermedad general. El diagnóstico se realiza por citología y, muchas veces, se efectúa en el estudio *post mortem*. El tratamiento es el adecuado para la enfermedad general y, cuando existe hipotiroidismo, puede ser necesario instaurar tratamiento sustitutivo.

Otras tiroiditis

Las radiaciones ionizantes pueden inducir tiroiditis agudas y crónicas. Así, los pacientes tratados con dosis elevadas de radioyodo pueden presentar tiroiditis aguda con hipertiroidismo transitorio por liberación de grandes cantidades de hormonas tiroideas y también desarrollar una verdadera enfermedad de Graves-Basedow. La radioterapia externa puede causar tiroiditis crónica e hipotiroidismo a largo plazo.

También los traumatismos directos sobre la glándula (como la práctica de la punción o la simple palpación enérgica) pueden ser causa de tiroiditis agudas. Algunos fármacos, como el interferón-α, la interleucina-2, la amiodarona o el litio, pueden desarrollar tiroiditis no dolorosa. También los inhibidores de las tirosín-cinasas, como el sunitinib, o los inmunoterápicos contra el cáncer (anti-PD-1, anti-CTLA-4), pueden ocasionar tiroiditis que cursa con hipertiroidismo y, más raramente con hipofunción tiroidea, por tiroiditis destructiva.

Bibliografía especial

Lucas A, Pizarro E, Granada ML, Salinas I, Roca J, Sanmartí A. Postpartum thyroiditis: long-term follow-up. Thyroid 2005;15:1177-81.

Sweeney L, Stewart C, Gaitonde D. Thyroiditis: an integrated approach. Am Fam Physician 2014;90:389-96.

Neoplasias de la glándula tiroides

J. L. Reverter Calatayud

Uno de los retos diagnósticos que se plantean con mayor frecuencia, en la consulta de endocrinología, es la valoración de un nódulo tiroideo (NT), puesto que la distinción entre benigno y maligno no siempre es sencilla, y en este último caso es fundamental remitir al paciente para tratamiento quirúrgico, que no está exento de complicaciones. El diagnóstico definitivo siempre es el estudio anatomopatológico. Sin embargo, los avances en las técnicas de imagen, en biología molecular, en genética y en epigenética están abriendo nuevas vías de identificación de malignidad, marcadores pronósticos y dianas terapéuticas.

Tumores benignos

El adenoma folicular es una neoplasia tiroidea benigna que se origina en las células foliculares y se encuentra entre el 4% y el 20% de los estudios necrópsicos. Esta frecuencia es mayor en áreas con bocio endémico y en pacientes con antecedentes de exposición a radiaciones ionizantes.

Su forma más frecuente de presentación es como un nódulo cervical, en un paciente eutiroideo o la detección incidental por una prueba de imagen realizada por otro motivo. La exploración ecográfica demuestra un nódulo único o un bocio multinodular con un nódulo dominante sin características sospechosas de malignidad (v. Diagnóstico del cáncer de tiroides. Diagnóstico diferencial de la enfermedad nodular tiroidea). Cuando los adenomas producen hormonas tiroideas de forma autónoma en la gammagrafía tiroidea, se puede observar la captación del nódulo con inhibición del resto de la glándula (adenoma tóxico o pretóxico). Los nódulos sin producción hormonal autónoma aparecen en la exploración gammagráfica habitualmente como una zona nodular no captante o «fría», aunque este no se considera actualmente un criterio de sospecha de malignidad.

El adenoma folicular suele ser un tumor único y bien encapsulado que puede mostrar patrones microfolicular, macrofolicular u oncocítico (de células de Hürthle) según el tamaño de sus folículos en comparación con los folículos en las áreas vecinas de la glándula. Los adenomas trabeculares son celulares y consisten en columnas de células dispuestas en cuerdas compactas, muestran poca formación de folículos y rara vez contienen coloide.

En los adenomas foliculares se han hallado mutaciones en los oncogenes *HRAS*, *KRAS* y *NRAS* descritas también en carcinomas, lo que lleva a considerar la existencia de mecanismos fisiopatológicos comunes en su desarrollo. Sin embargo, aproximadamente el 50% de los adenomas foliculares asociados con radiación externa tienen reordenamientos del protooncogén *RET*, que son infrecuentes en adenomas foliculares esporádicos o cánceres. La actitud que ha de seguirse ante un adenoma folicular no funcionante se comenta en este capítulo (v. Diagnóstico del cáncer de tiroides. Diagnóstico diferencial de la enfermedad nodular tiroidea), y la indicada en el adenoma tóxico y el hipertiroidismo. Otras neoplasias tiroideas benignas menos frecuentes son los teratomas y los lipomas.

Cáncer de tiroides

Concepto y epidemiología

Es la neoplasia maligna derivada de órganos endocrinos más frecuente (el 90%-95% de ellas), y su incidencia global resulta difícil de establecer por la existencia del denominado *carcinoma tiroideo oculto.* Carcinomas «ocultos» (< 1 cm de diámetro) se han hallado hasta en el 36% de los tiroides examinados *post mortem* y en el 4%-17% de los bocios multinodulares. La incidencia del cáncer de tiroides es variable según las regiones geográficas, y en Europa es de 2,27 por cada 100.000 varones y de 5,58 por cada 100.000 mujeres. Recientes estudios han descrito una aumento de la incidencia del cáncer de tiroides en todo el mundo en los últimos 40 años, calculada en un 3% anual en EE. UU., y un incremento de hasta 10 veces en el sudeste asiático. Este aumento se ha atribuido tanto a una mayor detección como a un aumento real del número de casos. La

mortalidad por su causa es la más frecuente por cáncer endocrino y alcanza los 5-6 casos por cada millón de personas y año; también se ha observado un aumento de la mortalidad en las últimas cuatro décadas. El cáncer de tiroides más frecuente se caracteriza por su buen pronóstico en general, aunque determinados tipos histológicos son de una extrema agresividad. Su incidencia aumenta con la edad, en los sujetos con antecedentes de radioterapia cervical y en los expuestos a cualquier tipo de radiaciones ionizantes, y es más frecuente en el género femenino.

Etiopatogenia

Se han descrito dos factores fundamentales que se relacionan con la aparición de cáncer de tiroides: la exposición a radiaciones ionizantes y los estímulos bociógenos. La radiación externa recibida antes de los 15 o 20 años de edad aumenta el riesgo de desarrollar un carcinoma papilar tiroideo. El período de latencia entre la irradiación y la aparición clínica de la neoplasia es al menos de 5 años, y el riesgo es máximo es a los 20-30 años. A partir de los datos recogidos tras el accidente nuclear de Chernóbil (Ucrania, 1986), se sabe que la incidencia de carcinoma papilar es superior (60-100 veces) en las personas expuestas a altas dosis de isótopos radiactivos del yodo. El riesgo de carcinoma no aumenta en los pacientes que han recibido ^{131}I para el diagnóstico o el tratamiento de otras enfermedades tiroideas. Por lo que se refiere a los estímulos bociógenos (déficit de yodo, tioderivados o TSH), los estudios realizados en zonas con bocio endémico, antes y después de la profilaxis yódica, no han demostrado la existencia de relación alguna entre el estímulo bociógeno y el cáncer de tiroides en humanos, aunque no puede negarse categóricamente que la TSH desempeñe cierto papel en el desarrollo de algunas neoplasias tiroideas. Las concentraciones elevadas de TSH influyen en el desarrollo de algunos de los carcinomas hallados en bocios dishormonogénicos. Además, cuando la ingesta de yodo es baja, existe un aumento relativo del porcentaje de carcinomas foliculares y anaplásicos, y una disminución de los papilares.

El 3% de los carcinomas papilares y algunos foliculares pueden tener un componente hereditario. En el síndrome de Gardner, existe un riesgo 160 veces mayor que en la población general de desarrollar carcinomas tiroideos papilares. También existen con frecuencia tumores tiroideos

(benignos y malignos) en la enfermedad de Cowden, en el síndrome de Peutz-Jeghers y en la ataxia-telangiectasia, y se han descrito familias con carcinomas papilares aislados.

Se ha asociado la tiroiditis de Hashimoto con un mayor riesgo que desarrollo de linfoma tiroideo que en la población general.

El 20%-25% de los carcinomas medulares tienen un mecanismo de transmisión hereditaria de tipo autosómico dominante con un elevado nivel de penetrancia que puede originar la aparición de carcinoma medular familiar aislado o el contexto de una neoplasia endocrina múltiple (MEN de tipo 2A o 2B).

Se han descrito diversas anormalidades estructurales de los cromosomas en algunos carcinomas de tiroides.

Entre el 30% y el 70% de los carcinomas papilares muestran una mutación puntual activadora del gen *BRAF*, en el codón 600 ($BRAF^{V600E}$). En los carcinomas papilares, la presencia de la mutación en *BRAF* se ha asociado a un peor pronóstico, puesto que está relacionada con la expresión de NIS (portador de sodio/yodo) y, por tanto, con la capacidad de captar yodo radioactivo por la célula tumoral. Entre el 3% y el 35% de los carcinomas papilares sin antecedentes de irradiación y entre el 60% y el 80% de los irradiados presentan reordenamientos con activación permanente del protooncogén *RET/PTC* localizado en el cromosoma 10q11-2 que codifica para un receptor transmembrana con un dominio tirosina cinasa, y en el 10% de casos se ha hallado una mutación puntual activadora del gen *RAS*, principalmente en la variante folicular. Recientemente se ha hecho pública, y puede ser consultada, la caracterización genómica integrada del carcinoma papilar de tiroides, dentro del proyecto *The Cancer Genome Atlas* (TCGA) del *National Cancer Institute* de EE. UU. En este estudio de más de 400 tumores se han confirmado los hallazgos conocidos previamente. Algunos autores proponen la diferenciación entre un grupo de tumores asimilables a la variante clásica del carcinoma papilar y portadores de la mutación en *BRAF (BRAF-like)* y otro grupo con mutación en *RAS (RAS-like)*, que incluiría la variante folicular del carcinoma papilar encapsulada y que tendría similitudes con el carcinoma folicular.

Por lo que respecta al carcinoma folicular, su patogenia molecular está menos establecida. Se considera que muchos casos de carcinoma folicular

son de origen monoclonal, aunque es relativamente frecuente el hallazgo de una mutación puntual del oncogén *RAS*, tanto en adenomas (20%) como en carcinomas foliculares (40%).

Recientemente se han hallado mutaciones del promotor del gen de la telomerasa de la transcriptasa inversa (TERT), particularmente en el carcinoma folicular y en carcinomas papilares portadores de la mutación *BRAF*, que se han relacionado con formas clínico-patológicas más agresivas.

El carcinoma medular se relaciona con la presencia de alteraciones en diferentes exones del protooncogén *RET*, que lo convierten en un gen con actividad oncogénica (v. cap. 243, Tumores endocrinos múltiples de base hereditaria). Se han identificado estas mutaciones del protooncogén *RET* en el 90%-95% de los carcinomas medulares familiares y hasta en el 50% de los esporádicos. Según las últimas guías norteamericanas, las mutaciones en *RET* condicionarían la clasificación pronóstica del carcinoma medular. Así, los portadores de M918T se consideran como del mayor riesgo; los que presentan las mutaciones en C634 y A883F se clasifican como de riesgo alto, y los portadores del resto de las mutaciones, como de riesgo moderado.

También se han hallado con frecuencia mutaciones puntuales inactivadoras de al menos dos oncogenes supresores (*p53* y gen del retinoblastoma, *Rb*) en los carcinomas anaplásicos. Estas mutaciones podrían favorecer la desdiferenciación celular y ser las responsables del peor pronóstico que presentan este tipo de neoplasias.

En la actualidad se acepta que los estadios iniciales del desarrollo de los tumores tiroideos son consecuencia de la activación o de la expresión *de novo* de varios protooncogenes o receptores de factores de crecimiento, como *ras*, *RET*, NTRK, MET y *GSP*, y del receptor de la TSH. Algunas alteraciones en la expresión de estos genes se asocian con el desarrollo de neoplasias bien diferenciadas, desde el adenoma folicular (*GSP* y receptor de la TSH) al carcinoma folicular *(ras)* y al papilar (*RET/PTC*, NTRK, MET). Por otra parte, alteraciones en algunos genes supresores, como p53 y Rb, se asocian a mayor agresividad y menor diferenciación. Varios factores ambientales específicos, como el déficit de yodo o la exposición a radiaciones ionizantes, influyen en los rasgos genotípicos y fenotípicos de estas neoplasias. El hecho de haberse detectado las mismas mutaciones y/o hiperexpresiones de oncogenes en neoplasias tiroideas benignas y malignas

apoya la teoría de la existencia de un proceso evolutivo común que se iniciaría con una neoplasia benigna, se seguiría con su transformación en carcinoma diferenciado y finalizaría con la evolución a carcinoma pobremente diferenciado e indiferenciado.

Existe un creciente interés por el estudio de las alteraciones epigenéticas, que comportan cambios en la expresión génica sin modificación del DNA (como la metilación del DNA, la remodelación o las modificaciones postraduccionales de la cromatina) y de su papel en la tumorogénesis tiroidea.

Clasificación

De acuerdo con su origen celular, los patrones histológicos que presentan y sus características clínicas y evolutivas, estos tumores se dividen en diversos tipos. En el cuadro 237-10 se presenta un resumen de la clasificación anatomoclínica actual de las neoplasias tiroideas malignas.

Cuadro 237-10 Clasificación anatomoclínica de las neoplasias tiroideas malignas

- Tumores primarios derivados del epitelio folicular
  - Carcinoma papilar
  - Carcinoma folicular
  - Carcinoma pobremente diferenciado
  - Carcinoma de células de Hürthle
  - Carcinoma anaplásico
- De células C o parafoliculares
  - Carcinoma medular
- Tumores primarios no epiteliales
  - Linfomas
  - Sarcomas
  - Otros
- Tumores metastásicos

Carcinomas tiroideos diferenciados

Tumores limítrofes

Incluidos en la última revisión de la clasificación de los tumores malignos de la glándula tiroides de 2017, serían equivalentes al carcinoma *in situ* de otros órganos. Este grupo incluye el tumor folicular de potencial maligno incierto, el tumor bien diferenciado de potencial maligno incierto y la neoplasia folicular tiroidea no invasiva con características papilares nucleares (NIFTP), previamente denominada variante folicular del carcinoma papilar, de muy buen pronóstico.

Carcinoma papilar

Es el carcinoma tiroideo más frecuente, ya que constituye del 60% al 70% de los casos. Su frecuencia es mayor en las mujeres (2-3:1), en pacientes con antecedentes de irradiación cervical y en la cuarta década de la vida, aunque puede presentarse en cualquier edad. El 70% de los cánceres tiroideos en niños son papilares. En las regiones con bocio endémico, su frecuencia disminuye al 40%, a expensas del carcinoma folicular, y con la profilaxis yódica tiende a igualarse con las zonas no endémicas.

El carcinoma papilar es un tumor bien diferenciado, casi siempre no encapsulado y que forma papilas en cuyo interior existe un tallo fibrovascular. Suele ser sólido, pero puede ser quístico o mixto, sus células son cuboides, de tamaño uniforme y con núcleos de aspecto vacío (en vidrio esmerilado) que constituyen un rasgo clave para el diagnóstico histológico. Con frecuencia se observan calcificaciones (cuerpos de psamoma) e inclusiones citoplasmáticas intranucleares. En el 20%-80% de los casos es multicéntrico, y es frecuente que las papilas se mezclen con áreas de arquitectura folicular. Otras variantes histológicas de este carcinoma son la esclerosante difusa, la de células altas, la de células columnares, la encapsulada o la *hobnail* (incorporada como variante diferenciada y agresiva, con células en forma de clavo). El tumor trabecular hialinizante es otra neoplasia folicular definida por sus rasgos histológicos, aunque comparte algunas características citológicas, morfológicas y moleculares con el carcinoma papilar. Los hallazgos nucleares se parecen a los observados en los carcinomas papilares clásicos y pueden aparecer cuerpos de psamoma. La presencia de invasión capsular o vascular confiere malignidad a esta lesión. Se han descrito reordenamientos en el gen

RET/PTC en el 30%-60% de los casos. En el carcinoma papilar puede encontrarse tiroiditis linfocitaria focal alrededor del tumor.

La presentación clínica más habitual es la aparición de un nódulo único, indoloro y de crecimiento lento. El carcinoma papilar tiroideo se propaga preferentemente por vía linfática; en ocasiones se detectan en el diagnóstico adenopatías cervicales, que pueden ser la única manifestación de la enfermedad. Estas adenopatías son clínicamente evidentes hasta en el 30% de los casos, pero en adenopatías extirpadas, la afección puede hallarse hasta en el 50% (el 90% en pacientes de menos de 17 años de edad). Después de varios años de evolución puede producirse invasión de estructuras vecinas y metástasis a distancia. Las metástasis por vía hematógena son menos frecuentes. La mayoría de los autores aceptan como microcarcinoma papilar las lesiones que miden 1 cm o menos de diámetro que, aunque se consideran, en principio, de bajo riesgo, pueden presentar metástasis linfáticas.

Carcinoma folicular

El carcinoma folicular representa el 10%-15% de las neoplasias malignas del tiroides y predomina en el sexo femenino (2-3:1). Suele aparecer sobre los 50 años, y su frecuencia aumenta en zonas con bocio endémico.

La estructura del carcinoma folicular es tan diferenciada que puede ser idéntica a la del tiroides normal. La diferenciación entre un adenoma folicular y un carcinoma puede ser difícil, y los criterios de malignidad son estructurales: la infiltración de la cápsula y del parénquima tiroideo adyacente y la invasión de los vasos.

Los carcinomas foliculares pueden clasificarse, según sus características microscópicas, en mínimamente invasivos e invasivos, y también en bien diferenciados y pobremente diferenciados. Esta clasificación tiene significado pronóstico. Se observa bilateralidad hasta en el 20% de los casos.

El carcinoma folicular se propaga fundamentalmente por vía hematógena (pulmón, hueso preferentemente) y, con mucha menos frecuencia, por vía linfática. Suele presentarse como un nódulo indoloro, sobre una glándula previamente sana o sobre un bocio multinodular. En fases posteriores puede invadir los tejidos próximos. En algún caso, la forma de presentación son

las metástasis pulmonares u óseas, y puede cursar con hipertiroidismo. Pueden palparse adenopatías cervicales en el 4%-6% de los pacientes.

Debido a sus peculiares características clinicopatológicas y moleculares, los tumores de células de Hürthle (oncocíticos) se consideran un grupo aparte en la nueva clasificación de la OMS. Los tumores oncocíticos no invasivos se clasifican como adenomas de células de Hürthle, y los tumores con invasión capsular y/o vascular, como carcinomas. Los carcinomas de células de Hürthle se clasifican en los subtipos mínimamente invasivo, encapsulado angioinvasivo y ampliamente invasivo, según los mismos criterios que para el carcinoma folicular.

El carcinoma pobremente diferenciado es una neoplasia de células foliculares que muestra una evidencia limitada de diferenciación folicular y es morfológicamente y de comportamiento biológico intermedio entre los carcinomas diferenciados (papilar y folicular) y el carcinoma anaplásico. La edad de aparición más frecuente de este carcinoma es entre los 50 y los 60 años, con una relación varón:mujer de 2:1. Suele presentarse como un tumor sólido y grande, de más de 5 cm, en el momento del diagnóstico. Los criterios actuales para su diagnóstico son patrón de crecimiento sólido, trabecular e insular (acumulación de células foliculares de pequeño tamaño que forman nidos sólidos bien definidos o *insulae*), ausencia de carcinoma papilar y al menos una de las siguientes características: mitosis, necrosis o núcleos convolutos. Con mucha frecuencia existe infiltración capsular y vascular; en el momento del diagnóstico, los pacientes suelen presentar extensión extratiroidea local y metástasis ganglionares y a distancia.

Probablemente, una elevada proporción de tumores clasificados como de tipo papilar o folicular que mostraron un comportamiento agresivo en pacientes jóvenes de teórico «bajo riesgo» pertenecen a este grupo.

Carcinoma tiroideo anaplásico o indiferenciado

Constituye entre el 1% y el 2% de las neoplasias malignas del tiroides. Es un tumor de gran malignidad que procede de las células foliculares y predomina algo en la mujer (1,3-1,5:1), con una incidencia máxima después de los 60-65 años. Es más frecuente en áreas de bocio endémico (≤ 13%, con menor frecuencia a partir de la profilaxis yódica), y puede existir antecedente de enfermedad nodular de larga evolución.

Este carcinoma no presenta cápsula y aparece como un gran mazacote pétreo cervical, con frecuencia doloroso, que se adhiere a planos superficiales y profundos, crece rápidamente e invade estructuras vecinas, dando lugar a disfonía, disnea y disfagia. Suele acompañarse de adenopatías y, en ocasiones, la destrucción de la glándula es causa de hipotiroidismo. Sus células son atípicas, con abundantes mitosis y áreas de necrosis. En muchos de estos tumores se hallan zonas de tejido papilar o folicular, lo que sugiere que pueden asentarse en el tiroides con neoplasias diferenciadas previas. La invasión ganglionar y las metástasis a distancia se producen rápidamente y suelen estar presentes en el momento del diagnóstico.

Es uno de los tumores malignos más agresivos en el ser humano, con una supervivencia en la gran mayoría de los casos inferior a 6 meses. El tratamiento (muchas veces con fines paliativos) debe iniciarse rápidamente.

Carcinoma medular

El carcinoma medular procede de las células C o parafoliculares tiroideas y constituye entre el 5% y el 10% de los carcinomas tiroideos. Puede aparecer en cualquier edad, aunque en su forma esporádica (el 75%-80% de los casos) es más frecuente en la quinta década de la vida, mientras que los familiares aparecen en edades más tempranas. Su frecuencia es algo superior en la mujer (1,3:1), y su pronóstico, peor que el de los carcinomas diferenciados y mejor que el del anaplásico.

Este tumor está formado por células redondas, poliédricas o fusiformes, y contiene sustancia amiloide en su estroma que es fácilmente identificable mediante la tinción del rojo Congo. El diagnóstico puede confirmarse mediante estudios inmunohistoquímicos en los que las células tumorales pueden ser positivas para cromogranina, calcitonina y antígeno carcinoembrionario (CEA), y presentan numerosos gránulos citoplasmáticos de aspecto característico.

El carcinoma medular esporádico suele ser unifocal y no se acompaña de hiperplasia de células C. Los familiares suelen ser multifocales y se inician en la infancia, especialmente los que se presentan en el contexto de una MEN de tipo 2B. En estos casos, coexiste hiperplasia de células C, situación premaligna que puede persistir durante años. Debe realizarse el estudio de la mutación del protooncogén *RET* en todos los casos de

carcinoma medular. El hallazgo de la mutación de la línea germinal de este gen indica la forma hereditaria y obliga al estudio de los familiares de primer grado para la identificación de los portadores. En estos se deben realizar determinaciones sucesivas de calcitonina para diagnosticar la hiperplasia de células C de forma precoz. En los familiares no portadores de la mutación el seguimiento será menos intenso, ya que la probabilidad de que desarrollen la enfermedad es muy baja. En los pacientes con MEN se practicarán las exploraciones necesarias para diagnosticar los tumores asociados. El carcinoma medular metastatiza precozmente por vía linfática y también por vía hemática.

La clínica de este carcinoma suele consistir en la aparición de uno o más nódulos tiroideos duros, indoloros y de crecimiento lento, que pueden acompañarse de adenopatías cervicales. El hallazgo inicial puede ser una metástasis a distancia. En los casos de MEN de tipo 2, otros componentes del síndrome pueden estar presentes en el mismo paciente y/o en otros miembros de su familia.

Hasta el 13% de los pacientes con carcinoma medular presentan diarrea cuya patogenia no está clara, si bien en ella se han implicado varias sustancias que pueden secretar las células parafoliculares (serotonina, calicreína, prostaglandinas e histaminasa, entre otras). El aumento de la calcitonina, que se encuentra prácticamente en todos los pacientes y que es el marcador más sensible y específico de carcinoma medular, no suele causar manifestaciones clínicas.

Tumores tiroideos primarios no epiteliales

Linfoma tiroideo

Constituye entre el 1% y el 5% de las neoplasias tiroideas malignas, es más frecuente en la mujer (relación 3:1) y puede presentarse en cualquier edad, aunque es más típico de personas de edad avanzada. Se asocia con la tiroiditis de Hashimoto, que se considera un riesgo para su presentación.

El linfoma tiroideo presenta unas características clínicas similares a las del carcinoma anaplásico, masa cervical no dolorosa de crecimiento rápido, aunque el crecimiento del linfoma es más lento y, por palpación, tiene una consistencia firme o elástica distinta de la pétrea, característica de los carcinomas anaplásicos. Se observan signos precoces de compresión y de

afección ganglionar local. Con frecuencia, los pacientes presentan asociadas otras localizaciones típicas del linfoma maligno y, ocasionalmente, puede aparecer hipotiroidismo por destrucción del parénquima tiroideo normal.

La diferenciación entre la infiltración linfocítica de una tiroiditis autoinmunitaria y un linfoma tiroideo mediante citología tras punción puede ser difícil. En estos casos se puede realizar un estudio de inmunofenotipado celular mediante citometría de flujo en una muestra obtenida por punción. Puede precisarse biopsia con aguja gruesa o quirúrgica.

Diagnóstico y diagnóstico diferencial de la enfermedad nodular tiroidea

La forma de presentación clínica más habitual (el 75%-90% de los casos) de las neoplasias tiroideas, benignas y malignas, es la aparición de un NT. Entre el 5% y el 15% de los nódulos únicos sin antecedentes de irradiación son malignos, proporción que aumenta al 20%-25% en los que han sido irradiados. Por otra parte, los NT palpables pueden hallarse hasta en el 5%-20% de la población general, especialmente del sexo femenino y, mediante estudios necrópsicos y ecográficos, se han identificado en el 30%-67% de los individuos, según los grupos de edad. Todos estos hechos confieren especial importancia al problema del NT, que siempre plantea la duda diagnóstica en cuanto a su posible malignidad.

Aunque el diagnóstico del cáncer de tiroides sólo puede establecerse mediante el estudio anatomopatológico, existen datos clínicos sospechosos de malignidad en un paciente con enfermedad nodular tiroidea, que se recogen en el cuadro 237-11, que nos indicarán el grado de urgencia para realizar las pruebas diagnósticas y condicionarán el manejo posterior. En cuanto a la analítica, sólo el hallazgo de una cifra de calcitonina plasmática elevada es de gran ayuda para el diagnóstico de carcinoma medular, en el que también pueden encontrarse concentraciones elevadas de CEA. En la actualidad, los expertos europeos, al contrario de las escuelas americanas, recomiendan determinar la calcitonina en el estudio inicial de la enfermedad nodular tiroidea. La concentración de TSH ha de medirse en todos los pacientes con NT, aunque su alteración no orienta sobre benignidad o malignidad.

Cuadro 237-11 Principales datos clínicos y ecográficos sospechosos de malignidad en la enfermedad nodular del tiroides

Factores derivados de la anamnesis

Historia familiar de carcinoma medular o MEN de tipo 2[a]
Edad inferior a 20 años o superior a 60 años[b]
Antecedentes de irradiación cervical en la infancia o adolescencia (también más frecuentes los nódulos benignos)[b]
Síntomas de compresión (disnea, disfagia o disfonía)[a]
Crecimiento rápido[a]

Exploración física

Consistencia pétrea[a]
Presencia de adenopatías cervicales[a]
Invasión de otras estructuras cervicales[a]
Metástasis a distancia[a]
Parálisis de cuerdas vocales[a]

Hallazgos ecográficos[c]

Nódulo hipoecoico
Presencia de microcalcificaciones
Márgenes irregulares mal definidos
Diámetro anteroposterior mayor que laterolateral en la sección transversal
Presencia de ganglios sospechosos
Vascularización central o intranodular (no en todas las guías)

---

[a] Alta sospecha.
[b] Sospecha moderada.
[c] Un criterio por sí mismo no es diagnóstico de malignidad. Se han creado clasificaciones de riesgo como la europea (EU-TIRADS) o las americanas (ATA, ACR TI-RADS) que establecen la

probabilidad de malignidad según las características de los nódulos (v. texto).
MEN: neoplasia endocrina múltiple.

La ecografía tiroidea es la técnica de imagen de elección para el estudio de los nódulos tiroideos, que será útil determinar si se trata de un nódulo único o un bocio multinodular, la ecoestructura de la glándula y la vascularización, y para explorar las regiones ganglionares cervicales. Además, en el seguimiento de los pacientes con carcinoma diferenciado, la ecografía de alta resolución es la técnica de imagen de primera línea para la detección de recidivas cervicales. Se han desarrollado clasificaciones que, según las características ecográficas de los nódulos, establecen el riesgo de malignidad de una determinada lesión nodular. Las más utilizadas son la TIRADS (del inglés *Thyroid Imaging Reporting and Data System*), su versión europea EU-TIRADS y la de la sociedad americana del tiroides (ATA). Con sus diferencias, de forma general, en estas clasificaciones los nódulos quísticos o de estructura espongiforme se clasifican como probablemente benignos o de muy bajo riesgo de malignidad (< 2%), los sólidos sin criterios de sospecha se consideran de bajo riesgo (un 2%-4% de malignidad), la hipogenicidad respecto al parénquima tiroideo normal es un criterio de sospecha intermedia (6%-17%), mientras que los que presentan algún criterio de sospecha, como la presencia de microcalcificaciones, los márgenes del nódulo irregulares o con invasión del tejido adyacente, hipogenicidad marcada o un diámetro anteroposterior mayor que el transversal se clasifican como de alto riesgo (un 26%-87% de malignidad). La presencia de adenopatías regionales apoya la sospecha de potencial maligno. La vascularización interna del nódulo se incluye en alguna, pero no en todas, las clasificaciones como criterio de sospecha al observarse también en nódulos benignos. De todos modos, siempre hay que valorar cada nódulo individualmente. Una vez establecido el patrón de riesgo mediante el estudio ecográfico, el tamaño del nódulo determinará si debe realizarse una citología ecoguiada mediante punción con aguja fina con (PAAF) o sin aspiración (PAF). En algunas guías se establece que los nódulos de bajo riesgo se deben puncionar si son de más de 2 cm de diámetro, los de riesgo intermedio si miden más de 1,5 cm, y los de alto riesgo si el tamaño es ≥ 1 cm. En general, se considera que en los nódulos infracentimétricos sólo debe considerarse el estudio citológico si se detectan

ganglios sospechosos en la ecografía, aunque hay grupos que aconsejan la punción en nódulos entre 0,5 y 1 cm de diámetro si tienen características de riesgo (fig. 237-5).

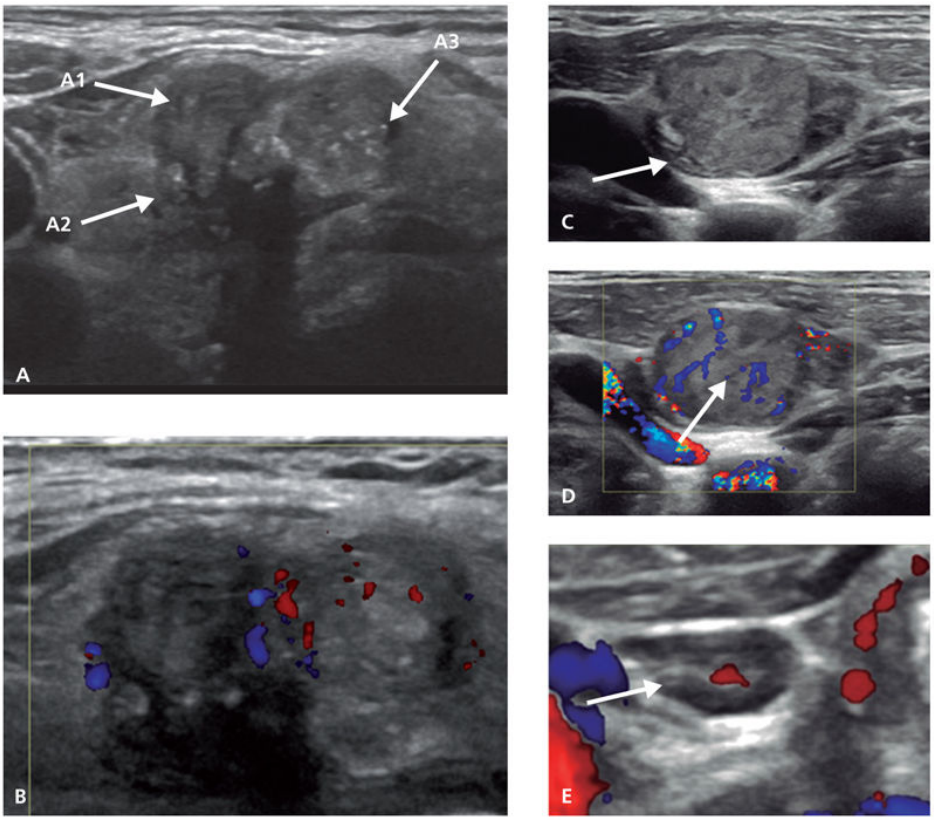


FIGURA 237-5 Imágenes ecográficas de un nódulo tiroideo maligno y de adenopatías infiltradas por carcinoma papilar. **A.** Características del nódulo sospechosas de malignidad, hipoecogenicidad *(flecha A1),* bordes mal definidos *(flecha A2)* y microcalcificaciones *(flecha A3).* **B.** Vascularización interna del nódulo (no considerado en todas las guías como signo de sospecha). **C.** Adenopatía redondeada y aumentada de tamaño y ecogenicidad *(flecha).* **D.** Adenopatía con aumento de vascularización *(flecha).* **E.** Ganglio reactivo benigno de aspecto fusiforme, de menor tamaño, hipoecogénico y con un hilio vascular central *(flecha).*

Desde la introducción del estudio citológico del material obtenido por punción es posible hacer una aproximación diagnóstica mucho más precisa ante un NT. Esta es una técnica segura, sencilla, indolora, de bajo coste y alta fiabilidad, que, en manos de un buen citopatólogo, tiene una

sensibilidad del 83% al 99%, una especificidad del 70% al 90% y una eficacia diagnóstica superior al 95%. Actualmente, la realización de la punción guiada por ecografía (ECO-PAAF o ECO-PAF) permite seleccionar con mayor precisión los nódulos tributarios de ser analizados, que en ocasiones no son los de mayor tamaño o palpables. Además, con esta técnica se puede dirigir la punta de la aguja a zonas específicas del nódulo de mayor sospecha o a las zonas sólidas en caso de nódulos mixtos. La citología por ECO-PAAF/PAF es el primer procedimiento diagnóstico que se ha de realizar en la enfermedad nodular tiroidea. En la mayoría de casos, el diagnóstico citológico es concluyente (benigno o maligno, correspondientes a los tipos II y VI de la clasificación de Bethesda) o sospechoso de malignidad (Bethesda V), que permite establecer la indicación quirúrgica. La limitación más importante de esta exploración es su falta de especificidad para diferenciar los tumores foliculares benignos de los malignos (diagnósticos citológicos de lesión folicular o atipia de significado incierto [Bethesda III] y sospecha de neoplasia folicular [Bethesda IV]), que corresponden a un 5%-25% de las citologías. El porcentaje de falsos positivos y negativos es pequeño, así como el de muestras insuficientes para el diagnóstico (Bethesda I, que incluye el material quístico acelular) en centros con experiencia. En los bocios multinodulares se recomienda practicar la ECO-PAAF/PAF valorando cada nódulo individualmente según los criterios de sospecha. En los nódulos que no presentan criterios de estudio citológico o este es benigno, si no producen sintomatología o su tamaño es inferior a 4 cm, se debe realizar únicamente seguimiento clínico y ecográfico, que, según las guías, se establece en 12-24 meses y luego cada 3-5 años. Si en el seguimiento de un NT, con citología previa benigna, aparecen datos sospechosos de malignidad o aumenta de tamaño, debe repetirse la ECO-PAAF/PAF y el estudio citológico, como exploración previa a la cirugía.

Un problema algo diferente lo plantean los nódulos hallados de forma incidental al practicar una exploración cervical como la ecografía o la TC. Del 3% al 6% de los incidentalomas son carcinomas (porcentaje similar al de los nódulos tiroideos en general), pero únicamente 1 de cada 15 carcinomas «ocultos» (≤ 1 cm) progresará a enfermedad clínicamente relevante. Por todo ello, se recomienda seguir la misma actitud detallada anteriormente, excepto en los pacientes con alto riesgo de malignidad en los

que se practicará ECO-PAAF/PAF de los nódulos indicándose la intervención quirúrgica si los datos lo aconsejan. Un caso particular son los nódulos detectados de forma incidental mediante PET, de los que hasta el 15%-25% pueden ser malignos, y que por este motivo deben estudiarse con PAAF/PAF ecodirigida.

La PAAF o la ECO-PAAF/PAF es útil también para el diagnóstico de los nódulos quísticos, en los que se puede utilizar, además, con intención curativa o paliativa. En nuestra experiencia, el tratamiento mediante inyección percutánea de etanol (TIPE) se ha demostrado eficaz, seguro y poco doloroso como terapia de primera elección en nódulos tiroideos quísticos, benignos y sintomáticos que recidivan después de una primera aspiración. Este tipo de tratamiento puede ser también útil en pacientes seleccionados con adenopatías metastásicas y/o enfermedad maligna localmente extendida. Otras técnicas, como la radiofrecuencia, el láser, las microondas o la ecografía de alta intensidad, están siendo evaluadas como alternativa a la cirugía en nódulos sólidos, benignos y sintomáticos, aunque las recomendaciones actuales aconsejan reservarlas para casos que no pueden ser sometidos a cirugía y realizarlas siempre en centros con amplia experiencia.

En la actualidad no se considera que la gammagrafía sea necesaria en la valoración de los nódulos tiroideos, excepto cuando la TSH se halla disminuida.

Cuando se indica la cirugía, es muy importante disponer de un equipo quirúrgico con experiencia específica. La cirugía debe practicarse en los pacientes con diagnóstico citológico de malignidad o de sospecha de malignidad (Bethesda IV a VI). Los nódulos con citología Bethesda III serán malignos en un 10%-25% de los casos. En esta situación se considera repetir la ECO-PAAF/PAF hasta en tres ocasiones para intentar definir el diagnóstico. Actualmente se han comercializado técnicas moleculares que estudian paneles de genes o micro-RNA que pueden apoyar o reducir la sospecha de malignidad. Su elevado precio y disponibilidad limitan de momento su utilización.

Se remitirán para cirugía los NT que presentan signos y/o síntomas de compresión o cualquier otro dato de alta sospecha de malignidad, y en los que prefieran este tratamiento por razones estéticas, una vez valorados cuidadosamente los riesgos de la intervención. La técnica quirúrgica de

elección en los nódulos únicos es la hemitiroidectomía. Las indicadas en el bocio multinodular y en los diferentes carcinomas se detallan en los apartados correspondientes.

En la figura 237-6 se presenta un algoritmo sobre la conducta diagnóstica y terapéutica recomendada ante un NT tiroideo.

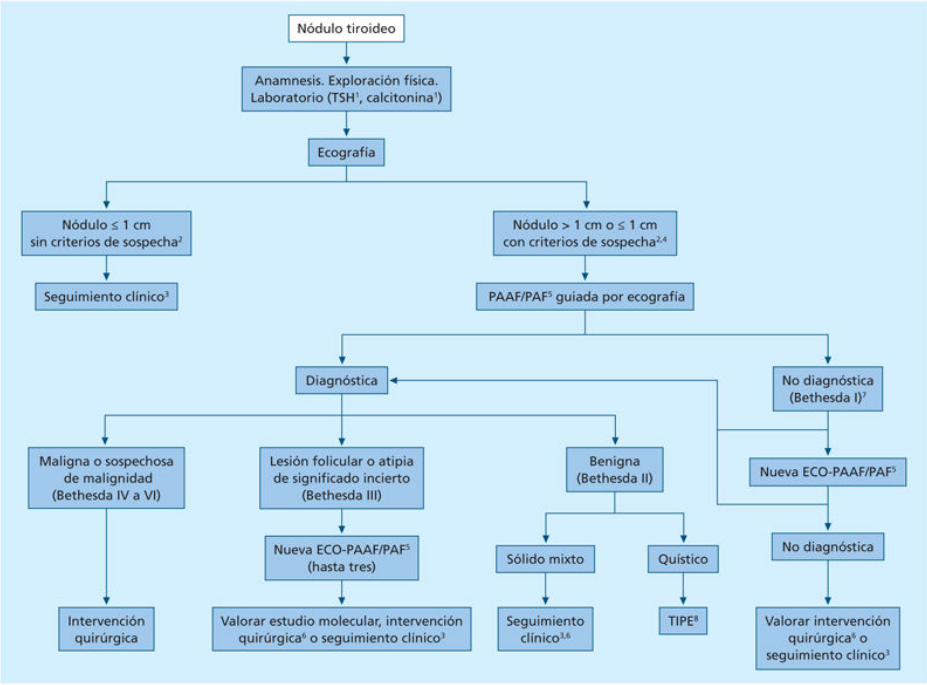


FIGURA 237-6 Algoritmo para la evaluación coste-efectiva de la enfermedad nodular tiroidea. [1]Si la TSH está inhibida, véase Bocio multinodular tóxico. Determinar calcitonina si se sospecha carcinoma medular. La guía europea lo recomienda en toda evaluación inicial del nódulo tiroideo. [2]Criterios de sospecha de malignidad clínicos y ecográficos (v. texto). [3]Si aparecen cambios clínicos, revalorar. [4]Clasificaciones de riesgo como la europea (EU-TIRADS) o las americanas (ATA, ACR TI-RADS) establecen la probabilidad de malignidad según las características ecográficas de los nódulos y recomiendan la punción según el tamaño mayor de 1 cm (alto riesgo), 1,5 cm (riesgo intermedio) o 2 cm (bajo riesgo) (v. texto). [5]PAAF/PAF: punción con aguja fina con aspiración (PAAF) o sin aspiración (PAF). [6]Valorar cirugía en nódulos > 4 cm y/o sintomáticos o por razones estéticas. [7]Excepto quistes. [8]TIPE: tratamiento por inyección percutánea de etanol en nódulos quísticos benignos y sintomáticos (v. texto).

Pronóstico

Los pacientes con carcinoma tiroideo diferenciado presentan una mortalidad debida al cáncer inferior al 10% a los 10 años. No obstante, el 5%-30% de los pacientes desarrollan recurrencias locales o regionales, y el 10%-15%, metástasis a distancia. Existen varias aproximaciones para intentar diferenciar a los pacientes con «bajo riesgo» de los de «alto riesgo», en los que se debe indicar una terapéutica más agresiva. Todas estas «escalas pronósticas» (EORTC, AGES, MACIS, AMES, DAMES, pTNM) consideran la edad de los pacientes en el momento del diagnóstico, el tamaño y el tipo histológico del tumor y, dentro de este, algunas peculiaridades y la extensión de la enfermedad como los factores que más influyen en su evolución. Se consideran factores de mal pronóstico la edad inferior a 15-16 años o superior a 45, algunos subtipos histológicos del carcinoma papilar (columnar, esclerosante difuso y de células altas) y del folicular (pobremente diferenciado, ampliamente invasivo y, para algunos autores, carcinoma de células de Hürthle), y la existencia de extensión de la enfermedad fuera de la cápsula tiroidea.

De las diferentes escalas pronósticas, las últimas guías americanas del cáncer diferenciado de tiroides de 2015 establecen que el riesgo de recurrencia es un continuo y podría dividirse en riesgo bajo, intermedio o alto en función, entre otros factores, de la resección completa del tumor, la infiltración de estructuras vecinas, el tipo histológico, el número y la afectación micro- o macroscópica de las adenopatías, la presencia de BRAF y la presencia de metástasis. En fecha posterior a la edición de estas guías se ha publicado la última clasificación pTNM del carcinoma diferenciado de tiroides, la 8.ª edición, que queda recogida en la tabla 237-4. El carcinoma papilar es el de mejor pronóstico. Los pacientes que fallecen por su causa (< 10%) lo hacen en los 10 primeros años de evolución. En cualquier caso, hay que recordar que, en ocasiones, el carcinoma anaplásico puede originarse en una neoplasia papilar.

Tabla 237-4

Estadios pronósticos del carcinoma de tiroides

Carcinomas diferenciados			
Pacientes < 55 años			
Estadio I	Cualquier T	Cualquier N	M0
Estadio II	Cualquier T	Cualquier N	M1
Pacientes ≥ 55 años			
Estadio I	T1-T2	N0	M0
Estadio II	T1-T2	N1	M0
	T3a/T3b	Cualquier N	
Estadio III	T4a	Cualquier N	M0
Estadio IVA	T4b	Cualquier N	M0
Estadio IVB	Cualquier T	Cualquier N	M1
Carcinomas anaplásicos (en cualquier edad)			
Estadio IVa	T1-T3a	N0	M0
Estadio IVb	T1-T3a	N1	M0
	T3b-T4	Cualquier N	M0
Estadio IVc	Cualquier T	Cualquier N	M1

M0: ausencia de metástasis a distancia; M1: metástasis a distancia; N0: ausencia de adenopatías; N1: presencia de adenopatías; T1: tumor primario de ≤2 cm limitado al tiroides; T2: tumor primario > 2 e ≤ 4 cm limitado a tiroides; T3a: tumor > 4 cm limitado a tiroides; T3b: tumor de cualquier tamaño con invasión extratiroidea a nivel de musculatura; ; T4a: extensión-invasión extratiroidea (tejido subcutáneo, tráquea, laringe, esófago o recurrente); T4b: extensión-invasión de la fascia prevertebral, de la carótida o de los vasos mediastínicos.

Modificado de Tuttle M, Haugen B, Perrier N. Updated American Joint Committee on Cancer/Tumor-Node-Metastasis Staging System for Differentiated and Anaplastic Thyroid Cancer (Eighth Edition): What Changed and Why? Thyroid 2017;27(6):751-6.

El pronóstico del carcinoma folicular es peor que el del papilar. La supervivencia global a 10 años es del 65%-75%, aunque en las lesiones mínimamente invasivas llega al 86%, y no supera el 44% en los tumores más invasivos.

El carcinoma anaplásico tiene muy mal pronóstico, con una supervivencia inferior a 12 meses.

El pronóstico del carcinoma medular es peor que el del papilar y folicular, pero mucho mejor que el del anaplásico, y depende de la precocidad del diagnóstico. La supervivencia es del 80% a los 5 años y del 60% a los 10. En los casos familiares, con la identificación temprana de los portadores de las mutaciones del protooncogén *RET* y la actuación terapéutica en fase de hiperplasia de células C, el pronóstico de estos pacientes ha mejorado enormemente. El carcinoma medular de peor pronóstico es el que forma parte de la MEN de tipo 2B.

El pronóstico del linfoma tiroideo depende de su variedad histológica y de la existencia o no de extensión extratiroidea, si bien, en general, presenta una buena respuesta al tratamiento con radioterapia y quimioterapia.

Tratamiento

Intervención quirúrgica

El tratamiento quirúrgico tiene como finalidad fundamental la exéresis de la totalidad del tejido neoplásico o, si esto no es posible, la extirpación de la máxima cantidad de tumor. En los carcinomas diferenciados, el tratamiento de elección es la tiroidectomía total, que, en el carcinoma papilar, debe acompañarse de la disección profiláctica de los ganglios linfáticos del compartimiento central del cuello y, en general, del vaciamiento de las cadenas ganglionares afectadas. Actualmente, algunas guías proponen actitudes más conservadoras, como la hemitiroidectomía, en carcinomas papilares unifocales sin evidencia de metástasis y sin historia previa de exposición a radiación. Algunos grupos plantean el seguimiento ecográfico sin cirugía en los microcarcinomas sin metástasis en caso de que se haya realizado citología en nódulos ≤ 1 cm. Cuando se produce el hallazgo casual de un carcinoma diferenciado en un tiroides extirpado por otro motivo, se recomienda la reintervención quirúrgica para completar la tiroidectomía, excepto en los microcarcinomas unifocales sin extensión linfática evidente.

En el carcinoma medular, incluso en la hiperplasia de células C, se debe practicar siempre la tiroidectomía total. Debido a la alta incidencia (50%)

de afección de los ganglios linfáticos del compartimiento central del cuello, se recomienda su disección profiláctica. Siempre se deben revisar los ganglios del compartimiento lateral y, si están afectados, practicar la linfadenectomía. En el caso del carcinoma medular hereditario, en las guías más recientes se recomienda la tiroidectomía profiláctica en los familiares portadores de la mutación del protooncogén *RET*, en el primer año de vida en caso de la mutación de mayor riesgo (M918T) y sobre los 5 años en las mutaciones consideradas de riesgo alto (C634, A883F). En los casos de riesgo moderado (el resto) se puede también plantear realizarla cuando aumente la calcitonina. En los pacientes afectados de MEN siempre debe descartarse la existencia de feocromocitoma antes de realizar cualquier acto quirúrgico.

En el carcinoma anaplásico, la cirugía suele ser poco útil, pues casi nunca es posible realizar una resección amplia del tumor. Muchas veces resulta necesario practicar intervenciones paliativas.

Las complicaciones de la tiroidectomía son poco frecuentes en manos de un cirujano experto y consisten en hemorragias locales, lesiones de los nervios recurrentes e hipoparatiroidismos transitorios y definitivos.

La tiroidectomía no es útil en el tratamiento del linfoma tiroideo.

Radioyodo

La capacidad de los carcinomas papilar y folicular para captar ^{131}I se utiliza en su tratamiento. El tratamiento con ^{131}I destruye los focos macro- y microscópicos del tumor, mejora la tasa de recurrencias, y probablemente la mortalidad, y facilita el seguimiento, especialmente mediante las determinaciones seriadas de tiroglobulina sérica. Para que la terapéutica con ^{131}I sea eficaz, las células foliculares deben estar estimuladas por la TSH (TSH > a 30 µUI/mL), situación que se alcanza alrededor de 3-4 semanas después de practicar la tiroidectomía y estando el paciente sin tratamiento sustitutivo, o al cuarto día tras la administración de TSH recombinante humana (TSHrh). El tratamiento con radioyodo debe realizarse dentro de los 12 meses tras la intervención quirúrgica, en función del grado de riesgo, y las dosis de radioyodo recomendadas oscilan entre los 30 mCi (que pueden administrarse de forma ambulatoria) y los 150 mCi (que precisan aislamiento).

La indicación del tratamiento con radioyodo no está exenta de discusión. Las últimas guías europea y americana coinciden en que no está indicado en los carcinomas papilares unifocales de tamaño inferior a 1 cm. En los tumores de alto riesgo (T3 y T4, extensión extratiroidea o M1) se indica la ablación con radioyodo. En el resto de los casos, la indicación debe individualizarse.

El radioyodo está contraindicado en el embarazo y se recomienda evitar la gestación hasta 1 año después del tratamiento. Este puede producir sialoadenitis, gastritis y algunas tiroiditis leves, y, si se administran dosis altas repetidas, en pacientes con metástasis pulmonares, fibrosis pulmonar. El 0,3% de los enfermos tras una dosis acumulada de 0,5-1 Ci desarrollan leucemias. El radioyodo no es útil en los carcinomas anaplásico o medular ni en el linfoma.

Hormona tiroidea

En los pacientes intervenidos por carcinoma anaplásico o medular se administra levotiroxina sódica con fines sustitutivos. En las neoplasias diferenciadas, este tratamiento se efectúa además con el objetivo de inhibir la secreción hipofisaria de TSH (para evitar el crecimiento del posible tejido tumoral residual), por lo que las dosis son superiores (200-250 µg/día) y se ajustan para conseguir unas concentraciones de TSH determinadas. El tratamiento inhibidor es imprescindible en pacientes con evidencia de enfermedad persistente, en los que la TSH debe ser inferior a 0,1 µUI/mL. En pacientes de «alto riesgo» con aparente remisión se recomienda tratamiento inhibidor, al menos, durante 5 años. En pacientes de «bajo riesgo», el riesgo de recurrencia es inferior al 1% y se puede disminuir la dosis de levotiroxina a la necesaria para alcanzar concentraciones de TSH de entre 0,5 y 2 µUI/mL (en el límite bajo de la normalidad), con el objetivo de minimizar los efectos secundarios de la situación de hipertiroidismo subclínico.

Otros tratamientos

Los carcinomas tiroideos epiteliales no responden al tratamiento con radioterapia externa, por lo que esta sólo se utiliza con fines paliativos y en las metástasis a distancia. Sí resulta muy útil este tipo de terapéutica,

asociada a la quimioterapia, en el tratamiento de los linfomas tiroideos. Los citostáticos, excepto en el linfoma, son también de escasa utilidad. En casos con lesiones no resecables quirúrgicamente, actualmente se dispone de fármacos inhibidores de las tirosín-cinasas y algunos agentes antiangiogénicos con indicación para el tratamiento del carcinoma de estirpe folicular refractario al radiodiodo y en progresión (sorafenib y lenvatinib), que consiguen respuestas parciales que pueden ser prolongadas. En el carcinoma medular se dispone actualmente de la indicación para la administración de vandetanib en casos de enfermedad en progresión no tributaria de cirugía.

Seguimiento y control evolutivo de los pacientes tratados por carcinoma tiroideo

El seguimiento de estos pacientes debe individualizarse en cada caso y ser realizado siempre por un endocrinólogo experto, que coordinará las actuaciones del cirujano, del médico de medicina nuclear y de los otros especialistas necesarios.

La determinación de tiroglobulina es el marcador más sensible para detectar la persistencia o recurrencia del carcinoma tiroideo diferenciado, siempre que se realice con un ensayo correcto y en ausencia de anticuerpos antitiroglobulina circulantes, presentes en el 10%-25% de estos pacientes. Se recomienda realizar la determinación de tiroglobulina mediante ensayos inmunométricos (sensibilidad < 1,0 ng/mL) estandarizados mediante el referente europeo CRM 457. En cualquier caso, la síntesis de la tiroglobulina depende de la TSH y, si esta se encuentra inhibida (por el tratamiento con levotiroxina), puede ser indetectable hasta en el 20% de los pacientes con metástasis ganglionares y en el 5% de los que presentan pequeñas metástasis a distancia, porcentajes que disminuyen al 5% y el 1%, respectivamente, si se realiza la determinación con la TSH estimulada. Hasta hace unos años, esta situación (TSH > a 30 µUI/mL) sólo se podía conseguir retirando la levotiroxina durante 4-6 semanas, actuación que no estaba exenta de inconvenientes. En la actualidad se dispone de TSHrh que, administrada por vía intramuscular a los pacientes tiroidectomizados bajo tratamiento inhibidor, produce elevación de la TSH y de la tiroglobulina. El empleo de la TSHrh (dos administraciones i.m. de 0,9 mg, en días

consecutivos) permite evaluar la situación de los pacientes tratados por carcinoma tiroideo diferenciado con muy buena tolerancia.

En cuanto al diagnóstico por la imagen, la ecografía cervical es el procedimiento que se preconiza para el seguimiento de los pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides, ya que es capaz de detectar adenopatías de menos de 3 mm de diámetro y facilita la ECO-PAAF/PAF para la citología y la eventual determinación de la tiroglobulina en la muestra.

A continuación se exponen las actuaciones principales que, de forma general, seguimos en nuestro grupo, y que son similares a las que se recogen en el documento citado.

En los pacientes de «bajo riesgo», con tumores inferiores a 1 cm sin extensión, no se indica la ablación con ^{131}I, se administra levotiroxina sustitutiva manteniendo la TSH en el límite bajo de la normalidad y se realizan controles anuales de tiroglobulina y ecográficos. En estos pacientes, las recidivas son inferiores al 1% en 10 años.

Cuando se indica la ablación con ^{131}I, se practica una captación corporal de yodo (CCI) tras la administración de la dosis del radioyodo. Inmediatamente, se inicia el tratamiento con levotiroxina con una dosis de 100-200 µg/día que se ajusta, en controles clínicos y analíticos periódicos, hasta conseguir la inhibición de la TSH deseada.

En las últimas guías se indica que los pacientes que reciben tratamiento con ^{131}I deben seguir la denominada *estratificación dinámica del riesgo*, que significa que se reclasificarán de forma continuada en función no sólo de los datos clínicos y anatomopatológicos iniciales, sino de los resultados de la CCI tras la administración de la dosis ablativa de radioyodo, la tiroglobulina bajo frenación y/o estimulada y los hallazgos ecográficos.

Cuando la CCI realizada tras la dosis ablativa es negativa y la tiroglobulina es indetectable, puede hacerse el seguimiento con controles clínicos, ecográficos y determinación de tiroglobulina con TSH frenada y/o estimulada según el caso. Si la primera CCI después de la cirugía y la ablación es negativa o demuestra pequeños restos cervicales, a los 3 meses se determinarán las cifras de T_4 libre, TSH, tiroglobulina y anticuerpos antitiroglobulina. A los 6-12 meses del tratamiento inicial (cirugía y ^{131}I) se realizarán una ecografía cervical y la determinación de Tg, para mayor sensibilidad bajo estímulo con TSHrh, estando el paciente en tratamiento

con levotiroxina. Si la tiroglobulina es indetectable, se hará seguimiento cada 6-12 meses con controles clínicos, ecográficos y determinación de tiroglobulina con TSH frenada y/o estimulada.

Si la tiroglobulina es detectable y la ecografía no muestra tejido tiroideo ni adenopatías, se recomienda realizar una TC cervicotorácica con el fin de diagnosticar posibles metástasis en la región cervical o pulmonares y proceder a su tratamiento (cirugía o ^{131}I). Si se opta por el tratamiento con ^{131}I y el CCI postratamiento es negativo, se practicarán otras técnicas de diagnóstico por imagen. La PET bajo estímulo con TSHrh presenta mayor rentabilidad diagnóstica al poder localizar tejido tumoral no detectado en otras exploraciones. La RM, la gammagrafía ósea, la captación con talio-201, la ^{99m}Tc-tetrofosmina, el ^{99m}Tc-sestamibi y el ^{111}In-pentetreótido pueden ser de utilidad en casos seleccionados.

En cualquier momento del seguimiento, cuando la tiroglobulina sea indetectable y la ecografía normal, se establecerán controles posteriores clínicos y ecográficos cada 6-12 meses.

El seguimiento de los pacientes tratados por carcinoma tiroideo diferenciado se debe prolongar de forma indefinida, ya que las recidivas pueden aparecer en cualquier momento.

En el carcinoma anaplásico, después de intentar la exéresis del tumor, que no suele ser posible, se utiliza la radioterapia externa con doxorubicina u otros citostáticos, como el paclitaxel, con fines paliativos.

En el carcinoma medular debe intentarse siempre la tiroidectomía total con exéresis ganglionar. Como tratamientos coadyuvantes, en los casos en que la cirugía ha sido insuficiente, pueden utilizarse la radioterapia externa y la quimioterapia, que siempre ofrecerán resultados escasos. La determinación de calcitonina plasmática, que se efectuará cada 6-12 meses, es el mejor marcador tumoral para el control evolutivo del carcinoma medular, aunque tiene sus limitaciones, ya que puede seguir elevada después de la cirugía hasta en el 50% de los pacientes. Este hecho puede deberse a la persistencia de tejido tumoral residual, pero en muchos casos no se halla evidencia de la existencia de neoplasia. En cualquier caso, las concentraciones elevadas de calcitonina en pacientes que previamente presentaban cifras normales o indetectables son indicativas de metástasis. Cuando no existe evidencia clínica de enfermedad y la calcitonina es

elevada, deben realizarse estudios de localización del tumor, como la TC de cuello y mediastino, la PET, la gammagrafía con metayodobencilguanidina y otros. Las determinaciones de CEA también son de utilidad en el seguimiento de estos pacientes, ya que, aunque no es un marcador específico, aumenta en presencia de tumor. Ante el diagnóstico de recidiva local o de metástasis a distancia, el tratamiento es siempre la reintervención quirúrgica cuando sea posible.

Bibliografía especial

Bryan R, Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016;26:1–133.

Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic characterization of papillary thyroid carcinoma. *Cell*. 2014;159:676–690.

Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016;26(1):1–133.

Reverter JL, Alonso N, Avila M, Lucas A, Mauricio D, Puig-Domingo M. Evaluation of efficacy, safety, pain perception and health-related quality of life of percutaneous ethanol injection as first-line treatment in symptomatic thyroid cysts. *BMC Endocr Disord*. 2015;15:73.

Wells Jr SA, Asa SL, Dralle H, Elisei R, Evans DB, Gagel RF, et al. Revised American Thyroid Association guidelines for Management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2015;6:567–610.

Enfermedades de las glándulas paratiroides

F.G. Hawkins Carranza

G. Martínez Díaz-Guerra

M. Varsavsky

Exploración de las glándulas paratiroides

Para el diagnóstico de las enfermedades de las paratiroides es útil determinar las concentraciones séricas de calcio (Ca), fósforo (P) y PTH, entre otros parámetros. La determinación de Ca total por autoanalizador es el método más habitual para el diagnóstico inicial. La calcemia debe determinarse tras ayuno de 12 h y sin aplicación prolongada del torniquete; en un adulto normal, la calcemia total es de 8,5-10,5 mg/dL. Esta concentración cambia de forma paralela con la albúmina y debe ser corregida utilizando la siguiente fórmula: *Ca corregido* = Ca total en mg/dL + 0,8 × (4,0 – albúmina sérica en g/dL). El 45% del Ca circula en forma libre o ionizada (metabólicamente activa), y esta concentración es independiente de las fluctuaciones de las proteínas séricas; otro 45% del total está ligado a la albúmina, y el restante 10% forma complejos con aniones (fosfato y citrato). Cuando las concentraciones de proteínas fluctúan, especialmente la de albúmina, debe recurrirse a su corrección o bien a la determinación de calcio ionizado, que es relativamente estable. Los valores de calcio ionizado dependen de la técnica, pero con la de electrodo selectivo-ion calcio los valores en sujetos sanos oscilan entre 4,5 y 5,2 mg/dL. Las disminuciones de Ca sérico estimulan la PTH, lo que ocasiona una respuesta en minutos de aumento de la reabsorción de Ca a nivel del túbulo renal y liberación más tardía de Ca y P por el hueso, y también de fosfaturia. La PTH también estimula la síntesis de 1,25-dihidroxivitamina D a nivel renal, que a su vez potencia la absorción de calcio a nivel intestinal. En situaciones de hipercalcemia, eventos opuestos tienen lugar: disminuye la estimulación del receptor sensor del calcio a nivel de la glándula paratiroides (menor secreción de PTH) y del riñón (menor producción de 1,25-dihidroxivitamina D). El fósforo circula en el plasma, en una forma orgánica (fosfolípidos) e inorgánica. Existen efectos significativos de la dieta y la edad sobre las concentraciones en ayunas del fósforo.

El remodelado óseo puede estudiarse mediante la determinación sérica de marcadores de formación ósea (osteocalcina, fosfatasa alcalina ósea [FAO],

propéptidos del procolágeno de tipo I, N terminales [PINP] o C terminales [PICP] y de marcadores de resorción ósea (telopéptidos del colágeno de tipo I, C terminales [CTX-I] o N terminales [NTX-I] y piridinolinas). En el hiperparatiroidismo primario sintomático hay un aumento acelerado del remodelado óseo con incrementos de los marcadores de formación y resorción; en el hiperparatiroidismo asintomático se describen dentro del límite superior del rango normal, y en la forma normocalcémica están dentro de valores normales. La calciuria de 24 h, con dieta normal, no debe sobrepasar los 250 mg/día en las mujeres y los 300 mg/día en los varones normales. El 40% de los pacientes con hiperparatiroidismo primario tienen hipercalciuria.

La determinación de PTH por métodos inmunorradiométricos (IRMA) de segunda y tercera generación da resultados similares. En un paciente con hipercalcemia y valores bajos o no detectables de PTH, la determinación sérica de PTHrP *(PTH related protein)* puede ser de utilidad. La PTHrP es un polipéptido de 141 aminoácidos que estimula la reabsorción tubular proximal de Ca y la producción de AMPc nefrogénico, la fosfaturia y la hipofosfatemia. Se produce en el 90% de los pacientes con hipercalcemia maligna y es útil como marcador tumoral para el diagnóstico y la monitorización del tratamiento. Las concentraciones séricas de $25(OH)D_3$ definen el estatus de vitamina D corporal. La deficiencia de vitamina D se define como niveles séricos de $25(OH)D_3$ inferiores a 20 ng/mL, y para excluir este déficit de vitamina D como causa de la elevación de la PTH se recomienda elevar este valor por encima de los 30 ng/mL. Las concentraciones séricas normales de $1,25(OH)_2D_3$, oscilan entre 20 y 67 pg/mL, y su determinación tiene interés en enfermedades que cursen con hipercalcemia secundaria a su producción (sarcoidosis, linfomas) o en la intoxicación por vitamina D. La prueba de estimulación con PTH 1-34 (0,625 µg/kg peso a un máximo de 25 µg iv. o 40 µg s.c.) es útil para diferenciar el seudohipoparatiroidismo 1a y 1b.

La densitometría ósea (DXA) es la técnica no invasiva más utilizada para el estudio de la pérdida ósea. En el hiperparatiroidismo, la DXA revela, sobre todo, reducción cortical en el tercio distal radial. Para valorar la microarquitectura ósea, se utilizan la TBS *(trabecular bone score)*, o análisis textural por *software* de la imagen DXA de la columna, y la micro-

TC periférica para diferenciar entre hueso cortical y trabecular. La resolución con esta última es superior a la TC convencional, con una buena predicción de fracturas. La morfometría vertebral puede ser de ayuda para evaluar las fracturas. La histomorfometría cuantitativa de la biopsia ósea de la cresta ilíaca permite el estudio celular y estructural del hueso. Combinada con la administración de tetraciclinas, es útil para estudiar las bandas de fluorescencia emitidas. Está indicada para el diagnóstico de osteomalacia subclínica y cuando no se ha podido establecer el diagnóstico con otros métodos.

Los test genéticos muestran las mutaciones que pueden presentar los pacientes con enfermedad paratiroidea.

Hiperparatiroidismo primario

Concepto

Es una enfermedad producida por la secreción inapropiada o elevada de PTH por las glándulas paratiroides. La secreción sostenida y elevada de PTH produce hipercalcemia, aumento de la reabsorción tubular de Ca, fosfaturia e incremento de la síntesis de $1,25(OH)_2D_3$, y estimula la reabsorción ósea. La hipercalcemia resultante es incapaz de suprimir la secreción aumentada de PTH.

El hiperparatiroidismo primario es la causa más frecuente de hipercalcemia ambulatoria, y su incidencia ha variado notablemente con la introducción rutinaria de los autoanalizadores, con predominio en la actualidad de las formas asintomáticas. Su incidencia se estima en 21,6 por cada 100.000 personas-año (1993-2001) en el registro de la Clínica Rochester (EE. UU.). La incidencia del hiperparatiroidismo normocalcémico es muy variable y oscila entre el 0,4% y el 9%, dependiendo de las poblaciones de referencia y de los criterios de exclusión admitidos. La mayoría de los casos de hiperparatiroidismo primario se presentan en mayores de 45 años, son esporádicos, con una frecuencia 3:1 en las mujeres respecto a los varones, y menos del 10% forman parte de un síndrome genético. Como factores de riesgo se han señalado la historia de radiación externa del cuello y el tratamiento con litio.

Etiopatogenia

En el hiperparatiroidismo primario se produce una pérdida del control normal de la síntesis y secreción de PTH. En los adenomas se produce una alteración de la sensibilidad a las concentraciones séricas de Ca de un clon anormal de células paratiroideas y una secreción excesiva de PTH. En las hiperplasias paratiroideas, lo que se produce es un aumento del número de células, responsable de una mayor secreción de PTH. Más del 10% de los pacientes tienen alguna mutación génica. Hay mutaciones que afectan al *locus* 11q13 (gen *MEN1*) en un 16% de los casos de hiperparatiroidismo

primario esporádico y en dos tercios de los pacientes con MEN1 y en el hiperparatiroidismo familiar aislado, que comportan la pérdida de la proteína supresora tumoral menina. Para que aparezca el tumor es necesaria una inactivación completa bialélica. Hay mutaciones del protooncogén *RET* que se expresan con ganancia de función en el MEN2A. Recientemente, se ha descrito en el MEN4, que asocia hiperparatiroidismo con tumores de la hipófisis anterior, y en tumores neuroendocrinos pancreáticos afectación del gen *CDKN1B*. En el hiperparatiroidismo familiar con tumor mandibular se ha encontrado una mutación inactivadora *CDC73* que predispone al cáncer paratiroideo. El *CDC73* es un gen supresor tumoral que codifica la proteína parafibromina, que interviene en la regulación de transcripción de la cromatina. También se han descrito mutaciones somáticas de este gen en pacientes con carcinomas paratiroideos esporádicos. Dado que los tumores paratiroideos pueden ser malignos, en pacientes con esta mutación se recomienda la paratiroidectomía.

Finalmente, en algunos casos de secreción ectópica de PTH se ha logrado demostrar la expresión del gen de PTH y la secreción de esta hormona por el tumor.

El estudio genético es útil para: 1) confirmar el diagnóstico clínico y el rastreo de tumores asociados a esta alteración; 2) estudiar familiares asintomáticos y detectar tumores en ellos, excluyendo los que no tienen mutaciones; 3) realizar tiroidectomías profilácticas en MEN de tipos 2 y 3, y evitar cirugías en pacientes con hipercalcemia hipocalciúrica familiar (HHF), y 4) realizar la paratiroidectomía temprana en pacientes con síndromes de hiperparatiroidismo mandibulares con elevado riesgo de carcinoma paratiroideo.

Anatomía patológica

El hallazgo más frecuente es la presencia de un adenoma benigno solitario (75%-80%). Puede haber afectación multiglandular, ya sea como adenomas múltiples (2%-4%) o hiperplasia de las cuatro glándulas (15%-20%). En los pacientes con hiperplasia paratiroidea debe sospecharse la asociación con síndromes de herencia familiar. Los adenomas únicos suelen localizarse en una paratiroides inferior. Estos tumores, de color marrón oscuro, suelen estar encapsulados, pesan 0,2-2 g (pueden llegar a 10-20 g) y están

formados por un grupo homogéneo de células principales. La diferenciación entre hiperplasia y adenoma plantea dificultades y requiere la extirpación y el estudio de al menos dos glándulas. Si ambas presentan aumento de peso, el diagnóstico más probable es de hiperplasia; si sólo una está afectada, suele tratarse de un adenoma. En menos del 0,5% de los casos, el tumor es un carcinoma paratiroideo que suele cursar con niveles más elevados de calcemia y PTH, tener un crecimiento lento y metastatizar por vía linfática. El diagnóstico histológico de carcinoma paratiroideo puede ser difícil de realizar en ocasiones, por lo que se están estudiando nuevos marcadores histoquímicos, como la parafibromina e incluso un panel con inmunomarcadores que además de parafibromina incluya PGP9.5, galactina 3, Ki-67 y ciclina D.

Cuadro clínico

Antaño los pacientes presentaban osteítis fibrosa quística y litiasis renal. Actualmente más del 80% de los casos son asintomáticos. Se estima que más del 30% de los casos asintomáticos pueden evolucionar a formas manifiestas con el tiempo. El hiperparatiroidismo primario es la primera causa de hipercalcemia en la población general, y la segunda, después de la tumoral, en los pacientes hospitalizados. Las manifestaciones secundarias a la hipercalcemia que pueden presentar los pacientes se recogen en el cuadro 238-1.

Cuadro 238-1 Manifestaciones sistémicas de la hipercalcemia en el hiperparatiroidismo primario

Neuromusculares y psiquiátricas

Astenia
Depresión
Alteraciones cognitivas
Trastornos emocionales, irritabilidad
Pérdida de memoria
Alteraciones del sueño

Renales

Litiasis renal
Nefrocalcinosis
Insuficiencia renal

Cardiovasculares

Hipertensión arterial
Bradicardia, bloqueos auriculoventriculares
Acortamiento del intervalo QT
Hipertrofia ventricular izquierda
Calcificaciones de la válvula mitral y la aórtica, en las arterias coronarias y el miocardio

Óseas

Lesiones radiológicas clásicas (osteítis fibrosa quística, reabsorción subperióstica en las clavículas, quistes)
Osteopenia/osteoporosis
Posible aumento de fracturas

Las formas clásicas del hiperparatiroidismo primario se acompañan de trastornos caracterizados por litiasis renal, osteítis fibroquística y manifestaciones neuromusculares. La litiasis renal, que ocurre en el 15%-20% de los pacientes, sigue siendo la complicación más frecuente. La repercusión renal inicial de la enfermedad suele ser la incapacidad tubular para concentrar la orina y la posterior hipostenuria. En las formas más graves puede haber nefrocalcinosis con mineralización parenquimatosa radiológica. Puede existir acidosis hiperclorémica, aminoaciduria, glucosuria y fosfaturia. La hipercalciuria está presente hasta en el 40% de los casos, así como anormalidades de la acidificación renal; ambas pueden favorecer el riesgo de litiasis renal. La paratiroidectomía previene la hipercalciuria y la disminución progresiva de la función renal, especialmente en los pacientes con filtrado glomerular < 60 mL/min.

La osteítis fibrosa quística y otras lesiones óseas del hiperparatiroidismo primario se encuentran en estadios avanzados, y se estiman en menos del 2%. Suelen manifestarse por dolor local, deformidades óseas y fracturas. Los pacientes con osteítis fibrosa quística suelen tener adenomas mayores, hipercalcemia acusada, y clínica ósea grave y progresiva, con dolores locales o difusos. En cambio, en las formas asintomáticas suele demostrarse disminución de la densidad mineral ósea, que afecta sobre todo a la zona cortical del tercio distal del radio. La imagen radiológica más frecuente es la erosión subperióstica en las falanges medias de las manos (fig. 238-1), sobre todo en su lado radial. Se observan erosiones y destrucción de falanges terminales, en el tercio distal de la clavícula, la sínfisis del pubis y las articulaciones sacroilíacas. En el cráneo, los cambios erosivos confieren el aspecto moteado «en sal y pimienta» (fig. 238-2). Las lesiones locales destructivas óseas con apariencia quística pueden ser tumores pardos y quistes óseos verdaderos. Estos últimos no desaparecen tras la paratiroidectomía, mientras que sí lo llegan a hacer los tumores pardos. La disminución o desaparición de la lámina dura dentaria es frecuente y casi nunca revierte con la cirugía del adenoma. Puede haber calcificación del cartílago articular, especialmente en la rodilla y las muñecas (condrocalcinosis).

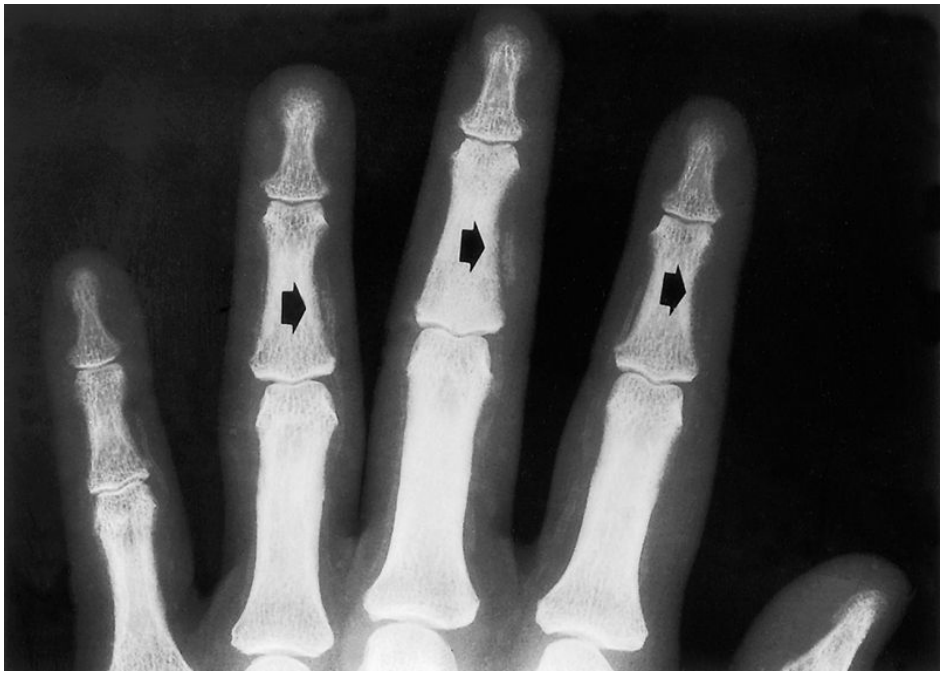


FIGURA 238-1 Reabsorción subperióstica en las falanges medias del segundo, el tercer y el cuarto dedos *(flechas)* en el hiperparatiroidismo primario.

FIGURA 238-2 Cráneo en «sal y pimienta» en un paciente afectado de hiperparatiroidismo.

El 70%-80% de los pacientes pueden presentar astenia y fatigabilidad, que se manifiesta sobre todo en la musculatura proximal de las extremidades inferiores. La biopsia demuestra atrofia de las fibras musculares de tipo II. Pueden existir, en las formas más graves, alteraciones cognitivas, fallos en la memoria y, en ocasiones, somnolencia, estupor y coma. Por otro lado, se señala que estos síntomas generales de debilidad, astenia, ansiedad y cambios neurocognitivos no siempre mejoran con la cirugía paratiroidea.

Las manifestaciones gastrointestinales más frecuentes son anorexia, náuseas y vómitos, y los pacientes de larga evolución pueden presentar estreñimiento y atonía gástrica. La úlcera péptica, antaño frecuente, en la actualidad se ve sobre todo en los casos con MEN 1 y 4. No se ha establecido una clara asociación con la pancreatitis independiente de la causada por la hipercalcemia *per se*. La prevalencia de hipertensión arterial parece estar aumentada, pero su relación causal con la enfermedad no se ha establecido y la paratiroidectomía no la resuelve. Se han descrito hipertrofia ventricular izquierda y disfunción diastólica, que mejora tras la paratiroidectomía, y también rigidez y engrosamiento de la íntima-media carotídea. Se ha sugerido que el hiperparatiroidismo podría favorecer el desarrollo de esta alteración, que se correlaciona con los niveles de PTH. La hipercalcemia grave puede provocar arritmias y el ECG mostrar acortamiento del QT, prolongación del ST, ensanchamiento de las ondas T y bloqueos esporádicos de primer grado. El hiperparatiroidismo sintomático con hipercalcemias agudas se asocia a un aumento de mortalidad cardiovascular, lo que no ocurre en las formas asintomáticas. El 7,5%-18% de los pacientes presentan condrocalcinosis o seudogota, con mayor frecuencia en la rodilla. A menudo existe hiperuricemia, y pueden coexistir condrocalcinosis y gota. Son relativamente frecuentes las lesiones articulares y periarticulares del tipo osteoartritis degenerativa y avulsiones de los tendones. Se han descrito fracturas subcondrales cerca de las articulaciones, sinovitis atraumáticas, periartritis calcificante y calcificaciones ectópicas. La queratopatía en banda se caracteriza por la precipitación de cristales de Ca y fosfato en la córnea. Su precipitación en la piel puede producir, raramente, necrosis dérmica.

Formas clínicas

La forma clínica más frecuente de presentación es la de *hiperparatiroidismo asintomático* con hipercalcemia, descubierta durante un estudio de rutina. Una situación de especial gravedad es la *crisis paratiroidea* con hipercalcemia superior a 16 mg/dL, que cursa con anorexia, náuseas, poliuria, fiebre, deshidratación acusada, insuficiencia renal y obnubilación progresiva, hasta llegar al coma profundo. Suele observarse en pacientes con PTH muy elevadas, edad avanzada, inmovilizados y con deterioro de la función renal. Puede aparecer en el contexto de una enfermedad intercurrente, tras un infarto de un adenoma o en el carcinoma paratiroideo.

Los pacientes afectados por el denominado *hiperparatiroidismo primario normocalcémico* (HPN) presentan concentraciones de PTH aumentadas, Ca total corregido y Ca ionizado normales (demostrados al menos en dos ocasiones) sin causa evidente de hiperparatiroidismo secundario. Se pueden presentar con osteoporosis, fracturas por fragilidad y nefrolitiasis. En estos pacientes deben descartarse deficiencia de vitamina D, insuficiencia renal crónica, hipercalciuria, fármacos como tiazidas o litio, o malabsorción oculta. Se ha descrito que antirresortivos como los bisfosfonatos y el denosumab pueden incrementar la PTH y causar un falso diagnóstico de HPN. Se recomienda para su valoración normalizar los niveles bajos de vitamina D. El mecanismo postulado implica que sea una forma inicial de hiperparatiroidismo primario o que tenga una resistencia parcial a la acción periférica de la PTH. Se ha descrito que el 19% de estos pacientes desarrollan hipercalcemia a los 6 años de seguimiento. En el hiperparatiroidismo primario que acontece durante el *embarazo*, la hipercalcemia puede tener efectos negativos sobre la madre y el feto. Este puede sufrir la supresión de sus paratiroides y desarrollar hipocalcemia posparto. La ecografía es el método preferido para localizar las lesiones paratiroideas. La cirugía se recomienda durante el segundo trimestre en las pacientes con hipercalcemias > 12 mg/dL.

Los *síndromes con predisposición familiar* para el desarrollo de hiperparatiroidismo primario incluyen las MEN de tipos 1 y 2, el hiperparatiroidismo primario asociado a tumor mandibular y las formas de hiperparatiroidismo familiar aislado. Las MEN se estudian en el capítulo

correspondiente (v. cap. 243, Tumores endocrinos múltiples de base hereditaria).

Diagnóstico

La existencia de hipercalcemia (calcio total corregido por la albúmina o calcio ionizado), junto con la demostración de niveles elevados o inapropiados de PTH, es necesaria para el diagnóstico de hiperparatiroidismo primario. Otras causas de hiperparatiroidismo secundario deben excluirse. La mayoría de los casos en la actualidad son asintomáticos y se encuentran durante un estudio bioquímico. En estos casos asintomáticos no suele haber anormalidades clásicas esqueléticas ni síntomas neuromusculares. En estos, la calcemia no suele ser superior a 1 mg/dL por encima del límite superior de la normalidad. La determinación de PTH sérica, que se halla elevada en el 75%-80% de los casos, es útil para establecer el diagnóstico diferencial con la hipercalcemia maligna y otras (con la excepción de la toma de litio, diuréticos y de la HHF). El P se sitúa en el límite inferior de la normalidad, pero sólo está bajo en el 25% de los casos, y puede existir hiperuricemia. La FA sérica se encuentra en el intervalo normal-alto. Aumentan los marcadores séricos de formación y de resorción óseas. El 30% de los hiperparatiroidismos primarios presentan hipercalciuria (> 300 mg/24 h en los varones y > 250 mg/24 h en las mujeres).

Las concentraciones séricas de $1,25(OH)_2D_3$ se encuentran aumentadas en el 25% de los casos, mientras que las de $25(OH)D_3$ están normales-bajas. Se postula que los niveles elevados de $1,25(OH)_2D_3$, podrían estimular a la 24-hidroxilasa, potenciando la conversión de 25(OH)D3 a 1,24-dihidroxivitamina D. Niveles bajos de vitamina D se asocian a una mayor afectación ósea y a un mayor riesgo para el síndrome del hueso hambriento tras la paratiroidectomía. Ante valores bajos de 25OHD, se recomienda administrar 2.000-3.000 UI/día de vitamina D o equivalente para corregir y establecer niveles óptimos de vitamina D y repetir posteriormente las determinaciones de PTH (tras 3-6 meses).

La radiología convencional es suficiente para diagnosticar las lesiones típicas del hiperparatiroidismo primario, pero la pérdida ósea sistémica de

las formas asintomáticas se estudia con la densitometría ósea y afecta sobre todo a zonas ricas en hueso cortical, como el tercio distal del radio, mientras que las zonas ricas en hueso trabecular, como la lumbar y la cadera, están relativamente preservadas. Los estudios epidemiológicos señalan, sin embargo, un aumento del riesgo de fractura en todas las zonas esqueléticas, lo que concuerda con las alteraciones en ambas zonas trabecular y cortical que demuestra la TC periférica de alta resolución. La TBS es consistente en demostrar una microestructura trabecular deteriorada y el aumento del riesgo de fractura. Los estudios de imágenes renales (radiografía, TC, ecografía) pueden ser convenientes para demostrar la presencia de nefrolitiasis y nefrocalcinosis. En el primer año después de la paratiroidectomía se describe por densitometría recuperación de la masa ósea a nivel lumbar (12%) y en la cadera (10%), y más tardíamente de la radial.

Diagnóstico diferencial

El litio reduce la excreción urinaria de Ca y disminuye la sensibilidad de la glándula paratiroidea al Ca. El 10%-20% de los pacientes en tratamiento con litio pueden desarrollar hipercalcemia e hipocalciuria, y PTH elevada. Las tiazidas reducen la excreción urinaria de Ca y frecuentemente dificultan el diagnóstico de hiperparatiroidismo primario, al inducir hipercalcemia. Para evitar su interferencia, es necesario suspender estos tratamientos durante 3-6 meses.

Hay que considerar la posibilidad de la hipercalcemia hipocalciúrica familiar (HHF), de la que existen tres tipos. La HHF-1 es un síndrome con herencia autosómica dominante debida a una mutación inactivadora del gen *CaSR* en la paratiroides y el riñón. El *gen* responsable de esta mutación se ha localizado en el brazo largo del cromosoma 3 (3q21.1). Los pacientes suelen ser jóvenes con hipercalcemia asintomática, que coexiste con tasas de aclaramiento de Ca/creatinina (ratio Ca_{Cl}/Cr_{Cl}) menor de 0,01 y PTH normal en el 80% de los casos. Existen otras dos formas, HHF-2 y HHF-3, clínicamente similares al HHF-1, con herencia autosómica dominante y que tienen mutaciones con pérdidas de función en los genes *Gα11* y *AP2S1*, respectivamente. La HHF es poco probable cuando la *ratio* Ca_{Cl}/Cr_{Cl} es

superior a 0,02. En pacientes con HHF y *ratio* Ca_{Cl}/Cr_{Cl} entre 0,01 y 0,02, se recomienda realizar un estudio genético. La hipercalcemia crónica de esta enfermedad no suele requerir tratamiento, pero en situaciones excepcionales asociadas a pancreatitis se ha recomendado la paratiroidectomía.

En un paciente con hipercalcemia y niveles bajos o suprimidos de PTH debe hacerse el diagnóstico diferencial entre hiperparatiroidismo primario, hipercalcemia humoral maligna (HMM) e hipercalcemia neoplásica por osteólisis local (HOL). La HMM es responsable del 80% de los casos de hipercalcemia maligna. Se debe a la producción de PTHrP por el tumor (carcinomas de células escamosas de pulmón, de mama y renales). La PTHrP estimula la resorción osteoclástica y suprime la formación de hueso por los osteoblastos, lo que conlleva un desacoplamiento del remodelado óseo. El 20% de las hipercalcemias malignas son ocasionadas por HOL, debido sobre todo a cáncer de mama y neoplasias hematológicas (mieloma, linfoma, leucemia), con producción de citocinas (IL-6, IL-8, IL-1) y factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), que estimulan la liberación y la actividad de los osteoclastos con metástasis osteolíticas. Finalmente, dentro de este grupo, el diagnóstico diferencial puede incluir la hipercalcemia inducida por $1,25(OH)_2D_3$. En algunos linfomas se descubrió su capacidad para expresar el enzima 1-α-hidroxilasa con producción de niveles elevados de $1,25(OH)_2D_3$, con activación importante de la absorción intestinal de calcio y estimulación de la resorción osteoclástica, a través de la activación de la vía RANKL. También diferentes enfermedades granulomatosas (sarcoidosis, histoplasmosis, beriliosis, tuberculosis) pueden cursar con expresión aumentada de 1-α-hidroxilasa en los macrófagos y linfocitos, con producción incrementada de $1,25(OH)_2D_3$ y mayor absorción de calcio intestinal, con evidente hipercalcemia. En estas neoplasias, la aparición de hipercalcemia entraña en general un pronóstico muy desfavorable. Los niños con hipercalcemia, condrodisplasia metafisaria y talla baja (enfermedad de Jansen) suelen tener concentraciones indetectables de PTH sérica, hipofosforemia y, con frecuencia, lesiones quísticas reabsortivas. En los últimos años se ha descrito la aparición de una moderada hipercalcemia con la utilización terapéutica de la PTH (PTH-1-34 y PTH 1-84) en algunos

pacientes al iniciar el tratamiento antiosteoporótico, que suele disminuir con la reducción de la dosis.

Diagnóstico de localización

Aunque la mayoría de los adenomas paratiroideos se localizan en uno de los cuatros polos de la glándula tiroidea, puede haber, en ocasiones, otras localizaciones. Existe consenso en que la localización preoperatoria de la lesión paratiroidea es necesaria antes de la cirugía cuando se va a realizar una exploración unilateral, como en la paratiroidectomía mínimamente invasiva (PMI) y en el hiperparatiroidismo persistente o recidivante. La falta de una imagen positiva no debe descartar la intervención, puesto que un cirujano con experiencia puede localizar estas glándulas paratiroideas anormales. Entre los métodos de localización más utilizados se encuentran la gammagrafía paratiroidea con ^{99m}Tc sestamibi (MIBI), la ecografía y la TC. La utilización del ^{99m}Tc sestamibi tiene una sensibilidad y una precisión superiores al 90%. En la variante de esta técnica, utilizando dos isótopos (^{99m}Tc-pertecnetato y ^{123}I), se puede mediante sustracción distinguir la captación paratiroidea de la tiroidea. La combinación del MIBI con la SPECT permite una mayor resolución tridimensional y la detección de adenomas ectópicos (fig. 238-3), y es especialmente útil en las reintervenciones.

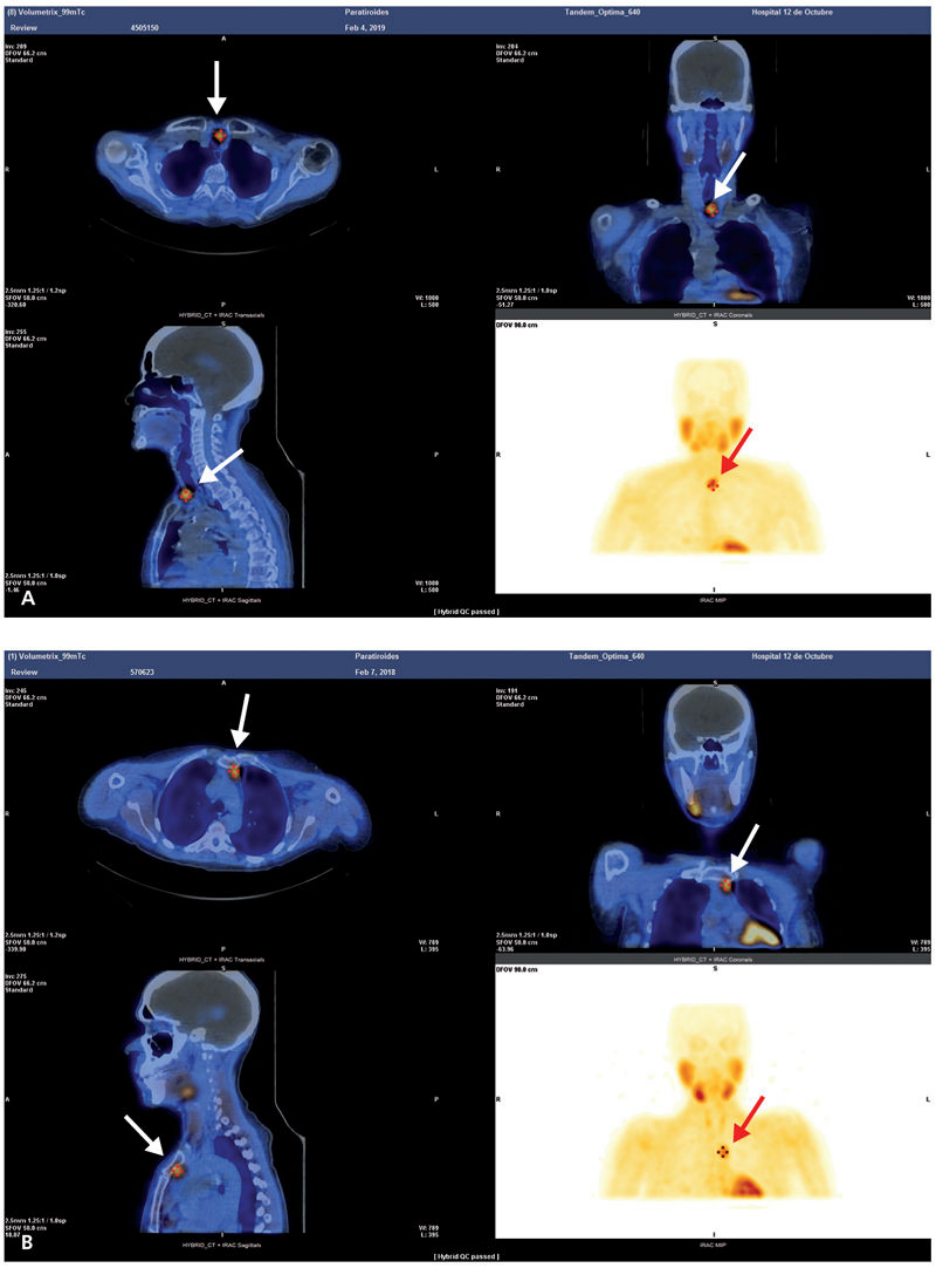


FIGURA 238-3 Gammagrafía de paratiroides (^{99m}TC-sesta$_{MIBI}$) con SPECT y TC de baja dosis. **A.** Adenoma *(flechas)* en el lóbulo inferior izquierdo. **B.** Adenoma intratímico *(flechas)*.

La ecografía cervical detecta la hipoecogenicidad homogénea de los adenomas, aunque estos pueden confundirse con los nódulos tiroideos. Las glándulas con tamaño aproximado de 4 mm no son detectables con la ecografía. Su sensibilidad se estima en un 76%-87%, y su precisión, en el 88%. Si se combina la ecografía con punción aspirativa, aumenta su rendimiento diagnóstico. En general, son menos útiles para identificar

adenomas paratiroideos retrotraqueales y esofágicos, y adenomas ectópicos mediastínicos. Con la RM se visualizan bien los adenomas de cuello y mediastino, y con contraste (gadolinio) se pueden detectar adenomas no identificados con sestamibi. Finalmente, la TC convencional también es útil para localizar adenomas, sobre todo los ectópicos, pero debe considerarse su inconveniente de costo, radiación y necesidad de contrates iodados. La nueva técnica de TC 4 dimensional (4D-TC), en la que se tiene en cuenta el tiempo precoz de aparición de la imagen, puede aumentar la sensibilidad de este proceder.

Las técnicas invasivas incluyen el muestreo selectivo de venas de drenaje cervical, mediante el cual pueden detectarse concentraciones de PTH 1,5 o 2 veces las de la periferia, y la arteriografía selectiva. Estas técnicas se reservan para los casos en los que las anteriores han sido negativas y se valora la reintervención.

Tratamiento

Tratamiento quirúrgico

El tratamiento de elección y curativo es la paratiroidectomía. Cuando el paciente presenta el cuadro clínico clásico de hiperparatiroidismo primario, la indicación quirúrgica está clara.

En los pacientes asintomáticos, la paratiroidectomía estaría indicada *(4th International Workshop)* cuando presentan: calcemia por encima de 1 mg/dL del límite superior de la normalidad, densidad mineral ósea reducida (*T score* ≤ –2,5 DS en cualquier sitio), presencia de fracturas, disminución de la función renal, presencia de litiasis y/o nefrocalcinosis e hipercalciuria (calciuria > 400 mg/24 h), o edad inferior a 50 años. En los pacientes con hiperparatiroidismo normocalcémico, la cirugía también debe considerarse ante la evidencia de progresión de la enfermedad (menor densidad mineral ósea con *T score* < –2,5, fracturas y litiasis renal).

El seguimiento en los pacientes con hiperparatiroidismo asintomático, normocalcémico, o en los que no desean someterse a una paratiroidectomía debe realizarse con: determinaciones de Ca y creatinina séricas y aclaramiento de creatinina anuales; densitometría ósea cada 1-2 años; radiografía vertebral o morfometría si se sospecha fractura vertebral (dolor

de espalda, disminución de la talla), y radiografías, ecografía abdominal y TC si se sospecha litiasis renal. El perfil bioquímico de litiasis puede ser aconsejable. La exéresis quirúrgica comporta mejoría bioquímica y de los parámetros clínicos, como la litiasis renal, la densidad mineral ósea y el riesgo de fracturas.

La técnica de elección es la paratiroidectomía mínima invasiva (PMI), con anestesia local y sedación una vez localizados los adenomas. La PMI es una intervención efectiva, con pocas complicaciones posquirúrgicas (el 5% del hipoparatiroidismo transitorio), que acorta la hospitalización con mejores resultados cosméticos. Se puede combinar con la monitorización intraoperatoria de PTH para confirmar que se ha extirpado el adenoma. Una disminución de la PTH de más del 50% de sus valores preoperatorios, a los 10-15 min de la adenomectomía, predice la normalización de los niveles de Ca. La exploración bilateral del cuello es obligatoria cuando se sospecha una hiperplasia paratiroidea, existe patología tiroidea concomitante que requiere intervención y si los estudios de localización son negativos. En caso de hiperplasia, puede realizarse una paratiroidectomía subtotal con extirpación de tres glándulas y la mitad de la cuarta, o bien una paratiroidectomía total combinada con autoinjerto. En un 8% de los adenomas intervenidos en el hiperparatiroidismo primario puede presentarse al cabo de 3-5 años un hiperparatiroidismo recidivante, lo que ocurre más frecuentemente en los reintervenidos y/o con doble adenoma o hiperplasia. Los estudios de localización con determinación intraoperatoria de PTH son aconsejables ante una reintervención de un hiperparatiroidismo ectópico. La paratiroidectomía subtotal tiene una recidiva o persistencia de la enfermedad del 11%-13%, las lesiones de los nervios recurrentes se describen en menos del 1%-4% de los casos, el hipoparatiroidismo transitorio en el 15%-25%, y el permanente en el 5%-15%. Tras la cirugía puede aparecer hipocalcemia transitoria, que puede prolongarse en los casos con gran afección ósea, en los que el Ca y el P se depositan rápidamente en los huesos (síndrome del hueso hambriento). La criopreservación del tejido paratiroideo resecado puede ser un método que se debe considerar para posteriores autotrasplantes, cuando exista el riesgo de hipoparatiroidismo poscirugía.

Tratamiento médico

Se recomienda actividad física adecuada e ingesta moderada de Ca (1.000 mg/día), siempre que la 25(OH)D sérica no esté aumentada. Debe evitarse el uso de tiazidas y litio, así como el reposo prolongado. El tratamiento farmacológico inicial incluye (tabla 238-1): estrógenos, moduladores selectivos de los receptores estrogénicos (SERM), bisfosfonatos y calcimiméticos. Los estrógenos producen un descenso leve (0,5 mg/dL) de la calcemia sin modificar la PTH y tienen efecto positivo sobre la masa ósea. Son una alternativa en mujeres posmenopáusicas con indicación adicional para la terapia hormonal sustitutiva. Los riesgos de esta terapia limitan su uso. El raloxifeno es un SERM que reduce la calcemia en cerca de 0,5 mg/dL en 1-2 meses, sin modificar las concentraciones de PTH. Los bisfosfonatos inhiben la actividad osteoclástica y se consideran fármacos de primera línea en el tratamiento de la hipercalcemia grave de cualquier origen. El alendronato y el risedronato aumentan la DMO y disminuyen los marcadores del remodelado óseo, pero no modifican la PTH. Están por ello especialmente indicados en pacientes con osteopenia y riesgo elevado de fracturas. Los calcimiméticos actúan mediante sensibilización del CaSR. De ellos, el cinacalcet tiene buena tolerancia y normaliza las concentraciones séricas de Ca en el 73% de los casos en menos de 1 año, con una disminución modesta de la PTH sérica y sin modificar la densidad ósea. El cinacalcet está indicado también en el tratamiento de los pacientes con cáncer paratiroideo e hiperparatiroidismo por insuficiencia renal. La combinación de alendronato con cinacalcet, disminuyendo la calcemia y aumentando la masa ósea, está siendo recomendada. La calcitonina posee efecto antirresortivo más lento, menos potente y limitado a pocos días, aunque puede presentar la ventaja de su efecto analgésico. Los fosfatos por vía oral pueden reducir la hipercalcemia en 0,5-1 mg/dL y se han utilizado en pacientes con función renal normal (500 mg, 3-4 dosis/día). Actúan interfiriendo en la absorción intestinal de Ca e inhibiendo la resorción ósea y la producción renal de $1,25(OH)_2D_3$. Se utilizan poco por el riesgo de calcificaciones ectópicas y su mala tolerancia gastrointestinal. En algunos casos graves que no responden a otro tratamiento pueden asociarse glucocorticoides. En los casos de hipercalcemia grave sintomática o cuando la calcemia sea superior a 14-15 mg/dL se indicará tratamiento urgente

hasta la intervención, mediante hidratación adecuada con suero salino isotónico (2-4 L/día), seguido o no de furosemida y bisfosfonatos i.v. (pamidronato, 60-90 mg, o ácido zoledrónico, 4 mg). Tras su administración, la calcemia se normaliza en 2-3 días y su efecto puede mantenerse durante semanas o meses.

Tabla 238-1

Medidas terapéuticas en las hipercalcemias graves

Fármaco	Dosis/vía	Comentario
Suero salino isotónico	1-2 L/h, i.v. inicialmente y ajustar según necesidades	Vigilar la función cardiopulmonar
Furosemida	20-80 mg/2-4 h, i.v.	Vigilar los electrólitos
Calcitonina de salmón	4-8 UI/kg cada 6-12 h, s.c.	Analgesia, taquifilaxia Efectividad baja
Prednisona/metilprednisolona	20 mg/6-8 h, p.o. o i.v.	Elección en granulomas y en intoxicaciones por vitamina D
Pamidronato	30-90 mg/infusión 4 h/1-3 semanas	Fiebre, hipocalcemia, hipofosforemia
Ácido zoledrónico	4-8 mg/infusión 15 min/2-4 semanas	Fiebre, hipocalcemia, hipofosforemia
Nitrato de galio	200 mg/m^2 de superficie corporal y día; infusión 24 h/5 días	Vigilar la Cr, la PO_4 y análisis de sangre
Mitramicina	15-25 µg/kg cada infusión; 4 h/2-4 días	Tóxico hepático, renal y medular

Bibliografía especial

Bilezikian JP, Brandi ML, Eastell R, Silverberg SJ, Udelsman R, Marcocci C, et al. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidismo: summary statement from the Fourth International Workshop. J Clin Endocrinol Metab 2014;99:3561-9.

Cetani F, Saponaro F, Marcocci C. Non-surgical management of primary hyperparathyroidism. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2018;32(6):821- 83.

Cusano NE, Silverbeg S, Bilezikian JP. Normocalcemic Primary Hyperparathyroidism. J Clin Densitom 2013;16:33-9.

Gonzalo Allo M, Hawkins Carranza F, Rodríguez JC, Ramos MA, Pablos DL, Herrero EF, et al. Trabecular Bone Score, Bone Mineral Density and Bone Markers in Patients with Primary Hyperparathyroidism 2 Years After Parathyroidectomy. Horm Metab Res 2019;51(3):186-90.

Rao SD. Epidemiology of parathyroid disorders. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2018;32:773-80.

Hiperparatiroidismo secundario

Concepto

El hiperparatiroidismo secundario se produce como consecuencia de una baja concentración de Ca extracelular que induce un aumento en las concentraciones de PTH, logrando normalizar la calcemia en la mayoría de los casos. Las causas que más frecuentemente inducen un hiperparatiroidismo secundario se recogen en el cuadro 238-2.

Cuadro 238-2 Causas de hiperparatiroidismo secundario

- Disminución de la ingesta de calcio
- Malabsorción de calcio
  - Déficit de vitamina D (escasa exposición solar, antiepilépticos)
  - Intolerancia a la lactosa
  - Síndromes malabsortivos (enfermedad celíaca)
  - Cirugía bariátrica
  - Insuficiencia pancreática exocrina (alcohol, fibrosis quística)
- Pérdida renal de calcio
  - Hipercalciuria idiopática
  - Diuréticos del asa
  - Aumento de la excreción de sodio
- Fallo renal
  - Disminución de la síntesis de $1,25(OH)_2D_3$
  - Hiperfosfatemia
- Inhibición de la resorción ósea
  - Bisfosfonatos
  - Denosumab
  - Síndrome del hueso hambriento
  - Recuperación poslactancia
- Entrada de calcio en los tejidos blandos
  - Rabdomiólisis

Sepsis
Seudohipoparatiroidismo (defecto en la acción de la PTH)
Ingesta de fosfatos inorgánicos

Fisiopatología

El hiperparatiroidismo secundario induce un aumento en la absorción de calcio a nivel intestinal y en la reabsorción del calcio filtrado a nivel renal, pero, cuando estos órganos no son capaces de restaurar la calcemia, el principal suministro de calcio será la resorción ósea, pudiendo producir osteoporosis y osteomalacia.

La fisiopatología de los trastornos minerales óseos en la enfermedad renal crónica (ERC) es compleja, multicausal y con varios aspectos pendientes de esclarecer. Las alteraciones más precoces son un aumento en el factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF-23) y la PTH con disminución en los niveles de $1,25(OH)_2D_3$ y de la proteína Klotho soluble. El Ca y el P se alteran en fases más avanzadas de la ERC. Los pacientes con ERC pierden paulatinamente la capacidad de excreción renal de P y aumentan su concentración sérica. También pierden la capacidad de sintetizar $1,25(OH)_2D_3$ por la menor disponibilidad de 1-α-hidroxilasa renal, y ambas alteraciones generan un aumento en la secreción de PTH. El déficit de $1,25(OH)_2D_3$ disminuye la absorción intestinal de Ca y desencadena otro estímulo más para el aumento de la PTH. En la ERC existe déficit de Klotho (correceptor del receptor de FGF-23), lo que ocasiona un aumento de FGF-23. El aumento precoz de FGF-23 favorece la excreción renal de fosfatos e inhibe la 1-α-hidroxilasa renal, empeorando el déficit de $1,25(OH)_2D_3$.

El estímulo constante y el aumento en la síntesis y secreción de PTH conllevan una hiperplasia de las glándulas paratiroideas inicialmente difusa y policlonal, pero en estadios avanzados de la ERC a menudo evoluciona hacia un crecimiento nodular, monoclonal o multiclonal.

Se denomina *hiperparatiroidismo terciario* a la situación de hipercalcemia causada por hipersecreción de PTH que ocurre después de un prolongado tiempo de hiperparatiroidismo secundario y en la que existe hiperplasia de una o más glándulas paratiroides.

Cuadro clínico

La clínica del hiperparatiroidismo secundario se caracteriza por ser asintomática en etapas iniciales, y en su evolución pueden aparecen síntomas esqueléticos, como dolores óseos, deformaciones óseas, fracturas y, en caso de ERC, se pueden presentar síntomas extraesqueléticos, como calcificaciones ectópicas, miopatía proximal y prurito.

El hiperparatiroidismo secundario en la ERC genera alteraciones precoces en el remodelado, la mineralización, el volumen y el crecimiento óseo, que en su conjunto se denominan osteodistrofia renal. Se clasifican según el grado de remodelado óseo y mineralización en las formas leves, la osteítis fibrosa, la osteomalacia, la adinámica y la mixta. Las formas leves, la osteítis fibrosa y la mixta se caracterizan por un aumento en el remodelado óseo, con mineralización normal en las formas leves y la osteítis fibrosa, mientras que las mixtas tienen alteración en la mineralización. La osteomalacia y la forma adinámica se caracterizan por disminución en el remodelado con alteración en la mineralización en la osteomalacia y disminución de la celularidad en la forma adinámica. La osteodistrofia renal está presente en la mayoría de los pacientes con ERC, pero pocos pacientes presentarán síntomas antes del inicio de la terapia de reemplazo renal, por lo cual es muy importante un control temprano para evitar las formas graves.

Los síntomas extraesqueléticos más importantes son los depósitos extraóseos de cristales de hidroxiapatita en las partes blandas y de diversos órganos y de estructuras vasculares, que generan una osificación vascular en pequeños vasos. El hiperparatiroidismo secundario es un factor de riesgo para la calcifilaxis, un trastorno infrecuente, que se presenta con isquemia y necrosis, y se caracteriza histológicamente por calcificación de las arteriolas de la dermis y tejido adiposo subcutáneo. En algunos pacientes, las calcificaciones vasculares afectan a las extremidades, y se puede producir necrosis cutánea progresiva que involucra los glúteos y los miembros inferiores, y gangrena. La calcificación de las arterias coronarias puede dar lugar a isquemia cardíaca, principal causa de mortalidad en el paciente con ERC. La calcificación arterial es un fuerte predictor de mortalidad general y mortalidad cardiovascular en pacientes con ERC. El prurito urémico suele presentarse en etapas avanzadas de la ERC y asociarse a síndrome de ojo

rojo por depósito de Ca en la conjuntiva, así como a calcificación cutánea y seudogota.

Diagnóstico

La evaluación de la función renal, los niveles séricos de 25(OH)D_3, la calcemia, la fosforemia, la magnesemia y la calciuria de 24 h es fundamental para realizar un diagnóstico diferencial con el hiperparatiroidismo primario y secundario (v. cuadro 238-2).

El incremento de la concentración de PTH en la ERC en general se observa cuando el FG es inferior a 60 mL/min/1,73 m^2, y la hiperfosforemia cuando el FG cae por debajo de 30 mL/min/1,73 m^2. Los niveles de PTH en la ERC se consideran un buen marcador de la enfermedad ósea subyacente. Niveles de PTH elevados más de 5 veces su valor máximo de normalidad son indicativos de enfermedad ósea de alto remodelado (osteítis fibrosa o mixta), y niveles de PTH normales o levemente aumentados están asociados a bajo remodelado óseo (enfermedad ósea adinámica u osteomalacia). Es importante en la osteodistrofia renal el diagnóstico de las formas adinámicas, porque en estas formas está contraindicado el tratamiento con bisfosfonatos; para poder realizar este diagnóstico diferencial en ocasiones es necesaria la biopsia ósea. En las formas graves, las lesiones óseas visualizadas son similares a las descritas en el hiperparatiroidismo primario.

Tratamiento

Hay que corregir la alteración primaria que ocasionó la hipocalcemia (v. cuadro 238-2). El déficit de calcio se corrige con la ingesta de calcio elemental de al menos 1.200 mg/día, el déficit de vitamina D con la administración exógena de ergocalciferol o colecalciferol en dosis de al menos 10.000 UI/semana, la hipercalciuria idiopática con diuréticos tiazídicos y los síndromes malabsortivos con la corrección del trastorno que los produce.

En los pacientes con ERC con niveles de PTH intacta en aumento progresivo o persistentemente por encima del límite superior de lo normal es necesaria en primera instancia la corrección de factores potencialmente

modificables, como disminuir la ingesta de fosfatos, aumentar la ingesta de Ca y corregir el déficit de vitamina D.

La hipocalcemia en general se subsana con la corrección del déficit de vitamina D y el tratamiento de la hiperfosfatemia; se pueden utilizar suplementos de Ca, pero vigilando no producir hipercalcemia y riesgo de calcificación arterial y enfermedad cardiovascular.

El tratamiento de la hiperfosfatemia incluye la restricción de fósforo en la dieta, el uso de quelantes de fósforo, una diálisis eficiente para remover el fosfato y el control del hiperparatiroidismo grave para evitar una mayor movilización de fósforo desde el hueso.

El déficit de vitamina D es importante corregirlo, porque en pacientes con ERC se asocia con aumento en la mortalidad. Las guías KDIGO sugieren que la vitamina D activa (calcitriol) y los análogos de la vitamina D (paricalcitol, doxercalciferol, alfacalcidol, falecalcitriol o 22-oxacalcitriol) deben utilizarse para disminuir los niveles de PTH en pacientes con ERC con FG entre 30 y 15 mL/min/1,73m^2 que presenten acusado y progresivo hiperparatiroidismo a pesar del tratamiento de los factores modificables. El calcitriol y los análogos de la vitamina D están asociados a un incremento en el riesgo de hipercalcemia e hiperfosforemia, pero este riesgo es menor con los análogos de la vitamina D. Debido a este riesgo, estos fármacos no deberían utilizarse en caso de hiperfosforemia y/o calcemia ≥ 9,5 mg/dL.

Cuando no se logran los objetivos terapéuticos con los fármacos descritos, se pueden utilizar los calcimiméticos. El cinacalcet es efectivo en disminuir los niveles de PTH, así como los de FGF-23. Recientemente se ha aprobado la etelcalcetida, un calcimimético intravenoso para el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario en los pacientes en diálisis. Cuando el hiperparatiroidismo secundario es agudo con PTH > 800-1.000 pg/mL y es refractario al tratamiento médico, estaría indicada la paratiroidectomía subtotal o total con autotrasplante de tejido paratiroideo.

Bibliografía especial

Drueke TB, Massy ZA. Changing bone patterns with progression of chronic kidney disease. Kidney Int 2016;89(2):289-302.

Graciolli FG, Neves KR, Barreto F, Barreto DV, Dos Reis LM, Canziani ME, et al. The complexity of chronic kidney disease-mineral and bone disorder across stages of chronic kidney disease. Kidney Int 2017;91(6):1436-46.

Hanudel M, Moe S, Salusky I. Pathophysiology and Treatment of Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder. En: Bilezikian JP, ed. Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism, 9.ª ed. Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons, Inc.; 2019. p. 695-702.

Ketteler M, Block GA, Evenepoel P, Fukagawa M, Herzog CA, McCann L, et al. Executive summary of the 2017 KDIGO Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) Guideline Update: what’s changed and why it matters. Kidney Int 2017;92:26.

Komaba H, Kakuta T, Fukagawa M. Management of secondary hyperparathyroidism: how and why? Clin Exp Nephrol 2017;21(Suppl 1):37-45.

Hipoparatiroidismo

Concepto

Se caracteriza por hipocalcemia, hiperfosfatemia y una elevada excreción fraccionada de calcio en la orina, debido a la ausencia de hormona paratiroidea (PTH) circulante o a niveles inapropiadamente bajos de esta. Este defecto refleja una incapacidad de las glándulas paratiroideas para sintetizar o secretar suficiente PTH. En raras ocasiones, el defecto se produce por una alteración en la señalización a nivel del receptor PTH/PTHrP o en las vías de señalización intracelular posreceptor. El hipoparatiroidismo es una enfermedad rara, que puede presentarse como una enfermedad endocrinológica aislada o como un componente de síndromes complejos que afectan al desarrollo, el metabolismo y otros órganos endocrinos. Se estima una prevalencia de esta enfermedad entre 10,1 y 40 casos por cada 100.000 habitantes.

Etiopatogenia

Sus causas pueden clasificarse en: 1) anomalías en el desarrollo de las glándulas paratiroides asociadas o no a otras malformaciones; 2) destrucción o infiltración de las paratiroides; 3) alteración en la síntesis o secreción de PTH, y 4) resistencia a la acción de la PTH en los tejidos periféricos (cuadro 238-3).

Cuadro 238-3 Clasificación patogénica del hipoparatiroidismo

Anomalías en el desarrollo

- Aplasia aislada de paratiroides
- Síndrome de DiGeorge
  - DiGeorge de tipo 1
  - DiGeorge de tipo 2
- Síndrome CHARGE

- Síndrome de Barakat
- Síndrome de Sanjat-Sakati
- Síndrome de Kenny-Caffey de tipo 1 y de tipo 2
- Neuromiopatías mitocondriales
  - Síndrome de Kearns-Sayre
  - Síndrome de Pearson
  - MELAS
  - Deficiencia de deshidrogenasa del hidroxiacil-CoA de cadena larga

Destrucción de las glándulas paratiroides

- Intervención quirúrgica
- Autoinmunitaria
- Síndrome poliglandular autoinmunitario de tipo 1
- Radioterapia
- Por infiltración: neoplasia, granulomas, hierro, cobre

Alteración en la producción o secreción de PTH

- Primaria
  - Mutaciones activadoras del gen de CaSR
    - Hipocalcemia autosómica dominante de tipo 1
    - Hipocalcemia autosómica dominante de tipo 2
  - Hipomagnesemia familiar
  - Mutaciones del gen de pre-pro-PTH
- Secundaria
  - Anticuerpos activadores de CaSR
  - Hiperparatiroidismo materno
  - Hipomagnesemia

Resistencia periférica a la PTH

- Trastornos inactivadores de la señalización PTH/PTHrP
- Hipomagnesemia

La disminución de la PTH produce hipocalcemia por disminución de la absorción intestinal de Ca, de la reabsorción ósea y de la reabsorción tubular de Ca. También disminuyen la producción de AMPc nefrogénico y la excreción urinaria de P, por lo que se produce hiperfosforemia, y la síntesis de $1,25(OH)_2D_3$ es defectuosa.

Cuadro clínico

Los signos y síntomas derivados de la hipocalcemia constituyen las manifestaciones principales del hipoparatiroidismo. La hipocalcemia provoca hiperexcitabilidad neuromuscular, lo que se conoce con el nombre de tetania. La tetania es un estado de contracción muscular tónica, que puede ser clínica o latente. La mayoría de los pacientes refieren parestesias y calambres. Es típico el espasmo carpopedal, en el que se produce una aducción del pulgar, seguida de la flexión de las articulaciones metacarpofalángicas, la extensión de las interfalángicas y la flexión de la muñeca en una postura típica, llamada «mano de comadrona». La tetania puede afectar a otros grupos musculares, como la musculatura laríngea, produciendo laringoespasmo, que puede ser potencialmente mortal. La tetania latente implica un grado menor de excitabilidad neuromuscular y se pone de manifiesto con los signos de Chvostek y Trousseau. En el signo de Chvostek, al percutir sobre el nervio facial a la altura del arco cigomático, se produce una contracción de la musculatura facial ipsilateral. El signo de Trousseau se obtiene con ayuda de un manguito de presión arterial, elevándolo hasta 20 mm Hg por encima de la presión arterial sistólica durante 3 min. La aparición de espasmo carpopedal se considera una respuesta positiva. El signo de Trousseau es más específico que el de Chvostek, pero entre el 1% y el 4% de los individuos normales lo presentan. Si la hipocalcemia se desarrolla de forma aguda, puede producir crisis convulsivas, broncoespasmo, laringoespasmo y taquicardia. Pueden existir papiledema y alteraciones del ritmo cardíaco. En la hipocalcemia crónica predominan las alteraciones dentales y ectodérmicas, las cataratas, la calcificación de los ganglios basales y la sintomatología extrapiramidal. Otras manifestaciones en el SNC de la hipocalcemia incluyen *pseudotumor cerebri*, papiledema, confusión, lasitud, depresión, síndrome orgánico

cerebral y coma. Hasta un 20% de los niños con hipocalcemia crónica desarrollan discapacidad intelectual.

La calcificación de los ganglios basales es típica del hipoparatiroidismo idiopático y del seudohipoparatiroidismo. Puede producir parkinsonismo o coreoatetosis, aunque con mayor frecuencia es asintomática y se detecta casualmente en una TC o una RM (síndrome de Fahr).

Otras manifestaciones de la hipocalcemia incluyen alteraciones asintomáticas del ECG, como alargamiento del intervalo QT y del segmento ST. La hipocalcemia reduce la actividad inotrópica y puede provocar insuficiencia cardíaca congestiva refractaria al tratamiento habitual. Pueden aparecer arritmias y bloqueos cardíacos reversibles.

En el hipoparatiroidismo crónico son frecuentes las cataratas subcapsulares, y su densidad se relaciona con la duración de la hipocalcemia. Las uñas y el pelo de estos pacientes son ásperos y quebradizos, y el pelo de la ceja es escaso. La piel es seca y frágil. En el hipoparatiroidismo idiopático puede existir candidiasis, generalmente como componente del síndrome pluriglandular autoinmunitario de tipo 1. También pueden existir antecedentes de retraso en la erupción dentaria, hipoplasia dentaria, dentina irregular y tendencia a las caries. El engrosamiento de la lámina dura dentaria es frecuente.

Formas genéticas de hipoparatiroidismo

Hipoplasia/aplasia aislada de las paratiroides

Se manifiesta en el período neonatal. La causa más frecuente de hipoparatiroidismo aislado es la mutación inactivadora del gen *GCM2* (antes gen *GCMB*) en el cromosoma 6p23-24, de herencia autosómica recesiva. Otra forma de aplasia de las paratiroides con herencia ligada al X se asocia con mutaciones en la región Xq26-27, que afectan a SOX-3; ambos son factores esenciales para el desarrollo de las paratiroides.

El *síndrome de DiGeorge (SDG)* incluye una constelación de anomalías del desarrollo bien caracterizadas, pero muy variables, que puede incluir la displasia de las paratiroides. Los rasgos típicos incluyen aplasia tímica con afectación de la inmunidad mediada por linfocitos T y alteraciones cardíacas conotroncales. Los pacientes afectados presentan facies

dismórfica con micrognatia, ojos rasgados, orejas de implantación baja, hipertelorismo, paladar hendido y labio leporino. Pueden asociar dificultades en la alimentación, retraso del crecimiento y alteración cognitiva. El hipoparatiroidismo se encuentra en el 20%-50% de los pacientes con SDG, con una forma de presentación variable, que va desde hipocalcemia aguda con crisis convulsivas en el período neonatal hasta formas asintomáticas que se descubren en la edad adulta, y pueden producir síntomas sólo en períodos de estrés (p. ej., cirugía o enfermedad grave). El 90% de los pacientes con SDG tienen microdeleciones que afectan al cromosoma 22q11.21-23 (SDG de tipo I).

Deleciones de la misma región que el SDG I (22q11) se encuentran en otros síndromes del desarrollo *(síndrome velocardiofacial, síndrome de Shprintzen)* y comparten manifestaciones clínicas con el SDG. También existe solapamiento clínico del SDG con el denominado *síndrome CHARGE* (coloboma, defectos cardíacos, atresia de coanas, retraso del crecimiento y desarrollo, hipoplasia genital y alteraciones en el oído o sordera). En este último, el hipoparatiroidismo neonatal es más frecuente (72%) y se produce la mayoría de las veces por mutaciones inactivadoras en el gen *CHD7* (cromosoma 8q12.2).

Existe otro síndrome de hipoparatiroidismo asociado a sordera neurosensorial y displasia renal (HDR o *síndrome de Barakat*) con microdeleciones del cromosoma 10p14-15, en el *gen GATA3.* Se ha descrito también un síndrome con hipoparatiroidismo congénito en el *síndrome de Sanjat-Sakati* y en el *síndrome de Kenny-Caffey,* y en neuromiopatías mitocondriales *(síndrome de Pearson, de Kearns-Sayre y MELAS).*

Defectos en la síntesis o secreción de PTH

Pueden producirse formas congénitas de hipoparatiroidismo aislado por mutaciones en el gen que codifica la PTH (cromosoma 11p15.3-p15.1). El gen de *PTH* contiene tres exones que codifican una pre-pro-PTH de 115 aminoácidos. La mayoría de las mutaciones descritas afectan al péptido señal de la pre-pro-PTH, lo que impide su escisión normal a pro-PTH, y pueden heredarse con carácter autosómico dominante o recesivo. Se ha descrito un caso de mutación que afecta a la molécula bioactiva de PTH(1-84) e impide la activación del receptor de PTH/PTHrP.

En la hipocalcemia autosómica dominante de tipo 1 (ADH1) se producen mutaciones activadoras en el gen del *receptor-sensor de calcio (CaSR)* situado en el cromosoma 3q13.3-q21.1 que aumentan la sensibilidad de este a las concentraciones de calcio ionizado extracelular. Los pacientes presentan hipocalcemia, hiperfosforemia, niveles bajos de magnesio y niveles bajos de PTH. En la hipocalcemia autosómica dominante de tipo 2 (ADH2) también existe un aumento en la sensibilidad de las células paratiroideas al calcio ionizado, pero el trastorno responsable afecta a la subunidad de la proteína G (G11), ya que se produce una mutación activadora del gen *GNA11* que codifica dicha proteína. G11 acopla la activación de CaSR con vías de activación intracelular en la célula paratiroidea.

En la hipomagnesemia familiar con hipocalcemia secundaria existen mutaciones inactivadoras del *gen del transportador TRPM6* que afectan al transporte activo transcelular de magnesio (Mg^{+2}) a nivel renal e intestinal. Los niños portadores de esta mutación tienen hipomagnesemia aguda con convulsiones y también presentan supresión de la PTH con hipocalcemia.

Destrucción de las glándulas paratiroides

La destrucción autoinmune de las glándulas paratiroides ocurre en asociación con otras poliendocrinopatías autoinmunes en el seno del síndrome pluriglandular autoinmune de tipo 1 (APS-1), o síndrome APECED (poliendocrinopatía autoinmune, candidiasis y distrofia ectodérmica). La tríada típica incluye candidiasis mucocutánea, hipoparatiroidismo e insuficiencia suprarrenal. Se hereda con mayor frecuencia con carácter autosómico recesivo, y se debe a diferentes mutaciones en el gen *AIRE* (autoinmune regulador) situado en el cromosoma 21q22.3. El gen *AIRE* expresa proteínas implicadas en la prevención de trastornos autoinmunes. Estos síndromes autoinmunitarios se estudian en el capítulo 244, Síndromes pluriglandulares de naturaleza autoinmunitaria.

Formas adquiridas de hipoparatiroidismo

La forma más frecuente en el adulto es la posquirúrgica (75%), tras una tiroidectomía total, una disección radical del cuello o intervenciones repetidas por hiperparatiroidismo primario. El cuadro puede ser transitorio o permanente por ablación o isquemia de las paratiroides. El hipoparatiroidismo transitorio se presenta en el postoperatorio inmediato y se recupera de forma espontánea en varias semanas o meses. Durante este período, la determinación del Ca sérico permite monitorizar el tratamiento con Ca oral y/o vitamina D en dosis bajas. Si el hipoparatiroidismo persiste más de 6 meses, se considera permanente. Se estima que el 7,6% de las cirugías de cuello provocan un hipoparatiroidismo (75%, transitorio; 25%, permanente). La incidencia de hipoparatiroidismo permanente depende del tipo y la extensión de la cirugía, de la técnica empleada y de la experiencia quirúrgica. Se han señalado otros factores de riesgo, como la enfermedad de base (p. ej., riesgo mayor en pacientes con enfermedad de Graves o antecedentes de cirugía bariátrica previa) y la edad del paciente (mayor riesgo en la población pediátrica).

El hipoparatiroidismo autoinmunitario es la segunda causa más frecuente después del hipoparatiroidismo posquirúrgico y puede presentarse aisladamente o como parte del síndrome APS-1. En un porcentaje variable se encuentran anticuerpos antiparatiroides (dirigidos contra antígenos mitocondriales o del endomisio), y más específicamente anticuerpos anti-CaSR. Estos autoanticuerpos tienen función activadora del CaSR, lo que suprime la secreción de PTH y produce hipoparatiroidismo. Se han descrito otros hipoparatiroidismos adquiridos, como los secundarios a la administración de ^{131}I para el tratamiento de enfermedades tiroideas. El hipoparatiroidismo asociado a la radioterapia extensa del cuello y el mediastino es excepcional. Los quimioterápicos del tipo de la asparaginasa pueden producir necrosis paratiroidea, y la ingesta de grandes cantidades de alcohol, hipoparatiroidismo transitorio. Se han comunicado casos por infiltración de las paratiroides por hierro (hemocromatosis o talasemia por transfusiones frecuentes) y en otras enfermedades por depósito de cobre (enfermedad de Wilson), enfermedades granulomatosas e infección por el HIV que suelen ser asintomáticos. Las metástasis de carcinomas no son infrecuentes (6%-10%), si bien es excepcional que causen hipoparatiroidismo. El déficit crónico y grave de magnesio puede producir

hipoparatiroidismo funcional. Causas frecuentes de hipomagnesemia son malabsorción intestinal, síndrome del intestino corto, vómitos y diarrea cuantiosos o esteatorrea. Algunos fármacos (furosemida, anfotericina B, cisplatino, tacrolimus, ciclosporina A, cetuximab) producen hipomagnesemia por pérdidas renales. Hipomagnesemias inferiores a 1 mEq/L producen hipocalcemia sintomática. Concentraciones séricas de magnesio inferiores a 1,5 mEq/L sugieren depleción de este ion. La existencia de hipocalcemia refractaria al tratamiento habitual con Ca y vitamina D, en presencia de concentraciones de magnesio sérico normales, debe hacer sospechar déficit intracelular de magnesio. El uso prolongado de inhibidores de la bomba de protones puede producir hipomagnesemia, y de forma secundaria, hipoparatiroidismo con hipocalcemia.

La hipermagnesemia también puede producir hipoparatiroidismo funcional. El Mg^{+2} activa el CaSR, inhibiendo la formación de AMPc con inhibición de la liberación de PTH. Causas frecuentes de hipermagnesemia son la insuficiencia renal, por disminución de la excreción urinaria de Mg^{+2}, la ingesta excesiva (antiácidos, laxantes) o la administración parenteral. Por último, el hipoparatiroidismo puede etiquetarse como idiopático si se han descartado fehacientemente todas las posibles causas señaladas con anterioridad.

Seudohipoparatiroidismo. Trastornos inactivadores de la señalización PTH/PTHrP

Concepto

El seudohipoparatiroidismo (PHP) comprende un grupo de manifestaciones clínicas y endocrinológicas raras, cuya característica central es la resistencia a la PTH en sus órganos diana (riñón y hueso), y se manifiesta por hipocalcemia, hiperfosfatemia y aumento de la PTH sérica. Como en otras formas de hipoparatiroidismo, la hiperfosfatemia puede aumentar el producto calcio-fósforo e inducir calcificaciones ectópicas (p. ej., en los ganglios basales).

Patogenia

En condiciones normales, la PTH se une a su receptor heptahelicoidal PTH/PTHrP (PTHR1), lo que provoca la disociación de la subunidad α (Gsα, codificada por el gen *GNAS*) de las otras subunidades βγ de la proteína heterotrimérica estimuladora G. La liberación de Gsα conlleva la activación de la adenilciclasa y la síntesis de AMPc intracelular, que a su vez activa la proteína cinasa A (PKA), lo que genera una cascada de eventos que afectan al crecimiento y la diferenciación celular, la transcripción génica y la expresión de proteínas.

La resistencia renal a la PTH produce una disminución en la síntesis de $1,25(OH)_2D_3$ y reduce la expresión en el túbulo renal de los transportadores de fósforo dependientes de sodio, lo que provoca hipocalcemia, hiperfosfatemia y aumento de la PTH sérica. La función renal y los niveles de magnesio y $25(OH)D_3$ son normales.

La resistencia a la PTH puede producirse por alteración en la generación de AMPc, degradación acelerada de AMPc o activación defectuosa de la PKA mediada por AMPc. La mayoría de las causas identificadas de resistencia a la PTH se deben a defectos en la proteína Gsα más que a

defectos propios en el receptor PTHR1. Esta alteración de la señalización posreceptor puede afectar con frecuencia a múltiples hormonas cuyos receptores específicos están también acoplados a proteína G, como es el caso de la TSH, la GHRH, las gonadotropinas y las catecolaminas. Aunque el defecto genético que afecta a la Gsα está presente en todas las células, la resistencia hormonal puede variar con la edad y afectar de distinta forma a unos tejidos y otros.

Clasificación

La clasificación clásica del PHP tiene en cuenta la presencia de rasgos clínicos de osteodistrofia hereditaria de Albright, *OHA* (talla baja, obesidad, braquidactilia, osificación heterotópica) con o sin resistencias hormonales múltiples (PTH, TSH, gonadotropinas, GHRH), la actividad de Gsα normal o disminuida en cultivos celulares *in vitro* y la respuesta del AMPc a la infusión exógena de PTH. Sin embargo, esta clasificación ha quedado anticuada, ya que no tiene en cuenta las distintas alteraciones genéticas y epigenéticas descubiertas en el gen *GNAS* y otros genes implicados en la vía PTHR1/Gsα/AMPc en los últimos 25 años. En 2016, el *EuroPHP Network* propuso una nueva clasificación que aglutina todas estas enfermedades bajo el término «trastorno inactivador de la señalización PTH/PTHrP» *(iPPSD)*. Los criterios mayores para el diagnóstico de iPPSD son la resistencia a la PTH, las osificaciones subcutáneas y la braquidactilia de tipo E; la mutación genética responsable en cada caso se incorpora como un número, de forma que los pacientes son asignados a una única entidad genéticamente definida (tabla 238-2). Esta clasificación tiene la ventaja de incluir otras entidades que se consideran variantes de OHA, que también están provocadas por mutaciones en la vía PTH1R/Gsα/AMPc, como la heteroplasia osificante progresiva (HOP) o la acrodisostosis.

Tabla 238-2

Trastornos inactivadores de la señalización PTH/PTHrP (iPPSD)

iPPSD	Clasificación clásica	Defecto molecular	Características clínicas
iPPSD 1	Condrodisplasia de Blomstrand/síndrome de Eiken	Mutación en la secuencia codificante de *PTHR1*	Resistencia a la PTH y/o braquidactilia
iPPSD 2	PHP 1 A PHP 1 C PHPP POH	Mutación en la secuencia codificante de *GNAS*	Resistencia a la PTH y/u osificaciones subcutáneas y/o braquidactilia
iPPSD 3	PHP 1 B	Metilación anómala de *GNAS-DMR*	Resistencia a la PTH
iPPSD 4	ACRDYS 1	Mutación en la secuencia codificante de *PRKAR1A*	Resistencia a la PTH y/o braquidactilia
iPPSD 5	ACRDYS 2	Mutación en la secuencia codificante de *PDE4D*	Braquidactilia
iPPSD 6	HTNB	Mutación en la secuencia codificante de *PDE3D*	Braquidactilia +/– hipertensión arterial

ACRDYS: acrodisostosis; *GNAS:* gen que codifica Gsα; *GNAS-DMR:* regiones de metilación diferencial en GNAS; HTNB: hipertensión con síndrome de braquidactilia; iPPSD: *inactivating PTH/PTHrP signaling disorder; PDE3D:* gen de fosfodiesterasa de tipo 3D; *PDE4D:* gen de fosfodiesterasa de tipo 4D; PHP 1 A: seudohipoparatiroidismo de tipo 1 A; PHP 1 B: seudohipoparatiroidismo de tipo 1 B; PHP 1 C: seudohipoparatiroidismo de tipo 1 C; PHPP: seudoseudohipoparatiroidismo; POH: heteroplasia progresiva ósea; *PRKAR1A:* gen de subunidad reguladora 1 A de la PKA (proteína cinasa A); *PTHR1:* gen codificante del receptor de PTH de tipo 1.

Diagnóstico

El hallazgo típico del hipoparatiroidismo es la hipocalcemia con concentraciones bajas de PTH (o inapropiadamente normales para el nivel de calcemia) e hiperfosforemia. La función renal y los valores de magnesio deben ser normales. Los niveles de $25(OH)D_3$ suelen ser normales, mientras que los de $1,25(OH)_2D_3$ suelen estar bajos por la disminución en la producción renal estimulada por la PTH. Existe hipocalciuria por disminución de la carga de calcio filtrado en el glomérulo, pero la excreción urinaria relativa de calcio es alta, porque se pierde el efecto estimulador de

PTH sobre la reabsorción tubular de calcio. Por el contrario, la excreción urinaria de fósforo está disminuida.

El contexto clínico más frecuente es el de un paciente con síntomas de hipocalcemia y antecedentes de tiroidectomía reciente o una cicatriz en la región anterior del cuello, en el que se encuentran los hallazgos de laboratorio descritos. Se sospechará etiología autoinmune del hipoparatiroidismo cuando no exista el antecedente de cirugía previa de cabeza y cuello, con historia personal o familiar de patología autoinmune. Aunque el APS-1 aparece en la infancia, algún componente del mismo, como el hipoparatiroidismo, puede aparecer en la edad adulta. La presencia de anticuerpos positivos frente al interferón de tipo 1 sugiere la existencia de APS-1, especialmente si existe algún otro componente del síndrome (p. ej., insuficiencia suprarrenal). También pueden detectarse anticuerpos anti-CaSR en algunos casos de hipoparatiroidismo aislado, aunque se desconoce si tienen papel causal o son marcadores de daño tisular. En todos los casos, la secuenciación del gen *AIRE* puede confirmar el diagnóstico.

La presencia de hipocalcemia, hiperfosfatemia y PTH elevada en un paciente muy joven, en ausencia de déficit de vitamina D, niveles anormales de magnesio o insuficiencia renal, debe hacer pensar en resistencia a la PTH (iPPSD). Para el diagnóstico de osteodistrofia hereditaria de Albright (OHA) se requiere la presencia de braquidactilia (acortamiento de metacarpianos y metatarsianos), y la forma más típica es la de tipo E (acortamiento del 4.° y el 5.° metacarpianos), aunque en algunas ocasiones sólo está presente el acortamiento del pulgar (braquidactilia tipo D) o la deformidad en cono de las epífisis. Las osificaciones ectópicas son formaciones de hueso membranoso ectópico que asientan en la dermis y la grasa subcutánea, que se presentan como pequeños nódulos asintomáticos o placas coalescentes de mayor tamaño en las regiones periarticulares de las manos y los pies o en la región plantar. La obesidad de inicio precoz y la talla baja son muy frecuentes. Rara vez se requiere el test de infusión con PTH. La identificación del defecto genético o epigenético responsable en la vía de señalización Gsα/AMPc/PKA requiere el estudio genético molecular, lo que permite predecir la historia natural de la enfermedad y realizar consejo genético a los familiares.

Tratamiento

La hipocalcemia aguda sintomática con valores en sangre de calcio inferiores a 7,5 mg/dL (p. ej., tras una tiroidectomía total) requiere tratamiento urgente con calcio intravenoso. La dosis inicial es de 100 mg de Ca elemento (gluconato cálcico en ampollas con 93 mg de Ca elemento/10 mL) diluidos en una infusión de 50-100 mL de dextrosa al 5% y durante 10-20 min. La infusión puede repetirse (100 mg/h), controlando la calcemia, hasta que mejore la sintomatología. Se continúa con infusión lenta de Ca de 0,5-1,5 mg/kg de peso y hora, en suero glucosado o salino para evitar el efecto irritante vascular y con monitorización de la calcemia. Debe recordarse la posible coexistencia de hipomagnesemia, por lo que es aconsejable administrar 100 mEq/24 h de magnesio durante la crisis aguda con control de la función renal.

El tratamiento del hipoparatiroidismo crónico requiere la administración de suplementos de calcio y vitamina D por vía oral. El objetivo del tratamiento es controlar los síntomas y minimizar las complicaciones. Los objetivos específicos del tratamiento son: mantener los niveles de Ca y P séricos dentro de la normalidad con un producto Ca-P < 55 mg^2/dL^2, la prevención de la hipercalcemia, la hipocalcemia y la hipercalciuria, y evitar las calcificaciones renales y extraesqueléticas.

La dosis inicial de calcio en adultos es de 1-2 g diarios de calcio elemental, en dosis divididas. El más utilizado es el carbonato de calcio (el 40% de calcio elemental). Tiene la ventaja de quelar el fósforo, y se absorbe mejor con las comidas a un pH bajo. El citrato cálcico (el 21% de calcio elemental) es preferible en pacientes con aclorhidria o toma concomitante de inhibidores de la bomba de protones o anti-H_2, y puede tomarse conjuntamente o separado de las comidas. El efecto secundario más frecuente es el estreñimiento y la distensión abdominal. Los suplementos de calcio pueden interferir en la absorción de levotiroxina, que con mucha frecuencia toman los pacientes con hipoparatiroidismo posquirúrgico, por lo que deben tomarse separados.

Se debe administrar vitamina D o alguno de sus análogos para mejorar la absorción intestinal de calcio y estimular su reabsorción renal. La PTH es responsable de la conversión del $25(OH)D_3$ (calcidiol) a $1,25(OH)_2D_3$

(calcitriol), que es el metabolito activo, y que es el tratamiento de elección en el hipoparatiroidismo. Se administra en dosis de 0,25-2,0 µg/día. Puede producirse hipercalcemia durante el tratamiento con calcitriol, pero se resuelve más rápido que con otras formas de vitamina D. El α-calcidiol y el dihidrotaquisterol son análogos sintéticos de la vitamina D que se convierten en el hígado en $25(OH)D_3$. Se aconseja, además, proporcionar suficiente vitamina D para mantener los niveles de $25(OH)D_3$ superiores a 30 ng/ml, dada la importancia de mantener una adecuada producción de $25(OH)D_3$ en numerosos tejidos extrarrenales.

Puede ser necesario añadir tiazidas en dosis bajas (25 mg de hidroclorotiazida) para evitar la hipercalciuria y quelantes del fósforo en caso de hiperfosfatemia. La hipomagnesemia debe corregirse. Deben hacerse controles frecuentes de calcio, fósforo y creatinina en la sangre y la orina.

En los casos en los que el tratamiento convencional con calcio y análogos de la vitamina D no logra un buen control, puede considerarse el tratamiento con hormona paratiroidea humana recombinante (rhPTH). Es preferible la forma intacta (rhPTH 1-84) por su efecto hipercalcemiante más prolongado (dosis de 50-100 µg/día, vía subcutánea), ya que permite un adecuado control de los niveles de calcio y una reducción importante de la dosis de calcio y vitamina D. La seguridad a largo plazo aún no se ha establecido.

En los síndromes de resistencia a PTH/PTHrP, el tratamiento farmacológico también requiere suplementos de calcio y análogos de la vitamina D, pero se recomienda mantener los niveles de PTH entre 50 y 150 pg/ml, ya que el túbulo renal distal conserva cierta respuesta a la PTH y ayuda a controlar el riesgo de hipercalciuria.

Bibliografía especial

Brandi ML, Bilezikian JP, Shoback D, Bouillon R, Clarke BL, Thakker RV, et al. Management of hypoparathyroidism; summary statement and guidelines. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(6):2273–2283.

Elli FM, Pereda A, Linglart A, Pérez de Nanclares G, Mantovani G. Parathyroid hormone resistance syndromes-Inactivating PTH/PTHrP signaling disorders (iPPSD). *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2018;32:941–954.

Gordon RJ, Levine MA. Genetic disorders of parathyroid development and function. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 2018;47:809–823.

Iglesias SG, Dominguez ML, Herrero EF, Martinez-Pueyo JI, Arroba CM, Diaz-Guerra GM, Hawkins Carranza F. Trabecular bone score and bone mineral density in patients with postsurgical hypoparathyroidism after total thyroidectomy for differentiated thyroid carcinoma. *Surgery*. 2019;165(4):814–819.

Thiele S, Mantovani G, Barlier A, Boldrin V, Bordogna P, De Sanctis L, et al. From pseudohypoparathyroidism to inactivating PTH/PTHrP signaling disorder (iPPSD), a novel classification proposed by the EuroPHP network. *Eur J Endocrinol*. 2016;175:P1–P17.

Enfermedades de las glándulas suprarrenales

I. Halperin Rabinovich

F.A. Hanzu

M. Mora Porta

Enfermedades de la corteza suprarrenal

Exploración funcional de la corteza suprarrenal

La corteza suprarrenal está configurada en tres zonas: la zona glomerular, que produce aldosterona, y la fascicular y la reticular, que producen cortisol y andrógenos. La secreción de glucocorticoides está regulada fundamentalmente por factores hipotalámicos e hipofisarios (v. cap. 234, Enfermedades del hipotálamo y de la adenohipófisis); su ritmo circadiano y su estimulación en situaciones de estrés son elementos clave en su exploración funcional. La producción de aldosterona está controlada principalmente por el sistema renina-angiotensina y la concentración extracelular de potasio.

Pruebas de función glucocorticoide

Determinaciones basales

Hormona corticotropa

La hormona corticotropa (ACTH) es un péptido que se degrada rápidamente, y su determinación requiere condiciones estrictas de obtención y procesamiento de las muestras. Los actuales métodos inmunorradiométricos (IRMA) son precisos, específicos y sensibles. La secreción de ACTH presenta ritmo circadiano: los valores obtenidos por la mañana (aproximadamente 10-60 pg/mL) son más altos que los de la tarde. La determinación de ACTH es muy útil, en relación con concentraciones simultáneas de cortisol, para diagnosticar la insuficiencia suprarrenal y establecer su etiología. En el síndrome de Cushing, un valor de ACTH no inhibido (igual o superior a 15 pg/ml) en situación de hipercorticismo sugiere fuertemente un origen hipofisario, y un valor inhibido señala un origen suprarrenal; asimismo, es útil como marcador de tumores que producen ACTH ectópica.

Hormona hipotalámica estimulante de la secreción de hormona corticotropa

Es indetectable en el plasma, excepto en los raros casos de síndrome de Cushing por producción ectópica de hormona hipotalámica estimulante de la secreción de hormona corticotropa (CRH). Su determinación no está generalizada.

Cortisol

El cortisol puede medirse en el plasma, la orina y la saliva mediante métodos inmunométricos y fluorimétricos. Los anticuerpos utilizados tienen cierto grado de reacción cruzada con otros glucocorticoides naturales y sintéticos (prednisona, prednisolona y metilprednisolona), además de con otros esteroides, como diversos progestágenos. Para resolver estas interferencias, el método de referencia es la cromatografía de gases-espectrometría de masas (CG-EM). El cortisol plasmático total es el parámetro fundamental para la evaluación de la función suprarrenal. Su concentración normal por la mañana es de 10-25 µg/dL, y por la noche suele ser inferior a 5 µg/dL. Las variaciones en la globulina transportadora de cortisol (CBG, *cortisol binding globulin*) pueden modificar sus concentraciones. La CBG aumenta en el embarazo, los tratamientos estrogénicos y el hipertiroidismo, y disminuye en algunas alteraciones congénitas y en el hipotiroidismo. Las concentraciones plasmáticas de cortisol se elevan en situaciones de estrés, con el ejercicio, las enfermedades agudas, los traumatismos, la cirugía, la inanición, la anorexia nerviosa, la ansiedad, la depresión, el alcoholismo, la abstinencia del alcohol y otras drogodependencias, las enfermedades crónicas hepáticas y renales, y, por supuesto, el síndrome de Cushing.

La determinación de cortisol libre en la orina de 24 h (cortisol no fijado a la CBG, filtrado y excretado en la orina) valora la producción global diaria; es una prueba sencilla y útil como método de cribado del hipercorticismo. En cambio, no es útil en el diagnóstico de la hipofunción suprarrenal, ya que el límite inferior de la normalidad resulta poco discriminador. Su valor normal mediante inmunoanálisis es inferior a 100 µg/24 h, mientras que por CG-EM es 13-64 µg/24 h.

La medición del cortisol en la saliva tiene numerosas ventajas: valora sólo su fracción libre y permite obtener muestras repetidas a diversas horas y en distintos días, lo que facilita el estudio del ritmo circadiano y la detección de la hipersecreción cíclica. Sus valores normales a medianoche, de particular interés para evaluar la posible pérdida del *nadir* fisiológico nocturno, deben ser inferiores a 1,6 ng/mL.

Otros glucocorticoides

La determinación en el plasma de algunos precursores esteroideos, como la pregnenolona, la 17-α-hidroxiprogesterona, el 11-desoxicortisol, la 11-desoxicorticosterona (DOCA) y la corticosterona, permite identificar defectos enzimáticos de la biosíntesis glucocorticoide (p. ej., en casos de hiperplasia suprarrenal congénita). La concentración de DHEA-S, indicativa de la producción suprarrenal de andrógenos, disminuye con la edad, puede estar normal o elevada en la enfermedad de Cushing, muy disminuida en el adenoma suprarrenal y muy elevada en el carcinoma.

Pruebas de inhibición

Se utilizan para diagnosticar estados de hipersecreción de glucocorticoides, en los que la inhibición fisiológica del hipotálamo y la hipófisis por el cortisol circulante está alterada. Normalmente, la administración de dexametasona, un glucocorticoide sin interferencias analíticas, frena la secreción de ACTH, con disminución del cortisol en el plasma y la orina. En el hipercorticismo, esta inhibición está ausente, o bien sólo se logra con dosis muy altas. Se han establecido dos modalidades de inhibición: con dosis bajas de dexametasona, para demostrar el hipercorticismo autónomo, o elevadas, para identificar su origen causal. En el cuadro 239-1 se exponen sus indicaciones y criterios de valoración. Los estados que alteran la absorción de dexametasona o los fármacos que aumentan su aclaramiento (fenitoína, rifampicina) pueden interferir en la exploración al disminuir la dosis efectiva real.

Cuadro 239-1 Pruebas de inhibición con dexametasona: método, indicaciones y criterios de valoración

Prueba de inhibición con dosis nocturna única de 1 mg

Método. Administración de 1 mg de dexametasona p.o. a las 23:00 y determinación del cortisol plasmático a las 8:00 del día siguiente
Indicaciones. Sospecha de hipercorticismo (prueba de cribado)
Valoración. Inhibición normal: cortisol plasmático < 1,8 µg/dL (50 nmol/L)

Prueba de inhibición débil con 2 mg de dexametasona

Método. Administración de 0,5 mg de dexametasona p.o. cada 6 h (2 mg/día) durante 2 días (30 µg/kg/día en niños). Determinación de ACTH y cortisol plasmático basales y después de la última dosis, a las 8:00
Indicaciones. Sospecha de hipercorticismo (prueba de confirmación)
Valoración. Inhibición normal: cortisol plasmático < 1,8 µg/dL (50 nmol/L)
Falsos resultados. Alteraciones en la absorción o el metabolismo de la dexametasona. Patrón de sueño alterado. Pacientes críticos, obesos, gestantes, o en tratamiento con estrógenos o progestágenos

Prueba de inhibición fuerte con 8 mg de dexametasona

Método. Se han definido dos esquemas de realización de la prueba
Administración de 2 mg de dexametasona p.o. cada 6 h (8 mg/día) durante 2 días en adultos (120 µg/kg/día en niños). Determinación de ACTH y cortisol plasmáticos basales y después de la última dosis, a las 8:00

Administración nocturna única de 8 mg de dexametasona a las 23:00. Determinación de ACTH y cortisol plasmático basales y a las 8:00 de la mañana siguiente

Indicaciones. Diagnóstico diferencial etiológico del síndrome de Cushing

Valoración. Reducción del cortisol plasmático de más del 50% del valor basal: enfermedad de Cushing

ACTH: hormona corticotropa; p.o.: por vía oral.

Pruebas de inhibición débil con dexametasona

En sujetos sanos, una dosis nocturna única de 1 mg frena la secreción de cortisol. Junto con la determinación del cortisol libre en la orina, es la exploración inicial ante una sospecha de hipercorticismo. Si bien su especificidad es baja, en la mayoría de los casos el uso de ambas exploraciones evita estudios más complejos y costosos.

La prueba de inhibición débil prolongada permite establecer el diagnóstico de hipercorticismo con especificidad y sensibilidad cercanas al 100%. La secreción de cortisol se inhibe en más del 97% de los individuos normales, pero no en pacientes con hipercorticismo.

Pruebas de inhibición fuerte con dexametasona

En la enfermedad de Cushing hipofisaria se observa frenación de la ACTH y el cortisol (las células tumorales hipofisarias suelen conservar la retroalimentación *[feed-back]* negativa, aunque con un umbral más elevado), ausente en el síndrome de Cushing por tumores suprarrenales y en la mayoría de los tumores con producción ectópica de ACTH.

Pruebas de estimulación

Valoran la integridad funcional del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal tras diversos estímulos, para el estudio de insuficiencia suprarrenal y el diagnóstico diferencial del hipercorticismo.

Prueba de hipoglucemia insulínica

La hipoglucemia inducida por la inyección de insulina i.v. produce un estímulo de estrés controlado y reproducible. La elevación del cortisol plasmático a más de 20 µg/dL indica la integridad de todo el eje funcional. Esta prueba, aceptada como la mejor predictora de reserva suprarrenal, tiene, sin embargo, un uso limitado, ya que requiere una estricta supervisión médica y está contraindicada en niños, en sujetos de más de 70 años y en pacientes con epilepsia o con enfermedad vascular coronaria o cerebral. Permite el estudio simultáneo de la reserva secretora de somatropina (GH).

Prueba de estimulación con hormona corticotropa

Es la prueba más empleada cuando se sospecha hipocorticismo y en el diagnóstico de la hiperplasia suprarrenal congénita. Tras la administración de 250 µg de tetracosactida (un análogo sintético de la ACTH) i.v. se obtienen muestras de sangre antes y a los 30 y 60 min. Se considera normal una respuesta de cortisol plasmático superior a 18 µg/dL. Valores inferiores a 15 µg/dL sugieren insuficiencia suprarrenal. Se discute si el uso de dosis bajas (1-5 µg), más fisiológicas, daría mayor especificidad a la prueba sin restarle sensibilidad. Para el diagnóstico de hiperplasia suprarrenal congénita se valoran las respuestas de diversos precursores, como 17-α-hidroxipregnenolona, 17-α-hidroxiprogesterona y 11-desoxicortisol.

Prueba combinada de inhibición con dexametasona y estimulación con hormona hipotalámica estimulante de la secreción de hormona corticotropa

Puede ser útil en el diagnóstico diferencial del síndrome de Cushing ACTH dependiente hipofisario y el seudo-Cushing (pacientes con hipercortisolismo funcional secundario a otra patología, como depresión mayor, alcoholismo, obesidad, estrés extremo, deportistas profesionales, anorexia).

Otras pruebas de estimulación

Ocasionalmente se emplea la estimulación con glucagón, metopirona o desmopresina, de utilidad limitada. La estimulación con hormona hipotalámica estimulante de la secreción de ACTH (CRH) sólo se emplea en el curso del cateterismo de senos petrosos inferiores para el diagnóstico diferencial del síndrome de Cushing dependiente de ACTH.

Pruebas de función mineralocorticoide

Mediciones de las concentraciones plasmáticas basales y cociente aldosterona/renina

Todos los estudios basales deben realizarse en condiciones de dieta normosódica y concentración plasmática normal de potasio, y tras 60 min en decúbito supino.

Aldosterona

Su concentración plasmática basal se determina por inmunoanálisis, tras suprimir los diuréticos durante 2-3 semanas y los antagonistas de la aldosterona (espironolactona, eplerenona) durante 6 semanas. Las concentraciones normales son inferiores a 15-30 ng/dL. También es posible valorar la concentración de aldosterona en la orina de 24 h.

Precursores de la aldosterona

La medición simultánea de aldosterona y sus precursores, 18-hidroxicorticosterona y DOCA, puede ser útil en el diagnóstico del hiperaldosteronismo por tumores secretores de estos esteroides con actividad mineralocorticoide (con aldosterona normal o baja) y en el de algunas formas de hiperplasia suprarrenal congénita.

Renina plasmática

Puede determinarse su actividad enzimática o su concentración, siempre simultáneamente con aldosterona, para el diagnóstico del hiperaldosteronismo primario, del hipoaldosteronismo y de ciertas formas de hipertensión arterial (HTA). La actividad de renina plasmática [ARP], o capacidad de generar angiotensina I a partir del sustrato angiotensinógeno, se expresa en ng/mL y hora; sus valores normales son de 1,4 ± 0,9 ng/mL por hora. La metodología es laboriosa, compleja, y con un coste elevado, por lo que se ha desarrollado la determinación inmunométrica de la concentración plasmática de renina (CPR), más sencilla y reproducible. Su valor normal en decúbito es 2,8-39,9 micro-UI/mL.

Cociente aldosterona/renina

Se utiliza el cociente entre aldosterona (ng/dL) y renina (ARP expresada en ng/mL por hora o bien CPR en micro-UI/ml) para la detección o el cribado de hiperaldosteronismo primario. Este diagnóstico es probable cuando el cociente es superior a 30 (para la ARP) o bien 3,7 (para la CPR), y prácticamente seguro cuando resulta superior a 40 o 4,9, respectivamente, siempre que la aldosterona sea mayor de 15 ng/dL.

Pruebas de inhibición

La aplicación de estímulos que en condiciones normales inhiben la secreción de aldosterona es útil para confirmar el hiperaldosteronismo primario.

Prueba de sobrecarga salina por vía intravenosa

Se valora la concentración de aldosterona antes y después de la perfusión de 2 L de suero salino isotónico en 4 h. En la mayoría de los pacientes con hiperaldosteronismo primario, la aldosterona persiste elevada, superior a 10 ng/dL, mientras que en sujetos normales cae por debajo de 5 ng/dL. Puede inducir insuficiencia cardíaca o agravar la HTA preexistente. Su uso está muy extendido como estudio de confirmación de hiperaldosteronismo primario.

Prueba de sobrecarga salina por vía oral

Se valora la concentración de aldosterona urinaria después de 3 días de sobrecarga oral de 2-3 g NaCl al día, más suplementación de K. La eliminación urinaria de aldosterona > 12 µg/24 h es sugestiva de hiperaldosteronismo primario.

Prueba de inhibición con dexametasona

Se determina la aldosterona basal y tras 2 mg de dexametasona; su inhibición indica la existencia de un hiperaldosteronismo suprimible por glucocorticoides.

Otras pruebas de inhibición

Su utilidad es muy limitada. La prueba de inhibición con captopril es sencilla y segura, pero presenta baja especificidad. La inhibición con fludrocortisona requiere suplementos de potasio y monitorización, ya que puede desencadenar cambios electrocardiográficos e insuficiencia ventricular izquierda.

Pruebas de estimulación

Pueden ser útiles en el diagnóstico de hipoaldosteronismo, aunque en general este puede establecerse mediante las concentraciones basales de aldosterona junto con ARP o CPR.

Prueba de la administración de furosemida y ortostatismo

En el hipoaldosteronismo primario, el doble estímulo de furosemida (40 mg) y deambulación eleva la renina, pero no la aldosterona. En el hiperaldosteronismo, la respuesta al ortostatismo se ha empleado para diferenciar los adenomas (en los que está abolida) de las hiperplasias, si bien su utilidad es baja. En el hiperaldosteronismo secundario, ninguno de los dos parámetros se eleva.

Otras pruebas de estimulación

Otras pruebas de estimulación poco utilizadas son la prueba de ACTH, para el diagnóstico de hipoaldosteronismo, y la perfusión i.v. de angiotensina II, que identifica las formas idiopáticas infrecuentes de hiperaldosteronismo que responden a la angiotensina II con una elevación exagerada de la aldosterona.

Exploración morfológica de la corteza suprarrenal

La ecografía abdominal tiene muchas limitaciones en el caso de lesiones suprarrenales de pequeño tamaño o de incremento de tejido adiposo visceral. Por ello, ha sido ampliamente superada por la TC y la RM. La TC informa sobre el tamaño y la estructura de las lesiones (aspecto homogéneo, heterogéneo, con calcificaciones o hemorragia) y permite detectar nódulos de sólo 5 mm de diámetro. La densidad, medida en unidades Hounsfield (UH), es útil en el diagnóstico diferencial, ya que los adenomas tienen un elevado contenido en lípidos y una densidad baja (< 10 o incluso < 0 UH), mientras que otros tumores (carcinoma suprarrenal, feocromocitoma, metástasis) suelen tener densidades superiores a 20 UH. La RM tiene una utilidad similar a la de la TC; permite una buena caracterización de las lesiones, ya que en la secuencia potenciada en T2 los adenomas suelen ser hipointensos; los carcinomas, moderadamente hiperintensos, y los feocromocitomas, muy hiperintensos.

La gammagrafía con ^{131}I-metilnorcolesterol o ^{75}Se-metilnorcolesterol, captado por las lesiones corticales secretoras, tiene escasa utilidad en la diferenciación de lesiones uni- o bilaterales. La PET con [^{18}F]-fluoro-2-desoxi-D-glucosa (^{18}F-FDG) puede ser positiva en tumores benignos de la corteza suprarrenal, pero su importancia reside en la identificación y el estudio de la extensión de carcinomas suprarrenales, de tumores de estirpe cromafín (feocromocitomas y paragangliomas) y de metástasis suprarrenales de otras neoplasias.

Alteraciones de la función glucocorticoide

Hipofunción glucocorticoide

La secreción insuficiente de cortisol puede ser primaria o secundaria. La afectación primaria de ambas glándulas suprarrenales, o enfermedad de Addison, por procesos inflamatorios, metastásicos, vasculares o degenerativos, produce también déficit mineralocorticoide. Su incidencia es baja, de alrededor de 0,4-0,6/100.000. En la forma secundaria, la secreción inapropiada de ACTH (insuficiencia suprarrenal secundaria) o de CRH (terciaria) conduce a la atrofia cortical. La inhibición suprarrenal debida a tratamientos crónicos con glucocorticoides es una causa frecuente de secreción insuficiente.

Insuficiencia suprarrenal crónica primaria

Concepto

Los procesos que afectan a la corteza suprarrenal suelen ser progresivos. El aumento de la ACTH consigue inicialmente mantener una secreción suficiente de cortisol, que disminuye por debajo de la normalidad cuando se destruye el 90% del tejido corticosuprarrenal. De forma análoga, el aumento compensador de renina y angiotensina II mantiene inicialmente la secreción de aldosterona.

Etiología

Múltiples procesos (cuadro 239-2) locales o sistémicos pueden producir insuficiencia suprarrenal primaria. Los más frecuentes son la suprarrenalitis atrófica autoinmunitaria (el 70%-90% de los casos en nuestro entorno) y la tuberculosis suprarrenal (el 10%-20% de los casos).

Cuadro 239-2 Etiología de la insuficiencia suprarrenal crónica primaria

Suprarrenalitis atrófica autoinmunitaria (el 75% de los casos)
Aislada
Asociada a síndromes pluriglandulares autoinmunitarios de tipos I y II, y otras asociaciones
Infecciones
Tuberculosis (el 10%-20% de los casos)
Micosis (histoplasmosis, criptococosis)
Sífilis
Asociadas a HIV/sida (citomegalovirus, sarcoma de Kaposi, etc.)
Trastornos vasculares (hemorragia, apoplejía e infarto suprarrenal)
Anticoagulantes (heparina, acenocumarol)
Coagulopatía por sepsis (meningococo, *Pseudomonas aeruginosa*, etc.)
Síndrome antifosfolipídico (infartos)
Tumorales (infiltración bilateral)
Metástasis (pulmón, mama, estómago, melanoma, etc.)
Linfoma
Otros procesos infiltrativos o granulomatosos
Sarcoidosis, amiloidosis, hemocromatosis
Genéticas
Defectos de los peroxisomas
- Adrenoleucodistrofia/adrenomieloneuropatía

Defectos de la esteroidogénesis suprarrenal
- Hiperplasia suprarrenal congénita (déficit de 21-hidroxilasa, 11-β-hidroxilasa, 17-α-hidroxilasa, 3-β-hidroxiesteroide deshidrogenasa y StAR)
- Síndrome IMAGe (retraso de crecimiento intrauterino, displasia metafisaria, hipoplasia suprarrenal congénita y anomalías genitales)

Alteraciones de la síntesis del colesterol
- Síndrome de Wolman (xantomatosis hereditaria)
- Abetalipoproteinemia

Resistencia a la ACTH

Síndrome de Allgrove o AAA (alacrimia, acalasia, insuficiencia suprarrenal)
Deficiencia familiar de glucocorticoides
Alteraciones mitocondriales
Síndrome de Kearns-Sayre
Fármacos
Inducen adrenalitis autoinmunitaria: inmunoterapia con inhibidores de los puntos de control o *checkpoints* (ipilimumab, pembrolizumab, etc.)
Interfieren en la síntesis: etomidato, mitotano, aminoglutetimida, ketoconazol, metirapona, suramina
Aceleran el metabolismo: fenitoína, barbitúricos, rifampicina, carbamazepina, pioglitazona
Antagonizan a nivel del receptor de los glucocorticoides: mifepristona
Suprarrenalectomía bilateral

ACTH: hormona corticotropa.

La suprarrenalitis atrófica es un proceso autoinmunitario que conduce a la destrucción de la corteza glandular con conservación de la médula. Dos tercios de los pacientes presentan anticuerpos frente a antígenos corticales identificados como enzimas de la esteroidogénesis (21-hidroxilasa, 17-hidroxilasa). Es excepcional su hallazgo en la insuficiencia suprarrenal no autoinmunitaria, pero pueden detectarse en individuos aparentemente sanos, y pueden preceder en muchos años al desarrollo de la enfermedad. En un 60% de los casos, la suprarrenalitis atrófica no es un proceso aislado, sino que se presenta en el contexto de un síndrome pluriglandular autoinmunitario (v. cap. 244, Síndromes pluriglandulares de naturaleza autoinmunitaria). La inmunoterapia del cáncer con inhibidores de los puntos de control o *checkpoints* puede desencadenar suprarrenalitis e insuficiencia suprarrenal.

La tuberculosis afecta tanto a la corteza como a la médula suprarrenal por diseminación hematógena. Las glándulas suprarrenales suelen estar aumentadas de tamaño, aunque en los casos de larga evolución su dimensión puede ser normal o reducida. Con menor frecuencia, la insuficiencia suprarrenal primaria es de causa infecciosa no tuberculosa, vascular, neoplásica (primaria o metastásica), farmacológica y metabólica (v. cuadro 239-2).

Dentro de las causas genéticas destacan la hiperplasia suprarrenal congénita y la adrenoleucodistrofia. La hiperplasia suprarrenal congénita es un conjunto de enfermedades autosómicas recesivas debidas a mutaciones en los genes de alguna de las enzimas de la esteroidogénesis suprarrenal (la más prevalente afecta a la enzima 21-hidroxilasa); el bloqueo de la síntesis de cortisol determina un aumento de la ACTH, con incremento de los esteroides anteriores al bloqueo. Según qué enzima esté afectada, puede existir también déficit mineralocorticoide. Las formas clásicas o graves son la causa más frecuente de insuficiencia suprarrenal en la infancia; en las niñas puede asociarse a diversos grados de virilización. La adrenoleucodistrofia (o el complejo adrenoleucodistrofia-adrenomieloneuropatía), enfermedad hereditaria monogénica ligada al cromosoma X, se debe a la pérdida de función del gen *ALD* que codifica una proteína transportadora (ABCD1) de los ácidos grasos de cadena muy larga (VLCFA) en los peroxisomas. Estos VLCFA se acumulan en la corteza suprarrenal, el sistema nervioso central y otros tejidos. Los fenotipos más comunes son la forma infantil cerebral (adrenoleucodistrofia), la adrenomieloneuropatía en varones entre 20 y 40 años, y la insuficiencia suprarrenal aislada en varones menores de 2 años. Existen formas de insuficiencia suprarrenal por insensibilidad a la ACTH debida a alteraciones de su receptor, así como resistencia a glucocorticoides congénita (por defectos en su receptor) o adquirida.

Anatomía patológica

En la suprarrenalitis autoinmunitaria se observa atrofia e infiltración linfocitaria de las tres capas de la corteza; la médula está preservada. En la tuberculosis existen nódulos caseosos, fibrosis y calcificaciones visibles en más del 50% de los casos, con afección cortical y medular. En la amiloidosis y la adrenoleucodistrofia, los depósitos de amiloide o VLCFA, respectivamente, se observan principalmente en las zonas fascicular y reticular.

Cuadro clínico

Debido a la instauración lenta y gradual de la insuficiencia suprarrenal crónica primaria, el inicio de las manifestaciones clínicas suele ser difícil de precisar. Los pacientes refieren debilidad muscular generalizada, astenia y pérdida de peso. Son habituales las náuseas, vómitos, dolores abdominales y, más raras veces, diarreas; con frecuencia se encuentra hipoclorhidria y enlentecimiento del vaciado gástrico. El ortostatismo y la hipotensión arterial debidos a la disminución del tono vascular adrenérgico y a las pérdidas urinarias de sodio son frecuentes, con gran apetencia por la sal. Se suele observar hiponatremia (por natriuresis elevada e incremento de vasopresina), hiperpotasemia y deshidratación, con reducción del volumen plasmático y del gasto cardíaco. Las hipoglucemias, más frecuentes en niños, aparecen tras un ayuno prolongado o en presencia de infecciones, fiebre o ingestión de alcohol. Existe aumento de la sensibilidad a la insulina y disminución de la gluconeogénesis y de la producción hepática de glucosa. Los requerimientos de insulina están disminuidos en pacientes diabéticos insulinodependientes. Ocasionalmente aparece hipercalcemia.

La hiperpigmentación cutánea y mucosa por acción de la ACTH y otros péptidos derivados de su precursor proopiomelanocortina (POMC) sobre los receptores de melanocortina (fig. 239-1) precede a menudo a las restantes manifestaciones clínicas; es un dato clínico importante para la orientación diagnóstica inicial, si bien suele estar ausente en los cuadros de inicio agudo, como la apoplejía suprarrenal. En la suprarrenalitis atrófica aparece vitíligo en el 10%-20% de los casos, y en el síndrome pluriglandular autoinmunitario de tipo 1 es frecuente la moniliosis crónica. La secreción disminuida de andrógenos suprarrenales da lugar a pérdida de vello axilar y pubiano y a disminución de la libido en las mujeres. En el 25% de los casos existen trastornos menstruales, que pueden reflejar una afección ovárica autoinmunitaria asociada. Pueden existir alteraciones psíquicas, como depresión, apatía y disminución de la memoria.

FIGURA 239-1 Hiperpigmentación de las manos (surcos de la palma, pliegues, nudillos) de un paciente con enfermedad de Addison.

Diagnóstico

Cuando la clínica está bien establecida, el diagnóstico es fácil; sin embargo, a menudo no ocurre así, ya que muchos de los síntomas y signos son inespecíficos.

La determinación de cortisol y ACTH por la mañana, a las 8:00, permite establecer el diagnóstico en la gran mayoría de los pacientes. Concentraciones de cortisol inferiores a 5 µg/dL y de ACTH superiores a 250 pg/mL confirman el diagnóstico. En pacientes que padecen un estrés importante, un cortisol inferior a 20 µg/dL supone una respuesta inadecuada y hace sospechar una insuficiencia suprarrenal. Las concentraciones de aldosterona y DHEA-S suelen ser bajas, y las de renina y angiotensina II, elevadas.

Si no es posible realizar una determinación fiable de ACTH, o si las concentraciones de cortisol y ACTH no resultan concluyentes, debe realizarse una prueba de estimulación con ACTH para confirmación. La

respuesta del cortisol normal excluye el diagnóstico de insuficiencia suprarrenal primaria.

En el momento del diagnóstico, el 75% de los pacientes presentan alteraciones electrolíticas (hiponatremia o acidosis hiperpotasémica). La glucemia en ayunas suele estar en el límite bajo de la normalidad, y puede detectarse moderada hipercalcemia y elevación de la TSH. Son frecuentes la eosinofilia, la linfocitosis relativa y la anemia, que puede corresponder a una anemia perniciosa asociada.

Una vez realizado el diagnóstico, hay que establecer su etiología. El hallazgo de anticuerpos antisuprarrenales séricos, principalmente anti-21-hidroxilasa, identifica la causa autoinmunitaria, ya que sólo excepcionalmente, y de forma transitoria, se detectan en otros procesos suprarrenales. Casi el 50% de los pacientes presentan anticuerpos frente a otros tejidos endocrinos (tiroperoxidasa, GAD), que indican un síndrome pluriglandular, aunque sea subclínico.

En el recién nacido, las formas graves de hiperplasia suprarrenal congénita cursan con cortisol disminuido asociado al incremento de precursores como la 17-α-hidroxiprogesterona. En niños o varones jóvenes con insuficiencia suprarrenal idiopática se debe descartar adrenoleucodistrofia/adrenomieloneuropatía mediante la determinación de VLCFA ($C_{22:0}$, $C_{24:0}$, $C_{26:0}$) en el plasma.

Las técnicas de imagen ayudan a establecer el diagnóstico etiológico. En la suprarrenalitis autoinmunitaria, las suprarrenales aparecen disminuidas de tamaño, mientras que en la etiología tuberculosa están agrandadas, frecuentemente con calcificaciones. También aparecen aumentadas en caso de lesiones metastásicas, granulomatosas o vasculares. La punción-biopsia percutánea dirigida con aguja fina, posible cuando el tamaño está incrementado, permite la identificación citológica de estas lesiones y también el estudio microbiológico.

Diagnóstico diferencial

Debe plantearse respecto a procesos que presenten hiperpigmentación o trastornos electrolíticos, como las enfermedades renales crónicas, que cursan con astenia, anorexia, hiperpigmentación cetrina e hiperpotasemia, pero que se distinguen por la HTA y la retención ureica, o la hemocromatosis, que produce una pigmentación de tinte grisáceo.

Pronóstico

Si no se instaura el tratamiento sustitutivo, el déficit crónico de glucocorticoides conduce a la muerte, que suele sobrevenir por algún proceso intercurrente que desencadena insuficiencia suprarrenal aguda. Excepcionalmente se ha descrito la recuperación funcional en algún caso de etiología tuberculosa tras tratamiento tuberculostático. También se han comunicado algunos casos de remisión de formas subclínicas autoinmunes, coincidiendo con la desaparición de los anticuerpos antisuprarrenales positivos.

Tratamiento

Se recomienda el tratamiento sustitutivo con hidrocortisona (denominación del cortisol cuando se emplea como fármaco), aunque también pueden utilizarse preparados sintéticos (prednisona, prednisolona), en ambos casos por vía oral. La dosis diaria de hidrocortisona (en adultos, 15-30 mg/24 h) se fracciona generalmente en tres tomas, por ejemplo, 10 mg al despertarse, 5 mg al mediodía y otros 5 mg por la tarde, antes de las comidas para asegurar su adecuada biodisponibilidad. Estas dosis deben individualizarse, sobre todo en sujetos con elevada superficie corporal, que requerirán dosis superiores. No se dispone de parámetros analíticos útiles para el ajuste preciso de las dosis, que se deberá basar fundamentalmente en la valoración del bienestar y la ausencia de síntomas. Los nuevos preparados de hidrocortisona con liberación dual (rápida/prolongada), que reproducen mejor el ritmo circadiano de cortisol, son prometedores, si bien su uso aún no está generalizado. La sobredosificación crónica puede tener un efecto nocivo sobre la masa ósea, el metabolismo de los hidratos de carbono, la incidencia de HTA o la distribución del tejido adiposo, e incrementar el riesgo cardiovascular de estos pacientes. La actividad mineralocorticoide de la hidrocortisona resulta insuficiente en los casos de destrucción glandular extensa, que además requieren fludrocortisona en dosis variables entre 0,05 y 0,2 mg/día, ajustada según la respuesta clínica, el ionograma, la renina y la presión arterial. Algunos fármacos pueden interferir en el tratamiento por inducción enzimática que acelera

el metabolismo hepático (barbitúricos, fenilhidantoínas, rifampicina), por aumento de la CBG y disminución de las concentraciones de cortisol libre (estrógenos), por incremento de su metabolización (tiroxina) o por estimulación de la eliminación renal de potasio (anfotericina). Si existe un hipotiroidismo concomitante, la sustitución con tiroxina deberá iniciarse siempre después de instaurar el tratamiento de la insuficiencia suprarrenal, para evitar la aparición de insuficiencia suprarrenal aguda. En caso de estrés o de infecciones moderadas deben duplicarse o triplicarse las dosis durante unos días. Cuando la ingesta oral o la absorción están alteradas (náuseas, diarreas), es necesario administrar el tratamiento por vía parenteral. En infecciones graves, intervenciones quirúrgicas o traumatismos importantes, el tratamiento es igual al de la insuficiencia suprarrenal aguda, con 50 mg/6-8 h de hidrocortisona i.v. Es aconsejable que los pacientes lleven una placa o tarjeta identificativa que indique el diagnóstico y el tratamiento (disponible en: http://www.seen.es/publico/enfermedades/inicio.aspx), y también que dispongan de un glucocorticoide inyectable para su empleo en caso de necesidad.

En cuanto al tratamiento sustitutivo androgénico con DHEA o testosterona, postulado especialmente en las mujeres por sus posibles efectos favorables sobre el estado anímico, la fatiga, la libido y la calidad de vida, las evidencias son aún poco concluyentes.

Siempre se debe valorar si el proceso causal de la insuficiencia suprarrenal (tuberculosis, micosis profundas, neoplasias, etc.) requiere tratamientos específicos.

Insuficiencia suprarrenal secundaria

Se produce por un déficit en la secreción de ACTH, generalmente en el contexto de panhipopituitarismo (tumores, granulomas, lesiones vasculares, apoplejía hipofisaria, cirugía o radioterapia de la región sellar); se ha descrito también el déficit aislado de ACTH. Las manifestaciones clínicas y su instauración lenta e insidiosa son similares a las de la forma primaria. Las diferencias fundamentales son la ausencia de hiperpigmentación, ya que la ACTH no está incrementada, y que la función mineralocorticoide está preservada (no existe hiperpotasemia ni una hipotensión tan marcada). Puede, sin embargo, existir hiponatremia por exceso de secreción o acción de la vasopresina. En la mayoría de los casos coexisten manifestaciones de hipopituitarismo; si existe déficit asociado de GH, hay más tendencia a la hipoglucemia.

El diagnóstico se basa en el hallazgo de cortisol bajo asociado a concentraciones de ACTH bajas o inadecuadamente normales. Sin embargo, estas determinaciones no siempre son concluyentes, especialmente si el déficit es parcial. En estos casos, el diagnóstico requiere la práctica de una prueba de estimulación con ACTH. Cuando esta prueba no sea concluyente y se requiera una absoluta certeza en el diagnóstico, o en pacientes con una agresión hipofisaria (cirugía, apoplejía) reciente, puede ser útil la prueba de la hipoglucemia insulínica, o, si está contraindicada, una estimulación mediante glucagón, metopirona, vasopresina o CRH sintética. Se deben valorar las restantes hormonas adenohipofisarias, a menudo afectadas, la función neurohipofisaria, y completar el estudio etiológico mediante RM de la región selar y restantes exploraciones indicadas en el hipopituitarismo (v. cap. 234, Enfermedades del hipotálamo y de la adenohipófisis, y cap. 235, Enfermedades de la neurohipófisis).

Los pacientes con insuficiencia suprarrenal secundaria requieren tratamiento con glucocorticoides y, sólo en muy raros casos, con mineralocorticoides. Es habitual que también requieran sustitución de otros déficits hormonales hipofisarios.

La inhibición de la función suprarrenal por administración crónica de dosis altas de glucocorticoides produce, además del síndrome de Cushing yatrógeno, una insuficiencia suprarrenal funcional cuando se interrumpe bruscamente esta administración o cuando la dosis resulta insuficiente para una situación intercurrente de estrés. Es la causa más frecuente de insuficiencia suprarrenal. En general, el cuadro se resuelve tras la reducción progresiva y lenta de los corticoides hasta llegar a su interrupción, si bien el tiempo requerido para ello es difícil de predecir y ocasionalmente no se logra la recuperación funcional. Los hallazgos analíticos dependen del tipo de glucocorticoide administrado (que puede tener o no reacción cruzada con los sistemas de medición de cortisol) y del tiempo desde la interrupción. La ACTH se mantiene suprimida hasta la recuperación del eje hipotálamo-hipofisario. Clínicamente, los síntomas y signos de insuficiencia suprarrenal se asocian a los de hipercorticismo, hecho que a menudo dificulta su identificación.

Insuficiencia suprarrenal por resistencia a los glucocorticoides

Diversas alteraciones, congénitas y adquiridas, en el receptor de glucocorticoides o en las vías de señalización posreceptor producen una disminución de la sensibilidad tisular al cortisol. Esta resistencia es necesariamente parcial, ya que la forma completa es incompatible con la vida. En algunas familias se han identificado mutaciones en el gen del receptor, que disminuyen su afinidad por el cortisol o reducen la capacidad del complejo receptor-cortisol de unirse al DNA nuclear. Las manifestaciones clínicas son muy variables y dependen del grado de resistencia. Las concentraciones plasmáticas de ACTH y cortisol aumentan, mantienen su ritmo circadiano y en muchos casos llegan a compensar la resistencia. El incremento de ACTH conduce a un incremento en la síntesis de andrógenos y mineralocorticoides, que pueden producir HTA, hirsutismo y pubertad precoz, entre otras manifestaciones. La resistencia adquirida a glucocorticoides se ha descrito en pacientes con sida y también, en menor grado, en individuos HIV seropositivos; el cortisol y la ACTH en estos casos también están aumentados, pero con cierta frecuencia no compensan la hiposensibilidad y aparecen síntomas de insuficiencia suprarrenal. La etiopatogenia de esta resistencia no está completamente aclarada. En cualquier caso, siempre que existan síntomas de insuficiencia suprarrenal (espontánea o en situaciones de estrés), los pacientes deben recibir tratamiento sustitutivo con glucocorticoides.

Insuficiencia suprarrenal aguda

La insuficiencia suprarrenal aguda o crisis adisoniana es una situación de urgencia grave que requiere un tratamiento rápido y enérgico. Puede desarrollarse en: a) pacientes con insuficiencia suprarrenal primaria, secundaria o terciaria conocida, que interrumpen el tratamiento sustitutivo o no lo incrementan adecuadamente ante una complicación intercurrente; b) pacientes portadores de una insuficiencia suprarrenal crónica no conocida que desarrollan un proceso intercurrente; c) individuos previamente sanos en los que se produce una destrucción hemorrágica, masiva y rápida (apoplejía suprarrenal) de ambas glándulas suprarrenales debida a sepsis, coagulopatías o traumatismos, así como también en casos de suprarrenalectomía bilateral, o bien unilateral de un tumor secretor de cortisol, en los que no se instaure el tratamiento sustitutivo correspondiente, y d) interrupción brusca de un tratamiento glucocorticoide crónico.

La característica clínica más llamativa es la hipotensión arterial debida a la depleción de volumen plasmático y al déficit de mineralocorticoides; por este motivo es más frecuente en la forma primaria. El choque hipovolémico grave responde poco a la sustitución de líquidos e incluso a las drogas vasoactivas. Se produce postración y anorexia intensa, náuseas y vómitos que agravan la disminución del volumen plasmático, dolores abdominales que pueden sugerir un cuadro de abdomen agudo, hipoglucemia y fiebre, generalmente de causa infecciosa. Los antecedentes de pérdida de peso, debilidad progresiva, anorexia y vómitos, y la presencia de hiperpigmentación de la piel y las mucosas pueden sugerir el diagnóstico. Esta hiperpigmentación falta en las formas secundarias y terciarias, y también en los casos primarios de instauración reciente o rápida. También pueden existir antecedentes de tratamiento con glucocorticoides y su interrupción brusca, de cirugía o irradiación hipofisaria, o de cefalalgia intensa acompañada de alteraciones visuales de aparición brusca sugestivas de una apoplejía hipofisaria.

Dada la gravedad del cuadro, el tratamiento no debe demorarse en espera de los resultados hormonales. El hallazgo de hiponatremia con hiperpotasemia supone una sólida sospecha diagnóstica. En caso de sospecha de apoplejía hipofisaria se practicará una RM o una TC craneal. Asimismo, se obtendrán muestras para realizar hemocultivos y urinocultivo y, si es posible, antes de iniciar el tratamiento hormonal se efectuará una extracción de sangre para la determinación posterior de cortisol y ACTH. Una concentración de cortisol inferior a 18 µg/dL prácticamente establece el diagnóstico en situación de choque. El tratamiento consiste en reponer las pérdidas de líquidos y sal mediante suero salino isotónico en ritmo de perfusión rápido, con monitorización de la presión venosa central, además de aporte de glucosa i.v. Se administrarán glucocorticoides solubles (hidrocortisona) i.v. en dosis de 100 mg iniciales en bolo seguidos de 50 mg/6 h. Si el paciente responde en 24 h, se reduce la hidratación parenteral, se inicia la ingestión oral de líquidos y se disminuye gradualmente la dosis de cortisol i.v. hasta alcanzar, al cabo de 3-5 días, la dosis sustitutiva de cortisol por vía oral. Si es necesario administrar fludrocortisona (en las formas primarias), se añadirá cuando

la dosis diaria de cortisol sea inferior a 50 mg/24 h. Una vez que el paciente se ha recuperado, se indican las dosis de mantenimiento, descritas previamente. Siempre que sea posible se instaurará el tratamiento de la causa desencadenante.

Respuesta suprarrenal insuficiente en el enfermo en situación crítica

En el curso de cuadros de sepsis y otras situaciones críticas, la respuesta suprarrenal normal puede ser insuficiente, con el consiguiente incremento de morbimortalidad. Esta insuficiencia suprarrenal en ausencia de lesiones estructurales evidentes se ha denominado *funcional* o *relativa*, y es difícil de diagnosticar mediante analítica, si bien se ha relacionado con una concentración plasmática de cortisol basal inferior a 18 µg/dL, o bien un incremento menor de 9 µg/dL tras la administración de 250 µg de ACTH sintética. La administración de dosis fisiológicas de glucocorticoides podría mejorar la evolución de estos pacientes, si bien se trata de un tema controvertido, y se deben valorar los casos de forma individualizada.

Bibliografía especial

Araujo M, Curras M, de Miguel Novoa P, Gracia P, Alvarez C, Hanzu FA. SEEN guidelines for the management and prevention of acute adrenal insufficiency. Endocrinol Diabetes Nutr 2019 Apr 16. pii: S2530-0164(19)30034-5.

Barthel A, Benker G, Berens K, Diederich S, Manfras B, Gruber M, et al. An Update on Addison's Disease. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2019;127(2-03):165-75.

Mesotten D, Vanhorebeek I, Van den Berghe G. The altered adrenal axis and treatment with glucocorticoids during critical illness. Nat Clin Pract Endocrinol Metab 2008;4:496-505.

Moser HW, Mahmood A, Raymond GV. X-linked adrenoleukodystrophy. Nat Clin Pract Neurol 2007;3:140-51.

Wierman ME, Arlt W, Basson R, Davis SR, Miller KK, Murad MH, et al. Androgen therapy in women: a reappraisal: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2014;99:3489-510.

Hiperfunción glucocorticoide. Síndrome de Cushing

Concepto

El síndrome de Cushing se produce como consecuencia de la exposición excesiva y prolongada a la acción de las hormonas glucocorticoides. En las formas endógenas puede coexistir un aumento de la secreción de mineralocorticoides, andrógenos o estrógenos. El síndrome de Cushing exógeno o yatrógeno se debe a la administración de dosis suprafisiológicas de glucocorticoides o, excepcionalmente, de ACTH.

Etiopatogenia y clasificación

El hipercorticismo endógeno (tabla 239-1) puede deberse a un exceso de producción de ACTH (el 80%-85% de los casos) o a una hiperfunción suprarrenal no dependiente de la ACTH. La causa más frecuente (70%) dependiente de ACTH en el adulto es la enfermedad de Cushing, debida a la hipersecreción crónica de ACTH hipofisaria que origina una hiperplasia suprarrenal bilateral, generalmente difusa, con secreción excesiva de cortisol y también de andrógenos suprarrenales y 11-DOCA. Suele aparecer entre los 20 y los 40 años, y es más frecuente en las mujeres (3-8:1). En algo más del 90% de los casos se trata de microadenomas hipofisarios. En algunos tumores con crecimiento agresivo se han observado mutaciones somáticas del gen del receptor de glucocorticoides que podrían explicar su menor inhibición por el cortisol y su mayor tendencia al crecimiento. También se han identificado mutaciones en el gen de la POMC y en el de la deubiquitinasa USP8. Es infrecuente que formen parte del síndrome de neoplasia endocrina múltiple (MEN) de tipo 1.

Tabla 239-1

Clasificación del síndrome de Cushing y frecuencia de presentación

Etiología	Frecuencia (%)
Síndrome de Cushing dependiente de la ACTH	
Enfermedad de Cushing hipofisaria	70
Enfermedad de Cushing asociada con el síndrome de MEN1	Rara
Síndrome de Cushing por ACTH ectópica	10-15
Síndrome de Cushing por CRH ectópica	Rara
Síndrome de Cushing no dependiente de la ACTH	
Tumores suprarrenales: adenomas y carcinomas	15
Hiperplasia suprarrenal micronodular pigmentada (incluye tríada de Carney)	< 2
Hiperplasia suprarrenal macronodular (incluye síndrome de McCune-Albright, MEN1 y estimulación por receptores aberrantes)	< 2
Síndrome de Cushing exógeno*	
Administración de dosis suprafisiológicas de glucocorticoides o ACTH	
Seudo-Cushing o hipercorticismo en ausencia de síndrome de Cushing	
Alcoholismo	
Depresión mayor	
Obesidad	
Diabetes mellitus mal controlada	
Ejercicio extenuante	

ACTH: hormona corticotropa; CRH: hormona hipotalámica estimulante de la secreción de ACTH; MEN1: neoplasia endocrina múltiple de tipo 1.

* Causa más frecuente.

El síndrome de Cushing por ACTH ectópica, producida por tumores no hipofisarios, representa alrededor del 15% de los casos del síndrome en varones adultos. Una amplia variedad de tumores puede producir ACTH biológicamente activa capaz de originarlo (tabla 239-2). En el 50% de los casos se trata de carcinomas pulmonares de células pequeñas; dada la elevada incidencia de estos tumores, la prevalencia de síndrome de Cushing asociado podría ser muy superior a la referida. El síndrome de Cushing por secreción ectópica de CRH es excepcional.

Tabla 239-2

Tumores que pueden producir ACTH ectópica y frecuencia aproximada

Tumor	Frecuencia aproximada (%)
Carcinoma de pulmón (tumores de células pequeñas)	50
Tumores de páncreas (tumores insulares, carcinoma de células pequeñas y carcinoide)	10
Carcinoide bronquial y de otras localizaciones	10
Timoma	5
Carcinoma medular de tiroides	5
Feocromocitomas, neuroblastomas, paragangliomas	3
Otros	15

ACTH: hormona corticotropa.

El síndrome de Cushing suprarrenal no dependiente de la ACTH se debe a tumores de la corteza suprarrenal y a formas infrecuentes de hiperplasia o displasia nodular. Representa el 65% de los hipercorticismos endógenos en los niños y el 10%-15% en los adultos. En la infancia a menudo se debe a

carcinoma, mientras que en la edad adulta, los adenomas son tres veces más frecuentes. El 95% de los carcinomas suprarrenales son funcionantes, con producción de cortisol (50%), andrógenos (30%), estradiol (12%) o mineralocorticoides (raros).

La hiperplasia o displasia suprarrenal micronodular pigmentada primaria es una forma de síndrome de Cushing ACTH independiente de aparición esporádica o familiar, ya sea aislada o como parte de un síndrome tumoral multisistémico, el complejo de Carney. Este síndrome, de herencia autosómica dominante, cursa con tumores multicéntricos y bilaterales en diversos órganos (mixomas cardíacos mamarios, cutáneos, tumores de células de Sertoli, tumores hipofisarios secretores de GH, schwannomas, bocio) y lesiones cutáneas pigmentadas. Se han identificado hasta la fecha varios genes (*PRKAR1A*, *PDE11A*, *PDE8B* y *MYH8*) involucrados en la enfermedad.

La hiperplasia macronodular bilateral representa otra causa infrecuente, a menudo esporádica, de síndrome de Cushing ACTH independiente, más prevalente en los varones. Las glándulas suprarrenales presentan una marcada hiperplasia y múltiples macronódulos (> 5-10 mm) no pigmentados, como consecuencia de la presencia de receptores suprarrenales aberrantes que responden al estímulo de diversos péptidos (interleucina-1, polipéptido inhibidor gástrico o GIP, vasopresina, agentes β-adrenérgicos, serotonina, hormona luteinizante, gonadotropina coriónica, serotonina o leptina) para los que en condiciones normales carecen de receptores. En otros casos, la hiperplasia macronodular puede tener un origen genético, como en el síndrome de McCune-Albright (por mutación en el gen *GNAS1* que codifica la subunidad α de la proteína G), en el MEN1 o por mutaciones en el gen *(MC2R)* del receptor de ACTH.

El síndrome de Cushing yatrógeno por administración de dosis suprafisiológicas de glucocorticoides (o excepcionalmente de ACTH) es la causa más frecuente de hipercorticismo. La administración de glucocorticoides produce atrofia suprarrenal bilateral. Los pacientes presentan manifestaciones de hipercorticismo y una insuficiencia suprarrenal que se pone de manifiesto si se interrumpe de forma brusca la administración de dichos fármacos (v. anteriormente Hipofunción glucocorticoide).

Existen ciertas situaciones clínicas de hipercorticismo en ausencia de síndrome de Cushing. Algunas de ellas (alcoholismo, trastornos depresivos o psiquiátricos, obesidad, diabetes mellitus mal controlada o embarazo) pueden presentar ciertas semejanzas clínicas con el síndrome de Cushing, por lo que clásicamente se conocen como síndrome de seudo-Cushing. En el caso del alcoholismo, por ejemplo, pueden existir alteraciones bioquímicas sugestivas, como aumento del cortisol plasmático y del cortisol libre urinario, pérdida del ritmo circadiano e insuficiente inhibición con dosis débiles de dexametasona. El incremento de cortisol circulante podría deberse a una alteración en su metabolismo hepático causada por una disminución en la actividad de la 11-β-hidroxiesteroide deshidrogenasa. Existen otras situaciones de hipercorticismo en ausencia de síndrome de Cushing (estrés físico importante, anorexia nerviosa y desnutrición, deportistas de élite o amenorrea hipotalámica) sin semejanza clínica con el síndrome de Cushing. La resistencia primaria parcial a los glucocorticoides es una enfermedad familiar debida a una mutación del gen del receptor de glucocorticoides (v. anteriormente Hipofunción glucocorticoide) que se presenta con un incremento de cortisol y de ACTH circulantes que no ocasiona clínica.

Anatomía patológica

En la mayoría de los casos de enfermedad de Cushing existe un microadenoma hipofisario que suele ser basófilo, con diferentes grados de inmunorreactividad para ACTH y otros péptidos derivados de la POMC; los carcinomas son excepcionales. El microscopio electrónico muestra la presencia de gránulos de 200-700 nm de diámetro y microfilamentos perinucleares característicos de 70 nm de diámetro. Algunos tumores pueden secretar otras hormonas además de ACTH (subunidad α, prolactina, GH). En ciertos casos pueden observarse cambios hialinos en las células corticotropas no tumorales (células de Crooke), probablemente debidos al efecto supresor del cortisol plasmático.

En la enfermedad de Cushing y en los síndromes de producción ectópica de ACTH se encuentra una hiperplasia suprarrenal bilateral difusa, y entre el 8% y el 40% de los pacientes, hiperplasia micronodular o macronodular, cuya gravedad depende del tiempo de evolución y de la intensidad del exceso de ACTH. Las formas nodulares se pueden encontrar también en las formas de síndrome Cushing no dependiente de ACTH esporádicas o genéticas. En la micronodular, el peso glandular es normal o ligeramente elevado. Los nódulos

miden 1-5 mm de diámetro, con células grandes, de citoplasma eosinofílico o claro y gránulos de pigmento (lipofuscina) que pueden oscurecerse por melanización (neuromelanina). En la hiperplasia macronodular, las glándulas son grandes (en ocasiones hasta 500 mg), con nódulos no pigmentados de unos 10 mm de diámetro separados por un estroma glandular hipertrófico.

Los adenomas suprarrenales están compuestos por células claras y otras con escaso contenido lipídico que recuerdan a las de la zona reticular normal. De manera esporádica se observan adenomas de color marrón oscuro o negro («adenomas negros») debido a su contenido de pigmento. La distinción entre adenoma y carcinoma bien diferenciado es difícil. Como criterios de malignidad se aceptan la invasión vascular, la presencia de mitosis atípicas, de menos de un 25% de células claras y de necrosis, además de un índice de proliferación Ki-67 elevado. Si bien los carcinomas suelen ser más grandes, el tamaño no constituye un criterio de malignidad. Los adenomas suprarrenales, especialmente los asociados con hiperandrogenismo, pueden ser grandes; hay, por tanto, un gran solapamiento entre tumores benignos y malignos.

Cuadro clínico

Las manifestaciones clínicas suelen aparecer progresivamente. La obesidad o la acumulación central de tejido adiposo constituyen el signo más frecuente (tabla 239-3), con afectación del tronco, el abdomen, la cara, el cuello (cuello de búfalo) y las fosas supraclaviculares. Es mucho más intensa en los niños que en los adultos. La facies aparece redondeada (facies de luna llena) y rubicunda (fig. 239-2). A menudo existe debilidad muscular por miopatía esteroide proximal de las extremidades e incluso de los músculos glúteos. En los pacientes con síndrome de Cushing por ACTH ectópica, la miopatía puede llegar a ser muy intensa.

Tabla 239-3

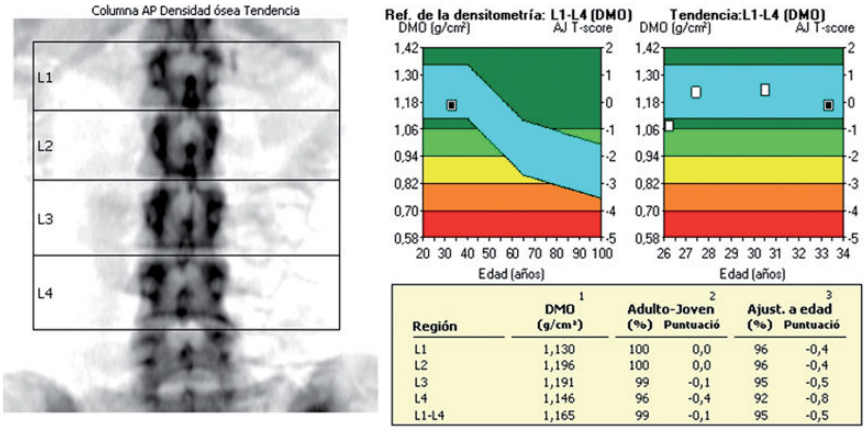
Cuadro clínico más frecuente en el síndrome de Cushing

Síntomas y signos	**Frecuencia (%)**
Obesidad centrípeta	79-97
Cara de luna llena	50-94
Miopatía (debilidad muscular)	24-90
Cambios en la piel (fragilidad, estrías, plétora, acné)	51-84
Trastornos menstruales	55-80
Hirsutismo	50-82
Hipertensión arterial	74-87
Trastornos psíquicos	31-86
Resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa o diabetes	39-90
Osteoporosis	40-50
Litiasis renal	15-19
Aterosclerosis	27-31
Alteraciones de coagulación y hemostasia	54
Tromboembolismo venoso	20
Riesgo de infecciones	> 50

FIGURA 239-2 Cara de luna llena, rubicundez facial, hirsutismo y giba dorsal en pacientes afectadas de síndrome de Cushing. Imágenes de frente **(A)** y perfil **(B).**

Se pueden observar estrías cutáneas de color rojo violáceo, sobre todo en el abdomen, las caderas, las mamas y la cara interna de los brazos, las axilas y los muslos. Son más frecuentes e intensas en los pacientes jóvenes. La piel es fina, frágil y atrófica por pérdida de tejido graso subcutáneo; las equimosis y los hematomas aparecen espontáneamente o tras traumatismos mínimos. Las heridas cicatrizan lentamente, y se pueden observar áreas de acantosis *nigricans.* En los casos que cursan con secreción aumentada de ACTH existe aumento de pigmentación cutánea similar al descrito en la enfermedad de Addison, que suele ser más intensa en los pacientes con producción ectópica. Son frecuentes la oligomenorrea o la amenorrea y, si existe hiperandrogenismo, pueden observarse seborrea, acné, hirsutismo y signos de virilización en casos graves.

La HTA moderada, con renina baja y con presiones diastólicas superiores a 95-100 mm Hg, es bastante habitual. Probablemente está relacionada con una expansión del volumen extracelular por retención de sodio. Se observan edemas, sobre todo si coexiste incremento de mineralocorticoides. Se asocian trastornos de coagulación y alteración de la respuesta inmune. A menudo hay intolerancia a la glucosa, hiperinsulinismo, resistencia a la insulina y diabetes mellitus, lo que, unido a la HTA, la obesidad y a una situación proaterotrombótica, condiciona una mortalidad cardiovascular que dobla a la de la población general. Muchos pacientes presentan trastornos psíquicos: depresión, labilidad emocional, irritabilidad, ansiedad, accesos de pánico e incluso cuadros paranoicos. No es raro el insomnio, relacionado con la elevación nocturna del cortisol. La osteoporosis es común y puede ser muy intensa, con aplastamientos vertebrales y fracturas costales o de otra localización (fig. 239-3). La absorción intestinal del calcio está disminuida, y existe hipercalciuria que propicia la formación de cálculos urinarios. La inmunodepresión favorece las infecciones. Se han descrito casos de exoftalmos bilateral y aumento de la presión intraocular con glaucoma.



Región	1 DMO (g/cm²)	2 Adulto-Joven (%)	2 Adulto-Joven Puntuació	3 Ajust. a edad (%)	3 Ajust. a edad Puntuació
L1	1,130	100	0,0	96	-0,4
L2	1,196	100	0,0	96	-0,4
L3	1,191	99	-0,1	95	-0,5
L4	1,146	96	-0,4	92	-0,8
L1-L4	1,165	99	-0,1	95	-0,5

FIGURA 239-3 Densitometría ósea (DMO) de la columna lumbar L1-L4 en una paciente afectada de enfermedad de Cushing. Recuperación de masa ósea desde su diagnóstico a los 25 años (masa ósea 1,070 g/cm^2) hasta la actualidad, tras 3 años de curación del hipercorticismo (1,165 g/cm^2).

El síndrome de ACTH ectópico por enfermedad neoplásica se caracteriza por hiperpigmentación, riesgo trombótico elevado, edemas, hipopotasemia, alteración del metabolismo glucídico y estado hipercatabólico. El carcinoma suprarrenal puede presentar dolor abdominal o síndrome de compresión local debido al tumor, además de la clínica por hipersecreción de esteroides.

En los niños hay retraso del crecimiento y de la maduración ósea. Además de su acción catabólica, los glucocorticoides disminuyen la secreción de GH y su respuesta a diversos estímulos, alterando el tono somatostatinérgico.

Existen formas cíclicas de síndrome de Cushing, con importantes variaciones de la actividad secretora de glucocorticoides a lo largo del tiempo. Mayoritariamente se trata de tumores hipofisarios secretores de ACTH y muy raramente de pacientes con síndrome de Cushing por ACTH ectópico.

Diagnóstico

Diagnóstico del hipercorticismo

Los enfermos afectos de síndrome de Cushing producen cantidades excesivas de cortisol durante períodos prolongados, aunque no siempre continuos. Por esta razón, las determinaciones aisladas de ACTH y cortisol tienen escaso valor, ya que pueden ser normales; la pérdida de ritmo circadiano, constante en el síndrome de Cushing, es un fenómeno muy precoz, cuya objetivación contribuye a realizar el diagnóstico.

Una vez descartada la causa exógena, el hipercorticismo endógeno se demuestra por el hallazgo de: a) un aumento de la excreción de cortisol libre en la orina, superior a 100 µg/24 h; b) un valor de cortisol plasmático a las 8:00 igual o superior a 1,8-2 µg/dL tras la administración oral de 1 mg de dexametasona a las 23:00 o después de la prueba de inhibición débil con 2 mg de dexametasona durante 2 días, y c) valores de cortisol en saliva a las 0:00 superiores a 1,6 ng/mL. Habitualmente es necesario realizar dos de las tres pruebas de cribado y dos o tres determinaciones de cortisol en la orina y la saliva. El diagnóstico se confirma si al menos existen dos resultados inequívocamente anormales. Si los resultados de estas pruebas son normales, se puede descartar el síndrome de Cushing, a menos que sea muy leve y/o cíclico.

El cortisol libre en la orina superior a tres veces el límite superior del rango normal se considera un resultado positivo irrefutable, mientras que valores inferiores hacen incierto el diagnóstico y requieren la realización de otras pruebas. La determinación de cortisol en la orina mediante cromatografía líquida y/o espectrometría de masas incrementa significativamente la especificidad de esta prueba. La prueba de inhibición con 1 mg de dexametasona y, en mucho menor grado, la de inhibición débil puede dar resultados falsamente positivos, sobre todo en grandes obesos, alcohólicos, depresivos y pacientes tratados con fármacos que aceleran el metabolismo de la dexametasona. La determinación de cortisol libre salival a medianoche es una prueba muy fiable, que demuestra la pérdida de ritmo circadiano. Tiene además la ventaja de no requerir ingreso hospitalario y permite realizar varias determinaciones en diferentes días. En

los pacientes con seudo-Cushing, en los que las pruebas mencionadas pueden sugerir hipercorticismo, el diagnóstico diferencial puede hacerse mediante la administración de CRH tras dexametasona (se produce inhibición de la secreción de cortisol a diferencia de lo que ocurre en pacientes con síndrome de Cushing). En los casos poco frecuentes de resistencia a los glucocorticoides, el diagnóstico es complejo: el ritmo circadiano es normal, aunque con valores altos, así como la respuesta de cortisol a la hipoglucemia insulínica; sin embargo, la inhibición por dexametasona puede ser difícil de interpretar, con normalización, generalmente en dosis más elevadas que las habituales, de los valores de ACTH, cortisol y andrógenos. En los casos de Cushing cíclico o con variación diurna de los síntomas se pueden emplear pruebas de estimulación de los receptores aberrantes suprarrenales mediante ingesta, ortostatismo, octreotida o vasopresina, o la determinación de cortisol en el cabello.

Diagnóstico etiológico

Una vez confirmado el diagnóstico de hipercorticismo, hay que establecer su causa. Es preciso distinguir entre las formas de hipercorticismo dependiente y las no dependientes de ACTH.

La determinación de ACTH (preferiblemente en 2-3 días diferentes) por un método sensible y específico (IRMA), junto con la de cortisol plasmático, proporciona información muy útil. En los síndromes de Cushing por tumores suprarrenales productores de cortisol, y en las hiperplasias micro- o macronodulares primarias, las concentraciones de ACTH son indetectables o muy bajas (< 5 pg/mL). En cuanto a la diferenciación de la secreción ectópica de ACTH de la de los adenomas hipofisarios, las concentraciones de ACTH pueden ser normales o elevadas en ambos casos (en general, > 15-20 pg/mL), pero suelen ser más altas en la producción ectópica. Los tumores productores de ACTH ectópica pueden secretar fragmentos de precursores de ACTH biológicamente activos que son detectados sólo por RIA. Asimismo, las determinaciones por IRMA pueden proporcionar en estas situaciones valores falsamente bajos. Se han descrito situaciones excepcionales de adenomas suprarrenales secretores de ACTH.

La prueba de estimulación con CRH está indicada cuando las concentraciones de ACTH no son concluyentes (5-20 pg/mL). Su especificidad aumenta en la prueba combinada con la inhibición por dexametasona. También puede resultar útil la prueba de inhibición con dosis elevadas de dexametasona. En pacientes con síndrome de Cushing por ACTH ectópica de causa oculta debido a tumores neuroendocrinos de bajo grado, en los que el hipercorticismo puede preceder en muchos meses, e incluso en años, al diagnóstico de la neoplasia, las pruebas de laboratorio pueden dar resultados no concluyentes.

Exploraciones complementarias

La RM craneal es el método de elección para la identificación de adenomas hipofisarios secretores de ACTH. La administración combinada de contraste magnético (gadolinio) permite identificar tumores de 3-4 mm de diámetro. Dada la frecuencia de adenomas hipofisarios no secretores de pequeño tamaño, clínicamente silentes (incidentalomas), la presencia de una lesión no asegura el origen hipofisario del proceso.

En ausencia de una imagen clara de adenoma (hasta en un 30%), se recomienda practicar una cateterización selectiva simultánea y bilateral de los senos petrosos inferiores en situación de hipercorticismo activo. En esta exploración se mide la ACTH basal y a los 3, 5 y 10 min tras la administración de 100 µg de CRH i.v., en muestras obtenidas en ambos senos petrosos inferiores y en una vena periférica (tabla 239-4). Si el gradiente entre las concentraciones de ACTH en los senos petrosos y en la sangre periférica es superior o igual a 2 en las muestras basales o superior o igual a 3 tras CRH, se acepta que la ACTH es de origen hipofisario. Esta prueba tiene una sensibilidad y una especificidad del 95% y el 93%, respectivamente.

Tabla 239-4

Cateterismo de senos petrosos inferiores en el diagnóstico etiológico del síndrome de Cushing dependiente de ACTH*

Origen de ACTH	Hipofisario				Ectópico			
	ACTH tras CRF (pg/L)							
	0 min	3 min	5 min	10 min	0 min	3 min	5 min	10 min
Seno petroso izquierdo	106	297	368	399	97	101	99	86
Seno petroso derecho	115	387	551	410	99	97	102	79
Vena periférica	54	76	89	104	103	101	96	99

ACTH: hormona corticotropa; CRF: factor hipotalámico estimulador de ACTH.

* Determinación simultánea de ACTH en la vena periférica y en ambos senos petrosos inferiores tras la inyección de 100 µg de CRF i.v. La ACTH de origen hipofisario muestra un gradiente ≥ 2:1 entre los senos petrosos y la periferia en situación basal, y un gradiente máximo ≥ 5:1 tras administrar CRF. El ACTH de origen ectópico no muestra gradiente entre los senos petrosos y la periferia.

La TC (primera elección) y la RM de las suprarrenales son el paso siguiente tras el diagnóstico de síndrome de Cushing ACTH independiente (fig. 239-4). Los carcinomas suelen ser de mayor tamaño que los adenomas en el momento del diagnóstico (fig. 239-5), y pueden presentar necrosis, hemorragia o calcificación, además de una mayor atenuación (en general, > 20 UH) en la TC. La demostración de captación de contraste en la TC y en la PET con ^{18}F-FDG ayuda también al diagnóstico de carcinoma suprarrenal (fig. 239-6). En la enfermedad de Cushing, la TC o la RM de las suprarrenales pueden mostrar una hiperplasia bilateral difusa o nódulos que pueden confundirse con adenomas suprarrenales o con hiperplasias macronodulares. Se ha utilizado la gammagrafía con ^{131}I-metilnorcolesterol con o sin inhibición previa con dexametasona para diferenciar la afectación uni- o bilateral, y también para localizar tejido suprarrenal ectópico o restos suprarrenales tras una suprarrenalectomía bilateral, aunque con escaso rendimiento.

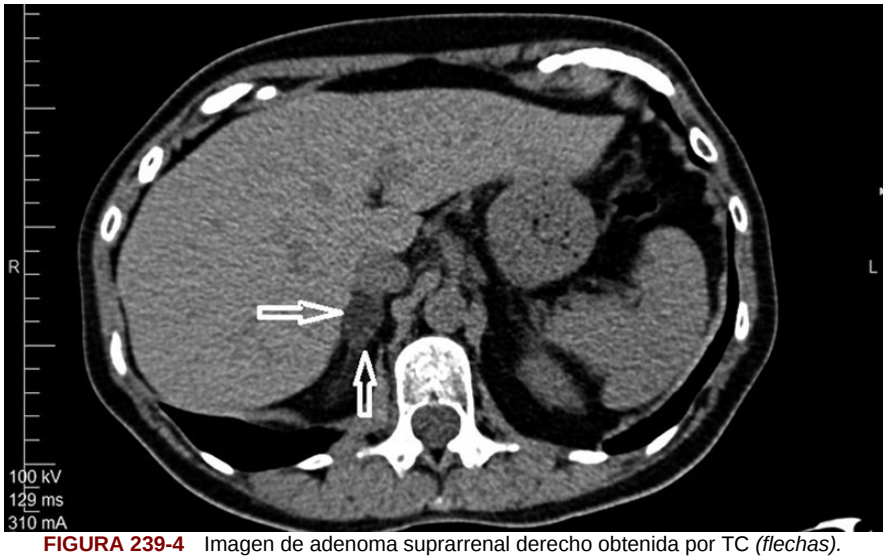


FIGURA 239-4 Imagen de adenoma suprarrenal derecho obtenida por TC *(flechas).*

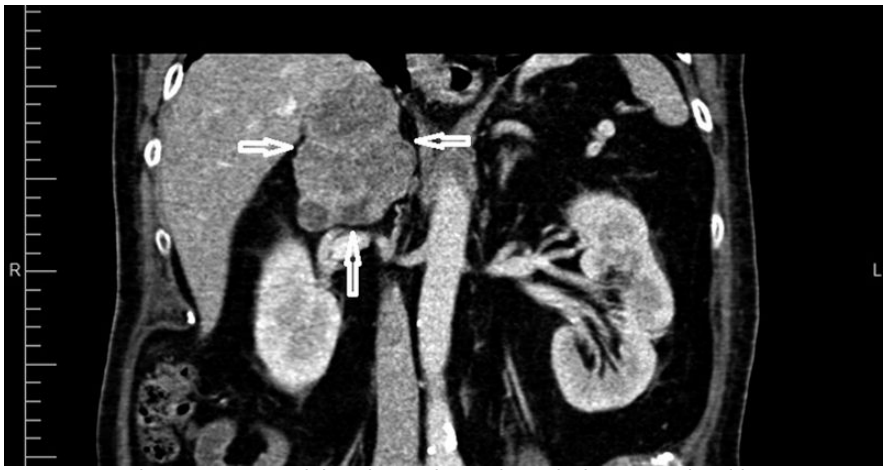


FIGURA 239-5 Carcinoma suprarrenal derecho productor de cortisol. Imagen obtenida por TC. Masa sólida de contornos irregulares con captación heterogénea *(flechas).*

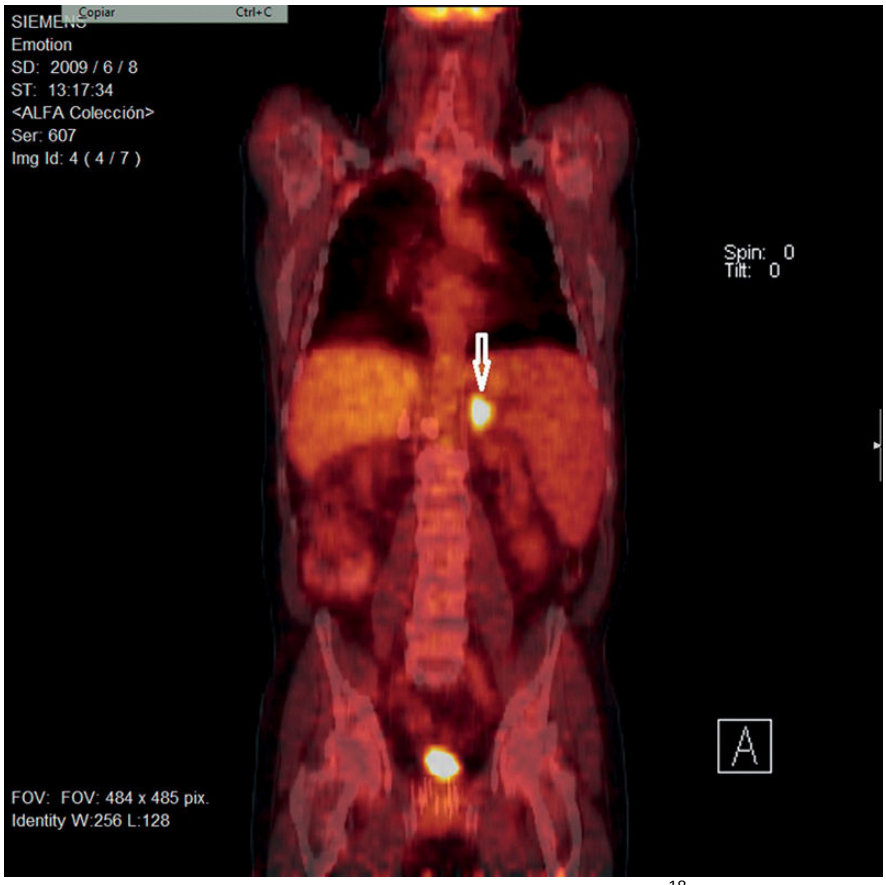


FIGURA 239-6 Carcinoma suprarrenal. Imagen obtenida mediante PET con ^{18}F-fluorodesoxiglucosa (PET con ^{18}F-FDG). Captación anómala intensa (valor estandarizado de captación [SUV] máximo de 12,7) en la glándula suprarrenal izquierda.

Ante la sospecha de un tumor secretor de ACTH ectópica (rápida evolución, mayores concentraciones de ACTH y de cortisol urinario, hipopotasemia, síndrome hipercatabólico), se realizará una TC torácica de alta resolución (> 50% de los casos de producción ectópica de ACTH se asocian con carcinomas pulmonares de

células pequeñas) y abdominal. Cuando no hay datos de sospecha de localización, la exploración de mayor rendimiento parece ser la gammagrafía con un análogo de somatostatina, el octreótido, marcado con ^{111}In o ^{123}I, ya que estos tumores suelen ser ricos en receptores de somatostatina. Esta exploración localiza el tumor primario, e indica la extensión de la lesión y su potencial respuesta terapéutica a estos fármacos. También se puede utilizar la PET con ^{18}F-FDG.

Pronóstico

El síndrome de Cushing no tratado cursa con un empeoramiento gradual de todas sus manifestaciones que puede conducir a la muerte, en general por enfermedad cardiovascular tromboembólica o infecciones bacterianas o micóticas. Los pacientes presentan una morbilidad elevada por miopatía, diabetes mellitus de difícil control, HTA y trastornos electrolíticos graves, procesos infecciosos, osteoporosis y afección psiquiátrica. Todas estas manifestaciones pueden controlarse, o al menos mejoran, con la normalización del hipercorticismo. Tras la curación del síndrome de Cushing, los pacientes presentan un riesgo cardiometabólico persistentemente elevado hasta años después de lograr el eucortisolismo.

Tratamiento

El tratamiento del Cushing exógeno consiste en identificar y suspender la fuente exógena de glucocorticoides, si es preciso de forma paulatina. En la enfermedad de Cushing se debe intentar extirpar el adenoma hipofisario de forma completa y preservar al mismo tiempo la función adenohipofisaria. La técnica de elección, tanto en niños como en adultos, es la adenomectomía selectiva transesfenoidal, que consigue un 70%-85% de curaciones. Cuando el origen hipofisario de la ACTH está claro, en individuos adultos y sobre todo si existe enfermedad persistente tras una primera intervención, puede estar indicado practicar una hemihipofisectomía o una hipofisectomía total. La suprarrenalectomía total bilateral puede ser otra alternativa terapéutica, que ha de tenerse en cuenta tras una primera cirugía hipofisaria fallida; de esta manera se podría evitar el panhipopituitarismo a que da lugar la hipofisectomía completa, en especial si la fertilidad es un factor que ha de considerarse. En estos pacientes se debe evaluar periódicamente la posible progresión del tumor hipofisario, o síndrome de Nelson.

En los macroadenomas, especialmente los extraselares, la tasa de curación no supera el 50%-60%. Después de la intervención, la aparición de insuficiencia suprarrenal (en especial un cortisol basal < 2,5 µg/dL en las primeras 24-48 h) es predictiva de curación, mientras que la secreción preservada de cortisol indica riesgo de enfermedad persistente. La enfermedad de Cushing puede recidivar después de más de 10 años de la exéresis, lo que exige un seguimiento indefinido. La irradiación hipofisaria suele reservarse para tratar la enfermedad persistente tras la intervención quirúrgica o recidiva, especialmente en niños y adolescentes. La radioterapia externa fraccionada convencional ha dado paso a la radiocirugía estereotáxica con fotones o, más recientemente, protones, que permite un tratamiento más eficaz y selectivo sobre la región de interés, en una sola sesión, y con mejores resultados en cuanto a remisión, toxicidad y efectos secundarios. El efecto de la radioterapia suele aparecer a partir de 6 meses postratamiento.

El tratamiento médico suele indicarse como preparación para la cirugía hipofisaria o suprarrenal y debe realizarse de forma obligada mientras se espera la aparición de los efectos beneficiosos del tratamiento radioterápico y en los enfermos en los que ha fracasado el tratamiento quirúrgico o no son candidatos a cirugía. Se emplean fármacos que interfieren en la esteroidogénesis, con monitorización cuidadosa de su respuesta, ya que pueden provocar insuficiencia suprarrenal. Puede utilizarse ketoconazol (primera elección) en dosis de 0,4-1,2 g/día o metopirona (1-6 g/día) por vía oral, o la combinación de ambos en casos refractarios. El etomidato en perfusión (0,1-0,3 mg/kg de peso y hora) durante 10 h es una opción para controlar con rapidez casos de hipercorticismo grave.

El pasireótido (un análogo de la somatostatina con alta afinidad por receptores de tipo 5), la cabergolina (agonista dopaminérgico) o la combinación de ambos han demostrado ser útiles en algunos pacientes con enfermedad de Cushing persistente o recurrente. Debido a la dificultad de la monitorización de la terapia y a los efectos secundarios endometriales, el uso de la mifepristona, un inhibidor del receptor de glucocorticoide, se limita a casos seleccionados. Como terapia coadyuvante, en el carcinoma suprarrenal o

en situaciones excepcionales se puede emplear el mitotano (op'DDD) en dosis de 2-4 g/día; su acción adrenolítica produce, al cabo de 6-9 meses, una destrucción suprarrenal que requiere un tratamiento sustitutivo del cortisol y menos habitualmente de la aldosterona. Se recomienda titular la dosis progresivamente para conseguir concentraciones séricas de mitotano entre 14 y 20 µg/mL, más eficaces y menos tóxicas.

El tratamiento del síndrome de producción ectópica de ACTH consiste, siempre que sea posible, en la extirpación del tumor responsable. Con raras excepciones, entre las que se encuentran los carcinoides bronquiales, el tumor suele ser inoperable en el momento del diagnóstico. El hipercorticismo puede controlarse con el tratamiento farmacológico, o en casos de tumor oculto mediante suprarrenalectomía bilateral. Pueden emplearse análogos de la somatostatina, sobre todo en los tumores carcinoides, cuando se haya demostrado la presencia de receptores.

El tratamiento de los tumores suprarrenales es quirúrgico. Salvo en tumores muy grandes o cuando se sospecha la existencia de un carcinoma, la cirugía laparoscópica es la técnica habitual. La extirpación de un adenoma implica el 100% de curación, si bien suele acompañarse de insuficiencia suprarrenal transitoria por atrofia de la glándula contralateral que requiere tratamiento sustitutivo hasta que se recupera la función normal, situación que puede tardar meses o años. El carcinoma suprarrenal tiene muy mal pronóstico. Siempre que sea posible debe hacerse una extirpación total, seguida de tratamiento con mitotano. Cuando se consigue la extirpación completa, el mitotano podría mejorar la supervivencia. Se han utilizado también quimioterapia y radioterapia, con poco éxito. La suprarrenalectomía bilateral es el tratamiento indicado de las hiperplasias micro- o macronodulares primarias. En el caso de la hiperplasia macronodular primaria, puede realizarse en ocasiones suprarrenalectomía unilateral y, en algunos casos leves en los que se demuestran receptores anómalos, se puede intentar un tratamiento médico en función del receptor encontrado. La ablación (quirúrgica o farmacológica) de ambas suprarrenales obliga a un tratamiento sustitutivo crónico con glucocorticoides y, casi siempre, también con fludrocortisona.

Síndrome de Nelson

En algunos pacientes afectados de enfermedad de Cushing, la suprarrenalectomía bilateral puede inducir un crecimiento rápido del tumor hipofisario, que puede ser agresivo y alcanzar un gran tamaño asociado a hipersecreción de ACTH y β-lipotropina. Este cuadro, denominado síndrome de Nelson, presenta una prevalencia del 8%-50% y un intervalo desde la suprarrenalectomía muy variable (0,5-24 años) según las series descritas.

El cuadro clínico clásico incluye una intensa hiperpigmentación cutánea y mucosa, cefalalgias, defectos campimétricos, en ocasiones afección de los pares craneales y presencia de un macroadenoma hipofisario, con frecuencia invasivo, o bien de un carcinoma. Los criterios básicos actuales para establecer el diagnóstico son demostrar crecimiento de la lesión hipofisaria y/u objetivar concentraciones elevadas de ACTH (en general, > 500 ng/dL), o elevación progresiva significativa (> 30%) de la ACTH tras la suprarrenalectomía en varias determinaciones sucesivas. El desarrollo de este síndrome puede prevenirse en parte mediante la irradiación hipofisaria practicada antes de la suprarrenalectomía o inmediatamente después. La RM permite la detección precoz de cambios hipofisarios tras la suprarrenalectomía, por lo que los cuadros clásicos de síndrome de Nelson no suelen verse hoy en día, y conceptualmente, ante situaciones de este tipo, se hace referencia a «corticotropinomas con progresión tumoral tras la suprarrenalectomía». La extirpación del tumor constituye el tratamiento de elección. La radioterapia, sobre todo si no se indicó previamente, los agonistas dopaminérgicos, algunos análogos de la somatostatina y algunos agentes alquilantes antitumorales (temozolomida) se pueden usar en casos refractarios.

Bibliografía especial

Fassnacht M, Kroiss M, Allolio B. Update in adrenocortical carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 2013;98:4551-64.

Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Murad MH, Newell-Price J, Savage MO, et al.; Endocrine Society. Treatment of Cushing's Syndrome. An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 2015;100:2807-31.

Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. Clin Endocrinol Metab 2008;93:1526-40.

Theodoropoulou M, Reincke M. Tumor-Directed Therapeutic Targets in Cushing Disease. J Clin Endocrinol Metab 2019;104:925-33.

Van Haalen FM, Broersen LH, Jorgensen JO, Pereira AM, Dekkers OM. Mortality remains increased in Cushing's disease despite biochemical remission: a systematic review and meta-analysis. Eur J Endocrinol 2015;172:R143-9.

Alteraciones de la función mineralocorticoide

Hipofunción mineralocorticoide. Hipoaldosteronismos

La hipofunción mineralocorticoide asociada a insuficiencia suprarrenal primaria se ha descrito en el correspondiente apartado. A continuación se describen los trastornos que cursan con hiposecreción aislada de hormonas mineralocorticoides.

Se distinguen tres grupos: a) hipoaldosteronismo secundario a alteraciones del sistema renina-angiotensina; b) hipoaldosteronismo primario aislado, y c) seudohipoaldosteronismo (cuadro 239-3). Además, existe el hipoaldosteronismo asociado a las formas perdedoras de sal de la hiperplasia suprarrenal congénita por déficits enzimáticos de 21-hidroxilasa, 3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa, colesterol desmolasa y proteína reguladora de la esteroidogénesis aguda (StAR).

Cuadro 239-3 Clasificación de los hipoaldosteronismos

- Hipoaldosteronismo secundario
  - Hipoaldosteronismo hiporreninémico
- Hipoaldosteronismo primario
  - Adquirido
  - Congénito
- Seudohipoaldosteronismo
  - Tipo I
  - Tipo II
- Hipoaldosteronismo asociado a hiperplasia suprarrenal congénita

Hipoaldosteronismo secundario o hiporreninémico

Se debe a lesiones del aparato yuxtaglomerular renal que determinan hiporreninemia por un defecto en la liberación de renina o en la conversión de prorrenina a renina. Cursa con hiperpotasemia, concentraciones bajas de aldosterona en la orina y el plasma y de renina; en el 50% de los casos existe acidosis metabólica tubular. A menudo se asocia a diabetes mellitus de tipo 2 con nefropatía diabética y moderada insuficiencia renal. El 50% de los pacientes, generalmente de 50-70 años, presentan HTA. Se ha descrito también en pacientes sin diabetes y con trastornos renales, como nefropatía intersticial, nefropatía lúpica, mieloma múltiple, amiloidosis renal y sida.

Las concentraciones de renina y aldosterona bajas no aumentan con la restricción sódica o los cambios posturales; en cambio, la aldosterona aumenta tras la administración de ACTH y potasio. Se han propuesto diversos mecanismos complementarios involucrados en el desarrollo de la hiporreninemia: a) actividad disminuida del sistema nervioso autónomo con déficit de noradrenalina necesaria para la secreción de renina; b) secreción de formas anómalas de renina; c) disminución de la calicreína activadora de la prorrenina; d) déficit de prostaciclina, que, por su acción vasodilatadora, aumenta la renina y la angiotensina II; e) aumento de la secreción del péptido natriurético atrial, inhibidor de la renina y la aldosterona, y f)

defectos enzimáticos, con concentraciones altas de 18-hidroxicorticosterona y respuestas exageradas a la perfusión de angiotensina II. A menudo concurren varios factores en pacientes de edad avanzada, encamados y con aportes muy restrictivos de sodio.

La hiperpotasemia se debería al déficit de aldosterona y también al aporte dietético de potasio, así como al efecto de la hiperglucemia y la deficiencia de insulina en pacientes con diabetes. Excluidas la insuficiencia renal grave y otras causas de hiperpotasemia, y la acción de fármacos que afectan el sistema renina-angiotensina (β-bloqueantes, inhibidores de la ciclooxigenasa, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina [IECA] y antagonistas de los receptores de la angiotensina II [ARA-II], ciclosporina y heparina), debe considerarse este diagnóstico en pacientes mayores, diabéticos, con hiperpotasemia no explicada por la insuficiencia renal y concentraciones bajas de renina y de aldosterona.

Si la hiperpotasemia es leve y el electrocardiograma normal, puede ser suficiente suspender los fármacos que pueden agravarla y realizar controles periódicos. En pacientes con HTA grave o trastornos del ritmo cardíaco, el primer tratamiento es la administración de diuréticos y resinas de intercambio, con carácter urgente y en régimen hospitalario. Si existe hiperpotasemia persistente o intensa sin HTA, se iniciará el tratamiento con fludrocortisona.

Hipoaldosteronismo primario adquirido

Los diuréticos ahorradores de potasio son posiblemente la principal causa de hiperpotasemia por déficit de actividad de aldosterona, ya sea por antagonismo en su receptor tubular (espironolactona, eplerenona) o por cierre de canales de sodio en los túbulos (amilorida, triamtereno), efecto que también producen algunos antibióticos, como el trimetoprim y la pentamidina. La heparina y los compuestos heparinoides pueden disminuir la biosíntesis de aldosterona, con aumento compensatorio de la renina y la angiotensina II. En los primeros días o semanas tras una suprarrenalectomía unilateral por un tumor secretor de aldosterona, la secreción de mineralocorticoides puede estar inhibida por la supresión crónica de la zona glomerulosa contralateral, y aparecer hiperpotasemia e hipotensión. Para evitar esta complicación, se recomienda interrumpir la administración de espironolactona 2-3 días antes de la intervención quirúrgica.

Hipoaldosteronismo primario congénito. Déficit de aldosterona sintasa

La biosíntesis de la aldosterona está catalizada por la enzima aldosterona sintasa (CYP11B2), de la familia del citocromo P450. Su actividad está regulada por las concentraciones de potasio. La mutación del gen *CYP11B2* transmitida por herencia autosómica recesiva es un trastorno raro que cursa con concentraciones bajas de aldosterona y sus metabolitos, y acumulación de los precursores 18-hidroxicorticosterona y sus metabolitos.

Diversas mutaciones producen distintos grados de afectación de la función enzimática, con una gran variabilidad clínica. La forma neonatal es muy grave, a menudo mortal. Durante la infancia aparecen acidosis metabólica, hiperpotasemia e hiponatremia, pérdidas renales de sodio y retraso del crecimiento; la clínica disminuye con la edad, y los adultos suelen estar asintomáticos. El tratamiento consiste en la administración de fludrocortisona y suplementos de sal.

Otros trastornos congénitos ya mencionados como causa de insuficiencia suprarrenal primaria de origen genético —la adrenoleucodistrofia, la hipoplasia suprarrenal congénita y la hiperplasia suprarrenal lipoidea— pueden cursar con insuficiencia mineralocorticoide.

Seudohipoaldosteronismo

El seudohipoaldosteronismo de tipo I es una resistencia a la acción de la aldosterona que cursa con hiperpotasemia, acidosis metabólica, hiponatremia, pérdida renal de sodio, hipotensión arterial y elevación de las concentraciones plasmáticas de renina, aldosterona y sus precursores. Se han descrito dos formas congénitas. La forma autosómica recesiva, determinada por una mutación inactivadora en el canal epitelial de Na (forma opuesta al síndrome de Liddle), cursa con resistencia universal y permanente a la aldosterona debida a un defecto en los canales de Na de los túbulos colectores renales y de otros órganos diana (glándulas salivales y sudoríparas y colon). No existe respuesta a los mineralocorticoides. El tratamiento consiste en administrar suplementos de cloruro y bicarbonato sódico, resinas fijadoras de potasio y, en

ocasiones, diuréticos. La hiperpotasemia puede ser refractaria al tratamiento y ocasionar la muerte de algunos pacientes durante la infancia. La forma autosómica dominante, caracterizada por mutaciones inactivadoras del receptor mineralocorticoide, suele ser menos grave. Las manifestaciones clínicas disminuyen al llegar a la edad adulta. Se ha descrito una forma adquirida como consecuencia de enfermedades renales, asociada con pérdidas salinas (uropatías obstructivas, nefropatía postrasplante renal, prematuridad, pérdidas cutáneas o digestivas).

El seudohipoaldosteronismo de tipo II o síndrome de Gordon es otro cuadro esporádico o familiar (transmitido de forma autosómica dominante) que cursa con hiperpotasemia, HTA, filtrado glomerular normal y acidosis metabólica hiperclorémica con hiato aniónico normal (alteración opuesta al síndrome de Gitelman). Los pacientes presentan concentraciones de renina y aldosterona inadecuadamente bajas para las cifras de hiperpotasemia. El defecto primario es un aumento de la reabsorción de cloruros por el túbulo renal, debido a mutaciones en uno o más genes implicados en la regulación del cotransportador de NaCl sensible a tiazidas, que regula la reabsorción de NaCl en el túbulo distal. El tratamiento consiste en la administración de hidroclorotiazida.

Hiperfunción mineralocorticoide. Hiperaldosteronismos

El aumento de la síntesis y la secreción de aldosterona independiente de renina se denomina hiperaldosteronismo primario, mientras que la estimulación del eje renina-angiotensina en diferentes procesos patológicos extrasuprarrenales conduce al hiperaldosteronismo secundario (cuadro 239-4).

Cuadro 239-4 Clasificación de los hiperaldosteronismos

- Hiperaldosteronismo primario
  - Adenoma productor de aldosterona
  - Hiperaldosteronismo idiopático:
    - Hiperplasia bilateral idiopática
    - Hiperplasia unilateral primaria
  - Hiperaldosteronismo familiar:
    - Sensible a los glucocorticoides (tipo I)
    - Insensible a los glucocorticoides (tipos II y III)
  - Carcinoma productor de aldosterona
  - Producción ectópica de aldosterona (adenoma o carcinoma)
- Hiperaldosteronismo secundario
- Otras formas de hiperfunción mineralocorticoide
  - Seudohiperaldosteronismo (síndrome de Liddle)
  - Exceso aparente de mineralocorticoides
  - Familiar
  - Exógeno
  - Tumores secretores de 11-desoxicorticosterona (DOCA)
  - Hiperaldosteronismo asociado a hiperplasia suprarrenal congénita

Hiperaldosteronismo primario

Concepto

Es la causa más común de HTA de origen endocrino y la segunda forma más prevalente de HTA curable. Su frecuencia en la población hipertensa oscila entre el 0,5%, si sólo se valoran los pacientes con hipopotasemia espontánea, y el 5% o más, si se practican pruebas de detección en población hipertensa no seleccionada. Es probable que sea una causa mucho más común de HTA de lo que se creía.

La secreción excesiva de aldosterona produce inicialmente retención renal de sodio, HTA y expansión de volumen, con inhibición de la renina. El intercambio aumentado de Na+/K+ en el túbulo distal conduce a

una pérdida de potasio e hidrogeniones, hipopotasemia y alcalosis metabólica (mayores cuanto más elevada sea la ingesta de sodio), con aumento de la resistencia vascular periférica. El aumento de sodio total intercambiable pone en marcha un mecanismo compensador, denominado escape de sodio, que facilita la natriuresis y justifica la ausencia de edemas.

Etiología, patogenia y clasificación

Existen varios tipos de hiperaldosteronismo primario (v. cuadro 239-4). El adenoma productor de aldosterona, también conocido como síndrome de Conn, constituye la forma clásica y la más frecuente: hasta el 65% de los casos en las series antiguas y alrededor del 30% en las actuales. Aparece habitualmente entre la tercera y la quinta décadas de la vida. Algunos adenomas presentan secreción de aldosterona en respuesta a ortostatismo y a la perfusión de angiotensina II. El hiperaldosteronismo idiopático comprende el 30%-60% de los hiperaldosteronismos primarios y constituye un grupo heterogéneo con hiperplasia bilateral (o unilateral en el 2%) micronodular y macronodular. El carcinoma adrenocortical productor de aldosterona es una causa muy rara de hiperaldosteronismo (el 1%-4% de los casos); suele presentar también secreción aumentada de glucocorticoides y andrógenos suprarrenales. Los carcinomas productores de cortisol suelen presentar hiperaldosteronismo funcional.

Se conocen tres formas familiares de hiperaldosteronismo, todas muy infrecuentes. El hiperaldosteronismo familiar sensible a los glucocorticoides o de tipo I (FH I o GRA), de herencia autosómica dominante, se debe a una mutación de los genes *CYP11B1* y *CYP11B2* de la 11-α-hidroxilasa y de la aldosterona sintasa con formación de un gen híbrido o quimérico. Como consecuencia, se produce la síntesis de aldosterona regulada por ACTH e inhibida por glucocorticoides. El hiperaldosteronismo familiar de tipo II (FH II), de herencia autosómica dominante, es posiblemente más frecuente que el tipo I (≤ 2%); presenta hiperplasia o adenomas y no presenta inhibición por glucocorticoides. El hiperaldosteronismo familiar de tipo III (FH III) es causado por una mutación en el gen *KCNJ5* que codifica el canal de K GIR-K4.

Muy rara vez algunos carcinomas indiferenciados (p. ej., arrenoblastoma ovárico) pueden cursar con producción ectópica de aldosterona.

Anatomía patológica

La mayoría de los adenomas productores de aldosterona son unilaterales, más a menudo izquierdos, de tamaño inferior a 2 cm y muchas veces detectables por TC o RM. Están formados por células de la zona glomerular o con características híbridas de las zonas fascicular y glomerular. Frecuentemente la corteza es hiperplásica. Los carcinomas, muy infrecuentes, suelen ser más grandes, y se asemejan a los restantes carcinomas suprarrenales.

En el hiperaldosteronismo idiopático se observa una hiperplasia de las células glomerulares, que configura nódulos de tamaño variable. En las formas familiares de tipo I hay hiperplasia de las células de la zona fascicular, y en las de tipo II existe hiperplasia y pueden desarrollarse adenomas.

Cuadro clínico

Los pacientes suelen consultar por HTA de intensidad variable, a veces con el antecedente de HTA gestacional. La hipopotasemia puede ser espontánea o inducida por diuréticos. La primera situación es infrecuente y se asocia a alcalosis metabólica y a síntomas de hipopotasemia (poliuria y polidipsia nocturnas, debilidad muscular, parálisis muscular intermitente, arritmias y alteraciones ECG). Existe intolerancia a la glucosa en más del 50% de los casos. Cada vez se identifican más casos clínicamente idénticos a los pacientes con HTA esencial.

Los estudios de repercusión de la HTA sobre órganos diana y sobre riesgo cardiovascular sugieren que los pacientes con hiperaldosteronismo primario presentan mayor afectación tisular y mayor prevalencia de eventos cardiovasculares que los pacientes con HTA esencial de edad y grado de HTA comparables. Este fenómeno se atribuye a acciones tisulares directas de la aldosterona.

Diagnóstico

El hiperaldosteronismo primario debe sospecharse en pacientes hipertensos con hipopotasemia espontánea o tras la administración de diuréticos, y que se mantiene después de interrumpirlos. La ingesta elevada de sodio durante 3 o 4 días provoca o agrava la hipopotasemia. Una eliminación de potasio urinario superior a 30 mEq/L en presencia de hipopotasemia moderada (no < 3 mEq/L) y con una ingesta adecuada de sal señala un aumento de la actividad mineralocorticoide. Asimismo, debe investigarse aun en ausencia de hipopotasemia en la HTA de inicio en edad joven (antes de 20 años), resistente (mal controlada con tres fármacos) o grave, asociada a un tumor suprarrenal, a eventos cerebrovasculares antes de los 40 años, y siempre que se plantee descartar otras hipertensiones secundarias. Los casos sospechosos de hiperaldosteronismo primario se identifican mediante la demostración de concentraciones elevadas de aldosterona > 30 ng/dL y muy bajas de renina, y un cociente aldosterona/renina > 3,7 (ng/dL)/(μIU/mL) en el plasma, tras 2 h de ortostatismo y 5-15 min de clinostatismo. La determinación de la actividad de la renina plasmática se ha ido abandonando a pesar de su gran fiabilidad diagnóstica, por ser muy laboriosa. Antes de cualquier prueba diagnóstica hay que evitar la espironolactona y la eplerenona durante 6 semanas, y cualquier otro diurético durante 4 semanas; los ECA, los ARA II y los β-bloqueantes se suspenderán durante 7-14 días; la dieta debe contener más de 120 mEq/día de Na y se tiene que normalizar el K. Los pacientes con HTA grave pueden controlarse con antagonistas de los canales del calcio y bloqueantes de los receptores α1-adrenérgicos durante los estudios diagnósticos.

En presencia de hipopotasemia espontánea, un nivel de renina indosificable y una concentración plasmática de aldosterona muy elevada (> 20 ng/dL) no son necesarias más exploraciones; sin embargo, generalmente el diagnóstico definitivo se establece mediante pruebas que confirman la hipersecreción de aldosterona. Con frecuencia se emplea la sobrecarga de volumen mediante infusión de solución salina isotónica, que, en pacientes con hiperaldosteronismo primario, no consigue reducir las concentraciones plasmáticas de aldosterona: valores > 10 ng/dL confirman el diagnóstico, valores < 5 ng/dL lo descartan. También puede ser útil comprobar que la renina plasmática no se estimula tras 2 h de ortostatismo y administración de furosemida, o que no se inhibe tras la administración de captopril.

El primer procedimiento, tras confirmar el hiperaldosteronismo primario, consiste en practicar una TC o una RM para distinguir entre el adenoma único productor de aldosterona, cuyo tratamiento de elección es quirúrgico, y las diferentes formas de hiperaldosteronismo idiopático, en general tributarias de tratamiento farmacológico. Sin embargo, su precisión diagnóstica es sólo del 70%, debido a que hasta un 1% de las TC practicadas por cualquier otra causa detectan adenomas suprarrenales no funcionantes. Los carcinomas suelen identificarse por su mayor tamaño, junto con HTA e hipopotasemia más graves y concentraciones mucho más elevadas de aldosterona y DOCA, y de otros esteroides (cortisol, andrógenos). La gammagrafía con ^{131}I-metilnorcolesterol tras dexametasona es un estudio engorroso, de muy baja sensibilidad, que se emplea de forma excepcional para definir la enfermedad unilateral o bilateral.

La prueba que demuestra con mayor precisión la afección unilateral o bilateral es el cateterismo selectivo de venas suprarrenales para establecer si existe entre ellas gradiente de aldosterona, ya sea basalmente o tras la estimulación con ACTH. Es una técnica compleja por el pequeño diámetro de estos vasos, pero en manos expertos tiene escasas complicaciones y un alto rendimiento (90%-96%) en la selección de pacientes tributarios de suprarrenalectomía unilateral. Para asegurar que las muestras se obtienen adecuadamente se realiza una determinación simultánea de cortisol, cuya concentración debe ser similar en ambos lados y al menos tres veces superior que en la vena cava inferior. Debido a la elevada prevalencia de incidentalomas suprarrenales en la población adulta, se recomienda practicar el cateterismo de las venas suprarrenales en todos los pacientes potencialmente quirúrgicos, independientemente de los hallazgos de TC o RM, excepto en los menores de 35-40 años con evidencia de tumor unilateral.

En las formas familiares, la determinación de diversos precursores y metabolitos esteroideos y la respuesta terapéutica a los glucocorticoides y antagonistas de mineralocorticoides ayudan al diagnóstico.

Diagnóstico diferencial

Se debe establecer con la HTA esencial, con otras causas de HTA secundaria y con diversas causas de hipopotasemia. La comprobación de una concentración de renina elevada en un enfermo hipertenso puede ser reflejo de una hipertensión vasculorrenal, el uso de diuréticos, de IECA o de ARA-II, el seguimiento de

una dieta pobre en sal o un raro tumor secretor de renina. A la inversa, una concentración plasmática de renina disminuida es un hallazgo constante en la HTA del síndrome de Cushing, en la elevación de 11-DOCA u otros mineralocorticoides y en casos de fludrocortisona exógena (pomadas, inhalación nasal). Lo mismo ocurre con la utilización de productos que contienen ácido glicirrínico y glicirretínico (regaliz, tabaco para mascar, carbenoxolona) que inhiben la enzima 11-β-hidroxiesteroide deshidrogenasa, encargada de convertir el cortisol (con actividad mineralocorticoide) en cortisona (que carece de ella). En estas condiciones, el cortisol actúa sobre el receptor mineralocorticoide y produce un hiperaldosteronismo funcional. La interrupción de la administración de mineralocorticoides o de la ingestión de regaliz revierte el trastorno. En el síndrome de Liddle, existen HTA e hipopotasemia como consecuencia de una tubulopatía distal que hiperabsorbe sodio y secreta potasio e hidrogeniones. La producción de aldosterona es mínima. Estos pacientes responden a la administración de triamtereno, pero no a la de espironolactona.

Tratamiento

El tratamiento de los adenomas productores de aldosterona es la resección quirúrgica, preferentemente laparoscópica. Tras la suprarrenalectomía, la aldosterona plasmática se normaliza y revierte la hipopotasemia; en la mayoría de los casos, la HTA mejora, y en alrededor del 70% se normaliza, si bien sólo la mitad de los pacientes mantienen valores normales a los 5 años. La HTA puede persistir por afección vascular irreversible, sobre todo en pacientes de más edad, con historia familiar de HTA, mayor tiempo de evolución y más difícil control previo de la presión arterial.

En el hiperaldosteronismo idiopático está indicado el tratamiento farmacológico, también recomendable para pacientes con adenomas secretores de aldosterona y contraindicación o rechazo de la intervención quirúrgica. La hiperplasia unilateral demostrada mediante cateterismo venoso también puede ser tributaria de suprarrenalectomía. Se recomienda restringir el consumo de sodio y practicar ejercicio físico moderado. El fármaco indicado es el antagonista mineralocorticoide espironolactona; la dosis se establece en relación con la normalización del potasio plasmático, entre 50 y 400 mg/día. Si no se normaliza la presión arterial, deben asociarse otros antihipertensivos. La espironolactona interacciona con otros receptores de esteroides. Su antagonismo con la testosterona causa a menudo ginecomastia y disfunción eréctil en el varón; su acción agonista de progesterona puede ser causa de irregularidades menstruales. La eplerenona, un nuevo antagonista mineralocorticoides, tiene mayor selectividad por el receptor mineralocorticoide y menos efectos adversos. La dosis recomendada es de 25-100 mg/día.

En los casos de hiperaldosteronismo familiar que se inhibe con glucocorticoides (FH I) se administrará dexametasona, en dosis próximas a las fisiológicas (0,5 mg por la mañana y 0,25 por la noche), o bien antagonistas de mineralocorticoides. En las formas familiares de tipo II, el tratamiento es quirúrgico si se desarrollan adenomas. En las formas familiares están indicados el estudio genético y la valoración de los familiares hipertensos. El carcinoma productor de aldosterona tiene mal pronóstico. Su tratamiento consiste en la exéresis; cuando la resección no es completa, se trata como el carcinoma de corteza suprarrenal, más antagonistas de mineralocorticoides (espironolactona, eplerenona, amilorida) si persisten la HTA y la hipopotasemia.

Otras formas de hiperfunción mineralocorticoide

Seudohiperaldosteronismo

El síndrome de Liddle es un síndrome autosómico dominante con HTA e hipopotasemia debidas a una tubulopatía distal por mutación en el canal de Na sensible a amilorida; se produce un exceso de reabsorción de sodio junto con pérdida de potasio e hidrogeniones. La secreción de aldosterona es mínima. Estos pacientes responden a los diuréticos ahorradores de K, como el triamtereno o la amilorida, pero no a la espironolactona ni a la dexametasona.

Tumores productores de 11-DOCA

Son lesiones infrecuentes que producen este esteroide sintetizado en las zonas glomerular y fascicular. Pueden ser adenomas o carcinomas; cursan con retención de sodio y agua, expansión del volumen

extracelular, HTA e hipopotasemia. La renina y la aldosterona están disminuidas, las concentraciones de cortisol son normales o bajas, mientras que la DOCA y la corticosterona están muy elevadas. Suelen tener un tamaño mayor que los adenomas productores de aldosterona. Su tratamiento es quirúrgico, y se recomienda preparación preoperatoria con espironolactona.

Hiperplasia suprarrenal congénita

En la hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 17-α-hidroxilasa y de 11-β-hidroxilasa, la disminución de la síntesis de cortisol determina un incremento de la ACTH, que estimula la síntesis de otros esteroides, como la DOCA, capaces de causar HTA e hipopotasemia.

Exceso aparente de mineralocorticoides

Se debe a una actividad disminuida de la enzima 11-β-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 2, localizada en los tejidos diana de la aldosterona (principalmente los túbulos renales), encargada de convertir el cortisol (con actividad mineralocorticoide) en cortisona (que carece de ella). El cortisol actúa sobre el receptor mineralocorticoide y produce un hiperaldosteronismo funcional con concentraciones suprimidas de aldosterona y renina. Existen formas familiares de base hereditaria, y también formas adquiridas, más frecuentes, debidas a la utilización de productos que contienen ácido glicirrínico y ácido glicirretínico (regaliz, tabaco de mascar, carbenoxolona), que inhiben de forma competitiva esta enzima. Las formas exógenas son reversibles. Las familiares se tratan suprimiendo los glucocorticoides endógenos con dexametasona, o bien con antagonistas del receptor de la aldosterona.

Hiperaldosteronismo secundario

La activación, por diversos mecanismos, del sistema renina-angiotensina-aldosterona conduce al hiperaldosteronismo secundario.

El síndrome de Bartter, de herencia autosómica recesiva y mayor penetrancia en el sexo masculino, se caracteriza por una hiperplasia de las células yuxtaglomerulares con elevación de las concentraciones de renina y aldosterona (hiperaldosteronismo hiperreninémico). Existe también una descarga aumentada de cloruro sódico en los túbulos colectores que estimula la eliminación de potasio. El resultado final es la hipopotasemia y la alcalosis metabólica, sin HTA; existe una producción aumentada de cininas y prostaciclina, responsables de la falta de respuesta presora vascular a la angiotensina, y una resistencia a la vasopresina, con poliuria, debilidad muscular y, en ocasiones, síntomas y signos de hipocalcemia por alcalosis metabólica. Su tratamiento consiste en la suplementación de potasio y magnesio. El propranolol, la espironolactona, los inhibidores de las prostaglandinas y el captopril facilitan el control de las manifestaciones clínicas.

En diversas neoplasias secretoras de renina (tumores de células yuxtaglomerulares, de riñón, pulmón y hemangiopericitomas) se produce una estimulación de la zona glomerular de la corteza suprarrenal. La hipertensión vasculorrenal (por estenosis de la arteria renal y la isquemia renal consiguiente) induce un hiperaldosteronismo secundario a la hiperproducción de renina por el riñón afectado.

La insuficiencia cardíaca congestiva puede cursar con hiperaldosteronismo secundario, debido a una perfusión renal disminuida que estimularía el sistema renina-angiotensina, además del posible incremento de la actividad local de la ECA y de la producción local de aldosterona.

En la cirrosis hepática y en otras enfermedades asociadas con ascitis o anasarca, la disminución del volumen intravascular aumenta la renina y la aldosterona. Esta última puede alcanzar concentraciones muy altas por un aclaramiento disminuido asociado.

El tratamiento del hiperaldosteronismo secundario no siempre es necesario, ya que en muchos casos constituye una adaptación fisiológica beneficiosa. En otros, asociados a enfermedades cardíacas o hepáticas en los que existe retención excesiva de sodio y pérdidas patológicas de potasio, es necesario el tratamiento con espironolactona, eplerenona o IECA, que además pueden prevenir fenómenos de remodelación y fibrosis miocárdica.

Bibliografía especial

Funder JW, Carey RM, Mantero F, Murad MH, Reincke M, Shibata H, et al. The Management of Primary Aldosteronism: Case Detection, Diagnosis, and Treatment: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 2016;101:1889-916.

Monticone S, Losano I, Tetti M, Buffolo F, Veglio F, Mulatero P. Diagnostic approach to low-renin hypertension. Clin Endocrinol (Oxf) 2018;89:385-96.

Perez-Rivas LG, Williams TA, Reincke M. Inherited Forms of Primary Hyperaldosteronism: New Genes, New Phenotypes and Proposition of A New Classification. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2019;127:93-9.

Williams TA, Burrello J, Sechi LA, Fardella CE, Matrozova J, Adolf C, et al. Computed Tomography and Adrenal Venous Sampling in the Diagnosis of Unilateral Primary Aldosteronism. Hypertension 2018;72:641-9.

Alteraciones de la secreción de andrógenos

Hiperfunción androgénica

Las manifestaciones de la hiperfunción androgénica suprarrenal dependerán de la edad de presentación y del sexo. La causa más frecuente es la hiperplasia suprarrenal congénita, que se describe en el capítulo 240, Enfermedades de las gónadas. El síndrome de Cushing y la resistencia primaria a glucocorticoides se suelen asociar con un cierto grado de hirsutismo debido a la hiperactividad secretora global de las suprarrenales. En el síndrome del ovario poliquístico a menudo se produce aumento de producción suprarrenal de andrógenos. Además, existen cuadros más raros debidos a tumores suprarrenales secretores de andrógenos; a menudo son carcinomas de gran tamaño, que pueden también segregar cortisol, aldosterona y diversos precursores con acción androgénica, estrogénica o mineralocorticoide. Pueden presentarse en cualquier edad, aunque son más frecuentes en niños y jóvenes. El cuadro clínico depende de la proporción entre los diversos productos de secreción, y de la edad y el sexo del paciente. En mujeres, el hirsutismo rápidamente progresivo, junto con oligomenorrea o amenorrea y signos de virilización (hipertrofia del clítoris, cambio del tono de la voz, aumento de la musculatura y calvicie), plantea el diagnóstico diferencial con otras causas de hiperandrogenismo. El hallazgo de andrógenos suprarrenales elevados (DHEA, DHEA-S y androstenodiona, que se convierte periféricamente en testosterona) orienta el diagnóstico. La localización del tumor se hará mediante TC o RM. El tratamiento es similar al de otros tumores suprarrenales: la extirpación siempre que sea posible y el tratamiento con mitotano en los casos de enfermedad avanzada.

Bibliografía especial

Pugeat M, Plotton I, de la Perrière AB, Raverot G, Déchaud H, Raverot V. Management of endocrine disease. Hyperandrogenic states in women: pitfalls in laboratory diagnosis. Eur J Endocrinol 2018;178(4):R141-R154.

Enfermedades de la médula suprarrenal

Feocromocitoma

Concepto y etiología

Los tumores del sistema nervioso simpático y parasimpático se desarrollan a partir de las células cromafines localizadas de la médula suprarrenal y los ganglios simpáticos y parasimpáticos. La localización medular, que representa el 80%-85% de los casos, recibe el nombre de *feocromocitoma* o *paraganglioma suprarrenal.* Los paragangliomas extrasuprarrenales representan el 15%-20% restante; se originan en las células cromafines del órgano de Zuckerkandl y los ganglios simpáticos abdominales, la vejiga, diversas localizaciones torácicas y los ganglios parasimpáticos de la cabeza y el cuello. Los feocromocitomas y los paragangliomas simpáticos producen y segregan catecolaminas y sus metabolitos; los paragangliomas parasimpáticos en ocasiones también producen catecolaminas. El 75% de los feocromocitomas son esporádicos; el 25% restante, y hasta el 40% de los casos de inicio en la infancia, forman parte de diversos síndromes hereditarios (MEN2, enfermedad de von Hippel-Lindau, neurofibromatosis de tipo 1 y diversos síndromes de paraganglioma familiar).

La incidencia y la prevalencia reales del feocromocitoma se desconocen. Se estima que lo presentan el 0,1%-0,6% de los sujetos con HTA. Se han descrito en el 0,1% de las autopsias y en el 1,5%-23% de los incidentalomas suprarrenales.

Patogenia

En la médula suprarrenal se producen adrenalina, noradrenalina y dopamina, que de forma continua se van transformando en sus metabolitos O-metilados: metanefrina, normetanefrina y metoxitiramina. En las terminaciones simpáticas se liberan noradrenalina y dopamina en cantidades muy variables. En condiciones normales, la adrenalina circulante es de origen principalmente medular, mientras que la noradrenalina procede de las terminaciones simpáticas. Las manifestaciones clínicas de los feocromocitomas y paragangliomas dependen del patrón de producción y secreción de catecolaminas, determinado por la expresión de las enzimas reguladoras de su síntesis y degradación. La mayoría de los feocromocitomas producen predominantemente noradrenalina; en otros se producen tanto noradrenalina como adrenalina, y sólo en algunos casos la adrenalina es predominante; los paragangliomas de origen simpático producen de forma prácticamente exclusiva noradrenalina; la dopamina excepcionalmente se produce en cantidades significativas, en paragangliomas de cabeza y cuello, y suele asociarse a malignidad. La secreción de noradrenalina determina el desarrollo de HTA. El patrón de secreción (episodios de liberación brusca o secreción continua) se relaciona con el desarrollo de HTA paroxística o continua. Si bien la producción de catecolaminas suele ser episódica, estas se metabolizan de forma continua, por lo que la medición de los metabolitos es una herramienta diagnóstica importante.

Además de catecolaminas, algunos feocromocitomas producen diversos péptidos vasoactivos —gastrina, somatostatina, calcitonina, serotonina, histamina, entre otros—, que pueden contrarrestar, potenciar o modular el efecto de las catecolaminas, y determinar algunas de las manifestaciones clínicas.

Anatomía patológica

Los feocromocitomas son tumores total o parcialmente encapsulados, muy vascularizados y generalmente mayores de 3 cm de diámetro, aunque en los últimos años ha aumentado la detección de pequeñas lesiones como resultado del cribado sistemático en portadores de mutaciones de síndromes familiares. Los casos esporádicos suelen ser unilaterales, mientras que los hereditarios afectan frecuentemente a ambas suprarrenales, o bien asocian feocromocitomas y paragangliomas. Los feocromocitomas están formados por nidos de células pleomórficas de gran tamaño, a menudo con atipias nucleares y mitosis. El contenido de catecolaminas y otros péptidos se demuestra mediante inmunohistoquímica o microscopia electrónica, que permite identificar gránulos de secreción.

Los feocromocitomas malignos (el 10% de los casos diagnosticados en la edad adulta) suelen tener mayor tamaño; no existen criterios histológicos fiables de malignidad; ni siquiera la invasión local es concluyente. Únicamente se establece por hallazgo de metástasis en órganos en los que no existe normalmente tejido cromafín, como ganglios, hueso, hígado y pulmones. Representan aproximadamente el 10% de los casos diagnosticados en la edad adulta. En la infancia es más frecuente la presentación bilateral, multicéntrica y ectópica, y se encuentra hasta el 60% de malignidad. El 30%-50% de los paragangliomas son malignos.

Cuadro clínico

El feocromocitoma puede presentarse en cualquier edad, aunque es más frecuente entre los 30 y los 50 años, con un ligero predominio en el sexo femenino. La clínica es muy variada y sin relación con el tamaño, la localización o el aspecto histológico del tumor. Los síntomas más comunes son la cefalea, la diaforesis y las palpitaciones. La cefalea suele ser pulsátil, de inicio rápido y asociada a incrementos de la presión arterial. Las manifestaciones clínicas son paroxísticas en la mayoría de los pacientes. El inicio de las crisis es repentino, con una duración total inferior a 1 h.

La HTA, presente en alrededor del 80% de los casos, puede ser paroxística, permanente o combinar ambos tipos. La hipotensión ortostática aparece en menos del 50% de los pacientes. La hipotensión sostenida o paroxística acompañada de taquicardia debe hacer sospechar una secreción predominante de adrenalina. Pueden existir otras manifestaciones, como ansiedad, temblor, disnea, dolor abdominal, intolerancia hidrocarbonada, arritmias, miocardiopatía, rabdomiólisis, edema pulmonar neurogénico o choque.

Todos los síntomas pueden ocurrir de forma espontánea o precipitarse con el ejercicio, la presión abdominal, la maniobra de Valsalva, el coito, la defecación, la micción —feocromocitoma vesical—, la inducción anestésica o tras la administración de algunos fármacos, como β-bloqueantes, antidepresivos tricíclicos, fenotiazinas, metoclopramida, glucagón y fármacos citotóxicos, entre otros.

El feocromocitoma puede tener poca expresividad clínica o ser totalmente asintomático (el 20% de los casos diagnosticados en vida), en ocasiones detectado por cribado de individuos genéticamente susceptibles. Se estima que un 5%-10% de los incidentalomas suprarrenales son feocromocitomas clínicamente silentes. Dado que no son inactivos desde el punto de vista bioquímico, situaciones como la inducción anestésica, el parto, la cirugía o la punción biópsica suprarrenal pueden precipitar una crisis hipertensiva. Por tanto, ante una masa suprarrenal debe descartarse siempre la presencia de un feocromocitoma.

Diagnóstico y diagnóstico diferencial

Las manifestaciones clínicas del feocromocitoma son tan variadas que se le conoce como el «gran simulador». Situaciones como la HTA asociada a crisis de ansiedad, la ingesta de cocaína, anfetaminas y otros agentes simpaticomiméticos, y hasta el hipertiroidismo, pueden confundirse con un feocromocitoma. Está indicada su valoración en el estudio de HTA secundaria. El cuadro 239-5 resume las situaciones en las que se debe excluir el feocromocitoma mediante pruebas bioquímicas.

Cuadro 239-5 Situaciones en las que está indicado descartar el diagnóstico de feocromocitoma

HTA con dos o más síntomas de la tríada clásica (cefalea, palpitaciones, diaforesis)
HTA maligna, intermitente o extraordinariamente lábil
HTA grave con hipotensión ortostática
HTA de inicio en la infancia o edad joven
HTA sin respuesta tras 1 año de tratamiento y/o con respuesta paradójica a los β-bloqueantes
HTA o síntomas sugestivos provocados por la inducción anestésica, cirugía, embarazo o la administración de ciertos fármacos (β-bloqueantes, antidepresivos tricíclicos, fenotiazinas, metoclopramida, guanetidina, histamina, glucagón, tiramina, fármacos citotóxicos, corticotropina y tirotropina)

	HTA asociada a componentes de alguno de los síndromes familiares (carcinoma medular de tiroides, cordomas pulmonares, etc.)
	Historia familiar de MEN2, enfermedad de von Hippel-Lindau, neurofibromatosis o paraganglioma familiar, o bien antecedentes familiares de muerte súbita o enfermedad vascular cerebral o coronaria en edades jóvenes
	Masa suprarrenal detectada de forma fortuita (incidentaloma)

HTA: hipertensión arterial; MEN2: neoplasia endocrina múltiple de tipo 2.

Diagnóstico bioquímico

Se basa en la demostración analítica de la hiperproducción de catecolaminas o sus metabolitos. Su estudio está indicado cuando existe un cuadro clínico compatible, en la investigación de tumores suprarrenales y cuando se sospecha un síndrome hereditario, ya sea por identificación de la mutación germinal o de otros tumores o manifestaciones asociadas. Dadas las graves consecuencias que potencialmente puede tener un feocromocitoma y que a menudo tras diagnosticarlo se logra su curación, es crucial disponer de un método de cribado lo más sensible posible.

La variabilidad de fenotipo bioquímico de estos tumores hace que ningún parámetro ofrezca una precisión diagnóstica del 100%. Se recomienda determinar los metabolitos O-metilados (metanefrina y normetanefrina) en la orina de 24 h o en el plasma. Es aconsejable que el estudio plasmático se lleve a cabo tras 30 min en posición supina. Debido a la elevada sensibilidad de las metanefrinas plasmáticas libres determinadas por inmunoanálisis enzimático (> 90%), un resultado normal permite descartar el feocromocitoma, excepto en casos excepcionales. Su especificidad algo menor puede mejorarse con la determinación simultánea de catecolaminas urinarias fraccionadas.

La estrategia diagnóstica se definirá según el contexto clínico. En el cribado de feocromocitoma en un incidentaloma suprarrenal, las metanefrinas plasmáticas normales descartan el feocromocitoma silente. Si existe una sospecha clínica de feocromocitoma, ante un resultado normal puede optarse por repetir la analítica o complementarla con la determinación de catecolaminas urinarias fraccionadas. En pacientes con susceptibilidad genética conocida se concederá especial valor a la evolución de los parámetros bioquímicos a lo largo de su seguimiento. Valores de metanefrinas 2 veces por encima del límite alto de normalidad son altamente sospechosos, y el siguiente paso sería localizar la lesión; en cambio, valores ligeramente elevados pueden sugerir un falso positivo, especialmente si la sospecha clínica es baja, la imagen es negativa y no existe susceptibilidad familiar. En estos casos se puede usar la prueba de inhibición con clonidina, un agonista central α_2-adrenérgico que inhibe la liberación de noradrenalina neuronal, pero no suprarrenal o tumoral. Un descenso de la noradrenalina plasmática superior al 50% o de la normetanefrina al 40% a las 2 h de administrar 0,3 mg de clonidina descarta el feocromocitoma.

Algunos tumores (especialmente los menos diferenciados) segregan predominantemente dopamina, y para su detección es necesario determinar este parámetro o su metabolito O-metilado, metoxitiramina. La determinación de cromogranina A puede ser útil en tumores silentes.

Diagnóstico de localización

Tras el diagnóstico bioquímico se debe localizar el feocromocitoma o paraganglioma. La ecografía únicamente es útil en casos urgentes, durante la gestación y en la edad pediátrica. Los estudios de imagen recomendados son, en primer lugar, la TC y la RM como métodos de alta resolución espacial, que además de localizar el tumor ofrecen importante información (extensión, invasión de estructuras vecinas) para establecer la estrategia quirúrgica, y, en segundo lugar, estudios funcionales mediante gammagrafía o PET (fig. 239-7).

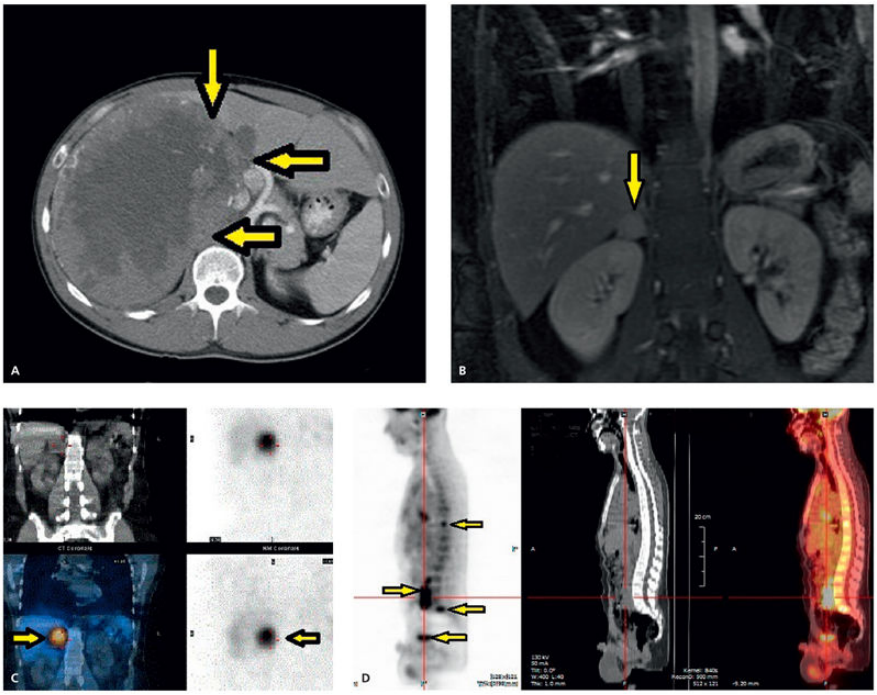


FIGURA 239-7 Pruebas de imagen para la localización de feocromocitomas y paragangliomas. **A.** TC. Feocromocitoma maligno derecho de 18 cm con infiltración hepática. **B.** RM. Feocromocitoma benigno de la suprarrenal derecha. **C.** Gammagrafía con ^{123}I-MIBG. Intensa captación en el hipocondrio derecho, localizada en la suprarrenal en la imagen de integración con la TC. **D.** PET con ^{18}F-FDG integrada con TC. Paraganglioma maligno hipogástrico, y metástasis óseas vertebrales y pélvicas.

Los feocromocitomas suelen ser mayores de 2-3 cm en el momento de su presentación clínica, por lo que generalmente pueden detectarse por TC o RM. La sensibilidad de la TC con contraste (v. fig. 239-7) es de un 95%-100% para detectar feocromocitomas suprarrenales y alrededor del 80% para los extrasuprarrenales. Su principal problema, especialmente en los pacientes con diagnóstico bioquímico dudoso, es su falta de especificidad. La RM tiene una sensibilidad comparable a la TC para detectar feocromocitomas suprarrenales, y mayor especificidad debido a la señal hiperintensa en las imágenes potenciadas en T2 (v. fig. 239-7). La RM se recomienda en niños y embarazadas, y es también de gran utilidad para localizar los paragangliomas, especialmente de cabeza y cuello, y las metástasis.

La imagen funcional ofrece mayor especificidad y es especialmente útil en el diagnóstico de lesiones multifocales y metástasis. Se utiliza la gammagrafía con metayodobencilguanidina (MIBG) marcado con ^{123}I. La MIBG, semejante estructuralmente a la noradrenalina y capaz de unirse a su trasportador, es captada por la médula suprarrenal y los tejidos con rica inervación simpática, así como por los feocromocitomas y los paragangliomas (v. fig. 239-7) con una especificidad cercana al 100%. Permite la localización de feocromocitomas uni- o multicéntricos, paragangliomas y metástasis a distancia en cualquier localización, además de detectar la hiperplasia medular en los pacientes con predisposición. Su sensibilidad, del 85%-90% en la localización suprarrenal, es inferior en tumores extrasuprarrenales y metástasis. Una de las principales causas de falsos negativos es la interferencia farmacológica por algunos antihipertensivos (labetalol, calcioantagonistas), antidepresivos tricíclicos e inhibidores de la monoaminooxidasa, simpaticomiméticos (fenilefrina, fenilpropanolamina, efedrina) y la cocaína. Los β-bloqueantes, los IECA y los diuréticos no interfieren en la prueba. En tumores no resecables con imagen positiva con ^{123}I-MIBG se puede plantear tratamiento con el radionúclido unido a ^{131}I. En cuanto a la gammagrafía con análogos de la somatostatina (^{111}In-pentetreótido), resulta menos sensible y específica; sin embargo, en ocasiones detecta lesiones, principalmente extrasuprarrenales, negativas con ^{123}I-MIBG, y permite valorar la presencia de receptores de somatostatina en tumores malignos no resecables que puedan ser tributarios de tratamiento con análogos de la somatostatina de larga duración o radionúclidos, como [^{177}Lu-DOTA]-octreotato.

En cuanto a la PET, si bien su especificidad es baja, detecta con gran sensibilidad los tumores suprarrenales y extrasuprarrenales, y también las metástasis (v. fig. 239-7). La PET-TC con ^{18}F-FDG es la técnica preferida en pacientes con metástasis, especialmente en pacientes con mutación de la succinil deshidrogenasa B (SDHB). En algunos centros se dispone de trazadores que incorporan precursores de catecolaminas marcados como ^{18}F-DOPA o ^{18}F-fluorodopamina (especialmente útil en paragangliomas de cabeza y cuello), o derivados de análogos de somatostatina DOTA-Tyr3-octreótido (DOTATATE) unidos al radiotrazador de PET ^{68}Ga (^{68}Ga-DOTATATE). Si bien la escasa disponibilidad de estos trazadores limita su uso y experiencia, la PET con ^{68}Ga-DOTATATE ha mostrado ser excepcional en el diagnóstico de metástasis asociadas a mutación de la SDHB, y por su valor predictivo de la eficacia terapéutica del ^{177}Lu-DOTATATE.

Diagnóstico genético

El feocromocitoma hereditario integra diversas entidades trasmitidas con patrón autosómico dominante en relación con un oncogén (*RET*, causante de la MEN2) y un creciente listado de genes supresores de tumor, relacionados con la enfermedad de von Hippel-Lindau, la neurofibromatosis de tipo 1 y los síndromes de paraganglioma-feocromocitoma familiar, entre otros. Día a día se describen nuevos genes implicados en el desarrollo de esta enfermedad. Hasta la fecha hay descritas mutaciones en más de 19 genes, de los cuales 12 están asociados a enfermedad sindrómica. Son síndromes clínicamente complejos, que se resumen en la tabla 239-5. Al menos el 25% de los pacientes con feocromocitomas supuestamente esporádicos pueden, aun en ausencia de historia familiar evidente, presentar mutaciones germinales de alguno de los numerosos genes que confieren susceptibilidad para desarrollar estos tumores (v. tabla 239-5). Se debería considerar el estudio genético en todos los pacientes con feocromocitoma/paraganglioma, y está especialmente indicado en los pacientes con diagnóstico en edad joven, con tumor adrenal múltiple o bilateral y en los que presentan metástasis.

Tabla 239-5

Síndromes genéticos asociados con feocromocitomas y paragangliomas

Vía de señalización	Proporción de hereditario	Gen	Nombre	Manifestaciones	Localización del FC/PG (de mayor a menor frecuencia)	Secreción
Ciclo seudohipoxia relacionado con el ciclo TCA (el 10%-15% de los FC/PG)	100%	*SDHA*	Subunidad A de la enzima succinato-deshidrogenasa del complejo II mitocondrial → síndrome de Carney-Stratakis	Tumores del estroma gastrointestinal (GIST), tumores hipofisarios, condroma pulmonar, carcinoma renal	Cualquier localización; cabeza y cuello	
		SDHB	Subunidad B de la enzima succinato-deshidrogenasa del complejo II mitocondrial		Adrenal, extraadrenal, cabeza y cuello, metástasis	NA, DA, no secretor
		SDHC	Subunidad C de la enzima succinato-deshidrogenasa del complejo II mitocondrial		Cabeza y cuello	DA, no secretor
		SDHD	Subunidad D de la enzima succinato-deshidrogenasa del complejo II mitocondrial		Adrenal, extraadrenal, cabeza y cuello	NA, DA, no secretor
		SDHF2	Factor 2 de la subunidad A de la enzima succinato-deshidrogenasa del complejo II mitocondrial			
		FH	Fumarato deshidrogenasa	Leiomiomatosis, carcinoma renal	Adrenal, multifocal, metástasis	NA
Ciclo seudohipoxia relacionado con VHL/EPAS1 (el 15%-20% de los FC/PG)	25%	*VHL*	Von Hippel Lindau 2A (VHL-2A)	Hemangioblastomas, carcinoma renal, cistoadenoma epididimal, TNE pancreáticos, anomalías de la retina	Adrenal, extraadrenal, no cabeza y cuello	NA
		EPAS1	Síndrome de Pacak-Zhuang (síndrome de somatostatinoma-policitemia)	Policitemia, somatostatinoma, anomalías de la retina		
Señalización Wnt (el 5%-10% de los FC/PG)	0%	*CSDE1* *MAML3*		FC/PG esporádico, recurrente	Adrenal, extraadrenal (poco frecuente), no cabeza y cuello	A

Vía de señalización	Proporción de hereditario	Gen	Nombre	Manifestaciones	Localización del FC/PG (de mayor a menor frecuencia)	Secreción
Señalización de las cinasas (el 50%-60% de los FC/PG)	20%	*RET*	MEN2A y MEN2B	2A: CMT, FC, HPP, liquen cutáneo amiloide 2B: CMT, FC, neuromas mucosos, hábito marfanoide	Adrenal, extraadrenal (poco frecuente)	A
		NF1	Neurofibromatosis (VHL-2B)	Manchas café con leche, nódulos de Lisch en el ojo, neurofibromas, discapacidad intelectual, rasgos dismórficos, anomalías esqueléticas		A
		MAX		Oncocitoma renal		A
		TMEM127				A
		HRAS		FC unilateral, esporádico, benigno		A, NA

A: adrenalina; CMT: carcinoma medular de tiroides; DA: dopamina; FC: feocromocitoma; HPP: hiperparatiroidismo primario; MEN2A: neoplasia endocrina múltiple de tipo 2A; MEN2B: neoplasia endocrina múltiple de tipo 2B; NA: noradrenalina; PG: paraganglioma; TNE: tumores neuroendocrinos.

Pronóstico

La supervivencia a los 5 años de los pacientes intervenidos por feocromocitoma aparentemente benigno es del 96% (similar a la población normal ajustada por edad). Sin embargo, dado que no hay criterios histológicos certeros de benignidad y que se han descrito recurrencias locales, metástasis o desarrollo de nuevas lesiones primarias tras años de latencia, se recomienda el seguimiento prolongado de todos los pacientes (al menos durante 10 años). En los casos de mayor riesgo (tumores de gran tamaño o localmente invasivos o de localización extrasuprarrenal, o en el contexto de alteraciones genéticas o inicio en la infancia), el control debe ser más estrecho y «de por vida».

La mortalidad global de los feocromocitomas malignos es del 60% a los 5 años. La evolución natural de estas lesiones es muy variable, ya que en el 50% de los casos existe una rápida progresión y muerte antes de 5 años, mientras que la otra mitad de los pacientes presentan un curso indolente con larga supervivencia, a pesar de la existencia de enfermedad metastásica.

Tratamiento

Tras el diagnóstico bioquímico y la localización del feocromocitoma se debe proceder a su exéresis quirúrgica después de una preparación adecuada para prevenir las crisis hipertensivas asociadas a la liberación de catecolaminas durante la inducción anestésica o la manipulación del tumor durante su resección. Se realizará un bloqueo α-adrenérgico que se iniciará 10-14 días antes del procedimiento quirúrgico. El fármaco de elección ha sido durante años la fenoxibenzamina, un antagonista α-adrenérgico no competitivo y no selectivo; la dosis inicial de 10 mg 1-2 veces al día se aumenta gradualmente hasta conseguir la normotensión. Otra alternativa es la doxazosina, antagonista α_1 selectivo y competitivo, de acción menos prolongada, lo que disminuye el riesgo de hipotensión tras la resección del feocromocitoma. Su dosis inicial es de 2 mg/12 h, y se incrementa hasta controlar la HTA, hasta 16 mg/día. También se utilizan antagonistas de los canales de Ca, ya sean solos o asociados a antagonistas α-adrenérgicos. El bloqueo β-adrenérgico puede estar indicado para el control de la taquicardia persistente, las taquiarritmias

supraventriculares o el ángor, y nunca debe iniciarse antes de establecer el bloqueo α-adrenérgico, ya que puede agravarse la HTA. Las dosis requeridas suelen ser bajas, por ejemplo, 60-80 mg/día de propranolol. La α-metilparatirosina, inhibidor de la tirosina hidroxilasa, reduce la síntesis de catecolaminas; puede emplearse asociada a bloqueo α y β, ya sea en la preparación preoperatoria o en el tratamiento crónico de los tumores avanzados y no resecables. Los diversos abordajes farmacológicos no han sido comparados de forma sistemática; independientemente de la elección, requieren un seguimiento cuidadoso, habitualmente supervisado por el endocrinólogo y el anestesiólogo.

La intervención quirúrgica por laparoscopia es la técnica de elección para los feocromocitomas suprarrenales y también para muchas lesiones extrasuprarrenales abdominales (suprarrenalectomía laparoscópica o retroperitoneoscopia), a menos que existan datos previos indicativos de malignidad. En el caso de tumores invasivos o muy grandes se recomienda el abordaje abierto. En pacientes con feocromocitomas hereditarios a los que ya se ha realizado una suprarrenalectomía, se puede plantear una resección parcial contralateral con preservación cortical para evitar el déficit gluco- y mineralocorticoide.

La enfermedad avanzada no resecable es susceptible de diversas modalidades terapéuticas que no son curativas, pero permiten, junto con el tratamiento farmacológico, un mejor control sintomático, además del control de la progresión de la enfermedad. Puede estar indicado el tratamiento quirúrgico para reducir masa tumoral y mejorar el cuadro de hipersecreción de catecolaminas; también se han empleado radiofrecuencia o crioablación. La radioterapia externa se utiliza para el control de metástasis óseas. Respecto al uso de radionúclidos, desde hace muchos años se emplea ^{131}I-MIBG, y más recientemente se ha introducido el ^{177}Lu-DOTATATE. En los últimos años se han introducido fármacos inhibidores de tirosín-cinasas y antiangiogénicos con resultados prometedores. La quimioterapia con ciclofosfamida, vincristina y dacarbazina (CVD) se usa como tratamiento paliativo en la enfermedad rápidamente progresiva. La temozolomida también se ha usado en pacientes con mutación de SDHB. Las diversas alternativas de tratamiento deben aplicarse de forma individualizada.

Bibliografía especial

Alrezk R, Suarez A, Tena I, Pacak K. Update of pheochromocitoma sindromes: genetics, biochemical evaluation and imaging. Front Endocrinol (Lausanne) 2018;27(9):515.

Crona J, Taïeb D, Pacak K. New perspectives on pheochromocytoma and paraganglioma: toward a molecular classification. Endocrine Reviews 2017;38:489-515.

Davison AS, Jones DM, Ruthven S, Helliwell T, Shore SL. Clinical evaluation and treatment of phaeochromocytoma. Ann Clin Biochem 2018;55(1):34-48.

Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, Giménez-Roqueplo AP, Grebe SK, Murad MH, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2014;99:1915-42.

Van Berkel A, Lenders JW, Timmers HJ. Diagnosis of endocrine disease: biochemical diagnosis of phaeochromocytoma and paraganglioma. Eur J Endocrinol 2014;170:R109-19.

Incidentalomas suprarrenales

Concepto

Se define como incidentaloma suprarrenal el tumor mayor de 1 cm de diámetro hallado de forma insospechada al realizar una exploración de imagen por motivos no relacionados. El uso generalizado de las técnicas de imagen y la mejora en su definición han convertido al incidentaloma suprarrenal en un problema clínico común. Su prevalencia alcanza hasta el 4% en diversos estudios de imagen (ECO, TC, RM) y aumenta hasta el 10% en mayores de 70 años; en estudios necrópsicos se encuentran hasta en un 6%-12%. Para su manejo, el primer paso consiste en descartar la neoplasia maligna primaria o metastásica, para luego valorar su funcionalidad. La mayoría de los incidentalomas suprarrenales son tumores benignos, generalmente adenomas, clínicamente no funcionantes, si bien su estudio detallado en ocasiones demuestra una secreción autónoma de cortisol, conocida como *síndrome de pre-Cushing* o *de Cushing subclínico*, que podría progresar con el tiempo.

Diagnóstico diferencial y exploraciones complementarias

El principal reto del incidentaloma suprarrenal es descartar una lesión maligna. El tamaño, las características de la imagen y la histología obtenida mediante punción transcutánea (si se considera necesario) son útiles para estudiar lesiones sospechosas. Aunque el tamaño de la lesión no se considera un criterio de certeza de malignidad, el carcinoma suprarrenal es más prevalente en las lesiones mayores de 4 cm. La TC y, en menos ocasiones, la RM son exploraciones imprescindibles para el estudio de estas lesiones. En la caracterización de la lesión se tienen en cuenta, al igual que en otros órganos, la forma y la estructura (homogénea o heterogénea), así como el comportamiento antes y después de la administración de contraste. Los adenomas o hiperplasias suelen presentar una densidad inferior a 10 UH en la TC sin contraste, debida a su alto contenido en grasa citoplasmática, a diferencia de las metástasis, los carcinomas adrenales o el feocromocitoma. Un rápido aclaramiento del contraste, superior al 50%-60% en los primeros 10 min tras su administración, caracteriza también a los adenomas, pero no a otras lesiones. En la RM, las lesiones corticales benignas son isointensas con el hígado en T1 y T2, mientras que una señal hiperintensa en T2 es característica de algunos carcinomas primarios, metástasis y, sobre todo, del feocromocitoma. La biopsia suprarrenal mediante punción percutánea con aguja fina y guiada por TC (previo despistaje de feocromocitoma) puede ser útil en el diagnóstico diferencial entre tumores primarios adrenales y metástasis adrenales en pacientes con tumores ya conocidos.

El carcinoma de la corteza suprarrenal, cuya prevalencia entre los incidentalomas oscila entre el 1,1% y el 4,7%, se presenta con frecuencia como una lesión grande (> 4-6 cm) que puede desplazar las estructuras adyacentes, heterogénea, frecuentemente con calcificaciones (30%) e hiperdensa en la TC (> 20 UH); en la RM, es hipointensa en T1 e hiperintensa respecto al hígado en T2. El estudio citológico puede confirmar el origen suprarrenal e incluso sugerir características celulares de malignidad que deben ser confirmadas por el estudio histológico. Las *metástasis* localizadas en las suprarrenales representan, según las series, el 0,7%-2,3% de los incidentalomas. Suelen aparecer en el contexto de una enfermedad neoplásica, con mayor frecuencia en los carcinomas de pulmón o mama y melanomas. Si no es así, puede ser difícil su diferenciación respecto a algunos adenomas. Además, en pacientes con enfermedad neoplásica, pero sin otras metástasis, es importante caracterizar el tumor suprarrenal mediante estudio citológico o histológico, ya que se tratará de un adenoma no funcionante en el 70% de los casos.

El *mielolipoma suprarrenal* es un tumor benigno compuesto de diferentes proporciones de tejido adiposo y mieloide; puede ser de gran tamaño y condicionar clínica de compresión. Es un tumor muy ecogénico, con una densidad en la TC marcadamente baja. Las enfermedades suprarrenales granulomatosas, como la *tuberculosis* y la *histoplasmosis*, presentan imágenes radiológicas inespecíficas, con lesiones asimétricas, heterogéneas, quísticas o con calcificaciones, que reflejan el grado de evolución y de necrosis. Las *lesiones hemorrágicas* pueden desarrollarse en el contexto de coagulopatías, traumatismos o sangrado de lesiones

preexistentes; muy raramente se desarrollan *hematomas crónicos espontáneos*, que simulan lesiones sólidas de difícil diagnóstico. La imagen clásica más habitual del incidentaloma suprarrenal corresponde al *adenoma suprarrenal:* una lesión pequeña, de densidad homogénea, superficie lisa, atenuación baja (< 10 UH) y rápido lavado (> 50%) tras contraste en los primeros 10 min, que es isointensa en T1 y T2 en la RM. Hasta en el 10%-15% de los pacientes, el incidentaloma suprarrenal es bilateral. En estos casos, es preciso descartar el déficit enzimático, el feocromocitoma, las metástasis, el linfoma, las enfermedades infiltrativas o infecciosas, hemorragias o la hiperplasia macronodular bilateral primaria, aunque la mayoría son lesiones benignas no funcionantes.

Además de evaluar la potencial naturaleza maligna de la(s) lesión(es), es preciso identificar las que son funcionantes. Según las series, aproximadamente el 80%-90% de las lesiones benignas corresponden a adenomas no funcionantes; el 6,4%-12,5%, a síndrome de Cushing subclínico; el 3%-5,2%, a feocromocitoma, y el 0,7%-2,3%, a hiperaldosteronismo primario. Aunque los antecedentes clínicos y de laboratorio y la exploración física pueden guiar las exploraciones complementarias, se recomienda el cribado de síndrome de Cushing y feocromocitoma en todos los casos, además del de hiperaldosteronismo primario cuando se asocia HTA o hipocalemia. Se han empleado diversas pruebas de cribado de síndrome de Cushing (test de frenación con 1 mg de dexametasona, la determinación de cortisol libre en la orina de 24 h y, más recientemente, el cortisol salival nocturno). Cualquier hallazgo patológico debería ser confirmado con al menos una segunda prueba de cribado.

En el caso del feocromocitoma, son útiles tanto la determinación de metanefrinas y catecolaminas en la orina de 24 h como la de metanefrinas en el plasma. La mayor especificidad de las metanefrinas urinarias la hacen quizá preferible en los casos de incidentaloma, en especial, cuando la imagen es poco sugestiva de feocromocitoma. Sin embargo, es preferible la determinación de metanefrinas en el plasma cuando la imagen es sospechosa. Por último, debe evaluarse el cociente entre aldosterona y renina si existe HTA.

Tratamiento y pronóstico

Debe considerarse la extirpación quirúrgica de las lesiones mayores de 4 cm al existir en este grupo una mayor prevalencia de carcinoma suprarrenal, en especial si se observan características sospechosas en la TC/RM. Los pacientes afectados por síndrome de Cushing subclínico presentan una prevalencia mayor a la esperada de trastornos en el metabolismo óseo (incluidas osteopenia y fracturas) y un fenotipo de riesgo cardiometabólico análogo al síndrome metabólico, por lo que se recomienda su seguimiento. Existe controversia respecto a la repercusión del tratamiento quirúrgico sobre estas alteraciones. El tratamiento del carcinoma y del feocromocitoma es quirúrgico. En el hiperaldosteronismo primario, la cirugía es una opción que debe considerarse. En cuanto al adenoma no funcionante, no se aconseja su resección quirúrgica, excepto en los de mayor tamaño o que provoquen un síndrome compresivo.

La frecuencia y el tiempo durante el cual debe seguirse a los pacientes con incidentaloma suprarrenal no están claramente definidos, debido al desconocimiento de su evolución natural. En lesiones menores de 4 cm se ha recomendado la realización de una a tres pruebas de imagen (TC o RM) a partir de los 6-12 meses del estudio basal. Sin embargo, la realización sólo de esta primera prueba de imagen puede ser suficiente. En lesiones sospechosas es recomendable repetir una TC/RM en los primeros 3-6 meses. El crecimiento en más de 1 cm de la lesión durante el seguimiento es criterio para indicar la extirpación quirúrgica. La progresión del adenoma suprarrenal podría ser no sólo morfológica, sino también funcional, con desarrollo de síndrome de Cushing, feocromocitoma o hiperaldosteronismo. Por este motivo, la recomendación actual es el seguimiento funcional anual mediante las pruebas de cribado mencionadas, durante los primeros 4 años, si bien esta postura no es unánime, y algunos autores han sugerido que el seguimiento en los incidentalomas de aspecto benigno por imagen, menores de 2 cm y no funcionantes, podría no ser necesario.

Bibliografía especial

Araujo-Castro M, Sampedro Núñez MA, Marazuela M. Autonomous cortisol secretion in adrenal incidentalomas. *Endocrine*. 2019;64(1):1–13.

Fassnacht M, Arlt W, Bancos I, Dralle H, Newell-Price J, Sahdev A, et al. Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol*. 2016;175(2):G1–G34.

Foo E, Turner R, Wang KC, Aniss A, Gill AJ, Sidhu S, et al. Predicting malignancy in adrenal incidentaloma and evaluation of a novel risk stratification algorithm. *ANZ J Surg*. 2018;88(3):E173–E177.

Hong AR, Kim JH, Park KS, Kim KY, Lee JH, Kong SH, et al. Optimal follow-up strategies for adrenal incidentalomas: reappraisal of the 2016 ESE-ENSAT guidelines in real clinical practice. *Eur J Endocrinol*. 2017;177(6):475–483.

240

Enfermedades de las gónadas

C. Castelo-Branco

L. Audí Parera

L. Bassas Arnau

C. Ros Cerro

I. Salinas Vert

L. Ibáñez Toda

Enfermedades del ovario

C. Castelo-Branco, C. Ros Cerro

Fisiología de las gónadas y del ciclo menstrual

Eje hipotálamo-hipofisario

La regulación del ciclo menstrual se realiza por el eje hipotálamo-hipófisis-ovario, si bien el hipotálamo puede estar influenciado por centros cerebrales superiores.

El *hipotálamo* produce una serie de hormonas que pasan a la hipófisis; entre ellas destaca la *gonadotropin releasing hormone* (GnRH) por su importante acción sobre la función gonadal. La GnRH es un decapéptido producido por el núcleo arcuato que sintetiza y libera hormona estimulante del folículo (FSH) y hormona luteinizante (LH), y cuya vida media en la circulación es muy breve (2-4 min). La producción de GnRH es pulsátil, la frecuencia de los pulsos varía alrededor de 90 min al comienzo de la fase folicular y cada 60-70 min en el período preovulatorio. En la fase lútea disminuye la frecuencia del pulso y aumenta su amplitud. Esta secreción pulsátil de la GnRH, con unos niveles determinados de amplitud y frecuencia, es necesaria para el normal desarrollo del ciclo menstrual.

La regulación de la secreción hipotalámica de GnRH la realizan las siguientes hormonas: las hormonas sexuales (estrógenos y progesterona) inhiben la secreción de GnRH, que constituye el «circuito largo de retroacción»; el estradiol parece aumentar la liberación de GnRH y se supone que puede ser el responsable del aumento que la LH experimenta hacia la mitad del ciclo menstrual; las gonadotropinas hipofisarias pueden ejercer un estímulo inhibidor sobre la producción de GnRH, que constituye el llamado «circuito corto de retroacción»; la propia GnRH puede ejercer también una acción inhibidora sobre su propia producción hipotalámica, que constituye el denominado «circuito ultracorto de retroacción»; el sistema catecolaminérgico, con una acción estimulante de la liberación

pulsátil de la GnRH mediante la noradrenalina, y una acción inhibitoria mediante la serotonina; los opiáceos andrógenos inhiben la liberación de GnRH; los neuropéptidos, que incluyen el neuropéptido Y, estimulan la liberación pulsátil de GnRH cuando los niveles de estrógenos son normales, aunque la inhiben en ausencia de estrógenos; la hormona liberadora de corticotropina (CRH), al igual que los glucocorticoides, la prolactina (PRL) y el ácido gammaaminobutírico (GABA), inhiben la secreción de GnRH, y la galanina incrementa la secreción de GnRH.

La FSH y la LH, producidas en el lóbulo anterior de la hipófisis, son glucoproteínas formadas por dos subunidades, denominadas α y β, que se unen de forma covalente. La FSH estimula el crecimiento de los folículos durante la fase folicular del ciclo y la secreción de hormonas sexuales, particularmente el estradiol, de las células de la granulosa de los folículos maduros. La LH estimula la producción de hormonas sexuales, que, en combinación con la FSH, originan estradiol. Igualmente, la LH mantiene la diferenciación y la maduración de las células de la granulosa inducidas por la FSH. Desempeña igualmente un papel importante en la ovulación: el aumento de LH en la mitad del ciclo desencadena la rotura del folículo maduro y la expulsión del ovocito. Tras la ovulación, la LH estimula la producción de progesterona en el cuerpo lúteo. El descenso de los niveles de estradiol y de progesterona procedentes de la regresión del cuerpo lúteo del ciclo precedente inicia el incremento de FSH, que estimula el crecimiento folicular y la secreción de estradiol.

La producción de FSH es ligeramente más alta en la primera mitad de la fase folicular que en el resto de esta fase. Esta elevación de la secreción de FSH estimula el crecimiento del folículo en el ovario. Posteriormente se aprecia una caída de los niveles de FSH, y la producción de esta hormona se mantiene constante hasta la mitad del ciclo, momento en el que tiene lugar una elevación brusca, que coincide también con un pico en la producción de LH.

En el *ovario* existen tres tipos de células productoras de hormonas: a) células de la teca interna; b) células de la granulosa, y c) células intersticiales del estroma. Las hormonas hipofisarias FSH y LH estimulan la biosíntesis de las hormonas esteroides del ovario. Los esteroides sexuales se dividen en tres grupos principales según el número de átomos de carbono que poseen. La serie con 21 carbonos comprende los corticosteroides y los

progestágenos, y la estructura básica es el núcleo de *pregnano.* La serie con 19 carbonos engloba todos los andrógenos y se basa en el núcleo de *androstano,* en tanto que los estrógenos son esteroides con 18 carbonos basados en el núcleo de *estrano.*

Hormonas producidas por el ovario

Los *estrógenos* producidos en el ovario pasan rápidamente a la circulación, donde se unen en su mayoría (98%-99%) a proteínas portadoras. La principal proteína portadora es una β-globulina, denominada SHBG *(sex-hormone binding globulin).* Una porción pequeña se une a una seroalbúmina de forma laxa. La porción de estrógenos libre (1%-2%) puede penetrar en la célula diana, unirse al receptor específico y ejercer su acción biológica. La secreción de estrógenos en los primeros días del ciclo es del orden de 50 a 80 µg diarios, se eleva hasta alcanzar cifras en la ovulación comprendidas entre 260 y 350 µg, desciende paulatinamente y vuelve a aumentar de nuevo hacia la mitad de la segunda fase del ciclo para descender después con cierta rapidez hasta la menstruación, cuando alcanza niveles mínimos. Las cifras de estradiol en el plasma suelen variar entre 50 y 500 pg/mL, alcanzan los niveles máximos en el día antes del pico de LH, y en la segunda fase del ciclo el máximo de estradiol se sitúa entre el quinto y el séptimo día tras la ovulación.

Los estrógenos cumplen una función vital en la fisiología reproductiva femenina estimulando el crecimiento y la diferenciación celular en el tejido mamario, el útero, la vagina, la vulva y el ovario. Asimismo, los estrógenos se han demostrado de gran importancia en la fisiología cardiovascular. Los estrógenos son requeridos para el crecimiento y la diferenciación neuronal, y se sabe que están relacionados con funciones cognitivas y del estado de ánimo. Desempeñan, además, un papel importante en el funcionamiento y el mantenimiento del esqueleto, al actuar sobre la inducción de las células osteoblásticas del estroma e inhibiendo la reabsorción ósea.

Sobre la vulva, los estrógenos tienen una acción trófica, y sobre la vagina, producen una intensa acción proliferativa. Sobre el cuello uterino, los estrógenos producen un aumento de la anchura del conducto endocervical. El epitelio endocervical es estimulado por los estrógenos, y provoca una secreción cervical abundante, acuosa, transparente, de baja

viscosidad, clara, alcalina, de gran elasticidad y favorable a la penetración de los espermatozoides. Sobre el endometrio, los estrógenos inducen en la primera mitad del ciclo el crecimiento y la proliferación de glándulas, epitelio y estroma. Sobre el miometrio, inducen el crecimiento del útero y estimulan o potencian la dinámica uterina a la oxitocina. Sobre las trompas, parecen ejercer una función estimulante de sus contracciones. Sobre las mamas, aumentan el volumen de las mismas en la pubertad y producen modificaciones en sus elementos constituyentes durante el ciclo menstrual.

Los estrógenos actúan también sobre el metabolismo de los lípidos, pueden provocar vasodilatación al estimular la producción de prostaglandina E o prostaciclina dentro de las células endoteliales de la pared arterial, aumentan la síntesis de proteínas en el hígado, y estimulan el desarrollo de la piel y las mucosas aumentando la pigmentación de la areola. Actúan sobre el cuadro hemático activando la eritropoyesis, tienen una acción antibacteriana y estimulan el tono parasimpático.

Los *gestágenos* o progestágenos producidos en el ovario son la pregnenolona, la progesterona y la 17-α-hidroxiprogesterona. Ejercen su acción principal a través del receptor de progesterona intracelular, aunque también son antagonistas muy potentes del receptor mineralocorticoide, como la aldosterona.

La progesterona produce una discreta disminución del espesor vaginal y un aumento de la descamación de las células de las capas superficiales. Contrariamente a los estrógenos, la progesterona induce una secreción cervical escasa, espesa, opaca, ligeramente alcalina o ácida, con algunos leucocitos y poco favorable a la penetración de los espermatozoides. El orificio cervical externo disminuye de diámetro. La progesterona induce los cambios secretores del epitelio y de las glándulas endometriales, y los cambios vasculares de la segunda fase del ciclo endometrial. Tiene una acción sedante sobre la musculatura uterina y disminuye la respuesta a la oxitocina. En la fase secretora, los ductos mamarios están dilatados y aparece actividad secretora en el epitelio de los alveolos mamarios; en esta fase secretora, el estroma es laxo y edematoso, y los lóbulos están aumentados de volumen. Incrementa la temperatura central (función termogénica) durante la ovulación. Reduce espasmos y relaja los músculos lisos, los bronquios se amplían, actúa como agente antiinflamatorio y regula la respuesta inmune. Reduce la actividad de la vesícula biliar y puede

afectar a la salud de las encías, aumentando el riesgo de gingivitis y caries dentales. Parece disminuir el cáncer de endometrio al regular los efectos del estrógeno.

Los *andrógenos* se producen principalmente en los ovarios y las suprarrenales bajo la influencia de la LH y la ACTH. Entre los andrógenos se incluyen la deshidroepiandrosterona (DHEA), el sulfato de DHEA (DHEA-S), la androstenodiona y la testosterona. La DHEA y el DHEA-S son precursores de la testosterona, el andrógeno más potente. La testosterona se convierte en dihidrotestosterona (DHT) mediante la α-5-reductasa y en estradiol. La mujer sana joven produce aproximadamente 100-400 μg/día de testosterona, 3-4 veces más que de estrógenos. La testosterona modula el deseo sexual, la excitación y el orgasmo. Los niveles de testosterona también afectan a otros aspectos de la fisiología femenina. La producción periférica de andrógenos en la mujer joven a partir de la androstenodiona se realiza en el tejido graso, la piel, el hígado, el músculo esquelético, las glándulas mamarias, la próstata, los huesos, el sistema nervioso central y la unidad pilosebácea.

Además de las hormonas esteroideas, el ovario produce otras *sustancias no esteroideas*, como la inhibina. La inhibina es una glicoproteína formada por dos subunidades llamadas α y β. Existen dos formas de subunidad β, la βA y la βB, las cuales se asocian con una única subunidad α y dan lugar a la formación de los dímeros inhibina A e inhibina B. Su acción biológica consiste en regular la secreción de FSH mediante un mecanismo de retroalimentación negativo.

Menopausia normal

Con los términos *menopausia*, *perimenopausia* o *climaterio* se hace referencia a una etapa de la vida de la mujer que viene marcada por el cese de las menstruaciones periódicas que la han acompañado desde la menarquia, hecho que viene determinado por la disminución de la producción hormonal de los ovarios como consecuencia del agotamiento folicular. Este momento supone un cambio drástico en el equilibrio hormonal de la mujer, que deriva en una serie de cambios físicos y psíquicos, a la vez que se le unen otras situaciones ligadas al envejecimiento y a la aparición potencial de enfermedades. Además, estos

cambios pueden derivar en la aparición de síntomas que pueden tener un impacto negativo en la calidad de vida de la mujer y pueden motivar adaptaciones en su estilo de vida que afecten a esferas tan determinantes como la de la autoimagen, las relaciones de pareja y familiares o las expectativas laborales.

La mediana de edad de aparición de la menopausia varía entre los 48,5 y 52,3 años, aunque, como dato práctico y fácil de recordar, se puede establecer la edad media de la menopausia en 50 años.

Fisiología de la menopausia

La menopausia es la consecuencia final de un proceso progresivo de envejecimiento ovárico. El descenso del número de folículos asociado a la edad dictamina el inicio de los ciclos irregulares y, posteriormente, el cese de los mismos. Los cambios endocrinos más importantes vienen determinados por el declive del *feedback* negativo ejercido por los productos hormonales ováricos sobre el eje hipotálamo-hipófisis.

La reducción de los folículos no es un fenómeno brusco; se trata de una reducción progresiva que determinará los cambios clínicos y endocrinológicos. En la fase más inicial de la transición menopáusica, los ciclos menstruales son normales o ligeramente acortados mientras se están produciendo ligeras alteraciones en el sistema de control ovulatorio, clínicamente imperceptibles. Unos años después, el ciclo se acorta como resultado de un acortamiento de la fase folicular, con existencia de ovulación, fase lútea normal y ascensos leves de la concentración basal de FSH los primeros días del ciclo. Cabe destacar que los ciclos son aún normales. En una fase posterior, los ciclos se alargan debido a un retraso en la selección y el crecimiento del folículo dominante o a ciclos anovulatorios después de sangrado por deprivación sin evidencia de función del cuerpo lúteo. Como resultado, la duración del ciclo puede variar muchísimo entre ciclos en una misma mujer. Algunos de estos ciclos pueden ser ovulatorios (caracterizados por una producción de estrógenos creciente hasta la ovulación y posteriormente una fase lútea con producción de progesterona), mientras que otros son claramente anovulatorios (se produce un aumento y una caída de estrógenos sin producción de progesterona). En este período se observan unos niveles de FSH > 25 mUI/mL y progesterona disminuida en

la fase lútea respecto a mujeres en edad reproductiva. Algunos ciclos pueden caracterizarse por niveles de estrógenos relativamente altos, mientras que otros son relativamente bajos. La clínica asociada a estos fenómenos incluye sofocos, ingurgitación mamaria, hiperplasia endometrial e hipermenorrea-menorragia. Este aumento de FSH se produce en presencia de concentraciones de estradiol normales o elevadas, lo que ha sugerido la presencia de otras moléculas de control dentro del *feedback* negativo, como la inhibina.

Es difícil predecir cuándo será el último período menstrual, aunque existen datos que sugieren que las mujeres que experimentan un período de amenorrea de mínimo 3 meses en la perimenopausia pueden esperar el cese definitivo de sus ciclos en los siguientes 4 años.

Cuando tiene lugar la última menstruación, el número de folículos ováricos es inferior a 1.000, y pocos años después de la menopausia, puede afirmarse que ya no quedan folículos ováricos. En último término, se aprecia un incremento de la FSH de 10-20 veces y de la LH de unas 3 veces. Alcanzan una cifra máxima al cabo de 1-3 años de la menopausia, después de lo cual se produce un descenso gradual, pero ligero, de ambas gonadotropinas. Estas concentraciones tan elevadas son pruebas concluyentes de la insuficiencia ovárica. En la posmenopausia, el ovario es de menor tamaño como consecuencia de la depleción folicular y los cambios involutivos, aunque no es ni mucho menos un órgano inactivo. Por un lado, se ha demostrado que, a pesar de la drástica disminución de ovocitos, se pueden encontrar diversos folículos en distintas fases de evolución, y se han descrito fenómenos de «luteinización» de células del estroma, lo que implica que pueden mantener una capacidad de secreción hormonal. Ello explica la aparición esporádica de pérdidas en los primeros años de la menopausia y las sensibles diferencias a nivel clínico entre la menopausia quirúrgica y la menopausia natural. Por último, no debemos olvidar el papel ovárico en la producción de hormonas esteroideas a partir de la posmenopausia. En la posmenopausia, el ovario produce fundamentalmente testosterona. También produce androstenodiona, estrona y estradiol, pero en cantidad muy inferior al ovario en edad fértil.

Manifestaciones clínicas durante la menopausia

La sintomatología varía según el tiempo desde el inicio de la menopausia, y existen síntomas de instauración temprana, a medio plazo y a largo plazo.

La *sintomatología de instauración temprana* empieza en la perimenopausia, tiene su intensidad máxima en torno a la menopausia y, posteriormente, disminuye progresivamente. Afecta con variable intensidad a la gran mayoría de las mujeres:

- Alteraciones menstruales (el 90% de las mujeres). Ciclos anovulatorios y alteraciones hormonales son responsables del cambio de patrón habitual del ciclo menstrual en estas mujeres.
- Síntomas vasomotores (alrededor del 80% de las mujeres). La duración y el grado de intensidad son muy variables y dependen de la raza, son influidos por múltiples factores personales, ambientales o sociales, y son más frecuentes e intensos en casos de mujeres con menopausia yatrogénica. La obesidad, el tabaquismo, el sedentarismo, el nivel socioeconómico bajo, la raza afroamericana y algunas variantes genéticas se consideran factores de riesgo para experimentar sofocos. No se conocen bien los mecanismos subyacentes a los sofocos, pero se hipotetiza una alteración de la función termorreguladora a nivel central, inducida por la deprivación estrogénica. Probablemente se inicia en el hipotálamo y evoluciona causando el incremento de la temperatura central, de la piel y de la tasa del metabolismo.
- Alteración en la sexualidad. Se ha observado disminución de la libido en muchas mujeres posmenopáusicas, debido al descenso de los niveles hormonales. Además, dos tercios de las mujeres sexualmente activas tras la menopausia refieren dispareunia, debido a la atrofia vaginal, que dificulta las relaciones.
- Cambios neurológicos centrales, cambios psicológicos. Se ha descrito un aumento de la prevalencia de cambios de ánimo de las mujeres pre- y perimenopáusicas. La cefalea también es frecuente. Sin embargo, no se ha podido relacionar con el déficit estrogénico.
- Astenia, insomnio (el 40% de las mujeres). Estos síntomas están relacionados con el trastorno en el metabolismo de las catecolaminas, que se produce por la deficiencia estrogénica.

La *sintomatología de instauración a medio plazo* más común incluye las siguientes entidades:

- Alteraciones urogenitales. Debido a la carencia de estrógenos, no hay desarrollo completo de todas las capas celulares del epitelio vaginal. También hay pérdida de colágeno, tejido adiposo, disminución de la vascularización y de la secreción. Todo ello implica adelgazamiento y fragilidad de la mucosa vaginal, peor lubricación y alcalinización del pH vaginal. También la mucosa uretral y el trígono, aparte de sufrir cambios inducidos por envejecimiento, pierden sus características, debido al déficit estrogénico. Todos estos cambios conducen a la atrofia urogenital, que provoca sequedad y prurito vaginal, dispareunia, disuria, urgencia miccional e incontinencia urinaria. La dispareunia, que en ocasiones cursa con hemorragia poscoital, es consecuencia inevitable de la atrofia vaginal intensa y la escasa lubricación. Se ha demostrado la presencia de receptores de estrógenos en el tracto urinario inferior, en el epitelio escamoso de la uretra y en el trígono. Los estrógenos tienen un papel importante en los mecanismos de continencia. Así pues, con la menopausia, los cambios por la atrofia pueden hacer que la función uretral y vesical pueda verse alterada y, por tanto, aparezcan o se agraven síntomas urinarios, como la urgencia, el aumento de frecuencia miccional y la incontinencia.
- Sistema cardiovascular. La patología cardiovascular es la primera causa de muerte en mujeres mayores de 55 años, y parece que el hipoestrogenismo tiene un papel. El nivel de estrógenos se ha relacionado tanto con la concentración de lípidos plasmáticos como con la producción endotelial de óxido nítrico, que mejoraba la vasodilatación coronaria.

Finalmente, la *sintomatología de instauración tardía* incluye diversas entidades relacionadas con el hipoestrogenismo prolongado, como:

- Osteoporosis. Los estrógenos mantienen la salud ósea en la mujer, de forma que su déficit se asocia a pérdida de hueso en época de

posmenopausia y la predispone a sufrir fracturas por fragilidad. Se calcula que alrededor del 55% de las mujeres mayores de 50 años padecen osteoporosis. Las fracturas más habituales en las mujeres posmenopáusicas se localizan en la columna vertebral, la cabeza del fémur, la porción distal del radio y el cúbito (fractura de Colles).

- Dolor articular. En caso de dolor articular, su prevalencia tras la menopausia es hasta del 50%, y en ocasiones es incapacitante, afectando a la calidad de vida.
- Diabetes mellitus. Se ha observado un incremento de la diabetes de tipo 2 en la población de mujeres posmenopáusicas. Probablemente, la pérdida del control intrínseco sobre la glucemia tras la menopausia se debe a la coexistencia del conjunto de varios factores que modifican el nivel de glucosa en la sangre y no sólo al déficit estrogénico: cambio de hábitos dietéticos, estilo de vida que acompaña al envejecimiento y alteración del perfil lipídico, disminución de la masa muscular o redistribución de la grasa corporal tras la menopausia.

Evaluación y tratamiento de la menopausia

El diagnóstico de menopausia en mujeres de más de 45 años se basa en criterios clínicos: cese de ciclos menstruales, sofocos, cambios de humor, insomnio… No es necesaria la medición de los niveles de la FSH en la sangre, pues no ofrece ninguna información adicional. En casos de sospechar un hipertiroidismo, la medición de la TSH sí estaría indicada. En mujeres entre 40 y 45 años con irregularidades menstruales y síntomas climatéricos, se recomienda la valoración endocrinológica, que estaría indicada en mujeres con oligo/amenorrea secundaria con determinaciones de gonadotropina coriónica (hCG), prolactina, TSH y FSH. Por último, en mujeres menores de 40 años, el cese de las menstruaciones con síntomas sugestivos de menopausia precisa un estudio completo de insuficiencia ovárica precoz.

La transición menopáusica es un proceso natural, no una enfermedad, y, por lo tanto, no todas las mujeres precisarán tratamiento. No obstante, la promoción del estilo de vida saludable y la abstención de hábitos tóxicos

deberían ser difundidas entre todas las mujeres menopáusicas que busquen atención médica. Además, se debería recomendar, de modo universal, una dieta equilibrada con aporte suficiente de calcio y vitamina D, ejercicio físico regular y, al mismo tiempo, desaconsejar el tabaquismo o el consumo excesivo de alcohol o café.

Entre las mujeres con *síntomas vasomotores*, una parte experimenta molestias leves, que se pueden aliviar con medidas sencillas, como utilización de ropa adecuada, adaptación de la temperatura ambiental, reducción de peso, dejar de fumar y evitar los picantes, entre otras recomendaciones. En caso de no poder controlar los síntomas con estas medidas, existen opciones farmacológicas. El tratamiento hormonal (TH) es actualmente el método más efectivo para los síntomas vasomotores y las alteraciones del sueño asociadas. La decisión de iniciar un tratamiento para el alivio sintomático debe basarse en la frecuencia, la intensidad y la tolerancia a los sofocos, además de una valoración de riesgo-beneficio y la actitud personal de la paciente ante la menopausia. Por regla general, se recomienda iniciar el tratamiento tempranamente tras la menopausia (o la aparición de los síntomas si es en la perimenopausia) y utilizar la menor dosis que sea eficaz y durante el mínimo tiempo necesario. La clonidina, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina, la gabapentina y los fitoestrógenos son alternativas no hormonales.

En pacientes con *síndrome genitourinario de la menopausia* se suele indicar como primera línea de tratamiento los hidratantes, lubricantes o regeneradores no hormonales del trofismo vaginal. Sin embargo, el manejo etiológico se basa en la aplicación de estrógenos locales. Su uso es seguro en mujeres sanas con útero conservado, ya que la absorción hormonal sistémica es mínima, y todas las presentaciones (geles, tabletas, óvulos, anillos vaginales) han demostrado ser igual de efectivas. Otras opciones incluyen los moduladores selectivos de receptores estrogénicos (SERM) con acción sobre el trofismo vaginal administrados aislados, como el ospemifeno y el lasofoxifeno, o en combinación con conjugados equinos, como el bazedoxifeno, el uso de deshidroepiandrosterona vaginal (prasterona) o tratamientos con láser. También el TH sistémico (THS) mejora el trofismo vaginal. En caso de presentar trastorno del deseo sexual y la excitación, el tratamiento con testosterona exógena o con tibolona mejora muchos aspectos de su disfunción sexual.

Para alcanzar el correcto desarrollo de la densidad mineral ósea (DMO) y mantenerlo posteriormente, evitando la *osteoporosis*, la alimentación debe incluir cantidades adecuadas de calcio, proteínas y vitaminas, evitando una dieta hiperproteica o excesiva en fosfatos. También son importantes el ejercicio físico, la exposición moderada al sol, eliminar el alcohol y el tabaco y reducir la cafeína.

En los casos en que la osteoporosis precise tratamiento farmacológico, el TH aumenta la DMO en todas las localizaciones estudiadas y disminuye el riesgo de cualquier fractura incluso en situaciones de masa ósea normal u osteopenia. A pesar de su potencial beneficio en el mantenimiento de la salud ósea en la mujer menopáusica, el THS presenta una relación riesgo-beneficio desfavorable en edades avanzadas, por lo que no se recomienda en la prevención y/o el tratamiento de primera línea de la osteoporosis, salvo en pacientes más jóvenes con menopausia inicial que presenten, además de la osteoporosis, sintomatología climatérica. Como alternativa, existen los SERM, como el raloxifeno o el bazedoxifeno, que modulan la función del receptor estrogénico, induciendo un efecto como agonista en el tejido óseo, cardiovascular y antagonista en el endometrio o el tejido mamario. Los bisfosfonatos están indicados en mujeres con osteoporosis densitométrica (<–2,5 DE) y/o fracturas previas, aunque pueden presentar efectos adversos de intolerancia gastrointestinal y, cuando se usan a largo plazo, de aparición de fracturas atípicas. Cabe considerar el uso de teriparatida (fragmento biológicamente activo de la PTH) y denosumab.

Trastornos de la función ovárica

Amenorrea

La amenorrea no es un síndrome ni un diagnóstico, es la manifestación de múltiples causas. En algunos períodos de la mujer es fisiológica, como en la infancia, el embarazo, el puerperio, la lactancia y la menopausia. Sin embargo, si se presenta en otras circunstancias durante el período reproductivo, se considera patológica.

Entendemos por amenorrea primaria la ausencia de menstruación a los 14 años con retraso del crecimiento puberal o de desarrollo de los caracteres sexuales secundarios; o bien la ausencia de esta a los 16 años, con

independencia del desarrollo y de la aparición de las características sexuales; finalmente, también recibe este nombre cuando transcurren más de 5 años entre la telarquia y la menarquia. Cuando en una mujer que ya ha menstruado se produce la falta de menstruación por un período equivalente a por lo menos tres intervalos del ciclo anterior, o 6 meses de falta del ciclo, se considera una amenorrea secundaria.

La fisiología del ciclo menstrual permite identificar varios compartimentos bien definidos de cuyo funcionamiento adecuado depende la menstruación regular. Lo primero ante una amenorrea será identificar si el trastorno se sitúa en: el aparato genital (primer compartimiento), el ovario (segundo compartimiento), la hipófisis anterior (tercer compartimiento) o el hipotálamo y el sistema nervioso central (cuarto compartimiento).

Las principales entidades de cada uno de ellos se desarrollan a continuación. Basados en esta clasificación por compartimentos y en función del momento de aparición de la amenorrea, podemos desarrollar un algoritmo diagnóstico (fig. 240-1).

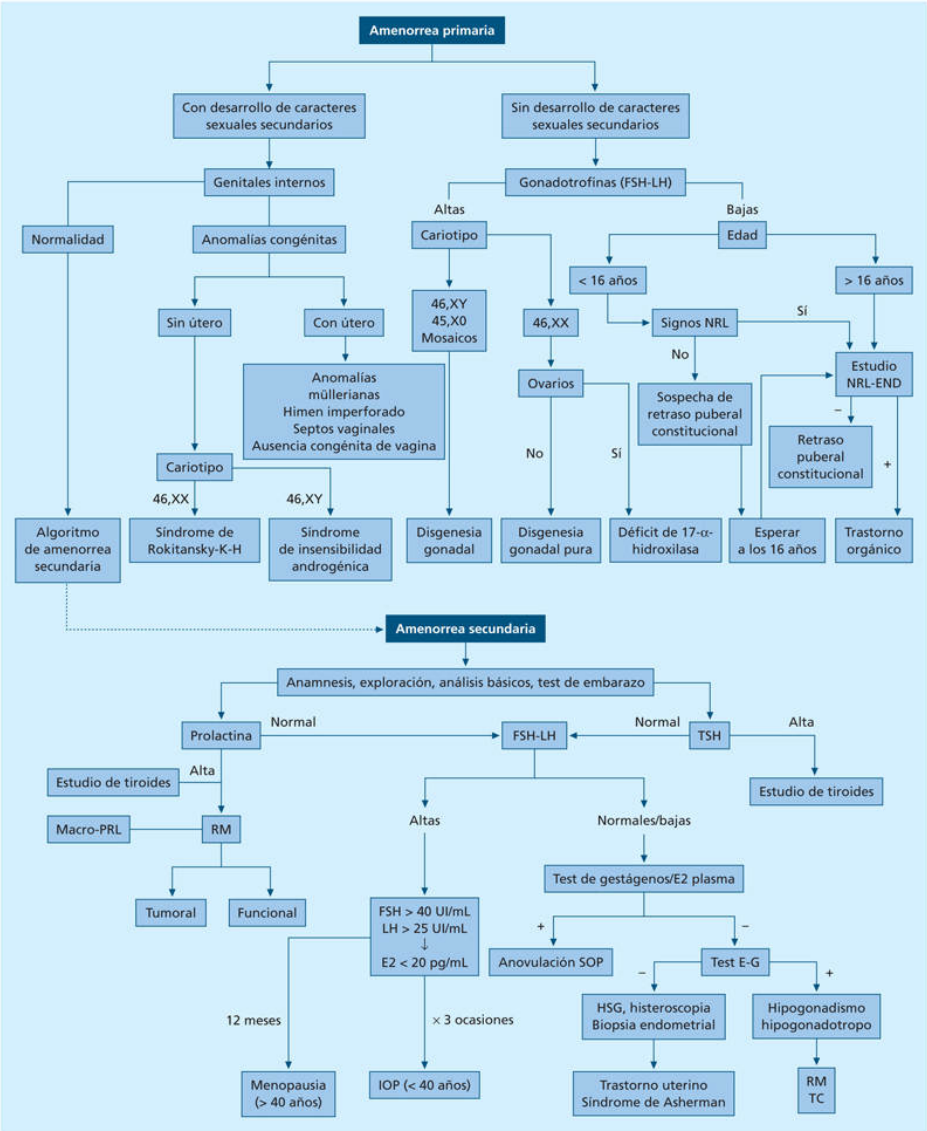


FIGURA 240-1 Algoritmo diagnóstico de las amenorreas. E2: estradiol; FSH: hormona estimulante del folículo; HSG: histerosalpingografía; IOP: insuficiencia ovárica precoz; LH: hormona luteinizante; RM: resonancia magnética nuclear; SOP: síndrome de ovario poliquístico; TC: tomografía computarizada; Test E-G: test estrógenos-gestágenos.

Cabe considerar en el diagnóstico diferencial otras causas endocrinológicas no ováricas de amenorrea: anomalías de la función suprarrenal (hipofunción o hiperfunción) y anomalías de la función tiroidea (hipo- e hipertiroidismo).

Trastornos del aparato genital femenino

En el *síndrome de Asherman*, la amenorrea es fruto de la destrucción del endometrio, generalmente provocada por una cirugía a nivel uterino que provoca la creación de múltiples sinequias intrauterinas (legrado demasiado agresivo, cesárea, miomectomía, metroplastia), que pueden obstruir total o parcialmente la cavidad endometrial, el orificio cervical interno o el canal cervical. La histeroscopia es la prueba diagnóstica de elección, y permite la lisis directa de las adhesiones. Después de la adhesiólisis, se debe utilizar algún método (DIU, sonda de Foley pediátrica intrauterina) para impedir que la cavidad vuelva a sinequiarse.

Las alteraciones en la integridad de los conductos müllerianos cursan con amenorrea primaria. Por medio de la exploración se puede descartar la presencia de un himen imperforado, la obliteración del orificio vaginal y la falta de continuidad de la vagina. Es posible que cérvix o útero estén ausentes o bien que el útero esté presente, pero no la cavidad, o incluso que exista cavidad, pero no endometrio. El problema clínico de la amenorrea por obstrucción es la aparición de un hematocolpos, hematómetra o hemoperitoneo. En estos casos, se debe intentar drenar la colección de sangre desde la parte inferior.

La insensibilidad a los andrógenos es otra de las causas, así como déficits enzimáticos de la esteroidogénesis (v. Desarrollo sexual diferente).

El síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser se caracteriza por la ausencia congénita de útero y vagina, aunque los ovarios están presentes. Puede estar asociado con anomalías urinarias mayores en un 15% (ausencia de riñón) y menores en un 40% (sistema colector doble). También puede haber anomalías óseas hasta en un 5% (la fusión de vértebras cervicales es la más frecuente) o anomalías cardíacas.

En el agonadismo (síndrome del testículo fantasma o evanescente), los pacientes no presentan órganos sexuales internos y no tienen trastorno de la esteroidogénesis. Los genitales externos suelen ser ambiguos, pues el embrión tuvo impregnación androgénica antes de la desaparición de los testículos.

El síndrome de Frasier se caracteriza por neuropatía progresiva, infantilismo sexual, fallo renal y gónadas rudimentarias, en las cuales se puede desarrollar gonadoblastoma. Lo causa una mutación en el gen *WT1.11*.

Trastornos ováricos

Los trastornos ováricos pueden deberse a alteraciones en el desarrollo de los mismos o bien a disfunciones de unas gónadas correctamente desarrolladas aparentemente. En el 30%-40% de los casos de amenorrea primaria debidos a problemas en el desarrollo de las gónadas se observan unas cintillas anormales; cuando ello ocurre, hablamos de disgenesias gonadales. Con frecuencia, la alteración en la formación gonadal es secundaria a un defecto cromosómico, por lo que habrá que realizar un cariotipo a estas pacientes. Así, podremos agruparlas de acuerdo con los siguientes cariotipos: 45,X (50%), mosaicos (25%) o 46,XX (25%). El síndrome de Turner es la causa de hipogonadismo hipergonadotropo congénito más frecuente. Esta y otras formas de disgenesia gonadal se desarrollan más adelante (v. Desarrollo sexual diferente).

El síndrome de Noonan es un desorden autonómico dominante con cariotipo 46,XX, con una incidencia de 1-2.500 nacidos vivos. Está caracterizado por talla baja, enfermedades cardíacas congénitas, genitales externos hipoplásicos y facies distintivas, incluyendo hipertelorismo, fisuras palpebrales, epicanto y orejas de implantación baja. Se han reportado casos de leucemia mielomonocítica crónica asociada con este síndrome.

El síndrome de Vancouver Devriendt es autonómico recesivo y se caracteriza por talla baja, discapacidad intelectual, dismorfismo facial, alopecia, ataxia, extrapiramidalismo y disartria de aparición en la adolescencia con amenorrea primaria.

El síndrome del ovario resistente son casos de hipogonadismo que cursan con valores sanguíneos de gonadotropinas elevados y presencia de folículos ováricos aparentemente normales. La biopsia del ovario es el único medio diagnóstico, si bien su utilidad es más que discutible. El estudio histológico demuestra la existencia de folículos y la ausencia de infiltraciones linfocíticas, observadas en las enfermedades autoinmunes.

El fallo ovárico precoz (FOP) primario es una entidad que afecta aproximadamente al 1% de las mujeres antes de los 40 años, aunque en mujeres con amenorrea primaria, la prevalencia oscila entre el 10% y el 28%. En la mayoría de los casos, la etiología no se conoce, si bien probablemente se trate de un trastorno genético, con desaparición acelerada de folículos. En estos casos, no es raro detectar anomalías en los

cromosomas sexuales. Un fallo ovárico precoz, además, puede ser secundario a un proceso autoinmune o infeccioso, o a irradiación o quimioterapia. El 50% de las mujeres con FOP presentan funcionamiento ovárico intermitente, y aproximadamente entre un 10 y un 20% de los casos con cariotipos normales presentan recuperación espontánea de la función menstrual, por lo cual no podemos asegurar que estas mujeres permanecerán amenorreicas (y, por lo tanto, estériles) para siempre. La biopsia ovárica no está indicada, y una investigación mínima (estudio inmunitario y evaluación de la actividad ovárico-hipofisaria) es lo conveniente. Debido al riesgo incrementado que presentan estas pacientes de presentar trastornos endocrinos de origen autoinmune, está indicado en estas pacientes realizar controles periódicos de hormonas tiroideas, niveles de cortisol y glucemia en ayunas. Como en otros casos de amenorrea hipoestrogénica, el tratamiento hormonal está indicado. Sin embargo, por la posibilidad de ovulaciones espontáneas, los anticonceptivos orales son de elección si no se desea un embarazo. El embarazo espontáneo, si bien no es imposible, es altamente improbable, por lo que, frente al deseo de embarazo, debe sugerirse como mejor opción la donación de ovocitos.

Trastornos en la hipófisis anterior

Los dos tumores hipofisarios más comunes son los adenomas secretores de prolactina y los tumores clínicamente no funcionales. En ocasiones, la sospecha de un tumor hipofisario surge por signos de acromegalia causados por la secreción anómala de GH, o enfermedad de Cushing por exceso de ACTH. La amenorrea y/o la galactorrea pueden preceder a la eventual manifestación clínica de alguno de estos tumores. La mayoría de los adenomas no funcionales segregan FSH (subunidad α), y la amenorrea tiene lugar por la compresión del tallo hipofisario por el tumor y freno al envío de GnRH. Por ello puede observarse un aumento de la prolactina en estas pacientes.

La hipofisitis linfocítica es una infiltración autoinmune que puede remedar un tumor hipofisario, y que frecuentemente ocurre en el embarazo o en los 6 meses posteriores al parto. El uso de inmunoterapia del cáncer con inhibidores de los puntos de control o *checkpoints* ha aumentado la prevalencia de hipofisitis, hasta la fecha muy infrecuente.

En el síndrome de la silla turca vacía, el diafragma selar está incompleto, lo que permite la extensión del espacio subaracnoideo hacia la fosa hipofisaria. En el 5% de las autopsias que se realizan por cualquier causa, se demuestra una silla vacía, y de estas, el 85% son mujeres. La RM en el estudio de una hiperprolactinemia ha demostrado una incidencia de silla turca vacía en el 4%-16% de las pacientes que presentan amenorrea-galactorrea.

El síndrome de Sheehan es secundario a una hemorragia posparto que conduce a infarto y necrosis hipofisaria. Los síntomas de fallo hipofisario aparecen en el posparto inmediato, incluyendo la agalactia y la pérdida de vello en las áreas sexuales. Los déficits de hGH y gonadotrofinas son los más comunes, pero también puede cursar con déficits de ACTH y de TSH. Los déficits de ADH son poco frecuentes.

Trastornos del sistema nervioso central

Las amenorreas hipotalámicas pueden clasificarse en orgánicas, si las estructuras responsables de la síntesis, la vehiculación o la recepción de gonadotropinas están comprometidas; o funcionales, si son secundarias a un bloqueo del núcleo arcuato (que es el encargado de emitir los pulsos de GnRH) en respuesta a situaciones de estrés, ejercicio físico o alteración de los hábitos alimentarios. Las amenorreas hipotalámicas funcionales son las más frecuentes. Estas pacientes tienen un trastorno en la secreción pulsátil de GnRH, y el diagnóstico se realiza por exclusión.

Esta amenorrea se caracteriza por niveles de normales o bajos de gonadotropinas (FSH menor de 10 mUI/mL), niveles normales de prolactina, imagen normal de la silla turca y test de gestágenos negativo.

La anorexia nerviosa provoca una pérdida de peso súbita que puede producir una amenorrea hipogonadotropa. Clínicamente, puede cursar desde un período limitado de amenorrea asociada a una dieta estricta, hasta una enfermedad grave con deterioro potencialmente mortal (la tasa de mortalidad asociada con esta entidad alcanza hasta un 15%). Además de la amenorrea, los signos más comunes que se asocian a la anorexia son estreñimiento agudo, hipotensión, hipotermia, sequedad de la piel, vello suave en la espalda y los glúteos, bradicardia y edema. Además, el abuso de diuréticos y laxantes puede provocar hipopotasemia. La bulimia es un

síndrome que se caracteriza por la ingesta compulsiva de gran cantidad de alimentos, seguida de vómitos autoinducidos. Episodios bulímicos se observan aproximadamente en la mitad de los pacientes con anorexia nerviosa. En las pruebas de laboratorio, hallaremos niveles de FSH y LH bajos, cortisol alto y prolactina normales. Con el aumento de peso, todos los cambios metabólicos se corrigen, y se normaliza el metabolismo. Si bien la secreción de gonadotropinas se puede recuperar con el aumento de peso, el 30% de las pacientes permanecen amenorreicas.

Igualmente, el patrón de supresión hipotalámica y amenorrea es frecuente en las atletas, y también en las mujeres que realizan cualquier tipo de actividad que implica esfuerzo físico exagerado. Casi un tercio de las corredoras que conservan el ciclo tienen fases lúteas cortas o son anovuladoras. Cuando se inicia el entrenamiento antes de la aparición de la menarquia, esta puede tardar en aparecer hasta 3 años, y la posterior incidencia de trastornos del ciclo es superior. Entre las explicaciones posibles, las más plausibles son el nivel crítico de grasa corporal y el efecto del propio estrés.

Los defectos genéticos que cursan con hipogonadismo hipogonadotropo son poco frecuentes.

El síndrome de Kallmann se caracteriza por una secreción deficiente de GnRH que cursa con anosmia o hiposmia. En las mujeres, el trastorno se caracteriza por amenorrea primaria, falta de desarrollo sexual, bajos niveles de gonadotropinas, cariotipo femenino normal y anosmia. Los ovarios conservan la capacidad de respuesta a las gonadotropinas, y es posible inducir la ovulación con gonadotropinas exógenas. La RM demuestra la hipoplasia o la ausencia de surco y bulbo olfatorio en el encéfalo anterior por un defecto en la migración de los axones olfatorios y las neuronas productoras de GnRH desde la placoda olfatoria de la nariz. Se conocen tres modos de transmisión hereditaria: ligada a X, autosómica dominante y autosómica recesiva.

La hipoplasia suprarrenal congénita es un trastorno hereditario ligado a X que cursa con insuficiencia suprarrenal y, en los sobrevivientes, hipogonadismo hipogonadotropo. El síndrome de Prader-Labhart-Willi se caracteriza por hipotonía prenatal, que causa disminución de movimientos, letargia y reflejos disminuidos en la vida infantil, mientras que en la vida adulta persiste la hipotonía con disminución en el tono y la masa muscular,

baja estatura, discapacidad intelectual, manos y pies pequeños, y tendencia a la obesidad. El síndrome Laurence-Moon-Biedl se caracteriza por talla baja, retinitis pigmentosa, sordera, paraplejía espástica, polidactilia, sindactilia, obesidad, hipogonadismo y discapacidad intelectual. El síndrome de Fröhlich cursa con talla baja, obesidad y discapacidad intelectual leve, ocasionada por una alteración del área ventromedial del hipotálamo de carácter tumoral.

Síndrome del ovario poliquístico

Concepto

El síndrome del ovario poliquístico (SOP) afecta al 4%-8% de las mujeres en edad reproductiva; sin embargo, en áreas del mediterráneo alcanza el 10%. Es un trastorno endocrino-metabólico, heterogéneo en su presentación clínica, de probable origen genético, influenciado por factores ambientales, como la nutrición y la actividad física.

Actualmente, la definición más aceptada, aunque no por ello ajena a controversias, es la elaborada por la ESHRE/ASMR, que se conoce como los criterios de Rotterdam. En este consenso se estableció que el diagnóstico debe realizarse por la presencia de dos de los tres siguientes criterios: 1) oligo- o anovulación; 2) signos clínicos y/o bioquímicos de hiperandrogenismo, y 3) ovarios poliquísticos por ecografía, habiendo excluido previamente otras enfermedades con clínica o laboratorio similar, entre ellas: hiperplasia suprarrenal congénita, hiperprolactinemia, síndrome de Cushing y disfunción tiroidea.

Cuadro clínico

La clínica derivada del hiperandrogenismo en la mujer incluye manifestaciones cutáneas como el hirsutismo, el acné, la alopecia y la acantosis *nigricans*, alteraciones del ciclo menstrual en forma de oligomenorrea o amenorrea y anovulación, alteraciones metabólicas, como aumento generalizado de la grasa, y distribución centrípeta de la misma, que se relaciona con la aparición de dislipemias, diabetes y enfermedades cardiovasculares (síndrome X).

El *hirsutismo* se estudia en profundidad en otro capítulo (v. Hirsutismo). El *acné* se evalúa en forma independiente en la cara y la espalda usando la clasificación de leve, moderado y grave, según la cantidad de lesiones y su tipo. La dermatitis seborreica, otra manifestación cutánea hiperandrogénica, se presenta en la cara y en el cuero cabelludo. Finalmente, la hidradenitis supurativa es un absceso crónico que se produce en las zonas con glándulas sudoríparas, como las axilas y los pliegues inguinales. La *acantosis nigricans* es una lesión hiperpigmentada e hiperqueratósica de la piel, que le da un aspecto aterciopelado, y que aparece en la parte posterior del cuello y en zonas de flexuras, como las axilas. Se suele presentar en pacientes hiperandrogénicas muy obesas, y su presencia tiene relación directa con la resistencia a la insulina.

La asociación en numerosos casos de hiperandrogenismo con hiperinsulinemia e insulinorresistencia, hiperlipoproteinemia (especialmente hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, elevación de LDL y disminución de HDL), obesidad central e hipertensión arterial induce un importante incremento del riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares secundarias a la aparición frecuente y precoz de arteriosclerosis en estas pacientes.

Además, se sugiere que las mujeres con hiperandrogenismo presentan un incremento del riesgo de desarrollar enfermedad endometrial, incluido el adenocarcinoma de endometrio, lo que se explica fácilmente por la coexistencia de factores de riesgo de esta neoplasia, como la anovulación crónica, el hiperinsulinismo, la obesidad y la hipertensión.

Finalmente, aunque sin evidencias consistentes, también se han relacionado los estados hiperandrogénicos con un incremento del riesgo de cáncer de mama.

Diagnóstico

De las diferentes determinaciones de andrógenos, los dos mejores predictores para el diagnóstico de hiperandrogenemia son el cálculo de Índice de Andrógenos Libres (FAI) y la determinación de la testosterona libre. El FAI se calcula mediante la fórmula: (testosterona total × 3,47/SHBG) × 100. El valor de la testosterona total se expresa en ng/ml, mientras que el de la SHBG, en nmol/L, por lo que para convertir el valor

de testosterona a la expresión en nmol/L debe multiplicarse su valor por la constante 3,47. Se utiliza como valor de corte un resultado ≥ 4,5, y resultados mayores son indicadores de hiperandrogenemia.

El hiperandrogenismo secundario al SOP se caracteriza por la elevación de las concentraciones de andrógenos circulantes (testosterona libre, testosterona total, androstenodiona, DHEA y DHEA-S). El hiperandrogenismo ovárico funcional debe diferenciarse del hiperandrogenismo suprarrenal, el insulínico y el idiopático.

La ecografía permite visualizar la imagen del ovario y es una de las principales pruebas diagnósticas. Sin embargo, imágenes que recuerdan al ovario poliquístico pueden observarse en mujeres asintomáticas e incluso en las que toman contraceptivos orales durante largos períodos de tiempo. El ovario poliquístico por ecografía se establece cuando al menos uno de los dos ovarios tiene un volumen ovárico mayor de 10 cc y/o presenta 12 o más folículos de 2-9 mm de diámetro.

Tratamiento

En líneas generales, en un hiperandrogenismo ovárico funcional como el SOP, la primera acción debe ser conductual (fig. 240-2). Potenciar el ejercicio, la dieta y la pérdida de peso es clave en el manejo del SOP. Entre un 30%-50% de las pacientes llegan a normalizar el ciclo mediante estas acciones.

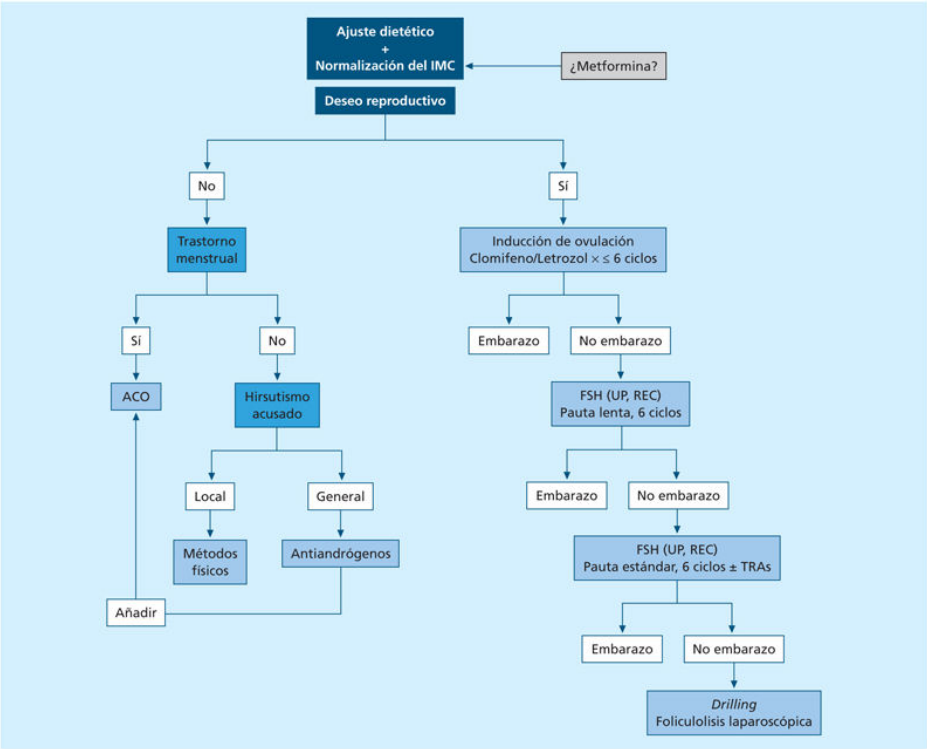


FIGURA 240-2 Esquema de opciones terapéuticas para el tratamiento del síndrome de ovario poliquístico (SOP). ACO: anticonceptivos orales; FSH: hormona estimulante del folículo; IMC: índice de masa corporal; REC: recombinante; TRAs: técnicas de reproducción asistida; UP: ultrapura.

En segundo lugar, debemos considerar si la paciente tiene o no tiene relaciones sexuales, y si hay deseo gestacional. Igualmente, estableceremos el tratamiento según presente o no anomalías del ciclo menstrual. En el caso de tratarse de una paciente sin relaciones sexuales y con trastornos del ciclo, podemos prescribir gestágenos cíclicos o directamente estroprogestágenos (anticonceptivos orales). En caso de presentar ciclos normales y manifestaciones en exceso de hiperandrogenismo, una opción eficaz son los antiandrógenos (flutamida, acetato de ciproterona, espironolactona…), con la posibilidad de que estos induzcan ataxia menstrual y tengamos que combinarlos o cambiarlos por los anteriores.

En pacientes con actividad sexual, se instaurará el tratamiento de acuerdo con su deseo gestacional. Si la paciente desea un embarazo, realizaremos una inducción de la ovulación con citrato de clomifeno o inhibidores de la aromatasa (letrozol) como primera aproximación y gonadotrofinas según el caso (HMG o rFSH). En caso contrario, si la paciente presenta alteración

del ciclo menstrual, se prescribirán anticonceptivos orales con acetato de ciproterona o de clormadinona o gestágenos de tercera generación. En caso de presentar ciclos normales, se tratará a la paciente de igual forma a las anteriores o bien se utilizará un antiandrógeno (flutamida, espironolactona) combinado con un anticonceptivo oral para evitar las alteraciones del ciclo y el embarazo.

El tratamiento más adecuado para mujeres sin deseo gestacional, tengan o no relaciones sexuales y tengan o no trastornos del ciclo, serían los anticonceptivos orales. Su contenido en progestágenos origina anovulación, con la consiguiente supresión de la producción hormonal ovárica y, por tanto, del hiperandrogenismo ovárico; además, aumentan la SHBG, con lo que disminuyen los andrógenos libres, y ciertos gestágenos bloquean el receptor de los andrógenos (ciproterona) o la 5-α-reductasa (clormadinona), con lo que el nivel de andrógenos activos queda reducido drásticamente y la clínica ligada a los mismos mejora de modo evidente. Además, su contenido en estrógenos estabiliza el ciclo, lo que permite menstruaciones regulares por deprivación. Finalmente, el uso de metformina parece recuperarse sobre todo en pacientes con resistencia a la insulina, y el *drilling* ovárico sería un último y controvertido recurso cuando con el uso de gonadotropinas no haya permitido el logro de una gestación.

Bibliografía especial

Baber RJ, Panay N, Fenton A; IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. Climacteric 2016;19(2):109-50.

Cano A. Menopause, A comprehensive approach. Cham (Suiza): Springer International Publishing; 2017.

Castelo-Branco C. Management of Turner syndrome in adult life and beyond. Maturitas 2014;79(4):471-5.

Castelo-Branco C; Cancelo M. Comprehensive clinical management of hirsutism. Gynecological Endocrinology 2010;26:484-93.

Taylor HS, Pal L. Speroff's Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility, 9.ª ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2019.

Enfermedades del testículo

L. Bassas Arnau

Hipogonadismo masculino

Concepto

La función del testículo debe considerarse en su doble vertiente endocrina y exocrina en el varón adulto. Su función endocrina principal es la síntesis de testosterona, responsable de múltiples acciones durante la vida fetal, prepuberal y adulta, que condicionan los cambios morfológicos y funcionales propios del sexo masculino. A partir de la pubertad, el testículo inicia la producción de gametos masculinos, los espermatozoides. Ambos procesos se desarrollan en el testículo de forma coordinada en una unidad fisiológica e histológica denominada *sistema tubulointersticial*, formado básicamente por las células de Leydig y el túbulo seminífero. El hipogonadismo se define en el varón como el fracaso de los testículos para producir testosterona y espermatozoides, aunque también se usa el término *hipogonadismo* para referirse al déficit aislado de testosterona. Su prevalencia y causas varían a lo largo de la vida. En la tabla 240-1 se muestra la clasificación de las principales alteraciones del testículo. En el individuo adulto, el hipogonadismo tiene una prevalencia cercana al 2%, aunque aumenta hasta cerca del 10% en los varones de edad avanzada. El hipogonadismo hipogonadotropo se presenta en un 0,5% de los varones con esterilidad conyugal (1:5.000 en la población general).

Tabla 240-1

Clasificación y características clínicas de las alteraciones del testículo

Entidad clínica	HORMONAS[a]			Claves para el diagnóstico
	LH	FSH	T	
Alteración testicular primaria				
Cromosomopatías (Klinefelter, otras)	↑	↑	↓	Cariotipo, hipotrofia testicular
Déficits enzimáticos esteroidogénesis[b]	↑	↑	↓	Diferenciación sexual, perfil de los esteroides sexuales
Anorquia congénita	↑	↑	↓	Prueba de HCG, ecografía, laparoscopia
Criptorquidia	N, ↑	↑	N	Ecografía, laparoscopia
Adquirido (orquitis, torsión, castración, tumores)	↑	↑	↓	Antecedentes, exploración física
Lesión aislada del túbulo seminífero	N	↑	N	Seminograma
Congénita, idiopática				Microdeleciones Yq (AZFa, b, c)
Adquirida (irradiación, fármacos gonadotóxicos, varicocele)				Antecedentes, Doppler del cordón espermático
LH inactiva, resistencia a la LH	↑	N	↓	Bioactividad, unión al receptor, hipoplasia de células de Leydig
Resistencia androgénica (formas leves)[b]	↑	↑	↑	Mutaciones del receptor de andrógenos
Hipogonadismo secundario	↓	↓	↓	
Panhipopituitarismo (hipoplasia, tumores)				Estimulación de la GnRH, hormonas adenohipófisis, RM hipofisaria
Déficit aislado de gonadotropinas				Estimulación de la GnRH, RM del bulbo olfatorio, anosmia, gen *KAL-1*, otros genes candidatos
Síndromes multisistémicos específicos				Cuadro clínico característico
Hiperprolactinemia, prolactinoma				Prolactina, RM hipofisaria, fármacos
Hipogonadismo mixto	N, ↑	N, ↑	↓	
Inicio tardío (senectud)				Síntomas sexuales, obesidad, diabetes
Enfermedades crónicas, insuficiencia renal crónica, cirrosis hepática, sida				Manifestaciones sistémicas, estudios específicos
Defectos espermáticos específicos	N	N	N	Seminograma
Astenozoospermia				Función ciliar, microscopia electrónica
Teratozoospermia monomórfica				Morfología espermática, estudio de genes específicos
Anticuerpos antiespermáticos				Pruebas de detección (espermatozoides, suero), antecedentes
Obstrucciones de la vía seminal	N	N	N	
Congénitas (agenesia conductos deferentes)				Mutaciones en el gen *CFTR*
Adquiridas (postorquitis, epididimitis)				Antecedentes, ecografía

FSH: hormona foliculoestimulante; GnRH: gonadorrelina; HCG: gonadotropina coriónica; LH: hormona luteoestimulante; T: testosterona.

[a] Concentraciones en el suero: N: normal; ↑: elevado; ↓: disminuido.

[b] Véase el apartado Desarrollo sexual diferente.

Cuadro clínico

Las manifestaciones de déficit androgénico condicionan cuadros clínicos distintos según aparezcan antes de la época puberal o después de la misma (tabla 240-2). El hipogonadismo se manifiesta, además, por esterilidad. Las alteraciones que afectan predominantemente al túbulo seminífero, sin modificar la producción de andrógenos, pueden manifestarse como esterilidad aislada por espermatogénesis deficiente.

Tabla 240-2

Manifestaciones clínicas del hipogonadismo en función de la edad de instauración

Órgano/función	Prepuberal	Pospuberal
Testículo	Volumen < 5 mL	Volumen = 15 mL
	Consistencia variable	Consistencia blanda
Pene	No desarrollado (< 7 cm)	Normal
Escroto	Hipoplásico, no pigmentado	Normal
Próstata	No desarrollada	Normal
Vello genital	Escaso	Normal
Vello corporal	Ausente, falta de entradas temporales	Disminuido, crecimiento lento
Espermatogénesis	Ausente	Bloqueo, hipoespermatogénesis
Libido, erecciones	Disminuidas	Disminuidas
Orgasmo	Anorgasmia	Anorgasmia, disorgasmia
Eyaculación	Aspermia	Aspermia, hipospermia
Piel	Fina, pálida, seca	Pálida, seca
Sistema vascular	—	Sofocos, hipersudoración
Grasa	Distribución femenina	Distribución central
Hematopoyesis	Anemia leve	Anemia leve
Hueso	Proporciones eunucoides, osteoporosis	Proporciones normales, osteoporosis
Voz	Atiplada	Varonil
Músculo	Desarrollo escaso	Hipotrofia
Cerebro	—	Astenia, depresión, distimia, trastornos cognitivos y del sueño

El tamaño del pene y la disposición del meato urinario, el desarrollo del escroto, la posición, el volumen y la consistencia de los testículos indicarán el grado de maduración de los genitales externos. Si los testes están en el conducto inguinal, conviene averiguar si pueden descender al escroto. El volumen testicular en el varón adulto es de 15-20 mL (4-5 cm de longitud). La disminución moderada del tamaño y de la consistencia sugiere reducción

del epitelio germinal, mientras que volúmenes inferiores a 10 mL indican hipotrofia global. El examen escrotal debe incluir la palpación de los epidídimos, los conductos deferentes y el plexo venoso espermático. Mediante tacto rectal se explora la próstata, que suele ser pequeña en individuos con hipogonadismo.

Diagnóstico

Análisis hormonales

El diagnóstico de hipogonadismo se realiza a partir de las manifestaciones clínicas y del perfil de testosterona y gonadotropinas. Los pacientes con fallo testicular primario presentan testosterona baja (< 3,4 ng/mL) y concentraciones elevadas de LH y FSH.

El hipogonadismo hipogonadotropo muestra concentraciones séricas bajas de testosterona, junto con LH y FSH también bajas o inapropiadamente normales.

Pruebas funcionales endocrinas

La prueba de estimulación con GnRH evalúa la reserva funcional hipofisaria ante la sospecha de hipogonadismo hipogonadotropo. Cuando existe lesión testicular primaria, suelen observarse marcadas hiperrespuestas a la GnRH. La estimulación con gonadotropina coriónica (HCG) indica la presencia de células de Leydig funcionales y es útil para distinguir la criptorquidia bilateral de la anorquia (o anorquidia) bilateral. Se administran 2.500 UI de HCG por vía intramuscular o s.c. durante 4 días consecutivos y se estudian las concentraciones de testosterona basal y en el día 5. La concentración de testosterona debe aumentar al menos 2,6 ng/mL por encima de la inicial.

Clasificación

Alteraciones testiculares congénitas

Síndrome de Klinefelter

Constituye la causa más frecuente de hipogonadismo congénito. Su prevalencia es aproximadamente 1:500 y está causado por una disomía del cromosoma X, que da lugar a un cariotipo 47,XXY en el 80% de los casos. En el resto se pueden observar mosaicos (46,XY/47,XXY) o aneuploidías de mayor grado (48,XXXY). En la mitad de los casos, el cromosoma X supernumerario es de origen paterno, a causa de una falta de disyunción en la primera división meiótica. La anatomía patológica testicular muestra ausencia de epitelio germinal, esclerohialinosis tubular, que se instaura rápidamente en el inicio de la pubertad, e hipertrofia de las células de Leydig por la acción estimuladora de la LH.

El cuadro clínico incluye hipotrofia testicular bilateral, ginecomastia, esterilidad y signos de hipoandrogenismo moderado. Las manifestaciones son menos evidentes en los casos con mosaicismo. Antes de la pubertad, el único dato llamativo es un volumen testicular anormalmente reducido (inferior a 2 mL). El pene es hipoplásico en la mitad de los pacientes, y se observa criptorquidia en una cuarta parte de ellos. El desarrollo puberal tiene lugar a una edad normal, pero las gonadotropinas se elevan rápidamente al tiempo que se produce una depleción masiva del epitelio germinal. La testosterona es moderadamente baja o en valores inferiores de la normalidad. Contrariamente al eunucoidismo típico, la braza (envergadura) no suele ser mayor que la talla, pero hay crecimiento excesivo de las extremidades inferiores. Aparece ginecomastia bilateral, en parte por elevación del estradiol. La SHBG está elevada por efecto del estradiol, con lo que la testosterona biodisponible se reduce adicionalmente. Existe disminución de la fuerza muscular y tendencia a la osteopenia. Otros caracteres sexuales, como el vello facial o el desarrollo de la próstata, pueden ser variables. A partir de la edad adulta es frecuente la disminución de la libido y la disfunción eréctil.

Los individuos con síndrome de Klinefelter suelen ser casi siempre estériles. El seminograma muestra azoospermia con volumen normal, aunque pueden observarse focos de espermatogénesis residual en el testículo que permiten recuperar, mediante biopsia microquirúrgica, algunos espermatozoides con fines reproductivos. Cuando hay mosaicismo, puede observarse oligozoospermia.

Los hombres con síndrome de Klinefelter presentan mayor predisposición a desarrollar carcinoma mamario y tumores extragonadales

mediastínicos de origen germinal. Es común observar un déficit moderado del desarrollo intelectual y frecuencia aumentada de trastornos de la personalidad. Estos pacientes pueden presentar otras enfermedades con incidencia más alta que la esperada, como disfunción tiroidea, diabetes mellitus, colelitiasis, úlcera péptica, ceguera para los colores, hernia inguinal, prolapso de la válvula mitral, varices y episodios tromboembólicos.

El diagnóstico se sospecha por el cuadro clínico y el hallazgo de unos testículos pequeños y de consistencia firme, y se confirma mediante el cariotipo. Se cree que el 65%-75% de los pacientes no llegan a ser diagnosticados nunca. El tratamiento androgénico sustitutivo es recomendable cuando la testosterona es baja, lo que ocurre en la mitad de los afectos. La ginecomastia puede requerir corrección mediante mamoplastia reductora.

Otras cromosomopatías gonosómicas

La presencia de un fenotipo masculino con una constitución cromosómica 46,XX recibe el nombre de *inversión sexual*. Estos individuos (frecuencia de 1:20.000) presentan testes pequeños, azoospermia y ginecomastia, con testosterona baja o en el límite bajo de la normalidad. En el 80% de los casos se detecta una traslocación de la región terminal del cromosoma Yp, que contiene el gen *SRY* (responsable de la determinación testicular), al cromosoma X durante la meiosis.

Otra alteración numérica de los cromosomas sexuales es el síndrome 47,XYY. La fertilidad suele estar conservada, y los gametos maduros tienen una constitución cromosómica normal, aunque en ocasiones hay hipotrofia testicular que afecta a la espermatogénesis. En ciertas revisiones clásicas se ha descrito que el cromosoma Y supernumerario se asocia a un carácter agresivo.

Las disgenesias gonadales suelen manifestarse con fenotipo femenino o ambiguo, aunque pueden mostrar aspecto masculino (v. Desarrollo sexual diferente).

Anorquia

La anorquia bilateral congénita es una alteración poco común (1:20.000) en la que no se detectan testes escrotales ni intraabdominales. El cariotipo es normal, y en más de la mitad de los casos no se encuentran anomalías de la diferenciación sexual. Las gonadotropinas son elevadas ya durante la infancia, y la testosterona es muy baja. A partir de la pubertad, se instaura un cuadro de eunucoidismo en la anorquia bilateral. La estimulación con HCG no produce aumento en la secreción de testosterona, a diferencia de lo que ocurre en la criptorquidia, y las concentraciones de inhibina B y hormona antimülleriana son muy bajas. La anorquia congénita se debe a destrucción testicular, probablemente por torsión, durante el período fetal que sigue a la diferenciación sexual, por lo que también recibe el nombre de *síndrome de los testículos evanescentes.* El diagnóstico diferencial con la criptorquidia debe realizarse mediante ecografía, TC o laparoscopia. Los pacientes con anorquia bilateral se pueden beneficiar de sustitución con testosterona a partir de la edad puberal.

Criptorquidia

La criptorquidia es una anomalía en la que se interrumpe el descenso normal de los testículos a la bolsa escrotal. Puede presentarse aisladamente o formando parte de diversos síndromes malformativos. Se observa en el 5%-7% de los recién nacidos varones (en el 30% de los prematuros), aunque el descenso se completa al año de vida, de modo que la incidencia a esta edad se acerca al 1%. En contraste, algunos niños con testes intraescrotales al nacer pueden desarrollar una criptorquidia adquirida durante los primeros años de vida. La ubicación anómala del testículo se acompaña de lesiones funcionales y ultraestructurales que darán lugar a daño testicular permanente e infertilidad en la vida adulta. El diagnóstico se realiza por exploración física. Los testes se encuentran permanentemente en el canal inguinal, o bien encima del orificio inguinal interno, en el abdomen o el retroperitoneo, y no se pueden palpar.

La gravedad de la lesión tubular es inversamente proporcional al grado de mal descenso, de forma que los testículos intraabdominales mostrarán esclerosis de los túbulos con aplasia germinal, mientras que los testes ubicados en la región inguinal o en la raíz del escroto pueden conservar cierto grado de espermatogénesis. Las criptorquidias bilaterales (el 20% del

total) tienen peor pronóstico que las unilaterales. Los mecanismos que generan la criptorquidia incluyen factores hormonales, mecánicos, neurológicos, genéticos y posiblemente medioambientales. El origen de las lesiones testiculares asociadas a criptorquidia es controvertido. El aumento relativo de temperatura que sufren los testículos criptorquídicos puede explicar la degeneración tubular. Sin embargo, el hallazgo frecuente de lesiones en testes escrotales de individuos con criptorquidia unilateral apoya la posibilidad de un síndrome de disgenesia testicular, en el que ciertos disruptores endocrinos medioambientales actuarían en varones genéticamente predispuestos.

El tratamiento de la criptorquidia debe ser precoz, a partir del segundo año de vida. Puede iniciarse con la administración de gonadotropinas (500-1.000 UI por semana) durante un período de 6-8 semanas. Si este régimen terapéutico no es efectivo, es necesaria la *orquidopexia* (fijación quirúrgica del testículo) lo antes posible. Los testes criptorquídicos, incluso después de la reubicación escrotal, tienen un riesgo cuatro veces mayor de desarrollar tumores germinales que los testes normales. Si la orquidopexia no es posible, puede considerarse la orquiectomía en los casos unilaterales, con fines preventivos.

Alteraciones testiculares adquiridas

Orquitis

Las inflamaciones del testículo pueden producir atrofia tubular en individuos jóvenes después de la pubertad. La afección testicular por el virus de la parotiditis —orquitis *urliana*— puede presentarse en el 25% de los casos de paperas pospuberales. En la exploración, uno o ambos testículos pueden aparecer hipotróficos y blandos. Se hallarán concentraciones elevadas de FSH. Las infecciones de la próstata pueden extenderse por vía canalicular y producir orquiepididimitis. La gonorrea, la tuberculosis, la lepra, la brucelosis, la sífilis y también algunas parasitosis pueden provocar orquitis y lesiones testiculares permanentes.

Lesiones del pedículo vascular

Los traumatismos escrotales y las torsiones del pedículo vascular son causa de hipogonadismo adquirido. Para prevenir recidivas y afección

contralateral debe realizarse la fijación testicular.

El varicocele es una de las entidades que más frecuentemente se invocan como causa específica de subfertilidad masculina. La aparición de varices en el plexo espermático interno durante la pubertad se acompaña de hipotrofia testicular ipsilateral y elevación de la LH. La mayoría de los varicoceles clínicamente relevantes se presentan en el lado izquierdo. Además de la exploración física (en bipedestación y con maniobra de Valsalva), la ecografía Doppler bidireccional del plexo espermático interno es útil para detectar los varicoceles. El tratamiento quirúrgico consiste en la ligadura de las venas espermáticas varicosas, y puede prevenir la progresión de la hipotrofia y mejorar el seminograma.

Lesiones por agentes tóxicos

Las lesiones testiculares por quimioterapia o radioterapia son causa cada vez más frecuente de esterilidad o hipogonadismo. El linfoma de Hodgkin, los tumores testiculares y las leucemias son las enfermedades que con mayor frecuencia afectan a varones jóvenes. La recuperación a largo plazo de la función testicular es desigual según la enfermedad de base y el tipo de tratamiento realizado. Los hombres con tumor testicular sometidos a pautas citostáticas con cisplatino tienen un pronóstico relativamente bueno, con recuperación de la fertilidad a los pocos años, a pesar de haber sufrido orquiectomía unilateral. Los agentes alquilantes producen aplasia germinal en la mayoría de los casos. El efecto tóxico de la ciclofosfamida, el clorambucilo y otros alquilantes depende de la dosis total y de la duración del tratamiento. Las radiaciones ionizantes destruyen las células germinales, efecto que es dependiente de la dosis y parcialmente reversible.

El ketoconazol inhibe la síntesis de testosterona y la esteroidogénesis suprarrenal. La espironolactona bloquea la esteroidogénesis, la ciproterona bloquea el receptor citoplasmático de los andrógenos, y ambas producen hipogonadismo. La flutamida inhibe la fijación nuclear de los andrógenos, y los inhibidores de la 5-α-reductasa bloquean la formación de DHT y sus acciones. Las fenotiazinas y la metoclopramida aumentan la secreción de PRL e interfieren en la liberación de FSH y LH. La administración de esteroides anabolizantes puede provocar azoospermia transitoria.

El alcohol produce toxicidad testicular directa, tanto sobre la producción de testosterona como sobre la función tubular. Las drogas opiáceas ocasionan una marcada depresión de la esteroidogénesis al inhibir la pulsatilidad de la LH y otros efectos sobre los mecanismos neuroendocrinos. Diversos agentes ambientales, como insecticidas y compuestos organoclorados, tienen efectos tóxicos para la espermatogénesis, al igual que ciertos metales, como el cadmio y el boro. El plomo puede afectar crónicamente a la función de las células de Leydig.

Enfermedades sistémicas

La mayoría de las enfermedades sistémicas graves, así como los episodios de estrés físico agudo, producen un estado de hipogonadismo hipogonadotropo de origen hipotalámico. Los cuadros de quemaduras graves, infarto de miocardio, traumatismos y cirugía mayor ocasionan alteración transitoria de la función gonadal. La duración y la intensidad de esta situación de hipogonadismo están en relación con el curso del proceso de base.

La insuficiencia renal crónica, incluso durante el tratamiento con hemodiálisis, produce hipogonadismo por toxicidad directa testicular y por desequilibrio de la regulación neuroendocrina en la secreción de GnRH. La restitución de la función renal mediante trasplante renal normaliza la función testicular.

Los pacientes con cirrosis hepática presentan disminución de las concentraciones de testosterona total y libre. La pulsatilidad de la LH suele estar disminuida, y sus concentraciones son proporcionalmente bajas en relación con el déficit androgénico. La esterilidad y la atrofia gonadal son frecuentes en estos enfermos.

El síndrome de inmunodeficiencia adquirida se acompaña de hipogonadismo de origen variable, aunque predomina el hipogonadismo secundario.

Entre las enfermedades endocrinas, el hipertiroidismo aumenta las concentraciones de SHBG y disminuye la testosterona libre. Los estados de tirotoxicosis pueden deprimir completamente la espermatogénesis. El hipercortisolismo puede inhibir la función testicular a distintos niveles del eje gonadal, de forma reversible. La hiperplasia suprarrenal congénita

puede comprometer la función testicular debido al exceso de esteroides adrenales en individuos mal controlados. Además, los restos adrenales intratesticulares pueden comprometer adicionalmente la función reproductiva, ocasionar obstrucciones y confundirse con tumores.

El hipogonadismo autoinmunitario aparece asociado a otros trastornos endocrinos, en el contexto de los síndromes poliendocrinos.

Ciertas enfermedades neurológicas pueden acompañarse de alteraciones testiculares asociadas. Entre ellas cabe destacar la *distrofia miotónica* y la *enfermedad de Kennedy.*

Déficit androgénico parcial tardío (climaterio masculino)

A partir de la quinta década de vida se observa una tendencia al descenso de la concentración de testosterona total de 1,5% por año. La tendencia es más acusada cuando se miden concentraciones de testosterona libre (un 2%-3% por año), debido a que al mismo tiempo aumenta la SHBG. Se observa una disminución de la capacidad esteroidogénica de las células de Leydig, junto con una alteración de la regulación neuroendocrina de la LH. A causa de este déficit androgénico parcial mixto, una proporción creciente de hombres presentan al envejecer el denominado *hipogonadismo de inicio tardío,* caracterizado por testosterona baja y síntomas típicos (v. tabla 240-2). Diversas enfermedades crónicas (diabetes, obesidad, síndrome metabólico, hepatopatías, etc.) pueden contribuir al origen del cuadro o agravarlo. El diagnóstico requiere la presencia de síntomas compatibles y de concentraciones repetidamente bajas de testosterona. Ello entraña cierta dificultad, ya que algunos síntomas son poco específicos, y no está claramente definido qué umbral de testosterona debe considerarse patológico para cada tramo de edad. Se admite que una testosterona total por debajo de 2,3 ng/mL, junto con un cuadro sintomático compatible, justifica el tratamiento. Si los valores de testosterona total son dudosos, se recomienda considerar 52 pg/mL de testosterona libre como valor de corte.

Déficit de gonadotropinas

Los síndromes y entidades que cursan con secreción deficiente de gonadotropinas dan lugar a hipogonadismos hipogonadotropos. Entre ellos destaca el *síndrome de Kallmann,* un trastorno hereditario causado por una

ausencia parcial o completa de secreción de GnRH que se asocia a anosmia o hiposmia. El cuadro clínico corresponde a un eunucoidismo (fig. 240-3) de expresión variable, y se puede acompañar de micropene, criptorquidia, alteraciones neurológicas y malformaciones del paladar y los riñones. Los testículos mantienen un aspecto prepuberal y pueden ser criptorquídicos. Algunos casos de transmisión ligada al sexo presentan mutaciones del gen *KAL-1* en el cromosoma X, pero se han descrito mutaciones en otros genes autosómicos *(FGFR1, PROK2, FGF8, SOX10).* Cuando no se observa anosmia ni hipotrofia del córtex del rinencéfalo, el cuadro se denomina *hipogonadismo hipogonadotropo idiopático* y puede estar causado por mutaciones en otros genes *(GNRH1, GNRHR, KiSS1/GPR54, TAC3/TAC3R9 y otros).* La expresividad clínica depende de la combinación de variantes patogénicas en distintos genes, siguiendo un patrón digénico u oligogénico, y un rango de manifestaciones muy variables, incluyendo el retraso puberal y la remisión espontánea del hipogonadismo. Ciertas variantes de hipogonadismo hipogonadotropo presentan producción de FSH relativamente conservada, por lo que se puede desarrollar la espermatogénesis. Estos pacientes han sido denominados *eunucos fértiles.* El déficit aislado de FSH, muy raro, se considera otra variante de hipogonadismo hipogonadotropo.

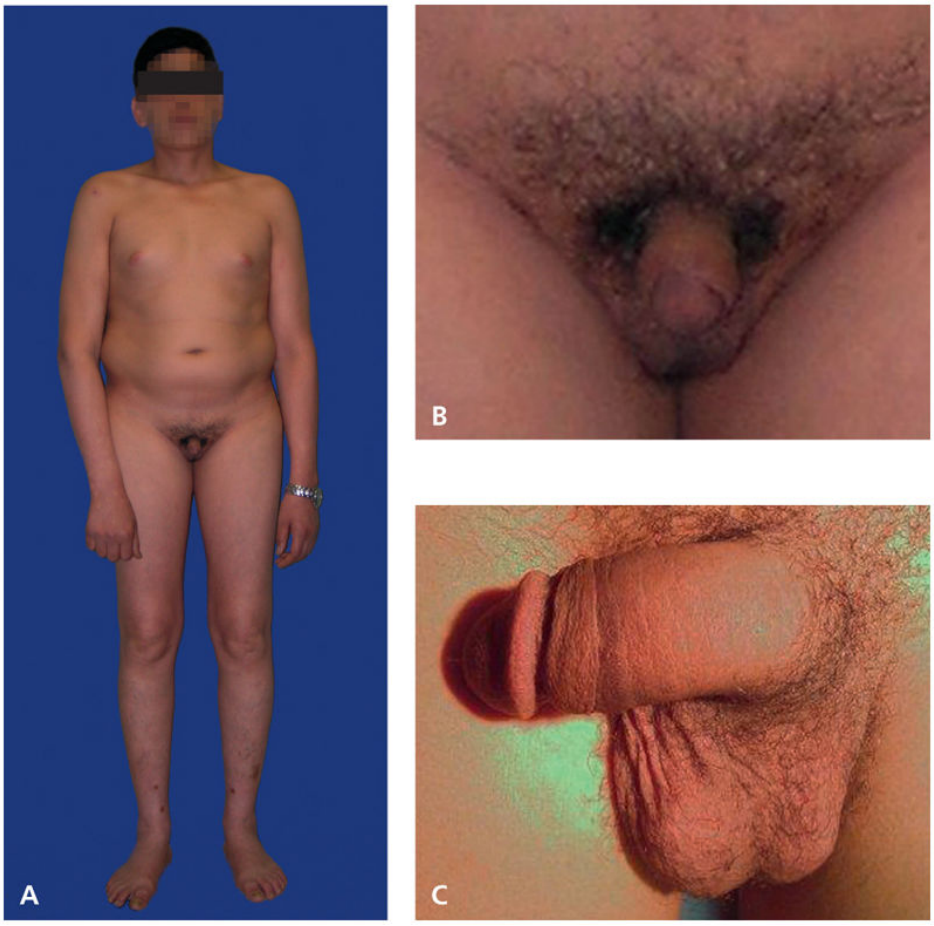


FIGURA 240-3 Aspecto fenotípico del hipogonadismo hipogonadotropo idiopático. **A.** Varón de 37 años que acudió a consulta por esterilidad; se observan proporciones eunucoides, ginecomastia y escaso vello corporal. **B.** Detalle de los genitales, con testes hipotróficos (3 mL). **C.** Aspecto de los genitales del mismo paciente a los 18 meses de tratamiento con gonadotropinas; se han conseguido el desarrollo del pene y de los testículos (10 mL) y la instauración de la espermatogénesis.

El hipogonadismo hipogonadotropo de inicio pospuberal obliga a practicar estudios radiológicos de la región hipotálamo-hipofisaria en busca de adenomas y a descartar enfermedades granulomatosas o hemocromatosis. Un 10% de los casos se pueden manifestar después de la pubertad en ausencia de patología subyacente.

La hiperprolactinemia debida a prolactinomas se manifiesta en el varón como un hipogonadismo hipogonadotropo por una abolición de la pulsatilidad de la GnRH. Habitualmente predomina la disminución de la libido y la disfunción sexual. La espermatogénesis se deteriora de forma

más irregular y tardía, y ocasionalmente puede observarse ginecomastia y galactorrea.

Diversos síndromes, en los que predominan las alteraciones neurosensoriales y otras manifestaciones endocrinas, se presentan habitualmente con hipogonadismo. El más frecuente de estos, con una incidencia de 1:10.000, es el *síndrome de Prader-Labhart-Willi.* Se caracteriza por obesidad, discapacidad intelectual, retraso puberal e hipopigmentación. Los genitales son hipoplásicos, con micropene y mal descenso testicular. El diagnóstico se basa en los estigmas clínicos. El análisis genético detecta un trastorno de la metilación en la región q11-13 del cromosoma 15. Menos frecuentes, los *síndromes de Lawrence-Moon* y *Bardet-Biedl* muestran obesidad desde la infancia, discapacidad intelectual y retinitis pigmentaria. El hipogonadismo aparece aproximadamente en la mitad de los casos, pero la mayoría de los individuos tienen una secreción normal de FSH y LH, con niveles de testosterona moderadamente disminuidos.

Tratamiento

Preparaciones de testosterona

La tabla 240-3 muestra las principales formulaciones de testosterona utilizadas para el tratamiento androgénico sustitutivo. Han dejado de usarse los derivados sintéticos de la molécula, y únicamente se recurre a la esterificación del grupo hidroxilo 17α para retrasar su acción y facilitar la administración parenteral en un vehículo oleoso. Dado que el grupo éster se elimina cuando la testosterona pasa a la circulación, la determinación de la concentración de testosterona sérica puede utilizarse para controlar la eficacia del tratamiento. Se han desarrollado ésteres de acción más prolongada y preparaciones que permiten utilizar las vías oral, cutánea y bucal para reducir los inconvenientes de los productos clásicos, como el enantato y el cipionato de testosterona.

Tabla 240-3

Características de las principales formulaciones de testosterona

Preparación de testosterona	Dosificación, vía	Ventajas	Inconvenientes
Enantato o cipionato	200 mg/15 días, i.m.	Eficacia clínica Económico Flexibilidad de las dosis	Oscilaciones marcadas de T, tendencia a la poliglobulia
Undecanoato parenteral	1.000 mg/12 semanas, i.m.	Valor estable de T Dosis trimestrales	Viales de 4 mL Eliminación lenta de T al retirar el tratamiento
Undecanoato p.o.	40-80 mg/12 h, p.o.	Comodidad de la vía oral	Elevación de DHT Valores de T variables
Parche matricial	30 mg/48 h, cutánea	No produce concentraciones suprafisiológicas	Dimensiones de los parches Despegamiento
Gel	50-100 mg/día, cutánea	Imita el ritmo circadiano Aplicación fácil	Transferencia a la pareja por contacto Elevación de la DHT
Tableta bucal bioadhesiva	30 mg/12 h, adhesión gingival	Concentraciones de T en los límites normales	Gingivitis Alteración de los sabores

DHT: dihidrotestosterona; T: testosterona.

Recomendaciones y pautas

En los hipogonadismos, el inicio del tratamiento debe supeditarse a las manifestaciones clínicas y no únicamente al diagnóstico analítico. Algunos hombres con fallo testicular primario y testosterona moderadamente baja conservan actividad sexual cercana a la normalidad o desarrollan estilos de vida adaptados a su situación. La inducción de la pubertad debe retrasarse hasta haber descartado un retraso puberal fisiológico. En hombres adultos con pareja, esta ha de ser también convenientemente informada. Los sujetos de edad avanzada pueden responder escasamente a la terapia sustitutiva a pesar de presentar un cuadro hormonal de hipogonadismo claro. En estos casos no está justificado mantener el tratamiento si los beneficios no superan los posibles riesgos.

Para iniciar el desarrollo de los caracteres sexuales en individuos jóvenes, o para tratar a pacientes no expuestos a testosterona previamente, es

preferible empezar con dosis bajas, 50 o 100 mg de enantato o cipionato de testosterona cada 2-3 semanas. Mediante un incremento progresivo del régimen terapéutico se puede imitar el curso cronológico de la pubertad normal. Las dosis plenas o de mantenimiento (100 mg cada semana o 200 mg cada 2 semanas) consiguen concentraciones máximas de testosterona a las 24-48 h de la administración, por encima del rango fisiológico. El undecanoato intramuscular parece mantener niveles mucho más estables. Los derivados de aplicación tópica pueden ofrecer una alternativa en casos en que no se toleran bien las variaciones del efecto terapéutico y en los varones añosos, ya que los niveles de testosterona descienden rápidamente si debe interrumpirse el tratamiento por aparición de efectos adversos. Los efectos sobre la libido, la función sexual y los caracteres sexuales secundarios constituyen a la vez objetivos terapéuticos e indicadores cualitativos del grado de sustitución. En pacientes sin desarrollo puberal previo, la evolución de los genitales, y el crecimiento y la maduración ósea resultan de gran ayuda para objetivar el efecto clínico y para realizar ajustes en el esquema terapéutico. Otros objetivos del tratamiento son el incremento de la masa muscular, el mantenimiento de la mineralización ósea y la eritropoyesis, y la recuperación de la sensación de energía y bienestar psicológico. Estos efectos pueden conseguirse con dosis relativamente bajas de testosterona, lo que justifica el uso de pautas de sustitución parcial en ciertas situaciones, como en el hipogonadismo de la vejez o el asociado a enfermedades crónicas. La testosterona inhibe la producción de gonadotropinas y la espermatogénesis, por lo que no debe usarse como tratamiento de la esterilidad.

Seguimiento y control de riesgos

El control de las dosis de testosterona puede realizarse mediante la determinación de sus concentraciones séricas. Idealmente, deberían obtenerse valores cercanos a la media del intervalo de referencia después de 1 semana de recibir enantato o cipionato, a las 8-12 h de aplicar parches cutáneos o a las 2-3 h de extender el gel. En el undecanoato intramuscular hay que esperar a la segunda o la tercera dosis para llegar a niveles de equilibrio. Las concentraciones de LH y FSH son poco útiles para verificar

la sustitución androgénica en hipogonadismos primarios, puesto que tienden a mantenerse por encima de la normalidad.

Los efectos colaterales más frecuentes del tratamiento con testosterona incluyen aparición de acné, ginecomastia y/o mastodinia, y aumento del tamaño de la próstata durante los primeros meses de tratamiento. Por este motivo hay que valorar la conveniencia del tratamiento en individuos con hiperplasia prostática sintomática, y en todo caso comprobar la evolución de sus síntomas. También puede haber aumento de peso, retención salina y poliglobulia, por lo que la insuficiencia cardíaca puede ser una contraindicación. No debe prescribirse testosterona si hay cáncer de próstata activo o neoplasia de mama. En sujetos que presentan apnea del sueño, la testosterona puede empeorar el cuadro.

Antes de empezar el tratamiento, cada 3-6 meses durante el primer año, y anualmente después, deben realizarse: a) hematocrito; b) tacto rectal, y c) antígeno específico prostático (PSA), especialmente en varones mayores de 50 años; si el PSA aumenta más de 1,4 ng/mL en 1 año, o se eleva por encima de 4 ng/mL, se debe interrumpir el tratamiento y realizar un estudio urológico.

Esterilidad y subfertilidad masculinas

Concepto

Se considera esterilidad la incapacidad de una pareja sexualmente activa que no usa métodos de contracepción para conseguir gestación en 1 año. Se estima que al menos en el 50% de los casos de esterilidad existen anomalías atribuibles al varón. El término *subfertilidad* resulta en realidad más apropiado para referirse a la mayoría de los casos, donde hallamos una reducción de la capacidad fecundante más que una esterilidad absoluta.

Etiología

La subfertilidad masculina puede deberse a disfunciones sexuales o eyaculatorias, alteraciones genitourinarias congénitas o adquiridas, infecciones, varicocele, defectos genéticos, hipogonadismo o factores autoinmunitarios (v. tabla 240-1). En el 60%-75% de los casos se observan defectos en la producción o en la calidad de los espermatozoides sin

ninguna causa identificable y sin que el examen físico ni los estudios hormonales muestren alteraciones. Algunos pacientes con análisis seminales normales tienen espermatozoides con capacidad insuficiente para fecundar.

Fallo espermatogénico aislado

La aplasia de células germinales, también denominada *síndrome de sólo células de Sertoli*, se manifiesta con azoospermia. El volumen testicular puede ser normal o estar ligeramente reducido, y la consistencia está disminuida. Las concentraciones de FSH suelen ser elevadas, lo que refleja una alteración funcional de las células de Sertoli, que a su vez es consecuencia de la pérdida de células germinales. Sin embargo, las concentraciones de FSH pueden ser normales en algunos individuos. La determinación de inhibina B dimérica puede aportar información complementaria en la evaluación funcional de la célula de Sertoli. En algunos casos de lesión tubular pueden detectarse incrementos leves de la LH. La histología testicular muestra ausencia de epitelio germinal, con túbulos seminíferos de diámetro algo reducido en los que hay sólo células de Sertoli, a menudo inmaduras. En un tercio de los casos se observa espermatogénesis residual en algunos túbulos. La aplasia de células germinales se debe a diversas causas, algunas adquiridas durante la vida fetal o la infancia, como la criptorquidia, la exposición a estrógenos durante el desarrollo embrionario u otros agentes externos, como irradiación, fármacos citostáticos o infecciones víricas.

Los bloqueos de la espermatogénesis son interrupciones de la maduración germinal en alguna de sus fases. Los bloqueos totales producen azoospermia, aunque muchos pacientes con oligozoospermia presentan bloqueos madurativos incompletos. La mayoría de los bloqueos ocurren en el espermatocito primario y pueden tener etiología idiopática o adquirida, debida a tóxicos gonadales, insuficiencia hepática o renal. Es probable que los casos idiopáticos tengan un origen genético. El hipogonadismo hipogonadotropo da lugar a un bloqueo en la espermatogonia. Excepto para esta última entidad, no existe tratamiento específico para los defectos de los túbulos seminíferos, aunque las modernas técnicas de reproducción asistida

han logrado modificar el pronóstico de los pacientes que conservan algún grado de producción espermática.

Las deleciones del brazo largo del cromosoma Y (Yq) observadas en algunos pacientes con azoospermia propiciaron la hipótesis de que existían genes responsables de la azoospermia *(AZF)* en la región eucromática Yq11. Esta hipótesis se confirmó con la identificación de las regiones AZFa, AZFb y AZFc, que contienen genes reguladores de la espermatogénesis. El 3%-5% de los hombres con oligozoospermia grave y el 5%-10% de las azoospermias no obstructivas presentan deleciones submicroscópicas en Yq. La mayor parte de ellas afectan a la región AZFc, donde se encuentra el gen *DAZ*. El estudio de las microdeleciones Yq tiene utilidad pronóstica, puesto que los hombres con ausencia de AZFc pueden conservar cierta espermatogénesis residual, mientras que en las microdeleciones completas de AZFa y AZFb no hallaremos espermatozoides con toda seguridad.

El cromosoma X parece ser la sede de frecuentes alteraciones causantes de infertilidad masculina. Se han detectado deleciones y mutaciones en el gen *TEX11* en pacientes azoospérmicos con bloqueo meiótico completo. Por otra parte, parece haber una mayor frecuencia de variaciones en el número de copias (deleciones o duplicaciones) de algunos genes o regiones del cromosoma X.

Obstrucción de la vía seminal

La obstrucción de la vía seminal se observa en el 15%-20% de los pacientes con azoospermia. Las obstrucciones del epidídimo constituyen la causa más frecuente y pueden ser congénitas o adquiridas, habitualmente como consecuencia de infecciones. Las lesiones posquirúrgicas (herniorrafia, cirugía escrotal) suelen ser la causa común de obstrucción deferencial.

En el 1,5% de varones con esterilidad se detecta agenesia de los conductos deferentes. No se distinguen los deferentes en la exploración escrotal, y, además, el cuerpo y la cola de los epidídimos son hipoplásicos, mientras que la cabeza se encuentra dilatada. Estas alteraciones se acompañan de aplasia o displasia de las vesículas seminales, por lo que el volumen seminal y la fructosa en el semen son bajos, y el pH es ácido (< 7). En la actualidad se considera una forma limitada de la fibrosis quística, y el 85% de los pacientes presentan al menos una mutación del gen *CFTR*. La

mitad de los pacientes presentan patología respiratoria, y se han demostrado anomalías moderadas de la función pulmonar. El parénquima testicular es normal.

Oligozoospermia y anomalías espermáticas

Aunque puede considerarse un fallo espermatogénico parcial, es el fenotipo más frecuente en la subfertilidad masculina y —si no hay factores causales conocidos, como infecciones o varicocele— se clasifica como idiopático. La histología testicular muestra hipoespermatogénesis o atrofia mixta (coexistencia de lesiones diversas). La mayoría de los varones infértiles con disminución de la concentración espermática (oligozoospermia) muestran también anomalías en la movilidad (astenozoospermia) y la morfología (teratozoospermia) de sus gametos. Una minoría de los pacientes presentan defectos específicos que afectan a la totalidad de los espermatozoides. La discinesia ciliar primaria es una alteración congénita en la que los microtúbulos carecen de dineína, por lo que los espermatozoides son totalmente inmóviles. Debido a que los cilios del sistema respiratorio presentan la misma alteración, los sujetos afectados sufren infecciones bronquiales y sinusitis crónicas. La combinación de bronquiectasias, *situs inversus* y cilios inmóviles se conoce como *síndrome de Kartagener,* que se diagnostica por microscopia electrónica de los flagelos.

La globozoospermia se debe a una alteración del aparato de Golgi, que no se diferencia en acrosoma durante la espermiogénesis. Los espermatozoides tienen cabezas redondas y son incapaces de fusionarse con el ovocito. Se han descrito mutaciones causales en los genes *DPY19L2* y *SPATA16.* La macrozoospermia presenta espermatozoides poliploides, con cabezas grandes y múltiples flagelos, y se origina por mutaciones del gen *AURKC,* que regula la segregación cromosómica y la división celular durante la meiosis. Los pacientes con alteraciones cromosómicas estructurales (traslocaciones, inversiones) suelen presentar oligozoospermia y gametos aneuploides como resultado de una meiosis alterada.

El efecto de la edad avanzada sobre la espermatogénesis es muy variable. Aparecen alteraciones focales de los túbulos seminíferos, que se alternan con áreas en que la espermatogénesis está relativamente conservada. Los varones añosos presentan más alteraciones de la cromatina espermática, que

parece relacionarse con un mayor riesgo de producir abortos y de generar hijos con ciertas enfermedades genéticas.

Infecciones

Las infecciones de la vía seminal pueden producir infertilidad por obstrucciones en el epidídimo. Además, los leucocitos producen actividad oxidativa, que deteriora la función espermática. Las lesiones producidas por la gonorrea y la tuberculosis genital eran frecuentes hace unas décadas, pero actualmente los agentes más comunes son *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma* spp. y *Ureaplasma urealyticum.* Clínicamente se manifiestan como uretritis, prostatitis, vesiculitis o epididimitis, pero a menudo cursan de forma silente. El diagnóstico de infección de la vía seminal requiere la presencia de leucocitospermia (más de un millón de leucocitos por mL) y un estudio bacteriológico confirmativo a partir de muestras de orina y semen.

Diagnóstico

Seminograma

Aunque los resultados del análisis de semen no permiten determinar con certeza si un individuo es fértil o no, pueden aportar información sobre problemas en los órganos genitales del varón y ayudar a definir la gravedad del factor masculino. El análisis básico del semen en fresco evalúa sus cualidades físicas (volumen, pH, aspecto, color, licuefacción, viscosidad), la concentración espermática, y la movilidad y vitalidad de los gametos. También se valoran la aglutinación/agregación, otros tipos celulares y la presencia de anticuerpos antiespermáticos. La morfología de los espermatozoides se examina en extensiones fijadas y teñidas.

Los límites de referencia actuales del seminograma (tabla 240-4) se basan en valores obtenidos de una amplia población de hombres fértiles. Si no se encuentran espermatozoides en el examen en fresco, es necesario centrifugar la muestra y examinar el sedimento, o bien analizar un volumen mayor de semen, antes de concluir que se trata de una azoospermia. El volumen seminal puede estar moderadamente reducido (hipospermia) si las concentraciones de testosterona son bajas, pero el pH no suele estar

alterado. Este dato sirve de ayuda en el diagnóstico diferencial con la obstrucción distal de la vía seminal, donde el pH es ácido. Además, en el plasma seminal se pueden medir las concentraciones de marcadores bioquímicos de función de las glándulas sexuales accesorias. El cinc y la fosfatasa ácida son los principales marcadores prostáticos, y la fructosa refleja la función de las vesículas seminales. Estos marcadores no están alterados en el hipogonadismo. La α-glucosidasa neutra, producida en los epidídimos bajo la regulación de la testosterona, puede estar baja en hipogonadismos y en lesiones obstructivas del epidídimo.

Tabla 240-4

Valores de referencia del seminograma

Parámetro	Límite inferior de referencia
Volumen (mL)	1,5
Concentración espermática ($\times 10^6$/mL)	15
Espermatozoides/eyaculado ($\times 10^6$)	39
Movilidad progresiva (%)	32
Movilidad total (%)	40
Vitalidad (%)	58
Morfología normal (%)	4
Otros valores de referencia adoptados por consenso	
pH	≥ 7,2
Leucocitos ($\times 10^6$/mL)	< 1
Anticuerpos antiespermáticos (MAR, IBT, %)	< 50
Cinc en el plasma seminal (µmol/eyaculado)	≥ 2,4
Fructosa (µmol/eyaculado)	≥ 13
α-Glucosidasa neutra (mU/eyaculado)	≥ 20

IBT: prueba de unión a *immunobeads;* MAR: prueba de antiglobulina mixta.

Tomado de World Health Organization. Department of Reproductive Health and Research. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. 5th ed. Geneva: WHO Press; 2010. p. 224. Traducido con permiso de la World Health Organization.

Biopsia testicular

Está indicada en pacientes sin factores claros (FSH y volumen testicular normal) para establecer el diagnóstico diferencial entre azoospermia obstructiva y no obstructiva. Los patrones histológicos más comunes son: a) esclerohialinosis completa, donde no se observan células en los túbulos seminíferos; b) aplasia germinal o síndrome de sólo células de Sertoli; c) bloqueos espermatogénicos en la espermatogonia, espermatocito primario o espermátide redonda; d) hipoespermatogénesis, con disminución global de todos los tipos celulares, y e) lesiones combinadas de diversos patrones, que reciben el nombre de *atrofias mixtas*.

Además de la finalidad diagnóstica, la biopsia testicular es una medida terapéutica en la mayoría de los pacientes con azoospermia, tanto obstructivos como no obstructivos. Los gametos extraídos de la pulpa testicular pueden ser criopreservados y usarse para reproducción asistida con buenos resultados clínicos. El 50%-60% de los varones con azoospermia no obstructiva pueden tener algunos túbulos seminíferos con espermatozoides viables.

Otras exploraciones

La ecografía testicular está indicada cuando se sospechen lesiones inflamatorias, quísticas o tumorales de los testículos, epidídimos y cordones espermáticos. Es aconsejable realizar un cariotipo en linfocitos de sangre periférica cuando hay azoospermia, si la concentración espermática es inferior a 5-10 millones/mL, cuando la pareja femenina sufre abortos de repetición con la pareja y en caso de fracaso reiterado de las técnicas empíricas de reproducción asistida. Aunque las aneuploidías de los cromosomas sexuales son las más frecuentes, las traslocaciones y otras alteraciones estructurales autosómicas se asocian a espermatogénesis deficiente y a un complemento cromosómico anormal en los gametos. El estudio de los cromosomas meióticos en espermatocitos primarios (procedentes de biopsia testicular) puede indicar si hay anomalías de apareamiento y riesgo de aneuploidías en los espermatozoides y, por tanto, en la descendencia. En la azoospermia idiopática se recomienda el análisis de microdeleciones de la región AZF en el cromosoma Yq11. La agenesia

de los conductos deferentes requiere un estudio amplio del gen *CFTR*, que incluye mutaciones específicas para este fenotipo.

Tratamiento

Gonadotropinas

El tratamiento gonadoestimulante en varones afectados por hipogonadismo hipogonadotropo es una de las escasas terapias médicas que han demostrado eficacia frente a la esterilidad masculina. Está indicado para el desarrollo gonadal y la inducción de la pubertad en el hipogonadismo hipogonadotropo prepuberal (v. fig. 240-3). En el hipogonadismo secundario de aparición adulta consigue reinstaurar la producción espermática. La administración de GnRH por medio de infusión pulsátil subcutánea es aplicable en los casos en que el fallo se encuentra en el hipotálamo. Se administran pulsos cada 2 h aproximadamente, con una dosis inicial de 25 ng/kg de peso. Las concentraciones de gonadotropinas y testosterona sirven para comprobar la respuesta hormonal. Las dosis se incrementan progresivamente hasta obtener concentraciones eugonadales. Alternativamente, y de forma obligada si la lesión se encuentra en la hipófisis, se pueden administrar directamente gonadotropinas purificadas por vía subcutánea. El éxito del tratamiento depende de varios factores pronósticos, entre ellos el tamaño testicular previo, la ausencia de antecedentes de criptorquidia, concentraciones elevadas de inhibina en el suero y el inicio temprano del tratamiento.

Cuando el hipogonadismo se produce después de la pubertad, la administración de HCG (1.500-2.500 UI cada 3 días) suele ser suficiente para restablecer la esteroidogénesis y la espermatogénesis. La FSH debe añadirse a la HCG preferentemente en hipogonadismos prepuberales o cuando el volumen testicular inicial es menor de 4-6 mL. La inducción de la pubertad se inicia con dosis bajas de HCG (1.000 UI cada 3 días) y FSH (75-150 UI cada 2-3 días). El control puede realizarse por la evolución clínica y la determinación de testosterona. La aparición de espermatozoides en el eyaculado puede demorarse más de 1 año. La concentración espermática en el semen refleja muy bien la eficacia del tratamiento.

Otros tratamientos de la esterilidad masculina

Cuando la infertilidad masculina se debe (o se asocia) a factores de riesgo conocidos, debe procederse a su tratamiento. Las infecciones del tracto genital y las vías urinarias se controlan mediante antibióticos. El varicocele clínico se elimina mediante ligadura quirúrgica de las venas espermáticas. A pesar de que la evidencia sigue estando limitada por la escasez de estudios clínicos de calidad, la varicocelectomía multiplica por 2,5 la probabilidad de producir una gestación espontánea de la pareja femenina.

Conviene recordar que la mitad de los varones subfértiles presentan defectos espermáticos de tipo idiopático, para los que no se dispone de tratamiento eficaz. En estos individuos se han utilizado tratamientos empíricos, como HMG o FSH, asociada o no a HCG, con el fin de estimular la espermatogénesis y la calidad de los gametos, con resultados no concluyentes. El tratamiento con antiestrógenos p.o. (clomifeno, tamoxifeno) o inhibidores de la aromatasa (anastrozol, letrozol) parece producir un incremento de la testosterona y los parámetros seminales en algunos estudios. Se han propuesto diversos productos, como vitaminas antioxidantes, cinc, ácido fólico y ácido docosahexaenoico (DHA) para el tratamiento empírico de las alteraciones de la movilidad espermática.

Cuando el tratamiento médico no es efectivo o no está indicado, las técnicas de reproducción asistida pueden mejorar las posibilidades de gestación. La inseminación intrauterina de espermatozoides seleccionados y capacitados en el laboratorio consigue unas tasas de gestación aceptables en casos de factor masculino moderado. La fecundación *in vitro* (FIV) con inyección de espermatozoides (ICSI, del inglés *intracytoplasmic sperm injection*) procedentes del semen, la vía seminal o el testículo en el citoplasma ovocitario ha revolucionado el pronóstico de la esterilidad masculina grave.

Tumores testiculares

Constituyen la neoplasia más frecuente en varones jóvenes, aunque sólo representan el 1% de todos los cánceres en el varón. La mayoría de los tumores testiculares se originan en las células germinales y casi el 95% de ellos son malignos. Los más frecuentes son los *seminomas*, que están formados por células similares a los gonocitos. Otros tumores germinales son los carcinomas embrionarios, los teratomas, los coriocarcinomas y los

tumores del saco vitelino. Existen formas mixtas en las que pueden coexistir varios tipos histológicos. El carcinoma *in situ* se considera una forma inicial de tumor testicular y se define por la presencia de gonocitos atípicos, neoplásicos, que ocupan el lugar de las espermatogonias. El riesgo de presentar un tumor testicular es mayor en gónadas disgenéticas que contienen un cromosoma Y (25%), en testículos criptorquídicos (8%) y cuando hay antecedentes de tumores testiculares contralaterales (6%) o infertilidad (1%).

La manifestación clínica más frecuente es el aumento del volumen y la consistencia del testículo. La ginecomastia puede ser la primera manifestación del tumor cuando hay producción de estrógenos (coriocarcinoma, tumor de células de Leydig). La mayoría de los tumores se asocian a un rápido deterioro de la calidad seminal y a subfertilidad.

Además de la simple palpación, la ecografía es una exploración básica para el diagnóstico de tumores testiculares. Los seminomas pueden secretar LDH, útil como marcador biológico. Los tumores no seminomatosos pueden secretar β-HCG y AFP, aplicables en el diagnóstico y el control de la evolución. Los carcinomas de células embrionarias y los teratomas predominan en la infancia. Los tumores de células de Leydig y los de células de Sertoli se originan en las células de los cordones sexuales, suelen ser benignos y manifestarse preferentemente por su actividad endocrina.

El tratamiento de los tumores testiculares es quirúrgico, seguido de irradiación y/o quimioterapia, según el tipo y el grado de extensión. Es conveniente ofrecer a los pacientes la criopreservación preventiva de semen antes de iniciar el tratamiento gonadotóxico.

Disfunción eréctil

Concepto y prevalencia

Con la imprecisa denominación de *impotencia coeundi* se suelen describir diversos trastornos de la función sexual que pueden presentar los cuadros de hipoandrogenismo. Hay disminución de la libido y de la frecuencia de la actividad sexual, así como trastornos de la erección y orgasmo retrasado o ausente. No obstante, sólo una pequeña proporción de las disfunciones eréctiles se debe a hipogonadismo.

La disfunción eréctil se caracteriza por la dificultad para conseguir o mantener una erección rígida que permita realizar el coito satisfactoriamente. Aparte del impacto negativo que produce en la calidad de vida de muchos hombres, constituye un motivo de consulta infrecuente de esterilidad masculina. Su incidencia a los 40 años es del 2%, a los 60 años aumenta al 15%, y a los 80, al 70% de los hombres.

Etiología y diagnóstico

La disfunción eréctil puede ser un síntoma centinela que preceda en varios años a la aparición de enfermedad cardiovascular. Entre los fármacos productores de impotencia se encuentran hipotensores simpaticolíticos, tiazidas, β-bloqueantes, cimetidina, neurolépticos y psicotropos, y los que poseen efecto antiandrogénico. El alcohol y el tabaco incrementan el riesgo de disfunción eréctil. Las causas endocrinas de impotencia, como hipogonadismo, hiperprolactinemia y enfermedades tiroideas, afectan más a la excitabilidad sexual que a la erección. La disfunción eréctil psicógena suele manifestarse en estados de ansiedad y en cuadros con componente depresivo. En muchos casos, la etiología del cuadro es múltiple, y se combinan factores predisponentes constitucionales con situaciones desencadenantes agudas.

El diagnóstico está al alcance de cualquier médico y se basa en una anamnesis dirigida a caracterizar los síntomas, definir el contexto psicosexual del paciente, informar y educar al paciente, identificar los factores de riesgo modificables y atender las necesidades y preferencias particulares. Existen pruebas diagnósticas que pueden ser útiles para comprobar la gravedad del componente orgánico de la disfunción eréctil y los mecanismos predominantemente alterados. La objetivación de la respuesta eréctil a la inyección intracavernosa de fármacos vasodilatadores es la que más a menudo se realiza, y puede completarse mediante la eco-Doppler de las arterias cavernosas.

Deberá explorarse también el sistema vascular y neurológico. El registro de la tumescencia y la rigidez peniana nocturna permiten objetivar el patrón y la calidad de las erecciones. La realización escalonada de estos exámenes ayuda a establecer el diagnóstico etiológico de la mayoría de disfunciones, a la vez que orienta sobre las posibilidades terapéuticas.

Tratamiento

La identificación y corrección de las causas que producen impotencia es el primer paso de un tratamiento racional. El tratamiento sintomático incluye farmacoterapia general con inhibidores de la fosfodiesterasa de tipo 5 (sildenafilo, tadalafilo, vardenafilo, avanafilo), autoinyección de fármacos vasoactivos por vía intracavernosa y mecanismos de erección por vacío. Su elección debe realizarse en función de la gravedad clínica, la eficacia objetiva y la aceptabilidad por el paciente. Los métodos quirúrgicos se basan en el implante de prótesis penianas en los cuerpos cavernosos, y constituyen una opción cuando los demás niveles de tratamiento son ineficaces.

Bibliografía especial

Bassas L. Estudio hormonal Endocrinología y reproducción masculina. En: Cruz N, ed. Tratado de Andrología y Medicina Sexual. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2011. p. 162-70.

Bhasin S, Brito JP, Cunningham GR, Hayes FJ, Hodis HN, Matsumoto AM, et al. Testosterone Therapy in Men With Hypogonadism: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 2018;103:1715-44.

Cooper TG, Noonan E, Von Eckardstein S, Auger J, Baker HW, Behre HM, et al. World Health Organization reference values for human semen characteristics. Hum Reprod Update 2010;16:231-45.

Jungwirth A, Giwercman A, Tournaye H, Diemer T, Kopa Z, Dohle G, et al. European Association of Urology Working Group on Male Infertility. European Association of Urology guidelines on Male Infertility: the 2012 update. Eur Urol 2012;62:324-32.

Tournaye H, Krausz C, Oates RD. Novel concepts in the aetiology of male reproductive impairment. Lancet Diabetes Endocrinol 2017;5:544-53.

Desarrollo sexual diferente

L. Audí Parera

El género humano presenta una diferenciación en dos sexos: masculino y femenino. Las diferencias biológicas entre ambos se establecen en cuatro niveles distintos: sexos genético, gonadal, genital y psicosocial. El desarrollo sexual diferente (DSD) puede manifestarse en uno o en varios de dichos niveles. Cuando existe una discordancia entre alguno de los tres primeros niveles de diferenciación, cabe también hablar de estados intersexuales. Existe un consenso internacional para la nomenclatura y clasificación de los DSD que se detalla en el cuadro 240-1.

Cuadro 240-1 Clasificación de las causas de desarrollo sexual diferente

- DSD con anomalías de los cromosomas sexuales
  - 45,X y mosaico 45,X/46,XX (síndrome de Turner y variantes)
  - 47,XXY (síndrome de Klinefelter y variantes)
  - Mosaico 45,X/46,XY (disgenesia gonadal mixta)
  - Mosaico 46,XX/46,XY (quimerismo, DSD ovotesticular)
- DSD con cariotipo 46,XX (anteriormente seudohermafroditismo femenino)
- DSD con cariotipo 46,XY (anteriormente seudohermafroditismo masculino)

DSD: desarrollo sexual diferente.

Desarrollo sexual diferente con anomalías de los cromosomas sexuales

Se originan en el período inicial, el de determinación del sexo genético, y provocan trastornos en el número o la estructura de los cromosomas sexuales X o Y.

Síndrome de Turner y variantes con cariotipo 45,X y mosaicos 45,X/46,XX

Es un trastorno que incide en personas fenotípicamente femeninas y cursa con falta de desarrollo puberal, cintillas gonadales (*streak* gónadas) y talla baja. Puede acompañarse de malformaciones congénitas (síndrome de Turner). En el *síndrome de Bonnevie-Ullrich* se añade además linfedema de las extremidades.

La talla baja es un hallazgo característico en las pacientes con síndrome de Turner y cariotipo 45,X. Los genitales externos son femeninos normales, pero no se desarrollan en el momento de la pubertad; los genitales internos son femeninos, con un útero pequeño y gónadas constituidas por dos cintillas bilaterales de tejido fibroso. De forma excepcional pueden existir algunos folículos y aparecer menarquia, un corto período de ciclos menstruales e incluso, muy raramente, gestación. En la pubertad, no aparecen los caracteres sexuales secundarios y sí la adrenarquia por producción de andrógenos suprarrenales.

Estas pacientes presentan una gran variedad de anomalías del desarrollo, la más común de las cuales es la facies peculiar con hipertelorismo, y a veces epicanto, boca de pez, implantación baja de las orejas y el cabello, micrognatia y cuello corto y ancho, a veces con un pliegue cutáneo *(pterygium colli).* Presentan también varias anomalías esqueléticas, como tórax excavado, en escudo, paladar excavado, cúbito valgo y acortamiento del cuarto metacarpiano, y otras, como abundantes nevos pigmentados, formación de queloides, alteración del sentido cromático, sordera de percepción, hipoplasia de las uñas y anomalías en los dermatoglifos palmares. Son muy frecuentes las malformaciones renales y, en algunas series, se ha comunicado un 25% de casos con coartación de aorta. Aproximadamente el 25% de las pacientes tienen un coeficiente intelectual bajo. Se ha descrito también mayor tendencia a presentar enfermedades autoinmunitarias.

La dotación cromosómica 45,X es la más frecuente. El cromosoma X procede con mayor frecuencia de la madre. Aproximadamente el 40% de los casos presentan mosaicismo; el más frecuente es el 45,X/46,XX. Sin embargo, se describe una amplia variedad de ellos, junto con alteraciones estructurales de los gonosomas, supresión o rotura de los brazos cortos o largos del cromosoma X y aparición de isocromosomas X (Xqi). Las anomalías esqueléticas y la talla baja se atribuyen a la haploinsuficiencia del gen *SHOX* situado en la región seudoautosómica de los cromosomas sexuales.

El diagnóstico se sospecha por los datos clínicos y en los casos de pubertad tardía por la elevación de las concentraciones plasmáticas de gonadotropinas, sobre todo FSH. Ante la menor sospecha es obligatoria la realización de un cariotipo. Es aconsejable la detección de la posible presencia de material genético del cromosoma Y (gen *SRY*), responsable de un aumento de la incidencia de gonadoblastoma, para proceder a la extirpación de los restos gonadales.

El tratamiento consiste en la administración de estrógenos para inducir la maduración puberal y estimular el crecimiento, aunque el pronóstico de talla final suele ser malo. Las dosis iniciales de estrógenos (0,3 mg de estrógenos conjugados o 3-5 µg de etinilestradiol) se aumentan después a 0,6-1,25 mg de los primeros y a 10 µg del segundo. Estas dosis se mantienen durante 3 semanas y después, desde el día 12 hasta el 21, se administran progestágenos para provocar ciclos menstruales y reducir el riesgo de carcinoma de endometrio. En edades prepuberales, el tratamiento con GH en dosis de 40-50 µg/kg de peso y semana por vía subcutánea, en una administración diaria nocturna, aumenta la velocidad de crecimiento, mejora las desviaciones estándar de talla y, en muchos casos, el pronóstico de talla final. Al llegar a la edad de la pubertad se añade etinilestradiol (0,2 µg/kg de peso y día p.o.).

Síndrome de Klinefelter y variantes con cariotipo 47,XXY

Se describe en el apartado Enfermedades del testículo.

Disgenesia gonadal mixta con cariotipo 45,X/46,XY

La disgenesia gonadal mixta comparte con la quimera ovotesticular (anteriormente hermafroditismo verdadero) el mayor número de anomalías o discordancias entre los tres niveles de diferenciación sexual (sexos genético, gonadal y genital).

El sexo gonadal es ambiguo o mixto: una o ambas gónadas se han diferenciado en ambos sentidos, masculino y femenino, y esta diferenciación es anómala. Las gónadas son disgenéticas y, en general, es más intensa la disgenesia de la parte ovárica (*streak gonad* o cintilla). Pueden hallarse un ovario disgenético o cintilla a un lado y un testículo en el otro, o un ovotestis a un lado o a ambos lados.

El sexo genital interno y externo es ambiguo. Existen restos müllerianos a un lado o a ambos, según la intensidad del déficit de factor inhibidor de los conductos de Müller durante la fase fetal de diferenciación. Por tanto, pueden existir una o dos trompas de Falopio, un útero normal, bicorne o atrófico, y suele haber una vagina.

El diagnóstico se plantea ante un recién nacido o un lactante con ambigüedad de sus genitales externos. El cariotipo 45,X/46,XY es diagnóstico de disgenesia gonadal mixta. El mosaico 46,XY/46,XX puede corresponder tanto a esta entidad como a la quimera ovotesticular (antiguo hermafroditismo verdadero), cuya delimitación es a menudo discutible. Para el diagnóstico diferencial correcto es imprescindible el examen detallado, radiológico y quirúrgico, de las gónadas y las estructuras genitales internas, seguido del estudio anatomopatológico de todas las gónadas.

Es importante recordar el mayor riesgo de malignización de las gónadas disgenéticas con un cromosoma Y, sobre todo si son intraabdominales. Por ello, se aconseja la extirpación de ambas gónadas cuando se asigna sexo civil femenino o su seguimiento mediante una localización asequible en la exploración cuando se asigna sexo masculino. El tratamiento quirúrgico puede incluir la adecuación de los genitales externos al género asignado, aunque la cirugía genital precoz, antes de que la persona afectada pueda dar su consentimiento, está actualmente discutida.

El tratamiento médico debe incluir, durante la infancia, el seguimiento auxológico. Algunos pacientes (sobre todo con cariotipo 45,X0/46,XY) presentan talla baja con estigmas turnerianos o sin estos, y pueden, en algunos casos de gran retraso, tratarse con GH. Al llegar a la edad puberal

es necesario iniciar un tratamiento hormonal sustitutivo, dependiendo del género asignado, tal como se ha indicado en el apartado sobre la disgenesia gonadal pura para el género femenino.

Desarrollo sexual diferente con quimerismo ovotesticular y mosaico 46,XX/46,XY

Es el DSD menos frecuente. La quimera ovotesticular (anteriormente hermafroditismo verdadero) incluye, en todos los niveles de diferenciación sexual (genética, gonadal y genital), características de ambos sexos. Su diagnóstico se establece por la composición de las gónadas, que deben incluir un testículo y un ovario o un testículo u ovario más un ovotestis o dos ovotestis. La diferenciación de las gónadas debe alcanzar el grado de normalidad, y ello es lo que diferencia al cuadro de la disgenesia gonadal mixta, en la que, en particular la parte ovárica, se halla poco diferenciada. El cariotipo puede ser 46,XX, un mosaico 46,XY/46,XX, 46,XY o, con menor frecuencia, otros mosaicos.

Los genitales internos constan de derivados müllerianos (trompa de Falopio a uno o a ambos lados, útero y vagina) y de epidídimo y conducto deferente, en el lado de la gónada masculina. Los genitales externos son ambiguos en mayor o menor grado.

El diagnóstico se establece por la histología de las gónadas y a menudo es difícil el diagnóstico diferencial con la disgenesia gonadal mixta, mucho más frecuente. Algunos autores consideran que estos dos trastornos son grados distintos de la misma anomalía. El tratamiento requiere considerar el sexo civil del paciente, lo cual depende de su edad. En el recién nacido y el lactante, el sexo se elegirá según la anatomía de los genitales externos y la histología de las gónadas, y se conservará la gónada del sexo elegido. En el paciente de más edad ha sido aconsejable adecuar los genitales externos al sexo civil establecido y conservar el ovario en el sexo femenino y el testículo en el masculino, siempre que pueda descenderse a la bolsa escrotal. A partir de la pubertad debe considerarse la necesidad de tratamiento hormonal sustitutivo.

Desarrollo sexual diferente con cariotipo 46,XX

Son personas con sexo genético femenino, el gonadal es variable y los genitales externos al nacer están total o parcialmente masculinizados. La causa más frecuente es la presencia, durante la vida fetal, de concentraciones elevadas de andrógenos que, por vía sistémica, han llegado a virilizar el seno y el tubérculo urogenitales del feto femenino (hiperplasia suprarrenal congénita). En el cuadro 240-2 se clasifica su etiología (la terminología anteriormente utilizada era *seudohermafroditismo femenino*).

Cuadro 240-2 Etiología del desarrollo sexual diferente (DSD) con cariotipo 46,XX

Anomalías del desarrollo gonadal (ovario)

Disgenesia gonadal 46,XX
Quimera ovotesticular 46,XX
Desarrollo testicular 46,XX (p. ej., SRY + dup SOX9, mutaciones en RSPO1)

Exceso de andrógenos

De origen fetal

Hiperplasia suprarrenal congénita por:
- Déficit de 21-hidroxilasa
- Déficit de 11-β-hidroxilasa
- Déficit de 3-β-hidroxiesteroide-deshidrogenasa
- Déficit de P450 óxido-reductasa

Tumores fetales productores de andrógenos
Mutaciones del receptor de estradiol o del receptor de glucocorticoides

De origen fetoplacentario

Déficit de aromatasa
Déficit de óxido-reductasa

De origen materno

Tumores maternos virilizantes (p. ej., tumor de Krukenberg, luteoma, etc.)
Hiperplasia suprarrenal materna incorrectamente tratada
Fármacos androgénicos

Anomalías en el desarrollo de los conductos de Müller

Síndrome MURCS (multigénico)
Síndrome Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH)
Síndrome pie-mano-genital (gen *HOXA13*)

Otros

Malformaciones múltiples urogenitales sin etiología hormonal

Anomalías del desarrollo gonadal (ovario) con cariotipo 46,XX

Disgenesia gonadal pura 46,XX

Las pacientes presentan fenotipo femenino, cintillas gonadales, falta de desarrollo puberal, talla normal o alta, ausencia de anomalías congénitas presentes en el síndrome de Turner y cariotipo 46,XX. Su forma de presentación es la amenorrea primaria o la menopausia precoz. Existen casos familiares que pueden incluir ambas formas de presentación. Todas las causas monogénicas de disgenesia gonadal con cariotipo 46,XX están descritas en la tabla 240-5.

Tabla 240-5

Desarrollo sexual diferente de causa monogénica o cromosómica conocida con sus características fenotípicas y bioquímicas

Anomalía	Gen	OMIM	Útero	Afección suprarrenal	Anomalías asociadas	Diagnóstico bioquímico
DSD con cariotipo 46,XX por anomalías del desarrollo ovárico						
Disgenesia gonadal	*BMP15*	300510	+	–	–	↑ LH, ↑ FSH
Disgenesia gonadal	*ESR2*		+	–	–	↑ LH, ↑ FSH
DSD 46,XX testicular	*FGF9*	600921	+/–	–	–	Respuesta a HCG (↑ andrógenos)
Disgenesia gonadal	*FOXL2*	608996	+	–	Blefarofimosis, epicanto inverso y ptosis de tipos I y II	↑ LH, ↑ FSH
DSD 46,XX testicular	*NR2F2*	615779	+/–	–	Cardiopatía y hernia diafragmática congénitas, síndrome de blefarofimosis-ptosis-epicanto inverso	Respuesta a HCG (↑ andrógenos)
Disgenesia gonadal	*NR5A1*	612964	+	–	–	↑ LH, ↑ FSH
DSD 46,XX ovotesticular y testicular	*NR5A1*	617480	+/–	–	–	Respuesta a HCG (↑ andrógenos)
Disgenesia gonadal	*NUP107*	607617	+	–	Posible síndrome nefrótico	↑ LH, ↑ FSH
DSD 46,XX ovotesticular	*RSPO1*	610644	+/–	–	Hiperqueratosis palmoplantar y carcinoma cutáneo escamoso	Respuesta a HCG (↑ andrógenos)
DSD 46,XX ovotesticular y testicular	*SOX3 (duplicación)*	313430	+/–	–	–	Respuesta a HCG (↑ andrógenos)
Disgenesia gonadal	*SOX8*	605923	+	–	–	↑ LH, ↑ FSH
DSD 46,XX ovotesticular y testicular	*SOX9 (duplicación)*	278850	+/–	–	–	Respuesta a HCG (↑ andrógenos)
DSD 46,XX ovotesticular y testicular	*SOX10 (duplicación)*	609136	+/–	–	Síndromes de Waardenberg y de Hirschprung, neuropatía periférica	Respuesta a HCG (↑ andrógenos)
DSD 46,XX ovotesticular y testicular	*SRY (translocación)*	400045	+/–	–	–	Respuesta a HCG (↑ andrógenos)
DSD 46,XX ovotesticular y testicular	*WNT4*	158330 611812	+/–	–/+	– Síndrome de SERKAL (bialélico)	Respuesta a HCG (↑ andrógenos)
DSD con cariotipo 46,XX por exceso de andrógenos						
Déficit 3-β-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 2	*HSD3B2*	201810	+	+	Virilización parcial por conversión periférica de DHEA	↑ ACTH, cociente Δ_5/Δ_4, déficit de mineralocorticoides +/–
Déficit de 21-α-hidroxilasa	*CYP21A2*	201910	+	+	Virilización precoz	↑ ACTH, ↑ 17-OHP, déficit de mineralocorticoides +/–
Déficit de 11-β-hidroxilasa	*CYP11B1*	202010	+	+	Virilización precoz, hipertensión por ↑ DOCA, pero normotensión o pérdida de sal en el lactante	↑ ACTH, ↑ DOCA, ↑ 11-desoxicortisol
Déficit de P450-óxido-reductasa	*POR*	124015	+	+	Síndrome de Antley-Bixler, craneosinostosis (+/–)	Características mixtas de déficit de 21-hidroxilasa, de 17-α-hidroxilasa/17, de 20-desmolasa y de aromatasa, pérdida salina poco frecuente
Déficit de aromatasa	*CYP19A1*	107910	+	–	Virilización materna, ausencia de desarrollo mamario, ovarios poliquísticos, retardo de la maduración	↑ Δ_4, ↑ T, ↓ estrógenos, ↑ FSH/LH

					ósea	
Resistencia a estrógenos	*ESR1*	615363	+	–	Hipercrecimiento, osteoporosis, ovario poliquístico	↑ A_4, ↑ T, ↑ estradiol, ↑ FSH/LH
Resistencia a glucocorticoides	*GRα(NR3C1)*	138040	+	–	Hipertensión	↑ ACTH, 17-OHP, cortisol, mineralocorticoides y andrógenos No supresión por dexametasona
DSD con cariotipo mosaico 46,X/46,XY						
Disgenesia gonadal mixta	–		+/–	–	Características de síndrome de Turner (+/–)	–
DSD con cariotipo 46,XY por anomalías del desarrollo testicular (disgenesia gonadal)						
WAGR, síndromes de Denys-Drash y de Frasier	*WT1*	607102	+/–	–	Tumor de Wilms, anomalías renales, tumores gonadales	Proteinuria
Disgenesia gonadal completa o parcial	*NR5A1*	184757	+/–	+/–	Hipogonadismo hipogonadotropo parcial (+/–)	Déficit de biosíntesis de andrógenos, déficit de biosíntesis suprarrenal (+/–)
Disgenesia gonadal completa o parcial	*SRY*	480000	+/–	–	–	–
Disgenesia gonadal completa o parcial	*SOX9*	114290	+/–	–	Displasia campomélica	–
Hipospadias	*MAMLD1* (*CXORF6*)	300120300758	–	–	–	T postnatal normal (deficiencia fetal)
Disgenesia gonadal completa o parcial	*GATA4*	600576	–	–	Cardiopatía congénita	Déficit de T
Ovarios en 46,XY o disgenesia gonadal completa o parcial	*CBX2*	602770	+	–	–	LH N, ↑ FSH, AMH indetectable
Disgenesia gonadal completa o parcial	*DHH*	605423	+	–	Neuropatía minifascicular (+/–)	–
Disgenesia gonadal parcial	*ARX*	300382	–	–	Lisencefalia, epilepsia	–
Disgenesia gonadal completa o parcial	*TSPY1.1*	604714	–	–	Síndrome SIDDT (muerte súbita infantil)	–
Disgenesia gonadal completa o parcial	*DMRT1* (deleción 9p24.3)	602424	+/–	–	Discapacidad intelectual	–
Disgenesia gonadal parcial	*ATRX* (deleción Xq13.3)	300032	–	–	Discapacidad intelectual, α-talasemia	–
Disgenesia gonadal completa o parcial	*DAX1* (duplicación Xp21)	300018	+/–	–	–	–
Disgenesia gonadal completa,	*WNT4* (duplicación 1q35)	603490	+/–	–	–	–

quimera ovotesticular u ovarios						
Disgenesia gonadal parcial	*EMX2*	600035	+/–	–	Discapacidad intelectual, agenesia renal	–
Disgenesia gonadal completa o parcial	*ESR2*	601663	+/–	–		
Disgenesia gonadal	*FANCA*	606139	+/–	–	Anemia de Fanconi, microcefalia	
Disgenesia gonadal completa o parcial	*FGFR2*	176943	+/–	–	Craneosinostosis	
Disgenesia gonadal completa	*HHAT*	605743	+/–	–	Talla baja, condrodisplasia, hipertrofia muscular, miopía, discapacidad intelectual	
Disgenesia gonadal completa o parcial	*MAP3K1 (MEKK1)*	613762	+/–	–		
Disgenesia gonadal completa o parcial	*SOX8*	606923	+/–	–		
Disgenesia gonadal	*STARD8*	300689	+/–	–		
Quimera ovotesticular o disgenesia gonadal completa o parcial	*ZFPM2*	616067	+/–	–		
Disgenesia gonadal completa o parcial	*ZNRF3*	612062	+/–	–		
Disgenesia gonadal	*CDKN1C*	600856 614732	+/–	+	Síndrome IMAGe (retraso del crecimiento intrauterino, displasia metafisaria, hipoplasia suprarrenal congénita y anomalías genitales)	
Disgenesia gonadal	*SAMD9*	610456 617053	+/–	+	Síndrome MIRAGE (mielodisplasia, infecciones, retraso del crecimiento, hipoplasia suprarrenal, fenotipo genital, enteropatía)	
DSD con cariotipo 46,XY por anomalías en la secreción o la acción de andrógenos						
LH anómala	*LHB*	152780	–	–	LH bioinactiva	Déficit andrógenos testiculares Respuesta a HCG
Insensibilidad a la LH/CG	*LHCGR*	152790	–	–	Aplasia/hipoplasia de células de Leydig	Déficit andrógenos testiculares ↑ LH o ↓ respuesta a HCG
Síndrome de Smith-Lemli-Opitz	*DHCR7*	602858	–	+/–	Facies tosca, sindactilia del pie, retraso psicomotor, anomalías cardiacas y viscerales	↑ 7-deshidrocolesterol
Hiperplasia suprarrenal lipoidea	*STAR*	600617	–	+	Acúmulo de lípidos suprarrenales, fallo puberal	Déficit de todos los esteroides (suprarrenales y gonadales), ↑ ACTH

Déficit de colesterol desmolasa	*CYP11A1*	118485	–	+	Fallo puberal	Déficit de todos los esteroides (suprarrenales y gonadales)
Déficit de 3-β-hidroxiesteroide-deshidrogenasa	*HSD3B2*	201810	–	+	Fallo puberal	↑ Cociente Δ_5/Δ_4, déficit de mineralocorticoides (+/–), ↑ACTH
Déficit de 17-α-hidroxilasa/17,20-desmolasa	*CYP17A1*	202110	–	+	Hipertensión por ↑ DOCA (excepto en déficit aislado de 17,20-desmolasa), fallo puberal	↑ Pregnenolona, progesterona, DOCA, ↓ esteroides 17-hidroxilados (17-OHP, Δ_4, cortisol), déficit de andrógenos suprarrenales y gonadales, ↑ LH, ACTH
Déficit de P450-óxido-reductasa	*POR*	124015	–	+	Síndrome de Antley-Bixler, craneosinostosis (+/–)	Características mixtas de déficit de 21-hidroxilasa, de 17-α-hidroxilasa/17,20-desmolasa y de aromatasa, pérdida salina poco frecuente
Déficit de citocromo b5 (déficit aislado de 17,20-desmolasa)	*CYB5A*	250790	–	–	Metahemoglobinemia de tipo IV	Déficit de andrógenos suprarrenales y gonadales, ↑ LH
Déficit de 17-β-hidroxiesteroide-deshidrogenasa de tipo 3 (17-cetoreductasa)	*HSD17B3*	605573	–	–	Virilización parcial durante la pubertad	↓ Cociente testosterona/Δ_4 (< 0,6)
Déficit de 5-α-reductasa de tipo 2	*SRD5A2*	607306	–	–	Virilización parcial durante la pubertad	↑ Cociente testosterona/DHT (> 20, test HCG)
Déficit de la esteroidogénesis de la vía trasera	*AKR1C2* *AKR1C4*	614279	–	–	Déficit de DHT y aparente déficit de 17,20 desmolasa con *SRD5A2* y *CYP17A1* normales	Déficit de andrógenos suprarrenales y gonadales, ↑ LH, ↓ DHT
Resistencia a andrógenos	*AR*	313700	–	–	–	Aumento variable de la testosterona y la LH/FSH
Hipospadias aislado	*ATF3*	603148	–	–	–	
Criptorquidia aislada	*INSL3* *RXFP2* *(LGR8/GREAT/GPR106)*	219050 606655	–	–	–	
DSD con cariotipo 46,XY por anomalías en la secreción o la acción del factor inhibidor de los conductos de Müller u hormona antimülleriana						
Persistencia de los conductos de Müller (hernia uterina inguinal)	*AMH* o *MIF*	600957	+	–	Criptorquidia	↓ AMH
Persistencia de los conductos de Müller (hernia uterina inguinal)	*AMHR2*	600956	+	–	Criptorquidia	↑ AMH

Δ_4: androstenodiona; Δ_5/Δ_4: cociente entre los esteroides Δ-5 (comprenden: deshidroepiandrosterona, pregnenolona y 17-OH-pregnenolona) y los esteroides Δ-4 (comprenden: androstenodiona, progesterona y 17-OH-progesterona); 17-OHP: 17-OH-progesterona; ACTH: hormona adrenocorticotropa; AMH: hormona antimülleriana; DHT: dihidrotestosterona; DOCA: desoxicorticosterona; FSH: gonadotropina foliculoestimulante; HCG: gonadotropina coriónica; LH: gonadotropina luteoestimulante; T: testosterona.

Quimera ovotesticular 46,XX

En el apartado de DSD con anomalías cromosómicas se ha mencionado el quimerismo ovotesticular, que comporta la diferenciación de las gónadas en ovario y testículo (antes, hermafroditismo verdadero). En estos casos, el cariotipo más frecuente es el 46,XX. La tabla 240-5 describe las causas monogénicas conocidas que causan desarrollo ovotesticular en un cariotipo 46,XX.

Desarrollo testicular con cariotipo 46,XX

A pesar del cariotipo femenino, las gónadas pueden diferenciarse en testículos en algunos casos en los que se detecta material del cromosoma Y (concretamente, el gen *SRY*), en pacientes con duplicación de uno de los dos alelos del gen *SOX9* (17q24.3-25.1) o con mutaciones inactivadoras del gen *RSPO1* (OMIM 610644). Todas las causas monogénicas conocidas de desarrollo testicular con un cariotipo 46,XX están descritas en la tabla 240-5.

Desarrollo sexual diferente con cariotipo 46,XX por exceso de andrógenos

Exceso de andrógenos de origen fetal

Existen tres tipos de exceso de andrógenos de origen fetal que virilizan al feto de sexo genético y gonadal femenino (v. cuadro 240-2): la hiperplasia suprarrenal congénita, los tumores fetales productores de andrógenos y las resistencias al estradiol por mutaciones inactivadoras del gen del receptor de estrógenos o a los glucocorticoides por mutaciones inactivadoras del gen del receptor de glucocorticoides. Las tres últimas causas son extremadamente poco frecuentes. Las causas monogénicas que provocan un exceso de andrógenos fetales cuando el cariotipo es 46,XX y el desarrollo gonadal es ovárico están detalladas en la tabla 240-5.

Hiperplasia suprarrenal congénita

Esta denominación se aplica a las deficiencias enzimáticas en las vías de biosíntesis de los glucocorticoides suprarrenales que provocan un déficit del glucocorticoide cortisol, acompañado o no de un déficit del mineralocorticoide aldosterona. En la figura 240-4 se indican los esteroides

de origen suprarrenal y gonadal, sus cadenas biosintéticas, y las enzimas y los genes que intervienen en ellas. En sus formas graves, el déficit de cortisol, acompañado o no del de aldosterona, provoca durante la vida fetal un aumento de la secreción de ACTH, en respuesta al cual se incrementa de forma patológica la biosíntesis de los esteroides precursores situados antes del déficit enzimático. Estos pueden ser androgénicos (deshidroepiandrosterona [DHEA] y androstenodiona), y su acumulación desvía la biosíntesis hacia la testosterona. Esta es la causa de DSD con cariotipo 46,XX (anteriormente denominado *seudohermafroditismo femenino*) en los fetos femeninos portadores de uno de los cuatro déficits enzimáticos siguientes: 21-hidroxilasa, 11-β-hidroxilasa (11-β-OH-asa), 3-β-hidroxiesteroide-deshidrogenasa (3-β-OHSD) y P-450 óxido-reductasa. Estos cuatro déficits enzimáticos afectan a ambos sexos y su herencia es autosómica recesiva. Sus manifestaciones clínicas derivadas del déficit de cortisol, acompañado o no del de aldosterona, son similares; sin embargo, difieren, según el déficit enzimático y el sexo del feto, en cuanto a las manifestaciones clínicas debidas al exceso de andrógenos suprarrenales (tabla 240-6).

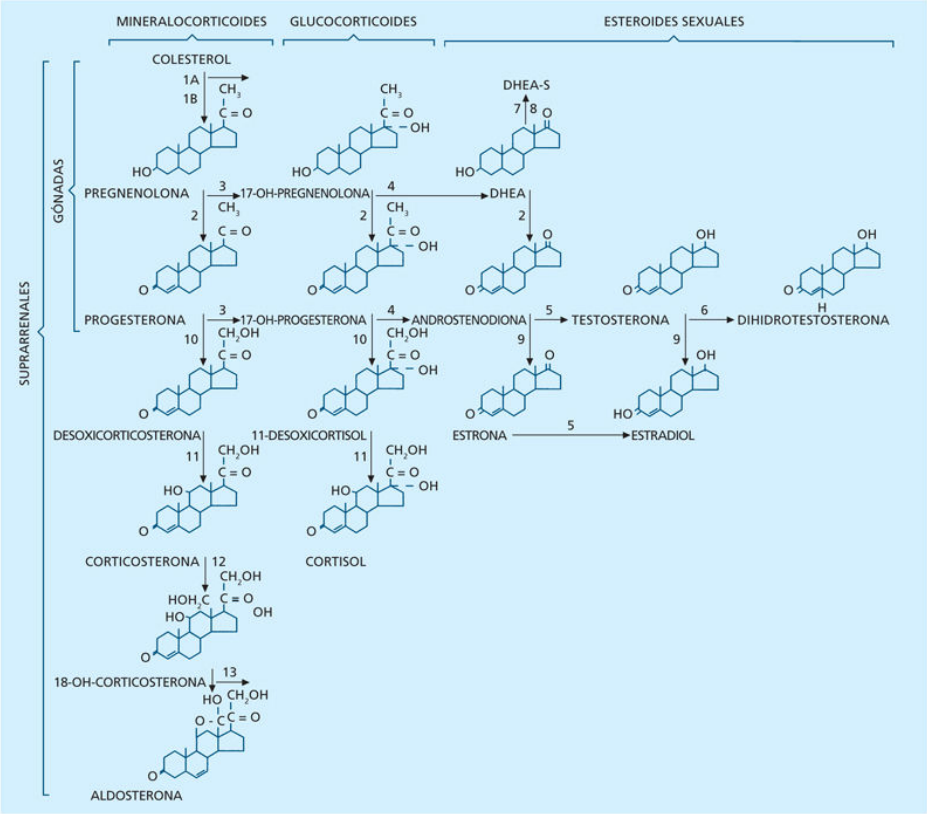


FIGURA 240-4 Esteroidogénesis suprarrenal y gonadal. 1A: proteína StAR (gen *StAR*); 1B: P-450-scc (colesterol-desmolasa) (gen *CYP11A1*); 2: 3-β-hidroxiesteroide-deshidrogenasa (3-β-OHSD) (gen *3-β-HSD2*); 3: P-450-c17α (17-α-hidroxilasa/17,20 liasa) (gen *CYP17A1*); 4: P-450-c17α (17-α-hidroxilasa/17,20 liasa) (gen *CYP17A1*); 5: 17-β-hidroxiesteroide-deshidrogenasa (17-β-OHSD o 17-ceto-reductasa) (gen *17-β-HSD3*); 6: 5-α-reductasa (gen *SRD5A2*); 7/8: sulfatasa; 9: P-450-arom (aromatasa) (gen *CYP19A1*); 10: P-450-c21 (21-hidroxilasa) (gen *CYP21A2*); 11: P-450-c11β (11-β-hidroxilasa) (gen *CYP11B1*); 12: P-450-As (corticosterona-metiloxidasa de tipo I, CMO-I o 18-hidroxilasa) (gen *CYP11B2*); 13: P-450-As (corticosterona-metiloxidasa de tipo II, CMO o 18-deshidrogenasa) (gen *CYP11B2*). DHEA: deshidroepiandrosterona; DHEA-S: sulfato de deshidroepiandrosterona.

Tabla 240-6

Características clínicas de los déficits enzimáticos suprarrenales y gonadales según el sexo genético y gonadal del feto afectado

Déficit enzimático	AMBIGÜEDAD SEXUAL AL NACER		Déficit de glucocorticoides	Déficit de mineralocorticoides (pérdida de sal)	Virilización posnatal	Déficit de esteroides sexuales gonadales
	46,XX	46,XY				
Proteína StAR	−	+	+	+	−	+
Colesterol desmolasa	−	+	+	+	−	+
3-β-hidroxiesteroide deshidrogenasa						
Con pérdida de sal	+	+	+	+	+	+
Sin pérdida de sal	+/−	+	+/−	−	+	+
Forma tardía	−	+/−	−	−	+	+
21-hidroxilasa						
Con pérdida de sal	+	−	+	+	+	−
Sin pérdida de sal	+/−	−	+/−	−	+	−
Forma tardía	−	−	−	−	+	−
11-β-hidroxilasa						
Forma clásica	+	−	+	−	+	−
Forma tardía	−	−	−	−	+/−	−
17-α-hidroxilasa	−	+	+/−	−	−	+
17,20-desmolasa	−	+	−	−	−	+
17-β-hidroxiesteroide deshidrogenasa	−	+	−	−	+	−

Déficit de 21-hidroxilasa

Es la causa más frecuente de DSD con cariotipo 46,XX. La enzima 21-hidroxilasa, que forma parte del complejo microsómico citocromo P450, está codificada por un gen situado en el brazo corto del cromosoma 6 *(CYP21A2)*, cerca de los genes para los antígenos de histocompatibilidad HLA.

El déficit de 21-hidroxilasa tiene varias formas de presentación clínica (cuadro 240-3). La forma clásica es la que con mayor frecuencia provoca un DSD con cariotipo 46,XX. El recién nacido con sexos genético y gonadal femeninos presenta una virilización de sus genitales externos de intensidad variable. Las manifestaciones clínicas consisten, en ambos sexos, en las correspondientes al déficit de cortisol que se acompaña de déficit de aldosterona en el 60% de los casos. En sus formas más graves, hacia los 10-15 días de vida, el lactante presenta vómitos y diarreas que ocasionan rápidamente deshidratación. Las formas menos graves se instauran más lentamente, sobre todo si no existe pérdida de sal por déficit de aldosterona. La clínica correspondiente al exceso de andrógenos, además de ser congénita y causa de DSD en el sexo femenino, continúa durante toda la vida. Esta consiste, en ambos sexos, en crecimiento anómalo de los cuerpos cavernosos de los genitales externos, aparición de acné y, sobre todo, aceleración del crecimiento del paciente y de la maduración ósea con osificación precoz de los cartílagos de crecimiento y talla baja.

Cuadro 240-3 Formas de presentación clínica del déficit de 21-hidroxilasa

Forma clásica grave o intensa

Con pérdida de sal
Sin pérdida de sal (simple virilizante)

Forma distinta de la clásica o tardía

Con virilización
Sin virilización (críptica)

La forma distinta de la clásica, tardía o leve, del déficit de 21-hidroxilasa no suele provocar virilización *in utero* y, por tanto, no suele ser causa de DSD con cariotipo 46,XX. Puede considerarse que este existe sólo en los casos en los que provoca hipertrofia apreciable del clítoris. Esta forma nunca se acompaña de deficiencia de aldosterona, y el déficit de cortisol no

suele provocar manifestaciones clínicas valorables, ya que está compensado por el aumento de secreción de ACTH.

Ante un recién nacido con ambigüedad de los genitales externos es imprescindible la realización de un cariotipo. Si este es 46,XX, no se palpan gónadas y existe virilización de los genitales externos, lo más probable es que se trate de un DSD por déficit de 21-hidroxilasa que se confirmará mediante las concentraciones séricas elevadas de 17-hidroxiprogesterona y de androstenodiona y testosterona en el caso del sexo femenino, en el masculino en edad prepuberal o después del primer semestre de la vida. En las formas clásicas, el cortisol plasmático está disminuido, y la ACTH, aumentada. En las formas perdedoras de sal existe aumento de la actividad de la renina plasmática y disminución de la aldosterona. En la tabla 240-7 se resumen los hallazgos bioquímicos en los déficits enzimáticos suprarrenales que pueden causar un DSD con cariotipo 46,XX.

Tabla 240-7

Hallazgos bioquímicos en los déficits enzimáticos de la esteroidogénesis suprarrenal responsables de desarrollo sexual diferente con cariotipo 46,XX

Déficit enzimático	Esteroides urinarios	Mineralocorticoides y precursores plasmáticos	ARP	ACTH	Glucocorticoides y precursores plasmáticos	Andrógenos plasmáticos
21-hidroxilasa con pérdida de sal	17-KS (↑), P-triol (↑)	ALDO (↓)	(↑)	(↑)	P (↑), 17-OHP (↑)	Δ_4 (↑), T (↑)
					Cortisol (↓)	
21-hidroxilasa sin pérdida de sal	17-KS (↑), P-triol (↑)	ALDO (N)	(N)	(↑)	P (↑), 17-OHP (↑),	Δ_4 (↑), T (↑)
					Cortisol (↓)	
11-β-hidroxilasa	17-KS (↑)	DOCA (↑)	(↓)	(↑)	17-OHP (↑)	Δ_4 (↑)
	P-triol (↑)	ALDO (↓)			11-desoxicortisol (↑)	T (↓)
					Cortisol (↓)	
3-β-hidroxiesteroide-deshidrogenasa con pérdida de sal	17-KS (↑), P-triol (↓/N)	ALDO (↓)	(↑)	(↑)	17-OHPreg (↑), 17-OHP (N ↓), cortisol (↓)	DHEA y DHEA-S (↑),Δ_4 y T (↑)
3-β-hidroxiesteroide-deshidrogenasa sin pérdida de sal	17-KS (↑), P-triol (↓/N)	ALDO (N)	(N)	(↑)	17-OHPreg (↑), 17-OHP (N ↓), cortisol (↓)	DHEA y DHEA-S (↑), Δ_4 y T (↑)

(↑): elevado; (↓): disminuido; Δ_4: androstenodiona; 17-KS: 17-cetosteroides; 17-OHP: 17-OH-progesterona; 17-OHPreg: 17-OH-pregnenolona; ACTH: adrenocorticotropina; ALDO: aldosterona; ARP: actividad renina plasmática; DHEA: deshidroepiandrosterona; DHEA-S: sulfato de deshidroepiandrosterona; DOCA: desoxicorticosterona; (N): normal; P: progesterona; P-triol: pregnantriol; T: testosterona.

En la forma distinta de la clásica o tardía del déficit de 21-hidroxilasa, en el sexo femenino, las concentraciones basales de androstenodiona y de testosterona no siempre están elevadas, así como tampoco las de 17-hidroxiprogesterona. Por ello es necesario estimular la esteroidogénesis suprarrenal con ACTH para efectuar el diagnóstico. La prueba utilizada con mayor frecuencia es el estímulo con ACTH sintética (tetracosactida) en dosis de 0,25 mg por vía intravenosa y extracción de sangre basal a los 30 o 60 min. En las formas no clásicas del déficit de 21-hidroxilasa, la 17-

hidroxiprogesterona basal puede ser superior a 200 ng/dL y, en todo caso, su respuesta a la ACTH supera los límites normales.

El diagnóstico molecular permite conocer la o las mutaciones presentes. El gen *CYP21A2* es el que presenta mutaciones con mayor frecuencia en la especie humana, con variabilidad en las mutaciones y sus frecuencias en distintas poblaciones (OMIM 201910). Al tratarse de una enfermedad autosómica recesiva, los pacientes presentan los dos alelos afectados. Un mismo cromosoma puede presentar varias mutaciones a la vez, por lo que los estudios de correlación entre el genotipo y el fenotipo, así como el diagnóstico prenatal, deberán tener en cuenta esta eventualidad. En general, un paciente con una forma clásica de la enfermedad presentará una mutación provocadora de una deficiencia enzimática completa en homocigosis o dos de estas mutaciones en heterocigosis compuesta. Un paciente con una forma distinta de la clásica o tardía presentará una mutación provocadora de una disminución menos intensa de la actividad enzimática en homocigosis, dos de estas mutaciones en heterocigosis compuesta o la combinación en heterocigosis de una mutación para la forma distinta de la clásica con una mutación para la forma clásica. Por tanto, en los dobles heterocigotos, es la mutación menos grave la que determina el fenotipo. La asociación de varias mutaciones en el mismo cromosoma da lugar a un fenotipo afectado más gravemente.

La determinación sistemática de las concentraciones de 17-hidroxiprogesterona en la sangre del talón de los recién nacidos ha permitido el establecimiento de la prevalencia de la enfermedad en algunas poblaciones. La incidencia de los homocigotos varía desde alrededor de 1/300 entre los esquimales yupik de Alaska hasta 1/10.000 y 1/25.000 entre poblaciones de las áreas mediterránea, europea y norteamericana. La frecuencia de mutación del gen podría ser de alrededor del 1%, y se cree que se trata de una de las mutaciones génicas más frecuentes entre los seres humanos.

El diagnóstico prenatal permite la detección de los fetos afectados, hijos de padres portadores con hijos afectados. Clásicamente se realiza el diagnóstico molecular a partir de una biopsia de vellosidad coriónica que se practica entre las semanas 10 y 12 de edad gestacional. Se establece así el cariotipo, y se puede estudiar la presencia de mutaciones con el fin de poder predecir, con el máximo de garantías posibles, si el feto es sano, portador de

una o varias mutaciones en un solo alelo, u homocigoto o heterocigoto compuesto para alguna de las mutaciones, y poder predecir con bastantes garantías la forma clínica. Actualmente, se puede determinar precozmente en la sangre materna si el feto es portador del gen *SRY*, en cuyo caso ya no es urgente el diagnóstico prenatal, o, en caso contrario, si el DNA fetal es portador de mutaciones de la forma grave. Este diagnóstico está justificado en las familias con pacientes que presentan la forma clásica o grave de la enfermedad.

El tratamiento inicial de la forma clásica y grave de la enfermedad requiere la rehidratación con corrección del equilibrio hidroelectrolítico y acidobásico, acompañada de la administración de hidrocortisona y mineralocorticoides por vía intravenosa que se pasarán luego a la vía intramuscular. Una vez conseguida la rehidratación, y cuando se tolera la vía oral, se instaura el tratamiento con hidrocortisona en dosis que oscilan entre 15 y 25 mg/m^2 al día y con el mineralocorticoide sintético 5-α-fluorohidrocortisona, en dosis de 0,05-0,1 mg/día. La mayoría de los autores fracciona dichas dosis en dos tomas diarias (por la mañana y por la noche), aunque algunos recomiendan repartirlas en tres administraciones. Las formas clásicas que no se acompañan de pérdida de sal sólo requieren la administración de hidrocortisona. Los mejores parámetros de seguimiento son las determinaciones de las concentraciones plasmáticas matinales de androstenodiona, que en ambos sexos debe mantenerse en valores adecuados para la edad, y de testosterona, que es válida en el sexo femenino a cualquier edad, mientras que en el masculino es útil sólo entre los 6 meses y el inicio de la pubertad. Las concentraciones de 17-hidroxiprogesterona se intentarán disminuir hasta unos 200 ng/dL; por debajo de ese valor cabe sospechar un exceso de dosis de glucocorticoides. Es imprescindible asimismo la normalización de la actividad de la renina plasmática en las formas perdedoras de sal. Durante la infancia y la pubertad es muy importante el control auxológico, mediante la valoración de la talla, la velocidad de crecimiento y la maduración ósea, que deben mantenerse dentro de los límites normales. A partir de la pubertad, ciertos enfermos responden mal a la hidrocortisona, por lo que algunos autores aconsejan la administración de dexametasona (aunque aumenta la incidencia de signos de exceso de glucocorticoides) o incluso la

suprarrenalectomía bilateral (con un análisis cuidadoso de los riesgos vitales que pueda implicar).

La forma distinta de la clásica se trata con glucocorticoides durante la infancia si provoca signos de virilización y si existe crecimiento excesivo y aceleración de la maduración ósea. También en esta forma debe proseguirse el tratamiento sustitutivo en la mujer adulta cuando existen signos de virilización e infertilidad.

Como tratamiento prenatal, la pauta que mayor éxito ha tenido es la instauración precoz, en el mismo momento del diagnóstico de embarazo, de dexametasona en dosis de 0,5 mg/12 h. Tras la práctica del diagnóstico prenatal, sólo se prosigue el tratamiento si el feto es femenino y se halla afectado. Existe actualmente mucha controversia sobre los posibles efectos nocivos de este tratamiento, por lo que diversos autores lo han abandonado. Se están llevando a cabo estudios de seguimiento de los sujetos que habían sido tratados *in utero* y, en todo caso, se considera como un tratamiento experimental que sólo debería realizarse en el marco de estudios clínicos controlados.

En los casos de virilización de los genitales externos es imprescindible su reconstrucción quirúrgica, que puede llevarse a cabo precozmente, antes del segundo año de vida, aunque actualmente algunos autores propugnan esperar a la edad puberal para realizar esta cirugía, cuando la paciente pueda otorgar su consentimiento. Se practica una reducción del clítoris preservando la inervación de los cuerpos cavernosos, una reconstrucción de los labios y del abocamiento vaginal (vulvovaginoplastia).

Déficit de 11-β-hidroxilasa

Las últimas etapas de la biosíntesis suprarrenal de glucocorticoides (síntesis de cortisol) y de mineralocorticoides (síntesis de aldosterona) dependen de tres actividades enzimáticas (11-β-hidroxilación, 18-hidroxilación y 18-oxidación) que están reguladas por dos genes (*CYP11B1* y *CYP11B2*) situados en la región q21-22 del brazo largo del cromosoma 8. El citocromo P45011B, necesario para la transformación del 11-desoxicortisol (compuesto S) en cortisol (compuesto F) y de la desoxicorticosterona (DOCA) en corticosterona (compuesto B), está codificado por el gen *CYP11B1*. Su proteína posee una intensa actividad de la 11-β-hidroxilación

y escasa de la 18-hidroxilasa, y el gen se expresa sobre todo en las zonas fascicular y reticular, y está regulado por la ACTH. En cambio, el gen *CYP11B2* codifica el citocromo P450As (aldosterona sintetasa o aldosintetasa), se expresa exclusivamente en la zona glomerular y está regulado por el sistema renina-angiotensina. Se distingue, por tanto, entre las afecciones genéticas de los déficits en 11-β-OH-asa y los déficits aislados de la biosíntesis de la aldosterona (déficit en CMO-I o 18-hidroxilación y en CMO-II o 18-oxidación). El déficit de la 11-β-hidroxilación (v. fig. 240-3) provoca disminución del cortisol y aumento de 11-desoxicortisol y de los esteroides androgénicos situados antes del paso que regula esta enzima.

La clínica de virilización prenatal del feto femenino que provoca un DSD con cariotipo 46,XX es similar a la del déficit de 21-hidroxilasa. La única diferencia es que en este aumenta la secreción de la 11-DOCA, y ello provoca retención de sal e hipertensión (v. tabla 240-6).

Para el diagnóstico diferencial con el déficit de 21-hidroxilasa es fundamental la dosificación de 11-desoxicortisol, que aumenta en la deficiencia de 11-β-OH-asa, mientras que la 17-hidroxiprogesterona se halla elevada en ambos déficits (v. tablas 240-6 y 240-7). Se han hallado varias mutaciones, la mayor parte puntuales, en el gen *CYP11B1* (OMIM 202010). También en este caso existe una forma clásica y otra tardía más leve.

Su tratamiento es similar al del déficit de 21-hidroxilasa, excepto que en el déficit de 11-β-OH-asa nunca se administran mineralocorticoides.

Déficit de 3-β-hidroxiesteroide-deshidrogenasa

En su forma clásica o grave, este déficit (v. fig. 240-4) provoca en ambos sexos una deficiencia de cortisol y aldosterona, pero sus repercusiones sobre la biosíntesis de andrógenos y sus manifestaciones clínicas son muy distintas según el sexo genético del feto (v. tablas 240-6 y 240-7). En el sexo femenino, el déficit de estradiol ovárico se acompaña de un aumento de DHEA, su forma sulfatada (DHEA-S) y su precursor 17-hidroxipregnenolona, que pueden llegar a ocasionar virilización y DSD con cariotipo 46,XX. Existen formas distintas de la clásica o tardías que pueden provocar signos de androgenización.

El diagnóstico bioquímico se basa en el aumento relativo de DHEA, DHEA-S y 17-hidroxipregnenolona con respecto al cortisol, la 17-hidroxiprogesterona y la androstenodiona (v. tabla 240-7), en condiciones basales en la forma clásica o tras el estímulo con ACTH en las formas no clásicas. El diagnóstico diferencial bioquímico puede verse dificultado por el hecho de que algunos pacientes pueden presentar un aumento importante de la 17-hidroprogesterona debido a la actividad de la isoenzima de tipo 1, por lo que pueden ser detectados en el cribado neonatal como presuntamente portadores de una deficiencia de 21-hidroxilasa.

Se han clonado dos genes para la enzima 3-β-OHSD localizados en el cromosoma 1 (*HSD3B1*, que codifica una isoenzima de 372 aminoácidos, y *HSD3B2*, que codifica una proteína de 371 aminoácidos). Mutaciones en el gen para la isoenzima de tipo 2 *(HSD3B2)* se han hallado en pacientes con las formas clásicas del déficit enzimático, así como en algunos con las formas llamadas *no clásicas* (OMIM 201810).

La frecuencia de las formas graves es muy inferior a la del déficit de 21-hidroxilasa e, incluso, a la del de 11-β-OH-asa. Pero la forma tardía o leve podría afectar al 10%-20% de las mujeres con problemas de androgenización.

El tratamiento médico de la forma clásica es similar al del déficit de 21-hidroxilasa. La forma leve debe tratarse con glucocorticoides sólo cuando el exceso de precursores androgénicos provoque manifestaciones clínicas indeseables.

Déficit de P-450 óxido-reductasa

El déficit de P-450 óxido-reductasa (gen *POR*, OMIM 124015) afecta a todas las actividades enzimáticas microsómicas que necesitan esta flavoproteína donadora de electrones. En la esteroidogénesis afecta a las actividades de *CYP17*, de *CYP21* y de *CYP19;* por tanto, provoca un déficit combinado de 21-hidroxilasa y de 17-α-hidroxilasa/17,20-desmolasa, así como también de aromatasa. En el sexo genético y gonadal femenino origina una clínica parecida a la del déficit de 21-hidroxilasa, así como de aromatasa placentaria fetal y ovárica, a la que pueden sumarse características fenotípicas similares a las del síndrome de Antley-Bixler (OMIM 207410), aunque se trata de síndromes distintos y una bioquímica

que traduce la combinación de déficits enzimáticos. Se han descrito diversas mutaciones en homocigosis o heterocigosis compuesta.

Tumores fetales, suprarrenales u ováricos productores de andrógenos

Cualquier tumor suprarrenal u ovárico productor de andrógenos en el feto femenino puede provocar un DSD con cariotipo 46,XX. Existen muy pocos casos descritos de adenomas suprarrenales causantes de este trastorno. El diagnóstico diferencial en el recién nacido debe realizarse con la hiperplasia suprarrenal congénita.

Mutaciones del receptor de estradiol

Las mutaciones inactivadoras del receptor de estradiol (gen *ESR1* en OMIM 615363) provocan una resistencia o insensibilidad al estradiol. En el sexo femenino con cariotipo 46,XX provocan un síndrome similar al del déficit de aromatasa (hipercrecimiento por falta de osificación de los cartílagos de crecimiento, osteoporosis, amenorrea primaria y ovario poliquístico con aumento de secreción de gonadotropinas LH y FSH, andrógenos y estradiol). Es un síndrome muy poco frecuente, puede haber virilización posnatal y está en discusión, a diferencia del déficit de aromatasa, si puede haber virilización genital al nacer.

Mutaciones del receptor de glucocorticoides

Las mutaciones inactivadoras del receptor de glucocorticoides (gen *GCR* o *NR3C1* en OMIM 138040) provocan un gran aumento de secreción de la ACTH, así como del cortisol y de sus precursores, entre ellos precursores de los andrógenos, como la androstenodiona y otros, que se transforman en testosterona. Se han descrito casos de virilización tanto posnatal como prenatal, por lo que, aunque se trata de un síndrome muy poco frecuente, debe considerarse en las DSD con cariotipo 46,XX que presenten concentraciones elevadas de cortisol y de precursores.

Exceso de andrógenos de origen fetoplacentario

Déficit de aromatasa

La enzima aromatasa (P-450-arom) es el producto del gen *CYP19A1* en el cromosoma 15. Junto con una flavoproteína, NADPH-citocromo P-450 reductasa, cataliza el paso de los andrógenos con 19 átomos de carbono (C-19) (16-OH-androstenodiona, androstenodiona y testosterona) a estrógenos (C-18) (estrona, estradiol y estriol).

Se han descrito varias mutaciones en el gen *CYP19A1* tanto en pacientes con DSD y cariotipo 46,XX como en pacientes de ambos sexos con deficiencia de estrógenos a partir de la pubertad (OMIM 107910). El estado de heterocigosis no parece afectar a la fertilidad en el sexo femenino. De momento estas mutaciones parecen muy infrecuentes; sin embargo, es posible que estén presentes en algunas pacientes catalogadas como DSD 46,XX «idiopático». Por otra parte, este déficit enzimático podría ser la causa de la enfermedad ovárica en un cierto porcentaje de pacientes portadoras del llamado *síndrome del ovario poliquístico.*

Exceso de andrógenos de origen materno

La virilización del feto femenino se produce por la llegada de un exceso de andrógenos a partir de la madre.

Tumores maternos, suprarrenales u ováricos productores de andrógenos

Existen pocos casos publicados de tumores productores de andrógenos que hayan causado la virilización de un feto femenino durante el embarazo, ya que el exceso de andrógenos suele provocar infertilidad. La mayoría de ellos corresponde a tumores ováricos, como el tumor de Krukenberg. Los luteomas del embarazo pueden provocar signos de androgenización en la madre, pero es excepcional que ocasionen un DSD en el feto 46,XX.

Hiperplasia suprarrenal congénita materna tratada de forma incorrecta

Rara vez provoca en el feto femenino un DSD, excepto si este sufre la misma enfermedad. Además, la hiperplasia suprarrenal congénita, sobre todo en su forma clásica, suele ser causa de infertilidad si no se trata de forma adecuada.

Yatrogenia

Los tratamientos maternos con esteroides androgénicos pueden provocar un DSD en el feto 46,XX. Se ha discutido si los progestágenos sintéticos pueden causar virilización del feto femenino y, asimismo, inhibir la virilización normal del feto masculino para ocasionar un DSD 46,XY.

Anomalías en el desarrollo de los conductos de Müller

Defectos en el desarrollo de los conductos de Müller (aplasia o hipoplasia de útero, útero bicorne, etc.) en el sexo femenino 46,XX con desarrollo gonadal normal se describen en los síndromes de MURCS (OMIM 601076, de origen multigénico), MRKH (Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser de tipos I y II; OMIM 277000), así como en el síndrome pie-mano-genital por mutaciones en el gen *HOXA13* (OMIM 140000).

Malformaciones múltiples urogenitales sin etiología hormonal

Existen síndromes polimalformativos urogenitales o digestivos que pueden provocar una apariencia ambigua de los genitales externos en un recién nacido con sexos genético y gonadal femeninos. Entre ellos cabe citar: ausencia o duplicación del útero o vagina, con ausencia, duplicación o hidronefrosis renales, imperforación anal, atresia esofágica, con sordera o sin ella, talla baja, discapacidad intelectual y atireosis congénita. Existe una forma familiar acompañada de malformaciones esqueléticas múltiples. Asimismo, se han comunicado casos de DSD 46,XX malformativos en la neurofibromatosis de von Recklinghausen y en el síndrome de Silver-Russell.

Desarrollo sexual diferente con cariotipo 46,XY

Incluye pacientes con sexo genético masculino, gonadal variable y genitales externos al nacer totalmente femeninos o parcialmente masculinizados. El cuadro se debe a la secreción o la acción insuficiente o nula de una o varias de las hormonas que intervienen en la diferenciación masculina de los genitales. Su fenotipo no es característico para ninguna de las entidades que

lo componen, y depende del grado de la anomalía y de su cronología durante la vida fetal.

El cuadro 240-4 presenta la clasificación actual de los DSD con cariotipo 46,XY (anteriormente seudohermafroditismo masculino), y la tabla 240-5 detalla todas las causas monogénicas descritas para los DSD con cariotipo 46,XY.

Cuadro 240-4 Etiología del desarrollo sexual diferente (DSD) con cariotipo 46,XY

Anomalías del desarrollo gonadal (testículo)

- Disgenesia gonadal completa o parcial
  - Genes *DMRT1* y *DMRT2*
  - Gen *WNT4*
  - Gen *DAX1*
  - Gen *SRY*
  - Gen *WT1*
  - Gen *SOX9*
  - Gen *SF1* o *NR5A1*
  - Gen *MAMLD1 (CXOrf6)*
  - Gen *GATA4*
  - Gen *CBX2*
  - Genes *DHH, ATRX, ARX, TSPYL1, EMX2, ESR2, FANCA, FGFR2, HHAT, MAP3K1, SOX8, STARD8, ZFPM2, ZNRF3, CDKN1C* y *SAMD9*
- Quimera ovotesticular
- Regresión testicular

Anomalías de la síntesis o de la acción de los andrógenos

- Mutaciones del gen *LH-β* (síntesis de LH anómala)
- Mutaciones del gen *LHCGR* (aplasia o hipoplasia de las células de Leydig)
- Déficits enzimáticos en la biosíntesis de testosterona
  - Afectan a las suprarrenales y los testículos:

Mutaciones del gen de la 7-deshidrocolesterol-desmolasa (síndrome de Smith-Lemli-Opitz)
Mutaciones del gen *StAR*
Mutaciones del gen de la colesterol-desmolasa
Mutaciones de la 3-β-hidroxiesteroide-deshidrogenasa (gen *HSD3B2*)
Mutaciones de la P450 óxido-reductasa (gen *POR*)
Mutaciones de la 17-α-hidroxilasa (gen *CYP17A1*)
Mutaciones del citocromo b5 (gen *CYB5A*)
Mutaciones de la esteroidogénesis de la vía trasera (genes *AKR1C2* y *AKR1C4*)

Afectan sólo a los testículos:
Mutaciones de la 17,20-desmolasa (gen *CYP17A1*)
Mutaciones de la 17-ceto-reductasa (gen *HSD17B3*)

Anomalías en la acción de los andrógenos
Déficit de 5-α-reductasa (gen *SRD5A2*)
Insensibilidad a los andrógenos (gen *AR*)
Hipospadias aislado (gen *ATF3*)
Criptorquidia aislada (genes *INSL3* y *RXFP2*)
Yatrogenia materna o contaminantes ambientales

Anomalías en la síntesis o la acción del factor inhibidor de los conductos de Müller (DSD 46,XY interno)

Déficit de hormona antimülleriana (mutaciones del gen *AMH*)
Resistencia a la hormona antimülleriana (gen *AMHR*)

Otras

Síndromes malformativos que asocian anomalías del desarrollo genital
Anomalías cloacales
Síndrome de Robinow
Síndrome de Aarskog

Anomalías del desarrollo gonadal (testículo)

Disgenesias gonadales 46,XY completa o parcial

En este apartado se incluyen los casos de sexo genético masculino 46,XY con gónadas disgenéticas en mayor o menor grado, pero cuya diferenciación sólo presenta estructuras testiculares. Los genitales internos y externos no están totalmente virilizados, y suelen existir estructuras müllerianas en los internos. El aspecto de los genitales externos puede ser desde completamente femenino hasta masculino, con sólo un grado mínimo de ambigüedad en forma de hipospadias escrotal.

Las formas de disgenesia testicular pura 46,XY con genitales externos femeninos se denominaban clásicamente *síndrome de Swyer.* En algunos pacientes con síndrome de Swyer con disgenesia gonadal pura 46,XY, el gen *SRY* está delecionado o presenta mutaciones en su estructura (OMIM 480000). Existen varios síndromes que, en el sexo masculino, se acompañan de disgenesia testicular y, por tanto, de DSD con cariotipo 46,XY en los que se detectan anomalías monogénicas o cromosómicas (v. tabla 240-5 y cuadro 240-4).

El tratamiento requiere una asignación del sexo civil que sea lo más acorde posible con la potencial capacidad funcional de los genitales externos. Las pautas clásicas recomendaban que, cuando estos presentaban pocas posibilidades de ser transformados en masculinos, era mejor asignar el sexo femenino y proceder a una reconstrucción femenina, una extirpación de las gónadas disgenéticas y una vaginoplastia después de la edad puberal. La cirugía plástica precoz está actualmente en discusión por la posibilidad de precisar una reasignación de género en la edad puberal; sin embargo, las gónadas disgenéticas cuando el cariotipo es 46,XY presentan un elevado potencial de malignización, por lo que se sigue recomendando su extirpación, a menos que puedan localizarse en zonas controlables.

A partir de la edad puberal se requerirá la administración de esteroides sexuales sustitutivos según el sexo civil escogido: testosterona en forma de preparado *dépôt* de administración quincenal o mensual o estradiol y progestágenos (inicio con etinilestradiol en dosis muy bajas de 0,1 μg/kg de peso/24 h o estrógenos conjugados en dosis de 0,3 mg/24 h los primeros 6 meses, para aumentar a 0,625 mg/24 h después, y progestágenos, que se

inician 6-12 meses después de comenzar con los estrógenos y se administran entre los días 11 y 21 de cada ciclo de 21 días de administración de estrógenos), seguidos de 9 días sin tratamiento.

Quimera ovotesticular con cariotipo 46,XY

Ya se ha mencionado que los quimerismos ovotesticulares (presencia simultánea en una o ambas gónadas de tejidos testicular y ovárico con diferenciación normal) pueden comportar cariotipos en mosaico o 46,XX o 46,XY; el más frecuente es el 46,XX. Su denominación clásica había sido *hermafroditismo verdadero.*

Regresión testicular con cariotipo 46,XY

La anorquia en pacientes con cariotipo 46,XY suele presentarse con genitales externos normalmente virilizados; se observan únicamente unas bolsas escrotales poco desarrolladas y sin restos gonadales. Al ser la virilización de los genitales externos normal, se cree que la función testicular fetal fue normal, y que las gónadas desaparecieron ulteriormente por mecanismos desconocidos. En escasos pacientes se han descrito mutaciones en heterocigosis en el gen *NR5A1 (SF1)* (OMIM 184757), aunque la relación causa-efecto no ha sido demostrada.

Anomalías de la síntesis o de la acción de los andrógenos

En estas entidades, la secreción de testosterona por el testículo es insuficiente y ha provocado una virilización nula o incompleta de los genitales externos durante la vida fetal, o la acción de los andrógenos es insuficiente o nula. La secreción del factor inhibidor de los conductos de Müller ha sido normal, por lo que no existen restos müllerianos en los genitales internos, excepto los dos tercios inferiores de la vagina, de diferenciación conjunta con la de los genitales externos. El cuadro 240-4 y la tabla 240-5 detallan las causas moleculares para los DSD 46,XY con anomalías en la síntesis o la acción de los andrógenos.

Síntesis de hormona luteinizante anómala (mutaciones en el gen *LH-β,* OMIM 152780)

Existe un solo caso publicado por secreción de LH anómala por la hipófisis fetal.

Aplasia o hipoplasia de células de Leydig por mutaciones en el gen *LHCG-R*

El síndrome se debe a la insensibilidad de las células de Leydig a la LH. Cursa con secreción nula o insuficiente de testosterona y se produce por mutación del gen del receptor de LH/CG (OMIM 152790). Las gónadas son testículos, generalmente intraabdominales, en cuyo intersticio existen células fibroblásticas indiferenciadas y escasas células de Leydig, y los túbulos presentan una disminución o ausencia de células germinales a causa del déficit de testosterona. El epidídimo y los conductos deferentes están presentes. Los genitales externos pueden ser completamente femeninos en los casos de aplasia total de células de Leydig, y algún caso descrito como hipoplasia de células de Leydig se ha presentado como un hipospadias escrotal.

Cursa con ausencia o disminución de testosterona, en condiciones basales y bajo estímulo con gonadotropina coriónica. Deben descartarse los déficits enzimáticos de la esteroidogénesis testicular.

El tratamiento depende de la edad y de la intensidad del déficit de testosterona. La mayoría de los casos han tenido sexo civil femenino asignado, se han extirpado las gónadas, sus genitales externos son femeninos y toman hormonas feminizantes.

Déficits enzimáticos en la biosíntesis de la testosterona

El déficit de cualquiera de las enzimas necesarias para la síntesis de la testosterona en las células de Leydig (v. fig. 240-4) ocasiona una secreción insuficiente de la hormona que provoca, durante la vida fetal, una virilización nula o incompleta de los genitales internos (derivados de los conductos de Wolff exclusivamente) y de los genitales externos. Todos los déficits enzimáticos se han descrito clínica, bioquímica y molecularmente. Los seis primeros déficits (7-deshidrocolesterol desmolasa, StAR, 20,22-desmolasa, 3-β-OHSD, P450 óxido-reductasa y 17-α-hidroxilasa) afectan a la biosíntesis de esteroides suprarrenales y testiculares, mientras que los dos

últimos (déficit de 17,20-desmolasa o liasa y de 17-ceto-reductasa) sólo afectan a la esteroidogénesis testicular (v. fig. 240-4 y cuadro 240-4).

En la tabla 240-8 se resumen los hallazgos bioquímicos más importantes para cada uno de estos déficits enzimáticos. El diagnóstico se establece ante un paciente con genitales externos ambiguos, cariotipo 46,XY y gónadas testiculares con anomalías variables del intersticio (hiperplasia de células de Leydig) y del túbulo (disminución del índice de fertilidad tubular). Las concentraciones plasmáticas de testosterona están disminuidas (en condiciones basales o bajo el estímulo con gonadotropina coriónica), y las de los precursores situados antes del déficit enzimático, aumentadas. Se han clonado los genes implicados y se han detectado mutaciones en todos ellos.

Tabla 240-8

Hallazgos bioquímicos en los déficits enzimáticos de la esteroidogénesis responsables de desarrollo sexual diferente con cariotipo 46,XY

Déficit enzimático	Esteroides urinarios	Mineralocorticoides y precursores plasmáticos	ARP	ACTH	Glucocorticoides y estrógenos plasmáticos	Andrógenos y precursores plasmáticos
Colesterol-desmolasa Proteína StAR	17-KS (↓), P-diol (↓), P-triol (↓)	ALDO (↓)	(↑)	(↑)	P (↓), 17-OHP (↓), cortisol (↓)	DHEA y Δ_4 (↓), T (↓), E1 y E2 (↓)
3-β-hidroxiesteroide-deshidrogenasa con pérdida de sal	17-KS (↑), P-triol (N/↓)	ALDO (↓)	(↑)	(↑)	17-OHPreg (↑), 17-OHP (N/↓), cortisol (↓)	DHEA y DHEA-S (↑), Δ_4 y T (↓), E1 y E2 (↓)
3-β-hidroxiesteroide-deshidrogenasa sin pérdida de sal	17-KS (↑), P-triol (N/↓)	ALDO (N)	(N)	(↑)	17-OHPreg (↑), 17-OHP (N/↓), cortisol (↓)	DHEA y DHEA-S (↑), Δ_4 y T (↓), E1 y E2 (↓)
P450-óxido-reductasa (POR)	17-KS (↓)	DOCA (↑/N), corticosterona (↑/N), ALDO (↓/N)	(↓/N)	(↑)	P (↑), 17-OHP (N/↑), cortisol (↓/N)	DHEA y DHEA-S (↓), Δ_4 y T (↓), E1 y E2 (↓)
17-α-hidroxilasa	17-KS (↓), P-diol (↑), P-triol (↑)	DOCA (↑), corticosterona (↑), ALDO (↓)	(↓)	(↑)	P (↑), 17-OHP (↓), cortisol (↓)	DHEA y DHEA-S (↓), Δ_4 y T (↓), E1 y E2 (↓)
17,20-liasa	17-KS (N/↓), P-diol (N), P-triol (N)	(N)	(N)	(N)	Preg y 17-OHPreg (↑), P (N) y 17-OHP (N/↑), cortisol (N)	DHEA y DHEA-S (↓), Δ_4 y T (↓) E1 y E2 (↓)
17-β-hidroxiesteroide-deshidrogenasa	17-KS (↑), P-diol (N), P-triol (N)	(N)	(N)	(N)	(N)	DHEA (N/↑), Δ_4 y E1 (↑), T y E2 (↓)

(↑): elevado; (↓): disminuido; Δ_4: androstenodiona; 17-KS: 17-cetosteroides; 17-OHP: 17-OH-progesterona; 17-OHPreg: 17-OH-pregnenolona; ACTH: adrenocorticotropina; ALDO: aldosterona; ARP: actividad renina plasmática; DHEA: deshidroepiandrosterona; DHEA-S:

sulfato de deshidroepiandrosterona; DOCA: desoxicorticosterona; E1: estrona; E2: estradiol; (N): normal; P: progesterona; P-diol: pregnandiol; P-triol: pregnantriol; T: testosterona.

Déficit de 7-deshidrocolesterol reductasa

El *síndrome de Smith-Lemli-Opitz* se produce por un defecto en la biosíntesis del colesterol, que provoca, entre otras anomalías, déficit de testosterona y, por tanto, un DSD con cariotipo 46,XY. Se debe a mutaciones en el gen de la 7-deshidrocolesterol reductasa *(DHCR7)* (OMIM 602858).

Déficit de proteína StAR *(Steroidogenic Acute Regulatory Protein)* y déficit de 20,22-desmolasa

El déficit de transformación del colesterol en pregnenolona (v. fig. 240-4) provoca una deficiencia global de glucocorticoides, mineralocorticoides y esteroides sexuales (v. tabla 240-5). Afecta por igual a ambos sexos en cuanto a la insuficiencia suprarrenal y a la insuficiencia gonadal, pero sólo en el sexo masculino provoca ambigüedad sexual (OMIM 201710). Se debe a mutaciones en el gen para la proteína *StAR* (OMIM 600617) o a mutaciones en el gen *CYP11A1* de la 20,22-desmolasa (OMIM 118485).

Déficit de 3-β-hidroxiesteroide-deshidrogenasa

Provoca una hiperplasia suprarrenal congénita en ambos sexos que, en su forma clásica y grave, se manifiesta por un déficit de cortisol y de aldosterona (v. tablas 240-7 y 240-8). En los varones provoca un DSD 46,XY por la síntesis testicular insuficiente de testosterona. Su forma clásica es poco frecuente, pero existen formas no clásicas, leves o tardías. Se hereda de forma autosómica recesiva y se debe a mutaciones en el gen *HSD3B2* (OMIM 201810).

Déficit de P-450 óxido-reductasa

El déficit de esta flavoproteína donadora de electrones para las enzimas microsómicas P-450 por mutaciones del gen *POR* (OMIM 124015) ha sido mencionado previamente y provoca un déficit de las actividades de la 17-α-hidroxilasa/17,20-desmolasa, de la 21-hidroxilasa y de la aromatasa. En el sexo genético y gonadal masculino provoca una hiperplasia suprarrenal

congénita y un déficit de síntesis de testosterona, y, por tanto, un DSD 46,XY.

Déficit de 17-α-hidroxilasa

Causa en ambos sexos deficiencia de cortisol, exceso de precursores de la aldosterona (DOCA y corticosterona), responsables de hipertensión e hipopotasemia, y déficit de esteroides sexuales (v. tabla 240-8). El déficit testicular de testosterona puede ser tan intenso que se manifieste por un DSD 46,XY con fenotipo totalmente femenino. El gen que codifica la enzima 17-α-hidroxilasa *(P450C17)* se ha hallado en el cromosoma 10 *(CYP17A1).* Se han descrito diversas mutaciones en pacientes afectados, así como casos combinados de déficit de actividad de la 17-α-hidroxilasa y de la 17,20-desmolasa o liasa (OMIM 202110).

Déficit de 17,20-desmolasa o liasa

Este déficit enzimático aislado es excepcional, no afecta a la biosíntesis suprarrenal y se debe a mutaciones en el gen *CYP17A1* (OMIM 202110), con efecto menos intenso que cuando afectan a la actividad de la 17-α-hidroxilasa. El déficit de testosterona provoca un DSD 46,XY.

Déficit de citocromo b5

El déficit de citocromo b5 por mutaciones en el gen *CYB5A* (OMIM 250790) provoca una metahemoglobinemia de tipo IV que se acompaña de una deficiencia aislada en la actividad de la 17,20-desmolasa, que provoca un déficit de testosterona.

Déficit en la vía trasera de la esteroidogénesis

La vía trasera *(backdoor)* de la esteroidogénesis llega a la síntesis de dihidrotestosterona (DHT) a partir de la progesterona y la 17-hidroxi-progesterona, sin pasar por la testosterona. Entre las varias enzimas requeridas, se ha demostrado que las codificadas por los genes *AKR1C2* y *AKR1C4* (OMIM 614279) pueden presentar mutaciones en algunos pacientes que presentan una DHT disminuida, así como un aparente déficit aislado de 17,20 desmolasa, y los genes *SRD5A2* y *CYP17A1* son normales.

Déficit de 17-ceto-reductasa o 17-β-hidroxiesteroide-deshidrogenasa

Es el déficit enzimático testicular más frecuente y no afecta a la esteroidogénesis suprarrenal. La deficiencia de testosterona provoca un DSD 46,XY con ambigüedad variable de los genitales externos al nacer. Si no se han extirpado los testículos, el aumento de LH durante la pubertad provoca un aumento de la síntesis de testosterona que puede producir una virilización casi normal del fenotipo de la paciente con sexo civil femenino. Las alteraciones hormonales características de este síndrome se indican en la tabla 240-8. Se han hallado mutaciones en el gen para la isoenzima de tipo III *(HSD17B3)* localizado en el cromosoma 17 (OMIM 605573).

Anomalías en la acción de los andrógenos

Los conductos de Wolff se diferencian en el feto masculino por la acción local, directa, de la testosterona; para la interacción con el genoma es necesaria la presencia de receptores específicos para dicha hormona, mientras que en la próstata y los genitales externos la testosterona se transforma en DHT, para la que los receptores poseen mayor afinidad. El metabolismo de la testosterona a DHT tiene lugar por acción de la enzima 5-α-reductasa, localizada en las células diana para los andrógenos. Las dos anomalías por ahora descritas en la acción androgénica son los déficits de 5-α-reductasa y de receptores para los andrógenos, también denominado *insensibilidad o resistencia a los andrógenos.*

Déficit de 5-α-reductasa (gen *SRD5A2*)

El cuadro clínico revela las consecuencias que el déficit de DHT ocasiona en los tejidos diana para los andrógenos. Los recién nacidos suelen presentar ambigüedad importante de los genitales externos. Los derivados de los conductos de Wolff (epidídimo, conductos deferentes y vesículas seminales) se han diferenciado normalmente, pero no existe próstata. Al llegar a la pubertad, el aumento de testosterona provoca una virilización importante de los genitales externos. Los caracteres sexuales secundarios dependientes de la testosterona se manifiestan (desarrollo muscular y falta de desarrollo mamario), pero los dependientes de la DHT son escasos (acné, vello corporal y facial, cambio de voz).

El diagnóstico hormonal requiere dosificaciones en la sangre y la orina. En los niños prepuberales (después de los 3-4 meses de vida), después de la estimulación con gonadotropina coriónica, las concentraciones de los precursores de testosterona y de esta son normales, mientras que el metabolito DHT puede estar disminuido. El cociente testosterona/DHT se halla aumentado en la mayoría de los pacientes. En el plasma están disminuidas las concentraciones de glucurónido de 5-α-androstanodiol, metabolito de la DHT. Algunos autores recomiendan calcular el cociente etiocolanolona/androsterona en la orina para el diagnóstico del déficit de la 5-α-reductasa. Existe una disminución de los metabolitos 5-α-reducidos de la testosterona (5-α-androsterona) frente a un aumento de los 5-β-reducidos (5-β-etiocolanolona), es decir, un incremento del cociente etiocolanolona/androsterona.

Se han clonado dos genes para la actividad de la 5-α-reductasa: tipo I (en el brazo corto del cromosoma 5) y tipo II (en el brazo corto del cromosoma 2). El tipo II se expresa en la próstata y la piel genital, y se han descrito mutaciones en el gen correspondiente en pacientes con el síndrome clínico (*SRD5A2*, OMIM 607306).

En el tratamiento del déficit de 5-α-reductasa es probablemente aconsejable la asignación del sexo civil masculino, la cirugía reconstructora de los genitales y de la criptorquidia, y el control de la pubertad masculina. No obstante, es un tema de gran debate, y algunos autores han obtenido buenos resultados de adaptación psicosexual tras la extirpación de las gónadas, la adecuación de los genitales externos al sexo femenino y el tratamiento feminizante a partir de la edad puberal.

Insensibilidad a los andrógenos

En su forma extrema o resistencia total, constituye el síndrome de Morris o feminización testicular total. Son personas con testículos y cariotipo 46,XY, pero cuya feminización es total: los genitales externos son completamente femeninos con vagina, los testes suelen ser intraabdominales o inguinales, el vello pubiano es femenino y escaso, el desarrollo mamario es femenino normal, el vello axilar es escaso y no existe signo alguno de androgenización. Existen formas parciales del síndrome en todos los grados posibles (feminización testicular parcial, síndrome de Reifenstein), e

incluso formas menores en las que la manifestación mínima podría ser una ginecomastia a partir de la pubertad o una oligospermia o azoospermia.

La etiología del síndrome es una falta de acción de los andrógenos en su etapa de interacción celular entre su receptor y los genes regulados por ellos. El gen para el receptor androgénico *(AR)* se localiza en los brazos cortos del cromosoma X.

El diagnóstico requiere determinaciones hormonales en la sangre y el estudio del DNA para el diagnóstico molecular. Las concentraciones de testosterona, en el adulto o en el niño bajo estimulación con gonadotropina coriónica, son normales o elevadas, y las de sus precursores, normales. En el adulto, las gonadotropinas, sobre todo la LH, están elevadas, al igual que el estradiol.

Se han descrito deleciones y mutaciones puntuales en el gen *AR*, con predominio de las mutaciones puntuales (OMIM 313700).

En el tratamiento de las formas totales es aconsejable la asignación de género femenino y preservar los testes con el fin de obtener una buena feminización durante la pubertad, y actualmente están en discusión la indicación y la edad para realizar una gonadectomía, ya que, aunque los índices de malignización de las gónadas se han descrito como muy bajos, deben controlarse. En las formas parciales se suele asignar el género más adecuado a la morfología genital, y actualmente está en discusión la indicación de gonadectomía cuando el género asignado es femenino. Si se realiza una gonadectomía, habrá que instaurar el tratamiento hormonal sustitutivo adecuado al género asignado.

Hipospadias aislado y criptorquidia aislada

La tabla 240-5 indica que se han descrito mutaciones en el gen *ATF3* (OMIM 603148) en pacientes que presentan un hipospadias aislado. También se describen mutaciones en los genes *INSL3* (OMIM 219050) y *RXFP2 (LGR8/GREAT/GPR106)* (OMIM 606655) en pacientes que sólo presentan una criptorquidia que puede tener una incidencia familiar.

Yatrogenia materna y contaminantes ambientales

La administración de progestágenos durante el primer trimestre de la gestación se ha citado como causa de hipospadias en recién nacidos 46,XY;

sin embargo, la relación causa-efecto no se ha establecido. La administración de dietilestilbestrol durante el primer trimestre del embarazo provoca en el feto masculino inhibición de la virilización de los genitales externos y anomalías en la estructura testicular. Algunos antiandrógenos, como el acetato de ciproterona, pueden también provocar inhibición de la virilización del feto masculino.

Los pesticidas se incriminan, por su composición, que incluye sustancias con actividad estrogénica y también genotóxica, en un aumento de la incidencia de malformaciones genitales (hipospadias y criptorquidia) en los individuos 46,XY, así como en la disminución progresiva del recuento de espermatozoides en el adulto.

Anomalías de la síntesis o de la acción del factor inhibidor de los conductos de Müller

Se deben al déficit de secreción o de acción de este factor durante la fase de la vida fetal en la que actúa. Como consecuencia, quedan restos müllerianos, en forma de útero y trompas. En síndromes anteriormente descritos (disgenesia gonadal pura 46,XY, disgenesia gonadal mixta y DSD 46,XY disgenético) también existen restos müllerianos, pero en este, también denominado *DSD 46,XY interno* o *hernia uterina inguinal* en los varones, la ambigüedad genital sólo afecta a los órganos internos. Además, la mayoría de los pacientes presentan una criptorquidia unilateral o bilateral.

El gen que codifica la síntesis de factor inhibidor de los conductos de Müller (gen *AMH*) se localiza en el cromosoma 19. Se han descrito diversas mutaciones en pacientes con este síndrome y concentraciones indetectables del factor (OMIM 600957). También pueden causar el síndrome mutaciones del gen para el receptor del factor inhibidor *(AMHR2)*, en el brazo largo del cromosoma 12 (OMIM 600956).

Otros tipos de desarrollo sexual diferente de 46,XY

Síndromes malformativos con anomalías del desarrollo genital

Diferentes síndromes polimalformativos se acompañan en ocasiones de malformaciones genitales, en general hipospadias con criptorquidia o sin

esta; entre ellos se hallan las anomalías cloacales complejas, el *síndrome de Robinow* (OMIM 180700) y el *síndrome de Aarskog* (OMIM 305400 y OMIM 300546), entre otros.

Enfoque diagnóstico de los estados intersexuales

La tabla 240-5 presenta las causas monogénicas y cromosómicas conocidas responsables de los distintos tipos de DSD. En la figura 240-5 se muestran las orientaciones diagnósticas más frecuentes en función de las exploraciones sucesivas reservadas para un paciente con ambigüedad sexual.

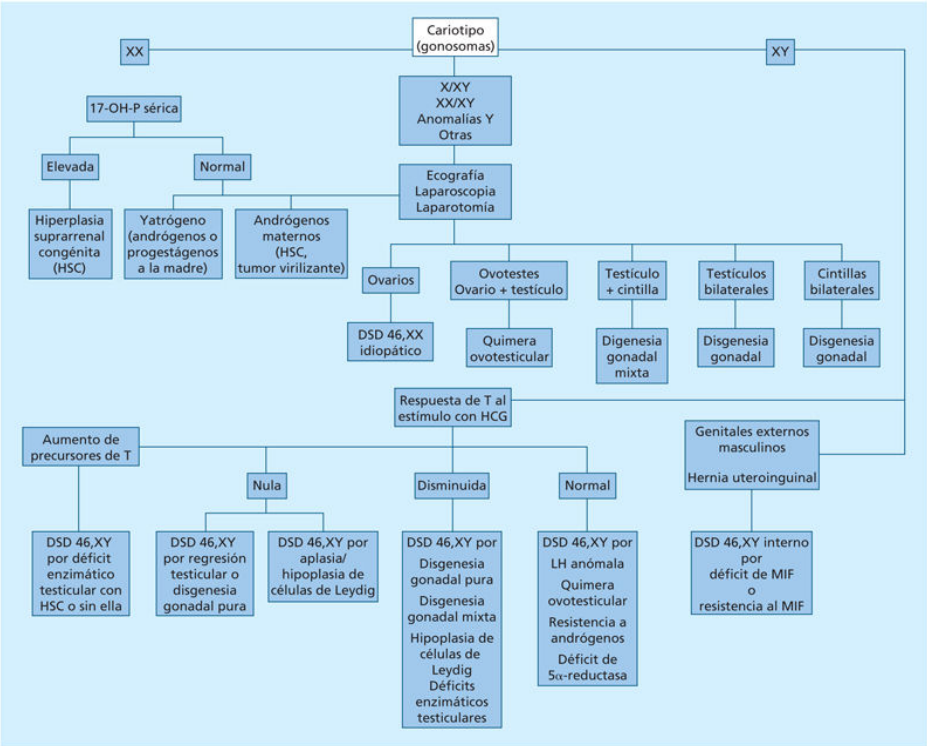


FIGURA 240-5 Enfoque diagnóstico de los estados intersexuales o desarrollo sexual diferente (DSD). 17-OH-P: 17-hidroxiprogesterona; HCG: gonadotropina coriónica; LH: hormona luteoestimulante; MIF: factor inhibidor de los conductos de Müller; T: testosterona.

Para alcanzar un diagnóstico genético molecular en los distintos tipos de DSD recomendamos los siguientes puntos:

- El cariotipo determinará el subgrupo de DSD: cromosómico, 46,XX o 46,XY.
- Se debe realizar un análisis de número de copias (MLPA, CGH) como primera línea de análisis en los 46,XX y en los 46,XY, en especial si el fenotipo incluye malformaciones en otros sistemas, aparte del urogenital.
- Todos los recién nacidos y los niños prepuberales que presenten un DSD precisan la realización de análisis de hormonas del eje hipófiso-suprarrenal con el fin de detectar una posible insuficiencia suprarrenal asociada y poder así evitar una situación incompatible con la vida.
- En todos los casos, un equipo multidisciplinar debe realizar el fenotipado físico y la evaluación bioquímica (hormonal) en paralelo con el estudio genético.
- Excepto en el marco de un estudio familiar para confirmar una causa monogénica de DSD, se deben utilizar técnicas de secuenciación masiva: sea un panel de genes candidatos, sea un exoma completo para poder analizar genes candidatos o posibles nuevos genes asociados al fenotipo.
- El análisis del genoma completo queda aún reservado a la caracterización de nuevos genes asociados a DSD o a la descripción de casos que puedan presentar una base oligo- o poligénica.

Bibliografía especial

Audi L, Ahmed SF, Krone N, Cools M, McElreavey K, Holterhus PM, et al; The EU COST Action. GENETICS IN ENDOCRINOLOGY: Approaches to molecular genetic diagnosis in the management of differences/disorders of sex development (DSD): position paper of EU COST Action BM 1303 'DSDnet'. Eur J Endocrinol 2018;179:R197-R206.

Cools M, Nordenström A, Robeva R, Hall J, Westerveld P, Flück C, et al; COST Action BM1303 working group 1. Caring for individuals with a difference of sex development (DSD): a Consensus Statement. Nat Rev Endocrinol 2018;14:415-29.

Guerrero-Fernández J, Azcona C, Barreiro J, Bermúdez de la Vega JA, Carcavilla A, Castaño LA, et al. Guía de actuación en las anomalías de la diferenciación sexual (ADS)/desarrollo sexual diferente (DSD). An Pediatr (Barc) 2018; 89:315.e1-315.e19.

Kulle A, Krone N, Holterhus PM, Schuler G, Greaves RF, Juul A, et al; EU COST Action. Steroid hormone analysis in diagnosis and treatment of DSD: position paper of EU COST Action BM 1303'DSDnet'. Eur J Endocrinol 2017;176:P1-P9.

Sanders C, Hall J, Sanders C, Dessens A, Bryce J, Callens N, et al. Involving Individuals with Disorders of Sex Development and Their Parents in Exploring New Models of Shared Learning: Proceedings from a DSDnet COST Action Workshop. Sex Dev 2018 Jun 23. doi: 10.1159/000490081.

Hirsutismo

I. Salinas Vert

Concepto

El hirsutismo es una afección propia de la mujer, y se define como un exceso de pelo terminal, grueso y pigmentado, distribuido según el patrón masculino adulto. Esta distribución lo distingue de la hipertricosis, caracterizada por el aumento de vello fino, distribuido por toda la superficie corporal. El hirsutismo, junto con el acné y la calvicie, son manifestaciones cutáneas del efecto aumentado de los andrógenos sobre el folículo piloso. Por el contrario, la hipertricosis no está mediada por los andrógenos y suele ser familiar o secundaria a tratamientos farmacológicos o a alteraciones metabólicas.

Patogenia

El hirsutismo se debe a alteraciones androgénicas que pueden responder a dos mecanismos patogénicos: un exceso de andrógenos libres circulantes (hiperandrogenismo) y una mayor sensibilidad de los folículos pilosos a los andrógenos.

El hiperandrogenismo, demostrable en el 90% de los casos de hirsutismo, puede deberse a un aumento de la producción androgénica (ovárica y/o suprarrenal) o a una disminución de la concentración de las proteínas de transporte plasmático de los andrógenos (SHBG, del inglés *sex hormone-binding globulin*, y albúmina), lo que aumenta la fracción libre de los mismos, que es la que actúa sobre el folículo piloso. Raramente, el hiperandrogenismo se debe a administración exógena de estas hormonas (tabla 240-9).

Tabla 240-9

Causas de hirsutismo

Causa	Entidad
Hiperandrogenismo	
De origen ovárico	Síndrome del ovario poliquístico Tumores Hiperplasia de células del hilio Luteoma
De origen suprarrenal	Déficits enzimáticos de la esteroidogénesis: Déficit de 21-hidroxilasa Déficit de 3-β-OHSD Déficit de 11-β-OH-asa Síndrome de Cushing Tumores virilizantes
De origen combinado	Hiperinsulinismo Obesidad Alteraciones funcionales de la esteroidogénesis
De origen exógeno	Fármacos con acción androgénica: anabolizantes, progestágenos, danazol Fármacos no androgénicos: hidantoínas, minoxidil, glucocorticoides, diazóxido, ciclosporina
Otras causas	
Hiperprolactinemia Acromegalia Hirsutismo periférico	

3-β-OHSD: 3-β-hidroxiesteroide-deshidrogenasa; 11-β-OH-asa: 11-β-hidroxilasa.

Etiología

Hiperandrogenismo ovárico

Entre las entidades patológicas que aumentan la producción ovárica de andrógenos, la más común es el síndrome del ovario poliquístico, de etiología compleja y que se presenta con trastornos del ciclo menstrual

(oligoamenorrea y anovulación crónica) e hiperandrogenismo, por un exceso de producción androgénica en las células de la teca (v. Enfermedades del ovario).

Otros procesos ováricos, más infrecuentes, que pueden cursar con hirsutismo son los tumores, especialmente los arrenoblastomas y los derivados de las células hiliares, que suelen ser muy virilizantes y cursar con hirsutismo grave. También pueden ser virilizantes los tumores de la granulosa y de la teca, aunque generalmente suelen producir estrógenos, y los tumores de las células lipídicas. La hiperplasia de células del hilio es un proceso muy infrecuente, que puede provocar una sobreproducción de testosterona, especialmente en mujeres posmenopáusicas. El embarazo puede ser causa de hirsutismo cuando, por respuesta exagerada a la gonadotropina coriónica humana (HCG) de origen placentario, se hipertrofia el cuerpo lúteo (luteoma). En esta situación, existe aumento en la producción de andrógenos por el luteoma y aparece virilización de la madre y, en ocasiones, del feto. En el embarazo gemelar, al existir una mayor producción de HCG, puede aparecer hiperandrogenismo e hirsutismo.

Hiperandrogenismo suprarrenal

La causa más frecuente de hiperandrogenismo suprarrenal es la hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 21-hidroxilasa, en su forma no clásica, defecto que presentan entre el 1% y el 10% de las pacientes con hiperandrogenismo. Diversos estudios en pacientes hirsutas demostraron la existencia de alteraciones en la biosíntesis de los esteroides, que se etiquetaron como defectos en la actividad de las enzimas 3-β-hidroxiesteroide-deshidrogenasa (3-β-OHSD) y 11-β-hidroxilasa (11-β-OH-asa). La naturaleza de estas alteraciones es discutida, ya que en los casos en los que se realizó un estudio genético de estos defectos enzimáticos no se demostró el defecto molecular, y se descartó que se tratara de formas tardías de hiperplasia suprarrenal congénita. Todo parece orientar a que puede tratarse de trastornos enzimáticos funcionales en los que existiría, además, una desregulación de las actividades de la 17-hidroxilasa y de la 17-20-liasa del citocromo P450c17a, enzima limitante de la biosíntesis androgénica, también implicada en la etiología del síndrome del ovario poliquístico. El

hiperandrogenismo resultante de estas alteraciones enzimáticas se denomina *funcional* por algunos autores (v. Desarrollo sexual diferente).

Los tumores suprarrenales virilizantes son una causa infrecuente de hirsutismo intenso que suele acompañarse de acné. La aparición de otros signos de virilización orienta hacia la presencia de un carcinoma suprarrenal.

En la enfermedad de Cushing, la ACTH aumenta la producción suprarrenal de andrógenos, y en la mayoría de los síndromes de Cushing suprarrenales existe hiperproducción androgénica, aumentando todo el vello corporal, no sólo el sexual.

Hiperandrogenismo ovárico y suprarrenal

Una gran parte de las pacientes hirsutas presenta un aumento de andrógenos procedente de ambas glándulas. La hiperproducción suprarrenal de andrógenos en hiperplasias, tumores y síndrome de Cushing se asocia, en ocasiones, a síndrome del ovario poliquístico. Se ha sugerido que la disfunción del ovario sea secundaria a la inhibición de la secreción hipofisaria de gonadotropinas por los andrógenos suprarrenales o por los estrógenos, derivados de su aromatización. Por el contrario, los andrógenos procedentes de la gónada no parecen alterar el funcionalismo de la esteroidogénesis suprarrenal. Por último, la hiperproducción androgénica procedente de ambas glándulas podría responder a mecanismos patogénicos comunes, posiblemente genéticos, no bien establecidos, como las alteraciones funcionales de las enzimas de la esteroidogénesis y el hiperinsulinismo.

Hiperinsulinemia y resistencia insulínica

El hiperinsulinismo y la resistencia insulínica se asocian con el síndrome del ovario poliquístico y con hiperandrogenismo suprarrenal de tipo funcional. Además, la insulina disminuye la síntesis hepática de SHBG y aumenta la fracción de andrógenos libres circulantes. En el ovario, sano o con poliquistosis, la insulina actúa sobre receptores específicos de las células de la teca, con lo que promueve la síntesis de andrógenos, además de aumentar la respuesta de estas células al estímulo de hormona luteoestimulante (LH). *In vitro*, la insulina potencia la esteroidogénesis en

la suprarrenal. *In vivo*, la acción de la insulina sobre la síntesis de andrógenos suprarrenales no está clara, aunque en pacientes con hiperandrogenismo parece inducir un aumento de la sensibilidad de la glándula a la ACTH. Por otra parte, existen diversos síndromes genéticos causados por mutaciones en el gen del receptor de la insulina en los que la insulinorresistencia se asocia a hiperandrogenismo, como el leprechaunismo o la insulinorresistencia de tipo A de Kahn, que se acompaña de acantosis *nigricans*. Los mecanismos de acción de la insulina y de otros péptidos similares a ella sobre la esteroidogénesis en ambas glándulas todavía se desconocen.

Obesidad

Las pacientes obesas, particularmente con obesidad abdominovisceral, suelen presentar concentraciones plasmáticas aumentadas de testosterona y androstenodiona, procedentes de los ovarios y las suprarrenales, y disminuidas de SHBG. Además, existe un aumento de la aromatización periférica, en el tejido adiposo, de androstenodiona a estrona. Las causas del hiperandrogenismo en la obesidad no están establecidas, pero con frecuencia se asocia a la coexistencia de ovario poliquístico. Se ha sugerido la existencia de una alteración en el eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal y, también, que la producción glandular podría estar aumentada por factores como la resistencia insulínica y el hiperinsulinismo, que con frecuencia se asocian a la obesidad.

Otras causas de hirsutismo

Acromegalia

El exceso de GH tiene un efecto trófico sobre la unidad pilosebácea y el crecimiento del pelo, además de disminuir la concentración de SHBG circulante.

Hiperprolactinemia

Puede provocar hiperandrogenismo por la inhibición del funcionalismo de las gonadotropinas, por disminución de la SHBG circulante, porque a

menudo cursa con síndrome del ovario poliquístico y porque puede estimular la producción suprarrenal de DHEA y su sulfato (DHEA-S).

Hirsutismo periférico

El grado de hirsutismo no siempre es paralelo a las concentraciones de andrógenos circulantes ni a sus fracciones libres, lo que evidencia la importancia de la sensibilidad del folículo piloso a dichas hormonas. No se han demostrado diferencias en el número de receptores androgénicos ni alteraciones en su capacidad de unión, en la piel de pacientes hirsutas, pero sí una actividad de la 5-α-reductasa aumentada, lo que genera una mayor concentración tisular de dihidrotestosterona (DHT). Durante años se ha buscado, sin demasiado éxito, un marcador sérico que permitiese evidenciar el grado de metabolización de los andrógenos en las células del folículo. El glucurónido de 3-α-androstenodiol, el sulfato de androstenodiol, el glucurónido y el sulfato de la androsterona se han evaluado como marcadores de la acción periférica androgénica.

Hirsutismo por fármacos

Además de la administración de fármacos con acción androgénica (danazol, progestágenos, anabolizantes, uso tópico de testosterona en la pareja), que provocan estados de hiperandrogenismo e hirsutismo, otras medicaciones pueden favorecer la aparición de pelo. Fármacos sin acción androgénica, como la ciclosporina, las hidantoínas, el diazóxido, los glucocorticoides, las fenotiazidas y el minoxidil, suelen producir un aumento de vello sexual y no sexual, y provocar hipertricosis e hirsutismo.

Cuadro clínico

El hirsutismo constituye un motivo de consulta endocrinológica muy frecuente, ya que, en nuestra sociedad, la valoración del exceso de pelo tiende a magnificarse por consideraciones estéticas y presiones culturales. Como no existe una solución de continuidad entre la presencia de pelo terminal normal y la excesiva, el diagnóstico del hirsutismo se establece por comparación con patrones, que valoran semicuantitativamente el grado de pilificación de distintas áreas cutáneas. El patrón más utilizado es el de Ferriman y Gallwell (1961), modificado por Hatch et al. en 1981, que

valora la pilificación de nueve áreas de la superficie corporal, con una puntuación de 1 a 4. Se considera hirsuta la mujer con una puntuación superior a 7 en EE. UU. y Gran Bretaña (caucásicas o africanas), superior a 9 en las mediterráneas y latinas, pero superior a 2-7 en etnias asiáticas orientales (thai o han), que presentan menor densidad de vello terminal. La comparación con un patrón condiciona un considerable grado de subjetividad en la evaluación. Por este motivo, en ocasiones, se utilizan métodos más objetivos de medición directa del pelo: se afeita en un área determinada, a intervalos fijos, y se pesa o se mide por fotografía o microscopia (que pueden analizarse con sistemas computarizados), aunque estos métodos no suelen aplicarse en la clínica cotidiana. La prevalencia de hirsutismo en una población varía mucho según los estudios (1,2%-18%), probablemente por esta subjetividad en la evaluación.

La presentación clínica del hirsutismo varía según su etiología. Los procesos no neoplásicos suelen iniciarse tras la pubertad y se estabilizan sobre la tercera década o aumentan lentamente hasta la menopausia. La aparición de hirsutismo rápidamente progresivo acompañado de amenorrea u otros signos de virilización indica una hiperproducción androgénica probablemente tumoral.

El hirsutismo requiere una cuidadosa y sistemática evaluación de la historia y la exploración clínicas para establecer un diagnóstico adecuado. La anamnesis debe recoger los antecedentes, ya que este proceso puede ser racial o familiar. Si en dicha recogida se descubren casos de virilización fetal, muerte neonatal o trastornos del ciclo, ello puede sugerir causas hereditarias, como déficits enzimáticos de las suprarrenales u ovario poliquístico familiar. Entre los antecedentes personales se debe intentar siempre recoger la edad de la pubarquia y la menarquia, el ritmo de los ciclos menstruales, la fertilidad y los cambios en la libido. Asimismo, hay que interrogar sobre la presencia de galactorrea y la administración de medicamentos. Respecto al propio hirsutismo, debe interrogarse sobre su inicio, la rapidez con que se instauró, la aparición de otros síntomas de virilización (voz gruesa, aumento de musculatura, caída de cabello), así como la aparición de síntomas de los posibles procesos desencadenantes.

Además de la exploración habitual, en la inspección se hará hincapié en la distribución de la grasa y de la musculatura, que puede orientar hacia la existencia de virilización. La presencia de pelo terminal en la línea media

del tórax, los hombros y el epigastrio delata hiperandrogenismo importante, y deben buscarse otros signos de virilización (clitoromegalia, acné, seborrea, calvicie) y de los posibles procesos causales (estrías cutáneas o hiperfragilidad capilar en el síndrome de Cushing). En la palpación hay que descartar la presencia de masas abdominales que pudieran corresponder a tumores ováricos y la presencia de galactorrea (sugestiva de hiperprolactinemia); también debe realizarse una exploración ginecológica completa si existen trastornos menstruales.

Diagnóstico

Exploración hormonal

Establecer la causa del hiperandrogenismo puede convertirse en un proceso complejo, ya que ninguno de los andrógenos circulantes en la mujer tiene un único origen y a menudo el exceso de producción es mixto e interdependiente. Ante un hirsutismo moderado o grave (Ferriman > 15), de rápida aparición o evolución, con alteraciones menstruales o signos de virilización, o un cuadro clínico sospechoso, hay que realizar todas las exploraciones encaminadas a descartar enfermedades graves. Sin embargo, el tipo y el número de determinaciones hormonales precisas para determinar la existencia de hiperandrogenismo y su origen, en una paciente hirsuta sin virilización ni alteraciones menstruales, es objeto de controversia. Por ello, existen numerosas estrategias diagnósticas que combinan las determinaciones hormonales y los estudios morfológicos. La evaluación inicial de la mayoría de ellas se basa en la determinación en el suero de concentraciones de gonadotropinas, de PRL y de un reducido número de andrógenos basales, testosterona total y/o libre y DHEA-S, determinaciones que cabe repetir en más de una ocasión, por ser sus concentraciones oscilantes a lo largo del ciclo. El parámetro analítico que con mayor frecuencia se halla elevado en el hirsutismo es la testosterona libre (no ligada a proteínas), por lo que algunas guías más recientes la aconsejan como primera determinación analítica para detectar el hiperandrogenismo. Sin embargo, es un parámetro difícil de medir con ensayos directos, por lo que la testosterona total es todavía el parámetro inicial más utilizado. Una concentración de testosterona elevada confirma el hiperandrogenismo,

aunque cifras normales no lo descartan, ya que pueden estar elevados otros precursores androgénicos. Cuando la concentración de testosterona total es > 200 ng/dL, es sugestiva de la presencia de un tumor virilizante, ovárico o suprarrenal, aunque puede encontrarse también en el síndrome del ovario poliquístico. La concentración sérica de DHEA-S elevada apunta hacia un origen suprarrenal del hiperandrogenismo, y cifras superiores a 6.000 ng/mL sugieren tumoración suprarrenal, pero pueden alcanzarse también en otras alteraciones. Una PRL elevada orientará hacia el prolactinoma, y la elevación de gonadotropinas, hacia el síndrome del ovario poliquístico o la menopausia.

Según las concentraciones basales de las hormonas citadas para identificar el origen del hiperandrogenismo, algunos autores recomiendan practicar una inhibición funcional de las suprarrenales con glucocorticoides (1,5-2 mg/día de dexametasona durante 4-7 días), pues, si los andrógenos son de origen ovárico, persisten elevados tras la inhibición. En tal caso se procederá al estudio morfológico y funcional de la gónada (estímulo o inhibición con análogos de la GnRH o estímulo con HCG). La normalidad de los parámetros hormonales o de una exploración ecográfica no descarta la alteración ovárica. Por el contrario, si tras la inhibición con dexametasona la testosterona plasmática se reduce en más de un 50%, cabe pensar en el origen suprarrenal de los andrógenos.

La incidencia de las formas no clásicas del déficit de la 21-hidroxilasa oscila según las poblaciones estudiadas, y afecta a entre un 3 y un 10% de las pacientes hirsutas del área mediterránea, lo que justifica su diagnóstico, especialmente cuando existen trastornos del ciclo. Una determinación basal de la concentración sérica de 17-hidroxiprogesterona > 1.000 ng/dL, obtenida entre las 7-9 h de la mañana, en la primera fase del ciclo menstrual, permite diagnosticar este déficit. Un valor basal inferior a 200 ng/dL prácticamente lo descarta. Para valores entre 200-1.000 ng/dL es necesario practicar un estímulo con ACTH i.v. (tetracosactida, 0,25 mg, en bolo) y determinar la 17-hidroxiprogesterona a los 30 o 60 min. La respuesta exagerada de esta hormona (> 1.000 ng/dL) identifica claramente a las pacientes con el defecto de la 21-hidroxilasa, aunque generalmente en estos casos se obtienen respuestas superiores a 1.500 ng/dL. Respuestas inferiores a 1.000 ng/dL se obtienen en portadoras del defecto enzimático, en patologías ováricas o en tumores suprarrenales (en cuyo caso la

respuesta de la 17-hidroxiprogesterona a la tetracosactida es escasa). El estudio genético confirmará el diagnóstico por técnicas de biología molecular. Para evidenciar la presencia de otros defectos enzimáticos de la esteroidogénesis más infrecuentes se requiere la cuantificación de diversos precursores androgénicos y de sus cocientes 30 o 60 min después del estímulo con tetracosactida. De todos modos, la cuantificación de dichos parámetros debe limitarse a protocolos diagnósticos de investigación clínica, al igual que el estudio de las alteraciones funcionales de la esteroidogénesis ovárica.

Si existen síntomas sugestivos de hipercortisolismo, es obligado determinar el cortisol libre en la orina de 24 h o en el plasma tras la administración de 1 mg de dexametasona (prueba de inhibición rápida del cortisol).

Cateterismo selectivo de venas ováricas y suprarrenales

Mediante esta exploración se determina la concentración de andrógenos, generalmente testosterona y androstenodiona, en las citadas venas para ver si existe un gradiente entre la concentración encontrada en ellas y una vena periférica. Se trata de una prueba cruenta, no exenta de riesgos, cara y difícil, ya que la identificación de las venas es compleja, necesita la administración de contraste y en ocasiones resulta poco sensible, porque se obtienen concentraciones hormonales semejantes a las periféricas. Por ello debe utilizarse sólo si se sospechan tumoraciones no demostrables por otros métodos.

Exploración morfológica

Las exploraciones radiológicas mediante ecografía, TC y RM, y el estudio con isótopos resultan de gran utilidad en el diagnóstico del hiperandrogenismo tumoral.

La ecografía pélvica, cuya rentabilidad diagnóstica es mayor por vía vaginal, está indicada cuando existen alteraciones del ciclo menstrual o cuando la analítica indica que puede tratarse de un proceso ovárico, aunque su normalidad no permite afirmar la ausencia de anomalías.

La TC y la RM son especialmente útiles en el estudio de las glándulas suprarrenales, pero también en el diagnóstico de las afecciones ováricas. La

resonancia de la hipófisis se realizará ante la sospecha de prolactinomas o enfermedad de Cushing.

La gammagrafía con ^{131}I-6-β-metil-norcolesterol se utiliza para el estudio funcional de tumores suprarrenales y ováricos (tumores de células de Leydig, tumores lipoides).

La laparoscopia puede ser útil para visualizar los ovarios, aunque, ante la sospecha de un tumor ovárico no visible por otros métodos, lo más indicado es practicar una laparotomía exploradora.

Tratamiento

El tratamiento del hirsutismo dependerá de su causa. Los tumorales tienen tratamiento quirúrgico. Los fármacos que aumentan los andrógenos circulantes o los que provocan hipertricosis deben suprimirse. Cuando se trata de una hiperprolactinemia, un síndrome de Cushing o una hiperplasia suprarrenal congénita, el tratamiento será el apropiado para cada proceso.

Para el resto de las entidades nosológicas, el tratamiento médico del hirsutismo se basa en la inhibición de la producción, ovárica o suprarrenal, de andrógenos o en el bloqueo de su acción sobre el folículo piloso, con antiandrógenos o inhibidores de la 5-α-reductasa. Este tratamiento debe ser prolongado, y se aconseja no introducir cambios antes de los 6 meses para poder valorar la eficacia de un fármaco. Al suspender la medicación es habitual la reaparición del vello. Cualquier tratamiento farmacológico debe acompañarse de medidas cosméticas, como la decoloración, el afeitado, la depilación, la fotodepilación con láser o la electrólisis periódica. Uno de los indicadores de la eficacia de un tratamiento farmacológico es la disminución en la frecuencia de la aplicación de las medidas cosméticas.

Anticonceptivos orales

Constituyen el tratamiento de elección del hiperandrogenismo ovárico y se recomiendan también en las formas no clásicas del déficit de 21-hidroxilasa, cuando no se busca fertilidad. Actúan principalmente mediante inhibición de la producción hipofisaria de gonadotropinas y aumento, por acción de los estrógenos, de la síntesis hepática de la SHBG, con lo que disminuye la testosterona libre circulante. Además, normalizan los ciclos y

constituyen un método anticonceptivo. Sus efectos adversos son mínimos en mujeres sanas y con preparados con dosis bajas de estrógenos. Se indicarán con cautela en pacientes con factores de riesgo de aterosclerosis y antecedentes familiares de neoplasia de mama, y están contraindicados en enfermas con antecedentes de tromboflebitis o enfermedad tromboembólica, accidente vascular cerebral, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, tumores hepáticos, carcinoma de mama o endometrio y hemorragias uterinas no diagnosticadas. Su eficacia es mayor cuando se combinan con antiandrógenos.

Análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas

Inhiben la producción de gonadotropinas y secundariamente frenan la función gonadal. Están indicados en segunda línea en el hiperandrogenismo de origen ovárico grave (hipertecosis), y se obtienen respuestas en el 80% de los casos. Provocan amenorrea y déficit estrogénico (sofocos, cambios en la libido, pérdida de masa ósea, etc.), por lo que deben asociarse a preparados estrogénicos. Se trata de fármacos caros y que se administran por vía intramuscular o subcutánea.

Glucocorticoides

Inhiben la producción suprarrenal de andrógenos al frenar la ACTH. Se utilizan diferentes pautas, como 0,25-0,5 mg/día de dexametasona, 10-20 mg/día de hidrocortisona o 2,5-5 mg/día de prednisona. Constituyen el tratamiento de elección en las formas clásicas del déficit de la 21-hidroxilasa o si se desea fertilidad. Son menos eficaces en el control del hirsutismo que los anticonceptivos. Como efectos indeseables cabe destacar la inhibición del eje hipotálamo-hipofisario, el aumento de peso y de la presión arterial, y la posible disminución de la masa ósea. La dexametasona está contraindicada si se busca fertilidad, porque no se inactiva en la placenta.

Antiandrógenos

Bloquean la unión de la testosterona y de la DHT al receptor androgénico. Constituyen el tratamiento de elección. Reducen el crecimiento del vello en un 70% de los casos. Durante el embarazo impiden la masculinización del

feto varón, por lo que deben administrarse siempre conjuntamente con anticonceptivos. No existen grandes diferencias entre ellos en eficacia clínica.

Espironolactona

Es un antagonista de la aldosterona, con actividad progestágena, que disminuye la síntesis de andrógenos y estrógenos. Se utiliza por vía oral, en dosis de 25-100 mg/12 h, sola o asociada a anticonceptivos. Como efectos indeseables, presenta alteraciones del ciclo menstrual e hiperpotasemia.

Ciproterona

Es un esteroide sintético derivado de la 17-hidroxiprogesterona, que se utilizó inicialmente como progestágeno; posteriormente se demostró una actividad antiandrogénica y glucocorticoide. Es el antiandrógeno más utilizado en Europa y resulta útil en el 70%-94% de los casos. Se administra por vía oral en dosis muy variables (2-100 mg/día). Se acumula en el tejido adiposo, por lo que puede administrarse sólo en la fase folicular y su efecto cubre todo el ciclo. Se asocia a estrógenos en preparados anticonceptivos, ya que, si se administra en monoterapia, provoca alteraciones menstruales. Sus efectos indeseables son los de los anticonceptivos orales. En varones con carcinoma de próstata, tratados con dosis altas y durante largo tiempo, se ha descrito toxicidad hepática.

Flutamida

Es un antiandrógeno no esteroideo, que se ha administrado en dosis de 500-625 mg/día, asociado a anticonceptivos. Es caro, provoca sequedad cutánea y se han descrito casos de hepatitis fulminante, por lo que su uso en procesos benignos, como el hirsutismo, se desaconseja totalmente en las guías más recientes.

Inhibidor de la enzima 5-α-reductasa: finasterida

Bloquea la conversión de testosterona a DHT en los tejidos. Este fármaco, que está comercializado para el tratamiento de la hiperplasia benigna de próstata y en dosis bajas para la alopecia en los varones, se ha utilizado en casos de hirsutismo idiopático. En dosis de 1-5 mg/día tiene una eficacia

similar a la espironolactona, y algunos estudios, con dosis de 7,5 mg/día describen una mejor eficacia. No se han descrito efectos indeseables. Debe asociarse a anticonceptivos, ya que puede provocar ambigüedad genital en el feto varón.

Inhibidor de la enzima ornitina-descarboxilasa: eflornitina

La eflornitina es un citostático que inhibe de modo irreversible la ornitina-descarboxilasa, enzima implicada en el ciclo celular de las células del folículo piloso, entre otras. Está indicado su uso tópico en el hirsutismo facial, con aplicación en crema dos veces al día. Su uso en mayores extensiones cutáneas puede conllevar toxicidad.

Bibliografía especial

Conway G, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Franks S, Gambineri A, et al.; ESE PCOS Special Interest Group. The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology. Eur J Endocrinol 2014;171:1-29.

Escobar-Morreale HF, Carmina E, Dewailly D, Gambineri A, Kelestimur F, Moghetti P, et al. Epidemiology, diagnosis and management of hirsutism: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary syndrome Society. Human Reproduction Update 2012;18:146-70.

Martin KA, Anderson RR, Chang RJ, Ehrmann DA, Lobo RO, Murad MH, et al. Evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal women: an Endocrine Society Clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2018;103:1233-57.

Patología de la pubertad

L. Ibáñez Toda

Pubertad normal

En la pubertad se completa la maduración sexual y se alcanza la capacidad reproductora. Durante la misma se aceleran el crecimiento y la edad ósea, y maduran los caracteres sexuales primarios y secundarios. Su inicio viene determinado por el aumento pulsátil de la secreción de GnRH, que produce un aumento de las gonadotropinas (LH y FSH), en especial de la LH, que inicia su pulsatilidad nocturna. La LH estimula la secreción gonadal de testosterona y de estradiol. Los cambios puberales son secundarios a la activación de mecanismos neuroendocrinos complejos, liderados por el sistema nervioso central en una cascada de señales, en la cual participan genes y factores de transcripción, células gliales, neurotransmisores, sensores periféricos de reserva energética, condicionantes atmosféricos, contaminantes ambientales, etc. Entre los genes que regulan la síntesis de GnRH se encuentran los del sistema kisspeptina (*KISS1* y *KISS1R*), los que codifican la neuroquinina B y su receptor (*TAC3* y *TACR3*), el que codifica la *makorin ring finger protein 3 (MKRN3)* y el locus 6q21 (cerca del gen *LIN28B*). La gónada responde al estímulo de las gonadotropinas produciendo los esteroides sexuales, que son los responsables de los cambios físicos, incluyendo la maduración de las epífisis y la finalización del crecimiento longitudinal.

El primer cambio físico es la aparición del botón mamario en las niñas y el aumento del volumen testicular en los niños. La pubertad se inicia en las niñas entre los 10 y 11,6 años, tiene una duración media de 2,5 años y finaliza con la aparición de la menarquia, como promedio, a los 12,5 años. En el niño, la pubertad comienza entre los 11,6 y 12,6 años, y tiene una duración de 3,5-4 años. Tanner describió las distintas etapas del desarrollo de los caracteres sexuales secundarios y las dividió en cinco estadios. La situación prepuberal se define como P1 (ausencia de vello pubiano), A1 (ausencia de vello axilar), G1 (genitales masculinos infantiles) y S1

(ausencia de desarrollo mamario). En la situación G2 existe agrandamiento del escroto y los testículos (iguales o superiores a 4 mL); en G3, aumenta el escroto y el volumen testicular (6-8 mL) y el pene se alarga; en G4, el pene, el escroto y el volumen testicular (8-12 mL) mantienen su evolución y aumenta la pigmentación de la piel, y en G5, los genitales son adultos y el volumen testicular es de 15-20 mL. El desarrollo mamario viene definido por S2 (aréolas y pezones turgentes con presencia de tejido mamario), S3 (aumento de los senos con elevación de la mama y de la aréola mamaria), S4 (aumento del volumen mamario y presencia de pezón) y S5 (desarrollo mamario completo, seno adulto). Los cambios del vello pubiano también se dividen en estadios de P1 a P5, y P1 es el estadio prepuberal con ausencia de vello; P2 indica el inicio de la vellosidad pubiana, y P5 el estadio adulto.

Para constatar el inicio de la pubertad se puede medir la secreción integrada nocturna de LH o utilizar un test dinámico que explore la secreción de gonadotropinas o esteroides gonadales. La administración de GnRH nativa (100 µg i.v.) permite evaluar la respuesta hipofisaria. En la pubertad evolutiva, la respuesta máxima de LH será igual o superior a 8-10 UI/L. La administración de una dosis única de un agonista del GnRH (acetato de leuprorelina, 500 µg subcutáneo) permite la exploración hipofisaria y gonadal. La respuesta máxima de FSH y LH se mide a las 3 h de administrar el agonista, y la secreción gonadal, a las 18-24 h. En la pubertad, la testosterona postestímulo es igual o superior a 90,7 ng/dL, y el estradiol, igual o superior a 40,8 pg/mL.

El inicio de la pubertad suele precederse de la adrenarquia, proceso independiente que determina la aparición del vello pubiano y axilar, y que cursa con aumento de la síntesis de andrógenos suprarrenales, fundamentalmente de DHEA y de 17-hidroxipregnenolona. El sulfato de DHEA (DHEA-S) es el marcador del proceso.

La evolución de las concentraciones basales de FSH, LH, testosterona y estradiol en los estadios puberales se muestra en la tabla 240-10. Junto con la secreción hipofisaria y gonadal se produce un aumento de GH y de IGF-I, que condiciona un aumento de la velocidad de crecimiento y de la maduración ósea en sinergismo con los esteroides gonadales, así como un aumento de la mineralización ósea.

Tabla 240-10

Concentraciones basales de gonadotropinas, estradiol y testosterona (media ± DE) en los distintos estadios puberales

	S1	S2	S3	S4	S5
LH (UI/L)	0,32 ± 0,4	1,2 ± 1,2	3,2 ± 3	4 ± 2,4	5,1 ± 5,8
FSH (UI/L)	2,7 ± 4,2	3,5 ± 1,7	5 ± 2,5	4,1 ± 2,17	5,4 ± 3,5
E2 (pg/mL)	4,5 ± 4,9	8,1 ± 5,9	26,4 ± 21,9	26,78 ± 19,4	33,2 ± 42,8
	G1	**G2**	**G3**	**G4**	**G5**
LH (UI/L)	0,28 ± 0,29	0,81 ± 1,3	1,41 ± 0,5	2,6 ± 0,97	3 ± 1,53
FSH (UI/L)	1,1 ± 0,7	1,6 ± 0,7	2,9 ± 1	2,8 ± 1,56	4,7 ± 2,2
T (ng/dL)	5,5 ± 3,6	16,7 ± 11,3	105,1 ± 37,8	405,4 ± 161,4	538,2 ± 157

Los valores se expresan en promedio ± desviación estándar.

S1-5: estadios de Tanner del desarrollo mamario.

G1-5: estadios de Tanner del desarrollo de los genitales masculinos.

E2: estradiol; FSH: hormona foliculoestimulante; LH: hormona luteinizante; T: testosterona.

Pubertad precoz

La aparición de los caracteres sexuales es precoz si tiene lugar antes de los 9 años en los niños y de los 8 en las niñas. El desarrollo puede ser isosexual o heterosexual, según se corresponda, respectivamente, con el fenotipo sexual del paciente o, por el contrario, los cambios físicos sean propios del sexo opuesto (cuadro 240-5).

Cuadro 240-5 **Etiología de la pubertad precoz**

Central

- Idiopática (familiar, étnica)
- Mutaciones genéticas (KISS1, KISS1R, MKRN3, DLK1)
- Secundaria
  - Tumores del SNC
    - Hamartomas
    - Astrocitomas

- Gliomas
- Germinomas
- Craneofaringioma

Malformaciones del SNC

- Quistes aracnoideos
- Hidrocefalia
- Displasia septoóptica
- Silla turca vacía

Otras causas

- Secuelas de infecciones
- Radiación
- Traumatismos
- Neurofibromatosis

Periférica

Testicular: tumor de células de Leydig
Ovárica: tumor de la teca, tumor de la granulosa, quistes autónomos, gonadoblastomas
Suprarrenal: adenoma, carcinoma, hiperplasia suprarrenal congénita
Exceso de gonadotrofinas de origen ectópico: hepatoblastoma, teratomas, gonadoblastomas, coriocarcinomas
Alteraciones genéticas del receptor: testotoxicosis, síndrome de McCune-Albright
Exógena: yatrogénico, disruptores endocrinos

DLK1: *Delta-like 1 homolog;* KISS1: kispeptina; KISS1R: receptor de la kisspeptina; MKRN3: makorin *ring finger protein 3.*

Fisiopatológicamente, la pubertad precoz (PP) isosexual puede clasificarse en dos grupos: central o GnRH-dependiente y periférica o GnRH-independiente. La PP GnRH-dependiente se debe al inicio prematuro de la actividad pulsátil de GnRH similar a la que se produce en la pubertad fisiológica, pero a una edad inadecuada. En la PP GnRH-independiente, la producción de esteroides sexuales es autónoma.

La PP GnRH-dependiente de tipo idiopático constituye alrededor del 85% de los casos de pubertad precoz en las niñas y del 35% en los niños, aunque las técnicas de imagen más sensibles, como la RM, permiten detectar mayor proporción de hamartomas del *tuber cinereum* en los casos de PP idiopática. Los tumores del SNC o los procesos inflamatorios o traumáticos pueden también condicionar este tipo de precocidad sexual. Estudios moleculares recientes en familias con adelanto puberal demuestran que el 27% de las PP centrales son de origen genético. Se conocen mutaciones del gen que codifica la kisspeptina o su receptor, las del gen que codifica la proteína *MKRN3,* de la zona sometida a *imprinting* del cromosoma 15 (q11q13), y las que afectan a *Delta-like 1 homolog (DLK1),* que es otro gen imprintado expresado por vía paterna. En el 50% de los casos, el inicio de los signos puberales tiene lugar antes de los 6 años de edad; en las formas evolutivas, se asocia a una aceleración progresiva de la velocidad de crecimiento y de la maduración ósea, y puede determinar un cierre precoz del cartílago epifisario y una talla final baja.

Las niñas con antecedentes de bajo peso al nacer para la edad gestacional y las niñas de adopción internacional presentan con frecuencia pubertad adelantada (desarrollo mamario entre los 8 y 9 años de edad), que puede ser rápidamente evolutiva, si han presentado un incremento de peso importante en los primeros años de vida, con aumento de los depósitos de grasa ectópica (hepatovisceral). La administración de sensibilizadores de la insulina (metformina) disminuye el exceso de grasa ectópica y el hiperinsulinismo que lo acompaña, y enlentece la progresión de la pubertad, normalizando la edad de la menarquia, por lo que puede mejorar la talla final en unos 4-5 cm. El avance de la maduración ósea se correlaciona con la grasa hepatovisceral.

En general, la anamnesis detallada y la clínica son suficientes para diagnosticar una pubertad evolutiva. En las niñas, las técnicas de imagen, como la ecografía pélvica, son de utilidad en el diagnóstico y el control evolutivo. Una longitud uterina mayor de 35 mm y/o un volumen ovárico superior a 3 mL son indicativos de pubertad iniciada.

Una causa de PP isosexual de tipo periférico es el síndrome de McCune-Albright, enfermedad genética que se debe a una mutación somática activadora de la subunidad αs de la proteína G. Se caracteriza en su forma completa por la asociación de PP, displasia fibrosa poliostótica y manchas

cutáneas café con leche. Puede asociarse a hipertiroidismo, hiperplasia suprarrenal multinodular, hiperparatiroidismo o síndrome de Cushing, y es más frecuente en las niñas.

La testotoxicosis cursa con PP, aumento de la secreción de testosterona, concentraciones prepuberales de gonadotropinas y ausencia de respuesta de las mismas a la estimulación con GnRH, y se debe a la existencia de mutaciones somáticas activadoras del receptor de la LH que determinan una producción mantenida de testosterona por las células de Leydig. Existen formas familiares, con herencia autosómica dominante, y otras esporádicas.

Tratamiento

El tratamiento de la PP tiene como objetivo fundamental el logro de una talla final adecuada. La decisión de iniciar el tratamiento está determinada por el grado de desarrollo en el diagnóstico. Cuando la menarquia ya se ha producido, la efectividad del tratamiento es nula. Si la causa es un tumor, se realizará tratamiento quirúrgico, radioterapia o ambos, excepto en el hamartoma hipotalámico.

En la PP central de tipo idiopático, el tratamiento de elección son los agonistas de la GnRH. Estas sustancias, administradas de forma continuada, determinan después de una fase estimuladora inicial una disminución del número de receptores para la GnRH *(down regulation)* y, por tanto, una inhibición de la secreción de gonadotropinas y esteroides gonadales. Existen ocho tipos diferentes de agonistas; los más utilizados son la leuprorelina en EE. UU. y la triptorelina en Europa. Se utilizan preparados de liberación prolongada con duración de 1-12 meses, que se administran vía intramuscular. Los agonistas de duración anual son de implantación subcutánea. En los preparados de administración mensual —con triptorelina—, la dosis habitual es de 100-120 µg/kg de peso. Este tratamiento frena la progresión de la pubertad y parece mejorar la talla final si la maduración ósea, a su inicio, es inferior a 11 años en las niñas y a 12 años en los niños.

En el síndrome de McCune-Albright se han utilizado con eficacia variable inhibidores de la aromatasa, como la testolactona y el fadrozol, en dosis de 40 mg/kg de peso y día por vía oral, repartidos en cuatro tomas. Recientemente, se ha demostrado la utilidad del antiestrógeno tamoxifeno (15 mg/m^2 al día) en pacientes con mala respuesta a la administración de

inhibidores de la aromatasa. Los agonistas de la GnRH no son útiles para frenar la evolución de la pubertad, salvo en los pacientes que desarrollen, además, una PP central.

En la testotoxicosis, la terapéutica de elección es el ketoconazol, que inhibe la síntesis de testosterona y actúa fundamentalmente sobre la actividad de la 17,20-liasa del citocromo P450c17. Se administra en dosis de 200-600 mg/día por vía oral, en 2-3 tomas. Estudios recientes demuestran que el tratamiento combinado con un antiandrógeno potente (bicalutamida) y un inhibidor de la aromatasa de tercera generación (anastrozol o letrozol) tiene efectividad a medio plazo y se tolera bien.

Pubarquia prematura

Se define como la aparición precoz del vello pubiano antes de los 8 años en las niñas y de los 9 en los niños, en ausencia de otros signos puberales. En general, se debe a un aumento precoz de la secreción de andrógenos suprarrenales, por lo que sus concentraciones, sobre todo las de DHEA-S, se encuentran moderadamente elevadas. Suele acompañarse de una aceleración moderada del crecimiento y de la maduración ósea. En la adolescencia, las niñas con pubarquia prematura presentan una mayor incidencia de hiperandrogenismo ovárico e hiperinsulinismo; el bajo peso al nacer, seguido de una recuperación posnatal rápida y marcada, es un factor de riesgo para el desarrollo de esta patología. En el 7%-10% de los casos, la pubarquia prematura puede ser la primera manifestación clínica de una forma tardía de hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 21-α-hidroxilasa.

En niñas con pubarquia prematura y antecedente de bajo peso al nacer para la edad gestacional que desarrollan pubertad adelantada, el tratamiento con metformina de inicio prepuberal y mantenido durante la pubertad normaliza el *tempo* puberal y la edad de la menarquia. La metformina parece disminuir también el riesgo de desarrollar hiperandrogenismo ovárico en la adolescencia.

La aparición de botón mamario unilateral o bilateral de carácter no evolutivo, o telarquia precoz aislada, no es excepcional en los primeros 2 años de vida, y también puede presentarse posteriormente. Esta entidad se debe a un aumento de la FSH y, en ocasiones, es preciso realizar el

diagnóstico diferencial con una pubertad precoz evolutiva. En la telarquia aislada, la velocidad de crecimiento es normal para la edad, y el test de estimulación con GnRH o con agonistas de GnRH produce un incremento de FSH, sin respuesta de LH.

Pubertad retrasada

Concepto

El retraso en la aparición de los signos puberales ocurre en el 3% de los adolescentes, fundamentalmente del sexo masculino. Se considera que la pubertad es retardada cuando no existe desarrollo mamario a los 13 años en la niña o cuando el volumen testicular es inferior a 4 mL a los 14 años en el niño.

Patogenia y cuadro clínico

El retraso puberal puede producirse por una alteración en la puesta en marcha del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal (hipogonadismo hipogonadotropo) o por fallo gonadal primario (hipogonadismo hipergonadotropo). En el primer caso, las concentraciones de gonadotropinas y de esteroides gonadales son prepuberales, mientras que, en el segundo, concentraciones elevadas de gonadotropinas coexisten con hormonas gonadales bajas. En algunos casos de hipogonadismo hipergonadotropo, el fenotipo no siempre traduce el genotipo, por lo que en la clasificación etiológica deberá distinguirse entre las causas de retraso puberal con fenotipo masculino o femenino. En la práctica diaria, más del 50% de los casos de retraso puberal en los niños son un retraso constitucional del crecimiento y el desarrollo (RCCD), mientras que en las niñas hasta el 30% pueden deberse a cromosomopatías (síndrome de Turner) (cuadro 240-6).

Cuadro 240-6 Clasificación de la pubertad retrasada

Hipogonadismo hipogonadotropo

Transitorio

Retraso constitucional del crecimiento y del desarrollo
Anorexia nerviosa, ejercicio físico intenso en niñas
Secundario a enfermedades crónicas: celiaquía, diabetes

Permanente

Lesiones hipotalámicas
Déficit aislado de gonadotropinas: idiopático (esporádico, familiar), asociado a anosmia (síndrome de Kallmann)
Déficit de gonadotropinas y de GHRH: hipopituitarismo genético, displasia septoóptica
Tumores, quistes, traumatismos
Asociado a síndromes específicos: Prader-Willi, Laurence-Moon-Biedl
Lesiones hipofisarias
Panhipopituitarismo congénito
Panhipopituitarismo adquirido: tumores supraselares/hipofisarios, radioterapia, traumatismos

Hipogonadismo hipergonadotropo

Congénito

Fenotipo femenino
- Síndrome de Turner
- Disgenesia gonadal XY (síndrome de Swyer)
- Disgenesia ovárica XX

Fenotipo masculino
- Anorquia
- Síndrome de Klinefelter
- Aplasia de células germinales
- Aplasia de células de Leydig (eunuco fértil)
- Bloqueos enzimáticos de la síntesis de testosterona

Adquirido

	Castración quirúrgica o traumática
	Orquitis bilateral
	Secundario a radioterapia o quimioterapia
	Autoinmunitario

GHRH: hormona liberadora de hormona del crecimiento.

En el RCCD existen antecedentes familiares del mismo proceso. Un retraso en la activación del generador de pulsos de la GnRH condiciona un déficit transitorio de GnRH, de gonadotropinas y de hormonas sexuales. Si existe talla baja familiar, el retraso puberal puede exacerbar el retraso de crecimiento, y en ocasiones se debe establecer el diagnóstico diferencial con el déficit de GH. El diagnóstico diferencial con el hipogonadismo hipogonadotropo permanente es difícil. Los signos clínicos de pubertad se desarrollan cuando la edad ósea es de 11 años en las niñas y de 12 años en los niños.

El déficit aislado de gonadotropinas, del que existen formas familiares ligadas al cromosoma X, es más frecuente en el varón. Cuando se asocia a anosmia, constituye el cuadro denominado *síndrome de Kallmann*, con agenesia o hipoplasia de los lóbulos olfatorios y fallo en la migración de las neuronas secretoras de GnRH y olfatorias hacia el hipotálamo. El hipogonadismo hipogonadotropo aislado (sin anosmia) suele ser esporádico o de herencia autosómica recesiva.

En el varón, la causa más frecuente de hipogonadismo hipergonadotropo son las anomalías de los cromosomas sexuales (síndrome de Klinefelter) (v. Enfermedades del testículo). En la mujer, la causa más frecuente de hipogonadismo hipergonadotropo es el síndrome de Turner (v. Desarrollo sexual diferente).

Diagnóstico

Es importante recoger las tallas y patrones puberales de los padres, ya que, en los casos de RCCD, suele existir historia familiar. La anamnesis personal orientará hacia la existencia de enfermedades crónicas, trastornos alimentarios, ejercicio físico intenso, irradiaciones o inmunodepresores. El

examen físico puede evidenciar talla baja o alta, o un déficit ponderal con relación a la talla, según la causa. El examen del fondo de ojo puede mostrar alteraciones si hay un proceso intracraneal expansivo. Hay que valorar la existencia de signos puberales incipientes, sobre todo de un discreto aumento del volumen testicular. El hallazgo de proporciones corporales eunucoides hará sospechar la existencia de un síndrome de Klinefelter o de un déficit aislado de gonadotropinas.

Inicialmente se realiza una edad ósea y una analítica general, lo que incluye anticuerpos antigliadina y antiendomisio (para descartar la celiaquía), concentraciones de IGF-I, gonadotropinas y esteroides gonadales. En el RCCD, la edad ósea está retrasada, la talla es adecuada para el grado de maduración esquelética y las concentraciones de IGF-I son adecuadas para la edad ósea. Una edad ósea superior a los 12-13 años, en ausencia de pubertad, sugiere la existencia de enfermedad orgánica. La tabla 240-11 resume las características que permiten diferenciar el RCCD del hipogonadismo permanente.

Tabla 240-11

Diagnóstico diferencial. Retraso constitucional del crecimiento y desarrollo (RCCD) frente a hipogonadismo hipogonadotropo (HH) genético

	RCCD	**HH genético**
Frecuencia	Elevada	Baja
Antecedentes familiares	Frecuentes	Ocasionales
Talla	Baja	Normal/alta
Velocidad de crecimiento	Lenta	Normal
Proporciones corporales	Infantiles	Eunucoides
Edad ósea	Retrasada	Normal
Genitales	Prepuberales	Hipoplásicos

En los pacientes con hipogonadismo hipergonadotropo, y en ausencia de un antecedente de lesión gonadal, es obligado realizar un cariotipo.

El diagnóstico de RCCD puede ser difícil. La determinación de las concentraciones basales de gonadotropinas no discrimina entre esta entidad y el hipogonadismo hipogonadotropo permanente, por lo que, en general, hay que practicar un test de estimulación. La administración de hCG, en

una dosis única de 5.000 UI/m^2, permite valorar la función testicular. La respuesta se considera puberal si las concentraciones de testosterona aumentan 2-3 veces por encima de las basales. En la práctica, la respuesta obtenida no siempre es concluyente. El test de GnRH permite en general detectar la respuesta puberal unos 6 meses antes de la presencia de pubertad clínica. En nuestra experiencia, el test de estimulación con un agonista de GnRH es el más discriminativo en la diferenciación entre RCCD e hipogonadismo hipogonadotropo permanente.

Tratamiento

En el RCCD, la actitud terapéutica dependerá de si el sujeto está o no psicológicamente afectado. Si no lo está, suele ser suficiente un control evolutivo a los 6 meses. Si existen problemas de autoestima, se pueden administrar tandas cortas de propionato de testosterona *dépôt* a partir de los 14 años (50 mg/mes i.m.). En las chicas, se administra etinilestradiol a partir de los 13 años (iniciando con 2,5 µg/día p.o., hasta un máximo de 4 µg/día), o estrógenos conjugados (0,3 mg/día p.o.) durante 3-6 meses. El tratamiento se mantiene unos 6 meses, y tras este período se reevalúa la situación del crecimiento y hormonal. Si 3-6 meses después de suspender el tratamiento no empieza la pubertad espontánea, puede administrarse una segunda tanda de tratamiento.

El tratamiento con esteroides sexuales es el mismo en el hipogonadismo hiper- e hipogonadotropo permanente, aunque en el primero constituye la única opción terapéutica. En el varón, el propionato de testosterona de liberación prolongada i.m. es el producto más utilizado. Las dosis recomendadas son de 50 mg/3 semanas durante 6 meses, seguidas de 100 mg/3 semanas durante 1 año, y después de 250 mg cada 2-3 semanas. El tratamiento se inicia con una edad ósea sea de 12,5 años. En adultos jóvenes se utilizan generalmente otras preparaciones de testosterona, en parches, o implantes. En el sexo femenino se utiliza preferentemente 0,3 mg/día de estrógenos conjugados, p.o., o etinilestradiol, iniciando con dosis de 2,5 µg/día, y en dosis crecientes hasta alcanzar 1,25 mg/día o 10 µg/día o, respectivamente, en un plazo de 18-24 meses, momento en el que se asocia un progestágeno sintético (acetato de medroxiprogesterona, 5-10 mg/día) y se instaura una terapia cíclica, para disminuir el riesgo de hiperplasia

endometrial e iniciar las menstruaciones. Se recomienda inducir la pubertad con una edad ósea aproximada de 11 años, con individualización en cada caso. Los estrógenos por vía transdérmica se han utilizado también con éxito. La dosis inicial recomendada es de 5 mg/día durante los primeros 6-9 meses, para pasar a 25 μg/día como dosis permanente de sustitución, y con adición de 0,3 mg/día de noretisterona 10 días cada 4 semanas 18-24 meses después de iniciar el tratamiento.

El tratamiento con hCG, que aporta LH, y gonadotropina menopáusica humana (hMG), que suministra FSH, puede inducir el desarrollo puberal, al igual que la GnRH pulsátil, aunque su uso suele restringirse a la obtención de fertilidad. El efecto secundario más notorio es la ginecomastia.

Bibliografía especial

Abitbol L, Zborovski S, Palmert MR. Evaluation of delayed puberty: what diagnostic tests should be performed in the seemingly otherwise well adolescent? *Arch Dis Child*. 2016;101(8):767–771.

Abreu AP, Kaiser UB. Pubertal development and regulation. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4(3):254–264.

de Zegher F, Malpique R, Garcia-Beltran C, Ibáñez L. Towards a simple marker of hepato-visceral adiposity and insulin resistance: the Z-score change from weight-at-birth to BMI-in-childhood. *Pediatr Obes*. 2019;14(10):e12533.

Díaz M, Bassols J, López-Bermejo A, de Zegher F, Ibáñez L. Metformin treatment to reduce central adiposity after prenatal growth restraint: a placebo-controlled pilot study in prepubertal children. *Pediatr Diabetes*. 2015;16(7):538–545.

Latronico AC, Brito VN, Carel JC. Causes, diagnosis, and treatment of central precocious puberty. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4(3):265–274.

241

Patología mamaria

A. Goday Arnó

La glándula mamaria está regulada por la acción del estradiol, la progesterona y la PRL. Los estrógenos tienen un efecto trófico que estimula el crecimiento del sistema galactóforo y la maduración del pezón. La progesterona induce el desarrollo lobular y la formación de ácinos, si actúa después de los estrógenos. En estadios prepuberales no existen diferencias en la glándula mamaria entre ambos sexos. A partir de la pubertad, en el varón se mantienen concentraciones bajas de estrógenos que provienen, en su mayoría, de la conversión periférica (aromatización) de los andrógenos en el tejido adiposo; por esto las mamas no se desarrollan.

Ginecomastia

Concepto y etiología

Es el aumento de tamaño de la glándula mamaria de naturaleza benigna que se produce, con base de tejido glandular, en un varón. Este aumento no llega a ser aparente hasta que alcanza 2 cm o más. Las causas de ginecomastia se detallan en el cuadro 241-1. Deben diferenciarse las fisiológicas que pueden aparecer en algunas etapas de la vida, de las patológicas que suceden en el curso de alteraciones endocrinas y sistémicas, o bien originadas por la acción de algunos fármacos. Respecto a las fisiológicas, del 60% al 90% de los recién nacidos presenta ginecomastia por efecto de los estrógenos maternos o placentarios, que suele desaparecer en pocas semanas. La ginecomastia puberal es relativamente frecuente (del 19% al 64% de los adolescentes de 13 a 14 años) y suele iniciarse de forma unilateral; en ocasiones es dolorosa (mastalgia) y evoluciona a afección bilateral en la mitad de los casos. Se atribuye a un aumento en la producción de estrógenos, previo al incremento de testosterona de la adolescencia normal. No obstante, no se ha podido demostrar este aumento de estrógenos, ni alteraciones de la relación andrógenos/estrógenos, ni tampoco en el número o la afinidad de los receptores estrogénicos, aunque sí en la actividad aromatasa, lo que podría producir un aumento local de estrógenos. La ginecomastia puberal suele resolverse en 12-18 meses, aunque puede persistir hasta 3 años o más, de forma que es la causa del 25% de los casos en el adulto. Si persiste, se deben descartar otras causas. En el anciano, su frecuencia aumenta con la edad hasta el 40% como consecuencia del aumento de tejido graso y aromatización de andrógenos. La prevalencia en pacientes hospitalizados se estima en un 70%.

Cuadro 241-1 **Causas de ginecomastia**

Fisiológicas

Ginecomastia neonatal
Ginecomastia puberal

Ginecomastia senil

Por déficit de la producción o la acción de la testosterona

Congénitas

Anorquia congénita
Síndrome de Klinefelter
Síndrome de resistencia a los andrógenos
Atrofia muscular bulboespinal (enfermedad de Kennedy)
Déficit de la síntesis de testosterona

Adquiridas

Orquitis vírica
Traumatismo, castración, radioterapia
Enfermedades neoplásicas
Enfermedades granulomatosas, lepra
Insuficiencia renal
Paraplejía, distrofia muscular

Por aumento de la producción o conversión de estrógenos

Tumores testiculares (aislados o en contexto de síndrome de Peutz-Jeghers o complejo de Carney)
Carcinoma de pulmón, hepático, renal, gástrico
Coriocarcinoma
Hermafroditismo verdadero
Algunas formas de hiperplasia suprarrenal congénita
Carcinoma suprarrenal feminizante
Hepatopatía crónica
Desnutrición, renutrición
Tirotoxicosis
Síndrome de exceso de aromatasa (AEXS)
Fármacos (v. cuadro 241-2)

Otras causas

Enfermedades pulmonares y pleurales
Después de toracoplastia y toracotomía
Hemodiálisis
Idiopática

Las ginecomastias patológicas pueden ser debidas a:

- *Insuficiente producción de testosterona.* De causa congénita o adquirida. La ginecomastia es más frecuente en el hipogonadismo primario que en el secundario, por persistir en el primario la estimulación de la LH sobre la síntesis de estrógenos testiculares.
- *Excesiva producción de estrógenos.* Puede ser de origen testicular (tumores testiculares, hermafroditismo verdadero) por producción directa o por tumores con secreción ectópica de HCG. El exceso de estrógenos puede ser suprarrenal (tumores feminizantes), deberse al aumento del sustrato de la aromatasa periférica (hiperplasias suprarrenales congénitas, insuficiencia hepática y tirotoxicosis) o a una mayor actividad de esta, en el *síndrome de exceso de aromatasa* (AEXS), síndrome autosómico dominante por sobreexpresión de CYP19A1. La ginecomastia puede aparecer también tras recuperación de estados de desnutrición, enfermedades graves o cirugía.
- *Ingesta de fármacos.* Los fármacos que pueden causar ginecomastia se refieren en el cuadro 241-2. Pueden producir inhibición de la síntesis o acción de la testosterona (ketoconazol, alquilantes, espironolactona, cimetidina), tener efecto estrogénico directo (dietilestilbestrol, anovulatorios, digital) o aumentar la síntesis de estrógenos (gonadotropinas, clomifeno). El contacto casual o la aplicación cutánea de cremas o lociones con efecto estrogénico (aceite del árbol del té, aceite de lavanda) puede causar también ginecomastia. La toma irregular, no prescrita, de andrógenos o anabolizantes esteroideos para aumentar masa muscular es una causa relativamente frecuente en adultos jóvenes.

- *Otras causas.* Afecciones muy diversas, como enfermedades pleurales y pulmonares, distrofias musculares, paraplejías, pueden causar ginecomastia. Se ha descrito una forma familiar que cursa con desarrollo sexual normal, en varones fértiles, en los que se observa una elevación en el cociente 17-β-estradiol/testosterona.

Cuadro 241-2 Fármacos y drogas que pueden causar ginecomastia

Gonadotropinas
Estrógenos
Andrógenos y anabolizantes esteroides
Antiandrógenos: flutamida, ciproterona, finasterida, dutasterida, bicalutamida, nilutamida
Quimioterápicos: alquilantes, metotrexato, imatinib, alcaloides de la vinca
Bloqueadores de los canales del calcio: verapamilo, nifedipino, diltiazem
Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina: captopril, enalapril
Otros antihipertensivos: reserpina, metildopa
Antidopaminérgicos: fenotiazinas, butirofenonas, metoclopramida, domperidona
Digitálicos
Psicofármacos: antidepresivos tricíclicos, diazepam, fenitoína, sulpirida, tandospirona
Drogas de abuso: alcohol, marihuana, heroína, metadona, anfetaminas
Antibióticos y antifúngicos: isoniazida, etionamida, ketoconazol, metronidazol
Antiácidos: cimetidina, ranitidina, omeprazol, lansoprazol
Antirretrovirales: estavudina, lamivudina, didanosina, indinavir, nelfinavir, ritonavir, efavirenz
Otros: clomifeno, megestrol, espironolactona, busulfán, D-penicilamina, sales de oro, alopurinol, hormona del crecimiento,

ciclosporina, minociclina, teofilina

Las ginecomastias más frecuentes son la puberal (25%) y la farmacológica (10%-25%), y las causas más importantes de descartar por su trascendencia son las paraneoplásicas. En un 25% no se identifica la causa.

Patogenia

Se origina en una disminución de la relación entre andrógenos y estrógenos a nivel del tejido glandular mamario, como consecuencia de concentraciones excesivas de estrógenos, disminuidas de andrógenos, una disminución en su cociente a nivel local o bien un aumento local de la sensibilidad a los estrógenos. La presencia de concentraciones elevadas de estrógenos de forma mantenida sólo ha podido demostrarse en algunas neoplasias. En ocasiones, el defecto podría consistir en un aumento de la sensibilidad de la glándula mamaria a los estrógenos. En pacientes con ginecomastia aislada se ha demostrado un aumento de la actividad aromatasa de los fibroblastos, lo que podría justificar una mayor formación periférica de estrógenos a partir de la testosterona.

Cuadro clínico

La clínica consiste en el aumento visible de la glándula, que suele ser asintomático aunque, en caso de desarrollo rápido de la lesión, puede aparecer en las fases iniciales dolor local e inflamación de la zona del pezón.

Diagnóstico

El diagnóstico sindrómico se establece por la inspección y la palpación. Esta se realiza con el paciente en decúbito supino, con las manos en la nuca, palpando la glándula con el pulgar y el índice. Así, se diferencia de la seudoginecomastia o lipomastia en que únicamente se palpa grasa pero no tejido glandular. La identificación del proceso causal sólo se logra en el 50% de los casos. Se debe realizar una cuidadosa historia clínica con especial atención al inicio del cuadro y los síntomas acompañantes y a los

datos sugestivos de hipogonadismo, hepatopatía, nefropatía o neoplasia testicular y recordar que, en ocasiones, el tumor testicular puede aparecer meses después del inicio de la ginecomastia. Es obligada una anamnesis exhaustiva sobre los fármacos que toma el paciente, lo que incluye la toma de andrógenos, anabolizantes o el uso o posible absorción casual de cremas o lociones tópicas.

Es importante comprobar el grado de virilización, el estado nutricional y el tamaño y consistencia testiculares. Los testículos pequeños y duros sugieren un síndrome de Klinefelter. Los análisis deben incluir la función renal y hepática y la determinación de testosterona total y libre, estradiol, LH, FSH, PRL, HCG, TSH y alfafetoproteína. Las concentraciones muy elevadas de estrógenos sugieren una neoplasia suprarrenal, mientras que la elevación de b-HCG es un marcador de neoplasia (testicular, pulmonar o gastrointestinal). La estimulación de estradiol con HCG puede diferenciar una ginecomastia idiopática de la causada por un tumor de células de Leydig, en el que las concentraciones de 17-b-estradiol son más elevadas. Si se sospecha una neoplasia testicular o suprarrenal se practicará una ecografía o una TC, respectivamente.

En la mamografía se observa un aumento de densidad subareolar o un patrón heterogéneo difuso. En el estudio ecográfico, si predomina la hiperplasia ductal, se observa un área triangular hipoecogénica distal al pezón, mientras que si el tejido predominante es fibroglandular existe un patrón heterogéneo. Los pacientes con una neoplasia testicular pueden desarrollar ginecomastia por producción hormonal tumoral (HCG o estradiol) o como efecto de la quimioterapia, la radioterapia o la orquiectomía, lo que plantea problemas de diagnóstico diferencial entre recidiva y efecto secundario del tratamiento. La ginecomastia se considera un signo de mal pronóstico del cáncer de testículo. Las neoplasias son los procesos más importantes que han de descartarse ante una ginecomastia, aunque no los más frecuentes.

El *diagnóstico diferencial* se plantea principalmente con lipomastia o seudoginecomastia (aumento del tejido graso que se observa en pacientes obesos), y más raramente con lipomas, neurofibromatosis, hematomas, quistes dermoides, leucemias, linfomas y carcinoma de mama. La palpación permite diferenciarlas. En la ginecomastia se palpa la glándula centrada bajo el pezón, mientras que en la lipomastia únicamente grasa y en el

carcinoma la lesión es excéntrica. La ginecomastia en sí no requiere pruebas de imagen mamaria. Si se plantean dudas, la ecografía, la mamografía y la biopsia o punción-aspiración ecodirigida son útiles en el diagnóstico diferencial. Cabe destacar que el cáncer de mama en el varón es excepcional, salvo en el síndrome de Klinefelter. En pacientes obesos que consiguen pérdidas de peso importantes, los pliegues cutáneos pueden simular una ginecomastia.

Tratamiento

La ginecomastia puberal regresa espontáneamente en la mayoría de los casos. Es muy importante explicar al adolescente que se trata de un trastorno benigno, fisiológico y de resolución en general espontánea. En cuanto a otras ginecomastias, deben tratarse sus causas, siempre que sea posible. Las debidas a un fármaco suelen regresar tras suprimirlo, salvo si la ginecomastia es de larga evolución, en que ya predomina la fibrosis. No existen ensayos clínicos controlados de tratamiento farmacológico de la ginecomastia ni fármacos con indicación formal para su tratamiento. Aun así, el más utilizado y con mejores resultados es el tamoxifeno, antiestrógeno que en dosis de 10 a 20 mg/día p.o. durante 3 a 9 meses disminuye los síntomas y el tamaño de la ginecomastia. Existe menos experiencia con raloxifeno, con inhibidores de la aromatasa como anastrozol y testolactona o con la aplicación local de gel de dihidrotestosterona.

En la ginecomastia de larga evolución predomina la fibrosis sobre la hiperplasia, lo que dificulta la respuesta al tratamiento médico. La resección quirúrgica está indicada si existen problemas psicológicos graves, alcanza un tamaño importante con los consiguientes problemas estéticos, si se sospecha malignidad o si persiste más de 2 años. La irradiación de las mamas puede ser eficaz para evitar la aparición de ginecomastia debida a la terapia estrogénica o antiandrogénica en el cáncer de próstata. Si no se consigue identificar la causa, hay que realizar un seguimiento periódico del paciente.

Galactorrea

Concepto

Se denomina *galactorrea* a la secreción láctea de la glándula mamaria fuera del período puerperal y que persiste más de 6 meses. Puede ser espontánea o aparecer sólo tras maniobras de expresión. No obstante, en la mayoría de las mujeres multíparas puede existir una mínima secreción serosa tras la expresión de la mama que no indica anormalidad. La producción de leche en la mama se produce por la acción de la PRL y del lactógeno placentario sobre una glándula mamaria previamente impregnada por la acción de los estrógenos y progestágenos. Tras el parto, la succión del pezón es el estímulo que evita el descenso de las concentraciones de PRL. La tiroxina, la insulina, los glucocorticoides y la GH ejercen un efecto permisivo de la acción de las hormonas antes mencionadas.

Etiología

La galactorrea puede aparecer por distintos mecanismos (cuadro 241-3). Los procesos hipotalámicos infiltrativos y la lesión del tallo hipofisario pueden producir hiperprolactinemia por fallo en la inhibición dopaminérgica. La toma de fármacos es la causa más frecuente de hiperprolactinemia (cuadro 241-4). El aumento de TRH también puede causar discretas elevaciones de la PRL y galactorrea (hipotiroidismo primario). La disminución del aclaramiento de la PRL es otra causa de hiperprolactinemia en el hipotiroidismo, en la cirrosis hepática y en la insuficiencia renal crónica. Tras el trasplante renal, se normalizan las concentraciones de PRL en el 20%-75% de los casos. De las causas hipofisarias destacan los prolactinomas y, con menor frecuencia, la acromegalia. En los adenomas no funcionantes, la hiperprolactinemia se produce como consecuencia de un déficit de su inhibición hipotalámica. Globalmente, una cuarta parte de los casos de galactorrea corresponde a tumores hipofisarios; otra cuarta parte, a otra etiología, y en un porcentaje importante de casos la causa no llega a descubrirse.

Cuadro 241-3 Causas de galactorrea

- Por defecto en la inhibición hipotalámica de la secreción de prolactina
- Por afección hipotalámica
  - Tumores
  - Histiocitosis X, sarcoidosis
  - Irradiación, meningitis, encefalitis, hidrocefalia, isquemia
- Por afección del tallo hipofisario
  - Sección del tallo (traumática, quirúrgica)
  - Compresión tumoral
- Por fármacos con efecto antidopaminérgico
- Por aumento de los factores liberadores de prolactina
  - Hipotiroidismo primario
  - Enfermedad de Addison
  - Enfermedad de Cushing
- Por tumores productores de prolactina
  - Hipofisarios
    - Prolactinomas
    - Otros tumores hipofisarios
- Producción ectópica de prolactina o lactógeno placentario
  - Carcinoma broncógeno
  - Hipernefroma
  - Mola hidatiforme y coriocarcinoma
- Por causas locales
  - Estimulación mecánica repetida
  - Traumatismos o cirugía torácicos
  - Infecciones locales: mastitis, herpes zóster
  - Acupuntura, *piercing*
- Otras
  - Síndrome de la silla turca vacía
  - Insuficiencia renal crónica
  - Cirrosis hepática
  - Síndrome del ovario poliquístico
  - Carcinoma suprarrenal feminizante

Hipertiroidismo
Lesión medular
Porfiria aguda intermitente
Idiopática
Tras gestación
Tras anovulatorios
Del recién nacido

Cuadro 241-4 **Fármacos y sustancias que pueden causar galactorrea**

Neurolépticos

Haloperidol
Fenotiazinas
Butirofenonas
Risperidona

Antidepresivos

Imipramina
Amitriptilina
Clomipramina
Paroxetina
Fluoxetina
Sertralina
Olanzapina
Citalopram

Antihipertensivos

Reserpina
α-metildopa
Atenolol

Opiáceos

Morfina
Heroína

Antieméticos

Metoclopramida
Sulpirida
Domperidona

Otros

Cimetidina
Famotidina
Anovulatorios
Verapamilo
Isoniazida
Teofilina
Inhibidores de proteasas

Patogenia

La galactorrea se debe principalmente a una desregulación de la secreción de PRL, lo que no equivale a afirmar que en todos los casos de galactorrea la concentración de PRL se halle elevada. Para que se inicie la secreción láctea es necesario el aumento de PRL, pero concentraciones normales pueden ser suficientes para el mantenimiento del trastorno y, en algunos casos, las elevaciones de las concentraciones de PRL pueden ser intermitentes. La hiperprolactinemia sólo se comprueba en el 30% de los casos de galactorrea y el aumento de PRL no siempre provoca galactorrea. En el varón con hiperprolactinemia, la galactorrea es rara porque sólo se produce si previamente la glándula mamaria se ha desarrollado por la acción estrogénica.

Diagnóstico

El diagnóstico de galactorrea se basa en la realización de una historia clínica detallada que incluya la historia menstrual, la existencia de esterilidad, la relación entre el inicio de la galactorrea y el período puerperal y los cambios en la libido o la aparición de impotencia en el varón. Se debe revisar la toma de fármacos con efecto hiperprolactinémico (v. cuadro 241-4) y descartar la existencia de clínica sugestiva de hipotiroidismo, de lesiones hipofisarias o hipotalámicas y la estimulación mecánica repetida de la mama. La galactorrea puede observarse de forma espontánea o tras maniobras de expresión de la mama. Deben determinarse la PRL (es importante respetar las condiciones de extracción dada su secreción pulsátil) y las hormonas tiroideas. Las concentraciones de PRL superiores a 150 ng/mL son sugestivas de prolactinoma (v. cap. 234, Enfermedades del hipotálamo y de la adenohipófisis).

El *diagnóstico diferencial* se plantea frente a otras secreciones del pezón, como las sanguinolentas, serosas o purulentas, que se pueden observar en las neoplasias y en la enfermedad fibroquística. La hiperprolactinemia *per se* no causa ginecomastia. Esta puede deberse a hipogonadismo que puede estar causado por la hiperprolactinemia. El exceso de estrógenos puede provocar independientemente ginecomastia e hiperprolactinemia.

Tratamiento

El tratamiento depende de la causa del proceso. La corrección del hipotiroidismo se acompaña de la desaparición de la galactorrea. Lo mismo ocurre con el trasplante renal en el caso de la insuficiencia renal crónica. La supresión de los fármacos o la disminución de sus dosis pueden normalizar las concentraciones de PRL. Cuando no es posible suspender la medicación puede utilizarse bromocriptina u otros agonistas dopaminérgicos. Este tratamiento puede ser útil en la galactorrea idiopática, incluso cuando cursa con PRL normal, pero no siempre es necesario tratar a estas pacientes dado que, en la mayoría, el cuadro se soluciona de forma espontánea.

Hipoplasia e hiperplasia mamarias

La hipoplasia se puede observar en hipogonadismos, como el síndrome de Turner o la menopausia precoz. El tratamiento cíclico con estrógenos y progestágenos puede revertir la atrofia. El déficit total o parcial del desarrollo mamario, en ocasiones sólo unilateral, puede existir en mujeres sin alteraciones endocrinológicas demostrables. Se ha atribuido a un déficit en la sensibilidad a los estrógenos y progestágenos y no responde a dosis sustitutivas. En la mujer, el síndrome de exceso de aromatasa (AEXS) puede provocar macromastia, junto con otros síntomas de exceso estrogénico. Excepto en esta situación, no se han demostrado alteraciones endocrinológicas en la macromastia.

Bibliografía especial

Braunstein GH. Gynaecomastia. *N Eng J Med*. 2007;357:1229–1237.

Carlson HE. Approach to the patient with gynecomastia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:15–21.

Johnson RE, Murad MH. Gynecomastia: pathophysiology, evaluation and management. *Mayo Clin Proc*. 2009;84:1010–1015.

242

Síndrome carcinoide

S. Gaztambide Sáenz

Concepto

Los tumores carcinoides pertenecen a la familia de tumores neuroendocrinos, considerados en el pasado como indolentes, pero potencialmente malignos. Las células neuroendocrinas están ampliamente distribuidas por el organismo: tubo digestivo, páncreas, pulmón, gónadas y timo. Los tumores carcinoides se localizan principalmente en el tracto gastrointestinal (65%) y en los pulmones (25%). Los de intestino delgado, y más concretamente los de íleon, son los más frecuentes, seguidos de los de recto, apéndice, colon y estómago. Los tumores carcinoides, aunque raros, son los más comunes entre las neoplasias gastroenteropancreáticas de origen neuroendocrino. En el registro realizado entre 1972 y 2012 en EE. UU., se ha visto que el 52,7% eran mujeres, y que la incidencia anual y la prevalencia han ido aumentando de forma constante: la primera era en 2012 de 6,98 por cada 100.000 habitantes, y la segunda, del 0,048%.

Anatomía patológica

Los tumores carcinoides se componen de nidos o cordones celulares homogéneos con núcleos regulares, mitosis escasas y citoplasma granulado.

Con técnicas de inmunohistoquímica se comprueba que el contenido de los gránulos corresponde a cromogranina A, enolasa específica neuronal o sinaptofisina, consideradas como marcadores inespecíficos de células neuroendocrinas. Los gránulos pueden contener, además, los siguientes productos de secreción: serotonina, 5-hidroxitriptófano (5-HTP), histamina, calicreínas, taquicininas, catecolaminas, CRH, ACTH, gastrina, GH y otros. Estas sustancias, liberadas a la circulación sistémica, son responsables de la sintomatología del síndrome carcinoide.

La clasificación de la OMS (tabla 242-1) se basa en el tamaño del tumor y su localización, las características histológicas, incluida su extensión más allá de la mucosa, y la invasión vascular, la proliferación celular y la presencia de metástasis. La proliferación celular se valora según el número de mitosis y el porcentaje de positividad del marcador de proliferación celular Ki-67, lo que permite diferenciar grados de malignidad y también establecer un pronóstico.

Tabla 242-1

Nomenclatura y clasificación de los tumores neuroendocrinos del sistema digestivo (ENETS/OMS, 2010)

Grado de diferenciación	Grado de malignidad	Índice de proliferación celular KI-67	ENETS/OMS
Bien diferenciados	Bajo (G1)	< 3%	Tumor neuroendocrino, de grado 1
	Intermedio (G2)	3%-20%	Tumor neuroendocrino, de grado 2
Pobremente diferenciados	Alto (G3)	> 20%	Carcinoma neuroendocrino, de grado 3, de células pequeñas Carcinoma neuroendocrino, de grado 3, de células grandes

ENETS: *European Neuroendocrine Tumor Society;* OMS: Organización Mundial de la Salud.

Tomado de Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND. WHO Classification of Tumours of the Digestive System. Lyon: IARC; 2010. Reproducido con permiso.

Cuadro clínico

La mayoría de los tumores carcinoides son asintomáticos y se diagnostican de forma casual al realizar pruebas de imagen o en autopsias. Los síntomas iniciales pueden ser inespecíficos, lo cual suele retrasar el diagnóstico en 2-3 años.

La forma de presentación clínica depende de la localización del tumor, de su extensión y de la producción hormonal. El producto hormonal clásico es la serotonina y sus metabolitos. Su exceso causa el síndrome carcinoide, por lo que conviene recordar su metabolismo (fig. 242-1).

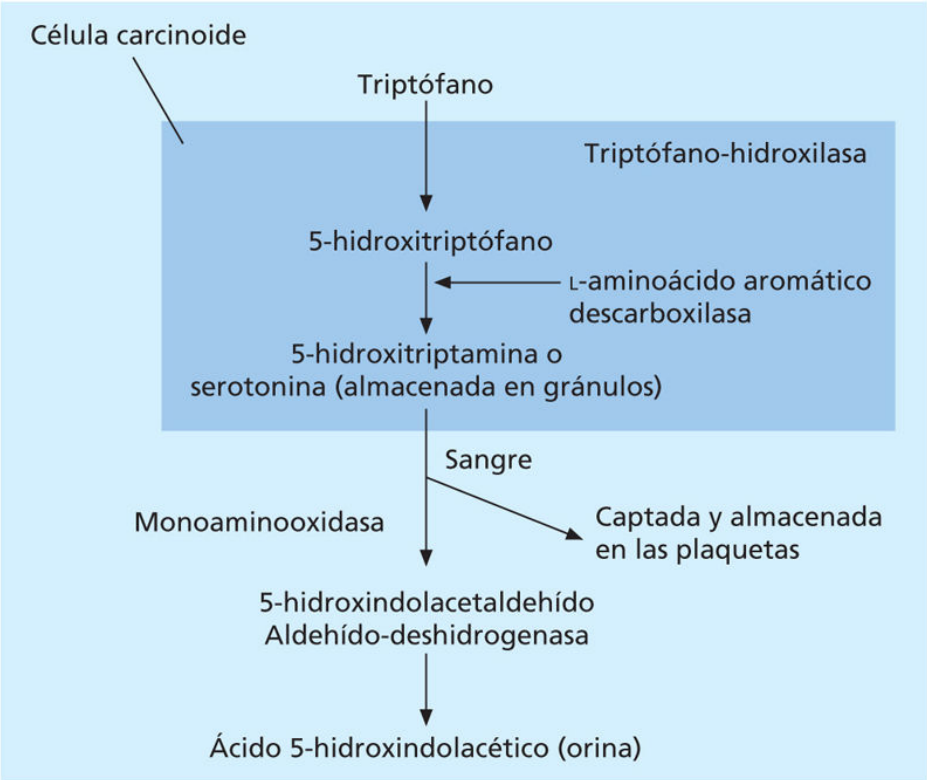


FIGURA 242-1 Metabolismo de la serotonina.

La obstrucción intestinal y/o el dolor abdominal son los síntomas más frecuentes en los carcinoides intestinales. El carcinoide pulmonar puede ser diagnosticado de forma casual a partir de una radiografía de tórax, a consecuencia de un síndrome carcinoide por la producción de serotonina, 5-

hidroxitriptófano o histamina, o por la presentación de un síndrome de Cushing debido a la secreción de CRH o ACTH por el tumor.

Únicamente un 10% de los pacientes presentan un síndrome carcinoide; para ello es necesaria la presencia de metástasis hepáticas, excepto en algunos carcinoides bronquiales. Los carcinoides de intestino delgado son los que tienen mayor riesgo; este es mínimo en los de apéndice o recto, e intermedio en los de otras localizaciones. La rubefacción ocurre en el 85% de los pacientes. Se caracteriza por un enrojecimiento súbito de la cara, el cuello y el tórax superior, con sensación de calor, que dura de segundos a varios minutos, con taquicardia y disminución de la presión arterial, lagrimeo y edema facial; en ocasiones puede prolongarse durante varias horas. La rubefacción puede aparecer de forma espontánea o en situaciones de estrés, ingesta de alcohol, comida o fármacos. Si la enfermedad avanza, estos episodios pueden ser cada vez más frecuentes e intensos, y, debido a la vasodilatación prolongada, el paciente adquiere una coloración rojo-violácea permanente, con telangiectasias y fibrosis, y deja de percibir la sensación de calor (fig. 242-2). Aunque la fisiopatología de la rubefacción se desconoce, se relaciona con la producción de bradicininas, taquicininas o histamina, todas ellas vasodilatadoras. Pueden observarse lesiones cutáneas de tipo pelagra, secundarias al consumo y ulterior deficiencia del triptófano.

FIGURA 242-2 Vasodilatación cutánea y telangiectasias en una paciente con síndrome carcinoide. (Publicada con autorización de la paciente. Por cortesía del Departamento de Endocrinología y Nutrición del Hospital de Cruces.)

La diarrea ocurre hasta en un 80% de los pacientes. En algunos casos puede ser invalidante y no coincide necesariamente con los episodios de rubefacción. Aunque se considera que la serotonina es la responsable de la diarrea, por su acción sobre la motilidad y la secreción intestinal, también pueden contribuir a ella otros factores (linfangiectasia, resecciones intestinales, fibrosis mesentérica). Puede acompañarse de dolor abdominal, borborigmos y esteatorrea. La malabsorción intestinal es infrecuente.

Las crisis de broncoespasmo con sibilancias y disnea son menos frecuentes (15%) y suelen coincidir con los episodios de rubefacción. Fisiopatológicamente se deben a una contracción del músculo liso bronquial con edema local de las vías aéreas, por acción de las bradicininas y las taquicininas.

La frecuencia de afección cardíaca, secundaria a lesiones fibróticas en placas en el endocardio, válvulas cardíacas, aurículas y ventrículos, depende del criterio diagnóstico utilizado, que oscila desde un 33% si se considera la expresión clínica hasta un 70% si se realiza una ecocardiografía. El tratamiento farmacológico con análogos de la somatostatina ha descendido su frecuencia a un 10%-15%.

En estos pacientes son frecuentes las metástasis hepáticas. El hecho de que las lesiones aparezcan principalmente en el corazón derecho induce a pensar que las sustancias con capacidad de producir fibrosis se liberan directamente al corazón derecho y son inactivadas en la circulación pulmonar, ya que, a excepción de pacientes con carcinoides pulmonares, la afección del corazón izquierdo es excepcional.

Los carcinoides gástricos producen histamina con mayor frecuencia, y los episodios de rubefacción se acompañan de picor; además, presentan una prevalencia elevada de úlcera péptica. Estos tumores carecen de descarboxilasa, por lo que el metabolito que está aumentado es el 5-HTP. Los carcinoides bronquiales presentan síntomas típicos de síndrome carcinoide antes de desarrollar metástasis, y pueden cursar con lesiones fibróticas del corazón izquierdo y metástasis óseas.

Ocasionalmente, estos tumores pueden producir un síndrome de Cushing o un aspecto acromegálico por la secreción de otros productos hormonales. Un 10% de los casos forman parte de un MEN1.

Diagnóstico

El mejor test bioquímico para el diagnóstico es la medida del ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) en la orina de 24 h, como metabolito final de la serotonina; debe confirmarse la exclusión de la dieta, en los días previos a la realización de la prueba, de algunos alimentos (plátanos, nueces, piñas, ciruelas) o fármacos. Esta medida no es necesaria si se utiliza la cromatografía líquida de alta presión (HPLC) con detección electroquímica. La medición de serotonina y 5-HIAA plaquetarios evita también este problema, pero queda limitada a algunos centros de investigación. En el carcinoide bronquial o gástrico que carece de la descarboxilasa necesaria para transformar el 5-hidroxitriptófano en serotonina, el metabolito aumentado es 5-hidroxitriptófano, en lugar de la serotonina o 5-HIAA. A pesar de ello, en ocasiones pueden encontrarse valores discretamente elevados por descarboxilación del 5-hidroxitriptófano en el intestino.

La cromogranina A es útil como marcador sérico del tumor neuroendocrino, pero no es específica. Los tumores que cursan con concentraciones elevadas de cromogranina A tienen peor pronóstico. La medición de otros productos hormonales (ACTH, cortisol, IGF-I, IGF-2) sólo se requiere si aparecen síntomas sugestivos de su hiperproducción.

Una vez realizado el diagnóstico bioquímico, debe hacerse un diagnóstico de localización del tumor primitivo, de la presencia y extensión de metástasis, así como un diagnóstico histopatológico. La TC y la RM siguen siendo las técnicas más utilizadas. La mayoría de estos tumores bien diferenciados expresan receptores a la somatostatina, lo que permite su visualización cuando se utilizan análogos de la somatostatina marcados con radionúclidos. Inicialmente se utilizó la gammagrafía con ^{111}In-pentetreotida *(octreoscan)*, con un rendimiento mayor al fusionarla con la TC (SPECT). Más recientemente, la PET con ^{68}Ga DOTATATE, junto con la TC (^{68}Ga DOTATATE PET/TC), ha demostrado mayor sensibilidad para detectar tumores más pequeños, y se considera la técnica de elección cuando sea accesible. La enteroscopia o la cápsula endoscópica son técnicas útiles para tumores de intestino delgado. La ecografía endoscópica ayuda en la localización de tumores duodenales o pancreáticos. Dado que la mayoría

de los síndromes carcinoides tienen metástasis hepáticas en el momento del diagnóstico, la biopsia hepática es otra prueba diagnóstica que puede ser de utilidad.

Tratamiento

El tratamiento es multidisciplinar, depende de la forma de presentación clínica y del estadio evolutivo, y puede ir cambiando a lo largo del proceso. El único tratamiento potencialmente curativo es la exéresis quirúrgica. Cuando no es posible o existen metástasis a distancia no extirpables en su totalidad, el tratamiento debe orientarse al control de los síntomas y la prevención del crecimiento del tumor.

Los análogos de la somatostatina disminuyen la frecuencia y/o intensidad de la rubefacción, la diarrea y el broncoespasmo, y también los marcadores bioquímicos; se ha observado estabilización del tumor y, excepcionalmente, reducción del mismo. Este tratamiento, además de mejorar la calidad de vida, prolonga la supervivencia. Sus efectos adversos más frecuentes son borborigmos, esteatorrea y litiasis biliar, que suele ser asintomática hasta en un 20%. En el tratamiento crónico se administran análogos de liberación prolongada por vía intramuscular (octreótido-LAR) o por vía subcutánea profunda (gel de lanreótido) cada 28 días, y según las necesidades se puede reducir o ampliar el intervalo de inyección. En caso de crisis puede administrarse simultáneamente octreótido simple por vía subcutánea cada 8 h para controlar los síntomas de forma rápida y en espera de alcanzar concentraciones terapéuticas estables con los de liberación prolongada. El cambio al nuevo análogo de la somatostatina, pasireótido, no parece conseguir beneficios adicionales. El tratamiento con IFN-α se recomienda generalmente como segunda opción. Tiene un efecto similar, pero un perfil de seguridad menos favorable (fiebre, astenia, anorexia y pérdida de peso). La combinación de ambos fármacos no ha demostrado un efecto sinérgico.

Más recientemente, la combinación de análogos de la somatostatina con inhibidores de la activación de la proteína M-TOR (everolimus) implicada en la regulación del crecimiento, proliferación y supervivencia celular o con inhibidores de la angiogénesis (sunitinib) obtiene mejores resultados que en solitario sobre la supervivencia de los pacientes.

Cuando las metástasis hepáticas no son resecables, puede disminuirse la masa tumoral y sus productos de secreción mediante embolización arterial, radiofrecuencia o crioterapia. La embolización arterial percutánea de la

arteria hepática provoca una necrosis isquémica del tejido tumoral; si se añaden citostáticos (doxorubicina o cisplatino) al agente embolizante, el procedimiento se denomina *quimioembolización.* La ablación mediante radiofrecuencia produce una necrosis por coagulación secundaria a la generación de calor. La crioterapia induce formación de cristales intra- y extracelulares, deshidratación y muerte celular.

La quimioterapia, en diversas combinaciones, produce respuestas variables según el grado de malignidad del tumor. Los resultados mejoran si se combina con quimioembolización de la arteria hepática. En todo caso, debe tenerse en cuenta el estado general del paciente y la evolución del crecimiento tumoral, valorando los efectos secundarios del tratamiento.

Un tratamiento más novedoso y esperanzador es el que emplea radiofármacos (análogos de la somatostatina unidos a radionúclidos), que, a través de la radiación emitida, dañan el DNA y provocan la muerte celular. Los radionúclidos utilizados son metayodobencilguanidina marcado con ^{131}I (^{131}I-MIBG), ^{90}Y y ^{177}Lu. El tratamiento con ^{177}Lu-DOTATATE ha demostrado mejoría de la supervivencia libre de enfermedad en tumores neuroendocrinos del intestino medio en progresión.

Recientemente, un inhibidor de la síntesis de serotonina *(etiprato de telotristat)* se ha aceptado para el tratamiento de la diarrea en combinación con los análogos de somatostatina cuando la respuesta es incompleta.

Otros tratamientos incluyen administración de niacina para evitar las alteraciones cutáneas secundarias al consumo aumentado de triptófano en el tumor; salbutamol como broncodilatador que actúa sobre los receptores β-adrenérgicos y no induce rubefacción. En caso de diarrea puede utilizarse loperamida, y los bloqueantes H_1 y H_2 pueden ser útiles en tumores con secreción de histamina. Si existe enfermedad cardíaca, se aplicará el tratamiento correspondiente, y en casos de dolor por metástasis óseas puede administrarse radioterapia local en dosis bajas.

Prevención y pronóstico

El cambio en el estilo de vida, evitando el estrés y algunos alimentos, condimentos o fármacos, puede facilitar la disminución en el número de crisis. La presencia de clínica de síndrome carcinoide, enfermedad cardíaca y metástasis se ha asociado a una menor supervivencia. El 90% de los pacientes que tienen un síndrome carcinoide presentan metástasis en el momento del diagnóstico que limitan la supervivencia a un 67% a los 5 años.

El origen del tumor, su tamaño y capacidad para producir metástasis condicionan el pronóstico. Los originados en el apéndice y el recto tienen mayor supervivencia que los de estómago, colon e intestino delgado. Estos últimos producen metástasis con mayor frecuencia. Las concentraciones más elevadas de 5-HIAA y cromogranina A se han asociado a mayor gravedad de la enfermedad y menor supervivencia.

Las características histológicas también marcan diferencias en el pronóstico: una mayor desdiferenciación celular se asocia a una menor supervivencia. El marcador de proliferación celular, Ki-67, se ha correlacionado con el tamaño del tumor, invasión linfática, metástasis y una menor supervivencia. Aunque poco frecuente, la sobreexpresión de p53 confiere generalmente peor pronóstico.

Bibliografía especial

Alonso-Gordoa T, Capdevila J, Grande E. GEP-NETs update: Biotherapy for neuroendocrine tumours. *Eur J Endocrinol*. 2015;172:R31–46.

Dasari A, Shen C, Halperin D, Zhao B, Zhou S, Xu Y, et al. Trends in the incidence, prevalence, and survival outcomes in patients with neuroendocrine tumors in the United States. *JAMA Oncol*. 2017;3:1335–1342.

Hofland J, Herrera-Martínez AD, Zandee WT, de Herder W. Management of carcinoid síndrome: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine-Related Cancer*. 2019;26:R145–R156.

Rindi G, Arnold R, Bosman FT. Nomenclature and classification of neuroendocrine neoplasms of the digestive system. In: Bosman TF, Carneiro F, Hruban RH, Theise, eds. *WHO Classification of Tumours of the Digestive System*. 4th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC); 2010:13.

Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, Hendifar A, Yao J, Chasen B, et al. Phase 3 trial of 177Ly-Dotatate for midgut neuroendocrine tumors. *Engl J MEd*. 2017;376:125–135.

243

Tumores endocrinos múltiples de base hereditaria

S. Gaztambide Sáenz

J. Oriola Ambròs

Desde principios del siglo XX se han definido varios síndromes neoplásicos hereditarios, denominados neoplasias endocrinas múltiples (MEN), que afectan a diferentes glándulas endocrinas. Estos síndromes son: el MEN1 o síndrome de Wermer, el MEN2A o síndrome de Sipple, el MEN2B (también denominado MEN3), el MEN4 y el adenoma hipofisario aislado familiar (FIPA). Todos ellos presentan una herencia autosómica dominante, por lo que el riesgo de transmitir el cambio genético responsable de la enfermedad es del 50%. Las penetrancias (riesgo de desarrollar al menos alguna característica del síndrome si se ha heredado el cambio genético) difieren entre ellas, pero, en general, son superiores al 90%.

Además de los mencionados anteriormente, hay otros síndromes neoplásicos hereditarios en los que se pueden presentar también tumores endocrinos, como pueden ser el síndrome de Von Hippel-Lindau, el paraganglioma familiar o la neurofibromatosis de tipo I (estos tres pueden presentar feocromocitoma-paraganglioma; v. cap. 239, Enfermedades de las glándulas suprarrenales); el síndrome de hiperparatiroidismo primario y tumor de mandíbula (tumores en las glándulas paratiroideas; v. cap. 238, Enfermedades de las glándulas paratiroides) y el síndrome de Carney (tumores adenohipofisarios; v. cap. 234, Enfermedades del hipotálamo y de la adenohipófisis).

Neoplasia endocrina múltiple de tipo 1 (MEN1 o síndrome de Wermer, OMIM 131100)

La neoplasia endocrina múltiple de tipo 1 (MEN1) es un síndrome que presenta una herencia autosómica dominante, con una prevalencia de 1-2/100.000 habitantes. El gen responsable del síndrome es el *MEN1*. Este gen se encuentra situado en el locus 11q13 y codifica para una proteína denominada menina. Se trata de un gen supresor de tumor, por lo que, según la teoría de Knudson, son necesarias dos alteraciones para que se desarrolle la neoplasia: una alteración germinal (heredada) en el gen *MEN1* y una segunda alteración genética (somática) en el otro alelo del mismo gen *MEN1*. Al producirse esta segunda alteración en una célula (p. ej., célula β), los dos alelos del gen *MEN1* quedan anulados y, como consecuencia, la célula se transforma en neoplásica.

El síndrome de MEN1 predispone a desarrollar hiperparatiroidismo primario, tumores neuroendocrinos pancreaticoduodenales y tumores en la hipófisis anterior. El MEN1 puede aparecer desde los 5 a los 80 años, y su penetrancia se sitúa alrededor del 98%. No se ha descrito una buena relación genotipo-fenotipo. Existe, pues, una gran heterogeneidad clínica entre individuos que presentan la misma alteración genética. El hiperparatiroidismo primario es la manifestación más frecuente en la MEN1, y su penetrancia es prácticamente del 100% a los 40-50 años. Los tumores enteropancreáticos que se pueden observar en la MEN1 son los PP-omas, gastrinomas, insulinomas y somatostatinomas, así como los tumores neuroendocrinos no funcionantes. La penetrancia de estos tumores va del 40 al 80%. Los tumores hipofisarios más frecuentes en la MEN1 son los prolactinomas (70%) y los somatotropinomas (20%). Más raramente pueden presentarse tumores productores de ACTH, FSH o LH. La penetrancia de los tumores hipofisarios en la MEN1 es de alrededor del 15%-25%. Menos frecuentemente pueden presentar otros tipos de tumores, como los carcinoides o los suprarrenales (corteza y médula). Aparte de los tumores endocrinos citados, las personas afectadas de MEN1 a menudo

también presentan alteraciones no endocrinas, como lipomas, angiofibromas o colagenomas. Según las guías de MEN1, los pacientes que deben realizarse un estudio genético del gen *MEN1* son los que presentan dos o más características típicas de MEN1 o si presentan historia familiar de MEN1. También es aconsejable el estudio genético en caso de la sola presencia de un gastrinoma, la presencia de múltiples tumores neuroendocrinos, la presencia de adenomas paratiroideos diagnosticados antes de los 40 años, o pacientes que presentan un tumor típico de MEN1 y otro tumor no asociado (p. ej., tumor adrenal). Debe tenerse en cuenta también que alrededor del 10% son casos *de novo*, en los que no encontraremos antecedentes familiares de la enfermedad.

La sintomatología clínica aparece entre la tercera y la quinta décadas de la vida, aunque desde que existe la posibilidad de realizar el diagnóstico genético se identifican portadores asintomáticos con edades inferiores. La esperanza de vida en pacientes no tratados está reducida, con una probabilidad de muerte del 50% a los 50 años de edad. Hasta el 70% de la mortalidad se debe a la propia enfermedad o derivada de su tratamiento y en relación con los tumores endocrinos pancreáticos no funcionantes y con los carcinoides tímicos.

Hiperparatiroidismo

Alrededor del 10%-15% de los casos de hiperparatiroidismo primario son familiares y se deben mayoritariamente a una MEN1 o una MEN2A, y en menor grado a otras enfermedades hereditarias mucho menos frecuentes. Es la entidad más común del síndrome y alcanza prácticamente el 100% de penetrancia hacia los 50 años. La hipercalcemia es la primera alteración observada en el 90% de los casos.

El sustrato morfológico más frecuente es la hiperplasia de las paratiroides, aunque también es posible hallar múltiples adenomas y carcinoma de paratiroides (17 casos; el 59%, hombres y de mayor edad).

Los síntomas y signos de hiperparatiroidismo en la MEN1 son similares a los del hiperparatiroidismo primario aislado esporádico, aunque la edad de aparición es inferior (20-25 frente a 55 años). El diagnóstico se efectúa al detectar hipercalcemia e hipofosforemia con concentraciones de PTH

inapropiadamente elevadas. A pesar de tener una hipercalcemia más leve y niveles de PTH más bajos, la afectación ósea es más acusada.

El tratamiento consiste en la extirpación quirúrgica del tejido responsable de la hipersecreción de PTH para evitar la sintomatología derivada de la hipercalcemia y el riesgo que esta representa para el desarrollo de otros tumores. La técnica quirúrgica recomendada es la paratiroidectomía subtotal (3,5 glándulas) o total con autotrasplante, con menor riesgo de persistencia del hiperparatiroidismo, pero también mayor riesgo de hipoparatiroidismo. La cirugía debe realizarse por un cirujano experto, y no se recomienda una técnica mínimamente invasiva por la afectación multiglandular. La experiencia con el cinacalcet, que actúa sobre el receptor del sensor del calcio reduciendo sus niveles, es escasa, y su indicación quedaría limitada a la contraindicación de la cirugía o el fallo de la misma.

Tumores pancreáticos

Los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos están presentes en un 30%-75% de los casos, pero en estudios *post mortem* su prevalencia puede alcanzar el 80%-100%, y son más frecuentes los tumores no funcionantes, aunque pueden secretar polipéptido pancreático (PP) u otras hormonas sin traducción clínica. Los tumores más frecuentes con clínica por hiperproducción hormonal son el gastrinoma y el insulinoma. Las lesiones son generalmente multicéntricas, de tamaño variable, con capacidad de invadir estructuras próximas y de ocasionar metástasis a distancia. Son excepcionales en menores de 20 años y más frecuentes de los 40 a los 60 años.

Gastrinoma

Es el tumor más frecuente de los funcionantes, supone el 50% de los tumores neuroendocrinos duodenopancreáticos en pacientes con MEN1, y aproximadamente un tercio de los pacientes con gastrinoma pueden tener una MEN1. El diagnóstico se realiza en la tercera o cuarta décadas de la vida. Son principalmente de localización duodenal, generalmente de menos de 1 cm y multifocales. Las metástasis ganglionares son muy frecuentes,

pero las metástasis hepáticas son más frecuentes en los de origen pancreático.

La hipergastrinemia determina hipersecreción de ácido clorhídrico y aparición de úlceras pépticas en el esófago, el duodeno distal o el yeyuno. También se pueden presentar diarrea y malabsorción.

El diagnóstico de gastrinoma se establece por la demostración de hipergastrinemia y de un aumento de la acidez gástrica (pH < 2). Concentraciones de gastrinemia basal superiores a 300 pg/mL son muy sugestivas de gastrinoma. Valores inferiores, aun por encima de la normalidad, obligan a practicar estímulos con secretina o calcio i.v. con el fin de efectuar el diagnóstico diferencial con otras entidades que cursan con hipergastrinemia.

Tras la comprobación radiológica y endoscópica de la presencia de úlceras aisladas o múltiples, de localización atípica, junto con un aumento del grosor de los pliegues gástricos, es necesaria la localización del tumor. Las técnicas de imagen utilizadas son TC y RM, si bien la ecografía endoscópica es la mejor opción por poder visualizar tumores mayores de 1 cm. La combinación de toma de muestras de gastrina con estimulación intraarterial de calcio también es útil. La sensibilidad de la gammagrafía con octreótido marcado con ^{123}I o ^{111}In depende del tamaño del tumor y del número y tipo de receptores de la somatostatina presentes en el mismo. La PET/TC con ^{68}Ga DOTATATE detecta mejor metástasis y tumores más pequeños. Debe estudiarse la posible existencia de metástasis hepáticas, ya que en ocasiones el gastrinoma es maligno.

El tratamiento médico sintomático se fundamenta en la inhibición de la secreción ácida gástrica. Los fármacos recomendados son los inhibidores de la bomba de protones y, en algunos casos, análogos de la somatostatina. Para curar la enfermedad debe realizarse la exéresis quirúrgica del tumor en un centro con experiencia.

Insulinoma

Es un tumor originado en las células β de los islotes de Langerhans caracterizado por la secreción incontrolada y excesiva de insulina. Es el segundo tipo de tumor neuroendocrino pancreático más frecuente, supone el 10%-30% de todos los tumores pancreáticos en pacientes con MEN1, y en

el 10% de estos puede ser la primera manifestación del síndrome. Un 4% de los pacientes con insulinoma pueden ser portadores de la mutación. Generalmente es un tumor benigno. El riesgo de malignización del insulinoma en la MEN1 se sitúa en torno al 25%, porcentaje superior al observado en el insulinoma esporádico (5%-15%). La presentación clínica de este tumor consiste en la sintomatología propia de la hipoglucemia que ocasiona. Son generalmente más jóvenes en comparación con los casos esporádicos.

El diagnóstico se efectúa al demostrar una glucemia baja en presencia de una insulinemia inapropiadamente elevada de forma casual o durante la realización de un test de ayuno; de igual manera, las concentraciones de péptido C medidas de forma simultánea estarán inapropiadamente elevadas, y debe excluirse la toma de fármacos secretagogos. Una proinsulina elevada apoya igualmente el diagnóstico. Para la localización preoperatoria del tumor son útiles la TC helicoidal con contraste y la ecografía endoscópica. En ocasiones puede ser necesario practicar una arteriografía selectiva, ya que el 50% pueden presentar vascularización alterada en el área tumoral. La arteriografía selectiva con infusión de calcio y toma de muestras de insulina en las diferentes áreas vasculares puede igualmente ayudar en su localización.

El tratamiento recomendado, con el objetivo de curación, es el quirúrgico, que abarca desde la extirpación de un tumor único o múltiple hasta una pancreatectomía subtotal. Si la cirugía no es posible o persiste sintomatología después de la misma por persistencia de tumores no detectados o metástasis, pueden utilizarse fármacos hiperglucemiantes, como el diazóxido que inhibe la liberación de insulina o análogos de la somatostatina en el caso de que tenga receptores. La quimioterapia (estreptozotocina, 5-fluorouracilo, doxorubicina) puede utilizarse en pacientes con insulinoma metastásico, con beneficios limitados.

Tumores pancreáticos no funcionantes

Los tumores sin capacidad de producir un síndrome clínico característico o no funcionantes han pasado a un plano de más relevancia por dos causas: diagnóstico más frecuente (55%), probablemente por un mayor acceso a nuevas técnicas de imagen y un peor pronóstico que el gastrinoma y el

insulinoma, y ser la causa más frecuente de mortalidad junto con el carcinoide tímico. La esperanza de vida se reduce en 20 años aproximadamente y se debe a la transformación maligna del tumor y el desarrollo de metástasis hepáticas. Aunque los pacientes con este tipo de tumores presentan con frecuencia elevación de PP y a veces otras hormonas, como el glucagón y la insulina, sin que ocasionen un síndrome clínico, la mayoría son realmente no funcionantes. Su penetrancia está en función de la edad: 3%, 34% y 53% a edades de 20, 50 y 80 años, respectivamente.

A diferencia de los esporádicos, son multifocales, de un curso más indolente y se diagnostican en edades más jóvenes por los programas de cribado familiar.

La cromogranina A, el PP o el glucagón o combinaciones de los tres no aportan valor en el diagnóstico individual de tumores pancreáticos no funcionantes en pacientes con MEN1. En el futuro es posible que marcadores moleculares puedan modificar la estrategia diagnóstica.

La ecografía endoscópica, aunque dependiente del operador y con el inconveniente de ser una técnica invasiva, es la más sensible para detectar tumores de ≥ 1 cm, si bien los tumores de cuerpo y cola pueden ser excluidos. La RM es preferible a la TC para evitar el riesgo acumulativo de exposición a radiaciones ionizantes. Las imágenes funcionales con análogos de la somatostatina con radionúclidos indican superioridad de la PET-TAC ^{68}Ga-DOTATATE sobre la gammagrafía con ^{111}In-pentetreotida *(octreoscan).*

Existe controversia sobre el momento de la indicación de cirugía, y se deben valorar los riesgos frente a los potenciales beneficios. En tumores < 2 cm, la vigilancia parece la mejor opción terapéutica, considerando que no se ha visto diferencia en la supervivencia libre de metástasis o la mortalidad específica debida a la enfermedad frente a los intervenidos quirúrgicamente. La resección quirúrgica debe considerarse ante tumores > 2 cm o crecimiento progresivo por riesgo de metástasis.

Otros tumores pancreáticos menos frecuentes

VIP-oma

Su presencia en la MEN1 ocurre en un 5%, se localizan fundamentalmente en la cola del páncreas y suelen ser mayores de 3 cm. Son malignos y con frecuencia tienen metástasis en el diagnóstico, generalmente hepáticas. El síndrome clínico, conocido como síndrome de Verner-Morrison, se caracteriza por diarrea acuosa, hipopotasemia y aclorhidria. Debe excluirse la toma de diuréticos y laxantes antes de confirmar el diagnóstico. El tratamiento quirúrgico puede ser curativo si no hay presencia de metástasis. El tratamiento médico incluye análogos de la somatostatina, metoclopramida o quimioterapia (5-fluorouracilo o estreptozotocina).

Glucagonoma

Se asocia a MEN1 en un 3%. El 80% son malignos, y el 50%-80% de los pacientes tienen metástasis en el diagnóstico. Al igual que los VIP-omas, se localizan en la cola de páncreas y el tamaño es superior a los 3 cm. El síndrome clínico se caracteriza por eritema necrolítico migratorio, pérdida de peso, astenia, anemia y estomatitis. Los niveles de glucagón están elevados, generalmente por encima de 500 pg/mL. El tratamiento de elección es quirúrgico, pero puede ser necesario tratamiento médico con análogos de la somatostatina o quimioterapia ante la presencia de metástasis.

Somatostatinoma

Es extraordinariamente raro. Cursa con el síndrome clínico consistente en diabetes, esteatorrea, litiasis biliar e hipoclorhidria, así como con pérdida de peso e hipertensión arterial.

Tumores hipofisarios

La prevalencia de adenomas hipofisarios en pacientes con MEN1 oscila entre el 20% y el 60%, es la forma inicial de presentación en el 25% de los casos y se observan más en las mujeres. Con más frecuencia son macroadenomas, invasivos, de producción hormonal múltiple y peor respuesta al tratamiento farmacológico. La prevalencia del carcinoma hipofisario no está aumentada. El prolactinoma es el tipo de tumor más frecuente (60%), menos del 25% secretan GH, el 5% secretan ACTH y el resto son tumores no funcionantes. El cuadro clínico no difiere del de los

tumores hipofisarios esporádicos. El diagnóstico se realiza valorando el aumento de las concentraciones hormonales de acuerdo con la forma de presentación clínica, junto con la comprobación del tumor por técnicas de imagen; la RM es la más adecuada. Si el tumor contacta el quiasma óptico, puede ser necesaria la realización de una campimetría. El abordaje terapéutico de los tumores hipofisarios en pacientes con MEN1 es similar al de los que presentan tumores hipofisarios fuera del contexto de una MEN.

Tumores adrenales

La incidencia de tumores corticosuprarrenales se estima entre el 20% y el 73%, en función del método radiológico utilizado. La mayoría son no funcionantes e incluyen hiperplasia, adenoma, carcinoma o quistes. Menos del 10% tienen hipersecreción hormonal, y los cuadros clínicos más frecuentes son hiperaldosteronismo primario y síndrome de Cushing ACTH-independiente. No hay un consenso sobre la actitud terapéutica, salvo que se recomienda cirugía cuando mide > 4 cm o ha habido crecimiento reciente.

Tumores carcinoides

Los tumores carcinoides tímicos, bronquiales o gástricos se observan en un 3%. Los tímicos son más frecuentes en los hombres y particularmente en los fumadores, de comportamiento más agresivo y con mayor riesgo de mortalidad. Los carcinoides bronquiales son más frecuentes en las mujeres, de comportamiento más indolente, aunque pueden dar metástasis y recurrir después de la extirpación quirúrgica. Los carcinoides gástricos son diagnosticados en su mayoría de forma incidental al realizar una gastroscopia.

Cáncer de mama

Es más frecuente en las mujeres con MEN1 y aparece a una edad más temprana. Parece prudente comenzar el cribado a los 40 años en lugar de a los 50 años, que es como está establecido en la población general.

Otras asociaciones

Otros tumores no endocrinos, como pólipos gastrointestinales, adenomas renales, meningiomas, ependimomas o leiomiomas, se han descrito de forma esporádica en pacientes con MEN1, aunque su asociación con la enfermedad no está claramente establecida. La MEN1 se asocia en el 30% de los casos con lipomas múltiples, y hasta en el 88%, con angiofibromas faciales y colagenomas. La existencia de estos tumores cutáneos puede utilizarse como un marcador en familiares de pacientes con MEN1.

Estudio familiar

La detección precoz de los familiares con MEN1 es fundamental para el tratamiento de la enfermedad, ya que permite reducir su morbilidad y mortalidad. De acuerdo con las guías clínicas, se aconseja realizar una serie de pruebas de forma periódica a lo largo de la vida. Deberían anteponerse otras pruebas radiológicas frente a la TC por la seguridad oncológica del paciente. El seguimiento debe ser personalizado.

Es evidente que estos pacientes tienen patologías complejas y deberían ser atendidos en un centro de nivel terciario por un equipo multidisciplinar. Es importante la educación del paciente y de la familia, así como hacerles partícipes de la toma de decisiones, especialmente en los aspectos controvertidos. En algunas ocasiones deberá valorarse el apoyo psicológico, así como la posibilidad de diagnóstico preimplantacional.

MEN4 (OMIM 610755)

La alteración del gen *MEN1* no explica todos los casos del síndrome clínico. En algunos casos se han descrito mutaciones en el gen supresor *CDNK1B*, localizado en el cromosoma 12p13, que codifica una proteína (p27) que interviene en la regulación del ciclo celular y han pasado a constituir un nuevo síndrome denominado neoplasia endocrina múltiple de tipo 4 (MEN4). Presenta una herencia autosómica dominante. Se han descrito únicamente 19 casos. El hiperparatiroidismo se describe en un 80% de los casos, a una edad más tardía y con predominio en las mujeres; los tumores hipofisarios se describen en un 37%, con un rango de edad muy amplio; los tumores neuroendocrinos gastroduodenopancreáticos en un 37%, además de otro tipo de tumores. A diferencia de la MEN1, no se han descrito lesiones cutáneas.

Bibliografía especial

Alrezk R, Hannah-Shmouni F, Stratakis C. MEN4 and CDKN1B mutations: the latest of the MEN syndromes. Endocrine-Related Cancer 2017;24:T195-T208.

Christakis I, Qiu W, Hyde SM, Cote GJ, Grubbs E, Perrier N, et al. Genotype-phenotype pancreatic neuroendocrine tumor relationship in multiple endocrine neoplasia type 1 patients: A 23-year experience at a single institution. Surgery 2018;163:212-7.

Thakker RV. Multiple endocrine neoplasia type 1. Indian J Endocrinol Metab 2012;16(Suppl 2):S272-4.

Triponez F, Sadowski S, Pattou F, Cardot-Bauters C, Mirallié E, Le Bras M, et al. Long-term follow-up og MEN1 patients who do not have initial surgery for small ≤2 cm nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors, and AFCE and GTE Study. Ann Surg 2018;268(1):158-64.

Van Trijen MJ, van Beek DJ, van Leeuwaarde RS, Vriens MR, Valk GD. Diagnosing Nonfunctional Pancreatic NETs in MEN1: The evidence base. J Endocr Soc 2018;2:1067-88.

Neoplasia endocrina múltiple de tipo 2

La característica fundamental de la neoplasia endocrina múltiple de tipo 2 es el carcinoma medular de tiroides, bien aislado o bien asociado a otros tumores o características clínicas. Se estima una prevalencia de 1/35.000 individuos; el 90%-95% de los mismos son MEN2A, y el 5%, MEN2B. El gen responsable del síndrome es el protooncogén *RET.* Este gen se encuentra situado en 10q11 y codifica para un receptor tirosín-cinasa. Las variantes genéticas causantes de la MEN2A son cambios de aminoácidos *(missense)* que dan lugar a ganancia de función, a diferencia de los genes supresores de tumor, en los que los cambios son de pérdida de función. Estos cambios con ganancia de función se hallan situados mayoritariamente en los exones que codifican para la región extracelular, pero cercanos a la región de intermembrana. Estos cambios genéticos dan lugar a un cambio de una cisteína por otro aminoácido, lo que causa la pérdida de un enlace disulfuro intramolecular y, en consecuencia, propicia un enlace disulfuro entre dos receptores RET, uniéndolos y, por consiguiente, activando su función. Otros cambios, genéticos, también de sustitución de un aminoácido y ganancia de función, se encuentran en los exones que codifican para la región intracelular del receptor. En estos casos, los cambios afectan a los dominios tirosín-cinasa. El carcinoma medular marca el pronóstico del síndrome clínico, en función de las diferentes mutaciones, y se han establecido mutaciones de muy alto riesgo, alto riesgo y riesgo moderado. El tipo de herencia es autosómica dominante, y se observa una correlación genotipo-fenotipo y una alta penetrancia. Se han descrito mutaciones *de novo.*

Neoplasia endocrina múltiple de tipo 2A (MEN2A o síndrome de Sipple, OMIM 171400)

La MEN2A se caracteriza por la presencia de carcinoma medular de tiroides, con una penetrancia cercana al 100%, la presencia de feocromocitoma, con una penetrancia del 50%, y el hiperparatiroidismo primario, con una penetrancia del 5%-30%. En algunos casos se ha descrito

la presencia de liquen amiloideo cutáneo. El 6%-10% de los casos de CMT aparentemente esporádico (sin antecedentes familiares) presentan alteración genética germinal en el gen *RET*, por lo que se aconseja el estudio genético de cualquier persona afectada de CMT, independientemente de si presenta antecedentes familiares asociados al síndrome o no.

Por lo general, el carcinoma medular de tiroides es la primera manifestación; el feocromocitoma está presente en el 50%, y el hiperparatiroidismo primario, en el 20%-30% de los casos. En algunas familias, el feocromocitoma puede ser silente. El pronóstico está ligado fundamentalmente a la progresión del carcinoma medular de tiroides.

Carcinoma medular de tiroides

Tiene su origen en las células parafoliculares o células C del tiroides productoras de calcitonina. Constituye aproximadamente el 3%-5% de las neoplasias de tiroides, y su presentación es esporádica en el 75% de los casos y familiar en el resto. Se han descrito algunas formas clínicas familiares en las que sólo existe carcinoma medular de tiroides o carcinoma medular de tiroides asociado a liquen cutáneo amiloide o enfermedad de Hirschsprung.

Su manifestación clínica está precedida por una transformación progresiva de las células C, desde una hiperplasia a una hiperplasia nodular, un carcinoma microcítico y un carcinoma macrocítico; es frecuente que el estudio histológico revele la coexistencia de lesiones diferentes, así como multifocalidad. Todos los pacientes tienen carcinoma medular de tiroides y, en los casos índice, el diagnóstico es hacia la tercera década de la vida. Se manifiesta con aparición de un bultoma en la región anterior de cuello, por síntomas derivados de sus metástasis a distancia y/o por los productos secretados por el tumor. Es indistinguible de otros nódulos tiroideos gammagráficamente fríos; según su tamaño, puede producir sintomatología compresiva local. La metastatización del tumor a los ganglios regionales puede ser temprana y presentarse en tumores de unos milímetros de diámetro. No obstante, cuanto mayor es el nódulo tiroideo, más frecuente es la existencia de metástasis a distancia, de las que dependerá, en general, la mortalidad relacionada con el tumor.

Este tipo de neoplasia puede producir varias sustancias biológicamente activas (calcitonina, serotonina, prostaglandinas, histamina, VIP, ACTH), de las que la más importante es la calcitonina. A ella, y en menor medida a la serotonina y a las prostaglandinas, se debe la diarrea que presentan el 30% de los pacientes y que constituye un dato clínico importante para el diagnóstico de la enfermedad.

En general, las concentraciones plasmáticas basales de calcitonina se hallan elevadas en todos los pacientes con tumor tiroideo palpable; pueden ser normales o elevadas en pacientes con tumoraciones no palpables. En ambos casos, las concentraciones basales aumentan tras estímulos provocadores (calcio, pentagastrina o ambos combinados).

La detección y el tratamiento tempranos tienen un profundo impacto en la evolución clínica. La tiroidectomía total puede ser curativa si el carcinoma está circunscrito a la glándula tiroides. De acuerdo con las recomendaciones de las guías clínicas, estos pacientes son portadores de mutaciones de riesgo elevado o moderado. A los detectados por cribado familiar y de riesgo elevado se les debe realizar tiroidectomía hacia los 5 años o antes si los niveles de calcitonina se elevan, y los de riesgo moderado deben ser controlados a partir de los 5 años e indicarse tiroidectomía cuando la calcitonina se eleve. Es obligada la linfadenectomía del compartimento central, mientras que la de los compartimentos laterales es opcional según afectación ganglionar, metástasis o niveles de calcitonina. En caso de afectación importante del cuello puede utilizarse radioterapia externa como tratamiento coadyuvante. El seguimiento incluye la medición seriada de calcitonina, antígeno carcinoembrionario y ecografía cervical para la detección temprana de recidivas. En caso de enfermedad metastásica en progresión se recomienda tratamiento con inhibidores de la tirosín-cinasa (vandetanib y cabozantinib). Antes de la tiroidectomía debe excluirse la existencia de feocromocitoma.

Feocromocitoma

El feocromocitoma aparece en alrededor del 40% de los pacientes con MEN2A y, aunque generalmente es benigno, tiende a ser bilateral en el 30%-100% de los casos, de forma sincrónica o asincrónica. Puede ser la primera manifestación de la enfermedad en el 10%, y en el 40% de los

casos el diagnóstico es simultáneo al carcinoma medular de tiroides. Su incidencia se incrementa con la edad de los pacientes.

Los síntomas y signos debidos a la hiperproducción de catecolaminas pueden ser importantes o pasar inadvertidos, a pesar de lo cual este tumor es probablemente el que determina mayor morbilidad y mortalidad en los pacientes con MEN2A sin un diagnóstico. El diagnóstico de feocromocitoma se basa en la determinación plasmática o urinaria de metanefrinas/normetanefrinas, que deberán realizarse anualmente y, cuando sean positivas, hacer pruebas de imagen. La TC o la RM tienen similar sensibilidad (90%-100%) y especificidad (70%-80%) para localizar el tumor. También puede ser útil la práctica de una gammagrafía con ^{131}I-metayodobencilguanidina. El tratamiento recomendado es la suprarrenalectomía uni- o bilateral, preferentemente por laparoscopia, en uno o dos tiempos, con preparación previa con α- y β-bloqueantes adrenérgicos.

Hiperparatiroidismo

El hiperparatiroidismo primario es casi siempre multiglandular y se ha descrito en un 10%-25% de los pacientes en función del tipo de mutación. El hiperparatiroidismo es, en general, leve y asintomático. En pacientes sometidos a cribado, el diagnóstico se basa en niveles de calcio elevados con PTH inapropiadamente elevadas. Las indicaciones y el tipo de tratamiento son las mismas que en la MEN1, y la recurrencia después de la paratiroidectomía subtotal es menor. En el momento de la tiroidectomía por el carcinoma medular de tiroides sólo debe efectuarse la exéresis de las glándulas paratiroideas que muestren aumento de tamaño. Antes de la cirugía debe excluirse la presencia de feocromocitoma. La experiencia con el cinacalcet es escasa.

Estudio familiar

Dada la elevada frecuencia de metastatización del carcinoma medular de tiroides, es muy importante su detección y tratamiento precoces. El diagnóstico, al igual que en la MEN1, se basa en el estudio genético para detectar portadores de mutaciones del protooncogén *RET*. En ellos se determinarán las concentraciones plasmáticas de calcitonina basal y/o tras

el estímulo con calcio o pentagastrina anualmente, y ecografía de cuello en caso de positividad. La tiroidectomía total profiláctica está recomendada en función del tipo de mutación según confiera un riesgo elevado o moderado. Además, en cada portador debe valorarse la posible existencia de feocromocitoma de forma anual a partir de los 11 o 16 años en sujetos con mutaciones de riesgo elevado o moderado, respectivamente. El hiperparatiroidismo se observa sólo con algunas mutaciones, y se aconseja su cribado de forma anual de igual manera que en el feocromocitoma.

Neoplasia endocrina múltiple de tipo 2B (MEN2B o MEN3 o síndrome de Wagenmann-Froboese, OMIM 162300)

La neoplasia endocrina múltiple de tipo 2B (MEN2B) es un síndrome que presenta una herencia autosómica dominante, mucho más infrecuente que la MEN2A. El gen responsable del síndrome es el mismo protooncogén *RET* causante de la MEN2A. En el 95% de los casos, el cambio genético responsable de la enfermedad es el p.Met918Thr, aunque hay también algunos otros cambios genéticos descritos en el gen *RET* causantes de MEN2B. La mayoría de los casos de MEN2B son casos de *novo.*

Los pacientes con MEN2B presentan, al igual que los que tienen MEN2A, CMT y feocromocitomas, pero no HPT1. Además, los pacientes con MEN2B presentan neuromas mucosos en los labios y la lengua, hábito marfanoide, párpados evertidos y nervios corneales prominentes. En estos pacientes, el CMT presenta una penetrancia del 100%, aparece en edades más precoces y, además, es más agresivo. El estudio genético debe realizarse en cualquier caso con sospecha de MEN2B.

Ganglioneuromas mucosos

Los ganglioneuromas mucosos o submucosos que presentan estos pacientes pueden diagnosticarse en la infancia, suelen localizarse en los labios, el dorso de la lengua, el paladar, la faringe y los párpados. Las lesiones de la cavidad oral son las primeras en aparecer y, en general, están presentes en la primera década de la vida y, en muchos casos, en el momento del nacimiento, dando lugar a una facies peculiar. Alrededor del 40% de los

sujetos tienen una ganglioneuromatosis difusa del tracto gastrointestinal, que puede dar lugar a distensión abdominal, megacolon, estreñimiento o diarrea. El diagnóstico se basa en la observación directa de los neuromas de la cavidad oral y los párpados, y en el estudio radiológico del tracto gastrointestinal para identificar su presencia en esta localización.

Alteraciones musculoesqueléticas

Un 75% de los pacientes presentan hábito marfanoide. También se ha descrito desarrollo muscular escaso, disminución del segmento superior del cuerpo (pubis-vértex) con respecto al inferior (pubis-suelo), aracnodactilia, hiperlaxitud articular, cifoescoliosis, extremidades largas y finas, pie cavo y *pectus excavatum* como principales dismorfias. A diferencia de los que padecen síndrome de Marfan, los pacientes con MEN2B no presentan subluxación del cristalino ni alteraciones cardiovasculares.

Carcinoma medular de tiroides y feocromocitoma

El carcinoma medular de tiroides asociado a MEN2B aparece en la infancia y la adolescencia, y su virulencia es mucho mayor que en la MEN2A. En el momento del diagnóstico, el 75% de los pacientes presentan metástasis en los ganglios regionales. El carcinoma medular de tiroides con mutación en el codón 918 se considera el de más alto riesgo, y el que tiene la mutación en el codón 883, de riesgo alto. El diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento del carcinoma medular de tiroides en la MEN2B son los mismos que en la MEN2A.

El feocromocitoma en la MEN2B se describe en un 50%, pero su mortalidad es menor, fundamentalmente por la especial agresividad del carcinoma medular de tiroides, el principal responsable de la mortalidad de la MEN2B.

Estudio familiar

El programa de estudio familiar debe realizarse de forma muy temprana, dado que las mutaciones tienen un riesgo muy elevado o elevado de carcinoma medular de tiroides. Se aconseja la tiroidectomía profiláctica antes del año de edad en el caso de la mutación en el codón 918 y alrededor de los 5 años o antes si se elevara la calcitonina cuando la mutación se

encuentra en el codón 833. El despistaje del feocromocitoma debe realizarse anualmente a partir de los 11 años de edad. En la tabla 243-1 se resumen los estudios familiares aconsejados en la MEN de base heredofamiliar.

Tabla 243-1

Neoplasias endocrinas múltiples. Seguimiento en portadores

Recomendaciones	MEN1	MEN2A	MEN2B
Período de estudio (años de edad)	5-80	5-50	En el primer año de vida
Frecuencia (cada *n* años)	1-3	1	1
Estudio bioquímico anual	Calcemia/PTHGastrina, glucemia/insulina, cromogranina A/PP/glucagón/VIPProlactina, IGF-I	Calcitonina basal y/o postestímuloCEAMetanefrinas/normetanefrinas en plasma/orina 24 hCalcemia/PTH sólo en mutaciones susceptibles	Igual a la MEN2A
Estudio radiológico	RM pancreática anual/ecografía endoscópicaRM hipofisaria cada 3 añosRM cervicotorácica cada 1-2 años	Ecografía tiroidea anual	Ecografía tiroidea anual

IGF-I: *insulin growth factor* I; MEN1, 2A, 2B: neoplasia endocrina múltiple de tipo 1, 2A y 2B; PP: polipéptido pancreático; PTH: parathormona; VIP: péptido intestinal vasoactivo.

Adaptado de Thakker RV, Newey PJ, Walls GV, Bilezikian J, Dralle H, Ebeling PR, et al. Clinical Practice Guidelines for Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 (MEN1). J Clin Endocrinol Metab 2012;97:2990-3011; Wells SA, Asa SL, Dralle H, Elisei R, Evans DB, Gagel RF, et al. Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. Thyroid 2015;25:567-610.

Bibliografía especial

Chen S, Li S, Zhang J, Zhang L, Chen Y, Wang L, et al. Preimplantation genetic diagnosis of multiple endocrine neoplasia type 2A using informative markers identified by targeted sequencing. *Thyroid*. 2018;28:281–287.

Redaelli S, Plaza-Menacho I, Mologni L. Novel targeted therapeutics for MEN2. *Endocrine-Related Cancer*. 2018;25:T53–T68.

Wells SA, Asa SL, Dralle H, Elisei R, Evans DB, Gagel RF, et al. Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2015;25:567–610.

Yasir M, Kasi A. Multiple Endocrine Neoplasias, Type 2 (MEN II, Pheochromocytoma and Amyloid Producing Medullary Thyroid Carcinoma, Sipple Syndrome) [Updated 2019 Apr 3]. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519054/ (Acceso el 12 de diciembre de 2019.)

Síndromes pluriglandulares de naturaleza autoinmunitaria

A. Picó Alfonso

Introducción

Los síndromes pluriglandulares autoinmunitarios (SPA) agrupan síntomas clínicos caracterizados por el deterioro funcional de al menos dos glándulas endocrinas por pérdida de la tolerancia inmune. Con frecuencia asocian otras manifestaciones no endocrinas de origen autoinmune (AI). El agrupamiento de enfermedades AI depende de la susceptibilidad genética y de factores ambientales. Se produce una pérdida de la tolerancia central a una molécula específica, con entrada a la circulación de células T autorreactivas, o se induce un desequilibrio periférico entre las células T efectoras y reguladoras. Adicionalmente, las moléculas HLA de clase II determinan los tejidos diana de la agresión. La diferencia entre un paciente con una enfermedad AI aislada y otro con un SPA se basa en el componente genético de este último, que se manifiesta en hermanos o en múltiples generaciones.

Los SPA se caracterizan: 1) por una presentación insidiosa y secuencial en el tiempo de los fallos glandulares y de las alteraciones no endocrinas asociadas; 2) por la presencia de autoanticuerpos circulantes, y 3) por la infiltración linfocitaria de los tejidos u órganos afectos.

Se han descrito dos tipos principales de SPA: el tipo 1 (SPA-1), de inicio en la infancia y herencia monogénica, y el tipo 2 (SPA-2), de inicio en la edad adulta y herencia poligénica. Más recientemente, se ha añadido el síndrome de inmunodeficiencia, poliendocrinopatía y enteropatía ligada al cromosoma X, cuyo acrónimo es IPEX.

Síndrome pluriglandular autoinmunitario de tipo 1

Concepto

El SPA-1, también llamado APCED (*Autoinmune poliendocrinopathy candidiasis ectodermal distrophy;* OMIM 240300), es una enfermedad monogénica de herencia autosómico-recesiva de inicio en la infancia o en la adolescencia temprana. Está causado por mutaciones en el gen regulador AI, *AIRE*. La prevalencia estimada es de 1:80.000 a 1:100.000, aunque es superior en poblaciones como la finlandesa, la sarda o la judía de Irán.

Etiología

El SPA-1 está ligado a mutaciones en *AIRE*. La proteína codificada por *AIRE* es un factor de transcripción que se encuentra en las células epiteliales del timo. La pérdida de función de *AIRE* impide la destrucción en el timo de células T autorreactivas específicas frente a determinados antígenos, lo que permite su escape a la periferia y el inicio de la agresión AI.

Aunque la herencia es autosómico recesiva, se han descrito mutaciones de *AIRE* con herencia autosómico dominante que se asocian a una enfermedad clínica más leve y que con frecuencia se acompañan de anemia perniciosa, vitíligo, enfermedad tiroidea AI (ET-AI) y diabetes de tipo 1 (DT1). Casi todos los pacientes con SPA-1 expresan anticuerpos frente a interferón-1α y ω y frente a citocinas de linfocitos T colaboradores, especialmente IL-22. También se han identificado anticuerpos frente a la proteína NALP 5 de las paratiroides y frente a las enzimas P450c17 (17-α-hidroxilasa) y P450c21 (21-α-hidroxilasa), que se relacionan, respectivamente, con el hipoparatiroidismo y la EA.

Cuadro clínico

Los principales componentes del síndrome son: candidiasis mucocutánea crónica, hipoparatiroidismo y enfermedad de Addison (EA), pero puede asociar otros trastornos glandulares o extraglandulares (tabla 244-1). La tríada principal aparece aproximadamente en el 50% de los pacientes. La candidiasis mucocutánea suele presentarse antes de los 5 años y está presente en el 20%-100% de los casos. En los siguientes años aparecen el hipoparatiroidismo primario (75%-90%) y la EA (65%-80%). Pueden aparecer manifestaciones AI tardías que dificultan la distinción entre el SPA-1 y el SPA-2, y se ha observado una gran diversidad fenotípica entre hermanos y en la edad de aparición de los síntomas. El riesgo de mortalidad es alto, debido al cáncer, a las crisis adrenales o hipocalcémicas y a los componentes no endocrinos del síndrome.

Tabla 244-1

Manifestaciones clínicas de los síndromes pluriglandulares autoinmunitarios

Hallazgo	SPA-1	SPA-2	IPEX
Componentes principales	Enfermedad de Addison Hipoparatiroidismo Candidiasis mucocutánea	Enfermedad de Addison Diabetes de tipo 1 Enfermedad tiroidea autoinmunitaria	Enteropatía autoinmunitaria Diabetes de tipo 1 neonatal Eccema
Prevalencia	Poco frecuente	Frecuente	Muy infrecuente
Frecuencia de diabetes	20%	50%	> 60%
Gen y herencia	*AIRE*, monogénica, autosómico recesiva y dominante	Poligénica	*FOXP3*, ligada al cromosoma X
Fenotipo inmunológico	Anticuerpos contra interferón ω y α	Anticuerpos organoespecíficos	Linfocitosis, eosinofilia, aumento de citocinas y de IgE
Otras manifestaciones clínicas	Distrofia ungueal, hipoplasia del esmalte, queratitis, retinitis, malabsorción, hepatitis, pancreatitis, nefritis, neumonitis, alopecia, vitíligo, enfermedad tiroidea autoinmune, diabetes de tipo 1, ooforitis	Gastritis autoinmunitaria, enfermedad celíaca, alopecia, vitíligo, ooforitis	Enfermedad tiroidea autoinmunitaria, anemia hemolítica autoinmunitaria, trombocitopenia y linfadenopatías

AIRE: regulador autoinmune; *FOXP3: forkhead box P3;* IPEX: síndrome de inmunodeficiencia, poliendocrinopatía y enteropatía ligado al cromosoma X; SPA-1: síndrome poliglandular autoinmunitario de tipo 1; SPA-2: síndrome poliglandular autoinmunitario de tipo 2.

Diagnóstico

El diagnóstico del SPA-1 se realiza por la presencia de dos de las tres condiciones principales del síndrome combinadas con al menos uno de los componentes menores (v. tabla 244-1). Aunque se han descrito anticuerpos frente al interferón-α y ω en el 95%-100% de los pacientes, la prueba diagnóstica definitiva consiste en la identificación de mutaciones de *AIRE*.

La determinación de anticuerpos frente a la 21-α-hidroxilasa y NALP5 es útil para anticipar el desarrollo de EA o hipoparatiroidismo.

Tratamiento

En las enfermedades glandulares del síndrome lo más importante es el tratamiento hormonal sustitutivo. Se ha propuesto el tratamiento inmunodepresor de las enfermedades no glandulares, y se reportan remisiones o mejorías parciales con ciclosporina, azatioprina, tacrolimus, micofenolato o metotrexato, dependiendo de la enfermedad asociada. Últimamente se han introducido los anticuerpos monoclonales anti-CD52 (alemtuzumab) y anti-CD20 (rituximab). Debido a la posible ausencia del bazo, es recomendable la vacunación frente al neumococo y meningococo y la vacunación anual antigripal.

Síndrome pluriglandular autoinmunitario de tipo 2

Concepto

El SPA-2 es una enfermedad poligénica de inicio en la edad adulta. Constituye la forma más frecuente de los SPA, con una incidencia estimada de 1-2/100.000. Es más frecuente en las mujeres, con una *ratio* de 4:1. El síndrome puede presentar agrupamiento familiar y afectar a varias generaciones. Se han descrito varios tipos de herencia: autosómico recesiva, autosómico dominante y poligénica.

Etiología

Los adultos con SPA-2 presentan una etiología multifactorial, con genes que determinan la susceptibilidad a padecer la enfermedad, pero no sus manifestaciones. Los mismos genes y polimorfismos se asocian a diferentes enfermedades. Aunque los patrones inmunogenéticos difieren entre los diferentes subtipos de SPA-2, lo habitual es que los pacientes presenten variantes en los haplotipos DR3-DQ2 y D4-DQ8. La EA ha mostrado una asociación estrecha con DR3, DR4 y DR3-DR4, con un RR de 6, 4,6 y 26,5, respectivamente. En pacientes con ET-AI y DT1 se ha encontrado una mayor asociación con HLA-DRB1*03, *04, DQA1*03 y DQB1*02 en comparación con la ET-AI aislada, y el haplotipo DR3 aumenta la susceptibilidad a desarrollar DT1.

Se conocen algunos factores desencadenantes del SPA-2, como la proteína gliadina del trigo en la enfermedad celíaca, el tratamiento con anticuerpos monoclonales anti-CD25 en la enfermedad de Graves o el tratamiento con interferón en el hipotiroidismo. Recientemente, el desarrollo de anticuerpos terapéuticos estimuladores del sistema inmune para el tratamiento del cáncer ha propiciado que algunos pacientes desarrollen efectos secundarios AI. Se ha descrito hipofisitis AI en pacientes tratados con anti-CTL4, y DT1 y EA en los tratados con anti-PD-1.

Cuadro clínico

Se caracteriza por al menos dos de las tres endocrinopatías principales: EA, ET-AI y DT1. Muestra una gran heterogeneidad clínica, y difiere en la prevalencia, en el ambiente genético y en la asociación de enfermedades AI, por lo que algunos autores recomiendan dividir el síndrome en subtipos 2-4. La ET-AI constituye la endocrinopatía más prevalente (70%-75%) e incluye tanto el hipotiroidismo como el hipertiroidismo AI. Las siguientes endocrinopatías en prevalencia son la DT1 (50%-60%) y la EA (40%-50%). La combinación ET-AI y DT1 es la forma más prevalente de SPA-2. Pueden asociarse otras enfermedades AI endocrinas, como hipopituitarismo u ooforitis, o no endocrinas, como la enfermedad celíaca, la alopecia, el vitíligo y la anemia perniciosa (v. tabla 244-1).

Los pacientes con ET-AI no suelen desarrollar otras enfermedades AI, mientras que los que padecen DT1 presentan un riesgo moderado de presentar ET-AI y EA. En familiares de pacientes con SPA-2 que tienen un único componente del síndrome, la probabilidad de que aparezcan otros trastornos AI es 30-50 veces mayor que en la población general.

Diagnóstico

El diagnóstico del SPA-2 se realiza por la presencia de dos de las tres principales condiciones del síndrome. La determinación de autoanticuerpos es útil para evaluar el riesgo de desarrollar alguna de las enfermedades que componen el síndrome. Se deben medir periódicamente los anticuerpos anti-GAD65, anti-17α y 21-α-hidroxilasa, anti-TPO, antirreceptor de TSH, anti-CaSR (receptor del calcio), anticélula parietal gástrica y antitransglutaminasa. Adicionalmente, se debe realizar un cribado serológico de enfermedades no glandulares en pacientes con enfermedad AI monoglandular, y también en familiares de primer grado cuando al menos dos miembros de una misma familia presentan una enfermedad AI monoglandular.

Tratamiento

El tratamiento del SPA-2 se basa en la sustitución hormonal de las enfermedades AI. El tratamiento inmunodepresor juega un papel secundario, con la excepción de la oftalmopatía de la enfermedad de Graves. Es importante conocer las interacciones entre las diferentes sustituciones hormonales: 1) la levotiroxina aumenta las necesidades de hidrocortisona al incrementar el metabolismo hepático del cortisol, y 2) el déficit de cortisol reduce las necesidades de insulina en la DT1 y aumenta las concentraciones de TSH.

Síndrome de inmunodeficiencia, poliendocrinopatía y enteropatía ligada al cromosoma X (IPEX)

Concepto

El IPEX (OMIM 304790) constituye un modelo de enfermedad muy poco frecuente que cursa con manifestaciones alérgicas y AI.

Etiología

El IPEX se debe a una mutación en el gen *Fork-head Box P3 (FOXP3)* que produce disfunción o ausencia de las células T reguladoras, CD4+ y CD25+, y favorece la aparición de células T autorreactivas que alteran la función inmunodepresora y propician una AI muy agresiva.

Cuadro clínico

Se manifiesta en el período perinatal o en la primera infancia como una enteropatía AI con diarrea crónica y malabsorción, DT1 y diferentes formas de dermatitis (v. tabla 244-1). La DT1 afecta a más del 60% de los pacientes y puede aparecer en el segundo día después del nacimiento. Los pacientes pueden presentar eosinofilia, aumento de las concentraciones de IgE, e infecciones graves por bacterias, virus y hongos. Tardíamente pueden aparecer ET-AI, EA y alopecia.

Diagnóstico

El IPEX debe sospecharse en todos los pacientes que desarrollen hiperglucemia o DT1 en los primeros días después del parto. Suele haber eosinofilia, anticuerpos anti-GAD65 y concentraciones elevadas de citocinas y de IgE.

Tratamiento

El tratamiento consiste en proporcionar soporte vital e intentar restaurar la función de las células T reguladoras. Se ha utilizado medicación inmunodepresora, pero la experiencia se reduce a series pequeñas. El trasplante precoz de médula ósea restaura la función de las células T reguladoras, a la vez que reduce las complicaciones infecciosas de la inmunodepresión crónica.

Bibliografía especial

Cutolo M. Autoimmune polyendocrine syndromes. *Autoimmun Rev*. 2014;13(2):85–89.

Husebye ES, Anderson MS, Kämpe O. Autoimmune Polyendocrine Syndromes. *N Engl J Med*. 2018;378(12):1132–1141.

Kahaly GJ, Frommer L. Polyglandular autoimmune syndromes. *J Endocrinol Invest*. 2018;41(1):91–98.

245

Endocrinopatías paraneoplásicas

S. Gaztambide Sáenz

Se considera que una producción hormonal es ectópica cuando la hormona es secretada por células que en condiciones normales no lo hacen. Algunas células neoplásicas adquieren la capacidad de secretar sustancias biológicamente activas que dan lugar a una serie de síndromes clínicos específicos, denominados paraneoplásicos porque los productos de secreción no provienen del órgano o tejido de origen. Estas células, de origen endocrino y no endocrino, pueden secretar hormonas, péptidos, aminas o citocinas, que darán lugar a las endocrinopatías paraneoplásicas.

Ante un proceso neoplásico pueden activarse genes que den lugar a la expresión no habitual de hormonas. La transformación tumoral de la célula altera su maquinaria y su sistema de procesamiento de los péptidos, y hace que la producción hormonal no sea exactamente igual a la hormona nativa, lo que da lugar a formas moleculares de mayor o menor tamaño, con menor actividad biológica, aberrante o incluso nula. Cuando no se produzca la secreción hormonal o cuando esta no tenga actividad biológica, no existirán manifestaciones endocrinas paraneoplásicas. La producción hormonal también puede ser múltiple y cambiante.

Los requisitos para confirmar que un tumor es causante de la secreción ectópica o inapropiada de una hormona son: evidencia clínica y bioquímica de una función endocrina excesiva y su normalización después del tratamiento específico del tumor, reaparición del síndrome en caso de recurrencia del tumor, demostración de un gradiente arteriovenoso de la hormona segregada en los vasos de drenaje del lecho tumoral y demostración de la presencia hormonal en el tejido tumoral mediante técnicas de inmunohistoquímica o de su contenido abundante en el extracto de dicho tejido tumoral. La presencia de ARNm de la hormona en cuestión y la comprobación de su síntesis y secreción en las células tumorales *in*

vitro confirmaría con total seguridad el diagnóstico. En la tabla 245-1 se indican las hormonas con sobreexpresión más frecuente en tumores no endocrinos.

Tabla 245-1

Hormonas relacionadas con mayor frecuencia con la secreción inapropiada por tumores

Tipo de tumor	Expresión normal	Expresión inapropiada
Carcinoma bronquial de células pequeñas	Ninguna	ACTH y fragmentos de POMC, calcitonina, vasopresina
Carcinoma medular de tiroides	Calcitonina	ACTH, somatostatina
Tumor de células de islotes pancreáticos	Insulina, glucagón, PP, somatostatina	ACTH, GH-RH, VIP, vasopresina, LH, FSH, β-HCG
Tumor carcinoide (bronquial, intestinal, tímico)	Ninguna	ACTH, GH-RH, CRH
Feocromocitoma	Catecolaminas	ACTH, calcitonina, VIP, lactógeno placentario
Carcinoma de mama	Ninguna	PTH, calcitonina, LH, FSH
Timoma	Ninguna	ACTH y fragmentos de POMC
Carcinoma de células renales	Ninguna	PTH, renina, prolactina, eritropoyetina
Coriocarcinoma	Ninguna	TSH, β-HCG, LH, FSH
Hepatoma, hepatoblastoma	Ninguna	PTH, lactógeno placentario, LH, FSH, β-HCG, eritropoyetina
Mesotelioma, tumores mesenquimales	Ninguna	IGF-2

ACTH: hormona corticotropa; CRH: hormona hipotalámica estimulante de la secreción de ACTH; FSH: hormona foliculoestimulante; GH-RH: hormona liberadora de hormona del crecimiento; HCG: gonadotropina coriónica humana; IGF: factor de crecimiento similar a la insulina; LH: hormona luteinizante; POMC: proopiomelanocortina; PP: polipéptido pancreático; PTH: hormona paratiroidea; TSH: hormona tiroestimulante; VIP: péptido intestinal vasoactivo.

Se estima que un 10% de los pacientes con cáncer presentan alguna manifestación endocrina paraneoplásica. El síndrome de secreción inapropiada de ACTH o de ACTH ectópica y la hipercalcemia asociada a

tumores son las endocrinopatías paraneoplásicas más frecuentes. Por otra parte, los tumores que más a menudo se asocian a una secreción inapropiada o ectópica son el cáncer bronquial de células pequeñas y los carcinoides.

Síndrome de secreción inapropiada o ectópica de hormona corticotropa

Es una situación de hipercortisolismo endógeno debido a la producción de ACTH de origen no hipofisario y que se estima que es el 10% de todos los casos de síndrome de Cushing. Fue el primer síndrome de secreción inapropiada descrito y el más frecuente. Las diferentes células tumorales expresan anormalmente proopiomelanocortina (POMC) como respuesta a una activación ectópica del gen que la codifica. Únicamente cuando se secreta ACTH biológicamente activa aparece hipercortisolismo. Los tumores que producen con más frecuencia hipercortisolismo por hipersecreción de ACTH son el carcinoide bronquial, en el 36%-46% de los casos, seguido del carcinoma bronquial de células pequeñas, en el 8%-20%, los tumores pancreáticos de origen neuroendocrino, hasta en el 10%, y, con menos frecuencia, el carcinoide tímico, que puede ir asociado a neoplasia endocrina múltiple de tipo 1 (MEN1), tumores carcinoides del tracto gastrointestinal y, más raramente aún, el carcinoma medular de tiroides y el feocromocitoma o el paraganglioma. El síndrome de Cushing típico es raro como forma de presentación; son más frecuentes alteraciones como hiperpigmentación, hipopotasemia e hipertensión arterial, sumadas a la clínica derivada del tumor primitivo. Esta baja expresión fenotípica puede deberse a la presencia de formas biológicas de ACTH menos activas y a un cuadro evolutivo rápido que impide el desarrollo del cuadro clínico completo; no obstante, algunos tipos de tumores más benignos, como el carcinoide bronquial, pueden desarrollarlo.

Síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética

Ocurre en un 1%-2% de todos los pacientes con tumores malignos y es la causa más común de hiponatremia normovolémica. Se debe a la producción ectópica, no regulada, de ADH por diferentes tumores, principalmente de origen pulmonar, gastrointestinal, suprarrenal, de vejiga, de uretra y de próstata, entre otros. Se caracteriza por hiponatremia e hipoosmolaridad con la orina no diluida. Los síntomas son neurológicos (cefalea, debilidad muscular, apatía, letargia, convulsiones, coma y muerte), y dependen del grado y de la velocidad de instauración de la hiponatremia.

Secreción inapropiada de otras hormonas hipofisarias por tumores no hipotálamo-hipofisarios

Gonadotropina coriónica y subunidades de glucoproteínas

Las hormonas glucoproteicas están formadas por dos subunidades, α y β. La subunidad α es común a las cuatro (LH, FSH, TSH y HCG), mientras que la β, específica y diferente, es responsable de la actividad biológica específica. La HCG es la glucoproteína que se expresa y secreta con mayor frecuencia en tumores malignos de tejidos sin células trofoblásticas (tumores testiculares, de células de islote pancreático, carcinomas escamosos de células pequeñas y broncoalveolares de pulmón, melanomas, cáncer de mama y renal, entre otros). En muchos casos se sintetiza únicamente una de las subunidades, con más frecuencia la subunidad α.

Las manifestaciones clínicas son muy poco frecuentes. En adultos, la ginecomastia se debe al exceso relativo de estradiol que se genera a partir de la testosterona estimulada por el aumento de HCG. En la infancia puede dar lugar a una pubertad precoz. Es excepcional el hipertiroidismo secundario a la estimulación del receptor de TSH por la HCG. La cuantificación de β-HCG se utiliza como marcador de la eficacia terapéutica.

Hormonas del crecimiento y estimulante de la hormona del crecimiento

La acromegalia no debida a un tumor hipofisario es muy rara y está descrita en menos del 1% de los casos. En una revisión de la literatura se han descrito 74 casos de tumores con secreción de GH-RH que causan un cuadro clínico de acromegalia de intensidad variable. La mayoría de ellos (84%) son carcinoides bronquiales o tumores pancreáticos. El 74% de los pacientes con tumores pancreáticos tenían una mutación en el gen *MEN1*.

La hipófisis en la RM puede estar agrandada, mostrar un adenoma claro o incluso ser normal. Debe sospecharse cuando los niveles de GH-RH son superiores a 250-300 ng/mL. La hipersecreción de GH por un tumor extrahipofisario es anecdótica.

Hormonas luteoestimulante, foliculoestimulante y tirotropa

Su frecuencia clínica no es relevante. Sólo algunos coriocarcinomas de placenta y testículo, y la mola hidatiforme pueden producir hipertiroidismo leve, porque el exceso de HCG puede tener acción estimulante del receptor de TSH. En los raros casos de secreción ectópica de FSH o de LH puede observarse un síndrome de hiperestimulación ovárica o un síndrome de ovario poliquístico, respectivamente.

Hipercalcemia asociada a neoplasias malignas

Es la manifestación más frecuente, se observa hasta en un 44% de los cánceres avanzados. No existen síntomas de hipercalcemia crónica, sino sólo los debidos a hipercalcemia aguda. En general, la calcemia es más elevada que en el hiperparatiroidismo primario, es tardía en el curso evolutivo del tumor y confiere mal pronóstico.

En más del 80% de los casos se debe a la secreción de la proteína relacionada con la PTH (PTHrP), con una secuencia homóloga en un 60% con los 13 primeros aminoácidos de la PTH; la secuencia entre los aminoácidos 14 a 34 le da una configuración espacial, que le permite unirse a los mismos receptores que la PTH. El ARNm de PTHrP y la proteína están presentes, además de en algunas neoplasias, en muchos tejidos normales. La hipercalcemia resulta del aumento de la reabsorción osteoclástica ósea, del aumento de la absorción intestinal de calcio mediada por la vitamina D y de su reabsorción renal, situación semejante al hiperparatiroidismo primario *(hipercalcemia humoral maligna).*

Los tumores que con mayor frecuencia cursan con hipercalcemia humoral maligna se recogen en la tabla 245-2.

Tabla 245-2

Neoplasias asociadas a hipercalcemia y mecanismos implicados

Tipo de neoplasia	Frecuencia aproximada en distintas series (%)	Mecanismos de hipercalcemia
De pulmón	~35	Metástasis óseas, que pueden ser osteolíticas PTHrP PTH ectópica
De mama	~25	Metástasis óseas, típicamente osteolíticas PTHrP, con o sin metástasis
Hematológica	~14	Metástasis óseas, típicamente osteolíticas PTHrP 1,25 $(OH)_2D_3$
Renal	~3	Metástasis óseas, que pueden ser osteolíticas PTHrP
De próstata	~3	Asociada a metástasis, aunque no son típicamente osteolíticas

Adaptado de Body JJ, Niepel D, Tonini G. Hypercalcaemia and hypocalcaemia: finding the balance. Support Cancer Care 2017;25:1639-49. © The Author(s) 2017.

Aunque la hipercalcemia por elevación de la PTHrP es la más frecuente, también puede ser secundaria a tumores sólidos con un número elevado de metástasis óseas. La hipercalcemia sería consecuencia de la estimulación de los osteoclastos por una serie de factores producidos en el propio tumor que actuarían localmente o de forma paracrina. Entre estos factores se encuentran citocinas y la propia PTHrP. Este es el mecanismo de la hipercalcemia en el cáncer de mama y el mieloma (hipercalcemia osteolítica local). Finalmente, en algún tipo de linfoma con hipercalcemia, esta se asocia a un aumento de la absorción intestinal de calcio, con presencia ocasional de concentraciones elevadas de calcitriol; otros mecanismos de hipercalcemia pueden ser mediados por el factor

estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) o por la proteína inflamatoria de los macrófagos 1α, que actúan a través de los osteoclastos. La hipercalcemia por secreción ectópica de PTH es aún más rara.

Hipoglucemia asociada a neoplasias

El mecanismo de la asociación de hipoglucemia a neoplasias no endocrinas de origen mesenquimal (fibrosarcomas, mesoteliomas, rabdomiosarcomas, leiomiosarcomas), carcinomas hepatocelulares y linfomas no se ha definido claramente. La producción por algunos tumores del factor de crecimiento similar a la insulina II (IGF-2) se considera el mecanismo responsable de la hipoglucemia y el más frecuente. Otros mecanismos posibles serían la producción por el tumor de metabolitos que interfieran en la gluconeogénesis, como podría ocurrir en el carcinoma hepatocelular, el consumo de glucosa por el propio tumor, la infiltración masiva del hígado, y la destrucción hipofisaria o adrenal en los casos de tumores grandes y agresivos.

Los síntomas clínicos de hipoglucemia aparecen coincidiendo con una glucemia en el suero inferior a 60 mg/dL. A diferencia del insulinoma, las concentraciones de insulina, péptido C, GH e IGF-I están bajas, mientras que las de IGF-2 están normales o elevadas y la proporción de IGF-2:IGF-I está elevada. Además, de forma excepcional puede observarse acromegaloidismo por el exceso de IGF-2. Las neoplasias mesenquimales más frecuentes son de localización abdominal, de gran tamaño, crecimiento lento y no muy invasivas. La resección parcial o completa del tumor mejora con frecuencia la hipoglucemia. Es una situación grave y suele requerir grandes cantidades de glucosa. Como tratamiento crónico, en algunos casos puede utilizarse diazóxido o glucocorticoides.

Producción ectópica o inapropiada de otras hormonas o factores humorales por neoplasias

Varios péptidos, como la somatostatina, el péptido intestinal vasoactivo (VIP), la gastrina, la secretina, la colecistocinina (CCK), el polipéptido pancreático (PP), la motilina, etc., se expresan en múltiples tejidos, como el sistema nervioso central, el tracto gastrointestinal, el tiroides y las gónadas, entre otros. Cuando las células de estos tejidos secretan tales péptidos de forma inapropiada, son capaces de producir diferentes síndromes clínicos. Algunos de estos péptidos se encuentran sobreexpresados y secretados en tumores de origen heredofamiliar secundarios a mutaciones en el *gen MEN1*. También se ha descrito sobreexpresión de eritropoyetina en tumores renales y extrarrenales, como el hemangioblastoma cerebeloso, los carcinomas hepáticos y ováricos, y los feocromocitomas. La identificación clínica de la secreción inapropiada de eritropoyetina por neoplasias se basa en la coexistencia de policitemia con neoplasia y en su desaparición al extirpar el tumor. La cuantificación de la eritropoyetina por radioinmunoanálisis permite confirmar este hallazgo antes de la cirugía.

Muy raras veces se ha descrito sobreexpresión de renina en algunos tumores. La coincidencia de aparición de hipertensión arterial y de una neoplasia renal y, en algún caso, de tumor de pulmón de células en avena obliga a pensar en esta posibilidad. La cuantificación de la actividad de la renina plasmática, la aldosterona y la potasemia permite confirmar el diagnóstico.

Bibliografía especial

Mirrakhimov Aibek E. Hypercalcemia of malignancy: an update on pathogenesis and management. *N Am J Med Sci*. 2015;7:483–493.

Borson-Chazot F, Garby L, Raverot G, Claustrat F, Raverot V, Sassolas G. GTE Group Acromegaly induced by ectopic secretion of GHRH: a review 30 years after GHRH discovery. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2012;73:497–502.

Daskalakis K, Chatzelis E, Tsoli M, Papadopoulou-Marketou N, Dimitriadis GK, Tsolakis AV, et al. Endocrine paraneoplastic síndromes in patients with neuroendocrine neoplasms. *Endocrine*. 2019;64(2):384–392.

Ellison DH, Berl T. The syndrome of inappropriate antidiuresis. *N Engl J Med*. 2007;356:2064–2072.

Iglesias P, Díez JJ. Management of endocrine disease: a clinical update on tumor-induced hypoglycemia. *Eur J Endocrinol*. 2014;170:R147–R157.

Bibliografía general

Biondi B, Bartalena L, Cooper DS, Hegedüs L, Laurberg P, Kahaly GJ. The 2015 European Thyroid Association Guidelines on Diagnosis and Treatment of Endogenous Subclinical Hyperthyroidism. *Eur Thyroid J*. 2015;4(3):149–163.

Bourdeau I, El Ghorayeb N, Gagnon N, Lacroix A. Management of endocrine disease: Differential diagnosis, investigation and therapy of bilateral adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol*. 2018;179(2):R57–R67.

Bove-Fenderson E, Mannstadt M. Hypocalcemic disorders. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2018;32(5):639–656.

Chanson P, Salenave S, Kamenicky P, Cazabat L, Young J. *Pituitary tumours: Acromegaly Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2009;23(5):555–574.

Coopmans EC, Muhammad A, van der Lely AJ, Janssen JA, Neggers SJ. How to Position Pasireotide LAR Treatment in Acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(6):1978–1988.

Delitala AP. Subclinical Hyperthyroidism and the Cardiovascular Disease. *Horm Metab Res*. 2017;49(10):723–731.

Faje A. Immunotherapy and hypophysitis: clinical presentation, treatment, and biologic insights. *Pituitary*. 2016;19(1):82–92.

Fernández-Cruz L, Puig-Domingo M, Halperin I, Sesmilo G. Pheochromocytoma. *Scand Surg*. 2004;93:302–309.

Halperin I, Cámara R, García M, Ollero D. Grupo de Trabajo de Neuroendocrinología de la SEEN. Clinical guidelines for diagnosis and treatment of prolactinoma and hyperprolactinemia. *Endocrinol Nutr*. 2013;60(6):308–319.

Husebye ES, Allolio B, Arlt W, Badenhoop K, Bensing S, Betterle C, et al. Consensus statement on the diagnosis, treatment and follow-up of patients with primary adrenal insufficiency. *J Intern Med*. 2014;275:104–115.

Ibáñez L, Sanz N. Talla baja. Pubertad precoz y pubertad adelantada. En: AEPap, ed. Congreso de Actualización Pediatría 2019. Madrid: Lúa Ediciones 3.0; 2019. p. 101-19.

Kyriakou A, Lucas-Herald AK, McGowan R, Tobias ES, Ahmed SF. Disorders of sex development: advances in genetic diagnosis and challenges in management. *Adv Gen Genet*. 2015;5:165–177.

Raverot G, Burman P, McCormack A, Heaney A, Petersenn S, Popovic V, et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the management of aggressive pituitary tumours and carcinomas. *Eur J Endocrinol*. 2018;178(1):G1–G24.

Sansone A, Romanelli F, Sansone M, Lenzi A, Di Luigi L. Gynecomastia and hormones. *Endocrine*. 2017;55(1):37–44.

Silva BC, Cusano NE, Bilezikian JP. Primary hyperparathyroidism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2018;32(5):593–607.

Vila L, Serra-Prat M, De Castro A, Palomera E, Casamitjana R, Legaz G, et al. Iodine nutritional status in pregnant women of two historically different iodine-deficient areas of Catalonia Spain. *Nutrition*. 2011;27:1029–1033.

Vila L, Velasco I, González S, Morales F, Sánchez E, Torrejón S, Soldevila B, Stagnaro-Green A, Puig-Domingo M. Controversies in endocrinology: On the need for universal thyroid screening in

pregnant women. *Eur J Endocrinol*. 2013;170:R17–30.

Wass J, Owen K. *Oxford Handbook of Endocrinology and Diabetes*. 3rd ed. Oxford: Oxford University Press; 2014.

SECCIÓN XVII
Enfermedades infecciosas

Parte I: Infecciones bacterianas
Parte II: Infecciones causadas por hongos
Parte III: Infecciones causadas por parásitos
Parte IV: Infecciones causadas por virus
Parte V: Miscelánea

PARTE I
Infecciones bacterianas

J. M.ª Miró Meda

L. Alcalá Hernández
B. Almirante Gragera
M. Alsina Gibert
E. Antón Nieto
X. Ariza Cardenal
J. Bosch Mestres
E. Bouza Santiago
C. Cabellos Mínguez
P. Castro Rebollo
J. A. Caylà Buqueras
J. A. Domínguez Benítez
M.ª Á. Domínguez Luzón
C. Ferrándiz Foraster
J. C. García-Moncó
J. M.ª Gatell Artigas
M. Giménez Pérez
J. González Martín
J. Labarca Labarca
N. Larrosa Escartín
F. Marco Reverté
J. M.ª Marimón Ortiz de Zarate
J. A. Martínez Martínez
L. Matas Andreu
J. Mensa Pueyo
J. M.ª Miró Meda
L. Morata Ruiz
C. Muñoz Almagro

J. A. Oteo Revuelta
R. Pallarés Giner
M.ª L. Pedro-Botet Montoya
C. Pigrau Serrallach
V. Pintado García
T. Pumarola Suñé
J. Ruiz Manzano
F. Segura Porta
N. Sopena Galindo
Á. Soriano Viladomiu
P. Tudela Hita
A. Urrutia de Diego
J. Vila Estapé

Capítulo 246: Enfermedades infecciosas
Capítulo 247: Infecciones bacterianas
Capítulo 248: Infecciones estafilocócicas
Capítulo 249: Infecciones causadas por estreptococos, enterococos y otros cocos grampositivos
Capítulo 250: Infecciones neumocócicas
Capítulo 251: Infecciones meningocócicas
Capítulo 252: Infecciones gonocócicas
Capítulo 253: Infecciones causadas por enterobacterias
Capítulo 254: Infecciones causadas por *Pseudomonas, Acinetobacter* y otros bacilos gramnegativos no fermentadores (*Burkholderia, Stenotrophomonas, Moraxella, Achromobacter, Alcaligenes, Comamonas* y otros)
Capítulo 255: Infecciones causadas por vibrionáceas y otras especies relacionadas
Capítulo 256: Infecciones causadas por *Haemophilus* y otros bacilos gramnegativos
Capítulo 257: Brucelosis

Capítulo 258: Infecciones causadas por *Legionella*

Capítulo 259: Infecciones causadas por bacilos grampositivos. *Listeria, Erysipelothrix, Bacillus, Corynebacterium* y bacterias difteromórficas, *Rhodococcus, Gardnerella*

Capítulo 260: Infecciones causadas por bacterias anaerobias no esporuladas

Capítulo 261: Infecciones causadas por clostridios

Capítulo 262: Infecciones causadas por *Actinomyces* y *Nocardia*

Capítulo 263: Tuberculosis y otras infecciones causadas por micobacterias no tuberculosas

Capítulo 264: Lepra

Capítulo 265: Sífilis. Treponematosis no venéreas

Capítulo 266: Leptospirosis

Capítulo 267: Enfermedad de Lyme y otras borreliosis

Capítulo 268: Infecciones causadas por micoplasmas y ureaplasmas

Capítulo 269: Infecciones causadas por clamidias

Capítulo 270: Fiebre botonosa mediterránea y otras infecciones causadas por rickettsias. Fiebre Q

Capítulo 271: Infecciones causadas por *Bartonella* y *Ehrlichia.* Donovanosis

Enfermedades infecciosas

J.M.ª Gatell Artigas

Las enfermedades infecciosas (EI) han sido y, en muchos países, siguen siendo la causa más frecuente de mortalidad. Cerca de 9 millones de personas mueren al año por EI, lo que representa el 19% de las causas de muerte, y sólo seis enfermedades (infecciones respiratorias bajas, diarreas infecciosas, sida, tuberculosis, malaria y sarampión) son responsables de más de las tres cuartas partes de estos fallecimientos. La mortalidad por diarrea infecciosa, malaria y sarampión se concentra en los niños, la mortalidad por sida y tuberculosis predomina en los adultos. En los países en desarrollo, las EI son responsables de cerca del 50% de las causas de muerte, y la mortalidad por infecciones respiratorias es frecuente en todas las edades. En los países desarrollados, la situación era similar a principios del siglo XX. Sin embargo, en estos países la tasa de mortalidad por 100.000 habitantes y año se redujo progresivamente, tanto en una escala global como en la atribuida a las EI. Hacia la mitad del siglo XX (1940-1960), y coincidiendo con la introducción de los primeros fármacos con actividad antimicrobiana, la reducción se aceleró y se especuló con la posibilidad de que muchas EI llegarían a erradicarse en un plazo relativamente corto de tiempo. No sólo no ha sucedido así, sino que, desde 1980, se ha detectado un repunte que coincide con la eclosión del sida y también con brotes de nuevas EI, con una mayor incidencia de enfermedades conocidas (reemergentes) y con el incremento de hospedadores predispuestos (con alteraciones de mecanismos naturales o adquiridos de resistencia a las infecciones) a consecuencia de los avances médicos en los campos diagnóstico y terapéutico. En España siguen siendo la séptima causa de mortalidad y también tiene una alta prevalencia en EE. UU y en el mundo (fig. 246-1 A y B). Si en lugar de medir el impacto de las EI como mortalidad directa lo hacemos como años potenciales de vida perdidos o

vividos con mala salud, nos encontramos con seis EI entre las 11 primeras: infecciones respiratorias, diarrea infantil, infecciones neonatales, HIV/sida, malaria y tuberculosis. Las otras cinco son la cardiopatía isquémica, los accidentes vasculares cerebrales, los accidentes de tráfico, la enfermedad pulmonar obstructiva indetectable de TSH crónica y las anomalías congénitas.

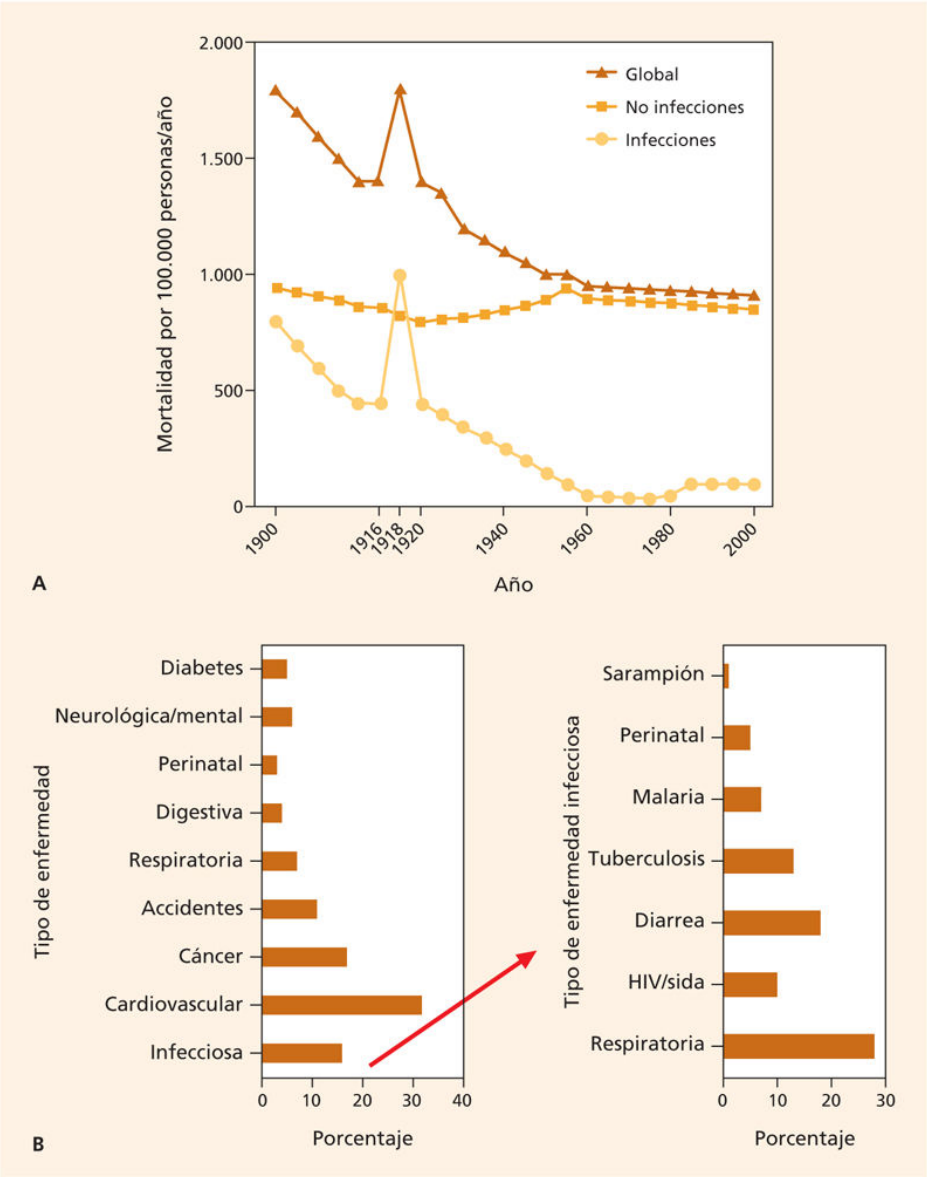


FIGURA 246-1 Mortalidad global y por enfermedades infecciosas. **A.** Evolución de la mortalidad en EE. UU. a lo largo del siglo XX. Obsérvese el paralelismo entre la mortalidad global y la atribuida a enfermedades infecciosas. El pico de 1918 corresponde a la pandemia de «gripe española». En Europa Occidental, la evolución ha sido parecida. **B.** En el año 2017 se ha estimado que en el mundo murieron 56 millones de personas. Las imágenes reflejan la contribución global de las enfermedades infecciosas frente a otras causas y la contribución específica de los diferentes grupos de enfermedades infecciosas. (**A,** adaptado de Armstrong GL et al. Trends in infectious disease mortality in the United States during the 20th century. JAMA 1999; 281:61-6. **B,** tomado de GBD 2017 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and

territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet 2018;392:1736-88.)

El *establecimiento* de un microorganismo en la superficie o en el interior del cuerpo humano se puede denominar *infección.* El número de microorganismos que colonizan de forma transitoria o permanente al ser humano (microbiota) es 10 veces superior al número total de células que este posee, y una proporción muy importante de nuestro genoma (casi el 40%) corresponde a retroelementos (retrovirus) integrados. Las consecuencias de estas interacciones son casi siempre neutras o proporcionan un mayor o menor beneficio mutuo (mutualismo o comensalismo). Los potenciales beneficios para el hospedador pueden ser muy amplios, oscilando entre la modulación de la inflamación y de la respuesta inmunitaria a funciones metabólicas o a proporcionar cierto grado de interferencia en la colonización por parte de otros microorganismos o resistencia a ella. Ocasionalmente puede producirse un daño en el hospedador y cuando se aprecian manifestaciones clínicas se habla de EI.

Los microorganismos capaces de causar una EI se denominan *agentes patógenos.* Algunos se consideran primarios o principales (no suelen ser parte de nuestra microbiota), casi siempre son los mismos, pero ocasionalmente entramos en contacto con patógenos accidentales que suelen causar enfermedades más graves. Frente a ellos hay escasos mecanismos naturales de defensa (suelen causar una enfermedad en huéspedes aparentemente normales); su capacidad para causar una EI depende simplemente del número de veces que se entra en contacto con ellos, de la vía de contacto y de si el tamaño del inóculo es suficiente. El concepto de «virulencia» podría ser el resumen de estos atributos. Otros reciben el nombre de *agentes patógenos secundarios* u *oportunistas,* porque para causar una EI precisan una alteración cualitativa o cuantitativa de los mecanismos naturales (inespecíficos) o adquiridos (específicos) de defensa del hospedador. Finalmente, cabe considerar que determinados microorganismos son «no patógenos» para el ser humano.

No obstante, en la realidad los límites no son tan nítidos. Los agentes patógenos primarios (los habituales o alguno accidental) pueden persistir en determinados nichos, intra- o extracelulares, o integrados en el genoma durante muchos años de forma totalmente asintomática y, prácticamente,

ningún microorganismo capaz de sobrevivir a 37 °C puede considerarse «no patógeno» si las condiciones ambientales y, sobre todo, del hospedador lo favorecen. El concepto de que «una enfermedad» está causada por «un único agente patógeno» es intuitivo e incluso práctico para orientar el diagnóstico y elegir el tratamiento, pero en muchas ocasiones está alejado de la realidad. Las infecciones polimicrobianas son frecuentes, y es probable que lo sean cada vez más a medida que mejora la metodología del diagnóstico microbiológico. El siguiente paso es el reconocimiento de las EI en las que el «agente patógeno» es una comunidad de microorganismos, como podría suceder con la periodontitis crónica u otras enfermedades inflamatorias crónicas de piel, mucosas o intestino.

La mayoría de las enfermedades de etiología conocida son EI. Con frecuencia, estas enfermedades constituyen un problema diagnóstico y deben ser consideradas en el diagnóstico diferencial de prácticamente cualquier cuadro clínico o en caso de afección de cualquier órgano o sistema. De hecho, no existe ningún signo, síntoma o combinación de ellos que sea totalmente específico de infección o que permita diferenciar un proceso infeccioso de una enfermedad no infecciosa. Siempre se debe sospechar el origen infeccioso de cualquier enfermedad aguda que se acompañe de fiebre, con o sin escalofríos o sudoración, y de alguno de los siguientes síntomas o signos: artromialgias, cefalea, fotofobia, odinofagia, diarreas, adenopatías o esplenomegalia. Además, como signo prácticamente constante se aprecian una o más alteraciones en las cifras absolutas o relativas o en la morfología de plaquetas, hematíes y, sobre todo, leucocitos de sangre periférica.

La anamnesis debe centrarse en el hospedador *per se*, sin olvidar los hábitos y conductas alimentarias, sexuales y laborales del paciente, el ambiente en el que vive y el modo posible de relación, incluidos viajes y contactos con animales. Hay que considerar también la situación epidemiológica del entorno (familiar, laboral y comunitario). A pesar de los avances tecnológicos (sobre todo en el campo de la biología molecular), el diagnóstico de las EI es todavía relativamente lento, a veces demasiado complejo para los laboratorios clínicos habituales; con frecuencia no es fácil diferenciar entre microorganismos causales de una EI y los meramente colonizantes o contaminantes de una muestra.

Durante los próximos años es probable que se mantenga el resurgimiento de las EI ya conocidas debido al deterioro de las condiciones socioeconómicas, el cambio climático, la facilidad de los viajes y los movimientos masivos de poblaciones, así como la selección y diseminación de microorganismos multirresistentes. También se identificarán otros «microorganismos nuevos» como agentes causales de «nuevas» EI o de enfermedades conocidas, pero que se creían no causadas por agentes biológicos. Es importante recordar que los antibióticos (o los antimicrobianos en general) no son eficaces frente a muchos patógenos, que su administración puede favorecer la selección de resistencias y provocar «daños colaterales» en nuestra microbiota y que no disponemos de vacunas eficaces frente a muchos microorganismos. Los profesionales de la salud tendrán ante sí el reto de adaptarse a un mundo global y cambiante. Los microorganismos patógenos y los oportunistas lo harán, y la misión del profesional será caminar al menos un paso por delante de ellos.

Bibliografía especial

Mensa J, Gatell JM, García-Sánchez JE, Letang E, López-Suñe E, Marco F. *Guía de terapéutica antimicrobiana*. 28.ª ed. Barcelona: Antares; 2019.

Podzamczer JM, Miro B, Mallolas D, Clotet JM. *Guía práctica del SIDA*. 15.ª ed. Barcelona: Antares; 2019.

Relman DA, Falkow S. A molecular perspective of microbial pathogenicity. In: Bennnett JE, Dolin R, Blaser MG, eds. *Mandell, Douglas and Bennett's. Principles and Practice of Infectious Diseases*. 8th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone/Elsevier; 2015:1–10.

247

Infecciones bacterianas

F. Marco Reverté

J. Mensa Pueyo

Diagnóstico de las enfermedades infecciosas

El diagnóstico de laboratorio de las enfermedades infecciosas requiere emplear técnicas microbiológicas adecuadas y fiables que se aplicarán en las muestras clínicas más idóneas. El papel del especialista en microbiología es fundamental para que se cumplan estos dos requisitos, así como para la interpretación de los resultados. En este apartado se exponen fundamentalmente las técnicas más habituales para el diagnóstico de las infecciones de origen bacteriano, aunque ocasionalmente se hace una breve mención también a las infecciones por virus, parásitos y hongos.

Muestra clínica

La muestra clínica ha de ser representativa del foco de infección que se somete a estudio y debe recogerse en condiciones que garanticen su calidad. Las muestras procedentes de territorios estériles, como sangre o líquido cefalorraquídeo, se recogerán en condiciones de asepsia para no contaminarlas. En las muestras que procedan de territorios estériles, pero que pueden contaminarse por flora comensal, como la orina o el esputo, deberá minimizarse esta posibilidad (en el caso de la orina, con una limpieza de los genitales externos y una recogida del chorro medio de la micción) y se controlará la calidad de la muestra a su llegada al laboratorio. Finalmente, las muestras procedentes de territorios colonizados, como las heces, no tienen requerimientos especiales durante su obtención. En la tabla 247-1 se detallan, para los síndromes más importantes, los microorganismos más habituales y las muestras clínicas que han de remitirse al laboratorio para su diagnóstico.

Tabla 247-1

Estudios y muestras más frecuentemente remitidos al laboratorio de microbiología para el diagnóstico directo de las enfermedades infecciosas*

Síndrome	Estudio	Microorganismos	Técnica	Tipo de muestra	Observaciones
Infección urinaria	Bacterias	*Escherichia coli, Klebsiella* spp., *Proteus* spp., otras enterobacterias, *Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus saprophyticus, Enterococcus* spp., *Candida* spp.	Sedimento, detección de nitritos, esterasa leucocitaria, cultivo	Orina (chorro medio de la micción espontánea, por sondaje o por punción suprapúbica)	10-15 mL. Las especies del género *Candida* también se detectan en los cultivos bacterianos
	Parásitos	*Schistosoma haematobium*	Examen en fresco	Orina	Orina de 24 h
Esofagitis	Hongos	*Candida* spp.	Gram, cultivo	Biopsia esofágica	Tejido con solución salina estéril
	Virus	VHS-1 y 5, adenovirus	Cultivo, *shell vial*, detección de ácidos nucleicos	Biopsia esofágica	Tejido con solución salina estéril
Gastritis	Bacterias	*Helicobacter pylori*	Gram, cultivo, prueba de la ureasa	Biopsia gástrica	Tejido con solución salina estéril
			Detección de antígeno	Heces	
	Virus	CMV, adenovirus	Cultivo, *shell*-vial	Biopsia gástrica	Tejido con solución salina estéril
Enteritis	Bacterias	*Salmonella, Shigella, Campylobacter, Yersinia, E. coli* enteropatógeno, *Vibrio*	Cultivo Detección de ácidos nucleicos	Heces	5-15 mL de heces frescas. Si han de transcurrir > 2 h, se pueden conservar en la nevera y/o se fijarán en MIF para un estudio parasitológico
	Parásitos	Protozoos (amebas y flagelados)	MIF, SAF		
		Cryptosporidium, Isospora, Cyclospora	Kinyoun		
		Microsporidios	Tricrómico		
		Helmintos	Ritchie, Kato		
		Oxiuros	Cinta de Graham		
		Entamoeba histolytica	MIF, detección de antígeno		
	Virus	Rotavirus, adenovirus	Detección de antígeno o ácidos nucleicos		
		Norovirus	Detección de ácidos nucleicos		
Colitis	Bacterias	*Clostridium difficile*	Cultivo; detección de las toxinas A y B, de antígeno (glutámico-deshidrogenasa) o de ácidos nucleicos (gen de la toxina)	Heces	5-15 mL de heces frescas. Si han de transcurrir > 2 h, se pueden conservar en la nevera y/o se fijarán en MIF para un estudio parasitológico
	Parásitos	*Entamoeba histolytica*	MIF, detección de antígeno		
	Virus	CMV, adenovirus	Cultivo, *shell*-vial, detección de ácidos nucleicos		
Tracto respiratorio superior	Bacterias	*Bordetella pertussis, Neisseria meningitidis, Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae, Haemophilus, Moraxella catarrhalis*	Cultivo, detección de ácidos nucleicos	Exudado, frotis nasofaríngeo (meningococo), lavado nasofaríngeo (*Bordetella*)	Escobillón
	Virus	Virus de la gripe A y B, PIV (1-4), adenovirus, VRS, MPV, coronavirus	Detección de antígeno o ácidos nucleicos	Moco nasofaríngeo	Escobillón, aspirado o lavado nasofaríngeo con solución salina estéril (2 mL). Emplear un medio de transporte para

					virus
Tracto respiratorio inferior	Bacterias	*S. pneumoniae, Haemophilus influenzae, M. catarrhalis,* enterobacterias, *P. aeruginosa, Mycoplasma, Legionella pneumophila*, otros	Gram, cultivo	Esputo, aspirado traqueal, BAS, LBA, punción pleural	Esputo: comprueba la calidad de la muestra. BAS, LBA: cultivo cuantitativo
			Detección de antígeno (*S. pneumoniae, Legionella pneumophila* serotipo 1)	Orina	10-15 mL de orina
	Hongos	*Aspergillus*, otros hongos oportunistas	Blanco de calcoflúor, cultivo, detección ácidos nucleicos	Esputo, BAS, LBA	
		Aspergillus	Detección de galactomanano	Suero, LBA	
		Pneumocystis jirovecii	Tinción de plata, Giemsa Detección de ácidos nucleicos	LBA	
	Parásitos	*Strongyloidesstercoralis*, larvas de *Ascaris*, otros parásitos oportunistas	Examen en fresco, MIF	BAS, LBA, en ocasiones esputo	
	Virus	Virus de la gripe A y B, PIV (1-4), adenovirus, VRS, MPV, coronavirus, enterovirus	Según virus: detección de antígeno, ácidos nucleicos, cultivo	Moco nasofaríngeo, LBA, biopsia pulmonar	Escobillón, aspirado o lavado nasofaríngeo con solución salina estéril (2 mL). Emplear un medio de transporte para virus Biopsia pulmonar: tejido en solución salina estéril
Meningoencefalitis	Bacterias	*N. meningitidis. S. pneumoniae, Listeria monocytogenes, H. influenzae*, otras	Gram, cultivo, antígeno (neumococo) detección de ácidos nucleicos	LCR	Mínimo 1-2 mL.. Transporte inmediato al laboratorio. No refrigerar
		Micobacterias	Cultivo, detección de ácidos nucleicos	LCR	2 mL
	Hongos	*Cryptococcus neoformans*	Tinta china, cultivo, detección de antígenos, detección de ácidos nucleicos	LCR	1-2 mL
	Parásitos	*Acanthamoeba, Naegleria*	Examen en fresco, Giemsa	LCR	1-2 mL
	Virus	Enterovirus, VHS-1 y 2, VVZ, EBV, CMV, HVH-6, virus de la parotiditis, enterovirus, arbovirus, poliomavirus JC	Detección de ácidos nucleicos, cultivo (enterovirus, virus parotiditis)	LCR	1-2 mL.. Enterovirus: exudado faríngeo y heces

Mielitis	Virus	VHS y VVZ	Detección de ácidos nucleicos	LCR	1 mL
Polirradiculoneuritis	Virus	EBV	Detección de ácidos nucleicos	LCR	1 mL
Detección de microorganismos en sangre	Bacteriemia	Bacterias	Hemocultivo	Sangre	Adultos: 20 mL repartidos en dos frascos (aerobio y anaerobio) Pediátrico: 1-5 mL en un frasco
	Parasitemia	*Plasmodium*	Giemsa (extensión y gota gruesa). Detección de ácidos nucleicos, inmunocromatografía	Sangre	Recoja varias muestras durante el acceso febril o en función de la periodicidad del parásito (microfilarias)
		Babesia, tripanosomamicrofilarias	Giemsa (extensión y gota gruesa)	Sangre	
		Leishmania	Giemsa Cultivo	Médula ósea con EDTA	
		Toxoplasma	Detección de ácidos nucleicos	Sangre	5 mL de sangre con EDTA
	Fungemia	*Candida*, *Cryptococcus*	Hemocultivo	Sangre	
	Viremia	Adenovirus, enterovirus, EBV, CMV, HVH-6, poliomavirus BK, HIV, VHC, VHB	Detección de ácidos nucleicos, cultivo	Sangre, suero	
Infecciones cutáneo-mucosas	Bacterias	*S. aureus*, *S. pyogenes*, otras	Gram, cultivo, detección de ácidos nucleicos (*S. aureus*)	Pus, biopsia	Preferible punción-aspiración
	Hongos	Dermatofitos, *Candida*	KOH, blanco de calcoflúor, cultivo	Raspado cutáneo, ungueal, lavado oral	El raspado cutáneo y ungueal se obtendrá del margen activo de la lesión
	Parásitos	Sarna, miasis, *Leishmania*	Examen morfológico, Giemsa	Raspado cutáneo. Biopsia. Desbridamiento para la obtención del parásito	
	Virus	VHS-1 y 2, VVZ, enterovirus	Cultivo, detección de antígeno (excepto enterovirus)	Exudado de la lesión	
Faringoamigdalitis	Bacterias	*S. pyogenes*	Cultivo, detección de antígeno	Exudado faringoamigdalar	Escobillón
	Virus	Adenovirus	Cultivo, detección de antígeno		
Líquidos orgánicos (no LCR)	Bacterias, hongos	Varios	Gram, cultivo, detección de ácidos nucleicos (*S. aureus*)	2-5 mL para bacterias, 5-120 mL para micobacterias y hongos	El empleo de frascos de hemocultivos incrementa el rendimiento En líquidos pericárdicos, considere la etiología vírica
Catéteres	Bacterias,	Estafilococos, otros	Cultivo	Cortar	No son aceptables

	hongos	gérmenes		asépticamente los 4 cm distales (punta). Colocarlos en un contenedor estéril	las sondas urinarias ni los drenajes
Infecciones oculares	Bacterias	Véase el capítulo 254	Gram y cultivo	Exudado y raspado conjuntival, humor vítreo o acuoso	
	Hongos	Queratitis: hongos filamentosos Endoftalmitis: *Candida*	Gram, blanco de calcoflúor, cultivo		
	Parásitos	*Toxoplasma*	Detección de ácidos nucleicos	Humor vítreo o acuoso	
	Virus	Adenovirus, enterovirus, VHS-1 y 2, VVZ, CMV	Detección de ácidos nucleicos Cultivo (adenovirus, enterovirus)	Exudado y raspado conjuntival, humor vítreo o acuoso	
Aparato genital	Bacterias	Gonococo, *Chlamydia trachomatis* (supuradas), *Treponema pallidum* (ulceradas)	Gram, cultivo (gonococo) Detección de antígeno (clamidia), examen directo en campo oscuro (treponema) Detección de ácidos nucleicos	Gonococo: exudado uretral o cervical Clamidia: raspado uretral o cervical Treponema: serosidad del chancro	Transporte inmediato al laboratorio
	Hongos	*Candida*	Gram, cultivo	Exudado vaginal	Escobillón
	Parásitos	*Trichomonas vaginalis*	Examen en fresco	Exudado vaginal, uretral	Escobillón
	Virus	VHS-1 y 2, virus del papiloma	Cultivo, detección de antígeno (VHS-1 y 2), detección de ácidos nucleicos	Herpes: exudado de vesículas. Virus del papiloma: exudado de la lesión, biopsia	

BAS: broncoaspirado; CMV: citomegalovirus; EBV: virus de Epstein-Barr; HVH-6: virus del herpes humano de tipo 6; KOH: hidróxido de potasio; LBA: lavado broncoalveolar; MIF: mertiolato-yodo-formol; MPV: metaneumovirus; PIV (1-4): virus parainfluenza (tipos 1-4); SAF: acetato sódico-formol; VHB: virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C; VHS-1: virus del herpes simple de tipo 1; VHS-2: virus del herpes simple de tipo 2; VRS: virus respiratorio sincitial; VVZ: virus de la varicela-zóster.

* Si existe la sospecha de infección por micobacterias, el examen microscópico se hará mediante las tinciones de Ziehl-Neelsen o auramina y el cultivo en medios sólidos y líquidos adecuados. La detección de ácidos nucleicos del complejo *Mycobacterium tuberculosis* es útil cuando existe una sospecha clínica fundada. Siempre que sea posible (muestras respiratorias, orina) se analizarán tres muestras recogidas en días sucesivos. En cualquier caso, debe recogerse la mayor cantidad de muestra posible.

Técnicas para el diagnóstico microbiológico

En el diagnóstico microbiológico directo se evidencia la presencia de un determinado microorganismo mediante técnicas que permiten la observación microscópica del agente infeccioso, el aislamiento por cultivo para su posterior identificación y la detección de antígenos, toxinas o ácidos nucleicos. En el diagnóstico indirecto se emplean técnicas que ponen de manifiesto la respuesta inmunitaria humoral o celular del hospedador.

Diagnóstico directo

Examen microscópico

La visualización microscópica de la muestra clínica aporta información sobre su «calidad». La presencia de leucocitos evidencia el proceso inflamatorio que tiene lugar en el foco de infección, mientras que la observación de células de descamación epitelial indica una contaminación de la muestra (como puede ocurrir en el esputo y la orina).

El examen microscópico es una técnica rápida que puede orientar el tratamiento empírico y en algunas infecciones proporciona el diagnóstico etiológico por sí solo. La tinción de Gram permite diferenciar las bacterias por su morfología (cocos/bacilos), sus características tintoriales (grampositivas/negativas) y su agrupación (cadenas, racimos, parejas, letras chinas). Debido al componente lipídico de su pared, las micobacterias se visualizan mediante la tinción de Ziehl-Neelsen o con un fluorocromo como la auramina-rodamina. El empleo de un microscopio de campo oscuro permite visualizar *Treponema pallidum* en secreciones de úlceras de origen sifilítico.

Cultivos

El aislamiento del microorganismo en medios de cultivo es el paso previo y a menudo imprescindible para la identificación y los estudios de sensibilidad *in vitro* de los agentes antimicrobianos. Los medios y condiciones de cultivo varían para los diferentes microorganismos, de modo que los datos clínicos del paciente son necesarios para definir las sospechas etiológicas y aplicar, en consecuencia, las técnicas más adecuadas.

El origen de la muestra clínica condiciona en gran medida los medios de cultivo utilizados. Se emplean medios enriquecidos sólidos, líquidos y, si es

necesario, medios selectivos, diferenciales, cromogénicos y de enriquecimiento, según la muestra proceda de zonas estériles o con flora comensal (esputo, heces, etc.). Las características de las colonias desarrolladas en los diferentes medios permiten la identificación del microorganismo o clasificarlo dentro de un grupo taxonómico, e iniciar los estudios complementarios adecuados.

Según el crecimiento observado en los distintos medios de cultivo y las características de las colonias, que a menudo ya permiten la clasificación del microorganismo en un grupo taxonómico, así como de la información clínica, el microbiólogo decide la puesta en marcha de los estudios necesarios para su identificación definitiva. La mayoría de las bacterias crece en 18-48 h, pero, si se buscan bacterias de crecimiento lento (p. ej., *Nocardia*, *Legionella* o *Actinomyces*), el tiempo de incubación debe prolongarse hasta 10-14 días.

El aislamiento de micobacterias requiere emplear medios y técnicas específicos. Como el crecimiento de este microorganismo en medios sólidos puede tardar varias semanas, es necesario eliminar las bacterias acompañantes en las muestras (p. ej., esputo, heces, orina) para evitar que su crecimiento impida la recuperación de la micobacteria. Esto se consigue por un proceso de descontaminación que requiere la centrifugación para concentrar las micobacterias presentes en la muestra. Los nuevos sistemas automatizados incorporan medios de cultivo líquidos que reducen el tiempo de recuperación y aumentan el número de aislamientos.

Identificación de los microorganismos aislados

La identificación clásica de las diferentes especies bacterianas suele realizarse mediante valoración de las características fenotípicas expresadas según la capacidad metabólica de cada bacteria. Una vez orientada la identificación según la morfología (coco, bacilo, grampositivo/negativo) y la capacidad de crecimiento (aerobio/anaerobio/microaerofílico, medios de cultivo), se efectúan diferentes pruebas para analizar la respuesta frente a diversos sustratos escogidos según la orientación previa. Se suelen emplear sistemas comercializados que permiten la lectura manual o de forma automática, y los resultados se comparan, mediante el empleo de tablas taxonómicas, con los esperables para cada especie bacteriana. Algunas

especies bacterianas requieren el empleo de pruebas adicionales para confirmar o completar su identificación. Así, las pruebas de serotipificación que detectan los antígenos de superficie permiten la identificación definitiva de especie de *Salmonella* spp. y *Shigella* spp., o la determinación del serotipo o serogrupo en *Listeria monocytogenes, N. meningitidis* o *H. influenzae.* Las levaduras también se identifican según sus capacidades metabólicas, mientras que en los hongos filamentosos se valoran las características morfológicas de las colonias y la observación microscópica de los micelios y las formas de esporulación.

En la actualidad, la mayoría de los laboratorios de microbiología han incorporado un método de identificación rápido que analiza el perfil proteico de los microorganismos. El sistema *Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization-Time of Flight* (ionización mediante desorción por láser asistida por matriz acoplada a un detector de iones que se encuentra al final de un tubo de vacío por el que circulan las proteínas según su peso molecular y conocido como «tiempo de vuelo»: TOF) (MALDI-TOF) es una técnica de ionización que, mediante el empleo de un rayo láser (nitrógeno), permite analizar biomoléculas y moléculas orgánicas. Se utiliza para identificar bacterias y hongos a partir de colonias, aunque también ha demostrado su potencial utilidad a partir de muestras directas (p. ej., hemocultivos). El proceso requiere mezclar el microorganismo con una matriz que favorece la ionización de las proteínas presentes una vez que la mezcla se ha sometido al efecto de un rayo láser. El espectro de masas generado se compara, mediante un *software* especializado, con los perfiles obtenidos para los diferentes géneros y especies, lo que permite la identificación del microorganismo. Es un proceso rápido (la lectura y la identificación se realizan en unos segundos) que se ha convertido en el método de referencia en los laboratorios de microbiología.

Los métodos moleculares para identificar bacterias u hongos se emplean cuando los métodos fenotípicos son lentos, difíciles de interpretar o no resultan concluyentes. El método de referencia es la amplificación y la secuenciación del gen que codifica para la subunidad 16S (bacterias) o 18S (hongos) del RNA. En el caso de las micobacterias, un método más sencillo es el estudio de los polimorfismos de restricción del producto de amplificación de la proteína de choque térmico de 65 kDa, técnica conocida

como *PRA* (del inglés *PCR Restriction fragment length polymorphism Analysis*).

Estudios de sensibilidad *in vitro*

Una vez aislado el microorganismo responsable de un proceso infeccioso, es necesario realizar estudios de sensibilidad *in vitro* para escoger el agente antimicrobiano más adecuado según cada caso concreto. Uno de los motivos que aconsejan adoptar esta actitud es el aumento de las resistencias bacterianas y de los mecanismos responsables de las mismas (p. ej., β-lactamasas de espectro extendido, cefamicinasas o carbapenemasas). La correcta interpretación de los resultados puede ser compleja, y es fundamental la labor de un microbiólogo con experiencia. En la actualidad se dispone en el mercado de una amplia oferta de sistemas automatizados, que generalmente también contienen pruebas de identificación. Estos sistemas están totalmente estandarizados en lo que se refiere al inóculo empleado, la concentración de antibiótico, el medio de cultivo, el tiempo de incubación y la interpretación de los resultados, lo que tiene la ventaja de que permite efectuar comparaciones entre diferentes centros y países. La mayor parte de los estudios de sensibilidad se realizan por alguno de los siguientes procedimientos:

- *Disco-difusión.* Es un método cualitativo que permite clasificar la cepa bacteriana estudiada como sensible, intermedia o resistente, según la respuesta obtenida para cada antibiótico. La experiencia acumulada a lo largo de los años confiere a esta técnica una gran fiabilidad y ha demostrado ser muy útil para interpretar diferentes mecanismos de resistencia, así como para visualizar sinergias o antagonismos entre diferentes antibióticos.
- *Métodos de dilución.* Permiten determinar la concentración inhibitoria mínima (CIM), o concentración más pequeña de antibiótico capaz de inhibir el crecimiento macroscópico de una bacteria. Son métodos cuantitativos, y el más utilizado es el de microdilución en caldo. Otro método empleado es el de difusión en gradiente, como el test épsilon o E-test (E), que combina algunas ventajas del método de difusión con la expresión de los resultados como cifra de CIM. Las mejoras técnicas introducidas en los

sistemas automatizados empleados con los métodos de microdilución permiten disponer de resultados de sensibilidad en 4-8 h e incorporan sistemas expertos de interpretación de los resultados para su validación, que son de gran ayuda en la práctica diaria. Los métodos de dilución también permiten determinar la menor concentración capaz de reducir en un 99,9% la densidad de población bacteriana (concentración bactericida mínima [CBM]). En general, la CBM de un antibacteriano bactericida es entre 1 y 4 veces superior a la CIM. Cuando la CBM es 16 o más veces superior a la CIM, el microorganismo se define como tolerante. Para la realización e interpretación de los estudios de sensibilidad *in vitro* existen guías metodológicas elaboradas y revisadas periódicamente por organismos científicos como el *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI) y el *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST). Los estudios de sensibilidad *in vitro* para micobacterias, especialmente para *Mycobacterium tuberculosis*, requieren medios y metodologías específicos. A partir de la existencia de una tasa natural de mutantes resistentes para cada antibiótico se han desarrollado antibiogramas, basados en las proporciones de estas mutantes en la población, en sistemas de cultivo líquido automáticos o semiautomáticos que permiten definir la sensibilidad o la resistencia de una cepa a los fármacos antituberculosos convencionales. Actualmente, la detección de las mutaciones que confieren estas resistencias por diferentes métodos moleculares permite la obtención de resultados fiables y relativamente rápidos.

Técnicas de detección de antígenos

La ventaja del empleo de técnicas de detección de antígenos microbianos radica en su rapidez y certeza, lo que permite instaurar el tratamiento específico sin esperar a los resultados del cultivo. Otra ventaja añadida de las técnicas de detección de antígenos es la de facilitar el diagnóstico de microorganismos de cultivo difícil, como virus o clamidias, y la de detectar infecciones bacterianas cuando el paciente ya ha recibido tratamiento antibiótico que puede negativizar el cultivo convencional, como en las

meningitis. En algunas aplicaciones, como la diarrea por *Clostridium difficile* o *Escherichia coli* enterohemorrágico, no se detecta el microorganismo, sino sus toxinas.

Según el cuadro clínico, la detección del antígeno se realiza en una muestra del foco de infección, en el suero o en la orina por la que se eliminan los antígenos solubles. La muestra del foco de infección es la que suele obtener mejores resultados, aunque pueden ser factores limitantes la dificultad de su obtención o la presencia del microorganismo patógeno como parte de la flora comensal habitual. La orina es una muestra fácil de recoger, y, cuando se obtiene en cantidad suficiente, puede concentrarse mediante técnicas de ultrafiltración selectiva que mejoran su rendimiento.

Para la detección de antígeno se pueden utilizar diferentes técnicas, como enzimoinmunoanálisis, inmunocromatografía, inmunofluorescencia y pruebas de aglutinación facilitada (látex o coaglutinación). Las técnicas de aglutinación facilitada y las de inmunocromatografía son las más rápidas (minutos) y fáciles desde un punto de vista técnico. Por otra parte, la inmunofluorescencia permite el control de la calidad de la muestra obtenida, lo que puede ser importante en el diagnóstico de algunas infecciones víricas, como las del tracto respiratorio. Actualmente se comercializa un grupo numeroso de reactivos para la detección de antígenos bacterianos, víricos, fúngicos o parasitarios. En todos los casos, para obtener resultados fiables y reproducibles es indispensable seguir estrictamente las indicaciones del fabricante, introducir sistemáticamente los controles necesarios y valorar los resultados obtenidos en relación con los datos clínicos del paciente.

Las principales aplicaciones de estas técnicas son:

- *Neumonías:* neumococo y legionela del serotipo 1, en la orina. Otros gérmenes: virus de la gripe A y B, virus respiratorio sincitial, virus parainfluenza 1, 2, 3 y 4 y adenovirus, en el exudado nasofaríngeo. Galactomanano en el suero en los pacientes en riesgo de infección por *Aspergillus* spp.
- *Gastroenteritis:* detección en las heces de toxinas de *Clostridium difficile, Helicobacter pylori* y *Escherichia coli* enterohemorrágico. También es útil para *Giardia lamblia, Cryptosporidium parvum, Entamoeba dispar/histolytica*, adenovirus 40/41 y rotavirus.

- *Meningitis:* neumococo, meningococo de los grupos A y C, *Haemophilus influenzae* del serotipo b. También se emplea para *Cryptococcus neoformans.*
- *Uretritis* o *cervicitis: Chlamydia trachomatis* y *Neisseria gonorrhoeae*, en el raspado uretral o del cuello uterino.
- *Faringitis: Streptococcus pyogenes*, en el exudado faríngeo.

Otras aplicaciones de la detección de antígenos son: *antígeno de superficie* del virus de la hepatitis B, CMV o el HIV en el suero.

Métodos moleculares

El objetivo de los diferentes métodos moleculares es detectar secuencias de nucleótidos específicos de una familia o especie microbiana y, en ocasiones, incluso de una cepa concreta. En la actualidad, se dispone de una amplia variedad de técnicas de diagnóstico molecular que se pueden agrupar en hibridación molecular, amplificación de ácidos nucleicos y análisis del producto de amplificación.

Métodos de hibridación

Estos métodos emplean fragmentos de ácidos nucleicos (sondas) que son complementarios de la secuencia diana del genoma del microorganismo. La unión de los dos fragmentos (hibridación) se realiza sobre un soporte sólido, en una solución o *in situ.* Son métodos muy útiles para identificar o caracterizar microorganismos que se han aislado por cultivo, pero su sensibilidad es baja cuando se aplican directamente en la muestra clínica. Aunque se han empleado para la identificación de micobacterias y hongos dimórficos, y para la detección directa de microorganismos concretos como *Streptococcus pyogenes*, *C. trachomatis* o *N. gonorrhoeae*, este método ha caído en desuso. Para mejorar la sensibilidad se han incorporado sistemas de amplificación de la señal mediante las denominadas *técnicas de DNA ramificado* (*branched*-DNA [b-DNA]), que permiten al mismo tiempo cuantificar de forma precisa la diana presente en la muestra. Sus principales aplicaciones son la detección y la cuantificación de los virus de las hepatitis B y C, el HIV y el CMV en muestras de suero y plasma, así como de virus del papiloma en tejidos.

Métodos de amplificación de ácidos nucleicos

Las reacciones de amplificación genómica (reacción en cadena de la polimerasa, PCR) han permitido superar las limitaciones de sensibilidad de las reacciones de hibridación, ya que la concentración de la diana de DNA se incrementa en varios logaritmos antes de proceder a su detección definitiva. Si se desea amplificar RNA, deben emplearse previamente retrotranscriptasas para copiar la diana a DNA (PCR tras transcripción en reverso: RT-PCR). La PCR es un método que teóricamente tiene una sensibilidad analítica ilimitada, aunque, en la práctica diaria, presenta límites reales. Así, son factores limitantes una baja concentración de la diana en la muestra clínica y la eficacia del procedimiento de extracción de ácidos nucleicos. Otro problema que ha de tenerse en cuenta es la contaminación de la muestra por los productos de amplificación anteriores de la misma diana, que será más frecuente cuanto más se manipule la muestra.

La PCR anidada *(nested-PCR)* se diseñó para aumentar la sensibilidad y la especificidad de la PCR convencional. Se emplean dos pares de iniciadores y se realizan dos PCR. Los productos amplificados con la primera PCR se someten a una nueva amplificación en la que se emplean otros iniciadores que reconocen una secuencia interna generada con la primera amplificación. Una desventaja de la técnica es la probabilidad de contaminación al transferir el producto de la amplificación de la primera PCR a un nuevo tubo para realizar la segunda PCR.

Las PCR múltiples son las que amplifican simultáneamente varias dianas específicas de microorganismos que pueden ser responsables de un determinado cuadro clínico. Un ejemplo es la PCR múltiple para detectar diversos virus respiratorios, como los de la gripe A, la gripe B y el virus respiratorio sincitial. En estas PCR hay que vigilar las posibles interacciones moleculares entre el conjunto de iniciadores necesarios utilizados, que pueden representar una limitación importante.

Las técnicas de *PCR en tiempo real* reciben este nombre porque en ellas la amplificación de la diana y el revelado de la reacción se producen simultáneamente en cada ciclo de amplificación. A la ventaja de ser una técnica rápida se suma el hecho de que, al ser un sistema cerrado, no se precisa abrir el tubo de reacción para su revelado, con lo que se elimina el

riesgo de contaminación de las muestras por productos de amplificación anteriores. Estas técnicas también permiten expresar los resultados de forma cuantitativa, ya que se analizan los datos en la fase exponencial de la cinética de la reacción antes de su saturación. Esta cuantificación se emplea sobre todo en infecciones víricas y ha dado lugar a un concepto que se ha popularizado con el nombre de *determinación de la carga viral.*

Aparte de la detección de microorganismos en la muestra clínica, las reacciones de amplificación pueden utilizarse para detectar elementos genéticos responsables de la resistencia antimicrobiana, subtipos genéticos de estos genes de importancia epidemiológica o factores de virulencia. Un claro ejemplo es la detección de *Staphylococcus aureus*, que puede poseer el gen *mec* (responsable de la resistencia a la meticilina), el casete IV del gen *mec* (asociado a infecciones de la comunidad) y la leucocidina de Panton-Valentine.

Análisis postamplificación

Existen numerosos métodos para el análisis de los productos de amplificación, pero se comentarán sólo la hibridación inversa, la secuenciación y los *chips* de DNA. La hibridación inversa es una manera sencilla de revelar amplificaciones múltiples o genéricas. El proceso consiste en marcar el producto amplificado y, en una fase posterior, depositarlo sobre tiras de nitrocelulosa en las que se ha inmovilizado un conjunto de sondas. La hibridación del amplificado con una o más sondas se detecta posteriormente mediante una reacción colorimétrica. Ejemplos de empleo de esta técnica son la identificación de micobacterias y hongos, el subtipado del virus de la hepatitis C, el virus de la hepatitis B o el virus del papiloma, y el análisis de mutaciones de resistencia en el HIV-1, el virus de la hepatitis B, *M. tuberculosis* o *H. pylori*.

El revelado del producto de amplificación mediante secuenciación es evidentemente el que más información proporciona. El desarrollo tecnológico (secuenciadores capilares, pirosecuenciación) y de programas para el alineamiento de las secuencias obtenidas con bases de datos existentes ha facilitado la aplicación de esta técnica. La calidad de las bases de datos de secuencias que se utilicen para comparar con la secuencia problema influirá directamente sobre la fiabilidad de los resultados. Aparte

del coste, otro factor limitante de la secuenciación es la complejidad técnica que hace que, aun hoy en día, se adapte mal al laboratorio de microbiología clínica. La secuenciación se utiliza para la detección de resistencias asociadas a mutaciones en el HIV o en los virus de las hepatitis B o C, y para la identificación, en función de la secuencia de los genes del complejo ribosómico, de bacterias, micobacterias u hongos, difíciles de diferenciar por técnicas fenotípicas.

Los *chips* de DNA permiten enfrentar el producto de una amplificación a numerosas sondas inmovilizadas sobre un soporte sólido simultáneamente. El revelado de la reacción suele ser colorimétrico o fluorescente, por medio de un escáner. Esta técnica permite detectar e identificar numerosos agentes patógenos y/o determinantes genéticos de resistencia antimicrobiana. Los *chips* que se están introduciendo en el diagnóstico incluyen un número limitado de sondas para una aplicación concreta (*chips* de baja densidad o micromatrices). Es de destacar el desarrollo reciente de micromatrices en fase líquida. Uno de los campos en el que se trabaja más activamente es en el de las micobacterias.

Las aplicaciones de los métodos moleculares al diagnóstico de las enfermedades infecciosas abarcan en la actualidad todo el espectro de la microbiología, aunque su implantación ha progresado más en el campo del diagnóstico virológico.

Diagnóstico indirecto

El análisis serológico es la técnica de diagnóstico indirecto más utilizada en la práctica clínica. En ella se determina la presencia o ausencia de anticuerpos específicos frente a un microorganismo. La capacidad de la técnica serológica depende de que el microorganismo despierte una respuesta inmunológica duradera. Se puede utilizar con diversas finalidades, como estudios de prevalencia de una determinada infección en una comunidad, estudio del estado inmunitario de un paciente previa vacunación o posvacunación, o el diagnóstico de infección aguda o activa.

La respuesta inmunitaria convencional se inicia con la producción de inmunoglobulinas de tipo IgM o IgA, que generalmente es de corta duración. Posteriormente aparecerán anticuerpos de tipo IgG. Se habla de seroconversión cuando se observa ausencia de anticuerpos en una muestra

de suero obtenida en la fase aguda de la infección y presencia de los mismos en una muestra de suero de la fase de convalecencia. Por extensión, también se aplica el término *seroconversión* cuando se detecta un incremento significativo de anticuerpos específicos entre ambas muestras. La seroconversión es diagnóstica, aunque este diagnóstico se consigue a las 2-3 semanas cuando ambas muestras se procesan en paralelo.

Por ello, para el diagnóstico serológico de la infección en la fase aguda se determina la presencia de anticuerpos específicos de la clase IgM. Especialmente en los recién nacidos, la detección de IgM indica infección activa, ya que estas inmunoglobulinas no pueden atravesar la barrera placentaria. Se sabe que, en caso de infección por determinados microorganismos, las IgM pueden persistir, o en otros casos reaparecer, por lo que su presencia no siempre equivale a infección aguda. Para obviar este inconveniente se realizan las llamadas *técnicas de avidez de IgG*, que se basan en el hecho de que las IgG sintetizadas al principio de la reacción inmunitaria presentan una afinidad menor por el antígeno que las sintetizadas cuando ya se ha establecido toda la respuesta inmunológica humoral. Así, una alta afinidad se correlaciona bien con infección antigua.

Las técnicas serológicas más utilizadas en la actualidad son las de enzimoinmunoanálisis en múltiples versiones y formatos. Su principal activo es la facilidad de automatización y su sensibilidad. Otras técnicas, como las aglutinaciones de partículas o de hematíes, o la inmunofluorescencia, pueden y deben tener cabida todavía en la práctica clínica diaria, debido a su sencillez, bajo coste, sensibilidad y especificidad.

Respuesta inmunitaria celular

La demostración de una respuesta de hipersensibilidad retardada tiene una utilidad limitada. La intradermorreacción tuberculínica, la prueba más empleada, presenta ciertas limitaciones, como negatividad en casos de anergia, dificultad para diferenciar infección activa de infección latente o respuesta a vacunación con BCG. Más útil parece la detección y cuantificación del IFN-γ producido por los linfocitos T (Quantiferon®), con mayor sensibilidad y especificidad.

Principios generales del tratamiento. Fármacos antibacterianos

Los agentes antibacterianos son sustancias naturales, semisintéticas o sintéticas que en concentraciones bajas inhiben el crecimiento o provocan la muerte de las bacterias. En este capítulo se utilizará el término *antibacteriano* para definir tanto los quimioterápicos (sustancias sintéticas) como los antibióticos (sustancias producidas de forma natural por ciertos microorganismos) que tienen actividad sobre las bacterias.

Clasificación y mecanismo de acción de los agentes antibacterianos. Farmacodinámica

De acuerdo con el mecanismo de acción y la estructura química, cabe considerar los grupos de fármacos que se detallan a continuación (tabla 247-2).

Tabla 247-2

Principales familias de antibióticos y su espectro antibacteriano

Agente antimicrobiano	MICROORGANISMOS SENSIBLES		Comentarios
	Gramnegativos	Grampositivos	
Aminoglucósidos			
Gentamicina, tobramicina, amikacina	Enterobacterias, *Pseudomonas aeruginosa* y otros BGN aerobios no fermentadores	La asociación con un β-lactámico o con un glucopéptido puede ser sinérgica frente a la mayoría de los microorganismos grampositivos	La amikacina y la estreptomicina son activas frente a micobacterias
Carbapenemes			
Imipenem, meropenem, ertapenem	Enterobacterias (incluidas las productoras de BLEE), *P. aeruginosa* y otros BGN no fermentadores (excepto *Stenotrophomonas maltophilia*) BGN anaerobios (*Bacteroides* spp.)	Estreptococos (incluidos neumococos resistentes a la penicilina), enterococos (excepto *E. faecium*), estafilococos (excepto resistentes a meticilina), *Listeria*, *Nocardia* y *Clostridium*	El ertapenem no es activo frente a *P. aeruginosa* ni frente a *Enterococcus*
Cefalosporinas			
1.ª generación			
Cefalotina, cefazolina, cefapirina, cefalexina, cefradina, cefadroxilo	Enterobacterias (*E. coli*, *Klebsiella* y *Proteus mirabilis*), excepto las cepas productoras de BLEE	*Streptococcus* (excepto resistentes a la penicilina), *Staphylococcus* (excepto resistentes a meticilina) y *Clostridium* (excepto *C. difficile*)	*Enterococcus*, *Listeria* y *Bacteroides* son resistentes
2.ª generación			
Cefaclor, cefprozilo, cefonicid, cefamandol, cefuroxima y cefamicinas (cefoxitina, cefmetazol, cefminox)	Íd. como las cefalosporinas de 1.ª generación. *Moraxella* y *H. influenzae*	Íd. como cefalosporinas de 1.ª generación	Íd. como las cefalosporinas de 1.ª generación Las cefamicinas son activas frente a *Bacteroides* spp.
3.ª generación			
Cefotaxima, ceftriaxona, cefixima, cefpodoxima, ceftibuteno, ceftazidima	Enterobacterias, *H. influenzae*, *Neisseria*, *Moraxella*. La ceftazidima es activa frente a *P. aeruginosa*	Íd. como las cefalosporinas de 1.ª generación. La cefotaxima y la ceftriaxona son activas frente a la mayoría de los neumococos	Íd. como las cefalosporinas de 1.ª generación Las enterobacterias productoras de BLEE son resistentes

		resistentes a la penicilina	
4.ª generación			
Cefepima	Enterobacterias, *H. influenzae, Neisseria, P. aeruginosa*	Íd. como las cefalosporinas de 1.ª generación Activa frente a la mayoría de neumococos resistentes a la penicilina	Íd. como las cefalosporinas de 1.ª generación Las enterobacterias productoras de BLEE son resistentes
Ceftolozano-tazobactam (inhibidor de β-lactamasas)	Enterobacterias, *H. influenzae, Neisseria, P. aeruginosa, Fusobacterium, Prevotella y Bacteroides fragilis* (no es activo frente a otras especies de *Bacteroides*)	Activo frente a *Streptococcus* spp. y *S. pneumoniae*	Íd. como las cefalosporinas de 1.ª generación > 90% de *E. coli* y cerca del 50% de *Klebsiella* spp. productoras de BLEE son sensibles. Las cepas productoras de AmpC plasmídicas y de carbapenemasas son resistentes. No es activo frente a *S. aureus* y *Enterococcus* spp.
5.ª generación			
Ceftarolina, ceftobiprol	Íd. como las cefalosporinas de 3.ª generación El ceftobiprol tiene cierta actividad frente a *P. aeruginosa*	Activas frente a *S. aureus* resistente a meticilina y *S. pneumoniae* resistente a la penicilina	Íd. como las cefalosporinas de 1.ª generación Las enterobacterias productoras de BLEE son

			resistentes
Ceftazidima, ceftarolina y aztreonam asociadas con avibactam	Recupera la actividad de ambas cefalosporinas y del aztreonam frente a enterobacterias y *P. aeruginosa* productoras de BLEE, cefamicinasas, cefalosporinasas cromosómicas y algunas carbapenemasas (KPC)	Íd. como la cefalosporina correspondiente	El avibactam inactiva β-lactamasas de clases A y C, así como alguna de clase D (OXA48)
Cetólidos			
Telitromicina	Íd. como los macrólidos Activa frente a *H. influenzae*	Activa frente a *Streptococcus pneumoniae* y *Streptococcus pyogenes* resistentes a los macrólidos	Íd. como los macrólidos
Lincosamidas			
Clindamicina	BGN anaerobios *(Bacteroides, Prevotella, Fusobacterium, Porphyromonas)*	*Staphylococcus, Streptococcus* (excepto los resistentes a los macrólidos por cambios en el ribosoma), *Clostridium* (excepto *C. difficile*)	Es activa frente a *Nocardia* y *Actinomyces* No es activa frente a *Enterococcus*
Fosfomicina	Enterobacterias y algunas cepas de *P. aeruginosa*	*Staphylococcus* (incluidas algunas cepas resistentes a la meticilina)	Aparecen mutantes resistentes incluso en poblaciones bacterianas pequeñas (10^6 UFC/mL)
Glucopéptidos			
Vancomicina, teicoplanina, dalbavancina	No son activos	*Staphylococcus, Streptococcus* y *Enterococcus* (incluidas las cepas resistentes a las penicilinas). *Clostridium* (incluido *C. difficile*).	*Leuconostoc, Pediococcus* y algunas cepas de *Lactobacillus* son resistentes

		Corynebacterium	
Lipopéptidos			
Daptomicina	No es activa	*Staphylococcus, Streptococcus* y *Enterococcus* (incluidas las cepas resistentes a los glucopéptidos). *Clostridium* (incluido *C. difficile*). *Peptostreptococcus, Corynebacterium*	Es activa frente a *Leuconostoc*
Macrólidos			
Anillo de 14 átomos: eritromicina, roxitromicina, claritromicina Anillo de 15 átomos: azitromicina Anillo de 16 átomos: josamicina, midecamicina, espiramicina	*Legionella, Bordetella pertussis, Moraxella, Haemophilus ducreyi, Campylobacter* La claritromicina es activa frente a *H. pylori*	*Streptococcus* (el 30% de los neumococos y el 20% de *S. pyogenes* son resistentes), *Listeria, C diphtheriae, Clostridium* (excepto *C. difficile*), *B. anthracis, Erysipelothrix*	Activos frente a *Espiroquetas, Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia* y *Bartonella* La claritromicina y la azitromicina son activas frente a *Mycobacterium avium*. La claritromicina es activa frente a *Mycobacterium leprae*
Monobactámicos			
Aztreonam	Enterobacterias (excepto productoras de BLEE), *P. aeruginosa, Neisseria*	No es activo	Íd. como las cefalosporinas de 1.ª generación
Nitroimidazoles			
Metronidazol, ornidazol, tinidazol	BGN anaerobios *(Bacteroides, Prevotella, Fusobacterium, Porphyromonas)*	*Clostridium* y cocos grampositivos anaerobios. No son activos frente a *Actinomyces* ni estreptococos microaerófilos	Activos frente a protozoos anaerobios *(Trichomonas, Giardia, E. histolytica)*
Oxazolidinonas			
Linezolid, tedizolid	En general, no son activos	*Staphylococcus, Streptococcus* y	Activos frente a *Mycobacterium*

		Enterococcus (incluidas cepas resistentes a las penicilinas y a los glucopéptidos)	*tuberculosis* y *Nocardia*
Penicilinas			
Naturales			
Penicilina G, penicilina V	*N. meningitidis, Fusobacterium, Pasteurella multocida, B. pertussis*	*Streptococcus* (el 25% de los neumococos tienen un alto nivel de resistencia), *Enterococcus, Corynebacterium diphtheriae, Bacillus anthracis, Lactobacillus, Listeria, Erysipelothrix, Clostridium* (excepto *C. difficile*), *Actinomyces*	Activas frente a las espiroquetas *(Treponema, Borrelia, Leptospira)*
Penicilinas (cont.)			
Resistentes a la penicilinasa			
Meticilina, oxacilina, cloxacilina	Íd. como las penicilinas naturales (menos activas)	*S. aureus* (excepto cepas resistentes a la meticilina)	No son activas frente a *Enterococcus*
Aminopenicilinas			
Ampicilina, amoxicilina y asociaciones con inhibidores de β-lactamasas (ácido clavulánico o sulbactam)	Enterobacterias, *H. influenzae, Neisseria, B. pertussis, P. multocida*	Íd. como las penicilinas naturales. La asociación con inhibidores de β-lactamasas es activa frente a *S. aureus* sensibles a la meticilina	Las asociaciones con ácido clavulánico o sulbactam aumentan el espectro a gérmenes productores de β-lactamasas plasmídicas (excepto BLEE)
Carboxi- y ureidopenicilinas			
Piperacilina y asociaciones con un inhibidor de β-lactamasas (ácido clavulánico o tazobactam)	*Enterobacterias, H. influenzae, Neisseria, Bacteroides, P. aeruginosa*	Íd. como las penicilinas naturales La ticarcilina no es activa frente a *Enterococcus*	La asociación con ácido clavulánico o tazobactam aumenta el espectro a gérmenes productores de β-lactamasas plasmídicas (excepto BLEE)

Polimixinas			
Polimixina B, colistina	Enterobacterias (excepto *Proteus y Serratia*), *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* y > 50% de *S. maltophilia*	No son activas	
Quinolonas			
1.ª generación			
Ácido nalidíxico, pipemídico	Enterobacterias	No son activas	Sólo son activas a la concentración que alcanzan en la orina
2.ª generación			
Norfloxacino, ciprofloxacino	*Enterobacterias* (el 25% de *E. coli* son resistentes), *H. influenzae*, *Neisseria*, *P. aeruginosa*, *Legionella*	La actividad frente a estreptococos y estafilococos se halla en el límite de la concentración sérica	El ciprofloxacino es activo frente a *Chlamydia* y *Rickettsia*
3.ª generación			
Levofloxacino	Íd. como las quinolonas de 2.ª generación	*Streptococcus*, incluidos *S. pneumoniae* y *S. aureus*	Activo frente a *Chlamydia* y *Mycoplasma* y *Mycobacterium tuberculosis*
4.ª generación			
Moxifloxacino	Íd. como el levofloxacino. No es activo frente a *P. aeruginosa*. Activo frente a microorganismos anaerobios	De 4 a 8 veces más activo que el levofloxacino. Activo frente a microorganismos anaerobios	Activo frente a *Chlamydia*, *Mycoplasma* y *M. tuberculosis*
Rifamicinas			
Rifampicina, rifabutina	*Neisseria*, *Haemophilus*, *Brucella*, *Legionella*	*Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Listeria* y *Clostridium*	Son activas frente a *M. tuberculosis*, *Mycobacterium leprae*, micobacterias atípicas y *Rickettsia*
Sulfonamidas			
Sulfadiazina, sulfametoxazol y asociaciones con trimetoprim	Enterobacterias, *Neisseria*, *Aeromonas*, *Yersinia*, *Pasteurella*, *Stenotrophomonas*	*S. aureus* (el cotrimoxazol es activo frente a cepas resistentes a	Activas frente a *Actinomyces*, *Nocardia*, *Plasmodium* y

(cotrimoxazol)	*maltophilia*	la meticilina). *Corynebacterium*, *Listeria*	*Toxoplasma* El cotrimoxazol es activo frente a *Pneumocystis jirovecii*
Tetraciclinas			
Clortetraciclina, oxitetraciclina, tetraciclina clorhidrato, doxiciclina, minociclina, tigeciclina (glicilciclina)	*Brucella*, *Pasteurella*, *Yersinia*, *Vibrio*, *Aeromonas*, algunas enterobacterias y *Legionella* La tigeciclina es activa frente a enterobacterias y bacilos gramnegativos no fermentadores, excepto *P. aeruginosa*	*Streptococcus* (> 30% de las cepas de neumococos son resistentes), *Staphylococcus* (la tigeciclina es activa frente a cepas de *S. aureus* resistentes a la meticilina), *Listeria*, *P. acnes*	Son activas frente a *Actinomyces*, *Mycoplasma*, *Chlamydia*, espiroquetas, *Ehrlichia*, *Rickettsia*, *Plasmodium* y *Entamoeba histolytica* La minociclina es activa frente a *Mycobacterium marinum*, y la doxiciclina lo es frente a *Mycobacterium fortuitum*

BGN: bacilos gramnegativos; BLEE: β-lactamasas de espectro extendido.

Agentes antibacterianos que inhiben la síntesis de la pared bacteriana

A diferencia de las células eucariotas, las bacterias poseen una pared rígida situada por fuera de la membrana citoplasmática que evita la lisis inducida por el elevado gradiente de osmolaridad que suele existir entre el citoplasma bacteriano y el medio. La pared está constituida por una malla de moléculas de peptidoglucano cuyos precursores se sintetizan en el citoplasma celular, son transportados a través de la membrana citoplasmática y se ensamblan con la ayuda de enzimas situadas en la superficie de la misma conocidas como *proteínas fijadoras de penicilina* (*penicillin-binding proteins* [PBP]). Existen cinco antibióticos o familias de antibióticos que bloquean diferentes pasos de la síntesis de la pared bacteriana: 1) la *fosfomicina* bloquea la elaboración de los precursores del peptidoglucano; 2) la *cicloserina* es un análogo de la D-alanina que inhibe competitivamente la unión de este aminoácido a los precursores del peptidoglucano; 3) la *bacitracina* interfiere en el transporte a través de la membrana citoplasmática de las subunidades del peptidoglucano; 4) los

glucopéptidos (*vancomicina*, *telavancina*, *teicoplanina* y *dalbavancina*) actúan en un paso previo al de los β-lactámicos bloqueando los lugares de unión entre sí de las subunidades del peptidoglucano, y 5) los *β-lactámicos* inhiben la actividad de las PBP. El anillo β-lactámico tiene una estructura espacial similar a la del residuo acil-D-Ala-D-Ala de las cadenas del peptidoglucano, que es el sustrato natural de las PBP.

Los antibióticos que bloquean la síntesis de la pared bacteriana ejercen un efecto bactericida de intensidad proporcional al período de tiempo que permanecen por encima de la CIM (actividad tiempo-dependiente). *In vivo*, los β-lactámicos alcanzan la máxima eficacia cuando la concentración se mantiene por encima de la CIM frente al microorganismo causal, durante el 50%-70% del intervalo entre dos dosis consecutivas (el 50% para los carbapenemes, el 60% para las penicilinas y el 70% para las cefalosporinas). Por ello, es necesario adecuar el intervalo entre dosis a períodos no superiores a 4-6 veces la vida media y dar preferencia a antibacterianos con vida media larga o administrarlos en perfusión continua. La actividad bactericida no aumenta significativamente con incrementos de la concentración del antibiótico por encima del valor de la CBM. No obstante, si la densidad de la población bacteriana es elevada ($> 10^6$ UFC/mL), la CIM puede aumentar ostensiblemente. El fenómeno se conoce como *efecto inóculo* y puede justificar el empleo de dosis altas en las fases iniciales del tratamiento de infecciones graves. En líneas generales, salvo los carbapenemes, los antibióticos de este grupo apenas tienen efecto postantibiótico frente a bacilos gramnegativos. Ante microorganismos grampositivos (especialmente, *Staphylococcus aureus*), el efecto postantibiótico es de 1-2 h. La asociación de antibióticos que bloquean pasos sucesivos de la síntesis del peptidoglucano puede ser sinérgica.

La familia de los β-lactámicos incluye *penicilinas*, *cefalosporinas*, *carbapenemes* y *monobactámicos*. La actividad de un antibiótico β-lactámico depende de: a) la facilidad de difusión a través de las diferentes porinas de las bacterias gramnegativas; b) la afinidad por las β-lactamasas y su resistencia a la hidrólisis, y c) la afinidad por las PBP. Las diferencias que existen en estos parámetros entre los distintos β-lactámicos explican las amplias variaciones observadas en su espectro antibacteriano y, en las cefalosporinas, justifican la clasificación en generaciones (v. tabla 247-2).

Agentes antibacterianos que aumentan la permeabilidad de la pared bacteriana

Las *polimixinas* B y la E (o *colistina*) actúan a modo de detergentes sobre los lípidos de la pared y la membrana citoplasmática de las bacterias gramnegativas. *Daptomicina* es un lipopéptido cíclico con actividad bactericida. En presencia de calcio, las moléculas de daptomicina se agrupan y forman poros en la pared de bacterias grampositivas.

Agentes antibacterianos que inhiben la síntesis de proteínas en el ribosoma

Los *aminoglucósidos* y las *tetraciclinas* se unen a la subunidad 30S. Los primeros inhiben el inicio de la síntesis de proteínas, en tanto que las tetraciclinas impiden la unión del tRNA al complejo mRNA-ribosoma. Los aminoglucósidos son sustancias catiónicas de peso molecular relativamente alto, que atraviesan la pared de bacilos gramnegativos desplazando competitivamente a los iones de Mg y Ca que estabilizan las moléculas de lipopolisacárido. El paso a través de la membrana citoplasmática se realiza aprovechando la energía generada por el gradiente de protones. La presencia de iones de Mg y las situaciones que disminuyen el potencial transmembrana, como el pH ácido (orina), la osmolaridad elevada (orina, abscesos) o el ambiente anaeróbico (abscesos, necrosis tisular), reducen el paso del aminoglucósido al interior de la bacteria y aumentan ostensiblemente la CIM. *Macrólidos, cetólidos, lincosamidas, estreptograminas, anfenicoles* y *oxazolidinonas* se unen a la porción 50S del ribosoma e impiden la incorporación de nuevos aminoácidos o el paso de la proteína a través del canal de salida del ribosoma. La *mupirocina* compite con la isoleucina por la unión con la enzima que interviene en la síntesis de isoleucina-tRNA.

Los aminoglucósidos ejercen un efecto bactericida rápido y directamente proporcional a su concentración (actividad dependiente de la concentración). Para el resto de los antimicrobianos de este grupo, la actividad depende del tiempo. Todos tienen efecto postantibiótico de varias horas de duración. La asociación de antibacterianos que actúan sobre la misma región del ribosoma puede ser antagónica.

Antibióticos que inhiben la síntesis de ácidos nucleicos

Las *quinolonas* bloquean la actividad de la DNA girasa y/o de la topoisomerasa IV bacterianas, enzimas que se hallan involucradas en los cambios topológicos del DNA. La *nitrofurantoína* fragmenta las cadenas de DNA. Las *rifamicinas* bloquean la actividad de la RNA polimerasa y el *metronidazol*, en ambiente anaerobio, genera productos que degradan el DNA bacteriano. Las quinolonas, las rifamicinas y el metronidazol desarrollan una actividad bactericida dependiente de la concentración, seguida de efecto postantibiótico. En general, las quinolonas son menos activas con pH ácido y en presencia de iones divalentes.

Agentes antibacterianos que inhiben el metabolismo de la bacteria

Las *sulfonamidas* y el *trimetoprim* bloquean pasos sucesivos en la síntesis del ácido fólico. La asociación de una sulfamida (sulfametoxazol) con el trimetoprim se conoce por el nombre de *cotrimoxazol* y tiene un efecto sinérgico, en general bactericida y con escaso o nulo efecto postantibiótico.

Espectro de los agentes antibacterianos y mecanismos de resistencia

El espectro de actividad de las diferentes familias de agentes antibacterianos se expone en la tabla 247-2. Para cada familia de ellos se mencionan los microorganismos más frecuentes en patología humana que habitualmente son sensibles. La actividad intrínseca de los diferentes componentes de una familia puede variar ampliamente, y en la mayoría de los casos debe confirmarse con la práctica de un antibiograma.

Desde un punto de vista clínico, se considera que una bacteria es sensible a un agente antibacteriano cuando la concentración de este en el lugar de la infección es al menos cuatro veces superior al valor de la CIM. Una concentración por debajo de la CIM califica a la bacteria de resistente, y los valores intermedios, de moderadamente sensible. Los conceptos de sensibilidad y resistencia son absolutamente relativos y dependen tanto del

valor de la CIM como de la localización de la infección, de la dosis y de la vía de administración del agente antibacteriano.

Los mecanismos involucrados en la resistencia pueden clasificarse en cuatro grupos:

1. *Producción de enzimas inactivadoras,* como las β-lactamasas, las enzimas modificantes de aminoglucósidos y la cloranfenicol acetil-transferasa. Las β-lactamasas hidrolizan el anillo β-lactámico. La eficacia de la reacción depende del grado de afinidad entre el agente antibacteriano y la β-lactamasa, y de la rapidez de la hidrólisis. Las β-lactamasas son enzimas que tienen un peso molecular superior a 20.000 daltons. En las bacterias grampositivas se excretan al exterior, en tanto que, en las gramnegativas, no pueden atravesar la pared bacteriana y quedan atrapadas en el espacio periplásmico, lo que incrementa su rendimiento.
2. *Disminución de la permeabilidad de la pared bacteriana.* Los agentes antibacterianos que son hidrosolubles cruzan la pared de los bacilos gramnegativos a través de canales de naturaleza proteica (porinas) que contienen agua. La pérdida o modificación de las porinas puede reducir la velocidad de difusión del fármaco. En el caso de los β-lactámicos, este hecho aumenta el rendimiento de las β-lactamasas situadas en el espacio periplásmico.
3. *Existencia de un sistema de expulsión activo del agente antibacteriano.* Las bacterias poseen proteínas de membrana que funcionan como bombas de excreción de diversos productos residuales o tóxicos, con las que pueden eliminar además muchos de estos agentes antibacterianos. La hiperexpresión de alguno de estos mecanismos de excreción fisiológicos puede disminuir la concentración de antibióticos como los macrólidos con anillo de 14 y 15 átomos, las fluoroquinolonas, las tetraciclinas o los β-lactámicos.
4. *Cambios en la proteína diana.* Los agentes antibacterianos ejercen su acción mediante el bloqueo de la actividad de enzimas esenciales para la supervivencia de la bacteria. Estas enzimas pueden cambiar ligeramente su estructura y perder afinidad por el fármaco sin modificar su función. En otros casos, la resistencia procede de la

sobreproducción de la enzima o de la producción de enzimas distintas que tienen la misma función.

Las resistencias de alto nivel obedecen a menudo a la coexistencia de varios de los mecanismos descritos.

Todos los mecanismos de resistencia mencionados obedecen en último término a la aparición de cambios accidentales en la secuencia de bases del cromosoma (mutación) o a la presencia de material genético extracromosómico procedente de otras bacterias. Tanto las mutaciones como la transferencia de genes son fenómenos que se producen espontáneamente y no están relacionados con la presencia del antibiótico. La mutación sólo se pone de manifiesto si la bacteria se halla en un medio en el que las consecuencias de esta le confieren alguna ventaja sobre las bacterias normales. Así, en presencia del antibiótico, las mutantes resistentes sobreviven, y en el curso de 48-72 h, una vez eliminadas las bacterias sensibles, acaban por constituir el principal o único componente de la población bacteriana presente en el foco. El antibiótico no ha generado la mutación, simplemente ha ejercido una «presión selectiva» sobre la población sensible o, dicho de otro modo, ha dotado a la bacteria mutante de una ventaja «darwiniana» que le permite predominar sobre las bacterias normales.

La frecuencia de aparición de mutantes y el grado de resistencia generado en cada mutación varían según el microorganismo, la densidad de población bacteriana, el mecanismo de la resistencia y el antibiótico en cuestión. Para ciertos antibióticos, como las quinolonas de primera generación, la fosfomicina o el ácido fusídico, la probabilidad de encontrar en el seno de una población bacteriana una mutante con alto grado de resistencia es de alrededor de 10^{-5}-10^{-6}. En la mayoría de las infecciones, la densidad de población bacteriana en el foco supera estas cifras, de modo que el tratamiento con cualquiera de estos antibióticos comporta un riesgo elevado de selección de una mutante resistente. Lo mismo sucede con las infecciones producidas por micobacterias y la mayoría de los tuberculostáticos empleados en su tratamiento. En ambos casos, la única solución para evitar el desarrollo de resistencias consiste en asociar dos o más antibióticos que tengan mecanismos de acción diferentes, con el objeto

de reducir la probabilidad de aparición de mutantes resistentes, simultáneamente a ambos antibióticos, al producto del índice de resistencias de cada uno por separado, con lo que se obtiene una cifra de aproximadamente 10^{-10}-10^{-12}. Con otros antibióticos como aminoglucósidos, fluoroquinolonas y, a menudo, glucopéptidos, la aparición de mutantes resistentes es del orden de 10^{-8}-10^{-9}. Puede observarse una densidad de bacterias similar en las exacerbaciones de la bronquitis crónica y en infecciones de úlceras o heridas cutáneas. La resistencia generada por la mutación puede incrementar hasta ocho veces el valor de la CIM original. La estrategia para evitar la selección de la mutante se basa en obtener una concentración de antibiótico en el foco que supere al menos en 8-10 veces la CIM frente al microorganismo causante de la infección o, lo que es lo mismo, el índice terapéutico (relación entre concentración en el foco/CIM) debe ser igual o superior a 8-10. Para alcanzar este objetivo, es conveniente elegir antibióticos dotados de una elevada actividad intrínseca y administrarlos en dosis altas. Si se prescribe un aminoglucósido, hay que administrarlo en dosis única diaria y, si se emplea una fluoroquinolona, a menudo es necesario aumentar las dosis por toma y/o reducir los intervalos de administración.

Hasta aquí se ha hecho mención a la presión selectiva ejercida por el antibiótico sobre la población bacteriana procedente de un solo microorganismo. No obstante, cuando se utiliza un antibiótico en terapéutica, su efecto se manifiesta también sobre la flora polimicrobiana presente en la superficie de las mucosas no estériles. En dichas mucosas, el antibiótico determina la selección, la persistencia y la expansión de las cepas intrínsecamente resistentes. El enorme número de microorganismos diferentes y su amplio intervalo de CIM hacen inviables las soluciones aconsejadas anteriormente, consistentes en asociar dos o más antibióticos, aumentar la dosis del antibiótico y/o elegir antibióticos con elevada actividad intrínseca. De hecho, en esta circunstancia, cuanto más restringido sea el espectro del antibiótico empleado, menor será la «presión selectiva» ejercida sobre la flora de las mucosas. Las recomendaciones que son válidas para evitar la selección de mutantes resistentes en el foco de la infección son, a su vez, las que más probabilidad tienen de seleccionar flora resistente en la superficie de una mucosa. En esta circunstancia, la medida más eficaz

para evitar la selección de la cepa o mutante resistente es reducir en lo posible la duración del tratamiento.

La adquisición de genes de resistencia procedentes de otras bacterias tiene lugar a través de uno o más de los siguientes procesos: 1) *transformación* o captación de DNA libre presente en el medio externo; 2) *transducción* o transferencia de material genético de una bacteria a otra por medio de un bacteriófago, y 3) *conjugación* o transferencia por contacto directo entre dos bacterias. En este último caso, el elemento genético transferido es un plásmido. Otros elementos genéticos que pueden transportar genes de resistencia son los transposones y los integrones.

Inconvenientes del empleo de agentes antibacterianos

Los inconvenientes asociados al empleo de agentes antibacterianos pueden clasificarse en los siguientes apartados:

- *Efectos tóxicos.* Se trata de efectos producidos directamente por el fármaco y, por tanto, vinculados a su concentración sérica. Las dosis altas, el deterioro de la función renal y, a menudo, la edad del paciente se asocian a una mayor incidencia de toxicidad. En la tabla 247-3 se describen los efectos tóxicos más frecuentes de las principales familias de agentes antibacterianos.
- *Reacciones idiosincráticas.* La intolerancia digestiva manifestada en forma de dolor abdominal, náuseas o vómitos que puede observarse con la mayoría de los fármacos antibacterianos es a menudo una reacción idiosincrática. La anemia aplásica relacionada con el empleo de cloranfenicol es asimismo de aparición imprevisible. Otra reacción que puede incluirse en este apartado es la hemólisis asociada con la administración de una sulfonamida, cloranfenicol o nitrofurantoína en pacientes que tienen un déficit de G-6-PD.
- *Reacciones de hipersensibilidad.* Si bien es posible observar reacciones alérgicas con el empleo de cualquier agente antibacteriano, estas son particularmente frecuentes con el uso de

las penicilinas y las sulfonamidas. Pueden producirse reacciones de hipersensibilidad inmediata (primeras 72 h), mediadas por la presencia de IgE dirigidas contra metabolitos de la penicilina. Se manifiestan en forma de urticaria, edema angioneurótico y, más raramente, broncoespasmo o hipotensión. Las reacciones de hipersensibilidad tardía (a partir del tercer día) mediadas por IgM o IgG pueden expresarse en forma de exantema morbiliforme (especialmente con la ampicilina), eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, eritema pigmentario fijo, enfermedad del suero, vasculitis, nefritis intersticial (especialmente con meticilina), anemia hemolítica o fiebre. La administración de un β-lactámico en dosis altas y durante períodos prolongados puede producir leucopenia. Los enfermos que padecen una mononucleosis y los que reciben alopurinol tienen un mayor riesgo de presentar exantema con el empleo de las aminopenicilinas. En pacientes alérgicos a la penicilina se observa hipersensibilidad cruzada con las cefalosporinas (especialmente con las de primera generación) en menos del 3% de los casos. Probablemente, la incidencia es similar para los carbapenemes. El aztreonam puede administrarse sin riesgo. Las tetraciclinas, las sulfamidas y algunas fluoroquinolonas se han asociado a reacciones de fotosensibilidad. La administración de rifampicina de forma intermitente (> 3 veces por semana) puede originar la aparición de un cuadro seudogripal, que en casos excepcionales se asocia a trombocitopenia, hemólisis, *shock*, necrosis tubular aguda e insuficiencia renal. La complicación tiene probablemente una base inmunológica.

- *Efectos sobre la flora intestinal.* Un efecto adverso potencialmente grave observado con el empleo de prácticamente todos los agentes antibacterianos, administrados tanto p.o. como por vía i.v. y con independencia de la dosis, es el desarrollo de una colitis por cepas toxigénicas de *Clostridium difficile.* La infección se produce al disminuir o desaparecer, por efecto de los antibióticos, los microorganismos de la flora colónica que participan en el metabolismo de los ácidos biliares primarios. Las manifestaciones clínicas pueden presentarse incluso después de finalizado el tratamiento. La desaparición de determinados componentes de la

flora colónica puede alterar la circulación enterohepática de algunos fármacos, como los anticonceptivos orales (puede disminuir su efecto) o la digoxina (aumenta su actividad). Otra consecuencia del efecto del tratamiento antibacteriano sobre la flora de las mucosas es la colonización por *Candida*, enterococos, bacilos gramnegativos no fermentadores y *Staphylococcus* coagulasa-negativa resistentes a la mayoría de los agentes antibacterianos.

- *Interacciones con otros fármacos.* Los preparados que contienen cationes divalentes y trivalentes (Ca, Mg, Fe, Zn o Al), como los antiácidos o el sucralfato, entre otros, reducen la absorción intestinal de tetraciclinas, fluoroquinolonas y rifamicinas. Los aminoglucósidos y las penicilinas (especialmente las carboxipenicilinas) pueden inactivarse mutuamente si se administran en el mismo suero. El ciprofloxacino, los macrólidos con anillo de 14 átomos y la telitromicina disminuyen la actividad de las enzimas del citocromo P450, en tanto que las rifamicinas tienen un fuerte efecto inductor de la actividad enzimática, que se traduce en la aceleración del metabolismo de muchos fármacos que utilizan esta vía metabólica para su eliminación. Las sulfonamidas compiten con diversos fármacos (hipoglucemiantes orales, fenitoína, warfarina) por su unión con la albúmina, y aumentan su concentración sérica. El metronidazol y algunas cefalosporinas con el radical metiltiotetrazol (cefamandol, cefmetazol) interfieren en el metabolismo del alcohol (efecto «disulfiram»). El linezolid tiene un débil efecto inhibidor de la MAO.

Tabla 247-3

Efectos tóxicos de las principales familias de antibióticos

Agente antibacteriano	Efecto tóxico
Aminoglucósidos	*Nefrotoxicidad:* aumento de la creatinina y posible desarrollo de insuficiencia renal aguda, a menudo sin oliguria. *Ototoxicidad:* tanto auditiva como vestibular (estreptomicina). *Bloqueo neuromuscular*
β-lactámicos	*Neurotoxicidad:* en dosis altas pueden producir encefalopatía, mioclonías, convulsiones (especialmente con las penicilinas, la cefepima y el imipenem). *Alteraciones gastrointestinales:* la ceftriaxona puede originar concreciones biliares y excepcionalmente colecistitis
Daptomicina	*Toxicidad muscular:* miopatía (músculo esquelético) reversible al retirar el tratamiento. *Neumonía eosinofílica*
Glucopéptidos	*Síndrome del hombre rojo:* durante la perfusión de la vancomicina, sobre todo si se hace de forma rápida, puede aparecer una erupción pruriginosa en el cuello y la parte alta del tronco a veces acompañada de hipotensión; se debe a la liberación de histamina y se evita disminuyendo la velocidad de la perfusión (no es una reacción alérgica). *Alteraciones hematológicas:* leucopenia, trombocitopenia. *Nefrotoxicidad* y *ototoxicidad*, si se emplean dosis altas (para tratamiento de *Staphylococcus aureus* con CIM > 1 mg/L), se administra junto con otros fármacos nefrotóxicos o existe insuficiencia renal previa
Linezolid	*Alteraciones gastrointestinales:* dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea. *Hematológicas:* trombocitopenia y anemia (reversibles) con tratamientos de más de 15 días. *Neurotoxicidad:* neuritis óptica. *Acidosis láctica*
Macrólidos, cetólidos	*Alteraciones gastrointestinales:* dolor abdominal, náuseas y vómitos, especialmente con la eritromicina (la eritromicina se une a los receptores de la motilina). *Ototoxicidad:* asociada al empleo de dosis altas. *Hepatotoxicidad:* ictericia colestásica, dolor abdominal, fiebre (especialmente con el estolato de eritromicina y la telitromicina). La eritromicina i.v. puede causar flebitis, prolongación del QT y taquicardia ventricular polimórfica. *Exacerbación de la miastenia grave* (telitromicina)

Agente antibacteriano	Efecto tóxico
Nitroimidazoles	*Alteraciones gastrointestinales:* sabor metálico, estomatitis, glositis. *Neurotoxicidad:* neuropatía periférica sensitiva, encefalopatía, ataxia, convulsiones. Interferencia en el metabolismo del alcohol (efecto disulfiram)
Quinolonas	*Neurotoxicidad:* nerviosismo, insomnio, inestabilidad, temblores, convulsiones. *Osteoarticulares:* artralgias, tendinitis, fracturas de tendones. *Hepatotoxicidad*. *Fotosensibilidad. Hipoglucemia*
Rifamicinas	*Hepatotoxicidad:* aumento transitorio de las transaminasas, excepcionalmente hepatitis. Tiñe las secreciones de rojo
Sulfonamidas	*Hepatotoxicidad:* hepatitis. *Nefrotoxicidad:* debida a cristaluria (puede observarse si se emplean dosis altas, la diuresis es escasa y el pH de la orina es ácido). *Alteraciones hematológicas:* agranulocitosis, anemia aplásica, metahemoglobinemia. *Fotosensibilidad*
Tetraciclinas	*Alteraciones gastrointestinales:* náuseas, diarrea, úlcera esofágica, pancreatitis. *Alteraciones dentales y óseas:* acúmulo en las zonas de crecimiento del hueso y en los dientes (pigmentación de los dientes en el niño). *Hepatotoxicidad:* esteatosis hepática, especialmente si se administran durante el embarazo o se utilizan dosis altas por vía i.v. *Nefrotoxicidad:* aumento de BUN en pacientes con insuficiencia renal (no se observa con la doxiciclina, la minociclina o la tigeciclina). *Neurotoxicidad:* vértigo (minociclina), hipertensión craneal benigna. *Fotosensibilidad*

BUN: nitrógeno ureico en sangre; CIM: concentración inhibitoria mínima.

Parámetros farmacocinéticos de los agentes antibacterianos

En la tabla 247-4 se exponen las dosis, las vías de administración, el pico sérico, la semivida, el porcentaje de fijación proteica y la vía de eliminación de los principales agentes antibacterianos.

Tabla 247-4

Parámetros farmacocinéticos de los principales agentes antibacterianos

Agente antimicrobiano	Familia	Dosificación[a]	Vía de administración	Pico sérico (mg/mL)	Semivida (h)	Unión a proteínas (%)	Vía de eliminación
Amikacina	Aminoglucósido	20 mg/kg de peso cada 24 h	i.m., i.v.	50[b]	2-3	10	Renal
Amoxicilina	Penicilina	0,25-1 g/6-8 h	p.o.	8-24	1	20	Renal
Amoxicilina + ácido clavulánico	Penicilina + inhibidor de β-lactamasa	0,25-0,875 g + 0,125 g/h 8-12 h; 1-2 g + 0,2 g/6-8 h	p.o., i.v.	12[b]	1	22	Renal
Ampicilina	Penicilina	1-2 g/6-8 h	i.v.	40-60[b]	0,8-1	20	Renal
Azitromicina	Azálido	0,5 g/24 h	p.o., i.v.	3,6	40	10-50	Biliar
Aztreonam	Monobactam	1-2 g/8 h	i.m., i.v.	50-100[b]	1,7	60	Renal
Cefaclor	Cefalosporina	0,5-1 g/6-8 h	p.o.	13	0,8-1	25	Renal
Cefadroxilo	Cefalosporina	0,5-1 g/8-12 h	p.o.	16-30	1,2	20	Renal
Cefazolina	Cefalosporina	1-2 g/8 h	i.m., i.v.	64-180[b]	1,8	80	Renal
Cefditoreno pivoxilo	Cefalosporina	0,2-0,4 g/12 h	p.o.	2,5-4,5	1,3-2	88	Renal
Cefepima	Cefalosporina	1-2 g/8-12 h	i.m., i.v.	60-130	2	< 20	Renal
Cefixima	Cefalosporina	0,2-0,4 g/12-24 h	p.o.	2,7-4,5	3-4	70	Renal/biliar
Cefminox	Cefalosporina	2 g/12 h	i.v.	115	2,2	60	Renal
Cefonicid	Cefalosporina	1-2 g/24	i.m., i.v.	100-150[b]	4,5	98	Renal/biliar
Cefotaxima	Cefalosporina	1-2 g/6-8 h	i.m., i.v.	25-80[b]	1	40	Renal/biliar
Cefoxitina	Cefalosporina	1-2 g/4-6 h	i.m., i.v.	24-110[b]	0,8	70	Renal
Cefpodoxima	Cefalosporina	0,2-0,4 g/12 h	p.o.	2,5-4,5	2-3	20-40	Renal
Ceftarolina	Cefalosporina	0,6 g/8-12 h	i.v.	20	2,5	20	Renal
Ceftazidima	Cefalosporina	1-2 g/8 h	i.m., i.v.	40-80[b]	1,8	20	Renal
Ceftibuteno	Cefalosporina	0,2-0,4 g/12-24 h	p.o.	11-17	2,3	65	Renal
Ceftobiprol	Cefalosporina	0,5 g/8 h	i.v.	34	2,8	17	Renal
Ceftriaxona	Cefalosporina	1-2 g/24 h	i.m., i.v.	80-150[b]	8	90	Renal/biliar
Cefuroxima	Cefalosporina	0,75-1,5 g/8 h	i.m., i.v.	100[b]	1,4	40	Renal
Cefuroxima-axetil	Cefalosporina	0,25-0,5 g/12 h	p.o.	4-7	1,4	40	Renal
Ciprofloxacino	Fluoroquinolona	0,25-0,75 g/12 h	p.o.	2,5-4	4	30	Renal/biliar
		0,2-0,4 g/8 h	i.v.	4-7			
Claritromicina	Macrólido	0,25-0,5 g/12 h o 1 g/24 h (retardada)	p.o.	1,5-3	4-5	70	Renal/biliar
		0,5 g/12 h	i.v.	5,5[b]			
Clindamicina	Lincosamida	0,15-0,45 g/6-8 h	p.o.	4	2,5-3	85	Biliar
		0,6-0,9 g/6-8 h	i.m., i.v.	6-10[b]			
Cloxacilina	Penicilina	0,5-1 g/4-6 h	p.o., i.v.	100[b]	0,5	94	Renal
Colistina	Polimixina	2-3 MU/8 h o 4,5 MU/12 h	i.v.[c]	2-3	6-10	50	Renal
Cotrimoxazol[d]	—[d]	0,16 g + 0,8 g/8-12 h	p.o., i.m., i.v.	—[d]	—[d]	—[d]	—[d]
Dalbavancina	Glucopéptido	1 g (dosis única) + 0,5 g al cabo de 1 semana	i.v.	300	150-200	93	Renal
Daptomicina	Lipoglucopéptido	6-10 mg/kg/24 h	i.v.	58-99	8-9	92	Renal
Doripenem	Carbapenemes	0,5-1 g/8 h	i.v.	23	1	80	Renal
Doxiciclina	Tetraciclina	0,1-0,2 g/12-24 h	p.o., i.v.	3-6	20	90	Renal/biliar
Eritromicina	Macrólido	30-50 mg/kg/24	p.o., i.v.	10[b]	1,5-2	40-90	Biliar

Eritromicina	Macrólido	30-50 mg/kg/24 h	p.o., i.v.	10	1,5-2	40-90	Biliar
Ertapenem	Carbapenem	1 g/12-24 h	i.m., i.v.	150	4	95	Renal
Espiramicina	Macrólido	1 g/12 h	p.o.	1-1,5	4	10	Hepática[e]
Estreptomicina	Aminoglucósido	15 mg/kg/24 h	i.m.	20-50	2,5	35	Renal
Fosfomicina	Fosfonato	2-3 g (trometamol) dosis única	p.o.	20-30	6	< 5	Renal
		100-300 mg/kg/24 h	i.v.	90 (con 2 g)	3	< 5	Renal
Fusídico, ácido	—	0,5-1 g/8-12 h	p.o.	30-55	> 10	97	Hepática
Gentamicina	Aminoglucósido	5-7 mg/kg/24 h	i.m., i.v.	20[b]	2	10	Renal
Imipenem	Carbapenem	0,5-1 g/6-8 h	i.m., i.v.	10-70	1	10	Renal
Levofloxacino	Fluoroquinolona	0,5 g/24 h	p.o., i.v.	5	7	40	Renal
Linezolid	Oxazolidinona	0,6 g/12 h	p.o., i.v.	13	5	30	Biliar/renal
Meropenem	Carbapenem	0,5-1 g/6-8 h	i.v.	25-55	1	< 20	Renal
Metronidazol	Nitroimidazol	0,25-0,75 g/6-8 h	p.o., i.v.	20[b]	7-8	20	Renal
Minociclina	Tetraciclina	0,1-0,2 g/12 h	p.o., i.v.	4-6[b]	15-20	75	Biliar
Moxifloxacino	Fluoroquinolona	0,4 g/24 h	p.o.	3	13	< 40	Renal
Norfloxacino	Fluoroquinolona	0,4 g/12 h	p.o.	1,6	3-4	15	Renal
Penicilina G	Penicilina	1-3 MU/2-4 h	i.m.[f], i.v.	20-50	0,5	50	Renal
Piperacilina	Penicilina	2-4 g/6-8 h	i.v.	200-300	1,3	30	Renal/biliar
Piperacilina-tazobactam	Penicilina + inhibidor de β-lactamasa	2-4 g + 0,25-0,5 g/6-8 h	i.v.	34 (tazobactam)	1 (tazobactam)	–	Renal (tazobactam)
Rifampicina	Rifamicina	0,6 g/24 h	p.o.	10	3	75	Biliar/renal
Roxitromicina	Macrólido	0,15 g/12 h; 0,3 g/24 h	p.o.	7,5-11	12	95	Biliar/renal
Sulfametoxazol	Sulfamida	1 g/8-12 h	p.o., i.m., i.v.	40-100	10	70	Renal
Tedizolid	Oxazolidinona	0,2 g/24 h	p.o., i. v.	2	11	90	Biliar/renal
Teicoplanina	Glucopéptido	0,4 g/24 h	i.m., i.v.	20-50	> 70	> 90	Renal
Telitromicina	Cetólido	0,8 g/24 h	p.o.	2	9	70	Biliar/renal
Tigeciclina	Glicilciclina	0,1-0,5 g/12 h	i.v.	0,6-0,8	30-40	70	Biliar/renal
Tobramicina	Aminoglucósido	5-7 mg/kg/24 h	i.m., i.v.	20[b]	2	10	Renal
Trimetoprim	Diaminopirimidina	0,16-0,32 g/12 h	p.o.	2-3,4	10	50	Renal/biliar
Vancomicina	Glucopéptido	1 g/12 h	i.v.	25-40	6	50	Renal

MU: millones de unidades.

[a] La dosis mencionada es la habitual. Muchos agentes antibacterianos, especialmente las cefalosporinas por vía parenteral, pueden emplearse, en caso necesario, en dosis superiores a las aquí recomendadas.

[b] Pico sérico obtenido con la administración i.v.

[c] También puede administrarse por vía inhalatoria.

[d] Combinación de trimetoprim más sulfametoxazol.

[e] Metabolismo hepático y excreción en forma de metabolitos inactivos/menos activos.

[f] Por vía i.m. se emplea la penicilina procaína y la penicilina benzatina.

El paso de cualquier agente antibacteriano al líquido intersticial de los tejidos tiene lugar a través de los poros del endotelio capilar. La única

barrera a la difusión es la que impone el tamaño del poro. En estado de equilibrio, la concentración de antibiótico libre en el suero y el líquido intersticial es la misma. La rapidez con que se alcanza el equilibrio depende de la relación entre el área de la superficie vascularizada y el volumen del tejido. En la mayoría de los tejidos, esta relación es muy favorable (el valor de la superficie expresada en centímetros cuadrados [cm^2] dividido por el volumen en mililitros [mL] es > 100) y el equilibrio se alcanza en poco más de 10 min. En consecuencia, la concentración y la persistencia del antibiótico libre en el suero son medidas indirectas muy aproximadas de la concentración y persistencia del antibiótico en el intersticio de todos los tejidos, con excepción de las meninges y del globo ocular, que carecen de capilares fenestrados. La mayoría de las infecciones se desarrollan en el espacio intersticial.

Los β-lactámicos, los glucopéptidos y los aminoglucósidos tienen carácter hidrofílico y apenas penetran en el citoplasma celular. Su volumen de distribución es relativamente pequeño y está muy influido por la existencia de edemas o ascitis, por la acumulación de líquido en el tercer espacio y por los efectos del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. El aumento del volumen de distribución que se observa casi invariablemente en el paciente séptico, que se halla en situación crítica, determina que, en más del 50% de los casos, la administración de antibióticos hidrofílicos obtenga picos séricos sensiblemente inferiores a los observados en estudios realizados en población sana. Macrólidos, lincosamidas, oxazolidinonas, fluoroquinolonas, tetraciclinas y rifamicinas difunden bien al interior de las células.

Existe un conjunto de situaciones en las que la relación superficie vascularizada/volumen del tejido es muy baja; en ellas se incluyen los abscesos, los hematomas, los coágulos de fibrina, el tejido edematoso o isquémico, la luz bronquial, del oído medio y de los senos paranasales, el globo ocular, el líquido cefalorraquídeo y las cavidades pleural, peritoneal y articular. La curva concentración-tiempo del agente antibacteriano difiere del trazado que se observa en el suero en dos aspectos: 1) el pico se retrasa varias horas respecto al sérico y es siempre inferior a este, y 2) la vida media se alarga. En cierta medida, la dificultad de difusión puede solventarse con la creación de gradientes de difusión elevados mediante el

empleo de dosis altas, administradas en bolos por vía i.v. preferentemente de agentes antibacterianos que tengan una baja fijación proteica. La liposolubilidad y un bajo grado de ionización son asimismo factores que propician la difusión.

A pesar de que muchos agentes antibacterianos se eliminan predominantemente por la orina, en su mayoría alcanzan una concentración biliar similar o superior a la sérica, excepto en el caso de los aminoglucósidos, la vancomicina, el cloranfenicol, las sulfamidas y las polimixinas. Ninguno de ellos pasa a la bilis cuando existe obstrucción del flujo biliar.

Asociaciones de agentes antibacterianos

Las asociaciones de antibacterianos pueden resultar ventajosas en el tratamiento de muchas infecciones hospitalarias si se cumplen los siguientes principios: 1) se conoce el fundamento de la asociación; 2) se eligen las dosis y los agentes antibacterianos adecuados, y 3) se limita la asociación al tiempo mínimo necesario. Los siguientes motivos justifican la asociación de dos o más antibacterianos:

- *Evitar la selección de mutantes resistentes.* Como se ha comentado anteriormente, la asociación de dos agentes antibacterianos con diferente mecanismo de acción reduce la posibilidad de selección de una mutante que sea simultáneamente resistente a ambos a un valor de densidad de población bacteriana superior al habitualmente hallado en la patología humana. Uno de los aspectos de mayor importancia cuando se prescribe una asociación de fármacos antibacterianos con el objeto de evitar la selección de resistencias es entender que esta sólo tiene sentido en la fase inicial del tratamiento, cuando la carga bacteriana es muy elevada. Tras los primeros 3 días de tratamiento debe plantearse el paso a un régimen de monoterapia, con objeto de reducir la presión selectiva sobre la flora bacteriana de las mucosas. La antibioticoterapia empírica destinada a tratar una infección en la que se sospeche la participación de *P. aeruginosa* u otro microorganismo

multirresistente debe contener, desde el primer momento, dos agentes antibacterianos potencialmente activos.

- *Obtener un efecto sinérgico.* Cuando la CIM de un antibacteriano frente a un determinado microorganismo se halla próxima a la concentración de este en el foco de la infección, es necesario considerar la posibilidad de realizar asociaciones con objeto de obtener un efecto sinérgico. Esta situación se observa en infecciones por *Enterococcus* o por bacilos gramnegativos no fermentadores *(Pseudomonas, Acinetobacter, Stenotrophomonas)* y en infecciones por otros microorganismos localizadas en lugares poco accesibles al fármaco. Las asociaciones de un aminoglucósido con un agente antibacteriano que actúe sobre la síntesis de la pared bacteriana (β-lactámico, glucopéptido, fosfomicina) y de estos entre sí o con daptomicina, y la asociación de sulfametoxazol con trimetoprim, a menudo, son sinérgicas.
- *Aumentar el espectro de actividad antimicrobiana.* Existen al menos tres situaciones que pueden justificar la elección de un tratamiento empírico inicial de espectro antimicrobiano amplio obtenido con la asociación de dos o más agentes antibacterianos: a) la infección que cumple criterios de sepsis grave (existencia de *shock* o fracaso de un órgano); b) la infección polimicrobiana con participación de flora mixta (aerobia y anaerobia), y c) la infección en el enfermo que padece inmunodepresión grave.
- *Eliminar población bacteriana de erradicación «difícil».* El término *difícil* engloba determinadas poblaciones de bacterias cuya respuesta a los agentes antibacterianos no se correlaciona necesariamente con el valor de la CIM obtenido *in vitro* con los métodos estándar. Se trata de las variantes de colonia pequeña de *S. aureus* y de microorganismos que crecen en el citoplasma celular o se hallan en la capa profunda de una biopelícula. Estos microorganismos son la causa de la inmensa mayoría de las recidivas que se observan en clínica. Aún no se dispone de suficientes datos para establecer recomendaciones precisas sobre posibles asociaciones de fármacos antibacterianos potencialmente eficaces. La rifampicina y, en menor medida, algunas

fluoroquinolonas y la daptomicina muestran cierto grado de actividad frente a bacterias quiescentes.

Los inconvenientes de asociar fármacos antibacterianos son fácilmente medibles en términos de coste, toxicidad y aparición de flora resistente en la superficie de las mucosas; en cambio, las ventajas potenciales que se han comentado son a menudo difíciles de alcanzar y siempre costosas de objetivar.

Criterios para la elección de un agente antibacteriano

El tratamiento antibiótico de una infección bacteriana es tanto más eficaz cuanto más precozmente se instaure. En la inmensa mayoría de los casos, el tratamiento inicial debe elegirse empíricamente, según el(los) microorganismo(s) más probable(s) de acuerdo con el resultado de una tinción de Gram o con la localización de la infección, la edad del paciente, la enfermedad de base y las pautas de tratamiento antibacteriano que este haya recibido previamente. El resultado de los cultivos debe interpretarse correctamente. En primer lugar, ha de decidirse si el microorganismo aislado es «valorable». La decisión es especialmente importante si la muestra procede de un líquido que no es estéril. En segundo lugar, debe plantearse si el microorganismo identificado es el único causante de la infección o se trata de un proceso polimicrobiano.

Cuando se dispone de varios antimicrobianos activos *in vitro* frente a un determinado microorganismo, la elección debe basarse en:

- *Aspectos comunes a cualquier decisión terapéutica.* Se incluyen en este apartado la valoración de la edad y de la función renal y hepática, los antecedentes de hipersensibilidad, la existencia de un embarazo o de la lactancia, y el coste del tratamiento. Estas consideraciones son obvias y no requieren mayores comentarios.
- *La localización de la infección.* Básicamente debe plantearse si la infección es extracelular o intracelular y si se asienta en una

estructura con cociente superficie vascularizada/volumen de tejido alto o bajo.

- *La posible existencia de población bacteriana de erradicación «difícil»*. Sucede, por ejemplo, en infecciones que cursan con la formación de biopelículas.

Bibliografía especial

Jorgensen JH, Pfaller MA, Carroll KC, Funke G, Landry ML, Richter SS, et al. *Manual of Clinical Microbiology*. 11th ed. Washington, DC: American Society of Microbiology Press; 2015.

Livermore DM, Winstanley TG, Shannon KP. Interpretative reading: recognizing the unusual and inferring resistance mechanisms from resistance phenotypes. *J Antimicrob Chemother*. 2001;48(Suppl 1):87–102.

Mensa J, Soriano A, García-Sánchez JE, Marco F, Letang E, Linares P, et al. *Guía de terapéutica antimicrobiana*. Barcelona: Antares; 2019.

Procop GW. Molecular diagnostics for the detection and characterization of microbial pathogens. *Clin Infect Dis*. 2007;45(Suppl 2):99–111.

Sánchez C, Guerrero C. Recogida, transporte y procesamiento general de las muestras en el laboratorio de microbiología. In: Cercenado E, Cantón R, eds. *Procedimientos en Microbiología Clínica*. Madrid: Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica; 2003:1–27.

Infecciones estafilocócicas

L. Morata Ruiz

Á. Soriano Viladomiu

Los microorganismos del género *Staphylococcus* son cocos grampositivos que se agrupan en racimos, son inmóviles, no esporulados, dan positiva la reacción de la catalasa (a diferencia de los estreptococos) y generalmente crecen en aerobiosis, aunque también fermentan la glucosa en anaerobiosis. Actualmente se reconocen 36 especies distintas, y muchas de ellas forman parte de la microbiota de la piel y de las mucosas en humanos. *Staphylococcus aureus* tiene la capacidad de coagular el plasma gracias a un enzima que transforma el fibrinógeno en fibrina; esta es la principal característica que diferencia *S. aureus* de las restantes especies a las que, en conjunto, se denomina estafilococos coagulasa negativos (ECN). En medios de cultivo con sangre, las colonias de *S. aureus* son de color dorado y generalmente se rodean de un halo de hemólisis.

Infecciones por *Staphylococcus aureus*

Etiología y epidemiología

Staphylococcus aureus es uno de los microorganismos más frecuentemente aislados en infecciones comunitarias y nosocomiales. Datos procedentes de EE. UU. describen una incidencia anual de 28 a 35 casos por 100.000 habitantes-año y cerca de 300.000 pacientes con una infección por este microorganismo fueron atendidos durante el año 2003. *S. aureus* es el segundo microorganismo bacteriémico más frecuente sólo después de *Escherichia coli.* En infecciones comunitarias como las de piel y partes blandas, artritis séptica, osteomielitis, espondilodiscitis o endocarditis, *S. aureus* se encuentra entre los principales agentes etiológicos y en infección nosocomial es el microorganismo aislado con más frecuencia en infecciones de herida quirúrgica y el segundo en bacteriemia relacionada con el catéter después de los ECN. La morbimortalidad es muy elevada y, así, una infección nosocomial por *S. aureus* triplica la mortalidad y la duración media de ingreso hospitalario. Además, un porcentaje importante de estas infecciones se deben a cepas resistentes a la meticilina (SARM). En España, de acuerdo con los datos del último Estudio de Prevalencia de Infecciones Nosocomiales en España (EPINE), realizado en 2018, la prevalencia de SARM (número de SARM sobre el total de *S. aureus* aislados) se sitúa en el 30,2%, una cifra que desciende progresivamente desde que en el año 2009 alcanzara el 51%. Las infecciones por SARM tienen una morbimortalidad superior a la de las infecciones causadas por *S. aureus* sensible a la meticilina (SASM). Esto puede ser debido a que los pacientes con infección por SARM se encuentran en peores condiciones, a que reciben con mayor frecuencia un tratamiento antibiótico empírico inadecuado y a que los glucopéptidos son menos eficaces que los β-lactámicos.

En hospitales norteamericanos, la prevalencia de infección por SARM ha aumentado de forma importante debido a la emergencia de una cepa de adquisición comunitaria, que todavía es poco frecuente en Europa. Estas cepas se caracterizan por la producción de una exotoxina (leucocidina de

Panton-Valentine) capaz de producir lisis de los leucocitos polimorfonucleares, en la mayoría de los casos son resistentes sólo a β-lactámicos y permanecen sensibles a otros antiestafilocócicos como clindamicina, cotrimoxazol, tetraciclinas o linezolid.

El factor de riesgo más importante para padecer infección por *S. aureus* es ser portador de este microorganismo en la piel y las mucosas. Su principal reservorio ecológico es la fosa nasal, seguido de la faringe y la región perianal. A partir de estos reservorios puede diseminarse de forma transitoria a cualquier localización de la superficie cutánea y numerosos estudios han demostrado que en pacientes con infección estafilocócica la cepa invasiva es la misma que se encuentra en la fosa nasal (infección endógena). En adultos sanos, la tasa de portadores nasales oscila entre el 20%-40%, aunque es mayor en algunos colectivos identificados clásicamente como de mayor riesgo para padecer infección estafilocócica entre los que destacan los pacientes en diálisis (hemodiálisis o diálisis peritoneal), diabéticos, con artritis reumatoide, cáncer, usuarios de drogas por vía parenteral o alcohólicos.

Patogenia

Staphylococcus aureus produce enfermedad por invasión directa o mediante la acción de toxinas. La invasión directa puede producirse por la cepa presente en la piel o la mucosa del paciente (infección endógena) o por la inoculación de una cepa desde otra fuente (infección exógena). La presencia de una solución de continuidad permite la invasión por parte de *S. aureus* que estimula una compleja respuesta que atrae leucocitos polimorfonucleares responsables de eliminar la invasión mediante la fagocitosis del microorganismo y la formación de un absceso. En ocasiones esta respuesta es eficaz, pero *S. aureus* tiene diferentes mecanismos que le permiten evitar la acción del sistema inmunitario y progresar con la infección. Entre los elementos que permiten la invasión tisular y la evasión del sistema inmunitario destacan: 1) una cápsula de polisacáridos; 2) un amplio repertorio de moléculas de superficie como la proteína A y otras moléculas capaces de fijarse a proteínas de la matriz extracelular, como fibrinógeno *(clumping factor)*, fibronectina o colágeno; 3) la síntesis de toxinas y otras enzimas (coagulasas, lipasas, proteasas, hialuronidasas); 4)

la capacidad de sobrevivir en el interior de los fagocitos y células no profesionales de la fagocitosis (células endoteliales u osteoblastos), y 5) la formación de biocapas sobre material inerte.

Si *S. aureus* supera la barrera inmunológica inicial y produce bacteriemia, el riesgo de desarrollar una metástasis séptica a distancia (artritis, espondilitis o endocarditis), sobre tejidos previamente dañados que exponen proteínas de la matriz extracelular frente a las que *S. aureus* tiene receptores con una alta afinidad, es muy elevado. Además, este patógeno tiene la capacidad de internalizarse y sobrevivir en el interior de fagocitos y otras células (endotelio, osteoblasto) en cuyo interior reduce su actividad metabólica y la expresión de factores de virulencia para adquirir un fenotipo particular denominado variante de colonia pequeña (*small colony variant*) que le permite evitar la acción del sistema inmunitario y de los antibióticos y permite explicar el carácter recurrente de las infecciones estafilocócicas.

Las toxinas son proteínas sintetizadas por la bacteria y liberadas al medio con capacidad de dañar células eucariotas. Cabe distinguir tres tipos: a) toxinas con actividad frente a membranas, como las hemolisinas α, β, δ y γ, y la toxina de Panton-Valentine, que tienen actividad frente a leucocitos; b) superantígenos, entre los que destacan las enterotoxinas A y E, responsables de un cuadro de toxicoinfección alimentaria y la toxina del síndrome del *shock* tóxico (TSST-1), y c) toxinas exfoliativas, entre las que se encuentran ETA y ETB, responsables del síndrome de la piel escaldada.

Un elemento adicional en la patogenia de *S. aureus* es su capacidad de adherirse a superficies inertes y crecer formando biocapas. Estas estructuras evaden la acción del sistema inmunitario y los microorganismos que se encuentran en su interior son tolerantes a la acción de los antibióticos. Esta capacidad es particularmente importante en la patogenia de las infecciones sobre dispositivos médicos (p. ej., catéteres, prótesis valvulares o articulares).

Cuadro clínico

Las infecciones causadas por *S. aureus* son generalmente procesos supurativos localizados, aunque pueden progresar y dar lugar a infecciones profundas de mayor gravedad.

Infecciones de piel y partes blandas

Staphylococcus aureus es una causa frecuente de este tipo de infecciones que cabe dividir en superficiales, si afectan a epidermis o dermis, y profundas, si afectan a tejido celular subcutáneo, fascia o músculo. *S. aureus*, junto con *Streptococcus pyogenes*, es el microorganismo más frecuente, aunque la etiología estafilocócica ha aumentado en los últimos años y es más común cuando se identifica una puerta de entrada y en presencia de una colección supurada. En concreto, el absceso subcutáneo es la forma más frecuente de presentación de las infecciones producidas por SARM adquirido en la comunidad y productor de leucocidina de Panton-Valentine. La *fascitis necrosante* es una entidad poco frecuente y característicamente está producida por *S. pyogenes*, aunque *S. aureus* y, particularmente, cepas productoras de leucocidina de Panton-Valentine también pueden producir fascitis.

Bacteriemia y endocarditis

La *bacteriemia* por *S. aureus* es una entidad frecuente tanto en el ámbito comunitario como nosocomial y tiene una mortalidad del 10%-30%, que varía según el foco, las características del paciente y la sensibilidad de la cepa a la meticilina. La bacteriemia de adquisición comunitaria puede estar relacionada con una lesión cutánea (úlcera o traumatismo), aunque no es infrecuente que la puerta de entrada no sea evidente y el paciente acuda con fiebre y cuadro clínico focal (p. ej., artritis séptica). Es preciso realizar una anamnesis y una exploración física detalladas y, de acuerdo con los resultados, practicar exploraciones complementarias específicas para identificar localizaciones profundas como espondilodiscitis, endocarditis, pericarditis, abscesos musculares (psoas) o de vísceras abdominales (bazo, hígado) o endoftalmitis.

La bacteriemia nosocomial por *S. aureus* es frecuente y, en más del 50% de los casos, el origen es un catéter vascular. Un 10%-20% de los pacientes pueden desarrollar una metástasis séptica, y los principales factores de riesgo son la retirada tardía del catéter, la presencia de dispositivos intravasculares (p. ej., marcapasos, válvula cardíaca) y la persistencia de la bacteriemia tras 48-72 h del inicio de un tratamiento antibiótico adecuado. Estos datos indican la necesidad de un seguimiento clínico y

microbiológico mediante la práctica de hemocultivos de control en todos los pacientes con bacteriemia estafilocócica.

Staphylococcus aureus, de acuerdo con un estudio internacional reciente que revisaba más de 1.500 casos, es el agente etiológico del 32% de los casos de endocarditis infecciosa y se sitúa como el microorganismo más frecuente. Un porcentaje elevado de casos estaban relacionados con el uso de catéteres vasculares, especialmente los de uso prolongado (hemodiálisis, nutrición parenteral). La endocarditis izquierda suele afectar a pacientes mayores, con enfermedad valvular previa o prótesis valvular y tiene una mortalidad superior al 20%. La aparición de complicaciones mecánicas por destrucción del aparato valvular y las metástasis sépticas a distancia en aparato locomotor, vísceras abdominales, cutáneas, oculares o en el sistema nervioso central son frecuentes y en algunas series alcanzan el 50% de los casos. La endocarditis derecha afecta con frecuencia a válvulas sin lesión previa y característicamente se diagnostica en usuarios de drogas por vía parenteral y es frecuente la presencia de émbolos sépticos pulmonares. Es una entidad con una mortalidad significativamente inferior a la endocarditis izquierda.

Infecciones respiratorias

La neumonía por *S. aureus* representa menos del 10% de las neumonías de adquisición comunitaria, pero puede alcanzar el 20%-30% de las de adquisición nosocomial y en particular de las asociadas a la ventilación mecánica. La neumonía de adquisición comunitaria suele afectar a pacientes en edades extremas de la vida o con factores de riesgo como diabetes mellitus o alcoholismo, y debe sospecharse especialmente en enfermos que desarrollan una neumonía durante una epidemia de gripe. La presentación clínica es indistinguible de la neumonía producida por otros agentes patógenos, aunque es más frecuente la cavitación y el empiema. Recientemente se han descrito casos de neumonía comunitaria necrosante grave causada por cepas de *S. aureus* productoras de leucocidina de Panton-Valentine. Afecta a personas jóvenes sin enfermedad de base y, a diferencia de la neumonía causada por cepas no productoras de la leucocidina, se asocia con más frecuencia a hemoptisis, derrame pleural, leucopenia y progresión rápida a distrés respiratorio, con una mortalidad superior al 50%.

S. aureus puede causar también otras infecciones respiratorias como sinusitis, epiglotitis y bronquitis.

Infecciones osteoarticulares

Staphylococcus aureus es el principal agente etiológico de bursitis, artritis séptica y osteomielitis. La artritis séptica afecta principalmente a grandes articulaciones como rodilla, cadera u hombro, aunque hay formas poliarticulares con afectación de pequeñas y grandes articulaciones, con frecuencia secundarias a una diseminación hematógena a partir de una endocarditis izquierda. Es más frecuente en pacientes con artritis reumatoide, usuarios de drogas por vía parenteral o secundaria a una infiltración articular o lesión traumática.

La osteomielitis hematógena se localiza con frecuencia en la metáfisis de los huesos largos en niños y en la columna vertebral en adultos. En los últimos años, la incidencia de osteomielitis hematógena ha descendido y actualmente la forma más frecuente es la osteomielitis por contigüidad a partir de una úlcera neuropática o isquémica en el pie de pacientes diabéticos o en zonas de decúbito de pacientes encamados. También ha aumentado la osteomielitis secundaria a la inoculación directa del microorganismo por un traumatismo (p. ej., fracturas abiertas) o por un procedimiento quirúrgico, especialmente cuando se acompaña de la colocación de material extraño. Cabe distinguir dos formas de presentación clínica de la osteomielitis estafilocócica, aguda y crónica. Las formas agudas se caracterizan por la presencia de signos inflamatorios locales, fiebre, afectación del estado general y hasta en un 50% de los casos los hemocultivos son positivos. Las formas crónicas tienen poca repercusión sistémica y un curso caracterizado por recurrencias en forma de dolor local y apertura de una fístula con drenaje de material purulento. En estos casos es típica la presencia de hueso necrótico, secuestro óseo o material extraño (p. ej., prótesis articular).

Infecciones del sistema nervioso central

Staphylococcus aureus supone menos del 5% de las meningitis agudas adquiridas en la comunidad, y cuando aparece suele ser una complicación de una endocarditis izquierda por vía hematógena o como consecuencia de

la apertura de un absceso cerebral o epidural. Los abscesos cerebrales también se deben en su mayoría a una embolia séptica de una endocarditis izquierda, aunque pueden producirse por contigüidad a partir de una sinusitis o como complicación de una intervención quirúrgica. El absceso epidural es una complicación que puede aparecer hasta en el 30% de las espondilodiscitis estafilocócicas.

Infección urinaria

La infección urinaria por *S. aureus* es poco frecuente y está relacionada con el uso de sonda vesical o nefrostomía. Sin embargo, en caso de absceso renal o prostático siempre debe considerarse la etiología estafilocócica. Con frecuencia durante la bacteriemia estafilocócica puede aislarse *S. aureus* en la orina en ausencia de signos clínicos de infección urinaria. Diversos trabajos han demostrado que la presencia de bacteriuria es un factor independiente asociado a una mayor mortalidad en pacientes con bacteriemia.

Síndromes causados por toxinas estafilocócicas

El *síndrome del shock tóxico* estafilocócico está causado por la toxina TSST-1 y otras enterotoxinas que actúan como superantígenos. Fue descrito inicialmente en niños y posteriormente en mujeres que usaban tampones, aunque también puede aparecer secundariamente a infecciones estafilocócicas en diferentes localizaciones. Su incidencia ha disminuido de forma llamativa. Su presentación clínica varía entre cuadros leves que remedan un cuadro vírico y cuadros graves caracterizados por fiebre, hipotensión, eritrodermia y posterior descamación (que afecta predominantemente a palmas y plantas) y afectación de al menos tres órganos (rabdomiólisis, encefalopatía, insuficiencia renal o hepática). No se requiere el aislamiento de *S. aureus* en las muestras clínicas y, a diferencia del síndrome del *shock* tóxico estreptocócico, los hemocultivos sólo son positivos en el 5% de los casos. Las cepas causantes suelen ser sensibles a la meticilina y el cuadro tiene una mortalidad variable dependiendo de la forma de presentación.

El *síndrome de la piel escaldada* se debe a la producción de epidermolisinas. Es una dermatitis exfoliativa que afecta fundamentalmente

a niños. Suele iniciarse en el área perioral o periorbitaria y posteriormente se extiende a tronco y extremidades para formar grandes ampollas. El *signo de Nikolsky* (desprendimiento de las capas superficiales de la piel al friccionarlas con una presión leve) es positivo y, por lo general, no afecta a las mucosas, características que permiten diferenciarlo del síndrome de Stevens-Johnson o de la necroepidermólisis tóxica.

La toxicoinfección alimentaria se debe a la ingesta de un alimento contaminado por *S. aureus* productor de toxinas termoestables, de forma que a pesar de calentar el alimento y eliminar *S. aureus*, la toxina permanece en el producto. Tiene un período de incubación muy corto, de menos de 5 h, y se presenta con vómitos, dolor abdominal y diarrea. Se trata de un cuadro habitualmente autolimitado en 24-48 h.

Diagnóstico

El diagnóstico de las infecciones por *S. aureus* se puede realizar mediante examen microscópico de la muestra previa tinción de Gram, donde habitualmente se observa la presencia de cocos grampositivos agrupados en racimos y numerosos leucocitos polimorfonucleares. Se puede recuperar en cultivo a partir de cualquier material clínico y no requiere condiciones especiales de conservación. Crece en medios sólidos y líquidos habituales. La identificación de especie se realiza mediante detección de la producción de coagulasa que permite diferenciar *S. aureus* de los ECN. Existen técnicas rápidas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) que, además de identificar la especie, detectan la presencia de determinantes de resistencia (gen *mecA*) o genes que codifican toxinas. Para el estudio de brotes epidémicos se utilizan técnicas genotípicas de tipificación que permiten determinar si un grupo de cepas pertenecen al mismo clon.

Sensibilidad antimicrobiana

Más del 90% de las cepas de *S. aureus* son resistentes a la penicilina debido a la producción de penicilinasas. La meticilina y otras penicilinas semisintéticas (cloxacilina, oxacilina o nafcilina) son resistentes a la acción de las penicilinasas estafilocócicas. Se califican como sensibles a este grupo de antibióticos las cepas con una concentración inhibitoria mínima (CIM)

igual o inferior a 2 mg/L y resistentes a partir de una CIM igual o superior a 4 mg/L. La mayoría de los SASM son también sensibles a clindamicina, cotrimoxazol, tetraciclina, gentamicina y fluoroquinolonas (levofloxacino, moxifloxacino), pero hasta un 15% son resistentes a los macrólidos.

Actualmente el 30,2% de los aislamientos de *S. aureus* en los hospitales españoles son resistentes a la meticilina. Estos estafilococos son portadores de un casete cromosómico (SSCmec) que contiene genes que codifican la resistencia a diferentes antibióticos, además de la resistencia a la meticilina. Las cepas de SARM suelen tener una elevada tasa de resistencia a macrólidos y fluoroquinolonas, pero actualmente un alto porcentaje (≥ 80%) son sensibles a clindamicina, cotrimoxazol, tetraciclina o rifampicina. El punto de corte para definir la sensibilidad a vancomicina es una CIM igual o inferior a 2 mg/L. La resistencia a vancomicina por la adquisición del gen *vanA* (CIM ≥ 8 mg/L) es un hecho excepcional; sin embargo, es más frecuente la identificación de cepas con sensibilidad intermedia a la vancomicina (VISA, del inglés *vancomycin intermediate Staphylococcus aureus*) con una CIM igual a 4 mg/L. En España, estas cepas son todavía muy poco frecuentes. Las cepas de SARM son sensibles a linezolid y daptomicina, y el aislamiento de cepas resistentes a estos antibióticos es poco frecuente.

Tratamiento

El tratamiento de las infecciones producidas por SASM es un β-lactámico, preferiblemente cloxacilina o cefazolina por vía intravenosa en infecciones graves o amoxicilina-ácido clavulánico por vía oral en infecciones superficiales. Por vía oral, en caso de infecciones superficiales, se puede considerar como alternativa el uso de una cefalosporina de primera generación con una elevada biodisponibilidad (cefalexina), clindamicina, una fluoroquinolona (levofloxacino o moxifloxacino), cotrimoxazol o una tetraciclina (minociclina o doxiciclina).

De acuerdo con las guías de tratamiento de las infecciones por SARM, el tratamiento de elección de las infecciones graves es un glucopéptido. Para mejorar su eficacia en infecciones estafilocócicas, se recomienda iniciar el tratamiento con una dosis de 15 mg/kg de peso cada 12 h y en pacientes críticos administrar una dosis de carga de 25-30 mg/kg de peso y

monitorizar su concentración en sangre para alcanzar un valor en el valle igual o superior a 15 mg/L. En estos casos es preciso monitorizar la función renal porque la frecuencia de nefrotoxicidad, si se mantiene este nivel de vancomicina durante más de 5 días, es del 25%-30%. Por estos motivos, en infecciones graves (neumonía, bacteriemia o endocarditis) se recomienda buscar una alternativa. En caso de neumonía estafilocócica debe considerarse linezolid, por su mayor difusión al tejido pulmonar y los resultados de ensayos clínicos que sugieren una eficacia superior a vancomicina, o bien las nuevas cefalosporinas con actividad frente a SARM (ceftarolina o ceftobiprole). En un modelo animal de neumonía producida por SARM productor de leucocidina de Panton-Valentine en conejos, la ceftarolina, la clindamicina y el linezolid demostraron menores recuentos bacterianos en el tejido pulmonar y una menor concentración de toxina que la vancomicina.

En bacteriemia y endocarditis, los datos comparativos son escasos, pero la información procedente de estudios *in vitro*, modelos animales y estudios clínicos observacionales sugiere que la daptomicina es una alternativa eficaz. Estudios *in vitro* demuestran que la asociación de daptomicina con un β-lactámico o fosfomicina es sinérgica, por lo que dicha combinación puede considerarse de utilidad en infecciones estafilocócicas graves. Recientemente, se han incorporado al arsenal terapéutico nuevos lipoglucopéptidos, cefalosporinas y oxazolidinonas que han demostrado una eficacia similar a vancomicina en ensayos clínicos en infecciones de piel y partes blandas. Su mayor actividad intrínseca indica que pueden ser útiles en infecciones graves. Entre los nuevos lipoglucopéptidos destacan telavancina, oritavancina y dalbavancina, que se caracterizan por una actividad intrínseca 5-10 veces superior a la de la vancomicina frente a SASM y a SARM. Oritavancina y dalbavancina tienen una semivida de eliminación muy prolongada que permite su administración en dosis única. Los datos clínicos en infecciones de piel y partes blandas demuestran una tasa de curación similar a la observada con vancomicina. Recientemente se ha publicado la experiencia con dosis sucesivas de dalbavancina en el tratamiento de infecciones osteoarticulares, con buena tolerancia y un elevado porcentaje de curación. Entre las nuevas cefalosporinas destacan ceftarolina y ceftobiprole, que tienen interés por tratarse de los primeros β-lactámicos con actividad frente a SARM. Tienen una CIM frente a SASM y

SARM ≤ 1 mg/L y 2 mg/L, respectivamente. Los datos en infecciones de piel y partes blandas muestran una eficacia similar a la de la combinación de vancomicina y aztreonam. Por último, tedizolid, una nueva oxazolidinona de cuatro a ocho veces más activa que linezolid, ha demostrado una eficacia similar a linezolid en infecciones de piel y partes blandas pero con menor riesgo de toxicidad hematológica y no interacciona con los inhibidores de la recaptación de serotonina y de la monoaminooxidasa. En la tabla 248-1 se resumen las alternativas terapéuticas en las infecciones graves, y en la tabla 248-2 se muestran las dosis de los diferentes fármacos disponibles.

Tabla 248-1

Alternativas para el tratamiento de pacientes con infecciones graves por *Staphylococcus aureus*

Patrón de sensibilidad	Elección	Alternativa
Sensible a penicilina	Penicilina G	Cloxacilina Cefazolina
Sensible a meticilina (SASM)	Cloxacilina	Cefazolina Clindamicina Moxifloxacino Levofloxacino
Resistente a meticilina (SARM) o alérgicos a β-lactámicos	Linezolid Daptomicina Vancomicina	Teicoplanina Ceftarolina Ceftobiprol Oritavancina Dalbavancina Cotrimoxazol
Resistente a meticilina con sensibilidad disminuida (VISA) o resistencia a vancomicina (VRSA)	Linezolid Daptomicina Ceftarolina/ceftobiprole	Tedizolid

Tabla 248-2

Dosis habituales de los agentes antimicrobianos utilizados en las infecciones estafilocócicas

Fármaco	Dosis por vía oral	Dosis por vía intravenosa	Consideraciones
Cloxacilina	500 mg-1 g/4-6 h	2 g/4 h o 12 g en perfusión continua	En bacteriemia y endocarditis. AR
Amoxicilina-ácido clavulánico	500-875/125 mg/8 h	1.000-2.000/200 mg cada 6-8 h	Considerar en infecciones no graves. AR
Cefazolina	—	1-2 g/8 h	AR
Clindamicina	300-600 mg/8 h	600-900 mg/6-8 h	Tiene actividad antitoxina
Cotrimoxazol	160/800 mg/8-12 h	160/800 mg/8-12 h	Se puede usar por vía oral en tratamientos prolongados. AR
Moxifloxacino	400 mg/24 h	400 mg/24 h	Es la fluoroquinolona más activa frente a *Staphylococcus aureus*
Levofloxacino	500 mg/12-24 h	500 mg/12-24 h	Se puede usar por vía oral en tratamientos prolongados. AR
Vancomicina	—	15 mg/kg de peso cada 12 h	Ajustar la dosis para mantener una concentración en el valle ≥ 15 mg/L. En pacientes críticos considerar una dosis de carga de 25-30 mg/kg. AR
Teicoplanina	—	10-12 mg/kg de peso cada 24 h	También por vía intramuscular. AR
Linezolid	600 mg/12 h	600 mg/12 h	Tiene actividad antitoxina
Daptomicina	—	6 mg/kg cada 24 h	En infecciones graves es recomendable utilizar 8-10 mg/kg de peso cada 24 h. AR
Oritavancina	—	1.200 mg en dosis única	Tiene una semivida de eliminación muy prolongada. En dosis única es tan eficaz como 7-10 días de vancomicina en infecciones de piel y partes blandas
Dalbavancina	—	1.000 mg en una primera dosis, y una segunda dosis de 500 mg/semana 1.500 mg en dosis única	Tiene una semivida de eliminación muy prolongada. Una dosis (1.500 mg) o dos dosis (1.000 mg + 500 mg) son tan eficaces como 10-14 días de vancomicina en infecciones de piel y partes blandas
Ceftarolina	—	600 mg/12 h	Es activa frente a SARM. AR
Ceftobiprole	—	500 mg/8 h	Es activa frente a SARM. AR
Tedizolid	200 mg/24 h	200 mg/24 h	6 días de tratamiento son tan eficaces como 10 días de linezolid en infecciones de piel y partes blandas. Menor frecuencia de efectos adversos que linezolid

AR: requiere ajuste de dosis de acuerdo con la función renal; SARM: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina.

La duración del tratamiento antibiótico en infecciones superficiales suele ser de 7-10 días. En pacientes con bacteriemia no complicada, es decir, en ausencia de datos de endocarditis, metástasis séptica, dispositivos intravasculares o comorbilidad importante, la duración debe ser de 15 días, mientras que en bacteriemia complicada (endocarditis, metástasis sépticas o en presencia de un dispositivo intravascular) la duración se prolonga a 4-6 semanas y en osteomielitis relacionada o no con material protésico a 2-6 meses.

En infecciones causadas por cepas productoras de leucocidina de Panton-Valentine se aconseja la combinación con antibióticos que inhiben la síntesis proteica, como clindamicina o linezolid, ya que durante las primeras horas reducen la concentración tisular de toxina. La actividad de β-lactámicos y glucopéptidos frente a biocapas bacterianas (osteomielitis crónica o infecciones sobre material extraño) es reducida. Rifampicina, daptomicina o linezolid han demostrado mayor eficacia *in vitro* y en modelos animales frente a biocapas bacterianas. La experiencia clínica sugiere que la combinación de rifampicina con una fluoroquinolona es probablemente la opción más eficaz. Por último, la difusión de los β-lactámicos y glucopéptidos a áreas como el globo ocular o la meninge es baja. En este tipo de infecciones se recomienda la administración intraocular o intratecal del antibiótico y por vía sistémica el uso de linezolid, por su mayor difusión a estas áreas.

Profilaxis

El 20%-40% de la población es portadora nasal de *S. aureus.* Diversos estudios sobre infección de herida quirúrgica o bacteriemia en pacientes en programa de diálisis han puesto de manifiesto que la tasa de infección por *S. aureus* es significativamente superior en los portadores nasales. La descolonización nasal con una pomada de mupirocina al 2% junto con el lavado corporal con un jabón de clorhexidina durante 5 días ha demostrado una reducción significativa de la tasa de infección quirúrgica. De la misma forma, la descolonización nasal con mupirocina reduce el riesgo de bacteriemia en pacientes en diálisis. Sin embargo, es preciso monitorizar la

sensibilidad a mupirocina porque se han descrito cepas resistentes. En esto casos, la alternativa es el uso tópico de ácido fusídico.

En intervenciones quirúrgicas con riesgo de contaminación por *S. aureus* y especialmente si se acompañan de colocación de material protésico se recomienda administrar una cefalosporina de primera o segunda generación. En centros con una elevada incidencia de infección por SARM está justificado el uso profiláctico de un glucopéptido. Por último, para evitar la diseminación de SARM en los centros hospitalarios es importante promover medidas de control como la higiene de las manos, el aislamiento de los pacientes y la descolonización nasal de los portadores.

Infección por estafilococos coagulasa negativos

Etiología y epidemiología

Los ECN constituyen los microorganismos aislados más frecuentemente en el laboratorio de microbiología, ya que forman parte de la microbiota habitual de la piel de los seres humanos y con frecuencia pueden contaminar los cultivos cuando se practican sin tomar medidas de asepsia adecuadas, lo que dificulta la interpretación de su aislamiento. Durante mucho tiempo se ha menospreciado su valor patogénico, pero hoy se sabe que son responsables de un elevado número de infecciones relacionadas con todo tipo de dispositivos médicos y destacan como la primera causa de bacteriemia relacionada con el catéter o de infección sobre prótesis articulares. *Staphylococcus epidermidis* es la especie más patógena y se aísla en 45%-80% de las infecciones producidas por ECN, que en su mayoría están relacionadas con el uso de dispositivos artificiales como prótesis valvulares, vasculares o articulares, material de osteosíntesis, catéteres vasculares y de derivación de líquido cefalorraquídeo (LCR), entre otros. Generalmente producen infecciones nosocomiales, con excepción de algunos casos esporádicos de endocarditis sobre válvula nativa por *Staphylococcus lugdunensis* y las infecciones de vías urinarias causadas por *Staphylococcus saprophyticus.* Con frecuencia son multirresistentes y ello dificulta su tratamiento.

Patogenia

La patogenia de ECN radica en su capacidad de adherirse a la superficie inerte de cualquier material extraño y formar una biocapa. La contaminación de la superficie del material suele producirse durante el acto de su colocación o bien por vía hematógena. La formación de biocapas y la ausencia de otros factores de virulencia como exotoxinas, hacen que la forma de presentación clínica sea más silente que en el caso de las infecciones por *S. aureus* y en muchas ocasiones los síntomas típicos de

infección (fiebre, rubor y calor) están ausentes; la única manifestación es la disfunción del dispositivo (p. ej., hidrocefalia en infecciones asociadas a derivaciones de LCR). Sin embargo, algunas cepas de *S. epidermidis* y de otras especies de ECN (*S. saprophyticus*, *S. lugdunensis* o *S. schleiferi*) pueden sintetizar enzimas extracelulares y toxinas que les permite producir enfermedad aun en ausencia de un implante, como sucede en las cepas uropatógenas de *S. saprophyticus*.

Cuadro clínico

Infecciones intravasculares

Los ECN son la principal causa de bacteriemia relacionada con catéteres venosos centrales, especialmente en unidades de cuidados intensivos y en pacientes neutropénicos. El diagnóstico de bacteriemia relacionada con el catéter en pacientes con hemocultivos positivos para ECN es difícil, ya que estos microorganismos son contaminantes frecuentes. Habitualmente se emplean los hallazgos clínicos, el número de hemocultivos positivos y el tiempo de crecimiento para establecer su valor patogénico. A diferencia de *S. aureus*, el riesgo de metástasis sépticas a distancia es muy reducido, excepto en los pacientes portadores de dispositivos intravasculares como un marcapasos o una válvula cardíaca, y habitualmente la bacteriemia se soluciona con la retirada del catéter.

La endocarditis por ECN es casi siempre sobre válvula protésica, aparece durante los 12 meses posteriores a la intervención quirúrgica y se adquiere durante la intervención o como consecuencia de una bacteriemia originada habitualmente en un catéter durante el postoperatorio. Los ECN representan entre el 15% y el 40% de las infecciones sobre válvula protésica y pueden presentarse con un cuadro agudo durante el postoperatorio o de forma más indolente semanas o meses después de la intervención. En el 54% de los casos se acompañan de insuficiencia cardíaca y en hasta un 80% tienen complicaciones, como disfunción valvular y abscesos intracardíacos. La endocarditis por *S. lugdunensis* afecta a válvulas nativas, con frecuencia es de adquisición comunitaria y tiene una forma de presentación y agresividad muy similares a la endocarditis por *S. aureus.* A diferencia de otras especies de ECN suele ser sensible a cloxacilina.

Infecciones sobre dispositivos médicos

Los ECN se encuentran entre los principales agentes etiológicos de las infecciones relacionadas con dispositivos médicos como implantes ortopédicos, prótesis de mama o derivaciones del LCR. Habitualmente, la tasa de infección de estos procedimientos se sitúa por debajo del 5% durante el año posterior a su implantación.

Estas infecciones tienen un curso clínico solapado caracterizado por la disfunción del implante (p. ej., dolor en el caso de prótesis articulares o mamarias, hidrocefalia en infecciones de válvulas de derivación del LCR) y, con frecuencia, cursan con ausencia de los síntomas habituales de infección (fiebre y signos inflamatorios locales). También las alteraciones típicas de infección en el líquido articular, en caso de infecciones sobre prótesis articulares, o en el LCR, en infecciones sobre derivaciones del LCR, pueden ser muy discretas y en su ausencia no se puede descartar la infección por ECN. En muchos casos, la evidencia de que el dispositivo está infectado no se tiene hasta que se procede a su retirada y se realizan cultivos profundos del tejido periprotésico o del propio material.

Los ECN también aparecen como agentes etiológicos frecuentes en las osteomielitis asociadas a pie diabético, aunque la interpretación de su aislamiento debe considerarse con cautela, especialmente si la muestra se ha tomado con una torunda sobre la superficie de la úlcera.

Infección del tracto urinario

Staphylococcus saprophyticus es una causa frecuente de infección no complicada del tracto urinario en mujeres jóvenes. Su capacidad para producir infección urinaria radica en la presencia en su superficie de proteínas que se fijan al epitelio urotelial y en la producción de ureasa, una enzima que por un lado hidroliza la urea (presente en altas concentraciones en la orina) y la transforma en amonio, una fuente de nitrógeno para la bacteria y que, por otro lado, daña el epitelio urinario y favorece la invasión.

Diagnóstico

Los ECN se recuperan con facilidad de las muestras clínicas en los medios habituales de cultivo del laboratorio. La identificación de las distintas

especies se realiza mediante pruebas bioquímicas específicas, pero es relativamente complicado y, por este motivo, en muchas ocasiones no se identifican y se informan como ECN. Actualmente, se dispone de técnicas de identificación modernas basadas en espectrometría de masas que facilitan la identificación de la especie.

Dado que los ECN contaminan con frecuencia las muestras, su interpretación es difícil. En muestras de sangre, el resultado se considera significativo cuando se aíslan en al menos dos hemocultivos y las cepas tienen el mismo antibiograma. La incorporación de sistemas automatizados que informan del tiempo de crecimiento permite una aproximación al inóculo presente en la sangre y algunos autores han sugerido que pueden considerarse verdaderos agentes patógenos los aislados que tienen un tiempo de positividad (TP) inferior a 24 h. Esta información puede ser de gran utilidad en aquellas circunstancias clínicas en que sólo se toma un hemocultivo, como en los neonatos. El TP también puede ser útil para identificar el origen de la infección; así, un TP inferior a 2 h en el hemocultivo tomado a partir de un catéter respecto al hemocultivo tomado de una vena periférica es altamente sugestivo de bacteriemia relacionada con el catéter. El diagnóstico definitivo se obtiene mediante el cultivo de la punta del catéter.

De la misma forma que en los hemocultivos, en infecciones profundas se recomienda la toma de varias muestras para facilitar la interpretación del hallazgo de ECN y, en general, se considera necesario el aislamiento del mismo aislado (de acuerdo con el antibiograma) en al menos dos muestras.

El rendimiento del cultivo de tejido situado alrededor de un implante infectado es bajo y, en algunas series de infección sobre prótesis articulares, hasta un 20% de los pacientes con clínica y hallazgos histopatológicos sugestivos de infección tienen cultivos negativos. Esto puede deberse a que la mayor parte de los ECN se encuentran adheridos a la superficie del implante formando una biocapa. Datos recientes demuestran que sumergir el material extraño (p. ej., prótesis, válvula) en un medio líquido y someterlo durante unos minutos a un baño de ultrasonidos aumenta el rendimiento de los cultivos.

Sensibilidad antimicrobiana

Los ECN, especialmente *S. epidermidis* y *S. haemolyticus*, tienen una tasa de resistencia a meticilina del 60%-80%. El mecanismo de resistencia es idéntico al de *S. aureus*, así como los métodos de detección. Es frecuente la resistencia a otros grupos de antibióticos como fluoroquinolonas, aminoglucósidos, clindamicina, cotrimoxazol o rifampicina, que en general es más elevada que en *S. aureus*. La resistencia a glucopéptidos es excepcional, aunque se han descrito cepas de *S. haemolyticus* con CIM de teicoplanina elevadas. Se han descrito cepas resistentes a nuevos antibióticos como linezolid y daptomicina, pero son poco frecuentes. *S. saprophyticus* y *S. lugdunensis* raramente son resistentes a los β-lactámicos.

Tratamiento

En las infecciones por ECN el tratamiento, además de la selección de un antibiótico, con frecuencia obliga a plantearse la necesidad de retirar el implante infectado. En la bacteriemia relacionada con un catéter, la retirada del catéter es suficiente en la mayoría de los casos y se recomienda mantener o iniciar un tratamiento antibiótico sólo en pacientes con fiebre persistente o portadores de un dispositivo intravascular (p. ej., marcapasos, válvula cardíaca) o recientemente intervenidos de un implante extravascular (p. ej., prótesis articular). Si el catéter no se puede retirar, es preciso mantener el tratamiento antibiótico por vía parental durante 10-15 días y realizar un sellado de todas las luces del catéter con una solución de antibiótico o antiséptico y heparina durante un mínimo de 6-12 h al día durante 2 semanas. El antibiótico de elección, de acuerdo con las últimas guías, es vancomicina y, aunque no se dispone de datos, es razonable recomendar dosis similares a las descritas para el tratamiento de la bacteriemia por *S. aureus*, al menos en casos de infección grave. En la endocarditis sobre válvula protésica se recomienda la asociación de vancomicina con gentamicina y rifampicina; sin embargo, la gravedad de esta entidad, la escasa experiencia clínica con la citada pauta y la pobre actividad de vancomicina frente a biocapas sugiere la necesidad de buscar pautas alternativas. Daptomicina es un lipopéptido con una actividad bactericida rápida frente a grampositivos y más activo frente a biocapas que los glucopéptidos, por lo que puede sustituir a la vancomicina.

Las infecciones precoces (4 semanas desde la colocación) sobre implantes pueden tratarse sin retirada del material. En infecciones crónicas suele ser necesario retirar todo el material extraño para alcanzar tasas de curación superiores al 80%. En este tipo de infecciones es preciso dar preferencia a aquellos antibióticos con actividad frente a biocapas de acuerdo con lo descrito en el tratamiento de las infecciones por *S. aureus*.

Profilaxis

En los procedimientos de colocación de un dispositivo médico es esencial practicar una asepsia adecuada de la piel para evitar la colonización de la superficie del implante por ECN. Actualmente, se recomienda el uso de clorhexidina por su mayor eficacia. A pesar de que se trata de una intervención quirúrgica limpia, en todo procedimiento que comporta la colocación de un implante se recomienda el uso de profilaxis antibiótica, ya que la presencia de material extraño dificulta la acción del sistema inmunitario del hospedador y reduce la concentración de bacterias necesaria para establecer una infección. La recomendación más extendida es una cefalosporina de primera generación, aunque la resistencia de ECN a los β-lactámicos es muy elevada, por lo que en aquellos centros donde la incidencia de infección por ECN resistente a meticilina sea elevada puede ser necesario incorporar un glucopéptido a la pauta de profilaxis.

Bibliografía especial

Fowler VG, Miró JM, Hoen B, Cabell CH, Abrutyn E, Rubinstein E, et al. Staphylococcus aureus endocarditis: a consequence of medical progress. JAMA 2005;293:3012-21.

Fowler VG, Olsen MK, Corey GR, Woods CH, Cabell CH, Reller LB, et al. Clinical identifiers of complicated Staphylococcus aureus bacteremia. Arch Intern Med 2003;163:2066-72.

Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, Fridkin S, Gorwitz RJ, et al. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of America for the treatment of methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections in adults and children. Clin Infect Dis 2011;52:e18-55.

Mensa J, Soriano A, Llinares P, Barberán J, Montejo M, Salavert M, et al. Guía de tratamiento antimicrobiano de la infección por Staphylococcus aureus. Rev Esp Quimiot 2013;26:1-84.

Rybak M, Lomaestro M, Rotschafer JC, Moellering R, Craig W, Billeter M, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: A consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. Am J Health-System Pharm 2009;66:82-98.

249

Infecciones causadas por estreptococos, enterococos y otros cocos grampositivos

M. Giménez Pérez

P. Tudela Hita

Infecciones causadas por estreptococos

El género *Streptococcus* está formado por cocos grampositivos que se agrupan en parejas o cadenas de longitud variable. La mayoría de ellos son anaerobios facultativos, es decir, pueden crecer en presencia o ausencia de oxígeno. Algunos pueden ser capnofílicos y otros crecen mejor en atmósfera anaerobia. Son microorganismos nutricionalmente exigentes, por lo que necesitan medios de cultivo suplementados con sangre. Los miembros del género *Streptococcus* pueden formar parte de la flora comensal de piel y mucosas, pero también ser causa de diferentes síndromes clínicos.

Taxonomía y clasificación

La diferenciación de los microorganismos del género *Streptococcus*, con importancia clínica, se basa en el tipo de hemólisis en agar sangre, en las diferencias antigénicas del polisacárido de la pared celular y en las características bioquímicas. Los estreptococos β-hemolíticos dan lugar a una hemólisis total en agar sangre, los α-hemolíticos una hemólisis parcial y los γ-hemolíticos (hidrato de carbono C), ausencia de hemólisis.

En 1933, Lancefield clasificó los estreptococos, según los antígenos de la pared bacteriana, en diferentes grupos serológicos (A, B, C, D, F, G). En 1980, los estreptococos del grupo D de las especies *faecalis* y *faecium*, entre otras, se clasificaron en el nuevo género *Enterococcus*. A finales de la década de los noventa, los estreptococos del grupo *bovis* (grupo D no enterococo) fueron reclasificados basándose en sus diferencias fenotípicas y genotípicas en las siguientes especies: *Streptococcus gallolyticus* subespecie *gallolyticus* (anteriormente *S. bovis*, biotipo I), *Streptococcus lutetiensis*, también llamado *Streptococcus infantarius* subespecie *coli*, *Streptococcus infantarius*, también llamado *Streptococcus infantarius* subespecie *infantarius* (previamente *S. bovis*, biotipo II/1), y *Streptococcus pasteurianus*, también llamado *Streptococcus gallolyticus* subespecie *pasteurianus* (antes *S. bovis*, biotipo II/2). Posteriormente, los estudios

moleculares del RNA 16 S ribosómico han permitido clasificar de manera adecuada diferentes cocos grampositivos tipo estreptococo en otros géneros como *Leuconostoc*, *Pediococcus*, *Gemella*, *Aerococcus* o, en el caso de los estreptococos piridoxal dependientes, en dos nuevos géneros, *Abiotrophia* y *Granulicatella.* Aunque va siendo cada vez más frecuente la identificación de los estreptococos mediante espectrometría de masas, la clasificación basada en las características fenotípicas es todavía muy utilizada en los laboratorios de microbiología clínica (tabla 249-1). En los últimos años están apareciendo nuevos taxones, y produciéndose cambios en los ya existentes, como resultado de los estudios del microbioma humano y de las diferentes estrategias de secuenciación genómica.

Tabla 249-1

Clasificación de los estreptococos

Especie	Grupo Lancefield	Hemólisis	Comentarios
S. pyogenes	A	β	Infecciones piógenas. Faringitis, infecciones cutáneas
S. agalactiae	B	β	Infecciones piógenas. Sepsis y meningitis neonatal. Infecciones en adultos con factores de riesgo
S. dysgalactiae spp. *Equisimilis*	C, G	β	Infecciones piógenas. Infecciones cutáneas y sepsis
S. pneumoniae	—	α	Infecciones respiratorias, meningitis
Grupo *anginosus*	A, C, F, G o no se detecta antígeno	β, α, δ	Estreptococo del grupo *viridans*. Anteriormente grupo *milleri* Compuesto por tres especies: *S. anginosus*, *S. constellatus*, *S. intermedius*
Grupo *mitis*	—	α	Estreptococo del grupo viridans. Incluye *S. mitis*, *S. oralis*, *S. sanguinis* y *S. gordonii*, entre otros. Causantes de endocarditis y sepsis en pacientes neutropénicos
S. gallolyticus, *S. lutetiensis*, *S. infantarius*, *S. pasteurianus*	D	α, δ	Anteriormente *S. bovis* o grupo D no enterococo

Epidemiología y patogenia

Las diferentes especies de estreptococos pueden encontrarse como parte de la flora comensal de la boca, el tubo digestivo y el aparato genital femenino. Dentro de los estreptococos del grupo *viridans*, *Streptococcus* del grupo *mitis (S. mitis, S. oralis, S. sanguinis, S. gordonii), Streptococcus* grupo *salivarius* y *Streptococcus mutans*, son la flora predominante de la mucosa oral. Los estreptococos del grupo *anginosus* también llamado grupo *milleri (S. anginosus, S. constellatus, S. intermedius)* son más frecuentes en el intestino. Los estreptococos β-hemolíticos de los grupos A, B, C y G pueden encontrarse en todo el tubo digestivo y de forma transitoria en la piel. Debido a su localización habitual los estreptococos del grupo *mitis* pueden causar endocarditis tras manipulación dentaria o sepsis en pacientes neutropénicos con mucositis. En cambio, la bacteriemia por estreptococos del grupo *anginosus* suele tener un foco piógeno hepatobiliar.

Streptococcus pyogenes, o estreptococo β-hemolítico del grupo A (SBGA), posee una serie de factores de virulencia que están implicados en la patogenia de la faringitis, escarlatina, síndrome del *shock* tóxico estreptocócico, erisipela y fascitis necrosante. La proteína M es un antígeno situado en las fimbrias de su pared celular y que protege a la bacteria de la fagocitosis; de hecho, las cepas que no expresan esta proteína son avirulentas. Otras proteínas de la superficie celular como SfbI y PrtFI se comportan al igual que la proteína M como adhesinas, lo que permite la fijación de la bacteria a la fibronectina de las células epiteliales. La cápsula de *S. pyogenes*, compuesta por ácido hialurónico, es también un factor de virulencia ya que protege de la fagocitosis mediada por el complemento. Además, favorece la adhesión de la bacteria a las células epiteliales, al regular la interacción de la proteína M y otras adhesinas y actuar ella misma como nexo de unión con la proteína transmembrana CD44, lo que hace posible la invasión tisular del estreptococo.

Las exotoxinas eritrogénicas o pirogénicas son las responsables de la erupción presente en la escarlatina. Estas proteínas se comportan como superantígenos que al unirse al CMH-II y a la cadena ß de los LT los activa de manera inespecífica, lo que produce una liberación masiva de citocinas. Estas son las responsables de la producción de *shock* y lesión tisular. Las toxinas SpeA y SpeC se asocian con la producción de *shock* tóxico en pacientes con fascitis necrosante, piomiositis y otras infecciones causadas por *S. pyogenes*. Los serotipos de *S. pyogenes* que causan con más

frecuencia este síndrome son el M1, M3 y M18 en pacientes con factores de riesgo como diabetes mellitus, varicela o alcoholismo. En los últimos años se ha detectado un incremento de una clona pandémica portadora de M1 causante de infección invasiva por *S. pyogenes*, incluyendo fascitis necrosante.

La estreptocinasa es un factor secretado por el estreptococo del grupo A y por otros β-hemolíticos que disuelve los coágulos formados y favorece la invasión tisular de la bacteria. Las estreptolisinas S y O son hemolisinas capaces de lisar eritrocitos, leucocitos y plaquetas, tras contacto directo. Frente a la estreptolisina O se forman fácilmente anticuerpos, lo que tiene utilidad para documentar una infección reciente (prueba ASLO).

Cuadro clínico

Se describen en esta sección las manifestaciones clínicas de las especies más frecuentes y representativas.

Infección por *Streptococcus pyogenes*

Puede formar parte de la flora habitual de la orofaringe, tubo digestivo, tracto genital y zonas de piel humedecidas.

Faringoamigdalitis aguda

El SBGA es el principal agente causal de este cuadro en niños y jóvenes, con transmisión por vía aérea. Se presenta con un cuadro agudo de fiebre alta y odinofagia; ocasionalmente puede haber escalofríos, anorexia y vómitos. A la exploración se observan unas amígdalas hiperémicas, con exudado blanquecino, y suelen palparse adenopatías locorregionales (submandibulares, laterocervicales) que son dolorosas. El cuadro puede ser difícil de diferenciar del producido por rinovirus, adenovirus, coronavirus y *parainfluenzae* (suelen presentarse con rinorrea, tos y conjuntivitis) y por virus del herpes simple, EBV y HIV. Las complicaciones posibles son la formación de un absceso periamigdalino y la otomastoiditis. En este caso, es posible que se detecte bacteriemia.

Escarlatina

Se trata de una erupción cutánea eritematosa en tórax y cuello, enantema palatino y lengua aframbuesada. Está producida por exotoxinas de estreptococos parasitados por un bacteriófago (virus que infecta exclusivamente bacterias). Puede seguir a diferentes cuadros estreptocócicos, pero más frecuentemente a la faringoamigdalitis. En la actualidad es poco frecuente.

Infecciones de piel y partes blandas

La celulitis característica es la erisipela, constituida por una zona eritematosa y caliente, bien delimitada y que puede tomar aspecto de piel de naranja, habitualmente en la cara o las extremidades inferiores. A menudo está en relación con una herida quirúrgica, un microtraumatismo (*piercing*, venopunción en usuarios de drogas), dificultad de drenaje linfático (linfedema posmastectomía) o a un proceso de micosis vecino (dedos de los pies). Suele provocar afectación del estado general y fiebre. Característicamente, en la resolución del cuadro la zona afecta presenta descamación.

Impétigo

Es una infección superficial de la piel (epidermis), en ocasiones de origen mixto con *Staphylococcus aureus*, que presenta un cierto componente vesiculoso («gotas de ámbar»), más característica de niños y con aparición en pequeños brotes.

Fascitis necrosante

Es una infección de la piel, el tejido celular subcutáneo y la fascia muscular. Suele originarse sobre zonas con un traumatismo previo (quirúrgico o accidental), que puede ser más o menos evidente; algunos factores especialmente favorecedores son la diabetes mellitus, la venopunción de los usuarios de drogas y las zonas mal vascularizadas. Se inicia con un área eritematosa sobre la que aparecen bullas y evoluciona de forma muy rápida hacia una extensa necrosis, con fiebre y afección del estado general. La puerta de entrada puede ser evidente o inaparente. La evolución suele ser grave, con tendencia al *shock* séptico. En ocasiones puede acompañarse de miositis, con elevación de enzimas musculares (forma gangrenosa).

Bacteriemia primaria

El punto de partida suele ser cutáneo, aunque pueda ser en ocasiones inaparente. Suele afectar a pacientes con edad avanzada, enfermedades de base, infección por el HIV o usuarios de drogas por vía parenteral. Una forma específica es la *sepsis puerperal*, actualmente ya poco frecuente.

Neumonía

Suele ser complicación de una infección respiratoria vírica previa (gripe, varicela). Se caracteriza por una evolución explosiva con tendencia a desarrollar empiema, mediastinitis y/o pericarditis. Es más frecuente en pacientes de edad avanzada.

Síndrome del *shock* tóxico estreptocócico

Se trata de un cuadro mediado por exotoxinas, consistente en fiebre con dolor en extremidades inferiores y *shock*, que puede superponerse a las infecciones cutáneas o ginecológicas citadas previamente. Puede haber coagulación intravascular diseminada.

Otras infecciones

El SBGA puede ser causa de abscesos, sinusitis, otitis media, otomastoiditis, meningitis, endocarditis, sepsis neonatal, vulvovaginitis en niñas, artritis y osteomielitis.

Complicaciones inmunológicas

Algunos SBGA pueden dar lugar a cuadros postinfecciosos de mecanismo inmunológico. El paradigma de estas entidades es la fiebre reumática, pero también pueden desencadenar glomerulonefritis aguda postinfecciosa y eritema nudoso (v. apartados correspondientes). En los últimos años se ha descrito una entidad, en niños, denominada *PANDAS* (del inglés *pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infection*), consistente en mioclonías, distonías y tics, atribuidos a un trastorno autoinmune tras infección estreptocócica.

Fiebre reumática

En la actualidad es muy infrecuente en nuestro entorno. Afecta fundamentalmente a niños y jóvenes menores de 30 años, tras una infección estreptocócica (sobre todo amigdalitis, aunque se han observado después de otros cuadros). La patogenia no es bien conocida, pero parece depender de dos factores: por una parte, una cierta disposición genética y, por otra, la producción de fenómenos inflamatorios de naturaleza autoinmune (desencadenados por la infección estreptocócica) con actividad sobre las estructuras valvulares y la sinovial.

El cuadro se caracteriza por fiebre con una poliartritis migratoria de predominio en miembros inferiores. En la exploración se puede apreciar la aparición de soplos o roces en la auscultación cardíaca y de nódulos subcutáneos, especialmente sobre los relieves óseos. En el ECG se puede objetivar prolongación del intervalo PR, y en la analítica puede haber elevación de la VSG y de la proteína C reactiva. El elemento histológico patognomónico es un tipo de granuloma denominado *cuerpos de Aschoff*. La evolución posterior del cuadro puede dejar como secuela una disfunción valvular de intensidad variable, que afecta frecuentemente a las válvulas mitral y aórtica. La aparición de un cuadro coreico (corea de Sydenham) refleja la afección encefálica y suele ser la manifestación más tardía.

Para establecer el diagnóstico, se han definido unos criterios mayores y menores, denominados *criterios de Jones*, que se han revisado enfatizando los aspectos ecocardiográficos (cuadro 249-1).

Cuadro 249-1 Criterios de Jones revisados para fiebre reumática*

Criterios mayores

Carditis clínica o subclínica (insuficiencia mitral o aórtica ecocardiográficas)
Poli- o monoartritis
Corea de Sydenham
Eritema marginado
Nódulos subcutáneos

Criterios menores

Fiebre ≥ 38 °C
Poli- o monoartralgia
Elevación de los reactantes de fase aguda: VSG ≥ 60 mm y/o PCR ≥ 3 mg/dL
PR prolongado en el ECG

---

* Con evidencia de una infección reciente por estreptococo β-hemolítico del grupo A (por detección antigénica, cultivo o elevación del título de anticuerpos). Hay fiebre reumática inicial si se dan dos criterios mayores o uno mayor y dos menores. Se trata de fiebre reumática recurrente si existen dos criterios mayores, o uno mayor y dos menores.

Infección por *Streptococcus agalactiae*

Infecciones en gestantes y en el entorno perinatal

En mujeres embarazadas puede ser causa de infección urinaria, endometritis, corioamnionitis y sepsis puerperal. En neonatos puede provocar sepsis y meningitis. Se trata de madres colonizadas en el aparato genital que, intraútero o durante el parto y especialmente en caso de prematuridad, transmiten la infección al recién nacido.

Infecciones en adultos

El otro gran grupo de pacientes son mayoritariamente ancianos, diabéticos, afectos de neoplasias, cirrosis hepática y diferentes tipos de inmunodepresión. Suelen provocar bacteriemia primaria, infección urinaria, artritis, osteomielitis, celulitis e infección de úlceras por presión en pacientes encamados. Puede ser también causa de meningitis, endoftalmitis, aneurisma micótico y endocarditis, tanto sobre válvula nativa como protésica y en usuarios de drogas por vía parenteral.

Infección por estreptococos del grupo *viridans*

Grupo *mitis*

Bacteriemia primaria y sepsis

Suele tratarse de pacientes neutropénicos (fundamentalmente *S. mitis* y *S. sanguinis*) especialmente predispuestos si recibieron citarabina, quinolonas, cotrimoxazol, o tenían mucositis oral. El cuadro clínico tiene una mortalidad elevada. También pueden ser causa de sepsis en infectados por el HIV.

Endocarditis subaguda

Puede asentar tanto sobre válvula nativa como protésica. Característicamente su origen es una manipulación dentaria (quirúrgica, o en ocasiones tan sólo un cepillado enérgico), que provoca la bacteriemia transitoria inicial y que da lugar a la adhesión de los microorganismos sobre la estructura valvular.

Otras infecciones

También pueden ser causa de neumonía generalmente por broncoaspiración en pacientes muy debilitados.

Grupo *anginosus*

Abscesos hepáticos, pulmonares y cerebrales. También pueden ser responsables de otras infecciones polimicrobianas.

Especie *mutans*

Forma parte de la placa dental. Metaboliza la sacarosa a ácido láctico, lo que crea un ambiente ácido que favorece el desarrollo de la caries dental. También puede ser causa de endocarditis.

Infección por estreptococos β-hemolíticos de los grupos C y G

Provocan faringitis, infecciones cutáneas, de partes blandas y osteoarticulares, neumonía, sepsis y endocarditis. Asientan sobre todo en pacientes con enfermedades de base (diabetes, cirrosis, neoplasias).

Infección por estreptococos no hemolíticos

Los microorganismos frecuentemente implicados son del grupo D no enterococo, sobre todo *Streptococcus gallolyticus* subespecie *gallolyticus* (antes denominado *Streptococcus bovis*, biotipo I). Habitualmente provocan bacteriemia y endocarditis, con origen en el colon, bien sea por existencia de alguna lesión neoplásica, otras lesiones del colon, cirrosis o por una exploración endoscópica realizada.

Diagnóstico

El diagnóstico se establece con el aislamiento en cultivo de las muestras procedentes del foco de infección (exudado faringoamigdalar, biopsia cutánea, líquido articular), de la sangre y del LCR, en infecciones diseminadas.

Para la faringoamigdalitis aguda por SBGA es muy útil la detección de antígeno, que se realiza a partir del exudado faríngeo, con una sensibilidad en torno al 70%-90% y una especificidad del 95%. Es una técnica que puede realizarse en la cabecera del enfermo *(point of care)* y que contribuye a reducir el uso de los antibióticos en las faringitis no bacterianas.

Las infecciones cutáneas por estreptococos β-hemolíticos suelen producirse a partir de pequeños traumatismos o heridas. El diagnóstico es fundamentalmente clínico o a partir del aislamiento del microorganismo causal en la biopsia o aspirado de la lesión. Los hemocultivos, en estos casos, suelen tener un bajo rendimiento. En caso de fascitis necrosante o piomiositis, la RM puede ser de utilidad.

Desde finales de los años noventa se utilizan las pruebas de cribado materno para la prevención de la sepsis neonatal precoz por *S. agalactiae.* Estas consisten en la realización de un cultivo vaginal y rectal a las 35-37 semanas de gestación. La utilización de medios de cultivo selectivos, como el Todd-Hewitt o el medio Granada, permite obtener sensibilidades cercanas al 90%. Sin embargo, la posibilidad de colonización materna previa al parto (con posterioridad a la realización del cultivo), los partos pretérmino y las madres sin control gestacional han llevado al desarrollo de técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) a tiempo real, que permiten detectar *S. agalactiae* en exudado vaginal y rectal en aproximadamente 90 min, con una sensibilidad superior a la del cultivo. El conocimiento del estado de colonización materna por *S. agalactiae* en el momento del parto

permite administrar profilaxis antibiótica únicamente en las madres portadoras y reducir la administración de antibióticos en los recién nacidos (fig. 249-1). El diagnóstico de la sepsis neonatal precoz por *S. agalactiae* suele ser clínico, debido a que los cultivos microbiológicos habitualmente serán negativos en aquellos recién nacidos de madres que hayan recibido profilaxis antibiótica intraparto. Actualmente, las técnicas de biología molecular, como la PCR a tiempo real, permiten filiar un mayor número de infecciones neonatales, lo que contribuye a optimizar el tratamiento antibiótico en el recién nacido.

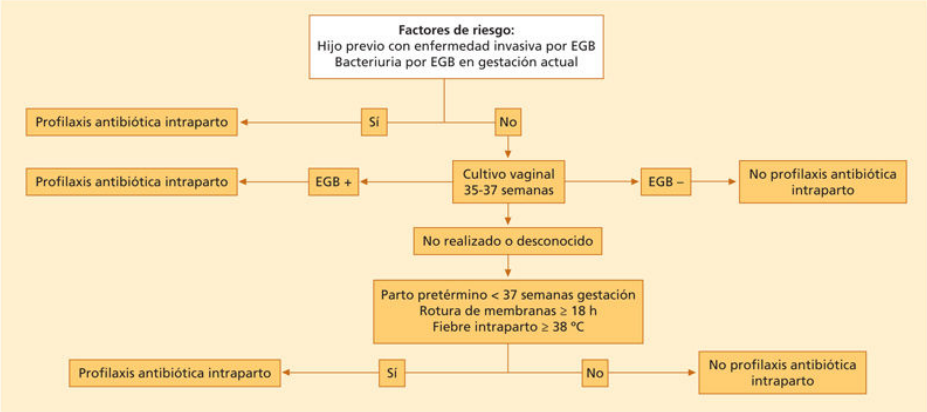


FIGURA 249-1 Algoritmo para la prevención de la sepsis neonatal por *Streptococcus agalactiae* (estreptococo del grupo B [EGB]).

En muchos casos el diagnóstico de infección estreptocócica se lleva a cabo por la detección de este microorganismo en el hemocultivo. La presencia en dos o más hemocultivos de un estreptococo del grupo *mitis* en un paciente no neutropénico es sugestivo de endocarditis. La detección de un estreptococo del grupo *anginosus* orienta hacia la presencia de abscesos de localización hepatobiliar o pulmonar, y la presencia en sangre de estreptococos β-hemolíticos de los grupos C y G en un paciente sin un foco claro de infección obliga a descartar la existencia de neoplasia intestinal oculta.

La presencia en sangre de *S. gallolyticus* subespecie *gallolyticus* (anteriormente *S. bovis*, biotipo I) sugiere la existencia de endocarditis, que puede estar asociada a cáncer de colon, mientras que *Streptococcus pasteurianus*, *Streptococcus lutetiensis* y *Streptococcus infantarius*

(especies anteriormente clasificadas como *S. bovis*, biotipo II) suelen causar bacteriemias de foco abdominal.

Para el diagnóstico de laboratorio de las complicaciones no supuradas de las infecciones estreptocócicas pueden ser de utilidad los anticuerpos contra *S. pyogenes*, denominados *antiestreptolisinas* (ASLO). La concentración de anticuerpos empieza a incrementarse a partir de las 2-3 semanas después de la infección respiratoria aguda, y se detectan títulos elevados de antiestreptolisinas en aproximadamente el 85% de los pacientes con fiebre reumática. Después de una infección cutánea, el título de anticuerpos no suele aumentar de manera significativa, por lo que esta prueba no es muy útil para el diagnóstico de la glomerulonefritis postimpétigo.

Tratamiento

El tratamiento de elección es la penicilina G. No obstante, dada la variabilidad de las distintas infecciones estreptocócicas, cabe introducir diferentes matizaciones.

En algunos casos de especial trascendencia, como es el caso de las endocarditis por estreptococos del grupo *viridans*, es necesario analizar la CIM y ajustar las dosis de penicilina según el grado de sensibilidad de la cepa aislada. Cuando la CIM es igual o inferior a 0,5 mg/L, se trata con penicilina G sódica 24 millones de UI/día por vía i.v. durante 4 semanas asociada a gentamicina 3 mg/kg de peso al día por vía i.v. en una o dos dosis durante 2 semanas. Si la CIM es superior a 0,5 mg/L, se asocian ambos antibióticos a las mismas dosis durante 4-6 semanas.

Asimismo, en los casos de bacteriemias en pacientes debilitados, sepsis y en general infecciones graves, el tratamiento empírico inicial debe ser con una cefalosporina de tercera generación, hasta disponer de los resultados del antibiograma, ya que la resistencia de los estreptococos del grupo *viridans* a la penicilina se sitúa alrededor del 10%-15%. En estos casos cabe considerar la asociación con un aminoglucósido, al menos durante los primeros días, para conseguir un efecto sinérgico. Este hecho, aunque no del todo demostrado, está recomendado por diferentes autores.

En la endocarditis en pacientes alérgicos a penicilina o con resistencia, la alternativa es la vancomicina. Para algunas infecciones por estreptococos del grupo *viridans* y *S. pyogenes* pueden ser también alternativas útiles los

macrólidos (aunque con resistencia variable 10%-20%), la clindamicina, las quinolonas como el levofloxacino, la vancomicina, la teicoplanina, el linezolid y la daptomicina. La faringoamigdalitis aguda clásicamente era tratada con penicilina G benzatina i.m., a razón de 1,2 millones de UI en una dosis única, pero actualmente se prescribe amoxicilina en dosis de 500 mg/8 h durante 10 días. En alérgicos a penicilina se recomienda un macrólido de 16 átomos (josamicina, midecamicina) o clindamicina. Para tratar el impétigo debe utilizarse una cefalosporina con actividad antiestafilocócica (cefalosporinas de primera generación). En la fascitis necrosante se aconseja asociar clindamicina al tratamiento con penicilina. Este concepto se desprende del denominado *efecto Eagle.* Se ha considerado que el gran inóculo bacteriano existente en la fascitis cuando alcanza un punto determinado supone una disminución de la tasa de multiplicación, lo cual hace perder sensibilidad de los estreptococos a la penicilina (que interfiere en la síntesis de pared bacteriana en reproducción) y precisa de un segundo antibiótico que actúe por diferente mecanismo sobre la dinámica bacteriana.

Aunque no está bien definida la utilidad de las inmunoglobulinas, cabe considerar su utilización en el síndrome del *shock* tóxico y en la fascitis necrosante. En el caso de los estreptococos nutricionalmente exigentes, dada la tolerancia que presentan a la penicilina, se aconseja que los tratamientos sean prolongados. La fiebre reumática requiere, además del tratamiento antibiótico, la administración de salicilatos a altas dosis como antiinflamatorios y, en casos graves, debe contemplarse la introducción de glucocorticoides. Algunas infecciones pueden precisar una medida quirúrgica, como las fascitis necrosante por *S. pyogenes,* que puede requerir un desbridamiento, o el absceso periamigdalino por *S. pyogenes,* en que se debe considerar el drenaje.

Infecciones por enterococos

Etiología y clasificación

El género *Enterococcus* está formado por cocos grampositivos que se agrupan en parejas o cadenas cortas. Cuando crecen en agar sangre, pueden ser α-hemolíticos o no presentar hemólisis. Pertenecen al grupo D de la clasificación de Lancefield. La identificación de las dos especies más frecuentes tiene importancia debido a que presentan diferente sensibilidad a los antibióticos.

Epidemiología y patogenia

Las dos especies de enterococos que causan infección con más frecuencia son *Enterococcus faecalis* y *Enterococcus faecium*, pero existen otras especies como *Enterococcus gallinarum* que puede producir brotes intrahospitalarios o *Enterococcus durans*, *Enterococcus casseliflavus* y *Enterococcus avium* que pueden ser causa de infección ocasionalmente. Forman parte de la flora normal del tubo digestivo y del tracto genitourinario. Las infecciones pueden provenir de la propia flora del paciente, pero también por transmisión desde el ambiente, especialmente el hospitalario. Las manos del personal sanitario son el principal vehículo de transmisión entre los pacientes. Representan un papel patógeno principalmente cuando son vulneradas las barreras mucosas fisiológicas (por una intervención quirúrgica o instrumentalización) o se producen desequilibrios ecológicos a causa de tratamientos antibióticos, especialmente cefalosporinas y quinolonas; el tratamiento prolongado con un carbapenem favorece la infección por *E. faecium*. Esto supone que, con frecuencia, el cuadro acontece en pacientes debilitados y que han sido previamente hospitalizados. Se ha demostrado la existencia de factores moleculares bacterianos de adherencia, de inhibición del crecimiento de otras especies, de daño tisular y de toxicidad sistémica, que justifican su patogenicidad y las diversas manifestaciones clínicas. En los últimos años se ha observado un marcado incremento en la frecuencia de infecciones por estos microorganismos.

Cuadro clínico

El cuadro clínico más frecuente es la infección urinaria por *E. faecalis*, mientras que *E. faecium* suele estar implicado en infección abdominal en pacientes que han recibido tratamiento antibiótico previo. Para la infección urinaria son factores de riesgo la instrumentalización (sobre todo sondaje), la existencia de enfermedad prostática o los tratamientos previos con cefalosporinas, aztreonam o carbapenems. Pueden ser también causa de prostatitis crónica. Especialmente trascendente resulta la endocarditis, que suele ser subaguda. *Enterococcus* spp. representa el tercer grupo etiológico en frecuencia y puede darse sobre válvula nativa o protésica. De hecho, cuando *E. faecalis* provoca bacteriemia es obligado descartar la presencia de endocarditis. En ocasiones se trata de un cuadro agudo y grave, con intensa destrucción valvular e insuficiencia cardíaca. Pueden ser causa de endocarditis derecha con embolia pulmonar séptica.

Por otro lado, forman parte de los microorganismos implicados en diferentes cuadros de infección (a menudo polimicrobiana) de la vía biliar, y la cavidad abdominal o pélvica. Puede documentarse bacteriemia, frecuentemente nosocomial, con punto de partida en cualquiera de estos diferentes focos, en un catéter vascular, o sin foco aparente. Aunque con menor frecuencia, pueden ser causa de meningitis, especialmente en pacientes con derivaciones ventriculares o intervenciones neuroquirúrgicas. Han sido implicados en infecciones óticas, sinusitis, endoftalmitis, y artritis. En pacientes mayores pueden provocar infecciones de heridas quirúrgicas o de material protésico.

Tratamiento

Para *E. faecalis*, la ampicilina es el tratamiento de elección. En las infecciones graves, como endocarditis, meningitis o sepsis en pacientes portadores de prótesis cardíaca, es necesario un tratamiento rápidamente bactericida, por lo que, en estos casos, es necesario asociar un aminoglucósido a la ampicilina. Gentamicina y estreptomicina son los de elección siempre que no se detecte *in vitro* un alto nivel de resistencia, que se debe a la existencia de enzimas modificadores de los aminoglucósidos. En este caso, la combinación puede ser de ampicilina con ceftriaxona. En

caso de *E. faecalis* y alergia a β-lactámicos se debe utilizar un glucopéptido o, si se trata de infección urinaria baja, es factible emplear fosfomicina o nitrofurantoína.

La mayoría de las cepas de *E. faecium* son resistentes a ampicilina, por lo que, en las infecciones causadas por este microorganismo, el tratamiento de elección es un glucopéptido (vancomicina o teicoplanina), linezolid o daptomicina. Aproximadamente el 60% de las cepas de *E. faecalis* y la mayoría de los *E. faecium* son resistentes a quinolonas, por lo que este grupo de antibióticos no puede utilizarse como tratamiento empírico.

En los últimos años se ha producido un aumento de la resistencia de los enterococos, especialmente *E. faecium*, a los glucopéptidos con posibilidad de brotes hospitalarios. En algunos países, como en EE. UU., estas cepas pueden alcanzar en las unidades de cuidados intensivos el 28% de los aislamientos de este género. En España su prevalencia es del 1%-4%.

En endocarditis por enterococos resistentes a β-lactámicos y a glucopéptidos, daptomicina, un antibiótico lipopeptídico puede ser una buena alternativa. También el linezolid, una oxazolidinona y la quinupristina-dalfopristina, una estreptogramina. Sin embargo, se han detectado cepas resistentes y se necesitan más estudios clínicos que definan su eficacia.

Infecciones causadas por otros cocos grampositivos

Etiopatogenia

Se trata de un grupo de bacterias grampositivas y catalasa-negativas, anaerobias facultativas. Los géneros que más frecuentemente se aíslan en clínica son *Abiotrophia y Granulicatella* (anteriormente, estreptococos nutricional-dependientes), *Leuconostoc*, *Pediococcus*, *Lactococcus*, *Gemella* y *Aerococcus.* Forman parte de la flora habitual del tubo digestivo y requieren actuar sobre un paciente comprometido en algún aspecto (inmunitario, instrumentalizado, antibióticos previos) para desarrollar patogenicidad. Para el diagnóstico correcto de las infecciones por estreptococos nutricional dependientes es conveniente informar al laboratorio de la sospecha clínica, ya que requieren medios de cultivo suplementados con piridoxal o la siembra de una estría de estafilococo para la demostración de satelitismo.

Cuadro clínico

Todos pueden causar bacteriemia, infección urinaria, endocarditis, meningitis posquirúrgicas, abscesos intraabdominales e infecciones de prótesis y heridas quirúrgicas. El género *Leuconostoc* puede ser causa de bacteriemia por infección de catéter venoso, especialmente en pacientes con nutrición parenteral. El género *Gemella* puede causar infecciones osteoarticulares, oftalmológicas y peritonitis espontánea. Con la incorporación de la espectrometría de masas (MALDI-TOF) como método de identificación se describen cada vez con más frecuencia las especies *Aerococcus urinae* y *Aerococcus sanguinicola* como causa de infección urinaria en ancianos con patología urológica de base. También producen sepsis de foco urinario y endocarditis.

Tratamiento

El tratamiento debe estar fundamentado en los estudios individualizados de sensibilidad antibiótica. *Abiotrophia* y *Granulicatella* tienen una sensibilidad variable a penicilina y cefalosporinas, pero todas las cepas son sensibles a la vancomicina y en su mayoría a la eritromicina y la clindamicina. La asociación de penicilina o vancomicina con gentamicina es sinérgica y es el tratamiento de elección de la endocarditis causada por estos microorganismos. Los géneros *Leuconostoc y Pediococcus* tienen como característica su resistencia a los glucopéptidos. El género *Gemella*, anteriormente clasificado como estreptococo del grupo *viridans*, tiene un patrón de sensibilidad a los antibióticos muy similar a los miembros de este grupo, por lo que su tratamiento se basa en los mismos principios.

Bibliografía especial

Beganovic M, Luther MK, Rice LB, Arias CA, Rybak MJ, LaPlante KL. A Review of Combination Antimicrobial Therapy for *Enterococcus faecalis* Bloodstream Infections and Infective Endocarditis. *Clin Infect Dis*. 2018;67:303–309.

Cohen JF, Bertille N, Cohen R, Chalumeau M. Rapid antigen detection test for group A streptococcus in children with pharyngitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;7: CD010502.

Cots JM, Alós JI, Bárcena M, Boleda X, Cañada JL, Gómez N, et al. Recomendaciones para el manejo de la faringoamigdalitis aguda del adulto. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2016;34:585–594.

Gewitz MH, Baltimore RS, Tani LY, Sable CA, Shulman ST, Carapetis J, et al. Revision of the Jones Criteria for the diagnosis of acute rheumatic fever in the era of Doppler echocardiography: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2015;131:1806–1818.

Wozniak A, Scioscia N, Geoffroy E, Ponce I, García P. Importance of adhesins in the recurrence of pharyngeal infections caused by *Streptococcus pyogenes*. *J Med Microbiol*. 2017;66:517.

250

Infecciones neumocócicas

C. Muñoz Almagro

R. Pallarés Giner

Etiología

El agente causal de las infecciones neumocócicas es la bacteria *Streptococcus pneumoniae* (neumococo), un patobionte capaz de colonizar de forma asintomática la nasofaringe humana, pero también de diseminarse produciendo una enfermedad local, como la otitis media, o una enfermedad invasiva, como la neumonía, la sepsis o la meningitis. La enfermedad neumocócica tiene una alta prevalencia en todo el mundo, conlleva un elevado coste sociosanitario y en algunos grupos de población (p. ej., ancianos, inmunodeprimidos o niños de países en desarrollo) las formas invasivas comportan una elevada mortalidad. El neumococo es un coco grampositivo capsulado, de forma ovoide o lanceolada, que suele agruparse en parejas o en cadenas cortas. Los neumococos son inmóviles y no forman esporas, son anaerobios facultativos, de crecimiento relativamente difícil y se autolisan si el período de incubación es prolongado. La cápsula polisacárida del neumococo es uno de sus principales factores de virulencia, y de acuerdo con su composición antigénica se han identificado más de 97 serotipos diferentes de *S. pneumoniae* hasta la fecha. Sin embargo, no todos los serotipos tienen la misma capacidad de producir enfermedad neumocócica invasiva, y se encuentran diferencias temporales, geográficas y de edad en el *ranking* de los serotipos que con mayor frecuencia la producen.

Epidemiología

Alrededor del 40%-60% de los niños pequeños, especialmente si acuden a guarderías y en épocas de invierno, suelen ser portadores nasofaríngeos de neumococo, mientras que, en la población adulta, la cifra de portadores suele ser inferior al 5%; los adultos que conviven con niños pequeños suelen tener cifras de portadores más elevadas. El estado de portador nasofaríngeo suele ser transitorio, aunque puede durar varias semanas o meses, y suele estar causado por uno o varios serotipos, concomitantemente o de forma secuencial. La coinfección con virus respiratorios suele ser también habitual.

Los niños menores de 5 años y los ancianos tienen mayor riesgo de desarrollar una enfermedad neumocócica invasiva. Además, existen enfermedades previas o factores de riesgo para el paso de portador asintomático a la invasión, como el tabaquismo, el alcoholismo, la infección vírica previa, la bronquitis crónica, el asma bronquial, la insuficiencia cardíaca, el HIV, los trasplantes, las enfermedades malignas, la esplenectomía, la diabetes, la insuficiencia renal crónica, el síndrome nefrótico o las fístulas de líquido cefalorraquídeo (LCR). La enfermedad neumocócica es más rara en adultos jóvenes sin enfermedades de base, y suele acontecer en los que son fumadores o bebedores; a menudo la producen algunos serotipos específicos, como el serotipo 1.

Un estudio colaborativo auspiciado por la Organización Mundial de la Salud estimó que en 2015 ocurrieron más de 9 millones de casos de enfermedad neumocócica invasiva y más de 300.000 muertes causadas por este patógeno en niños menores de 5 años. En nuestra área geográfica, en 2014 se estimó una incidencia global de 11,6 casos por cada 100.000 habitantes, que fue más elevada en los niños menores de 2 años y los mayores de 65 años (29,1 y 28,1 casos por cada 100.000 habitantes en su rango de edad, respectivamente).

El neumococo causa aproximadamente el 50% de las neumonías extrahospitalarias en los adultos y el 20% en los niños. Asimismo, es la primera causa de meningitis de la comunidad en adultos (alrededor del 40% de las meningitis bacterianas del adulto son de etiología neumocócica) y, en

muchos países occidentales, también es la primera causa de meningitis bacteriana en niños mayores de 1 mes y adolescentes. La bacteriemia neumocócica en la infancia a menudo no tiene un foco aparente (bacteriemia primaria), mientras que, en la edad adulta, la bacteriemia suele ser secundaria a neumonía o meningitis.

La infección neumocócica suele presentarse de forma esporádica, aunque se han descrito brotes de neumonía neumocócica en comunidades cerradas, como cuarteles, cárceles y residencias de ancianos por serotipos de alta capacidad invasiva, como el serotipo 1 o el serotipo 5. En ocasiones, la infección neumocócica puede aparecer en pacientes hospitalizados o en los que están en contacto con los sistemas de salud *(healthcare-associated)*, pero el neumococo no está considerado un microorganismo de transmisión nosocomial y, en la mayoría de las ocasiones, los pacientes hospitalizados con infección neumocócica no requieren aislamiento respiratorio.

Patogenia

S. pneumoniae se trasmite de persona a persona a través de secreciones respiratorias de portadores nasofaríngeos. Una vez adquirido el neumococo, de acuerdo con la presencia de diferentes factores de virulencia de neumococo, la microbiota acompañante y fundamentalmente la respuesta inmunitaria del paciente, se desarrollará un aclaramiento de la infección, se establecerá un estado de portador asintomático de mayor o menor duración o se diseminará produciendo infección local o enfermedad invasiva.

Dentro de los factores de virulencia de neumococo destaca el polisacárido capsular, pero estudios recientes han mostrado que el ácido lipoteicoico de la pared celular, las proteínas de superficie PspA y PspC, así como la neumolisina, entre otros factores de virulencia, también contribuyen a desencadenar una serie de respuestas por parte del huésped que son fundamentales en la patogenia de la enfermedad neumocócica. Asimismo, los fenómenos de adherencia a las células epiteliales y la respuesta inflamatoria del hospedador condicionan no sólo el riesgo de desarrollo de enfermedad, sino también la gravedad de esta.

Es conocido que los neumococos producen enfermedad merced a su resistencia a la fagocitosis y a su capacidad de invadir y multiplicarse en los tejidos. La infección se produce cuando fallan los mecanismos de defensa locales y/o generales (tabla 250-1). Los neumococos causan neumonía por microaspiración desde la orofaringe; la neumonía se localiza frecuentemente en los lóbulos inferiores y medio, donde, por efecto de la gravedad, es más fácil que lleguen las secreciones de las vías respiratorias superiores que suelen aspirarse durante el sueño. Los microorganismos se multiplican rápidamente en los alvéolos, y el exudado inflamatorio se extiende de forma centrífuga a través de los canales de Lambert y de los poros de Kohn. La recuperación de la infección coincide generalmente con la aparición de anticuerpos específicos. La extensión y la gravedad de la neumonía y su pronóstico dependen en gran parte de la integridad de los mecanismos defensivos del hospedador y de la gran respuesta inflamatoria generada por los fragmentos de pared celular resultantes de la lisis bacteriana.

Tabla 250-1

Alteraciones de los mecanismos defensivos que predisponen a la adquisición de neumonía neumocócica

Tipo de alteración	Causa o enfermedad
Disminución de los reflejos epiglótico y tusígeno	Inconsciencia, convulsiones, alcohol, anestesia, sedación
Disminución de la actividad mucociliar	Tabaco, inhalación de tóxicos, infección de las vías respiratorias altas, bronquitis crónica, intubación
Aumento de secreciones	Infección vírica respiratoria, anestesia, asma, bronquiectasias
Edema intraalveolar	Insuficiencia cardíaca, traumatismo, aspiración, hipoproteinemia
Alteración de la fagocitosis	Neutropenia, asplenia funcional o anatómica
Alteración de la inmunidad humoral	Hipogammaglobulinemia, mieloma, hipocomplementemia
Alteración de la inmunidad celular y producción de anticuerpos	Infección por el HIV

Una vez que el neumococo alcanza el pulmón, por extensión directa puede colonizar la cavidad pleural y el pericardio. Si los mecanismos locales pulmonares no son capaces de contener la infección, esta alcanza los ganglios linfáticos hiliares y, desde ellos, puede invadir el torrente sanguíneo. La bacteriemia se detecta en alrededor del 25% de los pacientes con neumonía neumocócica (y puede llegar hasta el 50% en los pacientes con HIV e inmunodeprimidos), aunque es probable que ocurra una bacteriemia transitoria en la gran mayoría de los casos. La bacteriemia detectable es un signo de peor pronóstico y puede conllevar una infección metastásica, especialmente en las meninges, las articulaciones, el peritoneo y el endocardio. Desde la nasofaringe, el neumococo puede extenderse al oído, los senos paranasales y la órbita, para originar cuadros clínicos de otitis media, sinusitis y conjuntivitis.

Cuadro clínico

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad neumocócica son variadas, pero destacan las infecciones de las vías respiratorias superiores e inferiores y algunas infecciones fuera del aparato respiratorio.

Otitis media y sinusitis

La otitis media aguda se produce con frecuencia en la infancia y, en mucha menor proporción, en adolescentes y adultos; a menudo es precedida por una infección vírica de las vías respiratorias superiores. El neumococo es el agente etiológico principal de la otitis media aguda de etiología bacteriana y provoca más de la mitad de los casos. Se puede presentar de forma recurrente y ocasionar una pérdida de la capacidad auditiva y, asimismo, complicarse con una meningitis neumocócica.

La sinusitis aguda puede afectar a uno o varios senos paranasales, y le suele preceder una infección vírica de las vías respiratorias superiores. La sinusitis es más frecuente en adultos que en niños, ya que los senos paranasales no se hallan totalmente desarrollados hasta la adolescencia, y se observa con mayor frecuencia en pacientes con rinitis alérgica o defectos anatómicos nasales. El neumococo es responsable de alrededor de un tercio de los casos de sinusitis aguda y, cuando produce alguna complicación, suele ser en forma de meningitis neumocócica.

Neumonía neumocócica

La neumonía neumocócica es una enfermedad frecuente que a menudo está precedida de una infección respiratoria vírica. El cuadro clínico puede ser variado, aunque suele iniciarse de forma aguda, con un escalofrío intenso, que se sigue de fiebre elevada, tos y dolor torácico. La fiebre suele ser continua y elevada, entre 39 y 40 °C, y cursa con debilidad, mialgias, postración, ansiedad y, en ocasiones, confusión y delirio. La tos se convierte en productiva, con esputo mucopurulento o herrumbroso (manchado con sangre). El dolor torácico es de tipo pleurítico, a menudo intenso, y aumenta

con la respiración y la tos; en ocasiones, el dolor puede referirse al hombro o al abdomen superior. Un número reducido de pacientes presentan diarrea, que, por lo general, es poco importante. Los pacientes ancianos o debilitados suelen presentar un cuadro clínico más insidioso o solapado, y en ocasiones desarrollan un síndrome confusional (desorientación temporoespacial) en relación con la hipertermia y la hipoxemia. En estos casos, sin manifestaciones clínicas típicas ni producción de esputo, el diagnóstico es más difícil y el clínico debe saber que la neumonía neumocócica puede tener una presentación inhabitual en pacientes ancianos o debilitados. Otras formas clínicas excepcionales de presentación de la neumonía neumocócica son la sepsis fulminante (con *shock* y coagulación intravascular) en pacientes esplenectomizados y la tríada clásica de neumonía, meningitis y endocarditis, conocida como *síndrome de Austrian.*

En la exploración física, algunos pacientes presentan una afectación discreta del estado general y un cuadro clínico de poca gravedad; sin embargo, la mayoría de los pacientes presentan un estado general más afectado y desarrollan taquipnea y taquicardia, con hipertermia, sudoración y sensación de enfermedad aguda. Algunos casos pueden presentar *shock,* manifestado por profunda hipotensión y signos de mala perfusión periférica. Pueden existir cianosis e ictericia. Alrededor del 15% de los pacientes presentan herpes labial. La percusión sobre la zona pulmonar afectada puede revelar la existencia de matidez, y la transmisión de las vibraciones vocales se halla aumentada. La auscultación revela hipofonesis y estertores crepitantes consonantes; en una tercera parte de los casos se ausculta un soplo tubárico y, a veces, roce o soplo pleural. Las neumonías de localización basal pueden simular un abdomen agudo, y la exploración puede poner de manifiesto una dilatación gástrica aguda o un íleo paralítico. En los pacientes con alteración del nivel de consciencia debe descartarse una meningitis asociada.

En los análisis suele existir leucocitosis con neutrofilia y aumento del porcentaje de células inmaduras; los pacientes graves pueden presentar leucopenia. En ocasiones, existe aumento de la bilirrubina sérica secundaria a colestasis intrahepática o, más raras veces, a hemólisis en casos de déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. La hipoxemia suele estar presente en un número considerable de casos, y en ocasiones no guarda una relación directa con la extensión radiológica de la neumonía.

La radiografía de tórax generalmente muestra una condensación homogénea del espacio aéreo, lobular o segmentaria, con broncograma aéreo, sin pérdida de volumen. En ocasiones se observa un patrón menos homogéneo, bronconeumónico, con infiltrados de aspecto «parcheado». En el 15% de los casos existe afección multisegmentaria, y en el 10%, bilateral. La cavitación es excepcional, si bien pueden observarse imágenes seudocavitadas en pacientes con enfisema pulmonar o durante la fase de resolución. La condensación radiológica suele desaparecer en el curso de 2-3 semanas, aunque algunos pacientes pueden presentar una resolución radiológica más lenta. En alrededor del 10% de los casos se observa derrame pleural significativo, aunque, si se practicaran radiografías en decúbito lateral, el porcentaje de derrame pleural sería muy superior.

Se deben realizar dos hemocultivos seriados y cultivo del líquido pleural cuando sea posible. Es importante la obtención de una muestra de esputo de buena calidad, para realizar una tinción de Gram antes de iniciar el tratamiento; la presencia abundante de diplococos grampositivos en un esputo con muchos leucocitos polimorfonucleares y sin células epiteliales es muy sugestiva de infección neumocócica. Para apreciar la calidad del esputo, debe observarse la tinción de Gram en el microscopio a 100 aumentos. Se considera una muestra de esputo apta para el cultivo bacteriológico si tiene menos de 10 células epiteliales por campo y más de 25 leucocitos por campo. En pacientes con tratamiento antibiótico previo puede ser útil para el diagnóstico la detección de polisacáridos capsulares del neumococo en la orina (antigenuria), mediante técnicas de aglutinación, contrainmunoelectroforesis o inmunocromatografía. El método más usado por su rapidez y buena sensibilidad (75%) y especificidad (95%) es el test inmunocromatográfico Alere BinaxNOW® *Streptococcus pneumoniae* Antigen Card (Alere, Maine, EE. UU.).

En niños, la detección de antígeno en la orina no es apropiada por su baja especificidad, al no discriminar el estado de portador nasofaríngeo de la enfermedad. La detección del DNA de *S. pneumoniae* en una muestra normalmente estéril, como sangre o líquido pleural mediante *real-time PCR*, ha mostrado su utilidad en la población pediátrica en especial.

En algunos casos graves de neumonía neumocócica puede ser difícil diferenciarla de otras neumonías menos frecuentes, como las producidas

por *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Legionella pneumophila.* En estos casos debe valorarse la realización de técnicas diagnósticas de mayor fiabilidad, como la punción transtorácica aspirativa con aguja ultrafina, si el paciente puede colaborar y no existen contraindicaciones, o la obtención de muestras mediante catéter telescopado cuando el paciente requiere ventilación mecánica. En el diagnóstico de neumonías causadas por *Legionella pneumophila* es muy útil la realización del test inmunocromatográfico Alere BinaxNOW® *Legionella* Antigen Card (Alere, Maine, EE. UU.) en la orina, ya que estos microorganismos no se tiñen bien con la tinción de Gram.

El pronóstico de la neumonía neumocócica varía ampliamente y depende de varios factores. En individuos jóvenes, previamente sanos, la mortalidad de la neumonía no bacteriémica es inferior al 5%, mientras que en los pacientes con neumonía bacteriémica, enfermedades de base y ancianos puede superar el 25%-30%. La muerte puede sobrevenir en los primeros 4-5 días y se debe a la gravedad de la insuficiencia respiratoria o de la sepsis. Los principales factores asociados a mal pronóstico son: edades extremas de la vida, *shock*, leucopenia, neumonía muy extensa, metástasis sépticas a distancia, enfermedades debilitantes e inmunodepresión. La neumonía causada por algunos serotipos o clones de *S. pneumoniae* con mayor agresividad podría asociarse a un incremento de la mortalidad.

Meningitis

El neumococo es el agente etiológico principal de la meningitis bacteriana del adulto y el niño menor de 5 años fuera del período neonatal. Alrededor del 20% de los casos de meningitis neumocócica se presentan como una infección primaria, sin otro foco concomitante o aparente de infección, y el 80% restante suelen ser secundarios a otitis media aguda (25%), sinusitis (5%), neumonía (20%) y fístula pericraneal postraumática o tras intervención quirúrgica (30%), según datos de la serie del Hospital Universitari de Bellvitge, Barcelona. Los casos de meningitis por fístula pueden llegar a ser recurrentes. Las características clínicas y del LCR de la meningitis neumocócica no difieren en gran medida de los de otras meningitis purulentas. Sin embargo, la meningitis neumocócica suele tener una presentación muy aguda, su progresión es rápida y la afección

neurológica es en general más grave. Los hemocultivos, la tinción de Gram del LCR o la detección del DNA de neumococo por *real-time PCR* son positivos en alrededor del 80% de los casos. La mortalidad de la meningitis neumocócica del adulto es aproximadamente del 30% y del 8% en los niños, sin apenas variaciones en los últimos 30 años. Esto se debe probablemente a la gran hipertensión intracraneal y la reacción inflamatoria ocasionada en el espacio subaracnoideo por componentes de la pared celular del neumococo. La mortalidad es superior en los casos de meningitis primaria o secundaria a una neumonía, y muy inferior en la meningitis recurrente por fístula pericraneal. La existencia de *shock* o coma en el ingreso, así como el desarrollo de convulsiones, empeoran el pronóstico.

Otras infecciones

Peritonitis

El neumococo puede causar una peritonitis espontánea en pacientes con cirrosis hepática y en niños con síndrome nefrótico; más raramente, el neumococo puede aislarse en pacientes con peritonitis secundaria o postoperatoria. La patogenia de la peritonitis espontánea no está clara, aunque probablemente sea en su mayoría consecuencia de una bacteriemia neumocócica a partir de las vías respiratorias, que posteriormente coloniza el peritoneo. El diagnóstico se realiza mediante tinción de Gram, detección del DNA de *S. pneumoniae* por *real-time PCR* y cultivo del líquido peritoneal obtenido por paracentesis.

Artritis

La artritis neumocócica suele producirse a través de una diseminación hematógena desde las vías respiratorias. Es más frecuente en niños y en ancianos, y suele presentarse en forma de monoartritis aguda. Ocasionalmente, el neumococo puede causar espondilitis. El diagnóstico de certeza se realiza mediante tinción de Gram, *real-time PCR* y cultivo del líquido articular.

Endocarditis

La endocarditis neumocócica acontece en menos del 1% del total de las bacteriemias neumocócicas. Suele asociarse a una neumonía, a una meningitis o a ambas *(síndrome de Austrian)*, particularmente en pacientes alcohólicos, y puede afectar tanto a las válvulas cardíacas normales como a las previamente alteradas. El curso clínico es en general agudo y suele producir destrucción valvular, que, a menudo, requiere un recambio valvular, en especial cuando se afecta la válvula aórtica.

Tratamiento

Sensibilidad del neumococo a los antibióticos

Streptococcus pneumoniae ha sido tradicionalmente sensible a un amplio espectro de antibióticos, que incluyen penicilinas, cefalosporinas, carbapenémicos, tetraciclinas, cloranfenicol, eritromicina, clindamicina, cotrimoxazol, rifampicina y vancomicina. Sin embargo, en los últimos 30-40 años se han diseminado por todo el mundo neumococos con sensibilidad disminuida a la penicilina y a otros antibióticos.

La concentración inhibitoria mínima (CIM) de penicilina para las cepas sensibles es igual o inferior a 0,06 mg/L. Tradicionalmente se consideraron moderadamente resistentes a la penicilina los neumococos con una CIM de 0,12-1 mg/L, y neumococos resistentes a los que presentaban CIM iguales o superiores a 2 µg/mL. Tal distinción es útil desde el punto de vista clínico en las infecciones meníngeas, porque la concentración de penicilina alcanzable en el LCR es de alrededor de 1-2 mg/L. Sin embargo, las concentraciones de penicilina alcanzables en el suero y el tejido pulmonar tras administrar dosis elevadas de penicilina i.v. pueden ser 30-50 veces más altas que las CIM del microorganismo, lo que ha permitido utilizar con éxito desde hace dos décadas penicilina o aminopenicilinas i.v. en dosis altas en el tratamiento de las infecciones neumocócicas no meníngeas.

En 2008, el *Clinical Laboratory Standards Institute* (CLSI) de EE. UU. se replanteó los puntos de corte *(breakpoints)* para la penicilina en las infecciones neumocócicas no meníngeas tratadas con penicilina G i.v. en dosis igual o superior a 2 millones/U cada 4 h; en estos casos consideran cepas sensibles a la penicilina las que tienen una CIM igual o inferior a 2 mg/L. Estos puntos de corte continúan vigentes en el documento publicado en 2019 por el CLSI. En Europa, en junio de 2018, el *European Committe on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) incluyó el concepto de dosis para considerar una cepa clínicamente sensible o resistente. Hay que resaltar que, en los casos de infección meníngea, los criterios de punto de corte de sensibilidad a la penicilina no se modifican, es decir, una cepa es

sensible si la CIM es igual o inferior a 0,06 mg/L, pero se consideran resistentes las cepas con CIM superior o igual a 0,12 mg/L, con lo que desaparece el concepto de sensibilidad intermedia vigente hasta 2008.

La prevalencia actual de cepas con sensibilidad disminuida a la penicilina varía ampliamente de unos países a otros. Más de un tercio de las cepas resistentes a la penicilina presentan resistencia a otros antimicrobianos (multirresistencia), y varía según el tipo de muestra, la edad del paciente y el consumo previo de antibióticos.

El *European Antimicrobial Resistance Surveillance Network System* (EARS-Net) estimó que en España, en el año 2017, el 22% de las cepas de *S. pneumoniae* presentaban sensibilidad disminuida a la penicilina; el 21,6%, a los macrólidos, y el 12,4%, a ambos.

Tratamiento antibiótico específico

El tratamiento empírico inicial de la infección neumocócica depende de la prevalencia de cepas resistentes y de la localización de la infección. En los casos con confirmación microbiológica, el tratamiento deberá ajustarse a los resultados de la sensibilidad antibiótica de la cepa causal.

En la mayoría de los casos, los antibióticos β-lactámicos son todavía el tratamiento de elección de la infección neumocócica. Así, la penicilina G, la amoxicilina, la ceftriaxona y la cefotaxima se consideran antibióticos eficaces en las infecciones causadas por neumococos con CIM iguales o inferiores a 2 mg/L, siempre que no afecten al sistema nervioso central. Por el momento, es muy raro encontrar cepas de *S. pneumoniae* con una CIM de penicilina mayor o igual a 4 mg/L. Las neumonías neumocócicas leves pueden tratarse con amoxicilina, 1 g/8 h p.o., o bien penicilina procaína, 1.200.000 U/12 h por vía i.m., durante 7-10 días. En caso de alergia puede emplearse un macrólido, como la claritromicina o la azitromicina, o bien una de las nuevas quinolonas, como el levofloxacino o el moxifloxacino. Las neumonías neumocócicas moderadas y graves requieren hospitalización y tratamiento i.v. con dosis altas de penicilina G, de 200.000 U/kg de peso al día, o una cefalosporina de tercera generación (ceftriaxona, 1 g/24 h, o cefotaxima, 1 g/8 h), o amoxicilina-ácido clavulánico, 2 g/8 h. Si no existe una confirmación definitiva de neumonía neumocócica, y ante la posibilidad razonable de legionelosis, se recomienda añadir un macrólido o

una quinolona a la pauta con β-lactámicos. La utilización alternativa de glucopéptidos y quinolonas debe reservarse por el momento para los casos, muy raros, con CIM de cefotaxima igual o superior a 8 mg/L. Otras infecciones, como la artritis, la peritonitis y la endocarditis, pueden también tratarse con dosis adecuadas de los antibióticos β-lactámicos mencionados. Por el contrario, la penicilina G no debe utilizarse en los casos de meningitis producidos por cepas con CIM igual o superior a 0,12 mg/L. Los datos actuales de resistencia antibiótica en España aconsejan en la meningitis el uso inicial de cefotaxima en dosis elevadas, de alrededor de 75 mg/kg cada 6 h, asociada o no a vancomicina. Estas dosis se han mostrado eficaces en casos con una CIM de penicilina hasta de 4 mg/L. El tratamiento ulterior debe adecuarse a la sensibilidad de la cepa causal. La existencia de casos con mayor resistencia, hasta ahora muy poco frecuentes, haría necesaria la utilización de antibióticos no β-lactámicos, como la vancomicina y la rifampicina.

Medidas complementarias

Los pacientes con neumonía neumocócica moderada/grave requieren ingreso hospitalario para observar la evolución inicial y la respuesta al tratamiento. Se debe mantener una buena hidratación y proporcionar analgesia para aliviar el dolor pleurítico. La hipoxemia debe corregirse con la administración de oxígeno a fin de mantener una PaO_2 superior a 60 mm Hg. La respuesta al tratamiento antibiótico suele ser rápida, con defervescencia brusca en las primeras 48 h, aunque en presencia de bacteriemia, neumonía extensa o afección pleural, la evolución puede ser algo más lenta. El empiema pleural requiere casi siempre la colocación de un tubo de drenaje.

En los pacientes con meningitis, la antibioticoterapia debe complementarse con la administración precoz de un tratamiento destinado a combatir el edema cerebral y la hipertensión intracraneal; dicho tratamiento consiste en la perfusión única de una solución de 1 g/kg de manitol y en la administración i.v. de dexametasona, a razón de 4 mg/6 h durante 2 días. Asimismo, es aconsejable prevenir el desarrollo de convulsiones mediante la administración sistemática de fenitoína i.v.

Profilaxis

La primera vacuna comercializada disponible para la prevención de la enfermedad neumocócica fue la vacuna polisacárida 23-valente (VNP-23), que incluye los 23 polisacáridos capsulares que causan la mayor parte de la enfermedad neumocócica invasiva (ENI). Esta vacuna no es eficaz en la población pediátrica, no genera memoria inmunitaria, no actúa sobre la colonización nasofaríngea, provoca tolerancia inmunitaria y los niveles de anticuerpos disminuyen con el tiempo. Algunos estudios realizados en nuestro país reportan cierta efectividad en la reducción de la neumonía neumocócica en los mayores de 65 años. Las indicaciones actuales de la VNP-23 son las siguientes: a) personas mayores de 2 años con asplenia anatómica o funcional, linfoma, mieloma, síndrome nefrótico e infección asintomática por el HIV; b) adultos con enfermedad pulmonar crónica, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal, alcoholismo o cirrosis, tabaquismo, y c) adultos sanos mayores de 60 años. Algunas indicaciones actuales están en debate, debido a que existen estudios con resultados contradictorios en términos de eficacia y coste-beneficio.

En 2000 se comercializó en EE. UU. y en 2001 en Europa la primera vacuna neumocócica conjugada con alta eficacia en la población pediátrica contra los serotipos incluidos en la vacuna. En las vacunas conjugadas se seleccionan los polisacáridos capsulares de neumococo que con más frecuencia producen enfermedad neumocócica y se conjugan con una proteína transportadora. La primera vacuna conjugada incluyó los serotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F (VNC-7). Tras la introducción de la VNC-7 en EE. UU. y en otros países, se observó una drástica disminución de la incidencia de la ENI causada por los serotipos incluidos en la VNC-7. Sin embargo, paralelamente se observó un aumento de los serotipos no vacunales 1, 5, 7F y 19A tanto en niños como en adultos, y destacó un significativo aumento de neumonía complicada con derrame pleural en la población infantil causada por los serotipos 1, 3 y 19A.

En 2009 se comercializaron dos nuevas vacunas conjugadas para su uso en la población pediátrica: la VNC-10 valente, que añade tres serotipos más a la VNC-7 (1,5 y 7F), y la VNC-13 valente, que añade seis serotipos más a

la VNC-7 (1, 3, 5, 6A, 6F y 19A). La red europea *Streptococcus Invasive Disease Network* (SpIDnet), que registra los casos de ENI en 7 países europeos, reportó un descenso global de la ENI en niños en los países que habían introducido la vacuna 13 valente, con un descenso marcado en los serotipos incluidos en esta vacuna, pero un aumento progresivo de los serotipos no vacunales. El aumento de los serotipos no vacunales ha sido causa del desarrollo de nuevas vacunas con mayor número de serotipos, como la 15 valente, que añade los serotipos 22F y 33F, y la 20 valente, que añade además los serotipos 10A, 15B, 8, 11A y 12F.

La vacunación infantil ha reducido la enfermedad neumocócica por efecto directo en la población vacunada y también en la población no vacunada por el denominado efecto indirecto. Estas vacunas son eficaces para prevenir el estado de portador por los serotipos incluidos en la vacuna, disminuyendo, por tanto, la transmisión de estos serotipos en la población general.

Un estudio europeo de las redes europeas SpIDnet y I-Move Plus realizado en 10 países reportó que 5 años después de la introducción de la VNC-10/VNC-13, la incidencia de ENI en los mayores de 65 años disminuyó globalmente un 9% (IC al 95%: −4% a 19%) y un 38% (IC al 95%: 19% a 53%) para los serotipos incluidos en la VNC-13. Por otra parte, los serotipos no VNC-13 aumentaron un 63% (IC al 95%: 39%).

El uso de la vacuna conjugada 13 valente en personas mayores de 50 años fue aprobado en diciembre de 2011 por la agencia *Food and Drug Administration* de EE. UU., y su ficha técnica incluye, además de la ENI, la indicación para prevenir la neumonía en adultos de 50 años o más.

Durante los últimos tiempos existe la tendencia a utilizar no sólo en los niños, sino también en los adultos, la vacuna conjugada 13 valente, asociada a la clásica polisacárida 23 valente. Los candidatos a esta vacunación son los pacientes inmunocompetentes con enfermedades crónicas y los inmunodeprimidos, es decir, los portadores del HIV, los esplenectomizados y los afectos de linfoma, leucemia, mieloma múltiple e insuficiencia renal crónica, y los sometidos a trasplante. Un grupo de expertos del Center of Disease Control de Atlanta aconsejaron, en agosto de 2014, incluir en este tipo de doble vacunación también a los adultos sanos de 65 años o más, quienes clásicamente recibían sólo la vacuna polisacárida 23 valente cada 5 años. Habitualmente, se comienza con la vacuna

conjugada 13 valente, excepto si el sujeto ya ha recibido previamente la vacuna polisacárida 23 valente a los 65 años o más. Sin embargo, esta recomendación está actualmente en revisión por el mismo comité de expertos. En la actualidad también se está investigando la eficacia clínica de vacunas proteicas, que podrían ser de utilidad práctica en un futuro, ya que no dependen de los serotipos capsulares para producir inmunidad.

Bibliografía especial

Ciruela P, Izquierdo C, Broner S, Muñoz-Almagro C, Hernández S, Ardanuy C, Catalan Working Group on Invasive Pneumococcal Diseaseet al. The changing epidemiology of invasive pneumococcal disease after PCV13 vaccination in a country with intermediate vaccination coverage. *Vaccine*. 2018;36(50):7744–7752.

Hanquet G, Krizova P, Valentiner-Branth P, Ladhani SN, Nuorti JP, Lepoutre A, SpIDnet/I-MOVE+ Pneumo Groupet al. Effect of childhood pneumococcal conjugatevaccination on invasive disease in older adults of 10 European countries: implications for adult vaccination. *Thorax*. 2019;74(5):473–482.

Pallarés R, Liñares J, Vadillo M, Cabellos C, Manresa F, Viladrich PF, et al. Resistance to penicillin and cephalosporin and mortality from severe pneumococcal pneumonia in Barcelona, Spain. *N Engl J Med*. 1995;333:474–480.

Pilishvili T, Lexau C, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Bennett NM, et al. Sustained reductions in invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine. *J Infect Dis*. 2010;201:32–41.

Savulescu C, Krizova P, Lepoutre A, Mereckiene J, Vestrheim DF, Ciruela P, SpIDnet groupet al. Effect of high-valency pneumococcal conjugate vaccines on invasive pneumococcal disease in children in SpIDnet countries: an observational multicentre study. *Lancet Respir Med*. 2017;5(8):648–656.

251

Infecciones meningocócicas

C. Cabellos Mínguez

Etiología

Neisseria meningitidis, causante de la enfermedad meningocócica, es un coco gramnegativo, oxidasa y catalasa positivo. *N. meningitidis* produce un polisacárido que le proporciona una cápsula y, basándose en los polisacáridos capsulares, los meningococos se clasifican en 13 serogrupos, de los que el A, B, C, W e Y causan la gran mayoría de los casos. Los meningococos poseen también antígenos no capsulares, los principales son las proteínas de la membrana externa y el lipopolisacárido.

Epidemiología

Los meningococos de los grupos B y C son los más frecuentes en Europa, Canadá y EE. UU. Los meningococos del grupo B causan más bien enfermedad esporádica, y los del C, brotes epidémicos, aunque han pasado a ser también causa esporádica de enfermedad donde se realiza la vacunación sistemática. Los meningococos del grupo A son todavía frecuentes en África subsahariana y otras regiones, pero se encuentran muy raramente en nuestro medio. A partir de 2015-2016 se ha observado un aumento en el número de casos debidos a los grupos W e Y en Europa, América y Australia, especialmente en mayores de 65 años.

La incidencia de la enfermedad es máxima entre los 6 y los 12 meses, y es aún muy alta hasta los 3 años de edad. Un segundo pico de incidencia se encuentra en los adolescentes. A partir de los 20 años, la incidencia disminuye notablemente, aunque la enfermedad ocurre en todas las edades.

La incidencia de la enfermedad meningocócica varía según la estación del año y la epidemiología de cada región. En los países de clima templado hay predominio de diciembre a marzo, con su pico máximo en enero. En España, tras la vacunación sistemática actual, la incidencia ha disminuido y se estima entre 0,5 y 1 caso por cada 100.000 habitantes y año.

Patogenia

Adquisición de la infección

Neisseria meningitidis se mantiene en la naturaleza mediante su subsistencia en la nasofaringe del ser humano. La infección se adquiere por exposición a un portador, quien lo transmite vehiculizado por gotitas de sus secreciones orofaríngeas. La transmisión y la colonización están facilitadas por la existencia de un proceso catarral en el portador, factores climáticos, exposición al tabaco o contacto muy próximo o íntimo.

Estado de portador y mecanismos de defensa

La adquisición del organismo puede seguirse rápidamente de enfermedad invasora, con paso al torrente sanguíneo, pero lo habitual es que el microorganismo quede en la mucosa nasofaríngea, con lo que el individuo se constituye en portador. La prevalencia de portadores es de alrededor del 10%, pero puede ser muy superior en los períodos epidémicos y tras haber ocurrido algún caso. El período de colonización suele ser corto, de semanas a meses, y posteriormente desaparece. Las personas que carecen de anticuerpos frente a los antígenos de *N. meningitidis* pueden desarrollar la enfermedad invasora tras adquirir el microorganismo, como cuando una nueva cepa se introduce en una región.

Los pacientes con hipocomplementemia adquirida o déficits congénitos de C5 a C9 están predispuestos a desarrollar episodios repetidos de enfermedad meningocócica que, paradójicamente, son más benignos que en los pacientes con complemento normal. Los pacientes con déficit de properdina están también predispuestos a desarrollar enfermedad meningocócica, en ocasiones grave.

Infección de la puerta de entrada y desarrollo de la enfermedad

La infección orofaríngea es habitualmente asintomática, aunque puede cursar como una auténtica faringoamigdalitis meningocócica. Raramente, la puerta de entrada puede ser ocular, con conjuntivitis purulenta o, más raramente, genital o rectal, con aparición de uretritis o proctitis. A partir de la orofaringe, la infección puede extenderse a las estructuras vecinas, para causar sinusitis, otitis, infección bronquial o neumonía.

Sin embargo, el mecanismo más frecuente de enfermedad es la diseminación hematógena, responsable del 90%-95% de los casos de enfermedad meningocócica. Esta diseminación da lugar a los cuadros de meningococemia y meningitis que constituyen la forma clínica más característica y frecuente de la enfermedad y a los que se refiere el término *enfermedad meningocócica sistémica* o *invasora.* Raramente, la bacteriemia meningocócica se implanta fuera del SNC y provoca artritis séptica, pericarditis supurada, endocarditis aguda, peritonitis o endoftalmitis.

Patogenia de la meningococemia

La meningococemia es la consecuencia de la multiplicación del microorganismo en el torrente sanguíneo, con la liberación de lipopolisacárido. El componente lipídico A constituye la endotoxina, que desencadena una vasculitis generalizada, a través de la activación del complemento y de la liberación de citocinas, que produce lesiones cutáneas, *shock* y alteraciones de la coagulación. La alteración del endotelio capilar activa los sistemas intrínseco y extrínseco de la coagulación, y se incrementa la actividad antifibrinolítica, creando una actividad procoagulante que, cuando llega a un determinado grado de intensidad, inicia el síndrome de coagulación intravascular diseminada (CID).

Este proceso vasculítico afecta casi siempre a la piel, y las lesiones cutáneas son regla en la sepsis meningocócica. La septicemia meningocócica que se acompaña de hemorragia cutánea extensa, CID y colapso circulatorio, de curso fulminante y evolución mortal, con necrosis hemorrágica de las glándulas suprarrenales, fue denominada *síndrome de Waterhouse-Friderichsen.* Existe una clara relación entre la endotoxina liberada y la gravedad de la meningococemia.

Patogenia de la meningitis

Neisseria meningitidis posee un especial tropismo por el SNC y causa meningitis y, ocasionalmente, meningoencefalitis. En la mayoría de los casos, el organismo llega al SNC por vía hematógena y se implanta en los plexos coroideos, desde los que pasa al LCR. En algunos casos, el microorganismo accede al SNC directamente a través de una fístula rinocraneal preexistente. Existe relación directa entre endotoxina liberada en el LCR y la intensidad de la respuesta inflamatoria meníngea.

Cuadro clínico

La enfermedad meningocócica afecta con mayor frecuencia a personas inmunocompetentes y previamente sanas. En el 40%-50% de los casos, a la enfermedad le precede o acompaña un catarro de las vías aéreas. Es frecuente la odinofagia aguda poco antes o junto con el inicio de los síntomas, lo que puede conducir a un diagnóstico erróneo de faringoamigdalitis. El 25%-40% de los pacientes presentan lesiones de herpes simple, con frecuencia extensas. Más del 30% de los enfermos llegan al hospital tras haber recibido algún tipo de antibioticoterapia. La mortalidad en estos pacientes es prácticamente nula.

Infección de las vías aéreas

No se pueden distinguir clínicamente de las causadas por otros agentes piógenos. La neumonía meningocócica primaria es poco frecuente y en la mayoría de los casos está causada por los serogrupos Y y, en menor proporción, W. Afecta principalmente a adultos y, como regla, no se acompaña de púrpura ni de otros datos de meningococemia, aunque los hemocultivos puedan ser positivos.

Meningococemia

Lo más característico son las lesiones purpúricas de la piel y las mucosas. En el 64% de los casos son petequias, y en el 15%, equimosis. Existe relación entre la extensión y el tamaño de las lesiones y la gravedad de la sepsis. Las lesiones son indoloras y no palpables, aunque en alguna ocasión (2%) pueden ser palpables y dolorosas, con un contenido de material hematopurulento, como de vasculitis séptica localizada. En los pacientes graves que sobreviven pueden quedar necrosis cutáneas extensas que dejan cicatrices o pérdidas de sustancia que pueden requerir injertos cutáneos. Las necrosis distales pueden acarrear la pérdida de dedos, pies o incluso la totalidad de algún miembro, principalmente los inferiores.

Según su gravedad y rapidez de evolución, la meningococemia puede clasificarse en benigna, crónica, aguda y fulminante. La *meningococemia benigna* es poco frecuente (< 5%) y se ha descrito principalmente en niños pequeños y jóvenes reclutas. La benignidad del cuadro se ha relacionado con un bajo grado de bacteriemia o un cierto grado de inmunidad. En ocasiones, estos cuadros benignos presentan una o más recurrencias, con intervalos variables, a veces de intensidad progresiva. La forma prolongada de este proceso es lo que se ha descrito como *meningococemia crónica,* en que las manifestaciones clínicas se autolimitan, para recurrir días o semanas más tarde, a veces durante meses; puede aparecer esplenomegalia, endocarditis o, en alguno de los brotes, desarrollarse una meningitis. No obstante, lo habitual no es que la bacteriemia meningocócica se autolimite, sino que cause una pronta colonización meníngea y la correspondiente meningitis o bien, con o sin colonización, aumente rápidamente de intensidad, para traducirse en un cuadro séptico de gravedad progresiva. A este cuadro se refiere el término *meningococemia aguda.* Su gravedad es variable, pero casi siempre incluye síntomas constitucionales intensos y algunas de las lesiones cutáneas descritas. Entre los primeros se cuentan: profundo quebrantamiento del estado general, taquicardia, cefalea, escalofríos, fiebre alta, de alrededor de 40 °C o más, mialgias intensas, artralgias o artritis. La fiebre puede faltar (30% de los casos) debido a tratamiento antitérmico previo o a la gravedad de la sepsis, especialmente si cursa con *shock* o en ancianos. Las poliartralgias corresponden en ocasiones a una verdadera poliartritis aguda o a una tenosinovitis que revierten rápidamente con el tratamiento o se hacen más aparentes tras iniciarlo. Lo mismo puede ocurrir con la afección pericárdica. Se considera que el mecanismo patogénico de estas artritis y pericarditis es inmunológico, por depósito de inmunocomplejos. Las artritis se producen en el 7% de los casos, y la pericarditis, en el 2%. En el 8% se detecta al ingreso una hipotensión que revierte fácilmente con el tratamiento adecuado, pero en el 15% se desarrolla un *shock* con fracaso miocárdico temprano. En ocasiones, este cuadro se acompaña de una CID intensa, con lo que se constituye el cuadro de *meningococemia fulminante* o síndrome de *Waterhouse-Friderichsen.* En la meningococemia habitualmente hay una intensa leucocitosis neutrofílica. Un recuento leucocitario normal o una leucopenia

son signos de mal pronóstico. Una plaquetopenia de menos de 100×10^9/L o un tiempo de protrombina menor del 50%, solos o asociados a otras anomalías propias de la CID, indican también sepsis grave. Es también frecuente una hipopotasemia. La positividad de los hemocultivos es de alrededor del 30% en los pacientes jóvenes y del 60% en los de edad avanzada.

Meningococemia con meningitis

La meningococemia aguda puede cursar como forma septicémica pura, como en el caso de la meningococemia benigna. Sin embargo, lo más frecuente (> 80% de los casos) es que se acompañe de manifestaciones clínicas y biológicas de meningitis. La intensidad de la meningitis varía desde los casos en que el LCR es normal, pero con cultivo positivo, hasta aquellos en que el único signo de la meningococemia es un discreto exantema maculopapular o petequial, mientras que el cuadro de meningitis es el típico de una meningitis purulenta.

Meningitis sin meningococemia

Representan el 15% de los casos de enfermedad sistémica. Son casos de meningitis meningocócica que no se acompañan de signos de meningococemia, aunque en ocasiones puedan cursar con hemocultivos positivos. Una meningitis meningocócica sin meningococemia se produce también en los pacientes con fístula rinocraneal (2% del total de casos de meningitis meningocócica). La meningitis meningocócica es, en sí misma, menos grave que la causada por otras bacterias piógenas, especialmente *Streptococcus pneumoniae.* Así, el 44% de los pacientes presentan obnubilación; el 15%, coma; el 7%, afección de pares craneales (2% del par craneal VIII); el 7%, hemiparesia u otros déficits neurológicos, y el 6%, convulsiones, con porcentajes más altos en los pacientes mayores de 45 años. La aparición de convulsiones conlleva un mal pronóstico.

La meningitis es la responsable de alrededor del 2% de los fallecimientos que causa la enfermedad; el resto, hasta el 5%-10% de los pacientes fallecen como consecuencia de la meningococemia. Alrededor del 10%

sufren secuelas neurológicas como trastornos del carácter o de la conducta (3%) o sordera (2%), en grado variable.

Diagnóstico y tratamiento

Meningococemia

El tratamiento de la meningococemia es extremadamente urgente, ya que puede evolucionar en pocas horas a *shock* con fracaso multiorgánico irreversible. Hay que pensar en la meningococemia ante todo cuadro febril agudo que curse con petequias. La observación cuidadosa de todo el tegumento cutáneo es obligada en todo paciente con fiebre. El médico que en un medio extrahospitalario visita a un paciente con fiebre brusca y púrpura petequial debe pensar en enfermedad meningocócica y administrar inmediatamente una dosis de antibiótico efectivo, preferiblemente por vía i.v. o i.m., y remitirlo rápidamente al hospital más próximo. En el hospital el tratamiento deberá iniciarse rápidamente tras la obtención de uno o dos hemocultivos y la práctica de una punción lumbar si existe clínica de meningitis y el cuadro séptico no es grave. Siempre que sea posible, se tomará un frotis faríngeo para cultivo en un medio selectivo (Thayer-Martin), que, si resulta positivo, puede indicar la profilaxis adecuada de los contactos. Si el cuadro de sepsis es grave con extensas hemorragias cutáneas o el paciente está en *shock*, el tratamiento antibiótico se comenzará de inmediato tras la obtención de un hemocultivo, sin punción lumbar previa, aunque el paciente exhiba signos meníngeos. El paciente con sepsis meningocócica grave debe ser hospitalizado en una unidad de cuidados intensivos.

Meningitis

Si el cuadro clínico es el de una meningitis aguda sin o con poco componente septicémico, se debe realizar una punción lumbar cuanto antes (la realización de una TC craneal previa no está indicada si el cuadro es realmente agudo). Ante la evidencia de un LCR turbio, se procederá a la administración inmediata de una dosis de dexametasona, la cual se administrará durante 48 h. Si se sospecha una intensa hipertensión intracraneal, o la presión de salida del LCR es superior a 30 cm H_2O, está

además indicada la administración inmediata de una dosis de manitol de 0,5-1 g/kg de peso. La tinción de Gram y cultivo del LCR sólo resultan positivos en alrededor del 50% y 60%, respectivamente, de los pacientes jóvenes, y en el 70% y 75%, respectivamente, de los de edad avanzada. La prueba de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) proporciona un rápido diagnóstico, con una sensibilidad del 97% y una especificidad de prácticamente el 100%.

La penicilina ha sido y es aún en muchos países el antibiótico de elección. No obstante, actualmente existen en diversos lugares meningococos resistentes a la penicilina. En España, su prevalencia ha llegado a ser de hasta el 40% pero la resistencia es casi siempre de grado moderado (CIM 0,1-1 mg/L) y no tiene repercusiones en el tratamiento de la sepsis. Sin embargo, puede tener importancia en los casos de meningitis; por ello, en los lugares con alta prevalencia de meningococos con sensibilidad disminuida a la penicilina, el tratamiento empírico de elección son las cefalosporinas de tercera generación. Entre ellas, la ceftriaxona, en dosis de 50 mg/kg de peso al día (dosis máxima de 4 g), constituye una excelente opción. Si se aísla la cepa causal, y resulta sensible, está indicado el cambio a penicilina, aunque se puede continuar el tratamiento con ceftriaxona. La duración del tratamiento es de 7 días, aunque tratamientos más cortos de hasta 4 días son seguros y efectivos. En los pacientes alérgicos a los β-lactámicos, puede usarse cloranfenicol en dosis de 75-100 mg/kg al día (dosis máxima de 1 g/6 h) por vía i.v., o p.o. en el paciente estable, o aztreonam en dosis de 30 mg/kg cada 6 h por vía i.v., aunque es también menos activo sobre los meningococos resistentes a la penicilina.

Profilaxis

Toda medida socioeconómica que contribuya a evitar el hacinamiento puede disminuir la incidencia de enfermedad meningocócica. La inclusión de la vacuna de polisacárido C conjugado en el calendario vacunal ha disminuido considerablemente la incidencia de la enfermedad meningocócica por ese serogrupo. Con los polisacáridos capsulares de los serogrupos A, C, W e Y se han producido vacunas que tienen el inconveniente de no ser inmunógenas en los primeros meses de la vida y de proporcionar una inmunidad que, aunque efectiva, es poco duradera. No son de administración sistemática, pero están indicadas si se reside o se viaja a una zona hiperendémica o epidémica, y también en los pacientes con asplenia, anatómica o funcional, o con déficits inmunológicos. También existen vacunas conjugadas de todos estos serogrupos, de las que se espera que proporcionen una inmunidad mucho más duradera y eficaz y que van entrando en los calendarios vacunales en función del aumento de incidencia de estos serogrupos. Existe, finalmente, una vacuna eficaz para el serogrupo B, pero no está incluida en el calendario de vacunación. La prevención de la enfermedad en los contactos íntimos de un paciente se realiza mediante la quimioprofilaxis y, si la enfermedad está causada por un serogrupo del que se dispone de vacuna, con la vacunación. Se consideran contactos íntimos los componentes de la unidad familiar, de la guardería o de otros agrupamientos, según determinen las autoridades sanitarias. La quimioprofilaxis se realiza con rifampicina durante 48 h (4 dosis: 600 mg/12 h en los adultos, 10 mg/kg de peso cada 12 h en los niños y 5 mg/kg cada 12 h en los recién nacidos). Una sola dosis de 500 mg de ciprofloxacino es también muy efectiva para eliminar el estado de portador. En las gestantes, se usa ceftriaxona, en dosis única de 250 o 500 mg, por vía i.m. La quimioprofilaxis no es efectiva en el 100% de los casos.

Bibliografía especial

Cabellos C, Pelegrín I, Benavent E, Gudiol F, Tubau F, Garcia-Somoza D, et al. Invasive meningococcal disease: Impact of short course therapy. A DOOR/RADAR study. *J Infect*. 2017;75(5):420–425.

Gardner P. Prevention of meningococcal disease. *N Engl J Med*. 2006;355:1466–1473.

Harrison LH. Epidemiological profile of meningococcal disease in the United States. *Clin Infect Dis*. 2010;50(Suppl 2):S37–44: 1.

Kvalsvig AJ, Unsworth DV. The immunopathogenesis of meningococcal diseases. *J Clin Pathol*. 2003;56:417–422.

Rosenstein NE, Perkins BA, Stephens DS, Popovic T, Hughes JM. Meningococcal disease. *N Engl J Med*. 2001;344:1378–1388.

Infecciones gonocócicas

L. Matas Andreu

M. Alsina Gibert

Etiopatogenia

La gonococia es una infección bacteriana causada por *Neisseria gonorrhoeae*, que se transmite por contacto sexual o por vía perinatal. Afecta al aparato genitourinario y a otros epitelios cilíndricos, como la conjuntiva y el recto. Puede diseminarse y producir infección sistémica. *N. gonorrhoeae* es un coco gramnegativo que se dispone en parejas en forma de grano de café. Es muy lábil a las condiciones físico-químicas adversas. Para su cultivo requiere medios enriquecidos, atmósfera con dióxido de carbono y temperatura de 36 °C. Es oxidasa y catalasa positivo. Debe diferenciarse de otras especies de *Neisseria* no patógenas y de *Neisseria meningitidis.* Las estructuras bacterianas que le confieren patogenicidad son principalmente la cápsula, los *pili*, el lipopolisacárido de la pared (LPS) y diversas proteínas, entre ellas las fijadoras de Fe y la IgA proteasa. Los *pili* son imprescindibles para la adhesión del gonococo a las mucosas, desde donde penetra hasta el espacio subepitelial bien mediante un proceso de endocitosis iniciado por la proteína I (Por), bien por paso entre las células epiteliales.

Epidemiología

El ser humano es el único huésped natural de *N. gonorrhoeae.* Se transmite por contacto sexual con una persona infectada y los portadores asintomáticos son los principales transmisores de la infección.

El informe de la OMS de 2018 registra para los años 2016-2017 una tasa del 16,9/100.000 habitantes (rango: 0,0-297,1) en la población de hombres entre 15 y 49 años. En España, en 2016 se notificaron 6.456 casos (tasa: 13,9/100.000). Las tasas en los hombres son superiores a las de las mujeres (23,02 y 4,32 por cada 100.000 respectivamente). Desde 2001 se observa un incremento continuado de las tasas de gonococia, más marcado a partir de 2012. Existen grandes diferencias entre regiones (Europa, África, Asia) y núcleos transmisores (varones homosexuales [46%], adolescentes, reclusos o usuarios de drogas por vía parenteral) con una incidencia mayor de enfermedad gonocócica.

Cuadro clínico

En el varón, la manifestación más frecuente es la uretritis aguda, que se declara en las primeras 2 semanas del contagio, y la incubación habitual es de 2-8 días. La secreción puede ser escasa o mucoide en un inicio, y evolucionar a una uretritis supurativa franca (80%) a las 24 h. Esta se acompaña de disuria (50%) y meatitis. Entre el 10% y el 15% de las uretritis gonocócicas son asintomáticas o mínimamente sintomáticas. Si hay afectación de la uretra posterior, pueden presentar tenesmo y micción dolorosa, y aparecer gotas de sangre al final de esta. Si no se trata, la infección puede progresar y producir complicaciones locales, como epididimitis (frecuentemente unilateral), vesiculitis seminal y prostatitis. La infección orofaríngea se adquiere en el curso de prácticas sexuales orogenitales y acostumbra a ser asintomática, aunque hay pacientes que refieren faringoamigdalitis. La infección rectal suele ser asintomática o manifestarse como proctitis, con prurito, tenesmo y dolor anorrectal, acompañados de secreción rectal mucopurulenta o sanguinolenta.

En la mujer, la infección afecta inicialmente el cérvix, la uretra y las glándulas parauretrales. La sintomatología aparece a los 8-10 días de adquirir la infección, y a menudo se limita a leucorrea mucopurulenta (50%), que facilita la aparición de vulvitis, disuria y/o polaquiuria (10%-15%). En la exploración clínica se observa cervicitis con secreción purulenta. Hasta el 70% de las pacientes con infección endocervical no presentan síntomas. Pueden afectarse las glándulas de Bartolino en un 5% de los casos, lo que da lugar a un absceso generalmente unilateral, doloroso y caliente, que puede drenar espontáneamente. La infección gonocócica ascendente ocurre en el 15%-20% de las mujeres y se manifiesta inicialmente por salpingitis, leucorrea, menorragias, fiebre y dolor en la deambulación. El 10%-20% de las pacientes con salpingitis presentarán obstrucción de las trompas de Falopio y, secundariamente, gestación ectópica o infertilidad. La *enfermedad inflamatoria de la pelvis* (EIP) engloba los términos *endometritis, salpingitis* y *peritonitis,* que a menudo ocurren simultáneamente y son difíciles de diferenciar clínicamente. La EIP es un cuadro plurietiológico y polimicrobiano (40%-50%) en el que

participan gonococos, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium* y bacterias anaerobias. Las infecciones anorrectal y orofaríngea suelen ser asintomáticas. En la mujer, la presencia de *N. gonorrhoeae* en el recto puede deberse a la colonización desde las secreciones vaginales.

La infección gonocócica diseminada se desarrolla en el 1%-3% de las infecciones y afecta preferentemente a las mujeres (4:1). La diseminación suele producirse en coincidencia con la menstruación o en el tercer trimestre del embarazo, debido a un incremento de la vascularización y a una disminución de la barrera mucosa y endometrial, que facilitan la diseminación del gonococo. Se manifiesta con el síndrome dermatitis-artritis (fiebre, poliartralgias y lesiones cutáneas diversas). La artritis es la manifestación más frecuente (el 85% de los casos); inicialmente es una tenosinovitis poliarticular asimétrica, especialmente de las rodillas, los codos, las muñecas, los dedos y los tobillos. Sin tratamiento puede evolucionar a una artritis séptica con riesgo de destrucción articular. Las lesiones cutáneas se producen en el 60% de los pacientes, y se localizan en las manos, los pies y el tercio distal de las extremidades. Aparecen precozmente, son indoloras y de aspecto variable, desde petequias o pápulas eritematosas hasta vesiculopústulas con base purpúrica, en las que pueden encontrarse gonococos. Desaparecen de manera espontánea a los pocos días. Las principales complicaciones son lesiones articulares irreversibles, perihepatitis asociada a EIP *(síndrome de Fitz-Hugh-Curtis)*, endocarditis (de evolución rápida y gran destrucción valvular) y meningitis.

La gonococia infantil siempre se debe a contacto sexual con un portador, por lo que delata la existencia de abusos sexuales. En las niñas, por ser su epitelio vaginal de tipo columnar, suele manifestarse como una vaginitis con exudado vaginal purulento. En los niños se manifiesta como una uretritis de características similares a la de los adultos. La infección anorrectal y faríngea es a menudo, como en los adultos, asintomática. La *ophthalmia neonatorum* es la infección conjuntival que adquiere el recién nacido durante su paso por el canal del parto. Se manifiesta a los 2-5 días del nacimiento y se caracteriza por un abundante exudado purulento que puede acompañarse de celulitis periorbitaria, edema y eritema del párpado y, en ocasiones, de queratitis. Sin tratamiento adecuado puede producir importantes secuelas, incluida la ceguera. Otras manifestaciones menos frecuentes son la artritis y la meningitis.

Diagnóstico

El diagnóstico se establece por la detección de *N. gonorrhoeae* o su material genético en muestras clínicas (genitales o extragenitales) mediante observación microscópica en frotis teñido, cultivo o técnicas de amplificación de ácidos nucleicos (TAAN).

Dada la sensibilidad del gonococo a los factores externos, se deben seguir las recomendaciones de recogida, transporte y conservación de las muestras de exudado uretral en el hombre y endocervical en la mujer, aunque para las TAAN puede utilizarse una muestra de orina (primer chorro).

La tinción de Gram o de azul de metileno del exudado uretral o endocervical permite visualizar diplococos gramnegativos intraleucocitarios, cuyas sensibilidad y especificidad se acercan al 100%. En los exudados cervicales, la sensibilidad es sólo del 50%. No es útil en muestras faríngeas ni rectales, por la diversidad de la flora local.

El aislamiento de *N. gonorrhoeae* se realiza en medios enriquecidos y selectivos por la adición de antibióticos (Thayer-Martin, Martin-Lewis o *New York City Medium*), que se deben incubar 24-72 h a temperatura de 35-37 °C y con atmosfera de CO_2. En las uretritis sintomáticas, la sensibilidad del cultivo es superior al 95%; en las infecciones endocervicales, del 80%-90%. En las colonias sospechosas de *N. gonorrhoeae* debe practicarse una tinción de Gram y las pruebas necesarias para confirmar la identificación, según las técnicas disponibles en cada laboratorio.

Las TAAN ofrecen rapidez y posibilidad de automatización, además de sensibilidad y especificidad. Actualmente están recomendadas para la detección de infecciones genitales en hombres y mujeres con y sin síntomas, ya que se ha demostrado su coste-eficacia. La limitación principal es la incapacidad para determinar la sensibilidad antibiótica.

La caracterización genotípica de las cepas de *N. gonorrhoeae* mediante NG-MAST (del inglés *N. gonorrhoeae-multi-antigen sequence typing*) permite la comparación y el estudio evolutivo de los clones circulantes. Para los estudios de redes de transmisión local es mejor aplicar técnicas de RFLP (del inglés *restriction fragment length polymorphism*).

La sensibilidad del gonococo a la penicilina, las cefalosporinas de amplio espectro, la tetraciclina, la espectinomicina, las fluoroquinolonas y la azitromicina puede estudiarse en los medios adecuados, por un método de difusión en agar con tiras de gradiente de antibiótico, según las recomendaciones del *European Committee for Antimicrobials Susceptibility Testing* (EUCAST). Además, debe determinarse la producción de β-lactamasa, cuyo resultado positivo indica resistencia a la penicilina, la ampicilina y la amoxicilina.

N. gonorrhoeae ha evolucionado desde ser uniformemente sensible a las sulfonamidas, la penicilina, las tetraciclinas, los macrólidos y las fluoroquinolonas, hasta no poder recomendarse ninguno de estos antibióticos en el tratamiento empírico de las gonococias no complicadas. Según los ECDC, las tasas de resistencias a las fluoroquinolonas son del 48%, a la azitromicina del 7,5% y a la cefixima del 2%.

Tratamiento

El tratamiento empírico que se debe aplicar en la gonococia está actualmente en debate. Algunas guías recomiendan tratamiento dual (ceftriaxona + azitromicina) por la frecuencia de coinfección con *C. trachomatis.* Sin embargo, y dadas las tasas de resistencia a la azitromicina detectadas en gonococos y *M. genitalium*, en las guías más actualizadas (*British Association for Sexual Health and HIV:* BASHH, 2019) se recomienda evitar la azitromicina en el tratamiento empírico y administrar únicamente ceftriaxona 1 g i.m. (grado de evidencia: C1).

Como tratamiento alternativo se recomienda cefixima 400 mg p.o. asociada a azitromicina 1-2 g, ambas en dosis únicas. En caso de resistencia a las cefalosporinas o antecedentes de reacción alérgica a la penicilina o a las cefalosporinas, se recomienda espectinomicina 2 g i.m. o gentamicina 240 mg i.m., asociada a azitromicina 1-2 g, ambas en dosis única.

No se recomienda emplear otras cefalosporinas diferentes a la ceftriaxona —que proporciona concentraciones en la sangre elevadas y mantenidas— o la cefixima, ya que no ofrecen ventajas en cuanto a eficacia. El tratamiento con quinolonas no se recomienda por la elevada tasa de resistencias al mismo (48%).

Se debe recomendar a los pacientes abstinencia de relaciones sexuales hasta 1 semana después de haber completado el tratamiento antibiótico.

El paciente con sospecha de infección gonocócica diseminada debe ser hospitalizado para tratamiento con ceftriaxona i.m. o i.v. a razón de 1 g cada 24 h o espectinomicina i.m. en dosis de 2 g/12 h. El tratamiento puede cambiarse 24-48 h después de la mejoría clínica a cefixima p.o. 400 mg/12 h hasta completar 1 semana de tratamiento. En la meningitis y la endocarditis se aconsejan pautas de ceftriaxona i.v. de 1-2 g/12 h durante 10-14 días en la meningitis y durante 4 semanas en la endocarditis.

Siempre debe realizarse el estudio de las parejas con contactos sexuales: de las últimas 2 semanas en los pacientes con gonococia sintomática y de los últimos 3 meses en los pacientes con gonococia asintomática. En el recién nacido se recomienda: a) profilaxis con dosis única de 25-50 mg/kg de peso de ceftriaxona i.v. o i.m. (sin exceder los 125 mg) a todos los

nacidos de madre con infección gonocócica no tratada; b) hospitalización en caso de *ophthalmia neonatorum*, para descartar una infección diseminada y tratar con una dosis única de 25-50 mg/kg de ceftriaxona i.v. o i.m. (sin exceder los 125 mg), y c) en caso de infección diseminada (sepsis, artritis, meningitis), tratar con ceftriaxona, 25-50 mg/kg de peso, o cefotaxima, 25 mg/kg de peso, en dosis únicas diarias, i.v. o i.m., durante 7 días o durante 10-14 días en caso de meningitis.

En la gonococia infantil se recomienda: a) en los niños con peso superior a los 45 kg, tratamiento según las pautas recomendadas para los adultos, y b) en los niños con peso inferior a los 45 kg y gonococia no complicada, tratamiento con ceftriaxona bien en una dosis única i.m. de 125 mg, bien, si tienen gonococia complicada (bacteriemia o artritis), 50 mg/kg de peso, en dosis única diaria, i.v. o i.m., durante 7 días.

En la gonococia infantil es importante el aislamiento de la cepa infectante para estudios moleculares comparativos.

Profilaxis

Para prevenir la *ophthalmia neonatorum*, se recomienda la aplicación de un ungüento de eritromicina al 0,5% en cada ojo en aplicación única.

Para erradicar la gonococia, debemos: 1) utilizar siempre antibióticos altamente efectivos; 2) evaluar y tratar a todos los compañeros sexuales; 3) identificar en cada área geográfica los núcleos de transmisión y aplicar sobre ellos programas de tratamiento eficaces, y 4) promocionar otras medidas preventivas, como la educación sexual, encaminada a implementar el uso de preservativos.

En la actualidad no se dispone todavía de una vacuna eficaz contra *N. gonorrhoeae*.

Bibliografía especial

European Centre for Disease Prevention and Control *Gonococcal antimicrobial susceptibility surveillance in Europe, 2016*. Stockholm: ECDC; 2018.

Galán JC, Lepe JA, Otero L, Serra J, Vázquez F. Diagnóstico microbiológico de las infecciones de transmisión sexual y otras infecciones genitales. En: Vázquez F, coord., Cercenado E, Canton R, eds. Procedimientos en Microbiología Clínica. Madrid: Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiologia Clínica (SEIMC); 2018.

Finder H, Saunders J, Soni S, Tariq SS, FitzGeral M. British Association for Sexual Health and HIV National guideline for the management of infections with Neisseria gonorrhoeae (2019). Disponible en: https://www.bashhguidelines.org/current-guidelines/urethritis-and-cervicitis/gonorrhoea-2019/ (Acceso el 20 de enero de 2020.)

WHO. WHO guidelines for the treatment of Neisseria gonorrhoeae. 2016. Disponible en: www.who.int/reproductivehealth/publications/rtis/gonorrhoea-treatment-guidelines/en/ (Acceso el 20 de enero de 2020.)

Workowski KA, Bolan GA. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep*. 2015;64(RR-3):1–137.

253

Infecciones causadas por enterobacterias

B. Almirante Gragera

J. Vila Estapé

Etiopatogenia y epidemiología

La familia de las enterobacterias *(Enterobacteriaceae)* incluye un amplio número de géneros y especies de bacilos gramnegativos aerobios y anaerobios facultativos, no formadores de esporas, que fermentan la glucosa y otros muchos sustratos, reducen los nitratos a nitritos, producen catalasa y carecen de la enzima citocromo-oxidasa. Muchos son móviles gracias a flagelos perítricos (que rodean su cuerpo).

Las enterobacterias se clasificaron tradicionalmente mediante técnicas bioquímicas y de caracterización antigénica. El uso de métodos moleculares (hibridación DNA-DNA y de secuenciación del gen *RNAr* 16S) ha permitido establecer una clasificación basada en la relación evolutiva de estos microorganismos. Los 45 géneros reconocidos actualmente incluyen más de 230 especies (http://www.bacterio.cict.fr/classifgenerafamilies.html#Enterobacteriaceae), de las que sólo unas 25-30 tienen verdadera relevancia clínica (tabla 253-1).

Tabla 253-1

Principales géneros y especies de enterobacterias de importancia clínica

Género	Especie
Citrobacter	*C. freundii, C. koseri, C. amalonaticus, C. braakii, C. farmeri, C. gillenii, C. werkmanii, C. youngae, C. sedlakii*
Edwardsiella	*E. tarda*
Enterobacter	Complejo *E. cloacae (E. asburiae, E. cloacae, E. hormaechei), E. amnigenus, E. cancerogenus, E. cowanii, E. gergoviae, E. kobei, E. ludwigii*
Escherichia	*E. coli*
Hafnia	*H. alvei, H. paralvei*
Klebsiella	*K. oxytoca, K. aerogenes, K. pneumoniae* subespecie *pneumoniae, K. pneumoniae* subespecie *ozaenae, K. pneumoniae* subespecie *rhinoscleromatis*
Kluyvera	*K. ascorbata, K. cryocrescens, K. georgiana, K. intermedia*
Morganella	*M. morganii* subespecie *morganii, M. morganii* subespecie *sibonii*
Pantoea	*P. agglomerans, P. ananatis, P. brenneri, P. calida, P. conspicua, P. dispersa, P. eucrina, P. septica*
Plesiomonas	*P. shigelloides*
Proteus	*P. vulgaris, P. mirabilis, P. myxofaciens, P. penneri, P. hauseri*
Providencia	*P. alcalifaciens, P. rettgeri, P. stuartii, P. heimbachae, P. rustigianii*
Raoultella	*R. ornithinolytica, R. planticola, R. terrigena*
Salmonella	*S. enterica*
Serratia	*S. marcescens, S. liquefaciens, S. ficaria, S. fonticola, S. grimesii, S. odorifera, S. plymuthica, S. proteamaculans, S. rubidaea, S. ureilytica*
Shigella	*S. dysenteriae, S. flexneri, S. boydii, S. sonnei*
Yersinia	*Y. pestis, Y. enterocolitica, Y. pseudotuberculosis, Y. frederiksenii, Y. intermedia, Y. kristensenii, Y. wautersii*

La mayoría de las especies crecen bien en los medios de cultivo habituales, en los que presentan una morfología característica que ayuda a su identificación preliminar en el laboratorio clínico. La identificación de especie se suele realizar mediante pruebas bioquímicas, aunque recientemente se ha incorporado en muchos laboratorios la metodología denominada *espectrometría de masas MALDI-TOF* (desorción/ionización

mediante láser asistida por matriz, acoplada a un detector de iones TOF). Esta metodología permite generar perfiles proteicos específicos de especies. Aunque MALDI-TOF no discrimina bien entre *Escherichia coli* y *Shigella* por su proximidad evolutiva, recientemente se han identificado un conjunto de picos en el perfil proteico del MALDI que podrían discriminar entre ambos géneros.

Las enterobacterias están ampliamente distribuidas en el agua, el suelo, las plantas y la microbiota intestinal de muchos animales (tanto de sangre fría como de sangre caliente) y del hombre. Algunas especies de *Shigella*, varios serovares de *Salmonella* y *Yersinia pestis* se han adaptado al ser humano y se consideran patógenos primarios, ya que, cuando se aíslan de muestras clínicas, son causa de enfermedad. Otras muchas especies (*E. coli*, entre ellas) forman parte de la microbiota normal y llevan a cabo funciones de importancia fisiológica, aunque pueden actuar como patógenos oportunistas, en particular en huéspedes con mecanismos de defensa ante la infección alterados. De hecho, las enterobacterias, y en particular *E. coli*, son la principal causa de infección oportunista en el hombre. Globalmente, las enterobacterias suponen casi la mitad de todas las bacterias y el 80% de los bacilos gramnegativos de importancia etiológica identificados en los laboratorios de microbiología clínica. Causan un 30%-40% de las bacteriemias, más del 70% de las infecciones urinarias y un porcentaje relevante de las infecciones gastrointestinales y abdominales, y de las heridas. Además, son uno de los grupos de mayor importancia como causa de infección nosocomial.

Existen diferencias en los patrones de sensibilidad de los antimicrobianos de unas especies con respecto a otras y también dentro de la misma especie. Por ello, el tratamiento de las infecciones por estos agentes ha de basarse en el antibiograma. Para tratamientos empíricos conviene conocer las frecuencias de sensibilidad en el correspondiente entorno geográfico y epidemiológico.

Los principales grupos de antimicrobianos empleados frente a enterobacterias son β-lactámicos, entre los que destacan las penicilinas con inhibidores de las β-lactamasas, las cefalosporinas y los carbapenemes, los aminoglucósidos y las quinolonas fluoradas, aunque también pueden considerarse en ocasiones el cotrimoxazol, la fosfomicina y las tetraciclinas. La gran mayoría de las enterobacterias tienen una β-lactamasa cromosómica

(de clase A o C) que afecta a distintos grupos de β-lactámicos. Las enterobacterias adquieren con facilidad plásmidos que codifican β-lactamasas adicionales, sobre todo de clase A, y con menos frecuencia de clase C. Se conocen centenares de estas enzimas; son particularmente preocupantes las β-lactamasas de espectro extendido (BLEE), que generan resistencia a las penicilinas, a todas las cefalosporinas (menos las cefamicinas) y a los monobactames, pero no a los carbapenemes, por lo que la presencia de estas limita las opciones terapéuticas de los β-lactámicos a los carbapenemes y, en ocasiones, a combinaciones de un β-lactámico con inhibidores de β-lactamasas. La resistencia a los aminoglucósidos se relaciona sobre todo con la producción de enzimas modificantes, que, aunque pueden encontrarse de forma constitutiva en algunas especies, con frecuencia se codifican por genes plasmídicos. Los mecanismos específicos de resistencia a quinolonas incluyen mutaciones que afectan a los genes que codifican a las dianas (topoisomerasas de clase II) o a proteínas codificadas por plásmidos que protegen a la diana, modifican el compuesto o lo eliminan de la bacteria. Con frecuencia, las cepas con BLEE o con hiperproducción cromosómica o plasmídica de AmpC son multirresistentes, por expresión de mecanismos adicionales de resistencia a los aminoglucósidos, las quinolonas u otros antimicrobianos. Sin embargo, está teniendo lugar un preocupante incremento de enterobacterias resistentes a los carbapenemes, fundamentalmente, en *Klebsiella pneumoniae*, lo que hace difícil el tratamiento, pues las bacterias suelen ser sólo sensibles a la tigeciclina y la colistina, o bien a nuevas moléculas, como la ceftazidima más avibactam.

Infecciones producidas por enterobacterias patógenas primarias

Infecciones producidas por *Salmonella.* Fiebre tifoidea

Etiología

La taxonomía y la nomenclatura de las bacterias del género *Salmonella* se ha basado durante años en aspectos epidemiológicos, bioquímicos y antigénicos. En la actualidad, se considera más relevante su clasificación en relación con la similitud de su DNA, y desde ese punto de vista se han definido dos especies: *S. enterica* y *S. bongori. Salmonella enterica* contiene seis subespecies (I, II, IIIa, IIIb, IV y VI) (tabla 253-2). La práctica totalidad de aislados de importancia clínica en humanos corresponden a *S. enterica* subespecie I o *enterica* (con más de 1.500 serovares). En función de las variaciones de los antígenos de *S. enterica* se pueden reconocer una serie de variedades, que se han denominado *serovares* (aunque algunos autores prefieren el término *serotipos*). El antígeno O corresponde al polisacárido del lipopolisacárido de la pared celular (por eso se denomina *antígeno somático*), mientras que el antígeno H corresponde a la proteína flagelar. *Salmonella* Typhi (y muy pocos otros serovares) también producen el antígeno Vi (antígeno de «virulencia»), relacionado con la presencia de una cápsula de polisacárido. Se han descrito más de 2.500 serovares. De este modo, las denominaciones formales de los aislados de *Salmonella* serían *S. enterica* subespecie *enterica* serovar Typhimurium, *S. enterica* subespecie *enterica* serovar Enteritidis, etc., que abreviadamente pueden denominarse simplemente *S.* Typhimurium, *S.* Enteritidis, etc. En este capítulo se empleará la nomenclatura abreviada. El estudio detallado de la composición antigénica de *S. enterica* es muy complejo, por lo que en muchos laboratorios clínicos, una vez definida esta especie bioquímicamente, sólo se estudia si el microorganismo produce un grupo determinado de antígeno O, designado con las letras A, B (incluye los

serovares Typhimurium, Paratyphi, etc.), C_1, C_2, D (incluye los serovares Enteritidis, Typhi, etc.) o E (tabla 253-3).

Tabla 253-2

Distribución de los serotipos de *Salmonella* por especies y subespecies según la última revisión del esquema de White-Kaufmann-Le Minor

Especie	Subespecie	Serotipos
Salmonella enterica		2.587
	enterica (I)	1.547
	salamae (II)	513
	arizonae (IIIa)	100
	diarizonae (IIIb)	341
	houtenae (IV)	73
	indica (VI)	13
Salmonella bongori		23
Total		2.610

Tomado de Guibourdenche M, Roggentin P, Mikoleit M, et al. Supplement 2003-2007 (No. 47) to the White-Kauffmann-Le Minor scheme. Res Microbiol 2010;161:26-9.

Tabla 253-3

Principales serovares de *Salmonella enterica* y cuadro clínico más frecuente relacionado

Serogrupo	Serovar	Cuadro clínico habitual
A	Paratyphi A	Fiebre paratífica
B	Agona	Gastroenteritis
B	Paratyphi B	Fiebre paratífica
B	Typhimurium	Gastroenteritis
B	Heidelberg	Gastroenteritis, bacteriemia
C	Paratyphi C	Fiebre paratífica
C	Choleraesuis	Bacteriemia
C	Newport	Gastroenteritis
C	Virchow	Gastroenteritis
D	Typhi	Fiebre tifoidea
D	Enteritidis	Gastroenteritis
D	Dublin	Bacteriemia

Para el cultivo de muestras clínicas habitualmente estériles, en las que se sospeche la presencia de *Salmonella*, pueden emplearse medios no selectivos en los que el microorganismo crece bien. Cuando se trata de muestras potencialmente contaminadas (particularmente heces), han de emplearse medios selectivos, y preferiblemente también diferenciales, que facilitan el reconocimiento de la bacteria.

Epidemiología

Salmonella Typhi y *S.* Paratyphi A, B o C sólo colonizan al ser humano. Las infecciones por estos agentes se producen habitualmente por la ingestión de alimentos o de agua contaminados con residuos fecales o excretas procedentes de enfermos o de portadores crónicos. Más raramente, la transmisión es directa de persona a persona. Se han producido casos en personal de laboratorio.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que se producen más de 12 millones de casos anuales de fiebre entérica en todo el mundo, y alrededor de 125.000 muertes. Las mayores tasas de incidencia (más de 100 casos por cada 100.000 habitantes) se dan en Asia central, el sudeste asiático y la zona sur de África. Cabe destacar que la inmensa mayoría de

los casos letales se producen en Asia, y que tres países de la región (India, Pakistán y Bangladés) acumulan el 85% de los casos mundiales. En los países industrializados, los casos de fiebre tifoidea han disminuido de forma ostensible, lo que se atribuye a la mejora de las condiciones higiénicas de suministro de agua a la población. En España, la incidencia es muy baja, ya que durante 2017 solamente se declararon 43 casos (0,10/100.000 habitantes).

Los serovares no tifoideos pueden colonizar el tubo digestivo de animales domésticos y salvajes, entre ellos aves, reptiles y mamíferos, y también del ser humano, con posibles casos de portadores crónicos. La infección por estos agentes se produce con mayor frecuencia por consumo de alimentos o bebidas contaminados durante su elaboración o envasado, aunque la transmisión de persona a persona y los portadores ayuden a extender la enfermedad. Son de particular importancia epidemiológica los alimentos de origen animal (carnes, huevos, lácteos) sometidos a cocción insuficiente y los productos manipulados (helados, cremas, chocolates, salsas con huevo y otros). También se han documentado con más frecuencia casos de salmonelosis asociados al consumo de verduras y frutas contaminadas, y por transmisión por reptiles usados como animales de compañía. En muchos países, la incidencia de salmonelosis ha aumentado en los últimos años, como consecuencia de los modernos métodos de procesamiento de los alimentos y de la amplia distribución de estos a la población. Se han descrito casos raros de transmisión intravenosa, a través de transfusiones de plaquetas, adquisición mediante aparatos de endoscopia digestiva alta esterilizados de manera inadecuada, en personal de laboratorio o en adictos que utilizan heroína contaminada.

En países industrializados, las salmonelosis son producidas sobre todo por serovares no tíficos, mientras que en las áreas en vías de desarrollo *S.* Typhi es todavía el serovar más prevalente. La mayoría de las salmonelosis en países del hemisferio norte se produce durante el verano y el otoño. La infección se observa en todas las edades, aunque la incidencia es superior en niños menores de 5 años; se calcula que casi dos tercios del total de los casos afectan a personas menores de 20 años. La enfermedad tiene peor pronóstico en personas de edad avanzada y en lactantes.

Aunque muchos casos son esporádicos, existen numerosas epidemias, tanto en el ámbito familiar como en instituciones (guarderías, escuelas u

hospitales), o entre asistentes a banquetes o restaurantes. En la mayoría de los brotes epidémicos es posible identificar el alimento o la bebida responsable de la diseminación de la enfermedad.

Hasta el 25% de los brotes epidémicos se observan en hospitales, que afectan sobre todo a pacientes con enfermedades de base, a recién nacidos y a enfermos con tratamiento inmunodepresor. En ellos, la mortalidad puede ser del 8%, unas 30 veces superior a la de otros brotes de la infección.

Entre 1970 y 1989, *S.* Typhi desarrolló resistencia múltiple mediada por plásmidos a los fármacos de primera línea de tratamiento, como el cloranfenicol, la ampicilina y la trimetoprim, en diversas regiones del mundo, especialmente en el subcontinente de la India y en el sur de Asia. En la década de los noventa, en coincidencia con el uso de quinolonas fluoradas para la terapia de la fiebre tifoidea en estos territorios, *S.* Typhi y *S.* Paratyphi A desarrollaron resistencia plasmídica y cromosómica al ciprofloxacino. En Pakistán se han descrito recientemente cepas con resistencia extendida, sólo sensibles a la azitromicina y a los carbapenemes.

Patogenia

En general, para desarrollar la enfermedad sintomática en humanos, la mayoría de los serovares necesitan la ingestión de 10^5-10^9 bacterias. *S.* Typhi puede causar infección con inóculos incluso inferiores a 10^5 microorganismos. Los mayores inóculos se asocian con un riesgo superior de enfermedad y con un menor período de incubación. Los factores que neutralizan la acidez gástrica (uso de antiácidos, bloqueantes H_2) o que disminuyen el tiempo de paso del patógeno por el estómago (sobre todo, la cirugía de resección gástrica) condicionan un riesgo y una gravedad mayores de la enfermedad. La edad extrema, la malnutrición, las neoplasias, la infección por el HIV o el tratamiento con inmunodepresores aumentan el riesgo de salmonelosis. Asimismo, en los procesos asociados a hemólisis crónica (hemoglobinopatía S, malaria, bartonelosis) existe una incidencia elevada de esta infección.

Posiblemente, la microbiota normal intestinal ejerce un efecto protector frente a *Salmonella.* Es probable que esta sea la razón de que la profilaxis con antimicrobianos incremente la incidencia de la enfermedad. Los microorganismos, tras adherirse a células M de las placas de Peyer,

penetran en la mucosa intestinal por un proceso de endocitosis, mediada por la propia bacteria. Alcanzan así los folículos linfoides, en donde se multiplican en las células mononucleares.

En la mayoría de las infecciones por *Salmonella*, el proceso queda limitado a la pared intestinal o a los vasos linfáticos; sin embargo, *S.* Typhi, y en menor medida otros serovares, pueden progresar hasta los vasos linfáticos mesentéricos y eventualmente hacia el torrente sanguíneo a través del conducto torácico. Los microorganismos que alcanzan la circulación general pueden llegar hasta la vesícula biliar, en donde se multiplican y son eliminados al intestino con el jugo biliar.

Cuadro clínico y diagnóstico

Las manifestaciones clínicas más relevantes de la infección por *Salmonella* son: gastroenteritis, fiebre entérica o fiebre tifoidea, bacteriemia e infecciones vasculares, infecciones localizadas y estado de portador crónico. Aunque cada serovar es capaz de ocasionar cualquiera de los síndromes clínicos mencionados, *S.* Typhi y las cepas paratíficas producen generalmente la fiebre entérica, y *S. choleraesuis* y *S.* Dublin se relacionan con la existencia de bacteriemia (v. tabla 253-2). El estado de portador se observa en todos los serovares de *Salmonella*.

Gastroenteritis o enterocolitis

Es la manifestación más frecuente de la infección por *Salmonella*. La clínica aparece entre 6 y 48 h después de la ingestión del producto contaminado. Los síntomas iniciales son náuseas y vómitos que se siguen, transcurridas unas horas, de dolor cólico abdominal y diarrea. Las heces suelen ser desligadas, de moderado volumen y sin sangre. En raras ocasiones se produce un cuadro coleriforme, o bien una enfermedad disenteriforme con heces sanguinolentas y mucosas y con tenesmo importante. La mayoría de los enfermos tienen fiebre elevada, con escalofríos, durante las primeras 48-72 h de la enfermedad. La diarrea se autolimita antes de transcurrida 1 semana del inicio del proceso. La persistencia de la fiebre y la diarrea ha de sugerir la existencia de bacteriemia o infección metastásica localizada. La bacteriemia asociada a la gastroenteritis oscila entre el 1% y el 5%, y es más frecuente en niños y en

enfermos con enfermedades de base graves (enfermedad inflamatoria del intestino, sida, trasplante de órgano, neoplasias o malnutrición). En países en vías de desarrollo, la bacteriemia por especies diferentes a *S.* Typhi puede llegar a un 25%, probablemente asociada con el estado de malnutrición. En las heces habitualmente es posible detectar la presencia de leucocitos. La hospitalización y el fallecimiento son muy infrecuentes en esta forma clínica de la enfermedad; se observan especialmente en ancianos, sobre todo si están institucionalizados, y en inmunodeprimidos. El diagnóstico se realiza por coprocultivo, ya que los hemocultivos suelen ser negativos y las seroaglutinaciones carecen de valor. Tras la resolución de los síntomas, la duración media del estado de portador de *Salmonella* en las heces es de 4-5 semanas. En algunos estudios se ha comprobado una prolongación del estado de portador en pacientes tratados con antibióticos por la gastroenteritis. En los neonatos se puede observar una eliminación de *Salmonella* en las heces durante períodos de hasta 6 meses, aunque el estado de portador crónico es casi exclusivo de la población adulta.

Fiebre entérica o fiebre tifoidea

Es un síndrome clínico que puede ser producido por *S.* Typhi (fiebre tifoidea) y con menor frecuencia por *S.* Paratyphi A, B o C (fiebre paratifoidea). Se caracteriza por un curso febril prolongado, bacteriemia mantenida y estimulación importante del sistema reticuloendotelial que ocasiona esplenomegalia, toxicidad sistémica y leucopenia. Los hallazgos de la fiebre paratifoidea son idénticos a los de la fiebre tifoidea, aunque la enfermedad tiende a ser más leve y son excepcionales las complicaciones. Es más frecuente en niños, adolescentes y adultos jóvenes. El período de incubación es de 7-21 días. Aproximadamente el 10% de los pacientes presentan enterocolitis al cabo de pocas horas de la ingestión del producto contaminado, en relación con la proliferación intestinal de *Salmonella*, que se autolimita antes del inicio de la fiebre. Transcurrida 1 semana aparece un cuadro insidioso de fiebre, malestar general, anorexia, cefalea y artromialgias. Después de otra semana de evolución se establece la fase de estado con fiebre de 40 °C, diaforesis y ocasionalmente escalofríos. Son muy frecuentes la cefalea intensa, los síntomas respiratorios, en forma de tos y odinofagia, la confusión mental y el estreñimiento. En la exploración

física se observa un paciente con signos de enfermedad grave, bradicardia relativa para el grado de hipertermia, hepatoesplenomegalia en más del 50% de los casos, distensión abdominal con bazuqueo y dolor en la palpación y presencia de la típica roséola en la piel de la región superior del abdomen o del tórax en el 30% de los pacientes. La roséola es una erupción maculopapular eritematosa, con lesiones de 2-4 mm de diámetro, que se blanquean con la presión y aparecen en grupos de unos 10 elementos. Estas lesiones cutáneas son transitorias y desaparecen en horas o días sin dejar cicatriz residual. Alrededor de un 10% de los enfermos presentan alteraciones del nivel de consciencia en forma de letargia, cuadros delirantes e incluso coma. Si no se instaura un tratamiento antibiótico apropiado, la enfermedad persiste durante 3 o 4 semanas, con resolución progresiva de los síntomas, aunque a veces aparecen las complicaciones características del proceso al final de este período. En contraste, tras una terapia adecuada, la fiebre y el resto de los síntomas se resuelven habitualmente en menos de 1 semana.

Menos del 10% de los pacientes presentan complicaciones, que pueden clasificarse como secundarias a: a) toxemia (miocarditis, hiperpirexia y disfunción hepática o de médula ósea); b) lesiones intestinales (perforación y hemorragia); c) enfermedad prolongada (parotiditis supurativa, úlceras de decúbito y neumonías), y d) crecimiento y persistencia de *Salmonella* (recaída, infecciones localizadas, como meningitis, endocarditis, osteomielitis o artritis, y estado de portador crónico). La aparición de estas complicaciones depende del estado del paciente (inmunodepresión, terapia previa con antiácidos o vacunación), de la virulencia y el inóculo de la cepa infectante y de la adecuación del tratamiento antibiótico. En la actualidad, la mortalidad asociada con la fiebre entérica no supera el 1%, incluso en los países en vías de desarrollo. Las infecciones producidas por especies multirresistentes o el retraso en la terapia antibiótica adecuada se han relacionado con un incremento de la mortalidad.

Los datos de laboratorio más relevantes son leucopenia de 2-4 × 10^9/L, anemia normocítica normocrómica, trombocitopenia moderada e hipofibrinogenemia. La aparición súbita de leucocitosis superior a 10 × 10^9/L indica la posibilidad de perforación intestinal, hemorragia o complicación metastásica piógena. Son habituales la presencia transitoria de

alteración discreta de las enzimas hepáticas y una proteinuria leve sin reducción de la función renal. El diagnóstico definitivo se establece por la detección del microorganismo en cualquier muestra procedente del paciente, usualmente en hemocultivos o coprocultivos; más raramente se toman otras muestras (como de la médula ósea, que ofrece una gran sensibilidad). Durante la primera semana de la enfermedad, entre el 70% y el 90% de los pacientes tienen hemocultivos positivos y sólo en el 10%-15% de los casos se detecta el microorganismo en las heces. Sin embargo, la frecuencia de coprocultivos positivos aumenta con el progreso de la infección, y se alcanza un máximo de un 75% durante su tercera o cuarta semana en los pacientes no tratados con antibióticos. Las pruebas serológicas no ofrecen sensibilidad ni especificidad adecuadas, sobre todo en las áreas endémicas, y no deberían emplearse para el diagnóstico de la infección por *S.* Typhi o *S.* Paratyphi.

Bacteriemia e infecciones vasculares

La infección por *Salmonella* puede producir un cuadro de fiebre y bacteriemia mantenida sin las manifestaciones típicas de enterocolitis o fiebre entérica. Los serovares que más a menudo producen este síndrome son *S. choleraesuis* y *S.* Dublin. En el 10% se observan complicaciones metastásicas supurativas, que pueden aparecer incluso al cabo de años de la infección inicial. Los pacientes con inmunodeficiencias, en especial los afectos de sida o con trastornos linfoproliferativos, suelen presentar bacteriemias por *Salmonella.* En los enfermos con sida en fases evolucionadas de la enfermedad es habitual la recidiva de la infección a pesar del tratamiento antibiótico prolongado. *Salmonella* tiene un tropismo especial por el sistema vascular (entre ellos, materiales protésicos colocados en el mismo), por lo que, en casos de bacteriemia, está bien reconocida la infección de la aorta y otros grandes vasos, en zonas con placas ateromatosas o aneurismas. Se ha estimado que en personas de edad superior a los 50 años el riesgo de infección vascular puede ser hasta del 25%. La endocarditis es extraordinariamente rara y se diagnostica en menos del 5% de los pacientes con bacteriemia por *Salmonella.* La mortalidad de las infecciones vasculares es elevada, y sólo se consigue la curación con un tratamiento combinado médico y quirúrgico.

Infecciones focales

Las infecciones localizadas se producen en cualquier lugar del organismo y son relativamente frecuentes en pacientes con bacteriemia y muy raras en los casos de enterocolitis. La meningitis es una complicación infrecuente que se observa sobre todo en recién nacidos, aunque se ha descrito en pacientes sometidos a neurocirugía. La mortalidad de la meningitis es elevada a pesar de instaurar el tratamiento apropiado. Los ancianos y los enfermos con enfermedad de base, entre los que se encuentran los afectos de sida, pueden presentar neumonía, absceso pulmonar o empiema por *Salmonella*, cuadros con una mortalidad elevada. Los pacientes con anemia drepanocítica, lupus eritematoso sistémico, neoplasias hematológicas, en tratamiento inmunodepresor, intervención quirúrgica o traumatismo óseo previo y cirrosis hepática tienen un riesgo aumentado de presentar osteomielitis por *Salmonella.* Se han descrito casos de artritis asociadas a prótesis de cadera. Otras localizaciones raras son el bazo, el hígado y las vías biliares, el aparato urogenital y el tejido celular subcutáneo.

Estado de portador crónico

Se considera esta situación cuando el microorganismo persiste en las heces o en la orina 1 año o más después del aislamiento inicial. Puede ser la única manifestación de la infección por *Salmonella.* Sólo entre el 0,2% y el 0,6% de las personas infectadas por serovares no tíficos pasan a portador crónico. Sin embargo, hasta el 3% de los casos de fiebre tifoidea pueden presentar esta situación; es más frecuente en mujeres de edad mediana, en ancianos o en pacientes con enfermedad biliar asociada. La uropatía obstructiva o la esquistosomiasis vesical predisponen al estado de portador crónico en el aparato urinario. El estado de portador crónico de *S.* Typhi y *S.* Paratyphi A se ha asociado con el desarrollo de carcinoma de vesícula biliar u otras neoplasias digestivas.

Tratamiento

En el planteamiento general del tratamiento de las infecciones por *Salmonella* han de considerarse dos aspectos importantes: la evaluación de qué síndromes son tributarios de recibir antibióticos y la selección adecuada

del antimicrobiano eficaz, debido a la aparición en determinados países de cepas multirresistentes.

La mayoría de los episodios de enterocolitis requieren sólo reposición hidroelectrolítica y tratamiento sintomático. En los casos no complicados no está indicado el uso de antibióticos, ya que no reducen la duración de la enfermedad y aumentan la incidencia y la duración del estado de portador intestinal. Los antibióticos están indicados en: 1) recién nacidos y personas de edad superior a los 50 años, por el riesgo de bacteriemia y meningitis en los primeros y por la posibilidad de arteritis en los segundos; 2) pacientes con neoplasias linfoproliferativas e inmunodeprimidos en general; 3) personas con cardiopatía valvular conocida; 4) enfermos portadores de material protésico, especialmente en los territorios vascular, óseo o articular, y 5) pacientes con hemoglobinopatía S u otras formas de hemólisis crónica. En estas situaciones cabe utilizar alguna de las pautas que se exponen más adelante durante un período de 48-72 h o hasta conseguir la apirexia. En los pacientes inmunodeprimidos, la terapia antibiótica se ha de prolongar 1-2 semanas, en general con una fluoroquinolona, para evitar el riesgo de complicaciones sistémicas. El cotrimoxazol o la amoxicilina pueden ser alternativas terapéuticas si la cepa es sensible a estos antimicrobianos.

El pronóstico de la fiebre entérica depende de la administración rápida de un tratamiento antibiótico adecuado. Las fluoroquinolonas (ciprofloxacino, 500 mg/12 h, u ofloxacino, 400 mg/12 h, en adultos) son los fármacos de mayor eficacia. En estudios aleatorizados se ha demostrado que un tratamiento de 3-7 días es adecuado y seguro en todos los grupos de edad. La defervescencia de la fiebre se produce en menos de 4 días y las tasas de curación superan el 98%. Menos del 2% de los pacientes se convierten en portadores fecales persistentes o tienen recaídas. Se han descrito cepas moderadamente resistentes a quinolonas (se reconocen en el laboratorio por ser resistentes al ácido nalidíxico y por presentar una concentración inhibitoria mínima [CIM] de ciprofloxacino entre 0,125 y 1 mg/L) que causan infecciones que responden mal al tratamiento habitual. En estos casos se recomienda emplear dosis más altas de ciprofloxacino (750 mg 2 veces al día, durante 10-14 días) o un tratamiento alternativo con ceftriaxona, cefixima o azitromicina.

La ampicilina (100 mg/kg de peso al día), la amoxicilina (4-6 g/día) o el trimetoprim-sulfametoxazol (320-640 mg de trimetoprim combinado con 1.600-3.200 mg de sulfametoxazol al día) son fármacos alternativos en cepas sensibles. En casos de infección por cepas multirresistentes se utilizan las cefalosporinas de tercera generación (ceftriaxona, 2 g/24 h i.m. o i.v., cefotaxima, 2 g/8 h i.v., o cefixima, 200 mg/12 h p.o.) y la azitromicina, en dosis de 1 g el primer día seguido de 500 mg/24 h durante 6 días. No están indicadas las cefalosporinas de primera o segunda generación, con independencia de los valores de CIM de estos compuestos. Se han descrito en los últimos años cepas resistentes a las cefalosporinas de tercera generación, especialmente en *S.* Typhimurium y otros serovares no relacionados con la fiebre entérica.

Los pacientes con toxemia importante se tratarán con antibióticos por vía parenteral y con un ciclo corto de glucocorticoides (dexametasona en dosis inicial de 3 mg/kg, seguida de 1 mg/kg cada 6 h hasta completar ocho dosis) para reducir su mortalidad asociada, aunque su uso puede aumentar la frecuencia de las recaídas. Las complicaciones de la enfermedad requieren tratamiento específico, transfusión sanguínea en los casos de hemorragia digestiva e intervención quirúrgica temprana en la perforación intestinal.

Los pacientes con bacteriemia o infecciones localizadas han de ser tratados con alguno de los antibióticos mencionados. En ocasiones es necesario el desbridamiento quirúrgico de los abscesos o el drenaje y la reconstrucción vascular fuera del área infectada en los casos de arteritis. Las bacteriemias pueden tratarse 10-14 días, mientras que las infecciones focales requieren 4-6 semanas. Los pacientes con sida, por su especial predisposición a la bacteriemia recurrente por *Salmonella*, han de ser tratados con una fluoroquinolona o con ceftriaxona durante al menos 4 semanas.

En la actualidad se considera que el tratamiento antibiótico del estado de portador crónico no está indicado de manera generalizada, ya que no consigue una erradicación efectiva del mismo y puede incrementar el riesgo de reinfección con algunos serovares de *Salmonella* resistentes a los antibióticos utilizados en dicha terapéutica. La existencia de litiasis biliar o renal condiciona una elevada tasa de fracaso en la eliminación del estado de portador crónico, en cuyo caso ha de valorarse la resolución quirúrgica de estas alteraciones tras el primer fracaso del tratamiento antibiótico.

Prevención y control

Los pacientes con enterocolitis o fiebre entérica requieren seguir las normas básicas de actuación de las infecciones intestinales transmisibles. Para limitar el riesgo de la transmisión nosocomial en los pacientes hospitalizados se han de extremar las medidas de protección estándar, mediante la utilización adecuada de los equipos de protección del personal, la higiene correcta de las manos y el uso de guantes para cualquier actividad de riesgo con el paciente o con su entorno más inmediato. Se han de realizar coprocultivos periódicos de control durante el primer año, hasta la comprobación de su resultado negativo. Los pacientes que eliminan *Salmonella* en sus heces han de tener precauciones en el contacto con alimentos y extremar el lavado de manos con agua y jabón después de ir al lavabo. La correcta manipulación de los alimentos y su refrigeración adecuada, así como el control del abastecimiento de aguas para consumo, son aspectos relevantes para evitar la diseminación de la enfermedad. En las áreas endémicas es conveniente no ingerir bebidas o alimentos no controlados o sospechosos. La vacunación frente a *S.* Typhi, con una eficacia de entre el 50% y el 70%, está indicada en viajeros a zonas endémicas (v. cap. 316, Consejos médicos para viajeros).

Infecciones producidas por *Shigella*

Etiología

El género *Shigella* incluye 47 serotipos que, según sus características microbiológicas y serológicas, se dividen en cuatro grupos: A *(S. dysenteriae)*, B *(S. flexneri)*, C *(S. boydii)* y D *(S. sonnei). Shigella sonnei* tiene un solo serotipo y produce la gran mayoría de los casos diagnosticados en los países industrializados, mientras que en las zonas subdesarrolladas las especies con mayor prevalencia son *S. dysenteriae* y *S. flexneri*. Los estudios de DNA han demostrado que las especies de *Shigella* deberían considerarse biogrupos de *E. coli*, pero por razones históricas se ha mantenido la denominación propia de género y especie. Asimismo, determinadas cepas de *E. coli* con antígenos somáticos parecidos a los de *Shigella* pueden producir un cuadro clínico indistinguible de la disentería bacilar.

Epidemiología y patogenia

Shigella causa una diarrea bacteriana conocida como *disentería bacilar.* Cada año se producen en el mundo más de 150 millones de casos de shigelosis, fundamentalmente en los países en vías de desarrollo, que provocan alrededor de un millón de fallecimientos. La mayoría de los afectados y de letalidad relacionada se observan en niños de edad inferior a los 5 años. *Shigella* es una de las causas más frecuentes de diarrea del viajero. La shigelosis es la gastroenteritis con mayor riesgo de contagio, ya que se ha demostrado que con sólo 500 bacterias viables o menos puede producirse enfermedad en adultos sanos hasta en la mitad de los casos en que se ingiere este microorganismo. La shigelosis tiene distribución universal, afecta principalmente a niños de edad inferior a 10 años y se observa sobre todo durante las épocas de calor o lluvias importantes. La malnutrición es un factor importante en la frecuencia y la gravedad de la infección.

El ser humano es el único reservorio de *Shigella.* La mayoría de los casos de shigelosis se producen por transmisión persona a persona a través de la vía fecal-oral. Pueden observarse brotes epidémicos si se produce contaminación de alimentos o agua con heces de enfermos. Los portadores crónicos de *Shigella* son raros.

La bacteria se une e invade las células M de las placas de Peyer para alcanzar otras células. *S. dysenteriae* de tipo 1 produce una exotoxina, denominada *toxina de Shiga*, con actividad neurotóxica, enterotóxica y citotóxica. Las otras especies de *Shigella* pueden producir toxina de Shiga en menor cantidad u otras toxinas similares. Posteriormente, las bacterias alcanzan el colon e invaden la mucosa, donde causan una destrucción superficial, lo que da lugar a una diarrea sanguinolenta. Sólo en raras ocasiones la bacteria invade las capas más profundas del intestino. Ello explica la rareza de la bacteriemia.

Cuadro clínico

El período de incubación oscila entre 1 y 7 días desde la exposición. El espectro de la enfermedad va desde una diarrea moderada acuosa hasta un cuadro disentérico grave, con dolor abdominal cólico, tenesmo, fiebre y toxicidad sistémica. En los casos más graves, las heces contienen moco,

sangre y pus. La enfermedad generalmente se autolimita en 1 semana, con desaparición de la fiebre y disminución progresiva del cuadro diarreico. La mortalidad global es inferior al 1%, aunque alcanza cifras superiores en brotes epidémicos acaecidos en países subdesarrollados, o en infecciones causadas por *S. dysenteriae* de tipo 1.

Las complicaciones extraintestinales de la shigelosis son raras; puede observarse deshidratación grave, convulsiones febriles en niños menores de 5 años, queratoconjuntivitis y artritis. Los adultos con antígeno de histocompatibilidad HLA-B27 pueden presentar un síndrome de Reiter con posterioridad a la diarrea. Los episodios de colitis grave causados por bacterias que elaboran la toxina de Shiga pueden ser el desencadenante de un síndrome hemolítico urémico.

Diagnóstico

El diagnóstico definitivo se realiza mediante coprocultivo (que ofrece mejores resultados en los primeros días de la enfermedad). Sin embargo, en los últimos años, diversos estudios han demostrado que la detección mediante una técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) directamente de DNA extraído de las heces posee un rendimiento diagnóstico superior al cultivo. La serología carece de interés.

Tratamiento y prevención

Los pacientes con deshidratación grave han de ser tratados con reposición hidroelectrolítica adecuada, si es posible por vía oral. En casos de vómitos y/o gran afección del estado general, la rehidratación se efectuará por vía intravenosa. El tratamiento antibiótico es eficaz, al acortar el período de excreción fecal de microorganismos y la duración de los síntomas. En los casos de disentería bacilar causada por especies productoras de toxina de Shiga, los antibióticos son fundamentales para obtener una evolución favorable. Sin embargo, *Shigella* spp. puede contener plásmidos que ocasionen resistencia a los antimicrobianos más habitualmente empleados. Los antibióticos de elección para los adultos son las fluoroquinolonas (levofloxacino, 500 mg/día, o ciprofloxacino, 500 mg/12 h) durante 3 días. La ceftriaxona (50 mg/kg de peso al día i.m. o i.v.) durante 5 días es el fármaco de elección en los niños. La azitromicina, durante 3 días, puede

utilizarse como terapia alternativa, tanto en los niños (10 mg/kg de peso al día) como en los adultos (500 mg/día).

Debido a la gran capacidad de transmisión de persona a persona de la shigelosis, la higiene de manos y otras medidas higiénicas son fundamentales para su prevención.

Infecciones por *Yersinia*

El género *Yersinia* incluye 11 especies, de las que las más importantes en clínica son *Y. pestis*, responsable de la peste, *Y. enterocolitica* y *Y. pseudotuberculosis* (v. tabla 253-1). Las yersiniosis son zoonosis que afectan al hombre de forma accidental.

Infecciones por *Yersinia pestis*

Epidemiología

Yersinia pestis es un bacilo gramnegativo, pleomórfico e inmóvil, causante de la peste. Los estudios de DNA indican que *Y. pestis* es un clon de *Y. pseudotuberculosis* capaz de infectar las pulgas y utilizarlas como vectores. La peste tiene distribución mundial y ha producido a lo largo de la historia numerosos episodios epidémicos y pandémicos. En la actualidad se describen casos esporádicos o pequeños brotes epidémicos en países en vías de desarrollo de Asia y África. Los reservorios naturales del microorganismo son los roedores urbanos o salvajes, y se transmiten entre ellos a través de la picadura de las pulgas *(Xenopsylla cheopis)* o de la ingestión de tejidos de animales contaminados. El hombre es un huésped accidental cuando es picado por las pulgas infectadas de los roedores. En los brotes epidémicos rara vez existe transmisión de persona a persona.

Patogenia

Después de la inoculación de *Y. pestis* en la piel, por picadura de la pulga, la bacteria emigra hacia los ganglios linfáticos locales. En los ganglios se produce una reacción inflamatoria en pocos días, con tumefacción muy dolorosa, necrosis y supuración, que caracterizan la forma bubónica de la enfermedad. Precozmente puede haber un paso de bacterias a la sangre, lo que constituye la peste septicémica. La afección pulmonar provoca una

neumonía fulminante que, por vía inhalatoria, puede dar lugar a una diseminación devastadora de persona a persona.

Cuadro clínico

Peste bubónica

Es la forma más frecuente de la infección y se produce tras un período de incubación entre 2 y 8 días de la picadura del insecto. En la zona de la picadura aparecen adenopatías regionales, muy dolorosas y a veces fluctuantes, acompañadas de fiebre alta, escalofríos y cefalea. Los bubones tienen una forma ovalada o redonda y un tamaño entre 1 y 10 cm; la piel que los recubre está edematosa, eritematosa o hemorrágica, y son extremadamente dolorosos a la palpación. En general, no se observa lesión cutánea distal al bubón. La ingle es la zona más afectada; con menor frecuencia se observan bubones en las regiones cervical y axilar. La mitad de los pacientes presentan síntomas gastrointestinales en forma de náuseas, vómitos y diarreas, que pueden ser sanguinolentas. Sin tratamiento, tiene una mortalidad hasta del 75%.

Peste septicémica

En general, es el resultado de la diseminación hematógena de la infección a partir del bubón. Más raramente se produce por inoculación directa sin producción previa de adenopatías; esta circunstancia comporta un retraso del diagnóstico y una mortalidad superior. En esta forma clínica, el paciente se halla febril y gravemente enfermo; si no se instaura tratamiento apropiado, fallece en pocos días por *shock* y CID. En los casos de sepsis fulminante, la bacteriemia es tan intensa que mediante tinción de Gram de la capa fibrinoleucocitaria de la sangre se puede mostrar la existencia de *Y. pestis.*

Peste neumónica

La afección pulmonar se observa en el 10%-20% de los casos. La neumonía se produce tras la diseminación del microorganismo por vía hematógena desde el bubón. A los pocos días de la infección aparecen tos, dolor torácico y taquipnea, con mínimos infiltrados pulmonares bilaterales. El esputo es purulento y contiene gran número de bacilos, por lo que esta forma clínica

tiene una elevada contagiosidad. La neumonía primaria por inhalación es rara y se produce por exposición a un paciente con tos y peste. Su curso es rápidamente letal y puede ocasionar la muerte en horas o días. La peste neumónica es una infección invariablemente mortal si no se instaura tratamiento antibiótico antes de 24 h del inicio de la sintomatología.

Diagnóstico

La peste se ha de sospechar en todo paciente febril con antecedentes de exposición a roedores u otros mamíferos en un área endémica conocida. El diagnóstico presuntivo rápido ha de realizarse por tinción (con la tinción de Wayson se observan bacilos con tinción bipolar). Se dispone de una técnica de PCR para la detección de genes específicos de virulencia que también permite un diagnóstico rápido. El diagnóstico definitivo se establece por cultivo del material aspirado del bubón o de otras secreciones. Existe una prueba serológica de hemaglutinación pasiva, que es útil para el diagnóstico retrospectivo o en casos de negatividad de los cultivos.

Tratamiento

La mortalidad de la peste no tratada supera el 50%, en ocasiones de forma fulminante, por lo que es obligatorio el inicio rápido del tratamiento antibiótico, tras la toma de muestras para cultivo. La terapia de elección es la estreptomicina (15 mg/kg cada 12 h, durante 7 días o al menos 3 días después de la remisión clínica). Cuando no hay disponible estreptomicina, o en casos de niños o embarazadas, se ha de usar la gentamicina. Un tratamiento alternativo es la doxiciclina, 200 mg/12 h el primer día seguidos de 100 mg/12 h, durante 10 días. Algunos estudios también sugieren la utilidad de las fluoroquinolonas, en especial el levofloxacino. En los casos de meningitis, o si existe *shock*, que puede disminuir la absorción por vía intramuscular, se ha de utilizar cloranfenicol por vía intravenosa con dosis inicial de 25 mg/kg de peso, seguida por 15 mg/kg de peso cada 6 h. Después de la mejoría clínica puede continuarse el tratamiento con cloranfenicol por vía oral hasta completar 10 días.

Prevención y control

La peste es una enfermedad que requiere cuarentena, por lo que todos los casos se deben comunicar a los organismos nacionales e internacionales responsables de la salud pública. Sólo hay que realizar aislamiento respiratorio estricto de los pacientes con tos u otros síntomas de neumonía hasta 48 h de iniciado el tratamiento antibiótico. Ha de tenerse precaución en el manejo, por parte del personal sanitario, de las muestras contaminadas. Existe una vacuna útil para personas con peligro de exposición en áreas endémicas.

Infecciones por *Yersinia enterocolitica* y *Yersinia pseudotuberculosis*

Epidemiología

Yersinia enterocolitica es un agente poco habitual de diarrea y dolor abdominal de distribución universal, con mayor prevalencia en el norte de Europa. En Europa, los serotipos más detectados son el O3 y el O9, y en América, el O3 y el O8. Un gran número de animales salvajes o domésticos son el reservorio natural del microorganismo. La transmisión de la enfermedad se produce tras la ingesta de agua o alimentos contaminados, o bien, en alguna ocasión, por contacto con animales infectados o con pacientes. Pueden producirse brotes epidémicos de la infección por consumo de alimentos contaminados. Casi todos los casos se observan en niños menores de 10 años. *Y. pseudotuberculosis* se encuentra en muchos animales, por lo que el mecanismo de contagio es similar al descrito para *Y. enterocolitica.* Se observa sobre todo en los países escandinavos y la mayoría de los pacientes tienen entre 5 y 15 años, con un claro predominio del sexo masculino.

Patogenia

Tras la ingestión del microorganismo (se puede requerir un inóculo de 10^9 bacterias para el desarrollo de la enfermedad) se produce una ulceración en el íleo terminal y un aumento de tamaño de los ganglios mesentéricos. La estimulación linfoide importante que ocasiona esta infección provoca en ocasiones una poliartritis reactiva, un síndrome de Reiter (en pacientes con

haplotipo HLA-B27), un eritema nudoso, una uveítis u otras enfermedades autoinmunes.

Cuadro clínico

La forma clínica más habitual de enfermedad es una enterocolitis, que dura 1-3 semanas, con fiebre, diarrea y dolor abdominal. Se observan heces sanguinolentas y el microorganismo está presente en ellas hasta después de 1 mes de la resolución de los síntomas. Los niños mayores y los adolescentes tienen un cuadro indistinguible de la apendicitis aguda, causado por la existencia de ileítis terminal y adenitis mesentérica. Los adultos presentan síntomas gastrointestinales leves y posteriormente pueden desarrollar alguna de las enfermedades autoinmunes antes mencionadas. Los enfermos con diabetes, anemia grave, hemocromatosis, cirrosis hepática o neoplasia, o bien los de edad avanzada o con sobrecarga férrica (talasemia, tratamiento con deferoxamina), pueden padecer una sepsis por *Y. enterocolitica.* Se han descrito casos de septicemia postransfusional, ya que el organismo se multiplica a 4 °C.

Diagnóstico

El diagnóstico se realiza por la detección del microorganismo a partir de las heces (por medios especiales) o de muestras habitualmente estériles, como los ganglios, la sangre o el líquido cefalorraquídeo (con medios ordinarios). *Y. enterocolitica* se puede detectar a partir de muestras de las heces en un medio microbiológico específico, denominado agar cefsulodina-irgasan-novobiocina (CIN), que inhibe el crecimiento de otras especies de crecimiento más rápido. En este agar, las colonias de *Yersinia* son translúcidas y están bordeadas por un centro de color rojo intenso y se refieren como colonias en forma de «ojos de buey». Existen pruebas serológicas útiles para el diagnóstico, aunque pueden aparecer reacciones cruzadas con *Brucella*, *Vibrio* y *E. coli.*

Tratamiento y prevención

No está clara la utilidad de los antibióticos para el tratamiento de la enterocolitis y de la adenitis mesentérica, que suelen ser autolimitadas y precisan sólo tratamiento sintomático. En cambio, sí ha de tratarse la sepsis

por *Y. enterocolitica* (no tratada tiene una mortalidad hasta del 50%), aunque no está claro el fármaco de elección. Se han usado gentamicina y cloranfenicol. Otros fármacos de utilidad son la ceftriaxona, el cotrimoxazol y las fluoroquinolonas. Los casos de sepsis por *Y. pseudotuberculosis* se han tratado clásicamente con ampicilina (100-200 mg/kg de peso al día i.v.), estreptomicina (20-30 mg/kg de peso al día i.m.) o tetraciclina (20-30 mg/kg de peso al día p.o. o i.v.). Estudios recientes sugieren también la utilidad de las fluoroquinolonas.

Las medidas de salud pública encaminadas a la seguridad de la cadena alimentaria (en especial de los productos derivados del cerdo y de los derivados lácteos) son fundamentales para evitar la transmisión de estos agentes patógenos. La higiene cuidadosa y adecuada de las manos en los entornos comunitarios y sanitarios puede contribuir a evitar la transmisión cruzada entre las personas.

Infecciones producidas por enterobacterias oportunistas

Infecciones por *Escherichia coli*

Escherichia coli es la responsable de una amplia variedad de infecciones, y se considera la primera causa de infección urinaria, el bacilo gramnegativo más frecuente como causa de bacteriemia y un importante agente etiológico de otras afecciones abdominales y sistémicas. Además, ocasiona un porcentaje elevado de gastroenteritis agudas. La infección entérica puede estar producida por distintas variedades (*E. coli* diarreógenas), que se corresponden con otros tantos mecanismos fisiopatológicos.

Actualmente se aceptan cinco grupos de *E. coli* como causantes de gastroenteritis:

1. *E. coli* enterotoxígena (ECET), cuyas cepas pueden ser productoras de una o ambas toxinas, la toxina termolábil (TL), codificada en los genes *lt*, y la toxina termoestable (TE), codificada en el gen *st*. Ambas toxinas producen una elevada secreción de electrólitos y agua a través de la activación de la adenilato ciclasa y la guanilato ciclasa del enterocito, respectivamente. Este grupo es causa frecuente de diarrea del viajero y de diarrea en niños con edad inferior a 5 años en países en vías de desarrollo.
2. *E. coli* enteropatógena (ECEP). Este grupo se adhiere al epitelio intestinal y ocasiona un acortamiento de las microvellosidades. El locus LEE, que codifica una serie de proteínas asociadas con la adherencia y la destrucción de las microvellosidades, se encuentra localizado en una isla de patogenicidad.
3. *E. coli* enterohemorrágica (ECEH), también llamada *verotoxígena*, ya que puede producir dos citotoxinas denominadas *toxinas Shiga-like* (Stx1 y Stx2), *shigatoxinas* o *verotoxinas*. Los cuadros clínicos que produce van desde una infección asintomática a diarrea acuosa o colitis hemorrágica, que a veces se acompaña de un síndrome hemolítico-urémico. En la infección por cepas enterohemorrágicas,

el uso de antimicrobianos está contraindicado, porque puede inducir la producción de toxina de Shiga e incrementar el riesgo de síndrome hemolítico-urémico. El principal serotipo de ECEH es el O157:H7.

4. *E. coli* enteroinvasiva (ECEI), capaz de invadir la mucosa intestinal.
5. *E. coli* enteroagregativa (ECEA), que es también una causa frecuente de diarrea del viajero y de diarrea crónica en países en vías de desarrollo. El mecanismo de acción de este último grupo de *E. coli* diarreógenas no se conoce en detalle, aunque se ha descrito que un elevado porcentaje de cepas poseen un plásmido (CVD432) en el que se localiza el gen *aat* que codifica una proteína transportadora y se utiliza para detectar ECEA por PCR.

Además de estos cinco patotipos de *E. coli* causantes de enteritis, pueden existir cepas híbridas que comparten características de dos de estos patotipos; por ejemplo, en el brote epidémico por *E. coli* 0104 que tuvo lugar en Alemania en 2011, la cepa de *E. coli* parece haberse formado por la adquisición del gen que codifica la verotoxina (Sxt2) y que está vehiculado por un bacteriófago por parte de un patotipo ECEA.

El diagnóstico microbiológico de los procesos enterocolíticos causados por los diferentes grupos de *E. coli* diarreógenas se ve complicado por el hecho de que esta especie es un componente fundamental de la microbiota intestinal del ser humano. El agar MacConkey se incorpora normalmente en los coprocultivos y se puede utilizar para su detección. Una vez identificado, se pueden detectar los diversos patotipos de *E. coli* diarreógenas mediante la observación de los genes que codifican los diversos factores de virulencia. Sin embargo, la identificación de estos tipos de *E. coli* queda fuera de la práctica sistemática de la mayoría de los laboratorios, aunque en los que tienen un elevado número de pacientes con diarrea del viajero es aconsejable su implementación. Actualmente, algunos laboratorios detectan los diversos tipos de *E. coli* diarreógenos mediante PCR múltiple que detecta genes que codifican diversos factores de virulencia.

La diarrea moderada ocasionada por ECET o ECEA es normalmente autolimitada, aunque a veces, y fundamentalmente en los países en vías de desarrollo, la terapia incluye la reposición hidroelectrolítica, por vía oral o,

si fuera necesario, parenteral. Para la prevención de la diarrea del viajero se ha recomendado la administración profiláctica de subsalicilato de bismuto, cotrimoxazol o quinolonas, aunque, dado el aumento de resistencias a los antimicrobianos en las cepas causales, otros autores recomiendan evitar el uso profiláctico de los mismos y, simplemente, evitar el consumo de agua o alimentos crudos posiblemente contaminados. Para el tratamiento del cuadro se pueden emplear inhibidores de la movilidad intestinal (loperamida) que disminuyen la sintomatología.

Sin embargo, se ha comprobado que, cuando la diarrea es más grave o prolongada, la utilización de fluoroquinolonas como el ciprofloxacino o el norfloxacino disminuye la sintomatología. En los casos de diarrea del viajero en pacientes que han viajado a la India se ha de utilizar una alternativa a las fluoroquinolonas, ya que en los últimos años el nivel de resistencia a estos agentes antibacterianos en cepas de ECET y ECEA de este país ha aumentado considerablemente. Una posible alternativa es el uso de rifaximina, un agente antibacteriano no absorbible que posee una buena actividad frente a ECET y ECEA.

E. coli es la causa más frecuente de infección urinaria, y puede originar desde cistitis o uretritis hasta infecciones invasivas, como pielonefritis y prostatitis y/o sepsis urinaria. La adherencia de las cepas uropatógenas al epitelio del tracto urinario se facilita por la presencia de fimbrias P; estas cepas tienen, con más frecuencia que las detectadas en las heces de personas sanas, cápsula, hemolisina, factor necrosante citotóxico y sistemas de captación de hierro.

El origen más frecuente de la bacteriemia es el urinario (particularmente cuando hay obstrucción) o el abdominal (biliar o absceso abdominal). Puede cursar con localizaciones sépticas metastásicas. *E. coli* es el agente causal de infecciones polimicrobianas de úlceras tórpidas, úlceras de pie diabético, úlceras de decúbito y celulitis. También es una causa importante de sepsis y meningitis neonatal.

La infección respiratoria es rara y la presentan pacientes debilitados con diabetes mellitus, alcoholismo o bronconeumopatías crónicas. La mayoría de las neumonías están asociadas a una microaspiración de las secreciones orofaríngeas en pacientes previamente colonizados. Clínicamente se comporta como una bronconeumonía, con una mortalidad muy elevada. *E. coli* crece bien en los medios habituales de laboratorio, por lo que el

diagnóstico de las infecciones extraintestinales no es difícil y habitualmente se lleva a cabo mediante pruebas bioquímicas o por MALDI-TOF. El tratamiento antimicrobiano de las infecciones extraintestinales por *E. coli* ha de basarse en los criterios que se indicaron al comienzo del capítulo.

Infecciones por *Klebsiella, Enterobacter* y *Serratia*

Estos agentes raramente causan enfermedad en pacientes previamente sanos. Por contra, constituyen una causa importante de infección nosocomial, sobre todo en pacientes inmunodeprimidos o en los sometidos a procedimientos diagnósticos o terapéuticos invasivos (cirugía compleja, endoscopias, entre otros), con el agravante añadido de que con cierta frecuencia pueden presentar multirresistencia a los antibióticos.

Las especies clínicamente más importantes de *Klebsiella* son *K. pneumoniae* subespecie *pneumoniae*, *K. oxytoca* y *K. aerogenes* (anteriormente denominada *Enterobacter aerogenes*). El antígeno capsular K permite diferenciar más de 70 serotipos y es de gran importancia fisiopatológica, ya que dificulta la fagocitosis de la bacteria por los macrófagos y retrasa la migración de leucocitos al foco de infección para favorecer el desarrollo de la enfermedad.

K. pneumoniae subespecie *pneumoniae* es causa de neumonía lobar en la comunidad, entidad que está prácticamente limitada a pacientes con una enfermedad de base importante, principalmente alcoholismo, diabetes mellitus y bronconeumopatías crónicas. Típicamente, la enfermedad es aguda y grave con alteraciones destructivas del pulmón. Debido a la inflamación necrosante y a la naturaleza hemorrágica del proceso, el esputo de estos enfermos se describe con frecuencia como «gelatina de grosella». En la radiografía de tórax puede apreciarse una cisura pulmonar abombada y signos de pérdida de volumen. Asimismo, es común la abscesificación, la cavitación, y la aparición de empiema y adherencias pleurales.

Klebsiella spp. es la causa de más del 10% de todas las bacteriemias de adquisición intrahospitalaria; los focos más habituales son el urinario, el respiratorio, el biliar y el de herida quirúrgica. Se han publicado brotes nosocomiales causados por cepas productoras de BLEE en unidades

neonatales y en otros pacientes críticos. En los últimos años ha habido un incremento significativo de cepas productoras de carbapenemasas, fundamentalmente en países europeos del área mediterránea. Las principales carbapenemasas descritas en *Klebsiella* spp. son: de clase A (KPC), de clase B (NDM, VIM o IMP) y de clase D (OXA-48). La presencia de estas carbapenemasas limita el tratamiento de las infecciones ocasionadas por estas cepas de *Klebsiella* con resistencia extendida a la colistina en combinación con tigeciclina o con imipenem si la CMI de este es < 4 mg/L. En las cepas productoras de KPC o OXA-48 se puede utilizar ceftazidima/avibactam. Se ha descrito también la relación del microorganismo con cuadros de absceso hepático piógeno, sobre todo en pacientes del Lejano Oriente. Las cepas que ocasionan esta patología infecciosa acostumbran a ser hipermucosas.

K. pneumoniae subespecie *rhinoscleromatis* produce el rinoscleroma y *K. pneumoniae* subespecie *ozaenae* se ha relacionado con la ocena, una rinitis atrófica. *Klebsiella granulomatis* es el agente causal de la donovanosis o granuloma inguinal.

El género *Enterobacter* está formado por diversas especies; las más frecuentes en patología humana son las comprendidas en el complejo *E. cloacae (E. asburiae, E. cloacae, E. hormaechei).* Los microorganismos que se clasificaron como *E. agglomerans* se han transferido a un nuevo género *(Pantoea).* Se trata de bacterias oportunistas que colonizan a pacientes hospitalizados. Causan infecciones de cualquier localización, sobre todo en pacientes tratados con antibióticos de amplio espectro, especialmente cefalosporinas. Producen una AmpC cromosómica y condicionan la aparición de cepas multirresistentes que ocasionan una importante mortalidad.

Aunque existen diversas especies, las dos principales especies patógenas humanas de *Serratia* son *S. marcescens* y *S. liquefaciens.* En el paciente hospitalizado, esta bacteria coloniza con menos frecuencia el tubo digestivo y tiene como hábitat más común las vías respiratoria y urinaria. Entre las infecciones nosocomiales, *Serratia* causa aproximadamente el 4% de las bacteriemias y de las neumonías, y el 2% de las infecciones urinarias, quirúrgicas y cutáneas. Con frecuencia, las infecciones se presentan como miniepidemias, o bien en forma endémica en zonas de riesgo elevado, como las unidades de cuidados intensivos, de neonatología y de grandes

quemados. El tratamiento se ve complicado por el elevado porcentaje de resistencias. Habitualmente ha de utilizarse una cefalosporina de tercera generación, junto con amikacina.

Infecciones producidas por *Proteus, Morganella* y *Providencia*

Estos microorganismos se incluyeron tradicionalmente en un mismo grupo taxonómico, pero los estudios de DNA han diferenciado los tres géneros, cada uno de ellos con diversas especies (v. tabla 253-1). Son bacterias móviles.

Proteus tiene una propensión a colonizar e infectar las vías urinarias. Por medio de la enzima ureasa transforma la urea en hidróxido de amonio, alcaliniza la orina y favorece la formación de cálculos de estruvita. La presencia de una litiasis facilita, a su vez, en un círculo vicioso, la persistencia de la infección. La mayoría de las infecciones por *Proteus* están producidas por *P. mirabilis* (globalmente es la causa de cerca del 10% de las infecciones urinarias); *P. vulgaris* es más infrecuente, y aún más otras especies. *Proteus* spp. también es responsable, con menor frecuencia, de infecciones de herida quirúrgica, neumonía y sepsis. *P. mirabilis* es relativamente sensible a los antimicrobianos habituales. Sin embargo, *P. vulgaris* es más resistente, pues expresa una β-lactamasa que degrada las penicilinas y las cefalosporinas de primera y segunda generación. El tratamiento de estas infecciones requiere con frecuencia el empleo de amikacina, cefalosporinas o quinolonas fluoradas.

Morganella morganii también produce ureasa y es un agente nosocomial infrecuente. Posee una β-lactamasa cromosómica similar a la de *Enterobacter*, lo que la diferencia de *Proteus*. Las dos especies más comunes en muestras clínicas del género *Providencia* son *P. rettgeri* (también productor de ureasa) y *P. stuartii* (a veces produce ureasa). Se asocian sobre todo a infecciones urinarias en pacientes con sondas urinarias permanentes. Un número importante de cepas son multirresistentes. En los últimos años, con el incremento en el uso de colistina para el tratamiento de bacterias con resistencia extendida, se ha observado un aumento en la

prevalencia de este grupo de microorganismos, que son intrínsecamente resistentes a este antibiótico.

Infecciones producidas por *Citrobacter*

Se trata de enterobacterias taxonómicamente próximas al género *Salmonella*, con el que tienen reacciones cruzadas respecto al antígeno somático O. Las dos especies más frecuentes son *C. freundii* (que produce una AmpC similar a la de *Enterobacter* y causa algunas infecciones nosocomiales) y *C. koseri*, que produce una β-lactamasa de clase A. Producen con poca frecuencia infecciones asociadas a procesos nosocomiales, sobre todo respiratorios y urinarios.

Bibliografía especial

Chatham-Stephens K, Medalla F, Hughes M, Appiah GD, Aubert RD, Caidi H, et al. Emergence of extensively drug-resistant Salmonella Typhi infections among travelers to or from Pakistan – United States, 2016-2018. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2019;68:11–13.

Coburn B, Grassl GA, Finlay BB. Salmonella, the host and disease: a brief review. *Immunol Cell Biol*. 2007;85:112–118.

Donnenberg M. Enterobacteriaceae. In: Bennett JE, Dolin R, Martin MJ, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2015:2260–2280.

Guibourdenche M, Roggentin P, Mikoleit M, Fields PI, Bockemühl J, Grimont PA, et al. Supplement 2003-2007 (No 47) to the White-Kauffmann-Le Minor scheme. *Res Microbiol*. 2010;161:26–29.

Rodríguez-Baño J, Gutiérrez-Gutiérrez B, Machuca I, Pascual A. Treatment of infections caused by extended-spectrum-betalactamase-, AmpC-, and carbapenemaseproducing Enterobacteriaceae. *Clin Microbiol Rev*. 2018;31: e00079-17.

Infecciones causadas por *Pseudomonas*, *Acinetobacter* y otros bacilos gramnegativos no fermentadores (*Burkholderia*, *Stenotrophomonas*, *Moraxella*, *Achromobacter*, *Alcaligenes*, *Comamonas* y otros)

J.A. Martínez Martínez

J. Labarca Labarca

J. Vila Estapé

Infecciones causadas por *Pseudomonas aeruginosa*

Etiología

El género *Pseudomonas*, que pertenece a la familia *Pseudomonadaceae*, está constituido por bacterias gramnegativas, ampliamente difundidas en la naturaleza. Este género se compone de un amplio número de especies, y *Pseudomonas aeruginosa* es la especie con mayor importancia en patología médica, que es un bacilo aerobio estricto (aunque con capacidad de adaptación en condiciones de estrés para crecer en condiciones de microaerofilia o anaerobiosis), no fermentador de los hidratos de carbono, provisto de un flagelo polar que le confiere movilidad y de *pili* que le permiten adherirse a las superficies. Crece fácilmente en los medios de cultivo ordinarios, como agar sangre, donde forma colonias planas, de olor peculiar y color azul-verdoso debido a la producción de pigmentos, piocianina y pioverdina. Puede originar también otros dos pigmentos: uno rojo oscuro y otro negro, denominados, respectivamente, *piorrubina* y *piomelanina*. El nombre de *aeruginosa* («óxido de cobre») hace referencia a estos pigmentos.

Epidemiología

P. aeruginosa se encuentra ampliamente difundida en la naturaleza, en íntima asociación con ambientes húmedos. Ello se debe a que los requerimientos nutritivos del microorganismo son mínimos, hasta el extremo de que es capaz de multiplicarse en agua destilada. Soporta una gama muy variada de condiciones ambientales adversas, como temperaturas elevadas o cloración intensa. Con frecuencia coloniza multitud de animales, entre ellos el ser humano. La población sana está colonizada a menudo por *Pseudomonas* que forman parte transitoriamente de la microbiota de zonas húmedas del organismo, como la piel de las axilas, el conducto auditivo, la región perineal y las mucosas. Por ejemplo, se puede aislar a partir de la mucosa nasal (hasta en el 3,3%), la faringe (6,6%) y las heces (2,2%-24%)

de las personas que *no* reciben antibióticos. En el ámbito hospitalario existe un conjunto de circunstancias responsables de que la colonización de la población hospitalizada alcance hasta el 50% a los 7 días, entre las que destacan la patología de base del paciente y el uso previo de antibióticos sin actividad antipseudomónica. En algunos centros o unidades hospitalarias, una proporción significativa de las fuentes de agua potable (grifos, cabezas de duchas, lavamanos y sifones de desagüe) pueden contener *P. aeruginosa*. Desde otros pacientes colonizados o el entorno hospitalario, *P. aeruginosa* puede transmitirse de forma eficiente a otros enfermos a través de las manos del personal sanitario.

Patogenia

Comprende tres etapas: a) colonización o adherencia; b) invasión local, y c) diseminación. Para que se produzca una colonización clínicamente significativa en la piel o una mucosa, suele ser necesaria la coexistencia de algún tipo de lesión de las mismas (quemadura, úlcera, denudación del epitelio respiratorio), una alteración de los mecanismos de arrastre hidrodinámico (disfagia, deterioro de la función mucociliar asociado a EPOC, bronquiectasias, ventilación mecánica o fibrosis quística), la presencia de un cuerpo extraño (sonda nasogástrica, tubo endotraqueal o de traqueostomía, catéter vesical o intravenoso), una enfermedad subyacente grave (desnutrición, estado crítico de cualquier tipo, neoplasia, neutropenia y tratamiento inmunodepresor, incluidos glucocorticoides) y el uso de antibióticos que eliminen la microbiota endógena. Los lugares habituales de colonización primaria son el tubo digestivo y la faringe, a partir de los cuales pueden colonizarse las vías respiratorias infralaríngeas. Una vez establecida la colonización primaria, el crecimiento microbiano puede alcanzar densidades críticas que conducen a la síntesis de sustancias autoinductoras. Estos mecanismos favorecen la formación y la maduración de biopelículas en las que se perpetúa el establecimiento de poblaciones bacterianas densas, así como la inducción de factores de virulencia, favoreciendo la lesión epitelial, manteniendo el proceso inflamatorio y determinando la tolerancia a la acción bactericida de los antibióticos, lo cual dificulta enormemente la erradicación. *P. aeruginosa* es capaz de sintetizar, en determinadas circunstancias, una cápsula de naturaleza

polisacárida (alginato), denominada también *sustancia mucosa glucocáliz* (cepas mucoides), que se ha asociado con el establecimiento de infección crónica y progresión del deterioro clínico en pacientes con fibrosis quística y otros tipos de bronquiectasias. Para la etapa de *invasión local* resultan probablemente primordiales la producción de varias proteasas, citotoxinas, piocianina y hemolisinas, y la cápsula polisacárida. En la etapa de *diseminación* probablemente intervengan los mismos factores expuestos y otros productos bacterianos, como un antígeno O de la endotoxina dotado de cadenas laterales largas, que confiere a *P. aeruginosa* resistencia al complemento.

Cuadro clínico y diagnóstico

P. aeruginosa es uno de los principales microorganismos causantes de infección en pacientes hospitalizados, especialmente en los sometidos a procedimientos invasivos o afectos de inmunodepresión grave. En los últimos años se ha observado una disminución de su incidencia en ciertos cuadros clínicos, como la neutropenia febril o las sepsis en los quemados. Estos cambios ponen de relieve, por un lado, la enorme capacidad del microorganismo de actuar como oportunista y, por otro, el éxito de estrategias de prevención para disminuir estas infecciones en los pacientes inmunodeprimidos.

Bacteriemia

P. aeruginosa es una causa frecuente de bacteriemia primaria o secundaria, y es responsable del 10%-20% del total de sepsis por gramnegativos. A pesar de que su pronóstico ha mejorado, la mortalidad oscila aún entre el 20% y el 50%, que es la más elevada de todas las bacteriemias por gramnegativos. La sepsis por *P. aeruginosa* afecta especialmente a los pacientes neutropénicos por enfermedades neoplásicas tratados con citostáticos, los que están en los extremos de la vida (recién nacidos y ancianos), los diabéticos, los trasplantados, los quemados, los que padecen EPOC grave, los críticos con estancia en la UCI superior a 4 días y los infectados por el HIV con menos de 50 CD4/μL. Se presenta más frecuentemente en pacientes hospitalizados y, aunque en la mayoría de

casos el origen de la infección es endógeno, es decir, ocurre tras un período variable de colonización de la piel, la faringe o el colon del propio paciente, puede también asociarse a contaminación de fluidos o quiebres en los procedimientos. En individuos no hospitalizados, la vejez extrema (> 90 años), la inmunodeficiencia grave, el haber recibido antibióticos durante el mes previo y la presencia de un catéter intravenoso o urinario son predictores independientes de bacteriemia por *P. aeruginosa* en el ingreso en el hospital. Las puertas de entrada son muy diversas: pulmón (constituye la primera causa de neumonía asociada a la ventilación mecánica), vías urinarias (con frecuencia asociada a la presencia de una sonda urinaria), catéteres intravenosos, piel (quemaduras, heridas quirúrgicas o úlceras crónicas) y tubo digestivo (traslocación o tiflitis en el paciente neutropénico, colangitis tras la manipulación de la vía biliar o en el paciente portador de drenajes internos o externos, peritonitis postoperatoria). Cursa con manifestaciones clínicas indistinguibles de las demás bacteriemias por gramnegativos, si bien suele ser más frecuente la ictericia. El ectima gangrenoso (fig. 254-1), presente en el 5% de las sepsis por este microorganismo, consiste en una placa redonda, dura e indolora, de bordes bien delimitados, al principio de color rojo oscuro y luego negro (necrótico), de 1 cm o más de diámetro, que puede verse en cualquier localización, aunque suele ocurrir más frecuentemente en la región anoperineal o en la axila. Se trata de una vasculitis infecciosa y el organismo puede obtenerse en el cultivo de la lesión. Se considera característica de la bacteriemia por *P. aeruginosa*, aunque puede observarse ocasionalmente en bacteriemias producidas por otros organismos, y ocurre casi exclusivamente en pacientes neutropénicos. Existen varios factores de mal pronóstico ante una bacteriemia por *P. aeruginosa:* neutropenia persistente o inferior a $0{,}1 \times 10^9$/L, *shock* séptico, terapia antibiótica inadecuada, origen pulmonar, cutáneo o desconocido, insuficiencia renal, focos metastásicos y presencia de enfermedad subyacente rápida o últimamente fatal.

FIGURA 254-1 Ectima gangrenoso. Placas redondeadas de bordes sobreelevados y base necrótica localizada en la extremidad inferior.

Neumonía

Se distingue una forma primaria por aspiración desde la faringe o a partir de la colonización previa de las vías respiratorias y otra hematógena por metástasis en el transcurso de una bacteriemia. Una posibilidad rara actualmente en los países industrializados es la inoculación directa a través de fibrobroncoscopios o por inhalación a partir de nebulizadores contaminados. *P. aeruginosa* es la causa más frecuente de neumonía nosocomial y suele aparecer en pacientes hospitalizados durante más de 4 días sometidos o no a intubación orotraqueal y ventilación mecánica y que han recibido antibioticoterapia previa. Dado que muchas de las cepas causantes de neumonía pueden presentar multirresistencia, es importante la detección rápida de este microorganismo y de su resistencia a los

antibióticos; en este sentido, se han diseñado pruebas basadas en biología molecular (PCR o LAMP) para la detección rápida directamente de una muestra respiratoria. *P. aeruginosa* es una causa muy rara de neumonía adquirida en la comunidad en sentido estricto, pero puede estar implicada hasta en el 10% de los pacientes con EPOC grave (especialmente si tienen bronquiectasias) que requiere ingreso en una UCI, así como en individuos traqueostomizados, portadores de sonda nasogástrica, afectos de inmunodeficiencia significativa por cáncer, trasplante o infección por HIV, y en los que han recibido tratamiento antibiótico previo o han sido hospitalizados recientemente. Las formas bacteriémicas metastásicas suelen aparecer en pacientes neutropénicos y tienen una extraordinaria gravedad. Los pacientes con fibrosis quística tienen gran tendencia a contraer infecciones respiratorias en las que el agente patógeno más a menudo responsable de ellas es *P. aeruginosa* (habitualmente cepas mucoides). Aunque la neumonía por *P. aeruginosa* puede tener un curso fulminante con afección bilateral, densidades nodulares, necrosis (cavitación), insuficiencia respiratoria grave e inestabilidad hemodinámica, la mayor parte de los casos observados en la actualidad tienen un curso menos agudo e indistinguible del debido a otros agentes bacterianos.

Endocarditis

La endocarditis por *P. aeruginosa* puede ocurrir en usuarios de drogas por vía parenteral (por contaminación del material de inyección) y tras operaciones cardíacas. En los usuarios de drogas por vía parenteral, este tipo de endocarditis suele producirse en los que se inyectan pentazocina y tripelenamina. Afecta básicamente a la válvula tricúspide; las afecciones izquierda y multivalvular no son raras.

Osteomielitis y artritis

P. aeruginosa tiene una particular predilección por afectar a los cartílagos. La osteomielitis hematógena por *P. aeruginosa*, en particular la vertebral (espondilodiscitis), así como la artritis de la articulación esternocostoclavicular y de la sínfisis pubiana, se observa en los usuarios de drogas por vía parenteral con o sin endocarditis concomitante. También puede ocurrir por extensión al hueso desde un foco infeccioso próximo (p.

ej., espondilodiscitis a partir de infecciones urinarias complicadas, o contigua a úlceras crónicas de decúbito, diabéticas o isquémicas). Una forma de osteomielitis típicamente debida a *P. aeruginosa* es la originada en los huesos del pie como consecuencia de la punción de un clavo ocurrida a través de la suela de un calzado deportivo (el organismo contamina la suela de goma del zapato).

Meningitis y absceso cerebral

Mientras que la meningitis extrahospitalaria por *P. aeruginosa* es excepcional, la intrahospitalaria no es infrecuente. Esta bacteria puede llegar a las meninges: a) por manipulaciones neuroquirúrgicas, ya sean diagnósticas o terapéuticas, como la colocación de derivaciones ventriculoauriculares o ventriculoperitoneales; b) por extensión directa desde infecciones otosinomastoideas; c) por traumatismos, y d) por vía hematógena, sobre todo en pacientes con hemopatías malignas o con endocarditis.

Infección urinaria

Es común en los pacientes sometidos a manipulaciones (catéteres en la vía urinaria, cistoscopia y otros) o intervenciones (resección endouretral prostática) de las vías urinarias. Es frecuente el antecedente de tratamiento previo prolongado o repetido con antibióticos.

Infección de la piel y las partes blandas

Como *P. aeruginosa* vive en la tierra húmeda, infecta con frecuencia las heridas traumáticas, desde las que puede provocar bacteriemia. También puede infectar las heridas quirúrgicas y las causadas por artilugios cosméticos *(piercing).* Una infección cutánea por *P. aeruginosa* de patogenia completamente diferente es el exantema de las piscinas o cualquier dispositivo para baño, de uso clínico (hidroterapia) o recreativo, cuyas aguas están contaminadas por *P. aeruginosa* (suele resistir incluso la cloración). Consiste en varios elementos maculopapulares, vesiculopustulosos o, en ocasiones, foliculitis que no requieren terapéutica antibiótica. Las uñas verdes que se ven en personas cuyas manos están en contacto permanente con agua, jabón y detergentes, expuestas a

traumatismos mecánicos o con onicomicosis, se deben, como puede demostrarse por cultivo, a la infección del lecho ungueal por *P. aeruginosa*. Las quemaduras se colonizan con frecuencia por este bacilo, aunque en la actualidad el tratamiento quirúrgico precoz y otros cuidados de las quemaduras han disminuido considerablemente en los países industrializados la incidencia de sepsis y bacteriemia.

Infección oftálmica

P. aeruginosa alcanza el globo ocular con las lentes de contacto, o con las soluciones que se utilizan para ellas, los colirios anestésicos o los desinfectantes (resisten al ácido bórico al 4%) y las erosiones traumáticas. Puede causar conjuntivitis y queratitis destructiva de rápida evolución, capaz de conducir a la panoftalmitis con pérdida del globo ocular. Raramente, la endoftalmitis puede ser la consecuencia de la diseminación hematógena.

Infección otorrinolaringológica

P. aeruginosa es responsable del 70% de los casos de otitis externa. Cursa con dolor y escasa secreción sanguinolenta o purulenta. Particularmente frecuente en los trópicos y los países templados, se adquiere a menudo al practicar actividades acuáticas durante el verano (otitis del nadador) y responde bien al tratamiento tópico con un aminoglucósido (tobramicina, amikacina). La otitis externa maligna es una forma grave que se observa en diabéticos habitualmente ancianos y más raramente en huéspedes inmunodeprimidos, como los afectos de infección por el HIV avanzada. Se caracteriza por la invasión y destrucción del cartílago y las estructuras óseas contiguas (celdas mastoideas, oído medio, hueso temporal), y provoca parálisis de los pares craneales (precozmente el par VII, y posteriormente el IX, el X y el XI), trombosis de los senos venosos cerebrales y meningitis. La otitis externa maligna requiere ingreso hospitalario y antibioticoterapia parenteral. *P. aeruginosa* se aísla con frecuencia de la secreción de los pacientes con otitis media crónica, a menudo como parte de una microbiota mixta, y para su tratamiento puede requerirse ocasionalmente la administración de antibióticos específicos por vía sistémica. Por último, este microorganismo puede producir condritis asociada con el *piercing* del

cartílago de las orejas, una entidad que requiere la retirada del material y tratamiento específico sistémico para evitar deformaciones cosméticas graves.

Infección del tubo digestivo

P. aeruginosa puede causar enterocolitis necrosante en prematuros y tiflitis (enterocolitis con afección cecal que se extiende con frecuencia al colon ascendente e íleon terminal) en pacientes neutropénicos, especialmente hematológicos. Se trata de entidades graves que requieren reposo intestinal, fluidos y antibioticoterapia parenteral, así como intervención quirúrgica si existe evidencia de peritonitis difusa, hemorragia incoercible o sepsis incontrolable.

Tratamiento

A excepción de algunas formas de infección por *Pseudomonas*, como la otitis externa (no maligna) o la dermatitis por exposición a aguas contaminadas (p. ej., piscinas), que no suelen precisar tratamiento sistémico, la mayoría de las infecciones requieren el uso de uno o más antibióticos. Los antibióticos con actividad antipseudomónica son los siguientes: aminoglucósidos (gentamicina, tobramicina y, especialmente, amikacina), algunas cefalosporinas de tercera y cuarta generación clásicas (ceftazidima, cefepima) o nuevas (ceftolozano/tazobactam), o combinaciones de clásicas con nuevos inhibidores de β-lactamasas (ceftazidima/avibactam), algunas penicilinas de amplio espectro (piperacilina/tazobactam), carbapenemes (imipenem, meropenem, doripenem), monobactámicos (aztreonam), fluoroquinolonas (ciprofloxacino, levofloxacino) y polimixinas (colistina, polimixina B). *P. aeruginosa* puede desarrollar resistencia a cualquiera de los antibióticos activos por diversos mecanismos y, hoy en día, en muchos centros, es imposible garantizar una cobertura frente a más del 80% de las cepas con la utilización exclusiva de un β-lactámico clásico (ceftazidima, cefepima, piperacilina/tazobactam) o una quinolona. El problema de resistencia que ha tenido más impacto en el último tiempo es a los carbapenémicos, que ocurre en el 20%-40% de los casos, aproximadamente. La resistencia a los

carbapenémicos en *P. aeruginosa* se asocia fundamentalmente con la presencia de carbapenemasas o pérdida de la expresión de la porina OprD. La resistencia a múltiples β-lactámicos y fluoroquinolonas es un hecho de importancia creciente que en muchos centros hospitalarios de referencia afecta a por lo menos el 15% de las cepas causantes de bacteriemia. En la actualidad, sólo el ceftolozano/tazobactam y la ceftazidima/avibactam garantizan una cobertura superior al 90% sobre el total de cepas de *P. aeruginosa,* debido a que son activos frente a por lo menos el 80% de las cepas resistentes al resto de β-lactámicos y quinolonas. En el caso del ceftolozano, esta mayor actividad se basa en su estabilidad frente a la ampC (cuya desrepresión es la causa más frecuente de resistencia a la ceftazidima, la cefepima, el aztreonam y la piperacilina-tazobactam) y, en el caso de la ceftazidima/avibactam, a que el avibactam inhibe esa misma β-lactamasa. Ninguno de estos antibióticos tiene actividad frente a las cepas productoras de metalocarbapenemasas, en cuyo caso, las cepas suelen ser únicamente sensibles a la colistina y la amikacina. La administración de un tratamiento empírico correcto (al menos un antibiótico activo) tiene un impacto favorable en el pronóstico y, por tanto, lograr una cobertura empírica adecuada constituye el principal motivo para administrar tratamiento combinado con un β-lactámico. Dada la prevalencia de resistencia a cada uno de los β-lactámicos clásicos, únicamente la administración de una combinación de antibióticos o la monoterapia con uno de los nuevos agentes (ceftolozano-tazobactam, ceftazidima-avibactam) puede garantizar una cobertura empírica > 90% en pacientes con alto riesgo de infección por *P. aeruginosa.* Para lograr este objetivo con los β-lactámicos clásicos, el antibiótico acompañante ha de ser amikacina o una polimixina, ya que la resistencia a las fluoroquinolonas entre las cepas resistentes a un β-lactámico antipseudomónico es muy elevada. Por otro lado, la combinación de un β-lactámico con un aminoglucósido o una polimixina (y menos frecuentemente con una fluoroquinolona) es sinérgica *in vitro,* y tanto *in vitro* como en modelos experimentales previene la selección de resistencia, aunque este efecto no ha sido claramente establecido en la clínica humana. Algunas observaciones sugieren además que el tratamiento combinado puede tener un impacto favorable en la supervivencia de los pacientes con sepsis grave o *shock* séptico, bacteriemia, neutropenia y focos distintos del aparato urinario o catéteres intravenosos.

En la actualidad, la base del tratamiento de cualquier infección por *Pseudomonas* es un β-lactámico potencialmente activo, administrado en dosis apropiadas. Respecto a la elección de ceftolozano/tazobactam o ceftazidima/avibactam, el primero es intrínsecamente más activo y ello puede conferirle la ventaja de alcanzar más fácilmente los índices farmacodinámicos de eficacia. Existe, además, una considerable mayor experiencia clínica favorable con ceftolozano/tazobactam que con ceftazidima/avibactam. La asociación de amikacina o una polimixina estaría indicada en entornos donde la monoterapia con un β-lactámico no garantice la cobertura de al menos el 90% de las cepas, y debe considerarse cuando el paciente presenta sepsis grave o *shock* séptico, cuando el foco es distinto de las vías urinarias, en bacteriemia asociada a catéter intravenoso que puede retirarse, en particular la neumonía (dada su elevada mortalidad) y en los pacientes neutropénicos. La monoterapia con aminoglucósidos y probablemente también con una polimixina es menos eficaz en la mayoría de situaciones clínicas, con la posible excepción de las infecciones urinarias. Frente a cepas resistentes a todos los β-lactámicos y las fluoroquinolonas, debe plantearse el uso de una polimixina parenteral, ya sea colistina (formulada como metasulfonato de colistina o colistimetato sódico, 240 mg o 3 millones de UI/8 h, con una dosis de carga inicial de 6-9 millones de UI) o polimixina B (2-2,5 mg/kg de carga seguidos de 1,25-1,5 mg/kg/12 h), eventualmente asociada a la amikacina (muy elevado riesgo de nefrotoxicidad), la fosfomicina (si la cepa es sensible) o un carbapenem (o el β-lactámico con la CMI más baja, aunque sea resistente *in vitro*); en los pacientes con neumonía es recomendable administrar simultáneamente una polimixina en aerosol (80 mg de colistimetato/8-12 h o 50 mg de polimixina B/12 h en 4-5 cc de suero fisiológico, si bien la mayoría de los estudios han utilizado colistimetato).

Especial mención merece el tratamiento de las infecciones pulmonares por *P. aeruginosa* en los pacientes con fibrosis quística. Está claramente establecida la eficacia del tratamiento antibiótico durante las exacerbaciones, de acuerdo con los principios citados previamente. Existe asimismo suficiente evidencia acerca de que la administración crónica de tobramicina inhalada mejora la función pulmonar y reduce la frecuencia de las exacerbaciones en los pacientes con enfermedad moderada o grave. En la actualidad se dispone de formulaciones en polvo para la inhalación de

tobramicina y colistina, que no requieren nebulizador, así como nuevos preparados de colistina, amikacina y aztreonam para nebulizar. A pesar de la falta de actividad antibacteriana intrínseca, la administración prolongada de azitromicina (más de 3 meses) puede mejorar la función respiratoria en los pacientes con colonización bronquial por *P. aeruginosa*, un efecto quizá atribuible a que los macrólidos afectan negativamente a la formación de biopelículas, suprimen la síntesis de algunos factores de virulencia y tienen actividad antiinflamatoria.

La prevención de infecciones por *P. aeruginosa* radica principalmente en disminuir el riesgo asociado a procedimientos invasivos con protocolos de indicación, colocación y retirada de dispositivos. Los brotes de *P. aeruginosa* están en general asociados a cepas que producen metalobetalactamasa, y en ellos es muy importante el control de la transmisión entre pacientes mediante un estricto cumplimiento por parte del personal sanitario de la higiene de las manos y las precauciones de contacto. En cualquier circunstancia, el control apropiado de la utilización de antimicrobianos contribuye a limitar tanto la incidencia de infecciones causadas por este microorganismo como la aparición y expansión de su resistencia.

Infecciones causadas por *Acinetobacter*

Etiología

El género *Acinetobacter* está constituido por cocobacilos gramnegativos, inmóviles, oxidasa negativos y catalasa positivos, con un metabolismo aerobio estricto. Algunas cepas pueden ser encapsuladas. En la última reorganización taxonómica del género se aceptaron 62 genoespecies, entre las que cabe destacar *Acinetobacter baumannii* por su relevancia clínica. Las especies *A. baumannii*, *A. pittii*, *A. nosocomialis*, *A. seifertii* y *A. dijkshoorniae* presentan una relación muy estrecha y son difíciles de separar fenotípicamente, por lo que se les ha denominado grupo *A. baumannii*. Sin embargo, recientemente, la utilización de la espectrometría de masas de tipo MALDI-TOF (desorción/ionización mediante láser asistida por matriz, acoplada a un detector de iones TOF) ha permitido la diferenciación rápida de estas especies. Las especies distintas de *A. baumannii* en el grupo Ab se están aislando cada vez más de los especímenes humanos y, aunque también poseen una capacidad innegable para causar enfermedad clínica, varios estudios han puesto de relieve que se asocian a una menor mortalidad que *A. baumannii*.

El patrón de multirresistencia de *A. baumannii* incluye antibióticos clásicos como carboxi- y ureidopenicilinas, aminoglucósidos, tetraciclinas, trimetoprim y cloranfenicol, así como cefalosporinas de tercera y cuarta generación, y fluoroquinolonas. Recientemente, se ha documentado la resistencia a los carbapenemes y, en un estudio multicéntrico realizado en España, el 82% y el 83% de los aislamientos clínicos de *A. baumannii* eran resistentes al imipenem y el meropenem, respectivamente. En la actualidad, el aislamiento de cepas con un perfil de sensibilidad limitado casi exclusivamente a las polimixinas es el escenario más frecuente, aunque también se han descrito cepas resistentes a este antibacteriano. En el estudio mencionado anteriormente, el 3% de los aislamientos clínicos eran panresistentes, o sea, resistentes a todos los agentes antibacterianos probados.

Epidemiología y patogenia

Acinetobacter spp. se considera un patógeno con escasa virulencia. Es ubicuo en la naturaleza, como flora habitual del suelo, el agua, los residuos orgánicos y diversos alimentos, y puede colonizar la piel humana. No tiene significación clínica en las infecciones adquiridas en la comunidad. Por el contrario, *A. baumannii* ha emergido en las últimas dos décadas como un importante patógeno nosocomial de distribución mundial, responsable de frecuentes brotes epidémicos. *A. baumannii* destaca por su capacidad para persistir y sobrevivir en el ambiente hospitalario.

La frecuencia de estas infecciones es muy variable, según las condiciones epidemiológicas de cada hospital. En algunos se establece de forma endémica en el ambiente hospitalario (reservorio inanimado) y en los pacientes colonizados (reservorio animado). Su hábitat natural en el hombre es la piel, pero la faringe y los aparatos respiratorio y digestivo pueden ser también un nicho de colonización, sobre todo en hospitales con elevada endemia. La gravedad de la enfermedad de base, el tiempo de estancia en la UCI, el número de los procedimientos invasivos y la antibioticoterapia previa son factores predisponentes para su adquisición. *A. baumannii* tiene una especial capacidad para contaminar el entorno inanimado, y su persistencia y diseminación en el ambiente hospitalario se asocian a prácticas de higiene insuficientes. De esta manera, ocurre transmisión desde el ambiente hacia los pacientes y entre pacientes y prácticas de higiene insuficientes. Recientemente se ha descrito que la producción de biopelícula puede desempeñar un papel importante en la persistencia de este microorganismo en el ambiente hospitalario. La insuficiente aplicación de las medidas básicas de control de infecciones, entre las que destaca la higiene de las manos del personal sanitario, es un factor clave en la transmisión de paciente a paciente o de ambiente a paciente.

Cuadro clínico

El aislamiento del microorganismo en una muestra clínica requiere una evaluación cuidadosa, ya que a menudo corresponde a una simple colonización. Los cultivos son con frecuencia polimicrobianos, lo que hace más difícil esta valoración. Sólo el 10% de los pacientes colonizados sufren

infecciones de importancia clínica y requieren antibioticoterapia. Las infecciones respiratorias (traqueobronquitis y neumonía nosocomiales, por lo general asociadas a ventilación mecánica) suponen el 35%-40%; las de heridas quirúrgicas o partes blandas, el 25%; la bacteriemia de origen diverso, el 20% (especialmente la relacionada con el catéter vascular), y las infecciones urinarias, menos del 10%. Estas son las más significativas, de acuerdo con sus nichos de colonización cutáneo, respiratorio y digestivo, la presencia de catéteres y tubos diversos y sus consiguientes manipulaciones. No es raro que los pacientes tengan cultivos positivos o infecciones concomitantes en más de un foco.

La neumonía por *A. baumannii* (el 20% de las infecciones respiratorias) se observa casi exclusivamente en el paciente sometido a ventilación mecánica y es la que tiene mayor trascendencia clínica. Sus manifestaciones no se diferencian de las de otras neumonías asociadas a ventilación mecánica y plantean un diagnóstico diferencial difícil con la traqueobronquitis, que es mucho más prevalente. Se ha descrito una forma de neumonía aguda grave de adquisición comunitaria debida a *A. baumannii;* ocurre en individuos con antecedentes de diabetes, alcoholismo o EPOC por tabaquismo y suele cursar con *shock* séptico. Esta entidad se ha descrito sobre todo en Asia y el norte de Australia, y parece ser de escasa consideración en otros entornos geográficos.

La bacteriemia de origen diverso es la segunda forma clínica por su significación. Algunos casos de bacteriemia secundaria cursan como sepsis grave con inestabilidad hemodinámica. El foco respiratorio se cita como el más frecuente, pero a menudo no puede identificarse con claridad un foco responsable. Probablemente, el catéter vascular es el lugar de origen en una gran mayoría de los enfermos, en cuyo caso su retirada permite controlar la bacteriemia. La observación de pacientes con bacteriemia transitoria, poco relevante, no es rara. En pacientes terminales pueden detectarse bacteriemias espontáneas, presumiblemente de origen endógeno por traslocación bacteriana intestinal.

A. baumannii puede causar infecciones de la piel y los tejidos blandos en relación con heridas traumáticas (a menudo de guerra o producidas por desastres naturales) o quirúrgicas, así como infecciones del sistema nervioso central, por lo general vinculadas a procedimientos neuroquirúrgicos.

Diagnóstico

La mayoría de las especies crecen bien en agar MacConkey. Mediante tinción de Gram pueden aparecer como diplococos gramnegativos. Su identificación preliminar se realiza por las características ya citadas: oxidasa negativa, catalasa positiva, inmóvil. La identificación fenotípica de las diversas especies del género *Acinetobacter* requiere una amplia variedad de pruebas bioquímicas. El antibiograma permite sospechar que una cepa aislada podría pertenecer a otra especie de *Acinetobacter* diferente de *A. baumannii* si es sensible a la mayoría de los agentes antibacterianos. Como se ha comentado anteriormente, la técnica de espectrometría de masas de tipo MALDI-TOF permite una buena discriminación de especies del género *Acinetobacter*, incluidas las pertenecientes al grupo *A. baumannii*.

Pronóstico

La mortalidad global de los pacientes de UCI con infecciones por *A. baumannii* es muy elevada (40%-50%), en especial en el caso de la neumonía asociada a ventilación mecánica (60%-70%). No obstante, la mortalidad atribuible es muy difícil de determinar y probablemente es baja, y muchos de estos pacientes de UCI fallecen «con su infección», más que «de su infección».

Tratamiento

La elección terapéutica apropiada requiere una valoración clínica cuidadosa. En la infección del catéter vascular, la retirada del cuerpo extraño puede ser suficiente; en ciertas traqueobronquitis, la antibioticoterapia local con colistina en aerosol es una buena opción, y en las infecciones de heridas o úlceras, su tratamiento tópico.

La antibioterapia dirigida dependerá del antibiograma de la cepa responsable. Frente a cepas sensibles pueden utilizarse β-lactámicos o fluoroquinolonas, sin necesidad de recurrir sistemáticamente a una combinación de antibióticos. El imipenem y el sulbactam pueden reservarse para los casos con resistencia a las penicilinas y las cefalosporinas. En los

casos con resistencia moderada a los β-lactámicos, la asociación de estos a aminoglucósidos suele ser sinérgica y una buena alternativa.

Los carbapenémicos han sido los antibióticos más usados frente a infecciones por *A. baumannii.* Sin embargo, en los últimos años, en muchas regiones del mundo, incluyendo España y Latinoamérica, la resistencia a los carbapenémicos ha aumentado significativamente, alcanzando hasta un 80%, y quedan así resistentes a prácticamente todos los antibióticos, excepto la colistina y la tigeciclina. La resistencia a los carbapenémicos en este microorganismo se asocia con la producción de carbapenemasas de clase A, B o D. Los nuevos antibióticos, como el ceftolozano/tazobactam o la ceftazidima/avibactam, no presentan actividad frente a *A. baumannii.* Frente a cepas multirresistentes, con alta resistencia al imipenem y el sulbactam, debe plantearse el uso de colistina parenteral (formulada como metasulfonato de colistina o colistimetato sódico, 240 mg o 3 millones de UI/8 h, tras una dosis de carga de 6-9 MU) y simultáneamente en aerosol (80 mg/8-12 h en 4 cc de suero fisiológico) en el caso de la neumonía asociada a ventilación mecánica. No hay evidencia suficiente del beneficio del uso de colistina sola o asociada a otros antibióticos. Cuatro estudios de asignación aleatoria han comparado la colistina intravenosa en monoterapia con la colistina más rifampicina (600 mg cada 12 h i.v. o 600 mg/día por vía oral), la colistina más fosfomicina (4 g i.v./12 h) y la colistina más meropenem (2 g en perfusión extendida/8 h). La mayor parte de los pacientes incluidos padecían neumonía, mayoritariamente asociada a la ventilación mecánica o la bacteriemia. El único beneficio significativo observado fue una mayor tasa de erradicación microbiológica en los estudios en lo que se utilizó rifampicina o fosfomicina. Varios metaanálisis han evaluado los méritos relativos de distintos regímenes terapéuticos en pacientes con infección por cepas multirresistentes. Aunque de manera no significativa, algunas pautas, entre las que se cuentan el sulbactam en dosis elevadas (3-4 g en perfusión de 4 h cada 8 h), la tigeciclina en dosis elevadas (200 mg/día), la asociación de colistina inhalada e intravenosa (neumonía), las combinaciones de colistina y fosfomicina o sulbactam, la triple asociación de colistina, sulbactam y tigeciclina o cualquier combinación con colistina, se han asociado con tasas más elevadas de curación clínica, erradicación microbiológica o menor mortalidad. La combinación de colistina con vancomicina es muy sinérgica, pero su

eficacia clínica permanece incierta y es muy probable que aumente la incidencia de nefrotoxicidad.

Profilaxis

A. baumannii se transmite principalmente de paciente a paciente por vía de las manos del personal sanitario, y contamina importantemente el ambiente húmedo y seco de la unidad clínica, permaneciendo muchos meses sin perder su capacidad patogénica. En situaciones de endemia es muy importante el énfasis en la higiene de las manos y en las precauciones de contacto. En los casos de brote epidémico debe implantarse un programa de vigilancia para la detección precoz de pacientes colonizados y prevenir la transmisión cruzada. La descontaminación intestinal selectiva rutinaria en los pacientes colonizados de las UCI no es recomendable, pero sí el uso individualizado de colistina en aerosol en pacientes con colonización respiratoria y la higiene cutánea con clorhexidina. En los últimos años ha tenido particular relevancia en el control de *A. baumannii* la optimización del aseo de las unidades de los pacientes y el uso de diversas técnicas de monitorización de la calidad del aseo.

Infecciones causadas por *Burkholderia* spp.

Las especies más destacadas de este género son las pertenecientes al *Burkholderia cepacia complex*, *B. gladioli*, *B. pseudomallei* y *B. mallei*. Son bacilos gramnegativos aerobios que, con la excepción de *B. mallei*, cuyo único reservorio son los équidos infectados, se encuentran asociados a las raíces de las plantas (rizosfera), en el suelo y en una amplia variedad de ambientes húmedos. Entre las especies del complejo *B. cepacia*, *B. cenocepacia* y *B. multivorans* predominan en los pacientes con fibrosis quística, mientras que esta última y *B. cepacia* son las halladas más frecuentemente en otros individuos. Poseen baja virulencia y pueden contaminar líquidos de uso hospitalario o dispositivos asociados con ellos (p. ej., nebulizadores, soluciones de clorhexidina, soluciones de irrigación, líquidos i.v., viales de uso múltiple, grifos, cosméticos, gel para ecografías), así como equipos industriales. Rara vez causa infecciones en individuos sanos.

Las especies del complejo *B. cepacia* colonizan el árbol traqueobronquial aproximadamente del 10% de los individuos con fibrosis quística. En estos pacientes, *B. cenocepacia* puede transmitirse de persona a persona y se ha asociado con un deterioro funcional más rápido, una reducción de la supervivencia y la ocurrencia de neumonía necrosante grave con bacteriemia. En pacientes sin fibrosis quística, el complejo *B. cepacia* causa por lo general bacteriemia relacionada con catéteres intravenosos, neumonía asociada a la ventilación mecánica, infección de quemaduras y heridas traumáticas o quirúrgicas, e infección urinaria asociada a catéter vesical o instrumentalización de las vías urinarias. Se ha de tener siempre en cuenta la posibilidad de que la bacteria proceda de un fluido de uso clínico contaminado. Suele ser resistente a los aminoglucósidos, las polimixinas, las penicilinas y las cefalosporinas de tercera generación sin actividad frente a *Pseudomonas*. Es frecuentemente sensible al meropenem o el doripenem (el imipenem es mucho menos activo), la ceftazidima/avibactam, el cotrimoxazol, la minociclina (la tigeciclina es muy poco activa), la ceftazidima y el ceftolozano/tazobactam. El

tratamiento de elección es probablemente el meropenem, asociado si es posible a otro antibiótico activo.

Melioidosis

La melioidosis es una infección que ocurre casi exclusivamente en algunas zonas tropicales, especialmente en el sudeste asiático, el subcontinente indio y Australia (con casos esporádicos en América Central y del Sur y el Caribe), cuyo agente etiológico es *Burkholderia pseudomallei.* Se trata de un pequeño bacilo gramnegativo, aerobio, móvil, que a veces forma cadenas filamentosas. *B. pseudomallei* es un saprófito que se aísla sobre todo del suelo, en aguas estancadas, lagunas y campos de arroz. Aunque es capaz de provocar enfermedad en animales, no parece que estos actúen como reservorio de la enfermedad ni que a partir de ellos se contagie el ser humano, salvo en casos excepcionales. El mecanismo habitual de adquisición es la inoculación percutánea a partir de un reservorio ambiental. *B. pseudomallei* es un agente patógeno intracelular facultativo, y la diabetes, el alcoholismo y la insuficiencia renal crónica predisponen a la infección. Provoca la aparición de abscesos en los más diversos órganos, aunque muchos de ellos son pulmonares. En las infecciones agudas aparecen abscesos purulentos, mientras que en las infecciones crónicas las lesiones supuradas se transforman en granulomatosas. La forma de presentación clínica más frecuente es la neumonía aguda, con aparición de infiltrados difusos nodulares que tienden a progresar con rapidez y a cavitarse. Se ha descrito también una forma pulmonar crónica parecida desde el punto de vista clínico y radiológico a la tuberculosis. Pueden aparecer lesiones cutáneas metastásicas y abscesos en los órganos intraabdominales y la próstata. En niños del sudeste asiático causa con frecuencia parotiditis supurativa. Más raramente puede afectar al sistema nervioso central para producir rombencefalitis y mielitis. El diagnóstico se basa en el aislamiento bacteriológico del microorganismo (mediante cultivo y posterior identificación mediante espectrometría de masas MALDI-TOF) o el aumento de cuatro veces o más el título de anticuerpos séricos frente al microorganismo. En la actualidad, el tratamiento de elección de la infección aguda es la ceftazidima, el imipenem o el meropenem (aunque el meropenem es probablemente el antibiótico más apropiado en caso de

shock séptico), cualquiera de los cuales puede asociarse al cotrimoxazol en caso de encefalomielitis, osteoartritis u otras localizaciones metastásicas. Después del tratamiento de la infección aguda (≥ 14 días) debe administrarse un curso mínimo de 12 semanas de cotrimoxazol para prevenir las recaídas.

Muermo

El muermo es una enfermedad producida por *Burkholderia mallei* que transmiten équidos infectados (asnos, mulos, caballos). En el ser humano, las puertas de entrada son pequeñas heridas de la piel, las mucosas o la vía respiratoria. Ya no se observa en Europa ni en EE. UU., pero todavía se refieren casos esporádicos en Asia, África, América Central, Sudamérica y Australia. Las manifestaciones clínicas son muy polimorfas y dependen parcialmente de la puerta de entrada de la infección. Cabe distinguir, de manera esquemática, la forma aguda cutáneo-mucosa localizada, la pulmonar aguda, la septicémica o generalizada y la crónica supurada. El diagnóstico se basa en la historia de exposición a los caballos, el cuadro clínico compatible, así como el hallazgo de *B. mallei* en material clínico o por seroconversión (aunque la serología suele dar reacciones cruzadas con *B. pseudomallei*). Para el tratamiento se recomiendan pautas de composición y duración similares a las de la melioidosis.

Infecciones causadas por *Stenotrophomonas maltophilia*

Stenotrophomonas maltophilia es un bacilo gramnegativo aerobio que se encuentra en ambientes acuáticos, en el suelo y en algunos animales. Este microorganismo se ha documentado como causa, entre otras, de bacteriemia (la mayoría relacionadas con catéteres intravenosos), neumonía (habitualmente asociada a la ventilación mecánica), celulitis, meningitis relacionada con procedimientos neuroquirúrgicos, endoftalmitis tras cirugía de cataratas y, ocasionalmente, endocarditis secundarias a la contaminación de líquidos de administración i.v., en usuarios de drogas por vía parenteral o a la colonización de un catéter vascular en un paciente inmunodeprimido o crítico que recibe tratamiento antibiótico, particularmente con carbapenémicos con actividad antipseudomónica. Últimamente se ha observado un incremento como causa de infección en individuos con neoplasias sólidas o hematológicas y pacientes con fibrosis quística. Es un microorganismo resistente a los aminoglucósidos y los carbapenemes, y muestra una sensibilidad variable al levofloxacino o el moxifloxacino (≈65%-75%), la ceftazidima o la ticarcilina-ácido clavulánico (< 40%), y la colistina o la polimixina B (≈35%-80%). La minociclina y la tigeciclina son activas frente a muchas cepas (≥ 80%). Posee dos β-lactamasas cromosómicas inducibles, una β-lactamasa de clase B que inactiva los carbapenemes y otra de la clase A que es inhibible por el ácido clavulánico y es capaz de hidrolizar las penicilinas, las cefalosporinas y el aztreonam. El cotrimoxazol es todavía el agente antimicrobiano que presenta una mayor actividad *in vitro*, por lo que se considera el tratamiento de elección, preferiblemente asociado a otro antibiótico activo.

Infecciones causadas por *Moraxella*

Las especies del género *Moraxella* forman parte de la microbiota normal de las mucosas, más a menudo en el aparato respiratorio que en el genital. Las especies de este género con importancia en patología humana son: *Moraxella* (anteriormente *Branhamella*) *catarrhalis*, *M. lacunata*, *M. nonliquefaciens* y *M. osloensis*. *M. catarrhalis* causa infecciones localizadas (otitis media, sinusitis, exacerbaciones de la EPOC y, más raramente, neumonía en ancianos o individuos con enfermedad broncopulmonar o cardíaca crónicas) e infecciones sistémicas (endocarditis y meningitis, en ocasiones sobre implantes protésicos). *M. lacunata* es causa de conjuntivitis, mientras que *M. nonliquefaciens* se asocia a endoftalmitis, con cierta frecuencia tras intervenciones de glaucoma. *M. osloensis* se relaciona con casos esporádicos de sinusitis, conjuntivitis, otitis, infecciones broncopulmonares y bacteriemia relacionada con catéteres o neutropenia en pacientes con cáncer. La penicilina G y la ampicilina han sido los antibióticos de referencia en su tratamiento, pero cada vez con mayor frecuencia se aíslan cepas productoras de β-lactamasas (> 80% en el caso de *M. catarrhalis*), por lo que, en la actualidad, el antibiótico de elección es la amoxicilina-clavulánico, y las principales alternativas, las cefalosporinas de segunda o tercera generación, las fluoroquinolonas, la azitromicina u otros macrólidos.

Infecciones causadas por *Achromobacter* y *Alcaligenes*

Taxonómicamente, los géneros *Achromobacter* y *Alcaligenes* se encuentran, junto con el género *Bordetella*, dentro de la familia *Alcaligenaceae*. El primero incluye dos especies de interés humano: *A. xylosoxidans* y *A. denitrificans*. En el género *Alcaligenes*, la especie más importante es *A. faecalis*. *A. xylosoxidans* actúa como oportunista y causa infecciones nosocomiales (bacteriemia, meningitis y neumonía) en pacientes con enfermedades subyacentes. Se ha descrito también en pacientes con fibrosis quística, que contribuye a la exacerbación de los síntomas. La mayoría de las infecciones por *A. faecalis* se asocian a ambientes húmedos, como nebulizadores, respiradores y soluciones de lavado. El tratamiento óptimo de las infecciones por *A. xylosoxidans* o por *A. faecalis* no está bien establecido, pero las penicilinas antipseudomónicas, como la piperacilina-tazobactam y los carbapenemes, suelen ser uniformemente eficaces.

Infecciones causadas por otros bacilos gramnegativos no fermentadores

El género *Comamonas* está constituido por tres especies (*C. kerstersii*, *C. terrigena* y *C. testosteroni*). Se ha descrito como causa de endocarditis en usuarios de drogas por vía parenteral, así como de bacteriemias en individuos inmunodeprimidos. También se ha aislado como causante de úlceras corneales. *C. testosteroni* se ha aislado de la cavidad peritoneal. Son sensibles a las ureidopenicilinas, la ceftazidima, el ciprofloxacino, el imipenem y los aminoglucósidos. El género *Delftia* está constituido por tres especies: *D. acidovorans* (anteriormente *Comamonas acidovorans*), *D. lacustris* y *D. tsuruhatensis.* Pueden ocasionar bacteriemia primaria o asociada a catéter, endocarditis en pacientes usuarios de drogas por vía parenteral, afectaciones oculares, como úlcera corneal, queratitis, conjuntivitis o blefaritis, además de neumonía.

El género *Brevundimonas* está constituido por las especies *B. vesicularis*, *B. nasdae*, *B. vancanneytii* y *B. diminuta*. *B. diminuta* ha sido aislada de hemocultivos, mientras que *B. vesicularis* se ha asociado también con bacteriemias en pacientes hemodializados, en pacientes sometidos a cirugía a corazón abierto o en individuos inmunodeprimidos. *Acidovorax* spp. (*A. delafieldii*, *A. facilis*, *A. temperans* y *A. avenae*) se han aislado como causantes de bacteriemia, infecciones de heridas, meningitis y artritis.

Las principales especies del género *Methylobacterium*, *M. mesophilicum* y *M. extorquens*, pueden causar bacteriemia en pacientes inmunodeprimidos, sepsis asociada a catéter venoso, peritonitis en pacientes con diálisis peritoneal, infecciones cutáneas, sinovitis e infecciones urinarias. Suelen ser resistentes a las penicilinas, las cefalosporinas y el aztreonam, y el tratamiento de elección son los aminoglucósidos, aunque también se puede utilizar cotrimoxazol, ciprofloxacino o un carbapenem.

El género *Psychrobacter* está constituido por diversas especies, tales como *P. phenylpyruvicus*, que se ha aislado de hemocultivos y de

secreciones de heridas; *P. arenosus*, causante de bacteriemia postransfusional, y *P. immobilis*, causante de infección ocular, meningitis neonatal y bacteriemia en pacientes con enfermedad granulomatosa crónica. El género *Chryseobacterium* está constituido, entre otros, por *C. meningosepticum* (anteriormente *Flavobacterium meningosepticum* y actualmente denominado *Elizabethkingia meningoseptica*) y *C. indologenes* (anteriormente *Flavobacterium indologenes*), las dos especies que con mayor frecuencia causan enfermedad en el ser humano. *E. meningoseptica* origina brotes nosocomiales de meningitis y bacteriemias en recién nacidos y prematuros. Puede ocasionar también endocarditis principalmente sobre la válvula protésica, celulitis, neumonía, infecciones abdominales e infecciones oculares fuera del período neonatal, en relación con una estancia prolongada en el hospital, antibioticoterapia múltiple e inmunodepresión de los pacientes, fundamentalmente neutropenia. *C. indologenes* se ha aislado en heridas y cultivos traqueales. La mayoría de las cepas de *E. meningoseptica* estudiadas son resistentes a la penicilina G y a otros β-lactámicos, así como a las tetraciclinas y a los aminoglucósidos, mientras que las fluoroquinolonas, la clindamicina, el imipenem, el cotrimoxazol y la rifampicina mantienen su actividad. La vancomicina asociada a la rifampicina es sinérgica y se ha utilizado con éxito en el tratamiento de la meningitis en niños. El género *Oligella* está constituido por dos especies: *O. urethralis* (anteriormente *Moraxella urethralis*) y *O. ureolytica.* Son cocobacilos gramnegativos, oxidasa positivos. Ambas especies se han asociado a infecciones urinarias, y a artritis en el caso de *O. urethralis.* Suelen ser sensibles a la mayoría de los agentes antimicrobianos.

Bibliografía especial

Bassetti M, Vena A, Russo A, Croxatto A, Calandra T, Guery B. Rational approach in the management of Pseudomonas aeruginosa infections. *Curr Opin Infect Dis*. 2018;31(6):578–586.

Garnacho-Montero J, Dimopoulos G, Poulakou G, Akova M, Cisneros JM, De Waele J, European Society of Intensive Care Medicineet al. Task force on management and prevention of Acinetobacter baumannii infections in the ICU. *Intensive Care Med*. 2015;41:2057–2075.

Kengkla K, Kongpakwattana K, Saokaew S, Apisarnthanarak A, Chaiyakunapruk N. Comparative efficacy and safety of treatment options for MDR and XDR Acinetobacter baumannii infections: a systematic review and network meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2018;73:22–32.

Labarca JA, Salles MJ, Seas C, Guzmán-Blanco M. Carbapenem resistance in Pseudomonas aeruginosa and Acinetobacter baumannii in the nosocomial setting in Latin America. *Crit Rev Microbiol*. 2016;42:276–292.

Vila J, Marco F. Interpretative reading of the non-fermenting gram-negative bacilli. *Enferm Infec Microbiol Clin*. 2010;28:726–736.

255

Infecciones causadas por vibrionáceas y otras especies relacionadas

J.M.ª Marimón Ortiz de Zarate

En este capítulo se describen las infecciones causadas por bacterias que, pese a ser muy diversas, tienen en común una morfología microscópica curvada. Hace años, los géneros *Vibrio*, *Aeromonas* y *Plesiomonas* estaban incluidos en la familia *Vibrionaceae.* Tras estudios genéticos recientes, se ha comprobado que *Aeromonas* pertenece a la familia *Aeromonadaceae* y *Plesiomonas* a la familia *Enterobacteriaceae.*

La familia *Campylobacteraceae* es un grupo diverso de bacterias gramnegativas patógenas, comensales y ambientales, que actualmente comprenden los géneros *Campylobacter*, *Arcobacter*, *Dehalospirillum* y *Sulfurospirillum.* La familia *Helicobacteraceae* está compuesta por cinco géneros, del que *Helicobacter* es el más destacado al ser uno de los patógenos infecciosos más comunes para el ser humano.

Infecciones causadas por *Vibrio*

El género *Vibrio* está compuesto por especies de bacilos gramnegativos curvados de vida libre, móviles gracias a la presencia de un único flagelo polar. Son aerobios y anaerobios facultativos, fermentan la glucosa, son catalasa y oxidasa positivos, y, salvo una especie, reducen los nitratos. La mayoría de las especies precisan elevadas concentraciones de sodio para crecer.

Los vibrios se encuentran naturalmente en aguas de mar y en aguas dulces, y pueden mantener su virulencia sin multiplicarse en medios acuáticos durante largos períodos de tiempo. Se han reconocido más de 140 especies dentro del género *Vibrio*, de las que 12 son patógenas o se han aislado en humanos. La identificación de estas especies se puede realizar mediante pruebas bioquímicas, aunque actualmente se identifican utilizando la espectrometría de masas MALDI-TOF (de sus siglas en inglés, *Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization* acoplado al analizador *Time of Flight*). Las especies del género *Vibrio* producen en el ser humano dos tipos de infecciones: el cólera, causado por algunas cepas de *V. cholerae*, y las vibriosis, que agrupan a las enfermedades por *Vibrio* diferentes del cólera, y que van desde gastroenteritis leves hasta bacteriemias, infecciones de heridas y tejidos blandos, o conjuntivitis y otitis.

La especie tipo del género *Vibrio* es el *V. cholerae*, una de las bacterias más conocidas por las pandemias que ha producido a lo largo de la historia de la humanidad. En función del antígeno somático, las cepas de *V. cholerae* se dividen en los subgrupos O1, O139 y no O1. *V. cholerae* O1 puede presentar dos biotipos: clásico y El Tor, cada uno de los cuales, además, puede pertenecer a uno de los tres serotipos: Ogawa, Inaba e Hikojima. Las infecciones gastrointestinales causadas por el biotipo El Tor son en general más leves que las causadas por el biotipo clásico. El serogrupo O139 apareció en la India en 1992 y se extendió rápidamente por toda Asia. Comparte los mismos factores de virulencia que el serogrupo O1, del que se piensa que procede, y la clínica de las infecciones causadas por ambos serogrupos es muy similar.

Las cepas no O1 no suelen producir cuadros diarreicos tan graves como los causados por las cepas O1, y producen infecciones extraintestinales con mayor frecuencia. De los más de 200 serogrupos conocidos, únicamente el O1 y el O139 se asocian con el cólera y pueden causar brotes epidémicos.

Vibrio parahaemolyticus es la principal causa bacteriana de enfermedades gastrointestinales asociadas al consumo de mariscos y pescados crudos cuyas infecciones han experimentado una expansión global en las últimas dos décadas. Las infecciones por *V. parahaemolyticus* son generalmente raras y esporádicas en toda Europa y EE. UU., aunque son frecuentes en Asia. Las ostras consumidas crudas han sido el principal vehículo asociado a los brotes de gastroenteritis por *V. parahaemolyticus*, cuyo tratamiento se basa fundamentalmente en la rehidratación. También casusa infecciones de heridas tras contacto con agua de mar, que en pacientes diabéticos, alcohólicos o inmunodeprimidos pueden producir bacteriemia con alta mortalidad.

Vibrio vulnificus es, después de *V. cholerae*, la especie más patógena de *Vibrio* en los seres humanos. Posee una cápsula polisacarídica que le confiere resistencia a la fagocitosis y a la acción bactericida del suero, y es un importante factor de virulencia. Al igual que *V. parahaemolyticus*, *V. vulnificus* produce gastroenteritis tras la ingesta de mariscos y pescados contaminados crudos o infecciones de heridas tras el contacto con agua de mar, que en inmunodeprimidos pueden ser muy graves. En pacientes con hepatopatías crónicas, diabetes, talasemias o inmunosupresión pueden aparecer bacteriemias sin diarrea previa que tienen, además, una elevada mortalidad. En bacteriemias o infecciones de herida por *V. vulnificus* es recomendable el tratamiento antibiótico con doxiciclina y una cefalosporina de tercera generación.

El diagnóstico de las infecciones por *Vibrio* se basa en el aislamiento del microorganismo a partir de las muestras clínicas, que también va a permitir determinar el patrón de susceptibilidad de los antibióticos, así como la tipificación de los mismos. *V. cholerae* y otras especies de *Vibrio* se pueden aislar de las heces usando medios selectivos como el agar tiosulfato citrato bilis sacarosa (TCBS) o el agar gelatina telurito taurocolato (TTG). También se pueden utilizar dispositivos de flujo lateral inmunocromatográficos que detectan la presencia de los antígenos O1 y O139 en muestras de las heces. Si bien la sensibilidad es muy elevada, la

baja especificidad limita su uso en áreas no endémicas. Las técnicas de amplificación de ácidos nucleicos también son útiles en el diagnóstico del cólera y de otras infecciones por *Vibrio.*

Cólera

Epidemiología

A nivel mundial, se estima que se producen 2,9 millones de casos de cólera al año que provocan 95.000 muertes en los 69 países donde la enfermedad aún es endémica. La mayor parte de los casos se producen en el África subsahariana y en Asia (India y Bangladés). A ello hay que sumar los casos que son consecuencia de brotes ya sea después de catástrofes naturales, como el brote de cólera tras el terremoto en Haití de 2010, o de conflictos armados, como el más reciente brote de Yemen del Sur iniciado a finales de 2016. En 2017, Yemen (con más de un millón de casos declarados), Somalia y la República Democrática del Congo fueron los países que más casos de cólera declararon a la Organización Mundial de la Salud (OMS). Sin embargo, no existen mediciones precisas de la morbilidad y la mortalidad atribuibles a la infección por *V. cholerae,* y la OMS calcula que anualmente se declaran únicamente el 5%-10% de los casos totales de cólera.

El cólera afecta de manera endémica a regiones con recursos limitados donde no hay acceso adecuado a fuentes de agua limpia y las infraestructuras de las aguas sanitarias son deficientes. Por el contario, en los países más desarrollados y con buenas condiciones sanitarias, los casos de cólera que se diagnostican son en viajeros procedentes de zonas donde la enfermedad aún es endémica.

La infección por *V. cholerae* se adquiere principalmente al ingerir agua o alimentos (principalmente pescados y mariscos crudos o poco cocinados) contaminados con la bacteria. Se piensa que la vía directa, de persona a persona, también puede desempeñar un cierto papel en la transmisión. El agua de mar cercana a la costa en las regiones endémicas y las aguas dulces en climas templados son un reservorio importante de *V. cholerae.* Si bien la exposición a *V. cholerae* ambiental es importante, también las personas con cólera grave pueden excretar hasta 10^{10} o 10^{12} organismos por litro de

materia fecal, que además parecen ser más infecciosos que los aislados del ambiente acuático.

Etiología y cuadro clínico

El cólera es una enfermedad diarreica aguda causada por las cepas de *V. cholerae* productoras de la toxina colérica. El cuadro clínico producido tras la infección por *V. cholerae* va desde la portación asintomática hasta la diarrea grave. Se estima que hasta un 75% de las infecciones por cólera cursan sin sintomatología o son casos de diarrea leve indistinguibles clínicamente de otros tipos de diarreas no complicadas. El período de incubación típico tras la ingesta del agua o alimentos contaminados es de 1-2 días, con márgenes de 12 h a 5 días dependiendo del tamaño del inóculo ingerido, el alimento en el que vaya vehiculizado y de características propias del paciente infectado, como la acidez estomacal. El cuadro de diarrea grave tiene un comienzo brusco con dolores abdominales, borborigmos y vómitos. Posteriormente se produce una pérdida abundante y rápida de líquidos y electrólitos, que es la forma característica de la diarrea colérica, o deposiciones que asemejan «agua de arroz» formadas por heces acuosas con moco. La diarrea es indolora y no es infrecuente que se produzca hasta 1 L de heces por hora en los adultos. La pérdida de agua y electrólitos puede llegar a ocasionar la muerte en un 10%-50% de los pacientes sin tratamiento, mortalidad que se reduce a menos del 1% de los infectados con una rehidratación adecuada. Las manifestaciones clínicas del cólera causado por *V. cholerae* O1 y O139 son indistinguibles.

La toxina del cólera es la responsable del cuadro clínico de la enfermedad. Esta toxina es una proteína heterodimérica formada por una subunidad A activa, que actúa elevando los niveles de AMP cíclico intracelular, lo que provoca la liberación de agua y electrólitos de la célula a la luz intestinal, y un pentámero o subunidad B, que une la toxina a su receptor en el enterocito. La toxina colérica sólo la producen cepas de *V. cholerae* O1 y O139, al igual que el *pili* TCP, otro factor de virulencia que facilita la colonización intestinal.

Tratamiento

La base del tratamiento del cólera es la reposición de líquidos y electrólitos. Los fluidos pueden administrarse por vía oral, excepto en los casos en los que haya una pérdida grande de volumen o *shock*, en los que la aplicación de fluidos intravenosos está justificada. En los casos graves, la reposición de líquidos debe ser intensa, a razón de 100 mL/kg de peso corporal. En los casos leves o moderados puede administrarse desde el principio rehidratación oral a razón de 50-120 mL/kg en un período de 4-6 h utilizando la solución de rehidratación oral de osmolaridad reducida recomendada por la OMS: 2,6 g de cloruro sódico, 1,5 g de cloruro potásico, 2,9 g de citrato trisódico y 13,5 g de glucosa para 1 L de agua. Se deben evitar otros tipos de líquidos, como zumos, refrescos y bebidas deportivas. Tan pronto como se corrija la pérdida de líquidos, debe reanudarse la alimentación y se debe fomentar la lactancia materna de los bebés junto con la administración de la solución de rehidratación oral.

Los antibióticos se han utilizado como complemento del tratamiento de hidratación para el cólera. En ausencia de una rehidratación adecuada, los antibióticos solos no son suficientes para prevenir la mortalidad. Se ha comprobado que el uso de antibióticos reduce el volumen de las heces producidas, la duración de la diarrea y la duración de la eliminación de los vibriones en las heces.

Las doxiciclina en una única dosis oral de 300 mg o las tetraciclinas, en dosis de 500 mg cada 6 h durante 3 días por vía oral, constituyen un tratamiento adecuado cuando las cepas son sensibles. La azitromicina en dosis única de 1 g o la eritromicina (500 mg/8 h durante 3 días) también se han demostrado eficaces para el tratamiento del cólera y son el tratamiento de primera línea para niños y mujeres embarazadas. Otras opciones de tratamiento son el trimetoprim-sulfametoxazol (320 mg de trimetoprim cada 12 h durante 3 días) y el ciprofloxacino para el tratamiento de enfermos adultos (500 mg/12 h durante 3 días), que también se ha probado con éxito en régimen de dosis única de 1 g. Otras opciones son la furazolidona y el cloranfenicol. La descripción tanto en África como en la India de cepas de *V. cholerae* O1 resistentes a las tetraciclinas y a otros antibióticos y de *V. cholerae* O139 con resistencia al trimetoprim-sulfametoxazol hace recomendable el tratamiento guiado por el antibiograma. Los inhibidores de la motilidad intestinal no se aconsejan, ya que no han mostrado eficacia.

Profilaxis

Entre las medidas para la prevención del cólera están el disponer de agua segura para la bebida, el aseo y la limpieza, lavarse las manos con frecuencia con agua segura, enterrar las excretas o defecar en letrinas, cocinar bien la comida (especialmente pescados y mariscos), y lavar y pelar las frutas y los vegetales.

La quimioprofilaxis antibiótica se ha usado en casos de contactos familiares durante brotes, ya que podría reducir los casos de transmisión directa entre humanos. Pero, según la OMS, el tratamiento de rutina de una comunidad con antibióticos o quimioprofilaxis en masa no tiene efecto en la propagación del cólera y puede tener efectos adversos al aumentar la resistencia a los antimicrobianos y brindar una falsa sensación de seguridad.

Hay tres vacunas inactivadas (no vivas) de administración oral frente al cólera. La primera vacuna oral de células enteras muertas licenciada en 1991 (Dukoral®) contiene la subunidad B de la toxina colérica además de células enteras inactivadas de *V. cholerae* O1 (mezcla de biotipos clásico y El Tor, incluyendo los serotipos Ogawa e Inaba). La vacuna requiere la administración con un tampón de bicarbonato sódico para proteger el componente sensible de la subunidad B de la toxina colérica de la degradación por el ácido gástrico.

Existen otras dos vacunas compuestas por células enteras muertas de *V. cholera* biotipo O1 clásico (Ogawa, Inaba) y El Tor (Inaba) y *V. cholerae* O139 (Shanchol® y Euvichol®) que no precisan tampón para su toma.

La FDA recientemente aprobó una vacuna viva de cólera de administración oral en dosis única (Vaxchora®) en EE. UU. para adultos de 18 a 64 años de edad que viajan a un área de transmisión activa (endémica o epidémica) de cólera. Esta vacuna reduce la posibilidad de diarrea aguda en un 80% de las personas a los 3 meses de la vacunación. Todavía no se conoce su seguridad y eficacia en mujeres embarazadas o en período de lactancia, y tampoco se sabe cuánto tiempo dura la protección más allá de 3-6 meses después de recibir la vacuna.

Estas vacunas ofrecen una protección incompleta. Por lo tanto, la vacunación nunca debe reemplazar las medidas estándar de prevención y control. Ningún país o territorio actualmente requiere la vacunación contra el cólera como condición para el ingreso.

Infecciones causadas por *Aeromonas*

El género *Aeromonas* está formado más de 30 especies de bacterias gramnegativas que en su mayoría actúan como microorganismos oportunistas. Estas bacterias están ampliamente distribuidas en ambientes marinos con baja concentración salina, como estuarios y manglares, y en zonas de agua dulce. Las especies del genero *Aeromonas* crecen en un amplio rango de temperaturas, aunque se aíslan con mayor frecuencia durante los meses más cálidos (de mayo a octubre en el hemisferio norte), y causan un amplio espectro de enfermedades en animales de sangre fría y caliente, incluidos peces, reptiles, anfibios, mamíferos y seres humanos.

En los humanos, los procesos infecciosos se desarrollan generalmente en pacientes inmunocomprometidos; en los peces y otros animales marinos, las infecciones ocurren en situaciones de estrés. *Aeromonas* se encuentran en una amplia variedad de productos frescos, como carnes de ternera, cerdo o pollo, y productos derivados de la leche.

Aeromonas y enterobacterias comparten muchas características bioquímicas, pero se diferencian fácilmente por la prueba de la oxidasa, para la que *Aeromonas* son positivas. *A. hydrophila*, *A. caviae* y *A. veronii* biovar sobria son las especies aisladas con mayor frecuencia que causan infección en el ser humano. La identificación de las especies de *Aeromonas* por test bioquímicos es complicada, y la aplicación de técnicas moleculares a su identificación ha producido cambios en las denominaciones de las especies.

La enfermedad diarreica es la manifestación clínica más común de la infección por *Aeromonas*, con una amplia variedad de formas de presentación, y la diarrea aguda y secretora, a menudo acompañada de vómitos, es la forma más frecuente. También puede causar diarrea aguda disentérica con sangre y moco, diarrea colérica con heces de «agua de arroz», diarrea crónica y diarrea del viajero. Se han descrito casos de enterocolitis por *A. hydrophila* asociada con el síndrome urémico hemolítico. *Aeromonas* también se ha aislado de portadores asintomáticos, por lo que su papel como enteropatógeno es controvertido, salvo en el caso

de gastroenteritis en pacientes inmunodeprimidos o en ausencia de otros patógenos reconocidos.

Aeromonas puede causar infecciones de heridas que típicamente se producen en las extremidades después de una lesión traumática acuática y que pueden llegar a ser graves. La presentación más típica es la celulitis, aunque se han notificado casos de mionecrosis (con y sin producción de gas), rabdomiólisis y lesiones que simulan un ectima gangrenoso. Además, se han documentado varios casos de fascitis necrosante por diferentes especies de *Aeromonas*. *A. hydrophila*, *A. veronii* y *A. schubertii* son las especies aisladas con mayor frecuencia de las infecciones de heridas. *Aeromonas* se aisló de manera habitual de las heridas de las víctimas del tsunami en el sudeste asiático en 2004, y en muestras de agua de Nueva Orleans después de las inundaciones por el huracán Katrina en 2005. *Aeromonas dhakensis* se asocia con infecciones humanas más graves, especialmente en Taiwán, Malasia y Australia. También se han notificado infecciones graves en las heridas y sepsis después del uso de sanguijuelas con fines medicinales, especialmente por *A. veronii.*

La sepsis por *Aeromonas* está causada principalmente por *A. veronii* biovar sobria y cursa con los signos y síntomas clásicos de sepsis por bacterias gramnegativas, que pueden ir acompañados de síntomas gastrointestinales, como dolor abdominal, náuseas, vómitos y diarrea. La sepsis tiende a ocurrir en pacientes de edad avanzada con neoplasias hematológicas, enfermedad hepatobiliar grave, inmunodepresiones o lesiones traumáticas.

Aeromonas se identifican fácilmente en el hemocultivo y en las infecciones de heridas. Para su aislamiento mediante cultivo en muestras de heces se utilizan medios selectivos para suprimir parte de la microbiota entérica habitual, como el agar cefsulodina-irgasan-novobiocina (CIN) utilizado inicialmente para el aislamiento de *Yersinia enterocolitica.* También se han utilizado medios con ampicilina, aunque un porcentaje sustancial de los aislados de *A. caviae* y todos los aislados de *Aeromonas trota* no crecerán al ser sensibles a la ampicilina. La hemólisis en los medios de agar sangre es variable, aunque en general exhiben hemólisis β. La detección de *Aeromonas* sí suele estar incluida en los paneles de detección de patógenos gastroentéricos por técnicas de amplificación de ácidos nucleicos.

La mayoría de las cepas de *Aeromonas* son resistentes a la penicilina, la ampicilina, la carbenicilina y la ticarcilina, y susceptibles al trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX), las fluoroquinolonas, las cefalosporinas de segunda y tercera generación, los aminoglucósidos, los carbapenemes, el cloranfenicol y las tetraciclinas. Sin embargo, ha habido varios informes de infección con cepas de *A. hydrophila* resistentes a las fluoroquinolonas después de la aplicación de sanguijuelas con fines terapéuticos, lo que puede limitar la utilidad de esta práctica.

La mayoría de los casos de diarrea asociada a *Aeromonas* son autolimitados y pueden tratarse con terapia de apoyo, incluida la rehidratación oral e intravenosa. En ocasiones, los antibióticos pueden ser importantes en pacientes con diarrea grave y/o antecedentes de inmunosupresión. La terapia con antibióticos también está indicada en el contexto de infección de la herida y bacteriemia. Dada la resistencia antimicrobiana emergente, las pruebas de susceptibilidad antibiótica de los aislamientos son esenciales para guiar el tratamiento. Ante una sospecha de infección por *Aeromonas*, la terapia empírica con una cefalosporina de tercera generación o una fluoroquinolona brindaría una cobertura antimicrobiana razonable.

Infecciones causadas por *Plesiomonas*

El género *Plesiomonas* lo forma una única especie, *P. shigelloides* (anteriormente conocida como *Aeromonas shigelloides*), y está dentro de la familia de las *Enterobacteriaceae.* Es un bacilo gramnegativo, anaeróbico facultativo, que se encuentra en el suelo y el agua. Se ha descrito como una causa de enfermedad entérica en los seres humanos, especialmente después del consumo de mariscos crudos. También se ha aislado de una serie de localizaciones extraintestinales. El nombre de la especie «shigelloides» se deriva del hecho de que muchas cepas reaccionan de forma antigénica con antisueros frente a *Shigella*, particularmente *Shigella sonnei.*

P. shigelloides crece fácilmente en medios selectivos y no selectivos sin fermentar la lactosa. El microorganismo se identifica fácilmente en los sistemas convencionales y de identificación rápida. Se diferencia de otras enterobacterias, ya que es la única especie oxidasa positiva.

P. shigelloides es principalmente un microorganismo acuático de agua dulce, con mayores tasas de aislamiento en los meses más cálidos del año. Requiere una temperatura mínima de crecimiento de 8 °C y la ausencia de sal, lo que limita sus hábitats acuáticos, y se encuentra generalmente en aguas dulce o estuarios (aguas salobres). Se observa con mayor frecuencia en áreas tropicales o subtropicales, aunque se ha aislado de aguas superficiales de Europa, tan al norte como Suecia.

Al igual que *Aeromonas*, *P. shigelloides* se distribuye ampliamente entre animales de sangre fría y caliente, incluidos gatos, perros, anfibios, peces tropicales y de agua dulce, y mariscos, incluidos camarones y ostras.

La diarrea es el cuadro clínico más frecuente tras la infección por *P. shigelloides.* Los pacientes con diarrea debida a *P. shigelloides* desarrollan con mayor frecuencia diarrea acuosa o secretora, pero algunos tienen una enfermedad invasiva y disentérica. El período de incubación varía de 24 a 48 h. En los adultos, el dolor abdominal acusado y los cólicos son frecuentes. Los síntomas son típicamente autolimitados. En algunos pacientes, la forma de presentación es subaguda y crónica y puede durar de 2 semanas a 3 meses. El aislamiento de *P. shigelloides* junto con otros

patógenos conocidos causantes de diarrea refleja a veces su condición de «compañero de viaje» en vez de ser el agente causal de la enfermedad.

Entre las infecciones extraintestinales por *P. shigelloides* descritas se incluyen: bacteriemia, que puede estar precedida por síntomas entéricos, celulitis y abscesos cutáneos después de un traumatismo en agua dulce, peritonitis, etc.

La mayoría de las cepas de *P. shigelloides* tienen una variedad de β-lactamasas y son, por lo tanto, resistentes *in vitro* a la ampicilina, la carbenicilina, la piperacilina y la ticarcilina. Se han notificado diversos grados de resistencia *in vitro* a los aminoglucósidos, la tetraciclina, el trimetoprim-sulfametoxazol y la eritromicina.

En general, la gastroenteritis causada por *P. shigelloides* tiende a ser leve y autolimitada, y únicamente se recomienda terapia de apoyo con rehidratación oral. En los casos más graves, en infecciones extraintestinales y en pacientes inmunocomprometidos o ancianos, la terapia antimicrobiana está justificada. En estos casos, el tratamiento con una fluoroquinolona sería adecuado. Para infecciones en niños pequeños o como tratamiento alternativo se incluyen la amoxicilina-ácido clavulánico o, para casos más graves, la ceftriaxona o los carbapenemes. Aunque se ha sugerido la azitromicina como tratamiento alternativo en casos de diarrea, faltan datos de susceptibilidad *in vitro* para respaldar esta recomendación.

Infecciones causadas por *Campylobacter*

El género *Campylobacter* lo componen pequeñas bacterias gramnegativas curvas, espirales o en ocasiones con forma de bacilo, que pueden volverse más esféricas en cultivos viejos o con la exposición al estrés ambiental. No forman esporas. La mayoría de las especies son móviles por el uso de uno o dos flagelos polares sin envoltura. Las especies de *Campylobacter* se dividen en función de su temperatura óptima de crecimiento en termófilas, que crecen mejor a 42 °C (como *Campylobacter jejuni* y *Campylobacter coli)* y mesófilas, cuya temperatura optima son los 37 °C (como *Campylobacter fetus*). La atmósfera de crecimiento óptimo para *Campylobacter* es la microaerófila con un porcentaje de oxigeno del 3% al 8%. La mayoría de las especies producen oxidasa y no fermentan los carbohidratos.

El género *Campylobacter* está formado por alrededor de 20 especies aisladas de humanos y muchas más de animales. Seis especies de *Campylobacter* forman parte de la microbiota oral. *Campylobacter* puede causar una variedad de infecciones, que tradicionalmente se han divido en infecciones intestinales e infecciones sistémicas. La enteritis por *Campylobacter* es una causa importante de diarrea aguda en todo el mundo y la primera causa de diarrea bacteriana en los países desarrollados. Generalmente está causada por *C. jejuni* o *C. coli*, que habitan los tractos intestinales de una amplia gama de hospedadores animales, como aves de corral, vacas, cerdos y ovejas, y de algunos animales de compañía. La infección se produce habitualmente por la ingesta de alimentos contaminados crudos o mal cocinados, especialmente de carnes de aves. En los países industrializados, la mayoría de los casos de enteritis por *Campylobacter* son esporádicos o parte de pequeños brotes familiares. Los brotes comunitarios son infrecuentes, probablemente porque los *Campylobacter* no pueden multiplicarse en alimentos como *Salmonella*, aunque se han dado brotes importantes causados por la distribución de agua o leche contaminada. La infección por *Campylobacter* también se puede transmitir por el contacto directo con animales o el manejo inapropiado de

productos de origen animal contaminados. El período de incubación promedio es de 3 días (rango: 1-7 días), y la infección puede ser asintomática. La enfermedad aguda sintomática se caracteriza por calambres en la región periumbilical, dolor abdominal y diarrea. Los pacientes frecuentemente tienen 10 o más deposiciones al día. Las deposiciones con sangre se observan al segundo o tercer día de diarrea, y pueden darse en más de la mitad de los niños infectados. La diarrea es autolimitada y dura habitualmente 1 semana. Los pacientes con infección por *Campylobacter* pueden presentar manifestaciones clínicas que simulan otras enfermedades, como, por ejemplo, seudoapendicitis y colitis. Las infecciones extraintestinales localizadas por *C. jejuni* y *C. coli* ocurren de manera poco frecuente, con o sin diarrea previa. Entre ellas se han descrito artritis séptica, bursitis, osteítis, infecciones de los tejidos blandos e infección fetal o placentaria.

Entre las complicaciones de inicio tardío tras la infección por *Campylobacter* destacan la artritis reactiva y el síndrome de Guillain-Barré. Se ha estimado que entre el 30% y el 40% de los casos de enfermedad de Guillain-Barré son atribuibles a la infección por *Campylobacter,* que suele ocurrir entre 1 y 2 semanas antes del inicio de los síntomas neurológicos.

Hay una mayor incidencia de infección por *Campylobacter* en pacientes con HIV/sida, que puede ser grave y debilitante. La terapia antirretroviral puede reducir el riesgo de infección por *Campylobacter.*

Campylobacter fetus es la especie más frecuentemente asociada con la campilobacteriosis sistémica, una infección infrecuente que generalmente ocurre en pacientes con deficiencias inmunológicas u otras enfermedades subyacentes. La campilobacteriosis sistémica también puede estar asociada con una infección focal, como la celulitis o la artritis séptica. *C. fetus* se encuentra en varios animales y productos animales, principalmente ganado vacuno y ovino, que son probablemente la principal fuente de infección humana. La transmisión al ser humano se da principalmente a través de alimentos como productos lácteos, hígado y carne no cocinados procedentes de animales infectados. Los factores predisponentes incluyen: enfermedad hepática (especialmente cirrosis alcohólica), cánceres, leucemias, diabetes, sida y otros estados de inmunodeficiencia, y edad avanzada. Los pacientes suelen presentar una enfermedad febril inespecífica. Los signos de localización suelen estar ausentes, y la primera indicación de la naturaleza

de la enfermedad es el aislamiento de *C. fetus* de la sangre. *C. fetus* tiene un tropismo especial por el tejido endovascular, por lo que se pueden observar endocarditis, aneurismas infectados o tromboflebitis séptica. Pueden ocurrir otras formas de infección focal, entre las que se incluyen: meningoencefalitis, osteomielitis, empiema, colecistitis, pericarditis, miocarditis, peritonitis y salpingitis.

Tratamiento

La enteritis por *Campylobacter* suele ser una infección leve y autolimitada. El mantenimiento de la hidratación adecuada y la corrección de las anomalías electrolíticas deben ser el foco de la terapia sin necesidad de antibióticos. Es recomendable tratar la enteritis de pacientes con enfermedad grave, incluyendo individuos con sangre en las heces, fiebre alta, infección extraintestinal, síntomas de empeoramiento o recaída, y síntomas que duran más de 1 semana. También es aconsejable el tratamiento antibiótico en pacientes ancianos, embarazadas o inmunocomprometidos. Para el tratamiento de la diarrea se suele usar azitromicina 1 g en dosis única o 500 mg por vía oral diariamente durante 3 días o hasta que los signos y síntomas de la enfermedad hayan mejorado. En pacientes inmunodeprimidos y en casos de bacteriemia o infección sistémica, el tratamiento debe alagarse hasta los 15 días. Las tasas de resistencia a los macrólidos en general se mantienen por debajo del 5%. Como alternativa podría utilizarse una fluoroquinolona, pero la susceptibilidad debe confirmarse, ya que las tasas de resistencia son muy elevadas, especialmente en el sudeste asiático y en algunos países europeos. Para los pacientes que no pueden tolerar la terapia oral, un carbapenem o un aminoglucósido son opciones apropiadas. La mayoría de los aislamientos de *C. jejuni* y *C. coli* no son sensibles a la penicilina y a las cefalosporinas, y son resistentes al trimetoprim.

En las personas inmunocomprometidas o en las que presentan bacteriemia u otra infección extraintestinal por *C. fetus*, el tratamiento antimicrobiano puede prolongarse hasta 4 semanas. El microorganismo es generalmente sensible a la ampicilina, las cefalosporinas de tercera generación, los aminoglucósidos, el imipenem y el meropenem; estos agentes se han utilizado de manera efectiva. Debido a que muchos

aislamientos son resistentes, no deben usarse empíricamente ni la eritromicina ni las fluoroquinolonas.

Infección por *Helicobacter pylori*

Etiología

H. pylori es una bacteria gramnegativa microaerófila de forma espiral que mide aproximadamente 3,5 µm de largo y 0,5 µm de ancho. *In vitro*, es un organismo de crecimiento lento, que crece mejor en medios con sangre y a una temperatura de 37 °C. En general, los cultivos primarios de *H. pylori* tienen una tolerancia baja al oxígeno, y se observa un crecimiento máximo en 3-7 días, con concentraciones de oxígeno del 3%-7%. Forma pequeñas colonias translúcidas que pueden caracterizarse morfológicamente por la tinción de Gram y su apariencia típica en espiral, varilla o «S». Tiene de dos a siete flagelos con vaina unipolar.

Bioquímicamente, *H. pylori* es catalasa, oxidasa y ureasa positiva. La potente enzima ureasa que posee parece ser vital para su supervivencia y colonización; la produce en abundancia, y representa más del 5% del peso total de proteínas de la bacteria. La detección de la actividad de la ureasa es importante, porque es la base de varias pruebas para el diagnóstico indirecto de la infección por *H. pylori*.

La ureasa, la motilidad y la capacidad de *H. pylori* para adherirse al epitelio son factores que le permiten sobrevivir y proliferar en el medio gástrico. La ureasa bacteriana hidroliza la urea luminal gástrica formando amoníaco que neutraliza el ácido estomacal y crea así un entorno protector alrededor de la bacteria que le permite sobrevivir en ese ambiente. Su forma espiral, los flagelos y las enzimas mucolíticas que produce facilitan su paso a través de la capa de moco al epitelio de la superficie gástrica, donde se adhiere a las células epiteliales por un receptor específico. En el estómago, *H. pylori* puede encontrarse en la superficie de las células y en los intersticios celulares, y libre en el moco.

Epidemiología

Los análisis genéticos sugieren que los humanos ya estaban infectados por *H. pylori* antes de sus migraciones desde África hace unos 58.000 años. Se ha observado la presencia de *H. pylori* en todo el mundo y en individuos de

todas las edades. Las estimaciones conservadoras sugieren que más del 50% de la población mundial estaría afectada. Hay una relación directa entre la prevalencia de la infección y la edad, el número de convivientes en la vivienda y un bajo nivel socioeconómico e higiénico-sanitario.

La ruta por la que se produce la infección por *H. pylori* sigue siendo desconocida. La transmisión persona a persona a través de la exposición fecal/oral parece ser la más probable, aunque el contacto con animales o agua contaminada, en donde la bacteria puede permanecer viable durante varios días, también pueden ser fuentes potenciales de infección. La transmisión oral/oral de bacterias aún no se ha confirmado. Se han identificado organismos en la placa dental, pero la prevalencia puede ser bastante baja, por lo que no se sabe si esta ubicación puede servir como fuente o reservorio.

Cuadro clínico

La infección por *Helicobacter pylori* es la infección bacteriana crónica más prevalente en el mundo. Aunque la mayoría de las personas infectadas con *H. pylori* nunca sufren ningún síntoma relacionado, la infección por *H. pylori* se asocia con gastritis crónica en niños y adultos. Una vez adquirida, la persistencia de la infección, junto con otros factores dependientes del hospedador, puede desembocar en la formación de úlceras gástricas y duodenales. Se estima que la úlcera duodenal está asociada a *H. pylori* en el 100% de los casos, y la úlcera gástrica, en el 60%-70% de los casos. La OMS, en 1994, calificó a *H. pylori* como agente biológico carcinógeno para el ser humano (categoría 1), porque puede causar adenocarcinoma gástrico y linfoma de tipo linfoide asociado a la mucosa (MALT, por sus siglas en inglés). El papel de *H. pylori* en la dispepsia no ulcerosa sigue sin estar claro. La infección por *H. pylori* se asocia también a otras sintomatologías extradigestivas, como la urticaria idiopática crónica, y ciertas enfermedades hematológicas, como la trombocitopenia inmune primaria y la anemia por déficit de hierro refractaria al tratamiento.

Diagnóstico

Excepto la serología, todas las técnicas diagnósticas de la infección por *H. pylori* pueden verse afectadas y dar resultados falsos negativos en pacientes con tratamiento antibiótico, con el uso de inhibidores de la bomba de protones o con compuestos que contengan bismuto.

Las técnicas invasivas se basan en la obtención de biopsias gástricas mediante endoscopia. La infección por *H. pylori* es «parcheada» y, por ello, la densidad bacteriana puede variar en diferentes sitios del estómago. Por lo tanto, la toma de biopsias gástricas de diferentes localizaciones (antro y cuerpo) aumentará la sensibilidad del diagnóstico y es especialmente relevante cuando se buscan evidencias de gastritis atrófica multifocal y/o metaplasia intestinal. En las biopsias, la detección de *H. pylori* se puede realizar por varios métodos. La prueba de ureasa rápida se realiza colocando la biopsia gástrica en un medio que contiene urea y un indicador de pH. La ureasa escinde la urea para liberar amoníaco, y produce un pH alcalino y un cambio de color resultante. El estudio histológico de las biopsias gástricas tiene la gran ventaja de que, además del diagnóstico de la infección por *H. pylori*, se pueden identificar las lesiones asociadas (p. ej., gastritis atrófica, úlcera, metaplasia intestinal, displasia y linfoma MALT). Mediante la hibridación *in situ* fluorescente también es posible detectar *H. pylori* en biopsias con alto grado de especificidad.

Para el cultivo bacteriano, las biopsias deben trasportarse en un recipiente con solución salina. Debido a la microbiota gástrica acompañante, de crecimiento más rápido que *Helicobacter*, se recomienda el uso de medios selectivos, además de los no selectivos, que inhiban específicamente el crecimiento de la microbiota gástrica. El cultivo sigue siendo el mejor método para poder realizar posteriormente pruebas de susceptibilidad antimicrobiana y de tipificación.

Mediante técnicas moleculares (PCR), se puede detectar *H. pylori* en biopsias gástricas. Las técnicas moleculares también permiten identificar mutaciones asociadas con la resistencia a algunos antimicrobianos con mayor rapidez que mediante el cultivo.

Entre las pruebas no invasivas para el diagnóstico de *H. pylori* se incluye el test de la urea en el aliento, que detecta una infección activa, y que se basa en la hidrólisis de la urea por *H. pylori* para producir CO_2 y amoníaco. La urea con un isótopo de carbono marcado (13C no radioactivo) se

administra por vía oral; *H. pylori* libera CO_2 marcado que se puede detectar en muestras de aliento. Las pruebas se pueden realizar en 20-30 min. La sensibilidad y la especificidad del test de la urea en el aliento son muy elevadas, por lo que es una prueba muy utilizada. Además, es una prueba muy cómoda para el paciente, y es la prueba recomendada por la Convención de Europa de Maastricht para el diagnóstico de la infección por *H. pylori* y para confirmar la erradicación de la bacteria. Tiene el inconveniente de que no permite obtener el microorganismo para realizar estudios de sensibilidad a los antibióticos.

La detección de antígenos de *H. pylori* en las heces indica una infección en curso y es una técnica muy útil en niños en los que no se pueda hacer el test de la urea en el aliento. La sensibilidad y la especificidad del inmunoensayo enzimático para la detección de antígenos son elevadas siempre que se usen anticuerpos monoclonales.

Las pruebas serológicas para detectar anticuerpos IgG frente a *H. pylori* no son útiles para el diagnóstico de la infección aguda, ya que no distinguen de manera fiable entre infección activa y pasada. Son útiles para estudios de seroprevalencia en grandes poblaciones.

También se puede diagnosticar la presencia de *H. pylori* utilizando el denominado *enterotest* o *test del hilo*, que recoge la secreción gástrica en la que se encuentra la bacteria con ayuda de un hilo deglutido que alcanza el estómago. Posteriormente, *Helicobacter* se puede detectar por cultivo o aplicando técnicas moleculares. La ventaja de este método es que puede evitar la endoscopia para realizar el cultivo, sobre todo en casos de fallo de tratamiento; la desventaja es que no se pueden observar las posibles lesiones consecuencia de la infección.

Tratamiento

La terapia para la infección por *H. pylori* consiste en 10-14 días de 2-3 antibióticos, como amoxicilina, claritromicina, metronidazol, levofloxacino y tetraciclina, además de un inhibidor de la bomba de protones. También pueden usarse sales de bismuto con fines erradicadores. La resistencia a los antibióticos y el incumplimiento del paciente son las dos razones

principales del fracaso del tratamiento (v. cap. 16, Enfermedades del estómago y del duodeno).

En general, se han conseguido mejores tasas de erradicación con los regímenes de terapia triple antibiótica frente a la terapia dual y con la terapia dirigida por susceptibilidad antibiótica frente a las terapias empíricas, especialmente en regiones con elevadas resistencias a los antibióticos.

Bibliografía especial

Ali M, Nelson AR, Lopez AL, Sack DA. Updated global burden of cholera in endemic countries. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015;9: e0003832.

Gonçalves RB, de Oliveira WF, Marques DS, Dos Santos MT, de Carvalho EV, Coelho LC. The genus Aeromonas: A general approach. *Microb Pathog*. 2019;130:81–94.

Janda JM, Abbott SL, McIver CJ. Plesiomonas shigelloides revisited. *Clin Microbiol Rev*. 2016;29:349–374.

Kaakoush NO, Castaño-Rodríguez N, Mitchell HM, Man SM. Global epidemiology of Campylobacter infection. *Clin Microbiol Rev*. 2015;28:687–720.

Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT, et al. Management of Helicobacter pylori infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*. 2017;66:6–30.

256

Infecciones causadas por *Haemophilus* y otros bacilos gramnegativos

M.ªÁ. Domínguez Luzón

N. Sopena Galindo

En este capítulo se estudian microorganismos, mayoritariamente cocobacilos o bacilos gramnegativos, no esporulados, aerobios, anaerobios facultativos o capnófilos, con determinadas exigencias nutritivas por las que han sido considerados de crecimiento difícil.

Infecciones causadas por *Haemophilus*

El género *Haemophilus* está formado por cocobacilos gramnegativos, inmóviles y aerobios o anaerobios facultativos, que forman parte de la flora comensal de las vías respiratorias superiores (más raramente, del tracto genitourinario y el intestino) y que se caracterizan por requerir ciertos factores hemáticos para su crecimiento, en particular protoporfirina IX (factor X) y/o nicotinamida adenina dinucleótido (NAD, o factor V). De acuerdo con estos requerimientos nutricionales, el género *Haemophilus* se divide en tres grupos: el grupo *H. influenzae*, dependiente del factor X y que agrupa las especies *H. influenzae*, *H. haemolyticus* y *H. aegyptius;* el grupo *H. parainfluenzae*, no dependiente de la presencia de factor X en el medio, y que agrupa las especies *H. parainfluenza*, *H. parahaemolyticus*, *H. paraphrohaemolyticus*, *H. pittmaniae* y *H. sputorum*, y el grupo que contiene sólo la especie *H. ducreyi*, que requiere para su crecimiento factor X, pero que, a diferencia de los dos grupos anteriores, no necesita la presencia de factor V. *H. influenzae* es el microorganismo que causa enfermedad con la mayor frecuencia. Otras especies, como *H. parainfluenzae* y *H. aegyptius*, producen infecciones en humanos con menor frecuencia. *H. haemolyticus*, *H. parahaemolyticus* y el resto de las especies del grupo *H. parainfluenzae* se consideran especies comensales, raramente involucradas en infecciones humanas. Por último, *H. ducreyi* es responsable del chancroide y se tratará en el capítulo 311, Infecciones de transmisión sexual.

Infecciones causadas por *Haemophilus influenzae*

Epidemiología y patogenia

Sobre la base de las diferencias antigénicas de su polisacárido capsular, las cepas de *H. influenzae* se clasifican en seis serotipos (a-f), aunque algunos aislados carecen de cápsula y no son tipificables. Los seis serotipos de *H.*

influenzae y las cepas no capsuladas pueden causar enfermedad invasiva. *H. influenzae* de tipo b (Hib) es el más frecuente. *H. influenzae* forma parte de la flora faríngea de las personas sanas y no se conoce otro hospedador. El 50%-80% de los niños y adultos sanos son portadores faríngeos. La mayoría de estas cepas son no capsuladas, aunque el 3%-5% de la población es portadora de cepas capsuladas, generalmente de tipo b. Sin embargo, esta proporción ha disminuido desde que se realiza la vacunación sistemática frente a Hib en la primera infancia. La colonización del tracto respiratorio inferior por cepas no capsuladas es frecuente en individuos con EPOC o fibrosis quística. *H. influenzae* se transmite por vía respiratoria a través de las gotitas de Flügge o por contacto directo con secreciones respiratorias. En los niños, la asistencia a guarderías y la convivencia con hermanos menores de 7 años constituyen factores de riesgo para la exposición a Hib.

Una vez colonizado, el individuo puede desarrollar enfermedad con dos patrones bien definidos. El primero corresponde a la enfermedad invasiva (bacteriemia, meningitis, artritis séptica, epiglotitis y celulitis), que suele estar causada por cepas capsuladas (generalmente Hib) y se produce habitualmente en niños. La cápsula confiere a *H. influenzae* una virulencia especial que le permite evitar la opsonización y causar enfermedad invasiva sistémica. Sin embargo, la vacunación contra Hib en los países desarrollados ha cambiado la epidemiología de esta enfermedad. Antes de la introducción de la vacuna, la mayoría de las infecciones invasivas por *H. influenzae* ocurrían en niños pequeños y se debían a Hib, mientras que en la actualidad más de la mitad de las mismas se dan en individuos mayores de 10 años y han aumentado los casos provocados por otros serotipos. Las formas invasivas que aparecen en los adultos se deben a cepas capsuladas (habitualmente por Hib) en sólo la mitad de los casos, mientras que la otra mitad son atribuibles a cepas no tipificables. El segundo patrón corresponde a infección por contigüidad del árbol respiratorio (otitis, sinusitis, mastoiditis, conjuntivitis, colonización e infección bronquial en la EPOC y neumonía). Estas infecciones suelen estar causadas por cepas no capsuladas y se dan en los adultos.

Estos dos patrones no deben considerarse absolutos. Así, ocurren sepsis neonatales debidas a cepas no capsuladas, y no es infrecuente en el adulto ver formas bacteriémicas o meningitis causadas por *H. influenzae*

capsulados y no capsulados. Los anticuerpos frente al polisacárido capsular del Hib, polirribosil-ribitol-fosfatol (PRP), constituyen el determinante mayor de protección contra la enfermedad invasiva. La mayoría de los recién nacidos tienen anticuerpos protectores transmitidos por la madre que se pierden entre los 3 meses y los 3 años, período en el que el título de anticuerpos anti-PRP es más bajo y en el que la incidencia de la infección invasiva es más elevada. A partir de los 4-5 años, los títulos suelen alcanzar niveles protectores.

Distintas fracciones del complemento desempeñan un papel importante en la defensa frente a la invasión por *H. influenzae.* De ahí que los individuos con deficiencias del complemento (C2, C3b inactivador, C3) presenten una mayor predisposición al desarrollo de infecciones por este microorganismo. Lo mismo cabe decir de los enfermos con asplenia anatómica o funcional, en los que *H. influenzae* puede causar una sepsis fulminante.

Cuadro clínico

En el *niño,* la mayoría de las infecciones sistémicas se deben a Hib; sin embargo, en los lugares en que se vacuna a todos los lactantes frente a Hib (como en España), estas infecciones ahora son muy infrecuentes. La incidencia de enfermedad invasiva por Hib disminuyó drásticamente de 3,5 en 1996 a 0,3 por cada 100.000 niños menores de 15 años en 1998, después del inicio de la vacunación sistemática en 1997.

Las manifestaciones más frecuentes de la enfermedad invasiva en los niños son: meningitis, bacteriemia, neumonía, epiglotitis, celulitis (facial y orbitaria), artritis y pericarditis. La *meningitis* es la infección grave más frecuente y no presenta características clínicas diferenciales con otras meningitis bacterianas. En España, antes de la introducción de la vacuna frente a Hib, era la segunda causa de meningitis tras el meningococo, y la mayoría de los casos se producían en niños de 3-24 meses. La letalidad era del 5%, y se daban complicaciones o secuelas en el 25% de los casos. En la actualidad este hecho es excepcional. El diagnóstico se basa en la identificación de Hib en cultivos del líquido cefalorraquídeo (LCR) o la sangre, mientras que la tinción de Gram y las técnicas rápidas de detección de antígeno en LCR son útiles cuando el niño ha sido tratado con

antibióticos previamente. Las secuelas, sobre todo hipoacusia, se han reducido de forma significativa con la administración de dexametasona.

La *neumonía* por Hib es indistinguible de la debida a otras bacterias, como neumococos. El diagnóstico se establece mediante el aislamiento de Hib en un hemocultivo o en un cultivo del derrame pleural. La *epiglotitis* es una celulitis del área supraglótica debida generalmente a Hib, por lo que prácticamente ha desaparecido desde la introducción de la vacuna anti-Hib. Se produce en niños mayores (18-24 meses) y, aunque es raro, también puede verse en adultos. Es muy grave, ya que comporta una obstrucción rápidamente progresiva de las vías respiratorias. El diagnóstico microbiológico se basa en el cultivo de una muestra de la superficie faríngea o de exudado epiglótico durante la intubación. El hemocultivo es positivo en más de la mitad de los casos.

Las restantes formas de enfermedad invasiva por Hib (bacteriemia oculta, celulitis facial y orbitaria, artritis séptica y pericarditis) son características de niños pequeños y no difieren de las debidas a otras causas. Las cepas no capsuladas son causa frecuente de otitis media aguda, de sinusitis y de conjuntivitis purulenta. Los niños con bronquiectasias, fibrosis quística o inmunodeficiencias diversas tienen a menudo infecciones respiratorias por cepas no capsuladas.

H. influenzae biogrupo *aegyptius* es una causa de conjuntivitis purulenta en los niños. Además, ocasiona la denominada *fiebre purpúrica brasileña*, descrita por primera vez en ese país en 1984 en relación con un clon que ha adquirido factores de virulencia específicos. Incide en niños de 1-4 años de edad, que desarrollan una sepsis fulminante precedida por una conjuntivitis purulenta.

H. influenzae es una causa rara de enfermedad invasiva en los *adultos*, en los que suele producir infecciones por contigüidad, especialmente en los pacientes con EPOC. La *enfermedad invasiva* suele estar causada por cepas no capsuladas y se produce en pacientes con edad avanzada, enfermedades cardiopulmonares, neoplasias, inmunodeficiencias o alcoholismo. Las manifestaciones pueden ser muy diversas; es infrecuente, pero especialmente grave, la meningitis. Otras localizaciones menos comunes son epiglotitis, empiema, artritis séptica, celulitis, osteomielitis, pericarditis, infecciones intraabdominales, como la colecistitis, e infección del injerto vascular.

H. influenzae, habitualmente no capsulado, causa *neumonía* en pacientes mayores y con enfermedades de base, especialmente EPOC. La presentación clínica no permite distinguirla de otras neumonías bacterianas, y el diagnóstico se basa habitualmente en el aislamiento en esputo de *H. influenzae*. *H. influenzae* también desempeña un papel relevante en las *exacerbaciones infecciosas* de la EPOC. Diferentes estudios han demostrado la colonización del árbol bronquial por cepas no capsuladas, así como aumentos del inóculo bacteriano en las secreciones bronquiales durante las exacerbaciones de la enfermedad. Este microorganismo está implicado en el 60%-70% de las exacerbaciones infecciosas de la EPOC, muy por delante de *Streptococcus pneumoniae* y *Moraxella catarrhalis.*

Diagnóstico

El contexto clínico es fundamental para sentar el diagnóstico de infección por *H. influenzae.* Su aislamiento en el esputo, dado el alto grado de colonización faríngea, no implica su participación segura en un proceso respiratorio. Técnicas más cruentas, como la timpanocentesis, la broncoscopia con catéter telescopado o la punción transtorácica, que permitirían establecer diagnósticos de seguridad, no suelen estar indicadas muchas veces. Por el contrario, el aislamiento de *H. influenzae* en cualquier líquido estéril (sangre, LCR o líquido sinovial) debe considerarse diagnóstico. La detección del microorganismo por técnicas de amplificación de ácidos nucleicos en muestras estériles (principalmente LCR) o la detección del antígeno capsular en el LCR, el suero o la orina mediante técnicas de aglutinación con partículas de látex, inmunoelectroforesis o enzimoinmunoanálisis puede ser diagnóstico hasta en el 90% de las meningitis y es especialmente útil si el paciente ha recibido tratamiento antibiótico previo.

Tratamiento

La resistencia a la ampicilina se sitúa entre el 15% y el 20% de los aislamientos según diferencias geográficas; por tanto, es recomendable el estudio de la sensibilidad a la ampicilina o la amoxicilina antes de aconsejar su uso terapéutico. Los inhibidores de las β-lactamasas (ácido clavulánico, sulbactam, tazobactam) son eficaces frente a las cepas productoras de β-

lactamasas. Las cefalosporinas orales de segunda y tercera generación (cefuroxima axetilo, cefprozilo, cefditoreno pivoxilo, cefixima, ceftibuteno, cefpodoxima proxetilo) y las parenterales de segunda (cefuroxima), tercera (cefotaxima y ceftriaxona) y cuarta (cefepima) generación son activas también frente a las cepas con resistencia cromosómica. Las fluoroquinolonas muestran una excelente actividad frente a *H. influenzae*, así como una amplia distribución en los tejidos. La claritromicina y la azitromicina son útiles en alérgicos a los β-lactámicos con infecciones no graves.

De forma esquemática, cabe decir que, en las infecciones no invasivas, antibióticos orales como la amoxicilina-clavulánico, las cefalosporinas de segunda y tercera generación, las quinolonas y los macrólidos (azitromicina y claritromicina), probablemente en este orden, constituyen buenas opciones terapéuticas. En infecciones invasivas, incluidas las que tienen implicación meníngea, la ceftriaxona o la cefotaxima serían los antibióticos recomendados por vía parenteral.

Profilaxis

Se dispone de vacunas conjugadas contra Hib que inducen anticuerpos bactericidas contra el polisacárido capsular PRP a partir de los 2 meses de edad. La eficacia clínica de estas vacunas es cercana al 100% cuando se administra la pauta adecuada a la edad. La eficacia de la vacuna también ha contribuido a la reducción o eliminación de la colonización faríngea por Hib. La vacuna conjugada Hib está incluida en el calendario de vacunación infantil en España desde 1998. Se administra por vía i.m., habitualmente formando parte de las vacunas combinadas hexavalentes. La edad mínima de administración de la 1.ª dosis son las 6 semanas de vida. Si se administra en edades más precoces, se puede producir tolerancia inmunológica a dosis posteriores. La posología recomendada consiste en dos dosis de 0,5 mL administradas a los 2 y a los 4 meses de edad (primovacunación) con una dosis de fuerzo a los 11 meses en forma de vacuna hexavalente. En menores de 12 meses no vacunados antes se recomiendan dos dosis de primovacunación, con un intervalo de 2 meses entre ellas, más una dosis de refuerzo a partir del undécimo mes, con un intervalo tras la última dosis de primovacunación de 8 semanas. En los de 12-14 meses, la pauta

recomendada es de dos dosis con un intervalo de 2 meses, y en los de 15 a 59 meses, una sola dosis es suficiente. Los niños mayores de 59 meses no vacunados previamente y que presentan factores de riesgo para enfermedad invasora por Hib, como asplenia anatómica o funcional o inmunodeficiencia, entre otros, deberían recibir, al menos, una dosis de vacuna conjugada frente al Hib. En caso de esplenectomía programada se recomienda administrar la vacuna, al menos, 2 semanas antes de la intervención. En receptores de trasplante de células madres hematopoyéticas, la vacuna debería ser administrada a partir de los 3-6 meses del trasplante, aplicando tres o cuatro dosis, con un intervalo entre ellas de, al menos, 2 meses.

Los niños menores de 24 meses que hayan padecido una enfermedad invasora por Hib siguen siendo susceptibles a la infección y deben vacunarse tan pronto como sea posible en la fase de convalecencia (al menos, pasado 1 mes de la enfermedad), completando el calendario correspondiente a su edad.

Los niños no vacunados que presentan una infección por Hib antes de los 24 meses de edad pueden no generar anticuerpos protectores, por lo que deben ser vacunados tan pronto como sea posible y al menos pasado 1 mes de la enfermedad.

La vacunación también está indicada en adultos con enfermedades que aumentan el riesgo de desarrollar una enfermedad invasiva por Hib, como asplenia, drepanocitosis, síndrome nefrótico, fístula del LCR, infección por el HIV, déficit de inmunoglobulinas G2, trasplante de órganos o neoplasia hematológica. Las reacciones adversas a la vacuna son poco frecuentes y consisten en signos inflamatorios locales o manifestaciones sistémicas, como fiebre, irritabilidad o somnolencia de menos de 24-48 h de duración.

La quimioprofilaxis con rifampicina (20 mg/kg de peso hasta un máximo de 600 mg en una dosis única diaria durante 4 días) se recomienda a todos los contactos domiciliarios (conviven ≥ 4 h durante al menos 5 de los últimos 7 días previos al diagnóstico) de un caso de enfermedad invasiva por Hib, incluidos los adultos (no en embarazadas). Está indicada en las siguientes circunstancias: al menos un contacto con un menor de 4 años de edad que no está correctamente vacunado o menor de 1 año que no ha recibido aún todas las dosis de la primovacunación, o presencia en el domicilio de un niño inmunodeprimido, sea cual sea su estado de

inmunización. También está indicada en algunos casos de contactos en guarderías o escuelas, cuando ha habido dos o más casos de enfermedad invasiva en los últimos 2 meses.

Infecciones causadas por otras especies del género *Haemophilus*

Otras especies de *Haemophilus* distintas de *H. influenzae* y *H. ducreyi* forman parte de la flora normal de las vías respiratorias altas, y *H. parainfluenzae* es la predominante. En el laboratorio tienen requisitos de crecimiento exigentes, que además permiten distinguir unas especies de otras. Estos microorganismos, especialmente *H. parainfluenzae*, pueden causar infecciones por contigüidad (laringitis, epiglotitis, otitis, sinusitis, gingivitis y abscesos dentales, neumonía, empiema) o bacteriemia con metástasis en localizaciones muy diversas. *Haemophilus* spp., particularmente *H. parainfluenzae*, causa hasta el 5% de las endocarditis infecciosas sobre válvulas dañadas o protésicas, principalmente. Es frecuente el antecedente de enfermedad o manipulación dental, la lesión orofaríngea o la infección respiratoria. El tratamiento de elección en las endocarditis por *Haemophilus* spp. es la ceftriaxona (u otra cefalosporina de tercera o cuarta generación), teniendo en cuenta la frecuencia creciente de cepas productoras de β-lactamasas y la dificultad de realizar pruebas de sensibilidad con estos microorganismos.

Infecciones causadas por otros bacilos gramnegativos

En la tabla 256-1 se resumen las infecciones más frecuentes causadas por estos microorganismos y el tratamiento de elección.

Tabla 256-1

Infecciones causadas por otros bacilos gramnegativos

Microorganismo	Infección más frecuente	Tratamiento de elección
Bordetella pertussis	Tos ferina	Azitromicina Claritromicina
Francisella tularensis	Tularemia	Estreptomicina Ciprofloxacino
Pasteurella multocida	Celulitis (mordedura) Infecciones respiratorias	Penicilina Amoxicilina/ácido clavulánico
Aggregatibacter spp.*	Endocarditis Infecciones periodontales	Cefalosporina de tercera generación Ciprofloxacino
*Cardiobacterium hominis**	Endocarditis	Cefalosporina de tercera generación Penicilina + aminoglucósido
*Eikenella corrodens**	Celulitis por mordeduras Periodontitis Bacteriemia Endocarditis	Amoxicilina/ácido clavulánico Cefalosporina de tercera generación
*Kingella kingae**	Periodontitis Infección respiratoria Artritis (niños) Endocarditis	Cefalosporina de tercera generación Penicilina Aminoglucósido
Capnocytophaga spp.	Celulitis (mordedura perros y gatos) Periodontitis Bacteriemia (inmunodeprimidos)	Amoxicilina/ácido clavulánico Clindamicina Cefalosporina de tercera generación
Dysgonomonas spp.	Infección de las partes blandas Bacteriemia Diarrea (inmunodeprimidos)	Clindamicina Tetraciclinas
Streptobacillus moniliformis	Fiebre por mordedura de rata	Penicilina Estreptomicina

Microorganismo	Infección más frecuente	Tratamiento de elección
Spirillum minus	Fiebre por mordedura de rata *(sodoku)*	Penicilina Tetraciclinas

* Incluidos en el grupo HACEK: *Haemophilus parainfluenzae* (H), *Aggregatibacter aphrophilus, paraphrophilus* y *actinomycetemcomitans* (A), *Cardiobacterium hominis* (C), *Eikenella corrodens* (E), *Kingella kingae* y *K. denitrificans* (K).

Bordetella

Etiología

El género *Bordetella* está formado por cocobacilos gramnegativos aerobios de los que se reconocen nueve especies: *B. pertussis*, *B. parapertussis*, *B. bronchiseptica*, *B. avium*, *B. hinzii*, *B. holmesii*, *B. trematum*, *B. petrii* y *B. ansorpii*. *B. pertussis* es el principal agente patógeno en humanos y produce la tos ferina; *B. parapertussis* provoca un cuadro clínico similar, aunque generalmente más leve. Las otras especies suelen comportarse como agentes patógenos oportunistas.

B. pertussis es el agente responsable de la tos ferina. Se trata de bacilos o cocobacilos gramnegativos, aerobios, capsulados e inmóviles.

Epidemiología y patogenia

La *tos ferina* es una enfermedad muy contagiosa y exclusiva del ser humano, prevenible por vacunación. La transmisión del agente se produce de persona a persona. El microorganismo se encuentra en la rinofaringe de pacientes con sintomatología típica, pero también en quienes presentan formas leves, atípicas e incluso asintomáticas. El contagio se produce a través de gotitas de secreciones eliminadas al toser o estornudar y es mucho más frecuente durante los meses fríos del año. Muchos niños se infectan a través de sus hermanos mayores, padres, personal de guardería y sanitario, que pueden incluso desconocer que padecen la enfermedad. La tos ferina es más transmisible durante la fase catarral, si bien el contagio es posible hasta 3 semanas después del comienzo de la fase paroxística. Es una enfermedad endémica de distribución mundial con brotes epidémicos cada 4-5 años. Se calcula que en todo el mundo deben darse unos 20-50 millones de casos

anuales, con alrededor de 300.000 muertes, el 90% de ellas en países en vías de desarrollo.

La tos ferina es una enfermedad de declaración obligatoria individualizada en España, aunque hay una infradeclaración de casos, especialmente en adolescentes y adultos. La incidencia de tos ferina se ha incrementado en los últimos años en países con coberturas elevadas de vacunación como España. Desde 2010, la enfermedad se encuentra en una situación de epidemia sostenida, manteniendo el patrón cíclico, pero con incidencias superiores a los años previos. La incidencia de tos ferina en España ha pasado de 1,1 por cada 100.000 habitantes en 2009 a casi 12 casos por cada 100.000 habitantes en 2016, en que alcanzó casi 30 casos por cada 100.000 habitantes en algunas comunidades autónomas. El aumento de casos de tos ferina se ha asociado con la aparición de brotes y ha tenido una distribución por edades bipolar: en menores de 6 meses (que por su edad no han iniciado o completado la vacunación) y en adolescentes y adultos, por la disminución de su inmunidad vacunal o natural. Las elevadas coberturas vacunales han conducido a una menor circulación de *B. pertussis* en la comunidad y un menor efecto de empuje *(booster)* de la infección natural en el adolescente y en el adulto.

La tos ferina se ha considerado tradicionalmente una enfermedad de la infancia. Los niños de edad inferior a 7 años son los más predispuestos, y en los menores de 2 años se observa el mayor número de formas letales. Sin embargo, cada día se diagnostica con más frecuencia en menores de 1 año, adolescentes y adultos. Algunos estudios han demostrado que el 25% de los adultos con tos de una duración de 6-14 días presentan en realidad una infección por *B. pertussis* y son, con frecuencia, la fuente de infección para los niños pequeños. La vacuna protege de la enfermedad, pero no de la infección.

Cuadro clínico

La enfermedad en su forma clásica se observa en pacientes no inmunizados tras un período de incubación de 7-10 días, pero puede ser hasta de 6 semanas. Se caracteriza por tres fases consecutivas: catarral, paroxística y de convalecencia. La *fase catarral* dura 1-2 semanas, comienza de forma insidiosa como un catarro común con rinorrea, tos leve, estornudos,

conjuntivitis, malestar y lagrimeo, lo que la hace indistinguible de las infecciones víricas del tracto respiratorio. La *fase paroxística* dura 2-6 semanas y se caracteriza por los accesos de tos típicos de la enfermedad. Estos accesos son más frecuentes por la noche y de forma repetitiva, hasta 50 cada 24 h, de ataques de tos violenta, espasmódica, sin interrupción, que suelen terminar con una inspiración violenta y prolongada acompañada de un silbido o estridor característico. Son frecuentes los vómitos poscríticos y durante esta fase no suele haber fiebre, faringitis ni signos ni síntomas sistémicos. Entre los ataques paroxísticos, el paciente se encuentra clínicamente bien. La enfermedad tiene un curso más grave cuando afecta a niños menores de 1 año, no vacunados o incompletamente vacunados, que pueden presentar graves complicaciones. En los lactantes, la tos puede ser mínima o estar ausente, y la apnea puede ser el único síntoma. Por el contrario, la enfermedad es menos grave en los niños, adolescentes y adultos previamente vacunados.

Durante la *fase de convalecencia*, los ataques paroxísticos disminuyen paulatinamente en número e intensidad. Esta fase dura semanas a meses, y en ella ciertos estímulos, como una infección respiratoria vírica, pueden dar lugar a la reaparición de la tos paroxística. Las complicaciones incluyen infecciones bacterianas secundarias, como neumonías u otitis media, que deben sospecharse cuando aparece fiebre. Otras complicaciones incluyen hemorragias subconjuntivales o esclerales, epistaxis, hernias, neumotórax o prolapso rectal. A veces se observan complicaciones del sistema nervioso central como convulsiones y encefalopatía, probablemente debidas a la anoxia que aparece como consecuencia de la afección respiratoria.

Diagnóstico

En la fase catarral, el cuadro clínico es indistinguible de otras infecciones respiratorias y sólo podrá sospecharse cuando exista el antecedente de contacto con un caso conocido de tos ferina. El diagnóstico clínico puede hacerse más fácilmente durante la fase paroxística, en la que se observa típicamente linfocitosis absoluta y relativa. Se recomienda descartar tos ferina en pacientes con tos que se prolongue durante 14 o más días, acompañada por lo menos de uno de los siguientes síntomas: tos en accesos paroxísticos o vómitos postusígenos. Se requiere confirmación de

laboratorio por cultivo, reacción en cadena de la polimerasa (PCR) o confirmación de contacto con un caso. La muestra más adecuada para el diagnóstico microbiológico son las secreciones de la nasofaringe posterior recogidas por aspiración o con un hisopo de alginato cálcico, dacrón o rayón, ya que el algodón puede inhibir el crecimiento de *B. pertussis.* Para el cultivo, la muestra debe sembrarse rápidamente o utilizarse un medio de transporte. Si la muestra se toma al comienzo de la enfermedad, la tasa de aislamiento es igual o superior al 80%. Esta tasa disminuye durante la fase paroxística, si se han administrado antibióticos o en personas previamente vacunadas.

Aunque el método de referencia para el diagnóstico microbiológico debería ser el cultivo, que permite el aislamiento del microorganismo, las dificultades técnicas (necesidad de medios de cultivo especiales, como el de Bordet-Gengou o similares, y de incubación prolongada) y el inóculo bacteriano bajo en algunas situaciones hacen recomendable que, acompañando al cultivo, se soliciten también técnicas de detección del patógeno por PCR, especialmente durante la fase paroxística, donde es más rentable utilizar técnicas de PCR, que se aplicarán también sobre muestras nasofaríngeas tomadas mediante aspirado o con hisopo de dacrón. El diagnóstico serológico es útil sobre todo con fines epidemiológicos o para comprobar la eficacia de las vacunas, pero no para el diagnóstico de la fase aguda de la enfermedad.

Tratamiento

El tratamiento de elección son los macrólidos. La eritromicina (40-50 mg/kg al día en 4 dosis, con máximo de 2 g/día en adolescentes y adultos, durante 7-14 días) fue la primera opción durante muchos años por su bajo coste. Sin embargo, en la actualidad se prefieren los nuevos macrólidos azitromicina y claritromicina, que han mostrado una eficacia similar y tienen menos efectos adversos. La azitromicina se administra en dosis de 10 mg/kg al día durante 5 días en niños y en dosis de 500 mg el primer día y 250 mg/día durante 4 días más. La posología de la claritromicina es 15 mg/kg al día dividida en dos dosis durante 7 días y en adultos es de 500 mg/12 h durante 7 días. En caso de alergia o intolerancia se recomienda cotrimoxazol en dosis de 8 mg/kg al día de trimetoprim en dos dosis (≤ 160

mg/12 h) o 160 mg/12 h en adultos durante 14 días. Está contraindicado en menores de 1-2 meses. Si se administran los antibióticos precozmente durante la fase catarral, se puede reducir la duración y la gravedad de los síntomas. Durante la fase paroxística, el efecto de los antibióticos es más discutible, aunque, al erradicar el microorganismo, se impide la diseminación del mismo.

Además de los antibióticos, a los pacientes que requieran hospitalización habrá que proporcionarles soporte respiratorio, con adecuada nutrición e hidratación. Ni los antitusígenos ni los antihistamínicos mejoran las crisis de tos. En casos graves puede estar indicada la administración de glucocorticoides y/o el salbutamol. La administración de inmunoglobulina anti-*pertussis* parece útil, sobre todo en los niños.

Profilaxis

Los niños y el personal escolar no deben reincorporarse al centro hasta 5 días después de iniciar el tratamiento antibiótico. Asimismo, los pacientes hospitalizados deben tener aislamiento de gotas hasta 5 días después de iniciar el tratamiento antibiótico. Se recomienda hacer quimioprofilaxis de los contactos íntimos del paciente con un macrólido (en las mismas pautas utilizadas para el tratamiento). Aunque no hay una evidencia suficiente de su eficacia en la prevención del cuadro clínico, evita la transmisión a los contactos. Está especialmente indicada en los niños menores de 12 meses y sus convivientes, en las mujeres en el tercer trimestre del embarazo y en cualquier persona con riesgo de desarrollar una enfermedad grave.

La prevención de la tos ferina se basa principalmente en la utilización de vacunas. Existen vacunas de células completas y las llamadas *vacunas acelulares.* Las vacunas de células completas presentan con frecuencia efectos secundarios, por lo que no se utilizan. Las vacunas acelulares suelen estar compuestas por fragmentos proteicos de la bacteria; tienen menos efectos secundarios que las de células completas y su eficacia es comparable o incluso superior. La vacuna suele administrarse junto con los toxoides de la difteria y el tétanos. La vacunación consiste en cinco dosis que se administran a los 2, 4, 6 y 18 meses, con una última dosis entre los 3 y los 6 años de edad, mediante el uso de la vacuna acelular. La inmunidad disminuye con el tiempo y suele perderse alrededor de los 12 años desde la

última dosis de vacuna. Las nuevas estrategias vacunales recomiendan administrar dosis de recuerdo a los adolescentes y adultos jóvenes para conseguir una adecuada protección en todos los grupos de edad. Asimismo, aconsejan vacunar al personal sanitario, especialmente el expuesto a lactantes, al personal de guarderías que cuida a menores de 3 años y a las embarazadas en el tercer trimestre.

Francisella

Etiología

Es el agente causal de la tularemia, una zoonosis que puede transmitirse al ser humano por exposición a diversos animales infectados o vectores invertebrados.

Se trata de un género bacteriano constituido por cocobacilos gramnegativos, pleomórficos, frecuentemente intracelulares, capsulados, inmóviles y aerobios estrictos que requieren medios enriquecidos para su cultivo.

Se conocen tres especies: *Francisella tularensis*, que causa la mayoría de las infecciones, *Francisella philomiragia* y *Francisella hispaniensis*. Dentro de *F. tularensis* se reconocen cuatro subespecies que difieren en su distribución geográfica, virulencia y diversidad genómica: *F. tularensis* ssp. *tularensis*, *F. tularensis* ssp. *holarctica*, *F. tularensis* ssp. *mediasiatica* y *Francisella novicida*. *F. tularensis* ssp. *tularensis* es la subespecie más virulenta y se localiza principalmente en Norteamérica. En cambio, *F. tularensis* ssp. *holarctica* ocasiona infecciones menos graves, se distribuye ampliamente en el hemisferio norte y es la única detectada en España hasta el momento.

Epidemiología y patogenia

La *tularemia* es una zoonosis muy contagiosa que puede transmitirse al ser humano por distintos mecanismos. El ser humano puede infectarse por diferentes mecanismos: el contacto con animales (conejos, liebres, roedores, perros gastos, ganadería y caza) o tejidos infectados, incluyendo la ingesta de carne o agua contaminada, la inhalación de partículas infecciosas y la

picadura de garrapatas, mosquitos, tábanos y otros insectos. No se ha demostrado la transmisión interhumana.

La tularemia ha sido una enfermedad casi desconocida en España hasta 1997; desde entonces se han declarado más de 1.000 casos de tularemia. La mayoría de ellos corresponden a dos grandes brotes con más de 500 casos ocurridos en Castilla y León. El primero ocurrió en 1997, estuvo precedido de una epizootia de liebres, y tuvo lugar principalmente entre cazadores y personas que habían manipulado liebres. El segundo se produjo en 2007, coincidiendo con una plaga de roedores. Fuera de los brotes, la incidencia de la tularemia es baja. Es una enfermedad de declaración obligatoria.

F. tularensis ssp. *tularensis* es la más virulenta para el ser humano, probablemente debido a su capacidad de sobrevivir y multiplicarse en el interior de los macrófagos. Recientemente se ha demostrado la presencia intraeritrocitaria de la bacteria.

Cuadro clínico

La tularemia puede cursar con síntomas leves o muy graves, incluso con mortalidad relevante. El período de incubación de la enfermedad es de 2-10 días. El inicio suele ser brusco, con síntomas sistémicos poco específicos, como fiebre, escalofríos, anorexia y malestar general. Los pacientes también pueden referir cefalea y mialgias. Dependiendo de la puerta de entrada del microorganismo, se describen las siguientes formas clínicas:

- *Ulceroglandular.* Suele ocurrir después de la picadura de un artrópodo vector o el contacto con un animal infectado. En la puerta de entrada aparece una úlcera acompañada de inflamación de los ganglios regionales, generalmente en la axila o la ingle. Es la forma clínica más frecuente, y la mortalidad es inferior al 3% (fig. 256-1).
- *Glandular.* Es una enfermedad similar a la anterior, adquirida de la misma forma, pero sin aparición de úlcera.
- *Oculoglandular.* Ocurre cuando la bacteria penetra a través de la conjuntiva ocular, generalmente a través de dedos contaminados o salpicaduras de material infectado. Cursa con inflamación ocular, que puede ser unilateral, y adenopatías preauriculares.

- *Orofaríngea.* Es consecuencia de la ingestión de alimentos o bebidas contaminadas. Los pacientes pueden sufrir dolor de garganta, amigdalitis, úlceras en la boca e inflamación de los ganglios linfáticos del cuello.
- *Neumónica.* Aparece como consecuencia de la inhalación de polvo o aerosoles contaminados, que puede ocurrir en ganaderos o trabajadores de laboratorios. También puede ocurrir por vía hematógena como complicación de otras formas clínicas. Los pacientes presentan tos, dolor torácico y dificultad respiratoria, y, si no se trata adecuadamente, la mortalidad puede alcanzar hasta el 40%.
- *Forma tifódica.* Es poco frecuente y cursa con un síndrome febril sin foco. Suele ocurrir en pacientes con enfermedades de base debilitantes. El diagnóstico diferencial incluye la fiebre tifoidea, la brucelosis, la fiebre Q y la endocarditis, entre otras.

FIGURA 256-1 Forma ulceroglandular de la tularemia. Dorso de la mano. (Tomada de Centers for Disease Control and Prevention.)

Diagnóstico

La tularemia es una enfermedad difícil de diagnosticar si el paciente no aporta datos epidemiológicos (p. ej., contacto con animales enfermos o muertos, picadura de garrapata o de la mosca del ciervo) que la hagan sospechar. Para conseguir el aislamiento del microorganismo, hay que partir de muestras clínicas adecuadas (exudado o raspado de úlceras de piel, aspirados o biopsias de ganglios linfáticos, lavados faríngeos, esputo o aspirado gástrico). Los hemocultivos suelen ser negativos. El cultivo de las muestras requiere utilizar medios de cultivo enriquecidos y trabajar en condiciones de bioseguridad de tipo 3. El riesgo de infección por *F. tularensis* en el laboratorio es muy alto, por lo que es necesario comunicar la sospecha de este patógeno para que los cultivos se manipulen adecuadamente. Por su elevada transmisibilidad, *F. tularensis*, junto con *Bacillus anthracis* y *Yersinia pestis*, es un agente que potencialmente podría utilizarse como arma biológica.

El organismo también puede demostrarse mediante técnicas de PCR, que permiten la detección de este patógeno de forma rápida y segura. También existen tinciones inmunohistoquímicas e inmunofluorescencia directa. No todos los laboratorios están preparados para el aislamiento de la bacteria, por lo que, en la mayoría de las ocasiones, el diagnóstico es serológico, con técnicas de aglutinación o ELISA. Se precisan muestras obtenidas durante las fases aguda y de convalecencia (generalmente, 4 semanas después del comienzo de la enfermedad).

Tratamiento

El antibiótico de elección es la estreptomicina (20 mg/kg al día en dos dosis i.m. con un máximo de 2 g al día). La gentamicina (5 mg/kg al día) es una alternativa aceptable y puede administrarse por vía i.v. La duración del tratamiento es de 10 días, aunque puede alargarse a 14 días en los casos graves o con lenta respuesta al tratamiento. En las formas graves podría asociarse ciprofloxacino 400 mg/12 h por vía i.v. Las meningitis deberían tratarse con un aminoglucósido combinado con cloranfenicol (15-25 mg/kg i.v. 4 veces al día) o doxiciclina durante 14-21 días, teniendo en cuenta los bajos niveles de aquellos en el LCR.

Las formas leves pueden tratarse con antibióticos orales, como la doxiciclina (100 mg/12 h) y el ciprofloxacino (750 mg/12 h), durante 14-21

días.

Profilaxis

Las principales medidas de prevención incluyen evitar el contacto con animales enfermos o muertos, así como las picaduras de los artrópodos transmisores (uso de ropa protectora, repelentes, retirar garrapatas adheridas al cuerpo, etc.), no beber aguas no tratadas y cocinar bien las piezas de caza. Se ha desarrollado una vacuna viva, pero atenuada, a partir de la subespecie menos virulenta (ssp. *holarctica*) para el personal que trabaja con *F. tularensis,* pero no está disponible en el caso de personas no tan directamente expuestas.

Pasteurella

Se trata de cocobacilos gramnegativos, pequeños, inmóviles, anaerobios facultativos y de crecimiento lento. Son microorganismos que colonizan la cavidad oral y el tracto gastrointestinal de múltiples animales, a los que pueden causar diversas patologías. Accidentalmente pueden afectar al hombre. Se reconocen 16 especies dentro del género, de las que *P. multocida* (subespecies *multocida* y *septica*) es el agente etiológico más frecuentemente asociado a infecciones en humanos. Otras especies implicadas en infecciones humanas son *P. canis*, *P. stomatis* y *P. dagmatis.*

P. multocida se ha aislado de la cavidad oral, la faringe y las heces de muchos animales silvestres y domésticos. La tasa de colonización faríngea es especialmente alta en los gatos (50%-90%), los cerdos (40%-50%) y los perros (12%-66%). También se ha aislado de las vías respiratorias de individuos con enfermedades respiratorias subyacentes, como EPOC, bronquiectasias o sinusitis crónica.

Las infecciones humanas más frecuentes suelen ser consecuencia de la mordedura de animales y afectan generalmente a las partes blandas de las manos, las piernas y la cara. Otras infecciones se producen por inhalación; puede ocasionar neumonía, traqueobronquitis, absceso de pulmón, empiema, epiglotitis, tonsilitis, otitis y sinusitis. La mayoría de las infecciones respiratorias se producen en pacientes con enfermedad respiratoria previa. En pacientes con graves procesos de base se han

descrito bacteriemias, meningitis, peritonitis, osteoartritis, endocarditis e infecciones urogenitales.

El diagnóstico diferencial de la enfermedad secundaria a una mordedura de animal incluye infecciones por anaerobios, estreptococos, estafilococos o *Capnocytophaga*, así como la enfermedad por arañazo de gato y la tularemia. Con frecuencia se trata de infecciones bacterianas mixtas. El diagnóstico definitivo lo aporta el laboratorio de microbiología mediante cultivo de la muestra procedente del lugar de infección. *P. multocida* crece mejor en medios de cultivo enriquecidos (agar sangre o agar chocolate) y no crece en medios de agar MacConkey.

El tratamiento de elección es la penicilina. Estos microorganismos suelen ser también sensibles a la ampicilina, la amoxicilina, la amoxicilina/ácido clavulánico, la cefuroxima, la cefotaxima, las tetraciclinas, el cotrimoxazol y las fluoroquinolonas. Se han descrito cepas de *P. multocida* productoras de β-lactamasas. El drenaje quirúrgico es muchas veces parte esencial del tratamiento.

Los pacientes inmunodeprimidos deben evitar el contacto con animales, tanto silvestres como domésticos. En las mordeduras de animales se recomienda el desbridamiento y la limpieza quirúrgica, así como asegurarse del estado inmunitario del paciente frente al tétanos y evaluar el riesgo de rabia.

Aggregatibacter, Cardiobacterium, Eikenella, Kingella, Capnocytophaga, Dysgonomonas, Streptobacillus y *Spirillum*

Este grupo de microorganismos supone menos del 1% de todos los bacilos gramnegativos con significación clínica. Incluye microorganismos heterogéneos, variables en tamaño y morfología. Son, en su mayoría, bacterias exigentes, es decir, que crecen con dificultad o no crecen en los medios habituales (agar sangre, agar chocolate, agar MacConkey), requieren suplementos nutritivos (agar sangre de conejo o agar infusión de corazón) y precisan una atmósfera especial de incubación, rica en CO_2 (capnófilos o microaerófilos). La identificación en el laboratorio de microbiología de algunas de estas especies es difícil por métodos bioquímicos. La introducción de técnicas moleculares (secuenciación RNAr

16S) o de espectrometría de masas para la identificación bacteriana de tipo MALDI-TOF podría mejorar su reconocimiento e identificación.

Son causa poco frecuente de un amplio espectro de infecciones, algunas de ellas potencialmente graves, como la endocarditis infecciosa causada por el grupo HACEK. El acrónimo *HACEK* designa los siguientes microorganismos: *Haemophilus parainfluenzae* (H), *Aggregatibacter aphrophilus*, *paraphrophilus* y *actinomycetemcomitans* (A), *Cardiobacterium hominis* (C), *Eikenella corrodens* (E) y *Kingella* spp. (K). Estos microorganismos se agrupan conjuntamente por las características comunes antes descritas, aunque presentan rasgos diferenciales. El grupo HACEK es responsable de un 3%-10% de los casos de endocarditis y, ante la dificultad de aislamiento, algunos pacientes pueden recibir el diagnóstico de endocarditis con «hemocultivo negativo». También pueden causar otras infecciones, como artritis, osteomielitis, neumonía, abscesos intraabdominales o infección de heridas.

Aggregatibacter

Este género agrupa cocobacilos que, al crecer en caldo, suelen formar gránulos que se adhieren a las paredes del tubo para formar «agregados». Incluye tres microorganismos que antes fueron considerados como especies de *Haemophilus* (*Aggregatibacter aphrophilus*, *A. paraphrophilus* y *A. segnis*) y otro anteriormente considerado como miembro del género *Actinobacillus (A. actinomycetemcomitans).* De todos ellos, los más frecuentemente aislados en infecciones clínicas son *A. actinomycetemcomitans* y *A. aphrophilus. A. actinomycetemcomitans* es un cocobacilo gramnegativo exigente que crece en medios enriquecidos a las 48-72 h, con la formación de unas colonias pequeñas muy adheridas al medio y difíciles de emulsionar. Forma parte de la microbiota oral humana, y se puede encontrar aproximadamente en el 20% de los adolescentes y los adultos jóvenes. También se ha descrito como parte de la microbiota respiratoria y genitourinaria. Está implicado en infecciones periodontales y endocarditis y, con menor frecuencia, meningitis y abscesos cerebrales, neumonía necrosante y empiema, osteomielitis, abscesos de las partes blandas (con frecuencia en asociación con *Actinomyces* spp.) e infecciones de heridas por mordedura.

La periodontitis localizada juvenil es una entidad clínica caracterizada por una degeneración y una destrucción rápidas del hueso del alvéolo de los dientes primer molar e incisivos permanentes producida por *A. actinomycetemcomitans*, cuyo reservorio es la placa dental y los pliegues gingivales; afecta predominantemente a niños mayores y adultos jóvenes. Entre los factores que predisponen a la endocarditis por este microorganismo se incluyen las infecciones periodontales o la manipulación dentaria reciente en un paciente con una afección valvular previa (nativa y protésica). En general, la endocarditis por *A. actinomycetemcomitans* se caracteriza por un curso subagudo con manifestaciones clínicas poco específicas e insidiosas, lo que puede causar una demora diagnóstica de meses. Debido a su bajo índice de complicaciones embolígenas y a su curso benigno, suelen resolverse con tratamiento médico. El diagnóstico etiológico es por cultivo, aunque lo exigente de la bacteria y su lentitud al crecer lo pueden hacer difícil. Aunque los hemocultivos podrían crecer entre 3 y 5 días, se recomienda su incubación hasta 30 días, especialmente si el paciente estaba en tratamiento antibiótico.

Este microorganismo es habitualmente sensible a las cefalosporinas (especialmente de tercera generación), las quinolonas, los aminoglucósidos, el cotrimoxazol, la azitromicina y el cloranfenicol. La sensibilidad a la penicilina y la ampicilina es variable, y es resistente a la vancomicina, la eritromicina y la clindamicina. El tratamiento de elección de la endocarditis por *A. actinomycetemcomitans* es una cefalosporina de tercera generación.

Cardiobacterium spp.

Se distinguen dos especies: *Cardiobacterium hominis*, que causa la mayoría de las infecciones descritas por este microorganismo, y *Cardiobacterium valvarum*, descrito recientemente. En la tinción de Gram se observa un bacilo gramnegativo bastante resistente a la decoloración, que se dispone en empalizada y se agrupa en «rosetas». Forma parte de la microbiota de la boca y se ha aislado de la nariz y la garganta en el 68% de los individuos sanos. Tiene una virulencia muy baja y se asocia exclusivamente a endocarditis subaguda sobre válvulas previamente lesionadas o protésicas. Se han descrito menos de un centenar de casos de endocarditis por este microorganismo, con frecuencia en pacientes con periodontitis o

procedimiento dental previo. Las complicaciones son frecuentes, e incluyen insuficiencia cardíaca congestiva y embolias sistémicas, que suelen motivar el recambio valvular en un 40% de los casos. La mortalidad es aproximadamente del 10%. Es un microorganismo normalmente sensible a antibióticos β-lactámicos, aminoglucósidos, quinolonas, cloranfenicol y tetraciclinas. La aparición de cepas productoras de β-lactamasas aconseja iniciar el tratamiento con una cefalosporina de tercera generación, si bien el tratamiento con penicilina más un aminoglucósido es adecuado en los casos con cepas sensibles.

Eikenella corrodens

Es un cocobacilo gramnegativo fino y regular. Crece a las 48 h en medios enriquecidos para formar unas colonias pequeñas, de centro claro y húmedo, que, en alrededor del 50% de los casos, pueden corroer el agar *(pitting).* Su hábitat natural lo constituye la cavidad oral. Suele hallarse en infecciones mixtas, a menudo junto con especies del género *Streptococcus*, por lo que resulta difícil valorar su papel. En la mayoría de los casos, las infecciones por *E. corrodens* se relacionan con la cavidad oral, ya sea directamente a través de un traumatismo o indirectamente como consecuencia de una diseminación hematógena a partir de un foco infectado (seno paranasal, oído medio) o tras una manipulación dentaria. Desde este foco se desarrolla una periodontitis u otras infecciones más graves, como endocarditis (especialmente en heroinómanos), neumonías por broncoaspiración (pacientes con cáncer de pulmón), peritonitis y abscesos intraabdominales, endometritis o cervicitis en pacientes con dispositivo intrauterino, corioamnionitis, celulitis en usuarios de drogas por vía parenteral por contaminación con saliva de las agujas de venopunción, osteomielitis, artritis, meningitis y abscesos cerebrales.

Es sensible a la penicilina G y a la ampicilina, pero se han descrito cepas productoras de β-lactamasas. Presenta habitualmente resistencia a los aminoglucósidos, la eritromicina, la clindamicina y el metronidazol. Se recomienda el tratamiento con amoxicilina/ácido clavulánico o con una cefalosporina de tercera generación.

Kingella spp.

El género *Kingella* está formado por cuatro especies: *K. kingae* (el patógeno más frecuente), *K. indologenes*, *K. oralis* y *K. denitrificans*. Es un microorganismo fastidioso, que crece en unas colonias lisas, convexas y β-hemolíticas. La tinción de Gram revela una morfología de cocobacilos gramnegativos agrupados en parejas o cadenas cortas que pueden confundirse con *Neisseria* spp.

K. kingae coloniza la orofaringe del 70% de los niños de 6 meses a 4 años; después decrece la tasa de colonización por la aparición de anticuerpos protectores. Se transmite de persona a persona y puede ocasionar brotes de infección en guarderías. Los individuos colonizados pueden desarrollar una infección invasiva, con un pico de incidencia máximo entre los 6 meses y los 2 años de edad, y con un predominio en otoño e invierno. Las manifestaciones más frecuentes son osteoarticulares (artritis, osteomielitis, espondilodiscitis), bacteriemia, endocarditis, neumonía, epiglotitis y celulitis, entre otras. *K. kingae* es la causa más frecuente de artritis en niños menores de 3 años, por delante de *Streptococcus pneumoniae* y *Staphylococcus aureus*. Las articulaciones que se afectan con mayor frecuencia son las que soportan mayor peso, como la rodilla y la cadera. La bacteriemia por *K. kingae* se presenta en niños con infección osteoarticular, si bien hasta en la mitad de los casos no se puede determinar el foco de origen.

La endocarditis afecta a todos los grupos de edad, incluidos adolescentes y adultos. Se produce generalmente sobre una valvulopatía previa nativa o protésica, aunque puede ocurrir sobre válvulas normales. *Kingella kingae* es sensible a la mayoría de los agentes antibacterianos, entre ellos las cefalosporinas, los aminoglucósidos, la tetraciclina, el cotrimoxazol y el ciprofloxacino. Es resistente a la vancomicina y la clindamicina. El tratamiento de elección de la endocarditis es una cefalosporina de tercera generación.

Capnocytophaga spp.

Se trata de bacilos gramnegativos finos y largos, fusiformes, con los bordes afilados. De crecimiento lento, son anaerobios facultativos que precisan CO_2 para crecer (de ahí su nombre). Aunque no poseen flagelos, son móviles por deslizamiento.

Se reconocen siete especies: cinco forman parte de la flora oral humana (*C. gingivalis, C. granulosa, C. haemolytica, C. ochracea y C. sputigena*), mientras que las otras dos se encuentran en la cavidad oral de perros y gatos (*C. canimorsus* y *C. cynodegmi*).

Las especies asociadas a la flora oral humana residen en los pliegues gingivales y facilitan el crecimiento de la placa bacteriana en estas localizaciones. Se comportan como patógenos oportunistas y producen básicamente infecciones relacionadas con la cavidad oral (gingivitis, periodontitis y mucositis orofaríngea). A partir de este foco se pueden producir, especialmente en pacientes neutropénicos e inmunodeprimidos, bacteriemia, endocarditis, artritis, osteomielitis, infecciones de las partes blandas, peritonitis y abscesos intraabdominales, entre otras. Las especies asociadas a la flora oral de animales se han visto implicadas en infecciones secundarias a mordeduras o, con menor frecuencia, a contacto de estos animales. *C. canimorsus* es mucho más patógeno que *C. cynodegmi*, ya que el primero se ha asociado a sepsis, a veces de evolución fatal, especialmente en pacientes inmunodeprimidos, esplectomizados, alcohólicos o tratados con glucocorticoides; mientras que el segundo suele producir celulitis o infecciones localizadas en el lugar de la mordedura y raramente sepsis.

El diagnóstico de la infección por *Capnocytophaga* spp. puede obtenerse con el cultivo de las muestras adecuadas. Si existe sospecha de infección por este microorganismo, los medios de cultivo, enriquecidos, deben incubarse más tiempo del habitual (el crecimiento de los hemocultivos puede oscilar entre 3 y 10 días) en una atmósfera con un 5%-10% de CO_2.

El tratamiento de estas infecciones puede realizarse con un β-lactámico asociado a inhibidor de β-lactamasas, ya que la producción de β-lactamasas puede darse hasta en el 30% de los aislamientos. También son recomendables las cefalosporinas de tercera generación, los carbapenemes y la clindamicina. *Capnocytophaga* es resistente al cotrimoxazol y a los aminoglucósidos; su sensibilidad a las fluoroquinolonas, el aztreonam y el metronidazol es variable.

Dysgonomonas spp.

Se reconocen cuatro especies: *D. gadei, D. capnocytophagoides* (antes conocida como *CDC grupo DF-3*), *D. mossii* y *D. hofstadii.* No se han

publicado infecciones humanas por *D. gadei* y *D. mossii*, aunque han sido aislados de la vesícula biliar y del líquido intestinal. *D. hofstadii* se aisló de una herida postoperatoria. Por el contrario, *D. capnocytophagoides* se ha asociado a infecciones de las partes blandas, bacteriemia y diarrea en pacientes inmunodeprimidos. Tiene que existir un alto grado de sospecha para aislar este microorganismo de las heces, ya que precisa medios selectivos especiales. *D. capnocytophagoides* suele ser sensible a la clindamicina, las tetraciclinas y l cotrimoxazol, que han sido utilizados con éxito para el tratamiento de algunos casos de diarrea.

Fiebre por mordedura de rata: *Streptobacillus moniliformis* y *Spirillum minus*

La fiebre por mordedura de rata es un síndrome febril desencadenado por la mordedura o el arañazo de un roedor o alguno de sus depredadores. Puede estar producido por *Streptobacillus moniliformis* o *Spirillum minus.* El primero es el agente etiológico más frecuente en EE. UU.; el segundo, el más frecuente en el continente asiático.

Streptobacillus moniliformis

Es un bacilo gramnegativo, pleomórfico, con tendencia a desarrollar bandas filamentosas con gránulos y que produce de manera espontánea formas L. Es de crecimiento lento, inmóvil y anaerobio facultativo. *S. moniliformis* puede encontrarse entre la flora nasofaríngea de determinados roedores. La *fiebre por mordedura de rata* aparece después de haber sufrido una mordedura o arañazo por una rata infectada. Otros roedores, como los ratones y los jerbos, y los depredadores de estos roedores (gatos, perros o cerdos) también pueden contagiar la enfermedad al hombre. No siempre se constata el antecedente de mordedura o arañazo, pero sí de contacto con el animal. También existe riesgo en el contacto con ratas y animales de laboratorio en general. La enfermedad puede adquirirse, asimismo, por ingestión de alimentos o bebidas (leche, agua) contaminados con excrementos de ratas enfermas *(fiebre de Haverhill).* La enfermedad no se transmite de persona a persona.

Tiene un período de incubación de 3-10 días después de la exposición a un animal infectado, pero puede ser tan largo como 3 semanas. Los

síntomas aparecen de forma abrupta con fiebre, escalofríos, vómitos, cefalea y dolor muscular. En este estadio, la herida suele estar curada. Dos a cuatro días después del comienzo de la enfermedad aparece un exantema en las manos y los pies, con afección de una o más articulaciones grandes que aparecen hinchadas, rojas y dolorosas. Si no se realiza tratamiento, la mortalidad puede alcanzar el 7%-10%. El cultivo en el laboratorio es difícil, aunque *S. moniliformis* puede llegar a crecer, de forma lenta, en medios enriquecidos incubados en atmósfera microaerófila. Es muy difícil aislarlo de hemocultivos, y la presencia de algunos componentes anticoagulantes utilizados en estos medios puede inhibir su crecimiento (p. ej., sulfonato polianetol sódico). Técnicas basadas en la amplificación por PCR pueden ser de utilidad en la detección de este patógeno en muestras procedentes de lugares anatómicos estériles. El tratamiento de elección es la penicilina G (2 mi UI/4 h) por vía i.v. durante 5-7 días hasta la mejoría clínica, seguida de penicilina V 500 mg/6 h p.o. durante 7 días. Otras alternativas son doxiciclina, clindamicina, estreptomicina y cefalosporinas de tercera generación. La mejor profilaxis consiste en evitar el contacto con ratas o lugares en donde viven. Para quienes deben manejar ratas, se aconseja el uso de guantes protectores, lavado frecuente de las manos y evitar llevarse las manos a la boca después de tener contacto con ratas. Para evitar la infección por ingestión debe tenerse precaución con los alimentos, especialmente la leche y el agua, para que no sean contaminados.

Spirillum minus

Es una bacteria gramnegativa, espirilar, móvil, que no crece en medios de cultivo artificiales. *S. minus* produce fiebre por mordedura de rata en países de Asia, donde recibe el nombre de *sodoku.* Se han descrito casos esporádicos en África y Sudamérica. Los síntomas suelen aparecer 7-21 días después de la exposición a un animal infectado. Cursa con fiebre, ulceración en el lugar de la mordedura y adenopatías en las zonas próximas a la herida. Si la enfermedad no se trata, puede aparecer un exantema macular rojo-violáceo en las extremidades, el tronco, la cara y la cabeza, que se desvanece al bajar la fiebre. La fiebre reaparece después de 3-4 días con períodos afebriles de 3-9 días que pueden durar meses. El diagnóstico se realiza por observación del organismo, teñido con Giemsa, a partir de

muestras sanguíneas o de aspirados de ganglios linfáticos, puesto que no se ha conseguido el aislamiento del microorganismo en medios artificiales. Puede recurrirse a la inoculación de animales de experimentación. El antibiótico de elección es la penicilina. También pueden utilizarse tetraciclinas o eritromicina. El tratamiento debe iniciarse precozmente y mantenerse durante 2 semanas. Para la profilaxis de la enfermedad valen las mismas consideraciones hechas en el caso de *S. moniliformis* para mordeduras o contacto con animales contaminados.

Bibliografía especial

Campins M, Moreno-Pérez D, Gil-de Miguel A, González-Romo F, Moraga-Llop FA, Arístegui-Fernández J, et al. Tos ferina en España. Situación epidemiológica y estrategias de prevención y control. Recomendaciones del Grupo de Trabajo de Tos Ferina. *Enferm Infec Microbiol Clin*. 2013;31:240–253.

Ellis J, Oyston PC, Green M, Titball RW. Tularemia. *Clin Microbiol Rev*. 2002;15:631–646.

Kilgore PE, Salim AM, Zervos MJ, Schmitt HJ. Pertussis: Microbiology, disease, treatment, and prevention. *Clin Microbiol Rev*. 2016;29:449–485.

Norskow-Lauritsen N. Classification, identification, and clinical significance of Haemophilus and Aggregatibacter species with host specificity for humans. *Clin Microbiol Rev*. 2014;27:214–240.

Pérez E, Martín-Herrero JE, Mazón A, García-Delafuente C, Robles P, Iriarte V, et al. Antimicrobial resistance among respiratory pathogens in Spain: latest data and changes over 11 years (1996-1997 to 2006-2007). *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54:2953–2959.

257

Brucelosis

X. Ariza Cardenal

Etiología

En el género *Brucella* se reconoce actualmente sólo la especie de *Brucella melitensis*. La diferenciación de los seis tipos (*B. melitensis*, *B. abortus*, *B. suis*, *B. canis*, *B. ovis* y *B. neotomae*) se mantiene por razones de interés epidemiológico. Son pequeños cocobacilos gramnegativos, aerobios, de crecimiento lento con ultraestructura similar a la de las enterobacterias.

Epidemiología

La brucelosis es una zoonosis cuyo reservorio principal son los animales domésticos: cabras, ovejas, vacas y cerdos. Cada tipo de *Brucella* muestra predilección por un hospedador determinado (*B. melitensis*, cabras y ovejas; *B. abortus*, vacas; *B. suis*, cerdos). El hombre adquiere la enfermedad accidentalmente como hospedador secundario, pero la extensión persona a persona es excepcional (vía sexual, placentaria o lactancia). La adquisición se produce por inoculación conjuntival, inhalación respiratoria, vía cutánea o digestiva. Las tres primeras requieren contacto con el ganado enfermo, y la vía digestiva, la ingesta de productos lácteos no controlados. En los países con mejor nivel sanitario, la enfermedad es profesional, mientras que en los menos desarrollados afecta a la población general. Actualmente, se incluye en el grupo de infecciones relacionadas con el viajero. Puede afectar a cualquier grupo de población, pero predomina en los varones de 30-40 años. *Brucella* spp. se clasifica entre los microorganismos de la clase III, cuya manipulación en el laboratorio es de gran riesgo.

La brucelosis tiene distribución mundial, pero algunos países europeos y EE. UU. han conseguido su erradicación. En el área mediterránea, Oriente Próximo, península de Arabia, Asia central, India, Perú y México, la enfermedad por *B. melitensis*, que tiene la mayor contagiosidad y virulencia, es aún frecuente. En España, la incidencia anual ha descendido mucho, con una declaración aproximada de 50 casos por año, en los últimos años.

Patogenia

Brucella alcanza los ganglios regionales correspondientes y puede invadir el torrente sanguíneo y llegar al sistema mononuclear fagocítico de los diversos órganos. En su ubicación intracelular tiene capacidad para evadir la fusión fagolisosómica y sobrevivir y multiplicarse en el retículo endotelial de los fagocitos séricos y viscerales, donde queda protegida de la acción bactericida de los Ac y muchos antibióticos. Ello condiciona el curso ondulante de la enfermedad y su tendencia a presentar recaídas y evolucionar a la cronicidad. La respuesta tisular consiste en una infiltración de células mononucleares, con células epitelioides, células gigantes de tipo Langhans y formación de granulomas, en general no necrosantes.

Cuadro clínico

Se caracteriza por su extraordinario polimorfismo. Puede autolimitarse en unos meses tras varias ondas febriles, causar una localización o evolucionar a la recurrencia y la cronificación. A veces la infección es asintomática. El período de incubación suele oscilar entre 10 y 20 días.

Su comienzo es muy variable (tabla 257-1), en general de forma aguda o subaguda, con fiebre elevada, escalofríos, sudación profusa de olor característico, cefalea, quebrantamiento general y artromialgias. El patrón clásico de fiebre ondulante se observa con menor frecuencia y la sepsis grave es rara. Las formas solapadas de evolución prolongada, cursan con febrícula, astenia y artralgias, y son más características de las áreas con menor nivel sanitario. El 30% de los pacientes presentan tos seca o productiva; más del 20%, estreñimiento, y el 5%-10%, diarrea; se palpa hepatomegalia blanda en más del 50%, esplenomegalia en el 30% y adenopatías en el 15%. Algo más del 5% presentan una erupción papulonodular predominante en tronco y extremidades.

Tabla 257-1

Síntomas y signos generales de la brucelosis

Síntomas y signos	Pacientes (%)
Fiebre (> 38 °C)	70-90
Febrícula	10-30
Apirexia durante toda la evolución	< 1
Escalofríos	75-80
Sudoración	90-95
Artromialgias	65-70
Tos	30-35
Expectoración	10-15
Estreñimiento	20
Diarrea	5-10
Dolor abdominal	2
Temblor de extremidades superiores	2
Parestesias	< 2
Edemas maleolares	2
Hepatomegalia	40-60
Esplenomegalia	30-45
Adenopatías	15-25
Lesiones cutáneas	5

El 5%-10% de los pacientes tienen anemia por bloqueo medular, y el 15%, leucopenia. Es frecuente la linfocitosis relativa (65%), a veces como un síndrome mononucleósico. Menos del 5% desarrollan pancitopenia, y puede demostrarse hemofagocitosis en la médula ósea. Las localizaciones específicas se observan en el 30% de los pacientes en relación con el tiempo de evolución de la infección. Pueden ir acompañadas de síntomas sistémicos, pero a veces son poco expresivos o inexistentes. A menudo se presentan varias localizaciones conjuntamente.

Infección osteoarticular

Es la más frecuente (30%-35%) y, entre ellas, la más prevalente es la sacroilitis (10%-15%) que predomina en la población joven de ambos sexos. A veces es poco llamativa y de evolución benigna, en ocasiones

bilateral o asociada a una espondilitis lumbar. La espondilitis (5%-10% de los casos) afecta sobre todo a varones de edad avanzada. Suele acompañarse de fiebre, síntomas generales y hemocultivos positivos en una fase precoz de la enfermedad. Se localiza a menudo en el segmento lumbar. El dolor es muy intenso, con gran impotencia funcional. Su diagnóstico inicial puede ser difícil. Las alteraciones en la radiografía simple tardan varias semanas en aparecer. La RM permite un diagnóstico precoz, ya que las anormalidades de señal del cuerpo vertebral y del disco intervertebral son visibles ya en los primeros días. Su sensibilidad es casi del 100%. En más del 70% se observa extensión a las partes blandas adyacentes, en el 15% de los casos con formación de grandes abscesos osifluentes en el área paraespinal o epidural, que determinan una evolución complicada. La incidencia de coxitis es baja (3%), pero a veces de evolución grave. Más del 65% de los pacientes refieren artralgias, pero sólo el 5% desarrolla artritis periférica de grandes o pequeñas articulaciones. En cierto número de casos puede aislarse el microorganismo en el líquido articular. Por el contrario, a menudo los pacientes desarrollan inflamación de las partes blandas periarticulares (tenosinovitis, bursitis), de curso errático. La osteomielitis no vertebral es anecdótica; predomina en la localización condrocostal o esternoclavicular.

Infección del SNC. Neurobrucelosis

La afección del SNC es mucho menos frecuente (2%-10%). En su mayoría son meningoencefalitis de curso agudo o crónico. Puede observarse todo tipo de focalidad neurológica y a veces hidrocefalia. La afección vascular del SNC no es rara, y puede ocasionar accidentes isquémicos transitorios. Las meningopolirradiculitis y las mononeuritis son poco frecuentes. A veces se produce una epiduritis o un absceso epidural secundario a espondilitis. El líquido cefalorraquídeo (LCR) suele ser claro, con predominio linfocítico, glucosa normal o baja y proteínas elevadas. La adenosina desaminasa puede estar aumentada como en la meningitis tuberculosa. El microorganismo se aísla del LCR en la mitad de los casos. Los títulos serológicos del LCR suelen ser bajos, pero de gran valor; el método ELISA es especialmente útil.

Infección respiratoria

Es rara (< 5%), pero puede ocurrir en cualquier localización. Los infiltrados pulmonares son las formas más habituales, y en ocasiones aparece derrame pleural. El aislamiento de *Brucella* en el esputo resulta muy difícil.

Infección genitourinaria

La orquiepididimitis es una manifestación característica que presenta más del 5% de los varones; la brucelosis debe considerarse en el diagnóstico diferencial de un varón joven con orquitis. Suele ser unilateral y de evolución benigna; cuando es bilateral no suele asociarse a atrofia y esterilidad. La brucelosis en el embarazo comporta un mayor riesgo de aborto.

Infección cardiovascular

Destaca por su gravedad la endocarditis (< 2%), que puede afectar válvulas previamente sanas, con predominio de la válvula aórtica sobre la mitral (proporción 3-4:1). Su curso suele ser agudo, con sepsis grave, de difícil control por la antibioticoterapia, y frecuente inestabilidad hemodinámica. Se encuentran a menudo grandes vegetaciones, abscesos miocárdicos y destrucción valvular. En el 1% de los pacientes se puede presentar pericarditis.

Infección hepática

Puede observarse discreta citólisis (50%) y elevación de la fosfatasa alcalina (30%), en general de escasa importancia. Traduce una hepatitis intersticial, a menudo granulomatosa. El absceso hepático se observa raramente como una reactivación de un episodio previo de la enfermedad.

Infección crónica

El término *brucelosis crónica* debería reservarse para los pacientes con una evolución superior a los 6 meses y no debería aplicarse a situaciones

clínicas solapadas, formas localizadas o para referirse a pacientes que presentan síntomas inespecíficos mucho tiempo después de finalizado el tratamiento.

Diagnóstico

El diagnóstico definitivo requiere el aislamiento de *Brucella*, habitualmente en los *hemocultivos*. Los sistemas automatizados de tipo Bacted 9200 son muy eficaces y suelen recuperar el microorganismo en la primera semana. En la infección por *B. melitensis*, los hemocultivos son positivos en más del 75% en la enfermedad inicial y en el 60% de recaídas. La detección por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) es un método útil para la identificación de *Brucella* y la diferenciación de sus diversas especies en el laboratorio. La experiencia clínica en brucelosis humana es limitada, pero ha mostrado alta sensibilidad y especificidad. La complejidad y falta de estandarización de la técnica no permiten por el momento una utilización sistemática. La persistencia de valores positivos en pacientes con una buena evolución clínica es de dudosa significación.

Las *pruebas serológicas* tienen gran importancia diagnóstica. La mayoría de ellas detectan Ac frente al lipopolisacárido (LPS) de la membrana externa, pero no diferencian bien entre infección activa y curada, ya que los Ac persisten prolongadamente tras la recuperación clínica. Las principales pruebas son la seroaglutinación de Wright y el rosa de Bengala para la detección de Ac aglutinantes, y la prueba de Coombs para los no aglutinantes. La negatividad de estas tres pruebas hace muy improbable el diagnóstico. Un título de 1/80-1/160 de seroaglutinación es indicativo de enfermedad si se acompaña de un cuadro clínico sugestivo. No obstante, cualquier título positivo debe valorarse a la luz de los datos clínicos. El rosa de Bengala es una prueba de aglutinación rápida muy eficaz, que permite la práctica de diluciones y tiene una sensibilidad y especificidad muy elevadas.

La prueba de Coombs en placa detecta IgG e IgA no aglutinantes, es muy fiable y aporta una información adicional de gran utilidad. Un título igual o superior a 1/160 suele ser significativo y en la mayoría de los casos sus títulos son superiores a los de la aglutinación. Brucellacapt®, prueba de inmunocaptura-aglutinación de reciente incorporación, detecta Ac totales con rapidez y simplicidad. Podría ser un marcador más específico de la actividad de la infección, ya que sus títulos descienden precozmente con el

tratamiento, pero es menos sensible que la prueba de Coombs para la detección de recaídas o formas crónicas. Los títulos iguales o superiores a 1/320 se consideran significativos.

El método ELISA es el más sensible y específico, pero los equipos comerciales no están bien estandarizados. Las IgM aparecen inicialmente en la primera semana, pero la presencia de IgG e IgA también es precoz. Las tres inmunoglobulinas muestran una alta correlación con la seroaglutinación, especialmente las IgM en los primeros meses. Transcurridos estos, los títulos de IgM descienden, incluso en la enfermedad no tratada. Por el contrario, las IgG y las IgA persisten durante largo tiempo.

En las recaídas se aprecia un incremento de IgG e IgA, pero no de IgM, detectado mediante ELISA-IgG, ELISA-IgA, Coombs y Brucellacapt®, y en el 25% de casos con la seroaglutinación. Un título serológico elevado persistente requiere una evaluación cuidadosa, según la situación clínica del paciente. La determinación de Ac frente a las proteínas citoplasmáticas de *Brucella*, mediante contrainmunoelectroforesis o ELISA, de uso menos habitual, podría ser de utilidad en algunos casos.

Pronóstico

Tras finalizar el tratamiento, unos pocos pacientes persisten con febrícula mínima; algunos desarrollan finalmente una clara recaída de la enfermedad, pero en otros la febrícula remite y la evolución posterior es buena. Las recaídas predominan en los primeros meses tras el tratamiento. Su diagnóstico puede ser difícil si el cuadro clínico es solapado. Se recomienda la práctica sistemática de hemocultivos ante el menor síntoma, ya que con frecuencia estos son positivos en pacientes con sintomatología escasa. La práctica seriada de serología es recomendable por su posible contribución al diagnóstico de recaída. La persistencia de un título serológico elevado en un paciente asintomático no justifica *per se* una nueva tanda de tratamiento. La valoración del paciente con síntomas inespecíficos crónicos y hemocultivos repetidamente negativos es difícil; si existen títulos serológicos persistentes, puede ser aconsejable un nuevo ciclo de tratamiento, aunque a menudo no se modifica la situación clínica.

El pronóstico global de la enfermedad con el tratamiento adecuado es bueno, pero en un pequeño número de pacientes persisten síntomas inespecíficos de difícil explicación durante largo tiempo. Algunos casos de espondilitis, endocarditis y neurobrucelosis dejan secuelas importantes. La mortalidad actual es muy baja y se relaciona con la endocarditis.

Tratamiento

La antibioticoterapia acorta el período de enfermedad y su éxito depende de la duración. Ningún antibiótico por sí solo logra una suficiente erradicación bacteriana y se recurre a asociaciones de antibióticos con efecto sinérgico o aditivo. El desarrollo de recaídas no depende de la presencia de resistencia los antibióticos, por lo que pueden tratarse con las mismas pautas de tratamiento (tabla 257-2).

Tabla 257-2

Porcentaje de recaídas tras diferentes pautas de tratamiento

Pauta de tratamiento	Recaídas (%)
Tetraciclinas durante 21 días	30
Tetraciclinas durante 42 días	15
Tetraciclinas durante 21 días + estreptomicina durante 14 días	15
Tetraciclinas durante 30 días + estreptomicina durante 14 días	7-8
Doxiciclina durante 45 días + estreptomicina durante 14 días	3-5
Doxiciclina durante 45 días + netilmicina durante 7 días	14
Doxiciclina durante 45 días + gentamicina durante 7 días	14
Doxiciclina durante 30 días + rifampicina durante 30 días	38
Doxiciclina durante 45 días + rifampicina durante 45 días	5-15
Cotrimoxazol durante 45 días	40

Las tetraciclinas son la base de cualquier combinación antibiótica; junto con un aminoglucósido consiguen un efecto sinérgico muy notable. Con la asociación de doxiciclina (100 mg/12 h p.o.) durante 45 días y estreptomicina (1 g/día i.m. [750 mg si el paciente tiene > 50 años]) o gentamicina (4 mg/kg de peso al día i.m. en monodosis) durante las primeras 2 semanas, considerado el tratamiento clásico de la enfermedad y el de primera elección, los fracasos terapéuticos y las recaídas no sobrepasan el 5%.

La rifampicina en monoterapia no proporciona resultados satisfactorios. En combinación con doxiciclina en dosis de 600-900 mg/día (dosis matutina en ayunas), en pautas de 45 días tiene una eficacia similar a la pauta clásica en las formas no complicadas de la enfermedad. Por su

comodidad, esta asociación es actualmente la principal alternativa al tratamiento clásico. El empleo de cotrimoxazol o fluoroquinolonas no se recomienda, excepto en asociación con otros antibióticos como alternativa secundaria.

En la embarazada una opción razonable es la rifampicina durante un mínimo de 2 meses o hasta el parto, según el momento de la gestación en el que tenga lugar la enfermedad. La brucelosis infantil suele tener una evolución más benigna que la del adulto. La rifampicina durante 4-6 semanas, con un aminoglucósido los primeros días, o la combinación oral de rifampicina y cotrimoxazol durante 6 semanas son buenas alternativas. El tratamiento de muchas formas localizadas de brucelosis no requiere modificaciones. Sin embargo, en el caso de espondilitis, osteoartritis u orquiepididimitis y las formas supurativas de la enfermedad, que se acompañan de un mayor índice de fallos terapéuticos, se recomienda prolongar la doxiciclina al menos durante 8 semanas; el drenaje quirúrgico no suele ser necesario. En la endocarditis se recomienda la triple combinación de doxiciclina, rifampicina (ambas durante ≥ 8 semanas) y gentamicina (durante 3 semanas) para optimizar la actividad bactericida; se requiere a menudo recambio valvular. El pronóstico de la endocarditis brucelar ha cambiado mucho en los últimos años con el desarrollo de la cirugía cardíaca. Para el tratamiento de la neurobrucelosis se recomienda añadir rifampicina al tratamiento clásico y la prolongación de la antibioticoterapia según la respuesta clínica y los datos del LCR.

Profilaxis

Se basa en el control de la enfermedad animal. Si el índice de infección animal es elevado, deben plantearse campañas masivas de vacunación de los animales jóvenes, con vacuna B19 para el ganado vacuno y Rev 1 para el ovino y el caprino. Si el índice no es muy elevado puede seguirse una política de separación y sacrificio de los animales enfermos, combinada con la vacunación. Se recomienda una buena educación sanitaria de los profesionales implicados y el control sanitario adecuado de los preparados lácteos.

Bibliografía especial

Ariza J, Bosilkovski M, Cascio A, Colmenero JD, Corbel MJ, Falagas ME, et al. Perspectives for the treatment of brucellosis in the 21st century: the Ioannina recommendations. *PLoS Med*. 2007;4:e317.

Colmenero JD, Ruiz-Mesa JD, Plata A, Bermúdez P, Martín-Rico P, Queipo-Ortuño MI, et al. Clinical findings, therapeutic approach, and outcome of brucellar vertebral osteomyelitis. *Clin Infect Dis*. 2008;46:426–433.

Díaz R, Casanova A, Ariza J, Moriyón I. The Rose Bengal Test in human brucellosis: a neglected test for the diagnosis of a neglected disease. *PLoS Negl Trop Dis*. 2011;5:e950.

Solís García del Pozo J, Solera J. Systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials in the treatment of human brucellosis. *PLoS One*. 2012;7:e32090.

Young EJ. An overview of human brucellosis. *Clin Infect Dis*. 1995;21:283–289.

258

Infecciones causadas por *Legionella*

M.ªL. Pedro-Botet Montoya

Concepto

El estudio de la legionelosis comienza en 1976 con la descripción de un brote neumónico originado en un hotel de Filadelfia donde días antes se había celebrado la convención anual de legionarios excombatientes americanos. En 1979 surgió la primera denominación y clasificación de la «bacteria del legionario» como *Legionella pneumophila*, género y especie nuevos. En la actualidad, la detección de antígeno de *Legionella* en la orina ha permitido conocer que este microorganismo figura entre las tres primeras causas de neumonía de la comunidad y sigue siendo tema de actualidad en relación con la aparición de nuevos factores de riesgo, con el descubrimiento de nuevas fuentes de infección y con la gravedad de su presentación tanto en pacientes sanos como en inmunodeprimidos.

Etiología

La familia *Legionellaceae* comprende más de 60 especies y está constituida por BGN de 2 × 0,5-0,7 µm, aerobios, no esporulados. Además, las diferencias antigénicas de la pared celular entre aislamientos de una misma especie han llevado a su subclasificación en más de 70 serogrupos. En este sentido, *L. pneumophila* consta de más de 15 serogrupos distintos, y *L. pneumophila* serogrupo 1 es la responsable de la mayoría de las infecciones observadas en el ser humano y, a su vez, la más difundida en el ambiente. No obstante, existen 17 especies diferentes de *L. pneumophila* que se han implicado en casos de legionelosis, entre las que destacan *L. micdadei*, *L. bozemanii*, *L. dumoffii* y *L. longbeachae*. *Legionella* no se tiñe fácilmente con los colorantes habituales, y puede visualizarse a partir de muestras clínicas mediante coloraciones inespecíficas, como la de Giménez o la de Dieterle, o específicas, como la inmunofluorescencia directa. Los miembros de la familia *Legionellaceae* son nutricionalmente exigentes y no crecen en placas de agar sangre ni en otros medios de cultivo convencionales. En efecto, las bacterias del género *Legionella* necesitan medios ricos en carbón suplementados con L-cisteína y pirofosfato férrico y, a pesar de utilizar medios enriquecidos, crecen lentamente, tienen un tiempo de división de 3 h y son necesarios 3-10 días para visualizar las colonias.

Epidemiología

El reservorio natural de *Legionella* son ríos, lagos y estanques. Sin embargo, no se han descrito casos de legionelosis tras la exposición en estos parajes, debido probablemente al escaso inóculo del microorganismo en estos puntos. *Legionella* es capaz de sobrevivir en el reservorio natural sometida a grandes variaciones de pH, temperatura y humedad, debido a la simbiosis que efectúa en este medio con amebas y otros protozoos ciliados. Los eslabones necesarios para que surja una infección por *Legionella*, y en definitiva para que este microorganismo se convierta en un problema de salud pública, son: existir, proliferar, ser virulenta, transmitirse e infectar un huésped susceptible. El factor amplificador parece ser determinante.

Desde el reservorio natural, *Legionella* puede colonizar los sistemas de abastecimiento de agua de los municipios. A través de las redes municipales se introduce en los sistemas de distribución de agua caliente y agua fría o en las instalaciones que requieren agua para su normal funcionamiento, como, entre otras, los sistemas de enfriamiento industriales (torres de refrigeración). El contacto del agua con las superficies de los continentes acuosos favorece la formación de biocapas, con un contenido rico en microorganismos, materia orgánica e inorgánica y amebas. *Legionella* anida fundamentalmente en el interior de las amebas, se multiplica en su interior y se libera a la biocapa y a la fase acuosa periódicamente. Las amebas se enquistan ante condiciones desfavorables (aumento de la temperatura del agua o exceso de cloro), lo que justifica la gran dificultad de erradicar *Legionella* de las instalaciones colonizadas. Las medidas de prevención actuales pueden minimizar, pero no erradicar, la carga de *Legionella* en las mismas.

Aunque los datos sobre la presencia de *Legionella* fuera del reservorio acuático son escasos, se ha descrito su presencia en abonos para jardines o industriales (agricultura) y casos de neumonía por *Legionella* relacionados con la fase de producción y/o con el uso de los mismos (especialmente *L. longbeachae*).

La inhalación es el mecanismo de transmisión de *Legionella* más comúnmente aceptado. Por lo tanto, si la instalación genera aerosoles, la

bacteria puede dispersarse al aire y penetrar en el aparato respiratorio del individuo por este mecanismo. En los últimos años, sin embargo, cobra interés creciente el hecho de que *Legionella* puede llegar al pulmón por microaspiración tras la colonización orofaríngea en pacientes muy debilitados, especialmente en el ambiente hospitalario, o por macroaspiración desde el estómago en pacientes sometidos a nutrición enteral, que incluye la administración de agua del grifo con el fin de hidratar al enfermo o efectuar un lavado de la sonda nasogástrica, o por broncoaspiración tras situaciones de disminución del nivel de consciencia (p. ej., crisis comiciales generalizadas). Finalmente, se describe de forma excepcional la infección de herida quirúrgica (p. ej., de esternotomía) por lavado de la zona con agua contaminada.

No se ha descrito transmisión de la infección persona a persona. Se han descrito casos de legionelosis esporádica o en forma de brotes epidémicos asociados a múltiples circunstancias (cuadro 258-1). El aerosol generado en las torres de refrigeración ha justificado brotes de legionelosis ocurridos en la comunidad y, muy especialmente, ha permitido explicar casos de legionelosis ocurridos a distancia de las mismas. Por el contrario, el sistema de distribución de agua sanitaria, especialmente caliente, es la fuente de infección fundamental en centros sanitarios (hospitales, centros geriátricos), hoteles y balnearios. La distribución de la legionelosis es universal. La prevalencia de la enfermedad del legionario es muy variable y está considerablemente subestimada. De hecho, representa entre un 0,6% y un 13,7% de los casos de neumonía adquirida en la comunidad en función de los test que se utilicen para el diagnóstico microbiológico de *Legionella.* Se ha detectado un incremento de casos tanto en pacientes ambulatorios como en pacientes que requieren hospitalización, y muy especialmente en pacientes que requieren ingreso en la UCI, en los que representa la segunda causa después de neumococo. En cuanto a datos de incidencia, la carga de enfermedad debida a la enfermedad del legionario sigue en aumento tanto en Europa como en EE. UU. Según datos del último boletín publicado en 2017 por el *ESCMID Working Group for Legionella Infection* (EWGLI), grupo que incluye a los 27 estados miembros de la Unión Europea, Islandia y Noruega, en 2015 se declararon 7.000 casos nuevos de enfermedad del legionario, lo que representa un incremento en la incidencia europea que ha pasado del 0,97 al 1,3/1.000 habitantes/año de 2011 a 2015. Hay que

destacar que la mayoría de los casos son en la actualidad esporádicos, y afectan de forma más prevalente a hombres e individuos mayores de 50 años. Estos datos pueden reflejar un incremento en la detección y en la declaración. Sin embargo, es posible que la incidencia de esta enfermedad esté en aumento debido a un incremento de la población susceptible y al cambio climático. En cuanto a este último, ya son varios los estudios que correlacionan la casuística de la enfermedad del legionario con la intensidad de las lluvias y el grado de humedad.

Cuadro 258-1 Fuentes de infección por *Legionella*

Instalaciones con mayor probabilidad de proliferación y dispersión de *Legionella*

- Torres de refrigeración y condensadores evaporativos
- Sistemas de agua caliente sanitaria con acumulador y circuito de retorno
- Sistemas de agua climatizada con agitación constante y recirculación a través de chorros de alta velocidad o la inyección de aire (*spas*, *jacuzzis*, piscinas, vasos o bañeras terapéuticas, bañeras de hidromasaje, tratamientos con chorros a presión, otras)
- Centrales humidificadoras industriales

Instalaciones con menor probabilidad de proliferación y dispersión de *Legionella*

- Sistemas de instalación interior de agua fría de consumo humano (tuberías, depósitos, aljibes), cisternas o depósitos móviles y agua caliente sanitaria sin circuito de retorno
- Equipos de enfriamiento evaporativo que pulvericen agua, no incluidos en el apartado anterior
- Humectadores
- Fuentes ornamentales
- Sistemas de riego por aspersión en el medio urbano
- Sistemas de agua contra incendios

Elementos de refrigeración por aerosolización, al aire libre
Otros aparatos que acumulen agua y puedan producir aerosoles

Instalaciones de riesgo en terapia respiratoria

Equipos de terapia respiratoria
Respiradores
Nebulizadores
Otros equipos médicos en contacto con las vías respiratorias

Modificado de: Real Decreto 865/2003, de 4 de julio, por el que se establecen los criterios higiénico-sanitarios para la prevención y control de la legionelosis. Última modificación: 14 de julio de 2010; UNE 100030. Abril 2017. Prevención y Control de la Proliferación y Diseminación de *Legionella* en Instalaciones.

Legionella es causa de neumonía nosocomial y su incidencia depende de la presencia de este microorganismo en el circuito de agua sanitaria del centro sanitario, y otros escenarios en los que se describe la legionelosis son los centros sociosanitarios y los hoteles (legionelosis del viajero).

Patogenia

La barrera mucociliar es el primer obstáculo con el que se enfrenta *Legionella* en su intento de anidar en el pulmón, al que se une por medio de *pili* y flagelos presentes en la superficie del microorganismo. Los macrófagos alveolares fagocitan *Legionella*, que se multiplica en el interior de los mismos hasta la destrucción celular. Algunos serogrupos de *L. pneumophila* son claramente más virulentos que otros, y ello viene determinado genéticamente por, entre otros, los genes *dot* e *icm*. La infección por *Legionella* va seguida de una estimulación intensa de la inmunidad celular y, en consecuencia, su alteración en pacientes sometidos a tratamiento con glucocorticoides o terapia biológica, o en trasplantados que siguen tratamiento inmunodepresor, es un factor predisponente clave para este tipo de infección. Por el contrario, la inmunidad humoral y los leucocitos polimorfonucleares desempeñan probablemente un papel secundario en la defensa frente a la infección por *Legionella*.

Cuadro clínico

La mayoría de las infecciones están causadas por *L. pneumophila* serogrupo 1 y es infrecuente observarlas por *L. micdadei*, *L. bozemanii* y *L. dumoffii.* Sin embargo, su semejanza clínica, analítica y radiológica permite estudiarlas globalmente. El espectro de las manifestaciones clínicas de la legionelosis va desde cuadros paucisintomáticos a cuadros seudogripales, como la fiebre de Pontiac, o neumónicos, como los descritos en Filadelfia. Esta última forma es la más prevalente y recibe el nombre de *enfermedad del legionario.* Su período de incubación es de 2-10 días, de origen comunitario u hospitalario, tiene una mayor incidencia en los hombres que en las mujeres y suele existir, aunque no siempre, alguno de los factores predisponentes señalados en el cuadro 258-2. De entre ellos destacan el tabaquismo, los glucocorticoides, la terapia biológica y el antecedente de un viaje o estancia en un hotel, en un balneario o en un hospital. Es de destacar que la neumonía por *Legionella* incide en pacientes sanos en un 30% y un 80% de los casos, según que el origen sea hospitalario o extrahospitalario, respectivamente.

Cuadro 258-2 **Factores predisponentes para la adquisición de una infección por *Legionella***

Factores de riesgo clínico mayores

Trasplante
Diálisis
Inmunodepresión farmacológica
Glucocorticoides
Terapia biológica
Neoplasias
Tabaquismo

Factores de riesgo clínico menores

EPOC
Enolismo
Diabetes mellitus
Sexo masculino
Edad > 50 años

Factores de riesgo ambiental

Véase el cuadro 258-1

Infección subclínica

La seroprevalencia de anticuerpos frente a *Legionella* en estudios de población oscila entre el 0,1% y el 26%. Es probable que se trate de seroconversiones tras infecciones leves interpretadas como víricas o exposición prolongada a ambientes ricos en *Legionella.*

Fiebre de Pontiac

Es la forma no neumónica de la legionelosis. *Legionella pneumophila* de los serogrupos 1 y 6, *L. feeley* del serogrupo 1, *L. micdadei* y *L. anisa* han sido las implicadas en la mayoría de los casos. La enfermedad se caracteriza por la aparición brusca de fiebre, cefalea, tos y artromialgias. La evolución es benigna, se autolimita en pocos días y no se observa neumonía ni complicaciones extrarrespiratorias.

Forma pulmonar clásica o enfermedad del legionario

Tras un período de incubación de 2-10 días, aparecen de forma brusca fiebre alta, escalofríos, cefalea y mialgias. Inicialmente no suelen existir síntomas respiratorios. Más tarde aparece tos seca, que se hace productiva a los 3-4 días y hemoptoica en una cuarta parte de los casos. La disnea y la insuficiencia respiratoria aguda grave son más prevalentes en pacientes inmunodeprimidos y en pacientes en los que ha habido un retraso en el diagnóstico y el inicio de un tratamiento adecuado. Las manifestaciones

extrarrespiratorias neurológicas y gastrointestinales son características, aunque sólo aparecen en una tercera parte de los casos. Los signos típicos de condensación pulmonar aparecen en fases avanzadas de la infección. No suele observarse herpes labial. Puede palparse el hígado bajo el reborde costal; sin embargo, no suelen encontrarse adenopatías ni esplenomegalia. En definitiva, la exploración física de un paciente afecto de una neumonía por *Legionella* sugiere con frecuencia una infección extrapulmonar, como una gastroenteritis o una sepsis por gramnegativos. Las principales características clínicas, así como los datos de laboratorio y la exploración radiológica, se resumen en la tabla 258-1. Sólo un alto índice de sospecha, basado principalmente en el contexto epidemiológico, la ausencia de enfermedades subyacentes o la presencia de variables clínicas, como diarrea, confusión, hiponatremia, elevación de la CK o una evolución grave, permitirá al médico sospechar dicha posibilidad antes de disponer de las pruebas microbiológicas confirmatorias. Esto es especialmente cierto en la legionelosis de origen comunitario, cuyas manifestaciones clínicas son más floridas, pero no en la de origen hospitalario, donde la semiología es indistinguible de la neumonía de otra etiología y donde, por tanto, es fundamental disponer de técnicas específicas de laboratorio para el diagnóstico de la infección por *Legionella.*

Tabla 258-1

Manifestaciones de la neumonía por *Legionella*

Manifestaciones	Pacientes (%)
Cuadro clínico	
Tos	70-80
Expectoración	40-50
Disnea	40-60
Dolor torácico	3-40
Hemoptisis	30-50
Cefalea	20-35
Confusión	20-35
Náuseas y vómitos	20-35
Diarrea	25-30
Dolor abdominal	5-10
Leucocitosis y neutrofilia	50-75
Datos de laboratorio	
ASAT y/o ALAT elevadas	30-50
CK elevada	45
Hiponatremia	15-55
Ferritina elevada (> 2 veces el valor normal)	90
Estudio radiográfico	
Infiltrado único y unilateral	70-80
Infiltrados múltiples	20-30
Infiltrados bilaterales	15-25
Derrame pleural	15-25
Cavitación	4-8

Las complicaciones extrapulmonares en el curso de una neumonía por *Legionella* son excepcionales y aparecen con mayor frecuencia en pacientes trasplantados. Fuera de este contexto, la precocidad en el diagnóstico y la eficacia del tratamiento actual justifican esta menor incidencia con respecto a descripciones anteriores. En el cuadro 258-3 se señalan algunas de estas complicaciones.

Cuadro 258-3 Complicaciones de la infección por *Legionella*

Pulmonares

Insuficiencia respiratoria grave*
Neumotórax
Absceso pulmonar y empiema pleural

Cardíacas

Pericarditis aguda
Derrame pericárdico
Miocarditis
Endocarditis

Neuromusculares

Cefalea*
Confusión*
Neuropatía periférica
Síndrome de Guillain-Barré
Vejiga neurógena
Corea
Rabdomiólisis*

Renales

Insuficiencia renal aguda
Glomerulonefritis
Necrosis tubular aguda
Nefritis intersticial

Otras

Artritis aguda
Anemia hemolítica autoinmune
Púrpura trombocitopénica
Pancreatitis

* Complicaciones más frecuentes.

La mortalidad de la neumonía por *Legionella* oscila entre el 3% y el 25%, aunque en brotes ronda el 0%. La instauración de un tratamiento precoz, el origen comunitario y la ausencia de enfermedades de base o tratamiento inmunodepresor por parte del huésped son las variables que se asocian a un mejor pronóstico.

Diagnóstico

El diagnóstico de un solo caso de legionelosis es imprescindible para alertar sobre la posible existencia de otros casos y evitar la eclosión de un brote. Para acertar en la sospecha diagnóstica y evitar el uso indiscriminado de antibióticos de amplio espectro, diversos autores han creado distintas escalas que no han resultado útiles para diferenciarla clínicamente de la neumonía causada por otros microorganismos. El principal motivo radica en el hecho de que la enfermedad del legionario no es uniforme ni en su presentación ni en su evolución, y depende de factores como la especie y el serogrupo de *Legionella*, la situación de brote o, por el contrario, caso esporádico, el entorno hospitalario o comunitario, la edad y la coexistencia de inmunodepresión grave. Ello obliga a considerar en la actualidad el uso rutinario de test de diagnóstico específico para identificar *Legionella* ante cualquier caso de neumonía.

El diagnóstico de la legionelosis puede realizarse por aislamiento del agente causal a partir de muestras respiratorias, por detección del antígeno en la orina, por técnicas de PCR o también mediante la detección de anticuerpos específicos por serología. El aislamiento del microorganismo por cultivo a partir de muestras respiratorias constituye la técnica de elección y continúa siendo el *gold standard* en la actualidad. Si las muestras seleccionadas son adecuadas, tiene una sensibilidad variable y una especificidad del 100%. Cabe señalar que *Legionella* también puede aislarse en muestras que no cumplen los criterios de purulencia de Murray-Washington. Esta técnica es capaz, además, de detectar todas las especies del género y serogrupos de *L. pneumophila.* El método de cultivo más utilizado es el agar BCYE-α (*buffered charcoal yeast extract* o carbón tamponado y extracto de levadura). Con posterioridad, la confirmación del género y la especie se llevará a cabo mediante la demostración de sus exigencias nutricionales y AcMo marcados con fluoresceína. El aislamiento bacteriológico es preciso, además, para poder realizar estudios genotípicos que permitan identificar la fuente de infección en los brotes. La aplicación al esputo de técnicas de IFD, de menor sensibilidad que el cultivo y mayor dificultad técnica, ha caído en desuso.

Las técnicas de detección del antígeno en la orina son muy útiles para el diagnóstico rápido de la neumonía por *Legionella*, dado que la orina constituye un excelente reservorio de antígeno. Estas técnicas son responsables actualmente del 70% de los diagnósticos de legionelosis y han permitido detectar brotes de enfermedad del legionario de origen comunitario y nosocomial. La concentración del antígeno presente en la orina mediante ultrafiltración selectiva incrementa significativamente la sensibilidad de las técnicas sin afectar a su especificidad. Todas estas técnicas detectan con una gran sensibilidad antígeno soluble de *L. pneumophila* serogrupo 1, y son también capaces con mayor o menor eficacia de detectar otros serogrupos de *L. pneumophila* y otras especies de *Legionella.* El antígeno de *Legionella* es detectable desde el inicio de los síntomas y en algunos casos hasta meses después, sin que influya la administración previa de antibióticos.

El interés de la PCR en el diagnóstico de la legionelosis es creciente. Se puede utilizar prácticamente en cualquier muestra biológica y es capaz de detectar casi todas las especies y serogrupos de *Legionella* implicados en patología humana. Es de destacar que, en el caso del esputo, la calidad del mismo es un factor limitante para el resultado de la PCR. A pesar de que su sensibilidad y especificidad parecen exceder las del cultivo, por el momento la ausencia de una técnica de referencia y la calidad del esputo limitan su uso.

Las técnicas serológicas (IFI), en desuso en la práctica clínica actual, determinan la presencia de Acs en dos muestras de suero recogidas en la fase aguda y en la de convalecencia, respectivamente, y sólo permiten un diagnóstico retrospectivo. Es importante señalar que se limita a los serogrupos 1 a 6 de *L. pneumophila.* Aunque la seroconversión suele producirse al cabo de 3 semanas, se aconseja obtener la segunda muestra de suero a las 6-8 semanas, dado que aproximadamente el 15% de los pacientes seroconvierten después de 6 semanas, especialmente en el caso de los pacientes inmunodeprimidos.

La sensibilidad y la especificidad de las distintas pruebas utilizadas en el estudio de la legionelosis se exponen en la tabla 258-2.

Tabla 258-2

Sensibilidad y especificidad de pruebas utilizadas en el diagnóstico de la infección por *Legionella*

Prueba	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
Cultivo de esputo	25-80[a]	100
PCR en esputo	83[b]	90[d]
Antigenuria	70-80[c]	98
Estudio serológico	40-60	96-99

[a] Según la calidad del esputo y del medio empleado.

[b] La sensibilidad fue del 100% en 10 de 11 estudios analizados.

[c] Según se emplee orina directa o concentrada.

[d] Variable en muchos estudios, lo que limita su uso en la práctica clínica.

Pronóstico

El diagnóstico y el inicio precoz de un tratamiento antibiótico adecuado han permitido que la mortalidad de la enfermedad del legionario sea en la actualidad inferior al 5% y con frecuencia muy cercana al 0% en individuos inmunocompetentes y, en particular, en situaciones de brote. Los fracasos tienden a ocurrir en pacientes diagnosticados tardíamente, hospitalizados y/o inmunodeprimidos. En dos estudios retrospectivos que incluyeron pacientes con legionelosis comunitaria, concentraciones elevadas de procalcitonina se asociaron de forma significativa con una menor mortalidad intrahospitalaria y su valor pronóstico superó al de las escalas *Pneumonia Severity Index* (PSI) y *Confusion, Urea, Respiratory rate, Blood pressure* (Curb-65), así como al de la proteína C reactiva y el recuento leucocitario.

El seguimiento a largo plazo de pacientes que han sufrido un episodio de enfermedad del legionario permite identificar la fatiga crónica y los síntomas neurológicos como secuelas destacables.

Tratamiento

El tratamiento de la enfermedad del legionario viene marcado por el carácter intracelular del microorganismo que la causa. Por ello, los macrólidos, las fluoroquinolonas, los cetólidos, la rifampicina, el trimetoprim-sulfametoxazol y las tetraciclinas serán los más adecuados frente a esta infección.

Los macrólidos, como la azitromicina o la claritromicina, y las fluoroquinolonas (levofloxacino y ciprofloxacino) son los antibióticos de elección en el tratamiento de la enfermedad del legionario. La claritromicina tiene mayor actividad extra- e intracelular que la eritromicina frente a *Legionella;* sin embargo, su efecto es aún bacteriostático. La azitromicina es más potente que la eritromicina y que la claritromicina *in vitro* frente a *Legionella*, es bactericida, puede administrarse en una única dosis al día y tiene escasos efectos secundarios gastrointestinales.

Las fluoroquinolonas son los fármacos más activos frente a *Legionella* en modelos experimentales celulares y animales. Además, a diferencia de los macrólidos, son bactericidas y no interaccionan con la ciclosporina ni con el tacrolimus, lo que las hace de elección en pacientes trasplantados. Además, la farmacocinética y la farmacodinamia mejoran su perfil de actividad y de eficacia en dosis mayores de las habitualmente utilizadas. No existen estudios aleatorizados y controlados que comparen fluoroquinolonas y macrólidos; sin embargo, cinco estudios observacionales que incluyeron 600 casos de enfermedad del legionario y un metaanálisis sugieren que el levofloxacino es más efectivo que la eritromicina y la claritromicina, dado que el intervalo de tiempo hasta obtener la apirexia fue menor y el alta hospitalaria más temprana en los pacientes que habían recibido levofloxacino. Además, las propiedades farmacocinéticas de las quinolonas y su efecto dependiente de la dosis aconsejan su uso en una dosis doble de la habitual hasta la mejoría clínica del paciente. Recientemente, se han publicado resultados de dos estudios retrospectivos que comparan la evolución clínica de pacientes con enfermedad del legionario tratados con levofloxacino y con azitromicina, y que no han hallado diferencias entre ambos grupos.

Es posible que el beneficio del uso de las quinolonas y de la azitromicina se deje notar especialmente en los inmunodeprimidos y que, por el contrario, en los inmunocompetentes, el beneficio sea poco evidente; sin embargo, los resultados de los que se dispone en la actualidad y los efectos secundarios de la eritromicina y la claritromicina dan prioridad a las quinolonas y a la azitromicina en el tratamiento de las infecciones por *Legionella.*

Los cetólidos muestran una actividad *in vitro* e intracelular similar a la de las quinolonas; sin embargo, no existen por el momento datos clínicos que avalen su uso.

Se indicarán fluoroquinolonas o azitromicina en pacientes con legionelosis comunitaria u hospitalaria. A pesar de los avances obtenidos con el uso de las quinolonas, la enfermedad del legionario tiene todavía un mal pronóstico en pacientes intensamente inmunodeprimidos, graves o en los que ha existido retraso en el inicio de un tratamiento antibiótico adecuado, en los que la mortalidad puede alcanzar el 20%. En estos pacientes se describe puntualmente el beneficio del uso de una terapia combinada mediante levofloxacino y azitromicina o levofloxacino y rifampicina.

La administración de estos antimicrobianos debe ser inicialmente intravenosa hasta que el paciente quede apirético, y posteriormente oral hasta cumplir entre 10 y 21 días en función del fármaco escogido y la situación inmunológica del paciente. En el caso de la azitromicina, son suficientes entre 5 y 10 días en el paciente inmunocompetente y es válida la administración de varias tandas de 3 días de duración a intervalos de 15-20 días en el caso del enfermo inmunodeprimido. Las dosis de los antibióticos citados se especifican en la tabla 258-3.

Tabla 258-3

Tratamiento antibiótico de la infección por *Legionella*

Antibiótico	Dosis
Claritromicina	500 mg/12 h i.v. o p.o.
Azitromicina	500 mg/24 h i.v. o p.o.
Levofloxacino	500 mg/12 h i.v. o p.o.*

* Hasta obtener la apirexia; posteriormente se continuará con 500 mg/24 h i.v. o p.o.

Profilaxis

Los brotes de legionelosis han concienciado a la sociedad y a las autoridades sanitarias de la necesidad de una normativa sobre las instalaciones de riesgo que incide sobre las características de diseño y su mantenimiento. En los hospitales, las recomendaciones para la prevención de la legionelosis nosocomial contemplan la vigilancia ambiental de los circuitos de agua sanitaria fría y caliente, con muestreos periódicos del agua, y actuaciones sobre la red. En caso de muestreos ambientales positivos, se establecerá un sistema de vigilancia activa de la neumonía nosocomial y de la neumonía por *Legionella* en particular. Cuando existan casos de legionelosis nosocomial, se deberán aplicar medidas inmediatas para la desinfección del agua sanitaria, como la hipercloración o el *shock* térmico. Posteriormente se estudiará la aplicación de otras medidas de desinfección, como los filtros bacterianos —muy útiles en áreas concretas con enfermos inmunodeprimidos— o de desinfección continua complementaria a lo establecido en la normativa. En el agua sanitaria caliente, los métodos de desinfección complementaria más útiles son el calor (mantener temperaturas de 55-60 °C), el dióxido de cloro y los sistemas de ionización cobre/plata. El hipoclorito sódico es muy eficaz y estable en el agua sanitaria fría.

Bibliografía especial

Burillo A, Pedro-Botet ML, Bouza E. Microbiology and epidemiology of Legionnaires' disease. *Infect Dis Clin North Am*. 2017;31(1):7–27.

Cristovam E, Almeida D, Caldeira D, Ferreira JJ, Marques T. Accuracy of diagnostic tests for Legionnaires' disease: a systematic review. *J Med Microbiol*. 2017;66:485–489.

Mòdol J, Sabrià M, Reynaga E, Pedro-Botet ML, Sopena N, Tudela P, et al. Hospital-acquired Legionnaires' disease in a university hospital: impact of the copper-silver ionization system. *Clin Infect Dis*. 2007;44:263–265.

Pedro-Botet ML, Yu VL. Treatment strategies for Legionella infection. *Expert Opinion Pharmacother*. 2009;10:1109–1121.

Viasus D, Di Yacovo S, García-Vidal C, Verdaguer R, Manresa F, Dorca J, et al. Community-acquired Legionella pneumophila: a single center experience with 214 hospitalized sporadic cases over 15 years. *Medicine (Baltimore)*. 2013;92:51–60.

259

Infecciones causadas por bacilos grampositivos. *Listeria*, *Erysipelothrix*, *Bacillus*, *Corynebacterium* y bacterias difteromórficas, *Rhodococcus*, *Gardnerella*

C. Pigrau Serrallach

Listeriosis

Etiología

De las especies de *Listeria*, *Listeria monocytogenes* causa la mayoría de las listeriosis en los humanos. Afecta especialmente a inmunodeprimidos, embarazadas, recién nacidos y ancianos, y puede producir sepsis, meningoencefalitis, muerte fetal e infecciones focales. *Listeria* está ampliamente distribuida en la naturaleza; se encuentra en el suelo, la materia vegetal en descomposición, el agua, los piensos, la leche, los quesos, las carnes frescas y como colonizadoras de seres humanos (el 2%-20% de portadores fecales) y animales.

L. monocytogenes es un bacilo grampositivo, intracelular, anaerobio facultativo, flagelado, móvil, corto, catalasa positivo que hidroliza la esculina, difícil de diferenciar microscópicamente de los difteroides. Crece bien en agar sangre formando colonias pequeñas, lisas y grises, rodeadas de un discreto halo de β-hemólisis. Su temperatura óptima de crecimiento es 30-37 °C, pero puede crecer lentamente a 4 °C y contaminar los alimentos refrigerados. Sus antígenos somáticos (O) y flagelares (H) han permitido identificar 13 serotipos, de los que 1/2a, 1/2b y 4b son responsables de la mayoría de las infecciones humanas.

Epidemiología

El papel de este microorganismo, conocido patógeno de los animales, ha sido objeto de un creciente interés en el ser humano, al describirse brotes de origen alimentario y al incrementarse los casos asociados a pacientes inmunodeprimidos. La incidencia de la forma esporádica estimada en 0,2-0,8 por cada 100.000 personas aumenta a 5 por cada 100.000 personas durante los brotes. Aunque puede observarse en individuos sanos (el 10% de los casos), su prevalencia es mayor en recién nacidos (particularmente en países en vías de desarrollo), embarazadas, ancianos, y en pacientes con alteración de la inmunidad celular (neoplasias, cirrosis, diabetes, trasplantados, enfermos de sida o sometidos a tratamiento inmunodepresor: corticoides, TNF-α, etc. La utilización de antiácidos y/o antagonistas de los

receptores anti-H_2 es un factor predisponente. Se han descrito epidemias en guarderías por consumo de alimentos contaminados y nosocomiales en recién nacidos a partir de la contaminación de materiales. Alrededor del 25%-32% de los casos esporádicos son de presentación nosocomial.

El origen alimentario es el mecanismo de transmisión más frecuente, tanto en los casos esporádicos como epidémicos. Los principales alimentos implicados son la ensalada de col y otros vegetales crudos, la leche no pasteurizada, los quesos tiernos, los productos cárnicos crudos o insuficientemente cocidos (patés, pollo, «perritos calientes»), el pescado ahumado y los alimentos preparados. El largo período de incubación de la enfermedad (2-6 semanas) dificulta la relación entre los brotes o los casos esporádicos y el alimento responsable de los mismos. El ser humano también puede adquirir la infección por contacto directo, como sucede en los veterinarios, los matarifes y los carniceros, a partir de animales infectados, y en el recién nacido durante el parto, a partir de la madre por vía transplacentaria, y en inmunodeprimidos, *L. monocytogenes* podría alcanzar el torrente sanguíneo a partir del estado de portador fecal.

Patogenia

L. monocytogenes es un patógeno intracelular, lo que explica una mayor incidencia de la enfermedad en pacientes con alteraciones de la inmunidad celular y el riesgo de recidiva si el tratamiento es corto. El papel de las inmunoglobulinas como mecanismo protector está poco claro. La puerta de entrada habitual es el aparato digestivo. El riesgo para desarrollar la enfermedad dependerá de: a) la inmunidad del hospedador (disminución de la inmunidad celular); b) la disminución de la acidez gástrica (incrementa el riesgo de infección), y c) factores de virulencia del patógeno: internalinas (fijación a las células), listeriolisina O, una citolisina que destruye la membrana del fagosoma, impidiendo la fagocitosis, y la actina A la movilidad de la bacteria. También, el hierro aumenta la predisposición a la infección, lo que explicaría la asociación con la hemocromatosis y las transfusiones múltiples. Recientemente se ha observado que la cadherina, una proteína epitelial con capacidad de fijación del microorganismo y

presente en abundancia en la barrera hematoencefálica y en la placenta fetal, explicaría la predisposición a afectar a neonatos y a causar meningitis.

Cuadro clínico

Listeriosis del embarazo

La listeriosis se observa predominantemente en el tercer trimestre de la gestación (período de máxima inmunodepresión). En general, la enfermedad es leve y cursa con fiebre, mialgias y síntomas digestivos. La evolución suele ser satisfactoria, con tratamiento antibiótico específico. La diseminación transplacentaria del microorganismo puede producir corioamnionitis, abortos (el 2% de los abortos), parto prematuro o infección precoz en el recién nacido.

Listeriosis neonatal

La *forma precoz* se asocia a corioamnionitis y parto prematuro, y se produce por transmisión transplacentaria. Los síntomas se presentan generalmente antes del tercer día y se manifiestan con un cuadro de sepsis asociado con frecuencia a distrés respiratorio o neumonía (38%), meningitis (24%) y/o lesiones cutáneas en forma de pápulas, que posteriormente pueden ulcerarse, acompañadas o no de conjuntivitis. La forma más grave, denominada *granulomatosis infantoséptica*, cursa con abscesos diseminados que afectan al hígado, el bazo, las glándulas suprarrenales y el pulmón, entre otros, y con una mortalidad superior al 80%.

En la *forma tardía* se ha sugerido que el niño adquiriría *Listeria* durante su paso por el canal del parto (previamente colonizado por el microorganismo). Cursa con mayor frecuencia con meningitis (67%-93%) que con septicemia (17%-95%).

Sepsis

En el adulto, la bacteriemia de origen desconocido es la presentación clínica más frecuente. Afecta generalmente con mayor frecuencia a pacientes inmunodeprimidos, y no se distingue de la sepsis por gramnegativos, aunque excepcionalmente cursa con *shock*.

Infección del sistema nervioso central

En el 30%-50% de las listeriosis se afecta el sistema nervioso central (SNC), generalmente en forma de meningitis y con menor frecuencia con encefalitis, abscesos cerebrales o en la médula espinal; la rombencefalitis, una entidad rara, de mortalidad elevada, cursa con fiebre, cefalea, alteración de la consciencia, convulsiones, parálisis progresiva de los pares craneales inferiores y signos cerebelosos. *Listeria* causa el 2%-5% de las meningitis (el 7%-19% en los ancianos), y es una causa frecuente de meningitis en el inmunodeprimido. La clínica meníngea es de presentación aguda (el 75% de los casos), pero puede ser subaguda, especialmente en los ancianos y los enfermos inmunodeprimidos. Los pacientes suelen presentar fiebre, pero sólo la mitad tienen un síndrome meníngeo. A menudo, el paciente presenta sólo fiebre y cefalea, asociadas o no a alteración de la consciencia, convulsiones (10%-25%) y focalidad neurológica (35%-40%). Por ello, en un enfermo con factores de riesgo (inmunodeprimido) y fiebre sin focalidad infecciosa aparente, estará indicada la punción lumbar ante la mínima alteración neurológica (cefalea inexplicable, alteración del nivel de consciencia), aun en ausencia de síndrome meníngeo.

El LCR suele mostrar una moderada proteinorraquia, y en un tercio, hipoglucorraquia. En la citología se observa una pleocitosis de predominio polimorfonuclear (el 70% de los casos), con un porcentaje considerable de linfocitos (>25%). El rendimiento diagnóstico de la tinción de Gram es bajo (20%-30%).

Desde la introducción de las técnicas de ampliación de ácidos nucleicos, la listeriosis es, en nuestra experiencia, la tercera causa de meningoencefalitis aguda (el 13,6% del total), por lo que el tratamiento empírico de esta entidad deberá cubrir esta eventualidad, si no existe una evidencia clínica de otra etiología.

Infecciones localizadas

La endocarditis subaguda cursa a menudo con embolias sistémicas, afecta generalmente a pacientes con cardiopatía previa y predomina en las válvulas izquierdas. Otras infecciones localizadas son: fascitis necrosante, artritis, osteomielitis e infecciones de prótesis articulares, peritonitis, colecistitis, conjuntivitis, endoftalmitis, miocarditis, infecciones

pleuropulmonares y, recientemente, pielonefritis-prostatitis, y en veterinarios, lesiones cutáneas sin afección sistémica. Excepcionalmente, la listeriosis diseminada se presenta como una hepatitis aguda, cuya histología muestra múltiples microabscesos hepáticos.

L. monocytogenes puede causar una gastroenteritis aguda, con un período de incubación corto (24 h), con o sin vómitos, asociado en el 75% de los casos a fiebre. Generalmente se presenta en forma de brotes. La importancia de este agente patógeno en la etiología de la enteritis aguda esporádica está por esclarecer, ya que en el coprocultivo convencional no se utilizan medios que faciliten su aislamiento.

Diagnóstico

En las formas graves existe leucocitosis neutrofílica (raras veces monocitosis) y la VSG suele estar elevada. Las muestras clínicas obtenidas de cavidades estériles (LCR, sangre, líquido amniótico) serán inoculadas directamente en medios de cultivo convencionales. El diagnóstico se sospechará cuando en pacientes con factores predisponentes (inmunodeprimidos, recién nacidos) se aísle un bacilo grampositivo y se confirmará mediante la identificación del microorganismo. Las técnicas de amplificación de ácidos nucleicos ofrecen buena sensibilidad y especificidad, y han aumentado el rendimiento diagnóstico en las formas meningoencefálicas. Las muestras procedentes de zonas no estériles, los alimentos y las muestras ambientales deben ser enriquecidas (caldos UVM, PALCAM) antes de inocularse en medios selectivos. Las determinaciones serológicas carecen de utilidad diagnóstica.

Diagnóstico diferencial

Además de *L. monocytogenes*, otras infecciones, como la toxoplasmosis, la infección por el estreptococo del grupo B y la sífilis congénita, pueden causar parto prematuro o abortos espontáneos, y el estreptococo del grupo B y *Escherichia coli*, meningitis y/o sepsis neonatal. Si bien *Neisseria meningitidis* y *Streptococcus pneumoniae* son las causas más frecuentes de meningitis bacteriana, *L. monocytogenes* debe considerarse en todo paciente inmunodeprimido con meningitis y/o encefalitis. El tratamiento empírico

deberá incluir un antibiótico activo frente a este microorganismo, dado que *Listeria* es resistente a las cefalosporinas.

Pronóstico

La granulomatosis infantoséptica es frecuentemente mortal a pesar del tratamiento. La mortalidad es similar en las formas con bacteriemia primaria aislada o meningitis (20%-40%). Condicionan un peor pronóstico la edad avanzada, la presencia de bacteriemia asociada a la meningitis, la infección diseminada y/o neoplasia, la administración de un tratamiento antibiótico empírico incorrecto y valores iniciales de transaminasas elevados. La mortalidad es inferior al 10% en la embarazada y prácticamente nula en pacientes sin enfermedad de base.

Tratamiento

Listeria monocytogenes es resistente a todas las cefalosporinas. La ampicilina, en dosis elevadas (12 g/día), o la penicilina son el tratamiento de elección. Aunque los aminoglucósidos son sinérgicos *in vitro* y se habían asociado a los β-lactámicos en las formas graves de la enfermedad (endocarditis, meningitis con bacteriemia), no penetran intracelularmente ni en el SNC, no está esclarecido que reduzcan la mortalidad y pueden aumentar la toxicidad (insuficiencia renal), especialmente en el cirrótico y en el anciano. El cotrimoxazol (15 mg/kg de peso/día de trimetoprim) es la alternativa terapéutica en pacientes alérgicos. Dada su buena biodisponibilidad y penetración en el SNC, se ha utilizado por vía oral para completar el tratamiento en casos seleccionados, tras la pauta i.v. inicial. No se ha establecido si la combinación de cotrimoxazol y ampicilina es más eficaz que la monoterapia. El meropenem es menos eficaz, y la utilización de corticoides en la meningitis parece empeorar el pronóstico.

La duración del tratamiento no está bien establecida. Dos semanas son suficientes para curar la infección en el individuo sano con bacteriemia; en el inmunodeprimido se aconsejan 3 semanas (riesgo de recurrencias). En la meningitis, la duración será de 3 semanas, y en la endocarditis, la rombencefalitis y el absceso cerebral, de 4-6 semanas.

Profilaxis

Los pacientes de riesgo deberán evitar el consumo de alimentos crudos o poco cocidos de origen animal, leche o derivados lácteos no pasteurizados, patés, pescados ahumados, así como quesos poco fermentados. Deberán lavar los vegetales crudos antes de consumirlos y mantener las carnes no cocinadas separadas de frutas y verduras, y de los alimentos ya cocinados o precocinados. No existe una vacuna eficaz. En enfermos inmunodeprimidos, la profilaxis con cotrimoxazol para la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* ha reducido la incidencia de listeriosis.

Infecciones por *Erysipelothrix rhusiopathiae*

Etiología

Erysipelothrix rhusiopathiae es un microorganismo muy difundido en a naturaleza, puede aislarse del suelo, el agua o como comensal en animales, incluidos la dermis del pescado y el tracto digestivo de cerdos sanos. Causa la erisipela porcina y ocasionalmente infecciones en humanos, generalmente cutáneas *(erisipeloide de Rosenbach)*, y más raramente bacteriemia y/o endocarditis.

Es una bacteria grampositiva anaerobia facultativa, inmóvil, no esporulada. Crece en medios enriquecidos. Es catalasa negativa y no hidroliza la esculina.

Epidemiología

La enfermedad es una zoonosis. La transmisión de la enfermedad al ser humano está ligada a la manipulación de carnes o pescados, y afecta a profesionales como veterinarios, granjeros, matarifes, carniceros, pescadores y más raramente en el hogar.

Patogenia

E. rhusiopathiae penetra por la piel a través de abrasiones o punciones cutáneas (frecuentes en los casos relacionados con espinas de pescados), y la infección se localiza fundamentalmente en las manos. Se produce una celulitis con un infiltrado inflamatorio linfocitario y a menudo arteriolitis de los vasos cutáneos. En un 10% la infección progresa, y causa una linfangitis con adenopatía regional reactiva.

Cuadro clínico

La enfermedad predomina en verano-otoño y provoca tres tipos de manifestaciones clínicas:

1. La *forma cutánea localizada* (erisipeloide), en la cual, tras un período de incubación de 2-7 días, se desarrolla, en el lugar de inoculación, una lesión indurada rojo-violácea, dolorosa y en ocasiones vesicular. Posteriormente, la infección se extiende de forma centrífuga mientras cura por el centro. En un tercio de los casos se aprecian adenopatías regionales, y en el 10%, febrícula. Sin tratamiento, la lesión cura espontáneamente en 3-4 semanas.
2. La *forma cutánea generalizada* se observa en el 10% de los casos, y consiste en la progresión de la lesión cutánea en sentido proximal. A menudo se acompaña de fiebre y artralgias, pero los hemocultivos son negativos.
3. La *forma sistémica*, en la que se produce bacteriemia, se asocia en el 75% de los casos a endocarditis infecciosa. La endocarditis por *Erysipelothrix* es generalmente de curso subagudo y en el 60% de los casos asienta sobre válvulas previamente sanas del corazón izquierdo (el 70% en la aórtica). Sólo en un tercio de los pacientes existe el antecedente previo de erisipeloide. La mortalidad es del 40%, y un tercio de los casos requieren un recambio valvular. Excepcionalmente, este microorganismo puede causar artritis, osteomielitis y abscesos cerebrales.

Diagnóstico y diagnóstico diferencial

La forma cutánea se ha de diferenciar de la celulitis estreptocócica y estafilocócica. El antecedente epidemiológico de manipulación de carnes o pescados, la ausencia de supuración, el color rojo-violáceo de la lesión y un dolor desproporcionado al grado de celulitis apoyan el diagnóstico de erisipeloide. Dado que *E. rhusiopathiae* se localiza en la parte profunda de la piel, para aislarlo debe realizarse una biopsia cutánea profunda. El diagnóstico diferencial de la endocarditis se efectuará con las causadas por grampositivos; se sospechará ante un antecedente epidemiológico y se confirmará mediante el aislamiento del *Erysipelothrix* a partir del hemocultivo o por técnicas de amplificación genética.

Tratamiento y profilaxis

Erysipelothrix es uniformemente sensible a los β-lactámicos y generalmente a los macrólidos, la clindamicina y las quinolonas. El tratamiento de elección es la penicilina. En el erisipeloide, se administra penicilina (fenoximetilpenicilina) en dosis de 1 g/día p.o. durante 5 días o una sola dosis de 1.200.000 U por vía i.m de penicilina benzatina. En el paciente alérgico, las alternativas son los macrólidos y las quinolonas. La endocarditis por *E. rhusiopathiae* se trata con penicilina i.v. en dosis de 12-20 millones/día, durante 4-6 semanas.

Como medida profiláctica, deberá recomendarse la utilización de guantes a los profesionales potencialmente expuestos a este microorganismo. Existe una vacuna atenuada, que se ha utilizado para controlar las infecciones por *Erysipelothrix* que afectan a los cerdos.

Infecciones por *Bacillus*

El género *Bacillus* incluye más de 200 especies de bacilos grampositivos ubicuos en la naturaleza, de los cuales destacan en patología humana *B. anthracis* y *B. cereus*.

Infección por Bacillus anthracis (carbunco)

Etiología y epidemiología

El género *Bacillus*, constituido por bacilos grampositivos, aeróbicos estrictos o anaerobios facultativos, forma esporas resistentes a condiciones extremas de temperatura, humedad, rayos ultravioleta, radiaciones y muchos desinfectantes, que pueden permanecer viables durante años. Las especies de *Bacillus* se distribuyen ampliamente por la naturaleza: suelo, agua, polvo y plantas, y en la microbiota intestinal humana y de animales (especialmente herbívoros).

La infección humana, infrecuente en Europa, se adquiere por contacto, ingestión o inhalación de esporas, fundamentalmente por exposición profesional (ganaderos, veterinarios), con animales o sus productos (cuero, lana), previamente contaminados. En las últimas décadas se han utilizado esporas como arma biológica, debido a su fácil cultivo y difusión, su resistencia a las condiciones adversas y a los antibióticos (penicilina), y su elevada letalidad. En EE. UU. se han descrito casos de bioterrorismo relacionados con el envío de cartas con esporas de *B. anthracis*.

Patogenia

La virulencia de *B. anthracis* está relacionada con la producción del antígeno capsular y las exotoxinas: antígeno protector, factor letal y edematoso, reguladas por los plásmidos pXO1 y pXO2, que causarán apoptosis celular, estimulación macrofágica con producción de citocinas responsables del *shock* séptico y aumento del AMPc celular que originarán un edema masivo intra- y extracelular.

Cuadro clínico

El período de incubación es variable: 1-56 días. La forma cutánea es la más frecuente (95%), la respiratoria representa el 5% y la intestinal es excepcional.

Infección cutánea

A los 3-4 días de la exposición se forma la denominada *pústula maligna* (*carbunco* o *ántrax*), una lesión inicialmente pruriginosa, que simula una picadura de un insecto que en 12-36 h se transforma en una úlcera indolora (a diferencia de las piógenas) y rodeada de vesículas, en ocasiones hemorrágicas. La úlcera evoluciona a una escara necrótica central, con intenso edema en la extremidad afecta y adenopatías regionales. Son excepcionales la afección sistémica y la mortalidad. La lesión cura en 7-14 días, pero el edema puede persistir bastante más.

Recientemente se ha descrito, en usuarios de drogas por vía parenteral, secundaria a la contaminación de la heroína por *B. anthracis*, una forma cutánea que cursa con infección local en el lugar de la punción asociada a edema generalizado de la extremidad que progresa rápidamente y cursa con síntomas sistémicos, sepsis y *exitus letalis*.

Infección pulmonar

Tras la inhalación, las esporas transportadas al mediastino por los macrófagos germinarán (en ocasiones hasta 60 días después) y causarán una intensa necrosis hemorrágica. La clínica se inicia a los 3-14 días tras la exposición con fiebre, tos, cefalea y mialgias. A los 2-4 días, bruscamente, se deteriora el estado general, con aparición de disnea, insuficiencia respiratoria, dolor retroesternal, estridor y hemoptisis secundarios a una mediastinitis hemorrágica. Radiológicamente se observa ensanchamiento y adenopatías mediastínicas, infiltrados pulmonares que pueden evolucionar a distrés respiratorio y derrame pleural bilateral. Rápidamente progresa a septicemia, a veces acompañada de meningitis, y el paciente fallece en 3-4 días. La mortalidad oscila entre el 75% y el 100%.

Infección gastrointestinal

Relacionada con el consumo de carne contaminada cruda o poco cocida, cursa con náuseas, vómitos y fiebre, y 2-7 días después con hemorragia

digestiva alta y baja, relacionada con la necrosis de la mucosa intestinal. La mortalidad es del 40%-50%.

Diagnóstico

El diagnóstico se basa en los antecedentes epidemiológicos (exposición profesional). La lesión cutánea es muy típica y debe diferenciarse del ántrax estafilocócico (doloroso), la tularemia y el nódulo de los ordeñadores, entre otros. El diagnóstico microbiológico se realiza mediante cultivo convencional o PCR. La presencia de anticuerpos específicos puede ser de utilidad, aunque el tiempo de seroconversión y la presencia de títulos significativos en individuos vacunados limitan su uso.

Tratamiento

En las formas cutáneas se utiliza penicilina, doxiciclina o quinolonas durante 7-10 días. En las formas sistémicas, especialmente las asociadas al bioterrorismo, por la posible resistencia a la penicilina, se recomienda la combinación de quinolonas (bactericida) + meropenem, con un inhibidor de la síntesis proteica con capacidad para neutralizar la acción de la toxina (linezolid o clindamicina). Las inmunoglobulinas específicas y el raxibacumab, un anticuerpo monoclonal IgG1-γ, han reducido la mortalidad en el animal de experimentación. Sólo están disponibles en algunos países, y no se dispone de estudios adecuados de su eficacia en los humanos.

Profilaxis

En zonas endémicas, el control de la enfermedad se realiza mediante vacunación animal. En individuos con exposición profesional es importante la protección cutánea (guantes, mascarillas). La vacunación (eficacia > 90%) está indicada en profesionales de riesgo (veterinarios, militares). Como profilaxis tras la exposición se recomienda ciprofloxacino 500 mg/12 h p.o. durante 6-8 semanas y vacunación. No será necesario el aislamiento respiratorio (entre humanos, la enfermedad no se transmite por inhalación), pero sí de contacto (si existen lesiones cutáneas). La descontaminación de los materiales se realiza con formaldehído, incineración o autoclave.

Infecciones por *Bacillus cereus*

Bacillus spp. puede causar infecciones graves; *B. cereus* es la especie implicada con mayor frecuencia. Produce diversas exotoxinas necrosantes responsables de su virulencia, entre ellas una cereolisina, una fosfolipasa y una esfingomielinasa con efectos patogénicos similares a la alfatoxina de *Clostridium perfringens.*

Toxiinfección alimentaria

B. cereus, una causa infrecuente de toxiinfección alimentaria, produce dos formas clínicas, una *diarreica*, debida a una enterotoxina termolábil, y otra *emetizante*, causada por la toxina emética (termorresistente). La *forma emética* de período de incubación corto (0,5-1 h) y relacionada con ingesta de arroz frito y otros productos que contienen almidón cursa con náuseas y/o vómitos, que se autolimitan sin requerir tratamiento antibiótico. La *forma diarreica*, con un período de incubación de 8-16 h, y relacionada con la ingesta de carne, lácteos, pescados y vegetales, cursa sin fiebre y con dolor abdominal y diarrea acuosa sin moco ni sangre; se autolimita también en 12-24 h sin antibióticos.

La detección de más de 10^5 UFC de *B. cereus*/g de alimento es diagnóstica; sin embargo, su detección en las heces no tiene significado debido a su ubicuidad. La detección de la toxina emética es difícil, y la de la enterotoxina en las heces se realiza mediante técnicas comerciales (enzimoinmunoanálisis, aglutinación en látex).

Infección ocular

B. cereus causa infección ocular relacionada con traumatismos penetrantes, cirugía ocular, uso de lentes de contacto y, excepcionalmente, por vía hematógena (drogadictos). Se manifiesta por dolor, signos inflamatorios y edema corneal, y produce una panoftalmitis rápidamente progresiva con ceguera irreversible, si no se actúa precozmente. El tratamiento consistirá en la práctica de una vitrectomía precoz y la administración intraocular de vancomicina.

Infección musculoesquelética

Está relacionada habitualmente con traumatismos asociados a fractura abierta. Cursa desde una infección superficial de la herida hasta un cuadro grave, similar a una fascitis necrosante (por exotoxinas), con extensa destrucción muscular y de las fascias, acompañadas de síntomas sistémicos (taquicardia, taquipnea), que puede evolucionar a fallo multiorgánico y al fallecimiento del paciente. Debe sospecharse en heridas con mala evolución al tratamiento con β-lactámicos (algunas especies producen β-lactamasas de espectro extendido). El tratamiento consiste en practicar un desbridamiento quirúrgico amplio y en la administración de un glucopéptido. Aunque la clindamicina y los carbapenemes suelen ser activos, no se recomiendan empíricamente, ya que se han documentado fracasos causados por cepas resistentes.

Otras infecciones por *Bacillus*

La mayoría de *Bacillus* spp. se consideran microorganismos saprofitos. Sin embargo, se ha descrito un número creciente de infecciones causadas por estos microorganismos, como bacteriemias en drogadictos, infecciones asociadas a cuerpos extraños (sepsis por catéter o relacionadas con hemodiálisis, meningitis asociada a derivaciones del SNC) o en neutropénicos, y/o tras quimioterapia. La mayoría de estas infecciones son poco graves y su tratamiento contemplará la retirada del cuerpo extraño y/o la administración de vancomicina o clindamicina, al ser los β-lactámicos poco activos.

Infecciones por *Corynebacterium* spp.

El género *Corynebacterium* está constituido por bacilos aerobios grampositivos, no esporulados, inmóviles y pleomórficos, con una característica disposición en empalizada o en letras chinas, en las preparaciones microscópicas. Hace pocos años, sólo *Corynebacterium diphtheriae* era considerado patógeno para el ser humano. En la actualidad, otras bacterias con morfología corineforme, denominadas *difteroides o difteromórficas*, tienen un papel creciente en la patología infecciosa, especialmente en pacientes inmunodeprimidos y/o en portadores de implantes.

Difteria

Etiopatogenia

La difteria está causada fundamentalmente por *C. diphtheriae*. Otras especies de corinebacterias, como *C. ulcerans* y *C. pseudotuberculosis*, pueden causar un cuadro clínico similar. *C. diphtheriae* invade fundamentalmente la mucosa de las vías respiratorias superiores y, excepcionalmente, la piel (especialmente, *C. ulcerans*). Algunas cepas secretan, en la puerta de entrada (faringe, amígdalas, laringe y fosas nasales), exotoxinas termolábiles, de naturaleza proteica, que, al destruir las células del epitelio, facilitan la formación de las seudomembranas (también pueden formarlas las cepas no productoras de toxina); tras acceder al torrente circulatorio, pueden dañar el músculo cardíaco (miocarditis), los nervios (polineuritis), el riñón (necrosis tubular) y las glándulas suprarrenales. En los tejidos afectados se aprecia inicialmente edema e hiperemia seguidos de degeneración de las células parenquimatosas con infiltración grasa, más tarde necrosis y finalmente fibrosis. Su producción es inducida por un bacteriófago, portador del gen responsable de su codificación.

Epidemiología

El ser humano es el único reservorio de *C. diphtheriae*, el cual se transmite de persona a persona a partir de las secreciones respiratorias o por contacto cutáneo, o por contacto directo con animales *(C. ulcerans).* El período de incubación es de 1-10 días, y la enfermedad predomina en los países templados, en los meses fríos, en los niños (> 80% de los casos) y en los colectivos con nivel socioeconómico bajo (escasa higiene y hacinamiento). Con la introducción de la vacunación sistemática en la infancia, la incidencia descendió radicalmente en los países desarrollados y aumentó el porcentaje de casos en los adultos, en relación directa con una incorrecta revacunación. La difteria es aún endémica en países subdesarrollados (Asia, África, Sudamérica), con lo cual, si se abandona la vacunación sistemática, pueden aparecer brotes epidémicos, como sucedió en la antigua Unión Soviética, donde a partir de 1990 se detectaron más de 150.000 casos. La enfermedad ha reaparecido en España y otros países europeos en relación con la disminución en las tasas de vacunación de la población y la inmigración.

Cuadro clínico

Cuando afecta a las fosas nasales, la difteria causa obstrucción y un exudado mucopurulento. La afección faríngea cursa con odinofagia y disfagia; se aprecia una membrana grisácea con tendencia a coalescer (seudomembranas) y a invadir los pilares amigdalinos, el paladar, la úvula y, excepcionalmente, la nariz, la laringe y el árbol traqueobronquial. Las seudomembranas están muy adheridas y suelen presentar hemorragias cuando se despegan. Es frecuente la palpación de adenopatías laterocervicales bilaterales anteriores. En las formas graves se aprecia un hedor fétido, signos de obstrucción del tracto respiratorio superior (disnea, estridor) y edema doloroso del cuello (cuello de búfalo). La fiebre elevada, a diferencia de en la faringitis estreptocócica, es excepcional.

Las manifestaciones sistémicas más frecuentes son las cardíacas, que se presentan 1-2 semanas después con palidez, taquicardia, hipotensión, *shock* y/o arritmias o bloqueo cardíaco. La afección neurológica es más tardía (3-5 semanas) y se inicia con disfonía, disfagia, dificultad en la visión y, en las formas graves, parálisis de los nervios motores craneales, los músculos respiratorios y abdominales, asociados o no a cuadriplejía, que puede

condicionar la necesidad de ventilación asistida. Tardíamente puede observarse una polineuropatía sensitiva dolorosa de las extremidades, que suele asociarse a síntomas de disfunción autonómica.

La mortalidad es del 3%-12% y está relacionada con el retraso diagnóstico, la presencia de obstrucción de la vía respiratoria, la miocarditis, el alcoholismo o la edad avanzada. La mitad de los pacientes que fallecen presentan neumonía, y es frecuente la tromboembolia pulmonar. En los inmunizados, la gravedad de la enfermedad y las complicaciones son menores. La forma cutánea, con mayor frecuencia causada por *C. ulcerans y C. pseudotuberculosis*, suele afectar a individuos de áreas tropicales con otra dermatosis cutánea asociada, que actúa como predisponente. Cursa con úlceras en sacabocados, bien delimitadas, cubiertas de una membrana necrótica, que impiden su curación. *C. diphtheriae*, especialmente las cepas no toxicogénicas, también puede producir endocarditis, artritis, endoftalmitis, osteomielitis y abscesos cerebrales.

Diagnóstico

El diagnóstico se realiza ante una clínica sugestiva (seudomembranas) y el aislamiento de *C. diphtheriae* en el cultivo del exudado nasal y/o faríngeo; aunque puede cultivarse en agar sangre, crece mejor en medios especiales (medio de agar telurito o el de Löffler). El aislamiento de *C. diphtheriae* en un paciente sin manifestaciones clínicas será definido como estado de portador. La producción de toxina puede detectarse por distintos procedimientos (test de Elek o inmunodifusión, PCR o enzimoinmunoanálisis). La detección del gen de la toxina por PCR puede ser de utilidad en pacientes con tratamiento antibiótico previo.

Tratamiento

La difteria del aparato respiratorio requiere ingreso hospitalario. La medida terapéutica más eficaz es la administración de antitoxina diftérica, que deberá ser lo más precoz posible, ya que sólo neutraliza la toxina circulante y no la ligada a los tejidos. La dosis de 20.000 a 100.000 UI, por vía intramuscular o endovenosa, dependerá de la gravedad, la extensión y la evolución del cuadro clínico. Dado que la toxina se obtiene del suero de

caballo, deberá realizarse previamente una prueba de sensibilidad. Los antibióticos evitan la producción de nueva toxina, erradican *C. diphtheriae* tanto del paciente como del portador y evitan su transmisión a un individuo susceptible. La eritromicina y la penicilina G sódica durante 10-14 días son los antibióticos de elección. Debe aislarse al paciente, e identificar los casos secundarios y los portadores asintomáticos; se recomienda documentar la erradicación de *C. diphtheriae* en dos cultivos sucesivos practicados tras retirar la antibioticoterapia.

Dado que la difteria no siempre confiere inmunidad permanente, el paciente deberá ser vacunado. Los pacientes con riesgo de obstrucción de la vía respiratoria deberán ser controlados por si requieren intubación, y los casos con miocarditis precisarán monitorización electrocardiográfica para detectar arritmias y bloqueos. Se aconseja profilaxis antitrombótica, especialmente en pacientes con complicaciones neurológicas.

Profilaxis

Se inicia a los 2 meses de vida con la vacuna triple bacteriana frente a la difteria, el tétanos y la tos ferina (DTPa), seguida de dosis periódicas de recuerdo en función del calendario vacunal del país o la comunidad. La prevención de brotes se realiza con el aislamiento estricto del paciente y el estudio adecuado de los contactos.

Infecciones por corinebacterias no diftéricas

Este grupo de corineformes está formado por los géneros *Corynebacterium*, *Arcanobacterium*, *Brevibacterium*, *Dermabacter*, *Microbacterium*, *Rothia*, *Turicella*, *Arthrobacter* y *Oerskovia*, entre otros. La distribución de estas bacterias es amplia, al aislarse en el suelo, el agua y como parte de la microbiota de la piel y las mucosas del ser humano y los animales. Aunque con frecuencia consideradas contaminantes, se ha subrayado cada vez más el papel de estas bacterias como patógenos humanos. Causan infecciones comunitarias (faringitis y abscesos parafaríngeos, linfadenitis, infecciones odontógenas, genitourinarias, cutáneas, como abscesos mamarios, hidrosadenitis, onfalitis, osteomielitis y endocarditis) o nosocomiales, que afectan fundamentalmente a pacientes inmunodeprimidos y/o portadores de

cuerpos extraños (catéteres vasculares o de diálisis, prótesis cardíacas y ortopédicas, sondas urinarias), por su capacidad de formar biopelículas, y en general sometidos a presión antibiótica previa. Su identificación suele realizarse mediante espectrometría de masas (MALDI-TOF) y/o secuenciación del gen ARNr 16S. A continuación se tratan algunos casos relevantes.

Infecciones por *Corynebacterium jeikeium*

Denominado anteriormente *Corynebacterium JK* del CDC, este microorganismo, colonizante de la piel, causa infecciones nosocomiales en pacientes expuestos a múltiples antibióticos, como bacteriemia en pacientes con neutropenia prolongada, e infecciones asociadas a cuerpos extraños. Es resistente a los β-lactámicos, y la vancomicina es el tratamiento de elección. La curación de la infección suele requerir la retirada del cuerpo extraño infectado.

Infecciones por *Corynebacterium urealyticum*

Anteriormente conocido como *corinebacteria del grupo D2 del CDC*, coloniza la piel del 25%-37% de los pacientes hospitalizados y tiene una importante actividad ureásica, por lo que facilita la formación de cristales de fosfato amónico-magnésico. Afecta a pacientes con manipulaciones urinarias previas y/o a portadores de catéteres urinarios; causa ulceraciones de la mucosa vesical y una cistitis incrustante. En trasplantados renales puede provocar pielonefritis y cálculos en la pelvis renal susceptibles de ocasionar la destrucción del órgano. Debe sospecharse su existencia en pacientes con factores de riesgo, con orina alcalina. Para su detección, al ser un microorganismo de crecimiento lento, la incubación del urocultivo deberá prolongarse. También puede causar endocarditis, sepsis, peritonitis, neumonía, osteomielitis e infecciones de partes blandas. La vancomicina y las quinolonas (si la bacteria es sensible) son el tratamiento de elección. Se aconseja retirar el catéter urinario. La cistitis a menudo requerirá la resección endoscópica de las incrustaciones. Pueden ser útiles los lavados con soluciones ácidas o con inhibidores de la actividad ureásica.

Infecciones por otros difteromorfos

Otras bacterias difteromórficas pueden producir casos aislados de infecciones en distintas localizaciones. Así, entre las corinebacterias, *C. ulcerans* causa faringoamigdalitis e infecciones cutáneas, y *C. pseudotuberculosis,* una linfadenitis granulomatosa supurativa. Algunas cepas pueden producir toxina diftérica y causar un cuadro indistinguible de la difteria. *C. pseudodiphtheriticum* se ha asociado a endocarditis protésica e infecciones respiratorias en pacientes inmunodeprimidos; *C. minutissimum,* con eritrasma, endocarditis, abscesos e infecciones de catéteres vasculares; *C. kroppenstedtii,* con mastitis granulomatosa y abscesos mamarios; *C. macginleyi,* con conjuntivitis, úlcera corneal, endocarditis y absceso aórtico, y *C. striatum,* un colonizante de la piel y las mucosas, se asocia con infección respiratoria en bronquíticos crónicos evolucionados y en trasplantados pulmonares (particularmente en los portadores de *stents* metálicos), bacteriemia, endocarditis, peritonitis, conjuntivitis, infecciones cutáneas, osteoarticulares y de catéteres. Entre el género *Arcanobacterium, A. haemolyticum* causa faringitis en gente joven, asociada a menudo a exantema cutáneo, infecciones de heridas cutáneas y, excepcionalmente, bacteriemia y/o endocarditis, y *A. pyogenes,* agente causante de la mastitis bovina, con infecciones cutáneas (relacionadas con úlceras crónicas o fracturas abiertas) y más raramente infecciones abdominales, bacteriemia o mastoiditis. *Brevibacterium,* implicada como responsable del mal olor de los pies cuando el ambiente es húmedo, causa sepsis de catéter en inmunodeprimidos y excepcionalmente meningitis o peritonitis asociada a diálisis peritoneal. El género *Rothia,* habitante de la cavidad oral, puede causar endocarditis sobre válvula nativa y protésica, espondilitis, bacteriemia e infecciones respiratorias.

El papel patógeno de estos microorganismos es difícil de establecer, ya que, con frecuencia, su crecimiento en los cultivos es interpretado como contaminante. Un cultivo debe considerarse clínicamente significativo cuando se aíslan en un líquido estéril (LCR, sinovial), en más de un hemocultivo, en cultivo monomicrobiano o en varias muestras de una misma localización anatómica. La observación de bacilos grampositivos corineformes en el examen microscópico de una secreción purulenta puede contribuir a la interpretación del cultivo.

Dado que es frecuente la resistencia a los β-lactámicos, los macrólidos y las quinolonas, el tratamiento empírico de las infecciones graves se realiza

con glucopéptidos; el linezolid, la daptomicina y la tigeciclina son generalmente activos.

Infecciones por *Rhodococcus* spp.

Rhodococcus equi, un microorganismo intracelular, de la familia de las *Nocardiaceae*, que habita en el suelo y en diversos herbívoros, es el agente implicado con mayor frecuencia en la enfermedad humana. Afecta especialmente a pacientes con HIV con cifras muy bajas de CD4, y más raramente a trasplantados y otros inmunodeprimidos. La enfermedad se adquiere por vía inhalatoria y causa enfermedad respiratoria, cuyo curso suele ser subagudo, con tos asociada a expectoración, en ocasiones hemoptoica, febrícula y afectación del estado general. Radiológicamente suele apreciarse una neumonía necrosante, lesiones nodulares y/o imágenes cavitadas, únicas o múltiples, que pueden semejar una tuberculosis, una aspergilosis o una nocardiosis pulmonar. El 20% de los pacientes presentan manifestaciones extrapulmonares en forma de meningitis o abscesos cerebrales, osteomielitis, adenitis y abscesos cutáneos, entre otras. La mortalidad es superior al 50%. En los pacientes con infección por el HIV el hemocultivo puede ser positivo, pero la muestra idónea para su detección es la respiratoria. Recientemente, *Rhodococcus* spp. se ha asociado también a infecciones de cuerpo extraño (catéteres endovasculares o de diálisis, derivaciones ventriculoperitoneales), infecciones cutáneas, oculares u osteoarticulares traumáticas, o bacteriemia en el neutropénico.

La curación en el inmunodeprimido es difícil, al ser un microorganismo intracelular, y requiere tratamiento antibiótico prolongado y a menudo la exéresis del tejido infectado. Se combinarán dos o tres antibióticos, y los más activos son los carbapenemes, los glucopéptidos, los macrólidos, la rifampicina, el linezolid y los aminoglucósidos. Las fluoroquinolonas (levofloxacino, moxifloxacino) pueden ser útiles. En el HIV se recomienda tratamiento supresor hasta la recuperación inmunológica del paciente.

Infecciones por *Gardnerella vaginalis*

Gardnerella vaginalis se detecta, en muestras vaginales, en el 15%-69% de las pacientes sin infección vaginal. Está casi siempre presente en pacientes con vaginosis bacteriana, como parte de la microbiota local. El metronidazol o la clindamicina p.o. o intravaginal son los antibióticos de elección. No es preciso tratar a la pareja. Las infecciones extravaginales por *G. vaginalis* son excepcionales y, cuando causan bacteriemia, esta suele estar relacionada con la presencia de endometritis posparto, corioamnionitis o abortos sépticos. Los β-lactámicos son el tratamiento de elección.

Bibliografía especial

Charlier C, Leclercq A, Cazenave B, Pilmis B, Lopes A, Maury MM, et al. Clinical features and prognostic factors of listeriosis: The MONALISA national prospective cohor study. *Lancet Infect Dis*. 2017;17(5):510–519.

Hendricks KA, Wright ME, Shadomy SV, Bradley JS, Morrow MG, Pavia AT, et al. Centers for disease control and prevention expert panel meetings on prevention and treatment of anthrax in adults. *Emerg Infect Dis*. 2014;20: doi: 10.3201/eid2002.130687.

Kim R, Reboli AC. Other coryneform bacteria and Rhodococci. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2015;2773-82.

Lopez-Sanchez C, Sulleiro E, Bocanegra C, Codina G, Sanz I, Esperalba J, et al. Infectious encephalitis: utility of a rational approach to aetiological diagnosis in daily clinical practice. Eur J Clin MicrobiolInfect Dis 36:641-8.

Thonnings S, Knudesn JD, Schoenheyder HC, Sogaard M, Arpi M, Gradel KO, et al. Antibiotic treatment and mortality in patients with Lysteria meningitis or bacteremia. *Clin Microb Infect*. 2016;22:725–730.

260

Infecciones causadas por bacterias anaerobias no esporuladas

N. Larrosa Escartín

Etiología

Las bacterias anaerobias forman parte predominante de la microbiota normal de la orofaringe, el tubo digestivo, la vagina e incluso la piel, e intervienen en funciones beneficiosas como la prevención de la colonización por microorganismos patógenos, la digestión de los alimentos o la estimulación del sistema inmunitario. La mayoría de las infecciones que producen son polimicrobianas y se localizan en la proximidad de sus respectivos hábitats naturales, aunque también pueden ocasionar enfermedad por diseminación hematógena. Las bacterias anaerobias no esporuladas que se relacionan con mayor frecuencia con infecciones en los seres humanos pertenecen a los géneros *Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Porphyromonas*, *Prevotella* y *Peptostreptococcus.* Estas bacterias no poseen por sí mismas casi capacidad patógena, por lo que actúan como agentes de infección oportunista endógena. En este capítulo no se refieren las infecciones por especies del género *Clostridium* (bacterias anaerobias esporuladas) ni por *Actinomyces* spp. (v. caps. 261, Infecciones causadas por clostridios, y 262, Infecciones causadas por *Actinomyces* y *Nocardia*).

Clasificación

Los progresos en los métodos de identificación microbiana han acarreado grandes cambios en la taxonomía y la nomenclatura de las bacterias anaerobias. Sobre la base de las técnicas genéticas se han descrito nuevos géneros y especies, y se han reclasificado otras ya existentes, cuyo hábitat se describe en la tabla 260-1. El microbioma humano está compuesto, principalmente, por bacterias de hábitat anaerobio, por lo que la mayoría de las especies recientemente descritas en estudios de metagenómica no se relacionan con infección y no se incluyen en este capítulo.

Tabla 260-1

Hábitat de las principales bacterias anaerobias no esporuladas de interés clínico*

Boca y faringe	**Cocos grampositivos**
	Parvimonas (P. micra)
	Peptostreptococcus: P. anaerobius, P. stomatis
	Finegoldia (F. magna)
	Anaerococcus, Atopobium
	Cocos gramnegativos
	Veillonella, Megasphaera, Anaeroglobus (A. geminatus)
	Bacilos grampositivos
	Eubacterium y especies relacionadas, *Atopobium, Olsenella, Bifidobacterium, Actinomyces, Lactobacillus, Cutibacterium, Pseudopropionibacterium (P. propionicum), Slackia, Scardovia, Parascardovia (P. denticolens), Alloscardovia, Filifactor, Mogibacterium, Pseudoramibacter (P. alactolyticus), Bulleidia (B. extructa), Solobacterium (S. moorei)*
	Bacilos gramnegativos
	Prevotella Pigmentadas: *P. melaninogenica, P. intermedia, P. denticola* No pigmentadas: *P. oris, P. buccae, P. oralis*
	Porphyromonas Pigmentadas: *P. endodontalis, P. gingivalis* No pigmentadas: *P. catoniae*
	Fusobacterium: F. nucleatum, F. necrophorum
	Bacteroides no grupo *fragilis, Tannerella (T. forsythia), Leptotrichia, Selenomonas*
Tubo digestivo	**Cocos grampositivos**
	Peptostreptococcus, Blautia, Murdochiella (M. asaccharolytica), Finegoldia, Anaerococcus, Peptococcus, Parvimonas, Coprococcus, Ruminococcus
	Cocos gramnegativos
	Veillonella, Acidaminococcus, Megasphaera
	Bacilos grampositivos
	Bifidobacterium, Eggerthella, Eubacterium, Bifidobacterium,

	Lactobacillus, Cutibacterium, Pseudopropionibacterium, Catabacter (C. hongkongensis)
	Bacilos gramnegativos
	Bacteroides: B. fragilis, B. thetaiotaomicron, B. ovatus, B. vulgatus, B. uniformis
	Parabacteroides: P. distasonis, P. merdae
	Porphyromonas: P. asaccharolytica, P. uenonis, P. gingivalis
	Fusobacterium: F. nucleatum, F. mortiferum, F. varium
	Bilophila, Alistipes, Dialister, Leptotrichia, Desulfovibrio, Selenomonas, Sneathia (S. sanguinegens)
Aparato genital	**Cocos grampositivos**
	Peptococcus, Peptostreptococcus, Murdochiella, Parvimonas, Finegoldia, Anaerococcus, Peptoniphilus
	Cocos gramnegativos
	Veillonella, Acidaminococcus, Megasphaera
	Bacilos grampositivos
	Lactobacillus, Atopobium, Mobiluncus, Bifidobacterium, Eubacterium, Cutibacterium, Alloscardovia, Olegusella (O. massiliensis), Collinsella
	Bacilos gramnegativos
	Prevotella: P. bivia, P. disiens
	Porphyromonas: P. asaccharolytica, P. uenonis
	Fusobacterium, Bacteroides grupo *fragilis, Leptotrichia, Sneathia*
Piel	**Cocos grampositivos**
	Finegoldia, Peptoniphilus, Peptococcus, Anaerococcus, Peptostreptococcus, Blautia
	Bacilos grampositivos
	Cutibacterium: C. acnes, C. avidum
	Propionibacterium (P. namnetense)

* Entre paréntesis se señalan las especies únicas dentro del género.

Entre los cocos grampositivos anaerobios destacan por su importancia *Peptostreptococcus, Peptococcus niger, Finegoldia magna, Parvimonas micra, Anaerococcus* y *Peptoniphilus.* También pertenecen a este grupo *Atopobium, Blautia, Coprococcus, Ruminococcus* y *Murdochiella.*

Los cocos gramnegativos anaerobios de interés clínico pertenecen sobre todo al género *Veillonella* y rara vez causan infección. Otros géneros

descritos son *Acidaminococcus, Anaeroglobus, Megasphaera* y *Negativicoccus.*

Los bacilos gramnegativos anaerobios que se aíslan con mayor frecuencia como causantes de infección pertenecen fundamentalmente a cinco géneros: *Bacteroides, Parabacteroides, Prevotella, Porphyromonas* y *Fusobacterium.* El género *Bacteroides* comprende más de 90 especies y subespecies que se encuentran en el intestino, particularmente en el colon. El grupo *Bacteroides fragilis* incluye las especies *B. fragilis, B. thetaiotaomicron, B. ovatus, B. uniformis* y *B. vulgatus,* entre otros. Dentro de las especies del género *Parabacteroides* destaca *P. distasonis.* El género *Prevotella* está compuesto por especies pigmentadas y no pigmentadas, como *P. melaninogenica, P. intermedia, P. denticola, P. bivia* y *P. disiens.* El género *Porphyromonas* incluye 17 especies, 7 de las cuales son de origen humano: *P. asaccharolytica, P. endodontalis, P. gingivalis, P. catoniae, P. bennonis, P. somerae* y *P. uenonis.* Dentro del género *Fusobacterium* cabe destacar *F. nucleatum* y *F. necrophorum*. Otros géneros actualmente descritos son *Bilophila, Sneathia, Sutterella, Alistipes, Leptotrichia, Dialister, Desulfovibrio, Tannerella* y *Selenomonas.* Algunas especies de *Fusobacterium, Bilophila* y *Sutterella* se han asociado con enfermedad inflamatoria intestinal o cáncer de colon.

Entre los bacilos grampositivos no esporulados, destacan los géneros *Cutibacterium, Propionibacterium, Pseudopropionibacterium* y *Lactobacillus,* además de otras especies que carecen prácticamente de capacidad patogénica como *Bifidobacterium, Scardovia, Parascardovia, Alloscardovia* y *Eubacterium.* Otros géneros descritos son *Eggerthella, Atopobium, Olsenella, Collinsella, Mobiluncus, Catabacter, Filifactor, Slackia, Mogibacterium, Pseudoramibacter, Bulleidia, Solobacterium* y *Olegusella.*

Patogenia

Las bacterias anaerobias generalmente carecen de factores de virulencia que les permitan invadir espontáneamente los tejidos próximos o traslocar a la sangre para producir sepsis, por lo que las infecciones que producen son generalmente consecuencia de la ruptura espontánea, traumática o inflamatoria de las barreras mucosas que separan su hábitat natural de lugares habitualmente estériles. La coexistencia de bacterias anaerobias facultativas (enterobacterias y enterococos), que consumen el oxígeno del medio ambiente, favorece el crecimiento y la propagación de estas especies.

Cuadro clínico

Las manifestaciones clínicas de las infecciones por bacterias anaerobias dependen esencialmente de su localización anatómica, así como de los factores predisponentes y desencadenantes y, en definitiva, de las bacterias involucradas. A continuación, se presentan las más importantes.

Infección de la boca y el cuello

La caries dental se ha relacionado con la presencia de múltiples especies, entre las que destacan *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Scardovia*, *Parascardovia denticolens*, *Mogibacterium*, *Selenomonas*, *Veillonella* y otras especies de anaerobios comprendidas dentro del género *Actinomyces* spp.

Las infecciones relacionadas con endodoncias y los abscesos periapicales que pueden producirse a través de las caries son frecuentes. La inflamación crónica del espacio periodontal, o periodontitis, se manifiesta por pérdida del ligamento e incremento del espacio alveolar. Pueden producirse abscesos periodontales, que son la causa más frecuente de la pérdida de los dientes en los adultos. En este caso, las principales bacterias asociadas son *Parvimonas micra*, *Anaeroglobus geminatus*, *Megasphaera*, *Cutibacterium*, *Pseudopropionibacterium propionicum*, *Prevotella*, *Bacteroides* no grupo *fragilis*, *Porphyromonas endodontalis* y *Fusobacterium nucleatum*, junto con *Anaerococcus prevotii*, *Dialister invisus* y bacilos grampositivos, como *Filifactor alocis*, *Slackia*, *Pseudoramibacter alactolyticus*, *Bulleidia extructa*, *Solobacterium moorei* y *Olsenella*.

La gingivitis es un proceso inflamatorio de las encías, frecuente y en el que participa también la microbiota aerobia. El proceso puede ser agudo o crónico, y se caracteriza por la tumefacción de las encías, que están eritematosas y sangran fácilmente. En la gingivitis ulcerosa necrosante de evolución rápida (*angina de Plaut-Vincent* o *boca de trinchera*) que se presenta en pacientes desnutridos o con sida, aparecen depapiladas, ulceradas y sangran, son dolorosas y el paciente percibe un sabor desagradable y sufre halitosis. En las formas graves puede haber afección

del estado general, fiebre y adenomegalias satélites, así como afección del hueso. Se aíslan estreptococos del grupo viridans, actinomices, *F. nucleatum*, *P. melaninogenica*, *V. parvula* y *Treponema vincentii*. Una forma excepcionalmente grave y rápidamente evolutiva es el *cancrum oris* o noma, que evoluciona hacia la estomatitis ulcerativa y gangrenosa, y deja como secuela extensas lesiones residuales. Este proceso es frecuente en pacientes con leucemia y en niños mal nutridos tras una infección vírica. Se atribuye a la presencia simultánea de *F. necrophorum* y *P. intermedia*.

Las infecciones faríngeas y periamigdalares necrosantes están causadas por microbiota variada con presencia de anaerobios, preferentemente *F. necrophorum*. Cursan con dolor faríngeo, fiebre y adenomegalias, y se acompañan de halitosis. Se producen sobre todo en personas desnutridas y granulocitopénicos, y se han relacionado con la colocación de *piercing* en la lengua. Si la infección se extiende a las áreas contiguas de la boca y el cuello y afecta al espacio profundo sublingual, submandibular, parotídeo, latero y/o retrofaríngeo, puede producir cuadros clínicos graves, como la angina de Ludwig, en los que se observa tumefacción, desplazamiento de la lengua e incluso compromiso de la vía aérea, dolor intenso y fiebre alta. Pueden afectarse los vasos contiguos, produciéndose trombosis o erosiones. Los abscesos faríngeos por anaerobios pueden ocasionar tromboflebitis supurada de la vena yugular interna, que se acompaña de bacteriemia y embolia pulmonares, cerebrales o cardíacas, para constituir el *síndrome de Lemierre*. El agente causal más frecuente de este síndrome es *F. necrophorum*.

Otras infecciones posibles son la sinusitis crónica y la otitis media crónica supurativa.

Infección pleuropulmonar

Las infecciones pulmonares por anaerobios suelen ser consecuencia de la aspiración de las secreciones orofaríngeas que se producen en personas con trastornos neurógenos de la deglución, en el coma, en pacientes portadores de sonda nasogástrica, en intubados o en los que se ha producido una obstrucción de la vía respiratoria, así como en pacientes con infecciones periodontales graves o con una neoplasia de pulmón. La neumonía por aspiración presenta una evolución tórpida, caracterizada por febrícula y

malestar general, y un esputo que puede evolucionar hacia una forma fétida al formarse el absceso. Aunque su diferenciación de las neumonías de otro origen puede ser difícil, la identificación de factores predisponentes y la presencia de otros caracteres habituales en este cuadro, como el curso subagudo y posteriormente la cavitación, son sugerentes de esta etiología. Los agentes que se asocian con mayor frecuencia son *Porphyromonas*, *Prevotella* y *Peptostreptococcus*, junto con otros anaerobios propios de la cavidad oral, asociados frecuentemente a estreptococos *viridans* y hemófilos. En la neumonía por aspiración en pacientes hospitalizados, sometidos a ventilación asistida o que han recibido tratamiento antibiótico previo, la microbiota anaerobia se asocia a enterobacterias, *Pseudomonas aeruginosa* y otros bacilos gramnegativos. El absceso pulmonar suele desarrollarse como complicación de la enfermedad periodontal, mientras que los empiemas pleurales suelen aparecer en las infecciones pulmonares de larga evolución.

Absceso cerebral y otras infecciones del sistema nervioso central

Los abscesos cerebrales pueden producirse en una gran variedad de situaciones, como la extensión de infecciones contiguas (mastoiditis, otitis, sinusitis o infecciones dentales), tras un traumatismo craneal o una intervención neuroquirúrgica, o por vía hematógena en pacientes con un absceso de pulmón o una endocarditis bacteriana. También pueden observarse en pacientes sometidos a trasplante, granulocitopénicos o con sida, por lo que su etiología es muy variada. En los abscesos producidos por contigüidad o de origen pulmonar, la presencia de anaerobios es muy frecuente, y se aísla *Prevotella*, *Porphyromonas* y *Fusobacterium* junto con cocos anaerobios, estreptococos del grupo *viridans* y bacilos grampositivos anaerobios (*Cutibacterium*, *Eubacterium* y *Actinomyces*), mientras que en los secundarios a traumatismo o neurocirugía hay que descartar la presencia de *Staphylococcus aureus* y, en los pacientes inmunodeprimidos, gérmenes oportunistas, como las nocardias. El curso clínico es muy variado según la focalidad y la respuesta frente a la infección. Los síntomas generales pueden ser escasos o inexistentes, y la clínica, y en particular los síntomas

focales neurológicos, tiene relación con el tamaño y la localización del absceso (v. cap. 173, Infecciones del sistema nervioso central). Otras infecciones a las que pueden dar lugar son el empiema subdural y el absceso epidural. Especies como *Veillonella parvula* se han relacionado con meningitis.

Infección intraabdominal

Pueden tratarse de peritonitis difusas o dar lugar, a lo largo de la evolución, a abscesos de diferente localización (subfrénicos, pélvicos o retroperitoneales). Su característica común es que son secundarias a la ruptura de un órgano infectado (apendicitis, diverticulitis, enfermedad inflamatoria intestinal) o más frecuentemente a la salida del contenido intestinal tras una herida perforante, una intervención quirúrgica o una neoplasia. El dolor abdominal y la fiebre suelen ser constantes. La microbiota es abundante y variada, e incluye especies anaerobias y aerobias, como *B. fragilis*, *B. thetaiotaomicron*, *Prevotella*, *Fusobacterium* y *Peptostreptococcus*, así como enterobacterias, *P. aeruginosa*, estreptococos, enterococos y *Candida.* En el absceso hepático y en la tiflitis del paciente neutropénico también se encuentra una microbiota anaerobia con presencia de diversas especies de *Bacteroides* y *Clostridium.*

Infección del aparato genital femenino

Además de las infecciones de transmisión sexual causadas por gonococo y clamidia, existe un número variado de situaciones en las que puede producirse una infección por la microbiota vaginal o por la microbiota perineal. Así sucede en los abscesos de Bartholin, las endometritis, las salpingitis, el absceso tuboovárico y pélvico, la enfermedad inflamatoria pélvica, la amnionitis, e incluso en los abortos sépticos y las infecciones que complican la cirugía ginecológica o el parto. La microbiota mixta que causa estas infecciones está formada por *Prevotella*, junto con *Peptostreptococcus*, *Anaerococcus*, *Gardnerella vaginalis* y *Streptococcus agalactiae;* las enterobacterias se encuentran con menos frecuencia que en las infecciones de origen abdominal, y *B. fragilis* suele estar involucrado en los abscesos.

La vaginosis es un proceso complejo que remeda más una disbacteriosis que una verdadera infección. Se hallan involucradas *Gardnerella vaginalis, Mobiluncus*, especialmente *M. curtisii*, *Porphyromonas asaccharolytica* y otras bacterias anaerobias, como *Atopobium*, *Murdochiella*, *Leptotrichia*, *Sneathia*, *Megasphaera*, *Eggerthella*, *Catabacter, Collinsella* y *Olegusella*, puestas de manifiesto por las nuevas técnicas de identificación basadas en el estudio del RNAr 16S y otros genes. Se caracteriza por una secreción maloliente que, en el examen microscópico, presenta células vaginales tapizadas por bacterias *(clue cells)* y ausencia de leucocitos.

Infección de la piel y de las partes blandas

Las infecciones de la piel y los tejidos subyacentes causadas por bacterias anaerobias tienen lugar en heridas traumáticas, incisiones quirúrgicas, necrosis vasculares y úlceras de decúbito de zonas que pueden contaminarse con microbiota endógena anaerobia. Estas infecciones son polimicrobianas y, en el caso de las úlceras, pueden ser un reservorio de gérmenes multirresistentes. Las especies anaerobias y facultativas que participan varían según la topografía, y se aísla *Prevotella* y estreptococos en las infecciones de cuello y tórax, y *B. fragilis*, enterobacterias y enterococos en las infecciones de localización infradiafragmática. El aspecto necrótico de la lesión, la crepitación y el mal olor deben hacer sospechar la participación de anaerobios, aunque ninguno de estos síntomas se considera patognomónico.

Las infecciones polimicrobianas anaerobias de este tipo se pueden difundir y causar celulitis, fascitis, miositis y osteomielitis. La fascitis necrosante que afecta al escroto y que puede extenderse al perineo y la pared abdominal se denomina *gangrena de Fournier* y ocurre, entre otros, en pacientes de edad avanzada, diabéticos o intervenidos en esos territorios. Algunas infecciones necrosantes de la piel y tejidos adyacentes que pueden alcanzar la fascia están causadas por *Streptococcus pyogenes* o por asociaciones de bacterias facultativas, como *S. pyogenes* y *S. aureus.* En las infecciones que se producen tras la mordedura de animales, la microbiota anaerobia y facultativa de la boca se asocia a *Pasteurella multocida*, en tanto que en las mordeduras humanas se asocia a *Eikenella corrodens.*

Infección urinaria

Alloscardovia omnicolens se aísla en ocasiones en cantidad abundante en muestras de orina, aunque su papel como causante de infección está en discusión, no así el de otras especies anaerobias derivadas de los actinomicetales, como *Actinotignum schaalii*, que se considera agente causal de infección urinaria.

Infección ósea y articular

Se producen por contigüidad a partir de infecciones en partes blandas adyacentes, sobre todo en úlceras de decúbito y en el pie diabético; *F. necrophorum* es, junto con especies de *Bacteroides* y *Finegoldia magna*, el principal implicado. *Fusobacterium* es también el principal causante de artritis séptica, mientras que *Cutibacterium acnés*, *C. avidum*, *Propionibacterium namnetense*, *Bulleidia extructa* y *Peptostreptococcus* se han implicado en la infección articular protésica crónica y relacionada con la inserción de fijadores externos en fracturas óseas. Cada vez se relaciona más *C. acnes* con la patogenia de la osteomielitis crónica no bacteriana y el síndrome SAPHO (sinovitis, acné, pustulosis, hiperostosis y osteítis).

Bacteriemia y endocarditis

Las bacteriemias por anaerobios pueden producirse a partir de cualquiera de los focos señalados previamente. Se estima que este tipo de microorganismos está involucrado en el 3%-10% de las bacteriemias que se producen en los adultos, y son excepcionales en la población pediátrica. El foco más frecuente es el abdominal, que supone más de la mitad de los casos, seguido por las infecciones del aparato genital femenino, las infecciones de partes blandas y, finalmente, las orofaríngeas y las pulmonares. La etiología está relacionada con el foco de origen, de manera que en las de foco abdominal predomina *Bacteroides fragilis*, en las genitales, *Prevotella bivia* y *P. disiens*, y en las orofaríngeas y pulmonares, *Fusobacterium*. *Lactobacillus* puede dar lugar a bacteriemia (excepcionalmente incluso tras su uso como probiótico) e incluso a endocarditis bacteriana. Este tipo de bacteriemia por anaerobios se da

generalmente en pacientes oncohematológicos, en los que en los últimos años se ha observado también el aislamiento cada vez más frecuente de *Leptotrichia*. El aislamiento en el hemocultivo de *Cutibacterium acnes* es relativamente frecuente y, en ausencia de material protésico o catéteres, suele deberse a una contaminación de la muestra por una incorrecta antisepsia cutánea. Las bacteriemias por gramnegativos anaerobios cursan con *shock* séptico y coagulación intravascular diseminada con menos frecuencia que en las bacteriemias por otros gramnegativos aerobios, debido, entre otras razones, a que sólo *Bacteroides* presenta, al igual que estos, un lipopolisacárido de superficie compuesto por el lípido A, pero con muy poca actividad como endotoxina. Aun así, la gravedad de estas infecciones se ha constatado, entre otros datos, por la diferencia en la mortalidad atribuible entre los pacientes que reciben una terapia antibiótica correcta (15%-30%) con respecto a los no tratados adecuadamente (60%).

Diversos géneros y especies de anaerobios, como *C. acnes*, *Lactobacillus*, *F. magna*, *Veillonella*, *B. fragilis* y *F. necrophorum*, se han asociado a endocarditis sobre válvula protésica.

Gastroenteritis

Existen cepas de *B. fragilis* enterotoxigénicas que producen una toxina termolábil y que dan lugar a una diarrea acuosa autolimitada, más frecuente en niños que en adultos. Esta enterotoxina se ha relacionado con la patogenia de la enfermedad inflamatoria intestinal, el cáncer colorrectal y otras afecciones, como la enterocolitis necrosante en el neonato, el síndrome de intestino irritable postinfeccioso, la diarrea asociada a antibióticos e, incluso, la malnutrición en niños en países en desarrollo.

Diagnóstico

La infección por bacterias anaerobias debe sospecharse ante cuadros clínicos específicos, como gingivoestomatitis, abscesos del suelo de la boca o *síndrome de Lemierre.* También debe sospecharse la participación de las bacterias anaerobias en los abscesos pulmonares y cerebrales y en las infecciones necrosantes que cursan con crepitación y mal olor. Siempre ha de tenerse en cuenta la posibilidad de que la etiología de estos procesos sea mixta por microbiota anaerobia y facultativa asociadas, así como la posibilidad de aislar especies anaerobias colonizantes de la piel y las mucosas sin significado clínico. Para el diagnóstico microbiológico de estas infecciones es fundamental efectuar una correcta recogida de la muestra, de modo que durante su transporte y hasta la llegada al laboratorio se preserve la anaerobiosis. La muestra de pus o tejido debe recogerse en un recipiente que preserve la anaerobiosis. Los escobillones, incluso los que llevan un medio de transporte específico, presentan un rendimiento inferior. Las muestras respiratorias deben tomarse mediante cepillado bronquial y trasladarse con urgencia al laboratorio. La visualización, en la tinción de Gram, de formas pleomórficas, en ocasiones teñidas irregularmente, puede hacer sospechar su presencia. El cultivo ha de realizarse en medios enriquecidos y selectivos, incubándose un mínimo de 48-72 h en condiciones anaerobias, aunque algunas de estas especies tardan en crecer incluso 5 días. En las infecciones polimicrobianas no es posible aislar y estudiar la sensibilidad de todas las bacterias presentes, por lo que el microbiólogo debe investigar si la microbiota es exclusivamente anaerobia o mixta, debe constatar si hay bacterias facultativas que pueden requerir especial atención para el tratamiento (estafilococo, enterococo, enterobacterias, *Pseudomonas*, *Acinetobacter* o *Candida*), evaluar su proporción relativa y, sobre todo, descartar la presencia de cepas multirresistentes. Así como el desarrollo de técnicas genéticas ha supuesto una gran revolución taxonómica, la utilización de la espectrometría de masas con la técnica MALDI-TOF (desorción/ionización mediante láser asistida por matriz, acoplada a un detector de iones TOF) en el día a día de

los laboratorios asistenciales implica un gran avance en cuanto a la rapidez y la precisión diagnóstica.

Tratamiento

Con frecuencia, las infecciones por bacterias anaerobias requieren algún tipo de intervención quirúrgica, como el drenaje de los abscesos, la eliminación de los restos necróticos, la retirada de las prótesis y otros cuerpos extraños (sobre todo en infecciones donde el biofilm juega un papel importante), la reparación de las perforaciones viscerales y la revascularización del área afectada. Cuando la limpieza quirúrgica y el drenaje consiguen una reducción de la carga bacteriana, aunque el tratamiento antibiótico sólo sea activo frente a algunas de las bacterias predominantes, puede ser suficiente para la curación del proceso infeccioso. En algunos casos, como la tromboflebitis supurada o el síndrome de Lemierre, está indicado además el tratamiento anticoagulante con heparina.

El tratamiento es eminentemente empírico, y debe tenerse en cuenta el foco de infección, las características farmacocinéticas del antibiótico y la gravedad del paciente. Los antibióticos anaerobicidas son la penicilina G, la amoxicilina-ácido clavulánico, la piperacilina-tazobactam, la cefoxitina, los carbapenémicos, la clindamicina, el metronidazol, el cloranfenicol, el moxifloxacino y la tigeciclina. Frente a los grampositivos también han dado un buen resultado fármacos como la vancomicina (salvo en el caso de los lactobacilos y de *Sneathia*), el linezolid y la daptomicina; en los casos en que exista un componente de biopelícula, se recomienda asociar al tratamiento rifampicina. Los aminoglucósidos y monobactames, así como algunas quinolonas, no tienen actividad frente a este tipo de bacterias.

Las especies de *Bacteroides* del grupo *fragilis* y *Parabacteroides* son las que muestran una mayor resistencia a los antimicrobianos, en especial a la penicilina, la clindamicina y la cefoxitina, y en ocasiones incluso a los carbapenemes, por lo que las infecciones originadas en el tubo digestivo y la vagina deben tratarse empíricamente con arreglo a esos datos. Clásicamente, las infecciones de localización supradiafragmática se han considerado causadas por bacterias sensibles a todos los anaerobicidas, aunque la producción de β-lactamasas ya se ha descrito en bacterias anaerobias que se hallan en la boca, como *Prevotella* (50%), *Porphyromonas* (5%-10%) y *Fusobacterium* (5%), y existen series que

describen resistencia a la penicilina en un 15% de *F. magna* y en un 10% de *P. micra*, hecho que limita el uso de las penicilinas en el tratamiento empírico de las infecciones de la boca. La resistencia al metronidazol es frecuente en las especies de cocos grampositivos y bacilos grampositivos anaerobios. Estos géneros presentan cada vez más resistencia a la clindamicina, por lo que los antimicrobianos de elección para las infecciones en dicha localización en ese nivel son, además de la clindamicina, las combinaciones de β-lactámicos con inhibidores de β-lactamasas y los carbapenémicos en casos graves. A continuación, se resumen las opciones en el tratamiento empírico de las principales infecciones en las que pueden estar implicadas las bacterias anaerobias.

Infecciones graves de la cavidad bucal y el cuello

Los abscesos periapicales pueden tratarse con amoxicilina-clavulánico, clindamicina o doxiciclina, esta última como segunda elección, dado el porcentaje de resistencia frente a ella. Por otra parte, sólo debe añadirse a las medidas odontológicas tratamiento antibiótico en las periodontitis agresivas y las gingivoperiodontitis necrosantes, con administración de amoxicilina-ácido clavulánico, clindamicina o metronidazol asociado a amoxicilina o a espiramicina. Las otras infecciones de la boca, la faringe y las celdas anexas pueden tratarse también con estos antibióticos.

Infección pulmonar

Si la adquisición es comunitaria y el paciente no ha recibido tratamiento previo, puede administrarse amoxicilina-clavulánico, clindamicina o ertapenem. En una infección de adquisición hospitalaria o en un paciente con antecedente de tratamiento previo puede administrarse piperacilina-tazobactam o un carbapenémico con actividad antipseudomónica. En la neumonía necrosante está indicada la asociación de una cefalosporina de tercera generación con clindamicina o metronidazol, excepto cuando es necesaria cobertura frente a *P. aeruginosa* (meropenem o piperacilina-tazobactam más un aminoglucósido) o *S. aureus* resistente a la meticilina

(SARM) con adición de linezolid. En el empiema pleural secundario a neumonía, mediastinitis o un absceso subfrénico, está indicado el uso de una cefalosporina de tercera generación con clindamicina o monoterapia con amoxicilina-clavulánico o piperacilina-tazobactam.

Absceso cerebral y otras infecciones del sistema nervioso central

En el absceso cerebral por anaerobios, el metronidazol es el medicamento de elección debido a su actividad y excelente penetración, pero debe administrarse junto con una cefalosporina de tercera generación, dado el carácter polimicrobiano de la mayoría de estas infecciones. El tratamiento ha de modificarse según el origen del absceso; así, cuando este aparece después de una infección pulmonar o se trata de un paciente inmunodeprimido, al metronidazol debe asociarse cotrimoxazol (posibilidad de *Nocardia*) y, si existe riesgo de *Listeria*, ampicilina. Si el paciente ha sido sometido a una intervención neuroquirúrgica, se ha de valorar cuidadosamente la necesidad de cobertura frente a SARM o *P. aeruginosa.*

Infección intraabdominal

En los pacientes que no han recibido previamente tratamiento antibiótico está indicada la administración de amoxicilina-clavulánico, metronidazol con una cefalosporina de tercera generación o ertapenem. En los pacientes tratados o en los que la infección sea de origen nosocomial se administrará piperacilina-tazobactam o imipenem o meropenem asociado a un aminoglucósido en el caso de sepsis grave.

Infección ginecológica

En la enfermedad inflamatoria pélvica, ante la posibilidad de una etiología específica (gonococo o clamidia), debe administrarse la asociación de ceftriaxona o cefixima con doxiciclina o azitromicina; se desaconseja el empleo empírico de una fluoroquinolona debido a la alta tasa de resistencia del gonococo. Si existe la sospecha de infección por anaerobios, se añadirá metronidazol o clindamicina asociada a aztreonam o un aminoglucósido o

tigeciclina. Las infecciones que aparecen tras una intervención quirúrgica ginecológica se tratarán como las que aparecen después de la cirugía abdominal. El tratamiento de la vaginosis bacteriana se realiza con metronidazol, clindamicina o amoxicilina-clavulánico.

Infección de la piel y de las partes blandas

El tratamiento del acné vulgar se efectúa con antimicrobianos con actividad frente a *C. acnes* por vía tópica, como eritromicina, doxiciclina o clindamicina. *C. acnes* es intrínsecamente resistente al metronidazol, y se ha de tener presente que en el 15% de los casos es resistente también a la clindamicina. Las úlceras de decúbito no deben tratarse con antimicrobianos, salvo si se acompañan de celulitis; entonces se indica amoxicilina-ácido clavulánico, piperacilina-tazobactam o meropenem más linezolid, clindamicina, daptomicina o tigeciclina. Si existen antecedentes de mordedura, se administrará amoxicilina-clavulánico, ertapenem, moxifloxacino o la asociación de cefotaxima o levofloxacino más clindamicina. En las infecciones de las incisiones quirúrgicas secundarias a la cirugía de cuello, abdomen o ginecológica, si está indicado el tratamiento, se administrarán los mismos antimicrobianos que en las infecciones en esa misma topografía descritas en los apartados anteriores.

Osteomielitis o artritis séptica

En la osteomielitis o la artritis séptica secundarias a úlcera o herida por mordedura está indicado el tratamiento con amoxicilina-clavulánico, ertapenem, meropenem, piperacilina-tazobactam, tigeciclina o una cefalosporina de tercera generación asociada a metronidazol.

Bacteriemia

El tratamiento dependerá del foco de origen sospechado y de la gravedad del paciente.

Bibliografía especial

Bullman S, Pedamallu CS, Sicinska E, Clancy TE, Zhang X, Cai D, et al. Analysis of Fusobacterium persistence and antibiotic response in colorectal cancer. *Science*. 2017;358(6369):1443–1448.

García-Sánchez JE, García-Sánchez E, Martín-del Rey Á, García-Merino E. Las bacterias anaerobias 150 años después de su descubrimiento por Pasteur. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015;33:119–128.

Nagy E, Boyanova L, Justesen US. How to isolate, identify and determine antimicrobial susceptibility of anaerobic bacteria in routine laboratories. *Clin Microbiol Infect*. 2018;24(11):1139–1148.

Schuetz AN. Antimicrobial resistance and susceptibility testing of anaerobic bacteria. *Clin Infect Dis*. 2014;59:698–705.

261

Infecciones causadas por clostridios

E. Bouza Santiago

P. Castro Rebollo

L. Alcalá Hernández

Generalidades

E. Bouza Santiago, P. Castro Rebollo

Etiología

El género *Clostridium* incluye bacilos grampositivos, anaerobios y formadores de esporas (*C. ramosum*, *C. clostridioforme* y *C. innocuum* no presentan esporas) que causan cerca del 10% de las infecciones anaerobias de diversas localizaciones clínicas. Los clostridios son miembros de la microbiota humana normal, presente principalmente en el tubo digestivo y la vagina, y son ubicuos en el suelo. Según el análisis de secuencias de rDNA 16S, los clostridios se pueden dividir en 11 grupos de homología, si bien la mayoría de las especies clínicamente significativas pertenecen al grupo 1. Las especies aisladas más frecuentemente asociadas a enfermedades son *C. difficile* (reclasificado como *Clostridioides difficile*), *C. tetani* y *C. botulinum.* Entre el resto destacan en orden de frecuencia: *C. perfringens, C. ramosum* (reclasificado como *Erysipelatoclostridium ramosum*), *C. sporogenes, C. bifermentans* (reclasificado como *Paraclostridium bifermentans*), *C. innocuum, C. sordellii* (reclasificado como *Paeniclostridium sordellii*), *C. paraputrificum, C. subterminale, C. cadaveris, C. butyricum, C. septicum* y *C. tertium.*

Patogenia

Existen tres mecanismos mediante los cuales las especies del género *Clostridium* causan enfermedad: 1) no invasivo, en el que las toxinas son las responsables de todos los síntomas; 2) invasivo (síndrome histotóxico), caracterizado por un proceso infeccioso progresivo con destrucción tisular, y 3) purulento, que consiste en una infección polimicrobiana en un espacio cerrado, generalmente la cavidad peritoneal. El tejido desvitalizado y un potencial de oxidación-reducción disminuido hacen posible que las esporas germinen y aparezcan las formas vegetativas capaces de liberar las exotoxinas. Desde su colonización endógena, los organismos pueden

penetrar los tejidos cuando las barreras mucocutáneas normales se alteran, ya sea por un procedimiento quirúrgico, traumatismos, perforaciones viscerales, enterocolitis necrosante o mucositis relacionada con la quimioterapia. Más rara en el momento actual es la infección causada por la contaminación de lesiones o heridas quirúrgicas con organismos del suelo u objetos contaminados. Característicamente, la mayoría de las especies de *Clostridium* producen grandes cantidades de ácidos grasos volátiles, que son responsables de la presencia de gas en el sitio de infección (crepitación subcutánea, colecistitis enfisematosa).

Infecciones causadas por *Clostridioides difficile*

E. Bouza Santiago, L. Alcalá Hernández

Concepto

Clostridioides difficile es la causa más frecuente de las diarreas que logran ser filiadas etiológicamente, tanto de origen hospitalario como de origen comunitario. La infección (no sólo diarrea) asociada a *C. difficile* (ICD) es una complicación creciente, mayoritariamente asociada al uso de agentes antimicrobianos (cuadro 261-1), y está causada por toxinas bacterianas que se adhieren a receptores de la mucosa del colon y producen inflamación. A mediados de la década pasada se produjo la diseminación de cepas epidémicas, hipertoxigénicas, que contribuyeron al aumento de la incidencia de ICD. Dichas cepas hiperproductoras de toxinas producen con frecuencia una tercera toxina (toxina binaria), que de un modo todavía poco claro contribuye a su patogenia.

Cuadro 261-1 Agentes antimicrobianos predisponentes a la diarrea asociada a *Clostridium difficile*

Muy frecuentes

Clindamicina
Ampicilina
Amoxicilina
Cefalosporinas
Quinolonas

Frecuentes

Otras penicilinas
Sulfamidas

Eritromicina
Cloranfenicol
Tetraciclinas
Trimetoprim
Cotrimoxazol

Poco frecuentes

Aminoglucósidos
Bacitracina
Metronidazol
Vancomicina
Teicoplanina
Rifampicina

Etiología

C. difficile es un bacilo grampositivo, esporulado, que crece en condiciones de anaerobiosis estricta. Fuera del colon, y en circunstancias ambientales difíciles, las esporas sobreviven fácilmente por su resistencia al calor, los ácidos y los antibióticos. En medio de cultivo produce colonias de 2-5 mm de diámetro, circulares, ocasionalmente de borde ondulado, con un olor característico a «cuadra de caballos». *C. difficile* puede, o no, producir toxinas (cepas toxigénicas o no toxigénicas), y las cepas de interés clínico son las productoras de toxinas. Las principales toxinas implicadas en la virulencia de algunas cepas de *C. difficile* son dos y se denominan *toxinas A* y *B.* Aunque tradicionalmente se ha definido la toxina A como enterotóxica, y la toxina B como citotóxica, ambas son citotóxicas frente a un gran número de tipos celulares y las dos inducen un aumento de la permeabilidad vascular y causan hemorragias. Además, ambas toxinas parecen actuar de forma sinérgica en la destrucción de las células intestinales. En ocasiones se aíslan cepas toxA–/toxB+ que mantienen su capacidad patogénica.

Como ya mencionamos, algunas cepas producen una tercera toxina, llamada *toxina binaria*, cuya importancia patogénica no se conoce bien todavía, aunque algunos estudios apuntan ya a la producción de procesos de mayor gravedad o a una mayor frecuencia de adquisición comunitaria en

cepas productoras de la misma. La toxina binaria presente en la cepa 027 y en otras cepas es similar a la producida por *Clostridium perfringens* de tipo E, pero su papel en la patogenia de la ICD es incierto.

Las toxinas de *C. difficile* se unen a las células de la pared intestinal mediante la presencia de receptores específicos. Dichos receptores no están presentes en la pared intestinal de los neonatos y tardan en desarrollarse hasta en niños de 2 años de edad. Ello explica que, pese a la frecuencia de colonización, no se produce enfermedad por *C. difficile* en dicho período de la vida.

Epidemiología

El viejo paradigma de la ICD establecía un «paciente tipo» predispuesto a esta enfermedad. Se trataría de un paciente anciano, ingresado en el hospital, generalmente con cirugía previa, recientemente tratado con antibióticos con un cuadro de colitis grave caracterizado por la presencia de seudomembranas. Los mejores conocimientos acumulados en las últimas dos décadas demuestran que este paradigma ya no es sostenible en el momento presente. Si se busca adecuadamente esta enfermedad en pacientes con diarrea, nos encontramos que casi la mitad de los casos pueden ocurrir en personas con menos de 65 años de edad. La adquisición y presentación comunitaria se está haciendo cada vez más frecuente, en la medida que este patógeno se busca sistemáticamente en pacientes con diarrea y sin contacto reciente con los cuidados sanitarios. En algunos estados de EE. UU., la adquisición comunitaria es ya la causa más frecuente de ICD. La ICD es más frecuentemente un problema de las salas de medicina y de geriatría de un hospital que de los servicios quirúrgicos. En el Hospital Gregorio Marañón, por ejemplo, menos del 25% de los episodios de ICD que están ingresados en el hospital lo están en servicios quirúrgicos.

Los antibióticos son los factores de riesgo mejor conocidos para el desarrollo de ICD, pero al menos un 15% de los casos no tienen dicho antecedente, más particularmente los casos de ICD adquiridos en la comunidad y en población más joven.

Los antibióticos más frecuentemente inductores de ICD son las cefalosporinas, las fluoroquinolonas, la clindamicina y, potencialmente, cualquier otro antibiótico (v. cuadro 261-1).

Finalmente, hay que matizar los términos colitis por *C. difficile* o colitis seudomembranosa. Se ven algunos episodios de infección por *C. difficile* en pacientes que han sido colectomizados, y muy particularmente en la mucosa de la ileostomía y también en otros lugares del aparato digestivo. Por tanto, la ICD no es exclusivamente una causa de colitis. En cuanto a la presencia de seudomembranas en la pared del colon, es un dato muy poco sensible entre los pacientes con ICD, ya que ocurre en menos del 20% de los episodios. El patrón más común es el de colitis inespecífica. Por el contrario, tampoco la presencia de seudomembranas es un criterio patognomónico de ICD, ya que se han descrito seudomembranas en otras muchas entidades clínicas.

La incidencia de esta enfermedad depende mucho de cómo se busca, y es bien conocida la alta frecuencia del infradiagnóstico tanto en España como en Europa. Hay datos que hablan de cifras bastante parecidas a las de los países del primer nivel económico, en países de segundo nivel económico, siempre que la enfermedad sea buscada adecuadamente.

Son cifras habituales las que oscilan entre 5 y 15 episodios por cada 10.000 días de estancia hospitalaria para referirse a los casos que se documentan en el hospital y de 20 a 23 episodios por 100.000 habitantes para referirnos a los casos que se adquieren o debutan fuera del mismo.

Cuadro clínico

Las manifestaciones clínicas de la infección por *C. difficile* son muy variadas y oscilan desde el estado de portador asintomático, a la colitis inespecífica, la colitis seudomembranosa y la colitis fulminante. El estado de portador puede ser frecuente si se busca de forma intencionada, sobre todo en pacientes hospitalizados y en los que han recibido tratamiento previo con antibióticos. Para no inducir a confusión en su interpretación, no debe buscarse, y no debe solicitarse, la presencia de toxinas de *C. difficile* en pacientes sin diarrea y en situación clínica estable. El tratamiento de portadores sanos es ineficaz en la erradicación del microorganismo y no está recomendado. Por otra parte, la contribución de los portadores a la difusión de cepas hospitalarias y la capacidad de prevenirlas significativamente mediante aislamiento tampoco son conceptos establecidos sólidamente.

Como dijimos, la manifestación clínica más habitual de *C. difficile* es la diarrea asociada a una *colitis inespecífica*, sin la formación de seudomembranas. Los pacientes presentan malestar general, dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea de mayor o menor número de deposiciones, febrícula y leucocitosis. Esta es la forma más frecuente de enfermedad asociada a *C. difficile* en el día a día hospitalario. La presencia de seudomembranas indica una mayor gravedad del cuadro. Su presencia no debe buscarse sistemáticamente por medio de colonoscopia, ya que el procedimiento conlleva riesgos y molestias, y el hallazgo no modifica sustancialmente la forma de tratamiento. Por otra parte, el diagnóstico del cuadro puede hacerse perfectamente por medios de laboratorio en enfermos con o sin lesiones colónicas específicas. Toda diarrea hospitalaria y extrahospitalaria significativa exige excluir la presencia de *C. difficile.*

La *colitis seudomembranosa* produce unas lesiones inconfundibles, por tratarse de placas blanquecinas o amarillentas de distribución irregular y hasta de 2 cm de diámetro. Su presencia es altamente sugerente de ICD en el contexto clínico adecuado, pero, como ya mencionamos, no es un cuadro patognomónico y ha sido descrita en otras entidades.

Entre los episodios de ICD hospitalizados, aproximadamente un 80% son episodios de carácter leve-moderado que ni evolucionan mal ni recurren. Por el contrario, un 15%-20% de los episodios merecen el calificativo de grave, y la leucocitosis, la insuficiencia renal, la fiebre y otras manifestaciones sistémicas son la característica principal de las mismas.

La *colitis fulminante* se produce sólo en menos de un 3% de los pacientes infectados por *C. difficile*, pero es una forma particularmente importante y letal. Los pacientes pueden presentar dolor abdominal, diarrea muy abundante, fiebre alta y una marcada leucocitosis. En caso de producirse un íleo paralítico, no habrá diarrea, y es preciso estar alerta ante la presencia de megacolon tóxico con distensión y potencial perforación intestinal. En estos enfermos hay que valorar la indicación de intervención quirúrgica sobre el colon.

Es preciso insistir en la leucocitosis y en la reacción leucemoide como elemento que obliga a la sospecha de *C. difficile* incluso cuando no hay diarrea. En un estudio de 400 pacientes hospitalizados con leucocitosis mayor de 15.000/µL, el 53% de los enfermos (207 casos) tenían una infección y, de ellas, 34 (16%) estaban causadas por *C. difficile.* Este

microorganismo fue el causante del 25% de los casos cuando la leucocitosis era mayor de 30.000 células/μL. La infección por *C. difficile* puede ser la única causa de la prolongación aparentemente inexplicable de un íleo paralítico. Los pacientes con la forma leucemoide de ICD pueden tener una mortalidad muy elevada significativamente superior a la del resto de los enfermos con otras formas de ICD. Globalmente, la mortalidad en pacientes hospitalizados con ICD se estima entre un 5 y un 12%, pero con frecuencia es muy difícil distinguir entre mortalidad asociada y mortalidad atribuible a *Clostridioides difficile.* En opinión de los autores, la mortalidad estrictamente atribuible a ICD en España, en el momento presente, es inferior al 5%. Lo que sí está claro es que los pacientes que durante un ingreso hospitalario sufren ICD, tendrán en el año siguiente mayor necesidad de volver a ingresar, mayor consumo de recursos sanitarios y mayores tasas de mortalidad que los grupos controles dados de alta sin haber sufrido episodios de ICD.

El aislamiento de *C. difficile* en muestras distintas a las heces o a las biopsias de intestino constituye una rareza y generalmente no tiene un significado clínico claro. Muchos de esos asilados no son toxigénicos, se aíslan en el contexto de infecciones polimicrobianas y su presencia debe ser interpretada con precaución.

La capacidad de recurrir es el problema más importante de la ICD. Las tasas de recurrencia varían mucho con las distintas circunstancias descritas, pero suelen oscilar entre el 15% y el 45%. Los episodios recurrentes, cuando se comparan con pacientes con episodios únicos, se asocian a mayor riesgo de reingreso hospitalario, mayor tiempo de estancia en el hospital, mayor mortalidad en el año siguiente y mayor gasto sanitario. Los factores de riesgo para recurrir son relativamente claros e incluyen, entre otros, la edad avanzada, la gravedad del episodio inicial, las comorbilidades del paciente, la existencia de episodios de ICD en el año previo y la carga de toxina de cada episodio. Pese a ello, los *scores* predictores de recurrencia no suelen ser todo lo precisos que sería deseable.

Diagnóstico

Las principales sociedades científicas de enfermedades infecciosas definen un caso de ICD como un episodio de diarrea (≥ 3 deposiciones no

formes/24 h o con una frecuencia mayor de la esperada en el individuo), megacolon tóxico o íleo paralítico que tiene una prueba de laboratorio positiva para *C. difficile* toxigénico o en el que se demuestra la presencia de seudomembranas mediante endoscopia o histopatología, todo ello sin que haya otra causa que justifique los síntomas.

El diagnóstico sólo se debe realizar en pacientes sintomáticos (p. ej., excluyendo a pacientes que han recibido laxantes) y en heces no formes, salvo en el caso de pacientes con megacolon tóxico o íleo paralítico en los que es posible realizar el diagnóstico en heces formes o exudados rectales. Salvo excepciones, el número óptimo de muestras para el diagnóstico de la ICD es uno, y no se recomienda enviar muestras para confirmar la curación. Idealmente, las muestras de las heces se deben transportar en recipientes estériles sin medio de transporte, aunque también son aceptables los recipientes con medio de transporte para enteropatógenos, como el medio de Cary-Blair.

Debido al importante infradiagnóstico de la ICD, especialmente en pacientes menores de 65 años y no hospitalizados, el laboratorio debería procesar para diagnóstico las muestras de las heces de todos los pacientes con diarrea mayores de 2 años (los menores de 2 años no tienen apenas receptores de las toxinas de *C. difficile*, con lo que no desarrollan la enfermedad) independientemente de su origen (hospitalizado o comunitario) y aunque no haya una solicitud clínica específica de diagnóstico de ICD por el facultativo responsable.

El diagnóstico de laboratorio debe estar fundamentado en el uso de técnicas rápidas que detecten de una manera coste-eficaz las toxinas de *C. difficile* o sus genes. Existen tres principales grupos de técnicas: por una parte, los inmunoensayos (IE) que detectan las toxinas A y B y que se caracterizan por una baja sensibilidad (40%-60%) y una especificidad cercana al 95%; por otra parte, los IE que detectan glutamato deshidrogenasa (GDH), una enzima presente en todas las cepas de *C. difficile*, incluidas las no toxigénicas, mejoran la sensibilidad hasta un 85%-90% a costa de perder especificidad, y, por último, las técnicas moleculares de detección de los genes de las toxinas tienen valores de sensibilidad y especificidad cercanos al 100%, con la ventaja de que algunas son capaces también de detectar otros genes, como los de la toxina binaria o incluso una deleción específica del ribotipo hipervirulento 027. Su

inconveniente, por el momento, es que son caras. Por tanto, ninguna de estas técnicas es lo suficientemente coste-eficaz como para que pueda utilizarse como técnica única para el diagnóstico de la ICD. En este sentido, se han desarrollado una serie de algoritmos diagnósticos que aprovechan lo mejor de cada una de estas técnicas diagnósticas. El algoritmo de dos pasos utiliza como prueba de cribado la detección de GDH y como prueba confirmatoria la amplificación génica, mientras que el algoritmo de tres pasos incorpora entre ambas pruebas la detección directa de las toxinas en las heces para confirmar los resultados positivos de la GDH y reducir parcialmente, de esta manera, la utilización de las pruebas de PCR. Por último, existe una variante del algoritmo de tres pasos que incorpora unas pruebas comerciales que detectan en un mismo dispositivo GDH y las toxinas, reduciendo el procedimiento a dos pasos. Ya que las cepas del ribotipo 027 suelen producir infecciones más transmisibles, virulentas y recurrentes que el resto de los ribotipos, se recomienda utilizar técnicas moleculares que puedan detectarlas, incluso en casos con GDH(+)/toxinas(+), para facilitar el mejor tratamiento posible y evitar la transmisión clonal de la cepa.

A pesar de su gran especificidad (> 99%), los algoritmos diagnósticos alcanzan una sensibilidad cercana al 90%, ya que está limitada por la sensibilidad de la técnica de cribado (detección de GDH). Aunque ese 10% de muestras no detectadas son las más paucibacilares y suelen pertenecer a los pacientes con ICD menos graves e incluso a pacientes colonizados, su detección mediante cultivo toxigénico (cultivo de las muestras en medio selectivos y detección de las toxinas a partir de los aislados) es recomendable para conseguir un diagnóstico de excelencia de la ICD. Aunque considerada hace años como técnica de referencia, el ensayo de citotoxicidad ha dejado de utilizarse en la mayoría de los laboratorios debido a su baja sensibilidad (60%-70%).

Ya hemos comentado las limitaciones de la colonoscopia para el diagnóstico de la ICD. Sencillamente es una prueba no necesaria para ese diagnóstico en la inmensa mayoría de los casos.

La TC abdominal es una técnica con sensibilidad relativamente baja para la ICD, pero pueden verse fundamentalmente dos tipos de signos. Por un lado, la irregularidad de segmentos del colon cuya pared aparece engrosada y edematosa. En casos avanzados en los que hay contraste en la luz

colónica se produce el llamado *signo del acordeón*, ya que el contraste queda oprimido dentro de la luz estrechada por la presencia de edema. Una TC alterada no tiene un particular significado pronóstico y, por tanto, no se considera una técnica necesaria habitualmente en el diagnóstico de ICD.

Tratamiento

El tratamiento de la ICD ha cambiado sustancialmente en los últimos años con la aparición de nuevos fármacos y el desarrollo de nuevas formas de aproximación terapéutica. La estructura conceptual basada en el tratamiento de primeros o ulteriores episodios ha perdido algo de su vigencia. Las alternativas al tratamiento con antimicrobianos incluyen ahora los anticuerpos monoclonales y el trasplante de material fecal (TMF).

Pacientes con episodios leve-moderados y con bajo riesgo de recurrencia

El metronidazol ha dejado de ser un fármaco recomendado rutinariamente para los primeros episodios de carácter leve o moderado, para ser sustituido por la vancomicina. La vancomicina, más eficaz que el metronidazol, se reservó para los tratamientos de los casos más graves, al comienzo del presente siglo, por tres razones: era un fármaco mucho más caro que el metronidazol, se sospechaba que tenía una gran capacidad de seleccionar *Enterococcus* resistentes a la vancomicina (EVR) y se temía perderlo como fármaco antiestafilocócico, ya que en aquel entonces había pocas alternativas para el tratamiento de SARM. Su paso a primera línea en casi todas las circunstancias tiene que ver con que ninguno de esos asertos se mantiene vigente.

La vancomicina se utiliza como tratamiento de elección en pacientes en los que se considera que el riesgo de recurrencia es bajo con dosis de 125 mg por vía oral cada 6 h durante un tiempo de 10 días. En pacientes que precisan vancomicina y no puede administrarse p.o., cabe su administración a través de enemas (500 mg de vancomicina en un suero salino por sonda de Foley del n.° 18 en el recto). Se insufla el balón y se pinza la sonda tras el enema, con el fin que este se retenga al menos 30 o 60 min. Se repite la operación cuatro veces al día.

Hoy, el uso de metronidazol para tratar la ICD debe limitarse a los escasísimos enfermos que por cualquier razón no puedan recibir los otros agentes antimicrobianos por vía oral y, por tanto, tengan que recibir tratamiento i.v.

Pacientes graves o con riesgo de mala evolución (recurrencias)

Aunque la definición de un paciente grave sigue en discusión, podrían considerarse en este concepto a todos los pacientes que suman dos o más puntos según los siguientes criterios: edad mayor de 60 años, temperatura superior a 38,3 °C, ingreso actual en una UCI como consecuencia de ICD (2 puntos), presencia de hipoalbuminemia inferior a 2,5 g/dL (1 punto), leucocitosis superior a 15.000 células/µL y demostración de colitis seudomembranosa (2 puntos).

En el momento de asistir a un episodio de ICD, es necesario establecer si el paciente tiene un riesgo sustancial de «mala evolución», entendiendo por tal debutar con un cuadro grave, el riesgo de recurrir o el riesgo de evolucionar de una forma leve-moderada a una forma grave o fulminante. Los factores de riesgo de mala evolución son bastante claros e incluyen la edad mayor de 65 años, la presencia de comorbilidad, la insuficiencia renal, algunos pacientes con inmunodepresión, la existencia de episodios previos de ICD, la necesidad de seguir recibiendo antibióticos para el tratamiento de otras infecciones o de seguir con inhibidores de la bomba de protones, las enfermedades malignas, etc. En estos enfermos, el tratamiento debería ser diferente, y es aquí donde algunas elecciones no están todavía demasiado claras. En primer lugar, si se utiliza vancomicina oral, existen datos que sugieren que el tratamiento debe prolongarse más allá de 10 días hasta incluso 4-6 semanas, si bien en dosis que se van disminuyendo progresivamente. Puede comenzar con 500 mg/6 h de vancomicina p.o. durante 10-14 días, que se reduce a la mitad (1 g diario) en la tercera semana o a la cuarta parte (500 mg/día en la cuarta semana), e incluso a cantidades menores en 1-2 semanas posteriores (p. ej., 125 mg cada 3 días durante otros 21 días).

Una alternativa como antimicrobiano es el uso de fidaxomicina (200 mg p.o. cada 12 h durante 10 días), que ha demostrado disminuir la incidencia

de recurrencias en estudios prospectivos y comparativos con vancomicina. La fidaxomicina es un antibiótico macrocíclico, derivado de las tiacumicinas B y C, tiene un espectro de acción antimicrobiana estrecho con potente actividad frente a *C. difficile*, pero inactivo ante la mayoría de otros anaerobios presentes en el intestino. Su absorción intestinal es mínima y alcanza, por tanto, altas concentraciones en la luz del colon. Los ensayos clínicos condicionan una buena tolerancia y demuestran una eficacia similar a la de la vancomicina, pero una significativa reducción de los episodios recurrentes cuando se compara con la vancomicina. El uso prolongado y en dosis descendientes también parece superior al convencional, pero no se ha comparado con el uso prolongado y descendente de la vancomicina. La fidaxomicina altera menos la microbiota intestinal y sería, por tanto, el antibiótico de elección, si no fuera porque su alto precio limita esta elección en algunos centros pese a la existencia de estudios que demuestran su coste-efectividad en estas circunstancias.

En el momento de redactar este capítulo ha entrado en el mercado el bezlotoxumab, un anticuerpo monoclonal de inyección i.v. en dosis única, con buena tolerancia, que ha demostrado disminuir la incidencia de recurrencias. La duración de la actividad de este fármaco se calcula en unos 3 meses, y no disponemos de datos sobre uso de segundas dosis. Su problema es, igual que en el caso de la fidaxomicina, un problema de precio, si bien nuevamente hay estudios que demuestran su coste-efectividad en poblaciones con alto riesgo de recurrencia. El bezlotoxumab debe administrarse con el antimicrobiano correspondiente (vancomicina o fidaxomicina) y no ha demostrado mejorar la evolución del episodio en el que se administra, sino disminuir el riesgo de recurrencia. No disponemos de estudios comparativos de bezlotoxumab frente a fidaxomicina, ni estudios sobre lo que sería una «lógica» asociación. De nuevo, la economía limita este uso y estos estudios en este momento.

Entramos, finalmente, en la discusión del tercer agente de eficacia terapéutica demostrada, el trasplante o transferencia de material fecal (TMF). Hoy no dudamos que la ICD es, básicamente, la consecuencia de una alteración de la diversidad y la cantidad de la microbiota fecal. El TMF es quizá el método terapéutico que más eficaz se ha demostrado en eliminar los episodios de multirrecurrencia en pacientes con ICD. Es necesario, por tanto, justificar el hecho de que su uso alcanza sólo a menos del 1% de los

enfermos con ICD. Las razones pueden ser las siguientes. En primer lugar, se hace muy difícil seleccionar donantes de heces válidos. El procedimiento de preparación es tedioso, molesto para el donante y para las personas que procesan la donación. Los criterios para eliminar la posibilidad de transmisión de otros patógenos están limitados por nuestros conocimientos actuales y, por tanto, no estanos seguros de estar transmitiendo un agente cuya existencia y consecuencia hoy ignoramos. Además de lo anterior, el TMF ha estado limitado por otros hechos. Se entendía que debían transferirse heces frescas y que además la forma más eficiente era la instilación en el colon por medio de colonoscopia. Ninguna de estas afirmaciones puede ya sostenerse a la luz de datos recientes. Las heces congeladas han demostrado ser tan eficaces como las frescas, y la administración en cápsulas, tan eficaz como la realizada por colonoscopia, lo que ha permitido hacer bancos fecales con material procedente de muy pocos donantes de más sencillo control. En el Hospital Gregorio Marañón, un TMF consiste hoy en la administración de cuatro cápsulas de material fecal liofilizado. Finalmente, la falta de estandarización y de regulación sanitaria y la no disponibilidad de TMF en muchos centros son la causa del uso muy escaso de este gran recurso terapéutico. El TMF es, además, muy barato, comparado con los otros agentes terapéuticos eficaces en disminuir recurrencias. Hoy está indicado sólo cuando han fracasado los tratamientos convencionales, pero algunos centros, incluido el nuestro, trabajan ya en la utilización de TMF como recurso terapéutico para primeros episodios de ICD con alto riesgo de recurrir.

Sigue sin tener sentido que tres grandes recursos terapéuticos capaces de disminuir las recurrencias, la fidaxomicina, el bezlotoxumab y el TMF, no se estudien en tratamientos combinados de dos en dos o los tres juntos.

Finalmente, permítasenos recordar que un porcentaje de episodios leves de ICD pueden curarse sencillamente suspendiendo los antimicrobianos causales. En el otro extremo del espectro, en pacientes que desarrollan un megacolon tóxico, la recomendación actual no es la colectomía total, procedimiento asociado a muy alta mortalidad por la condición de base de los enfermos, sino la más conservadora técnica de la ileostomía de descarga, acompañada de lavado anterógrado del colon. Los nuevos tratamientos de la ICD hacen que la necesidad de aproximación quirúrgica a

pacientes con ICD en algunas instituciones sea necesaria en menos del 1% de los episodios.

En el momento presente no son alternativas terapéuticas razonables para la ICD la rifaximina, la nitazoxanida, la teicoplanina ni la bacitracina. Los datos proporcionados sobre el uso del ácido ursodesoxicólico son, en este momento, muy preliminares y endebles.

Profilaxis

El principal factor asociado con la infección sintomática por *C. difficile* es el tratamiento antibiótico y, por tanto, la primera medida es evitar la terapia antimicrobiana intempestiva, no meditada e innecesaria. En la actualidad, las fluoroquinolonas son el antimicrobiano más frecuentemente presente entre los antecedentes de los pacientes con ICD. Los tratamientos antiperistálticos (loperamida) están contraindicados, porque aumentan el riesgo de causar megacolon tóxico.

Las esporas de *C. difficile* no se eliminan con alcoholes y, por tanto, la higiene de las manos debe combinar el lavado tradicional con agentes antisépticos, con el uso de soluciones alcohólicas. Se ha demostrado que el empleo de guantes para la manipulación de los pacientes es una práctica eficaz para reducir la incidencia de la ICD, pero dicha utilización puede ser contraproducente si no se cambian con la frecuencia adecuada. Otro factor preventivo consiste en la limpieza meticulosa del medio ambiente que rodea al paciente. La lejía acidificada y la lejía doméstica en una concentración de 5.000 mg/L parecen tener la capacidad de inactivar todas las esporas en menos de 10 min de exposición. Estos productos son oxidantes muy fuertes y tienen que ser manejados con precaución por el personal de limpieza. La lejía doméstica y la acidificada liberan cloro, que puede ser peligroso para las personas.

Es obligada la recomendación de las medidas de aislamiento entérico de pacientes infectados. Finalmente, un paso muy prometedor es el de la vacunación. Hasta ahora se han probado varias vacunas, entre ellas una vacuna inactivada con formol y vacunas vivas que expresan una forma atenuada de la toxina A, si bien ninguna está todavía disponible en el mercado.

Bibliografía especial

Bouza E, Alcala L, Marin M, Valerio M, Reigadas E, Munoz P, et al. An outbreak of Clostridium difficile PCR ribotype 027 in Spain: risk factors for recurrence and a novel treatment strategy. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2017;36(10):1777-86.

Bouza E, Alcala L, Reigadas E. Optimizing the diagnostic testing of Clostridium difficile infection. Expert Rev Anti Infect Ther 2016;14(9): 801-8.

Bouza E, Del Vecchio MG, Reigadas E. Spectrum of Clostridium difficile infections: Particular clinical situations. Anaerobe 2016;37:3-7.

Davies KA, Longshaw CM, Davis GL, Bouza E, Barbut F, Barna Z, et al. Underdiagnosis of Clostridium difficile across Europe: the European, multicentre, prospective, biannual, point-prevalence study of Clostridium difficile infection in hospitalised patients with diarrhoea (EUCLID). Lancet Infect Dis 2014;14(12):1208-19.

Wilcox MH, Gerding DN, Poxton IR, Kelly C, Nathan R, Birch T, et al. Bezlotoxumab for Prevention of Recurrent Clostridium difficile Infection. N Engl J Med 2017;376(4):305-17.

Tétanos

P. Castro Rebollo

Concepto

El tétanos es el síndrome clínico no contagioso secundario a la acción de la tetanoespasmina (o toxina tetánica) producida por el *Clostridium tetani*, y se caracteriza por espasmos musculares intensos e incontrolados.

Etiología

Clostridium tetani es un bacilo móvil, anaerobio obligado y formador de esporas. Es grampositivo en cultivo fresco y de tinción variable en muestras tisulares y cultivos pasados. Puede formar una única endospora esférica que hincha la parte terminal del microorganismo, dándole un aspecto de palillo de tambor. *C. tetani* es ubicuo en el suelo y también se encuentra en las heces de animales y del ser humano. Los bacilos maduros son altamente resistentes al calor y a los desinfectantes químicos, y pueden sobrevivir en el suelo durante años. Cuando se introducen en una herida, las esporas pueden permanecer sin germinar si las condiciones no son favorables; pero un ambiente anaeróbico, con una tensión de oxígeno tisular baja (tejido desvitalizado, cuerpo extraño, isquemia local), favorece la germinación de las esporas para formar bacilos maduros. Sólo estos bacilos maduros producen las neurotoxinas.

Epidemiología

A pesar de la disponibilidad de una vacuna efectiva, el tétanos es endémico en todo el mundo, si bien afecta básicamente a países desfavorecidos (el 80% de los casos), principalmente en África y el sudeste asiático, asociado a las malas condiciones higiénicas y las bajas tasas de inmunización. Se estima que su incidencia anual global es de alrededor de un millón de casos, y la mitad son en neonatos. Según estimaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS), durante 2015 fallecieron unos 34.000 neonatos, un 96%

menos que en 1988 gracias a su iniciativa de eliminación del tétanos materno y neonatal. Sin embargo, ha aumentado el riesgo de tétanos en varones adolescentes y adultos que se someten a la circuncisión en estos países, debido a la disminución de la inmunidad y a las limitaciones existentes en muchos países para que los hombres reciban dosis de refuerzo. Estas cifras, además, se incrementan después de desastres naturales. Dada la ubicuidad del patógeno (reservorio telúrico e intestinal), su erradicación mediante la vacunación es virtualmente imposible.

En países desarrollados es un síndrome raro. En España se han declarado una media de 10 casos anuales desde 2009 (8 casos en 2018), con una tasa de incidencia anual entre 0,01 y 0,03 por cada 100.000 habitantes, y sin casos de tétanos neonatal desde 2006 (importado de Marruecos). En EE. UU., la media es de 30-40 casos anuales. En estos países, los casos se dan fundamentalmente en adultos no vacunados o con pautas de vacunación incompletas. Hasta el 90% de los pacientes con tétanos refieren haber sufrido una lesión o una herida aguda previa en la piel o las mucosas, pero hasta en dos terceras partes el paciente no había consultado al sistema sanitario y, cuando lo había hecho, no había recibido la profilaxis tetánica adecuada. En algunos casos, la puerta de entrada es inaparente.

Patogenia y fisiopatología

Una inmunización primaria inadecuada o una inmunidad insuficiente son todavía los principales factores de riesgo en los países occidentales. Conforme han mejorado las tasas de vacunación entre los niños, los casos se han desplazado hacia las personas de más edad.

La bacteria penetra a través de heridas, habitualmente sucias, profundas y anfractuosas. Son frecuentes las heridas incisas o incisocontusas con cuerpos extraños, pero también las quemaduras, las fracturas abiertas, las posquirúrgicas, las úlceras de decúbito o varicosas, las lesiones por congelación y por punción hipodérmica (especialmente en los usuarios de drogas por vía parenteral), así como las lesiones por instrumentación rectal, vaginal (incluido el aborto y el parto) u oral y, más raramente, las infecciones dentarias, la otitis media y las intervenciones quirúrgicas intestinales. En el tétanos postoperatorio, el origen es endógeno, ya que el 10% de los seres humanos albergan *C. tetani* en el colon.

En condiciones de anaerobiosis, *C. tetani* se desarrolla y libera tetanoespasmina, una metaloproteasa que se transporta de modo retrógrado por los axones de las neuronas motoras inferiores hasta las neuronas inhibitorias presinápticas de la médula espinal y el tronco del encéfalo, donde degrada la sinaptobrevina, una proteína de la membrana de las vesículas sinápticas secretoras, bloqueando la liberación de neurotransmisores inhibidores, como glicina y GABA. De este modo, las motoneuronas quedan desinhibidas, descargando descontroladamente y produciendo rigidez muscular. Esta falta de inhibición afecta también a neuronas del sistema nervioso vegetativo, provocando hiperactividad simpática. La enfermedad sólo se recupera cuando se genera una nueva sinapsis (4-6 semanas). *C. tetani* también produce otra toxina, la tetanolisina, que daña los tejidos viables y contribuye a generar un ambiente anaeróbico favorable.

Cuadro clínico

El período de incubación del tétanos es proporcional a la distancia entre la herida y el sistema nervioso central (SNC), y varía desde 1 día hasta varios meses (tiempo medio de 1 semana). Un período de incubación corto se asocia a un peor pronóstico.

Clásicamente se diferencian cuatro patrones de presentación clínica, que se exponen a continuación.

Tétanos generalizado

Es la forma más frecuente y grave de la enfermedad, y se manifiesta en forma de espasmos de grupos musculares agonistas y antagonistas de todo el cuerpo, predominando la afección de la cabeza y el tronco, y afecta menos a las extremidades y muy poco a los pies y las manos.

El síntoma de presentación clásico es el trismo, causado por la contractura de los maseteros, presente en el 50%-95% de los pacientes. Un signo muy sensible y específico es la aparición de espasmos reflejos de los maseteros al explorar el reflejo nauseoso con el depresor. Cuando se afectan otros músculos faciales, aparece una sonrisa sardónica característica *(risus sardonicus).* Otros síntomas tempranos incluyen irritabilidad, debilidad,

mialgias, calambres musculares, disfagia, hidrofobia y sialorrea. Conforme la enfermedad progresa, pueden aparecer espasmos musculares intermitentes incontrolables generalizados intensamente dolorosos y que se pueden desencadenar espontáneamente o como resultado de estímulos menores auditivos, visuales y táctiles. El opistótonos es una contracción tónica prolongada que asemeja la postura de descorticación. Los espasmos laríngeos y de los músculos respiratorios pueden provocar insuficiencia respiratoria, apnea y muerte. Dos terceras partes de los pacientes pueden tener fiebre en el ingreso. Si se supera esta fase, a la semana del inicio de los síntomas la disfunción autonómica, que puede estar presente de forma precoz, empeora, con crisis de hiperactividad simpática (taquicardia, palidez cutánea, fiebre, sudoración profusa, incremento exagerado del gasto cardíaco), cianosis, hipercatabolismo y acidosis metabólica. Se acompaña de arritmias, inestabilidad hemodinámica con hipotensión e hipertensión alternante y vasoconstricción periférica.

La enfermedad es progresiva, con empeoramiento de los síntomas durante los primeros 3 días e inicio de defervescencia después de 10 días, aunque los espasmos suelen durar 2-3 semanas. Si el paciente sobrevive, la recuperación es completa después de 6-8 semanas. Durante toda la enfermedad, si no se ha administrado medicación sedante, el sensorio se mantiene completamente lúcido.

Según las manifestaciones clínicas, el tétanos se clasifica en leve o grado I, moderado o grado II y grave o grado III, que a su vez puede subdividirse en IIIa o IIIb según la posible aparición de disfunción neurovegetativa. Más de un tercio de los casos evolucionan a grado III (tabla 261-1). Una vacunación incompleta puede ser una de las causas de que quede limitado al grado I.

Tabla 261-1

Clasificación de gravedad clínica del tétanos

Características	Grado I	Grado II	Grado III	Grado IV
Trismo	Leve	Moderado	Intenso	Intenso
Disfagia	No	Leve	Intensa	Intensa
Rigidez	Local	Múltiple	Generalizada	Generalizada
Espasmos	Leves	Moderados	Intensos	Intensos
Apneas	No	Cortas	Frecuentes	Frecuentes
Frecuencia respiratoria	Normal	> 30 respiraciones/min	> 40 respiraciones/min	> 40 respiraciones/min
Disfunción autonómica	No	No	No	Sí
Frecuencia cardíaca	Normal	Normal	> 120 latidos/min	Bradicardia/taquicardia
Presión arterial	Normal	Normal	Normal	Hipertensión/hipotensión
Sedación y relajación	Fácil	Variable	Difícil	Difícil

Modificado de Ablett JJ. Analyses and main experiences in 82 patients treated in the Leeds Tetanus Unit. En: Ellis M, ed. Symposium on Tetanus in Great Britain. Boston Spa: Leeds General Infirmary; 1967. p. 1-10.

Tétanos localizado

Se caracteriza por espasmos musculares persistentes cerca del sitio de la lesión. Los síntomas pueden ser leves o graves, pero la mortalidad es mucho menor que en el tétanos generalizado. Puede progresar a enfermedad generalizada. Esta forma de enfermedad probablemente refleja una inmunidad parcial a la tetanoespasmina. Es poco frecuente y puede ser cefálico, del tronco o de las extremidades. El de las extremidades es de mejor pronóstico y no provoca trismo.

Tétanos cefálico

Los pacientes con lesiones en la cabeza o el cuello pueden presentar afección sólo de los nervios craneales, sobre todo el facial, seguido en frecuencia de los pares craneales VI, III, IV y XII. Puede producir trismo,

parálisis facial, disfagia, otitis media y/o diplopía por alteración de los músculos oculares. Como otras formas de tétanos localizado, puede progresar a tétanos generalizado.

Tétanos neonatal

Es la forma generalizada del recién nacido y se produce casi exclusivamente en países en desarrollo, donde la inmunización materna es insuficiente y se utiliza material contaminado para cortar o realizar la cura del cordón umbilical, que es la puerta de entrada. Los síntomas comienzan durante la primera semana de vida e incluyen irritabilidad, inapetencia, rigidez, espasmos y crisis comiciales. La mortalidad se acerca al 100% debido a la elevada carga de toxina relativa al peso corporal y al insuficiente tratamiento de soporte. Incluso con recursos limitados, la mortalidad podría reducirse a menos del 50% con medicación básica y personal médico experimentado. Los supervivientes suelen presentar retrasos en su desarrollo.

Complicaciones

La insuficiencia respiratoria aguda es la principal causa de morbilidad y mortalidad y resulta de espasmos de la musculatura respiratoria y de obstrucción de la vía aérea. Si el paciente sobrevive a la fase aguda de la enfermedad (el 30%-60% de los casos), la disfunción autonómica se convierte en la principal causa de muerte. Predomina la desinhibición del sistema nervioso simpático, que produce arritmias, hipertensión, miocarditis y edema pulmonar. A consecuencia de los espasmos pueden aparecer fracturas vertebrales, hematomas (frecuentes en el psoas), luxaciones articulares (temporomandibular, hombro) y, más tarde, retracciones tendinosas. La rabdomiólisis y el fracaso renal son también complicaciones potenciales. Además, pueden aparecer complicaciones propias de la hospitalización del paciente gravemente enfermo: infecciones nosocomiales, úlceras de estrés, trombosis venosas y úlcera de decúbito.

Diagnóstico

No hay ninguna prueba de laboratorio para confirmar o descartar el diagnóstico del tétanos, y el diagnóstico es clínico. Se basa en el cuadro de inicio rápido con hipertonía y/o contracciones musculares dolorosas, habitualmente con la tríada trismo, rigidez en la cintura escapular (nuca, hombros) y disfagia, en un paciente con antecedente de haber sufrido una herida y que está inadecuadamente inmunizado. La concentración de anticuerpos antitetánicos suele ser inferior a 0,001 U/mL, aunque algunos pacientes pueden presentar concentraciones «protectoras» (> 0,01 U/mL). Los cultivos de la herida para *C. tetani* tienen poco valor, ya que sólo son positivos en un tercio de los casos, y, cuando son positivos, esto no significa que la bacteria sea una cepa productora de toxina.

El diagnóstico diferencial se realiza con otros procesos que producen trismo e hipertonía local (flemones dentarios y amigdalares, artritis temporomandibular y parotiditis) o general (intoxicación por estricnina, ergotismo, meningitis, rabia, tetania por hipocalcemia, distonía por neurolépticos o metoclopramida, epilepsia, histeria, accidentes vasculares cerebrales y sepsis).

Pronóstico

La mortalidad del tétanos depende de la cantidad de toxina que alcance el SNC, lo que depende del estado de inmunización anterior, el período de incubación, y la gravedad y la rapidez de aparición de los síntomas. El pronóstico también depende de las comorbilidades del paciente, sobre todo la edad avanzada y la diabetes mellitus, y de la posibilidad de disponer de tratamientos médicos avanzados, especialmente cuidados intensivos y ventilación mecánica. Un estudio retrospectivo reciente ha asociado también el tratamiento con dexmedetomidina con mejor pronóstico. En España o EE. UU., la tasa de mortalidad ha disminuido paulatinamente para situarse por debajo del 20%, pero en países en desarrollo puede alcanzar el 50%. Todos los fallecimientos en España entre 2005-2014 (25) fueron en mayores de 64 años. Las complicaciones físicas a largo plazo de los supervivientes son raras, y el principal problema a largo plazo es el trauma psicológico relacionado con la enfermedad y su tratamiento.

Tratamiento

Se basa en cuatro estrategias que deben ser iniciadas simultáneamente: 1) medidas intensivas de soporte; 2) eliminación de la tetanoespasmina no fijada; 3) inmunización activa, y 4) prevención de más producción de toxina.

Tratamiento de soporte

Es la principal estrategia de tratamiento y se realizará en la unidad de cuidados intensivos ante la posibilidad del paro respiratorio. El tétanos cura espontáneamente y la misión del médico es mantener con vida al paciente hasta que este haya eliminado la toxina tetánica fijada y regenerado sus sinapsis. Es fundamental el control de los espasmos musculares, que pueden aparecer reflejamente como resultado de la estimulación del paciente por cualquier movimiento, estímulo luminoso o auditivo, por lo que se ha de aislar al paciente de estímulos sensoriales. Farmacológicamente, las benzodiazepinas son la base terapéutica. Son agonistas GABA y antagonizan indirectamente muchos de los efectos de la tetanoespasmina, pero no tienen ningún efecto sobre la inhibición de la liberación de glicina. El diazepam (≤ 1 g/día o más) es el fármaco más ampliamente estudiado, pero el lorazepam y el midazolam son igualmente eficaces. De hecho, cuando se utiliza en dosis elevadas (500 mg/día o más), es preferible el midazolam, ya que su formulación i.v. no contiene propilenglicol, a diferencia del diazepam y del lorazepam, que podrían inducir acidosis láctica.

La infusión de sulfato de magnesio (dosis de carga: 75 mg/kg de peso en 30 min; mantenimiento: 2-3 g/h hasta el control de los espasmos) se ha recomendado también como terapia de primera línea y adyuvante para el tétanos. Solo o en combinación con otros agentes, mejora el control de los espasmos y puede aliviar algunos de los signos de inestabilidad autonómica asociada. Se puede monitorizar mediante niveles plasmáticos de magnesio y la pérdida del reflejo rotuliano. En algunos estudios se ha empleado baclofeno intratecal (bolo de 1.000 µg o infusión continua 20 µg/h precedida de bolo inicial de 40-200 µg) con buenos resultados. El propofol i.v. en dosis de 1 mg/kg de peso y hora es también efectivo para la rigidez y los espasmos. El dantroleno (1-2 mg/kg de peso i.v. cada 4 h) es un

relajante muscular directo sin actividad sobre el SNC y que puede ser un buen agente adyuvante para los espasmos musculares y disminuir la necesidad de ventilación mecánica. Los neurolépticos (clorpromazina) y los barbitúricos no tienen ninguna ventaja sobre las benzodiazepinas. Se han reportado usos excepcionales también de dexmedetomidina (agonista de receptores α_2) y toxina botulínica con buenos resultados.

Si los espasmos no pueden controlarse con estas medidas, o si se desarrollan signos de compromiso de la vía aérea, el paciente debe ser tratado con bloqueo neuromuscular mediante miorrelajantes no despolarizantes en infusión continua y ventilación mecánica. Es importante un control precoz e invasivo de la vía aérea, ya que un laringoespasmo o un espasmo de los músculos respiratorios puede producir una crisis asfíctica, y la obtención de una vía aérea con trismo es muy difícil. En todos los pacientes intubados debe considerarse la opción de traqueostomía temprana para reducir los espasmos reflejos causados por el tubo endotraqueal, salvo en los que tienen un tétanos generalizado de grado I (v. tabla 261-1), en los que se puede esperar a practicar la traqueostomía ante la posibilidad de no requerirla.

La inestabilidad autonómica también requiere tratamiento invasivo y vigilancia. Además de las benzodiazepinas y el sulfato de magnesio, que también pueden tener efecto sobre la hiperactividad simpática, esta puede ser tratada también con antagonistas α- y β-adrenérgicos, como el labetalol. Se han de evitar los antagonistas exclusivamente β-adrenérgicos, como el propranolol. La morfina, la clonidina y la dexmedetomidina también pueden resultar útiles. Otros fármacos utilizados son la bupivacaína epidural y la atropina.

Por otro lado, el tratamiento de soporte también incluirá fisioterapia (una vez acabados los espasmos), nutrición y psicoterapia precoces.

Eliminación de la tetanoespasmina no fijada e inmunización activa

A todo paciente con un posible tétanos se le debe administrar gammaglobulina humana hiperinmune antitetánica lo antes posible. La gammaglobulina no neutraliza la toxina ya presente en el sistema nervioso, pero sí la toxina circulante, así como la que se produce en el sitio de la

infección. Aunque la tendencia es administrar 80-160 UI/kg de peso en cuatro dosis i.m. en las raíces de los cuatro miembros, en un sitio distinto al del toxoide tetánico y en parte infiltrando alrededor de la herida, estudios en la década de los setenta demostraron que una dosis única de 500-1.000 UI no era inferior, y es la dosis recomendada por la OMS. Existe también controversia acerca de la utilidad de su administración intratecal, y hay un estudio aleatorizado en curso. Además, se realizará la inmunización activa con tres dosis de vacuna tétanos-difteria, administradas cada 2 semanas desde el momento del diagnóstico, pues el tétanos no deja inmunidad tras la infección aguda.

Prevención de más producción de toxina

Consiste en erradicar el *C. tetani* de los tejidos afectos con tratamiento quirúrgico y antibiótico. La limpieza de la puerta de entrada mejora la supervivencia y deberá ser precoz, con desbridamiento y resección amplia de las zonas necrosadas, esfacelos y cuerpos extraños. No están justificadas amputaciones extensas o muy agresivas. Parece conveniente esperar a hacer el desbridamiento hasta haber administrado la gammaglobulina. El metronidazol (500 mg/6 h i.v. durante 7-10 días) es el antibiótico de elección para *C. tetani.* La penicilina G (2-4 millones UI/4-6 h i.v.) se ha usado tradicionalmente y tiene buena actividad *in vitro* e *in vivo* frente a *C. tetani*, pero también parece tener actividad antagonista GABA y podría potenciar los efectos de la tetanoespasmina. Igualmente ocurre con otros β-lactámicos y con las quinolonas. Los macrólidos, la doxiciclina, el cloranfenicol y la tetraciclina son alternativas eficaces en pacientes alérgicos al metronidazol.

Profilaxis

Al ser el tétanos una enfermedad no transmitida directamente entre huéspedes, la vacuna no confiere inmunidad de grupo y el control de la enfermedad requiere la vacunación de cada persona. La vacunación antitetánica está dentro del calendario de vacunación sistemática infantil y de adultos. Esta vacunación se realiza con una forma inactivada de tetanoespasmina (toxoide tetánico) (T) y confiere niveles protectores de

anticuerpos casi en el 100% de los vacunados con tres dosis. La inmunidad suele decaer al cabo de los años, por lo que se recomiendan dosis de recuerdo. El tétanos sólo aparece en personas no inmunizadas, parcialmente inmunizadas o las que estuvieron inmunizadas, pero que no han recibido las dosis de recuerdo. Así, por ejemplo, en España la inmunidad frente al tétanos es superior al 95% en los nacidos entre 1982 y 1994 y disminuye de forma progresiva en los nacidos con anterioridad a 1977, y por ello son los mayores de 60 años los que tienen más riesgo de padecerlo (y mayor a más edad).

Si bien existen diferencias en los calendarios vacunales según las regiones, la vacunación en los niños se realiza mediante una vacuna hexavalente (con antígenos frente a tétanos y también difteria, tos ferina, poliomielitis, *Haemophilus influenzae* de tipo b y hepatitis B), con tres dosis a los 2, 4 y 11 meses. Posteriormente se administran dosis de recuerdo a los 6 años (con DTPa-PI, frente a difteria, tétanos, tos ferina y poliomielitis) y a los 12-18 (con Td, frente a tétanos y difteria de adulto [reducida]), y ya en la edad adulta a los 40 y a los 60-65 años (con Td). Los adultos que nunca se han vacunado han de recibir tres dosis: la primera lo antes posible, la segunda mínimo 4 semanas después y la tercera mínimo 6 meses después, con dos dosis de recuerdo posteriores hasta completar cinco dosis (habitualmente cada 10 años). Si la vacunación del adulto había sido incompleta, se recomienda no reiniciar la pauta (a no ser que exista inmunosupresión), sino completar la iniciada hasta administrar tres dosis, con dos refuerzos posteriores. Además, todas las embarazadas recibirán una dosis de vacuna dTpa en el último trimestre de gestación.

Por otro lado, ante la presencia de cualquier herida, se debería evaluar la necesidad de la profilaxis antitetánica postexposición, dado que es una situación de riesgo. La profilaxis se realiza con inmunización activa y/o pasiva. La pauta depende de las características de la herida y de la historia vacunal (tabla 261-2). Actualmente existen experiencias de pautas de profilaxis basadas en la determinación urgente de anticuerpos protectores en lugar de la historia vacunal que se han demostrado coste-efectivas.

Tabla 261-2

Profilaxis postexposición para el tétanos

Antecedentes de vacunación	HERIDA LIMPIA		HERIDA POTENCIALMENTE TETAGÉNICA[a]	
	Vacuna (Td)	Inmunoglobulina antitetánica[b]	Vacuna (Td)	Inmunoglobulina antitetánica[b,c]
< 3 dosis o desconocida	Completar vacunación	No	Completar vacunación	Sí[d]
3 o 4 dosis	Administrar una dosis sólo si >10 años de la última	No	Administrar una dosis sólo si > 5 años de la última	Sólo en heridas de alto riesgo[e]
≥ 5 dosis	No	No	Considerar una dosis sólo si > 10 años de la última	Sólo en heridas de alto riesgo[e]

Td: vacuna frente al tétanos y la difteria del adulto (reducida).

[a] Heridas o quemaduras con un importante grado de tejido desvitalizado, herida punzante (particularmente donde ha habido contacto con suelo o estiércol), las contaminadas con cuerpo extraño, lesiones cutáneas ulceradas crónicas (especialmente en diabéticos), fracturas con herida, mordeduras, congelación, las que requieran intervención quirúrgica y que esta se retrasa más de 6 h, y las que se presenten en pacientes que tienen sepsis.

[b] Se administran 250 UI en un lugar separado de la vacuna. En caso de que hayan transcurrido más de 24 h, en personas con más de 90 kg de peso, en heridas con alto riesgo de contaminación o en caso de quemaduras, fracturas o heridas infectadas, se administrará una dosis de 500 UI.

[c] En caso de inmunodeprimidos y usuarios de drogas por vía parenteral, se administrará una dosis de inmunoglobulina ante heridas potencialmente tetagénicas, independientemente del estado de vacunación.

[d] Para protección de forma inmediata, ya que el tiempo medio de respuesta al toxoide tetánico son 7 días y, por tanto, la vacuna administrada en el momento de la herida puede no reforzar la inmunidad de forma suficientemente rápida como para proteger durante el período de incubación del tétanos.

[e] Heridas contaminadas con gran cantidad de material que puede contener esporas y/o que presenten grandes zonas de tejido desvitalizado.

Modificado de Grupo de trabajo recomendaciones Td 2017. Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Recomendaciones de utilización de vacunas Td. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del

Sistema Nacional de Salud. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2017.

Bibliografía especial

Centro Nacional de Epidemiología. CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP). Instituto de Salud Carlos III. Resultados de la vigilancia epidemiológica de las enfermedades transmisibles. Informe anual 2016. Madrid: Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica, Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades; 2018.

Organización Mundial de la Salud [sede web]. Centro de prensa. Tétanos. Disponible en: https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/tetanus (Acceso el 27 de abril de 2019.)

Sun C, Zhao H, Lu Y, Wang Z, Xue W, Lu S, et al. Prognostic factors for generalized tetanus in adults: A retrospective study in a Chinese hospital. Am J Emerg Med 2019;37:254-9.

Thwaites CL, Beeching NJ, Newton CR. Maternal and neonatal tetanus. Lancet 2015;385:362-70.

Yen LM, Thwaites CL. Tetanus. Lancet 2019;393:1657-68.

Botulismo

P. Castro Rebollo

Concepto

El botulismo es el síndrome neuroparalizante producido por la acción de la neurotoxina elaborada principalmente por la especie *Clostridium botulinum.*

Etiología

C. botulinum es el agente causal de la mayoría de los casos de botulismo, aunque, esporádicamente, se han descrito casos por *C. butyricum* y *C. barati.* Son bacilos grampositivos anaerobios productores de esporas, formas no vegetativas con gran resistencia a condiciones extremas, como las altas temperaturas (sobreviven varias horas a 100 °C, aunque sólo minutos por encima de 120 °C). Las esporas están ampliamente distribuidas tanto en el suelo como en los ambientes marinos, además de contaminar alimentos como frutas, verduras y marisco. Ciertas cepas producen enzimas proteolíticas que modifican las características organolépticas de los alimentos, y favorecen así la detección de la contaminación y evitan posibles intoxicaciones, aunque otras no lo hacen.

Epidemiología

La distribución del botulismo es mundial, y se observa en forma de casos esporádicos y pequeños brotes, sobre todo familiares. Es un cuadro muy poco frecuente en los países desarrollados. En EE. UU. se declaran unos 100 casos anuales, en su mayoría infantiles (70%-80%), mientras que la incidencia en España (9 casos en 2016) y otros países de Europa es de 0,02 casos/100.000 habitantes.

Patogenia y fisiopatología

La toxina botulínica está formada por una cadena ligera y otra pesada de polipéptidos con un peso molecular de 150-165 kDa. Se han descrito ocho neurotoxinas en *C. botulinum* (desde la A hasta la H) y dos en *C. butyricum* y *C. barati* (E y F). Las toxinas implicadas en botulismo humano, unas de las más letales que existen en la naturaleza, son las de los tipos A, B y E, aunque se han descrito algunos casos producidos por los tipos F, G y H. Las toxinas C y D producen botulismo en vacas, patos y gallinas.

En las condiciones adecuadas (anaerobiosis o semianaerobiosis, agua de baja acidez [pH > 4,6], bajo contenido en sal y en azúcar, y temperaturas de 25-37 °C [aunque pueden crecer hasta 4 °C]), las esporas germinan en bacilos productores de toxina. Esta es un polipéptido termolábil (se desnaturaliza por encima de los 80 °C), neurotóxico, resistente a la acidez gástrica, y que está considerada la toxina bacteriana más potente que existe (0,09 µg i.v. serían letales para un individuo de 70 kg). Independientemente de la puerta de entrada, la toxina se disemina por la circulación sanguínea y se une a un receptor específico, la sinaptotagmina II, en las sinapsis colinérgicas ganglionares periféricas y de la unión neuromuscular, entrando en la célula nerviosa por endocitosis e interrumpiendo la liberación de acetilcolina.

Las consecuencias de este bloqueo son una parálisis motora aguda, flácida, simétrica y descendente de los músculos esqueléticos y un fallo del sistema nervioso parasimpático. El bloqueo suele ser irreversible, por lo que la recuperación de la función sináptica necesita la generación de una nueva terminal sináptica, lo que lleva, como mínimo, 6 meses. La neurotoxina botulínica no afecta a las sinapsis adrenérgicas, y son excepcionales los casos de afectación del sistema nervioso central.

Cuadro clínico

Aunque existen diferentes formas clínicas en función del modo de adquisición, en general todas se manifiestan clásicamente como un síndrome de parálisis de los pares craneales bilateral asociada con debilidad flácida descendente simétrica e hiporreflexia. La velocidad de instauración varía entre horas y días, dependiendo de la dosis de toxina, y característicamente los enfermos no presentan fiebre y permanecen vigiles, sin déficits sensoriales, con excepción de visión borrosa. Su frecuencia

cardíaca suele ser normal o baja, y la presión arterial, normal. Suelen presentar síntomas autonómicos, como boca seca e hipotensión postural.

Botulismo alimentario

Es el más frecuente en España, y es muy habitual que se presente en forma de brotes. Producido por la ingesta de alimentos contaminados con neurotoxina botulínica preformada, su principal origen son conservas caseras mal esterilizadas e ingeridas sin cocción previa, sobre todo frutas, vegetales y marisco. Cursa en pequeños brotes de 2-3 personas.

Los primeros síntomas suelen comenzar a las 12-36 h tras la ingestión. Los pródromos cursan con boca seca y odinofagia, náuseas, vómitos, dolor abdominal y diarrea, aunque estos síntomas pueden aparecer en cualquier momento de la enfermedad. La enfermedad sintomática suele iniciarse con la afectación de los pares craneales, y puede incluir visión borrosa (dilatación pupilar), diplopía, nistagmo, ptosis palpebral, disfagia, disartria, debilidad del hipogloso y paresia facial. La debilidad muscular descendente progresa usualmente al tronco y a las extremidades superiores, y después a las inferiores. Son frecuentes la retención urinaria y el estreñimiento por la parálisis de la musculatura lisa, así como parestesias. Es frecuente (más del 40% de casos) la disnea por parálisis diafragmática y/o compromiso de la vía aérea, que requiere ventilación mecánica invasiva. La gravedad de los síntomas depende de la dosis de neurotoxina ingerida y de la susceptibilidad del paciente, y puede cursar desde una clínica leve apenas apreciable hasta la muerte en tan sólo unas horas tras la ingestión.

Botulismo de las heridas

Se produce a partir de heridas contaminadas por esporas que posteriormente germinan en condiciones anaeróbicas y producen toxinas que son absorbidas por el torrente circulatorio. Se ha descrito con cualquier tipo de herida, incluyendo las punciones en pacientes usuarios de drogas por vía parenteral, sobre todo con heroína negra subcutánea o intramuscular. Los síntomas difieren de los del botulismo alimentario por carecer de fase prodrómica intestinal y por tener un período de incubación mayor, cercano a los 10 días. Pueden tener fiebre o leucocitosis por coinfección bacteriana de la herida.

Botulismo del lactante

Afecta a niños menores de 1 año por ingestión de esporas a partir de alimentos (habitualmente miel cruda) u objetos contaminados con polvo ambiental, con posterior producción y absorción de neurotoxinas en el tubo digestivo. Es la forma más frecuente en EE. UU. (70%-80%). Los síntomas varían desde un cuadro leve hasta una insuficiencia respiratoria que puede acabar en muerte súbita. Los síntomas suelen comenzar con dificultades para comer, estreñimiento, hipotonía global descendente, incremento del babeo, irritabilidad y llanto débil. Es frecuente la disnea por parálisis diafragmática.

Botulismo infeccioso del adulto

De mecanismo de producción similar al botulismo del lactante, afecta a adultos con problemas intestinales que predisponen a la colonización por alteración de la flora habitual: aclorhidria, enfermedades gastrointestinales, antibioterapia y posquirúrgicos. Se detectan esporas en las heces o en los alimentos ingeridos, pero no la toxina.

Botulismo por inhalación

Se produce por liberación de neurotoxinas aerosolizadas de forma accidental (laboratorios) o intencionada (bioterrorismo) y la posterior inhalación de ese aire contaminado. Los síntomas son similares a los del botulismo alimentario, pero sin la sintomatología gastrointestinal y con un período de incubación menor.

Botulismo yatrógeno

Lo produce un uso terapéutico o cosmético incorrecto de la neurotoxina (habitualmente preparados ilegales altamente concentrados) por vía usualmente subcutánea que cursa con debilidad local y, en algunos casos, generalizada, habitualmente en la primera semana tras la operación.

Diagnóstico

Es imprescindible realizar una buena anamnesis y un buen examen clínico del paciente, con el fin de detectar ciertos síntomas característicos del botulismo, como la parálisis bilateral de los pares craneales y la debilidad muscular descendente simétrica (salvo el botulismo del lactante y el yatrógeno, en los que estos síntomas suelen ser más leves). La analítica y el líquido cefalorraquídeo suelen ser normales. El electromiograma (EMG) muestra bloqueo de la unión neuromuscular, con conducción axonal normal y potenciación con la estimulación rápida y repetida.

El diagnóstico confirmatorio, aunque tardío, es microbiológico, fundamentalmente la detección de la toxina en el suero del paciente mediante bioensayo en ratones o ELISA, aunque depende de la forma de adquisición. Las toxinas pueden permanecer en la sangre del paciente varios días tras la intoxicación. La detección de las toxinas en las heces, los vómitos o los alimentos es también útil en el diagnóstico.

Para el diagnóstico del botulismo de las heridas es importante buscar en el paciente heridas traumáticas o producidas por punción en usuarios de drogas por vía parenteral y no excluir a pacientes con fiebre o leucocitosis. El diagnóstico definitivo lo proporciona el aislamiento de algún clostridio neurotoxigénico en muestras de heridas o abscesos. No es útil la detección de toxina en el suero, las heces o los vómitos.

La detección de toxinas en el suero tampoco suele ser útil para el diagnóstico del botulismo del lactante y el infeccioso del adulto, ya que las concentraciones de toxinas en la sangre son muy bajas. Los métodos diagnósticos de elección en estos casos de botulismo son la detección en las heces de la toxina botulínica o el cultivo de aislados toxigénicos.

Diagnóstico diferencial

Existe una gran variedad de enfermedades que pueden confundirse con el botulismo (cuadro 261-2).

Cuadro 261-2 Diagnóstico diferencial del botulismo

Miastenia grave
Síndrome de Guillain-Barré

Síndrome de Lambert-Eaton
Parálisis por picadura de garrapata
Poliomielitis
Intoxicación por drogas
Intoxicación por metales pesados
Intoxicación por tetrodotoxina
Intoxicación por marisco
Infarto cerebral
Parálisis asociada a antibióticos
Hipermagnesemia
Atrofia muscular espinal de tipo I
Encefalitis del tronco cerebral
Deshidratación
Encefalopatía metabólica
Enfermedades neuromusculares
Sepsis

Pronóstico

La gravedad depende del tamaño del inóculo y de la susceptibilidad del huésped. El fracaso respiratorio es el principal marcador pronóstico y la principal causa de muerte, aunque, en caso de soporte precoz, la mortalidad puede reducirse por debajo del 5% en los países desarrollados. Los enfermos requieren usualmente hospitalizaciones prolongadas (1-3 meses), y son frecuentes las secuelas en forma de fatiga, debilidad, disnea y disfunción autonómica.

Tratamiento

Se basa en medidas de soporte, tratamiento antitoxina y cobertura antibiótica. Ante la sospecha diagnóstica, hay que ingresar al enfermo en la unidad de cuidados intensivos (UCI), vigilando la aparición de fracaso respiratorio mediante evaluación clínica, pulsioximetría, espirometría y gasometría, con intubación endotraqueal y ventilación mecánica invasiva precoz en los enfermos con riesgo de compromiso de la vía aérea superior y/o los enfermos con capacidad vital inferior al 30% de la teórica.

Los tratamientos antitoxina reducen la mortalidad y la duración de los síntomas si se administran precozmente. Actualmente hay dos antitoxinas: una para niños > 1 año y adultos, que es equina heptavalente en EE. UU. (A-G) y trivalente en España (A, B y E) (250 mL i.v.); y una para niños < 1 año, una inmunoglobulina humana antitoxina botulínica bivalente (A y B) (50 mg/kg i.v. en una sola dosis). Si la sospecha de botulismo es alta y los síntomas progresan, se administran sin esperar la confirmación microbiológica, preferiblemente en los primeros 3 días.

El tratamiento antibiótico está recomendado fundamentalmente en el botulismo por heridas, y se basa en penicilina G (3 millones de U/4 h i.v.) o metronidazol (500 mg/8 h i.v.). Hay que ampliar la cobertura si se sospechan otros gérmenes asociados, evitando los aminoglucósidos, que potencian el efecto de la toxina. En caso de botulismo infantil o adulto gastrointestinal, se evita el uso de antibióticos, pues la lisis intraluminal de *C. botulinum* podría aumentar la liberación de toxina. Otros tratamientos coadyuvantes son el uso de laxantes o enemas en las intoxicaciones alimentarias, si no hay íleo significativo, y desbridar la herida en el botulismo relacionado con esta causa.

Profilaxis

La principal medida preventiva del botulismo alimentario es la adecuada preparación (tiempo de cocción, presión, pH y temperatura adecuados) y manejo (la cocción durante 10 min inactiva la neurotoxina preformada) de las conservas caseras. Una buena desinfección de las heridas y la no reutilización de jeringas previenen el botulismo de las heridas. No es recomendable que los niños menores de 1 año tomen productos con miel, ya que es la principal fuente del botulismo del lactante.

Bibliografía especial

Bai L, Peng X, Liu Y, Sun Y, Wang X, Wang X, et al. Clinical analysis of 86 botulism cases caused by cosmetic injection of botulinum toxin (BoNT). Medicine 2018;97:e10659-5.

Centro Nacional de Epidemiología. CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP). Instituto de Salud Carlos III. Resultados de la vigilancia epidemiológica de las enfermedades transmisibles. Informe anual 2016. Madrid: Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica, Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades; 2018.

Chalk CH, Benstead TJ, Pound JD, Keezer MR. Medical treatment for botulism. Cochrane Database Syst Rev 2019;4:CD008123.

Chatham-Stephens K, Fleck-Derderian S, Johnson SD, Sobel J, Rao AK, Meaney-Delman D. Clinical Features of Foodborne and Wound Botulism: A Systematic Review of the Literature, 1932-2015. Clin Infect Dis 2017; 66(Suppl 1):S11-S16.

Rao AK, Lin NH, Griese SE, Chatham-Stephens K, Badell ML, Sobel J. Clinical Criteria to Trigger Suspicion for Botulism: An Evidence-Based Tool to Facilitate Timely Recognition of Suspected Cases During Sporadic Events and Outbreaks. Clin Infect Dis 2017;66(Suppl 1):S38-S42.

Otras infecciones por clostridios

P. Castro Rebollo

Bacteriemia

Los clostridios suponen entre 1 y 2 de cada 1.000 hemocultivos positivos no contaminados, y *Clostridium perfringens* (20%-50%) y *C. septicum* (15%-20%) son los aislados con más frecuencia. No es inhabitual (20%) que la bacteriemia sea polimicrobiana, con crecimiento conjunto de otras enterobacterias, como *E. coli.* El origen más habitual de la bacteriemia suele ser una infección en el colon, la vía biliar o el útero (aborto séptico). Suele afectar a pacientes con comorbilidades significativas, como diabetes mellitus, hemodiálisis o, especialmente, *C. septicum,* cáncer (adenocarcinoma de colon y neoplasias hematológicas entre los más habituales), asociados a menudo con quimioterapia, radioterapia y/o neutropenia. También se relacionan con otras lesiones intestinales, como diverticulitis, enfermedad de Crohn o cirugía. La puerta de entrada parece ser la región ileocecal del intestino. El cuadro clínico es fiebre elevada de inicio súbito, vómitos, diarrea y rápida evolución a *shock* séptico; en el 25% de los pacientes se localizan focos metastásicos de mionecrosis («gangrena gaseosa espontánea»). Aunque infrecuente (7%-15%), es típico en la sepsis por *C. perfringens* un cuadro de hemólisis masiva asociado a su alfatoxina, con una mortalidad superior al 80% de forma fulminante (mediana de 8 h entre el ingreso y la muerte). En el resto de los casos, la mortalidad oscila entre el 30% y el 70%. El tratamiento debe ser precoz mediante medidas de soporte hemodinámico, penicilina i.v. en dosis altas y la intervención quirúrgica o el drenaje del foco de infección. La asociación de clindamicina, por su inhibición de la síntesis proteica, se asocia a una mayor eficacia.

Infección entérica

Se distinguen cuatro grandes síndromes entéricos provocados por *Clostridium:* enteritis necrosante, intoxicación alimentaria por *C. perfringens,* enterocolitis neutropénica y la colitis por antibióticos estudiada en el primer apartado de este mismo capítulo.

La enteritis necrosante del intestino delgado (yeyuno) está causada por la betatoxina de *C. perfringens* de tipo C. En condiciones normales, esta toxina es degradada por las proteasas intestinales, pero determinados factores disminuyen esta degradación: desnutrición proteica (inhibe la actividad de las proteasas), colonización por *Ascaris lumbricoides* (secreta inhibidores de la tripsina) o ingesta de batata (contiene inhibidores de la tripsina). La ingesta de grandes cantidades de carne con *C. perfringens* también es un factor de riesgo. El período de incubación es aproximadamente de 2 días, con un espectro clínico que varía desde una gastroenteritis leve hasta una enteritis aguda de curso fulminante con perforación de la mucosa por necrosis. Se presenta con dolor abdominal, distensión, vómitos y diarrea sanguinolenta. El tratamiento consiste en medidas de soporte y penicilina i.v. en dosis altas o metronidazol.

La intoxicación alimentaria es una enfermedad diarreica, aguda, autolimitada, con un período de incubación de entre 8 y 24 h tras la ingesta de la comida contaminada (habitualmente la carne mal cocinada o conservada a temperatura ambiente). Está causada por las cepas de *C. perfringens* de tipo A productoras de enterotoxina, que destruye el epitelio de las vellosidades y provoca pérdida de metabolitos e iones de bajo peso molecular. Cursa con dolor abdominal cólico acompañado de diarrea acuosa sin sangre, moco ni pus. Raramente hay fiebre, náuseas o vómitos. Suele durar menos de 24 h y se resuelve de forma espontánea en 6-24 h, por lo que no precisa tratamiento específico.

Mionecrosis

C. perfringens y en menor medida otros clostridios son los responsables de la mionecrosis clostridiana o gangrena gaseosa, asociada habitualmente a heridas traumáticas o procedimientos quirúrgicos. La gangrena gaseosa espontánea (no traumática) está causada habitualmente por *C. septicum* a partir de la siembra en, sobre todo, la piel, los músculos, el útero o el

perineo en un paciente con bacteriemia de diferente origen (v. cap. 310, Infecciones de la piel y las partes blandas).

Infección del aparato genital femenino

C. perfringens y *C. sordellii* puede formar parte de la flora vaginal habitual. Especialmente este último se ha asociado, aunque con muy baja frecuencia, a infecciones posparto y postaborto. Aunque clásicamente se han relacionado con maniobras invasivas en condiciones no asépticas, se han descrito casos tras abortos inducidos médicamente con misoprostol y mifepristona en condiciones asépticas. La forma más grave es la gangrena gaseosa uterina causada por *C. sordellii*, que puede ser localizada o con invasión muscular, e incluso peritonitis por perforación del miometrio y extensión de la necrosis hacia los genitales externos y el recto o hacia la pared abdominal. Se puede acompañar de *shock* tóxico y síndrome de hiperpermeabilidad capilar, con una mortalidad casi universal. Los signos clínicos precoces son náuseas, somnolencia dolor abdominal y erupción en el lugar de la infección, y es destacable la ausencia de fiebre. En las horas siguientes se desarrollan la hipotensión, que suele ser refractaria, la taquicardia y una marcada leucocitosis ($> 50 \times 10^9$/L). El tratamiento es eminentemente quirúrgico, asociado a medidas de soporte hemodinámico y con penicilina en altas dosis por vía i.v.

Infección en otras localizaciones

Por su presencia en la flora intestinal, *Clostridium* puede asociarse a infecciones intraabdominales. El aislamiento de anaerobios en esta localización ha disminuido en relación con el uso de profilaxis quirúrgica con antibióticos de amplio espectro con actividad anaerobicida. La significación patogénica de los clostridios aislados en las infecciones polimicrobianas abdominales no está clara. La infección gangrenosa de la pared abdominal causada por *C. perfringens* ha sido bien documentada y suele asociarse con la presencia sólo de los clostridios. Es de destacar la asociación a infecciones de la vía biliar, habitualmente como flora polimicrobiana, o de forma aislada para causar colecistitis enfisematosa, sobre todo en pacientes diabéticos, que evoluciona con frecuencia a un

absceso pericolecistítico, y usualmente *C. perfringens* es el microorganismo responsable. La presencia de gas en la vía biliar es indicación de intervención quirúrgica y tratamiento antibiótico inmediato que cubra los clostridios y otros anaerobios. Puede aislarse *Clostridium* en otras afecciones polimicrobianas, como abscesos pulmonares (≤ 10%, de los casos, con *C. perfringens* como el más frecuente) por aspiración de la flora orofaríngea, y abscesos cerebrales con o sin implicación meníngea secundarios a penetración traumática e hipoxia. Es característica la producción de gas. También se han descrito endocarditis por *C. histolyticum* y endoftalmitis por *C. perfringens* por traumatismo penetrante.

Bibliografía especial

Merino A, Pereira A, Castro P. Massive intravascular haemolysis during Clostridium perfrigens sepsis of hepatic origin. *Eur J Haematol*. 2010;84:278–279.

Stevens DL, Aldape MJ, Bryant AE. Life-threatening clostridial infections. *Anaerobe*. 2012;18:254–259.

Stevens DL, Bryant AE. Necrotizing Soft-Tissue Infections. *N Engl J Med*. 2017;377(23):2253–2265.

262

Infecciones causadas por *Actinomyces* y *Nocardia*

V. Pintado García

Infecciones causadas por *Actinomyces*

Concepto

La actinomicosis es una infección de curso subagudo o crónico causada por bacterias de los géneros *Actinomyces* y *Propionibacterium.* Se caracteriza por un proceso supurativo asociado a fibrosis y formación de fístulas, por las que drena pus con gránulos característicos denominados «gránulos de azufre». Las formas clínicas más frecuentes son la cervicofacial, la torácica y la abdominopélvica; son menos comunes la cerebral y la diseminada. La disminución de su incidencia por el uso generalizado de antibióticos y la variedad de su presentación clínica hacen que la evolución sea tórpida, y su diagnóstico, tardío.

Etiología

Actinomyces israelii es la principal causa de actinomicosis humana. Otras especies implicadas son *A. gerencseriae*, *A. naeslundii*, *A. odontolyticus*, *A. meyeri*, *A. viscosus* y *Propionibacterium propionicum.* Son bacterias grampositivas, anaerobias o microaerófilas, que muestran morfología variable en la tinción de Gram, con formas bacilares o filamentosas largas, a veces ramificadas (fig. 262-1). En las lesiones actinomicóticas es común aislar múltiples bacterias, como *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Aggregatibacter aphrophilus*, *Eikenella corrodens* y otras aerobias y anaerobias (*Fusobacterium*, *Bacteroides*, *Capnocytophaga*, estreptococos, etc.), por lo que, a pesar de su papel patogénico controvertido, la actinomicosis se considera una infección polimicrobiana sinérgica.

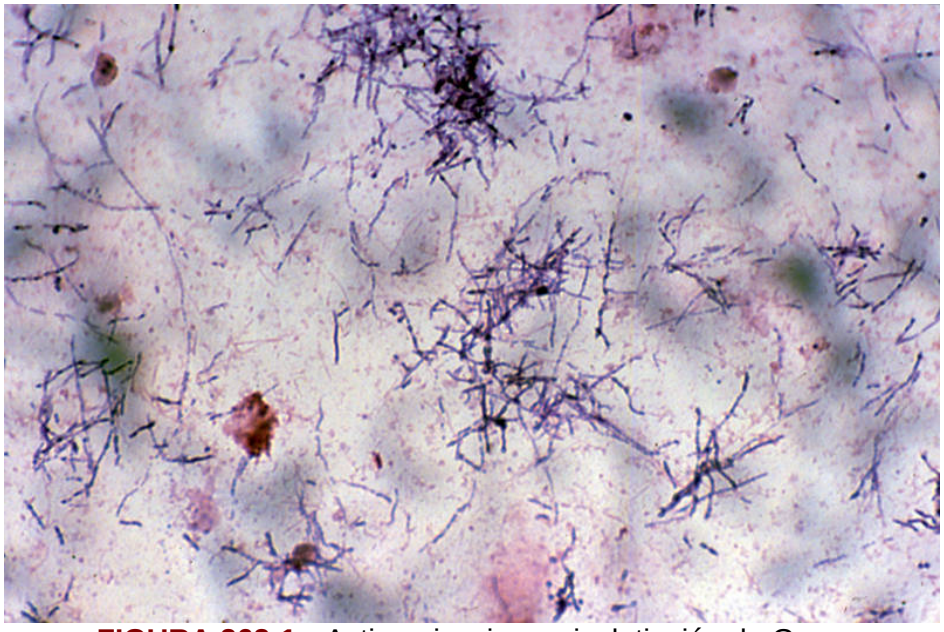


FIGURA 262-1 Actinomicosis cervical: tinción de Gram característica que muestra filamentos ramificados grampositivos. (Por cortesía del Dr. Gómez-Mampaso, Servicio de Microbiología, Hospital Ramón y Cajal, Madrid.)

Epidemiología y patogenia

Las bacterias causantes de actinomicosis son comensales habituales de la orofaringe y el aparato digestivo y genital femenino; el ser humano es su reservorio natural. La infección es de distribución mundial y se adquiere de forma endógena. Aunque puede presentarse en todas las edades, es más prevalente en edades medias de la vida y más frecuente en varones que en mujeres (3:1). La mejora de la higiene bucodental y el amplio uso de antibióticos explican su menor incidencia actual en los países desarrollados.

Las especies del género *Actinomyces* son poco virulentas y su principal mecanismo patogénico es la rotura de las barreras mucosas secundaria a infecciones previas, traumatismo o cirugía, que suele aparecer en tres localizaciones: cervicofacial, torácica y abdominal.

La actinomicosis cervicofacial está favorecida por la disrupción de la mucosa oral o gingival por deficiente higiene bucal, infecciones odontógenas, extracciones dentarias, traumatismos, tumores, radioterapia y obstrucción salivar. La actinomicosis torácica suele aparecer en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (enfisema, bronquiectasias),

sobre áreas de atelectasia secundaria a aspiración, facilitada por las condiciones de anaerobiosis. Las formas abdominales aparecen como complicación de otros procesos (apendicitis, diverticulitis, cuerpos extraños) o tras procedimientos quirúrgicos, mientras que la infección pélvica es característica de mujeres portadoras de dispositivos intrauterinos.

Desde los distintos tejidos, la infección puede extenderse a otros órganos por contigüidad, de forma lentamente progresiva, o por vía hematógena, aunque en la actualidad las formas cerebral y diseminada son excepcionales en nuestro medio. Es característica de la actinomicosis su extensión por contigüidad a tejidos vecinos (partes blandas, músculo y hueso) sin respetar los planos anatómicos. Por este motivo suele confundirse con un proceso neoplásico, lo que obliga con frecuencia al estudio histológico para establecer el diagnóstico.

La actinomicosis puede aparecer en enfermos inmunodeprimidos (tratados con quimioterapia o glucocorticoides, pacientes trasplantados, diabéticos o con sida, o bien en niños con enfermedad granulomatosa crónica), en los que las lesiones ulcerativas mucosas y las alteraciones inmunitarias facilitan el desarrollo de la infección. Sin embargo, como criterio general, la actinomicosis no se considera una verdadera infección oportunista.

Anatomía patológica

La actinomicosis cursa con una respuesta supurativa crónica, inflamación granulomatosa con necrosis central e intensa fibrosis periférica, asociada a los característicos «gránulos de azufre» de color blanco-amarillento, formados por agregados de bacterias rodeadas de material proteináceo eosinófilo (fig. 262-2). Sin embargo, estos agregados son muy escasos en los tejidos y tampoco son específicos, dado que pueden aparecer en infecciones causadas por otras bacterias, como *Nocardia brasiliensis* y *Streptomyces madurae*. La formación de necrosis central no caseosa con fibrosis periférica explica la formación de abscesos tabicados, característicos de la enfermedad, en la que no es habitual la aparición de adenopatías reactivas. La formación de fístulas es más frecuente en las formas cervicofacial y abdominal.

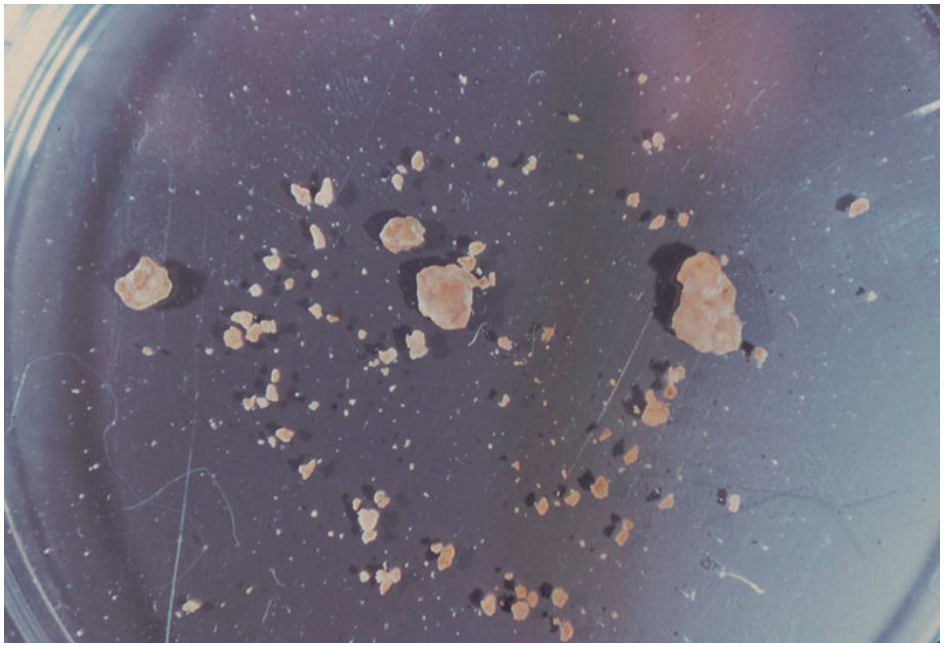


FIGURA 262-2 Actinomicosis. «Gránulos de azufre» característicos de la forma cervicofacial de la enfermedad.

Cuadro clínico

El cuadro clínico varía según la localización de la infección, aunque algunas características son comunes a todas las formas clínicas. En su fase inicial, la enfermedad se caracteriza por un proceso infiltrante mal delimitado con posterior fistulización y drenaje de material purulento. En los casos típicos está constituido por los característicos «gránulos de azufre», pero en ocasiones se comporta como un absceso frío. En las formas agudas supurativas pueden aparecer fiebre y signos sistémicos de infección, mientras que en las formas crónicas predomina la infiltración tisular de aspecto tumoral, motivo por el que la actinomicosis se considera una «gran simuladora» de procesos neoplásicos y enfermedades granulomatosas.

La actinomicosis cervicofacial es la más frecuente (el 50%-70% de los casos), suele ser de origen odontógeno y se presenta en dos formas clínicas: una forma subaguda o crónica, más habitual, caracterizada por tumefacción indolora mandibular o cervical, de curso lentamente progresivo con formación de fístulas, y otra forma aguda caracterizada por fiebre y supuración de corta evolución. En la mayoría de los casos, las lesiones se localizan en las partes blandas a nivel mandibular, pero en las formas graves

puede existir afección ósea, especialmente en las infecciones postraumáticas. *Actinomyces* ha sido implicado recientemente en la patogenia de dos entidades: la osteonecrosis secundaria a bisfosfonatos y la periimplantitis asociada a implantes dentales. Aunque la infección puede extenderse por contigüidad a la órbita, el oído interno, los senos paranasales y sistema nervioso central, la actinomicosis cerebral es con frecuencia secundaria a la diseminación hematógena.

La infección torácica representa el 15%-20% de los casos. Su presentación clínica suele ser insidiosa, con fiebre, tos, expectoración y ocasional hemoptisis. La localización más frecuente es la pulmonar, que cursa con neumonía crónica de segmentos basales que puede evolucionar a absceso y empiema pleural. Las formas cavitadas pueden confundirse con otros procesos, como neoplasia o tuberculosis. La infección puede tener un curso agudo cuando existe invasión pleural o de la pared torácica, con posible extensión por contigüidad al mediastino, el pericardio, la columna vertebral y la cavidad abdominal, y la formación de abscesos hepáticos o subfrénicos.

La actinomicosis abdominal (el 10%-20% de los casos) suele aparecer como complicación de procesos inflamatorios (apendicitis, diverticulitis, perforación de tracto digestivo), neoplasias, traumatismos o intervención quirúrgica (colecistectomía); las localizaciones más habituales son la ileocecal y la apendicular. La presentación suele ser inespecífica, con fiebre, molestias abdominales y cuadro constitucional, o bien cursar con supuración de herida quirúrgica o tumefacción seudotumoral con formación de fístulas en la región inguinal, sugestiva de procesos como enteritis regional, tuberculosis o neoplasia. La peritonitis es una manifestación excepcional de la enfermedad.

La infección pélvica es característica de mujeres portadoras de dispositivo intrauterino de larga evolución y se manifiesta por fiebre, dolor pélvico y flujo maloliente de curso subagudo, que suele confundirse con una neoplasia pélvica y puede complicarse con endometritis, absceso tuboovárico y osteomielitis pubiana.

Existen múltiples formas focales de actinomicosis (cerebral, hepática, renal, ósea), secundarias a extensión por contigüidad desde un foco primario o por diseminación hematógena. La actinomicosis diseminada es una manifestación excepcional, de origen habitualmente pulmonar y

causada por *A. israelii* o *A. meyeri*, que cursa con fiebre, cuadro general y síntomas respiratorios y posterior aparición de abscesos viscerales múltiples. Existe una forma de celulitis supurativa secundaria a mordedura humana, denominada *punch actinomicosis*, que se manifiesta con tumefacción fistulosa de los dedos de la mano.

Diagnóstico

El diagnóstico se confirma por el aislamiento de *Actinomyces* en el cultivo de una muestra clínica significativa. La falta de sospecha clínica y la respuesta transitoria a ciclos de antibioterapia empírica hacen frecuente el retraso diagnóstico. Aunque la presentación clínica es característica en la forma cervicofacial avanzada (supuración con «gránulos de azufre»), el diagnóstico de la actinomicosis torácica y abdominal es más complicado y con frecuencia son necesarias técnicas invasivas (broncoscopia, punción percutánea o biopsia quirúrgica de los tejidos afectos) para confirmar el diagnóstico. Debido a su carácter comensal, el aislamiento de *Actinomyces* en muestras respiratorias es difícil de interpretar. Por otra parte, teniendo en cuenta las necesidades especiales para su aislamiento en cultivo (en medios enriquecidos o para anaerobios durante ≥ 2 semanas), siempre que exista sospecha clínica de actinomicosis se debe notificar al laboratorio de microbiología. Los nuevos métodos de diagnóstico microbiológico, como la inmunofluorescencia con anticuerpos monoclonales (sobre muestras de biopsia), las técnicas de genética molecular y la espectrofotometría de masas (MALDI-TOF) sobre las bacterias aisladas en cultivo, han mejorado la sensibilidad y la especificidad del diagnóstico de la actinomicosis.

Pronóstico

En ausencia de tratamiento, la actinomicosis tiene un curso crónico con formación de abscesos y fístulas, aunque la mortalidad es excepcional. Con terapia adecuada, la evolución es favorable en la práctica totalidad de las infecciones cervicofaciales y, aproximadamente, en el 80% de las abdominales. Es peor el pronóstico de las pulmonares, por su tendencia a la diseminación hematógena.

Tratamiento

No existen ensayos clínicos que hayan comparado diferentes pautas de tratamiento de la actinomicosis. La penicilina es el tratamiento de elección, y su dosificación, vía de administración y duración dependen de la forma clínica y de su gravedad. El tratamiento debe ser prolongado para conseguir la curación y evitar las recaídas; habitualmente es necesaria una terapia secuencial, con inducción por vía i.v. seguida de mantenimiento p.o.

En la infección cervicofacial leve se utiliza penicilina V (2-4 g/día), amoxicilina (500 mg/8 h) o doxiciclina (100 mg/12 h) p.o. de 2 a 6 meses. En las infecciones graves, torácicas y abdominales, se emplea penicilina G (10-20 millones UI/día) o ampicilina (50 mg/kg de peso y día) por vía i.v. durante 4-6 semanas, seguida de pauta p.o., como en las formas leves, durante 6-12 meses (infección cervicofacial) o 12 meses (infección torácica y abdominal). Otros antibióticos, como los macrólidos y la clindamicina, suelen ser también eficaces. El drenaje de abscesos o empiemas, la resección de tejido fibrótico desvitalizado y la retirada del dispositivo intrauterino infectado son medidas complementarias esenciales para la resolución de la infección.

Infecciones causadas por *Nocardia*

Concepto

Nocardia es un género de actinomicetos cuya nomenclatura y taxonomía están en constante revisión. Aunque puede aparecer en pacientes inmunocompetentes, la nocardiosis es una infección característica del enfermo inmunodeprimido. La infección puede presentarse de forma localizada, pero es característica su diseminación a múltiples órganos (pulmón, cerebro o piel, según la especie implicada y el estado inmunológico del paciente), así como su tendencia a recaer o progresar a pesar de un tratamiento antibiótico adecuado.

Etiología

Nocardia es una bacteria grampositiva aerobia ramificada de crecimiento lento que se aísla en medios convencionales como agar sangre, donde forma colonias opacas, de superficie irregular y aspecto característico de yeso. Los medios de cultivo para *Legionella* (BCYE) y micobacterias (Löwenstein-Jensen) son también adecuados para el aislamiento de *Nocardia.* Las técnicas de genética molecular han condicionado una nueva clasificación de las especies, de las que 33 son patógenas. Por este motivo, *N. asteroides*, que ha sido la especie clásicamente implicada en patología humana, en la actualidad se aísla con muy poca frecuencia. Las especies más habituales en series recientes son *N. nova*, *N. cyriacigeorgica*, *N. farcinica*, *N. brasiliensis* y *N. abscessus*, con importantes diferencias en su distribución geográfica y sensibilidad a antibióticos. *N. farcinica* es la especie más virulenta, caracterizada por su tendencia a producir infección diseminada y su mayor resistencia a antimicrobianos. Otras especies causantes de nocardiosis humana son *N. transvaalensis* y *N. otitidiscaviarum.*

Epidemiología y patogenia

Nocardia está ampliamente distribuida en la naturaleza, en el suelo, la materia orgánica y el agua. Aunque produce infecciones en animales, no se

ha demostrado transmisión al hombre y se considera excepcional su adquisición nosocomial. La nocardiosis es una enfermedad infrecuente, aunque su incidencia parece estar en aumento por el progresivo incremento de pacientes inmunodeprimidos. Suele aparecer como infección oportunista en pacientes con déficit de inmunidad celular secundario a neoplasia, trasplante, glucocorticoterapia, inmunodeficiencias congénitas, sida, diabetes o alcoholismo. Puede presentarse en enfermos con neumopatía (p. ej., obstructiva crónica, silicosis, proteinosis alveolar) en los que se han descrito formas de colonización asintomática. En el 10%-40% de los casos aparece en individuos sin trastornos subyacentes. La infección se adquiere por inhalación, ingestión o inoculación directa, se disemina por vía hematógena y su evolución depende de la interacción entre factores de virulencia bacterianos y el sistema inmunitario celular, que constituye el principal sistema de defensa.

Anatomía patológica

La nocardiosis se caracteriza por un infiltrado inflamatorio agudo supurativo constituido por leucocitos polimorfonucleares. En fases avanzadas aparece una respuesta inflamatoria granulomatosa mediada por macrófagos, linfocitos y células epiteliales, pero sin formación de granulomas necrosantes característicos de la tuberculosis.

Cuadro clínico

La presentación clínica depende del estado inmunológico del paciente y de la especie de *Nocardia*. Las formas clínicas más graves, pulmonares, cerebrales o diseminadas, aparecen en enfermos inmunodeprimidos y están causadas por *N. nova*, *N. cyriacigeorgica*, *N. farcinica* y *N. abscessus*, mientras que *N. brasiliensis* produce infecciones cutáneas en individuos sanos de áreas tropicales. Aunque puede afectar a cualquier órgano, las formas clínicas más frecuentes son la pulmonar (40%), la cutánea (10%), la cerebral (10%) y la diseminada (30%), definida como la afectación combinada de dos órganos no contiguos.

La nocardiosis pulmonar es la forma clínica más habitual y cursa como una neumonía supurativa aguda o crónica. La mayoría de los pacientes

presentan fiebre, tos, expectoración, dolor torácico, disnea y adelgazamiento; son menos frecuentes la hemoptisis, el absceso o el empiema. La radiología es variable, en forma de infiltrados intersticiales o alveolares, condensación focal, nódulos o masas con o sin cavitación (fig. 262-3), absceso y empiema pleural. Aunque la clínica es inespecífica, la nocardiosis pulmonar debe sospecharse si se asocia a afectación cerebral o cutánea, complicación que aparece aproximadamente en la mitad de los casos.

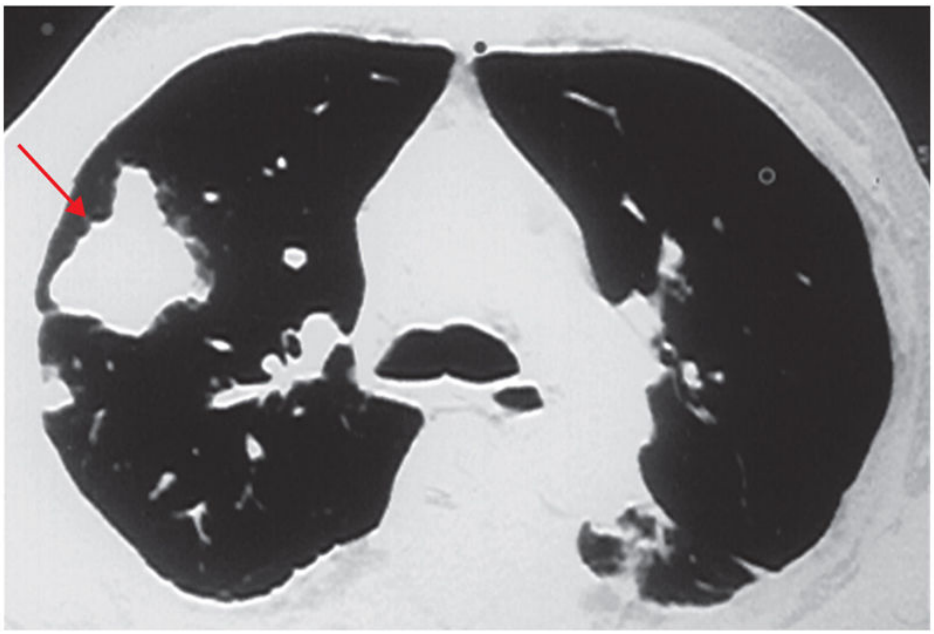


FIGURA 262-3 Nocardiosis pulmonar. Masa irregular *(flecha)* en lóbulo superior derecho de un paciente con linfoma tratado con quimioterapia. En el cultivo de la punción transtorácica se aisló *Nocardia asteroides.*

La infección cutánea es relativamente frecuente, suele producirse por inoculación directa y estar causada por *N. brasiliensis.* La presentación más común es el micetoma, infección supurativa, necrosante y progresiva típica del sujeto inmunocompetente que aparece en las extremidades tras un traumatismo. Otras infecciones cutáneas son la celulitis, el absceso y la forma linfocutánea («esporotricoide»). Se han descrito infecciones de herida quirúrgica por *N. farcinica* y celulitis en pacientes con sida que

consumen drogas, en los que se ha sugerido la posible transmisión a través de jeringuillas contaminadas.

La nocardiosis cerebral puede aparecer de forma primaria o en el curso de una infección diseminada. Suele presentarse como absceso focal, único o múltiple, multiloculado y con lesiones satélite (fig. 262-4). El cuadro clínico es insidioso, con signos de hipertensión intracraneal y déficit neurológico focal; se han descrito formas difusas de encefalitis o meningitis. Dado que la afección cerebral puede ser subclínica, se recomienda efectuar técnicas de imagen en todos los enfermos con nocardiosis pulmonar o diseminada.

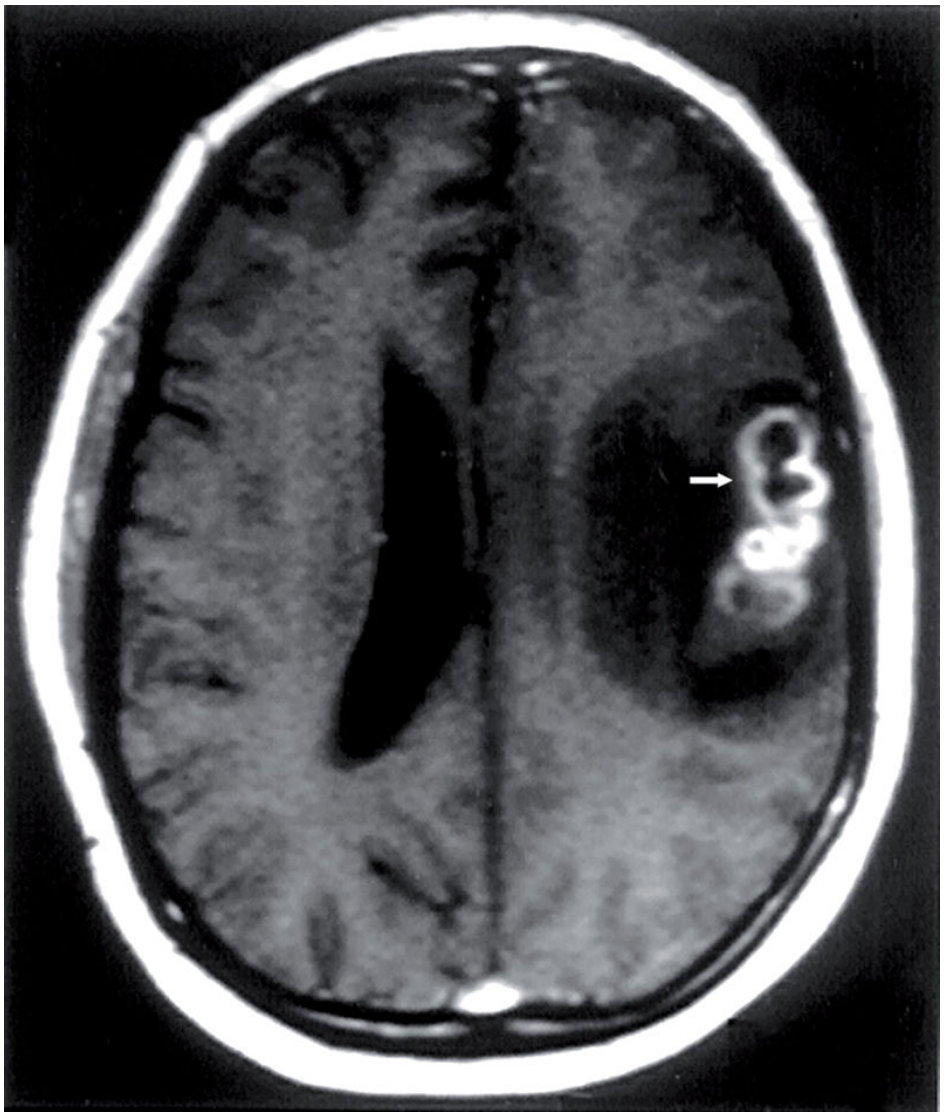


FIGURA 262-4 Nocardiosis cerebral. Absceso multiloculado parietal izquierdo *(flecha)* producido por *Nocardia farcinica* en un paciente con proteinosis alveolar.

Desde un foco primario, pulmonar o cutáneo, la infección puede diseminarse y producir abscesos en múltiples localizaciones. Aunque los órganos más afectados son el pulmón, la piel y el cerebro, la infección diseminada puede cursar con afección multiorgánica renal, cardíaca, ósea u ocular, y se han descrito múltiples formas focales o secundarias a infección sistémica (nefritis, pericarditis, endocarditis, osteomielitis, artritis o peritonitis). La bacteriemia es excepcional debido al difícil crecimiento de *Nocardia* en los medios de cultivo y suele originarse en un catéter central. La infección ocular se manifiesta como endoftalmitis hematógena o

queratoconjuntivitis postraumática. La nocardiosis asociada al sida aparece en pacientes con inmunodepresión grave y cursa con afección diseminada o extrapulmonar.

Diagnóstico

La nocardiosis debe sospecharse en todo paciente inmunodeprimido o con neumopatía crónica que presente signos de infección sistémica, especialmente si existe afección pulmonar, cutánea y/o cerebral. El diagnóstico se establece por cultivo de muestras clínicas de los órganos afectos (p. ej., secreciones respiratorias, abscesos). Siempre que se sospeche nocardiosis se debe notificar al laboratorio de microbiología para procesar el cultivo durante al menos 2 semanas, pues puede pasar desapercibida debido a su lento crecimiento (5-21 días). La tinción de Gram es característica, con filamentos grampositivos ramificados; muchas especies son ácido-alcohol resistentes, sobre todo con la tinción de Kinyoun. La baja sensibilidad de las muestras respiratorias y cutáneas hace que, con frecuencia, sea necesario realizar una broncoscopia, una punción transtorácica o una biopsia cutánea. La detección de *Nocardia* en muestras clínicas suele indicar infección, pues no forma parte de la flora comensal ni es contaminante de laboratorio. No existen técnicas serológicas fiables por su frecuente reacción cruzada con otros actinomicetos. Los métodos bioquímicos convencionales utilizados para diferenciar las especies han sido sustituidos por técnicas de genética molecular que se efectúan en laboratorios de referencia. Debido a la variable sensibilidad a los antibióticos entre especies, es imprescindible disponer del antibiograma para planificar la pauta terapéutica, y la microdilución en caldo es la técnica de referencia.

Pronóstico

La evolución de la nocardiosis depende de la localización y la gravedad de la infección, y del estado inmunológico del paciente. La mortalidad es muy variable y oscila entre el 3% y el 50%. Son factores de mal pronóstico la presencia de inmunodepresión, afectación cerebral o diseminada, y la infección producida por *N. farcinica*.

Tratamiento

La antibioterapia prolongada y la cirugía son los elementos fundamentales del tratamiento. Debido a su baja incidencia, no se ha establecido la pauta antimicrobiana óptima mediante ensayos clínicos, por lo que es recomendable determinar la especie y la sensibilidad de todos los aislamientos. Existe una gran variabilidad en el patrón de resistencia entre las diferentes especies y en función del área geográfica. La mayoría de las especies suelen ser sensibles al cotrimoxazol, la amikacina, el imipenem y el linezolid, y es mayor su sensibilidad a las cefalosporinas de tercera generación, la minociclina y la amoxicilina-clavulánico. Se debe valorar la gravedad y la localización de la infección, la situación inmunológica y los efectos adversos de los fármacos. Como criterio general, se recomienda terapia empírica combinada con 2-3 fármacos en formas graves y monoterapia en infecciones cutáneas de pacientes inmunocompetentes.

Las sulfamidas constituyen todavía el tratamiento de elección debido a la mayor experiencia clínica, aunque no han demostrado mayor eficacia respecto a otros fármacos. El cotrimoxazol es el fármaco más utilizado, cuya dosis depende de la localización y gravedad de la infección (trimetoprim 5-10 mg/kg de peso y día en formas leves, cutáneas o localizadas, y 15 mg/kg de peso y día en formas graves, cerebrales o diseminadas). En pacientes alérgicos a las sulfamidas se recomienda realizar desensibilización. La respuesta a las sulfamidas oscila entre el 50% y el 90%, y deben valorarse pautas alternativas si existe intolerancia, resistencia o fracaso terapéutico. Dado que el imipenem y la amikacina son activos frente a una gran mayoría de especies, en formas clínicas graves y en pacientes inmunodeprimidos la mayoría de expertos recomiendan las siguientes pautas de terapia combinada con cotrimoxazol, amikacina (7,5 mg/kg de peso cada 12 h) o imipenem (500 mg/6 h): 1) cotrimoxazol con imipenem en la nocardiosis cerebral; 2) amikacina con cotrimoxazol o imipenem en la nocardiosis pulmonar o diseminada sin afectación cerebral, y 3) terapia combinada con los tres fármacos si existe afectación cerebral y diseminada o alto riesgo de mortalidad. Otros fármacos, como la cefuroxima, la amoxicilina-clavulánico, la minociclina, los macrólidos o las quinolonas, pueden ser eficaces en casos seleccionados cuando la especie es

sensible. Es importante señalar que no se ha demostrado que ninguna combinación de fármacos sea superior a la monoterapia.

Si la respuesta es favorable tras 3-6 semanas de tratamiento parenteral, se puede continuar con una pauta p.o. Aunque no se conoce la duración óptima del tratamiento, suele mantenerse durante períodos prolongados: 3-6 meses en infecciones cutáneas, 6-12 meses en formas graves (pulmonar o diseminada de pacientes inmunocompetentes y micetomas) y 12 meses en la nocardiosis cerebral y todas las formas clínicas del enfermo inmunodeprimido. El cotrimoxazol, la minociclina y la amoxicilina-clavulánico son los antibióticos más utilizados como pauta oral. En pacientes con tratamiento inmunodepresor se debe intentar reducir su dosis siempre que sea posible, especialmente si no hay respuesta a los antibióticos. En caso de inmunodepresión persistente suele ser necesaria una terapia indefinida, habitualmente con cotrimoxazol.

La intervención quirúrgica puede ser necesaria en abscesos cerebrales o cutáneos extensos. El absceso cerebral puede drenarse mediante craneotomía o aspiración si es accesible, de gran tamaño o no responde a los antibióticos. La profilaxis primaria en pacientes con infección por el HIV o trasplantados no es necesaria por la baja incidencia de nocardiosis y el efecto protector del cotrimoxazol empleado en estos pacientes para la prevención de otras infecciones oportunistas.

Bibliografía especial

Beaman BL, Beaman L. Nocardia species: host-parasite relationships. *Clin Microbiol Rev*. 1994;7:213–264.

Kononen E, Wade WG. Actinomyces and related organisms in human infections. *Clin Microbiol Rev*. 2015;28:419–442.

Pintado V, Cisterna R. Infecciones por Nocardia. In: Ausina V, Moreno S, eds. *Tratado SEIMC de enfermedades infecciosas*. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2005:489–494.

Smego RA, Foglia G. Actinomycosis. *Clin Infect Dis*. 1998;26:1255–1261.

Welsh O, Vera-Cabrera L, Salinas Carmona MC. Current treatment for Nocardia infections. *Expert Opin Pharmacother*. 2013;14:2387–2398.

263

Tuberculosis y otras infecciones causadas por micobacterias no tuberculosas

J. Ruiz Manzano

J. González Martín

J.A. Domínguez Benítez

J.A. Martínez Martínez

J.A. Caylà Buqueras

Tuberculosis

Concepto y epidemiología

La antigüedad del bacilo de la tuberculosis (TB) se ha estimado en más de tres millones de años. Por tanto, es muy probable que la TB sea una de las enfermedades infecciosas más antiguas de la humanidad y además una de las más prevalentes, sobre todo si consideramos tanto la TB activa como la infección tuberculosa latente (ITL). A pesar de su antigüedad, todavía constituye un importante problema de salud pública y desafortunadamente dista mucho de poder ser erradicada.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha estimado que en 2013 al menos un tercio de la población mundial, más de 1.500 millones de individuos, están infectados por el bacilo de la TB (prevalencia de ITL del 33%). Estimaciones más recientes de la OMS publicadas en el *Global Tuberculosis Report* de 2018 (www.who.int/tb/es/) recogen que en 2017 se habrían producido 1,7 millones de muertes por TB, superando a la mortalidad por HIV/sida, y que 10 millones de personas desarrollaron TB. Sólo ocho países (India, China, Indonesia, Filipinas, Bangladés, Pakistán, Nigeria y Sudáfrica) aportaban el 66% de estos casos, que alcanzaban el 87% cuando se consideran los 30 países que la OMS considera de alta carga de TB. En la figura 263-1 se puede apreciar su distribución y cómo las incidencias más elevadas (más de 300 casos anuales por 100.000 habitantes) se presentan en los países pobres y poco desarrollados, mientras que en los países más desarrollados estas incidencias son siempre inferiores a 24/100.000 habitantes. En la región europea de la OMS se registran solamente el 6% de los casos, y se ha objetivado que la incidencia es mucho mayor en las grandes ciudades que en el resto del país correspondiente (fig. 263-2), y que dentro de las grandes ciudades la incidencia también es más elevada en los barrios socioeconómicamente más deprimidos. En España, en 2017, la incidencia de casos notificados fue de 9,43 casos por cada 100.000 habitantes, con amplias variaciones según comunidad autónoma, aunque la incidencia real sería superior, ya que la subnotificación es importante. La TB puede afectar a cualquier persona, pero, en la actualidad

y en los países desarrollados, se asocia principalmente al tabaquismo, el alcoholismo, la diabetes, la indigencia, una TB anterior, la infección por HIV/sida, la inmunodepresión, el uso de drogas intravenosas, los antecedentes de prisión, la edad avanzada y la inmigración procedente de países endémicos.

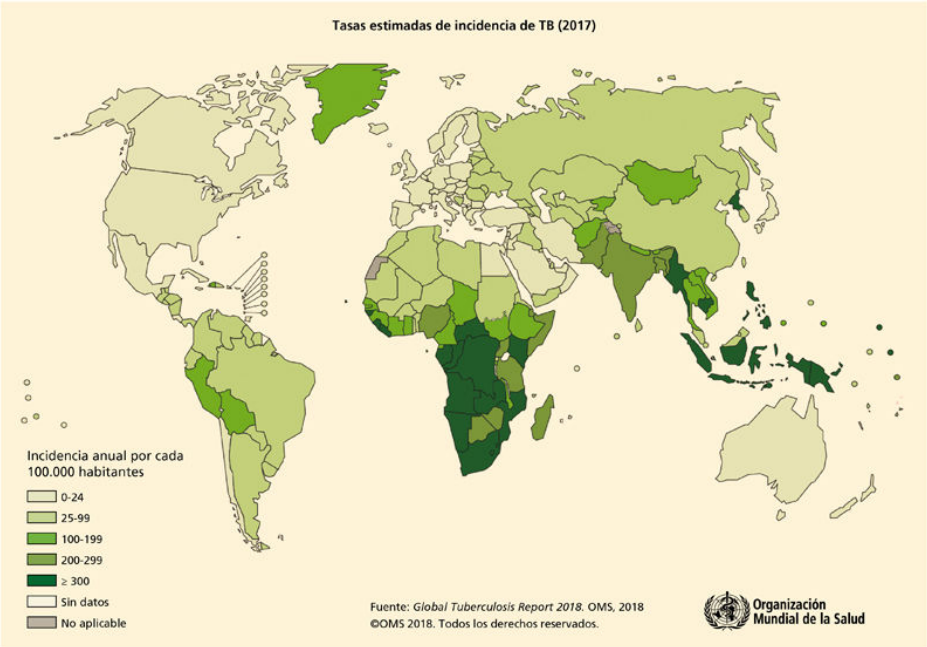


FIGURA 263-1 Estimación de los nuevos casos de tuberculosis (TB) en el mundo en 2017.

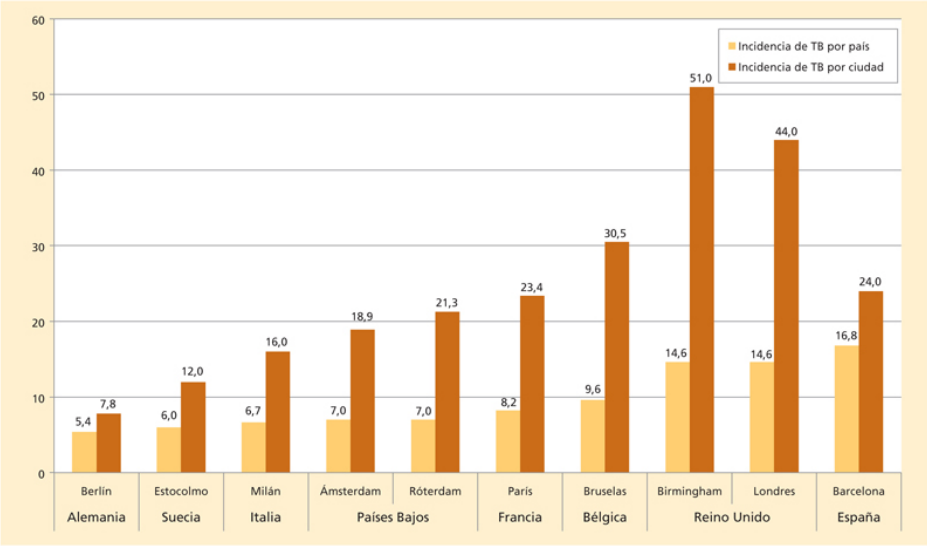


FIGURA 263-2 Comparación de la incidencia de tuberculosis (TB) en algunas ciudades y países de la Unión Europea (2009).

El fenómeno de la inmigración de países en desarrollo a los industrializados es una constante de la civilización actual. La incidencia de TB en los inmigrantes procedentes de estos países es superior a la de los países de acogida, y también suelen presentar elevadas tasas de resistencia a los fármacos antituberculosos. En España, la inmigración ha experimentado un crecimiento espectacular desde 2000, y llega a alcanzar el 15%-20% de la población española. En 2017, el porcentaje de inmigrantes entre los casos de TB en España fue del 28,7%, y en ciudades como Barcelona superó el 50%.

Etiología

En general se consideran como agentes etiológicos de la TB humana: *Mycobacterium tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum* (subtipos I y II) y el bacilo de Calmette-Guérin (BCG). Estas especies, junto con *M. microti*, *M. canetti*, *M. caprae y M. pinnipedii*, se consideran integrantes del complejo de *M. tuberculosis*. Los miembros de este grupo son micobacterias altamente relacionadas, que exhiben gran homogeneidad en la secuencia de nucleótidos, a pesar de sus variaciones en cuanto a poder patógeno, distribución geográfica, epidemiología, hospedador preferente y algunas características fisiológicas, tales como la morfología colonial, patrones de resistencia y susceptibilidad a antibióticos y desinfectantes. La secuencia

genómica de *M. bovis* tiene más de un 99,95% de coincidencia con la de *M. tuberculosis*.

El hábitat natural de las especies del complejo de *M. tuberculosis* es el tejido infectado de los seres humanos y otros mamíferos. *M. bovis* causa TB en el ganado, los humanos y otros primates, así como en animales como perros, gatos, cerdos o papagayos. El BCG, que se usa para la vacuna antituberculosa en diferentes partes del mundo, tiene las mismas propiedades que *M. bovis*, pero con una virulencia más atenuada. *M. africanum* es causa de TB humana en África tropical, y representa una forma intermedia entre *M. tuberculosis* y *M. bovis.* En la mayoría de los países con condiciones sanitarias avanzadas, la TB humana la produce fundamentalmente *M. tuberculosis;* por ello, en adelante se hará referencia específicamente a *M. tuberculosis,* que es el agente etiológico más importante.

M. tuberculosis es un bacilo de 1-4 por 0,3-0,6 µm, inmóvil, aerobio estricto y no esporulado. Como las restantes especies del género *Mycobacterium,* posee una pared celular muy rica en lípidos (el 40% de su peso seco total), lo cual reduce notablemente su permeabilidad y dificulta su tinción. Esta pared confiere a la micobacteria unas propiedades biológicas características. Por un lado, puede requerir el calentamiento de la célula hasta casi los 100 °C para facilitar que el colorante penetre en ella. Una vez conseguida la tinción, la descoloración puede resultar igualmente difícil, incluso con una solución ácido-alcohólica. Este es el fundamento de la tinción de Ziehl-Neelsen y de otras variantes de tinción con fluorocromos (auramina). También les confiere mayor resistencia a algunos agentes químicos (desinfectantes) y a determinados antibióticos, así como propiedades hidrofóbicas. Además, algunos de los constituyentes lipídicos de la pared desempeñan un papel muy importante en la patogenicidad de la micobacteria (persistencia intracelular). Por otro lado, destaca su velocidad de crecimiento en medios de cultivo sólidos, que es mucho más lenta que la de otras bacterias (su tiempo de división es de unas 18 h), y tarda varias semanas en dar colonias visibles en medios convencionales.

Fisiopatología e inmunopatología

El principal reservorio de *M. tuberculosis* es el humano enfermo. En la mayoría de los casos, la TB humana es el resultado de la inhalación de las gotas de Flügge que albergan el bacilo. Al toser o expectorar, los enfermos con TB pulmonar activa producen aerosoles contaminantes. Las gotas de secreción, en el exterior, pierden una parte de su contenido acuoso por evaporación y dejan un núcleo con uno o pocos bacilos, que son los verdaderos vehículos de la transmisión; tienen 1-2 μm de diámetro y se dispersan sin dificultad al quedar en suspensión en el aire y ser fácilmente conducidas por la corriente aérea hasta regiones subpleurales, por lo general, de los lóbulos inferiores, que son los que proporcionalmente tienen más ventilación. Al establecerse en los alvéolos pulmonares, el bacilo es fagocitado por los macrófagos alveolares. Dado que *M. tuberculosis* es un agente patógeno intracelular, el bacilo consigue evitar su destrucción, impidiendo la unión del fagosoma y el lisosoma, y multiplicarse en el interior del macrófago hasta posteriormente destruirlo. Al igual que ocurre con otros agentes patógenos intracelulares, el macrófago infectado secreta citocinas (entre ellas, el factor de necrosis tumoral [TNF]) y quimiocinas que desencadenan un proceso inflamatorio local, y con ello una respuesta inespecífica de defensa que se caracteriza por el acúmulo inicial de neutrófilos y posteriormente de nuevos macrófagos en el foco de infección. Esta respuesta innata fracasa en la contención del bacilo, de manera que consigue diseminarse, y afecta prácticamente a todos los tejidos del paciente.

Este crecimiento bacilar es detenido con la generación de una respuesta inmunitaria basada en linfocitos T de tipo CD4 (o *helper*) mayoritariamente, pero también de linfocitos T CD8 y linfocitos B. La respuesta inmunológica protectora en la TB está dominada por la inmunidad celular, con muy poca participación de los anticuerpos.

Los linfocitos Th1 tienen un particular interés, ya que migran hacia el foco de infección y activan a los macrófagos, que son uno de los integrantes mayoritarios de los granulomas, mediante la liberación de citocinas como el interferón gamma (IFN-γ) y el TNF-α. Igualmente, son los responsables de la hipersensibilidad retardada, al desplazarse y proliferar ante la presencia de pequeñas concentraciones de proteínas de la pared celular de *M. tuberculosis*, lo que permite focalizar macrófagos y linfocitos específicos alrededor del bacilo, que evita su crecimiento y su diseminación. La

activación de los macrófagos mediante IFN-γ desencadena una acidificación y un incremento de los radicales de oxígeno y de nitrógeno en el interior del fagosoma que permite destruir un alto porcentaje de población bacilar. El porcentaje restante es capaz de adaptar su metabolismo para responder a esta situación de estrés y consigue sobrevivir en estado de latencia.

En el 90% de los casos, la pequeña población bacilar del granuloma crónico acaba por ser destruida previa fibrosis y reabsorción del granuloma, en un proceso de años de evolución. En un 5% puede originar una enfermedad primaria, en el caso de que el crecimiento bacilar no sea contenido inicialmente, para ocasionar cuadros patológicos de diferente gravedad. El 5% restante de los infectados puede desarrollar una enfermedad posprimaria durante toda la vida del paciente, a partir de la reactivación de focos infecciosos localizados.

Actualmente se considera que la fase de latencia, en realidad, debe entenderse como un espectro continuo que va desde una infección eliminada sin implicación de la respuesta inmune celular hasta la enfermedad establecida, pasando por una infección eliminada con implicación de la respuesta inmune celular, una infección controlada, pero con bacterias aún viables en estado de latencia y formas activas subclínicas. Se considera que la inmunodepresión aumenta el riesgo de reactivación; sin embargo, la mayoría de los individuos que reactivan no presentan inmunodepresión evidente. La reactivación de la TB puede presentar una clínica lentamente progresiva, de forma que un individuo con una TB subaguda puede infectar a muchas personas.

En la TB se desarrollan básicamente dos tipos de lesiones: la cavitada y la miliar. La lesión cavitada se forma a partir del incremento de la necrosis caseosa granulomatosa en una localización anatómica que favorece la reactivación de *M. tuberculosis* y una inmunodepresión local, como es el caso del ápex pulmonar, debido a la alta concentración de oxígeno. Posteriormente, debido a la síntesis de proteasas por parte de los macrófagos (o los mismos bacilos), se destruye el tejido fibrótico que estructura al *caseum* y se licuefacta. Este tejido licuefactado constituye un excelente caldo de cultivo para los bacilos, que se multiplican extracelularmente a gran velocidad, lo que induce la expansión acelerada del granuloma y, con ello, la destrucción del tejido que lo circunda.

La presencia de lesiones miliares se asocia a una inmunodepresión muy acusada del paciente que permite una gran diseminación del bacilo por todo el cuerpo. De hecho, en más del 50% de estos casos no existe una reacción de hipersensibilidad retardada ante la tuberculina. En la TB miliar se pone de manifiesto una gran concentración de pequeños granulomas en diferentes tejidos del cuerpo, que los clásicos consideraron que se asemejaban a la semilla de mijo. Además de tener un tamaño pequeño, estas lesiones se caracterizan por tener poco tejido necrótico.

Cuadro clínico

Las manifestaciones clínicas de la TB son inespecíficas y muy variables. Habitualmente se distinguen manifestaciones de carácter general y otras referidas al órgano o sistema afecto. Las manifestaciones generales clásicas consisten en un cuadro inespecífico subagudo o crónico caracterizado por adelgazamiento, astenia, anorexia, febrícula de predominio vespertino y sudoración nocturna. En ocasiones (10%-20%), la TB es asintomática y se descubre de forma casual o mediante el estudio de los contactos de un enfermo tuberculoso. Los datos de laboratorio son asimismo inespecíficos; puede observarse leucocitosis y leucopenia, y a veces anemia.

La edad de presentación depende de la situación epidemiológica; en países con alta prevalencia afecta a personas jóvenes (edad media inferior a 30 años), mientras que en los de baja prevalencia afecta a personas mayores. El sexo masculino es predominante. La TB se asocia con enfermedades o trastornos graves; los más frecuentes son: infección por el HIV, tratamientos inmunodepresores y biológicos anti-TNF, alcoholismo, drogadicción, silicosis, diabetes, insuficiencia renal y neoplasias.

Cualquier parte del cuerpo humano puede verse afecta por la TB; no obstante, en la mayoría de los casos (85%-90%), a excepción de los infectados por el HIV, la forma pulmonar es la más frecuente. Le siguen en orden de frecuencia la pleural, la ganglionar periférica, la osteoarticular, la genitourinaria, la miliar, la del sistema nervioso central, la peritoneal, etc. En los pacientes HIV positivos, las formas extrapulmonares y diseminadas representan el 65% de los casos, y sólo el 35% son pulmonares aisladas.

Tuberculosis pulmonar

Las manifestaciones respiratorias son las más frecuentes. De ellas, la tos es el síntoma más constante; puede ser seca y persistente, y prolongarse durante semanas o incluso meses, pero lo más frecuente es que acabe por ser productiva de tipo mucoide o mucopurulento. Cuando existen lesiones inflamatorias laríngeas o traqueobronquiales, la tos se acompaña de dolor torácico impreciso que se refiere como opresión o tensión. La expectoración hemoptoica y la hemoptisis franca son síntomas sugestivos de TB. La hemoptisis copiosa, aun en presencia de lesiones destructivas graves, no es muy habitual. Ello se debe a que en dichas lesiones tienen lugar fenómenos trombóticos vasculares, previos a la necrosis tisular. La disnea aparece básicamente en las fases avanzadas de la enfermedad o cuando existe derrame pleural o pericárdico importante. La semiología respiratoria es poco expresiva; es habitual la disociación entre la pobreza de los signos y la gravedad de las lesiones radiográficas. Clásicamente se describen dos formas de TB pulmonar: primaria y posprimaria o del adulto.

Tuberculosis primaria

Es la que afecta a individuos que nunca han estado expuestos a la TB. Antiguamente era casi exclusiva de niños o adultos jóvenes, pero en los países con baja prevalencia de TB, cada vez se ve más en adultos. También es una forma habitual en los enfermos infectados por el HIV. En la mayoría de los casos pasa inadvertida y sólo es detectada por la positividad de la tuberculina. Sin embargo, en una proporción variable de enfermos, según lo masivo de la infección y del estado inmunitario, se presentan manifestaciones clinicorradiológicas de la infección primaria. Las anomalías radiológicas más frecuentes son: 1) complejo primario, que consiste en un infiltrado parenquimatoso asociado a adenopatías hiliares homolaterales; 2) adenopatía hiliar o paratraqueal, que a veces provocan atelectasia por compresión, características y muy prominentes en los pacientes HIV positivos; 3) infiltrado parenquimatoso, cuya localización más frecuente es en los segmentos anteriores y que no acostumbra a cavitarse; 4) derrame pleural, y 5) patrón miliar, que corresponde a la forma más grave.

En esta forma clínica a menudo no se consigue el diagnóstico bacteriológico; la radiografía y la prueba de la tuberculina positiva son las

claves para identificarla. En ocasiones, y en coincidencia con la primoinfección, puede aparecer un eritema nudoso.

Tuberculosis pulmonar posprimaria o del adulto

Conocida también como *de reactivación,* incide básicamente en los adultos y se debe a la reactivación endógena de lesiones primarias antiguas, aunque actualmente se ha demostrado que pacientes HIV positivos, e incluso HIV negativos, también pueden sufrir una reinfección exógena a pesar de haber padecido ya una TB si se exponen a una fuente de infección muy contagiosa. La localización típica de las lesiones es, sobre todo, en los segmentos apicales y posteriores de los lóbulos superiores y apicales de los inferiores. Las formas radiológicas son muy diversas, con cualquier patrón radiológico, aunque los más frecuentes por orden son: 1) infiltrado apical, uni- o bilateral, exudativo, infraclavicular y difícil de reconocer en las fases iniciales; 2) cavitación, única o múltiple en el seno de lesiones exudativas o fibrosas (fig. 263-3), que es el signo más evocador de TB, pero en absoluto exclusivo, y que se debe a la necrosis caseosa y su posterior vaciamiento a través de los bronquios, lo que ocasiona diseminaciones broncógenas; 3) derrame pleural, que también se observa en la primoinfección; 4) neumonía tuberculosa, similar a la bacteriana, pero con mayor protagonismo del broncograma aéreo; 5) empiema; 6) tuberculoma, y 7) patrón miliar. En las dos primeras formas, el examen bacteriológico del esputo o por broncoaspirado es con frecuencia positivo y, por tanto, tienen capacidad de contagio.

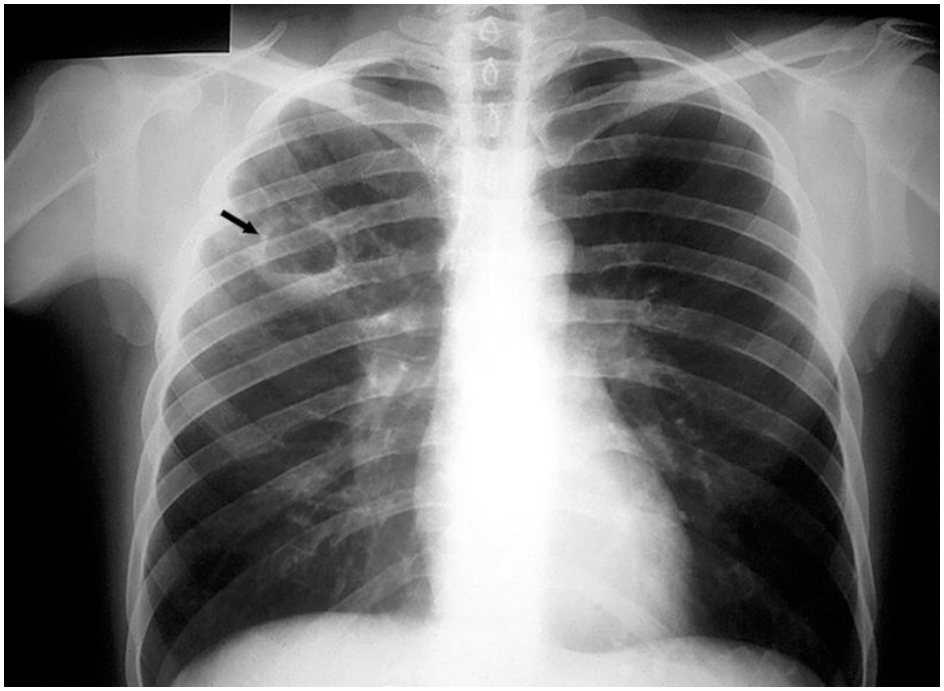


FIGURA 263-3 Cavitación tuberculosa en la región pulmonar superior derecha *(flecha).*

La evolución de la TB del adulto tras el tratamiento puede conseguir una normalización de la radiografía de tórax, pero la tendencia es hacia la producción de cicatrices fibrosas que pueden calcificar y a la limitación al flujo aéreo.

Pleuritis tuberculosa

Es una complicación frecuente de la TB primaria en niños mayores, adolescentes y adultos jóvenes, aunque puede presentarse en cualquier edad. Suele deberse a la progresión directa de un foco tuberculoso subpleural, pero también puede ser secundaria a una siembra hematógena, lo que explica las pleuresías contralaterales al complejo primario y las bilaterales.

La pleuritis tuberculosa puede presentarse de forma muy aguda, con dolor en punta de costado intenso, disnea y fiebre. Pero, en general, tiene un comienzo más solapado, con un síndrome tóxico, febrícula y dolor pleurítico. Aunque en ocasiones el derrame es masivo, lo habitual es que ocupe un tercio del hemitórax. El líquido amarillento con predominio de linfocitos es la norma y la ADA está casi siempre por encima de 45 U/L. El diagnóstico se establece casi siempre mediante el hallazgo de granulomas

caseificantes en la biopsia pleural, y en la mitad de los casos por el cultivo del líquido y/o de la biopsia pleural. La evolución tras el tratamiento es habitualmente buena; en un pequeño porcentaje de casos pueden quedar secuelas importantes (paquipleuritis).

Tuberculosis ganglionar

Actualmente es la forma más frecuente de TB extratorácica. La mayoría de las adenitis tuberculosas son una manifestación posprimaria de la infección por *M. tuberculosis*, ya sea por diseminación linfática o hematógena. En los pacientes infectados por el HIV es relativamente frecuente. El cuadro clínico es bastante anodino y consiste en el hallazgo de una o varias adenopatías, casi siempre laterocervicales, pero que pueden localizarse en cualquier territorio ganglionar. La biopsia permite alcanzar el diagnóstico en los pacientes HIV negativos, y en los positivos es frecuente obtenerlo mediante el examen bacteriológico. La evolución con el tratamiento es en general favorable, si bien en algunos casos ha de recurrirse a la exéresis quirúrgica.

Tuberculosis miliar

Es una de las manifestaciones más graves de la TB, que a veces sólo se diagnostica en la autopsia. Se presenta a cualquier edad, aunque es más frecuente en los jóvenes y pacientes HIV positivos. Se produce como consecuencia de la erosión de un foco tuberculoso de un vaso sanguíneo y su posterior diseminación por todo el organismo en forma de pequeños gránulos (granulia miliar).

El cuadro clínico es variable, el síntoma más frecuente es la fiebre; de hecho, la TB miliar debe tenerse siempre presente en el síndrome de «fiebre de origen desconocido». Otros síntomas son disnea, tos y afección del estado general. La diseminación puede expresarse clínicamente sólo en los pulmones o sólo en las meninges, pero es frecuente que las manifestaciones aparezcan en ambos sitios. Para el diagnóstico es muy útil el patrón radiológico (fig. 263-4), pero debe intentarse la búsqueda del bacilo en muestras respiratorias de esputo, broncoaspirado, lavado broncoalveolar, sangre o líquido cefalorraquídeo (LCR). El estudio histológico y microbiológico de biopsias (pulmón, hígado, médula ósea) puede constituir

la clave diagnóstica. La prueba de la tuberculina suele ser negativa en más de la mitad de los casos. En general, el pronóstico es favorable si se instaura el tratamiento adecuado.

FIGURA 263-4 Corte de una TC pulmonar en un caso de tuberculosis miliar.

Otras formas de tuberculosis extrapulmonar

Existen otras localizaciones de la TB, alguna de las cuales se observa con cierta frecuencia, como la osteoarticular, la genitourinaria, la intestinal y la peritoneal. Todas ellas se tratarán en su apartado correspondiente. Otras formas son también posibles, pero más excepcionales, como la pericárdica,

las suprarrenales, las cutáneas, las oculares (iridociclitis), las úlceras de la lengua, la laringitis, las TB bronquiales, las amigdalares, las de la mama, las de los tejidos subcutáneos, las del estómago, las del oído y otras. En la mayoría de estas formas, el diagnóstico puede establecerse fácilmente con la biopsia o el cultivo de las secreciones o exudados de los órganos implicados.

Diagnóstico

Prueba de la tuberculina

Para conocer si un individuo está infectado por *M. tuberculosis*, se estudia su respuesta de hipersensibilidad retardada frente a determinados compuestos antigénicos específicos del bacilo. Este sería el principio en que se basa la tuberculina. La tuberculina, que se obtiene del filtrado del cultivo de *M. tuberculosis* esterilizado y concentrado, actualmente está constituida por un derivado proteico purificado (PPD). En España se recomienda emplear la tuberculina PPD RT23 con Tween 80, como antiadsorbente, en dosis de 2 UT por 0,1 mL, que es la bioequivalente a la dosis recomendada (5 UT) de la tuberculina de patrón internacional, la PPD-S.

La prueba tuberculínica (PT) se realiza según la técnica de Mantoux, mediante la inyección intradérmica en la cara ventral del antebrazo de una cantidad constante de líquido diluyente (0,1 mL) con la dosis correspondiente de tuberculina. Si la técnica es correcta, aparecerá en el lugar de la inyección una pápula que desaparece en pocos minutos. La sensibilización del individuo se manifiesta por una reacción de inmunidad celular, que produce una zona de induración en el sitio de la inyección, que ha de comprobarse a las 48-72 h.

El principal inconveniente de la tuberculina radica en que la mayoría de las proteínas presentes en el PPD no son específicas de *M. tuberculosis*, sino que las comparte con otras micobacterias ambientales. Esto provoca una disminución en la especificidad de la prueba, ya que individuos sensibilizados por exposición previa a otras micobacterias o vacunados con BCG también responden inmunológicamente al PPD.

En España se consideran reactores positivos los que presentan induraciones de 5 mm o más. En los pacientes vacunados con BCG se

evaluará individualmente cada caso, sin olvidar que al aumentar el diámetro de la induración obtenida lo hace también la probabilidad de que la causa de la respuesta a la PT sea por infección tuberculosa, en especial si la induración supera los 15 mm. En los individuos infectados por el HIV, cualquier grado de induración tiene valor diagnóstico.

La tuberculina se ha utilizado durante los últimos 100 años como herramienta de ayuda en el diagnóstico de la TB. Diferentes circunstancias, además de los defectos técnicos de administración, pueden ser responsables de falsos negativos: TB agudas graves, individuos infectados por el HIV, otras infecciones víricas o bacterianas, vacunación reciente con virus vivos, pacientes que reciben glucocorticoides y otros fármacos inmunodepresores, sarcoidosis, neoplasias linfoproliferativas, edades extremas de la vida, desnutrición y otras enfermedades anergizantes.

Si bien la práctica repetida de la reacción tuberculínica no induce sensibilidad, a veces presenta el grave inconveniente del denominado *efecto de empuje (booster).* Algunos individuos que poseen una sensibilidad al PPD causada por infección no reciente por *M. tuberculosis* o una micobacteria ambiental, o por una antigua vacunación con BCG, con el transcurso del tiempo tienen disminuida la capacidad de respuesta a la tuberculina (efecto debilitador, o *waning effect*), es decir, pueden tener un resultado negativo en la prueba de la tuberculina. Sin embargo, esta capacidad de respuesta puede ser estimulada por la tuberculina, de forma que, al realizar una segunda tuberculina 7 días después, puede llegar a obtenerse un resultado positivo. Este fenómeno se ha observado en todas las edades, aunque es más frecuente a medida que aumenta la edad de los individuos. El principal riesgo consiste en considerar como conversor reciente a individuos que en realidad se infectaron en el pasado.

Técnicas *in vitro* basadas en la detección de interferón γ

Estas técnicas consisten en la detección del IFN-γ liberado como respuesta a la estimulación *in vitro* de las células T sensibilizadas presentes en la sangre periférica con antígenos específicos de *M. tuberculosis.* Actualmente se emplean para la estimulación de los linfocitos T los antígenos *early secretory antigen target 6* (ESAT-6) y *culture filtrateprotein 10* (CFP-10), que son antígenos secretados por el complejo *M. tuberculosis* y que están

ausentes tanto en la vacuna BCG como en la mayoría de las micobacterias ambientales. Por consiguiente, estas técnicas discriminan los individuos sensibilizados por *M. tuberculosis* de los vacunados por BCG y de los expuestos a otras micobacterias. Las técnicas permiten la inclusión de controles para detectar falsos negativos por anergia y además pueden repetirse inmediatamente, sin verse alteradas por el efecto *booster.* Estudios recientes sugieren que las técnicas basadas en la detección de IFN-γ son más sensibles y específicas que la prueba de la tuberculina y correlacionan mejor el riesgo de infección con el grado de contacto con un enfermo de TB. Además, estos estudios han demostrado que las técnicas *in vitro* tienen un valor predictivo de progresión hacia TB similar al de la tuberculina. En España se recomienda un algoritmo de utilización secuencial *(two-steps)* de la tuberculina y las técnicas de IFN-γ, aunque para grupos de riesgo (fundamentalmente inmunodeprimidos) se recomienda utilizar ambas técnicas simultáneamente.

Diagnóstico microbiológico

El diagnóstico definitivo de TB es el aislamiento e identificación del bacilo tuberculoso. Para el diagnóstico directo de la TB se sigue el mismo procedimiento que el de otras infecciones bacterianas: examen directo, cultivo e identificación. Sin embargo, merecen considerarse algunas particularidades técnicas. Estas se deben, por un lado, al elevado contenido lipídico de la pared celular de *M. tuberculosis*, que exige tinciones específicas para su visualización y, por otro, a que el crecimiento de *M. tuberculosis* es lento (semanas) y, cuando se pretende aislarlo de productos como el esputo o la orina, donde existen bacterias contaminantes de crecimiento rápido (horas), estas deben eliminarse para que su sobrecrecimiento no impida la recuperación de las micobacterias.

El examen directo para la visualización de micobacterias en los productos patológicos se efectúa según la técnica de Ziehl-Neelsen; también pueden utilizarse colorantes fluorescentes, como la auramina, que facilitan el examen directo al poder efectuarse con menores aumentos, con mayor superficie de campo observado y ser, por tanto, suficiente un menor tiempo de observación. La detección de bacilos ácido-alcohol resistentes en un examen microscópico sólo proporciona un dato diagnóstico de presunción,

ya que la ácido-alcohol resistencia no es específica de *M. tuberculosis*. La ausencia de bacilos ácido-alcohol resistentes tampoco descarta el diagnóstico de TB, puesto que la sensibilidad de la técnica es limitada. Como la eliminación de *M. tuberculosis*, incluso en lesiones exudativas, es discontinua, en el caso de esputos y orinas, se recomienda estudiar un mínimo de tres muestras seriadas, recogidas por la mañana, al despertar, en días consecutivos.

Hay que señalar, en función de lo indicado anteriormente, que los productos para cultivo pueden dividirse en dos grupos: a) los que provienen de territorios estériles, como el LCR o una biopsia (ganglionar o hepática), que pueden sembrarse directamente en los medios de cultivo, y b) los que proceden o atraviesan territorios con flora comensal, como el esputo o la orina, en los que previamente hay que descontaminar la muestra de esta flora acompañante.

Existen fundamentalmente dos tipos de cultivo: los medios de cultivo sólidos adecuados para el desarrollo de las micobacterias, como el clásico de Löwenstein-Jensen, a base de huevo coagulado, o los semisintéticos con agar de Middlebrook y Cohn, y los medios líquidos. Existen sistemas de cultivo en medio líquido de lectura automatizada. El crecimiento de las micobacterias en medio líquido se produce en un período de tiempo inferior al necesario para visualizar la aparición de colonias en el medio de Löwenstein. El crecimiento de *M. tuberculosis* es óptimo a 35-37 °C y con una atmósfera enriquecida con CO_2. Las colonias de *M. tuberculosis* son bastante características, de color crema, rugosas («en coliflor» o «en miga de pan») y de superficie seca. Se dispone también de medios adecuados para el aislamiento de micobacterias de la sangre. Estos medios son útiles, sobre todo, en el diagnóstico de formas diseminadas de TB.

Las colonias aisladas se caracterizan por la producción de niacina, por la reducción de nitratos, por poseer una catalasa termolábil y ser resistentes a bajas concentraciones de hidracida del ácido tiofén-2-carboxílico. Sin embargo, actualmente existen técnicas inmunocromatográficas de detección del antígeno específico de *M. tuberculosis* MPT64 que permiten una identificación rápida a partir de los medios de cultivo.

Además, es posible estudiar la sensibilidad a los fármacos antituberculosos tanto de primera como de segunda línea mediante la

utilización de sistemas automatizados en un medio líquido.

Las técnicas moleculares para la detección directa de *M. tuberculosis* en una muestra clínica han servido de gran ayuda en el diagnóstico de la TB; existen reactivos aprobados por diversos organismos internacionales. Sin embargo, aún presentan algunas limitaciones, entre ellas baja sensibilidad en muestras paucibacilares y en muestras extrarrespiratorias. Esto implica que los resultados deben interpretarse con cierta cautela y que estas técnicas no pueden todavía sustituir completamente a los métodos convencionales. En estos momentos, la evaluación previa del grado de riesgo clínico de TB es de gran importancia en los valores predictivos de las técnicas. Así, en pacientes con alta sospecha de TB o con baciloscopia positiva, un resultado positivo tiene un elevado valor predictivo positivo, aunque un resultado negativo no excluye el diagnóstico de TB. Por el contrario, en pacientes con una baja sospecha de TB y baciloscopia negativa, un resultado positivo tiene un escaso valor diagnóstico y un resultado negativo excluye prácticamente el diagnóstico de TB. Las técnicas moleculares para la identificación de las micobacterias se encuentran en la actualidad perfectamente estandarizadas y son ampliamente empleadas por la mayoría de los laboratorios. El hecho de disponer de una tecnología que permite la confirmación de un caso de TB en menos de 24 h representa un avance muy importante en el campo del diagnóstico. Además, actualmente se han desarrollado sistemas de detección genética de resistencias de los principales fármacos de primera y segunda línea, que permiten disponer de información sobre la susceptibilidad de *M. tuberculosis* en el momento del diagnóstico. Sin embargo, se ha de tener en cuenta que en estas técnicas moleculares únicamente se detectan las mutaciones más frecuentes relacionadas con resistencia. Por ello, la identificación de una mutación mediante una técnica molecular es clínicamente informativa, mientras que la ausencia de mutación en la secuencia analizada debe ser interpretada con cautela. También existe la posibilidad de que la detección corresponda a mutaciones que no se relacionen con una resistencia fenotípica. Recientemente se ha introducido una técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) a tiempo real automatizada (GeneXpert MTB/RIF®) que tiene una sensibilidad y una especificidad superiores a las de la baciloscopia de esputo y, además, permite identificar la resistencia a la rifampicina. El

futuro de la misma es tan prometedor que puede cambiar la estrategia del diagnóstico de la TB.

Tratamiento

Las características fundamentales en las que se basa la quimioterapia actual son su elevado poder bactericida y esterilizante, y su capacidad para prevenir las resistencias.

Acción bactericida

Es la capacidad de destruir rápidamente grandes cantidades de bacilos en crecimiento activo. La isoniazida posee la mayor actividad bactericida inicial de todos los fármacos antituberculosos, ya que es capaz de destruir el 90% de la población bacilar presente en las lesiones en los primeros días de la quimioterapia. En potencia bactericida le siguen la rifampicina y, a mayor distancia, la estreptomicina y la pirazinamida. El etambutol no tiene esta acción si no es en dosis extremas. El poder bactericida de los fármacos está en relación directa con el porcentaje de fracasos terapéuticos, debido a que actúan sobre la población bacilar más numerosa y en multiplicación activa, que es donde pueden surgir las mutantes resistentes.

Acción esterilizante

Consiste en la capacidad para destruir los bacilos persistentes o semidurmientes, que son los que crecen lentamente o en brotes. La actividad esterilizante se mide por la proporción de cultivos de esputo negativos a los 2 meses de iniciado el tratamiento y por el porcentaje de recaídas tras su finalización. La actividad destructiva de la rifampicina se inicia más rápidamente que la de la isoniazida, por lo que ataca más fácilmente a los bacilos en crecimiento intermitente. Los bacilos en crecimiento lento, debido a que están inhibidos por el pH ácido de su entorno, son atacados específicamente por la pirazinamida. Para destruir estas poblaciones deben prolongarse adecuadamente los tratamientos y utilizar medicamentos con poder esterilizante. En este sentido, los mejores son la rifampicina y la pirazinamida, la isoniazida tiene una actividad escasa, y la estreptomicina y el etambutol apenas la tienen.

Prevención de resistencias

La aparición de mutantes resistentes naturales está relacionada con la densidad de la población bacilar inicial, su velocidad de crecimiento, la concentración y el tiempo de exposición a los fármacos, y las características propias de cada fármaco. La isoniazida y la rifampicina son los fármacos más eficaces para impedir el desarrollo de mutantes resistentes a otros fármacos, el etambutol y la estreptomicina tienen una actividad moderada, y la pirazinamida, débil. La asociación de isoniazida, rifampicina y pirazinamida es la de mayor poder bactericida y esterilizante, y además la de mayor capacidad para prevenir la selección de mutantes resistentes.

Principios rectores de la terapéutica

Uso simultáneo de diversos fármacos

Su finalidad es evitar que se seleccionen las mutantes resistentes naturales que contienen sistemáticamente las poblaciones bacilares. Todos los esquemas terapéuticos deben combinar varios fármacos, al menos tres potentes, en la fase inicial del tratamiento. En la fase de consolidación se puede continuar con un número menor de fármacos hasta conseguir erradicar los bacilos que han sobrevivido a la fase inicial.

Duración suficiente del tratamiento

El tratamiento debe mantenerse durante un tiempo prolongado (6, 9 o 18-24 meses) según el régimen terapéutico escogido, para eliminar los diferentes tipos de poblaciones bacilares y evitar así la aparición de recidivas.

Dosificación exacta y en dosis única

La eficacia de los fármacos antituberculosos depende de las dosis a las que se usen. En dosis bajas, estos medicamentos no tienen efecto y provocan la aparición de resistencias, lo que los inutiliza para el resto de la vida del paciente. En dosis elevadas dan lugar a efectos adversos, en ocasiones muy graves. La administración de todos los fármacos antituberculosos ha de ser simultánea y en una sola dosis. La dosis única es posible por las características de crecimiento del bacilo tuberculoso, ya que para atacarlo es mejor alcanzar picos séricos diarios que mantener concentraciones

sanguíneas constantes. Este principio no sólo posibilita los tratamientos intermitentes, que actualmente apenas se aconsejan, sino que además facilita el cumplimiento y la supervisión de la medicación. La dosificación de los fármacos se ha de realizar de acuerdo con el peso y la edad, y se han de administrar, siempre que sea posible, en combinaciones fijas y en ayunas.

Fármacos antituberculosos

Los fármacos utilizados actualmente se clasifican en dos grupos en función de su eficacia, tolerabilidad, potencia y efectos tóxicos. El primero incluye los fármacos de primera línea: isoniazida (H), rifampicina (R), pirazinamida (Z), etambutol (E) y estreptomicina (S). El grupo de los de segunda línea se usa para las formas de TB resistentes a los anteriores o como alternativa en situaciones clínicas individuales. En la tabla 263-1 se exponen los diferentes fármacos disponibles, su dosificación y efectos secundarios más frecuentes.

Tabla 263-1

Dosificación de los fármacos antituberculosos y efectos secundarios más frecuentes*

Fármaco	Vía	Dosis	Efectos adversos más frecuentes
Rifampicina	Oral, i.v.	10 mg/kg. Máx. 600 mg	Hepatitis, reacciones de hipersensibilidad
Isoniazida	Oral, i.v., i.m.	5 mg/kg en dosis normales (máx. 300 mg) 15 mg/kg en dosis elevadas	Hepatitis. Neuritis periférica
Pirazinamida	Oral	25-30 mg/kg	Hepatitis. Hiperuricemia
Etambutol	Oral	25 mg/kg. 15 mg/kg en fase de continuación	Neuritis óptica
Estreptomicina	i.m., i.v.	15 mg/kg. Máx. 1 g	Nefrotoxicidad, alteraciones del VIII par craneal
Etionamida/protionamida	Oral	750-1.000 mg	Gastroenteritis/hepatitis
Cicloserina	Oral	750-1.000 mg	Alteraciones de la personalidad/depresión
Capreomicina	i.m., i.v.	15 mg/kg. Máx. 0,75-1 g/día o 48 h	Ototoxicidad/nefrotoxicidad
Kanamicina	i.m., i.v.	15 mg/kg. Máx. 0,75-1 g/día o 48 h	Ototoxicidad/nefrotoxicidad
Amikacina	i.m., i.v.	15 mg/kg. Máx. 0,75-1 g/día o 48 h	Ototoxicidad/nefrotoxicidad
Levofloxacino	Oral, i.v.	15 mg/kg → 750 mg-1 g	Tendosinovitis
Moxifloxacino	Oral	400-800 mg	Tendosinovitis
PAS	Oral	10-15 g	Gastroenteritis/hepatitis
Clofazimina	Oral	100-200 mg	Pigmentación/enteritis eosinófila
Linezolid	Oral, i.v.	600 mg	Pancitopenia/alteraciones gastrointestinales/polineuritis
Meropenem	i.v.	1 g/8 o 12 h	Alteraciones hematológicas
Bedaquilina	Oral	400 mg/día durante 15 días y después 200 mg/3 veces por semana hasta completar un máximo de 6 meses	Intolerancia gástrica, pancreatitis, hepatitis, alteraciones del QTc en el ECG
Delamanid	Oral	100 mg/12 h, hasta un máximo de 6 meses	Anemia, náuseas, alteraciones del QTc en el ECG

* Adaptado de Caminero JA, Caylà JA, García García JM, García Pérez FJ, Palacios JJ, Ruiz Manzano J. Diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis con resistencia a fármacos.

Arch Bronconeumol 2017;53:501-9.

Regímenes de tratamiento

Actualmente, el tratamiento que debe realizarse en todos los casos de TB pulmonar y extrapulmonar diagnosticados por primera vez consiste en la asociación de cuatro fármacos en la fase inicial; R, H, Z y E los primeros 2 meses (2RHZE). La pauta de continuación se realiza con H y R durante los 4 meses siguientes; de esta forma se completan 6 meses de tratamiento (2RHZE/4RH). En la meningitis tuberculosa se prolongará hasta 12 meses, y en la silicotuberculosis, hasta 9 meses (cuadro 263-1).

Cuadro 263-1 Esquemas de tratamiento para la tuberculosis inicial (tratada por primera vez)

Adultos y niños. Formas pulmonares y extrapulmonares

6 meses: 2RHZE/4RH

Tratamientos alternativos

9 meses: 2RHE/7RH
12 meses (meningitis): 2RHZE/10RH

E: etambutol; H: isoniazida; R: rifampicina; Z: pirazinamida.

Con esta pauta terapéutica de cuatro fármacos se cubre el riesgo de existencia de resistencia primaria elevada a la H, superior al 4%, que es frecuente entre nuestros inmigrantes y en algunas de nuestras autonomías. Si el antibiograma muestra sensibilidad a todos los fármacos, se podrá eliminar E y continuar con los otros tres fármacos (RHZ) hasta completar la fase inicial.

Es muy recomendable el uso de preparados con combinación fija de fármacos, porque reducen el número de comprimidos que se deben tomar, permiten un mejor control de la toma de la medicación, previenen la aparición de resistencias debido a que se evita la monoterapia en caso de

abandono del tratamiento y estimulan el cumplimiento por resultar más cómodo para el paciente. Para la fase inicial actualmente existen asociaciones de cuatro fármacos (Rimstar®) y de tres fármacos (Rifater® y Rimcure®), y para la de continuación, de dos fármacos (Rifinah® y Rimactazid®).

Como tratamiento inicial alternativo al esquema de 6 meses se puede utilizar el esquema de 9 meses (2RHE/7RH), en el que puede sustituirse E por S si se considera necesario. El esquema de 9 meses está especialmente indicado en los pacientes con gota y en la hepatopatía crónica grave. Otros tratamientos alternativos, como las pautas intermitentes, ya apenas se usan.

En la mayoría de los casos de TB pulmonar, el tratamiento se podrá realizar en el domicilio del paciente si se dispone de una habitación individual y con buena ventilación. El aislamiento respiratorio estricto se aplica durante los primeros 15-21 días de tratamiento estándar. Una vez superada la fase de aislamiento respiratorio, se recomienda continuar el aislamiento social durante 30 días. La reincorporación laboral se suele realizar entre 1 y 2 meses después de iniciar el tratamiento.

En España, donde se goza de una cobertura sanitaria universalizada, en general el tratamiento de la TB se realiza de forma ambulatoria y autoadministrado con resultados aceptables. Pero en poblaciones con una alta incidencia de incumplidores (indigentes, alcohólicos, drogodependientes o presos) o antecedentes previos de abandono del tratamiento, es recomendable el tratamiento directamente observado.

Situaciones especiales

Embarazo y lactancia

Durante el embarazo y la lactancia se puede aplicar el tratamiento estándar de 6 meses. En embarazadas que reciben isoniazida se recomienda administrar piridoxina. No debe emplearse S, por ser ototóxica para el feto.

Silicotuberculosis

La silicosis deteriora la función pulmonar de los macrófagos y ocasiona una disfunción inmunitaria local. En los enfermos con silicotuberculosis con cultivo positivo, el tratamiento debe prolongarse a 9 meses.

Insuficiencia renal

La H, la R y la Z pueden administrarse en las dosis habituales en la insuficiencia renal. El etambutol se administra cada 48 h. Cuando el aclaramiento de creatinina sea inferior a 30 mL/min, se puede administrar la misma pauta, pero tres veces por semana. En estos casos, si es factible, es aconsejable realizar monitorización sérica de los fármacos. Hay que evitar la S y otros aminoglucósidos. Los enfermos en diálisis recibirán los fármacos después de la sesión de hemodiálisis.

Hepatopatía crónica

Si el paciente está compensado, se seguirá la pauta habitual; cuando existan alteraciones en las pruebas hepáticas, se intensificarán los controles analíticos, y, si hay descompensación, se empleará una pauta no hepatotóxica.

Sida

La pauta inicial será la estándar de cuatro fármacos. Si no existe inmunodepresión importante con 6 meses de tratamiento, puede ser suficiente. La pauta se alarga 3 meses si la situación inmunitaria lo requiere (total, 9 meses). Si el paciente no está recibiendo tratamiento antirretroviral, se aconseja, siempre que el estado inmunitario lo permita, iniciar la quimioterapia de la TB (CD4 ≥ 50) y diferir su introducción hasta el segundo mes. Si los CD4 son inferiores a 50, se debe iniciar el tratamiento antirretroviral a los 15 días. Si el paciente ya recibe antirretrovirales, deberá ajustarse la medicación para hacer compatibles los dos tipos de fármacos. En pacientes infectados por el HIV, los efectos adversos de la medicación se producen con mayor frecuencia, y además hay importantes interacciones entre la R y los inhibidores de la proteasa, cuyos niveles séricos pueden reducirse con el uso concomitante de R. Por todo ello se aconseja que el tratamiento se lleve a cabo por personal experto. Puede utilizarse R si el régimen antirretroviral contiene dos inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósido, y efavirenz (dosis habituales), raltegravir (dosis habituales) o dolutegravir en dosis doble de la habitual. Si en el tratamiento antirretroviral se utiliza un inhibidor de la proteasa potenciado con ritonavir, se debe emplear rifabutina (en una dosis reducida de 150 mg/día) en lugar

de R. La dosis recomendada de rifabutina en los pacientes tratados con raltegravir o dolutegravir es la habitual (300 mg/día), pero esta debe incrementarse a 450 mg si se utiliza efavirenz.

Utilización de glucocorticoides

Su indicación es discutida, pero se acepta su empleo como tratamiento coadyuvante, en dosis de 0,5-1 mg/kg de peso al día durante 1-2 meses, en la enfermedad endobronquial en niños, insuficiencia respiratoria aguda por TB diseminada, pacientes muy tóxicos y con mal estado general, pericarditis y meningitis.

Profilaxis

La erradicación de la TB es una utopía a corto y a medio plazo, ya que implicaría que *M. tuberculosis* dejara de existir, pero, dada la elevada prevalencia de la ITL y la muy lenta historia natural de esta infección, ello no será posible en muchos años. Por estos motivos, la OMS está impulsando la estrategia «Fin a la TB» *(End TB)* como paso previo a conseguir su erradicación. Los objetivos específicos de esta estrategia son: reducir entre 2015 y 2030 su mortalidad anual en un 90% y su incidencia anual en un 80%. Para alcanzar estos objetivos es necesario que los servicios de atención y prevención de la TB estén sujetos a la cobertura sanitaria universal, que se adopten medidas para hacer frente a las consecuencias y los determinantes sociales y económicos de la enfermedad, y que se hagan avances tecnológicos que permitan un mayor declive de la incidencia.

Los programas de prevención y control de la TB se basan en el diagnóstico precoz, el cumplimiento del tratamiento y el estudio de contactos, así como en una vigilancia epidemiológica que permita un buen registro de casos. Desde el punto de vista organizativo, los programas de control son muy complejos, ya que requieren buenas coordinaciones entre los diversos servicios sanitarios y sociales implicados, y también infraestructuras importantes para ser efectivos (unidades de TB hospitalarias para estudiar casos y contactos, buenos servicios de microbiología, enfermeras de salud pública, agentes comunitarios de salud, entre otros). Los programas deben priorizar el diagnóstico temprano de los

casos para conseguir su rápida curación y evitar contagios, pero, si estos se producen, han de conseguir que no tenga lugar el paso de infección a enfermedad. El diagnóstico precoz de los casos evitará el retraso diagnóstico e interrumpirá la cadena de transmisión de la enfermedad, con lo que se evitan contagios y hasta brotes epidémicos. También se garantizará el adecuado cumplimiento del tratamiento, lo cual implica que, al menos en los grupos con mayor probabilidad de abandono del tratamiento (presos, toxicómanos, indigentes, enfermos psiquiátricos o con antecedentes de abandono, etc.), se supervise directamente la toma de la medicación mediante los programas de tratamiento directamente observado (TDO).

Las mejoras organizativas constituyen un punto clave en la prevención y el control de la TB. El estudio de contactos (EECC) es una actividad prioritaria, ya que entre los contactos de los enfermos con TB siempre hay una prevalencia superior de infectados y de enfermos en comparación con la población general, pero sólo se logrará una buena cobertura con una buena organización que favorezca la coordinación entre los diferentes profesionales implicados. Con esta finalidad, y dada la disminución de la incidencia de las últimas décadas, se están creando las unidades clínicas de TB que concentran casos y contactos que son estudiados por el/los médico/s responsable/s y la enfermera gestora de casos. Deben tener una buena coordinación también con los servicios de salud pública y los programas de control de la TB.

Hay una serie de medidas preventivas que actúan sobre las fuentes de infección (búsqueda y tratamiento de casos), sobre el reservorio del bacilo (búsqueda y tratamiento de los individuos infectados), sobre los mecanismos de transmisión (control de las personas que han tenido contactos con enfermos, aislamiento respiratorio de las fuentes de contagio, pasteurización de la leche de vaca destinada al consumo) y sobre la población susceptible (mejora del estado económico-social, educación sanitaria de la población y vacunación con BCG).

Un aspecto importante de los programas de control de la TB es su evaluación anual para averiguar en qué medida se alcanzan los objetivos propuestos. Como mínimo debería analizarse: 1) la evolución de la incidencia en cada ciudad, región o país año tras año (si un programa funciona bien, cabe esperar un declive anual del 5%-10%); 2) el porcentaje

de casos que cumplen el tratamiento (idealmente ≥ 95%), y 3) el porcentaje de casos con contactos estudiados (idealmente, el 80%-90%, con prioridad siempre para los contactos de los pacientes bacilíferos, por ser los más contagiantes).

Quimioprofilaxis primaria y tratamiento de la infección tuberculosa latente

La quimioprofilaxis antituberculosa consiste en la administración de medicación específica en individuos sin síntomas ni signos de enfermedad tuberculosa. Pretende prevenir la infección de los individuos expuestos al contagio, cuya prueba de la tuberculina es negativa (quimioprofilaxis primaria), o evitar la enfermedad de los infectados, que se detecta porque la tuberculina es positiva (quimioprofilaxis secundaria o tratamiento de la ITL) (cuadro 263-2).

Cuadro 263-2 Indicaciones de quimioprofilaxis primaria y de tratamiento de la infección tuberculosa latente

Quimioprofilaxis primaria (negativos a la tuberculina)

Jóvenes con contacto íntimo con bacilíferos
Inmunodeprimidos con contacto con bacilíferos
Personas de cualquier edad, con contacto íntimo con bacilíferos en las microepidemias

Quimioprofilaxis secundaria o tratamiento de la infección (positivos a la tuberculina)

Indicaciones prioritarias

Infectados por el HIV
Conversores tuberculínicos
Miembros de microepidemias familiares
Contactos menores de 35 años con enfermos bacilíferos

Utilización de anticuerpos monoclonales anti-TNF-α (p. ej., infliximab, etc.)
Imágenes fibrosas residuales no tratadas
Cualquier infectado menor de 20 años

Indicaciones que se deben valorar individualmente

Contactos con enfermos bacilíferos mayores de 35 años
Toxicomanías, incluido alcoholismo
Diabéticos mal controlados
Silicosis
Neoplasias
Tratamiento prolongado con glucocorticoides o inmunodepresores
Insuficiencia renal crónica. Hemodiálisis
Desnutrición: gastrectomía, síndromes de malabsorción y derivación intestinal
Riesgo profesional: docentes y guarderías, sanitarios, trabajadores con grupos de riesgo (prisiones, asilos, centros de toxicomanía, etc.)
Riesgo social: asilados, reclusos, psiquiátricos, etc.

La isoniazida (H) es el fármaco ideal para la quimioprofilaxis, puesto que es bactericida segura, barata y fácil de tomar. La H es capaz de disminuir o eliminar los bacilos persistentes en las lesiones del paciente infectado. La población bacilar, en estas circunstancias, no es suficientemente elevada para que existan mutantes resistentes naturales a la medicación utilizada. Se administra en dosis de 5 mg/kg de peso y día, sin sobrepasar los 300 mg/día. Puede administrarse a lactantes y embarazadas. La quimioprofilaxis primaria está indicada en todos los individuos de cualquier edad, negativos a la tuberculina, contactos íntimos de un tuberculoso pulmonar bacilífero, y es imperativa en la infancia. Este tratamiento preventivo ha de mantenerse 2,5 meses, tras los cuales se repetirá la tuberculina. Si resulta negativa, podrá suspenderse. Si fuera positiva, se continúa con la medicación hasta un total de 6-9 meses. En relación con la quimioprofilaxis secundaria o tratamiento de la ITL, dado que sólo alrededor de un 10% de los infectados desarrollarán la enfermedad, la yatrogenia potencial de la H, las dificultades para completar la medicación en personas asintomáticas y la relación coste-

efectividad, este tratamiento se aplicará prioritariamente a los reactores a la tuberculina que presentan un mayor riesgo de enfermar. Básicamente son los conversores de la tuberculina, los inmunodeprimidos, en especial los infectados por el HIV, los tratados con anticuerpos anti-TNF-α y los que presentan lesiones pulmonares residuales. La duración óptima de la medicación es de 9 meses, pero, si se tiene en cuenta la relación coste-efectividad, con 6 meses puede ser suficiente. En los pacientes con infección por HIV y reacción tuberculínica de cualquier intensidad se aconseja tratamiento de la ITL sin límite de edad y durante 9 meses. En los últimos años se han impulsado pautas más cortas con la finalidad de favorecer el cumplimiento; entre estas cabe citar R más Z durante 2 meses (sólo recomendada en infectados por HIV), R más H durante 3 meses, R sola durante 4 meses, H más rifapentina 1 día a la semana durante 3 meses y, recientemente, un ensayo clínico ha demostrado la eficacia de H más rifapentina diaria durante 1 mes en infectados por HIV (tabla 263-2).

Tabla 263-2

Pautas de quimioprofilaxis y tratamiento de la infección tuberculosa

Indicación	Fármacos	Duración
Quimioprofilaxis primaria	H	2,5 meses
Quimioprofilaxis secundaria o tratamiento de la infección	H	6-9 meses
	R	4 meses
	R + H	3 meses
	H + RPT	3 meses[a]
HIV +	R + Z	2 meses
	H + RPT	1 mes
Resistencia a H	R	4 meses
Multirresistentes[b] a R y H	Mx o Lx solo o asociado a E o ETh/PTh	6 meses

E: etambutol; ETh: etionamida; H: isoniazida; Lx: levofloxacino; Mx: moxifloxacino; PTh: protionamida; R: rifampicina; RPT: rifapentina; Z: pirazinamida.

[a] Una vez a la semana en tratamiento directamente observado.

[b] Otra alternativa válida es no tratar y controlar al paciente durante 2 años.

Antes de iniciar el tratamiento de la ITL debe descartarse que el paciente tenga TB activa. Es preferible demorar la prevención que arriesgarse a

realizar una monoterapia de la TB. Obviamente el tratamiento deberá controlarse para prevenir efectos secundarios y garantizar su cumplimiento.

Vacunación

En muchas enfermedades infecciosas no hay ninguna otra medida preventiva que sea tan eficaz como la vacunación. Sin embargo, este no es el caso en la TB, cuya única vacuna aceptada, que es la BCG (bacilos bovinos vivos atenuados), después de 80 años de aplicación y unos cuantos miles de millones de vacunados, es aún objeto de controversia. Sus resultados indican que tiene una eficacia vacunal comprendida entre el 0% y el 80%. La vacunación BCG por vía intradérmica produce sensibilidad cutánea a la tuberculina y deja una cicatriz característica. Protege frente a la TB primaria de tipo evolutivo y disminuye la frecuencia de las complicaciones precoces (diseminaciones meníngeas, miliares, pleuropulmonares y óseas). No afecta a la TB posprimaria ni impide que un individuo vacunado se infecte.

De acuerdo con la OMS, la vacunación BCG ha de continuar aplicándose en la infancia en los países con alta prevalencia de TB y escasos recursos económicos, donde otras medidas de lucha antituberculosa no sean factibles o sean de difícil aplicación. La vacuna BCG no tiene utilidad en los que ya están infectados, que son los que presentan más riesgo de desarrollar TB activa. Además, interfiere en la especificidad y el valor predictivo de la reacción tuberculínica y no influye en la situación epidemiológica de la comunidad, ya que no rompe la cadena de transmisión del bacilo. Por otra parte, al ser una vacuna viva, produce un mayor número de complicaciones graves cuando se utiliza en individuos con sida o inmunodeprimidos en general. Por todas estas razones, se considera que en España la vacunación de BCG no está indicada y sólo podría recomendarse a los individuos negativos a la tuberculina que vayan a residir a países con alta prevalencia de la enfermedad.

Infecciones causadas por micobacterias no tuberculosas

Concepto y etiología

Son las infecciones causadas por especies de micobacterias distintas a las que integran el complejo *M. tuberculosis*, y al agente causal de la lepra *(M. leprae).* Se conocen también genéricamente como micobacteriosis ambientales. Aunque comparten diversos aspectos propios del género *Mycobacterium*, las micobacterias no tuberculosas (MNT) se diferencian del complejo *M. tuberculosis* por: a) un menor poder patógeno, aunque con variaciones entre especies, por lo que suelen comportarse como oportunistas; b) el reservorio es en muchos casos ambiental, sin que se haya documentado la transmisión directa entre personas; c) pueden colonizar cualquier zona no estéril del cuerpo humano, por lo que un cultivo positivo no siempre tiene significación clínica, y d) suelen ser más resistentes a los fármacos antituberculosos, aunque algunas especies de crecimiento rápido responden a determinados antibacterianos convencionales.

Clásicamente, las micobacterias se han clasificado en diversos grupos según la morfología y la pigmentación de las colonias y, sobre todo, según la velocidad de crecimiento en los cultivos. Esta última característica tiene además implicaciones en la presentación clínica y en la respuesta a los antimicrobianos. El desarrollo y la difusión de técnicas moleculares y basadas en espectrometría de masas han permitido la identificación rápida y precisa de las diferentes micobacterias, así como la descripción de numerosas nuevas especies, de forma que actualmente ya se han descrito más de 190 especies distintas, de las que alrededor de un tercio pueden ser patógenas para los humanos (tabla 263-3).

Tabla 263-3

Principales micobacterias no tuberculosas (MNT) que causan infecciones en el hombre

Pigmentación y velocidad de crecimiento	Especie	Distribución geográfica predominante	Contaminante ambiental	Reservorio o hábitat natural
Fotocromógenas[a]	*M. kansasii*	Europa, EE. UU., Sudáfrica	Raro	Agua, suelo y animales (raro)
	M. marinum	Mundial	Excepcional	Agua dulce y salada, peces, crustáceos
	M. simiae	EE. UU., Israel, Europa	Posible	Monos, agua
Escotocromógenas[b]	*M. xenopi*	Europa, Canadá	Posible	Agua, incluidos sistemas de agua caliente
	M. scrofulaceum	Mundial	Posible	Agua, leche cruda, plantas
	M. lentiflavum	Mundial	Posible	Agua, suelo
No cromógenas[c]	Complejo *M. avium*	Mundial	Posible	Agua, suelo, leche cruda
	M. malmoense	Países escandinavos, Reino Unido	Excepcional	Desconocido (posible: agua y suelo)
	M. haemophilum	EE. UU., Australia, Francia	Excepcional	Desconocido (posible: agua y animales anfibios)
	M. genavense	Mundial	Desconocido	Desconocido (posible: pájaros y perros)
	M. ulcerans	África, Australia, Latinoamérica y sudeste asiático	Desconocido	Agua, insectos y caracoles acuáticos, vegetación
Crecimiento rápido[d]	*M. fortuitum*	Mundial	Sí	Agua, suelo, animales, leche cruda
	M. chelonae	Mundial	Sí	Agua, suelo, vegetación
	M. abscessus	Mundial	Sí	Agua, suelo, vegetación
	M. mucogenicum	Mundial	Sí	Agua, suelo, vegetación

[a] Fotocromógenas: las colonias se pigmentan en amarillo o anaranjado tras la exposición a la luz.

[b] Escotocromógenas: las colonias se pigmentan en presencia y ausencia de luz.

[c] No cromógenas: las colonias no son pigmentadas.

[d] Micobacterias de crecimiento rápido: las que son capaces de crecer en menos de 7 días en un subcultivo sólido.

Epidemiología y patogenia

La fuente de origen de las MNT es ambiental, aunque en algunas especies no se conoce el reservorio. Sus características fisiológicas les confieren una gran capacidad de resistencia a los agentes físicos y químicos, así como de sobrevivir en entornos pobres en nutrientes. Todo ello determina que estén ampliamente distribuidas en la naturaleza: en el suelo, los vegetales, los animales, los alimentos y, sobre todo, el agua, tanto natural como potable, ya que pueden resistir la acción de la cloramina usada en la desinfección del agua canalizada.

Desde su entorno ambiental pueden transmitirse y causar enfermedad en humanos por vía aérea, digestiva, cutánea o por inoculación directa a través de traumatismos o instrumentaciones quirúrgicas, diagnósticas, terapéuticas o estéticas. Dado que tienen un poder patógeno limitado, para desarrollar enfermedad se requieren factores predisponentes, locales o sistémicos, o exposiciones masivas.

Al tratarse de infecciones que no son de declaración obligatoria y con un curso clínico no uniforme, no se conoce con certeza su incidencia, pero sí existe una amplia variabilidad geográfica en la distribución y la proporción entre las distintas especies. En general, se observan con mayor frecuencia en países económicamente desarrollados, debido a: a) la disminución de la infección tuberculosa y, por tanto, de la teórica protección por inmunidad cruzada que esta puede conferir; b) el desarrollo de nuevos métodos microbiológicos que mejoran el aislamiento, como los cultivos líquidos, y de técnicas moleculares que permiten identificar las MNT con mayor precisión y rapidez; c) el incremento en el número de pacientes inmunodeprimidos, más predispuestos a estas infecciones; d) el aumento de las tasas de supervivencia en individuos con enfermedades debilitantes, como las autoinmunitarias, la diabetes, el cáncer o la EPOC, y e) la paulatina concienciación sobre la importancia sanitaria de estas infecciones. Entre las MNT, las más frecuentes y con relevancia clínica son el complejo

M. avium (cuyas especies más importantes son *M. avium*, *M. intracellulare* y *M. chimaera*) y el complejo *M. abscessus* (formado por tres subespecies: *M. abscessus abscessus*, *M. abscessus bolletii* y *M. abscessus masiliense*) seguidos de *M. kansasii*, *M. chelonae*, *M. fortuitum* y *M. marinum*, entre otras.

Cuadro clínico

Las MNT pueden causar los siguientes seis síndromes clínicos básicos. Algunas especies tienen más tendencia a ocasionar determinadas formas clínicas, lo cual puede ser de ayuda en la orientación etiológica (tabla 263-4).

Tabla 263-4

Síndromes clínicos básicos producidos por las micobacterias no tuberculosas más frecuentes

Síndrome clínico	Especies	Factores predisponentes	Comentarios
Infección pulmonar	*M. kansasii* Complejo *M. avium* *M. xenopi* *M. malmoense* *M. abscessus*	Edad avanzada. Enfermedad crónica pulmonar (EPOC, bronquiectasias, cáncer, neumoconiosis, fibrosis quística) o sistémica (artritis reumatoide, bajo peso, glucocorticoides, inmunodepresores) Reflujo gastroesofágico	La forma fibrocavitaria es muy similar a la tuberculosis y se asocia a enfermedad pulmonar crónica. La forma nodular-bronquiectásica predomina en mujeres de edad avanzada sin enfermedad pulmonar subyacente (sobre todo asociada al complejo *M. avium*)
Linfadenitis	Complejo *M. avium, M. scrofulaceum, M. kansasii, M. malmoense, M. haemophilum, M. lentiflavum*	Niños de 1-5 años	Adenitis periféricas unilaterales e indoloras de localización cervical, submandibular o preauricular. Tendencia a la fistulización, escasa afección sistémica
Infecciones cutáneas y de las partes blandas	*M. marinum*	Erosiones en contacto con agua dulce o salada o con espinas de pescado	Lesión nodular en el dorso de las manos o los pies Puede supurar y ulcerar
	M. chelonae *M. fortuitum* *M. abscessus*	Traumatismos, intervención quirúrgica (mamoplastias) e inyecciones	Celulitis, nódulos o abscesos Queratitis y úlceras corneales
	M. ulcerans	Erosiones cutáneas y picaduras	Úlcera cutánea con importantes deformidades en las extremidades
Infecciones del aparato locomotor	*M. marinum* Complejo *M. avium* *M. kansasii* Complejo *M. terrae*	Traumatismos, intervención quirúrgica e inyecciones intraarticulares	Tenosinovitis, artritis sépticas, osteomielitis
	M. chelonae	Inmunodepresión	Tendencia a la invasión de huesos, articulaciones y piel. Bacteriemia
	M. haemophilum	Inmunodepresión	
Infecciones relacionadas con catéteres y cuerpos extraños	*M. fortuitum* *M. chelonae* *M. abscessus* *M. mucogenicum* *M. neoaurum*	Catéteres intravenosos centrales de larga duración, equipos de hemodiálisis y diálisis peritoneal, marcapasos y válvulas cardíacas protésicas	Suelen precisar la retirada del dispositivo intravascular
Enfermedad diseminada	Complejo *M. avium*	Alteraciones de la inmunidad celular	Suelen darse en estados graves de

diseminada	*avium* *M. kansasii* *M. genavense* *M. haemophilum*	inmunidad celular: sida, glucocorticoides, citostáticos, leucemias, linfomas, alteraciones del IFN-γ o IL-12	graves de inmunodepresión

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; IFN-γ: interferón gamma; IL-12: interleucina 12.

Infección pulmonar

Es la forma de infección más habitual causada por las MNT. Las especies implicadas con mayor frecuencia son las del complejo *M. avium*, seguidas de *M. abscessus*, *M. kansasii* y, en menor proporción, *M. xenopi* y *M. malmoense.* En España, *M. kansasii* fue la MNT más frecuente como causa de micobacteriosis pulmonar hasta el inicio de la primera década del siglo XXI, pero desde entonces ha sido desplazada por el complejo *M. avium* y, en algunas áreas, su incidencia es en la actualidad similar o inferior a la de *M. abscessus.* Este cambio ha aproximado la situación epidemiológica de las MNT en España a la típica de otras zonas de Europa y EE. UU. En términos generales, y contrariamente a la TB, no es necesario aislar a los pacientes, ya que no se ha demostrado la transmisión entre personas. No obstante, algunos estudios llevados a cabo en pacientes con fibrosis quística sugieren la posibilidad de transmisión de persona a persona de *M. abscessus*, posiblemente en las clínicas donde se atienden a estos enfermos. La vía de la eventual transmisión es desconocida, aunque no parece ser aérea, sino más bien por contacto directo o indirecto (manos del personal o fómites) o gotas.

El tipo de afección pulmonar está condicionada por el estado inmunológico del hospedador y también por la especie de micobacteria. Se distinguen dos formas clinicorradiológicas. La denominada forma fibrocavitaria es parecida a la TB, con evolución crónica, progresiva y tendencia a la cavitación, aunque suele verse en pacientes de mayor edad y con factores locales (EPOC, TB previa, bronquiectasias, tabaquismo, cáncer, neumoconiosis, proteinosis alveolar y trastornos de la motilidad esofágica) y generales (alcoholismo, hepatopatía, neoplasias sólidas o hematológicas, cardiopatía, diabetes, gastrectomía, artritis reumatoide, trasplante, sobre todo de pulmón, corticoides sistémicos o inhalados, otros inmunosupresores, incluyendo los anti-TNF-α y posiblemente el rituximab)

predisponentes. La presentación clínica es inespecífica, con tos, astenia, pérdida de peso, febrícula, disnea y ocasionalmente hemoptisis. *M. kansasii*, *M. xenopi*, *M. malmoense* y *M. szulgai* suelen responder a este patrón.

Una segunda forma de presentación clínica, más asociada al complejo *M. avium* y en menor grado a micobacterias de crecimiento rápido, ocurre especialmente en mujeres mayores de 50 años, de constitución delgada y sin enfermedades predisponentes, aunque las pacientes afectas presentan con frecuencia anomalías torácicas (escoliosis, *pectus excavatum*) y prolapso mitral. Se conoce también como *síndrome de Lady Windermere*. Los síntomas más destacados son tos y expectoración crónicas. Las lesiones pulmonares más características son las indicativas de bronquiolitis centrilobular (pequeños nódulos, conectados a menudo en la disposición de «árbol en brote»), junto con bronquiectasias localizadas preferentemente en el lóbulo medio y la língula.

Linfadenitis

Son las micobacteriosis más frecuentes en los niños, sobre todo en menores de 5 años. En individuos inmunodeprimidos, particularmente en los afectos de infección avanzada por el HIV, la linfadenitis puede ser la forma de presentación de un síndrome de reconstitución inmune tras la instauración de tratamiento antirretroviral. Históricamente se ha relacionado con *M. scrofulaceum*, aunque en la actualidad el complejo *M. avium* es el responsable más frecuente. Las causas restantes varían según la región geográfica; así, en la mayor parte de Europa, EE. UU. y Australia, le siguen *M. scrofulaceum* y *M. kansasii*, mientras que en Israel y el norte de Europa son más frecuentes *M. malmoense* y *M. haemophilum*. En algunas áreas de nuestro país se ha observado un aumento de casos debidos a *M. lentiflavum*, caracterizados por una mayor frecuencia de afección múltiple, fistulización y resistencia a los antibióticos. La manifestación clínica más frecuente consiste en la aparición de una adenopatía indolora de 1-6 cm de diámetro, única en la mayoría de los casos, situada en la región submandibular, cervical anterior o preauricular. La evolución es subaguda o crónica (de 3 semanas a varios meses) y progresa hacia la fistulización.

Infección de la piel y de las partes blandas

Las MNT más frecuentes como agentes de estas infecciones son sobre todo las de crecimiento rápido (*M. fortuitum*, *M. chelonae* y *M. abscessus*) y, en menor medida, *M. marinum* y *M. ulcerans.* Suelen ocurrir por inoculación directa y raramente pueden deberse a una enfermedad diseminada.

Las micobacterias de crecimiento rápido suelen causar infecciones localizadas, como celulitis, abscesos o nódulos, generalmente a partir de heridas traumáticas o quirúrgicas o manipulaciones, como inyecciones, pedicura, tatuajes, procedimientos cosméticos, catéteres, implantes o materiales protésicos. También pueden producir ulceraciones de la córnea por traumatismos o en usuarios de lentes de contacto.

La infección por *M. marinum* se conoce como *granuloma de las piscinas o de los acuarios*, ya que suele existir el antecedente de pequeñas heridas en piscinas o acuarios, o lesiones con espinas de pescado o crustáceos. Se observa sobre todo en el dorso de las manos, los codos, los pies y las rodillas. Es una lesión que forma uno o más nódulos, a veces en disposición lineal según los trayectos linfáticos (distribución esporotricoide), que evolucionan lentamente a la supuración y ulceración.

M. ulcerans causa una infección cutánea endémica en África Occidental y Central *(úlcera de Buruli)* y en Australia *(úlcera de Bairnsdale)*, aunque también se encuentra en América Central y del Sur y en el sudeste asiático. En algunas de estas zonas es la enfermedad por micobacterias más frecuente después de la TB y la lepra. La infección suele localizarse en las extremidades de niños y adultos jóvenes, relacionada con el antecedente de pequeños traumatismos o picaduras de insectos acuáticos. Cursa como pápulas y nódulos que evolucionan a úlceras crónicas, indoloras y extensas que originan procesos de cicatrización a menudo invalidantes.

Infección del aparato locomotor

Suelen ocurrir por inoculación directa por traumatismos, inyecciones o intervenciones quirúrgicas. La forma clínica más frecuente es la tenosinovitis causada por *M. marinum*, por el complejo *M. avium* y, con menor frecuencia, por *M. kansasii* y por el complejo *M. terrae* (*M. terrae*, *M. nonchromogenicum*, *M. arupense*). En pacientes inmunodeprimidos es

más característico aislar *M. chelonae* y *M. haemophilum*, algunas veces con afección ósea y bacteriemia.

Infección relacionada con catéteres intravasculares y cuerpos extraños

En el ámbito hospitalario se incluyen en esta categoría las infecciones relacionadas con catéteres venosos, dispositivos de diálisis, derivaciones de LCR, marcapasos y válvulas cardíacas protésicas. Suelen estar causadas por micobacterias de crecimiento rápido, sobre todo *M. mucogenicum*, *M. fortuitum*, *M. abscessus*, *M. chelonae* y *M. neoaurum*, aunque se han descrito casos producidos por especies de crecimiento lento. Pueden observarse también relacionadas con implantes y otras manipulaciones estéticas.

Enfermedad diseminada

Ocurre sobre todo en pacientes con enfermedades que causan inmunodepresión avanzada de la inmunidad celular, como son infección por el HIV, neoplasias hematológicas, tratamientos prolongados con glucocorticoides o con inmunodepresores postrasplante, productos biológicos anti-TNF-α, presencia de autoanticuerpos anti-IFN-γ y trastornos hereditarios del eje IFN-γ/IL-12. El cuadro clínico suele ser poco específico, lo cual obliga al diagnóstico diferencial con otras infecciones oportunistas. Los pacientes suelen tener fiebre prolongada con sudoración nocturna, pérdida de peso y astenia. Con menor frecuencia se observan tos, náuseas, vómitos y diarrea. A menudo se acompaña de hepatoesplenomegalia, anemia y adenopatías intraabdominales. El complejo *M. avium* y *M. kansasii* son las especies predominantes. Con menor frecuencia pueden aislarse *M. genavense* y *M. haemophilum*, entre otras.

La contaminación de las unidades de calentamiento-enfriamiento utilizadas en las intervenciones de cirugía cardíaca con circulación extracorpórea ha sido responsable de un brote internacional de infección localizada (endocarditis sobre válvulas protésicas u otros implantes, mediastinitis, osteítis esternal) y diseminada por *M. chimaera* (un miembro del complejo *M. avium*). Las máquinas creaban aerosoles que contaminaban el lecho quirúrgico. Los pacientes presentan, tras meses de la intervención

quirúrgica, un cuadro de fiebre sin foco, astenia, pérdida de peso, tos y con frecuencia signos de coriorretinitis, hepatoesplenomegalia, hipertransaminasemia, alteración de la función renal y citopenias.

Diagnóstico

Diagnóstico microbiológico

El diagnóstico definitivo se establece mediante pruebas que demuestren la micobacteria causal, como el examen microscópico directo por tinción y el cultivo. En situaciones de alta sospecha clínica pueden utilizarse técnicas de amplificación genética sobre muestra clínica. El examen microscópico por tinción es el método más rápido, mientras que el cultivo es la técnica de referencia y la más sensible. En la obtención de las muestras se utilizan los mismos criterios que en la TB. En las formas diseminadas, la sangre y la médula ósea por punción son las muestras idóneas. También es útil en estos casos el cultivo de heces, especialmente en las infecciones diseminadas por el complejo *M. avium.*

En el examen directo se utilizan métodos de tinción que demuestren la presencia de bacilos ácido-alcohol resistentes, como son las tinciones de Ziehl-Neelsen o auramina-rodamina. El aspecto morfológico y la disposición de los bacilos en las tinciones, distinto al del complejo *M. tuberculosis*, puede orientar el diagnóstico hacia una infección por MNT. La sensibilidad de la tinción está relacionada con la localización.

En el cultivo se utilizan los mismos métodos de descontaminación y medios específicos que en el aislamiento del complejo *M. tuberculosis*, aunque el rendimiento de los medios de cultivo líquidos es claramente superior al de los sólidos. Algunas especies, como *M. haemophilum* y *M. genavense*, requieren nutrientes especiales. Otras, como *M. ulcerans* o *M. marinum*, precisan una temperatura de incubación a 30 °C en lugar de a 35-37 °C. El período de incubación se debe alargar hasta 12 semanas ante la sospecha de *M. genavense* o *M. ulcerans.* Estos requisitos particulares deben tenerse en cuenta ante la sospecha clínica de estas especies y comunicarse al laboratorio de microbiología para procesar adecuadamente las muestras.

Los métodos de detección genética directa sobre la muestra suelen basarse en la amplificación de genes comunes al género, como *16SrRNA*, y su posterior secuenciación para establecer la especie.

Después del aislamiento en cultivo es imprescindible realizar la identificación de la especie para interpretar su significación clínica. Los métodos basados en la detección molecular y en la espectrometría de masas son los más utilizados. Entre los primeros estarían las técnicas de amplificación con hibridación reversa en tiras de nitrocelulosa, que pueden caracterizar hasta 32 especies distintas de MNT. La técnica de espectrometría de masas MALDI-TOF, que puede identificar más de 170 especies, está alcanzando una gran difusión en los laboratorios clínicos. En las infecciones por *M. abscessus* es importante identificar la subespecie, ya que presentan diferencias en la sensibilidad a los macrólidos. Existen pruebas basadas en PCR-hibridación reversa que cumplen esta función. Por último, la secuenciación de genes que contienen fragmentos hipervariables entre diferentes especies, como *16SrRNA*, *rpo*B, *hsp*65 o la zona intergénica 16S-23S, se considera la técnica de referencia y proporciona la identificación de la práctica totalidad de las especies descritas actualmente.

Estudio histológico

El estudio histopatológico de las lesiones en tejidos puede evidenciar, como en la TB, inflamación granulomatosa, con o sin necrosis caseosa. También puede ser menos específico, con observación de histiocitos espumosos, inflamación purulenta o patrones mixtos.

Estudio radiográfico

Las características de las alteraciones radiológicas son importantes en el diagnóstico de las infecciones por MNT de localización pulmonar. Se observan dos patrones predominantes, fibrocavitario y nodular bronquiectásico. La forma fibrocavitaria es muy similar y difícilmente distinguible de la presentada en la TB. El patrón nodular bronquiectásico se diagnostica con el uso de técnicas de imagen de alta resolución (TC); se observan bronquiectasias multifocales y múltiples agrupaciones de pequeños nódulos centrilobulares de menos de 5 mm que adoptan a menudo la forma de «árbol en brote» y son la imagen correspondiente a inflamación

bronquiolar y peribronquiolar (bronquiolitis centrilobular). Ambos patrones pueden observarse asociados a distintas especies, y con frecuencia se observan patrones mixtos.

Diagnóstico de enfermedad

Al tratarse de micobacterias de origen ambiental, su aislamiento en el cultivo no indica necesariamente enfermedad; pueden darse tres situaciones: contaminación de la muestra, colonización del paciente o enfermedad. Deben tomarse en consideración aspectos clínicos, como la sintomatología y la localización; los hallazgos radiológicos, sobre todo en las formas pulmonares, y las características microbiológicas, como el tipo y número de muestras y la especie aislada. La valoración conjunta es determinante para llegar al diagnóstico (cuadro 263-3).

Cuadro 263-3 Criterios diagnósticos de enfermedad pulmonar por micobacterias no tuberculosas

Criterios clínicos

Síntomas compatibles (tos, expectoración, fiebre, hemoptisis, disnea, astenia, pérdida de peso), y
Exclusión de otros diagnósticos (sobre todo tuberculosis, neoplasias, etc.), y

Criterios radiológicos

Radiografía de tórax: infiltrado con o sin cavitación, y/o
TC: bronquiectasias multifocales con múltiples nódulos pequeños, y

Criterios microbiológicos*

Cultivo positivo de dos o más muestras de esputo (si el resultado es negativo, considerar el obtener más muestras), o
Cultivo positivo de una muestra obtenida por broncoscopia (lavado broncoalveolar o broncoaspirado) o

	Biopsia de tejido pulmonar con alteraciones histológicas (granulomas o tinción de bacilos ácido-alcohol resistentes positiva) y cultivo positivo de la biopsia, o Biopsia de tejido pulmonar con alteraciones histológicas (granulomas o tinción de bacilos ácido-alcohol resistentes positiva) y cultivo positivo de uno o más esputos o de lavado broncoalveolar o broncoaspirado

[*] Se recomienda consultar a micobacteriólogos o clínicos expertos cuando la micobacteria aislada sea poco frecuente o se considere normalmente como contaminante.

Modificado de American Thoracic Society. Am J Respir Crit Care Med 2007;175:367-416 y Haworth CS (v. Bibliografía especial).

En algunas localizaciones, como las cutáneas o superficiales y las correspondientes a zonas estériles, podrá interpretarse la significación del cultivo sin excesiva dificultad. Sin embargo, en las formas pulmonares se utilizan criterios que permitan descartar con firmeza una contaminación o colonización. Ante el aislamiento de una de estas micobacterias deben tenerse en cuenta los siguientes factores: a) cuadro clínico, radiológico y condiciones predisponentes asociados a la especie aislada; b) exclusión de otros diagnósticos, sobre todo TB, y c) aislamiento en repetidas muestras, con abundante número de micobacterias. Con respecto a este último punto, debe tenerse en cuenta que algunas especies (*M. kansasii*, *M. malmoense* y *M. szulgai*) son probablemente más patógenas y se asocian con enfermedad clínica con mayor frecuencia que el resto, por lo que su aislamiento de una única muestra de esputo debe valorarse con cuidado. En casos dudosos, un control continuado del paciente puede confirmar o descartar la enfermedad. Del mismo modo, los aislamientos de *M. gordonae* y del complejo *M. terrae* raramente serán patógenos.

Tratamiento

Deben considerarse las siguientes premisas respecto al tratamiento de las micobacteriosis: a) son más resistentes que *M. tuberculosis* a los fármacos

antituberculosos, y la terapia debe individualizarse para cada especie; b) la experiencia acumulada es menor que en la TB, muy escasa en algunas especies; c) no siempre es necesario tratar, y deben sopesarse los beneficios de esta acción mediante una valoración de sus efectos tóxicos y la progresión de la enfermedad; d) no están indicados los tratamientos basados en diagnósticos de sospecha, y e) en las linfadenitis, en general, el tratamiento más eficaz es la exéresis quirúrgica.

Complejo *M. avium*

La introducción, hace unos años, de los macrólidos supuso un cambio radical en el tratamiento. En la localización pulmonar en los pacientes con presentación nodular bronquiectásica no extensa se recomienda claritromicina (1.000 mg) o azitromicina (500 mg), R (600 mg) o rifabutina (300 mg) y E (25 mg/kg de peso), 3 veces por semana. En presentaciones extensas o fibrocavitarias se recomienda la administración diaria de la misma pauta con el ajuste de las dosis de azitromicina (250 mg) y E (15 mg/kg de peso), y la posible adición de amikacina o S parenterales o amikacina nebulizada durante los primeros 3 meses. La presencia de una baciloscopia positiva y el antecedente de EPOC, bronquiectasias o tratamiento previo se asocian también a una peor respuesta clínica o microbiológica y pueden justificar el decantarse por la pauta diaria. En general, se recomienda prolongar la terapia hasta lograr cultivos negativos durante al menos 1 año. En pacientes infectados por el HIV, puede utilizarse R si el régimen antirretroviral contiene dos inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósido y efavirenz (dosis habituales), raltegravir (dosis habituales) o dolutegravir en dosis doble de la habitual. Si en el tratamiento antirretroviral se utiliza un inhibidor de la proteasa potenciado con ritonavir, se debe emplear rifabutina (en una dosis reducida de 150 mg/día) en lugar de R. La dosis recomendada de rifabutina en los pacientes tratados con raltegravir o dolutegravir es la habitual (300 mg/día), pero esta debe incrementarse a 450 mg si se utiliza efavirenz. Los niveles plasmáticos de claritromicina disminuyen con el efavirenz, por lo que es más adecuado emplear azitromicina. Los macrólidos, especialmente la claritromicina, elevan la concentración plasmática de ciclosporina, tacrolimus y sirolimus, mientras que las rifamicinas la reducen. Por tanto, en los pacientes

trasplantados puede ser más apropiada la administración de azitromicina y rifabutina, aunque en cualquier caso es obligatorio realizar un control estrecho de las concentraciones plasmáticas de los inmunodepresores con el objeto de ajustar las dosis y garantizar la supervivencia del injerto.

En las formas fibrocavitarias localizadas, o cuando la respuesta al tratamiento médico es mala o la micobacteria es resistente a los macrólidos, puede considerarse la exéresis quirúrgica. Existe asimismo evidencia de que las medidas encaminadas a mejorar el drenaje bronquial (broncodilatadores, fisioterapia respiratoria) pueden afectar favorablemente el curso de la enfermedad.

En las formas diseminadas se utiliza un régimen diario con claritromicina (1.000 mg) o azitromicina (500 mg), E (15 mg/kg de peso) y rifabutina (150-300 mg, con las modificaciones de dosis y precauciones apropiadas si se administran otros fármacos con los que pueda interaccionar). En los pacientes con infección HIV es recomendable prolongar el tratamiento durante al menos 1 año y mientras la cifra de $CD4^+$ no se mantenga de forma estable por encima de 100 células/μL como consecuencia del tratamiento antirretroviral. En España, la incidencia de enfermedad diseminada en los pacientes HIV seropositivos ha sido siempre baja, incluso en la época previa a disponer del tratamiento antirretroviral de alta eficacia. Por tanto, la profilaxis primaria no se recomienda y únicamente podría contemplarse en los pacientes con recuentos de linfocitos $CD4^+$ persistentemente inferiores a 50/μL a pesar del tratamiento antirretroviral adecuado. En esta circunstancia excepcional puede administrarse monoterapia con claritromicina o azitromicina.

Varios antibióticos, entre ellos la amikacina, la clofazimina, la bedaquilina y el delamanid (y en menor medida las fluoroquinolonas, el linezolid y el tedizolid), son activos frente al complejo *M. avium*, pero cabe considerarlos fármacos de segunda línea que se deben utilizar sólo en casos recalcitrantes o causados por cepas resistentes a macrólidos.

Mycobacterium kansasii

La pauta indicada incluye la combinación de R (600 mg/día), E (15 mg/kg/día) y H (300 mg/día) o un macrólido (azitromicina 250 mg/día o claritromicina 500 mg/12 h), hasta obtener al menos 1 año con cultivos

negativos. Se recomienda el mismo tratamiento para las formas pulmonares y para las diseminadas. Dado que las rifamicinas tienen un papel terapéutico esencial, en los pacientes infectados por el HIV se debe diseñar un tratamiento antirretroviral compatible con R o rifabutina. Las fluoroquinolonas (levofloxacino, moxifloxacino), el cotrimoxazol, el linezolid, el tedizolid y los aminoglucósidos, la S y la amikacina son activos *in vitro.* Al igual que el macrólido, la fluoroquinolonas pueden sustituir a la H y, si no es posible utilizar una rifamicina, se recomienda un régimen de tres o cuatro drogas activas que incluya un macrólido y una quinolona.

Micobacterias de crecimiento rápido

Estas bacterias son resistentes a los fármacos antituberculosos clásicos. En el caso de *M. abscessus*, los únicos antibióticos con actividad previsible frente a la práctica totalidad de las cepas son la amikacina, la tigeciclina, la clofazimina y la bedaquilina (≈80%), aunque la experiencia clínica con los tres últimos es escasa. Las nuevas tetraciclinas omadaciclina y eravaciclina (aún no comercializadas en España) son también activas. Un porcentaje variable de cepas es sensible al imipenem, la cefoxitina, el linezolid o el tedizolid y, entre las fluoroquinolonas, sólo el moxifloxacino tiene una actividad modesta. Es importante distinguir en el complejo *M. abscessus* las subespecies *abscessus*, *bolletii* y *massiliense*, porque las dos primeras presentan en más del 80% de los casos resistencia intrínseca o inducible a los macrólidos, mientras que la última es sensible a los mismos, hecho que confiere una diferencia pronóstica. El tratamiento recomendado para *M. abscessus* con resistencia intrínseca o inducible a los macrólidos incluye la administración de tigeciclina, amikacina y otro fármaco activo o potencialmente activo (clofazimina, bedaquilina, imipenem, linezolid, tedizolid, moxifloxacino, cotrimoxazol, omadaciclina). Tras una fase inicial intensiva, la amikacina puede administrarse nebulizada junto con al menos dos antibióticos orales activos. Un macrólido es de elección en cualquier combinación si la cepa es realmente sensible al mismo, tras descartar resistencia inducible. *M. fortuitum* manifiesta también resistencia inducible a los macrólidos, pero suele ser sensible a las fluoroquinolonas (levofloxacino, moxifloxacino), el cotrimoxazol, el linezolid, el imipenem, la tigeciclina y la amikacina y, con menor frecuencia (50%), a la doxiciclina

y la cefoxitina. *M. chelonae* es sensible a los macrólidos, el linezolid y la tigeciclina y, en una proporción variable, al imipenem y la amikacina, pero suele ser resistente a las fluoroquinolonas y la cefoxitina. *M. mucogenicum* acostumbra a ser sensible a la mayoría de los antibióticos citados, los macrólidos y las fluoroquinolonas incluidos. En la práctica, se administra un tratamiento de varios fármacos basado en las pruebas de sensibilidad y con inclusión de claritromicina o azitromicina, combinado, siempre que sea posible, con la retirada del biomaterial infectado mediante intervención quirúrgica. La duración del tratamiento es de 4-6 meses en las infecciones de la piel, las partes blandas y osteoarticulares, 6-12 semanas en las infecciones relacionadas con catéteres y al menos de 1 año en la infección pulmonar. En las formas pulmonares, particularmente en las debidas a *M. abscessus* subespecie *abscessus*, el fracaso terapéutico es frecuente.

Mycobacterium marinum

Se han mostrado eficaces pautas que incluyen claritromicina y E o R durante 3-4 meses. Puede considerarse la resección quirúrgica adicional, especialmente si están afectadas estructuras profundas.

Otras especies

Se dispone de muy escasa experiencia en el caso de *M. genavense*. Tanto este organismo como *M. malmoense* pueden tratarse con múltiples fármacos, entre ellos la claritromicina, según un esquema similar al recomendado para el complejo de *M. avium*. En el tratamiento de *M. xenopi* se han utilizado H, R y E en combinación, aunque, dado el mal pronóstico asociado a esta micobacteria, la mayoría de los expertos recomiendan en la actualidad un régimen con cuatro fármacos, que incluya un macrólido, R, E y H o moxifloxacino, con o sin S o amikacina en el inicio (hay que considerar si existe cavitación, la baciloscopia es positiva o el paciente presenta infección grave). El tratamiento de elección para *M. ulcerans* consiste en la administración de R, junto con S, claritromicina o una fluoroquinolona durante 8 semanas. La cirugía debe plantearse cuando se considere beneficiosa para promover la curación de la herida, como, por ejemplo, si existe tejido necrótico abundante o para prevenir la formación de cicatrices extensas o deformidad, así como cuando no se tolere el

tratamiento antibiótico; puede ir desde el desbridamiento limitado hasta la exéresis completa de la lesión con una posterior reconstrucción mediante injertos.

Pruebas de sensibilidad *in vitro* a los antimicrobianos

Están indicadas en situaciones muy concretas: a) para el complejo *M. avium* se aconseja estudiar la respuesta a la claritromicina y, en caso de resistencia, a otros fármacos, como la amikacina, la E, las rifamicinas y las fluoroquinolonas; b) para *M. kansasii* sólo se estudia la R en los aislamientos patógenos, excepto en casos de resistencia a esta, en que deberán analizarse otros fármacos, como las fluoroquinolonas, y c) en las infecciones por micobacterias de crecimiento rápido es donde está más claramente indicada la realización de las pruebas de sensibilidad *in vitro*, ya que se ha demostrado una buena correlación con la eficacia clínica. *M. abscessus* subespecies *abscessus* y *bolletii*, y *M. fortuitum* poseen metilasas (codificadas por genes *erm*), que inducen resistencia a los macrólidos. Es importante establecer la identificación previa, incluso a nivel de subespecie para *M. abscessus*, ya que pueden detectarse *in vitro* prolongando la incubación de la bacteria en presencia del antibiótico, o por técnicas de PCR-hibridación reversa.

Bibliografía especial

Atkins BL, Gottlieb T. Skin and soft tissue infections caused by nontuberculous mycobacteria. *Curr Opin Infect Dis*. 2014;27:137–145.

Caminero JA, Caylà JA, García García JM, García Pérez FJ, Palacios JJ, Ruiz-Manzano J. Diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis con resistencia a fármacos. *Arch Bronconeumol*. 2017;53:501–509.

Haworth CS, Banks J, Capstick T, Fisher AJ, Gorsuch T, Laurenson IF, et al. British Thoracic Society guidelines for themanagement of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD). *Thorax*. 2017;72(Suppl 2):ii1–ii64.

Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Guía de práctica clínica sobre el diagnóstico, el tratamiento y la prevención de la tuberculosis. Guías de Práctica Clínica del Sistema Nacional de Salud. Madrid: Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad; 2010.

Santin M, Barrabeig I, Malchair P, Gonzalez-Luquero L, Benitez MA, Sabria J, et al. Pulmonary Infections with Nontuberculous Mycobacteria, Catalonia, Spain, 1994-2014. *Emerg Infect Dis*. 2018;24:1091–1094.

264

Lepra

C. Ferrándiz Foraster

Concepto

La lepra es una enfermedad infectocontagiosa crónica causada por *Mycobacterium leprae* o bacilo de Hansen y por *Mycobacterium lepromatosis*, que afecta fundamentalmente a la piel y los nervios periféricos.

Etiopatogenia

Ninguno de los dos microrganismos responsables es cultivable en medios artificiales. El bacilo de Hansen es un bacilo ácido-alcohol resistente que en el interior de los histiocitos se presenta en agrupamientos denominados *globi* («globos»). Para la visualización de los bacilos se emplea la tinción de Ziehl-Neelsen.

La lepra se adquiere por contagio exclusivamente a partir del hombre, y requiere un contacto íntimo y prolongado. La fuente de contagio es el hombre enfermo multibacilar no tratado y la vía aérea —a través de la mucosa nasal— es la vía de transmisión fundamental, aunque no puede descartarse el contagio a través de la piel. No se ha demostrado la transmisión intrauterina. El contagio suele producirse en la infancia o la adolescencia y se ve favorecido por condiciones de pobreza, hacinamiento, falta de higiene y malnutrición. Sólo el 3%-6% de los contactos familiares con pacientes de lepra desarrollan la enfermedad.

Cuando la infección se produce antes de que se haya definido el estado inmunológico del organismo con respecto a *M. leprae* se tendrá la denominada *lepra indeterminada.* A partir de aquí, la enfermedad puede curar o evolucionar a cualquiera de las otras formas. En el caso de que la anergia con respecto a *M. leprae* sea total, el infectado desarrollará una enfermedad progresiva y generalizada que afectará a la mayoría de sus órganos *(Lepra lepromatosa).* Los pacientes con un grado de resistencia bueno, pero no total, desarrollarán una reacción inflamatoria granulomatosa que detiene el progreso de la enfermedad, lo que origina un cuadro clínico limitado, con afección de la piel y sistema nervioso periférico *(Lepra tuberculoide).* Entre estas dos formas polares existe la forma inestable de la enfermedad denominada *lepra borderline*, intermedia o dimorfa que refleja diferentes grados de resistencia a la infección. El grado de resistencia puede medirse mediante la intradermorreacción de la lepromina o de Mitsuda, positiva en el polo tuberculoide, negativa en el lepromatoso y variable en la forma dimorfa. No es un test diagnóstico ni indica exposición a *M. leprae.* Un resultado positivo tan sólo refleja la habilidad para desarrollar granulomas tras exposición a antígenos de *M. leprae.*

Anatomía patológica

La lepra indeterminada muestra infiltrados linfohistiocitarios de disposición perivascular, perianexial y perineural. De forma excepcional pueden evidenciarse bacilos en los fascículos nerviosos. En la lepra tuberculoide se observan granulomas tuberculoides bien formados, a menudo dispuestos alrededor de los fascículos nerviosos de la dermis, a los que en ocasiones llegan a destruir. Habitualmente no puede demostrarse la presencia de bacilos. En la lepra lepromatosa existe un infiltrado histiocitario en la dermis, que puede extenderse al tejido celular subcutáneo, pero que siempre respeta una fina banda de la dermis papilar (banda de Unna). En lesiones evolucionadas, los histiocitos tienen un citoplasma vacuolizado y en su interior se demuestran abundantes bacilos (células de Virchow). También pueden verse cúmulos intracitoplasmáticos de bacilos degenerados, denominados *globi*.

Epidemiología

La mayor parte de los enfermos se encuentran en las zonas tropicales y subtropicales, correspondiendo las mayores tasas de prevalencia a Madagascar, Mozambique, el Congo y Angola en África, la India y Nepal en Asia y Brasil en América. La Organización Mundial de la Salud (OMS) tenía cerca de 224.700 casos registrados al inicio de 2007, aunque probablemente existen aún muchos casos sin diagnosticar. La enfermedad es excepcional en Europa y Norteamérica, donde pueden observarse algunos casos, en general importados. En España se considera una enfermedad en vías de extinción, aunque la creciente inmigración de sujetos provenientes de zonas endémicas ha condicionado un incremento en el número de casos diagnosticados.

Cuadro clínico

La lepra afecta principalmente la piel y el sistema nervioso periférico, si bien la forma lepromatosa puede afectar cualquier órgano con la excepción del sistema nervioso central. El período de incubación es difícil de determinar. Se estima que es de alrededor de 4 años para las formas paucibacilares y de 10 o más años para las multibacilares.

Manifestaciones cutáneas

Pese al polimorfismo de las lesiones son las más importantes para el diagnóstico precoz y la determinación de la forma clínica. En la lepra indeterminada (forma de comienzo), las lesiones son máculas hipopigmentadas o eritematosas, a menudo solitarias o escasas en número, en la cara, nalgas o extremidades con hipoestesia térmica o dolorosa. En la forma tuberculoide (resistente a la infección) suelen ser placas geográficas, escasas, bien delimitadas, anestésicas y anhidróticas desde el inicio, en general hipopigmentadas en la piel negra y eritematosas en la piel blanca, monomorfas para un mismo paciente y distribuidas de forma asimétrica principalmente en el tronco. Por el contrario, en la forma lepromatosa (baja resistencia a la infección) las lesiones son muy numerosas, mal delimitadas, con tendencia a la confluencia, polimorfas (nódulos, máculas e infiltraciones), de predominio en zonas acras y de distribución simétrica; en su inicio no presenta alteraciones de la sensibilidad ni de la sudación. En la lepra dimorfa se encuentran lesiones con características intermedias entre las dos formas polares, la tuberculoide y la lepromatosa.

Manifestaciones neurológicas

Son debidas a afección del sistema nervioso periférico y pueden ser el primer síntoma de la enfermedad. Aparecen en todas las formas de lepra, pero son más precoces e intensas en la lepra tuberculoide. Los nervios más afectos son el facial, el cubital, el mediano y los ciático-poplíteos externo e interno.

El hallazgo clínico más importante para el diagnóstico son los trastornos de la sensibilidad. La sensibilidad superficial se afecta de forma más precoz e intensa que la profunda. La sensibilidad térmica es la primera en alterarse, seguida, de la dolorosa y la táctil. Las zonas más afectas son aquellas en las que existen lesiones cutáneas y las partes acras de las extremidades. En las lesiones cutáneas, la afección neurológica se acompaña de pérdida del vello y disminución o pérdida de sudación y secreción sebácea.

El engrosamiento de los nervios puede llegar a ser detectado visualmente o por palpación, en especial el del auricular del cuello, el cubital, el mediano y el ciático-poplíteo externo, y provocar síntomas compresivos (p. ej., síndrome del túnel carpiano). Los episodios de neuritis, muy dolorosos, pueden conducir a una lesión neural primaria que puede llegar a ser irreversible. Otras consecuencias de la afección neurológica son parestesias, neuralgias, parálisis, atrofias musculares, contracturas y abolición de reflejos superficiales.

Afección visceral

Es mucho menos frecuente que la afección cutánea y neurológica y se da exclusivamente en la forma lepromatosa. Entre las más frecuentes se encuentran las lesiones oculares (conjuntivitis, queratitis, iridociclitis, glaucoma, retinopatía y neuritis óptica), la afección de la oronasofaringe y esfera otorrinolaringológica (rinitis con epistaxis, perforación del tabique nasal, infiltración de oído externo), articulares, orquiepididimitis e infiltración de médula ósea, bazo y ganglios linfáticos. Sin embargo, pueden afectarse la mayoría de los órganos con algunas excepciones como el sistema nervioso central y muy infrecuentemente el pulmón y los ovarios. La nefropatía es la principal causa de muerte por lesiones viscerales en la lepra, pero no es debida a una infección directa, sino a síndrome nefrótico e insuficiencia renal crónica por glomerulonefritis y amiloidosis, como consecuencia de las leprorreacciones repetidas.

Leprorreacciones

Son episodios agudos dentro del curso crónico de la lepra, debidos a variaciones en la situación inmunológica, que rompen el equilibrio entre el

agente infeccioso y el organismo. Ocurren en las formas *borderline* o dimorfa y sobre todo en la forma lepromatosa. Son las responsables de muchas de las secuelas de la enfermedad. Pueden presentarse antes, durante o tras el tratamiento, y los factores que las desencadenan son desconocidos. Se distinguen los dos tipos que se describen a continuación.

Leprorreacciones de tipo I

Se producen en la lepra dimorfa. Las reacciones de reversión *(reversal reactions)* son debidas a un incremento de la respuesta celular y causan acercamiento hacia el polo tuberculoide. Se caracterizan por neuritis aguda y/o agudización de las lesiones cutáneas existentes que adquieren características más inflamatorias y pueden llegar a ulcerarse, pero sin o con escasa sintomatología constitucional. En cambio, las reacciones de agravamiento *(downgrading reactions)* son similares a las de tipo II, con aproximación al polo lepromatoso.

Leprorreacciones de tipo II

Son reacciones por inmunocomplejos, que acompañan a fenómenos de diseminación bacilar y se observan en las formas multibacilares (intermedia-lepromatosa y lepra lepromatosa). En general aparecen como episodios recurrentes, de 15-30 días de duración. Se caracterizan por fiebre, malestar general, artralgias, mialgias, neuralgias y aparición de lesiones cutáneas nuevas cuya morfología dependerá de la profundidad a la que ocurren los fenómenos de vasculitis. Si esta es superficial, el cuadro clínico recuerda al eritema polimorfo. Si los vasos afectos son los de la dermis profunda, aparece el característico eritema nudoso leproso. Si la vasculitis se localiza en planos más profundos, en la hipodermis, aparece un cuadro clínico muy intenso, con necrosis y escaras profundas *(fenómeno de Lucio)*. En este tipo de reacción, la afección neurológica suele ser extensa. Además, pueden presentar afección visceral grave en forma de iridociclitis aguda, orquitis, artritis, tenosinovitis, osteítis, adenitis, visceromegalia, alteraciones renales y deterioro grave del estado general.

Trastornos tróficos

No son sólo consecuencia directa de la lesión neural primaria, sino que en su génesis intervienen también leprorreacciones, heridas, quemaduras y traumatismos que secundariamente se infectan. Con frecuencia dejan secuelas graves. Consisten en úlceras, deformidades, osteólisis acral, artrosis, anquilosis, hiperqueratosis, xerosis, trastornos de la pigmentación, atrofia, alopecia, anhidrosis y anoniquia u onicodistrofias. El mal perforante plantar es una presentación frecuente.

Formas clínicas

Lepra indeterminada

Es la forma de comienzo en todos los pacientes. Suele aparecer en la infancia o la adolescencia y puede evolucionar hacia la curación espontánea o hacia cualquiera de las otras formas clínicas. Las lesiones clínicas ya han sido descritas con anterioridad. El test de Mitsuda puede ser positivo o negativo y la baciloscopia en moco nasal, linfa y lesiones cutáneas es negativa.

Lepra tuberculoide

Es una forma polar y estable, con muy poca cantidad de bacilos (paucibacilar) debido a que existe una fuerte respuesta inmunitaria celular, que destruye los bacilos por medio de la formación de granulomas tuberculoides y que se pone de manifiesto por un test de Mitsuda fuertemente positivo. La baciloscopia suele ser negativa. Afecta sólo la piel y los nervios.

La morfología de las lesiones cutáneas ya ha sido descrita en el apartado de manifestaciones cutáneas. Las más características consisten en placas geográficas, eritematosas o violáceas, sin pelo y anhidróticas, de bordes bien delimitados y sobreelevados, con tendencia a la curación central. En sujetos de etnia negra o piel muy pigmentada pueden ser hipopigmentadas. Los trastornos sensitivos en las lesiones son precoces. Otras posibles lesiones son máculas anestésicas, de superficie seca y sin pelo. La afección neurológica es precoz pero, en general, limitada a unos pocos nervios periféricos. En ocasiones se presenta sólo con afección neural, con dolor y engrosamiento de los nervios afectos seguido de anestesia y debilidad muscular (lepra neural pura).

Lepra dimorfa o *borderline*

Es una forma intermedia e inestable entre las dos formas polares. Se distinguen varios subtipos, según su proximidad a alguno de los extremos

del espectro: intermedia-tuberculoide, intermedia-intermedia e intermedia-lepromatosa. Las lesiones cutáneas, de morfología variada, suelen tener una distribución asimétrica y su número es variable. En el subtipo intermedia-tuberculoide consisten en máculas y placas a menudo anulares, más numerosas y de bordes más difusos que en la lepra tuberculoide. Los síntomas neurológicos pueden preceder a la aparición de las lesiones cutáneas durante años, el test de Mitsuda es positivo y la baciloscopia negativa. En el subtipo intermedia-lepromatosa las lesiones son muy numerosas y polimorfas, aunque sin alcanzar la extensión y completa simetría de la forma lepromatosa y sin afección visceral. La baciloscopia de las lesiones es positiva y la reacción de Mitsuda negativa.

Lepra lepromatosa

Es también una forma polar estable, pero en la que la respuesta celular inmune, puesta de manifiesto por un test de Mitsuda negativo, no es capaz de destruir los bacilos, que son muy abundantes (multibacilar). La baciloscopia es siempre positiva tanto en moco nasal como en linfa y en lesiones cutáneas. Puede afectar a la piel, las mucosas, los nervios y órganos internos. La afección neurológica no es tan precoz como en la lepra tuberculoide, pero es más difusa.

Las lesiones cutáneas son numerosas, de distribución simétrica, de bordes mal delimitados y predominio en zonas acras. El espectro de lesiones cutáneas es muy variado; las más características y definitorias son los lepromas, consistentes en formaciones nodulares o infiltraciones difusas. Las localizaciones preferentes son la cara, el tronco y las zonas acras de las extremidades. La presencia de múltiples lepromas faciales origina la denominada *facies leonina.* Entre otros tipos de lesiones cutáneas se incluyen máculas eritematosas, hipocrómicas o hiperpigmentadas, en general numerosas, de pequeño tamaño y superficie brillante; infiltración cutánea difusa o localizada y alopecia, trastornos de la sudación y onicodistrofias. La alopecia de la cola de las cejas es un dato de gran valor diagnóstico.

Puede afectar a la mucosa oral en forma de pápulas en los labios y nódulos en el paladar, al que pueden perforar, y a la mucosa nasal con úlceras y fácil sangrado; es frecuente la epistaxis. En casos de larga

evolución puede encontrarse deformidades y destrucción de la nariz secundaria a la perforación del tabique nasal. De igual modo puede haber afección ocular con queratitis, iridociclitis y atrofia del iris. En casos muy evolucionados no es rara la atrofia testicular que causa esterilidad y ginecomastia.

La lepra histioide, con lesiones nodulares clínica e histológicamente similares a dermatofibromas, y la lepra de Lucio y Alvarado, con infiltración cutánea difusa, son variedades clínicas peculiares de la lepra lepromatosa.

Diagnóstico

Los hallazgos clínicos, que deben hacer sospechar una infección leprosa, son la presencia de lesiones cutáneas con trastornos de la sensibilidad, el engrosamiento de nervios periféricos y la morfología de las lesiones cutáneas. Otros datos que se deben tener en cuenta son la histopatología de las lesiones cutáneas y las técnicas de detección de material genético como la PCR. Menos utilizados hoy en día son la positividad del examen bacteriológico en fresco del moco nasal, la linfa y la piel, mediante tinción de Ziehl-Neelsen en la forma polar lepromatosa y la respuesta positiva al test de Mitsuda leída a los 21 días (propia del polo tuberculoide).

El diagnóstico diferencial es muy amplio y diferente en las distintas formas clínicas. Deben considerarse fundamentalmente los procesos granulomatosos tales como la tuberculosis, las micobacteriosis atípicas, las micosis profundas, la sarcoidosis, la sífilis y en menor escala los linfomas cutáneos. Sin embargo, su diagnóstico no es difícil si se tiene presente la existencia de la enfermedad.

Pronóstico

Actualmente el tratamiento de la lepra es muy efectivo. El contagio desaparece en semanas y la mejoría clínica se hace evidente en pocos meses, por lo que puede considerarse una enfermedad curable en cuanto a infección activa. El principal problema deriva de las secuelas, principalmente las deformidades, las alteraciones neurológicas y los trastornos tróficos. Para evitarlos son esenciales el diagnóstico y el tratamiento precoces.

Tratamiento

Las pautas aconsejadas por la OMS son las siguientes:

- *Formas multibacilares:* sulfona p.o., 100 mg/día, más clofacimina, 50 mg/día, sin supervisión, y rifampicina, 600 mg, más clofacimina, 300 mg una vez al mes, supervisado hasta que la baciloscopia sea negativa y por lo menos durante 2 años, con seguimiento mínimo de 8 años.
- *Formas paucibacilares:* sulfona p.o., 100 mg/día, sin supervisión, y rifampicina, 600 mg, una vez al mes supervisado, durante 6 meses y seguimiento mínimo de 4 años.

En países con medios económicos suficientes suelen emplearse pautas de tratamiento más complejas. En las *leprorreacciones* se emplean prednisona 60-80 mg/día o talidomida 300 mg/día que deben mantenerse hasta el control de las mismas, generalmente alrededor de 1 mes. En las reacciones de reversión de tipo I la talidomida no es eficaz. La clofacimina en dosis de 300 mg/día también es útil en todas las leprorreacciones, en especial en las de larga duración. El tratamiento debe incluir la prevención y la corrección de las secuelas y medidas de apoyo para mejorar las condiciones sociales y los problemas de reinserción del paciente.

Profilaxis

Es fundamental el examen de convivientes de forma anual al menos durante 5 años para la detección precoz de la enfermedad. La vacunación con BCG ofrece cierta protección frente a la lepra, que llega a ser del 50% tras una sola dosis y algo superior tras dos dosis.

Bibliografía especial

Bertolli J, Pangi C, Frerichs R, Halloran ME. A case-control study of the effectiveness of BCG vaccine for preventing leprosy in Yangon. *Myanmar. Int J Epidemiol*. 1997;26:888–896.

Fonseca E. Infecciones por micobacterias. In: Ferrándiz C, ed. *Dermatología clínica*. 4.ª ed. Barcelona: Elsevier; 2014:31–33.

Han XY, Sizert KC, Thomson EJ, Kabanja J, Li J, Hu P, et al. Comparative sequence analysis of Mycobacterium leprae and the new leprosy causing Mycobacterium lepromatosis. *J Bacteriol*. 2009;191:6067–6074.

Ramos E, Silva M, Rebello PF. Leprosy. Recognition and treatment. *Am J Clin Dermatol*. 2001;2:203–211.

265

Sífilis. Treponematosis no venéreas

M. Alsina Gibert

L. Matas Andreu

Sífilis o lúes

Etiología

La sífilis está producida por *Treponema pallidum* spp. *pallidum*, bacteria de distribución universal que se transmite por vía sexual y maternofetal, y afecta únicamente al ser humano. Es una infección sistémica que alterna períodos sintomáticos, generalmente cortos, y períodos asintomáticos de duración variable. Se denomina también *lúes*, del latín *lues venereum* («enfermedad» o «pestilencia»). Otras especies de treponema producen las treponematosis endémicas que se transmiten por contacto cutáneo y dan lugar al bejel o sífilis endémica (*T. pallidum* spp. *endemicum*), al buba o pian (*T. pallidum* spp. *pertenue*) o al mal de pinto *(T. carateum).*

Los treponemas son bacterias de forma helicoidal (familia *Spirochaetaceae*), largas y finas (6-15 µm × 0,15 µm), y presentan entre 6 y 14 espiras. El citoplasma está rodeado por una membrana trilaminar, cuya lámina externa es rica en fosfolípidos y lipopolisacáridos y pobre en proteínas. Gracias a los flagelos insertados en ambas puntas y que recorren toda la bacteria, el organismo realiza un movimiento rotatorio característico.

Epidemiología

Aunque no hay acuerdo sobre los orígenes de la sífilis, en Europa se describió por primera vez en el siglo XV. Actualmente, la sífilis está presente en todo el mundo. Su incidencia ha aumentado en los países occidentales, mayormente en el colectivo de hombres que practican sexo con hombres (HSH). La Organización Mundial de la Salud (OMS), en 2012, registró 18 millones de nuevos casos. En Europa, en 2016, se confirmaron 29.365 casos de sífilis en 28 países, con una tasa bruta de notificación de 6,1 casos por cada 100.000 habitantes. En España, en el mismo año, a pesar de la reconocida subdeclaración de casos, la tasa de incidencia fue de 7,22 casos por cada 100.000 habitantes, y se registraron 4 casos de sífilis congénita precoz.

T. pallidum se transmite por contacto directo en las relaciones sexuales, por vía transplacentaria en el embarazo o por transfusión sanguínea, aunque esta vía de transmisión es muy rara, por el cribado rutinario y porque el treponema no sobrevive más de 24-48 h en las condiciones de almacenaje de los bancos de sangre. El período de incubación varía entre 10 y 90 días. Se considera que un tercio de las personas que tienen contacto directo con una lesión de sífilis adquiere la infección, y el período de máxima transmisibilidad es el primer año de infección, por la presencia de lesiones mucocutáneas durante la sífilis primaria o secundaria.

Patogenia

Treponema pallidum penetra por las mucosas intactas o por la piel lesionada, alcanza el sistema linfático y se disemina a todo el organismo por vía sanguínea. En el sitio de inoculación, y cuando la concentración de bacterias llega a 10^7, se produce la lesión primaria de la sífilis denominada *chancro*. Después de un período asintomático produce lesiones mucocutáneas (sífilis secundaria o secundarismo sifilítico) con sintomatología general. Tras un nuevo período asintomático, puede evolucionar a un tercer estadio (sífilis terciaria), con afección predominantemente neurovascular.

La lesión básica es una vasculitis en forma de endarteritis obliterante, con infiltrado linfoplasmocitario. En la lúes primaria y en algunas lesiones de sífilis secundaria hay una elevada concentración de bacterias, por lo que son formas clínicas muy contagiosas. En la lúes terciaria, la endarteritis obliterante afecta a los *vasa vasorum*, especialmente en la sífilis cardiovascular y meningovascular. Los gomas son lesiones seudogranulomatosas perivasculares que se localizan mayormente en la piel y los huesos.

Cuadro clínico

Las manifestaciones clínicas de la sífilis se dividen clásicamente en: sífilis primaria, sífilis secundaria, sífilis latente (precoz y tardía) y sífilis terciaria.

Sífilis primaria

La lesión primaria de la sífilis es el *chancro.* Se presenta en la zona de inoculación aproximadamente a las 3 semanas después del contagio, aunque el período de incubación varía entre 9 y 90 días. Se inicia como una mácula rojo-cobriza que progresa a una pápula o placa que posteriormente se erosiona o ulcera. Está bien delimitado, mide 0,3-3 cm de diámetro y tiene una superficie de color rosa asalmonado, lisa, brillante, con secreción mucosa y base indurada. Aunque clásicamente se describe como una lesión indolora, en ocasiones puede ser dolorosa, principalmente cuando se sobreinfecta. La descripción clásica del chancro (úlcera indolora de base lisa) se presenta sólo en el 31% de los pacientes. La induración es un hallazgo constante (el 95% de los casos), aunque no específico. La localización más habitual es el área genital: el pene y, más específicamente, el glande y el surco balano-prepucial en los varones, y la vulva, el periné y el cérvix en las mujeres. En los hombres que tienen relaciones con hombres, es frecuente la afectación anorrectal y la extragenital, y los labios son la zona más frecuentemente afectada (el 40%-70% de los chancros extragenitales). Estos tienden a ser dolorosos, menos indurados y de bordes más sobreelevados. El 80% de los chancros genitales se asocian a adenopatías locorregionales que se detectan a los 7-10 días de la aparición del chancro. Son adenopatías duras, no supurativas, rodaderas, uni- o bilaterales, inguinales o inguinocrurales, indoloras en el 60% de los casos. Cuando la afectación es anal o de los genitales internos en la mujer, las adenopatías se localizan en profundidad, en la zona ilíaca o en la perirrectal. Dejado a su evolución, el chancro cura aproximadamente en 3-6 semanas sin dejar cicatriz (o con una leve cicatriz indurada), mientras que las adenopatías pueden persistir durante varios meses.

Sífilis secundaria

El estadio de sífilis secundaria corresponde a la fase sintomática de diseminación hematógena y linfática de la enfermedad. Se manifiesta en el 75%-90% en forma de brotes de lesiones mucocutáneas denominadas *sifílides* que se desarrollan aproximadamente en el 25% de los pacientes no tratados. Se inician entre las 4 y las 10 semanas después del chancro, y en el 30% de los casos puede solaparse el mismo, aunque hasta un 40% de los pacientes pueden no referir ningún tipo de lesión previa. Las *sifílides* se

observan mayormente en el primer año de la infección, y se mantienen habitualmente durante 2 años, aunque en algunos pacientes las recidivas pueden alargarse hasta los 4 años. Tienden a ser asintomáticas y a autolimitarse en días o semanas sin dejar habitualmente cicatriz, por lo que las formas más leves pueden pasar desapercibidas.

Las *sifílides* pueden tener una morfología muy variada, con formas clínicas que remedan a otras dermatosis, por lo que se conoce a la sífilis como *la gran simuladora.*

Entre las erupciones más habituales se encuentran el exantema maculoso o roseoliforme *(roséola sifilítica),* el maculopapular, el folicular, el anular y el pustuloso. El exantema maculoso se caracteriza por tenues máculas aisladas, de 3-10 mm de tamaño, redondas u ovaladas, rosadas, distribuidas por el tronco, las extremidades superiores, los muslos y las nalgas, con predilección por situarse simétricamente en los flancos y los pliegues de flexión de las extremidades superiores. Es característica la afectación palmoplantar. Un aspecto clínico infrecuente es la despigmentación en collar secundaria a la resolución de las lesiones localizadas en el cuello y la parte superior del tronco, conocida clásicamente como *collar de Venus.*

El exantema papuloso y el exantema macular son las dos sifílides más frecuentes y pueden presentarse asociados. Se han descrito dos tipos clínicos principales según las pápulas sean de pequeño tamaño (sifílide papulosa miliar o liquenoide) o de gran tamaño (sifílide lenticular o numular). También se describen lesiones papuloescamosas con un collar descamativo en la periferia, sifílides córneas en las palmas y las plantas *(clavos sifilíticos),* lesiones psoriasiformes y sifílides anulares en escarapela (placas rodeadas por pequeñas pápulas). Una variante de sífilis secundaria poco frecuente (menos del 1% de todos los casos), pero clínicamente muy llamativa, es la llamada *sífilis maligna.* La clínica es polimorfa, con pápulas, placas, nódulos y vesiculopústulas que tienden a ulcerarse y cubrirse de costras rupioides que curan dejando cicatriz. En esta presentación, la afectación palmoplantar no es frecuente, aunque sí suele haber afectación facial.

Las sifílides pustulosas son la forma menos frecuente de sífilis secundaria. Se observan en pacientes inmunodeprimidos y pueden adoptar características acneiformes (el tronco y las extremidades superiores), variceliformes (papulovesículas localizadas en la cara, el tronco y las

extremidades) y formas impetigiformes (la cara, el cuero cabelludo y la zona púbica).

La afección mucosa se asocia a la cutánea en alrededor del 50% de los pacientes. Se manifiesta como enantema, placas mucosas y condilomas planos. El enantema es difuso y afecta preferentemente a la parte posterior de la cavidad oral (paladar, úvula y amígdalas). Puede asociarse a laringitis, la cual se manifiesta por ronquera y afonía. Las placas mucosas son erosiones de base ligeramente sobreelevadas, de 5-10 mm de tamaño, cubiertas por una fina membrana, localizadas en la mucosa bucal, lingual y labial, habitualmente indoloras y rápidamente evolutivas. Pueden observarse lesiones similares en la región anogenital, sobre todo en pacientes del sexo femenino. Los condilomas planos son lesiones papulosas, verrugosas o hipertróficas, que afectan a áreas intertriginosas, como los pliegues inguinales, el periné, el escroto y la zona perianal. En zonas húmedas, como los pliegues interdigitales y retroauriculares, y las comisuras bucales, tienden a macerarse, erosionarse, fisurarse y cubrirse de un exudado grisáceo de olor fétido.

Los anejos también pueden afectarse en forma de pérdida de pelo difusa o en pequeñas placas, denominada *alopecia apolillada.* También puede afectar a la barba, las cejas o cualquier zona corporal.

Con el tiempo, las lesiones cutáneas son cada vez menos numerosas, más circunscritas y morfológicamente más nodulares *(sifílides nodulares).*

La sífilis secundaria se acompaña frecuentemente de sintomatología constitucional de intensidad variable, e incluye febrícula, cefalea, malestar general, anorexia, pérdida de peso, odinofagia, artralgias y mialgias. Es habitual la presencia de linfadenopatía generalizada, con ganglios de pequeño-mediano tamaño, no supurativos ni dolorosos, principalmente en las regiones inguinal, suboccipital, cervical, retroauricular y epitroclear.

En la sífilis secundaria, cualquier órgano puede verse afectado. Es frecuente la anemia, la leucocitosis y la elevación de la VSG. La neurosífilis, con las alteraciones del líquido cefalorraquídeo (LCR; hiperproteinorraquia y pleocitosis linfocitaria), es común en estadios tempranos de la infección no tratada. La hepatitis sifilítica (fundamentalmente, elevación de los valores séricos de la fosfatasa alcalina), la infiltración extensa del tracto gastrointestinal, la afectación esquelética multifocal (sobre todo de los huesos largos y la calota craneal

con osteólisis, sinovitis, osteítis, periostitis), la afección renal (glomerulonefritis por inmunocomplejos, síndrome nefrótico) y los trastornos oculares (fundamentalmente panuveítis) son manifestaciones menos frecuentes.

Sífilis latente

La sífilis latente se define como la sífilis con serologías positivas, pero sin manifestaciones clínicas de la enfermedad. Se divide en sífilis latente precoz (primer año después de la infección) y sífilis latente tardía (después del primer año de la infección). Sin tratamiento, la sífilis latente precoz se considera como un período infeccioso, ya que puede ser interrumpido por recidivas de sífilis secundaria. Los casos de sífilis latente de duración incierta se consideran, a efectos de actitud general y tratamiento, como sífilis latente tardía.

Sífilis terciaria o tardía

Un tercio de los pacientes infectados no tratados desarrollarán manifestaciones clínicas conocidas como *sífilis tardía* o *sífilis terciaria* a partir del segundo año y hasta 25-30 años después de la infección. La patogénesis común a todas ellas es la endarteritis y la periarteritis de los vasos pequeños y medianos. Se describen tres tipos: la sífilis tardía benigna, la sífilis cardiovascular y la neurosífilis.

Sífilis tardía benigna

El goma sifilítico es muy infrecuente y es la lesión principal de la llamada *sífilis tardía benigna* o *terciaria.* Se trata de nódulos o nódulos ulcerados que afectan principalmente a la piel (70%), las mucosas (10,3%) y los huesos (9,6%), aunque también pueden afectar al hígado, el cerebro y el corazón.

En la piel se localiza preferentemente en el cuero cabelludo, la frente, los glúteos, y las zonas preesternal y tibial. Las mucosas más afectadas son la del paladar, la lengua, las amígdalas, la faringe y la nariz. En esta última localización y en el paladar es característico que se ulceren y provoquen la destrucción de los tejidos de la zona. La afección ósea más habitual es la de

los huesos craneales, la tibia y la clavícula, con periostitis que se manifiesta como hinchazón y dolor nocturno.

Sífilis cardiovascular

La sífilis cardiovascular es una rareza en la actualidad. En la época prepenicilínica se manifestaba clínicamente en alrededor el 10% de los pacientes afectos después de 15-30 años de la infección. La manifestación más frecuente es la aortitis (alrededor del 30%), y la aorta torácica ascendente es la más comprometida.

Neurosífilis

El treponema invade el sistema nervioso central en las fases iniciales de la infección, y en más del 40% de los pacientes producirá afección del mismo. La neurosífilis representa un continuo desde las primeras semanas o meses tras la infección hasta el período de sífilis tardía, por lo que las manifestaciones clínicas pueden aparecer durante cualquier período de la enfermedad e incluso solaparse.

Neurosífilis asintomática

Clásicamente incluye a los pacientes sin síntomas ni signos neurológicos en los que se identifican alteraciones del LCR, como pleocitosis linfocitaria, hiperproteinorraquia o una prueba del VDRL (del inglés *Venereal Disease Research Laboratory*) positiva. Estos pacientes tienen un 20%-30% de probabilidad de progresar a enfermedad neurológica sintomática en los primeros 10 años, cifra que aumenta con el transcurso del tiempo, por lo que deben ser tratados siempre.

Neurosífilis sintomática

Las principales formas clínicas son: sífilis meníngea (primer año), sífilis meningovascular (a los 5-10 años) y sífilis parenquimatosa, que incluye la parálisis general progresiva y la tabes dorsal. La *sífilis meníngea* afecta al cerebro (meningitis aguda) o a la médula espinal (paquimeningitis espinal). Los pacientes presentan cefalea, náuseas, vómitos, rigidez de nuca, parálisis de los pares craneales, convulsiones y trastornos de la consciencia. La afección de la médula espinal es infrecuente, y los síntomas incluyen dolor

de espalda, pérdida de sensibilidad, incontinencia, debilidad en las extremidades inferiores y atrofia muscular. La *sífilis meningovascular* se caracteriza por una inflamación difusa de la aracnoides y la piamadre junto con una endarteritis obliterante de las arterias que puede causar trombosis, isquemia e infarto. Suele presentarse como un cuadro de ictus de la arteria cerebral media en un adulto joven, precedido por síntomas prodrómicos de días o semanas de duración de encefalitis subaguda (cefalea, vértigo, insomnio y trastornos psicológicos). La *sífilis parenquimatosa* incluye la parálisis general progresiva (compromiso cortical) y la tabes dorsal (compromiso medular). Las manifestaciones de la *parálisis general* corresponden nemotécnicamente al término inglés *paresis:* personalidad (paranoia), afectos (labilidad emocional), reflejos (exaltados), *eye* («ojo»; *pupila de Argyll-Robertson*), sensorio (ilusiones, delirios, alucinaciones), intelecto (disminución de la memoria reciente y de la capacidad de orientación, cálculo, juicio y razonamiento) y *speech* («lenguaje»; balbuceo). La *tabes dorsal* produce los signos y síntomas correspondientes a la desmielinización de los cordones posteriores y las raíces dorsales. Clínicamente origina un cuadro de ataxia de la marcha y dolores lancinantes. Síntomas menos frecuentes son las parestesias, los trastornos vesicales, la impotencia, la arreflexia y la pérdida de la sensibilidad térmica, vibratoria y postural. Las pupilas de Argyll-Robertson, pequeñas e irregulares, arreactivas a la luz y al dolor, con reacción a la acomodación conservada, están entre los signos más frecuentes de la tabes dorsal. La atrofia óptica también es frecuente.

Sífilis congénita

La clínica posnatal se divide en dos formas de presentación, sífilis congénita precoz (los primeros 2 años) y sífilis congénita tardía (después de los 2 años). Las manifestaciones de la sífilis congénita precoz son más evidentes a partir de los 3 meses de edad. Son neonatos de bajo peso con afectación del estado general (hepatoesplenomegalia, ictericia, glomerulonefritis, meningitis en el 20% de los casos) y que pueden desarrollar lesiones cutáneas (pénfigo palmoplantar, sifílides maculopapulares que pueden ulcerarse, rágades perioríficiales y alopecia), lesiones mucosas (rinitis o coriza sifilítica, perforación del tabique nasal) o

lesiones óseas (pericondritis de huesos largos y osteocondritis dolorosa que puede dar lugar a la *seudoparálisis de Parrot*). En la sífilis congénita tardía predomina la afección ósea con deformidades características, como la *nariz en silla de montar* o *la tibia en sable*. También se puede observar la tríada clásica de queratitis intersticial, sordera por afección del VIII par craneal o alteraciones de la dentición con *dientes en barril* o *de Hutchinson*, que se hacen más evidentes en la época prepuberal. El diagnóstico diferencial debe realizarse con otras infecciones congénitas, como la rubéola, el CMV o la toxoplasmosis.

Sífilis en coinfección con el HIV

La sífilis y el HIV son infecciones de transmisión sexual, y es conocido que la sífilis primaria facilita tanto la transmisión como la adquisición de la infección por el HIV. La sífilis induce un aumento de la carga vírica y una disminución del recuento de linfocitos CD4, parámetros que se normalizan con el tratamiento de la misma.

Las manifestaciones clínicas de la sífilis en los pacientes infectados por el HIV son similares a las de los pacientes no infectados. Las principales diferencias se observan en el estadio de sífilis primaria. El 70% de los pacientes infectados por el HIV presentan chancros múltiples, de mayor tamaño y profundidad que los que se observan en pacientes no infectados por aquel. En el 25% de los casos, el chancro está aún presente cuando se desarrollan las manifestaciones de sífilis secundaria.

Las manifestaciones de la sífilis secundaria son similares a las referidas en pacientes no infectados por el HIV, aunque los pacientes infectados por el HIV pueden tener un riesgo más elevado de desarrollar complicaciones oftalmológicas y neurológicas que los pacientes no infectados por el virus. Se ha observado que los pacientes con recuento de linfocitos CD4 inferior a 350 µL tienen más posibilidades de desarrollar neurolúes, y se ha comprobado que los pacientes infectados por el HIV con cifras de linfocitos CD4 inferiores a 200 µL tienen menos probabilidades de normalizar el VDRL en el LCR tras el tratamiento.

Diagnóstico

Treponema pallidum no puede ser cultivado *in vitro*, ni ser observado por las técnicas de tinción habituales en los laboratorios. Para el diagnóstico directo se recurre a la observación en fresco en microscopio de campo oscuro o a tinciones con inmunofluorocromos en muestras de lesiones genitales, lesiones cutáneas exudativas y aspirados de ganglio linfático. El examen en fresco debe realizarse antes de 20 min después de la extracción para poder observar la movilidad característica de las espiroquetas.

En muestras de lesiones ulcerativas, especialmente en el chancro, se puede realizar una técnica de amplificación de ácidos nucleicos (TAAN) para la detección de *Treponema pallidum*, que puede detectar un solo genoma de treponema, pero no tiene buenos resultados en muestras de otras lesiones. Actualmente se dispone de técnicas multiplex que detectan simultáneamente otros agentes de infecciones de transmisión sexual.

La detección de *Treponema pallidum* mediante inmunohistoquímica en muestras de tejido parafinado puede ser de utilidad en formas de presentación atípicas.

El diagnóstico de la sífilis se fundamenta en la serología. Existen dos grupos de pruebas en función del tipo de antígeno utilizado: pruebas no treponémicas (VDRL o RPR, del inglés *rapid plasma reagin*) y pruebas treponémicas (*Treponema Pallidum-Hemagglutination Assay* [TP-HA] o *Fluorescent Treponema Antibody-Absorption Test* [FTA-ABS], *EIA-IgG/IgM Test*, enzimoinmunoensayo o inmunoensayo por quimioluminiscencia [CIA, del inglés *chemiluminescence immunoassay*]).

Las pruebas no treponémicas o reagínicas permiten detectar anticuerpos IgG e IgM, frente a antígenos lipoideos como la cardiolipina y la lecitina liberados por el daño celular producido por las bacterias y el mismo huésped. Se han utilizado ampliamente, permiten cuantificar la respuesta serológica, son económicas y de fácil uso. Sus limitaciones son la falta de sensibilidad en la sífilis primaria (≤ 6 semanas después de la infección), los falsos positivos y la posibilidad del llamado *fenómeno prozona* (resultado falsamente negativo debido a un exceso de anticuerpos en relación con la concentración de antígeno). Son imprescindibles para el control de la evolución y de la respuesta terapéutica.

En las pruebas treponémicas se utilizan antígenos de la bacteria, como las lipoproteínas TpN15, TpN17 y TpN47 de la membrana. Son pruebas cualitativas que detectan los anticuerpos específicos a las 3 semanas de la

infección. Las pruebas treponémicas tienen una alta sensibilidad y especificidad, pero pueden presentar reacciones cruzadas con otras espiroquetas, así como falsas positividades en situaciones similares a las pruebas reagínicas (embarazo, edad, enfermedades autoinmunes, infecciones por el HIV, tuberculosis o uso de drogas por vía parenteral).

Actualmente, la disponibilidad de técnicas de enzimoinmunoanálisis (EIA) o CIA automatizables ha facilitado su uso como prueba de cribado, pero no sirven para la monitorización de la respuesta al tratamiento o el diagnóstico de reinfección. Cualquier resultado positivo por EIA/CIA debe ser confirmado con al menos una prueba reagínica y, en caso de disparidad, con una prueba de TP-HA o FTA-ABS.

La mayoría de las pruebas de diagnóstico rápido de sífilis son treponémicas. Son válidas para determinados usos diagnósticos, pero su sensibilidad es limitada (85%-98%).

En relación con las pruebas reagínicas, es importante tener en cuenta que en la sífilis primaria pueden dar resultado negativo, que la sífilis secundaria no tratada presenta títulos superiores a 1/8 y que un descenso del cuádruplo indica curación, pero un aumento del título (cuadruplicación) durante el tratamiento indica fallo terapéutico o reinfección.

La demostración de anticuerpos específicos es el principal método diagnóstico de las sífilis latente y terciaria. La sífilis congénita y la neurosífilis requieren consideraciones especiales para su diagnóstico. En la sífilis congénita, las pruebas treponémicas que detectan IgM son de utilidad, pero se debe demostrar el treponema en las lesiones (secreción nasal o placenta). La presencia de IgM específica establece únicamente un diagnóstico de probabilidad. En la neurosífilis se debe demostrar pleocitosis y una reacción positiva en la prueba del VDRL en el LCR, dada la limitada sensibilidad de las TAAN en esta forma clínica.

Tratamiento

El tratamiento de la sífilis es la penicilina G administrada por vía parenteral. El tipo de preparación, la dosis y el tiempo de administración dependerán del estadio y las manifestaciones clínicas de la sífilis, tal como se recoge en la tabla 265-1. La reacción de Jarisch-Herxheimer es una reacción aguda febril, más frecuente en pacientes con sífilis precoz, acompañada de cefalea

y mialgias dentro de las primeras 24 h de tratamiento con penicilina. Se relaciona con la liberación de pirógenos termoestables durante la destrucción de las espiroquetas. Como tratamiento sintomático se pueden utilizar antipiréticos. En pacientes alérgicos a la penicilina, la doxiciclina es el tratamiento de elección. En el embarazo, la penicilina es de elección incluso en pacientes alérgicos; se recomienda la desensibilización a la penicilina.

Tabla 265-1

Recomendaciones para el tratamiento de la sífilis

Estadio	Tratamiento de elección	Tratamiento alternativo en alergia comprobada a la penicilina*
Sífilis primaria, secundaria o latente precoz	Penicilina G benzatina i.m., 2,4 millones de unidades; dosis única	Doxiciclina p.o., 100 mg/12 h durante 14 días o Azitromicina 2 g p.o. en dosis única
Sífilis tardía/latente de duración incierta, cardiovascular o terciaria benigna	Penicilina G benzatina i.m., 2,4 millones de unidades; semanalmente durante 3 semanas	Doxiciclina p.o., 100 mg/12 h durante 28 días
Neurosífilis	Penicilina G i.v., 3-4 millones de unidades/4 h durante 10-14 días o Penicilina G procaína i.m., 2,4 millones de unidades/24 h + probenecid p.o., 500 mg/6 h durante 14 días o Ceftriaxona 1-2 g/diario i.v. durante 14 días	Doxiciclina p.o., 100 mg/12 h durante 28 días
Sífilis congénita	Penicilina G 50.000 U/kg cada 8-12 h durante 10 días o Penicilina G procaína i.m., 50.000 U/kg cada 24 h durante 10 días	

* Para el tratamiento de la neurosífilis, la sífilis congénita o cualquier estadio de sífilis en la embarazada, no existe alternativa terapéutica de probada eficacia a la penicilina. En estas situaciones es obligado intentar la desensibilización a la penicilina.

Independientemente de si la madre ha recibido o no tratamiento específico, todos los recién nacidos de madre con prueba serológica positiva deben recibir tratamiento con penicilina. Todos los pacientes deberían ser reexaminados clínicamente y además serológicamente a los 6 y a los 12 meses de la finalización del tratamiento. Si no hay respuesta adecuada, es decir, una reducción del cuádruplo del título de anticuerpos, debe repetirse la pauta de tratamiento.

En los pacientes HIV positivos se emplean las mismas pautas terapéuticas.

Profilaxis

Las medidas de prevención son las comunes al resto de infecciones de transmisión sexual, que incluyen la educación sexual, la promoción de las conductas de menor riesgo —en especial el uso de preservativo—, el cribado sistemático de las donaciones de sangre y de todas las embarazadas al inicio del embarazo y, si existen conductas de riesgo, al final del mismo. También el cribado periódico en grupos con conductas de riesgo, como las trabajadoras del sexo comercial y los hombres que tienen relaciones sexuales con hombres con múltiples contactos (al menos anualmente). Es muy importante la sistematización por parte de los profesionales sanitarios del estudio de los contactos sexuales del caso índice. Se recomienda el tratamiento con una única dosis de penicilina a todos los contactos de un paciente con sífilis primaria o secundaria que hayan mantenido relaciones sexuales en los 90 días previos al diagnóstico. En el resto de contactos sexuales, el tratamiento se adecuará a la valoración clínica y serológica de estos casos.

Treponematosis no venéreas

Etiología y epidemiología

Las treponematosis no venéreas son causadas por treponemas similares morfológica y antigénicamente a *T. pallidum.* Son enfermedades de países poco desarrollados, donde afectan fundamentalmente a niños y adolescentes, sin predilección por sexo o etnia. Se transmiten por contacto mucocutáneo, y el diagnóstico se realiza principalmente por las manifestaciones clínicas. Las infecciones congénitas son raras. La prevalencia exacta no se conoce, aunque la OMS en 1997 estimaba que alrededor de 2,5 millones de personas podían estar infectadas.

La buba o pian está causada por *T. pallidum* spp. *pertenue*, y se desarrolla en climas húmedos y calurosos de África, sudeste de Asia y Latinoamérica. El mal de Pinto, causado por *T. carateum*, se circunscribe a áreas rurales de México, Colombia y Brasil. El bejel o sífilis endémica, causado por *T. pallidum* spp. *endemicum*, se encuentra en climas templados y áridos de África, el Mediterráneo oriental y Asia central.

Cuadro clínico

Buba (español), *yaws* (inglés), *pian* (francés) o *frambösie* (alemán)

Afecta a niños menores de 15 años. Tras un tiempo de incubación de 10 días a 3 meses, se inicia el período primario con la llamada *buba madre.* Se trata de una pápula infiltrada localizada en el punto de inoculación, habitualmente en las extremidades inferiores, que posteriormente se ulcera, con formación de una costra amarillenta. La lesión crece centrífugamente y forma una úlcera de 1-5 cm de diámetro, redondeada, vegetante, «aframbuesada», sangrante e indolora. Se acompaña de adenopatías duras, rodaderas e indoloras. Puede o no acompañarse de síntomas generales, fiebre y artralgias. Cura espontáneamente entre 2 y 6 semanas, con una cicatriz atrófica de centro hipopigmentado. En caso de sobreinfección, las adenopatías pueden ser dolorosas y el tiempo de evolución más prolongado.

En el 10% de los casos esta fase pasa desapercibida. El período secundario se desarrolla a los 3-12 meses de la infección, y puede coincidir en el tiempo con el primario. Se manifiesta como pequeñas pápulas diseminadas similares a la lesión inicial, de predominio periorificial. Se acompañan de condilomas planos difusos en las épocas húmedas o limitados a zonas intertriginosas en las épocas secas. Es característica la hiperqueratosis palmoplantar, con frecuencia fisurada y con sobreinfección secundaria, asociada a afección periungueal y onicodistrofia secundaria, la «oniquia piánica». Las mucosas no tienden a afectarse. Las lesiones curan sin dejar cicatriz. En ocasiones, este período secundario cursa con lesiones hipocromáticas precedidas de fiebre, cefalea, artralgias y adenopatías. En los niños pueden desarrollarse periostitis y osteítis extremadamente dolorosas, en las manos y los pies.

Transcurridos 3-4 años, el 10% de los pacientes no tratados desarrollan el período terciario. Este período se caracteriza por lesiones cutáneas y óseas destructivas. Cutáneamente cursa con nódulos subcutáneos ulcerados y supurativos, los gomas, los cuales confluyen para formar trayectos serpiginosos. Curan con cicatrices pigmentadas y retráctiles que causan deformidades, queratodermia palmoplantar que dificulta la deambulación, y nódulos yuxtaarticulares. También son características la sinovitis, la tenosinovitis, y la periostitis y la osteítis de los huesos largos, el metacarpo y el metatarso, las cuales producen deformidades y dolor. La deformidad de la tibia es similar a la tibia en sable que se produce en la sífilis. Otra manifestación es la rinofaringitis gangosa, que es una mutilación facial localizada en la base de las fosas nasales secundaria a la destrucción de cartílago y hueso. Estas lesiones tardías son evitables con el tratamiento adecuado en las etapas iniciales.

En el diagnóstico diferencial deben tenerse en cuenta la sífilis, la pitiriasis rosada, la psoriasis, las verrugas, la lepra y la leishmaniasis. Se ha demostrado que la administración de 30 mg/kg de azitromicina p.o. en dosis única es muy eficaz como tratamiento de los pacientes.

Mal de pinto (Cuba), pinta (México) o carate (Venezuela)

Se trata de una enfermedad de afectación exclusivamente cutánea. La lesión primaria se desarrolla entre 7 y 60 días después de la infección y suele

localizarse en las extremidades inferiores. En el sitio de inoculación se desarrollan pequeñas maculopápulas rodeadas de un halo eritematoso, que posteriormente evolucionan a placas eritematosas, infiltradas, mal definidas. Curan con leve hiperqueratosis y discromía. A los 5-12 meses se entra en el período secundario, en el que se observan pápulas eritematosas, descamativas («píntides»), que confluyen para formar placas psoriasiformes, pardo-grisáceas. Tanto las lesiones primarias como las secundarias son altamente contagiosas. En el período terciario, donde los treponemas son escasos, se pueden observar máculas hipopigmentadas o eritematosas, atróficas o hiperqueratósicas.

El diagnóstico diferencial en el estadio primario debe realizarse con la sífilis, la buba y el bejel. Las lesiones del período secundario deben diferenciarse de lesiones de psoriasis, lupus y liquen, mientras que en el terciario debe descartarse el vitíligo.

Bejel o sífilis endémica

Afecta principalmente a niños prepuberales. A diferencia de la buba o el mal de Pinto, es raro detectar la lesión inicial. En los casos en que se detecta consiste en pápulas o úlceras de pequeño tamaño en la orofaringe o en una pápula hendida si la lesión es mucocutánea, que se desarrollan 2-4 semanas después de la inoculación. Las lesiones secundarias aparecen a los 3-6 meses del contagio y se manifiestan como placas orofaríngeas asintomáticas, rágades, condilomas planos en zonas intertriginosas o una erupción maculopapular, descamativa, asintomática asociada a linfadenopatía. También puede haber afección ósea en forma de osteoperiostitis de los huesos largos.

En algunos casos, a partir de los 6 meses, los pacientes pueden desarrollar el período terciario. Este período cursa con gomas persistentes, mutilantes, en la piel, las mucosas, el músculo, el cartílago y el hueso. Se produce hiperqueratinización de las plantas de los pies, aumento del grosor de la piel y fisuras; y aparecen nódulos yuxtaarticulares. La despigmentación de la piel no es muy frecuente, pero puede ser extensa. Ocasionalmente puede haber afectación ocular y, muy raramente, del sistema cardiovascular.

El diagnóstico diferencial debe realizarse con la sífilis, los déficits vitamínicos y la aftosis en los períodos iniciales, mientras que las lesiones mutilantes plantean el diagnóstico con sífilis, lepra, leishmaniasis, tuberculosis y paracoccidiomicosis.

Diagnóstico

Se puede demostrar la presencia de treponemas en las lesiones mediante la observación en el microscopio de un campo oscuro en el exudado de las lesiones cutáneas. No existen pruebas serológicas específicas para las treponematosis no venéreas, pero pueden utilizarse las pruebas reagínicas y treponémicas de la sífilis, mediante la aplicación de algoritmos similares. Únicamente cabe destacar que, al tratarse de reacciones cruzadas, valores de RPR de 1:4 en áreas endémicas pueden ser considerados de infección activa. El tratamiento efectivo consigue disminuir los títulos de anticuerpos el cuádruplo o más, pero difícilmente se negativizan.

Tratamiento

El tratamiento de elección es la penicilina, aunque se ha comprobado que la azitromicina es igualmente efectiva. En niños menores de 10 años se recomienda la penicilina G benzatina 600.000 UI, y en los mayores de 10 años, la penicilina G benzatina 2.400.000 UI. Si el tratamiento se realiza con azitromicina, la dosis indicada es de 30 mg/kg con un máximo de 2 g. También se recomienda tratar a todos los miembros de la familia y contactos personales para prevenir la propagación de la infección.

Bibliografía especial

IUSTI. Sexually transmited infections Treatment European guidelines 2018 IUSTI. Disponible en: http://iusti.org/regions/Europa/euroguidelines.htm (Acceso el 20 de enero de 2020.)

Mitjà O, Godornes C, Houinei W, Kapa A, Paru R, Abel H, et al. Re-emergence of yaws after single mass azithromycin treatment followed by targeted treatment: a longitudinal study. Lancet 2018;391:1599-607.

Unidad de vigilancia del VIH y conductas de riesgo *Vigilancia epidemiológica de las infecciones de transmisión sexual, 2016*. Madrid: Centro Nacional de Epidemiologia; 2018.

World Health Organization. *Who guidelines for the treatment of Treponema pallidum (Syphilis)*. Who; 2016.

Leptospirosis

T. Pumarola Suñé

Concepto

La leptospirosis es una zoonosis de distribución mundial, producida por espiroquetas del género *Leptospira*, que afecta a diversas especies de animales salvajes y domésticos. El ser humano se infecta bien al entrar en contacto con los animales infectados o bien con el medio ambiente contaminado. La infección humana presenta un amplio espectro de manifestaciones clínicas, que van desde un síndrome febril inespecífico en la mayoría de los casos hasta formas graves con afección multiorgánica de elevada mortalidad.

Etiología

El género *Leptospira* está constituido por espiroquetas flexibles y helicoidales de 0,1 µm de diámetro y de 6-20 µm de longitud. Se tiñen débilmente por el método de Gram, a pesar de poseer la estructura de su pared celular similar a la de otras bacterias gramnegativas. Para su observación microscópica se utilizan técnicas de impregnación argéntica. Debido a que son muy finas, proporcionan escaso contraste al microscopio óptico en fresco, pero se observan claramente al microscopio de campo oscuro.

En la naturaleza se reproducen únicamente en el animal hospedador, y pueden sobrevivir durante largo tiempo en el agua o superficies húmedas en ambientes templados y con un pH neutro o ligeramente alcalino. Tradicionalmente, en el género *Leptospira* se han incluido dos especies, *L. interrogans* (patógena) y *L. biflexa* (saprófita), que a su vez se subdividían, sobre la base de los antígenos de la membrana externa, en serovares (250 para *L. interrogans*). Estos, a su vez, se clasifican en serogrupos según la presencia de antígenos compartidos. Actualmente, atendiendo a sus características genéticas e independientemente de sus propiedades patógenas, se clasifican en 22 especies, 7 saprófitas y 15 patógenas, para el ser humano y los animales. Es una clasificación que cambia rápidamente a medida que se identifican nuevas especies en el género.

Epidemiología

La leptospirosis es una zoonosis que afecta a más de 160 especies de animales salvajes y domésticos, que constituyen el reservorio y la fuente de infección para el ser humano. Las especies más afectas son los roedores salvajes y los animales domésticos, especialmente perros, ganado bovino, porcino, ovino y equino. Como consecuencia de la infección las leptospiras pueden persistir en los túbulos renales y se eliminan por la orina. El ser humano se infecta cuando entra en contacto con animales infectados, aguas (especialmente estancadas) o terrenos húmedos contaminados por la orina del reservorio. Así, la leptospirosis es fundamentalmente una enfermedad profesional asociada a determinadas ocupaciones que facilitan el contacto con los animales o sus productos (p. ej., veterinarios), o el medio ambiente contaminado, sobre todo por roedores salvajes, como terrenos húmedos (p. ej., trabajadores del campo, etc.) y lugares encharcados (empleados del alcantarillado). Por otra parte, cada vez es mayor el número de infecciones que se producen con motivo de actividades recreativas, especialmente acuáticas, en zonas tropicales y subtropicales.

Patogenia

Las leptospiras penetran en el organismo humano a través de pequeñas heridas o erosiones de la piel o por las mucosas (conjuntiva y nasofaringe), para difundir rápidamente a la sangre (fase febril o de leptospiremia). Durante esta fase, las leptospiras pueden detectarse en sangre, líquido cefalorraquídeo (LCR), humor acuoso y la mayoría de los tejidos. Las formas clínicas más graves se hallan asociadas a fenómenos inmunomediados de mecanismo mal conocido. Los anticuerpos aparecen entre el quinto y el séptimo día y facilitan la opsonización de las leptospiras circulantes, momento en que dejan de detectarse en sangre y se eliminan por la orina (fase inmune o de leptospiruria) durante semanas o meses. La inmunidad inducida es de tipo humoral y protectora exclusivamente frente al serovar infectante.

Cuadro clínico

El período de incubación de la enfermedad oscila entre 2 y 20 días, en general de 7-12 días. Una vez establecida la infección, existen varias posibles respuestas, según la relación huésped-parásito. Aproximadamente el 15% de las infecciones cursa de forma subclínica, sólo evidenciada por una seroconversión. Entre las personas que desarrollan manifestaciones clínicas, el 90% tiene una forma leve anictérica y en una minoría de casos puede manifestarse como una forma grave de elevada mortalidad (5%-40%) conocida como *enfermedad o síndrome de Weil.* Un hecho clínico destacable es que la leptospirosis se considera típicamente una enfermedad bifásica. Sin embargo, su comportamiento clínico suele ser monofásico, bien porque en las formas leves la segunda fase sea clínicamente breve o inexistente o bien porque en las formas graves se «funden» en una expresión continua de los diferentes signos y síntomas. En la figura 266-1 se resumen estas posibilidades junto con los datos clínicos más relevantes.

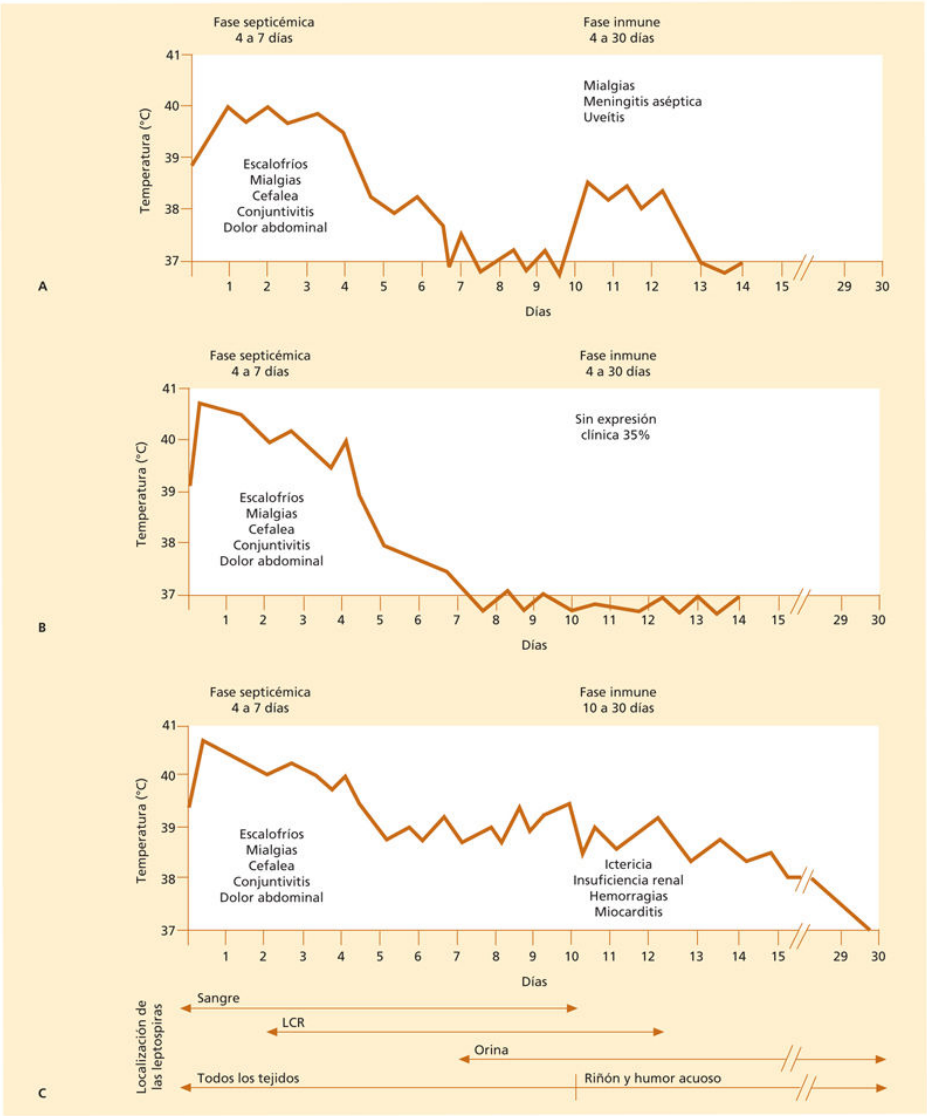


FIGURA 266-1 Formas clínicas evolutivas de la leptospirosis y diferentes localizaciones de la leptospira. **A.** Forma bifásica o típica. **B.** Forma monofásica leve anictérica. **C.** Forma grave o síndrome de Weil. LCR: líquido cefalorraquídeo.

Leptospirosis anictérica

La fase febril o de leptospiremia traduce la invasión de todos los tejidos por las leptospiras y explica el carácter sistémico del cuadro clínico. Suele tener un comienzo brusco con escalofríos y fiebre de 39 °C-40 °C, acompañado de mialgias y cefalea intensa. Las mialgias, localizadas o generalizadas, espontáneas o desencadenadas con la palpación, sobre todo en las

pantorrillas, músculos lumbosacros y abdominales, constituyen uno de los datos clínicos más relevantes. La cefalea es muy intensa y responde mal a los analgésicos habituales. A menudo hay anorexia, náuseas y vómitos, cuya asociación con dolor abdominal obliga a su diferenciación con un cuadro de abdomen agudo. En ocasiones los pacientes presentan diarrea. La frecuencia de las manifestaciones pulmonares (tos, dolor torácico o hemoptisis) oscila entre el 25% y el 80%. Puede producirse un síndrome de distrés respiratorio del adulto. Las alteraciones neurológicas, como cambio en el nivel de consciencia, delirio, alucinaciones, encefalitis y parálisis de los pares craneales, son menos frecuentes. La colecistitis alitiásica es una complicación rara pero muy grave.

El signo físico más característico, aunque puede faltar, es la congestión conjuntival, preferentemente pericorneal y, a veces, hemorrágica. Esta primera fase de la enfermedad dura entre 4 y 9 días, y finaliza con defervescencia y desaparición progresiva de la sintomatología en coincidencia con la respuesta inmunitaria humoral y la presencia de leptospiras en la orina (fase inmune o de leptospiruria). La evolución posterior es variable. En el 35% de los pacientes la recuperación es completa. En la forma bifásica típica, después de un período relativamente asintomático de 13 días, comienzan las manifestaciones clínicas de la segunda fase. La fiebre es menos elevada e incluso puede faltar, y las mialgias y las alteraciones gastrointestinales son de menor intensidad. Existe una reacción meníngea en el 80%-90% de los pacientes, que es sintomática en menos del 50%. Si hay cuadro clínico meníngeo, este desaparece en pocos días y rara vez se prolonga más allá de los 14 días. Se considera que las leptospiras pueden ser causa del 5%-13% de los casos esporádicos de meningitis aséptica. El LCR muestra una pleocitosis con predominio inicial de polimorfonucleares seguido de células mononucleares, aumento de las proteínas y cifras normales de glucosa. Estas alteraciones del LCR suelen durar unas 2 semanas. Menos frecuente es la presencia de iritis, iridociclitis, coriorretinitis o de manifestaciones de los sistemas nerviosos central y periférico (encefalitis, mielitis, neuritis periféricas). Durante esta fase también pueden aparecer miocarditis, en general de poca trascendencia clínica, y la denominada *fiebre pretibial*, que se caracteriza por la presencia de lesiones eritematosas en la región pretibial.

Leptospirosis ictérica (síndrome de Weil)

Con este término se designa la forma grave de leptospirosis, producida por diferentes serotipos; el más frecuente es *Leptospira interrogans* serovar *icterohaemorrhagie.* Clínicamente cursa con ictericia, insuficiencia renal, hemorragias, anemia, alteraciones de consciencia, miocarditis y fiebre continua. Tras un comienzo similar al de las formas leves de leptospirosis, a los 4-7 días aparecen los signos y síntomas indicativos de la gravedad del cuadro clínico. En general, la ictericia es el primer dato de gravedad, ya que la enfermedad nunca es mortal en su ausencia. Suele existir hepatomegalia dolorosa de 2 o 3 traveses de dedo, y puede palparse el bazo. La ictericia es fundamentalmente a expensas de la bilirrubina conjugada; las cifras de transaminasas están poco elevadas, no superiores a cinco veces el valor normal. Las alteraciones renales, las complicaciones hemorrágicas y el colapso cardiovascular son más frecuentes en los pacientes con ictericia grave, aunque también pueden verse en las formas anictéricas. El trastorno renal se expresa por proteinuria, piuria, cilindruria, hematuria con elevación de las cifras de nitrógeno ureico y creatinina. Excepcionalmente puede desarrollarse un síndrome hemolítico-urémico. Las manifestaciones hemorrágicas aparecen como lesiones purpúricas o como epistaxis, hemoptisis, hemorragia gastrointestinal y, con menos frecuencia, como hemorragia subaracnoidea, pulmonar y suprarrenal.

La cifra de leucocitos suele ser inferior a 15×10^9/L, aunque en ocasiones, sobre todo en las formas ictéricas, puede llegar a 50×10^9/L. Cuando la evolución se prolonga son frecuentes la anemia y la trombocitopenia. Asimismo, la VSG está aumentada. Las alteraciones hepáticas se traducen por el patrón de colestasis intrahepática ya descrito. Es importante cuantificar la elevación de la creatín-fosfocinasa de origen muscular estriado, ya que su aumento es un argumento a favor de la leptospirosis como causa de la ictericia. Las alteraciones renales se hallan siempre presentes. Varían desde alteraciones mínimas del sedimento (leucocituria, hematuria, cilindruria), proteinuria (en general inferior a 1 g/24 h) hasta insuficiencia renal.

Diagnóstico

La presentación clínica de la leptospirosis, frecuentemente inespecífica, hace que en un gran número de casos no se alcance el diagnóstico etiológico. El factor más importante que se debe tener en cuenta en el diagnóstico diferencial es la existencia de factores epidemiológicos de riesgo.

Durante el período febril o de leptospiremia puede demostrarse la presencia de leptospiras en la sangre y LCR. Durante la fase inmune o de leptospiruria el diagnóstico se basa en la demostración de anticuerpos en el suero del enfermo (5.°-7.° día de enfermedad). El aislamiento en medios líquidos enriquecidos con ácidos grasos de cadena larga (medio de Ellinghausen-McCullough-Johnson-Harris [EMJH]) y la observación directa en microscopio de campo oscuro son dos métodos clásicos en el diagnóstico de la leptospirosis. Sin embargo, la sensibilidad de estas técnicas no suele superar el 30%. Si bien la utilidad clínica del aislamiento es cuestionable, su valor epidemiológico es indiscutible, al ser el único método que permitirá conocer los serovares de leptospira circulantes en una determinada área geográfica. En la actualidad el diagnóstico de laboratorio se basa en la serología y la amplificación de ácidos nucleicos. La técnica de referencia es la aglutinación microscópica con lectura en campo oscuro (MAT), técnica específica de serogrupo que por su complejidad de realización se halla limitada a los centros de referencia. La hemaglutinación indirecta es una buena alternativa a la MAT, con niveles de especificidad y sensibilidad del 94% y 100%, respectivamente. En los últimos años se han desarrollado técnicas específicas de género de enzimoinmunoanálisis de detección de IgM anti-leptospira que posibilitan llegar al diagnóstico en una única muestra de suero. Las técnicas de biología molecular específicas de género, a pesar de no estar estandarizadas, constituyen actualmente el único método precoz de diagnóstico.

Tratamiento

La mayoría de los autores, a pesar de no existir una clara evidencia, considera útiles los antibióticos si se emplean precozmente; son preferibles la penicilina y la doxiciclina. La penicilina G, a la dosis de 6-8 millones de unidades diarias durante 7 días, se ha mostrado útil, incluso en las formas graves y con administración tardía, si bien este hecho aún debe comprobarse. Puede ocurrir una *reacción de Jarisch-Herxheimer,* que se controla con glucocorticoides. En caso de hipersensibilidad a la penicilina la alternativa es la doxiciclina, a la dosis de 200 mg/día, durante 7 días. El resto de las medidas son sintomáticas.

Profilaxis

Las medidas de lucha contra el reservorio han dado resultados variables. Por el contrario, el cambio en las condiciones ecológicas (drenaje de los terrenos, sustitución de los cultivos, medidas de protección individual, mecanización de la siega y control sanitario de los animales importados), junto con la construcción de establos y edificios a prueba de roedores, han sido más positivos. En los animales domésticos, la vacunación se halla ampliamente extendida. Sin embargo, las vacunas inactivadas utilizadas en la actualidad protegen de la infección pero no evitan el estado de portador.

Bibliografía especial

Adler B, De la Peña Moctezuma A. Leptospira and leptospirosis. *Vet Microbiol*. 2010;140:287–296.

Cinco M. New insights into the pathogenicity of leptospires: evasion of host defences. *New Microbiol*. 2010;33:283–292.

Vincent AT, Schiettekatte O, Goarant C, Neela VK, Bernet E, Thibaux R, et al. Revisiting the taxonomy and evolution of pathogenicity of the genus Leptospira through the prism of genomics. *PLoS Negl Trop Dis*. 2019;13(5):e007270.

Xue F, Yan J, Picardeau M. Evolution and pathogenesis of Leptospira spp: lessons learned from the genomes. *Microbes Infect*. 2009;11:328–333.

267

Enfermedad de Lyme y otras borreliosis

J.C. García-Moncó

J.A. Oteo Revuelta

Borrelia spp. son bacterias helicoidales que se tiñen mediante tinciones argénticas y pertenecen al orden de los Spirochaetales. Son causantes de la fiebre recurrente endémica, la fiebre recurrente epidémica y la enfermedad de Lyme. Todas ellas se transmiten por artrópodos vectores (piojos, garrapatas blandas y garrapatas duras). Se han descrito prácticamente en todos los continentes.

Enfermedad de Lyme

J. C. García-Moncó

Concepto

La enfermedad, o borreliosis, de Lyme es una zoonosis causada por la espiroqueta *Borrelia burgdorferi*, y la transmiten las garrapatas del género *Ixodes.* Su denominación proviene del lugar donde se describió por primera vez en EE. UU. (la población de Lyme, en el estado de Connecticut) a raíz de una epidemia de artritis juvenil.

Etiología

La enfermedad de Lyme está causada por varias especies de *B. burgdorferi sensu lato* (su actual denominación), entre las cuales figuran *B. burgdorferi sensu stricto*, *B. garinii* y *B. afzelii*, las tres especies endémicas en Europa. Con menor frecuencia se encuentran otras especies, que incluyen a *B. valaisiana* y *B. lusitaniae.* En Norteamérica, la única especie patogénica para el ser humano es *B. burgdorferi sensu stricto*, aunque recientemente se ha descrito la presencia de *B. bissettii*, cuya patogenicidad para el ser humano no está clara.

Aunque todas las especies pueden causar cualquiera de los síntomas, se tiende a asociar las manifestaciones neurológicas y dermatológicas con las especies europeas (*B. afzelii* y *B. garinii*), mientras que *B. burgdorferi sensu stricto*, la predominante en EE. UU., tiende a causar artritis, una manifestación menos frecuente en Europa. Estas asociaciones, sin embargo, son objeto de debate y pueden no ser acertadas. En España, la primera cepa fue aislada y caracterizada en 1992 por García-Moncó et al.

B. burgdorferi es una espiroqueta y presenta, por tanto, una forma helicoidal, alargada, con unas dimensiones de 12-25 µm de largo y 0,2 µm de ancho (fig. 267-1). Su cultivo es difícil y requiere medios especiales, como el de Kelly modificado (medio Barbour-Stoenner-Kelly [BSK]), en el cual se divide cada 12 h o más en condiciones microaerófilas con

temperaturas de 33 °C. Las borrelias tienen un cilindro protoplasmático rodeado de una capa de peptidoglucano. El espacio periplásmico, en donde se ubican 10-16 flagelos (endoflagelos o flagelos periplásmicos) que le proporcionan una motilidad en forma de látigo, está, a su vez, envuelto por la membrana externa. La membrana externa contiene lipoproteínas que son antigénicas y proinflamatorias. También tienen glucolípidos dispuestos en vesículas discretas cuya morfología recuerda estas estructuras eucariotas. El genoma de *B. burgdorferi* es de pequeño tamaño (~ 1,5 megabases), y consiste en un único cromosoma lineal y entre 12 y 20 plásmidos. Gran parte de las proteínas de la membrana externa están codificadas por plásmidos, un hecho característico de las borrelias en general.

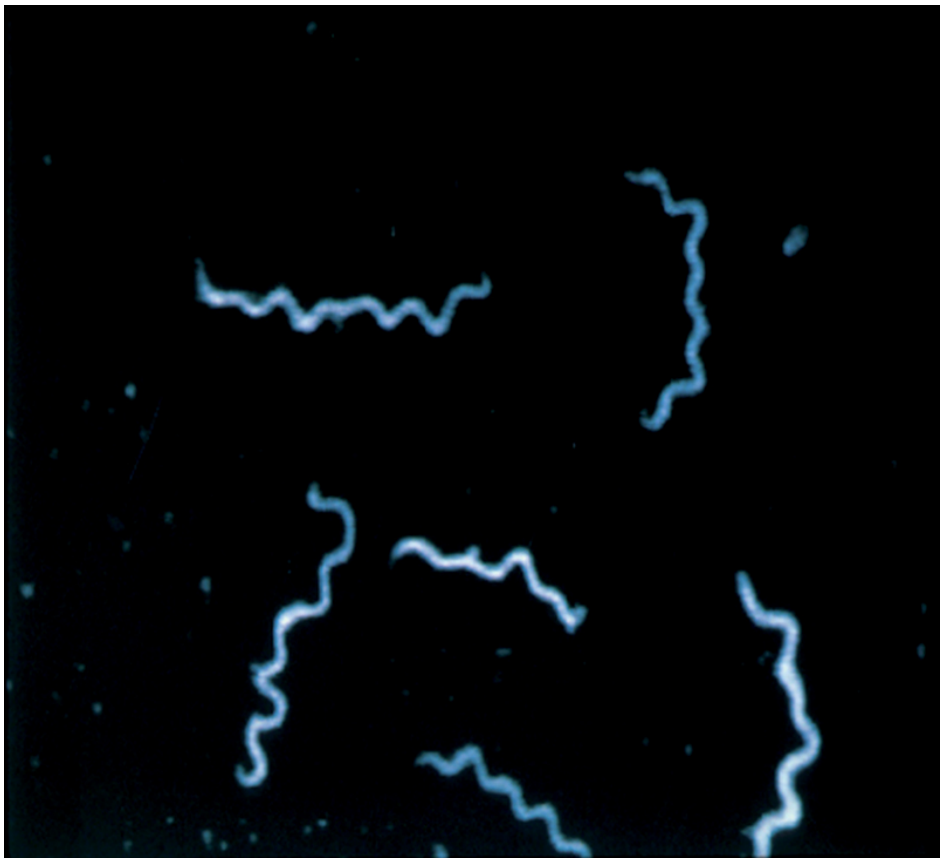


FIGURA 267-1 Imagen de *Borrelia burgdorferi* en cultivo (microscopia de campo oscuro).

Epidemiología

Su distribución es mundial, paralela a la de la garrapata vector, y se ha descrito en todos los continentes excepto en la Antártida, aunque con una mayor distribución en el hemisferio norte. En Europa es particularmente frecuente en Centroeuropa y los países escandinavos, aunque se han registrado casos en la mayoría de los países. Presenta una marcada tendencia a la distribución focal, de modo que coexisten zonas hiperendémicas con otras próximas de baja prevalencia.

Se transmite por garrapatas del género *Ixodes*: *I. ricinus* en Eurasia, *I. persulcatus* en Asia, *I. scapularis* e *I. pacificus* en Norteamérica. Estas garrapatas, que abundan en zonas templadas y húmedas (humedad relativa superior al 70%), pasan en su ciclo vital por tres estadios: larva y ninfa (fase subadulta) y adulto. En cada uno de los estadios necesitan ingerir sangre (son hematófagas) de un hospedador para mudar a la siguiente fase y continuar su desarrollo. En las fases subadultas se alimentan de pequeños mamíferos (roedores), mientras que en la fase adulta prefieren animales de gran tamaño (ciervos, ovejas, bóvidos y otros). Aunque la hembra adulta puede transmitir la enfermedad, la forma más infecciosa es la ninfa. Las ninfas predominan en primavera y verano, lo que, unido al aumento de las actividades al aire libre, hace que esta sea la época en que la enfermedad se contraiga con más frecuencia. El ser humano es un hospedador casual que se infecta cuando transita por una zona donde hay garrapatas infectadas, pero no actúa como reservorio. Se estima que la garrapata debe estar adherida al menos 24 h para transmitir de forma eficaz la infección, por lo que es importante retirarlas de la piel cuanto antes.

Patogenia

La espiroqueta es inoculada en la piel tras la picadura, con la que se inicia la enfermedad. Desde ahí puede diseminarse por vía hematógena a órganos distantes y causa daños por mecanismos directos, indirectos o ambos. Como en la sífilis, otra enfermedad causada por una espiroqueta, se ha demostrado una invasión precoz del sistema nervioso que puede ser determinante en el curso posterior de la infección.

La capacidad de adherencia poco específica de esta bacteria a diferentes tejidos puede explicar un cierto tropismo por la piel, el sistema nervioso y las articulaciones, en los cuales se puede detectar *B. burgdorferi* por cultivo

(aunque con un bajo rendimiento) o por reacción en cadena de la polimerasa. Por otro lado, en algunos pacientes parece existir una predisposición genética, como la observada en los portadores de diversos haplotipos del HLA, quienes son más sensibles a la artritis crónica y presentan una peor respuesta al tratamiento de la artritis. La artritis recurrente es la norma en pacientes con manifestaciones tardías, aunque recientemente se ha descrito un síndrome de artritis crónica en un subgrupo de pacientes después de un tratamiento antibiótico adecuado.

Cuadro clínico

Las manifestaciones clínicas son muy variadas; las más frecuentes son las cutáneas, seguidas de las neurológicas, las articulares y las cardíacas. La enfermedad cursa en diferentes fases o estadios (cuadro 267-1), aunque hay que tener en cuenta que no todos los estadios aparecen siempre y se pueden entremezclar. Aunque la clasificación por estadios es clásica y didáctica, patogénicamente tiene más relevancia considerar una fase de infección localizada en la piel y una diseminada, temprana o tardía. La detección y el empleo de antibióticos cada más precoces ha dado lugar a una disminución en la frecuencia de las fases diseminadas de la infección. Así, por ejemplo, la artritis, que inicialmente constituía el cuadro tardío típico en EE. UU., es ahora mucho menos frecuente.

Cuadro 267-1 Manifestaciones clínicas de la enfermedad de Lyme por estadios

Infección no diseminada

Estadio I (primer mes de infección)

Eritema migratorio
Cuadro seudogripal

Infección diseminada

Estadio II (1-4 meses tras el inicio)

- Afección neurológica
  - Meningitis
  - Neuritis craneal
  - Meningorradiculitis (síndrome de Garin-Bujadoux y Bannwarth)
- Afección cardíaca
- Bloqueo auriculoventricular, carditis
- Otras
  - Iritis, panoftalmitis
  - Artralgias y mialgias
  - Linfocitoma cutis
  - Miositis

Estadio III (meses-años tras el inicio)

- Afección articular
  - Oligoartritis
  - Poliartritis
- Afección neurológica crónica
  - Polineuropatía axonal
  - Encefalomielitis
  - Encefalopatía crónica
- Afección cutánea
  - Acrodermatitis crónica atroficans

Fase localizada aguda (estadio I o cutáneo)

Entre 1 y 2 semanas después de la picadura de la garrapata aparece (en un 60%-80% de los casos aproximadamente), en el lugar de la inoculación, una lesión cutánea característica, el eritema migratorio, una lesión eritematosa y creciente que puede adquirir un carácter anular al aclararse en su centro (fig. 267-2). Sus bordes pueden estar algo elevados y no es dolorosa, aunque puede originar prurito local. Aparte de esta descripción clásica, el eritema migratorio puede adoptar diversas formas menos características. Se debe diferenciar de la lesión cutánea propia de la picadura, que es rojiza, de pequeño tamaño y que desaparece en pocos días. Suele tener un diámetro

mayor de 5 cm y puede alcanzar gran tamaño; su rápida expansión es una característica distintiva y se debe a la diseminación cutánea de las espiroquetas. En los adultos es más frecuente por debajo de la cintura. Debido a que es indolora y al pequeño tamaño de la garrapata (la ninfa es más pequeña que la cabeza de un alfiler), muchos pacientes no recuerdan una picadura previa. El eritema migratorio suele desaparecer en 3-4 semanas, incluso sin tratamiento. En compañía de la lesión cutánea, o unos días más tarde, puede aparecer un cuadro seudogripal, con malestar general, mialgias, cefalea, adenopatías, cansancio, elevación de las transaminasas y febrícula. Puede haber incluso meningismo, aunque en esta fase el LCR suele ser normal. En algunos pacientes aparecen lesiones secundarias similares al eritema migratorio (un hecho más frecuente en EE. UU. que en Europa). Todos estos datos indican ya una diseminación hematógena de la bacteria.

FIGURA 267-2 Eritema migratorio en la pierna.

Fase diseminada precoz: afectación neurológica y cardiovascular (estadio II)

Unas semanas o meses más tarde de la picadura pueden aparecer manifestaciones neurológicas variadas, sobre todo meningitis, radiculitis y afección de los pares craneales, aisladas o en combinación, y a menudo de curso fluctuante. Aparentemente, las manifestaciones neurológicas son más frecuentes en Europa que en EE. UU.

La meningitis cursa con cefalea y un síndrome meníngeo de variable intensidad, y aparece en el LCR una pleocitosis linfocítica (habitualmente 100-200 células/μL) con aumento moderado de proteínas y normoglucorraquia, así como síntesis intratecal y bandas oligoclonales de

IgG. Puede acompañarse, sobre todo en los niños, de papiledema. En ocasiones se asocia a un cierto grado de encefalitis.

La radiculitis, que normalmente se acompaña de meningitis (meningorradiculitis o *síndrome de Garin-Bujadoux y Bannwarth*), es muy característica de esta infección y consiste en un cuadro muy doloroso en las extremidades, habitualmente unilateral y con anomalías en el LCR similares a las descritas previamente. No es raro que los síntomas se confundan al principio con una hernia de disco, por lo doloroso del cuadro. Los síntomas suelen ser fluctuantes y tienden a desaparecer, incluso espontáneamente, en varios meses.

La afección de los pares craneales es frecuente, con la parálisis facial como signo más característico (≤ 50% de los casos neurológicos), ya sea unilateral o bilateral. Se acompaña con frecuencia de cambios en el LCR y puede ser la única manifestación de la enfermedad. El resto de los pares se afectan con menor frecuencia.

La manifestación cardiológica más frecuente es el bloqueo auriculoventricular de grado variable. Su pronóstico es bueno, aunque puede requerir un marcapasos transitorio si es completo, por lo que su identificación es importante. En algunos casos puede haber miopericarditis acompañante. En raras ocasiones, en Europa aparece el linfocitoma o *linfadenosis benigna cutis*, un nódulo violáceo o rojizo indoloro, más frecuente en los niños, y que se localiza en el lóbulo de la oreja o el pezón. También se ha descrito afección ocular, fundamentalmente queratitis, conjuntivitis y uveítis, aunque en estos casos es importante descartar otras causas, como la sífilis. Pueden ocurrir también en fases más avanzadas.

Fase diseminada tardía (estadio III)

Esta fase aparece meses o incluso años después del inicio de la enfermedad y en ella aparecen artritis, manifestaciones neurológicas o cutáneas. La artritis es mono- u oligoarticular (el 80% de los pacientes) y afecta a grandes articulaciones, sobre todo a la rodilla. Suele cursar en forma de episodios recurrentes de inflamación que ceden a lo largo de semanas o meses, aunque en el 10%-20% de los casos la evolución es crónica (> 1 año de duración). El líquido sinovial es inflamatorio, con predominio de polinucleares (promedio: 25.000 células/μL), incremento moderado de las

proteínas y cifras normales de glucosa. La biopsia sinovial no es específica, y se observa hipertrofia vellosa, depósitos de fibrina e infiltración celular de predominio linfocitario. Ocasionalmente se observan espiroquetas mediante tinción de plata, pero esta técnica no se emplea de rutina. Los pacientes con un HLA DR-4 parecen tener una peor respuesta al tratamiento antibiótico y una mayor tendencia a la cronicidad. Es más frecuente en EE. UU. que en Europa.

La lesión cutánea de esta fase, la *acrodermatitis crónica atroficans,* es infrecuente y prácticamente exclusiva de Europa. Afecta más a las zonas distales de las extremidades y consiste en una infiltración violácea y a menudo edematosa de la piel en forma de placas o nódulos con posterior pérdida de anejos cutáneos, para dejar una piel fina y atrófica con una trama vascular prominente. Las manifestaciones neurológicas tardías son menos frecuentes que las recientes y pueden involucrar al sistema nervioso central (encefalomielitis) o al periférico (neuropatía).

La encefalomielitis por *Borrelia* se describe con más frecuencia en Europa que en EE. UU. y cursa con signos y síntomas de disfunción cerebral y cerebelosa o de la médula espinal en diferentes combinaciones. Su evolución suele ser crónica y progresiva, con una respuesta variable al tratamiento antibiótico. El LCR suele mostrar una pleocitosis linfocitaria moderada y producción intratecal de anticuerpos frente a *B. burgdorferi.* La RM craneal muestra a menudo lesiones de la sustancia blanca (leucoencefalopatía) inespecíficas en diferentes áreas del sistema nervioso central que a veces desaparecen tras la antibioticoterapia. La neuropatía puede ser focal, en compañía de la *acrodermatitis crónica atroficans,* o, más frecuentemente, difusa (polineuropatía). Los síntomas más frecuentes son parestesias distales con escasas anomalías en la exploración física. Los estudios neurofisiológicos (electromiografía, conducción nerviosa) revelan datos de daño axonal que pueden mejorar tras el tratamiento. Una cuarta parte de estos pacientes pueden presentar un síndrome del túnel carpiano asociado.

Algunos pacientes desarrollan, incluso tras un tratamiento adecuado, una fatiga crónica habitualmente asociada a un cuadro depresivo con dificultad de memoria y concentración. Estos síntomas suelen desaparecer a lo largo de meses o años y no hay evidencia de que formen parte de la enfermedad activa, por lo que no se aconseja un tratamiento antibiótico prolongado, que

en algunos casos ha llevado a efectos adversos muy graves e incluso al fallecimiento del paciente.

El descubrimiento de otros patógenos en *Ixodes* spp. en ambos lados del Atlántico ha complicado el cuadro de las enfermedades transmitidas por estas garrapatas. Específicamente, *Babesia microti* y *Anaplasma phagocytophilum* son dos patógenos de la sangre transmitidos por estos vectores. El primero es un protozoo que invade los eritrocitos, como también sucede en la malaria, y causa anemia hemolítica. Anaplasma es una bacteria (Rickettsiales) que invade los neutrófilos y causa una infección febril, a veces grave. Ambos patógenos causan enfermedad a pacientes mayores, particularmente inmunodeprimidos.

Diagnóstico

El cultivo del organismo es complicado y de bajo rendimiento, por lo que carece de utilidad diagnóstica. El diagnóstico ha de basarse en los datos clínicos apoyados por determinadas pruebas serológicas. El antecedente de picadura de garrapata o eritema migratorio, patognomónico de esta infección, es de gran utilidad, pero no siempre está presente, como se mencionó previamente.

El estudio serológico se basa en la detección de anticuerpos frente a *B. burgdorferi*, bien mediante inmunofluorescencia o, mejor, mediante enzimoinmunoanálisis (ELISA). A las 3-6 semanas del inicio de la infección aparecen anticuerpos de tipo IgM en la sangre y, posteriormente (entre la cuarta y la octava semanas de la enfermedad), de clase IgG. Por tanto, es frecuente que en las primeras semanas de la enfermedad, o si ha habido un tratamiento antibiótico precoz, los pacientes sean seronegativos. Por otro lado, el estudio serológico no permite distinguir entre enfermedad activa e infección asintomática. Estudios recientes han descrito el uso de un péptido proveniente de una proteína inmunodominante de *B. burgdorferi*, denominado *C6*, que proporciona sensibilidad y especificidad a la serología por ELISA.

El *inmunoblot (Western blot)* posibilita la detección de los anticuerpos con una sensibilidad similar al ELISA, aunque permite definir hacia qué componentes o antígenos van dirigidos los anticuerpos. Así, se conoce que al principio se producen anticuerpos contra el flagelo y posteriormente

contra diversos componentes de la envoltura externa. El flagelo de este microorganismo es compartido con otras bacterias, lo que origina falsos positivos, sobre todo con sífilis. A diferencia de esta, en la enfermedad de Lyme, el VDRL (del inglés *Venereal Disease Research Laboratory*) suele ser negativo, aunque las pruebas treponémicas pueden ser positivas a un título bajo.

Actualmente se recomienda practicar un *inmunoblot* como complemento del ELISA, así como realizar una serología en fase aguda y convaleciente. La mayor parte de los pacientes con enfermedad de más de 1 mes de evolución han de ser seropositivos con presencia de IgG en el suero.

Tratamiento

Las fases iniciales de la enfermedad (estadios I y II) pueden tratarse adecuadamente por vía oral con doxiciclina en dosis de 100 mg dos veces al día durante 3-4 semanas. Se debe evitar en pacientes embarazadas y en niños. Como alternativas, aunque con evidencia más limitada, están la amoxicilina (50 mg/kg de peso al día sin pasar de 2 g/día), la cefuroxima (500 mg cada 12 h vía oral) o los macrólidos (eritromicina). En niños menores de 12 años, la elección es la amoxicilina, y en los pacientes alérgicos a las penicilinas, la doxiciclina, la eritromicina o la cefuroxima. Se recomiendan 3-4 semanas de tratamiento. En el 10%-20% de los casos se observa una reacción de *Jarisch-Herxheimer.*

Para las manifestaciones neurológicas se ha recomendado durante largo tiempo el uso de ceftriaxona (2 g/día), cefotaxima (2 g/8 h) o penicilina G (20 millones U/día) por vía intravenosa, pero diversos estudios europeos apoyan el uso de doxiciclina oral para la meningitis, la parálisis facial o la radiculoneuritis. No existe experiencia suficiente para el tratamiento de la infección parenquimatosa, aunque se recomienda el uso de tratamiento intravenoso. Se recomiendan 4 semanas de tratamiento y rara vez está indicado prolongarlo (respuestas incompletas), lo cual puede ocasionar efectos adversos graves.

La artritis requiere tratamiento prolongado (30-60 días) por vía oral, aunque algunos pacientes (sobre todo HLADR-4 positivos) no responden bien al mismo y pueden requerir una sinoviectomía. El uso de AINE ayuda a controlar el dolor y la inflamación. El papel de los glucocorticoides no

está claro, aunque algunos autores recomiendan su uso inicialmente en los casos de bloqueo auriculoventricular completo con insuficiencia cardíaca secundaria. Las picaduras de garrapatas no deben tratarse con antibióticos de forma sistemática, pues el riesgo de adquirir la infección tras una picadura es muy bajo y no lo justifica. El tratamiento de la infección en niños sigue esquemas similares al del adulto, con el ajuste de dosis correspondiente.

Profilaxis

Se deben tomar medidas de precaución en áreas de alta prevalencia para evitar en lo posible las picaduras de garrapata. En las salidas al campo es aconsejable utilizar ropas de color claro (permiten detectar más fácilmente las garrapatas) y utilizar pantalones largos con el calcetín por fuera. Si se detecta una garrapata adherida a la piel, se debe retirar lo antes posible mediante unas pinzas, acercándose a la piel todo lo posible para extraer la mayor parte de garrapata posible. Se debe recordar que al reducir el tiempo de adhesión a la piel se disminuirá el riesgo de transmisión de la bacteria. Se deben evitar los medios populares, como quemarlas con un cigarrillo, ahogarlas con aceite, etc., pues con estas medidas la garrapata se despega de la piel, pero sus partes bucales permanecen adheridas, con lo que el riesgo de transmisión persiste. En la actualidad no se dispone de una vacuna comercial.

Bibliografía especial

Benach JL, García-Moncó JC. The Worldwide Saga of Lyme Borreliosis. En: Samuels S, Radolf J, eds. Borrelia: Molecular Biology, Host Interaction and Pathogenesis. Norfolk: Caister Academic Press; 2010. p. 7-26.

García-Moncó JC, Benach JL. Lyme neuroborreliosis-outcomes, controversy, and polymicrobial infections. Ann Neurol 2019;85:21-31.

García-Moncó JC, Benach JL, Coleman JL, Galbe JL, Szczepanski A, Fernández Villar B, et al. Identificación y caracterización de una cepa española de Borrelia burgdorferi. Med Clin (Barc) 1992;98:89-93.

Halperin JJ, García-Moncó JC. The human borreliosis: Lyme neuroborreliosis and relapsing fever. En: García-Moncó JC, ed. CNS Infections. A Clinical Approach, 2.ª ed. London: Springer-Verlag; 2018.

Halperin JJ, Shapiro ED, Logigian E, Belman AL, Dotevall L, Wormser GP, et al. Practice parameter: treatment of nervous system Lyme disease (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2007;69:91-102.

Fiebre recurrente endémica o transmitida por garrapatas

J. A. Oteo Revuelta

Etiología

Está causada por un número creciente (al menos 23) de especies de *Borrelia.* Estas bacterias tienen habilidad para presentar variaciones espontáneas en sus proteínas de superficie, lo que determina los diferentes serotipos. En España, la especie involucrada es *Borrelia hispanica*.

Epidemiología

Los vectores son garrapatas blandas *(Argasidae)*, concretamente las del género *Ornithodoros.* Ocasionalmente se han producido casos de transmisión vertical, transfusional y ocupacional (laboratorio). La fiebre recurrente endémica está presente en Europa, África, América y Asia. En España, la mayoría de los casos se diagnostican en Andalucía, Extremadura y Castilla y León *(O. erraticus).* No es raro su diagnóstico en inmigrantes procedentes de África *(B. crocidurae, B. duttoni)*, en los que se confunde con paludismo. Su reservorio principal son roedores, y el factor de riesgo para contraer la infección, habitar en casas viejas de madera o cabañas, donde habitan los vectores. Recientemente se ha comunicado la presencia en nuestro medio de *B. miyamotoi*, perteneciente a las *Borrelia* spp. del grupo recurrente, pero transmitida por garrapatas duras (*I. ricinus*).

Patogenia

Se produce una invasión del torrente sanguíneo por espiroquetas con producción de anticuerpos específicos y liberación de mediadores de inflamación. Las recurrencias se deben a las variaciones antigénicas. Entre los episodios bacteriémicos, las espiroquetas pueden acantonarse en ciertos órganos, especialmente del SNC.

Cuadro clínico

Comienzo agudo a los 4-14 días de la picadura con fiebre alta, tiritona, cefalea, fotofobia (iritis) y artromialgias. Es frecuente el dolor abdominal y la disminución de las funciones cognitivas. La gravedad del cuadro depende de la especie de *Borrelia*, del inóculo y del estado previo del paciente. Las manifestaciones neurológicas son frecuentes y abarcan desde coma hasta cuadros de meningitis/meningorradiculitis aséptica con afección de los pares craneales y otras focalidades. La fiebre en el primer episodio suele durar 3 días y, tras un intervalo libre de 7 días, reaparece en intervalos con episodios más cortos y menos intensos. Las hemorragias son frecuentes (epistaxis, hemoptisis, hematemesis, hematuria, petequias), pero casi nunca graves. Se ha descrito neumonía, bronquitis y otitis media. Se puede observar sufusión conjuntival y hepatoesplenomegalia. Puede observarse también exantema (macular, papular, petequial). Los análisis son inespecíficos (anemia, leucocitosis, aumento de las transaminasas, hiperazoemia). *B. miyamotoi* provoca cuadros febriles autolimitados y, en inmunodeprimidos, fiebre con afectación del SNC.

B. miyamotoi provoca fiebre y malestar general con artromialgias. En inmunodeprimidos puede haber afectación del SNC. Esta infección puede coexistir con una enfermedad de Lyme y/o con anaplasmosis humana al compartir vector.

Diagnóstico

El diagnóstico de certeza requiere el cultivo o la visualización de espiroquetas en la sangre periférica teñida con Giemsa/Wright en un microscopio de campo oscuro o mediante PCR, que permite además identificar la especie.

Diagnóstico diferencial

Con otras fiebres intermitentes y fundamentalmente con paludismo en pacientes procedentes de zonas endémicas. Cuando existe afección neurológica con otras entidades causantes de meningitis aséptica (viriasis, e. de Lyme). Desde el punto de vista de laboratorio con otras infecciones

provocadas con espiroquetas con las que existen reacciones serológicas cruzadas (enfermedad de Lyme, sífilis).

Pronóstico

Sin tratamiento específico, la mortalidad no supera el 5%. El cuadro se autolimita. Las causas más frecuentes de muerte son miocarditis, hemorragia cerebral y fallo hepático. La fiebre recurrente producida por *B. duttoni* es causa frecuente de complicaciones en el embarazo, y provoca abortos y muerte neonatal en el África subsahariana.

Tratamiento y profilaxis

El tratamiento de elección son las tetraciclinas. La administración de 100 mg/12 h p.o. de doxiciclina durante 1 día puede resultar suficiente. No obstante, se recomienda prolongar el tratamiento durante 5-10 días por ser frecuentes las recidivas. La alternativa es eritromicina 500 mg/6 h p.o. En el caso de afectación del SNC se recomienda ceftriaxona 1-2 g/24 h al menos durante 14 días. A las 2 h de instaurar el tratamiento es muy frecuente la aparición de una *reacción de Jarisch-Herxheimer* (fiebre, taquicardia, taquipnea e hipotensión), que no es prevenible mediante la administración de glucocorticoides y sí mediante anti-TNF-α. Para la profilaxis se recomienda higienizar las zonas en las que se convive con garrapatas blandas (tapar rendijas, cementar suelos, utilizar insecticidas). El uso de repelentes en la ropa durante la noche puede disminuir el riesgo. Si se constatan picaduras, se pueden administrar tetraciclinas como quimioprofilaxis.

El tratamiento de la infección por *B. miyamotoi* es doxiciclina oral, o ceftriaxona en el caso de afección del SNC en la misma pauta que una enfermedad de Lyme.

Fiebre recurrente epidémica (urbana) o transmitida por piojos

El agente causal es *B. recurrentis*, y su vector, el piojo corporal *Pediculus humanus corporis.*

Epidemiología

En épocas de penuria y guerra, en los que la población estaba altamente parasitada por piojos del cuerpo, se produjeron grandes epidemias en Eurasia y África. Actualmente, la enfermedad sólo se comunica en algunos países de África, y en la zona andina de Sudamérica. Existen casos en Europa asociados a vagabundos y en campos de refugiados. La infección se produce al aplastar el piojo (prurito y rascado) contra la piel penetrando la espiroqueta por las excoriaciones de la misma, ya que *B. recurrentis* no se encuentra en la saliva ni en las heces del piojo. Los humanos somos los únicos reservorios.

Patogenia

Es similar a la fiebre recurrente endémica. En los episodios bacteriémicos, las espiroquetas pueden acantonarse en ciertos órganos o sistemas, especialmente en el SNC.

Cuadro clínico

Es similar al provocado por las garrapatas blandas, si bien las manifestaciones clínicas y las complicaciones suelen ser más graves. El período de incubación puede ser más prolongado, los períodos de fiebre e intervalos afebriles más largos, y se producen menos episodios de recidiva que en la transmitida por garrapatas.

Diagnóstico y diagnóstico diferencial

Un ambiente epidemiológico adecuado, incluidos desastres naturales, campos de refugiados, guerras, en el que exista alta parasitación por piojos y la clínica de brotes febriles son las claves de sospecha. El diagnóstico de laboratorio es similar al de la fiebre recurrente endémica.

Pronóstico

Sin tratamiento, la mortalidad puede llegar al 40%. La *reacción de Jarisch-Herxheimer* es más frecuente y más grave que en la fiebre recurrente transmitida por garrapatas, y puede ser causa de mortalidad.

Tratamiento y profilaxis

El tratamiento de elección es la doxiciclina en unidosis de 100 mg p.o. La alternativa es la eritromicina. El cambio de ropa interior con frecuencia y la higiene personal evitan la parasitación del piojo, ya que estos viven en los pliegues y costuras de las ropas y necesitan calor corporal para sobrevivir. En caso de afección neurológica se procederá igual que en la fiebre recurrente endémica.

Bibliografía especial

Brouqui P, Raoult D. Arthropod-borne diseases in homeless. *Ann N Y Acad Sci*. 2006;1078:223–235.

Palamar AM, Portillo A, Santibáñez P, Santibáñez S, Oteo JA. Borrelia miyamotoi: ¿un patógeno a tener en cuenta en el diagnóstico de las enfermedades transmitidas por garrapatas en España? *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2018;36:568–571.

Infecciones causadas por micoplasmas y ureaplasmas

J. Bosch Mestres

Etiología y patogenia

Los micoplasmas pertenecen a la clase Mollicutes (*molli cutis*, «piel blanda»). Mollicutes se encuentran ampliamente distribuidos en la naturaleza y pueden aislarse en el ser humano, en otros mamíferos, en diversos vertebrados y artrópodos y en las plantas. Mollicutes se dividen en cuatro órdenes: Mycoplasmatales, Entomoplasmatales, Acholeplasmatales y Anaeroplasmatales. Los de mayor interés en patología humana pertenecen al orden de Mycoplasmatales y a la familia *Mycoplasmataceae*, y se agrupan en dos géneros: *Mycoplasma* (con 118 especies) y *Ureaplasma* (con 7 especies).

Los micoplasmas son las bacterias de menor tamaño y menor genoma con vida autónoma, carecen de pared celular, son difíciles de cultivar y poseen estructuras especiales para adherirse a las células epiteliales (adhesinas). La ausencia de pared celular es la que hace que sean muy pleomórficos, la que les confiere resistencia a los antibióticos β-lactámicos y la que impide su coloración por la tinción de Gram. Su limitada capacidad de biosíntesis hace que actúen como parásitos extracelulares de células y tejidos, sean muy sensibles a las condiciones ambientales y tengan un difícil crecimiento. Algunas especies pueden penetrar en las células, lo que motivaría su resistencia a anticuerpos y antibióticos, así como su tendencia a la cronicidad. La única protección externa es su membrana citoplásmica, que posee un gran número de lipoproteínas muy antigénicas que son reconocidas por las células inmunitarias.

M. pneumoniae y *M. genitalium* son capaces de metabolizar la glucosa, *M. hominis* la arginina y *Ureaplasma* spp. la urea.

La mayoría de las especies de micoplasmas y ureaplasmas no son patógenas y son saprófitas de las mucosas de los aparatos respiratorio o genitourinario. La especie de mayor interés clínico es *M. pneumoniae*, que causa diferentes tipos de infecciones de las vías respiratorias superiores e inferiores y, entre ellas, la más característica es la denominada *neumonía atípica primaria*. *M. pneumoniae* tiene forma de bacilo de 1-2 por 0,1-0,2 µm.

M. hominis y *Ureaplasma* spp. se hallan implicados en una amplia variedad de procesos clínicos; entre ellos destacan las infecciones genitourinarias en los adultos, la corioamnionitis en las embarazadas y las infecciones en los recién nacidos. *M. hominis* y *Ureaplasma* spp. tienen forma de coco con un diámetro de 0,2-0,3 µm. *U. urealyticum* y *U. parvum*, las dos especies de ureaplasmas patógenas para el ser humano, son indistinguibles por métodos bioquímicos.

Recientemente han adquirido importancia las infecciones genitales por *M. genitalium.* Se mantiene la controversia sobre el papel patógeno que pueden desempeñar otros micoplasmas, si bien *M. fermentans* se ha descrito como causa ocasional de neumonía en niños y de procesos febriles seudogripales en adultos, especialmente en pacientes con sida.

En la tabla 268-1 se relacionan las principales características de las infecciones causadas por micoplasmas y ureaplasmas.

Tabla 268-1

Principales características de las infecciones por micoplasmas y ureaplasmas

Especie	Transmisión	Infección aguda	Complicaciones
Mycoplasma pneumoniae	Respiratoria	Traqueobronquitis Neumonía de la comunidad	Encefalitis Pericarditis Artritis Síndrome de Stevens-Johnson
Mycoplasma genitalium	Sexual	Uretritis Cervicitis Proctitis	Enfermedad inflamatoria pélvica
Mycoplasma hominis	Sexual	Vaginosis bacteriana Endometritis puerperal o postaborto Infección de la herida quirúrgica	Enfermedad inflamatoria pélvica Pielonefritis Artritis Bacteriemia
Ureaplasma urealyticum/parvum	Sexual Perinatal	Uretritis Corioamnionitis Endometritis puerperal Neumonía (neonatos)	Parto prematuro

Cuadro clínico

Infecciones por *Mycoplasma pneumoniae*

M. pneumoniae es la especie más importante en patología humana. El contagio se produce por vía respiratoria por aerosoles o a través de fómites. La bacteria penetra por vía respiratoria y se adhiere a las células epiteliales respiratorias mediante una adhesina P1. Produce peróxidos de hidrógeno con actividad citotóxica que alteran el movimiento ciliar y dañan las células. Algunas de las proteínas de su membrana inducen la producción de citocinas proinflamatorias, entre ellas la IL-8, que hace que las células epiteliales atraigan a los neutrófilos hacia las vías respiratorias, para dar lugar a la infiltración celular propia de estas infecciones. Esta respuesta neutrofílica se ha implicado en el papel que esta bacteria podría tener en la patogenia del asma, ya que en esta existe una inflamación de las vías respiratorias que da lugar a una hiperrespuesta bronquial y a síntomas de obstrucción aérea, con posibilidad de provocar una limitación irreversible al flujo aéreo. También produce una toxina causante del síndrome del distrés respiratorio adquirido en la comunidad (CARDS).

Infección respiratoria

En las personas con infección aguda, los microorganismos se hallan en la nariz, la garganta, la tráquea y el esputo. La transmisión persona a persona se realiza principalmente por aerosoles a partir de las secreciones respiratorias, y es facilitada por la tos. Al estar los micoplasmas fijados a las células, la transmisión se facilita por gotitas gruesas, hecho corroborado por el contacto estrecho típico de los brotes (en escuelas, cuarteles, prisiones, comunidades cerradas y, más raramente, hospitales) o intrafamiliar. El período de incubación suele ser de 2-4 semanas, según el inóculo transmitido.

M. pneumoniae está implicado en el 20% de las neumonías adquiridas en la comunidad. Su incidencia es baja en niños de menos de 5 años, y mayor en escolares de más de 5 años, adolescentes y jóvenes. Sin embargo, la

infección puede ocurrir de forma endémica en general, y presentarse con carácter epidémico en personas mayores y en menores de 5 años.

Aunque la neumonía es la manifestación respiratoria más grave de la infección por *M. pneumoniae*, el síndrome más típico es la traqueobronquitis, acompañada en ocasiones por faringitis. La traqueobronquitis cursa con fiebre, tos, malestar y cefalea. La faringitis puede acompañar a la neumonía o a la traqueobronquitis, o constituir la manifestación predominante; normalmente cursa con fiebre, cefalea, dolor de garganta, exudado faríngeo y adenopatías cervicales. *M. pneumoniae* también puede causar laringitis y sinusitis.

La infección por *M. pneumoniae* suele ser leve y muchos adultos pueden estar asintomáticos, lo cual es más raro en los niños, probablemente por algún grado de inmunidad protectora en los adultos. La mayoría de las infecciones por *M. pneumoniae* (más del 75%) se observan en pacientes que no requieren hospitalización, pero también es una posible causa de neumonía bacteriana que requiere hospitalización en los adultos.

La enfermedad sintomática propia de las vías respiratorias inferiores es la neumonía (neumonía atípica). Sus manifestaciones más frecuentes incluyen fiebre de más de 38 °C, tos inicialmente no productiva seguida en algunos casos de expectoración moderada sin hemoptisis, acompañada en ocasiones de cefalea, escalofríos, artralgias, mialgias, malestar general, otalgia (debida a una miringitis ampollosa) y síntomas gastrointestinales (náuseas, vómitos y diarrea). La disnea puede ser evidente en los casos más graves, y la tos puede ser pertusoide y provocar en el paciente dolor torácico por el esfuerzo.

Los niños menores de 5 años manifiestan más coriza y estornudos, y la progresión hacia la neumonía suele ser infrecuente, mientras que los niños de más de 5 años y los adolescentes son más propensos a desarrollar una neumonía que afecta a uno o más lóbulos, y que pocas veces requiere hospitalización. La neumonía aparece entre el 10% y el 30% de los adultos infectados, y es una causa importante de hospitalización en ancianos. Los niños con ciertos estados de inmunodepresión pueden padecer también una neumonía grave.

La auscultación torácica suele ser anodina, pero puede revelar roncus, sibilancias y crepitantes. La radiografía de tórax evidencia imágenes de neumonía atípica, con derrame pleural en menos del 20% de los casos. En

los casos no complicados, el período febril agudo dura alrededor de 1 semana, mientras que la tos y la postración pueden persistir más tiempo. La duración del resto de síntomas y signos suele ser de 1-2 semanas, pero se acorta si se instaura tratamiento antimicrobiano precozmente.

Manifestaciones extrapulmonares

Las manifestaciones extrapulmonares pueden aparecer antes, durante o después de las manifestaciones broncopulmonares, pero también en ausencia de cualquier síntoma respiratorio. Aparecen en un pequeño porcentaje de los infectados y pueden ser neurológicas, cardíacas, musculoesqueléticas, hematológicas, renales, gastrointestinales, dermatológicas u oculares. En estas manifestaciones o complicaciones a veces se ha podido encontrar el agente en el foco extrapulmonar, pero en la mayoría de las ocasiones no se detecta, por lo que se piensa que se deben a reacciones autoinmunitarias.

Las complicaciones más frecuentes son las neurológicas, y consisten principalmente en cuadros de encefalitis. Esta es una complicación más frecuente en los niños; cuando aparece, lo hace 1 o 2 semanas después de comenzar los síntomas respiratorios, pero en un 20% de los casos no es evidente una infección respiratoria precedente o concomitante. Menos frecuente es la aparición de parálisis o mielitis transversa. También se han descrito complicaciones cardíacas tardías (pericarditis, miocarditis y endocarditis), poliartropatías y artritis infecciosa, complicaciones hematológicas (desde anemia hemolítica, más frecuente en niños, hasta coagulación intravascular diseminada) y raras alteraciones renales (glomerulonefritis aguda o nefritis tubulointersticial). Las manifestaciones dermatológicas más frecuentes son los exantemas, que suelen ser autolimitados, pero pueden llegar a formas graves de síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, urticaria o púrpura anafilactoide. Como complicaciones oculares existen casos de conjuntivitis, uveítis y retinitis.

Infecciones genitales y neonatales por micoplasmas y ureaplasmas

Los denominados *micoplasmas genitales* pueden estar presentes como comensales en el aparato genital de portadores sanos, lo que en ocasiones

dificulta la interpretación de su papel patógeno. La colonización vaginal aumenta con la edad, las relaciones sexuales y el embarazo, y disminuye tras la menopausia. Se ha descrito que hasta el 20%-50% de las mujeres pueden estar colonizadas por *M. hominis*, y el 50%-80%, por *Ureaplasma* spp.

La patogenia de los micoplasmas y ureaplasmas genitales durante el embarazo se debe a su adherencia a las células, mediada por sus adhesinas, con el consiguiente daño celular, y a la activación de macrófagos y monocitos con la consiguiente liberación de citocinas proinflamatorias (factor de necrosis tumoral, interleucinas, interferón) y la activación de prostaglandinas (y metaloproteinasas) que aumentan las contracciones uterinas y la dilatación del cérvix, con lo que se produce la rotura de membranas y el parto prematuro.

Dado el elevado porcentaje de mujeres y hombres portadores asintomáticos de *Ureaplasma* spp. y *M. hominis*, y su dudosa implicación como causa de algunas infecciones genitales, se postula la recomendación de no realizar pruebas específicas para su detección ni realizar un tratamiento específico de los mismos de forma habitual.

Mycoplasma genitalium

M. genitalium es un patógeno genital reconocido y se adhiere a las células mediante una adhesina MgPa. Causa uretritis en los varones con cierta frecuencia. También se ha aislado en el recto de los pacientes homosexuales con proctitis. En las mujeres produce cervicitis, uretritis, endometritis y enfermedad inflamatoria pélvica.

Mycoplasma hominis

M. hominis está relacionado con la vaginosis bacteriana (cuando está en inóculos elevados), que puede favorecer el parto prematuro y la muerte fetal. Es también responsable de cuadros de enfermedad inflamatoria pélvica, de endometritis puerperal o postaborto (en ocasiones con bacteriemia) y de pielonefritis. Puede colonizar al recién nacido y en raras ocasiones ser también causa de infecciones neonatales. También ocasiona algunas infecciones extragenitales, principalmente en pacientes inmunodeprimidos, como artritis, bacteriemia (en trasplantados renales, en

politraumatizados y tras la manipulación del tracto genitourinario), endocarditis protésica, abscesos cerebrales, osteomielitis e infección de la herida quirúrgica (de histerectomía, cesárea, postrasplante renal y traumatismos).

Ureaplasma spp.

Ureaplasma parvum (antigua biovariedad 1) y *U. urealyticum* (antigua biovariedad 2) pueden ser causantes de uretritis, especialmente el segundo y en caso de inóculos elevados, y raramente de epididimitis, en el varón. También se han aislado en líquido amniótico de gestantes con corioamnionitis o infección intraamniótica, y se han relacionado con aborto tardío, amniorrexis pretérmino y parto prematuro. Los ureaplasmas son los microorganismos aislados con mayor frecuencia en el líquido amniótico de las gestantes con corioamnionitis clínica o subclínica. La corioamnionitis es más frecuente en las gestantes con bolsa rota, pero también se observa en pacientes con membranas íntegras, y se produce a partir de la vagina, por vía ascendente, con la subsiguiente invasión del líquido amniótico y la colonización del feto. También se han relacionado con la endometritis puerperal y con cuadros de artritis reactiva.

Los ureaplasmas colonizan con cierta frecuencia a los recién nacidos durante el parto y pueden causar ocasionalmente neumonía y enfermedad pulmonar crónica en neonatos prematuros de muy bajo peso. La colonización neonatal es mayor en los recién nacidos por parto vaginal que por cesárea. En raras ocasiones pueden ser causa de sepsis y meningitis neonatal.

Diagnóstico

Los micoplasmas y los ureaplasmas son muy sensibles al calor y a la sequedad, por lo que deben emplearse medios de transporte especiales o conservar las muestras en la nevera hasta su procesamiento. No existen técnicas de microscopia (aunque pueden teñirse mediante naranja de acridina) ni de detección de antígenos apropiadas para su diagnóstico.

Técnicas de amplificación de ácidos nucleicos

Las técnicas de amplificación de ácidos nucleicos, como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), permiten detectar a las principales especies patógenas. *M. pneumoniae* no pertenece a la flora habitual de las vías respiratorias, pero pueden existir estados transitorios de portador asintomático o de persistencia del microorganismo en personas sanas. Las técnicas de PCR han demostrado mayor sensibilidad que el cultivo (sobre todo en las primeras 3 semanas del cuadro), pero menor que las técnicas de detección de anticuerpos IgM (que son las más sensibles a partir de la tercera semana), especialmente en pacientes sometidos a tratamiento antibiótico; la combinación de ambas técnicas (PCR y detección de IgM) es lo más recomendado para su diagnóstico. Las técnicas de PCR poseen asimismo una elevada especificidad, superior a las técnicas serológicas. Las muestras de elección (igual que para el cultivo) son lavado nasal, frotis o aspirado nasofaríngeo, frotis orofaríngeo, aspirado traqueal o bronquial, esputo, lavado broncoalveolar y líquido pleural.

En los micoplasmas y los ureaplasmas genitales, las muestras de elección (igual que para el cultivo) son los frotis uretrales, endocervicales y vaginales. *M. genitalium* sólo puede detectarse mediante técnicas de PCR (también en muestras de orina), ya que su cultivo es muy difícil. Las técnicas de PCR son también útiles para detectar *M. hominis* y *Ureaplasma* spp. (diferenciando *U. urealyticum* y *U. parvum*), aunque no permiten distinguir la colonización de la infección. Tiene interés aplicarlas en muestras de líquido amniótico de pacientes con corioamnionitis. El

diagnóstico del resto de las infecciones que ocasionan suele realizarse mediante cultivo.

Existen técnicas de PCR múltiple a tiempo real aplicables a las muestras respiratorias para la detección de *M. pneumoniae* y otros patógenos respiratorios (*Chlamydia pneumonia*e, *Legionella pneumophila* y diversos virus respiratorios). También existen técnicas de PCR múltiple a tiempo real aplicables a las muestras genitales para la detección de *M. genitalium* y otros patógenos genitales (*Neisseria gonorrhoeae, Chlamydia trachomatis* y *Trichomonas vaginalis*); algunas incorporan también la detección de *M. hominis, U. urealyticum* y *U. parvum.*

Cultivo

Las distintas especies de micoplasmas se diferencian por su capacidad de fermentar la glucosa, utilizar la arginina o, en el caso de los ureaplasmas, hidrolizar la urea.

El diagnóstico por cultivo de las infecciones por *M. pneumoniae* requiere un nivel de bioseguridad 2. Únicamente suele realizarse en las formas graves o durante encuestas epidemiológicas debido a las dificultades y a la lentitud (hasta 3 semanas) para su aislamiento en cultivo. *M. pneumoniae* crece en caldo o agar SP4 con glucosa. En el agar, las colonias de *M. pneumoniae* son esféricas y con un tamaño de 15-300 µm.

M. hominis crece en caldo o agar SP4 con arginina, en caldo Shepard 10B y en agar A8 en 2-4 días. En el agar, las colonias de *M. hominis* tienen apariencia de huevo frito (con un centro más denso) y miden 15-300 µm.

Ureaplasma spp. crecen en caldo Shepard 10B y en agar A8 en 2-4 días. En el agar, sus colonias tienen un tamaño de 15-60 µm.

Tanto *M. hominis* como *Ureaplasma* spp. crecen en caldo de urea y arginina en 48 h, lo que produce un cambio de color en el caldo al hidrolizar la urea (en el caso de *Ureaplasma* spp.) o utilizar la arginina (en el caso de *M. hominis*). Existen galerías comerciales que permiten la detección y la identificación de ambas especies.

M. hominis es el único micoplasma capaz de crecer también en los medios de cultivo habituales (agar chocolate o agar sangre) incubados en un

5% de CO_2 o en anaerobiosis, y produce colonias puntiformes a los 3-4 días de incubación a 37 °C.

Diagnóstico serológico

La detección de anticuerpos es el método más utilizado para diagnosticar las infecciones por *M. pneumoniae.* La detección de una seroconversión o de un aumento significativo en el título de anticuerpos IgG en dos muestras de suero tomadas con 2-3 semanas de intervalo es diagnóstico, aunque no suficientemente rápido. Los anticuerpos de tipo IgM aparecen durante la primera semana del cuadro y alcanzan el pico a las 3-6 semanas y, aunque no suelen producirse en los casos de reinfección, son el método más sensible para diagnosticar la infección aguda.

Entre los métodos serológicos, las pruebas de enzimoinmunoanálisis o ELISA (y, en menor medida, la inmunofluorescencia) son las más utilizadas, ya que permiten detectar IgG e IgM y poseen la mayor sensibilidad. La detección de anticuerpos de tipo IgM es el método ideal para realizar un diagnóstico precoz, pero, si bien es útil en niños y adolescentes, es más difícil encontrar estos anticuerpos en adultos. La prueba clásica de fijación de complemento es fiable si se obtiene un título igual o superior a 1/64. Existen también técnicas de aglutinación (con partículas de látex o de gelatina) y de inmunocromatografía que permiten la detección de IgM o de IgG más IgM. La máxima sensibilidad de la detección de IgM se alcanza a partir de la tercera semana del inicio del cuadro; su especificidad es más elevada en los mayores de 18 años.

Un 50% de los pacientes con infección por *M. pneumoniae* presentan crioaglutininas en títulos superiores o iguales a 1/32, aunque se trata de una prueba cada vez menos utilizada.

La detección de anticuerpos carece de valor en el caso de las infecciones por micoplasmas y ureaplasmas genitales.

Tratamiento

Los micoplasmas son resistentes a los β-lactámicos (al carecer de pared celular), el cotrimoxazol y la rifampicina, y son sensibles en general a los macrólidos, las tetraciclinas y las fluoroquinolonas; los aminoglucósidos y el cloranfenicol poseen cierta actividad frente a ellos.

Mycoplasma pneumoniae

M. pneumoniae suele ser sensible a los macrólidos, las tetraciclinas y las quinolonas.

Aunque en ocasiones se ha considerado innecesaria la terapia antibiótica de las infecciones respiratorias por *M. pneumoniae* al tratarse la mayoría de las veces de una infección autolimitada, la administración de antibióticos reduce la duración de los signos y síntomas respiratorios.

El tratamiento de elección de las infecciones por *M. pneumoniae* es, por la menor duración del tratamiento, la azitromicina (500 mg/24 h durante 3 días). En el caso de otros antibióticos, el tratamiento debe continuarse durante 7-10 días (excepcionalmente hasta 14-21 días), y se prefieren los nuevos macrólidos a la eritromicina (500 mg/6 h), por su mejor tolerancia y comodidad de administración, como es el caso de la claritromicina (500 mg/12 h). Se han detectado en Asia, y con mucha menor frecuencia en Europa y EE. UU., cepas resistentes a los macrólidos debido a una mutación en el dominio V del 23S rRNA.

También son útiles las tetraciclinas (doxiciclina 100 mg/12 h) y las fluoroquinolonas, como el levofloxacino (500 mg/día) y el moxifloxacino (400 mg/día), durante 7-10 días, que son más eficaces que el ciprofloxacino. Las tetraciclinas y las quinolonas están contraindicadas en niños, pero son útiles en pacientes adultos.

Cuando existen síntomas neurológicos, se recomiendan antibióticos que penetren en el sistema nervioso central (SNC), por ejemplo, la doxiciclina. Los macrólidos, aunque no penetran bien en el SNC, se han empleado con aparente eficacia para tratar las infecciones del SNC, tal vez por ser manifestaciones de índole inmunológica que mejoran al reducir la carga

antigénica cuando se eliminan los micoplasmas localizados en las vías respiratorias.

La prevención de las infecciones por *M. pneumoniae* es difícil. El aislamiento de las personas infectadas podría reducir, en teoría, el riesgo de infección, sobre todo en comunidades cerradas. Sin embargo, la colonización prolongada de los pacientes, incluso de los que reciben tratamiento antibiótico apropiado, hace que el aislamiento sea poco práctico.

Micoplasmas y ureaplasmas genitales

M. hominis posee resistencia natural a los macrólidos de 14 átomos (eritromicina y sus derivados), a los de 15 átomos (azitromicina) y a los cetólidos (telitromicina), pero es sensible a los macrólidos de 16 átomos (josamicina) y a la clindamicina, así como a las tetraciclinas (doxiciclina 100 mg/12 h durante 7-14 días) y a las quinolonas (levofloxacino 500 mg/día y moxifloxacino 400 mg/día durante 7-14 días).

Inversamente, *Ureaplasma* spp. es sensible a la eritromicina y al resto de macrólidos, como la azitromicina (monodosis de 1 g o 500 mg/24 h durante 3 días), la claritromicina y la josamicina, y resistente a la clindamicina. El tratamiento puede durar hasta 7-14 días. También es sensible a las tetraciclinas (doxiciclina) y a las quinolonas (levofloxacino o moxifloxacino). Existe la posibilidad de realizar pruebas de sensibilidad, mediante galerías comerciales principalmente, para *M. hominis* y *Ureaplasma* spp.

M. genitalium es sensible a la azitromicina (500 mg seguidos de 250 mg/día durante 4 días), y a la claritromicina (500 mg/12 h/7-10 días), que todavía constituyen el tratamiento de elección, y, en menor medida, a las tetraciclinas (doxiciclina 100 mg/12 h/10 días), y se reservan las quinolonas (moxifloxacino 400 mg/día/7-10 días) como tratamiento de las recaídas.

Entre los micoplasmas genitales se han descrito casos de resistencia a las tetraciclinas (en *M. hominis* y *Ureaplasma* spp., mediada por *tet* M), a los macrólidos (en *M. genitalium* y *Ureaplasma* spp., por mutación del 23S rRNA y/o deleciones en las proteínas ribosomales L4) y a las quinolonas (en *M. hominis*, *M. genitalium* y *Ureaplasma* spp. por mutaciones en gyr A y/o par C).

El aumento de la resistencia a los macrólidos en *M. genitalium*, unido a la poca eficacia de las tetraciclinas, deja en ocasiones como único recurso terapéutico al moxifloxacino, por lo que este microorganismo puede generar uno de los problemas de multirresistencia en el futuro.

Bibliografía especial

Horner P, Donders G, Cusini M, Gomberg M, Jensen JS, Unemo M. Should we be testing for urogenital Mycoplasma hominis, Ureaplasma parvum and Ureaplasma urealyticum in men and women? - a position statement from the European STI Guidelines Editorial Board. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32:1845–1851.

Jensen JS, Cusini M, Gomberg M, Moi H. 2016 European guideline on Mycoplasma genitalium infections. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30:1650–1656.

Waites KB, Taylor-Robinson D. Mycoplasma and ureaplasma. In: Jorgensen JH, Pfaller MA, eds. *Manual of Clinical Microbiology*. 11th ed. Washington, DC: ASM Press; 2015:1088–1105.

Waites KB, Xiao L, Liu Y, Balish MF, Atkinson TP. Mycoplasma pneumoniae from the respiratory tract and beyond. *Clin Microbiol Rev*. 2017;30:747–809.

269

Infecciones causadas por clamidias

J. Bosch Mestres

Etiología

Las clamidias son bacterias inmóviles, con un ciclo bifásico de desarrollo y un parasitismo intracelular obligado. Producen infecciones respiratorias, genitales y oftálmicas en el ser humano. *Chlamydia pneumoniae* produce infecciones de las vías respiratorias superiores e inferiores. *Chlamydia psittaci* es causa de infecciones respiratorias zoonóticas, poco frecuentes, a partir de reservorios animales. Las infecciones oftálmicas y genitales por *Chlamydia trachomatis* y sus secuelas plantean importantes problemas de salud pública. *Chlamydia abortus* ocasiona cuadros de aborto en los rumiantes (ovejas y vacas) y excepcionalmente se ha relacionado con mujeres con aborto.

El orden *Chlamydiales* está formado por cuatro familias: *Chlamydiaceae*, *Parachlamydiaceae*, *Simkaniaceae* y *Waddliaceae*. Dentro de la familia *Chlamydiaceae* se propuso la diferenciación de los géneros *Chlamydia* y *Chlamydophila*, sin embargo, esta diferenciación fue motivo de controversia y la tendencia actual es considerar un único género: *Chlamydia*.

Dentro del género *Chlamydia* existen tres especies consideradas patógenas para el ser humano (*C. trachomatis*, *C. pneumoniae* y *C. psittaci*) y otras (*C. muridarum*, *C. pecorum*, *C. suis*, *C. abortus*, *C. caviae* y *C. felis*) que producen infecciones en otros mamíferos.

Los principales determinantes antigénicos están en su membrana externa que contiene lipopolisacárido, un antígeno termoestable común a todas las especies del mismo género, presente en todos los estadios del ciclo replicativo y con actividad endotóxica limitada. Contiene también la proteína mayor de membrana (MOMP), un antígeno termolábil con función de porina que constituye la mayor parte del peso de la membrana externa. La MOMP contiene los epítopos específicos de género y especie, y en *C. trachomatis* permite la diferenciación de 18 serovares, que se relacionan con las diferentes enfermedades producidas por esta bacteria. En cambio, en *C. pneumoniae* el gen codificante condiciona una sola proteína para la producción de anticuerpos neutralizantes.

Las clamidias son bacterias intracelulares obligadas, con un ciclo bifásico de desarrollo característico. Presentan dos formas celulares: el cuerpo elemental (CE) o forma extracelular y el cuerpo reticular (CR) o forma intracelular. Los CE son las formas infecciosas que invaden las células eucariotas y son capaces de sobrevivir fuera de la célula un tiempo limitado. Son pequeños (300-400 nm), extracelulares, metabólicamente inactivos, incapaces de replicarse y con capacidad infectante. Se adhieren a la célula y, una vez han penetrado en su interior, los CE se convierten en CR. Estos, por su parte, tienen mayor tamaño (800-1.000 nm) y localización intracelular, y carecen de capacidad infectante. Los CR son metabólicamente activos, sintetizan proteínas y se multiplican por fisión binaria, generando un gran número de nuevos CR que se transforman paulatinamente en CE y dan lugar, al rodearse de vacuolas, a las características inclusiones intracitoplasmáticas. Los CE, cuando están en condiciones de infectar nuevas células, son liberados tras la lisis de la célula huésped o por un proceso similar a la exocitosis, con lo que se reinicia el ciclo. Este ciclo vital se completa en 48-72 h.

En ocasiones puede desarrollarse un estado reversible de persistencia de la clamidia en el interior de la célula huésped, sin replicación temporal y con génesis de CR aberrantes, que son formas viables pero no infecciosas. Estas formas persistentes podrían evitar la respuesta inmune y desempeñar un papel importante en la patogenia de las enfermedades crónicas causadas por las clamidias.

En la tabla 269-1 se relacionan las principales características de las infecciones por clamidias.

Tabla 269-1

Principales características de las infecciones por clamidias

Especie	Transmisión	Infección aguda	Complicaciones
Chlamydia pneumoniae	Respiratoria	Infección respiratoria superior Neumonía de la comunidad	Exacerbaciones de asma y EPOC Carditis
Chlamydia psittaci	Respiratoria (aves)	Neumonía de la comunidad	Carditis
Chlamydia trachomatis serovares A-C	Contacto	Tracoma (queratoconjuntivitis)	Ceguera
Chlamydia trachomatis serovares D-K	Sexual Perinatal	Uretritis, cervicitis y proctitis Conjuntivitis (neonatos y adultos) Neumonía (lactantes)	Epididimitis Enfermedad inflamatoria pélvica Esterilidad y embarazo ectópico Artritis reactiva
Chlamydia trachomatis serovares L1-L2-L3	Sexual	Linfogranuloma venéreo Proctitis (varones homosexuales)	Bubones y fístulas Elefantiasis genital

Cuadro clínico

Infecciones causadas por *Chlamydia pneumoniae*

Chlamydia pneumoniae es agente causal de infecciones del tracto respiratorio superior e inferior. Los estudios de seroprevalencia realizados en población sana muestran la presencia de anticuerpos de tipo IgG frente a *C. pneumoniae* en el 40% de los adultos, porcentaje que se incrementa hasta el 70% con la edad. La primoinfección, muchas veces asintomática, suele ocurrir entre los 5 y 10 años de edad; es muy rara en niños menores de 5 años. Se estima que una persona puede sufrir varias infecciones a lo largo de su vida, lo que condiciona la persistencia de anticuerpos específicos. El mecanismo de transmisión de *C. pneumoniae* es de persona a persona y a través de las secreciones respiratorias. Su contagiosidad no es muy elevada y se han demostrado portadores asintomáticos que constituyen el reservorio del microorganismo en la comunidad.

Infección respiratoria

Con frecuencia, *C. pneumoniae* provoca una infección de vías respiratorias superiores con faringitis aguda, que cursa con fiebre y exudado faríngeo, y suele tener un curso prolongado incluso tras tratamiento adecuado. También puede producir sinusitis, laringitis y bronquitis.

C. pneumoniae es causa frecuente (10%-15%) de la neumonía adquirida en la comunidad, especialmente en la población de 65-80 años, y raramente de neumonía nosocomial. La infección es más frecuente en adultos que en niños. Habitualmente produce neumonías leves que no requieren ingreso hospitalario. Sin embargo, en individuos mayores y en pacientes inmunodeprimidos (leucemia o neutropenia) o con enfermedades subyacentes puede dar lugar a formas graves. Se han descrito brotes en comunidades cerradas (cuarteles, internados, prisiones y residencias para ancianos o enfermos crónicos).

La presentación clínica no es característica, ya que cursa con fiebre, tos seca y malestar general. Únicamente, el inicio gradual de los síntomas y la

implicación del tracto respiratorio superior en los días previos, especialmente en forma de faringitis, son sugestivos de esta etiología. En ocasiones presenta un curso bifásico; varios días o semanas después de la resolución de los síntomas de las vías respiratorias altas reaparece la fiebre acompañada de tos poco productiva. En la auscultación respiratoria, a menudo anodina, se pueden encontrar roncus y crepitantes. En la radiografía de tórax, la neumonía por *C. pneumoniae* se caracteriza por infiltrados segmentarios unilaterales, aunque pueden observarse formas bilaterales extensas en los casos más graves. La presencia de derrame pleural se ha descrito en el 20%-25% de los casos.

La evolución de la neumonía suele ser buena, pero la recuperación es lenta, con persistencia de la tos y el malestar durante varias semanas o meses, incluso tras un tratamiento antibiótico adecuado. Se considera que sin tratamiento antibiótico también puede evolucionar favorablemente. Se han descrito casos de infección recurrente a pesar del tratamiento antibiótico correcto. *C. pneumoniae* puede estar implicada en enfermedades respiratorias crónicas como las exacerbaciones de la EPOC y del asma, y ocasionar infecciones crónicas caracterizadas por cuadros de tos persistente.

Manifestaciones extrapulmonares

La endocarditis, miocarditis y pericarditis y la meningoencefalitis son complicaciones raras de la fase aguda de la enfermedad. Raramente se ha descrito como causa de artritis reactiva. La relación entre *C. pneumoniae* y la arteriosclerosis y la enfermedad coronaria y el infarto de miocardio no está bien establecida. Se ha intentado también relacionar la infección crónica por *C. pneumoniae* con diversas enfermedades (esclerosis múltiple o enfermedad de Alzheimer) sin demasiado éxito.

Infecciones causadas por *Chlamydia psittaci*

C. psittaci es el agente causal de la psitacosis, zoonosis que puede afectar eventualmente al ser humano. Se ha aislado en diversos animales, especialmente en aves de las diversas especies de psitácidos (loros, cotorras, cacatúas, periquitos) y otros géneros (palomas, pollos, pavos, patos), en cuyo caso la infección se denomina *ornitosis.* Las aves enfermas

pueden estar oligosintomáticas o presentar síntomas diversos. Las infecciones humanas se producen por exposición profesional (veterinarios, taxidermistas, cuidadores de aves de corral) o doméstica, debida a la inhalación de aerosoles generados por las secreciones nasales o respiratorias, las excretas (orina y heces desecadas) y los materiales (plumas) o tejidos de las aves infectadas o portadoras. Se han descrito epidemias en mataderos o granjas de pollos, pavos y patos. La transmisión persona a persona es excepcional, pero ha sido observada en epidemias.

Se ha demostrado mayor porcentaje de positividad en las técnicas de amplificación de ácidos nucleicos (TAAN) para *C. psittaci* en las personas que tienen contacto diario o semanal con las aves (19%-22%) que en aquellas cuyo contacto es esporádico o nulo (0%-1%).

Tras un período de incubación de 5 a 19 días, la neumonía suele comenzar con fiebre alta de hasta 40 °C con escalofríos, tos seca que en ocasiones evoluciona para producir expectoración mucosanguinolenta, cefalea intensa, afectación del estado general, anorexia, mialgias intensas y hepatoesplenomegalia. En casos graves puede haber disnea y cianosis. La auscultación es poco demostrativa, aunque puede revelar estertores y signos de consolidación. La radiografía de tórax evidencia una neumonía atípica. En ocasiones puede haber dolor pleurítico debido a derrame pleural.

Pueden existir afección neurológica (con sopor o agitación, y encefalitis en los casos graves), gastrointestinal (dolor abdominal, náuseas y vómitos, diarrea y hepatitis), cardíaca (endocarditis, pericarditis y miocarditis) y dermatológica (exantema maculopapular).

Infecciones causadas por *Chlamydia trachomatis*

Los diferentes serovares de *C. trachomatis* se relacionan con las distintas infecciones que producen. Los serovares A, B, Ba y C producen el tracoma epidémico, considerado la primera causa mundial de ceguera prevenible. Los serovares D-K (incluidos los serovares Da, Ia y Ja) se asocian a infecciones genitales y constituyen la infección de transmisión sexual más frecuente en muchos países industrializados, además de producir infecciones oculares y perinatales. *C. trachomatis* serovares L1, L2 y L3

(entre ellas, la variante L2b identificada recientemente) provocan el linfogranuloma venéreo (LGV), una infección de transmisión sexual endémica en países en desarrollo pero rara en los industrializados, aunque recientemente se han identificado brotes de proctitis entre el colectivo homosexual de varios países de Europa.

Los receptores para los cuerpos elementales de *C. trachomatis* se encuentran en las células epiteliales de las mucosas de la uretra, el endocérvix, el endometrio, las trompas de Falopio, el ano, el recto, el tracto respiratorio y la conjuntiva. Las cepas del LGV causan infección sistémica por su capacidad de infectar también las células reticuloendoteliales de los ganglios linfáticos. Las manifestaciones clínicas de las infecciones causadas por clamidias se deben a la destrucción directa de las células durante la replicación, así como a la respuesta inflamatoria del huésped.

Infección genital

C. trachomatis es la causa más frecuente de infecciones de transmisión sexual en muchos países occidentales. Las prevalencias dependen en gran medida de la población estudiada y de las técnicas diagnósticas utilizadas. Son factores de riesgo para las infecciones *C. trachomatis* edad inferior a 25 años, promiscuidad sexual, antecedentes de otras infecciones de transmisión sexual y ausencia de uso de preservativos.

En el varón, la manifestación más frecuente es la uretritis; las clamidias son responsables del 10%-20% de los casos. Los síntomas incluyen disuria, prurito uretral y secreción uretral mucosa o mucopurulenta, y aparecen después de un período de incubación de 7 a 21 días. La sintomatología es menos llamativa que en la uretritis causada por *Neisseria gonorrhoeae*, y con frecuencia no es reconocida por el paciente. Entre sus complicaciones se incluye la epididimitis, que se caracteriza por fiebre y dolor escrotal unilateral.

C. trachomatis es causa frecuente de proctitis y proctocolitis, caracterizadas por dolor o prurito rectal, tenesmo, secreción rectal mucosa o mucopurulenta y, en ocasiones, hemorragias rectales. Es especialmente frecuente en la población masculina con prácticas homosexuales. Las infecciones rectales debidas a los serovares D-K producen menos

sintomatología que las causadas por las cepas L1-L2-L3 productoras de LGV.

En la mujer, la mayoría de las infecciones por *C. trachomatis* son asintomáticas, aunque sus complicaciones pueden ser graves. Las clamidias causan el 5%-20% de las cervicitis, aunque aproximadamente los dos tercios de las mujeres con cervicitis por clamidias no presentan síntomas o estos son muy poco evidentes, como secreción vaginal mucopurulenta, edema del cérvix, dolor o hemorragia poscoital y molestias vaginales. Puede haber también uretritis en la mujer, caracterizada por disuria, polaquiuria y piuria. En el 5%-10% de las mujeres, la infección cervical se propaga intraluminalmente y se desarrolla una enfermedad inflamatoria pélvica más o menos silente, con endometritis, salpingitis e incluso peritonitis o perihepatitis. La infección suele cursar con fiebre, dolor pélvico o abdominal y hemorragia uterina. *C. trachomatis* parece implicada en hasta el 20%-50% de los casos de enfermedad inflamatoria pélvica.

La infección no tratada conduce a complicaciones reproductivas graves. Dos terceras partes de la esterilidad de origen tubárico y una tercera parte de los embarazos ectópicos pueden atribuirse a *C. trachomatis*. Un niño nacido de una madre con infección activa tiene un elevado riesgo de adquirir la infección durante su paso por el canal del parto, en forma de conjuntivitis o de neumonía.

El *síndrome de Reiter* (artritis, uretritis, conjuntivitis y lesiones mucocutáneas) y la artritis reactiva son con frecuencia consecuencia de una reacción inmunitaria atípica frente *C. trachomatis*. Es más frecuente en pacientes con HLA-B27. La artritis suele manifestarse como una oligoartritis asimétrica y es más frecuente en pacientes jóvenes y con promiscuidad sexual, y se produce en el 1%-3% de los hombres con uretritis.

Linfogranuloma venéreo

El LGV es una infección de transmisión sexual de evolución crónica endémica en zonas de África, Asia, Sudamérica y el Caribe. Se han descrito tres estadios de la enfermedad. El primero consiste en una lesión en la mucosa genital o en la piel adyacente por el que ha penetrado el microorganismo. Se trata de una pequeña pápula indolora que se ulcera y

generalmente pasa desapercibida. Aparece entre 3 y 30 días después de la adquisición de la infección y cura sin dejar cicatrices.

El segundo estadio se produce días o semanas después. Consiste en la aparición de una adenopatía dolorosa y eritematosa acompañada de sintomatología sistémica. Los ganglios afectados son a los que drena la lesión primaria y, por tanto, dependerán de su localización (generalmente son inguinales o femorales, y unilaterales en las dos terceras partes de los casos). Inicialmente son pequeños y dolorosos, con eritema circundante, pero debido al gran componente de periadenitis el proceso inflamatorio se extiende al tejido adyacente y se forma una masa inflamatoria llamada *bubón* que puede drenar espontáneamente, para dar lugar a fístulas que pueden persistir durante semanas o meses. Sólo una tercera parte de los bubones fluctúa y se rompe; en el resto de los casos se forman masas inguinales que involucionan con el tiempo. Las manifestaciones sistémicas acompañantes incluyen fiebre, malestar, cefalea y artromialgias. En el tercer estadio, y como complicaciones, se han descrito la hipertrofia crónica granulomatosa con fibrosis y ulceraciones de los genitales externos y la elefantiasis genital.

El diagnóstico diferencial debe establecerse con sífilis, herpes genital, chancro blando, granuloma inguinal y ocasionalmente linfoma.

En 2003 se iniciaron en Holanda, y luego se propagaron por Europa, EE. UU. y Australia, varios brotes de proctitis o proctocolitis en varones homosexuales (muchos de ellos coinfectados con HIV, virus de la hepatitis C y otras infecciones de transmisión sexual). La causa de esas infecciones es el serovar L2b de *C. trachomatis* y son una manifestación atípica del LGV. La infección se caracteriza por dolor anorrectal, tenesmo, secreción rectal mucopurulenta y hemorragias rectales. En estos pacientes, la afección ganglionar se produce en los ganglios hipogástricos e ilíacos y suele ser inaparente. Sin tratamiento adecuado la infección puede evolucionar para producir fístulas anorrectales y estenosis rectal.

Tracoma

El tracoma es endémico en países en desarrollo de amplias áreas de África (Magreb y zona subsahariana), Oriente Medio, el sur y el centro de Asia (China, India, Pakistán), América Central y del Sur y algunas zonas de

Australia. La enfermedad afecta a millones de personas en todo el mundo, muchas de las cuales presentan ceguera secundaria. El tracoma afecta sobre todo a los niños de 2 a 5 años de edad, que constituyen su principal reservorio. La incidencia de la infección disminuye en niños de mayor edad y adolescentes. Se transmite por contacto directo mediante las manos y fómites. Las moscas también pueden tener un papel en su transmisión. Puede haber brotes familiares. En comunidades con malas condiciones higiénico-sanitarias y hacinamiento puede ser endémico.

Es una queratoconjuntivitis folicular crónica, agravada por reinfecciones repetidas de los serovares oculares de *C. trachomatis*. El período de incubación es de 5-10 días e inicialmente se produce una conjuntivitis purulenta tarsal leve, que suele autolimitarse sin secuelas. Las reinfecciones dan lugar a una inflamación crónica, caracterizada por folículos subepiteliales e hipertrofia papilar en la conjuntiva subtarsal. La infiltración vascular de la córnea *(pannus)* es frecuente.

Con el paso del tiempo y agravado por repetidos episodios de reinfección, aparecen en la conjuntiva fibrosis y cicatrices, y se produce una retracción del párpado superior (entropión) que provoca una incurvación de las pestañas (triquiasis) y su roce con la córnea. Este traumatismo o roce constante termina por provocar úlceras corneales que cicatrizan y evolucionan a una opacidad corneal y a la pérdida de visión o ceguera. Las lesiones del epitelio corneal constituyen una puerta de entrada para infecciones secundarias bacterianas o fúngicas. El diagnóstico del tracoma es fundamentalmente clínico y exige un examen detallado del ojo, las pestañas, la córnea y la conjuntiva tarsal del párpado superior.

Otras infecciones

Conjuntivitis de inclusión del adulto

La infección está producida por los serovares que causan infecciones de transmisión sexual, y se debe al contacto de la conjuntiva con las secreciones genitales a través de las manos. Muchos pacientes son adultos jóvenes con alta actividad sexual o presentan concomitantemente síntomas de la infección genital.

Se presenta como una conjuntivitis folicular aguda, generalmente unilateral. En las primeras semanas existe hiperemia conjuntival y un exudado mucoso que evoluciona a purulento; puede acompañarse de otitis media y adenopatía preauricular. Posteriormente, evoluciona a la formación de folículos linfoides, frecuentemente con lesiones corneales, e invasión de la córnea por vasos sanguíneos *(pannus);* esta fase es indistinguible a la del tracoma inicial. Las lesiones pueden persistir durante tiempo y cicatrizar, aunque normalmente se resuelven sin dejar secuelas. El diagnóstico diferencial debe realizarse con el resto de conjuntivitis de etiología bacteriana o vírica.

Conjuntivitis de inclusión perinatal

Se adquiere durante el paso del recién nacido por el canal del parto de una madre infectada por alguno de los serovares genitales. La presentan en el 25% al 50% de los niños nacidos de madres infectadas. El período de incubación suele ser de 5 a 12 días. Las manifestaciones clínicas no difieren de las del adulto, con secreción mucopurulenta, enrojecimiento y edema conjuntival. Los folículos conjuntivales no aparecen hasta las 3 a 6 semanas. En la mayoría de los casos, la sintomatología se resuelve en unos meses. No obstante, puede persistir como infección subclínica, para dar lugar a la aparición de lesiones corneales. Asociados a la conjuntivitis pueden presentarse síntomas de vías respiratorias altas, rinitis purulenta y, en las niñas, vulvovaginitis. El diagnóstico diferencial debe establecerse con la conjuntivitis gonocócica y con el resto de conjuntivitis bacterianas.

Neumonía del lactante

Entre el 50% y el 75% de los niños nacidos de madres con infección genital por *C. trachomatis* desarrollan un cuadro de infección de vías respiratorias altas, que en el 20% de los casos evoluciona a neumonía. El cuadro se inicia habitualmente entre las 3 y las 12 semanas de vida. El 50% de los niños presentan o tienen antecedentes de conjuntivitis y del 50% padecen otitis. El 70% presentan rinofaringitis (obstrucción nasal y mucosidad abundante). El niño sufre taquipnea (en ocasiones, con disnea y cianosis), tos paroxística y escasa fiebre. La auscultación puede evidenciar presencia de crepitantes. En la radiografía de tórax se pueden observar infiltrados

intersticiales bilaterales. En ocasiones se observa eosinofilia en sangre. En los niños más pequeños, la infección puede ser más grave, con episodios de apnea y de insuficiencia respiratoria.

Diagnóstico

El diagnóstico clásico mediante el examen directo tras tinción de Giemsa y la observación de las inclusiones intracitoplasmáticas en las células afectadas es poco sensible.

Actualmente, la combinación de las TAAN como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y la detección de anticuerpos IgM por microinmunofluorescencia (MIF) son el método de elección de las infecciones respiratorias por *C. pneumoniae* y *C. psittaci.* En el caso de las infecciones genitales y conjuntivales por *C. trachomatis*, las TAAN son el método de elección.

Técnicas de amplificación de ácidos nucleicos

Las TAAN, como la PCR, permiten poner de manifiesto la presencia de DNA de *C. pneumoniae.* La PCR posee mayor sensibilidad que el cultivo, pero menos que la detección de anticuerpos IgM. Las muestras de elección para la PCR y para el cultivo son aspirado nasofaríngeo, lavado broncoalveolar y líquido pleural. También se han empleado escobillón nasofaríngeo u orofaríngeo, lavado nasal, esputo o aspirado traqueal. Las TAAN pueden ser positivas en personas sanas colonizadas por *C. pneumoniae.* También se han aplicado a la detección de *C. psittaci*. En este caso se han observado asimismo resultados positivos en personas sanas que están en contacto con aves.

Existen técnicas de PCR múltiple a tiempo real aplicables a las muestras respiratorias para la detección de *C. pneumoniae* y otros patógenos respiratorios (*Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila* y diversos virus respiratorios).

Las infecciones causadas por *C. trachomatis* pueden diagnosticarse mediante detección de ácidos nucleicos por técnicas de hibridación (sin amplificación), que muestran una elevada especificidad pero son poco sensibles (65%). Por este motivo, las técnicas de elección son las de amplificación de ácidos nucleicos, como la PCR u otras similares. Las

TAAN comerciales detectan todos los serovares de *C. trachomatis* y poseen una sensibilidad del 94%-99% y una especificidad del 97%-99%.

Estas técnicas se realizan en muestras de exudado endocervical o vaginal en la mujer, de exudado uretral en el varón y en el primer chorro de orina en ambos sexos. También pueden realizarse en frotis rectales, en los casos de proctitis, y en frotis faríngeos. Se comercializan técnicas de PCR a tiempo real que permiten un diagnóstico rápido, sensible y específico de la infección genital por *C. trachomatis*. Algunas de ellas permiten detectar simultáneamente *C. trachomatis, Neisseria gonorrhoeae, Mycoplasma genitalium* y *Trichomonas vaginalis.*

En 2006 se detectó en Suecia una nueva variante de *C. trachomatis* (nvCT) con una deleción de 377 pares de bases en el plásmido críptico. Este microorganismo no era detectado por algunas de las TAAN más utilizadas, cuya diana era precisamente el plásmido críptico. Los falsos negativos para nvCT motivaron que la cepa se extendiera hasta provocar el 24% de las infecciones por *C. trachomatis* en algunas zonas del norte de Europa. Las TAAN diseñadas recientemente son ya capaces de detectar esa nueva variante.

En el LGV, el frotis de la lesión ulcerada, el aspirado del bubón o el frotis rectal son las muestras útiles para realizar las TAAN. Algunas están diseñadas para detectar específicamente los tres serovares (L1, L2 y L3) que lo causan.

El diagnóstico microbiológico del tracoma y de la conjuntivitis por *C. trachomatis* se realiza en muestras de frotis o raspado conjuntival, a las que pueden aplicarse TAAN. Ante la sospecha de neumonía por *C. trachomatis* en el lactante pueden aplicarse las TAAN en aspirados traqueales o frotis nasofaríngeos.

Técnicas de detección de antígeno

Las infecciones genitales causadas por *C. trachomatis* pueden diagnosticarse mediante las técnicas de detección de antígenos. Las primeras en utilizarse fueron las técnicas de inmunofluorescencia directa, capaces de teñir mediante reactivos fluorescentes las inclusiones intracitoplasmáticas de las células epiteliales presentes en la muestra. Estas técnicas presentan una sensibilidad del 60%-80%. Las técnicas de

enzimoinmunoanálisis (ELISA) que emplean anticuerpos específicos frente al lipopolisacárido de *C. trachomatis* presentan una sensibilidad similar. Las técnicas de inmunocromatografía son rápidas y fáciles de realizar, pero presentan una sensibilidad inferior, del orden del 60%-70%. En el LGV, el tracoma y la conjuntivitis y neumonía por *C. trachomatis*, las mismas muestras empleadas para las TAAN son las de elección para las pruebas de detección de antígeno, aunque su sensibilidad es baja y depende del inóculo bacteriano.

Cultivo

El aislamiento de *C. pneumoniae* y *C. trachomatis* a partir de muestras clínicas debe realizarse mediante cultivo celular en laboratorios con un nivel de bioseguridad 2. En el caso del cultivo celular para *C. psittaci* se requiere un nivel de bioseguridad 3.

En el cultivo celular para *C. pneumoniae*, el aspirado nasofaríngeo es la muestra más utilizada, aunque en las neumonías es preferible el lavado broncoalveolar o el líquido pleural. Su sensibilidad es limitada (50%-70%) y su especificidad no es absoluta, ya que su presencia en el tracto respiratorio superior puede reflejar sólo colonización. Las muestras se inoculan en células HL o HEp-2, y las muestras positivas se identifican mediante inmunofluorescencia directa. El cultivo celular es menos sensible que las TAAN y que las pruebas serológicas. El cultivo celular en células McCoy o HeLa para *C. psittaci* es menos utilizado.

El cultivo celular de las muestras genitales, conjuntivales o respiratorias para *C. trachomatis* se realiza también en células McCoy y HeLa. Dado el ciclo del microorganismo, los resultados se obtienen en 48-72 h. Las inclusiones intracitoplasmáticas de los cultivos positivos se tiñen mediante inmunofluorescencia directa o la coloración con Giemsa o yodo. La sensibilidad del cultivo celular para *C. trachomatis* es del 70%-85%.

En el caso del LGV, las mismas muestras utilizadas para las TAAN son útiles para el cultivo celular. También puede emplearse el cultivo celular para el diagnóstico microbiológico del tracoma y de la conjuntivitis por *C. trachomatis* en muestras de frotis o raspado conjuntival.

Diagnóstico serológico

El diagnóstico serológico de la infección por *C. pneumoniae* puede realizarse mediante la técnica de MIF. Se considera diagnóstico un título de IgM mayor o igual a 1/16 en la fase aguda o un aumento del cuádruple del título de IgG en la fase de convalecencia con el uso de sueros pareados obtenidos con 3-6 semanas de diferencia. Un único título de IgG mayor o igual a 1/512 es igualmente sugestivo de infección reciente. También son útiles las técnicas de enzimoinmunoanálisis (ELISA) que permiten la detección de IgM, IgA e IgG específicas.

Se pueden detectar anticuerpos IgM frente a *C. pneumoniae* a las 3 semanas de la infección primaria, o anticuerpos IgG a partir de las 6-8 semanas en las primoinfecciones y tras 1-2 semanas en las reinfecciones. Incluso si se tienen en cuenta estas circunstancias, la sensibilidad es del 70%-90%, sobre todo en la población infantil, y su especificidad se ve afectada por reacciones cruzadas con otras clamidias.

La infección por *C. psittaci* se puede diagnosticar mediante pruebas de fijación de complemento o de MIF, lo que demuestra también un aumento del cuádruple del título de anticuerpos en muestras pareadas. En la fijación de complemento, un único título superior a 1/32 es sugestivo asimismo de infección reciente.

Las técnicas serológicas tienen poca utilidad para diagnosticar la mayoría de las infecciones genitales y conjuntivales causadas por *C. trachomatis*, ya que dichas infecciones no provocan en el huésped una respuesta inmunitaria suficiente. Sólo en el caso del LGV, las técnicas serológicas tienen cierta utilidad, dado que se pueden observar títulos de fijación de complemento iguales o superiores a 1/64 y de MIF iguales o superiores a 1/128. En el caso de la fijación de complemento pueden existir reacciones cruzadas entre las distintas especies y géneros de clamidias. En la neumonía del lactante por *C. trachomatis*, unas IgM iguales o superiores a 1/32 detectadas por MIF permiten establecer el diagnóstico de la infección.

Tratamiento

Las clamidias son habitualmente sensibles a las tetraciclinas, los macrólidos y las quinolonas.

Infección por *Chlamydia pneumoniae* y *Chlamydia psittaci*

El tratamiento recomendado de la infección por *C. pneumoniae* y *C. psittaci*, habitualmente por vía oral, es la doxiciclina (100 mg/12 h durante 10-14 días) o la azitromicina (500 mg/día durante 3-5 días). Otros macrólidos como la claritromicina (500 mg/12 h durante 10-14 días) o la eritromicina (500 mg/6 h durante 10-14 días) y las nuevas fluoroquinolonas como levofloxacino (500 mg/día durante 10-14 días) o moxifloxacino son igualmente eficaces. El tratamiento adecuado permite evitar las infecciones crónicas, pero no las recurrencias: en estos casos debe administrarse una nueva tanda de tratamiento. La prevención de la psitacosis requiere el control de las infecciones en las aves domésticas e importadas (especialmente en psitácidos) y medidas de seguridad laboral en las granjas y mataderos.

Infección por *Chlamydia trachomatis*

En *C. trachomatis*, las resistencias adquiridas son difíciles de documentar y son raras a los antimicrobianos recomendados. Los tratamientos de elección, salvo en los casos muy graves, se administran por vía oral. El tratamiento recomendado de las infecciones genitales (uretritis, cervicitis, proctitis) es azitromicina (1 g en una sola dosis) o doxiciclina (100 mg/12 h durante 7 días). Ambos tratamientos presentan la misma eficacia clínica y en la erradicación del microorganismo. Los tratamientos alternativos serían eritromicina (500 mg/6 h durante 7 días), tetraciclina (500 mg/6 h durante 7 días), ofloxacino (300 mg/12 h durante 7 días) o levofloxacino (500 mg/día durante 7 días). El tratamiento precoz de esta infección en mujeres jóvenes

reduce el riesgo de esterilidad tubárica subsiguiente a la enfermedad inflamatoria pélvica.

En las infecciones más graves, como la epididimitis o la enfermedad inflamatoria pélvica, el tratamiento debe prolongarse durante 2 semanas. En las mujeres embarazadas, el tratamiento de elección consiste en macrólidos (monodosis de 1 g de azitromicina o bien eritromicina 500 mg/6 h durante 7 días), debido a la contraindicación de emplear tetraciclinas y quinolonas.

Para minimizar la transmisión *C. trachomatis* se recomienda la abstinencia sexual durante los 7 días posteriores al tratamiento monodosis o hasta completar los 7 días del mismo. Para reducir el riesgo de reinfección se recomienda la abstinencia sexual hasta que todos los contactos sexuales hayan sido examinados y tratados. Excepto en las mujeres embarazadas, no se recomienda repetir la prueba diagnóstica a las 3-4 semanas después del tratamiento, a no ser que los síntomas persistan o que se sospeche una reinfección o un tratamiento incorrecto. En EE. UU. y algunos países europeos está indicado realizar el cribado de las infecciones genitales por clamidias en las mujeres de menos de 25 años sexualmente activas, en gestantes y en mujeres de más de 25 años con múltiples contactos sexuales.

En el LGV, el tratamiento debe ser más prolongado; se recomienda doxiciclina (100 mg/12 h durante 21 días). Otras alternativas son azitromicina (1 g/semana durante 3 semanas) o eritromicina (500 mg/6 h durante 21 días). Es importante la aspiración de los bubones para prevenir su ruptura y la subsiguiente formación de fístulas.

Todas las personas que hayan tenido contactos sexuales con el paciente durante los 60 días anteriores a la aparición del LGV deben ser examinadas, y procederse a la recogida de muestras uretrales, cervicales o rectales para el estudio de clamidias, y tratadas con una dosis de 1 g de azitromicina o con 100 mg de doxiciclina cada 12 h durante 7 días.

El tratamiento de elección del tracoma es la azitromicina administrada en monodosis (20 mg/kg de peso al día; máximo 1 g), ya que presenta la ventaja de tratar los reservorios extraoculares de la infección (nasofaringe y recto).

El control del tracoma se basa en la estrategia recomendada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) (conocida como *SAFE*) y que consiste en: 1) intervención quirúrgica (S, del inglés *surgery;* prevención terciaria), para evitar el daño corneal producido por el entropión y la

triquiasis; 2) antibióticos (A, del inglés *antibiotics;* prevención secundaria), con empleo de una dosis de azitromicina para tratar la infección; 3) lavados de cara (F, del inglés *facial cleanliness;* prevención primaria), higiene personal para evitar el contagio, y 4) mejora del entorno económico (E, del inglés *environment improvement;* prevención primaria), de la educación, el acceso al agua y medidas de saneamiento. Con su implantación, la OMS se ha propuesto erradicar el tracoma como causa de ceguera en el año 2020.

El tratamiento de la conjuntivitis de inclusión del adulto se realizará con doxiciclina (100 mg/12 h durante 7 días) o una monodosis de 1 g de azitromicina. El tratamiento aconsejado en la conjuntivitis de inclusión del recién nacido es la azitromicina (20 mg/kg de peso al día) en dosis única diaria durante 3 días o la eritromicina (50 mg/kg de peso al día) administrada a intervalos de 6 h durante 14 días. El tratamiento tópico no se aconseja por la dificultad de su aplicación, el fracaso observado al intentar erradicar el estado de portador nasofaríngeo y la aparición de recidivas. La profilaxis ocular del recién nacido con eritromicina o tetraciclinas tópicas no es eficaz para prevenir la infección conjuntival. El tratamiento de la neumonía del lactante es la eritromicina (50 mg/kg de peso al día) durante 14 días.

Bibliografía especial

Gaydos C, Essig A. Chlamydiaceae. In: Jorgensen JH, Pfaller MA, eds. *Manual of Clinical Microbiology*. 11th ed. Washington, DC: ASM Press; 2015:1106–1121.

Kumar S, Hammerschlag R. Acute respiratory infection due to Chlamydia pneumoniae: current status of diagnostic methods. *Clin Infect Dis*. 2007;44:568–576.

Lanjouw E, Ouburg S, de Vries HJ, Stary A, Radcliffe K, Unemo M. 2015 European guideline on the management of Chlamydia trachomatis infections. *Int J STD AIDS*. 2016;27(5):333–348.

Solomon AW, Peeling RW, Foster A, Mabey DC. Diagnosis and assessment of trachoma. *Clin Microbiol Rev*. 2004;17:982–1011.

270

Fiebre botonosa mediterránea y otras infecciones causadas por rickettsias. Fiebre Q

F. Segura Porta

E. Antón Nieto

Concepto

Las rickettsiosis son un grupo de zoonosis de distribución geográfica heterogénea. Están causadas por bacterias intracelulares, y su ciclo vital transcurre, en casi todos los casos, en parte o en su totalidad en un artrópodo vector. Los agentes etiológicos de las rickettsiosis humanas más frecuentes pertenecen a los géneros *Rickettsia* y *Coxiella*. *Ehrlichia* y *Bartonella* se considerarán aparte. En la tabla 270-1 se indican las rickettsiosis humanas, sus agentes etiológicos, los vectores y su distribución geográfica. Con excepción del tifus exantemático epidémico, el hombre es un hospedador accidental en el ciclo biológico de las rickettsias, en el que intervienen diversos mamíferos (reservorios) y artrópodos que actúan bien como reservorios, bien como vectores, o ambos. Las rickettsias son microorganismos comensales de los artrópodos, excepto *R. prowazekii*, que provoca la muerte del vector.

Tabla 270-1

Rickettsiosis del grupo de las fiebres manchadas y del grupo del tifus

Enfermedad (año de su primera descripción)	Microorganismo	Vector	Año[a]	Distribución
Rickettsiosis del grupo de las fiebres manchadas				
Fiebre manchada de las Montañas Rocosas (1899)	*R. rickettsii*	*Dermacentor andersoni, Dermacentor variabilis, Amblyomma cajennense, Amblyomma aureolatum, Rhipicephalus sanguineus, Amblyomma americanum, Dermacentor nitens, Amblyomma imitator, Haemaphysalis leporispalustris*	1906	América
	R. parkeri	*Amblyomma maculatum*	2004	América
Fiebre botonosa mediterránea (1910)	*R. conorii*	*Rhipicephalus sanguineus*	1932	Mediterráneo, África, India, mar Negro, España, Italia, Francia
	R. massiliae/Bar 29	*Rhipicephalus sanguineus Rhipicephalus turanicus*	2005	España, Italia, Francia
Fiebre manchada de Israel (1940)	*R. conorii israelensis*	*Rhipicephalus sanguineus*	1971	Israel, Portugal
Tifus por garrapatas de Queensland (1946)	*R. australis*	*Ixodes holocyclus, Ixodes tasmanii*	1946	Australia
Viruela rickettsiósica (1946)	*R. akari*	*Allodermanyssus sanguineus*[b]	1946	EE. UU., Ucrania, Turquía
Fiebre por garrapatas de la India (1950)	*R. conorii* subespecie *indica*	*Rhipicephalus sanguineus*	2012	Europa, Asia
Fiebre de Astracán (1970)	*R. conorii caspiensis*	*Rhipicephalus sanguineus, Rhipicephalus pumilio*	1991	Astracán, Kosovo, Chad
Tifus por garrapatas del norte de Asia (1977)	*R. sibirica* subespecie *sibirica*	*Dermacentor nuttalli, Dermacentor marginatus, Dermacentor silvarum, Dermacentor sinicus, Dermacentor reticulatus, Haemaphysalis yeni, Haemaphysalis concinna, Ixodes persulcatus*	1984	Asia, Rusia
Fiebre manchada	*R. japonica*	*Ixodes ovatus, Dermacentor taiwanensis, Haemaphysalis*	1985	Japón

de Japón (1984)		*longicornis, Haemaphysalis flava*		
Fiebre por garrapatas en África (1990)	*R. africae*	*Amblyomma hebraeum, Amblyomma variegatum, Amblyomma lepidum, Rhipicephalus annulatus, Rhipicephalus evertsi, Amblyomma compressum, Rhipicephalus decoloratus, Rhipicephalus sanguineus, Rhipicephalus geigyi, Hyalomma impeltatum*	1992	África, América del Norte y Central
Fiebre manchada de las islas Flinders (1991)	*R. honei*	*Bothriocroton hydrosauri, Amblyomma cajennense, Ixodes granulatus*	1992	Australia, Tailandia
Fiebre manchada del Lejano Oriente (1992)	*R. heilongjiangensis*	*Dermacentor silvarum, Haemaphysalis concinna, Haemaphysalis japonica douglasi, Haemaphysalis flava*	1996	China, este de Rusia, Japón
Rickettsiosis transmitida por pulgas (1994)	*R. felis*	*Ctenocephalides felis*[c], *Ctenocephalides canis*[d]	1994	EE. UU., México, Europa
Rickettsiosis asociada a linfangitis (1996)	*R. sibirica mongolotimonae*	*Hyalomma asiaticum, Hyalomma truncatum, Hyalomma anatolicum excavatum, Rhipicephalus pusillus*	1996	China, África, Francia
SENLAT (TIBOLA) (1997)	*R. slovaca*	*Dermacentor marginatus, Dermacentor reticulatus*	2003	Europa
	R. raoultii	*Dermacentor marginatus, Dermacentor reticulatus, Ixodes ricinus*	2008	Europa
	Candidatus R. rioja	*Dermacentor marginatus*	2011	España, Francia
Innominada (1999)	*R. helvetica*	*Ixodes ricinus, Ixodes ovatus, Ixodes persulcatus, Ixodes monospins*	1999	Europa, Japón
Innominada	*R. aeschlimannii*	*Hyalomma marginatum,*	2002	Europa, África

(2002)		*Rhipicephalus appendiculatus, Hyalomma* spp.		
Fiebre manchada de Australia (2003)	*R. honei cepa marmionii*	*Haemaphysalis novaeguineae*	2003	Australia
Innominada (2007)	*R. monacensis*	*Ixodes ricinus*	2007	España
Innominada (2008)	*R. philippi (364bD)*	*Dermacentor occidentalis*	2008	América del Norte y Central
Innominada (2010)	*Rickettsia* subespecie *cepa Atlantic rainforest* o *Bahia*	*Amblyomma ovale, Amblyomma aureolatum, Rhipicephalus sanguineus*	2010	América del Sur
Innominada (2011)	*R. tamurae*	*Amblyomma testudinarium*	2011	Japón
Rickettsiosis del grupo del tifus				
Tifus exantemático (1916)	*R. prowazekii*	*Pediculus humanus corporis*[e]	1916	Universal
Tifus murino (1926)	*R. typhi*	*Xenopsylla cheopi*[f], *Ctenocephalides felis*[c]	1926	Universal

[a] Año de la primera documentación microbiológica en humanos.

[b] Ácaro del ratón.

[c] Pulga del gato.

[d] Pulga del perro.

[e] Piojo humano.

[f] Pulga de la rata.

Modificado de Antón E. Estudio clínico y epidemiológico de la infección por *Rickettsia slovaca* en Cataluña (tesis doctoral de julio de 2011).

Etiología

El género *Rickettsia* comprende bacterias gramnegativas que pertenecen a las alfaproteobacterias y que están relacionadas serológicamente entre sí. Su genoma es de los más pequeños entre las bacterias. Por sus características biológicas, las rickettsias se comportan como parásitos intracelulares obligados. En la mayor parte de los casos necesitan células eucariotas para crecer. Son cocobacilos pequeños e inmóviles. Se observan mejor en el microscopio cuando se tiñen con las técnicas de Giemsa, Giménez o Macchiavello.

Patogenia

La diana de las rickettsias son las células endoteliales, excepto *R. akari* y *Orienta tsutsugamushi*, que se multiplican en las células monocíticas. Las rickettsias invaden el endotelio de capilares, venas y arterias, en donde se multiplican y producen una vasculitis más o menos generalizada, que constituye el origen de las manifestaciones clínicas. La lesión vascular provoca un aumento de la permeabilidad, que favorece la extravasación de líquido intravascular y puede causar hipovolemia e hipotensión. Se produce consumo de plaquetas.

Diagnóstico

El cultivo de las rickettsias es la técnica diagnóstica más específica, fundamental para la obtención de antígenos, para estudiar su sensibilidad a los antibióticos y para la determinación de las especies de *Rickettsia* predominantes en un área. Para su cultivo deben emplearse medios celulares vivos, técnicamente difíciles y que sólo están al alcance de centros de referencia y que dispongan de altos niveles de protección. La adaptación de nuevas técnicas de cultivo (centrifugación-*Shell vial*) permite identificar rickettsias en sólo 48-72 h. El principal problema del cultivo es su baja sensibilidad y que deben utilizarse altos niveles de bioseguridad. El diagnóstico serológico es el más utilizado en clínica. La sensibilidad de las diversas técnicas desarrolladas hasta la actualidad (prueba de Weil-Félix, microaglutinación, hemaglutinación indirecta, ELISA, inmunoperoxidasa, aglutinación en látex, fijación de complemento, inmunofluorescencia indirecta [IFI]) varía considerablemente, y la especificidad está limitada por las reacciones cruzadas entre el grupo de las fiebres manchadas y las del grupo del tifus. La IFI es una de las técnicas más sensibles y la más ampliamente utilizada en la actualidad para el diagnóstico de las rickettsiosis exantemáticas, ya que permite la detección de las diversas inmunoglobulinas (IgM, IgA, IgG) y, por tanto, ayuda a la diferenciación entre las infecciones recientes y el estado de portador (IgG).

En la práctica clínica, hay mucha reacción cruzada entre las diferentes rickettsias y todas ellas se positivizan tardíamente —a partir de la primera semana de iniciada la enfermedad— y la confirmación diagnóstica requiere esperar una seroconversión, que se produce entre la tercera y la cuarta semana, ya durante la convalecencia. Por esta razón, el tratamiento de las rickettsiosis debe iniciarse sobre la base proporcionada por los datos clínico-epidemiológicos.

Las técnicas de *inmunoblot* presentan en algunos casos una respuesta más precoz y pueden emplearse como técnicas confirmatorias. La técnica de *cross*-absorción puede mejorar la especificidad. La aplicación de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) permite un diagnóstico rápido y específico. Estas, junto con otras técnicas complementarias, pueden

utilizarse para una mejor identificación de las especies. Las técnicas de biología molecular, en especial la PCR en tiempo real, pueden ayudar al diagnóstico, especialmente si se practican sobre muestras (frotis o biopsia) de la escara o de las lesiones cutáneas. En los últimos años se ha utilizado con éxito el frotis con escobillón de las muestras citadas, que evita las molestias ocasionadas con la toma de biopsias. Las rickettsias se tiñen con el método de Giménez, pero su distinción puede ser dudosa en muchos casos. La inmunofluorescencia directa (IFD) o la PCR permiten, de forma precoz y específica, demostrar la presencia de rickettsias no sólo en los tejidos infectados, sino también en las garrapatas. Las técnicas de PCR múltiple, en auge, aplicadas a diferentes grupos de microorganismos, también se han introducido en el diagnóstico de las zoonosis transmitidas por vectores. En nuestra experiencia, resultan útiles por su comodidad y por su notable sensibilidad.

Las técnicas moleculares y la posterior secuenciación permiten la identificación de las diferentes especies, pero tienen poca aplicación clínica, ya que el tratamiento debe ser precoz y es a base de doxiciclina, sea cual sea la especie.

Existe poca experiencia en el uso del MALDI-TOF en el diagnóstico de las rickettsiosis, aunque sí se ha mostrado útil en la identificación de los artrópodos vectores.

Tradicionalmente se consideran tres grupos entre las enfermedades producidas por *Rickettsia:* el grupo de las fiebres manchadas, el grupo del tifus y el tifus de las malezas. Algunos autores introducen el concepto de grupo transicional, que se consideraría intermedio entre las fiebres manchadas y el grupo del tifus. Los agentes etiológicos de este grupo estarían constituidos por *R. australis, R. felis* y *R. akari*, tres especies muy próximas por el estudio de su genoma.

Grupo de las fiebres manchadas

Las fiebres manchadas constituyen un grupo de zoonosis transmitidas por garrapatas y causadas por diversas rickettsias muy relacionadas entre sí. Presentan una distribución universal relacionada con la distribución de los vectores, como es el caso de *Rhipicephalus sanguineus*, que está presente en todo el mundo. El prototipo en nuestra área geográfica es la fiebre botonosa mediterránea.

Algunas fiebres manchadas que reciben otros nombres, según la zona geográfica en que se presentan, están producidas también por *R. conorii*, mientras que en otras regiones se han identificado nuevas rickettsias patógenas del grupo de las fiebres manchadas, como *R. sibirica, R. japonica, R. australis, R. conorii* subspp. *Israelensis, R. conorii* subspp. *Caspia, R. africae, R. honei, R. felis, R. slovaca, R. parkeri, R. massiliae, R. helvetica, R. heilongjiangensis, R. aeschlimannii, R. amblyommii* y otras especies. Otras rickettsias del mismo grupo, como *R. canada, R. belli, R. montanensis, R. rhipicephalus, R. peacockii* o *R. andonae*, se consideran, hasta el momento, como no patógenas. De la mayor parte de estas especies se conoce su genoma. Bar 29, muy próxima a *R. massiliae*, fue aislada de garrapatas recogidas en Cataluña, y actualmente existen datos que confirman que se trata de una especie patógena. Nuestro grupo ha diagnosticado recientemente ocho casos.

Algunos autores las sitúan, junto con *R. akari*, en el grupo transicional.

Existe discusión sobre si todas las nuevas rickettsias deben ser consideradas como especies diferenciadas, dada la similitud genética entre ellas.

En general, la mayoría de las rickettsias del grupo de las manchadas producen un cuadro clínico similar al descrito en la fiebre botonosa mediterránea: lesión de inoculación o mancha negra, cefalea, fiebre, artralgias, mialgias y exantema maculopapular a los 3-4 días del inicio febril. Sin embargo, algunas de ellas, *R. africae, R. rickettsii, R. akari* y *R. slovaca*, presentan algunas características diferenciales; de hecho, las nuevas rickettsiosis presentan exantema con menor frecuencia.

Fiebre botonosa mediterránea

Concepto

Es la rickettsiosis exantemática más frecuente en los países de la cuenca del Mediterráneo, donde la enfermedad es endémica. La enfermedad sufrió una gran expansión, en ocasiones en forma epidémica, durante las décadas de los treinta y los cuarenta, para disminuir posteriormente. En los años setenta y buena parte de los ochenta se apreció un resurgimiento de la enfermedad en los países de la cuenca mediterránea (España, Francia, Italia e Israel). Esta tendencia al aumento del número de casos se ha detenido e incluso invertido en los últimos años. No se conoce la causa de esta menor incidencia. Una explicación sería una mejoría en la prevención de la infestación por garrapatas de los animales domésticos y la generalización del uso de acaricidas. Otra explicación es la aparición de nuevas especies de rickettsias con menor poder patógeno para el hombre.

Etiología y epidemiología

El agente causal es *R. conorii.* Puede parasitar diversos ácaros, que actúan como vectores. En la cuenca mediterránea, el vector principal de la enfermedad es la garrapata del perro *(Rhipicephalus sanguineus),* aunque en otras zonas geográficas puedan transmitirla otras garrapatas ixódidas. Aún no se conoce bien el papel que pueden representar otras especies, como es el caso de *R. massiliae*/*Bar 29,* aunque su papel patógeno es actualmente indiscutible. Se estima que hasta el 20% de las garrapatas están infectadas por *R. conorii,* aunque en recientes estudios realizados por nuestro grupo es más frecuente encontrarlas infectadas por *R. massiliae/Bar 29,* si bien no experimentan daño alguno. Las garrapatas también actúan como reservorio de la enfermedad debido a su capacidad de transmitir las rickettsias por vía transovárica y transestadial. Los hospedadores habituales son pequeños mamíferos roedores y perros. El ser humano es un hospedador accidental en el ciclo biológico de las garrapatas. La mayoría de los pacientes refieren contacto con perros. En ocasiones, la enfermedad aparece por picadura de garrapatas que se hallan en el suelo. Con alguna excepción, los estudios de seroprevalencia realizados en población humana sana en zonas endémicas muestran una positividad del 8%-26%, lo que indica la existencia de

infecciones subclínicas o el contacto previo con antígenos de rickettsias. Estudios de seroprevalencia en perros han mostrado unos índices de positividad que fluctúan entre el 3% y el 87%. La fiebre botonosa mediterránea aparece fundamentalmente en la época estival, con una incidencia máxima en el mes de agosto, en coincidencia con el ciclo biológico de la garrapata, que infesta al perro desde el inicio del verano. La enfermedad afecta a ambos sexos, con un ligero predominio en los varones, y a todas las edades, con predilección por las dos primeras décadas de la vida. Aunque considerada clásicamente como una enfermedad rural, cada vez es más frecuente en las zonas urbanas.

Cuadro clínico

El período de incubación suele ser de 4-15 días. En la mayoría de los casos no puede determinarse con exactitud, ya que la picadura de la garrapata en general pasa inadvertida. La lesión de inoculación, producida por la picadura de la garrapata, es indolora y rara vez pruriginosa. Está presente en el 70%-80% de los casos y puede ser múltiple. En los niños predomina en la cabeza, y en los adultos, en las extremidades. Consiste en una lesión ulcerosa, recubierta por una escara negra y rodeada de un halo eritematoso. Recibe el nombre de *mancha negra* o *tache noire.* Puede acompañarse de una adenopatía regional. El examen anatomopatológico muestra una vasculitis con infiltrado inflamatorio perivascular, sobre todo linfocitario, y una zona central con restos de detritos celulares. Su detección tiene gran valor diagnóstico. Las manifestaciones clínicas se instauran de forma abrupta, con fiebre alta, con escalofríos o sin ellos, cefalea, torpor mental, fotofobia, intensa afección del estado general, mialgias y artralgias, sobre todo en las extremidades inferiores. A partir del tercer o cuarto día aparece, en casi todos los casos, un exantema generalizado, maculopapular, que afecta a las palmas y las plantas, y que constituye una de las manifestaciones más características de la enfermedad. En ocasiones puede ser purpúrico. En los niños, la sintomatología suele ser menos intensa que en los adultos. En la tabla 270-2 se resumen las principales manifestaciones clínicas de la enfermedad.

Tabla 270-2

Principales manifestaciones clínicas en la fiebre botonosa mediterránea

Manifestación clínica	Pacientes (%)
Fiebre	100
Exantema	99
Cefalea	84
Mialgias	79
Mancha negra	74
Artralgias	69
Hepatomegalia	29
Conjuntivitis	9
Esplenomegalia	9

Aproximadamente un tercio de los pacientes tienen manifestaciones digestivas (vómitos, diarrea o dolor abdominal). A pesar de que el hígado es palpable en el 25%-45% de los casos, el curso de la afección hepática es subclínico. La enfermedad afecta a diversos órganos y sistemas. En el cuadro 270-1 se indican las manifestaciones viscerales más frecuentes. Estudios recientes realizados para evaluar la afección muscular en esta entidad indican que es más frecuente de lo que se consideraba, incluso en las formas benignas de la enfermedad. De forma excepcional se han descrito monoartritis o poliartritis. Suelen afectar a las grandes articulaciones y pueden presentarse en fase aguda o comportarse como una artritis reactiva. La VSG suele estar moderadamente aumentada. Las alteraciones analíticas más frecuentes son la leucopenia —en ocasiones, leucocitosis— y la tendencia a la anemia y la plaquetopenia. En el 18%-38% de los casos aparece hipoalbuminemia, que a veces se acompaña de edemas en las piernas, secundarios al aumento de la permeabilidad vascular. Puede aparecer hiponatremia. La elevación de las enzimas hepáticas es habitual (el 50% de los casos) y constituye la manifestación más frecuente de afección hepática. La muestra de tejido hepático indica lesiones inespecíficas. En los casos en que se han descrito granulomas, no se han apreciado células gigantes ni epitelioides.

Cuadro 270-1 Manifestaciones viscerales en la fiebre botonosa mediterránea

Aparato cardiovascular

Arritmias
Miocarditis
Pericarditis
Flebitis de miembros inferiores
Hipotensión, *shock*

Aparato respiratorio

Tos
Neumonía
Pleuritis
Edema pulmonar no cardiogénico

Sistema nervioso

Estupor, coma
Convulsiones
Meningoencefalitis
Hipoacusia-acúfenos

Aparato digestivo

Vómitos, diarreas
Hemorragias
Pancreatitis

Otras manifestaciones

Insuficiencia renal aguda
Artritis

Uveítis-neurorretinitis
Orquitis

Un alto porcentaje de pacientes (35%) presenta una elevación de las enzimas musculares específicas (creatín-cinasa [CK] y aldolasa). En algunos enfermos hay proteinuria, alteraciones del sedimento urinario o aumentos moderados de la creatinina sérica, aunque es excepcional el fracaso renal agudo. En el curso de la fiebre botonosa mediterránea se han descrito alteraciones en los factores de coagulación. También se han referido incrementos de la adenosina desaminasa (ADA) y de la neopterina. El factor de necrosis tumoral α (TNF-α), sus receptores y la interleucina 6 (IL-6) aumentan en la fase aguda de la enfermedad, y este aumento es mayor en las formas graves.

Diagnóstico

R. conorii requiere para su cultivo técnicas sólo disponibles en centros de investigación. Con respecto al diagnóstico serológico, parece demostrado que la mejor técnica en cuanto a disponibilidad, sensibilidad, especificidad y rapidez es la IFI. Esta técnica permite, además, investigar de forma independiente la presencia de anticuerpos específicos IgM, a fin de distinguir entre infección actual y seropositividad residual. A pesar de tratarse de una prueba específica, puede (aunque en títulos bajos) existir positividad cruzada con *R. typhi*, *R. rickettsii* y otras rickettsias del grupo de las fiebres manchadas. Dado que los métodos serológicos ofrecen resultados tardíos, los datos clínicos y epidemiológicos aún constituyen la base del diagnóstico inicial. Otras técnicas, como el *inmunoblot* y la PCR, pueden ser de ayuda para una rápida confirmación diagnóstica. Por PCR, IFD o cultivo es posible identificar de forma específica *R. conorii*. La PCR en tiempo real promete mejorar la sensibilidad diagnóstica. Un multitest de PCR comercializado confirma en nuestra experiencia esta mayor sensibilidad.

Diagnóstico diferencial

En la fase inicial, sólo el hallazgo de la mancha negra puede orientar el diagnóstico. Una vez que aparece el exantema, la fiebre botonosa

mediterránea debe diferenciarse del sarampión, la meningococemia, la sífilis secundaria, la vasculitis leucocitoclástica y las toxicodermias. Si no existe mancha negra, deben considerarse otras rickettsiosis exantemáticas, especialmente el tifus murino. Hay que añadir al diagnóstico diferencial algunos casos de primoinfección por el HIV que cursan con fiebre y exantema.

Pronóstico

Si bien se trata, por lo general, de una enfermedad benigna, que cura sin secuelas, existen con cierta frecuencia (7,5%) formas graves. Se han descrito casos letales hasta en el 2,5% de los pacientes, aunque, en general, la mortalidad es muy baja o nula. La gran mayoría de los casos mortales no recibieron tratamiento antibiótico adecuado o este fue iniciado muy tardíamente (más de 7 días desde el inicio de la fiebre). La menor gravedad se ha relacionado con la etiología por rickettsias diferentes a *R. conorii.*

Tratamiento

El tratamiento actual de la fiebre botonosa mediterránea se basa en pautas cortas de doxiciclina, con las que son prácticamente nulos los posibles efectos indeseables en los niños menores de 8 años, ya que dichos efectos se relacionan, sobre todo, con la dosis total administrada durante la infancia. Estudios realizados con pautas cortas de doxiciclina oral en un solo día (200 mg/12 h en adultos y 5 mg/kg de peso cada 12 h en niños) han mostrado igual efectividad que las pautas clásicas de clorhidrato de tetraciclina (500 mg/6 h y 30-40 mg/kg día en niños) durante 14 días. Esta pauta ha confirmado su eficacia a lo largo de los años. En caso de intolerancia digestiva puede administrarse por vía intravenosa. La josamicina (1 g/8 h en adultos y 50 mg/kg de peso cada 12 h en niños durante 5 días) y la claritromicina (500 mg/12 h en adultos y 15 mg/kg de peso cada 12 h en niños durante 5 días) también han demostrado ser una buena alternativa en alérgicos a las tetraciclinas, embarazadas y cuando se quiere evitar el uso de tetraciclinas en niños. También se ha utilizado con éxito la azitromicina. El ciprofloxacino (500 mg/12 h, 4 dosis) y el ofloxacino (200 mg/12 h durante 7-10 días) han demostrado también ser eficaces, aunque no superiores, a la doxiciclina. Su posible toxicidad en el

embarazo y en los niños limita su uso. Algunos estudios recientes ponen en duda su eficacia y han confirmado efectos secundarios graves, por lo que no consideramos su uso en esta enfermedad.

Profilaxis

Las medidas de profilaxis consisten fundamentalmente en desparasitar a los animales (en particular, los perros) mediante el uso de repelentes, evitar el contacto con garrapatas y animales parasitados por estas (cubrirse la piel con ropa protectora) y desinfectar los lugares frecuentados por los animales infestados. El uso de acaricidas puede reducir el número de vectores y ser una medida preventiva útil. Hay que tener en cuenta que el contagio a través de la hemolinfa puede producirse al extraer las garrapatas de los animales. Hay que extraer adecuadamente las garrapatas tras las salidas al campo. No hay evidencia de la utilidad de la quimioprofilaxis tras la picadura de una garrapata.

Fiebre manchada de las Montañas Rocosas

Concepto y etiología

El agente etiológico es *R. rickettsii*, una bacteria intracelular obligada que en la naturaleza reside en las células de ciertas garrapatas ixódidas. En esta enfermedad, Ricketts describió, en 1909, los microorganismos que luego recibirían en su honor la denominación *rickettsia*. Genética e inmunológicamente, *R. rickettsii* guarda una estrecha relación con otros miembros del grupo de las fiebres manchadas. Actualmente se acepta que muchos de los cuadros que han sido diagnosticados como fiebre manchada de las Montañas Rocosas han sido provocados por *R. parkeri* u otras especies, como *R. amblyommii o Candidatus R. philippii*.

Epidemiología

Está relacionada con la garrapata hospedador, que constituye al mismo tiempo el reservorio y el vector. Diferentes especies de garrapatas relacionadas con el perro, en distintas regiones geográficas (*Dermacentor variabilis* y *D. andersoni* en EE. UU., *Rhipicephalus sanguineus* en México y *Amblyomma cajennense* en América del Sur) transmiten la enfermedad.

R. parkeri se transmite por *A. maculatum* en EE. UU. y otros países americanos. El número de pacientes afectos de fiebre manchada de las Montañas Rocosas sufrió un incremento al final de los años sesenta y durante los años setenta, para estacionarse y disminuir de nuevo durante los años ochenta. Actualmente se comunican en EE. UU. entre 600 y 1.200 casos anuales, y la prevalencia de la enfermedad es mayor en los estados sureños de la costa atlántica y en la zona sur del centro del país.

Cuadro clínico

En el inicio de la enfermedad, las manifestaciones clínicas son poco específicas. Su período de incubación es de unos 7 días, pero puede oscilar entre 2 y 14 días. Comienza, por lo general con fiebre, cefalea y mialgias. Durante los días siguientes, las manifestaciones reflejan la afección sistémica: anorexia, náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, fotofobia y tos. El exantema no suele aparecer hasta el cuarto día del inicio de la fiebre, macular en el inicio, y evoluciona luego a papular y petequial. El 10% de los pacientes no presentan exantema. La afección palmoplantar suele ser tardía. No suele existir mancha negra, excepto en algunos casos relacionados con nuevos agentes etiológicos.

En el 25% de los casos aparecen conjuntivitis, insuficiencia respiratoria grave, ictericia y afección del sistema nervioso central; esta última es el principal factor de morbilidad y puede dejar secuelas. La muerte en pacientes no tratados adecuadamente suele ocurrir en la segunda semana, aunque existen casos fulminantes, por lo general en individuos de raza negra con déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. Puede haber anemia, y la plaquetopenia es frecuente, sobre todo en los casos graves. La coagulación intravascular diseminada es rara. Otras alteraciones biológicas son hiponatremia y elevación de la lactato-deshidrogenasa (LDH), la CK y las transaminasas. Las formas más leves de la enfermedad parecen relacionadas con otros agentes etiológicos diferentes a *R. rickettsii*.

Diagnóstico

El diagnóstico diferencial debe realizarse con las mismas entidades indicadas para la fiebre botonosa mediterránea. Para la confirmación diagnóstica se utilizan también las mismas técnicas que en dicha

enfermedad. Los títulos serológicos diagnósticos son de 1/64 para la inmunofluorescencia. Se ha utilizado la técnica de PCR para detectar DNA de *R. rickettsii* en muestras de sangre de pacientes con formas graves de la enfermedad. La PCR en tiempo real mejora la sensibilidad diagnóstica.

Pronóstico y tratamiento

La mortalidad es del 3%-7% y se produce en los pacientes no tratados de forma temprana y adecuada, aunque parecen existir rickettsias con diferente virulencia. La disminución de la gravedad durante los últimos años estaría relacionada con otros agentes etiológicos diferentes de *R. rickettsii*. Los pacientes que sobreviven quedan inmunizados. La fiebre manchada de las Montañas Rocosas responde al tratamiento con tetraciclinas y cloranfenicol, tanto por vía oral como intravenosa. El tratamiento de elección es doxiciclina dos veces al día. Se mantiene durante 7-10 días o hasta 48 h después de la apirexia. Cuando existe afección del sistema nervioso central, se prefiere el cloranfenicol. *R. rickettsii* es también sensible a la rifampicina, el ciprofloxacino y el ofloxacino. La azitromicina y la claritromicina son alternativas en casos menos graves. Su prevención es semejante a la de la fiebre botonosa mediterránea, evitando el contacto con los vectores mediante el uso de repelentes y de ropa protectora.

Viruela rickettsiósica

Descrita inicialmente en Nueva York en 1946 y luego en otras ciudades de EE. UU., Sudáfrica, Ucrania y Croacia, es una rickettsiosis muy poco frecuente producida por *R. akari*. La transmisión de *R. akari* al hombre es accidental y la produce el ácaro del ratón que ejerce de reservorio *(Allodermanyssus sanguineus).* En el lugar de la inoculación se produce una pápula que progresa a escara. El exantema muestra también una infiltración epidérmica por células mononucleadas. Los vasos sanguíneos están muy afectos, con trombos de fibrina y extravasación de hematíes.

El signo inicial es la aparición de una pápula en el lugar de la picadura, que posteriormente se transforma en una escara negra. El período de incubación es de unos 10 días. Es frecuente la adenopatía regional, que suele ser dolorosa en la palpación, y son características la fiebre remitente y

las cefaleas intensas. A los 2-6 días del inicio de la fiebre, aparece el exantema, maculoso y luego papular, en cuyo centro se desarrolla una vesícula.

El diagnóstico es serológico, por IFI, que presenta reacciones cruzadas fundamentalmente con *R. rickettsii* y *R. parkeri.* Actualmente se están aplicando técnicas de PCR sobre muestras obtenidas de la lesión vesicular. La lesión inicial primaria sugiere rickettsiosis del grupo de las fiebres manchadas, tifus de las malezas, sífilis primaria o ántrax cutáneo. La erupción cutánea puede confundirse con varicela, otras rickettsiosis, meningococemia o sarampión atípico.

El tratamiento de elección es la doxiciclina durante 2-5 días. No hay casos mortales, y el curso de la enfermedad suele ser benigno. Sin tratamiento, la fiebre remite en 1 semana.

Fiebre africana por picadura de garrapata *(Africa tick bite fever)*

Es endémica en la mayor parte de países del África subsahariana, está causada por la *R. africae* y es transmitida principalmente por garrapatas del género *Amblyomma*, que actúan como reservorio y vector, que parasitan fundamentalmente a bóvidos. En nuestra latitud, su interés radica en que es la rickettsiosis importada más frecuente, con más de 350 casos diagnosticados en Europa o en EE. UU. Factores de riesgo asociados a esta rickettsiosis son los viajes a países del sudeste de África, preferentemente entre los meses de noviembre y abril, durante más de 7 días y con un tipo de viaje (mochileros, soldados, cazadores, safaris fotográficos) que favorezca el contacto con el hábitat rural. Las manifestaciones clínicas son las de las «rickettsiosis», pero presenta unas características particulares, como es que la mancha negra puede ser múltiple hasta en más del 50% de los casos debido a la gran agresividad de la garrapata transmisora del género *Amblyomma*, que el exantema aparece en menos de la mitad de los pacientes, que puede ser vesicular hasta en el 45% de los casos, que es frecuente la existencia de linfadenitis regional y que no suelen presentarse formas graves. Debe diferenciarse de la malaria y de la fiebre tifoidea. El tratamiento de elección es similar al de la fiebre botonosa mediterránea.

Linfadenopatía transmitida por garrapatas (TIBOLA o SENLAT)

Se trata de una nueva rickettsiosis transmitida por garrapatas a la que se ha llegado mediante diferentes aproximaciones. Por un lado, la descripción clínica en Centroeuropa en 1997, más tarde microbiológica en 1998 y, más recientemente, epidemiológica en España. El agente causal se identificó en muestras de pacientes mediante cultivo y técnicas de PCR, y es *R. slovaca.* No obstante, otras especies muy alejadas filogenéticamente de *R. slovaca* están involucradas, ya que estas se han identificado mediante PCR en la sangre de pacientes y en *D. marginatus,* que es el artrópodo vector, como es el caso de *R. raoultii.* Esta garrapata parasita diferentes animales, como cabras, ovejas y jabalíes, entre otros. A diferencia de otras rickettsiosis, los casos aparecen durante los meses fríos del año (otoño-invierno-primavera), que son los meses en que está activo el vector de este síndrome. La picadura de la garrapata se produce en la mayoría de los casos en la mitad superior del cuerpo (sobre todo, en el cuero cabelludo), lo que se debe a la estrategia de *Dermacentor,* que espera a sus huéspedes (peludos) y cae sobre ellos desde una altura aproximada de 1 m. Es más frecuente en los niños. Parece ser que sólo la garrapata adulta pica a los humanos. El mayor número de casos se ha recogido en Hungría, aunque también se han presentado casos en otros países, como Francia y otros de Europa central. En España se ha diagnosticado prácticamente en toda su geografía, con un número importante de casos durante los últimos años, especialmente en La Rioja y en Cataluña.

El cuadro clínico consiste fundamentalmente en la aparición de una escara necrótica en el punto de la picadura de la garrapata rodeada de un halo eritematoso, y adenopatías regionales dolorosas. En un tercio de los pacientes aparece fiebre no muy elevada o febrícula y astenia. Cuando la escara aparece en el cuero cabelludo, suele persistir una alopecia residual en la zona de la escara tras la resolución del cuadro clínico. Probablemente se trata de la forma más benigna de entre el grupo de las fiebres manchadas.

El diagnóstico es fundamentalmente clínico-epidemiológico. El estudio serológico mediante el uso como antígeno de *R. conorii* o *R. slovaca* permite el diagnóstico en menos de la mitad de los casos. La PCR puede ser

útil para detectar *R. slovaca* u otras rickettsias en la escara, la sangre y las garrapatas. La aplicación de una nueva PCR múltiple, recientemente comercializada, ha mostrado ser más sensible que otras PCR en tiempo real, además de detectar diferentes agentes etiológicos de este síndrome.

El tratamiento de elección es la doxiciclina, 100 mg/12 h durante 7-14 días, la claritromicina, 500 mg/12 h durante 5-10 días, o la azitromicina, 500 mg/24 h durante 5 días. En los niños se debe ajustar la dosis según el peso. No existen estudios comparativos entre las diferentes pautas antibióticas.

La nueva denominación *SENLAT (scalp eschar and neck lymph adenopathy tick)*, que incluye los conceptos de *escara, cuero cabelludo, cuello, linfadenopatía* y *garrapata*, pretende, aparte de la descripción clínica, crear la idea de un síndrome plurietiológico, donde, además de las ya citadas, se incluirían otras rickettsias, como *R. rioja* y otras, aunque menos frecuentes, como *R. massiliae* o *R. sibirica mongolotimonae*, pero también otros géneros, como *Francisella tularensis, Coxiella burnetii, Bartonella* o *Borrelia burgdorferi.*

Fiebres tíficas

Tifus exantemático epidémico

Etiología

Está causado por *R. prowazekii*, cuyo genoma completo se describió en 1998. El principal reservorio implicado es el ser humano, en el que la infección puede persistir de forma asintomática, durante los períodos entre las epidemias. El vector de transmisión es el piojo corporal (*Pediculus humanus* variedad *corporis*), que se infecta al alimentarse con sangre de un paciente con enfermedad aguda, durante el período febril y quizá 2 o 3 días después de normalizarse la temperatura. Los piojos infectados excretan rickettsias por las heces en un plazo de 5-7 días. El ser humano se infecta al contaminarse la picadura u otras abrasiones superficiales con las heces o bien con el piojo aplastado sobre el sitio de la picadura. En ocasiones, la enfermedad se adquiere a través de la inhalación de heces secas de piojos infectados o por inoculación directa en las mucosas. En algunas zonas de EE. UU., las ardillas voladoras *(Glaucomys volans)* son un reservorio zoonótico de *R. prowazekii;* la pulga de la ardilla es un vector potencialmente transmisor de la enfermedad al ser humano. Se ha aislado también en garrapatas, aunque su papel no está bien definido. No se transmite directamente entre las personas. La posibilidad de transmisión por aerosol ha hecho considerarlo como un posible agente de arma biológica.

Epidemiología

Es una enfermedad conocida desde el año 1083, que en la actualidad está confinada a regiones montañosas de América del Sur y Central, México, África Central y Oriental, y diversos países de Asia. Se produce en brotes cuando existen condiciones favorecedoras, como ocurrió en Burundi en 1997, después de la guerra, y en pequeños brotes en Rusia en 1997 y Perú en 1998. Se han descrito casos esporádicos en EE. UU., sobre todo al este del río Misisipí. Determinadas circunstancias propician la proliferación de piojos, como no cambiarse de ropa, la falta de higiene y el hacinamiento; por tanto, la pobreza, el frío, las guerras y las catástrofes aumentan el riesgo

de la enfermedad. Históricamente se relaciona con la alta mortalidad de las tropas de Napoleón en Rusia.

Cuadro clínico

Tras la inoculación, *R. prowazekii* prolifera localmente y se disemina por vía hematógena. Las manifestaciones clínicas de la enfermedad son, en su mayor parte, secundarias a una vasculitis producida por infección de las células endoteliales de los pequeños vasos. La vasculitis puede ocasionar gangrena de la piel y las partes distales de los miembros, y trombosis cerebral. La muerte suele sobrevenir por *shock* secundario a colapso vascular periférico.

La enfermedad puede afectar a pacientes de cualquier edad y sexo, aunque antes de los 15 años es infrecuente y más benigna. El período de incubación es de 10-14 días. Tras un pródromo con malestar general, de 1-3 días, comienza bruscamente con fiebre alta de 39-40 °C, escalofríos, cefalea, artromialgias y anorexia. Se evidencia postración y disminución del sensorio, y tras 2 o 3 días puede evolucionar a estupor y presentar episodios de delirio. El 25%-30% de los pacientes presenta tos seca, mareos, acúfenos, fotofobia, náuseas, dolor abdominal y estreñimiento. Menos frecuentes son dolor y rigidez cervical, trastornos de la visión y diarrea.

El exantema suele ser habitual, aunque en el reciente brote en Burundi la frecuencia fue inferior (33%). Comienza en el tronco a los 4-7 días del inicio de la fiebre, se extiende a las extremidades y habitualmente respeta la cara, las palmas y las plantas. Inicialmente maculopapular, evoluciona a purpúrico en el 50% de los pacientes, en especial en los casos más graves. La duración del exantema es de 1-2 semanas.

Casi siempre existe inyección conjuntival. En el 5% de los pacientes existen signos de isquemia vascular periférica, con cianosis y frialdad de los dedos de las manos o los pies, que pueden evolucionar a gangrena. En casos graves, durante la evolución aparecen meningoencefalitis, neumonitis, miocarditis, insuficiencia renal y edema pulmonar, que pueden conducir a la muerte. Alrededor de la mitad de los enfermos desarrollan anemia normocítica y normocrómica, y trombocitopenia moderadas. En las dos terceras partes existe elevación ligera de las transaminasas. Sin tratamiento, la enfermedad dura entre 14 y 20 días, la fiebre desaparece por lisis; la

mortalidad es elevada y se correlaciona con la edad, de forma que llega al 60% en los mayores de 50 años. La forma clínica en los casos transmitidos por la pulga de la ardilla voladora presenta una menor gravedad.

Diagnóstico

Debe sospecharse ante el cuadro clínico descrito, en presencia de las condiciones epidemiológicas favorecedoras, como puede ser en inmigrantes de zonas de alta prevalencia, en personas expuestas a ardillas voladoras o en los sin techo. La distribución del exantema y su forma de progresión ayudan a diferenciarlo del exantema de otras rickettsiosis. Desde el punto de vista clínico, es preciso hacer el diagnóstico diferencial con enfermedades víricas y bacterianas, como el meningococemia, la meningitis bacteriana, la fiebre tifoidea, la leptospirosis, los lúes, la rubéola y el sarampión.

La IFI es el método serológico más utilizado y permite estudiar anticuerpos de las clases IgM e IgG. Se deben analizar dos sueros de forma paralela; se considera positiva la IFI si los títulos se cuadruplican, si un título único es igual o superior a 1/512 (según el laboratorio) o si la IgM es positiva. El inconveniente de la IFI son las reacciones cruzadas con otras rickettsiosis, especialmente con *R. typhi*, y que el diagnóstico es tardío. También se han desarrollado métodos de ELISA y hemaglutinación indirecta. La PCR permite detectar *R. prowazekii* en muestras biológicas, aunque es poco sensible.

Las rickettsias pueden aislarse en la sangre y los tejidos mediante cultivos celulares.

Tratamiento

Las tetraciclinas y el cloranfenicol son efectivos, ya que logran la curación en casi todos los casos, con desaparición de la fiebre en 72 h. El tratamiento convencional para adultos consiste en doxiciclina, 100 mg/12 h p.o. durante 7-10 días o hasta 2-3 días después de la defervescencia. Una sola dosis de doxiciclina de 200 mg en el adulto es eficaz y se ha comparado con los tratamientos convencionales, sobre todo para su uso en países en vías de desarrollo, con un resultado ligeramente superior al del cloranfenicol, aunque puede aparecer alguna recaída.

Profilaxis

Se basa en mejorar las condiciones de vida que permitan una higiene corporal apropiada y en el lavado de la ropa, con eliminación del piojo corporal. En los casos de epidemia deben aplicarse insecticidas de acción residual (permetrina al 1%) en la ropa de vestir y las sábanas del paciente y de los contactos, así como en los grupos de población cuyas condiciones de vida lo aconsejen o en toda la comunidad si la enfermedad está muy extendida. La doxiciclina, en dosis semanales, puede utilizarse como profilaxis en viajeros o profesionales de la salud en áreas endémicas para el tifus.

La vacuna inactivada no ha demostrado una eficacia definitiva en la disminución de la incidencia de la enfermedad, aunque reduce su intensidad. Se ha sugerido su uso sólo en los trabajadores sanitarios de áreas afectas, investigadores que trabajan con *R. prowazekii* y grupos especiales (científicos, trabajadores sociales) que viajan a áreas endémicas.

Enfermedad de Brill-Zinsser

Es una forma recurrente del tifus epidémico causado por *R. prowazekii*, que sucede de forma esporádica meses o años después de la primera enfermedad, especialmente en situaciones de debilitamiento. La rickettsia permanece latente, probablemente en células del sistema mononuclear fagocítico, y en un 10% de los pacientes asintomáticos, años después se multiplica, para causar un segundo episodio agudo. Poco frecuente en los países desarrollados, tiene importancia epidemiológica, porque los pacientes con tifus recurrente pueden infectar a los piojos corporales y servir de foco de nuevos brotes en las comunidades infestadas con dichos artrópodos. De hecho, estos enfermos constituyen el reservorio del tifus epidémico en los períodos interepidémicos. Se han descrito casos de enfermedad de Brill-Zinsser en EE. UU., Canadá, Francia y Croacia. También se presenta en los casos relacionados con la ardilla voladora.

La *sintomatología* es similar a la del tifus epidémico, con comienzo abrupto, pero más leve, menos prolongada (10-14 días) y caracterizada por escalofríos, cefalea intensa, mialgias, náuseas y vómitos, a menudo, sin exantema, que es maculopapular. Dado su carácter de infección recurrente,

hay una respuesta de anticuerpos anamnésica, y la IFI puede demostrar títulos de IgG muy elevados a los 4 o 5 días, mientras que los títulos de anticuerpos IgM son bajos o negativos.

El *tratamiento* es el del tifus exantemático epidémico. La prevención es la del primer episodio de infección por *R. prowazekii*.

Tifus murino o endémico

Etiología y epidemiología

Está causado por *R. typhi*. El reservorio es la rata peridoméstica (*Rattus norvegicus* y *Rattus rattus*), y se transmite al hombre a través de la pulga de la rata *(Xenopsylla cheopis)*. La pulga se infecta al ingerir sangre de las ratas infectadas, *R. typhi* infecta las células endoteliales en mamíferos y en las células del intestino de la pulga, y se excreta a través de las heces. La transmisión al ser humano se produce por la contaminación de la picadura de la pulga o de excoriaciones cutáneas por las heces de la pulga. Por ello, la enfermedad se produce en personas que se hallan en contacto con ratas y sus ectoparásitos. Por otra parte, diversos estudios han mostrado la asociación de la zarigüeya peridoméstica *(Didelphis marsupialis)* y sus pulgas *(Ctenocephalides felis)* en la aparición de tifus murino en humanos en California y Texas (EE. UU.).

R. felis, perteneciente al grupo de las fiebres manchadas (se la denomina fiebre manchada transmitida por pulgas), aunque hay quien la considera en una posición intermedia entre este grupo y el grupo del tifus, ha sido también identificada en *C. felis* y zarigüeyas. En España se ha identificado en la provincia de Cádiz, La Rioja y Cataluña en *C. felis*. El papel patogénico de *R. felis* se demostró por primera vez mediante PCR en un paciente con una enfermedad febril semejante al tifus murino en Texas (EE. UU.) y, posteriormente, en casos aislados aparecidos en México, Francia, Brasil, Alemania y el sudeste asiático. Es una causa frecuente de fiebre en el África subsahariana, y existen dudas de si puede ser transmitida por mosquitos, como la malaria. Recientemente se ha identificado en muestras de sangre en España mediante PCR en pacientes con fiebre y exantema en ambiente epidemiológico de pulgas. En general, se trata de una afección benigna.

El tifus murino tiene una distribución mundial, con áreas endémicas en el sudeste de Asia, América del Norte y del Sur, África, Australia y algunos países de Europa. Se describe como posible causa de fiebre del viajero. En España se han descrito casos en Sevilla, Huelva, Murcia y especialmente en Canarias. Ocurre sobre todo en áreas urbanas. Las épocas de máxima incidencia son el verano y comienzos del otoño, pero en áreas de EE. UU. se produce fundamentalmente en primavera y verano.

Cuadro clínico

Afecta a personas de cualquier edad y género. El período de incubación habitual es de 8-12 días. La sintomatología comienza, en general, bruscamente con fiebre de 39-40 °C, escalofríos, afección general moderada, cefaleas y artromialgias. Son menos frecuentes la odinofagia, el dolor abdominal, las náuseas, los vómitos, la diarrea, la tos, con expectoración mucosa o sin ella, la fotofobia y la somnolencia.

Entre los signos físicos destaca el exantema maculoso o papular, rosado, de 3-10 mm de diámetro. En ocasiones es petequial. Aparece alrededor del quinto o sexto día, predomina en el tronco y las raíces de los miembros, y rara vez afecta a la cara, las palmas y las plantas; desaparece en unos 4 días. Las lesiones son semejantes a las del tifus epidémico, pero de menor intensidad y extensión; se ha demostrado infección por *R. typhi* en células endoteliales del pulmón, el cerebro, el riñón, el hígado y el corazón. En el 30%-40% de los casos no hay exantema. Es frecuente la inyección conjuntival. En la cuarta parte de los casos hay hepatomegalia y esplenomegalia. La alteración hematológica más frecuente es la trombocitopenia, presente en la tercera parte de los pacientes. Puede haber leucopenia o leucocitosis, mientras que la presencia de anemia moderada es infrecuente. La VSG suele estar elevada. El 70%-90% de los pacientes presentan una elevación moderada de las transaminasas y de la GGT. En Andalucía se ha mostrado como causa frecuente de la fiebre de duración intermedia.

Raramente existen complicaciones (el 1%-4% de los casos), como pericarditis, miocarditis, endocarditis, meningitis aséptica, neumonitis, nefritis intersticial, fracaso renal agudo y *shock* séptico con fracaso multiorgánico. La duración de la enfermedad es de unos 12-14 días, con

disminución de la fiebre por lisis. Suele presentar una evolución benigna. La mortalidad es inferior al 3%. En los pacientes no tratados, la recuperación confiere inmunidad.

Diagnóstico

Debe sospecharse en pacientes con fiebre, cefalea y exantema. Las características del exantema y la ausencia de escara ayudan a distinguirlo de la fiebre botonosa. La poca especificidad de las manifestaciones clínicas hace que el diagnóstico diferencial con otras enfermedades infecciosas sea muy amplio. La mayoría de los pacientes son investigados inicialmente por fiebre de origen indeterminado. El diagnóstico se realiza mediante IFI, con la cuadruplicación del título en muestras séricas sucesivas o con un título único igual o superior a 1/512. Se han utilizado asimismo técnicas de enzimoinmunoanálisis capaces de demostrar la presencia de *R. typhi* en los tejidos, inmunoperoxidasa indirecta y PCR de muestras sanguíneas.

Tratamiento y profilaxis

Las tetraciclinas y el cloranfenicol son efectivos y logran la apirexia en 48-72 h. La doxiciclina es el tratamiento de elección, excepto en las embarazadas. Sus dosis son las mismas que las empleadas en el tifus exantemático epidémico. La eficacia de las tetraciclinas está fundamentada en un mayor número de estudios que incluyen a un gran número de pacientes. En el tifus murino no se recomienda la monodosis de doxiciclina debido a la aparición de recaídas. Las medidas de control son las dirigidas a reducir la población de roedores, con campaña previa contra sus ectoparásitos mediante insecticidas, para evitar la mayor exposición al hombre.

Otras infecciones causadas por rickettsias

Tifus de las malezas

El agente causal es *Orientia tsutsugamushi*. El género *Orientia* se ha separado hace años del género *Rickettsia*, por lo que algunos autores no lo consideran estrictamente una rickettsiosis. El reservorio y el vector lo constituyen ácaros trombicúlidos *(Leptotrombidium)*, que transmiten *Orientia* entre roedores y, por vía transovárica, a su descendencia. La infección en el hombre se produce a través de la picadura de la larva infectada. *O. tsutsugamushi* se ha aislado de roedores, musarañas, conejos, pájaros, monos y cerdos, pero el verdadero reservorio y vector es el ácaro.

La enfermedad puede aparecer en forma de brotes, se distribuye en los países del sudeste asiático y del subcontinente indio, y en el norte de Australia. Estudios recientes han mostrado la presencia de otras especies de *Orientia* spp. causantes de la enfermedad en Chile, los Emiratos Árabes y África. Afectó de forma importante a los soldados americanos en la guerra del Vietnam. Es una de las enfermedades febriles más infradiagnosticadas que requieren hospitalización en estas regiones, a pesar de que se estima que ocurren 1×10^6 de casos anuales.

Tras un período de incubación de 1-3 semanas, aparecen bruscamente fiebre de 39-40 °C y cefalea. En el punto de inoculación existe una úlcera recubierta de una escara negra (o varias), de alrededor de 1 cm, con adenopatía regional sensible. En el 92%, al finalizar la primera semana aparece un exantema maculopapular, de color rojizo y de elementos pequeños, que se extiende desde el tronco a las extremidades, y desaparece en pocos días. Existen formas febriles sin exantema ni escara. Con frecuencia hay adenopatías generalizadas, esplenomegalia e inyección conjuntival. Son frecuentes la linfocitosis, en algunas ocasiones puede existir leucopenia y trombopenia, y elevación de las transaminasas. Las complicaciones, no infrecuentes, consisten en neumonía, miocarditis, meningoencefalitis, vasculitis gastrointestinal, insuficiencia renal aguda, coagulación intravascular diseminada y *shock* con fracaso multiorgánico.

Para el diagnóstico se utiliza la inmunoperoxidasa indirecta. Otras pruebas útiles son ELISA, IFI y PCR (en muestras de sangre, piel o ganglios linfáticos). Sin tratamiento, la duración de la enfermedad es de 2-3 semanas. La mortalidad, que puede ser elevada y llegaba al 60% en la era preantibiótica, es inferior al 5% con el tratamiento antimicrobiano adecuado.

Las tetraciclinas y el cloranfenicol son eficaces. Una dosis única de doxiciclina de 200 mg en el adulto puede ser efectiva, aunque el tratamiento más eficaz es mantener su administración durante 3-7 días; la defervescencia se logra al cabo de 1-3 días. En áreas con cepas poco sensibles a la doxiciclina, la rifampicina y la azitromicina se han mostrado eficaces en los adultos. El uso de repelentes en las zonas expuestas y de acaricidas en la ropa es eficaz para la protección individual.

Fiebre Q

Etiología y epidemiología

La fiebre Q está causada por *Coxiella burnetii*, que es un microorganismo gramnegativo intracelular obligado de forma cocobacilar pleomórfico y que es la única especie de este género (aunque recientemente se han descrito algunas especies o subespecies muy próximas como *Candidatus Coxiella massiliensis*, agente etiológico de un caso de SENLAT). Su genoma se conoce desde 2003. Es una zoonosis de distribución mundial y que en los últimos años ha recibido especial atención como posible agente de bioterrorismo de categoría B por su gran capacidad de supervivencia y de difusión por aerosol. Se trata de un proceso endémico en varios países, entre ellos España, y descrito prácticamente en toda la geografía española, aunque pueden producirse brotes epidémicos en relación con el trasiego de ganado. En los últimos años se ha conocido una gran difusión de la enfermedad en África. Casi todos los animales domésticos (vacas, ovejas, cabras, équidos, perros y gatos) y salvajes (conejos, pequeños roedores y zorros) pueden estar infectados y son el reservorio habitual de la enfermedad; no la sufren, pero excretan gran cantidad de gérmenes a través de sus secreciones (orina, heces, leche, productos del parto). En algunas áreas, las gatas parturientas infectadas son importantes en su difusión. Cada vez se conocen más especies animales implicadas en el ciclo biológico de *C. burnetii*. Estos productos contaminados forman aerosoles infectantes que transmiten el microorganismo a través de la vía aérea. Además, *C. burnetii* presenta un complejo ciclo vital, que incluye una fase esporiforme que resiste largo tiempo la desecación, por lo que, vehiculizada por el viento, puede producir brotes en sitios muy alejados del foco infeccioso de origen. De esta forma, la fiebre Q se describió inicialmente en individuos de zonas rurales en contacto con animales y sus productos, o en personal de laboratorio que manipulaba *C. burnetii*, pero también son frecuentes (el 50% del total) los casos esporádicos en el medio urbano. Hace pocos años se produjo en Holanda un brote epidémico que afectó a más de 4.000 personas entre 2007 y 2010. Este gran brote ha permitido avanzar mucho en

el conocimiento de la enfermedad. Las garrapatas mantienen el ciclo biológico animal-animal, pero no influyen en la transmisión a las personas. Otras vías implicadas incluyen el contacto de la piel o las mucosas con secreciones animales y la ingesta de productos lácteos contaminados con deyecciones.

Patogenia

Tras su inhalación, *C. burnetii* se reproduce en el pulmón, donde puede pasar inadvertida, o, por el contrario, produce una neumonitis con infiltrados alveolares formados por células mononucleares, macrófagos y áreas de hemorragia y necrosis central que sugieren lesión vascular. Desde allí se produce una diseminación a otros órganos (hígado, endocardio, médula ósea, cerebro). La afección hepática es, quizá, la más frecuente y la mejor conocida histológicamente. Puede abarcar desde lesiones inespecíficas con infiltrados portales por linfocitos y células plasmáticas sin lesión de los hepatocitos, hasta otras más características, como los granulomas en anillo. La razón del paso a la cronicidad ha sido un tema controvertido: algunos lo atribuían a la existencia de cepas con tendencia a desarrollar formas crónicas, mientras que actualmente se pone más el acento en la predisposición del huésped, aunque se trata de una combinación de ambos factores.

Cuadro clínico

En la mitad de los casos, la infección es asintomática o subclínica, dependiendo de la virulencia de la cepa y del huésped. Los varones mayores suelen presentar formas agudas sintomáticas. En la infección aguda, tras un período de incubación de entre 2 y 4 semanas, la mayoría de los pacientes desarrollan fiebre alta de 39-40 °C, continua, con escalofríos, cefalea intensa, mialgias y afección general. Son menos frecuentes la tos, el dolor torácico, las náuseas, los vómitos, la diarrea o el estreñimiento. Pueden existir hepatomegalia y esplenomegalia. En un porcentaje variable (12%-40%) puede haber afección pulmonar en forma de neumonía atípica, caracterizada por infiltrados radiológicos bilaterales en campos medios e inferiores, que suelen resolverse en un tiempo prolongado (4-6 semanas).

La «hepatitis» es muy característica, suele ser subclínica, especialmente en el huésped sano, con hepatomegalia y elevación moderada de las transaminasas (2-4 veces su valor normal), aunque se han descrito casos con ictericia colestásica y citólisis intensa. La hepatitis es más frecuente que la neumonía en países donde la enfermedad es endémica, como España, Francia, Israel y Portugal. En algunos casos, la infección aguda puede manifestarse como fiebre autolimitada o como fiebre de duración intermedia o prolongada (2-4 meses), con aparición de granulomas en la muestra hepática. Manifestaciones agudas menos frecuentes son miopericarditis, meningoencefalitis, polineuritis, osteomielitis, artritis, síndrome mononucleósico, eritema nudoso y trombocitosis importante. Puede ser una causa de aborto. Se ha relacionado con un aumento de riesgo de la aparición de linfomas.

La forma crónica más frecuente es la endocarditis, que suele afectar a la válvula aórtica. Su evolución es prolongada, y en el 90% de los casos asienta sobre valvulopatías previas o prótesis cardíacas. Puede no existir fiebre. Los fenómenos embólicos son poco frecuentes y la ecocardiografía permite detectar vegetaciones, aunque estas pueden pasar inadvertidas por su pequeño tamaño. El diagnóstico se debe sospechar en toda endocarditis con hemocultivos negativos. En algunos estudios representa la causa del 3% de las endocarditis. Otras formas crónicas infrecuentes son osteomielitis, endometritis, hepatitis crónica, e infección de aneurismas aórticos y de material protésico. Las formas crónicas son más frecuentes en inmunodeprimidos. En los últimos años se ha difuminado la diferenciación entre formas agudas y crónicas, y se ha introducido el concepto de infección persistente.

En las formas agudas, la sintomatología persiste 2-4 semanas sin tratamiento. Con este, habitualmente se consigue la apirexia en las primeras 72 h, aunque, cuando se instaura tardíamente, la fiebre puede tardar más en desaparecer. Se ha descrito un síndrome de fatiga posfiebre Q, la mitad de cuyos casos cumplen criterios de fatiga crónica. La mortalidad de las formas agudas es casi inexistente, aunque en la endocarditis puede alcanzar hasta el 40%.

Diagnóstico

La base del diagnóstico es el estudio serológico. *C. burnetii* presenta el fenómeno denominado *variación de fase*, mediante el cual cambian los antígenos de membrana y se generan diferentes tipos de anticuerpos, según la fase evolutiva de la enfermedad. En las infecciones agudas se elevan los títulos de anticuerpos frente a antígenos en fase II, mientras que no se detectan anticuerpos frente a antígenos en fase I. En cambio, en las formas crónicas, aunque también en ocasiones en las formas agudas de curso prolongado, se elevan los títulos frente a antígenos en fase I y sobrepasan generalmente los niveles de los anticuerpos de fase II. Las determinaciones pueden realizarse mediante reacción de fijación de complemento, ELISA o IFI; esta última técnica permite la determinación de los niveles de IgG, IgM e IgA, por lo que se considera el método serológico de referencia. Los títulos de IgM están elevados en las infecciones recientes, pero pueden permanecer elevados largo tiempo (2 años). Los puntos de corte deben de estar basados en estudios locales de seroprevalencia. En las formas agudas, la seroconversión es diagnóstica, el aumento del cuádruple de los títulos o un título único de IgG igual o superior a 1/32 frente a antígenos en fase II mediante fijación del complemento, o igual o superior a 1/320 por IFI (en nuestra área). Puede haber reacciones cruzadas con *Legionella micdadei* y *Bartonella.* En las formas crónicas, el título diagnóstico es igual o superior a 1/200 para anticuerpos frente a antígenos en fase I mediante fijación del complemento, e igual o superior a 1/800 por IFI. Un título de IgA frente a antígenos en fase I igual o superior a 1/200, así como la existencia de niveles altos de anticuerpos frente a cardiolipina, es sugerente de endocarditis. Se ha utilizado la PET para el diagnóstico, especialmente en los aneurismas micóticos y en las endocarditis sobre prótesis valvulares.

C. burnetii puede detectarse en tejidos mediante tinción de Giemsa, IFD, citometría de flujo o microscopia electrónica. Asimismo, el DNA de *C. burnetii* puede detectarse en la sangre o en muestras tisulares mediante PCR. Se ha intentado mejorar la sensibilidad de la PCR mediante la liofilización previa o la inmuno-PCR. La manipulación de *Coxiella* en el laboratorio requiere un nivel 3 de bioseguridad.

Tratamiento

En las formas agudas, el tratamiento de elección es la doxiciclina en dosis de 100 mg/12 h en el adulto, durante 14 días. En el embarazo se puede tratar con cotrimoxazol o claritromicina. En las formas crónicas, el tratamiento debe ser prolongado e incluir siempre dos fármacos, con el empleo de combinaciones de doxiciclina (100 mg/12 h) con quinolonas (ciprofloxacino u ofloxacino), rifampicina o cotrimoxazol.

Una pauta con resultados prometedores en las formas crónicas es la adición a la doxiciclina de hidroxicloroquina, aunque presenta una tasa elevada de fotosensibilidad y la necesidad de monitorizar las concentraciones del fármaco. La actividad de la cloroquina se debe a la modificación del pH del medio, con lo que mejora la actividad bactericida de la doxiciclina. La duración en las formas crónicas no está bien definida y se recomienda que no sea inferior a 2-3 años, especialmente en la endocarditis sobre válvula protésica o hasta que haya una disminución de los anticuerpos antifase I de la IgA por debajo de 25 o de la IgG inferior a 200. La intervención quirúrgica está indicada en los casos de endocarditis con deterioro hemodinámico o en los que no pueda controlarse la enfermedad a pesar del tratamiento antimicrobiano, y está especialmente indicada en la endocarditis sobre válvulas protésicas.

Profilaxis

Las personas en contacto con animales predispuestos a estar infectados por *C. burnetii* deben utilizar protección adecuada en su manipulación y la de sus productos. La leche debe ser siempre pasteurizada. La vacuna inactivada, preparada a partir de *C. burnetii* en fase I, se recomienda en personas con exposición profesional (ganaderos, matarifes, veterinarios); debe considerarse también su uso en personal de laboratorios e investigadores que trabajan con ovejas gestantes. La vacunación se aplicó de forma masiva en el brote que se produjo en Holanda.

Otro tipo de profilaxis es la quimioprofilaxis aplicada tras la infección aguda en pacientes con valvulopatías previas o malformaciones vasculares.

Bibliografía especial

Anton E, Muñoz T, Traveria FJ, Navarro G, Font B, Sanfeliu I, et al. Randomized trial of clarthromycin for Mediterranean Spotted Fever. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60:1642–1645.

Bechah Y, Socolovschi, Raoult D. Identification of rickettsial infections by using cutaneous swab specimens and PCR. *Emerg Infect Dis*. 2011;17:83–86.

Million M, Walter G, Thuny F, Habib G, Raoult D. Evolution from acute Q fever to endocarditis is associated with underlying valvulopathy and age and can be prevented by prolonged antibiotic treatment. *Clin Infect Dis*. 2013;57:836–844.

Parola P, Paddock CD, Sokolovschi C, Labruna MB, Mediannikov O, Kernif T, et al. Update on tick-borne rickettsioses around the world: a geographic approach. *Clin Microbiol Reviews*. 2013;26:657–702.

Segura F, Pons I, Sanfeliu I, Nogueras MM. Shell-vial culture, coupled with real-time PCR, applied to Rickettsia conorii and Rickettsia massiliae-Bar29 detection, improving the diagnosis of the Mediterranean spotted fever. *Ticks Tick Borne Dis*. 2016;7:457–461.

271

Infecciones causadas por *Bartonella* y *Ehrlichia*. Donovanosis

F. Segura Porta

J.A. Oteo Revuelta

A. Urrutia de Diego

Infecciones causadas por *Bartonella*

F. Segura Porta

Estas infecciones están causadas por bacilos gramnegativos, pequeños y pleomórficos, capaces de infectar eritrocitos, células epiteliales, macrófagos y células madre. Hasta hace dos décadas tan sólo se consideraban los procesos relacionados con *Bartonella bacilliformis*, pero en los últimos años se han incluido en el género los microorganismos correspondientes a *Rochalimaea*, que comprenden *B. quintana*, *B. henselae*, *B. elizabethae*, *B. clarridgeiae* y *B. vinsonii*, y posteriormente otras 14 especies, además de otras cinco procedentes del antiguo género *Grahamella*.

Hoy en día, estas infecciones, también llamadas bartonelosis, se consideran un ejemplo de enfermedad emergente y de espectro clínico cambiante. Entra de lleno en un concepto importante, introducido en los últimos años, que es *One Health*. Este concepto pretende una visión global de la enfermedad, especialmente aplicable a las enfermedades zoonóticas en que se considera la interrelación entre la epidemiología, la patología animal y la patología humana.

La identificación de nuevas especies gracias a las técnicas de PCR y la mejoría en el diagnóstico han provocado un cambio notable en el conocimiento de las bartonelosis. Se conocen nuevos vectores, nuevas patologías animales, especialmente en el perro, y nuevas formas clínicas en los humanos.

Fiebre de Oroya y verruga peruana

B. bacilliformis es un bacilo pequeño, pleomórfico, gramnegativo, móvil y aerobio que se tiñe de color violeta-rosáceo con Giemsa y que crece bien en medios enriquecidos. Es endémica de los Andes, sobre todo de Perú, Ecuador y Colombia, en clara relación con el hábitat de su mosquito vector *(Phlebotomus verrucarum)*. El único reservorio de la enfermedad es el ser humano.

La *fiebre de Oroya* (o *enfermedad de Carrión*) es la forma aguda de la infección. Tras un período de incubación de 2-4 semanas, aparecen fiebre remitente, artromialgias, cefalea, adenopatías dolorosas y anemia hemolítica. En las formas graves puede haber delirio, obnubilación y coma. La verruga peruana es la forma crónica de la infección que aparece en individuos que habían adquirido inmunidad. Se caracteriza por la aparición de nódulos en la cara y las extremidades en forma de brotes; puede acompañarse de fiebre y dolores articulares. En la fiebre de Oroya, el diagnóstico se realiza por la observación del microorganismo en los hematíes teñidos con Giemsa o Wright. En la verruga peruana, el microorganismo puede cultivarse de las lesiones y ocasionalmente en sangre. El tratamiento de elección, en las formas agudas, es el cloranfenicol (2 g/día durante 7 días) o el ciprofloxacino (500 mg/12 h durante 7-14 días). Las verrugas responden lentamente al tratamiento (rifampicina o estreptomicina durante 10-14 días) y en ocasiones se requiere su exéresis. La profilaxis está dirigida a combatir al vector.

Fiebre quintana (fiebre de las trincheras)

El agente patógeno es *B. quintana.* Ocurre de forma endémica en México, el norte de África, el este de Europa y Asia. Es transmitida por el piojo de la ropa *(Pediculus corporis)* y su principal reservorio es el ser humano. El cuadro clínico es similar al de otras rickettsiosis, y, tras un período de incubación de 1-3 semanas, aparecen dolores intensos en los músculos, los tendones y los huesos (en especial las tibias). Otra característica diferencial es que la fiebre suele ser intermitente. El diagnóstico puede obtenerse con el cultivo de *B. quintana* en agar sangre. La técnica de ELISA y la inmunofluorescencia indirecta (IFI) permiten el diagnóstico serológico. Actualmente se utilizan técnicas moleculares. Las tetraciclinas son muy eficaces. El pronóstico es excelente, incluso sin tratamiento. La profilaxis se basa en la lucha contra el vector.

Enfermedad por arañazo de gato

Concepto y etiología

Es una entidad clínica caracterizada por la presencia de adenopatías regionales, habitualmente de larga evolución, en relación con un arañazo, lamedura o mordedura de gato en la mayor parte de los casos. Está causada, casi siempre, por *B. henselae.*

Epidemiología

Aunque no se conoce su incidencia real, se calcula una incidencia anual aproximada de 24.000 casos en EE. UU. Está considerada actualmente como la causa más frecuente de adenopatía benigna crónica en los niños y los adolescentes. En Europa es menos frecuente. Más del 90% refiere contacto con gatos, y el 75%, arañazos o mordeduras (suelen ser gatos menores de 1 año).

Cuadro clínico

La forma más frecuente de presentación es la de adenopatías regionales tras un arañazo de gato. En el lugar de la inoculación pueden evidenciarse en los primeros 8 días unas lesiones papulopustulosas. Posteriormente, entre 3 y 50 días, aparece una adenopatía que suele ser única (80%), puede ser inicialmente dolorosa y tener signos inflamatorios importantes. Su tamaño oscila entre 1 y 5 cm, y raramente supura (17%). La cabeza, el cuello, el codo y las axilas son los territorios afectos con mayor frecuencia. En el 80% de los casos se produce una involución de forma espontánea en menos de 6 meses. Las manifestaciones generales son inespecíficas, y consisten en fiebre superior a 38,5 °C (30%), malestar (15%), cefalea, odinofagia, náuseas, vómitos, dolor abdominal y raramente un exantema transitorio generalizado de tipo maculopapular o petequial.

Diagnóstico

Se basará en la presencia de: 1) una adenopatía regional tras un contacto con gatos, especialmente si hay lesión de inoculación; 2) examen (citológico y microbiológico) de la punción ganglionar a fin de excluir otras posibles causas; 3) prueba serológica (IFI) frente a *B. henselae* (aunque presenta una baja sensibilidad), y 4) biopsia ganglionar con histología característica y más si con la tinción de Warthin-Starry se demuestran bacilos típicos. En centros de referencia se utiliza la reacción en cadena de

la polimerasa (PCR) o la inmunohistoquímica sobre muestras de biopsia, de forma excepcional se ha detectado en muestras de sangre humana y con mayor frecuencia en la sangre de gatos o en los vectores.

Tratamiento

No existe evidencia de que el tratamiento antibiótico modifique la evolución. Si se requiere su prescripción, los aminoglucósidos y el ciprofloxacino serían quizá los más activos, aunque hay que tener en cuenta la importante toxicidad de ambos (considerando que se trata de una enfermedad benigna). El cotrimoxazol y la rifampicina se han utilizado en casos graves en niños. También se han utilizado la doxiciclina y la azitromicina.

Angiomatosis bacilar

Se trata de una lesión cutánea, caracterizada por nódulos dérmicos o subcutáneos debidos a una proliferación vascular descrita en pacientes inmunodeprimidos, especialmente en los infectados por el HIV. Recientemente también se ha descrito en pacientes inmunocompetentes. *B. quintana* y *B. henselae* han sido implicadas en su etiología. Los casos producidos por *B. henselae* suelen presentar el antecedente de contacto con gatos, mientras que los producidos por *B. quintana* no presentan este antecedente y se asocian con los vagabundos y situaciones de pobreza. El diagnóstico se realiza por examen histológico de las lesiones cutáneas, que muestra neoformación lobular de los capilares con proliferación de las células endoteliales e infiltración inflamatoria neutrofílica en el intersticio. La demostración de *Bartonella* mediante la tinción de Warthin-Starry, microscopia electrónica, inmunofluorescencia o PCR es de gran ayuda diagnóstica. Las lesiones suelen responder al tratamiento de 4 semanas con eritromicina, 500 mg/4 h, o doxiciclina, 200 mg/día. El tratamiento se prolongará a 2 meses en pacientes infectados por el HIV.

Otras bartonelosis

Existen otras formas clínicas de presentación de la infección por *Bartonella*, entre las que hay que destacar la endocarditis. Constituye una de las causas

más frecuentes de las denominadas *endocarditis con hemocultivo negativo.* La especie causal suele ser *B. quintana.* El diagnóstico puede verse beneficiado por la reciente introducción de medios de cultivo enriquecidos basados en células de insecto (BAPGM), seguidos de PCR y secuenciación de DNA. Para su tratamiento se asocian aminoglucósidos con azitromicina o doxiciclina y, a menudo, precisan recambio valvular.

En los últimos años se han descrito con frecuencia creciente otras formas clínicas de bartonelosis, especialmente de localización ósea y articular, entre las que destacan espondilodiscitis de difícil diagnóstico. También se han descrito afecciones oculares y neurológicas.

Esto ha motivado que pudiésemos objetivar durante los últimos años un cambio importante del espectro clínico de la enfermedad. Así, en la primera década de este siglo detectamos un predominio de casos de enfermedad por arañazo de gato en niños y jóvenes, mientras que en la segunda década predominan otras formas de bartonelosis que afectan principalmente a los adultos. Globalmente, el número de casos diagnosticados crece año tras año.

Hay que prestar atención en el futuro al posible papel de *Bartonella* en algunos tumores vascularizados, como ya se ha podido demostrar en algunas especies animales, como los perros, debido a su capacidad de inducir angioproliferación.

Bibliografía especial

Cheslock MA, Embers ME. Human bartonellosis: an underappreciated public health problem? Trop Med Infect Dis 2019;4(2):69.

Chomel BB, Boulouis HJ, Breitschwerdt EB. Cat scratch disease and other zoonotic Bartonella infections. J Am Vet Med Assoc 2004;224:1270-9.

Edouard S, Nabet C, Lepidi H, Fournier PE, Raoult D. Bartonella a common cause of endocarditis: a report of 106 cases and review. J Clin Microbiol 2015;53(3):824-9.

Pons I, Sanfeliu I, Quesada M, Anton E, Sampere M, Font B, et al. Prevalence of Bartonella henselae in cats in Catalonia, Spain. Am J Trop Med Hyg 2005; 72:453-7.

Sala M, Font B, Sanfeliú I, Quesada M, Pons I, Segura F. Bacillary angiomatosis caused by Bartonella quintana. Ann NY Acad Sci 2005;1063:302-7.

Infecciones por *Ehrlichia* y *Anaplasma*

J. A. Oteo Revuelta

Concepto y etiología

Las ehrlichiosis y anaplasmosis son un grupo de zoonosis transmitidas por garrapatas, provocadas por bacterias de los géneros *Ehrlichia*, *Anaplasma* y *Neoehrlichia* (familia *Anaplasmataceae*). Se trata de bacterias gramnegativas de pequeño tamaño (0,5 µm) y crecimiento intracelular obligado, dispuestas en vacuolas libres en el citoplasma de las células que infectan (principalmente de estirpe mieloide o endotelial en el caso de *Neoehrlichia*).

Epidemiología

Ehrlichia spp., *Anaplasma* spp. y *Neoehrlichia* spp. se mantienen en un ciclo garrapata-animal en el que el ser humano participa accidentalmente. En el área occidental son siete las especies implicadas en patología humana: *A. phagocytophilum* (antigua *E. phagocytophila*), causante de la anaplasmosis humana descrita en Norteamérica y Europa, incluida España; *E. chaffeensis*, agente de la ehrlichiosis humana monocítica en Norteamérica; *E. ewingii*, causante de una ehrlichiosis con afinidad por los granulocitos en inmunodeprimidos en Norteamérica, *E. canis*, implicada en la ehrlichiosis monocítica en Venezuela, y *E. muris*, que produce un cuadro clínico similar al provocado por *A. phagocytophilum/E. chaffeensis* en Norteamérica. Recientemente se ha cultivado *N. mikurensis*, que provoca fiebre y manifestaciones cutáneas y vasculares fundamentalmente en pacientes inmunodeprimidos por neoplasias hematológicas en Europa y Asia. También en los últimos años se ha implicado a *A. capra* como patógeno en China En nuestro medio están presentes *A. phagocytophilum* y *N. mikurensis.* Su vector es la garrapata *Ixodes ricinus.* A diferencia de lo

que sucede en EE. UU., en donde se describen cientos de casos anuales, en Europa es menos frecuente.

Patogenia

Estos microorganismos llegan a la sangre tras la picadura de una garrapata. Desde allí infectan los leucocitos circulantes y células del sistema mononuclear fagocítico, y en el caso de la neoehrlichiosis, células endoteliales. *Anaplasma/Ehrlichia* inhiben en el interior de las células la fusión fagosoma-lisosoma y retrasan la apoptosis. Se aglomeran en el citoplasma de las células que infectan, y forman inclusiones observables al microscopio óptico denominadas *mórulas.* Al ser infecciones sistémicas, provocan daño en diferentes órganos y sistemas. Pueden encontrarse granulomas y megacariocitosis en la médula ósea, necrosis focal hepática e infiltrados linfohistiocíticos perivasculares. Se desconoce el mecanismo patogénico de *N. mikurensis.*

Cuadro clínico

A pesar de que las dianas de las diferentes especies de *Ehrlichia* y *A. phagocytophilum* pueden no coincidir (unas infectan monocitos y granulocitos, y *A. phagocytophilum* sólo granulocitos), ambas provocan un cuadro clínico superponible y se tratarán ambas entidades en conjunto. Tras un período de incubación de 5-7 días, aparece un cuadro seudogripal consistente en fiebre, malestar general, artromialgias y cefalea. La exploración física no muestra alteraciones destacables, si bien puede observarse conjuntivitis y adenopatías. La hepatoesplenomegalia no es frecuente. Algunos pacientes desarrollan alteraciones respiratorias en forma de neumonía atípica. También se describen alteraciones digestivas inespecíficas y, en el caso de *E. chaffeensis,* alteraciones del SNC (meningitis). La presencia de exantema es más frecuente en la ehrlichiosis humana monocítica que en la anaplasmosis. El rasgo analítico más frecuente es la leucopenia (puede causar inmunodepresión transitoria). También es frecuente la trombopenia y la elevación de las transaminasas. Puede ser confundida en nuestro medio con fiebre Q y rickettsiosis. *N. mikurensis* provoca fiebre con o sin alteraciones vasculares de tipo

tromboflebitis con/sin alteraciones cutáneas de tipo eritema nudoso, fundamentalmente en pacientes afectados por neoplasias hematológicas o con otras causas de inmunodepresión.

Diagnóstico

Al ser microorganismos difíciles de cultivar, el diagnóstico se realiza mediante técnicas serológicas (IFI). La seroconversión o un título mayor o igual a 1/64 en presencia de clínica compatible y ambiente epidemiológico propicio hace muy probable el caso. En laboratorios de referencia se realizan técnicas de PCR que confirman el diagnóstico, y también se pueden cultivar en medios celulares. En un paciente pueden coexistir infecciones mixtas por otros microorganismos transmitidas por garrapatas. La visión de mórulas en una extensión de sangre periférica (*Giemsa* o *Wright*) es muy sugestiva.

Pronóstico

En las series americanas, los pacientes requieren hospitalización en la mitad de los casos, mientras que, en Europa, la anaplasmosis parece menos grave y sólo algunos pacientes ingresan. La inmunodepresión provocada en algunas ocasiones se acompaña de sobreinfecciones graves que pueden causar la muerte al paciente.

Tratamiento y profilaxis

La doxiciclina, 100 mg/12 h, 7-14 días (incluidos niños), produce una rápida mejoría. Las nuevas fluoroquinolonas son activas *in vitro*. Evitar la picadura de garrapatas en zonas endémicas es la mejor profilaxis.

Bibliografía especial

Dumler JS, Barbet AF, Bekker CP, Dasch GA, Palmer GH, Ray SC, et al. Reorganization of genera in the families Rickettsiaceae and Anaplasmataceae in the order Rickettsiales: unification of some species of Ehrlichia with Anaplasma, Cowdria with Ehrlichia and Ehrlichia with Neorickettsia, descriptions of six new species combinations and designation of Ehrlichia equi and 'HGE agent' as subjective synonyms of Ehrlichia phagocytophila. Int J Syst Evol Microbiol 2001;51:2145-65.

Oteo JA, Brouqui P. Ehrlichiosis y anaplasmosis humana. Enferm Infecc Microbiol Clin 2005;23:375-80.

Portillo A, Santibáñez P, Palomar AM, Santibáñez S, Oteo JA. '*Candidatus* Neoehrlichia mikurensis' in Europe. New Microbes New Infect 2018; 22:30-6.

Donovanosis

A. Urrutia de Diego

Concepto

El granuloma inguinal o donovanosis es una enfermedad bacteriana ulcerativa progresiva e indolente causada por *Klebsiella (Calymmatobacterium) granulomatis.*

Etiología y epidemiología

El agente causal es una bacteria gramnegativa en la que se observan densidades bipolares, con forma de imperdible, en los macrófagos de los exudados de las lesiones (cuerpos de Donovan). Es una rara enfermedad de transmisión sexual, endémica de países tropicales y subtropicales como Nueva Guinea, Brasil, Australia, Sudáfrica, Caribe y partes de India. Su prevalencia ha descendido notablemente en los últimos años, de forma que en la actualidad se presenta en forma esporádica. En los países desarrollados aparecen casos importados. La donovanosis es más frecuente entre los 20 y los 40 años. Las malas condiciones socioeconómicas son factores de riesgo.

Cuadro clínico

El período de incubación varía de 2 semanas a 6 meses (promedio: 50 días). La enfermedad comienza como uno o varios nódulos subcutáneos que erosionan la piel, para causar ulceraciones bien delimitadas que crecen lentamente y presentan fácilmente hemorragias con el mínimo contacto. Si el nódulo es grande, puede confundirse con una adenopatía, pero las verdaderas adenopatías son raras. En el varón, las lesiones primarias aparecen sobre todo en el pene, el escroto y el prepucio, y en la mujer, en los labios menores y el área perigenital. En el 10% de las mujeres se puede afectar el cuello uterino, y la enfermedad también puede afectar al útero y los anejos. En varones homosexuales, las lesiones pueden localizarse en el

recto. En el 5% de los casos, casi todos en pacientes de áreas endémicas, se observan manifestaciones extragenitales, y esta afección puede explicarse por autoinoculación y por diseminación hematógena y linfática. La lesión no muestra tendencia a la curación espontánea, aunque puede permanecer estable durante períodos prolongados. La curación espontánea da lugar a cicatrices que pueden producir deformidades, así como linfedema y elefantiasis de los genitales externos si engloban a los linfáticos. Se cree que en el granuloma inguinal existe una mayor incidencia de carcinoma escamoso de la zona genital.

Diagnóstico

El diagnóstico se realiza con la demostración de los cuerpos de Donovan en el citoplasma de los macrófagos, de una biopsia obtenida por *punch* o de un frotis de la base de la úlcera, mediante tinción de Wright o Giemsa. Los test serológicos no tienen la fiabilidad deseable. El cultivo con monocitos, células Hep-2 o macrófagos peritoneales de ratón es complicado y no se realiza de modo sistemático. La técnica de PCR no está comercializada y se utiliza sólo en programas de erradicación de la enfermedad. El diagnóstico diferencial de las lesiones en el inicio de su evolución se plantea con la sífilis primaria, el chancroide, las úlceras herpéticas crónicas, el condiloma acuminado y las micosis profundas, y cuando están más evolucionadas, con el carcinoma escamoso y el linfogranuloma venéreo.

Tratamiento

En las guías europeas de tratamiento se recomienda la azitromicina (1 g a la semana o 500 mg/día p.o.) como el tratamiento de elección. Como alternativas se dispone de trimetoprim-sulfametoxazol (800/160 mg cada 12 h, p.o.) o doxiciclina (100 mg/12 h, p.o.). La duración del tratamiento no está establecida, aunque se recomienda que se prolongue hasta la epitelización completa de las lesiones para evitar las recaídas (habitualmente 3-5 semanas). Si las lesiones no se han resuelto en 6 semanas, se recomienda la práctica de una biopsia para descartar el carcinoma. En enfermos de sida puede ser necesario un tratamiento más prolongado.

Bibliografía especial

Copeland NK, Decker CF. Other sexually transmitted diseases chancroid and donovanosis. *Disease-a-Month*. 2016;62:306–313.

O'Farrell N, Moi H. 2016 European guideline on donovanosis. *Int J STD AIDS*. 2016;27:605–607.

Bibliografía general

Angelakis E, Raoult D. Pathogenicity and treatment of Bartonella infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2014;44(1):16–25.

Arando M, Otero L. Syphilis. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2019;37(6):398–404.

Araos R, D'Agata E. Pseudomonas aeruginosa and Other Pseudomonas Species. In: Bennet JE, Dolin R, Blaser MJ, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 9th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020:2686–2699.

Becker K, Heilmann C, Peters G. Coagulase-negative staphylococci. *Clin Microbiol Rev*. 2014;27(4):870–926.

Beganovic M, Luther MK, Rice LB, Arias CA, Rybak MJ, LaPlante KL. A Review of Combination Antimicrobial Therapy for Enterococcus faecalis Bloodstream Infections and Infective Endocarditis. *Clin Infect Dis*. 2018;67(2):303–309.

Burillo A, Pedro-Botet ML, Bouza E. Microbiology and Epidemiology of Legionnaire's Disease. *Infect Dis Clin North Am*. 2017;31(1):7–27.

Connor BA, Dawood R, Riddle MS, Hamer DH. Cholera in travellers: a systematic review. *J Travel Med*. 2019: 26(8):pii: taz085.

Daniels LM, Kufel WD. Clinical review of Clostridium difficile infection: an update on treatment and prevention. *Expert Opin Pharmacother*. 2018;19(16):1759–1769.

Davies KA, Longshaw CM, Davis GL, Bouza E, Barbut F, Barna Z, et al. Underdiagnosis of Clostridium difficile across Europe: the European, multicentre, prospective, biannual, point-prevalence study of Clostridium difficile infection in hospitalised patients with diarrhoea (EUCLID). *Lancet Infect Dis*. 2014;14:1208–1219.

Eldin C, Raffetin A, Bouiller K, Hansmann Y, Roblot F, Raoult D, et al. Review of European and American guidelines for the diagnosis of Lyme borreliosis. *Med Mal Infect*. 2019;49(2):121–132.

European Centre for Disease Prevention and Control *Surveillance of antimicrobial resistance in Europe. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) 2017*. Stockholm: ECDC; 2018.

European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs Version 9.0, valid from 2018-02-12. Disponible en: http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/AFST/Clinical_breakpoints/Antifungal_breakpoints_v_9.0_180212.pdf (Acceso el 20 de enero de 2020.)

Fatahi-Bafghi M. Nocardiosis from 1888 to 2017. *Microb Pathog*. 2018;114:369–384.

Fitzgerald D, Waterer GW. Invasive Pneumococcal and Meningococcal Disease. *Infect Dis Clin North Am*. 2019;33(4):1125–1141.

Gudiol F, Aguado JM, Almirante B, Bouza E, Cercenado E, Dominguez MA, et al. Diagnosis and treatment of bacteremia and endocarditis due to Staphylococcus aureus. A clinical guideline from the Spanish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (SEIMC). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015;33(9):625.e1–625.e23.

Hassouneh L, Quadri S, Reto PP, Chaisavaneeyakorn S, Cutrell JB, Wetzel DM, et al. An Outbreak of Brucellosis: An Adult and Pediatric Case Series. *Open Forum Infect Dis*. 2019;6(10): ofz384.

Janoff EN, Musher DM. Streptococcus pneumoniae. In: Bennet JE, Dolin R, Blaser MJ, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 9th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020:2473–2491.

Leffler DA, Lamont JT. Clostridium difficile infection. *N Engl J Med*. 2015;372(16):1539–1548.

Marth T, Schneider T. Whipple Disease. In: Bennet JE, Dolin R, Blaser MJ, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 9th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020:2578–2584.

Melenotte C, Million M, Raoult D. New insights in Coxiella burnetii infection: diagnosis and therapeutic update. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2019 Dec 6: 1–12.

Nahid P, Dorman SE, Alipanah N, Barry PM, Brozek JL, Cattamanchi A, et al. Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2016;63(7):e147–e195.

National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS). Performance Standards for antimicrobial susceptibility testing. 29th edition. CLSI document M100. Wayne Pa: Clinical and Laboratory Standard Institute; 2018.

Pai M, Behr MA, Dowdy D, Dheda K, Divangahi M, Boehme CC, et al. Tuberculosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16076.

Parks T, Barrett L, Jones N. Invasive streptococcal disease: a review for clinicians. *Br Med Bull*. 2015;115(1):77–89.

Pericás JM, Zboromyrska Y, Cervera C, Castañeda X, Almela M, Garcia-de-la-Maria C, et al. Enterococcal endocarditis revisited. *Future Microbiol*. 2015;10(7):1215–1240.

Portillo A, Santibáñez S, García-Álvarez L, Palomar AM, Oteo JA. Rickettsioses in Europe. *Microbes Infect*. 2015;17(11-12):834–838.

Radoshevich L, Cossart P. Listeria monocytogenes: towards a complete picture of its physiology and pathogenesis. *Nat Rev Microbiol*. 2018;16(1):32–46.

Rodríguez-Baño J, Gutiérrez-Gutiérrez B, Machuca I, Pascual A. Treatment of Infections Caused by Extended-Spectrum-Beta-Lactamase-, AmpC-, and Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae. *Clin Microbiol Rev*. 2018;31(2.): pii: e00079-17. doi: 10.1128/CMR. 00079-17.

Santin M, Barrabeig I, Malchair P, Gonzalez-Luquero L, Benitez MA, Sabria J, et al. Pulmonary Infections with Nontuberculous Mycobacteria, Catalonia, Spain, 1994-2014. *Emerg Infect Dis*. 2018;24(6):1091–1094.

Stabrowski T, Chuard C. Actinomycosis. *Rev Med Suisse*. 2019;15(666):1790–1794.

Tong SY, Davis JS, Eichenberger E, Holland TL, Fowler Jr VG. Staphylococcus aureus infections: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Clin Microbiol Rev*. 2015;28(3):603–661.

Turner NA, Sharma-Kuinkel BK, Maskarinec SA, Eichenberger EM, Shah PP, Carugati M, et al. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus: an overview of basic and clinical research. *Nat Rev Microbiol*. 2019;17(4):203–218.

Unemo M, Seifert HS, Hook EW, Hawkes S, Ndowa F, Dillon JR. Gonorrhoea. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):79.

Workowski KA, Bolan GA. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep*. 2015;64(RR-03):1–137.

World Health Organization. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. 2019. Disponible en: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/311389/9789241550529-eng.pdf (Acceso el 20 de enero de 2020.)

World Health Organization. Global Task Force on Cholera Control. Prevention and control of cholera outbreaks: WHO policy and recommendation. 2019. Disponible en: http://www.who.int/cholera/prevention_control/en/ (Acceso el 20 de enero de 2020.)

PARTE II

Infecciones causadas por hongos

J. M.ª Miró Meda

C. Alonso-Tarrés
M. J. Álvarez-Martínez
E. Bouza Santiago
J. J. Castón Osorio
M. Cuenca Estrella
C. Ferrándiz Foraster
J. C. López Bernaldo de Quirós
C. Lumbreras Bermejo
J. M.ª Miró Meda
P. Muñoz García-Paredes
M.ª L. Pedro-Botet Montoya
N. Sopena Galindo

Capítulo 272: Infecciones causadas por hongos

Capítulo 273: Histoplasmosis. Blastomicosis, coccidioidomicosis y otras micosis profundas causadas por hongos patógenos primarios

Capítulo 274: Aspergilosis

Capítulo 275: Mucormicosis

Capítulo 276: Criptococosis

Capítulo 277: Candidosis

Capítulo 278: Infecciones causadas por *Pneumocystis jirovecii*

Capítulo 279: Micosis cutáneas. Micosis subcutáneas. Otras infecciones invasoras causadas por hongos y algas

272

Infecciones causadas por hongos

C. Alonso-Tarrés

Etiología

Los hongos son seres vivos eucariotas diferentes de los protozoos, los animales y las plantas. El citoplasma está limitado por la membrana celular, que contiene esteroles, y que, a su vez, está recubierta por una pared rígida característica, que contiene quitina. En la pared también pueden encontrarse polímeros de glucosa (1,3- y 1,6-β-D-glucano) y manoproteínas. La composición de la pared varía mucho de una especie a otra e incluso es diferente en las diversas etapas del desarrollo. En algunos hongos existe una cápsula externa constituida por polisacáridos mucilaginosos *(Cryptococcus neoformans).*

La mayoría de los hongos se caracterizan por desarrollarse en forma de filamentos, consistentes en filas de células (hifas, de 3 a 12 µm de diámetro) que crecen apicalmente. A su vez, las hifas desarrollan ramificaciones, que pueden ser dicotómicas (fig. 272-1), en ángulo agudo no dicotómico o, en los hongos inferiores, en ángulo recto. El conjunto de filamentos de un hongo recibe el nombre de *micelio.* También hay hongos unicelulares, distinguibles sólo en el microscopio, que se conocen como *levaduras.*

FIGURA 272-1 Ramificación dicotómica. Hifas de *Penicillium* en una muestra de humor vítreo en una endoftalmitis fúngica de origen nosocomial después de una operación de facoemulsificación de cataratas e implante de cristalino. Las ramificaciones dicotómicas consisten en la bifurcación de la hifa en dos, en la que los ángulos que forman cada una de las nuevas ramas con la de origen son iguales. (Tinción de Gram ×1.000.) (Autor: Carles Alonso-Tarrés.)

Desde un punto de vista microbiológico y clínico, pero no taxonómico, los hongos se dividen en levaduriformes y filamentosos. Las levaduras se presentan en forma unicelular en el laboratorio, de 2,5 a 10 µm, y se reproducen por gemación, como *Candida* y *Cryptococcus*, o por fisión, como *Penicillium marneffei.* La mayoría de las cándidas pueden adoptar una forma filamentosa en los tejidos, excepto *C. glabrata.* Otros hongos pueden ser filamentosos en la naturaleza y el laboratorio (cuando se han desarrollado a menos de 30 °C) y, en cambio, presentarse en forma de levadura o grandes estructuras esféricas en los tejidos y a 37 °C. Son los hongos dimórficos: *Sporothrix schenckii, Histoplasma capsulatum, Paracoccidioides brasiliensis, Coccidioides immitis, Blastomyces dermatitidis* y *Penicillium marneffei.*

La reproducción generalmente se produce por esporas que se dispersan en el aire de manera pasiva (salvo casos excepcionales *[Basidiobolus, Conidiobolus]*). También existe la reproducción por gemación o fisión en

las levaduras, y, en el laboratorio, muchos se reproducen por simple trasplante.

La reproducción por esporas puede ser asexual o sexual, lo que complica mucho la clasificación taxonómica. Los hongos que poseen reproducción sexual se llaman *perfectos* y han recibido su nombre de acuerdo con esta forma perfecta (teleomorfo). Esta clasificación tenía preferencia y, según la forma de la esporulación sexual y otros elementos estructurales, los hongos se dividen en basidiomicetos, ascomicetos y cigomicetos. También sucede que la mayoría producen esporas de forma asexual, más fácil de obtener en el laboratorio (anamorfo). Por esta razón podía ocurrir que un mismo hongo tuviera dos nombres, según cómo se identificara (p. ej., *Pseudallescheria boydii* es la forma perfecta de *Scedosporium apiospermum*). Sin embargo, actualmente existe un consenso entre los micólogos en utilizar un solo nombre para cada hongo. Finalmente, existen hongos de los que no se conoce su forma perfecta y que, sin embargo, tienen que clasificarse en algún grupo. Se llaman *hongos imperfectos* (deuteromicetos). La mayoría de los hongos patógenos están en este grupo.

Su metabolismo es quimioheterótrofo y, salvo contadas excepciones, crecen con gran facilidad en cualquier tipo de medio, entre ellos, la mayoría de los usados de forma sistemática en bacteriología. El hábitat natural de la mayoría de los hongos está en el medio ambiente, donde desempeñan un papel importante en la descomposición de la materia orgánica. Los dermatofitos son capaces de utilizar las faneras como fuente de alimentación y son capaces de vivir a costa de pelos, plumas y restos de piel, ya sea en nidos o madrigueras, o directamente como parásitos del animal o el ser humano. El hábitat natural de la mayoría de las cándidas se encuentra en las superficies cutáneas y mucosas de las personas. La constitución antigénica de los hongos es más compleja que la de las bacterias y, por esta razón, suele ser más difícil conseguir buenas pruebas diagnósticas de detección de antígeno o de detección de anticuerpos.

Patogenia

La puerta de entrada de los hongos al hospedador suele ser por aspiración de las conidias o por contacto directo en una herida de la piel o de las mucosas producida, por ejemplo, por un traumatismo fortuito con un objeto contaminado o por la maceración de la superficie. Las infecciones por hongos dermatofitos son transmisibles de persona a persona y, en el caso de los dermatofitos zoofílicos, del animal al ser humano. En el caso de *Candida* y otras levaduras oportunistas, la infección suele ser endógena, a partir de la flora del propio paciente, o exógena, a partir del personal sanitario que transmite las cepas entre pacientes.

La acción patógena de los hongos es diferente según el grupo al que pertenecen. Los dermatofitos no pueden crecer a la temperatura interna del cuerpo humano, por lo que las infecciones que causan son superficiales. Los hongos que se presentan en forma filamentosa en los tejidos *(Aspergillus, Scedosporium, Mucorales)* ejercen su acción a través de la invasión local causada por la expansión del micelio, formado por hifas, que paulatinamente crecen y se ramifican. Dada su estructura no planctónica, su completa eliminación es muy difícil. Sólo en algunos casos pueden llegar al torrente vascular. En cambio, los hongos levaduriformes en los tejidos, al ser unicelulares, pasan fácilmente a toda la economía y, en general, son patógenos oportunistas que pueden localizarse en cualquier órgano, según la inmunodeficiencia que esté presente. Así, *Candida* puede causar infecciones cutáneas, mucosas, de catéter, de cualquier otro órgano y sistémicas. Ocurre lo mismo con los hongos dimórficos, que en el paciente infectado sólo adoptan la forma de levadura y se diseminan por el sistema mononuclear fagocítico. La defensa del hospedador frente a los hongos se basa en la inmunidad innata. También se forman anticuerpos, pero no suelen tener utilidad como mecanismo primario de defensa.

Los hongos patógenos primarios pueden causar infección en pacientes previamente sanos: dermatofitos y hongos dimórficos, fundamentalmente. En los últimos años, las infecciones oportunistas por hongos han ido en aumento a causa del incremento de los pacientes inmunodeprimidos y al uso intensivo de antibióticos. Las cándidas, los criptococos y la mayoría de

los hongos filamentosos, ya sean hialinos, dematiáceos (productores de melanina) o inferiores, afectan especialmente a pacientes inmunodeprimidos. No solamente las enfermedades de base del paciente son importantes, sino que también la instrumentación u otros factores locales, y los tratamientos inmunodepresores y biológicos favorecen la aparición de ciertas micosis.

Epidemiología

Las infecciones oportunistas, como la candidosis o la aspergilosis, tienen distribución universal, bien por ser hongos comensales, los primeros, bien por ser saprobios de distribución mundial, en el segundo caso. Lo mismo sucede con la mayor parte de las especies filamentosas. No obstante, las causadas por hongos patógenos primarios suelen tener una distribución geográfica determinada, porque están asociadas a ciertas condiciones climáticas o de hábitat natural. Otro hongo, *C. neoformans*, tiene distribución universal, pero la especie *C. gattii* se encuentra sobre todo en zonas tropicales y subtropicales, asociada a diversos tipos de eucaliptos. *Histoplasma* se ha asociado al guano de las aves y de los murciélagos, especialmente en las cuevas. Finalmente, los dermatofitos zoofílicos se encuentran en ciertas especies animales, como gatos, perros, caballos y bóvidos, a partir de los cuales se pueden transmitir al ser humano.

La mayor parte de los hongos filamentosos oportunistas crecen sólo con un poco de humedad y materia orgánica. En estas condiciones son capaces de desarrollar su micelio reproductor, cuya misión es generar una gran cantidad de esporas, que pasan a la atmósfera. Ello tiene implicaciones extraordinariamente importantes, porque determina la forma de transmisión de muchas micosis, que es por el aire. Por ejemplo, las esporas de los *Aspergillus* (fig. 272-2) se forman en gran cantidad allí donde haya un poco de materia orgánica y humedad (fig. 272-3), y pueden producir millones de esporas (conidias) por cm^2, que permanecen en el ápex de las estructuras que las originan (conidióforos), hasta que el paso de una corriente de aire (como puede ser el encendido de un aire acondicionado) o la manipulación del material (como en unas obras) hace que se liberen en un momento determinado. Se pueden formar grandes inóculos de esporas de forma momentánea, peligrosos para el hospedador predispuesto, que se esparcen poco a poco en la atmósfera, hasta que las esporas quedan repartidas uniformemente en él por un dilatado período de tiempo. Su tamaño, de unos micrómetros, es suficientemente pequeño para salvar todos los mecanismos de barrera de las vías respiratorias y llegar hasta los alvéolos pulmonares. Este fenómeno se produce en condiciones artificiales, como en los filtros de

los aires acondicionados (v. fig. 272-3), en el interior de las canalizaciones de aire o en las obras, pero también en la naturaleza, donde desempeña un papel en la transmisión de los hongos endémicos a través de sus diminutas aleuriosporas.

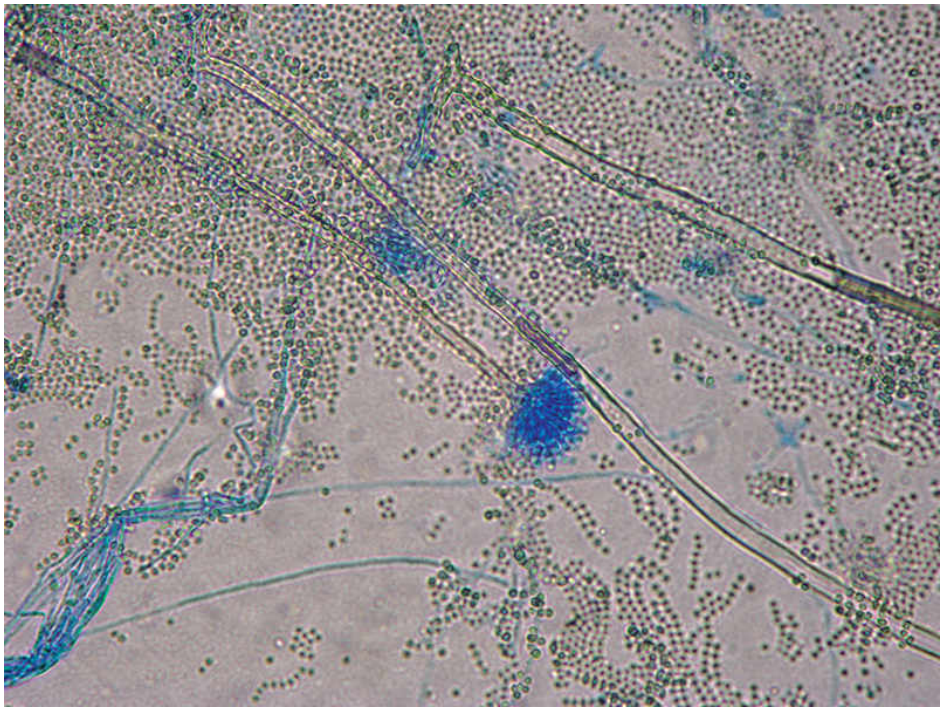


FIGURA 272-2 Preparación efectuada directamente de la pared de un armario empotrado de un hospital que tenía un aspecto enmohecido. Se puede ver un conidióforo de *Aspergillus,* algunas hifas e infinidad de esporas microscópicas. Estas esporas pasan fácilmente al aire y forman nubes de conidias de forma momentánea, muy peligrosas para el hospedador predispuesto (pacientes inmunodeprimidos por diversas razones, entre ellas, el tratamiento con glucocorticoides). El mismo aspecto presentaría una preparación hecha del polvo existente en las canalizaciones de aire acondicionado de los techos de muchos hospitales, cuyo contenido debe filtrarse antes de que llegue a la habitación para que no se produzca el mismo fenómeno. (Tinción de azul algodón ×400.) (Autor: Carles Alonso-Tarrés.)

FIGURA 272-3 Los aires acondicionados caseros y los ventiladores pueden ser fuente de polvo y, en consecuencia, de hongos. En esta fotografía se aprecia la gran cantidad de polvo presente en el filtro de recepción de aire de un aparato que suministra aire acondicionado en una unidad de cuidados intensivos. Estos filtros deben limpiarse a menudo para evitar la formación de nubes de conidias, porque, si no, al conectarlos, se libera una gran cantidad de estas esporas al aire, muy peligrosas para los pacientes con predisposición a infecciones. (Autor: Carles Alonso-Tarrés.)

Los hongos que viven de restos vegetales se pueden transmitir de forma directa, a través de heridas o abrasiones ocasionadas con material que los contengan. Por ejemplo, es típica esta forma de transmisión de *Sporothrix schenckii* por pinchazos con espinas de rosales colonizados, y también la afectación de las personas que trabajan en el campo, que pueden adquirir fácilmente cualquiera de las micosis subcutáneas, aunque no tengan ninguna inmunodepresión, en las partes descubiertas del cuerpo: feohifomicosis, micetoma y cromoblastomicosis, principalmente.

Diagnóstico

El diagnóstico etiológico de las micosis varía según el tipo y, como en el resto de las infecciones, se puede establecer de forma directa, al demostrar la presencia del hongo en muestras clínicas, y, más raramente en el caso de los hongos, de forma indirecta, a través de la detección de una respuesta inmunitaria específica del individuo infectado. El examen microscópico directo es de una gran ayuda, porque permite realizar el diagnóstico de manera rápida, asignar valor patológico a un posible hongo contaminante y realizar una identificación preliminar. La mayoría de las muestras se pueden tratar con KOH, que lisa las células del hospedador y deja indemne la pared fúngica. De esta manera se pueden visualizar fácilmente los hongos en preparaciones en fresco de cualquier secreción o tejido. En el LCR también es útil, ya que los hematíes se lisan y los criptococos quedan intactos. La adición de tinta china permite visualizar la cápsula de *C. neoformans.* La preparación de las muestras por centrifugación y homogeneización con N-acetilcisteína (en especial, las respiratorias), así como el examen en el microscopio de contraste de fases y de campo oscuro, son métodos que aumentan la sensibilidad de las técnicas de observación en preparaciones en fresco. La tinción fluorescente con blanco de calcoflúor es muy útil por su alta sensibilidad y especificidad. Se fija a los enlaces glucosídicos $\beta\ 1 \rightarrow 3$ y $\beta\ 1 \rightarrow 4$, presentes en la quitina de la pared fúngica (y también en la celulosa de las plantas), con lo que, en la práctica, constituye un medio rápido y fiable para establecer la naturaleza fúngica de cualquier estructura visualizada en el microscopio, y distinguirla de parásitos como *Toxoplasma gondii* o *Leishmania.* También tiñe algunos parásitos, como *Microsporidium y Cryptosporidium*, y algunos quistes.

Aunque no sea una tinción específica para hongos, es frecuente que en la tinción de Gram usada para el estudio de bacterias se puedan visualizar elementos fúngicos. Pueden ser grampositivos (particularmente las cándidas) o gramnegativos (fig. 272-4). Sin embargo, las mejores tinciones son las argénticas o las de PAS.

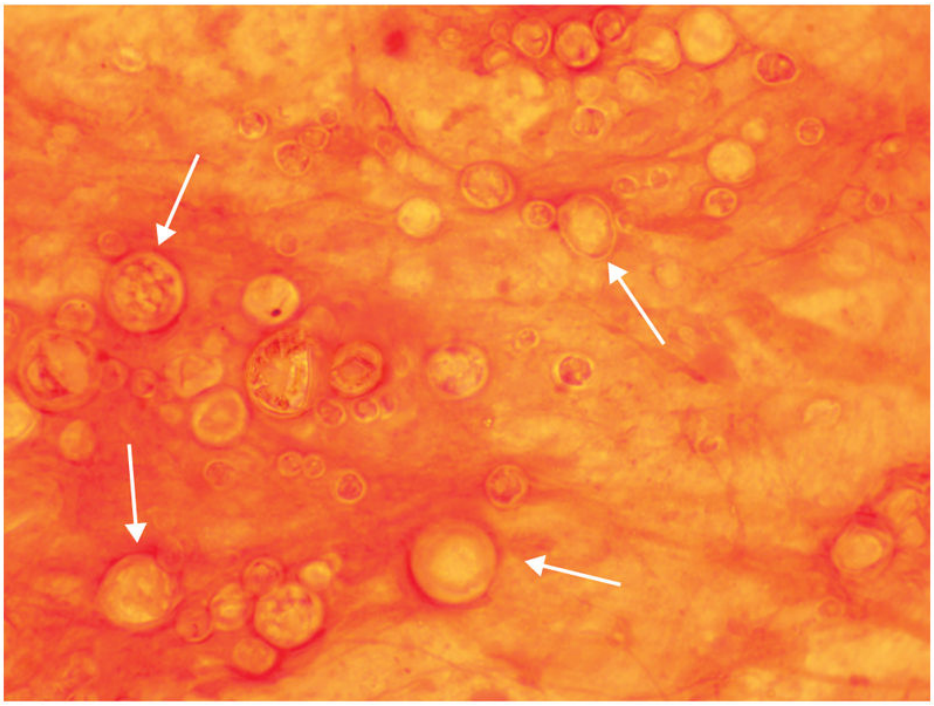


FIGURA 272-4 Tinción de Gram de esputo de un paciente afectado de paracoccidioidomicosis grave. Se observan las levaduras de *Paracoccidioides brasiliensis* de gran tamaño y gemaciones múltiples en rueda de timón *(flechas).* Tres biopsias habían sido sugestivas de sarcoidosis. La administración de glucocorticoides puede agravar el cuadro clínico (v. texto). (Tinción de Gram ×1.000.) (Autor: Carles Alonso-Tarrés.)

El crecimiento en los cultivos es más lento que el de la mayoría de bacterias y, en algunos casos, puede demorarse hasta 1 o 2 meses. Este es un detalle importante que todos los laboratorios de microbiología clínica deben tener en cuenta. Para su aislamiento se utilizan medios de pH ácido y con antibióticos, para inhibir el crecimiento de bacterias (Sabouraud con gentamicina o cloranfenicol), muchas veces dispensados en tubos, para minimizar la probabilidad de las contaminaciones producidas en el laboratorio por esporas del aire, relativamente frecuente en los medios dispensados en placa de Petri, que deben exponerse al aire para examinarlos. Algunos hongos requieren medios especiales (algún dermatofito, agentes de entomoftoromicosis); pero, en general, la inmensa mayoría crecen bien en muchos medios de cultivo, incluso los usados en bacteriología. Las cándidas suelen crecer en 1-3 días, y los medios cromogénicos son de gran ayuda para orientar la identificación de la especie y detectar cultivos mixtos.

En caso de sospecha de infección por hongos dimórficos es necesario prolongar la incubación durante 8 semanas antes de descartar los cultivos como negativos y, además, utilizar medios ricos en placa e incubarlos a 35 °C en atmósfera enriquecida en CO_2 para obtener la forma levaduriforme.

Con la excepción de la detección de candidemia, los hemocultivos tienen, en general, un bajo rendimiento, y es preferible utilizar el método de lisis-centrifugación. En su defecto, puede prolongarse la incubación de las botellas de hemocultivo convencionales, convenientemente aireadas, durante 1 mes.

Interpretación del aislamiento

En el caso de los hongos patógenos primarios, no hay ningún problema de interpretación en el diagnóstico. Así, el aislamiento de un dermatofito en una muestra de piel o faneras, o de un hongo dimórfico de cualquier muestra, establece de forma inequívoca la causa, siempre que la clínica sea compatible. El diagnóstico ya no es tan fácil, como a primera vista pudiera parecer, en los casos en que se aísla un hongo oportunista de una muestra que provenga de un territorio normalmente estéril, especialmente cuando se trata de un hongo filamentoso. La mayoría de los hongos filamentosos que pueden causar enfermedad oportunista también son contaminantes frecuentes del laboratorio, porque sus esporas permanecen en suspensión en el aire y pueden llegar a los medios de aislamiento en el momento de manipular los cultivos. Además, el número de colonias viables que se aíslan en las infecciones que causan no es proporcional a la probabilidad de que tengan un papel causal, como sí lo es en muchas las infecciones bacterianas. Cuando en el laboratorio se aísla un hongo filamentoso oportunista, hay que buscar alguna manera de confirmar su papel en la causa del proceso. La mejor es objetivar su presencia en el tejido del paciente, junto con una reacción inflamatoria compatible. Los dos elementos son necesarios, ya que la mera presencia del hongo es insuficiente en la mayoría de los casos.

En las infecciones por *Candida*, la obtención de la cepa causante de la micosis permite el estudio de sensibilidad a los antifúngicos. Las técnicas de estudio de la sensibilidad en los hongos filamentosos son de difícil estandarización, pero ya están al alcance de muchos laboratorios. Hasta el

momento, la epidemiología molecular no se ha demostrado demasiado útil para la detección de brotes.

El conocimiento de la histopatología de cada tipo de lesión fúngica es extraordinariamente valioso para el diagnóstico en muchas ocasiones y un satisfactorio motivo de colaboración entre patólogos y microbiólogos. En general, hay que subrayar que se debe buscar un hongo ante la presencia de una reacción inflamatoria aguda (polimorfonucleares con o sin necrosis) junto con una reacción subaguda (con histiocitos, macrófagos, células gigantes y/o células epitelioides) y crónica (linfoplasmocitos con fibroblastos). Según el hongo y la capacidad inmunitaria del paciente, predominará más la reacción aguda (en inmunodeprimidos) o la crónica (en lesiones de larga evolución). A excepción de las lesiones criptocócicas en el cerebro y las superficiales causadas por los dermatofitos, en los demás casos siempre hay reacción inflamatoria aguda y crónica a la vez, en diversos grados cada una de ellas. La posibilidad de visualización del hongo es frecuente (salvo en la esporotricosis, en que las formas son escasas y a veces no se logran ver), incluso con la tinción de hematoxilina-eosina en ojos expertos (fig. 272-5), que, además, permite objetivar la presencia de melanina en algunos casos. De todos modos, las tinciones específicas para hongos suelen ser imprescindibles; entre todas ellas destacan las argénticas (fig. 272-6). En su defecto, las tinciones de PAS o también las de blanco de calcoflúor suelen ser útiles. Pueden aparecer células gigantes e incluso necrosis caseosa (especialmente en la paracoccidioidomicosis, la coccidioidomicosis y la histoplasmosis). Es importante tener en mente que una necrosis caseosa no siempre indica una tuberculosis. Aunque sin necrosis caseosa, la histología de las infecciones fúngicas también puede confundirse con una sarcoidosis, lo cual puede dar lugar a errores terapéuticos importantes (v. fig. 272-4), porque la administración de glucocorticoides para tratar la sarcoidosis empeora de forma alarmante cualquier infección fúngica. En Europa, se han publicado varios casos de pacientes con antecedentes de haber vivido en Latinoamérica y que han desarrollado una paracoccidioidomicosis, cuyo curso se agravó por ser diagnosticados erróneamente de sarcoidosis en un principio, sugerida por la similitud de la clínica y la anatomía patológica. Las tinciones específicas para hongos pueden resolver la confusión de manera rápida, sin esperar al crecimiento lento de los cultivos.

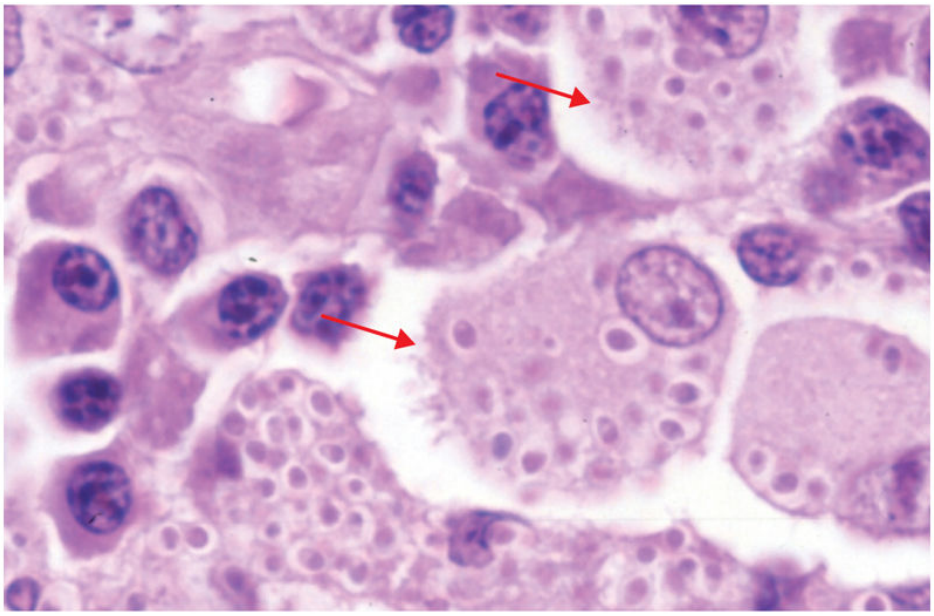


FIGURA 272-5 Leucocitos repletos de levaduras de la especie *Histoplasma capsulatum* de un ganglio linfático de un paciente con sida *(flechas).* (Hematoxilina-eosina ×1.000.) (Autor: Carles Alonso-Tarrés.)

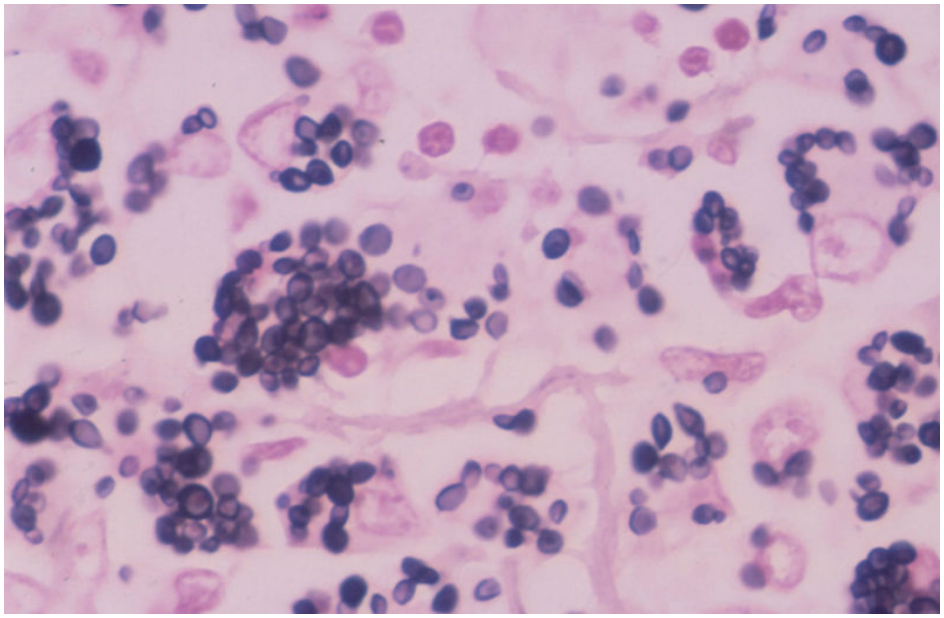


FIGURA 272-6 Preparación del mismo tejido que el de la figura anterior, pero teñida con tinciones argénticas. La naturaleza fúngica de las esferas visualizadas en la tinción de hematoxilina se confirma por el color negro que adquieren y las diferencia de los parásitos, como *Toxoplasma gondii* y *Leishmania.* El tamaño y la forma sugieren la especie *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum.* (Tinción argéntica ×1.000.) (Autor: Carles Alonso-Tarrés.)

Dilucidar el papel como patógeno de un hongo oportunista aislado en una muestra biológica constituye un reto diagnóstico. La visualización de las estructuras compatibles con el mismo es de gran ayuda. Por ejemplo, la presencia de hifas con ramificaciones dicotómicas en una muestra de secreciones respiratorias ayuda a establecer el papel como patógeno de un *Aspergillus* aislado en el cultivo. En las biopsias, la observación de las estructuras fúngicas, junto con la presencia de la reacción inflamatoria descrita anteriormente, constituye un elemento diagnóstico de valor definitivo. Pero, en muchas ocasiones, la realización de la biopsia no es posible o es muy molesta, y se puede acudir a otros hallazgos para realizar un diagnóstico de alta probabilidad; por ejemplo, la detección de antígeno galactomanano de *Aspergillus* en el suero en casos de aspergilosis pulmonar invasora. El aislamiento repetido de un mismo hongo en el mismo tipo de muestra ayuda a la decisión.

La detección de antígeno de *Cryptococcus neoformans* en el LCR y en el suero destaca por su fiabilidad. En los últimos años se ha confirmado la

utilidad del diagnóstico de las micosis invasoras por detección de (1→3) β-D-glucano, un antígeno presente en multitud de hongos, y por detección de galactomanano en las aspergilosis, tanto por su precocidad como por su valor en determinar el papel como patógeno de un hongo oportunista. Las pruebas indirectas, de detección de anticuerpo, tienen utilidad especialmente en la coccidioidomicosis. Las pruebas de amplificación genética presentan resultados prometedores.

Tratamiento

En la mayor parte de los casos, el tratamiento de las infecciones fúngicas está basado en la administración de fármacos antifúngicos. El problema que existe, en comparación con el tratamiento de las infecciones bacterianas, es que las células fúngicas y las del paciente son eucariotas, con lo que comparten muchas de sus estructuras. Por consiguiente, es difícil encontrar moléculas específicas para el tratamiento de las micosis que no sean tóxicas para el ser humano. Su efectividad es, en general, menor que la de los tratamientos antibacterianos y, cuando son efectivos, su acción suele ser más lenta, en concomitancia con el metabolismo más lento de los hongos. Todo ello es especialmente preocupante en las micosis oportunistas de los pacientes gravemente inmunodeprimidos, en los que, a pesar de los esfuerzos terapéuticos, la proporción de fracasos es todavía inaceptablemente alta. Así pues, las medidas de prevención y profilaxis adquieren especial relieve, sobre todo en el caso de la prevención de las candidosis, de las aspergilosis invasoras, así como de otras hialohifomicosis (infecciones fúngicas causadas por hongos filamentosos hialinos, como *Scedosporium prolificans, Fusarium* o *Pseudallescheria boydii*).

En algunos casos, la intervención quirúrgica es el mejor tratamiento para algunas micosis causadas por hongos filamentosos. Los micetomas, las cromoblastomicosis y las feohifomicosis en fase incipiente se curan de manera total gracias a una escisión ad integrum, con un margen de seguridad para evitar las recidivas. En fases avanzadas, sin embargo, este tratamiento no es posible. En las micosis subcutáneas está contraindicada la realización de las maniobras quirúrgicas clásicas, que son el desbridamiento y el drenaje, porque sólo empeoran la situación. En este tipo de micosis también se ha usado la termoterapia y la crioterapia. Recientemente se ha empezado a utilizar la terapia fotodinámica, principalmente en las dermatofitosis y las cromoblastomicosis. En ciertos casos, cuando la lesión causada por un hongo filamentoso está circunscrita a un lóbulo pulmonar, debe considerarse su escisión como maniobra curativa en las formas invasoras (*Aspergillus* y *Scedosporium* spp., fundamentalmente).

Antimicóticos

Fármacos que actúan en la membrana fúngica

Polienos

Los polienos se fijan al ergosterol de la membrana fúngica y provocan la aparición de poros que matan el hongo. La nistatina y la natamicina se emplean en el tratamiento tópico de diversas micosis, especialmente para la candidosis.

La *anfotericina B* fue el primer antifúngico eficaz en las micosis profundas. Tiene un amplio espectro y es eficaz frente a la mayoría de los hongos, en todas sus diferentes formulaciones. Es liposoluble, por lo que debe administrarse por vía i.v. junto con un excipiente adecuado, ya sea el desoxicolato sódico de la formulación clásica, que se ha dejado de emplear, o las nuevas formulaciones lipídicas. Pueden ser intrínsecamente resistentes *Aspergillus terreus*, *Scedosporium* spp. y *Trichosporon* spp., así como *Candida lusitaniae*.

Las presentaciones lipídicas en forma de liposomas, y en menor medida en complejos lipídicos, disminuyen de manera considerable las reacciones adversas de la preparación clásica y permiten aumentar las dosis administradas. Difieren de la anfotericina desoxicolato básicamente en su farmacocinética, pues son más estables y el ritmo de transferencia a las membranas de las células humanas es bajo, con lo que se reduce la toxicidad del fármaco. La dosis de anfotericina B complejo lipídico es de 3 mg/kg de peso para *Candida albicans* (excepto para las afecciones del sistema nervioso central) y de 5 mg/kg de peso para otras especies de cándidas y para hongos filamentosos. La dosis de anfotericina B liposómica es de 3 mg/kg en la neutropenia febril y de 5-6 mg/kg en las demás indicaciones.

Azoles

Los azoles inhiben la síntesis de ergosterol y bloquean la acción catalizadora del citocromo P-450 (P450-Erf11p o Cyp51p), imprescindible para la 14-α-desmetilación del lanosterol. Son fungistáticos y, con respecto a la anfotericina B, tienen las ventajas de que pueden administrarse por vía

oral y de que su toxicidad es mucho menor. Las pruebas de sensibilidad *in vitro* son útiles en algunos casos. Destacan los siguientes:

- *Ketoconazol.* Fue el primer azol sistémico. Para su absorción se precisa que el pH del estómago sea ácido, con lo que es útil administrarlo con un gastroacidificante (un preparado de cola comercial o una solución muy diluida de ácido clorhídrico) en los pacientes que toman antiácidos o que tienen afectado el pH del estómago (sida avanzado). Tiene el inconveniente de inhibir la síntesis de glucocorticoides y de testosterona, y ha caído en desuso en la mayor parte de las indicaciones.
- *Itraconazol.* Es una molécula lipofílica cuya formulación oral se absorbe mejor con un gastroacidificante. También existe la formulación i.v. La dosis inicial para las micosis sistémicas es de 200 mg tres veces al día durante 3 días, seguida de 200 mg/12 h. Puede ser hepatotóxico. Es útil en muchas micosis: aspergilosis invasora, aspergilosis broncopulmonar alérgica, micosis endémicas y feohifomicosis, entre otras. También se ha usado como profilaxis en neutropénicos.
- *Fluconazol.* Tiene una muy buena biodisponibilidad oral, incluso en pacientes con pH gástrico alterado. También penetra en el LCR. Actúa eficazmente contra la mayoría de las especies de *Candida* (menos *C. krusei*, *C. auris* y algunas cepas de *C. glabrata*) y contra *Cryptococcus neoformans.* Para las micosis superficiales, la dosis es de 50-100 mg/día, pero para las sistémicas es de 200, 400 u 800 mg/día. No es útil para las micosis oportunistas causadas por hongos filamentosos.
- *Voriconazol.* Es otro azol muy bien tolerado y con un espectro de acción amplio: aspergilosis, candidosis, micosis endémicas, varios dematiáceos y en una proporción de fusariosis y de scedosporiosis. No es activo en la mucormicosis y en la esporotricosis. La dosis es de 6 mg/kg de peso cada 12 h el primer día, seguida de 4 mg/kg de peso cada 12 h. Por vía oral, la dosis es de 400 mg/12 h el primer día, seguida de 200 mg/12 h.
- *Posaconazol.* Es un azol muy lipofílico y bien tolerado, que se debe administrar con comida grasa p.o. También existe la formulación

i.v. La dosis es de 300 mg al día (cada 12 h el primer día), y es activo frente a una gran variedad de especies de *Candida* (*C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. dubliniensis*, *C. lusitaniae* y *C. krusei*), *Cryptococcus neoformans*, Mucorales, hongos dematiáceos, dermatofitos, hongos dimórficos (micosis endémicas) y muchos hongos hialinos: las especies más comunes de *Aspergillus*, *Paecilomyces* y *Scedosporium apiospermum*. *Scedosporium prolificans* es resistente.

- *Isavuconazol.* Es un nuevo azol que se administra por vía oral (biodisponibilidad del 98%) e intravenosa en forma de profármaco hidrosoluble (sulfato de isavuconazonio) que se escinde rápidamente *in vivo*, por acción de las esterasas, en isavuconazol y un subproducto inactivo. El preparado no necesita ciclodextrina para solubilizarse y, por esta razón, es menos nefrotóxico que el voriconazol y el posaconazol. Tiene una alta penetración en los tejidos. Se metaboliza en el hígado por el citocromo P450. Es activo frente a una gran variedad de hongos, y se ha aprobado su utilización en la aspergilosis invasora y en la mucormicosis. Se administran 200 mg cada 8 h los primeros 2 días, y después 200 mg/24 h, ya sea por vía oral o i.v. En caso de insuficiencia hepática Child-Pugh B debe considerarse la disminución de la dosis, y se debe evitar su utilización en casos de Child-Pugh C.

Existen asimismo preparados tópicos (clotrimazol, miconazol, sertaconazol) que se administran en forma de polvos, gel, pomada o crema, con una baja absorción a través de la dermis.

Alilaminas

La naftifina y la terbinafina son compuestos sintéticos derivados de la alilamina, que ejercen su efecto antimicótico al interferir en la cadena de síntesis del ergosterol e inhibir la enzima escualeno epoxidasa, lo que bloquea la síntesis del lanosterol. En aplicación tópica, la absorción es inapreciable, pero, tras su ingestión oral (250 mg/día en una o dos dosis), la terbinafina se absorbe rápidamente y se distribuye extensamente por el tejido adiposo y la dermis, y se acumula en las faneras. Es fungicida contra la mayoría de los hongos dermatofitos. También es activa frente a otros

hongos, como *Candida*, *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus*, *Fusarium*, *Scopulariopsis*, hongos dimórficos y algunos hongos dematiáceos. Se utiliza para el tratamiento de las dermatofitosis y de las onicomicosis. Últimamente también se ha usado en el tratamiento de rescate de micosis profundas causadas por hongos resistentes en tratamientos combinados.

Fármacos que actúan en la pared fúngica

Equinocandinas

Las equinocandinas bloquean en la pared fúngica la enzima 1,3-β-D-glucano sintetasa e inhiben la síntesis de polímeros de glucano, lo que comporta cambios morfológicos, rotura de la pared y muerte celular. Las tres equinocandinas hasta ahora comercializadas son muy similares. Son lipopéptidos de administración intravenosa que tienen una toxicidad baja y pocas interacciones farmacológicas. Son fungicidas y activas clínicamente frente a todas las especies de *Candida*, aunque parece que la actividad *in vitro* contra *C. parapsilosis* y *C. guilliermondii* es menor. También son útiles para todas las especies de *Aspergillus* y para algunas otras especies de hongos filamentosos y dimórficos. Son resistentes *Cryptococcus neoformans*, los cigomicetos, *Scedosporium prolificans*, *Fusarium*, *Trichosporon*, *Rhodotorula* y *Paecilomyces.* Las indicaciones principales de las equinocandinas son el tratamiento de la candidosis invasora y esofágica, la fiebre en el paciente neutropénico y la aspergilosis invasora. También se ha informado de su utilidad en combinación con la anfotericina B o los azoles para el tratamiento de hongos resistentes. La dosis de caspofungina es de 70 mg i.v. el primer día, seguida de 50 mg los días siguientes (70 mg si el paciente pesa más de 85 kg); la de micafungina es de 100-150 mg, y la de anidulafungina de 200 mg el primer día, seguida de 100 mg los días subsiguientes (en todos los casos por vía i.v.).

Fármacos que actúan en el núcleo

5-fluorocitosina (flucitosina)

La 5-fluorocitosina es un análogo fluorado de la citosina que inhibe la síntesis de las pirimidinas, altera la síntesis del RNA por el bloqueo de la

síntesis proteica e interfiere en la síntesis del DNA. Se administra p.o. y se secreta en un 90% por la orina. Penetra bien en el LCR. Su espectro es amplio, y es activa frente a la mayoría de las cepas de cándidas, *Cryptococcus neoformans* y los agentes de cromoblastomicosis. Sin embargo, las resistencias primarias en las cándidas, y las secundarias en los demás hongos, son frecuentes y, por esta razón, siempre se administra en combinación con otros antifúngicos, normalmente anfotericina B. La dosis es de 100-150 mg/kg de peso al día en cuatro dosis. Debe adaptarse la posología en caso de insuficiencia renal y monitorizar los valores plasmáticos en estos casos. La toxicidad aparece con más frecuencia en estos últimos pacientes, y deben seguirse las cifras de leucocitos, plaquetas y enzimas hepáticos.

Griseofulvina

La griseofulvina actúa en el núcleo de la célula fúngica. Interfiere en la síntesis de ácidos nucleicos e inhibe la división nuclear, altera la formación de microtúbulos e inhibe la mitosis en la metafase. Se usa en las dermatofitosis y también como tratamiento de rescate en ciertas micosis invasoras resistentes.

Bibliografía especial

Dismukes WE, Pappas PG, Sobel JD. *Clinical Mycology*. New York: Oxford University Press; 2003.

Mandell GL, Bennett JE, Mandell Dolin R. *Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2014.

Suleyman G, Alangaden GJ. Nosocomial Fungal Infections: Epidemiology, Infection Control, and Prevention. *Infect Dis Clin North Am*. 2016;30(4):1023–1052.

273

Histoplasmosis. Blastomicosis, coccidioidomicosis y otras micosis profundas causadas por hongos patógenos primarios

M. Cuenca Estrella

Los *hongos patógenos primarios* son los que, a diferencia de los oportunistas, tienen capacidad de causar una infección sin que el hospedador tenga factores predisponentes. En sentido estricto, las infecciones por dermatofitos o la esporotricosis pueden considerarse causadas por hongos patógenos primarios, ya que pueden afectar a población sana. Sin embargo, los expertos utilizan el término *hongos patógenos primarios* para definir las infecciones sistémicas causadas por *Histoplasma*, *Coccidioides*, *Blastomyces* y *Paracoccidioides.* Todas ellas están causadas por hongos dimórficos y poseen unas características epidemiológicas, microbiológicas y clínicas parecidas.

Tienen una distribución geográfica concreta, por lo que también se conocen como *micosis endémicas*, pues se circunscriben a ciertas zonas de clima tropical o subtropical y a áreas geográficas con determinadas condiciones de temperatura y humedad. Todas sin excepción muestran el llamado *dimorfismo térmico*, lo que implica que adoptan la forma de levadura o esférula cuando infectan tejidos o se cultivan a 37 °C en medios con sangre, y la de un hongo filamentoso cuando se encuentran en la naturaleza o se cultivan a 25-30 °C. Asimismo, pueden causar infecciones en personas sanas, generalmente tras la inhalación de conidias al realizar actividades en la naturaleza. Los cuadros clínicos varían desde casos asintomáticos o infecciones respiratorias leves a cuadros diseminados que ponen en peligro la vida del paciente.

Además, estos hongos también pueden infectar a personas inmunodeprimidas, particularmente enfermos con HIV y receptores de trasplante de órgano sólido. En estos casos, la enfermedad fúngica suele presentar una evolución más agresiva, con infecciones invasoras graves.

Histoplasmosis

Etiología

La histoplasmosis es la infección causada por *Histoplasma* spp. que se adquiere tras la inhalación de conidias del hongo y que afecta al tejido pulmonar y el sistema mononuclear fagocítico. Estas especies viven en zonas templadas o tropicales de América y de África, principalmente, aunque tienen una distribución cosmopolita. Existen tres variedades, *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum*, responsable del mayor número de casos de micosis primarias, y que se conoce también como *Ajellomyces capsulatus*; *H. capsulatum* var. *duboisii*, que es endémico en África, y var. *farciminosum*, que no afecta a los seres humanos, pero que causa infecciones en équidos.

Los histoplasmas son hongos dimórficos que se encuentran en forma de hongo filamentoso en suelos terrosos, húmedos y ricos en desechos orgánicos, como deyecciones de aves y murciélagos. Las cuevas, las riberas de los ríos y el suelo de zonas ricas en vegetación son su hábitat natural. En los humanos, la histoplasmosis está causada por las variedades *capsulatum* y *duboisii*. La primera causa la *histoplasmosis clásica o americana*, y la segunda, la *histoplasmosis africana*. Ambas variedades son indistinguibles cuando se encuentran en el medio ambiente en fase micelial, pero, cuando invaden los tejidos, la variedad *capsulatum* es una levadura ovalada, de 2-5 µm de diámetro, que suele observarse en el interior de macrófagos o de células gigantes. La variedad *duboisii* origina levaduras de 12-15 µm, que pueden observarse en cadenas de varios elementos, dentro de células gigantes.

Epidemiología

La histoplasmosis clásica es endémica en EE. UU., América Central, zonas de Sudamérica, de África, de Australia y del este de Asia. Los estudios de prevalencia realizados con la intradermorreacción de histoplasmina indican que, en zonas endémicas, hasta un 40% de la población puede haber tenido contacto con el hongo. En algunas zonas de EE. UU., este porcentaje puede

alcanzar el 80%-90%. La infección afecta por igual a ambos sexos y a todas las etnias. También puede infectar o colonizar diversas especies animales, como aves, quirópteros, cánidos, felinos, equinos, ovinos, bovinos y roedores, que en zonas de alta prevalencia tienen un papel relevante para el control de la cadena de infección. Además de los casos esporádicos de infección respiratoria, se han descrito brotes epidémicos asociados a la inhalación de conidias. En Europa se han detectado brotes en turistas o viajeros que estuvieron en zonas endémicas. En enfermos inmunodeprimidos produce una infección del sistema mononuclear fagocítico, parecida a la tuberculosis. La histoplasmosis es una de las infecciones oportunistas más habituales en enfermos portadores del HIV de zonas endémicas. Hay estudios que indican que el 70% de estos enfermos pueden estar infectados por *Histoplasma* en algunas zonas de África. También se ha detectado un aumento de prevalencia en pacientes trasplantados de órgano sólido (TOS) y en personas tratadas con inmunodepresores. Datos publicados recientemente indican que la histoplasmosis podría afectar en zonas endémicas hasta el 1% de los pacientes con TOS.

La histoplasmosis se detecta cada vez con más frecuencia entre la población emigrante que reside en Europa y que procede de zonas endémicas. En España se han descrito centenares de casos en los últimos años en viajeros y emigrantes, lo que indica que esta infección debe ser incluida en el diagnóstico diferencial en enfermos con antecedentes epidemiológicos compatibles. La forma africana se concentra en la zona ecuatorial y central de África, y se presenta mayoritariamente en la población con sida.

Patogenia y anatomía patológica

La infección se inicia tras la inhalación de microconidias de la forma filamentosa del hongo. Al llegar al tejido pulmonar, estas son fagocitadas por los macrófagos y se convierten en la forma levaduriforme. Tras ello, la infección puede diseminarse a los ganglios mediastínicos e hiliares, donde se puede acantonar. En los casos de infección diseminada, la levadura acaba por alcanzar el torrente sanguíneo desde el sistema linfático.

La respuesta defensiva se inicia por los polimorfonucleares y en unas 3 semanas se produce un granuloma con células gigantes, que a veces incluye necrosis central y fibrosis. También a las 3 semanas suele ser positiva la intradermorreacción con histoplasmina. En enfermos con sida u otra inmunodepresión celular no se producen los granulomas epitelioides, lo que favorece la diseminación de la infección.

Cuadro clínico

La histoplasmosis cursa como una infección leve o asintomática en el 90% de la población normal. En el 10% restante puede ser una enfermedad pulmonar grave, a veces mortal, especialmente en ancianos, alcohólicos y fumadores. En personas con inmunodepresión celular (sida, diabetes mellitus, TOS, terapias inmunodepresoras), la histoplasmosis se presenta como una infección diseminada grave, llamada *histoplasmosis diseminada progresiva*.

En el paciente sin inmunodepresión, la infección aguda leve cursa como un cuadro catarral. La infección grave se acompaña de fiebre, astenia, anorexia, pérdida de peso, cefalea, tos, mialgias, afectación articular y, a veces, derrame pleural, derrame pericárdico y eritema nudoso. En un pequeño porcentaje de casos se produce una insuficiencia respiratoria grave, que puede causar la muerte (fig. 273-1). No obstante, la mayoría de las infecciones graves suelen remitir tras 4 semanas. En ocasiones, quedan como secuela nódulos fibrosos que se calcifican con el tiempo y pueden llegar a producir bronquiolitis. En algunos enfermos, como consecuencia de una respuesta inmunitaria excesiva, se pueden producir complicaciones fibrosantes, como mediastinitis granulomatosa y pericarditis. En pacientes con enfermedades pulmonares crónicas se observa formación de cavidades, fibrosis e histoplasmomas, masas pulmonares que pueden parecer neoplasias.

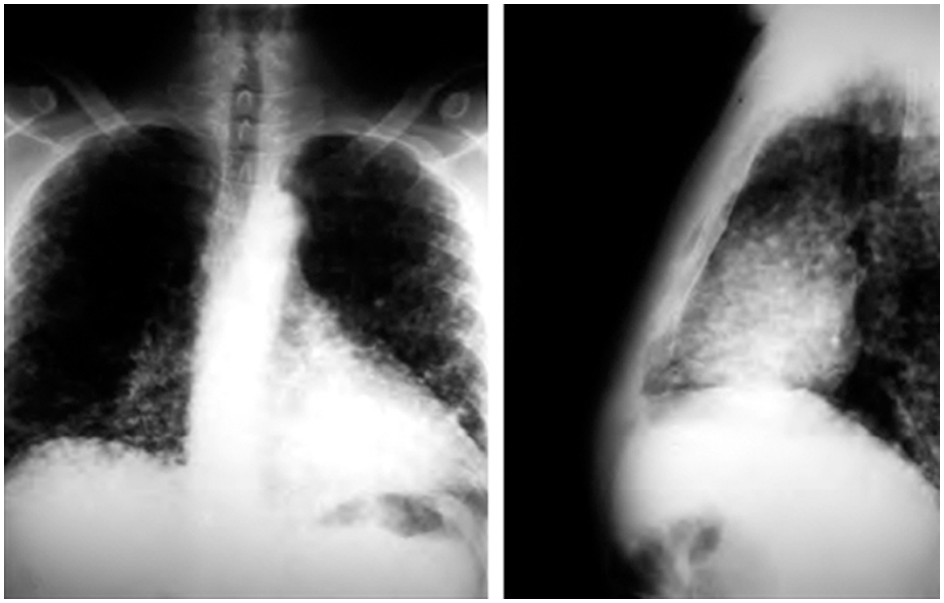


FIGURA 273-1 Radiografías de tórax de un enfermo con histoplasmosis pulmonar grave. Se observan lesiones nodulares difusas en ambos campos pulmonares.

También se han descrito otras entidades clínicas, como la *histoplasmosis subaguda y la crónica.* En estas, la infección tiene un curso progresivo y poco sintomático, caracterizado por febrícula, pancitopenia, pérdida de peso, hepatoesplenomegalia y úlceras orales. La enfermedad puede evolucionar y afectar al tubo digestivo, el sistema nervioso central (SNC), el globo ocular y las glándulas suprarrenales.

En pacientes inmunodeprimidos, la histoplasmosis puede reactivarse en personas con infección crónica o latente cuando se desarrolla el déficit inmunológico. También puede producirse por reinfección. En cualquier caso, como ya se ha indicado, es una infección diseminada progresiva muy grave, sobre todo en enfermos con sida, que cursa de forma similar a la tuberculosis o la leishmaniasis diseminadas. Se caracteriza por fiebre, tos, disnea, infiltrados pulmonares, adenopatías, lesiones cutáneas y hepatoesplenomegalia. Hay casos de afección neurológica, digestiva y laríngea. La mortalidad sin tratamiento es muy elevada. En TOS, la infección suele aparecer en el primer o segundo año tras el trasplante y es similar a lo descrito en las líneas precedentes.

La *histoplasmosis africana* cursa de forma diferente. Aparecen lesiones osteolíticas en las costillas, las vértebras y los huesos largos, así como nódulos subcutáneos y úlceras cutáneas. No suele existir afección pulmonar.

Diagnóstico

En España y otros países no endémicos, la histoplasmosis debe sospecharse en viajeros que hayan estado en zonas endémicas, realizando actividades en la naturaleza, exploraciones de cuevas o turismo deportivo, y que presenten una infección respiratoria. También debe sospecharse en la población emigrante procedente de esas áreas. En estos últimos suelen aparecer las manifestaciones crónicas de la enfermedad, o una infección diseminada en el caso de emigrantes inmunodeprimidos.

El diagnóstico clínico no es específico y se debe hacer diagnóstico diferencial con otras infecciones respiratorias, tuberculosis, leishmaniasis y enfermedades neoplásicas o reumáticas. Las radiografías y otras pruebas de imagen tampoco son específicas, y se han descrito todo tipo de imágenes radiológicas.

Por tanto, la sospecha clínica debe confirmarse por medio del diagnóstico microbiológico. El examen microscópico se basa en la observación de los organismos levaduriformes en las muestras analizadas. El examen en fresco no tiene utilidad, y deben realizarse tinciones especiales como las de Giemsa y Wright o los colorantes con plata. Las estructuras observadas no son específicas y pueden confundirse con otras levaduras e incluso parásitos, como *Leishmania* o *Toxoplasma*.

Según las recomendaciones internacionales, el diagnóstico de certeza debe realizarse mediante el aislamiento del hongo en cultivo de una muestra de la zona afectada o por aislamiento de *Histoplasma* en hemocultivos, lo que tiene una rentabilidad diagnóstica limitada. Pueden necesitarse varias muestras de un mismo enfermo para conseguir detectar el hongo. En casos de infección respiratoria, las muestras de secreciones tienen una rentabilidad variable. En las infecciones diseminadas, los hemocultivos por la técnica de lisis-centrifugación y los aspirados de médula ósea son muy útiles para detectar la infección. El dimorfismo del *Histoplasma* ayuda a su identificación. En medios de cultivo habituales para hongos, incubados a 30 °C, crece como un hongo filamentoso. En agar sangre a 37 °C puede crecer como una levadura. Demostrar esta conversión suele ayudar a identificar la especie. Una vez que se ha producido el crecimiento del hongo, puede identificarse mediante examen microscópico de las colonias, con observación de microconidias y las macroconidias características de pared

rugosa (fig. 273-2). La identificación definitiva de las colonias se realiza mediante técnicas de detección de exoantígenos o por identificación molecular extrayendo DNA de las colonias en cultivo. Debe insistirse en que la muestra clínica no es peligrosa, pero sí los cultivos (grupo 3 de bioseguridad) en los que puede crecer la forma filamentosa.

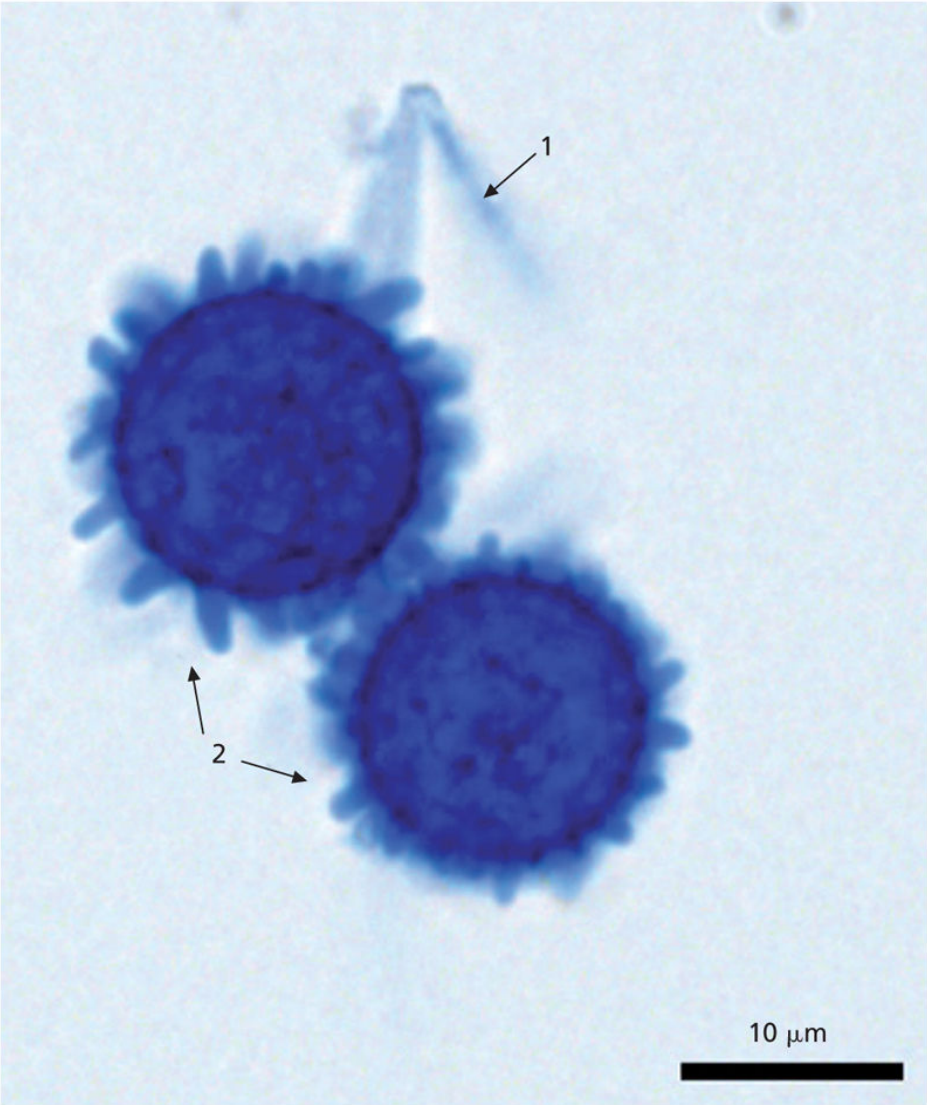


FIGURA 273-2 Filamentos *(1)* y macroconidias de pared rugosa *(2)* de *Histoplasma capsulatum.* Imagen en fresco con azul de lactofenol de un cultivo de 14 días.

La detección de anticuerpos puede ayudar al diagnóstico en algunos casos. Los anticuerpos aparecen entre la segunda y la sexta semanas de

infección y, por tanto, no suelen servir para detectar la infección aguda, aunque pueden ayudar a diagnosticar las complicaciones crónicas de esta infección, así como cuadros agudos con complicaciones tardías, como meningitis. La intradermorreacción y varias técnicas serológicas, como la inmunodifusión y la fijación de complemento, son las técnicas más difundidas. En enfermos HIV positivos con histoplasmosis sólo son detectables en el 50% de los casos. En zonas endémicas, estas técnicas no son diagnósticas, ya que la población puede tener anticuerpos por contactos previos con el microorganismo. Por el contrario, el estudio serológico puede ser diagnóstico en un viajero con un cuadro clínico sugestivo.

En las infecciones diseminadas en enfermos inmunodeprimidos, el análisis serológico no suele tener utilidad. Por eso, se han desarrollado técnicas alternativas, como la detección de antígenos, y técnicas de detección molecular basadas en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). La detección de antígenos se ha convertido en una técnica alternativa al cultivo de gran utilidad diagnóstica. La sensibilidad es elevada en la orina y el suero de enfermos con histoplasmosis diseminada y en el lavado broncoalveolar de casos con infección respiratoria, con porcentajes de sensibilidad superiores al 90%.

En cuanto a las técnicas de diagnóstico molecular, se utilizan métodos basados en la PCR cuantitativa que son muy útiles en pacientes HIV positivos o con TOS que desarrollan una infección diseminada. Son métodos muy específicos y con una sensibilidad excepcional en las muestras respiratorias y en las biopsias (> 95%), aunque algo inferiores en la sangre y el suero.

La detección de antígenos o de DNA del microorganismo en un paciente con un cuadro sugestivo debe considerarse un diagnóstico de probabilidad, aunque cada vez se utiliza con más frecuencia en los laboratorios clínicos, incluso combinando varios de estos test diagnósticos, lo que aumenta la sensibilidad. El diagnóstico de probabilidad conlleva el inicio de tratamiento antifúngico.

Tratamiento

El tratamiento de la histoplasmosis depende de la gravedad del cuadro. En enfermos inmunocompetentes con cuadros respiratorios leves o moderados

se recomienda vigilancia y no tratar con antifúngicos. En cuadros que no mejoran, algunos médicos recomiendan tratar con itraconazol, voriconazol o posaconazol oral durante varias semanas (tabla 273-1). En cuadros graves, con afección pulmonar difusa, se recomienda 3-5 mg/kg de peso y día de anfotericina B liposómica durante 1-2 semanas y luego pasar a azoles p.o. durante 3 meses. La utilización de glucocorticoides puede ayudar en casos de insuficiencia respiratoria grave.

Tabla 273-1

Formas clínicas y tratamiento de la histoplasmosis

Forma clínica	Tratamiento
Histoplasmosis diseminada progresiva grave	Anfotericina B liposomal (3-5 mg/kg de peso al día) 1-2 semanas, seguida de itraconazol*, 400 mg/día, 12 meses
Histoplasmosis diseminada leve	Itraconazol*, 400 mg/día, 12 meses
Infección del sistema nervioso central	Anfotericina B liposomal (3-5 mg/kg de peso al día) 1-2 semanas, seguida de itraconazol*, 400-600 mg/día, 12 meses
Histoplasmosis aguda pulmonar grave	Anfotericina B liposomal (3-5 mg/kg de peso al día) 1-2 semanas, seguida de itraconazol*, 400 mg/día, 12 semanas. Se puede añadir metilprednisolona, 0,5-1,0 mg/kg de peso al día, 1-2 semanas
Histoplasmosis pulmonar aguda leve	Valorar los síntomas; si estos duran > 4 semanas, se aconseja administrar itraconazol*, 200-400 mg/día, 12 semanas
Histoplasmosis crónica pulmonar cavitada	Itraconazol*, 200-400 mg/día, 12 meses
Pericarditis	Antiinflamatorios. Si se necesita tratar con glucocorticoides, se debe añadir también itraconazol, 200-400 mg/día
Fibrosis mediastínica	Tratamiento sintomático; los antifúngicos no están indicados
Manifestaciones reumáticas	Tratamiento sintomático; los antifúngicos no están indicados
Broncolitiasis	Tratamiento sintomático; los antifúngicos no están indicados
Nódulo pulmonar	Tratamiento sintomático; los antifúngicos no están indicados

* También se puede administrar voriconazol o posaconazol en las dosis habituales, en vez de itraconazol, aunque existen menos datos publicados.

En la histoplasmosis diseminada, incluidas las formas con afectación del SNC, se recomienda el mismo régimen terapéutico que en la histoplasmosis respiratoria grave, pero el tratamiento con azoles debe prolongarse hasta los 6-12 meses.

El tratamiento de la histoplasmosis crónica, cuadro que aparece en ancianos de zonas endémicas con enfermedad obstructiva crónica, debe realizarse con azoles orales en las dosis indicadas durante 12 meses; en caso contrario, puede causar afecciones difusas del parénquima pulmonar.

Las complicaciones de la infección, como la mediastinitis o la pericarditis, deben tratarse de forma individualizada. Pueden emplearse antifúngicos, glucocorticoterapia y técnicas quirúrgicas, aunque los resultados no suelen ser satisfactorios.

Para el seguimiento de la respuesta al tratamiento, en las histoplasmosis pulmonares graves y en las diseminadas se pueden realizar determinaciones seriadas de antígenos hasta detectar descensos significativos. También se recomienda realizar concentraciones plasmáticas de itraconazol si se producen recaídas o falta de respuesta.

En zonas endémicas se puede realizar profilaxis con itraconazol en los receptores de trasplante pulmonar, aunque no hay datos suficientes que avalen esta recomendación.

Otros triazoles, voriconazol y posaconazol, se utilizan con frecuencia y eficacia, aunque el itraconazol continúa siendo la primera elección para tratar casos leves o moderados. El isavuconazol también ha demostrado una buena actividad *in vitro* y se ha empleado con éxito en algunos casos.

Blastomicosis

Etiología

El microorganismo causal de la blastomicosis es *Blastomyces dermatitidis (Ajellomyces dermatitidis).* Es un hongo dimórfico que en la naturaleza, a 25-30 °C, está en forma de hongo filamentoso, y que en el huésped, a 35-37 °C, aparece en forma levaduriforme. La forma micelial es un hongo hialino con hifas ramificadas de 2-3 µm de diámetro y con microconidias terminales o laterales ovaladas de 2-10 µm de diámetro. La levadura es esférica, de pared gruesa y lisa, y con un diámetro de 8-15 µm.

Epidemiología y patogenia

La blastomicosis es endémica en América del Norte, donde también se conoce con el nombre de *enfermedad de Gilchrist* o *de Chicago.* Existe una zona particularmente endémica, que es el área de los Grandes Lagos entre EE. UU. y Canadá. No se conoce el nicho de esta especie, pero parece vivir en zonas húmedas con abundantes precipitaciones. Podría tener un hábitat edáfico o acuático. También se ha aislado en heces de animales, en plantas y en minerales. Infecta al ser humano y a los animales; es especialmente patógeno para los perros. No existe un test cutáneo que pueda utilizarse para conocer su prevalencia, pero estudios norteamericanos aseguran que puede situarse entre 0,5 y 7 casos por cada 100.000 habitantes. Asimismo, se han descrito brotes asociados a actividades en la naturaleza.

La infección se produce por inhalación de las conidias de la fase micelial. También hay casos de contagios por traumatismos y por mordeduras de perro. Los macrófagos y los neutrófilos fagocitan las conidias y controlan la infección. En ocasiones, algunas conidias puede transformarse en la fase levaduriforme y se inicia la enfermedad.

Cuadro clínico

La infección causa síntomas en pocos casos, la mayoría de los cuales cursan con un cuadro de infección respiratoria leve. Los afectados suelen ser

personas que realizan actividades en la naturaleza, donde entran en contacto con las conidias del hongo. Las infecciones sintomáticas aparecen con mayor frecuencia en personas con sida, sarcoidosis, trasplantados o en tratamiento con inmunodepresores.

En los casos sintomáticos graves, la blastomicosis aguda imita a una neumonía bacteriana tanto clínica como radiológicamente. También puede cronificarse y parecerse a la tuberculosis o a una neoplasia pulmonar. En un número limitado de pacientes se producen infecciones diseminadas, que pueden afectar a cualquier órgano; son frecuentes las lesiones cutáneas de tipo ulcerativo o verrugoso, con tendencia a la despigmentación. También es común observar lesiones óseas, genitourinarias y del SNC, aunque pueden aparecer en cualquier otro órgano.

Diagnóstico

El diagnóstico se basa en la sospecha tras el antecedente epidemiológico. Como en el caso de la histoplasmosis, el examen directo, el cultivo y la comprobación del dimorfismo permiten la identificación del hongo. Los procedimientos microbiológicos deben realizarse en instalaciones para patógenos del grupo 3 de bioseguridad. El crecimiento en cultivo puede confirmarse mediante detección de exoantígenos o métodos moleculares. No existen técnicas serológicas que ayuden al diagnóstico, ya que la detección de anticuerpos tiene una sensibilidad baja, alrededor de un 10%, y reacciones cruzadas con muchas especies fúngicas. En personas inmunocompetentes, la seroconversión se produce unas 3 semanas tras el contacto. Por ello, se han desarrollado técnicas de detección antigénica en la orina, en la sangre y en muestras respiratorias, cuya sensibilidad supera el 80%, por lo que la detección de antígenos en enfermos con cuadros sugestivos se considera un criterio de blastomicosis probable. También se han desarrollado técnicas diagnósticas basadas en la amplificación de ácidos nucleicos, con una sensibilidad similar a la de detección de antígenos.

Tratamiento

Debe tratarse a todos los pacientes con blastomicosis con infección aguda grave, con infección crónica, con infección diseminada y a todos los enfermos inmunodeprimidos independientemente del cuadro clínico. El tratamiento puede realizarse con anfotericina B o itraconazol. El fluconazol, el voriconazol y el posaconazol también han demostrado su eficacia en algunos casos de esta infección. La anfotericina B liposómica en dosis de 5 mg/kg de peso al día se administra durante 2 semanas o hasta la mejoría clínica en casos muy graves y en enfermos inmunodeprimidos, que además tienen que recibir tratamiento supresor con itraconazol (400 mg/día) hasta recuperar su estado inmunitario, generalmente unos 12 meses. En enfermos con sida en los que no se produce la reconstitución inmunológica, el tratamiento supresor debe administrarse indefinidamente. En casos de afectación meníngea se recomienda hacer el tratamiento supresor con fluconazol (400-800 mg/día). Las infecciones moderadas a graves se tratan con itraconazol en dosis de 400 mg/día durante 6-12 meses. En caso de afectación focal, particularmente la ósea, el tratamiento debe prolongarse durante 12 meses.

Coccidioidomicosis

Etiología

La coccidioidomicosis es una micosis primaria endémica causada por hongos dimórficos del género *Coccidioides.* Hasta hace 5 años se creía que *Coccidioides immitis* era la única especie patógena, pero estudios moleculares concluyeron que esta especie era demasiado heterogénea y se dividió en *C. immitis,* que hace referencia sólo a las cepas californianas, y *Coccidioides posadasii,* que debe utilizarse para las cepas de otro origen geográfico. La forma micelial de estos hongos es hialina, ramificada y se divide por artroconidias de 4-6 µm de largo por 2-3 µm de ancho. La fase parasitaria es una esférula de 40-80 µm de diámetro, de pared gruesa y llena de endoconidias.

Epidemiología

Es una micosis endémica del hemisferio oeste, y también se conoce con el nombre de *granuloma coccidioideo, fiebre del valle o de San Joaquín, reumatismo del desierto, enfermedad de Posada* y *enfermedad de California.* Existe una zona con una altísima prevalencia, el valle de San Joaquín en California, pero también es endémica en otras zonas secas o áridas de todo el continente americano, done suele alcanzar una prevalencia de 3,6 casos por cada 100.000 habitantes. El hongo vive enterrado o semienterrado en zonas con precipitaciones muy escasas y poca vegetación, así como en suelos alcalinos con alto contenido de sales. Parece ser que esta especie tiene un ciclo vital que termina a finales del verano, que es cuando libera sus esporas y causa un mayor número de infecciones. Es uno de los microorganismos más infecciosos que se conocen, sus artroconidias pueden flotar en el aire más de 100 km. Se adquiere por inhalación accidental y puede afectar a los seres humanos y a una gran variedad de especies animales. Se han descrito brotes asociados a actividades arqueológicas, obras, excavaciones y turismo deportivo. Existe una prueba cutánea, la coccidioidina, por la que se sabe que en algunas zonas endémicas más del 90% de la población ha tenido contacto con el hongo.

Patogenia

La infección se produce por inhalación de artroconidias, que son fagocitadas por los macrófagos alveolares. Si no se controla la infección, se desarrollan las esferas con endoconidias, que causan una respuesta inflamatoria. Las esférulas se rompen, se reinicia el ciclo, se atraen más macrófagos y se produce un granuloma epitelioide. La infección puede progresar, invadir los ganglios linfáticos regionales y causar una enfermedad diseminada.

Cuadro clínico

Dos terceras partes de los enfermos no tienen síntomas o un cuadro muy leve. Alrededor de un 30% de las personas contagiadas suelen sufrir una neumonía focal con eosinofilia. En la mitad de estos casos se produce una erupción denominada *eritema tóxico*, de aspecto papuloso o purpúreo. En otros pacientes se observa eritema multiforme o eritema nudoso. En un 10% de las neumonías puede producirse derrame pleural y, raramente, pericarditis.

En pacientes diabéticos, con enfermedades pulmonares crónicas o en ancianos, la coccidioidomicosis puede tener un curso más crónico y semejar una tuberculosis. También se pueden producir secuelas de la infección aguda, como calcificaciones, fibrosis, bronquiectasias, adenopatías, cavidades y otras alteraciones torácicas, que producen complicaciones meses o años después de la infección primaria.

En un porcentaje pequeño (0,5%-1%), la infección puede ser diseminada. A veces se produce como resultado de la inhalación masiva de esporas, que suele originar una infección pulmonar con patrón miliar, que posteriormente se disemina. Con mayor frecuencia, la infección diseminada aparece como una complicación de la infección pulmonar clásica o por reactivación de focos latentes. La diseminación es más frecuente en personas con algunos factores predisponentes, como malnutrición, embarazo, personas del grupo sanguíneo B e inmunodeprimidos, particularmente en personas con sida y trasplantados de órgano sólido. Además de la piel, cualquier otro órgano puede verse afectado. Los huesos, las articulaciones y el SNC se afectan

con frecuencia. La mortalidad de la infección diseminada puede alcanzar el 70%.

Diagnóstico

El diagnóstico es muy similar a lo expuesto en las micosis anteriores. La única diferencia es que la observación en exámenes microscópicos de las esférulas llenas de endoconidias puede ser diagnóstica. El cultivo debe realizarse en instalaciones para patógenos del grupo 3 de bioseguridad. La confirmación se realiza tras el crecimiento en cultivo, mediante la detección de exoantígenos o por técnicas moleculares.

También existen pruebas serológicas que, a diferencia de lo que ocurre con las dos micosis anteriores, son muy útiles en casos agudos, ya que la seroconversión se produce en la primera semana tras la infección. La coccidioidina y la esferulina se emplean en estudios de seroprevalencia. Varias técnicas, como la inmunodifusión, el ELISA y la fijación del complemento, detectan anticuerpos la primera o la segunda semanas de infección, y también ayudan a realizar el seguimiento de la respuesta al tratamiento. En enfermos inmunodeprimidos, el diagnóstico serológico tiene poca sensibilidad, y se han desarrollado técnicas de detección antigénica y de detección de ácidos nucleicos, en muestras sanguíneas, orina y secreciones respiratorias. Su sensibilidad es elevada (80%), y en algunos laboratorios ya se emplean de forma rutinaria como técnicas de diagnóstico clínico.

Tratamiento

El tratamiento debe realizarse en las infecciones respiratorias graves, en enfermos con inmunodepresión y en los casos diseminados. En el resto puede vigilarse y empezar la terapia si aumenta el título de IgG o se detecta eosinofilia. La anfotericina B liposómica en dosis de 5 mg/kg de peso al día se reserva para los enfermos con mal estado general hasta que se detecte mejoría, seguida de fluconazol (400 mg/día) o itraconazol (400 mg/día) durante 1 año. En cuadros más leves se puede emplear fluconazol, itraconazol, voriconazol o posaconazol en las dosis habituales durante 3-6 meses. Hay pocos datos sobre la utilidad del isavuconazol, aunque es muy

activo *in vitro*. En TOS se prefiere fluconazol al resto de triazoles. En enfermos inmunodeprimidos con sida, se puede necesitar tratamiento supresor indefinido. Deben vigilarse las reactivaciones y, a veces, se precisa la intervención quirúrgica en las secuelas pulmonares.

En áreas con gran prevalencia se suelen realizar campañas de prevención para detectar a los animales infectados, principalmente bóvidos y cánidos, y tomar medidas de control.

Paracoccidioidomicosis

Etiología

La paracoccidioidomicosis es la infección causada por el hongo *Paracoccidioides brasiliensis.* Este es un hongo dimórfico, con una fase micelial infecciosa a temperatura ambiente y una fase levaduriforme a 35 °C. La fase filamentosa es un hongo hialino de hifas finas (3-5 µm). La forma parasitaria es una célula esférica u ovalada (5-40 µm), con pared doble y protuberancias, que le dan aspecto de *timón de barco.*

Epidemiología

Paracoccidioides brasiliensis es endémico en Brasil, Argentina, Colombia, Ecuador, Venezuela y zonas de América Central. La infección tiene varios nombres: *blastomicosis sudamericana, blastomicosis brasileña, enfermedad de Lutz-Splendore-Almeida, granuloma paracoccidioideo* y *blastomicosis granulomatosa tropical.* El contacto con el hongo produce diferentes cuadros clínicos, como las infecciones aguda, subaguda o crónica, y secuelas de la enfermedad. Las formas agudas suelen afectar a niños o jóvenes, y la crónica, a adultos.

No se conoce el hábitat natural del hongo, pero se cree que es geofílico, en áreas húmedas y ricas en vegetación y residuos orgánicos, y parece tener alguna relación con algunos animales, como el armadillo. La infección se produce tanto en personas como en animales por inhalación accidental. Las zonas endémicas tienen una incidencia anual de 1-3 casos por cada 100.000 habitantes. Las actividades en la naturaleza aumentan el riesgo, y actualmente parece que se ha extendido por la deforestación de la Amazonia y afecta, principalmente, a trabajadores rurales. También se han descrito brotes de la infección. Existe un test cutáneo, la paracoccidioidina, por el que se sabe su seroprevalencia. Más del 90% de los agricultores de zonas endémicas pueden estar infectados por este hongo.

En España se han diagnosticado algunos casos en los últimos años en emigrantes procedentes de zonas endémicas. Generalmente son adultos con formas crónicas de la infección.

Patogenia

La patogenia de la infección es similar a la descrita en las otras micosis primarias. Se adquiere por inhalación y las conidias son fagocitadas, tras lo cual pueden observarse diversas formas clínicas.

Cuadro clínico

En el 10% de los casos se produce una forma juvenil, de presentación aguda o subaguda, caracterizada por fiebre y adenopatías en las áreas cervical, axilar e inguinal, y en cadenas profundas. Puede acompañarse de astenia, pérdida de peso, hepatoesplenomegalia, síntomas respiratorios y lesiones granulomatosas en diversos órganos. También pueden aparecer síntomas por compresión linfática, infiltración de la médula ósea y lesiones de la mucosa intestinal que se acompañan de diarrea grave. Esta forma se da en niños y jóvenes, y afecta a mujeres y varones por igual.

La forma crónica se da en el 90% de los casos y se produce por la reactivación de un foco latente. Se observa en varones de 40-60 años y es 14 veces más frecuente en los varones que en las mujeres, debido a que las formas infecciosas son inhibidas por los estrógenos. Se caracteriza por un síndrome constitucional, tos, disnea progresiva y lesiones en la mucosa oral y la laringe. Pueden aparecer infiltrados intersticiales bilaterales en los pulmones, así como nódulos, cavidades y fibrosis que originan diferentes secuelas. Las glándulas suprarrenales se afectan con frecuencia y, en la actualidad, la paracoccidioidomicosis es la primera causa de insuficiencia suprarrenal en varias zonas de Sudamérica. El SNC se afecta en algunos enfermos.

En pacientes con sida, con otras enfermedades que producen inmunodepresión celular y en algunos enfermos trasplantados, la reactivación de un foco latente puede producir una infección diseminada, parecida a la forma aguda, pero con más síntomas sistémicos y grave afección pulmonar.

Diagnóstico

El diagnóstico se realiza por visión directa de las levaduras en un caso sugestivo. Si se observan los *timones*, el diagnóstico se considera probado. No obstante, debería confirmarse mediante el cultivo a dos temperaturas y la detección de exoantígenos o mediante métodos moleculares. Los cultivos deben realizarse en instalaciones de nivel 3 de bioseguridad. En muchas ocasiones, el examen directo y el cultivo son de poca utilidad, por lo que se han desarrollado técnicas alternativas. Existen pruebas de detección de anticuerpos que muestran una gran sensibilidad en enfermos inmunocompetentes, sobre todo si se combinan dos de estas técnicas. Se han desarrollado métodos basados en inmunodifusión, contrainmunoelectroforesis, fijación del complemento, inmunofluorescencia indirecta y ELISA. Los títulos son más elevados en los pacientes que tienen la forma grave de la enfermedad, y pueden detectarse durante 2 años tras tratar la infección. También se han desarrollado técnicas de detección antigénica en muestras sanguíneas para enfermos inmunodeprimidos y para realizar el seguimiento de la infección, que demuestran una gran sensibilidad diagnóstica. Asimismo, se obtiene buena fiabilidad en el LCR y las muestras respiratorias. Las técnicas basadas en la detección de ácidos nucleicos tienen también utilidad clínica, principalmente en enfermos inmunodeprimidos.

Tratamiento

La enfermedad puede controlarse más fácilmente si se mejora el estado general del enfermo, aunque las lesiones crónicas son difíciles de tratar, incluso con intervención quirúrgica. En casos graves se utiliza la anfotericina B liposómica durante unas semanas, hasta observar mejoría clínica. Se recomienda, además, realizar un tratamiento de refuerzo con itraconazol (100-400 mg/día) o con voriconazol durante 6-18 meses. En casos menos graves se recomiendan sólo triazoles en las dosis indicadas durante meses. En algunas zonas de Brasil se emplea trimetoprim-sulfametoxazol 800-1.200 mg/día, con buenos resultados en casos no muy graves. Otros triazoles como el posaconazol y el isavuconazol, son muy activos, pero no existe experiencia clínica suficiente.

Bibliografía especial

Ayats J, Martín-Mazuelos E, Pemán J, Quindós G, Sánchez F, García-Rodríguez J, et al. Grupo de Estudio de Micología Médica de la SEIMC (GEMICOMED) 2011. Recomendaciones sobre el diagnóstico de la enfermedad fúngica invasora de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010;29(39): e1-15e.

Gago S, Esteban C, Valero C, Zaragoza O, Puig de la Bellacasa J, Buitrago MJ. A multiplex real-time PCR assay for identification of Pneumocystis jirovecii, Histoplasma capsulatum, and Cryptococcus neoformans/Cryptococcus gattii in samples from AIDS patients with opportunistic pneumonia. *J Clin Microbiol*. 2014;52:1168–1176.

Limper AH, Knox KS, Sarosi GA, Ampel NM, Bennett JE, Catanzaro A, American Thoracic Society Fungal Working Groupet al. An official American Thoracic Society statement: Treatment of fungal infections in adult pulmonary and critical care patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183:96–128.

Miller R, Assi M. AST Infectious Diseases Community of Practice Endemic fungal infections in solid organ transplant recipients-Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant*. 2019;29:e13553.

Wheat LJ, Freifeld AG, Kleiman MB, Baddley JW, McKinsey DS, Loyd JE, et al. Clinical practice guidelines for the management of patients with histoplasmosis: 2007 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2007;45:807–825.

Aspergilosis

P. Muñoz García-Paredes

Etiología

Se denomina *aspergilosis* a las enfermedades causadas por los hongos filamentosos del género *Aspergillus*.

De las más de 500 especies del género *Aspergillus*, sólo unas pocas causan enfermedad en el ser humano. La especie más frecuente es *A. fumigatus* (70%-85%), seguida por *A. flavus*, *A. terreus*, *A. niger*, *A. nidulans*, *A. ustus*, etc. La taxonomía de *Aspergillus* ha sufrido un cambio radical con la introducción de las técnicas de biología molecular. En la actualidad, el género *Aspergillus* se divide en ocho subgéneros, que contienen *species-complex* (*Aspergillus fumigatus* complex, *Aspergillus flavus* complex, etc.), que, a su vez, contienen las diferentes especies (*A. fumigatus*, *A. lentulus*, etc.). Los laboratorios asistenciales pueden llegar con facilidad al nivel de *species-complex*, pero para la identificación de las especies se precisan procedimientos moleculares. La identificación de las especies menos frecuentes, también llamadas *crípticas*, puede ser necesaria en determinadas circunstancias, dado que algunas de ellas se asocian a resistencia a azoles (*A. lentulus*, *Neosartorya udagawae*, *N. pseudofischeri*, *A. fumigatiaffinis*, etc.) o a anfotericina (*A. calidoustus*, *A. terreus*, *A. alabamensis*, *A. flavus*, *A. nidulans*, etc.). En la actualidad se detecta una mayor presencia de algunas de estas cepas resistentes, como *A. terreus*, que causa infecciones de brecha en pacientes previamente tratados, tiene mayor frecuencia de diseminación y afección del sistema nervioso central (SNC) y una elevada mortalidad (el 58% frente al 37% para *A. fumigatus*).

Epidemiología y patogenia

Aspergillus es un hongo muy ubicuo que se puede aislar de la tierra, el agua y el polvo. Se caracteriza por producir pequeñas conidias que pueden ser inhaladas con facilidad y se alojan en los alvéolos o los senos paranasales, las localizaciones primarias más frecuentes de la enfermedad. La infección puede adquirirse también tras la inoculación directa en procedimientos quirúrgicos o durante la implantación de material protésico. Se han descrito casos relacionados con la colonización de vendajes y esparadrapos, con la presencia de conidias viables en el agua de las duchas y grifos, con los alimentos o ciertos condimentos como la pimienta, y también tras fumar marihuana. Se detectan también brotes nosocomiales en relación con los trabajos de mantenimiento o de obras en los hospitales.

No se conoce con exactitud la incidencia de la aspergilosis invasora, ya que muchos casos nunca llegan a demostrarse. Estudios recientes sugieren que la incidencia está estabilizada o incluso ha descendido entre los pacientes inmunodeprimidos clásicos (neutropenia, leucemia, trasplante alogénico, linfoma, trasplante de órgano sólido, tumor sólido, sida), debido en parte al empleo de pautas de profilaxis en pacientes de alto riesgo (1,5-2,5 episodios por cada 1.000 pacientes-día entre pacientes con neoplasias hematológicas). Por el contrario, en los últimos años se ha descrito un aumento de casos en pacientes críticos, con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), con insuficiencia hepática grave y/o tratados con altas dosis de glucocorticoides, etc. Recientemente se ha descrito también una incidencia significativa de casos de aspergilosis invasiva en pacientes que precisan ingreso en la UVI por gripe, tanto A como B (aspergilosis pulmonar y traqueal), y en pacientes con neoplasias linfocitarias en tratamiento con ibrutinib (aspergilosis del SNC). En todas estas poblaciones, la administración de corticoides en dosis elevadas y durante más de 7 días representa un factor de riesgo esencial, que siempre debe considerarse.

Como hemos comentado, la aspergilosis puede aparecer en forma de brotes nosocomiales en relación con la contaminación aérea a partir de obras o reformas en el hospital, o cerca del mismo, o por la colmatación o

mal mantenimiento de los filtros de aire de partículas de alta eficacia (filtros HEPA) en zonas con aire protegido. Se considera que la concentración de conidias debe estar por debajo de 1-5/m^3 de aire en los quirófanos donde se implanta material protésico o se realizan trasplantes, y en las áreas en que se sitúan los pacientes más inmunodeprimidos que están protegidos por filtros HEPA (trasplante de progenitores hematopoyéticos, pacientes con leucemia, etc.). Por otra parte, el aire hospitalario no protegido por filtros HEPA debe tener menos de 25 UFC/µL, y cantidades muy superiores a estas concentraciones deben considerarse «anormales» e inducir una investigación urgente. También se realizarán investigaciones ambientales en casos de aspergilosis nosocomial.

Anatomía patológica

La anatomía patológica establece el diagnóstico de certeza de micosis invasora. *Aspergillus* aparece como hifas estrechas (3-6 µm) que se bifurcan en ángulo agudo. Estas hifas son indistinguibles de las de otros hongos hialinos *(Fusarium*, *Scedosporium)*, por lo que para establecer el diagnóstico etiológico es preciso tener un cultivo o una técnica molecular. Las hifas tienen tendencia a invadir la luz vascular y producen necrosis hemorrágicas locales y trombosis, lo que facilita la diseminación del hongo.

Cuadro clínico

Este agente patógeno puede condicionar situaciones de gravedad muy variable, desde la simple colonización hasta la infección invasora diseminada. La forma clínica predominante en cada caso (alergia, colonización, infección superficial, invasión local o invasión profunda/diseminada) estará determinada por el hospedador, por su situación inmunológica y por la presencia de factores de riesgo. Sólo el 10% de *Aspergillus* aislados en un hospital general representan una infección invasora.

Colonizaciones e infecciones superficiales

Las colonizaciones y las infecciones superficiales suelen afectar a los pulmones y los senos paranasales, el canal auditivo externo y las uñas. La colonización superficial del canal auditivo externo puede dar lugar a una *otitis externa* con dolor y drenaje. Las especies implicadas con mayor frecuencia son *A. fumigatus* y *A. niger.* La *onicomicosis* es poco frecuente y afecta más a las uñas de los pies y a los varones por encima de los 50 años. Las especies más involucradas son *A. sydowii* y *A. versicolor.*

Aspergilosis crónicas y subagudas

Las aspergilosis crónicas incluyen diversas manifestaciones clínicas, como el aspergiloma, los nódulos pulmonares en pacientes inmunocompetentes y las aspergilosis pulmonares crónicas, bien cavitantes, bien fibrosantes. Finalmente, la aspergilosis pulmonar invasiva (API) subaguda representaría una situación intermedia entre las formas crónicas y las agudas, y suele afectar a pacientes con cierto grado de inmunocompromiso (diabetes, alcoholismo, etc.).

La forma más frecuente es el *aspergiloma*, que consiste en la colonización por *Aspergillus* de una cavidad pulmonar previa o de los senos paranasales formando bolas fúngicas constituidas por hifas y detritus en su interior. La incidencia puede llegar al 20% en antiguas cavidades

tuberculosas > 2 cm. Los aspergilomas suelen localizarse en los lóbulos superiores, preferentemente en el lado derecho. Pueden ser asintomáticos o cursar con tos y hemoptisis de intensidad variable. Es conveniente realizar un seguimiento clínico y radiológico de estos pacientes para detectar la progresión de la enfermedad hacia formas más invasoras. El diagnóstico de sospecha suele basarse en la radiografía, que demuestra una cavidad con una masa redondeada en su interior que cambia de posición al mover al paciente. La confirmación microbiológica suele basarse en la detección en suero de inmunoprecipitinas frente a *Aspergillus* spp., aunque esta técnica no está ya disponible en muchos centros. La evolución es variable; en un pequeño porcentaje de casos se resuelve espontáneamente, y en el resto permanece estable durante años o aumenta de tamaño y origina complicaciones como sobreinfección y hemoptisis.

Aspergilosis respiratoria de causa alérgica

Incluye la aspergilosis broncopulmonar alérgica (APBA), el asma grave tras sensibilización frente a *Aspergillus* (descrito en asmáticos no bien controlados e incluso en pacientes de UCI), la sinusitis alérgica y la aspergilosis alérgica en el contexto de la fibrosis quística. La APBA consiste en una reacción compleja de hipersensibilidad en respuesta a la colonización de la vía área por *A. fumigatus*, que ocurre casi exclusivamente en pacientes con asma o fibrosis quística. El diagnóstico de la aspergilosis alérgica se basa en la combinación de criterios clínicos, radiológicos y de laboratorio bien establecidos, como obstrucción bronquial, tapones mucosos, paroxismos de tos, eosinofilia periférica, reactividad cutánea a diversos antígenos de *Aspergillus*, anticuerpos séricos precipitantes, concentración sérica elevada de IgE, infiltrados pulmonares y bronquiectasias centrales. El diagnóstico diferencial es difícil en ocasiones, ya que estas enfermedades parecen forman parte de un espectro, más o menos amplio, de respuestas alérgicas de la vía respiratoria a ciertos hongos o sus productos.

Aspergilosis crónicas

Las aspergilosis pulmonares crónicas son enfermedades graves caracterizadas por la aparición de múltiples cavidades pulmonares con diferentes grados de fibrosis y afección pleural en pacientes sin inmunodepresión clásica, aunque con cierta predisposición genética y con alteraciones pulmonares estructurales (bronquiectasias, cavidades de infecciones previas por micobacterias, etc.). Se han descrito casos en pacientes con infección por el HIV, enfermedad crónica granulomatosa, tratamiento con glucocorticoides, alcoholismo, diabetes mellitus y EPOC. Típicamente se detectan valores séricos elevados de anticuerpos frente a *Aspergillus.* La enfermedad condiciona una importante sintomatología respiratoria y constitucional (pérdida de peso, astenia, fiebre, etc.), y su mortalidad al año sin tratamiento supera el 50%. Se han obtenido buenos resultados con la administración crónica de triazoles orales.

Aspergilosis invasora

La aspergilosis invasora aguda suele afectar a pacientes con diferentes grados de inmunosupresión, que se pueden clasificar en función del riesgo para sufrir la enfermedad en tres grupos. Así, el grupo de alto riesgo estaría formado por los enfermos hematológicos (leucemia, linfoma, trasplante de progenitores), que responden de casi el 60% de los casos en algunas series; Los de riesgo intermedio incluyen fundamentalmente pacientes que precisan corticosteroides en dosis altas durante más de 7 días y tienen alguna comorbilidad, como ingreso prolongado en una UCI, insuficiencia respiratoria por gripe, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, hepatopatía grave, bien crónica o aguda, infección por el HIV, tumores sólidos, tratamiento con ibrutinib o trasplante pulmonar. Finalmente, los pacientes de riesgo bajo son el resto de trasplantes de órgano sólido, los que reciben esteroides menos de 1 semana, los sometidos a cirugía cardíaca, los quemados, los pacientes con malnutrición, etc.

Las formas clínicas invasoras más frecuentes en los inmunocomprometidos son la aspergilosis pulmonar angioinvasora y la rinosinusitis. Menos frecuentes son las aspergilosis de la vía aérea (bronquial obstructiva, traqueobronquitis invasora, ulcerada o seudomembranosa), la cutánea primaria, la del SNC, la gastrointestinal y la diseminada. Como es bien sabido, *Aspergillus* tiene una gran capacidad

angioinvasora y puede extenderse tanto por contigüidad como por vía hematógena a otros órganos, como el SNC, el hígado, el bazo, los riñones, etc.

La aspergilosis pulmonar puede ser inicialmente asintomática y constituir un hallazgo radiológico o acompañarse de tos, fiebre, disnea, dolor torácico y hemoptisis. Es recomendable realizar siempre que sea posible una TC de tórax de alta resolución que suele aportar muchos más datos que la radiografía simple y que es un requisito en los criterios diagnósticos internacionales. Las manifestaciones radiológicas que se consideran sugestivas de aspergilosis pulmonar son las lesiones nodulares con o sin halo de atenuación alrededor *(signo del halo)*, las cavitaciones y el signo del *menisco aéreo* o *de la media luna.* Sin embargo, la aspergilosis puede tener otras presentaciones radiológicas, sobre todo en poblaciones distintas a los pacientes neutropénicos. Entre trasplantados cardíacos con aspergilosis pulmonar invasora, el 37,1% de los pacientes presentaron una forma invasora de la vía aérea, y el resto, la forma angioinvasora más clásica. El tratamiento precoz (pacientes con signo del halo) se ha asociado con una mayor supervivencia que cuando el tratamiento se inicia ya con cavitación.

Las formas traqueobronquiales son más frecuentes en los receptores de trasplante pulmonar. Los criterios clínicos aceptados exigen la realización de fibrobroncoscopia, en la que se han de observar úlceras traqueobronquiales, nódulos, seudomembranas, placas o escaras. El diagnóstico de sinusitis precisa su demostración radiológica junto con al menos uno de los siguientes datos clínicos: dolor agudo localizado, en ocasiones irradiado al ojo, úlcera nasal con escara negra o extensión paranasal de la infección que sobrepasa las barreras óseas y en ocasiones afecta a la órbita.

Algunas formas de aspergilosis invasora aparecen en pacientes no inmunodeprimidos asociadas a daño tisular previo, intervención quirúrgica o presencia de material extraño. Algunos ejemplos son las queratitis o endoftalmitis posquirúrgicas o postraumáticas, las infecciones cutáneas de los quemados, las infecciones de herida o área quirúrgica, y las relacionadas con la colocación de prótesis valvulares, catéteres de diálisis o venosos centrales, marcapasos, etc.

La mortalidad de esta infección es muy elevada (alrededor del 60%) y supera el 80% en pacientes muy inmunodeprimidos, con afectación del

SNC o con infección diseminada. En la actualidad se obtienen cifras más satisfactorias en parte debido a la detección más precoz y al tratamiento con fármacos mejor tolerados y de gran eficacia.

Diagnóstico

El diagnóstico de la aspergilosis invasora descansa en la combinación de hallazgos clínicos, radiológicos, microbiológicos y anatomopatológicos. El diagnóstico de certeza (aspergilosis probada) sólo se alcanza cuando en el examen histopatológico de una muestra ordinariamente estéril se visualizan hifas que invaden el tejido. El examen anatomopatológico es sencillo de hacer mediante tinciones de plata metenamina o ácido periódico de Schiff en las que se visualizan hifas hialinas con tabiques que se ramifican en ángulos de 45°. Sin embargo, es muy importante recalcar que mediante el examen histopatológico no se puede distinguir entre *Aspergillus* y otros géneros, como *Scedosporium* y *Fusarium*, que tienen idéntica morfología. Por tanto, es necesario aislar *Aspergillus* en el cultivo microbiológico de dicha muestra o demostrar su presencia mediante PCR. Desafortunadamente, el examen histopatológico de muestras de biopsia no está siempre disponible y con frecuencia el diagnóstico de la aspergilosis se basa sólo en el aislamiento del hongo a partir de muestras clínicas no siempre estériles o en la detección de antígenos en fluidos biológicos (aspergilosis probables o posibles).

El cultivo microbiológico es aún una herramienta muy útil para el diagnóstico de la aspergilosis invasora. La presencia de *Aspergillus* en muestras clínicas es, en muchos casos, el primer hallazgo que induce a sospechar la infección. Además, permite conocer la especie causante y realizar el estudio de resistencias a antifúngicos, necesario para optimizar la terapia.

Por desgracia, el cultivo de muestras respiratorias está limitado por su baja sensibilidad y especificidad. Entre los aislados de *Aspergillus* obtenidos de muestras respiratorias en un hospital general, sólo el 10% representan una infección real, mientras que el restante 90% sólo indican una colonización y no precisan tratamiento. La probabilidad de que se trate de una infección real es superior si el hongo se visualiza en el examen en fresco, si crece en múltiples muestras y en todos los medios de cultivo (bacterianos y fúngicos), y si la especie aislada es *A. fumigatus*. Es

importante recordar que el aislamiento de *Aspergillus* spp. a partir de hemocultivos tiene poco valor clínico.

Clásicamente, los hongos filamentosos se han identificado mediante el análisis de sus características macroscópicas y microscópicas. *Aspergillus* se caracteriza por sus colonias de crecimiento rápido, pulverulentas, blancas, verdes, amarillas, marrones o negras. Los conidióforos son erectos, no ramificados y con vesículas apicales. Las fiálides nacen directamente en la vesícula o en una estructura intermedia denominada *métula*, y las conidias se disponen en cadenas (fig. 274-1). En los últimos años, la amplificación y la posterior secuenciación de genes como el que codifica la β-tubulina han demostrado ser una herramienta más precisa que el estudio morfológico para obtener una correcta identificación de especie. Además, el MALDI-TOF ha colaborado a simplificar de forma muy importante la identificación rápida de los hongos filamentosos a partir de colonia.

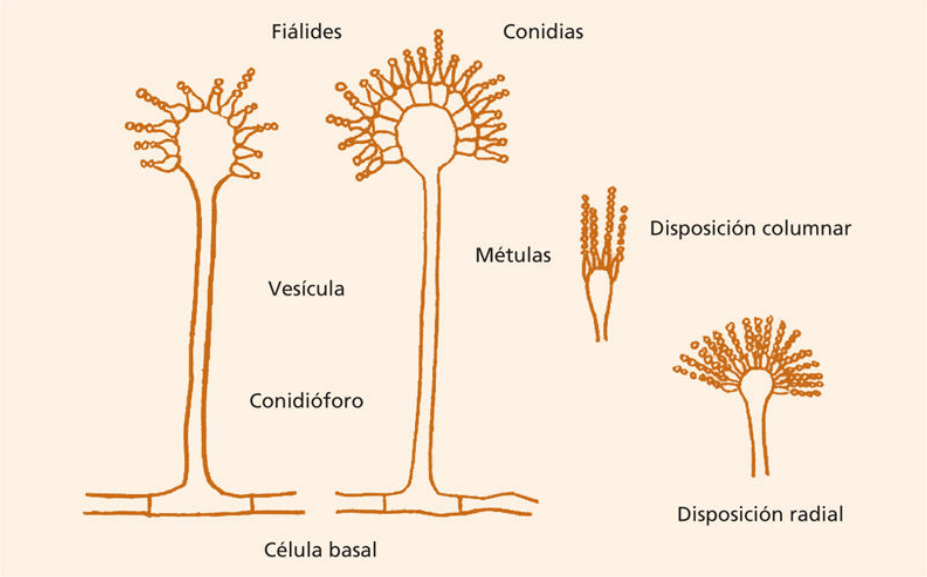


FIGURA 274-1 Morfología macroscópica y microscópica de diversas especies de *Aspergillus.*

Las pruebas de sensibilidad a los antifúngicos están normalizadas por dos organismos internacionales, el *Clinical Laboratory Standards Institute* de Norteamérica y el *European Committee on Antibiotic Susceptibility Testing.* Por el momento no existen pruebas comerciales fiables que sustituyan a estos estándares. Hay algunas especies del género que muestran resistencia

intrínseca a determinados antifúngicos. Por ejemplo, *A. terreus* o *A. nidulans* son especies intrínsecamente resistentes a la anfotericina B; *A. lentulus* es multirresistente a los azoles. Recientemente se han identificado aislados de *A. fumigatus* que han desarrollado resistencia secundaria a los azoles en países del norte de Europa; los pacientes adquirieron estas cepas resistentes del ambiente y su origen parece relacionarse con el uso de azoles en la agricultura. En nuestro país, la resistencia a los azoles en *A. fumigatus* no es un gran problema por el momento, aunque su incidencia está aumentando. Por otra parte, el mayor aislamiento de especies crípticas con altas tasas de resistencia debe tenerse muy en consideración.

Por último, la detección de algunos marcadores circulantes en fluidos biológicos, como el suero o el líquido broncoalveolar, se utiliza extensamente como criterio diagnóstico. El principal biomarcador usado para el diagnóstico de la aspergilosis es el galactomanano (Platelia Aspergillus®), polisacárido de la pared del hongo que se libera al medio en proporción directa a su crecimiento. Diversos estudios han demostrado su utilidad en el diagnóstico de la aspergilosis invasora en pacientes hematológicos, sobre todo en los que no reciben profilaxis antifúngica de amplio espectro (posaconazol o micafungina), mientras que en el enfermo no hematológico su papel es más limitado. El otro test utilizado es la detección de β-D-glucano, aunque su uso está aún limitado por su precio y por la relativa baja especificidad. Tanto el galactomanano como el BD glucano destacan por su VPN, que es muy superior al VPP (falsos positivos). El test de flujo lateral de *Aspergillus* parece prometedor, pero se precisan más estudios. La detección de DNA de *Aspergillus* en muestras séricas o respiratorias ha recibido mucha atención en los últimos años, pero necesita más evaluación y estandarización para poder ser recomendada y no está disponible en la mayoría de los centros asistenciales. La combinación de varios biomarcadores se está utilizando para mejorar la capacidad de toma de decisiones y, sobre todo, para permitir suspender antifúngicos iniciados de forma empírica en el seno de programas de optimización del uso de antifúngicos.

Tratamiento

El tratamiento de las *formas alérgicas* se basa en la administración de glucocorticoides y de antifúngicos orales. Algunos pacientes han respondido a la administración de omalizumab.

La actitud actual frente al *aspergiloma pulmonar* puede ser conservadora en pacientes sin hemoptisis y cuando no se observa invasión de la cavidad. La resección quirúrgica se reserva para los enfermos con hemoptisis grave. Las formas crónicas y semiinvasoras pueden requerir tratamiento antifúngico de por vida, que suele realizarse con fármacos orales como itraconazol o posaconazol.

Los tratamientos de primera elección de la aspergilosis invasora son voriconazol e isavuconazol, que han demostrado una eficacia similar. El isavuconazol tiene mejor tolerancia (no prolonga el intervalo QT y produce menos *rash*, hepatotoxicidad y alteraciones visuales, además de menos interacciones medicamentosas, aunque su precio es superior. Es conveniente monitorizar los niveles séricos del voriconazol. La detección de algunos casos de resistencia a los azoles obliga a mantener la alerta y a realizar siempre un estudio de sensibilidad de las cepas significativas y, por supuesto, en todos los pacientes con evolución insatisfactoria con el tratamiento habitual. La anfotericina B liposómica en dosis de 3 mg/kg de peso puede utilizarse también para el tratamiento de la aspergilosis. No hay datos firmes que apoyen la asociación de antifúngicos en la mayoría de los casos.

Los fármacos con indicación de tratamiento de rescate o de segunda línea son la caspofungina, el itraconazol y el posaconazol. Existen también datos alentadores con la micafungina. Es muy recomendable monitorizar las concentraciones de azoles en estos pacientes.

En cuanto a la elección terapéutica, según la especie de *Aspergillus* causante de la infección debe conocerse que la sensibilidad de las diferentes especies a los antifúngicos no es idéntica. Como ya se ha comentado anteriormente, se sabe que *A. terreus* es más resistente a la anfotericina B, que hay cepas de *A. fumigatus* que han desarrollado resistencia secundaria a los azoles y que la mayoría de los aislados de *A. lentulus* son resistentes a

los antifúngicos. Por tanto, es esencial identificar hasta nivel de especie todas las cepas causantes de una aspergilosis invasora, así como conocer su perfil de sensibilidad.

La duración óptima del tratamiento no está establecida y vendrá determinada por el tipo de paciente, la localización y la extensión de la enfermedad, y el hecho de haber realizado o no intervención quirúrgica. Se recomienda considerar la posibilidad de cirugía en las lesiones pulmonares únicas con alto riesgo de hemorragia masiva (contiguas a grandes vasos o al pericardio) o antes de realizar un trasplante de progenitores hematopoyéticos o administrar quimioterapia. También en las que afectan a la pared torácica, en las de la piel y las partes blandas, la osteomielitis, la endoftalmitis, la endocarditis, la sinusitis y las afecciones del SNC.

Bibliografía especial

Escribano P, Peláez T, Muñoz P, Bouza E, Guinea J. Is azole resistance in Aspergillus fumigatus a problem in Spain? *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57:2815–2820.

Garcia-Vidal C, Alastruey-Izquierdo A, Aguilar-Guisado M, Carratalà J, Castro C, Fernández-Ruiz M, et al. Executive summary of clinical practice guideline for the management of invasive diseases caused by Aspergillus: 2018 Update by the GEMICOMED-SEIMC/REIPI. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2019;37(8):535–541.

Muñoz P, Vena A, Cerón I, Valerio M, Palomo J, Guinea J, PROMULGA Project Groupet al. Invasive pulmonary aspergillosis in heart transplant recipients: two radiologic patterns with a different prognosis. *J Heart Lung Transplant*. 2014;33:1034–1040.

Ullmann AJ, Aguado JM, Arikan-Akdagli S, Denning DW, Groll AH, Lagrou K, et al. Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. *Clin Microbiol Infect*. 2018;24(Suppl 1):e1–e38.

Vena A, Bouza E, Álvarez-Uría A, Gayoso J, Martín-Rabadán P, Cajuste F, et al. The misleading effect of serum galactomannan testing in high-risk haematology patients receiving prophylaxis with micafungin. *Clin Microbiol Infect*. 2017;23(12): 1000.e1-1000.e4.

275

Mucormicosis

E. Bouza Santiago

C. Lumbreras Bermejo

Etiología

La mucormicosis está causada por hongos del orden Mucorales, que engloba géneros como *Rhizopus, Mucor, Rhizomucor, Cunninghamella, Lichtheimia* (antes *Absidia*), *Saksenaea* y *Apophysomyces.* Son hongos ampliamente difundidos en la naturaleza, incluyendo la vegetación y el suelo, e incluso están presentes en la ropa de cama limpia que se entrega a los hospitales tras su lavado. Pueden ser colonizadores de la piel y las mucosas en el ser humano y, por tanto, su simple aislamiento en cultivo, sin un cuadro clínico acompañante y sin demostración de invasión tisular, no permite el diagnóstico de mucormicosis.

Las hifas de Mucorales son muy características, porque se trata de hifas anchas (5-10 µm de diámetro), irregulares, que tienden a bifurcarse formando ángulos rectos y que carecen de septos regulares. Como contraste, las hifas de los ascomicetos (p. ej., *Aspergillus*) son más estrechas (2-5 µm) se bifurcan en ángulos agudos y tienen septos regulares.

Los Mucorales crecen fácil y rápidamente en cultivo, y producen colonias de aspecto algodonoso y crecimiento exuberante. Esto ocurre siempre que los tejidos y muestras que se siembran no se trituren y se procesen pequeños fragmentos de tejidos sin machacar.

Patogenia

La mucormicosis es una infección de adquisición exógena, la mayor parte de las veces de origen comunitario y, raramente, aunque de forma creciente, de adquisición nosocomial. En la mayor parte de los casos, la infección se produce por inhalación de esporas del hongo, aunque también pueden producirse infecciones a través de una puerta de entrada cutánea, mucosa o por ingestión. En el caso de las infecciones nosocomiales, se han descrito brotes epidémicos asociados a contaminación del aire acondicionado, esparadrapos o depresores linguales contaminados.

La especie humana tiene una inmunidad natural muy eficaz frente a Mucorales, por lo que la mucormicosis se presenta casi exclusivamente en pacientes con enfermedades subyacentes graves. A pesar de ello, es la tercera causa de infección fúngica invasora tras la candidiasis y la aspergilosis, con una frecuencia estimada de 1,7 casos por cada millón de habitantes y año.

Una de las situaciones clínicas en que la mucormicosis es más frecuente es la acidosis metabólica, y en especial la cetoacidosis diabética. También se ha demostrado una relación entre la mucormicosis y el tratamiento con deferoxamina de las situaciones de sobrecarga de hierro. El fármaco actuaría como un sideróforo que utilizaría el hongo con facilidad, potenciando su crecimiento. Los pacientes inmunodeprimidos, como los tratados con glucocorticoides, los receptores de un trasplante de órgano sólido, los infectados por el HIV y, particularmente, los pacientes con neutropenia yatrógena por el tratamiento con quimioterapia de neoplasias hematológicas, son enfermos con predisposición a padecer mucormicosis. Más raramente se han descrito casos de mucormicosis en pacientes con malnutrición, grandes quemados, niños prematuros y pacientes traumatizados en catástrofes con heridas contaminadas con agua y detritus, y en ocasiones en pacientes sanos. En los últimos años se ha descrito un incremento sustancial en el número de casos de mucormicosis en pacientes con neoplasias hematológicas tratados en instituciones que emplean profilácticamente azoles de amplio espectro (voriconazol, itraconazol) que carecen de actividad frente a estos hongos (fig. 275-1). En países menos

desarrollados siguen predominando formas rinocerebrales, complicando con frecuencia a pacientes con diabetes mellitus en situación de cetoacidosis.

FIGURA 275-1 Mucormicosis cutánea en un paciente con leucemia aguda. Se observa la clásica necrosis tisular característica de la enfermedad.

Epidemiología

Como se ha comentado anteriormente, la incidencia de la mucormicosis se estima en cifras próximas a un caso por cada millón de habitantes, pero los datos varían enormemente de unas a otras latitudes. Las enfermedades y los factores predisponentes más frecuentes son muy diversos. La diabetes mellitus, particularmente en situación de cetoacidosis, puede responder hasta de un tercio de los casos en algunas series y suele predisponer a formas rinocerebrales de la enfermedad.

Las enfermedades hematológicas malignas, particularmente las asociadas a neutropenia y a pacientes que reciben profilaxis antifúngica con derivados azólicos no activos frente a Mucorales, suelen predisponer a formas pulmonares. Las formas cutáneas son las más frecuentes en los casos que se asocian a trasplantes de órgano sólido o a traumatismos.

Anatomía patológica

Desde el punto de vista histopatológico, la mucormicosis es una infección aguda con un infiltrado predominantemente de polinucleares alrededor de las hifas fúngicas. De forma característica, las hifas invaden los tejidos, con una acusada tendencia a invadir los vasos sanguíneos, y a producir trombosis y necrosis hemorrágica de los tejidos.

Cuadro clínico

La mucormicosis es una infección causada por hongos del orden Mucorales que puede adquirirse por vía aérea o digestiva, o por inoculación transcutánea. Se caracteriza por una invasión vascular y tisular por hongos filamentosos de dicho orden, con la consecuencia de necrosis tisular de rápida evolución. Afecta preferentemente, pero no exclusivamente, a pacientes inmunocomprometidos, y es causa de una elevada morbimortalidad. Su incidencia puede haberse visto incrementada en años recientes por el uso extensivo de agentes antifúngicos activos frente a *Candida* y *Aspergillus*, pero inactivos frente a Mucorales. Desgraciadamente, no existen signos o síntomas clínicos específicos de la mucormicosis; sin embargo, el clínico debe sospechar la presencia de esta entidad ante un cuadro clínico en el que exista necrosis tisular, generalmente de rápida evolución, que es un dato característico de la infección por estos hongos, en un paciente perteneciente a uno de los grupos de riesgo antes descrito.

Mucormicosis rinocerebral

Es la forma más frecuente de presentación de las mucormicosis, particularmente en pacientes con cetoacidosis diabética. La infección se origina en los senos paranasales, desde donde la enfermedad puede progresar lentamente o de forma muy rápida y agresiva para invadir los tejidos adyacentes.

Los síntomas clínicos reflejan la afección secuencial de los diferentes órganos por el hongo y consisten en: congestión nasal, rinorrea oscura, epistaxis, dolor facial, cefalea, fiebre y malestar general. Cuando la enfermedad progresa, puede aparecer edema facial y periorbitario, visión borrosa, quemosis palpebral, diplopía, proptosis y pérdida de visión en el ojo afecto. La progresión de la infección hacia la boca puede provocar ulceraciones necróticas indoloras en el paladar duro. En fases más avanzadas se puede producir la invasión del SNC con disminución del nivel de consciencia, trombosis del seno cavernoso, manifestada por ceguera,

oftalmoplejía, anestesia corneal y anhidrosis facial, o trombosis de la carótida interna con hemiplejía. El estudio radiográfico, particularmente la TC y la RM craneal, es imprescindible para una adecuada evaluación de la extensión de la infección y guiar el tratamiento quirúrgico.

Mucormicosis pulmonar

Al contrario de lo que se ha comentado con respecto a las formas rinocerebrales de la mucormicosis, la enfermedad pulmonar afecta fundamentalmente a pacientes con neutropenia profunda o con tratamiento prolongado con glucocorticoides. El desuso de la deferoxamina como agente quelante del hierro ha hecho que los casos asociados con este tratamiento hayan desaparecido prácticamente en nuestro medio. Más raramente, la mucormicosis pulmonar puede presentarse en pacientes con diabetes, trasplante de órgano sólido o infección por el HIV.

Las formas clínicas de presentación de la mucormicosis pulmonar son muy variadas y pueden incluir: nódulo solitario, consolidación lobar o segmentaria, cavitación y lesiones bronconeumónicas, que se acompañan de manifestaciones clínicas inespecíficas, como fiebre, tos, hemoptisis o disnea. La evolución de la mayor parte de los casos es muy rápida, aunque existen raras ocasiones en las que las lesiones se cronifican. Tal como se ha comentado previamente, la lesión característica de la infección por Mucorales es la necrosis producida por la invasión de los vasos, lo que en el pulmón se traduce en cavitación, hemorragia, imágenes de infarto «en cuña» y ocasionalmente hemoptisis masiva, que puede ser fatal. La mucormicosis, en ausencia de tratamiento, puede extenderse a la pleura, el pericardio, la pared torácica y el diafragma.

Mucormicosis cutánea y de las partes blandas

La afección de la piel y las partes blandas por Mucorales puede ser consecuencia de inoculación directa o resultado de enfermedad diseminada. En su forma de presentación más frecuente, la infección se produce sobre zonas previamente dañadas, como heridas quirúrgicas o zonas de inserción

de catéteres venosos, entre otras. Como ocurre en todas las mucormicosis, la enfermedad primaria de la piel invade rápidamente no sólo el tejido celular subcutáneo, sino también la fascia, el músculo y el hueso subyacente. Además de la necrosis, puede verse sobre ella el crecimiento macroscópico de hifas aéreas («pus peludo»), que convierte las lesiones en características (fig. 275-2). Las lesiones cutáneas secundarias a diseminación hematógena son, sin embargo, nodulares, con una mínima destrucción de la epidermis en un principio, aunque rápidamente desarrollan un centro necrótico equimótico.

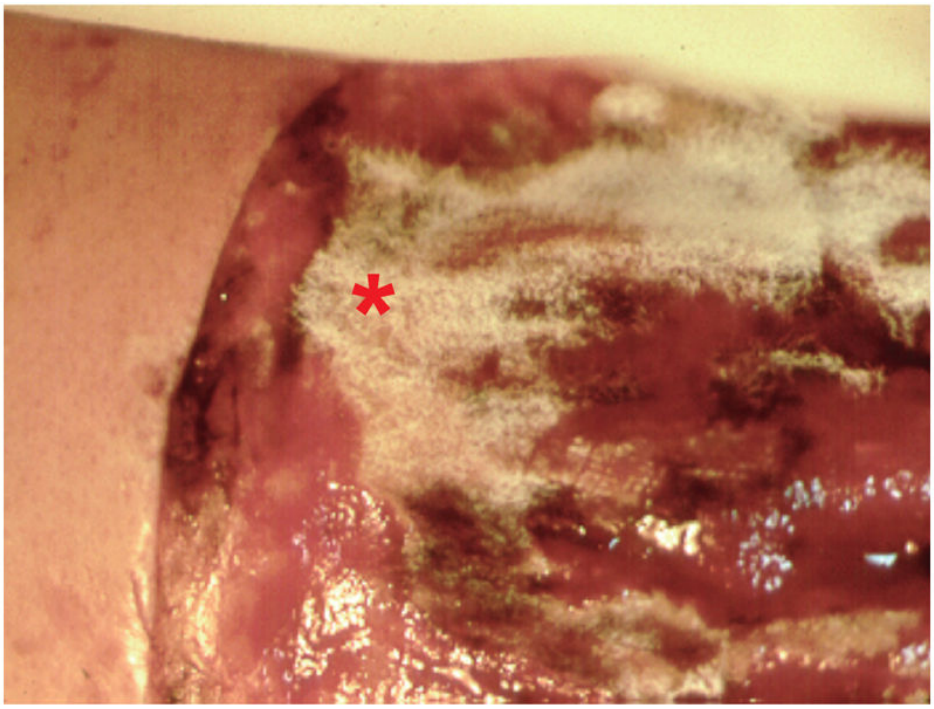


FIGURA 275-2 Mucormicosis. Signo del «pus peludo». Obsérvense las hifas algodonosas *(asterisco)* que crecen directamente sobre el propio tejido del paciente.

Mucormicosis gastrointestinal

La enfermedad gastrointestinal producida por Mucorales es excepcional. La infección puede afectar a cualquier porción del tubo digestivo, y se caracteriza por la invasión de la mucosa, la submucosa y los vasos sanguíneos por el hongo. Los síntomas que produce son variados e

incluyen: dolor abdominal, distensión, náuseas, vómitos, diarreas, hematemesis y, en casos avanzados, rotura de la pared del tubo digestivo y aparición de peritonitis.

Otras formas clínicas

La endocarditis producida por Mucorales es excepcional y ocurre en relación con válvulas protésicas. Como ocurre en otras endocarditis fúngicas, en el caso de la endocarditis por Mucorales se producen vegetaciones grandes y frecuentes embolias arteriales. La mucormicosis cerebral aislada es una infección muy rara que se ha observado en pacientes con leucemia, usuarios de drogas por vía parenteral y tras intervención quirúrgica por traumatismo craneal. Otras formas excepcionales que han sido descritas de infección por Mucorales son la mucormicosis renal, la peritonitis asociada a diálisis peritoneal o la osteomielitis.

Diagnóstico

El diagnóstico de mucormicosis se basa fundamentalmente en una elevada sospecha clínica. Su confirmación se hace sobre el aislamiento de microorganismos de la familia Mucorales en muestras clínicas estériles y se confirma por la demostración de invasión tisular en muestras histológicas por hifas gruesas, no tabicadas y ramificadas en ángulos rectos. Es importante prevenir que el mero aislamiento de Mucorales de superficies cutáneo-mucosas puede ser una simple colonización y no establece el diagnóstico.

Mucorales no producen ni 1-3 β-D glucano ni galactomanano y, por tanto, lo que hay que esperar de esos test en pacientes con mucormicosis es su negatividad.

Million et al. han desarrollado una PCR multiplex, cuantitativa, que detecta DNA circulante en la sangre en el 90% de los pacientes con infecciones por *Mucor/Rhizopus*, *Lichtheimia* y *Rhizomucor.* El test permite ser usado para el seguimiento de los episodios, pero no está comercialmente disponible. Existen también técnicas de PCR para identificación de Mucorales *in situ* en muestras tisulares.

Tratamiento

La mucormicosis, como el resto de las infecciones fúngicas invasoras, es una infección con una elevada mortalidad, que oscila entre el 10% y el 70%. Esta mortalidad tiende a ser menor en las series publicadas en los últimos años y en las formas cutáneas de la enfermedad, y mayor en las formas rinocerebral y pulmonar.

El tratamiento de la mucormicosis se basa en cuatro principios: un diagnóstico rápido, la eliminación de los factores predisponentes, el desbridamiento y la resección quirúrgica, y el tratamiento antifúngico adecuado. Nunca se insistirá bastante en la importancia de un diagnóstico precoz en todas las infecciones fúngicas profundas, y en particular en la mucormicosis. Entre los factores predisponentes corregibles están la cetoacidosis diabética y la interrupción del tratamiento con glucocorticoides o inmunosupresores.

La intervención quirúrgica rápida y lo más completa posible constituye el paso capital en el tratamiento de la mucormicosis. De hecho, está perfectamente demostrado que esta actitud, combinada con el uso de antifúngicos, resulta siempre superior al uso de antifúngicos exclusivamente. En casos en los que no es posible una resección completa de los tejidos invadidos, debe regir el principio de que más vale una intervención con resección parcial del tejido necrótico que no realizarla en absoluto. Desafortunadamente, el cumplimiento de este principio es más fácil en las formas cutáneas o rinocerebrales que en las formas viscerales. Las formas muy extensas o diseminadas, particularmente las formas pulmonares o diseminadas en el paciente neutropénico, hacen muy difícil o imposible la intervención quirúrgica en muchos de los casos.

La anfotericina B liposomal (5-10 mg/kg/día) es el tratamiento de elección. Ni la combinación con equinocandinas ni la combinación con posaconazol han demostrado superioridad sobre el tratamiento con anfotericina B sola. Se recomiendan las dosis de 10 mg/kg/día para pacientes con afectación del sistema nervioso central.

El fluconazol, el itraconazol y el voriconazol carecen de actividad clínica significativa en el tratamiento de las infecciones causadas por Mucorales. El

posaconazol es también un derivado azólico con actividad *in vitro* e *in vivo* frente a Mucorales, pero la información sobre su uso como fármaco de primera línea en el tratamiento de la mucormicosis es muy escasa. Se usa, por tanto, como fármaco profiláctico o de consolidación de tratamientos antifúngicos realizados con otros fármacos. Se han descrito episodios «de mucormicosis de brecha» en pacientes en profilaxis con posaconazol.

Recientemente ha entrado en el mercado el isavuconazol, un azol oral e intravenoso con actividad frente a Mucorales y buena tolerancia. El estudio VITAL comparó casos de mucormicosis, tratados con isavuconazol, con controles no simultáneos de bases de datos internacionales. Los casos tratados con isavuconazol tuvieron una mortalidad cruda a los 42 días del 33%, similar al 39% de los controles tratados con anfotericina B liposomal.

Las equinocandinas (caspofungina, anidulafungina) no son activas primariamente en pacientes con mucormicosis, pero se han utilizado en combinación con la anfotericina B, puesto que algún estudio ha sugerido que podrían mejorar los resultados que se obtienen con la monoterapia con anfotericina B.

El tratamiento combinado con anfotericina B y fármacos como la 5-flucitosina, la rifampicina o las tetraciclinas en un intento de obtener un efecto sinérgico no ha demostrado aumentar la probabilidad de curación.

El deferasirox, un quelante del hierro con un mecanismo de acción diferente al de la deferoxamina, que, como se ha comentado previamente, favorece la aparición de la mucormicosis, levantó expectativas sobre su eficacia como tratamiento coadyuvante de la mucormicosis. Sin embargo, un estudio clínico aleatorizado sobre la eficacia de la combinación de anfotericina B con deferasirox en comparación con el antifúngico sólo fue desalentador.

El uso de oxígeno hiperbárico es un potencial auxiliar en el tratamiento de la mucormicosis, especialmente en enfermos diabéticos con enfermedad rinocerebral, donde las altas concentraciones de oxígeno podrían disminuir el crecimiento del hongo al tiempo que mejorar la actividad de los fagocitos. La demostración de la eficacia clínica de este tratamiento aguarda a la realización de ensayos clínicos adecuados que parecen poco factibles. Otras posibles alternativas terapéuticas, de utilidad incierta en el tratamiento de esta infección fúngica, consisten en el uso de citocinas, como

el interferón-γ o el factor estimulante de crecimiento de granulocitos y macrófagos, o de antibióticos, como la colistina.

De manera genérica, la prevención de los factores que facilitan su aparición es la mejor manera de prevención de la mucormicosis. Adicionalmente, la utilización de la profilaxis con posaconazol en las unidades de tratamiento de neoplasias hematológicas ha mostrado reducir los casos de mucormicosis en esta población.

Bibliografía especial

Bassetti M, Bouza E. Invasive mould infections in the ICU setting: complexities and solutions. *J Antimicrob Chemother*. 2017;72(suppl 1):i39–i47.

Dadwal SS, Kontoyiannis DP. Recent advances in the molecular diagnosis of mucormycosis. *Expert Rev Mol Diagn*. 2018;18(10):845–854.

Guinea J, Escribano P, Vena A, Munoz P, Martinez-Jimenez MD, Padilla B, et al. Increasing incidence of mucormycosis in a large Spanish hospital from 2007 to 2015: Epidemiology and microbiological characterization of the isolates. *PloS One*. 2017;12(6):e0179136.

Lanternier F, Poiree S, Elie C, Garcia-Hermoso D, Bakouboula P, Sitbon K, et al. Prospective pilot study of high-dose (10 mg/kg/day) liposomal amphotericin B (L-AMB) for the initial treatment of mucormycosis. *J Antimicrob Chemother*. 2015;70(11):3116–3123.

Marty FM, Ostrosky-Zeichner L, Cornely OA, Mullane KM, Perfect JR, Thompson 3rd GR, et al. Isavuconazole treatment for mucormycosis: a single-arm open-label trial and case-control analysis. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(7):828–837.

Criptococosis

N. Sopena Galindo

M.ªL. Pedro-Botet Montoya

Etiología

La criptococosis es una micosis sistémica de distribución mundial, causada habitualmente por *Cryptococcus neoformans*, que afecta generalmente a individuos inmunodeprimidos. El género *Cryptococcus* incluye más de 30 especies, aunque *C. neoformans* y, con menor frecuencia, *C. gattii* causan infecciones en el ser humano. Es un hongo levaduriforme, que aparece rodeado de una cápsula polisacárida en los tejidos y en los medios de cultivo bacteriológicos y micológicos. Sobre la base de los determinantes antigénicos del polisacárido capsular y de diferencias genéticas, se distinguen cuatro serotipos, dos especies y dos variedades: *C. neoformans* variedad *grubii* (serotipo A), *C. neoformans* variedad *neoformans* (serotipos D) y *C. gattii* (serotipos B y C).

Epidemiología y patogenia

Existen diferencias importantes en la ecología de las variedades *grubii* y *neoformans* respecto de *C. gattii* y de *C. neoformans*. Las variedades *neoformans* y *grubii* son saprófitos de la naturaleza de distribución universal y se aíslan a partir de los excrementos secos de las aves. Sin embargo, es probable que su nicho ecológico sean los vegetales en descomposición y la madera de ciertos árboles en áreas frecuentadas por pájaros, especialmente palomas y pollos, que ingerirían vegetación contaminada. La variedad *grubii* es la más común en zonas templadas como Europa y EE. UU. Por el contrario, *C. gattii* no se ha podido aislar en los pájaros y procede de ciertas especies de eucaliptos que crecen fundamentalmente en regiones tropicales y subtropicales (Australia, sur de California, Brasil, Hawái, sudeste asiático y África central) y de otros árboles, como abetos, arces y robles, como sugiere el brote de criptococosis que se describió en la isla de Vancouver (Canadá). Sin embargo, la descripción de *clusters* causados por esta especie en el noroeste de Norteamérica muestra un cambio en la epidemiologia de esta especie.

La importancia de las distintas especies y variedades de criptococo varía en función de la localización geográfica y de la enfermedad subyacente del paciente. Así, hasta el inicio del sida, la variedad más prevalente era la *neoformans*, mientras que en infectados por el HIV prevalece la variedad *grubii*, y en inmunocompetentes, *C. gattii*, que, debido a las mejoras indiscutibles en su identificación, se aísla de forma creciente también en inmunodeprimidos.

El mecanismo de infección humana por criptococo no está claro, y se baraja la inhalación de aerosoles originados en los excrementos de las palomas o en los eucaliptos y la ingesta de vegetales contaminados por este hongo. Se ha descrito la transmisión entre individuos a través de órganos trasplantados, y se han comunicado casos de infección nosocomial y de transmisión maternofetal. No se conoce ningún caso de contagio a partir de animales enfermos. De forma excepcional, la infección se transmite por punción accidental y ocasiona una enfermedad cutánea localizada. Los principales factores de virulencia son la cápsula, la producción de melanina

y la capacidad de crecer a temperaturas elevadas en el cuerpo de los mamíferos.

La inhalación del hongo se sigue habitualmente de una infección pulmonar asintomática que puede permanecer latente mientras la inmunidad se mantenga íntegra. Sin embargo, según el tamaño del inóculo, de la virulencia de la cepa y, especialmente, de la situación inmunológica del huésped, la infección pulmonar puede ser sintomática y diseminarse por vía hematógena al sistema nervioso central o a cualquier otro órgano. El período de incubación no se conoce.

La mayoría de las infecciones sintomáticas se producen en pacientes con alguna enfermedad que altera la inmunidad celular. El 80%-90% de los casos inciden en pacientes infectados por el HIV y con recuentos inferiores a 200 linfocitos CD4/μL (tres cuartas partes tienen < 50 CD4/μL). Sin embargo, la incidencia de criptococosis en los pacientes infectados por el HIV ha disminuido en los países desarrollados desde la introducción de la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA), mientras que, en los países en desarrollo, la incidencia es todavía muy elevada. En los pacientes con el HIV previamente infectados por criptococo que inician el TARGA se ha descrito meningoencefalitis y afección pulmonar criptocócica como una manifestación del síndrome de reconstitución inmunológica (SRI). El resto de los casos de criptococosis se producen en pacientes tratados con glucocorticoides, trasplantados (el 0,3%-5,3% de los trasplantes de órgano sólido) o con enfermedades linfoproliferativas crónicas, como la leucemia linfática crónica. Con menos frecuencia se presenta en pacientes con sarcoidosis, diabetes, cirrosis hepática, insuficiencia renal crónica, enfermedades del tejido conjuntivo (artritis reumatoide, lupus eritematoso diseminado), linfocitopenia CD4 idiopática o que reciben terapia biológica, o excepcionalmente durante la gestación. Sin embargo, alrededor del 20% de los pacientes con criptococosis no infectados por el HIV no tienen factores de riesgo conocidos. Finalmente, la infección es rara en los niños, incluso en los afectos de sida.

Cuadro clínico

Aunque la puerta de entrada de la infección por criptococo suele ser respiratoria, la presentación clínica más frecuente es la neurológica en forma de meningoencefalitis. La implicación de la piel o de cualquier otro órgano en las formas diseminadas es mucho menos frecuente.

Las diferencias en la presentación clínica de *C. neoformans* y *C. gattii* podrían depender de la virulencia y de la situación inmunológica del huésped.

En los individuos inmunocompetentes, la criptococosis suele limitarse al pulmón, mientras que en los inmunodeprimidos, y especialmente en los enfermos con sida, la infección suele estar diseminada en el momento del diagnóstico.

La *infección pulmonar* en los pacientes inmunocompetentes suele ser asintomática, aunque algunos pueden aquejar tos, dolor torácico, fiebre o hemoptisis más excepcionalmente. La radiografía de tórax suele mostrar uno o varios nódulos pulmonares, y, con menos frecuencia, infiltrados pulmonares localizados, derrame pleural o adenopatías hiliares.

Por el contrario, en los individuos inmunodeprimidos es más frecuente la presentación sintomática con tos, expectoración, que puede ser hemoptoica, disnea y manifestaciones extrapulmonares, como fiebre, pérdida de peso y cefalea. En dichos pacientes, la infección pulmonar puede tener una evolución rápidamente progresiva a un síndrome de distrés respiratorio. La gravedad de los síntomas es inversamente proporcional al recuento de linfocitos CD4 positivos o al grado de inmunodepresión. La radiografía suele mostrar infiltrados bilaterales intersticiales o mixtos y, con menos frecuencia, nódulos pulmonares, que pueden estar cavitados, o derrame pleural. La afectación pulmonar es más frecuente en la infección causada por *C. gattii* y puede presentarse con grandes masas pulmonares denominadas *criptococomas*, las cuales pueden plantear el diagnóstico diferencial con una neoplasia.

La *meningoencefalitis* de curso subagudo o crónico es la manifestación más frecuente de la criptococosis. Aunque la presentación clínica es variable, los síntomas más frecuentes son la fiebre y la cefalea. En cambio,

la alteración de las funciones superiores, la depresión del nivel de consciencia, la rigidez de la nuca y la lesión de los pares craneales sólo están presentes en el 20%-40% de los casos. Los déficits neurológicos focales y las convulsiones pueden aparecer, habitualmente de forma tardía, en el 10% de los casos. También se ha descrito la presentación en forma de una demencia, a consecuencia de la afectación difusa del cerebro o del desarrollo de hidrocefalia. En los pacientes más inmunodeprimidos, como los enfermos con sida, la meningoencefalitis puede tener un curso más agudo debido a que la carga infectiva es mayor y la respuesta inflamatoria es menor que en los pacientes no infectados por el HIV. En esos casos es más frecuente la afección extraneurológica, principalmente pulmonar y cutánea, que está presente en el momento del diagnóstico hasta en el 30% de los casos.

La TC cerebral suele ser normal. En el 10%-15% de los casos existen lesiones focales hipodensas o isodensas que captan contraste de forma nodular o en anillo. La hidrocefalia se presenta en el 10%-20% de los pacientes. Puede ser asintomática, pero habitualmente se asocia a un deterioro neurológico evolutivo. La RM craneal es más sensible que la TC y puede mostrar una dilatación de los espacios de Virchow-Robin, que es muy sugestiva de criptococosis en los pacientes de alto riesgo. El estudio del líquido cefalorraquídeo (LCR) suele mostrar una presión de apertura elevada (> 20 cm), una glucosa normal o baja, proteínas moderadamente elevadas y una pleocitosis linfocitaria discreta (50-500/μL). En los pacientes más inmunodeprimidos, el LCR puede ser normal o mostrar una pleocitosis mínima (< 20 células/μL) hasta en una tercera parte de los casos.

Los *criptococomas* cerebrales son indistinguibles clínica y radiológicamente de otras lesiones ocupantes de espacio y pueden cursar con cefalea, náuseas, vómitos o focalidad neurológica. Los pacientes inmunocompetentes infectados por *C. gattii* presentan con mayor frecuencia criptococomas, hidrocefalia obstructiva y afección de los pares craneales que los pacientes inmunodeprimidos infectados por *C. neoformans.*

Las *lesiones cutáneas* están presentes en el 10%-15% de las formas diseminadas y pueden adoptar diversos tipos (pápulas, pústulas, nódulos, úlceras) y localizaciones. Con menos frecuencia se producen *lesiones óseas* (el 5%-10% de los casos) líticas o se afectan otros órganos (ojos, próstata, riñón, hígado, corazón). La *infección prostática* puede ser asintomática y

constituir un reservorio para posteriores reinfecciones, especialmente en los pacientes con sida. También se han descrito casos de *peritonitis espontánea* criptocócica en pacientes cirróticos o con diálisis peritoneal, infectados o no por el HIV.

El SRI es bien conocido en los pacientes HIV positivos con criptococosis que inician el TARGA, especialmente si tienen recuentos bajos de linfocitos CD4 y/o carga vírica elevada. Se relaciona la recuperación de CD4 y la restauración de la inmunidad patógeno-específica. El SRI se presenta, igual que la criptococosis, en forma de meningitis aguda, adenopatías y afección pulmonar. Puede aparecer desde días a meses después de iniciar el TARGA, o también durante el tratamiento de la meningitis criptocócica al poco tiempo de iniciar el TARGA. También se han descrito casos de SRI en pacientes receptores de trasplantes de órgano sólido al reducir el tratamiento inmunodepresor, especialmente si reciben pautas de inmunodepresión intensa. Finalmente, se ha descrito en pacientes inmunocompetentes con infección por *C. gattii* después de iniciar el tratamiento antifúngico. En estos pacientes con SRI, a diferencia de los que tienen infección criptocócica manifiesta, los cultivos del LCR y del aspirado de los ganglios linfáticos suelen ser negativos.

Diagnóstico

El diagnóstico se basa en la sospecha clínica en pacientes inmunodeprimidos con fiebre y cefalea habitualmente de inicio subagudo. Ante la sospecha de un aumento de la presión intracraneal o de una lesión con efecto masa, se debe realizar una prueba de imagen antes de realizar una punción lumbar midiendo la presión intracraneal. El diagnóstico microbiológico se fundamenta en la observación y el aislamiento del criptococo en muestras clínicas (LCR, sangre, orina y tejidos), aunque también es de gran utilidad la detección del antígeno capsular criptocócico en el LCR y el suero.

La *tinción con tinta china* del sedimento del LCR o de otras muestras clínicas tras la centrifugación es una técnica sencilla, que tiñe toda la preparación de negro excepto la cápsula del criptococo y permite realizar un diagnóstico presuntivo rápido de criptococosis (fig. 276-1). Es positiva en más del 80% de las meningitis criptocócicas que ocurren en los pacientes con sida, en los que el número de microorganismos es mayor, y hasta en la mitad de los casos en los enfermos HIV negativos. Sin embargo, el diagnóstico debe confirmarse por el cultivo, ya que puede tener falsos positivos. Con la tinción de Gram, el criptococo aparece grampositivo en las muestras clínicas, aunque esta técnica es menos sensible que la tinta china. En los tejidos, *C. neoformans* es difícil de observar con las tinciones habituales; son útiles las tinciones de metenamina de plata o el ácido peryódico de Schiff.

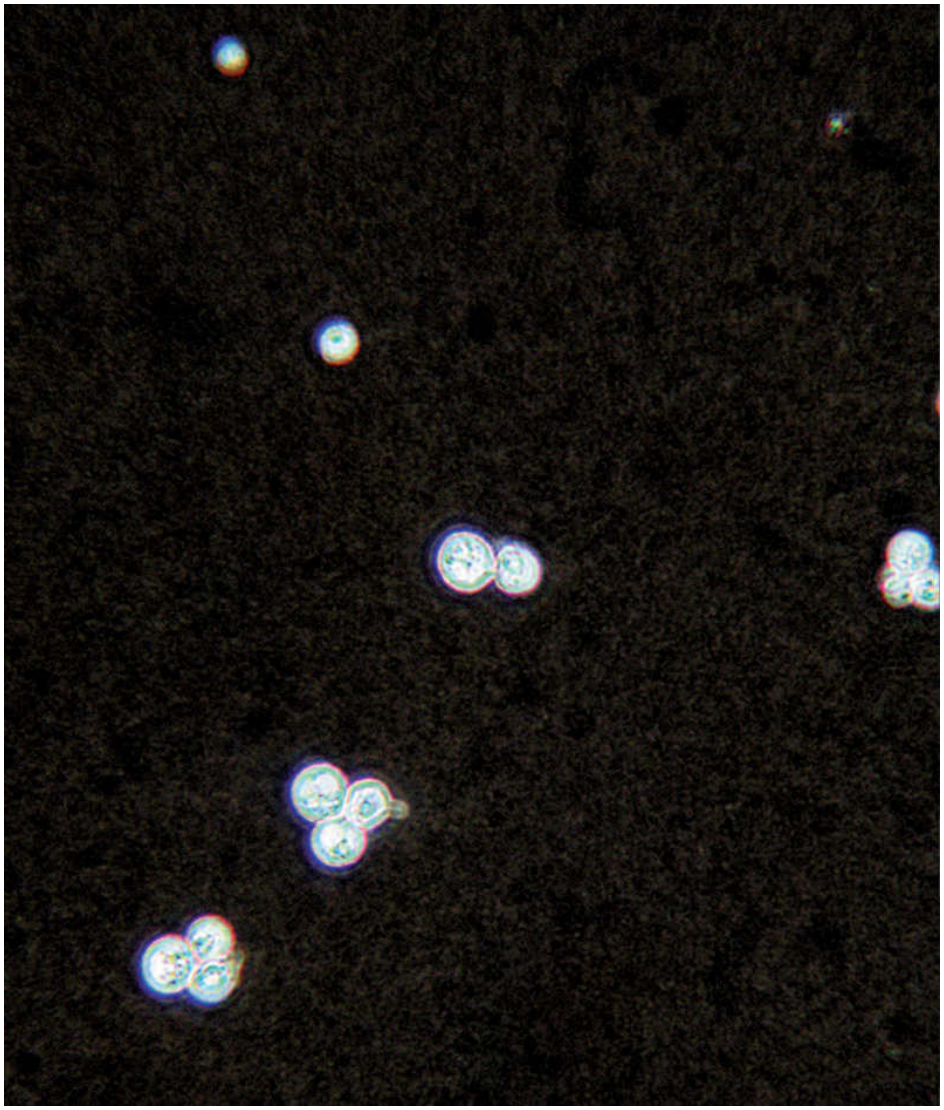


FIGURA 276-1 Tinción con tinta china del líquido cefalorraquídeo. La cápsula de criptococo permanece sin teñir. (Por cortesía de la Dra. G. Fernández Rivas, Servicio de Microbiología, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona.)

El criptococo puede crecer en la mayoría de los medios para bacterias y hongos. Sin embargo, el medio de cultivo más idóneo es el agar Sabouraud sin cicloheximida, en el que las colonias de color variable, convexas, lisas y mucoides aparecen a las 48-72 h. Los aislados pueden identificarse por reacciones bioquímicas. La identificación de las especies y variedades de *C. neoformans* y *C. gattii* puede realizarse por diversos métodos serológicos y genotípicos. El *cultivo del LCR* es positivo en más del 90% de las meningitis criptocócicas, aunque su negatividad —especialmente frecuente

cuando el inóculo es bajo— no descarta la infección. La mayor rentabilidad diagnóstica se obtiene al estudiar varias muestras o un mayor volumen (5-10 mL) de LCR. El cultivo de otras muestras (sangre, esputo, orina y cualquier lesión cutánea existente) también es aconsejable cuando se sospecha una criptococosis. El *hemocultivo* es positivo en el 10%-70% de los casos, y resulta más rentable en las formas diseminadas y en los pacientes con sida o gravemente inmunodeprimidos. El aislamiento de *Cryptococcus* en el *esputo* es diagnóstico de infección (especialmente en inmunodeprimidos) incluso en ausencia de expresión clínica, y obliga a descartar una forma diseminada. La colonización de las vías respiratorias incluso en presencia de alguna enfermedad pulmonar crónica es excepcional. La broncoscopia con lavado broncoalveolar es más sensible que el esputo para el diagnóstico de la infección pulmonar.

Las pruebas serológicas para la detección del *antígeno capsular criptocócico* por aglutinación o enzimoinmunoanálisis en el LCR y el suero de los pacientes con enfermedad invasora y meningitis criptocócica constituyen una técnica de diagnóstico rápido que tiene una sensibilidad y una especificidad superiores al 95%. Los falsos positivos son raros, especialmente con títulos iguales o superiores a 1:8. En las fases precoces de la infección, esta prueba puede resultar positiva antes que el cultivo, especialmente cuando se obtiene un escaso volumen de LCR. Los falsos negativos son poco frecuentes, pero pueden ocurrir en las fases precoces asintomáticas, en las meningitis crónicas y en pacientes con títulos muy elevados debido al efecto prozona. Las titulaciones más elevadas se producen habitualmente en los pacientes con sida, en los que un título inicial superior a 1:1.024 se correlaciona con un número mayor de microorganismos, un mayor grado de inmunodepresión y un peor pronóstico. Los títulos iniciales de antígeno en el LCR y/o el suero suelen correlacionarse con la carga fúngica y tener significado pronóstico en pacientes con meningitis. Sin embargo, son poco útiles para el seguimiento, ya que pueden permanecer elevados durante meses e incluso con cultivos negativos.

Las técnicas de biología molecular han demostrado buena sensibilidad y especificidad en muestras de LCR, respiratorias y de orina en relación con las técnicas convencionales. Sin embargo, no están estandarizadas ni se aplican de forma rutinaria.

La infección persistente se define como la persistencia de cultivos de LCR positivos después de 2-4 semanas de tratamiento antifúngico efectivo. La recidiva de la infección se define como el aislamiento de criptococos viables de un foco estéril con cultivo previo negativo y la reaparición de síntomas.

Pronóstico

El pronóstico de la criptococosis depende de la enfermedad de base y fundamentalmente del control de la situación de inmunodepresión del paciente, así como del inóculo de la infección y de la gravedad de la presentación. El pronóstico de la meningitis criptocócica es peor en los pacientes con alteración del nivel de consciencia, una tinción de tinta china muy positiva, un título de antígeno criptocócico en el LCR igual o mayor de 1:1.024, una escasa respuesta inflamatoria en el LCR (< 20 leucocitos/μL) y una presión elevada del LCR (≥ 25 cm). La detección precoz y el tratamiento de la presión intracraneal elevada mejoran el pronóstico de la meningitis criptocócica. El tratamiento de la enfermedad de base del paciente influye en el pronóstico de la infección, de forma que este ha mejorado en los pacientes con sida que reciben TARGA y es muy malo en los pacientes con enfermedad hepática grave, en enfermedades hematológicas malignas o en los sujetos que reciben dosis de prednisona superiores a los 20 mg/día.

La mortalidad de la meningitis criptocócica en los países desarrollados es del 10%-25% en los primeros 6-12 meses, mientras que en los países en desarrollo puede alcanzar el 100%.

Tratamiento

El tratamiento de la criptococosis ha cambiado desde la aparición del sida. La anfotericina B desoxicolato o las formulaciones lipídicas de anfotericina B y la flucitosina son activas frente a *C. neoformans* y *C. gattii*, y se comportan en combinación como fungicidas. A pesar de que en las guías de la IDSA la anfotericina B desoxicolato figura como primera elección, la mayoría de los textos consultados sugieren en la actualidad priorizar el uso de las formulaciones lipídicas basado en su menor toxicidad, y minimizar así las interrupciones del tratamiento. Por el contrario, los azoles (especialmente el fluconazol y el itraconazol), a pesar de ser activos frente a *C. neoformans* y algo menos frente a *C. gattii*, son fungistáticos. El fluconazol es preferible al itraconazol debido a su mayor biodisponibilidad, y a su menor índice de interacciones y de toxicidad gastrointestinal. El desarrollo de resistencias a la anfotericina B y al fluconazol durante el tratamiento es excepcional, aunque el uso de dosis bajas de este último en la profilaxis de la candidiasis orofaríngea ha favorecido la aparición de cepas con concentración inhibitoria mínima elevada al fluconazol, lo que podría explicar algunos fracasos terapéuticos. El uso intratecal de la anfotericina B desoxicolato no es aconsejable, ya que puede causar aracnoiditis. Las equinocandinas no son activas frente a *C. neoformans*.

La criptococosis debe tratarse siempre, con la posible excepción de algunas formas pulmonares, en pacientes inmunocompetentes. El objetivo del tratamiento difiere en los pacientes HIV negativos y en los pacientes con sida; mientras que en los primeros se intenta erradicar la infección, en los segundos se pretende controlarla, disminuir la mortalidad y prevenir las recidivas.

En la *criptococosis pulmonar* de los pacientes *inmunocompetentes* debe descartarse la afección extrapulmonar según las manifestaciones clínicas del paciente y la detección de antígeno criptocócico en el suero. La punción lumbar sólo se realizará ante la presencia de signos o síntomas neurológicos. Si el paciente está asintomático, el título de antígeno criptocócico en el suero es negativo y presenta un nódulo pulmonar, puede realizarse un seguimiento clínico sin tratamiento, ya que la lesión suele

desaparecer espontáneamente tras varios meses. En cambio, en los individuos sintomáticos, con afección radiológica más extensa o con derrame pleural, es aconsejable realizar un tratamiento con fluconazol en dosis de 400 mg/día durante al menos 3 meses, que puede prolongarse a 6-12 meses en el caso de criptococomas pulmonares ocasionados por *C. gattii*. En pacientes con afección pulmonar grave (infiltrados pulmonares difusos) o enfermedad diseminada (afección de dos o más órganos no contiguos o título de antígeno criptocócico en suero mayor de 1:512), se utilizará el mismo régimen terapéutico que el que se describe en casos de meningoencefalitis criptocócica en pacientes no infectados por el HIV. En los pacientes *inmunodeprimidos*, infectados o no por el HIV, la posibilidad de que coexista afección extrapulmonar diseminada y especialmente neurológica es muy elevada, por lo que antes de iniciar un tratamiento antifúngico es obligado realizar una prueba de detección de antígeno criptocócico en el suero y una punción lumbar para el estudio del LCR. Descartada la infección diseminada, se realizará siempre tratamiento con anfotericina B liposómica (3-4 mg/kg de peso y día) o anfotericina complejo lipídico (5 mg/kg de peso y día) o anfotericina B desoxicolato en dosis de 0,5-0,8 mg/kg de peso y día por vía i.v. durante 8-10 semanas asociada a flucitosina (100 mg/kg de peso y día, divididos en cuatro dosis). El fluconazol en dosis de 400 mg/día p.o. o i.v. (durante 6-12 meses) puede ser una alternativa al tratamiento inicial en los casos menos graves o para completar el tratamiento tras conseguir una respuesta clínica favorable. En casos de infección por el HIV (y CD4 < 100 células/µl) o pacientes con cáncer que deben recibir citostáticos, hay que considerar proseguir la terapia supresiva mediante fluconazol con la dosis de 200 mg/día p.o.

La *meningoencefalitis criptocócica* es mortal sin tratamiento. Los pilares básicos son el tratamiento antifúngico de inducción (al menos 2 semanas), consolidación (al menos 8 semanas) y mantenimiento (al menos 1 año), el abordaje de la hipertensión intracraneal y la reducción de la terapia inmunodepresora en el caso de que esta sea el factor predisponente Además, si el paciente está infectado por el HIV o ha sido sometido a un trasplante de órgano sólido, debe plantearse la prevención del SRI, la cronología en el inicio del TARGA y la prevención primaria de esta infección. Los glucocorticoides no aportan beneficio terapéutico.

En los *pacientes HIV positivos con criptococosis meníngea*, el *tratamiento de inducción* de elección es una formulación lipídica de anfotericina B (anfotericina liposómica, 3-4 mg/kg de peso y día, o anfotericina complejo lipídico, 5 mg/kg de peso y día) durante 2 semanas o hasta conseguir la estabilidad clínica. La adición de flucitosina (100 mg/kg de peso y día, dividida en 4 dosis) en esta fase se ha asociado a una negativización más rápida del cultivo del LCR, a una disminución de la mortalidad y a un riesgo menor de recidiva en el primer año, sin aumentar la toxicidad. Si no se dispone de formulación lipídica, se puede utilizar anfotericina B desoxicolato (0,7-0,8 mg/kg de peso y día) asociada a flucitosina en las mismas dosis. En los pacientes con insuficiencia renal o que presentan nefrotoxicidad durante el tratamiento, es aconsejable monitorizar la concentración de flucitosina para mantener las concentraciones séricas por debajo de 100 µg/mL con el fin de disminuir el riesgo de efectos secundarios. Si no se dispone de flucitosina, se administrará anfotericina B (formulación lipídica o desoxicolato) en las mismas dosis asociada a fluconazol (400 mg/12 h p.o.). Tras conseguir la esterilización del LCR (∼ 2 semanas), puede seguirse con fluconazol (400 mg/día p.o.) o, en el caso de haber utilizado fluconazol en lugar de flucitosina en fase de inducción, se seguirá con la dosis de 400 mg cada 12 h p.o. hasta completar 8 semanas de tratamiento *(fase de consolidación).* A continuación, en la *fase de mantenimiento*, se continuará de forma indefinida con dosis de fluconazol inhibidoras (200 mg/día), aunque es posible plantear su retirada al año en función de la situación de la infección por el HIV. Existen dos ensayos con resultados contrapuestos que han comparado la eficacia de una triple terapia (anfotericina B, flucitosina y fluconazol) frente a la biterapia (anfotericina B y flucitosina). Existen ensayos que permiten considerar pautas más cortas de anfotericina B desoxicolato combinada con flucitosina y/o dosis más altas de fluconazol (1.200 mg/día) en países con recursos económicos limitados.

En la *meningoencefalitis criptocócica de los pacientes HIV negativos*, las estrategias proceden de estudios realizados en pacientes infectados por el HIV. En este sentido, el tratamiento de inducción de elección es la combinación de anfotericina B liposómica (3-4 mg/kg de peso y día) o anfotericina complejo lipídico (5 mg/kg de peso y día), debido al riesgo que tienen estos pacientes de nefrotoxicidad y de interacción con los inhibidores

de la calcineurina en el caso de pacientes trasplantados, asociada en ambos casos a la flucitosina (100 mg/kg de peso y día), con monitorización estrecha de la función renal. Si no se dispone de una formulación lipídica de anfotericina B, se podrá utilizar anfotericina B convencional (0,7 mg/kg de peso y día) en combinación con flucitosina en las mismas dosis. La combinación de anfotericina B con flucitosina ha mostrado tener una menor mortalidad que la anfotericina sola o combinada con fluconazol. En el caso de no poder utilizar flucitosina, se emplearán dosis mayores (6 mg/kg de peso y día) y más prolongadas (4-6 semanas) de anfotericina liposómica. Sin embargo, dada la mayor toxicidad de esta pauta, se puede considerar combinar las mismas dosis de una formulación lipídica de anfotericina B con fluconazol (800 mg/día). La fase de *inducción* se prolongará hasta que el paciente quede afebril y los cultivos del LCR sean negativos (habitualmente 2 semanas), y siempre y cuando no haya complicaciones neurológicas, se pueda utilizar flucitosina, el número de UFC/mL de criptococo aislado en el primer LCR sea inferior a 5 log 10, el título inicial de antígeno criptocócico en el suero no supere 1:160 y la infección no sea ocasionada por *C. gattii.* En caso contrario se deberá considerar prolongar la duración de la *fase de inducción* a 4-6 semanas. Para la *consolidación,* se utilizará tanto en trasplantados como en no trasplantados el fluconazol por vía oral (400-800 mg/día) durante 8 semanas en función de la evolución clínica y de la enfermedad de base del paciente. Finalmente, y durante la fase de *mantenimiento,* se reducirá la dosis de fluconazol a 200-400 mg/día y se mantendrá durante un período aproximado de 6-12 meses. En pacientes en terapia biológica o prednisona con dosis mayores de 40 mg/día, se aconseja prolongar la fase de mantenimiento más allá de los 12 meses. En la tabla 276-1 se expone el tratamiento antifúngico de la meningoencefalitis criptocócica.

Tabla 276-1

Tratamiento antifúngico en la meningoencefalitis criptocócica

Situación	Inducción	Inducción si no se utiliza flucitosina	Consolidación	Mantenimiento
Pacientes HIV positivos	ANB liposómica (3-4 mg/kg de peso y día i.v.) o ABLC (5 mg/kg de peso y día i.v.) o ANBd[a] (0,7-0,8 mg/kg de peso y día i.v.) + flucitosina[b] (100 mg/kg de peso y día p.o.) durante 2 semanas[c]	ANB liposómica (4 mg/kg de peso y día i.v.) o ABLC (5 mg/kg de peso y día i.v.) o ANBd[a] (0,7 mg/kg de peso y día i.v.) + fluconazol 400 mg/12 h p.o. durante 2 semanas[c]	Fluconazol, 400 mg/día p.o. durante 8 semanas Si en inducción se ha utilizado combinación con fluconazol, se seguirá con fluconazol en la dosis de 400 mg/12 h p.o. durante 8 semanas	Fluconazol, 200 mg/día p.o. durante ≥ 1 año
Pacientes HIV negativos[d]	ANB liposómica (3-4 mg/kg de peso y día i.v.) o ABLC (5 mg/kg de peso y día i.v.) o ANBd[a] (0,7-0,8 mg/kg de peso y día i.v.) + flucitosina[b] (100 mg/kg de peso y día p.o.) durante 2 semanas[c]	ANB liposómica (3-4 mg/kg de peso y día i.v.) o ABLC (5 mg/kg de peso y día i.v.) + fluconazol (800 mg/día i.v.) durante 4-6 semanas o ANB liposómica (6 mg/kg de peso y día i.v.) o ABLC (5 mg/kg de peso y día i.v.) durante 4-6 semanas	Fluconazol, 400-800 mg/día p.o. durante 8 semanas	Fluconazol, 200-400 mg/día p.o. durante 6-12 meses[e]

ABLC: anfotericina B complejo lipídico; ANB: anfotericina B; ANBd: anfotericina B desoxicolato.

[a] Si no se dispone de formulación lipídica de anfotericina B.

[b] Si existe riesgo de nefrotoxicidad o insuficiencia renal, se deberán monitorizar los niveles de flucitosina y disminuir la dosis del fármaco. Si el filtrado glomerular (FG) es de entre 20 y 50, se administrará la mitad de la dosis diaria; si el FG es < 20, se administrará una cuarta parte de la dosis diaria; si el paciente está en hemodiálisis, se administrará la mitad de la dosis diaria tras la diálisis, y en casos de diálisis peritoneal, se administrará 0,5-1 g/día.

[c] El tratamiento en fase de inducción se ha de prolongar un mínimo de 2 semanas y finalizará cuando el cultivo del líquido cefalorraquídeo sea negativo.

[d] Incluye pacientes trasplantados y no trasplantados.

[e] En determinadas situaciones, la duración de la fase de mantenimiento superará los 12 meses.

En caso de una paciente gestante, la criptococosis es más prevalente en el tercer trimestre del embarazo, tiene una mortalidad que ronda el 25% y la experiencia en el tratamiento de la meningoencefalitis criptocócica es muy limitada. En esta circunstancia, el tratamiento antifúngico ha de durar todo el embarazo, y en el posparto pueden aparecer síntomas de SRI. Para la fase de *inducción* se utilizará anfotericina B convencional (0,7-1 mg/kg de peso y día), de la que se dispone de mayor experiencia, o anfotericina B liposómica (3-4 mg/kg de peso y día) o anfotericina complejo lipídico (5 mg/kg de peso y día) durante al menos 4 semanas. Es preferible no utilizar la flucitosina por sus efectos teratógenos, especialmente en el primer trimestre. Durante la fase de *consolidación*, se puede continuar con anfotericina B o cambiar a fluconazol, este último sólo durante el segundo y el tercer trimestres.

El aumento de la *presión intracraneal* antes, durante o después del tratamiento de la meningitis criptocócica conduce a un deterioro neurológico (aumento de la cefalea, depresión de consciencia, afección de los pares craneales) y puede llevar a la muerte súbita en las primeras semanas sea cual sea la enfermedad subyacente del paciente. Por ello, cuando la presión del LCR sea superior a 25 cm, es necesario practicar punciones lumbares repetidas incluso diarias, colocar un drenaje lumbar o incluso realizar una derivación lumboperitoneal. No son adecuados para el control de la hipertensión intracraneal ni el manitol, ni la acetazolamida ni los glucocorticoides, excepto estos últimos en el SRI. No se debe administrar dexametasona como coadyuvante del tratamiento de inducción por cuanto puede reducir la actividad fungicida de los fármacos y aumentar la morbilidad de la infección.

En caso de que el paciente esté bajo *tratamiento inmunosupresor,* se deben tener en cuenta las interacciones medicamentosas entre los inmunodepresores y la terapia antifúngica. Por otro lado, la reducción de la terapia inmunosupresora, beneficiosa en el control de la infección criptocócica, puede conllevar un rechazo del injerto o un SRI. Se desconoce la estrategia óptima, aunque parece que una reducción gradual y lenta de

tales fármacos sería lo aconsejable. En el caso de pacientes trasplantados en tratamiento con inhibidores de la calcineurina y glucocorticoides, deben reducirse en primer lugar estos últimos, ya que los inhibidores de la calcineurina tienen actividad anticriptocócica *in vitro.*

Los síntomas del *SRI* suelen remitir espontáneamente y no se debe modificar el tratamiento antifúngico. La pleocitosis leucocitaria en el LCR es frecuente. Si aparecen síntomas de hipertensión intracraneal, se pueden utilizar glucocorticoides (prednisona 0,5-1 mg/kg de peso y día), aunque no existen estudios que demuestren su eficacia. Para evitar su aparición en los pacientes infectados por el HIV *naïve,* se aconseja posponer el inicio del TARGA hasta la estabilización clínica de la infección criptocócica (2-10 semanas). Existen estudios que demuestran una mejor supervivencia de pacientes infectados por el HIV *naïve* cuando inician el TARGA de forma tardía.

Para evaluar la respuesta al tratamiento de la meningoencefalitis criptocócica se realizará un cultivo del LCR cada semana (en pacientes no infectados por el HIV la frecuencia de las punciones lumbares puede ser menor) hasta la esterilización del líquido. En los pacientes con un cultivo del LCR que persiste positivo, se debe evaluar la adherencia al tratamiento y la aparición de resistencias. Posteriormente se harán controles al finalizar el tratamiento y 1, 2, 3 y 6 meses después, así como un control anual, especialmente en pacientes gravemente inmunodeprimidos. Esta estrategia ha permitido reducir el riesgo de recidivas de un 15%-25% a un 1,3%. El tratamiento de las *recidivas* puede realizarse con el mismo fármaco del primer episodio, pero con dosis más elevadas y durante períodos más prolongados.

Por lo que se refiere al tratamiento del *criptococoma cerebral,* sólo existen estudios observacionales. Se aconseja una terapia de inducción mediante la combinación de anfotericina B convencional (0,7-1 mg/kg de peso y día) o una formulación lipídica (anfotericina B liposómica en la dosis de 3-4 mg/kg de peso y día) y flucitosina durante al menos 6 semanas para pasar posteriormente a las terapias de consolidación y mantenimiento con fluconazol (400-800 mg/día) durante 6-18 meses. Si existe efecto masa, se pueden utilizar glucocorticoides, especialmente si existe déficit neurológico. La cirugía es necesaria en caso de lesiones mayores de 3 cm o cuando existe un intenso efecto masa a pesar de diversos tratamientos de

inducción o en casos de afectación del nervio óptico. Si aparece hidrocefalia en el caso de criptococomas cerebrales, se implantará una derivación.

Profilaxis

La profilaxis se contempla únicamente en pacientes infectados por el HIV para los que el inicio precoz del TARGA es el mejor modo de prevenir la enfermedad criptocócica. En pacientes con un recuento de linfocitos CD4 positivos inferior o igual a 100 células/µL, se aconseja monitorizar el título de antígeno criptocócico en el suero, de modo que, si este es superior a 1:160, se debe completar una fase de inducción y diferir el TARGA entre 2 y 10 semanas. Si, por el contrario, el título de antígeno criptocócico en el suero es inferior a 1:160, se aconseja iniciar fluconazol y posponer el inicio del TARGA entre 2 y 4 semanas. En caso de no poder monitorizar el título de antígeno criptocócico en el suero, se aconseja hacer profilaxis con fluconazol en países con pocos recursos económicos. Por el contrario, no se aconseja realizar profilaxis en países con incidencia baja de enfermedad criptocócica, como EE. UU.

Bibliografía especial

Chen SC, Meyer W, Sorrell TC. Cryptococcus gattii infections. *Clin Microbiol Rev*. 2014;27:980–1024.

Maziarz EK, Perfect JR. Cryptococcosis. *Infect Dis Clin Norh Am*. 2016;30:179–206.

Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: Recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Disponible en: http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf (Acceso el 20 de enero de 2020.)

Perfect JR, Dismukes WE, Goldman DL, Graybill RJ, Hamill RJ, Harrison TS, et al. Practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2010;50:291–322.

Candidosis

C. Ferrándiz Foraster

J.J. Castón Osorio

Etiología

Las candidosis son micosis oportunistas muy frecuentes de evolución aguda, subaguda o crónica, producidas por diferentes especies del género *Candida*.Candida spp. es la causa más frecuente de infección fúngica invasora en los seres humanos.

El género *Candida* lo forman hongos levaduriformes, predominantemente unicelulares, cuyas células aisladas son de morfología oval o cilíndrica. La especie más virulenta y de mayor interés en patología humana es *Candida albicans*, aunque otras especies del género *(C. parapsilosis, C. glabrata, C. tropicales, C. krusei)* tienen cada vez más importancia como agentes causales de infecciones sistémicas oportunistas.

Estos hongos se desarrollan rápidamente (24-48 h) en medios de cultivo ordinarios o en medio de Sabouraud, tanto a 25 °C como a 37 °C. Las colonias son de forma y textura similares a las de las colonias bacterianas y, con algunas excepciones, las diferentes especies del género suelen dar lugar a colonias blancas muy similares entre sí. Con medios de cultivo con sustratos cromógenos se puede realizar una identificación presuntiva de las colonias. Estas levaduras se aíslan en los frascos de hemocultivos (aerobios). Recientemente se han introducido métodos serológicos y moleculares para su detección.

Actualmente está estandarizado el estudio de sensibilidad de *Candida* spp. Su utilidad clínica es indudable. La sensibilidad a los antifúngicos, concretamente a los azoles, varía según la especie de *Candida*. *C. albicans* es uniformemente sensible, aunque algunas cepas pueden tener una concentración inhibitoria mínima elevada a fluconazol. *C. krusei* tiene resistencia primaria a fluconazol y las otras especies son en general menos sensibles que la primera. El uso previo de azoles y equinocandinas incrementa el riesgo de resistencia. *C. parasilopsis* puede mostrar resistencia a las equinocandinas.

Epidemiología

Candida spp. forma parte de la flora de la piel y de las mucosas del sistema digestivo, genital y urinario. En condiciones normales y en una población sana, un 30%-50% de los individuos suelen tener *C. albicans*, en escaso número, como un componente más o menos regular y estable de la flora comensal de la mucosa bucal y digestiva. También forma parte de la microflora vaginal en el 20% de las mujeres. Estos porcentajes son más elevados en diabéticos, embarazadas, inmunodeprimidos, pacientes tratados con glucocorticoides, inmunodepresores o antibióticos. Por tanto, su aislamiento en estas localizaciones puede ser sólo indicativo de colonización. El uso previo de azoles y equinocandinas modifica la epidemiología.

Aunque también se han aislado en animales, plantas, alimentos, objetos inanimados y medio ambiente, su aislamiento clínico no debe ser considerado un contaminante de laboratorio. La incidencia de la candidosis invasora, especialmente la candidemia, está en aumento en relación con el incremento de la población vulnerable, y se estima entre 0,2 y 0,4 casos por cada 10.000 pacientes/día.

Patogenia

Se conocen varios factores de virulencia de las especies del género *Candida*. Las cepas invasoras muestran una mayor capacidad de adherencia y suelen formar seudohifas, lo que facilita la penetración en los tejidos. Antígenos situados en la pared fúngica, como los mananos, las manano-proteínas y la quitina, colaboran en esta función y hacen a la levadura menos vulnerable al sistema inmunitario.

La respuesta inmunitaria frente a las infecciones por *Candida* está constituida por varios mecanismos: a) la barrera protectora formada por la piel y las mucosas, de forma que cualquier disrupción puede permitir la invasión; b) la inmunidad innata representada fundamentalmente por los neutrófilos (además de monocitos, eosinófilos, células dendríticas e incluso epiteliales), que pueden fagocitar las blastosporas que atraviesan la barrera mucocutánea y destruir las seudohifas que favorecen la invasión, de modo que cualquier déficit numérico o funcional (p. ej., déficit de mieloperoxidasa) de los neutrófilos o monocitos puede favorecer la infección, y c) la inmunidad adaptativa representada por la inmunidad humoral y celular-específica. Los anticuerpos y el complemento favorecen la fagocitosis, pero son incapaces por sí mismos de destruir estas levaduras. Las alteraciones de la inmunidad celular favorecen la candidosis mucocutánea, pero tienen menos relación con la candidosis invasora. No obstante, la función de los linfocitos T cooperadores es fundamental en la regulación de la fagocitosis.

La fuente de infección *C. albicans* es generalmente endógena. Las candidosis superficiales, si se exceptúa la candidosis mucocutánea crónica, se deben a alteraciones locales en el hospedador. Las candidosis mucosas se ven favorecidas por causas locales y generales como la edad, el embarazo, la toma de antibióticos y glucocorticoides, neutropenia o inmunodeficiencias congénitas o adquiridas. Las infecciones de la piel aparecen en áreas intertriginosas, donde la humedad y la maceración, por el roce continuo de dos superficies, favorecen el anidamiento de estas levaduras. Normalmente, la invasión fúngica de tejidos submucosos sólo se produce cuando las mucosas pierden su integridad.

La candidosis mucocutánea crónica aparece en enfermos con defectos congénitos bien definidos: disgenesias del timo y defectos del sistema de inmunidad celular (agammaglobulinemia de tipo suizo, síndrome de Nezelof-Alliborne, síndrome de Di George), deficiencias poliendocrinas (hipofunción corticosuprarrenal e hipoparatiroidismo familiar juvenil, y timomas en adultos) y alteraciones de la función leucocitaria (defecto de la actividad candidicida de los granulocitos, presumiblemente debida a un déficit relativo de mieloperoxidasa por parte de estas células).

Generalmente, la candidosis invasora es una infección nosocomial. La infección suele estar causada por levaduras pertenecientes a la flora autóctona del paciente (endógena) en relación con la interrupción de los mecanismos de defensa. Los factores de riesgo más importantes son: a) el uso de antibióticos de amplio espectro; b) factores que favorecen la entrada o persistencia del hongo en la sangre como el uso de catéteres vasculares, la nutrición parenteral, el uso de drogas por vía intravenosa, los dispositivos intravasculares —válvulas cardíacas, prótesis vasculares, corazón artificial — y las quemaduras extensas; c) la neutropenia prolongada y otras situaciones de inmunodepresión generalizada como el trasplante de algunos órganos sólidos, el uso prolongado de glucocorticoides o el cáncer; d) la intervención quirúrgica de aparato digestivo, y e) la *diabetes mellitus*. No es infrecuente que aparezcan varios factores a la vez.

Se considera que un trasplante hepático es de alto riesgo de candidosis invasora cuando tiene al menos dos de los siguientes factores de riesgo: retrasplante, creatinina superior a 2 mg/dL, coledocoyeyunostomía, uso intraoperatorio de más de 40 unidades de hemoderivados, tiempo intraoperatorio prolongado (> 1 h) y colonización por *Candida* spp. detectada en los 2 días previos o en los tres posteriores al trasplante.

Los principales factores de riesgo de candidosis invasora en el paciente crítico no neutropénico son: la colonización por *Candida*, la gravedad de la enfermedad, el uso prolongado de antibióticos de amplio espectro, la cirugía abdominal previa, el uso de catéteres venosos centrales, la nutrición parenteral y el tiempo de estancia en UCI. La valoración asilada de la colonización tiene un bajo valor predictivo positivo, es laboriosa y cara. Se ha desarrollado un índice clínico predictivo que combina varios de estos factores para valorar el riesgo *(Candida score)* (tabla 277-1). Es muy específico, pero no identifica a todos los pacientes de riesgo.

Tabla 277-1

Sistema de puntuación del *Candida score*

Factor de riesgo	Puntuación
Nutrición parenteral	1
Intervención quirúrgica	1
Colonización multifocal por *Candida* spp.*	1
Sepsis grave	2

* Dos o más aislamientos no contiguos de la misma o de distinta especie.

En los pacientes tratados con quimioterapia y en los trasplantados de progenitores hematopoyéticos, el principal factor de riesgo es la intensidad y duración de la neutropenia. La enfermedad injerto contra receptor es un factor de riesgo adicional. Los principales factores de riesgo para la candidosis neonatal son prematuridad, edad (a menor edad mayor riesgo) y uso de catéteres intravasculares.

Cuadro clínico

Pueden afectar a la piel, las mucosas o los tejidos profundos. Cuando la levadura invade los tejidos o se localiza en el torrente circulatorio, se denomina *candidosis invasora.*

En el cuadro 277-1 se resumen las principales formas clínicas de candidosis. En muchas ocasiones, las lesiones cutáneo-mucosas son suficientemente características para permitir orientar un diagnóstico de sospecha. El aislamiento microbiológico permite el diagnóstico de la especie y el estudio de las sensibilidades de los antifúngicos. En algunos casos, el diagnóstico se hace por el estudio histopatológico de mucosas o tejidos profundos.

Cuadro 277-1 Principales formas clínicas de candidosis

- Candidosis cutánea
- Candidosis ungueal
- Candidosis de las mucosas
  - Candidosis orofaríngea (muguet)
  - Queilitis angular
  - Vulvovaginitis
  - Balanopostitis
  - Infecciones del tracto urinario. Candiduria
  - Esofagitis
  - Gastritis
  - Enteritis
  - Anitis
  - Laringitis
- Candidosis mucocutánea crónica
- Manifestaciones alérgicas (cándides o levúrides)
- Candidosis invasora. Candidosis profundas

Candidosis cutáneas

La mayoría de las candidosis cutáneas acontecen en las zonas de pliegues (intertrigo) o en lugares donde la oclusión por el uso de ropas ajustadas o apósitos médicos crea un ambiente húmedo. También pueden afectarse otras zonas como las áreas periorificiales y los dedos de las manos, por su frecuente contaminación con la saliva.

La afección de las zonas de grandes pliegues (axilar, genitocrural, interglúteo, submamario) es particularmente frecuente en los obesos. La afección suele ser simétrica y se manifiesta por grandes placas eritematosas, lisas, brillantes, ligeramente exudativas, con pequeñas pústulas subcórneas que se rompen para dar lugar a diminutas erosiones, y posterior descamación. La presencia de pústulas y pápulas satélites es bastante característica. El prurito es variable. La afección de los pequeños pliegues como los espacios interdigitales de las manos *(erosio interdigitalis blastomicetica)* principalmente en sujetos que trabajan con las manos húmedas, y de los pies favorecido por el uso de calzado oclusivo en países cálidos, se manifiesta por una marcada maceración de la piel de la zona y el desarrollo de una gruesa capa córnea de color blanquecino. En los lactantes es frecuente que la denominada *dermatitis del pañal*, generalmente de carácter irritativo por el contacto con el pañal, se sobreinfecte por *Candida*, lo que agudiza los síntomas.

Candidosis ungueales

Ocurre con particular frecuencia en individuos que trabajan con las manos inmersas en el agua. La infección del aparato ungueal, principalmente de las manos, puede manifestarse de diversas formas y la más frecuente es la paroniquia crónica. Esta consiste en una inflamación de las partes blandas periungueales con dolor, eritema y edema de la zona, que en fases de agudización puede llegar a supurar a través del pliegue proximal al apretar la zona. De forma secundaria se puede afectar la uña con alteraciones de la coloración, onicólisis y distrofia que afecta fundamentalmente a la parte proximal, y los pliegues laterales de la uña, a diferencia de las onicomicosis por dermatófitos que afectan primariamente al borde libre.

Candidosis de las mucosas

Candidosis orofaríngea (muguet)

Suele estar producida por *C. albicans* sola o en combinación con otras cepas. En ella aparecen una o varias seudomembranas blancas que cubren la lengua, el paladar blando y la mucosa bucal. Cuando se arrancan dejan al descubierto una superficie enrojecida y erosionada. A veces, en niños pequeños pueden extenderse y dificultar la deglución e incluso la respiración. En niños mayores y adultos pueden no dar sintomatología o producir escozor e incluso dolor que se exacerba al ingerir alimentos. Es una entidad clínica particularmente frecuente en recién nacidos de madres que padecen candidosis vaginal. En niños mayores, un muguet crónico puede traducir la existencia de un defecto anatómico, alteraciones poliendocrinas o defectos inmunitarios. En adultos, puede deberse a déficit de riboflavina, diabetes, alteraciones endocrinas, estadios terminales de una neoplasia y administración de glucocorticoides o antibióticos. Finalmente, la candidosis oral, con o sin extensión a la mucosa esofágica, es muy frecuente en pacientes HIV positivos muy inmunodeprimidos. En ellos son típicas las recurrencias si las cifras de CD4 no se recuperan con tratamiento antirretroviral. La presencia de odinofagia es predictiva de la asociación a esofagitis. La candidosis orofaríngea también puede observarse en pacientes psoriásicos tratados con anticuerpos monoclonales contra la IL-17.

Otras formas menos frecuentes de candidosis oral son la forma atrófica, caracterizada por placas eritematosas, depapiladas y atróficas en la lengua, con frecuencia secundaria al uso prolongado de antibióticos o de esteroides inhalados, y una forma hipertrófica de curso muy crónico.

Queilitis angular

Es una dermatitis de la comisura de los labios, generalmente bilateral, que puede cronificarse. Las lesiones son fisuradas, maceradas y triangulares con vértice comisural. Se presenta sobre todo en niños, adultos con prótesis dentarias mal colocadas y ancianos sin dientes, factores que favorecen el cúmulo de saliva en esta localización.

Vulvovaginitis

Es relativamente frecuente, en especial durante el embarazo; el 25%-30% de las secreciones vaginales obedecen a esta etiología. Clínicamente se caracteriza por un prurito vulvar tenaz y aspecto rojo-congestivo de vulva y/o vagina que puede extenderse al resto del perineo; a veces aparecen placas blanquecinas en la mucosa y es bastante constante la leucorrea, con secreción blanquecina de aspecto cremoso que en ocasiones puede ser clínicamente indistinguible de la producida por tricomonas. El laboratorio tiene, también aquí, un papel decisivo.

Balanopostitis

Suele aparecer en individuos no circuncisos, asociada a diabetes o a historia de vaginitis en la pareja. Sobre el glande y el prepucio aparecen lesiones eritematoerosivas y pústulas superficiales que se rompen y dejan un borde descamativo. En ocasiones aparece una secreción blanquecina que cubre el área de eritema. Clínicamente cursa con dolor, sensación de quemazón o prurito (fig. 277-1).

FIGURA 277-1 Balanopostitis candidósica. Intenso eritema del glande y del prepucio, cubiertos de pústulas y secreción blanquecina.

Infecciones del tracto urinario. Candiduria

Causada por *C. albicans*, *C. glabrata* o *C. tropicalis*, es frecuente en el medio hospitalario, sobre todo en pacientes diabéticos, sondados y tratados con antibióticos. Puede ser asintomática o manifestarse como una cistitis con fiebre, disuria y polaquiuria.

Esofagitis

En niños suele ser consecuencia de extensión directa de lesiones de la cavidad oral y se manifiesta en el lactante por el rechazo de biberón y vómitos, a veces hemáticos. En el adulto puede asociarse a sida, tratamiento con antibióticos, glucocorticoides, diabetes, irradiación, neoplasias o leucopenias. Los síntomas suelen ser disfagia, odinofagia y pirosis. La esofagoscopia pone en evidencia una mucosa parcialmente cubierta por seudomembranas blanquecinas que pueden sangrar con facilidad. La biopsia de las lesiones permite el estudio anatomopatológico y microbiológico.

Gastritis

La gastritis por invasión de la mucosa íntegra del estómago es muy rara y generalmente aparece durante las fases finales de una infección diseminada. Sin embargo, cada vez se describe con mayor frecuencia la infección localizada en pacientes con úlceras gástricas. Se postula que el uso de inhibidores de la secreción ácida favorece la colonización por cándidas de la mucosa ulcerada.

Enteritis

Se trata de una de las entidades clínicas más controvertidas atribuidas a *C. albicans*. Es una enfermedad de diagnóstico difícil y suele ser secundaria a administración de antibióticos en niños pequeños. Clínicamente cursa con dolor abdominal de tipo cólico, heces frecuentes y líquidas de color amarillo-ocre, a veces con estrías de sangre y deshidratación en grado variable.

En el caso de enteritis, la presencia de *C. albicans* en heces no es suficiente para establecer el diagnóstico. Posee más valor la demostración del agente en la mucosa intestinal, su aislamiento repetido de las lesiones

ulceradas y su presencia en el examen directo de las heces en gran cantidad, sobre todo en fase micelial y con claro desplazamiento de la flora habitual.

Anitis

Cursa con prurito. Localmente hay congestión de la mucosa y frecuentemente lesiones erosivas que pueden extenderse por vecindad y producir intertrigo anogenital, y viceversa.

Laringitis

Suele ser secundaria a un muguet faríngeo; cursa clínicamente con disfonía o afonía y en el examen con espejo de Clarke suelen observarse las típicas seudomembranas. La bronquitis cursa clínicamente con tos frecuente y productiva; a veces, fiebre y esputos hemoptoicos.

Candidosis mucocutánea crónica

Es muy infrecuente y suele acompañar a inmunodeficiencias congénitas, normalmente asociadas a endocrinopatías. La enfermedad suele iniciarse en la infancia y la primera evidencia clínica suele ser un muguet persistente; posteriormente suelen afectarse las uñas, la piel, el cabello y las mucosas. La enfermedad evoluciona de forma crónica hacia la formación de granulomas muy deformantes. Son frecuentes la alopecia permanente y las estenosis esofágicas. Estos enfermos pueden sobrevivir durante muchos años y, curiosamente, la candidosis diseminada no es una complicación de esta enfermedad; la causa más frecuente de muerte es una sepsis bacteriana. Presentan anergia cutánea total o no responden a la candidina, aunque lo hagan a otros tipos de antígenos. Una forma especial es el *granuloma candidósico,* en el que junto con una candidosis generalizada aparecen lesiones hiperqueratósicas, a modo de cuerno cutáneo, en cara y cuero cabelludo.

Manifestaciones alérgicas (cándides o levúrides)

Las manifestaciones alérgicas cutáneas se han podido demostrar de forma precisa en *C. albicans*. Aparecen en la piel de muy diversas formas, sin ninguna característica morfológica específica y a menudo asociadas a intenso prurito; pueden afectar a cualquier zona del tegumento. Su etiología sólo puede reconocerse por una positividad de las reacciones alérgicas específicas, ya que no existen datos patognomónicos. Las manifestaciones alérgicas respiratorias también están totalmente desprovistas de especificidad etiológica y pueden presentarse como coriza, rinosinusitis, tos espasmódica y asma.

La intradermorreacción a la candidina puede tener interés en el diagnóstico de formas alérgicas consecutivas a una sensibilización a *Candida;* en este caso, una reacción focal en compañía de la reacción local posee valor diagnóstico.

Candidosis invasora (candidosis profunda)

La candidemia es la manifestación más frecuente de la candidosis invasora. Las manifestaciones clínicas suelen ser inespecíficas. Entre las manifestaciones características está la endoftalmitis, las lesiones cutáneas en forma de pequeñas pápulas rojas diseminadas y la pustulosis de la barba y del cuero cabelludo. El origen más frecuente de la candidemia son catéteres intravasculares y prótesis vasculares, seguido de las vías urinarias y del aparato digestivo. En un 10%-20% de los casos el origen de la candidemia es desconocido.

En el marco de una candidosis diseminada pueden verse afectados numerosos órganos como el ojo, el riñón, el cerebro, el miocardio, el hueso y, eventualmente, cualquier otro órgano. El diagnóstico de la candidosis invasora es difícil en ausencia de hemocultivos positivos (lo que ocurre en el 50% de los casos). El cultivo de *Candida* spp. en diferentes localizaciones (esputo, orina, heces, piel) ha de ser interpretado con cautela, en el marco del contexto clínico y de los factores de riesgo presentes. En estos casos, el diagnóstico de certeza lo establece la biopsia tisular cuando se observan microabscesos difusos con granulomas ocasionales, que a veces confluyen en macroabscesos. El valor diagnóstico de la serología es controvertido (detección de manano, de anticuerpos antimanano y de β-D-glucano). Los falsos negativos son frecuentes tanto en la detección de

anticuerpos (posiblemente en relación con inmunodepresión) como en la detección de antígenos. Posiblemente sea necesaria la detección conjunta de antígenos y anticuerpos. Las técnicas moleculares, como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real del RNA ribosómico o de partes del DNA, pueden contribuir al diagnóstico. Mientras tanto, la decisión de iniciar tratamiento frecuentemente se hace de forma empírica, sobre la base de la sospecha clínica. No se debe despreciar un hemocultivo positivo para *Candida* sin realizar una evaluación clínica exhaustiva.

La candidosis ocular puede ocurrir por diseminación hematógena o por inoculación directa, sobre todo en el marco de la cirugía ocular. Puede manifestarse por visión borrosa, escotomas, dolor y enrojecimiento ocular. Se recomienda hacer un estudio de fondo de ojo a todos los pacientes con candidemia, así como a cualquier paciente hospitalizado con fiebre nosocomial persistente, hemocultivos negativos y sin foco aparente. Es recomendable hacerlo cuando la candidemia está controlada y es improbable que se produzcan nuevos implantes hematógenos. En los pacientes neutropénicos debe realizarse al recuperarse de la neutropenia, ya que es cuando se puede poner de manifiesto. Se puede afectar cualquier estructura ocular y evolucionar a una endoftalmitis de difícil tratamiento y mal pronóstico (ceguera permanente). El diagnóstico se establece por la presencia de exudados algodonosos coriorretinianos en el fondo de ojo que rápidamente evoluciona a una vitritis. El estudio del aspirado de la cámara anterior raramente es diagnóstico. La vitrectomía tiene valor diagnóstico y terapéutico. El líquido obtenido debe centrifugarse y estudiarse mediante frotis, cultivo y, eventualmente, PCR.

Otras veces la candidosis invasora puede presentarse en forma de cuadros focales sin candidemia ni diseminación. Entre ellas destacan peritonitis secundaria a intervención quirúrgica digestiva, perforación de víscera hueca o diálisis peritoneal. En general, *Candida* spp. puede infectar e invadir cualquier lecho quirúrgico.

La meningitis por *Candida* spp. puede ser consecuencia de una diseminación hematógena o producirse por contigüidad como consecuencia de una derivación ventricular, de una punción lumbar, traumatismo o neurocirugía. La meningitis es muy frecuente en la candidosis invasora neonatal. El estudio del LCR muestra pleocitosis, en el 50% de los casos con predominio de linfocitos, hipoglucorraquia e hiperproteinorraquia.

Puede identificarse el hongo en la tinción de Gram o en el examen en fresco.

La neumonía causada por *Candida* spp. es infrecuente. Se puede producir por inoculación bronquial, en forma de neumonía lobar o multilobar, especialmente en pacientes sometidos a trasplante pulmonar. Más frecuente es por diseminación hematógena y se presenta como infiltrados difusos bilaterales. Nunca debe establecerse el diagnóstico sólo por la presencia de infiltrados radiológicos y aislamiento de *Candida* spp. en el esputo, dada la alta frecuencia de colonización.

La artritis puede ser una manifestación de la candidosis diseminada, pero también consecuencia de la inoculación directa durante tratamientos intraarticulares, intervención quirúrgica o traumatismos. La espondilitis y la artritis esternoclavicular son las localizaciones más frecuentes. También se describe la osteomielitis esternal en pacientes con esternotomía. Puede asociarse a mediastinitis. Las prótesis articulares pueden infectarse por *Candida* spp.

Las infecciones focales del parénquima renal suelen ser secundarias a diseminación hematógena. Excepcionalmente son consecuencia de una infección ascendente de vías urinarias y, cuando lo son, se asocian a alteraciones anatómicas, principalmente obstructivas.

Algunas formas de presentación de la candidosis invasora son muy características. La candidosis hepatoesplénica se presenta en pacientes con neutropenia profunda (< 500 neutrófilos/μL) y prolongada (> 5 días), circunstancias exclusivas de los pacientes con neoplasias hematológicas tratados con quimioterapia y de los receptores de trasplante de progenitores hemopoyéticos. Se caracteriza por la presencia de fiebre persistente sin respuesta al tratamiento antibacteriano y frecuentemente con dolor abdominal. Las técnicas de imagen (ecografía, TC, RM) muestran múltiples lesiones hipodensas de 1-3 cm de diámetro localizadas en el hígado y/o bazo que son muy características. La candidosis diseminada del usuario de drogas por vía parenteral es otra manifestación clínica singular que se inicia con fiebre y tiritona pocas horas después de la administración de la droga contaminada. En los días siguientes aparece la pustulosis de la barba y del cuero cabelludo, y posteriormente se desarrollan las complicaciones focales como la osteoartritis, especialmente esternoclavicular, la endoftalmitis y la endocarditis.

La candidosis neonatal difiere de la enfermedad invasora de los pacientes adultos. Suele ser poco sintomática. Frecuentemente hay afección del sistema nervioso central que suele manifestarse por meningoencefalitis. Debe asumirse que todo neonato con candidemia tiene afección del SNC y, además de los hemocultivos y urocultivos correspondientes, debe realizarse una punción lumbar. También está indicado un examen de fondo de ojo para descartar endoftalmitis. Todos los catéteres deben ser revisados y eventualmente cambiados. Si los cultivos de fluidos corporales estériles son persistentemente positivos debe descartarse infección de órgano (riñones, hígado, bazo) mediante técnicas de imagen apropiadas. Son frecuentes las secuelas neurológicas.

Pronóstico

La mortalidad cruda de la candidemia varía entre el 20% y el 40%. Son factores de mal pronóstico la neutropenia y el trasplante de progenitores hematopoyéticos. Son factores de buen pronóstico el origen de la candidemia en un catéter intravenoso y cuando el agente causal es *C. parapsilosis*. La candidosis neonatal tiene menor mortalidad (alrededor del 20%), pero mayor frecuencia de secuelas neurológicas.

Tratamiento

El tratamiento correcto de cualquier forma de candidosis debe precederse en lo posible de la corrección de los factores predisponentes.

Candidosis cutánea

El intertrigo candidósico suele responder favorablemente a la instauración de una terapéutica tópica local con antifúngicos azólicos aplicados durante 2 semanas. Es conveniente acompañar el tratamiento específico con fomentos de permanganato potásico destinados a secar la zona afecta.

Candidosis ungueal

Las paroniquias y las onixis candidósicas requieren tratamiento tópico durante períodos más prolongados que las candidosis que afectan a la piel; es necesario en muchas ocasiones, sobre todo cuando se afecta la uña, añadir tratamiento oral con fluconazol o itraconazol.

Candidosis de las mucosas

La candidosis vulvovaginal se trata con agentes tópicos (derivados azólicos) o con fluconazol oral en monodosis de 150 mg. Los tratamientos tópicos más utilizados son el clotrimazol (100 mg por vía intravaginal, diariamente al acostarse, durante 7 días) o miconazol (5 g de crema intravaginal al 2%, diariamente al acostarse, durante 7 días). En las formas recurrentes se puede indicar fluconazol p.o. 150 mg/semana durante 6 meses tras el control inicial.

La candidosis orofaríngea leve puede controlarse mediante enjuagues de clotrimazol o nistatina en suspensión. El fluconazol (100-200 mg/día) se reserva para casos moderados-graves. La duración del tratamiento debe ser de 1-2 semanas. En casos recurrentes, generalmente en pacientes infectados por el HIV muy inmunodeprimidos, puede hacerse tratamiento supresor o intermitente con fluconazol. El tratamiento supresor reduce las recidivas más eficazmente que el tratamiento intermitente. En ambos casos se pueden

seleccionar cepas resistentes a fluconazol. En ese caso se producen recidivas graves refractarias al tratamiento con fluconazol que deben tratarse con otros azoles (itraconazol, posaconazol, voriconazol) o antifúngicos alternativos (formulaciones lipídicas de anfotericina B, equinocandinas).

Actualmente, el tratamiento de elección de las esofagitis es el fluconazol oral (200-400 mg/día). En los pacientes infectados por el HIV con muguet y disfagia puede indicarse tratamiento con fluconazol sin comprobarse por endoscopia. Esta se reserva a los pacientes que no mejoran tras 1 semana de tratamiento. Cuando no se tolera el tratamiento oral o en casos refractarios debe recurrirse al fluconazol i.v., a una equinocandina o anfotericina B. El tratamiento debe prolongarse hasta 2 semanas después de la desaparición de los síntomas. En los pacientes HIV positivos muy inmunodeprimidos las recidivas son frecuentes. El modo más eficaz de evitarlas es iniciar tratamiento antirretroviral. Cuando no es posible o no responden, el tratamiento supresor con fluconazol (100-200 mg/3 veces por semana) se recomienda para disminuir las recurrencias.

La candiduria asintomática no suele tratarse, salvo en pacientes de alto riesgo (recién nacidos de bajo peso, adultos neutropénicos) o cuando vaya a realizarse un procedimiento urológico. En estos casos suele utilizarse fluconazol. Hay que considerar la eliminación de factores predisponentes como la retirada de sondajes uretrales siempre que sea posible. Las candidurias postsondaje, aunque a menudo persistentes, suelen curar de manera espontánea al retirar la sonda. En las cistitis sintomáticas, además de retirar la sonda urinaria cuando exista, se debe administrar fluconazol, 200 mg/día (3 mg/kg de peso) p.o. durante 2 semanas. Se debe considerar la anfotericina B cuando se aísla una *Candida* spp. resistente a fluconazol. El tratamiento local con irrigaciones de anfotericina B se recomienda sólo para casos refractarios producido por cepas resistentes a fluconazol *(C. kruseii, C. glabrata).* En la pielonefritis, el tratamiento de elección es el fluconazol o bien la anfotericina B cuando exista resistencia a fluconazol. Es importante la desobstrucción de la vía urinaria en los casos de pielonefritis obstructiva. Cuando existe una bola fúngica está indicado extirparla quirúrgicamente, además de utilizar tratamiento antifúngico. Junto con el tratamiento sistémico pueden utilizarse irrigaciones locales de anfotericina B.

La anfotericina B ha sido hasta hace pocos años el único fármaco efectivo para lograr remisiones, más o menos duraderas, en la candidosis mucocutánea crónica. El fluconazol, administrado en las dosis habituales p.o., no sólo logra remisiones, sino que en general es eficaz para mantenerla. La respuesta es lenta cuando hay afección de la piel y las uñas. La mayor parte de los pacientes precisan tratamiento supresor crónico. Son frecuentes las recidivas refractarias al fluconazol. El tratamiento es similar al descrito en los pacientes infectados por el HIV.

Candidosis invasora (profunda)

El tratamiento de la candidosis invasora se basa en el uso de antifúngicos y en el control del foco de la infección. La precocidad del tratamiento es un factor pronóstico clave. Existen diferentes antifúngicos aprobados para el tratamiento de la candidosis invasora. La elección depende del tipo de infección, de la etiología y del tipo de paciente.

Ante un hemocultivo positivo a *Candida* spp. debe iniciarse tratamiento inmediato. Los retrasos en iniciar tratamiento antifúngico suponen incrementos de la mortalidad. El tratamiento de elección de la candidemia en el paciente adulto no neutropénico es el fluconazol 800 mg en dosis de carga (12 mg/kg de peso) seguido de 400 mg diarios (6 mg/kg de peso y día). En pacientes graves, con exposición reciente a azoles o con antecedentes de aislamientos previos de *Candida* spp. resistente a azoles, se prefiere comenzar el tratamiento con una equinocandina (caspofungina, anidulafungina o micafungina) que puede sustituirse posteriormente por fluconazol cuando se compruebe la sensibilidad a este del aislamiento de *Candida* spp. La anfotericina B (formulación lipídica, 3-5 mg/kg de peso y día) o el voriconazol (dosis de carga de 400 mg/12 h dos dosis [6 mg/kg de peso] seguido de 200 mg/12 h [3mg/kg de peso]) se consideran alternativas válidas. Además, en los casos de candidemia cuyo foco sea un catéter venoso es importante la retirada precoz del mismo. Se deben indicar hemocultivos de seguimiento (diarios o cada 48 h) en todos los pacientes candidémicos para controlar la eficacia del tratamiento mediante su negativización. La persistencia de hemocultivos positivos implica revaluar al paciente desde el punto de vista diagnóstico y eventualmente cambiar el tratamiento. La duración del tratamiento debe ser de 2 semanas después de

que los hemocultivos son negativos y de que el paciente se encuentre asintomático. En los pacientes neutropénicos se prefiere comenzar con una equinocandina o anfotericina B (formulación lipídica). Cuando se quiere cubrir *Candida* spp. y *Aspergillus* spp. se puede indicar voriconazol. Es recomendable hacer un estudio de fondo de ojo para descartar endoftalmitis, especialmente en los pacientes que reciben tratamiento con equinocandinas, ya que estos antifúngicos no alcanzan niveles adecuados en el humor vítreo. En casos de sospecha clínica en un paciente de riesgo puede indicarse tratamiento tras obtener hemocultivos (tratamiento empírico). La valoración del riesgo de un paciente crítico no neutropénico es todavía un reto y se basa en la valoración de los factores de riesgo previamente descritos. Un *Candida score* igual o superior a 3 es predictivo de candidosis invasora (v. tabla 277-1). El tratamiento debe suspenderse si los hemocultivos son negativos. Los métodos serológicos (detección conjunta de manano y de anticuerpos antimanano, y detección de β-D-glucano) y, sobre todo, la PCR a tiempo real pueden ayudar al diagnóstico. En los pacientes neutropénicos está indicado iniciar tratamiento antifúngico empírico ante la persistencia de fiebre tras 4 días de tratamiento antibiótico. Actualmente también se valora, de forma combinada, la TC de alta resolución y los métodos serológicos de *Candida* y *Aspergillus* (galactomanano). En estos casos se suele utilizar anfotericina B, caspofungina o voriconazol, ya que permiten la cobertura de levaduras y hongos filamentosos.

En general, todo lo anterior puede aplicarse a las infecciones de órgano (pielonefritis, candidosis hepatoesplénica, infección osteoarticular, infecciones del tracto respiratorio). En la candidosis hepatoesplénica debe mantenerse el tratamiento hasta que las lesiones se resuelvan (habitualmente meses) y desaparezca la inmunodepresión. Por tanto, cuando mejora el paciente, tras varias semanas de tratamiento i.v., se debe pasar a una pauta de fluconazol oral que debe mantenerse durante meses.

En la infección osteoarticular, el tratamiento debe mantenerse un mínimo de 6 meses en osteomielitis y de 6 semanas en artritis. Siempre se debe considerar el desbridamiento quirúrgico. Las prótesis infectadas deben ser retiradas.

Hay infecciones de órgano en las que probablemente los pacientes deberían recibir de inicio un fármaco fungicida como la anfotericina B o las

equinocandinas. Eso ocurre en las candidosis del SNC, del sistema cardiovascular y en la endoftalmitis.

Las candidosis del SNC se suelen tratar inicialmente con anfotericina B. Tras varias semanas se puede cambiar a fluconazol oral para mantenerlo hasta que el paciente se encuentre asintomático con LCR normal y sin lesiones radiológicas significativas. Está indicado retirar las derivaciones ventriculares infectadas.

El tratamiento de elección de la endoftalmitis es la anfotericina B asociada a flucitosina o el fluconazol. En los casos graves debe indicarse una vitrectomía. La duración mínima del tratamiento debe ser 6 semanas.

Las infecciones del sistema cardiovascular, entre ellas la tromboflebitis séptica y la infección de un marcapasos, deben ser tratadas con anfotericina B, fluconazol intravenoso o una equinocandina. Cuando el paciente esté estable y los hemocultivos sean negativos se puede pasar a fluconazol p.o. Siempre debe considerarse la indicación quirúrgica. En las endocarditis se recomienda la sustitución valvular. Cuando no es posible se debe hacer un tratamiento supresor crónico con fluconazol, incluso de por vida. En casos de pericarditis debe considerarse la indicación de hacer una ventana pericárdica o incluso de pericardiotomía. En la tromboflebitis supurativa debe considerarse el drenaje quirúrgico e incluso la resección de la vena cuando sea posible. El marcapasos infectado debe retirarse. Cuando no se puede está indicado el tratamiento crónico supresor con fluconazol.

Los aislamientos de *Candida* spp. de muestras respiratorias válidas no deben tratarse sin evidencia de infección invasora bronquial o del parénquima pulmonar. Las bronquitis o neumonías deben recibir tratamiento similar al descrito en la candidemia. La peritonitis secundaria a la diálisis peritoneal puede responder a la instilación local de antifúngicos en el líquido de diálisis, junto con la retirada del catéter.

La candidosis neonatal se trata con anfotericina B (formulación lipídica, 3-5 mg/kg de peso y día) o fluconazol (12 mg/kg de peso y día). Las equinocandinas también han demostrado ser eficaces y seguras. La duración mínima del tratamiento son 2 semanas. Todos los catéteres deben retirarse o cambiarse muy precozmente cuando existe candidemia. El retraso en hacerlo conlleva mayor duración de la infección, mayor mortalidad y mayores secuelas neurológicas.

Profilaxis

La profilaxis de la candidosis invasora está indicada en trasplantes de órganos sólidos (hepáticos de alto riesgo, páncreas e intestinal), trasplante de progenitores hematopoyéticos, neutropenia posquimioterapia y pacientes críticos o neonatos ingresados en unidades de alta incidencia. La eficacia clínica de la profilaxis con antifúngicos en otras circunstancias está debatida.

En trasplantes hepáticos de alto riesgo, de páncreas o de intestino está indicada la profilaxis con fluconazol en dosis de 200-400 mg diarios (3-6 mg/kg de peso), la anfotericina liposómica (1-2 mg/kg de peso y día) durante 1-2 semanas o una equinocandina. En el trasplante de progenitores hematopoyéticos está también indicada la profilaxis durante el período de neutropenia. Puede utilizarse fluconazol, posaconazol, voriconazol o una equinocandina. En pacientes con neutropenia por quimioterapia puede indicarse profilaxis desde la inducción del tratamiento hasta la recuperación de la neutropenia. Se puede utilizar un azol (fluconazol, posaconazol, voriconazol) o una equinocandina.

En pacientes críticos ingresados en unidades de cuidados intensivos de alta incidencia de candidosis invasora (mayor al 5%) está indicada la profilaxis con fluconazol en dosis de 800 mg/día (12 mg/kg de peso) en pacientes de alto riesgo. En unidades neonatales con alta incidencia de candidosis invasora (> 5%), se puede considerar la profilaxis con fluconazol (3-6 mg/kg de peso dos veces por semana) en los neonatos con menos de 1.000 g de peso.

La prevención de la candidosis invasora incluye el control de los factores de riesgo, la reducción de la duración de la neutropenia, el manejo correcto de los catéteres intravenosos, de los antibacterianos y de la nutrición parenteral.

Bibliografía especial

Aguado JM, Ruiz-Camps I, Muñoz P, Mensa J, Almirante B, Vázquez L, Grupo de Estudio de Micología Médica de la SEIMC (GEMICOMED)et al. Recomendaciones sobre el tratamiento de la candidiasis invasiva y otras infecciones por levaduras de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Actualización 201. 1 Update. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011;29:345–361.

Kullberg BJ, Verweij PE, Akova M, Arendrup MC, Bille J, Calandra T, et al. European expert opinion on the management of invasive candidiasis in adults. *Clin Microbiol Infect*. 2011;17(Suppl 5):1–12.

León C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, Galván B, Blanco A, Castro C, Cava Study Groupet al. Usefulness of the “Candida score” for discriminating between Candida colonization and invasive candidiasis in non-neutropenic critically ill patients: a prospective multicenter study. *Crit Care Med*. 2009;37:1624–1633.

Pappas AA, Ray TL. Cutaneous and disseminated skin manifestations of candidiasis. In: Elewski BE, ed. *Cutaneous Fungal Infections*. 2nd ed. Massachusetts: Blackwell Science; 1998:91–117.

Puig-Asensio M, Padilla B, Garnacho-Montero J, Zaragoza O, Aguado JM, Zaragoza R, CANDIPOP Project; GEIH-GEMICOMED (SEIMC); REIPIet al. Epidemiology and predictive factors for early and late mortality in Candida bloodstream infections: a population-based surveillance in Spain. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20:O245–O254.

Infecciones causadas por *Pneumocystis jirovecii*

J.C. López Bernaldo de Quirós

M.J. Álvarez-Martínez

J.M.ª Miró Meda

Etiología

El género *Pneumocystis* está constituido por microorganismos eucariotas, unicelulares y con tropismo por las superficies respiratorias de los mamíferos. Dentro de ellos *Pneumocystis jirovecii* es la especie que afecta exclusivamente al ser humano, en donde produce principalmente infecciones respiratorias en pacientes inmunodeprimidos.

Aunque *P. jirovecii* (antes conocido como *P. carinii*) fue descrito a principios del siglo pasado, su naturaleza no ha sido dilucidada hasta hace pocos años. Hasta los años ochenta, el género *Pneumocystis* fue considerado como protozoario. En 1988, los análisis del DNA mostraron que *Pneumocystis* posee un RNA ribosómico mucho más parecido a *Saccharomyces cerevisiae* que a las secuencias de RNA ribosómico de seis especies protozoarias. Posteriormente fueron conocidas las secuencias de miles de genes de *Pneumocystis*, y un tercio de ellas son claramente análogas de genes de *Saccharomyces pombe* y, por estas razones, el género *Pneumocystis* ha sido clasificado dentro de los hongos ascomicetos. Además, los estudios de DNA demuestran que están formados por múltiples especies con especificidad por la especie hospedadora, sin conseguir que proliferen en una especie determinada los recuperados de otra especie.

Las especies del género *Pneumocystis* se clasifican en función de la comparación de las secuencias de DNA. Actualmente se reconocen varias especies, las que infectan a ratas se denominan *P. carinii*, y la especie que infecta al hombre *P. jirovecii*.

Epidemiología y patogenia

Diversos estudios sugieren que *Pneumocystis* se transmite por vía aérea y que la colonización se establecería en edades muy tempranas; se ha demostrado que el 80%-90% de los niños se han expuesto al microorganismo en los primeros 3-4 años de vida. Tras la primoinfección se establecería una latencia asintomática, y sólo cuando el individuo queda inmunodeprimido por cualquier causa se produce la reactivación y la consiguiente enfermedad asociada. Sin embargo, durante los últimos años surge una segunda hipótesis en la que la infección de la infancia es transitoria y la posterior enfermedad sería consecuencia de una nueva exposición al patógeno por parte de un individuo inmunodeprimido.

La infección de la mayoría de la población en edades tempranas de la vida ha sido bien demostrada en estudios seroepidemiológicos y los datos procedentes de las poblaciones infantiles indican que los niños pequeños podrían actuar como reservorios de la infección. Aunque no es posible descartar la teoría de la latencia de la infección, hay muchos más datos que apoyan la segunda teoría. La transmisión persona a persona de *P. jirovecii* también ha sido demostrada con la aparición simultánea de neumonía por *P. jirovecii* (NPJ) entre pacientes ingresados en unidades de inmunodeprimidos o en epidemias familiares de personas infectadas por el HIV.

Cuadro clínico

Clásicamente, la neumonía intersticial por células plasmáticas, que así se denominaba a causa de los característicos infiltrados pulmonares, aparecía en niños malnutridos de entre 6 semanas y 4 meses de edad, ingresados hacinados en orfanatos; aunque esta forma de presentación ha desaparecido de los países industrializados, persiste en lugares de malas condiciones socioeconómicas.

La NPJ en personas no infectadas por el HIV suele aparecer en situaciones de inmunodepresión, especialmente de la inmunidad celular (enfermedades hematológicas, tumorales, trasplantes de órganos). Muchos de estos pacientes tienen en común la toma de glucocorticoides durante períodos prolongados. Lo más frecuente en estos casos es que la neumonía haga su aparición en el momento en que se está ya en una pauta de tratamiento descendente de glucocorticoides. Aunque no está claro por qué se produce en ese momento, todo parece indicar que se asocia con la recuperación inmunológica. De esta manera, mientras el enfermo recibe altas dosis de glucocorticoides, se permitiría el establecimiento de una infección subclínica en el pulmón, probablemente con una alta carga de microorganismos. Cuando se disminuyen las dosis y se inicia la recuperación inmunológica, aparecería una gran respuesta inflamatoria frente al patógeno, que sería la causante del daño pulmonar.

Lo que realmente ha hecho cambiar esta enfermedad durante los últimos años ha sido la aparición de la infección por el HIV y la inmunodepresión que conlleva. En estos individuos, la NPJ constituía la infección oportunista más frecuente, especialmente cuando el recuento de linfocitos CD4 del paciente desciende por debajo de 200/μL. No obstante, la extensión de la profilaxis en pacientes con cifras de linfocitos bajas, así como la generalización del tratamiento antirretroviral, han conducido a una importante disminución de la NPJ en la población infectada por el HIV.

Desde un punto de vista clínico, la NPJ se caracteriza por la aparición de fiebre, tos no productiva, taquipnea y disnea progresiva que se llega a hacer de reposo en pocos días. En los pacientes no infectados por el HIV, el curso clínico suele ser corto, inferior a 1 semana de evolución; mientras que en

los enfermos con sida suele tener un curso más insidioso, con síntomas durante más de 2-3 semanas en muchas ocasiones. Sin embargo, se ha descrito un cuadro mucho más agudo y con gran deterioro respiratorio en pacientes que inician su primer tratamiento antirretroviral con cifras de CD4 muy bajas. En estos casos, lo que se produce es una rápida redistribución linfocitaria, con el establecimiento de una gran respuesta inflamatoria frente a la colonización/infección asintomática del pulmón. Este cuadro de reconstitución inmunológica es común a otras enfermedades oportunistas y puede obligar a retrasar un tiempo el inicio del tratamiento antirretroviral hasta que el enfermo haya mejorado su situación pulmonar.

Radiológicamente la NPJ suele presentarse como un patrón intersticial bilateral conocido como *en alas de mariposa* por su extensión centrífuga desde los hilios pulmonares. En aproximadamente el 10% de los pacientes aparecen además bullas aéreas, neumatoceles, que pueden estar presentes en el momento del diagnóstico o desarrollarse durante el curso de la enfermedad. Los neumatoceles pueden ser causa de neumotórax al abrirse al espacio pleural (3%-5% de los casos). El derrame pleural es una rareza y su presencia obliga a descartar una segunda enfermedad. A pesar de ello, una radiografía rigurosamente normal no descarta una NPJ y es conveniente recurrir a la TC para su diagnóstico. Los infiltrados pulmonares en lóbulos superiores, que recuerdan a la tuberculosis, pueden aparecer en enfermos que reciben profilaxis con pentamidina inhalada en aerosoles; dado que la pentamidina, así administrada, alcanza peor los lóbulos superiores, lo que permite la aparición de NPJ localizadas.

La afección extrapulmonar (cualquier órgano, sin ninguna preferencia clara) es un hecho infrecuente, que aparece principalmente en los pacientes infectados por el HIV que reciben pentamidina inhalada como profilaxis.

Desde un punto de vista analítico la NPJ es muy poco expresiva y el único parámetro que se encuentra generalmente elevado es la lactato-deshidrogenasa (LDH), pero su presencia aislada es muy inespecífica y no ayuda al diagnóstico; aunque sí tiene valor pronóstico en los casos confirmados. Puesto que *P. jirovecii* produce fundamentalmente una neumonía intersticial se acompaña de un trastorno en la difusión de los gases; es característica la hipoxemia en la gasometría arterial. En los últimos años se ha sugerido que la disminución de los valores de *S*-adenosil

metionina en sangre periférica podría ser indicativa de NPJ; su concentración sanguínea se comporta incluso como factor pronóstico.

En pacientes con patología estructural pulmonar cabe la posibilidad de colonización respiratoria por este microorganismo, con reacción en cadena de la polimerasa (PCR) positiva, sin implicar enfermedad.

Diagnóstico

La infección debe sospecharse en cualquier enfermo inmunodeprimido que desarrolla una clínica respiratoria, fiebre y alteraciones en la radiografía de tórax. En enfermos con infección por el HIV debería sospecharse ante todo paciente con sintomatología respiratoria con CD4 inferiores a 200 células/µL y que no reciba en ese momento profilaxis frente a este agente. Si la radiografía de tórax fuera rigurosamente normal, puede recurrirse a la TC o a la gammagrafía pulmonar con galio-67, que tienen una mayor sensibilidad. En el caso de la TC puede poner de manifiesto el característico patrón de vidrio deslustrado en ambos campos pulmonares (fig. 278-1).

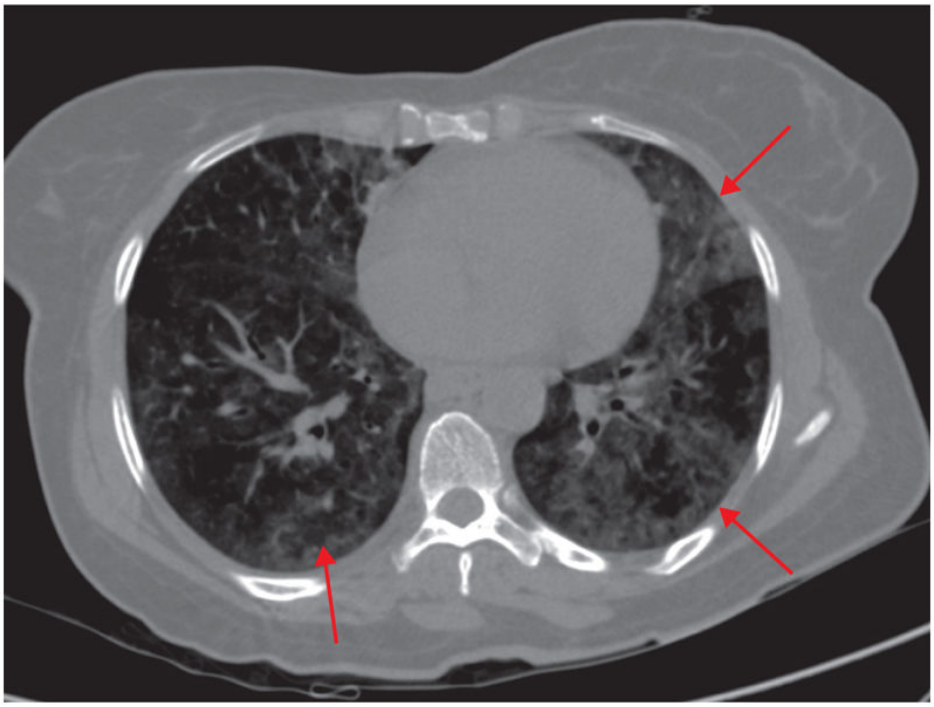


FIGURA 278-1 TC de tórax de una paciente con neumonía por *Pneumocystis jirovecii* que muestra la típica imagen en «vidrio deslustrado» *(flechas)*.

El diagnóstico definitivo de NPJ se basa en la identificación morfológica de *P. jirovecii* en las muestras clínicas relevantes. Normalmente *P. jirovecii* no puede ser visualizado en el esputo normal, por lo que hay que recurrir a

la obtención de otras muestras respiratorias como esputo inducido y/o lavado broncoalveolar (LBA); aunque también puede investigarse en aspirados traqueales, aspirados nasofaríngeos, cepillados bronquiales y diversos tejidos obtenidos mediante biopsia. La rentabilidad de las muestras es mayor en los enfermos con infección por el HIV que eliminan gran cantidad de *Pneumocystis* por sus secreciones respiratorias; en estos casos, el esputo inducido puede tener una sensibilidad diagnóstica del 70%-80%. La muestra que puede considerarse como patrón oro en el diagnóstico de la NPJ es el LBA obtenido mediante broncoscopia. Es la técnica que tiene mayor sensibilidad, pero su principal inconveniente es la dificultad de su realización. Además, no todos los pacientes pueden ser sometidos a esta exploración, especialmente aquellos con hipoxemia marcada. A pesar de ello, es capaz de proporcionar el diagnóstico microbiológico hasta en un tercio de pacientes con sospecha de NPJ y en los que el esputo inducido no había dado ningún resultado.

Dado que es un microorganismo que no puede ser cultivado, requiere su visualización mediante diferentes técnicas de tinción. Las más utilizadas han sido la plata metenamina de Gomori, el azul de toluidina o el cristal violeta. Todas ellas tiñen específicamente la pared del agente patógeno y pueden ser utilizadas tanto en las muestras directas obtenidas como en muestras de biopsia y fijadas previamente. No obstante, en la actualidad existen técnicas comercializadas de inmunofluorescencia que facilitan el diagnóstico.

Los métodos basados en la amplificación de ácidos nucleicos se han empezado a incorporar en numerosos centros y cada vez son más los que cuentan con ellos. Son más sensibles que los métodos basados en la identificación morfológica del hongo y permiten la cuantificación y el diagnóstico en muestras más fáciles de obtener como el lavado nasofaríngeo o los enjuagues orales. Sin embargo, la detección del DNA de *P. jirovecii* en muestras biológicas no siempre se correlaciona con la existencia de enfermedad clínica y no se distingue entre colonización e infección.

Pronóstico

Sin tratamiento, la NPJ en los pacientes infectados por el HIV progresa hacia la insuficiencia respiratoria y la muerte. En los pacientes con sida, los factores pronósticos identificados de modo más constante han sido el estadio de la enfermedad y el grado de deterioro inmunológico, la presencia de otras enfermedades oportunistas acompañantes y la intensidad del daño alveolar, medido por un gradiente alveoloarterial de oxígeno superior a 35 mm Hg o por hipoxemia grave ($PaO_2 < 70$ mm Hg).

A largo plazo, el pronóstico de la NPJ depende de la enfermedad de base. Si el individuo llega a superar el episodio y logra remontar su estado de inmunodepresión, no tiene por qué volver a recidivar la neumonía y no precisará ningún tipo de tratamiento ulterior. Sin embargo, si el paciente no recupera su estado inmunitario tras la curación de la neumonía, la recidiva será la norma, y el paciente precisará de la administración profiláctica de algún fármaco.

Tratamiento

El cotrimoxazol es el tratamiento de elección de la NPJ. Habitualmente debe iniciarse por vía i.v., y su administración oral se reserva para casos considerados leves (existencia de una presión parcial de oxígeno en la sangre arterial [PaO_2] > 70 mm Hg). Con frecuencia, sobre todo en el paciente con infección por el HIV, el tratamiento con cotrimoxazol se asocia a reacciones adversas, especialmente de tipo alérgico. En estos casos es posible que haya que suspender dicho antibiótico y recurrir a alguna alternativa.

En pacientes que no han tolerado el cotrimoxazol la alternativa clásica es la pentamidina. Desde un punto de vista terapéutico, este fármaco tiene eficacia similar al cotrimoxazol. Sin embargo, la frecuencia y, sobre todo, la gravedad de sus efectos adversos (anemia, neutropenia, insuficiencia renal, hiponatremia, pancreatitis o hipoglucemia) hacen que sea utilizada sólo ocasionalmente. La pentamidina se puede administrar inhalada en forma de aerosol, aunque requiere un inhalador especial (Respigard II®) y su eficacia es menor a la administración i.v. Por este motivo las recidivas no son infrecuentes. Esta forma de tratamiento puede ser utilizada para la realización de profilaxis de la NPJ.

Otras alternativas terapéuticas lo constituyen la asociación de clindamicina y primaquina. Aunque no existe demasiada experiencia con esta combinación en cuadros graves de NPJ, sí se ha podido demostrar su utilidad en casos leves y moderados, administrada p.o. Algo parecido ocurre con la utilización de dapsona-trimetoprim, combinación que se asocia con la aparición de pocos efectos adversos. El trimetrexato, derivado liposoluble del metotrexato, es un potente inhibidor de la hidrofolato-reductasa de *P. jirovecii*. Aunque es menos eficaz que el cotrimoxazol i.v., es mejor tolerado que este. En EE. UU. está aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) como tercera opción terapéutica, por vía i.v., pero no se encuentra comercializado en España.

Finalmente, la atovacuona ha demostrado su utilidad tanto para el tratamiento como para la profilaxis de la NPJ. Además, este fármaco tiene actividad frente a *Toxoplasma gondii*, patógeno que frecuentemente afecta

también a la población infectada por el HIV. Entre sus inconvenientes se sitúa su alto precio, junto con la administración únicamente p.o., con lo que no es de utilidad en los cuadros más graves. En el cuadro 278-1 se muestran las dosis de los distintos fármacos a utilizar en el caso de NPJ.

Cuadro 278-1 Tratamiento de la neumonía por *Pneumocystis jirovecii*

Cuadros graves*

Trimetoprim/sulfametoxazol: (15-20 mg/kg de TMP/75-100 mg/kg de sulfametoxazol) i.v. dividido en 3-4 dosis
Clindamicina: 600 mg i.v. cada 6-8 h + primaquina: 30 mg p.o. de base una vez al día
Pentamidina: 4 mg/kg i.v. una vez al día

Cuadros leves/moderados

Trimetoprim/sulfametoxazol: (15-20 mg/kg de TMP/75-100 mg/kg de sulfametoxazol) i.v./p.o. dividido en 3-4 dosis
Clindamicina: 600 mg i.v./p.o. cada 6-8 h + primaquina: 30 mg p.o. de base una vez al día
Pentamidina: 4 mg/kg i.v. una vez al día
Atovacuona: 750 mg (5 mL de solución) p.o. cada 8-12 h

* Deben administrarse conjuntamente glucocorticoides en todos los pacientes con una $PaO_2 < 70$ mm Hg (v. texto).

Los antifúngicos del grupo de las equinocandinas han demostrado actividad frente a los quistes de *Pneumocystis* en modelos animales, ya que son muy ricos en glucano; pero no existe experiencia clínica, y se han documentado progresiones de la enfermedad en pacientes que estaban siendo tratados con estos fármacos en monoterapia. Sin embargo, existen publicaciones preliminares de pequeñas series de casos con resultados satisfactorios cuando la caspofungina se administra en combinación con

cotrimoxazol (activo frente a los taquizoítos) en pacientes con una NPJ graves tanto infectados por el HIV como con otros tipos de inmunodepresión.

Los pacientes infectados por el HIV con NPJ grave pueden experimentar un empeoramiento de la sintomatología y de la gasometría cuando se comienza con el tratamiento. Por este motivo, en pacientes muy comprometidos, con PaO_2 inferior a 65-70 mm Hg o en presencia de un gradiente alveoloarterial de O_2 superior a 35 mm Hg, se ha postulado la administración de un ciclo corto de glucocorticoides. Se recomienda metilprednisolona en dosis de 40 mg dos veces al día los días 1 a 5, seguidos de 40 mg una vez al día los días 6 a 10 y de 20 mg/día entre los días 11 y 21; posteriormente se suspende el tratamiento. La utilidad de los glucocorticoides en pacientes no infectados por el HIV no está totalmente demostrada, aunque se recomienda su utilización con las mismas premisas que el paciente infectado por el HIV.

Durante los últimos años se ha sugerido el desarrollo de resistencias a las sulfamidas en *P. jirovecii.* De esta manera, se han comunicado mutaciones en el gen de la dihidropteorato-sintetasa (DHPS) en las posiciones T55A y P57S, cuya presencia se asocia con un mayor riesgo de fracasos terapéuticos. Aunque el estudio de estas mutaciones como posible causa del fracaso ha mostrado diferentes resultados, conviene tener en cuenta este hecho ante pacientes con NPJ que hayan recibido previamente sulfamidas y que presenten fracaso terapéutico tras un tratamiento correcto con cotrimoxazol.

En pacientes infectados por el HIV, la duración del tratamiento debería ser de 21 días, al final de los cuales habría que pasar a profilaxis secundaria. Aunque no está clara la duración óptima en el caso de los enfermos no infectados por el HIV, por la experiencia acumulada en el caso de enfermos con sida, también sería recomendable extender la duración durante ese mismo período.

Profilaxis

En la actualidad no se recomienda el aislamiento respiratorio de pacientes con NPJ, aunque muchos centros evitan la hospitalización conjunta de pacientes con NPJ con otros pacientes gravemente inmunodeprimidos. Sí están muy estructuradas las indicaciones de profilaxis tanto primaria (para evitar el primer episodio) como secundaria (para evitar la recidiva de un episodio previo). Los estudios más importantes están realizados con pacientes infectados por el HIV, y en estos casos la profilaxis está indicada en: a) pacientes con recuentos de linfocitos CD4 inferiores a 200/µL, independientemente de la carga vírica; b) enfermos con recuentos de entre 200 y 250 linfocitos CD4/µL pero que se prevé, por sus condicionantes particulares, que no van a acudir a la consulta en los próximos meses; c) casos con una historia clínica que sugiera un estado de inmunodepresión avanzada, como la fiebre inexplicada de larga evolución o la presencia de candidosis oral no asociada a tratamiento antibiótico, y d) como profilaxis secundaria en todos los casos de un episodio previo de NPJ.

En pacientes no infectados por el HIV, estas indicaciones no están claramente definidas, ya que su incidencia es menor y la posibilidad de realizar estudios aleatorizados es reducida. Sin embargo, se acepta esta profilaxis en pacientes que presentan alguna enfermedad inmunodepresora y que reciban tratamiento con glucocorticoides durante al menos 1 mes, pacientes que reciban fármacos inmunodepresores, receptores de trasplantes de órganos solido o derivados hematológicos, y en general en cualquier paciente que por su enfermedad de base o por su tratamiento pueda tener una inmunodepresión.

Prácticamente, los mismos fármacos que son utilizados para el tratamiento de la NPJ pueden ser utilizados para su profilaxis. El fármaco más utilizado y con el que existe una mayor experiencia es el cotrimoxazol. La mayoría de las guías de profilaxis de las infecciones oportunistas en pacientes infectados por el HIV recomiendan la administración de un comprimido (160 mg de trimetoprim/800 mg de sulfametoxazol) tres veces por semana. Una ventaja adicional de la profilaxis con cotrimoxazol es su utilidad para la prevención de la encefalitis por *T. gondii*, y podría tener

también algún papel protector en infecciones bacterianas (infección urinaria, infecciones por parásitos coccidios como *Cystosisospora* o *Cyclospora*, neumonía bacteriana o nocardiosis). En zonas endémicas de paludismo (malaria), además, actúa como agente protector frente a esta enfermedad. La incidencia de efectos adversos durante la profilaxis con cotrimoxazol es muy escasa. En el caso de que exista documentación de hipersensibilidad, puede intentarse la desensibilización antes que el intento de otras alternativas terapéuticas.

Como segunda elección se utiliza la pentamidina, 300 mg, una vez al mes, inhalada, o incluso por vía i.v. Sin embargo, este fármaco no protege de la encefalitis por *Toxoplasma*, requiere un inhalador especial y su utilización ha sido asociada con el desarrollo de neumocistosis extrapulmonar. Además, la eficacia de la pentamidina inhalada cuando el paciente tiene una cifra de linfocitos CD4 inferior a 200 células/µL, o se utiliza como profilaxis secundaria, es menor que la de la pauta con cotrimoxazol. Otras alternativas son: dapsona, 100 mg p.o. cada 24 h, y atovacuona, 750 mg (5 mL de solución) p.o. cada 12 h. En estos casos, la utilización de la pirimetamina debería indicarse cuando el paciente tenga una prueba serológica positiva frente a *T. gondii*.

Con la introducción del tratamiento antirretroviral se consigue en gran medida la reconstitución del sistema inmunitario en los pacientes infectados por el HIV; se ha demostrado que, en estas circunstancias, puede suspenderse la profilaxis de la NPJ con gran seguridad. Para la retirada de la profilaxis se acepta que el enfermo debe llevar al menos 6 meses de tratamiento antirretroviral y tener un recuento de linfocitos CD4 superior a 200/µL durante al menos 3 meses.

Se dispone de menos datos con respecto a la profilaxis de los enfermos no inmunodeprimidos no infectados por el HIV. Los fármacos y la dosificación utilizada en estos pacientes se han extrapolado de los datos obtenidos de los enfermos HIV positivos. De esta forma, el fármaco de elección es aún el cotrimoxazol; como alternativas se reservan la pentamidina, la dapsona y la atovacuona.

Bibliografía especial

Briel M, Boscacci R, Furrer H, Bucher HC. Adjunctive corticosteroids for Pneumocystis jiroveci pneumonia in patients with HIV infection: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;3: CD006515.

Cillóniz C, Dominedò C, Álvarez-Martínez MJ, Moreno A, García F, Torres A, et al. Pneumocystis pneumonia in the twenty-first century: HIV-infected versus HIV-uninfected patients. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2019;17:787–801.

Iribarren JA, Rubio R. Documento de Gesida sobre prevención y tratamiento de infecciones oportunistas y otras coinfecciones en pacientes con infección por VIH. Mayo de 2015. Disponible en: http://www.gesida-seimc.org/contenidos/guiasclinicas/2015/gesida-guiasclinicas-2015-InfeccionesOportunistasyCoinfeccionesVIH.pdf (Acceso el 21 de enero de 2020.)

Lopez Bernaldo de Quiros JC, Miro JM, Peña JM, Podzamczer D, Alberdi JC, Martínez E, et al. A randomized trial of the discontinuation of primary and secondary prophylaxis against Pneumocystis carinii pneumonia after highly active antiretroviral therapy in patients with HIV infection. Grupo de Estudio del SIDA 04/98. *N Engl J Med*. 2001;344:159–167.

Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: Recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Disponible en: https://files.aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/Adult_OI.pdf (Acceso el 19 de marzo de 2020.)

279

Micosis cutáneas. Micosis subcutáneas. Otras infecciones invasoras causadas por hongos y algas

M. Cuenca Estrella

P. Muñoz García-Paredes

Micosis cutáneas

Pitiriasis versicolor y otras infecciones cutáneas por *Malassezia* spp.

El género *Malassezia* está constituido por casi dos decenas de especies de levaduras lipófilas basidiomicetas, cuyo hábitat natural es la piel del ser humano y de animales de sangre caliente. Estas levaduras se asocian a varias infecciones y enfermedades de la piel, aunque en los últimos años se han descrito micosis sistémicas, principalmente en neonatos y en casos relacionados con la administración parenteral de soluciones lipídicas.

La infección cutánea más frecuente por *Malassezia* es la pitiriasis versicolor, aunque se han comunicado foliculitis, onicomicosis, dermatitis seborreica y eccemas atópicos relacionados con estas especies. La pitiriasis es una enfermedad crónica, recidivante y habitualmente asintomática que consiste en la aparición de máculas cutáneas en la parte superior del cuerpo. Las manchas suelen ser blanquecinas, aunque también pueden ser eritematosas o presentar una coloración oscura. Es una infección cosmopolita muy habitual, más frecuente en los países de clima tropical donde puede observarse hasta en el 40% de la población. Es más prevalente en adultos jóvenes y se relaciona con el calor y la humedad. La afectación de la parte superior del cuerpo se produce por la oclusión de la ventilación producida por la ropa. No existen factores predisponentes y parece que se afectan personas inmunocompetentes e inmunodeprimidos por igual.

El diagnóstico puede confirmarse por examen microscópico de las escamas cutáneas tratadas con hidróxido potásico, con levaduras esféricas y seudohifas. También existen técnicas de diagnóstico molecular basadas en la amplificación de ácidos nucleicos. Varios estudios epidemiológicos han demostrado que las distintas especies de *Malassezia* más habituales en el ser humano (*M. furfur*, *M. sympodialis*, *M. globosa*, *M. slooffiae* y *M. restricta*) tienen diferente distribución geográfica, por lo que su prevalencia podría variar en cada país.

El tratamiento de elección consiste en terapia tópica con geles que contengan antifúngicos, generalmente azoles, sales de selenio o

propilenglicol. Las recidivas son frecuentes, ya que las levaduras permanecen como comensales en zonas de los folículos pilosos. Por ello, en casos recidivantes se recomienda tratar con 200 mg de itraconazol p.o. una vez al mes, durante 6 meses consecutivos, tratamiento con el que se ha observado un 90% de curaciones.

Piedra blanca

Es una infección fúngica no inflamatoria, no invasora y asintomática, caracterizada por la aparición de nódulos blandos, de color blanco o amarillentos, adheridos al tallo de un pelo. Los nódulos se pueden retirar fácilmente, ya que están formados por cúmulos densos de estructuras fúngicas. No invaden el pelo, pero este se fragmenta con facilidad. Es más frecuente en climas templados, aunque se piensa que su prevalencia está subestimada. Puede afectar a cuero cabelludo, barba, axila, pubis y pestañas, y también se ha descrito en varias especies animales.

La piedra blanca está causada por varias especies del género *Trichosporon (T. asahii*, *T. cutaneum*, *T. inkin*, *T. mucoides*, *T. ovoides)*, saprofitas de piel y mucosas. Los nódulos están formados por levaduras, hifas fragmentadas y artroconidias, de tamaño variable; el diámetro de los más voluminosos es de 0,5 mm. El afeitado o corte del pelo de la zona afectada más tratamiento tópico con pomadas antifúngicas (azoles o derivados mercuriales) permite controlar la infección.

Piedra negra

Es una infección fúngica causada por especies ascomicetas del género *Piedraia*, principalmente *P. hortae*, que es típica de la piel de los primates de bosques tropicales. También es una infección endémica en personas que viven en zonas tropicales o subtropicales de África, Asia y Sudamérica. Se caracteriza por la presencia de nódulos negros irregulares y de aspecto pétreo en el tallo del pelo sin síntomas acompañantes. Los nódulos están formados por acumulaciones de estructuras fúngicas de pared gruesa *(stromata).* Los nódulos son difíciles de remover y el tratamiento es complicado. El rasurado, medidas higiénicas y la aplicación de soluciones con azoles o selenio pueden ayudar a controlar la infección.

Tiña negra

La tiña negra es una infección tropical poco frecuente del estrato córneo de la piel que suele observarse en las palmas de las manos y las plantas de los pies. Son máculas hiperpigmentadas, generalmente asintomáticas y no descamativas.

Está causado por varias especies fúngicas, aunque la más frecuente es *Phaennellomyces werneckii (Hortaea werneckii).* Las lesiones están causadas por levaduras elipsoidales melanizadas de pared gruesa y a veces con tabique central. Hay autores que creen que *H. werneckii* es la responsable de los casos americanos y que otras especies como *Stenella araguata* causan infecciones en Asia y África. El tratamiento se realiza con preparados queratinolíticos o con presentaciones tópicas de azoles.

Infecciones por *Neoscytalidium*

Neoscytalidium spp. causan infecciones superficiales indistinguibles de las tiñas por dermatofitos. *Neoscytalidium dimidiatum* (antes conocido como *Scytalidium dimidiatum*) es un hongo pigmentado. *Scytalidium hialinum* es una variante hialina. Se han descrito en onicomicosis y tiñas en países tropicales. En España se han observado algunos casos en inmigrantes africanos.

Micosis subcutáneas

Las micosis subcutáneas son infecciones por hongos que afectan al tejido celular subcutáneo. Suelen comenzar tras una inoculación accidental (pinchazo, abrasión, etc.) y su evolución suele ser lenta. Pueden invadir tejidos adyacentes y diseminar en algunos casos. Existen micosis subcutáneas cosmopolitas, pero otras pueden considerarse infecciones endémicas, en zonas escasamente urbanizadas, con bajos niveles de higiene y saneamientos. Recientemente, la Organización Mundial de la Salud incluyó el micetoma en la lista de enfermedades tropicales olvidadas o desatendidas, entendidas estas como infecciones que proliferan en entornos empobrecidos y para las que apenas existen investigación ni mejoras terapéuticas.

Micetoma

Etiología y epidemiología

El micetoma es una micosis crónica granulomatosa del tejido celular subcutáneo. Invade localmente y afecta a músculos y huesos; acaba por producir fístulas por las que eliminan macroagregados de microorganismos. Según los datos epidemiológicos disponibles, sólo la mitad de estas infecciones están causadas por hongos (eumicetomas); el resto son de origen bacteriano (actinomicetomas). Los eumicetomas están causados por especies saprofitas de la flora vegetal y telúrica de áreas secas con ciclo térmico suave como *Madurella mycetomatis*, *Exophiala* spp., *Leptosphaeria* spp., *Pseudallescheria boydii*, *Aspergillus nidulans* y *Acremonium* spp., aunque muchas otras especies pueden causar esta micosis. Es habitual en agricultores y en personas que realizan actividades en la naturaleza de áreas de Sudán, Madagascar, África subsahariana, India, México y Venezuela, aunque no existen estudios fiables sobre su prevalencia. Parece ser cuatro veces más frecuente en varones que en mujeres, entre los 20 y los 40 años de edad.

Cuadro clínico

La infección se inicia tras la inoculación accidental del microorganismo. La zona más habitual de inoculación son los miembros inferiores, y de ahí el nombre con el que se describió la enfermedad en el siglo XIX, *pie de Madura*, que hacía referencia a la localización de la lesión y a la región de la India donde el micetoma se da con cierta frecuencia. Tras la inoculación traumática sigue un período de meses o de años hasta que aparecen los primeros síntomas. La principal característica del micetoma es que el hongo duplica su pared y produce pigmentos, hifas y conidias, que forman los macroagregados de microorganismos. Sin estos macroagregados no puede hablarse de micetoma sino de otro tipo de micosis subcutánea.

El sistema inmunitario no es capaz de erradicar las estructuras fúngicas y la primera manifestación clínica suele ser un nódulo subcutáneo indoloro que, tras varias semanas, se ulcera. Aparecen fístulas y se inicia la supuración de los gránulos de microorganismos, que son de diferente color según el pigmento que produzca la especie causante (negra, blanca, rosada, etc.). Si el enfermo no recibe el tratamiento adecuado, la lesión evoluciona, se extiende por los planos musculares y puede alcanzar el hueso, para originar lesiones permanentes e impotencia funcional. Los eumicetomas rara vez diseminan y suelen tener una evolución más localizada y tórpida que los causados por bacterias.

Diagnóstico

Se realiza por métodos convencionales como el cultivo del microorganismo y la observación de los macroagregados de hongos. En algunos centros se han desarrollado pruebas serológicas y moleculares para detectar estas especies. Es importante desde el punto de vista terapéutico distinguir los bacterianos de los fúngicos. La radiografía y la ecografía pueden ayudar al diagnóstico diferencial, ya que a veces remedan enfermedades neoplásicas u otras infecciones.

Tratamiento

Es complicado si no se realiza la extirpación quirúrgica del nódulo. Los micetomas ulcerados y fistulizados suelen sobreinfectarse con bacterias y provocan lesiones dolorosas con gran impotencia funcional. En esta fase deben tratarse con limpieza quirúrgica y, en ocasiones, es necesaria la

amputación. Además de la limpieza quirúrgica se recomienda utilizar antifúngicos. Se desaconseja la utilización de ketoconazol por sus efectos secundarios. El tratamiento antifúngico de elección es itraconazol (400 mg/día durante 3 meses). También son eficaces el voriconazol y el posaconazol en las dosis habituales. No hay datos sobre la utilidad del isavuconazol, aunque es activo *in vitro* frente a muchas de estas especies. Hay casos tratados con terapia combinada con un triazol más terbinafina o fluorocitosina. La anfotericina B puede ser eficaz, pero no se emplea por razones prácticas, ya que los enfermos suelen ser tratados ambulatoriamente con terapia oral.

Cromoblastomicosis

Etiología y epidemiología

La cromoblastomicosis es una infección crónica del tejido cutáneo y subcutáneo que puede afectar a seres humanos y animales originada por varias especies de hongos filamentosos capaces de producir pigmentos con melanina, por lo que reciben el nombre de *hongos feoides, dematiáceos* o *negros.* Las especies involucradas con mayor frecuencia en esta micosis son *Fonsecaea pedrosoi, Fonsecaea compacta, Cladophialophora carrionii* y *Phialophora verrucosa.* El diagnóstico de la cromoblastomicosis se realiza al observar unas estructuras en los tejidos infectados que se denominan *células muriformes, de Medlar* o *cuerpos escleróticos.* Estas estructuras se caracterizan por células fúngicas que engrosan su pared y se agrupan en condensaciones de microorganismos. Una micosis sin estas estructuras tisulares no puede ser clasificada como cromoblastomicosis y debería definirse como una faeohifomicosis subcutánea.

Los hongos que causan esta infección son cosmopolitas, aunque son más frecuentes en áreas tropicales, donde forman parte de la flora del suelo y las plantas. Hay áreas geográficas con prevalencia elevada como algunas regiones de Venezuela, la región amazónica de Brasil y Madagascar. En este país africano, la prevalencia de la cromoblastomicosis es particularmente alta, con cifras que alcanzan el 0,20% de la población. Recientemente se ha observado un aumento en la comunicación de esta infección en países asiáticos, principalmente en China.

Cuadro clínico

La entrada del hongo se produce por pinchazos o a través de abrasiones cutáneas. Las estructuras fúngicas engrosan su pared y los tejidos reaccionan para formar granulomas que incluyen los cuerpos escleróticos. El primer síntoma de la infección son molestias y picor en la zona de inoculación. Las lesiones comienzan como pápulas, generalmente indoloras, con lesiones satélites por rascado. La infección se caracteriza porque nunca afecta a los músculos ni los huesos adyacentes, aunque a veces sí que se ha visto linfadenitis y afección ungueal. Si no se trata, después de meses o años de evolución, se observa hipertrofia de la zona, aparición de puntos o placas negras, fibrosis y en ocasiones, lesiones verrugosas deformantes, que reciben el nombre de *dermatitis verrugosa*.

Diagnóstico

Se realiza al observarse en los tejidos las células muriformes o escleróticas con un examen microscópico. La confirmación definitiva se obtiene tras el cultivo del hongo mediante procedimientos habituales lo que puede llevar varias semanas ya que crecen lentamente. Las técnicas serológicas son de poca utilidad ya que estas especies son saprofitos habituales y la mayor parte de los casos llevan meses o años de evolución cuando son detectados. En algunos enfermos se han empleado técnicas basadas en la amplificación de ácidos nucleicos que permite conocer la especie causante de la infección de forma más rápida que con las técnicas convencionales. Esto resulta importante en ocasiones, ya que el perfil de sensibilidad a los antifúngicos de las distintas especies puede ser diferente.

Tratamiento

Debe realizarse en las primeras fases de la infección, aunque esto es difícil si no se sospecha la presencia del hongo. En estas primeras fases, la escisión con márgenes de la lesión, la criocirugía o la intervención con láser son curativas. En lesiones pequeñas, se ha observado que tratamientos tópicos con desinfectantes pueden ser eficaces. El tratamiento antifúngico debe reservarse para lesiones grandes que no pueden ser resecadas. El itraconazol en dosis habituales durante varios meses es el tratamiento de primera línea. El voriconazol, el posaconazol y la combinación de

itraconazol con terbinafina se consideran tratamientos alternativos. Siempre que sea posible, se debe hacer limpieza quirúrgica y reducir el tamaño de las lesiones.

Esporotricosis

Etiología y epidemiología

La esporotricosis es una infección subcutánea de curso crónico provocada por hongos dimórficos del género *Sporothrix*. Hasta hace poco se consideraba que *S. schenckii* era la única especie patógena, pero hoy se sabe que varias especies pueden causar la infección (*Sporothrix brasiliensis*, *Sporothrix mexicana*, *Sporothrix globosa*, *S. schenckii sensu strictu*, *Sporothrix luriei* y *Sporothrix albicans*). Estos hongos se aíslan en vegetales y suelo húmedo en su forma filamentosa, y en los tejidos adopta la forma levaduriforme. La enfermedad es de distribución mundial, pero endémica en varios países americanos, Japón, China y Sudáfrica. Se considera que es la micosis subcutánea más frecuente en el mundo. También puede afectar a animales y es especialmente frecuente en gatos. Los casos son esporádicos, aunque se han comunicado brotes epidémicos asociados a contacto con materiales infectados. Recientemente, se ha descrito una epidemia en varias ciudades brasileñas cuyo origen han sido gatos infectados por el hongo. En São Paulo y Río de Janeiro se han producido miles de casos en los últimos años.

Aunque esta micosis es una infección subcutánea, también pueden producirse cuadros invasores, diseminaciones, así como infecciones pulmonares por inhalación de conidias del hongo. Se han publicado algunos brotes de infección pulmonar en mineros y cazadores. Las formas diseminadas suelen afectar a ancianos, alcohólicos, diabéticos y enfermos con sida, y en los últimos años se han comunicado casos diseminados en pacientes trasplantados de órgano sólido (tabla 279-1).

Tabla 279-1

Espectro clínico de la esporotricosis

Origen	Cuadro clínico
Inoculación traumática por pinchazo con plantas o mordedura o picadura animal	Esporotricosis cutáneo-linfática o enfermedad del cuidador de rosas Esporotricosis fija o dermoepidérmica Esporotricosis osteoarticular Endoftalmitis
Inhalación de conidias	Infección asintomática Infección respiratoria leve Neumonía Infecciones subagudas
Diseminación hematógena	Infecciones profundas y diseminadas en pacientes ancianos, alcohólicos, diabéticos, trasplantados o con sida

Cuadro clínico

En la esporotricosis muchos pacientes refieren traumatismos con espinas de rosas o astillas. Debe indicarse que hace décadas la infección era conocida como la *enfermedad del cuidador de rosas.* También pueden recordarse mordeduras de animales, arañazos o picaduras de insectos.

Las lesiones se sitúan en el tejido celular subcutáneo y son granulomatosas. La presencia del hongo es escasa a menos que exista inmunodepresión. La imagen histopatológica más característica es el *cuerpo asteroide*, estructura consistente en una levadura que está en gemación que se rodea de eosinófilos radiados, que puede alcanzar un diámetro de 8 micrómetros. Las formaciones eosinófilas son claviformes, se disponen en forma de corona y representan un típico ejemplo de reacción de Splendore-Hoeppli.

El cuadro clínico más frecuente es la *esporotricosis cutáneo-linfática*. Esta se caracteriza por la aparición en el punto de inoculación de una pápula eritematosa endurecida. La lesión tarda de 2-4 semanas en aparecer. La pápula, relativamente indolora, crece y se ulcera. Suelen aparecer lesiones satélites y tras 2 semanas de evolución se produce la linfadenitis y lesiones subcutáneas a lo largo del trayecto del drenaje linfático. La infección

evoluciona sin afectación del estado general, aunque se han descrito diseminaciones y lesiones grandes, sobre todo cuando la infección se produce en los miembros inferiores.

Otro cuadro clínico es el conocido como *esporotricosis fija o dermoepidérmica*, en el que la lesión es única y localizada, y no se observan lesiones satélites ni apenas linfadenitis. Su aspecto es variable y puede ser una pápula o una placa con úlceras o zonas verrugosas o papilomatosas. Esta infección es habitual en personas que han tenido contacto previo con el hongo, por lo que suele observarse en áreas geográficas donde el hongo es frecuente en la naturaleza.

La *esporotricosis pulmonar* se produce por inhalación accidental de conidias y se cree que la mayor parte de los casos son asintomáticos. La clínica aparece en personas con factores predisponentes o cuando se inhalan grandes cantidades de conidias y suele ser una infección pulmonar aguda en forma de neumonía. También pueden aparecer formas subcrónicas que se manifiestan con fiebre vespertina, pérdida de peso, astenia, tos, expectoración mucopurulenta, hemoptisis y dolor torácico. En las radiografías se objetivan lesiones localizadas en los lóbulos superiores, con tendencia a la cavitación.

Otras formas de esporotricosis son poco frecuentes. La *osteoarticular* se produce por inoculación del hongo en zonas próximas a una articulación. La clínica se inicia con rigidez articular y dolor de aparición progresiva. Las articulaciones que se afectan con mayor frecuencia son la rodilla, el tobillo, la muñeca o el codo. La infección causa sinovitis, tendosinovitis y osteomielitis. También se ha descrito enrojecimiento cutáneo y derrame articular que puede originar fístulas al exterior. Los pacientes suelen estar afebriles. Puede evolucionar con afección de otras articulaciones. Aún más infrecuentes son las esporotricosis del sistema nervioso central (SNC) como los abscesos cerebrales o las meningitis crónicas. También hay casos de endoftalmitis. Como ya se ha indicado, las formas invasoras y diseminadas se han descrito en personas con factores predisponentes

Diagnóstico

El diagnóstico se basa en los métodos convencionales, examen microscópico y cultivo. El examen directo no suele ser útil por la escasez de

formas fúngicas en muchos de los enfermos. La confirmación se realiza por el cultivo del hongo, que crece en medios habituales, por sus características morfológicas. La demostración del dimorfismo (crecimiento de la forma levaduriforme en medios con sangre a 37 °C y de la forma filamentosa en medios sin sangre a 30 °C) puede ayudar al diagnóstico. La amplificación de ácidos nucleicos también se emplea en algunos laboratorios. Existen pruebas serológicas que son útiles en algunos enfermos. También se utiliza una intradermorreacción en zonas endémicas que tiene utilidad desde el punto de vista epidemiológico. En zonas no endémicas, la esporotricosis suele confundirse con enfermedades granulomatosas y otras infecciones, por lo que es fundamental conocer el antecedente de inoculación, así como las áreas geográficas en las que la infección es endémica, lo que permite identificar fácilmente la infección en viajeros, inmigrantes o turistas con cuadros clínicos compatibles. En zonas endémicas se recomienda a las personas trasplantadas que no entren en contacto con gatos para evitar posibles casos de infección.

Tratamiento

El tratamiento de elección de la esporotricosis cutánea y subcutánea es el itraconazol p.o. en dosis de 100-400 mg/día durante 3-12 meses, según la evolución clínica de cada caso. También puede emplearse fluconazol, voriconazol y posaconazol ya que se han descrito curaciones con estos fármacos. No hay datos suficientes sobre el isavuconazol. La solución saturada de yoduro potásico p.o. también es efectiva (90% de las curaciones) y aún se emplea en Brasil como tratamiento de primera elección en muchas ocasiones, ya que es muy barato, aunque es tóxica. No puede emplearse en embarazadas y puede producir efectos secundarios como alteraciones gastrointestinales, erupciones cutáneas, hipertrofia de las glándulas salivales y sabor metálico. También se han descrito efectos tóxicos graves en la glándula tiroides como tirotoxicosis y el efecto Wolff-Chaikoff, consistente en el cese de la producción de hormonas tiroideas. En algunos casos se ha empleado, con éxito, la terbinafina, 125-500 mg/día durante 12 semanas.

El tratamiento médico de la esporotricosis pulmonar y de los casos invasores y diseminados requiere de terapia i.v. y la mayor parte de los

expertos recomiendan anfotericina B liposómica en dosis de 5 mg/kg de peso y día, durante varias semanas y luego tratamiento de mantenimiento con azoles. En enfermos HIV positivos también se aconseja terapia supresora como en otras infecciones potencialmente mortales. En algunos enfermos se han producido curaciones con tratamientos combinados con azoles o polienos más 5-fluorocitosina. Las infecciones articulares localizadas pueden tratarse con itraconazol en las dosis habituales.

Otras micosis subcutáneas

Lobomicosis

La lobomicosis es una micosis endémica que produce lesiones cutáneas y subcutáneas crónicas y que está causada por el hongo *Lacazia loboi*. Esta infección es poco frecuente y se ha descrito en varias zonas del continente americano, aunque la mayor parte de los casos se han producido en regiones del norte de Brasil. No se sabe mucho sobre la epidemiología de este hongo, pero como la mayor parte de los casos se han descrito en zonas amazónicas, se cree que podría ser flora telúrica o vegetal de esta área geográfica, e infectar a los enfermos por inoculación traumática. También se cree que podría trasmitirse por picaduras de insectos. Asimismo, se han descrito casos en delfines, lo que hace pensar que el nicho de este microorganismo podría ser marino.

Los enfermos pueden presentar lesiones únicas o múltiples y suelen referir años de evolución. Las lesiones cutáneas y subcutáneas evolucionan, se hipertrofian y lo más característico es la aparición de queloides. En pacientes con sida se han comunicado infecciones cutáneas diseminadas.

El diagnóstico de la infección por *L. loboi* se realiza mediante el examen microscópico que muestra lesiones granulomatosas con infiltración inflamatoria del tejido infectado, con células gigantes multinucleadas e histiocitos, donde se observan organismos levaduriformes con forma de colador. En Brasil se han desarrollado técnicas de diagnóstico molecular basadas en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR).

El tratamiento médico no suele ser eficaz, por lo que las infecciones localizadas deben extirparse quirúrgicamente. El tratamiento con triazoles o con anfotericina B se reserva para casos de infección diseminada.

Entomoftoromicosis

La entomoftoromicosis es una infección producida por un orden de especies fúngicas pertenecientes a la división o *phylum Zygomycota.* Esta división está formada, según las últimas revisiones taxonómicas, por tres órdenes con importancia patógena: *Mucorales, Entomophthorales* y *Mortierellales.* Las infecciones por *Mucorales* reciben el nombre de *mucormicosis* o *zigomicosis*. Los *Entomophthorales* causan infecciones humanas cutáneas y subcutáneas crónicas, que son poco frecuentes y que reciben el nombre de *entomoftoromicosis.* Las infecciones por *Mortierellales* no se han descrito en seres humanos y afectan a varias especies de equinos.

Las entomoftoromicosis son cuadros crónicos que suelen afectar al tejido subcutáneo o, en ocasiones, a la mucosa nasofaríngea. *Basidiobolus ranarum* origina micosis subcutáneas en la cara, en el cuello, en el tórax y las extremidades, caracterizadas por masas nodulares indoloras, que evolucionan tórpidamente. *Conidibolus coronatus* causa una infección caracterizada por pólipos nasales y orales que causan deformaciones faciales. También se han descrito infecciones diseminadas mortales en enfermos con sida.

Ambos hongos son endémicos en zonas tropicales de América del Sur, África, sudeste asiático y Australia. Son microorganismos poco agresivos y no tienen capacidad de invadir los vasos sanguíneos. Crecen en medios habituales de forma lenta y tienen colonias rugosas de aspecto céreo. Las lesiones no suelen responder al tratamiento médico y la intervención quirúrgica es el tratamiento de elección para extirpar los nódulos y corregir las deformidades.

Rinosporidiosis

Esta micosis está causada por *Rhinosporidium seeberi,* un microorganismo protista perteneciente a la clase *Mesomycetozoea.* Antiguamente era considerado un hongo y de ahí su inclusión entre las micosis endémicas en los tratados de micología médica, pero realmente esta infección no debería ser considerada una micosis.

Su cuadro clínico se caracteriza por infecciones nasales y oculares por inoculación traumática o inhalación accidental, que evolucionan lentamente y sin apenas síntomas y producen lesiones destructivas localizadas. En

enfermos con sida se han descrito infecciones diseminadas. Es un organismo cosmopolita, pero la rinosporidiosis es más frecuente en áreas tropicales como Sudamérica, Caribe, África y el sudeste asiático. El tratamiento con antifúngicos es ineficaz, por lo que se recomienda la exéresis quirúrgica como terapia de elección.

Pitiosis

Es la infección por hongos oomicetos pertenecientes a la especie *Pythium insidiosum.* La infección se caracteriza por la afectación del tejido celular subcutáneo, donde causa lesiones destructivas y de evolución lenta. Se ha descrito en varias especies de animales, en zonas templadas, subtropicales y tropicales tras la inoculación accidental del agente patógeno.

En las últimas décadas se ha observado como causa infrecuente de micosis en humanos, principalmente en Tailandia y algunas otras áreas del sudeste asiático. La mayor parte de los casos se han dado en agricultores entre los 20 y los 60 años de edad, generalmente varones (70%) que entran en contacto con el hongo de manera fortuita. La forma de contagio parece estar relacionada con la inoculación traumática, al menos en los casos oculares y superficiales.

Se han comunicado infecciones cutáneas, subcutáneas, vasculares, oculares y diseminadas. La presentación más frecuente es la vasculitis (45%) que al igual que las infecciones subcutáneas y las diseminadas suelen producirse en personas con talasemia u otras hemoglobinopatías. Las infecciones oculares están relacionadas con traumatismos.

En el 80% de los pacientes el tratamiento antifúngico no fue eficaz y fue necesario amputar el miembro afectado o la enucleación ocular. La mortalidad de las infecciones vasculares alcanza el 50%. Las infecciones diseminadas suelen ser siempre fatales.

Otras micosis invasivas por levaduras, algas y hongos filamentosos

Infecciones invasoras por levaduras emergentes y algas

Las infecciones profundas por especies de levaduras que no pertenecen a los géneros *Candida* o *Cryptococcus* eran curiosidades clínicas hasta hace unas décadas. Estas levaduras forman parte de la flora telúrica, de plantas y de animales, por lo que es frecuente aislarlas en muestras ambientales y en muestras clínicas de piel y de mucosas. Sin embargo, tienen una escasa capacidad patógena y sólo causan infecciones en personas que sufren enfermedades debilitantes, inmunodepresión o que han sido sometidas a procedimientos quirúrgicos, diagnósticos o terapéuticos que favorecen la proliferación y la invasión de los tejidos por parte de estos microorganismos.

Durante las últimas décadas, este tipo de enfermos no ha dejado de aumentar, por lo que se ha detectado un incremento muy significativo de las infecciones por *levaduras emergentes*, denominadas así al considerarse especies patógenas nuevas o poco conocidas. Algunas son muy resistentes a los antifúngicos, lo que complica su tratamiento, aunque en la mayoría de las ocasiones, la infección puede desaparecer si se corrige la causa que la favoreció.

Por otra parte, desde la aparición de nuevos antifúngicos, la identificación de las especies emergentes tiene trascendencia terapéutica, ya que existen datos suficientes como para asegurar que no deben tratarse de la misma forma todas las especies de hongos patógenos.

Este apartado recoge las especies emergentes de levaduras que se han descrito en la literatura con mayor frecuencia en los últimos años. Asimismo, se incluye un breve apartado sobre las infecciones profundas por *Malassezia* spp. Además, se describen las infecciones por dos especies de

algas hialinas, *Prototheca* y *Chlorella*, que suelen estudiarse junto con las levaduras por su similitud microbiológica.

Infecciones por *Trichosporon* spp.

Etiología y epidemiología

Trichosporon spp. son un conjunto de especies pertenecientes a la división *Basidyomicota*, relacionadas taxonómicamente con *Cryptococcus* spp. Son muy frecuentes en el medio ambiente y se aíslan en muestras procedentes de suelos terrosos de áreas con clima templado. El ser humano se coloniza con facilidad y puede aislarse en muestras cutáneas, heces, orina o esputo hasta en el 15% de la población normal, aunque no parece transmitirse de persona a persona. No existen datos sobre si forma parte de la flora hospitalaria. No obstante, se han descrito casos de infecciones que se produjeron durante una intervención quirúrgica o diagnóstica.

En los últimos años, este género ha sufrido una reestructuración taxonómica, al descubrirse que era un grupo muy variable de microorganismos. Hasta hace unos años se pensaba que sólo existía una especie patógena para el ser humano, *Trichosporon beigelii*. Pero estudios bioquímicos, ultraestructurales y genéticos han dividido esta especie en varias especies patógenas para el ser humano: *T. asahii, T. faecale, T. coremiiforme, T. inkin, T. dermatis, T. ovoides, T. mucoides, T. cutaneum, T. jirovecii, T. japonicum* y *T. asteroides*.

Las especies de *Trichosporon* parecen tener cierto tropismo; así, *T. ovoides* se asocia a la piedra blanca cefálica; *T. inkin*, a la piedra blanca del pubis, y *T. dermatis, T. asteroides, T. mucoides* y *T. cutaneum*, a las dermatomicosis. Las infecciones diseminadas están producidas mayoritariamente por *T. asahii*, aunque también se han descrito, de momento, por *T. mucoides, T. coremiiforme, T. faecale, T. ovoides* y *T. inkin*.

Cuadro clínico

Trichosporon spp. forman parte de la flora cutánea del ser humano, por lo que pueden originar infecciones con facilidad, como la *piedra blanca*, pero en pacientes debilitados o con factores predisponentes puede originar

infecciones profundas que reciben el nombre de *trichosporonosis* en algunos tratados de micología médica.

Existen micosis profundas localizadas que suelen afectar a personas inmunocompetentes, que muestran algún factor de riesgo, principalmente intervenciones quirúrgicas. Así, se han descrito endoftalmitis tras intervenciones de cataratas, endocarditis tras implantación de prótesis cardíacas o uso de drogas por vía parenteral y peritonitis en enfermos en diálisis peritoneal. También se han descrito infecciones pulmonares en pacientes con fibrosis quística.

Por otra parte, las infecciones profundas diseminadas se producen habitualmente en enfermos inmunodeprimidos. La mayoría de estas infecciones se han observado en pacientes con leucemia, aunque también se han descrito en enfermos con mieloma múltiple, linfomas, anemia aplásica, quemaduras, sida y en trasplantados de órgano sólido. Se caracterizan por una grave y rápida afección sistémica que se acompaña de una afección cutánea con pápulas cutáneas generalizadas, eritematosas o purpúricas, que pueden evolucionar hacia grandes flictenas hemorrágicas. En otras ocasiones se han observado neumonías, infecciones del SNC y lesiones hepatoesplénicas, aunque cualquier órgano puede verse afectado por la infección. Tienen mal pronóstico si no se corrige el factor que permitió que apareciera la micosis oportunista.

Diagnóstico

El diagnóstico de estas infecciones se basa en el aislamiento de *Trichosporon* en muestras estériles, como hemocultivos, LCR, biopsias tisulares o muestras respiratorias estériles. Debe insistirse en que hallar estas especies en muestras no estériles no sirve para el diagnóstico definitivo de la infección, ya que son colonizadores habituales y forman parte de la flora comensal del cuerpo humano. No obstante, el cultivo de *Trichosporon* en esputo u orina de enfermos febriles, profundamente inmunodeprimidos, debe tomarse en consideración e incluso debe pautarse tratamiento antifúngico, dado el mal pronóstico de estas infecciones. Una cuestión que tiene cierto interés es la reactividad cruzada entre los antígenos de *Trichosporon* spp. y el antígeno polisacárido de *Cryptococcus*. En las infecciones diseminadas por *Trichosporon*, el test serológico para la

detección del antígeno de *Cryptococcus* puede ser positivo, lo que ayuda a diagnosticar la infección. La prueba de detección panfúngica del β-D-glucano no tiene utilidad para detectar las infecciones por *Trichosporon.*

La clasificación de la especie se realiza mediante métodos moleculares como la secuenciación del DNA ribosómico o mediante espectrofotometría (MALDI-TOF). Los métodos fenotípicos no son capaces de distinguir entre especies.

Tratamiento

El tratamiento de las infecciones sistémicas diseminadas resulta eficaz en pocas ocasiones. Como en otras infecciones oportunistas, el control de la enfermedad subyacente es más importante que el tratamiento específico. Algunas especies de *Trichosporon* muestran una sensibilidad disminuida o resistencia *in vitro* a la anfotericina B, como *T. asahii*, que es la especie que causa un mayor número de infecciones profundas. Las equinocandinas son totalmente inactivas, como en el caso de otros *Basidiomycota*, y los azoles no muestran una buena actividad *in vitro* frente a estas levaduras. El tratamiento recomendado es voriconazol o fluconazol en las dosis habituales, aunque los resultados son poco satisfactorios. Las combinaciones de antifúngicos como anfotericina B más fluorocitosina o más azoles han resultado eficaces en algunas ocasiones, así como la combinación de antifúngicos con factores estimulantes de colonias de granulocitos/macrófagos.

Infecciones por *Saprochaete* y *Geotrichum* spp.

Etiología y epidemiología

Las infecciones por especies de *Saprochaete* y *Geotrichum* engloban un conjunto de micosis causadas por varias especies oportunistas de levaduras, cuyas características microbiológicas son parecidas a las de *Trichosporon* spp. *Saprochaete capitata*, también conocido como *Magnusiomyces capitatus*, *Geotrichum capitatum*, *Blastoschizomyces capitatus* o *Dipodascus capitatus*, forma parte de la flora cutánea, digestiva y respiratoria de personas sanas. En los últimos años se han publicado infecciones oportunistas por esta especie, generalmente en pacientes con

enfermedades hematológicas. Estas infecciones se han producido en personas intensamente neutropénicas y, en ocasiones, han aparecido en forma de brotes epidémicos en servicios oncohematológicos.

Geotrichum candidum o *Galactomyces geotrichum* es un saprofito de frutas, verduras y algunos animales. Asimismo, se ha aislado como parte de la flora cutánea y gastrointestinal de los seres humanos. Es una levadura que causa infecciones superficiales y, en algunas ocasiones, puede producir fungemias oportunistas asociadas a catéter.

Cuadro clínico

Estas especies se encuentran entre las causas poco frecuentes de onicomicosis y de otras dermatomicosis. Además, como en el caso de otras especies oportunistas, pueden causar infecciones profundas diseminadas en enfermos granulocitopénicos. También se han descrito tras implantación de prótesis cardíacas o uso parenteral de drogas. El cuadro clínico es similar al descrito para otras levaduras, con grave afección sistémica y lesiones cutáneas, aunque parece tener una mayor capacidad de producir meningitis y lesiones cerebrales focales.

Diagnóstico

Se fundamenta en los mismos criterios que se han expuesto en el apartado Infecciones por Trichosporon spp. Son especies artroconidiales, que a diferencia de *Trichosporon* spp. no muestran actividad ureasa, aunque la identificación definitiva debe realizarse mediante métodos de secuenciación de fragmentos de DNA. En las infecciones diseminadas suelen aislarse con facilidad en hemocultivos o en cultivos de LCR.

Tratamiento

Como en el caso de otras infecciones oportunistas, el tratamiento con antifúngicos no suele dar resultado en la mayoría de las infecciones diseminadas. La terapia con altas dosis de anfotericina B liposómica (5 mg/kg de peso y día) o con combinaciones de anfotericina B más flucitosina han resultado eficaces en algunos enfermos. También ha habido respuesta en algunos casos tratados con voriconazol. No existen datos contrastados sobre la eficacia de otros antifúngicos como posaconazol,

isavuconazol, caspofungina, micafungina y anidulafungina. Las equinocandinas parecen inactivas frente a estas especies, aunque tanto anidulafungina como micafungina muestran cierta actividad *in vitro* frente a algunas cepas.

Infecciones por *Rhodotorula* spp.

Etiología y epidemiología

El género *Rhodotorula*, al igual que *Cryptococcus* y que *Trichosporon* spp., forma parte de la división *Basidiomycota* y está formado por varias especies de levaduras. En el ser humano, las especies que se aíslan con mayor frecuencia son *Rhodotorula mucilaginosa*, *Rhodotorula glutinis* y *Rhodotorula minuta*. Son componentes habituales de la flora cutánea, genital y ocular de las personas sanas, por lo que aparecen con frecuencia en muestras clínicas. También se han aislado en muchos objetos inanimados y como parte de la flora de suelos vegetales.

Cuadro clínico

La infección por estas levaduras no es habitual, aunque se ha descrito con mayor frecuencia en los últimos años, por lo que ha pasado a considerarse un patógeno emergente. Se han comunicado onicomicosis, vaginitis, queratitis y otras infecciones superficiales. También existen publicaciones que recogen casos de infecciones profundas diseminadas, que pueden ocurrir en pacientes inmunodeprimidos o con otras afecciones debilitantes, particularmente enfermedades neoplásicas. Asimismo, se han comunicado endocarditis, peritonitis, meningitis y otras infecciones del SNC. En muchos de estos casos, la infección se produjo por la colonización de catéteres intravasculares o de soluciones administradas por vía parenteral.

Diagnóstico

El diagnóstico debe realizarse por el aislamiento y la identificación de la levadura en hemocultivos o en biopsias de tejidos afectados. La identificación es relativamente sencilla, ya que son levaduras pigmentadas, de color rojo-anaranjado, con un perfil bioquímico y una morfología

microscópica característicos. La secuenciación de ácidos nucleicos debe utilizarse para la clasificación definitiva de la cepa en el nivel de especie.

Tratamiento

El control de la inmunodepresión y de otros factores desencadenantes es lo más importante a la hora de tratar a los enfermos con infecciones diseminadas. En ocasiones, la retirada del catéter infectado puede ser curativa, ya que son especies poco virulentas. El tratamiento de elección es la anfotericina B, pues esta levadura muestra un alto grado de resistencia *in vitro* a todos los azoles, incluidos voriconazol, posaconazol e isavuconazol. También es intrínsecamente resistente a caspofungina, micafungina y anidulafungina.

Infecciones por *Saccharomyces* spp.

Etiología y epidemiología

Las especies de *Saccharomyces* constituyen un grupo heterogéneo de microorganismos unicelulares, que forman parte de la flora vegetal y de la de los objetos inanimados. Se emplean en procesos de fermentación industrial y en la industria de los alimentos, donde son imprescindibles en la fermentación alcohólica de los zumos de frutas y en la preparación de productos de pastelería y panadería. Por eso, se aíslan con mucha frecuencia en faringe y tracto digestivo de personas sanas, pero no suelen causar infecciones. La especie más común es *Saccharomyces cerevisiae* que tiene varios sinónimos, como *Saccharomyces boulardii* y *Saccharomyces racemosum*, empleados en algunas publicaciones.

Cuadro clínico

Esta especie se ha descrito como causante de infecciones orales, faríngeas y esofágicas en pacientes afectados por el HIV, así como en enfermos inmunodeprimidos o con procesos debilitantes. También se ha implicado en peritonitis en pacientes con neoplasias abdominales, en neumonías polimicrobianas fatales en enfermos con sida, así como en infecciones diseminadas asociadas a la colonización de catéteres.

En la última década, se han producido infecciones diseminadas por *Saccharomyces* en pacientes críticos, debilitados o inmunodeprimidos. En un porcentaje significativo de estos enfermos, la infección por esta levadura se asoció a la utilización de agentes probióticos, que suelen emplearse para prevenir la diarrea por *Clostridium difficile* y para recuperar la flora autóctona en pacientes ingresados tratados con antibióticos. Estos probióticos incluyen *Saccharomyces* en su fórmula y al administrarlo por una sonda nasogástrica puede proliferar en la mucosa digestiva o colonizar catéteres u otros dispositivos y, posteriormente, diseminarse. La eficacia de estos probióticos es discutible, por lo que su asociación a micosis diseminadas hace dudar de su indicación en enfermos críticos e inmunodeprimidos.

Diagnóstico

El diagnóstico se realiza de manera similar a otras levaduras, mediante el cultivo y la identificación microbiológica. El examen microscópico permite observar una levadura grande y esférica, que no produce filamentos y que puede confundirse, en ocasiones, con *Cryptococcus*. La identificación debe realizarse mediante secuenciación de ácidos nucleicos o estudios espectrofotométricos con MALDI-TOF.

Tratamiento

No existe acuerdo sobre el tratamiento más adecuado. Las infecciones orofaríngeas suelen responder a los azoles, como fluconazol, itraconazol o voriconazol, y en el caso de las micosis profundas, se recomienda controlar la enfermedad subyacente, recambio de catéteres, intervención quirúrgica en caso de endocarditis u otra infección focal y tratamiento antifúngico con anfotericina B liposómica. Las equinocandinas son activas *in vitro*, pero apenas se han empleado en casos clínicos.

Infecciones profundas por *Malassezia* spp.

Malassezia spp. colonizan la piel de personas sanas y de animales de sangre caliente, por lo que además de infecciones cutáneas pueden causar infecciones profundas en determinadas condiciones. Estas infecciones suelen presentarse como fungemias asociadas a catéter, relacionadas con la

administración i.v. de soluciones lipídicas. Se han descrito en neonatos, neutropénicos, enfermos con neoplasias y pacientes con sida. La fiebre puede ser el único síntoma. Una de estas especies, *Malassezia pachydermatis*, es flora habitual de los perros, por lo que los propietarios de perros también pueden colonizarse y ser fuente de infección.

El diagnóstico es difícil porque la mayoría de estas especies no crecen en los medios de cultivo habituales; se necesitan medios complementados con lípidos. Los métodos moleculares son imprescindibles para identificar la especie. Para recuperar al enfermo, se debe instaurar tratamiento antifúngico con anfotericina B liposómica o fluconazol. No hay datos suficientes sobre la efectividad de otros triazoles. Las equinocandinas son inactivas *in vitro*. También se debe suspender la administración de las soluciones lipídicas y retirar el catéter intravascular.

Infecciones por *Prototheca* spp. y *Chlorella* spp.

Estos microorganismos no son hongos, pero por sus características morfológicas y por su crecimiento en cultivos pueden parecer una levadura. Son algas de agua dulce que habitan en zonas de regadío e incluso en el agua para el consumo humano. Tienen una distribución cosmopolita, aunque son más abundantes en áreas geográficas tropicales y subtropicales.

Prototheca y *Chlorella* spp. causan mastitis en bóvidos, infecciones caninas y colonizan otros animales. Además colonizan la piel y las mucosas del ser humano. *Prototheca wickerhamiik* y *Prototheca zopfii* se han implicado, con poca frecuencia, en infecciones cutáneas, en bursitis del olécranon, en infecciones de herida quirúrgica y en gastroenteritis humanas. Su evolución puede ser aguda o crónica. En individuos con sida o con otros factores predisponentes pueden causar infecciones diseminadas, asociadas o no a catéter, que producen una sintomatología parecida a la de las micosis sistémicas. El diagnóstico se realiza por cultivo e identificación del organismo. El tratamiento debe incluir el desbridamiento quirúrgico cuando este sea posible. La respuesta a los antifúngicos es escasa, aunque la anfotericina B se considera el tratamiento de elección. Se han obtenido algunas curaciones con antibacterianos, como aminoglucósidos y macrólidos.

Infecciones invasoras por hongos filamentosos emergentes

El aumento en el número de enfermos con procesos que favorecen el desarrollo de micosis profundas, así como los avances en las técnicas de diagnóstico clínico y micológico, han generado un incremento de infecciones fúngicas por hongos filamentosos, que hasta hace unos años eran anecdóticas o inexistentes. Estas infecciones tienen en común que están causadas por hongos que suelen formar parte de la flora microbiológica del ser humano, de plantas, de animales y de objetos inanimados. *Aspergillus* spp. y los Mucorales son las especies de hongos filamentosos que más abundan en la naturaleza, por lo que son los microorganismos que causan infecciones oportunistas por hongos filamentosos con mayor frecuencia y se tratan en otros capítulos de este manual. No obstante, existen varios millares de otras especies que pueden originar una infección si se les presenta la ocasión. *Fusarium*, *Scedosporium*, *Paecilomyces*, *Penicillium* y otras especies de hongos hialinos y feoides se describen cada vez con mayor frecuencia como causantes de micosis, y de ellos trata este apartado.

Infecciones por *Fusarium* spp.

Etiología y epidemiología

Fusarium spp. tienen una distribución mundial y abundan en el medio ambiente. Forman parte de la flora de suelos orgánicos, así como de las plantas. Son patógenos para algunas especies vegetales, por lo que pueden causar graves pérdidas agrícolas. Los animales y los seres humanos se colonizan accidentalmente y, en ocasiones, desarrollan infecciones que varían desde micosis superficiales de poca importancia a infecciones diseminadas profundas de mal pronóstico, particularmente en enfermos inmunodeprimidos. En algunos países como EE. UU. y Brasil es la segunda causa de micosis oportunistas por hongos filamentosos tras *Aspergillus* spp. En España, *Fusarium* spp. podrían causar hasta el 5% de los casos de infecciones profundas por hongos filamentosos. Algunas especies de *Fusarium* son capaces de producir metabolitos tóxicos, las micotoxinas, que

originan enfermedades veterinarias y humanas, como las producidas por la toxina *Trichotecene*, que se encuentra en la lista de sustancias que podrían emplearse como arma biológica.

Cuadro clínico

Las infecciones por *Fusarium* se clasifican en superficiales, subcutáneas o sistémicas. Las superficiales afectan a la piel, las faneras y la córnea, y también se han descrito casos de otitis externas y sinusitis. Generalmente, se producen en zonas que han sido colonizadas por el hongo o por pequeños traumatismos producidos con objetos portadores de conidias. Asimismo, el hongo puede colonizar vendas, soluciones, cremas hidratantes o desinfectantes, que originan la infección cuando son aplicados sobre la piel del enfermo. En ocasiones, la infección superficial se acompaña de prurito e inflamación, que parecen estar causadas por toxinas secretadas por el microorganismo. En inmunodeprimidos se han descrito infecciones cutáneas diseminadas, que se producen desde un foco cutáneo primario, o como manifestación secundaria de una micosis sistémica. No obstante, la infección superficial más frecuente por estas especies es la onicomicosis, que suele producirse tras un traumatismo que daña la capa de quitina de la uña. *Fusarium oxysporum* es la especie de este género que se aísla con más frecuencia en estas micosis.

Las infecciones corneales se relacionan con lesiones traumáticas, con conjuntivitis alérgicas y con colonizaciones de lentes de contacto o soluciones oftalmológicas. En 2005 y 2006 se produjo un brote de infección conjuntival por *Fusarium solani* asociado a la utilización de un lote de una marca de solución limpiadora de lentes de contacto contaminada por este microorganismo. Se describieron cientos de casos en varios países. Alrededor del 5% de los casos evolucionaron hacia una endoftalmitis y requirieron limpieza quirúrgica para controlar la infección.

Las infecciones subcutáneas se producen por traumatismos con objetos inanimados o con plantas. También se han descrito sin antecedentes de traumatismo, en enfermos inmunodeprimidos con colonización cutánea por estas especies. En estos casos se han observado lesiones ulcerativas, por las que las estructuras fúngicas han alcanzado el tejido subcutáneo. En zonas

tropicales y subtropicales se han implicado en micetomas, principalmente *F. solani*.

Las infecciones sistémicas afectan a enfermos críticos o inmunodeprimidos, por lo que, con el aumento de este tipo de pacientes, se ha producido un incremento de las infecciones diseminadas por *Fusarium*. Los principales factores de riesgo son la neutropenia, el uso de glucocorticoides, la enfermedad de injerto contra receptor en enfermos trasplantados, la diálisis, las intervenciones de neurocirugía y la colonización de prótesis cardíacas o de otros dispositivos cardiovasculares. El pronóstico es malo y pocos enfermos sobreviven, con cifras de mortalidad cercanas al 90%. Se han descrito brotes de infección asociados a duchas, fondos de depósitos de agua y plantas decorativas contaminadas por *Fusarium*. En algunos enfermos, la infección diseminada se produce tras una infección cutánea o subcutánea, pero lo habitual es que se inhalen las conidias del hongo, con el consiguiente cuadro respiratorio y posterior diseminación, o que se colonice un catéter vascular y que este sea el origen de la infección profunda. La diseminación suele afectar a varios sistemas, en especial del SNC y cutánea. La afección cutánea es característica, con pápulas o máculas dolorosas múltiples, de aspecto eritematoso, cuya parte central se aclara paulatinamente hasta necrosarse y ulcerarse. Las especies que se aíslan con más frecuencia como causa de infecciones sistémicas son *F. solani*, *F. oxysporum*, *F. verticillioides* y *F. proliferatum.* Otras especies se han aislado excepcionalmente en infecciones en humanos.

Diagnóstico

Fusarium spp. son contaminantes habituales de laboratorio y pueden colonizar el ser humano, por lo que el diagnóstico de la infección por estas especies no es sencillo. Habitualmente, el diagnóstico sólo puede confirmarse si se observa el hongo o se cultiva en muestras estériles. En infecciones diseminadas, los hemocultivos son positivos en más de la mitad de los casos. En enfermos inmunodeprimidos, con fiebre y cultivos de esputo u orina positivos para *Fusarium*, puede iniciarse el tratamiento antifúngico sin esperar la confirmación de la infección, dado su mal pronóstico.

El examen microscópico directo de las muestras clínicas no sirve para la identificación de las especies de *Fusarium.* La identificación tradicional se basa en el cultivo del microorganismo. Las especies de este hongo filamentoso crecen en pocos días, en medios habituales, con colonias peludas de color blanco, anaranjado, rosa o morado, según la especie. La identificación se realiza mediante visión microscópica, con detección de las micro- y macroconidias fusiformes, características de cada especie. La identificación definitiva se realiza secuenciando fragmentos del DNA ribosómico y del gen del factor de elongación 1-α. También es fiable la identificación mediante espectrofotometría MALDI-TOF.

Algunos centros han implantado técnicas de detección de componentes fúngicos en muestras clínicas como el β-glucano en suero de enfermos y la detección de DNA fúngico mediante PCR que se usan en combinación de los métodos diagnósticos convencionales. La detección de glucano es una técnica panfúngica, por lo que no confirma la presencia de *Fusarium*, aunque sí que ayuda a iniciar el tratamiento precozmente.

Tratamiento

El tratamiento médico de estas infecciones suele ser ineficaz en la mayoría de los casos. En los cuadros superficiales o subcutáneos, la limpieza quirúrgica resulta curativa. Si esta no puede realizarse, el éxito de la terapia antifúngica es variable, según el grado de afección y el estado basal del enfermo. En las infecciones diseminadas en enfermos neutropénicos, la corrección de la enfermedad subyacente es más importante que el tratamiento antifúngico. Si el enfermo no puede salir de su estado de inmunodepresión, la muerte se produce en la mayoría de los casos. Además, la mayoría de las especies de *Fusarium* muestran sensibilidad disminuida o resistencia *in vitro* a todos los antifúngicos sistémicos. Voriconazol y posaconazol están indicados en las infecciones graves por *Fusarium* como tratamientos de primera línea y han resultado eficaces en algunos casos, pero debe indicarse que hay cepas de estas especies parecen ser resistentes *in vitro* a los triazoles. Anfotericina B es activa *in vitro* frente a un porcentaje de cepas (30%-50% según la especie). Las equinocandinas parecen ser ineficaces. El isavuconazol tiene actividad frente a algunas cepas, pero no hay datos de su eficacia clínica. Dado su mal pronóstico, en

caso de una infección diseminada, pueden intentarse tratamientos combinados con dos fármacos antifúngicos o con inmunomoduladores.

Infecciones por *Scedosporium*

Etiología y epidemiología

El género *Scedosporium* ha sido reclasificado en los últimos años, gracias a la utilización de las nuevas técnicas de taxonomía molecular. Estos microorganismos son hongos filamentosos pigmentados. El género *Scedosporium* está formado por microorganismos que se reproducen asexualmente y sexualmente. Las formas con reproducción sexual se llaman *Pseudallescheria*. Tras la reclasificación, *S. apiospermum* se ha dividido en un conjunto de especies *(Scedosporium apiospermum complex)*, entre las que se encuentran tres que causan infecciones en humanos: *Scedosporium boydii (Pseudallescheria boydii), Scedosporium apiospermum (Pseudallescheria apiosperma)* y *Scedosporium aurantiacum.* Por otra parte, *Scedosporium prolificans* ha sido renombrado y se conoce como *Lomentospora prolificans.* En este apartado se revisarán las infecciones causadas por estas especies, que son conocidas como scedosporiosis y por sinónimos como *seudalesqueriasis, alesqueriosis, alesqueriasis, petrielidiosis* y *monosporiosis.*

Las especies incluidas dentro del complejo *S. apiospermum* son hongos filamentosos ubicuos de distribución mundial, aunque es más habitual en áreas de clima subtropical. Es flora habitual del suelo, alcantarillas, aguas estancadas y residuales, estiércol y vegetales. Parece que las actividades agrícolas y la polución industrial ayudan a su difusión en el medio ambiente. Puede causar infecciones en animales como abscesos subcutáneos en perros y caballos. *S. aurantiacum* parece tener una distribución más limitada a países de clima templado y puede colonizar el tracto respiratorio de personas y animales. Además, recientemente se ha implicado en infecciones en enfermos con fibrosis quística.

Lomentopora prolificans es un hongo poco frecuente, aunque se ha aislado en muestras de suelo, aguas residuales y vegetales en países de clima templado, como países del sur de Europa, California y Australia.

Cuadro clínico

Ambas especies pueden colonizar superficies, conductos o cavidades corporales. El ser humano puede inhalar o inocularse sus esporas de forma accidental, como lesiones producidas por pinchazos con plantas, contaminación de heridas con tierra o agua contaminada. En los tejidos origina necrosis y abscesos, y causa infecciones diseminadas en enfermos inmunodeprimidos. En España podría causar hasta el 10% de las infecciones profundas por hongos filamentosos. Se especula con la posibilidad de que pueda ser flora ambiental hospitalaria. En la tabla 279-2 se incluyen las entidades clínicas atribuidas a estas especies.

Tabla 279-2

Cuadros clínicos descritos en las infecciones por las especies incluidas en el complejo *Scedosporium apiospermum* y por *Lomentospora prolificans*

Scedosporium apiospermum complex	
Colonización	Oído externo Bola fúngica pulmonar o paranasal Traqueobronquial, especialmente en pacientes con fibrosis quística Implicación en enfermedades alérgicas y en exacerbaciones asmáticas o crisis en fibrosis quísticas Neumonía broncopulmonar alérgica
Infecciones focales asociadas a inoculación traumática	Dermatomicosis Onicomicosis Otitis externa Micetoma Infecciones subcutáneas postraumáticas Artritis u osteomielitis postraumáticas Queratomicosis
Infecciones profundas en pacientes inmunodeprimidos	Sinusitis Neumonía y otras infecciones pleuropulmonares Meningitis, paquimeningitis espinal y abscesos intracraneales Endoftalmitis Endocarditis Enfermedad diseminada con afectación multiorgánica
Lomentospora prolificans	
Colonización	Oído externo Traqueobronquial Heridas Bola fúngica pulmonar y paranasal
Infecciones focales	Artritis y osteomielitis Queratomicosis Onicomicosis Infecciones de herida quirúrgica

Infecciones profundas	Endoftalmitis hematógena en usuarios de drogas por vía parenteral Endocarditis sobre válvula natural o protésica Neumonía Enfermedad diseminada con afectación multiorgánica, especialmente del sistema nervioso central

La inoculación traumática de conidias del hongo origina infecciones localizadas subagudas y progresivas. En inmunocompetentes se han descrito infecciones de huesos, de articulaciones, del globo ocular y del cerebro, pero sin duda lo más habitual es la infección del tejido subcutáneo (v. tabla 279-2). En algunas zonas de África, *S. boydii* es la causa más frecuente de micetoma. Además de las infecciones por inoculaciones traumáticas, se han comunicado casos asociados a intervenciones quirúrgicas, al uso de drogas por vía parenteral y a inyecciones intraarticulares de glucocorticoides.

La inhalación de esporas puede originar enfermedades alérgicas, así como bolas fúngicas en cavidades preexistentes. También se han asociado a exacerbaciones asmáticas y a crisis de insuficiencia respiratoria en pacientes con fibrosis quística. Se ha asociado a casos con síndromes alérgicos, incluso se ha descrito una nueva entidad, la neumonía broncopulmonar alérgica por *Scedosporium*, similar clínicamente a la aspergilosis broncopulmonar alérgica. Asimismo, se han descrito sinusitis invasoras en enfermos inmunocompetentes. La inhalación de grandes cantidades de esporas puede producir neumonías, en algún caso necrosantes, que a veces se diseminan hacia el SNC.

En enfermos inmunodeprimidos, la infección por estas especies es un cuadro grave, con elevadas tasas de mortalidad. Suele afectar a neutropénicos, trasplantados y enfermos con sida o con enfermedad granulomatosa crónica. Predominan las infecciones pulmonares, pero es frecuente encontrar infecciones diseminadas. Otras complicaciones habituales son los abscesos cerebrales, los subcutáneos y los miocárdicos. También pueden producirse endocarditis y endoftalmitis como complicaciones locales. Además, *L. prolificans* ha sido implicado en brotes nosocomiales de infección diseminada en pacientes inmunodeprimidos,

generalmente hematológicos. La adquisición del hongo se produjo por inhalación o por colonización de catéteres.

Diagnóstico

El examen directo de los tejidos permite observar hifas que son indistinguibles de las de otras especies fúngicas. Es necesario el cultivo para una identificación definitiva. La identificación se realiza por técnicas microscópicas y macroscópicas, pero debe confirmarse mediante la secuenciación de fragmentos de DNA o técnicas de MALDI-TOF.

Los hemocultivos suelen ser negativos en las infecciones diseminadas por las especies del complejo *S. apiospermum*, mientras que *L. prolificans* se aísla en hemocultivos hasta en un 70% de los pacientes con infección diseminada por esta especie. No se dispone de técnicas diagnósticas serológicas específicas. La detección sérica de β-glucano es positiva en estos enfermos, aunque no es una técnica específica de estas micosis. También se han desarrollado técnicas diagnósticas basadas en la amplificación de ácidos nucleicos (PCR en tiempo real), que tienen utilidad en muestras clínicas.

Tratamiento

En las infecciones localizadas es necesario el drenaje quirúrgico, ya que la respuesta a los fármacos antifúngicos no es del todo satisfactoria. En enfermos con inmunodepresión profunda la respuesta es escasa, por lo que las infecciones diseminadas suelen ser mortales si no se recupera el sistema inmunitario.

Estas especies son muy resistentes a los antifúngicos. *L. prolificans* es un hongo multirresistente, *S. apiospermum*, *S. boydii* y *S. aurantiacum* también son poco sensibles, aunque el voriconazol presenta actividad frente a dos terceras partes de los microorganismos. El posaconazol, el isavuconazol y la anfotericina B también son activos frente algunas cepas, así como la micafungina y la anidulafungina. El voriconazol se considera el tratamiento de elección, con anfotericina B liposómica y posaconazol como alternativas. En ocasiones se han empleado tratamientos combinados de dos o más antifúngicos, incluyendo equinocandinas, pero no existen datos suficientes para recomendar su utilización en todos los casos.

Las infecciones diseminadas por *S. prolificans* no responden a los antifúngicos disponibles. En algunos casos, las combinaciones de voriconazol o itraconazol con terbinafina (500 mg/día p.o.) han dado buenos resultados y debe resaltarse que estas combinaciones muestran actividad *in vitro* contra este microorganismo. También se han ensayado combinaciones con factores estimulantes de colonias de granulocitos o con fármacos antiparasitarios como la miltefosina. Recientemente, un nuevo antifúngico, olorofim (F901318), que actúa inhibiendo la síntesis de ácidos nucleicos fúngicos, ha mostrado actividad antifúngica *in vitro* y ha sido utilizado en algunos casos de infección por este hongo.

Otras hialohifomicosis y feohifomicosis

Etiología y epidemiología

Las hialohifomicosis se definen como infecciones de tejidos causadas por hongos que tienen hifas hialinas no pigmentadas. La faeohifomicosis son las infecciones producidas por hongos de paredes gruesas y pigmentadas, aquellos que se conocen con el nombre de *hongos negros*, *feoides* o *dematiáceos*. Dentro de las hialohifomicosis podría incluirse cualquier infección por hongos hialinos como la aspergilosis o las fusariosis. Sin embargo, para evitar confusiones, el término *hialohifomicosis* se reserva para hacer referencia a las micosis por hongos hialinos de escasa prevalencia, que no se incluyen dentro de entidades clínicas definidas. En la actualidad, dentro de la hialohifomicosis se cuentan las infecciones por hongos de los géneros *Acremonium*, *Beauveria*, *Paecilomyces*, *Penicillium*, *Scopulariopsis*, *Neurospora*, *Chrysosporium*, *Anixiopsis*, *Arthrographis*, *Chaetoconidium* y algunas especies más, cuya lista se amplía año tras año, conforme se describen más especies capaces de causar micosis, generalmente en pacientes inmunodeprimidos.

Por otra parte, la feohifomicosis es la infección tisular por hongos feoides, que no se incluyen en entidades clínicas bien definidas. Infecciones fúngicas como los micetomas, la cromoblastomicosis, la tiña negra o la piedra negra son micosis producidas por hongos feoides, pero no se consideran feohifomicosis, ya que tienen unas características clínicas e histológicas bien definidas. Las especies que con más frecuencia causan

esta infección son *Bipolaris, Curvularia, Exserohilum, Rhinocladiella, Exophiala, Cladophialophora, Acrophialophora* y *Alternaria.*

Los hongos que originan estas micosis son saprofitos habituales del medio ambiente, aislados en muestras de tierra, plantas y alimentos. La colonización del ser humano es frecuente, por lo que en zonas templadas y con bajo nivel de higiene es habitual que causen infecciones cutáneas y subcutáneas. Las infecciones profundas afectan a personas que presentan factores que favorecen la infección.

La infección en humanos se produce por inoculación traumática o por inhalación. No son microorganismos virulentos, por lo que las defensas del organismo deben estar dañadas para que el microorganismo pueda prevalecer, sin ser destruido por el sistema inmunitario. Lesiones en la piel y alteraciones en la inmunidad inespecífica o en la específica son las condiciones favorecedoras más frecuentes. En algunos casos se han descrito infecciones en personas inmunocompetentes, como los abscesos cerebrales por *Cladophialophora bantiana* o por *Rhinocladiella mackenziei.* Los laboratorios que trabajen con este microorganismo deben seguir estrictas medidas de seguridad, correspondientes a los microorganismos del grupo 3 según las normas de bioseguridad internacionales.

Cuadro clínico

Las hialohifomicosis y las faeohifomicosis constituyen un grupo de infecciones extremadamente heterogéneo. Se han descrito infecciones cutáneas y profundas, localizadas y diseminadas. En el caso de las hialohifomicosis, las descripciones clínicas más frecuentes son las lesiones postraumáticas, las infecciones tras implantación protésica, las queratitis y las infecciones diseminadas en enfermos inmunodeprimidos. En las faeohifomicosis se han descrito tres cuadros predominantes: absceso cerebral, abscesos subcutáneos y sinusitis alérgica intrínseca, aunque cada vez son más numerosos los casos de infecciones diseminadas en pacientes debilitados.

Diagnóstico

El diagnóstico se realiza mediante la observación del hongo en muestras procedentes de las lesiones. El cultivo y la identificación ayudan, pero

como muchos de estos microorganismos son contaminantes de laboratorio y pueden colonizar el cuerpo del ser humano, un cultivo positivo debe interpretarse con reservas, hasta que exista una confirmación de la infección por estudios radiológicos, anatomopatológicos o clínicos. No obstante, si se aíslan en muestras presuntamente estériles procedentes de un enfermo con síntomas de infección fúngica, debe iniciarse tratamiento de inmediato.

La identificación definitiva de la especie causante debe realizarse mediante técnicas de secuenciación de ácidos nucleicos. Se recomienda hacer estudio de sensibilidad en las cepas aisladas de casos de micosis invasoras, ya que la sensibilidad a los antifúngicos de muchas de estas especies no es predecible.

Tratamiento

Debe individualizarse según el cuadro clínico y la gravedad del enfermo. En infecciones superficiales puede realizarse limpieza quirúrgica y/o tratamiento antifúngico. En las micosis localizadas la cirugía suele ser curativa. En las micosis sistémicas debe emplearse anfotericina B liposomal a altas dosis o voriconazol parenteral. La mortalidad en esta clase de infecciones es muy elevada, por lo que muchos expertos aconsejan la terapia combinada con dos antifúngicos y la administración de inmunomoduladores que ayuden a recuperar el sistema inmunitario del enfermo. Se han comunicado curaciones con combinaciones de anfotericina B más fluorocitosina, más triazoles o más equinocandinas, y también de voriconazol más terbinafina o más equinocandinas.

Bibliografía especial

Arendrup MC, Boekhout T, Akova M, Meis JF, Cornely OA, Lortholary O, et al. ESCMID/ECMM joint clinical guideline for the diagnosis and management of rare invasive yeast infections. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20(Suppl 3):76–103.

Chowdhary A, Meis JF, Guarro J, de Hoog GS, Kathuria S, Arendrup MC, et al. ESCMID/ECMM joint clinical guidelines for the diagnosis and management of systemic phaeohyphomycosis: diseases caused by black fungi. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20(Suppl 3):47–75.

Nucci M, Anaissie E. Fusarium infections in immunocompromised patients. *Clin Microbiol Rev*. 2007;20:695–704.

Queiroz-Telles F, Fahal AH, Falci DR, Caceres DH, Chiller T, Pasqualotto AC. Neglected endemic mycoses. *Lancet Infect Dis*. 2017;17(11):e367–e377.

Tortorano AM, Richardson M, Roilides E, van Diepeningen A, Caira M, Munoz P, et al. ESCMID & ECMM joint guidelines on diagnosis and management of hyalohyphomycosis: Fusarium spp., Scedosporium spp., and others. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20(Suppl 3):27–46.

Bibliografía general

Alastruey-Izquierdo A, Alcazar-Fuoli L, Rivero-Menéndez O, et al. Molecular Identification and Susceptibility Testing of Molds Isolated in a Prospective Surveillance of Triazole Resistance in Spain (FILPOP2 Study). *Antimicrob Agents Chemother*. 2018;62(9): pii: e00358-18.

Bennet JE, Dolin R, Blaser MJ. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 9th ed. Mycosis Section. Philadelphia: Elsevier; 2020: p.3082-269.

Cillóniz C, Dominedò C, Álvarez-Martínez MJ, Moreno A, García F, Torres A, et al. Pneumocystis pneumonia in the twenty-first century: HIV-infected versus HIV-uninfected patients. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2019;17(10):787–801.

Clemente WT, Pierrotti LC, Abdala E, Morris MI, Azevedo LS, López-Vélez R, et al. Recommendations for Management of Endemic Diseases and Travel Medicine in Solid-Organ Transplant Recipients and Donors: Latin America. *Transplantation*. 2018;102:193–208.

Cornely OA, Alastruey-Izquierdo A, Arenz D, Chen SC, Dannaoui E, Hochhegger B, et al. Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Lancet Infect Dis*. 2019: 19(12):e405-e421.

European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs Version 9.0, valid from 2018-02-12. Disponible en: http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/AFST/Clinical_breakpoints/Antifungal_breakpoints_v_9.0_180212.pdf (Acceso el 20 de enero de 2020.)

Fahal AH, Suliman SH, Hay R. Mycetoma: The Spectrum of Clinical Presentation. *Trop Med Infect Dis*. 2018;3(3): pii: E97. doi: 10.3390/tropicalmed3030097.

Garcia-Vidal C, Alastruey-Izquierdo A, Aguilar-Guisado M, Carratalà J, Castro C, Fernández-Ruiz M, et al. Executive summary of clinical practice guideline for the management of invasive diseases caused by Aspergillus: 2018 Update by the GEMICOMED-SEIMC/REIPI. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2019;37(8):535–541.

Fishman JA, Gans H. AST Infectious Diseases Community of Practice. Pneumocystis jiroveci in solid organ transplantation: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant*. 2019;33(9):e13587.

Iribarren JA, Rubio R, Aguirrebengoa K, Arribas JR, Baraia-Etxaburu J, Gutiérrez F, et al. Prevention and treatment of opportunistic infections and other coinfections in HIV-infected patients: May 2015. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2016;34(8):516.e1–516.e18.

Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Disponible en: https://files.aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/Adult_OI.pdf (Acceso el 19 de marzo de 2020.)

Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2016;62(4):e1–50.

Patterson TF, Thompson 3rd GR, Denning DW, Fishman JA, Hadley S, Herbrecht R, et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2016;63(4):e1–e60.

Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis*. 2008;46:1813–1821.

Petrikkos G, Skiada A, Drogari-Apiranthitou M. Epidemiology of mucormycosis in Europe. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20(Suppl 6):67–73.

Ullmann AJ, Aguado JM, Arikan-Akdagli S, Denning DW, Groll AH, Lagrou K, et al. Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. *Clin Microbiol Infect*. 2018;24(Suppl 1):e1–e38.

PARTE III

Infecciones causadas por parásitos

J. M.ª Miró Meda

P. L. Alonso Fernández
Q. Bassat
M. Gállego Culleré
J. E. García Sánchez
J. Gascón Brustenga
R. López-Vélez Pérez
J. Mas Capó
J. M. Mascaró Galy
J. M.ª Miró Meda
M.ª A. Moreno Camacho
J. Muñoz Gutiérrez
F. F. Norman
A. Picado de Puig
M. J. Pinazo Delgado
G. A. Sierra Romero
F. Torrico
M.ª E. Valls Lolla
J. E. Vidal Bermúdez
T. Vinuesa Aumedes

Capítulo 280: Infecciones causadas por protozoos, helmintos y ectoparásitos

Capítulo 281: Amebiasis. Infecciones causadas por amebas de vida libre

Capítulo 282: Infecciones intestinales causadas por protozoos y tricomoniasis
Capítulo 283: Leishmaniasis
Capítulo 284: Tripanosomiasis
Capítulo 285: Toxoplasmosis
Capítulo 286: Malaria y babesiosis
Capítulo 287: Infecciones causadas por nematodos intestinales y cestodos
Capítulo 288: Esquistosomiasis y otras infecciones causadas por trematodos
Capítulo 289: Filariasis e infecciones relacionadas. Otras infecciones causadas por nematodos tisulares
Capítulo 290: Sarna, pediculosis y otras infecciones causadas por artrópodos

280

Infecciones causadas por protozoos, helmintos y ectoparásitos

J.E. García Sánchez

Etiología

Las enfermedades parasitarias están producidas por protozoos, helmintos y ectoparásitos, grupos que engloban a multitud de organismos eucariotas, unicelulares o pluricelulares, genéticamente y taxonómicamente muy diversos. Constituyen un importante problema de salud pública mundial. Su prevalencia es mayor en los países del tercer mundo, donde afectan a millones de personas al estar ligadas a la pobreza y a condiciones sociosanitarias precarias. En los países desarrollados, su incidencia va en aumento por los casos importados y por el incremento de pacientes inmunodeprimidos.

Epidemiología

Las infecciones por protozoos son muy frecuentes, ocasionan importantes repercusiones en la salud, y algunas, elevada mortalidad. En su mayor parte son zoonosis, con excepciones como las producidas por amebas de vida libre (*Acanthamoeba* spp., *Balamuthia mandrillaris, Naegleria fowleri, Sappinia diploidea*), *Plasmodium* humanos, *E. histolytica* y *Trichomonas vaginalis.*

El mecanismo de transmisión directo es infrecuente y, cuando ocurre, puede ser por contacto (oxiuros), venéreo (*T. vaginalis, E. histolytica* en homosexuales), por inhalación (amebas de vida libre), transplacentario (*T. gondii* y *T. cruzi,* e infrecuentemente *Plasmodium* spp.), en el parto *(T. vaginalis)* o por transfusiones y trasplantes de órganos (*T. gondii* y *T. cruzi*, excepcionalmente *Plasmodium* spp.).

El contagio indirecto es el más frecuente. La transmisión fecal-oral a través del agua y los alimentos contaminados constituye la vía de adquisición de *Cryptosporidium* spp., *E. histolytica, o T. gondii,* entre otros. Algunos, como *T. gondii* y *Sarcocystis* spp. (la forma entérica), pueden contagiarse además por la ingestión de carne con quistes. Se transmiten por vectores, en ciclo propagativo, por ejemplo, *Babesia* spp. (garrapatas), *Leishmania* spp. (mosca de la arena), *Plasmodium* spp. (mosquitos) o *T. cruzi* (chinches).

La predisposición del paciente depende de factores genéticos (la ausencia del factor Duffy determina, generalmente, resistencia a *Plasmodium vivax*), inmunitarios (toxoplasmosis encefálica y sida), edad (*G. intestinalis* e infancia), profesión (*B. coli* y relación con cerdos), viajes a zonas endémicas (amebiasis), condiciones socioeconómicas (enfermedad de Chagas y medio rural) y hábitos de vida (prácticas homosexuales y *E. histolytica*).

Muchas de las protozoosis más frecuentes y graves se distribuyen por zonas tropicales y subtropicales en países en desarrollo. El clima y los factores geográficos determinan el reservorio animal, la existencia de vectores y la supervivencia del patógeno en el ambiente. La emigración, el turismo, el retorno de trabajadores de zonas endémicas y las adopciones

internacionales explican la mayoría de los casos que se ven en zonas indemnes. La facilidad en la movilidad geográfica y la existencia de vectores adecuados justifican la aparición de casos de transmisión autóctona de enfermedades erradicadas y de paludismo en Europa. El cambio climático y el transporte global permiten el aumento de la extensión geográfica de los vectores. Las parasitosis de transmisión fecal-oral se favorecen por la pobreza, el bajo nivel educativo, el pobre saneamiento (suministro hídrico no seguro, carencias en la evacuación de excretas) y la utilización de aguas fecales para riego y abonado. Los ambientes cerrados facilitan la transmisión de estas enfermedades digestivas.

El reservorio de los nematodos intestinales es el ser humano, eliminan los huevos con las heces [no *Enterobius vermicularis* (oxiuros)] al medio ambiente donde maduran para hacerse infectantes. En los oxiuros, el mecanismo de transmisión es a través de las manos del parasitado (es frecuente la autoinfestación), los fómites y el ambiente. Otros se transmiten por ingestión de alimentos, agua o tierra con huevos maduros, y las uncinarias (*Ancylostoma duodenale, A. ceylanicum, A. braziliense, A. caninum* y *Necator americanus*), a través de la piel, por la que penetran las larvas filariformes del suelo. El reservorio de los nematodos tisulares es animal y el mecanismo de transmisión es por ingesta de tejidos con larvas (*Anisakis* spp., *Trichinella* spp.) o huevos (*Toxocara* spp.), o bien por invasión a través de la piel (*Ancylostoma* spp.).

Salvo en el caso de *Dirofilaria* spp., el reservorio de las filarias es humano, posiblemente exclusivo (como en *Loa loa, Mansonella perstans, Onchocerca volvulus, Wuchereria bancrofti*) o compartido. La transmisión de *Dracunculus medinensis* se realiza por ingestión de copépodos con el agua de bebida, y el resto por dípteros hematófagos.

Entre los cestodos, *T. saginata, T. solium* y *T. asiatica* tienen como huésped definitivo al ser humano y como intermediarios a los bóvidos (la primera) y los cerdos (las otras dos). El contagio se realiza al ingerir carne o vísceras infectadas de estos animales. La cisticercosis se produce por exposición (ingestión o regurgitación) de huevos de *T. solium.* Los huéspedes definitivos de *Hymenolepis* spp. son el ser humano y los roedores, que se infectan al ingerir los intermediarios, artrópodos. El reservorio de *Diphyllobothrium* spp. está constituido por mamíferos y aves piscívoras como huéspedes definitivos y por ciertas especies de peces como

intermediarios. El contagio se realiza por la ingestión de peces. *Echinococcus granulosus* y otros *Echinococcus* tienen como reservorio a cánidos, huéspedes definitivos, y a herbívoros, hospedadores intermediarios.

Entre los trematodos, el reservorio de *Schistosoma* spp. es el ser humano, hospedador definitivo, y los caracoles, intermediarios. El contagio es transcutáneo a partir del agua. En *Fasciola* spp., el hospedador definitivo son los herbívoros, accidentalmente el ser humano, y los intermediarios son algunos caracoles. Se adquiere por la ingestión de plantas acuáticas con metacercarias enquistadas. *Paragonimus* spp. tiene como reservorio el ser humano y animales piscívoros (huéspedes definitivos), caracoles (primer hospedador intermediario) y crustáceos (segundo hospedador intermediario), y la ingestión de estos últimos es el mecanismo de transmisión. *Clonorchis sinensis* tiene como reservorio el ser humano y animales piscívoros (huéspedes definitivos), caracoles (primer hospedador intermediario) y peces (segundo hospedador intermediario), y la ingestión de estos últimos es el mecanismo de transmisión. Este patrón epidemiológico es seguido por otros trematodos de ciclo acuático.

Las helmintiasis son más frecuentes en las zonas tropicales y subtropicales, en países en desarrollo y en el medio rural. El clima permite la existencia de huéspedes intermediarios y vectores. La pobreza dificulta el acceso al agua potable y condiciona carencias en la evacuación de excretas, que se utilizan como abono en muchos países. Los hábitos de comer carne, pescado o crustáceos crudos o mal cocidos favorecen la transmisión de algunas helmintiasis, como también la carencia de recursos, que condiciona ir descalzo. Las helmintiasis son más frecuentes en niños.

Patogenia

Los *protozoos* aceden al huésped por distintas vías, oral, sexual, por inhalación, por contacto o por inoculación de artrópodos, y se localizan en él según su tropismo. Algunos viven y se multiplican fuera de las células, y otros pueden o deben hacerlo dentro de ellas. Su patogenicidad está relacionada con la capacidad de invasión, la acción celular, la producción de sustancias nocivas, la inducción de respuesta inmunológica, la dosis infectante y la localización de la infección.

Todos los protozoos son capaces de invadir a distancia, salvo los intestinales (excepto *Entamoeba histolytica*) y los genitales.

Los protozoos intracelulares, tras multiplicarse, destruyen las células: *Plasmodium* spp. y *Babesia* spp., los hematíes; *Leishmania* spp., los macrófagos; *Toxoplasma gondii* y *Trypanosoma cruzi*, multitud de tipos celulares, y *Blastocystis hominis*, *Cryptosporidium* spp., *Cyclospora cayetanensis* y *Cystoisospora (Isospora) belli*, las células epiteliales intestinales.

T. gondii y *Leishmania* spp. viven en el fagosoma (vacuola parasitófora) y bloquean la formación del fagolisosoma. *Leishmania* spp. resiste a la fagocitosis por los neutrófilos. *E. histolytica* es capaz de destruir células directamente y por inducción de apoptosis. Otros producen cambios celulares que alteran la fisiología, como *Giardia intestinalis. Balantidium coli* y *E. histolytica*, y generan enzimas hidrolíticas que contribuyen a su acción citolítica y a la lesión tisular. La destrucción celular da lugar a la liberación de sustancias tóxicas (*Plasmodium* spp.).

La respuesta inmunológica frente a los protozoos es compleja. Suele ser insuficiente en el control de la infección y de las reinfecciones. En los extracelulares es humoral, con implicación de los neutrófilos. En los intracelulares es celular, con intervención de macrófagos activados y CD8 citotóxicos. Es mixta en los parásitos intracelulares facultativos. Los protozoos suelen producir infecciones crónicas. Las agudas se relacionan, generalmente, con inmunodeficiencia del paciente. La predisposición individual es muy importante.

Los *helmintos* penetran por distintas vías: oral, cutánea o por inoculación de artrópodos. Muestran diferentes tropismos que permiten la consecución de su ciclo biológico; hay helmintos digestivos, tisulares, hemáticos o linfáticos. Salvo en contadas especies, *Strongyloides stercoralis*, no son capaces de multiplicarse en el ser humano y necesitan varios hospedadores. Su patogenicidad se debe al consumo de nutrientes, efectos mecánicos (irritativos, de ocupación, traumáticos y obstructivos), la liberación de productos tóxicos y la respuesta del hospedador.

Los mecanismos inmunes son muy importantes en la patogenia de las helmintiasis para dar lugar a una respuesta inmunológica humoral y celular. La primera, de los tipos Th2 y Treg, es compleja y antiinflamatoria, los antígenos inducen la síntesis de IL-4, IL-13 e IL-5 responsables de la producción de IgE (IL-4 e IL-13) y eosinófilos. Producen reacciones de hipersensibilidad de tipo 1 o anafilácticas, leves como las provocadas por la migración de algunos nematodos o graves como el *shock* anafiláctico por la rotura de un quiste hidatídico. La inmunidad celular (hipersensibilidad de tipo 4) es responsable de los granulomas y fibrosis que aparecen en algunas helmintiasis, que tienden a aislar el parásito, como en la triquinosis, la hidatidosis o la esquistosomiasis, y que pueden llegar a calcificarse. Entre los factores favorecedores dependientes del paciente, la inmunodeficiencia celular se correlaciona con la aparición de hiperinfestación por *S. stercoralis*. Las parasitosis por helmintos pueden tener un curso grave.

Existe una gran variedad de *artrópodos* que ocasionan molestias y acciones nocivas al ser humano: alergias respiratorias, dermatitis de contacto, dermatitis y otras lesiones por picadura, a veces como vehículos de agentes infecciosos. Sin embargo, son pocas las especies que pasan gran tiempo de su vida, o toda ella, en el organismo de sus hospedadores.

Diagnóstico

La sospecha clínica y los datos epidemiológicos condicionan la petición del diagnóstico parasitológico y el proceso que ha de seguirse. Un resultado negativo no siempre excluye una infección, se deben solicitar estudios adicionales si persiste la sospecha. La eosinofilia es característica en muchas infecciones por helmintos; es una de las causas que debe considerarse.

Diagnóstico directo

En la tabla 280-1 se resumen los procedimientos parasitológicos más corrientes. En las parasitosis digestivas, la muestra habitual son las heces recién emitidas, salvo en la oxiuriasis, donde se recogen los huevos en las márgenes del ano con una cinta adhesiva transparente colocada en un porta (técnica de Graham). *G. intestinalis*, *Cryptosporidium* spp., *C. cayetanensis*, *C. belli* y *S. stercoralis* se pueden recuperar del jugo gástrico o de una biopsia duodenal. Para *Anisakis* spp., la gastroscopia es el procedimiento recomendado. Las muestras se envían rápidamente al laboratorio en un recipiente adecuado. En caso de demora, las heces se recogerán en un sistema comercial de transporte o se mezclarán con un conservante (alcohol polivinílico [PVA], Schaudinn, etc.). Para la búsqueda de antígenos o genoma, se pueden refrigerar. Si la primera muestra es negativa o si tras el tratamiento persisten los síntomas, se pueden enviar hasta dos más tomadas en días alternos; en los helmintos se suele recomendar tres muestras, ya que la eliminación de huevos y larvas es intermitente.

Tabla 280-1

Estudios y muestras más frecuentemente remitidos al laboratorio de microbiología para el diagnóstico directo de las enfermedades parasitarias

Infección	Parásito	Técnica	Muestra	Observaciones
Urinaria	*Schistosoma haematobium*	Examen en fresco	Orina	Orina de 24 h
Tracto digestivo	*Entamoeba* spp. *Blastocystis hominis* *Dientamoeba fragilis* *Balantidium coli* *Giardia intestinalis*	Microscopia: examen en fresco y tinciones Se puede realizar una concentración	Heces frescas o con conservantes sin formol	*Entamoeba histolytica* se caracteriza genómicamente
	Cryptosporidium spp., *Cystoisospora belli*, *Cyclospora cayetanensis*	Microscopia: Ziehl-Neelsen modificado, auramina, *Cystoisospora belli* y *Cyclospora cayetanensis* son autofluorescentes	Las muestras duodenales son útiles para *Giardia*, *Cryptosporidium*, *Cystoisospora*, *Cyclospora* y *Strongyloides*	
	Microsporidios	Microscopia: tinción tricrómica		
	Entamoeba histolytica	Detección de antígenos, detección de ácidos nucleicos		
	Giardia intestinalis	Detección de antígenos, detección de ácidos nucleicos		
	Cryptosporidium	Detección de antígenos, detección de ácidos nucleicos		
	Helmintos	Kato u otro método sin formol		
	Strongyloides stercoralis	Cultivo	Heces frescas	
	Enterobius vermicularis (oxiuros)	Técnica de Graham	Márgenes del ano	
Vías aéreas inferiores	*Paragonimus* spp., *Strongyloides stercoralis*, larvas de *Ascaris* spp., *Echinococcus* spp. y excepcionalmente otros parásitos oportunistas	Examen en fresco, MIF, cultivo *(Strongyloides)*	Esputo Lavado broncoalveolar Líquido pleural	El esputo puede ser adecuado para la observación de *Strongyloides* y larvas de *Ascaris*
Meningoencefalitis	*Acanthamoeba* spp., *Balamuthia mandrillaris*, *Naegleria fowleri*, *Sappinia diploidea*, *Trypanosoma brucei*, *Toxoplasma gondii*	Microscopia: examen en fresco, Giemsa Cultivo: amebas de vida libre Detección de ácidos nucleicos	Líquido cefalorraquídeo	1-2 mL
Sistémicas	*Plasmodium* spp.	Microscopia: Giemsa	Sangre y/o médula	Recorrer varias

Sistémicas	*Plasmodium* spp., *Babesia* spp., *Trypanosoma* spp., *Leishmania* spp.	Microscopia: Giemsa (extensión y gota gruesa) Detección de ácidos nucleicos Detección de antígenos	Sangre y/o médula ósea con EDTA (debe llegar al laboratorio antes de 1 h)	Recoger varias muestras durante el acceso febril o en función de la periodicidad del parásito (microfilarias)
	Microfilarias	Test de Knott	Sangre	5 mL de sangre con EDTA
	Toxoplasma gondii	Detección de ácidos nucleicos	Sangre	
Cutáneo-mucosas	*Sarcoptes scabiei*, *Demodex* spp.	Estudio morfológico Detección de ácidos nucleicos (*Sarcoptes*)	Raspado cutáneo Biopsia Pestañas (*Demodex* spp.)	
	Miasis (larvas de distintas especies de moscas), *Tunga penetrans* (pulga)	Estudio morfológico	Larvas o pulga obtenidas espontánea, quirúrgica o mecánicamente	La identificación de las larvas puede requerir un estudio genético
	Leishmania spp.	Microscopia: Giemsa Cultivo Detección de ácidos nucleicos	Biopsia Aspirado Raspado	
	Filariasis cutáneas		Pellizco cutáneo	
Genitales	*Trichomonas vaginalis*	Microscopia: examen en fresco, tinción Cultivo Detección de antígenos Detección de ácidos nucleicos	Exudado vaginal, exudado uretral	Examen en fresco sólo en mujeres, inmediato a la recogida de la muestra Escobillón en hombres, además, orina y semen
Oculares	*Toxoplasma gondii*	Detección de ácidos nucleicos	Humor vítreo o acuoso	
	Acanthamoeba spp.	Microscopia: examen en fresco, tinción Cultivo Detección de ácidos nucleicos	Raspados o biopsias corneales	Visión en fresco, tinciones y cultivo

EDTA: ácido etilendiaminotetraacético; MIF: mertiolato-yodo-formol.

En los protozoos intestinales el diagnóstico se hace por microscopia, detección de antígenos (enzimoinmunoensayo, inmunocromatografía e inmunofluorescencia directa) y reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de distintos tipos. Para ver trofozoítos viables se recurre a preparaciones en

fresco de heces recientes. Tras la concentración se realizan extensiones que se colorean con diferentes tinciones (v. tabla 280-1).

Los helmintos intestinales se diagnostican por observación directa, microscopia o cultivo. Algunos adultos y sus características son observables a simple vista; la microscopia puede ayudar a completar su caracterización (tipo de escólex o proglótides). Las heces para visualizar huevos o larvas *(S. stercoralis)* se pueden utilizar tras emulsión o enriquecimiento (la técnica de Kato-Katz permite la cuantificación). La tinción con Lugol favorece la observación. Los huevos idénticos de diferentes especies se diferencian por PCR.

En las parasitosis urinarias, la muestra es la orina. En *S. haematobium* se utiliza la de 24 h, porque la eliminación de huevos es discontinua. También es útil para la búsqueda de *T. vaginalis* en el ser humano y de *W. bancrofti*. Los parásitos se visualizan tras centrifugación. En las parasitosis genitales, las muestras habituales son el escobillón vaginal y el exudado uretral. El diagnóstico se establece por visión en fresco, preparaciones teñidas con colorantes (Papanicolaou) o anticuerpos marcados (inmunofluorescencia directa), cultivo (medio de Diamond), detección de antígeno (técnica de inmunocromatografía comercial), sonda DNA (técnica comercial) y PCR.

En las parasitosis cutáneas se realizarán raspados o biopsias y visión en el microscopio en los ectoparásitos (*Demodex* spp., *Sarcoptes scabiei*, *Tunga penetrans*), extracción de larvas en las miasis e identificación bajo lupa, pellizcos cutáneos para las filariasis cutáneas (*M. streptocerca* y *O. volvulus*), punción aspirativa con aguja fina en los oncocercomas y biopsia para la leishmaniasis cutánea y cutáneo-mucosa con extensión, y tinción de Giemsa y cultivo en medio de Novy-Nicolle-McNeal (NNN). La especiación de *Leishmania* se puede realizar con PCR.

En las parasitosis respiratorias, la muestra adecuada es el esputo matutino o el lavado broncoalveolar. Se buscan por microscopia o cultivo larvas de *A. lumbricoides*, *S. stercoralis* y uncinarias, ganchos de *E. granulosus* y huevos de *P. westermani*, que también pueden verse en el líquido pleural.

En las parasitosis tisulares por larvas de helmintos no siempre es posible hacer un diagnóstico directo. En las infestaciones por *Echinococcus* spp., el análisis del contenido del quiste permite confirmar el diagnóstico y la caracterización genómica de la especie implicada. La biopsia o la pieza

quirúrgica son las muestras que deben emplearse en la cisticercosis (fase larvaria de *T. solium* y muy raramente de *T. crassiceps*).

En la queratitis por *Acanthamoeba* spp. se utilizan raspados o biopsias corneales, y se debe hacer visión en fresco, tinciones y cultivo, si es posible PCR. La PCR en tiempo real del humor acuoso se emplea para el diagnóstico de toxoplasmosis ocular.

En las parasitosis del sistema nervioso, la muestra habitual es el LCR. En él pueden demostrarse (visión, PCR) amebas de vida libre, *T. gondii* (taquizoítos), *T. brucei* y, entre los helmintos, huevos de *P. westermani* cuando tiene una emigración atípica.

En las parasitosis sistémicas, las muestras corresponden a sangre, biopsias y aspirados (médula ósea, ganglios, LCR). Dentro de los protozoos en malaria, babesiosis, enfermedad de Chagas y enfermedad del sueño (especialmente para *T. brucei rhodesiense*), los parásitos se pueden buscar en extensiones y gota gruesa de sangre teñidas con Giemsa. En *T. brucei* y *T. cruzi* se puede hacer un enriquecimiento por la técnica del microhematocrito. La sangre se puede utilizar para cultivo de *T. gondii* en líneas celulares humanas. El aspirado de médula ósea se emplea para buscar *T. brucei* y *Leishmania* spp. por extensiones teñidas con Giemsa y en el caso de las leishmanias, que también siembran en el medio de NNN. Los aspirados ganglionares se emplean para buscar *T. brucei* (especialmente para *T. brucei gambiense*) en extensiones teñidas por Giemsa. Existen pruebas rápidas de detección antigénica en la sangre para la malaria que diferencia *P. falciparum* de otras especies y para *Leishmania* en la orina. Están comercializadas PCR en tiempo real para *Leishmania* spp., *Plasmodium* spp., *T. cruzi* y *T. gondii*, que en este caso ha demostrado su utilidad en la sangre, los tejidos y los fluidos.

En la filariasis hemática, la muestra de elección es la sangre, en *L. loa*, *Brugia* spp. y *W. bancrofti*, la microfilaremia es periódica; así, en la loiasis, la toma se hace de día, y en las otras dos, de noche; en *M. ozzardi* y *M. perstans*, en cualquier momento del día. La muestra se concentra según el test de Knott.

Diagnóstico indirecto

Se basa especialmente en la respuesta humoral. Por ello, es de utilidad valorar parámetros que indican una infección reciente, IgM, seroconversión o títulos de anticuerpos elevados normalizados. Las técnicas más utilizadas son las de inmunoenzimoanálisis. Se utilizan, entre otros, para el diagnóstico de cisticercosis, enfermedad de Chagas, esquistosomiasis, filariasis, hidatidosis, infecciones por *Toxocara*, leishmaniasis, toxoplasmosis y triquinosis. Las pruebas que ponen de manifiesto una respuesta celular están en desuso.

Tratamiento

Los antiparasitarios se dividen en relación con su espectro en antiprotozoarios, antihelmínticos y antiectoparasitarios. Algunos están incluidos en los tres grupos o se analizan con los antibacterianos (azitromicina, espiramicina, clindamicina, doxiciclina, rifampicina o cotrimoxazol) o los antifúngicos (anfotericina B o azoles). Muchos no están comercializados en todos los países y deben obtenerse como medicamentos extranjeros. La resistencia no es un fenómeno inexistente, y en algunas infecciones los antiparasitarios deben administrarse en asociación.

- *Albendazol, carbamato de benzimidazol.* Impide la polimerización de tubulina y la formación de los microtúbulos. Espectro: protozoos (p. ej., *G. intestinalis*), microsporidios (*Encephalitozoon* spp.), nematodos intestinales (*Ascaris* spp., *Capillaria* spp., *E. vermicularis, Necator americanus, S. stercoralis, Trichuris trichiura, Trichostrongylus* spp.), nematodos tisulares (*Ancylostoma* spp., *Baylisascaris procyonis, Brugia, Gnathostoma* spp., *L. loa, Toxocara* spp., *Trichinella* spp. y *W. bancrofti*), trematodos (*C. sinensis, Opisthorchis* spp.) y larvas de cestodos (*Echinococcus* spp. y *T. solium*). Ocasiona molestias digestivas, cefalea, mareos, exantemas, alopecia, leucopenia y elevación moderada de las transaminasas.
- *Amodiaquina, 4-aminoquinolina.* Actúa como la cloroquina. Espectro: *Plasmodium* spp., incluso en resistentes a cloroquina. Se usa asociada al artesunato. Produce, especialmente, trastornos gastrointestinales. Se han comunicado hepatitis y agranulocitosis.
- *Antimoniato de meglumina, antimonial pentavalente (Glucantime).* Tras ser reducido en el organismo a una forma trivalente, inhibe la tripanotión reductasa. Espectro: *Leishmania* spp. Ocasiona artralgias, mialgias, trastornos digestivos, cefaleas, debilidad, exantema, dolor en el lugar de la inyección y alteraciones electrocardiográficas. Está contraindicado en alteraciones hepáticas

graves, renales o cardíacas. Contraindicado en el primer trimestre del embarazo.

- Artemetero, artemotilo, artesunato y dihidroartemisina (artenimol), derivados de la artemisina, obtenida inicialmente de *Artemisia annua.* Son lactonas sesquiterpénicas con un puente peróxido. Se transforman en dihidroartemisina, que dentro de los hematíes se descompone liberando productos que alteran las proteínas de los plasmodios. Espectro: *Plasmodium* spp. incluido *P. falciparum* resistente (esquizonticidas hemáticos). Se deben usar en asociación con otros antipalúdicos. Producen toxicidad neurológica y prolongación del intervalo QT. Contraindicados en el primer trimestre del embarazo.
- *Atovacuona, hidroxinaftoquinona.* Inhibe el transporte electrónico mitocondrial. Espectro: *Babesia* spp. *P. jirovecii*, *T. gondii* y *Plasmodium* spp. (esquizonticida hemático y hepático), incluido *P. falciparum* resistente a la cloroquina (tratamiento y profilaxis asociado al proguanil). Ocasiona trastornos digestivos, cefalea, mareos, fiebre y astenia. Está contraindicada en la insuficiencia renal grave.
- *Bitionol, diclorodifenol.* Interfiere en la fosforilación oxidativa. Espectro: *F. hepatica* y *Paragonimus* spp. Frecuentes efectos secundarios, particularmente digestivos y cutáneos.
- *Cloroquina, 4-aminoquinolina.* Actúa en la vacuola alimentaria del parásito e interfiere en el paso del grupo hemo, tóxico para el parásito, a hemozoína, atóxica. Inhibe la hemopolimerasa. Espectro: *Plasmodium* spp. (esquizonticida hemático y gametocitocida moderado para *P. malariae*, *P. vivax* y *P. ovale*) y *E. histolytica.* Sirve como tratamiento de la malaria no producida por *P. falciparum* y en la profilaxis en zonas donde no exista *P. falciparum* resistente. Produce trastornos gastrointestinales, astenia, mareo, cefalea, visión borrosa y exantema; y prurito, en especial en individuos de etnia negra. Más infrecuentemente, trastornos neuropsiquiátricos. Hemólisis en el déficit de G-6-PD. La infusión parenteral se asocia a toxicidad cardiológica.
- *Dietilcarbamazina, derivado de la piperazina.* Hiperpolariza e inmoviliza microfilarias y las hace susceptibles al sistema

inmunitario. Es activa frente a *B. malayi, B. timori, L. loa, M. streptocerca, O. volvulus* (no adultos), *Toxocara* spp. y *W. bancrofti*. La destrucción de microfilarias produce hipersensibilidad (reacción de Mazzotti); además, ocasiona alteraciones digestivas, cefaleas, debilidad y dolores articulares. Contraindicada en el embarazo.

- *Diloxanida, dicloroacetamida.* Se desconoce el mecanismo de acción. Espectro: *E. histolytica* (acción luminar). Produce flatulencia.
- *Eflornitina, difluorometiornitina.* Inhibe la ornitina descarboxilasa. Espectro: *T. brucei gambiense*. Ocasiona trastornos digestivos, depresión medular, alopecia, pérdida auditiva y convulsiones, habitualmente reversibles al cesar el tratamiento.
- *Estibogluconato sódico,* antimonial pentavalente. Características similares al antimoniato de meglumina.
- *Ivermectina, avermectina, lactona macrocíclica.* Agonista del GABA, se une a los canales de cloro dependientes de glutamato, con lo que ocasiona parálisis del parásito. Espectro: nematodos intestinales (*A. lumbricoides, E. vermicularis, S. stercoralis* y *T. trichiura*), tisulares (*Ancylostoma* spp., *B. malayi, B. timori, Gnathostoma* spp., *L. loa, M. ozzardi, M. streptocerca, O. volvulus* y *W. bancrofti*) y artrópodos (p. ej., *Pediculus humanus capitis, P. humanus corporis, Pthirus pubis,* larvas de moscas productoras de miasis y *S. scabiei*). Infrecuentes efectos secundarios. Contraindicada en el embarazo.
- *Lumefantrina, aril alcohol.* Es un esquizonticida hemático. Actúa de forma similar a la cloroquina. Se emplea asociado al artemetero en infecciones por *P. falciparum.* No se usa en profilaxis. Puede ocasionar trastornos gastrointestinales, cefaleas, mareos, exantema y prurito.
- *Mebendazol, carbamato de benzimidazol.* Impide la polimerización de la tubulina. Espectro: nematodos intestinales (*Ancylostoma* spp., *Ascaris* spp., *Capillaria* spp., *N. americanus, T. trichiura* y *Trichostrongylus* spp.) y tisulares (*L. loa, M. perstans, Toxocara* spp. y *Trichinella* spp.). Efectos secundarios digestivos y cefalea.

- *Mefloquina, 4-metanolquinolina.* Activo en *Plasmodium* spp. (esquizonticida hemático). Actúa de forma similar a la cloroquina. Ocasiona trastornos gastrointestinales, astenia, mareo, cefalea, trastornos del sueño, toxicidad neuropsiquiátrica y cardiovascular.
- *Melarsoprol, arsenical trivalente.* Se une irreversiblemente al tripanotión, que protege al parásito del estrés oxidativo y de la lisis inhibiendo la tripanotión reductasa. Espectro: *T. brucei.* Presenta toxicidad nerviosa, renal, cardiovascular, hepática y arsenical. Puede producir hemólisis en el déficit de G-6-PD. Contraindicado en el embarazo.
- *Metrifonato, derivado organofosforado.* Inhibidor irreversible de la colinesterasa. Espectro: *Schistosoma haematobium.* Produce trastornos digestivos, cefalea y vértigo.
- *Metronidazol y tinidazol, nitroimidazoles.* Alteran el DNA. Espectro: *Blastocystis* spp., *E. histolytica, G. intestinalis* y *T. vaginalis*, entre otros. Producen sabor metálico, molestias digestivas, intolerancia al alcohol, cefalea, mareos y somnolencia. Infrecuentemente, neutropenia transitoria.
- *Miltefosina, hexadecilfosfocolina.* Produce apoptosis, posiblemente inhiba la síntesis de la fosfatidilcolina, interacciona con lípidos (fosfolípidos y esteroles) e inhibe la citocromo *c* oxidasa. Activa en *Leishmania* spp., *Acanthamoeba* spp., *B. mandrillaris* y *N. fowleri.* Ocasiona vómitos, diarrea, elevación de las enzimas hepáticas y nefrotoxicidad. Teratogénica, debe evitarse el embarazo hasta 2 meses postratamiento.
- *Niclosamida, derivado diclorado de la salicilanilida.* Inhibe la síntesis del ATP. Espectro: cestodos (*Diphyllobothrium* spp., *Dipylidium caninum, Hymenolepis* spp. y *Taenia* spp.) y trematodos (*Echinostoma* spp., *Fasciolopsis buski. Heterophyes heterophyes*). Produce escasos efectos secundarios digestivos.
- *Nifurtimox, nitrofurano.* Espectro: *T. cruzi, T. brucei gambiense.* Altera el DNA y los lípidos e inhibe la tripanotión reductasa. Ocasiona trastornos digestivos y nerviosos y pérdida de peso. Contraindicado en el primer trimestre del embarazo.
- *Nitazoxanida, derivado de la nitrotiazolil-salicilamida.* En protozoos interfiere la piruvato-ferredoxina oxidorreductasa; en

helmintos inhibe la polimerización de la tubulina. Activo sobre protozoos (*B. coli*, *B. hominis*, *Cryptosporidium* spp., *C. cayetanensis*. *C. belli*, *E. histolytica*, *Giardia* spp. y *T. vaginalis*), nematodos (*A. duodenale*, *A. lumbricoides*, *E. vermicularis* y *T. trichiura*) y cestodos (*Taenia* spp., *H. nana* y *F. hepatica*). Generalmente bien tolerada, da trastornos gastrointestinales leves y cefaleas.

- *Oxamniquina, tetrahidroquinoleína.* Alquila el DNA y otras macromoléculas esenciales. Espectro: *S. mansoni.* Ocasiona molestias digestivas, cefaleas y somnolencia. Contraindicada en el embarazo.
- *Paromomicina, aminoglucósido.* Inhibe la síntesis proteica. Activa en protozoos (*B. coli*, *Cryptosporidium* spp., *D. fragilis*, *E. histolytica*, *G. intestinalis* y *Leishmania* spp.) y helmintos (*Taenia* spp. y *Hymenolepis* spp.). Tolerancia oral excelente. Por vía parenteral da dolor en el lugar de la inyección y raramente aumento de las transaminasas, ototoxicidad y nefrotoxicidad.
- *Pentamidina, diamidina aromática.* Se une al RNAt e inhibe la síntesis proteica del DNA y los fosfolípidos. Espectro: *Acanthamoeba* spp., *Babesia* spp., *B. mandrillaris*, *Leishmania* spp. y *T. brucei gambiense.* Muy tóxica por vía parenteral, da molestias digestivas, sabor metálico, taquicardia, sensación vertiginosa, insuficiencia renal, pancreatitis aguda, hipoglucemia e incluso *diabetes mellitus*. Contraindicada en el primer trimestre del embarazo.
- *Piperaquina, bisquinolina.* Actúa presumiblemente como la cloroquina. Espectro: *Plasmodium* spp. incluso en resistentes a la cloroquina. Se usa asociada a la dihidroartemisina (artenimol). Produce especialmente trastornos gastrointestinales.
- *Pirantel, pamoato.* Tetrahidropirimidina. Produce parálisis espástica del parásito. Espectro: *Ancylostoma* spp., *A. lumbricoides*, *E. vermicularis*, *N. americanus* y *Trichostrongylus* spp. Causa trastornos digestivos y cefalea.
- *Pirimetamina, diaminopirimidinas.* Inhibe la dihidrofolato reductasa. Activa en *T. gondii*, *C. belli* y *Plasmodium* spp. (esquizonticida hemático). Produce trastornos digestivos y

depresión medular, especialmente leucopenia. Contraindicada en el primer trimestre del embarazo.

- *Prazicuantel, pirazinoquinolina.* Incrementa la permeabilidad de los iones calcio y paraliza al parásito. Es activo en trematodos (*C. sinensis*, *F. buski*, *Opisthorchis* spp., *P. westermani* y *Schistosoma* spp.) y cestodos (*Diphyllobothrium* spp., *E. granulosus*, *Hymenolepis* spp. y *Taenia* spp.). Produce vértigos, cefaleas, debilidad, dolor en las extremidades y abdominal.
- *Primaquina, 8-aminoquinolina.* Mecanismo de acción no aclarado. Produce elementos oxidantes que interfieren en el transporte de electrones y daña el DNA. Espectro: *P. vivax* y *P. ovale* (esquizonticida tisular y gametocitocida). Da molestias digestivas, hemólisis en el déficit de G-6-PD, hemoglobinuria, metahemoglobinemia en el déficit de metahemoglobina-reductasa y leucopenia. Contraindicada en el embarazo.
- *Proguanil, biguanida.* Inhibe la dihidrofolato reductasa. Activa en *P. falciparum*, *P. ovale* y *P. vivax* (esquizonticida tisular, esquizonticida hemático débil y esporonticida). Se asocia a la atovacuona. Produce trastornos digestivos, úlceras bucales, descamación palmoplantar y alopecia. Contraindicado en la insuficiencia renal grave.
- *Quinacrina y mepacrina, derivados acridínicos.* Mecanismo de acción no aclarado. Espectro: *G. intestinalis*, entre otros parásitos. Ocasionan trastornos digestivos, cutáneos e intolerancia al alcohol.
- *Quinina* y *quinidina, alcaloides de la cincona.* Actúan, posiblemente, de forma similar a como lo hace la cloroquina. Activas en *Plasmodium* spp. (esquizonticidas hemáticos y gametocitocidas de *P. malariae*, *P. vivax* y *P. ovale*) y *Babesia* spp. Se asocian a pirimetamina-sulfadoxina, tetraciclina o clindamicina. Producen mareos, cefalea, náuseas, abdominalgia, y alteración de la visión y la audición (circonismo). La infusión parenteral se asocia a hipoglucemia y toxicidad cardiológica.
- *Sulfadoxina, sulfamida.* Inhibe la dihidropteroato-sintetasa. Espectro: *Plasmodium* spp. (esquizonticida hemático, especialmente en *P. falciparum*) y *C. belli.* Se asocia a la pirimetamina.

- *Suramina, naftilamina sulfatada.* Mecanismo de acción no demostrado, inhibe la dihidrofolato-reductasa, la timidina-cinasa y las enzimas glucolíticas. Activa sobre *Trypanosoma brucei rhodesiense* y *T. b. gambiense.* Efectos adversos frecuentes, vómitos, manifestaciones cutáneas, neuropatía periférica y fotofobia. Raramente afección renal, anemia hemolítica, neutropenia, atrofia óptica y *shock.* Contraindicada en el embarazo.
- *Tafenoquina, 8-aminoquinolia.* Espectro: *Plasmodium* spp. Inhibe la polimerización del grupo hemo. Prevención de recaídas en el paludismo por *P. vivax* (esquizonticida hepático e hipnozoitocida). Larga semivida de eliminación. Ocasiona malestar gastrointestinal leve, dolores de cabeza y mialgia. Hemólisis en el déficit de G-6-PD. Contraindicada en el embarazo.
- *Triclabendazol, benzimidazol.* Se une a la tubulina y altera los mecanismos de transporte intracelular y la síntesis proteica. Espectro: *Fasciola* spp. y *Paragonimus* spp. Su tolerancia es buena.
- *Yodoquinol, hidroxiquinoleína halogenada.* Mecanismo de acción desconocido. Acción intraluminal. Activo en *B. coli*, *Blastocystis* spp., *D. fragilis* y *E. histolytica.* Frecuentes efectos secundarios, neuropatía periférica y atrofia óptica.

Bibliografía especial

Boitel E, Desoubeaux G. Antiparasitic treatments in pregnant women: Update and recommendations. *Med Mal Infect*. 2018: 50(1):3-15.

Custodio H. Protozoan Parasites. *Pediatr Rev*. 2016;37(2):59–69.

Griffin D, Despommier D, Gwadz R, Hotez P, Knirsch C. Enfermedades Parasitarias, 6.ª ed. Nueva York: Parasites Without Borders, Inc.; 2007.

Idris OA, Wintola OA, Afolayan AJ. Helminthiases; prevalence, transmission, host-parasite interactions, resistance to common synthetic drugs and treatment. *Heliyon*. 2019;5(1): e01161.

Miller JM, Binnicker MJ, Campbell S, Carroll KC, Chapin KC, Gilligan PH, et al. A guide to utilization of the microbiology laboratory for diagnosis of infectious diseases: 2018 update by the Infectious Diseases Society of America and the American Society for Microbiology. *Clin Infect Dis*. 2018;67(6): e1-e94.

281

Amebiasis. Infecciones causadas por amebas de vida libre

F.F. Norman

R. López-Vélez Pérez

Amebiasis

Concepto

La amebiasis es una infección producida por un protozoo parásito no flagelado que se desplaza mediante seudópodos y que afecta al intestino grueso, desde donde puede diseminarse a otros órganos, principalmente el hígado. De las especies del género *Entamoeba* que pueden infectar al ser humano, sólo *Entamoeba histolytica* tiene capacidad invasora. Su distribución es cosmopolita, y la transmisión, por la vía fecal-oral. Ha cobrado mayor protagonismo en nuestro país en los últimos años como consecuencia del auge de la inmigración y los viajes internacionales.

Etiología

Los seres humanos pueden albergar en su intestino distintas especies de amebas: *E. histolytica, E. dispar, E. moshkovskii, E. coli, E. polecki, E. hartmanni, Iodamoeba bütschlii* y *Endolimax nana.*

E. histolytica es un organismo eucariota, aunque carece de orgánulos como las mitocondrias, el retículo endoplásmico rugoso o el aparato de Golgi. En su ciclo biológico presenta dos estados: el de quiste, que es la forma infecciosa y de resistencia, con un tamaño de 10-20 µm y cuatro o menos núcleos, y el de trofozoíto, que es la forma invasora, con un diámetro de 12-60 µm, un único núcleo y un cariosoma central. La ingestión de los quistes viables maduros se produce a partir del agua, los alimentos o las manos contaminadas con heces, y menos frecuentemente por prácticas sexuales que incluyen el contacto oral-anal. Una vez en el intestino delgado, el quiste se divide hasta formar ocho trofozoítos móviles que colonizan e invaden el ciego y el colon, donde se multiplican por fisión binaria y dan lugar a nuevos quistes. Estos son excretados con las heces y pueden sobrevivir en ambientes húmedos varias semanas, además de que resisten la cloración, la acidez gástrica y la desecación (los quistes se pueden destruir mediante la ebullición). Los trofozoítos también se excretan en las heces, pero no sobreviven. El trofozoíto vive en la luz intestinal

adherido a la pared del colon y puede invadir el epitelio intestinal y diseminarse a localizaciones extrahepáticas.

Epidemiología

Es una enfermedad de distribución mundial, pero la morbimortalidad se concentra en África, el subcontinente indio, América Central y Sudamérica. Alrededor de 50 millones de personas al año se infectan con el parásito, lo que resulta en unas 100.000 muertes anuales. En países con menos recursos, la prevalencia varía entre el 1% y el 40%. *E. dispar* y *E. moshkovskii* parecen ser 10 veces más frecuentes que *E. histolytica* y son responsables de la mayoría de las colonizaciones asintomáticas. La colitis amebiana afecta igualmente a ambos sexos y no hay diferencias por edad, mientras que los abscesos hepáticos son hasta 10 veces más frecuentes en los hombres, y ocurren generalmente entre la segunda y la quinta décadas de la vida. No queda clara la causa de esta diferencia, aunque algunos expertos han postulado que el consumo aumentado de alcohol en los varones y el daño hepatocelular consecuente podrían ser un factor predisponente. En las mujeres en edad fértil, la ferropenia relativa y/o los factores hormonales podrían tener un efecto protector.

En los países más desarrollados, la amebiasis ocurre generalmente en inmigrantes y viajeros procedentes de zonas endémicas. Los pacientes institucionalizados y los varones homosexuales tienen mayor riesgo de infección. En EE. UU. y Europa, los varones homosexuales están principalmente colonizados por *E. dispar*, y en estas zonas no se ha detectado un mayor riesgo de enfermedad intestinal o extraintestinal en los infectados por HIV. Sin embargo, en algunas zonas, como Japón y Taiwán, *E. histolytica* es más prevalente en los varones homosexuales, y la amebiasis invasora, extraintestinal, es más frecuente en los infectados por el HIV.

Patogenia

E. histolytica, *E. dispar* y *E. moshkovskii* son morfológicamente indistinguibles. *E. histolytica* es la única patógena, aunque recientemente algunos estudios han imputado a *E. dispar* como ameba patógena y no hay

evidencia de que *E. moshkovskii* lo sea. Las alteraciones descritas en la colitis amebiana van desde un engrosamiento de la mucosa, la presencia de múltiples pequeñas úlceras separadas por mucosa intacta y una mucosa difusamente inflamada y edematosa, hasta la necrosis y la perforación de la pared del colon. Muy raramente se producen lesiones inflamatorias de tipo masa o amebomas que semejan una neoplasia y pueden producir síntomas obstructivos. Los trofozoítos se adhieren a las células epiteliales del colon y forman microúlceras que habitualmente respetan la capa muscular, y crecen lateralmente por la submucosa para dar lugar a una imagen característica en forma de «matraz» o «botón de camisa». Si la úlcera progresa a través de la capa muscular y serosa, se puede producir una perforación y una peritonitis secundaria. Los trofozoítos se encuentran sobre todo en los bordes de las úlceras. No parece que la infección por este parásito produzca resistencia a la reinfección en la mayoría de los sujetos. Sin embargo, en niños se ha observado que una respuesta en la mucosa de IgA específica disminuía en un 86% la tasa de reinfección.

La interacción huésped-parásito es compleja, y la virulencia de diferentes cepas de *E. histolytica* es variable. Varios son los mecanismos por los que el trofozoíto es capaz de destruir la mucosa intestinal: secreción de proteinasas, lisis por contacto, apoptosis celular, formación de amebaporos (péptidos que pueden formar poros en las bicapas lipídicas) y cambios en la permeabilidad intestinal. La patogenicidad de los trofozoítos se facilita mediante la adherencia a las células epiteliales del colon a través de una lectina específica (la lectina galactosa-*N*-acetilgalactosamina). Las células de los mamíferos sin galactosa *N*-terminal o residuos de *N*-acetilgalactosamina son resistentes a la adherencia de los trofozoítos amebianos. Esta lectina también desempeña un papel en la inmunidad, ya que la inmunidad de la mucosa contra la lectina parece mediar cierto grado de protección contra enfermedades invasivas después de la colonización. Otras moléculas amebianas, como el lipofosfopeptidoglucano, la peroxirredoxina, la arginasa y la lisina, y proteínas ricas en ácido glutámico también están implicadas en la patogénesis de la amebiasis.

Cuadro clínico

La forma más frecuente de infección es la colonización intestinal asintomática (90%), o amebiasis luminar, por *E. histolytica* (sólo el 10% desarrolla enfermedad). Se desconoce el motivo por el que algunas personas tienen infecciones asintomáticas mientras que otras progresan a enfermedad invasora. Varios factores, como la virulencia de la cepa, la susceptibilidad genética del individuo, el estado inmunológico, la edad y el género, se han identificado como predictores de la gravedad de la enfermedad. Los factores de riesgo asociados con enfermedad grave y un aumento de la mortalidad incluyen la edad temprana, el embarazo, el alcoholismo, el uso de corticoides, la malnutrición y las neoplasias, entre otros. Los cuadros clínicos sintomáticos pueden dividirse en dos grandes grupos: a) amebiasis intestinal, complicada o no, y b) amebiasis extraintestinal.

Amebiasis intestinal

Un 4%-10% de los individuos asintomáticos colonizados por *E. histolytica* desarrollarán enfermedad en el curso de 1 año. Generalmente, la presentación de los síntomas es gradual, de más de 1 semana de duración en casi todos los casos y de varias semanas en muchos. Los pacientes con colitis amebiana presentan diarrea sanguinolenta y dolor abdominal. También pueden observarse deposiciones frecuentes de poco volumen y mucoides, o diarrea líquida profusa. Como el parásito invade la mucosa, aunque no se vea sangre macroscópica en las heces, la detección de sangre oculta invariablemente es positiva. También aparecen leucocitos, y en casos graves puede observarse pus en las heces. La fiebre no es un síntoma constante (menos del 40%).

El paciente puede presentar pérdida de peso y anorexia. Raramente aparece como complicación un *megacolon tóxico* (0,5%) o se desarrolla una *colitis amebiana fulminante* (0,5%), caracterizada por diarrea sanguinolenta profusa, leucocitosis, fiebre, dolor abdominal difuso y peritonismo, que suele acompañarse de perforación (en más del 75% de los casos) y tiene mortalidad elevada (40%). La perforación, por una úlcera penetrante y a veces tras la dilatación tóxica del colon, puede originar una peritonitis generalizada.

La *hemorragia masiva* es excepcional, pero potencialmente letal. No es rara la coexistencia de un absceso hepático amebiano. Algunos de los

factores que parecen relacionados con los cuadros fulminantes son la infancia, el embarazo, el tratamiento glucocorticoide, la inmunodepresión (aunque no específicamente la infección por el HIV) y, posiblemente, el alcohol y la diabetes. El *ameboma* consiste en la formación de una masa, por proliferación exuberante de tejido de granulación, situada a menudo en el ciego, que a veces produce un cuadro de suboclusión intestinal.

Amebiasis extraintestinal

Absceso hepático amebiano

Es la afección extraintestinal más frecuente y tiene una mortalidad del 1%-3%. Se produce por diseminación hematógena y llegada al hígado por vía portal de trofozoítos que han conseguido atravesar la mucosa del colon. El absceso amebiano consiste en un gran centro necrótico rodeado de una capa de células inflamatorias, fibrosis y, ocasionalmente, escasos trofozoítos amebianos. No se acompaña necesariamente de colitis, y lo más frecuente es que el sujeto no tenga síntomas intestinales. La búsqueda de quistes en las heces suele ser negativa. El 80% se localizan en el lóbulo hepático derecho, y afecta más frecuentemente a varones entre la segunda y quinta décadas de la vida. En los niños, la distribución por sexos es igual.

La presentación clínica suele ser en forma de fiebre y dolor en el hipocondrio derecho, especialmente en la palpación. En el 80% de los casos en pacientes de zonas endémicas, la duración de los síntomas es de 2-4 semanas, aunque en los viajeros puede debutar meses (de media 3 meses) después de haber estado en un área endémica. Otros signos y síntomas acompañantes pueden ser tos (10%-20%), crepitantes en la auscultación en la base derecha o pérdida de peso (30%-50%). La diarrea en el momento del diagnóstico es infrecuente (menos del 40%). Analíticamente se observa leucocitosis sin eosinofilia y aumento de la fosfatasa alcalina, acompañado o no de hipertransaminasemia y raramente de ictericia.

Amebiasis en otras localizaciones

La *amebiasis pleuropulmonar* es una entidad rara (pero la segunda más frecuente de las localizaciones extraintestinales), que resulta de la extensión de un absceso hepático a la pleura, el pulmón o ambos. Hay que sospecharla

si el paciente refiere tos, dolor pleurítico y disnea, y puede progresar a una perforación bronquial, en cuyo caso se acompaña de expectoración productiva marronácea con material necrótico. La *peritonitis amebiana* aparece como complicación de una colitis o un absceso hepático. La *pericarditis amebiana*, menos frecuente, puede comenzar como una pericarditis o un taponamiento y tiene una mortalidad del 30%. La *amebiasis cutánea* puede cursar en forma de úlceras (por contaminación directa o fistulización de un absceso subyacente), anogenital (por contacto sexual o autoinoculación) y fístulas rectovaginales. La *amebiasis cerebral* es extremadamente rara, en la mitad de los pacientes se presenta de forma aguda (cefalea, vómitos, convulsiones y disminución del nivel de consciencia), y progresa rápidamente hacia la muerte en la mayoría de los casos.

Diagnóstico

Diagnóstico microbiológico

El diagnóstico microbiológico directo se realiza al visualizar trofozoítos o quistes de *E. histolytica* en heces diarreicas o en tejidos (el trofozoíto es la única forma invasora). El examen en fresco de las heces puede mostrar trofozoítos móviles, que, si incluyen eritrocitos fagocitados, sugieren actividad invasora. El estudio directo debe hacerse en la primera hora tras la emisión de las heces y es un método muy poco sensible (< 10%), aunque el examen de varias muestras de heces obtenidas en días consecutivos aumenta el rendimiento. Los quistes maduros contienen cuatro núcleos con un cariosoma central patente y cromatina periférica bien definida. Pueden verse en fresco tras añadir Lugol o con tinciones permanentes (tricrómico o hematoxilina férrica). La imposibilidad de diferenciar morfológicamente *E. dispar* (fig. 281-1) y *E. moshkovskii* de *E. histolytica* hace que en pacientes oligosintomáticos la sola presencia de quistes, o cuando no se demuestra actividad invasora, haga considerar diagnósticos alternativos. La sensibilidad de la microscopia en las heces es baja, del 25%-60% en los casos de colitis y del 10%-40% en los abscesos hepáticos. La identificación de trofozoítos en el pus de un absceso hepático tiene una sensibilidad del

20% (en el absceso hepático bacteriano, a diferencia del amebiano, se observan incontables leucocitos y bacterias con la tinción de Gram).

FIGURA 281-1 Quiste de *E. histolytica/E. dispar.* (Tomada de los Centers for Disease Control and Prevention.)

El cultivo puede hacerse a partir de heces frescas, biopsias intestinales o aspirado de un absceso hepático. Tiene una alta proporción de falsos negativos (sensibilidad: 50%-70%) y resulta muy laborioso, por lo que no se usa como técnica habitual en los laboratorios de diagnóstico clínico.

La detección de antígenos específicos de *E. histolytica* mediante técnicas de ELISA, con anticuerpos monoclonales que se unen específicamente a epítopos presentes sólo en *E. histolytica*, pero no en *E. dispar* (derivados de Gal/GalNAc lectinas), es mucho más sensible que la microscopia (comparable a la sensibilidad del cultivo y de la reacción en cadena de la polimerasa [PCR]) y, además, permite diferenciar la especie. En las heces

de pacientes con colitis, la sensibilidad es superior al 90%, mientras que en el suero es del 65%. En pacientes con absceso hepático, en las heces y el pus, la sensibilidad es del 40%, y en el suero, casi del 100% antes del tratamiento. La PCR en muestras de heces frescas o pus tiene una sensibilidad superior a la detección antigénica en las heces. Permite la diferenciación entre las distintas especies de *Entamoeba* y entre las distintas cepas de *E. histolytica*, lo que es útil en la determinación de la virulencia de distintas cepas y en estudios epidemiológicos. La serología es muy sensible en la enfermedad invasora: del 70%-80% en la fase aguda y superior al 90% en la de convalecencia, tanto para la colitis como para el absceso hepático. El inconveniente de las pruebas serológicas es que pueden permanecer positivas durante años, con lo que se reduce su utilidad en personas procedentes de áreas endémicas (una serología negativa excluiría la enfermedad, pero la serología positiva no distingue entre infección aguda e infección pasada). En la colonización asintomática, la serología es negativa. Sólo *E. histolytica* (no las amebas no patógenas) produce serología positiva.

Colonoscopia

La sigmoidoscopia y la colonoscopia sirven para la toma de muestras para realizar el diagnóstico y para descartar otros procesos. La ventaja de la colonoscopia es que se puede objetivar enfermedad localizada hasta en el ciego o el colon ascendente. Sin embargo, si existe ulceración, hay riesgo de perforación al insuflar el aire para la realización de la prueba, por lo que no se debería realizar de rutina. El aspecto de la mucosa, friable, granular y ulcerado, es similar al de la enfermedad inflamatoria del intestino. Las muestras recomendadas para el diagnóstico se obtienen mediante aspirado o raspado de la base de las úlceras para su observación en fresco y biopsias que deben tomarse de los bordes. No se aconseja la preparación previa del paciente con catárticos para no interferir en la identificación del parásito.

Pruebas de imagen

En los casos de absceso hepático amebiano, la radiología simple de tórax puede mostrar elevación del hemidiafragma derecho, derrame pleural y atelectasias. Las técnicas de imagen de elección son la ecografía y la TC. Ambas tienen una sensibilidad equivalente y son incapaces de diferenciar

entre un absceso piogénico o amebiano. En el 70%-80% de los casos son lesiones únicas y localizadas en el lóbulo derecho.

Diagnóstico diferencial

La amebiasis intestinal crónica leve puede confundirse con un colon irritable, y la forma más grave, con una enfermedad inflamatoria del intestino. La amebiasis intestinal aguda debe diferenciarse de la enteritis bacteriana por *Escherichia coli*, *Shigella* spp., *Salmonella* spp., *Campylobacter*, *Clostridium difficile* y algunas especies de *Vibrio*, entre otras. La balantidiasis *(Balantidium coli)* produce un cuadro agudo muy similar, con formación de microabscesos en las zonas ulceradas.

El ameboma puede confundirse con un adenocarcinoma cecal o con procesos granulomatosos infecciosos, como tuberculosis, de la misma localización. El absceso hepático amebiano se diferenciará del bacteriano y de otros procesos, como la hidatidosis sobreinfectada.

Tratamiento

Para la enfermedad invasora, los fármacos de elección son los nitroimidazoles (metronidazol y tinidazol), para los que no se han descrito resistencias. Existen otros imidazoles que también han demostrado utilidad, pero se usan menos, como el ornidazol, el secnidazol y el satranidazol. La nitazoxanida, un derivado de la salicilamida, se ha propuesto como alternativa en la amebiasis leve-moderada, aunque actualmente existen datos limitados sobre su eficacia. Otros amebicidas tisulares de segunda elección son la dehidroemetina (derivado sintético de la emetina) y la cloroquina, que se concentra en la vía biliar y se usa como adyuvante de otros amebicidas. Los amebicidas que actúan en la luz intestinal, donde eliminan los quistes y trofozoítos (es un complemento imprescindible en el tratamiento de la amebiasis invasora), son la paromomicina, el yodoquinol y el furoato de diloxanida (tabla 281-1).

Tabla 281-1

Fármacos utilizados en el tratamiento de la amebiasis por *E. histolytica*

Indicación	Fármaco	Efectos adversos	Comentarios
Portador asintomático	Paromomicina: 25-35 mg/kg al día en tres dosis (adultos y niños) durante 7 días	Náuseas, vómitos, diarrea Dolor cólico	Aminoglucósido con muy mala absorción Tratamiento de elección
	Furoato de diloxanida: 500 mg/8 h (adultos) y 20 mg/kg al día en tres dosis (niños) durante 10 días	Flatulencia	Muy mala absorción. Excelente perfil de seguridad. Buena alternativa a la paromomicina. No comercializado en España
	Yodoquinol: 650 mg/8 h (adultos) y 30-40 mg/kg al día (≥ 2 g) en tres dosis (niños) durante 20 días	Cefalea, náuseas, vómitos Neuropatía periférica y neuritis óptica con sobredosificación	Muy mala absorción oral Alternativa a los anteriores
Enfermedad intestinal leve a moderada	Metronidazol: 500-750 mg/8 h (adultos) y 35-50 mg/kg al día en tres dosis (niños) durante 7-10 días	Gusto metálico. Náuseas, vómitos y diarrea. Raramente neuropatía sensitiva o afección del SNC en forma de ataxia, convulsiones, vértigo o encefalopatía	Fármacos de elección. Se ha descrito efecto antabús con la ingesta de alcohol. El tinidazol se tolera mejor y parece algo más eficaz. Finalizar el tratamiento con un amebicida de la luz intestinal (paromomicina o yodoquinol)

Indicación	Fármaco	Efectos adversos	Comentarios
	Tinidazol: 2 g una vez al día durante 3 días (adultos) y 50 mg/kg al día (≥ 2 g) una vez al día (niños ≥ 3 años) durante 3 días	Pérdida de apetito, náuseas, vómitos, cansancio y cefalea	Finalizar el tratamiento con un amebicida de la luz intestinal (paromomicina o yodoquinol)
Enfermedad intestinal grave o extraintestinal	Metronidazol (p.o. o i.v.): 750 mg/8 h (adulto) y 35-50 mg/kg al día en tres dosis (niños) durante 7-10 días		Finalizar el tratamiento con un amebicida de la luz intestinal (paromomicina o yodoquinol)
	Tinidazol: 2 g una vez al día durante 5 días (adultos) y 50 mg/kg/día (≥ 2 g) una vez al día (niños ≥ 3 años) durante 5 días		Finalizar el tratamiento con un amebicida de la luz intestinal (paromomicina o yodoquinol)

La colonización por *E. dispar* o *E. moshkovskii* no requiere intervención, ya que no se han relacionado con una enfermedad invasora. Los pacientes colonizados por *E. histolytica* sí están en riesgo y, por tanto, deben ser tratados con un amebicida de luz intestinal tanto para evitar el riesgo de enfermedad como para controlar la transmisión.

En la colitis amebiana, el tratamiento con un amebicida tisular se prolonga de 7 a 10 días según la gravedad y se sigue de un amebicida de luz intestinal, ya que el metronidazol sólo elimina los quistes en menos del 50%. En los casos de colitis fulminante, incluso con perforación, siempre que sea posible se intentará un cuidado conservador que evite la cirugía y se añadirán antibióticos de amplio espectro para cubrir la flora intestinal.

Los abscesos hepáticos se tratan también con un nitroimidazol y un amebicida de la luz intestinal. Como regla general, no deben ser drenados quirúrgicamente, ya que este procedimiento no acelera la recuperación (incluso en los > 10 cm), y la respuesta al tratamiento médico es muy buena (> 90%). No obstante, puede considerarse la aspiración, con o sin drenaje continuo, en casos de respuesta tórpida (persistencia de fiebre y dolor abdominal durante > 4 días), diagnóstico dudoso (sospecha de infección o sobreinfección bacteriana), gran tamaño (> 10 cm de diámetro o > 300 mL) o peligro de rotura inminente (especialmente en abscesos del lóbulo hepático izquierdo, con riesgo de rotura al pericardio) (fig. 281-2). El drenaje percutáneo con o sin aspiración mejora el pronóstico del empiema y la pericarditis (donde, además, suele ser necesaria la cirugía) secundarios a la rotura de un absceso, mientras que la peritonitis puede beneficiarse de un cuidado más conservador.

FIGURA 281-2 Drenaje de un gran absceso hepático amebiano. Obsérvese el típico aspecto marrón-rojizo.

Profilaxis

La prevención de la amebiasis radica principalmente en la interrupción de la vía fecal-oral y en la mejora de las condiciones sanitarias, lo que depende directamente del nivel sociosanitario del país. La quimioprofilaxis no se ha demostrado eficaz. El desarrollo de vacunas frente a *E. histolytica* todavía está en fases de investigación precoces.

Infecciones por amebas de vida libre

Su distribución es mundial, pueden vivir libremente en la naturaleza (sin necesidad de un hospedador) o como parásitos del hombre (no requieren un vector para su transmisión a humanos o animales). Los géneros que producen enfermedad en humanos son: *Naegleria* (sólo descrito con *N. fowleri*), *Acanthamoeba* (varias especies), *Balamuthia* (solamente *B. mandrillaris*) y *Sappinia* (sólo *S. pedata*). En los humanos son infecciones infrecuentes que afectan, sobre todo, al sistema nervioso central (SNC) y producen dos síndromes principales: la *encefalitis granulomatosa amebiana* (producida por *Acanthamoeba* spp, *B. mandrillaris* y *S. pedata*) y la *meningoencefalitis amebiana primaria* (producida por *N. fowleri*). *Acanthamoeba* spp también produce infecciones fuera del SNC.

Infección por *Naegleria fowleri*

Este protozoo termofílico está ampliamente distribuido por el mundo y se ha aislado en agua dulce (no en agua salada), aguas termales y para hidroterapia, acuarios, cloacas e incluso en muestras nasales de personas sanas. Típicamente los casos se producen en verano, cuando son más frecuentes las actividades acuáticas y las temperaturas ambientales son más elevadas. Se postula que el número de casos a nivel mundial podría aumentar debido al calentamiento global y a los cambios en los ecosistemas de este protozoo. La infección afecta habitualmente a niños y adultos jóvenes sanos, y típicamente produce *meningoencefalitis amebiana primaria.* La entrada del trofozoíto al SNC se produce a través de la mucosa nasal y por el nervio olfatorio para alcanzar el espacio subaracnoideo y el parénquima cerebral. Tras un período de incubación corto de 5 a 7 días, aparecen inicialmente una cefalea intensa, fiebre alta, rigidez de la nuca, náuseas y vómitos, similares a los de una meningitis bacteriana aguda. El cuadro progresa con letargia, convulsiones, alteraciones del comportamiento, afección de los pares craneales, coma y muerte al cabo de unos 5 días por hipertensión intracraneal. El LCR tiene típicamente una coloración grisácea o amarillenta (y, posteriormente, se torna hemorrágico

con la progresión de la enfermedad), con aumento de presión de salida, elevación de las cifras de los polimorfonucleares, hiperproteinorraquia e hipoglucorraquia. El examen en fresco del LCR inmediatamente después de la extracción puede mostrar trofozoítos móviles. La TC no muestra alteraciones específicas, salvo edema cerebral y aumento de captación de contraste en el espacio subaracnoideo. Existen técnicas moleculares para la identificación de DNA del parásito en cultivo y muestras ambientales. El curso es casi invariablemente fatal, aunque se recomienda el tratamiento combinado con anfotericina B (i.v. e intratecal), con rifampicina, fluconazol, miltefosina y azitromicina, junto con glucocorticoides para disminuir el edema cerebral.

Infección por *Acanthamoeba spp.*

Es una ameba de distribución mundial y se ha aislado del suelo, agua dulce y salobre, torres de refrigeración, equipos de aire acondicionado, máquinas de diálisis y polvo, y líquidos para lentillas, entre otras fuentes. No hay una estacionalidad en los casos de infección por este microorganismo. La infección por esta ameba produce principalmente dos cuadros clínicos:

- *Encefalitis granulomatosa amebiana (EGA).* Afecta a hospedadores con cierto grado de inmunodepresión o alteraciones metabólicas. La persona se infecta a través de la piel o por la inhalación de aerosoles o polvo con posterior diseminación a otros órganos. Tiene un comienzo insidioso, es de evolución subaguda-crónica y está precedida generalmente por lesiones cutáneas (la afección cutánea no siempre se sigue de una meningoencefalitis), que consisten en nódulos firmes que se ulceran y pueden dar lugar a abscesos subcutáneos. El período de incubación se desconoce, aunque en las infecciones diseminadas, desde la aparición de las lesiones cutáneas hasta que aparecen los síntomas del SNC, pueden pasar semanas o meses. Lentamente, la enfermedad progresa hacia el coma e incluso la muerte. Los pacientes presentan cefalea, meningismo, letargia, náuseas, vómitos y febrícula. También puede observarse focalidad en forma de alteraciones de la visión, afección de pares, hemiparesia o convulsiones. La afección

concomitante de los senos paranasales y los pulmones no es excepcional, bien como puerta de entrada bien como diseminación desde un foco cutáneo. Las imágenes del cráneo en la TC o la RM no son específicas de esta entidad y aparecen como lesiones ocupantes de espacio, únicas o múltiples, y que se realzan con el contraste (similares a toxoplasmosis en pacientes con sida). La punción lumbar suele estar contraindicada por el aumento de la presión intracraneal. En el LCR suele detectarse pleocitosis linfocitaria con una leve elevación de las proteínas y glucosa normal, sin que se detecten generalmente amebas. El diagnóstico se realiza mediante tinciones y cultivo de biopsias de la piel y el SNC, donde las técnicas inmunohistoquímicas y la PCR mejoran el rendimiento diagnóstico. El tratamiento no está estandarizado, ya que la mayoría de los casos se han diagnosticado *post mortem* y las recomendaciones se basan en la sensibilidad *in vitro.* Algunos de los fármacos utilizados con éxito en combinación son la miltefosina, el fluconazol y la pentamidina. También se han utilizado fármacos como la anfotericina B, la sulfadiazina, la flucitosina, la rifampicina, la azitromicina y el cotrimoxazol. En algunos casos donde existe una lesión única cerebral se puede valorar la resección quirúrgica.

- *Queratitis amebiana.* Generalmente ocurre en personas sanas, se asocia con pequeños traumatismos o ulceraciones del epitelio corneal secundarios al uso de lentillas y a la utilización subsiguiente de soluciones contaminadas. Se produce inflamación corneal muy dolorosa, fotofobia, lagrimeo y visión borrosa, que se acompaña de infiltración por polimorfonucleares. Las amebas, tras adherirse al epitelio corneal, invaden el estroma y pueden producir ulceración crónica, pérdida de agudeza visual, perforación e incluso ceguera. Un cuadro clínico en forma de queratitis recurrente con ulceración, que mejora y empeora episódicamente en una persona que usa lentillas, es muy sugerente de esta entidad y no debe confundirse con una queratitis dendrítica. El diagnóstico se realiza mediante tinciones y cultivo de raspado de las úlceras o biopsia, ya que las muestras de exudado no son útiles. Las técnicas inmunohistoquímicas y la PCR mejoran mucho el rendimiento

diagnóstico. En ocasiones, el parásito se puede recuperar en las lentillas o los líquidos de limpieza. Se trata con aplicaciones tópicas de biguanidas o clorhexidina-biguanida combinadas con propamidina o hexamidina. Frecuentemente requiere queratoplastia y, en algunos casos refractarios, trasplante corneal.

- *Otras formas clínicas.* Raramente también puede producir afectación nasofaríngea, principalmente en pacientes con HIV e inmunodepresión grave, infecciones cutáneas, tanto en inmunodeprimidos como en inmunocompetentes, e infecciones diseminadas en inmunodeprimidos.

Infección por *Balamuthia mandrillaris*

Balamuthia mandrillaris se aísla del medio ambiente y las infecciones que produce no parecen tener un patrón estacional. Algunos estudios indican que la enfermedad podría ser más frecuente en personas de origen hispano, posiblemente por una mayor susceptibilidad genética o por una mayor exposición ambiental. Produce un cuadro clínico de *meningoencefalitis granulomatosa* como el de *Acanthamoeba*, en algunos casos precedido de una lesión cutánea no ulcerada (con frecuencia localizada en la zona facial y precedida de algún traumatismo). Puede afectar tanto a individuos inmunocompetentes como a inmunodeprimidos. Las características del LCR y las imágenes en la TC y la RM son también similares. Para el tratamiento se han utilizado combinaciones de pentamidina, flucitosina, fluconazol, azitromicina o claritromicina, sulfadiazina, miltefosina y anfotericina B liposomal.

Infección por *Sappinia* spp.

Solamente se ha descrito un caso humano de EGA por *S. pedata* en un paciente sin evidencia de inmunosupresión.

Bibliografía especial

Díaz-Gonzálvez E, Manzanedo-Terán B, López-Vélez R, Dronda F. Absceso hepático amebiano autóctono: caso clínico y revisión de la literatura médica. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2005;23(3):179–182.

Drugs for Parasitic Infections. Med Lett Drugs Ther 2013; 11: e1. Disponible en: http://www.uab.edu/medicine/gorgas/images/docs/syllabus/2015/03_Parasites/RxParasitesMedicalLetter2013.pdf (Acceso el 21 de enero de 2020.)

Fotedar R, Stark D, Beebe N, Marriot D, Ellis J, Harkness J. Laboratory diagnostic techniques for entamoeba species. *Clin Microbiol Rev*. 2007;20(3):511–532.

Kantor M, Abrantes A, Estevez A, Schiller A, Torrent J, Gascon J, et al. Entamoeba histolytica: Updates in Clinical manifestation, pathogenesis and Vaccine Development. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2018: 4601420.

Shirley DT, Farr L, Watanabe K, Moonah S. A Review of the Global Burden, New Diagnostics, and Current Therapeutics for Amebiasis. *Open Forum Infect Dis*. 2018;5(7): ofy161.

282

Infecciones intestinales causadas por protozoos y tricomoniasis

M.ªE. Valls Lolla

T. Vinuesa Aumedes

Infecciones por *Dientamoeba fragilis*

Dientamoeba fragilis es un pequeño protozoo (3,5-12 µm) descubierto hace más de un siglo del que hasta recientemente sólo se identificaba la forma trofozoítica; sin embargo, hoy en día, aunque extremadamente raras en el hombre, se han descrito formas quísticas. Pertenece al orden Trichomonadida, que incluye los géneros *Dientamoeba* y *Trichomonas.* Su mecanismo de transmisión es controvertido (vía zoonótica-contacto con cerdo o gorila, a través de huevos de helminto, o vía oral fecal por ingesta de quistes). La infección por *D. fragilis* se puede asociar con síntomas gastrointestinales, como diarrea, dolor abdominal, flatulencia y anorexia, así como con eosinofilia, pero en muchos casos es asintomática. Se ha descrito como causa de diarrea del viajero en diversos países. En cuanto a su prevalencia, oscila entre un 0,2% y un 82%, y principalmente la gran disparidad observada se debe a los distintos procedimientos diagnósticos utilizados. Para su detección morfológica se requiere la fijación previa de las heces debido a que los trofozoítos se desintegran fácilmente en el material fecal y una tinción permanente. Actualmente se han descrito procedimientos mediante PCR que permiten la detección de material genético del parásito en heces no fijadas (PCR *multiplex tandem* [MT-PCR] y PCR a tiempo real [RT-PCR]).

Aún no existe consenso en cuanto a su verdadero significado clínico. Se han descrito dos tipos, 1 y 2, y el primero es el más común. En pacientes sintomáticos que únicamente presentan dicho parásito en sus heces, la clínica desaparece tras recibir tratamiento adecuado (yodoquinol, 650 mg/12 h, 20 días, paromomicina, 500 mg/8 h, 7 días, o metronidazol, 500-750 mg/8 h, 10 días).

Infecciones por *Balantidium coli*

Etiología

Balantidium (Neobalantidium) coli es el único protozoo ciliado que infecta al hombre y su principal reservorio es el cerdo. Es el protozoo de mayor tamaño que afecta al ser humano (quistes de 40-60 µm de diámetro). La balantidiosis es una zoonosis adquirida generalmente por vía oral-fecal, aunque también se han descrito casos de transmisión persona a persona. En el ser humano, la infección puede ser asintomática, como ocurre en el cerdo, o cursar con un cuadro clínico de disentería similar a la amebiana. También puede actuar como patógeno oportunista en pacientes inmunodeprimidos que viven en ambientes urbanos. En este tipo de pacientes se han descrito casos de diseminación pulmonar con un cuadro neumónico.

El protozoo existe en forma de trofozoíto ciliado (forma invasora del intestino grueso) y forma quística (forma infectiva); ambas se eliminan por las heces. El proceso de enquistamiento se inicia en el colon y el recto, y los quistes aparecen en las heces formadas, pero no en las deposiciones líquidas en los casos de disentería aguda.

Epidemiología

La prevalencia de la infección en el ser humano es baja, en torno al 1% de la población mundial, superior en las áreas rurales de las regiones tropicales y subtropicales, donde existe estrecho contacto entre las personas y el ganado porcino, y donde no se realiza una apropiada gestión de los residuos (excrementos). También se describe con mayor frecuencia en residentes de instituciones cerradas.

La prevalencia de infección en los cerdos es muy variable según las distintas series; llega a ser hasta de un 100% en ciertas áreas geográficas. Los cerdos eliminan quistes a través de sus heces y contaminan las aguas utilizadas para el riego. El agua o los alimentos contaminados actúan como vehículo en la mayor parte de los casos; se ha descrito también transmisión persona a persona. Tras la ingestión de los quistes, la exquistación tiene

lugar en el intestino delgado, donde se liberan los trofozoítos. La distribución del organismo es cosmopolita, pero la enfermedad aparece principalmente en países con sistemas precarios de abastecimiento y potabilización de aguas y en mercados poco salubres (Latinoamérica, sudeste asiático, Papúa-Nueva Guinea, Oriente Medio y África).

Cuadro clínico

Puede variar desde cuadros muy leves, incluso asintomáticos, que actúan como reservorios o portadores sanos, hasta una infección crónica con diarrea intermitente, no sanguinolenta, retortijones, halitosis y dolor abdominal intenso, o incluso presentar una colitis fulminante con diarrea con sangre y moco, tenesmo y pérdida de peso, que puede complicarse con hemorragia digestiva y perforación intestinal, con un índice de mortalidad cercano al 30%. Se han descrito casos de afección pulmonar con neumonía en pacientes inmunodeprimidos. También se han descrito en los últimos años algunos casos de balantidiosis urinarias y abscesos hepáticos.

Existe un cierto grado de resistencia a la infección. Así, los niños de áreas hiperendémicas suelen estar asintomáticos; sin embargo, la malnutrición el alcoholismo y las enfermedades debilitantes actuarían como factores de riesgo para el desarrollo de la enfermedad.

Diagnóstico

El diagnóstico se puede realizar al observar trofozoítos de gran tamaño (30-150 µm) de movimiento rápido en heces no fijadas; la observación de quistes binucleados en las heces es menos frecuente. En la enfermedad invasiva, en la endoscopia se observan necrosis y ulceraciones. En la enfermedad pulmonar se pueden encontrar trofozoítos en el lavado broncoalveolar, y en la afectación urinaria se pueden hallar en el sedimento de la orina.

Tratamiento

El tratamiento de elección consiste en una pauta de tetraciclina 500 mg/6 h, durante 10 días. Como alternativas son eficaces: metronidazol, 750 mg/8 h

durante 5-10 días; yodoquinol, 650 mg/8 h, o nitazoxanida, 500 mg/12 h. Puede ser necesario alargar las pautas hasta 20 días, principalmente en enfermos infectados por el HIV.

Infecciones por *Giardia*

Etiología

Giardia lamblia es un parásito flagelado de distribución universal, considerado como uno de los principales agentes etiológicos de las diarreas no víricas. Su presentación clínica abarca desde el estado de portador asintomático a infecciones gastrointestinales agudas o crónicas que pueden causar diarrea y malabsorción, tanto en la forma epidémica como en la esporádica. En las infecciones crónicas se puede producir retraso en el crecimiento. Infecta a 280 millones de personas, con 500.000 casos nuevos cada año, y se transmite por la ingesta de aguas y alimentos contaminados, así como por contacto directo persona a persona en grupos con deficiente higiene oral-fecal.

Giardia lamblia (también llamada *G. intestinalis* o *G. duodenalis*) es el protozoo flagelado que se detecta con mayor frecuencia en el tubo digestivo, y es la única especie que se encuentra en el hombre. Mediante técnicas moleculares se han descrito ocho genotipos del parásito, denominados *asamblajes* (A-H), en distintos hospedadores (en el hombre se han descrito los tipos A y B). Tiene dos formas biológicas, la vegetativa o trofozoíto y la quística. El trofozoíto tiene forma de lágrima y mide entre 10 y 20 µm de longitud y entre 5 y 15 µm de diámetro transversal. Presenta una superficie dorsal convexa y una cara ventral cóncava que contiene un disco adhesivo, que actúa como ventosa, por el que se fija a la mucosa intestinal. En preparaciones teñidas aparece con una imagen característica en forma de cara. El quiste es la forma infectante, y es bastante resistente en el medio ambiente. Presenta una forma oval de 8-12 µm × 7-10 µm con una pared doble y cuatro núcleos. El desarrollo de quistes se estimula por diversos factores, como un pH neutro y la presencia de sales biliares.

Epidemiología

Giardia lamblia se halla distribuida por todo el mundo; es frecuente especialmente en áreas geográficas con condiciones higiénicas deficientes en las que el tratamiento sanitario de las aguas resulta insuficiente. Afecta

aproximadamente a 1.000 millones de personas. En los países en desarrollo alcanza tasas de prevalencia del orden del 15%-20% en los niños menores de 10 años. La infección se adquiere por la ingesta de quistes. Generalmente se transmite por ingerir agua contaminada, y es una causa frecuente de diarrea del viajero. La transmisión persona a persona representa la segunda forma más frecuente de adquisición, y se produce principalmente en niños que acuden a guarderías, en los contactos sexuales de varones homosexuales y en personas recluidas en instituciones. La ingesta de sólo 10-25 quistes puede provocar la infección. Los quistes son relativamente resistentes a la cloración y a la exposición a la luz ultravioleta, pero se inactivan fácilmente por ebullición y por exposición al ozono y a otros halógenos, como el yodo. La filtración también resulta una medida efectiva.

Patogenia

Tras la ingesta se produce la exquistación en el duodeno como consecuencia de la exposición al pH ácido del estómago y a las enzimas pancreáticas. De cada quiste se producen dos trofozoítos que se replican en el duodeno y el yeyuno, y se reproducen asexualmente por fisión binaria. En ocasiones pueden propagarse por los conductos biliares y pancreáticos y llegar hasta la vesícula biliar o colonizar el tracto urinario.

En los casos sintomáticos se observa una inflamación de las microvellosidades, con infiltrado linfocitario y malabsorción. Sin embargo, no existe invasión tisular, y en determinados casos se aprecia un número elevado de trofozoítos en las criptas duodenales sin ningún tipo de trastorno. Por microscopia electrónica se ha observado, en algunos casos, la disrupción del epitelio en cepillo, que podría explicar las deficiencias en disacaridasas comúnmente observadas en la giardiasis.

La respuesta inmunitaria del huésped representa otro factor importante del proceso patogénico. Existe una inmunidad protectora parcial, que se deduce del hecho de que en áreas endémicas la prevalencia es mayor en grupos más jóvenes, mientras que las exposiciones repetidas previenen la sintomatología, aunque no la infección.

La giardiasis en pacientes con hipogammaglobulinemia y con déficit aislado de IgA es más grave, lo que sugiere un papel importante de la

respuesta humoral en el control de la infección. La presencia de infiltrados intraepiteliales de células mononucleares indica que la respuesta inmunológica celular también interviene en el proceso inmunopatogénico. Otros factores predisponentes por parte del huésped son la gastrectomía y la aclorhidria; en cambio, la lactancia materna protege frente a la giardiasis.

Cuadro clínico

El período de incubación es de 1-2 semanas, aunque puede ser más largo. Cerca del 60% de los individuos infectados permanecen asintomáticos. Se distinguen dos formas clínicas: la diarrea aguda, generalmente autolimitada, y la forma crónica, con diarrea, malabsorción, anorexia, dolor abdominal y pérdida de peso.

La *forma aguda* se inicia de forma brusca, con diarrea acuosa, dolor abdominal, sensación de distensión y flatulencia. Las heces suelen ser fétidas y esteatorreicas, sin sangre ni moco. El dolor es cólico y se localiza en el epigastrio. Son frecuentes la anorexia, las náuseas y, en ocasiones, los vómitos. En algunos pacientes, sobre todo niños, la diarrea puede prolongarse varias semanas. En estos casos, las heces suelen ser pastosas, voluminosas y malolientes, y puede producirse pérdida de peso. Existe intolerancia a la lactosa, que persiste a veces tras la desaparición de los parásitos.

La *forma subaguda o crónica* deriva de la infección aguda. Los episodios diarreicos suelen ser intermitentes, con heces pastosas y amarillentas, que se acompañan de meteorismo y flatulencia. Los pacientes presentan astenia y malestar, que a veces se acompañan de cefaleas, así como epigastralgias que se exacerban con las comidas. Generalmente existe pérdida de peso y malabsorción de vitamina A y B_{12}. En el 20%-40% de los casos existe intolerancia a la lactosa. Esta forma crónica puede durar meses o años y curar de manera espontánea.

Diagnóstico

El diagnóstico de giardiasis se establece normalmente por la identificación de los quistes y, en raras ocasiones, de los trofozoítos en exámenes parasitológicos de muestras fecales. Como la eliminación de los quistes es

intermitente, los exámenes se deben repetir en días alternos si la primera muestra es negativa. En los casos de diarrea crónica y malabsorción, principalmente en pacientes con infección por HIV, cuando los exámenes de las heces resultan repetidamente negativos, se debe realizar una endoscopia duodenal para el examen de aspirado y biopsia. Existen pruebas de detección de antígenos combinados (*Giardia*, *Cryptosporidium* y *Entamoeba histolytica*) a partir de muestras fecales (inmunofluorescencia, ELISA e inmunocromatografía); la inmunofluorescencia directa es la que presenta una mayor sensibilidad. También existen distintas pruebas de PCR de heces para su detección (MT- o RT-PCR).

Tratamiento

La mayoría de los pacientes responden eficazmente a la pauta de tratamiento con metronidazol. Se administra p.o., en dosis de 500-750 mg/8 h durante 5 días. El tinidazol es también muy efectivo y presenta la ventaja de poder administrarse en una dosis única de 2 g. En ambos casos puede ser necesario repetir el tratamiento a la semana.

Otros fármacos alternativos son: *nitazoxanida*, 500 mg/12 h durante 3 días; *mepacrina*, 100 mg/6 h durante 5 días; *paromomicina* (de elección en la mujer embarazada, durante el primer trimestre de gestación), en dosis de 500 mg/6 h durante 7 días; *furazolidona*, en dosis de 100 mg/6 h, durante 7-10 días, que puede causar hemólisis en los individuos con déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, y *albendazol*, 400 mg/día durante 5 días.

Se debe tratar a los portadores asintomáticos para evitar la difusión de la infección y controlar a las personas que mantengan contacto estrecho con los pacientes afectos de giardiasis, para detectar el posible contagio.

Infecciones causadas por *Cryptosporidium*

Etiología

Se conocen infecciones de este coccidio en un gran número de huéspedes que incluyen mamíferos, aves, reptiles y peces. Debido fundamentalmente a que puede causar diarrea grave en pacientes con sida y a la aplicación de técnicas adecuadas para su detección, *Cryptosporidium* ha pasado a ser un agente etiológico implicado con relativa frecuencia en cuadros gastrointestinales. Hasta la aparición del estudio de las especies de *Cryptosporidium* mediante técnicas de biología molecular se consideraba que *C. parvum* era la única especie asociada a infección humana y que esta especie tenía dos genotipos: genotipo 1 o humano y genotipo 2 o bovino. Actualmente, y gracias a la caracterización molecular, se considera que principalmente dos especies, *C. hominis* (antes genotipo 1) y *C. parvum* (antes genotipo 2), causarían alrededor del 98% de las infecciones en el ser humano, aunque también están descritas otras (*C. meleagridis*, *C. muris*, *C. felis* y *C. canis*) mucho menos frecuentes y que afectan principalmente a individuos inmunodeprimidos.

Epidemiología

La criptosporidiasis es una enfermedad de distribución cosmopolita cuyo reservorio está constituido por los animales y el ser humano. La transmisión a través de los ooquistes, que ya son infectantes en el momento en que pasan a las heces, se realiza por vía orofecal, a través de aguas contaminadas, alimentos o fómites. Los ooquistes son muy resistentes incluso a algunos desinfectantes. La transmisión directa también puede ocurrir durante las prácticas sexuales en las que haya contacto oroanal.

Cryptosporidium es una causa frecuente de enfermedad diarreica, y algunos grupos de individuos están particularmente predispuestos. En países en desarrollo, estas infecciones se presentan principalmente en niños menores de 5 años con un pico en los menores de 2 años. El hecho de que

los niños puedan tener varios episodios de criptosporidiosis indica que la inmunidad adquirida es poco protectora o incompleta. En los países industrializados, las epidemias de criptosporidiosis pueden ocurrir por la contaminación de alimentos y agua de ingesta, y también de aguas recreativas (piscinas). En individuos inmunodeprimidos, como los pacientes infectados por el HIV, la incidencia y la gravedad de la criptosporidiosis aumenta cuando el recuento de linfocitos $CD4^+$ disminuye, sobre todo por debajo de 200 células/µL. Actualmente, debido especialmente a las terapias antirretrovirales de alta eficacia en los pacientes con sida, que han conseguido mejorar el estado inmunitario de estos pacientes, la infección por *Cryptosporidium* ha disminuido de forma notoria.

Cryptosporidium difiere de otros coccidios en que sus estadios de desarrollo no se producen en profundidad dentro de la célula huésped, sino que su localización es intracelular, pero extracitoplasmática. Todas las etapas de desarrollo se producen dentro de una vacuola parasitófora localizada en la superficie de las microvellosidades intestinales y originada por la célula huésped.

El ciclo se inicia con la ingestión de los ooquistes que contienen cuatro esporozoítos, que se liberan en el duodeno y el yeyuno, con implantación en el borde en cepillo de los enterocitos. Los esporozoítos inician su ciclo asexuado y se transforman primero en trofozoítos y luego en esquizontes (tipo I) que dan lugar a 6-8 merozoítos. Estos merozoítos liberados en la luz intestinal pueden dar lugar a otro ciclo igual asexuado o iniciar el ciclo sexuado con la formación de esquizontes (tipo II) que forman sólo cuatro merozoítos. Estos merozoítos se transformarán en microgametocitos y macrogametocitos. Los microgametos procedentes de los microgametocitos y dotados de movilidad fertilizan a los macrogametos para formar el cigoto, que se transformará en ooquiste inmaduro. Este ooquiste se diferenciará (80%) en ooquiste maduro de pared gruesa, que es eliminado por las heces, y en ooquiste maduro de pared fina (20%), que puede liberar en el nivel intestinal los esporozoítos (autoinfección endógena), lo que contribuye a provocar la cronificación de la infección en individuos inmunodeprimidos.

Cuadro clínico

La gravedad de las manifestaciones clínicas está en relación con el estado inmunitario del paciente. En sujetos inmunocompetentes, tras un período de incubación de 4-14 días, el cuadro se suele presentar como una diarrea acuosa de intensidad variable (no suele sobrepasar las 10 deposiciones/día), que se puede asociar a dolor abdominal, vómitos y fiebre. El cuadro suele ser autolimitado, con una duración de aproximadamente 1-2 semanas. En los pacientes inmunodeprimidos, la clínica se caracteriza por una diarrea acuosa muy intensa y crónica, con 6-25 deposiciones líquidas por día, con pérdida de hasta 17 L de líquido en casos extremos. A menudo se acompaña de dolor abdominal difuso, náuseas, vómitos, pérdida de peso y signos de malnutrición. La intensidad de la diarrea suele ser proporcional al grado de inmunodepresión. A pesar de la gravedad que pueden alcanzar estas manifestaciones, se han descrito casos de portadores asintomáticos y alguna curación espontánea en pacientes con sida. En estos enfermos existe la posibilidad de afección de las vías biliares, que provoca colangitis, y del aparato respiratorio, causante de neumonitis.

Diagnóstico

El diagnóstico se hace por visualización microscópica de los ooquistes que se eliminan por las heces. Estos ooquistes de forma ovalada, que miden de 4-6 µm, se pueden poner de manifiesto mediante técnicas de concentración de las heces, ya sea por flotación (azúcar de Sheather) o por sedimentación (mertiolato-yodo-formol [MIF], formol-éter). Tinciones como la de Ziehl-Neelsen modificada o la de carbolfucsina de Kinyoun permiten la visualización de los ooquistes en las heces de forma fácil y sensible debido a la resistencia ácido-alcohol de los coccidios. También se pueden utilizar técnicas de inmunofluorescencia directa con anticuerpos monoclonales y de enzimoinmunoanálisis para la detección de antígenos en las heces. Existen también pruebas rápidas inmunocromatográficas de detección de antígenos en las heces.

Actualmente se utilizan diversas técnicas moleculares de detección de *Cryptosporidium* que, además, permiten la diferenciación de especies.

Tratamiento

Dado que el curso clínico de la criptosporidiosis depende del estado inmunitario del huésped, las opciones de tratamiento varían. En individuos inmunocompetentes no está indicada una terapia específica, ya que la enfermedad se autolimita y es suficiente con medidas de soporte. En individuos inmunodeprimidos, especialmente en pacientes con sida y recuentos de CD4 inferiores a 200/µL, el tratamiento ideal es la restauración parcial de la función inmunitaria con terapia antirretroviral de alta eficacia. Cuando esto no es posible, existen algunos antimicrobianos que tienen cierta acción sobre *Cryptosporidium*, como la nitazoxanida y como segunda elección la paromomicina sola o en combinación con azitromicina.

Infecciones causadas por *Cystoisospora*

Etiología

Cystoisospora belli es un coccidio de la familia Sarcocystidae, cuya infección puede persistir durante meses o incluso años. Es endémico de zonas tropicales, aunque afecta esporádicamente a personas de otras latitudes. Las zonas más afectas son México, El Salvador, Haití, Brasil, sudeste asiático, Oriente Medio y África subsahariana. El empleo del cotrimoxazol para el tratamiento y la profilaxis de la infección por *Pneumocystis jirovecii* ha reducido notablemente la incidencia de esta complicación en los pacientes con sida. El mecanismo más probable de transmisión es la vía fecal-oral. No hay evidencias de reservorio animal.

En las personas afectas, el estudio histopatológico del intestino delgado evidencia una atrofia de las vellosidades intestinales, hiperplasia de las criptas y un infiltrado inflamatorio con eosinófilos en la lámina propia, junto con linfocitos, células plasmáticas y polimorfonucleares. Se desconoce el mecanismo patogénico concreto a través del cual *C. belli* provoca la diarrea.

Cuadro clínico

El período de incubación es de 7-9 días. Puede producir desde una diarrea autolimitada hasta un proceso crónico, mucho más frecuente en personas con sida. Las manifestaciones clínicas incluyen diarrea acuosa sin productos patológicos, dolor abdominal, pérdida de peso, vómitos y, en ocasiones, febrícula. En algunos casos puede detectarse esteatorrea, y en pacientes con sida no es infrecuente una deshidratación, que puede requerir hospitalización y rehidratación. La enfermedad es más grave en niños que en adultos. Se ha descrito algún caso de infección extraintestinal por *C. belli* en pacientes con sida.

Diagnóstico

El diagnóstico se hace por visualización microscópica de los ooquistes que se eliminan por las heces. Estos ooquistes de forma ovalada, que miden de 20-33 µm de largo por 10-19 µm de ancho, se pueden poner de manifiesto mediante técnicas de concentración de las heces (MIF, formol-éter). Tinciones como la de Ziehl-Neelsen modificada o la de carbolfucsina de Kinyoun permiten la visualización fácil de los ooquistes en las heces y resultan sensibles. Los ooquistes de *C. belli* tienen autofluorescencia, que se puede poner de manifiesto en un microscopio equipado con un filtro ultravioleta de 330-380 nm. Los ooquistes aparecen como unos cuerpos azul brillante. En caso de sospecha de la infección, si el examen de las heces es repetidamente negativo, el aspirado duodenal, con biopsia o sin ella, es un método sensible.

Tratamiento

El tratamiento de elección consiste en la administración de cotrimoxazol (160-800 mg/6 h durante 10 días) y una terapia de mantenimiento cuando se trate de una persona infectada por el HIV, consistente en la misma dosis dos veces al día, 3 días por semana, ya que, si no se instaura esta, la enteritis recidiva hasta en el 50% de los casos. En alérgicos a las sulfamidas puede usarse la pirimetamina (75 mg/día) junto con ácido fólico (10-25 mg/día) o ciprofloxacino (500 mg/12 h durante 7 días).

Infecciones causadas por *Cyclospora*

Etiología

Cyclospora cayetanensis es un coccidio del género *Cyclospora*, que se ha descrito como causante de diarrea, a veces en brotes epidémicos, en diversos países, y posiblemente cosmopolita. La mayoría de las infecciones se han observado en turistas o personal expatriado en países tropicales. Estudios efectuados en Nepal han mostrado un porcentaje de portadores del 4%-7% entre extranjeros residentes en este país, más alto durante la estación de lluvias. De transmisión fecal-oral, se ha atribuido al agua contaminada o a los alimentos (hortalizas, frutas) regados con estas aguas como vehículo de transmisión al ser humano. También la leche tratada con agua o la carne poco cocida o cruda se han relacionado con algunas infecciones. El período de incubación oscila entre 1-11 días. No se conoce con seguridad su reservorio en la naturaleza, aunque probablemente sea una zoonosis. No puede excluirse la posibilidad de portadores crónicos asintomáticos.

La morfología de los quistes es similar a *Cryptosporidium*, pero de mayor tamaño (8-10 µm), y contienen una masa morular verdosa con 6 o 9 glóbulos refráctiles. Cuando afecta al hombre, provoca una inflamación moderada de la mucosa duodeno-yeyunal con marcada exocitosis linfocítica, atrofia de las vellosidades e hiperplasia de las criptas. *C. cayetanensis* se ha detectado en el epitelio en biopsias duodenales de pacientes afectos.

Cuadro clínico

Después del período de incubación, los pacientes inician un cuadro de diarrea líquida. La diarrea se acompaña de astenia, aumento de movimientos intestinales, pérdida de peso, síntomas dispépticos, dolor abdominal, fiebre, náuseas, anorexia, eructos y vómitos. En ocasiones, la fatiga y los síntomas dispépticos predominan sobre la diarrea. La enfermedad tiene una duración muy variable (entre 10 y 120 días). En pacientes con sida suele ser tener un curso más prolongado.

Diagnóstico

Se establece por la visualización de los ooquistes de *Cyclospora* en las heces de los pacientes con técnicas de concentración (MIF o formol-éter). Los ooquistes de *C. cayetanensis* también se tiñen con tinción de Ziehl-Neelsen modificada o de carbolfucsina de Kinyoun. Son de mayor tamaño que los ooquistes de *Cryptosporidium*, parásito con el que hay que hacer el diagnóstico diferencial. Además, a diferencia de *Cryptosporidium*, los ooquistes de *Cyclospora* tienen autofluorescencia: aparecen como esferas con brillo azul mediante el uso de epifluorescencia con un filtro ultravioleta a 330-380 nm.

Tratamiento

En estos casos, el tratamiento de elección es trimetoprim-sulfametoxazol (160/800 mg/12 h durante 7 días).

Infecciones causadas por *Blastocystis*

Etiología

Blastocystis hominis es un parásito que se encuentra comúnmente en el tracto digestivo de muchas especies animales, incluido el ser humano. Es el protozoo hallado con mayor frecuencia en las muestras de heces de humanos. Estudios moleculares recientes revelan la gran diversidad genética entre las cepas y la identificación de más de 10 especies, por lo que actualmente se denomina *Blastocystis* spp. Existe una gran controversia en relación con su consideración como comensal o patógeno.

Es un organismo estrictamente anaerobio que normalmente necesita bacterias para su crecimiento. La forma vacuolada puede variar considerablemente de tamaño (6-40 µm) y se caracteriza por un gran cuerpo central que visualmente parece una vacuola. Es la forma que se visualiza con mayor frecuencia en las heces. La forma quística es probablemente la responsable de la transmisión.

Epidemiología

Blastocystis spp. tiene una distribución geográfica universal. El modo de transmisión es por vía orofecal, aunque algunos autores sugieren que el agua y la comida contaminada también pueden ser fuente de infección. Existe la transmisión entre humanos y entre humanos y animales, por lo que estos actúan como reservorio.

Cuadro clínico

Entre los síntomas que se han descrito asociados a *Blastocystis* spp. están la diarrea, las náuseas, la anorexia, el dolor abdominal, la flatulencia, la urticaria y la fatiga. Algunos estudios sugieren la posible asociación con el síndrome del intestino irritable.

Diagnóstico

Por la visualización microscópica del parásito en el examen de parásitos en las heces, es recomendable especificar si se visualizan *Blastocystis* escasos o abundantes.

Tratamiento

En un paciente sintomático en el que se han descartado otros posibles patógenos y que presenta abundantes formas de *Blastocystis*, el metronidazol parece la terapia más adecuada en las dosis recomendadas para otros protozoos intestinales.

Infecciones causadas por *Sarcocystis*

Etiología

Sarcocystis es un protozoo intracelular que requiere dos hospedadores en su ciclo biológico: intermediario y definitivo. Dos especies de este coccidio tienen al ser humano como hospedador definitivo, *Sarcocystis suihominis* y *Sarcocystis bovihominis*, este último también denominado *Sarcocystis hominis*. *S. suihominis* tiene al cerdo como hospedador intermediario, mientras que el de *S. hominis* es el ganado bovino. Con menor frecuencia, el ser humano puede ser el hospedador intermediario de algunas especies de *Sarcocystis*, que algunos autores agrupan bajo el término *Sarcocystis lindemanni*.

En el hospedador definitivo (carnívoro u omnívoro) se produce la reproducción sexual en la mucosa del intestino y la eliminación de los ooquistes y esporoquistes infecciosos en las heces. Después de la ingestión de esporoquistes por el hospedador intermediario (herbívoro u omnívoro) y la penetración en el intestino, se produce la multiplicación asexual en las células del endotelio vascular. La posterior diseminación hematógena provoca la invasión de las células cardíacas o del músculo estriado, donde se desarrollan los quistes tabicados característicos (sarcoquistes) que contienen bradizoítos. El ciclo se completa cuando los quistes del músculo son ingeridos por el hospedador definitivo.

Cuadro clínico

Forma intestinal

Aparece tras la ingestión de carne cruda o poco cocinada de cerdo o vacuna que contiene quistes maduros. En general es una infección asintomática, aunque algunos pacientes pueden presentar un cuadro gastrointestinal leve y autolimitado.

Forma muscular

El ser humano se infecta al ingerir alimentos o agua contaminada con heces de animales (carnívoros u omnívoros). Los quistes tisulares se encuentran en la musculatura estriada o cardíaca con escasa o nula reacción inflamatoria y suelen ser asintomáticos, aunque en algunos casos cursan con mialgia, fiebre, broncoespasmo, erupción pruriginosa transitoria y adenopatías. En raras ocasiones aparecen nódulos subcutáneos asociados a eosinofilia y elevación de la creatín-cinasa.

Diagnóstico

Se realiza por la visualización microscópica de los ooquistes y esporoquistes en las heces. En la forma muscular es necesario el estudio histológico de los sarcoquistes en la biopsia muscular.

Tratamiento

El cuadro intestinal es autolimitado y no requiere tratamiento. Actualmente no existe ninguna terapia aprobada para el tratamiento de la miositis, la vasculitis y otras lesiones relacionadas con la sarcocistosis muscular.

Profilaxis

Aunque la distribución de *Sarcocystis* es universal, la mayoría de los casos de sarcocistosis muscular se han observado en el sudeste asiático. Cuando se sospecha la contaminación de agua o de comida con ooquistes o esporoquistes, es necesario hervir el agua y lavar y cocinar la comida. La cocción o congelación de la carne mata los bradizoítos de los sarcoquistes y previene la sarcocistosis intestinal. La congelación a –4 y –20 °C durante 48 y 24 h, respectivamente, es suficiente para destruir los bradizoítos.

Infecciones causadas por microsporidios

Etiología

El término *microsporidio* es una designación no taxonómica que se utiliza para describir un grupo de protozoos del *phylum* Microspora, clásicamente considerados como protozoos intracelulares obligados y de los cuales hoy se conocen cerca de 100 géneros y más de 1.000 especies, capaces de parasitar numerosos huéspedes invertebrados y vertebrados, entre ellos el ser humano. Actualmente, tras estudios moleculares, se los considera más relacionados con los hongos. Se han descrito al menos 14 especies en infecciones humanas (tabla 282-1). Identificado esporádicamente en el ser humano antes de la aparición del sida, la importancia del microsporidio se vio incrementada como agente etiológico de infecciones oportunistas en pacientes infectados por el HIV, en individuos sometidos a trasplante y tratados con inmunodepresores. Se ha descrito también como causante de diarrea del viajero.

Tabla 282-1

Especies de microsporidios que infectan al ser humano

Especie	Localización
Enterocytozoon bieneusi	Intestino delgado, vesícula biliar, hígado
Encephalitozoon intestinalis (septata)	Diseminada
Encephalitozoon hellem	Diseminada
Encephalitozoon cuniculi	Diseminada
Anncaliia conorii	Diseminada
Anncaliia algerae	Córnea
Braciola vesicularum	Músculo esquelético, córnea
Nosema ocularum	Córnea, diseminada
Trachipleistophora hominis	Músculo esquelético, senos nasales
Trachipleistophora antropophtera	Diseminada
Pleistophora spp.	Músculo esquelético
Vittaforma corneae	Córnea
Microsporidium africanum	Córnea
Microsporidium ceylonensis	Córnea

El estadio infeccioso es una pequeña espora de forma ovalada que mide entre 1 y 3 µm por 1,5-4 µm. La estructura que distingue a los microsporidios del resto de los microorganismos es el filamento o túbulo polar, que se encuentra enrollado en el interior de la espora y que, en condiciones favorables, emerge hacia el exterior, con inyección del contenido de la espora a través de este túbulo en el interior de la célula huésped. Así se inicia la infección.

Epidemiología

Tras la ingestión o inhalación de las esporas, la primera localización de la infección es en las células del epitelio gastrointestinal o de las vías respiratorias. Después de la extrusión del túbulo polar y la inyección del contenido al interior de la célula huésped, el organismo se divide por procesos repetidos de fisión binaria (merogonia) y producción de esporas (esporogonia). Ambos procesos pueden tener lugar en la misma célula y al mismo tiempo. Finalmente, la célula infectada se rompe para liberar las esporas a las heces.

La infección por *Enterocytozoon bieneusi* permanece localizada en el intestino delgado, aunque también puede afectar al tracto biliar, mientras que las infecciones producidas por las distintas especies de *Encephalitozoon* afectan a los macrófagos y se diseminan por el organismo. Estas localizaciones secundarias incluyen el riñón, el hígado, los senos nasales, la córnea y el cerebro, por lo que las esporas se pueden diseminar a través de la orina y de las secreciones respiratorias.

La transmisión se produce por ingestión de esporas que contaminan el agua o los alimentos, o por inhalación de las mismas. En algunas infecciones oculares se ha descrito la transmisión por vía tópica en lugar de por diseminación.

Su distribución es cosmopolita. Ciertos mamíferos, sobre todo roedores, conejos y algunos animales domésticos, pueden servir de reservorio para la transmisión al ser humano de algunas especies, mientras que no se conoce hasta ahora ningún reservorio animal para otras, como *E. bieneusi.* La incidencia de las formas humanas está probablemente subestimada debido a las dificultades diagnósticas, a la posibilidad de formas asintomáticas en individuos inmunocompetentes y a la imposibilidad de efectuar estudios serológicos de cribado adecuados para todas las especies hasta ahora reconocidas como causantes de infección en el ser humano. La prevalencia de la microsporidiasis en individuos infectados por el HIV con diarrea oscila en un amplio intervalo (7%-50%) según diversos estudios. *E. bieneusi* es el microsporidio asociado con más frecuencia a infección en pacientes con sida, seguido de las tres especies de *Encephalitozoon.* De las otras especies, el número de casos descritos es considerablemente menor.

Cuadro clínico

La manifestación clínica más frecuente de la microsporidiasis (causada por *E. bieneusi* o por *Encephalitozoon intestinalis*) es la diarrea. Los pacientes con sida y recuento de linfocitos CD4 menores a de 100/μL son más susceptibles de desarrollar diarrea crónica, que puede acompañarse de fiebre, anorexia y pérdida de peso. La afección de la vía biliar con colangitis o colecistitis es frecuente en los pacientes con sida e infección por *E. bieneusi.* Mientras que *E. bieneusi* causa una infección relativamente localizada, otras especies provocan enfermedad diseminada. Las

infecciones producidas por *Encephalitozoon* spp. pueden incluir sinusitis, queratoconjuntivitis, hepatitis, peritonitis, nefritis, encefalitis y neumonía. *Pleistophora* y *Trachipleistophora* producen principalmente miositis. Algunas especies de *Braciola*, *Nosema ocularum* y *Vittaforma corneae* pueden producir queratitis. Los microsporidios pueden causar diarrea aguda autolimitada en individuos inmunocompetentes.

Diagnóstico

El diagnóstico de la microsporidiasis se realiza por la visualización del parásito en tejidos infectados o de las esporas en las heces y otros fluidos corporales (orina, secreciones bronquiales, lavado broncoalveolar). Inicialmente, el diagnóstico se realizaba mediante estudio por microscopia electrónica de muestras de biopsia, que es todavía la mejor técnica de referencia, ya que permite ver la ultraestructura del organismo y, por tanto, el diagnóstico específico de la especie.

Dentro de los métodos histoquímicos para detectar microsporidios en cortes histológicos están las tinciones de Brown-Brenn y Warthin-Starry. La tinción tricrómica modificada por Weber es el método más utilizado para la detección de esporas en fluidos corporales (heces, jugo duodenal, orina, etc.) y uno de los más sensibles y específicos. Las tinciones fluorescentes, como el calcoflúor blanco o el uvitex 2B, son bastante sensibles, pero poco específicas, principalmente cuando se efectúan en las heces. Ninguna de estas tinciones permite el diagnóstico específico de la especie. Los métodos de inmunofluorescencia directa con anticuerpos monoclonales o las técnicas moleculares permiten el diagnóstico de la especie.

Tratamiento

Las nuevas terapias combinadas de antirretrovirales que se utilizan actualmente en los pacientes con sida logran un aumento de los linfocitos $CD4^+$ y, como consecuencia, una reducción en la prevalencia de muchas infecciones oportunistas, incluida la microsporidiasis. El albendazol es el fármaco más efectivo que se utiliza actualmente para tratar la mayoría de las especies de microsporidios. Presenta una buena respuesta frente a *E. intestinalis*, pero la efectividad es variable frente a *E. bieneusi*. La

fumagilina, un antibiótico producido por *Aspergillus fumigatus*, es altamente efectiva cuando se usa tópicamente en el tratamiento de la queratoconjuntivitis producida por las especies del género *Encephalitozoon*.

Infecciones por *Trichomonas vaginalis*

Etiología

La tricomoniasis, infección producida por el agente patógeno urogenital *Trichomonas vaginalis*, es la enfermedad de transmisión sexual no vírica más frecuente, con más de 170 millones de casos nuevos por año.

Trichomonas vaginalis es un protozoo flagelado que parasita la vía urogenital. Los trofozoítos presentan una forma y un tamaño muy variables. En las preparaciones en fresco suelen aparecer piriformes, con unas dimensiones promedio de 13 µm de diámetro. Sólo parasita a la especie humana, con un tropismo altamente específico por el epitelio escamoso del aparato genital. Existen otros microorganismos de la misma familia que también aparecen en el ser humano (*Pentatrichomonas hominis*, que se recupera de las heces de determinados individuos sin que se haya demostrado su papel patogénico, y *Trichomonas tenax*, que coloniza el espacio periodontal de pacientes con piorrea; dicha especie se ha asociado en determinadas ocasiones a infecciones pulmonares que cursan con empiema).

Epidemiología

La fuente de contagio es exclusivamente humana, y el reservorio más importante es el varón. El mecanismo de transmisión es principalmente sexual, con mayor incidencia en personas con múltiples contactos sexuales y otras enfermedades de transmisión sexual. Ocasionalmente se puede adquirir por otras vías, ya que el organismo puede sobrevivir varias horas en objetos húmedos (toallas, agua, espéculos). Se puede transmitir a los recién nacidos por el paso a través del canal del parto infectado.

La infección es menos frecuente en mujeres que utilizan anticonceptivos orales, probablemente por el efecto hormonal sobre la secreción vaginal. La enfermedad aparece principalmente durante los años reproductivos. Se asocia con un aumento del riesgo de infección por el HIV y un incremento

de la predisposición a desarrollar la enfermedad producida por el virus. Se ha descrito una asociación endosimbiótica entre *T. vaginalis* y *Mycoplasma* spp. que abre nuevas perspectivas en la investigación de la microbiota vaginal normal y patológica.

Cuadro clínico

Su sintomatología es variable, desde casos con una importante inflamación e irritación de las zonas afectadas con exudado purulento maloliente hasta un estado de portador relativamente asintomático que, en un tercio de los casos, desarrolla sintomatología en los siguientes 6 meses. La infección no tratada persiste durante largos períodos en la mujer y es responsable del 20%-30% de las vulvovaginitis; sin embargo, en el varón es asintomática en cerca del 80% de los casos y se suele autolimitar antes de los 10 días. Cuando presenta clínica, afecta a la próstata y a la uretra.

El período de incubación puede oscilar entre 4 y 28 días. En la mujer, los síntomas se inician o se exacerban durante el período menstrual. Las principales manifestaciones clínicas son aumento del flujo vaginal (leucorrea amarillo-verdosa mucopurulenta) con escozor, quemazón y prurito vulvovaginales. También puede aparecer dispareunia y, en ocasiones, disuria. En la exploración se aprecia un exudado abundante, a veces espumoso, que se acumula en el fórnix vaginal posterior. Las paredes vaginales y el exocérvix aparecen inflamados, con hemorragias puntiformes (colpitis macular). No existe invasión de las paredes vaginales.

El exudado vaginal suele presentar un pH superior a 5. Aunque la vulvovaginitis es la manifestación más frecuente, puede haber afección de las glándulas de Bartholin o de la uretra. Otras complicaciones asociadas a la tricomoniasis de larga evolución incluyen: anexitis, piosalpingitis, endometritis, infertilidad, cáncer cervical y, en mujeres embarazadas, rotura prematura de las membranas, parto prematuro, recién nacido de bajo peso, muerte neonatal e infección postaborto. En casos de mujeres infectadas por el HIV se asocia a enfermedad pélvica inflamatoria y aumenta el riesgo de la transmisión venérea del virus.

En el varón, la infección es a menudo asintomática, pero a veces se acompaña de disuria, prurito ligero, sensación de quemazón tras las relaciones sexuales y secreción purulenta por el meato uretral (uretritis no

gonocócica). En infecciones crónicas pueden producirse estenosis uretrales y prostatitis crónica. También se ha asociado a cáncer de próstata.

Diagnóstico

Para el diagnóstico específico se debe demostrar el organismo en las muestras urogenitales. La observación microscópica de trofozoítos con motilidad característica en el examen en fresco del exudado vaginal, el exudado uretral o el sedimento urinario es un método que presenta una aceptable relación coste-efectividad a pesar de que su sensibilidad no sea muy alta (50%-60%). Las muestras de lavados cervicovaginales también poseen un buen rendimiento para el diagnóstico.

El cultivo en medios apropiados aumenta el porcentaje de detección, aunque la incubación debe prolongarse entre 2 y 7 días, y el inóculo ha de realizarse lo antes posible. Existen técnicas rápidas de detección de antígeno (inmunocromatográficas), un nuevo cultivo colorimétrico y pruebas de amplificación de ácidos nucleicos (PCR múltiple a tiempo real) que permiten, con una elevada sensibilidad, la detección simultánea de *T. vaginalis, Neisseria gonorrhoeae, Chlamydia trachomatis, Mycoplasma hominis, M. genitalium, Ureaplasma urealyticum* y *U. parvum.*

Tratamiento

Numerosos estudios han confirmado la eficacia de una monodosis de 2 g de metronidazol o tinidazol. El tratamiento debe realizarlo también la pareja, tanto si presenta síntomas como si no, para evitar la reinfección. Esta pauta es eficaz en una proporción superior al 90% de los casos, aunque se han descrito cepas resistentes. Ya en 1989, los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) estimaron que el 5% de los aislamientos de *T. vaginalis* presentaban cierto grado de resistencia. Sin embargo, por el momento, dicha resistencia es poco frecuente y de bajo nivel, y no siempre tiene traducción clínica (sólo resistencia *in vitro*). En los casos de recidivas se recomienda la toma de 2 g de metronidazol o tinidazol durante 7-10 días, acompañada de tratamiento por vía vaginal (en óvulos o comprimidos vaginales) durante el mismo período. En las infecciones recurrentes también puede emplearse paromomicina.

Dado que se han descrito efectos carcinogénicos de los derivados imidazólicos en los roedores y efectos mutágenos en las bacterias, es mejor evitar su empleo por vía sistémica en las gestantes, especialmente antes de la semana 20 de gestación, y limitarse al tratamiento local con clotrimazol (un óvulo vaginal de 100 mg antes de acostarse durante 15 días), que se ha mostrado eficaz en cerca del 50% de los casos. Si el tratamiento sistémico es todavía necesario, se pospone hasta el segundo o el tercer trimestres del embarazo, en que se administra la pauta monodosis señalada.

Bibliografía especial

Garcia LS, Arrowood M, Kokoskin E, Paltridge GP, Pillai DR, Procop GW, et al. Laboratory diagnosis of parasites from the gastrointestinal tract. *Clin Microbiol Rev*. 2018;31:1–81.

Gascón J, Álvarez M, Valls ME, Bordas JM, Jiménez de Anta MT, Corachán M. Ciclosporiasis. Estudio clínico epidemiológico en viajeros con Cyclospora cayetanensis importada. *Med Clin (Barc)*. 2001;116:461–464.

Koehler AV, Jex AR, Haydon SR, Stevens MA, Gasser RB. Giardia/giardiasis. A perspective on diagnostic and analytical tool. *Biotechnol Adv*. 2014;32:280–289.

Mercer F, Johnson PJ. Trichomonas vaginalis: pathogenesis, symbiont interactions, and host cell immune responses. *Trends Parasitol*. 2018;34:683–693.

Stark D, Barrat J, Chan D, Ellis JT. Dientamoeba fragilis, the Neglected Trichomonad of the Human Bowel. *Clin Microbiol Rev*. 2016;29:553–580.

283

Leishmaniasis

A. Picado de Puig

G.A. Sierra Romero

Concepto

Las leishmaniasis son infecciones parasitarias causadas por varias especies de *Leishmania* transmitidas en ciclos zoonóticos o antroponóticos por distintas especies de flebotominos. Su gravedad y el espectro clínico varían desde formas cutáneas hasta viscerales en función de la especie del parásito y del tipo de respuesta inmunitaria del hospedador.

Etiología

Las especies del género *Leishmania* (subgéneros *Viannia* y *Leishmania*) son protozoos flagelados digenéticos (orden Kinetoplastida, familia Trypanosomatidae), que en su ciclo vital presentan dos morfotipos, el amastigote y el promastigote, que se desarrollan en los macrófagos del hospedador vertebrado y en el tubo digestivo del artrópodo vector, respectivamente. Según su tropismo en el hospedador vertebrado, las especies se clasifican en dermatótropas y viscerótropas, aunque existen especies con ambos tipos de tropismo (tabla 283-1). Las leishmaniasis cutánea, cutáneo-mucosa y visceral son las principales formas clínicas.

Tabla 283-1

Principales especies del género *Leishmania:* tipo de reservorio, procesos que producen y distribución geográfica

	Complejo	Especie	Reservorio	Forma clínica	Distribución geográfica
Subgénero *Leishmania*	*L. aethiopica*	*L. aethiopica*	Animal	LC, LCD	Países del cuerno de África
	L. amazonensis	*L. amazonensis*	Animal	LC, LCD	América Central y Sudamérica
	L. donovani	*L. donovani*	Humano	LV, LDPK, LC*	India, Nepal, Bangladés y Sri Lanka
			Animal	LV, LDPK	Yemen, Sudán, Kenia y países del cuerno de África
		L. infantum	Animal	LV, LC	Países mediterráneos, Asia Central, China y América
	L. major	*L. major*	Animal	LC	Anatolia, Asia Central, Oriente Próximo y norte de África
	L. mexicana	*L. mexicana*	Animal	LC	México y América Central
	L. tropica	*L. tropica*	Humano	LC, LCR, LV	Anatolia, Asia Central, Oriente Próximo y norte de África
Subgénero *Viannia*	*L. braziliensis*	*L. braziliensis*	Animal	LC, LCM, LCR	México, América Central y Sudamérica
		L. peruviana	Animal	LC	Países andinos
	L. guyanensis	*L. guyanensis*	Animal	LC, LCM	Norte de Sudamérica
		L. panamensis	Animal	LC, LCM	América Central y norte de Sudamérica

LC: leishmaniasis cutánea; LCD: leishmaniasis cutáneo-difusa; LCM: leishmaniasis cutáneo-mucosa; LCR: leishmaniasis cutánea recidivante; LDPK: leishmaniasis dérmica post-kala-azar; LV: leishmaniasis visceral.

* Formas cutáneas descritas en Sri Lanka.

La evolución clínica de la infección depende de la respuesta inmunitaria. Los cuadros de leishmaniasis mucosa presentan un predominio de la respuesta de tipo Th1, caracterizada por la producción de citocinas, que

conducen a una respuesta de tipo celular robusta y desregulada, con activación de macrófagos, que se considera responsable por el daño provocado en los tejidos en los que domina la necrosis. En el otro extremo, la forma visceral se caracteriza por el predominio de una respuesta de tipo Th2, con producción de citocinas que inducen una respuesta de tipo humoral por activación de las células B, que no tiene un papel relevante en el control de la infección, permitiendo su progresión, que sin una intervención terapéutica adecuada puede ser letal. La forma cutánea difusa de la enfermedad es muy rara y se comporta inmunológicamente como la forma visceral, con ausencia de respuesta de tipo Th1, y con progresión continua y falta de respuesta a los tratamientos específicos. Entre estos dos extremos antagónicos existen formas intermedias, y la forma de presentación más común es la leishmaniasis cutánea localizada, que se caracteriza por una respuesta con perfil de producción de citocinas tanto de tipo Th1 como de tipo Th2, dependiendo del tiempo de evolución de la enfermedad.

Epidemiología

Las leishmaniasis son enfermedades de transmisión vectorial de tipo zoonótico o antroponótico. Los casos de transmisión interhumana por transfusión de sangre, trasplante de órganos o uso de drogas por vía parenteral constituyen una excepción. Debido a su diversidad, las leishmaniasis se suelen clasificar según los tres principales síndromes clínicos: leishmaniasis cutánea, mucosa y visceral, con diferenciación entre leishmaniasis del Viejo Mundo (Europa, Asia y África), transmitidas por flebótomos del género *Phlebotomus*, y del Nuevo Mundo (América), transmitidas por el género *Lutzomyia*.

Una veintena de especies de flebotominos, pequeños dípteros de aproximadamente 2,5 mm, transmiten el parásito a los humanos a través de la picadura de las hembras que ingieren sangre para el desarrollo de los huevos. Como reservorios naturales se han identificado diversos mamíferos, tanto domésticos como salvajes (roedores, perros, gatos, ratas, osos hormigueros, perezosos, zarigüeyas, etc.). En el caso de las formas viscerales zoonóticas, los perros son los reservorios más importantes para *L. infantum*.

Las leishmaniasis tienen una distribución global y afectan a 90 países en América del Sur, América Central, Europa, África y Asia, en su gran mayoría países en desarrollo, y se consideran por la Organización Mundial de la Salud (OMS) dentro del grupo de enfermedades desatendidas que prevalecen en regiones tropicales y subtropicales empobrecidas. Su incidencia varía ampliamente por región y forma clínica; por ejemplo, en España, la incidencia anual de formas viscerales es de 0,3 por cada 10^5 habitantes, y la mayoría de los casos declarados proceden de la meseta central y de la costa mediterránea, y una tercera parte de ellos están asociados a infección por el HIV; en cuanto a Brasil, la incidencia de leishmaniasis visceral es por lo menos 10 veces mayor, y 1 de cada 10 casos está asociado a infección por el HIV; y en el sudeste asiático, la magnitud de la enfermedad es aún mayor, y la asociación con el HIV es relativamente rara. La OMS y la Organización Panamericana de la Salud publican

periódicamente datos actualizados de incidencia de cada forma clínica por país y región afectada.

Cuadro clínico

En las leishmaniasis humanas se distinguen tres síndromes clínicos principales: leishmaniasis cutánea (LC), cutáneo-mucosa (LCM) y visceral (LV), por orden creciente de gravedad. También se identifican formas menos frecuentes, como la leishmaniasis cutáneo-difusa (LCD), leishmaniasis diseminada (LD), leishmaniasis cutánea recidivante (LCR) y leishmaniasis dérmica post-kala-azar (LDPK), que constituye una forma que se presenta tardíamente en pacientes que tuvieron la forma visceral. En pacientes inmunodeprimidos, el comportamiento clínico de la enfermedad puede ser atípico.

Leishmaniasis cutánea

Es la forma de presentación más frecuente y la que tiene una distribución geográfica más amplia (v. tabla 283-1). La LC típica se caracteriza por tener un período de incubación variable que generalmente dura semanas o meses. La lesión inicial puede aparecer en el punto de la inoculación, comúnmente en zonas descubiertas del cuerpo, como una pequeña mácula eritematosa, generalmente única, que evoluciona lentamente hacia una pápula eritematosa violácea y a un nódulo duro, infiltrado, no adherido a planos profundos, no doloroso, pruriginoso, recubierto de piel violácea que se descama con facilidad, coronado por una costra espesa muy adherida (fig. 283-1). Cuando la costra se arranca, permite la observación en su cara interna de unos espigones córneos, el *signo del rastrillo de Montpellier,* que son el negativo de los infundíbulos foliculares dilatados, y queda al descubierto una úlcera crateriforme, de bordes verticales y fondo limpio. En algunas especies, notablemente en las infecciones causadas por *L. braziliensis* y por otras especies que pertenecen al subgénero *Viannia*, los pacientes presentan adenopatía satélite a las lesiones cutáneas, de donde también es posible aislar el parásito. La intensidad del parasitismo en la lesión ulcerada es variable y depende de la especie de *Leishmania* que está causando la infección, y es posible observar las formas amastigotes tanto en el interior de los macrófagos como en el espacio extracelular. En general, el

parasitismo en las lesiones disminuye conforme la enfermedad evoluciona hacia la cronicidad. El infiltrado inflamatorio revela células mononucleares y macrófagos típicos de una respuesta inmunitaria celular competente que puede detectarse mediante las pruebas de hipersensibilidad tardía por medio de la inoculación de antígenos brutos del parásito por vía intradérmica, reacción conocida como *leishmanina* o *intradermorreacción de Montenegro.* La respuesta humoral es variable y mucho menos relevante que la observada en la LV o la LCM. La lesión tiene tendencia a la curación espontánea, y al cabo de varios meses o años, dependiendo de la especie del parásito involucrada, da lugar a una cicatriz atrófica. En algunos casos, la infección no se autolimita, y se disemina por vía linfática y hematógena causando numerosas lesiones, muchas de ellas sin ulceración y de apariencia semejante al acné. Durante esta diseminación puede haber afección concomitantemente de las mucosas de la vía aérea superior. Este cuadro diseminado es raro y puede observarse con mayor frecuencia en pacientes infectados por *L. braziliensis.*

FIGURA 283-1 Lesiones típicas de leishmaniasis cutánea causadas por *Leishmania major* **(A)** y *Leishmania braziliensis* **(B).** (***A,*** fotografía por cortesía del profesor K. Aoun, Institut Pasteur de Tunis; ***B,*** fotografía por cortesía del profesor G. A. Sierra Romero.)

Las leishmaniasis cutáneas del Viejo Mundo son causadas por cinco especies de *Leishmania* (v. tabla 283-1). *L. infantum* es la causa más común de LC en los países europeos del arco mediterráneo occidental. Las lesiones suelen ser un único nódulo que en algunos casos se puede ulcerar y tienden a curar espontáneamente (1 año). La LC por *L. tropica*, también conocida como *LC antroponótica* o *urbana*, se extiende desde la India al norte de África (Magreb) y se caracteriza por la aparición de múltiples lesiones ulcerosas secas no dolorosas que curan de forma espontánea dejando una cicatriz. La LC por *L. tropica* puede recidivar después de varios años, para dar lugar a una lesión próxima a la cicatriz inicial conocida como *leishmaniasis cutánea recidivante* (LCR), que no responde adecuadamente al tratamiento. Esta forma recidivante también ha sido asociada a especies

dermótropas en América. La LC por *L. major* o LC zoonótica es propia de áreas rurales y periurbanas del norte de África, Oriente Próximo, Asia Menor y Central, cuyo reservorio son diferentes especies de jerbos. La lesión en el punto de inoculación tiende a evolucionar rápidamente a una lesión ulcerada grande, de 2-8 cm de diámetro, de fondo papilomatoso y húmedo y con bordes elevados, recubierta de una costra de aspecto purulento. La sobreinfección bacteriana es común, y se acompaña de linfangitis y adenopatía satélite. La lesión cura espontáneamente, en unos 6 meses, para dar lugar a una cicatriz importante. *L. aethiopica*, el agente de LC zoonótica en Etiopía, Sudán y Kenia, suele causar lesiones nodulares localizadas, que en algunos casos pueden afectar a las cavidades oronasales.

En América, la LC es de tipo zoonótico y está causada por diversas especies de *Leishmania*, con manifestaciones clínicas variables que no son características de una sola especie o subgénero (v. tabla 283-1). En general, las LC causadas por especies del complejo *L. mexicana*, que se extienden del sur de EE. UU. a Brasil, se desarrollan de forma similar a las lesiones por *L. major* del Viejo Mundo y suelen curar en 3-4 meses. La *úlcera de los chicleros*, caracterizada por un fenómeno corrosivo del cartílago auricular, es el nombre que recibe en la península del Yucatán (México) la lesión producida por *L. mexicana* cuando se asienta en el pabellón auricular.

Las lesiones asociadas a especies del subgénero *Viannia* pueden tardar más de 6 meses para alcanzar la curación clínica. La especie más ampliamente distribuida en términos geográficos es *L. braziliensis*, que causa más frecuentemente el síndrome de leishmaniasis localizada, el cual se caracteriza por lesiones generalmente únicas con destrucción intensa de tejido mediada por una respuesta inmunitaria robusta (v. fig. 283-1). En la mayor parte de los casos se observa adenopatía satélite a la lesión ulcerada, que puede autolimitarse en períodos variables. El *pian bois* y la *picada de bejuco* están asociados a infección por *L. guyanensis* y *L. panamensis*, respectivamente; son formas clínicas similares que en la fase de estado se caracterizan por la aparición de múltiples lesiones ulcerosas y costrosas, verrugosas, con afección linfática de tipo esporotricoide, que en una baja proporción evolucionan a LCM. La forma *Uta* es propia de los valles interandinos, es producida por *L. peruviana* y afecta generalmente a niños. Como en el Mediterráneo, *L. infantum* también puede causar LC en zonas

endémicas de Centroamérica, sobre todo en niños mayores de 5 años y jóvenes adultos.

Leishmania aethiopica, L. mexicana y *L. amazonensis* pueden causar leishmaniasis cutáneo-difusa (LCD) en África Oriental, América Central y Sudamérica, respectivamente. Inicialmente se presenta como una LC común, con lesiones únicas o múltiples, que evoluciona a un síndrome cutáneo-nodular de tipo lepromatoso, sin afección de las mucosas, con múltiples nódulos diseminados por todo el cuerpo. La ulceración de las lesiones no es frecuente y ocurre generalmente asociada al traumatismo de las lesiones nodulares. Esta forma se caracteriza por la incapacidad del individuo infectado para montar una respuesta inmunitaria competente, y se torna selectivamente anérgico a los antígenos del parásito. En estos casos hay ausencia de respuesta a la leishmanina, la producción de anticuerpos específicos es elevada y se observan numerosos amastigotes en las lesiones.

Leishmaniasis cutáneo-mucosa

Esta forma puede ser producida por diferentes especies (v. tabla 283-1), pero las más frecuentes son *L. braziliensis, L. panamensis* y *L. guyanensis,* todas pertenecientes al subgénero *Viannia* y con amplia distribución en el continente americano, donde el proceso mutilante causado por las lesiones se conoce como *espundia.* La LCM ocurre generalmente meses o años después de la resolución de la lesión cutánea, pero puede manifestarse sin ese antecedente. En la gran mayoría de los casos, la LCM se desarrolla durante los primeros 2 años subsecuentes a la cicatrización de una LC que generalmente deja una cicatriz indeleble. Las lesiones en las mucosas son de gravedad variable y progresan de forma lenta con destrucción progresiva, e involucran predominantemente a la mucosa nasal con destrucción y perforación del tabique, y con menor frecuencia a la orofaringe y la laringe. Las lesiones de la laringe merecen especial atención durante el inicio del tratamiento específico, pues se puede observar en algunos casos exacerbación del edema, con riesgo de insuficiencia respiratoria, asociada a la muerte del parásito, lo que exige la debida intervención, incluso con corticoides. La LCM se caracteriza por una escasez de parásitos en las lesiones y por una respuesta inmunitaria celular

exacerbada con la intradermorreacción de Montenegro positiva y la producción elevada de anticuerpos específicos.

Leishmaniasis visceral

También conocida como *kala-azar*, su nombre en hindi, que significa fiebre negra, es la forma más grave de leishmaniasis y suele ser letal si no se trata oportunamente. La LV la producen las especies viscerótropas del complejo *L. donovani* (v. tabla 283-1). Los principales órganos diana son el bazo, el hígado y la médula ósea, y los primeros síntomas clínicos son astenia, anorexia, pérdida de peso y fiebre intermitente, que aparecen de forma progresiva después de un período de incubación variable y generalmente prolongado. Si la infección progresa, se desarrolla un síndrome esplenohepatoganglionar, caracterizado por la tríada: a) fiebre elevada y anárquica, con varios picos febriles en el mismo día; b) bicitopenia, anemia y leucopenia, que evoluciona a pancitopenia, y c) esplenomegalia, inicialmente blanda, luego dura, que puede sobrepasar la línea umbilical e introducirse en la pelvis. Este cuadro se acompaña de una moderada hepatomegalia y un síndrome linfadenopático generalizado con adenopatías pequeñas, duraderas y no dolorosas. Las complicaciones intercurrentes, infecciosas y hemorrágicas conducen a la muerte en unos meses; sin embargo, en algunos casos, la progresión de la enfermedad puede ser más agresiva y la muerte puede ocurrir en semanas. La respuesta inmunitaria se caracteriza por la abolición de la respuesta celular, lo que permite la multiplicación de parásitos dentro de los macrófagos, acompañada de títulos elevados de anticuerpos específicos.

En la cuenca mediterránea, Asia central (China) y Sudamérica (principalmente, Brasil), la LV es una zoonosis causada por *L. infantum* (sinónimo *L. chagasi*), que tiene al perro como reservorio principal. En zonas endémicas, la mayoría de los casos clínicos afectan a niños (1-4 años en los países mediterráneos, menores de 10 años en América), aunque se ha observado un aumento significativo de la LV en adultos en los últimos años asociado a procesos de inmunodeficiencia, como la infección por el HIV, el uso de terapias inmunodepresoras biológicas y la inmunodepresión en pacientes sometidos a trasplantes de órganos sólidos.

En el subcontinente indio (India, Nepal y Bangladés) y en los países del este de África (Etiopía, Kenia, Sudán), la LV la causa *L. donovani.* En algunos casos pueden aparecer signos cutáneos, como pigmentación oscura de la piel, lo que explica el nombre de LV en hindi, así como lesiones lenticulares en la cara y en el tronco (leishmánides).

Leishmaniasis en pacientes que conviven con el virus de la inmunodeficiencia humana

La coinfección leishmaniasis visceral-HIV se conoce desde 1985. Se estima que en Europa más del 70% de los casos de LV en adultos se deben a esa coinfección. Esta presentación clínica puede ser más polimórfica y suele asociarse a lesiones cutáneas similares a la LCD; puede afectar a otros órganos y tejidos que usualmente no son afectados por la LV, y existen casos de lesiones en la laringe, el pulmón, la pleura, el tubo digestivo y el peritoneo que pueden ser poco evocadoras del diagnóstico. Sin embargo, la forma de manifestación más frecuente continúa siendo la que se presenta clásicamente en individuos sin la coinfección. Constituye un desafío para el diagnóstico, pues en muchos casos la detección de anticuerpos específicos es negativa. La respuesta al tratamiento específico se caracteriza por recidivas frecuentes, lo que impone la necesidad de aplicación de un tratamiento profiláctico secundario. En Europa se ha observado una reducción de los casos de coinfección sintomática asociada a los efectos del acceso al tratamiento antirretroviral; y en Brasil, donde se concentra tanto el mayor número de casos de personas que conviven con HIV como el mayor número de casos de LV de América del Sur, la coinfección se considera una condición emergente, y aproximadamente 1 de cada 10 casos reportados de LV está coinfectado con HIV.

Diagnóstico

El diagnóstico de certeza debe ser perseguido en individuos que presentan síntomas clínicos, ya que los individuos asintomáticos no deben ser objeto de intervención terapéutica específica. El estándar de referencia para el diagnóstico es la observación de los amastigotes en biopsias de tejidos afectados o en frotis de material aspirado de lesiones cutáneas, de médula ósea o del bazo. En las formas cutáneas, la muestra se obtiene por raspado o biopsia del borde de la lesión o por aspiración con aguja fina previa limpieza y desinfección de la zona afectada. En la LV, la muestra que presenta mayor sensibilidad es la de la pulpa esplénica; sin embargo, la realización del aspirado esplénico tiene riesgo de hemorragia, lo que exige condiciones para una transfusión sanguínea y una intervención quirúrgica inmediatas, disponibles en la unidad donde se realiza el procedimiento. Por ese motivo, el aspirado de médula ósea se utiliza más, aunque tenga una sensibilidad menor. También se pueden observar amastigotes en macrófagos circulantes en la sangre periférica o muestras obtenidas por punción ganglionar. Los frotis o improntas de las muestras deben ser teñidos por el método de Giemsa y observados en el microscopio. Las muestras también pueden ser cultivadas para confirmar el diagnóstico por medio del aislamiento del parásito. No obstante, el cultivo presenta la desventaja de exigir un tiempo de observación que puede retardar la confirmación del diagnóstico. En general, los parásitos crecen en cultivo durante las primeras 2 semanas de incubación y después de aislados pueden ser enviados a laboratorios de referencia para realizar la identificación de la especie.

El diagnóstico por medio de pruebas inmunológicas que detectan esos anticuerpos es relevante y viene presentando un buen resultado. Actualmente existen métodos serológicos basados en diversas técnicas que permiten el diagnóstico rápido de la LV. Las pruebas rápidas, basadas en principios de inmunocromatografía, que utilizan antígenos recombinados como el antígeno rk39, presentan sensibilidad y especificidad adecuadas, no exigen infraestructura compleja y pueden realizarse en el lugar de atención al paciente. Pruebas de aglutinación directa (DAT) también han tenido éxito en el diagnóstico de LV. Los métodos serológicos (ELISA, aglutinación

directa, inmunofluorescencia indirecta [IFAT]) tienen una utilidad limitada en la LC y las coinfecciones con HIV, ya que la presencia de anticuerpos es variable y baja o nula, respectivamente.

La intradermorreacción de Montenegro revela la hipersensibilidad retardada característica de las LC y LCM, y su positividad está determinada por la aparición a las 48 h de una induración de más de 5 mm de diámetro en el punto de inoculación intradérmica. Esta prueba es altamente específica y sensible, pero no distingue los individuos que están con la enfermedad activa de los individuos que presentan infección asintomática o que resolvieron una infección pasada. En la actualidad, el uso de la prueba de Montenegro es limitado debido a la falta de producción del antígeno.

Las técnicas moleculares que detectan el DNA del parásito por medio de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) representan una oportunidad para la mejora de la sensibilidad y la especificidad diagnósticas de todas las formas clínicas de leishmaniasis. No obstante, a pesar de la abundancia de pruebas, en general no están disponibles comercialmente y están restringidas a centros de referencia o instituciones de investigación.

Pronóstico y tratamiento

Las opciones para el tratamiento se caracterizan en general por la necesidad de una administración parenteral prolongada y un perfil de toxicidad inadecuado. También existe la limitación de la escasez de evidencias sobre la eficacia y la seguridad de los medicamentos en la población pediátrica. Los avances más recientes se refieren al desarrollo de miltefosina como el primer medicamento eficaz administrado por vía oral, el éxito en la reducción de la toxicidad renal de anfotericina B con el uso de su fórmula liposómica y el uso combinado de medicamentos para el tratamiento de la LV en la India, África y Brasil.

La elección del tratamiento depende de la forma clínica de leishmaniasis, la especie del parásito, la región geográfica y el estado del paciente. La procedencia del paciente y del lugar donde probablemente fue adquirida la infección son datos muy importantes, pues la respuesta de la enfermedad a los medicamentos varía entre regiones. Este punto es crucial para el abordaje del síndrome en viajeros que retornan de áreas endémicas. Actualmente se cuenta con los antimoniales pentavalentes (antimoniato de meglumina y estibogluconato de sodio), la pentamidina, la anfotericina B (desoxicolato y formulaciones lipídicas), la miltefosina y el sulfato de aminosidina (paromomicina) como los medicamentos más eficaces para el tratamiento. Los compuestos azólicos (itraconazol, ketoconazol y fluconazol) y el azálido azitromicina también se han investigado con resultados inconsistentes. La toxicidad más relevante de los antimoniales pentavalentes es sobre el sistema cardiovascular, provocando prolongación del intervalo QTc, por lo que es necesario el control electrocardiográfico periódico. Casos de pancreatitis aguda e insuficiencia hepática graves también han sido asociados al uso de antimoniales. Los antimoniales son teratógenos en modelos murinos e idealmente no deben utilizarse durante la gestación. La anfotericina B es nefrotóxica y causa frecuentemente desequilibrio electrolítico con hipopotasemia, lo que exige el control periódico de la función renal, además de producir anemia. La anfotericina B es la alternativa terapéutica más segura durante la gestación. La pentamidina puede causar toxicidad aguda, caracterizada por hipotensión e

hipoglucemia, y también dolor y formación de abscesos estériles cuando se aplica por la vía intramuscular. La hipoglucemia está relacionada con la toxicidad pancreática directa y, dependiendo de la dosis acumulada, puede manifestarse tardíamente como diabetes de tipo I. La pentamidina está completamente contraindicada en el primer trimestre de gestación. La paromomicina comparte la toxicidad común a todos los aminoglucósidos y exige control de la función renal, y está contraindicada en la gestación por el riesgo de ototoxicidad grave para el feto. La miltefosina causa intolerancia gastrointestinal, con vómitos y diarrea, y es teratogénica, por lo que está absolutamente contraindicada durante la gestación. Tratamientos locales no farmacológicos, como la aplicación de termoterapia, también pueden tener un papel relevante en el tratamiento de lesiones cutáneas localizadas. En la tabla 283-2 están descritos los principales tratamientos para las formas clínicas más relevantes (LV, LC y LCM). En general, si son tratados oportunamente con los medicamentos adecuados, la gran mayoría de los pacientes tendrán una respuesta terapéutica satisfactoria.

Tabla 283-2

Tratamientos de las formas clínicas más habituales de leishmaniasis

Forma clínica	Especie (zona geográfica o grupo específico)	Medicamento/tratamiento	Posología
Leishmaniasis visceral	*L. infantum*	Anfotericina B liposómica	3-5 mg/kg de peso/día i.v. aplicados en 3-6 días hasta un máximo de 24 mg/kg. Esquemas de dos dosis de 10 mg/kg de peso se usan en Francia y Italia
		Anfotericina B desoxicolato	0,7-1 mg/kg de peso/día i.v. de 15 a 20 dosis aplicadas diariamente o en días alternos
	L. donovani (subcontinente indio)	Anfotericina B liposómica	Una dosis simple de 10 mg/kg es el tratamiento de primera línea 3-5 mg/kg de peso/día i.v. aplicados en 3-6 días hasta un máximo de 15 mg/kg

Forma clínica	Especie (zona geográfica o grupo específico)	Medicamento/tratamiento	Posología
		Miltefosina	Para > 12 años de edad: 2,5 mg/kg de peso/día p.o. durante 28 días con una dosis máxima de 150 mg/día Para menores < 12 años: de acuerdo con el peso: > 25 kg: 100 mg p.o. día y ≤ 25 kg: 50 mg p.o. día
		Sulfato de paromomicina	15 mg de base/kg de peso al día i.m. o i.v. durante 21 días
		Terapias combinadas	Anfotericina B liposómica (una dosis de 5 mg/kg de peso) y miltefosina (2 mg/kg de peso durante 7 días)

Forma clínica	Especie (zona geográfica o grupo específico)	Medicamento/tratamiento	Posología
			Anfotericina liposómica B (una dosis 5 mg/kg de peso) y paromomicina (15 mg de base/kg al día durante 10 días)
	L. donovani (África del Este)	Terapia combinada	Antimoniales pentavalentes (20 mg Sb^{5+}/kg de peso al día i.m. o i.v.) y paromomicina (15 mg de base/kg de peso al día i.m.) durante 17 días
	L. infantum (inmunodeprimidos, embarazadas)	Anfotericina B liposómica	4 mg/kg de peso al día i.v., los días 1 a 5, 10, 17, 24, 31 y 38
Leishmaniasis cutánea	Leishmaniasis cutánea del Viejo Mundo	Tratamientos locales	Antimoniato de meglumina intralesional: inyección de 1-5 mL en la base de la lesión
			Crioterapia con nitrógeno líquido cada 3-7 días hasta la curación

Forma clínica	Especie (zona geográfica o grupo específico)	Medicamento/tratamiento	Posología
			Pomadas de paromomicina al 15% con cloruro de metilbencetonio al 12% durante 20 días
			Termoterapia con 1 o 2 aplicaciones de calor localizado (50 °C durante 30 s)
		Tratamientos sistémicos	20 mg/kg de peso al día i.v. durante 20 días
	Leishmaniasis cutánea del Nuevo Mundo (todas las especies del parásito)	Antimoniales pentavalentes	20 mg Sb^{5+}/kg de peso al día i.m. o i.v. durante 20-30 días
	L. guyanensis	Isetionato de pentamidina	7 mg/kg de peso al día i.v., días alternos, tres dosis
	L. guyanensis, L. braziliensis y L. panamensis	Miltefosina	2,5 mg/kg de peso al día p.o. durante 28 días
Leishmaniasis cutáneo-mucosa	Todas las especies	Antimoniales pentavalentes	20 mg de Sb^{5+}/kg de peso al día i.v. durante 30 días
		Anfotericina B liposómica	2-3 mg/kg de peso/día durante 20 días hasta acumular 3,5 g de dosis total

Forma clínica	Especie (zona geográfica o grupo específico)	Medicamento/tratamiento	Posología
		Anfotericina B desoxicolato	0,7-1 mg/kg de peso al día i.v. durante 25-45 días dependiendo de la respuesta clínica. Puede ser aplicada en días alternos
		Isetionato de pentamidina	3-4 mg/kg de peso al día durante 7-10 dosis en días alternos

Leishmaniasis cutánea

Las LC del Viejo Mundo que no representan mayor riesgo de evolucionar con lesiones mucosas tardías pueden ser abordadas con tratamiento intralesional con antimoniato de meglumina, crioterapia con nitrógeno líquido o aplicación tópica de paromomicina. El tratamiento sistémico con antimonial pentavalente se recomienda en los casos con lesiones más extensas o localizadas en áreas donde el proceso de cicatrización puede conllevar riesgo de desfiguración. Las LC del Nuevo Mundo han sido tratadas tradicionalmente de forma sistémica con antimoniato de meglumina, pentamidina, miltefosina o incluso anfotericina B en casos con ausencia de respuesta al tratamiento inicial o en casos más graves, como las formas diseminadas. Recientemente, la aplicación intralesional de antimoniales pentavalentes y termoterapia en América ha aumentado, y la Organización Panamericana de la Salud recomienda que en esta región el tratamiento local se limite a lesiones localizadas que no afecten a áreas críticas, como el rostro.

Leishmaniasis cutáneo-mucosa

Esta forma de leishmaniasis requiere tratamientos sistémicos: antimoniato de meglumina, anfotericina B liposómica, anfotericina B desoxicolato o pentamidina.

Leishmaniasis visceral

Los fármacos útiles para el tratamiento de la LV son la anfotericina B desoxicolato y liposómica, los antimoniales pentavalentes, la miltefosina y la aminosidina. La anfotericina B tiene el efecto antiparasitario más potente y la formulación liposómica ofrece el mejor perfil de seguridad. La anfotericina B liposómica es el medicamento de elección para el tratamiento de todos los pacientes con LV por *L. infantum* en Europa, y en un ensayo clínico reciente realizado en Brasil se demostró que la forma liposómica de la anfotericina B presenta un perfil adecuado para ser utilizada como medicamento de primera línea en armonía con la recomendación de la Organización Panamericana de la Salud para el continente americano. Los antimoniales pentavalentes continúan en uso en América y en África, pero se usan en terapia combinada en África del Este (antimoniales y paromomicina durante 17 días) y en África del Norte. La OMS está impulsando el uso de la anfotericina B liposómica. En el subcontinente indio, una simple dosis de 10 mg/kg de anfotericina B liposómica es la primera línea de tratamiento y uno de los elementos claves del programa de eliminación de la LV en esa zona. La anfotericina B liposómica es también el tratamiento de elección en pacientes con HIV o que sufren procesos de inmunodepresión. En estos pacientes, las recidivas son frecuentes, y las evidencias sugieren que se benefician del uso de profilaxis secundaria, que puede ser realizada con anfotericina B, antimoniales pentavalentes o pentamidina, y actualmente se estudia la posibilidad del uso de la miltefosina también para esa finalidad. No existe una recomendación definitiva para el abordaje terapéutico combinado en estos pacientes. La estrategia de tratamiento con combinación de medicamentos puede ser útil en pacientes coinfectados por HIV que no responden con el tratamiento convencional.

Profilaxis

Debido a la falta de una vacuna eficaz contra la leishmaniasis en los humanos y los resultados muy modestos de las vacunas para perros, las medidas de control, a menudo combinadas, se basan en intervenciones sobre los reservorios y los vectores.

En el caso de la LV causada por *L. infantum* en Europa y América, el reservorio principal son los perros domésticos, y ninguna medida de control ha demostrado ser suficientemente eficaz para ser recomendada aisladamente sin restricciones. La eliminación de los perros infectados o enfermos tiene poca aceptación en la comunidad, y el tratamiento de los perros tampoco demuestra suficiente eficacia. Si los reservorios son peridomésticos (los jerbos son los reservorios de *L. major*), cabe la posibilidad de su eliminación mediante la destrucción de las madrigueras y el uso de rodenticidas, pero, si los reservorios son selváticos (LC por los parásitos del subgénero *Viannia*), no hay medidas de control operacionalmente viables.

Los vectores domésticos y peridomésticos pueden controlarse mediante fumigación con insecticidas residuales de las casas o el uso de mosquiteras impregnadas con insecticidas. Si la transmisión ocurre en el exterior, en la selva, el control de la población de flebotominos es inviable, y la única recomendación posible es la de reducir la exposición a la picadura por medio del uso de repelentes. El uso de ropas protectoras es a menudo inviable en las regiones tropicales. En el caso de ciclos donde el perro es el reservorio, se pueden usar collares impregnados con insecticidas o insecticidas tópicos a base de piretroides, aunque ambas estrategias tienen un efecto residual limitado de 3-6 meses, lo que dificulta su uso en programas de control a gran escala. En Brasil, los collares impregnados con insecticidas se evaluaron recientemente en un gran ensayo multicéntrico que concluyó por su efectividad para reducir la prevalencia de la leishmaniasis canina.

Bibliografía especial

Akuffo H, Costa C, van Griensven J, Burza S, Moreno J, Herrero M. New insights into leishmaniasis in the immunosuppressed. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018;12(5): e0006375.

Burza S, Croft SL, Boelaert M. Leishmaniasis. *Lancet*. 2018;392(10151):951–970.

Monge-Maillo B, López-Vélez R. Miltefosine for visceral and cutaneous leishmaniasis: drug characteristics and evidence-based treatment recommendations. *Clin Infect Dis*. 2015;60(9):1398–1404.

Monge-Maillo B, Norman FF, Cruz I, Alvar J, López-Vélez R. Visceral leishmaniasis and HIV coinfection in the Mediterranean Region. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8(8): e3021.

Pan American Health Organization. Leishmaniasis en las Américas: recomendaciones para el tratamiento [Leishmaniasis in the Americas: recommendations for treatment]. Washington (DC): Pan American Health Organization; 2013. Disponible en: http://iris.paho.org/xmlui/handle/123456789/7704 (Acceso el 19 de marzo de 2020.)

284

Tripanosomiasis

M.J. Pinazo Delgado

F. Torrico

J. Gascón Brustenga

Tripanosomiasis humana africana (enfermedad del sueño)

Concepto

La tripanosomiasis africana o enfermedad del sueño es una parasitosis sistémica que produce fundamentalmente daño neurológico, causada por protozoos de la familia Tripanosomatidae. Las especies que producen daño en el humano pertenecen al complejo *Trypanosoma brucei*, endémico en el África subsahariana. Su distribución geográfica está ligada a la presencia del vector, un díptero del género *Glossina*, la mosca tsé-tsé.

Etiología

Existen dos especies de *T. brucei* que afectan al ser humano:

1. *T. brucei gambiense (T. b. gambiense):* el más común, endémico de África del Oeste.
2. *T. brucei rhodesiense (T. b. rhodesiense):* menos frecuente, presente en África del Este. Ambos son morfológicamente idénticos, pero existen técnicas de diagnóstico molecular que permiten su diferenciación.

Epidemiología

El principal mecanismo de transmisión es a través de la picadura de moscas infectadas del género *Glossina.* Una vez infectadas, las moscas pueden transmitir el parásito cada vez que pican. La transmisión también es posible por vías transplacentaria y transfusional.

T. b. gambiense se transmite sobre todo en las orillas de ríos y lagos de África del Oeste y Central, que es donde habitan moscas del género *Glossina* (*G. palpalis*, *G. tachinoides* y *G. fuscipes*). El hombre es el principal reservorio del parásito, pero cerdos, ovejas y perros pueden también actuar como reservorio. El 95% de los casos de tripanosomiasis

declarados están producidos por *T. b. gambiense*. Los habitantes de áreas rurales son los más expuestos al contacto con el vector transmisor.

T. b. rhodesiense se transmite en las zonas de sabana de África del Este, hábitat favorito de los vectores implicados en su transmisión (*G. morsitans*, *G. pallidipes* y *G. swynnertoni*), aunque *G. fuscipes* es transmisora de *T. b. rhodesiense* en Uganda. Se trata de una zoonosis que accidentalmente infecta al ser humano. Los antílopes y el ganado constituyen el principal reservorio. Los pastores, cazadores, personal de conservación de parques nacionales y turistas son los principales grupos de riesgo.

Debido a la falta de un programa de vigilancia eficaz, la tripanosomiasis africana tuvo una reemergencia a finales del siglo XX, cuando se estimaban 300.000 casos anuales de esta enfermedad. El refuerzo del programa de vigilancia ha supuesto la reducción significativa del número de nuevos casos, que fue de 2.804 en el año 2015.

La tripanosomiasis es una enfermedad importada poco frecuente, aunque durante la primera década de este siglo se han diagnosticado 94 casos en países no endémicos, la mayoría de ellos de la forma *T. b. rhodesiense*. Se estima que 65 millones de personas viven en áreas de riesgo de adquisición de esta enfermedad.

Anatomía patológica

Los tripanosomas sobreviven en el hospedador gracias a un mecanismo de variación antigénica de su cubierta de superficie, compuesta por distintas glucoproteínas. De ello se derivan parasitemias recurrentes, que provocan cambios patológicos progresivos.

En la fase aguda de la enfermedad existe una gran reactividad del tejido linfoide. Existe una hipergammaglobulinemia policlonal con elevación de la IgM. Tras este período comienza una fase de inmunodepresión que favorece la aparición de infecciones, principalmente pulmonares y septicemia.

Después de provocar una respuesta inflamatoria local, los parásitos se diseminan por la sangre y el sistema linfático. El paso de la fase aguda de la enfermedad a la crónica puede tardar de meses a años en la infección por *T. b. gambiense* y sólo unas semanas en la infección por *T. b. rhodesiense.* Los tripanosomas pueden observarse en la sangre, en los aspirados de los ganglios linfáticos afectados y en el líquido cefalorraquídeo (LCR).

Miocarditis y pericarditis son frecuentes, el bazo y el hígado están aumentados de tamaño y son congestivos. La lesión clásica del sistema nervioso central (SNC) en los períodos *crónicos* es una endarteritis de pequeños vasos con proliferación endotelial y oclusión vascular que provoca cambios degenerativos progresivos. Hay engrosamiento de las meninges, con infiltrados linfocíticos y de células plasmáticas. El infiltrado adquiere una disposición perivascular y en la meningoencefalitis se asocia a proliferación neuroglial. Existen trombosis focales y extravasación sanguínea que provocan edema periférico (facies lunar) y central (derrame pericárdico, pleural o peritoneal). Es característica la presencia de *células de Mott* (células plasmáticas moruliformes modificadas y con inclusiones eosinófilas).

Las vísceras más afectadas son el corazón (pancarditis), riñón (glomerulonefritis) y las glándulas endocrinas, especialmente las gonadales (alteraciones menstruales, abortos).

Cuadro clínico

En general, la enfermedad gambiense tiene una duración que oscila desde unos meses a alrededor de 3-5 años, mientras que la rodesiense persiste desde unas pocas semanas hasta varios meses. Se diferencian dos etapas clínicas, la de diseminación hemolinfática y la de invasión del SNC, que son más evidentes en el caso de la forma gambiense.

En el lugar de la picadura puede aparecer un chancro de inoculación, que se inicia con la aparición de una zona eritematosa indurada que remite progresivamente con descamación, con lo que posteriormente queda hiperpigmentada. El proceso puede durar hasta 3 semanas y es más frecuente entre los afectados de raza blanca y en la forma rodesiense.

El período de diseminación hemolinfática, inicialmente cursa con fiebre prácticamente diaria, que parece autolimitarse, pero que más tarde adopta un patrón irregular e intermitente con remisiones asintomáticas. Suele acompañarse de síntomas inespecíficos (cefalea, astenia, malestar general, artralgias) y en personas de etnia blanca se puede apreciar un eritema anular no pruriginoso en tronco, cuello y extremidades superiores. En la mayoría de los pacientes existe una adenitis generalizada (adenopatías no adheridas, no dolorosas, no supurativas), que en el caso de la enfermedad producida

por *T. b. gambiense* es más evidente en la región supraclavicular y en la región cervical *(signo de Winterbottom).*

La invasión del SNC, se produce de manera insidiosa en la forma gambiense y abruptamente en la rodesiense, que además progresa más rápidamente. En este estadio coexisten y se agudizan algunos de los signos y síntomas del estadio anterior con cefaleas más intensas, prurito generalizado, mayor astenia y pérdida de peso, pero básicamente este estadio se caracteriza por la aparición de trastornos neurológicos y de la conducta. Son característicos los signos extrapiramidales (rigidez, hipertonía, temblores), ataxia, parestesia, epilepsia, letargia, confusión mental, delirio, psicosis, alteraciones del lenguaje, de comportamiento y del ritmo circadiano del sueño, con períodos de sueño y vigilia que suceden en cualquier momento del día o de la noche. Los pares craneales no suelen afectarse. En la *T. b. rhodesiense* se han encontrado cambios electrocardiográficos en un tercio de los afectados y se han descrito casos de insuficiencia cardíaca y derrame pleural. Por último, el deterioro mental se exacerba y el paciente entra en coma.

Diagnóstico

Los métodos de diagnóstico de la infección por *T. brucei* pueden ser parasitológicos, serológicos o moleculares.

El diagnóstico definitivo se basa en la detección del parásito. En las etapas tempranas de la enfermedad, su detección en la sangre es relativamente fácil en la forma *T. b. rhodesiense* y en estadios agudos de la enfermedad; mientras que el aspirado ganglionar es el método de elección en la forma *T. b. gambiense*, que suele tener parasitemias periféricas más bajas. Existen diversos métodos de concentración de la sangre, como la centrifugación en tubo capilar o la técnica de la centrifugación con miniintercambio aniónico (m-AECT, del inglés *mini anion exchange centrifugation technique*), que ofrecen una mayor sensibilidad.

Para realizar un diagnóstico precoz de la infección por *T. brucei*, se recomienda realizar una punción lumbar y examinar el LCR. Su presencia en el LCR se utiliza como criterio para considerar al paciente en la etapa de afección del SNC. La técnica de doble centrifugación aumenta las posibilidades de encontrar tripanosomas. Si no se encuentran, un recuento

leucocitario superior a 5/µL, así como la presencia de células de Mott, una fracción IgM elevada o la elevación de las proteínas por encima de 250 mg/L en el LCR, son sugestivos de tripanosomiasis.

Existen técnicas que detectan la presencia de anticuerpos antitripanosoma utilizadas como pruebas de cribado para estudios epidemiológicos. Las técnicas más utilizadas son la inmunofluorescencia indirecta (IFI) y la aglutinación en tarjeta (CATT, del inglés *card agglutination trypanosomiasis test*), esta última sólo válida para *T. b. gambiense*. Otras pruebas diagnósticas ya desarrolladas, como la aglutinación con látex (LATEX) o la PCR, necesitan evaluarse antes de poderse aplicar en el terreno de forma rutinaria. La amplificación isotérmica mediada por asas (LAMP) se usa en algunos países para aumentar el índice de sospecha. Las técnicas basadas en reacción en cadena de la polimerasa (PCR) están disponibles para el diagnóstico de la infección en laboratorios de referencia especializados.

Tratamiento

Las dos formas de la enfermedad son mortales sin tratamiento. Antes de iniciarse el tratamiento se debe determinar el estadio en que se encuentra la enfermedad para decidir el tratamiento adecuado, así como tratar las infecciones intercurrentes o estados de malnutrición grave que suelen acompañar los estados avanzados de la enfermedad.

Si el paciente se encuentra en el primer estadio de la enfermedad (sin afección del SNC), la forma *T. b. rhodesiense* se trata con *suramina*. Se prepara una dosis de prueba de 4-5 mg/kg de peso y se utiliza en los primeros 30 min por vía intravenosa lenta. En 1:2.000 casos se producen reacciones anafilácticas con *shock* y colapso. Si el enfermo padeciera una oncocercosis, el riesgo de reacciones es mucho mayor y estas son de mayor gravedad. A continuación se sigue con cinco dosis de 20 mg/kg (máximo 1 g/dosis) de peso en los días 1, 3, 7, 14, 21 o en una pauta alternativa: 3, 10, 17, 24 y 31. Hay que evaluar la función renal antes y durante su administración, ya que es un tóxico renal y la aparición de una proteinuria elevada o una hematuria obligan a la suspensión del tratamiento.

Para la forma *T. b. gambiense* en primer estadio se utiliza la *pentamidina*. La dosis diaria es de 4 mg/kg de peso y día del producto base por dosis

durante 7 días, i.m. o i.v. Como efectos colaterales puede presentar principalmente hipotensión, náuseas y vómitos, hipoglucemia, trastornos del sentido del gusto y absceso frío en el lugar de inyección. Otros efectos indeseables observados en menor proporción son fiebre, pancreatitis aguda, arritmias cardíacas, leucopenia, trombocitopenia y *shock* anafiláctico.

El *melarsoprol* se utiliza cuando existe afección del SNC (segundo estadio). Es curativo en el primer estadio, y se usa en esta indicación sobre todo en la forma rodesiense. Se administra por vía i.v. lenta en dosis de 2,2 mg/kg cada 24 h durante 10 días. Se han señalado reacciones tipo Jarisch-Herxheimer y, sobre todo, una encefalopatía reactiva en el 1% a 5% de los pacientes tratados, con resultado fatal en el 80% de los casos. Se han observado resistencias a este fármaco en algunos focos del África Central.

Para la *T. b. gambiense* con afectación del SNC (segundo estadio) se utiliza una combinación de *eflornitina* (200 mg/kg cada 12 h durante 7 días) por vía i.v. y de *nifurtimox* (15 mg/kg cada 8 h durante 10 días) p.o.

Recientemente, la Agencia Europea de Medicamentos ha autorizado el uso del fexinidazol para el tratamiento de la *T. b. gambiense* en los dos estadios de la enfermedad.

Se aconseja un seguimiento de los pacientes cada 6 meses durante 2 años después del tratamiento para detectar recidivas. Se evalúa la presencia/ausencia de parásitos en sangre, en los ganglios linfáticos y en el LCR, así como el recuento de glóbulos blancos en el LCR.

Tripanosomiasis americana o enfermedad de Chagas

Concepto

La enfermedad de Chagas o tripanosomiasis americana es una zoonosis causada por el protozoo *Trypanosoma cruzi*. Originaria del continente americano, su distribución geográfica está estrechamente ligada a la presencia del insecto vector que la transmite, los triatominos, que pueden ser encontrados desde el paralelo 45° de latitud sur hasta el paralelo 40° de latitud norte; sin embargo, las importantes migraciones humanas hacia otros continentes hacen que actualmente se considere que la enfermedad está globalizada. Afecta a unos 6-8 millones de personas y es la responsable de unas 10.000 muertes anuales. Constituye uno de los problemas de salud pública más importantes del continente americano.

Etiología

El parásito causal es el *T. cruzi*, un protozoo flagelado del que se han descrito seis linajes genéticos o *discrete typing units* (DTU: TcI-TcVI). *T. cruzi* circula por el torrente sanguíneo en forma de tripomastigote y penetra en los macrófagos y otras células diana, donde adquiere la forma de amastigote. Las formas amastigotes se multiplican, se diferencian en tripomastigotes, que rompen las células hospedadoras, y se diseminan por los tejidos adyacentes o a través de la circulación sanguínea hasta encontrar nuevas células hospedadoras.

Epidemiología

Históricamente, la vía vectorial es la forma más importante de transmisión. Los triatominos (chinches redúvidos) se alimentan de sangre humana y, al hacerlo, depositan sus heces en el entorno de la picadura. Los parásitos allí depositados pueden penetrar ya sea por el sitio de la picadura o por pequeñas escoriaciones de la piel. Las personas, al rascarse, favorecen la

introducción del parásito a través de la herida provocada por la picadura. Otras veces el parásito penetra por conjuntivas y mucosas. Las personas afectadas pueden transmitir el parásito a través de donación de sangre, trasplante de órganos y también de forma vertical (madre-hijo). Los seres humanos pueden infectarse también por vía oral, a través del consumo de alimentos contaminados por las heces de vectores infectados.

En el ciclo silvestre del parásito, la transmisión se produce entre los vectores silvestres y diversos animales mamíferos silvestres que actúan como reservorio de *T. cruzi* (armadillos, roedores, zarigüeyas, monos, entre otros). En el ciclo doméstico de la infección, las condiciones de pobreza y la vivienda humana precaria facilitan la domiciliación de los vectores, y los animales domésticos, como los perros y los gatos, actúan a su vez como reservorio del parásito y desempeñan un papel importante en la transmisión de los triatominos.

El proceso de urbanización y migración iniciado en el siglo pasado ha cambiado la epidemiología de la enfermedad. Debido a la naturaleza crónica de la infección y a los flujos migratorios, la enfermedad de Chagas también es diagnosticada en Europa, EE. UU., Australia y Japón. En estos nuevos escenarios se considera al Chagas como una enfermedad emergente. En España, la inmigración latinoamericana es actualmente la más importante y diversos estudios epidemiológicos han mostrado que un porcentaje de estas personas padecen la infección por *T. cruzi*. Se calcula que en España viven alrededor de 80.000 personas con infección por el *T. cruzi.* Debido a las potenciales vías de transmisión no vectorial del parásito (transfusión, trasplante de órganos y congénita), la enfermedad de Chagas constituye un problema de salud pública también en los países no endémicos.

Anatomía patológica

En la fase aguda de la infección se genera un proceso inflamatorio importante y una lisis celular producto de la multiplicación del parásito, que persiste pero disminuye en intensidad durante la cronificación de la dolencia. Inicialmente, la miocarditis es la afección más constante, junto con la afección endotelial y de la musculatura esquelética. En el aparato digestivo existen infiltrados linfocitarios con lesiones degenerativas

neuronales en el plexo de Auerbach. En el SNC se han descrito infiltrados mononucleares y hemorragias perivasculares.

En la fase crónica, caracterizada por un proceso inflamatorio y lisis celular de baja intensidad, con el tiempo se produce una cardiopatía fibrosante y segmentaria, con gran potencial arritmogénico y frecuentes fenómenos tromboembólicos. En el aparato digestivo, las lesiones se producen en la capa muscular y en los plexos nerviosos, para producir una alteración funcional progresiva y la formación de megavísceras como el megacolon o el megaesófago.

Cuadro clínico

La fase aguda de la enfermedad, cuando es sintomática, consiste en un cuadro febril inespecífico que se inicia después de un período de incubación de 4-10 días. La fiebre puede ir acompañada de adenopatías, hepatoesplenomegalia y de signos cutáneos como el chagoma de inoculación o el signo de Romaña (edema bipalpebral unilateral). El 10%-20% de los casos sintomáticos presentan una miocarditis de evolución grave. Pero en la mayoría de las personas esta fase se autolimita y se entra en la fase crónica de la infección, inicialmente asintomática o indeterminada.

Posteriormente, el 25%-30% de los pacientes desarrollan alteraciones cardíacas (forma crónica cardíaca) y el 10%-15%, alteraciones digestivas (forma crónica digestiva), y se ha descrito que menos del 5% de los pacientes presentan formas neurológicas debido a los émbolos de origen cardíaco y/o por reactivación de la infección en personas inmunodeprimidas. El resto permanece en un estadio llamado *indeterminado* o *crónico asintomático,* sin ningún tipo de manifestaciones clínicas. En la forma cardíaca predominan los trastornos del ritmo y de la conducción eléctrica (palpitaciones, síncope, muerte súbita), la miocardiopatía dilatada (síntomas de insuficiencia cardíaca: disnea de esfuerzo, dolor en hipocondrio derecho, disnea paroxística nocturna) con tendencia a la formación de aneurismas ventriculares, y los fenómenos tromboembólicos (tromboembolia pulmonar, ictus isquémico/hemorrágico) secundarios a trombos generados en estas zonas aneurismáticas. En la forma crónica digestiva, los síntomas predominantes son la disfagia y el

estreñimiento; en fases avanzadas en pacientes no controlados pueden presentarse complicaciones como fecalomas o vólvulos.

Diagnóstico

En la fase aguda, el diagnóstico se basa en la detección del parásito en sangre. El examen en fresco, el micrométodo, la gota gruesa y la técnica de concentración de Strout son algunas de las técnicas más utilizadas. En la fase crónica de la infección, tanto sintomática como asintomática, el nivel de la parasitemia es muy bajo e inconstante, por lo que el diagnóstico se basa en la detección de anticuerpos específicos contra *T. cruzi.* De las muchas técnicas que se utilizan para ello, las que actualmente tienen mayores sensibilidad y especificidad son las técnicas de ELISA, ya sea con antígenos recombinantes o antígenos totales. Para el cribado en bancos de sangre o maternidades es suficiente el uso de una sola técnica. Según recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS), para el diagnóstico de infección por *T. cruzi* se requiere el resultado positivo de dos pruebas que utilicen distintos antígenos del parásito. En caso de discordancia en los resultados de las dos pruebas realizadas se requiere una tercera para efectuar el diagnóstico. La detección de DNA del parásito a través de la PCR es un método útil para el diagnóstico precoz de reactivaciones en pacientes inmunodeprimidos y en recién nacidos en los que se sospecha una transmisión congénita de la infección.

Tratamiento

Actualmente existen dos fármacos útiles para el tratamiento específico de la infección por *T. cruzi:* el benznidazol y el nifurtimox. El tratamiento es obligado en todos los casos agudos, en los de transmisión congénita y en los casos indeterminados en personas jóvenes (< 15 años). También se recomienda el tratamiento de toda persona adulta con la infección crónica, en la cual no se hubieran producido daños cardiológicos graves, en especial a mujeres en edad fértil, ya que se ha visto que el tratamiento previene la transmisión del *T. cruzi* a los recién nacidos en posteriores embarazos. El tratamiento está contraindicado durante el embarazo y no se recomienda en pacientes con complicaciones cardíacas o digestivas muy avanzadas. Para

los adultos, la dosis de benznidazol es de 5 mg/kg de peso y día durante 60 días dividida en dos tomas diarias, y la de nifurtimox, de 8-10 mg/kg de peso y día durante 60 días en tres tomas diarias. En los casos agudos sintomáticos, el tratamiento es urgente. En los casos crónicos con afectación cardíaca o digestiva, hay que tratar, además, las complicaciones con la medicación o medidas adecuadas (marcapasos, intervención quirúrgica, trasplante). Cefalea, fatiga, trastornos gastrointestinales, artralgias, parestesias y erupciones cutáneas son efectos secundarios frecuentes de estos fármacos, que en algunos casos obligan a parar el tratamiento.

En un ensayo clínico reciente, se ha demostrado que el tratamiento con benznidazol es igualmente eficaz en pautas más cortas y/o con dosis diarias menores. Se están preparando estudios de fase 3 para corroborar estos resultados.

Profilaxis

En los países endémicos se basa en la lucha contra el vector y la mejora de las condiciones de la vivienda humana. Otras medidas comunes a áreas endémicas y no endémicas son el cribado en los bancos de sangre y de donantes de órganos para trasplantes; y en las gestantes, cribado para detectar la transmisión vertical. Los viajeros a áreas endémicas deben tomar algunas precauciones: no dormir en casas mal construidas y no tomar alimentos o bebidas elaboradas de forma casera no controlada.

Bibliografía especial

Gascón J, Albajar P, Cañas E, Flores M, Gómez i Prat J, Herrera RN, et al. Diagnóstico, manejo y tratamiento de la cardiopatía chagásica crónica en áreas donde la infección por Trypanosoma cruzi no es endémica. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60:285–293.

Jackson Y, Alirol E, Getaz L, Wolff H, Combescure C, Chappuis F. Tolerance and safety of nifurtimox in patients with chronic Chagas disease. *Clin Infect Dis*. 2010;51:e69–75.

Mesu VK, Kalonji WM, Bardonneau C, Mordt OV, Blesson S, Simon F, et al. Oral fexinidazole for late-stage African Trypanosoma brucei gambiense trypanosomiasis: a pivotal multicentre, randomised, non-inferiority trial. *Lancet*. 2018;391(10116):144–154.

Sudarshi D, Brown M. Human African Trypanosomiasis in non-endemic countries. *Clin Med*. 2015;15(1):70–73.

Torrico F, Gascon J, Ortiz L, Alonso-Vega C, Pinazo MJ, Schijman A, et al. Treatment of adult chronic indeterminate Chagas disease with benznidazole and three E1224 dosing regimens: a proof-of-concept, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(4):419–430.

285

Toxoplasmosis

M.ªA. Moreno Camacho

J.E. Vidal Bermúdez

Concepto

La toxoplasmosis es, probablemente, la infección protozoaria más frecuente en el ser humano y está causada por *Toxoplasma gondii.* Su distribución es universal, pues se encuentra en una amplia gama de hospedadores vertebrados, entre ellos el ser humano. En nuestro medio, alrededor del 20% de la población adulta es seropositiva, aunque en la franja de edad más joven es alrededor del 12% en la actualidad.

La importancia clínica de *T. gondii* reside en tres hechos fundamentales: a) ser causa relativamente frecuente de afección linfática ganglionar; b) provocar infección grave en el paciente inmunodeprimido (como oportunista), y c) ser uno de los agentes responsables de infección congénita grave en el recién nacido.

Etiología

Toxoplasma gondii presenta un ciclo biológico complejo. Es un protozoo diheteroxeno facultativo, donde los gatos y otros felinos actúan como hospedadores definitivos (en ellos tiene lugar el ciclo sexual), mientras que una amplia gama de animales, tales como anfibios, reptiles, aves y mamíferos, entre ellos el ser humano, actúan como hospedadores intermediarios, en los que se desarrolla sólo el ciclo asexual.

Los félidos, tras un ciclo sexuado enteroepitelial, eliminan ooquistes por las heces, los cuales pueden ser ingeridos por los hospedadores intermediarios. En ellos tiene lugar una diseminación por vía linfática y/o sanguínea y una rápida invasión tisular; los tejidos más afectados son el miocardio, el músculo esquelético y el sistema nervioso central (SNC). En el ser humano, al igual que en los otros hospedadores intermediarios, sólo se da el ciclo proliferativo extraintestinal, el cual da lugar a la formación de seudoquistes con taquizoítos y posterior formación de quistes titulares con bradizoítos. Los taquizoítos son los responsables de la infección aguda y los bradizoítos, de la infección crónica.

Los bradizoítos, forma de replicación lenta, permanecen viables en el interior de quistes tisulares durante toda la vida del hospedador infectado. Los quistes pueden encontrarse en cualquier órgano, pero predominan en el SNC y en el tejido muscular (corazón y músculo esquelético estriado), donde pueden persistir en fase de latencia durante toda la vida y son capaces de reactivarse. Cuando los bradizoítos se reactivan se transforman en taquizoítos, los cuales se replican cada 6 u 8 h, y provocan una recrudescencia de la infección. Esta reactivación focal se observa especialmente en pacientes inmunodeprimidos y en infecciones congénitas no tratadas.

Epidemiología

Transmisión

La transmisión oral es la principal vía de infección de la toxoplasmosis, bien sea por consumo de carne cruda o poco cocida llena de quistes o por ingesta de ooquistes eliminados por las heces de los gatos y esporulados en el medio externo. En este último caso, las vías habituales de contagio son la contaminación fecal-oral o a través de fómites, agua o alimentos contaminados por ooquistes maduros. Se han descrito importantes brotes de toxoplasmosis humana por contaminación de aguas no debidamente filtradas, sobre todo en regiones de países con peores condiciones socioeconómicas como, por ejemplo, Brasil y la India. Sin embargo, también en EE. UU. se estima que aproximadamente la mitad de los casos de toxoplasmosis son secundarios a una transmisión hídrica (agua, vegetales y otros alimentos, trabajos de jardinería, actividades recreativas acuáticas, etc.). La transmisión congénita puede ocurrir cuando la primoinfección de una mujer coincide con su embarazo, los taquizoítos pueden atravesar la barrera placentaria e infectar al feto.

Existe también la posibilidad de adquirir una toxoplasmosis a partir de transfusiones de productos hemáticos (sangre total o leucocitos) provenientes de pacientes en fase de diseminación hematógena o a través de órganos trasplantados que contengan quistes del parásito en receptores seronegativos. También se ha descrito la inoculación accidental en personal de laboratorio.

Prevalencia e incidencia

En las zonas rurales el gato tiene un papel fundamental en la transmisión fecal-oral de la toxoplasmosis entre los animales, mientras que los quistes hísticos contenidos en la carne de estos animales, cruda o insuficientemente cocida, son probablemente la principal vía de contagio para el ser humano. Se estima que aproximadamente el 8% de la carne vacuna comercializada, el 20% de la carne porcina y el 25% de la ovina contienen quistes hísticos. La seroprevalencia de la toxoplasmosis ha disminuido gradualmente en

nuestro medio, para pasar en los últimos 25 años del 75% al 20%. Probablemente, la práctica relativamente frecuente de congelar la carne ha favorecido esta tendencia descendente ya que, por debajo de 20 °C, la mayoría de los quistes pierden su viabilidad, aunque no hay certeza de que se destruyan en su totalidad. Para conseguirlo se precisa la cocción de la carne por encima de 60 °C durante 4 min.

El riesgo de toxoplasmosis congénita está asociado con la parasitemia materna y posterior placentitis, por lo que la transmisión vertical de la toxoplasmosis sólo puede ocurrir si la primoinfección coincide con la gestación. En las infecciones crónicas el riesgo de transmisión al feto es excepcional y sólo se contempla si hay una inmunodepresión materna intensa. La probabilidad global de transmisión materno-fetal es del 50%, aunque puede reducirse si se detecta la infección de la madre y se administra de forma precoz el tratamiento adecuado. En un estudio multicéntrico realizado en 16.362 gestantes de Barcelona durante 1999, la incidencia de toxoplasmosis aguda fue del 1‰ y la de toxoplasmosis congénita, del 0,4‰.

Cuadro clínico

Toxoplasmosis congénita

En la infección congénita, aproximadamente el 5% de las gestantes presentan síntomas de infección aguda. La toxoplasmosis puede ser transmitida al feto durante todo el embarazo; sin embargo, el riesgo de infección congénita aumenta durante su evolución: 9%, 27% y 59%, en el primero, segundo y tercer trimestres, respectivamente. Cuanto más temprana es la infección materna, principalmente en el primer trimestre, mayor es el riesgo de muerte fetal o perinatal, aborto espontáneo y lesiones intracraneales y oculares graves. Por otro lado, la infección materna tardía (tercer trimestre) usualmente resulta en neonatos aparentemente saludables o con enfermedad menos grave. Aunque algunos niños permanezcan asintomáticos inicialmente, se postula que sean propensos a desarrollar coriorretinitis más tarde. Entre el 20% y el 80% de los niños con toxoplasmosis prenatal desarrollan enfermedad ocular y la mayoría de ellos tienen lesiones durante los primeros 2 años de vida. Después de la coriorretinitis, las otras lesiones en orden decreciente de frecuencia son calcificaciones intracraneales y convulsiones, retraso psicomotor y mental y alteraciones del volumen craneal (microcefalia o macrocefalia). Todas estas secuelas neurológicas son conocidas como *tétrada de Sabin.* La coriorretinitis puede cursar con reactivaciones en la edad adulta (habitualmente entre los 20 y los 40 años). Clásicamente se consideraba que la coriorretinitis en el adulto era atribuida a la reactivación de una infección congénita. Sin embargo, estudios recientes indican que la mayoría de los casos de toxoplasmosis ocular (más de dos tercios de los casos) son secundarios a infección posnatal y no a infección prenatal. La coriorretinitis del adulto puede manifestarse como visión borrosa, escotomas, fotofobia o pérdida de visión central (afección de la mácula).

Pacientes inmunocompetentes

Los órganos diana que preferentemente invade *T. gondii* son los ganglios linfáticos, cerebro, corazón y pulmones. Sin embargo, el paciente

inmunocompetente suele controlar la infección debido a una adecuada activación de las células mononucleares y el desarrollo de respuesta inmunitaria específica. La infección aguda por *T. gondii* en la mayoría de las personas inmunocompetentes es asintomática (80%-90%). La manifestación clínica más frecuente es la presencia aislada de adenopatía cervical u occipital, habitualmente entre 0,5 y 3 cm; sin embargo, los ganglios axilares, inguinales, retroperitoneales y mesentéricos también pueden estar afectos. Las adenopatías generalizadas pueden estar presentes en el 20%-30% de los casos sintomáticos. La adenomegalia puede acompañarse de fiebre, astenia, odinofagia, exantema y/o hepatoesplenomegalia.

La progresión de la enfermedad con afección pulmonar, hepática, del SNC o de la retina es infrecuente, aunque el aumento de enzimas hepáticas suele verse con mayor frecuencia. Se han descrito algunos casos de neumonía con demostración de infiltrados pulmonares intersticiales, así como algunos casos de afección del SNC en forma de lesiones expansivas múltiples o encefalitis difusa con infartos hemorrágicos corticales.

El cuadro clínico suele autolimitarse en menos de 1 mes, aunque las adenopatías pueden persistir más tiempo. La histología de la biopsia de una adenopatía muestra una linfadenitis, denominada *adenopatía de Piringer-Kuchinka*, a menudo diagnóstica. El diagnóstico diferencial de la infección aguda por *T. gondii* ha de efectuarse con los síndromes mononucleósicos asociados a los virus de Epstein-Barr, citomegalovirus o HIV, con el linfoma, tuberculosis, enfermedad por arañazo de gato y sarcoidosis entre otros. *T. gondii* es responsable de alrededor del 5% de los pacientes con adenopatías.

Pacientes inmunodeprimidos

En los pacientes inmunodeprimidos es frecuente la reactivación del *T. gondii*, fundamentalmente en pacientes con inmunodepresión celular importante como son los infectados por el HIV, trasplantados, los enfermos hematológicos y los tratados con inmunodepresores. En los pacientes trasplantados de progenitores hematopoyéticos y de órgano sólido, la mayor incidencia de toxoplasmosis se produce con la transmisión a través del injerto procedente de un donante seropositivo y cuyo receptor es

seronegativo. En este caso, el riesgo que un trasplantado cardíaco padezca la infección es del 57%, del 20% si es renal e inferior en otros trasplantes. La profilaxis con cotrimoxazol para evitar la infección primaria es necesaria sobre todo en el trasplante cardíaco (en este tipo de trasplante puede darse pirimetamina asociada a ácido folínico durante las 6 primeras semanas para continuar con cotrimoxazol como profilaxis frente a *Pneumocystis jirovecii*). La toxoplasmosis miocárdica puede simular una crisis de rechazo y ser necesaria una biopsia endomiocárdica para efectuar el diagnóstico diferencial. Asimismo está relacionado con el grado de inmunodepresión. *T. gondii* suele infectar varios órganos y, por tanto, las manifestaciones clínicas incluyen neumonía, miocarditis, hepatitis, miositis y encefalitis. En el trasplante de progenitores hematopoyéticos, *Toxoplasma* frecuentemente afecta al pulmón y se asocia a una mortalidad superior al 90%. La toxoplasmosis es la infección oportunista más frecuente del SNC en los pacientes infectados por el HIV e inmunodepresión importante (linfocitos CD4 < 100/μL más frecuentemente, aunque también pueden presentarse entre 100 y 200/μL). El cuadro clínico es generalmente subagudo (2-3 semanas), pero hasta el 10% de los casos pueden presentar encefalitis focal o difusa de instauración aguda. Las manifestaciones neurológicas dependen de la topografía de las lesiones, pudiendo localizarse en parénquima cerebral, ganglios basales, cerebelo y/o tronco encefálico. Las manifestaciones más frecuentes son cefalea, fiebre, déficits focales, convulsiones, confusión mental y ataxia. También pueden encontrarse déficits de pares craneales, alteraciones visuales, dislalia, alteraciones de comportamiento y movimientos involuntarios.

La neumonía por *Toxoplasma* se produce en alrededor del 5% en pacientes gravemente inmunodeprimidos con una mortalidad alrededor del 35%. Otras manifestaciones menos frecuentes incluyen hipopituitarismo, síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética, orquitis, diarrea, dolor abdominal y muscular.

Diagnóstico

Diagnóstico clínico, de laboratorio no parasitológico y radiológico

El diagnóstico clínico es difícil y se tiene que confirmar con exploraciones complementarias. En la toxoplasmosis congénita el diagnóstico antenatal puede realizarse por identificación mediante ecografía de alteraciones fetales y placentarias. Sin embargo, la ecografía tiene sólo una especificidad de alrededor del 45%, por lo que cualquier anomalía debe confirmarse por técnicas de laboratorio específicas. La determinación de gammaglutamil-transpeptidasa (GGT; 52%) y de lactato-deshidrogenasa (LDH; 57%) en la sangre fetal son orientativas pero inespecíficas. En el neonato se valora la clínica (coriorretinitis, estrabismo, ataques epilépticos, retraso psicomotor, etc.) si la hay, pero la base para el diagnóstico es la serología o la detección del protozoo o de su genoma en muestras clínicas.

En los pacientes inmunocompetentes, la sospecha diagnóstica es un síndrome mononucleósico, requiriendo un adecuado diagnóstico parasitológico.

En los pacientes inmunodeprimidos, particularmente en los infectados por el HIV, ante la sospecha de una encefalitis toxoplásmica debe practicarse una prueba de imagen (TC o, preferentemente, RM cerebral), que en general pone de manifiesto la existencia de una o múltiples lesiones que captan el contraste en forma de anillo o nodular. Las lesiones suelen estar rodeadas por edema cerebral, que, según el grado, puede provocar efecto de masa y comprimir o desviar las estructuras adyacentes. En los últimos años, nuevas técnicas radiológicas como el PET *scan* parecen aportar una mayor sensibilidad y especificidad, principalmente para hacer el diagnóstico diferencial con el linfoma primario del SNC, que es el principal diagnóstico diferencial de la encefalitis toxoplásmica en países del hemisferio norte, mientras que los tuberculomas lo son en países del hemisferio sur. Alternativamente, la SPECT con talio asociada al hallazgo del virus Epstein-Barr en el LCR presenta un elevado rendimiento para el diagnóstico del linfoma primario del SNC. Si está disponible y no hay

contraindicaciones para realizar punción lumbar, debe procederse a estudio del LCR. El diagnóstico de presunción se basa en la clínica y en las imágenes neurorradiológicas (TC o RM) y se confirma con una adecuada respuesta al tratamiento empírico. Aproximadamente el 90%-95% de los pacientes con encefalitis toxoplásmica presentan anticuerpos IgG antitoxoplasma; por tanto, la ausencia de este marcador no excluye la posibilidad de la enfermedad. La biopsia cerebral se debe considerar cuando no se observa una respuesta clínica y radiológica tras 10-14 días de tratamiento empírico o ante un paciente que presenta serología antitoxoplasma negativa y lesión única en la RM.

La coriorretinitis es relativamente infrecuente y se manifiesta por dolor ocular y pérdida de visión. El fondo de ojo demuestra lesiones necrosantes, que pueden ser multifocales o bilaterales. El diagnóstico diferencial suele hacerse con la retinitis por tuberculosis, CMV, sífilis, virus del herpes e histoplasmosis.

Diagnóstico parasitológico

La infección aguda y/o reagudizada puede ser diagnosticada por una o más de las siguientes formas: 1) aislamiento del *Toxoplasma* o amplificación de su DNA, especialmente mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR), en sangre u otros fluidos corporales (p. ej., humor vítreo/acuoso, líquido amniótico). En el caso de la encefalitis toxoplásmica, la PCR en el LCR presenta sensibilidad moderada (∼50%) y especificidad elevada (∼100%). Por lo tanto, un resultado positivo confirma el diagnóstico, pero uno negativo no lo excluye, ni permite descontinuar el tratamiento empírico; 2) demostración de taquizoítos en cortes histológicos o en preparados citológicos de fluidos corporales; 3) demostración de hallazgos histopatológicos en biopsias de ganglios; 4) pruebas serológicas y de avidez características, y 5) demostración de quistes de *Toxoplasma* en tejidos de la placenta, el feto o el neonato.

El diagnóstico indirecto se basa en la utilización de técnicas serológicas que permiten la detección de anticuerpos específicos de la clase IgG, IgM o IgA, con asociación clásica de la presencia de las dos últimas inmunoglobulinas con una toxoplasmosis aguda. Sin embargo, la elevada sensibilidad de las técnicas serológicas que se emplean en la actualidad

permite detectar IgM o IgA durante períodos prolongados, por lo que su presencia no es indicativa de infección aguda. El inmunodiagnóstico de la coriorretinitis toxoplásmica activa, así como el de la toxoplasmosis cerebral, es complicado porque frecuentemente, en el primer caso, se desarrollan con títulos bajos de IgG específicas y, en el segundo, los títulos suelen ser elevados. En general, en los casos de reactivaciones no se detecta IgM. La prueba de avidez (afinidad funcional) para los anticuerpos IgG constituye una herramienta importante para complementar los resultados de las pruebas serológicas en el diagnóstico de la toxoplasmosis aguda, la toxoplasmosis adquirida durante el embarazo y en la toxoplasmosis congénita. Una elevada avidez se presenta, por lo menos, 12-16 semanas después de la infección. Por tanto, la presencia de elevada avidez sugiere que la infección aguda ocurrió antes de los últimos 3-4 meses. Por otro lado, la demostración de baja avidez sugiere infección reciente.

Diagnóstico de infección congénita y durante el embarazo

Debe realizarse en aquellos casos en los que la infección materna esté confirmada o sea muy probable que se haya adquirido durante el embarazo. El mayor valor del estudio de IgM en la práctica clínica está en que, cuando son negativas, puede descartarse una infección reciente a excepción del feto o neonato. Por ello, salvo en los casos donde sólo se detectan IgM en ausencia de IgG, el diagnóstico serológico de toxoplasmosis aguda requiere detectar una seroconversión o un incremento del título de anticuerpos en una segunda muestra obtenida a partir de la tercera semana de la primera y realizadas en paralelo. La prueba de avidez resulta particularmente útil cuando sólo disponemos de una única muestra de suero con anticuerpos IgM. Adicionalmente, la prueba de avidez es muy útil cuando es solicitada al inicio del embarazo (hasta la semana 16), ya que una prueba de avidez elevada en el segundo o tercer trimestre no descarta infección adquirida en el primer trimestre. Por tanto, la prueba de avidez debe ser recomendada para mujeres que realizan la primera serología antes de las 16 semanas del embarazo y en las cuales se detectan anticuerpos IgM.

En mujeres con toxoplasmosis comprobada o probable adquirida durante el embarazo se recomienda la realización de PCR para *Toxoplasma* en el líquido amniótico a partir de la semana 18 y seguimiento con ecografía fetal seriada. Después de 2 años de seguimiento, se observó que mujeres embarazadas con toxoplasmosis durante el primer trimestre de la gestación, con ecografía fetal normal y que fueron tratadas con espiramicina tuvieron hijos con evolución similar a aquellos nacidos de madres infectadas durante el segundo y el tercer trimestres.

En el diagnóstico posnatal, cuando el recién nacido presenta anticuerpos antitoxoplasma debe diferenciarse si estos son pasivos (de transferencia materna) o son de producción propia consecuencia de la infección adquirida. El *Western blot* permitiría diagnosticar la toxoplasmosis congénita en el momento del nacimiento, al comparar el perfil inmunológico materno y el del neonato, así como evaluar, en el seguimiento serológico, el pronóstico de la infección al comparar el primer suero del recién nacido (0) con los sueros obtenidos posteriormente (1, 3, 6, 12 y 18 meses).

Tratamiento

El tratamiento de la infección aguda por *T. gondii* va dirigido a los taquizoítos, ya que no es eficaz para los bradizoítos (formas quísticas). La *pirimetamina* es el fármaco más eficaz. Suele asociarse a un segundo fármaco, como la *sulfadiazina* o la *clindamicina*. Las sulfamidas y la pirimetamina inhiben el metabolismo del ácido fólico, pero en distintos puntos, lo que explica la acción sinérgica de esta combinación. La acción antifólica ocasiona supresión de la médula ósea, por lo que se requieren suplementos de ácido folínico. Este medicamento, a diferencia del ácido fólico, no inhibe la acción de la pirimetamina sobre los taquizoítos. Como alternativas, en combinación con pirimetamina, pueden utilizarse otros fármacos, como el cotrimoxazol (sulfametoxazol-trimetoprim), la azitromicina, la claritromicina, la atovacuona y la dapsona. Las pautas de elección, las dosis y el tratamiento alternativo se indican en la tabla 285-1.

Tabla 285-1

Tratamientos de elección y alternativo de la toxoplasmosis en la gestante, en caso de infección congénita, en inmunodeprimidos y en pacientes inmunocompetentes[a]

Paciente	Tratamiento de elección	Tratamiento alternativo
Gestante (primoinfección)		
Infección adquirida < 18 semanas de embarazo; el tratamiento debe ser continuado si no hay evidencia o existe probabilidad baja de infección fetal	Espiramicina, 1 g/8 h hasta el parto	
Infección adquirida ≥ 18 semanas de embarazo y con evidencia de infección fetal	Pirimetamina, 50 mg/12 h durante 2 días, seguidos de 50 mg/día, + sulfadiazina, 75 mg/kg cada 12 h (≤ 4 g/día) durante 2 días, seguidos de 50 mg/kg cada 12 h (≤ 4 g/día) + ácido folínico, 10-20 mg/día (≤ 1 semana después de completar el tratamiento con pirimetamina)	Administrar durante 3 semanas seguidas pirimetamina, 50 mg/día, + sulfadiazina, 50 mg/kg cada 12 h (≤ 4 g/día) + ácido folínico, 10-20 mg/día Alternado con 3 semanas de espiramicina: 1 g/8 h hasta el parto
Infección congénita (posnatal)[b]		

Paciente	Tratamiento de elección	Tratamiento alternativo
	Pirimetamina, 2 mg/kg al día durante 2 días, seguido de 1 mg/kg al día durante 2-6 meses, seguido de 1 mg/kg al día 3 veces por semana hasta completar 12 meses + sulfadiazina, 50 mg/kg cada 12 h durante 1 año, + ácido folínico, 10 mg 3 veces por semana (hasta 1 semana después de completar el tratamiento con pirimetamina)	
Inmunodeprimido (paciente con HIV)		

Paciente	Tratamiento de elección	Tratamiento alternativo
Fase aguda[c]	Pirimetamina, 200 mg, 1 dosis, seguido de 50 mg/día (si < 60 kg) o 75 mg/día (si > 60 kg), + sulfadiazina, 1 g/6 h (si < 60 kg), o 1,5 g/6 h (si > 60 kg), + ácido folínico, 10-20 mg/día (hasta 1 semana después de completar el tratamiento con pirimetamina) o Cotrimoxazol p.o. o i.v. (TMP/SMX, 5/25 mg/kg cada 12 h)	Pirimetamina, 200 mg, 1 dosis, seguidos de 50 mg/día (si < 60 kg) o 75 mg/día (si > 60 kg), + clindamicina, 600 mg/6 h, + ácido folínico, 10-20 mg/día o Pirimetamina + atovacuona, 1.500 mg/12 h, + ácido folínico, 10-20 mg/día o Pirimetamina + dapsona, 100 mg/día, + ácido folínico, 10-20 mg/día o Pirimetamina + claritromicina, 1 g/12 h, + ácido folínico, 10-20 mg/día o Pirimetamina + azitromicina, 1.200-1.500 mg/día, + ácido folínico, 10-20 mg/día

Paciente	Tratamiento de elección	Tratamiento alternativo
Fase de mantenimiento[d] (profilaxis secundaria)	Pirimetamina, 25-50 mg/día, + sulfadiazina, 500 mg/6 h, + ácido folínico, 10-20 mg/día o Cotrimoxazol (TMP/SMX, 2,5/12,5 mg/kg cada 12 h)	Pirimetamina, 25-50 mg/día, + clindamicina, 300-450 mg/6-8 h, + ácido folínico, 10-20 mg/día o Pirimetamina, 25-50 mg/día, + atovacuona, 750 mg/6-12 h, + ácido folínico, 10-20 mg/día
Inmunocompetente		
	Tratamiento usualmente no recomendado[e]	
Coriorretinitis[f]		
	Pirimetamina, 200 mg, 1 dosis, seguidos de 50-75 mg/día + sulfadiazina, 1-1,5 g/6 h, + ácido folínico, 5-20 mg 3 veces por semana (hasta 1 semana después de completar el tratamiento con pirimetamina) o Cotrimoxazol (TMP/SMX, 800/160 mg cada 12 h)	

[a] Habitualmente por vía p.o., salvo que se indique otra vía de administración.

[b] Asocie prednisona (0,5 mg/kg cada 12 h) hasta la resolución de los signos y síntomas.

[c] Usualmente 6 semanas. Considere qué secuelas neurológicas pueden persistir en pacientes efectivamente tratados. Asocie prednisona o dexametasona en caso de lesión cerebral con efecto de masa importante y/o edema cerebral difuso.

[d] Retire el tratamiento de mantenimiento en caso de mejoría mantenida de la inmunidad (linfocitos CD4 > 200/μL durante ≥ 6 meses).

[e] Indicado cuando existe clínica grave o persistente, afección visceral grave o en aquellos pacientes que han adquirido la infección a través de transfusión o de accidentes de laboratorio. Administre el tratamiento durante 2-4 semanas.

[f] Habitualmente durante 6 semanas, 1-2 semanas después de la resolución de los síntomas. En pacientes con alteración de la mácula y/o lesiones retinianas extensas, administre prednisona (0,5 mg/kg cada 12 h) hasta la resolución de los signos y síntomas.

Toxoplasmosis congénita y durante el embarazo

En la mujer embarazada, el tratamiento de la toxoplasmosis aguda reduce considerablemente el riesgo de transmisión materno-fetal. Puede utilizarse espiramicina, en dosis de 1 g tres veces al día, que, aunque no atraviese adecuadamente la placenta y por tanto no es eficaz en el feto, sí reduce la frecuencia de transmisión en un 60%. La espiramicina debe ser administrada hasta el parto en pacientes con probabilidad baja de infección fetal (p. ej., pacientes con resultados negativos de PCR en el líquido amniótico y hallazgos ecográficos normales). Para las embarazadas en quienes la posibilidad de infección fetal es elevada (p. ej., alteraciones fetales compatibles con toxoplasmosis, identificadas mediante ecografía) o con confirmación de infección fetal (p. ej., PCR positiva en líquido amniótico), el tratamiento con espiramicina debe ser sustituido después de la semana 18 por sulfadiazina, pirimetamina y ácido folínico hasta el parto. Alternativamente, se puede administrar 3 semanas seguidas de pirimetamina, sulfadiazina y ácido folínico alternando con 3 semanas de espiramicina hasta el parto. Deben realizarse hemogramas frecuentes. En el primer trimestre no debe administrarse pirimetamina porque es teratógena. En los niños con toxoplasmosis congénita, el tratamiento más indicado es la combinación de sulfadiazina, pirimetamina y ácido folínico durante 6 meses a 1 año; se ha demostrado que reduce el porcentaje de secuelas y su gravedad. Si existe afección ocular, deben asociarse glucocorticoides.

Pacientes inmunocompetentes

La toxoplasmosis en pacientes inmunocompetentes no suele requerir tratamiento, excepto cuando cursa con clínica grave o persistente (varias

semanas) o en los raros casos de enfermedad progresiva o con afección visceral. La primoinfección adquirida a través de una transfusión de sangre o a causa de accidentes de laboratorio es potencialmente más grave y, por tanto, debe ser siempre tratada. La duración del tratamiento suele oscilar entre 2 y 4 semanas.

La coriorretinitis por toxoplasma debe tratarse cuando hay una disminución de la agudeza visual y si en el fondo de ojo exista alguna de las siguientes alteraciones: lesiones maculares o peripapilares, reacción inflamatoria del humor vítreo, lesiones múltiples activas, lesiones activas persistentes superiores a 1 mes y cuando aparecen en el curso de una infección toxoplásmica aguda. El tratamiento farmacológico más adecuado es la combinación de pirimetamina, sulfadiazina y ácido folínico durante 4 a 6 semanas según la respuesta clínica. En un estudio reciente, la respuesta al tratamiento con cotrimoxazol fue similar a la combinación de sulfadiazina y pirimetamina. También se han obtenido resultados favorables con clindamicina durante un mínimo de 3 semanas. La inyección intravítrea de clindamicina es, asimismo, eficaz. Cuando la lesión presenta inflamación ocular grave o afecta la mácula, deben añadirse glucocorticoides sistémicos. Ocasionalmente puede ser necesario practicar fotocoagulación o vitrectomía.

Pacientes inmunodeprimidos

En los inmunodeprimidos, la toxoplasmosis aguda suele ser mortal sin tratamiento. Este debe administrarse, como mínimo, 4-6 semanas después de la resolución de la clínica. En los pacientes inmunodeprimidos no HIV, la duración del tratamiento no está bien determinada. En los pacientes infectados por el HIV con encefalitis toxoplásmica, el tratamiento y su duración están bien establecidos. Incluye el tratamiento agudo (primario o de inducción) y el tratamiento de mantenimiento (profilaxis secundaria), ya que, si no se continúa, la aparición de recidivas es superior al 80%. El tratamiento de elección es la asociación de sulfadiazina, pirimetamina y ácido folínico. Esta pauta está asociada a una respuesta clínica que varía entre el 68% y el 95%. Hasta el 40% de los pacientes precisan la interrupción de algún fármaco (frecuentemente las sulfamidas) por efectos adversos. Clásicamente, el tratamiento alternativo consiste en la

combinación de clindamicina, pirimetamina y ácido folínico, pero también presenta elevada toxicidad y mayor riesgo de recidivas. Aunque poco utilizado en países con disponibilidad de las pautas mencionadas, cotrimoxazol representa una opción interesante para el tratamiento de la encefalitis toxoplásmica y es utilizado rutinariamente en diversas regiones del mundo. El uso de este medicamento, dos veces al día y en menor número de comprimidos, facilita bastante el cumplimiento. Por otro lado, la presentación i.v. es ideal para pacientes ingresados, principalmente, en unidades de cuidados intensivos.

El uso de glucocorticoides está indicado en el caso de lesiones expansivas con efecto de masa importante (p. ej., desviación de la línea media) o en el caso de edema cerebral difuso. El uso de anticonvulsivantes está indicado en pacientes que presentaron crisis convulsivas y no se utilizan de forma preventiva. En pacientes con infección por el HIV, el tratamiento de la coriorretinitis es igual que el de la encefalitis.

Profilaxis

Clásicamente, se han recomendado medidas preventivas en inmunodeprimidos y en mujeres embarazadas seronegativas. Sin embargo, la evidencia actual sugiere que la infección posnatal es importante, principalmente en cuanto al desarrollo de toxoplasmosis ocular. Este hallazgo tiene consecuencias importantes desde un punto de vista de salud pública, ya que amplía el espectro de personas con toxoplasmosis que pueden presentar morbilidad ocular. Las recomendaciones habituales para las principales poblaciones de riesgo recogen medidas de higiene generales como la cocción a 66 °C de productos cárnicos para inactivar los quistes titulares, o previa congelación a –20 °C, y la utilización de mascarillas y guantes para manipular y limpiar heces procedentes de gatos.

El uso de cotrimoxazol como profilaxis secundaria disminuye significativamente el riesgo de recurrencias en pacientes inmunocompetentes con toxoplasmosis ocular de alto riesgo. Esta recomendación parece ser más apropiada para los casos que presentan historia de recurrencias frecuentes y/o graves. La profilaxis secundaria también debe ser considerada en pacientes con mayor riesgo de perder la visión, como aquellos con cicatrices retinocoroideas adyacentes a la fóvea, en quienes la reactivación puede originar pérdida visual.

Si es posible, se deben evitar los trasplantes o las transfusiones de productos provenientes de donantes seropositivos a receptores seronegativos. En caso de producirse en el trasplante cardíaco, se recomienda administrar pirimetamina 25 mg/día durante 6 semanas. En el resto de los trasplantes, la utilización de cotrimoxazol (que también previene la neumonía por *Pneumocystis jirovecii*) es suficiente para prevenir ambas infecciones.

Para evitar la transmisión materno-fetal deberían efectuarse precozmente cribado serológico (IgG específico) en todas las mujeres embarazadas. Si es positivo, debería cursarse IgM para descartar infección aguda. En caso de negatividad de la serología, es recomendable realizar el cribado mensualmente o trimestralmente con el fin de diagnosticar la infección lo más precoz posible.

En los pacientes infectados por el HIV, con prueba serológica antitoxoplasma positiva y linfocitos CD4 por debajo de 100/µL, se aconseja profilaxis primaria con cotrimoxazol, y como alternativa dapsona, sola o asociada a pirimetamina. En los pacientes que recuperan parcialmente la inmunidad (linfocitos CD4 > 200/µL durante ≥ 6 meses) se puede suspender la profilaxis primaria de la toxoplasmosis. Por otro lado, la profilaxis secundaria se realiza para evitar recidivas. En general se utiliza la mitad de la dosis del tratamiento agudo hasta que el paciente obtenga un recuento de CD4 por encima de 200 células/µL durante 6 meses o más.

Bibliografía especial

Halonen SK, Weiss LM. Toxoplasmosis. *Handb Clin Neurol*. 2013;114:125–145.

Maldonado YA, Read JS. Committee on Infectious Diseases. Diagnosis, Treatment, and Prevention of Congenital Toxoplasmosis in the United States. *Pediatrics*. 2017;139(2.): pii: e20163860. doi: 10.1542/peds.2016-3860.

Montoya JG, Remington JS. Management of Toxoplasma gondii infection during pregnancy. *Clin Infect Dis*. 2008;47:554–566.

Ramos JM, Milla A, Rodriguez JC, Padilla S, Masia M, Gutierrez F. Seroprevalence of Toxoplasma gondii infection among immigrant and native pregnant women in Eastern Spain. *Parasitol Res*. 2011;109:1447.

Robert-Gangneux F, Meroni V, Dupont D, Botterel F, Garcia JM, Brenier-Pinchart MP, et al. Toxoplasmosis in Transplant Recipients, Europe, 2010-2014. *Emerg Infect Dis*. 2018;24(8):1497–1504.

Malaria y babesiosis

Q. Bassat

P.L. Alonso Fernández

Malaria

Concepto

La malaria, también conocida como *paludismo*, resulta de la infección humana por un parásito del género *Plasmodium*, transmitido por la picadura de un mosquito vector anofelino. Es la enfermedad parasitaria más importante y se mantiene como uno de los principales problemas globales de salud pública. Endémica en 87 países del mundo, donde cerca de 3.200 millones de personas viven expuestas a infectarse, causa cerca de 219 millones de episodios clínicos y 435.000 muertes anuales, la inmensa mayoría de las cuales se producen en niños africanos infectados por *Plasmodium falciparum.* En estas zonas, las mujeres embarazadas son el otro grupo poblacional más vulnerable, ya que la infección durante el embarazo es una causa importante de morbimortalidad materna y de bajo peso en los recién nacidos.

Puede afectar a los residentes de zonas endémicas y adquirirse de forma «autóctona», o bien manifestarse en viajeros como una enfermedad «importada» al regreso de una estancia en una zona endémica. Asimismo, se han documentado casos en personas sin antecedentes de viaje a una zona endémica, pero que han sido picados por un mosquito infectado transportado (en avión, barco u otros medios) desde una zona endémica («malaria de aeropuerto»). Existen otras vías esporádicas de contagio por vía hematógena que no requieren el mosquito vector y que se originan en el embarazo o durante el parto («malaria congénita»), o bien que resultan de transfusiones, trasplantes de órganos o intercambios sanguíneos provenientes de una fuente infectada («malaria inducida»).

Etiología

Vector anofelino

El vector responsable de la transmisión del parásito es un mosquito del género *Anopheles.* Existen más de 400 especies, aunque únicamente una treintena se consideran transmisoras. El insecto pasa por un ciclo completo

de metamorfosis que dura entre 11 y 20 días, y que incluye los estadios de huevo, larva, pupa e insecto adulto. La reproducción sexuada del parásito se realiza en el interior del mosquito, dura un mínimo de 1 semana (período obligatorio para que el vector sea infectivo) y no se lleva a cabo adecuadamente a temperaturas inferiores a 16 °C o superiores a 35 °C, por lo que la distribución geográfica de los vectores, y por tanto de la malaria, viene en parte explicada por las características climáticas de cada zona, a su vez también ligadas a la altitud. Sólo la hembra del mosquito se alimenta de sangre (cada 2-3 días), por lo que es la única que puede transmitir la enfermedad. Las preferencias de las diferentes especies de vector transmisor (p. ej., picadura a partir del anochecer o durante la noche, lugar de picadura y de reposo en el interior de la casa o no, tropismo por los humanos únicamente o por otros animales) condicionarán la distribución geográfica de la enfermedad, y su conocimiento permitirá determinar cuáles son las mejores medidas de control y prevención antivectorial. Se llama *índice esporozoítico* al porcentaje de *Anopheles* hembra con esporozoítos en sus glándulas salivales, que en ciertas zonas de África llega al 2%-5%. El número medio de picaduras infectivas anuales que recibe un habitante en zonas de baja transmisión en Latinoamérica o Asia es inferior a 1, mientras que en áreas hiperendémicas (o de alta transmisión) de África puede superar las 1.000.

Parásito

De las más de 125 especies de plasmodio existentes, la gran mayoría patógenos en el reino animal, sólo cinco causan malaria en el humano. *Plasmodium falciparum*, la especie más virulenta, es responsable de una gran carga de enfermedad y de la práctica totalidad de las muertes, y se encuentra en la mayoría de los países del África subsahariana, en el subcontinente indio y el sudeste asiático, algunas zonas del Pacífico y amplias regiones del Amazonas sudamericano. *Plasmodium vivax*, la especie más extendida geográficamente, se transmite sobre todo en Asia, Oceanía, Centroamérica, América del Sur y algunos focos residuales de Oriente Medio. *Plasmodium ovale* es frecuente en África Occidental, y *Plasmodium malariae* puede encontrarse de forma ubicua. Estas dos últimas especies causan cuadros clínicos relativamente benignos.

Recientemente, *Plasmodium knowlesi*, una especie causante de malaria en los primates, ha sido confirmada como responsable de episodios en humanos, aunque los pocos casos documentados se han circunscrito a zonas muy localizadas y selváticas de Malasia, Indonesia y Filipinas.

Ciclo vital del *Plasmodium*

En la figura 286-1 se representa el ciclo vital de *P. falciparum* en el ser humano y en el mosquito vector. La picadura del vector inocula un pequeño número de esporozoítos (~10-20, a veces más) que llegan al torrente circulatorio directamente, o en una pequeña proporción a través de los vasos linfáticos. Este primer paso hemático es de muy corta duración (< 1 h), y los esporozoítos se dirigen al hígado, donde invadirán unos pocos hepatocitos. Allí, iniciarán una primera reproducción asexuada, de duración variable (media de 5,5 días en el caso de *P. falciparum* y 15 días para *P. malariae*), que concluye cuando cada esquizonte hepático libera millares de merozoítos al torrente sanguíneo. Este proceso intrahepático, común a todas las especies, tiene una importante variante en el caso de infecciones por *P. vivax* y *P. ovale*, donde una proporción de estos parásitos intrahepáticos permanecerá quiescente en el interior del hepatocito sin replicarse durante semanas o incluso meses (formas «durmientes» o hipnozoítos). Semanas o meses después, los hipnozoítos pueden reactivarse y reiniciar su ciclo de replicación para dar lugar a un nuevo episodio clínico. Los merozoítos de cualquier especie liberados al torrente sanguíneo invaden con rapidez los eritrocitos, donde se transformarán en trofozoítos. Estos madurarán desde el estadio de anillo para formar los esquizontes intraeritrocitarios ocupantes de la totalidad de la célula y que se rompen (esquizogonia eritrocitaria) de manera cíclica liberando nuevos merozoítos (entre 6 y 36) a la sangre. La periodicidad de estos ciclos (cada 24 h en *P. knowlesi*, 48 h en *P. falciparum*, *P. vivax* y *P. ovale*, y cada 72 h en *P. malariae*) determinará la periodicidad de los síntomas clínicos, puesto que la esquizogonia eritrocitaria se acompaña de una cascada inflamatoria que se traduce en la aparición de fiebre y otra sintomatología.

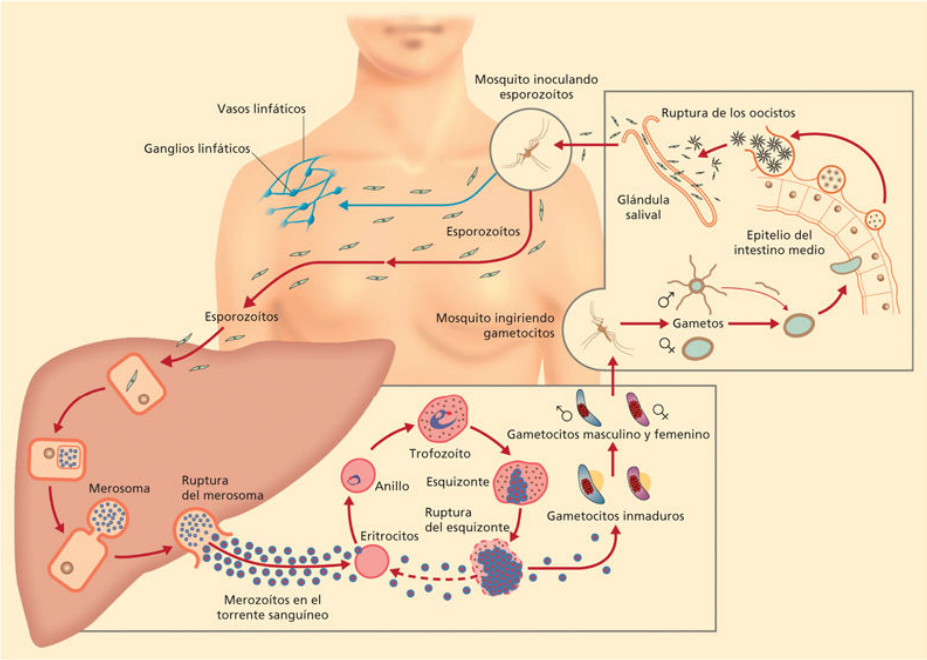


FIGURA 286-1 Ciclo vital de *Plasmodium falciparum* en el ser humano y en el mosquito vector.

Cuando este fenómeno se ha repetido varias veces, una pequeña proporción (< 10%) de los merozoítos se transforma en gametocitos (gametocitogénesis), que circulan durante semanas, y que son los responsables de la transmisión de la enfermedad de un humano a otro (a través del mosquito). *P. vivax* tiene la capacidad de producir gametocitos desde los esquizontes hepáticos, con lo que pueden liberarlos directamente a la sangre antes de la aparición de sintomatología clínica. Esta diferencia fundamental con *P. falciparum*, que sólo inicia su gametocitogénesis una vez que se han instaurado varios ciclos intraeritrocitarios (y, por tanto, después de aparecer la sintomatología clínica), aportará una ventaja evolutiva para la supervivencia de *P. vivax*, ya que esta especie podrá transmitirse de un humano a otro antes de que la aparición de síntomas clínicos permita instaurar un tratamiento. Una vez ingeridos por un nuevo mosquito, los gametocitos de cualquier especie iniciarán la fase sexuada del ciclo en el estómago del mosquito, que incluye las fases de oocigoto, ooquineto y ooquiste; estos últimos son capaces de liberar más de 1.000 esporozoítos infectivos en las glándulas salivales del mosquito, listos para reiniciar el siguiente ciclo de infección en un nuevo hospedador.

Patogenia

La fisiopatología de la malaria viene determinada por la destrucción de los eritrocitos (infectados o no), la liberación de material parasitario y eritrocitario al torrente sanguíneo, la adhesión de eritrocitos parasitados en la microvasculatura y la respuesta del hospedador a estos acontecimientos. Los residuos resultantes de la lisis eritrocitaria activan la secreción de citocinas proinflamatorias responsables en gran parte de la sintomatología clínica y de algunas complicaciones. Los mecanismos etiopatogénicos mediante los cuales los diferentes *Plasmodium* causan alteraciones en las células que invaden y, por tanto, condicionan alteraciones de las funciones fisiológicas humanas dependen de las características biológicas de cada especie. La capacidad de *P. falciparum* de invadir hematíes de cualquier edad explica la mayor facilidad para multiplicarse rápidamente y alcanzar parasitemias mayores, lo que provoca una mayor destrucción eritrocitaria y la multiplicación de su impacto. Por el contrario, el tropismo específico de *P. vivax* y *P. ovale* por los eritrocitos jóvenes (reticulocitos), o de *P. malariae* por los eritrocitos más viejos, limita su expansión eritrocitaria y, por tanto, su patogenicidad.

Mediante la inserción de proteínas y de antígenos parasitarios en la membrana celular eritrocitaria, el parásito condiciona alteraciones en la morfología y la deformabilidad de los hematíes, a los que hace más frágiles y menos elásticos, con lo que compromete su paso a la microvasculatura. Estos fenómenos son particularmente intensos en la infección por *P. falciparum*, donde algunos de estos ligandos parasitarios específicos (p. ej., proteína 1 de la membrana del parásito *P. falciparum* [PfEMP1]) muestran afinidad por diversos receptores del endotelio capilar (ICAM1, CD36, condroitín-sulfato, VCAM1) para condicionar la citoadhesión de los hematíes parasitados al endotelio vascular. El secuestro de estos eritrocitos en la microcirculación condicionará una interferencia del flujo sanguíneo distal al lugar de obstrucción en los diferentes órganos vitales (particularmente en la placenta en las embarazadas y en el cerebro, aunque también en otros órganos) y, por tanto, del metabolismo tisular del hospedador. Este secuestro constituye el evento cardinal en la fisiopatología de la infección por *P. falciparum*, un fenómeno que parece no ocurrir en las infecciones por otras especies (o con mucha menor intensidad y

reversibilidad), y que explicaría en parte la menor incidencia de enfermedad grave secundaria a las otras especies, y la ausencia en las infecciones por *P. falciparum* de formas maduras del parásito en la sangre periférica (trofozoítos maduros y esquizontes, sí visibles en las otras especies), que son los que típicamente quedan secuestrados. Además, los parásitos secuestrados escaparán al filtrado esplénico, principal mecanismo de defensa en la fase aguda.

Respuesta inmunitaria y epidemiología clínica

Los individuos que residen en zonas endémicas desarrollan de forma natural y, como consecuencia de las infecciones repetidas, una inmunidad natural adquirida (INA) parcial frente a la enfermedad. Los mecanismos inmunitarios que participan en el desarrollo de esta protección son complejos y todavía escasamente comprendidos, e incluyen un componente mixto humoral y celular. La respuesta inicial es muy específica (dependiente de cepa y especie) e incluye la producción de anticuerpos antiesporozoíto que declinan en pocas semanas. El componente celular T citotóxico no actúa frente a las infecciones intraeritrocitarias, ya que los eritrocitos no expresan en su superficie antígenos de histocompatibilidad (HLA), pero sí desempeña un papel determinante frente a los estadios hepáticos preeritrocitarios.

Se ha observado que la exposición repetida a picaduras infectivas en las zonas de alta endemicidad confiere en primer lugar una protección frente a las formas más graves de la enfermedad y, gradualmente, deriva en una reducción de la frecuencia de episodios clínicos de malaria. Esta protección probablemente represente la adquisición progresiva de una memoria inmunológica frente al amplio repertorio de parásitos existentes en el área de exposición, y se adquiere más rápidamente cuanto mayor sea la intensidad de transmisión. Por el momento, no ha sido identificado ningún correlato detectable en el plasma que informe sobre la adquisición o no de esta inmunidad adquirida. Sin embargo, la inmunidad adquirida nunca es esterilizante, ya que individuos que han desarrollado esta inmunidad pueden tolerar la presencia de parásitos en la sangre a pesar de no manifestar

síntomas clínicos. De esta observación deriva la conclusión de que, en zonas de alta endemicidad, el hallazgo de parásitos en la sangre en un paciente con sintomatología clínica no implica necesariamente que sean la causa de dicha sintomatología. Por el contrario, pacientes con malaria sin exposición previa podrán desarrollar cuadros graves incluso con infecciones de muy baja intensidad. Cabe destacar que la INA se pierde paulatinamente en ausencia de una exposición continuada, por lo que personas con cierto grado de semiinmunidad adquirida pueden volver a ser vulnerables a los episodios graves si se alejan durante un tiempo suficiente de la zona endémica.

Cuadro clínico

El cuadro clínico resultante de una infección por *Plasmodium* dependerá de una combinación de factores relacionados con el hospedador infectado, con el parásito infectante o con el entorno en que se produce esta infección. El grado de INA en el paciente, relacionado con la intensidad de exposición y la edad, condicionará cuadros clínicos que variarán entre la infección asintomática (que puede pasar totalmente desapercibida) y episodios graves o potencialmente letales; por tanto, es comprensible que sean los pacientes más jóvenes (en el proceso de desarrollar su INA) y las embarazadas (por una disminución transitoria de su INA) en las zonas endémicas, así como los pacientes no expuestos (viajeros), los que presentan cuadros más graves. Desde el punto de vista del hospedador, existen múltiples anomalías genéticas (p. ej., rasgo drepanocítico, talasemia, deficiencia de G-6-PD, ovalocitosis) que confieren cierto grado de protección, y que podrían haber surgido como mutaciones evolutivas para proteger de la alta mortalidad secundaria a la malaria; en ocasiones, su distribución geográfica es superponible a la de *P. falciparum.* La ausencia de la proteína Duffy de la membrana de los hematíes, necesaria para la penetración de *P. vivax* en el interior del reticulocito, rasgo generalizado en los individuos de raza negra, es otra alteración genética que explicaría la virtual ausencia de este parásito como causa de infecciones en africanos de etnia negra. Los factores inherentes al parásito y relacionados con la gravedad del cuadro clínico incluyen la especie infectante (virulencia, variación antigénica, potencial

para citoadherir) o el grado de resistencia a los fármacos antimaláricos disponibles, entre otros.

Malaria no complicada

Los síntomas iniciales de la malaria son inespecíficos y pueden confundirse con los de cualquier viriasis o proceso gripal. El paroxismo febril, con sus tres fases «clásicas» (frío y escalofríos, calor y aumento rápido de la temperatura, y sudoración profusa), aparece unos 8-12 días después de la infección (el período de incubación varía según la especie, más corto para *P. falciparum*), y en ausencia de tratamiento adquiere una periodicidad que coincide con la sincronía de la esquizogonia hemática. Esta característica se utilizó en el pasado para diferenciar las fiebres tercianas (cada tercer día o 48 h, *P. falciparum*, *P. vivax* y *P. ovale*) de las cuartanas (cada cuarto día o 72 h, *P. malariae*), aunque en la actualidad el uso de antipiréticos hace esta diferenciación menos obvia. Otros síntomas frecuentes incluyen cefalea, artromialgias, astenia, tos seca y síntomas gastrointestinales (náusea y vómito, dolor abdominal, diarrea). Los hallazgos más frecuentes en la exploración incluyen esplenomegalia, hepatomegalia, ictericia leve y palidez de mucosas. La anemia, de etiología multifactorial (hemólisis, mielodepresión e hiperesplenismo), suele ser normocítica y normocrómica, y es un hallazgo frecuente, sobre todo en las zonas endémicas. El recuento de leucocitos suele ser normal (aunque también puede estar tanto aumentado como disminuido), y el de plaquetas suele estar disminuido, sin otras alteraciones hematológicas o de la coagulación asociadas (excepto en casos muy graves). Puede detectarse también un aumento de las transaminasas, la bilirrubina, la proteína C reactiva o la lactato-deshidrogenasa (LDH). La esplenomegalia y la hepatomegalia se han identificado como los únicos signos clínicos en zona endémica asociados de forma significativa con la probabilidad de tener malaria, aunque los síntomas individuales tienen poca utilidad diagnóstica en dichas áreas. En casos importados, la presencia de fiebre, esplenomegalia, hiperbilirrubinemia o trombocitopenia hace el diagnóstico de malaria más probable.

Malaria grave

En zonas de alta transmisión, sólo un 1%-2% de los episodios de malaria por *P. falciparum* (la especie causante de cuadros graves con mayor frecuencia) se complica. Esta proporción aumenta de modo considerable en casos de malaria en pacientes sin INA, por lo que en zonas de baja transmisión o ante un viajero con malaria existe siempre el peligro de una mala evolución. En zonas hiperendémicas, la malaria grave es una complicación típica pediátrica y de embarazadas, mientras que en zonas de baja transmisión o en viajeros puede ocurrir a cualquier edad, pero es más frecuente en adultos. La malaria grave en adultos suele caracterizarse por el fallo de más de un órgano (fallo multiorgánico). La tasa de mortalidad de la malaria grave oscila entre el 10% y el 20%, según el cuadro clínico asociado. En la tabla 286-1 se muestran las características clínicas y de laboratorio definitorias de la malaria por *P. falciparum* grave y los criterios de mal pronóstico asociado. A continuación se indican las complicaciones más frecuentes.

Tabla 286-1

Características definitorias de la malaria grave y criterios de mal pronóstico

Característica(s) definitoria(s)	Criterio(s) de mal pronóstico
Exploración física	
Postración	
Alteración del nivel de consciencia	Coma profundo (GCS ≤ 8; en niños, BCS ≤ 2)
Convulsiones repetidas	> 2 convulsiones en 24 h
Distrés respiratorio, edema agudo de pulmón	Taquipnea, respiración profunda (Kussmaul), PaO_2 < 60 mm Hg (FiO_2, 21%)
Shock	PAS < 70 mm Hg (< 50 mm Hg en niños) a pesar de infusión de volumen
Anuria/oliguria	
Ictericia	
Manifestaciones hemorrágicas	Hemorragias retinianas, retinopatía malárica
Hematuria o hemoglobinuria macroscópica	
Pruebas de laboratorio	
Anemia grave	Hematocrito < 15% o bien hemoglobina < 5 g/dL
Hipoglucemia	Glucemia < 2,2 mmol/L (< 40 mg/dL)
Acidosis metabólica	Bicarbonato plasmático < 15 mmol/L; EB > 8 mEq/L o pH < 7,25
Hiperlactatemia	Lactato plasmático > 5 mmol/L o > 45 mg/dL
Insuficiencia renal aguda	Creatinina sérica > 3 mg/dL; BUN > 100 mg/dL
Elevación de las transaminasas	Aumento de las enzimas hepáticas (ASAT/ALAT) × 3 veces los valores normales
Hiperbilirrubinemia	Bilirrubina total > 3 mg/dL
Coagulación intravascular diseminada	Trombocitopenia < 50×10^9/L; prolongación del tiempo de protrombina y del tiempo parcial de tromboplastina, descenso del fibrinógeno (< 200 mg/dL)

Característica(s) definitoria(s)	Criterio(s) de mal pronóstico
Hiperparasitemia	> 500.000 parásitos/µL, parasitemia > 2,5% (no inmunes) o > 10% (semiinmunes)

ALAT: alanina aminotransferasa; ASAT: aspartato aminotransferasa; BCS: escala de coma de Blantyre (pediátrica); BUN: nitrógeno ureico en sangre; EB: exceso de base; GCS: escala de coma de Glasgow.

Adaptado de World Health Organization. Trop Med Int Health 2014;19(Suppl 1):7-131; Muñoz et al. Enferm Infecc Microbiol Clin 2015; 33(6):e1-e13, y Rosenthal PJ. N Engl J Med 2008;358:1829-36.

Alteraciones neurológicas

Son frecuentes y variadas, y las más importantes son la postración (imposibilidad de sentarse por sí solo o deambular); las convulsiones (> 2 episodios en 24 h), que suelen ser generalizadas y tonicoclónicas, y las alteraciones del nivel de consciencia (desde la obnubilación al coma más profundo, definido como ausencia de respuesta a estímulos dolorosos, 30 min después de un episodio convulsivo o de la corrección de una hipoglucemia). La malaria cerebral, quizá la complicación más característica del paludismo, es una encefalopatía simétrica difusa, que puede cursar con signos de afección troncoencefálica y que tiene una alta mortalidad asociada. En zonas endémicas, su diagnóstico implica la exclusión de otras causas de coma (estado poscrítico, hipoglucemia, meningitis), aun en presencia de parásitos en sangre. La punción lumbar suele ser normal y no suele existir rigidez de nuca. La retinopatía malárica (hemorragias y blanqueamiento retinianos, cambios vasculares y papiledema), traducción observable *in vivo* (mediante un simple fondo de ojo) de lo que puede observarse en las necropsias de pacientes con malaria cerebral, tiene un excelente valor a la hora de confirmar su diagnóstico y suele asociarse a un mal pronóstico. La malaria cerebral causa secuelas neurológicas permanentes hasta en un tercio de los supervivientes (ceguera cortical, sordera, trastornos de la marcha y el equilibrio, hemiplejía, retrasos cognitivos y de aprendizaje, epilepsia), aunque en ocasiones secuelas aparentemente graves pueden revertir en su totalidad en pocas semanas.

Anemia grave

Definida por un hematocrito inferior al 15% o por una hemoglobina por debajo de 5 g/dL, es de etiología multifactorial (eritropoyesis ineficaz, hemólisis y eliminación esplénica). En zonas endémicas, los episodios de malaria repetidos pueden provocar empeoramientos agudos de anemias crónicas bien toleradas y descender los valores hematológicos a límites peligrosos para la supervivencia. Es habitual que el tratamiento antimalárico, al eliminar parásitos intraeritrocitarios, empeore paradójicamente la anemia, a pesar de una mejoría del cuadro clínico inicial.

Manifestaciones respiratorias

Son más frecuentes en los pacientes adultos. Se pueden manifestar como edema agudo de pulmón no cardiogénico, que puede agravarse por la hidratación, por lo que debe prestarse especial atención a la hora de administrar líquidos a los pacientes. Pueden también presentarse como síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), la complicación respiratoria más grave de la malaria. En ambos casos puede producirse hipoxemia, y existe una traducción radiológica evidente. Pueden requerir intubación y ventilación mecánica.

Acidosis metabólica

Está definida por un bicarbonato plasmático inferior a 15 mmol/L, un exceso de base superior a 10 o un pH por debajo de 7,25. Suele presentarse con concentraciones elevadas de lactato (lactato plasmático > 5 mmol/L o > 45 mg/dL). Contribuye a empeorar el distrés respiratorio (es su causa primordial en niños) y se asocia a mal pronóstico. La causan la glucólisis anaerobia tisular derivada del secuestro de eritrocitos parasitados en la microcirculación (debido a los fenómenos de citoadherencia medrados por el parásito), la producción parasitaria de lactato y la disminución del aclaramiento en el riñón y el hígado. El tratamiento con bicarbonato no ha demostrado una buena eficacia, y actualmente se discute si el aporte de volumen o el dicloroacetato podrían resultar beneficiosos.

Hipotensión/*shock* («malaria álgida»)

Se define por la presencia de PAS inferior a 80 mm Hg en los adultos (< 50 mm Hg en los niños), con enlentecimiento del relleno capilar y discordancia de las temperaturas periférica/central superior a 10 °C. Es frecuente como evento terminal del cuadro y puede coincidir con la aparición de una sepsis bacteriana secundaria. En los niños son frecuentes las bacteriemias concomitantes, sobre todo por *Salmonella* no *typhi* y *S. pneumoniae.*

Alteraciones de la coagulación/hemorragias

Suele haber trombocitopenia marcada ($< 50 \times 10^9$ L) y puede existir constatación analítica de coagulación intravascular diseminada (descenso del fibrinógeno, prolongación del tiempo de protrombina y del tiempo parcial de tromboplastina). Además de las hemorragias retinianas, pueden aparecer epistaxis, gingivorragias o hemorragias digestivas. Sin embargo, y a pesar de las mencionadas alteraciones analíticas, los sangrados francos suelen ser relativamente infrecuentes.

Insuficiencia renal aguda

Se define por una creatinina sérica superior a 3 mg/dL y/o BUN (nitrógeno ureico) por encima de 100 mg/dL. Es muy frecuente en los adultos, con oligoanuria o anuria franca, aunque cada vez hay mayor evidencia de que también ocurre en los pacientes pediátricos. Mejora con la rehidratación, aunque puede requerir hemodiálisis. La hemoglobinuria es también frecuente como consecuencia de la destrucción periférica de hematíes, y puede traducirse en orina de color oscuro (hematuria macroscópica).

Hipoglucemia

La glucemia puede ser inferior a 40 mg/dL en la malaria grave, y esta alteración es especialmente común en los niños y las embarazadas. Es secundaria a alteraciones en la neoglucogénesis, déficits de aporte externo y aumento de los requerimientos. La quinina puede empeorarla por su efecto hiperinsulinemiante.

Hiperparasitemia

En general, cuanto mayor es la parasitemia, mayor es el riesgo de complicaciones. Sin embargo, en áreas de alta transmisión pueden tolerarse

bien parasitemias muy altas. Debido al secuestro en la microvasculatura, la parasitemia periférica puede subestimar la masa parasitaria total verdadera y, por tanto, hay que ser cautos a la hora de evaluar la gravedad según este parámetro. En pacientes no inmunes se considera un factor de riesgo si es mayor del 2,5% (> 125.000 parásitos/µL), mientras que en zonas de alta transmisión sólo si lo es del 10% (> 500.000 parásitos/µL). Trabajos recientes sugieren medir la cantidad de proteína HRP2 circulante (liberada por el parásito) como una mejor aproximación de la carga parasitaria real.

Insuficiencia hepática

La ictericia clínica o la hiperbilirrubinemia (habitual en adultos) no son *per se* criterios de mal pronóstico, a no ser que vayan acompañadas de insuficiencia hepática evidente o de insuficiencia funcional en otros sistemas (sistema nervioso central, renal). La hiperbilirrubinemia (bilirrubina total > 2,5 mg/dL) y la transaminitis (cifras tres veces mayores que los valores normales) son relativamente frecuentes, pero no suelen acompañarse de insuficiencia hepática franca.

Malaria grave por otras especies

Recientemente, se ha confirmado que *P. vivax*, una especie considerada hasta hace poco como «benigna», también puede causar episodios graves o incluso letales (anemia, SDRA, edema agudo de pulmón, convulsiones y coma, insuficiencia renal aguda, rotura esplénica, hemorragias), a pesar de que las complicaciones ocurran con mucha menor frecuencia que en las infecciones por *P. falciparum*.

Aunque los mecanismos fisiopatológicos se conocen mal, se postula un rol importante de la respuesta inflamatoria postinfección. Antes de atribuir a *P. vivax* un caso de malaria grave, es obligatorio excluir (idealmente por reacción en cadena de la polimerasa [PCR, en sus siglas en inglés]; normalmente por microscopia) la infección mixta, ya que pueden existir parásitos de *P. falciparum* secuestrados que no sean visibles en la sangre periférica. Es importante excluir otras coinfecciones que, en presencia de parasitemias incidentales, podrían ser las verdaderas responsables del cuadro clínico. Las infecciones por *P. knowlesi*, aunque todavía anecdóticas, suelen ser graves, y se han descrito casos letales. Esto podría relacionarse

con la mayor velocidad de replicación intraeritrocitaria de esta especie, causante habitualmente de infecciones con altas parasitemias, ya que sus ciclos de esquizogonia hemática se repiten cada 24 h.

Malaria en los niños

Más del 90% de las muertes globales por malaria se producen en niños de menos de 5 años de edad, claramente el grupo poblacional más vulnerable. En zonas endémicas, la malaria es muy poco habitual en los recién nacidos, debido a la transferencia materna de anticuerpos (que confieren al recién nacido un cierto grado de protección durante los primeros meses de vida) y a la mayor presencia de hemoglobina fetal (factor protector) en el neonato. Una vez pasados los primeros 3-4 meses, el lactante se vuelve vulnerable a la infección y podrá desarrollar enfermedad clínica. La clínica suele ser inespecífica y evolucionar de forma muy rápida. En los niños, suelen diferenciarse tres grandes síndromes de gravedad, que pueden o no coexistir. La anemia grave (Hb < 5 g/dL o hematocrito < 15%) es la primera causa de muerte por malaria en el mundo y, con frecuencia, requiere la administración inmediata de transfusiones de hemoderivados. El distrés respiratorio en pediatría, a diferencia del de los adultos, no suele traducir una afección pulmonar y es la consecuencia de una acidosis metabólica, con la consiguiente hiperventilación respiratoria compensatoria (respiración profunda o de Kussmaul). En ausencia de sobreinfecciones bacterianas asociadas, la radiografía de tórax suele ser normal, al igual que la saturación de oxihemoglobina. La malaria cerebral en pediatría se manifiesta en forma de convulsiones (muy frecuentes en la malaria pediátrica), afección variable neurológica, retinopatía malárica y coma profundo, con una mortalidad asociada hasta del 20% de los casos. La instauración del coma puede ser muy rápida, y suele ser precedida por una convulsión; si existe una buena respuesta al tratamiento, su resolución también suele ser rápida. Estudios recientes de imagen con RM han evidenciado el papel fundamental que el edema cerebral y la hipertensión endocraneal juegan en la sintomatología clínica en estos casos. A diferencia de la malaria grave del adulto, son menos frecuentes la afección renal y hepática, los trastornos de la coagulación y el fallo multiorgánico.

Malaria en las embarazadas

La malaria en las mujeres embarazadas causa principalmente anemia, aunque también son frecuentes las manifestaciones respiratorias o neurológicas. Los cuadros clínicos serán más graves cuanto menor sea el grado de INA, que está condicionado por el grado de exposición previa, así como por el número de embarazos. La infección placentaria condiciona problemas de retraso de crecimiento fetal, que se traducen en recién nacidos generalmente a término, pero con bajo peso al nacer, un factor condicionante de un mayor riesgo de mortalidad infantil posterior. Puede asociarse también a prematuridad y muertes fetales. La malaria congénita es una entidad poco conocida, probablemente más frecuente en embarazadas sin inmunidad previa, y que se manifiesta de manera muy inespecífica y principalmente por fiebre intermitente en el neonato. Debe realizarse diagnóstico diferencial con la sepsis neonatal. En zonas endémicas se cree que pasa a menudo inadvertida, ya que el traspaso de anticuerpos maternos a través de la placenta o por la lactancia controlaría las infecciones.

Malaria y virus de la inmunodeficiencia humana

La infección asintomática por el HIV tiene escasa repercusión sobre la malaria, pero la inmunodepresión franca del sida conlleva consecuencias nocivas en el caso de la malaria, ya que altera la respuesta inmunitaria frente a esta infección. En estos casos puede producirse un aumento del riesgo de parasitemia, malaria clínica y, en áreas de baja endemicidad, episodios de mayor gravedad. La infección materna por el HIV aumenta el riesgo de malaria materna y congénita, y potencia el bajo peso al nacer secundario a la malaria.

Complicaciones crónicas

En los casos en que se producen episodios frecuentes (por recidivas o alta exposición a nuevas picaduras infectivas), la malaria se convierte en una causa crónica de anemia, problemas de crecimiento y desarrollo, y posiblemente condiciona una mayor vulnerabilidad a otras infecciones. Existen, además, algunos síndromes típicamente asociados a la exposición crónica.

La esplenomegalia hiperreactiva malárica *(esplenomegalia tropical)* se caracteriza por aumento masivo del tamaño del bazo, hepatomegalia,

hiperesplenismo y pancitopenia asociada, así como hipergammaglobulinemia (IgM) policlonal y títulos altos de anticuerpos antimaláricos. Tiene un importante componente genético (en áreas de Papúa-Nueva Guinea, hasta el 80% de los adultos la padecen) y resultaría de la estimulación inmunitaria continuada, aunque generalmente no se detecten parásitos en la sangre. Las técnicas de diagnóstico más sensibles (PCR) pueden confirmar infecciones submicroscópicas, responsables del mantenimiento del estímulo antigénico. Existe gran predisposición a las coinfecciones bacterianas y a los procesos linfoproliferativos malignos. Requiere un tratamiento crónico conservador con profilaxis antimalárica, que debe mantenerse mientras exista exposición.

La nefropatía malárica (o cuartana) es una complicación crónica de la infección por *P. malariae*, mediada por inmunocomplejos solubles que se depositan en el glomérulo y causan un síndrome nefrótico. Responden mal a la terapia con glucocorticoides y suelen evolucionar hacia la insuficiencia renal crónica.

El linfoma de Burkitt es el tumor maligno pediátrico más frecuente en muchas zonas de África, y su distribución geográfica muestra una asombrosa correlación con la presencia de malaria. La coexistencia de una infección por el virus de Epstein-Barr y una exposición continuada a la malaria parece condicionar la proliferación incontrolada de los linfocitos B causante de este tumor. Suelen ser tumores quimiosensibles con una rápida respuesta al tratamiento.

Diagnóstico

El método diagnóstico de elección continúa siendo la identificación de las formas asexuadas del parásito intraeritrocitarias mediante el examen microscópico de una extensión de sangre periférica teñida con Giemsa (frotis y gota gruesa). La microscopia permite la identificación de la especie infectante, así como la cuantificación del grado (y, por tanto, la gravedad) de parasitemia, y la evaluación de la respuesta al tratamiento mediante la comparación de muestras seriadas. Otro método cada vez más extendido es la detección rápida de antígenos parasitarios (proteína-2 rica en histidina [HPR-2], LDH del parásito [pLDH]) o aldolasa del *Plasmodium* en sangre mediante técnicas inmunocromatográficas. La irrupción en las zonas

endémicas de los test diagnósticos rápidos (RDT, del inglés *rapid diagnostic tests*) basados en estas técnicas ha supuesto una verdadera revolución diagnóstica, ya que son fáciles de utilizar, tienen una alta sensibilidad y especificidad, y no se requiere experiencia previa para interpretar sus resultados, cuya obtención es muy rápida. HRP2 es una proteína soluble producida por *P. falciparum* que serviría también como marcador de biomasa parasitaria. Los RDT no son útiles para evaluar la respuesta al tratamiento, ya que permanecen positivos durante varios días o semanas, ni permiten una cuantificación del grado de infección. Su rendimiento disminuye en presencia de parasitemias bajas. Los test de última generación permiten la diferenciación de la especie, con lo que discriminan adecuadamente entre una infección por *P. falciparum* o *P. vivax*. Las técnicas de PCR o la amplificación isotérmica de ácidos nucleicos de tipo amplificación isotérmica mediada por asas (LAMP) son capaces de detectar parasitemias muy bajas (3-4 parásitos/µL) y de diferenciar especies, pero están sólo disponibles en laboratorios de referencia y su uso queda restringido a la investigación.

En zonas hiperendémicas, el diagnóstico diferencial debe realizarse con cualquier otra enfermedad causante de fiebre. La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda restringir el tratamiento a casos con confirmación parasitológica, aunque, como su incidencia ha sido históricamente muy importante, muchos países mantienen el tratamiento empírico con antimaláricos para todo episodio febril, incluso en ausencia de confirmación parasitológica. En zonas no endémicas resulta difícil pensar en este diagnóstico en ausencia de un antecedente reciente de estancia en una zona endémica, y por este motivo muchas veces se produce un retraso importante en su diagnóstico. Tanto por su similitud como por su posible coexistencia, deben descartarse las infecciones víricas más comunes y otras como el dengue (acompañado frecuentemente por erupción cutánea y dolor retroocular, ausentes en la malaria), las hepatitis víricas o las infecciones por citomegalovirus y el virus de Epstein-Barr. Debe descartarse también la presencia de infecciones bacterianas: neumonía, fiebre tifoidea, leptospirosis, rickettsiosis, meningitis, sepsis.

Tratamiento

La malaria es una enfermedad potencialmente letal, por lo que debe considerarse una urgencia clínica e instaurarse un tratamiento rápido en cualquier caso sospechoso con un antimalárico eficaz, incluso en ausencia de confirmación parasitológica. Antes de decidir qué pauta de tratamiento administrarse, debe establecerse el origen geográfico de la infección, la especie responsable y su sensibilidad potencial al arsenal terapéutico disponible (resistencias). Es importante discernir si el paciente puede tener especial riesgo de desarrollar un episodio grave (ausencia de cualquier grado de inmunidad, embarazo, niños, pacientes esplenectomizados, con sida u otras inmunodepresiones), que haría aún más urgente el inicio de un tratamiento eficaz. La infección por *P. falciparum* debe sospecharse ante todo cuadro grave, y en todo caso confirmado debe valorarse el ingreso para observación durante un mínimo de 48 h. Además, el manejo del caso debe hacerse como si fuera grave hasta que se objetive su buena evolución. Las opciones terapéuticas, las dosis y las pautas recomendadas para el tratamiento de la malaria no complicada y grave están esquematizadas en las tablas 286-2 y 286-3.

Tabla 286-2

Tratamiento farmacológico de la malaria no complicada

Fármaco	Comentario
Plasmodium falciparum* sensible a la cloroquina, *Plasmodium malariae* y *Plasmodium knowlesi	
Cloroquina	25 mg/kg de cloroquina base repartida en 3 días (10 mg/kg, primera dosis, seguida de 5 mg/kg a las 12, 24 y 48 h). Comprimidos de 250 mg de sal equivalen a 150 mg de base (en adulto medio: 4-2-2-2 comps.)
Plasmodium falciparum resistente a la cloroquina	
Quinina	10 mg de sal/kg de peso cada 8 h (cápsulas de 300 mg de sal de quinina) durante 7 días; complementar con un segundo fármaco (doxiciclina, 100 mg/12-24 h; tetraciclina, 250-500 mg/6 h; clindamicina, 150-450 mg/6-8 h, o sulfadoxina-pirimetamina)
Artesunato	Nunca en monoterapia. Dosis de 4 mg/kg de peso al día, durante 3 días. Coformulado con amodiaquina o con mefloquina. Coadministrado por separado con sulfadoxina-pirimetamina o mefloquina
Artemetero-lumefantrina	Coformulado en comprimidos de 20 mg de artemetero y 120 mg de lumefantrina. Dosis total en adultos (o niños > 34 kg o > 14 años) de 24 comprimidos (4 por dosis) a las 0, 8, 24, 36, 48 y 60 h. Dosis pediátricas: 1 comp./dosis (5-14 kg; < 3 años); 2 comps./dosis (15-24 kg; 3-8 años); 3 comps./dosis (25-34 kg; 9-14 años). Existe también una formulación pediátrica soluble. Administrar con comida grasa
Dihidroartemisinina-piperaquina	Coformulado en comprimidos de 40 mg (DHA) y 320 mg (PQP). Dosis: 2,25 mg/kg (DHA) y 18 mg/kg (PQP)/24 h/3 días (4 comps./día) en una sola toma al día

Fármaco	Comentario
Atovacuona-proguanil	Comprimidos de adulto: 250 mg de atovacuona y 100 mg de proguanil (comps. pediátricos de 62,5 mg de atovacuona; de 25 mg de proguanil). Dosis total de 1.000/400 mg al día durante 3 días (4 comps. en adultos/día). Niños: 5-8 kg: 2 comps. pediátricos/día durante 3 días; 9-10 kg: 3 comps. pediátricos/día durante 3 días; 11-20 kg: 1 comp. adulto/día durante 3 días; 21-30 kg: 2 comps. adulto/día durante 3 días; 31-40 kg: 3 comps. adulto/día durante 3 días; > 40 kg: igual que en los adultos
Mefloquina	Comprimidos de 250 mg. Adultos: dosis total de 1.250 mg (5 comps.) en una dosis única o repartida en 2-3 tomas (cada 6-8 h). Niños: 25 mg/kg (≤ 750 mg) en dos dosis separadas por 6-8 h. Sensibilidad reducida en el sudeste asiático. Puede combinarse con sulfadoxina-pirimetamina o artesunato
Sulfadoxina-pirimetamina	Sulfadoxina, 25 mg/kg, + pirimetamina, 1,25 mg/kg; dosis única (generalmente 4 comps. en el adulto). Sensibilidad parasitaria cada vez más reducida, por lo que cada vez se usa menos
Plasmodium vivax* y *Plasmodium ovale	
Cloroquina con primaquina	Misma pauta de cloroquina que para *P. falciparum*, excepto en zonas de alta resistencia a la cloroquina, en las que se usará ACT. Debe realizarse siempre una cura radical de los hipnozoítos hepáticos con fosfato de primaquina (15 mg/día o 0,3 mg de base/kg de peso al día durante 14 días, o en zonas de tolerancia a la primaquina 30 mg/día durante 14 días). Comprimidos de 15 mg de sal que equivalen a 7,5 mg de base. La primaquina está contraindicada en déficits importantes de G-6-PD (deben tratarse las recidivas cuando aparezcan), pero puede administrarse de forma semanal en déficits leves-moderados (45-60 mg/dosis única semanal, durante 8 semanas).

ACT: terapia combinada basada en las artemisininas; DHA: dihidroartemisinina; G-6-PD: glucosa-6-fosfato deshidrogenasa; PQP: piperaquina.

Tabla 286-3

Tratamiento farmacológico de la malaria grave*

Fármaco	Comentario
Artesunato	Tratamiento de elección si está disponible. Dosis: 2,4 mg/kg (3 mg/kg en menores de 20 kg) (i.v. o i.m. sin límite de dosis máxima) a las 0, 12, 24 h, seguidos de una dosis diaria hasta que sea posible pasar a la vía p.o. En caso de usarse como monoterapia, deberá complementarse siempre con una dosis completa de otro antimalárico (artemetero-lumefantrina, dihidroartemisinina-piperaquina, artesunato-amodiaquina, clindamicina, doxiciclina)
Quinina	20 mg/kg (dosis de carga, ≤ 1,4 g) seguidos de 10 mg/kg de peso cada 8 h (≤ 700 mg) hasta que se pueda pasar a vía p.o. y completar 7 días. Diluir en 500 mL SG5% para su infusión parenteral lenta (4 h dosis de carga, 2 h dosis siguientes). Puede usarse vía i.m., rectal o por SNG, pero entonces no es necesaria una dosis de carga. Suele administrarse junto con un segundo fármaco (clindamicina o doxiciclina), pero, si se usa como monoterapia, deberá complementarse siempre una vez que se tolere la vía p.o. con una dosis completa de otro antimalárico (artemetero-lumefantrina, dihidroartemisinina-piperaquina, artesunato-amodiaquina, clindamicina, doxiciclina)
Quinidina	10 mg/kg (dosis de carga, ≤ 600 mg) diluidos en 250 mL de SF, seguidos de 7,5 mg/kg de peso cada 8 h o en infusión continua de 0,01-0,02 mg/kg de peso por minuto hasta pasar a la vía p.o.
Artemetero	Por vía i.m., 3,2 mg/kg dosis de carga, seguidos de 1,6 mg/kg de peso cada 12-24 h hasta que sea posible pasar a la vía p.o.
Clindamicina	Siempre como tratamiento complementario. Por vía i.m. o i.v., 300-900 mg/6-8 h, diluidos en SF o SG5%
Doxiciclina	Siempre como tratamiento complementario. Por vía i.v., 100 mg/12-24 h, diluido en SF o SG5%

SF: suero fisiológico; SG5%: suero glucosado al 5%; SNG: sonda nasogástrica.

* Malaria grave (generalmente debida a *Plasmodium falciparum,* ocasionalmente a *Plasmodium vivax* o *Plasmodium knowlesi*).

Malaria no complicada

La progresiva aparición y generalización de resistencias por parte del parásito a los fármacos que históricamente han constituido la base del

tratamiento antimalárico (cloroquina, sulfadoxina-pirimetamina, mefloquina) ha condicionado un progresivo abandono de su uso y la búsqueda, de forma similar a lo que sucede en otras enfermedades infecciosas, de terapias combinadas que incluyan varios tratamientos con distinto mecanismo de acción (un fármaco potente y de vida corta asociado a otro que mantenga su efecto durante más tiempo) y que actúen sinérgicamente. En 2004, la OMS recomendó como tratamiento de elección para la malaria no complicada por *P. falciparum* las terapias combinadas con artemisininas (ACT, del inglés *artemisinin-based combination therapy*). Las artemisininas, derivadas de la planta milenaria china *Artemisia annua*, eran hasta hace poco la única familia farmacológica para la que no se habían documentado resistencias farmacológicas significativas, aunque en los últimos años ha quedado patente que la resistencia (manifestada como un retraso en la respuesta farmacológica) a las artemisininas es una realidad en el sudeste asiático. Actúan de forma más rápida que cualquier otro antimalárico, lo que reduce la parasitemia en pocas horas, y tienen un perfil de seguridad excelente. Para el tratamiento de *P. vivax*, la cloroquina es todavía el fármaco de elección en países en los que no se han detectado tasas importantes de resistencia, aunque algunos países han introducido ya los ACT como tratamiento de elección independientemente de la especie infectante. A diferencia del tratamiento de *P. falciparum*, en estos casos es siempre necesario complementar el tratamiento con un fármaco hipnozoiticida (cura radical), para evitar las recidivas secundarias a los estadios durmientes intrahepáticos. El único fármaco actualmente disponible con este perfil es la primaquina, contraindicado en las embarazadas y en pacientes con déficits graves de la enzima G-6-PD debido a sus peligrosos efectos secundarios hemolíticos. Además, las pautas actualmente recomendadas varían entre 7 y 14 días, lo que dificulta el cumplimiento terapéutico, dado que muchas veces la sintomatología (debida a las formas asexuadas) desaparece tras los 2 o 3 primeros días de tratamiento. La tafenoquina, con actividad similar a la primaquina, pero con una acción mucho más rápida, permite un tratamiento de una única dosis. Recientemente se ha demostrado su efectividad, aunque su perfil de seguridad mantiene los mismos problemas que la primaquina. La tafenoquina se ha registrado recientemente y, por tanto, aunque estaría teóricamente disponible como nuevo fármaco para el tratamiento radical, su

uso aún está muy restringido, debido a las complicaciones logísticas de garantizar un cribado de G6PD y una cuantificación de la función enzimática antes de su administración.

Para el tratamiento de las otras especies, se considera que la cloroquina es sensible, aunque debe recordarse que en las infecciones por *P. ovale* también es necesario un tratamiento radical de los hipnozoítos. En los casos de malaria adquiridos por vía hematógena (malaria congénita, malaria transfusional o por intercambio de hemoderivados infectados) no es necesario el tratamiento radical antihipnozoítico con primaquina, ya que no existen formas hepáticas (tan sólo hemáticas).

Malaria grave

Se ha basado históricamente en el uso de la quinina, un fármaco con más de 350 años de historia que ha salvado millones de vidas y que, a pesar de un uso masivo, apenas ha visto mermada su eficacia por la aparición de resistencias. Sin embargo, la administración de quinina por vía parenteral puede provocar importantes efectos secundarios, que incluyen arritmias cardíacas e hipotensión (por este motivo, su administración i.v. debe realizarse siempre de forma lenta en 4 h, o en infusión continua, nunca en bolos), un síndrome clínico denominado *cinconismo* (hipoacusia, acúfenos *[tinnitus]*, disminución de la agudeza visual y fotofobia) y, menos frecuentemente, una complicación denominada *blackwater fever* (insuficiencia renal aguda, ictericia y hemoglobinuria secundaria a hemólisis masiva en relación con el uso continuado de quinina). El tratamiento de los casos graves debe incluir una dosis inicial de carga (20 mg de sal/kg de peso), seguida de 10 mg de sal/kg cada 8 o 12 h. En caso de urgencia puede usarse la vía i.m., aunque su uso se ha relacionado con la aparición de abscesos estériles en el lugar de punción. En la malaria grave, la toxicidad de la quinina aumenta al disminuir su aclaramiento, ya que se reduce el volumen de distribución del fármaco y aumenta su unión a proteínas. Los valores terapéuticos se encuentran en un rango de entre 8 y 15 mg/L, si bien, salvo en personas con riesgo de cardiopatía, no hace falta monitorizar la concentración del fármaco. Se debe suspender su administración si aparecen arritmias o hipotensión refractaria a la infusión de suero salino, si el QTc es superior a 0,6 s o si existe ensanchamiento del

QRS superior al 25% respecto al basal. Aunque su uso es seguro durante todo el embarazo, la quinina, debido a su efecto hiperinsulinemizante, se ha relacionado en embarazadas con la aparición de hipoglucemias. Por este motivo, se aconseja que todo paciente tratado con quinina i.v. reciba una infusión continua de suero glucosado al 10%. La quinidina, más frecuentemente disponible en muchos países donde la malaria no es endémica, también puede usarse para el tratamiento de la malaria grave.

Ensayos clínicos realizados en adultos y en niños han demostrado de forma incuestionable que el uso de derivados de las artemisininas parenterales, y en particular el artesunato i.v., mejora la eficacia de la quinina, lo que disminuye la mortalidad por malaria grave hasta un significativo 35%, y reduce, además, los efectos adversos asociados a la quinina. Por este motivo, desde 2011, la OMS recomienda el artesunato i.v. como fármaco de primera elección para el tratamiento de la malaria grave, y en los últimos años su disponibilidad ha ido en aumento. Se presenta en ampollas de 60 mg de ácido artesúnico/mL que se han de disolver en 1 mL de bicarbonato al 5% y, a su vez, en 5 mL en suero glucosado al 5% para su inyección en pulso i.v.: 2,4 mg/kg de peso (3 mg/kg de peso en menores de 20 kg) a las 0, 12 y 24 h, y posteriormente cada 24 h durante un mínimo de 3 días antes de pasar a artesunato p.o. hasta completar 7 días, o completarlo con un segundo antimalárico efectivo. La necesidad de complementar con un segundo fármaco o un tratamiento completo con un ACT es también una recomendación válida para la quinina, ya que no se recomienda la monoterapia farmacológica para el tratamiento de la malaria. Puede usarse cualquiera de los fármacos válidos para el tratamiento de los casos no complicados, como los ACT orales, la mefloquina, la atovacuona-proguanil, la doxiciclina (en mayores de 8 años) o la clindamicina. El tratamiento por vía parenteral se reserva para los casos graves o con intolerancia oral, y se recomienda cambiar a la vía oral cuando mejore el estado general.

Tratamiento durante el embarazo

La quinina, la cloroquina, el proguanil, la clindamicina y la sulfadoxina-pirimetamina se consideran seguros durante todo el embarazo, y los derivados de las artemisininas y la mefloquina lo son durante el segundo y

el tercer trimestres, aunque cada vez hay más evidencia acumulada de su seguridad incluso durante el primer trimestre, sobre todo teniendo en cuenta el riesgo/beneficio de una malaria durante la gestación. No hay datos relativos a la atovacuona-proguanil, y están contraindicadas la primaquina y las tetraciclinas por los efectos secundarios que pueden causar en el feto.

Tratamiento de soporte

El tratamiento de soporte es fundamental como complemento al tratamiento específico de la infección, y debe incluir un adecuado manejo hidroelectrolítico, soporte cardiocirculatorio en caso de *shock*, anticonvulsivantes para tratar los episodios convulsivos, antibióticos en caso de sospecha de sobreinfección bacteriana o *shock*, soporte renal (hemodiálisis o hemofiltración) en caso de insuficiencia renal, ventilación mecánica y respiración asistida en caso de complicaciones respiratorias, y transfusiones de sangre o hemoderivados en caso de anemia. En infecciones con hiperparasitemia (> 10% de hematíes parasitados) y con otros síntomas de gravedad y enfermedad avanzada puede considerarse la exanguinotransfusión o la eritrocitaféresis, aunque su uso es controvertido. Están contraindicados los glucocorticoides, las heparinas y los dextranos, y algunas terapias adyuvantes propuestas con base fisiopatológica, como la deferoxamina o los anticuerpos monoclonales anti-TNF-α, no han demostrado ninguna eficacia.

Resistencia a los antimaláricos

El desarrollo de resistencia por parte del parásito a los fármacos antimaláricos existentes se ha convertido en el principal problema a la hora de tratar la malaria. La resistencia de la cloroquina a *P. falciparum* se ha generalizado, y se mantiene sensible únicamente en algunas áreas aisladas de Centroamérica y el Caribe. También han aparecido cepas de *P. vivax* resistentes a la cloroquina (Indonesia, Papúa-Nueva Guinea, Corea y Brasil), y el uso de este fármaco se ha visto progresivamente desplazado por la introducción global de los derivados de las artemisininas. También existe evidencia de resistencia creciente frente a la sulfadoxina-pirimetamina, la amodiaquina o la mefloquina, fármacos que no se recomiendan ya como monoterapia. El riesgo de resistencia frente al proguanil, componente

fundamental de la combinación atovacuona-proguanil, ha obligado a restringir el uso de este fármaco, todavía altamente efectivo, a pautas de profilaxis. Dado que las artemisininas constituyen la última familia de fármacos que mantiene una buena eficacia incluso frente a parásitos multirresistentes, es prioritario evitar que las resistencias recientemente descritas en el sudeste asiático se extiendan a otras partes del mundo.

Profilaxis

En viajeros sin inmunidad previa contra la malaria, la prevención es fundamental para evitar la infección y sus consecuencias más graves. La malaria es una enfermedad desconocida en los países donde no es endémica, y es importante que el propio viajero, en caso de enfermar, refiera el antecedente de estancia en una zona endémica. Por tanto, antes de iniciar el viaje, debe proporcionarse información detallada de la enfermedad, así como de las medidas recomendadas para su prevención, que incluyen el uso de repelentes antimosquito de probada eficacia, como los basados en el *N*,*N*-dietil-meta-toluamida (DEET), o el uso de mosquiteras impregnadas con insecticida de larga duración para dormir.

Existen vacunas candidatas antimaláricas, la más avanzada de las cuales es la RTS,S, combinada con el potente adyuvante AS02A, con una eficacia demostrada, aunque parcial, frente a la infección clínica y los episodios más graves. Esta vacuna actualmente ya implementada para su uso en edad pediátrica en un estudio piloto en tres países africanos no servirá para prevenir la malaria en los viajeros, ya que en estos casos sería necesaria una protección total. En esta población, la quimioprofilaxis continuada durante el período de exposición es la medida más eficaz, y la elección del fármaco que se utilizará dependerá del destino y la duración del viaje (especies prevalentes y patrones de resistencia), del estado de salud del viajero (embarazo, enfermedades concomitantes, contraindicaciones, interacciones con otros fármacos) y de los efectos secundarios y la tolerabilidad. Las pautas actualmente más aceptadas siguen las recomendaciones de la OMS o de los *Centers for Disease Control and Prevention* estadounidenses, e incluyen atovacuona-proguanil, cloroquina, cloroquina-proguanil, mefloquina o doxiciclina.

Debe recordarse que las personas residentes en zonas endémicas y que ya han adquirido cierto grado de inmunidad frente a la malaria pueden perder esta protección al abandonar las áreas de transmisión y enfermar gravemente en caso de reexposición posterior. Así, es importante recomendar el uso de quimioprofilaxis antimalárica a toda persona que haya estado alejada de su área endémica durante más de 12 meses y que desee regresar a una zona endémica. La profilaxis continuada es una estrategia sin sentido en las áreas endémicas, ya que es logísticamente inviable, expone al fármaco utilizado al rápido desarrollo de resistencias y provoca interferencias en el desarrollo de la INA. El tratamiento intermitente preventivo es una estrategia innovadora y de probada eficacia protectora, que consiste en la administración a lactantes (IPTi) o mujeres embarazadas (IPTp) de varias pautas completas de tratamiento antimalárico separadas en el tiempo. De este modo, se aprovechan los contactos rutinarios con los servicios de salud en el contexto de las visitas antenatales (embarazadas) o de vacunación (lactantes), lo que permite una aplicabilidad a gran escala en las poblaciones más vulnerables. El tratamiento preventivo en mujeres embarazadas es una recomendación implementada hace años en países africanos con alta endemicidad para *P. falciparum*, y tiene repercusiones positivas tanto en la madre embarazada como en el crecimiento fetal y el riesgo de supervivencia del recién nacido. La introducción en los programas de control de la malaria de su versión para lactantes fue una recomendación de la OMS en 2010, como resultado de una alta eficacia demostrada en múltiples ensayos clínicos, aunque todavía no se ha empezado a implementar de forma generalizada. De forma similar, la quimioprevención estacional antimalárica (SMC, del inglés *Seasonal Malaria Chemoprevention*), que consiste en la administración a todos los niños menores de 5 años de un antimalárico en dosis terapéuticas de forma mensual durante la estación de malaria en los países donde la transmisión está claramente restringida a unos pocos meses del año (normalmente 3-4 meses), sí está siendo implementada de forma masiva en varios países de la zona del Sahel africano.

Babesiosis

Concepto

La babesiosis, enfermedad similar a la malaria, es una zoonosis de mamíferos (principalmente, roedores) que puede también afectar al hospedador humano. Está causada por un parásito intraeritrocitario obligado del género *Babesia*, identificado por primera vez en el ganado en 1888 por el patólogo húngaro Viktor Babes, y fue la primera vez que se describió la transmisión de un agente infeccioso a través de un vector artrópodo.

La infección se produce por la picadura de una garrapata del género *Ixodes*, y mucho menos frecuentemente por otros mecanismos, como las transfusiones de hemoderivados de donantes infectados o de forma transplacentaria. Su reconocimiento como causa de enfermedad en los seres humanos es reciente, y en los últimos 50 años se ha establecido como enfermedad endémica en algunas regiones de EE. UU. (costa nordeste, donde en ciertas zonas la tasa de seroprevalencia puede llegar a superar el 5%). Se han descrito casos esporádicos en Europa, África y Asia.

Etiología

Las especies de *Babesia* referidas más frecuentemente como patógenas en seres humanos incluyen *B. microti* (con diferencia, la causa más frecuente), *B. duncani*, *B. divergens* (que causa cuadros clínicos más graves), KO1 (también conocida como *large Babesia*) y *B. venatorum* (antiguamente denominada *EU1*). Mientras que las tres primeras son frecuentes en EE. UU. (vector principal *Ixodes scapularis*, la garrapata del ciervo), *B. divergens* y *EU1* son las principales responsables de babesiosis en Europa y son transmitidas fundamentalmente por *I. ricinus* (garrapata del ganado).

Cuadro clínico

La mayoría de los casos de babesiosis suceden en verano, en ambientes rurales donde el vector y sus hospedadores intermedios (roedores, ciervos y ganado) se encuentran en contacto próximo con el ser humano. El cuadro

clínico de la babesiosis suele ser muy inespecífico, y en la mayoría de los casos produce una infección asintomática o se presenta con sintomatología leve, como la de la malaria no complicada o la de una viriasis. El cuadro aparece una o varias semanas después de la infección, e incluye fiebre intermitente, malestar general, escalofríos, astenia, anorexia, cefaleas y artromialgias. Las alteraciones típicas laboratoriales pueden incluir anemia hemolítica, variaciones en el recuento leucocitario, trombocitopenia, alteración de las enzimas hepáticas, elevación del BUN y la creatinina, y proteinuria. Los síntomas se resuelven en 1-2 semanas, pero la anemia y la fatiga pueden persistir durante varios meses. Los pacientes inmunodeprimidos (sobre todo, los que presentan alteraciones de los linfocitos T CD4), esplenectomizados y ancianos sufren cuadros más graves, que se caracterizan por la aparición de complicaciones clínicas (edema de pulmón, insuficiencia respiratoria aguda, insuficiencia renal o hepática, coagulación vascular diseminada o insuficiencia cardíaca congestiva, rotura esplénica, coma) y un curso que puede ser fulminante y causar la muerte, en ocasiones incluso tras la instauración de un tratamiento antimicrobiano adecuado. En estos pacientes, la enfermedad también puede recidivar con frecuencia.

Diagnóstico

Al igual que ocurre en la malaria, el diagnóstico clínico de la babesiosis es difícil, y siempre debe confirmarse su sospecha mediante el uso de técnicas moleculares (PCR) o, más frecuentemente, por la visualización microscópica, en una extensión de sangre periférica teñida con Giemsa, de formas parasitarias intraeritrocitarias similares a las de *P. falciparum.* En ocasiones, es necesaria la realización de muestras seriadas, ya que la parasitemia suele ser baja en el inicio de la sintomatología. El hallazgo de tétradas de merozoítos agrupados en forma de «cruz maltesa», aunque infrecuente, es patognomónico de la enfermedad. A diferencia de la infección malárica, no son visibles depósitos de pigmentos, esquizontes o gametocitos. Es importante destacar que pueden detectarse parasitemias positivas hasta 1 año después de la desaparición de los síntomas y el fin del tratamiento. La detección de anticuerpos mediante inmunofluorescencia indirecta puede ser de utilidad, sobre todo para infecciones por *B. microti,*

pero da reacciones cruzadas con malaria y con otras especies de *Babesia*. Dado que la enfermedad de Lyme, causada por *Borrelia burgdorferi*, comparte el mismo vector *(I. scapularis)*, pueden existir coinfecciones y reacciones serológicas cruzadas.

Tratamiento

El tratamiento de elección de los casos leves incluye la combinación de atovacuona (750 mg/12 h en adultos, 20 mg/kg de peso cada 12 h en niños) y azitromicina (600 mg/día en adultos, 12 mg/kg de peso en niños) p.o. durante 7-10 días, mientras que el de los casos graves requiere el uso inicial de quinina y clindamicina por vía parenteral, en las mismas dosis usadas en el tratamiento de la malaria (sin dosis de carga). En los casos graves debe considerarse la exanguinotransfusión o la aféresis de eritrocitos. Las infecciones asintomáticas no deben tratarse, salvo que persistan más allá de 3 meses. Con frecuencia se evidencia la persistencia durante semanas de parásitos en la sangre a pesar de un tratamiento adecuado. La persistencia de la infección y las recaídas pueden precisar hasta 6 semanas de tratamiento antibiótico, incluyendo 2 semanas de tratamiento tras la desaparición del parásito en la sangre.

Bibliografía especial

Ashley EA, Pyae Phyo A, Woodrow CJ. Malaria. *Lancet*. 2018;391(10130):1608–1621.

Muñoz J, Rojo-Marcos G, Ramírez-Olivencia G, Salas-Coronas J, Treviño B, Pérez Arellano JL, et al. Diagnóstico y tratamiento de la malaria importada en España: recomendaciones del Grupo de Trabajo de Malaria de la Sociedad Española de Medicina Tropical y Salud Internacional (SEMTSI). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015;33(6):e1–e13.

Rosenthal PJ. Artesunate for the treatment of severe falciparum malaria. *N Engl J Med*. 2008;358:1829–1836.

Vannier E, Gewurz BE, Krause PJ. Human babesiosis. *Infect Dis Clin North Am*. 2008;22:469–488.

World Health Organization. Severe malaria. Trop Med Int Health 2014; 19(Suppl 1):7-131.

287

Infecciones causadas por nematodos intestinales y cestodos

J. Muñoz Gutiérrez

Infecciones causadas por nematodos intestinales

Los nematodos, o gusanos redondos, son metazoos alargados, con sección circular, simetría bilateral y dimorfismo sexual. Algunas especies son parásitos del ser humano, y se distinguen entre nematodos intestinales y tisulares. En ocasiones, el humano actúa de huésped accidental. Las nematodiasis intestinales, que incluyen a las helmintiasis transmitidas por el suelo o geohelmintiasis, son las infecciones más frecuentes y se producen especialmente en áreas rurales y pobres de regiones tropicales y subtropicales. La Organización Mundial de la Salud (OMS) las identifica como un grupo de enfermedades olvidadas (enfermedades tropicales desatendidas [ETD]) al tratarse de las infecciones crónicas más frecuentes en las poblaciones más pobres del mundo. Se estima que 807-1.200 millones de personas sufren ascaridiasis; 576-740 millones, uncinariasis; 604-795 millones, tricuriasis, y al menos 30-100 millones, estrongiloidiasis, con frecuentes poliparasitaciones. La población infantil es usualmente la más afectada y la que sufre los daños más importantes, con perjuicio de su desarrollo físico e intelectual.

Oxiuriasis o enterobiosis

Etiología

Es una parasitosis del intestino grueso producida por *Enterobius vermicularis.* Generalmente es asintomática, aunque puede ocasionar prurito perianal o vaginal y otras complicaciones. Es una helmintiasis muy frecuente y de transmisión directa persona-persona, con los niños como grupo de población más afectado.

Patogenia

Nematodo pequeño y blanquecino, vive en el ciego y en porciones adyacentes del intestino grueso y delgado. El macho mide 4 mm de longitud y la hembra hasta 12 mm. Las hembras fecundadas migran a través del

intestino grueso, en general durante la noche, franquean el esfínter anal y ponen sus huevos alrededor del ano. Cada hembra deposita más de 10.000 huevos, que son ovales con una cara plana, miden 55 × 25 µm y tienen una envuelta fina semitransparente. Tras la puesta, en pocas horas, se desarrolla en su interior una larva con capacidad infectante, viable durante 2-3 días. La enfermedad, muy contagiosa, se transmite directamente por huevos embrionados a través de la vía fecal-oral. La patogenia es consecuencia de la incorporación de los adultos a la mucosa intestinal y depende de la carga parasitaria. A veces pueden alcanzar localizaciones ectópicas, como el apéndice y el aparato genital, especialmente el femenino.

Epidemiología

E. vermicularis presenta distribución mundial, prevalente en las áreas urbanas superpobladas de regiones templadas con escasa higiene. La enfermedad es muy contagiosa, por ingestión de huevos, bien por mecanismos ano-mano-boca, contacto con fómites contaminados o prácticas sexuales que impliquen los contactos citados. Cuando se diagnostica un caso, es necesario examinar a todos los miembros de la familia.

Cuadro clínico

Después de 2-4 semanas de ingerir los huevos aparecen los adultos en la región anal, que pueden ocasionar prurito, sobre todo nocturno, insomnio e irritabilidad. En ocasiones aparecen sobreinfecciones bacterianas secundarias como consecuencia del rascado. A veces, la migración del parásito conduce a su localización pélvica, vulvar y peritoneal, con granulomas que pueden confundirse con enfermedad inflamatoria; también pueden afectar el apéndice. Se han descrito molestias en la fosa ilíaca derecha, diarrea y, rara vez, apendicitis. En mujeres, la migración a la vagina puede provocar vaginitis, leucorrea y posible infección urinaria por enterobacterias transportadas por el parásito.

Diagnóstico

Se realiza al observar oxiuros en la superficie de las heces o en los márgenes del ano. Es raro encontrar huevos en las heces, por lo que se

recomienda utilizar una cinta de celofán adhesiva para detectarlos en la mucosa anal (cinta de Graham); la cinta se aplica en las márgenes del ano a primera hora de la mañana, antes del aseo diario y de ir al baño; posteriormente, la muestra se estudia en el microscopio para la observación de huevos. Se recomienda repetir la determinación en días consecutivos si el resultado inicial es negativo.

Tratamiento

Se emplea, tanto en adultos como en niños, una sola dosis de albendazol p.o. (400 mg) o de mebendazol p.o. (100 mg), que se repite a las 2 semanas. Como alternativa, se recomienda pamoato de pirantel p.o. (11 mg/kg hasta 1 g) en una dosis, que se repite a las 2 semanas. Asimismo, resulta fundamental tratar al resto de los convivientes y contactos sexuales del paciente.

Profilaxis

Tras el tratamiento conviene extremar las medidas higiénicas, con frecuentes lavados de las manos y de las ropas de cama, así como cuidar la limpieza de las habitaciones, ya que los huevos se mantienen viables en el polvo de las casas.

Tricuriasis o tricocefalosis

Etiología

Parasitosis del intestino grueso producida por *Trichuris trichiura.* Los niños constituyen la población más afectada y, a consecuencia de la parasitación, pueden padecer retraso en su desarrollo físico e intelectual.

Patogenia

Los nematodos adultos alcanzan unos 4 cm de longitud, son de color rojizo y se caracterizan por presentar la porción cefálica filiforme y la caudal más gruesa (en forma de «látigo», por lo que se denominan *whipworm* en inglés). Viven preferentemente en el ciego, anclados en la mucosa. Las hembras ponen diariamente 5.000-20.000 huevos que se emiten con las

heces sin embrionar. En el suelo maduran en 2-4 semanas, bajo condiciones adecuadas de humedad, temperatura y sombra; luego permanecen viables durante años. Tras la ingestión de los huevos embrionados, en el tubo digestivo se libera la larva y, en unas 6 semanas, se desarrolla un parásito adulto, que vive unos 3-5 años. Los trastornos observados son función de la carga parasitaria. En ocasiones en las que la parasitación es intensa, y especialmente en los niños, se desarrollan graves alteraciones intestinales con inflamación del epitelio cecal, el apéndice y el colon ascendente.

Epidemiología

T. trichiura es un nematodo cosmopolita, especialmente frecuente en los trópicos, en relación con unas condiciones deficientes de agua, saneamiento e higiene. Afecta a personas de todas las edades, aunque los niños sufren las parasitaciones más intensas. La tricuriasis se contrae por la ingestión de huevos embrionados a través de manos, tierra, agua o alimentos contaminados con restos fecales.

Cuadro clínico

Cuando la carga de parásitos es escasa, la infección pasa clínicamente inadvertida. Si la parasitación es importante, se observa dolor y distensión abdominal, anorexia y diarrea, a veces sanguinolenta, y retraso en el desarrollo físico e intelectual. Pueden presentarse anemia, pérdida de peso, tenesmo y prolapso rectal.

Diagnóstico

Se realiza mediante examen directo, o previa concentración, de las heces en busca de huevos. La técnica de elección para estudios de campo se denomina «Kato-Katz». En las fases iniciales puede aparecer eosinofilia. En casos graves, se pueden observar los adultos en la mucosa del recto prolapsado.

Tratamiento

Se emplea, tanto en adultos como en niños, albendazol p.o. (400 mg durante 3 días). Alternativamente, se usa mebendazol p.o. (100 mg, 2 veces al día,

durante 3 días) o ivermectina p.o. (200 µg/kg al día durante 3 días). La respuesta al tratamiento de estos fármacos en monoterapia es limitada, por lo que se está estudiando la eficacia de tratamientos combinados y de nuevos tratamientos antihelmínticos.

Profilaxis

Se recomienda la eliminación sanitaria de las heces humanas, optimizar la calidad del agua, mejorar la higiene personal, realizar una limpieza minuciosa de los vegetales crudos de consumo, y llevar a cabo el diagnóstico y el tratamiento de los enfermos.

Ascaridiasis

Etiología

Parasitación de las porciones altas del intestino delgado por *Ascaris lumbricoides*, el nematodo intestinal de mayor tamaño. La infección es asintomática en muchos de los casos, aunque a veces puede producir graves lesiones pulmonares u obstrucción del intestino o los conductos anejos.

Patogenia

Los adultos miden 20-40 cm de largo por 5 mm de grosor, son cilíndricos, blanquecinos o rosados, y musculosos. Viven fundamentalmente en el yeyuno, sin adherirse a la pared, y se mantienen en la luz intestinal gracias a su característico tono muscular. Su vida media es de 1-2 años; cada hembra produce unos 200.000 huevos diarios. Los huevos fértiles son muy resistentes a condiciones ambientales adversas. Las larvas se desarrollan en su interior en 2-3 semanas en suelos húmedos, particularmente si son arcillosos, templados y sombríos. Cuando se ingieren los huevos embrionados y llegan al tubo digestivo, las larvas quedan en libertad. A continuación, atraviesan la pared intestinal, entran en las arborizaciones de la vena porta y, por la sangre, en unos 7 días alcanzan el pulmón, penetran los alvéolos, y ascienden por la tráquea para ser deglutidas y retornar al tubo digestivo. Se estima que en 2 meses se desarrollan los adultos y las hembras grávidas eliminan los primeros huevos en las heces. La patogenia

que desencadena el parásito es consecuencia de las migraciones y de la carga parasitaria.

Epidemiología

La ascaridiasis es la nematodiasis humana más frecuente y presenta distribución mundial, con una mayor prevalencia en los países tropicales, donde los niveles higiénicos y sanitarios son bajos, o se utilizan heces humanas como fertilizantes. La infección puede desarrollarse en personas de todas las edades y normalmente es ligera o moderada, si bien los niños, grupo de población más afectado, sufren las parasitaciones más intensas. La transmisión se realiza por ingestión de suelo, agua o vegetales contaminados con los huevos embrionados.

Cuadro clínico

Se distingue entre la forma pulmonar y la intestinal. La ascaridiasis pulmonar es una manifestación infrecuente de la infección aguda, y coincide con la migración de las larvas a través del pulmón. Se caracteriza por fiebre, tos, molestias retroesternales, sibilancias y dificultad respiratoria *(síndrome de Löffler).* Estos síntomas van asociados con infiltración pulmonar y eosinofilia marcada por el paso de larvas a través del parénquima pulmonar, así como con reacción urticariforme o edema, sobre todo si ha existido una sensibilización previa. Las manifestaciones de la ascaridiasis intestinal son las más comunes en esta infección y dependen en gran medida de la carga parasitaria. Con frecuencia es asintomática en pacientes con infecciones leves. Si la carga es moderada, pueden aparecer trastornos digestivos inespecíficos, como dolor abdominal, cólico, anorexia, náuseas, vómitos e incluso malabsorción. Por último, si la parasitación es elevada, y sobre todo en niños, los vermes pueden agruparse en el intestino delgado y producir obstrucción, invaginación o volvulación. Además, la gran movilidad de los gusanos facilita su penetración y posterior obstrucción del colédoco, el conducto de Wirsung o el apéndice. En consecuencia, una colecistitis, un episodio de colangitis o de pancreatitis, la aparición de un absceso hepático o una apendicitis pueden ser manifestaciones de la parasitación. Complicaciones más raras son la

perforación de la pared intestinal normal y el paso a través de suturas entéricas tras una cirugía reciente.

Diagnóstico

Se basa en el hallazgo de los huevos característicos en las heces de los pacientes; frecuentemente, se requieren técnicas de concentración. En raras ocasiones, durante la fase de migración, se observan larvas en el esputo y en el aspirado gástrico o adultos que salen de la boca, el ano o la nariz. Las técnicas de imagen o las técnicas endoscópicas en ocasiones permiten la visualización del ascárido en el intestino, en los conductos biliares o pancreáticos.

Tratamiento

El tratamiento de elección, tanto en adultos como en niños, es la administración p.o. de albendazol (400 mg, dosis única); alternativamente, mebendazol p.o. (100 mg, 2 veces al día, durante 3 días), ivermectina p.o. (150-200 µg/kg al día, dosis única) o levamisol p.o. (2,5 mg/kg, dosis única) también resultan eficaces. Por último, se recurre a la cirugía en complicaciones digestivas graves, aunque siempre se prefiere adoptar una actitud conservadora. En cuanto a las manifestaciones pulmonares de hipersensibilidad, pueden requerir el empleo de glucocorticoides.

Profilaxis

Es fundamental la eliminación adecuada de las heces, el saneamiento correcto del agua y la educación sanitaria. La profilaxis individual incluye la higiene adecuada de las manos, el lavado cuidadoso de los vegetales y la no utilización de heces humanas como fertilizantes. Se aplica tratamiento en masa de la población en áreas endémicas adecuadamente pautado.

Estrongiloidiasis

Etiología

Enfermedad producida por *Strongyloides stercoralis*, ampliamente distribuido por las regiones tropicales y templadas, con capacidad de

adaptarse a la vida libre y a la vida parasitaria. Los adultos parásitos, hembras, se localizan en las partes altas del intestino delgado sin causar en general sintomatología grave, aunque tienen la capacidad de multiplicarse en el mismo hospedador, lo que ocasiona la persistencia de la infección en los individuos infectados, décadas tras la infección aguda. La infección puede ser asintomática en individuos inmunocompetentes, aunque en pacientes inmunodeprimidos puede producir el llamado síndrome de hiperinfección o la enfermedad diseminada, con una mortalidad superior al 60%.

Patogenia

Las hembras parásitas son filiformes, transparentes e incoloras, y alcanzan 2 mm de longitud. Depositan los huevos en el intestino, donde también se produce la eclosión de las larvas rabditiformes (no infectantes para el ser humano). Las larvas rabditiformes se eliminan con las heces y en el suelo se transforman en filariformes (infectantes para el ser humano), que atraviesan la piel humana y se incorporan a la circulación venosa, llegan a los pulmones y penetran en los alvéolos. De los alvéolos ascienden por la tráquea, son deglutidas y en el intestino evolucionan a adultos que comienzan la puesta de huevos. Además del ciclo biológico comentado, *S. stercoralis* tiene la capacidad de adaptarse a la vida libre en el suelo, con evolución hacia el parasitismo bajo presión ambiental, en cuyo caso sigue el desarrollo explicado.

En ocasiones, las larvas rabditiformes se transforman también en filariformes en el intestino y, a través de la mucosa intestinal o la piel perianal, se incorporan al torrente circulatorio y cierran el ciclo en el mismo hospedador. Dicho ciclo infectante tiene relevancia, ya que la parasitosis puede perpetuarse durante décadas o conducir al síndrome de hiperinfección, o estrongiloidiasis diseminada, en individuos inmunodeprimidos, especialmente si reciben glucocorticoides (p. ej., trasplantados) o se encuentran infectados con el HTLV-1. En los casos de estrongiloidiasis diseminada, las larvas filariformes se pueden diseminar a través de diversos órganos y tejidos, y ocasionar graves trastornos, incluso la muerte.

Epidemiología

S. stercoralis se encuentra ampliamente distribuido por regiones tropicales y subtropicales, especialmente en las zonas rurales. A menudo la parasitosis está asociada con la realización de actividades agrícolas y con caminar con los pies descalzos. También puede aparecer de forma esporádica en zonas templadas, principalmente en instituciones cerradas y áreas con condiciones ecológicas favorables para la transmisión del parásito. Todas las edades son susceptibles a la infección, con mayor susceptibilidad en individuos con el HTLV-1. Además, se ha descubierto que otras especies del género pueden infectar al hombre. Así, en partes de África se ha identificado a *S. fuelleborni* y en Papúa-Nueva Guinea a *S. fuelleborni kellyi.*

Cuadro clínico

Hay tres tipos de manifestaciones clínicas (cutáneas, pulmonares e intestinales), que pueden presentarse durante la enfermedad aguda, la crónica o el síndrome de hiperinfección. La *infección aguda* es infrecuente y no suele ser recordada por la mayoría de los pacientes, y se caracteriza por la aparición de pápula pruriginosa relacionada con la penetración cutánea de la larva. El paso larvario pulmonar puede ocasionar un cuadro de tos y broncoespasmo con infiltrados fugaces que recuerda al síndrome de Löffler con eosinofilia. Unas 4 semanas después de la infección aparecen las primeras molestias intestinales, con dolor epigástrico, en ocasiones con eosinofilia. El cuadro intestinal inicial tiende a autolimitarse, aunque la infección continúe. La *infección crónica* ofrece múltiples posibilidades de presentación; los síntomas son continuos o recurrentes. El cuadro intestinal suele ser vago, con episodios diarreicos intermitentes. También puede instaurarse un cuadro clásico de malabsorción. En cuanto al cuadro dérmico, puede aparecer urticaria estacionaria y *larva currens,* o migración de larvas por la dermis. La *larva currens* es un síndrome cutáneo típico de autoinfección, que se caracteriza por la presencia de elevaciones serpiginosas y pruriginosas, rodeadas por un halo eritematoso en llamarada. Las lesiones aparecen en grupos, principalmente en el tronco, y en unas horas se trasladan a un área próxima o desaparecen. El *síndrome de hiperinfección* o *estrongiloidiasis diseminada* ocurre en pacientes que eran meros portadores asintomáticos y que por inmunodepresión pueden

desarrollar una infestación larvaria masiva y presentar una enfermedad aguda grave, en la que habrá una transformación desproporcionada de larvas rabditiformes a filariformes. Su presentación clínica se caracteriza por un cuadro diarreico con esteatorrea muy intensa y que, en caso de afección del colon, importante, causa una colitis disenteriforme grave. El cuadro intestinal ocasiona también íleo paralítico y múltiples derrames serosos, al tiempo que se puede establecer una septicemia bacteriana. La migración larvaria masiva provoca tos hemoptoica, disnea y sibilancias. En el sistema nervioso central, la invasión puede producir cuadros meningoencefalíticos. También se han descrito cuadros de parálisis respiratoria muscular hiperpotasémica. En cualquiera de estas localizaciones, el hallazgo de una eosinopenia es un hecho permanente. Los pacientes que constituyen el grupo de alto riesgo son los que están en situación de deficiencia inmunitaria, como pacientes con malnutrición, trasplantados, enfermos tratados con glucocorticoides y sujetos infectados por el HTLV-1.

Diagnóstico

Se lleva a cabo mediante el estudio directo de las heces con pequeño aumento (×10) para ver las larvas rabditiformes móviles características. Como la sensibilidad de la microscopia es baja, conviene examinar tres o más muestras fecales, tomadas en intervalos de 2 días, para asegurar el diagnóstico. A veces son necesarias técnicas de concentración y cultivo, y en los casos con sintomatología leve resulta mejor investigar la presencia de las larvas en el duodeno, por aspirado del jugo duodenal y centrifugación o mediante una cápsula (enterotest o prueba del hilo). Se puede examinar el esputo en caso de afectación pulmonar. En los últimos años se han realizado grandes esfuerzos para el desarrollo de pruebas serológicas específicas basadas en la detección de anticuerpos; cada vez se utilizan más a pesar de sus limitaciones. Las técnicas de biología molecular, como la PCR, han mostrado ser útiles, aunque su sensibilidad no es tan elevada como la de las serológicas.

Tratamiento

Para formas agudas y crónicas, el fármaco de elección es la ivermectina p.o. (200 µg/kg al día, en una dosis, durante 2 días). Como alternativa se recurre al albendazol p.o. (400 mg, 2 veces al día, durante 7 días), aunque la eficacia es menor. En los casos de hiperinfestación se recomienda prolongar las pautas anteriores al menos hasta la desaparición de las larvas en las muestras del paciente. En los niños se siguen pautas parecidas a las de los adultos, teniendo en cuenta el peso y la edad para la correcta dosificación.

Profilaxis

Se recomienda la utilización de calzado y guantes. También resulta imprescindible la eliminación sanitaria de las heces y la mejora general de las medidas higiénicas. Por último, con el objeto de evitar exacerbaciones de infecciones latentes, los pacientes con posible infección crónica y que vayan a recibir tratamientos inmunodepresores deben someterse a un estudio previo de detección del parásito.

Uncinariasis. Anquilostomiasis

Etiología

Son parasitosis del duodeno y las partes altas del yeyuno producidas por *Ancylostoma duodenale* y *Necator americanus.* Están ampliamente extendidas por las regiones tropicales y subtropicales, aunque cada especie tiene una distribución geográfica característica.

Patogenia

Son pequeños y fusiformes, de unos 10 mm de longitud, color grisáceo-blanquecino y provistos de una cápsula bucal con dos pares de dientes curvos *(A. duodenale)* o dos láminas semicirculares *(N. americanus),* estructuras que utilizan para fijarse y dañar la mucosa intestinal, donde se nutren de la sangre de los capilares. Cada hembra pone unos 10.000 huevos diarios. Los huevos de las dos especies son muy parecidos, ovoides, con cubierta fina y un tamaño de 60 × 40 µm, y se eliminan con las heces. En condiciones de temperatura y humedad favorables, embrionan en el plazo de 24 h y liberan una larva rabditiforme que, tras varias mudas, pasa a larva filariforme infectante. La vida media de un adulto es de unos 6 años. La

infección de un nuevo hospedador se produce en general por el paso de la larva filariforme a través de la piel íntegra, sobre todo de los pies. Una vez incorporada, la larva es transportada por la circulación hasta los pulmones, donde, tras penetrar en los alvéolos, remonta el árbol respiratorio, alcanza la faringe y es deglutida, para completar su desarrollo y maduración en el intestino. Puede ocurrir, aunque con menor frecuencia, la infección a través de la mucosa bucal, o la deglución directa de la larva, que en este caso no migra por los tejidos. Las hembras grávidas comienzan la puesta de huevos 4-6 semanas después de penetrar la piel.

La patogenia de la uncinariasis resulta de la penetración de la piel del enfermo, la migración larvaria y el asentamiento intestinal de los vermes; esta última etapa es la que produce los mayores daños. La pérdida de sangre derivada de la incorporación de los adultos a la mucosa intestinal es la causa de los principales trastornos, y su gravedad depende del número de vermes, la duración de la infección, las reservas de hierro del hospedador y el contenido en hierro de la dieta.

Epidemiología

A. duodenale y *N. americanus* se extienden por las regiones tropicales y subtropicales, con predominio de la primera especie en el Mediterráneo, Oriente Medio y Asia, y de la segunda en América Central, Sudamérica y África tropical. Su distribución está limitada por los requerimientos climáticos del desarrollo de los huevos y la supervivencia de las larvas filariformes. La susceptibilidad a la infección es general en toda la población, si bien los niños frecuentemente albergan las mayores cargas parasitarias. La transmisión de la uncinariasis se produce a través de la piel de los pies y los tobillos, que suele estar en contacto más frecuente con el suelo. En ocasiones, uncinarias del perro y del gato *(A. braziliense, A. caninum)* pueden penetrar la piel del ser humano, aunque después no progresan en su desarrollo. Las larvas producen canales inflamatorios, serpenteantes bajo la piel, para dar lugar a un cuadro que se denomina *larva cutánea migrans* o *erupción reptante* y que no produce infección sistémica en el humano.

Cuadro clínico

Se distinguen tres cuadros clínicos diferenciados. El *cuadro cutáneo* se caracteriza por prurito intenso, eritema, erupción vesicular y papular, cuadro que se conoce como *picor* o *sarna de la tierra*. También hay pacientes sin manifestaciones dérmicas definidas y que no recuerdan la presencia de una pápula pruriginosa en el lugar de infección. El *cuadro pulmonar* es infrecuente y puede aparecer como un síndrome que semeja al de Löffler, con síntomas transitorios, como tos seca, sibilancias, eosinofilia en el esputo y en la sangre periférica. El *cuadro digestivo* cursa con dolor abdominal, diarrea y pérdida de peso, y de nuevo depende en gran medida de la carga parasitaria que el paciente albergue. A veces se han descrito casos de malabsorción, principalmente en niños. Junto con los síntomas intestinales descritos, también se presentan anemia ferropénica y malnutrición crónica, manifestaciones más graves de la enfermedad, que en parasitaciones intensas determinan retraso en el desarrollo, físico e intelectual, de los niños, compromiso de la salud de la madre embarazada y de su hijo, y cardiopatía anémica hipercinética.

Diagnóstico

El diagnóstico se establece por la identificación de los huevos del gusano en las heces, ya sea directamente o mediante técnicas de concentración; se recurre a técnicas moleculares que faciliten la diferenciación especie-específica (distinción entre *N. americanus* y *A. duodenale*). Los pacientes muestran a menudo eosinofilia.

Tratamiento

Se emplea tanto en adultos como en niños una dosis p.o. única de albendazol (400 mg). También se puede utilizar mebendazol p.o. (100 mg, 2 veces al día, durante 3 días) o pamoato de pirantel p.o. (11 mg/kg hasta 1 g, durante 3 días). El pirantel se suele usar en dosis repetidas para reducir o eliminar infecciones intensas. La terapia con hierro para controlar la anemia es un complemento imprescindible. Las larvas migratorias y las larvas latentes se tratan con albendazol p.o. (400 mg, dosis única) o mebendazol p.o. (100 mg, 2 veces al día, durante 3 días); en casos graves o de repetición se pueden necesitar más dosis.

Profilaxis

Se recomienda la eliminación adecuada de las heces mediante redes de saneamiento adecuadas, y resulta imprescindible una buena educación sanitaria, utilización de calzado, y el diagnóstico y el tratamiento correctos de los enfermos.

Otros nematodos intestinales

Anisakiasis

Consulte la descripción de la anisakiasis en el capítulo 289, Filariasis e infecciones relacionadas. Otras infecciones causadas por nematodos tisulares.

Capilariasis

Es una parasitosis del yeyuno producida por *Capillaria philippinensis.* Detectada en Filipinas y Tailandia, se contrae por ingestión de pescado crudo, o poco cocinado, contaminado con las larvas del nematodo. Durante la enfermedad se puede presentar dolor abdominal difuso, diarrea, borborigmo, anorexia, edema, debilidad muscular y emaciación, pérdida de peso, malabsorción y enteropatía con pérdida de proteínas, lo que ocasiona finalmente la muerte del enfermo si no se le trata convenientemente. El diagnóstico se realiza mediante examen directo, o previa concentración, de las heces para aislar e identificar las formas parasitarias. Se recomienda el estudio de varias muestras. Para su tratamiento se emplea mebendazol p.o. (200 mg, 2 veces al día, durante 20 días) o albendazol p.o. (400 mg/día, durante 10 días). Las recidivas requieren la administración del fármaco durante más tiempo. Para prevenir la enfermedad se debe evitar el consumo de pescado de agua dulce crudo o poco cocinado en las áreas geográficas indicadas.

Se ha descrito otra especie de *Capillaria, C. hepatica,* que invade al ser humano accidentalmente. *C. hepatica* alcanza el estado adulto en el hígado humano para producir una serie de alteraciones hepáticas graves que pueden provocar la muerte del paciente.

Tricostrongiliasis

Es una zoonosis causada por varias especies de *Trichostrongylus*, nematodos intestinales de animales herbívoros (ovejas, cabras, vacas y camellos). La enfermedad es poco frecuente y se presenta en individuos en contacto con rumiantes, hospedadores habituales de los tricostrongílidos. Los rumiantes adquieren la infección cuando ingieren las larvas y, sin migración tisular, el parásito se transforma en adulto directamente en el intestino. El ser humano interfiere en el ciclo de manera accidental, mediante la ingestión de las larvas filariformes en alimentos o agua contaminados. La patogenia de la enfermedad deriva de la fijación de los nematodos a la mucosa de las partes altas del intestino delgado y de la carga parasitaria. Con respecto a la clínica, la mayoría de las infecciones son asintomáticas. En caso de parasitaciones intensas se puede presentar dolor epigástrico, anorexia, náuseas, diarrea persistente y anemia. El diagnóstico de la enfermedad se realiza a través de la observación de los huevos en las heces o el cultivo de la muestra para aislar y estudiar las correspondientes larvas. También se puede recurrir al análisis directo del aspirado duodenal. El tratamiento se realiza con pamoato de pirantel (11 mg/kg hasta 1 g, en una dosis); alternativamente, se emplea mebendazol p.o. (100 mg, 2 veces al día, durante 3 días) o albendazol p.o. (400 mg, en una dosis).

Bibliografía especial

Drugs for Parasitic Infections. Med Lett Drugs Ther 2013; 11: e1. Disponible en: http://www.uab.edu/medicine/gorgas/images/docs/syllabus/2015/03_Parasites/RxParasitesMedicalLetter2013.pdf (Acceso el 21 de enero de 2020.)

Garcia LS. Diagnostic Medical Parasitology, 6th ed. Washington, DC: ASM Press; 2015.

Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. Microbiología médica, 7.ª ed. Barcelona: Elsevier; 2014.

Infecciones causadas por cestodos

Los cestodos son gusanos planos, segmentados y hermafroditas que habitualmente requieren dos hospedadores para mantener su ciclo vital. Las formas adultas son parásitos de animales vertebrados, y algunos de estos afectan fundamentalmente a los humanos, mientras que otros parasitan animales, pero pueden producir infección humana. Los cestodos que más frecuentemente afectan a los humanos son *Taenia saginata*, *T. solium*, *Diphyllobothrium latum*, *Hymenolepis nana* y *Echinococcus granulosus*.

Los cestodos están dotados de un escólex, equipado de ventosas y ganchos, que les permite la fijación a la pared intestinal. Se conecta con el cuello o estróbilo, que está formado por un número variable de segmentos o proglótides, más maduros en la parte más distal del gusano. Las proglótides maduras contienen gran cantidad de huevos, de morfología variable según la especie. Los cestodos están recubiertos de un tegumento, a través del cual absorben nutrientes y eliminan residuos.

Pese a algunas diferencias, el ciclo vital de estos parásitos sigue un patrón común. Los huevos liberados en las heces del hospedador definitivo son ingeridos por un hospedador intermediario. En el tubo digestivo de este se liberan las oncosferas o larvas, capaces de atravesar la pared intestinal y migrar a los tejidos, donde formarán quistes. El hospedador definitivo se infecta de nuevo al ingerir los tejidos infectados del hospedador intermediario. La mayoría de las especies completan el ciclo vital con la participación de un hospedador intermediario y definitivo; sin embargo, *H. nana* es capaz de realizarlo en una sola especie animal, mientras que *D. latum* requiere más de dos.

Los adultos de *T. solium*, *T. saginata*, *H. nana* y *D. latum* infectan el tracto gastrointestinal en los humanos, cuando estos actúan como hospedador definitivo, y dan lugar a las cestodosis intestinales. En cambio, las formas larvarias de *T. solium* y *E. granulosus* pueden producir enfermedad a distancia en el ser humano, cuando este actúa como hospedador intermediario, y dan lugar a las cestodosis larvarias.

Las cestodosis intestinales acostumbran a generar poca repercusión en la salud del ser humano. Sin embargo, las cestodosis larvarias producen

infecciones por helmintos más importantes y potencialmente graves.

Cestodosis intestinales

Teniasis

Etiología

La teniasis está causada principalmente por dos especies de *Taenia*, y el hombre es el huésped definitivo. Son principalmente *T. saginata* y *T. solium*, cuya infección intestinal se adquiere por la ingesta de carne cruda o poco cocinada de vacuno o cerdos, respectivamente. Existen diferencias morfológicas que permiten identificar a las dos especies (tabla 287-1). La forma adulta de *T. saginata* mide habitualmente menos de 5 m, aunque puede alcanzar los 10, tiene un escólex únicamente con ventosas y más de 12 ramas uterinas en sus proglótides. En cambio, *T. solium* es algo más corta, tiene ventosas y ganchos en su escólex, y habitualmente menos de 10 ramas uterinas en sus proglótides. Ambas especies producen huevos que son indistinguibles por microscopia; *T. saginata* produce alrededor de 100.000 huevos por proglótide, mientras que *T. solium* puede producir 50.000 por proglótide.

Tabla 287-1

Características principales y diferenciales de las formas adultas de *Taenia saginata* y *Taenia solium*

	Taenia saginata	***Taenia solium***
Longitud (m)	≤ 5	2-7
Escólex	Ventosas	Ventosas y ganchos
Ramas uterinas	> 12	< 10
Número de huevos	100.000	50.000

Aunque de distribución mundial, ambas infecciones son más frecuentes en las zonas donde el consumo de carne cruda o poco cocinada es frecuente. En las últimas décadas, sin embargo, la educación sanitaria, las medidas higiénicas comunitarias y el uso cada vez más habitual de letrinas han favorecido que su incidencia haya disminuido en muchos países.

Finalmente, una forma adulta muy similar de *T. saginata*, conocida como *T. asiatica*, se ha identificado en varios países asiáticos (Corea, Indonesia, Taiwán). Sus quistes se suelen encontrar en los tejidos de muchos animales mamíferos, con especial tropismo por el hígado.

Cuadro clínico y exploraciones complementarias

La mayoría de los pacientes con infecciones por *Taenia* son portadores asintomáticos y eliminan proglótides en las heces intermitentemente o de forma espontánea. Los pacientes pueden incluso notar el movimiento de las proglótides en la zona anal. Ocasionalmente, los pacientes pueden presentar síntomas inespecíficos, como epigastralgia, prurito anal, náusea o anorexia. Algunos pacientes presentan urticaria. La eosinofilia no es habitual, aunque puede estar presente.

Hay que tener presente que los individuos parasitados por *T. solium* tienen un mayor riesgo de cisticercosis por autoinfección fecal-oral a través de la ingesta de huevos excretados por las heces, así como los familiares y convivientes.

Diagnóstico

El diagnóstico se realiza mediante la observación de los huevos característicos en las heces o la presencia de proglótides. Estas permiten diferenciar las especies y pueden encontrarse también en los márgenes anales. Sin embargo, dado que la eliminación de estos es intermitente, la observación directa de las heces es habitualmente poco sensible. Con el objetivo de mejorar la sensibilidad, se han desarrollado técnicas inmunológicas y moleculares. La detección molecular a través de PCR ha mostrado ser una técnica sensible para el diagnóstico. Se pueden detectar antígenos de *Taenia* en las heces, aunque este test puede presentar reacciones cruzadas.

Tratamiento

El tratamiento se realiza con prazicuantel, que se administra en dosis única de 10 mg/kg de peso. La niclosamida también se ha utilizado ampliamente. Hay que tener en cuenta que algunos autores recomiendan el uso de niclosamida en casos que asocien sospecha de cisticercosis cerebral, ya que

la absorción de prazicuantel puede activar quistes cerebrales y producir complicaciones, como se explica en las próximas secciones.

Profilaxis

Las principales medidas de prevención se basan en mejorar las condiciones higiénicas de la población, evitando que el ganado ingiera las heces humanas. Para ello, es importante el desarrollo de letrinas o la correcta evacuación de las heces en sitios inaccesibles para el ganado. La educación sanitaria es asimismo importante. La inspección de carne para identificar quistes y su congelación a –10 °C durante 5 días son medidas complementarias.

Himenolepiasis

Etiología

Se produce por la infestación por *Hymenolepis nana*, cuyo adulto es más pequeño que otros cestodos (4 cm longitud). Su ciclo vital es único entre los cestodos, ya que el hombre puede ser tanto hospedador definitivo como intermediario. El cestodo adulto libera huevos que pueden eclosionar a nivel intestinal. Las oncosferas se adhieren a la mucosa y se transforman en la larva cisticercoide, que migra de nuevo a la luz intestinal cuando ha completado el desarrollo. La autoinfección permite, por tanto, la persistencia de la infección durante años.

Los huevos liberados en las heces pueden contaminar el agua, los alimentos o transmitirse directamente persona-persona, aunque también pueden ser ingeridos por insectos. En estos se desarrolla la larva cisticercoide, que puede afectar al hombre cuando ingiere el insecto de forma accidental. Los roedores pueden actuar también como hospedador definitivo.

Típicamente de países con climas cálidos y malas condiciones higiénicas, afecta principalmente a los niños, con una prevalencia que puede llegar a ser del 5%-10%.

Existe también otra especie, *H. diminuta*, que puede afectar al hombre cuando ingiere de forma accidental pulgas, que actúan como hospedador intermediario.

Cuadro clínico y exploraciones complementarias

La mayoría de las infecciones son asintomáticas, pero pueden aparecer síntomas a medida que aumenta la carga parasitaria, especialmente en los niños. Dolor abdominal de tipo cólico, anorexia, diarrea y prurito anal son síntomas frecuentes. También se han descrito síntomas como la cefalea o la irritabilidad en niños.

Diagnóstico

El diagnóstico se establece por la identificación de huevos o proglótides en las heces.

Tratamiento

El praziquantel es el tratamiento de elección de la himenolepiasis en dosis de 25 mg/kg de peso, y la niclosamida también se ha empleado.

Profilaxis

La mejora de las condiciones higiénico-sanitarias y las campañas educativas son las principales iniciativas preventivas para el control de la himenolepiasis.

Difilobotriasis

Etiología

Diphyllobothrium latum es un cestodo largo (hasta 10 m) que se transmite por la ingesta de pescado crudo o poco cocido (salmón, trucha, perca u otro) que contiene larvas del parásito. Los huevos liberados por el hospedador definitivo (humanos, animales mamíferos o aves) a las 5-6 semanas de la infección se transforman en coracidios en el medio acuático. Estos son ingeridos por pequeños crustáceos (primer hospedador intermediario), donde maduran y se transforman en la larva procercoide. Esta se convierte en larva plerocercoide en pequeños peces (segundo hospedador intermediario) que ingieren crustáceos infectados. Habitualmente, estos peces son ingeridos por peces mayores, donde se enquista finalmente la larva plerocercoide, que dará lugar al cestodo adulto en el intestino del hospedador definitivo.

La infección se observa predominantemente en las zonas donde es frecuente el consumo de pescado crudo, como en el norte de Europa (Escandinavia), Rusia y Japón. Otras zonas donde se dan casos son los lagos de Suiza, el norte de Italia y Francia.

Cuadro clínico y exploraciones complementarias

La mayoría de las infecciones son asintomáticas, aunque pueden aparecer síntomas inespecíficos, como fatiga, diarrea o astenia. La manifestación clásica de la parasitación por *D. latum* es la anemia megaloblástica por déficit de vitamina B_{12}. Se cree que compite con el hospedador por la absorción de esta vitamina, y es más frecuente que aparezca si los niveles estaban en el límite bajo. Habitualmente, la anemia es poco frecuente, aunque, cuando el déficit es grave, puede provocar síntomas (pancitopenia, glositis, clínica neurológica).

Diagnóstico

El diagnóstico se establece por la identificación de huevos o proglótides en las heces.

Tratamiento

El tratamiento se realiza con prazicuantel, aunque la niclosamida también es una opción.

Profilaxis

La detección y el tratamiento de casos en humanos, la mejora de las condiciones higiénicas y las campañas educativas sobre los hábitos alimentarios son los principales pilares en los que se asienta el control de esta infección.

Otras cestodosis intestinales

Dipylidium caninum produce una infección zoonótica en niños que accidentalmente ingieren pulgas de perro que contienen la larva del parásito. Si bien la infección es habitualmente asintomática, puede producir síntomas gastrointestinales inespecíficos. El tratamiento es con prazicuantel.

Cestodosis larvarias

Cisticercosis

Etiología

La cisticercosis se caracteriza por la afectación de órganos y tejidos por la larva cisticercoide de *T. solium.* Aunque la cisticercosis se puede producir en cualquier tejido, las larvas tienen especial tropismo por el tejido subcutáneo y el muscular, y por el sistema nervioso central.

Se produce fundamentalmente en las áreas donde la convivencia de cerdos y humanos es estrecha. Aunque su incidencia ha disminuido mucho en los países de alta renta en las últimas décadas, esporádicamente se pueden presentar casos en individuos con mayor riesgo, especialmente pastores y granjeros. Sin embargo, es una infección frecuente en Centro y Sudamérica, el sudeste asiático y China. También se considera endémica en el África subsahariana, aunque existen menos datos en estas zonas. Actualmente, el incremento de los flujos migratorios de estas zonas ha provocado el incremento del número de casos importados en los países donde la transmisión es baja.

Fisiopatología

Los humanos desarrollan cisticercosis tras la ingesta de huevos de *T. solium* por vía fecal-oral, ya sea por contacto con animales o alimentos contaminados o por transmisión persona-persona. En el intestino delgado, las oncosferas emergen de los huevos y son capaces de penetrar la pared hasta acceder a la luz vascular. De ahí, el torrente sanguíneo los lleva hasta los tejidos, donde madurarán y se convertirán en cisticercos o quistes. Este proceso habitualmente tarda entre 3 y 8 semanas. La mayoría de los quistes miden menos de 1 cm, aunque el tamaño es variable, entre menos de 1 mm y 2 cm.

Únicamente un pequeño número de quistes podrán desarrollarse, ya que una gran parte de ellos mueren al establecerse en los tejidos. Se cree que el parásito es capaz de evadir la respuesta inmune del huésped mediante diferentes mecanismos, facilitando el desarrollo eficaz de quistes en los tejidos. Varias sustancias secretadas por el parásito son capaces de inhibir la respuesta inflamatoria, interferir en la proliferación linfocitaria y la función

macrofágica o incluso degradar citocinas endógenas. Asimismo, la barrera hematoencefálica dificulta el acceso de la respuesta inmune al SNC.

Habitualmente, tras varios años, los quistes empiezan a degenerar, lo que puede activar una respuesta inflamatoria tras contactar algunos antígenos liberados con el sistema inmunitario del hospedador. La activación inmunoinflamatoria, dirigida a la membrana o a antígenos de los quistes, es capaz de generar edema y es responsable de la mayoría de los síntomas asociados a la reactivación, especialmente en el sistema nervioso central. En el proceso de degeneración, los quistes evolucionan de fase vesicular a coloidal, y se rodean de un infiltrado inflamatorio. Finalmente, la respuesta inflamatoria disminuye progresivamente, el quiste se calcifica y el escólex es sustituido por tejido fibrótico, lo que suele marcar la curación de la infección.

Quistes viables y no viables pueden estar presentes en un mismo paciente al mismo tiempo, coexistiendo con varios grados de inflamación y edema en los tejidos.

Cuadro clínico

Los síntomas de la cisticercosis son variables y dependen del número, la localización y el estadio de los quistes. También, la administración de tratamientos antiparasitarios puede provocar o modificar la sintomatología clínica. Las manifestaciones clínicas suelen variar entre las formas que afectan al sistema nervioso central (neurocisticercosis) y las que afectan a otros tejidos.

Neurocisticercosis

Las manifestaciones clínicas de la neurocisticercosis pueden abarcar desde una infección completamente asintomática hasta una enfermedad grave del sistema nervioso central. La localización de los quistes en el parénquima cerebral, el espacio extraparenquimatoso o ambos va a determinar las características de los síntomas.

Neurocisticercosis parenquimatosa

Esta es la forma más frecuente y se manifiesta habitualmente entre 3 y 5 años tras la infección. La principal manifestación de la afectación

parenquimatosa son las convulsiones. Se calcula que un 30% de los pacientes de zonas endémicas con epilepsia tienen neurocisticercosis, y es especialmente frecuente en la epilepsia de presentación en la edad adulta. Las convulsiones suelen ser focales con generalización secundaria y habitualmente responden a los antiepilépticos. Los pacientes con lesiones calcificadas o con múltiples quistes tienen mayor riesgo de presentar convulsiones recurrentes.

Otros síntomas asociados a lesiones ocupantes de espacio pueden aparecer como déficits focales, ya sean motores o sensitivos. En ocasiones, la presencia de múltiples quistes con una intensa respuesta inflamatoria puede dar lugar a un cuadro clínico similar a una encefalitis subaguda, provocando epilepsia, focalidad neurológica, alteración del nivel de consciencia o hipertensión intracraneal. Este cuadro clínico también puede verse facilitado por la administración de tratamiento antiparasitario sin uso concomitante de corticosteroides, especialmente en los casos con más de una lesión, o en los que están en una situación anatómicamente comprometida.

Neurocisticercosis extraparenquimatosa

Se caracteriza por la afectación de los espacios intraventricular y/o subaracnoideo. La presencia de quistes en los ventrículos se asocia típicamente al desarrollo de hidrocefalia obstructiva, con cefalea, náuseas y vómitos, alteración del nivel de consciencia o pérdida de visión con papiledema. La presentación puede ser subaguda o crónica, aunque la afectación del cuarto ventrículo se relaciona con una instauración rápida de la clínica y con la pérdida del nivel de consciencia con los movimientos cefálicos (síndrome de Brun).

Los quistes situados en el espacio subaracnoideo, especialmente a nivel basal, pueden crecer de forma desproporcionada y agrupada, en forma de racimo, sin observarse escólex en su interior, dando lugar a la llamada neurocisticercosis racemosa. La hipertensión intracraneal con hidrocefalia es una manifestación frecuente de esta presentación. La inflamación asociada a estos quistes se asocia también a aracnoiditis crónica, que puede presentarse con meningitis, accidente cerebrovascular o vasculitis cerebral.

Neurocisticercosis espinal

La médula espinal también puede afectarse por los quistes de *T. solium*, aunque es menos frecuente. Puede producirse por la diseminación de la neurocisticercosis racemosa de los espacios subaracnoideos basales. Los pacientes pueden presentar dolor radicular, parestesias o síntomas motores, y/o alteraciones de los esfínteres.

Cisticercosis ocular

Los quistes pueden situarse en la retina, el humor vítreo, la cámara anterior, la conjuntiva o los músculos extraoculares. Pueden provocar alteración de la visión, dolor ocular o diplopía. La afectación retiniana suele considerarse una forma de neurocisticercosis y debería descartarse con fondo de ojo en todos los pacientes con afectación neurológica antes del inicio del tratamiento.

Cisticercosis muscular y subcutánea

La presencia de quistes en los músculos y los tejidos subcutáneos suele pasar inadvertida, ya que la mayoría de los pacientes no presentan síntomas. Ocasionalmente, se observan quistes intramusculares calcificados cuando se realiza una radiografía por otro motivo. Los pacientes con gran número de quistes pueden presentar miopatía.

Diagnóstico

El diagnóstico de la neurocisticercosis se basa fundamentalmente en la presentación clínica y en los hallazgos de las pruebas de neuroimagen. Los datos epidemiológicos de residencia en un área endémica, la cría de cerdos o tener un familiar con *T. solium* intestinal pueden aumentar la sospecha clínica. Asimismo, la presencia de nódulos musculares o subcutáneos sugiere el diagnóstico, y pueden ser extraídos para su visualización microscópica.

Las pruebas de imagen del sistema nervioso central son fundamentales para el diagnóstico y permiten establecer el tipo de neurocisticercosis y el estadio evolutivo de los quistes (clásicamente vesicular, coloidal, granular, fibroso y calcificado). La RM es superior a la TC para la caracterización de las estructuras cerebrales y de los quistes, especialmente en la fosa posterior, así como de la afectación ventricular y subaracnoidea. La

identificación de lesiones en la médula espinal y el espacio subaracnoideo también debería realizarse con RM. En cambio, la TC permite una mejor visualización de las calcificaciones típicas en la infección resuelta. La imagen típica de la neurocisticercosis es la de un quiste redondo de 1-2 cm de diámetro, de paredes lisas, con una estructura en su interior que representa al escólex (fig. 287-1).

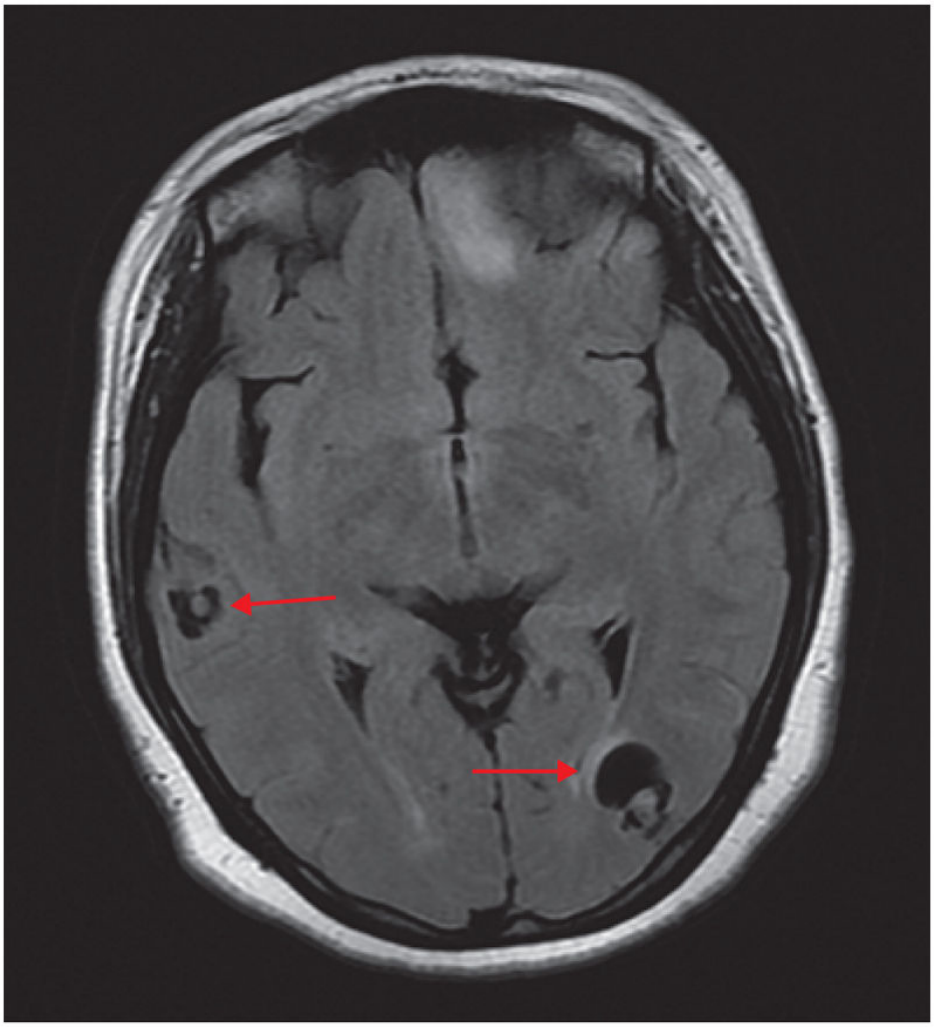


FIGURA 287-1 Imagen de RM que muestra quistes de neurocisticercosis, con la presencia de opacidad interior que representa el escólex. *(flechas)*.

La serología es una herramienta diagnóstica que complementa a la clínica y a la neuroimagen. Hay que tener en cuenta que un resultado serológico negativo no excluye el diagnóstico si la clínica y las pruebas de imagen lo

sugieren, especialmente en los pacientes con uno o pocos quistes. El test de elección para detección de anticuerpos en suero es el *Western blot.* Su sensibilidad es de alrededor del 98% para pacientes con dos o más lesiones en SNC, pero disminuye al 50%-60% en pacientes con lesión única, y es incluso menor si las lesiones son calcificadas. Su positividad no es diagnóstica de neurocisticercosis y, por tanto, siempre hay que realizar una prueba de imagen para el diagnóstico definitivo ante un paciente con serología negativa. La detección de antígenos en el suero por métodos de ELISA también está disponible, aunque es algo menos sensible que el *Western blot.* Sin embargo, su realización puede ser útil para monitorizar el curso de la enfermedad y la efectividad del tratamiento, especialmente para los que presentan afectación subaracnoidea complicada. Tanto *Western blot* como ELISA pueden realizarse en el LCR, aunque la detección de antígenos es especialmente útil. Recientemente se está experimentando la utilidad de la determinación de antígenos (HP10) para evaluar la viabilidad de la infección. Esta estrategia puede resultar especialmente útil en los casos en los que existe duda sobre si los síntomas están causados por secuelas de la infección o porque el parásito aún está activo.

Pronóstico

La evolución de los pacientes con neurocisticercosis depende de la localización y la carga parasitarias. La afectación intraventricular y subaracnoidea se asocia a una gran morbilidad y a una potencial mortalidad, especialmente en los países con escaso acceso a la neurocirugía. En cambio, la afectación parenquimatosa suele presentar mejor pronóstico. Los pacientes con una sola lesión no suelen sufrir convulsiones repetidas, a diferencia de la afectación multiquística, que puede llegar a ser letal.

Tratamiento

El tratamiento de la neurocisticercosis se basa en tres pilares: tratamiento sintomático, tratamiento antiparasitario y tratamiento quirúrgico. Inicialmente, lo más importante es el manejo sintomático, como los antiepilépticos o el control de la presión intracraneal. El tratamiento antiparasitario no es una urgencia, y administrado antes de la estabilización

del paciente puede empeorar la situación de este. El algoritmo terapéutico de la neurocisticercosis está ilustrado en la figura 287-2.

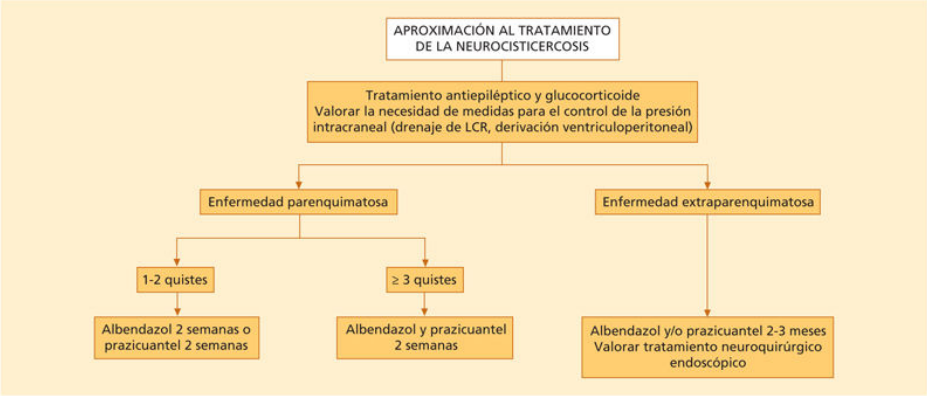


FIGURA 287-2 Algoritmo terapéutico para la neurocisticercosis.

Tratamiento sintomático

Los corticoides facilitan la disminución de la inflamación asociada a la enfermedad o la que se produce durante el tratamiento antihelmíntico, previniendo el desarrollo de convulsiones. La neurocisticercosis extraparenquimatosa habitualmente requiere un tratamiento más prolongado con corticoides. Previa instauración del tratamiento esteroideo, especialmente si va a ser prolongado, habría que descartar otras infecciones que se pueden reactivar en esta situación, como la tuberculosis o la estrongiloidiasis.

Los antiepilépticos se administran a los pacientes que han presentado convulsiones o como profiláctico en pacientes con múltiples lesiones o que están rodeadas de gran componente inflamatorio.

Tratamiento antiparasitario

Los dos principales antihelmínticos disponibles para el tratamiento de la neurocisticercosis son el albendazol y el prazicuantel, aunque el primero se ha demostrado más eficaz en la destrucción de quistes. El tratamiento está indicado en los quistes vesiculares y coloidales, pero no en los quistes inactivos. Ambos tratamientos han demostrado tasas de curación de quistes

cercanas al 60% tras un ciclo de antiparasitarios, por lo que muchos pacientes requieren repetir el tratamiento.

La neurocisticercosis parenquimatosa no complicada se trata habitualmente con albendazol 15 mg/kg/día durante 2 semanas, mientras que la alternativa es prazicuantel 50 mg/kg/día durante 2 semanas. Existe controversia en cuanto a las lesiones únicas, ya que algunos autores sugieren observación, mientras que otros prefieren el tratamiento antiparasitario en pautas cortas (3-8 días), ya que acorta el tiempo a la resolución radiológica. Existen datos preliminares de la indicación de la combinación de albendazol y prazicuantel para el tratamiento de la neurocisticercosis con tres o más quistes o con enfermedad con elevada carga parasitaria. El tratamiento antiparasitario no está indicado en caso de encefalitis, ya que puede incrementar la inflamación y empeorar la sintomatología del paciente. Estos casos deberían manejarse con corticoides y medidas de control de la presión intracraneal.

La neurocisticercosis extraparenquimatosa requiere habitualmente tratamiento antiparasitario prolongado o ciclos repetidos. Es fundamental el tratamiento esteroideo asociado a los antihelmínticos. La mayoría de los expertos abogan por mantener el tratamiento antiparasitario durante 2-3 meses y repetir ciclos de antihelmínticos hasta que no haya parásitos viables, ya sea con albendazol en monoterapia o combinándolo con prazicuantel.

Tratamiento quirúrgico

La identificación de hidrocefalia obstructiva y la disminución de la presión intracraneal son dos de las medidas iniciales más importantes en estos pacientes. Algunos de estos pueden requerir el drenaje del LCR o incluso la colocación de una válvula de derivación ventriculoperitoneal. Los quistes en los ventrículos laterales y el tercer y el cuarto ventrículos suelen requerir tratamiento neuroquirúrgico, habitualmente endoscópico. Igualmente, los pacientes con afectación subaracnoidea se benefician de tratamientos quirúrgicos para disminuir la carga parasitaria.

Profilaxis

El control de la cisticercosis depende en gran medida de las mejoras de las condiciones higiénicas en la comunidad, especialmente en relación con la gestión de heces y residuos. Asimismo, las medidas indicadas para el control de las teniasis intestinales son también importantes para el control de la cisticercosis, teniendo en cuenta la potencial transmisión persona-persona. En África, las campañas de tratamiento en masa con prazicuantel para la esquistosomiasis son potencialmente útiles para disminuir la carga de la enfermedad, aunque existen dudas sobre la seguridad de esta estrategia masiva.

Equinococosis

Las especies de *Echinococcus* son pequeños cestodos que habitualmente afectan a los animales. El ser humano puede infectarse por la larva de este parásito. *Echinococcus granulosus* es el agente causal de la equinococosis unilocular o hidatidosis; *Echinococcus multilocularis* es el agente causal de la equinococosis alveolar.

Equinococosis unilocular o hidatidosis

Etiología

Se caracteriza por la infección larvaria de *Echinococcus granulosus,* cuya forma adulta afecta a perros y otros cánidos. Aparte del ser humano, la oveja, las cabras, los camellos o los caballos actúan como hospedador intermediario. La presentación clínica en humanos es en forma de quiste hidatídico, que afecta predominantemente al hígado y/o al pulmón.

Las infecciones por *E. granulosus* son más frecuentes en las zonas donde se produce la cría de ovejas. Aunque es una infección frecuentemente infradiagnosticada, se cree que la distribución es mundial. Es un problema de salud pública en Sudamérica, Oriente Medio, algunos países de África subsahariana, Rusia y China.

Anatomía patológica

El quiste hidatídico se caracteriza por ser unilocular y relleno de líquido. Está formado por una capa interna germinal, nucleada, donde se produce el líquido hialino y transparente. Esta capa contiene vesículas donde se

encuentran los escólex. Por fuera de la capa germinal se encuentra una membrana laminar, anucleada. La reacción granulomatosa derivada del hospedador y el tejido fibrótico que se produce alrededor del quiste dan lugar a la capa más externa, llamada periquiste. El crecimiento del quiste puede provocar la fragmentación de la capa germinal y de las vesículas, lo que puede producir quistes más pequeños en su interior.

Fisiopatología

El ser humano se infecta al consumir agua o alimentos contaminados con los huevos de *E. granulosus*, así como con el contacto directo con perros infectados. Una vez en el intestino, las oncosfera liberada del huevo penetra la pared intestinal y entra en la circulación sanguínea y/o linfática, desde donde migra al órgano diana. Progresivamente, la oncosfera se desarrolla en una vesícula y finalmente en un quiste hidatídico. El ciclo se cierra cuando el hospedador definitivo ingiere el quiste hidatídico de las vísceras infectadas de un hospedador intermediario.

El principal mecanismo patogénico del quiste hidatídico deriva de su crecimiento concéntrico y expansivo en el órgano afecto. Esto puede generar compresión del parénquima o de las estructuras vecinas, como las venas o la vía biliar en el caso del hígado. El ser humano genera una respuesta inmune frente al parásito que da lugar al periquiste, con el objetivo de aislar el quiste hidatídico. Sin embargo, mediante el periquiste, el parásito es capaz de evitar su destrucción por parte de la reacción inmune del huésped. La rotura accidental de un quiste puede ocasionar la diseminación del líquido quístico y de los escólex, lo que puede producir reacciones anafilácticas graves y múltiples quistes secundarios.

Cuadro clínico

La equinococosis tiene un amplio espectro clínico, que abarca de pacientes asintomáticos a los que tienen enfermedad grave, potencialmente letal. Ocasionalmente, los quistes hidatídicos son hallazgos accidentales tras la realización de pruebas de imagen, como ecografías o TC, por otro motivo. Con el tiempo, el quiste puede involucionar y llegar a calcificarse.

Los síntomas van a depender fundamentalmente del tamaño y la localización del quiste hidatídico y de la eventual rotura del mismo con

salida de líquido, causando reacciones anafilácticas. La localización más frecuente es el hígado, seguido del pulmón, aunque se han descrito quistes hidatídicos en el corazón, el sistema nervioso central, el riñón, el hueso o el ojo. La mayoría de los pacientes tienen afectación sólo de un órgano, aunque un 10%-15% presentan enfermedad multiorgánica.

Los quistes hidatídicos hepáticos asientan habitualmente en el lóbulo derecho. Los síntomas más frecuentes son hepatomegalia asociada a masa palpable, dolor en el hipocondrio derecho, náuseas y vómitos, y, en ocasiones, ictericia por compresión de la vía biliar. Se ha descrito también la cirrosis biliar y el síndrome de Budd-Chiari por efecto masa. Los quistes hepáticos pueden romperse en la vía biliar, produciendo colangitis o pancreatitis, en el peritoneo, causando peritonitis, o en el espacio pleural y/o el árbol bronquial, dando lugar a fístulas o quistes pulmonares.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes de los quistes pulmonares son la tos, la hemoptisis y la disnea. La rotura de los quistes en el árbol bronquial o el espacio pleural puede ocasionar tos, dolor torácico, hemoptisis, neumotórax, derrame pleural o empiema. También puede ocurrir el vómito de material hidatídico (vómica hidatídica). Los quistes pulmonares pueden presentar sobreinfección bacteriana secundaria.

Diagnóstico

El diagnóstico del quiste hidatídico se apoya principalmente en las pruebas de imagen y en la serología. En cuanto a las pruebas de imagen, la ecografía, la TC y la RM son las principales técnicas. La ecografía es la técnica más empleada mundialmente, porque es fácil y barata, además que permite monitorizar la respuesta al tratamiento. Actualmente, se emplea la clasificación de la Organización Mundial de la Salud, que, asimismo, también guía la estrategia terapéutica (tabla 287-2). Los quistes CE1 o unilocular y CE2 o multilocular se consideran quistes activos. Los quistes CE3 se consideran en proceso de degeneración (quistes transicionales), que a su vez se dividen en CE3a, si presentan desprendimiento de membranas, y CE3b, si predomina el componente sólido con vesículas hijas. Los quistes CE4 y CE5 se consideran inactivos, con un componente creciente de calcificación. La TC y la RM permiten una mejor caracterización de los quistes y del parénquima circundante, de su tamaño y su número, así como

de la presencia de rotura o calcificaciones de los mismos. Además, facilitan el diagnóstico de lesiones extrahepáticas y la detección de complicaciones, como sobreinfecciones bacterianas o rotura de los quistes.

Tabla 287-2

Tratamiento de la hidatidosis según el estadio de la Organización Mundial de la Salud

Estadio de la OMS	Características del quiste	Tamaño	Tratamiento de elección	Alternativa terapéutica
CE1	Unilocular/activo	< 5 cm	Albendazol	PAIR
		> 5 cm	Albendazol + PAIR	PAIR
CE2	Multilocular/activo	Cualquiera	Albendazol + cateterización o cirugía	Cateterización
CE3a	Desprendimiento de membranas/transicional	< 5 cm	Albendazol	PAIR
		> 5 cm	Albendazol + PAIR	PAIR
CE3b	Sólido con vesículas hijas/transicional	Cualquiera	Albendazol + cateterización o cirugía	Cateterización
CE4	Sólido sin vesículas hijas/inactivo	Cualquiera	Observación	—
CE5	Calcificado/inactivo	Cualquiera	Observación	—

OMS: Organización Mundial de la Salud; PAIR: punción, aspiración, inyección de escolicida y reaspiración.

Las pruebas serológicas de detección de anticuerpos se utilizan para la confirmación de imágenes ecográficas sugestivas de quiste hidatídico. Las dos técnicas principales disponibles son el ELISA y la hemaglutinación indirecta, que detectan antígenos del líquido hidatídico, y son sensibles para los quistes hepáticos (85%-98%). La sensibilidad baja notablemente para los quistes extrahepáticos (50%-60%) y es más alta para la enfermedad multiorgánica. La serología puede ser negativa con quistes inactivos.

La presencia de eosinofilia sugiere la rotura de un quiste y la liberación del líquido contenido, lo que puede provocar reacciones anafilácticas.

Tratamiento

El tratamiento de la hidatidosis depende del número y el tamaño de los quistes, de su localización y de la disponibilidad de recursos terapéuticos.

Actualmente, las opciones terapéuticas consensuadas se basan en la clasificación de la OMS del quiste hidatídico (v. tabla 287-2), y se fundamentan en dos pilares: cirugía y antiparasitarios.

El tratamiento quirúrgico está indicado en los quistes complicados, los grandes y los que no son tributarios de procedimientos percutáneos. También suele ser la principal opción en los quistes extrahepáticos. Se debe administrar albendazol 15 mg/kg/día durante 1 semana antes de la cirugía y 4 después para minimizar el riesgo de diseminación secundaria en caso de liberación de escólex durante el procedimiento.

Existen dos tipos de procedimientos percutáneos. La técnica PAIR (punción, aspiración, inyección de escolicida y reaspiración) se utiliza principalmente para los quistes uniloculares, es decir, los quistes CE1 y CE3a, habitualmente de más de 5 cm. También se realiza para los quistes recurrentes tratados sólo con antiparasitarios o cirugía. Las técnicas de cateterización con catéteres de gran calibre pretenden eliminar todo el endoquiste y están indicadas en las lesiones que son difíciles de tratar con PAIR o los quistes CE2 Y CE3b. En ambos casos está indicado el tratamiento previo y posterior con albendazol.

El tratamiento antiparasitario se puede utilizar en solitario o como adyuvante con las técnicas descritas. Se puede indicar en solitario para los quistes CE1 y CE3a y, aunque no se conoce la duración óptima, se suele mantener durante 1-3 meses. El tratamiento de elección es el albendazol, aunque el mebendazol y el prazicuantel también pueden utilizarse. En el caso de rotura quística, el tratamiento con albendazol está indicado para disminuir el riesgo de diseminación secundaria del escólex. Los pacientes con quistes inactivos CE4 y CE5 no requieren tratamiento si no están complicados y únicamente precisan observación.

El seguimiento habitualmente se realiza con ecografía, TC o RM cada 3-6 meses inicialmente, y posteriormente cada año cuando la situación es estable.

Profilaxis

La educación sanitaria dirigida a evitar el contacto con perros potencialmente infectados es fundamental para evitar la infección, así como para evitar que estos ingieran vísceras de animales sacrificados. La

administración de antihelmínticos a perros es una medida que se ha demostrado eficaz. Igualmente, se han diseñado estrategias de vacunación de ovejas que son útiles para la prevención de la equinococosis.

Equinococosis alveolar

Etiología

Se produce por la infección larvaria de *Echinococcus multilocularis*, y los zorros y los perros son los hospedadores definitivos más frecuentes. El ser humano se infecta de forma accidental, y los principales hospedadores intermediarios son los roedores.

La equinococosis alveolar se localiza en el hemisferio norte: Europa Central, Rusia, Asia Central, China y partes de Canadá y Alaska. La presencia creciente de zorros y animales similares en zonas urbanas y suburbanas la ha convertido en una enfermedad emergente en estas zonas.

Fisiopatología

El ser humano se infecta tras la ingesta accidental de huevos de *E. multilocularis*, presentes en el agua o los alimentos contaminados con las heces del hospedador definitivo. En el intestino, la oncosfera liberada del huevo parasitario es capaz de penetrar la pared y es transportada al hígado, donde forma quistes multiloculares. La ingesta de las vísceras infectadas del hospedador intermediario por parte del definitivo completa el ciclo vital.

La estructura del quiste multilocular difiere de la del quiste hidatídico, ya que no hay una clara separación con el tejido adyacente. Las capas laminar y externa son delgadas, la capa germinal está frecuentemente ausente y la lesión puede presentar necrosis o calcificaciones centrales. Los quistes raramente presentan escólex en el interior de las vesículas o quistes internos. El quiste multilocular se comporta como un proceso maligno con crecimiento excéntrico, invadiendo tejidos. Puede incluso producir enfermedad a distancia, ya sea por invasión local o por diseminación hematógena.

Cuadro clínico y diagnóstico

La infección por *E. multilocularis* se localiza fundamentalmente en el hígado, en forma de una masa con crecimiento gradual durante años. La

mayoría de los pacientes presentan malestar general, pérdida ponderal y hepatomegalia con dolor en el hipocondrio derecho. Puede provocar también ictericia, colangitis, cirrosis biliar, hipertensión portal y síndrome de Budd-Chiari.

El diagnóstico se basa en las pruebas de imagen y la serología. La ecografía y la TC muestran lesiones irregulares, con paredes no definidas, y necrosis y/o calcificación centrales. La serología apoya el diagnóstico por imagen y presenta una alta sensibilidad y especificidad. La aspiración percutánea o la biopsia son necesarias cuando los test serológicos son negativos y la imagen compatible; la PCR en estos casos puede ser de utilidad.

Tratamiento

La principal opción de tratamiento es la cirugía, con exéresis completa del tejido infectado. La posibilidad de una resección curativa dependerá de la extensión y localización de la lesión, la presencia de metástasis y las comorbilidades del paciente. El trasplante hepático puede considerarse también en ciertos casos.

El tratamiento farmacológico consiste en albendazol y habitualmente se mantiene durante 2 años tras la cirugía. Estos pacientes requieren seguimiento durante al menos 10 años para descartar recurrencias.

Equinococosis poliquística

Echinococcus vogeli y *Echinococcus oligarthrus* son dos especies que producen grandes quistes con múltiples vesículas separados por septos, con líquido en su interior. Se diagnostican y tratan de forma similar a la hidatidosis.

Otras cestodosis larvarias

La esparganosis se produce por la infección larvaria del género *Spirometra*. Se adquiere por la ingesta de las larvas presentes en el agua o en la carne cruda de hospedadores intermediarios (serpientes, ranas), además de la aplicación de tejidos infectados de estos a heridas o conjuntivas, que se realiza en algunas partes de Asia. Clínicamente, se presenta como edema e inflamación migratorios, típicamente en las piernas y el tórax, que en

ocasiones se abren espontáneamente con salida del helminto. La afectación ocular y cerebral también está descrita. El diagnóstico se realiza mediante la escisión e identificación del gusano, que además es el tratamiento de elección. No se deberían administrar antihelmínticos, ya que se puede incrementar la inflamación y el daño tisulares.

La cenurosis es una infección infrecuente causada por la larva de *Taenia multiceps*, que parasita a los perros y cuyo principal hospedador intermediario son las ovejas. Se localiza habitualmente en África y Sudamérica. En los humanos da lugar a una lesión quística, que puede ser de gran diámetro, localizada frecuentemente en el SNC, el ojo y el tejido subcutáneo. Aparte de por las pruebas de neuroimagen (TC, RM), el diagnóstico se realiza por histología. El tratamiento es la exéresis quirúrgica.

Bibliografía especial

Baily G. Other Cestode Infections: Intestinal Cestodes, Cysticercosis, Other Larval Cestode Infections. En: Cook GC, Zumla AL. Manson's Tropical Diseases, 22nd ed. Philadelphia: Saunders, Elsevier; 2008. p. 1569-83.

Brunetti E, Kern P, Vuitton DA. Writing Panel for the WHO-IWGE. Expert consensus for the diagnosis and treatment of cystic and alveolar echinococcosis in humans. *Acta Tropica*. 2010;114(1):1–16.

Brunetti E, White Jr AC. Cestode Infestations: hydatid disease and cysticercosis. *Infect Dis Clin North Am*. 2012;26(2):421–435.

Garcia HH, Nash TE, Del Brutto OH. Clinical symptoms, diagnosis, and treatment of neurocysticercosis. *Lancet Neurol*. 2014;13(12):1202–1215.

Gottstein G, Reichen J. Echinococcosis/Hydatidosis. En: Cook GC, Zumla AL. Manson's Tropical Diseases, 22nd ed. Philadelphia: Saunders, Elsevier; 2008. p. 1549-68.

288

Esquistosomiasis y otras infecciones causadas por trematodos

J. Muñoz Gutiérrez

Los *trematodos* o *duelas* son helmintos planos *(platelmintos)* de cuerpo no segmentado. De las enfermedades causadas por ellos, la infección por esquistosoma es la más relevante en la salud pública, especialmente en el África subsahariana, Asia y América Latina.

Esquistosomiasis o bilharziasis

Etiología

La esquistosomiasis o bilharziasis es una enfermedad parasitaria incluida dentro del grupo de las enfermedades tropicales olvidadas y afecta a millones de personas en 76 países tropicales o subtropicales. La infección está causada por el trematodo *Schistosoma,* cuyos adultos viven en los vasos sanguíneos del hospedador humano, y por eso en ocasiones se les llama *duelas sanguíneas.* A diferencia de otros trematodos, los esquistosomas son gusanos sexuados. La pareja de esquistosomas habita en los plexos venosos perivesicales *(S. haematobium)* o mesentéricos (las otras especies, principalmente *S. mansoni*, *S. japonicum*, *S. mekongi* y *S. intercalatum*), aunque pueden presentarse en situaciones ectópicas. Una vez ubicados en los plexos venosos, los esquistosomas se nutren de sangre y globulinas a través de glucólisis anaeróbica. La vida del gusano puede extenderse hasta 30 años, aunque la media se sitúa en 5 años.

Epidemiología

Afecta principalmente a comunidades de países tropicales y subtropicales endémicos de esquistosoma y con escasos recursos económicos y exposición a factores de riesgo, como la falta de acceso apropiado a agua, saneamiento e higiene. Se calcula que existen unos 700 millones de personas en riesgo de adquisición de la enfermedad a través de actividades domésticas, relacionadas con la agricultura o recreacionales, ya que la enfermedad se adquiere tras el baño en aguas dulces de ríos o lagos, que son la fuente de infección. De los al menos 240 millones de personas que se estiman infectadas, el 85% viven en el África subsahariana, aunque también es endémica en Asia y América Latina (fig. 288-1). En las últimas décadas, las nuevas estructuras de reserva y canalización de aguas realizadas por el ser humano han contribuido a la dispersión de la enfermedad en áreas previamente libres de esquistosomiasis. La esquistosomiasis se considera básicamente una infección rural, con un pico de infección entre los 8 y los

15 años, que disminuye en la edad adulta debido a la generación de cierta semiinmunidad.

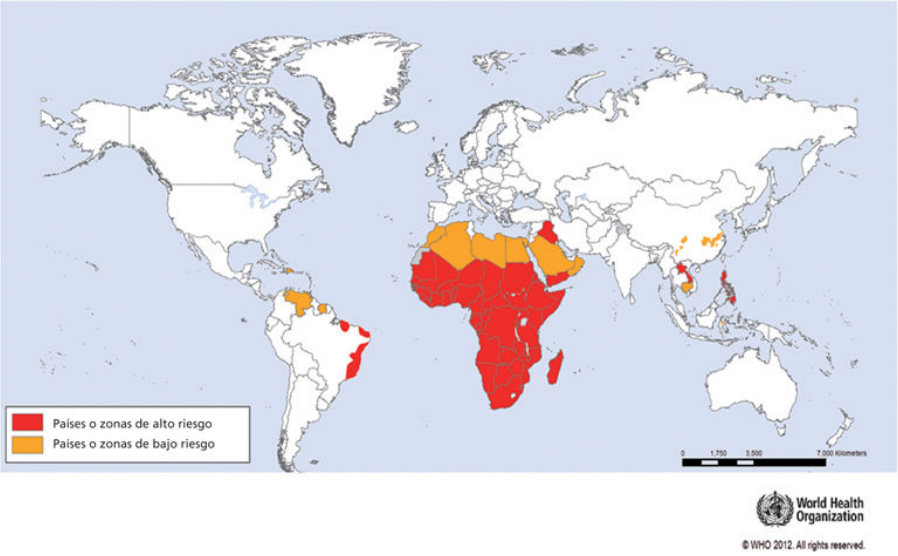


FIGURA 288-1 Mapa de distribución mundial de la esquistosomiasis. (Fuente de los datos: Organización Mundial de la Salud. Producción del mapa: Información sobre Salud Pública y Sistemas de Información Geográfica, SIG.)

Existen al menos cinco especies principales de esquistosoma que afectan al ser humano: *S. haematobium*, *S. mansoni*, *S. japonicum*, *S. mekongi* y *S. intercalatum*. Sin embargo, se están describiendo cada vez más especies híbridas (entre dos especies humanas o en ocasiones con especies animales). La epidemiología de la esquistosomiasis está íntimamente ligada a la distribución de su hospedador intermediario, un caracol de agua que es específico para cada especie de esquistosoma. Es decir, una especie particular de esquistosoma no puede sobrevivir sin la presencia de su caracol específico (p. ej. *Bulinus* para *S. haematobium*, y *Biomphalaria* para *S. mansoni*).

S. mansoni es endémico principalmente en el África subsahariana y algunas zonas de América Latina, como Brasil, Surinam, Venezuela y algunas islas del Caribe. *S. haematobium* se superpone a *S. mansoni* en la mayoría de los países de África subsahariana, Oriente Medio y algunas islas del océano Índico (Mauricio, Madagascar, Pemba y Zanzíbar). *S. japonicum* es actualmente prevalente en el valle del río Yangtzé (en China), en la isla

de Célebes (Indonesia) y en Filipinas. *S. mekongi* es endémico en el tramo medio de la cuenca del río Mekong. *S. intercalatum* es endémico en 10 países de África central y del oeste. La prevalencia, pero sobre todo la morbilidad asociada a las infecciones con elevadas cargas parasitarias, han disminuido en los últimos años gracias a la implementación de medidas de control, como la administración masiva de prazicuantel.

En las últimas décadas, y debido principalmente al aumento de viajes internacionales a países tropicales, ha habido un incremento de la esquistosomiasis en viajeros, adquirida principalmente durante actividades recreacionales en contacto con agua dulce contaminada con el parásito.

Patogenia

Las personas infectadas por esquistosomas adultos excretan cientos o miles (dependiendo de la especie) de huevos del parásito al día a través de la orina *(S. haematobium)* y las heces (otras especies), en algunas ocasiones sin presentar síntomas. Cuando los huevos de esquistosoma contactan con el agua liberan de su interior el miracidio (embrión ciliado), que circula en el agua dulce durante unas 72 h en busca de su hospedador intermediario: algunas especies de caracoles acuáticos. Si el miracidio no encuentra este hospedador, el ciclo se interrumpe. Si lo encuentra, penetra en él y se multiplica para producir una larva infectiva denominada *cercaria.* Un caracol acuático infectado puede liberar miles de cercarias al día, en respuesta principalmente a estímulos lumínicos. Las cercarias circulan en el agua en busca de su hospedador definitivo durante un máximo de 72 h. Si en este período entra en contacto con la piel humana, la cercaria penetra a través de la piel intacta y es cuando se produce la infección.

Al penetrar la piel humana, la cercaria circula a través de las venas periféricas hacia cavidades cardíacas derechas. A través de las cavidades cardíacas izquierdas entra en la circulación arterial para instalarse finalmente en el hígado, donde madura en la vena porta en un proceso que normalmente lleva entre 4 y 6 semanas. En esa localización, la pareja de esquistosomas inicia la cópula que durará el resto de sus vidas, y posteriormente migran al plexo venoso en el que iniciarán la oviposición: según la especie de esquistosoma, a los plexos mesentéricos superiores (*S. japonicum* y *S. mekongi*), a los inferiores *(S. mansoni)* o a los perivesicales

(S. haematobium). S. intercalatum habita también en los plexos mesentéricos. En ocasiones, alguna pareja de adultos puede migrar a los plexos coroideos y las vénulas alrededor de la médula espinal, lo que explica la aparición de síntomas neurológicos.

Una vez que la pareja de esquistosomas adultos está situada en los plexos venosos, se inicia la oviposición. Los esquistosomas adultos no pueden replicarse en el hospedador humano, pero fabrican cientos de huevos al día, que contienen un miracidio en su interior. Estos huevos se abren paso a través de la pared intestinal o vesical, con el objetivo de llegar a la luz y salir al exterior a través de las heces o la orina, con lo que conseguirían completar el ciclo biológico al entrar en contacto con el agua.

Es importante recordar que este ciclo biológico sólo es posible en presencia del caracol acuático específico que transmite cada especie de esquistosoma, sin el cual la enfermedad no puede sostenerse en el medio ambiente. Este hecho explica la distribución parcheada de la esquistosomiasis en la mayoría de las zonas del mundo.

Los esquistosomas adultos no causan daño patológico significativo de forma directa; sin embargo, en el proceso de oviposición hay huevos que son retenidos en el tejido intersticial, donde pueden permanecer vivos hasta transcurridas 6 semanas. En ese momento se desencadena una reacción inflamatoria e inmunológica en los tejidos que contienen huevos, y que va a causar la mayoría de los síntomas y las complicaciones de la esquistosomiasis crónica. Esta reacción inflamatoria secundaria provocará úlceras, fibrosis y seudopólipos, principalmente en la pared vesical e intestinal (fig. 288-2). Los huevos depositados en los plexos mesentéricos pueden impactar en los espacios presinusoidales hepáticos a través de la circulación hepatópeta, para provocar un cuadro de hipertensión portal presinusoidal.

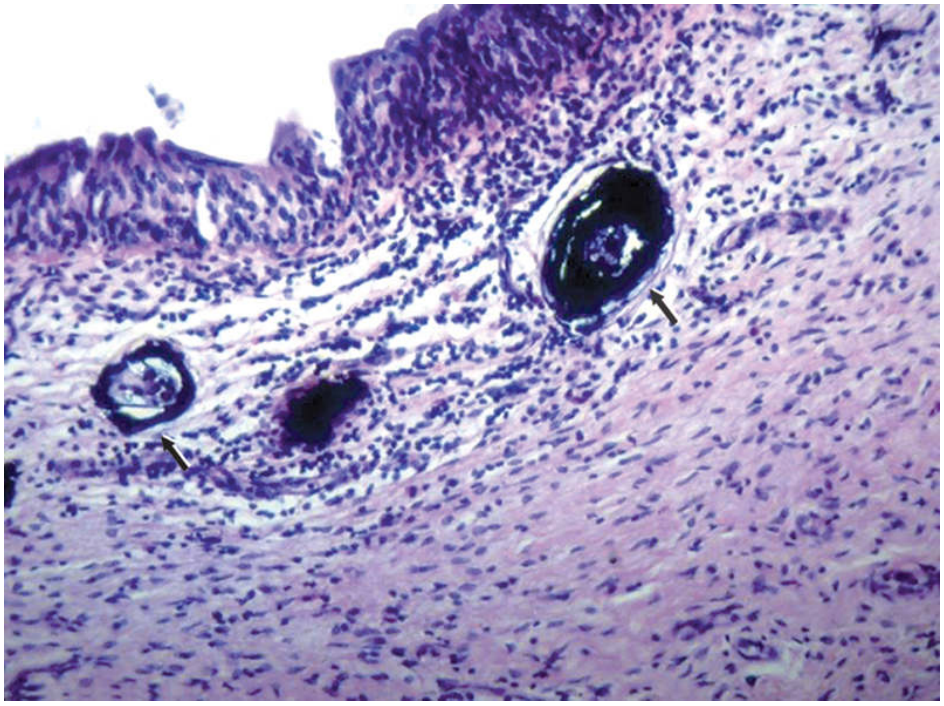


FIGURA 288-2 Esquistosomiasis en la vejiga urinaria. Presencia de huevos de esquistosoma en la *lamina propria* vesical *(flechas).*

Algunos huevos de esquistosoma pueden también alcanzar la circulación pulmonar, procedentes de los plexos venosos pélvicos, en el caso de parasitación por *S. haematobium*, o a través de un *shunt* portocavo cuando existe hipertensión portal en la enfermedad causada por *S. mansoni*, *S. japonicum* o *S. mekongi*. En estos casos, la presencia de fibrosis en el territorio capilar pulmonar provoca hipertensión pulmonar crónica. De la misma manera, las parejas de esquistosomas que se hayan situado en áreas ectópicas, como en el sistema nervioso o en el plexo genital, producirán lesiones granulomatosas y ulceraciones secundarias a la puesta de huevos que provocarán los síntomas correspondientes a su localización.

La infección aguda por esquistosoma también puede causar síntomas, aunque el cuadro clínico es muy diferente, y fisiopatológicamente la clínica no está causada por la presencia de huevos del parásito.

Cuadro clínico

Fase aguda

Aunque la penetración de cercarias a través de la piel suele pasar inadvertida, algunos pacientes desarrollan un exantema papular pruriginoso en el lugar de la infección, llamado *dermatitis del nadador o dermatitis por cercarias.* Esta lesión es característica de las infecciones primarias, que suelen ser diagnosticadas con más frecuencia en viajeros de áreas no endémicas, suelen aparecer en las primeras 24 h de la exposición y pueden durar varios días. En pacientes de zonas endémicas, esta lesión suele pasar infradiagnosticada.

La segunda manifestación de la fase aguda se produce varias semanas tras la infección, y es provocada por una reacción sistémica de hipersensibilidad en coincidencia con la maduración de la esquistosómula en los plexos venosos, que acaba con la generación del gusano adulto del esquistosoma. En los casos en los que provoca síntomas, se suele manifestar con fiebre, mal estado general y cefalea, y en más del 70% de los casos existe eosinofilia, que de forma característica es superior a 3.000 eosinófilos/µL *(síndrome de Katayama).* Los pacientes infectados pueden presentar una erupción urticariforme. Frecuentemente, el paciente presenta tos seca y en ocasiones presentan un cuadro de esquistosomiasis pulmonar aguda, asociado a un empeoramiento de la tos, disnea e infiltrados pulmonares parcheados. Los pacientes con esquistosomiasis aguda suelen presentar mal estado general y estado tóxico. Algunos pacientes presentan dolor abdominal unos días después del inicio de los síntomas. En la mayoría de las ocasiones, los síntomas se resuelven a las 2-10 semanas, aunque en ocasiones pueden presentar síntomas de gravedad que obligan a la hospitalización.

Fase crónica

Los síntomas de la fase crónica se deben a la lesión provocada por la reacción inflamatoria provocada por el depósito de huevos en los tejidos, y los síntomas y signos varían según la localización.

Esquistosomiasis urinaria

El depósito de huevos de *S. haematobium* en las vías urinarias provoca inflamación, granulomas, ulceraciones y seudopólipos en la pared vesical,

el órgano más afectado por *S. haematobium*, pero también en otros órganos del sistema genitourinario.

En muchas ocasiones, especialmente en infecciones recientes o con baja carga parasitaria, como suele suceder en los pacientes con exposiciones puntuales, los pacientes no presentan síntomas. Los síntomas suelen estar relacionados con la carga parasitaria y, por tanto, con la cantidad de huevos depositados en los tejidos, aunque parece que hay otros factores que pueden influir, como el desarrollo de inmunidad específica. Cuando la infección progresa, el síntoma más característico es la hematuria indolora. Típicamente, el sangrado es terminal, aunque en lesiones importantes la sangre tiñe toda la orina. En zonas de África de alta endemicidad, la hematuria es un síntoma tan frecuente entre los jóvenes que puede verse con total naturalidad e incluso en algunas áreas se contempla como un signo de madurez hacia la edad adulta. Otros síntomas urinarios son la disuria, la polaquiuria, el dolor en el hipogastrio y la proteinuria.

Una de las consecuencias más graves de la esquistosomiasis urinaria es la obstrucción del meato uretral o de los orificios de salida de los uréteres, con lo que causa hidrouréter, hidronefrosis y, posteriormente, daño en el parénquima renal e insuficiencia renal posrenal. La esquistosomiasis urinaria predispone también a infecciones urinarias de repetición. La afección de las vesículas seminales puede dar lugar a hematospermia. El depósito de huevos en el tracto genital se está relacionando cada vez más con casos de infertilidad masculina y femenina.

En infecciones de larga evolución, los tejidos afectados por la fibrosis se calcifican progresivamente, de manera que aparecen imágenes típicas en la radiografía simple de abdomen (fig. 288-3). En mujeres con este tipo de calcificaciones se debe realizar el diagnóstico diferencial con el mioma uterino.

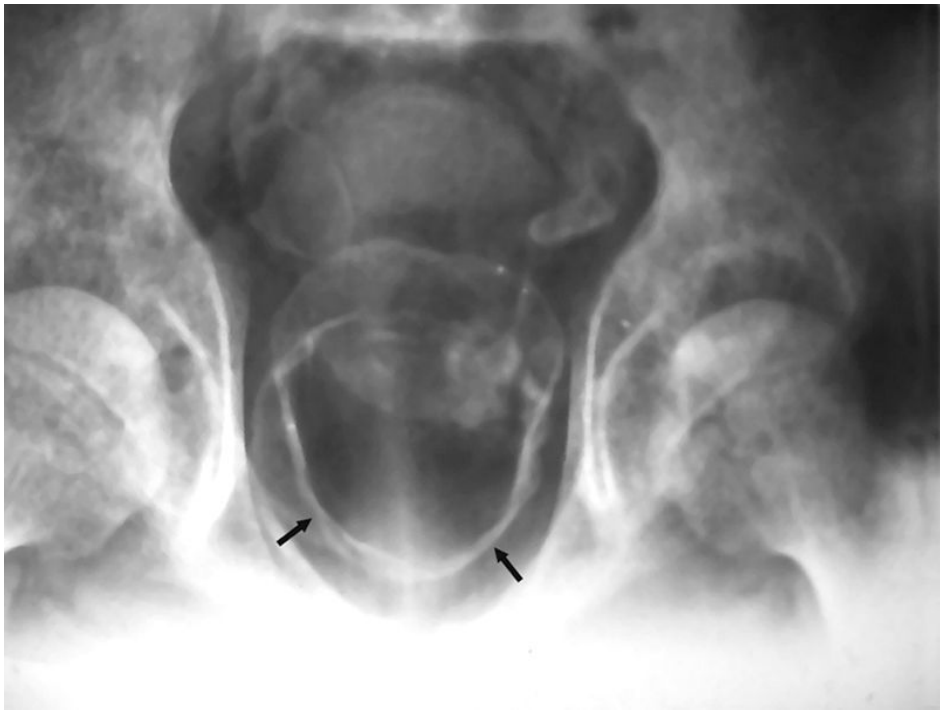


FIGURA 288-3 Calcificación vesical que dibuja el perímetro de la vejiga característica de la esquistosomiasis urinaria crónica *(flechas).*

Esquistosomiasis digestiva

La esquistosomiasis digestiva puede estar causada por *S. mansoni*, *S. japonicum* o *S. mekongi*. *S. intercalatum* también suele hospedarse en los plexos mesentéricos, pero habitualmente provoca una enfermedad menos grave que las otras especies.

Los daños los produce la presencia de huevos en la pared intestinal, que origina inflamación, granulomas, microulceraciones, seudopólipos y sangrado intestinal. La mayoría de las lesiones se sitúan en el colon y el recto. Clínicamente pueden pasar inadvertidas, especialmente cuando las infecciones son leves y la carga parasitaria es baja. Los pacientes con una elevada carga parasitaria pueden presentar dolor abdominal cólico y diarrea intermitente, ocasionalmente con sangre.

Esquistosomiasis hepática

La esquistosomiasis hepática es una consecuencia de la esquistosomiasis digestiva y pueden causarla *S. mansoni*, *S. mekongi* o *S. japonicum*. Los huevos, a través de la circulación portal, impactan en los capilares

presinusoidales hepáticos. Esto provoca un bloqueo del flujo sanguíneo portal y el desarrollo de hipertensión portal y circulación colateral. Este aumento de presiones, que también se observa en el territorio de la vena esplénica, produce esplenomegalia y molestias abdominales, que son los primeros síntomas de esta afección y se observan frecuentemente en edades tempranas.

Con el paso del tiempo se desarrolla la forma crónica de la esquistosomiasis hepática, ya que el depósito continuado de huevos en los espacios periportales provoca depósitos difusos de colágeno que dan lugar a una lesión anatomopatológica patognomónica: la llamada *fibrosis en boquilla de pipa de Symmer.* Esta fibrosis produce una oclusión progresiva de las venas porta que conduce a la progresión de la hipertensión portal, esplenomegalia, circulación colateral y varices esofágicas. El hígado se vuelve duro y nodular, pero, a diferencia de la cirrosis de otras causas, la función hepática no se ve alterada hasta las fases finales de la enfermedad. La complicación más grave de este proceso suele ser la hemorragia a través de las varices esofágicas, que en ocasiones es mortal. La enfermedad causada por *S. japonicum* suele progresar de forma más rápida que la de otras especies y provoca complicaciones más graves, en parte debido a la enorme cantidad de huevos que cada pareja de esquistosoma deposita al día.

Esquistosomiasis pulmonar

El depósito de huevos de esquistosoma en los capilares pulmonares provoca granulomas y obstrucción del flujo sanguíneo. En infecciones continuadas con alta carga parasitaria puede provocar un cuadro de hipertensión pulmonar y *cor pulmonale* secundario.

Esquistosomiasis ectópica

La neuroesquistosomiasis aparece cuando hay migración de algunos helmintos al sistema nervioso central, en particular el cerebro o la médula espinal. La presencia de huevos y granulomas en los tejidos nerviosos explica síntomas como el aumento de la presión intracraneal, mielopatía, radiculopatía y otros síndromes neurológicos que en muchas ocasiones se asocian a secuelas. En zonas de alta endemicidad, la esquistosomiasis genital representa una de las causas de infertilidad en las mujeres, así como

de parto prematuro, alteraciones menstruales y dispareunia. También se pueden encontrar lesiones de esquistosomiasis en la piel o el peritoneo u otros órganos.

Esquistosomiasis y cáncer

Existe una asociación clara entre la infección por *S. haematobium* y el cáncer de vejiga urinaria, especialmente en los sujetos más jóvenes y en los que presentan una larga evolución de la enfermedad. En estos pacientes, el riesgo de presentar este tipo de cáncer es más de 3 veces superior al de la población no infectada. En países como Egipto, donde la esquistosomiasis por *S. haematobium* ha sido muy frecuente, una de las neoplasias más frecuentes ha sido la de vejiga urinaria. La frecuencia de esta neoplasia disminuye a medida que se establecen programas de control exitosos de la enfermedad. No existe una evidencia clara de que la infección por otras especies de esquistosoma cause otro tipo de tumores malignos.

Esquistosomiasis e infección por el HIV

Se ha observado que la disminución de la cifra total de linfocitos CD4 en los pacientes infectados por el HIV conlleva una disminución en la excreción de huevos del helminto, y, por tanto, una menor capacidad infectiva, ya que estos linfocitos son necesarios para la maduración del gusano adulto. Los pacientes con infección por el HIV también presentan menos frecuencia de hematuria, lo que hace el diagnóstico de la esquistosomiasis urinaria más complicado, y probablemente retrasa el diagnóstico y el tratamiento. Las lesiones cutáneas que provoca la esquistosomiasis en los genitales pueden favorecer la transmisión del HIV.

Diagnóstico

La clave del diagnóstico reside en el antecedente epidemiológico de un baño en aguas infectadas por el parásito. La presencia de un cuadro clínico compatible con síndrome de Katayama semanas después de la exposición o la presencia de hematuria o algún síntoma sugestivo de esquistosomiasis crónica ayudan al diagnóstico, así como la presencia de eosinofilia, que se encuentra aproximadamente en el 40%-65% de las infecciones crónicas.

El examen microscópico es la prueba más específica para el diagnóstico de la esquistosomiasis. Los huevos, presentes en las heces y la orina de algunos de los pacientes infectados, son fáciles de diferenciar entre las diferentes especies de esquistosoma gracias a sus diferencias morfológicas: *S. haematobium* presenta huevos de morfología oval con una espícula terminal, mientras que *S. mansoni* presenta huevos de morfología ovalada con una espícula lateral. Si los huevos son viables, se observa el miracidio en el interior del huevo. Este tipo de pruebas presentan una baja sensibilidad para el diagnóstico de la esquistosomiasis, especialmente en infecciones con bajas cargas parasitarias, como ocurre en pacientes con exposiciones limitadas, por lo que se suelen pedir tres muestras seriadas.

La infección puede ser también diagnosticada a través de la identificación de huevos en biopsias rectales, intestinales, hepáticas, prostáticas o vesicales. En las infecciones ectópicas, como en la piel o el sistema nervioso, la biopsia es en ocasiones crucial para el diagnóstico. La biopsia rectal con observación directa es la técnica más sensible, tanto para las especies intestinales como para *S. haematobium.*

Las pruebas serológicas constituyen una técnica sensible, aunque menos específica, que la microscopia. Pueden presentar reacciones cruzadas con infecciones por otros helmintos, y la persistencia de los anticuerpos no permite la diferenciación entre infecciones nuevas e infecciones tratadas o curadas. La mayoría de las técnicas serológicas utilizadas detectan anticuerpos contra los huevos de esquistosoma, por lo que, en general, no son reactivas hasta transcurridas un mínimo de 4-8 semanas tras la infección, cuando se inicia la oviposición. A pesar de sus limitaciones, la serología es una herramienta útil en el diagnóstico de la esquistosomiasis en las clínicas en las que está disponible. Ante una serología positiva está indicado realizar tratamiento antiparasitario y una evaluación del impacto de la infección (p. ej., ecografía renovesical), independientemente del resultado de las pruebas microscópicas.

Dada la baja sensibilidad de las pruebas microscópicas y la baja especificidad de las pruebas serológicas, se recomienda una combinación de las dos para el diagnóstico de la infección por esquistosoma. Si el cribado inicial es negativo, pero la sospecha clínica es elevada por las manifestaciones clínicas, se recomienda continuar con las pruebas diagnósticas, ya que su negatividad no excluye completamente la infección.

Existen otras pruebas diagnósticas, en este momento no implementadas ampliamente, y algunas en fase de validación. La determinación de antígeno circulante catiónico (CCA) y la de antígeno circulante aniónico (CAA) podrían complementar el diagnóstico de la esquistosomiasis, aunque la primera sólo ha mostrado una sensibilidad adecuada para el diagnóstico de *S. mansoni*. Las pruebas de biología molecular que detectan DNA del parásito en las heces o en la orina se encuentran en fase experimental, aunque avances recientes con técnicas de PCR y amplificación isotérmica mediada por asas (LAMP) muestran resultados prometedores.

En cuanto a las pruebas de imagen, la radiografía simple de abdomen revela en ocasiones calcificaciones vesicales que orientan hacia infecciones crónicas por *S. haematobium*. La ecografía está indicada para la valoración de las complicaciones de la infección crónica, ya que puede identificar úlceras, engrosamientos e irregularidades en la pared vesical e hidronefrosis asociados a la infección. En casos de sospecha de neoplasia vesical se debe proceder a la cistoscopia con biopsia. En infecciones por esquistosomas intestinales, la ecografía es útil para la identificación de la fibrosis periportal característica, además de estudiar la alteración de los flujos portales. La endoscopia digestiva es útil para el diagnóstico y la estadificación de la afección intestinal y para evaluar la presencia de varices esofágicas. La RM o la TC son útiles en la evaluación de la afección visceral, especialmente en el caso de la neuroesquistosomiasis.

El diagnóstico de la esquistosomiasis aguda o síndrome de Katayama es principalmente clínico y epidemiológico. En estas fases precoces de la infección, la serología y las pruebas microbiológicas suelen ser negativas. Se ha de preguntar sobre el antecedente de baños en una zona de esquistosoma unas semanas antes del inicio de la fiebre, que frecuentemente se acompaña de cifras muy elevadas de eosinófilos.

Tratamiento

El prazicuantel es activo contra todas las especies de esquistosoma y hasta el momento es el único fármaco utilizado en tratamientos a gran escala. La dosis habitual recomendada es de 40 mg/kg de peso en una sola administración. Sus efectos adversos son, en general, bien tolerados, e

incluyen síntomas gastrointestinales, como náuseas, vómitos, mal estado general y dolor abdominal.

En los últimos años se han descrito resistencias al prazicuantel con las dosis convencionales de 40 mg/kg de peso en una sola dosis, por lo que algunos grupos recomiendan la administración durante 3 días en pacientes con esquistosomiasis comprobada. En cualquier caso, es recomendable realizar tres estudios parasitológicos transcurridos 2-3 meses tras el tratamiento para evaluar la eficacia a través de la presencia de huevos viables.

El tratamiento del síndrome de Katayama es aún controvertido. El prazicuantel no es activo contra los huevos ni las formas inmaduras de esquistosoma, por lo que su administración en la fase aguda no elimina por completo el parásito intravascular. En general, se suele administrar prazicuantel en la fase aguda, teniendo en cuenta que se debe repetir a los 3 meses después de los síntomas, cuando todos los helmintos han madurado completamente y, por tanto, son sensibles al tratamiento. Dado que el síndrome de Katayama es una reacción de hipersensibilidad a la migración de los helmintos, la administración de prazicuantel aislada puede provocar complicaciones, por lo que se recomienda administrarlo con glucocorticoides orales durante los primeros días. La respuesta a estos fármacos en la fase aguda de la esquistosomiasis suele ser excelente.

La oxamniquina es sólo eficaz contra *S. mansoni* y actualmente se utiliza únicamente en Latinoamérica, donde *S. mansoni* es la única especie endémica. Los derivados de las artemisinas son fármacos también eficaces contra varias especies de esquistosoma, incluso en formas inmaduras. Su utilidad aún se encuentra en fase de valoración, aunque debe usarse con cautela en zonas endémicas de malaria, por la posibilidad de contribuir al aumento de las resistencias a *Plasmodium.*

Otras enfermedades causadas por trematodos

Existe un amplio número de especies de trematodos o duelas transmitidos a través de la ingesta de pescado, ranas, marisco, caracoles y otras plantas y animales acuáticos cuando son ingeridos crudos o parcialmente cocinados. Algunos de ellos afectan al ser humano y se dividen en duelas hepáticas, duelas pulmonares y duelas intestinales según el órgano afectado.

Sus ciclos biológicos son complejos e incluyen uno o más hospedadores intermediarios (caracol) y varias transformaciones morfológicas. Los huevos de estos trematodos los expulsa el ser humano a través de las heces o del esputo, para volver al agua dulce, donde pueden infectar de nuevo a los caracoles.

Duelas hepáticas

Las especies de *Clonorchis*, *Opisthorchis* y *Fasciola* se consideran duelas hepáticas. La *clonorquiasis* está causada por el trematodo *Clonorchis sinensis* y es endémica en algunas zonas de Asia. Algunos datos indican hasta 35 millones de infectados, de los cuales 15 millones estarían en China. Las personas se infectan al ingerir pescado de agua dulce contaminado con metacercarias, la forma infectiva. Tras el paso por el estómago migran a través del duodeno por la ampolla de Vater y se instalan en los conductos biliares intrahepáticos, donde maduran. Este proceso tarda aproximadamente 1 mes y los helmintos adultos pueden sobrevivir más de 20 años en esta localización.

La mayoría de los pacientes infectados presentan pocos o ningún síntoma. Algunos presentan una leve hepatomegalia con función hepática normal, y en la ecografía se puede observar agrandamiento de la vesícula biliar o litiasis. Algunos pacientes presentan clínica de la fase aguda tras la infección, acompañada de fiebre y hepatomegalia dolorosa, elevación de la fosfatasa alcalina y eosinofilia. En la fase crónica puede producir colangitis con fibrosis portal y litiasis intraductal. En fases avanzadas puede

instaurarse cirrosis con hipertensión portal. La migración del parásito a los conductos pancreáticos puede también causar pancreatitis.

La *opistorquiasis* puede ser causada por *O. felineus* (Europa Oriental, la India, Japón y sudeste asiático) y por *O. viverrini* (Tailandia y Laos). Ambas especies son parásitos naturales del gato. Su forma de contagio y el cuadro clínico son parecidos a los de la clonorquiasis. Tanto la clonorquiasis como la opistorquiasis se consideran agentes etiológicos del colangiocarcinoma, que es una neoplasia prevalente en países donde estos parásitos son endémicos.

La detección de huevos en las heces y la bilis (aspirado duodenal) es el método tradicional de diagnóstico. Existen técnicas serológicas, principalmente por ELISA, que son sensibles, pero poco específicas, y que no negativizan tras la curación. Las técnicas de imagen (ecografía, TC o RM) son muy útiles para diagnosticar y caracterizar las infecciones, especialmente en el caso de la afección biliar.

El tratamiento usado en programas de control en zonas endémicas ha sido el prazicuantel 40 mg/kg de peso en una sola dosis. Para tratamientos individualizados se recomiendan tres dosis de 25 mg/kg, separadas entre sí por 8 h, un solo día.

La *fascioliasis* es la infección causada por el trematodo *F. hepatica* y en menos medida *F. gigantica.* Se estima que hay más de 2 millones de personas infectadas por estos trematodos. *F. hepatica* es endémica en todos los continentes, pero es especialmente relevante en la cordillera andina, Cuba, Irán, Egipto y el oeste de Europa, incluida España. Estos parásitos circulan entre el ganado doméstico. Los casos observados en España proceden en su mayor parte de Navarra y el País Vasco.

El gusano adulto mide unos 3 cm y habita en las vías biliares de diversos herbívoros, sobre todo ovejas. El primer hospedador intermediario lo constituyen diversas especies de caracoles *limneidos*, y el segundo, vegetales acuáticos en cuya superficie se enquistan las metacercarias. La enfermedad se contrae al ingerir berros, lechuga, achicorias u otras plantas contaminadas. Las metacercarias cruzan la pared del tubo digestivo, penetran en el hígado a través de su cápsula y finalmente alcanzan los conductos biliares, donde al cabo de 3 meses adquieren el tamaño adulto. El gusano adulto puede vivir más de 10 años, tiempo durante el que produce huevos que se excretan en las heces, a través del conducto biliar.

Aunque en muchos casos la infección pasa inadvertida, el paciente infectado puede presentar fiebre, dolor abdominal, hepatomegalia, leucocitosis con eosinofilia, y en ocasiones ictericia, urticaria y mialgias que aparecen 2-3 semanas tras la infección. Posteriormente, cuando el gusano adulto se instala en las vías biliares, pueden aparecer episodios de colangitis, litiasis intraductal y, si la parasitación es intensa y suficientemente duradera, se produce una cirrosis biliar secundaria. Raras veces se encuentran fasciolas ectópicas en otros órganos y en el tejido celular subcutáneo, donde originan nódulos migratorios pruriginosos con intensa eosinofilia.

El *diagnóstico* se basa en la sospecha clínica, el reconocimiento de los antecedentes epidemiológicos y la serología (generalmente ELISA). Aunque se debe intentar aislar los huevos del parásito en las heces o en el líquido obtenido por sondaje duodenal, son métodos habitualmente poco sensibles. La ecografía abdominal suele ser de ayuda en el diagnóstico. En ocasiones puede revelar en la vesícula biliar un parásito plano de unos 3 cm de longitud por 1,5 cm de anchura.

El triclabendazol en dosis de 10 o 20 mg/kg de peso es en la actualidad el fármaco de elección. En infecciones con elevadas cargas parasitarias se debe repetir la dosis a las 24 o 48 h. El bitionol es un fármaco utilizado cuando el triclabendazol no está disponible.

Duela pulmonar o paragonimiasis

Los trematodos del género *Paragonimus* producen principalmente enfermedad pulmonar subaguda o crónica. Afectan a unos 20 millones de personas en el mundo, especialmente en Asia (China), África occidental, América Central y Sudamérica. *Paragonimus westermani* es el trematodo responsable de la enfermedad en el sudeste de Asia; *P. peruviana* en Sudamérica, y *P. africanus* en África Occidental y Central.

La infección se adquiere por la ingesta de crustáceos insuficientemente cocidos, que contienen las metacercarias. Estas formas infectivas atraviesan la pared intestinal, migran a través de la cavidad peritoneal, perforan el diafragma y la pleura, y alcanzan el pulmón, donde originan una reacción inflamatoria eosinofílica. Este proceso migratorio se completa en 20-30

días. Aunque menos frecuente, se han descrito helmintos adultos en el sistema nervioso, la piel, la pared intestinal, el peritoneo y el hígado.

El período de incubación hasta el inicio de la clínica puede ser de varios meses. La enfermedad pulmonar presenta un inicio subagudo o crónico, con tos productiva insidiosa. Se puede acompañar de hemoptisis, dolor torácico, sudoración nocturna y pérdida de peso. Por tanto, el diagnóstico diferencial con la tuberculosis es de obligado cumplimiento. Al ser un proceso crónico, muchos de los pacientes no presentan eosinofilia. Existe una disociación clinicorradiológica importante, de manera que es frecuente encontrar a un paciente asintomático o paucisintomático con una radiografía de tórax con infiltrados pulmonares bilaterales y cavernas.

La paragonimiasis cerebral puede causar una meningitis eosinofílica o paraplejía en casos de afección medular. La afección cutánea aparece cuando los parásitos se localizan en el tejido celular subcutáneo y producen una reacción inflamatoria secundaria.

El diagnóstico definitivo se establece por la visualización de los huevos, operculados y de color dorado oscuro, en las heces o en el esputo. El tratamiento de elección es el prazicuantel en dosis de 25 mg/kg de peso cada 8 h durante 2 días, que logra tasas de curación superiores al 95%.

Duelas intestinales

Existen varias especies de trematodos que causan infecciones intestinales: *Fasciolopsis buski*, *Heterophyes heterophyes*, *Metagonimus yokogawai* y varias especies de *Echinostoma*. En general, son infecciones que causan escasa morbilidad, suelen ser asintomáticas y raramente diagnosticadas.

Fasciolopsis buski es un trematodo de gran tamaño (el gusano adulto mide 2 × 7 cm) y es endémico del sudeste asiático. El humano se infecta al comer o descascarillar con los dientes las plantas contaminadas. El parásito adulto se fija mediante sus ventosas a la mucosa del intestino delgado proximal, y posteriormente produce huevos que son expulsados con las heces.

El agente causal de la heterofiasis es la duela *H. heterophyes*, presente en el valle del Nilo, Oriente Medio y el este de Asia. El agente de la metagonimiasis es *M. yokogawai*, que se observa en Extremo Oriente. El hombre se infecta en ambos casos al consumir pescado de agua dulce

insuficientemente cocido. El parásito adulto vive entre las vellosidades intestinales del intestino delgado.

Al menos se han identificado 16 especies de *Echinostoma* en humanos. La mayoría de las infecciones se producen en Asia, donde los hábitos alimentarios incluyen la ingesta de moluscos y pescado poco cocinados, forma en la que el humano se infecta.

En general, todas estas infecciones son asintomáticas, pero, cuando se presentan con elevadas cargas parasitarias, pueden producir cuadros de diarrea, dolor abdominal, malabsorción y duodenitis intensa, que pueden causar hemorragia o sobreinfectarse y abscesificarse. Es frecuente la eosinofilia en la sangre periférica, sobre todo en infecciones con una elevada carga parasitaria.

El diagnóstico se basa en los antecedentes de viajes y la ingesta de pescado, moluscos o plantas poco cocinadas. Ante la sospecha, se debe proceder a la identificación de los huevos en las heces. El tratamiento de elección es el prazicuantel en una sola dosis de 10-20 mg/kg de peso.

Bibliografía especial

Corachan M. Schistosomiasis and international travel. *Clin Infect Dis*. 2002;35:446–450.

Keiser J, Utzinger J. Food-borne trematodiases. *Clin Microbiol Rev*. 2009;22:466–483.

McManus DP, Dunne DW, Sacko M, Utzinger J, Vennervald BJ, Zhou XN. Schistosomiasis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4(1):13.

Sithithaworn P, Sripa B, Kaewkes S, Haswell-Elkins M. Food-borne, Trematodes. En: Cook GC, Zumla AI, eds. Manson's Tropical Diseases, 23rd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2009. p. 1461-76.

289

Filariasis e infecciones relacionadas. Otras infecciones causadas por nematodos tisulares

J. Mas Capó

J. Muñoz Gutiérrez

Filariasis

Las filariasis son parasitosis causadas por nematelmintos tisulares filiformes o filarias (Nematoda, Filarioidea). Las principales formas son: filariasis linfáticas, oncocercosis, loiasis, mansonelosis y estreptocercosis; la filaria de la dracunculosis pertenece a la superfamilia Dracunculoidea. Las filariasis tienen transmisión vectorial, y su distribución geográfica es tropical y subtropical, con una elevada prevalencia y morbilidad. Las filarias presentan adultos sexuados (macrofilarias) que miden entre 40-500 mm y viven entre 3 y 15 años. Las macrofilarias, en las filariasis linfáticas, se localizan en los vasos y los ganglios linfáticos. En la oncocercosis se localizan en los nódulos subcutáneos; en la loiasis, en el tejido subcutáneo y el ojo, y en las mansonelosis y las estreptocercosis, en el tejido subcutáneo y las cavidades. Las macrofilarias hembras eliminan larvas (microfilarias) que miden entre 180 y 360 µm según la especie y viven 1-2 años. Las microfilarias se localizan en: a) la sangre periférica (microfilaremia), de modo que en la loiasis se localizan durante el día (periodicidad diurna) y en las filariasis linfáticas, generalmente durante la noche (periodicidad nocturna), mientras que en las mansonelosis las microfilarias están las 24 h en la sangre periférica (aperiódicas); b) la piel (microfilaridermia), presentes todo el día (oncocercosis, estreptocercosis y algunas mansonelosis), y c) el ojo, como en la oncocercosis. En las filariasis linfáticas, las especies *Wuchereria bancrofti*, *Brugia malayi* y *B. timori*, y en la oncocercosis, *Onchocerca volvulus*, contienen la bacteria endosimbionte *Wolbachia*, necesaria para el desarrollo larvario y la viabilidad y fertilidad del gusano adulto. La exposición a los antígenos filáricos y a los de *Wolbachia* provoca la inflamación y la fibrosis de los linfáticos, y lesiones de la piel y de la córnea.

Filariasis linfáticas

Filariasis por *Wuchereria bancrofti*

Epidemiología

La distribución de *W. bancrofti* abarca África, el sudeste asiático, América Central, Sudamérica e islas del Caribe y del Pacífico. El 90% de las filariasis linfáticas son causadas por esta especie. Los vectores son mosquitos de los géneros *Anopheles*, *Aedes culex*, *Mansonia* y *Coquillettidia*, El hombre es el único hospedador definitivo.

Cuadro clínico

El período prepatente varía entre 3 y 5 meses, y el de incubación, entre 5 y 18 meses. El espectro clínico abarca formas asintomáticas sin microfilarias en la sangre (amicrofilaremia), asintomáticas microfilarémicas, febriles agudas (fiebre filárica), crónicas y con sintomatología respiratoria. La eosinofilia es frecuente y puede exceder los 3.000 eosinófilos/µL. Las extremidades inferiores se afectan en un 90% de los casos. Las formas agudas presentan linfangitis y adenolinfangitis aguda inguinal o femoral dolorosa. La piel es tensa, eritematosa y caliente y, en ocasiones, edematosa, hiperpigmentada e hiperqueratósica. Pueden aparecer adenopatías supurativas, varices linfáticas y abscesos estériles o sépticos con o sin restos de gusanos adultos. En individuos descalzos, las heridas infectadas agravan la sintomatología. Los linfedemas pueden evolucionar a elefantiasis irreversible (fig. 289-1). Las extremidades superiores se afectan con menor frecuencia; los ganglios y los vasos epitrocleares y axilares son los más afectados. Son frecuentes los hidroceles con o sin microfilarias y restos de gusanos adultos calcificados, así como la funiculitis, la epididimoorquitis, el edema testicular, las linfectasias, el quilocele y el varicocele, el linfedema, y la elefantiasis escrotal y de pene. La vulvitis, el edema vulvar, la afectación ovárica, los linfedemas y las adenopatías de mama son infrecuentes. Puede aparecer quilohematuria con proteinuria y glomerulonefritis.

FIGURA 289-1 Elefantiasis en la extremidad inferior izquierda.

En viajeros y expatriados pueden aparecer eosinofilia, linfangitis, linfadenitis y eritemas. No se observa sintomatología crónica debido al insuficiente tiempo de exposición.

Diagnóstico

El diagnóstico parasitológico se basa en: a) la detección de microfilarias en la sangre en fresco, filtrada o concentrada, donde la extracción se realiza según la periodicidad de las microfilarias, entre las 22 h y las 4 h; b) la detección de microfilarias en la linfa (punción ganglionar), el fluido del hidrocele o la orina, y c) la detección de filarias adultas y microfilarias

(biopsia ganglionar). El diagnóstico serológico consiste en la detección de antígenos filáricos circulantes específicos mediante anticuerpos monoclonales OG4C3 por ELISA y por inmunocromatografía en tarjeta. También pueden utilizarse las pruebas de detección de anticuerpos que detectan elevaciones de IgG e IGG4. Se puede utilizar la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para la detección de *W. bancrofti* en la sangre. La ecografía detecta la movilidad de los gusanos adultos en los vasos linfáticos y en zonas extralinfáticas como las renales *(signo de la filaria danzante).* La linfangiografía permite la visualización de la morfología de los vasos linfáticos.

Tratamiento

Se utiliza *dietilcarbamazina* vía oral 6 mg/kg al día durante 12 días. Pueden aparecer efectos adversos como fiebre, cefalea, vómitos, mareo y broncoespasmo; en tal caso, pueden administrarse glucocorticoides y/o antihistamínicos. Si la microfilaremia o los síntomas persisten, es preciso repetir cada 6 meses. En pacientes coinfectados con oncocercosis y/o loiasis está contraindicada por la posible aparición de reacciones adversas graves. Como fármaco alternativo puede administrarse *ivermectina*, en dosis de 150 µg/kg 1-2 veces al año, o albendazol, en dosis de 400 mg cada 12 h durante 21 días. La *doxiciclina* 100 mg/12 h durante 4-6 semanas actúa sobre *Wolbachia* endosimbionte vital para la viabilidad de microfilarias y adultos de *W. bancrofti*. El tratamiento quirúrgico puede ser efectivo en la elefantiasis de escroto y de pene. En los linfedemas puede utilizarse fisioterapia descongestiva.

Filariasis por *Brugia malayi* y *B. timori*

B. malayi se distribuye por el sudeste asiático y *B. timori* en Timor (Indonesia) y zonas adyacentes. *B. malayi* coexiste con *W. bancrofti* en la India. *B. malayi* causa casi el 10% de las filariasis linfáticas. Las microfilarias pueden tener periodicidad nocturna y subperiódica. Los vectores son mosquitos de los géneros *Mansonia* y *Aedes*. Los reservorios pueden ser primates y félidos. La mayoría de los pacientes son asintomáticos. La fiebre, la linfangitis y los abscesos linfáticos son más frecuentes que con *W. bancrofti*. Las adenopatías suelen situarse en las

regiones inguinal y axilar. En las extremidades inferiores, el linfedema tiende a estar por debajo de la rodilla y en los brazos, por debajo del codo. La elefantiasis es menos frecuente e importante, y el hidrocele y la quiluria son infrecuentes. El diagnóstico y el tratamiento son los mismos que para la filariasis por *W. bancrofti*.

Síndrome de eosinofilia pulmonar tropical

Se caracteriza por sintomatología respiratoria de tipo asmático con tos productiva, paroxística y nocturna, con hepatoesplenomegalia, adenopatías y eosinofilia, debido a la respuesta inmunitaria a la presencia de microfilarias en el pulmón. Se ha observado en la India, Pakistán, Sri Lanka, Brasil, las Guayanas y el sudoeste asiático. Se cree que está asociado a las infecciones ocultas por *W. bancrofti*, *B. malayi* y *B. timori*. Pueden observarse infiltrados pulmonares, fibrosis endomiocárdica y eosinofilia periférica, con IgE y anticuerpos antifiláricos elevados. No hay microfilaremia, pero pueden detectarse microfilarias en la biopsia pulmonar y eosinofilia en la sangre (> 3.000 eosinófilos/μL). El tratamiento se basa en el uso de dietilcarbamazina, según las pautas aplicadas para las filariasis linfáticas. Los episodios de broncoespasmo pueden tratarse con broncodilatadores y en casos graves con glucocorticoides en períodos breves. Las recidivas ocurren en el 20% de los casos, en ocasiones tras un intervalo de varios años, y requieren nuevo tratamiento.

Oncocercosis

Etiología y epidemiología

La oncocercosis o ceguera de los ríos (enfermedad de Robles en América Central) es causada por *Onchocerca volvulus* y transmitida por un díptero del género *Simulium* (mosca negra). Se distribuye por el África subsahariana, Sudamérica (Venezuela y Brasil) y la península Arábiga.

Cuadro clínico

El período prepatente oscila entre 3 y 15 meses, y el de incubación, entre 8 meses y 3 años. En general, existe eosinofilia acusada.

Manifestaciones cutáneas iniciales

Son las siguientes: a) prurito (picor filárico); b) máculas hiperpigmentadas o hipopigmentadas sin pérdida de sensibilidad; c) oncodermatitis (*craw craw* o *sarna filárica*) con pápulas, pústulas pruriginosas, lesiones de rascado y puntos hemorrágicos; d) oncodermatitis hiperreactiva crónica *(sowda)* con hiperpigmentación y engrosamiento, que afecta generalmente a una extremidad inferior, cursa con adenopatías inguinales del lado afecto y es frecuente en jóvenes, con escasas o ninguna microfilaria en la piel, y e) dermatitis recurrente con edema violáceo de la cara y el tronco *(erisipela de la costa).*

Manifestaciones cutáneas tardías

Son las siguientes: a) despigmentación o *piel de leopardo,* frecuente en la zona pretibial (fig. 289-2); b) *mal morado* o decoloración violácea de las mejillas, el lóbulo de la oreja, los brazos, los hombros y a veces el tronco; c) atrofia cutánea o *presbidermia* (piel de lagarto), y d) paquidermia o *piel de elefante* con engrosamiento de la piel en las rodillas, los codos, los glúteos y la cara *(facies leonina).*

FIGURA 289-2 Despigmentación pretibial.

Manifestaciones cutáneas en pacientes que han visitado zonas endémicas

La localización y la gravedad dependen de las zonas expuestas a la picadura del vector y del tiempo de estancia. Son frecuentes las dermatitis

pruriginosas, del brazo, de la pierna, de la espalda y de la zona lumbar. La microfilaridermia es baja o ausente.

Nódulos u oncocercomas

Son tumores subcutáneos, visibles o palpables. Se localizan cerca de prominencias óseas y cápsulas articulares, y en los niños pueden detectarse en el abdomen. Contienen filarias adultas y microfilarias. Su tamaño oscila entre el de un grano de arroz y el de una pelota de golf. Los tumores son duros, lobulados, generalmente móviles e indoloros. En África son frecuentes en la cresta ilíaca, el trocánter, la región costal (fig. 289-3) y la rodilla, y en América, en la mitad superior del cuerpo.

FIGURA 289-3 Oncocercomas en el tórax, uno de ellos señalado con una *flecha.*

Afección linfática

Es la menos específica. Las manifestaciones son: a) adenopatías inguinales, axilares y claviculares; b) edema cutáneo *(piel de naranja);* c) *ingle colgante*, caracterizada por sacos pendulares de piel atrófica con o sin adenopatías inguinales o femorales, y d) el hidrocele y la elefantiasis escrotal son infrecuentes.

Afección ocular

Suelen ser lesiones bilaterales: conjuntivitis con fotofobia, queratitis *punctata* con opacidades en copo de nieve, queratitis esclerosante, iridociclitis, catarata, coriorretinitis, neuritis y atrofia del nervio óptico y glaucoma. La ceguera por oncocercosis se asocia a una disminución de 10 años en la esperanza de vida.

Otras manifestaciones

En algunas zonas hiperendémicas puede observarse oncocercosis generalizada por parasitación en múltiples órganos, incluido el sistema nervioso central con caquetsia, síndrome de Nakalanga o enanismo por parasitación hipofisaria, epilepsia y síndrome del cabeceo.

Diagnóstico

El *diagnóstico parasitológico* se basa en:

- Biopsia exangüe de la piel para la detección de la microfilaridermia. En pacientes originarios de zonas endémicas se realizará una biopsia de la zona de mayor densidad de microfilarias (en África, crestas ilíacas). En viajeros con corta estancia en una zona endémica, la biopsia se obtendrá además de la zona con prurito o edema.
- Escarificación de la piel mediante el raspado con bisturí de la zona afecta y observación de la impronta en el microscopio.
- Punción de oncocercomas en busca de microfilarias.
- Extirpación de oncocercomas y búsqueda de adultos y microfilarias.
- Búsqueda de microfilarias oculares en la cámara anterior mediante lámpara de hendidura.

Existen *pruebas de provocación*, como la *prueba de Mazzotti*, que pueden emplearse si las pruebas parasitológicas son negativas; esta se realiza administrando 25-50 mg de dietilcarbamazina. Dentro de las primeras 24 h pueden aparecer prurito, exantema, fiebre, adenopatías y artralgias. Esta reacción es la respuesta a la muerte masiva de microfilarias. No está recomendada como prueba sistemática. En la prueba del *parche de*

dietilcarbamazina sobre la piel, después de 48 h aparece una erupción papular indicativa de la muerte local de microfilarias.

El *diagnóstico serológico* se realiza mediante la detección de anticuerpos IG4 frente antígenos recombinantes OV-16 por inmunocromatografía, y utilizando antígenos múltiples con luciferasa por inmunoprecipitación. El diagnóstico mediante la detección de antígenos parece más útil al detectarse sólo en pacientes con infección activa, y utilizando muestras de orina o de lágrimas.

El *diagnóstico molecular* se realiza mediante PCR de una secuencia repetida de 150 pb de DNA genómico en muestras de piel y de orina. Ofrece una mayor sensibilidad que otras pruebas.

En la detección de nódulos profundos se puede emplear la ecografía.

Tratamiento

Se basa en el uso de *ivermectina*, 150 µg/kg en dosis única 1-3 veces al año, hasta la desaparición de la sintomatología; en casos con prurito refractario se han administrado dosis cada 2 meses. En zonas endémicas se recomienda la administración anual durante un mínimo de 10 años o más (años de vida de las hembras adultas). Pueden aparecer efectos adversos (prurito, adenopatías, fiebre, edema en las extremidades y la cara, mialgias, conjuntivitis, artralgias y excepcionalmente dermatólisis, hipotensión postural, broncoconstricción y muerte) debido a la muerte masiva de microfilarias. La ivermectina debe administrarse con mucha precaución en zonas coendémicas con *Loa loa*, ya que pueden facilitar la penetración de microfilarias de esta especie en el sistema nervioso central (SNC) y dar lugar a encefalopatía, secuelas neurológicas y muerte. La ivermectina está contraindicada en embarazadas, niños menores de 5 años o de menos de 15 kg, mujeres en período de lactancia con niños menores de 1 semana y pacientes con enfermedades concomitantes graves. La *doxiciclina* se usa, por su acción sobre la bacteria endosimbionte *Wolbachia*, en dosis de 100-200 mg/día durante 4-6 semanas y, junto con la ivermectina, produce esterilidad del parásito y depleción de la microfilaridermia. Puede realizarse extracción quirúrgica de los nódulos (nodulectomía) unida a la quimioterapia. La inyección de cloroquina en los nódulos mata las filarias adultas.

Loasis (loiasis)

Etiología

Está causada por *Loa loa* (gusano del ojo de África) y la transmite un tabánido del género *Chrysops.* Se distribuye por los bosques de África Occidental y Central.

Cuadro clínico

El período de incubación oscila entre 4 meses y 2 años. El cuadro clínico se caracteriza por *edema de Calabar* (ciudad de Nigeria) o angioedema transitorio localizado, con prurito local, urticaria y eosinofilia. Es frecuente en los antebrazos y los maléolos, generalmente indoloro, con un diámetro entre 5 y 20 cm. La piel mantiene su color normal (a veces, con rubor). Puede detectarse el trazo rojizo de la filaria adulta por debajo de la piel. La *loiasis ocular* es una variante del edema alérgico en el párpado y la órbita, con irritación y congestión, unilateral y no doloroso. Puede haber migración subconjuntival del gusano adulto, donde se observa la filaria, que produce sensación de cuerpo extraño con hiperemia, fotofobia y lagrimeo. Excepcionalmente existe afección pulmonar, miocardiopatía, nefropatía, encefalitis, linfadenitis y artritis.

Diagnóstico

El diagnóstico parasitológico consiste en la detección de microfilarias en la sangre con periodicidad diurna; se utilizan las mismas técnicas que en las filariasis linfáticas. Existen casos con amicrofilaremia (loiasis oculta). Puede extraerse la filaria adulta de conjuntiva o de piel. Recientemente, la identificación y la cuantificación de microfilarias de *Loa loa* pueden realizarse mediante *smartphone (LoaScope)* con adaptador para el recuento celular y el microscopio. El diagnóstico serológico presenta reacciones cruzadas con otras filariasis, y el diagnóstico molecular se realiza con la técnica de la PCR útil para el diagnóstico de parasitación oculta.

Tratamiento

En pacientes con microfilaremia puede administrarse *dietilcarbamazina*, con la siguiente pauta: día 1, 1 mg/kg de peso en dosis única; día 2, 2 mg/kg

en dos dosis; día 3, 4 mg/kg en dos dosis, y días 4-21, 6-9 mg/kg de peso al día en tres dosis. Si aparecen efectos adversos, debido a la muerte de microfilarias, como prurito, artralgias, edemas, diarreas u observación del rastro del gusano bajo la piel, pueden administrarse antihistamínicos y glucocorticoides.

En pacientes con amicrofilaremia puede administrarse *dietilcarbamazina* en dosis de 9 mg/kg al día en tres dosis durante 21 días. La *ivermectina* puede darse en dosis de 200-400 mg/kg en una dosis única anual, con efectos adversos menores, previa a la administración de dietilcarbamazina, y el *albendazol*, en dosis de 200-400 mg/12 h durante 21 días, disminuye la microfilaridermia y los efectos adversos.

La *citaféresis* se usa para la eliminación de las microfilarias circulantes en caso de concentraciones elevadas, previa al tratamiento con los fármacos antes citados. Después del tratamiento con dietilcarbamazina pueden aparecer complicaciones, como encefalitis, incluso *shock* (frecuente en individuos con microfilaremias > 5.000 microfilarias/mL) y microfilarias en el líquido LCR. La misma sintomatología se ha observado en zonas coendémicas de *Loa loa* y *O. volvulus* donde la población ha recibido ivermectina. El gusano adulto puede extirparse a su paso por debajo de la piel o por la conjuntiva.

Mansonelosis

Mansonelosis por *Mansonella perstans*

Se distribuye por África, Sudamérica y el Caribe, y su vector es un díptero del género *Culicoides.* Generalmente es asintomática, aunque en ocasiones provoca fiebre, edema transitorio, prurito en los brazos y edema periorbital parecidos a la loiasis, erupciones, adenopatías inguinales, artralgias, cefalea, dolor abdominal, eosinofilia y elevación de la IgE. El diagnóstico parasitológico se basa en la detección de microfilarias en la sangre a cualquier hora, pero con subperiodicidad nocturna. Las técnicas son las mismas que para la loiasis. El *mebendazol* parece efectivo en dosis de 100-400 mg/8 h durante 28-45 días. También puede utilizarse *albendazol* en dosis de 400 mg/12 h durante 10 días asociado a *doxiciclina* a razón de 200 mg/día durante 6 semanas.

Mansonelosis por *Mansonella ozzardi*

Se distribuye por el centro y el sur de América y el Caribe. Los vectores son dípteros del género *Culicoides* y, en la Amazonia, del género *Simulium.* Cursa con adenopatías, artralgias —en especial en las rodillas y los maléolos—, prurito, urticaria, fiebre, cefalea, síntomas pulmonares y eosinofilia. Las microfilarias se detectan en la sangre y la piel, y las técnicas son las mismas que para las demás filariasis. La *ivermectina* tiene cierta acción microfilaricida; se administran 150-200 µg/kg en dosis única. La combinación de dietilcarbamazina con mebendazol mejora su acción.

Estreptocercosis

Causada por *Mansonella streptocerca,* se distribuye por los bosques tropicales de África Central y Occidental. El vector es un díptero del género *Culicoides.* Ocasiona prurito, dermatitis en el tórax y los hombros, máculas y pápulas hipopigmentadas e hiperestésicas, ligera paquidermia, adenopatías inguinales, linfedema y eosinofilia. El diagnóstico se establece por la detección de microfilarias en la piel (biopsia escapular, zona donde se observa la mayor densidad de parasitación). El diagnóstico molecular se realiza por PCR. Se trata con *ivermectina* a razón de 150-200 µg/kg de peso en dosis única o *dietilcarbamazina* en dosis de 2-6 mg/kg cada 8 h durante 14-21 días. Pueden aparecer efectos adversos postratamiento.

Dracunculosis (dracontiasis)

Es una parasitosis producida por el nematodo *Dracunculus medinensis,* también llamado *gusano de Guinea* o *filaria de Medina.* Se caracteriza por la aparición de una úlcera cutánea crónica en la que sobresale el gusano. Debido al programa global de erradicación, en 2018 se notificaron sólo 28 casos en África.

El ser humano se infecta al beber agua contaminada con microcrustáceos del género *Cyclops* que albergan la larva del gusano. En el aparato digestivo, la larva perfora la mucosa, se desarrolla durante 1 año y las hembras adultas migran al tejido subcutáneo, generalmente de las piernas,

ulceran la piel y eliminan al exterior larvas que posteriormente son ingeridas por *Cyclops.*

Origina una pápula rojiza y pruriginosa, frecuente en las piernas y en ocasiones en el ombligo, la ingle y el brazo. Al cabo de unos días aparece la vesícula ulcerativa dolorosa, en la que se observa el gusano. Si la lesión se lava con agua, la hembra produce un líquido lechoso con larvas.

El diagnóstico se basa en la observación del gusano adulto en la vesícula ulcerada y/o la observación microscópica de la descarga líquida con larvas.

El tratamiento de elección es la extracción del gusano por enrollamiento progresivo durante varios días. No existe tratamiento antihelmíntico específico. La prevención se basa en la filtración, la cocción o la cloración del agua de bebida.

Filariasis zoonóticas

Son infecciones humanas accidentales causadas por filarias de los animales y transmitidas por dípteros. Pueden agruparse en:

- *Filarias causantes de nódulos cutáneos y subcutáneos.* Las principales especies son *Dirofilaria repens* y *D. tenuis*, parásitos del perro y del gato en Europa, en África y en el sudeste asiático, que producen nódulos con gusanos inmaduros rodeados de un granuloma con eosinófilos. Otras especies (*Onchocerca* spp.), generalmente parásitas de bovinos, equinos y cánidos, en el ser humano pueden provocar nódulos en el ojo, el antebrazo y el pie.
- *Filarias causantes de nódulos en el pulmón y el corazón.* La principal especie es *Dirofilaria immitis* (gusano del corazón del perro), que en el ser humano provoca nódulos en las arterias pulmonares y el corazón.
- *Filarias causantes de afección neurológica*. La principal especie es *Meningonema peruzzii*, que se localiza en el cerebro y el líquido cefalorraquídeo.

El diagnóstico de las filariasis zoonóticas se realiza por biopsia o extracción del parásito, y la serología puede confirmar la parasitación por *Dirofilaria.* El tratamiento consiste en la extracción quirúrgica del gusano, y

en algunos casos ivermectina 150 µg/kg de peso en dosis única, a veces combinada con doxiciclina.

Triquinosis o triquinelosis

Etiología y epidemiología

La triquinosis, o triquinelosis, es una enfermedad causada por un nematodo que se adquiere a través de la ingesta de carne de cerdo o de un animal carnívoro infectado por quistes de alguna de las especies de *Trichinella*. Está ampliamente distribuida, y se estima que afecta a alrededor de 11 millones de personas en el mundo. En España aún existen brotes de triquinosis.

En la actualidad se acepta la existencia de al menos 12 especies distintas de *Trichinella*. *Trichinella spiralis* es la especie que con más frecuencia afecta al ser humano, la más patogénica y la más adaptada a los animales domésticos. Las otras especies pueden parasitar mamíferos, pájaros y reptiles. *T. spiralis* tiene una forma quística y una forma adulta. El helminto adulto habita en el intestino del hospedador y es visible al ojo humano. El macho mide 1,6 × 0,04 mm; la hembra es más grande (3-4 × 0,06 mm). La forma quística es característica de la fase de invasión de las células del músculo estriado.

Patogenia

La infección por *Trichinella* puede afectar a un amplio número de especies hospedadoras (mamíferos, pájaros y reptiles), pero sólo el humano presenta manifestaciones clínicas. La infección humana es consecuencia de la ingestión de carne contaminada de jabalí u otros animales silvestres, pero también de caballo y de cerdos criados en régimen de producción extensiva. La carne de estos animales contiene fibras musculares con larvas de *Trichinella* en forma quística. Al ser ingeridas, las larvas se liberan del quiste con el contenido gástrico y penetran en la mucosa intestinal, donde maduran al estadio adulto en escasos días. Los adultos de ambos sexos copulan y, entre 5 y 7 días tras la infección, la hembra adulta ya es capaz de generar nuevas larvas. Estas penetrarán a través de los vasos linfáticos y sanguíneos, desde donde se trasladarán a diversas células de los tejidos (nervioso, hepático, miocárdico), que serán destruidas tras la invasión,

excepto las células del músculo estriado, que sobreviven gracias a un proceso de transformación que permite albergar las larvas de *Trichinella* en forma quística. En esta forma quística, la larva puede vivir durante varios años o sufrir un proceso de degeneración y calcificación subsiguiente. Los músculos más frecuentemente afectados son los de los ojos, la lengua y los masticadores, los intercostales, el diafragma, y los músculos de los brazos y las piernas, donde las larvas suelen situarse en las zonas próximas a la región tendinosa.

Cuadro clínico

Las manifestaciones clínicas se deben a la invasión de la mucosa intestinal y a la migración de las larvas hacia las células a través de los vasos sanguíneos. Su gravedad depende del número de larvas circulantes, consecuencia de la cantidad del inóculo, y de la capacidad reproductora de la especie que genera la infección. Existen tres tipos de manifestaciones diferentes, resumidas a continuación.

Fase entérica

La invasión de la mucosa duodenal y yeyunal por las larvas de *Trichinella* puede producir náuseas, vómitos, dolor abdominal cólico y cuadros de gastroenteritis, que en ocasiones pueden confundirse con una toxiinfección alimentaria.

Fase muscular o invasiva

Suele iniciarse con síntomas poco específicos: fiebre, cefalea, escalofríos y mal estado general. La fiebre puede persistir durante 1-3 semanas, según la gravedad de la infección. Posteriormente, la mayoría de los pacientes desarrollan la tríada característica: mialgia, edema y eosinofilia. Puede haber dificultad en la deglución o la masticación por afección muscular, y ocasionalmente parálisis muscular. Es típico el edema, sobre todo facial y periorbitario, debido a los fenómenos anafilácticos asociados a la fase migratoria. Más raramente se observa exantema maculopapular. En ocasiones pueden aparecer hemorragias en astilla en las uñas y en la conjuntiva, debido a la presencia de vasculitis.

La enfermedad puede complicarse con una miocarditis debido al paso de larvas a través de las células miocárdicas y a la formación de un infiltrado eosinofílico. Esta miocarditis es grave en el 5%-20% de los casos. También pueden producirse complicaciones neurológicas por el paso de las larvas a través del SNC.

Fase crónica o de enquistamiento

La persistencia de las larvas de *Trichinella* en el músculo estriado puede provocar problemas a largo plazo. En algunos pacientes aparece caquexia, edema y, tras el segundo mes, debilidad muscular, fiebre, y en ocasiones insuficiencia cardíaca congestiva. Algunos pacientes presentan daño neurológico persistente que se puede evidenciar a través de la presencia de múltiples infartos subcorticales en la RM cerebral.

Diagnóstico

El diagnóstico de la infección por *Trichinella* se basa en tres pilares: la existencia del antecedente epidemiológico, la presencia de clínica compatible y el diagnóstico de laboratorio. La presencia de eosinofilia asociada a una elevación de la creatín-cinasa (CK) y la lactato-deshidrogenasa (LDH) sugiere la infección. Durante los primeros días tras la infección se pueden encontrar gusanos adultos y, ocasionalmente, larvas en el examen de las heces. Sin embargo, el diagnóstico de laboratorio se realiza habitualmente mediante pruebas serológicas y biopsia muscular. A partir de las 3-4 semanas de la infección pueden demostrarse anticuerpos en el suero (ELISA-IgG, ELISA-IgM y *Western blot* son actualmente las técnicas más utilizadas).

La biopsia muscular sólo es útil cuando se ha iniciado la fase de enquistamiento, a partir del séptimo día de infección, y se realiza preferentemente cerca de la región tendinosa del deltoides, los gemelos, los bíceps o los tríceps, y permite observar la presencia de larvas en la mayoría de los casos sintomáticos mediante el examen directo del tejido muscular en el triquinoscopio o por aplastamiento entre dos portaobjetos. En casos de baja infestación, la PCR constituye una herramienta muy útil para la detección de larvas musculares. En las infecciones leves, la serología puede

positivizarse sin que se observe la presencia de larvas musculares. Por el contrario, en casos muy graves con un elevado número de larvas, la detección de anticuerpos puede resultar negativa.

Diagnóstico diferencial

En la fase en la que predominan fiebre, mialgia y mal estado general, se debe realizar el diagnóstico diferencial con la fiebre tifoidea, el tétanos y las diferentes causas de miositis. La presencia de eosinofilia de alto grado asociada a fiebre y mialgias obliga a plantear el diagnóstico diferencial con la esquistosomiasis aguda o *síndrome de Katayama*, entre otros, por lo que siempre es importante indagar acerca de los antecedentes epidemiológicos del paciente. En el contexto de los recientes brotes de sarcocistosis descritos en el sudeste asiático, esta entidad debe incluirse en el diagnóstico de mialgias y eosinofilia en el paciente que vuelve del trópico.

Tratamiento

Es muy importante el diagnóstico y el tratamiento precoces. El uso de antihelmínticos en los primeros 3-4 días tras la infección elimina las larvas intestinales y, por tanto, previene la invasión celular y las complicaciones posteriores. La eficacia de los antihelmínticos sobre larvas ya enquistadas en el músculo estriado no está clara, y la evolución clínica de los pacientes en fase crónica no es satisfactoria tras el tratamiento.

El tratamiento antihelmíntico se realiza con *albendazol*, 400 mg dos veces al día durante 8-14 días (10 mg/kg de peso al día en niños), o *mebendazol*, 400 mg dos veces al día durante 10-13 días. En niños menores de 2 años y mujeres embarazadas puede utilizarse el *pirantel* (10-20 mg/kg de peso al día durante 2-3 días), aunque su eficacia está cuestionada. En infecciones graves se debe controlar la respuesta inmunitaria exagerada y, por tanto, se recomienda administrar 0,5-1 mg/kg de peso al día de prednisona en pauta descendente durante 2-3 semanas.

Profilaxis

El control veterinario de la carne de cerdo y caballo destinada al consumo está legislado y es la principal medida de profilaxis colectiva aplicada en los países de la Unión Europea. La cocción adecuada de la carne, de manera que se alcance una temperatura superior a los 60 °C en su totalidad, es la mejor medida profiláctica individual para prevenir la triquinosis. La cocción en el microondas no asegura la destrucción de las larvas. La congelación a –25 °C durante 10 días destruye las larvas de la mayoría de las especies; sin embargo, la distinta sensibilidad al frío que presentan las diferentes especies del género (moderada en *T. britovi* y baja en *T. nativa*) no recomienda su uso como única medida profiláctica. La salazón es muchas veces insuficiente, y el ahumado, totalmente ineficaz para la destrucción de las larvas.

Toxocariasis

Etiología y epidemiología

La infección por *Toxocara canis* y *Toxocara cati* es una de las zoonosis más prevalentes en el mundo, a pesar de lo cual todavía es una enfermedad poco conocida. Presenta una elevada seroprevalencia en los seres humanos: del 2%-50% en los países industrializados y hasta del 86% en los países en desarrollo. Estos parásitos producen una infección intestinal en los perros *(T. canis)* y los gatos *(T. cati).* La especie más comúnmente descrita es *T. canis.* Cuando el ser humano ingiere huevos embrionados de *Toxocara*, puede desarrollar varios cuadros clínicos secundarios al paso de las larvas por los tejidos. La infección es más frecuente en niños menores de 5 años, dado que habitualmente juegan en íntimo contacto con el suelo, en parques y lugares públicos donde suele haber una gran cantidad de estos huevos.

La morfología de *T. canis* y *T. cati* es similar a la de *Ascaris lumbricoides* humano. Los machos adultos son de gran tamaño, entre 4 y 6 cm de largo, y las hembras, entre 6 y 10 cm. Los huevos son esféricos, más grandes que los de *Ascaris*, y, dado que el ciclo no se completa en el ser humano, que es un hospedador accidental, nunca se encontrarán en las heces humanas.

Patogenia

El ser humano se puede infectar a través de la ingesta accidental de huevos embrionados, o en algunas ocasiones al ingerir carne cruda o poco cocinada de hospedadores paraténicos, como vacas, ovejas y gallinas. Los huevos ingeridos eclosionan en el intestino delgado, y las larvas infectivas traspasan la pared intestinal y viajan con el torrente sanguíneo hacia el hígado. Muchas de las larvas quedan retenidas allí, con lo que provocan una reacción inflamatoria eosinofílica granulomatosa que causará parte de los síntomas de la enfermedad. Algunas larvas traspasan el parénquima hepático y alcanzan a través del corazón y la circulación sistémica varios tejidos: los músculos, los ojos y el SNC, donde son encapsuladas, provocan una reacción inflamatoria y pierden la posibilidad de continuar con su ciclo biológico.

Los síntomas de la infección los causan la migración de las larvas a través de los tejidos y la reacción inflamatoria secundaria. La duración de esta fase migratoria puede ser de varios meses, y pueden permanecer durante años en período quiescente, para después reanudar su migración. Finalmente, algunas larvas quedan englobadas dentro de granulomas eosinofílicos, en cuyo interior pueden permanecer vivas durante algunos meses. Microscópicamente, estos granulomas contienen un centro de eosinófilos e histiocitos rodeados por unos histiocitos más grandes de núcleo pálido. En las biopsias no siempre se pueden observar las larvas.

Cuadro clínico

La mayoría de las infecciones son asintomáticas o poco sintomáticas, aunque la presencia de manifestaciones clínicas dependerá del número de larvas ingeridas y de otros factores relacionados con el hospedador y su estado inmune. Cuando produce síntomas reconocibles, hay dos cuadros clínicos característicos: larva *migrans* visceral y toxocariasis ocular. Recientemente se ha descrito una tercera forma clínica, llamada *toxoplasmosis oculta* o *encubierta (covert toxoplasmosis).*

Larva *migrans* visceral

Esta lesión se observa típicamente en niños menores de 6 años que tienen pica o que están en contacto con perros o sus cachorros. Clásicamente, el cuadro de larva visceral se caracteriza por fiebre, anorexia, pérdida de peso, eosinofilia y hepatomegalia. La presencia de hepatomegalia es uno de los hallazgos más frecuentes, y en ocasiones se acompaña de esplenomegalia y adenopatías. En las pruebas de imagen, las lesiones hepáticas se manifiestan como nódulos hipodensos bien definidos, que pueden ser confundidos con metástasis.

A pesar de que el hígado es el órgano más afectado, la migración errática de la larva de *Toxocara* puede afectar virtualmente a cualquier órgano. El espectro de la enfermedad visceral también incluye síntomas respiratorios de las vías bajas (tos, disnea y broncoespasmo), dolor abdominal, astenia, anorexia y pérdida de peso. Las complicaciones pulmonares, que se deben al paso de la larva por el parénquima pulmonar, pueden producir una

neumonía eosinofílica aguda o crónica con infiltrados pulmonares difusos que suelen ser transitorios. En ocasiones también se acompaña de disfunción cardíaca, renal y lesiones neurológicas (epilepsia, paresias o mielitis transversa).

Típicamente, los pacientes con larva *migrans* visceral presentan eosinofilia de alto grado por la reacción inflamatoria que provoca el paso del helminto a través de los tejidos, así como hipergammaglobulinemia. La mayoría de los cuadros de larva *migrans* visceral se resuelven en ausencia de tratamiento, aunque algunos pacientes mueren y el examen *post mortem* puede revelar lesiones extensas en el hígado y en otros tejidos, como el cerebro.

Toxocariasis ocular

La toxocariasis ocular se presenta con mayor frecuencia en niños mayores y adultos jóvenes (entre 5 y 14 años). Está provocada por la invasión de las larvas de *Toxocara* del tejido ocular, lo que produce una masa inflamatoria con elevado componente eosinofílico. Esta manifestación clínica no se acompaña de la afección sistémica ni de otras manifestaciones viscerales, lo que sugiere un mecanismo distinto de patogenicidad.

Esta enfermedad suele tardar varias semanas en presentar síntomas. A medida que progresa, se desarrolla como un tumor sólido en la retina. Las lesiones inflamatorias suelen estar en la mácula o cerca de ella, lo que explica que el síntoma inicial sea a menudo el estrabismo. Posteriormente, los pacientes pueden presentar déficits visuales unilaterales, dolor ocular o leucocoria. Se ha descrito también la presencia de uveítis, coriorretinitis, endoftalmitis y desprendimiento de retina.

Toxocariasis oculta o encubierta

Se define así la infección en pacientes que presentan serología reactiva para toxocariasis y síntomas moderados o leves. Estos síntomas incluyen tos seca, dolor abdominal, alteraciones en el sueño y cefalea. En ocasiones se acompaña de eosinofilia. Este cuadro se ha descrito en niños y en adultos. La exposición crónica a larvas de *Toxocara* se ha relacionado también con el desarrollo de asma bronquial.

Diagnóstico

La presencia de fiebre, eosinofilia y síntomas viscerales en un niño, especialmente si existe contacto con perros o sus cachorros, debe orientar hacia el diagnóstico de esta enfermedad. Frecuentemente existe leucocitosis e hipergammaglobulinemia.

Las técnicas serológicas de ELISA y *Western blot* tienen una elevada sensibilidad y especificidad, aunque presentan reacciones cruzadas con otras infecciones por nematodos. En algunas poblaciones pueden detectarse tasas de anticuerpos elevadas en individuos asintomáticos, que no son indicativas de una infección activa. Esto plantea un problema en la práctica clínica, ya que la presencia de anticuerpos IgG en un paciente con eosinofilia no significa necesariamente que los síntomas de ese paciente sean provocados por una infección por *Toxocara*, y, por tanto, deben descartarse otras causas.

Por otro lado, y como sucede con otras infecciones por nematodos, es difícil establecer la buena respuesta al tratamiento, ya que no es posible evidenciar la desaparición de la infección tras el tratamiento antihelmíntico. La desaparición de los síntomas y de la eosinofilia son hallazgos que pueden indicar la buena respuesta al tratamiento.

En caso de toxocariasis ocular, la eosinofilia y las manifestaciones sistémicas suelen estar ausentes, y los títulos de anticuerpos circulantes suelen ser muy bajos. La detección de anticuerpos específicos en el humor acuoso o vítreo, en comparación con los títulos séricos, puede ser útil para confirmar el diagnóstico.

Diagnóstico diferencial

El cuadro clínico de larva visceral debe siempre distinguirse de otras infecciones por helmintos, como la infección por *Gnathostoma spinigerum*. La afección pulmonar con eosinofilia del síndrome de larva visceral debe siempre diferenciarse del paso de otras larvas de helmintos, como *Strongyloides stercoralis*, *Anquilostoma duodenale* o *A. lumbricoides*, y también de la eosinofilia pulmonar tropical.

Tratamiento

La mayoría de los casos de toxocariasis no requieren tratamiento, ya que se trata de una enfermedad que tiene un pronóstico favorable y suele resolverse espontáneamente. Los pacientes asintomáticos con prueba serológica positiva no suelen recibir tratamiento.

Cabe recordar que hay casos graves y letales de toxocariasis y en ellos se administra tratamiento antihelmíntico. El fármaco de elección es el *albendazol*, en dosis de 400 mg cada 12 h p.o. durante 5 días. Como alternativa, el mebendazol, en dosis de 20-25 mg/kg de peso al día durante 21 días, también ha mostrado ser eficaz. En pacientes con empeoramiento clínico tras la destrucción de larvas del helminto por el tratamiento con albendazol o mebendazol se puede administrar 0,5-1 mg/kg de prednisona. El albendazol se ha mostrado eficaz en la toxocariasis ocular, pero en dosis elevadas (adultos: 800 mg/12 h; niños: 400 mg/12 h) y durante 4 semanas. Debe administrarse con prednisona en dosis de 0,5-1 mg/kg durante 2-4 semanas. En ocasiones es preciso el tratamiento quirúrgico para extirpar la masa ocular.

Profilaxis

La profilaxis pretende evitar la infección a través de la ingesta de huevos presentes en las heces de perros o gatos. La sensibilización comunitaria es importante en este aspecto, aunque es difícil evitar que los niños mantengan ciertas prácticas que favorecen la infección, como la geofagia. La desparasitación de los cachorros, los perros adultos y las perras gestantes para evitar la transmisión transplacentaria, e impedir que los perros defequen en jardines, lugares públicos y zonas de juego frecuentadas por niños pueden ser buenas medidas preventivas.

Larva cutánea *migrans*

Etiología

Es un síndrome clínico que se manifiesta por una erupción cutánea serpiginosa a consecuencia de la infección accidental por anquilostomas del perro y del gato, como *Ancylostoma braziliense*, *Ancylostoma caninum* o *Uncinaria stenocephala.* El ser humano es un hospedador accidental, por lo que la larva no puede completar su ciclo y persiste bajo la piel sin desarrollarse, para dar lugar a una lesión pruriginosa. La larva cutánea *migrans* puede observarse en prácticamente todas las zonas cálidas, tropicales y subtropicales.

Patogenia

Los animales infectados por estos parásitos expulsan con las heces larvas que maduran en el suelo en condiciones favorables. Cuando la piel del ser humano (pie, nalgas, pecho) entra en contacto con las larvas, estas penetran en la piel, pero son incapaces de atravesar el estrato basal, y persisten entre la dermis y el estrato granuloso. En respuesta a esta agresión se produce un infiltrado eosinofílico y de células redondas que puede persistir durante meses. Un trayecto sinuoso, enrojecido y sobreelevado indica el recorrido de las larvas. Avanzan unos centímetros al día, y su recorrido puede alcanzar 10-20 cm.

Cuadro clínico

En muchas ocasiones, el primer síntoma es la presencia de una pápula sobreelevada en el lugar de entrada, típicamente muy pruriginosa. A su paso, la larva produce un túnel en la dermis y una reacción inflamatoria secundaria. Desde el exterior se observa un tracto serpiginoso, enrojecido, palpable, que aumenta varios milímetros y hasta centímetros cada día. El trayecto es irregular y sinuoso en la mayoría de las ocasiones (fig. 289-4). Un solo paciente puede presentar múltiples trayectos de larva *migrans.* Los pies, las nalgas y, en general, las partes que más frecuentemente entran en

contacto con el suelo son las zonas más afectadas. La infección no suele provocar más afección que la exclusivamente cutánea. La complicación más frecuente es la sobreinfección bacteriana, provocada por el rascado continuo del paciente. En ausencia de tratamiento, la lesión suele durar varias semanas, aunque están descritos períodos más prolongados. Posteriormente se elimina por completo; en ocasiones queda una cicatriz hiperpigmentada.

FIGURA 289-4 Lesión de larva cutánea *migrans* en el pie de una morfología serpiginosa *(flecha).* Es palpable y típicamente pruriginosa.

Diagnóstico

El diagnóstico de la larva cutánea *migrans* causada por anquilostomas es clínico, ya que las lesiones son características y se reconocen con cierta facilidad por clínicos expertos. Sin embargo, existen otras causas de lesiones serpiginosas que podrían confundirse con esta lesión. *S. stercoralis* puede causar un síndrome de larva *currens*, aunque el movimiento de esta larva es mucho más rápido (desaparece en horas) y suele situarse en la zona baja del tronco o en las nalgas. También la infección por *Gnathostoma spinigerum*, *Fasciola* o *Loa loa* puede provocar ocasionalmente lesiones serpiginosas similares. La biopsia cutánea no está indicada para el

diagnóstico de la larva cutánea *migrans*, ya que raramente se encuentra la larva.

Tratamiento

El *albendazol* en dosis de 400 mg/12 h durante 3 días es eficaz. Alternativamente puede utilizarse *ivermectina* en monodosis de 200 µg/kg, aunque se han descrito fallos terapéuticos y es recomendable repetir la dosis el día siguiente. Como alternativa se emplea el *tiabendazol* en administración tópica (suspensión acuosa al 10% 4 veces al día), aunque es poco eficaz en caso de lesiones múltiples.

Angiostrongiloidiasis

Infecciones causadas por *Angiostrongylus cantonensis*

Angiostrongylus cantonensis es un nematodo, parásito pulmonar de roedores. La mayor parte de los casos se diagnostican en el sudeste asiático y en Taiwán. En el ser humano causa una meningoencefalitis eosinofílica, y se han descrito casos de invasión ocular. El ser humano se infecta al ingerir babosas o caracoles infectados crudos o mal cocinados, pero también camarones, peces, verduras y otros productos frescos contaminados con las larvas depositadas por babosas o caracoles. Las larvas ingeridas atraviesan la pared intestinal y, por vía hemática, migran hacia el SNC. El período de incubación en el ser humano puede ser de 1-2 semanas.

La sintomatología suele iniciarse de forma similar a una meningitis eosinofílica, con cefalea, náuseas, vómitos y rigidez de la nuca. En ocasiones se manifiesta con cefalea importante, asociada o no a fiebre. Debido al tránsito del parásito a través de la cavidad craneal, se puede observar afección migratoria de diversos pares craneales, de igual manera que en la infección por *G. spinigerum.* Pueden también aparecer parestesias, típicamente en las extremidades inferiores. La mayoría de los casos se resuelven sin secuelas, aunque en ocasiones la infección puede causar cuadros graves y ser incluso mortal.

El diagnóstico se establece a través de los hallazgos clínicos y epidemiológicos. Una meningitis con un elevado número de eosinófilos en el LCR en un paciente con antecedentes de viaje a países endémicos sugiere el diagnóstico. La eosinofilia periférica es un dato poco constante en esta enfermedad. Las imágenes de la TC suelen ser poco específicas, pero en la RM puede observarse hipercaptación meníngea y pequeñas áreas puntiformes en el parénquima cerebral. El análisis serológico no se utiliza de forma sistemática.

No hay un *tratamiento* específico para esta enfermedad. Los fármacos que atraviesan la barrera hematoencefálica, como el prazicuantel y el albendazol, pueden ser útiles en el tratamiento, aunque su efecto sobre los

helmintos podría empeorar la clínica. En los casos graves se recomienda el uso de glucocorticoides.

Infecciones causadas por *Angiostrongylus costaricensis*

Angiostrongylus costaricensis produce en el ser humano un cuadro de enteritis eosinofílica y es endémico en el centro y el sur de América. Como en el caso de *A. cantonensis*, el ser humano se infecta cuando ingiere de forma accidental babosas infectadas o vegetales con larvas depositadas con las secreciones de estas. Las larvas migran hasta los tejidos linfáticos, donde maduran y, por último, penetran en las arterias mesentéricas. En las arterias mesentéricas, la larva madura hasta hacerse un gusano adulto y provoca cuadros de arteritis, trombosis, infartos y hemorragia gastrointestinal. Los huevos que producen se sitúan en los capilares, para provocar una respuesta inflamatoria eosinofílica local en la pared intestinal.

Unas 3-4 semanas después de la infección se inician las manifestaciones clínicas, que en muchas ocasiones, y en especial en los niños, simulan una apendicitis o un divertículo de Meckel inflamado. La presentación clínica más característica incluye fiebre, eosinofilia y dolor abdominal, especialmente en la fosa ilíaca derecha, en ocasiones con la aparición de una masa palpable en esa región. Pueden aparecer múltiples episodios recurrentes. Algunas complicaciones son la formación de abscesos, la obstrucción o el infarto intestinal.

El diagnóstico puede establecerse con la clínica. La identificación del parásito se obtiene en la biopsia intestinal. No hay huevos del parásito en las heces. No se dispone de pruebas serológicas. Algunos de los pacientes que sufren la infección acaban en intervenciones quirúrgicas por abdomen agudo. El uso de antihelmínticos es controvertido, aunque se ha sugerido el uso de tiabendazol o la dietilcarbamazina. El pronóstico de esta enfermedad es, en general, bueno.

Gnatostomiasis

Etiología

Es una zoonosis causada por larvas de diversas especies de *Gnathostoma;* la más frecuente es *G. spinigerum.* Se trata de un nematodo que habita principalmente en áreas tropicales y subtropicales. Es una parasitosis transmitida a través de la ingesta de pescado crudo o marisco, especialmente prevalente en algunas zonas del sudeste asiático y ciertos países de Latinoamérica, como México y Perú. Hasta hace poco sólo era diagnosticada en áreas endémicas, pero en la actualidad, y debido al creciente número de viajeros desde o hacia países tropicales, la enfermedad puede ser diagnosticada en España.

Patogenia

La ingesta de pescado de agua dulce, ranas, serpientes o gallinas parasitadas crudas o poco cocinadas causa la infección. Una vez en el tubo digestivo, la larva atraviesa la pared gástrica e intestinal, penetra en el peritoneo y atraviesa algunas vísceras (larva *migrans* visceral) y el tejido celular subcutáneo (larva *migrans* cutánea), donde produce la reacción inflamatoria. Al igual que en la toxocariasis, el ser humano es un hospedador accidental, por lo que el ciclo biológico no se completa en su organismo.

Cuadro clínico

Los síntomas se inician con la penetración de la larva en la pared intestinal, que causa náuseas, vómitos y dolor epigástrico, de varias semanas de duración. Suele haber eosinofilia de alto grado. Posteriormente, los síntomas varían según el recorrido, y se diferencian claramente dos cuadros clínicos:

1. La *gnatostomiasis cutánea* se produce por el edema y la inflamación secundarios al paso de la larva a través del tejido

celular subcutáneo. Suele aparecer a las 3-4 semanas de la infección. Este edema es indurado, eritematoso y pruriginoso, y se conoce como *edema del Yangtzé.* Se suele resolver de forma espontánea en 1-2 semanas, aunque puede reaparecer en otra zona anatómica por la migración de la larva. En ocasiones, la larva aparece muy superficial y provoca una lesión de larva cutánea *migrans* que deja a su paso una marca cicatricial en la piel (fig. 289-5).

2. La *gnatostomiasis visceral* se produce por el paso de la larva a través de los órganos. Aunque virtualmente puede afectar a cualquier órgano, se ha descrito afección de los ojos, los pulmones, y los aparatos urinario y digestivo. La afección más temida es la del SNC, que puede provocar radiculomielitis, hemorragia subaracnoidea o meningitis eosinofílica, en ocasiones mortal.

FIGURA 289-5 Larva cutánea *migrans* causada por gnatostomiasis. Cuando la larva de *Gnathostoma spinigerum* aparece en la superficie de la dermis, puede provocar lesiones similares a las de la larva cutánea *migrans* causada por anquilostomas, aunque típicamente son dolorosas, no pruriginosas y de rápida aparición. Se suelen acompañar de síntomas sistémicos provocados por la gnatostomiasis visceral.

Diagnóstico

La clínica de eosinofilia, lesiones migratorias y antecedente epidemiológico debe hacer sospechar la enfermedad. Sin embargo, la gnatostomiasis puede provocar síntomas muy diversos. La extracción quirúrgica de la larva es poco sensible, ya que raramente se identifica la larva, y no es una técnica recomendada para el diagnóstico en la actualidad. La aplicación de test serológicos específicos, como ELISA, Dot-ELISA y *Western blot*, mediante el uso como antígeno de un extracto larvario, puede ser de ayuda para el diagnóstico, aunque estos test tienen problemas de especificidad y reacciones cruzadas con otros helmintos.

Tratamiento

El tratamiento con albendazol 400 mg cada 12 h durante 21 días o ivermectina 200 µg/kg de peso 1 o 2 días consecutivos han mostrado ser eficaces. En algunos casos, estos tratamientos no son suficientes y presentan recidivas de la enfermedad, con lo que se ha de repetir el tratamiento. La extracción quirúrgica rara vez es un tratamiento eficaz.

Anisakiasis

Etiología

La anisakiasis, o anisakidosis, es una enfermedad frecuente en todo el mundo causada por la ingestión de larvas de nematodos de la familia *Anisakidae;* los más frecuentes son *Anisakis simplex* y *Pseudoterranova decipiens.* La infección se ha descrito recientemente como causa de alteraciones gástricas e intestinales y se ha relacionado con varios cuadros de hipersensibilidad. La infección humana se describió por primera vez en los Países Bajos en 1955. Desde entonces se ha observado un incremento de la extensión de la anisakiasis humana en países con tradición de consumo de pescado de agua salada crudo o poco cocinado. De los 20.000 casos descritos anualmente, el 90% provienen de Japón. Otras zonas endémicas son las costas de Europa (España, Francia, Alemania y Países Bajos) y EE. UU.

Patogenia

Los parásitos adultos de *A. simplex* viven en el estómago de diferentes especies de mamíferos marinos, como ballenas y delfines. Estos nematodos adultos liberan huevos a través de las heces de estos mamíferos, que maduran y son ingeridos por pequeños crustáceos que actúan como hospedador intermediario, para ser posteriormente de nuevo ingeridos por peces o calamares. La larva de *A. simplex* migra entonces a las vísceras y a la cavidad abdominal. El consumo humano de estos peces o calamares poco cocinados o crudos conduce a la infección. En el interior del intestino humano, la larva raras veces madura al estadio adulto.

La infección suele producirse por una sola larva, menos frecuentemente por dos, y muy raramente por más. La penetración de las larvas en la mucosa gástrica o intestinal da lugar a la formación de lesiones granulomatosas o abscesos, caracterizados por necrosis y hemorragias con infiltración eosinofílica y exudado fibrinoso. Estas lesiones pueden producir ulceraciones, y perforar u obstruir la luz intestinal, para causar los síntomas típicos de la anisakiasis gástrica o intestinal.

Cuadro clínico

Los diferentes síndromes que causa la anisakiasis se pueden clasificar en cuatro grupos:

1. La *anisakiasis gástrica* se produce 1-12 h tras la ingesta del alimento contaminado y se manifiesta por náuseas, vómitos, dolor epigástrico y febrícula de inicio brusco; en ocasiones, simula un cuadro de abdomen agudo. Se suele acompañar de leucocitosis y eosinofilia. Los síntomas se suelen resolver en unos días, aunque algunos pacientes persisten con molestias epigástricas varias semanas o meses después. En algunas ocasiones se prolonga y puede provocar síntomas de dispepsia ulcerosa crónica.
2. La *anisakiasis intestinal* se inicia 5 o 7 días después de la ingesta del alimento contaminado y suele producir dolor abdominal. Ocasionalmente, el paciente desarrolla ascitis o signos de irritación peritoneal. La inflamación puede ocurrir en cualquier tramo, pero es más común en el íleon terminal. Las complicaciones, poco frecuentes, incluyen estenosis y obstrucción intestinal, perforación y neumoperitoneo.
3. La *anisakiasis extraintestinal* sucede cuando la larva perfora la pared gástrica o intestinal y entra en la cavidad peritoneal, donde muere y produce un absceso (tumoración) en la cavidad abdominal. Es una manifestación clínica infrecuente. Se pueden encontrar granulomas en la cavidad pleural, la peritoneal, el hígado, el páncreas, el ovario y otros órganos.
4. El *cuadro alérgico* generado por la infección por *A. simplex* en España se relaciona en gran parte con el consumo de boquerones o anchoas. Escasas horas después de la ingesta aparecen síntomas de hipersensibilidad, que varían desde urticaria hasta angioedema y anafilaxia grave. Se postulan dos mecanismos fisiopatológicos: el primero, que conduciría a la llamada *anisakiasis gastroalérgica*, se produce hasta 24 h después de la ingesta y es una reacción alérgica secundaria a la penetración de la larva viva en la mucosa gástrica. El otro mecanismo sería la presencia de hipersensibilidad mediada por IgE a las proteínas de larvas muertas de *A. simplex* presentes en

el pescado, que provoca un cuadro de alergia alimentaria y que se produce de forma mucho más precoz.

Diagnóstico

Un paciente con un cuadro abdominal agudo, especialmente asociado a fenómenos alérgicos, tras la ingesta de pescado o calamar crudo o poco cocinado debe hacer sospechar la infección. El diagnóstico definitivo sólo se realiza a través de la endoscopia y la extracción del helminto. Cuando es posible realizar la exploración de forma precoz (habitualmente, < 6 días), puede encontrarse una lesión ulcerada, a veces con hemorragia y con la larva en el centro con la porción anterior incrustada en la mucosa gástrica o duodenal. La TC puede evidenciar engrosamiento de las asas intestinales, adenopatías o masas focales. Si existe ascitis, suele presentar un número elevado de eosinófilos.

La parasitación por *Anisakis* produce tasas de anticuerpos específicos que pueden detectarse mediante diferentes técnicas serológicas, como IFI, RAST, ELISA y *Western blot*, cuya utilidad diagnóstica ha sido suficientemente confirmada. No obstante, en algunos casos se han descrito reacciones cruzadas con antígenos de otros nematodos, como *Ascaris* y *Toxocara*. En las formas agudas, la serología es negativa al principio y no positiviza hasta 10 días después de la infección.

Tratamiento

La extracción precoz de la larva a través de la endoscopia es el tratamiento de elección. Si la exploración se retrasa, la larva puede incrustarse en la mucosa completamente, lo que dificulta su identificación y extracción. No está claro si los antihelmínticos como el albendazol son eficaces como tratamiento de la anisakiasis.

Profilaxis

La educación y la concienciación de la población son relevantes. Como las larvas de *A. simplex* son visibles en el músculo del pescado, se recomienda examinarlo antes de consumirlo. Eviscerar el pescado de forma rápida

puede ayudar a frenar la migración de algunas larvas de las vísceras a los tejidos del pescado. El pescado se debe cocinar a temperaturas superiores a 60 °C durante un mínimo de 1 min. El ahumado sólo es eficaz si alcanza estas temperaturas. La congelación es una medida eficaz en países donde se consume pescado crudo, ligeramente salado o ahumado. Se recomienda congelar el pescado a –20 °C durante 4-7 días.

Otros nematodos tisulares de interés

En este apartado se describen de forma resumida varios nematodos que se caracterizan por ser zoonosis que raramente se identifican en los humanos, pero que tienen su importancia práctica. Se han descrito al menos tres infecciones letales en seres humanos por *Halicephalobus*, que puede provocar lesiones en el SNC (meningoencefalitis) con pronóstico grave.

El género *Oesophagostomum* lo integran parásitos comunes de monos y gorilas. La infección tiene lugar probablemente a través de la ingesta de larvas. En el ser humano origina una lesión granulomatosa crónica en la región cecal, producida por las formas adultas, que se manifiesta por la aparición de una masa palpable en la fosa ilíaca derecha y eosinofilia. Las especies del género *Ternidens* pueden también provocar lesiones intestinales con pequeñas hemorragias, aunque muchos de los pacientes infectados permanecen asintomáticos.

Las diferentes especies de *Baylisascaris* y *Lagochilascaris* son nematodos de animales vertebrados relacionados filogenéticamente con *Anisakis* y *Pseudoterranova*. Pueden producir enfermedad en los seres humanos, aunque de la primera se han descrito una docena de casos, y de la segunda, unos 50 casos. *Baylisascaris* puede provocar una meningoencefalitis grave, en ocasiones mortal, y *Lagochilascaris*, masas seudotumorales con edema en la zona de la cabeza y el cuello, en ocasiones complicadas con meningoencefalitis o abscesos pulmonares. *Capillaria hepatica (Calodium hepaticum)* es una zoonosis capaz de producir inflamación granulomatosa con eosinofilia en el hígado, con un cuadro de hepatitis aguda que en ocasiones simula un síndrome de larva visceral. *Paracapillaria philippinensis* se puede adquirir con la ingesta de pescado crudo y provoca una diarrea crónica asociada a malabsorción.

Bibliografía especial

Gottstein B, Pozio E, Nöckler K. Epidemiology, diagnosis, treatment, and control of trichinellosis. *Clin Microbiol Rev*. 2009;22:127–145.

Hochberg NS, Hamer DH. Anisakidosis. Perils of the deep. *Clin Infect Dis*. 2010;51:806–812.

Kuberski T. Angiostrongyliasis. En: Guerrant RL, Walker DH, Weller PF, eds. Tropical Infectious Diseases: Principles, Pathogens & Practice, 2nd ed. Philadelphia: Churchill-Livingstone; 2006. p. 1225-30.

Rubinsky-Elefant G, Hirata CE, Yamamoto JH, Ferreira MU. Human toxocariasis: diagnosis, worldwide seroprevalences and clinical expression of the systemic and ocular forms. *Ann Trop Med Parasitol*. 2010;104:3–23.

World Health Organization. Neglected Tropical Diseases. Lymphatic filariasis, onchocerciasis, dracunculiasis. Disponible en: www.who.int/neglected_diseases/diseases/en/ (Acceso el 20 de enero de 2020.)

290

Sarna, pediculosis y otras infecciones causadas por artrópodos

M. Gállego Culleré

J.M. Mascaró Galy

Sarna o escabiosis

Etiología

Se conoce como *sarna* o *escabiosis* al parasitismo por el ácaro *Sarcoptes scabiei* var. *hominis.* Se trata de un ácaro de menos de 0,5 mm, cuerpo globoso, cutícula estriada y patas cortas terminadas en ventosas pediceladas o largas cerdas.

Epidemiología

La sarna tiene una distribución cosmopolita, y puede presentarse de forma endémica y epidémica. Se estima que a nivel mundial existen más de 200 millones de personas afectadas, con una mayor prevalencia en países tropicales con escasos recursos debido a que en esas áreas el clima y el hacinamiento facilitan la rápida propagación del ácaro. En los países industrializados se detectan típicamente casos esporádicos, y aparecen también casos epidémicos en instituciones como asilos de ancianos, hospitales, centros psiquiátricos, prisiones, guarderías o en otros grupos deprimidos, como vagabundos. Para que la transmisión tenga lugar es necesario un contacto íntimo de unos 15-20 min, por lo que en muchos casos la sarna se considera una enfermedad de transmisión sexual. En los lactantes, la fuente del contagio suele ser la madre. La transmisión a través del uso de las ropas de cama y las prendas de ropa contaminadas, aunque infrecuente, es posible si no han transcurrido más de 24-36 h desde que las usó un sujeto infestado. En cambio, existe una gran facilidad de contagio a partir de los individuos inmunodeprimidos con una forma clínica especial de sarna, la sarna costrosa o noruega, por el gran número de ácaros existentes.

Las *hembras recién fecundadas* (responsables de la transmisión) excavan galerías en la capa córnea o entre la córnea y el estrato granuloso de la epidermis, a un ritmo de 1-2 mm al día, durante los 2 meses de su vida. Cada hembra deposita unos 40 huevos, de los que eclosionan las larvas, que abandonan el túnel y excavan pequeñas fosas superficiales donde mudan a ninfas y a adultos. Las hembras fecundadas inician la excavación de nuevos

túneles. En los individuos inmunocompetentes, el número de hembras adultas es habitualmente muy escaso: unas 10.

Patogenia

Las lesiones se producen como consecuencia de una reacción de hipersensibilidad retardada, ya que las primeras manifestaciones clínicas no aparecen hasta transcurridas 3-4 semanas del inicio de la infestación. En casos de reinfestación y en sujetos inmunodeprimidos, el período de incubación se acorta, y las lesiones cutáneas se desarrollan, de forma exagerada, en 1-2 días.

Las diferentes manifestaciones clínicas de la sarna, *ordinaria* y *costrosa*, están relacionadas con el tipo y la magnitud de las respuestas innata, celular y humoral a las proteínas de los ácaros. La sarna ordinaria estaría relacionada con una respuesta inmunitaria de tipo Th1 asociada a los linfocitos T CD4, mientras que la sarna costrosa estaría asociada a una respuesta Th2, y las células efectoras predominantes en la piel serían los linfocitos CD8. En la supervivencia de los ácaros influyen proteínas con un efecto inmunorregulador, que disminuyen o deprimen los procesos inflamatorios de las células de la piel y que, posiblemente, influyen en una reacción inmune retardada.

Anatomía patológica

El estudio histológico suele mostrar una epidermis acantósica con vesículas espongióticas intraepidérmicas y una exocitosis variable de eosinófilos y ocasionales neutrófilos. En la dermis se observan infiltrados superficiales y profundos densos de linfocitos, histiocitos, mastocitos y eosinófilos, que pueden ser difusos e intersticiales, con presencia ocasional de figuras en «llamarada». En algunas ocasiones se pueden identificar los túneles en la capa córnea y también el propio ácaro y huevos.

En la sarna costrosa (noruega) es característica una epidermis con hiperplasia psoriasiforme con espongiosis focal, por encima de la cual se observa una hiperqueratosis masiva del estrato córneo con paraqueratosis, y la presencia de numerosos ácaros en todas las etapas de desarrollo dentro del estrato córneo.

Cuadro clínico

Las lesiones que aparecen inicialmente y se consideran patognomónicas son el *surco acarino* (que corresponde al túnel excavado por las hembras en el estrato córneo) y, en la parte final del surco, la *pápula* o *vesícula acarina*, de 2-3 mm de diámetro, donde se encuentra el ácaro. Es, además, muy característico un prurito intenso, particularmente durante la noche. Otras lesiones muy típicas de la sarna, aunque no sean patognomónicas, son los *nódulos escabióticos.* Un aspecto importante de la sarna, sobre todo en los países en vías de desarrollo, es que puede presentar complicaciones serias, como la sobreinfección bacteriana de las lesiones, la aparición de infecciones invasivas por estreptococo y estafilococo, y el desarrollo de glomerulonefritis postestreptocócica o de fiebre reumática. Se distinguen las tres formas clínicas de escabiosis que se describen a continuación.

Sarna ordinaria del adulto inmunocompetente

El período de incubación es variable, de unos 14 días. En los adultos y niños mayores, el síntoma principal durante el período de estado es el prurito, de intensidad variable, pero exacerbado cuando el sujeto se acuesta. Aparecen pequeñas pápulas (< 5 mm), que con el tiempo se transforman en vesículas y pústulas, a veces excoriadas, que preceden a la presencia de los surcos, pequeños trayectos cutáneos, aplanados, blanquecinos y serpiginosos, de 1 mm de ancho y de 1-2 cm de largo. Los surcos marcan el recorrido del ácaro dentro de la epidermis. La observación de estas lesiones no suele ser fácil en los pacientes de países desarrollados con buena higiene corporal. Los surcos se localizan sobre todo en las caras laterales de los dedos, los pliegues interdigitales, las muñecas, los tobillos, los genitales, las nalgas, las areolas mamarias y las axilas (fig. 290-1 A).

FIGURA 290-1 **A.** Lesiones en el tobillo de un paciente inmunocompetente con sarna *(flechas)*. Se pueden observar varias lesiones y, entre ellas, se aprecia un surco acarino *(punta de flecha)*. **B.** Nódulos escabióticos en el pene y el escroto de un paciente inmunocompetente con sarna.

Los nódulos escabióticos son unas lesiones inflamatorias eritematoparduzcas muy pruriginosas. Se observan sobre todo en el escroto, el pene, los glúteos, los grandes pliegues (ingles, axilas) y el abdomen (fig. 290-1 B). Su persistencia es prolongada, incluso después de un tratamiento exitoso que haya eliminado el ácaro, y pueden llegar a confundirse con algunas formas de histiocitosis, vasculitis, linfomas o papulosis linfomatoide.

Se pueden observar, además, lesiones cutáneas inespecíficas, como habones, pápulas, vesículas, pústulas, erosiones o excoriaciones, producidas por la reacción de hipersensibilidad al ácaro o por el rascado o la sobreinfección de las lesiones por estreptococos del grupo A y estafilococos *(Staphylococcus aureus)*. Por ello, las manifestaciones clínicas (tanto las lesiones cutáneas como el prurito) de la sarna ordinaria pueden confundirse con numerosos procesos dermatológicos (eccemas, psoriasis, impétigo, toxicodermias o xerosis en el anciano, entre otras).

Sarna del lactante

En los lactantes, a diferencia de los adultos, las lesiones predominan en las palmas y las plantas, la cara, el cuello, el cuero cabelludo y los pliegues, aunque pueden afectar a todo el cuerpo. Es característico que la escabiosis en este grupo de edad se presente como una erupción vesiculopustulosa palmoplantar, que debe diferenciarse de otras pustulosis palmoplantares. Tampoco es infrecuente la impetiginización secundaria de las lesiones.

Sarna costrosa o noruega

La sarna costrosa descrita en Noruega en el año 1848 se presenta característicamente en individuos inmunodeprimidos (infectados por el HIV, personas de edad avanzada, enfermos con determinadas formas de lepra, alcohólicos, ingresados en centros psiquiátricos o pacientes con síndrome de Down). En esta forma clínica existe una enorme proliferación del ácaro, con cientos o miles de ejemplares, que se localizan justo por debajo de una marcada hiperqueratosis y escamocostras, que pueden alcanzar hasta 2 cm de espesor. Los pacientes suelen presentar placas eritematodescamativas muy extensas que pueden llegar a afectar a todo el tegumento, presentándose en forma de una eritrodermia descamativa (fig. 290-2). Es característica en estos pacientes una queratodermia palmoplantar prominente, así como la presencia de numerosos surcos acarinos. A diferencia de otras formas de escabiosis, estos pacientes a menudo presentan muy poco prurito, lo que puede dificultar el diagnóstico. Se ha de diferenciar de otras causas de eritrodermia exfoliativa, como la psoriasis, los eccemas, la ictiosis, la enfermedad de Darier, las toxicodermias o linfomas cutáneos como el síndrome de Sézary o la micosis fungoide. Es muy habitual que estos pacientes contagien a numerosas personas del personal sanitario que los atiende debido a la gran cantidad de ácaros presentes en la piel.

FIGURA 290-2 Sarna costrosa o noruega en un paciente inmunodeprimido infectado por el virus de la inmunodeficiencia humana. El paciente presentaba una eritrodermia descamativa con marcada queratodermia palmoplantar.

Diagnóstico

El diagnóstico clínico se basa en la observación de las lesiones típicas (surcos acarinos, nódulos escabióticos), de su distribución característica, de la exacerbación del prurito por la noche y de la presencia de otros miembros de la familia afectos.

La confirmación requiere la demostración de la presencia de los ácaros, hembras y larvas, de sus huevos o incluso de sus característicos escíbalos fecales, visibles con el microscopio. Para ello se realiza el raspado en uno o varios surcos acarinos, y el material obtenido se coloca en un porta y se cubre con un cubreobjetos previo depósito de una gota de hidróxido de potasio o de aceite mineral (mejor este último, dado que preserva los escíbalos), que permitirá la observación directa con el microscopio (fig. 290-3).

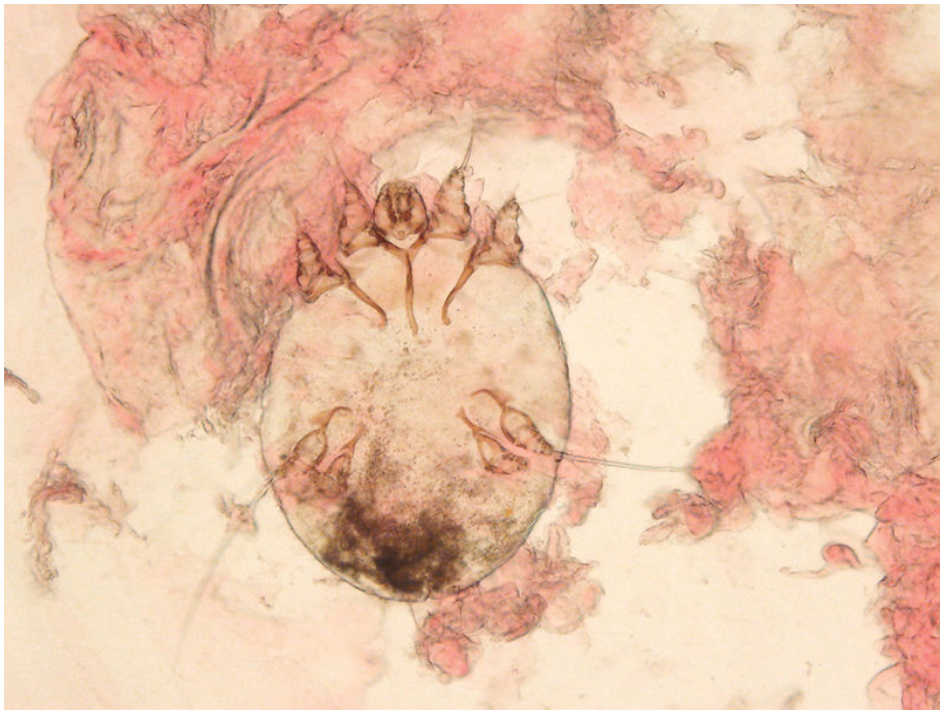


FIGURA 290-3 Examen microscópico de un raspado cutáneo para demostrar la presencia de un ácaro *(Sarcoptes scabiei)* que permite el diagnóstico de certeza de la escabiosis.

En los últimos años se han ido introduciendo para el diagnóstico diferentes técnicas no invasivas como la dermatoscopia manual, la videodermatoscopia y la microscopia confocal, que han demostrado una gran sensibilidad y especificidad. Con estas técnicas se puede objetivar la presencia del ácaro en la piel sin necesidad de utilizar técnicas de raspado (fig. 290-4 A y B).

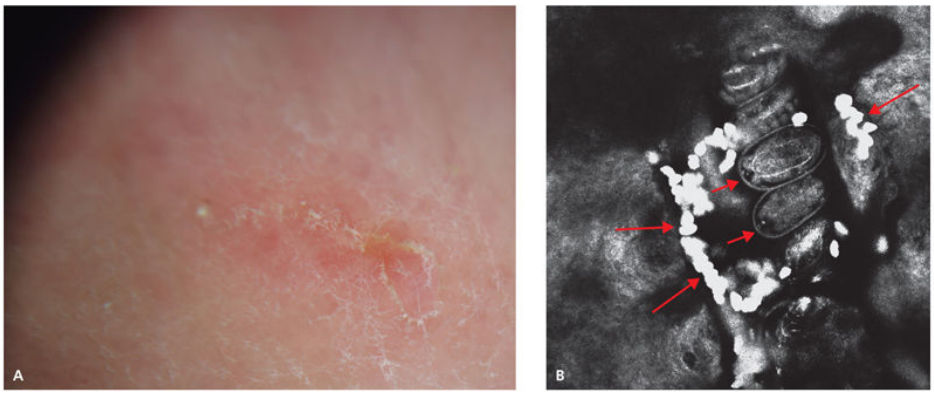


FIGURA 290-4 **A.** Examen con dermatoscopio (microscopio de epiluminescencia) de un paciente con sarna que permite visualizar con precisión un surco acarino. **B.** Examen con microscopia confocal de un surco de un paciente donde se observan varios huevos *(flechas cortas)* y la presencia de estructuras redondeadas altamente refractivas que corresponden a las heces del ácaro *(flechas largas)*.

Recientemente se han establecido unos criterios diagnósticos de escabiosis que subdividen el diagnóstico en tres categorías: «sarna confirmada», «sarna clínica» o «sospecha de sarna». La «sarna confirmada» requiere siempre la visualización directa del ácaro o sus productos (huevos, heces) mediante microscopia, dermatoscopia o microscopia confocal.

Tratamiento y profilaxis

La *permetrina*, administrada en forma de crema al 5% y aplicada por todo el cuerpo durante unas 8-14 h, se considera el tratamiento de elección. Es aconsejable un baño jabonoso unas horas antes y después del tratamiento. También se puede utilizar la loción de benzoato de bencilo al 10%-25%, pero requiere al menos 2-3 aplicaciones. El crotamitón al 10% y los preparados con azufre al 5-10% pueden ser efectivos y son seguros (son adecuados para el tratamiento de niños pequeños y mujeres embarazadas o lactantes) y se utilizan ampliamente en países pobres. En algunos estudios comparativos se ha observado que la permetrina, el crotamitón y el azufre tienen una eficacia similar a las 4 semanas de la aplicación, pero la permetrina tiene una mayor rapidez de actuación, y es ya eficaz a la semana de tratamiento.

Como alternativa se puede utilizar también ivermectina por vía oral (200 µg/kg de peso y día en dos dosis separadas por 14 días). En una revisión

sistemática reciente se ha observado que la ivermectina sistémica tiene la misma eficacia que la permetrina tópica. A pesar de que no está aprobada en muchos países, se emplea de forma habitual en nuestro país mediante formulación magistral farmacéutica.

En el caso de la sarna costrosa, el tratamiento generalmente requiere ingreso hospitalario y aislamiento del paciente para evitar el riesgo de transmisión. La hiperqueratosis se trata con queratolíticos tópicos. La infestación se puede tratar con aplicaciones repetidas de permetrina o mediante la combinación de tratamientos tópicos y orales con ivermectina, aunque se desconoce el número de dosis requerido.

Es recomendable, además, tratar a las personas íntimamente relacionadas con el paciente (familiares y contactos sexuales), tengan o no infestación aparente, con fines profilácticos. Las ropas de vestir y de la cama deben ser descontaminadas mediante un lavado a 60 °C el día después del primer tratamiento o bien ponerse en bolsas de plástico al menos durante 72 h, dado que los ácaros, cuando no están en contacto con su huésped humano, mueren dentro de este período de tiempo.

Pediculosis y pitiriasis

Son parasitosis cutáneas causadas por *Pediculus humanus capitis*, *Pediculus humanus humanus* y *Phthirus pubis*, parásitos obligados y específicos del hombre.

Pediculosis del cuero cabelludo

Etiología

Pediculus humanus capitis es de color grisáceo, o rojizo cuando está repleto de sangre; las hembras miden 3-3,5 mm de longitud, y los machos, 2-2,5 mm. Se reconoce por su cuerpo deprimido dorsoventralmente; su pequeña cabeza piriforme, con cortas antenas y ojos; su tórax indiviso, y su abdomen fusiforme, con el extremo escotado en las hembras y acuminado en los machos. Sus patas presentan una robusta uña tarsal que, al oponerse a la tibia, forma una pinza prensil adaptada para fijarse al pelo de sus hospedadores.

Epidemiología

Afecta a todos los grupos de edad, aunque principalmente a los niños de entre 3 y 11 años, y de todos los estratos socioeconómicos. Se calcula que en los países industrializados la prevalencia es del 1%-3%, y puede superar el 25% en los niños escolarizados de ciclos inferiores.

Los adultos y sus estadios inmaduros (ninfas) viven fijos a los pelos del cuero cabelludo, principalmente en las zonas retroauriculares y de la nuca, o bien en todo el cuero cabelludo en las infestaciones intensas. Se nutren de sangre 4-6 veces al día. Las hembras ponen 6-10 huevos/día, ovales y blanquecinos, conocidos como *liendres*, de 1 mm de largo y provistos de un opérculo con vesículas aéreas en su superficie. Los huevos se fijan al pelo a 1-2 cm de la piel mediante una vaina de cemento.

La transmisión de un individuo parasitado a otro requiere un contacto estrecho y prolongado de sus cueros cabelludos, frecuente entre los niños durante sus juegos o entre las personas que comparten una cama. Sin embargo, no puede descartarse la transmisión a través de fómites.

Cuadro clínico

La pediculosis *capitis* no suele tener una sintomatología específica, aparte de un prurito intenso y persistente en el cuero cabelludo. Este depende de la inflamación producida por las picaduras y del grado de sensibilización del individuo, que en las personas adultas puede haber desaparecido por un proceso de desensibilización. Cuando las infestaciones son más intensas o el prurito es muy importante, la pediculosis puede acompañarse de pelos apelmazados, escamas y costras, escoriaciones y lesiones eccematosas provocadas por el rascado, y sobreinfección bacteriana secundaria (impetiginización) con aparición de adenopatías occipitales y cervicales posteriores. El diagnóstico diferencial incluye la *pitiriasis capitis* (caspa), la dermatitis seborreica, la psoriasis, las tiñas del cuero cabelludo, las displasias pilosas, como la tricorrexis nudosa, y los delirios de parasitación. Un motivo de confusión frecuente con las liendres son las vainas externas de queratina retenidas en las raíces del pelo (también conocidas como *seudoliendres*), que son frecuentes en la población general.

Diagnóstico

En las infestaciones leves, el hallazgo de los piojos suele ser difícil o negativo. La observación de las liendres es más fácil si se buscan en las regiones retroauriculares y de la nuca. Con el uso de una lámpara de Wood, los huevos en desarrollo, indicadores de una infestación activa, presentan un tono blanco perlado brillante sobre un fondo negro del campo de observación. El aspecto de los huevos (cámaras aéreas de los opérculos y cemento que los fija al pelo) permite la diferenciación específica en el microscopio. En los últimos años, la dermatoscopia ha sustituido prácticamente a estas técnicas. En casos dudosos es muy útil el peinado sistemático de todo el cabello previamente humedecido con una lendrera. Esta se limpia de forma sucesiva con papel higiénico blanco y se examina con una lupa o con un dermatoscopio cada elemento que se ha obtenido en el papel.

Tratamiento y profilaxis

El lavado del pelo con agua caliente y jabón o detergentes reduce el número de adultos y ninfas, mientras que los huevos pueden eliminarse

parcialmente con el uso de lendreras. Numerosos insecticidas neurotóxicos son de uso habitual en forma de lociones y champús (permetrina al 1% en cremas cutáneas o lociones, malatión al 0,5%, piretrinas naturales al 0,5% más butóxido de piperonilo). La permetrina y el malatión son los pediculicidas de elección. Con las piretrinas y la permetrina se recomienda una segunda aplicación al cabo de 1 semana para matar las ninfas que eclosionen. Puede utilizarse también una loción de dimeticona al 4%-5%, que, al actuar por un efecto físico, no es susceptible de generar resistencias. Como alternativa contra los adultos puede emplearse la ivermectina vía oral (200-400 µg/kg de peso en dosis única, que se puede repetir al cabo de 1-2 semanas). Recientemente se ha demostrado también la eficacia de la ivermectina tópica en loción al 0,5%. Se recomienda también el uso de lendreras para peinar el cabello con el pelo mojado después de haber realizado el tratamiento tanto para saber si el tratamiento ha sido eficaz como para eliminar piojos vivos, ninfas y liendres. Es aconsejable peinar el pelo en días alternos o incluso cada día hasta que ya no se obtengan huevos o liendres. No es recomendable tratar de forma indiscriminada en las escuelas ni a familiares, sino a las personas infestadas y a las que hayan compartido cama.

Pediculosis del cuerpo

Etiología

La vida de *Pediculus humanus humanus* transcurre en las fibras textiles de los vestidos, donde deposita sus huevos, fundamentalmente en las costuras. Únicamente pasa al cuerpo para alimentarse y, ocasionalmente, puede poner algunos huevos en los pelos corporales, pero no en los del cuero cabelludo. La supervivencia de los adultos, en las ropas en desuso, es más prolongada que en la especie anterior, hasta de 5-10 días si han ingerido sangre.

Epidemiología

Presenta una distribución cosmopolita, fundamentalmente en áreas pobres y sometidas a desastres naturales, como terremotos, inundaciones y guerras. Si bien actualmente ha disminuido notablemente su presencia en los países desarrollados, todavía puede encontrarse en algunas poblaciones en

condiciones forzadas de gregarismo y falta de condiciones higiénicas (cárceles, campos de refugiados, indigentes).

Algunas personas infestadas albergan con frecuencia centenares de ejemplares en sus ropas y su cuerpo. Ello, sumado a la dificultad del lavado y el tratamiento de las ropas y al intercambio frecuente de las mismas, facilita el contagio.

Cuadro clínico

El prurito suele presentarse en las regiones cubiertas, particularmente escapulares y lumbares. Se suelen observar pápulas eritematosas, de 2-4 mm de diámetro, así como excoriaciones por el rascado. Dichas lesiones pueden producir de forma secundaria lesiones de eccema y sobreinfección bacteriana (impetiginización). En infestaciones extensas pueden presentarse como secuela tanto lesiones residuales hipopigmentadas y cicatrices como una hiperpigmentación y engrosamiento difuso de la piel por el rascado crónico. Todos estos cambios configuran lo que se conoce como *melanodermia de los vagabundos.*

Pediculus humanus humanus tiene un reconocido papel vectorial en la transmisión de borrelias y rickettsias. Al ser muy sensibles a los cambios de temperatura, abandonan rápidamente los cadáveres o las personas que sufren un proceso febril, lo que facilita la transmisión.

Tratamiento y profilaxis

El uso de pediculicidas suele ser innecesario en este tipo de infestación, debido a que *Pediculus humanus humanus* vive en la ropa. Se deben tratar las prendas de vestir y la ropa de cama lavándolas con agua a 60-70 °C durante 30 min, ya que a esta temperatura no sobreviven ni los adultos o sus ninfas ni los huevos. En pediculosis muy extensas puede ser adecuado utilizar una loción pediculicida. En casos de pediculosis masivas (terremotos, inundaciones, guerras) puede ser necesario que los agentes sanitarios de socorro realicen un tratamiento en masa de las poblaciones.

Pediculosis del pubis

Etiología

Phthirus pubis, o ladilla, es más pequeño que los pedículos (1,5-2 mm). Se diferencia por su ancho cuerpo, con unas protuberancias abdominales provistas de tufos de pelos y por las robustas pinzas prensiles de sus dos pares de patas posteriores, adaptadas a la fijación a los pelos púbicos, gruesos y esparcidos.

Epidemiología

Presenta una distribución cosmopolita, sobre todo en individuos sexualmente activos, y también en personas que viven en condiciones de hacinamiento con escasas condiciones sanitarias.

Las ladillas permanecen fijadas en la base de los pelos, lo que facilita sus picaduras y tomas de sangre. Las liendres se distinguen por la larga vaina de cemento y porque sus opérculos presentan un grupo central de cámaras anchas y altas circundadas por una corona de cámaras aéreas más pequeñas. Es frecuente hallar varios huevos fijados a un mismo pelo.

Eventualmente, los adultos y los huevos pueden hallarse en otras regiones corporales, sobre todo en los pelos de las axilas o del pecho. En los niños, desprovistos de vello corporal, la infestación se puede presentar en los pelos marginales del cuero cabelludo y, excepcionalmente, los huevos y los adultos se hallan fijados a las pestañas.

La transmisión exige un contacto corporal estrecho, por lo general durante el acto sexual, por lo que se considera una enfermedad de transmisión sexual. En los niños, al compartir el lecho con un adulto infectado. La transmisión por ropas de cama y ropa interior es posible, pero rara.

Cuadro clínico

El prurito púbico, intenso durante la noche, puede alertar sobre su presencia. En algunos individuos se desarrollan, además, graves reacciones alérgicas debidas a la sensibilización frente a su saliva y a la deposición de sus heces sobre los microtraumatismos causados por sus picaduras. Son muy características unas máculas gris-azuladas en las zonas infestadas (muslos, parte inferior del abdomen) que se denominan *maculae cerulae*. También se pueden encontrar lesiones secundarias al rascado, como escoriaciones, eccemas o impetiginización. La presencia de las ladillas en

las pestañas de los niños puede ser el origen de una blefaritis. El diagnóstico suele ser sencillo, dado que es fácil observar las liendres o las ladillas adheridas al vello o a las pestañas (fig. 290-5 A). La dermatoscopia puede ser muy útil, ya que permite identificar en el mismo momento de la visita tanto las liendres como las ladillas adheridas al vello del paciente (fig. 290-5 B).

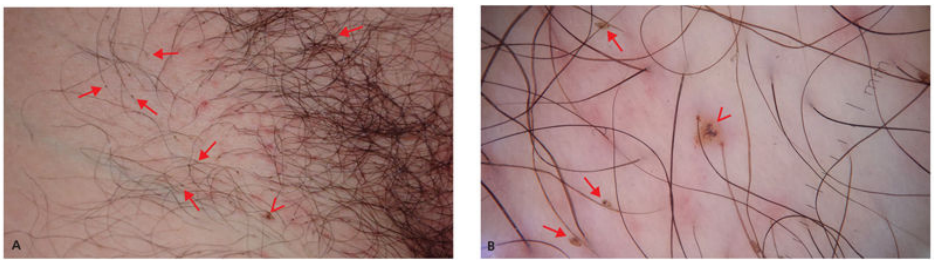


FIGURA 290-5 **A.** Infestación por *Pediculus pubis* (ladillas). En el examen clínico se puede observar la presencia de numerosas liendres adheridas al vello de la región inguinal y púbica *(flechas).* Se puede apreciar, además, la presencia de una ladilla *(punta de flecha).* **B.** Examen con dermatoscopio (microscopio de epiluminescencia) de un paciente con infestación por *Pediculus pubis.* Con esta técnica, que se realiza al mismo tiempo que la exploración cutánea del paciente, es fácil evidenciar tanto las liendres *(flechas)* como las ladillas adheridas al vello *(punta de flecha)*.

Tratamiento y profilaxis

El tratamiento de elección es el uso tópico de una loción pediculicida que contenga permetrina al 1% o bien piretrina aplicada a todo el vello corporal, a excepción del cuero cabelludo. Se pueden utilizar también malatión o ivermectina tópicas. Excepcionalmente se puede utilizar ivermectina oral. Para la afección de las pestañas debe emplearse vaselina. La ropa de vestir y de cama deberían también tratarse mediante el lavado a temperaturas superiores a 50 °C.

Miasis

Concepto

Son parasitosis causadas por larvas de dípteros muscoideos (ciclorrafos). Algunas larvas de psicódidos o mosquitos de las letrinas también han sido citadas como agentes causales de estas afecciones.

Etiología

Las larvas maduras se caracterizan por su cuerpo blanco o blanco-amarillento, su forma cónica y sus dimensiones, entre 1 y 2 cm. Se distingue una diminuta región cefálica con dos ganchos bucales, seguida de 12 segmentos, 3 torácicos y 9 abdominales, cuya cutícula presenta con frecuencia coronas de finas espinas en las zonas intersegmentarias. En el extremo posterior del abdomen se distinguen un par de elementos quitinizados: los espiráculos respiratorios.

Cuadro clínico

Según su grado de dependencia de la vida parasitaria, se distinguen tres tipos de miasis: accidentales (causadas por moscas que ponen sus huevos o larvas en productos alimenticios ricos en proteínas y grasas o en carnes que se consumen en crudo, o bien en la región genitoanal del hospedador), facultativas (las larvas se desarrollan habitualmente a expensas de materia orgánica en descomposición o, eventualmente, sobre heridas o en cavidades orgánicas abiertas al exterior) y obligadas (larvas de moscas que se desarrollan siempre sobre un organismo viviente). Según los sistemas orgánicos afectos por estos parasitismos larvarios, pueden distinguirse las miasis intestinales, urinarias, de las cavidades abiertas y cutáneas.

Miasis intestinales o enteromiasis

Están causadas por larvas parásitas accidentales ingeridas con los alimentos (*Piophila casei*, *Musca domestica*, *Fannia* spp., *Calliphora* spp., *Lucilia*

spp., entre otras). Las larvas pueden vivir entre los pliegues mucosos, causando una intensa irritación y dolores abdominales, vómitos y diarrea persistente antes de evacuarse espontáneamente.

Miasis urinarias

La infestación tiene lugar casi siempre en personas que duermen sin ropa de noche y sin sábanas. En muchos casos se ha comprobado que una supuración uretral puede ser el estímulo que provoque la puesta por las hembras. Las larvas responsables pertenecen habitualmente a especies parásitas accidentales o facultativas (*M. domestica*, *Fannia* spp., *Calliphora* spp., *Lucilia* spp. y *Chrysomya* spp.) y también a larvas de unos mosquitos frecuentes en algunos urinarios, de los géneros *Psychoda* y *Telmatoscopus.* Los síntomas dependen del número y la localización de las larvas en el aparato genitourinario. Los más frecuentes son dolores localizados, eliminación de pus, moco y sangre durante la micción, y deseo frecuente de orinar.

Miasis de cavidades abiertas: rinomiasis, otomiasis y oftalmomiasis

La *rinomiasis* y la *otomiasis* están causadas por larvas parásitas obligadas de una mosca verde *(Chrysomya bezziana)* en el continente euroasiático y del estro de los caballos *(Rhinoestrus purpureus)* en Rusia y Europa Oriental, así como las de una mosca azul americana, *Cochliomyia hominivorax.* Al requerir la ingestión de tejidos vivos para su desarrollo, causan erosión y destrucción de los tejidos invadidos y afectan a los tejidos óseos, con lo que facilitan el paso de las larvas a los senos nasales e incluso la emigración al cerebro (meningitis miásica) y, eventualmente, provocan la muerte del paciente. En las nasales, los síntomas iniciales son estornudos y ronquera por obstrucción nasal; la epistaxis es frecuente y la rinorrea pasa a ser purulenta y fétida. En las del oído externo, el dolor y las molestias son acusadas, acompañadas de zumbidos y acúfenos. El tímpano puede quedar perforado, y se produce sordera.

Las *oftalmomiasis* externas están causadas por larvas de primer estadio del estro de las ovejas *(Oestrus ovis)* en nuestro entorno o las de *R. purpureus* en el oriente europeo. El paciente nota el desplazamiento de estas

diminutas larvas (1 mm) desde el primer momento. El roce de las espinas que rodean los segmentos de la larva contra la conjuntiva y la córnea produce una conjuntivitis molesta. El oftalmólogo procede a su extracción con un lavado ocular, después de aplicar un anestésico tópico como la novocaína. Las *oftalmomiasis* internas pueden deberse a las larvas citadas que, eventualmente, pueden invadir las cámaras anterior y posterior del globo ocular, donde suele detenerse su desarrollo cuando alcanzan el segundo estadio. Las larvas parásitas obligadas causantes de los barros del ganado bovino (*Hypoderma bovis* e *H. lineatum*) y las de los gasterófilos de los équidos (*Gasterophilus* spp.) pueden originar también estas miasis.

Miasis cutáneas: de las heridas, forunculosas, tumorales y serpiginosas

Pueden estar causadas tanto por larvas parásitas facultativas como por larvas parásitas obligadas. Pueden causar miasis de las heridas u otros tipos de miasis cutáneas.

Las *miasis traumáticas* o *de las heridas* se deben a la invasión de lesiones cutáneas por larvas de mosca atraídas por el olor que desprenden supuraciones y otros productos sépticos. Estas miasis están causadas en nuestro entorno por califóridos y sarcofágidos, y se presentan en personas de edad avanzada que al guardar reposo en decúbito presentan escaras o úlceras. El cambio demorado de las ropas o vendajes que cubren estas lesiones permite tanto su diagnóstico como el tratamiento tópico subsiguiente con la aplicación de antisépticos y antibióticos. También se observan en ocasiones en nuestro medio como complicación de tumores malignos cutáneos (carcinomas basocelulares y escamosos) en personas mayores que no han consultado por dichas lesiones, con la aparición de ulceración y necrosis y miasis secundarias.

Las *miasis forunculosas* están causadas por larvas parásitas obligadas que penetran por vía cutánea después de que el sudor y la transpiración de la piel estimulen su eclosión. Son zoonosis que afectan a diferentes animales. Excepto en algunas especies para las que el hombre se comporta también como un hospedador normal, las larvas no alcanzan su madurez en este. Se distinguen tres tipos de miasis cutáneas, que se describen a continuación.

En nuestro entorno son cada vez más frecuentes los casos observados de turistas que viajan a áreas forestales de América Central y Sudamérica y que regresan de su viaje con una miasis forunculosa por *Dermatobia hominis* (fig. 290-6 A y B). Otra especie presente en África es *Cordylobia anthropophaga*. La penetración de estas larvas da lugar a la aparición de un pequeño nódulo subcutáneo o una pápula pruriginosa, que suele ser muy dolorosa, por lo que deja al paciente insomne durante la noche. Alrededor del extremo del tumor puede presentarse un exudado seroso teñido por las defecaciones de la larva. Acompañada o no de fiebre y de malestar general, la lesión se desarrolla en entre unos días y un par de semanas.

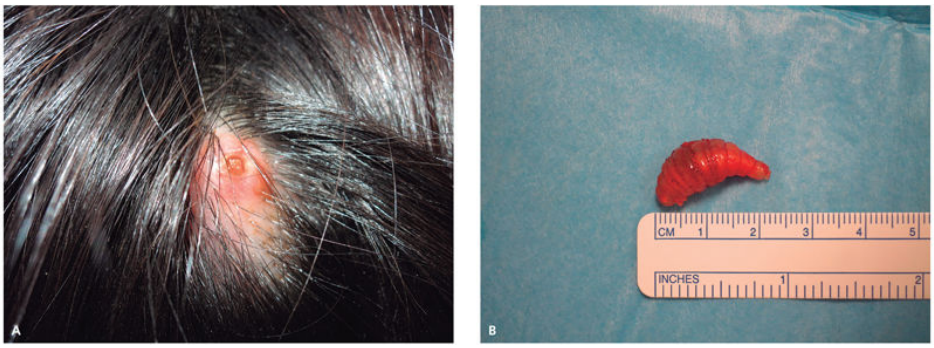


FIGURA 290-6 **A.** Miasis cutánea forunculosa en una mujer que viajó a México. Al cabo de unas semanas de volver del viaje apareció un nódulo eritematoso con un orificio central en el cuero cabelludo. **B.** Se extrajo una larva de la lesión, que fue identificada como *Dermatobia hominis.*

En nuestro entorno se dan casos de *miasis cutáneas* por «tumores» ambulatorios causadas por larvas de *Hypoderma bovis* e *H. lineatum.* Las lesiones se caracterizan por los desplazamientos subcutáneos de las larvas. Suelen resolverse espontáneamente para reaparecer en zonas más o menos alejadas de la inicial, sin que la larva desarrollada quede en la lesión foruncular característica hasta ocurridos dos o tres de estos desplazamientos.

También se presentan las *miasis cutáneas serpiginosas*, causadas por larvas de primer estadio de gasterófilos de los équidos (*Gasterophilus* spp.). Una vez en la dermis de los humanos, las larvas que usualmente no van más allá del primer estadio efectúan una migración transcutánea, con aparición de una lesión superficial, eritematosa y muy pruriginosa, de unos 2-3 mm

de grosor, que avanza según un curso muy tortuoso a razón de pocos centímetros diarios. La lesión puede confundirse con las larvas cutáneas *migrans*.

Diagnóstico, tratamiento y profilaxis

El diagnóstico de las miasis se realiza tras la obtención de las larvas y su observación con la lupa. Para ello es aconsejable remitir la larva a un especialista.

En las miasis intestinales, el diagnóstico puede efectuarse si las larvas observadas en las deposiciones se eliminan vivas y no digeridas. El tratamiento con un purgante salino, o con ivermectina en los casos rebeldes, elimina las larvas que quedan en el tramo digestivo. Las medidas preventivas serán las que eviten, mediante conservación con cubiertas a prueba de moscas, su acceso a los alimentos.

Para confirmar una miasis urinaria, las larvas deben recuperarse durante la micción o después de un cateterismo vesical.

La exploración rinofaríngea o auditiva permite la observación de las larvas y su extracción, previa la aplicación de unas gotas de aceite vegetal con un 15% de cloroformo u otro anestésico idóneo. En las invasiones profundas, la intervención quirúrgica es ineludible.

En las miasis oftálmicas, el diagnóstico se efectúa a través de una exploración ocular. La extracción quirúrgica de las larvas conduce a una recuperación del paciente sin secuelas o a una lesión retiniana irreversible en los casos en que la larva haya producido ya daños de consideración.

En las miasis cutáneas, el diagnóstico se basa en el examen de las lesiones y en la observación de los espiráculos larvarios, no siempre visibles. En las forunculosas debe procederse a la extracción por presión digital a ambos lados de la lesión, cubriendo el ápice con aceite de parafina para interrumpir la respiración de la larva y provocar una protrusión inicial de su abdomen.

En las miasis serpiginosas deben aplicarse unas gotas de aceite mineral sobre el extremo de avance de la lesión y observar las larvas con el empleo de una lupa. Se puede matar la larva mediante crioterapia, y posteriormente extraerla con una aguja sin dificultades. Además, suele ser necesario el uso

tópico de antibacterianos para tratar las infecciones piógenas consecutivas al rascado de las lesiones.

Papel vectorial de los artrópodos

Numerosos grupos de artrópodos están implicados en la vehiculización de agentes infecciosos (virus, bacterias, protozoos o helmintos). En la tabla 290-1 se expone un listado con los principales grupos de agentes transmitidos y sus vectores.

Tabla 290-1

Papel vectorial de los artrópodos

Artrópodos	Grupos y/o especies	Enfermedad	Agente transmitido
Ácaros	Trombicúlidos *(Trombicula akamushi)*	Fiebre fluvial del Japón	*Rickettsia tsutsugamushi*
	Ixódidos (garrapatas)	Fiebre botonosa	*Rickettsia conorii*
		Fiebres manchadas hemorrágicas	Otras rickettsias
		Enfermedad de Lyme	*Borrelia burgdorferi*
		Tularemia	*Francisella tularensis*
		Babesiosis	*Babesia* spp.
	Argásidos (chinchorros)	Fiebre recurrente e hispanomarroquí	*Borrelia hispanica*
Insectos	Triatómicos (chinches alados)	Enfermedad de Chagas	*Trypanosoma cruzi*
	Piojos *(Pediculus h. humanus)*	Tifus exantemático	*Rickettsia prowazekii*
		Fiebre de las trincheras	*Rochalimaea quintana*
		Fiebre recurrente europea o cosmopolita	*Borrelia recurrentis*
	Pulgas *(Xenopsylla cheopis)*	Peste bubónica	*Yersinia pestis*
	Culícidos o mosquitos (*Anopheles*, *Culex*, *Aedes mansonia*, etc.)	Arboviriasis encefalíticas Dengue	Varios virus Virus del dengue
		Fiebre amarilla	Virus de la fiebre amarilla
		Paludismo	*Plasmodium*
		Filariasis linfáticas	*Wuchereria bancrofti*
			Brugia malayi
		Dirofilariasis	*Dirofilaria immitis*
		Otras filariasis	

Artrópodos	**Grupos y/o especies**	**Enfermedad**	**Agente transmitido**
	Flebotómidos (*Phlebotomus* spp. y *Lutzomyia* spp.)	Arbovirosis	Varios virus
		Fiebre de Oroya	*Bartonella bacilliformis*
		Leishmaniasis	*Leishmania* spp.
	Simúlidos (*Simulium* spp.)	Oncocercosis	*Onchocerca volvulus*
	Tabánidos (*Chrysops* spp.)	Loasis	*Loa loa*
	Moscas tsé-tsé (*Glossina* spp.)	Enfermedad del sueño	*Trypanosoma b. gambiense* *Trypanosoma b. rhodesiense*

Bibliografía especial

Chandler DJ, Fuller LC. A Review of Scabies: An Infestation More than Skin Deep. *Dermatology*. 2019;235(2):79–90.

Hakeem MJ, Bhattacharyya DN. Exotic human myasis. *Travel Med Infect Dis*. 2009;7:198–202.

Orion E, Marcos B, Davidovici B, Wolf R. Itch and scratch: scabies and pediculosis. *Clin Dermatol*. 2006;24:168–175.

Salavastru CM, Chosidow O, Boffa MJ, Janier M, Tiplica GS. European guideline for the management of scabies. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(8):1248–1253.

Bibliografía general

Aronson N, Herwaldt BL, Libman M, Pearson R, Lopez-Velez R, Weina P, et al. Diagnosis and Treatment of Leishmaniasis: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society of Tropical Medicine and Hygiene (ASTMH). *Clin Infect Dis*. 2016;63(12):1539–1557.

Boelaert M, Verdonck K, Menten J, Sunyoto T, van Griensven J, Chappuis F, Rijal S, et al. Rapid tests for the diagnosis of visceral leishmaniasis in patients with suspected disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;6:1–119.

Bottieau E, Clerinx J. Human African Trypanosomiasis: Progress and Stagnation. *Infect Dis Clin North Am*. 2019;33(1):61–77.

Brejt JA, Golightly LM. Severe malaria: update on pathophysiology and treatment. *Curr Opin Infect Dis*. 2019;32(5):413–418.

Brito NC, Rabello A, Cota GF. Efficacy of pentavalent antimoniate intralesional infiltration therapy for cutaneous leishmaniasis: A systematic review. *PLoS One*. 2017;12(9): e0184777.

Carrero JC, Reyes-López M, Serrano-Luna J, Shibayama M, Unzueta J, León-Sicairos N, et al. Intestinal amoebiasis: 160 years of its first detection and still remains as a health problem in developing countries. *Int J Med Microbiol*. 2019;151358.

Diro E, Blesson S, Edwards T, Ritmeijer K, Fikre H, Admassu H, et al. A randomized trial of AmBisome monotherapy and AmBisome and miltefosine combination to treat visceral leishmaniasis in HIV co-infected patients in Ethiopia. *PLoS Negl Trop Dis*. 2019;13(1): e0006988.

Fairley JK, King CH. Tapeworms (Cestodes). En: Bennet JE, Dolin R, Blaser MJ, eds. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 9th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020. p. 3463-72.

Gadelha EP, Ramasawmy R, Oliveira BC, Rocha NM, Guerra JO, Silva GA, et al. An open label randomized clinical trial comparing the safety and effectiveness of one, two or three weekly pentamidine isethionate doses (seven milligrams per kilogram) in the treatment of cutaneous leishmaniasis in the Amazon Region. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018;12(10): e0006850.

Garcia LS, Arrowood M, Kokoskin E, Paltridge GP, Pillai DR, Procop GW, et al. Laboratory diagnosis of parasites from the gastrointestinal tract. *Clin Microbiol Rev*. 2018;31:1–81.

Hemphill A, Müller N, Müller J. Comparative Pathobiology of the Intestinal Protozoan Parasites Giardia lamblia, Entamoeba histolytica, and Cryptosporidium parvum. *Pathogens*. 2019;8(3.): pii: E116. doi: 10.3390/pathogens8030116.

Kappagoda S, Singh U, Blackburn BG. Antiparasitic therapy. *Mayo Clin Proc*. 2011;86:561–583.

Krause PJ. Human babesiosis. *Int J Parasitol*. 2019;49(2):165–174.

Król-Turmińska K, Olender A. Human infections caused by free-living amoebae. *Ann Agric Environ Med*. 2017;24(2):254–260.

La Hoz RM, Morris MI. Infectious Diseases Community of Practice of the American Society of Transplantation. Tissue and blood protozoa including toxoplasmosis, Chagas disease, leishmaniasis, Babesia, Acanthamoeba, Balamuthia, and Naegleria in solid organ transplant

recipients- Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant*. 2019;33(9): e13546.

Maguire JH. Trematodes (Schistosomes and Liver, Intestinal, and Lung Flukes). En: Bennet JE, Dolin R, Blaser MJ, eds. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 9th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020. p. 3451-62.

Mejia R, Weatherhead J, Hotez PJ. Intestinal Nematodes (Roundworms). En: Bennet JE, Dolin R, Blaser MJ, eds. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 9th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020. p. 3436-42.

Monge-Maillo B, Norman FF, Cruz I, Alvar J, Lopez-Velez R. Visceral leishmaniasis and HIV coinfection in the Mediterranean region. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8:e3021.

Organización Panamericana de la Salud 2018. Guía para el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad de Chagas Washington, DC. 2018. Disponible en: http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/49653/9789275320433_spa.pdf?sequence=9&isAllowed=y (Acceso el 21 de diciembre de 2019.)

Robert-Gangneux F, Dardé ML. Epidemiology of and diagnostic strategies for toxoplasmosis. *Clin Microbiol Rev*. 2012;25(2):264–296.

Robert-Gangneux F, Meroni V, Dupont D, Botterel F, Garcia JM, Brenier-Pinchart MP, et al. Toxoplasmosis in Transplant Recipients, Europe, 2010-2014. *Emerg Infect Dis*. 2018;24(8):1497–1504.

Romero GA, Costa DL, Costa CH, de Almeida RP, de Melo EV, de Carvalho SF, et al. Collaborative LV Brasil Group. Efficacy and safety of available treatments for visceral leishmaniasis in Brazil: A multicenter, randomized, open label trial. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017;11(6): e0005706.

Salavastru CM, Chosidow O, Boffa MJ, Janier M, Tiplica GS. European guideline for the management of scabies. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(8):1248–1253.

Schijman AG, Bisio M, Orellana L, Sued M, Duffy T, Mejia AM, et al. International study to Evaluate PCR Methods for Detection of Trypanosoma cruzi DNA in Blood Samples from Chagas Diseases Patients. *PLoS Negl Trop Dis*. 2011;5:e931.

Simonsen PE, Fischer PU, Hoerauf A, Weil GJ. The Filariases. En: Farrar J, Hotez PJ, Junghanss T, Kang G, Lalloo D, White NJ, eds. Manson's Tropical Diseases, 23rd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2014. p. 737-65.

Sundar S, Chakravarty J, Agarwal D, Rai M, Murray HW. Single-dose liposomal amphotericin B for visceral leishmaniasis in India. *N Engl J Med*. 2010;362:504–512.

Vidal JE. HIV-Related Cerebral Toxoplasmosis Revisited: Current Concepts and Controversies of an Old Disease. *J Int Assoc Provid AIDS Care*. 2019;18: 2325958219867315.

World Health Organization. 2015 Guidelines for Treatment of Malaria. 3rd ed. Geneva: World Health Organization; 2015. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/162441/1/9789241549127_eng.pdf?ua=1 (Acceso el 21 de diciembre de 2019.)

World Health Organization Regional Office for Europe. Manual on case management and surveillance of the leishmaniases in the WHO European Region. Copenhagen, Denmark: World Health Organization; 2017. Disponible en: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0006/341970/MANUAL-ON-CASE-MANAGEMENT_FINAL_with-cover-and-ISBN.pdf?ua=1 (Acceso el 21 de diciembre de 2019.)

PARTE IV

Infecciones causadas por virus

J. M.ª Miró Meda

J. Ambrosioni Czyrko
J. R. Arribas López
J. Barberán López
M. Bodro Marimont
P. Cahn
C. Cervera Álvarez
M. Crespo Casal
J. E. Echevarría Mayo
J. M.ª Eiros Bouza
C. Fortuny Guasch
J. M.ª Gatell Artigas
H. Gómez Dantés
M. Gurguí Ferrer
J. Mallolas Masferrer
F. Marco Reverté
M.ª Á. Marcos Maeso
M. J. Martínez Yoldi
J. M.ª Miró Meda
M.ª A. Moreno Camacho
R. Ortiz de Lejarazu Leonardo
J. L. Pérez Sáenz
M.ª J. Pinazo Delgado
T. Pumarola Suñé
C. Rodrigo Gonzalo de Liria
M. Torres Hortal
A. Trilla García

Capítulo 291: Infecciones víricas

Capítulo 292: Infecciones causadas por papilomavirus y poliomavirus

Capítulo 293: Infecciones causadas por adenovirus

Capítulo 294: Infecciones causadas por los virus del herpes simple y de la varicela-zóster

Capítulo 295: Infecciones causadas por el citomegalovirus y los virus del herpes humano de tipos 6, 7 y 8

Capítulo 296: Infecciones causadas por el virus de Epstein-Barr

Capítulo 297: Infecciones causadas por poxvirus

Capítulo 298: Infecciones causadas por parvovirus

Capítulo 299: Poliomielitis y otras infecciones causadas por enterovirus

Capítulo 300: Gastroenteritis víricas

Capítulo 301: Gripe

Capítulo 302: Otras viriasis respiratorias

Capítulo 303: Sarampión, rubéola y otras viriasis exantemáticas

Capítulo 304: Parotiditis

Capítulo 305: Infecciones víricas emergentes: fiebre amarilla, dengue, chikungunya, zika, fiebre hemorrágica de Crimea-Congo, enfermedad por el virus del Ébola y otras virosis. Rabia

Capítulo 306: Infecciones causadas por los virus de la inmunodeficiencia humana de tipos 1 y 2

Capítulo 307: Infección por otros retrovirus humanos: virus linfotrópicos de células T de tipos 1, 2, 3 y 4

291

Infecciones víricas

T. Pumarola Suñé

J. Mallolas Masferrer

Concepto

Los virus se pueden definir como un grupo único de agentes infecciosos de estructura subcelular, que se distinguen de otros microorganismos: a) por su reducido tamaño (20-400 nm), que les permite atravesar los filtros bacteriológicos; b) por ser parásitos intracelulares estrictos, y c) por estar constituidos por un único tipo de ácido nucleico, DNA o RNA, rodeado por una cubierta proteica o cápside formado por subunidades idénticas o capsómeros susceptibles de adoptar una simetría icosaédrica o helicoidal. El conjunto de ácido nucleico y cápside es el denominado *nucleocápside* o *core* del virus, que, a su vez, puede estar recubierto por una envoltura lipídica de origen celular: son los denominados *virus con envoltura.*

Para su multiplicación, los virus dependen de la célula del hospedador, que les suministra no sólo las sustancias básicas, sino también la energía y la mayoría de los sistemas enzimáticos necesarios para la síntesis de sus propios constituyentes. Así, los virus no se multiplican por división directa, sino por un mecanismo de replicación, en virtud del cual su ácido nucleico orienta el metabolismo de la célula hacia la formación de los diversos componentes del virus, que se sintetizan de forma independiente y sólo al final del ciclo se integran para dar lugar al virión completo.

Ciclo biológico

En el ciclo biológico de los virus se pueden diferenciar cuatro fases: infección, síntesis, maduración y liberación.

Fase de infección

En esta fase, el ácido nucleico vírico debe llegar a los lugares de biosíntesis de la célula. La partícula vírica, una vez adherida a la superficie celular, penetra en el interior del citoplasma, normalmente por un mecanismo de fusión de membranas en los virus con envoltura o por endocitosis en los virus que no la poseen. La última etapa de la infección consiste en la descapsidación intracitoplasmática del ácido nucleico que, tras ser liberado de la cápside, se dirige a los lugares de biosíntesis celular, donde inicia la fase de síntesis.

Fases de síntesis y maduración

La fase de síntesis difiere según el tipo de virus y, más concretamente, depende del tipo de ácido nucleico. Durante esta fase, se deberán crear copias del ácido nucleico y sintetizar las proteínas no estructurales, necesarias para regular la síntesis de los diferentes componentes del virus y las estructurales, que formarán parte de la estructura de la partícula vírica. En los virus con RNA de polaridad positiva este actuará como RNAm, mientras que los virus con RNA de polaridad negativa deberán ser portadores, en el interior de la partícula vírica, de la correspondiente RNA-polimerasa dependiente de RNA. Un caso especial es el de los retrovirus, virus de RNA de cadena única que deben integrarse en el DNA celular como paso imprescindible para su posterior replicación. Lo consiguen mediante un enzima único en biología, que se encuentra preformado en el interior de la partícula vírica, denominado *transcriptasa inversa* y que presenta la propiedad de retrotranscribir el RNA vírico en DNA bicatenario. Un hecho importante destacable en los virus RNA es la ausencia, en las RNA-polimerasas víricas dependientes de RNA, de mecanismos de

corrección de errores durante la replicación del genoma, lo que llevará a la rápida acumulación de mutaciones que influirá definitivamente en su capacidad evolutiva, especialmente cuando se enfrentan a ambientes adversos como las presiones inmunológicas y farmacológicas.

Los virus DNA, al replicarse generalmente en el núcleo celular, suelen utilizar las polimerasas celulares. Determinados virus DNA podrán mantenerse en estado de latencia en el interior de la célula infectada.

Una vez sintetizados los RNAm, la traducción tiene lugar en el citoplasma mediante los ribosomas celulares. La fase de maduración implica la asociación del ácido nucleico replicado con las proteínas de la cápside sintetizadas *de novo* y da lugar a la nucleocápside vírica. Este proceso se producirá en el citoplasma o en el núcleo celular, según las diferentes familias de virus.

Fase de liberación

La salida de las partículas víricas ya formadas puede efectuarse por lisis celular (virus sin envoltura), en que se libera una gran cantidad de virus maduros con capacidad infectiva, o por un mecanismo que permite la viabilidad de la célula infectada cuando las nucleocápsides sintetizadas salen, por un proceso de gemación (virus con envoltura), a través de la membrana citoplasmática o nuclear, según el lugar de replicación. En este momento, adquieren su característica envoltura de origen celular a la que, durante la fase de síntesis, migraron las glucoproteínas víricas de superficie. La presencia de estas moléculas víricas en la superficie celular durante el ciclo de replicación constituye un factor importante en el desarrollo de la respuesta inmunitaria frente a las infecciones por virus con envoltura, al modificar antigénicamente la célula infectada.

Patogenia

La *patogenia*, como término, se refiere frecuentemente a la inducción de enfermedad por un virus y no al proceso de infección *per se*. Sin embargo, la infección vírica no siempre se traduce en la aparición de un cuadro clínico. Es más útil considerar la patogenia de la infección con independencia de la inducción de una enfermedad más o menos grave. La acción patógena de los virus depende de factores relativos al virus y al paciente, que condicionan su capacidad de penetración, multiplicación e invasión del organismo, con interferencia de los mecanismos naturales de defensa y, en último término, de su capacidad lesional sobre las células y los tejidos.

La estrategia vírica de entrada dependerá tanto de factores de patogenicidad propios del virus como de las vías de eliminación en el paciente previamente infectado. Existen seis puertas de entrada para los virus. Cinco de ellas son superficies epiteliales: piel, conjuntiva y los tractos respiratorio, gastrointestinal y genitourinario. La sexta es una interfase única entre la madre y el feto en desarrollo.

El primer paso consiste en la exposición de un hospedador predispuesto a un virus infeccioso que puede hallarse en secreciones respiratorias o en aerosoles, alimentos, aguas y objetos contaminados, y en secreciones biológicas y tejidos (saliva, orina, semen o secreción vaginal). La exposición implica generalmente un mecanismo de penetración activa como consecuencia de la infección de las células susceptibles del epitelio cutáneo mucoso, en la puerta de entrada del organismo.

Una vez producida la infección en la puerta de entrada, según el tipo de virus, este podrá causar enfermedad sólo localmente, sin la posterior invasión del organismo, como sucede con los virus de la gripe en la mucosa respiratoria, los rotavirus en la mucosa gastrointestinal o los virus del papiloma en la mucosa urogenital, o ser responsable de lesión en áreas distintas a la puerta de entrada, como en los enterovirus (entrada gastrointestinal y enfermedad en el sistema nervioso central) o en el virus de la varicela-zóster (entrada respiratoria e infección generalizada con manifestaciones cutáneas). Estos últimos deberán invadir el organismo, tras

un período de replicación primaria en las células del epitelio cutáneo mucoso. Para ello, deben ser capaces de interferir en los mecanismos naturales de defensa innatos y adaptativos, ya sean humorales o celulares.

Según la puerta de entrada y los tejidos diana, las principales vías de difusión para invadir el organismo son: a) vía nerviosa (virus de la rabia, herpes simple o varicela-zóster); b) vía linfática (HIV), y c) vía hemática, ya sea asociados a elementos celulares, como polimorfo nucleares y monocitos (citomegalovirus [CMV]), o libres en el plasma (enterovirus). La virulencia vírica dependerá de la capacidad del virus en completar con éxito las diferentes etapas del proceso infeccioso para finalmente provocar una lesión. De hecho, los factores de patogenicidad vírica constituyen hoy en día una de las áreas de investigación más importantes en virología, como base para el desarrollo de futuras estrategias de prevención y tratamiento.

La consecuencia final de la expresión de la virulencia vírica es la lesión celular e hística o efecto citopático, que dependerá de las características propias de cada familia de virus. A grandes rasgos, existen cuatro tipos diferentes de actividad lesiva en las infecciones víricas: a) lisis celular a consecuencia del ciclo biológico vírico; b) mecanismo inmunopatológico mediado por linfocitos T citotóxicos frente a antígenos celulares, bien porque sean semejantes a los víricos, bien porque hayan sido modificados por el propio virus, o frente a antígenos víricos que se expresan en la superficie celular, o sencillamente por darse una respuesta inmunitaria excesiva; c) alteración del funcionalismo celular, y d) transformación celular (virus oncógenos). Adicionalmente, los virus pueden ser causa de lesión de forma indirecta al hacer que el paciente esté predispuesto a infecciones secundarias, como en la neumonía por *Streptococcus pneumoniae* tras la infección vírica respiratoria. Otros virus inducen inmunodepresión, lo que favorece la aparición de infecciones oportunistas; así sucede con la infección por el HIV.

La mayoría de los virus, como los de la rubéola, la parotiditis o la gripe, en sus estadios extracelulares, son controlados por la acción de los anticuerpos y la fagocitosis por neutrófilos y, en su localización intracelular, por el interferón y la actividad citocida de los linfocitos T CD8; de este modo, son siempre erradicados del organismo. Este patrón de infección aguda suele asociarse al desarrollo de inmunidad esterilizante y protectora a

la reinfección. Muchos de los virus para los cuales existe vacuna se encuadran en esta categoría.

Sin embargo, algunos pueden persistir indefinidamente tras la primoinfección, de modo quiescente, integrados en el genoma celular o como episomas en el citoplasma (virus del herpes simple 1 y 2, de la varicela-zóster, CMV, de Epstein-Barr, VHB y VHC, virus del papiloma y HIV, entre otros). Algunos de estos virus experimentan una replicación intermitente que comporta reactivaciones de la enfermedad, y otros pueden replicarse permanentemente, lo que conlleva una progresión continua del proceso patológico. Es el denominado *fenómeno de persistencia.* Uno de los aspectos más importantes en la patogenia de los virus es su gran capacidad evolutiva. La evolución vírica, tanto en el paciente infectado como en los ciclos de transmisión entre hospedadores, se rige por principios darwinianos. Los virus varían genéticamente, sobre todo, por mecanismos de mutación (el más importante), recombinación y reagrupamiento genético.

Diagnóstico

La relevancia de la virología en la práctica clínica es cada vez mayor, en gran parte debido al gran número de antivirales que se hallan aprobados para su uso clínico. Como la gravedad de las infecciones víricas agudas depende, principalmente, de su carga vírica en el organismo, el diagnóstico debe realizarse con la mayor rapidez. Para las infecciones víricas crónicas como la hepatitis C o la infección por el HIV, la determinación basal del genotipo y/o de la carga vírica ayuda a la toma de decisiones con respecto a la duración y al riesgo/beneficio del tratamiento antivírico. Adicionalmente, la detección de cepas resistentes al tratamiento es un área en rápido crecimiento.

Las funciones del virólogo clínico no deben limitarse a la realización e interpretación rápida, específica y sensible del diagnóstico de la infección vírica, sino que deben aportar también una información comprensiva y relevante para la salud pública en cuanto al control de las infecciones víricas de la comunidad y de la aparición y distribución de virus emergentes.

Durante las últimas décadas, la especialidad ha recibido un influjo positivo del desarrollo de la inmunobiología y de la biología molecular que se ha traducido en la incorporación de nuevas técnicas diagnósticas, particularmente de amplificación y secuenciación de ácidos nucleicos, que permiten un diagnóstico más rápido y sensible de los procesos infecciosos. Muchas de estas técnicas son automatizables, lo que permite mejorar los complejos flujos de trabajo de la virología.

Los principales retos diagnósticos de la virología se asocian a las resistencias a los antivíricos, la detección de poblaciones minoritarias en la infección vírica persistente, los marcadores moleculares de evolución de los virus en la población, y los virus emergentes y reemergentes. En los últimos 30 años, se ha descrito un número importante de nuevos virus patógenos para el ser humano, algunos con un impacto epidemiológico extraordinario: HIV-1, HIV-2, HTLV-1, HTLV-2, VHC, virus del herpes humano 8, parvovirus B19, nuevos Hantavirus, virus del SARS, virus Nipah o

diferentes arbovirus como los virus del Zika, del dengue o del chikungunya, entre otros.

La muestra clínica ha de ser representativa del foco de infección en estudio y debe recogerse en unas condiciones que garanticen su calidad y, si es posible, antes de iniciar el tratamiento. No debe olvidarse que los virus son intracelulares estrictos, por lo que la celularidad de la muestra determinará la calidad diagnóstica. Las muestras procedentes de territorios estériles, como la sangre, se recogerán en condiciones de asepsia para no contaminarlas. En las que proceden de territorios estériles pero que durante su obtención atraviesan territorios colonizados por flora comensal, como la orina o el esputo, deberá reducirse al mínimo su contaminación. Finalmente, las muestras procedentes de territorios colonizados, como las heces, no tienen requerimientos especiales durante su obtención. Las muestras como líquidos biológicos, aspirados, lavados y heces deben transportarse en contenedores estériles vacíos, y las que puedan sufrir un proceso de secado (escobillones, biopsias, necropsias) se transportarán en tubos que contengan entre 1 y 3 mL de medio específico estéril de transporte de virus. El transporte no debe demorarse más de 2 h; en caso contrario, la muestra debe conservarse refrigerada (4 °C) sin que se congele.

La sangre es un tipo de muestra que merece una consideración diferente. Cuando el objetivo es aislar o detectar un virus en sangre, la muestra ideal suele ser la sangre total en un tubo de 5 mL que contenga EDTA o citrato sódico como anticoagulante. No deberían utilizarse tubos con heparina, potente inhibidor de las polimerasas empleadas en las reacciones de amplificación de ácidos nucleicos. Posteriormente, el virólogo clínico optará entre utilizar plasma o fracción celular para diagnóstico. Un aspecto importante es que la sangre total es altamente tóxica para la partícula vírica en general, y para los ácidos nucleicos en particular. Así, si deben producirse demoras superiores a 6 h es imprescindible que el plasma sea obtenido por centrifugación y se conserve a 4 °C hasta su transporte, o congelado a –20 °C, si la demora es superior a 48 h. No debe olvidarse que los ciclos repetidos de congelación-descongelación alteran drásticamente la calidad de la muestra. Las técnicas moleculares también pueden realizarse en suero en lugar de en plasma; sin embargo, el coágulo puede retener un número importante de partículas víricas, con lo que la sensibilidad de la técnica es menor.

En el caso de la obtención de sangre para las técnicas de diagnóstico serológico o de detección de antígeno, la muestra ideal será la sangre total en un tubo de 5-10 mL (según el número de marcadores que deban realizarse) sin anticoagulante. El transporte debe ser inmediato, aunque en caso de demora la muestra debe conservarse a temperatura ambiente (a 4 °C la sangre total se hemoliza y provoca falsos positivos en las técnicas serológicas), o bien debe centrifugarse, para obtener el suero y conservarlo a 4 °C hasta su transporte, o congelarlo a –20 °C, si la demora es superior a 48 h. La mayoría de las técnicas serológicas y de detección de antígeno también pueden realizarse en plasma, pero el suero suele ser una muestra que resulta en una menor proporción de problemas de especificidad.

El diagnóstico de las infecciones víricas se basa en la observación, el aislamiento y la detección del agente causal, o bien en la demostración de una respuesta inmunitaria humoral específica (diagnóstico serológico).

Observación

La observación de los virus se realiza a través del microscopio electrónico, que no está disponible en los laboratorios de virología clínica. Sin embargo, es la única metodología que permite enfrentarse a la muestra clínica con total libertad conceptual, es decir, sin que la observación se someta a las restricciones propias de los anticuerpos monoclonales o las sondas específicas. Por ello, conserva gran interés, especialmente frente a los nuevos patógenos. Así ocurrió en la epidemia de SARS del año 2003, en la que fue la microscopia electrónica la que permitió observar, en las muestras respiratorias de los pacientes, una partícula vírica morfológicamente compatible con un coronavirus que no había sido detectada por el resto de metodologías al tratarse de un coronavirus nuevo.

Aislamiento

El aislamiento de virus se lleva a cabo en cultivos celulares que tienen diferentes orígenes y capacidades de propagación. La complejidad del manejo y el mantenimiento del cultivo celular, tanto en términos de personal como de equipos, limita su uso a laboratorios especializados o de referencia. Las técnicas de aislamiento han perdido protagonismo en el

diagnóstico clínico de los pacientes debido a su baja sensibilidad en relación con las técnicas moleculares (no todos los virus pueden ser aislados en cultivo celular) y a su prolongado tiempo de generación de resultados, en ocasiones de semanas. No obstante, el aislamiento debe mantenerse como una técnica de referencia para los estudios de vigilancia virológica y caracterización de los virus circulantes en la población, para la determinación de resistencias fenotípicas con el fin de entender mejor las genotípicas, para la detección de nuevos virus, como ha ocurrido recientemente en el caso del metaneumovirus humano, y para solventar problemas conceptuales que actualmente plantean las nuevas técnicas de biología molecular, incapaces de diferenciar entre virus activo e inactivo en las muestras biológicas. Este debate continúa siendo de gran interés, por ejemplo, en el diagnóstico de la infección vírica respiratoria.

Detección

El desarrollo de técnicas de detección de antígenos y la comercialización y automatización de técnicas de amplificación de ácidos nucleicos ha supuesto un cambio muy importante en el laboratorio de virología. La detección de antígenos es una técnica rápida, aunque en muchas ocasiones carece de la sensibilidad suficiente, sobre todo, al compararla con las técnicas moleculares que, además, también han evolucionado hacia una enorme simplificación y rapidez. De hecho, las técnicas de detección de antígeno se hallan limitadas a situaciones en las que la biología molecular no ha demostrado ser superior (rotavirus y adenovirus 40,41 en heces, virus respiratorio sincitial en aspirado nasofaríngeo y antígeno de superficie del VHB en suero).

Actualmente, las técnicas de biología molecular son las principales protagonistas en el diagnóstico virológico. A ello contribuye su elevada sensibilidad, así como la posibilidad creciente de automatización. Además, permiten la cuantificación de ácidos nucleicos con las nuevas técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) a tiempo real, lo que hace posible el establecimiento de marcadores pronósticos y de eficacia terapéutica en la infección vírica persistente. Asimismo, la PCR en tiempo real permite generar resultados en 3 h y reducir al mínimo los riesgos de contaminación. Sus principales inconvenientes son: a) su elevado coste (la

cuantificación de ácidos nucleicos de los virus HIV, VHC y CMV representa el 60% del presupuesto anual de un laboratorio de microbiología y parasitología clínica); b) el hecho de que sólo se hayan estandarizado y automatizado las técnicas de mayor volumen, de modo que para las restantes se debe recurrir a procedimientos de desarrollo casero con niveles de sensibilidad y especificidad muy heterogéneos y que impiden la comparación de resultados obtenidos por diferentes laboratorios; c) que, a igualdad de reactivo, el proceso de extracción de ácidos nucleicos de la muestra tiene aún una repercusión decisiva sobre la calidad del resultado final, y d) la imposibilidad de diferenciar entre virus viable en replicación activa y virus inactivo.

Finalmente, las técnicas de secuenciación de ácidos nucleicos se han impuesto recientemente en los laboratorios de virología clínica, para el tipado, la detección de mutaciones de resistencia a los antivíricos, factores de patogenicidad y marcadores genéticos de evolución. En un futuro próximo, se utilizarán técnicas de secuenciación masiva en la rutina diaria para la detección de variantes víricas minoritarias en un mismo paciente que puedan comprometer la evolución y progresión de las infecciones víricas persistentes. En este sentido, las nuevas técnicas de secuenciación, que permiten la secuenciación completa del genoma vírico en pocas horas y a un coste razonable, serán un aspecto clave en el diagnóstico y caracterización vírica a medio plazo, una vez solucionados los problemas de la interpretación de la gran cantidad de datos que generan a través de la bioinformática y la creación de bases de datos compartidas a escala nacional e internacional.

Diagnóstico serológico

Los métodos serológicos constituyen una técnica de diagnóstico indirecto de gran utilidad en la práctica clínica. Pretenden determinar la presencia o ausencia de anticuerpos específicos frente a un microorganismo. La capacidad de las técnicas serológicas depende de que el microorganismo despierte una respuesta inmunitaria duradera. Estos métodos se pueden utilizar con varias finalidades, como estudios de prevalencia de una determinada infección en una comunidad, estudio del estado inmunitario de

un paciente previa vacunación o posvacunación, o diagnóstico de infección aguda o activa.

La respuesta inmunitaria convencional se inicia con la producción de inmunoglobulinas de tipo IgM o IgA, que generalmente es de corta duración. Posteriormente, aparecerán anticuerpos de tipo IgG. Se habla de «seroconversión» cuando se observa ausencia de anticuerpos en una muestra de suero obtenida en la fase aguda de la infección y presencia de los mismos en una muestra de suero obtenida en la fase de convalecencia. Por extensión, también se usa este término cuando se detecta un incremento significativo de anticuerpos específicos entre ambas muestras. La seroconversión es diagnóstica, aunque este diagnóstico se consigue a las 2-3 semanas, cuando ambas muestras se procesan en paralelo. Por ello, para el diagnóstico serológico de la infección en la fase aguda se determina la presencia de anticuerpos específicos de la clase IgM. Especialmente en los recién nacidos, la detección de IgM indica infección activa, ya que estas inmunoglobulinas no pueden atravesar la barrera placentaria. Para algunos microorganismos, se sabe que las IgM pueden persistir, o en otros casos reaparecer, por lo que su presencia no siempre es sinónima de infección aguda. Para intentar obviar este problema, se realizan las denominadas *técnicas de avidez de IgG.* Estas se basan en el hecho de que las IgG sintetizadas al principio de la reacción inmunológica presentan una afinidad menor por el antígeno que las sintetizadas cuando ya se ha establecido toda la respuesta inmunitaria humoral. Así, una alta afinidad se correlaciona bien con infección antigua.

Las técnicas serológicas no suelen ser de ayuda en el paciente inmunodeprimido y en el diagnóstico de las reinfecciones y/o reactivaciones de virus latentes.

Automatización

La influencia de las nuevas tecnologías en la microbiología moderna está relacionada directamente con su automatización, auténtico motor de cambio. La automatización ha avanzado rápidamente a medida que se han sucedido nuevos avances tecnológicos en las metodologías, la robótica y los sistemas informáticos, debido, principalmente, al incremento en la demanda, por parte de los profesionales de los laboratorios, de procesos

analíticos que permitieran una mayor productividad, con mantenimiento o mejora de los niveles de calidad, pero a un menor coste. La automatización ha ayudado a controlar y guiar el flujo de trabajo y los resultados en un proceso más reproducible y con una menor interacción directa, que ha contribuido significativamente a una reducción de los costes en el laboratorio. Inicialmente, fue la serología, pero hoy en día la automatización ha llegado a las técnicas de biología molecular y al resto de las técnicas usadas en microbiología.

La automatización de la microbiología ha sido una consecuencia lógica de la creciente complejidad de los laboratorios de microbiología clínica en los últimos años, derivado de: a) el incremento significativo en el número de muestras y marcadores; b) la necesidad de desarrollar nuevas técnicas de diagnóstico, especialmente de biología molecular; c) las limitaciones presupuestarias y en personal, y d) una mayor exigencia por parte de la clínica en la disminución del tiempo de generación de resultados. En este sentido, la automatización de la microbiología constituye un elemento organizador de primer orden.

Sin embargo, estos desarrollos no han conducido a un cambio significativo de la microbiología clínica en sí. A diferencia de otras disciplinas de laboratorio, la capacidad de alcanzar un resultado correcto y clínicamente relevante se basa en criterios muchas veces subjetivos directamente relacionados con el carácter eminentemente interpretativo y no multiparamétrico de la microbiología clínica, basados en un profundo conocimiento de los microorganismos y en su interacción con el organismo humano, de la patología infecciosa y de los problemas clínicos. Estos aspectos son imprescindibles para determinar las muestras que se obtendrán y su procesamiento, las técnicas utilizadas, la evaluación clínica de los resultados y, finalmente, la orientación terapéutica. En otras palabras, el oficio del microbiólogo clínico no se ha modificado por la introducción de los progresos tecnológicos y la automatización, por lo que, más que nunca, es necesaria una interpretación cualificada de los resultados.

Por otro lado, existe el peligro de que las muestras pasen de representar a un paciente a ser exclusivamente un número. Entonces se pierde la posibilidad de realizar estudios retrospectivos, estudiar la concordancia entre diferentes técnicas, tratar de relacionar un síndrome determinado con un agente infeccioso, realizar estudios de prevalencia, relacionar diversas

enfermedades entre sí, controlar la evolución de los resultados de un mismo paciente en el tiempo, eliminar la realización de pruebas innecesarias, indicar la prueba más idónea, establecer una estrecha relación con el clínico responsable del paciente, etc. Todos estos factores limitan extraordinariamente la calidad del diagnóstico microbiológico.

Tratamiento

Clásicamente, las medidas en salud pública y la vacunación han sido las únicas herramientas de control de la infección vírica. Estas medidas han conseguido, o están a punto de conseguir, la erradicación de enfermedades como la viruela, el sarampión o la poliomielitis. En otras enfermedades víricas, como la infección por el HIV o VHC, por el momento no se ha logrado su prevención mediante vacunación. La necesidad de fármacos antivíricos eficaces también se pone de manifiesto por la ausencia de vacunas contra la mayoría de los virus respiratorios, los virus del grupo herpes o los arbovirus y virus causantes de fiebres hemorrágicas. Adicionalmente, pese a la existencia de vacunas frente al VHB o los virus de la gripe, su utilización no ha conseguido eliminar la necesidad de disponer de una terapia eficaz.

En las últimas cuatro décadas, el desarrollo de fármacos antivíricos también ha demostrado ser decisivo en la disminución de las complicaciones y de la mortalidad de las infecciones víricas, como en la infección por CMV en el paciente trasplantado o en la cronificación de la infección por el HIV. Probablemente, el principal logro en el desarrollo de antivíricos ha sido la obtención de fármacos con capacidad de curación de la infección crónica por el virus de la hepatitis C.

Los agentes antivíricos son fármacos que se caracterizan porque, a diferencia de los viricidas que actúan sobre la partícula vírica extracelular, basan su acción en la inhibición de procesos propios del ciclo biológico vírico, siendo las principales dianas el bloqueo del receptor celular y la inhibición de: la fusión de membranas en la fase de penetración, la decapsidación, la síntesis de ácidos nucleicos víricos, las proteasas víricas, la integración en el DNA celular y de la liberación de las partículas víricas.

El desarrollo de agentes antivíricos ha sido lento, tardío y escaso, especialmente en comparación con los antibióticos. La mayoría de los fármacos antivíricos disponibles para su utilización clínica lo son frente a la infección vírica persistente y prevalente en los países desarrollados. En estos procesos: a) la respuesta inmunitaria ha demostrado su ineficacia; b) no siempre es necesaria la precocidad en la instauración del tratamiento, y

c) los tratamientos son prolongados. Sin embargo, en este tipo de tratamientos, la toxicidad y el rápido desarrollo de resistencias serán los principales problemas a considerar. En estos casos, es necesario complementar el tratamiento con medidas encaminadas a potenciar la respuesta inmunitaria neutralizante. En resumen, el desarrollo de fármacos antivíricos se basa en las relaciones y equilibrios existentes entre utilización, beneficio, coste y toxicidad. En los años sesenta del siglo XX se reconoció por primera vez la existencia de aislados víricos portadores de mutaciones de resistencia a los antivíricos: poxvirus a tiosemicarbazona, virus de la gripe A a amantadina y virus del herpes simple de tipo 1 (VHS-1) a yododesoxiuridina. La probabilidad de aparición de mutantes víricos resistentes se basa en cuatro grandes aspectos: a) la frecuencia de mutación; b) la capacidad intrínseca de mutación de la diana vírica; c) la presión farmacológica selectiva, y d) el nivel de replicación vírica.

La frecuencia de mutación de los virus RNA es muy elevada debido a la ausencia de mecanismos de corrección durante la replicación genómica. Así, el HIV que no posee mecanismos correctores para su actividad transcriptasa inversa posee una tasa de error de 10^{24}-10^{25} por nucleótido y ciclo de replicación que, asociado a una producción diaria de 10^{9} viriones y un tamaño del genoma de 10.000 nucleótidos, garantiza la existencia previa de prácticamente cualquier mutación. De esta forma, en la actualidad se han detectado mutaciones de resistencia a todas las familias de fármacos antirretrovirales (FARV) en pacientes que no han recibido tratamiento antivírico previo. Por el contrario, la frecuencia de mutación de los virus del herpes es menor debido a la fidelidad de las DNA-polimerasas y a la existencia de mecanismos de corrección.

La capacidad intrínseca de mutación de la diana vírica tiene una elevada influencia en la probabilidad de generar mutantes resistentes. La resistencia del virus del herpes simple al aciclovir suele producirse por mutaciones en la timidín-cinasa en lugar de en la DNA-polimerasa. Lo mismo ocurre con la resistencia del CMV al ganciclovir entre el UL97 y la DNA-polimerasa. Estas observaciones pueden explicarse por una menor plasticidad de las DNA-polimerasas con respecto de las cinasas en el ciclo de replicación vírica.

La presión farmacológica selectiva mantenida sobre un virus en replicación favorece la aparición de mutantes resistentes, de tal forma que dosis elevadas del antivírico tenderán a seleccionar resistencias más rápidamente que dosis menores, siempre y cuando estas sean subinhibidoras y, por tanto, exista replicación vírica. Así, el principal objetivo de la terapia antivírica será identificar las pautas terapéuticas que neutralicen completamente la replicación vírica. En la infección por el HIV, mientras la replicación vírica plasmática se mantiene indetectable, no se detecta la aparición de resistencias y se limita la progresión de la enfermedad. La compartimentalización de determinadas infecciones víricas puede tener repercusiones importantes a largo plazo sobre el tratamiento. Cuando las concentraciones alcanzadas por los diferentes fármacos en determinados reservorios del virus (tejido linfático, sistema nervioso central y aparato genital) son subóptimas, la replicación vírica continua en estas áreas puede ser causa de la aparición de virus resistentes. Así, subpoblaciones sensibles, parcialmente resistentes y resistentes podrían llegar a coexistir simultáneamente en sangre y en diferentes compartimentos del organismo humano. En el caso del CMV se desconoce, por ejemplo, si los virus que provocan retinitis poseen un nivel de sensibilidad idéntico a los aislados estudiados, en el mismo paciente, a partir de sangre periférica u orina.

El nivel de replicación vírica es un factor importante en el desarrollo de resistencias, especialmente para virus con una elevada cinética de replicación y de recambio vírico. Así sucede, especialmente, en las infecciones crónicas por el HIV y por el VHB y el VHC. La probabilidad de resistencia a los FARV aumenta a medida que disminuyen los linfocitos $CD4^+$, al ser causa de un incremento de la replicación vírica. La resistencia del VHS-1 al aciclovir o de los virus de la gripe A al oseltamivir se produce con mayor frecuencia en los pacientes inmunodeprimidos, al presentar niveles de replicación mayores y más prolongados. Adicionalmente, los niveles de replicación elevados aumentan la probabilidad de la acumulación de mutaciones de resistencia en ausencia de tratamiento, un hecho especialmente válido para los virus RNA que poseen una elevada variabilidad genética, como ya se ha comentado.

Además de la resistencia farmacológica, otros factores pueden contribuir al fracaso de la terapia antivírica: falta de cumplimiento, potencia

farmacológica limitada, farmacocinética subóptima, activación farmacológica intracelular deficiente (análogos de nucleósidos), deterioro inmunológico progresivo o sobreexpresión de bombas intracelulares de expulsión. Las variantes resistentes pueden aparecer como resultado de cualquiera de los factores anteriores, pero la resistencia farmacológica no es un requisito necesario para la existencia de fracaso terapéutico. Este hecho ha motivado que durante muchos años haya sido objeto de estudio hasta qué punto la resistencia era causa de fracaso terapéutico o simplemente una consecuencia de la progresión de la infección y de la replicación vírica continua. El desarrollo de métodos de cuantificación del nivel de replicación vírica ha permitido establecer la relación directa entre la aparición de resistencias y el fracaso terapéutico, relación que actualmente se halla bien establecida para prácticamente todos los antivíricos en uso clínico.

Bibliografía especial

Knipe DM, Howley PM, eds. Fields Virology, 6th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott, Williams & Wilkins; 2013.

López-Suñé E, Tuset M, Laguno M, Moreno A, Miró JM. Características de los fármacos antivíricos activos frente al virus de las hepatitis y el virus de la influenza: actualización 2009. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010;28: 253e1-617e.

Panel de expertos del Grupo de Estudio del Sida (GESIDA)/Plan Nacional sobre el Sida. Documento de consenso de GESIDA/Plan Nacional sobre el SIDA respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (actualización enero de 2019). Disponible en: http://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2019/02/Guia_Tar_Gesida_Ene_2019.pdf (Acceso el 10 de junio de 2019.)

Pumarola T. Influencia de las nuevas tecnologías en la microbiología moderna. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010;28(Supl 3):59–62.

Tuset M, López-Suñé E, Cervera C, Moreno A, Miró JM. Características de los fármacos antivíricos frente a virus del grupo herpes: actualización 2009. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010;28: 199e1-2033e.

292

Infecciones causadas por papilomavirus y poliomavirus

M. Torres Hortal

M.ªA. Moreno Camacho

Infecciones causadas por papilomavirus

Etiología

El virus del papiloma humano (HPV, por sus siglas en inglés) se incluye en la familia *Papillomaviridae*, subfamilia *Firstpapillomavirinae*, y se caracteriza por su capacidad de producir desde lesiones benignas a lesiones potencialmente malignas, neoplasias intraepiteliales y carcinomas invasivos en la piel y las mucosas. El HPV es específicamente humano y comparte géneros con virus específicos de otros mamíferos. De tamaño pequeño, sin envuelta y con una cápside icosaédrica formada por 72 capsómeros, su genoma está constituido por una única molécula circular de DNA bicatenario de, aproximadamente, 8.000 pares de bases organizado en ocho o nueve marcos abiertos de lectura que codifican para las proteínas víricas, y una región reguladora no codificante. Hasta la fecha han sido descritos más de 200 genotipos de HPV, aunque el número incrementa constantemente debido a la introducción de tecnologías más sensibles. Se clasifican taxonómicamente en cinco géneros sobre la base de las diferencias en su secuencia del DNA: *Alphapapillomavirus* (Alpha-PV), *Betapapillomavirus* (Beta-PV), *Gammapapillomavirus* (Gamma-PV), *Mupapillomavirus* (Mu-PV) y *Nupapillomavirus* (Nu-PV). El género Alpha-PV incluye genotipos que infectan el epitelio cutáneo y el mucoso y que producen desde lesiones benignas a carcinomas invasivos. El género Beta-PV incluye genotipos que pueden provocar, fundamentalmente, lesiones benignas en el epitelio cutáneo, aunque pueden tener importancia clínica en individuos inmunodeprimidos o en pacientes que padecen *epidermodisplasia verruciforme.* Los genotipos incluidos en los géneros Gamma-PV y Mu-PV causan lesiones benignas en el epitelio cutáneo.

Patogenia

Los individuos sanos son portadores de un amplio número de HPV. La mayoría de las infecciones son transitorias, cursan sin manifestación clínica

o con lesiones benignas en el punto de inoculación, y son resueltas en varios meses por el sistema inmune. Sin embargo, con el tiempo, y si se acumulan cambios en el genoma del virus y/o en la célula infectada, la infección transitoria con determinados genotipos víricos puede dar lugar a una infección persistente en la que el virus permanece en el núcleo de las células de la capa basal replicándose como un plásmido multicopia estable (episoma), pero sin la producción de virus infeccioso. En el caso de que la infección persistente no sea detectada y aclarada por el sistema inmune, podría progresar, en un proceso muy poco frecuente, a cáncer. Los HPV infectan el tejido epitelial estratificado mucoso del tracto anogenital y del tramo alto de la vía aerodigestiva, y el tejido epitelial estratificado cutáneo, y la infección se facilita cuando existen abrasiones o microfisuras en el epitelio. El ciclo vírico se acopla al proceso de diferenciación celular del tejido epitelial; en las células con capacidad de división de la capa basal se produce la expresión de los genes víricos implicados en la replicación, y en las células diferenciadas de las capas superiores se expresan los genes víricos asociados a los procesos de síntesis de proteínas estructurales y el ensamblaje de los viriones. Como parte de su ciclo de vida en el epitelio, los virus han evolucionado para sintetizar ciertas proteínas (E5, E6 y E7) que activen las vías moleculares que regulan la proliferación y la diferenciación celular. En la progresión a fenotipo maligno en las células infectadas con HPV oncogénicos, uno de los eventos clave es la pérdida de la regulación de la expresión y el incremento de la actividad de E6 y E7, porque provoca la estimulación del crecimiento celular, la inhibición de las vías de diferenciación celular y la inducción de la inestabilidad cromosómica, y predispone a la célula a la acumulación de errores genéticos que en último término favorecen la progresión a cáncer.

Epidemiología

La transmisión del HPV es horizontal directa (contacto físico), indirecta (fómites) y vertical. Especialmente importante es la transmisión por contacto sexual. Las personas sexualmente activas se infectan, al menos, una vez a lo largo de su vida, con una tasa de exposición que varía entre el 65% y el 100%, lo que convierte la infección por HPV en la más frecuente entre las de transmisión sexual.

La mayoría de los datos epidemiológicos de la infección por HPV se obtienen en mujeres, dada la importancia que en la salud pública tiene el cáncer de cuello de útero causado por la infección. En esta localización anatómica, la prevalencia global de infección es del 11,7% y se asocia a la edad. En general, se observan valores más elevados en mujeres menores de 25 años (24%), que disminuyen según avanza la edad, con las excepciones de África y Asia. Los cinco genotipos de HPV más frecuentes son 16, 18, 52, 31 y 58.

Los datos de prevalencia en otras localizaciones anatómicas son más escasos debido a la falta de estudios sistemáticos de base poblacional, a pesar de que la infección también representa un factor de riesgo para el desarrollo de cáncer. La prevalencia de infección en la vagina o la vulva es más baja que la que se observa en el cuello del útero. En los hombres, los valores más elevados se describen en el pene y, a diferencia de las mujeres, las variaciones de prevalencia de infección genital con la edad son menores. En el canal anal, la infección se detecta con frecuencia tanto en las mujeres (30,7%) como en los hombres (14,2%). En esta localización anatómica, el grupo de hombres que practican sexo con hombres (HSH) es, con diferencia, el más estudiado y en el que se describen las prevalencias de infección más altas (57%-66%), que se incrementan considerablemente (72%-92%) en HSH infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 1 (HIV-1) En la cavidad oral, cuya infección precede al desarrollo de cáncer de cabeza y cuello, la infección es poco habitual (4,5%-7,5%) y notablemente superior en los hombres que en las mujeres.

Cuadro clínico

La tabla 292-1 muestra las enfermedades más frecuentes según la localización anatómica y los principales genotipos de HPV implicados en su desarrollo.

Tabla 292-1

Genotipos de papilomavirus humanos y sus asociaciones con enfermedad

Localización	Enfermedad característica	Genotipos de papilomavirus asociados[a]
Cutánea	Verrugas vulgares	1, 2, 4, 7, 26, 27, 29, 57 48, 50, 75, 76, 77, 88, 95
	Verrugas planas	3, 10, 28, 41
	Verrugas plantares	1, 4, 57, 60, 63, 65, 66
	Epidermodisplasia verruciforme	5[b], 8[b], 9, 12, 14, 15, 17, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 36, 37, 38, 46, 47, 49, 50, 75, 76, 80, 92, 93, 96
Genital	Condiloma acuminado	6, 11, **16, 18,** 30, **31,** 32, **33, 35, 39,** 40, 41, 42, 43, 44, **45, 51, 52, 53,** 54, 55, **56, 59,** 61, 70, 72, 81
	LSIL	6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, **16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59**
	HSIL Carcinomas invasivos	**16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59**
Cavidad oral, laringe, orofaringe	Hiperplasia epitelial focal	13, 32
	Papilomatosis recurrente respiratoria	6, 11
	Papiloma celular escamoso	6, **16**
	Carcinomas invasivos	6, 11, **16, 18, 31, 33, 35, 51**

HSIL: lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado; LSIL: lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado.

[a] En negrita, los genotipos clasificados como carcinogénicos (grupo 1) por la IARC.

[b] Los tipos 5 y 8 pueden estar potencialmente asociados al cáncer de piel no melanoma.

Lesiones benignas

Las lesiones cutáneas son relativamente habituales en la población general, especialmente en niños y en individuos inmunodeprimidos. El período de incubación varía entre 3 semanas y 8 meses, dependiendo del título vírico. Las lesiones benignas cutáneas más destacables son las verrugas, que, en función de su aspecto morfológico, se clasifican en vulgares, plantares y planas. Las verrugas vulgares son pápulas hiperqueratósicas y exofíticas que se presentan tanto en lesiones aisladas como en grupo y pueden presentarse en cualquier localización, y las más frecuentes son en las manos (dorso y dedos). Las verrugas plantares son de naturaleza similar a las anteriores, pero crecen hacia el interior, son dolorosas y con frecuencia se observan en niños. Las verrugas planas son pequeñas pápulas de techo liso, de color piel, eritematosas o marrones, que aparecen en la cara, el cuello y el dorso de las manos. Las lesiones más frecuentes en el área genital y perianal son los condilomas acuminados o verrugas genitales. Los condilomas son pápulas exofíticas de coloración rosada o blanquecina, pedunculadas o polipoides que en la mujer aparecen en la vulva, el periné y el ano, aunque pueden extenderse a la vagina y el cuello del útero y, a veces, desarrollarse allí sin que haya lesiones externas; y en el hombre predominan en el frenillo y en el surco coronal, y pueden ascender por el meato uretral. Aunque con menor frecuencia, algunos de los genotipos causantes de condilomas pueden causar lesiones alrededor de la mucosa labial y en la cavidad oral. En el epitelio mucoso de las vías respiratorias, la infección puede causar hiperplasia epitelial focal (o enfermedad de Heck) en la boca, los labios y la lengua; papiloma celular escamoso en el paladar, los labios y la lengua, y con una frecuencia baja papilomatosis respiratoria recurrente (PRR) en la laringe, que en los casos más graves puede progresar hacia el desarrollo de una neoplasia maligna.

Cáncer

Sobre la base de la evidencia epidemiológica, la *International Agency for Research on Cancer* (IARC) ha clasificado los genotipos del HPV en carcinogénicos (grupo 1), probable y posiblemente carcinogénicos (grupos 2A y 2B), y no clasificables en cuanto a su carcinogenicidad (grupo 3). Los genotipos considerados carcinogénicos e incluidos en el grupo 1 son HPV16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 y 59, y entre los cánceres que

la IARC relacionada con suficiente evidencia a la infección están los de cuello de útero, vulva, vagina, pene, ano, cavidad oral, orofaringe y, con limitada evidencia, laringe. El genotipo más prevalente en todas las localizaciones anatómicas es el HPV16.

El cáncer de cuello del útero es el cuarto cáncer más frecuente en las mujeres en el mundo y la mayoría de los casos se detectan en países con programas de cribado poco efectivos. La proporción de casos en los que el HPV está considerado como agente causal (fracción atribuible) es prácticamente del 100%. En otras localizaciones anogenitales, las tasas de incidencia en el mundo son bajas, y la fracción de los casos atribuible a la infección por HPV oscila entre un 15% y un 48% en la vulva, un 51% en el pene, un 78% en la vagina y un 88% en el ano. En general, las tasas más altas de cánceres anogenitales atribuibles al HPV se observan en países de América del Norte y del Sur y en Australia.

Los cánceres de cabeza y cuello asociados al HPV se observan especialmente en la orofaringe, la cavidad oral y, en menor medida, en la laringe. Este grupo presenta características clínicas, moleculares y epidemiológicas diferentes a los cánceres de cabeza y cuello asociados a factores clásicos, como el consumo de alcohol y tabaco, y tasas de incidencias más bajas que estos últimos. La fracción atribuible al HPV en la orofaringe es del 22,4%; en la cavidad oral, del 4,4%; y en la laringe, del 3,5%; y los casos se diagnostican con más frecuencia en los países desarrollados. En el desarrollo de cáncer de piel no relacionado con melanoma, el papel del HPV como agente etiológico no está claro, excepto en individuos inmunodeprimidos. En este sentido, la IARC clasifica los genotipos 5 y 8 del género Beta-PV en el grupo 2B en personas que padecen EV.

A pesar de que la infección persistente con determinados genotipos de HPV es un proceso necesario, otros eventos cooperan en el desarrollo de cáncer, probablemente mediante la activación de mecanismos que contribuyen a la evasión de la respuesta inmune del hospedador. En el caso concreto de cáncer de cuello de útero, los cofactores que se asocian a un mayor riesgo de progresión son el consumo de tabaco, una alta paridad, el uso continuado de anticonceptivos y la coinfección con el HIV. Posibles cofactores relacionados son estados de inmunodepresión, la coinfección con otras ITS (p. ej., *Chlamydia trachomatis*, herpes simple de tipo 2) y el

consumo de alcohol. Se ha descrito además que factores genéticos, como variantes del complejo mayor de histocompatibilidad, y/o factores víricos, como la infección con múltiples genotipos víricos o con ciertas variantes genéticas, altos niveles de carga vírica y la integración del genoma vírico en el genoma del hospedador podrían tener un papel importante.

Diagnóstico

Las verrugas se suelen detectar e identificar con precisión sin necesidad de aplicar pruebas específicas. En localizaciones como la vagina o en el cuello del útero se identifican fácilmente mediante colposcopia. Las pruebas específicas de diagnóstico son importantes para detectar infecciones que supongan riesgo de desarrollo de cáncer, con el objetivo de identificar manifestaciones clínicas que correspondan a estadios precancerosos (lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado) y que no son visibles a simple vista. Las pruebas incluyen colposcopia, anoscopia, examen citológico o biopsia según la localización anatómica. El diagnóstico etiológico se realiza mediante técnicas de detección y caracterización de DNA o RNA mensajero del virus. Los métodos están basados fundamentalmente en amplificación de señal o en amplificación de secuencias diana mediante PCR. A diferencia de los métodos de amplificación de señal, los métodos de amplificación de secuencias diana presentan una mayor sensibilidad analítica, y permiten detectar e identificar un amplio número de genotipos en muestras de tejidos frescas, congeladas o embebidas en parafina, así como en células exfoliadas.

Tratamiento y profilaxis

En la actualidad no hay disponible ningún tratamiento antiviral frente a la infección. El tratamiento de las lesiones causadas por la infección incluye el uso tratamientos tópicos basados en aplicación de agentes cáusticos, inmunomoduladores o citotóxicos; tratamientos ablativos, como la crioterapia o el láser, y tratamientos quirúrgicos, como la escisión quirúrgica o la electrocoagulación, según la gravedad de la lesión y la localización anatómica. En el caso concreto de lesiones como las verrugas, la observación de su evolución debe considerarse también tratamiento, dado

que en la mayoría de las ocasiones suelen ser resueltas por el sistema inmune. No obstante, ninguno de los tratamientos actuales frente a las verrugas ha demostrado una efectividad completa y las recurrencias son habituales.

La vacunación frente al HPV constituye la medida de prevención más eficaz. En la actualidad, hay disponibles tres vacunas profilácticas que inducen una respuesta inmunitaria humoral neutralizante frente a las proteínas de la cápside vírica. La vacuna bivalente, Cervarix® (GlaxoSmithKline Biologicals, Rixensart, Bélgica) contiene partículas semejantes a virus (VLP, del inglés *virus like particles*) de la proteína L1 de los genotipos 16 y 18. La vacuna tetravalente, Gardasil® (Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, EE. UU.), incorpora además VLP de los genotipos 6 y 11. La vacuna nonavalente, Gardasil® 9 (Merck & Co., Inc.), añade VLP de cinco genotipos adicionales a los incluidos en la vacuna tetravalente: 31, 33, 45, 52 y 58. Las tres vacunas están indicadas en ambos sexos a partir de los 9 años, y la protección conferida es muy elevada en la prevención de la infección y de las enfermedades asociadas. Cervarix®, Gardasil® 4 y Gardasil® 9 obtuvieron la aprobación de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) en 2006, 2007 y 2015, respectivamente, y en la actualidad todos los países europeos recomiendan su administración en las niñas, y algunos países también en los niños.

Infecciones causadas por poliomavirus

Etiología

Los poliomavirus forman el único género asignado a la familia *Polyomaviridae*, que incluye miembros capaces de producir tumores en primates y roedores. Sus características físicas y genéticas son similares a las de los papilomavirus, aunque los viriones son algo más pequeños y el genoma es un poco más corto. Los poliomavirus JC y BK eran hasta hace pocos años los dos únicos miembros conocidos del género cuyo hospedador natural era la especie humana. El virus simio 40 (SV40) es un virus de macacos cuyo genoma ha sido detectado ocasionalmente en algunos tumores del sistema nervioso y en pacientes con mesoteliomas, osteosarcomas y linfomas no hodgkinianos, pero se descarta que desempeñe algún papel en la inducción de tumores o en la etología de cualquier otra enfermedad en los seres humanos.

Los poliomavirus KI y WU (KIPyV, WUPyV) y el poliomavirus asociado al carcinoma de células de Merkel (MCPyV) son los virus de descripción más reciente. Los dos primeros se han aislado de secreciones respiratorias, plasma y orina de pacientes inmunodeprimidos con enfermedad respiratoria aguda, pero sin obtener evidencia de su implicación etiológica en la enfermedad. El segundo parece emparentado con un poliomavirus animal linfotropo y se especuló con que quizá desempeñase algún papel en la inducción de cáncer. La interpretación más probable hoy en día es que se trate de agentes no patógenos que establecen latencia y que se reactivan con la inmunodepresión sin causar patología.

Patogenia

La infección primaria aguda por los virus JC y BK es asintomática. Ambos utilizan en mayor o menor medida las vías de entrada respiratoria y digestiva. Tras su aclaramiento, estos virus establecen latencia en células de la médula del riñón y, quizá, en otros tejidos; pueden recurrir en

circunstancias de inmunodepresión, aunque parecen hacerlo también en el individuo sano. La recurrencia origina excreción de virus en la orina y diseminación hacia otros órganos. Los procesos asociados son consecuencia, respectivamente, de la infección del sistema nervioso y el aparato urinario tras la reactivación de los virus latentes y sólo se observan en sujetos inmunodeprimidos. La patogenia de las infecciones por KIPyV, WUPyV y MCPyV es, probablemente, similar.

Epidemiología

Los virus JC y BK son agentes ubicuos y altamente prevalentes en la población humana. Más del 90% de los adultos han estado en contacto con el VBK y alrededor del 35% a 60% con el VJC. Las infecciones comienzan durante la infancia y se diseminan hasta alcanzar a la práctica totalidad de la población. La adquisición de anticuerpos específicos es más rápida para el virus BK, que alcanza también seroprevalencias más altas. La vía dominante de transmisión parece ser la digestiva, a través del agua y los alimentos contaminados. Sin embargo, las enfermedades relacionadas con estos virus sólo se producen en pacientes inmunodeprimidos.

Los estudios seroepidemiológicos indican que los nuevos poliomavirus mencionados antes son también agentes ubicuos de alta prevalencia y de adquisición temprana. Sus vías de transmisión no han sido aún identificadas. El estudio de secreciones respiratorias de pacientes inmunocompetentes con enfermedad respiratoria aguda en Europa, América, Australia y China ha permitido la detección de alguno de ellos en un 0,2%-6,3% de los casos. No obstante, un estudio similar realizado en Canadá en niños sanos menores de 3 años llevó a la detección del WUPyV en un 6,4% de ellos. Es muy probable que la inmensa mayoría de las infecciones primarias agudas por estos tres virus, si no todas ellas, pasen por completo desapercibidas.

Se considerarán más ampliamente en este capítulo los virus que producen más patología en los pacientes inmunodeprimidos (VBK y VJC).

Cuadro clínico

Poliomavirus JC

La única enfermedad asociada a la infección por virus JC es la *leucoencefalopatía multifocal progresiva* (LMP), una infección lítica de los oligodendrocitos que da lugar a un cuadro progresivo de desmielinización focal. En casos contados, la LMP se asocia con la aparición de oligoastrocitomas. Además, este virus se ha relacionado con el carcinoma de colon y con ciertos meduloblastomas, si bien las evidencias al respecto son poco concluyentes. Inicialmente, los focos de desmielinización son asimétricos y se reparten desigualmente en la materia blanca del cerebro y, en ocasiones, la médula espinal. Más adelante, las lesiones crecen y llegan a ser coalescentes, para producir huecos visibles macroscópicamente. La región paraoccipital suele ser la más afectada. Además, es frecuente observar astrocitos hipertrofiados que presentan núcleos pleomórficos y figuras mitóticas, lo que sugiere el inicio de la transformación celular.

La incidencia de la LMP se ha estimado en 1,5 casos por 10^7 habitantes por año, que se multiplica por cuatro entre los enfermos con infección avanzada por el HIV. Además, la enfermedad sucede también en pacientes trasplantados, aunque es de aparición tardía e infrecuente, y enfermedades autoinmunes en tratamiento. Los síntomas más frecuentes son déficits cognitivos, cambios de personalidad, pérdida de memoria inmediata, trastornos visuales y del habla, déficits sensoriales y aparición de convulsiones. La supervivencia media es de 4-6 meses, aunque con la mejoría de la inmunosupresión ha aumentado. Su desarrollo se liga a una fuerte inhibición de la respuesta T citotóxica específica, con activación de la apoptosis en los oligodendrocitos infectados. Esta activación no se produce, sin embargo, durante la infección de los astrocitos. Se ha documentado que los pacientes con esclerosis múltiple o con enfermedad de Crohn tratados con el fármaco natalizumab, que es un inhibidor selectivo de las moléculas de adhesión, presentan un riesgo significativo de desarrollar LMP.

El hecho de que la LMP se presente esporádicamente en sujetos aparentemente sanos indica que la inmunodepresión profunda no es una condición absolutamente necesaria para su inicio y desarrollo. En un estudio reciente pudo documentarse, sin embargo, que gran parte de esos raros casos presentaba un discreto déficit en el recuento de linfocitos T $CD4^+$. Ello sugiere que la enfermedad puede originarse también en

situaciones de inmunodepresión discreta no detectadas previamente, de las que puede llegar a ser su primer indicador.

Poliomavirus BK

Los VBK producen dos síndromes clínicos relevantes en el paciente trasplantado renal: nefropatía (nefritis tubulointersticial) y estenosis ureteral. La nefropatía acontece en alrededor del 5% al 10% de los trasplantados renales y ocasiona entre el 15% y el 50% de pérdida del injerto. La *cistitis hemorrágica* es una enfermedad típicamente asociada a la recurrencia del virus BK fundamentalmente en el trasplante de progenitores hematopoyéticos. En ocasiones se han encontrado también casos de cistitis por virus BK en niños sanos, quizá como una manifestación clínica excepcional de la primoinfección. La mitad de los pacientes trasplantados de riñón y médula ósea excretan virus BK en la orina entre las 2 y las 8 semanas postrasplante; la excreción se prolonga durante 3-4 semanas. La cistitis hemorrágica aparece durante el período de viruria (2-12 semanas postrasplante) y se mantiene durante 1 semana. Además, pueden producirse microhematurias en pacientes sin síntomas de cistitis. A diferencia de la LMP, la cistitis hemorrágica asociada a la recurrencia del virus BK es extremadamente infrecuente entre los enfermos con infección por el HIV. Se han descrito algunos casos de meningoencefalitis probablemente asociados a infección del sistema nervioso por virus BK. Asimismo, se han encontrado secuencias del genoma de este virus en tumores de páncreas, riñón y sistema nervioso (meningiomas y gliomas). Por el momento, el papel que pueda tener el virus BK en la producción de síndromes neurológicos y tumores continúa a la espera de confirmación. Asimismo, en algunos casos se ha implicado al VJC como responsable de nefropatía en el trasplantado renal (cuando la viremia para el VBK es negativa y la biopsia es compatible con infección por un poliomavirus).

La presentación de la nefropatía por virus BK parece requerir no sólo inmunodepresión en el paciente, sino también cierto daño celular previo en el riñón, que sólo se daría en el contexto del trasplante renal y en los órganos trasplantados. La enfermedad es más frecuente en receptores seronegativos de donante seropositivo y en casos con baja histocompatibilidad, con daño en el injerto o con rechazo agudo.

Virus MCPyV

En el 75% de los casos de carcinoma de células de Merkel estudiados hasta la fecha se ha encontrado el genoma del MCPyV integrado en las células tumorales. Dado que esto no ha sucedido en ninguno de los controles utilizados en los estudios, puede pensarse que el virus podría jugar algún papel en su desarrollo. No obstante, la discrepancia que existe entre la alta prevalencia del MCPyV y la rareza de este cáncer requiere justificación.

Diagnóstico

La RM es superior a la TC en el diagnóstico radiológico de la LMP, especialmente durante sus fases tempranas. Los focos aparecen como lesiones blancas hiperintensas que siguen el borde de la materia gris y generan un patrón muy característico que responde a la desmielinización de las fibras U subcorticales. Habitualmente son bilaterales y predominan en los lóbulos frontal y parietooccipital, aunque pueden afectar a otras áreas. Salvo una ligera pleocitosis, los análisis del LCR son normales. En la actualidad, el método de elección para el diagnóstico etiológico de la LMP es la amplificación de secuencias de DNA específicas del virus JC en el LCR mediante PCR, cuya sensibilidad y especificidad se ha estimado en el 61%-92% y el 98%, respectivamente.

El diagnóstico de la *cistitis hemorrágica* es clínico. Al coincidir con el período de viruria, el diagnóstico etiológico de la cistitis hemorrágica asociada al virus BK se realiza por detección de virus en la orina. Sin embargo, para el diagnóstico de la nefropatía por el BKV se hace por cuantificación de la viremia en el plasma (DNA-emia) y biopsia renal compatible. Se realiza una monitorización de la viremia durante los primeros 2 años tras el trasplante para establecer estrategias antes de que el paciente desarrolle una nefropatía.

Tratamiento y profilaxis

Los intentos de tratamiento para la LMP han incluido el uso de análogos de nucleósido y de agentes inmunomoduladores e inmunodepresores (interferón α, cidofovir, citarabina, inmunoglobulinas i.v., mefloquina,

mirtazapina), pero, por el momento, no se dispone de un tratamiento eficaz. En la actualidad hay algunos fármacos en investigación (interleucina-7, inhibidores anti-PD-1, infusión de linfocitos T específicos frente a poliomavirus), pero no se dispone de resultados concluyentes. Las terapias combinadas frente al HIV con varios antirretrovirales eficaces y con buena penetración al SNC pueden actuar beneficiosamente sobre la evolución de la enfermedad en los pacientes con LMP e infección por el HIV. Ocasionalmente, al iniciar tratamiento antirretroviral pueden desarrollar un síndrome inflamatorio de reconstitución inmune («PML-IRIS» en inglés) que es tratado con bolos de corticoides para reducir la inflamación local.

El tratamiento de la nefropatía por el BKV se realiza disminuyendo la inmunosupresión. En pacientes con deterioro de la función renal y/o rechazo agudo se recomienda biopsiar el injerto renal. En caso de persistir la clínica deben aplicarse otras estrategias, como cambiar los inmunosupresores (a sirolimus, leflunomida, etc.) o añadir algunos, fármacos como inmunoglobulinas i.v., cidofovir, fluoroquinolonas, entre otros.

Bibliografía especial

Cesaro S, Dalianis T, Hanssen Rinaldo C, et al. ECIL guidelines for the prevention, diagnosis and treatment of BK polyomavirus-associated haemorrhagic cystitis in haematopoietic stem cell transplant recipients. *J Antimicrob Chemother*. 2018;73(1):12–21.

Cinque P, Koralnik IJ, Gerevini S, Miro JM, Price RW. Progressive multifocal leukoencephalopathy in HIV-1 infection. *Lancet Infect Dis*. 2009;9:625–636.

Doorbar J, Egawa N, Griffin H, Kranjec C, Murakami I. Human papillomavirus molecular biology and disease association. *Rev Med Virol*. 2015;25(Suppl 1):2–23.

Hirsch HH, Randhawa P. BK Polyomavirus in Solid Organ Transplantation. *Am J Transplant*. 2013;13(Suppl 4):179–188.

Serrano B, Brotons M, Bosch FX, Bruni L. Epidemiology and burden of HPV-related disease. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018;47:14–26.

293

Infecciones causadas por adenovirus

J. Barberán López

F. Marco Reverté

Etiología

Los adenovirus son virus pertenecientes al género *Mastadenovirus*, con DNA de doble cadena contenido en una cápside de simetría icosaédrica de 20 caras triangulares y 12 vértices. De cada uno de los vértices protruye una fibra de naturaleza proteica que interviene en la unión del virus a los receptores celulares y contiene determinantes antigénicos responsables de las reacciones de hemaglutinación *in vitro.* Se reconocen más de 60 serotipos agrupados en 7 especies o subgrupos (de A a G) de acuerdo con las reacciones de hemaglutinación *in vitro*, análisis filogenéticos y organización genómica. Las especies muestran un tropismo particular por determinados receptores celulares de los tejidos: 1) los adenovirus de las especies A, F y G infectan el aparato digestivo; 2) los de las especies C, E y algunos de la B infectan las vías respiratorias, y 3) los de la D causan infección ocular y gastrointestinal.

Son virus carentes de envoltura, por lo que son resistentes a los desinfectantes lipídicos (éter). Se inactivan por efecto del calor, el formaldehído, el alcohol al 85%-95% y la lejía.

Epidemiología

Las infecciones por adenovirus tienen una amplia distribución mundial y ocurren durante todo el año, pero la mayoría de las epidemias acontecen en invierno y el inicio de la primavera. La infección se extiende con frecuencia en poblaciones cerradas (hospitales, residencias, colegios, campamentos militares, etc.). Los adenovirus se transmiten mediante la inhalación de aerosoles, por inoculación en la conjuntiva, por vía fecal-oral (especialmente en el niño) o por contacto con fómites contaminados, en cuya superficie pueden mantenerse viables durante meses. Se han descrito casos de transmisión a través del trasplante de hígado y de riñón. Tras la infección primaria, como el virus no se integra en el genoma celular, sino que permanece episomal, puede permanecer latente durante años, especialmente en los linfocitos T $CD4^+$, y se elimina a través de las heces o la orina de forma intermitente durante semanas en el paciente inmunocompetente o de forma continua y durante meses en el inmunodeprimido. La infección induce la producción de anticuerpos neutralizantes específicos que protegen frente al serotipo causal, pero no confieren resistencia cruzada sobre el resto de los serotipos. El principal mecanismo de defensa frente a la infección establecida y/o frente a la reactivación de virus latentes es la inmunidad celular.

La mayoría de las infecciones se producen en niños menores de 5 años, son asintomáticas o leves y se autolimitan. En general, la población adulta tiene anticuerpos frente a uno o más serotipos.

Cuadro clínico

La forma de presentación clínica depende del serotipo de adenovirus, de su tropismo por determinados tejidos, de la edad y del estado de inmunocompetencia del paciente. En el niño, la infección más frecuente es la de las vías respiratorias, destacando rinitis y faringitis, seguido de laringotraqueítis, bronquitis y neumonía, que suelen estar producidos por las especies B y C. La faringitis (serotipos 1, 2, 5 y 6) puede cursar con fiebre alta, inflamación importante de ambas amígdalas palatinas y adenopatías cervicales, que hacen el cuadro clínicamente indistinguible del causado por *Streptococcus pyogenes* (estreptococo betahemolítico del grupo A). La existencia de tos y/o afonía sugiere la etiología vírica. Ocasionalmente, la faringitis se acompaña de conjuntivitis palpebral y bulbar, bilateral (fiebre faringoconjuntival) (serotipos 3 y 7). El cuadro se autolimita en 1-2 semanas y puede observarse en pequeños brotes epidémicos. Sin embargo, la infección de las vías respiratorias altas puede progresar a neumonía (serotipos 1, 2, 3, 4, 5, 7, 14, 21 y 35), particularmente en recién nacidos, bebés y pacientes inmunodeprimidos, con aparición de infiltrados bilaterales de predominio basal. Eventualmente, la neumonía origina un distrés respiratorio grave. Una posible complicación de la neumonía y de la persistencia de la infección respiratoria en el niño es el desarrollo de bronquiectasias. La afección traqueobronquial puede cursar con accesos de tos similares a los de la tos ferina. En niños menores de 1 año, los adenovirus son también causa de otitis media aguda.

Una entidad de mayor expresividad clínica y altamente contagiosa es la queratoconjuntivitis epidémica producida por adenovirus de las especies B y D (serotipos 8, 19 y 37). Se trata de una conjuntivitis folicular uni- o bilateral que se acompaña de una adenopatía preauricular y puede originar infiltrados corneales dolorosos. En ocasiones persiste durante varias semanas.

Entre otras manifestaciones, más frecuentes en la población pediátrica, se encuentran la gastroenteritis aguda (especie F, serotipos 40 y 41), con diarrea y vómitos de más de 1 semana de duración; la adenitis mesentérica, con posible desarrollo de invaginación intestinal (serotipos 1, 2, 5 y 6), y la

cistitis hemorrágica (especie B, serotipos 11, 34 y 35), con hematuria, sin fiebre y autolimitada en 3-4 días, más frecuente en el varón. En varones adultos se han descrito uretritis (especie D, serotipos 19 y 37). La meningitis y la encefalitis se han observado de forma ocasional, a veces asociadas con neumonía (especie B, serotipo 7). Los adenovirus también son causa de miositis con rabdomiólisis y miocarditis.

En pacientes con depresión importante de la inmunidad celular (receptores de progenitores hematopoyéticos), el virus puede reactivarse y originar viremia asintomática, aparecer de forma continua o intermitente en las heces, la orina y las secreciones, o causar infección con diarrea, neumonía, cistitis hemorrágica, nefritis intersticial, hepatitis, encefalitis o infección diseminada. En receptores de un trasplante de órgano sólido, la infección suele producirse en el órgano trasplantado (infección primaria o reactivación del virus latente en el hígado, el riñón o el corazón). La infección suele manifestarse en los primeros meses después del trasplante.

Por último, los adenovirus se han relacionado con la obesidad.

Diagnóstico

La posibilidad de infección por adenovirus debe considerarse en casos de fiebre faringoconjuntival, queratoconjuntivitis o neumonía de aparición epidémica, y en la infección que aparece en los primeros meses después de un trasplante. El diagnóstico se establece con la detección de antígenos víricos por inmunofluorescencia o enzimoinmunoanálisis, la detección del DNA vírico mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) o el aislamiento del virus por cultivo en medios celulares. Estas técnicas pueden aplicarse en muestras de secreción respiratoria, conjuntival o nasofaríngea, LCR, sangre, orina, heces o biopsias tisulares. Para la identificación de antígenos víricos se emplean anticuerpos monoclonales que reaccionan frente a determinantes antigénicos comunes a todos los serotipos. Asimismo, la PCR detecta la mayoría de los serotipos. La determinación del serotipo específico sólo se realiza en laboratorios de referencia. La detección de DNA en la sangre en pacientes inmunodeprimidos, mediante técnicas de PCR cuantitativa, tiene valor pronóstico (viremia elevada o en aumento) y permite valorar la respuesta al tratamiento. Las muestras que se envían al laboratorio deben colocarse en un medio de transporte para virus, con objeto de evitar la desecación y prevenir el sobrecrecimiento bacteriano, y han de llevarse de inmediato o mantenerse con hielo.

El diagnóstico puede establecerse también con el examen histopatológico de una biopsia, y la detección por antígenos víricos, mediante inmunohistoquímica o detección de material genómico por PCR.

Los estudios serológicos identifican la presencia de anticuerpos dirigidos frente a antígenos comunes a todos los serotipos. El diagnóstico exige la constatación de un aumento del cuádruple del título de anticuerpos en la muestra de suero obtenida en la fase de convalecencia respecto a la obtenida en la fase aguda. Sólo se emplean con finalidad epidemiológica, ya que la existencia de falsos negativos limita su valor diagnóstico (respuesta tardía de anticuerpos IgG en niños, sensibilidad baja de las técnicas disponibles para detectar IgM, infecciones persistentes y falta de respuesta inmunitaria en pacientes inmunodeprimidos).

Tratamiento

La mayoría de las infecciones son benignas y autolimitadas. La necesidad de tratamiento antivírico se plantea en la infección grave y en el paciente inmunodeprimido. El cidofovir y, en menor grado, la ribavirina (frente al serogrupo C), la vidarabina y el ganciclovir muestran cierta actividad *in vitro*, pero la experiencia con su empleo es muy limitada. El cidofovir, a pesar de su nefrotoxicidad, se considera el fármaco de elección administrado en dosis de 1 mg/kg, en días alternos o tres veces por semana. En algunos centros se emplea como tratamiento anticipado en pacientes inmunodeprimidos con viremia asintomática. El brincidofovir, una formulación lipídica del cidofovir administrada p.o., se ha empleado en infecciones con ausencia de respuesta al cidofovir y se está evaluando su eficacia en un estudio en fase III. La inmunoglobulina i.v. contiene anticuerpos neutralizantes frente a los serotipos más frecuentes y se recomienda como tratamiento coadyuvante de la infección grave en el paciente inmunodeprimido.

Profilaxis

Desde 2011, en EE. UU. se dispone de una vacuna frente a los serotipos 4 y 7 para empleo en personal militar. Se trata de una vacuna de virus vivos que se administra p.o. en cápsulas con protección entérica. Origina una infección intestinal subclínica con producción de anticuerpos neutralizantes. Desde su introducción, la tasa de infección por adenovirus en campamentos militares ha disminuido significativamente.

Los pacientes hospitalizados con infección por adenovirus gastrointestinal, conjuntival o respiratoria deben mantenerse aislados con precauciones de contacto y, en el caso de infección respiratoria, con precaución de infección por gotas.

Bibliografía especial

Hiwarkar P, Kosulin K, Cesaro S, Mikulska M, Styczynski J, Wynn R, et al. Management of adenovirus infection in patients after haematopoietic stem cell transplantation: State-of-the-art and real-life current approach. A position statement on behalf of the Infectious Diseases Working Party of the European Society of Blood and Marrow Transplantation. *Red Med Virol*. 2018;28(3): e1980.

Lion T. Adenovirus infections in immunocompetent and immunocompromised patients. *Clin Microbiol Rev*. 2014;27:441–462.

Lynch III JP, Kajon AE. Adenovirus: Epidemiology, Global Spread of Novel Serotypes, and Advances in Treatment and Prevention. *Semin Respir Crit Care Med*. 2016;37:586–602.

Matthes-Martin S, Feuchtinger T, Shaw PJ, Engelhard D, Hirsch HH, Cordonnier C, et al. Fourth European Conference on Infections in Leukemia. European guidelines for diagnosis and treatment of adenovirus infection in leukemia and stem cell transplantation: summary of ECIL-4 (2011). *Transpl Infect Dis*. 2012;14:555–563.

Infecciones causadas por los virus del herpes simple y de la varicela-zóster

M. Crespo Casal

Infecciones causadas por los virus del herpes simple

Etiología

Los virus del herpes simple (VHS) de tipos 1 (VHS-1) y 2 (VHS-2) son virus DNA de la familia *Herpesviridae.* Comparten un 50% de su genoma, pero tienen características epidemiológicas y biológicas propias.

Epidemiología y patogenia

El único reservorio son los seres humanos. Gran parte de la población se infecta por el VHS-1 en la infancia o la adolescencia, a través de la saliva o de las relaciones sexuales. El VHS-2 se adquiere al inicio de las relaciones sexuales. Durante la primoinfección, el virus se multiplica en el epitelio mucocutáneo y, a través de las terminaciones axonales de las neuronas sensitivas metaméricas, se establece una infección latente ganglionar. En respuesta a diversos estímulos (fiebre, traumatismos, menstruación) o en el contexto de inmunodepresión celular, se reactiva y se convierte en fuente de transmisión.

Cuadro clínico

La lesión característica de las infecciones mucocutáneas es la vesícula intraepidérmica sobre una base eritematosa, que evoluciona a úlcera dolorosa. El epitelio afectado se restituye sin cicatrización.

La intensidad y la duración de los síntomas son mayores en la infección primaria que en las recidivas, aunque con frecuencia ambas son asintomáticas, por lo que la mayoría de las personas con herpes genital u oral desconocen su estado de infección. Los pacientes con déficit de la inmunidad celular pueden presentar infecciones mucocutáneas extensas, tórpidas, y tienen un riesgo mayor de infección sistémica y de afección visceral.

Infección orofacial

La gingivoestomatitis herpética cursa con fiebre, malestar general, mialgias, odinofagia y adenopatías cervicales. Aparecen lesiones en el paladar, las encías, los labios, la lengua y el suelo de la boca, que se resuelven espontáneamente en 2-3 semanas. Es la manifestación clínica más frecuente de infección por VHS durante la infancia. El 90% se produce por VHS-1 y generalmente antes de los 6 años de edad. La faringitis cursa con fiebre, odinofagia y adenopatías laterocervicales; las formas más exudativas pueden confundirse con una faringitis bacteriana. El herpes labial, manifestación más frecuente en las reactivaciones, se caracteriza por dolor y picor que preceden en unas horas a la aparición de vesículas que se ulceran y se recubren de una costra en 48-72 h. Cursa sin fiebre.

Infección genital

Los VHS son la causa más frecuente de úlceras anogenitales. Aparecen lesiones en diversos estadios evolutivos en los labios y el introito vaginales, el cérvix uterino, el glande y el prepucio, y adenopatías inguinales. La uretritis, más frecuente en las mujeres, produce disuria intensa y tenesmo. Además, pueden causar cervicitis exudativa y, ocasionalmente, endometritis, salpingitis o prostatitis. En personas que practican sexo anal, pueden causar proctitis herpética con dolor, tenesmo y exudación rectales.

Durante la infección primaria pueden aparecer fiebre, cefalea, mialgias, afectación del estado general y manifestaciones extragenitales (meningitis aséptica, radiculitis sacra). El tratamiento precoz reduce la gravedad y la duración de los síntomas.

El VHS-2 recidiva con mayor frecuencia que el VHS-1 (60% frente a 15%) y se excreta con mayor frecuencia en ausencia de lesiones. La intensidad y la duración de los síntomas es menor en las recidivas que en la infección primaria.

Para disminuir el riesgo de transmisión de la infección se aconseja evitar relaciones sexuales durante la fase prodrómica o sintomática y el uso del preservativo durante la fase de latencia. En parejas estables serodiscordantes puede ser aconsejable el tratamiento antiviral supresor.

Infección cutánea

Aparece en el 10%-20% de los pacientes con afección oral o genital. Es más frecuente en la población prepuberal y en los adultos jóvenes. En general, el VHS-1 produce las situadas por encima de la cintura y el VHS-2 las inferiores. El *panadizo herpético* se caracteriza por la aparición brusca de lesiones vesiculopustulosas y signos inflamatorios en el dedo. Con frecuencia se acompaña de linfangitis, adenopatías regionales y fiebre. Cualquier zona cutánea se puede infectar por el VHS en los practicantes de deportes de contacto *(herpes gladiatorum).* Los pacientes quemados o con una dermopatía grave (pénfigo, eccema atópico) pueden sufrir afectación cutánea extensa *(eccema herpeticum).*

Infección ocular

La queratitis y la conjuntivitis folicular son las manifestaciones más frecuentes y suelen estar causadas por el VHS-1. La queratitis causa dolor brusco, visión borrosa, quemosis conjuntival y erosiones dendríticas. En el 5% de los casos es bilateral. Los glucocorticoides tópicos pueden favorecer la afección de estructuras profundas. La queratitis herpética recidivante es la causa más frecuente de ceguera corneal. La blefaritis y la conjuntivitis herpéticas se distinguen por la presencia de vesículas en el borde palpebral. La coriorretinitis y la necrosis retiniana aguda son manifestaciones infrecuentes en pacientes con inmunodepresión celular grave, y son excepcionales en inmunocompetentes.

Infección de los sistemas nerviosos central y periférico

La encefalitis herpética es la causa más frecuente de encefalitis esporádica, con picos de incidencia entre los 5 y los 30 años y en mayores de 50 años. Más del 90% de los casos son causados por el VHS-1. Cursa con fiebre, cefalea, disminución del nivel de consciencia y síntomas focales neurológicos. El líquido cefalorraquídeo (LCR) muestra pleocitosis mononuclear, hiperproteinorraquia y normoglucorraquia; es frecuente la presencia de hematíes, que pueden conferir al LCR un aspecto hemorrágico. Mediante PCR, se puede detectar el DNA en el LCR (sensibilidad y especificidad cercanas al 100%), y la RM (la TC tiene una sensibilidad del 50%) permite visualizar lesiones cerebrales frontotemporales, unilaterales, que se realzan con contraste. El EEG muestra alteraciones focales, con

frecuencia inespecíficas, en el 80% de los casos. Sin tratamiento, la mortalidad es superior al 70%. El tratamiento precoz reduce la mortalidad a menos del 30%, aunque un elevado porcentaje de los supervivientes presentan alteraciones neurológicas residuales.

Los VHS, mayoritariamente el VHS-2, causan meningitis aséptica esporádica en adultos jóvenes. Habitualmente, aparece 3-12 días después de un herpes genital; clínicamente es inespecífica y autolimitada. En pacientes inmunodeprimidos, el tratamiento con aciclovir, inicialmente por vía e.v., disminuye la incidencia de secuelas neurológicas.

Hasta el 20% de los pacientes con meningitis por VHS-2 presentan episodios de meningitis recurrente, de 2-5 días de duración, intercalados con períodos asintomáticos *(meningitis recurrente de Mollaret).* En estos pacientes, ni el tratamiento del episodio agudo ni la profilaxis reducen la incidencia de recidivas.

Ocasionalmente, los VHS causan parálisis de Bell, mielitis transversa, polirradiculitis y disautonomía (disestesias en la región sacra, retención urinaria y estreñimiento).

Infección neonatal

La infección neonatal ocurre mayoritariamente durante el parto por contacto con las secreciones genitales maternas. El VHS-2 es responsable del 70% de los casos. Se han desarrollado estrategias efectivas para la prevención de la infección perinatal, que incluyen la identificación de embarazadas de alto riesgo y el manejo de los neonatos expuestos.

Las lesiones en la piel y las mucosas oral y conjuntival aparecen a los 10-12 días del nacimiento. Sin tratamiento, el herpes neonatal se disemina y afecta al sistema nervioso central en más del 70% de los casos, ocasiona secuelas neurológicas graves y tiene una mortalidad superior al 50%. Las lesiones cutáneas pueden no ser evidentes en las primeras fases de la infección.

Diagnóstico

El diagnóstico se basa en la presunción clínica. Para la confirmación microbiológica se dispone de diversos métodos. El transporte de la muestra

se debe realizar con rapidez en un medio adecuado. El examen directo de la muestra tras tinción de Papanicolaou o Tzanck permite observar células gigantes o inclusiones intranucleares, pero es poco sensible e inespecífico. La detección del antígeno en el fluido vesicular o un frotis de la úlcera, mediante inmunofluorescencia (IF) o enzimoinmunoanálisis (ELISA), es un método rápido y sencillo, aunque con sensibilidad limitada. Los métodos serológicos permiten evaluar la prevalencia de IgG específica frente al VHS. Sin embargo, tienen escaso interés diagnóstico: la detección de IgM carece de especificidad (reacción cruzada con otras infecciones víricas) y tampoco permite diferenciar entre primoinfección y reactivación del VHS.

El cultivo en líneas celulares permite ver el efecto citopático del VHS 1-5 días después de la inoculación. El cultivo se ha visto desplazado por técnicas de amplificación de DNA, en particular la PCR en tiempo real, ya que son más sensibles que el cultivo y permiten cuantificar la carga vírica y detectar diferentes virus en una sola muestra (PCR múltiple).

Tratamiento y profilaxis

El aciclovir, el valaciclovir y el famciclovir tienen una eficacia similar. El aciclovir es el único disponible para la administración e.v. Disponemos de formulaciones tópicas de aciclovir y penciclovir para el tratamiento de las recidivas del herpes labial, con una eficacia limitada.

En pacientes que reciben aciclovir de forma crónica pueden aparecer cepas resistentes, con una incidencia menor del 0,5% entre pacientes inmunocompetentes y del 5% entre los inmunodeprimidos. En este grupo, a diferencia de lo que ocurre en los inmunocompetentes, las cepas resistentes no responden al aciclovir. La resistencia se produce habitualmente por alteraciones en el gen de la timidín-cinasa. Estas cepas tienen resistencia cruzada al ganciclovir, pero son sensibles al foscarnet. Raramente, la resistencia se genera por mutaciones en la polimerasa vírica. En este caso, se produce una resistencia cruzada con el foscarnet y se preserva la actividad del ganciclovir. Las pautas de tratamiento recomendadas se resumen en la tabla 294-1.

Tabla 294-1

Tratamiento de la infección por el virus del herpes simple

	Pautas recomendadas	Tratamiento supresor
Herpes mucocutáneo		
Gingivoestomatitis herpética Infección cutánea[a]	Aciclovir p.o., 400 mg/8 h o 200 mg/5 × día × 7-10 días[b] Famciclovir, 500 mg/12 h × 7-10 días Valaciclovir, 1.000 mg/12 h × 7-10 días	
Recidivas del herpes orolabial[c]	Aciclovir, 400 mg/5 × día × 5 días Famciclovir, 1.500 mg/24 h o 750 mg/12 h × 1 día Valaciclovir, 2.000 mg/12 h × 1 día Crema de aciclovir al 5%/5 × día × 4 días Crema de penciclovir al 2%/2 h × 4 días	Aciclovir, 400 mg/12 h[d] Valaciclovir, 1.000 mg/día[d] Famciclovir, 500 mg/12 h[d]
Herpes genital		
Herpes genital primario	Aciclovir p.o., 200 mg/5 × día o 400 mg/8 h × 7-10 días[e] Valaciclovir, 1.000 mg/12 h × 7-10 días Famciclovir, 250 mg/8 h p.o. × 7-10 días	
Recidivas sintomáticas del herpes genital[f]	Aciclovir p.o., 400 mg/8 h × 5 días; 800 mg/12 h × 5 días u 800 mg/8 h × 2 días[g] Valaciclovir 500 mg/12 h × 3 días; 1.000 mg/24 h × 5 días[g] Famciclovir 125 mg/12 h × 5 días; 1.000 mg/12 h × 1 día[g]	Aciclovir, 400 mg/12 h[h] Valaciclovir, 500 mg/24 h[h] Famciclovir, 250-500 mg/12 h[h]
Herpes ocular		

	Pautas recomendadas	Tratamiento supresor
Queratoconjuntivitis	Ganciclovir, gel oftálmico al 0,15%/5 × día × 7-10 días[h] Trifluridina, 1% gotas/9 × día × 7-10 días[h] Aciclovir p.o., 400 mg 5 veces al día o valaciclovir 1.000 mg/12 h[h]	Aciclovir, 400 mg/12 h Valaciclovir, 500 mg/día
Infección del sistema nervioso central		
Encefalitis herpética	Aciclovir 10 mg/kg de peso/8 h i.v. × 14-21 días[i,j]	
Meningitis aséptica, mielitis, radiculitis	Aciclovir 5-10 g/kg de peso/8 h i.v. × 7-10 días	
Infección diseminada	Aciclovir 10 mg/kg de peso/8 h i.v. × 14-21 días[i,j]	

[a] No disponemos de estudios de eficacia en el herpes cutáneo. Se emplean las pautas empleadas en la infección oral.

[b] En casos graves, con intolerancia oral o en pacientes inmunodeprimidos, se aconseja iniciar aciclovir 5-10 mg/kg/8 h e.v.

[c] Tratamiento individualizado, dependiendo de la gravedad de las lesiones y la frecuencia de las recidivas. Los pacientes con síntomas leves no precisan tratamiento, al margen de la administración de un antiséptico y/o anestésico local. Los pacientes con síntomas prodrómicos pueden ser buenos candidatos para el tratamiento episódico: el tratamiento oral administrado en la fase prodrómica acelera la curación de las lesiones y acorta el período de replicación vírica. El beneficio del tratamiento tópico es modesto.

[d] Considerar tratamiento supresor en pacientes con más de seis episodios/año, sin pródromos; en caso de recidivas muy sintomáticas o con manifestaciones sistémicas (eritema multiforme o meningitis aséptica recurrente), o en pacientes inmunodeprimidos. Permite reducir a la mitad de las recidivas clínicas en los primeros 4 meses y la prolongación del tiempo hasta la recidiva.

[e] En pacientes con lesiones graves, con afección meníngea o en pacientes inmunodeprimidos, se aconseja iniciar aciclovir 5 mg/kg/8 h e.v.

[f] Monitorizar la recidiva y tratar precozmente los episodios en la fase prodrómica o en las primeras 24 h del inicio de los síntomas. El tratamiento antiviral de las recidivas puede no ser necesario en pacientes con síntomas leves y recidivas muy infrecuentes.

[g] Las pautas aconsejadas en pacientes inmunodeprimidas son: aciclovir 400 mg/8 h × 5 días; valaciclovir 500 mg/12 h × 5 días o famciclovir 500 mg/12 h × 5 días.

[h] Se aconseja en pacientes con más de 4-6 episodios al año, con recidivas graves o que comprometen la calidad de vida de los pacientes. Evita la recidiva en la mitad de los pacientes y prolonga el tiempo hasta la recidiva en un 70%-80% del resto. En pacientes inmunodeprimidas se aconseja: aciclovir 400 mg/12 h; valaciclovir 500 mg/12 h o famciclovir 500 mg/12 h. Valorar cada 6-12 meses con el paciente la indicación de mantener la terapia supresora.

[i] Pauta aconsejada en la queratitis epitelial dendrítica; en la queratitis geográfica se prolonga el tratamiento 14-21 días. En los pacientes con queratitis estromal o profunda se aconseja un antiviral oral asociado con un corticoide tópico, durante al menos 10 semanas.

[j] En neonatos y niños hasta 12 años, se pueden emplear dosis más elevadas, 15-20 mg/kg de peso cada 8 h.

Infecciones causadas por el virus de la varicela-zóster

Etiología

El virus de la varicela-zóster (VVZ) es un virus herpes α responsable de la varicela (infección primaria) y del herpes zóster (reactivación).

Epidemiología y patogenia

El VVZ es transmisible por vía respiratoria desde 1-2 días antes de la aparición del exantema hasta la formación de costras, 5-7 días después de la aparición del exantema. El contagio de los contactos domésticos susceptibles es del 90%, y del 10%-35% en las exposiciones menos intensas (p. ej., compañeros de clase). La mayoría de los casos de varicela ocurren antes de los 10 años. El riesgo de herpes zóster aumenta a partir de los 45 años y en pacientes inmunodeprimidos.

Durante la primoinfección, el VVZ se replica en las células epiteliales de la vía respiratoria superior y la conjuntiva, pasa a los ganglios regionales y se disemina por el sistema reticuloendotelial. Tras una incubación de 10-14 días se produce una viremia secundaria y aparece el exantema característico. Tras la primoinfección se establece una infección latente en las células ganglionares. Cuando se reactiva, el VVZ se desplaza por los nervios sensitivos hasta la piel y causa las lesiones del herpes zóster. Además, la infección puede extenderse al asta anterior para causar mielitis transversa y déficit motor. Los pacientes con defectos de la inmunidad celular (trasplantados, enfermedades hematológicas, tratamiento inmunodepresor, sida) pueden desarrollar episodios de varicela más graves y sufren reactivaciones frecuentes.

Cuadro clínico

Varicela

El 50% de los pacientes presentan un cuadro prodrómico (fiebre, malestar, astenia, dolor abdominal) que precede en 24-48 h a la aparición de las lesiones cutáneas maculoeritematosas, pruriginosas; estas evolucionan en horas a pápulas y vesículas, que se umbilican, y en 24-48 h se forman costras. Las lesiones afectan inicialmente al cuero cabelludo y la cara; posteriormente, se extienden al tronco y las extremidades, incluidas las palmas y las plantas, y aparecen en distinto estadio evolutivo; en las mucosas, las vesículas se rompen y se ulceran. Hasta el 20% de los pacientes vacunados pueden presentar una varicela atípica sin formación de vesículas.

La complicación más frecuente es la sobreinfección bacteriana por *Streptococcus pyogenes* y *S. aureus*, que causan placas de celulitis, lesiones bullosas localizadas o abscesos subcutáneos y, ocasionalmente, complicaciones sépticas. Aparecen complicaciones en el 2%-6% de los niños, sobre todo en inmunodeprimidos, en los cuales pueden ser mortales. Las complicaciones oculares, la uveítis anterior o la queratitis son raras, aunque las vesículas pueden afectar a los párpados y la conjuntiva bulbar. En pacientes con inmunodepresión celular puede ocasionar necrosis retiniana aguda. Las complicaciones respiratorias son raras en los niños. Sin embargo, hasta el 10% de los adultos pueden presentar neumonía 1-6 días después del exantema. La ataxia cerebelosa y la meningoencefalitis son las complicaciones neurológicas más frecuentes, aparecen 2-6 días después del exantema. Cursan con pleocitosis linfocitaria, leve hiperproteinorraquia y glucosa normal en el LCR. La meningoencefalitis se resuelve habitualmente en 24-72 h. Las alteraciones asociadas con la ataxia cerebelosa pueden persistir durante días o semanas. Otras complicaciones infrecuentes del VVZ son: mielitis transversa, neuritis óptica, síndrome de Guillain-Barré y lesiones isquémicas por vasculitis cerebral. La mortalidad de las complicaciones neurológicas, sobre todo en pacientes con encefalitis, es del 5%-18%.

La trombocitopenia, durante la fase aguda, puede originar transformación hemorrágica de las lesiones. Excepcionalmente, el VVZ se complica con una coagulopatía intravascular diseminada o un cuadro purpúrico fulminante asociado con trombosis arterial.

La varicela es una complicación rara del embarazo. El riesgo de embriopatía fetal es mayor durante el primer trimestre, aunque sólo afecta

al 2% de los casos. Si la varicela materna aparece en los 4 días previos al parto o en las 48 h posteriores a este, el recién nacido puede sufrir una varicela grave.

La infección diseminada y la afección orgánica son más frecuentes en inmunodepresión grave (p. ej., hemopatías malignas, pacientes sometidos a trasplante). Los pacientes infectados por el HIV tienen lesiones hiperqueratósicas y períodos prolongados de brotes de nuevas lesiones, aunque la infección diseminada es infrecuente.

Herpes zóster

Se caracteriza por una erupción maculopapular unilateral en uno o más dermatomas adyacentes, que evoluciona a vesículas en 1-3 días y luego a pústulas, con formación de costras en 7-10 días. La formación de nuevas lesiones cesa en 3-7 días, y se pueden observar lesiones en distinta fase evolutiva. El exantema suele estar precedido por neuralgia, disestesias e hiperalgesia. Menos del 20% de los pacientes presentan síntomas sistémicos (fiebre, cefalea, malestar). Los pacientes inmunodeprimidos pueden presentar afectación cutánea extensa y visceral.

Los dermatomas más comúnmente afectados son los torácicos (D5-D12), la rama oftálmica del trigémino y los lumbosacros (L1-L2). Ocasionalmente, cursa con dolor neurítico sin exantema. El 5% de los pacientes presentan debilidad muscular en la metámera afectada.

La división oftálmica del trigémino es el nervio craneal afectado con mayor frecuencia; sin tratamiento aparecen complicaciones oculares graves (queratitis, iridociclitis) en la mitad de los casos. Si el virus se reactiva a partir del ganglio geniculado, afecta al pabellón auricular, el conducto auditivo externo o el paladar duro, y produce disgeusia y parálisis facial *(síndrome de Ramsay-Hunt).*

La secuela más frecuente del herpes zóster es la *neuralgia postherpética* (persistencia del dolor durante más de 4 meses). El factor de riesgo más importante es la edad: la incidencia es inferior al 2% en los menores de 60 años y cercana al 20% en los mayores de 70 años. El 2%-6% de los pacientes presentan una segunda recidiva del herpes zóster.

Diagnóstico

El diagnóstico de la varicela y del herpes zóster es esencialmente clínico. La vacunación puede condicionar la presentación atípica de las lesiones de la varicela. El diagnóstico diferencial incluye exantemas vesiculares por enterovirus o *Staphylococcus aureus*, reacciones adversas a fármacos, dermatitis de contacto y picaduras de insectos.

El diagnóstico microbiológico de la varicela puede efectuarse por observación directa del efecto citopático en las células epidérmicas mediante tinción de Tzanck (sensibilidad del 60%); por cultivo del virus en líneas celulares, o por detección del antígeno vírico en las lesiones mediante anticuerpos fluorescentes o ELISA. La detección de anticuerpos en el suero es de escasa utilidad clínica; se reserva para el análisis del estado serológico en determinadas situaciones epidemiológicas, para adoptar medidas profilácticas en mujeres en edad fértil, niños inmunodeprimidos, receptores de trasplantes o personal sanitario al cuidado de pacientes de riesgo, y para verificar la eficacia de la vacunación. La detección del DNA mediante PCR es la técnica de elección para el diagnóstico del VVZ en las lesiones cutáneas y los fluidos biológicos.

Tratamiento

Varicela

En niños sanos se aconseja sólo tratamiento sintomático. Una excepción serían los casos secundarios domésticos, habitualmente más graves que el caso índice. Los pacientes inmunodeprimidos tienen un riesgo elevado de infección diseminada y siempre requieren tratamiento, en presencia de lesiones activas (tabla 294-2). Los adolescentes mayores de 12 años y los adultos también tienen un riesgo elevado de complicaciones, por lo que se aconseja tratamiento en las primeras 72 h de la presentación.

Tabla 294-2

Tratamiento de la infección por la varicela-zóster

Infección	Pauta recomendada
Pacientes inmunocompetentes	
Varicela	Aciclovir, 20 mg/kg (dosis máxima, 800 mg) p.o. 5 × día × 5 días Valaciclovir, 20 mg/kg (dosis máxima, 1.000 mg)/8h × 5 días[a]
Herpes zóster	Aciclovir, 800 mg 5 × día p.o. × 7 días Valaciclovir, 1.000 mg/8 h × 7 días Famciclovir, 500 mg/8 h × 7 días Brivudina, 125 mg/día × 7 días
Pacientes inmunodeprimidos[b]	
Varicela	Aciclovir, 10 mg/kg (500 mg/m^2)/8 h i.v. × 7-10 días[c]
Herpes zóster	Aciclovir, 10 mg/kg (500 mg/m^2)/8 h i.v. × 7-10 días[d]
Infección orgánica (encefalitis, neumonitis)	Aciclovir, 10 mg/kg (500 mg/m^2)/8 h i.v. × 10-21 días[e]

[a] En niños menores de 2 años, se desconoce la eficacia y la seguridad del valaciclovir, por lo que se aconseja el aciclovir.

[b] Trasplantados, cánceres hematológicos, tratamiento inmunodepresor crónico y neonatos.

[c] Iniciar por vía i.v. y luego completar el tratamiento p.o. En pacientes con inmunodepresión moderada (tumores sólidos, dosis bajas de glucocorticoides) se podría iniciar tratamiento p.o., aunque no se dispone de estudios controlados.

[d] En pacientes con inmunodepresión leve-moderada con afección de una sola metámera y sin afección oftálmica, se puede tratar p.o.

[e] No existen estudios controlados.

Herpes zóster

Se aconseja el lavado de las lesiones con agua y jabón. El dolor es el síntoma más importante y requiere un tratamiento adecuado. Cuando se inician en las primeras 72 h del exantema, el aciclovir, el valaciclovir, el

famciclovir y la brivudina (aprobada en Europa) reducen la duración del exantema, la aparición de nuevas lesiones y la neuralgia. El valaciclovir o el famciclovir alcanzan unos niveles plasmáticos más elevados que el aciclovir y son preferibles a este. Se desaconseja el aciclovir tópico. Los pacientes mayores de 50 años, con herpes oftálmico y afección cutánea extensa, tienen mayor riesgo de complicaciones y de dolor neuropático prolongado, por lo que se aconseja el tratamiento incluso pasadas 72 h del inicio del exantema. En los casos graves (p. ej., afectación oftálmica, ótica o neurológica) o en pacientes inmunodeprimidos, se aconseja iniciar el tratamiento por vía endovenosa con aciclovir. No se aconseja tratamiento si la mayoría de las lesiones están en la fase de costra.

El uso de corticoides no ha demostrado ningún beneficio clínico en pacientes con herpes zóster no complicado y no se aconseja.

En los pacientes con sospecha de infección por el VVZ resistente al aciclovir, la alternativa es el foscarnet (40 mg/kg de peso cada 8 h i.v. × 14-21 días).

Profilaxis

Vacunación

El Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría (AEP) recomienda la vacunación universal de los niños sanos (en España disponemos de dos vacunas comercializadas, Varivax® y Varilrix®, de uso hospitalario, que emplean virus de la varicela atenuado), con una primera dosis a los 12-15 meses de vida y una segunda dosis a los 2-3 años de edad, preferiblemente a los 2 años. En adolescentes mayores de 13 años no inmunizados se aconseja administrar dos dosis de vacuna, separadas 4-8 semanas. Merecen especial consideración para la vacunación: personas que conviven con pacientes inmunodeprimidos, personas altamente expuestas (p. ej., profesores, trabajadores de centros sanitarios), mujeres en edad de gestación no embarazadas y trabajadores internacionales.

Aunque existía el temor de que la vacunación universal infantil desplazase la enfermedad hacia la edad adulta, en las regiones en que se ha instaurado se ha observado una disminución de la incidencia global de varicela, una disminución en los no vacunados y los adultos jóvenes

(inmunidad de grupo) y una reducción de las hospitalizaciones relacionadas con la varicela, sin aumento del riesgo de herpes zóster.

Aunque la OMS no establece ninguna recomendación específica, el *Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP) de EE. UU. recomienda la vacunación para la prevención del herpes zóster y la neuralgia postherpética en los mayores de 50 años. La vacuna no está financiada por el Sistema Nacional de Salud en España.

Profilaxis postexposición

La vacuna como medida de profilaxis postexposición tiene una eficacia protectora del 90%. Se debe administrar a las personas expuestas no inmunes susceptibles mayores de 12 meses en los 3 días posteriores al contacto, aunque puede utilizarse hasta transcurridos 5 días. La pauta recomendada es de dos dosis separadas por un intervalo mínimo de 1 mes.

La profilaxis postexposición con inmunoglobulinas se realiza con inmunoglobulina hiperinmune si está disponible (1 ampolla por cada 10 kg; dosis máxima: 5 ampollas) o con inmunoglobulina polivalente (1 dosis de 400 mg/kg) en las primeras 96 h del contacto. Está indicada en pacientes expuestos, no inmunizados, con alguna contraindicación para la vacunación y un riesgo elevado de desarrollar una varicela grave: gestantes no inmunes, inmunodeprimidos menores de 15 años (incluidos pacientes previamente vacunados con una sola dosis); recién nacidos cuya madre presenta varicela desde 5 días antes hasta 2 días después del parto, neonatos con edad gestacional menor de 28 semanas; neonatos con edad gestacional igual o mayor de 28 semanas y lactantes menores de 12 meses con madres sin antecedentes de la enfermedad, vacunación o estado inmunológico desconocido; niños con enfermedad cutánea extensa, y pacientes inmunodeprimidos.

Las inmunoglobulinas son ineficaces en el tratamiento de la infección establecida. Si no está contraindicada, se aconseja vacunar a todas las personas que reciben inmunoglobulinas transcurridos 5 meses del tratamiento profiláctico.

Aunque existen dudas con respecto a la profilaxis con análogos de nucleósido, podría administrarse aciclovir, valaciclovir o famciclovir, durante 1 semana, como una alternativa para los contactos en los que está

contraindicada la vacuna y no se dispone de inmunoglobulinas o los que consultan entre el quinto y el noveno días postexposición.

Es necesario adoptar medidas de aislamiento por gotas y contacto en los pacientes con varicela y con herpes zóster hospitalizados.

Bibliografía especial

He L, Zhang D, Zhou M, Zhu C. Corticosteroids for preventing postherpetic neuralgia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008: 1:CD005582.

Kennedy PG, Gershon AA. Clinical Features of Varicella-Zoster Virus Infection. *Viruses*. 2018;10(11): 609.

McDonald EM, de Kock J, Ram FS. Antivirals for management of herpes zoster including ophthalmicus: a systematic review of high-quality randomized controlled trials. *Antivir Ther*. 2012;17(2):255–264.

Muñoz E, Morillo B. Infecciones por virus Herpes Simple. [Monografía en Internet]. Grupo de Patología Infecciosa de AEPap. Noviembre de 2017. Disponible en: https://www.aepap.org/grupos/grupo-de-patologia-infecciosa/biblioteca/infeccionespor-virus-herpes-simple-gpi-2017 (Acceso el 12 de mayo de 2019.)

WHO. WHO Guidelines for the Treatment of Genital Herpes Simplex Virus. Geneva: World Health Organization; 2016. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK396232/ (Acceso el 2 de mayo de 2019.)

295

Infecciones causadas por el citomegalovirus y los virus del herpes humano de tipos 6, 7 y 8

C. Cervera Álvarez

J.L. Pérez Sáenz

M. Bodro Marimont

Infección por citomegalovirus

Concepto

El término *citomegalovirus* (CMV) alude al aspecto citopatológico característico de la infección, que consiste en células gigantes con una gran inclusión nuclear. La seroprevalencia del CMV es muy elevada en la población y, en el sujeto inmunocompetente, la infección puede ser asintomática o cursar en forma de síndrome febril. Es en el paciente inmunodeprimido donde la infección por el CMV cobra especial relevancia clínica al comportarse como un patógeno oportunista.

Etiología

El CMV humano pertenece a la familia *Herpesviridae,* subfamilia *Betaherpesvirinae.* Comparte características morfológicas, genéticas y biológicas con los otros virus del herpes, además de algunas propias, como un mayor tamaño, una organización genética más compleja y un ciclo replicativo más largo. Como todos los virus del herpes, el CMV establece latencia, que lleva a cabo fundamentalmente en células progenitoras mieloides.

Epidemiología

El CMV está ampliamente distribuido en la población general de todas las áreas geográficas. Entre el 50% y el 100% de los adultos son seropositivos, según la edad y las condiciones sociosanitarias. En España, en torno al 80% de los adultos están infectados, con algunas diferencias entre grupos poblacionales concretos.

El CMV está presente en múltiples fluidos biológicos, como la sangre, la orina, la saliva, la leche materna, las secreciones del cuello uterino y el semen. El contagio se produce al entrar en contacto con estas secreciones. La contagiosidad es moderada, por lo que se requiere un contacto cercano. Se admiten dos picos de incidencia, en el período perinatal y en la adolescencia. El primero de ellos se asocia con la contaminación con

secreciones durante el parto, la transmisión cruzada a partir de recién nacidos infectados y la lactancia materna. La transmisión en la edad infantil, a partir de secreciones orofaríngeas u orina de niños que comparten ambientes escolares o familiares, produce tasas de seroprevalencia acumuladas superiores al 1% anual. En las poblaciones urbanas, la asistencia a guarderías es un factor importante de infección por el virus y su posterior transmisión intrafamiliar a otros niños y adultos. En la adolescencia se produce un nuevo pico relacionado con el inicio de la actividad sexual. La transmisión parenteral es otra vía posible de adquisición de CMV.

Patogenia

La infección activa por CMV, esto es, la que cursa con replicación vírica, puede ser el resultado del contacto inicial del paciente con el virus (infección primaria), de la reactivación de un virus latente o de la reinfección con una nueva cepa exógena. Sólo una pequeña parte de estas infecciones son sintomáticas. La aparición de síntomas está determinada por la situación inmunológica del hospedador.

Tras la infección primaria se producen anticuerpos de las clases IgM, IgG e IgA, que, por sí mismos, no confieren protección frente al CMV, así como células *natural killer* y, sobre todo, linfocitos T citotóxicos, que son los que consiguen el control de la infección inicial. Tras esta, el CMV queda en estado de latencia en las células progenitoras mieloides. Una vez que el CMV permanece en latencia, se produce una expansión de linfocitos $CD8^+$ y $CD4^+$ responsables de controlar la infección activa por el virus. Hasta un 50% de linfocitos $CD8^+$ y un 30% de $CD4^+$ en el sujeto inmunocompetente son específicos frente al CMV. Esta situación inmunológica se conoce como inflación inmune y condiciona un entorno proinflamatorio con producción de citocinas, como factor de necrosis tumoral α e interleucinas 6 y 8, que a la larga incrementa el riesgo cardiovascular. La reactivación del virus latente se produce cuando el sistema inmunitario del hospedador se debilita, como sucede tras la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 1 (HIV-1), en los receptores de trasplantes y en otras situaciones de inmunodepresión con decremento del número de linfocitos $CD4^+$ y $CD8^+$

específicos frente al CMV. La replicación del CMV ocurre en el núcleo de la célula infectada, que es el origen de las células gigantes con inclusiones intranucleares características de la enfermedad. No siempre la replicación activa se traduce en síntomas (enfermedad por CMV). En los receptores de trasplantes, la infección primaria y la intensidad del tratamiento inmunodepresor son los principales factores de riesgo para el desarrollo de la enfermedad por CMV.

Anatomía patológica

La presencia de células citomegálicas es la característica morfológica fundamental de la infección por el CMV. Se trata de células 2-4 veces mayores que las circundantes con un núcleo excéntrico de gran tamaño y una gran inclusión central, eosinófila o anfófila, rodeada de un halo claro que adopta la imagen típica en «ojo de búho». También pueden observarse pequeñas granulaciones basófilas en el citoplasma, lo que diferencia al CMV de otros virus del herpes. El CMV muestra un amplio tropismo *in vivo.* Pueden detectarse células citomegálicas en numerosos tejidos.

Cuadro clínico

Las manifestaciones de la infección por el CMV están determinadas por la situación inmunológica del hospedador. En la población sana, la infección por el CMV es casi siempre asintomática, mientras que en los pacientes inmunodeprimidos puede causar una morbilidad significativa y, en ocasiones, la muerte.

Infección congénita

El CMV es la causa más frecuente de infección congénita en los países desarrollados, aunque la mayoría de estas infecciones son asintomáticas y sin complicaciones, al menos a corto plazo. La infección transplacentaria puede producirse a consecuencia de una infección primaria o recurrente en la madre. Se calcula que en torno al 0,5% de los recién nacidos se infecta *in utero,* con porcentajes que varían entre el 0,2% y el 2,3%, algo menores en los países industrializados (0,2%-0,7%). Un total del 10% de los niños infectados desarrollarán enfermedad sintomática, de los cuales el 35%

presentarán pérdida auditiva neurosensorial; dos terceras partes, déficits neurológicos, y alrededor del 4% fallecerán en el período neonatal. La probabilidad de presentar una infección sintomática y grave es mucho mayor cuando la madre desarrolla una primoinfección, lo que sucede en el 1%-4% de las gestantes seronegativas. En este caso, el 40% de los fetos se infectan. Si se adquiere en el primer o segundo trimestre del embarazo, la probabilidad de infección sintomática y grave aumenta. El riesgo de infección primaria materna es mayor en las primíparas y en las madres jóvenes. La infección congénita a consecuencia de la reactivación del CMV en una embarazada raramente será sintomática, aunque hay casos documentados de recién nacidos con síntomas graves.

El 5% de las infecciones congénitas sintomáticas son graves y se manifiestan al nacer por ictericia, exantema petequial y hepatoesplenomegalia, acompañadas de trombocitopenia y hemólisis. Son frecuentes la prematuridad, el peso bajo, la microcefalia, las convulsiones y la afección multiorgánica con miocarditis, neumonitis y coriorretinitis. Un dato característico son las calcificaciones intracraneales, asociadas a la dilatación ventricular y a la atrofia cortical, que pueden constatarse en ocasiones en los controles ecográficos. Otros datos ecográficos sugestivos son *hydrops fetalis*, oligohidramnios o polihidramnios, retraso del crecimiento intrauterino y calcificaciones hepáticas, aunque sólo una tercera parte de los niños con infección congénita presentan alteraciones ecográficas durante la gestación. La mortalidad precoz es del 30%, y las secuelas neurológicas son graves: ceguera, hipoacusia, diplejía espástica y retraso psicomotor.

Al contrario que la infección congénita, la infección perinatal es muy frecuente. Entre el 36% y el 56% de los niños se contagian durante o inmediatamente después del parto. El porcentaje de gestantes que excretan el CMV en las secreciones genitales puede superar el 20% en el tercer trimestre. Si la madre es excretora en el momento del parto, la probabilidad de que lo transmita al recién nacido supera el 50%. La transmisión a través de la leche materna es también frecuente. La infección perinatal por CMV es generalmente asintomática. Cuando cursa con síntomas, se asemejan a los del síndrome mononucleósico del adulto sano. Se ha demostrado que la infección perinatal por CMV incrementa el riesgo de transmisión del HIV-1 por parte de la madre a través de la lactancia.

Infección en pacientes inmunocompetentes

El síndrome mononucleósico es la principal manifestación de la infección por el CMV en la población sana. Se produce tras la primoinfección y predomina en adultos jóvenes, en los que el CMV es la primera causa de síndrome mononucleósico con anticuerpos heterófilos negativos. La fiebre es el síntoma principal, se prolonga durante 2-3 semanas, y se acompaña de mialgias y postración. La odinofagia, la amigdalitis, la esplenomegalia y las adenopatías son poco frecuentes, al contrario de lo que ocurre en la mononucleosis por el virus de Epstein-Barr (EBV). La linfocitosis relativa, mayor del 50%, es la alteración analítica principal. Más inespecíficos son el aumento de las transaminasas, la trombocitopenia y la anemia, generalmente de poca entidad. La gran mayoría de los pacientes curan de forma espontánea y sin secuelas. Algunos quedan con astenia prolongada, y otros, de forma excepcional, desarrollan complicaciones graves, como hepatitis, miocarditis, meningoencefalitis, síndrome de Guillain-Barré, neumonía intersticial, trombocitopenia extrema y anemia hemolítica. El CMV se ha asociado con el desarrollo de miocarditis en sujetos inmunocompetentes.

Infección en pacientes inmunodeprimidos

Se denomina *infección por CMV* al aislamiento del virus, o la detección de proteínas o DNA de CMV en fluidos biológicos, independientemente de la sintomatología del paciente, y *enfermedad por CMV* si se acompaña de signos y síntomas clínicos atribuibles a la infección. La enfermedad por CMV en los enfermos inmunodeprimidos se clasifica en síndrome vírico y en las diversas formas de enfermedad invasora de órgano, que difieren según el tipo de paciente.

El síndrome vírico se define por la presencia de manifestaciones clínicas y criterios microbiológicos. Las primeras incluyen, al menos, una de las siguientes alteraciones: fiebre igual o mayor de 38 °C, malestar general, leucopenia (< 3.500 leucocitos/µL, o una reducción > 20% si el recuento previo al inicio de los síntomas era > 4.000 células/µL), linfocitosis atípica (> 5%), trombocitopenia (< 100-000 plaquetas/µL, o una reducción > 20% si el recuento de plaquetas previo al inicio de los síntomas era < 115.000/µL) y elevación de las transaminasas superior a dos veces los valores

basales, excepto en el trasplante hepático. Los criterios microbiológicos suponen documentar la replicación del CMV en la sangre mediante cultivo, antigenemia o detección del genoma (lo más frecuente en la práctica actual). Sin tratamiento, la infección puede progresar a enfermedad invasora y causar complicaciones. Como se desprende de todo lo anterior, las manifestaciones clínicas del síndrome vírico son inespecíficas y plantean un diagnóstico diferencial amplio que incluye las infecciones producidas por otros microorganismos oportunistas, el rechazo agudo y la toxicidad por fármacos.

La enfermedad invasora se define por la presencia conjunta de infección localizada, confirmada por la demostración de células de inclusión citomegálica, por la detección *in situ* de antígenos víricos por inmunohistoquímica, o de DNA por hibridación en la biopsia, junto con la presencia de síntomas o signos de disfunción del órgano infectado. Las formas más comunes de enfermedad son hepatitis, colitis, gastritis, esofagitis, neumonitis y retinitis. La hepatitis suele cursar con elevación de las transaminasas y raramente ictericia, a excepción del paciente con trasplante hepático, en el que la hepatitis puede ser de mayor gravedad, con colestasis, indistinguible de un episodio de rechazo agudo del injerto. La colitis suele presentar dolor abdominal y diarrea, frecuentemente con sangre, y es característica la presencia de úlceras en la mucosa colónica. La gastritis cursa con dolor epigástrico y, en ocasiones, con hematemesis debido a la formación de úlceras en la mucosa gástrica. La neumonitis es un proceso muy grave, afortunadamente poco frecuente, que comienza en forma de disnea rápidamente progresiva e infiltrados pulmonares intersticiales bilaterales y que se acompaña de alta mortalidad. La retinitis se inicia con disminución de la agudeza visual y con imágenes fundoscópicas características en forma de infiltrados blancos algodonosos con áreas de hemorragia perivascular. Otras formas de infección invasora por CMV incluyen la encefalitis, con afección predominantemente periventricular, la miocarditis, la pancreatitis, más frecuente en receptores de trasplante de páncreas, la nefritis y otras formas muy atípicas.

Receptores de trasplantes

El riesgo de desarrollar una infección sintomática por el CMV en el paciente trasplantado es máximo cuando existe una serodiscordancia entre el donante y el receptor (en el trasplante de órgano sólido [TOS], donante positivo y receptor negativo; en el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos [TPH], donante negativo y receptor positivo), superior el 50% si no se administra profilaxis. Otra manera de determinar el riesgo de infección y/o enfermedad por el CMV en pacientes trasplantados es a través de las técnicas de Quantiferon® y ELISPOT® específicas para el CMV. Con estas técnicas se mide la respuesta celular específica frente al CMV (células T que secretan interferón γ). En el TOS, la infección se transmite a través del injerto. En el TPH alogénico se sustituye el sistema inmunitario del receptor por el de un donante seronegativo, y la infección primaria procede de los reservorios latentes de CMV del receptor. En estos casos de primoinfección por CMV, el cuadro clínico puede ser muy grave debido a la inmunodepresión farmacológica que recibe el paciente para impedir el rechazo. Cuando donante y receptor son seronegativos, el riesgo de esta complicación es muy bajo, pero puede adquirirse de una fuente comunitaria externa. En el resto de los casos, el CMV puede producir sintomatología debido a la reactivación inducida por una excesiva inmunodepresión y también por una superinfección por CMV de otro genotipo a través del trasplante. De forma aproximada, el 60% de los pacientes que desarrollan enfermedad por CMV presentarán síndrome vírico, y el 40%, enfermedad invasora con afección de órgano. Además de las manifestaciones clínicas ocasionadas por la acción directa del propio virus, el CMV puede causar efectos indirectos debido a su acción inmunomoduladora, que incluye la asociación con otras infecciones (víricas, bacterianas y fúngicas), desarrollo de rechazo agudo del injerto e inducción de disfunción crónica del injerto.

La afección del injerto por el CMV es una complicación relativamente frecuente en los pacientes con TOS (neumonitis en el trasplante pulmonar, hepatitis en el trasplante hepático, miocarditis en el trasplante cardíaco, pancreatitis en el trasplante pancreático) y obliga a realizar el diagnóstico diferencial con el rechazo del injerto. En los receptores de TPH alogénico, el pulmón es uno de los órganos diana más frecuentemente afectados y se asocia con una alta mortalidad. La retinitis por CMV es una complicación relativamente poco frecuente en los trasplantados. Con la disponibilidad de

técnicas de detección genómica, la monitorización de los pacientes y la disponibilidad de fármacos antivirales orales activos y bien tolerados, el pronóstico de la enfermedad por CMV en estos pacientes ha mejorado mucho. Sin embargo, a largo plazo, la infección por el CMV se asocia con una menor supervivencia del injerto y del receptor en el trasplante renal, hepático y cardíaco, lo que se atribuye a los efectos indirectos del virus sobre dicho injerto.

Pacientes con sida

La enfermedad por CMV es un criterio definidor de sida, que afecta fundamentalmente a pacientes intensamente inmunodeprimidos, con una cifra de linfocitos $CD4^+$ en la sangre inferior a 50 células/µL. En la era anterior al tratamiento antirretroviral combinado era una complicación frecuente, como primera manifestación de sida y como causante de la muerte del paciente. Actualmente, su incidencia en pacientes infectados por el HIV-1 ha disminuido notablemente. A diferencia de otros pacientes inmunodeprimidos, en el paciente con sida la retinitis por CMV es la manifestación más frecuente. La afectación gastrointestinal de forma similar al paciente con trasplante produce úlceras en el colon y el intestino delgado con rectorragias. Otra forma clínica más rara en el paciente con sida es el la polirradiculopatía, que comienza con dolor lumbar e irradiación perianal o radicular, a lo que se añade una paraparesia progresiva y ascendente con arreflexia y pérdida del control de los esfínteres. El líquido cefalorraquídeo muestra un infiltrado polimorfonuclear con elevación de las proteínas y descenso de la glucosa. La neumonitis por el CMV en pacientes con sida es una complicación infrecuente.

Otros enfermos inmunodeprimidos

El CMV puede producir enfermedad en cualquier paciente que reciba tratamiento inmunodepresor. Así, produce infección gastrointestinal en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, indistinguible de un brote de la enfermedad, que puede condicionar un manejo inadecuado del paciente, con un incremento del tratamiento inmunosupresor, lo que puede derivar en infecciones graves y potencialmente letales. También se ha descrito el desarrollo de enfermedad por CMV en pacientes que reciben

temozolomida para el tratamiento de tumores del sistema nervioso central. En pacientes críticos se ha demostrado reactivación del CMV hasta en un tercio de los pacientes, y ello se ha asociado a un mayor riesgo de mortalidad y estancia hospitalaria más prolongada, aunque el significado clínico es motivo de debate. Puede aparecer enfermedad por CMV en pacientes con neoplasias que requieren quimioterapia antineoplásica, especialmente en el caso de hemopatías malignas.

Diagnóstico

El diagnóstico de laboratorio tropieza con la interpretación de sus resultados, porque el estado de latencia en el hospedador normal o la replicación vírica asintomática en los enfermos inmunodeprimidos son frecuentes. La infección primaria se sigue de una respuesta de anticuerpos IgM e IgG, estos últimos detectables de por vida en la mayoría de los pacientes. La respuesta serológica en la reactivación o reinfección es menos predecible. En el sujeto normal no se producen anticuerpos específicos IgM, mientras que en los pacientes inmunodeprimidos puede haber un aumento del título de IgG, que, en ocasiones, se acompaña de IgM específica. Por todo ello, en la práctica clínica, el valor del examen serológico se limita casi exclusivamente al conocimiento del estado inmunológico del paciente y al diagnóstico de la infección primaria en el hospedador inmunocompetente. La variabilidad de la respuesta humoral en los pacientes inmunodeprimidos limita la utilidad real del diagnóstico serológico ante un cuadro clínico sospechoso.

El cultivo del CMV en fibroblastos humanos produce un efecto citopático característico entre los 7 y los 28 días. Sin embargo, el cultivo no se suele utilizar en la práctica clínica. La detección y cuantificación del genoma de CMV es la técnica de elección para el diagnóstico de la infección congénita (en el líquido amniótico y/o en el recién nacido) y en pacientes inmunodeprimidos. La determinación periódica de la carga vírica en la sangre se realiza en los receptores de trasplante de alto riesgo de enfermedad como guía para el tratamiento anticipado. No se recomienda un seguimiento sistemático en los pacientes con sida ni en los TOS durante la profilaxis con antivirales.

La observación del efecto citopático típico por tinción en muestras de tejido es el método de referencia de afección orgánica. Su sensibilidad es inferior al cultivo, pero mejora con las técnicas inmunohistoquímicas. La detección del antígeno pp65 del CMV en los leucocitos de la sangre periférica (prueba de antigenemia) es una técnica diagnóstica rápida y sencilla, pero menos sensible que las técnicas de PCR y poco utilizada en la actualidad.

Las técnicas moleculares cuantitativas (carga vírica) ocupan un papel central en el diagnóstico del CMV en el laboratorio moderno. Los nuevos métodos comerciales de carga vírica son muy sensibles, incluso tanto como las técnicas cualitativas. Para el diagnóstico y la monitorización de los pacientes inmunodeprimidos deben utilizarse técnicas cuantitativas en sangre o plasma (DNA-emia). Los métodos de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real son de elección por sensibilidad, especificidad y facilidad de automatización.

Por el momento, no se recomienda el cribado sistemático de los neonatos con vistas a la detección precoz de las complicaciones no inmediatas de la infección congénita. Algunos resultados que utilizan técnicas moleculares podrían cambiar esta percepción a medio plazo.

Tratamiento y profilaxis

El número de antivirales con actividad frente a CMV ha crecido en los últimos años. El fármaco de referencia para la profilaxis y el tratamiento es el ganciclovir. El ganciclovir, el foscarnet y el cidofovir actúan inhibiendo la polimerasa del DNA del CMV (codificada por el gen *UL54*). Mientras que el foscarnet inhibe el UL54 de forma directa, el ganciclovir requiere tres fosforilaciones previas (para producir ganciclovir-trifosfato, la forma propiamente activa), mientras que el cidofovir sólo requiere dos fosforilaciones. La enzima codificada por el gen *UL97* del virus se encarga de la primera fosforilación del ganciclovir, mientras que las otras se llevan a cabo por enzimas celulares del hospedador.

El ganciclovir es el tratamiento de elección de la enfermedad por CMV en pacientes inmunodeprimidos. Debe administrarse por vía intravenosa, ya que la absorción oral de ganciclovir es inapropiada para su uso en la práctica clínica.

El valganciclovir es el resultado de añadir una molécula de valina al ganciclovir, lo que incrementa de forma muy significativa la absorción por vía oral tras hidrolizarse el radical valina y, por consiguiente, los niveles circulantes del principio activo en la sangre serán de ganciclovir. Por otro lado, el brincidofovir consiste en un conjugado lipídico de cidofovir, lo que evita que la molécula de cidofovir se una a la molécula transportadora de aniones orgánicos humana de tipo 1 en el riñón, evitando la nefrotoxicidad del cidofovir. Ambos se administran por vía oral.

El maribavir inhibe el producto del gen *UL97*, el cual, además de fosforilar la molécula de ganciclovir, es responsable de la migración de viriones de CMV al exterior celular. Por último, el letermovir inhibe la acción de la terminasa del CMV, un complejo enzimático que fragmenta el concatémero (largo fragmento con múltiples copias de DNA) producido por la polimerasa codificada por el *UL54* y facilita la incorporación del genoma en la cápside vírica.

Tanto el foscarnet como el cidofovir son fármacos altamente nefrotóxicos. El efecto secundario más importante del ganciclovir y del valganciclovir es la supresión medular y, especialmente, la neutropenia. El letermovir y el maribavir son fármacos con buen perfil de seguridad renal y hematológica. El brincidofovir se asocia de forma muy frecuente con el desarrollo de diarrea. La utilización de los nuevos fármacos, muy prometedores, debe ser matizada por la experiencia futura, ya que su desarrollo clínico no es muy amplio. En la infección congénita por CMV, el uso de ganciclovir i.v. o valganciclovir p.o. durante 6 semanas disminuye las complicaciones neurológicas y otológicas. Prolongar el tratamiento con valganciclovir durante 6 meses puede incrementar el beneficio sobre las funciones auditivas y neurológicas.

Existen dos formas principales de prevención de la infección por CMV en pacientes trasplantados. La profilaxis consiste en la administración de un antiviral en dosis reducidas y duración variable en pacientes con alto riesgo de enfermedad por CMV. Esto incluye la discordancia serológica de donante y receptor en TOS y pacientes con riesgo de CMV en TPH. En pacientes con TOS, el fármaco de elección para la profilaxis es el valganciclovir. En pacientes con TPH, el letermovir se ha ensayado con éxito y está aprobado para dicha indicación. El tratamiento anticipado consiste en la monitorización de la carga vírica de CMV sin profilaxis y

administrar tratamiento cuando se produzca la infección o se superen determinados valores de carga vírica. Esta modalidad suele aplicarse en pacientes con riesgo moderado de enfermedad por CMV.

La infección por CMV en sujetos inmunocompetentes no requiere tratamiento en la mayoría de las ocasiones. Sin embargo, puede considerarse cuando existan manifestaciones graves de enfermedad.

Por último, en casos de CMV con múltiple resistencia a antivirales se ha ensayado el tratamiento con infusión de células T específicas frente al CMV. Esto puede realizarse con expansión de células del propio sujeto con exposición a antígenos del CMV o mediante la administración de células T específicas para el CMV de donantes compatibles con HLA.

En ocasiones, pueden desarrollarse mutaciones de resistencia, especialmente en *UL97* y, con menor frecuencia, en *UL54*. Mientras que la mutación de *UL97* únicamente confiere resistencia al ganciclovir, las mutaciones de *UL54* pueden conferir resistencia al ganciclovir, el foscarnet, el cidofovir o a varios con diversas combinaciones. La resistencia al letermovir se origina por mutación en varios genes relacionados con el complejo terminasa, pero no presenta resistencia cruzada con los otros fármacos, por lo que se ha utilizado en tratamientos de rescate.

Infección por el virus del herpes humano de tipo 6

Etiología

El virus del herpes humano de tipo 6 (HVH-6) es un virus linfotropo que pertenece a la subfamilia *Betaherpesvirinae*, género *Roseolovirus.* Se han descrito dos variantes, A y B. Está muy relacionado con el virus del herpes humano de tipo 7 (HVH-7) y, en menor medida, con el CMV, lo que tiene importancia biológica y clínica. Se replica en células mononucleares de sangre periférica, pero también en otros muchos otros tipos celulares, entre ellos células nerviosas, tejido linfoide, células germinales y saliva. El HVH-6 establece latencia principalmente en los linfocitos y en los progenitores hematopoyéticos.

Epidemiología

Ambas variantes del HVH-6 son muy prevalentes en la población mundial. Se calcula que más del 90% de los adultos están infectados. El HVH-6 se transmite principalmente por la saliva y por otros fluidos biológicos, como las secreciones genitales en la infección perinatal. La primoinfección por el HVH-6B suele producirse en los primeros meses de vida, una vez que desaparecen los anticuerpos maternos protectores, y alcanza un pico a los 2-3 años. La infección por el HVH-6A suele ser más tardía, a partir de la adolescencia. La infección congénita por ambas variantes puede afectar hasta el 1% de los recién nacidos, y dicha infección congénita resulta en la integración cromosómica de los virus en células de la línea germinal. Esta misma integración origina cargas víricas elevadas en el suero y otros tejidos, lo que podría malinterpretarse como una infección activa.

Cuadro clínico

La primoinfección por el HVH-6 es mayoritariamente sintomática. Se trata de un cuadro febril que se acompaña de otras manifestaciones, entre ellas la

roséola (*roseola infantum* o exantema súbito). La mayor parte de las infecciones primarias son causadas por el HVH-6B, mientras que el HVH-6A suele adquirirse después y cursar de forma asintomática. Tras un período de incubación de 1-2 semanas, aparece un cuadro febril de inicio abrupto y fiebre alta (39-40 °C) que se prolonga durante 2-5 días, al cabo de los cuales aparece una erupción maculopapular, raramente vesicular, en una cuarta parte de los afectados. Suele aparecen en el cuello y en la espalda, para después diseminarse por el resto del cuerpo. El cuadro es autolimitado y se resuelve sin secuelas en 1-3 días. En algunos casos hay rinorrea, tos, edema palpebral o adenopatías (cervicales, retroauriculares) que preceden a la erupción cutánea. La infección primaria también puede manifestarse como un cuadro febril sin erupción, y a la inversa. Hasta el 20% de los cuadros febriles en niños podrían obedecer a esta etiología. Las complicaciones son raras en el niño inmunocompetente, e incluyen afección respiratoria y hepatoesplenomegalia, así como manifestaciones neurológicas (convulsiones febriles, encefalitis, meningitis aséptica); algunos autores lo consideran responsable hasta del 1% de los casos de meningitis y encefalitis. La infección por el HVH-6A suele ser asintomática, aunque puede presentarse con fiebre y roséola. La primoinfección en adultos es poco frecuente. Suele presentarse como una mononucleosis infecciosa, a veces acompañada por hepatitis, que excepcionalmente puede ser grave. Las consecuencias de la infección congénita no están bien establecidas, pero se ha asociado con manifestaciones neurológicas.

La infección primaria y la reactivación del HVH-6 pueden causar enfermedad y graves complicaciones en los pacientes inmunodeprimidos. El virus se reactiva a las 2-6 semanas en la mitad de los TPH y en la tercera parte de los TOS. La infección por el HVH-6 se ha asociado a encefalitis grave, con un alto grado de mortalidad, especialmente en los TPH, aunque esta complicación es rara. En estos pacientes también puede causar neumonitis intersticial, hepatitis, aplasia medular, síndrome febril sin focalidad o rechazo. En los TOS suele ser asintomática o causar un cuadro similar al síndrome vírico por CMV. La mayoría de los casos se deben al HVH-6B. Se considera que puede ser tanto un marcador como un contribuyente del estado de inmunodepresión, junto con el HVH-7 y el

CMV. Se ha sugerido la relación entre la infección por HVH-6 y la reactivación de otros virus, como el EBV o el HIV-1.

Diagnóstico

En el diagnóstico diferencial de la roséola debe considerarse el sarampión y la rubéola, así como reacciones alérgicas a los antibióticos. El cultivo no es practicable en la clínica de forma sistemática. El análisis serológico puede utilizarse para el diagnóstico de la primoinfección en niños y adultos, para lo que existen reactivos comerciales que detectan IgG o IgM, pero no es adecuado en los recién nacidos ni en los pacientes inmunodeprimidos. En esta situación, el diagnóstico debe hacerse mediante pruebas moleculares cuantitativas (carga vírica), ya que la simple detección cualitativa de genoma puede no ser predictiva de enfermedad, salvo que la detección se realice en la fracción acelular de la muestra. Se recomiendan los métodos de PCR en tiempo real, preferiblemente en formato múltiple con el CMV y el HVH-7. La encefalitis puede diagnosticarse por amplificación sobre muestra de LCR. Los métodos moleculares también permiten la tipificación de las dos variantes del HVH-6, aunque no suele aplicarse en la práctica clínica habitual.

Tratamiento y profilaxis

El ganciclovir, el foscarnet y el cidofovir, pero no el aciclovir, son activos frente al HVH-6. Los dos primeros se han empleado con éxito en ensayos no controlados para el tratamiento de la meningoencefalitis en los trasplantados, aunque la tasa de éxito no supera el 60%. Es difícil establecer medidas para prevenir la infección de un virus tan prevalente y que mayoritariamente causa infecciones autolimitadas. Tampoco existe una vacuna efectiva.

Infección por el virus del herpes humano de tipo 7

Etiología

El HVH-7 pertenece al género *Roseolovirus*, como el HVH-6, con quien comparte notables similitudes biológicas. Se trata de un virus linfotropo que establece latencia en los linfocitos $CD4^+$, aunque se replica en múltiples tipos celulares *in vivo*, lo que complica la interpretación de las pruebas diagnósticas.

Epidemiología

El HVH-7 es muy prevalente en la población. Se puede detectar el virus o su DNA en linfocitos, monocitos, células de las glándulas salivales, mucosa gástrica y aparato genital femenino hasta en el 75% de los adultos sanos. Se transmite principalmente por la saliva, pero también por otros fluidos biológicos. La infección primaria se produce algo más tarde que en el HVH-6 y aumenta rápidamente en la infancia temprana. Como consecuencia, la prevalencia en la edad adulta alcanza cifras del 90% en los países occidentales. A diferencia del HVH-6, no se ha descrito transmisión congénita.

Cuadro clínico

La asociación entre infección por el HVH-7 y manifestaciones clínicas es mucho menos evidente que para el CMV y el HVH-6. La primoinfección suele ser asintomática, aunque se ha asociado con cuadros de roséola moderada (≤ 5% de los casos podrían ser atribuibles al virus), síndromes febriles y manifestaciones neurológicas en la infancia (hemiplejía y convulsiones febriles). No es infrecuente detectar genoma del HVH-7 de forma concomitante con otros herpesvirus en pacientes sometidos a trasplante, pero la significación clínica de la misma es incierta. En los pacientes trasplantados se ha descrito un caso de encefalitis fatal por

reactivación; en estos pacientes, la coinfección con el CMV podría tener repercusiones clínicas.

Diagnóstico

No se recomienda el diagnóstico ni la monitorización individualizados para el HVH-7, sino conjuntamente con otros virus biológicamente relacionados (CMV, HVH-6). El diagnóstico serológico de la infección primaria en niños es complicado, ya que hay reactividad cruzada con el HVH-6, cuya infección suele precederle en el tiempo, por lo que deben utilizarse reactivos de especificidad comprobada y analizar muestras de suero diferidas en el tiempo (seroconversión). Los métodos moleculares tienen mayor interés. Existen técnicas de PCR múltiple en tiempo real, que detectan todos los betaherpesvirus y son de utilidad en el diagnóstico de encefalitis o convulsiones febriles (en muestras de LCR) o en la monitorización del paciente trasplantado. Al tratarse de un virus linfotropo, la detección cualitativa en muestras de sangre carece de valor predictivo.

Tratamiento

Igual que el HVH-6, el HVH-7 es sensible al ganciclovir, el foscarnet y el cidofovir. Sin embargo, en la mayor parte de los pacientes inmunodeprimidos con detección de genoma del HVH-7 como único patógeno, el tratamiento no está definido, dado que la mayor parte de los pacientes se encontrarán asintomáticos y el significado clínico de la infección es incierto.

Infección por el virus del herpes humano de tipo 8

Etiología

El virus del herpes humano de tipo 8 (HVH-8) fue descubierto en 1994 a partir de una lesión de sarcoma de Kaposi (SK) en un paciente con sida. El HVH-8 pertenece al género *Rhadinovirus*, subfamilia *Gammaherpesvirinae*, a la que también pertenece el EBV. Se trata de un virus linfotropo con capacidad oncogénica que establece latencia en los linfocitos B y en las células linfoblastoides. Se han descrito diversos genotipos de HVH-8 con diferente distribución geográfica, pero sin asociación con una determinada enfermedad.

Epidemiología

La seroprevalencia del HVH-8 es variable: supera el 50% en zonas de África, es intermedia en el Mediterráneo (5%-35% en Italia y Grecia) e inferior al 5%-10% en el norte y oeste de Europa (6,5% en España), EE. UU. y Japón. En ciertos colectivos es más elevada, como en hombres que tienen sexo con hombres, y puede alcanzar el 65%. Algunos hábitos culturales en el cuidado de los niños y en el entorno familiar explican la superior frecuencia en áreas endémicas. En estas, la infección se contrae en las primeras etapas de la vida, generalmente a través de la saliva y otros fluidos biológicos. En los países occidentales, el virus se transmite a partir de la adolescencia, ligado a la actividad sexual. La transmisión heterosexual es poco frecuente. Las transfusiones sanguíneas y el trasplante de órganos pueden transmitir el virus.

Cuadro clínico

La primoinfección por el HVH-8 en individuos inmunocompetentes es generalmente asintomática, aunque puede cursar con síntomas inespecíficos, como adenopatías, diarrea, fatiga o erupción localizada. En el

huésped inmunocompetente, el virus causa un cuadro relativamente benigno. Sin embargo, en zonas endémicas o en pacientes con infección por el HIV-1 o inmunodepresión puede llegar a causar enfermedad grave.

El SK, descrito por Kaposi en 1872, es una neoplasia endotelial multifocal caracterizada por intensa angiogénesis, infiltración de células inflamatorias y proliferación de células fusiformes típicas, de origen probablemente endotelial, en las que el virus permanece mayoritariamente en estado latente. Cursa con máculas que progresan a nódulos angiomatosos y placas violáceas que afectan principalmente a la piel, pero que también pueden afectar a las mucosas, el tejido linfoide y las vísceras en fases avanzadas de la enfermedad. Se han descrito cuatro variantes de SK con el mismo patrón histológico, pero diferentes características epidemiológicas, clínicas y de pronóstico. El SK clásico afecta principalmente a varones de edad avanzada de origen mediterráneo, con un curso indolente. El SK epidémico o asociado al sida afecta mayoritariamente a varones homosexuales, es la forma más agresiva y tiende a diseminarse a las mucosas (SK oral) y vísceras (pulmón, sistema gastrointestinal), y puede llegar a ser mortal, especialmente cuando existe afectación pulmonar. El SK endémico es un cáncer común y frecuentemente agresivo que afecta tanto a adultos como a niños en África y que se ha visto agravado por la epidemia de sida en este continente. El SK postrasplante es una complicación rara en el TOS y está relacionado con el tratamiento inmunodepresor. En la actualidad, el tratamiento de elección del SK en los trasplantados es el cambio de la pauta de inmunosupresión con inhibidores de la mTOR (del inglés *mammalian target of rapamycin*), como el sirolimus, que tienen acción antitumoral y pueden detener la progresión, o incluso curar el SK. Puede presentarse de manera crónica o con una progresión rápida que puede causar el rechazo del trasplante e incluso la muerte.

Además, el HVH-8 se ha asociado a enfermedades linfoproliferativas poco frecuentes, pero de mal pronóstico. El linfoma de cavidades, también llamado linfoma de serosas, es un linfoma maligno no hodgkiniano de células B, muy poco habitual, que afecta principalmente a individuos en fases avanzadas de la infección por el HIV-1. Se caracteriza por un derrame linfomatoso, limitado generalmente a la cavidad de origen. Frecuentemente existe coinfección con el EBV en las células tumorales. La enfermedad de Castleman multicéntrica es una enfermedad linfoproliferativa de linfocitos

B que afecta a los centros germinales de los ganglios linfáticos con manifestaciones sistémicas y que ha sido descrita predominantemente en pacientes infectados por el HIV-1.

Diagnóstico

El diagnóstico del SK se lleva a cabo mediante el examen inmunohistopatológico de las lesiones en pacientes con sospecha clínica. Las pruebas microbiológicas se utilizan para confirmar el diagnóstico o para identificar pacientes en riesgo de SK. El examen serológico permite detectar al paciente infectado, pero no distingue el momento en que se produce, y presenta falsos positivos y negativos. La detección de DNA en las lesiones por PCR o hibridación *in situ* tiene buena sensibilidad. Para fines de evaluación de riesgo en los enfermos inmunodeprimidos deben utilizarse pruebas cuantitativas; es muy importante su sensibilidad, dado que el número de células circulantes infectadas es bajo, y menor aún el número de copias de DNA en el plasma o el suero. Algunos métodos en tiempo real actuales cumplen estos criterios y pueden aplicarse también al diagnóstico de los cuadros linfoproliferativos y de sus exacerbaciones (carga vírica en el plasma o el suero). La experiencia en la monitorización del tratamiento es menor.

Tratamiento

La terapia del SK se basa fundamentalmente en la quimioterapia y/o la radioterapia local o sistémica, interferón α, o en tratamiento antirretroviral combinado en el caso de coinfección con el HIV-1. El HVH-8 es sensible *in vitro* al cidofovir y, en menor grado, al ganciclovir y al foscarnet. Se han utilizado para tratar el linfoma de cavidades y la enfermedad de Castleman, pero no son útiles en el tratamiento del SK, debido a la predominancia del estado latente del virus. En pacientes trasplantados, el tratamiento de elección es el cambio del tratamiento inmunosupresor a inhibidores de la mTOR.

Bibliografía especial

Hall CB, Caserta MT, Schnabel KC, McDermott MP, Lofthus GK, Carnahan JA, et al. Characteristics and acquisition of human herpesvirus (HHV) 7 infections in relation to infection with HHV-6. *J Infect Dis*. 2006;193: 1063-9.

Hodinka RL. Human cytomegalovirus. En: Versalovic J, Carroll KC, Funke G, Jorgensen JH, Landry ML, Warnock DW, eds. Manual of Clinical Microbiology, 10th ed. Washington, DC: ASM Press; 2011. p. 1558-74.

Lurain NS, Chou S. Antiviral drug resistance of human cytomegalovirus. *Clin Microbiol Rev*. 2010;23:689–712.

Marty FM, Ljungman P, Chemaly RF, Maertens J, Dadwal SS, Duarte RF, et al. Letermovir Prophylaxis for Cytomegalovirus in Hematopoietic-CellTransplantation. *N Engl J Med*. 2017;377(25):2433–2444.

Torre-Cisneros J, Aguado JM, Caston JJ, Almenar L, Alonso A, Cantisán S, et al. Management of cytomegalovirus infection in solid organ transplant recipients: SET/GESITRA-SEIMC/REIPI recommendations. *Transplant Rev (Orlando)*. 2016;30(3):119–143.

Infecciones causadas por el virus de Epstein-Barr

M. Gurguí Ferrer

Concepto

El virus de Epstein-Barr (EBV) es la principal causa del síndrome de mononucleosis infecciosa (MI), caracterizado por la tríada de fiebre, faringoamigdalitis y adenopatías. Este herpesvirus exclusivamente humano persiste latente durante toda la vida y se ha relacionado con diversos tumores de estirpe linfoide y epitelial. En los pacientes trasplantados su reactivación se asocia con el desarrollo de procesos linfoproliferativos.

En 1958, Denis Burkitt describió un cáncer endémico en niños africanos que afectaba principalmente a la cabeza y el cuello, y en 1968 Epstein y sus colaboradores establecieron su relación con este virus, que se denominó *virus de Epstein-Barr.*

Etiología

El EBV o virus del herpes de tipo 4 (HVH-4) es miembro de la familia *Herpesviridae,* subfamilia *Gammaherpesvirinae,* género *Lymphocryptovirus.* Tiene un *core* con DNA lineal de doble cadena, rodeado por una cápside de simetría icosaédrica con 162 capsómeros y una envoltura que contiene glucoproteínas. Su DNA se presenta en forma lineal en las partículas víricas libres y circular en su forma latente. El EBV presenta diversos antígenos que se expresan en las células infectadas y que permiten diferenciar su estado replicativo o latente. Los antígenos mayores incluyen el antígeno de la cápside vírica (VCA, del inglés *viral capsid antigen*), de membrana (MA, del inglés *EBV-induced membrane antigen*), seis antígenos nucleares (EBNA, del inglés *EBV-associated nuclear antigens;* 1,2,3a,3b,3c, *leader protein* [LP]), el antígeno precoz (EA, del inglés *early antigen*), que se expresa en forma difusa (D) o restringida (R), y proteínas latentes de membrana (LMP-1 a 3, del inglés *latent membrane proteins*). En las fases de replicación se expresan los EA, el VCA y los MA, mientras que en las fases de latencia se expresan los EBNA.

Epidemiología

Se trata de un virus de distribución mundial, que infecta fundamentalmente a niños, adolescentes y adultos jóvenes, tanto más temprano cuanto más bajo es el nivel socioeconómico. La infección suele ser asintomática en la infancia, y casi un 90% de adultos son positivos al EBV. Cuando la primoinfección ocurre en la adolescencia, en la mitad de los casos se manifiesta como un síndrome de MI. Tras la infección, el virus permanece latente en los linfocitos B.

La infección se transmite por el contacto íntimo entre las personas susceptibles y los excretores sintomáticos o asintomáticos del virus. El medio habitual de transmisión es la saliva, donde suele detectarse su presencia en forma persistente durante 6 meses, o más tiempo en individuos inmunodeprimidos. La excreción intermitente puede darse durante toda la vida. Más raramente puede transmitirse por transfusión de sangre o por trasplante de órganos.

Patogenia

La primoinfección se produce generalmente a través del epitelio orofaríngeo, donde el virus establece su ciclo lítico y provoca una infección latente en la mayoría de los linfocitos B infectados. Esta estrategia permite al EBV eludir la respuesta inmunitaria y mantener su genoma en el núcleo de las células hospedadoras, donde persiste con un bajo nivel de infección.

Durante la fase lítica, que culmina con la producción de progenie vírica, el genoma del EBV se expresa con la siguiente secuencia: primero los genes que codifican para proteínas muy precoces (IE, del inglés *immediate early*), después los genes precoces (EA), que codifican predominantemente proteínas enzimáticas necesarias para la replicación del DNA vírico, y finalmente los genes tardíos, que codifican la mayoría de las proteínas estructurales del virión, varias de las cuales constituyen el denominado *complejo VCA (viral capside antigens).*

La diferente expresión de las proteínas de latencia en el linfocito B da lugar a tres fases de latencia que sirven para establecer y mantener la infección del EBV. Tras la infección primaria se manifiesta la fase de latencia III (programa de crecimiento que produce una transformación blástica del linfocito), en la que se expresan los genes que codifican para proteínas de localización nuclear EBNA1 a EBNA6, proteínas latentes de membrana LMP-1, LMP-2A y LMP-2B, así como dos RNAm de pequeño tamaño denominados *EBER1* y *EBER2.* En la fase de latencia II, el virus induce las señales requeridas para que el linfocito B se transforme en una célula B memoria. En esta etapa se expresan EBNA1, EBER1, EBER2 y tres proteínas latentes de membrana, dos de las cuales, LMP-1 y LMP-2, producen las señales para que los linfocitos B se transformen en linfocitos B memoria. Cuando estas células B memoria infectadas se dividen, entran en la fase de latencia I (programa EBNA-1), en la que se expresan EBNA1, EBER1 y EBER2. Finalmente, los linfocitos B memoria se diferencian en células plasmáticas, el programa latente se desactiva y se inicia el ciclo lítico, en el que las células infectadas producen progenie vírica y el virus se elimina a través de las mucosas, preferentemente en la saliva.

Estas fases de latencia corresponden a diferentes enfermedades relacionadas con el EBV. Así, la fase de latencia III se observa en la mononucleosis infecciosa y la enfermedad linfoproliferativa postrasplante (PTLD, del inglés *posttransplantation lymphoproliferative disorder*), la fase de latencia II es característica del carcinoma nasofaríngeo y el linfoma de Hodgkin, y la fase de latencia I es la que ocurre en el linfoma de Burkitt.

La infección por el EBV produce una respuesta humoral y celular. Los anticuerpos limitan la diseminación de los virus, y los linfocitos T citotóxicos (CTL) destruyen las células infectadas que expresan proteínas víricas. La respuesta celular a base de CTL y células *natural killer* es muy importante en la MI. Hasta el 50% de los linfocitos T $CD8^+$ de la sangre son células citotóxicas que están dirigidas contra las células donde se replica el EBV.

Los CTL son el principal componente de la linfocitosis clásica (linfocitos atípicos) en la MI. Los linfocitos B infectados circulan y se diseminan a todos los órganos linfoides secundarios, lo que, junto con la respuesta linfocitaria defensiva, explica la aparición de adenopatías y esplenomegalia. La transformación linfocitaria de los linfocitos B por el EBV da lugar a una estimulación policlonal de la síntesis de inmunoglobulinas, que explica la presencia de anticuerpos heterófilos y otros anticuerpos.

El sistema inmunitario mantiene un equilibrio y evita una expansión sin control de las células infectadas por el virus. Cuando actúan otros cofactores, que o bien ofrecen una ventaja proliferativa adicional a las células infectadas por el EBV, o bien debilitan la respuesta inmunitaria frente a aquellas, este equilibrio se rompe, lo que puede originar neoplasias.

Enfermedades asociadas al virus de Epstein-Barr

Mononucleosis infecciosa

Cuadro clínico

El espectro clínico de la infección por el EBV es amplio y variado, e incluye desde cuadros asintomáticos hasta tumores. La mayoría de las primoinfecciones ocurren en los niños y son asintomáticas o leves. En los adolescentes, la presentación más típica es la MI con fiebre, faringoamigdalitis, poliadenopatías y linfomonocitosis con linfocitos atípicos. Los adultos jóvenes pueden presentar cuadros más graves, y en los mayores de 40 años la enfermedad también puede presentarse de forma bastante atípica o con complicaciones. El síndrome de MI, tras un período de incubación que oscila entre 20 y 50 días, suele iniciarse de forma brusca con fiebre elevada, odinofagia, síndrome tóxico con astenia marcada y poliadenopatías. La fiebre puede ser muy alta, hasta de 40 °C, y puede persistir durante 2 semanas. En el 5% de los casos se produce una erupción cutánea de tipo maculopapular, petequial o, más raramente, escarlatiniforme, particularmente en los pacientes tratados con ampicilina o amoxicilina. En la exploración física destacan unas amígdalas eritematosas, edematosas, aumentadas de tamaño y con exudados purulentos, que a veces se acompañan de petequias en el paladar. El 80%-90% de los pacientes tienen adenopatías cervicales, particularmente en las cadenas cervicales posteriores, de tamaño variable, aunque también pueden hallarse en otras localizaciones. La mitad de los pacientes presentan esplenomegalia, y en el 15% de los pacientes se palpa una hepatomegalia. En los análisis es característico el hallazgo de una linfomonocitosis que puede durar hasta 2 o 3 semanas y que en algunos pacientes llega al 60%-70% del recuento de leucocitos. El 30% o más de los linfocitos son atípicos, con un citoplasma vacuolado y basófilo y núcleos lobulados de localización excéntrica. Suele haber una leucocitosis moderada con una granulocitopenia relativa y/o

absoluta y un cierto grado de trombocitopenia. También es común observar alteración de la función hepática con hipertransaminemia.

Diagnóstico

El diagnóstico de la MI causada por el EBV en el paciente inmunocompetente es serológico. Estas pruebas consisten en la detección de anticuerpos heterófilos (prueba de Paul-Bunnell) y de anticuerpos específicos frente al EBV (tabla 296-1).

Tabla 296-1

Resultados de la serología en la infección por el virus de Epstein-Barr

	Positivo	Negativo	Negativo o positivo
MI aguda	Prueba de Paul-Bunnell* VCA IgM	EBNA IgG	EA IgG VCA IgG
Infección pasada	VCA IgG EBNA IgG	Prueba de Paul-Bunnell VCA IgM EA IgG	
Reactivación	VCA IgG EA IgG	Prueba de Paul-Bunnell	VCA IgM EBNA IgG
Linfoma de Burkitt	VCA IgG EA IgG (R)	Prueba de Paul-Bunnell VCA IgM	EBNA IgG
Carcinoma de nasofaringe	VCA IgG EA IgG (D) EBNA IgG	Prueba de Paul-Bunnell VCA IgM	

EA: antígenos precoces (D: difuso; R: restringido); EBNA: antígenos nucleares del EBV; MI: mononucleosis infecciosa, VCA: antígenos de la cápside vírica.

* Anticuerpos heterófilos: en los niños pueden ser negativos.

La prueba de Paul-Bunnell, que detecta los anticuerpos heterófilos que aglutinan hematíes de carnero y muestran absorción incompleta por el riñón de cobayo y completa por los eritrocitos de buey, es una prueba rápida y un marcador excelente de la fase aguda. Estos anticuerpos rara vez persisten más de 2 meses y aparecen en el 80%-90% de los pacientes mayores de 10

años, aunque en los menores de 10 años se detectan en menos de un 50% de los casos. Los falsos positivos oscilan entre el 2% y el 3%, y se deben a hepatitis, leucemia, linfoma, enfermedad autoinmunitaria, infección primaria sintomática por el HIV y mononucleosis por el CMV.

Para la detección de los anticuerpos específicos se utilizan los antígenos de la cápside VCA IgG e IgM, antígenos precoces (EA) y antígenos nucleares EBNA.

En la MI aguda están presentes los anticuerpos IgM e IgG anti-VCA, y los anticuerpos anti-EA aparecen de forma inconstante al inicio de la enfermedad. En las reactivaciones se detectan los anticuerpos anti-VCA y EA IgG. En las situaciones en las que la interpretación de la serología sea complicada se puede determinar la avidez de los anticuerpos IgG anti-VCA y la detección del DNA vírico en el plasma o la sangre total mediante PCR. Una avidez baja o la detección de DNA vírico indicarían infección primaria.

La respuesta serológica en el paciente inmunodeprimido es frecuentemente anómala, por lo que en general sólo se utiliza para el diagnóstico del estado inmunitario pretrasplante. La detección por PCR de DNA vírico en el plasma o la sangre total es útil para detectar primoinfección o reactivación en estos pacientes, y permite monitorizar la cuantificación del genoma vírico en los casos con infección crónica establecida. Existen datos que prueban una relación directa entre la magnitud de la carga vírica en la sangre periférica y el riesgo de desarrollar algunos síndromes linfoproliferativos en trasplantados.

Diagnóstico diferencial

El 10% de los síndromes de MI no están causados por el EBV. En los pacientes con MI y prueba de anticuerpos heterófilos negativa deben descartarse otras primoinfecciones víricas (CMV, virus del herpes de tipo 6 y 7, HIV, rubéola, hepatitis B), y parasitarias como la toxoplasmosis y la faringoamigdalitis estreptocócica. La primoinfección por el CMV suele cursar con más afección hepática, menos odinofagia y menos linfocitosis atípica. En la toxoplasmosis aguda y en la rubéola puede aparecer fiebre con adenopatías y una discreta elevación de las enzimas hepáticas. No suelen cursar con faringitis ni hepatitis, la linfocitosis tiende a ser menos

intensa y, en el caso de la rubéola, se observa la erupción cutánea típica. El virus del herpes de tipo 6 y el HIV pueden producir cuadros similares y a veces indistinguibles de la MI por EBV. Las hepatitis víricas agudas suelen cursar con poca o sin fiebre y con una gran elevación de las transaminasas. La faringoamigdalitis estreptocócica puede cursar con fiebre, adenopatías dolorosas y leucocitosis con neutrofilia, pero sin esplenomegalia ni linfomonocitosis.

En los pacientes con adenopatías, trombopenia, granulopenia y linfocitosis atípica, el cuadro de MI inicialmente puede confundirse con una leucemia linfática aguda o crónica.

Pronóstico

La mayoría de los pacientes se recuperan espontáneamente a las 2-3 semanas sin complicaciones. La fiebre suele desaparecer a los 7-10 días, y las adenopatías y la esplenomegalia a las 3-4 semanas. Sin embargo, algunos pacientes, y particularmente los adultos, pueden presentar complicaciones de gravedad variable (cuadro 296-1). Se han descrito cuadros similares a la fatiga crónica con astenia acusada, gran postración y somnolencia marcada durante más de 6 meses, e incluso trastornos depresivos de corta duración, tras una MI por EBV.

Cuadro 296-1 Complicaciones de la mononucleosis infecciosa

Esplénicas

Rotura espontánea del bazo

Hepáticas

Hepatitis

Hematológicas

Anemia hemolítica autoinmune con crioaglutininas

Trombocitopenia
Granulocitopenia
Síndrome hemofagocítico

Neurológicas

Síndrome de Guillain-Barré
Encefalitis
Mielitis transversa
Parálisis facial periférica o de otros pares craneales

Respiratorias

Faringitis estreptocócica
Obstrucción de las vías aéreas superiores

Cardíacas

Miopericarditis

Dermatológicas

Erupción asociada a ampicilina
Leucoplasia vellosa oral (pacientes con sida)

Renales

Nefritis intersticial
Glomerulonefritis

Una cuarta parte de los pacientes presentan una sobreinfección faríngea bacteriana por *Streptococcus pyogenes*, y algunos refieren dificultad respiratoria y de la deglución por la hipertrofia del tejido linfoide amigdalar que puede obstruir la vía aérea.

Aunque muchos pacientes presentan una elevación discreta y transitoria de las transaminasas, excepcionalmente se ha descrito hepatitis

granulomatosa o fulminante. La rotura esplénica espontánea o postraumática es una complicación clásica, pero rara (0,5%-1%). Ocurre especialmente en la segunda o tercera semanas de la enfermedad, y se manifiesta con dolor abdominal en el hipocondrio izquierdo, a veces irradiado al hombro, y una caída del hematocrito.

Otras complicaciones graves son raras (< 2%), y las más características son las hematológicas, como la anemia hemolítica, la trombopenia, la aplasia medular y el síndrome hemofagocítico. La anemia hemolítica autoinmunitaria por producción de crioaglutininas de clase IgM suele aparecer entre la segunda y la tercera semanas, y puede durar hasta 2 meses. La trombocitopenia y la neutropenia suelen ser moderadas y raramente cursan con hemorragias o infecciones oportunistas.

Menos del 1% de los pacientes desarrollan complicaciones neurológicas, fundamentalmente síndrome de Guillain-Barré, meningoencefalitis, meningitis aséptica, mielitis transversa o parálisis facial. Aunque no se ha podido establecer el papel etiológico del EBV, muchos pacientes con esclerosis múltiple tienen antecedentes de una MI y son seropositivos frente al EBV con unos títulos elevados.

Las complicaciones cardíacas también son excepcionales, aunque hasta en el 10% de los pacientes se observan alteraciones transitorias en el ECG. Otras complicaciones más raras son artritis, pancreatitis, apendicitis, rabdomiólisis, uveítis y lesiones cutáneas.

Actualmente, la mortalidad por complicaciones de la MI es excepcional; la rotura esplénica, las complicaciones neurológicas y la obstrucción de la vía aérea superior son las principales causas de muerte.

Tratamiento

El tratamiento de la MI es fundamentalmente sintomático. El paracetamol y los AINE suelen aliviar el dolor de garganta y la fiebre. En los pacientes con una infección simultánea por *S. pyogenes* se recomienda evitar la utilización de amoxicilina, que suele provocar una erupción cutánea en el 90% de los casos.

Los glucocorticoides no deben utilizarse en los casos no complicados y deben reservarse para los pacientes con obstrucción grave de la vía aérea, trombocitopenia intensa o anemia hemolítica autoinmunitaria. En los

pacientes con esplenomegalia deben evitarse los deportes u otras actividades físicas que puedan favorecer la rotura del bazo durante 3 o 4 semanas.

Prácticamente todos los fármacos frente al virus del herpes son activos *in vitro* contra el EBV, pero no hay estudios que demuestren su eficacia *in vivo.* El aciclovir o el ganciclovir se han utilizado para tratar la leucoplaquia vellosa en los pacientes infectados por el HIV.

Profilaxis

No se recomiendan medidas de aislamiento, excepto en casos especiales de pacientes inmunodeprimidos en los que la primoinfección entrañe un gran riesgo.

Desde la década de los ochenta se investiga en el desarrollo de una vacuna para la infección por el EBV y evitar las complicaciones y neoplasias asociadas. Se han ensayado vacunas que, aunque no evitan la infección, reducen la sintomatología de la MI.

Otras enfermedades asociadas al virus de Epstein-Barr

Infección crónica activa por el virus de Epstein-Barr

Algunos pacientes sanos pueden presentar, de forma excepcional, un cuadro clínico de MI con evidencia serológica de infección aguda por el EBV y con una duración anormalmente larga, a veces superior a 6 meses. En este cuadro es frecuente la afección orgánica (neumonía intersticial, hepatoesplenomegalia, poliadenopatías, alteraciones neurológicas o aplasia medular), y suele ser demostrable una carga vírica elevada en la sangre periférica o en los órganos afectados.

Síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X (síndrome de Duncan o Purtilo)

Se trata de una forma grave, a menudo mortal, de MI, que se presenta en varones con una inmunodeficiencia familiar recesiva debida a una mutación localizada en un gen del cromosoma X. Estos pacientes, tras la

primoinfección por el EBV desarrollan una MI fulminante con hepatitis, síndrome hemofagocítico, cuadros graves de hipogammaglobulinemia o síndromes linfoproliferativos de células B.

Virus de Epstein-Barr en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana

Los pacientes con sida, por su alteración de la inmunidad celular, no controlan la proliferación de las células B infectadas por el EBV y pueden presentar diversos procesos linfoproliferativos benignos (leucoplaquia vellosa en adultos o neumonitis intersticial linfoide en niños) o malignos. La *leucoplaquia vellosa oral* es una hiperplasia no maligna de las células epiteliales por la replicación exagerada y continuada del virus que se presenta en forma de unas lesiones blanquecinas e indoloras en los bordes de la lengua o en la mucosa orofaríngea. En la neumonitis intersticial linfoide, el infiltrado intersticial pulmonar se debe a una infiltración de linfocitos y células plasmáticas.

En los pacientes con recuento de CD4 muy bajo, el EBV se asocia al desarrollo de linfomas no hodgkinianos localizados preferentemente en el sistema nervioso central. En este caso, el genoma del virus puede detectarse por PCR en el líquido cefalorraquídeo ya antes de que aparezca la masa tumoral. La mayoría de los tumores son de tipo inmunoblástico, pero los pacientes menos inmunodeprimidos también pueden presentar linfomas de Burkitt.

Síndromes linfoproliferativos y tumores

La infección por el EBV se ha asociado a diversos procesos linfoproliferativos, que incluyen tumores linfoides o epiteliales que suelen desarrollarse años después de la primoinfección, y que cursan con anticuerpos anti-EA persistentes y títulos de anticuerpos anti-VCA 10 o 15 veces más elevados que la población normal.

Carcinoma nasofaríngeo

El carcinoma anaplásico de nasofaringe predomina en el sur de China, el norte de África y Alaska, y las células epiteliales transformadas contienen

genomas del EBV. Además de la infección vírica, que se asocia en el 100% de los casos, se cree que existen otros factores genéticos y alimentarios que contribuyen a su elevada incidencia en la zona.

Linfoma de Burkitt

Se trata de un linfoma de células B pequeñas localizado en la mandíbula, frecuente en niños en África ecuatorial, con un alto grado de malignidad y que se asocia al EBV en el 95%. Su gran incidencia en esta zona se relaciona con el paludismo por *Plasmodium falciparum*, ya que esta infección disminuye los linfocitos T que controlan la proliferación de linfocitos B infectados por el EBV. En otras áreas puede presentarse en pacientes coinfectados por el HIV.

Linfoma no hodgkiniano

En pacientes trasplantados de órgano sólido o de progenitores hematopoyéticos (alogénicos, de cordón umbilical o con depleción de células T) y con otras inmunodeficiencias congénitas o adquiridas (HIV), el EBV desempeña también un papel bien conocido en la aparición de linfomas de células B (PTLD). Estos linfomas suelen ser más frecuentes en niños, que sufren la primoinfección (a veces a través del órgano trasplantado) en el primer año postrasplante. Con menos frecuencia se observan en adultos seropositivos por reactivación del virus. En este caso, suelen ser más tardíos y tienen una localización extraganglionar, sobre todo en el intestino, el hígado, el cerebro o el mismo órgano trasplantado. La PTLD es más frecuente en los trasplantes multiviscerales (33%), los intestinales (10%) o los pulmonares (5%). La monitorización periódica, mediante PCR cuantitativa, de la carga vírica del EBV en la sangre periférica puede predecir el desarrollo del linfoma. El tratamiento de la PTLD, además del tratamiento convencional (quimioterapia, radioterapia), se basa en la reducción del tratamiento inmunodepresor. También se ha utilizado con éxito el rituximab, un anticuerpo monoclonal antilinfocito B (anti-CD20).

Otros tumores

Finalmente, se sabe también que el EBV está relacionado con un amplio subgrupo de linfomas de Hodgkin, leiomiosarcomas en niños trasplantados o con sida, el carcinoma gástrico y algunos linfomas T.

Bibliografía especial

Balfour HH, Dunmire SK, Hogquist KA. Infectious mononucleosis. *Clin Transl Immunology*. 2015;4: e33.

Hjalgrim H, Askling J, Rostgaard K, Hamilton-Dutoit S, Frisch M, Zhang JS, et al. Characteristics of Hodgkin's lymphoma after infectious mononucleosis. *N Engl J Med*. 2003;349:1324–1332.

Luzuriaga K, Sullivan JL. Infectious mononucleosis. *N Engl J Med*. 2010;362:1993–2000.

Odumade OA, Hogquist KA, Balfour Jr HH. Progress and problems in understanding and managing primary Epstein-Barr virus infections. *Clin Microbiol Rev*. 2011;24:193–209.

297

Infecciones causadas por poxvirus

M.J. Martínez Yoldi

M.ªJ. Pinazo Delgado

Los poxvirus pueden infectar a la mayoría de los vertebrados e invertebrados, dando lugar a una serie de enfermedades de importancia tanto para el hombre como para los animales. El ejemplo más conocido es el virus de la viruela, que ocasiona una devastadora enfermedad erradicada en la actualidad. Los poxvirus contienen un gran genoma DNA de doble cadena (130-260 kb) que codifica para la mayoría de las proteínas necesarias para la replicación vírica y enzimas asociadas, por lo que dependen menos que otros virus de la célula infectada. Los poxvirus pertenecen a la familia *Poxviridae*, son virus de un tamaño variable de entre 220 y 450 nm de longitud, están rodeados de una envoltura lipídica y se replican en el citoplasma celular, donde generan inclusiones eosinófilas denominadas *cuerpos de Guarnieri.*

Dentro de los poxvirus encontramos especies propias del ser humano (como *Variola* o el molusco contagioso) y otras que afectan fundamentalmente a animales, pero pueden infectar ocasionalmente al hombre. Los principales poxvirus que pueden afectar al ser humano están recogidos en la tabla 297-1.

Tabla 297-1

Principales poxvirus que pueden infectar al ser humano

Género	Especie	Distribución	Reservorio
Orthopoxvirus	*Variola*	Mundial	Humanos
	Cowpox	Europa, Asia	Roedores
	Vaccinia	Mundial	Virus vacunal
	Monkeypox	África Central y Occidental	Desconocido, probablemente roedores
Parapoxvirus	Virus *orf*	Mundial	Ovejas, cabras
Yatapoxvirus	*Tanapox*	África, EE. UU.	Desconocido
Molluscipoxvirus	*Molluscum contagiosum*	Mundial	Humanos

Viruela *(smallpox)*

Epidemiología

La viruela es una enfermedad humana cuya erradicación fue declarada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1980 (último caso endémico declarado en 1977). Produjo la epidemia más grave de la historia de la humanidad, con una tasa de letalidad del 30%. Su erradicación tuvo lugar gracias al descubrimiento de la vacuna y las campañas de vacunación masiva a nivel mundial sin precedentes, y fue la primera enfermedad controlada por inmunización y la primera erradicada.

Patogenia y cuadro clínico

La viruela se transmite mediante contacto directo prolongado con lesiones cutáneas infectadas, fluidos corporales o fómites que hayan estado en contacto directo con las personas portadoras del virus. Pese a no ser la vía de transmisión más frecuente, el virus puede transmitirse a través del aire por gotitas expulsadas por una persona en período infectivo al toser, estornudar o hablar.

En personas que han recibido la vacuna, la viruela tiene una letalidad inferior al 1%. Tras el contacto con el virus, existe un período de incubación de 7-17 días, en el que la persona es asintomática y no contagiosa. Una vez colonizada la mucosa del tracto respiratorio, el virus pasa a los ganglios linfáticos locales y, tras una breve viremia, se multiplica en el sistema mononuclear fagocítico, resultando una segunda viremia más intensa que precede a la fase prodrómica. El período prodrómico tiene una duración de 2-4 días y se caracteriza por un cuadro de fiebre elevada, malestar general, cefalea y vómitos. En esta fase, la persona puede transmitir la enfermedad, pero no es el punto de mayor contagiosidad, que se da en la siguiente fase, de forma conjunta con el inicio del exantema. En este punto, el virus invade el epitelio de los capilares de la dermis, para provocar las lesiones cutáneas características de esta enfermedad. Aparecen inicialmente lesiones en la lengua, la mucosa oral y la orofaringe en forma de enantema. Las lesiones mucosas se ulceran, al tiempo que aparece el

exantema cutáneo, teniendo esta fase una duración de unos 4 días, y una aparición progresiva desde la cara a los brazos, las piernas y el tronco, para pasar finalmente a los pies y las manos (distribución centrífuga), con afectación palmoplantar en unas 24 h, coincidiendo con el período de defervescencia.

A lo largo de la evolución de la enfermedad, todas las lesiones cutáneas se encuentran en un mismo estadio evolutivo. La progresión de las lesiones cutáneas en el tiempo es la siguiente: el exantema descrito comienza como máculas pequeñas y rojizas que evolucionan a pápulas de 2-3 mm de diámetro; al cabo de otras 24-48 h, las pápulas se transforman en vesículas, que se hacen opacas y pustulares, a los 8-10 días, las pústulas se umbilican y se resecan. Las costras cutáneas comienzan a caerse a los 14-16 días desde el inicio dejando una marca característica en la piel, que quedará como cicatriz de forma crónica. Hasta el final de la caída de todas las costras, la persona con viruela puede ser contagiosa.

En personas que no han recibido la vacuna, la mortalidad de la viruela se sitúa entre el 20% y el 50%. La evolución natural de la viruela es la recuperación total o el fallecimiento. En los casos en los que se produce la recuperación, el virus es eliminado completamente del organismo gracias al sistema inmunitario celular, y la recuperación se acompaña de una intensa inmunidad que impide reinfecciones posteriores.

Diagnóstico

La sospecha clínica es un pilar fundamental en el diagnóstico de la viruela. Antes de su erradicación, el diagnóstico clínico podía ser suficiente. Sin embargo, hoy en día los aspectos fundamentales son el diagnóstico diferencial de lesiones cutáneas compatibles y la confirmación por pruebas de laboratorio específicas. El diagnóstico diferencial incluye lesiones causadas por otros poxvirus, virus del herpes, sífilis secundaria, eritema multiforme y exantema inducido por fármacos. El diagnóstico de laboratorio se debe realizar de manera rápida en laboratorios especializados. Entre las técnicas diagnósticas que se utilizan destacan la microscopia electrónica, las técnicas de amplificación de ácidos nucleicos (reacción en cadena de la polimerasa [PCR]), el cultivo y la serología. La observación de partículas con la típica morfología de los poxvirus en el microscopio

electrónico tiene una elevada sensibilidad y permite orientar el diagnóstico de manera fiable. Las pruebas de PCR permiten realizar un *screening* rápido, confirmar el diagnóstico y diferenciar las distintas especies de poxvirus, por lo que son de gran utilidad. Es posible aislar el virus en varias líneas celulares, pero el cultivo debe realizarse sólo en condiciones de máxima bioseguridad y en centros especializados. Las técnicas serológicas son, por lo general, demasiado lentas para caracterizar un caso índice, pero pueden ser de utilidad para estudios retrospectivos y epidemiológicos.

Tratamiento y profilaxis

No existe tratamiento específico para la viruela, más allá del tratamiento de los síntomas y de soporte, así como el tratamiento antibiótico en caso de sobreinfección bacteriana. Con respecto al uso de fármacos para el tratamiento de la viruela, pese a que no hay recomendaciones basadas en la evidencia, el cidofovir y sus análogos, administrados inmediatamente después de la exposición, pueden prevenir la enfermedad por *cowpox*, *Vaccinia* y *monkeypox.*

Para la prevención de la viruela, la mejor estrategia es la vacunación, hasta el punto de que la enfermedad ha sido erradicada a finales de los años setenta gracias a las campañas masivas de vacunación: si una persona recibe la vacuna antes de ser expuesta al virus, estará protegida frente al mismo (eficacia del 91%-97% y cobertura vacunal establecida de 10 años). Adicionalmente, la vacunación en las 72 h posteriores a la exposición al virus no sólo prevendrá la viruela, sino que reducirá su gravedad en caso de desarrollar la enfermedad en la mayoría de las personas.

La vacuna de la viruela se realiza con el virus vacunal *(Vaccinia virus)*, que está estrechamente relacionado con el virus de la viruela bovina *(cowpox).* Actualmente no está disponible para toda la población, pero puede solicitarse a las autoridades sanitarias en caso de que exista la sospecha de un caso. Ante tal sospecha se debe realizar la notificación de forma inmediata, y el personal sanitario que atiende al paciente debe guardar medidas estrictas de aislamiento respiratorio y de contacto.

En cuanto a los efectos adversos relacionados con la vacuna, según los resultados de dos estudios que se llevaron a cabo en EE. UU. a finales de los años sesenta, las complicaciones graves son poco frecuentes, pero

pueden ser fatales. La reacción grave más frecuente fue el eccema *vaccinatum* (10,5%), y menos frecuentes fueron la encefalitis aguda (3%) y la *vaccina necrosum* (generalmente ocurre en pacientes con trastornos inmunológicos; 1%). Los efectos secundarios cutáneos, desde leves hasta eritema multiforme, son también frecuentes. Al ser una vacuna con virus atenuados, está totalmente contraindicada en personas con alteraciones del sistema inmunitario y mujeres embarazadas.

Se consideran candidatos a la vacunación los siguientes grupos: a) personas presentes en una zona de exposición vírica; b) trabajadores de primera línea y sus familiares que hayan entrado en la zona expuesta o que hayan estado implicados en los procesos de descontaminación, que atiendan a pacientes infectados o a sus muestras biológicas y/o que manejen cadáveres infectados; c) familiares de los trabajadores sanitarios; d) personas con contacto ocasional con ropas u objetos contaminados, y e) contactos de los casos de viruela (previa evaluación).

Viruela de las vacas *(cowpox)*

El virus de la viruela de las vacas (virus *cowpox*) afecta al hombre cuando se transmite por contacto directo a partir de un huésped infectado a través de soluciones de continuidad de la piel. Los hospedadores más frecuentes de este virus son roedores, pero puede infectar a muchas otras especies, incluyendo gatos, perros, vacas, caballos, primates y el ser humano, así como grandes animales confinados en zoológicos. El *seudocowpox* (también conocido como nódulo de lechón o paravaccinia), causado por un parapoxvirus muy estrechamente relacionado con el virus *orf* de las ovejas, es endémico mundial en bovinos, y la infección humana es una enfermedad profesional de los granjeros.

Desde el punto de vista clínico, la viruela de las vacas es una infección localizada en personas inmunocompetentes, en forma de lesión pustulosa localizada en el sitio de entrada cutáneo (generalmente la mano o la cara) que afecta a los ganglios linfáticos de la zona. Puede presentarse también en forma de lesiones vesiculares, que se localizan preferentemente en los espacios interdigitales de las manos. En el caso de personas inmunodeprimidas, puede dar lugar a una infección diseminada y tener un desenlace fatal.

En cuanto al diagnóstico, en la visualización por microscopia electrónica es característica la formación de inclusiones citoplasmáticas que contienen viriones maduros insertados en una matriz. El virus puede detectarse también por técnicas de PCR.

El virus *cowpox* fue el utilizado inicialmente por Edward Jenner para proteger a las personas frente a la viruela humana. Dado el uso continuado del mismo, este virus perdió progresivamente gran parte de su virulencia, hasta convertirse en un virus más adecuado para su inoculación humana, recibiendo el nuevo nombre de *virus vacuna* o *Vaccinia.*

La vacunación frente al virus de la viruela humana protege al ser humano adicionalmente del desarrollo de complicaciones secundarias a la infección por virus *cowpox* y *monkeypox.*

En cuanto a la prevención, su transmisión puede evitarse fácilmente a través de medidas de higiene básica.

Viruela del mono *(monkeypox)*

Considerada en la actualidad como una enfermedad zoonótica emergente, la viruela del mono es clínicamente similar a la viruela que afecta al ser humano y es causada por el virus *monkeypox*, endémico de África Central y Occidental (la enfermedad es endémica en la República Democrática de Congo [RDC] y se han detectado casos en otros nueve países de la región). La incidencia de la enfermedad ha aumentado considerablemente, probablemente por el cese de la vacunación contra la viruela y el aumento de la exposición del ser humano a los reservorios animales.

El ser humano se contagia por contacto directo durante la manipulación de animales infectados o por contacto directo con las lesiones o con sus fluidos corporales (saliva, excreciones respiratorias, exudados de lesiones, raro con las heces). Otra vía de transmisión es el contacto entre seres humanos, y esta vía se describe como la más virulenta. Son hospedadores del virus *monkeypox* las ardillas, las ratas gigantes y algunas especies de primates. Existen dos cepas del virus: I, asociada geográficamente con la cuenca del Congo, y II, derivada de África Occidental. Ambas cepas tienen diferente virulencia y transmisibilidad, y la cepa I es la de mayor letalidad en los humanos (hasta un 10%).

Las manifestaciones clínicas son prácticamente indistinguibles de la viruela, excepto la presencia temprana y casi constante de adenopatías submandibulares, cervicales e inguinales en las infecciones por el virus *monkeypox*, que ocurre con el inicio de la fiebre. La distribución de las lesiones es fundamentalmente periférica, pero puede afectar a toda la superficie corporal en casos graves. La infección puede durar 4 semanas hasta que las lesiones se descaman. Las complicaciones asociadas a la infección son: sobreinfección bacteriana, distrés respiratorio, bronconeumonía, afectación gastrointestinal, sepsis, encefalitis y afectación corneal con pérdida de visión.

El diagnóstico y el tratamiento son similares a los descritos en el caso de la viruela. Se están desarrollando test rápidos de detección de antígenos enfocados al *screening* rápido de esta enfermedad.

La viruela del mono siempre se ha considerado una rara enfermedad esporádica con una capacidad limitada para propagarse entre humanos. Sin embargo, es una enfermedad potencialmente mortal. La amenaza aumentaría si hubiera un aumento de la virulencia tanto naturalmente o mediante ingeniería genética, lo que puede ocurrir tras la introducción del virus en otros continentes, por lo que ha de ser tratado con criterios de bioseguridad de nivel 3 en el contexto de sospecha para su manejo clínico, diagnóstico y tratamiento.

Viruela del camello *(camelpox)*

El virus *camelpox* causa una enfermedad similar a la viruela en los camellos. Es una enfermedad de distribución amplia y que puede tener un impacto económico importante en las zonas de cría de estos animales. El virus es genéticamente muy similar al de la viruela humana y es un agente de interés creciente debido a que se han llegado a documentar infecciones en el ser humano. A pesar de que la posibilidad de infecciones en el ser humano debido a la similitud con la viruela ha estado presente, tan sólo han sido bien documentados tres casos en personas recientemente (2011). Ocurrieron en personas que trabajaban habitualmente con camellos durante un brote del virus en estos animales. La presentación clínica de esta infección vírica en humanos se asocia a lesiones cutáneas confinadas a los dedos y las manos, las cuales evolucionaron por diferentes etapas hacia una costra, sin mayores complicaciones; y úlceras en la boca en los labios de personas que tomaron leche de camélidos afectados por el virus *camelpox*. En pacientes inmunodeprimidos, el virus podría presentar una clínica más abigarrada, como ocurre con los virus *cowpox* y *monkeypox*, pero hasta el momento no se han declarado casos.

Hasta ahora, el diagnóstico se ha basado en la sospecha clínica (aparición de estas lesiones) y en el antecedente epidemiológico de la ocupación del paciente en relación con los camellos. El diagnóstico de confirmación se puede llevar a cabo por cultivo, inmunofluorescencia o técnicas moleculares (PCR).

En cuanto al manejo, se trata de una infección local y autolimitada, por lo que se recomienda tratamiento sintomático y medidas para evitar la sobreinfección de las lesiones.

Virus *orf*

El ectima contagioso es una enfermedad producida por el virus *orf*. Es una zoonosis ocupacional emergente que afecta fundamentalmente a ovejas y cabras. El ser humano puede adquirir la enfermedad por contacto o manipulación de animales infectados o fómites, cuando el virus entra en contacto con heridas o abrasiones en la piel. Esto ocurre generalmente en personas que trabajan con ovejas y cabras. En menos de 1 semana tras la inoculación (período de incubación descrito entre 3 y 7 días) se pueden reconocer una o varias lesiones cutáneas de varios centímetros de diámetro, generalmente en las manos o los brazos, y ocasionalmente en la cara. La lesión comienza como una pápula que evoluciona hacia una pústula ulcerada con costra, que no deja cicatriz. El diagnóstico es clínico, basado en la apariencia de las lesiones y la historia de exposición a los animales infectados. El diagnóstico puede confirmarse por biología molecular (PCR), cultivo, inmunofluorescencia o estudio microscópico de una biopsia.

No se dispone de tratamiento antiviral específico, pero existe una vacuna viva para animales. Las lesiones suelen resolverse en 1 o 2 meses y, aunque es posible la reinfección, no se ha documentado transmisión de persona a persona en condiciones naturales. Las posibles manifestaciones y/o complicaciones incluyen fiebre, adenopatía, linfangitis, recurrencia de las lesiones, lesiones de mayor tamaño (conocidas como *orf* gigante), eritema multiforme o sobreinfección bacteriana, llegando a tener una duración de 4-5 meses.

Tanapox

El virus *tanapox* pertenece al género *Yatapoxvirus* y es una zoonosis que afecta a primates y a humanos. Se ha descrito en cuidadores de primates en EE. UU. y en viajeros a zonas en las cuales es endémico en África (desde Sierra Leona hasta Tanzania). Se transmite mediante la picadura de artrópodos o, de forma pasiva, mediante el transporte pasivo de virus en las patas de insectos, de persona a persona o animal a persona. Los huéspedes intermedios más frecuentes son terneros, corderos, cerdos, cabras, conejos, cobayos y ratones.

Desde el punto de vista clínico, la enfermedad comienza con una fase prodrómica de fiebre de más de 38 °C, cefalea, astenia, dolor de espalda y adenopatías de 24-48 h de duración, seguida de la aparición de lesiones cutáneas nodulares de hasta 20 mm, que pueden eclosionar o ulcerarse, dando lugar a infecciones secundarias por contacto, que resuelven en 6-8 semanas. Generalmente se observa sólo una lesión, que coincide con el lugar de entrada del virus, o pueden presentarse en racimo. El diagnóstico diferencial incluye la escabiosis, las úlceras tropicales o las picaduras de insecto. El diagnóstico de laboratorio se puede establecer por histopatología y por técnicas moleculares (PCR).

No se dispone de tratamiento antiviral específico, por lo que el manejo clínico consiste en proporcionar medidas de soporte y tratamiento sintomático.

Molusco contagioso

Es una infección vírica global, autolimitada y benigna de la piel y las mucosas que afecta al hombre. Se asume que es el único poxvirus restante que afecta específicamente a los seres humanos. Su distribución es mundial y está causada por el virus *Molluscum contagiosum* (VMC), que es un DNA virus de la familia *Pox* del cual se conocen cuatro serotipos. Afecta generalmente a niños de entre 1 y 12 años (VMC I, que es a su vez el más prevalente) y a adultos, sobre todo inmunodeprimidos (VMC II). La transmisión se produce a través del contacto directo con un área de piel y/o mucosa infectada, incluyendo contacto sexual, a través de fómites, o inoculación, como ocurre en el caso de los tatuajes.

El período de incubación es de 2-8 semanas, pero puede extenderse hasta 18 meses. El cuadro clínico se caracteriza por la aparición de pequeñas pápulas esféricas, umbilicadas, brillantes, indoloras, en ocasiones pruriginosas de 1 mm-1 cm, de consistencia firme, que se denominan *moluscos* en la piel o las mucosas expuestas en los niños (cara, cuello, axilas, brazos, manos y mucosa oral) y en las regiones genitales en los adultos. Las lesiones pueden ser solitarias o múltiples. En la umbilicación, la lesión contiene un tapón central de cera blanco en el que está presente el virus. Puede producirse una infección bacteriana secundaria, y, cuando es grave, puede dar lugar a cicatrización. Esto debe distinguirse de las reacciones inflamatorias más leves que muestran las lesiones de molusco después de un rascado o cuando comienzan a resolverse espontáneamente. Otras manifestaciones clínicas menos frecuentes son el eritema anular centrífugo, la conjuntivitis crónica y la queratitis punteada superficial, que se autolimitan en paralelo a la resolución de las lesiones típicas.

El diagnóstico de esta infección es clínico, pero el examen histopatológico puede ser de ayuda en los casos en los que la clínica no es tan clara (hiperplasia lobular de la epidermis, acantosis, inclusiones de Henderson-Paterson). Los viriones pueden visualizarse también con la tinción de Giemsa, Gram, Wright, KOH al 10% y Papanicolaou. Se puede realizar diagnóstico serológico de la infección mediante la detección de

IgM, y el virus puede detectarse y categorizarse mediante PCR en las lesiones cutáneas.

El diagnóstico diferencial, sobre todo en pacientes inmunodeprimidos, incluye el carcinoma de células basales, el queratoacantoma, la enfermedad de Darier, el nevo epitelial, la dermatitis atópica, la criptococosis y la histoplasmosis. En personas inmunocompetentes, la infección es autolimitada (6-18 meses), pero puede persistir hasta 3-4 años. La estrategia más eficiente de manejo es esperar a la resolución espontánea del cuadro, si bien se puede añadir tratamiento asintomático para el control del prurito. El único fármaco recomendado basándose en la evidencia (moderada) es el imiquimod al 5%.

En personas con inmunodepresión, el virus se considera una infección oportunista y el cuadro clínico puede ser generalizado, produciendo deformaciones en la cara y la parte superior del cuerpo (prevalencia del 5%-18% en personas con infección por HIV). En esos casos, se recomienda tratamiento de raspado quirúrgico con solución yodada, crioterapia con nitrógeno líquido, hielo seco, electrodesecación o cirugía láser pulsada. La escisión quirúrgica puede dejar cicatriz. Las lesiones extensas pueden tratarse con antivirales, como cidofovir, o inyecciones intralesionales de difenciprona, con las que se consigue una regresión parcial y, en ocasiones, completa de las lesiones en pacientes con infección por el HIV.

Bibliografía especial

Breman JG, Henderson DA. Diagnosis and management of smallpox. *N Engl J Med*. 2002;346:1300–1308.

Caravaglio JV, Khachemoune A. Orf Virus Infection in Humans: A Review With a Focus on Advances in Diagnosis and Treatment. *J Drugs Dermatol*. 2017;16(7):684–689.

Haller SL, Peng C, McFadden G, Rothenburg S. Poxviruses and the evolution of host range and virulence. *Infect Genet Evol*. 2014;21:15–40.

Leung AK, Barankin B, Hon KL. Molluscum Contagiosum: An Update. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov*. 2017;11(1):22–31.

Sklenovská N, Van Ranst M. Emergence of Monkeypox as the Most Important Orthopoxvirus Infection in Humans. *Front Public Health*. 2018;6:241.

298

Infecciones causadas por parvovirus

J.E. Echevarría Mayo

M.ªÁ. Marcos Maeso

La familia *Parvoviridae* está constituida por un grupo de virus de pequeño tamaño (20-22 nm de diámetro), de simetría icosaédrica y poseedores de un genoma de DNA monocatenario de 5.000 pares de bases. Los viriones son muy estables y resistentes a la inactivación. La subfamilia *Parvovirinae* incluye varios géneros (tabla 298-1), algunos de los cuales contienen virus capaces de infectar al hombre; el género *Dependoparvovirus*, que agrupa una serie de virus defectivos e incluye varios virus satélites de adenovirus que se han aislado en el hombre y que no se han podido asociar a ninguna afección conocida; el género *Erythroparvovirus*, que engloba al parvovirus humano B19 (PVB19), recientemente renombrado con el nombre sistemático de eritroparvovirus de primate 1; el género *Bocaparvovirus*, con virus causantes de infección respiratoria aguda; el género *Protoparvovirus*, con el protoparvovirus de primate de tipo 1, antes denominado *Bufavirus*, asociado a cuadros diarreicos, y el protoparvovirus de primate de tipo 3, antes denominado *Cutavirus*, que se ha detectado en biopsias de piel de pacientes con melanoma y linfoma cutáneo de células T sin que hasta el momento se haya podido demostrar una relación causal; el género *Tetraparvovirus*, con el tetraparvovirus de primate de tipo 1, anteriormente denominado *parvovirus 4* (incluido el antes llamado *parvovirus 5* como uno de sus genotipos), del que se ha sugerido algún papel en patologías en inmunodeprimidos. Finalmente, los géneros *Ambdoparvovirus*,

Aveparvovirus y *Copiparvovirus* no incluyen virus que infecten al ser humano, al igual que toda la subfamilia *Densovirinae* (v. tabla 298-1).

Tabla 298-1

Familia *Parvoviridae*

Subfamilia	Género	Especies en el ser humano	Implicación clínica
Parvovirinae	*Erythroparvovirus*	Eritroparvovirus de primate 1 (parvovirus B19; tres genotipos)	Eritema infeccioso Anemia transitoria Anemia crónica Artritis persistente Aborto, otros
	Bocaparvovirus	Bocaparvovirus de primate 1 y 2 (bocavirus humanos)	Infección respiratoria Gastroenteritis
	Protoparvovirus	Protoparvovirus de primate 1 (bufavirus) Protoparvovirus de primate 3 (cutavirus)	Diarrea
	Tetraparvovirus	Tetraparvovirus de primate 1 (parvovirus humano 4)	No
	Dependoparvovirus	Dependoparvovirus adenoasociado A y B	No
	Amdoparvovirus, Aveparvovirus, Copiparvovirus	No	No
Densovirinae		No	No

Infecciones causadas por parvovirus B19

Etiología

El PVB19 exhibe un tropismo característico por las células eritroides que viene determinado por la naturaleza de su receptor celular (antígeno sanguíneo P), presente en las células de la serie roja. Aunque este globósido se encuentra también en muchos otros tejidos de origen mesodérmico, el hecho de que el PVB19 carezca de una DNA polimerasa propia y sólo pueda, por tanto, reproducirse en células en división determina su mayor tropismo por los de proliferación más activa, como el eritropoyético y los tejidos fetales.

La infección primaria aguda por PVB19 se desarrolla típicamente en dos fases. La primera sucede dentro de las 2 semanas que siguen a la infección, se corresponde con la máxima replicación vírica y origina fiebre, síntomas sistémicos inespecíficos (astenia, mialgias) y algunas alteraciones analíticas características (reticulocitopenia marcada, linfopenia, neutropenia y trombocitopenia). La segunda acontece durante la siguiente semana y provoca la aparición de un exantema acompañado de artralgias que sucede después de iniciada la respuesta inmunitaria humoral, y responde a un fenómeno inmunopatológico mediado por depósito de inmunocomplejos. La depleción transitoria de precursores eritropoyéticos que tiene lugar en la primera fase responde al efecto directo de la replicación vírica y a la citotoxicidad que, de por sí, posee la proteína no estructural. Cuando afecta a pacientes con anemia hemolítica crónica puede causar crisis aplásicas graves. Durante esta fase, la alta viremia facilita la transmisión transplacentaria del PVB19 al feto en desarrollo y la producción de lesiones derivadas de la replicación del virus en los tejidos eritropoyéticos fetales para provocar anemia e insuficiencia cardíaca que puede llevar a hidropesía y a muerte fetal. En pacientes inmunodeprimidos, el PVB19 puede persistir y originar cuadros de anemia crónica debidos a una aplasia pura de células rojas, como consecuencia de una replicación vírica continua. En ciertos casos, esta persistencia se produce en pacientes inmunocompetentes y

origina cuadros de artropatía crónica. Por otra parte, la presencia de genoma vírico en diferentes tejidos es un hecho frecuente en población sana con marcadores de infección pasada.

Epidemiología

La transmisión del PVB19 es principalmente respiratoria, si bien su elevada resistencia a la inactivación no permite descartar la transmisión a través de fómites. La fuente principal de virus es la orofaringe de los pacientes que sufren infección aguda, especialmente en los días anteriores a la aparición de los síntomas clínicos. La contagiosidad es muy elevada, por lo que es un agente ubicuo y de elevada seroprevalencia, que puede alcanzar cifras de hasta el 90% en edades avanzadas. No obstante, el 35% de las mujeres españolas en edad fértil es susceptible, por lo que la población en riesgo de infectarse y transmitir la infección al feto es amplia. Aunque las infecciones por PVB19 suceden durante todo el año, los casos tienden a acumularse en primavera y verano. La incidencia oscila mucho de un año a otro y se observa una periodicidad trianual o tetraanual. La posible transmisión del PVB19 a través de sangre y hemoderivados ha llevado ya a establecer controles obligatorios para presencia de este virus en el plasma de uso transfusional. En los hemoderivados fabricados a partir de mezclas de miles de unidades de plasma, la frecuencia de detección del DNA del PVB19 es muy alta; se desconoce si esto refleja la presencia de virus infeccioso.

Cuadro clínico

Eritema infeccioso

También conocido como *megaloeritema epidémico* o *quinta enfermedad*, es la expresión clínica habitual de la infección primaria aguda por el PVB19 y uno de los exantemas típicos de la infancia. Su descripción se desarrolla en el capítulo 303, Sarampión, rubéola y otras viriasis exantemáticas.

Poliartritis

Alrededor del 60% de los adultos y el 10% de los niños con infección primaria aguda por PVB19 manifiestan síntomas articulares agudos,

múltiples y simétricos, que pueden presentarse en ausencia de exantema. Habitualmente ceden en pocos días, aunque pueden prolongarse durante semanas o meses, e incluso seguir un curso crónico.

Aplasia medular aguda en pacientes con enfermedades hematológicas de base

Puede suceder cuando estos pacientes se infectan por primera vez por PVB19. Se produce astenia y palidez, y suelen referirse síntomas sistémicos inespecíficos en los días previos. Generalmente, el cuadro es autolimitado, pero puede requerir transfusión de sangre y, en ocasiones, compromete la vida.

Anemia crónica del paciente con inmunodepresión

Se trata de una aplasia pura de células rojas, similar a la anterior pero de curso persistente o intermitente. El exantema siempre falta, y sólo se ha documentado tras la administración de gammaglobulina. Afecta típicamente a niños con leucemia linfoblástica, receptores de trasplante de médula ósea u órgano sólido y pacientes con sida o inmunodeficiencias congénitas, si bien se han descrito casos en pacientes sin inmunodepresión conocida.

Infección congénita

En un estudio prospectivo de 1.018 mujeres embarazadas con infección por parvovirus B19, el riesgo de muerte fetal se redujo a las primeras 20 semanas de embarazo, período en el que fue del 11%. Además, se estimó en un 3,9% el riesgo de *hydrops fetalis* tras infección aguda durante el embarazo, con un incremento significativo de riesgo (7,1%) entre las semanas 13 y 20 en coincidencia con la fase hepática de la hematopoyesis fetal. En los embarazos a término, muy raramente se manifiestan anomalías en el momento del nacimiento ni se desarrollan a largo plazo, si bien se conocen casos que desarrollaron infección persistente y anemia crónica.

Otras manifestaciones

La infección por PVB19 se ha relacionado con una gran variedad de cuadros clínicos, como síndrome de guante y calcetín, púrpura

trombocitopénica idiopática, lupus eritematoso sistémico, síndrome hemofagocítico con adenopatías, neutropenia autoinmunitaria crónica, varios tipos de vasculitis necrosante, hepatitis asociada a anemia aplásica, miocarditis, distintas encefalopatías y síndrome de fatiga crónica.

Diagnóstico

El diagnóstico de laboratorio se basa principalmente en la detección de IgM específica. La seroconversión para anticuerpos IgG confirma el diagnóstico, aunque lo retrasa varias semanas. La detección de secuencias del DNA vírico en suero mediante PCR complementa el diagnóstico serológico y es imprescindible cuando se trata de pacientes inmunodeprimidos o de infecciones crónicas. Para el diagnóstico prenatal, la PCR en líquido amniótico es la mejor opción. En las artropatías se puede utilizar también para detectar virus en líquido sinovial. La PCR en tejidos, incluido el cardíaco, es de difícil interpretación, ya que puede dar positiva en individuos sanos.

Tratamiento y profilaxis

La infección aguda por PVB19 es autolimitada, y sólo se requieren transfusiones de forma transitoria en caso de crisis aplásica. Las infecciones crónicas pueden tratarse con gammaglobulina i.v., por lo general en dosis de 0,4 g/kg de peso y día. Se suele obtener mejoría en casi todos los casos, pero puede ser transitoria y requerir ciclos repetidos de tratamiento. Es aconsejable monitorizar la presencia del DNA vírico en suero mediante PCR, ya que permite iniciar precozmente un nuevo ciclo. En los casos de *hydrops fetalis*, la transfusión intrauterina evita eficazmente la muerte fetal. Las cápsides obtenidas por recombinación genética, que son la base de los actuales métodos serológicos de diagnóstico, han resultado ser inmunógenas en modelos animales y podrían constituir, en un futuro, vacunas seguras y eficaces frente al PVB19.

Bibliografía especial

Broliden K, Tolfvenstam T, Norbeck O. Clinical aspects of parvovirus B19 infection. *J Intern Med*. 2006;260:285–304.

Brown KE. The expanding range of parvoviruses which infect humans. *Rev Med Virol*. 2010;20:231–244.

Ganaie SS, Qiu J. Recent advances in replication and infection of human parvovirus B19. *Front Cell Infect Microbiol*. 2018;5(8):166.

Xiong YQ, Tan J, Liu YM, He Q, Li L, Zou K, et al. The risk of maternal parvovirus B19 infection during pregnancy on fetal loss and fetal hydrops: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Virol*. 2019;114:12–20.

299

Poliomielitis y otras infecciones causadas por enterovirus

C. Rodrigo Gonzalo de Liria

Etiología

El género *Enterovirus* forma parte de la familia *Picornaviridae.* Los enterovirus (HEV) son virus icosaédricos, de 22-30 nm de diámetro, cuyo ácido nucleico (RNA monocatenario) está constituido por unos 7.000-8.800 nucleótidos que codifican una poliproteína que da lugar a 11 proteínas, 5 de ellas estructurales y el resto necesarias para el proceso de replicación vírica. El ácido nucleico está rodeado tan sólo por una cubierta proteica que constituye la cápside vírica, la cual está formada por 60 subunidades, llamadas *protómeros*, constituidas por cuatro proteínas diferentes, denominadas *VP1*, *2*, *3* y *4* (en orden decreciente de tamaño). La existencia de pequeñas diferencias en la constitución de estas proteínas, especialmente la VP1, permite distinguir diferentes tipos antigénicos o serotipos de picornavirus. Son resistentes a la inactivación por los disolventes lipídicos, incluido el alcohol. Se inactivan por el formol, el hipoclorito sódico, los rayos ultravioleta y la desecación. Son termolábiles y se inactivan rápidamente a 50 °C, pero se mantienen viables varios días a temperatura ambiente, varias semanas a 4 °C y varios años en congelación.

Clasificación

Los enterovirus se clasificaron inicialmente en cuatro grupos, según la producción de enfermedad en el hombre y la virulencia y patogenicidad en la inoculación intracraneal en ratones recién nacidos, y se denominaron *poliovirus* (PV), *coxsackievirus* (o virus de Coxsackie) *A* (CV-A), *coxsackievirus B* (CV-B) y *echovirus* (o virus ECHO) (E). Actualmente se clasifican en cuatro especies: A, B, C y D, según sus propiedades biológicas y genéticas (tabla 299-1); en total, más de 110 diferentes enterovirus. Los estudios de secuenciación han demostrado que los echovirus 22 y 23 se diferencian significativamente del resto de los enterovirus y han pasado a formar parte de un nuevo género dentro de la familia *Picornaviridae:* los *parechovirus humanos* (HPEV). El echovirus 22 se denomina parechovirus 1 (HPEV1) y el echovirus 23 corresponde al parechovirus 2 (HPEV2). En los últimos años se han identificado hasta 16 parechovirus diferentes.

Tabla 299-1

Clasificación de los enterovirus humanos

Especies	Serotipos	Abreviatura
Enterovirus humano A (17 serotipos)	CV-A2-8, CV-A10, CV-A12, CV-A14, CV-A16, EV-71, EV-76, EV-89-92	HEV-A
Enterovirus humano B (56 serotipos)	CV-A9, CV-B1-6, E-1-7, E-9, E-11-21, E-24-27, E-29-33, EV-69, EV-73-75, EV-77-88, EV-93, EV-97-98, EV-100-101	HEV-B
Enterovirus humano C (16 serotipos)	CV-A1, CV-A11, CV-A13, CV-A17, CV-A19-22, CV-A24, EV-95-96, EV-99, EV-102, PV-1-3	HEV-C
Enterovirus humano D (3 serotipos)	EV-68, EV-70, EV-94	HEV-D

CV: coxsackievirus; E: echovirus; EV: enterovirus; PV: poliovirus.

Poliovirus

Se multiplican en el tubo digestivo del ser humano y de varios primates subhumanos, pero su rasgo fundamental es que su inoculación directa al sistema nervioso central (SNC) produce lesiones histopatológicas características. Existen tres serotipos diferentes: PV-1, PV-2 y PV-3. Los poliovirus pertenecen a la especie denominada *enterovirus humano C.*

Coxsackievirus

Virón de aspecto icosaédrico sin cubierta, de 20-30 nm de diámetro, RNA monocatenario linear, de polaridad positiva. Se distinguen dos subgrupos: A y B. Dentro del A se diferencian 23 serotipos (CV-A1-22, VC-A24), y en el B, 6 serotipos (CV-B1-6).

Echovirus *(enteric cytopathic human orphan)*

Se conocen al menos 28 serotipos diferentes (E-1-7, E-9, E-11-21, E-24-27, E-29-33) capaces de producir una amplia gama de manifestaciones clínicas. Son inmunológicamente distintos de los poliovirus, y no son patógenos para el ratón lactante ni para el sistema nervioso de los primates, a diferencia, respectivamente, de los coxsackievirus y de los poliovirus.

Enterovirus 68-121

La expresión clínica de la infección es variada y ocasiona cuadros clínicos similares a los producidos por otros enterovirus. El rinovirus humano (HRV) 87 ha sido reclasificado como EV-68. La distribución geográfica de estos nuevos enterovirus es variable; algunos, como el EV-68 y el EV-69, se distribuyen en zonas concretas de Norteamérica, mientras que los enterovirus EV-70 y EV 71 tienen una distribución prácticamente universal, si bien este último es especialmente prevalente en las regiones del Pacífico asiático. El enterovirus 72 corresponde al virus de la hepatitis A y en la actualidad constituye un género aparte denominado *Hepatovirus.*

Epidemiología

Los enterovirus muestran una distribución universal, cuya frecuencia varía ampliamente en función de la edad, el estado socioeconómico de la población, el clima y la estación anual. Las tres cuartas partes de las infecciones suceden en niños menores de 15 años de edad y son, en general, más frecuentes en las poblaciones de bajo nivel socioeconómico que en las de clase alta o media, lo cual se debe a las peores condiciones higiénicas, al hacinamiento y a las mayores oportunidades de contaminación fecal que presentan los grupos sociales más desfavorecidos. La frecuencia de estas infecciones es mayor en áreas tropicales, y se encuentran a lo largo de todo el año, mientras que en climas templados predominan en el verano y el otoño.

La transmisión de los enterovirus se produce fundamentalmente por la vía fecal-oral, aunque también se pueden transmitir por vía aérea. Excepcionalmente, la transmisión puede ocurrir a través de los dedos, material quirúrgico o fómites contaminados en el caso de la infección por E-70, causante de la conjuntivitis hemorrágica aguda.

En el ámbito familiar, la infección por enterovirus la introducen los niños, quienes, además, son los que con mayor facilidad la propagan por su falta de higiene. En las familias, el número de casos secundarios entre los miembros susceptibles puede alcanzar el 90%-100% para los poliovirus salvajes, el 76% para los coxsackievirus y el 50% para los echovirus. Las reinfecciones no son raras, pero suelen ser asintomáticas, y la duración de la excreción fecal del virus es corta.

Respuesta inmunitaria

Alrededor de 3 días después del comienzo de la infección empieza a manifestarse la respuesta específica de anticuerpos. Las primeras inmunoglobulinas en aparecer son las IgA secretoras, que se encuentran en la saliva y en las secreciones del tubo digestivo. Poco después aparece la IgM en el suero, y alrededor de la segunda semana del comienzo de la infección hacen su aparición las IgG, que son anticuerpos neutralizantes y que otorgan al huésped inmunidad permanente específica de tipo.

Los recién nacidos quedan protegidos de estas infecciones durante los primeros 3-6 meses de vida debido al paso transplacentario de las IgG maternas específicas y a la IgA que llega al tubo digestivo desde el calostro cuando los niños son alimentados con lactancia materna.

Tratamiento

No existe un tratamiento etiológico. Durante un tiempo se confió en que el pleconarilo, un antiviral con eficacia frente a los picornavirus (y que tenía cierta actividad frente a enterovirus, pero no frente a parechovirus), podría ser útil en infecciones graves por estos virus, pero sus resultados por el momento no han cumplido las expectativas y en la actualidad no está disponible. La ribavirina se ha utilizado en casos aislados sin resultados concluyentes. En infecciones neonatales graves y en determinadas infecciones con afección del SNC y sistémica, como en las debidas a enterovirus A71 y D68, algunos autores recomiendan administrar inmunoglobulinas intravenosas. Por ahora no hay ningún fármaco antiviral eficaz.

Profilaxis

Están en investigación vacunas frente al enterovirus A71, todavía sin resultados concluyentes.

Infecciones causadas por poliovirus: poliomielitis

Concepto

La infección por poliovirus es una infección aguda, altamente contagiosa, cuya evolución natural varía desde una infección asintomática o manifestaciones clínicas inespecíficas de tipo respiratorio o intestinal, una meningitis linfocitaria, hasta una forma paralítica con graves secuelas motoras, la poliomielitis.

Etiopatogenia

La poliomielitis es una enfermedad producida por el poliovirus, del que se han descrito tres serotipos antigénicamente diferentes y frente a los que no existe inmunidad cruzada: serotipos 1, 2 y 3. El poliovirus es muy resistente a la acción del éter, el alcohol y el fenol. Se destruye con facilidad mediante la cloración, el calor a 60 °C, la formalina y el yodo. Con anterioridad a la era vacunal, la mayor parte de los casos de enfermedad paralítica eran causados por el serotipo 1. Los poliovirus penetran en el organismo humano por vía oral o nasofaríngea, se multiplican en el tejido linfoide de la faringe y alcanzan el intestino, donde se replican en las placas de Peyer, para eliminarse en grandes cantidades por las heces. Rápidamente la infección se extiende a los ganglios linfáticos regionales, alcanza el torrente sanguíneo y da lugar a una viremia escasa y transitoria que permite a los enterovirus alcanzar las células del sistema mononuclear fagocítico de los ganglios linfáticos, el bazo, el hígado y la médula ósea, en donde se multiplican de nuevo. A los 3-5 días de la exposición, los poliovirus pueden ser aislados de la sangre, la faringe y las heces. En la mayoría de los casos, la reacción inmunológica del huésped determina la producción de anticuerpos neutralizantes específicos que bloquean al virus y frenan el proceso patológico, lo que determina que la mayoría de las infecciones por enterovirus sean poco sintomáticas o asintomáticas. Sin embargo, en una minoría de personas infectadas, la replicación vírica en el sistema

mononuclear-fagocítico progresa, y se produce una segunda viremia, abundante y prolongada, que disemina el virus por todo el organismo y permite al poliovirus alcanzar y lesionar las células y los órganos diana, con lo que originan lesiones inflamatorias y de necrosis en las neuronas de la sustancia gris del cerebro y, sobre todo, de las neuronas motoras de la médula espinal. Los poliovirus invaden sólo cierto tipo de células nerviosas, generalmente las neuronas del asta anterior de la médula espinal, pero en casos graves pueden afectarse también al sistema reticular cerebral, los núcleos vestibulares y cerebelosos y los ganglios dorsales posteriores. Las lesiones afectan fundamentalmente a la sustancia gris del asta anterior de la médula espinal y los núcleos motores de la protuberancia y el bulbo.

Epidemiología

El ser humano es el único huésped y constituye el reservorio natural de los poliovirus, aunque también puede propagarse en algunos primates (chimpancés), por lo que la fuente de infección es el ser humano, especialmente los niños pequeños. El virus se elimina fundamentalmente por las heces y se transmite por vía fecal-oral por contacto directo o por objetos contaminados, aguas o alimentos. En menor cuantía puede transmitirse por secreciones orofaríngeas. El virus persiste alrededor de 1 semana en la faringe tras el comienzo de la enfermedad y se elimina por el intestino durante 1 o 2 semanas; en algunos casos puede eliminarse durante semanas e incluso meses. Los niños suelen estar más predispuestos a la infección que los adultos. En condiciones higiénicas deficientes se adquiere a edades más tempranas; sin embargo, la parálisis es más frecuente cuando la infección afecta a niños mayores o adultos. La tasa de casos mortales es variable, y la mayor incidencia se da en pacientes mayores.

En la era prevacunal, la mayor incidencia de enfermedad ocurría en las zonas templadas y en los países más desarrollados. Actualmente, en los lugares con alta cobertura de vacunación antipoliomielítica, los casos de polio paralítica se observan más bien entre los grupos que no han sido inmunizados, en su mayoría grupos sociales marginados, preescolares de clases sociales bajas y personas pertenecientes a familias que se oponen a la inmunización (se han producido brotes de poliomielitis en miembros de sectas religiosas de Holanda, Canadá y EE. UU.).

Desde 2006, la poliomielitis era endémica sólo en cuatro países, y los principales retos epidemiológicos eran las bolsas persistentes de transmisión de la poliomielitis en el norte de la India, el norte de Nigeria y la frontera entre Afganistán y Pakistán. Desde octubre de 2010, la India no ha vuelto a tener casos de polio, y tampoco ha habido nuevos casos en Nigeria durante 2017 y 2018, por lo que sólo quedan dos países endémicos (Pakistán y Afganistán), en comparación con los 125 países que había en 1988. Pero en los últimos años está ocurriendo un aumento del número de casos de enfermedad debida a poliovirus natural, de tal forma que en 2013 hubo 389 casos (el 41% de ellos en países endémicos) y en 2014 hubo 359 casos (el 91% en países endémicos). Los datos de 2018 son; 33 casos producidos por poliovirus natural (21 en Afganistán y 12 en Pakistán) y 104 por poliovirus derivado de la vacuna oral (34 en los dos países con polio endémica y 70 distribuidos entre Nigeria con 34, Papúa Nueva Guinea con 26, República Democrática del Congo con 20, Somalia con 12, Níger con 10, e Indonesia y Mozambique con un caso cada uno).

No se han detectado casos de polio debido al serotipo 2 salvaje desde 2000 (el último caso se detectó en la India en 1999), por lo que se considera erradicado, ni de serotipo 3 natural desde 2013, de forma que todos los casos de polio por virus natural se deben al serotipo 1. Los casos ocasionados por cepas vacunales son fundamentalmente por el tipo 2, pero se espera que se reduzca en los próximos años, ya que desde abril de 2016 la vacuna oral de virus atenuados trivalente se ha sustituido por una bivalente con los serotipos 1 y 3.

En la actualidad, la cobertura vacunal antipoliomielítica es superior al 95% de la población infantil española y prácticamente no existe ningún riesgo de padecer una poliomielitis paralítica por virus salvaje en nuestro medio.

Cuadro clínico

El período de incubación oscila entre 7 y 14 días desde el momento del contagio hasta el inicio de las manifestaciones clínicas. Cuando una persona susceptible es infectada por poliovirus, puede producirse una de las siguientes formas clínicas:

- *Infección asintomática* (el 90%-95% de los casos).
- *Infección abortiva o menor* (el 4%-8% de los casos). Las manifestaciones clínicas son vagas, duran de 1 a 3 días y semejan un cuadro vírico inespecífico con manifestaciones de fiebre, malestar general, cefalea, odinofagia, decaimiento, anorexia, vómitos, dolor abdominal y, ocasionalmente, diarrea o estreñimiento.
- *Poliomielitis no paralítica* (el 1%-2% de los casos). El cuadro clínico se caracteriza por un curso bifásico en el que, tras las manifestaciones clínicas de la forma abortiva y tras un período de latencia de unos 4 días, aparece una meningitis de etiología vírica, con aumento de proteínas, glucosa normal y pleocitosis de predominio linfomononuclear. La enfermedad dura de 2 a 10 días, con recuperación completa en la mayoría de los pacientes.
- *Poliomielitis paralítica* (menos del 1% de los casos). Clínicamente cursa con las manifestaciones iniciales inespecíficas, seguidas del síndrome clínico de la poliomielitis no paralítica, y después aparecen manifestaciones musculares y neurológicas periféricas. De forma súbita llega el período paralítico: parálisis flácidas con hipotonía (que puede estar enmascarada en los primeros momentos por el espasmo muscular y el dolor en la exploración) y arreflexia; hay atrofia muscular precoz que aumenta a lo largo de la evolución. Las parálisis son de predominio proximal con afección preferente de los músculos cercanos a la raíz de los miembros y de carácter asimétrico. La localización más frecuente es en las extremidades, sobre todo las inferiores, en forma de tetraplejía, paraplejía o monoplejía. La lesión de la médula cervicodorsal puede ocasionar parálisis del diafragma y de los músculos intercostales e insuficiencia respiratoria. En la *poliomielitis paralítica bulbar* se observa afección de los pares craneales, especialmente del IX, X y XII, con disfagia, voz nasal, regurgitación nasal y dificultad respiratoria por acumulación de las secreciones faríngeas o por afección del centro respiratorio.

Se estima que el 25% de los pacientes se recuperan completamente, otro 25% quedan con debilidad muscular y leves atrofias que ocasionan escasa

alteración funcional, y el 50% restante permanecen de manera definitiva con secuelas funcionalmente importantes.

Síndrome pospoliomielitis

Se trata de una afección neurológica secundaria a una infección por poliovirus, incluida dentro del grupo de las enfermedades de motoneurona, que se caracteriza por fatiga, debilidad muscular progresiva con pérdida de función y dolor, que aparece exclusivamente en pacientes que padecieron la enfermedad de la poliomielitis después de un cierto número de años. Los síntomas pueden aparecer entre 30 y 40 años después de la fase aguda de la enfermedad y se caracterizan por fatiga, astenia y debilidad muscular progresiva con pérdida de función acompañada de dolor en los músculos y las articulaciones. Con menor frecuencia se observa atrofia muscular, problemas respiratorios y dificultades en la deglución. El diagnóstico es clínico y se basa en los antecedentes de poliomielitis, la exploración neurológica y pruebas complementarias (RM, estudios electrofisiológicos, biopsia muscular) encaminadas a descartar otras posibles causas de enfermedad. No existen ni un tratamiento farmacológico eficaz ni medidas específicas de prevención.

Diagnóstico

El diagnóstico de certeza de las infecciones por poliovirus se establece mediante cultivo virológico de muestras de heces, secreciones faríngeas o líquido cefalorraquídeo (LCR), o mediante amplificación de ácidos nucleicos (reacción en cadena de la polimerasa [PCR]). De forma excepcional, en las infecciones por enterovirus A71 con manifestaciones neurológicas no suele identificarse el virus en la sangre ni en el LCR (aunque haya pleocitosis) por cultivo ni PCR; en cambio, sí se detectan en muestras faríngeas, rectales o de vesículas.

Diagnóstico diferencial

La meningitis aséptica causada por poliovirus es clínicamente indistinguible de la causada por otros agentes víricos. En las formas de poliomielitis paralítica, el diagnóstico clínico diferencial debe establecerse

fundamentalmente con otras parálisis flácidas, principalmente con el síndrome de Guillain-Barré y la mielitis transversa aguda (tabla 299-2). Algunos enterovirus (diversos serotipos de coxsackievirus, echovirus y enterovirus A71 y D68) y parechovirus están implicados en la etiología de parálisis flácidas clínicamente similares, aunque, por lo general, de menor expresividad clínica y mejor pronóstico que las producidas por poliovirus.

Tabla 299-2

Aspectos clínicos diferenciales entre poliomielitis, síndrome de Guillain-Barré y mielitis transversa

Signos y síntomas	Poliomielitis	Síndrome de Guillain-Barré	Mielitis transversa
Fiebre en el inicio de la parálisis	Sí	No	Sí/no
Síndrome meníngeo	Generalmente sí	15%-50%	No
Parálisis	Asimétrica	Simétrica y ascendente	Simétrica y estacionaria
Sensibilidad	Conservada	A veces disminuida	Disminuida
Parestesias	Raras	Frecuentes	Frecuentes
Parálisis residual	Sí	No	Sí/no
Reflejos osteotendinosos	Disminuidos o abolidos	Disminuidos	Abolidos
Líquido cefalorraquídeo	Pleocitosis, proteínas normales o ligeramente elevadas	Celularidad normal, proteínas muy elevadas	Proteínas ligeramente elevadas

Tratamiento

No se dispone de tratamiento antivírico específico contra las infecciones por poliovirus. En la práctica, el tratamiento es sintomático y de soporte. En la fase aguda de la poliomielitis paralítica, los pacientes deben ser hospitalizados, aislados y sometidos a vigilancia continua en un ambiente tranquilo, en reposo y asistidos por un equipo multidisciplinario.

Profilaxis

La vacunación contra los poliovirus está disponible desde hace más de 40 años en forma de vacunas trivalentes (serotipos 1, 2 y 3) de virus polio atenuados (vacuna Sabin) por vía oral (VPO) o de virus polio inactivados (vacuna Salk) por vía inyectable (VPI). Ambas vacunas han mostrado eficacia elevada en la prevención de la poliomielitis y en la erradicación de la misma en muchos países del mundo.

La VPO ha sido la vacuna utilizada masivamente en niños en la mayoría de los países. Tiene la ventaja de producir inmunidad local intestinal a través del desarrollo de IgA secretora específica (con control de la circulación del virus salvaje en la comunidad), conferir inmunidad duradera, ser barata y tener fácil administración, lo que permite una elevada cumplimentación. Como inconveniente, la VPO presenta un riesgo bajo de causar poliomielitis paralítica en un niño sano, en sus contactos o en personas inmunodeprimidas, lo que se conoce con el nombre de *poliomielitis relacionada con la vacuna* o poliomielitis vacunal. Desde abril de 2016, la vacuna contiene sólo los serotipos 1 y 3 (bivalente), al haberse eliminado de su composición el serotipo 2, que se considera erradicado como causante de polio salvaje y que es, en cambio, el principal agente causante de polio vacunal.

La VPI se administra por vía subcutánea o intramuscular. La formulación actual está mejorada (es más inmunógena) con respecto a la inicial de Salk y es la vacuna utilizada para la inmunización en España y en la gran mayoría de los países industrializados. Tiene la ventaja de no presentar el riesgo de desarrollar un cuadro de poliomielitis asociada a la vacuna y de que puede ser administrada en forma de vacuna combinada en un solo pinchazo con otras vacunas del calendario vacunal infantil (vacunas combinadas pentavalentes y hexavalentes). La vacunación antipoliomielítica se administra de forma sistemática en el calendario vacunal infantil de todos los países del mundo.

En España, se utiliza la VPI desde el año 2004, y actualmente se administra la vacuna en tres dosis durante el primer año de vida —a los 2, 4 y 11 meses de edad—, y una dosis de recuerdo a los 6 años de edad.

Infecciones causadas por enterovirus no poliomielitis

Los enterovirus no poliomielitis comparten muchas de las características de los poliovirus. Desde el punto de vista clínico, el espectro de enfermedades que producen es muy variado, la mayor parte de las infecciones son asintomáticas o dan lugar a procesos febriles inespecíficos.

En otras ocasiones se presentan con síndromes clínicos mejor caracterizados en los que es posible asociar el tipo de enterovirus con las manifestaciones clínicas. El diagnóstico de certeza es siempre virológico, no sólo para establecer el diagnóstico etiológico de infección, sino también para determinar el serotipo implicado, ya que la mayor parte de las entidades clínicas pueden deberse a diferentes enterovirus (tabla 299-3). A continuación se comentan algunos de los procesos clínicos más característicos.

Tabla 299-3

Procesos relacionados con los enterovirus

Enfermedad	Serotipos predominantes
Parálisis flácidas	Polio (1-3), coxsackievirus A (7, 9, 10), coxsackievirus B (1-5), enterovirus 71
Meningitis asépticas	Coxsackievirus A (9), coxsackievirus B (2, 5), echovirus (4, 5, 6, 7, 9, 11, 19, 30), enterovirus 75
Meningoencefalitis	Coxsackievirus A (4, 9, 11, 15), coxsackievirus B (2, 3, 5, 6), echovirus (6, 9), enterovirus 71
Herpangina	Coxsackievirus A (1-10, 16, 22), coxsackievirus B (1-5), echovirus (3, 6, 9, 16-17, 25, 30)
Pleurodinia	Coxsackievirus A (4, 6, 9, 10), coxsackievirus B (1-6), echovirus (1, 6, 9, 16, 19)
Miocarditis	Coxsackievirus A (4, 16), coxsackievirus B (1-5), echovirus (9)
Enfermedad boca-mano-pie	Coxsackievirus A (5, 6, 7, 9, 10, 16), coxsackievirus B (2-5), enterovirus 71
Exantema	Coxsackievirus A y B (múltiples serotipos), echovirus (especialmente 9, 16)
Infección neonatal	Coxsackievirus B (1-5), echovirus (11, 18)
Conjuntivitis hemorrágica	Coxsackievirus A (24), enterovirus 70
Infección de las vías respiratorias altas	Coxsackievirus A (10, 21, 24), coxsackievirus B (2), echovirus (múltiples serotipos)
Infección de las vías respiratorias bajas y exacerbaciones asmáticas	Enterovirus D68
Fiebre sin foco	Coxsackievirus A y B, echovirus (múltiples serotipos)

Herpangina

Se trata de una enfermedad causada habitualmente por coxsackievirus A (serotipos 1-10, 16 y 22). Con menor frecuencia se han aislado otros enterovirus del grupo coxsackievirus B (1-5) y echovirus (tipos 3, 6, 9, 16, 17, 25 y 30). Afecta principalmente a niños de 3-10 años de edad y se caracteriza por un cuadro clínico consistente en fiebre elevada de aparición

brusca, cefalea, odinofagia, mialgias, vómitos ocasionales y la aparición de pequeñas vesículas blancas rodeadas de un halo eritematoso, en número escaso de 5 a 15, no confluyentes en los pilares anteriores, la úvula y el velo del paladar blando. El proceso cura espontáneamente en 5-8 días. En la práctica, el diagnóstico es clínico, y ha de diferenciarse fundamentalmente de la gingivoestomatitis herpética.

Pleurodinia

También llamada *mialgia epidémica* o *enfermedad de Bornholm.* Se trata de una miositis que se presenta generalmente en adolescentes y adultos jóvenes, de forma epidémica familiar. Clínicamente se caracteriza por la aparición brusca de fiebre, escalofríos y dolores torácicos agudos, lancinantes, de tipo paroxístico y de corta duración, que se localizan preferentemente en la pared torácica y en la parte superior del abdomen. El dolor es de tipo superficial y aumenta con la tos, los estornudos y los movimientos respiratorios. Etiológicamente, la mayoría de los casos se atribuyen a coxsackievirus B 16, aunque en ocasiones se han aislado coxsackievirus A 4, 6, 9 y 10 y echovirus 1, 6, 9, 16 y 19. El diagnóstico clínico diferencial debe realizarse con otros procesos que cursan con dolor torácico y con procesos asociados a dolor abdominal.

Miocarditis y pericarditis

La mayor evidencia etiológica está relacionada con coxsackievirus B 2-5, y muy especialmente el serotipo 3, coxsackievirus A (4 y 16) y echovirus 9. Su incidencia es mayor en adolescentes y adultos jóvenes del sexo masculino. Patogénicamente, los enterovirus alcanzan el corazón en la fase de viremia tras la replicación en el intestino o el aparato respiratorio. Clínicamente consiste en un proceso febril con afección leve o moderada del estado general, taquicardia, disnea, cianosis, dolor precordial y asociación ocasional con pericarditis o pleurodinia. El cuadro clínico es de intensidad variable, desde formas asintomáticas hasta cuadros de extrema gravedad, especialmente en lactantes y recién nacidos. El electrocardiograma muestra invariablemente alteraciones del trazado eléctrico correspondientes a la lesión miocárdica o pericárdica. El

diagnóstico de certeza es virológico. Recientemente se ha sugerido una posible relación causal entre las infecciones persistentes por enterovirus y la existencia de miocardiopatía dilatada idiopática como consecuencia de la persistencia de RNA enterovírico en el tejido miocárdico y la producción de autoanticuerpos antimiosina que conducirían a un daño miocárdico mantenido y al desarrollo final de la miocardiopatía.

Meningitis aséptica

Son meningitis con pleocitosis de predominio linfocitario (aunque en los primeros días predominan los polimorfonucleares), que cursan con los síntomas habituales de cefalea, fiebre, vómitos y síndrome meníngeo, asociado frecuentemente a faringitis, manifestaciones de tipo respiratorio y ocasionalmente exantemas. Producidas en su mayor parte por coxsackievirus A 9, coxsackievirus B 2 y 5 y echovirus 4, 5, 6, 7, 9, 11, 19 y 30, constituyen actualmente la etiología más frecuente de las meningitis víricas de la infancia (hasta el 90% de los casos); en general, son de pronóstico benigno. El diagnóstico de certeza se establece por el aislamiento del enterovirus en cultivos celulares o la detección de su genoma en el LCR con PCR.

Encefalitis

Puede cursar de forma aislada, asociada a meningitis en forma de meningoencefalitis o en forma de encefalomielitis diseminada. Las manifestaciones clínicas y citológicas del LCR son indistinguibles de otras encefalitis víricas de diferente etiología. La evolución es, por lo general, benigna hacia la curación. Neurológicamente se manifiestan por letargo, cambios de carácter, convulsiones, paresias e incluso coma. Está causada por diversos enterovirus: coxsackievirus A 9, coxsackievirus 2 y 5, echovirus 6 y 9, y enterovirus 71. El EV 71 se ha convertido en un significativo problema de salud pública en algunas zonas de Asia debido a su prevalencia y a su potencial para ocasionar complicaciones neurológicas: tiene predilección por el tronco cerebral (rombencefalitis) y puede dar lugar a enfermedades neurológicas graves en niños pequeños, incluido el edema agudo de pulmón neurogénico consecuente con fallo cardiorrespiratorio por

disfunción autonómica. También se han descrito secuelas neuropsicológicas en niños. El diagnóstico de certeza se establece por el aislamiento del enterovirus en cultivos celulares o la identificación mediante técnicas de amplificación de ácidos nucleicos, pero, a diferencia de las meningitis, el virus no se encuentra en el LCR, sino casi exclusivamente en las heces o en la nasofaringe.

Meningoencefalitis crónica

Es una entidad muy infrecuente que se presenta en pacientes inmunodeficientes con defectos en la funcionalidad de los linfocitos B, y de forma muy característica en los pacientes afectos de agammaglobulinemia ligada al cromosoma X (enfermedad de Bruton). La mayoría de los casos se atribuyen a echovirus, y ocasionalmente han sido implicados algunos coxsackievirus A, 4, 11 y 15, y coxsackievirus B, 2, 3 y 6. Las manifestaciones clínicas varían desde formas oligosintomáticas hasta cuadros floridos con síndrome meníngeo, cefalea, edema de papila, letargo, convulsiones, ataxia y coma. El LCR muestra pleocitosis linfocitaria y proteinorraquia elevada, y es posible aislar repetidas veces el enterovirus durante meses o años. El pronóstico es, en general, desfavorable. En el tratamiento se ha utilizado la administración periódica de inmunoglobulinas intravenosas o intratecales con títulos altos de anticuerpos específicos con resultados poco satisfactorios.

Parálisis flácida periférica

Se atribuye con mayor frecuencia a coxsackievirus A 7, 9 y 10, coxsackievirus B 15, echovirus 6 y 9, enterovirus 68, 71, 93 y 94. Es indistinguible de la poliomielitis, pero cursa en general de forma transitoria y benigna, con recuperación funcional motora completa. La excepción es el enterovirus D68, que en los últimos años ha ocasionado brotes (sobre todo en EE. UU.) y casos esporádicos (incluida España y otros países europeos) de rombencefalitis y mielitis con graves parálisis flácidas, y que en ocasiones llega a ocasionar tetraplejía persistente.

También se han descrito cuadros de síndrome de Guillain-Barré causados por enterovirus.

Enfermedad boca-mano-pie

Es una enfermedad frecuente caracterizada por fiebre, anorexia, odinofagia y la presencia de un enantema bucal constituido por vesículas de 1-5 mm de diámetro que asientan sobre una base eritematosa en la mucosa bucal y que terminan por ulcerarse, para curar en pocos días. Se asocia en un 75% a un exantema vesicular constituido por escasas vesículas que asientan sobre una base eritematosa y que se localizan en las palmas de las manos y las plantas de los pies, aunque en ocasiones se extienden hasta los codos y las rodillas. Las vesículas desaparecen en unos pocos días sin formar costra ni dejar cicatriz. La transmisión de la enfermedad es oral, cursa en forma de pequeñas epidemias y afecta a todas las edades, aunque predomina en niños menores de 10 años. Desde el punto de vista etiológico, se atribuye al coxsackievirus A, principalmente a los serotipos 16 y 6, y al enterovirus A71.

En los últimos 20 años se han producido brotes epidémicos de enfermedad boca-mano-pie por enterovirus A71 en Asia y Oceanía (región del Pacífico) que, en un porcentaje variable pero significativo de casos, daba lugar a rombencefalitis o mielitis, que de forma infrecuente (1%-10%) causaba edema pulmonar neurogénico con alta mortalidad. Estos brotes se concentran en primavera.

También han aparecido brotes esporádicos, pero cada vez más frecuentes, de formas atípicas de la enfermedad, con lesiones bullosas más grandes de lo habitual, ocasionados por coxsackievirus A6. Las formas más aparatosas, con exantema ampolloso diseminado, se denominan *eccema coxsackium*. Algunas personas sufren onicomadesis (pérdida de las uñas de las manos y los pies) como secuela. Estos brotes suelen ocurrir en otoño e invierno.

El diagnóstico clínico diferencial se establece fundamentalmente con las infecciones producidas por herpes simple y con la herpangina. El pronóstico es benigno.

Otras manifestaciones exantemáticas

Son muy variadas y de características clínicas inespecíficas, por lo que el diagnóstico etiológico se establece por procedimientos virológicos. En ocasiones se presentan aisladamente como exantemas maculopapulares de

tipo morbiliforme o rubeoliforme, petequiales, vesiculosos, escarlatiniformes o urticariales. En otras ocasiones, el cuadro exantemático se asocia a otras manifestaciones clínicas en el curso de meningitis, gastroenteritis o procesos respiratorios inespecíficos. Tanto los coxsackievirus A y B como los echovirus están implicados en estos procesos exantemáticos. Se han descrito exantemas petequiales producidos por diversos enterovirus (echovirus 9 principalmente), que asocian fiebre y meningitis aséptica y que simulan desde el punto de vista clínico una infección meningocócica. Un exantema roseoliforme característico es el denominado *exantema de Boston*, producido por el echovirus 16, aunque también han sido implicados otros enterovirus (coxsackievirus B 1 y 5, y echovirus 11 y 25). La enfermedad cursa de forma epidémica, y afecta preferentemente a niños con edad media de 3 años. Se caracteriza por un proceso febril moderado (38-39 °C) que cede en 1-2 días, ocasionalmente con faringitis asociada. En la fase de apirexia aparece un exantema constituido por pequeñas maculopápulas de color rosado, no pruriginoso y de distribución troncal y facial que desaparece en 3-4 días. El diagnóstico clínico diferencial debe establecerse principalmente con el exantema súbito producido por el virus del herpes de tipo 6, de aparición característica en los primeros meses de vida, en contraposición al exantema de Boston, que afecta a niños mayores y a adultos.

Infección neonatal

La infección sistémica grave en el recién nacido suele deberse a coxsackievirus B 1. La infección se adquiere por lo general por transmisión vertical de la madre al recién nacido en el momento del parto o por transmisión horizontal en el período posnatal inmediato; también está descrita la transmisión nosocomial en áreas de neonatología. Las manifestaciones clínicas son variables, desde cuadros asintomáticos a procesos más graves que cursan habitualmente de manera bifásica. Los primeros síntomas aparecen entre los días de vida tercero y séptimo, con un cuadro inespecífico de fiebre, malestar, anorexia y manifestaciones respiratorias leves que duran unos pocos días y tras los cuales se presentan graves manifestaciones de afección cardíaca (miocarditis), meningoencefalitis, sepsis y hepatitis con fallo hepático. Se han utilizado en

el tratamiento inmunoglobulinas intravenosas con títulos elevados de anticuerpos específicos, pero el pronóstico es en general malo, con una mortalidad estimada del 50%. También se han descrito infecciones fetales por enterovirus adquiridas intrauterinamente con el resultado de abortos con signos evidentes de infección vírica y aislamiento del enterovirus en la placenta y los tejidos fetales.

Conjuntivitis aguda hemorrágica

Se atribuye al enterovirus 70, si bien algunos brotes han sido ocasionados por el coxsackievirus A 24. Cursa en forma de grandes brotes epidémicos con una amplia distribución geográfica. La infección es altamente contagiosa, se transmite a través de los dedos o por fómites contaminados y es más frecuente en adultos jóvenes. Clínicamente se manifiesta de manera súbita primero en un ojo y pocas horas después en el otro en forma de sensación de cuerpo extraño conjuntival, quemazón, dolor ocular, fotofobia, lagrimeo y secreción hemorrágica subconjuntival.

En el 20% de los casos se asocia fiebre, malestar general y cefalea. En la mayoría de los casos hay queratitis con pequeñas ulceraciones corneales que suelen curar en pocos días y sin secuelas. El diagnóstico diferencial debe realizarse principalmente con la queratoconjuntivitis hemorrágica producida por adenovirus en la que el curso clínico es más prolongado (2-3 semanas) y la afección corneal más importante. El tratamiento es sintomático.

Otras manifestaciones clínicas

El espectro clínico de las infecciones atribuidas a los enterovirus es muy amplio, y se pueden producir, además de los procesos ya mencionados, infecciones agudas de las vías respiratorias altas o bajas, procesos diarreicos epidémicos, adenitis generalizadas, miositis, pancreatitis, artritis, síndrome mononucleósico, síndrome de Guillain-Barré, mielitis transversa y cerebelitis. Algunos trabajos de investigación epidemiológica han relacionado las infecciones por coxsackievirus con casos de diabetes de tipo 1.

Los pacientes con inmunodeficiencia humoral o combinada pueden desarrollar una infección persistente del SNC, un síndrome de tipo dermatomiositis o una infección diseminada.

También se han descrito formas clínicas graves neurológicas o multisistémicas en pacientes sometidos a trasplante de precursores hematopoyéticos u órganos sólidos, en tratados con anticuerpos monoclonales anti-CD20 y en niños con enfermedades neoplásicas.

El enterovirus D68 es causa de infecciones respiratorias de diversa intensidad (de leves a graves) en niños de todas las edades y adolescentes. La manifestación clínica más destacada es el episodio de exacerbación de asma en niños con antecedentes de sibilantes o asma; muy infrecuentemente, algunos niños tienen un síndrome neurológico agudo similar a la polio, con imágenes de rombencefalitis y mielitis en la resonancia magnética, tras la infección respiratoria. Desde 2014 ha habido una diseminación epidémica por la mayoría de los estados de EE. UU. y casos esporádicos en diversos países europeos.

Algunas otras asociaciones características, aunque no exclusivas, son: coxsackievirus A 6 y A16 y enterovirus A71 con enfermedad boca-mano-pie; coxsackievirus A 6 con exantemas atípicos; coxsackievirus A 24 y enterovirus 70 con conjuntivitis aguda hemorrágica; enterovirus D68 con enfermedad respiratoria y mielitis flácida aguda; enterovirus A71 con rombencefalitis aguda y mielitis, a veces con antecedente de enfermedad boca-mano-pie o herpangina; coxsackievirus B 1 a 5 con pleurodinia y miopericarditis, y coxsackievirus B1 con sepsis y miocarditis neonatal.

Infecciones causadas por parechovirus

Los parechovirus son un género de la familia picornavirus de virus RNA, con 16 miembros conocidos hasta el momento. Las infecciones producidas por parechovirus humanos (HPEV) inciden fundamentalmente en la edad infantil y los cuadros clínicos que producen son similares a las infecciones producidas por los enterovirus no polio: manifestaciones respiratorias, gastroenteritis, exantemas, parálisis flácida, encefalitis, meningitis asépticas, miocarditis, sepsis neonatales y cuadros similares a sepsis, etc. Las infecciones en recién nacidos y lactantes, en ocasiones, son graves: sepsis, hepatitis, meningoencefalitis. El diagnóstico de certeza se realiza mediante cultivos virológicos o, preferiblemente, identificación molecular con PCR específica de parechovirus. El tratamiento es sintomático.

Bibliografía especial

American Academy of Pediatrics. Enterovirus (Nonpoliovirus). En: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, eds. Reed Book: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases, 31th ed. Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics; 2018. p. 331-4.

American Academy of Pediatrics. Human parechovirus infections. En: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, eds. Reed Book: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases, 31th ed. Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics; 2018. p. 601-2.

American Academy of Pediatrics. Poliovirus infections. En: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, eds. Reed Book: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases, 31th ed. Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics; 2018. p. 657-64.

European Centre for Disease Prevention and Control. Outbreak of enterovirus A71 with severe neurological symptoms among children in Catalonia, Spain 14 June 2016. Stockholm: ECDC. 2016 Jun 16;1-10.

Knoester M, Helfferich J, Poelman R, Van Leer-Buter C, Brouwer OF, Niesters HG; 2016 EV-D68 AFM Working Group. Twenty-nine cases of enterovirus-D68-associated acute flaccid myelitis in Europe 2016: A case series and epidemiologic overview. Pediatr Infect Dis J 2019;38:16-21.

300

Gastroenteritis víricas

R. Ortiz de Lejarazu Leonardo

J.M.ª Eiros Bouza

Concepto

Las gastroenteritis víricas son un conjunto de infecciones por virus de distinta filiación taxonómica que tienen en común una acción patógena sobre el intestino en forma de gastroenteritis. Se estima que las gastroenteritis son responsables de casi cinco millones de muertes en niños menores de 2 años, de las cuales alrededor de la mitad están producidas por virus. La etiología vírica de algunas gastroenteritis se demostró al inicio de los años setenta, ya que la mayoría de virus implicados no son fácilmente cultivables y su diagnóstico requería cierta sofisticación. En 1972 se descubrió el virus Norwalk, primer norovirus descrito, en un brote de *«enfermedad de los vómitos invernales» (winter vomiting disease)* ocurrido en 1968, en una escuela de Ohio (EE. UU.). En 1973 se identificaron rotavirus en biopsias de duodeno en seis de nueve niños australianos que sufrían gastroenteritis aguda. Posteriormente se describieron otros virus implicados en gastroenteritis de variada taxonomía, como coronavirus, adenovirus, astrovirus, torovirus, y picobirnavirus, con diferente protagonismo en la génesis de cuadros gastroenteríticos víricos.

Estos cuadros, de predominio invernal (excepto en latitudes tropicales y subtropicales), ocurren tanto de forma endémica como epidémica y presentan los síntomas clásicos de diarrea, náuseas, vómitos y fiebre moderada característicos de los procesos gastroentéricos, con peculiaridades que no permiten, en la mayoría de los casos, un diagnóstico clínico diferencial entre sí o con otros cuadros diarreicos. En razón de estas características, dichos procesos se denominan *gastroenteritis aguda no bacteriana* o *gastroenteritis vírica*, que es el término más preciso y aceptado. En la actualidad se dispone de dos vacunas frente a rotavirus y otra en proceso de desarrollo frente a norovirus que han modificado parcialmente el panorama de estas entidades clínicas.

Etiología

Rotavirus

Los rotavirus constituyen un género de la familia *Reoviridae* que incluye virus desnudos, de 100 nm de diámetro y aspecto microscópico de rueda (fig. 300-1). Poseen un RNA bicatenario segmentado distribuido en 11 segmentos. Poseen una estructura icosaédrica en tres capas; en el *core* interno se sitúan las proteínas estructurales de la cápside, compuesta por 60 unidades de VP2 que recubren los 11 segmentos de RNAbc, la VP1, con actividad RNA polimerasa, y la VP3 *(RNA-capping enzyme)*, que constituye la maquinaria del virus. Por fuera hay dos capas íntimamente unidas entre sí; la interna está compuesta por 260 unidades de la proteína VP6, que permite clasificar a los rotavirus en 10 especies de la A a la J; la A es más frecuente en las infecciones humanas, mucho menos que la B y la C. La capa más externa está compuesta por la glucoproteína VP7 y espículas de proteína VP4 que sobresalen hacia el exterior del virión y son sensibles a las proteasas. La microscopia electrónica de muestras fecales muestra la presencia de partículas vacías no infecciosas sin RNA junto con las típicas electrodensas, completas e infecciosas (v. fig. 300-1). Debido a su genoma segmentado, son posibles los fenómenos de intercambio genético por reordenamiento de genes en infecciones por más de un genotipo de rotavirus en un mismo huésped. La relación ecológica con los rotavirus animales, especialmente los bovinos y porcinos, es crucial en la evolución futura de estos virus. Los rotavirus son relativamente termoestables, resisten el pH ácido y la acción del éter, y se inactivan fácilmente con el etanol al 70%-80%.

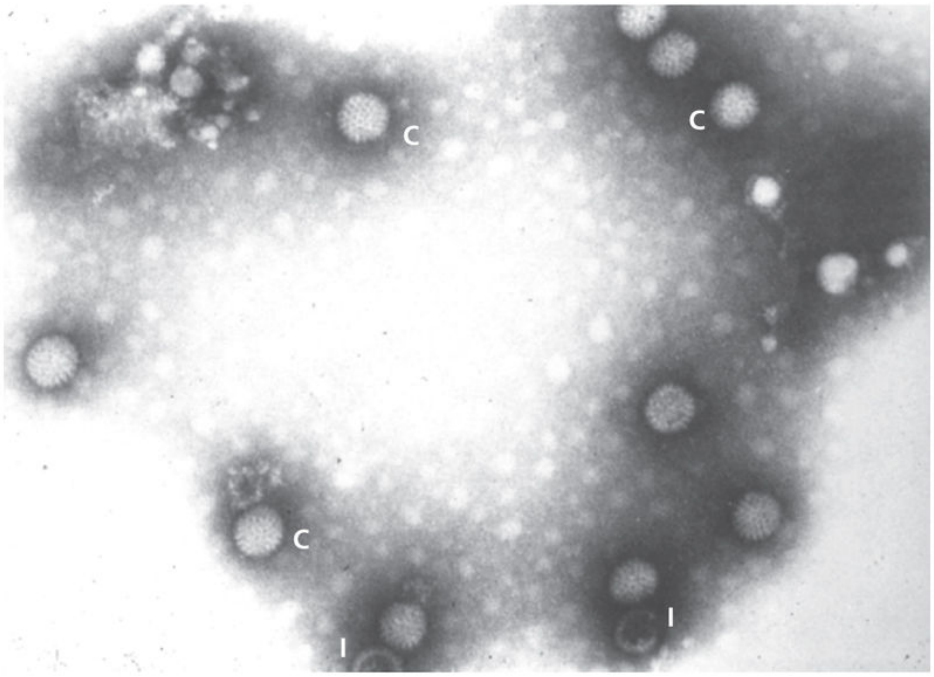


FIGURA 300-1 Imagen de rotavirus humanos en las heces mediante tinción con ácido fosfotúngstico. Se aprecian los capsómeros de las partículas completas electrodensas *(C)* y, en la parte inferior de la imagen, las incompletas *(I)*, con sólo la cubierta externa. (Tomado de R. Ortiz de Lejarazu y R. Reguera.)

Se han descrito 15 serotipos de la proteína externa VP7, denominada *G* (de glucoproteína), y otros tantos antígenos basados en anticuerpos neutralizantes frente a la glucoproteína externa VP7. La VP4, llamada *P* (por ser sensible a las proteasas) tiene 14 serotipos P (proteasa) y 27 genotipos. Los rotavirus A se clasifican en distintos genotipos que combinan el gen de la VP7 (G) y el de la VP4 (P), y los más frecuentes son G1P[8], G4P[8], G2P[4], G9P[8], G3P[8] y G12P[8], que suponen un 90% de los que circulan en humanos; esto es importante para la efectividad de las vacunas en caso de sustitución de los genotipos circulantes.

Calicivirus

Los géneros *Norovirus* y *Sapovirus* constituyen los únicos con virus humanos de la amplia y compleja familia *Caliciviridae* (superficie con aspecto de copa), en la que se incluyen virus pequeños de 30-38 nm de diámetro, desnudos, de simetría icosaédrica y RNA monocatenario. Son muy resistentes a diversos desinfectantes utilizados con éxito en la

prevención de la transmisión fecal-oral de otros microorganismos (tabla 300-1). Ambos géneros incluyen distintos genogrupos que circulan en forma mixta con ligeros predominios anuales sin explicación bien conocida.

Tabla 300-1

Principales virus causantes de gastroenteritis humana

Virus	Tamaño/morfología	Ácido nucleico	Población afectada/forma de presentación	Frecuencia	Genotipos frecuentes	Métodos de diagnóstico
Rotavirus	60-80 nm Rueda de carro	RNA bc, 11 s	Grupo A: niños < 5 años (6-36 meses)	+++	G1[P8]	Detección de antígenos (látex, ELISA, ICG) para el grupo A de rotavirus
			Ancianos	+	G2[P4] variable	
			Gastroenteritis esporádica	+++	G3[P8]	
			Gastroenteritis nosocomial	++	G4[P8]	
			Diarrea del viajero	+	G9[P8]	
			Brotes alimentarios	+	G9[P8]	
Adenovirus entéricos	70-100 nm Redondos	DNA bc	Niños < 7 años Gastroenteritis esporádica	+ +	Serotipos 40 y 41 (subgénero F)	Detección de antígenos (ICG) PCR multiplex
Norovirus	30-38 nm Redondos	RNA mc	Todas las edades	++	Distintos genotipos de los genogrupos GI, GII y GIV	Detección de antígenos (ELISA) PCR multiplex
			Gastroenteritis esporádica	+		
			Brotes alimentarios	+++		
			Asintomática (manipuladores de alimentos)	++		
Sapovirus	30-38 nm Estrella de David	RNA mc	Niños < 4 años	+	Genogrupos: I, II, IV y V	PCR multiplex, no fácilmente disponibles
			Gastroenteritis esporádica	+		
			Brotes alimentarios	+		
Astrovirus	28-41 nm Estrella de cinco o seis puntas	RNA mc	Niños < 5 años	+	Serotipos: 1, 2 y 4	Detección de antígenos (ELISA, ICG)
			Ancianos inmunodeprimidos	+		
			Gastroenteritis esporádica	++		
			Gastroenteritis nosocomial	+		
			Brotes alimentarios	++		
Coronavirus	60-200 nm Corona solar	RNA mc	Recién nacidos	±	No determinado	No disponibles
			Gastroenteritis esporádica	±		
Torovirus	100-150 nm Aspecto arriñonado	RNA mc	Niños	±	No determinado	No disponibles
			Gastroenteritis esporádica	±		
			Gastroenteritis nosocomial	±		
Picobirnavirus	35-41 nm Redondos	RNA bc	Todas las edades	±	No determinado	No disponibles

bc: bicatenario; ELISA: técnica de radioinmunoanálisis; ICG: inmunocromatografía; mc: monocatenario.

Los norovirus comprenden 34 genotipos filogenéticamente agrupados en 5 genogrupos (de GI a GV), de los cuales el I y II incluyen la mayoría de cepas humanas, y el IV, algunas más. Los norovirus tipo 4 del genogrupo GII son muy variables y producen cepas de distribución mundial cada 2-3 años. Las cepas individuales se designan por el nombre del virus, el año de aislamiento y el país (p. ej., Norwalk/1968/US GI.1). Los sapovirus se clasifican en cinco genogrupos (de GI a GV) y nueve genotipos; los GI, II, IV y V son los que agrupan las cepas humanas.

Adenovirus

Son virus de 80 nm con apariencia hexagonal. Poseen DNA lineal bicatenario, rodeado de una cápside con simetría icosaédrica y sin membrana de envoltura. Los adenovirus típicamente entéricos pertenecen al subgénero F del género *Mastadenovirus,* en el que existen 51 serotipos agrupados en 7 subgéneros del A al G. Los adenovirus entéricos (tipos 40 y 41) pertenecen al subgénero F, aunque se han demostrado casos de gastroenteritis por serotipos de los subgéneros A y C.

Astrovirus

Se describieron por primera vez en 1975 en las heces de niños escoceses con gastroenteritis y también en pequeños porcentajes de niños sanos. Son virus de pequeño tamaño (28-30 nm); en el microscopio electrónico presentan una imagen de estrella de cinco o seis puntas con una cápside de perfiles bien definidos. Poseen un RNA monocatenario y tres proteínas mayores. La familia *Astroviridae* tiene dos géneros: *Avastrovirus,* que infectan a aves, y *Mamastrovirus,* que infectan a mamíferos, incluidos los humanos. Se han identificado ocho genotipos correspondientes a los ocho serotipos humanos. El serotipo 1 es el más prevalente, seguido de los serotipos 2 y 4. Comparten un antígeno común, lo que permite el diagnóstico de todos ellos.

Coronavirus

Los géneros *Coronavirus* y *Torovirus* pertenecen a la familia *Coronaviridae.* Son virus cubiertos con RNA de simetría helicoidal, con espículas gruesas que les dan aspecto de corona solar; su tamaño varía entre 60 y 220 nm. Son causa importante de diarrea en animales, y en humanos sólo se han descrito en casos esporádicos de gastroenteritis, en recién nacidos y lactantes donde se han asociado a brotes de enterocolitis necrosante. Los torovirus de aspecto arriñonado (100-150 nm) aluden a la forma de toroide de su nucleocápside y se asocian a diarrea grave en caballos (virus de Berna) y en el ganado (virus de Breda). En los seres humanos se describieron por primera vez en 1984 como causa de diarrea aguda y crónica en niños preescolares y se consideran causa de infecciones nosocomiales, y también en adultos coinfectados por HIV se ha documentado su excreción en las heces.

Picobirnavirus

Son virus pequeños (35-41 nm) de la familia *Birnaviridae*, de simetría icosaédrica, superficie lisa, desnudos y con RNA bicatenario. Se identificaron por primera vez en 1988 y se han detectado en las heces de una gran variedad de animales domésticos y salvajes. Se han detectado en humanos con y sin gastroenteritis, con una frecuencia del 9% al 13% en distintas edades. Parecen frecuentes en pacientes inmunodeprimidos.

Epidemiología

En los países en vías de desarrollo se estiman en 3-5 millones los casos de diarrea que causan 5-10 millones de muertes. El 60%-80% de las diarreas agudas son infecciosas y la mitad de ellas están causadas por virus. En España y en los demás países europeos, los rotavirus A son los virus más frecuentemente detectados en las gastroenteritis agudas víricas en niños (30%-50%), seguidos de los calicivirus (7%-30%), los astrovirus (3%-9%) y los adenovirus entéricos (3%-9%). En la Unión Europea se ha estimado una incidencia anual de infección sintomática por rotavirus de cualquier gravedad de 134-310 episodios/1.000 < 2 años. Distintos estudios prospectivos de países europeos, incluido España, confirman la asociación de rotavirus a las formas de gastroenteritis aguda, con una mayor frecuencia de detección de rotavirus (> 40%) en los casos de diarrea que precisan hospitalización que en los ambulatorios. Los genotipos causantes de la enfermedad en Europa se reportan en Eurorotanet; los últimos datos son de 2017, y los genotipos circulantes más frecuentes son G1P[8], G4P[8], G2P[4], G9P[8], G3P[8] y G12P[8].

Muchos de los virus de gastroenteritis pertenecen a familias que incluyen virus humanos y animales. La circulación de estos virus entre la población está asegurada por la existencia, para casi todos ellos, de portadores asintomáticos o con sintomatología subclínica o banal, y puede haber reintroducciones desde el reservorio salvaje.

La resistencia que tienen todos ellos a los agentes externos explica su transmisión por vía fecal-oral, a través del agua o de alimentos. Muchos de los brotes epidémicos descritos se asocian al consumo de moluscos sifonadores (almejas, ostras, mejillones), que concentran los virus a partir de aguas contaminadas, permitiendo alcanzar la dosis infectante y eludir la acción de los procesos depuradores o su preparación culinaria. En ocasiones puede haber transmisión de persona a persona entre contactos del mismo entorno (escuelas, guarderías, residencias) a través de aerosoles producidos por los vómitos explosivos de algunos pacientes (norovirus) o síntomas respiratorios concomitantes (adenovirus, rotavirus). La interrupción de medidas de higiene hospitalaria (lavado de manos, fómites, etc.) es

responsable de brotes en unidades pediátricas de hospitalización, principalmente por rotavirus.

La infección por rotavirus presenta una morbilidad similar en países desarrollados y en vías de desarrollo, aunque en los primeros no es causa de mortalidad apreciable. La mayoría de los niños sufren repetidas infecciones en los 2-3 primeros años de vida, muchas de ellas paucisintomáticas, que disminuyen su gravedad con la edad. Los lactantes y niños suelen experimentar al menos un episodio de gastroenteritis por rotavirus, aunque hasta un 20% de los niños pueden tener más de uno. Los rotavirus A son responsables del 30%-50% de las diarreas con deshidratación en niños menores de 5 años (en especial de 6 meses a 2 años), y existen casos asintomáticos entre lactantes < 3 meses y adultos. Los brotes de infección hospitalaria en salas de lactantes y guarderías se deben a la alta densidad de virus excretada por los pacientes y al escaso resultado de las medidas de higiene clásicas. También se han descrito brotes en instituciones militares, residencias de ancianos y en casos de la diarrea del viajero. La incidencia de gastroenteritis por rotavirus en los países templados es mayor en los meses fríos de otoño e invierno, con una estacionalidad que recuerda a algunas infecciones respiratorias. Esta diferencia estacional obedece a una combinación de factores climáticos (temperatura, humedad relativa y radiación ultravioleta de la luz solar, entre otros) y de otro tipo (grado de hacinamiento, higiene). La vacunación ha modificado sustancialmente los genotipos circulantes y los picos invernales en los países desarrollados. Los episodios de gastroenteritis por rotavirus B y C son muy poco frecuentes.

La epidemiología de las gastroenteritis por calicivirus (norovirus y sapovirus) es fundamentalmente distinta; los casos clínicos se presentan tanto en niños como en adultos y frecuentemente entre convivientes y contactos (norovirus). Las infecciones son frecuentes desde la infancia hasta la edad adulta, en la que más de la mitad de las personas presentan anticuerpos demostrativos de infecciones pasadas. En los países subdesarrollados ocurren infecciones en mayor proporción en edades tempranas de la infancia. Entre los norovirus existen cepas que producen más frecuentemente diarreas en niños (≤ 5% de las gastroenteritis víricas). Otras cepas son responsables de un alto porcentaje de casos en adultos. Existen portadores asintomáticos en manipuladores de alimentos que pueden excretar periódicamente el virus.

Los adenovirus entéricos originan preferentemente gastroenteritis en niños, y son menos frecuentes las infecciones en adultos. Los casos se distribuyen a lo largo de todo el año sin predominio estacional, y existen portadores asintomáticos. Las gastroenteritis por astrovirus se presentan como casos esporádicos o intrahospitalarios en niños de 1-3 años, y se encuentran antecedentes de infección pasada por anticuerpos en la sangre en el 64%-80% de los niños de 3 a 10 años. Asimismo, se han comunicado brotes en residencias geriátricas y en banquetes. Aunque los casos ocurren durante todo el año, en los países de clima templado se ha observado una mayor incidencia en invierno y primavera, y a lo largo de todo el año en los países tropicales. En las gastroenteritis por coronavirus no se aprecia un patrón estacional definido.

Patogenia

El mecanismo lesional de los virus gastroentéricos es básicamente invasivo y destructor del epitelio de la mucosa intestinal. En la mayoría de los casos, la respuesta inmune logra acabar con la infección al neutralizar los virus destruyendo las células infectadas. Los virus de gastroenteritis superan la barrera gástrica, ya que casi todos muestran cierta resistencia al pH ácido del estómago y a las sales biliares. La infección por virus gastroenteríticos se localiza generalmente en el intestino delgado (yeyuno e íleon) y rara vez en otros tramos intestinales.

En el microscopio óptico se observa un acortamiento de las vellosidades con hipertrofia de las criptas e infiltración de la lámina propia por células mononucleares. El ribete en cepillo resulta alterado y aplanado por el aumento de las mitosis celulares como resultado del proceso reparador de las lesiones, lo que se traduce en trastornos de la absorción intestinal de azúcares e iones y una secreción aumentada debida al epitelio inmaduro. Las lesiones pueden aparecer tanto en forma difusa y extendida como en forma de parches en áreas concretas de la mucosa.

La eliminación más breve de virus por las heces ocurre en las gastroenteritis por norovirus y calicivirus ($\sim$3 días) y como media de 7 a 14 días en el resto, y se alcanzan concentraciones superiores a 10^{10} virus/g de heces, que favorece la transmisión.

En la diarrea por rotavirus interviene un mecanismo enterotoxigénico asociado a una glucoproteína no estructural (NSP4) del virus que actúa en el retículo endoplásmico del enterocito e induce la liberación de péptidos e hipersecreción mediante el bloqueo de la actividad de SLGT1, un trasportador que participa en la reabsorción de agua. También se apunta el papel patogénico ejercido a través del sistema nervioso entérico por distintos mediadores celulares (encefalinasas).

Cuadro clínico

Las gastroenteritis víricas cursan con vómitos, diarrea y fiebre moderada. La clínica muestra pequeños matices en función de la edad y los grupos de población afectados, que no son siempre constantes y requieren diagnóstico etiológico. El riesgo mayor es la deshidratación grave que precisa hospitalización y debe anticiparse cuando el niño presente menos lágrimas o ausencia de ellas al llorar, depresión de la fontanela en lactantes o signo del pliegue.

El período de incubación de la gastroenteritis por rotavirus es de 48 h (1-3 días) tanto en niños como adultos. El comienzo en general es brusco, con sensación nauseosa previa a la instauración de la diarrea. Los vómitos constituyen uno de los síntomas más frecuentes, en comparación con gastroenteritis por otras causas. Preceden a la diarrea en 1 o 2 días y desaparecen habitualmente al cabo de 2 o 3 días. La diarrea suele ser acuosa y más abundante entre el segundo y el tercer día de la enfermedad, y disminuye con bastante rapidez, aunque en algunos niños puede persistir de forma más moderada días después. En la mayoría de los casos dura entre 4 y 8 días. Las heces líquidas no presentan generalmente sangre, leucocitos ni moco. Su color puede ser pálido y llegar a veces a tonos blanquecinos.

La deshidratación es de naturaleza isotónica, compensada por una acidosis metabólica hiperclorémica. Es poco frecuente en los países desarrollados debido a la instauración rápida de medidas terapéuticas; sin embargo, es una causa frecuente de muerte en los países en desarrollo, en los que se dan casos fatales con el 10%-20% de deshidratación. La fiebre suele ser moderada, alrededor de 38 °C. Los análisis de sangre son casi siempre normales, aunque en las determinaciones bioquímicas se puede observar a veces (10%-50%) elevación de la urea, así como valores disminuidos de bicarbonato y potasio. En España, los rotavirus son responsables del 14%-30% de todos los casos de GEA, y una cuarta parte de ellos precisan hospitalización.

En los casos ambulatorios, la evolución de la enfermedad sigue un curso favorable y autolimitado, que por lo general dura 4-8 días y se resuelve sin secuelas. En los casos que requieren hospitalización, esta no suele superar

los 3 días. La gastroenteritis es mucho más frecuente en niños de 6 meses a 3 años de edad y es rara en adultos. En los recién nacidos puede producirse colonización intestinal por rotavirus sin enfermedad. Los casos graves o incluso fatales por deshidratación intensa, excepcionales, se han comunicado en personas de instituciones geriátricas o con alguna enfermedad subyacente.

Las recidivas son raras y a menudo se trata de infecciones sucesivas debidas a genotipos distintos. Aunque en general no se producen complicaciones, cabe señalar en ocasiones la presencia de hemorragia intestinal y el síndrome posgastroenteritis, caracterizado por intolerancia transitoria a la lactosa cuando se reinstaura la alimentación normal y diarrea crónica o intermitente sin ganancia de peso.

La infección por rotavirus y por adenovirus se ha vinculado a invaginación intestinal y otras complicaciones más graves, como encefalitis, síndrome de coagulación intravascular diseminada, síndrome de Reye y muerte súbita infantil. Estas últimas complicaciones deben interpretarse con cautela, ya que muchos de dichos síndromes tienen un origen multicausal. La gravedad y la necesidad de hospitalización son mayores en las gastroenteritis por rotavirus que en el resto.

Las gastroenteritis producidas por otros virus presentan escasas diferencias clínicas entre sí. La gastroenteritis por calicivirus se caracteriza por la brevedad del período de incubación y del cuadro clínico (24-48 h) y la intensidad de los vómitos, que son de carácter explosivo con diarrea, náuseas y dolores abdominales acompañados a veces de mialgias y alguna sintomatología respiratoria, escasa fiebre o febrícula. Existen casos entre los adultos que conviven en el hogar y en los contactos (adultos o niños). Dada la evolución rápida y favorable de la enfermedad, suele ser el médico general el que observa esta enfermedad en forma ambulatoria en brotes familiares o en forma de brotes con una fuente de infección común (comedores de empresa, universitarios, servicios de *catering* y cruceros de recreo). Algunos casos pueden requerir hospitalización. Según las cepas de calicivirus involucradas, la sintomatología puede asemejarse a veces a la seudogripal, en cuyo caso predominan la fiebre, la astenia y el dolor en las extremidades, junto con las náuseas. En la mayoría de los casos, la duración del cuadro es de 1-2 días.

Los astrovirus dan lugar a una diarrea acuosa moderada con dolor abdominal y fiebre generalmente baja; los vómitos son infrecuentes y la deshidratación menos frecuente que en los rotavirus. La curación tiene lugar en un corto período de tiempo, aunque se dan casos con persistencia de meses, sobre todo en pacientes inmunodeprimidos. En las gastroenteritis por adenovirus, la fiebre es menos frecuente y mucho más leve, al igual que la intensidad y la duración de los vómitos, aunque la diarrea dura algo más (4-12 días). Con relativa frecuencia puede asociarse a manifestaciones respiratorias.

La sintomatología de la infección causada por torovirus, picobirnavirus y coronavirus ofrece pocas diferencias clínicas y está menos descrita; también se han comunicado casos en pacientes inmunodeprimidos. A veces pueden producirse gastroenteritis por dos virus diferentes o asociadas a una bacteria enteropatógena, para provocar cuadros consecutivos, según el período de incubación de cada uno de los microorganismos.

Diagnóstico

El diagnóstico diferencial de las gastroenteritis víricas es difícil por la similitud clínica con otras gastroenteritis infecciosas. Los antecedentes de ingesta de algún alimento más vinculado a la transmisión de alguno de los virus señalados o la encuesta epidemiológica de los casos pueden orientar el diagnóstico. Otros datos, como la ausencia de sangre o leucocitos en las deposiciones, apuntan la posibilidad de una etiología vírica de la diarrea. Aunque el 70% de las diarreas agudas son infecciosas, el porcentaje de ellas en las que se consigue un diagnóstico etiológico preciso es mucho más bajo. Muchos de los brotes de origen alimentario en los que no se encuentran bacterias o parásitos están ocasionados por norovirus u otros virus gastroentéricos.

El diagnóstico etiológico de las gastroenteritis víricas se basa en la detección del virus, de sus antígenos o del genoma vírico en las heces de los pacientes, ya que la mayoría de los virus implicados no son cultivables. Estas técnicas han relegado a las pruebas clásicas de referencia (microscopia e inmunomicroscopia electrónica) utilizadas hace años debido a la excreción de concentraciones de 10^{10}-10^{11} viriones/g de heces, lo que facilita su visualización por microscopio electrónico, sin concentración previa del virus. Los métodos de diagnóstico más usados están basados en la detección de antígenos víricos. Estas técnicas en formato de tira de nitrocelulosa no requieren personal especializado y son aptas para el diagnóstico en la cabecera del enfermo. En algunos casos están disponibles para el diagnóstico simultáneo de rotavirus, adenovirus y astrovirus. Su sensibilidad es inferior a la de las técnicas moleculares, pero su especificidad es buena, lo que permite establecer el diagnóstico en pocos minutos. Actualmente existen técnicas moleculares (PCR) que tienen mayor sensibilidad y en formato multiplex permiten el diagnóstico etiológico de varios virus simultáneamente. Las muestras deben tomarse al inicio de los síntomas cuando más virus se excretan, en cantidad de 2-3 g de heces, evitando que contengan orina.

La detección de genoma mediante técnicas de PCR permite identificar el género y, en algunos casos, la tipificación de genotipos. Las modalidades de

PCR en tiempo real con formato multiplex hacen posible acortar los tiempos de emisión de resultados frente a otras modalidades. También se encuentran disponibles métodos moleculares que permiten el diagnóstico simultáneo de bacterias y parásitos. La ultrasecuenciación es la técnica que permite el genotipado y el análisis filogenético, aplicable en la caracterización de brotes y en su trazabilidad epidemiológica.

Tratamiento y profilaxis

En general, los cuadros de gastroenteritis vírica requieren un tratamiento de reposición adecuada de líquidos y electrólitos por vía oral o intravenosa si es preciso (deshidratación o cetosis en los niños). Los casos graves de deshidratación requieren hospitalización para hacer reposición hídrica y electrolítica adecuada. En los casos pediátricos de diarrea por rotavirus y adenovirus se aconseja suprimir durante 2-3 días la leche, sus derivados y los productos que contengan lactosa, debido al déficit de lactasa en el intestino, y observar si son bien tolerados al reintroducirlos de forma gradual en la alimentación.

En la diarrea por norovirus, la administración temprana de subsalicilato de bismuto ayuda a disminuir la duración e intensidad de los dolores abdominales sin modificar el número de deposiciones ni la consistencia líquida de las heces o el grado de excreción vírica. No se recomienda su uso en la primera infancia. Tampoco deben administrarse fármacos que disminuyan el peristaltismo intestinal, ya que este mecanismo contribuye a vaciar periódicamente el intestino e impide la colonización por otras bacterias que podrían ocasionar infecciones sobreañadidas. En la actualidad sólo existen autorizadas dos vacunas frente a rotavirus, y en fase de estudio otra para norovirus.

La respuesta inmunitaria frente a los rotavirus es compleja, y generalmente es más intensa frente al primer genotipo infectante que frente a los siguientes. En algunos casos, la primoinfección protege frente a otros rotavirus relacionados; sin embargo, en otros pueden ser necesarias dos e incluso tres o más infecciones para alcanzar una protección completa.

La OMS recomendó en 2009 la vacunación frente a rotavirus en países cuya implementación tuviera impacto en salud pública, especialmente en América y Europa. Distintos estudios han estimado que la carga de enfermedad generada por rotavirus justifica la profilaxis de disposición (vacunas). Existen dos vacunas frente a rotavirus administradas por vía oral. Una de ellas es una vacuna de rotavirus humanos, atenuada y monovalente (G1P[8]), que presenta buena eficacia frente a los serotipos G3, G4 y G9 por compartir P[8] (protección homotípica) y frente a G2P[4] (protección

heterotípica). Se administra en dos dosis de 1,5 mL con un intervalo mínimo de 4 semanas entre ellas, y puede ser administrada a partir de las 27 semanas gestacionales. Se recomienda la primera dosis a las 6 semanas de vida y a ser posible completar la pauta antes de las 16 semanas y nunca después de las 24 semanas. La otra vacuna disponible es una vacuna de origen bovino, pentavalente, obtenida por reordenamiento genético. Cuatro de las cepas que la integran expresan VP7 con los genotipos G1, G2, G3 y G4, y la quinta expresa VP4 del rotavirus del genotipo P[8]. Se administra en tres dosis de 2 mL con un intervalo mínimo de 4 semanas, y se puede administrar a partir de las 25 semanas gestacionales. La primera dosis se recomienda a las 6 semanas, y deben completarse las tres dosis antes de las 22 semanas y obligatoriamente antes de las 32 semanas de edad. Los estudios realizados demuestran una protección adecuada y de larga duración frente a la enfermedad grave, y limitan los ingresos hospitalarios y la deshidratación grave. La vacuna no interfiere en la respuesta de otras vacunas, como la dirigida contra la difteria, el tétanos y la tos ferina (DTP), la vacuna conjugada para la meningitis C o la vacuna conjugada heptavalente del neumococo. En Australia se comunicó que, desde la introducción de la vacunación sistemática, anualmente se da un exceso de 14 casos de invaginación intestinal al tiempo que se registran > 6.500 hospitalizaciones menos por gastroenteritis aguda. Sin embargo, una revisión sistemática de la Cochrane publicada por la OMS sobre los eventos adversos asociados con la vacunación frente al rotavirus no muestra dicha asociación significativa respecto a la invaginación entre el grupo vacunado y el de placebo.

La profilaxis de exposición por desinfección ambiental y de fómites ofrece escasos resultados en el caso de los rotavirus y resulta difícil en otras gastroenteritis víricas debido a la existencia de portadores cuya identificación no se contempla por la legislación sanitaria; es necesario extremar el uso de medidas de protección de tipo barrera, guantes, gorros, batas, etc., en la confección de comida para comedores escolares o de instituciones cerradas en donde se describen la mayoría de los brotes. Distintos países han arbitrado redes de vigilancia específicas para los brotes de gastroenteritis víricas.

Bibliografía especial

Comité Asesor de Vacunas (CAV-AEP). Manual de Vacunas en línea de la AEP [Internet]. Madrid: AEP; 2019. Disponible en: https://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-35#12 (Acceso el 20 de enero de 2020.)

Dormitzer PR. Rotaviruses. En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2015. p. 1854-68.

Luquero FJ, Eiros JM, Rubio AP, Bachiller MR, Castrodeza JJ, Ortiz de Lejarazu R. Gastroenteritis by rotavirus in Spanish children. *Analysis of the disease burden. Eur J Pediatr*. 2008;167:549–555.

Monroe S. Control and prevention of viral gastroenteritis. *Emerg Infect Dis*. 2011;17:1347–1348.

World Health Organization (WHO). Rotavirus vaccines. WHO position paper – January 2013. Wkly Epidemiol Rec 2013;88:49-64.

301

Gripe

R. Ortiz de Lejarazu Leonardo

T. Pumarola Suñé

A. Trilla García

Concepto

La gripe es una enfermedad respiratoria aguda con afectación sistémica causada por los virus de la gripe A, B y C, de gran morbilidad en niños y jóvenes y mayor mortalidad en ancianos o personas con patologías subyacentes o fragilidad biológica. Los virus de la gripe A y B son responsables de las epidemias estacionales de gripe que habitualmente sobrecargan los sistemas sanitarios; además, los virus de la gripe A son responsables de las pandemias por emergencia de un subtipo nuevo de virus. El virus de la gripe C es responsable de casos esporádicos mucho menos graves. La mortalidad asociada a la gripe es elevada: cada año, en todo el mundo, se estima que fallecen (mortalidad en exceso por causas respiratorias durante las epidemias de gripe estacional) entre 290.000 y 650.000 personas (4,0-8,8 muertes por 100.000 habitantes).

Etiología

La familia *Orthomyxoviridae* incluye los géneros: *Alphainfluenzavirus*, *Betainfluenzavirus*, *Deltainfluenzavirus*, *Gammainfluenzavirus*, *Isavirus*, *Quaranjavirus* y *Thogotovirus*; sólo *Alpha-*, *Beta-* y *Gammainfluenzavirus* tienen relevancia médica (tabla 301-1). Son virus con RNA monocatenario segmentado, de 80-120 nm de diámetro, simetría helicoidal y membrana de envoltura, en la que se anclan espículas glucoproteínicas de hemaglutinina (HA) y neuraminidasa (NA).

Tabla 301-1

Taxonomía de la familia *Orthomyxoviridae*[a]

Género[b]	Especie y tipo[c]
Alphainfluenzavirus A	Virus de la gripe A (A/PR/8/34 [H1N1]) Múltiples subtipos y variantes antigénicas y genéticas intrasubtipo
Betainfluenzavirus B	Virus de la gripe B (B/Lee/40) Dos linajes: linaje Victoria y linaje Yamagata
Deltainfluenzavirus	Virus de la gripe D
Gammainfluenzavirus	Virus de la gripe C (C/California/78)
Isavirus	Virus de la anemia infecciosa del salmón
Quaranjavirus	*Quaranfil quaranjavirus*
Thogotovirus	Thogotovirus

[a] Definidos por el RNA y otras propiedades estructurales.

[b] Definido por el RNA y otras propiedades estructurales y biológicas.

[c] Definidos por la estructura antigénica y genética.

Su escasa resistencia en el medio ambiente y la eliminación por secreciones respiratorias explican su transmisión habitual por mecanismo aéreo directo, aunque también se reconoce la transmisión a través de objetos recientemente contaminados y las manos. Los virus de la gripe A tienen un amplio reservorio en las anátidas salvajes, en donde se han caracterizado e identificado 16 de los 18 tipos de HA y 9 de los 11 tipos de NA descubiertos hasta ahora. El virus B sólo tiene reservorio humano y no

existen tipos diferentes de HA ni NA. Las principales características de los virus de la gripe A, B y C se recogen en la tabla 301-2.

Tabla 301-2

Características biológicas y epidemiológicas de los virus de la gripe

Característica	Descripción
Ácido nucleico y simetría	RNA monocatenario de polaridad negativa, helicoidal
Genoma	Ocho segmentos de RNA en los virus A y B; siete segmentos en el virus C
Proteínas (entre paréntesis las equivalentes en el virus B)	PB1, PB2, PA, HA, NP, NA (NB), M1, M2 (BM2), NS1, NS2
Forma del virión, diámetro	Esférica o filamentosa, 80-120 nm
Proyecciones glucoproteicas	Hemaglutinina (HA) en los virus de la gripe A y B
	Neuraminidasa (NA) en los virus de la gripe A y B
	Hemaglutinina-esterasa-fusión (HEF) en el virus de la gripe C
Hospedadores	Virus de la gripe A: humanos, aves (anátidas salvajes), aves domésticas (patos, pollos, pavos), mamíferos (cerdos, caballos, focas, ballenas, algunos roedores)
	Virus de la gripe B: humanos, aislamientos ocasionales en perros y focas
	Virus de la gripe C: humanos y cerdos
Año de aparición de subtipos pandémicos y período de circulación; mortalidad mundial (sólo virus de la gripe A)	1888-1898 (¿H2N?) por arqueoserología 1899-1917 (¿H3N8?) por arqueoserología 1918-1956 (H1N1): pandemia de la «gripe española»; 40-50 millones de muertes estimadas. A partir de 1919 hasta 1956, circulación estacional 1957-1967 (H2N2): pandemia de la «gripe asiática»; 1,5-2 millones de muertes estimadas 1968-actualidad (H3N2): pandemia de la «gripe de Hong Kong»; 400.000 muertes estimadas 2009-actualidad: pandemia de la «gripe A» H1N1pdm de origen porcino; 20.000 muertes confirmadas por laboratorio

El virus está rodeado de espículas o proyecciones glucoproteicas ancladas en una membrana de envoltura que tiene canales iónicos de proteína M2 (diana terapéutica de los adamantanos) (fig. 301-1). La *hemaglutinina* (HA) constituye un 25% de las proteínas del virus y es responsable de la unión del virus a las células del epitelio respiratorio. Asimismo, es responsable principal de la infecciosidad del virus y de su entrada en las células mediante fusión de la envoltura vírica con la membrana de la célula diana. En enfermos y vacunados, induce la producción de anticuerpos protectores específicos para la cepa de virus infectante o vacunal y en menor medida específicos de subtipo. Estos anticuerpos bloquean la unión del virus a las células diana y son detectables por reacción de inhibición de la hemaglutinación (RIH). La NA supone un 5% de las proteínas totales del virus. Sus funciones biológicas son importantes en la replicación vírica y en la patogenia vírica: intervienen en la liberación de la célula hospedadora, impiden la agregación vírica y facilitan la difusión de célula a célula, lo que mejora la infecciosidad del virus. La NA genera anticuerpos protectores, aunque en menor medida que los anti-HA. Tanto la HA como la NA son antígenos inmunodominantes del virus. Las combinaciones de los 18 tipos de H con los 11 posibles de N podrían dar lugar hipotéticamente a 198 subtipos diferentes de virus gripales A; sin embargo, desde la pandemia de «gripe española» hasta la actualidad sólo han tenido difusión humana mundial los subtipos H1N1 (en la pandemia de gripe española de 1918, en la reemergencia de 1977 y en la pandemia de gripe A de 2009), H2N2 (pandemia de gripe asiática) y H3N2 (pandemia de gripe de Hong Kong).

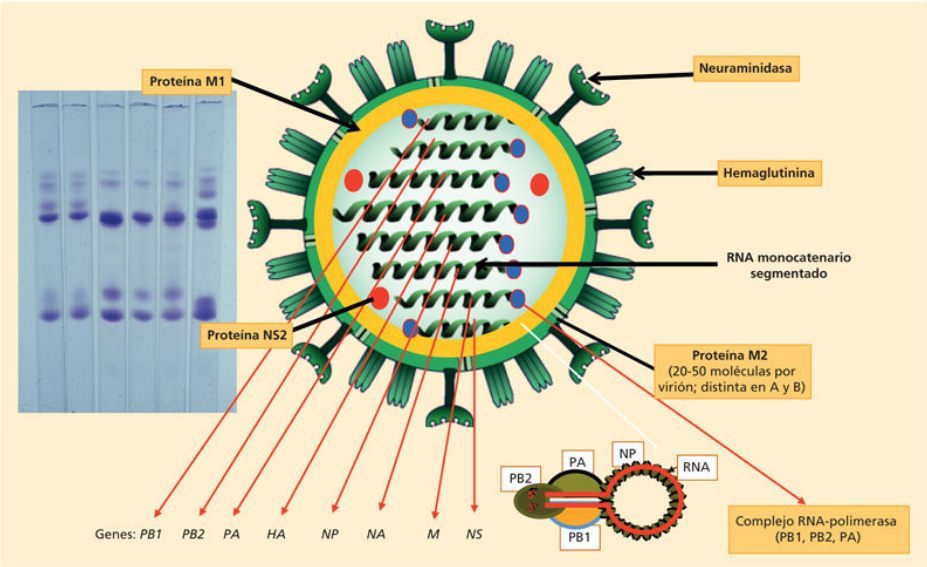


FIGURA 301-1 Estructura del virus de la gripe A.

La extraordinaria variabilidad de los virus de la gripe viene dada por los fenómenos de reordenación genómica y la elevada tasa de mutación de su RNA. La segmentación del genoma del virus gripal A en ocho genes (v. fig. 301-1) facilita que en la naturaleza se produzcan reagrupaciones genéticas con intercambio de segmentos completos de genes (HA, NA, PB1, etc.), denominadas *reordenamiento genético*, que ocurren cuando dos virus A distintos infectan a un mismo huésped. Por otra parte, todos los segmentos de RNA sufren una elevada tasa de mutación, que se traduce en variaciones en los epítopos de los antígenos que codifican. Esta variabilidad es mucho más frecuente en el gen 4 que codifica la HA.

La denominación de los virus gripales se compone del tipo antigénico (A o B)/especie animal en la que se ha aislado (si es de origen humano se omite este extremo)/lugar geográfico del virus/número del aislamiento en el laboratorio/año de aislamiento. A continuación se expresa el tipo de sus antígenos superficiales (tipo de H y N) que configuran el subtipo. En el caso de virus B no existe este último dato. Así, una variante de virus gripal se denomina *A/swine/Iowa/15/30 (H1N1), o A/Salamanca/5/95 (H3N2), o A/California/7/2009 (H1N1)pdm* o *B/Phuket/3073/2013*.

Epidemiología

Los virus de la gripe presentan dos tipos de variaciones antigénicas de importancia epidémica: las variantes mayores, responsables de las pandemias, y las variantes menores, causantes de las epidemias estacionales. La *gripe epidémica* se presenta en forma de brotes invernales de distinta intensidad como consecuencia de la deriva antigénica de los virus A y B. Las epidemias progresan en la población a través de los niños y los grupos familiares. En las instituciones cerradas (guarderías, colegios, residencias de ancianos, cuarteles) pueden afectarse la mayoría de las personas. Además, los virus de la gripe A producen pandemias de gripe originadas por nuevos subtipos sin circulación previa humana. La génesis de estas variantes mayores implica reordenamiento genético entre virus en el reservorio salvaje y el salto de barrera de especie a través de hospedadores intermediarios (aves, cerdos, etc.).

Las *variantes menores* son responsables de la *gripe epidémica.* La «deriva antigénica» supone la aparición de virus con una HA suficientemente distinta a la del virus precedente por acumulación de mutaciones por errores en la transcripción del gen de la HA. La población tiene sólo una inmunidad parcial frente a las nuevas cepas por exposiciones a cepas anteriores similares. El paso del virus por personas parcialmente inmunizadas supone una importante presión que favorece la selección de nuevas variantes.

Las variaciones menores ocurren también en el virus de la gripe B. Este tipo de virus, más antiguo desde el punto de vista filogenético, está más adaptado a la especie humana, que constituye su único huésped natural. Desde 2000 se hizo muy evidente la existencia de dos linajes evolutivos, diferentes entre sí (linaje B Victoria y B Yamagata), cada uno con sus variantes menores diferenciadas. La infección por cepas de virus de uno de los dos linajes no produce generalmente inmunidad cruzada frente al otro.

Las *variantes mayores* sólo ocurren en los virus de la gripe A y son responsables de la *gripe pandémica.* Estas variaciones suponen la emergencia en la población de un subtipo nuevo de virus de la gripe A con un tipo nuevo y distinto de HA al difundido hasta entonces entre la

población, frente al cual no hay inmunidad (H1N1, H2N2, H3N2) (v. tabla 301-2). Su aparición se debe al *reordenamiento genético* entre dos cepas diferentes que infectan a un mismo hospedador. Las cepas parentales pueden ser virus animales y humanos. Un subtipo nuevo tiene potencial pandémico cuando es capaz de infectar y transmitirse entre humanos de manera sostenida, eficaz y continua. Un segundo mecanismo puede ser el salto de especie desde un hospedador animal. Los virus de la gripe tienen la facultad de franquear la barrera de especie desde animales al hombre, aunque la mayoría de las veces no se continúe la transmisión interhumana del virus; por ello, la gripe A puede considerarse como una antropozoonosis emergente y reemergente.

La *gripe animal* o *zoonótica* es la infección esporádica de personas por virus de la gripe de aves, cerdos u otros mamíferos domésticos. En la mayoría de estos casos zoonóticos, la transmisión es finalista, de tal forma que los casos humanos infectados no son capaces de infectar a otras personas. Desde 1997 ha ocurrido un goteo continuo de casos de gripe de origen aviar como consecuencia de la adaptación a aves domésticas de un subtipo virulento de gripe (H5N1) y a partir de marzo de 2013 de otro subtipo H7N9. Ambos han producido casos humanos con una gravedad inusual (un 50% y un 30% de mortalidad, respectivamente) y distinta a la gripe clásica, incluida la pandémica. En 2008 se documentó un caso de gripe porcina en Aragón en un cuidador de cerdos con evolución favorable y sin casos secundarios.

Patogenia

La transmisión de la gripe se lleva a cabo por tres mecanismos distintos: aerosol, gotas pequeñas y contacto. Cuando una persona infectada estornuda, tose o habla, expele partículas infecciosas de un diámetro que puede oscilar entre 0,1 y 100 µm. Los aerosoles (partículas finas) y las pequeñas gotas tienen un diámetro menor de 5 µm, son vulnerables a las condiciones de temperatura y humedad, y pueden permanecer suspendidas en el aire desde minutos a unas pocas horas. De esta forma se inhalan y alcanzan el epitelio respiratorio superior o inferior, o se depositan en superficies en un radio de 1-3 m de la persona infectada. La transmisión por contacto ocurre cuando las partículas víricas depositadas en las manos o en superficies entran en contacto con las mucosas (ojos, boca, nariz). En las manos, el virus gripal puede permanecer infeccioso durante un tiempo corto y hasta 48 h en superficies no porosas del medio ambiente.

La excreción vírica se inicia durante el período de incubación y alcanza su pico en los primeros 2 días de enfermedad clínica, descendiendo hasta niveles indetectables tras 1 semana, en correlación con la sintomatología clínica. Los niños y los pacientes inmunocomprometidos excretan virus durante más tiempo, hasta varias semanas.

La *virulencia de una cepa* de virus gripal reside en su infectividad para determinadas células o tejidos, en su transmisibilidad o capacidad de difusión y en la gama de hospedadores, y depende de una constelación genética presente en el virus. La HA es la principal responsable del poder patógeno de los virus gripales, mientras que el virus difunde por contigüidad gracias a la acción liberadora de virus por la NA. En el aparato respiratorio ocasionan un proceso inflamatorio con necrosis y descamación del epitelio columnar ciliado de las vías respiratorias superiores e inferiores (bronquios, bronquíolos y alvéolos), con hiperemia e infiltración mononuclear que puede producir graves complicaciones broncopulmonares.

El virus llega a la mucosa respiratoria por vía aérea, donde puede ser neutralizado por anticuerpos locales de infecciones anteriores o por inhibidores inespecíficos existentes en el moco y en el sistema mucociliar. La infección se inicia por la fijación de la HA a los receptores

mucoproteicos del epitelio respiratorio. Los receptores a los que se unen los virus humanos de la gripe son αNeu-2,6 mientras que los de los virus de origen aviar son αNeu-2,3. A pesar de ello, los virus de gripe aviar pueden infectar a humanos, porque existen receptores αNeu-2,3 en el epitelio profundo alveolar. El ciclo de replicación vírica dura alrededor de 4-6 h, y se liberan nuevos viriones desde varias horas antes de la muerte de las células hospedadoras. Las personas son infectantes desde 24 h antes del comienzo de los síntomas hasta 3-4 días después; en los niños, este período puede alargarse varias semanas, y la carga vírica que eliminan es más elevada.

La respuesta innata es crucial en la evolución clínica. La respuesta de citocinas condiciona de manera importante la patogenia de la gripe grave, y cuando fracasa se traduce en la imposibilidad de controlar la replicación vírica (fig. 301-2). La inmunidad adquirida tras la infección gripal es específica del subtipo y de la variante menor responsable. La protección conferida por la respuesta humoral anti-HA es de larga duración; sin embargo, las variaciones menores del virus limitan su duración, que, según la importancia de la deriva antigénica, se ha cifrado entre 1 y 5 años.

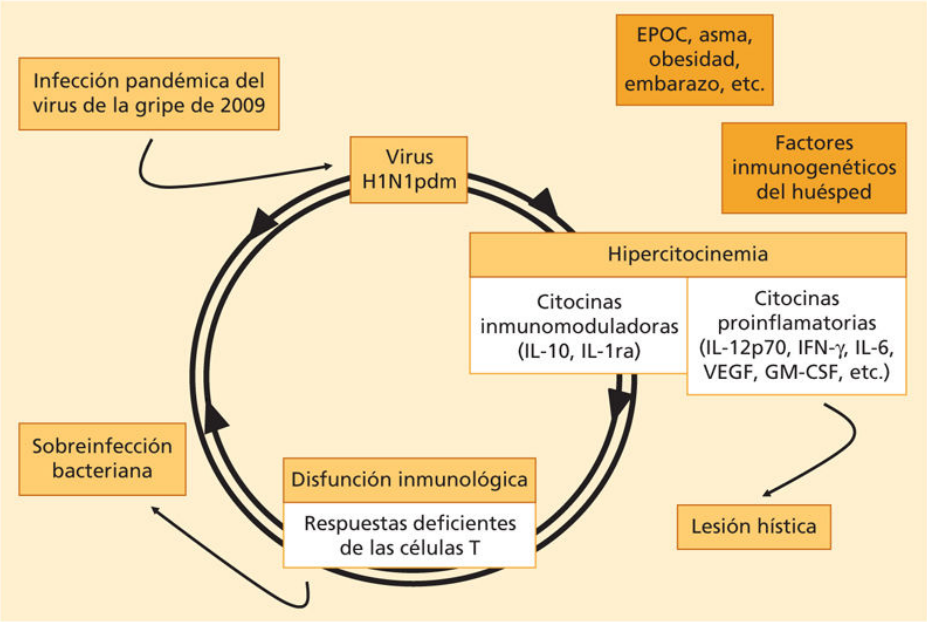


FIGURA 301-2 Círculo inmunopatogénico de la gripe pandémica grave. EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; GM-CSF: factor estimulante de colonias granulocíticas y monocíticas; IFN-γ: interferón gamma; IL: interleucina; VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular.

Cuadro clínico

La presentación clínica varía desde formas asintomáticas y formas similares a cuadros catarrales hasta formas de presentación muy graves e incluso fulminantes. Los síntomas aparecen tras un período de incubación de 1-2 días. Suelen iniciarse de forma brusca, constituyendo el denominado *síndrome gripal* (tabla 301-3). El cuadro clínico más frecuente de una gripe no complicada es: fiebre de inicio brusco (que puede ser muy elevada), escalofríos, cefalea, mialgias, mal estado general y anorexia, junto con síntomas respiratorios, incluyendo tos no productiva, descarga nasal mucosa (moderada) y odinofagia. También pueden aparecer síntomas oculares: fotofobia, conjuntivitis, dolor retroorbital y lagrimeo. Hasta en un 25% de casos pueden detectarse *roncus* o estertores basales en la auscultación respiratoria. Este cuadro más típico o síndrome gripal suele durar 3 días, aunque puede persistir hasta 7-8 días. La tos y el mal estado pueden prolongarse hasta 2 semanas tras la desaparición de la fiebre. En niños, la presentación puede ser distinta, con temperaturas más elevadas y convulsiones febriles. Es relativamente frecuente la presencia de otitis, laringotraqueítis *(croup)*, bronquiolitis o bronquitis. Las mialgias suelen ser muy importantes, y llegan a producir miositis en algunas ocasiones, especialmente en las extremidades inferiores. Las manifestaciones gastrointestinales (< 40%) son más frecuentes que en adultos, e incluyen dolor abdominal, vómitos y diarrea o estreñimiento, principalmente en lactantes menores de 6 meses.

Tabla 301-3

Sintomatología de casos clínicos declarados de gripe estacional

Síntomas	FRECUENCIA (%)	
	Estaciones gripales prepandémicas (*n* = 5.120 casos)	**Estaciones gripales pospandémicas (*n* = 2.587 casos)**
Astenia	94	84
Fiebre	93,3	91,7
Inicio brusco	89,4	85,9
Escalofríos	88,4	70,4
Tos	86	83,7
Mialgias	85	78,4
Otros síntomas respiratorios	78,2	61,4
Contacto con enfermo de gripe	37,8	36,1
Cefalea	76,7	73,7
Síntomas digestivos	22,3	29,8

Tomado del Centro Nacional de Gripe de Valladolid y Red Centinela de Castilla y León.

Las complicaciones de la gripe incluyen: neumonía primaria por el virus gripal, neumonía bacteriana (los microorganismos más comúnmente aislados son *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* y bacilos gramnegativos), exacerbación y descompensación de una EPOC, bronquiolitis y *croup*, miositis y rabdomiólisis, insuficiencia renal, miocarditis, pericarditis, descompensación de la insuficiencia cardíaca y un riesgo algo más elevado de sufrir un infarto agudo de miocardio durante el episodio gripal o en las semanas posteriores. Finalmente, se han descrito también complicaciones neurológicas asociadas a la gripe, como síndrome de Guillain-Barré, síndrome de Reye (en niños, especialmente los tratados con AAS), encefalomielitis, mielitis transversa, meningitis aséptica y encefalitis.

Las complicaciones de la gripe se presentan en mayor proporción en pacientes con enfermedades de base o en embarazadas. En estos grupos existe un incremento de la morbilidad grave y de la mortalidad asociada a la

gripe, por lo que todos ellos se incluyen entre las prioridades de la vacunación. Los pacientes de edad avanzada (> 65 años) presentan un mayor riesgo de ingreso hospitalario y una mayor mortalidad por gripe o sus complicaciones. Los niños menores de 5 años, y especialmente los menores de 6 meses de edad, presentan también un mayor riesgo de hospitalización por gripe. En mujeres embarazadas se ha descrito una mayor incidencia de complicaciones de la gripe en el tercer trimestre, mayor riesgo de hospitalización y de complicaciones del embarazo, mayor mortalidad perinatal, prematuridad y bajo peso al nacer. Los pacientes con compromiso inmune por haber sido sometidos a un trasplante de progenitores hematopoyéticos, trasplante de órgano sólido, quimioterapia o tratados con otro tipo de fármacos inmunosupresores presentan mayor incidencia de complicaciones y mayor mortalidad por gripe. Los pacientes HIV positivos no tratados o con recuentos de CD4 bajos presentan también mayor mortalidad asociada a la gripe. La presencia de cualquier comorbilidad o enfermedad de base, como las enfermedades neuromusculares, pulmonares (especialmente EPOC y asma), cardiovasculares (insuficiencia cardíaca), renales o hepáticas, la diabetes, el enolismo y la obesidad mórbida, aumenta el riesgo de ingreso hospitalario y la mortalidad por gripe.

Gripe pandémica en el siglo XXI

Entre marzo de 2009 y agosto de 2010 se produjo la primera pandemia de gripe del siglo XXI, causada por el virus de la gripe A(H1N1)pdm09, de origen porcino y con un perfil genético de baja patogenicidad, aunque se comportó como un auténtico virus pandémico. A diferencia de los virus estacionales, debutó en ambos hemisferios norte y sur casi al mismo tiempo, apareció en la época no estacional de gripe y presentó mayores cifras de morbilidad y mortalidad. En conjunto, afectó a segmentos de población de menor edad y el 30% de los casos graves tuvieron lugar en pacientes sin enfermedades de base y por debajo de 65 años, y se confirmó otra vez el mayor riesgo para las embarazadas. La mortalidad global, estimada en un principio en unas 20.000 muertes, se sitúa en torno a las 250.000 muertes en estimaciones más recientes.

Diagnóstico

Diagnóstico clínico

El diagnóstico clínico de la gripe no ofrece dificultad en las presentaciones típicas y en período epidémico; sin embargo, dada la variabilidad de los síntomas, en casos atípicos o fuera de la estación epidémica puede confundirse con otras viriasis respiratorias con sintomatología sistémica. En adultos sanos, la sensibilidad del diagnóstico clínico de gripe varía entre el 30% y el 80%. El diagnóstico clínico de la gripe resulta aún difícil fuera de períodos epidémicos, en instituciones cerradas o ante la presencia de sintomatología no tan similar a la clásica, situación que se puede dar en función de la edad y condiciones médicas basales del paciente (enfermedades crónicas).

Desde el punto de vista médico, lo más importante es determinar el riesgo de aparición de complicaciones, valorar la posible descompensación de la enfermedad o condición de base del paciente, identificar las complicaciones que requerirán tratamiento específico y decidir la conveniencia de ingreso hospitalario. Es especialmente importante sospechar una gripe grave en niños y jóvenes en los que la presentación puede parecerse fisiopatológicamente a una sepsis.

El diagnóstico virológico, único que confiere certeza etiológica, se debe realizar siempre en los casos graves y ante complicaciones, en los grupos de especial riesgo y para conocer características epidemiológicas peculiares, determinar la resistencia a los antivíricos y proceder a su caracterización genética y, si es posible, antigénica.

Diagnóstico directo

Es el método de elección para confirmar la etiología gripal. Existen métodos rápidos de diagnóstico mediante detección antigénica por distintos métodos que permiten emitir un informe en minutos en la cabecera del enfermo. Su sensibilidad es menor que el cultivo, por lo que un resultado negativo debe ser verificado por otros métodos moleculares más sensibles, si persiste la sospecha clínica. La muestra debe tomarse lo más precozmente

posible y en todo caso en las 72 h primeras del proceso. En los niños e inmunodeprimidos pueden recogerse muestras más tardías, ya que eliminan más cantidad de virus y durante más tiempo.

El diagnóstico mediante cultivo tradicional en células MDCK o huevos embrionados de pollo se realiza en escasos hospitales, en su lugar se usa el cultivo rápido mediante la técnica *shell-vial* (centrifugación/cultivo), con detección de la presencia del virus a las 24-48 h por inmunofluorescencia directa con anticuerpos monoclonales, que distinguen los tipos A y B y pueden identificar el tipo de HA. Sin embargo, la mayoría de los hospitales han adoptado métodos moleculares para el diagnóstico de la gripe y los principales virus respiratorios (VRS, parainfluenza, adenovirus, rinovirus, metaneumovirus, etc.), y existen formatos que incluyen las bacterias de neumonías atípicas. Estas técnicas son las más ampliamente usadas en distintos formatos y tienen una sensibilidad mayor que el cultivo, y existen algunas que permiten diagnósticos en 1 h. Su principal inconveniente es la imposibilidad de recuperación de virus viables para caracterizaciones antigénicas posteriores. Existen también técnicas de reacción en cadena de la polimerasa para la identificación de la mutación H275Y en el subtipo A (H1N1pdm) asociada a resistencia al oseltamivir y sensibilidad reducida frente al peramivir.

Diagnóstico serológico

No se usa en la práctica clínica, por su tardanza y baja sensibilidad. La reacción de fijación del complemento (RFC) no reúne suficiente sensibilidad ni tiempo adecuado de respuesta. La RIH es útil para estudios seroepidemiológicos, evaluación de la respuesta a la vacuna y verificación de la respuesta específica del paciente frente al virus. La reacción de neutralización es de difícil implementación, no estandarizable y reservada para centros especializados. El título de anticuerpos antihemaglutinina que se considera protector frente a un virus es de 1/40 o mayor, aunque es probable que se precisen títulos mayores en ancianos y niños.

Pronóstico

Las complicaciones de la gripe se presentan en todas las edades; sin embargo, son más frecuentes en las personas con enfermedades crónicas, inmunodepresión y edad avanzada (> 60-65 años). La complicación más frecuente es la bronquitis aguda, que aparece entre el 5% y el 40% de los casos, asociada a dos factores: pacientes sin contacto previo con el virus gripal y edad avanzada. La complicación más grave de la gripe es la neumonía vírica primaria. El deterioro del enfermo y de su función pulmonar es rápido, y la media de supervivencia, inferior a la semana. La mortalidad es muy elevada. La neumonía bacteriana secundaria ocurre a los 5-7 días del inicio del cuadro gripal, a veces tras una leve mejoría. La forma bronconeumónica es la más frecuente y grave, y ha sido la responsable en las grandes pandemias de más del 80% de las muertes ocurridas. El tratamiento antibiótico específico mejora el curso clínico de esta complicación. Por último, cabe recordar que la gripe es una importante causa de infección relacionada con la asistencia, y se han descrito brotes y epidemias en instituciones sanitarias y sociosanitarias, en particular durante los grandes brotes epidémicos de gripe A.

Profilaxis

La prevención de la gripe se basa fundamentalmente en la vacunación; aunque su efectividad no sea equiparable a otras vacunas clásicas, la OMS y otros organismos sanitarios internacionales (ECDC, CDC) continúan preconizando un uso amplio y sin restricciones La quimioprofilaxis con antivirales puede resultar útil y estar indicada en las situaciones en las que la vacunación no es posible o se requiera protección en individuos especialmente críticos, pero su uso no debe descartar la vacunación.

Tipos de vacunas

Existen vacunas de virus inactivados y atenuados, trivalentes (con tres cepas de virus gripal H1, H3 y un linaje de B) y tetravalentes (con cuatro cepas H1, H3, B linaje Victoria y B linaje Yamagata). En la práctica, las vacunas con virus inactivados son las más utilizadas y están comercializadas en todo el mundo. Las vacunas atenuadas, tras un período de distribución, en España no están disponibles, aunque su uso está muy extendido en países europeos con indicación infantil de vacunación gripal en el calendario (Reino Unido, Finlandia).

Las vacunas inactivadas pueden ser de virus enteros, fraccionados (compuestas por la HA, la NA, parte de la NP y proteína M) y de subunidades (vacunas fraccionadas que contienen sólo HA y NA); en todas ellas se mide exclusivamente el contenido en HA (15 µg de cada virus). Están fabricadas en huevo casi todas ellas, y alguna en células para minimizar la selección de variantes por la adaptación al huevo, observada principalmente con el subtipo H3N2. Además, existen vacunas inactivadas de inmunidad reforzada, como las adyuvadas con MF59 que potencian la respuesta inmunitaria. Desde 2017, el *Green Book* de vacunas del Reino Unido las recomienda en pacientes ancianos y, sobre todo, en > 75 años. Dado que las vacunas enteras pueden ser más inmunógenas y las fraccionadas menos reactógenas, en los niños es aconsejable la utilización de vacunas fraccionadas o de subunidades. La OMS publica anualmente en febrero en el *Weekly Epidemiological Record* la composición de la vacuna

del siguiente año para el hemisferio norte; por esta razón, si la deriva antigénica del virus en los meses siguientes es distinta de la prevista o circula un virus no previsto, se produce lo que se denomina discordancia o *mismatch* antigénico, más frecuente con la gripe B. En esos supuestos, la protección de la vacuna será menor que si las cepas salvajes son similares o idénticas a las incluidas en la vacuna. Desde 2017, la OMS anuncia una composición cuadrivalente de vacuna para cada año, en la que se mencionan dos cepas B, una por linaje.

Indicaciones

La vacuna antigripal no es una vacuna de aplicación sistemática, aunque su uso anual se preconiza cada vez con mayor amplitud. El *Advisory Committee on Immunization Practices* de EE. UU. recomienda vacunar a todos los mayores de 6 meses y la OMS establece dos grandes criterios de personas para vacunar: a) las que presentan un riesgo elevado de padecer complicaciones en razón de su enfermedad de base, incluyendo a las embarazadas, o de su edad, y b) las que pueden transmitir la gripe a personas de alto riesgo (cuadro 301-1).

Cuadro 301-1 Indicaciones de la vacuna estacional frente a la gripe

Personas con riesgo elevado de padecer complicaciones por gripe

- Adultos y niños > 6 meses con alteraciones crónicas pulmonares o cardiovasculares, incluidos los niños con asma
- Residentes en centros geriátricos y en otros centros que albergan personas de cualquier edad con enfermedades crónicas
- Adultos y niños que precisan tratamiento de forma regular, u hospitalizados durante el año anterior, por enfermedades metabólicas (diabetes mellitus), disfunción renal, hemoglobinopatías o inmunodepresión (incluida la debida a medicamentos)
- Niños y jóvenes (de entre 6 meses y 18 años) en tratamientos prolongados con AAS y riesgo de desarrollar síndrome de Reye tras

un proceso gripal
Embarazadas y personas con obesidad mórbida
Personas > 65 años*

Personas que pueden transmitir la gripe a pacientes de alto riesgo

Personal de instituciones sanitarias de cualquier condición, médicos, personal de enfermería y personal sanitario en general destinado a cuidados hospitalarios y ambulatorios de pacientes
Empleados de instituciones geriátricas o de cuidados crónicos que prestan atención a pacientes o residentes
Cualquier persona que provea cuidados a personas de alto riesgo (personal sanitario visitador, trabajadores sociales, trabajadores voluntarios)
Miembros del núcleo familiar (incluidos niños > 6 meses) que convivan con personas de alto riesgo
Personas de servicios esenciales para la comunidad (personal de bomberos, policía, transportes urbanos, etc.)

---

* Entre comunidades autónomas existen recomendaciones de edad diferentes, que oscilan entre los 50 y los 65 años.

En la *población general*, la vacunación de las personas que quieran reducir la posibilidad de padecer la enfermedad (p. ej., fumadores, hipertensos, obesos, viajeros, deportistas, etc.) forma parte de un estilo saludable de vida y debe facilitarse por el médico. Otros grupos diana son las personas que trabajan en servicios esenciales para la comunidad (policía, bomberos, transportes, ambulancias). Está especialmente indicada en trabajadores sanitarios, sobre todo en las unidades de críticos, para conseguir un efecto barrera. En *embarazadas* se aconseja la vacunación en cualquier trimestre del embarazo, ya que no presenta ninguna contraindicación. El riesgo relativo de hospitalización por gripe en embarazadas se estima entre 5 y 8 veces más que el de no embarazadas tras ajustar por edad y comorbilidades. También se ha demostrado efecto

protector para el recién nacido y disminución del riesgo de muerte por gripe en los primeros meses de vida, aspecto que hay que considerar, ya que no hay ninguna vacuna de gripe que pueda administrase en niños antes de los 6 meses de vida. La vacuna antigripal inactivada es segura en cualquier momento del embarazo.

Se recomienda la vacunación anual de los pacientes infectados por el HIV, así como de otros pacientes inmunodeprimidos y sus convivientes. La respuesta a la vacunación varía según el nivel de inmunodepresión.

En España, la vacuna antigripal se recomienda por criterios de edad o de enfermedad crónica, con la única excepción de los niños y jóvenes sometidos a tratamiento con ácido salicílico. Existen pequeñas variaciones entre comunidades autónomas respecto al criterio de edad para la población adulta, que en general oscila entre 55 y 65 años. La vacuna se debe administrar anualmente 4 semanas antes de la difusión prevista de los virus gripales. Para adultos se recomienda una sola dosis de 0,5 mL por vía i.m. o s.c. profunda. En los niños se recomienda la vía i.m.; en la primovacunación de niños menores de 9 años se precisan dos dosis separadas por un intervalo de 4 semanas.

Las *contraindicaciones* de la vacuna antigripal son las de aplicación general para cualquier vacuna y la hipersensibilidad a las proteínas del huevo. La aparición de síndrome de Guillain-Barré debido a la vacunación antigripal es la única complicación grave, a menudo fatal, de la vacuna. Sin embargo, los últimos informes del Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) consideran que el exceso de casos ocurrido en EE. UU. en 1976 al vacunar con una vacuna monovalente de virus de origen animal (A/New Jersey/76 [Hsw1 N1]) no ha vuelto a producirse ni tampoco se ha observado en la última vacunación pandémica.

Eficacia y efectividad de la vacunación

La respuesta inmunitaria protectora tras la vacunación antigripal se sitúa entre el 50% y el 70% de los vacunados, dependiendo del criterio de confirmación de gripe, el grupo poblacional y el subtipo o tipo de virus. Mejor para los virus de tipo H1 y B si no hay discordancia antigénica y más baja para los virus de tipo H3 en las personas mayores. En las personas mayores de 60 años, la efectividad se reduce y, por encima de 75 años de

edad, puede llegar a ser inferior al 30%, especialmente para el subtipo H3N2. La efectividad se demuestra por la disminución de la gripe clínica (50%). La vacunación anual reduce significativamente la mortalidad. En los grupos de especial riesgo, la vacunación reduce también la hospitalización, las complicaciones y especialmente la neumonía y la mortalidad asociadas. La efectividad de la vacunación en la población activa se traduce en una disminución del padecimiento de enfermedad respiratoria de las vías altas (25%), del absentismo laboral (40%), del número de consultas médicas (44%) ocasionadas por esta infección y del consumo de antibióticos que origina.

Tratamiento y quimioprofilaxis

La gripe no complicada en la mayoría de los pacientes requiere únicamente tratamiento sintomático y reposo. La utilización de antibióticos es inadecuada e incorrecta en todos los casos de gripe no complicada y favorece la selección de resistencias.

El tratamiento de la gripe con fármacos antivirales está indicado en pacientes ingresados por sospecha o gripe confirmada y para los que tienen un riesgo elevado de desarrollar complicaciones. El tratamiento es más efectivo si se inicia en las primeras 48 h del comienzo del cuadro clínico.

Los adamantanos clásicos disponibles frente a la gripe incluyen la amantadina y la rimantadina, que no son activos frente a virus de la gripe B por tener distinto canal iónico de la M2 que los A. En la actualidad, son también resistentes a estos antivirales todos los virus humanos de la gripe A, tanto del subtipo H1 pandémico (por resistencia natural) como del H3 (por resistencia desarrollada), lo cual no excluye que en futuras emergencias pandémicas los virus A que aparezcan sean sensibles a estos antivirales.

Los fármacos inhibidores de la NA (zanamivir y oseltamivir) son activos frente a los virus A y B, así como frente a cepas de origen aviar o animal. El zanamivir se administra por inhalación a razón de 10 mg cada 12 h durante 5 días (adultos). No se recomienda su empleo en niños < 7 años. La pauta habitual para adultos de oseltamivir es de 75 mg, oral, cada 12 h en mayores de 1 año durante 5 días. Las dosis pediátricas se ajustan en función del peso en ambos casos. Existe una formulación intravenosa de zanamivir (peramivir) de dosis única que permite alcanzar con rapidez concentraciones elevadas en pacientes graves, no indicada en < 2 años. En niños de más de 50 kg de peso, ≥ 13 años y adultos, la dosis es de 600 mg; en niños de menos de 50 kg de peso, administrar 12/mg/kg. Se debe ajustar la dosis en función de la filtración glomerular. Aunque estos fármacos se emplean habitualmente, su efectividad ha sido objeto de amplio debate. En ensayos clínicos aleatorizados en pacientes ambulatorios, los inhibidores de la NA acortaron unas 24 h la duración de los síntomas gripales. Los datos relacionados con su efectividad en la prevención de las complicaciones de

la gripe son variables. En varios metaanálisis para evaluar la efectividad en pacientes con gripe confirmada por laboratorio se observa una reducción del 44% en el riesgo de complicaciones respiratorias, una reducción del 63% del riesgo de ingreso hospitalario y una reducción significativa del riesgo de mortalidad (*odds ratio* ajustada: 0,81; IC 95%: 0,70-0,95) en pacientes ingresados por gripe en los grupos tratados con inhibidores de la NA. Otros estudios observacionales sugieren también una reducción de la mortalidad asociada a la gripe en pacientes tratados con inhibidores de la NA.

Recientemente se ha comercializado en EE. UU. el baloxavir marboxil, un fármaco activo frente a virus gripales A y B, que actúa por un mecanismo distinto al del oseltamivir y el zanamivir, inhibiendo la subunidad cap-endo de la polimerasa vírica, interfiriendo así en la multiplicación del virus. El baloxavir actúa con una dosis única administrada en las 24-48 h del inicio de los síntomas, lo que supone una ventaja posológica sobre otras terapias.

La quimioprofilaxis con fármacos antivíricos es una alternativa a la vacunación cuando esta no se pueda administrar por alguna razón. Se pueden emplear para ello los inhibidores de la NA (oseltamivir, adultos: 75 mg oral/día, 10 días; zanamivir: 10 mg inhalado/día, 10 días).

Bibliografía especial

Almansa R, Bermejo-Martín JF, Ortiz de Lejarazu R. Immunopathogenesis of 2009 pandemic influenza. *Enferm Infecc Microb Clin*. 2012;30(Suppl 4):18–24.

International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV). Virus Taxonomy: 2018b Release, March 2019. Disponible en: https://talk.ictvonline.org/ictv-reports/ictv_online_report/ (Acceso el 1 de junio de 2019.)

Paules C, Subbarao K. Influenza. *Lancet*. 2017;390:697–708.

Uyeki TM, Bernstein HH, Bradley JS, Englund JA, File Jr TM, Fry AM, et al. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America: 2018 Update on Diagnosis, Treatment, Chemoprophylaxis, and Institutional Outbreak Management of Seasonal Influenza. *Clin Infect Dis*. 2019;68(6): e1-47.

WHO/OMS. Vaccines against influenza: WHO position paper. Weekly Epidemiological Record 2012;87:461-76.

302

Otras viriasis respiratorias

J.M.ª Eiros Bouza

R. Ortiz de Lejarazu Leonardo

Concepto

Las infecciones respiratorias agudas representan el grupo de enfermedades más frecuentes a lo largo de la vida. Predominan en la edad pediátrica, con una incidencia máxima en los menores de 1 año, en los adultos ocasionan de 3 a 4 episodios por persona y año, y son responsables del 60% al 80% de las ausencias escolares y del 30% al 50% del absentismo laboral. En su mayoría sólo afectan a las vías respiratorias altas y pueden ser consideradas leves en individuos inmunocompetentes, de curso benigno y autolimitado (catarro común, rinitis y faringoamigdalitis). Alrededor del 5% implican las vías respiratorias inferiores (bronquitis, bronquiolitis y neumonía), y constituyen infecciones potencialmente más graves en pacientes con enfermedades subyacentes, inmunodeprimidos y en las edades extremas de la vida, pudiendo requerir asistencia hospitalaria. Además de los virus de la gripe A, B, C y D, se han identificado más de dos centenares de virus, distribuidos en seis familias (tabla 302-1), implicados en la patogenia de la infección del tracto respiratorio. Otros agentes asociados con menor frecuencia se incluyen en las familias *Herpesviridae* (virus del herpes simple, virus de la varicela-zóster, virus de Epstein-Barr, citomegalovirus y herpesvirus de tipos 6 y 7), *Mimiviridae* (mimivirus), *Bunyaviridae* (hantavirus) y *Paramyxoviridae* (virus del sarampión, del género *Morbillivirus*). A ellas cabría añadir alguna familia de reciente descubrimiento merced al estudio del viroma de micronichos del área orofaríngea y pulmonar.

Tabla 302-1

Diferentes virus primariamente asociados con síndromes respiratorios en el ser humano

Familia	Género	Virus	Tipo y subtipo
Orthomyxoviridae	*Influenzavirus A*	Virus de la gripe A	H1N1
			H3N2
			H5N1
			H7N3
			H7N7
			H7N9
			H9N2
	Influenzavirus B	Virus de la gripe B	
Influenzavirus C *Influenzavirus D*	Virus de la gripe C Virus de la gripe D		
Paramyxoviridae	*Respirovirus*	Virus de la parainfluenza 1	
		Virus de la parainfluenza 3	
		Rubulavirus	Virus de la parainfluenza 2
		Virus de la parainfluenza 4	VPI-4A VPI-4B
Pneumoviridae	*Metapneumovirus*	*Metaneumovirus*	Metaneumovirus humano
	Orthopneumovirus	Virus respiratorio sincitial	VRS-A1, VRS-A2 VRS-B1, VRS-B2
Picornaviridae	*Enterovirus*		EVH A-D, D-68
	Rhinovirus		RVH A-C
Coronaviridae	*Coronavirus alfa*	Coronavirus NL63	
		Coronavirus 229E	
	Coronavirus beta	Coronavirus OC43	
		Coronavirus SARS	
		Coronavirus MERS	
		Coronavirus HKU1	
		Coronavirus COVID-19*	
Adenoviridae	*Mastadenovirus*	Adenovirus	AdVH A-F
Parvoviridae	*Bocaparvovirus*	Bocavirus humano	BoVH 1-4

* SARS-CoV-2 es el agente causal de COVID-19.

Cuadro clínico

Como característica general de estas infecciones, cada uno de los virus puede ser el agente etiológico de más de un síndrome diferente (tablas 302-2 y 302-3). Sin embargo, cada uno de ellos está más asociado con un tipo particular de enfermedad, que varía en muchos casos según el área geográfica, la estacionalidad, la edad y las condiciones de base del paciente. Las focalidades infecciosas que se consideran con un criterio didáctico son: resfriado común, faringitis aguda, laringitis aguda, laringotraqueobronquitis aguda, otitis media aguda, sinusitis, epiglotitis, bronquitis aguda, exacerbación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, bronquiolitis y neumonía, que, en función de los potenciales agentes etiológicos y categorizados según se trate de adultos o niños, se reflejan en las tablas 302-2 y 302-3.

Tabla 302-2

Etiología vírica de los síndromes respiratorios en adultos

Virus	Catarro común	Faringitis	Traqueobronquitis	Neumonía
Virus respiratorio sincitial	+	+	+	–
Virus de la parainfluenza 1	+	+	+	–
Virus de la parainfluenza 2	+	+	+	–
Virus de la parainfluenza 3	+	+	+	–
Virus de la parainfluenza 4	+	+	+	–
Metaneumovirus humano	+	+	+	–
Virus de la influenza A	+	++	+++	++
Virus de la influenza B	+	++	++	+
Rinovirus	++++	++	+	+
Coronavirus	+	+	+	+
Enterovirus	+	+	+	+
Adenovirus	+	+	+	+

Símbolos de frecuencia relativa: + (caso aislado), ++ (pequeña proporción de casos), +++ (proporción considerable de casos), ++++ (mayoría de los casos).

Tabla 302-3

Etiología vírica de los síndromes respiratorios en niños

Virus	Catarro común	Faringitis	Laringotraqueobronquitis (crup)	Neumonía	Bronquiolitis
Virus respiratorio sincitial	+++	++	++	++++	++++
Virus de la parainfluenza 1	+++	++	++++	++	++
Virus de la parainfluenza 2	++	+	+	+	+
Virus de la parainfluenza 3	+++	++	++	+++	+++
Virus de la parainfluenza 4	++	+	+	+	+
Metaneumovirus humano	++	++	+	+	+++
Virus de la influenza A	++	++	++	+++	+++
Virus de la influenza B	++	++	+	+	+
Rinovirus	++	++	+	+	+
Coronavirus	+	+	+	+	+
Enterovirus	+	+	+	+	+
Adenovirus	+++	++	+	+	+
Bocavirus humano	++	++	+	++	+++

Símbolos de frecuencia relativa: + (caso aislado), ++ (pequeña proporción de casos), +++ (proporción considerable de casos), ++++ (mayoría de los casos).

Diagnóstico

El diagnóstico virológico de la infección respiratoria depende en gran medida de la calidad de la muestra obtenida, el momento de la historia natural en el que se recoge, el transporte adecuado y las condiciones de conservación o almacenamiento hasta que se procesa. La muestra de elección para detectar virus respiratorios es el aspirado nasofaríngeo, preferiblemente obtenido en los primeros 2 días después del inicio de los síntomas. Otras muestras respiratorias de vías altas son los exudados nasales o faríngeos y los lavados nasales. Los mejores rendimientos se obtienen si las muestras contienen el mayor número posible de células epiteliales ciliadas, son procesadas 2-3 h después de ser obtenidas para la detección molecular de genoma o de antígenos víricos mediante inmunofluorescencia y antes de 48 h para el aislamiento de virus en el cultivo celular. En el caso de que las muestras no puedan ser procesadas en el período de tiempo señalado, deberán conservarse a –70 °C.

Desde un punto de vista teórico, este diagnóstico puede adoptar una doble estrategia. De una parte, la que se fundamenta en métodos directos, como los capaces de recuperar el virus mediante su aislamiento en el cultivo celular y los que permiten detectar su presencia en las secreciones respiratorias del paciente (detección de antígenos y de genoma).

El cultivo celular presenta como principal ventaja la comprobación de la viabilidad, la infectividad y la diferenciación entre virus capaces e incapaces de infectar. Esta información no es posible obtenerla utilizando los otros métodos, y permite además el estudio de la sensibilidad a los antivíricos y la caracterización fenotípica de los aislados. Las líneas celulares empleadas varían en función de la dotación y capacitación del laboratorio de virología, y entre las comúnmente empleadas se incluyen HeLa, HEp-2, LLC-MK2, MDCK, MDCK-Siat1, MRC-5 y Vero. La identificación del virus aislado en el cultivo celular puede realizarse por diferentes métodos, como inhibición de la hemaglutinación, inmunofluorescencia o detección de alguna actividad enzimática. La metodología de *shell-vial* acorta el tiempo requerido para la emisión de resultados y su empleo se ha consolidado en este campo.

La detección de antígenos se realiza fundamentalmente con técnicas de inmunofluorescencia directa e inmunocromatografía. Las primeras se han visto mejoradas mediante la automatización y la lectura objetiva. Las segundas presentan como ventajas su fácil y rápida ejecución, la lectura sencilla y la disponibilidad en áreas de urgencias o atención comunitaria, donde han representado un impulso muy notable a las estrategias de diagnóstico rápido.

Para la detección de genoma, la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) es la técnica más empleada tanto en su vertiente clásica o PCR a tiempo final como en la de PCR en tiempo real. Esta modalidad presenta excelentes características operacionales de sensibilidad y especificidad y ha reemplazado al cultivo celular como método usual de diagnóstico. Están disponibles muchos métodos de PCR en tiempo real con independencia del sistema de emisión-detección de señal empleado, que permiten la cuantificación, además de reducir el riesgo de contaminaciones y el proceso de emisión de los resultados. Si a esto se añade la posible utilización de una PCR múltiple que además de detectar diferentes géneros de virus respiratorios con interés humano permitan el subtipado de los mismos, el valor de esta metodología se ve incrementado notablemente. De manera complementaria se han implantado métodos basados en PCR acoplada a enzimoinmunoanálisis (PCR-EIA) y las micromatrices *(microarrays)* o biochips que posibilitan el análisis simultáneo de varios genes pertenecientes a un mismo agente. Los métodos moleculares demuestran una sensibilidad muy superior a los convencionales en la detección de virus poco viables o de difícil aislamiento en cultivo. La secuenciación de ácidos nucleicos resulta útil tanto para la caracterización de virus conocidos y su análisis filogenético como para la identificación de otros potencialmente nuevos y para explorar la composición del viroma en los ecosistemas del aparato respiratorio.

Por otra parte se sitúa la estrategia de diagnóstico indirecto que valora la inducción de una respuesta inmunitaria de tipo humoral a través de la detección de anticuerpos específicos en el suero. Las técnicas empleadas con mayor frecuencia son la reacción de fijación de complemento, la inhibición de la hemaglutinación y la seroneutralización.

Los métodos de detección directos son los más extendidos en los laboratorios de microbiología clínica. Los métodos indirectos, basados en la

determinación de anticuerpos específicos, presentan menor utilidad en el diagnóstico convencional y están siendo relegados como herramientas de estudio epidemiológico. El elevado número de agentes que pueden estar involucrados en la patología respiratoria, y su enorme heterogeneidad hacen del diagnóstico vírico una labor obligada. Atendiendo a este criterio etiológico, a continuación se describen algunas características de los principales virus respiratorios (excluidos los gripales).

Infecciones por *Rinovirus* y *Enterovirus*

Etiología y epidemiología

La familia *Picornaviridae* está integrada por un grupo de virus, entre los cuales se han identificado diversos géneros como productores de infección en el hombre: *Rinovirus*, *Enterovirus*, *Hepatovirus*, *Kobuvirus* y *Parechovirus.*

Los rinovirus humanos (RVH), y en menor medida los enterovirus, han sido ampliamente vinculados a la producción de infección respiratoria. Morfológicamente son virus esféricos, pequeños (20-30 nm), cuyo genoma está constituido por una molécula de RNA de polaridad positiva de 7.200 pares de bases que codifica para 11 proteínas, provistos de cápside de simetría icosaédrica y carentes de membrana de envoltura.

La elevada incidencia de la infección por rinovirus se encuentra relacionada con la existencia de un gran número de serotipos (actualmente 160), que se agrupan en tres especies definidas antigénicamente: RVH-A, RVH-B y RVH-C. Los RVH causan entre un tercio y la mitad de todas las infecciones agudas del tracto respiratorio. Son más frecuentes en climas templados y durante los meses más fríos del año. La infección se disemina de persona a persona por contacto directo, a través de secreciones respiratorias y a través del contacto con fómites y superficies contaminadas. Se implican también en infecciones asociadas a cuidados sanitarios.

Cuadro clínico

La enfermedad típica debida a la infección por rinovirus es el resfriado común, y se caracteriza por la presencia de estornudos, obstrucción y secreción nasal, dolor faríngeo y otros síntomas, como cefalea, tos y malestar general, con un curso generalmente autolimitado. En algunos casos pueden estar involucrados en la otitis media aguda, la sinusitis y la infección de las vías respiratorias bajas, y ocasionan neumonía en enfermos

inmunodeprimidos. Se han implicado en la génesis de las exacerbaciones de los pacientes asmáticos y de los bronquíticos crónicos.

Diagnóstico

La detección de rinovirus se ha basado tradicionalmente en el aislamiento del virus en el cultivo celular, pero su identificación resulta larga y laboriosa. Por su accesibilidad se han implantado las técnicas moleculares de PCR múltiple y de micromatrices, que permiten la obtención de resultados en pocas horas. La detección de Ac no posee utilidad en el diagnóstico de las infecciones por rinovirus.

Tratamiento y profilaxis

La actitud terapéutica se fundamenta a en el empleo de antihistamínicos, AINE y la administración nasal de suero salino fisiológico, los cuales mejoran los síntomas, pero no reducen la duración de la enfermedad. Se han estudiado inhibidores de la cápside vírica (vapendavir, pleconarilo, pirodavir) y de la proteasa (ruprintrivir), así como otros compuestos tales como piperazinas y nanopartículas. La interrupción de la cadena de transmisión, a través del lavado de las manos y la desinfección de los fómites potencialmente contaminados, representa una medida eficiente en la prevención.

El *enterovirus-D68* se describió por primera vez en 1962 como rinovirus 87 en pacientes pediátricos y se ha considerado de baja circulación, asociado a cuadros respiratorios leves o moderados. En la presente década ha alcanzado protagonismo en brotes epidémicos y como casos aislados en niños y adolescentes de 6-16 años, que requieren asistencia hospitalaria, sobre todo cuando infectan a individuos con patología respiratoria de base como el asma. Su diagnóstico se basa en la detección molecular.

Infecciones por *Metapneumovirus*

Etiología y epidemiología

El metaneumovirus humano (MVH) se incluye en el orden Mononegavirales, familia *Pneumoviridae*, género *Metapneumovirus*. Las características morfológicas del virión coinciden con las definidas en los paramixovirus: partículas pleomórficas de tamaño de entre 150 y 600 nm, con una membrana de envoltura con proyecciones cortas o espículas de 13-17 nm. Su genoma es RNA de polaridad negativa de unos 13.400 pares de bases. Los dos géneros de la familia *Pneumoviridae* (*Metapneumovirus* y *Orthopneumovirus*) se diferencian en que *Metaneumovirus* carece de proteínas no estructurales NS1 y NS2, en el orden de los genes y en la variabilidad de las secuencias intergénicas. Se han definido dos genotipos A y B que a su vez se subdividen en cuatro subgenotipos (A1, A2 y B1, B2), en función de las secuencias de los genes que codifican para las proteínas F (fusión) y G (glucoproteína de anclaje al receptor celular).

La aparición de casos es estacional en los países con clima templado desde el invierno hasta la primavera. En nuestro medio, el pico de detección llega a ser máximo en los meses de febrero a abril, y la mayoría de las series incluyen a pacientes pediátricos hospitalizados con bronquiolitis o asma.

Cuadro clínico

En general, los mecanismos patogénicos y las manifestaciones de los infectados por MVH se asemejan a la infección respiratoria del tracto inferior asociada al virus respiratorio sincitial (VRS), representante del otro género *(Orthopneumovirus)* de misma familia *Pneumoviridae*, si bien, comparado con este, el MVH es un bajo inductor de diferentes interleucinas. Su espectro clínico oscila desde una infección de afección media hasta tos importante, bronquiolitis y neumonía, frecuentemente acompañadas de fiebre muy alta, mialgia y vómitos.

Los cuadros más graves se documentan en los niños menores de 2 años, que requieren a menudo hospitalización, con presentación de una

sintomatología mucho más leve en niños mayores y adultos. Se ha demostrado que la coinfección entre el VRS y el MVH supone un aumento de la gravedad del cuadro respiratorio de los niños infectados.

Diagnóstico

Si bien se puede aislar mediante cultivo de muestras respiratorias en líneas celulares, se han impuesto las tecnologías fundamentadas en la detección de antígenos (mediante inmunofluorescencia directa o enzimoinmunoanálisis) y/o una PCR múltiple. En la práctica se emplean paneles capaces de detectar dos decenas de virus respiratorios diferentes. La elevación de la carga vírica tiene correlación con la gravedad de la enfermedad.

Tratamiento y profilaxis

Aunque el tratamiento es básicamente sintomático, existen estudios para producir anticuerpos monoclonales y policlonales que puedan neutralizar el MVH al ser administrados en pacientes con infección activa. Además de las medidas de profilaxis de exposición (lavado de manos, minimizar el contacto con secreciones respiratorias), están en desarrollo vacunas quiméricas que pretender inmunizar de modo concomitante frente a MVH y VRS.

Infecciones por *Coronavirus*

Etiología y epidemiología

Los coronavirus (familia *Coronaviridae*, género *Coronavirus*) constituyen un grupo de virus envueltos, redondeados o pleomórficos. La membrana de envoltura posee unas espículas características que representan uno de los elementos distintivos de la morfología del virión cuando se observan en el microscopio electrónico, con aspecto de corona, de donde reciben su nombre. Además de la proteína de la espícula, S, responsable de la unión con el receptor celular y de la fusión de las membranas vírica y celular, en la envuelta de todos los coronavirus pueden distinguirse al menos dos proteínas más, denominadas *M* y *E*. En el interior del virión, la nucleocápside, con simetría helicoidal, está constituida por la proteína N para formar un complejo con una única molécula de RNA de polaridad positiva. El genoma completo posee un tamaño de unos 30.000 nucleótidos.

Los coronavirus pueden infectar a un número diverso de mamíferos, entre los que se encuentra el ser humano, y aves. Se pueden diferenciar dos subfamilias: alfa y beta (v. tabla 302-1), y tres grupos; los grupos 1 y 2 están constituidos por coronavirus que infectan a mamíferos, en tanto que el grupo 3 sólo está integrado por coronavirus de aves.

Desde mediados de los años sesenta del siglo XX, los coronavirus humanos, CoVH-229E (grupo 1) y CoVH-OC43 (grupo 2), se han asociado con el resfriado común y se consideraban patógenos respiratorios relativamente benignos. En noviembre de 2002 emergió un nuevo coronavirus como responsable del síndrome respiratorio agudo grave (CoVH-SARS), que ocasionó brotes de neumonía vírica en casi 10.000 personas de 32 países, con una letalidad próxima al 10%. Presentó una elevada transmisibilidad en centros sanitarios y afectó casi a una treintena de países, para extinguirse en el plazo de 10 meses. Aunque no se ha demostrado circulación actual del CoVH-SARS entre seres humanos, la elevada morbilidad y mortalidad asociada con el brote de SARS ha reavivado el interés por los miembros de esta familia y ha permitido la identificación de otros nuevos coronavirus asociados con patología

respiratoria: el coronavirus NL63 (CoVH-NL63), el coronavirus HKU1 y el coronavirus del síndrome respiratorio del Oriente Medio (MERS, *Middle East Respiratoy Syndrome*); este último afectó a casi 2.500 personas de 27 países distintos. Desde su descubrimiento se han asociado con casos de infección respiratoria, lo que evidencia una distribución universal de los mismos; según las series publicadas, los dos primeros se detectan relativamente en coinfección con otros virus respiratorios y alcanzan máxima actividad en nuestra latitud en invierno y primavera, con ondas polianuales. El CoVH-MERS fue detectado por primera vez en 2012 en Arabia Saudí, y su hospedador natural son los camellos y dromedarios, con posterior transmisión interhumana.

A finales del año 2019 se descubrió un nuevo coronavirus responsable de infecciones humanas en la ciudad china de Wuhan (provincia de Hubei) que se bautizó como SARS-CoV-2 y que origina la enfermedad COVID-19, con una elevada transmisibilidad (R0 de 3). A finales de marzo de 2020 ya había originado una pandemia con más de medio millón de personas infectadas en 172 países, siendo la mortalidad global del 5%. En el momento de publicación de esta obra, la cifra de infectados en España es de casi 60.000 personas, con una mortalidad del 7,5%.

Cuadro clínico

Las infecciones se transmiten por gotas y se producen en todas las edades, pero son más frecuentes en niños, y ejercen tropismo por las células epiteliales ciliadas de la nasofaringe (si bien pueden infectar las células epiteliales del aparato digestivo). El cuadro clínico que ocasionan parece estar más relacionado con la liberación de mediadores de la inflamación que con la lesión celular, y consiste esencialmente en congestión nasal, rinorrea, odinofagia y tos seca de 1 semana de duración. La sintomatología sistémica, con malestar general, cefalea, fiebre o febrícula, es menos frecuente.

También pueden producir infecciones del aparato respiratorio inferior, especialmente en pacientes con enfermedades de base o inmunodeprimidos. Pueden presentarse complicaciones en pacientes ancianos o con enfermedad respiratoria subyacente, así como en niños de corta edad. Los coronavirus se han relacionado con cuadros de gastroenteritis y se abordan en otro apartado.

La asistencia a pacientes con CoVH-SARS permitió documentar un cuadro seudogripal de inicio, con posterior compromiso respiratorio, que en los casos graves evolucionan a distrés respiratorio con una mortalidad del 10%. El CoVH-MERS ocasiona neumonía vírica, diarrea y afectación renal con fallo multiorgánico y una mortalidad del 35%. Se considera que los pacientes diabéticos, con insuficiencia renal, con neumopatía crónica o inmunodepresión tienen un alto riesgo de padecer enfermedad grave en caso de infección por este agente. Si bien la mayoría de los casos humanos de MERS se han atribuido a la transmisión de persona a persona en entornos sanitarios, los datos científicos actuales indican que los dromedarios son un importante reservorio de MERS-CoV y una fuente animal de infección humana. Los pacientes con infección por SARS-CoV-2 desarrollan COVID-19, que tiene un cuadro clínico y un pronóstico parecidos a los del CoVH-SARS del 2003. Los pacientes con edad avanzada, hipertensión, enfermedades cardiovasculares y respiratorias, diabetes mellitus y enfermedad renal crónica son los que tienen los cuadros más graves y una mayor mortalidad.

Diagnóstico

En las infecciones graves por CoVH-SARS, CoVH-MERS o SARS-CoV-2, las pruebas de imagen permiten objetivar consolidaciones focales, uni- o bilaterales, que en estadios avanzados evolucionaban a signos de fibrosis, cambios quísticos, neumomediastino o neumotórax. Desde el punto de vista virológico, el abordaje práctico de las infecciones por coronavirus se enfoca, tal y como se ha expuesto en el apartado general, mediante técnicas de detección genómica basadas en PCR en tiempo real y «biochips» que aumentan la sensibilidad. La detección de anticuerpos posee valor en la realización de estudios epidemiológicos para documentar la infección pasada.

Tratamiento y profilaxis

Se carece de fármacos antivíricos eficientes frente a las infecciones habituales por coronavirus; por tanto, su tratamiento es de tipo sintomático. En los pacientes con cuadros graves se han empleado fármacos antivíricos,

como la ribavirina y el lopinavir/ritonavir, e inmunomoduladores, como el interferón β, la cloroquina/hidroxicloroquina y, más recientemente, el remdisivir, un inhibidor de la transcriptasa inversa del coronavirus. Los ensayos clínicos que se están realizando en la actualidad determinarán su eficacia y seguridad. Las medidas de profilaxis deben ser mucho más estrictas que para la gripe, con equipos de protección individual (EPI) obligatorio para el personal sanitario que atiende a estos pacientes.

Los coronavirus tienen un reservorio animal amplio en el que desempeñan un papel importante los murciélagos. Mientras que en el SARS el salto de barrera de especie tuvo una extinción biológica, en el huésped humano ocurre en menos de un año, a pesar de una eficiente transmisión interhumana; en el MERS los casos humanos son menores y muchos de ellos reconocen una fuente animal (dromedarios y camellos), y la transmisibilidad interhumana es notablemente inferior al SARS. Por ello, en los brotes epidémicos por coronavirus que han logrado hacer el salto de barrera de especie con éxito y continúan su transmisión interhumana, las medidas clásicas de diagnóstico precoz, aislamiento de casos y seguimiento de contactos, incluidas medidas de cuarentena, son los únicos elementos que pueden mitigar la difusión de un brote.

Infecciones por el virus respiratorio sincitial

Etiología y epidemiología

El virus respiratorio sincitial (VRS) pertenece al género *Orthopneumovirus* de la familia *Pneumoviridae*. Estos virus son esféricos, filamentosos o pleomórficos, y poseen una membrana de envoltura donde pueden distinguirse unas espículas correspondientes a glucoproteínas. El genoma, de alrededor de 15.200 nucleótidos, consta de una única molécula de RNA monocatenario de polaridad negativa que, asociada a proteínas de origen vírico, constituye la nucleocápside, de simetría helicoidal. Un armazón proteico, denominado *matriz*, separa la nucleocápside de la envuelta exterior.

Su genoma, integrado por 10 genes, codifica para otras tantas proteínas, tres de ellas no estructurales (NS1, NS2 y M2). De las siete proteínas estructurales restantes, tres forman parte del complejo de la nucleocápside, la nucleoproteína N, la fosfoproteína P y la polimerasa L, y cuatro se localizan en la envuelta, la proteína de fusión (F), la que está implicada en el reconocimiento del receptor celular (G), la proteína que conforma el armazón de la matriz (M) y, por último, una proteína pequeña e hidrófoba (SH) de función desconocida. Según las variaciones antigénicas y genéticas, los diferentes aislados de VRS pueden diferenciarse en cuatro subgrupos denominados *VRS-A1*, *VRS-A2*, *VRS-B1 y VRS-B2*.

Representa la principal causa de enfermedad respiratoria del tracto inferior en niños de corta edad. En los países de nuestro entorno, en los que su epidemiología es relativamente homogénea, el VRS es responsable del 45% de las hospitalizaciones por esta causa en menores de 2 años. Los ancianos y adultos inmunodeprimidos también se reconocen como pacientes en los que se observan complicaciones debidas a infección por el VRS, en muchas ocasiones adquiridas de manera nosocomial.

En países con un clima templado, las infecciones por el VRS ocurren fundamentalmente en los meses de otoño-invierno y a comienzos de la primavera en ondas que se repiten anualmente. Durante un mismo brote

circulan de manera simultánea cepas de los diferentes subgrupos, en proporciones variables.

Cuadro clínico

La afección por el VRS se circunscribe a las vías aéreas, y las enfermedades de base, como bronconeumopatías, cardiopatías congénitas e inmunodepresión, agravan la infección. La inmunidad tras una infección es transitoria e incompleta, y al cabo de varias reinfecciones el cuadro clínico se suaviza, como sucede en los niños mayores y en los adultos.

En los niños pequeños, las infecciones primarias suelen afectar a las vías respiratorias bajas, en forma de bronquiolitis o broncoalveolitis (el 50% de los casos) y, con menor frecuencia, ocasionan neumonía, traqueobronquitis o laringotraqueítis. Tras unos días de rinitis, aparece tos seca y dificultad respiratoria progresiva con fiebre, taquipnea y retracción de los músculos intercostales (tiraje intercostal y subcostal). En los lactantes de pocas semanas de vida, sobre todo en los pretérmino, la sintomatología respiratoria a veces está ausente o es mínima, y predominan manifestaciones como letargia, irritabilidad, rechazo de las tomas e incluso episodios de apnea. En la exploración física se advierten sibilancias de predominio espiratorio, con o sin crepitantes finos diseminados, y espiración alargada; según la intensidad del cuadro, puede haber taquicardia y palidez. No es infrecuente que se documente hipoxemia, aunque es raro que se aprecie cianosis. La mayoría de los lactantes previamente sanos siguen un curso relativamente leve y autolimitado en unas 2 semanas, y las sobreinfecciones bacterianas son muy poco frecuentes. La enfermedad puede ser grave en prematuros, niños con cardiopatías congénitas, hipertensión pulmonar o displasia broncopulmonar, así como en inmunodeprimidos.

Las reinfecciones de los niños mayores y adultos cursan como catarro común o rinofaringitis, a veces con otitis media, traqueobronquitis o bronquitis. Por otra parte, no es raro que provoque exacerbaciones asmáticas o de otras enfermedades pulmonares crónicas. Los niños que han padecido una bronquiolitis presentan mayor tendencia a sufrir episodios de tipo asmático recurrentes. La radiografía de tórax muchas veces es normal o pone de manifiesto hiperinsuflación pulmonar, atelectasias subsegmentarias

o infiltrados intersticiales dispersos; en las neumonías se objetiva condensación pulmonar.

Diagnóstico

Se emplean para él todas las modalidades de diagnóstico virológico directo. Es posible efectuar el aislamiento del virus en cultivos celulares convencionales a partir de las secreciones respiratorias; se objetiva mediante la aparición del característico efecto citopático con formación de sincitios en el plazo de 5-7 días y de manera más precoz a las 24-48 h mediante *shell-vial.* Para el diagnóstico rápido se utilizan las técnicas de inmunofluorescencia e inmunocromatografía, que permiten identificar el antígeno vírico en las secreciones nasofaríngeas con una sensibilidad próxima al 90%. Se han implantado también sistemas de detección del material genético mediante amplificación por PCR, en sus versiones en tiempo final y en tiempo real, y por micromatrices, cuyos resultados pueden obtenerse rápidamente y que hacen posible determinar simultáneamente la presencia de otros virus respiratorios en una misma muestra, lo que permite documentar un número creciente de coinfecciones.

Tratamiento y profilaxis

Junto con medidas de soporte, como oxígeno y/o ventilación asistida, es posible la administración de ribavirina nebulizada, si bien su actividad es reducida. Por ello, además de antivirales de amplio espectro, como favipiravir, remdesevir y compuestos fenil-benzotriazoles, se han desarrollado antivirales específicos como presatovir, ziresovir y lumicitabina. En el contexto de brotes en las unidades neonatales se deben adoptar medidas de aislamiento de contacto. Están disponibles inmunoglobulinas hiperinmunes y anticuerpos monoclonales que, administrados mensualmente a niños de alto riesgo, disminuyen la incidencia y la gravedad de estas infecciones. En nuestro medio, el palivizumab se administra por vía i.m. durante los meses de incidencia del VRS, a lactantes y niños menores de 2 años afectos de neumopatía crónica significativa, lactantes nacidos a las 32 semanas de gestación o menos y lactantes nacidos entre las 32 y las 35 semanas de gestación con otros

factores de riesgo. Se ha desarrollado, además, el motavizumab. Están en fase de estudio diversas modalidades de vacunas que involucran a las respuestas innatas y adaptativas, humorales, y a los mecanismos efectores celulares, así como a las respuestas sistémicas y mucosales.

Infecciones por el virus de la parainfluenza

Etiología y epidemiología

Actualmente se reconocen cinco virus de la parainfluenza diferentes, los virus de la parainfluenza 1 y 3 (VPI-1 y VPI-3), encuadrados en el género *Respirovirus*, y los virus de la parainfluenza 3, 4A y 4B (VPI-3, VPI-4A y VPI-4B), pertenecientes al género *Rubulavirus*, ambos en la familia *Paramyxoviridae.* Comparten con todos los miembros de esta familia las características morfológicas descritas anteriormente. Sin embargo, presentan aspectos diferenciales, como el hecho de que reconozcan el ácido siálico de algunas de las células epiteliales para iniciar el proceso de infección del mismo modo que los virus de la gripe. La proteína implicada en este reconocimiento se denomina *hemaglutinina-neuraminidasa* (NH), y se asocia con la proteína de fusión F para mediar la entrada del virus en la célula infectada. En cuanto al resto de proteínas, también se reconocen las tres que forman el complejo de la nucleocápside (N, P y L) y la proteína matriz M. El número de proteínas no estructurales es variable según el tipo de virus de la parainfluenza, pero codifican al menos una proteína de este tipo. La distribución de las infecciones por virus de la parainfluenza es universal, y estas infecciones pueden tener carácter epidémico o esporádico.

Cuadro clínico

El espectro de cuadros respiratorios en los que están implicados los virus de la parainfluenza es muy similar a los descritos para el VRS, aunque el número de pacientes que requieren hospitalización es significativamente menor. El VPI-3 infecta más frecuentemente a niños menores de 2 años de edad, para ocasionar cuadros respiratorios de las vías altas, como rinitis y faringitis. No obstante, la fiebre, la bronquiolitis y la neumonía son manifestaciones que pueden observarse en pacientes hasta de 6 meses de vida, aunque con menor frecuencia que las debidas a infección por el VRS. En niños mayores, con una edad comprendida entre 2 y 6 años, la

laringotraqueobronquitis aguda es la manifestación más característica de la infección por virus de la parainfluenza, particularmente VPI-1. Las manifestaciones clínicas observadas en niños mayores de 6 años y adultos se limitan exclusivamente a las vías altas. En ancianos, las infecciones respiratorias por virus de la parainfluenza son bastante menos graves que las causadas por el VRS.

Diagnóstico

El diagnóstico específico se puede efectuar mediante el aislamiento del virus en el cultivo de las secreciones rinofaríngeas, a través de la identificación de antígenos víricos en las mismas por técnicas de inmunofluorescencia y mediante los métodos de detección molecular similares a lo comentado para el VRS.

Tratamiento y profilaxis

La terapia sintomática engloba la humidificación con nebulizador y, en casos leves, la mera exposición al aire fresco. Si se documenta dificultad respiratoria, se deben administrar glucocorticoides nebulizados y/o por vía oral o intramuscular; cuando el cuadro clínico adquiere mayor intensidad, se debe asociar una dosis de adrenalina nebulizada para acelerar la resolución de la inflamación laríngea. La profilaxis radica en evitar el contacto con secreciones respiratorias y un minucioso lavado de manos. Los pacientes hospitalizados se someterán a «aislamiento de contacto».

Infecciones por *Adenovirus*

Etiología y epidemiología

Los adenovirus son virus DNA de doble hélice, con cápside icosaédrica sin envoltura. Los adenovirus humanos se dividen en seis subgéneros (A - E) y comprenden varias decenas de serotipos. Las infecciones predominan en la infancia y casi todos los adultos presentan anticuerpos frente a múltiples serotipos. La transmisión se produce por aerosoles, por vía fecal-oral o por fómites, y, en el caso de neonatos, a través de las secreciones cervicales maternas. Se han descritos casos de contagio por órganos trasplantados. Se presentan durante todo el año, pero predominan desde el otoño a la primavera, ocasionan brotes en campamentos de reclutas y en otras colectividades. Los adenovirus pueden inducir tumores en la experimentación animal.

Cuadro clínico

Las infecciones respiratorias de las vías altas, y dentro de ellas la faringitis aguda y la rinitis en los niños, son las focalidades más comunes. A veces, la faringitis puede ser indistinguible de la causada por *Streptococcus pyogenes*, aunque suele presentarse en niños más pequeños. Con frecuencia hay manifestaciones sistémicas (fiebre, malestar general, mialgias) y dolor abdominal. Puede ocasionar también conjuntivitis, otitis, laringotraqueobronquitis y neumonía (que puede acompañarse de faringitis, conjuntivitis, ronquera y diversas complicaciones extrapulmonares). La neumonía atípica que se presenta en brotes (usualmente en colectividades o campamentos de reclutas, favorecida esta por el hacinamiento y el cansancio por el entrenamiento físico) es similar a la producida por *Mycoplasma pneumoniae*. En adultos, la faringitis febril con tos es más prevalente que la neumonía.

Diagnóstico

La detección directa de antígenos, a partir de aspirado nasal en infecciones respiratorias de las vías altas o lavado broncoalveolar en infecciones respiratorias bajas, permite obtener un diagnóstico rápido. El cultivo vírico requiere varios días y puede combinarse con el estudio histopatológico. La PCR es una técnica rápida y sensible. La detección de anticuerpos séricos puede ser útil (IgM o aumento de 4 veces el título de IgG).

Tratamiento y profilaxis

La mayoría de las infecciones por adenovirus son autolimitadas y sólo requieren tratamiento de soporte. En casos graves o en pacientes inmunodeprimidos puede utilizarse cidofovir. Se ha empleado también gammaglobulina intravenosa como tratamiento adyuvante. Se han desarrollado vacunas de virus atenuados frente a los tipos 4 y 7.

Infecciones por *Bocavirus*

Etiología y epidemiología

Los bocavirus humanos (BoVH) pertenecen al género *Bocaparvovirus*, encuadrado en la familia *Parvoviridae*, y se trata de virus esféricos de pequeño tamaño con simetría icosaédrica, carentes de membrana de envoltura, y con un genoma constituido por una única molécula de DNA monocatenario de 4-6 kb con cuatro genotipos. Los BoVH presentan una distribución mundial, con una seroprevalencia en la población adulta superior al 90%. Desde su descubrimiento se ha podido detectar en muestras respiratorias y de heces de niños fundamentalmente menores de 2 años, ocasionalmente en muestras respiratorias de adultos y raramente en la sangre. Sus vías de transmisión son la aérea y el contacto directo, y presenta una importante estabilidad, lo que podría favorecer la transmisión nosocomial. En España, los BoVH circulan a lo largo de toda la temporada, como ocurre con los rinovirus o los adenovirus, con picos de detección en los meses fríos de finales de otoño e invierno.

Cuadro clínico

Han sido identificados por primera vez en muestras de aspirado nasofaríngeo procedentes de niños con infección respiratoria y con posterioridad se han implicado en cuadros de bronquiolitis y sibilancias recurrentes en niños de corta edad; son capaces de inducir infección sistémica. Por otro lado, también podrían ser responsables de un pequeño porcentaje de gastroenteritis.

Diagnóstico

El diagnóstico etiológico se realiza con técnicas de detección de DNA en las muestras de secreción respiratoria mediante métodos de amplificación molecular del tipo de PCR a tiempo real y micromatrices.

Tratamiento y profilaxis

Al igual que en el apartado precedente, el tratamiento es sintomático. Las medidas profilácticas son evitar el contacto con las secreciones respiratorias de los pacientes e insistir en el lavado de manos del personal sanitario después de atender a los niños afectos de infecciones respiratorias. Otras infecciones causadas por adenovirus se exponen en el capítulo 293, Infecciones causadas por adenovirus.

Infecciones por *Redondovirus*

Las técnicas de secuenciación masiva y de análisis la metagenómico del viroma han permitido identificar una familia de pequeños virus de DNA monocatenario circulares integrados en la familia *Redondoviridae*, presuntamente asociados con enfermedades humanas. El genoma de los redondovirus se ha obtenido a partir de muestras de lavado broncoalveolar de donantes de pulmón humanos y en muestras respiratorias de pacientes ingresados en cuidados críticos. Su estudio patogénico representa un reto para el futuro.

Bibliografía especial

Abbas AA, Taylor LJ, Dothard MI, Leiby JS, Fitzgerald AS, Khatib LA, et al. Redondoviridae, a Family of Small, Circular DNA Viruses of the Human Oro-Respiratory Tract Associated with Periodontitis and Critical Illness. *Cell Host Microbe*. 2019;25:719–729.

Antón A, Pumarola T. Diagnóstico microbiológico de las infecciones virales respiratorias en el paciente adulto. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2014;32(Supl 1):51–56.

Marimón JM, Navarro-Marí JM. [Rapid diagnostic test for respiratory infections]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2017;35:108–115.

Panda S, Mohakud NK, Pena L, Kumar S. Human metapneumovirus: a review of an important respiratory pathogen. *Int J Infect Dis*. 2014;25:45–52.

Rima B, Collins P, Easton A, Fouchier R, Kurath G, Lamb RA, et al. ICTV virus taxonomy profile: Pneumoviridae. *J Gen Virol*. 2017;98:2912–2913.

303

Sarampión, rubéola y otras viriasis exantemáticas

C. Fortuny Guasch

El exantema es una manifestación clínica común en las infecciones víricas, en especial en la edad pediátrica. El exantema es la manifestación más típica en el sarampión, la rubéola y el eritema infeccioso, que reciben por ello el nombre de *viriasis exantemáticas.* Sin embargo, las características del exantema pueden ser comunes a varios microorganismos y a otras etiologías no infecciosas, y a la vez un mismo agente infeccioso puede ser responsable de erupciones cutáneas distintas. En consecuencia, ante un exantema hay que hacer siempre un diagnóstico diferencial basado en la anamnesis, la epidemiología, las características de la erupción cutánea y las manifestaciones clínicas acompañantes, y las pruebas complementarias que ocasionalmente se consideren necesarias. Es importante precisar las características de las lesiones, su distribución y progresión, momento de inicio en relación con la fiebre y cambio de morfología. En el cuadro 303-1 se resumen las consideraciones que responder en la anamnesis para orientar el diagnóstico, y en el cuadro 303-2 se exponen las principales infecciones víricas que provocan exantema y los procesos no víricos más frecuentes con los que debe realizarse el diagnóstico diferencial.

Cuadro 303-1 Consideraciones para orientar el diagnóstico de un paciente con exantema

Edad del paciente
Estación del año
Antecedente de viajes
Lugar o localización (geográfica)

- Exposición a insectos, animales y otras personas enfermas
- Manifestaciones clínicas concomitantes: fiebre, adenopatías, artralgias-artritis, vómitos, tos, cefalea o fotofobia
- Medicaciones concomitantes
- Vacunas recibidas y enfermedades pasadas
- Situación inmunológica
- Características del exantema
  - Máculas, pápulas, placas, pústulas, vesículas
  - ¿Localizado o generalizado?
  - Dónde se inició (cabeza, tronco…), distribución y evolución
  - ¿Se asocia a enantema?
  - ¿Es pruriginoso o doloroso?
  - ¿Cambia sus características durante el día, con calor o al sol?
  - Relación con la fiebre

Cuadro 303-2 Principales causas de enfermedades exantemáticas

Enfermedades víricas

- Adenovirus
- Citomegalovirus
- Enterovirus (virus de Coxsackie A y B, echovirus) y parechovirus
- Hepatitis A
- Hepatitis B
- Herpes simple
- Virus del herpes humano de tipos 6, 7 y 8
- Parvovirus B19
- Rubéola
- Sarampión
- Varicela-zóster
- Virus de Epstein-Barr

Causas no víricas de exantema

- Causas toxicoalérgicas

Medicamentos
Infecciones no víricas: bacterias, rickettsias, helmintos, protozoos y hongos
Enfermedades reumáticas (artritis idiopática juvenil) y vasculitis (enfermedad de Kawasaki)
Déficits vitamínicos y de oligoelementos
Enfermedades dermatológicas

Sarampión

Concepto

El sarampión es un cuadro infeccioso agudo, muy contagioso, caracterizado por fiebre, catarro y exantema maculopapular. Es una enfermedad de distribución universal, endémica aún en muchos países, que cursa en brotes epidémicos y que es prevenible con dos dosis de una vacuna altamente eficaz. Antes de la introducción de la vacuna atenuada frente al sarampión en 1963, la mortalidad asociada al sarampión a nivel mundial era de 2,5 millones de personas por año, y en 2016 se mantuvo por primera vez por debajo de las 100.000 personas por año. Sin embargo, a partir de 2017 hemos asistido a un nuevo incremento de la mortalidad, debido a brotes epidémicos de sarampión en regiones donde se consideraba eliminado, resultado de la baja cobertura vacunal en determinadas comunidades. Es importante tener presente que el sarampión constituye aún hoy una de las primeras causas de mortalidad infantil en los países de recursos limitados, y que por ello es importante su control. En España es una enfermedad de declaración obligatoria (EDO) urgente.

Etiología

El virus del sarampión pertenece al género *Morbillivirus* dentro de la familia de *Paramyxoviridae,* a la que pertenecen también el virus respiratorio sincitial y el de las paperas. Infecta sólo a humanos y primates; el hombre es su único huésped natural. Se trata de un virus pleomórfico, de morfología helicoidal y tamaño variable, con un diámetro de 10-250 nm. Su genoma está compuesto por una única cadena de RNA no segmentado de polaridad negativa, con 15.894 nucleótidos que codifican ocho proteínas. Las glucoproteínas de la cubierta, hemaglutinina (H) y la proteína de fusión (F), constituyen los dos determinantes antigénicos más importantes para la generación de anticuerpos neutralizantes. El virus del sarampión utiliza el receptor celular SLAM (*Signaling Lymphocyte Activation Molecule* o CD150) de los linfocitos, monocitos, macrófagos y células dendríticas, así como el de la nectina-4 o PVRL4 expresado en componente de la unión de

las células epiteliales, para infectar estas células, anticuerpos neutralizantes, que bloquean la unión del virus con la célula huésped, y son responsables de la inmunidad permanente tras la infección.

La secuenciación del genoma ha permitido determinar la presencia de una región variable, de 450 pares de bases; la OMS ha determinado la existencia en función de la misma de 24 genotipos, de los cuales sólo 8 circulan desde 2009. El virus del sarampión, a pesar de tratarse de un virus RNA con altas tasas de mutación y de su diversidad antigénica, es un virus monotípico. En consecuencia, las vacunas atenuadas derivadas de un único genotipo vírico aislado en los años cincuenta (cepas Schwarz y Moraten) continúan siendo protectoras.

Epidemiología

La incidencia del sarampión se ha reducido de forma considerable en los países con elevadas tasas de inmunización. El sarampión ha dejado de ser una enfermedad endémica en los países desarrollados; sin embargo, los movimientos migratorios, los cambios culturales que comportan la no vacunación de los niños y la existencia de individuos predispuestos (debería vacunarse el 100% de la población) determinan la aparición de brotes de esta infección. En la era prevacuna, en zonas climáticas templadas, los picos de incidencia de la infección tenían lugar al final del invierno y durante la primavera, con brotes epidémicos cada 2-3 años; más del 90% de la población menor de 15 años había presentado la enfermedad; la edad de máxima incidencia es 5-9 años. Desde la puesta en marcha de los programas de vacunación frente al sarampión, el pico de incidencia ha cambiado y afecta a lactantes de entre 6 y 16 meses. Los hijos de madres que presentan inmunidad secundaria a la vacuna están más predispuestos a la infección que aquellos cuyas madres pasaron la enfermedad.

El sarampión es una enfermedad muy contagiosa que afecta hasta el 90% de los contactos susceptibles. La transmisión se produce por vía aérea, por inhalación directa de las gotitas de Flügge procedentes de la vía respiratoria del individuo infectado y, ocasionalmente, por inhalación de estas partículas (aerosoles) que permanecen en el ambiente y contienen virus viables durante aproximadamente las 2 h siguientes a su expulsión. La transmisión es más probable durante la fase prodrómica de la infección, cuando el

paciente presenta sólo fiebre y síntomas respiratorios. Los pacientes inmunocompetentes con sarampión son contagiosos desde 4 días antes del inicio del exantema hasta 4 días después de iniciado el mismo. Los pacientes inmunodeprimidos eliminan durante más tiempo el virus y deben ser aislados mientras dura la enfermedad. Los pacientes hospitalizados expuestos al sarampión serán aislados desde el quinto día tras exposición hasta 21 días después de la misma.

Patogenia

Tras su entrada en el tracto respiratorio (nasofaringe), el virus del sarampión infecta a los linfocitos, las células dendríticas y los macrófagos alveolares. Durante el período de incubación se replica y disemina al tejido linfoide local y posteriormente a través del torrente sanguíneo, infectando células epiteliales y endoteliales de casi todos los órganos. Las células dendríticas y los linfocitos infectados transfieren el virus a las células epiteliales del tracto respiratorio utilizando el receptor de la nectina-4. Entre el segundo y el tercer día tras la exposición se produce la primera viremia, mediada por los monocitos. El proceso de replicación vírica prosigue en el sistema mononuclear fagocítico, y se produce una segunda viremia entre los días 5 y 7 postinfección. A partir del día 7, y hasta el 14, la replicación vírica tiene lugar en el tracto respiratorio, la piel y otros órganos. Resultado de este último proceso son las manifestaciones clínicas características: cuadro catarral, fiebre y exantema. A partir de los días 15-17, la respuesta inmunitaria humoral y celular, que ha desencadenado el virus en el paciente inmunocompetente, es capaz de controlar la infección y empieza la recuperación del paciente. Recientes investigaciones determinan que el RNA del virus del sarampión puede estar presente en el individuo infectado como mínimo hasta 3 meses después del inicio del exantema, a diferencia de lo que se creía hasta hace poco.

En la fase prodrómica, la respuesta inmune innata se ve afectada por las proteínas víricas no estructurales V y C, que suprimen la producción de interferón en el huésped y facilitan la replicación del virus. La respuesta inmune adaptativa, tanto la celular como la humoral, son esenciales, respectivamente, para la recuperación del paciente y el establecimiento de la inmunidad permanente. La respuesta humoral inicial consiste en la

producción de IgM, que se inicia con la aparición del exantema y persiste durante 6-8 semanas. Posteriormente aparece la IgG, mayoritariamente frente a la nucleoproteína del virus. La respuesta inmune celular resulta fundamental para la eliminación del virus y la recuperación, hecho que queda constatado en los pacientes con inmunodeficiencia celular, donde esta infección es mucho más grave e incluso mortal.

El sarampión determina una inmunosupresión en el paciente y durante la enfermedad se produce una linfopenia transitoria, por redistribución de los linfocitos desde la sangre periférica al tejido linfático; asimismo se han descrito anomalías funcionales, como disminución de la respuesta linfoproliferativa y alteración de las células dendríticas. Los que presentan alteración de la inmunidad son más susceptibles a padecer infecciones bacterianas o víricas secundarias, generadas por el sistema inmune, lo que es fundamental para la eliminación del virus del organismo y la generación de la inmunidad protectora frente al mismo.

La inmunidad frente al sarampión se mantiene de por vida, aunque se han descrito algunos casos de reinfección. La respuesta es tanto humoral como celular. Mientras que la primera previene la infección, la inmunidad celular es responsable del control de la replicación vírica y de la enfermedad en el paciente infectado. Por otro lado, el sarampión es responsable de una inmunodepresión transitoria que afecta a la respuesta de las células T; se han descrito casos de reactivación de tuberculosis en pacientes después de presentar el sarampión.

Anatomía patológica

Los cambios histopatológicos inducidos por la infección incluyen la hiperplasia del tejido linfoide de las amígdalas, las adenoides, los ganglios, el bazo y el intestino. Es posible encontrar células multinucleadas en la primera fase de la infección en el aparato respiratorio, en especial en la nasofaringe y en la mucosa bronquial, y en el epitelio (células epiteliales gigantes), así como en el sistema mononuclear fagocítico (células gigantes de Warthin-Finkeldey), además de infiltración por células mononucleadas e inflamación peribronquial. El exantema se caracteriza histológicamente por infiltrados linfocíticos perivasculares.

Cuadro clínico

En el sarampión clásico se distinguen las siguientes fases de la enfermedad:

- *Período de incubación.* Comprende desde la entrada del virus a través de la mucosa respiratoria o conjuntival en el organismo hasta el inicio de los primeros síntomas; su duración habitual es 8-12 días postexposición, con un intervalo de entre 7 y 21 días.
- *Período prodrómico.* Incluye la fase de replicación vírica en los distintos tejidos, y cursa con fiebre, malestar y anorexia, seguidas de un intenso cuadro catarral con conjuntivitis no purulenta, rinitis y tos. La afección conjuntival es de intensidad variable y se acompaña de lagrimeo y fotofobia. La cara del paciente aparece en esta fase abotargada. En los primeros días, la fiebre es muy elevada y se alcanzan fácilmente 40 °C. La tos y la rinitis son los síntomas respiratorios más frecuentes de esta fase. La duración de este período es de 2-3 días, pero puede ser más prolongado, hasta de 8 días. La manifestación más característica es el *enantema*, con lesiones de 1-3 mm de diámetro de color blanquecino-grisáceo o azulado, en la mucosa oral de la región del primer molar, que reciben el nombre de *manchas de Koplik* y son patognomónicas del sarampión. Las manchas de Koplik pueden extenderse a toda la mucosa oral, la lengua y el paladar, tienden a fusionarse y desaparecen en 12-72 h. La aparición de las manchas de Koplik precede en 48 h al exantema, y generalmente no están presentes cuando se inicia este. Excepcionalmente, algunos pacientes con formas graves de sarampión pueden manifestar en esta fase esplenomegalia y adenopatías generalizadas.
- *Fase exantemática.* El exantema del sarampión es maculopapular, se inicia en la cara (detrás de las orejas, en las alas de la nariz, alrededor de la boca y en el mentón), con una distribución cefalocaudal y centrífuga, que hace que se extienda a la nuca y, progresivamente, al tronco y las extremidades. Las palmas y las plantas se afectan raramente. El exantema puede ser levemente hemorrágico, y ocasionalmente presentar petequias. Entre el segundo y el tercer día, la erupción aumenta el tamaño de las

lesiones que se hacen confluentes, en especial en la cara, la fiebre desciende y mejora el estado general. Entre el tercer y el cuarto días, el exantema cambia su color hacia marrón o cobrizo, se desvanece según la misma secuencia topográfica que durante su instauración e inicia una descamación fina de las zonas de la piel afectada, excepto en las palmas y las plantas. Los síntomas de esta fase incluyen la fiebre elevada hasta 3 días después del inicio del exantema, la persistencia de las manifestaciones respiratorias, que son más intensas con faringitis, conjuntivitis no purulenta, y presencia de adenopatías cervicales. Algunos pacientes pueden presentar síntomas gastrointestinales que incluyen vómitos, diarrea y dolor abdominal. En adultos jóvenes se han descrito cuadros de hepatitis anictérica. Asimismo, se han constatado alteraciones en la radiografía de tórax, o en el EEG en ausencia de clínica. En los pacientes malnutridos, el exantema puede ser más pigmentado, y descama posteriormente.

- *Fase de recuperación.* La respuesta inmunitaria del hospedador frente a la infección permite la remisión del cuadro y la recuperación del paciente, por lo general a los 7 días del inicio del exantema; no obstante, la tos puede durar 1-2 semanas más. La persistencia de la fiebre o la recurrencia de la misma obligan a descartar complicaciones asociadas al sarampión.

Se han descrito otras formas clínicas de sarampión. El *sarampión atenuado* es el que presentan los pacientes en los que persiste una inmunidad residual, ya sea por la administración de inmunoglobulinas o como resultado de la inmunidad posvacuna o infección, o por paso transplacentario de los anticuerpos maternos que persisten hasta el noveno mes de vida. Esta forma de sarampión se caracteriza por una enfermedad leve y un período de incubación más prolongado, de entre 17 y 21 días. En estos pacientes, los síntomas catarrales no suelen estar presentes y el exantema es más atenuado. Por otra parte, el *sarampión hemorrágico,* o *sarampión negro,* que es una forma grave de enfermedad más común en países en desarrollo, se caracteriza por inicio súbito de la fiebre con convulsiones o alteración del sensorio, neumonía, exantema y enantema

hemorrágico, con hemorragia de las mucosas y coagulación intravascular diseminada (CID).

Complicaciones

Poco frecuentes en los países desarrollados, donde la tasa de mortalidad asociada al sarampión es de 1 por cada 1.000 casos, son, sin embargo, mucho más comunes en los países en vías de desarrollo, donde el sarampión está involucrado en las primeras causas de mortalidad infantil, con una tasa de letalidad del 4%-10%. Las complicaciones del sarampión son resultado tanto de la intensa respuesta inflamatoria secundaria a la replicación vírica, como probablemente de la alteración de la respuesta inmunitaria que produce la infección. Tienen mayor riesgo de presentar complicaciones los pacientes inmunodeprimidos, las mujeres gestantes, los pacientes con déficit de vitamina A o con malnutrición y los que están en ambos extremos de edad. La complicación más frecuente es la otitis media aguda, que puede presentarla entre el 7% y el 9% de los pacientes.

Complicaciones respiratorias

Son las más frecuentes, en especial en niños menores de 5 años, y responsables del 60% de la mortalidad asociada al sarampión. La afección de las vías respiratorias inferiores ocurre en el 1%-6% de los pacientes y puede manifestarse como bronconeumonía, laringotraqueobronquitis, bronquiolitis o neumonía intersticial o lobar. El sarampión puede predisponer al desarrollo de bronquiectasias.

Complicaciones neurológicas

Incluyen la encefalitis aguda, la encefalomielitis aguda diseminada y la panencefalitis subaguda esclerosante.

La *encefalitis aguda* es poco frecuente; representa entre el 0,01% y el 0,1% de los casos de sarampión. Se presenta entre el segundo y el tercer día de haber aparecido el exantema, con fiebre, cefalea y alteración del sensorio. La punción lumbar evidencia líquido cefalorraquídeo (LCR) con pleocitosis (40-400 células con predominio de linfocitos), hiperproteinorraquia (50-250 mg/dL) y concentraciones normales de glucosa. La mayoría de los pacientes se recuperan, pero hasta el 15%

pueden evolucionar a un cuadro grave con progresión a la muerte en 24 h. Se han descrito secuelas neurosensoriales en el 25% de los pacientes supervivientes, que incluyen sordera neurosensorial, convulsiones, alteración del neurodesarrollo y parálisis cerebral.

La encefalitis sarampionosa con cuerpos de inclusión se ha descrito en pacientes con alteración de la inmunidad, niños con trasplante de órganos y pacientes con infección por el HIV.

La *encefalomielitis aguda diseminada* (EMAD) es una enfermedad desmielinizante causada por una respuesta autoinmunitaria a la infección, y no por la infección activa del sistema nervioso central por el virus del sarampión. La incidencia es de 1 de cada 1.000 casos. Se presenta en la fase de recuperación, 2 semanas después del exantema, con fiebre, cefalea, rigidez de nuca, convulsiones y alteraciones del nivel de consciencia, como confusión, somnolencia o coma. Otros síntomas son ataxia, mioclonías, coreoatetosis, síntomas de mielitis (paraplejía, pérdida de la sensibilidad, falta de control de los esfínteres y dolor). El LCR muestra pleocitosis e hiperproteinorraquia. Se asocia a un 10%-20% de mortalidad y son frecuentes las secuelas.

La *panencefalitis esclerosante subaguda* (PEES) es una complicación poco frecuente, con una incidencia entre 1 de cada 10.000 casos y 1 de cada 100.000 casos de sarampión, caracterizada por un deterioro neurológico progresivo que se inicia entre 5 y 10 años después de la enfermedad aguda, con evolución a la muerte. La incidencia de PEES en un estudio reciente en EE. UU. es de 1 de cada 1.367 casos de niños que presentaron sarampión antes de los 5 años y de 1 de cada 609 casos en niños con sarampión antes del año de vida. No obstante, la mayoría de los casos se han descrito en personas menores de 20 años, con una mediana de edad de presentación de entre 7 y 10 años. Es más frecuente en niños que se infectaron antes de los 2 años. La patogénesis no está del todo establecida; sin embargo, el examen anatomopatológico del cerebro de pacientes con PEES evidencia cuerpos de inclusión intranucleares que corresponden a partículas del virus de sarampión defectivas o mutadas. Los primeros síntomas incluyen alteración del humor, hiperactividad y dificultades escolares, que pueden mantenerse durante semanas o años. La enfermedad progresa hasta una segunda fase caracterizada por mioclonías, convulsiones, demencia, y afección motora y sensitiva. En la última etapa de la enfermedad desaparecen las mioclonías y

el paciente se encuentra en estado vegetativo con un importante deterioro neurológico. La muerte sobreviene entre 6 y 9 meses después del inicio de la clínica. Para el diagnóstico de seguridad, además de la sintomatología clínica, son de gran ayuda el EEG, cuyo patrón característico es el de descargas bilaterales, sincrónicas y periódicas, con una frecuencia de 3-20 s con complejos de amplio voltaje (complejos de Radermecker), y la presencia de bandas oligoclonales en el LCR.

Otras complicaciones

Mucho menos frecuentes son las gastrointestinales, con diarrea, gastroenteritis, hepatitis, enteritis mesentérica, ileocolitis y apendicitis; las oculares, con queratitis y ulceración corneal; las cardíacas, con miocarditis y pericarditis; las renales, con glomerulonefritis, y otras, como trombocitopenia, hipocalcemia, síndrome de Stevens-Johnson y síndrome de *shock* tóxico.

El sarampión durante el embarazo está asociado a un incremento de la mortalidad materna, aborto espontáneo, muerte fetal intrauterina y bajo peso al nacer.

Diagnóstico

El diagnóstico del sarampión es, fundamentalmente, clínico y fácil en brotes epidémicos de la enfermedad; la presencia de manchas de Koplik en un paciente febril con antecedente epidemiológico es suficiente. No obstante, hoy en día la excepcionalidad de los casos de sarampión exige la confirmación mediante pruebas serológicas, cultivo vírico o detección de material genético del virus en la garganta, las secreciones nasofaríngeas, la sangre o la orina. Las pruebas de biología molecular, en especial la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), son útiles tanto para el diagnóstico como para la caracterización epidemiológica del virus. Las pruebas serológicas son, por su disponibilidad, las más utilizadas. La determinación de la IgM específica es la prueba de elección, basta una única determinación si se realiza a partir del tercer día después de la aparición del exantema, pues la sensibilidad baja si se realiza en las primeras 72 h. La IgM específica se mantiene positiva entre 30 y 60 días. Se han descrito falsos negativos en pacientes inmunizados con cuadro clínico compatible de la IgM y falsos

positivos en algunas series en pacientes con infección por parvovirus B19. Puede utilizarse también para el diagnóstico el incremento, al menos cuatro veces, del título de IgG específica entre dos muestras de suero recogidas una en la fase inicial y otra 2 y 4 semanas desde la aparición del exantema. El cultivo vírico ofrece dificultades y requiere laboratorios especializados; actualmente ha quedado desplazado por las técnicas de inmunofluorescencia que permiten la identificación del virus en secreciones nasofaríngeas y las técnicas de biología molecular.

Actualmente las técnicas de biología molecular (PCR-TR) permiten la detección del RNA vírico en muestras biológicas procedentes de la vía respiratoria superior o la orina, antes de que se detecten los anticuerpos específicos. Las alteraciones de laboratorio más frecuentes son la leucopenia y la linfopenia.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial deberá establecerse con otros procesos víricos, y especialmente los debidos a virus respiratorios en las primeras fases; la fiebre, en estos procesos, no acostumbra a ser tan alta. La presencia de manchas de Koplik nos ayudará en el diagnóstico. En la fase exantemática deben considerarse las infecciones que cursan con exantema maculo-papuloso (rubéola, exantema súbito, adenovirus, virus de Epstein-Barr, *Mycoplasma* y estreptococo) u otros procesos, como la hipersensibilidad a los fármacos o la enfermedad de Kawasaki, que se han resumido en el cuadro 303-2.

Pronóstico

El sarampión evoluciona habitualmente a la curación; no obstante, su pronóstico depende de la presencia o no de complicaciones, de la edad del paciente y de la competencia de su sistema inmunitario. En los países de recursos limitados, la mastoiditis, la neumonía y la diarrea son las complicaciones más frecuentes y tienen asociada una elevada tasa de mortalidad.

Los pacientes inmunodeprimidos, en especial los que presentan disfunción de las células T, como los pacientes con linfomas, neoplasias y

los infectados por el HIV, tienen mayor riesgo de presentar un sarampión grave. La mortalidad es elevada y alcanza en algunas series al 70% de los pacientes. El virus del sarampión puede ser aislado de sus secreciones durante semanas; la respuesta humoral al mismo es débil. El cuadro clínico es menos característico, el exantema puede no estar presente o ser más grave; se han descrito casos de sarampión hemorrágico. En este grupo de pacientes es característica la neumonía por células gigantes o *neumonía de Hecht* en el curso del sarampión, con células multinucleadas en el tejido pulmonar, y la *encefalitis subaguda con cuerpos de inclusión*, que presentan los pacientes entre 1 y 6 meses después del sarampión. Ambas complicaciones tienen asociada una elevada mortalidad.

La tasa de letalidad del sarampión varía desde el 0,01 de los casos hasta el 5% en áreas endémicas de África subsahariana y Asia, hasta el 20%-30% en refugiados y poblaciones desplazadas.

Tratamiento

No se dispone en la actualidad de ningún tratamiento específico para el sarampión. Aun cuando la ribavirina impide la replicación del virus del sarampión *in vitro*, no ha demostrado ser efectiva en el tratamiento de la neumonía sarampionosa ni de la encefalitis por sarampión.

Está siempre indicado el tratamiento de soporte para corregir y prevenir la deshidratación y las deficiencias nutricionales. La vitamina A es un inmunomodulador que incrementa la respuesta inmunitaria frente al sarampión. Ha demostrado reducir la diarrea y la neumonía en los pacientes con sarampión en países de recursos limitados. Por este motivo se recomienda su administración en pacientes pediátricos mayores de 6 meses, y hasta los 12 años de edad, que vivan en áreas con tasas de mortalidad por sarampión altas (superiores al 1%) o que procedan de las mismas, así como en pacientes con déficit de vitamina A, malnutridos o con problemas intestinales que puedan alterar la absorción de vitamina A, inmunodeprimidos u hospitalizados con formas graves de sarampión o complicaciones del mismo. La dosis de vitamina A es de 50.000 UI en lactantes de menos de 6 meses, de 100.000 UI en niños de edad igual o superior a 6 meses e inferior a 11, y de 200.000 UI en los niños de edad igual o superior a 12 meses, en una única toma diaria durante 2 días. Se

recomienda administrar una tercera a las 2-4 semanas en pacientes con déficit de vitamina A.

El tratamiento antibiótico profiláctico no está recomendado, los antibióticos sólo se pautarán cuando pueda confirmarse la sobreinfección bacteriana.

Profilaxis

La profilaxis de exposición tiene dudosa utilidad, pues la máxima contagiosidad se produce en el período de incubación, durante el cual se desconoce la existencia de la infección. La inmunoglobulina estándar puede prevenir o reducir la intensidad del sarampión cuando se administra dentro de los 6 días siguientes a la exposición, por lo que se recomienda administrarla a los contactos predispuestos con factores de riesgo (0,50 mL/kg de peso, máximo 15 mL). En gestantes sin evidencia de inmunidad y pacientes inmunodeprimidos independientemente de que hubieran sido vacunados (inmunodeficiencias primarias, receptores de trasplante de médula ósea que no hayan finalizado el tratamiento inmunodepresor al menos 12 meses antes o con enfermedad del injerto contra el receptor) se recomienda administrar inmunoglobulina i.v. La administración de la vacuna contra el sarampión, siempre que no esté contraindicada, en las 72 h siguientes a la exposición puede proteger en algunos casos. Los lactantes menores de 5 meses están protegidos por anticuerpos pasivos de origen materno siempre que la madre haya padecido previamente el sarampión. Una madre con sarampión en el momento del parto o en los meses siguientes puede infectar a su hijo no inmunizado. Las personas que han recibido inmunoglobulina i.v. en dosis sustitutivas o terapéuticas (400 mg/kg) en las 3 semanas previas al contacto se considera que están suficientemente protegidas.

La medida preventiva más efectiva es la vacunación, que posee una efectividad protectora del 95% cuando se administra a partir de los 12 meses de edad. Una segunda dosis al cabo de 1 mes o más de la primera induce inmunidad en más del 99% de los receptores. En España, y en la mayoría de los países industrializados, la vacunación frente al sarampión se realiza en combinación con la rubéola y la parotiditis (triple vírica): en general, se aplica una primera dosis entre los 12 y los 15 meses y una

segunda a los 3-6 años de edad. La vacuna tiene escasos efectos adversos; no hay pruebas de que exista relación causal entre la vacuna del sarampión y la enfermedad inflamatoria del intestino o el autismo. Dado que la vacuna contiene virus vivos atenuados, no debe administrarse a pacientes con alteraciones significativas de la inmunidad ni a mujeres embarazadas.

Rubéola

Concepto

La rubéola, también conocida como *sarampión alemán*, es una infección vírica benigna y autolimitada, caracterizada por un exantema maculopapular discreto y la presencia de adenopatías; frecuentemente es asintomática en lactantes y niños pequeños. La morbilidad de la rubéola viene determinada por la transmisión prenatal de la infección cuando esta ocurre durante el embarazo. El síndrome de *rubéola congénita* tiene asociadas malformaciones graves, que incluyen el bajo peso o la restricción del crecimiento intrauterino, la microcefalia, la sordera neurosensorial, las cataratas, la discapacidad intelectual y la cardiopatía congénita. La vacunación sistemática frente a la rubéola ha determinado la práctica desaparición de esta entidad en España. Tanto la rubéola adquirida como la congénita son enfermedades de declaración obligatoria (EDO).

Etiología

El virus de la rubéola es el único agente conocido del género *Rubivirus*, dentro de la familia *Togaviridae*. El virión tiene una estructura esférica y es relativamente grande, con una nucleocápside de unos 30 nm de diámetro y rodeado por una envoltura lipídica de 60-70 nm de diámetro que contiene glucoproteínas, y su genoma está formado por una única cadena de RNA. Sólo se ha identificado un único tipo antigénico, por lo que la infección confiere inmunidad permanente. El ser humano es el hospedador natural del virus, aun cuando puede infectar a otras especies en experimentación animal.

Epidemiología

Previa a la implementación de los programas de vacunas, los brotes de rubéola se presentaban cada 6-9 años, predominantemente en invierno y primavera. Los pacientes más predispuestos eran los niños en edad escolar. En países con altas tasas de inmunización, la incidencia de rubéola ha

descendido hasta prácticamente desaparecer, y la mayoría de los casos ocurren en adultos jóvenes no vacunados o procedentes de países donde la infección es aún endémica. En España se produjo una rápida y espectacular disminución de casos a partir de la generalización de la vacuna a mediados de los años ochenta, con tendencia descendente desde entonces. Actualmente, más de la mitad de los países del mundo han incluido la vacuna en sus respectivos calendarios vacunales.

El virus de la rubéola se transmite a través de la inhalación de gotitas aerosolizadas procedentes de la vía respiratoria del individuo infectado. La infectividad está correlacionada con la excreción vírica en la nasofaringe, que se produce entre los días 3 y 8 postexposición, y se mantiene hasta los días 11-14. Los pacientes con exantema deben considerarse contagiosos desde 5 días antes de la erupción del exantema hasta 7 días después del inicio del mismo. Los niños con rubéola congénita son contagiosos durante el primer año de vida; su aislamiento debe mantenerse hasta demostrar la ausencia de virus en sus secreciones.

La rubéola es una enfermedad muy contagiosa en contactos cerrados, más del 75% de los individuos expuestos y predispuestos adquieren a infección. Estas tasas alcanzan el 100% en los contactos domiciliarios predispuestos.

La inmunidad tras la infección o vacunación se mantiene de por vida; sin embargo, se han descrito casos de reinfección. Las reinfecciones son, por lo general, asintomáticas y se diagnostican por un incremento del título de anticuerpos específicos tras la exposición al virus. Tienen menor riesgo que la primoinfección de afectar al feto si se producen durante el embarazo.

Patogenia

Tras su inoculación, el virus invade el epitelio respiratorio, inicia su replicación en la nasofaringe y, por vía hematógena, llega a los ganglios linfáticos regionales. El virus prosigue su replicación en el sistema reticuloendotelial; entre los días 6 y 20 de la infección se produce una segunda viremia. A los 8-14 días, la infección se ha extendido, el virus se replica en todo el organismo y puede aislarse en el tracto respiratorio, la piel, la orina, los ganglios, el líquido sinovial, el LCR y la leche materna. Las manifestaciones clínicas aparecen en esta fase, en la que el individuo es

más contagioso, y tras la cual se desencadena la respuesta inmunitaria que abortará la enfermedad. El exantema se considera una manifestación mediada inmunológicamente, pues la aparición del mismo coincide con el desarrollo de anticuerpos neutralizantes y de los que inhiben la hemaglutinina vírica, por parte del paciente. Posteriormente se detectan los anticuerpos frente a otros antígenos víricos. La respuesta humoral es más importante tras la infección que después de la vacuna. La respuesta inmunitaria celular se inicia 1 semana después y se ha descrito, al igual que en el sarampión, una inmunodepresión celular transitoria tras la infección o vacunación.

Cuadro clínico

Cabe destacar que entre el 25% y el 50% de las infecciones adquiridas son asintomáticas. En los pacientes sintomáticos con rubéola adquirida se distinguen las siguientes fases:

- *Período de incubación.* Es de 14 a 21 días, de 18 días como media.
- *Período prodrómico.* Entre 1 y 5 días antes del inicio del exantema, los pacientes pueden presentar fiebre, dolor ocular, artralgias, odinofagia, adenopatías y molestias gastrointestinales. Los lactantes y niños, a diferencia de los adolescentes y adultos, no suelen presentar sintomatología.
- *Exantema.* Constituye la manifestación más característica de la enfermedad. El exantema se inicia en la cara y se extiende en sentido cefalocaudal y, en 24 h, afecta a todo el cuerpo, con predominio en el tronco y las caras de extensión de las extremidades. Salvo en la cara, no es confluente y se desvanece rápidamente en el mismo sentido en que se inició en 2-3 días. El exantema es, por lo general, eritematoso y maculopapular; no obstante, en algunos pacientes el aspecto puede variar y ser escarlatiforme, macular, morbiliforme e incluso en adolescentes confundirse con el acné. Los adultos pueden referir prurito. Algunos pacientes presentan un leve enantema en el paladar blando *(manchas de Forchheimer).* Son manifestaciones de este período la fiebre, que no supera los 39 °C, y el aumento del tamaño de los

ganglios linfáticos, en especial de los suboccipitales y retroauriculares *(signo de Theodor).* Las adenopatías suelen persistir entre 5 y 8 días, pueden preceder al exantema y generalizarse.

Los cuadros de rubéola en adultos jóvenes son más sintomáticos y prolongados. Hasta el 70% de las mujeres presentan artralgias y artritis de rodillas, muñecas y dedos. Otras manifestaciones son conjuntivitis no purulenta, dolor testicular y orquitis.

Es importante recordar la sintomatología de la rubéola adquirida, para identificar a las gestantes que adquieren la infección durante el embarazo, debido al riesgo de afección fetal. La transmisión del virus de la rubéola al feto se produce 5-7 días después de la infección materna, durante la diseminación de la infección. Tras infectar la placenta, el virus llega al feto a través de su sistema vascular. Si la infección materna se produce antes de las 8 semanas de gestación, el efecto citopático directo del virus sobre los vasos sanguíneos y las células del feto afectará al desarrollo de sus órganos, como el corazón y los ojos. Las malformaciones fetales son infrecuentes cuando la infección materna ocurre fuera del primer trimestre del embarazo.

Las complicaciones de la rubéola adquirida son poco frecuentes, y más frecuentes en adultos. La encefalitis postinfecciosa, con una incidencia de 1 caso de cada 6.000 casos de rubéola, es un proceso de mediación inmunológica que se inicia al final de la fase exantemática, o más frecuentemente a la semana, y tiene buen pronóstico. Se han descrito casos de panencefalitis progresiva por rubéola, más frecuentes en niños y con mal pronóstico. Se han descrito, también, complicaciones hemorrágicas en pacientes con rubéola.

Diagnóstico

Las pruebas serológicas que determinan la presencia de IgM específica son las más utilizadas, en especial el enzimoinmunoanálisis de captura por su especificidad; las técnicas indirectas son menos específicas. La IgM frente a la rubéola puede detectarse al quinto día de haber iniciado la sintomatología (exantema), y se mantiene positiva hasta 6-8 semanas después. Del mismo modo que en otras infecciones, puede utilizarse la determinación de la IgG

específica en el diagnóstico, si se demuestra un incremento de al menos cuatro veces el título entre la determinación de la fase aguda y la realizada 2-4 semanas después. Puede utilizarse también la avidez de la IgG frente a la rubéola; una avidez baja sugiere infección aguda. Cuando se evalúa a una gestante expuesta a la rubéola con pruebas serológicas, se debe guardar una muestra del suero analizado para poder compararla en paralelo con las sucesivas extracciones que deberán realizarse durante su seguimiento.

El aislamiento del virus en la garganta, las secreciones nasofaríngeas o la orina puede utilizarse en el diagnóstico, aun cuando es una técnica costosa y requiere un laboratorio especializado. El diagnóstico de la infección en gestantes y niños con rubéola congénita es más difícil, dada la menor utilidad de las técnicas serológicas; por ello se utilizan las técnicas de biología molecular (PCR) que permiten identificar el genoma vírico, en las secreciones nasofaríngeas de las gestantes, el líquido amniótico, la placenta, la sangre del cordón u otras muestras del recién nacido.

Diagnóstico diferencial

Debe realizarse con causas infecciosas y no infecciosas que cursen con exantema (v. cuadro 303-2). Por las características del exantema, las dos entidades que pueden plantear más dudas son la escarlatina y el eritema infeccioso; en este último, son además frecuentes las artralgias.

Pronóstico

La rubéola adquirida es una enfermedad autolimitada, que evoluciona a la curación. Las complicaciones son poco frecuentes y no suelen comprometer la vida del paciente. La rubéola congénita tiene, por el contrario, un mal pronóstico, ya que parte de las manifestaciones que presentan los niños afectos persisten y comprometen su futuro.

Tratamiento

No hay tratamiento específico, y el tratamiento debe ser sintomático (antitérmicos).

Profilaxis

La vacunación contra la rubéola es la forma idónea de prevenir la infección adquirida y erradicar la infección congénita. En España, la vacuna antirrubéola se administra en combinación con las vacunas del sarampión y de la parotiditis.

La protección de la vacuna es muy alta; más del 95% de las personas vacunadas a partir de los 12 meses de edad desarrollan anticuerpos protectores y, con el fin de asegurar una completa protección de las mujeres cuando alcanzan la edad fértil, se recomienda una segunda dosis de la vacuna. La primera dosis se administra a los 12-15 meses y la segunda a los 3-6 años. Los efectos adversos de la vacuna son mínimos; está contraindicada durante el embarazo. Las mujeres en edad fértil con ausencia de respuesta frente a la rubéola deben ser inmunizadas de nuevo y evitarán el embarazo como mínimo hasta 1 mes después de la vacunación. En las raras ocasiones en que se vacuna a una mujer de edad pospuberal son relativamente frecuentes las artralgias, e incluso las artritis transitorias.

La profilaxis postexposición con inmunoglobulinas sólo estaría indicada en mujeres embarazadas seronegativas tras la exposición al virus de la rubéola durante el primer trimestre del embarazo y siempre que no consideren su interrupción. La administración i.m. de IgG en la dosis de 0,5 mL/kg de peso puede disminuir el riesgo de infección y viremia en los individuos infectados, lo que favorece la eliminación del virus. No obstante, su administración no asegura la protección del feto.

Megaeritema epidémico

Es una infección producida por el parvovirus B19, responsable de gran variedad de cuadros clínicos, además del megaeritema epidémico. También denominado *eritema infeccioso* o *quinta enfermedad*, es un cuadro con un exantema característico que se acompaña de fiebre moderada y que afecta predominantemente a niños. El período de incubación es de entre 4 y 21 días postexposición, y entre el 15% y el 30% de los pacientes pueden presentar síntomas leves (fiebre, mialgias, cefalea y malestar). Entre 7 y 10 días después se inicia el exantema en las mejillas, que adquieren el aspecto de haber sido «abofeteadas», y destacan por la palidez perioral. Algunos pacientes presentan días después del exantema malar una segunda fase exantemática caracterizada por una erupción maculopapular simétrica, que se extiende desde el tronco hasta las extremidades y las nalgas. La erupción puede ser pruriginosa, confluente, con aspecto reticular o festoneado, y es característico que se intensifique con los cambios de temperatura, la exposición al sol y el estrés. Las artralgias y artritis (rodillas) son poco comunes en los pacientes pediátricos, pero, por el contrario, la afectación articular (poliartritis) simétrica es frecuente en los adultos. La mayoría de los pacientes resuelven el cuadro en días o pocas semanas; no obstante, algunos pacientes pueden presentar brotes del mismo cuadro durante meses. La confirmación del diagnóstico en los pacientes inmunocompetentes se realiza mediante la detección de IgM específica frente a parvovirus B19; asimismo, puede detectarse el genoma del virus por técnicas de biología molecular. La infección en la gestante puede afectar al feto para producir, si la infección es precoz, una pérdida fetal y, si ocurre después del segundo trimestre, un cuadro de *hydrops fetalis* secundario a la anemia (v. cap. 298, Infecciones causadas por parvovirus).

Infección por el virus del herpes de tipos 6 y 7

La *roseola infantum*, *exantema súbito* o *sexta enfermedad* es un cuadro clínico caracterizado por fiebre elevada que se mantiene durante 3-5 días y que cede de forma súbita con el inicio de un exantema al desaparecer la fiebre. Tiene un pico de prevalencia en pacientes de edad comprendida entre 1 y 13 meses; de hecho, el 90% de los diagnósticos se producen en niños menores de 2 años. Tras la infección y un período de incubación variable, los pacientes con exantema súbito presentan inicialmente fiebre, que suele ser alta, de inicio brusco y sin pródromos. La fiebre es mantenida durante 3-5 días y desaparece bruscamente. Hasta un tercio de los pacientes no presentan otros síntomas. Sin embargo, más de la mitad de los niños manifiestan un cuadro respiratorio de las vías altas con congestión nasal (25%) y timpánica (93%), eritema faríngeo, enantema maculopapular en el paladar blando y la úvula *(manchas de Nagayama)* (87%), adenopatías (98%), diarrea y vómitos (15%-25%), y convulsiones (3%). En muchos de los pacientes se diagnostica otitis media, y algunos de los niños presentan la fontanela abombada (26%). Cuando cede la fiebre, aparece un exantema micromaculopapular que se inicia en la nuca y el tronco, y se extiende a la cara y las extremidades. Algunos niños pueden presentar cuadros atípicos en coincidencia con la fiebre y el exantema. El exantema persiste durante 2-3 días, aun cuando puede desaparecer en pocas horas. Las complicaciones son poco frecuentes e incluyen convulsiones relacionadas con la fiebre (0%-6% de los pacientes), meningitis aséptica, encefalitis y púrpura trombocitopénica.

El agente etiológico implicado más frecuentemente es el virus del herpes humano de tipo 6 (v. cap. 295, Infecciones causadas por citomegalovirus y los virus del herpes humano de tipos 6, 7 y 8). Otros agentes causales son el virus del herpes humano de tipo 7, los enterovirus (virus de Coxsackie A y B, y echovirus), los adenovirus y el virus de la parainfluenza de tipo 1.

Bibliografía especial

Cousins S. Measles: a global resurgence. *Lancet Infect Dis*. 2019;19:362–363.

Feigin RD, Cherry JD, Demmer-Harrison GJ, Kaplan SL, Steinbach WJ, Hotez P, eds. Feigin and Cherry's Texbook of Peatric Infectious Diseases, 7th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2013.

Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS. Reed Book: 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases, 30th ed. Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics; 2015.

Long SS, Pickering LK, Prober CG. Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases, 4th ed. New York: Churchill Livingstone/Elsevier Saunders; 2012.

Moss WJ. Measles. *Lancet*. 2017;390:2490–2502.

304

Parotiditis

C. Rodrigo Gonzalo de Liria

Etiología

La *parotiditis* o *paperas* es una enfermedad infecciosa aguda sistémica, caracterizada por la tumefacción inflamatoria de las glándulas salivales, pero también pueden afectarse, simultáneamente o de forma aislada, otras glándulas como el páncreas, los testículos y los ovarios, así como el sistema nervioso central. El virus de la parotiditis es un miembro de la familia *Paramyxoviridae.* Se trata de un virus RNA del que el ser humano es el único huésped natural conocido.

La transmisión del virus se produce por diseminación de gotitas a partir de las vías respiratorias y por contacto directo con la saliva de una persona infectada. Tiene una distribución universal y es más frecuente al final del invierno y en primavera. Clásicamente la infección se producía habitualmente durante la infancia, con una incidencia máxima entre los 5 y los 14 años de edad, pero con la introducción de la vacuna se ha producido un desplazamiento de los casos hacia los adolescentes y los adultos jóvenes. El período de contagio generalmente se limita a los 1 o 2 días previos y los 5 días posteriores al inicio de la tumefacción de las parótidas.

Desde la introducción de la vacuna de la parotiditis, la incidencia de la enfermedad ha disminuido de manera notable. No obstante, se ha observado que persiste la transmisión del virus entre las personas no protegidas por la vacuna y ocasionalmente también entre personas inmunizadas, con recientes brotes relacionados con falta de vacunación y con pérdida de inmunidad vacunal con el paso del tiempo.

Cuadro clínico

El virus penetra por vía respiratoria y, tras un período de incubación de 16 a 18 días (límites: 12-25 días) tras la exposición durante el cual se multiplica en las vías respiratorias altas y los ganglios linfáticos regionales, pasa al torrente circulatorio y llega a multitud de órganos. Alrededor de una tercera parte de las infecciones por el virus de la parotiditis no ocasionan el cuadro típico agudo de la enfermedad: son asintomáticas o sólo se manifiestan como una infección respiratoria. En la edad adulta es a menudo una enfermedad más grave.

El cuadro clínico se caracteriza por fiebre discreta y tumefacción de las parótidas, unilateral o más frecuentemente bilateral. En ocasiones, el comienzo de la enfermedad puede estar precedido por varios días de síntomas inespecíficos como febrícula, cefalea, malestar general, mialgias y anorexia. La inflamación de las parótidas y el dolor, que se agudiza con la masticación, suelen alcanzar su máxima intensidad al segundo o tercer día de la enfermedad, y se siguen de la defervescencia en el curso de 1 semana o menos. Es posible observar el compromiso de las otras glándulas salivales (sialoadenitis) hasta en un 10% de los casos, pero es raro como única manifestación de la enfermedad. Las glándulas sublinguales son las que se afectan con menor frecuencia y cuando ello sucede se asocia a tumefacción de la lengua. En un escaso porcentaje de pacientes aparece un edema preesternal.

La afección del sistema nervioso central es la manifestación extraglandular más frecuente de la infección. Se ha comunicado la presencia de una pleocitosis del líquido cefalorraquídeo (LCR) hasta en el 50% de los pacientes con parotiditis, pero la mayoría sin signos de meningitis. La meningitis clínica («meningitis urliana») aparece en menos del 10% de los pacientes antes o después de la aparición de la inflamación de las parótidas; en el LCR obtenido mediante punción lumbar se observa de pleocitosis con predominio de linfocitos, aunque al principio pueden predominar los leucocitos polimorfonucleares. La proteinorraquia es normal o discretamente elevada y la glucorraquia es normal o baja. El cultivo del LCR en medios adecuados permite el aislamiento del virus. Hay casos de

meningitis aséptica sin afección de las parótidas. Los adultos tienen un riesgo más elevado de desarrollar una meningitis que los niños; los varones se afectan tres veces más a menudo que las mujeres.

Se ha descrito el desarrollo de un cuadro de encefalitis en 1 de cada 4.000 a 6.000 casos de parotiditis. Existe una forma precoz que coincide con la presencia de la tumefacción de las parótidas y una forma tardía que aparece de 7 a 10 días después del comienzo de la misma. Una manifestación frecuente de la infección, especialmente en los varones pospuberales, es una epididimoorquitis, habitualmente unilateral, que puede dar lugar a la atrofia del testículo afectado. Aunque la orquitis puede ser bilateral hasta en un 30%, la esterilidad es excepcional. En las mujeres puede observarse una ooforitis hasta en un 5% de las mujeres pospuberales.

En cerca del 4% de los pacientes con parotiditis pueden aparecer signos sugestivos de pancreatitis, sobre todo en niños mayores y adultos jóvenes, en general en forma de una enfermedad leve y autolimitada. En las infecciones por el virus de la parotiditis es frecuente observar un aumento de la amilasa sérica de origen salival, por lo que ante esta situación debe recurrirse a otras pruebas diagnósticas de pancreatitis.

Manifestaciones clínicas raras son las artralgias, la miocarditis clínicamente evidente, aunque pueden aparecer alteraciones electrocardiográficas hasta en el 10%, y la nefritis clínica, si bien pueden existir anomalías renales transitorias, como proteinuria o hematuria macroscópica, hasta en el 60% de los casos.

Las infecciones que se producen en la edad adulta tienden a ser más graves, y se han descrito fallecimientos debido a complicaciones derivadas de la enfermedad. Cuando la infección afecta a embarazadas durante el primer trimestre de gestación, hay un mayor riesgo de aborto; aunque el virus atraviesa la placenta, no se ha demostrado que dé lugar a malformaciones congénitas.

Diagnóstico

Las pruebas diagnósticas de laboratorio son el aislamiento y cultivo del virus o la amplificación de ácidos nucleicos mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en muestras de la saliva, la mucosa bucal (exudado del conducto de Stenon) o LCR (preferentemente en los primeros 3 días de la enfermedad), o el estudio serológico, pero no siempre es fácil hacer el diagnóstico debido a la breve duración de la eliminación del virus y a la escasa respuesta serológica que muestran algunas personas. La determinación de anticuerpos específicos de tipo IgM permite el diagnóstico mediante el análisis de una única muestra de suero, aunque si el resultado inicial es negativo, se debería analizar una segunda muestra obtenida al cabo de 2-3 semanas, pues algunas personas, sobre todo vacunadas, no tienen una respuesta de IgM o es tardía. Un aumento significativo del título de IgG específica entre la fase aguda de la enfermedad y la convalecencia también permite establecer el diagnóstico definitivo; sin embargo, la población vacunada puede tener un título alto de anticuerpos en la fase aguda y no presentar un aumento significativo en las semanas siguientes.

El diagnóstico diferencial debe establecerse con otros virus que pueden ocasionar una parotiditis, como gripe A, parainfluenza de tipos 1 y 3, virus de Coxsackie y otros enterovirus, virus de la coriomeningitis linfocitaria, CMV o el HIV.

En los casos de parotiditis purulentas, generalmente causadas por *Staphylococcus aureus*, que pueden aparecer después de intervenciones quirúrgicas, en prematuros, en pacientes inmunodeprimidos o a consecuencia de obstrucciones del conducto de Stenon, existe fiebre elevada y una tumefacción, generalmente unilateral, de la parótida sumamente dolorosa y con signos inflamatorios agudos. Otras causas bacterianas menos frecuentes son las micobacterias no tuberculosas y diversas bacterias grampositivas y gramnegativas. También se debe diferenciar de una tumefacción de las parótidas, por lo común bilateral y asintomática, debida a fármacos (tiouracilo, yoduros, fenilbutazona), trastornos metabólicos (diabetes mellitus, cirrosis), malnutrición y procesos

autoinmunitarios, incluido el síndrome de Sjögren. La obstrucción debida a un cálculo salival por lo general es unilateral y a menudo no existen signos inflamatorios agudos.

Pronóstico

La infección por el virus de la parotiditis es autolimitada y generalmente benigna, aunque aparezcan complicaciones extrasalivares. En raras ocasiones se han observado mielitis transversa, síndrome de Guillain-Barré, un síndrome parecido a la poliomielitis, parálisis del nervio facial, ataxia cerebelosa y estenosis del conducto de Silvio con la subsiguiente hidrocefalia. Puede aparecer una sordera transitoria de frecuencias altas hasta en un 4% de los pacientes y sordera unilateral permanente en 1 de cada 20.000 casos.

Tratamiento

No se dispone de ningún tratamiento específico para la infección por el virus de la parotiditis. Se han de emplear medidas sintomáticas: evitar alimentos que estimulen la producción de saliva (como los cítricos) y administrar analgésicos antiinflamatorios si el dolor lo requiere.

Profilaxis

La vacuna de virus vivos atenuados de la parotiditis se administra combinada con las vacunas de la rubéola y del sarampión (triple vírica) y está indicada para la inmunización primaria de los niños y niñas de 12 a 15 meses de edad, con una segunda dosis de refuerzo que habitualmente se administra a los 3-4 años de edad, aunque en caso de necesidad se puede administrar en cualquier momento a partir de 1 mes después de la primera dosis. Estudios poscomercialización han puesto de manifiesto que, en la práctica, la eficacia (efectividad vacunal) de una dosis de vacuna es del 78% (límites entre el 49% y el 92%), y la de dos dosis es aproximadamente del 88% (límites entre el 66% y el 95%).

Se ha demostrado la utilidad de administrar una tercera dosis de vacuna en casos de brotes entre adolescentes y adultos jóvenes.

La vacuna no es útil para prevenir la infección tras la exposición a un caso.

Bibliografía especial

American Academy of Pediatrics. Mumps. En: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, eds. Reed Book: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases, 31th ed. Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics; 2019. p. 567-73.

Barrabeig I, Costa J, Rovira A, Marcos MA, Isanta R, López-Adalid R, et al. Viral etiology of mumps-like illnesses in suspected mumps cases reported in Catalonia, Spain. *Hum Vaccin Immunother*. 2015;11:282–287.

Marin M, Marlow M, Moore KL, Patel M. Recommendation of the Advisory Committee on Immunization Practices for Use of a Third Dose of Mumps Virus–Containing Vaccine in Persons at Increased Risk for Mumps During an Outbreak. *MMWR*. 2018;67:33–38.

305

Infecciones víricas emergentes: fiebre amarilla, dengue, chikungunya, zika, fiebre hemorrágica de Crimea-Congo, enfermedad por el virus del Ébola y otras virosis. Rabia

A. Trilla García

J.R. Arribas López

M.J. Martínez Yoldi

H. Gómez Dantés

J.E. Echevarría Mayo

En este capítulo se describen diferentes enfermedades infecciosas producidas por virus que comparten características, como el hecho de que el virus se mantiene en un ciclo que incluye habitualmente animales vertebrados y/o artrópodos (arbovirosis). Las epidemias de algunos de estos virus pueden extenderse rápidamente en una población concreta si se dan

las condiciones apropiadas para la transmisión y no existe inmunidad previa. Un ejemplo de esta situación es la rápida expansión del chikungunya o el zika en América. La distribución geográfica de estas enfermedades depende, por lo general, de la distribución de los vectores y otros animales implicados en el ciclo del virus. Puede ser muy amplia (fiebre amarilla, dengue) o restringida (fiebre de Lassa, enfermedad por el virus del Ébola). En la tabla 305-1 se resumen las infecciones de mayor importancia actual en la Unión Europea. Algunas de estas enfermedades son, desde el punto de vista de la UE, importadas, otras son ya endémicas en algunos territorios y para algunas de ellas existe la posibilidad real de introducción en áreas no endémicas, donde se han registrado ya casos y brotes de transmisión autóctona. La mayoría de estas enfermedades presentan un espectro clínico amplio, que va desde casos asintomáticos o síndromes febriles indiferenciados hasta una enfermedad grave (fiebres hemorrágicas o meningoencefalitis).

Tabla 305-1

Principales fiebres hemorrágicas y encefalitis víricas

Virus	Distribución	Transmisión	Cuadro clínico	Tratamiento[a]	Vacuna
Dengue	Áf, Am, As	Mosquitos	SF, FH	No	No
Fiebre amarilla	Áf, Am	Mosquitos	SF, FH	No	Sí
Encefalitis centroeuropea	As, UE	Garrapatas	Encefalitis	No	Sí
Encefalitis japonesa	As	Mosquitos	Encefalitis	No	Sí
Fiebre del Nilo occidental	Áf, As, Am, UE	Mosquitos	Encefalitis	No	No
Chikungunya	Áf, Am, As	Mosquitos	SF	No	No
Zika	Áf, Am, As, Pacífico	Mosquitos, sexual	SF	No	No
Fiebre de los flebótomos	Áf, As, UE	Flebótomos	SF, encefalitis	No	No
Hantavirus	As, UE	Roedores	FHSR, SPH	No	No
Lassa	Áf	Roedores, fluidos	FH	Rib	No
Enfermedad por el virus del Ébola y enfermedad de Marburg	Áf	Fluidos, animales	FH	No	No
Fiebre del valle del Rift	Áf, As	Mosquitos, ganado	SF, FH	No	No
Fiebre hemorrágica de Crimea-Congo	Áf, As, UE	Garrapatas	FH	Rib[b]	No

Áf: África; Am: América; As: Asia; FH: fiebre hemorrágica; FHSR: fiebre hemorrágica con síndrome renal; Rib: ribavirina; SF: síndrome febril; SPH: síndrome pulmonar por *Hantavirus;* UE: Unión Europea.

[a] Tratamiento antivírico específico que excluye medidas de soporte.

[b] Evidencia limitada de su eficacia.

Fiebre amarilla

Concepto, etiología y epidemiología

La fiebre amarilla (FA) es la más clásica de las fiebres hemorrágicas víricas. En el pasado causó graves epidemias en Europa (incluida España) y en EE. UU. Actualmente persiste en amplias regiones de América del Sur y África. Es una enfermedad de declaración mundial obligatoria (Reglamento Sanitario Internacional) y cuya vacunación es exigible antes de viajar a numerosos países. El virus de la fiebre amarilla (YFV) pertenece a la familia *Flaviviridae,* tiene envoltura lipídica y su genoma está compuesto por RNA monocatenario. Existe un único serotipo de YFV, que incluye cinco genotipos distintos. La FA es una zoonosis que se mantiene en la naturaleza por primates salvajes y por mosquitos (*Aedes* en África, *Haemagogus* en América) cuya actividad es diurna y que crían en lugares donde hay acúmulo de agua. Los seres humanos se exponen ocasionalmente a mosquitos infectados cuando se internan en estas áreas por motivos profesionales o turísticos (fiebre amarilla selvática). En las regiones selváticas húmedas, la densidad de mosquitos *Aedes* es muy elevada, hecho que condiciona la transmisión endémica y epidémica del virus desde el mono al ser humano y también de persona a persona (fiebre amarilla rural). En la FA urbana, el virus circula entre el ser humano y los mosquitos, fundamentalmente *Aedes aegypti,* un mosquito doméstico que cría bien en contenedores con agua (barriles, latas, charcas).

El virus de la FA es endémico hoy (2019) en 34 países de las áreas tropicales de África y en 13 países de América Central y del Sur. No se han registrado casos en Asia. El número total de casos de FA anual es desconocido, ya que es una enfermedad infradiagnosticada. Según estimaciones de la OMS, cada año se registrarían entre 84.000 y 170.000 casos graves y entre 29.000 y 60.000 muertes por FA, la mayoría en África. Sin los programas de vacunación, la carga de enfermedad sería mucho mayor. La corta duración del período de incubación de la FA (intervalo: 3-14 días, habitualmente 3-6 días) posibilita la aparición de casos importados en países no endémicos.

Cuadro clínico

La mayoría de las infecciones por el virus de la FA en el ser humano son asintomáticas. El espectro clínico varía desde una enfermedad febril inespecífica hasta una fiebre hemorrágica grave o mortal. Tras el período de incubación (3-6 días), el inicio suele ser brusco, con fiebre elevada, escalofríos, mal estado general, cefalea, mialgias y náuseas. El paciente presenta debilidad, congestión facial y conjuntival, y bradicardia relativa en relación con el grado de fiebre. Esta forma leve de FA es poco característica y sólo se puede sospechar su diagnóstico en zonas endémicas y especialmente durante las epidemias de FA, dura 3 días y cura sin complicaciones. La analítica puede mostrar leucopenia y neutropenia. El período de infección puede seguirse de un período de remisión, en el que desaparecen los signos y síntomas durante 24 h. Un 15%-25% de los pacientes pueden desarrollar la forma grave o clásica de la FA: reaparece fiebre, vómitos y dolor abdominal, y aparece ictericia, dato al que la enfermedad debe su nombre. La ictericia suele presentarse en la práctica totalidad de casos 2-3 días tras el inicio del cuadro febril, con aumento de los valores de AST y ALT, dato que tiene valor pronóstico desfavorable si son muy altos, e hiperbilirrubinemia (> 10-15 mg/dL). Puede aparecer insuficiencia hepática y renal con proteinuria y hemorragias: epistaxis, gingivorragia y hematemesis de sangre negra y coagulada (el 20% de los casos), hecho que justifica el término *vómito negro* con el que también se conoce la FA. Las pruebas de laboratorio traducen la existencia de fallo orgánico único o múltiple (generalmente hepático y renal), y alteraciones graves de la coagulación y del equilibrio hidroelectrolítico.

Diagnóstico

En zonas endémicas, este suele considerarse a partir de los síntomas y signos clínicos en un paciente no vacunado. El diagnóstico diferencial debe establecerse con la malaria grave, la leptospirosis, la fiebre recurrente por garrapatas, las hepatitis víricas y otras fiebres hemorrágicas víricas.

La detección del virus por RT-PCR en muestras de sangre o suero es más sensible que el cultivo y es el método diagnóstico de elección durante la fase preictérica. El virus puede detectarse en muestras de tejidos, mediante

técnicas como la detección de antígeno por ELISA o inmunohistoquímica. El diagnóstico serológico se realiza por detección de IgM, generalmente por ELISA, aunque puede usarse la inhibición de la hemaglutinación y la seroneutralización (técnica de confirmación). La detección de IgM en fase aguda o convaleciente precoz constituye un diagnóstico de sospecha de FA, que puede confirmarse si se observa un aumento de título de anticuerpos en muestras pareadas. Los anticuerpos IgM aparecen durante la primera semana de la enfermedad y perduran meses. Los anticuerpos neutralizantes duran años y confieren protección frente a la reinfección. Pueden existir reacciones cruzadas con otros *Flavivirus* (virus del dengue, del Zika y de la fiebre del Nilo occidental).

Pronóstico

La recuperación es lenta, pero habitualmente completa, en los supervivientes. La letalidad global de la FA es inferior al 5% en poblaciones en regiones endémicas, aunque en casos graves (insuficiencia hepática o renal) la tasa de letalidad de la FA puede llegar al 50%.

Tratamiento y profilaxis

No existe tratamiento específico, por lo que se emplea únicamente tratamiento sintomático y medidas de soporte estándar. La vacunación es la medida más eficaz para prevenir la FA. La vacuna de la FA (cepa YF 17D) se elabora a partir de virus vivos atenuados. Para prevenir los brotes en regiones afectadas, la cobertura vacunal debe alcanzar al 60%-80% de la población. La vacunación puede realizarse mediante programas de inmunización sistemática en la infancia o mediante campañas masivas únicas para aumentar la cobertura vacunal en países en riesgo y también mediante la vacunación preventiva de viajeros a zonas epidémicas o endémicas de FA. La vacuna contra la FA es segura (se ha usado desde hace más de 60 años en centenares de millones de personas) y proporciona protección efectiva contra la enfermedad al 90% de los vacunados al cabo de 10 días y al 99% al cabo de 30 días. Una sola dosis es suficiente para proporcionar inmunidad y protección de por vida, sin necesidad de más dosis de recuerdo, salvo en condiciones particulares. Las personas

vacunadas no pueden transmitir la FA, dado que el virus atenuado 17D de la vacuna de la FA es incapaz de infectar a los mosquitos y la viremia por el virus vacunal es muy baja.

En zonas endémicas o epidémicas de FA, el riesgo de enfermedad y muerte por la infección es muy superior al riesgo relacionado con la vacunación. La vacuna se recomienda por ello a todas las personas de edad superior a 9 meses que viajan o viven en áreas de riesgo de FA en América o África. Es recomendable consultar siempre los mapas actualizados y las recomendaciones de vacunación de FA en fuentes fiables (cuadro 305-1). En personas de edad superior a 60 años debe valorarse el riesgo individual antes de indicar la vacunación. Es importante diferenciar entre las recomendaciones de la vacuna que realizan los organismos sanitarios y los requerimientos que cada país puede exigir para permitir la entrada en el mismo, que suponen la presentación del certificado de vacunación o, alternativamente, de un documento médico especificando la existencia de contraindicaciones formales a la vacunación. Las contraindicaciones de la vacunación de la FA incluyen: niños menores de 6-9 meses; mujeres embarazadas (excepto durante los brotes de fiebre amarilla, cuando el riesgo de infección es alto), personas con alergia grave a las proteínas del huevo y personas con inmunodeficiencias graves, incluida la infección por el HIV/sida, receptores de trasplantes de órganos u otras causas.

Cuadro 305-1 Organismos oficiales para la consulta de la distribución actualizada de la situación epidemiológica de las distintas enfermedades y la valoración de la indicación o no de vacunación

CDC: Center for Disease Control and Prevention (EE. UU.)
https://www.cdc.gov/
https://www.cdc.gov/spanish/ (en español)

ECDC: European Center for Disease Prevention and Control (UE)
https://ecdc.europa.eu/en/home

Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Gobierno de España
http://www.mscbs.gob.es/

OMS: Organización Mundial de la Salud
https://www.who.int/es/ (en español)
OPS/OMS: Organización Panamericana de la Salud
https://www.paho.org/hq/index.php?lang=es (en español)

Únicamente un 25% de los vacunados presentan efectos adversos leves, como cefalea o mialgias y febrícula, de 5 a 10 días tras la vacunación. Los efectos secundarios graves son muy infrecuentes. En zonas endémicas, estas reacciones graves se observan en 0-2 casos/100.000 vacunados, y en zonas no endémicas, en 1-4 casos/100.000 vacunados. Entre los efectos adversos graves cabe considerar: 1) reacciones alérgicas; 2) síndrome de Guillain-Barré; 3) la denominada enfermedad neurológica asociada a la vacuna de la FA (YEL-AND), que cursa como una encefalitis que aparece a las 1-3 semanas posvacunación con una buena recuperación en el 90%-100% de casos, y 4) la denominada reacción viscerotrópica asociada a la vacuna de la FA (YEL-AVD), aún más rara (1 caso/2.000.000 vacunados), aunque es algo más frecuente en la población de más de 60 años de edad, y que cursa con un cuadro similar al de la FA (fiebre, mialgias, artralgias, hepatitis, ictericia, alteraciones de la coagulación e incluso *shock*), aparece de 3 a 7 días posvacunación y tiene una letalidad asociada hasta del 40%.

Las medidas de prevención general de esta enfermedad se basan en el control de mosquitos y el empleo de medios que eviten las picaduras. El mejor método de control de la FA es la vacunación de la población (habitantes de zonas endémicas y viajeros a estas).

Dengue

Concepto, etiología y epidemiología

Es una enfermedad infecciosa aguda producida por el virus del dengue (DENV), transmitida por mosquitos, propia de áreas tropicales y subtropicales de todo el mundo, cuya incidencia suele ser máxima tras la estación húmeda. Es la infección humana por arbovirus más frecuente. El reservorio más importante del DENV es el ser humano. Clínicamente adopta dos formas: el dengue clásico o leve y el dengue grave (incluye el dengue hemorrágico y el *shock* del dengue).

El virus es un virus RNA monocatenario que pertenece a la familia *Flaviviridae*, género *Flavivirus.* Serológica y genéticamente se han identificado cuatro serotipos de virus del dengue: DENV-1, DENV-2, DENV-3 y DENV-4. Tras la primoinfección por un serotipo de DENV existe inmunidad cruzada temporal contra el resto de los serotipos, pero a largo plazo la inmunidad es sólo protectora frente al serotipo infectante, por lo que el paciente puede sufrir nuevos episodios de dengue por otros serotipos a los que no ha estado expuesto. Un fenómeno inmunológico complejo relacionado con el dengue reviste especial interés: se trata del denominado aumento dependiente de anticuerpos (ADE, *antibody-dependent enhancement*), por el cual anticuerpos de una infección por dengue previa aumentan la infectividad de una nueva infección por dengue. El resultado de este fenómeno ADE es que una infección previa por un serotipo concreto aumenta el riesgo de sufrir un cuadro clínico grave al producirse una nueva infección por un serotipo distinto del virus que causó la primera.

En las últimas décadas ha aumentado la incidencia de dengue en el mundo. Alrededor de 3.000.000.000 de personas viven en áreas en riesgo de contraer esta enfermedad. La incidencia anual se sitúa en los 400.000.000 de casos, de los que un 25% se manifiestan clínicamente y suponen una carga de enfermedad alrededor de 1.000.000 de años de vida ajustados por discapacidad (DALY). La enfermedad es endémica en África, América, Mediterráneo oriental, Asia sudoriental y Pacífico occidental. Un 75% de

los casos de dengue se dan en Asia. En las áreas de alta endemicidad, hasta un 10% de los síndromes febriles se deben al dengue. El incremento de los viajes y la extensión de los vectores aumentan el riesgo de registrar casos importados en la UE, donde ya se han producido también casos autóctonos de dengue (Francia y Croacia en 2010, España en 2018).

Cada año, 500.000 personas, en su mayoría niños, padecen dengue grave y precisan hospitalización. La mortalidad asociada es del 2%-3%. Las formas graves de dengue revisten especial importancia en Asia y América. La epidemiología y el modo de transmisión incluyen un ciclo natural de la infección, o ciclo urbano, que se establece entre el hombre y los mosquitos *Aedes*, en especial *A. aegypti* y *A. albopictus.* Existe otro ciclo, el selvático, en el que el virus circula entre primates no humanos y otras especies de *Aedes.* Se han descrito también casos de transmisión vertical del dengue. El ciclo urbano es el más importante y el responsable de las epidemias anuales de dengue en muchos países. La mayoría de los casos de dengue son transmitidos por *A. aegypti*, el cual es un buen vector para el virus, debido, entre otros motivos, a que preferencialmente se alimenta del hombre, se ha adaptado bien a ambientes peridomésticos y es un mosquito difícil de controlar. *A. albopictus* supone una amenaza en muchas áreas (incluida Europa), ya que, a pesar de ser un vector menos eficiente que *A. aegypti*, se adapta mejor a climas no tropicales y está ampliamente distribuido y en expansión en países como Italia, Francia o España.

Cuadro clínico

La incubación dura de 7 a 10 días. La mayoría de los casos son asintomáticos. El cuadro clínico típico del dengue (el 25% de casos) se inicia de forma brusca, con fiebre, escalofríos, dolor retroocular, mialgias y artralgias de las articulaciones mayores, autolimitadas (la enfermedad había recibido la denominación clásica de *fiebre quebrantahuesos*). Pueden existir conjuntivitis y adenopatías generalizadas. La fiebre suele durar un total de 3-7 días. Entre los días 3-5 puede aparecer un exantema pruriginoso, similar al del sarampión. Existe leucopenia y trombocitopenia. En algunas epidemias se registran casos con complicaciones viscerales (diarreas sanguinolentas, miocarditis) o manifestaciones neurológicas (meningitis, encefalopatía). En casos de dengue importado (viajeros), el cuadro clínico

suele estar dominado por la fiebre con escalofríos, fatiga y cefalea intensa. En estos casos suele utilizarse como definición clínica de esta enfermedad, con un aceptable valor predictivo positivo, la combinación de fiebre y al menos dos de los síntomas siguientes: cefalea, mialgia, artralgia (o dolor lumbar), dolor retroorbitario o exantema. Las alteraciones biológicas más frecuentes son trombocitopenia y anomalías de la función hepática. Una pequeña proporción de pacientes con dengue desarrollan complicaciones clínicamente relevantes: aumento de la permeabilidad vascular, coagulopatía (incluyendo sangrado) y afectación visceral, típicamente hepática o neurológica. La OMS determinó en 2009 (no sin cierta controversia aún persistente) que un individuo sintomático sufre dengue en ausencia de complicaciones, y sufre dengue grave si se presentan complicaciones en cualquiera de las tres categorías siguientes: 1) aumento de la permeabilidad vascular, con *shock* o distrés respiratorio; 2) hemorragia grave, o 3) afectación grave con fallo orgánico (renal y/o hepático, disfunción cardíaca y alteraciones neurológicas, como encefalitis). Las formas graves del dengue son más frecuentes en la población infantil en las zonas endémicas, donde los niños nacen de madres inmunes a la enfermedad y se exponen al virus cuando pierden la inmunidad materna que adquirieron transplacentariamente. También son frecuentes las formas graves en las embarazadas, especialmente durante el tercer trimestre. En cualquier paciente con dengue debe vigilarse la aparición de signos de alarma (dolor abdominal, vómitos persistentes, edema, sangrado, letargia, hepatomegalia, hemoconcentración o trombopenia), que pueden indicar la progresión a una forma grave de enfermedad. El empeoramiento clínico puede ocurrir de manera rápida, con aparición de *shock* debido al aumento de la permeabilidad vascular.

Diagnóstico

En la infección aguda primaria, el DENV es detectable en el suero durante los primeros 5-6 días tras el inicio de los síntomas, por medio de cultivo (disponible en laboratorios especializados), reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-PCR) o detección de antígeno NS1 por ELISA. Debido al corto período de viremia, muchos diagnósticos se realizan por serología. Los anticuerpos IgM son detectables a los 3-5 días

del inicio del cuadro y son positivos al final de la primera semana en casi todos los casos. A los 2-3 meses suelen ser indetectables en la mayoría de los casos. Los anticuerpos IgG se detectan al final de la primera semana y son positivos durante años. En las infecciones secundarias, el patrón de los marcadores serológicos de la infección es diferente. Las IgM presentan valores bajos, a veces incluso indetectables. Las IgG, sin embargo, aumentan rápidamente hasta valores altos, superiores a los observados en la primoinfección. La detección del virus en el suero en presencia de IgG es diagnóstica de infección secundaria.

Pronóstico

La tasa de letalidad del dengue es inferior al 0,5%. La del dengue grave puede llegar al 1%-5%. La recuperación suele ser completa al cabo de 2-4 semanas.

Tratamiento y profilaxis

No existe ningún tratamiento específico del dengue. Un diagnóstico adecuado y el acceso a la asistencia médica disminuyen las tasas de mortalidad a menos del 1%. El tratamiento incluye medidas de carácter sintomático. No se recomienda el empleo de AAS como antipirético, por lo que se prefiere el paracetamol o los AINE. El tratamiento del dengue grave se dirige fundamentalmente a corregir el *shock*. No hay evidencia suficiente respecto a la utilidad de la administración de glucocorticoides o inmunoglobulinas.

Existen estudios en curso con diversos fármacos antivirales, todavía sin resultados definitivos. En 2015 se comercializó la primera vacuna frente al dengue (Dengvaxia, Sanofi Pasteur), una vacuna recombinante, con virus vivos atenuados, tetravalente. Desafortunadamente, el comportamiento de la vacuna en países endémicos no ha resultado el esperable. Se ha demostrado un aumento del riesgo de sufrir dengue grave en los receptores de la vacuna que en el momento de ser vacunados eran seronegativos con respecto al DENV, al compararlos con individuos seronegativos no vacunados. Sin embargo, la vacuna proporciona protección a largo plazo en individuos seropositivos para el virus DENV. La OMS ha recomendado que

en los países donde se considerase la vacunación debería realizarse un cribado serológico previo y vacunar sólo a las personas seropositivas. Las medidas clásicas de control del dengue incluyen el control biológico, químico y ambiental de los vectores (mosquitos), la existencia de sistemas de vigilancia activa de la enfermedad y planes de preparación frente a posibles epidemias, y el refuerzo de los sistemas sanitarios de los países endémicos, siempre que sea posible.

Chikungunya

Concepto, etiología y epidemiología

El virus del chikungunya (CHKV) es un virus RNA del género *Alphavirus*, familia *Togaviridae*, que en los últimos años ha causado epidemias en prácticamente todo el mundo, incluyendo más de 60 países en África, Asia, el subcontinente indio y América Central y del Sur. Según el análisis genético de las cepas, se han descrito tres grupos de virus del chikungunya: el del oeste de África, el asiático y el del centro-este y sur de África. El virus se identificó por vez primera en Tanzania en 1952. El nombre chikungunya deriva de esta palabra (en lengua kimakonde) que significa «andar con dificultad o andar encorvado», que describe gráficamente el síntoma principal de la enfermedad: las artralgias.

En África existe un ciclo selvático en el que el CHKV circula en primates no humanos. En zonas urbanas de África y Asia tiene lugar un ciclo similar al del virus del dengue, en el que el virus circula en el ser humano debido a la picadura de los vectores, *Aedes aegypti* y *Aedes albopictus* (el mosquito tigre). Durante una epidemia del océano Índico se detectó una mutación (cambio de un solo aminoácido) en el gen de la proteína del envoltorio del virus, que facilitó que la transmisión por *A. albopictus* fuese más eficiente. La viremia dura alrededor de 1 semana desde el inicio de los síntomas, y es en este período cuando un nuevo mosquito puede infectarse al picar a la persona afectada. Se ha descrito también la transmisión maternofetal.

En 2007 se notificó por vez primera la transmisión de la enfermedad en la UE, en un brote localizado en el nordeste de Italia a partir de un caso importado de la India. En 2017 Italia sufrió un segundo brote (277 casos) de esta enfermedad. En 2014, Francia confirmó 11 casos autóctonos, y en 2017, 17 casos más. En España se declaran entre 50 y 300 casos importados al año.

Cuadro clínico

Entre un 5% y un 25% de casos de chikungunya son asintomáticos. Tras un período de incubación de 4-8 días (intervalo: 2-12 días) se produce un

inicio brusco de la fiebre, con cefalea, mialgias y conjuntivitis. Las artralgias (incluso artritis) son muy frecuentes y constituyen el síntoma que domina el cuadro clínico. Pueden llegar a ser invalidantes. Las articulaciones afectadas son las muñecas, los hombros, las falanges, las rodillas y los tobillos, aunque también pueden afectarse articulaciones más proximales. Puede aparecer exantema, aunque su frecuencia es variable según las series. El síndrome febril dura pocos días, pero los síntomas articulares pueden persistir durante meses. Las alteraciones analíticas incluyen leucopenia, trombocitopenia y citólisis. Se han descrito cuadros clínicos atípicos y complicaciones como hepatitis, miocarditis, lesiones cutáneas ulcerosas o dermatitis bullosa, insuficiencia renal o respiratoria, convulsiones, meningoencefalitis o síndrome de Guillain-Barré. Entre las complicaciones descritas, las más frecuentes son las neurológicas, aunque los cuadros complicados representan menos del 0,5% de los casos y se observan más frecuentemente en pacientes de mayor edad y/o con enfermedades de base.

Diagnóstico

El diagnóstico se realiza por detección del CHKV en la fase virémica o de la respuesta de anticuerpos una vez superada esta fase. El CHKV puede detectarse por RT-PCR en el suero durante la primera semana de la enfermedad. Es posible aislar el virus en los primeros días tras el inicio de los síntomas. Los anticuerpos IgM suelen ser detectables a los 5 días tras el inicio de los síntomas y los IgG se positivizan unos días más tarde. Los anticuerpos IgM pueden persistir durante meses, en ocasiones asociados a una persistencia de la sintomatología articular. Pueden existir reacciones cruzadas con anticuerpos contra otros virus que requieran discriminación por pruebas de seroneutralización.

Pronóstico

El cuadro febril agudo se resuelve sin complicaciones en 7 días en la mayoría de los casos. Sin embargo, la calidad de vida del paciente puede verse afectada por la persistencia de la sintomatología articular y de otros

síntomas, como astenia, durante meses. En algunas series, la mayoría de los pacientes referían síntomas hasta 3 meses después de la infección.

Tratamiento y profilaxis

No existe tratamiento específico. Suelen usarse analgésicos y AINE. Se recomienda no administrar AAS por el potencial riesgo de alteraciones de la coagulación. Las medidas de protección personal contra las picaduras del mosquito (ropa, repelentes) son recomendables en zonas endémicas.

Enfermedad por el virus del Zika

Concepto, etiología y epidemiología

El virus del Zika (ZIKV) es un virus RNA del género *Flavivirus*. Fue identificado en 1947 en Uganda, se transmite básicamente por vectores (mosquitos del género *Aedes*), por vía sexual y por transmisión vertical. Habitualmente produce una enfermedad febril benigna y autolimitada. Hasta 2006 apenas se habían registrado casos en seres humanos y siempre en África. En el año 2007, el virus del Zika causó una pequeña epidemia (200 casos) en las islas Yap (Pacífico Sur) y en 2015 apareció en América Central y del Sur, donde se ha extendido rápidamente, registrándose estos últimos años miles de casos en más de 86 países del mundo. En 2016, la OMS declaró la epidemia de zika en América como una emergencia de salud pública de alcance internacional. En España se han registrado varios centenares de casos importados y un caso de transmisión autóctona por vía sexual.

Cuadro clínico

El período de incubación de la enfermedad oscila entre 3 y 14 días. Un 80% de los casos son asintomáticos. En los casos sintomáticos, el cuadro clínico suele ser leve e incluye fiebre, exantema pruriginoso, cefalea, conjuntivitis y dolor articular (pequeñas articulaciones), que dura 2-7 días y se autolimita. La inmunidad parece ser de larga duración. Se ha descrito la asociación entre el virus del Zika y casos de síndrome de Guillain-Barré, neuropatía y mielitis, en adultos y niños mayores. La infección por ZIKV durante el embarazo es una causa de microcefalia (problemas en el desarrollo del cerebro) y de otras anomalías congénitas en el feto y el recién nacido (contracturas de las extremidades, hipertonía muscular y defectos visuales o auditivos), denominadas «síndrome congénito por el virus del Zika». También puede condicionar pérdida fetal o parto prematuro. El riesgo de estas malformaciones congénitas es desconocido, pero se estima que entre un 5% y un 15% de los niños nacidos de madres infectadas (sintomática o asintomáticamente) por el ZIKV durante el embarazo

presentarán alguna complicación relacionada con el virus. El riesgo es mayor cuando la infección materna se produce en el primer trimestre del embarazo.

Diagnóstico

El diagnóstico es clínico, pero resulta difícil de distinguir del dengue y del chikungunya. El diagnóstico de laboratorio se basa en la determinación del RNA del ZIKV mediante RT-PCR (fase aguda de la enfermedad) y la determinación de anticuerpos en el resto de los casos. El virus puede detectarse tanto en el suero como en la orina, y en algunos casos en otros líquidos biológicos, como la saliva, el semen o el líquido amniótico. Las pruebas de detección de anticuerpos muestran reacciones cruzadas con anticuerpos frente a otros *Flavivirus*, como el dengue.

Tratamiento y profilaxis

No existe tratamiento específico. El tratamiento es sólo sintomático. La infección confiere inmunidad de muy larga duración, probablemente durante toda la vida. El control de la enfermedad se basa en el control del vector (mosquitos). No existe vacuna disponible, aunque se están investigando posibles candidatos. En la prevención son muy importantes las recomendaciones para evitar la transmisión sexual y las posibles repercusiones de la infección por el ZIKV durante el embarazo (v. cuadro 305-1). Tanto hombres como mujeres deben ser advertidos del riesgo y de los métodos anticonceptivos disponibles en cada caso, así como del tiempo de uso de los mismos necesario para evitar la transmisión sexual y posibles complicaciones o efectos adversos en el feto.

Fiebre hemorrágica de Crimea-Congo

Concepto, etiología y epidemiología

La fiebre hemorrágica de Crimea-Congo (FHCC) es una enfermedad causada por un *Nairovirus* de la familia *Bunyavirus.* Su distribución geográfica es muy amplia, y se ha descrito en más de 30 países de Europa, Asia, Oriente Medio y África. Es una enfermedad de importancia en salud pública en la región europea, ya que es endémica en Turquía y en la región de los Balcanes. En España, el virus se detectó en garrapatas en 2010, y los primeros casos autóctonos en humanos se comunicaron en 2016. El principal vector de la enfermedad son las garrapatas del género *Hyalomma*, y la distribución geográfica de los casos de FHCC coincide con la distribución del vector. Varios animales, como liebres, ganado común (vacas, ovejas, cabras) y algunos tipos de pájaros, son susceptibles a la infección sin desarrollar enfermedad y contribuyen a la circulación del virus al ser parasitados por las garrapatas. La FHCC se transmite a humanos por la picadura de garrapatas infectadas o por el contacto directo con sangre o vísceras de animales infectados. Los granjeros, matarifes, ganaderos, cazadores y veterinarios tienen mayor riesgo de contagio. También se puede producir transmisión a personal sanitario que tiene contacto no protegido con la sangre u otros fluidos de enfermos.

Cuadro clínico

El período de incubación de la enfermedad dura de 3 a 13 días. La enfermedad consta de tres fases: prehemorrágica, hemorrágica y de convalecencia. La sintomatología de la fase prehemorrágica es de comienzo brusco e inespecífica, con fiebre, cefalea, mialgia, náuseas, vómitos y diarrea. Este cuadro inicial (≤ 1 semana de duración) evoluciona hacia una fase hemorrágica de 2-3 días de duración con manifestaciones que van desde petequias hasta grandes hematomas; puede existir epistaxis, hematemesis, melenas, metrorragia, hematuria o hemoptisis. La alteración analítica más precoz es la trombocitopenia, que se suele acompañar de

leucopenia, elevación de las enzimas hepáticas y musculares, y alteraciones de la coagulación.

Diagnóstico

El diagnóstico se realiza por detección del genoma vírico mediante RT-PCR durante la fase inicial y parte de la fase hemorrágica, mientras que los anticuerpos IgG e IgM contra el virus son detectables a partir de la primera semana tras el inicio de los síntomas. La letalidad de la FHCC se sitúa en torno al 3%-30%.

Tratamiento y profilaxis

El tratamiento es básicamente de soporte. La ribavirina es el fármaco recomendado para los casos graves, aunque no hay evidencias científicas definitivas respecto a su eficacia. No se dispone de ninguna vacuna aprobada. Las medidas estrictas de protección del personal sanitario y el aislamiento de los pacientes infectados facilitan el control de la enfermedad. La manipulación del virus requiere un laboratorio de bioseguridad de nivel P4.

Fiebre de Marburg y enfermedad por el virus del Ébola

Concepto, etiología y epidemiología

Los *Filovirus* son virus con envoltura cuyo genoma está compuesto por una molécula de RNA monocatenario. La familia *Filoviridae* está formada por los géneros *Ebolavirus*, *Marburgvirus*, *Cuevavirus*, *Striavirus y Thamnovirus*. Se han descrito cinco especies de virus del Ébola, que toman el nombre del área geográfica donde se identificaron: Zaire, Sudán, Reston, Taï Forest y Bundibugyo. El género *Marburgvirus* está constituido por una sola especie. Son zoonosis graves, asociadas a una tasa de letalidad en general superior al 50%.

En 1967 se detectó en Marburg (Alemania) un brote de fiebre hemorrágica en personal de laboratorio que trabajaba con monos importados de Uganda. Desde entonces, el virus de Marburg ha causado brotes esporádicos de fiebre hemorrágica en algunos países africanos, casos aislados en viajeros provenientes de África y accidentes en personal de laboratorio. En 1976 tuvieron lugar simultáneamente dos brotes de fiebre hemorrágica en Sudán y en la República Democrática del Congo (antiguo Zaire). La caracterización del virus responsable reveló que se trataba de un nuevo virus, que fue denominado virus del Ébola. A pesar de la coincidencia en el tiempo de ambos brotes, las especies causantes eran diferentes y posteriormente se denominaron Ébola-Zaire y Ébola-Sudán. En 1989, una tercera especie de virus, denominada Ébola-Reston, fue aislada en EE. UU. a partir de macacos importados de Filipinas, sin que se haya descrito que pueda producir enfermedad en humanos. El virus Ébola-Taï Forest se aisló en 1994 en una veterinaria con un síndrome febril con exantema que contrajo la infección mientras practicaba necropsias a chimpancés con enfermedad hemorrágica. La última especie identificada de virus (Ébola-Bundibugyo) fue aislada en pacientes con fiebre hemorrágica en Uganda en 2007. Las epidemias por el virus del Ébola en el ser humano han tenido lugar desde entonces siempre en diversos países africanos. En 2014 se produjo la epidemia más extensa registrada hasta la fecha de esta

enfermedad, que afectó a África del Oeste (Liberia, Sierra Leona y Guinea Conakry), con más de 27.000 casos y más de 11.000 fallecidos), y que produjo casos importados en Nigeria, Mali y Senegal, pero también en EE. UU., el Reino Unido y España, incluyendo casos secundarios y por transmisión a personal sanitario. Actualmente (2019) hay una epidemia activa en la República Democrática del Congo que ya ha producido más de 1.000 muertes.

El ser humano suele contraer la enfermedad por el virus del Ébola (EVE) tras un contacto (caza y consumo) con la sangre de animales infectados, generalmente primates no humanos y algunas especies de antílopes. También se han documentado antecedentes de exposición a murciélagos o estancias en lugares donde la densidad de estos animales es elevada (grutas). Se cree que estos animales son el principal reservorio del virus del Ébola. La transmisión de persona a persona se produce por contacto estrecho no protegido con fluidos biológicos de un paciente infectado y sintomático, por transmisión sexual y vertical de madre a hijo. El personal sanitario que atiende a pacientes con EVE se considera de alto riesgo de contagio. No se ha demostrado la transmisión aérea del virus del Ébola. El virus puede detectarse en una variedad de líquidos biológicos, como la sangre, las heces, la saliva, el semen, la leche materna y las lágrimas. La transmisión hospitalaria puede ser muy relevante, como ha sucedido en algunas epidemias en las que la reutilización de jeringuillas (antiguamente) y la falta de medidas de protección adecuadas han convertido los centros sanitarios en lugares de alto riesgo de transmisión de la enfermedad. El riesgo de transmisión es también elevado en determinados rituales funerarios que incluyen contacto estrecho con el cadáver.

Cuadro clínico

El cuadro clínico de las infecciones por los virus del Ébola y de Marburg es similar. Tras un período de incubación habitual de 1 semana (intervalo: 2-21 días en el 95% de los casos) aparece bruscamente fiebre, cefalea, malestar general, odinofagia y otros síntomas inespecíficos, por lo que el cuadro inicial no es distinguible del de otras enfermedades febriles. Aproximadamente en la mitad de los pacientes puede observarse inyección conjuntival y una erupción morbiliforme o maculopapular, que puede

aparecer durante la primera semana de la enfermedad. La afección gastrointestinal se presenta desde los primeros días de la enfermedad, con náuseas, vómitos, dolor abdominal y diarrea, que puede ser muy importante. En los casos graves, las alteraciones vasculares tienen lugar dentro de la primera semana tras el inicio de los síntomas e incluyen enrojecimiento facial, edema, proteinuria, hemorragias, hipotensión y *shock.* Las hemorragias son frecuentemente gastrointestinales, si bien puede existir sangrado vaginal, petequias, púrpura, epistaxis y gingivorragias. La hemoptisis y la hematuria son raras. Es destacable que durante la gran epidemia de 2014 las manifestaciones hemorrágicas fueron raras. Las alteraciones neurológicas (desorientación, convulsiones, coma) son más propias de estados avanzados de la enfermedad. Las alteraciones analíticas incluyen leucopenia moderada, linfopenia y leucocitosis con desviación a la izquierda en las fases tardías. Se observa también hemoconcentración, trombocitopenia, alteraciones hidroelectrolíticas, coagulopatía y elevación de las enzimas hepáticas, amilasa y creatinina. La carga vírica alcanza valores muy elevados en los casos fatales ($\geq 10^9$ copias/mL). La enfermedad progresa rápidamente. La letalidad es variable, habitualmente superior al 40%-50% si no se puede realizar un tratamiento de soporte adecuado precoz. La mayoría de las muertes tienen lugar entre la primera y la segunda semanas tras el inicio de los síntomas.

Diagnóstico

La sospecha diagnóstica suele tener lugar en el contexto de una epidemia en una zona localizada o ante un caso aislado con un cuadro hemorrágico grave y antecedentes de viaje a una zona endémica. El diagnóstico de laboratorio de infecciones por *Filovirus* en nuestro medio debe hacerse en laboratorios especializados, dado que la manipulación de estos virus requiere las máximas medidas de bioseguridad (laboratorio de nivel P4 o de nivel P3 con precauciones especiales para muestras clínicas). Las pruebas diagnósticas más utilizadas para el diagnóstico de infecciones agudas son la detección del RNA vírico por RT-PCR (más frecuente) y la detección de antígeno vírico por ELISA. Se ha observado que en algunos casos fatales no llega a establecerse una respuesta humoral adecuada antes de la muerte, por lo que la detección de IgG e IgM contra el virus no es un método

diagnóstico de elección. Las muestras clínicas de elección para el diagnóstico son la sangre o el suero. Hay que señalar que en los primeros días de la enfermedad es posible que el virus no sea detectable en la sangre, por lo que se debe descartar el diagnóstico en una muestra posterior obtenida 72 h después del inicio de los síntomas. Igualmente es importante destacar que, conforme la EVE progresa, el virus puede aclararse del torrente sanguíneo, pero encontrarse en otros fluidos (como la orina), manteniendo su capacidad infectiva. Esto hace que puedan considerarse otras muestras para el diagnóstico, especialmente si existen una alta sospecha y un cierto tiempo de evolución de la enfermedad. Otras técnicas diagnósticas que pueden utilizarse son el aislamiento vírico en cultivo celular, el examen con el microscopio electrónico y los métodos inmunohistoquímicos.

Pronóstico

Las infecciones causadas por los virus del Ébola-Zaire y de Marburg se asocian a una mayor letalidad, que puede alcanzar el 80%-90%, mientras que la letalidad por el virus del Ébola-Sudán suele situarse en torno al 50%. En los supervivientes, el período de convalecencia suele ser largo y las secuelas son frecuentes. Se han descrito artralgias, mialgias, sordera y orquitis, entre otras. También se han descrito recaídas tardías meses después de la curación inicial en forma de meningoencefalitis y uveítis con replicación vírica activa (síndrome post-Ébola).

Tratamiento y profilaxis

El tratamiento básico de la EVE es sintomático, prestando especial atención a la deshidratación (que puede ser muy grave) y a las alteraciones hidroelectrolíticas. Es muy importante la nutrición de estos pacientes y, en muchas ocasiones, el tratamiento empírico de posibles infecciones asociadas o secundarias, especialmente malaria e infecciones bacterianas. El mejor pronóstico de los pacientes infectados tratados en países con sistemas sanitarios desarrollados (mortalidad del 18%) indica que las medidas de soporte, si se emplean precoz e intensamente, son muy eficaces.

En la actualidad no se dispone de tratamientos específicos suficientemente probados para la EVE. En pacientes afectados en el curso de la epidemia de África occidental de 2014 se ensayaron diferentes tratamientos antivirales, como favipiravir y suero de convaleciente, sin que se pudiera probar definitivamente su eficacia. Durante la epidemia de la República Democrática del Congo que se inició en 2018 se está realizando un ensayo clínico comparando anticuerpos monoclonales (Z-Mapp, Mab114, REGN-EB3) y un antiviral (remdesivir).

La vacuna recombinante rVSV-ZEBOV ha mostrado una alta eficacia en un ensayo clínico de vacunación de contactos primarios y secundarios de pacientes con EVE y se ha empleado masivamente durante la epidemia de la República Democrática del Congo de 2018 y 2019 con buenos resultados. La prevención clásica de la EVE se basa en la detección precoz de los casos, el seguimiento activo de los contactos, el aislamiento de los enfermos y el establecimiento de medidas también estrictas (nivel 4) para la protección del personal sanitario, así como la realización de entierros sanitariamente adecuados. Estas estrategias, que en ocasiones pueden ser difíciles de aplicar sobre el terreno, suelen ser suficientes para limitar la extensión y controlar las epidemias. A ellas cabe añadir el empleo de la vacuna comentada, como medida de protección de los contactos (estrategia de vacunación en anillo) y del personal sanitario implicado.

La existencia de casos importados y las evacuaciones de personal sanitario infectado o expuesto durante la epidemia de EVE en África occidental (2014) puso de manifiesto la importancia de disponer de unidades de aislamiento de alto nivel (UAAN) dotadas de personal sanitario entrenado en la utilización de los denominados equipos de protección individual (EPI) y formado continuamente en la atención a casos sospechosos de EVE en centros sanitarios de referencia. Asimismo, la capacidad de respuesta de la comunidad internacional, de los organismos sanitarios internacionales y de los sistemas sanitarios de los países de zonas donde existe esta enfermedad debe mejorar notablemente, para lo que es necesario dotarlos de los recursos humanos y técnicos necesarios para contener, si es posible, cualquier nuevo brote en su origen.

Otras fiebres hemorrágicas o con exantema

La distribución de estas infecciones es limitada y particular. En África es un problema actual de salud pública la fiebre del valle del Rift (RVF). En EE. UU. es más prevalente la infección por *Hantavirus* (síndrome pulmonar). En China se ha descrito una enfermedad por *Bunyavirus*, denominada *síndrome grave con fiebre y trombocitopenia* (SFTS), con una letalidad del 10%, sin que hasta el momento se haya podido descubrir el vector. En Europa se registran casos de fiebre hemorrágica con síndrome renal por *Hantavirus* y casos de FHCC. Siempre es posible que estas enfermedades se detecten en viajeros a zonas endémicas tras su regreso, por lo que es necesario conocer su existencia y realizar una anamnesis adecuada. A continuación se describen brevemente las características principales de algunas de ellas.

Fiebre del valle del Rift

La RVF es una zoonosis vírica, producida por un *Phlebovirus* denominado virus de la fiebre del valle del Rift (RVFV), lugar situado en Kenia donde se identificó el virus, que afecta al ganado (vacas, ovejas y cabras), cuyo vector son mosquitos *Aedes* y *Culex*. La enfermedad es endémica en África y en la península Arábiga. El ser humano se infecta la mayoría de las veces por contacto con fluidos contaminados durante la manipulación de animales, consumo de productos animales sin cocinar o picaduras de mosquitos infectados. No se ha documentado la transmisión de persona a persona.

Tras un período de incubación de entre 2 y 6 días, la enfermedad es leve en la mayoría de las ocasiones (cuadro seudogripal) o incluso asintomática. La enfermedad grave (< 1% de los casos) puede manifestarse como retinitis, meningoencefalitis o enfermedad hemorrágica. La forma ocular cursa con visión borrosa y pérdida de agudeza visual, alteraciones que pueden persistir como secuela. La forma neurológica puede conducir al coma y a déficits neurológicos permanentes. La forma hemorrágica es

grave, con afectación hepática y trastornos de la coagulación. La tasa de letalidad habitual en epidemias de RVF es inferior al 1%.

El diagnóstico de laboratorio de la infección por RVFV se basa en la prueba de RT-PCR en el período virémico y la detección de anticuerpos IgM e IgG por ELISA. No existe tratamiento específico, por lo que el tratamiento es sintomático. A excepción de una vacuna inactivada producida para personal de laboratorio y militar, no existen vacunas comercializadas. La vacunación de animales susceptibles es el principal método de control de la enfermedad. Las medidas de protección personal son importantes, en especial en personas que trabajan con el virus, ya que se han descrito casos de personal de laboratorio infectado por aerosoles contaminados.

Fiebre por flebótomos

Los principales virus causantes de este grupo de enfermedades son los virus de Nápoles, de Sicilia y de Toscana. Son *Phlebovirus* endémicos en el área mediterránea. Su reservorio es desconocido. Se transmiten por picaduras de flebótomos infectados. Muchos casos son asintomáticos. Los virus de Nápoles y de Sicilia pueden causar un síndrome febril con cefalea, malestar general, dolor retroorbitario y mialgia, que suele resolverse espontáneamente en 7 días. El virus de Toscana es neurotrópico y puede causar casos de meningitis aséptica y meningoencefalitis en países del sur de Europa (España, Francia, Italia y Portugal). En España se han descrito casos de meningitis aséptica por el virus de Toscana en Madrid, la costa de Levante y Andalucía. La detección del virus (RT-PCR, cultivo) para establecer el diagnóstico sólo es posible en los primeros días tras el inicio del cuadro, por lo que este se lleva a cabo por serología en la mayor parte de los casos. La detección de IgM e IgG mediante ELISA en el suero y el líquido cefalorraquídeo (LCR) es la prueba de elección, aunque existen reacciones cruzadas entre los virus de Toscana, de Sicilia y de Nápoles. Algunas técnicas más específicas, como la seroneutralización, pueden diferenciar contra cuál de los virus se producen los anticuerpos.

El tratamiento es sintomático. No existe vacuna disponible contra ninguno de estos virus. La prevención se basa en el control de los

mosquitos y en las medidas de protección personal contra sus picaduras en zonas endémicas.

Infecciones por *Hantavirus*

Dentro del género *Hantavirus*, familia *Bunyavirus*, se han descrito más de 20 especies que pueden causar enfermedad en los seres humanos. Los *Hantavirus* están ampliamente distribuidos en todo el mundo. La presencia geográfica de los virus está ligada a la distribución de su reservorio (roedores y pequeños animales insectívoros). Esta asociación ha hecho que se clasifiquen en *Hantavirus* del Nuevo Mundo y *Hantavirus* del Viejo Mundo. La mayoría toman el nombre de la región geográfica en la que fueron descubiertos. Por su importancia, cabe destacar los virus de Hantaan, de Seúl, de Puumala y de Dobrava (entre los del Viejo Mundo), y los virus Sin Nombre, de los Andes y de Laguna Negra (entre los del Nuevo Mundo). Los *Hantavirus* del Viejo Mundo causan la denominada fiebre hemorrágica con síndrome renal (FHSR) y están presentes en Europa, Rusia, China y Corea del Sur. En Europa, la mayoría de las infecciones son causadas por el virus Puumala y la mayor parte de los casos se dan en Finlandia. Otras regiones de la UE afectadas por la enfermedad incluyen el norte de Suecia, Bélgica, Francia, Alemania y Noruega. En España se han descrito casos importados de FHSR, aunque hay estudios de seroprevalencia que sugieren la presencia de algunas especies de *Hantavirus* en varias regiones del país. En Rusia existen varias regiones endémicas para el virus de Puumala. Los virus de Hantaan y de Seúl son los predominantes en Asia. China es el país donde se concentra el mayor número de infecciones por estos virus.

Los *Hantavirus* del Nuevo Mundo son la causa del denominado síndrome pulmonar por *Hantavirus* (SPH). En EE. UU., la mayoría de las infecciones son producidas por el virus Sin Nombre. En América del Sur se han descrito brotes en Argentina (virus de los Andes), Brasil (virus de Araracuara y virus similares al virus de los Andes), Panamá (virus de Choclo), Paraguay (virus de Laguna Negra) o Chile (virus de los Andes).

El reservorio de los *Hantavirus* son determinadas especies de roedores, musarañas y topos). La transmisión al ser humano se produce generalmente por contacto directo con el animal infectado o con sus excreciones, habitualmente por inhalación de aerosoles contaminados. Con frecuencia,

las infecciones se originan en graneros y cabañas que han permanecido cerrados largo tiempo y se abren de nuevo. Se ha documentado también la transmisión de persona a persona del virus de los Andes y la transmisión vertical del virus de Hantaan.

El período de incubación dura 3 semanas. El espectro clínico y la gravedad de las infecciones por *Hantavirus* son amplios, incluyendo infecciones graves, con una letalidad superior al 30%. Los dos grandes síndromes clínicos producidos por *Hantavirus* (FHSR y SPH) se asocian a trombocitopenia y alteraciones de la permeabilidad vascular. Ambos síndromes pueden incluir afección pulmonar y renal.

La fiebre hemorrágica con síndrome renal incluye desde infecciones subclínicas hasta infecciones graves y fatales. La forma menos grave es la denominada nefropatía epidémica (virus de Puumala). El inicio de la enfermedad es brusco, con fiebre y cefalea, seguido de vómitos, diarrea y dolor abdominal, somnolencia y mareos. Un 50% de los pacientes presentan alteraciones en el ECG. Las alteraciones de la visión son frecuentes, y hasta un 30% de los pacientes presentan miopía repentina, signo considerado patognomónico de esta enfermedad. En los casos graves puede existir hipotensión y *shock.* A los 3-4 días tras el inicio de los síntomas aparecen mialgias y artralgias y la afección renal, con oliguria, anuria, elevación de la creatinina y proteinuria. La hematuria microscópica es frecuente, pero las manifestaciones hemorrágicas son raras. La recuperación puede tardar semanas, y las complicaciones a largo plazo son poco frecuentes.

El síndrome pulmonar por *Hantavirus* o síndrome cardiopulmonar por *Hantavirus* es un síndrome agudo y grave en el que el fallo respiratorio y el cardíaco se presentan de manera rápida. La fase inicial del cuadro es similar a la de la FHSR. Varios días después se inicia un síndrome de distrés respiratorio agudo e hipotensión. La enfermedad progresa a insuficiencia respiratoria con infiltrados pulmonares bilaterales, edema pulmonar no cardiogénico y *shock.* El cuadro puede incluir insuficiencia renal. Se han descrito infecciones de carácter más leve, sin fallo cardiorrespiratorio. Las alteraciones analíticas incluyen trombopenia, acidosis metabólica, leucocitosis y elevación de las enzimas hepáticas.

El diagnóstico se basa en la detección de anticuerpos de IgM en el suero (inmunofluorescencia, ELISA). El genoma vírico puede detectarse por RT-PCR en la sangre ya en el primer día de la enfermedad, aunque el RNA del

virus está presente poco tiempo, por lo que el diagnóstico se basa habitualmente en las pruebas de detección de anticuerpos.

La letalidad de las infecciones por *Hantavirus* es variable (1%-10%). El SPH presenta peor pronóstico, con una letalidad que puede oscilar entre el 15% y el 50%. No existe tratamiento específico. Estudios realizados en China sugieren que la administración temprana de ribavirina reduce la letalidad y la gravedad de los casos de FHSR, pero no así de SPH. En China y Corea del Sur se han utilizado vacunas inactivadas, con eficacia y perfil de seguridad aparentemente adecuados. La prevención de la exposición a *Hantavirus* en zonas endémicas se basa en medidas para evitar el contacto con roedores o con material potencialmente contaminado, prevenir el acceso de los animales a las viviendas y utilizar equipos de protección por parte del personal cuyo trabajo suponga una exposición a roedores.

Encefalitis por arbovirus

La afección del sistema nervioso central (SNC), en forma de encefalitis, es una de las manifestaciones más graves del espectro de infecciones causadas por varios arbovirus. Si bien el curso clínico y la gravedad de los distintos tipos de encefalitis pueden ser muy diferentes, el patrón general es similar. Es importante recordar que, por cada paciente que desarrolle encefalitis, existen otros muchos infectados por el mismo virus que sólo presentan una enfermedad febril inespecífica o una infección asintomática. Los vectores suelen ser mosquitos o garrapatas, y los hospedadores, pájaros, roedores, caballos, cerdos o seres humanos. En la actualidad, los arbovirus son la causa más frecuente de encefalitis en el mundo. Al ser transmitidos por artrópodos, la distribución geográfica de la enfermedad depende de la de sus vectores. En España, estas infecciones son muy poco frecuentes. Entre las entidades más importantes se incluyen la fiebre del Nilo occidental (WNV), la encefalitis japonesa (EJ), la encefalitis transmitida por garrapatas, la encefalitis de San Luis y las encefalitis equinas del este y del oeste.

Las meningoencefalitis por arbovirus suelen tener un período de incubación de 3-15 días, y se presentan con fiebre, cefalalgia, somnolencia, estupor, temblores, vómitos y rigidez de la nuca. En ocasiones cursan con fenómenos extrapiramidales (corea, mioclonías), parálisis de los pares

craneales, convulsiones, disartria y parálisis oculomotoras. Poco después desciende el nivel de consciencia de forma variable y se puede llegar al coma. Las alteraciones neurológicas son fluctuantes. El examen del LCR muestra pleocitosis linfocitaria (< 500-1.000 células/µL), con proteinorraquia normal o algo elevada y glucorraquia normal. El EEG muestra enlentecimiento difuso y actividad δ amorfa. La TC y la RM cerebral no aportan datos específicos. La recuperación es rápida (5-10 días). Las secuelas y la letalidad varían según el virus y la edad del paciente. Las más frecuentes en pacientes adultos son inespecíficas (debilidad, fatiga, insomnio, depresión, temblores) y suelen desaparecer al cabo de 1-3 años.

El diagnóstico se confirma con el aislamiento del virus en la sangre, los tejidos o el LCR, la identificación de material genético (RT-PCR) específico, o la elevación al cuádruple del título de anticuerpos específicos en el suero o el LCR. En general, la mayoría de los casos se diagnostican por pruebas serológicas, ya que la cantidad de virus y la duración del mismo en el LCR son bajas. El diagnóstico diferencial debe establecerse con las meningoencefalitis producidas por enterovirus, el virus del herpes y el virus de la parotiditis, y con la coriomeningitis linfocitaria, entre otras. No existe tratamiento específico. No existen vacunas eficaces para la mayoría de las entidades descritas. Las únicas vacunas humanas disponibles son la de la encefalitis japonesa y la de la encefalitis transmitida por garrapatas, indicadas para viajeros a zonas endémicas y sólo en determinadas situaciones. El control se basa en las medidas habituales frente a los mosquitos y los medios que eviten en lo posible picaduras, similares a las descritas en otras arbovirosis.

Enfermedad por el virus del Nilo occidental *(West Nile virus)*

El virus se describió originalmente en África (Uganda, distrito West Nile) en 1937. Es un *Flavivirus* ampliamente distribuido en muchas partes del mundo. En la UE se han descrito brotes en Italia, Hungría, Rumanía y Grecia. En España se han registrado casos aislados autóctonos (Andalucía, 2010). El virus del Nilo occidental (WNV) se mantiene en la naturaleza en un ciclo que incluye a aves (reservorio) y mosquitos del género *Culex* (vector). El ser humano, al igual que los caballos, es un hospedador

accidental del WNV y no suele desarrollar viremia suficiente como para que los mosquitos se infecten de nuevo al picarle. Se han descrito casos de transmisión de la enfermedad por vía transplacentaria, lactancia, accidentes de laboratorio y transfusión o trasplante de órganos. El período de incubación es de 2-14 días. La mayoría (80%) de las infecciones por el WNV son asintomáticas. El 20% se presentan como un síndrome febril de inicio agudo, con cefalea, malestar, fatiga y mialgia. Menos de la mitad de los pacientes presentan vómitos, diarrea o erupción, y menos del 1% de los casos desarrollan una enfermedad neuroinvasiva, que puede ser grave y en ocasiones fatal. La enfermedad neurológica suele presentarse en pacientes mayores de 50 años y/o con patología de base. En la enfermedad neurológica por el WNV se han descrito tres cuadros distintos: meningitis, encefalitis y parálisis flácida. La distinción entre uno u otro es a menudo arbitraria, ya que los patrones mixtos son frecuentes. Aproximadamente el 40% de los pacientes presentan meningitis; el 60%, encefalitis, y un pequeño subgrupo, parálisis flácida (seudopoliomielitis). Otras manifestaciones clínicas incluyen rabdomiólisis, coriorretinitis, miositis, hepatitis, pancreatitis, miocarditis y uveítis. La meningitis por el WNV es una meningitis aguda de líquido claro, con signos meníngeos clásicos, temblor o mioclonías, junto con fiebre > 38 °C o hipotermia < 35 °C, pleocitosis del LCR (500 leucocitos/µL) y leucocitosis en la sangre periférica. Las pruebas de imagen (RM) suelen ser sugestivas de inflamación meníngea. En la encefalitis por el WNV aparecen signos clásicos (alteración del estado de consciencia, letargia, cambios de personalidad de duración > 24 h), debilidad, mareo o vértigo y evidencias de inflamación del SNC (fiebre o hipotermia, pleocitosis en el LCR, leucocitosis en la sangre periférica). Las pruebas de neuroimagen suelen ser compatibles con inflamación aguda o desmielinización aguda. Finalmente, la parálisis flácida aguda por el WNV o seudopoliomielitis se debe a la afectación de las neuronas de la médula espinal. Se puede presentar como monoplejía aguda y con progresión rápida a tetraplejía asimétrica o cuadriplejía. Hay hipo- o arreflexia, y la mayoría de los pacientes presentan también afección de los pares craneales con parálisis facial, diplopía, debilidad de los músculos extraoculares, disartria o parálisis de las cuerdas vocales. Puede haber disfunción nerviosa autonómica (vejiga e intestino) e incluso parálisis respiratoria. Los estudios electrofisiológicos indican la

lesión del asta anterior medular. Las pruebas de neuroimagen pueden evidenciar un aumento de la señal en la sustancia gris anterior.

Para establecer el diagnóstico de enfermedad por el WNV debe recordarse que la viremia precede a la clínica neurológica, por lo que la detección del WNV por RT-PCR o cultivo en el suero tiene un rendimiento muy pobre. En el LCR, la RT-PCR puede ser positiva sólo en la mitad de los casos con enfermedad neuroinvasiva, pero supone el diagnóstico de confirmación. Puede detectarse el virus también en la orina de pacientes infectados. La detección de anticuerpos IgM e IgG es fundamental para el diagnóstico de infección por el WNV en la mayoría de los casos. Las reacciones cruzadas con anticuerpos contra otros virus son frecuentes. Por ello, en general, una serología positiva, especialmente en pacientes sin cuadros clínicos sugestivos, debe ser confirmada por seroneutralización (prueba serológica de confirmación de referencia). En general, cuando aparecen los síntomas neurológicos, la IgM suele ser detectable en el suero y/o el LCR. Se ha descrito persistencia de IgM durante meses, incluso 1 año desde el inicio de los síntomas. Las IgG se positivizan 1 semana después del inicio de los síntomas y persisten durante años. Con respecto al pronóstico, la letalidad puede alcanzar el 10%. El tiempo de recuperación tras la enfermedad neurológica es largo, con secuelas frecuentes cognitivas y debilidad. No existe tratamiento específico. No existe vacuna disponible en la actualidad. Las medidas de protección van dirigidas a disminuir la exposición a las picaduras del mosquito vector.

Encefalitis transmitida por garrapatas (encefalitis centroeuropea)

La *encefalitis transmitida por garrapatas* o *encefalitis centroeuropea* es una zoonosis ampliamente distribuida, endémica en un área que comprende desde Europa central y Escandinavia, a través de Siberia y Rusia oriental, hasta el norte de China y Japón. Se han descrito tres subtipos del virus. Se estima que pueden existir unos 10.000 casos anuales en Rusia y 3.000 en Europa, donde se ha descrito hasta en 27 países. El ciclo del virus tiene lugar entre garrapatas del género *Ixodes* infectadas y pequeños mamíferos que actúan como reservorio. La actividad vectorial empieza en primavera y generalmente dura hasta noviembre. La transmisión al ser humano tiene

lugar por mordeduras de garrapatas infectadas. Ocasionalmente, la infección puede adquirirse por consumo de leche o productos lácteos contaminados sin pasteurizar. El período de incubación va de 7 a 14 días, con un intervalo de variación de 4 a 28 días. Los estudios de seroprevalencia indican que probablemente la mayoría de las infecciones cursan con clínica muy leve o son asintomáticas. Se han descrito diferencias clínicas en función del subtipo de virus. Las infecciones por el subtipo del lejano Oriente suelen ser graves, con encefalopatía y una letalidad del 5%-35%. Las infecciones por el subtipo siberiano presentan menor letalidad (1%-3%), con tendencia a desarrollar una enfermedad crónica o de larga duración, acompañada de síntomas neurológicos o neuropsiquiátricos. Las infecciones por los virus del subtipo europeo cursan de modo bifásico. La primera fase (virémica) cursa como un síndrome febril inespecífico de pocos días de duración con cefalea, mialgia, malestar general y astenia, acompañado de trombocitopenia y leucopenia. A esta fase le sigue un intervalo asintomático de 7 días, tras el cual el 20%-30% de los pacientes desarrollan síntomas neurológicos (meningitis, encefalitis o meningoencefalomielitis). Pueden existir secuelas neurológicas hasta en un 30% de los casos.

Para establecer el diagnóstico, cabe recordar que, cuando comienzan los síntomas neurológicos, el virus ya no suele ser detectable por RT-PCR o cultivo, por lo que el diagnóstico se basa en la detección de anticuerpos. Los anticuerpos IgM en el suero suelen ser positivos en la primera semana de la enfermedad neurológica. Los anticuerpos son también detectables en muestras de LCR, aunque tardan más en positivizarse. Los anticuerpos de IgG alcanzan valores máximos a las 6 semanas, persisten de por vida y confieren protección. No existe tratamiento específico. El método preventivo más eficaz es la vacunación, indicada dependiendo del tipo de viaje o estancia en zonas endémicas que se vaya a realizar (consulte las fuentes indicadas en el cuadro 305-1).

Encefalitis japonesa

El virus de la encefalitis japonesa (JEV) es un *Flavivirus* que supone la causa más importante de encefalitis vírica en Asia y algunas zonas del Pacífico occidental. Se transmite por picaduras de mosquitos infectados y

circula en un ciclo de mosquitos del género *Culex* y vertebrados (cerdos y aves acuáticas) que constituyen su reservorio. El ser humano es un hospedador terminal. La enfermedad afecta fundamentalmente a niños menores de 15 años.

La gran mayoría de las infecciones son asintomáticas. El período de incubación va de 5 a 15 días. El espectro clínico de la enfermedad incluye desde un síndrome febril autolimitado hasta una meningoencefalitis grave, caracterizada por disminución del nivel de consciencia, convulsiones, temblor y parálisis flácida aguda. En algunos pacientes, en especial jóvenes y adultos, las alteraciones del comportamiento pueden ser la única presentación clínica, por lo que puede ser confundida con un trastorno psiquiátrico. En el LCR se observa pleocitosis linfocitaria. El diagnóstico se realiza mediante la detección de IgM en el LCR o el suero en la primera semana de la enfermedad. Dado que la viremia no alcanza valores elevados, las pruebas de RT-PCR o cultivo en el suero no son eficientes. En cambio, puede detectarse el genoma vírico por RT-PCR en el LCR de algunos pacientes. La letalidad de la EJ es del 20%. El 50% de los casos pueden presentar secuelas neurológicas o psiquiátricas. No existe tratamiento específico. Se dispone de una vacuna inactivada, preparada a partir de un cultivo celular, cuya efectividad, tolerancia y seguridad son adecuadas (v. cuadro 305-1).

Otras encefalitis víricas

Los *Alphavirus* causan enfermedad en el ser humano y se transmiten por artrópodos. En el ser humano producen una enfermedad febril acompañada de encefalitis o artritis como síntomas más importantes. En general, los *Alphavirus* del Nuevo Mundo se asocian más a encefalitis y los del Viejo Mundo a artritis. Dentro de los *Alphavirus* que causan enfermedad humana se incluyen el virus de la encefalitis equina del este (América del Norte y del Sur, Caribe), el virus de la encefalitis equina del oeste (América del Norte y del Sur), el virus de la encefalitis equina venezolana (América del Norte y del Sur), el virus de los Everglades (Florida) y el virus del bosque Semliki (África). Dentro de los *Alphavirus* cuya infección produce artritis se incluyen el virus de Sindbis (Australia, África, norte de Europa, Oriente Medio), el virus del río Ross (Australia, sur del Pacífico, norte del Atlántico), el virus de o'nyong-nyong (África Oriental) y el virus de Mayaro (América del Sur), además del virus del chikungunya.

La familia *Arenaviridae* está compuesta por un único género *(Arenavirus)* e incluye más de 20 especies. La mayoría de los *Arenavirus* han sido aislados de roedores, los cuales constituyen su reservorio natural. Según sus características antigénicas, los *Arenavirus* se han clasificado en dos grupos: el complejo Tacaribe (*Arenavirus* del Nuevo Mundo) y el complejo Lassa-coriomeningitis linfocitaria (*Arenavirus* del Viejo Mundo). La transmisión al ser humano se produce generalmente a través de inhalación o contacto con material contaminado con excreciones de roedores infectados, aunque también ha sido descrita la transmisión persona-persona.

Fiebre de Lassa

Es una enfermedad endémica en África occidental (especialmente Nigeria, Sierra Leona y Liberia). Se han descrito casos importados en Europa (incluyendo un caso secundario en Alemania) y en EE. UU. El reservorio animal es una rata común en África *(Mastomys natalensis).* El ser humano puede infectarse al manipular estos animales como fuente de alimento y al

ingerir alimentos o inhalar aerosoles contaminados por las heces y la orina de los roedores. Aunque se considera posible la transmisión por aerosol, la mayoría de los contagios entre personas se producen por contacto estrecho y directo con sangre o fluidos biológicos contaminados (orina, heces, vómitos). Se han descrito brotes hospitalarios e infecciones accidentales en el laboratorio.

En la mayoría de casos se produce un proceso febril benigno e incluso asintomático. En el 20% de los casos, la enfermedad es grave y puede producir un cuadro de fiebre hemorrágica. El período de incubación va de 10 a 14 días (intervalo: 3-21 días). El inicio es inespecífico, con fiebre, malestar general, cefalea, mialgias, artralgias y odinofagia. Los síntomas persisten durante 3-6 días, y en los casos graves la enfermedad progresa con deterioro importante del estado general, disfagia, dolor abdominal, náuseas, vómitos y diarrea. Pueden aparecer síntomas óticos (acúfenos, sordera, vértigo), hipotensión, faringitis, poliadenopatías, exantema e inyección conjuntival. En los casos más graves, la enfermedad evoluciona hacia diátesis hemorrágica, edema pulmonar, insuficiencia renal, *shock* y coma. La letalidad es inferior al 5%, pero puede llegar al 10%-50% en pacientes que requieren hospitalización. En los análisis se observa leucopenia, proteinuria y elevación de varias enzimas: AST, ALT, CPK y LDH. Las secuelas (pérdida de audición) pueden presentarse hasta en el 30% de los casos y son de larga duración. La sospecha clínica puede ser suficiente para establecer el diagnóstico en zonas endémicas o durante brotes epidémicos. El diagnóstico se lleva a cabo por la detección de anticuerpos IgM e IgG o detección del genoma vírico (RT-PCR).

La administración de ribavirina de forma precoz reduce la mortalidad de la fiebre de Lassa. También se recomienda como profilaxis postexposición. No existe vacuna. El paciente debe ser sometido a medidas de aislamiento de alto nivel y los contactos conocidos sometidos a observación durante el mismo período.

Coriomeningitis linfocitaria

Es una infección generalmente benigna, producida por un *Arenavirus*. Clínicamente, puede dar lugar a cuadros de síndrome seudogripal, meningitis-meningoencefalitis e infección fetal cuando la madre se infecta

durante el embarazo. Su existencia sólo está demostrada en Europa y EE. UU. El reservorio del virus de la coriomeningitis linfocitaria (CML) es el ratón común o *Mus musculus.* La enfermedad predomina en los meses fríos del año. Aunque se observa en cualquier edad, la infección es más frecuente en los jóvenes, así como en el personal de laboratorio que trabaja con ratones. Su modo de transmisión no se conoce bien, pero no se transmite de persona a persona. Los síntomas suelen presentarse de 7 a 14 días tras el contacto con el roedor infectado. El cuadro seudogripal suele iniciarse con fiebre elevada, cefalea, mialgias, anorexia y náuseas. Otras manifestaciones menos frecuentes son odinofagia, vómitos, dolor torácico y artralgias. Puede existir faringitis, adenopatías cervicales o axilares y exantema, e incluso parotiditis u orquitis. En ocasiones se observa taquicardia con alteraciones sugestivas de miocarditis, con o sin derrame pericárdico. Tras la fase inicial (1-3 semanas) suele aparecer apirexia de 2 días y posteriormente un nuevo acceso febril. La meningitis linfocitaria es mucho menos frecuente. Aunque puede presentarse desde el primer momento como un síndrome meníngeo, lo más habitual (15%-25% de casos) es que la enfermedad comience con el cuadro seudogripal descrito y que el síndrome meníngeo se establezca después. La evolución es favorable, y la letalidad, muy baja. En raras ocasiones se producen manifestaciones encefalomielíticas, pero estas pueden dejar secuelas hasta en un 30% de los pacientes. La infección en embarazadas puede causar aborto espontáneo o malformación al nacer, como hidrocefalia, coriorretinitis, ceguera o retraso psicomotor.

El diagnóstico de la infección aguda por el virus de la CML se realiza mediante detección del genoma vírico por RT-PCR en la sangre o el LCR, aislamiento del virus en cultivo celular o detección de anticuerpos específicos de clase IgM. La mayoría de infecciones no requieren tratamiento. La ribavirina es activa contra el virus de la CML *in vitro,* y se ha utilizado con éxito en algunas infecciones graves en receptores de órganos infectados.

Otros *Arenavirus* causantes de enfermedad en el ser humano: fiebres hemorrágicas

sudamericanas

Fiebre hemorrágica venezolana

Está producida por el virus de Guanarito. Es endémica en la zona central de Venezuela. Su incidencia aumenta entre los meses de noviembre y enero. Los casos descritos han afectado preferentemente a agricultores. Sus síntomas incluyen fiebre, mal estado general, cefalea, artralgia, odinofagia, vómitos, dolor abdominal, diarrea, convulsiones y una amplia variedad de manifestaciones hemorrágicas. La mayoría de los pacientes presentan leucopenia y trombocitopenia. La letalidad es del 30%. No existe tratamiento específico ni vacuna eficaz.

Fiebre hemorrágica argentina

Está producida por el virus de Junín. Se considera un problema de salud pública en algunas zonas rurales de Argentina. La infección afecta a los trabajadores de campos de trigo y maíz. Su letalidad es del 10%-20%. El reservorio es un roedor y el contagio es posible a partir de orina o heces que contaminen alimentos. El cuadro clínico es similar al de la fiebre hemorrágica boliviana. Algunos pacientes presentan evolución desfavorable, con afección vascular (*shock* y hemorragia) y neurológica (temblores y signos cerebelosos). En algunos casos se ha ensayado con relativo éxito la ribavirina. Existe una vacuna viva atenuada que en estudios iniciales se ha mostrado segura y eficaz.

Fiebre hemorrágica boliviana

Está producida por el virus de Machupo. Se presenta en el norte de Bolivia, donde entre 1960 y 1963 ocurrieron varias epidemias, que afectaron a más de 3.000 personas, con una letalidad del 20%. Su reservorio es un roedor. No existe tratamiento específico ni vacuna eficaz.

Fiebre hemorrágica brasileña por el virus de Sabia

Se trata de una entidad clínicamente similar a las anteriores, causada por un *Arenavirus* aislado en Brasil. No existe tratamiento específico ni vacuna eficaz.

Infecciones causadas por los virus de Hendra y de Nipah

El género *Henipavirus* (familia *Paramyxoviridae*) está compuesto por dos especies: el virus de Hendra y el virus de Nipah. En 1994, en la localidad de Hendra (Australia), se aisló un nuevo virus, denominado de Hendra, causante de una enfermedad respiratoria y neurológica que afectó a caballos y a un reducido número de personas en estrecho contacto con los animales infectados. En 1998, en Malasia se observó una epidemia de más de 200 casos de encefalitis en personas relacionadas con la cría o el manejo de cerdos. El virus aislado, denominado de Nipah, comparte características comunes con el virus de Hendra. Los murciélagos del género *Pteropus* (conocidos como zorros voladores) se consideran el reservorio natural de los *Henipavirus.* La transmisión de los *Henipavirus* desde los murciélagos al ser humano puede ser directa o a través de animales intermediarios (caballos en el caso del de Hendra o cerdos en el caso del de Nipah). Para el virus de Nipah se ha documentado la transmisión de persona a persona.

El período de incubación puede durar hasta 2 semanas. Los casos humanos de infección por el virus de Hendra presentan clínica neurológica o respiratoria. Las infecciones graves por el virus de Nipah causan un síndrome febril agudo con encefalitis, que puede progresar rápidamente y cuya letalidad es elevada. La clínica incluye fiebre, cefalea, vómitos y alteración del nivel de consciencia, signos neurológicos focales y meningismo. La afección respiratoria (tos, neumonía atípica, alteraciones radiológicas pulmonares) aparece en el 50% de los casos. En los análisis se observa trombocitopenia, leucopenia y citólisis. El diagnóstico de la infección por estos virus puede llevarse a cabo por la detección de anticuerpos en el suero o el LCR o por la detección directa del virus por RT-PCR. La letalidad puede llegar al 40%-70%. En los supervivientes, meses después de la infección por el virus de Nipah, puede aparecer un cuadro de encefalitis denominada recurrente o de inicio tardío. No existe tratamiento específico ni vacuna.

Rabia

Concepto, etiología y epidemiología

Los virus productores de rabia pertenecen al género *Lyssavirus*, familia *Rhabdoviridae.* Los viriones contienen RNA monocatenario. El virus de la rabia es fácilmente inactivado por radiaciones ultravioleta, calor, pH extremo, solventes orgánicos y antisépticos de uso común. Sin embargo, tiene cierta resistencia a factores ambientales y puede ser recuperado de cadáveres de animales infectados en estado de putrefacción. Existen 16 diferentes *Lyssavirus* capaces de producir rabia admitidos por el *International Committee on Taxonomy of Viruses* (ICTV) y dos más identificados recientemente (tabla 305-2). Todos ellos se han encontrado en animales con patología neurológica y varios de ellos han producido casos humanos. Aunque cualquier mamífero puede infectarse, los del orden Quiroptera (murciélagos y zorros voladores) son los reservorios exclusivos de 15 de los 18 *Lyssavirus* conocidos, y comparten con los animales del orden Carnivora el virus de la rabia. La transmisión al ser humano se produce por el contacto de la saliva del animal mordedor con el tejido muscular del paciente. El virus penetra en las células nerviosas a través de las sinapsis de las placas motoras y asciende por los axones hasta alcanzar los cuerpos neuronales de los ganglios raquídeos. La duración del período de incubación viene determinada por el tiempo que invierte el virus en ese recorrido, que realiza a una velocidad de 8 a 20 mm/día; por ello, el período de incubación es tanto más corto cuanto más cerca del cerebro esté el lugar de la mordedura. El período de incubación más habitual es de 1-2 meses, pero el intervalo descrito varía desde pocos días hasta varios años. El virus se distribuye con preferencia en determinadas localizaciones del sistema nervioso (tronco cerebral, tálamo, ganglios basales, células de Purkinje del cerebelo y médula espinal) con independencia de la localización de la mordedura o de la forma clínica. Las lesiones patognomónicas de la rabia son los corpúsculos de Negri, unas inclusiones citoplasmáticas eosinofílicas redondeadas de 1-30 nm de diámetro que aparecen en las células nerviosas.

Tabla 305-2

Lyssavirus de la rabia

Lyssavirus	¿Ofrece protección la vacuna?	Casos humanos asociados (número)	Especies animales	Distribución geográfica	Detectado en España
Aravan lyssavirus (ARAV)	Sí	No	Murciélagos	Kirguistán	No
Australian bat lyssavirus (ABLV)	Sí	Sí (3)	Murciélagos	Australia	No
Bokeloh bat lyssavirus (BBLV)	Sí	No	Murciélagos	Alemania, Francia, Polonia	No
Duvenhage lyssavirus (DUVV)	Sí	Sí (6)	Murciélagos	Sudáfrica, Kenia Zimbabue	No
European bat 1 Lyssavirus (EBLV-1)	Sí	Sí (2)	Murciélagos	Francia, Alemania, Holanda, Polonia, Dinamarca, España, Ucrania, Rusia, Hungría, Bélgica, Luxemburgo, Reino Unido	Sí
European bat 2 lyssavirus (EBLV-2)	Sí	Sí (2)	Murciélagos	Holanda, Suiza, Reino Unido, Alemania, Finlandia, Noruega, Dinamarca	No
Gannoruwa bat lyssavirus (GBLV)	Sí	No	Murciélagos	Sri Lanka	No
Ikoma lyssavirus (IKOV)	No	No	Civeta	Tanzania	No
Irkut lyssavirus (IRKV)	Sí	Sí (1)	Murciélagos	Federación Rusa, China	No
Kotolahti Bat Lyssavirus (KBLV)	Sin constancia empírica	No	Murciélagos	Finlandia	No
Khujand lyssavirus (KHUV)	Sí	No	Murciélagos	Tayikistán	No
Lagos bat lyssavirus (LBV)	No	No	Murciélagos	Nigeria, Senegal, Ghana, Guinea, Kenia, Francia (ex-	No

				Francia (ex-Togo o Egipto), República Centroafricana, Sudáfrica	
Lleida bat lyssavirus (LLEBV)	No	No	Murciélagos	España, Francia	Sí
Mokola Lyssavirus (MOKV)	No	Sí (2)	Musarañas, gatos, perros	Nigeria, Camerún, Sudáfrica, República Centroafricana, Zimbabue, Etiopía	No
Rabies lyssavirus (RABV)	Sí	Sí (60.000/año)	Murciélagos y mamíferos terrestres	Casi todo el mundo, excepto gran parte de Europa occidental, Australia, la Antártida y algunos estados insulares	No (excepto casos importados)
Shimoni bat lyssavirus (SHIBV)	No	No	Murciélagos	Kenia	No
Taiwan bat lyssavirus (TWBLV)	Sin constancia empírica	No	Murciélagos	Taiwán	No
West Caucasian bat lyssavirus (WCBV)	No	No	Murciélagos	Federación Rusa	No

Los virus de la rabia se excretan por la saliva y se transmiten por la mordedura de un animal infectado, aunque también por el contacto de la saliva infecciosa con una herida previa o la piel erosionada. Se han descrito episodios de transmisión múltiple por trasplante de diversos órganos de pacientes infectados. Se ha descrito un único caso de transmisión por aerosol a un técnico de laboratorio. No hay constancia de mordedura previa en varios casos transmitidos por murciélago en EE. UU. Los virus se mantienen en la naturaleza en ciclos epidemiológicos diversos asociados a especies animales particulares. Existen dos ciclos principales, uno en carnívoros y otro en quirópteros. El virus de la rabia infecta a carnívoros en

la mayor parte del mundo, con lo que se establecen ciclos tanto en animales salvajes característicos en cada zona geográfica (rabia salvaje), como en perros (rabia urbana). El perro es el responsable de la inmensa mayoría de los casos de rabia humana. Si bien existe una fuerte adaptación entre la cepa de virus y su reservorio, es posible la transmisión a otras especies animales que desarrollan la enfermedad y que, aun cuando constituyen vías muertas epidemiológicas, pueden producir eventualmente casos secundarios. Tal es el caso de la transmisión al ser humano o al ganado. El virus de la rabia se distribuye actualmente por casi todo el mundo, a excepción de Australia, Japón, los países escandinavos, el Reino Unido y el oeste y el sur de Europa. La rabia humana es especialmente frecuente en las regiones tropicales, sobre todo en África subsahariana, el subcontinente indio y el sudeste asiático, donde se declaran ya la mayor parte de los 59.000 casos anuales estimados. La mayoría de los casos en seres humanos se presentan en menores de 15 años.

El virus de la rabia es también responsable de la rabia de quirópteros en América, y establece un ciclo en murciélagos hematófagos de enorme impacto sanitario y económico en las zonas afectadas. En las zonas tropicales y subtropicales de América, las únicas donde existen quirópteros hematófagos, son frecuentes los casos de rabia en ganado por cepas de vampiro, ya que las mordeduras son habituales. Se han documentado también casos aislados e incluso brotes por cepas de virus de vampiros en humanos. En el resto del mundo, la rabia de los murciélagos la causan otros *Lyssavirus* diferentes del virus de la rabia (v. tabla 305-2).

El último caso de rabia clásica animal autóctono declarado en España se diagnosticó en 1965. España se mantuvo libre de rabia hasta 1975, año en que se declaró un brote en la provincia de Málaga que duró 4 años y causó más de 100 casos en perros y un caso humano mortal. Los únicos territorios españoles en los que desde entonces se vienen declarando casos importados de rabia animal con regularidad son las ciudades de Ceuta y Melilla, aunque en 2013 se declaró un caso importado en Toledo que causó una importante alerta sanitaria. Se declararon dos casos importados de rabia humana en 2004 y 2014. La rabia de los murciélagos se conoce en España desde 1987. Desde entonces se han detectado 38 animales infectados, 21 de los cuales mordieron a personas que, tras una adecuada inmunoprofilaxis, no resultaron infectadas. Todos los casos completamente caracterizados

correspondieron a murciélagos hortelanos infectados por el *Lyssavirus* europeo del murciélago de tipo 1, excepto un murciélago de cueva que resultó estar infectado por un *Lyssavirus* diferente (*Lyssavirus* de murciélago de Lleida).

Cuadro clínico

El ascenso del virus por las células nerviosas provoca parestesias que comienzan en el lugar de la mordedura y que se manifiestan como dolores neuropáticos, picor o sensación de calor. Estos síntomas prodrómicos suelen durar pocos días, tras los cuales aparecen los síntomas propios de la fase neurológica aguda. Se pueden distinguir tres presentaciones clínicas de la rabia: 1) rabia furiosa. Es la presentación más característica. Comienza con síntomas inespecíficos de agitación, temor y anorexia, casi siempre acompañados de fiebre. En las siguientes 24 h, el cuadro se agrava con períodos de fuerte agitación e irritabilidad que se alternan con otros de depresión. Según avanza el cuadro, el deterioro de la consciencia se acentúa progresivamente hasta llegar al coma. Los signos más característicos de la rabia son los espasmos fóbicos, más concretamente la hidrofobia, caracterizada por espasmos inducidos por la deglución o la mera visión del agua, y la aerofobia, consistente en espasmos inducidos al soplar en la cara del paciente. Pueden existir otros síntomas de disfunción autónoma, como hipersalivación, miosis, anisocoria, piloerección generalizada, hipersudoración o eyaculaciones espontáneas; 2) rabia paralítica. La rabia paralítica no es fácil de diagnosticar, ya que sus síntomas pueden ser parecidos a los del síndrome de Guillain-Barré. La fiebre persistente, la disfunción sensorial limitada a la región de la mordedura o el mioedema de percusión pueden ayudar a identificarla, y 3) rabia no clásica. En este concepto se agrupan los casos que cursan con presentaciones clínicas diferentes a las rabias furiosa y paralítica. Esta forma es más frecuente en infecciones por *Lyssavirus* de murciélago o en pacientes que han recibido tratamientos inmunoprofilácticos incompletos, aunque también se ha descrito en infecciones asociadas a cepas de origen canino. Suelen faltar los rasgos típicos y la presentación es diversa: signos neurológicos focales (afección del tronco cerebral), y mioclonías, crisis convulsivas, alucinaciones, ataxia y vértigo. En los dos últimos episodios de transmisión

por trasplante de órganos en EE. UU. y Alemania el cuadro clínico de rabia en el donante pasó inadvertido.

Al final de cualquiera de las presentaciones el paciente con rabia entra en coma. La muerte sobreviene por parálisis respiratoria de origen bulbar e insuficiencia circulatoria. Una vez que se manifiestan los síntomas prodrómicos, la mortalidad de la rabia es prácticamente del 100%. Los pocos casos de rabia no mortales se han observado en pacientes que recibieron tratamiento inmunoprofiláctico incompleto, tras el cual desarrollaron formas clínicas atípicas.

Diagnóstico

Los perros y gatos agresores o clínicamente sospechosos han de someterse a observación durante 14 días de acuerdo con la legislación española (10 días según la OMS) y sólo analizarse en el laboratorio si mueren o manifiestan síntomas compatibles. Este período no puede extrapolarse a otras especies animales. Existen varias posibilidades para efectuar el diagnóstico *post mortem* en el paciente y en el animal agresor. La observación de corpúsculos de Negri en improntas de tejido nervioso teñidas por diversos métodos es sugerente de rabia. La tinción con reactivos inmunológicos específicos marcados con sustancias fluorescentes (inmunofluorescencia) es el método de elección. Otro método clásico para el diagnóstico de la rabia era la inoculación en un ratón lactante y la posterior demostración del virus por inmunofluorescencia en los animales muertos, que ha sido desplazado por el aislamiento en cultivos celulares, con rendimiento similar y que no precisa el uso de animales de laboratorio. Los últimos avances en el diagnóstico de la rabia provienen de la detección de RNA vírico mediante PCR, técnica de excelente sensibilidad. La secuenciación genómica permite la identificación de *Lyssavirus* y el establecimiento del origen geográfico de la cepa.

Para el diagnóstico *ante mortem*, la muestra de elección en el paciente con sospecha clínica es el tejido cutáneo de la nuca que contiene folículo piloso, que se complementará con el análisis de LCR y saliva. Cualquier resultado positivo por PCR y/o aislamiento del virus en cultivo o en un ratón lactante es diagnóstico. Sin embargo, el rendimiento es bajo, por lo que el valor predictivo de los resultados negativos también lo es; es

necesario el examen *post mortem* para descartar la rabia como causa de la muerte. Al tratarse de una enfermedad con un período de incubación prolongado, puede existir respuesta inmunitaria detectable en el momento del comienzo de los síntomas, por lo que una determinación positiva de anticuerpos en ausencia de inmunización previa permite establecer el diagnóstico de rabia. La rabia es una enfermedad de declaración obligatoria.

Tratamiento y profilaxis

El único tratamiento eficaz es la inmunoprofilaxis postexposición, instaurada lo antes posible, ya que, una vez que se manifiestan los síntomas clínicos, no resulta de utilidad y el pronóstico es siempre fatal. En ausencia de síntomas clínicos, la inmunoprofilaxis postexposición debe instaurarse siempre, con independencia del tiempo transcurrido. En los últimos años se han descrito casos de recuperación tras un tratamiento denominado *protocolo Milwaukee*, consistente en inducir el coma y emplear antivirales, que no se ha podido reproducir con éxito en la mayoría de las ocasiones en que se ha intentado. Se trata de un tratamiento muy agresivo que sólo se debe instaurar en pacientes con diagnóstico de rabia confirmado por laboratorio. Este protocolo contraindica el empleo de inmunoprofilaxis postexposición.

La intervención fundamental para la profilaxis y el control de la rabia es la vacuna. Las vacunas modernas obtenidas en cultivos celulares, al no contener mielina, están exentas de la complicación que suponía la encefalomielitis alérgica asociada a la antigua vacuna y, por ello, son completamente seguras. Las vacunas de la rabia sólo protegen frente a *Lyssavirus* del filogrupo 1 (v. tabla 305-2). La γ-globulina antirrábica complementa a la vacuna en la pauta completa de profilaxis postexposición. Para un contacto sin lesiones (tipo I), incluido el contacto con saliva sobre piel intacta, no está indicado el tratamiento si la historia es fiable. En caso de arañazos o abrasiones menores o contacto con saliva sobre piel no intacta (tipo II) debe procederse a la vacunación inmediata. En mordeduras, arañazos múltiples o contacto de saliva con mucosas o cualquier exposición a murciélagos (tipo III) debe procederse a una pauta completa de vacunación y γ-globulina. En países no endémicos, la decisión de instaurar o no el tratamiento depende de la disponibilidad o no del animal agresor

para su estudio y de las circunstancias epidemiológicas. En España debe seguirse el protocolo específico de actuación ante mordeduras o agresiones de animales. Es importante resaltar que casi ningún país del mundo puede considerarse con seguridad libre de la rabia de los murciélagos, por lo que, ante las exposiciones a estos animales, ha de instaurarse siempre una pauta completa de profilaxis postexposición. La pauta completa para una exposición de tipo III consiste en los siguientes pasos: a) limpieza y desinfección de la herida con agua y jabón y alcohol o derivados de yodo (debe evitarse a toda costa la sutura y, si fuese imprescindible, se practicará tras la administración de γ-globulina); b) inyección de γ-globulina antirrábica humana en la herida y zonas periféricas en una dosis de 20 UI/kg de peso, y c) vacunación por vía intradérmica o intramuscular en el deltoides (nunca en el glúteo). De acuerdo a las recomendaciones de la OMS (año 2018), se pueden usar tres pautas alternativas: intradérmica en dos sitios a los días 0, 3 y 7; intramuscular en un sitio a los días 0, 3, 7 y una cuarta dosis entre los días 14 y 28, e intramuscular en dos sitios al día 0 y en uno a los días 7 y 21. En personas previamente vacunadas y con valores controlados de anticuerpos bastan dos dosis en total de vacuna, administradas los días 0 y 3. Las dosis específicas de vacuna pueden variar para cada preparado y deben seguirse siempre las indicaciones del fabricante. La profilaxis postexposición no está contraindicada en el embarazo ni en enfermos inmunodeprimidos.

La profilaxis preexposición está indicada en personas con riesgo profesional alto de exposición a virus de la rabia, como agentes forestales, espeleólogos y zoólogos que trabajen en zonas endémicas, veterinarios o personal de laboratorio que realice determinaciones de rabia o trabaje en la producción de vacunas. Los manipuladores de murciélagos deben vacunarse en cualquier parte del mundo. La pauta recomendada por la OMS incluye dos dosis administradas los días 0 y 7. Debe realizarse control de anticuerpos específicos cada 6 meses en el caso de personal de laboratorio y cada año en los demás casos, Se procederá a administrar una dosis de recuerdo si la respuesta inmunitaria cae por debajo de 0,5 UI/mL.

La relación entre las mordeduras de cánidos y félidos y la rabia es bien conocida por la población. Sin embargo, no sucede lo mismo con otros animales, muy especialmente con los murciélagos. Es importante que se reconozca que estos animales pueden ser transmisores de la rabia y que

debe evitarse a toda costa el contacto con ellos. Si, pese a todo, se produjese una mordedura por murciélago, es imprescindible acudir inmediatamente al médico y, si es posible, conservar el animal para su envío al laboratorio. El control de la rabia urbana se basa en la vacunación de animales domésticos y en el control de perros y gatos vagabundos. La rabia salvaje se ha logrado controlar con éxito en Europa y Norteamérica mediante la dispersión de cebos con vacunas de virus vivo atenuado o de poxvirus vacunales recombinantes que expresan glucoproteína del virus de la rabia. El control del comercio y el tránsito de animales es otra medida imprescindible para evitar la importación de casos desde zonas endémicas. No se conoce aún ningún método efectivo que permita el control de la rabia en los murciélagos. La alianza global para el control de la rabia se ha fijado como objetivo acabar con las muertes por rabia transmitida por perros en 2030.

Bibliografía especial

Baud D, Gubler DJ, Schaub B, Lanteri MC, Musso D. An update on Zika virus infection. *Lancet*. 2017;390:2099–2109.

Negredo A, de la Calle-Prieto F, Paléncia-Herrejon E, Mora-Rillo M, Astray-Mochales J, Sánchez-Seco MP, et al. Autochthonous Crimean–Congo Hemorrhagic Fever in Spain. *N Engl J Med*. 2017;377:154–161.

Rubin EJ, Bden LR. Out of Africa–Caring for Patients with Ebola. *N Engl J Med*. 2014;371:2430–2432.

WHO Expert Consultation on Rabies, third report. Geneva: World Health Organization; 2018 (WHO Technical Report Series, No. 1012). Disponible en: https://www.who.int/rabies/resources/who_trs_1012/en/ (Acceso el 2 de mayo de 2019.)

Wilder-Smith A, Oi EE, Horstick O, Wills B. Dengue. *Lancet*. 2019;393:350–363.

306

Infecciones causadas por los virus de la inmunodeficiencia humana de tipos 1 y 2

J.M.ª Gatell Artigas

J.M.ª Miró Meda

T. Pumarola Suñé

P. Cahn

Concepto

La historia natural de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) consiste en una primoinfección, asintomática o desapercibida en más de la mitad de los casos, seguida de un período de latencia clínica de varios años en el que el virus sigue replicándose de forma activa en diversos compartimentos y está presente en la sangre periférica. En el siguiente período, la mayoría de los pacientes desarrollan infecciones oportunistas o neoplasias como consecuencia de una profunda inmunodepresión. A esta fase o período final se le denomina *síndrome de inmunodeficiencia adquirida* (sida). La introducción de tratamientos antirretrovirales muy potentes a partir de 1996 ha conseguido restaurar parcialmente la inmunidad celular, retrasar considerablemente o evitar la progresión clínica, y reducir de forma notable la mortalidad y alcanzar una esperanza de vida similar a la de la población general. Incluso en el mundo occidental, más del 20%-30% de los pacientes se diagnostican en fases relativamente avanzadas de la enfermedad, lo que individualmente empeora el pronóstico y colectivamente facilita la transmisión del virus. En la primera parte de este capítulo se describe la infección por el HIV-1, incluyendo su tratamiento y prevención, y al final se comentan aspectos diferenciales de la infección por el HIV-2.

Etiología

Los HIV pertenecen a la familia *Retroviridae*, subfamilia *Lentivirinae.* Se caracterizan por ser virus RNA (9,7 kb) diploides, monocatenarios de polaridad positiva y presentar una cápside recubierta por una envoltura lipídica derivada de la célula hospedadora, donde se hallan presentes las glucoproteínas de codificación vírica (gp120 y gp41) que interaccionan con los receptores de la célula diana. Gracias a la codificación de una transcriptasa inversa característica o retrotranscriptasa que da nombre a la familia, es capaz de integrarse en el genoma de la célula hospedador, fase necesaria para su posterior transcripción y formación de los nuevos viriones. A diferencia del resto de retrovirus humanos (virus oncógenos), los HIV poseen un marcado poder citolítico.

Una de las principales características del HIV-1 es su importante variabilidad genética, que, conjuntamente con su elevada cinética de replicación, hacen que sea un virus que se adapta muy fácilmente a ambientes rápidamente cambiantes, como las presiones ambientales selectivas de tipo inmunológico o farmacológico. En la actualidad, el HIV-1 se clasifica en cuatro grupos distintos: M, N, O y P (un único aislado descrito). El grupo M se subdivide en subtipos (A a D, F a H, J y K) y diversas formas recombinantes entre los diferentes subtipos. El genoma del HIV-1 se compone de nueve genes que condicionan la enorme complejidad de las interacciones virus-célula y por consiguiente la patogenia de la enfermedad. Tres genes estructurales, denominados *gag* (proteínas de la nucleocápside), *pol* (proteasa, transcriptasa inversa, RNasa e integrasa) y *env* (glucoproteínas de envoltura), dos genes que codifican las proteínas reguladoras (*tat* y *rev*) y cuatro genes que codifican las proteínas accesorias (*vpu*, *vpr, vif* y *nef*).

El tropismo del HIV-1 se basa fundamentalmente en la interacción de las glucoproteínas de la envoltura (gp120 y gp41) con la molécula CD4, presente en la superficie de los linfocitos T colaboradores y en células del sistema mononuclear fagocítico, y un correceptor (CCR5 o CCXR4) perteneciente a la familia de receptores de quimiocinas presentes en la superficie linfocitaria.

El HIV-1 se replica activamente en tan sólo una pequeña proporción de linfocitos infectados, responsables de la enorme producción de viriones observada en el paciente infectado. En la mayoría de los linfocitos, el HIV-1 se integra en el genoma celular, donde permanece en estado de latencia. Estas células constituyen un auténtico reservorio vírico que no parece modificarse con el tiempo o el tratamiento antirretrovírico.

Historia natural de la infección por el HIV-1

Mecanismos de transmisión e inmunopatología

El HIV-1 prolifera de forma continua desde el momento en que infecta a un paciente. Cabe distinguir: a) una fase precoz o aguda, también llamada *primoinfección*, de varias semanas de duración; b) una fase intermedia o crónica, con replicación vírica activa y latencia clínica, de varios años de duración, y c) una fase final o de crisis que clínicamente corresponde a lo que se denomina *sida*.

Fase precoz, infección aguda o primoinfección

La infección por el HIV-1 se puede adquirir por transmisión maternofetal y perinatal, incluida la leche materna, por transfusiones de sangre o derivados hemáticos contaminados, por trasplantes de órganos y tejidos de pacientes infectados, o a través de relaciones sexuales y por contacto directo con sangre (compartir jeringuillas). Globalmente, la transmisión heterosexual es la más frecuente y la proporción varones/mujeres tiende a equilibrarse. Pero la situación es muy variable según el área geográfica. El paciente infectado persistirá asintomático o presentará un cuadro clínico caracterizado por un síndrome mononucleósico (aproximadamente en el 40%-90% de los casos, aunque es fácil que pase desapercibido o se confunda con otro trastorno), acompañado generalmente por una erupción cutánea. A partir de las primeras horas de la infección, el HIV-1 invade el tejido linfático, donde alcanza concentraciones muy elevadas. Infectará y destruirá fundamentalmente los linfocitos $CD4^+$ con fenotipo memoria y que expresan el correceptor CCR5. En pocos días se producirá una depleción muy importante de estos linfocitos de los órganos linfoides secundarios (hígado, bazo y ganglios en equilibrio con la sangre periférica), y sobre

todo de linfocitos $CD4^+$ con fenotipo memoria, efectores y localizados en el tejido linfoide de las mucosas (especialmente la intestinal), lo que originará un aumento de la traslocación bacteriana, inflamación y activación del sistema inmune. Esta depleción masiva de células memoria efectoras de las mucosas es difícilmente reversible. Durante la primoinfección en el plasma se puede detectar la presencia del antígeno del HIV (p24) y se pueden alcanzar concentraciones muy altas de viriones circulantes (millones), cuya presencia puede demostrarse a través de la cuantificación de copias de RNA-HIV-1 (carga vírica) (2-6 semanas). Posteriormente, con el tiempo aparecen los diferentes tipos de anticuerpos (1-3 meses) con escasa capacidad neutralizante (fig. 306-1) y una reducción de la concentración de virus circulante debido fundamentalmente a la acción de los linfocitos T citotóxicos. A lo largo de este proceso agudo puede haber una inmunodepresión transitoria. Se denomina infección aguda (primoinfección) al período que transcurre entre el contagio del HIV y los primeros 30 días e infección reciente a los primeros 180 días (6 meses). Cuando el paciente se diagnóstica a partir de los 180 días del contagio, ya tiene una infección crónica.

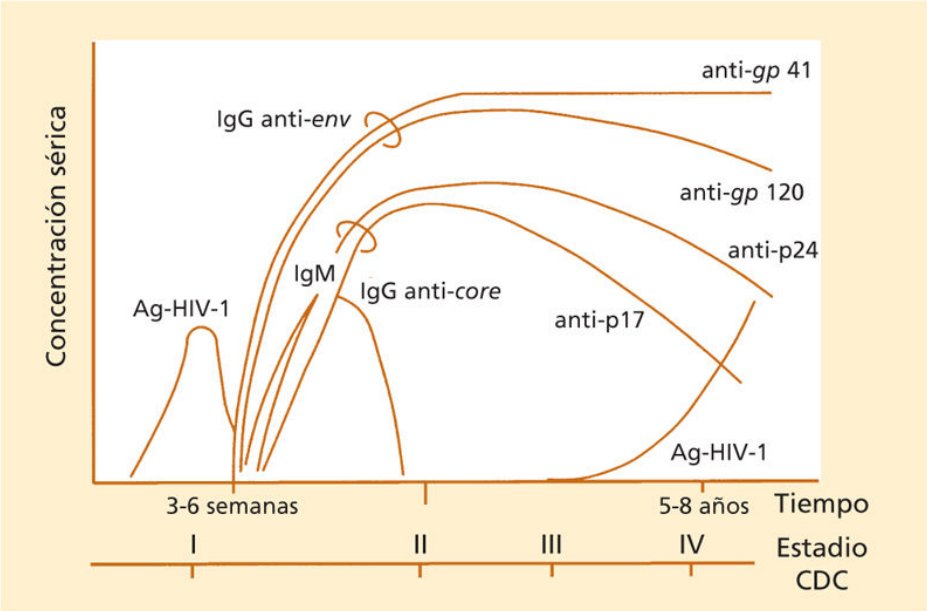


FIGURA 306-1 Evolución de los marcadores serológicos en la infección por el HIV-1 a lo largo del tiempo. CDC: *Centers for Disease Control and Prevention.* (Adaptado de Mendoza C, Poveda E, Soriano V. Diagnóstico de laboratorio de la infección por HIV-1. En: Gatell J, Clotet B, Podzamczer D, Miró J, Mallolas J. eds. Guía práctica del sida 2013. Barcelona: Antares; 2013.)

Fase intermedia o crónica

En esta fase, que generalmente dura varios años, persiste la proliferación vírica. En casi todos los pacientes es posible detectar y cuantificar la carga vírica. En el plasma se alcanza un nivel de equilibrio que depende de la tasa de producción vírica (en el tejido linfático fundamentalmente) y de la de destrucción por parte del sistema inmunitario. Este nivel de equilibrio tiene valor pronóstico, es estable durante períodos discretos de tiempo y es muy variable de un individuo a otro. Los pacientes suelen estar asintomáticos, con o sin adenopatías, y pueden presentar trombocitopenia (sobre todo en usuarios de drogas) o trastornos neurológicos centrales o periféricos. La probabilidad actuarial de que la infección dejada a su evolución natural progrese hacia estadios más avanzados se aproxima al 50%-80% a los 10 años de producida la infección. Existen, no obstante, grandes variaciones individuales. La carga vírica y, en mayor medida, la cifra de linfocitos CD4 son los mejores marcadores pronósticos de progresión clínica y mortalidad

si no se efectúan intervenciones terapéuticas (tabla 306-1). El propio HIV, o con mayor probabilidad la hiperactivación crónica del sistema inmunitario y la inflamación crónica, es probablemente responsable de que se aceleren procesos fisiopatológicos asociados al envejecimiento, como el deterioro cognitivo, la arteriosclerosis o un incremento de determinados tipos de neoplasias.

Tabla 306-1

Riesgo de evolución a sida a los 3, 6 y 9 años en pacientes infectados por el HIV-1 y sin tratamiento antirretroviral

Linfocitos CD4/μL	Carga vírica HIV-1 (copias/mL)	PROGRESIÓN A SIDA (%)		
		3 años	6 años	9 años
≤ 200	≤ 1.500	—	—	—
	1.501-7.000	—	—	—
	7.001-20.000	14	29	64
	20.001-55.000	50	75	90
	> 55.000	85	98	100
201-350	≤ 1.500	—	—	—
	1.501-7.000	0	20	32
	7.001-20.000	7	44	66
	20.001-55.000	36	72	84
	> 55.000	64	89	93
> 350	≤ 1.500	2	5	13
	1.501-7.000	2	16	30
	7.001-20.000	7	30	53
	20.001-55.000	15	51	73
	> 55.000	40	72	85

Fase final o de crisis

El incremento de la actividad replicativa del virus coincide clínicamente con la aparición de una intensa alteración del estado general y consunción *(wasting syndrome)*, de infecciones oportunistas, de ciertos tipos de neoplasias o de trastornos neurológicos. A partir de entonces se considera que el paciente padece sida. El pronóstico a partir de este momento solía ser malo sin tratamiento antirretroviral. La probabilidad de sobrevivir a los 2

años del diagnóstico del sida era, en general, inferior al 30%-50%, y a los 3 años, menor del 10%-20%. Con los tratamientos antirretrovirales actuales (en general, combinaciones de tres o más medicamentos) se ha conseguido restaurar parcialmente la inmunidad celular, retrasar o detener la progresión y reducir la incidencia de infecciones oportunistas y mortalidad en más del 90%. Sin embargo, la esperanza de vida de los pacientes infectados por el HIV todavía es algo inferior a la de la población general de su misma edad y sexo. Las causas de muerte, por el contrario, han cambiado y tienden a ser las mismas que las de la población general y las asociadas a coinfecciones, como el virus de la hepatitis C y sus complicaciones.

Las alteraciones inmunológicas que acompañan a la infección por el HIV-1 son prácticamente exclusivas de esta entidad y se deben fundamentalmente a una destrucción y disfunción de los linfocitos CD4 junto con una hiperactivación crónica del sistema inmunitario y una inflamación crónica. El repertorio inmunológico se pierde fundamentalmente por debajo de la cifra de 200 linfocitos CD4/μL.

Epidemiología de la infección por el HIV-1 y del sida

Distribución de la infección por el HIV-1

En la tabla 306-2 se muestra la distribución por grandes áreas geográficas de los más de 36,9 millones de infectados en todo el mundo en 2018 (UNAIDS). Cada año se infectan aproximadamente 1,7 millones de personas y mueren un millón de pacientes, la mayoría en países con pocos recursos económicos, donde los pacientes tienen un acceso peor y más limitado al tratamiento antirretroviral. En España, se estima que el número de pacientes infectados oscila entre 120.000 y 150.000 personas. La prevalencia de infección por el HIV-1 en la población general de los países occidentales es inferior al 0,5%.

Tabla 306-2

Estimación del número de pacientes infectados por el HIV-1 al final de 2012

Zona	Millones
África subsahariana (este y sur)	19,6
África central y del oeste	6,1
Norte de África y Oriente Medio	0,2
Asia (sur y sudeste)	5,2
Latinoamérica	1,8
Caribe	0,3
Europa del Este y Asia central	1,4
Europa occidental y Norteamérica	2,2*
Australia y Nueva Zelanda	0,05
Total	36,9

Datos tomados del Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el HIV/sida (ONUSIDA) para diciembre de 2018. La incidencia (nuevos casos por año) se mantiene estable en América y Europa occidental y está descendiendo ligeramente en el resto de las regiones.

* La estimación para España podría oscilar entre 120.000 y 150.000 pacientes infectados. Aproximadamente el 20% desconocen el diagnóstico, serán diagnosticados con retraso y contribuirán al 60%-70% de las transmisiones. A nivel mundial se producen aproximadamente 1,8 millones de nuevas infecciones por año, la mortalidad es de un millón por año y unos 21 millones de personas reciben tratamiento antirretrovírico.

Clasificación de la infección por el HIV-1 y criterios de sida

En 1993 los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) de EE. UU. publicaron una revisión de la clasificación de la infección por el HIV-1 (tabla 306-3) y de los criterios definitorios de sida (cuadro 306-1). En esta definición se considera afectos de sida a los pacientes infectados por el HIV que presentan alguna de las 26 enfermedades que se relacionan en el cuadro 306-1 o que tienen menos de 200 linfocitos CD4/µL. El objetivo fundamental de esta nueva clasificación y definición de sida es reflejar la importancia clínica de la cifra de linfocitos CD4, con independencia de que existan manifestaciones clínicas.

Tabla 306-3

Clasificación de la infección por el HIV de 1993 y criterios de definición del sida para adultos y adolescentes (> 13 años)[a]

Cifra de linfocitos CD4	CATEGORÍA CLÍNICA[b]		
	A (asintomáticos)	B (síntomas menores)	C o sida (enfermedades incluidas en el cuadro 306-1)[c]
> 500/µL (> 29%)[d]	A1	B1	C1
200-500/µL (14%-28%)[d]	A2	B2	C2
< 200/µL (sida[c]) (< 14%)[b]	A3	B3	C3

[a] Es la que sigue utilizándose con más frecuencia. Las nuevas clasificaciones de 2008 y 2014 aportan pocas novedades.

[b] Todas las categorías son excluyentes, y el paciente debe clasificarse en la más avanzada posible.

[c] En Europa sólo se considera que un paciente cumple criterios de sida si pertenece a la categoría clínica C.

[d] Porcentaje respecto a la cifra de linfocitos totales.

Cuadro 306-1 Situaciones clínicas y diagnósticas de sida (categoría clínica C de la tabla 306-3)

Candidiasis traqueal, bronquial o pulmonar
Candidiasis esofágica
Carcinoma de cuello uterino invasivo*
Coccidioidomicosis diseminada (en una localización diferente o además de los pulmones y los ganglios linfáticos cervicales o hiliares)
Criptococosis extrapulmonar
Criptosporidiasis, con diarrea de > 1 mes
Infección por citomegalovirus, de un órgano diferente del hígado, el bazo o los ganglios linfáticos, en un paciente de > 1 mes de edad
Retinitis por citomegalovirus
Encefalopatía por el HIV

Infección por el virus del herpes simple que cause una úlcera mucocutánea de > 1 mes de evolución, o bronquitis, neumonitis o esofagitis de cualquier duración, que afecten a un paciente de > 1 mes de edad
Histoplasmosis diseminada (en una localización diferente o además de los pulmones y los ganglios linfáticos cervicales o hiliares)
Isosporiasis crónica (> 1 mes)
Sarcoma de Kaposi
Linfoma de Burkitt o equivalente
Linfoma inmunoblástico o equivalente
Linfoma cerebral primario
Infección por *Mycobacterium avium-M. intracellulare* o *Mycobacterium kansasii* diseminada o extrapulmonar
Tuberculosis pulmonar*
Tuberculosis extrapulmonar o diseminada
Infección por otras micobacterias, diseminada o extrapulmonar
Neumonía por *Pneumocystis jirovecii*
Neumonía recurrente*
Leucoencefalopatía multifocal progresiva
Sepsis recurrente por especies de *Salmonella* diferentes de *S. typhi*
Toxoplasmosis cerebral en un paciente de > 1 mes de edad
Síndrome consuntivo *(wasting syndrome)*

---

* Afecciones clínicas incorporadas a la definición de sida (1993) y aceptadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) para Europa. Se han mantenido en las clasificaciones de 2008 y 2014.

La categoría clínica A se aplica a la infección primaria y a los pacientes asintomáticos con adenopatías generalizadas persistentes o sin ellas. La categoría clínica B se aplica a pacientes que presenten o hayan presentado síntomas debidos a enfermedades no pertenecientes a la categoría C, pero relacionadas con la infección por el HIV. La categoría clínica C se aplica a pacientes que presenten o hayan presentado alguna de las 23 enfermedades ya incluidas en la definición de sida de 1987, más otras tres nuevas (carcinoma de cérvix invasivo, tuberculosis pulmonar y neumonía

recurrente) que se han añadido y que han sido aceptadas también por la OMS. Los pacientes incluidos en las categorías C1, C2, C3, A3 y B3 se consideran afectos de sida. Las dos últimas categorías (A3 y B3) representan una ampliación respecto a la definición de 1987 basada exclusivamente en el recuento de linfocitos CD4, que, de momento, no ha sido aceptada por la OMS.

En 2008 y 2014, los CDC de EE. UU. publicaron unas nuevas clasificaciones, que se utilizan poco y que prácticamente no contienen novedades respecto a la de 1993. En lugar de hablar de categorías A, B y C se emplea la nomenclatura de estadios 1, 2 y 3. Los dinteles de linfocitos $CD4^+$ son los mismos, y la lista de infecciones oportunistas y neoplasias definitorias de sida no ha cambiado.

Cuadro clínico de la infección por el HIV-1 y del sida

Manifestaciones clínicas atribuibles al propio HIV-1

Manifestaciones clínicas de la primoinfección

Los síntomas aparecen en general 2 semanas después del contagio y pueden detectarse en el 40%-90% de los pacientes, aunque con frecuencia estas manifestaciones pasan inadvertidas o pueden confundirse con otros procesos triviales. Las manifestaciones clínicas son compatibles con un síndrome vírico agudo o un síndrome mononucleósico, duran 1-2 semanas y acostumbran a ser fiebre, mialgias, exantema, sudoración nocturna y artralgias. En ocasiones se acompañan de una meningoencefalitis aguda y, excepcionalmente, como consecuencia de las alteraciones transitorias de la inmunidad celular observadas en este período de tiempo, pueden aparecer algunas infecciones oportunistas (p. ej., candidiasis esofágica, tuberculosis). Como en esta fase inicial no se detectan inmediatamente anticuerpos frente al HIV-1, debe determinarse siempre la carga vírica plasmática o, en su defecto, la antigenemia p24 para diagnosticar la primoinfección del HIV-1.

Trombocitopenia asociada a la infección por el HIV-1

El 5%-45% de los pacientes infectados por el HIV-1 tiene trombocitopenia (cifra de plaquetas inferior a 150×10^9/L) en algún momento de su evolución, de características similares a las de la púrpura trombocitopénica idiopática clásica: evolución crónica, datos de trombocitopenia de origen periférico y patogenia autoinmunitaria.

Infecciones oportunistas en los pacientes con sida

La frecuencia relativa de cada una de las infecciones traduce las peculiaridades del área geográfica donde el paciente vive, o donde haya vivido o viajado, y de la vía de transmisión del HIV-1 al que pertenezca.

Asimismo, su orden de aparición dependerá del grado de deterioro inmunológico (fig. 306-2). La infección por el HIV-1 también provoca una alteración de la inmunidad humoral (hipergammaglobulinemia policlonal, junto con alteraciones en la respuesta humoral a estímulos antigénicos específicos), que explica la frecuencia y la gravedad de las infecciones producidas por bacterias capsuladas (*Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*, entre otras).

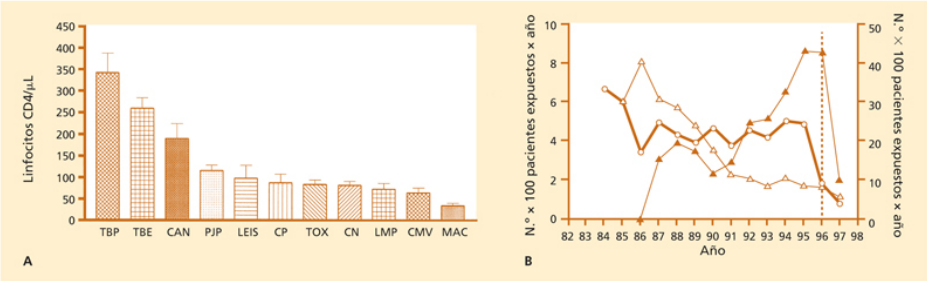


FIGURA 306-2 **A.** Cifra de linfocitos CD4 (media ± error estándar) cuando se diagnosticaron las diferentes infecciones oportunistas. **B.** Evolución de la mortalidad asociada al sida *(línea gruesa, eje de la derecha)* de la tuberculosis *(línea fina, triángulos vacíos, eje de la derecha)* y de la enfermedad por CMV *(línea fina, triángulos llenos, eje de la izquierda)* hasta el inicio del tratamiento antirretrovírico de gran actividad (1982-1997). CAN: candidiasis esofágica; CMV: enfermedad por citomegalovirus; CN: criptococosis; CP: criptosporidiosis; LEIS: leishmaniasis diseminada; LMP: leucoencefalopatía multifocal progresiva; MAC: infección diseminada por *M. avium-M. intracellulare;* PJP: neumonía por *P. jirovecii;* TBE: tuberculosis extrapulmonar; TBP: tuberculosis pulmonar; TOX: toxoplasmosis. (Datos tomados del Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Clínic, Barcelona.)

La introducción de tratamientos antirretrovirales muy potentes a partir de 1996 ha conseguido restaurar la inmunidad celular y reducir de forma muy importante la incidencia de las infecciones oportunistas y neoplasias que comentaremos a continuación y la mortalidad. En los países desarrollados con acceso universal al tratamiento antirretroviral sólo se observan en pacientes cuyo diagnóstico de la infección por el HIV se realiza concomitantemente con la enfermedad oportunista *(late presenters)* o en pacientes que no quieren recibir tratamientos antirretrovíricos o tienen un HIV-1 multirresistente sin opciones terapéuticas. Por el contrario, en los

países con pocos recursos económicos, en los pacientes que no tienen acceso al tratamiento antirretroviral, las infecciones oportunistas y neoplasias relacionadas con el sida aún son muy frecuentes y representan la principal causa de mortalidad. En España, la neumonía por *P. jirovecii*, la tuberculosis, la candidiasis esofágica, el sarcoma de Kaposi, la toxoplasmosis encefálica y el linfoma no hodgkiniano (LNH) son los procesos diagnósticos de sida más frecuentes en los últimos años. El aumento de la inmigración en España hace que también se diagnostiquen enfermedades endémicas de otros países (p. ej., histoplasmosis).

Infecciones pulmonares

Las afecciones respiratorias son muy frecuentes en los pacientes con sida. Si el enfermo presenta fiebre alta, menos de 7 días de clínica y un infiltrado lobular, con leucocitosis o una proteína C reactiva elevada, lo más probable es que se trate de una neumonía bacteriana, por lo que el tratamiento empírico debe efectuarse con una cefalosporina de tercera generación, asociada o no a un macrólido, o pueden tratarse con una quinolona (p. ej., levofloxacino). El neumococo es el germen más frecuente. Casi siempre existe bacteriemia. Por el contrario, si el cuadro clínico tiene más de 7 días de duración y el examen radiológico muestra un patrón intersticial, lo más probable es que se trate de una neumonía por *P. jirovecii* o una TB. Una cifra elevada de lactato-deshidrogenasa plasmática es sugestiva de neumonía por *P. jirovecii* y tiene valor pronóstico. Aunque la radiografía de tórax es muy sensible, se han descrito casos de neumonía por *P. jirovecii* con radiografía normal, por lo que en un paciente infectado por el HIV-1 con muguet, leucoplasia vellosa, linfopenia o menos de 200 linfocitos CD4/µL y sintomatología respiratoria subaguda (tos irritativa no productiva) y radiografía de tórax normal deben efectuarse exploraciones complementarias (gasometría, examen de esputo inducido o broncoscopia con lavado broncoalveolar) para descartar esta infección. En las muestras respiratorias analizadas en estos casos deben efectuarse también tinciones de Ziehl-Neelsen y Gram y cultivos en medios normales, Löwenstein y Sabouraud para descartar otras causas, y alguna técnica rápida para *M. tuberculosis*, como el gen-Xpert. Otros microorganismos que pueden causar afección pulmonar en los pacientes infectados por el HIV son: *H.*

influenzae, *Pseudomonas aeruginosa*, *Legionella pneumophila*, *Rhodococcus equi*, *Actinomyces* spp., *Nocardia* spp., micobacterias *(Mycobacterium kansasii, Mycobacterium avium-M. intracellulare)*, hongos (*Cryptococcus neoformans*, *Candida* spp. y *Aspergillus*) y virus (CMV). Finalmente, en los UDI activos es importante no olvidar la afección pulmonar embolígena de la endocarditis derecha estafilocócica.

Síndromes gastrointestinales en los pacientes con sida

En la boca y la faringe, la candidiasis (muguet) es prácticamente constante y muy frecuente en las fases previas de la enfermedad. En el dorso y, sobre todo, en los bordes de la lengua se pueden observar placas blanquecinas y sobreelevadas características de la leucoplasia oral vellosa. Su causa parece relacionada con la replicación del virus de Epstein-Barr en las células epiteliales. En el esófago, la afección más frecuente es la candidiasis superficial o invasiva. La presencia de muguet y disfagia con pirosis retroesternal es sugestiva de esta entidad. Debe instaurarse tratamiento antifúngico sin necesidad de confirmarla por endoscopia. Si no existe muguet, o la clínica no mejora, deben descartarse mediante un examen endoscópico la esofagitis por CMV, la afección esofágica por sarcoma de Kaposi, la existencia de reflujo gastroesofágico o una úlcera péptica. En ocasiones se observan úlceras gigantes de etiología no filiada que mejoran con glucocorticoides o con talidomida. En el estómago, la infección más frecuente es la gastritis por CMV o herpes. A menudo hay afección por sarcoma de Kaposi o linfoma. En la vía biliar se puede observar una colecistitis alitiásica o una estenosis papilar, y, en pacientes con enfermedad avanzada, una colangitis esclerosante por CMV, *Microsporidium* o *Cryptosporidium*. La afección hepática es muy frecuente. En muchas ocasiones, los pacientes (sobre todo los UDI) tienen una hepatopatía previa por los diferentes virus de la hepatitis o el alcohol. Los microorganismos que con mayor frecuencia afectan el hígado son las micobacterias (*M. tuberculosis* y *M. avium-M. intracellulare*), los virus (virus de la hepatitis y CMV), las leishmanias y los hongos. En ocasiones, la afección no es infecciosa, sino que se debe a neoplasias (sarcoma de Kaposi, linfoma o hepatocarcinoma) o hepatotoxicidad medicamentosa. La ecografía o la TC abdominal pueden descartar los procesos expansivos y la afección de la vía

biliar. Para establecer el diagnóstico es imprescindible obtener una muestra de tejido hepático, con estudio histológico y cultivo de las muestras obtenidas.

La diarrea es uno de los síntomas más frecuentes en los pacientes infectados por el HIV-1. Puede traducir la existencia de una amplia variedad de trastornos del intestino delgado, el colon o el recto, de origen infeccioso. *Salmonella* spp., *Campylobacter* spp., *Shigella* spp., *M. avium-M. intracellulare*, *Giardia lamblia*, Cystoisosporiasis *(Cystoisospora belli*, antiguamente *Isospora belli)*, *Cryptosporidium*, *Microsporidium* y CMV son los microorganismos más frecuentes. Debe tenerse presente el linfogranuloma venéreo (en los HSH) o el trastorno tumoral (sarcoma de Kaposi, linfoma).

Afección del sistema nervioso central en el sida

Las manifestaciones neurológicas pueden relacionarse directamente con el propio HIV-1 o estar causadas por infecciones oportunistas (cuadro 306-2). Su incidencia ha disminuido notablemente con la introducción de las profilaxis de las infecciones oportunistas, de los tratamientos antirretrovirales potentes en las fases precoces de la infección y por la posibilidad de restaurar parcialmente la inmunidad celular con dichas terapias en las fases avanzadas de la enfermedad.

Cuadro 306-2 Complicaciones neurológicas en el curso de la infección por el HIV-1

Primoinfección por el HIV

Meningoencefalitis
Polineuritis

Estadios A y B

Polineuropatías desmielinizantes*
Multineuritis*
Polimiositis*

Estadio C (complejo relacionado con el sida y sida)

- Complejo demencia del sida*
- Mielopatía vacuolar*
- Neuropatía sensitiva distal*
- Infecciones oportunistas
  - Toxoplasmosis cerebral
  - Tuberculosis
  - Criptococosis cerebral
  - Infecciones por virus del grupo herpes
  - Leucoencefalopatía multifocal progresiva
- Neoplasias
  - Linfoma cerebral primario
  - Meningitis linfomatosa en pacientes con linfoma diseminado
- Otras
  - Miopatía por zidovudina
  - Neuropatía por didanosina (ddI), zalcitabina (ddC) o estavudina (d4T)
  - Encefalopatías metabólicas o tóxicas
  - Trastornos psiquiátricos

---

* Complicaciones directamente relacionadas con el HIV-1 de forma directa o a través de procesos autoinmunitarios.

Complicaciones neurológicas relacionadas directamente con el HIV-1

En coincidencia con la primoinfección, los pacientes pueden presentar dos síndromes neurológicos, en algunos casos de forma simultánea: a) un cuadro de meningoencefalitis indistinguible de la causada por otros tipos de virus, que suele autolimitarse o, con menor frecuencia, evolucionar a una forma crónica o recidivante, y b) un síndrome neuropático, bien en forma de polirradiculoneuritis aguda, indistinguible de un síndrome de Guillain-Barré, o bien en forma de polineuritis y afección de los pares craneales asociados a pleocitosis del líquido cefalorraquídeo (LCR).

En pacientes asintomáticos sin criterios de sida, las complicaciones más frecuentes son las neuromusculares (polirradiculoneuropatía aguda o crónica, multineuritis o polimiositis), debidas a un mecanismo autoinmunitario probablemente iniciado por el propio HIV-1 y dirigido contra antígenos aún no conocidos del nervio o el músculo. En los últimos años se han descrito trastornos neurocognitivos asociados al HIV (HAND, del inglés *HIV-associated neurocognitive disorders*) incluso en pacientes que reciben un tratamiento antirretrovírico efectivo y que son más frecuentes en los pacientes que iniciaron el tratamiento con cifras bajas de linfocitos CD4.

En pacientes con sida, especialmente en fases terminales, la causa más frecuente de afección del sistema nervioso es un síndrome definido como *complejo demencia del sida* (CDS), que se considera causado directamente por el HIV-1 y cuyo cuadro clínico se caracteriza por una demencia progresiva, junto con cambios conductuales y trastornos motores. La incidencia del CDS en los períodos finales de la enfermedad es alta y puede encontrarse en formas más o menos graves hasta en el 20%-70% de los pacientes con sida. Inicialmente, el paciente refiere pérdida de memoria y de interés por su entorno y lentitud en el pensamiento, junto con signos de afección motora, como imposibilidad para la marcha en tándem o incoordinación al efectuar movimientos delicados con las manos. Al progresar la enfermedad, el paciente desarrolla un cuadro claro de demencia de tipo subcortical. En algunos casos aparecen signos de mielopatía, lo que refleja la alta incidencia de mielopatía vacuolar asociada al CDS. Otros pacientes presentan en el inicio alteraciones psiquiátricas, en forma de psicosis o agitación psicomotriz, que pueden dificultar enormemente el diagnóstico inicial. La introducción de nuevos fármacos antirretrovirales, algunos de los cuales tienen una buena penetración en LCR, y la utilización de combinaciones muy potentes desde fases muy precoces de la infección han hecho que la incidencia de CDS haya prácticamente desaparecido en los países desarrollados.

El diagnóstico es básicamente clínico. Las técnicas de imagen pueden dar resultados normales o demostrar signos inespecíficos de atrofia cerebral. El estudio del LCR suele ser normal o mostrar una discreta elevación de las proteínas y/o de las células mononucleadas. La presencia del virus en el LCR no sirve de ayuda, puesto que puede detectarse en pacientes sin CDS.

En ausencia de infecciones oportunistas, la detección en el LCR de valores elevados de β_2-microglobulina o de proteínas relacionadas con el daño neurológico es muy sugestiva de CDS. El cuadro clínico del CDS es progresivo, aunque puede acelerarse en caso de infecciones intercurrentes o al final de la enfermedad.

Otra complicación muy infrecuente en la actualidad que se puede observar en fases avanzadas es una *paraparesia espástica crónica progresiva* que dificulta la deambulación. La exploración neurológica revela alteración bilateral de la vía piramidal, junto con un déficit de la sensibilidad vibratoria y artrocinética. En períodos más avanzados, los pacientes pueden presentar incontinencia de los esfínteres. Guarda similitud con la patología causada por el HIV-2. Finalmente, los pacientes con sida pueden presentar una neuropatía distal sensitiva, caracterizada por intensas disestesias que limitan la deambulación. Se comprueba arreflexia aquílea y debilidad mínima o moderada de la musculatura distal de las piernas. El patrón electrofisiológico del examen neuromuscular es sugestivo de una axonopatía distal. La introducción del tratamiento antirretrovírico de gran actividad ha reducido su incidencia; en la actualidad, es muy infrecuente.

Complicaciones neurológicas relacionadas con infecciones oportunistas

Las infecciones oportunistas del sistema nervioso central (SNC) han disminuido con la introducción del tratamiento antirretroviral. Sin embargo, aún se observan en pacientes con diagnóstico tardío, en los que no reciben tratamiento antirretroviral, en los que tienen fracaso virológico y en los que no reciben o no toman profilaxis antimicrobiana. Cabe destacar las siguientes:

- *Tuberculosis.* En el 3%-10% de los casos de TB hay afección del SNC en forma de meningitis aguda o subaguda o, más raramente, tuberculoma. En caso de tuberculoma cerebral, lo más importante es efectuar el diagnóstico diferencial con la toxoplasmosis y el linfoma cerebral primario.
- *Toxoplasmosis.* La toxoplasmosis encefálica es la causa más frecuente de infección local del SNC en los pacientes con sida,

aunque en los últimos años su incidencia ha disminuido por lo comentado previamente. La desarrolla el 25%-50% de los pacientes infectados por el HIV-1 cuando su inmunodepresión celular es intensa (por lo general, cifra de linfocitos $CD4^+ < 100/\mu L$).

- *Criptococosis.* En España, la incidencia acumulada de criptococosis en los pacientes con sida es muy baja y casi siempre se observa en fases avanzadas de la infección por el HIV-1. Suele tratarse de criptococosis diseminada (los hemocultivos con frecuencia son positivos y la detección de antígeno criptocócico circulante mediante la prueba del látex es invariablemente positiva) que se presentan como meningitis aguda o subaguda con un LCR con pocas alteraciones biológicas. La presencia de criptococomas cerebrales, únicos o múltiples, es rara. La hipertensión intracraneal sin tratamiento adecuado es la causa que contribuye a la mortalidad por esta micosis.
- *Virus del grupo herpes.* Se han descrito casos aislados de encefalitis difusa o focal causada por los virus del herpes simple de tipo 1 o 2 y excepcionalmente episodios de necrosis retiniana aguda en pacientes avanzados. Respecto al virus de la varicela-zóster en el curso de la infección por el HIV-1, es frecuente algún episodio de herpes zóster monometamérico y, con menor frecuencia, multimetamérico o diseminado. Se han descrito también casos de: a) mielopatía postherpética; b) vasculitis ipsilaterales del SNC tras episodios de herpes zóster oftálmico que cursan con deficiencias motoras e incluso hemiplejía contralateral, y c) invasión directa del SNC con afección multifocal de la sustancia blanca y un cuadro clínico parecido al de la leucoencefalopatía multifocal progresiva. La presencia asintomática de citomegalovirus (CMV) es casi constante en los pacientes infectados por el HIV-1 cuando la cifra de linfocitos $CD4^+$ está por debajo de 50-100/μL. Clínicamente, la forma más grave de enfermedad por CMV es la retinitis, cuya incidencia acumulada oscila alrededor del 5%-20%. Se han descrito casos de ventriculoencefalitis con necrosis y presencia de CMV en las regiones ependimaria y subependimaria, que se

extienden hacia las meninges y raíces de los nervios raquídeos. Clínicamente cursa como una encefalitis aguda. En la RM se observa una captación periventricular. Es prácticamente constante el antecedente de retinitis por CMV. También se han descrito casos de polirradiculoneuritis y/o mielitis. La respuesta al tratamiento con ganciclovir, foscarnet o cidofovir es difícil de predecir.

- *Leucoencefalopatía multifocal progresiva.* Se trata de una enfermedad causada por un poliomavirus, el virus JC, que se observa en fases avanzadas del sida. Se ha diagnosticado hasta en el 4% de los pacientes con sida, aunque en estudios necrópsicos se puede identificar en el 8% de los casos. La supervivencia media de estos pacientes solía ser inferior a 6 meses, aunque existen casos con una evolución superior al año. La recuperación inmunológica secundaria a los tratamientos antirretrovirales muy potentes ha mejorado el pronóstico de los pacientes con una leucoencefalopatía como primera manifestación del sida, pero, al contrario de lo que sucede con otras infecciones oportunistas, su incidencia no se ha reducido y es todavía una causa relativamente importante de mortalidad.
- *Linfoma cerebral primario.* En la actualidad es muy raro y se observa sólo en pacientes muy inmunodeprimidos.
- *Otras infecciones oportunistas.* En áreas endémicas y en pacientes inmigrantes infectados por el HIV-1, ante un paciente infectado y una meningoencefalitis aguda o subaguda, hay que considerar también la histoplasmosis, la coccidioidomicosis y la tripanosomiasis. La meningitis y la meningovasculitis luética en el curso de la sífilis probablemente son más frecuentes y graves si existe una inmunodepresión de base provocada por una infección por el HIV-1. En pacientes con masas cerebrales procedentes de América Latina debe considerarse la enfermedad de Chagas.

Otros síndromes

Desde las primeras fases de la infección puede observarse una poliadenia generalizada, con adenopatías de 1-2 cm de diámetro, en cuyo estudio histopatológico en estadios iniciales de la infección por el HIV-1 se observa

una hiperplasia folicular linfoide y en las fases avanzadas una foliculosis o un patrón mixto, como consecuencia de la depleción de los linfocitos $CD4^+$ en los folículos linfoides. Si el paciente presenta un aumento de tamaño de las adenopatías en un territorio ganglionar, el diagnóstico más probable, sobre todo en los UDI, es el de TB. Con la punción aspirativa o la muestra de tejido ganglionar se obtiene el diagnóstico en la mayoría de los casos. Con menor frecuencia se observan otras enfermedades, como linfoma, sífilis, toxoplasmosis e infección por *M. avium-intracellulare* o sarcoma de Kaposi.

La afección ocular se puede observar en los pacientes infectados por el HIV-1 con enfermedad avanzada. Las más frecuentes son la coriorretinitis por CMV y los exudados algodonosos en relación probablemente con el propio HIV-1. Con menor frecuencia se observan coriorretinitis por *T. gondii*, luética, tuberculosa, por criptococo, *P. jirovecii*, o necrosis retiniana aguda producida por virus del grupo herpes. En los UDI activos puede observarse una coriorretinitis por *Candida albicans.*

La afección renal es relativamente frecuente en los pacientes infectados por el HIV, sobre todo en fases avanzadas de la enfermedad. La insuficiencia renal (generalmente necrosis tubular aguda o nefritis intersticial) suele ser secundaria a procesos infecciosos que originan hipotensión e hipovolemia o a fármacos nefrotóxicos. La glomerulosclerosis focal y segmentaria, la nefropatía que más a menudo se relaciona directamente con el HIV, es, sin embargo, muy poco frecuente en España.

La afección cardíaca, relativamente común en los estudios necrópsicos, tiene poca repercusión clínica. La endocarditis infecciosa se observa generalmente en UDI activos. En los demás pacientes es infrecuente. La miocarditis puede estar causada por numerosos microorganismos (virus, hongos y protozoos), pero en pocas ocasiones los pacientes desarrollan clínica de insuficiencia cardíaca. La miocardiopatía dilatada es la entidad diagnosticada más a menudo. La pericarditis es relativamente frecuente. En España, por lo general, se debe a *M. tuberculosis*, pero se han descrito otras etiologías infecciosas (*M. avium-intracellulare*, *Nocardia* spp., virus y hongos) y neoplásicas (linfoma, sarcoma de Kaposi).

Las alteraciones endocrinas suelen observarse en fases avanzadas de la infección por el HIV y pueden deberse al propio HIV, a las infecciones y neoplasias asociadas, a las drogas que consumen o a los fármacos que reciben. Las alteraciones del eje hipotálamo-hipofisario, de las glándulas tiroides, paratiroides y suprarrenales, las gónadas y el páncreas endocrino son las más frecuentes.

Las manifestaciones reumatológicas también son frecuentes. El síndrome de Reiter y las artritis reactivas, la artritis psoriásica, las infecciones osteoarticulares secundarias a gérmenes oportunistas y a la drogadicción y el síndrome seco asociado al HIV son las más frecuentes (v. sección VII, Reumatología y enfermedades sistémicas). La miopatía por zidovudina u otros análogos de nucleósidos (ddI, ddC, d4T) ha desaparecido en los países desarrollados al no utilizarse estos antirretrovirales en la actualidad.

También se han descrito casos de anemia intensa secundaria a la infección por eritrovirus B19 e infecciones por *Bartonella quintana* y *Bartonella henselae*. Estos cocobacilos causan varios síndromes clínicos secundarios a la proliferación vascular que producen en los órganos afectos, lo cual plantea el diagnóstico diferencial con el sarcoma de Kaposi. La *angiomatosis bacilar* se caracteriza por la aparición de fiebre, lesiones cutáneas (nódulos subcutáneos, pápulas rojas, pedunculadas, hiperqueratósicas o celulíticas), lesiones óseas y poliadenia. También pueden producir peliosis hepática, enfermedad por arañazo de gato, fiebre recurrente y, en ocasiones, endocarditis. Las infecciones por *B. henselae* están relacionadas con la exposición previa a los gatos.

Otra situación clínica relativamente frecuente en los pacientes con sida es la aparición de un síndrome febril sin focalidad aparente. Las causas son múltiples, de etiología infecciosa, neoplásica o inmunológica. Si el paciente presenta un cuadro clínico agudo (< 7 días), debe sospecharse una infección bacteriana por neumococo, *H. influenzae*, *Salmonella*, *Campylobacter* o *Staphylococcus aureus* (en UDI activos). Si el síndrome febril tiene más de 7 días de duración, puede tratarse de un síndrome orgánico secundario al propio HIV-1 *(wasting syndrome)*, de la primera infección oportunista (que en la mayoría de los casos, y, sobre todo, en UDI, es la TB, seguida de la leishmaniasis, la criptococosis y las infecciones por CMV y *M. avium-intracellulare*) o de una neoplasia (linfoma, sarcoma de Kaposi). Sin embargo, hay que resaltar que algunas de las infecciones citadas pueden

producir también cuadros relativamente agudos, y no hay que olvidar que estos pacientes también pueden tener enfermedades no relacionadas con la infección por el HIV.

Síndromes inflamatorios de reconstitución inmunitaria

Desde la introducción del tratamiento antirretrovírico se han descrito manifestaciones atípicas de los procesos infecciosos comentados previamente que se han agrupado bajo los epígrafes de *síndromes inflamatorios de reconstitución inmunitaria* (SIRI) o *enfermedades de reconstitución inmunitaria.* Estos síndromes se han descrito con casi todos los patógenos, pero se han observado con más frecuencia con las micobacterias, los hongos y los virus. También se han descrito con neoplasias como el sarcoma de Kaposi. Aparecen generalmente durante las primeras semanas o meses de instaurar el tratamiento antirretrovírico en pacientes inmunodeprimidos con infecciones oportunistas («respuesta paradójica»). En ocasiones, el inicio del tratamiento antirretrovírico pone de manifiesto («desenmascara») la infección oportunista (p. ej., leucoencefalopatía multifocal progresiva). Desde el punto de vista inmunopatológico, se debe a que el tratamiento antirretrovírico reduce de forma notable la carga vírica del HIV en el plasma y el tejido linfático a un proceso de redistribución linfocitaria con aumento de los linfocitos CD4 de memoria circulantes y a la restauración de la respuesta celular específica de patógeno. Las manifestaciones de este síndrome son diversas y dependen del órgano y de los microorganismos implicados. En general, se observan reagudizaciones de las infecciones que están en tratamiento o latentes (p. ej., síndrome febril y poliadenopatías en infecciones por micobacterias, uveítis en retinitis inactivas por citomegalovirus o empeoramiento de la función hepática en pacientes con una hepatitis crónica vírica). En estos casos debe descartarse que el empeoramiento paradójico no se deba a un microorganismo resistente, y no debe retirarse el tratamiento antimicrobiano ni antirretrovírico; el paciente puede precisar uso concomitante de AINE en los casos leves/moderados o glucocorticoides en los graves e intervención quirúrgica en caso de desarrollo de abscesos (p.

ej., tuberculosis). En pacientes con tuberculosis, el uso concomitante de glucocorticoides con el tratamiento antirretroviral reduce la incidencia de SIRI. Aunque la mortalidad de esta complicación es baja, puede causar la muerte en algunas enfermedades oportunistas, como la criptococosis meníngea o la leucoencefalopatía multifocal progresiva.

Neoplasias asociadas a la infección por el HIV-1

Sarcoma de Kaposi

El sarcoma de Kaposi es una neoplasia originada en el endotelio vascular y linfático infrecuente hasta la epidemia de sida. Sin embargo, a partir de 1980, el sarcoma de Kaposi epidémico pasó a convertirse en la neoplasia más frecuente en los pacientes infectados por el HIV-1. Este tumor constituye el elemento diagnóstico aproximadamente en el 9%-10% de los casos de sida. Se observa de forma casi exclusiva en los HSH. Antes del tratamiento antirretrovírico se decía que hasta un 30% de estos pacientes desarrollaba la tumoración a lo largo de su enfermedad. En 1994 se aislaron secuencias de un virus de la familia del herpes, hasta entonces desconocido, en el 90% de las muestras de tejido tumoral, el virus del herpes humano de tipo 8 (HVH-8).

En la mayoría de los pacientes, el sarcoma de Kaposi se presenta con lesiones cutáneas en forma de máculas, placas o nódulos asintomáticos, en general palpables, de distinto tamaño (unos milímetros a varios centímetros), fusiformes, con tendencia a la confluencia. Se localizan en la cabeza, el cuello y la mitad superior del tórax, así como también en la región anogenital y en los miembros inferiores. En un 10%-15% de los casos, la forma de presentación es ganglionar, sin lesiones cutáneas. Un 5% se presentan con lesiones localizadas en la mucosa oral (es característica la afección del paladar) o del tubo digestivo. En más del 50% de los pacientes con manifestaciones cutáneas se detecta afección visceral, en general ganglionar o digestiva (estómago, intestino delgado y colon). También pueden estar implicados el hígado, el pulmón, el corazón y excepcionalmente el cerebro. En la mayoría de los casos, la lesión visceral

es asintomática, aunque en ocasiones puede producir complicaciones locales (obstrucción intestinal, hemorragia digestiva).

Antes del tratamiento antirretrovírico, la afección pulmonar conllevaba mal pronóstico. Esta puede manifestarse con un cuadro clínico similar a la neumonía por *P. jirovecii*, aunque la radiografía de tórax suele mostrar un patrón más nodular y, en ocasiones, derrame pleural. Los factores asociados a buen pronóstico en el sarcoma de Kaposi son tumoración confinada a la piel, con o sin afección ganglionar o de la mucosa oral (afección no nodular limitada al paladar), cifra de linfocitos CD4 superior a 200/µL, ausencia de antecedentes de infecciones oportunistas o muguet, ausencia de síntomas B (fiebre, sudoración, diarrea o pérdida de peso) y buena calidad de vida (índice de Karnofsky > 70%). Los pacientes que carecen de estos factores tienen mal pronóstico, con un curso clínico agresivo.

Linfoma no hodgkiniano

Es la segunda neoplasia más frecuente en la infección por el HIV-1, con una incidencia 40 veces superior a la de la población general. El HIV-1 no parece tener un papel etiológico directo en la génesis de los LNH. La estimulación y la proliferación continuadas de linfocitos B, paso necesario en la génesis de los LNH, en los pacientes infectados por el HIV-1, pueden deberse a: a) inmunodeficiencia; b) infecciones persistentes, especialmente por el virus de Epstein-Barr (EBV) y otros virus del grupo herpes (HVH-8), y c) producción continuada de citocinas responsables de la activación y proliferación de linfocitos B (IL-6, IL-10 e IL-14). Además, este estado de activación/proliferación aumenta la probabilidad de que ocurran lesiones que afecten a genes sensibles (p. ej., *C-MYC*, *RAS*, *BCL-6*, *P53*). Finalmente, la misma inmunodepresión impide la eliminación efectiva de estas clonas anómalas. Casi todos los linfomas son de estirpe B y, por lo general, agresivos, con predominio del linfoma inmunoblástico (linfoma de célula B grande) y el difuso de células pequeñas no hendidas (linfoma de Burkitt). Desde el punto de vista clínico, los linfomas suelen ser de inicio extraganglionar; las localizaciones más frecuentes son el SNC (v. sección XII, Neurología), la médula ósea, el tubo digestivo y el hígado (v. sección XIV, Hematología). Se observa en el 1%-3% del total de casos de sida y es independiente de la forma de transmisión del HIV.

Linfoma de Hodgkin

Es 7-10 veces menos frecuente que los LNH. No predomina en ningún grupo en riesgo. Puede presentarse en cualquier fase evolutiva de la infección por el HIV-1. No es criterio diagnóstico de sida, aunque su frecuencia se ha visto incrementada, al extenderse la sobrevida de los pacientes, gracias al tratamiento antirretrovírico. Se presenta a menudo con afección extraganglionar (50%-60%), en especial en el hígado y la médula ósea. La variedad histológica que predomina es la de celularidad mixta, seguida de la depleción linfocítica y esclerosis nodular (v. sección XIV, Hematología).

Neoplasia anogenital e infección por el virus del papiloma humano

Displasia cervical y carcinoma invasivo del cuello uterino. Se observa en mujeres infectadas por el HIV en fases avanzadas de inmunodepresión. Está relacionada con la infección genital por el papilomavirus humano (HPV). Los CDC recomiendan el cribado del HPV y efectuar revisiones ginecológicas periódicas a todas las mujeres, como mínimo anuales, que incluyan una colposcopia y un examen citológico (Papanicolaou) con el fin de diagnosticar y tratar precozmente esta grave complicación.

Neoplasia anal. Son frecuentes los casos de lesiones precancerosas y carcinoma invasivo en HSH infectados. Se recomienda el cribado del HPV y la realización periódica de anoscopias de alta resolución para el diagnóstico y el tratamiento precoz.

Otras neoplasias. Otras neoplasias observadas en estos pacientes son: cáncer de cabeza y cuello (HPV), cáncer de pulmón, hepatocarcinoma, melanoma maligno, carcinoma de colon, cáncer de mama, tumores testiculares, cáncer de próstata e hipernefroma. Como la supervivencia de los pacientes infectados por el HIV ha mejorado notablemente con el tratamiento antirretrovírico, estas neoplasias no definitorias de sida se observan cada vez con más frecuencia.

Mortalidad

Las causas de muerte han cambiado en los pacientes infectados por el HIV con acceso al tratamiento antirretrovírico y al tratamiento de la hepatitis B y C. Por un lado, se han reducido las causas secundarias a las enfermedades oportunistas (infecciones o neoplasias) relacionadas con el sida. Por otro lado, han aumentado las causas no relacionadas con el HIV, similares a la población general de edad similar; las más frecuentes son las neoplasias (pulmón, colon o mama), las enfermedades cardiovasculares y, en los pacientes con coinfecciones por el virus C o B de la hepatitis, que no reciben tratamiento, la enfermedad hepática terminal y el cáncer de hígado. Por el contrario, en los países con pocos recursos económicos, las infecciones oportunistas en general, y la tuberculosis en particular, son todavía las principales causas de muerte.

Diagnóstico de la infección por el HIV y monitorización de la respuesta terapéutica

Las pruebas de detección directa e indirecta del HIV sirven, fundamentalmente, para diagnosticar si una persona se halla infectada por el virus (métodos serológicos) y, en caso afirmativo, cuál es la actividad replicativa del mismo (cuantificación de las copias de RNA-HIV-1/mL de plasma o carga vírica), que se emplea además como marcador pronóstico y de eficacia del tratamiento antirretrovírico (secuenciación o genotipado HIV-1). La detección en el suero de las personas infectadas de anticuerpos específicos (anticuerpos anti-HIV) por enzimoinmunoanálisis (EIA) es el método empleado con más frecuencia para el diagnóstico de la infección por el HIV.

Para el diagnóstico de la infección por los HIV deben utilizarse reactivos que detecten anticuerpos frente al HIV-1 y HIV-2 y posean una buena sensibilidad a los grupos M y O del HIV-1. En la actualidad, los análisis de tercera o cuarta generación (detección de anticuerpos y antígeno p24) son los que poseen una mayor sensibilidad. Los resultados positivos deben confirmarse mediante la técnica de *Western blot* (WB), que permite una evaluación puntual de las especificidades de reactividad de anticuerpos frente a las distintas proteínas del virus.

En determinadas situaciones (recién nacidos de madres infectadas y primoinfección, entre otras), la detección de ácidos nucleicos ha demostrado ser de gran ayuda al diagnóstico serológico o incluso poseer una eficacia superior. Así, la detección del DNA-provírico en los linfocitos de la sangre periférica y/o el RNA en el plasma son técnicas homologadas para el diagnóstico de la infección congénita, ya que aportan un resultado concluyente a los 3 meses de vida del lactante, sin tener que esperar los 18 meses que suele tardar la negativización de los anticuerpos transferidos pasivamente de la madre al feto. La carga vírica se ha utilizado como factor pronóstico y, por tanto, para evaluar el inicio del tratamiento y para monitorizar la eficacia terapéutica del tratamiento antirretrovírico.

Adicionalmente, ha demostrado ser útil en el cribado de los períodos ventana durante la primoinfección, fase de la infección durante la cual la determinación de anticuerpos todavía es negativa. La sensibilidad y la especificidad de la carga vírica del RNA del HIV-1 en el plasma son del 100% y del 97%, respectivamente. Sin embargo, hay que destacar que la determinación de la carga vírica no es una técnica homologada para realizar el diagnóstico de la infección. Por ejemplo, no detecta ni el HIV-2 ni el grupo O del HIV-1, y se han descrito hasta un 4% de falsos positivos en población sin factores de riesgo.

Finalmente, con respecto de la detección de resistencias del HIV-1 a los fármacos antirretrovirales, existen dos tipos de aproximación: los análisis genotípicos y los fenotípicos. Los primeros se basan en la amplificación genética de las regiones del genoma del HIV-1 implicadas en el desarrollo de resistencias (regiones de la transcriptasa inversa, proteasa, integrasa y envoltura), para el posterior análisis de su secuencia de nucleótidos y detección de las mutaciones asociadas con la aparición de resistencias. Los métodos fenotípicos definen si una cepa de HIV-1 es sensible o resistente a un determinado fármaco antirretrovírico en función de su capacidad de replicación ante concentraciones crecientes del fármaco *in vitro.* En la actualidad sólo es posible incorporar a la práctica clínica los métodos genotípicos y a lo sumo estimar el fenotipo a partir de los datos del genotipo (fenotipo virtual).

Aproximación clínica al paciente infectado por el HIV o con sida

Cuando un paciente acude por primera vez a la consulta, el médico debe plantearse las siguientes preguntas: a) ¿está el paciente infectado por el HIV?, y b) si lo está, ¿en qué estadio clínico se encuentra?, ¿qué medidas preventivas y terapéuticas se deben instaurar? y ¿cuál debe ser la frecuencia de los controles?

Si las pruebas diagnósticas son negativas, el examen serológico del HIV-1 debe repetirse al mes y a los 3 meses si ha cesado la exposición al HIV-1 o cada 3 meses si esta persiste (p. ej., drogadicción activa o relaciones sexuales no protegidas), teniendo en cuenta el período ventana de la primoinfección, en el que no se detectan los anticuerpos, y en el que por tanto debe solicitarse la carga vírica del HIV-1 o una prueba de cuarta generación que combine la detección de anticuerpos y el antígeno p24. Hay que indicar al paciente cuáles son las medidas preventivas para evitar la adquisición y transmisión de la infección y ver si tiene criterios de iniciar profilaxis preexposición con antirretrovirales (v. más adelante).

Si el paciente está infectado por el HIV-1 y no ha recibido tratamiento antirretrovírico, debe realizar una anamnesis, una exploración física y exámenes complementarios (tabla 306-4), con el fin de determinar: a) el estadio clínico de la infección por el HIV; b) el estado inmunitario por si debe iniciarse profilaxis primaria frente a determinadas infecciones oportunistas; c) la carga vírica en el plasma, y d) un estudio genotípico de resistencias, por si le han trasmitido un HIV-1 con resistencias a los antirretrovirales. En la actualidad, el tratamiento antirretrovírico debe indicarse a todos los pacientes independientemente de la cifra de linfocitos CD4. Por otra parte, si el paciente está tomando tratamiento antirretrovírico, se debe valorar su eficacia mediante una determinación de la carga vírica.

Tabla 306-4

Pruebas complementarias que deben efectuarse a un paciente infectado por el HIV-1[a]

Exámenes complementarios	PERIODICIDAD DE LOS EXÁMENES	
	Primera visita	**Pacientes con TAR**
Hemograma y fórmula leucocitaria	Sí	6 meses
Recuento plaquetario	Sí	6 meses
Bioquímica básica[b] que incluya filtrado glomerular	Sí	6 meses
Sedimento de orina, cociente proteína/creatinina y glucosuria (tira reactiva)	Sí	Anual
Radiografía de tórax y ECG	Sí	SP
PPD-pruebas de detección de interferón γ	Sí	Anual[i]
Serologías		
Virus de la hepatitis A, B y C[c]	Sí	No
Toxoplasma gondii	Sí	SP
Citomegalovirus	Sí	SP
Treponema pallidum	Sí	SP
Anticuerpos (ELISA)[d]	Sí	No
Carga vírica de RNA HIV-1 en el plasma	Sí	6 meses
Genotipo de resistencias del HIV-1[e]	Sí	SP
Tropismo vírico[f]	No	SP
HLA-B57*01[f]	No	SP
Subpoblaciones linfocitarias (CD4/CD8)	Sí	6-12 meses
Densitometría (DEXA)[g]	Sí	SP
Examen de parásitos en las heces	Sí	SP
Test neuropsicológicos[h]	Sí	SP

PPD: intradermorreacción a la tuberculina; SP: si precisa; TAR: tratamiento antirretroviral.

[a] Si existe promiscuidad sexual, debe efectuarse frotis cervical, faríngeo, rectal y anal para gonococo y *Chlamydia.* Se ha de solicitar, cada 6-12 meses, en las mujeres una citología cervical y en los varones una rectal si existe riesgo de carcinoma de cérvix o anal (virus del papiloma humano). A partir de los 50 años, en los varones debe solicitarse el antígeno específico de la próstata (PSA), y en las mujeres, una mamografía.

[b] La bioquímica básica debe incluir glucemia, colesterol, triglicéridos, HDL, LDL, ácido úrico, creatinina, sodio, potasio, calcio, fosfato, filtrado glomerular (CKD-EPI), función

hepática completa, lactato-deshidrogenasa (LDH), creatín-fosfocinasa (CPK), amilasas y lipasas.

[c] Si el antígeno Australia (HbsAg) o la serología del VHC son positivos, se ha de solicitar en el plasma el DNA del VHB y el RNA cuantitativo, así como el genotipo del VHC.

[d] Si el paciente sólo tiene un examen previo, debe solicitarse otro test de ELISA o de *Western blot.*

[e] Al realizar el estudio genotípico se puede conocer el subtipo vírico.

[f] Deben solicitarse el tropismo vírico antes de administrar maraviroc y el HLA-B57*01 antes de administrar abacavir.

[g] Debe repetirse periódicamente en pacientes con factores de riesgo (v. texto).

[h] Con el fin de detectar alteraciones cognitivas asociadas al HIV-1.

[i] Si el PPD o las pruebas de detección de interferón y son negativas, deberán repetirse anualmente.

La anamnesis persigue los siguientes objetivos: a) identificar la fecha aproximada de la infección (transfusión, cuadro clínico de seroconversión); b) conocer la conducta de riesgo del paciente (p. ej., drogadicción, homosexualidad), para identificar precozmente los procesos específicos asociados (p. ej., enfermedades de transmisión sexual o infección por virus de la hepatitis); c) si se conoce a la persona que ha causado la infección (p. ej., pinchazo con una aguja del personal sanitario, pareja sexual), debe investigarse si recibía tratamiento antirretrovírico, ya que puede haberse infectado por una cepa de HIV resistente y ello puede cambiar el enfoque terapéutico; d) conocer el país de origen en los inmigrantes, las residencias previas y los viajes que ha efectuado, su profesión, sus aficiones, y el tipo de alimentación y si tiene animales domésticos, con el fin de tener en cuenta los patógenos a que puede haber estado expuesto (p. ej., *Histoplasma*, *Strongyloides*, *Salmonella*, *T. gondii*, etc.) y de darle recomendaciones para evitarlos; e) conocer las vacunaciones que ha recibido e infecciones que ha tenido el paciente desde su infancia, ya que permitirá identificar procesos (p. ej., TB, toxoplasmosis, virus herpéticos) que pueden reactivarse en la infección por el HIV-1 y, además, requerir profilaxis primaria; f) efectuar una anamnesis detallada con el fin de saber si el paciente ha tenido o tiene infecciones relacionadas con el HIV-1 (p. ej., muguet) o diagnósticas de sida (p. ej., efectuar test neuropsicológicos para el diagnóstico precoz de la demencia), con el fin de efectuar un diagnóstico

precoz y conocer el estadio clínico, y g) saber si existen antecedentes de alergia a fármacos (p. ej., sulfamidas) que se utilizan con frecuencia.

Además, como el pronóstico de la infección por el HIV ha mejorado notablemente en los países desarrollados y la población afectada va envejeciendo, también deben evaluarse de forma sistemática otros problemas generales de salud como:

- *Riesgo de enfermedad cardiovascular:* antecedentes familiares o personales de hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemia o enfermedad cardiovascular, si existe consumo de anabolizantes, hábito tabáquico, obesidad o vida sedentaria.
- *Riesgo de enfermedad hepática:* en los pacientes con hipertransaminasemia o antecedentes de drogadicción parenteral deberá evaluarse si se debe a una infección crónica por los virus de la hepatitis B, C o D o al abuso de alcohol. Si los marcadores víricos son negativos, debe descartarse un hígado graso.

Puede requerirse la realización de pruebas complementarias para conocer el grado de afección hepática y si existe cirrosis (ecografía, FibroScan®). La coinfección por el HIV-1 acelera el curso natural de estas infecciones y el tratamiento antirretrovírico puede originar diversos grados de hepatotoxicidad. En los pacientes con hepatitis crónica por los virus de la hepatitis C o B debe plantearse el tratamiento antivírico específico de estas coinfecciones. Los pacientes con cirrosis descompensada que no tienen infecciones oportunistas previas o, si las han tenido, estas se pueden prevenir y tratar de forma eficaz, tienen una cifra de linfocitos CD4 mayor de 100/μL y un tratamiento antirretrovírico eficaz, deben ser valorados para trasplante hepático. Los mismos criterios, con una cifra de linfocitos CD4 superior a 200/μL, se utilizan para valorar otros trasplantes de órgano sólido (riñón, corazón). Es fundamental una exploración física completa, que servirá además de referencia en el futuro.

Los objetivos de los exámenes complementarios (v. tabla 306-4) son los siguientes: a) confirmar la infección por el HIV; b) tener una analítica general que incluya perfil lipídico y el filtrado glomerular, el sedimento de orina y el cociente proteína/creatinina en la orina, un ECG y una radiografía de tórax basales del paciente, que permitirán identificar problemas de salud

asociados o enfermedades oportunistas, o servirán de referencia para detectar toxicidades si se inicia el tratamiento antirretrovírico; c) conocer las infecciones que ha padecido con el fin de determinar si existe riesgo de recidiva y efectuar profilaxis primaria con isoniazida en los positivos a la tuberculina. Para ello debe efectuarse por sistema la prueba de la tuberculina combinada o no con pruebas de detección de interferón en la sangre (Quantiferon®, ELISPOT®) y solicitarse, como mínimo, las serologías para toxoplasma y CMV, ya que los enfermos seropositivos pueden desarrollar dichas infecciones. También debe solicitarse el análisis serológico de la sífilis, los marcadores del virus A, B y C, y un examen de parásitos en las heces (en pacientes con promiscuidad sexual). Los pacientes seronegativos para la hepatitis A y B son candidatos para la vacunación, y en los pacientes con antígeno Australia o con anticuerpos frente al VHC deberán efectuarse las pruebas complementarias pertinentes para confirmar la infección vírica y valorar el grado de afección hepática. En todos los pacientes se debe solicitar la serología luética y descartar infecciones subclínicas faríngeas, anales o vaginales por gonococo, micoplasma y *Chlamydia;* d) detectar precozmente el deterioro cognitivo-motor menor asociado al HIV mediante los exámenes neuropsicológicos apropiados, y e) conocer el estado inmunológico del paciente y la actividad vírica del HIV, solicitando las subpoblaciones linfocitarias (CD4, CD8) y la carga vírica en el plasma. Esta información permitirá conocer el riesgo que tiene un paciente de desarrollar el sida sin tratamiento antirretroviral (v. tabla 306-1) y el momento de instaurar la profilaxis primaria frente a determinados microorganismos.

En la actualidad, el tratamiento antirretrovírico se indica a todos los pacientes (con la posible excepción de los controladores de élite), independientemente de la cifra de linfocitos CD4. Los pacientes que no quieran recibir tratamiento antirretrovírico o los controladores de élite (pacientes capaces de controlar la replicación vírica de forma espontánea y sin tratamiento antirretroviral) se controlarán cada 6 meses, y los que lo inician deben controlarse al mes, a los 3 meses y posteriormente cada 6 meses. En los controles se debe evaluar la eficacia del tratamiento mediante la determinación de la carga vírica y la cifra de linfocitos CD4, y su toxicidad clínica o biológica con el fin de conocer cuándo debe modificarse.

En caso de fracaso virológico se deben realizar test genotípicos de resistencias para conocer cuál es la mejor opción terapéutica para el paciente. En los pacientes estables y suprimidos con tratamiento antirretrovírico y con un nivel superior a 350 células/mm^3, la cifra de CD4 se puede controlar anualmente. En la tabla 306-5 se especifica cuándo debe instaurarse la profilaxis de las infecciones oportunistas y con qué periodicidad deben controlarse los pacientes.

Tabla 306-5

Tratamiento antirretroviral, profilaxis de las infecciones oportunistas y periodicidad de los controles

Linfocitos $CD4^+/\mu L$	Tratamiento antirretroviral	Profilaxis primaria y secundaria[a]	Periodicidad de los controles
> 500	Recomendar	Vacunación para neumococo (repetir a los 5 años), gripe (anual), hepatitis A y B[b]. Quimioprofilaxis TB si la PPD o las pruebas de detección de interferón γ son positivas[c]	Cada 6 meses
200-500	Recomendar	Mismas profilaxis que para pacientes con linfocitos CD4 > 500/mm[c]	Cada 3-6 meses[f]
< 200	Recomendar	Mismas profilaxis que para pacientes con linfocitos CD4 > 500/mm[d] y PP para *P. jirovecii* con cotrimoxazol (960 mg/día, 3 días/semana)[d] PS de las IO que haya tenido Mantener las profilaxis hasta que el paciente tenga criterios de retirada con TAR[e]	

IO: infecciones oportunistas; PP: profilaxis primaria; PPD: intradermorreacción a la tuberculina; PS: profilaxis secundaria; TAR: tratamiento antirretroviral.

[a] Siga las recomendaciones del Grupo de Estudio del Sida/Plan Nacional sobre el Sida (GESIDA/PNS) para las indicaciones de las profilaxis, los fármacos aconsejados y su posología.

[b] Vacune de forma sistemática frente al VHA y/o frente al VHB a todos los pacientes que no tengan evidencia serológica de haberlas sufrido (IgG VHA y HBc y HBs negativos).

[c] En ausencia de tuberculosis activa, administre isoniazida en dosis de 300 mg/día durante 9 meses.

[d] En los pacientes alérgicos al cotrimoxazol, considere administrar dapsona (100 mg/día) sola o asociada a pirimetamina (25 mg/día) 2-3 veces por semana si existe una coinfección por *Toxoplasma gondii.* Si hay alergia a la dapsona, considere administrar pentamidina inhalada (300 mg/mes) sola o asociada a pirimetamina (50 mg/día 3 días por semana) si existe una coinfección por *T. gondii*. La PP de la toxoplasmosis debe realizarse en los pacientes con serología positiva para *T. gondii* y cuando la cifra de linfocitos CD4 sea < 100 células/µL.

[e] En general, se pueden suprimir todas las profilaxis en los pacientes que reciben TAR y tienen una carga vírica del HIV indetectable en el plasma y una cifra de linfocitos CD4 > 200 células/µL durante más de 3-6 meses. Si en los pacientes en los que se ha retirado la profilaxis la cifra de linfocitos $CD4^+$ desciende por debajo de esos límites, deberá reinstaurarse la misma.

[f] En los pacientes que inician TAR o que están gravemente inmunodeprimidos se recomiendan controles clínicos y analíticos trimestrales durante el primer año de seguimiento.

Tratamiento

El tratamiento de la infección por el HIV-1 persigue dos objetivos: a) encontrar una combinación de fármacos con gran actividad antirretrovírica, que sean capaces de suprimir prácticamente la replicación del HIV-1, y b) permitir que el sistema inmunitario se reconstituya. Persistirá una infección latente y posiblemente un bajo nivel de replicación vírica. Erradicar la infección parece muy difícil (sólo se han descrito dos casos tras un trasplante alogénico de médula ósea procedentes de un donante compatible y homocigoto para la ausencia de receptor CCR5), mientras que una curación funcional (remisión prolongada tras retirar el tratamiento antirretrovírico) es un objetivo más modesto y quizá alcanzable a medio plazo, pero también difícil.

Tratamiento antirretrovírico

La supresión de la replicación del HIV-1 se traduce en un retraso significativo o en una ausencia de evolución clínica y una importante disminución de la mortalidad. Al mismo tiempo se evita la selección de mutantes resistentes preexistentes y su acúmulo. La toxicidad a largo plazo (alteraciones del perfil lipídico y de la grasa corporal o lipodistrofia) de los antirretrovirales, junto con la imposibilidad de erradicar el HIV y el hecho de que es posible restaurar al menos en parte el sistema inmunitario con el tratamiento antirretrovírico, aunque este se inicie en fases relativamente avanzadas, hizo que las indicaciones del tratamiento antirretrovírico fueran relativamente conservadoras (inicio en fases intermedias o incluso relativamente avanzadas de la enfermedad que suelen asociarse a unas cifras de linfocitos T CD4 de entre 200 y 350). Los nuevos fármacos tienen un perfil de tolerancia sustancialmente mejor y son mucho más cómodos de administrar, por lo que actualmente se recomienda a todos los pacientes infectados independientemente del nivel de linfocitos $CD4^+$. Con ello podríamos reducir la incidencia de algunas complicaciones oportunistas que no precisan un gran nivel de deterioro inmunológico para desarrollarse para bloquear la hiperactivación crónica del sistema inmunitario y sus

consecuencias asociadas a lo que cabría denominar un proceso de envejecimiento precoz y por razones de salud pública para evitar la transmisión del virus (los pacientes con carga vírica indetectable como respuesta al tratamiento antirretrovírico no pueden transmitir la infección). La única excepción podrían ser los llamados *controladores de élite*, capaces de mantener una carga vírica indetectable de forma espontánea y sin necesidad de tratamiento antirretrovírico.

La primoinfección sintomática por el HIV es una situación clínica relativamente infrecuente que justifica un tratamiento antirretrovírico con la mayor precocidad posible. Estos pacientes pueden ser remitidos a centros especializados para su inclusión en protocolos clínicos. Hasta ahora no se ha conseguido la erradicación del HIV, aunque los datos inmunológicos de los pacientes tratados antes de la seroconversión apoyan el tratamiento, ya que en algunos casos se ha preservado la respuesta proliferativa y citotóxica específica frente a los antígenos del HIV, lo que puede mejorar el control inmunológico de la infección y se consigue una reducción del reservorio vírico que más adelante podría facilitar una curación funcional.

La situación clínica más frecuente es la de tratar pacientes con una infección crónica por el HIV asintomáticos o con sida. Se recomienda el inicio del tratamiento antirretrovírico independientemente de la cifra de linfocitos CD4. La primera opción terapéutica es la más eficaz, por lo que debe asegurarse que el paciente se adherirá al tratamiento. Se recomienda utilizar una combinación de tres medicamentos independientemente de la carga vírica. La estrategia recomendada con más frecuencia y con la que se tiene una mayor experiencia incluye dos inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos o nucleótidos (p. ej., tenofovir + 3TC [lamivudina] o FTC [emtricitabina], abacavir + 3TC) más un inhibidor de la integrasa del HIV (raltegravir, elvitegravir/cobicistat dolutegravir o bictegravir), de la proteasa potenciado con cobicistat (previamente se potenciaba con ritonavir) (atazanavir, lopinavir o darunavir), o un inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de los nucleósidos (efavirenz, rilpivirina o doravirina). Las pautas con inhibidores de la integrasa son las preferentes en la mayoría de las guías clínicas. En los pacientes muy avanzados con sida o con una infección oportunista activa, el tratamiento antirretrovírico se inicia de forma inmediata si esta no tiene tratamiento efectivo (p. ej., criptosporidiasis, leucoencefalopatía multifocal progresiva)

o, a lo sumo, 2-4 semanas después de iniciado el tratamiento antimicrobiano, una vez que se haya comprobado la respuesta al mismo, con el fin de disminuir la carga de pastillas inicial, evitar más efectos secundarios, potenciales interacciones farmacocinéticas o el síndrome inflamatorio de restauración inmunitaria. No se recomienda demorarlo más, ya que existiría el riesgo de progresión de la enfermedad o muerte. A pesar del potente tratamiento antirretrovírico que se dispone en la actualidad, alrededor del 10%-15% de los pacientes avanzados pueden morir en el primer año. De ahí la importancia de evitar el diagnóstico tardío de la infección por el HIV.

La respuesta al tratamiento básicamente se controla mediante la medida de la carga vírica en el plasma. En los pacientes no tratados previamente que reciben terapia triple, a las 4 semanas se debe exigir que la carga vírica haya disminuido como mínimo 1 $\log_{10}$. A los 3-4 meses, la carga vírica debe ser menor de 200-500 copias/mL, y a los 4-6 meses debe ser inferior a 20-50 copias/mL (la caída de la carga vírica plasmática es más rápida si el régimen terapéutico contiene un inhibidor de la integrasa). Si transcurrido este tiempo la viremia es detectable, o si tras ser indetectable rebota y se mantiene por encima de las 200-500 copias/mL, hay que considerarlo como un fracaso virológico y plantearse un cambio de tratamiento según el estudio de resistencias. Una carga vírica menor de 20-50 copias/mL asegura que la respuesta terapéutica será duradera mientras se mantenga una buena adherencia al tratamiento. Estos objetivos virológicos son más difíciles de alcanzar en los pacientes que reciben segundas o posteriores alternativas terapéuticas. En los pacientes suprimidos existen ensayos clínicos que han demostrado que es posible simplificar a pautas con dos fármacos antirretrovirales (p.ej. dolutegravir y rilpivirina o dolutegravir con lamivudina en pastilla única o a un inhibidor de la proteasa potenciado con ritonavir con lamivudina).

Las causas más frecuentes del fracaso terapéutico son la falta de cumplimiento del tratamiento prescrito (hay que cumplir como mínimo con el 75%-95% de las tomas prescritas) o la selección de resistencias, a menudo como consecuencia de una mala y parcial adherencia al tratamiento prescrito. Para evitar la selección de resistencias, la única estrategia viable es utilizar una combinación de medicamentos que prácticamente suprima la

replicación vírica y que ofrezca lo que suele llamarse *una barrera genética elevada* (necesidad de varias mutaciones secuenciales para que se seleccione una resistencia de alto nivel).

Tratamiento de las infecciones oportunistas asociadas a la infección por el HIV-1

Los principios del tratamiento de las infecciones en los pacientes con sida se basan en los siguientes hechos: a) como la mayoría de las infecciones que presentan estos pacientes son reactivaciones de infecciones latentes, se ha comprobado en algunas infecciones la eficacia de la administración profiláctica de antibióticos (profilaxis primaria) para evitar su desarrollo en pacientes previamente infectados (seropositivos); b) existen fármacos eficaces para la mayoría de los microorganismos, aunque para un reducido número de microorganismos no existen alternativas terapéuticas o los fármacos disponibles tienen una eficacia muy limitada y son muy tóxicos (CMV, *Cryptosporidium*, *Microsporidium*, virus JC); en estos casos, los potentes tratamientos antirretrovirales que restauran parcialmente la inmunidad celular son la principal alternativa terapéutica; c) debido a la inmunodepresión profunda y a las características de estos microorganismos (intracelulares, formas quísticas) y a que en algunos casos no hay fármacos eficaces para las formas quísticas (p. ej., *T. gondii*) o sobre los virus integrados en el DNA celular (p. ej., CMV), la tasa de recidivas de estas infecciones es muy alta, por lo que se debe administrar un tratamiento de mantenimiento (profilaxis secundaria); d) se debe indicar al paciente cuáles son las medidas preventivas que debe seguir para evitar la adquisición de determinadas infecciones (v. Aproximación clínica al paciente infectado por el HIV o con sida, anteriormente), e) el tratamiento antirretrovírico debe iniciarse precozmente (2-4 semanas), restaura la inmunidad celular y en general todas las profilaxis se pueden suspender cuando el paciente tiene de forma mantenida más de 200 linfocitos CD4/μL (3-6 meses) y una carga vírica del HIV-1 indetectable, y f) finalmente el tratamiento antirretrovírico puede originar un SIRI, que en las formas graves puede precisar del uso de glucocorticoides (v. apartado anterior).

Profilaxis primaria

Se ha demostrado eficaz en varias infecciones oportunistas. Se recomienda efectuar profilaxis con isoniazida durante 9 meses en todo paciente infectado por el HIV con intradermorreacción a la tuberculina (PPD) positiva o que haya tenido contacto con personas con tuberculosis activa o en pacientes anérgicos en algunas circunstancias especiales. La combinación de isoniazida y rifapentina (no aprobada en España) semanal durante 3 meses o diaria durante 1 mes se ha demostrado tan eficaz como la isoniazida durante 9 meses. También se recomienda que los pacientes con menos de 200 linfocitos CD4/µL efectúen profilaxis primaria frente a *P. jirovecii* y *T. gondii* (si tienen serología positiva). El cotrimoxazol (160 mg de trimetoprim y 800 mg de sulfametoxazol 3 días por semana) es el antibiótico de elección para ambos. La asociación de dapsona, 100 mg, con pirimetamina, 25-50 mg, 2 veces por semana, es también eficaz. Los pacientes alérgicos a las sulfamidas pueden recibir pentamidina inhalada (300 mg/mes), aunque en este caso no se previene la toxoplasmosis (deben recibir pirimetamina 50 mg 3 días por semana si la cifra de linfocitos CD4 es < 100/µL) y su eficacia frente a *P. jirovecii* es inferior a la del cotrimoxazol. La atovacuona es otra alternativa para pacientes alérgicos a las sulfamidas o intolerantes a los otros medicamentos. En áreas endémicas se recomienda la profilaxis con fluconazol de la meningitis criptocócica. Finalmente, se recomienda la administración de la vacuna antigripal anual y la antineumocócica a todos los pacientes infectados por el HIV, y la vacunación frente a los virus de la hepatitis A y B en los pacientes seronegativos.

Supresión de la profilaxis

La profilaxis se puede retirar con seguridad en los pacientes con tratamiento antirretrovírico en los que se recupera la cifra de linfocitos CD4 por encima de un determinado umbral (200/µL) de forma mantenida (> 3-6 meses) y que presentan una carga vírica del HIV-1 en el plasma totalmente suprimida de forma mantenida. Este aumento de la cifra de linfocitos CD4 se acompaña de una restauración de la respuesta celular inmunoespecífica frente a microorganismos oportunistas (p. ej., CMV, *T. gondii*). En la actualidad se pueden retirar con seguridad las profilaxis primarias de la

neumonía por *P. jirovecii*, de la infección por *M. avium-intracellulare* y por *T. gondii*, y las profilaxis secundarias de estas infecciones, de la criptococosis y de la retinitis por CMV. Aunque hay menos estudios, también es posible retirar la profilaxis secundaria de otras infecciones oportunistas (p. ej., leishmaniasis o histoplasmosis).

Tratamiento de las neoplasias asociadas al HIV-1

Sarcoma de Kaposi

El tratamiento antirretrovírico es el tratamiento recomendado en pacientes con lesiones cutáneas, ganglionares o gastrointestinales asintomáticas. En caso de progresión a los 3 meses o en pacientes con formas cutáneas agresivas (hemorragias, ulceración) o afección visceral sintomática (digestiva, respiratoria), se recomienda la administración de quimioterapia (doxorubicina liposómica como primera elección) además del tratamiento antirretrovírico. En caso de ausencia de respuesta, la alternativa terapéutica es el paclitaxel. La exéresis quirúrgica, la radioterapia u otros tratamientos pueden solucionar problemas estéticos o locales.

Linfomas

El tratamiento del linfoma de Hodgkin y de los LNH se detalla en la sección XIV, Hematología. Aunque en general la tasa de remisiones completas y la supervivencia son inferiores a la de los pacientes no infectados por el HIV, desde la incorporación del tratamiento antirretrovírico se ha observado una mejoría muy notable en el pronóstico de estos pacientes.

Profilaxis de la infección por el HIV-1

La prevención de la infección por el HIV-1, en ausencia de una vacuna eficaz, debe basarse en evitar su transmisión. En la actualidad puede afirmarse, con un margen de seguridad muy elevado, que no existen otros mecanismos de transmisión que los clásicamente aceptados. Por tanto, debe aconsejarse a las personas que mantienen relaciones homosexuales/heterosexuales múltiples que reduzcan el número de parejas y que eviten la exposición de su mucosa oral o genital a la sangre, el semen, la saliva y las secreciones vaginales. La correcta utilización de preservativos puede minimizar la infección por el HIV-1 y otras enfermedades de transmisión sexual. Debe aconsejarse a los UDI que no compartan las agujas y jeringuillas. Debe hacerse un despistaje de la infección por el HIVen todos los donantes de órganos para trasplante o sangre u otros productos hematológicos.

Otro tipo de medidas preventivas, más biólogas que conductuales, tienen también gran importancia. Entre ellas, evitar/tratar las úlceras genitales independientemente de su etiología, la circuncisión masculina, la quimioprofilaxis preexposición y la reducción de la carga vírica mediante un tratamiento adecuado. En concreto, la profilaxis preexposición (v. más adelante) con la combinación de tenofovir + emtricitabina de forma continuada o a demanda ha demostrado ser eficaz, en personas con alto riesgo de adquirir una infección por el HIV, en varios estudios aleatorizados siempre que el cumplimiento del tratamiento sea el adecuado. Finalmente, en estudios de cohortes y en un estudio aleatorizado se ha demostrado que tener una carga vírica indetectable, como respuesta al tratamiento antirretroviral, prácticamente anula el riesgo de transmisión a las parejas serodiscordantes. Es la llamada *estrategia de cribar y tratar.* Modelos matemáticos indican que, si pudiéramos identificar a más del 90% de las personas infectadas y tratar a más del 90% de ellas, podría minimizarse la epidemia hacia 2030-2050.

Prevención de la transmisión vertical: embarazo

La tasa de transmisión maternofetal es del 10%-30%. La administración de zidovudina a partir de las semanas 14-34 del embarazo y en el período del parto y al recién nacido durante las primeras 6 semanas de vida reduce la tasa de transmisión maternofetal a menos del 8% y se tolera muy bien. La combinación del tratamiento con zidovudina y cesárea (indicada en mujeres con carga vírica detectable al fin de la gestación) ha disminuido la transmisión vertical del HIV-1 a menos del 2%. En los países desarrollados, las madres deben evitar la lactancia. Actualmente suele recomendarse que las mujeres no suspendan el tratamiento antirretrovírico triple al quedar embarazadas si ya lo recibían o que lo inicien lo antes posible si no lo recibían. El nivel de evidencia del grado de toxicidad fetal de los fármacos antirretrovirales es escaso. Como mínimo deben evitarse fármacos como la combinación de ddI + d4T, el dolutegravir durante la concepción y el primer trimestre, y quizá también el indinavir y el atazanavir por su capacidad de causar hiperbilirrubinemia. Existen pocos datos acerca de la seguridad de la mayoría de antirretrovirales durante la concepción y el primer trimestre del embarazo.

Siempre se debe advertir a la paciente de que, quizá con la excepción de la zidovudina, ninguno de los antirretrovirales es totalmente seguro o que al menos no se dispone de información fiable. Si se hace el diagnóstico durante el embarazo y se prescribe el tratamiento adecuado, la tasa de transmisión en el mundo occidental se ha reducido a menos del 1%.

Profilaxis postexposición

Para el caso concreto del personal sanitario, el riesgo de infección es del 0,2%-0,5% en caso de pinchazo o herida accidental con una aguja u otro objeto contaminado con sangre y prácticamente nulo si sólo ha existido un contacto accidental de sangre u otras secreciones contaminadas con la piel y las mucosas intactas. No obstante, debe recomendarse tratamiento triple estándar tras la exposición percutánea (pinchazo) o mucosa con sangre contaminada. El tratamiento debe instaurarse lo antes posible (< 24-48 h) y debe administrarse durante 4 semanas. Hay que tener en cuenta la

posibilidad de que el virus sea resistente a determinados fármacos si la fuente del contacto era un paciente que había recibido tratamiento antirretrovírico.

En la actualidad se suele administrar también tratamiento antirretrovírico preventivo en otras situaciones clínicas postexposición (p. ej., relaciones sexuales no protegidas, violación). En la práctica, esto se realiza según datos generados en modelos animales.

Profilaxis preexposición

Se recomienda la administración de tenofovir (fumarato o alafenamida) más emtricitabina de forma continuada (diaria) o a demanda (los días antes, durante y posterior) a la potencial exposición en personas cuyo riesgo anual de infección por el HIV es superior al 3%-5% por 100 personas-año. La eficacia es muy elevada si el cumplimiento de la pauta prescrita es adecuado. Los antirretrovirales protegen frente a la infección por el HIV, pero no frente a otras infecciones de transmisión sexual, como la sífilis o la gonorrea.

Precauciones

Es obligatoria la aplicación de precauciones universales (para todos los pacientes) cuando se manipula sangre o determinados productos biológicos considerados peligrosos (además de la sangre y los productos contaminados con sangre, los líquidos y fluidos orgánicos) y al efectuar cualquier maniobra invasiva, al menos en las salas de urgencias, de necropsias, de hemodiálisis y en los laboratorios clínicos. Por tanto, el personal sanitario debe utilizar métodos de barrera (guantes y, si es necesario, mascarilla, protectores oculares y batas) y adoptar precauciones para evitar la producción de heridas por agujas, bisturíes u otros instrumentos punzantes en el transcurso de su empleo o limpieza. La transmisión por parte del personal sanitario infectado a los pacientes debe considerarse prácticamente inexistente si se siguen las precauciones de barrera recomendadas y se evita que practiquen los llamados procedimientos altamente invasivos. Por último, deben emplearse los métodos de aislamiento recomendados por la OMS para evitar la adquisición de otras infecciones (p. ej., tuberculosis).

Esterilización del instrumental sanitario

Los métodos habituales de esterilización (p. ej., autoclave, óxido nitroso) y desinfección (p. ej., germicidas, lejía, jabones) son adecuados para esterilizar el instrumental sanitario o efectuar una desinfección ambiental.

Estrategias terapéuticas

Las estrategias terapéuticas para el tratamiento de la infección por el HIV-1 cambian con gran rapidez a lo largo del tiempo. Diversas sociedades y agencias privadas o vinculadas con los gobiernos suelen actualizarlas de forma periódica. Se recomienda consultar las actualizaciones de la *International Antiviral Society-USA* (IAS-USA), del Grupo de Estudio del Sida/Plan Nacional sobre el Sida (GESIDA/PNS), de la *European AIDS Clinical Society* (EACS) o las recomendaciones del *Department of Health and Human Services* (DHHS) de EE. UU., que se actualizan anualmente o con mayor frecuencia en Internet.

Infección por el HIV-2

Concepto

El HIV-2 es un lentivirus endémico en África occidental y descrito en 1986 en pacientes con evidencia de la inmunodeficiencia celular típicamente observada en los pacientes con sida, pero con reacciones serológicas negativas o inhabituales a los test de detección del HIV-1. Aunque inicialmente estaba limitado geográficamente, actualmente se ha expandido.

Etiología y epidemiología

El HIV-2 fue descubierto inicialmente en África occidental, pero se ha diseminado a otras partes de África, la India, Europa y EE. UU. Por esta razón, es importante considerar el diagnóstico en personas en riesgo o en los individuos en los que las pruebas diagnósticas para el HIV-1 proporcionen resultados negativos. Se estima que hay aproximadamente dos millones de personas infectadas, la mayoría de ellas en los países africanos en donde es endémico (particularmente, Gambia, Senegal, Cabo Verde, Costa de Marfil, Senegal, Mali, Sierra Leona y Nigeria).

El HIV-2 presenta diferencias genéticas y antigénicas importantes con el HIV-1 (tabla 306-6). Estas diferencias explican las reacciones serológicas inhabituales cuando se emplean pruebas de detección para el HIV-1 y la frecuente falta de detección del HIV-2 con las pruebas diseñadas para la amplificación genómica del HIV-1. También infecta los linfocitos T CD4 y utiliza los correceptores conocidos para el HIV-1 (CCR5 y CXCR4) y otros adicionales. La evolución clínica hacia el sida es más prolongada (aproximadamente el doble de años que para el HIV-1), la carga vírica es inferior (muchos pacientes tienen carga vírica de HIV-2 indetectable al diagnóstico) y la recuperación de los linfocitos T CD4 es mucho más lenta con tratamiento antirretrovírico.

Tabla 306-6

Comparación de la organización genómica y en las proteínas del HIV-1 y del HIV-2

	HIV-1	HIV-2
Genes		
Genes estructurales	*gag*, *pol*, *env*	*gag*, *pol*, *env*
Genes regulatorios	*vif*, *rev*, *tat*, *vpu*, *nef*	*vif*, *rev*, *tat*, *vpx*, *nef*
Proteínas principales		
Env		
Glucoproteína precursora	gp160	gp140
Glucoproteína externa	gp120	gp105
Glucoproteína transmembrana	gp41	gp36
Gag		
Proteína precursora	p55	p55
Proteína interna principal	p24	p26
Proteína de la matriz	p17	p15
Pol		
Transcriptasa inversa	p68	p64
Integrasa	p34	p34
Proteasa	p12	p11

Dadas las diferencias con el HIV-1 en la estructura de las enzimas, algunos fármacos usados para el tratamiento del HIV-1 carecen de actividad contra el HIV-2, como toda la familia de los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos, y ningún equipo de cuantificación de carga vírica convencional para al HIV-1 amplifica el genoma del HIV-2.

Las vías de transmisión son similares a las del HIV-1, aunque suele haber una prevalencia mayor de afectación de población heterosexual entre los individuos infectados en Europa. El HIV-2 es menos transmisible que el HIV-1. No existe protección inmunológica cruzada entre los dos virus, y las coinfecciones de HIV-1 y HIV-2 han sido detectadas en los países endémicos para ambos. Las diferencias más importantes entre las infecciones producidas por el HIV-1 y el HIV-2 se resumen en la tabla 306-7.

Tabla 306-7

Principales diferencias en las características de la infección por el HIV-1 y el HIV-2

Característica	HIV-1	HIV-2
N.° estimado de infectados en el mundo	36,9 millones	2 millones
N.° estimado de infectados en España	130.000	310
Tiempo de progresión a sida desde el diagnóstico (sin TARGA)	5-10 años	10-20 años
Distribución geográfica	Todo el mundo	Endémico en África occidental
Carga vírica sin tratamiento	Más elevada	Más baja[a]
Transmisión	Más elevada	Más baja
Recuperación inmunológica con TARGA	Más rápida	Más lenta
Actividad de antirretrovirales		
INTR	Sí	Sí
IP	Sí	Sí
INNTR	Sí	No[b]
II	Sí	Sí
ICoR-CCR5	Sí[c]	No[d]
IF (T-20)	Sí	No

ICoR: inhibidores del correceptor CCR5; IF: inhibidor de la fusión; II: inhibidores de la integrasa; INNTR: inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa; INTR: inhibidores nucleósidos/nucleótidos de la transcriptasa reversa; IP: inhibidores de la proteasa; TARGA: tratamiento antirretroviral de gran actividad.

[a] Su determinación sólo se realiza en el laboratorio de referencia del Hospital Carlos III, en Madrid. Los test de amplificación del HIV-1 no amplifican el HIV-2.

[b] La etravirina tendría cierto nivel de actividad, pero su uso clínico no está recomendado.

[c] Sólo en cepas CCR5 positivas.

[d] Aunque el HIV-2 utiliza el correceptor CCR5, se han descrito numerosos correceptores, por lo que no se recomienda su uso.

La seroprevalencia en Europa refleja las relaciones de los países europeos con sus antiguas colonias en África. En Portugal,

aproximadamente el 5% de los casos de infección por el HIV se deben al HIV-2, y el 2% en Francia. Las personas infectadas con este virus suelen ser inmigrantes de los países endémicos, personas europeas que han vivido en ellos o que han mantenido relaciones sexuales con nativos de estos países. En España, a finales de 2015, se habían reportado unos 310 casos. Dos tercios eran pacientes de origen africano de países endémicos, y el resto, nacidos en España.

Cuadro clínico

Hay muy pocos datos sobre la presentación clínica de la infección aguda por el HIV-2, aunque, considerando la carga vírica más baja de este virus, es probable que la mayor parte de las primoinfecciones sean asintomáticas o clínicamente muy leves. La evolución hasta el sida suele ser muy prolongada. Sin embargo, cuando la inmunodepresión se desarrolla, las manifestaciones clínicas son muy similares a las de la infección avanzada por el HIV-1, y la mayoría de las infecciones oportunistas clásicas del sida se han descrito en pacientes con infección por el HIV-2. La mortalidad es elevada cuando se desarrolla inmunodepresión profunda, ya que la recuperación de linfocitos CD4 es mucho más lenta que en la infección avanzada por el HIV-1 y el arsenal terapéutico es notablemente más reducido que para el HIV-2. El tratamiento y la profilaxis de las enfermedades oportunistas son similares a los de los casos de infección por el HIV-1.

Diagnóstico y control de laboratorio

Los CDC americanos recomiendan la evaluación de la infección por el HIV-2 en las situaciones siguientes: a) haber mantenido relaciones sexuales con personas infectadas por el HIV-2 o con personas originarias de países donde la infección por el HIV-2 es endémica; b) haber recibido una transfusión sanguínea o una inyección no estéril en un país endémico; c) compartir jeringas con personas infectadas por el HIV-2 o con personas de países endémicos; d) niños de madres con infección por el HIV-2 o que tienen factores de riesgo para la infección; e) personas con infecciones típicas de la infección avanzada por el HIV-1, pero que son seronegativas para este

virus, y f) personas con patrones serológicos inusuales a las pruebas diagnósticas para el HIV-1.

Al igual que en la infección por el HIV-1, las pruebas serológicas se realizan por EIA, y la serología se confirma por una prueba específica como el WB o el inmunoanálisis en línea (LIA). Las bandas específicas para el HIV-2 son las correspondientes a la gp36 y gp105 (v. tabla 306-6). No existen test de carga vírica comerciales disponibles y, en general, sólo se realizan en laboratorios de referencia.

Tratamiento

Aunque la progresión clínica es más lenta, también lo es la recuperación inmunológica. Por eso no debe retrasarse el inicio del tratamiento antirretrovírico, que debería seguir las mismas indicaciones de inicio que para el HIV-1.

La asociación de zidovudina más lamivudina o la de tenofovir más emtricitabina son las preferidas entre los análogos nucleósidos inhibidores de la transcriptasa reversa. Los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos no son activos frente al HIV-2 (aunque la etravirina podría tener algún nivel de actividad). Los inhibidores de la proteasa, en particular el darunavir o el lopinavir potenciados con ritonavir, son los fármacos de elección para acompañar a los dos análogos nucleósidos inhibidores de la transcriptasa reversa. Aunque se dispone de menor experiencia clínica, los inhibidores de la integrasa, como el raltegravir, serían una alternativa a los inhibidores de la proteasa. El maraviroc también es activo, pero el virus utiliza numerosos correceptores para la entrada a la célula (más que el HIV-1), por lo cual su uso no puede recomendarse. La enfuvirtida (un inhibidor de la fusión) tampoco es activa.

En caso de infección por el HIV-1 en pacientes originarios de zona endémica para HIV-2 o con los otros factores de riesgo enumerados previamente, debe excluirse la coinfección HIV-1/2 con el fin de seleccionar correctamente el esquema de tratamiento, ya que se han reportado fracasos virológicos en pacientes en los que se decidió iniciar un régimen basado en análogos de nucleósidos inhibidores de la transcriptasa reversa, manifestándose posteriormente el fracaso virológico de la infección por el HIV-2. Tenofovir/emtricitabina más raltegravir o

tenofovir/emtricitabina más darunavir/ritonavir son las combinaciones más activas contra ambos virus. Finalmente, la barrera genética de los inhibidores de la proteasa es menor en la infección por el HIV-2, el patrón de resistencias es muy similar al observado en el HIV-1 y también se ha descrito la transmisión de resistencias en el HIV-2.

Bibliografía especial

Campbell-Yesufu OT, Gandhi RT. Update on human immunodeficiency virus (HIV)-2 infection. *Clin Infect Dis*. 2011;52:780–787.

Molina JP, Polo R, Martínez E. Panel de expertos del Grupo de Estudio del Sida (GESIDA)/Plan Nacional sobre el Sida. Documento de consenso de GESIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (actualización enero de 2019). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2019.

National Institutes of Health. Aids Info. Clinical Guides Portal. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. Disponible en: http://aidsinfo.nih.gov/Guidelines/GuidelineDetail.aspx?MenuItem=Guidelines&Search=Off&GuidelineID=7&ClassID=1 (Acceso el 15 de mayo de 2019.)

Podzamczer D, Miró JM, Mallolas J, Clotet B. Guía práctica del sida. Clínica, diagnóstico y tratamiento, 15.ª ed. Barcelona: Antares; 2019.

Saag MS, Benson CA, Gandhi RT, Hoy JF, Landovitz RJ, Mugavero MJ, et al. Antiretroviral drugs for treatment and prevention of HIV infection in adults: 2018 recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. *JAMA*. 2018;320:379–396.

307

Infección por otros retrovirus humanos: virus linfotrópicos de células T de tipos 1, 2, 3 y 4

J. Ambrosioni Czyrko

J.M.ª Miró Meda

Concepto

Los retrovirus humanos constituyen una familia de virus RNA con capacidad de retrotranscripción de su material genético en DNA e integración en el genoma humano mediante enzimas codificadas por el propio virus. Los retrovirus HIV-1 y HIV-2 se han comentado en el capítulo 306, Infecciones causadas por los virus de la inmunodeficiencia humana de tipos 1 y 2, y en este capítulo se discutirán las infecciones por los virus linfotrópicos de células T, denominados *HTLV* (del inglés *human T-lymphotropic virus*), de tipos 1 y 2, y se mencionarán los aspectos más relevantes de los dos retrovirus humanos más recientemente descritos: HTLV-3 y HTLV-4.

El HTLV-1 y el HTLV-2 fueron descubiertos en la década de los ochenta y recientemente también fueron descritos el HTLV-3 y HTLV-4. Estos cuatro virus no corresponden al género de los *Lentivirus* (como el HIV-1 o el HIV-2), sino al género *Deltaretrovirus.* No producen disminución de ninguna población celular, sino proliferación linfocitaria. El HTLV-1 ha sido claramente implicado en el desarrollo de diversos procesos neoplásicos y neurológicos (p. ej., paraparesia espástica tropical/mielopatía asociada al HTLV [TSP/HAM] y leucemia/linfoma de células T del adulto [LLTA]), entre otras manifestaciones clínicas. El HTLV-2 sólo se ha asociado con un incremento en la incidencia de ciertas neoplasias, enfermedades neurológicas similares a las asociadas a HTLV-1 y ciertas infecciones bacterianas y parasitarias, pero el nexo epidemiológico es mucho menos claro que para HTLV-1. El papel patogénico de HTLV-3 y HTLV-4 no está aún definido.

Anatomía patológica

La TSP/HAM, el trastorno neurológico crónico más grave asociado con la infección por HTLV-1, se caracteriza por presentar una degeneración axomielínica de los axones largos de los tractos corticoespinales. La LLTA, la entidad hematológica más grave asociada con este virus, es una neoplasia de las células T periféricas caracterizada por una proliferación monoclonal de células tumorales $CD4^+$ $CD25^+$. La afectación de los ganglios suele ser difusa y en ellos se observa morfología heterogénea e inespecífica. Se han descrito varias formas anatomopatológicas: *Hodgkin-like*, pleomórfico de células pequeñas, pleomórfico de células medianas y grandes, y anaplásico de células grandes. Los dos primeros se asocian con mayor sobrevida.

Etiología y patogenia

Virus linfotrópico de células T de tipo 1

El HTLV-1 produce una infección persistente en seres humanos. Fue el primer retrovirus humano identificado en los inicios de la década de los ochenta. Se estima en aproximadamente 10 millones el número de personas infectadas en el mundo, siendo endémico en Japón, África ecuatorial, el Caribe y áreas de Sudamérica. La infección es transmitida por vía vertical (fundamentalmente durante la lactancia, a diferencia de lo que ocurre con el HIV), por compartir jeringas o por productos sanguíneos o tejidos. También es transmisible por contacto sexual, aunque mucho menos que el HIV, y fundamentalmente de hombre a mujer.

Como todos los retrovirus, posee los tres genes principales (*gag*, *pol* y *env*) y tanto HTLV-1 como HTLV-2 poseen los genes regulatorios *rev* y *tax*, muy importantes en los procesos de oncogénesis (tabla 307-1). El origen de la infección humana, probablemente, sea el salto interespecie a partir de un virus de simio emparentado hace miles de años. Infecta predominantemente los linfocitos T $CD4^+$ $CD25^+$ y, a diferencia del HIV, no produce una disminución de las células CD4 sino su proliferación. También puede infectar células de otras estirpes como las células dendríticas. Uno de sus genes reguladores (*tax*, análogo de *tat* del HIV-1) es un transactivador transcripcional involucrado en el proceso de malignización.

Tabla 307-1

Principales características epidemiológicas y virológicas del HTLV-1 y del HTLV-2

	HTLV-1	HTLV-2
Epidemiología		
Distribución geográfica	Endémico en Japón, Sudamérica y Centroamérica, el Caribe, África intertropical y región australomelanesia	Endémico en algunos grupos étnicos (pigmeos, aborígenes americanos) y usuarios de drogas parenterales en Europa y Norteamérica
Virología		
Genes estructurales	*gag, pro, pol, env*	*gag, pro, pol, env*
Genes regulatorios	*tax, rex*	*tax, rex*
Proteínas víricas		
Estructurales y funcionales	Tax-1	Tax-2
	p21rex	tRex
	p30Tof	p28
	p13	—
	p12	p10
	p8	—
	—	p11
Proteínas víricas antisentido	HBZ	APH-2

Virus linfotrópico de células T de tipo 2

En contraste con el HTLV-1, y a pesar de tener una importante homología genética, el HTLV-2 causa una linfocitosis e hiperplaquetosis persistente, con aumento de la incidencia global de neoplasias en las personas infectadas, pero no ha podido ser asociado directamente con la TSP/HAM o la LLTA, aunque se han reportado esporádicamente algunos casos de

mielopatía con manifestaciones clínicas similares, pero más larvadas. El virus es endémico en usuarios de drogas por vía intravenosa en EE. UU. y Europa, y en algunas tribus de aborígenes americanos.

Las vías de transmisión del virus son las mismas que para el HTLV-1, aunque en España la mayoría de las personas infectadas con HTLV-2 lo han hecho mediante la utilización compartida de agujas en usuarios de drogas por vía intravenosa. En España se trataría de cepas HTLV-2b del virus, en contraste con Europa del Este, en donde predomina el subtipo HTLV-2a.

Se ha sugerido que los pacientes coinfectados con HIV-1 y HTLV-2 tendrían una progresión a sida más lenta, y el mecanismo propuesto sería una interacción de la proteína Tax-2 a varios niveles en el ciclo replicativo del HIV-1 y la alteración de numerosos procesos inmunológicos.

Epidemiología

Virus linfotrópico de células T de tipo 1

En el mundo, HTLV-1 se presenta en grupos específicos con alta prevalencia de infección dentro de regiones con muy baja prevalencia (fig. 307-1). En Japón, la prevalencia oscila entre el 0,5% en el norte y más del 5% en el sur. El Caribe es otra área de alta prevalencia, que puede llegar al 4% en países como Haití o al 17% en ciertos grupos de riesgo en Jamaica (v. tabla 307-1). En Brasil, en algunos grupos de riesgo la prevalencia puede alcanzar el 1%. En EE. UU., la prevalencia es muy baja, variando entre 0 y 5 casos por cada 100.000 donantes de sangre. En Europa, la seroprevalencia también parece ser muy baja, con estimaciones inferiores al 0,1% en la mayoría de los estudios realizados, y suelen ser casos de personas contagiadas por contacto sexual con individuos de países endémicos de África. Hasta finales de 2017 se han diagnosticado un total de 351 personas en toda España y, a diferencia del resto de Europa, el 72,5% de los 247 casos de infección reportados entre 2008 y 2017 eran originarios de Latinoamérica. De ellos, 57 pacientes desarrollaron una enfermedad sintomática, en más del 95% de los casos una TSP/HAM o una LLTA. La mayoría de los pacientes españoles se agrupan en las grandes zonas metropolitanas de Madrid y Barcelona. Cabe destacarse un aumento del número de casos detectados en los últimos años, probablemente asociado a mejoras en el cribado en bancos de sangre.

FIGURA 307-1 Estimación del número de personas infectadas por el HTLV-1 en el mundo. (Reproducida bajo licencia CC-BY 4.0. Tomado de Gessain A, Cassar O. Epidemiological aspects and world distribution of HTLV-1 infection. Front Microbiol 2012;3:388.)

Virus linfotrópico de células T de tipo 2

En España, hasta el año 2014, se habían reportado más de 750 casos de infección por HTLV-2; más del 90% eran usuarios de drogas, contrastando con la epidemiología del HTLV-1. En donantes de sangre o embarazadas, la prevalencia es extremadamente baja.

Virus linfotrópicos de células T de tipos 3 y 4

El HTLV-3 y el HTLV-4 son los últimos retrovirus descritos, y los dos parecen ser endémicos del África Central. Ambos virus poseen un virus emparentado simiano y tienen entre ellos una elevada homología genética. El espectro clínico de las infecciones por estos dos retrovirus aún no está claramente establecido. No se han publicado casos en España, pero debe destacarse que no existen pruebas comerciales para su detección.

Cuadro clínico

Virus linfotrópico de células T de tipo 1

El rol patogénico del HTLV-1 ha sido probado en un número de trastornos y sugerido para otros (tabla 307-2). Sin embargo, la mayoría de los pacientes no presentan manifestaciones clínicas asociadas a esta infección durante toda su vida. Alrededor de un 5% de los pacientes desarrollarán las complicaciones más graves, la TSP/HAM o la LLTA, y el factor pronóstico más importante es la elevada carga provírica y la integración del virus en una proporción elevada en los linfocitos circulantes en sangre periférica (> 20%). Las manifestaciones neurológicas o hematológicas pueden acompañarse de algunas manifestaciones clínicas como resultado de procesos inflamatorios (uveítis, artritis, miositis) o sobre/coinfecciones (dermatitis por *S. aureus* o hiperinfestación por *Strongyloides stercoralis*).

Tabla 307-2

Entidades clínicas relacionadas con la infección por el HTLV-1 y el HTLV-2

HTLV-1	HTLV-2
Fuerte asociación	
Paraparesia espástica tropical/mielopatía asociada al HTLV (TSP/HAM) Leucemia/linfoma de células T del adulto (LLTA) Uveítis Artropatía Dermatitis infecciosa	Ninguna
Probable asociación	
Esclerosis múltiple Polimiositis Síndrome seco Alveolitis linfocitaria Síndrome hipereosinofílico Superinfección por *Strongyloides stercoralis*	Aumento de la incidencia de neoplasias Mielopatía similar a TSP/HAM Leucemia de células vellosas Infecciones bacterianas y parasitarias *(Strongyloides stercoralis)*

Clínicamente, la TSP/HAM se expresa fundamentalmente por una paraparesia espástica crónica con signos sensitivos menores. El comienzo es generalmente insidioso. En más del 90% de los casos, la presentación clínica produce espasticidad y/o hiperreflexia de los miembros inferiores, alteraciones vesicales y miccionales, debilidad muscular de las extremidades inferiores, y en cerca de la mitad de los casos, alteraciones sensitivas. El curso clínico es en general progresivo y sin remisiones.

Los pacientes con LLTA presentan manifestaciones clínicas diversas que incluyen adenopatías progresivas, lesiones cutáneas, hepatoesplenomegalia, leucocitosis con incremento de linfocitos que muestran núcleos «cerebriformes» o «en forma de flor», neutrofilia, hipercalcemia y, frecuentemente, complicaciones infecciosas oportunistas por gérmenes como *Pneumocystis jirovecii*, cándida, citomegalovirus y *S. stercoralis*. El

curso clínico es muy heterogéneo y se han propuesto cuatro categorías clínicas: aguda, crónica, linfoma y *smoldering*. Las formas de LLTA crónicas de buen pronóstico y las LLTA *smoldering* han sido definidas como LLTA indolente, el resto han sido agrupadas como LLTA «agresivas».

Virus linfotrópico de células T de tipo 2

Como se ha explicado, las asociaciones con trastornos específicos son mucho menos claras que para al HTLV-1, aunque se observa una mayor incidencia de neoplasias y trastornos medulares, similar a la TSP/HAM de evolución menos agresiva. También se ha reportado una mayor incidencia de infecciones bacterianas y por *S. stercoralis* (v. tabla 307-2).

Diagnóstico

En la mayoría de los países occidentales, incluyendo España, se realiza el cribado de la infección por HTLV-1/2 en los bancos de sangre mediante la detección de anticuerpos, aunque no siempre en forma universal, sino selectiva de acuerdo con el origen del donante. También se realiza su detección en donantes de órganos, aunque en España se han detectado tres casos de infección en receptores de trasplantes de órgano sólido. El diagnóstico de infección por HTLV-1 se realiza serológicamente en forma conjunta con el HTLV-2, los *kits* comerciales detectan ambos virus.

Si se desea realizar la monitorización de cualquier estrategia terapéutica, debe monitorizarse la carga provírica (DNA integrado) y no el virus libre, ya que la viremia es detectable excepcionalmente.

En el diagnóstico de TSP/HAM deben excluirse otros diagnósticos neurológicos, y los Ac intratecales anti-HTLV suelen tener un título muy elevado.

Pronóstico y tratamiento

La cuantificación de la carga provírica ha demostrado tener un valor pronóstico, ya que el riesgo de las complicaciones graves (TSP/HAM o LLTA) se desarrollan mucho más frecuentemente en los pacientes que tienen el genoma de HTLV-1 integrado en más del 20% de sus linfocitos. Ciertos factores genéticos están también asociados al desarrollo de estas complicaciones.

Desde el punto de vista del tratamiento antiviral, varios estudios han evaluado el papel del tratamiento con zidovudina, lamivudina (en pacientes con o sin mielopatía) o raltegravir, con resultados dispares. En personas asintomáticas con alta carga provírica se ha propuesto el uso de raltegravir (como un tratamiento anticipado de las complicaciones de la infección), dado su perfil favorable de toxicidad, pero la eficacia clínica o virológica no ha sido probada a largo plazo.

Dado el papel patogénico poco claro del HTLV-2, el tratamiento de esta infección no está establecido y no ha sido evaluado en forma sistemática.

Respecto al tratamiento de las enfermedades asociadas, las opciones terapéuticas para la TSP/HAM o la LLTA son limitadas y el pronóstico es malo a corto/medio plazo. Se han utilizado glucocorticoides en las fases iniciales de TSP/HAM, con mejorías temporales. En fases avanzadas, el tratamiento de mantenimiento y fisioterápico es esencial. La sobrevida media de los pacientes con LLTA es de 12 meses con, sólo a veces, respuestas parciales a la quimioterapia. La asociación de quimioterapia con zidovudina e interferón α mejoraría las tasas de respuesta respecto a la quimioterapia sola, pero su combinación o uso secuencial dependen de la forma clínica de LLTA y de las aprobaciones para su uso en cada país específico. En algunas formas clínicas agresivas, puede considerarse el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos cuando no hay respuesta a la quimioterapia, ya que se ha reportado mejoría en la sobrevida. Finalmente, recientemente ha sido aprobado en países como Japón el uso de mogamulizumab, un anticuerpo monoclonal anti-CCR4 (receptor de quimiocina expresado en la mayoría de las células infectadas por el virus y en las células de LLTA), o de lenalidomida para formas

refractarias o agresivas, pero prácticamente no están aún disponibles en otros países.

Profilaxis

En las mujeres embarazadas seropositivas para HTLV-1 debe contraindicarse la lactancia, que es la principal vía de transmisión de madre a hijo (a diferencia del HIV, en el que la transmisión es mayoritariamente durante el parto), y en las personas seropositivas se aconseja la utilización de preservativo en las relaciones sexuales. En áreas endémicas debe recomendarse el cribado rutinario en bancos de sangre, como así también en áreas no endémicas para personas provenientes de áreas endémicas. Las medidas de reducción de daños implementadas para otros agentes (HIV, VHC), incluyendo la administración de jeringuillas, son otras medidas preventivas para HTLV-1 y, fundamentalmente, HTLV-2, que ha sido asociado al uso de drogas parenterales, como se señaló anteriormente.

Bibliografía especial

Cook LB, Fuji S, Hermine O, Bazarbachi A, Ramos JC, Ratner L, et al. Revised Adult T-Cell Leukemia-Lymphoma International Consensus Meeting Report. *J Clin Oncol*. 2019;37(8):677–687.

de Mendoza C, Pirón M, González R, Jiménez A, Caballero E, Roc L, et al. Clinical presentation of individuals with Human T-cell leukemia virus type-1 infection in Spain. *Open Forum Infect Dis*. 2019;6(2):1–36.

Gessain A, Cassar O. Epidemiological aspects and world distribution of HTLV-1 infection. *Front Microbiol*. 2012;3:388.

Nicolás D, Ambrosioni J, Paredes R, Marcos MA, Manzardo C, Moreno A, Miró JM. Infection with human retroviruses other than HIV-1: HIV-2, HTLV-1, HTLV-2, HTLV-3 and HTLV-4. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2015;13:947–963.

Treviño A, Caballero E, de Mendoza C, Aguilera A, Pirón M, Soriano V. Spanish HIV-2/HTLV Study Group. The Burden of Neglected HIV-2 and HTLV-1 Infections in Spain. *AIDS Rev*. 2015;17(4):212–219.

Bibliografía general

Andrés C, Vila J, Gimferrer L, Piñana M, Esperalba J, Codina MG, et al. Surveillance of enteroviruses from paediatric patients attended at a tertiary hospital in Catalonia from 2014 to 2017. *J Clin Virol*. 2019;110:29–35.

Bartsch T, Rempe T, Leypoldt F, Riedel C, Jansen O, Berg D, et al. The spectrum of progressive multifocal leukoencephalopathy: a practical approach. *Eur J Neurol*. 2019;26(4): 566-e41.

Behzadi MA, Leyva-Grado VH. Overview of Current Therapeutics and Novel Candidates Against Influenza, Respiratory Syncytial Virus, and Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Infections. *Front Microbiol*. 2019;10: 1327.

Berry M, Gamieldien J, Fielding BC. Identification of new respiratory viruses in the new millennium. *Viruses*. 2015;7:996–1019.

Brenner NR, Shorr AF. The evolving burden of viruses in pneumonia. *Curr Opin Infect Dis*. 2019;32(2):158–162.

Cabrerizo M, García-Iñiguez JP, Munell F, Amado A, Madurga-Revilla P, Rodrigo C, et al. First cases of severe flaccid paralysis associated with enterovirus D68 infection in Spain, 2015-2016. *Pediatr Infect Dis J*. 2017;36(12):1214–1216.

Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized With Severe Covid-19. N Engl J Med 2020;Mar 18. doi: 10.1056/NEJMoa2001282 [Online ahead of print].

Chappell JD, Dermody TS, Petersen BW, Damon IK, Cohen JI, Schiffer JT, et al. Viral Diseases Section. En: Bennet JE, Dolin R, Blaser MJ, eds. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 9th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020. p. 1795-2287.

Chong HY, Leow CY, Abdul Majeed AB, Leow CH. Flavivirus infection-A review of immunopathogenesis, immunological response, and immunodiagnosis. *Virus Res*. 2019;274: 197770.

Demey B, Tinez C, François C, Helle F, Choukroun G, Duverlie G, et al. Risk factors for BK virus viremia and nephropathy after kidney transplantation: A systematic review. *J Clin Virol*. 2018;109:6–12.

European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Annual epidemiological report. Vaccine-preventable diseases 2014. Disponible en: https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/media/en/publications/Publications/AER-2014-VPD-FINAL.pdf (Acceso el 8 de diciembre de 2019.)

Halperin JJ. Diagnosis and management of acute encephalitis. *Handb Clin Neurol*. 2017;140:337–347.

Harder T, Siedler A. Systematic review and meta-analysis of chickenpox vaccination and risk of herpes zoster: a quantitative view on the "exogenous boosting hypothesis". *Clin Infect Dis*. 2019;69(8):1329–1338.

Iannetta M, Di Caro A, Nicastri E, Vairo F, Masanja H, Kobinger G, et al. Viral Hemorrhagic Fevers Other than Ebola and Lassa. *Infect Dis Clin North Am*. 2019;33(4):977–1002.

Kaul DR, Sharma TS. AST ID Community of Practice. Human T-cell lymphotrophic virus in solid-organ transplant recipients: Guidelines from the American society of transplantation infectious

diseases community of practice. *Clin Transplant*. 2019;33(9): e13575.

Lai CC, Shih TP, Ko WC, Tang HJ, Hsueh PR. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and Coronavirus disease-2019 (COVID-19): The Epidemic and the Challenges. Int J Antimicrob Agents 2020;55(3):105924.

Lugo D, Krogstad P. Enteroviruses in the early 21st century: new manifestations and challenges. *Curr Opin Pediatr*. 2016;28:107–113.

Luzuriaga K, Sullivan JL. Infectious mononucleosis. *N Engl J Med*. 2010;362(21):1993–2000.

Martinez MP, Al-Saleem J, Green PL. Comparative virology of HTLV-1 and HTLV-2. *Retrovirology*. 2019;16(1):21.

Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social de España. Zoonosis no alimentarias. Rabia. Disponible en: http://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/sanidadExterior/zoonosis_no_alim.htm (Acceso el 2 de mayo de 2019.)

Nicastri E, Kobinger G, Vairo F, Montaldo C, Mboera LE, Ansunama R, et al. Ebola Virus Disease: Epidemiology, Clinical Features, Management, and Prevention. *Infect Dis Clin North Am*. 2019;33(4):953–976.

Nicolás D, Ambrosioni J, Paredes R, Marcos MÁ, Manzardo C, Moreno A, Miró JM. Infection with human retroviruses other than HIV-1: HIV-2, HTLV-1, HTLV-2, HTLV-3 and HTLV-4. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2015;13(8):947–963.

Paules CI, Marston HD, Fauci AS. Coronavirus Infections-More Than Just the Common Cold. *JAMA*. 2020: Jan 23. doi: 10.1001/jama.2020.0757. [Epub ahead of print].

OMS. Distribución de la rabia canina y rabia humana transmitida por perros (2016). Disponible en: https://www.who.int/rabies/endemicity_dog_mediated_rabies_map_2016.jpg?ua=1 (Acceso el 2 de diciembre de 2019.)

Razonable RR, Humar A. Cytomegalovirus in solid organ transplant recipients-Guidelines of the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant*. 2019;33(9): e13512.

Sambri V, Capobianchi M, Charrel R, Fyodorova M, Gaibani P, Gould E, et al. West Nile virus in Europe: emergence, epidemiology, diagnosis, treatment and prevention. *Clin Microbiol Infect*. 2013;19:699–704.

Teoh HL, Mohammad SS, Britton PN, Kandula T, Lorentzos MS, Booy R, et al. Clinical characteristics and functional motor outcomes of enterovirus 71 neurological disease in children. *JAMA Neurol*. 2016;73(3):300–307.

Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020: 382(2): 727-33.

PARTE V
Miscelánea

J.M.ª Miró Meda

M. Alsina Gibert
X. Ariza Cardenal
J. Barberán López
J. L. Blanco Arévalo
M. Bodro Marimont
M. Campins Martí
J. Casabona I Barbarà
P. Castro Rebollo
C. Cervera Álvarez
A. del Río Bueno
Á. Domínguez García
M. Esteve Pardo
J. A. Martínez Martínez
L. Matas Andreu
J. Mensa Pueyo
M.ª A. Moreno Camacho
J. Muñoz Gutiérrez
J. M.a Nicolás Arfelis
J. Rodríguez Baño
N. Rodríguez Valero
Á. Soriano Viladomiu
A. Trilla García
P. Tudela Hita
A. Urrutia de Diego
A. Vilella I Morató

Capítulo 308: Fiebre aguda y fiebre de origen desconocido
Capítulo 309: Sepsis y *shock* séptico
Capítulo 310: Infecciones de la piel y las partes blandas
Capítulo 311: Infecciones de transmisión sexual
Capítulo 312: Infecciones de la esfera otorrinolaringológica
Capítulo 313: Infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria: medidas de prevención y control
Capítulo 314: Infecciones relacionadas con el uso médico de material protésico
Capítulo 315: Infecciones en el paciente con cáncer y/o inmunodeprimido
Capítulo 316: Consejos médicos para viajeros
Capítulo 317: Riesgo biológico en los profesionales sanitarios
Capítulo 318: Prevención de las enfermedades transmisibles: vacunación e inmunización pasiva

308

Fiebre aguda y fiebre de origen desconocido

P. Tudela Hita

A. Urrutia de Diego

Fiebre aguda

P. Tudela Hita

Concepto

Se entiende por *fiebre* la elevación de la temperatura axilar por encima de 37 °C, y se considera febrícula si no excede 37,5 °C. Depende de una modificación del ajuste en el centro termorregulador hipotalámico. Hay que recordar que el ritmo circadiano de la temperatura conlleva que por las mañanas la temperatura corporal sea más baja que al final de la tarde, con una oscilación global de unos 0,5 °C. También la ovulación puede incrementar hasta 0,6 °C la temperatura corporal. En los ancianos, en los enfermos crónicos y en los inmunodeprimidos, la elevación de la temperatura puede ser muy limitada.

Es una de las consultas más frecuentes, tanto en el ámbito urgente como en el ambulatorio. La fiebre es una expresión orgánica relativamente inespecífica y el médico debe intentar siempre aclarar al máximo su causa, o cuando menos saber excluir razonablemente las entidades de mayor trascendencia. La gravedad de los procesos que cursan con fiebre es muy variable, desde entidades leves de resolución espontánea hasta auténticas emergencias, pasando por distintas enfermedades no urgentes, aunque de gran trascendencia. Se ha estimado en torno al 3%-4% la mortalidad de los pacientes que consultan por fiebre en urgencias y en alrededor del 6%-8% la de los que son ingresados en unidades de críticos. También es preciso señalar que la intensidad de la fiebre no siempre traduce su importancia; procesos banales pueden provocar fiebre alta y otros graves tan sólo febrícula. Por tanto, el clínico, ante un paciente febril, debe tomar decisiones importantes y responder a algunas cuestiones fundamentales, como determinar: a) la etiología; b) la presunción de gravedad; c) la indicación de tratamiento antimicrobiano, y d) la necesidad de hospitalización.

Etiología

Las enfermedades que pueden cursar con fiebre son innumerables. En líneas generales, la mayoría de los casos corresponden a procesos infecciosos, entre los cuales los más frecuentes son los de las vías respiratorias, las vías urinarias y la piel o las partes blandas. En un segundo plano están las infecciones intraabdominales, las del aparato genital, las del SNC y las endovasculares. Además, en algunos casos puede existir bacteriemia sin un origen aparente. La edad es un factor determinante; en general, los pacientes jóvenes tienen con frecuencia infecciones víricas, mientras que los mayores suelen tener infecciones bacterianas.

Por otra parte, cabe siempre tener en cuenta la posibilidad que no se trate de una infección (4%-16%) y considerar otras entidades. En el cuadro 308-1 se muestran los grandes grupos de procesos no infecciosos que pueden presentar fiebre en algún momento de su curso clínico. El término hiperpirexia se reserva a las temperaturas superiores a 41,5 °C, que suelen corresponder a hemorragias del SNC. En la hipertermia, la elevación de temperatura no depende del centro termorregulador, sino de las temperaturas externas o de la producción corporal periférica de calor.

Cuadro 308-1 Causas no infecciosas de elevación de la temperatura

- Necrosis tisulares
  - Infarto y hematoma cerebral, tromboembolia pulmonar, infarto de miocardio, pancreatitis aguda, rabdomiólisis traumática, hematoma en reabsorción
- Neoplasias
  - Linfoma, hipernefroma, hepatocarcinoma, de páncreas, mixoma auricular, sarcoma
- Enfermedades autoinmunitarias
  - Vasculitis, lupus eritematoso sistémico, sarcoidosis, tiroiditis, síndrome de Dressler, enfermedad inflamatoria del intestino, fiebre mediterránea familiar, rechazo de trasplante, enfermedad de Still
- Inflamaciones locales
  - Monoartritis aguda (gota), flebitis por catéter no séptica

- Metabólicas
  - Hipertiroidismo, cetoacidosis diabética, deshidratación grave
- Lesiones del sistema nervioso central
- Fármacos
- Miscelánea
  - Pirógenos de venopunción, hemólisis, reacciones postransfusional y de hipersensibilidad, estado posconvulsivo, fiebre facticia
- Hipertermia

Patogenia

La homeostasis de la temperatura corporal se consigue a través del centro termorregulador hipotalámico, que equilibra la producción de calor en la musculatura y el hígado, con la pérdida a través de la piel y los pulmones. En la situación febril, lo que acontece no es más que una regulación de la temperatura a un nivel por encima del habitual. Los estímulos desencadenantes suelen ser toxinas microbianas o productos celulares secundarios a lesión traumática, inflamatoria o isquémica, o necrosis tumoral, que desencadenan en los fagocitos y el endotelio la secreción de mediadores de la inflamación (citocinas pirógenas, como la IL-1, la IL-6, el TNF-α y el IFN-γ). Estos estimulan el centro termorregulador y sitúan el punto de ajuste por encima de lo normal. En este proceso interviene la prostaglandina E_2, que provoca artralgias y mialgias. Para incrementar la temperatura se producen vasoconstricción periférica (reduce pérdidas), que provoca sensación de frío, y en ocasiones temblores musculares (aumento de la producción), todo lo cual es responsable de la sintomatología. En la resolución del proceso, o tras la toma de antipiréticos, se produce el proceso inverso, es decir, la vasodilatación y la sudoración para perder calor. La fiebre supone una situación de sobrecarga para los sistemas cardiocirculatorio, ventilatorio, hormonal y metabólico, pero puede tener algunos efectos beneficiosos, al estimular la quimiotaxis y la función linfocitaria. En los pacientes con tratamientos biológicos anticitocinas puede verse reducida la respuesta febril.

Cuadro clínico

Los síntomas y signos clásicos acompañantes de la fiebre son: distermia (sensación de frío y/o calor no justificada por la temperatura ambiental), artromialgias, astenia, anorexia, sudoración, rubor cutáneo, orina concentrada, cefalea, temblores y escalofríos, taquicardia y una discreta taquipnea. Además de estos, el paciente puede presentar síntomas específicos del foco donde se origina el proceso.

Otras manifestaciones inespecíficas, pero equivalentes de la fiebre, en pacientes con poca expresión clínica, como ancianos y enfermos con disminución psíquica, hipotiroidismo o demencia, pueden ser: afección inespecífica del estado general o de la capacidad funcional, delirio, convulsiones, descompensación de una insuficiencia orgánica previa (cardíaca, respiratoria), mal control glucémico o agudización de una insuficiencia suprarrenal previa.

Diagnóstico

Anamnesis

Es muy importante obtener lo más detalladamente posible la cronología y la secuencia de los síntomas, así como la presencia de escalofríos. Resulta fundamental también realizar algunas preguntas dirigidas a constatar síntomas que permitan localizar un foco clínico del proceso (tos y expectoración, dolor torácico, síndrome miccional, diarrea, dolor abdominal, odinofagia, cefalea, lesiones cutáneas o supuración).

Asimismo, es de especial relevancia esclarecer algunos antecedentes clínicos, como infecciones previas, inmunodepresión, esplenectomía, hospitalización reciente, manipulaciones (dental, punciones), defectos de barrera (úlceras o heridas), instrumentalización (sondajes, endoscopias), obstrucción de una vía anatómica, presencia de prótesis o catéteres y enfermedades crónicas potencialmente descompensables. También pueden ser de interés algunos datos epidemiológicos (contacto con pacientes, viajes, vacunaciones, infecciones previas, animales, hábitos sexuales y tóxicos, o riesgo alimentario).

Exploración física

La primera valoración debe ser del estado general y de las constantes vitales, lo cual da idea del grado de afección que presenta el paciente. Al medir la temperatura axilar siempre se debe preguntar sobre la posibilidad de que se haya tomado antes un antipirético, un AINE o un glucocorticoide, y que esta medición pueda estar artefactada. En los ancianos, en los afectos de enfermedad crónica, en los inmunodeprimidos y en el *shock* séptico, puede existir un proceso infeccioso agudo con escasa o nula elevación de la temperatura.

Posteriormente se debe proceder a la exploración sistemática por aparatos, especialmente detenida en el foco clínico que sugieren los síntomas del paciente. Cuando no hay un foco evidente, es necesario ampliar la exploración, especialmente si existe escasa expresión clínica, y buscar intencionadamente exudados o úlceras orofaríngeas, signos meníngeos, adenopatías periféricas, lesiones cutáneas poco aparentes, signos de artritis y úlceras por presión, así como revisar, si los hubiere, los puntos de inserción de catéteres venosos. También puede ser de utilidad realizar un tacto rectal, una exploración pélvica, una otoscopia o un examen del fondo de ojo.

Exploraciones complementarias

En ocasiones, la valoración clínica es suficiente para establecer un diagnóstico (infecciones de vías aéreas altas) y no son necesarias más exploraciones. Si el cuadro clínico no es suficiente, las exploraciones complementarias deben ir encaminadas a confirmar o descartar una determinada sospecha clínica. Las fundamentales son: la radiografía de tórax, que puede poner de manifiesto un aumento de densidad, y el sedimento de orina para constatar leucocituria. Algunos otros cuadros se confirman con datos concretos, como la elevación de las transaminasas en la hepatitis aguda o la elevación del segmento ST en el ECG de la pericarditis. Debe procederse al análisis y cultivo de líquidos biológicos (pleural, ascítico, cefalorraquídeo o articular), secreciones o lesiones cutáneas, si existe sospecha de infección en ellos. Cuando se confirma el diagnóstico sindrómico, es necesario poner en marcha las pruebas microbiológicas necesarias para obtener el diagnóstico específico del

proceso. Como regla general, todas las muestras para cultivo deben obtenerse antes de iniciar la administración de antibióticos.

El hemograma no suele aportar datos específicos (excepto en algunas parasitosis), pero ayuda a determinar la repercusión general del cuadro y descartar la posibilidad de que exista granulocitopenia o un proceso hematológico primario. No obstante, sólo los valores extremos ayudan en la toma de decisiones, ya que alteraciones discretas (leucocitosis < 15.000/μL) son absolutamente inespecíficas. En pacientes con leucopenia de base (cirrosis, LES, enfermedades leucocitarias), el hemograma debe ser interpretado con cautela, ya que cifras aparentemente normales pueden significar infección en estos pacientes. La determinación de glucemia, función renal y ionograma pueden dar idea de posibles complicaciones o descompensación de enfermedades previas.

Ante los pacientes sin focalidad clínica puede ser necesario practicar una radiografía de tórax y un sedimento urinario a modo de cribado, dado que estos son los focos de infección más frecuentes. También cabe estimar el riesgo de presentar bacteriemia oculta o sin foco aparente y tomar muestras para hemocultivos. La presencia de factores predisponentes a la bacteriemia (diabetes, cirrosis, neutropenia, inmunodepresión, hemodiálisis, catéter venoso, drogadicción, quemaduras, heridas, esplenectomía), escalofríos y/o algún factor de gravedad (cuadro 308-2) orienta en este sentido. En cambio, en pacientes ambulatorios, con infecciones no complicadas, en los que no se modificará el manejo clínico, no estarían indicados. De la misma forma, se debe valorar la posibilidad de que el paciente presente meningitis o encefalitis y considerar la práctica de una punción lumbar, especialmente en pacientes con alteración concomitante de las funciones superiores. Si se sospecha un proceso intraabdominal, la ecografía o la TC pueden aclarar el diagnóstico. Ante la sospecha de endocarditis, y mientras se procesan los hemocultivos, el ecocardiograma puede ser de utilidad. También cabe revisar y considerar la posibilidad de alguna infección focal no aparente, como abscesos, osteomielitis, anexitis o sinusitis, así como algunas infecciones no focales (tuberculosis, listeriosis, lúes, fiebre Q, chikungunya o dengue, entre otros).

Cuadro 308-2 Factores que indican gravedad en pacientes con fiebre aguda

Edad avanzada
Alteración de las constantes vitales (hipotensión arterial, oliguria, dificultad respiratoria o deterioro del nivel de consciencia)
Alteración analítica marcada: leucocitosis > 18.000, bandas > 5%, leucopenia, diselectrolitemia, alteración de la función renal o hepática, rabdomiólisis, acidosis, coagulopatía de consumo
Procalcitonina > 2 ng/mL; lactato > 2,5 mmol/L
Inmunodepresión
Comorbilidad
Falta de seguridad del cumplimiento terapéutico
Evolución clínica imprevisible por inicio reciente (< 24 h) de los síntomas

En algunos casos muy concretos, un cuadro clínico sugestivo y una prueba de laboratorio rápida permiten establecer un diagnóstico específico ya en urgencias; sería el caso de la determinación de Paul-Bunnell, el rosa de Bengala, la investigación de BK en el esputo o de virus respiratorios en el exudado nasofaríngeo, o el examen de la extensión de sangre periférica. En caso de sospecha clínica, cabe investigar de forma prioritaria la presencia de anticuerpos frente al HIV; si existe riesgo de primoinfección, cabe determinar el antígeno p24 o la carga vírica.

La determinación plasmática de algunos biomarcadores podría estar indicada para diferenciar la fiebre debida a infección bacteriana de la de origen vírico o inflamatorio. La procalcitonina se eleva en procesos infecciosos de etiología bacteriana con afección sistémica. Es un marcador precoz, con un pico a las 8 h, más específica que la PCR, y ha demostrado una mejor correlación con la gravedad de la sepsis. Cabe destacar que algunos agentes específicos, en concreto *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Chlamydia*, *Legionella* y *Pneumocystis jirovecii*, no modifican su concentración. Posee un alto valor predictivo negativo para la exclusión de infección bacteriana sistémica. Valores inferiores a 0,5 ng/mL sitúan la probabilidad de bacteriemia por debajo del

3%. Asimismo, una *ratio* neutrófilos/linfocitos inferior a 3 muestra un elevado valor predictivo negativo para una infección bacteriana. Los niveles elevados de lactato no son específicos, pero denotan hipoperfusión tisular y gravedad.

Un problema frecuente es decidir ante un paciente con fiebre sin focalidad, en el que el cribado inicial ha sido negativo, qué actitud cabe seguir. A pesar de que esta decisión debe tomarse siempre de forma individualizada, algunos criterios pueden ser útiles. En general, los pacientes jóvenes, sin factores de gravedad (v. cuadro 308-2) y con fiebre de duración inferior a 7 días, pueden seguir control ambulatorio. En contraposición, la edad avanzada, la presencia de algún factor de gravedad o la duración de la fiebre superior a 7 días suelen aconsejar la hospitalización y, en ocasiones, el inicio de tratamiento antibiótico empírico.

Tratamiento

Aunque algunos autores plantean los efectos beneficiosos de la fiebre, la tendencia general es promover la normalización de la temperatura. Esto es especialmente importante en pacientes frágiles en los que el incremento térmico puede inducir delirio, convulsiones, deshidratación, descompensación de enfermedades crónicas (diabetes, cardiopatía, neumopatía) o síntomas muy marcados. Cabe, pues, individualizar la decisión de iniciar tratamiento sintomático teniendo en cuenta tres factores; la reserva funcional del paciente, el grado de fiebre y la existencia o no de patología cerebral.

Cabe distinguir dos situaciones diferentes: a) paciente con fiebre y compromiso de las funciones vitales (v. cuadro 308-2), en el que es necesario establecer la sospecha de sepsis y mediante la puntuación qSOFA, activar el código y las medidas de soporte (hemodinámico, ventilatorio, metabólico), así como tomar muestras para cultivos e iniciar rápidamente el tratamiento antimicrobiano empírico adecuado al foco clínico o, si no existe una focalidad aparente, administrar una pauta empírica de amplio espectro (imipenem o cefepima), y b) si no existe compromiso vital, el tratamiento antimicrobiano empírico es opcional; en general, se iniciará si tras concluir el proceso diagnóstico básico hay suficiente evidencia de una probable

etiología bacteriana, o bien se trata de pacientes con factores de riesgo para la bacteriemia primaria. En estas situaciones, la pauta antibiótica debe ajustarse según la presunción de los microorganismos implicados.

Con frecuencia, además, es necesario asegurar la hidratación e instaurar un tratamiento sintomático con medidas físicas (gasas húmedas) o antipiréticos. En algunos casos, el tratamiento sintomático es el único posible; esto sucede en algunas infecciones víricas, o cuando no se ha obtenido un diagnóstico específico. Los fármacos antipiréticos fundamentales son: paracetamol en dosis de 500 mg/6-8 h o AAS en dosis de 500 mg/6 h. Por vía intravenosa se utiliza el propacetamol en dosis de 1 g/6-8 h. En los niños se debe evitar el AAS por el riesgo de síndrome de Reye. Algunos antiinflamatorios, como la indometacina o el ibuprofeno, pueden ayudar al control de la fiebre tumoral o inflamatoria, así como los glucocorticoides. No obstante, el tratamiento antipirético no debe administrarse de forma sistemática. La observación clínica es un elemento capital en los pacientes con infección aguda, dado que la evolución durante las primeras 24-48 h permite establecer con bastante seguridad un pronóstico a corto plazo. En este sentido, la fiebre es un excelente parámetro para controlar el desarrollo de la enfermedad. Por tanto, los antipiréticos no deben prescribirse a discreción, especialmente si existen dudas diagnósticas o sobre la evolución del paciente, dado que pueden enmascarar la evolución real de la enfermedad, y deben reservarse para los pacientes muy sintomáticos.

Fiebre en situaciones especiales

Fiebre en el paciente neoplásico

La causa más frecuente son las infecciones, con o sin neutropenia. La neutropenia (< 1.000/μL) predispone a la bacteriemia sin foco evidente y a las infecciones poco aparentes, por ejemplo, neumonía sin condensación en la radiografía de tórax o sepsis urinaria sin leucocituria. Los microorganismos más frecuentemente implicados son estreptococos del grupo *viridans*, *E. coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas* y *Candida*. Tras la toma de muestras para cultivo debe iniciarse precozmente la pauta antibiótica empírica y considerar el tratamiento con factores estimulantes (G-CSF).

Aunque en ocasiones requiere tratamiento hospitalario parenteral, se han establecido criterios para diferenciar las situaciones de bajo riesgo que pueden recibir tratamiento oral.

Menos frecuentemente, la fiebre puede ser a consecuencia de la propia lesión tumoral, fármacos (citostáticos, anticuerpos monoclonales, G-CSF), embolia pulmonar, endocarditis trombótica o reacción al injerto en trasplantados.

Fiebre en el paciente inmunodeprimido

En este apartado se incluye a los pacientes en tratamiento con fármacos inmunodepresores, las inmunodeficiencias congénitas y la enfermedad por el HIV. En los últimos años se han incorporado a este grupo los pacientes tratados con nuevos agentes biológicos (inmunomoduladores). En este tipo de enfermos cabe actuar con algunas premisas, como son: considerar la posibilidad de que tengan alguna infección con sólo febrícula o síntomas inespecíficos, así como recordar el papel que pueden tener algunos microorganismos oportunistas (*P. jirovecii*, *Toxoplasma*, *Leishmania*, micobacterias, hongos, CMV, entre otros). En los pacientes con enfermedad por el HIV cabe recordar que la bacteriemia sin foco aparente (*S. pneumoniae* y *Salmonella*), la tuberculosis y las meningitis subagudas (tuberculosa, fúngica) pueden pasar fácilmente desapercibidas. Cuando la cifra de linfocitos CD4 es inferior a 200/µL, cabe considerar además los diferentes gérmenes oportunistas. También pueden ser causa de fiebre los linfomas y el sarcoma de Kaposi.

Fiebre en el paciente hospitalizado

En ellos siempre hay que considerar, además de la frecuente comorbilidad que dispone a las infecciones, la vulnerabilidad que comporta la instrumentalización. Los focos más frecuentes son el urinario y el respiratorio, la herida quirúrgica y los catéteres vasculares, además de la bacteriemia sin foco aparente. También debe tenerse en cuenta la posible participación de gérmenes hospitalarios (*S. aureus* resistente a la meticilina, enterobacterias productoras de β-lactamasas de espectro extendido (BLEE), *Aspergillus*, *Legionella* y *Clostridium difficile*, entre otros).

Fiebre en el paciente geriátrico

En general, se considera que estos pacientes pueden presentar infecciones con escasa expresividad clínica. Hasta el 20% de los casos pueden cursar sin fiebre, lo cual retrasa el proceso diagnóstico y empeora el pronóstico. Por todo ello, se aconseja realizar una anamnesis y una exploración física, ambas exhaustivas y sistemáticas. La existencia de fiebre en este grupo de pacientes suele indicar la presencia de una infección bacteriana. Si el cuadro no está aclarado, cabe siempre realizar la toma de hemocultivos, así como descartar meningitis o encefalitis (especialmente si existe disminución del nivel de consciencia o síndrome confusional).

Fiebre en usuarios de drogas por vía parenteral

Entre las infecciones focales, cabe recordar la especial disposición a presentar celulitis, diferentes infecciones de las partes blandas y endoftalmitis. Como en ocasiones la anamnesis puede ser dificultosa (agitación, estupor, falta de colaboración), es preciso realizar siempre una exploración física detenida. Con frecuencia pueden presentar bacteriemia sin focalidad aparente y endocarditis (especialmente de las cavidades derechas). Son habituales los aislamientos de *S. aureus*, diferentes estreptococos, anaerobios de la flora bucal, bacilos gramnegativos, entre ellos *Pseudomonas* y *Candida.* Con menor frecuencia pueden observarse infecciones por estafilococo plasmocoagulasa negativo, *Treponema pallidum*, *Eikenella* y *Clostridium tetani.* Ante un episodio febril en estos pacientes hay que considerar también la primoinfección por el HIV, las hepatitis víricas B o C y la tuberculosis. Si la fiebre es de escasa duración (< 12 h), el paciente no presenta síntomas focales y se halla en buen estado general, hay que tener en cuenta la posibilidad de pirógenos del material inyectado.

Fiebre en el viajero al trópico

Si no existe un foco aparente, la primera causa que se debe considerar es siempre el paludismo, aun cuando se haya realizado profilaxis. También cabe pensar en *Salmonella*, chikungunya, dengue, micosis endémicas, otros virus de las fiebres hemorrágicas y *Schistosoma*, entre otros. No obstante,

no se debe excluir la posibilidad de que se trate de una etiología habitual (urbana) o de una reacción a un fármaco empleado como profilaxis.

Bibliografía especial

DeWitt S, Chavez SA, Perkins J, Long B, Koyfman A. Evaluation of fever in the emergency department. Am J Emerg Med 2017;35:1755-8.

Karcıoglu O, Topacoglu H, Korkut S. Approach to the Febrile Patient in the Emergency Setting: Is there anything New? J Emerg Med Care 2018;1:102.

Ljungström L, Pernestig AK, Jacobsson G, Andersson R, Usener B, Tilevik D. Diagnostic accuracy of procalcitonin, neutrophil-lymphocyte count ratio, C-reactive protein, and lactate in patients with suspected bacterial sepsis. PLoS One 2017;12:e0181704.

Pasikhova Y, Ludlow S, Baluch A. Fever in Patients With Cancer. Cancer Control 2017;24:193-7.

Tudela P, Giménez M, Mòdol JM, Prat C. Hemocultivos en los servicios de urgencias, ¿hacia un nuevo enfoque? Med Clin (Barc) 2016;146:455-9.

Fiebre de origen desconocido

A. Urrutia de Diego

Concepto

Según la definición clásica de Petersdorf y Beeson, la fiebre de origen desconocido (FOD) es el cuadro febril de más de 38,3 °C, registrados al menos en tres ocasiones, de duración superior a 3 semanas, que queda sin diagnóstico después de 1 semana de exploraciones intrahospitalarias, aunque hoy en día se admite que esta semana puede ser sustituida por 3 días de estudios hospitalarios o visitas ambulatorias. Desde 1991, por su carácter práctico, se estableció la clasificación en cuatro categorías de Durrack y Street (cuadro 308-3). Actualmente se está imponiendo el criterio cualitativo que determina que una fiebre prolongada ha de considerarse FOD cuando diversas exploraciones complementarias han resultado negativas (cuadro 308-4). Hoy en día constituye un cuadro clínico de presentación infrecuente.

Cuadro 308-3 Criterios definitorios de la fiebre de origen desconocido

Forma clásica

Fiebre de 38,3 °C o superior determinada en varias ocasiones
Duración > 3 semanas
Ausencia de diagnóstico etiológico después de 3 días de estancia hospitalaria o tres visitas extrahospitalarias, a pesar de las exploraciones adecuadas*

Asociada al HIV

Infección por el HIV confirmada
Fiebre superior a 38,3 °C en varias ocasiones

Duración > 4 semanas en el paciente ambulatorio y > 3 días si el paciente se encuentra hospitalizado
Ausencia de diagnóstico etiológico después de 3 días de estancia hospitalaria o tres visitas extrahospitalarias, a pesar de las exploraciones adecuadas

Nosocomial

Paciente hospitalizado
Fiebre > 38,3 °C en varias ocasiones
Ausencia de infección o incubación de la misma en el momento del ingreso
Falta de diagnóstico después de 3 días a pesar de las exploraciones adecuadas (incluida la incubación, durante al menos 48 h, de los cultivos microbiológicos)

Neutropénica

Neutrófilos < $0,5 \times 10^9$/L (o riesgo de disminución por debajo de esta cifra en 1-2 días)
Fiebre de 38,3 °C en varias ocasiones
Ausencia de diagnóstico después de 3 días a pesar de las exploraciones adecuadas (incluida la incubación, durante al menos 48 h, de los cultivos microbiológicos)

---

* Algunos autores, entre ellos Petersdorf, consideran que el período de estudio para poder considerar un cuadro febril como de origen desconocido debe ser de 7 días.

Cuadro 308-4 Pruebas complementarias necesarias para considerar la fiebre como de origen desconocido

Radiografía de tórax
Hemograma completo con recuento diferencial, VSG, PCR

Bioquímica completa que incluya lactato-deshidrogenasa, bilirrubina y enzimas hepáticas
Ferritina
Sedimento de orina y urocultivo
Hemocultivos (tres), y cultivo de otros líquidos biológicos si es procedente
Anticuerpos antinucleares, factor reumatoide
Anticuerpos frente al HIV
Anticuerpos del CMV, anticuerpos heterófilos (EBV)
Prueba serológica de la fiebre Q, brucelosis, leishmaniasis y hepatitis (en caso de alteración de las enzimas hepáticas)
Ecografía abdominal (y pélvica)
Prueba tuberculínica (o IGRAS)
Según los resultados de las pruebas anteriores:
- TC torácica o abdominal
- Ecocardiograma

CMV: citomegalovirus; EBV: virus de Epstein-Barr; IGRAS: *interferon gamma release assays;* PCR: proteína C reactiva; VSG: velocidad de sedimentación globular.

Etiología

El espectro de las enfermedades causales ha cambiado a lo largo de los años. En las últimas décadas, los grandes grupos etiológicos (en cifras aproximadas) son: infecciones (20%-25%), enfermedades del tejido conectivo y vasculitis (15%-20%), neoplasias (10%-15%), miscelánea (10%-15%) y sin diagnóstico (25%-30%). En todas las series destaca la proporción elevada de casos de fiebres que quedan sin diagnóstico. En el cuadro 308-5 se exponen algunas de las más de 200 entidades capaces de producir FOD.

Cuadro 308-5 Causas de fiebre de origen desconocido

Infecciones

Localizadas

Endocarditis
Infecciones intraabdominales
    Abscesos (subfrénico, periapendicular, perirrenal)
    Apendicitis, diverticulitis, colecistitis, colangitis, pelviperitonitis
Infecciones del tracto urinario (prostatitis, pielonefritis)
Osteomielitis, espondilodiscitis, infección de prótesis
Infecciones del tracto respiratorio superior (sinusitis, mastoiditis)
Infecciones del tracto respiratorio inferior (bronquiectasias, absceso pulmonar)
Infecciones de los vasos periféricos (flebitis yugular séptica, infección injerto)

Generalizadas

Bacterianas (brucelosis, salmonelosis, borreliosis, yersiniosis, gonococemia, nocardiosis, enfermedad de Whipple, fiebre Q, leptospirosis, listeriosis, infecciones por *Chlamydophila* spp., enfermedad de Lyme)
Por micobacterias (tuberculosis pulmonar y miliar, infecciones por BCG, infecciones por *Mycobacterium avium-intracellulare*)
Fúngicas (candidemia, criptococosis, aspergilosis)
Por virus: citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, herpes simple, parvovirus B19, HIV, herpesvirus humano 8 (HVH-8)
Por parásitos (leishmaniasis, malaria, toxoplasmosis, amebiasis, triquinosis)

Neoplasias

Enfermedades linfoproliferativas (linfoma, linfadenopatía angioinmunoblástica, granulomatosis linfomatoide)
Leucemia/síndromes mieloproliferativos, mieloma
Tumores sólidos (carcinoma renal, hepatocarcinoma, metástasis hepáticas, carcinoma de colon, neoplasia de páncreas, neoplasia de estómago, mixoma auricular)

Enfermedades del tejido conectivo y vasculitis

Enfermedad de Still del adulto
Arteritis de células gigantes/polimialgia reumática
Otras vasculitis (poliarteritis nudosa/granulomatosis con poliangitis, arteritis de Takayasu)
Otras enfermedades reumáticas (lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, síndrome de Sjögren, polimiositis/dermatomiositis, espondilitis anquilosante, enfermedad de Behçet)

Miscelánea

Enfermedades granulomatosas
Enfermedad de Crohn
Sarcoidosis
Enfermedad tromboembólica
Hematomas
Disección aórtica
Linfadenitis necrosante de Kikuchi
Enfermedad de Castleman
Seudotumor inflamatorio de los ganglios linfáticos
Enfermedad de Schnitzler
Fiebre por fármacos
Fiebres hereditarias (fiebre mediterránea familiar, síndrome de hiper-IgD)
Tiroiditis/hipertiroidismo
Fibrosis retroperitoneal
Meningitis linfocitaria crónica
Fiebre facticia

BCG: bacilo de Calmette-Guérin.

Enfermedades infecciosas

Aunque con el paso del tiempo han perdido protagonismo, aún suponen un porcentaje muy significativo y son más destacadas en hospitales comunitarios y en países en desarrollo. Además, hay que tenerlas presentes cuando las condiciones sociodemográficas (inmigración, pobreza, marginalidad) o alguna circunstancia del enfermo (viajes) las hagan más probables. Entre las infecciones, la tuberculosis es todavía la causa infecciosa más importante, con predominio de las formas extrapulmonares y diseminadas. Los abscesos, fundamentalmente los intraabdominales y pélvicos, han disminuido de forma significativa gracias al empleo de la ecografía y de la TC. La endocarditis infecciosa es una causa mucho menos frecuente, merced a la mejora de las técnicas de cultivo y al desarrollo de la ecocardiografía, ya sea transtorácica o transesofágica, con sensibilidad elevada para la visualización de vegetaciones. Entre los virus, el citomegalovirus es la causa más importante. Entre los viajeros que retornan de climas cálidos se ha de pensar especialmente en la malaria, pero también en el dengue, la fiebre tifoidea o la hepatitis A, entre otras.

Neoplasias

Las neoplasias han visto disminuir su preponderancia en los últimos años. Las más frecuentes son los linfomas, tanto el linfoma de Hodgkin como los linfomas no hodgkinianos. Entre los tumores sólidos destacan el carcinoma de células renales o hipernefroma, el hepatocarcinoma y las metástasis hepáticas, y el cáncer de colon.

Conectivopatías y vasculitis

En los últimos años destaca como causa de FOD la enfermedad de Still del adulto. Su diagnóstico es estrictamente clínico, ya que no existen pruebas de laboratorio definitivas, aunque una elevación importante de la ferritinemia puede ser muy orientativa. En personas mayores de 50 años se han de tener muy presentes dos trastornos, como la arteritis de células gigantes, en la que la fiebre y el malestar general pueden ser las únicas manifestaciones, y la polimialgia reumática, que puede cursar con fiebre y dolor y rigidez de predominio en las cinturas. Otras vasculitis que se deben considerar son la granulomatosis con poliangitis, la arteritis de Takayasu, la crioglobulinemia y la poliarteritis nudosa (PAN). El lupus eritematoso

sistémico (LES) ha disminuido en los últimos 10 años por la mejora de su diagnóstico.

Miscelánea

Algunas formas de inflamación granulomatosa aparentemente no infecciosa, como la hepatitis granulomatosa, la sarcoidosis y la enfermedad de Crohn, pueden causar FOD. La hepatitis granulomatosa puede ser idiopática o de causa infecciosa, neoplásica o sarcoidótica. Se suele asociar a síntomas inespecíficos, como fiebre, sudoración, malestar, artromialgias y pérdida de peso. La fiebre por fármacos puede ocurrir virtualmente con cualquier medicación, incluso con algunos fármacos que se han administrado durante tiempo prolongado sin problemas. Entre los más implicados se encuentran los antibióticos (penicilinas y cefalosporinas), las sulfamidas, la anfotericina B, los anticomiciales (fenitoína, carbamazepina), la procainamida, el interferón, el alopurinol, la quinidina y los quimioterápicos. Sólo en el 20% puede existir una erupción cutánea y eosinofilia que permiten orientar al diagnóstico. Por ello, siempre resulta conveniente retirar la medicación no estrictamente necesaria. La fiebre facticia (autoinducida) es responsable de un pequeño porcentaje de los casos (1%-3%). Los enfermos consiguen aparecer febriles bien por la manipulación del termómetro bien por la inoculación de ciertas sustancias (orina, heces) y la fiebre puede ser muy prolongada. Con frecuencia se trata de personas de edad media, predominantemente mujeres, con algún tipo de relación con la profesión sanitaria y que padecen trastornos psíquicos.

Fiebre de origen desconocido no diagnosticada

En los últimos años, la proporción de casos no diagnosticados se sigue manteniendo elevada, especialmente en hospitales de tercer nivel. Los casos que llegan a diagnosticarse durante el seguimiento suelen serlo en los primeros meses y ninguna enfermedad específica puede considerarse especialmente responsable. La mayoría de los casos sin diagnóstico acaba resolviéndose sin secuelas, después de varias semanas o meses.

Diagnóstico

El reto diagnóstico que supone esta entidad no se debe, por lo general, a la presencia de una enfermedad rara, sino que es más probable que se trate de una enfermedad frecuente con una presentación atípica o con un enfoque diagnóstico insuficiente o incorrecto. En alrededor de la mitad de los pacientes acaba por obtenerse un diagnóstico de uno de los siguientes procesos: tuberculosis, endocarditis, linfoma, tumores sólidos, enfermedad de Still del adulto, vasculitis, incluida arteritis de la temporal, y dolencias reumatológicas reconocibles (LES, enfermedad de Sjögren). La mayoría de los casos restantes se debe a entidades clínicas bien conocidas, como abscesos intraabdominales, infecciones urinarias complicadas, fiebre por fármacos, enfermedad inflamatoria del intestino y enfermedad tromboembólica venosa, quedando, como hemos dicho, una parte importante sin diagnóstico.

Para el estudio de la FOD, algunos autores han abogado por establecer algoritmos diagnósticos, pero consideramos de mayor interés realizar una serie de exploraciones complementarias con capacidad de descubrir datos orientativos. En el cuadro 308-4 se muestran las pruebas que se han de realizar para poder incluir a un enfermo con fiebre prolongada en esta entidad. Estas exploraciones deberían realizarse en 1 semana de hospitalización o en policlínica, aunque algunos hospitales poco tecnificados o con demasiado tiempo de demora pueden tardar más de este tiempo. Cabe señalar que la TC abdominal ha demostrado un buen rendimiento diagnóstico, ya que tiene capacidad para identificar dos de las causas más frecuentes, como son los abscesos intraabdominales y los trastornos linfoproliferativos, por lo que debería ser una de las primeras exploraciones.

Cuando las exploraciones comentadas no son de ayuda para identificar la causa de la fiebre, el clínico, además de repetir periódicamente la exploración física, dado que puede cambiar a lo largo del estudio, debe volver a fijar su atención en las exploraciones complementarias efectuadas, ya que el descuido de algún dato de las mismas puede ser la causa del retraso diagnóstico. En este punto conviene considerar la posibilidad diagnóstica de la fiebre facticia. Si el curso progresa y no se han obtenido datos de ayuda, se pueden solicitar otras exploraciones. La tomografía por emisión de positrones con ^{18}F-fluorodesoxiglucosa (PET-^{18}F-FDG) está

adquiriendo cada vez mayor protagonismo, pero, debido a su elevado coste, debería reservarse para los casos en los que no se hayan obtenido datos orientativos. Entre las pruebas invasivas, las punciones con aguja fina guiadas y las biopsias ganglionar, hepática, temporal y de médula ósea pueden aportar abundante información si se emplean adecuadamente.

Si con todo ello no se ha obtenido todavía un diagnóstico, resulta de gran ayuda valorar el estado general del paciente a la hora de tomar alguna decisión. Si el estado clínico es bueno y no existe pérdida de peso, se puede decidir realizar un seguimiento ambulatorio. No se aconseja la realización de ensayos terapéuticos antes de establecer un diagnóstico etiológico y, si se opta por esta alternativa, los únicos que pudieran estar justificados en algunas ocasiones serían el tuberculostático, si con una fuerte sospecha existe deterioro clínico, y los salicilatos o glucocorticoides, si se sospecha la enfermedad de Still del adulto.

Es más fácil que se alcance un diagnóstico cuando hay fiebre continua, de menos de 180 días de duración, elevación de la VSG, de la PCR o de la LDH, leucocitosis, trombocitosis, anomalías en la TC y alteración en la PET-^{18}F-FDG.

Formas clínicas

Fiebre episódica

Se puede considerar una subcategoría, y se define como la FOD clásica con intervalos de apirexia de al menos 2 semanas. En el cuadro 308-6 se exponen diversas enfermedades que pueden cursar como fiebre episódica. La probabilidad de establecer un diagnóstico etiológico es bastante menor; existen casos de larga duración, algunos de varios años, en que los enfermos han sido sometidos a exploraciones repetidas, todas ellas sin fruto. La probabilidad de una enfermedad maligna es, en estos casos, considerablemente menor, y se habrían de tener en cuenta las llamadas *fiebres periódicas hereditarias* o *síndromes autoinflamatorios*, cuyo paradigma es la fiebre mediterránea familiar, y que son tratadas más ampliamente en la sección VII, Reumatología y enfermedades sistémicas.

Cuadro 308-6 Enfermedades que pueden presentarse en forma de fiebre periódica o episódica

Infecciones: vías urinarias (prostatitis), vía biliar (colangitis)
Infecciones tratadas de forma incompleta: endocarditis, espondilitis
Neutropenia cíclica
Enfermedad de Whipple
Linfoma y otras hemopatías malignas
Enfermedad de Still del adulto
Enfermedad de Crohn
Neumonitis por hipersensibilidad
Fiebre por fármacos
Embolia pulmonar
Fiebres periódicas familiares (FMF, SHID, TRAPS, síndrome de Muckle-Wells)

FMF: fiebre mediterránea familiar; SHID: síndrome de hiper-IgD; TRAPS: síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral 1 (o fiebre hiberniana).

Fiebre de origen desconocido en la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana

Desde la introducción del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA), la incidencia de episodios de FOD en el paciente con HIV ha disminuido (1-2 episodios anuales por cada 100 pacientes/año). En cerca del 80% de los casos se puede llegar al diagnóstico; más de la mitad de los casos son de origen infeccioso, en España principalmente leishmaniasis, micobacterias atípicas (especialmente *Mycobacterium avium-intracellulare*) y tuberculosis, sobre todo extrapulmonar y diseminada. Los linfomas suponen aproximadamente el 10% y pueden quedar sin diagnóstico etiológico en el 15%-20% de los casos. Asimismo, desde la instauración del TARGA, la supervivencia de los pacientes con HIV con FOD es mayor.

Fiebre de origen desconocido en el anciano

Por su fragilidad, el anciano tolera mal tanto la fiebre como la prolongación de los estudios diagnósticos. Hay que tener en cuenta que el espectro de las enfermedades causales es algo diferente; destacan arteritis de la temporal, polimialgia reumática, tuberculosis, neoplasias hematológicas o trastornos como tromboembolia pulmonar, y fiebres medicamentosas, lo que obliga a ser diligentes en su estudio.

Fiebre de duración intermedia

Se denomina así a los procesos febriles de más de 7 y de menos de 28 días sin una focalidad orientativa que, tras una evaluación inicial que incluye anamnesis, exploración física y exploraciones complementarias básicas, permanecen sin diagnóstico. Destacan las causas infecciosas, como la fiebre Q y las rickettsias, o virus, como el CMV, el virus de Epstein-Barr o el parvovirus. Un porcentaje no despreciable queda sin diagnóstico.

Pronóstico

La mortalidad ha venido disminuyendo en los últimos años. Globalmente no alcanza el 10%. El mejor predictor de la supervivencia es la etiología, fundamentalmente las neoplasias y, entre ellas, los linfomas. Junto con la etiología, otros factores asociados a mal pronóstico son la edad, la fiebre continua (en comparación con la episódica), la presencia de hepatomegalia, la anemia, la leucopenia o cifras elevadas de LDH. El pronóstico de los pacientes en los que no puede identificarse una causa es bueno, con recuperación espontánea de la mayoría y una pequeña proporción que queda con fiebre persistente.

Bibliografía especial

Cunha BA, Lortholary O, Cunha CB. Fever of unknown origin: A clinical approach. *Am J Med*. 2015;128:1138: e1-1138.e15.

Korzeniewski K, Gaweł B, Krankowska D, Wasilczuk K. Fever of unknown origin in returning travellers. *Int Marit Health*. 2015;66:77–83.

Kouijzer IJ, Mulders-Manders CM, Bleeker-Rovers CP, Oyen WJ. Fever of Unknown Origin: the Value of FDG-PET/CT. *Semin Nucl Med*. 2018;48:100–107.

Mulders-Manders C, Simon A, Bleeker-Rovers C. Fever of unknown origin. *Clin Med (Lond)*. 2015;15:280–284.

Vanderschueren S, Eyckmans T, De Munter P, Knockaert DC. Mortality in patients presenting with fever of unknowns origin. *Acta Clin Belgica*. 2014;69:12–16.

309

Sepsis y *shock* séptico

P. Castro Rebollo

J.M.ª Nicolás ArfelIs

Concepto

La sepsis (del griego *sepo*, que significa «putrefacción») es el síndrome causado por una respuesta desproporcionada o inapropiada del organismo ante una infección. Es un proceso complejo que puede afectar a cualquier paciente, originarse en múltiples lugares y ser causado por diferentes microorganismos. Además, se puede presentar con una multitud de síntomas y signos, ninguno específico. Sepsis y *shock* séptico son un *continuum* de gravedad clínica y fisiopatológica. Con el objetivo de estandarizar su terminología y facilitar su diagnóstico, tratamiento e investigación, diferentes sociedades internacionales han establecido, a través de tres conferencias de consenso (1991, 2001 y 2016), una serie de definiciones (tabla 309-1). Mientras que las primeras de estas definiciones (1991 y 2001) pretendían sobre todo establecer conceptos con una sensibilidad diagnóstica alta para detectar la mayoría de los casos, las últimas (2016) se caracterizan por delimitar el concepto de sepsis a las situaciones más graves, concretamente aquellas con disfunción orgánica (medida mediante la escala *Sequential Organ Failure Assessment* [SOFA]) (tabla 309-2) y mortalidad estimada superior al 10%, en aras de centrar los esfuerzos diagnósticos y terapéuticos en los enfermos que más se benefician.

Tabla 309-1

Definiciones relacionadas con sepsis en adultos en las diferentes conferencias de consenso

	DEFINICIONES		
Concepto	**Primera Conferencia de Consenso (1991)**	**Segunda Conferencia de Consenso (2001)**	**Tercera Conferencia de Consenso (2016)**
Infección[a]	Proceso causado por la invasión por parte de un microorganismo patógeno o potencialmente patógeno de un tejido, cavidad corporal o fluido habitualmente estéril		
Bacteriemia[a]	Presencia de bacterias viables en la sangre		

	DEFINICIONES		
Concepto	**Primera Conferencia de Consenso (1991)**	**Segunda Conferencia de Consenso (2001)**	**Tercera Conferencia de Consenso (2016)**
Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS)	Respuesta inflamatoria sistémica que aparece como consecuencia de diversas agresiones clínicas, y se manifiesta por dos o más de las siguientes situaciones (en ausencia de otras causas conocidas para su alteración): 1) temperatura > 38 o < 36 °C; 2) frecuencia cardíaca > 90 lpm; 3) frecuencia respiratoria > 20 rpm o $PaCO_2$ < 32 mm Hg; 4) leucocitos sanguíneos > 12×10^9/L, o < 4×10^9/L o > 10% de formas inmaduras (bandas)		

	DEFINICIONES		
Concepto	**Primera Conferencia de Consenso (1991)**	**Segunda Conferencia de Consenso (2001)**	**Tercera Conferencia de Consenso (2016)**
Signos de inflamación sistémica en respuesta a la infección		1) Generales: fiebre o hipotermia (temperatura central > 38,3 °C o < 36 °C); frecuencia cardíaca > 90 lpm; taquipnea; alteración del estado mental; edema significativo o balance positivo (> 20 mL/kg en 24 h); 2) parámetros inflamatorios: leucocitosis (> 12 × 10^9/L) o leucopenia (< 4 × 10^9/L) o > 10% de formas inmaduras leucocitarias; PCR o procalcitonina > 2 DE por encima del valor normal; 3) parámetros hemodinámicos: hipotensión (PAS < 90 mm Hg, o PAM < 70 mm Hg, o descenso PAS > 40 mm Hg o > 2 DE del valor habitual del paciente); SvO_2 > 70%; IC > 3,5 L/min/m^2; 4) parámetros de disfunción orgánica: hipoxemia (PaO_2/FiO_2 < 300); oliguria aguda (débito urinario < 0,5 mL/kg/h) o incremento de creatinina > 0,5 mg/dL; alteración de la coagulación (INR > 1,5, TTPa > 60 s); íleo paralítico; trombocitopenia (plaquetas < 100 × 10^9/L); hiperbilirrubinemia (bilirrubina total > 4 mg/dL); 5) parámetros de perfusión tisular: hiperlactacidemia (> 1 mmol/L); disminución del relleno capilar, y *livedo reticularis*	

	DEFINICIONES		
Concepto	**Primera Conferencia de Consenso (1991)**	**Segunda Conferencia de Consenso (2001)**	**Tercera Conferencia de Consenso (2016)**
Sepsis[b]	Infección con dos o más signos de SRIS	Infección con signos de inflamación sistémica en respuesta a la infección	Disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una respuesta inadecuada del paciente frente a una infección. La disfunción orgánica se define de forma operacional como un aumento agudo en la escala de SOFA mayor o igual a 2 (△SOFA ≥ 2)
Sepsis grave[b]	Sepsis asociada a disfunción orgánica, hipoperfusión (acidosis láctica, oliguria o alteración del estado mental) o hipotensión		—

	DEFINICIONES		
Concepto	**Primera Conferencia de Consenso (1991)**	**Segunda Conferencia de Consenso (2001)**	**Tercera Conferencia de Consenso (2016)**
Shock séptico	Sepsis grave con hipotensión pese al aporte adecuado de líquidos (definido como una infusión de 40-60 mL/kg de cristaloide o una POAP de 12-20 mm Hg). También quedan incluidos los pacientes que no están hipotensos tras recibir fármacos inotropos o vasopresores		Sepsis con hipotensión persistente (que requiere vasopresores para mantener una PAM ≥ 65 mm Hg) y lactato > 18 mg/dL (2 mmol/L) a pesar de una adecuada reposición de volumen
Síndrome de disfunción orgánica múltiple[a]	Presencia de dos o más alteraciones orgánicas en el paciente crítico que no permiten que la homeostasis se mantenga sin intervención		

DE: desviación estándar; FiO_2: fracción inspiratoria de oxígeno; IC: índice cardíaco; INR: razón internacional normalizada; lpm: latidos por minuto; PAM: presión arterial media; PAS: presión arterial sistólica; PCR: proteína C reactiva; POAP: presión de oclusión de la arteria pulmonar; rpm: respiraciones por minuto; SOFA: *Sequential (Sepsis-related) Organ Failure Assessment;* SvO_2: saturación venosa mixta; TTPa: tiempo de tromboplastina parcial activado.

[a] Si bien estos conceptos sólo se definieron en la Primera Conferencia de Consenso, se asume que su definición sigue siendo válida actualmente.

[b] El concepto de sepsis ha desaparecido en la Tercera Conferencia de Consenso (Sepsis-3), de forma que sólo se definen como sepsis los cuadros que incluyen disfunción orgánica, y la definición es equivalente a la de «sepsis grave» de la Primera y la Segunda Conferencia de Consenso.

Tabla 309-2

Escala *Sequential (Sepsis-related) Organ Failure Assessment* (SOFA) para la puntuación de la disfunción orgánica

Puntuación[a]	**0**	**1**	**2**	**3**	**4**
Respiratorio (PaO_2/FiO_2)	≥ 400	< 400	< 300	< 200	< 100
				(con soporte respiratorio)	
Coagulación (plaquetas × 10^9/L)	≥ 150	< 150	< 100	< 50	< 20
Hepático (bilirrubina (mg/dL))	< 1,2	1,2-1,9	2-5,9	6-11,9	> 12
Hemodinámico					
Presión arterial media (mm Hg)	≥ 70	< 70			
Catecolaminas (µg/kg/min)[b]			Dopamina < 5	Dopamina 5,1-15	Dopamina > 15
			Dobutamina (cualquier dosis)	Noradrenalina ≤ 0,1	Noradrenalina > 0,1
				Adrenalina ≤ 0,1	Adrenalina > 0,1
Neurológico (CGS)	15	13-14	10-12	6-9	< 6
Renal					
Creatinina (mg/dL)	< 1,2	1,2-1,9	2,0-3,4	3,5-4,9	> 5
Diuresis (mL/día)				< 500	< 200

CGS: escala de coma de Glasgow; FiO_2: fracción inspiratoria de oxígeno.

[a] El valor final se obtiene de la suma de la peor puntuación de cada uno de los seis sistemas. En caso de no existir (o no conocer) una disfunción previa a la sepsis, se le otorga una puntuación basal de 0.

[b] Catecolaminas administradas durante al menos 1 h.

Adaptada de Vincent JL, Moreno R, Takala J, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. Intensive Care Med 1996;22:707-10. Publicada con permiso de Springer.

Epidemiología

La sepsis es un problema de salud relevante por su elevada frecuencia y gravedad. Afecta aproximadamente al 2%-5% de los pacientes ingresados en el hospital, y se ha estimado una incidencia poblacional que, aunque variable en función del área geográfica, es de más de 200 casos por cada 100.000 adultos/año en países desarrollados como España. Aunque puede afectar a pacientes previamente sanos, lo más habitual es que ocurra en personas con otras comorbilidades. Por ello, la incidencia es creciente, al aumentar la población predispuesta (ancianos, cáncer, enfermedades crónicas y enfermos inmunodeprimidos, entre otros), pero también al aumentar la frecuencia de gérmenes resistentes, así como, probablemente, al existir una mayor sensibilidad en la detección de los casos. La sepsis no tiene una clara preferencia de edad, sexo, etnia o lugar geográfico. Sin embargo, la edad media de presentación ha aumentado en los últimos años, para situarse actualmente en la sexta o séptima décadas de la vida. Entre el 30% y el 50% de los pacientes con sepsis pueden llegar a ingresar en una unidad de cuidados intensivos (UCI), donde suponen el 20% de los ingresos y la principal causa de muerte.

Etiología

La causa más frecuente de sepsis es, con mucho, las infecciones bacterianas, pero cualquier microorganismo puede provocarla, como hongos, virus y protozoos. Aunque las cifras varían en función del lugar donde se recogen, habitualmente la mitad de los casos de sepsis no tienen un aislamiento microbiológico, mientras que la otra mitad se deben, en porcentajes similares, a bacterias gramnegativas (fundamentalmente *Escherichia coli*, seguida por especies de *Klebsiella* y *Pseudomonas*) y bacterias grampositivas (sobre todo estafilococo coagulasa negativo, neumococo y *Staphylococcus aureus* sensible a la meticilina). Los hongos, aunque su incidencia es creciente, no suponen más del 5% de los casos según las series. Por otro lado, la mayoría (más del 75%) de los casos son de origen comunitario, y los focos más frecuentes son el pulmonar y el urinario-ginecológico. Entre los nosocomiales, el origen pulmonar de la sepsis oscila entre el 25% en las salas de hospitalización convencionales y el 55% de los adquiridos en las UCI.

Etiopatogenia

Los eventos fisiopatológicos que tienen lugar en la sepsis son múltiples y complejos y afectan a varios sistemas. En general, los factores virulentos de los microorganismos inician los efectos nocivos de la infección, aunque son luego los mecanismos del hospedador los que los perpetúan y amplifican, para generar una respuesta generalizada que afecta a tejidos normales lejos del foco inicial. El motivo por el cual la interacción patógeno-hospedador da lugar a un proceso infeccioso contenido con mínimo daño tisular o, por el contrario, desencadena una activación excesiva y anómala de las respuestas inmunitarias para producir sepsis o *shock* séptico depende de múltiples factores, algunos propios del germen y otros del paciente (p. ej., predisposición genética o comorbilidad).

Tras el reconocimiento del agente patógeno infeccioso por el hospedador, como parte de la respuesta inmunitaria innata se produce una activación y secreción de factores y citocinas proinflamatorias (TNF-α, IL-1β, IL-6, IL-8, etc.) y antiinflamatorias (IL-10, IL-4, IL-1Ra), así como de otros factores, como óxido nítrico o factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF). Estos cambios citocínicos provocan una alteración funcional de todos los tipos celulares del sistema inmunitario, lo que perpetúa el daño inflamatorio. Además, existe una disfunción endotelial fundamental en la fisiopatología, pues las células endoteliales responden al aumento de citocinas mediante la expresión de moléculas de adhesión y factores de crecimiento que promueven una mayor respuesta inflamatoria y afectan también a la coagulación. Se genera así un fenotipo procoagulante no equilibrado y con inhibición de la fibrinólisis, que provoca la trombosis en el lecho microvascular y dificulta la perfusión tisular, contribuyendo a la disfunción orgánica. Además, se produce una alteración en su función de barrera con aumento de la permeabilidad en diferentes órganos y sistemas, lo que se asocia a complicaciones graves, como traslocación bacteriana a nivel intestinal (que perpetúa la inflamación sistémica) o el síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) a nivel pulmonar, entre otros. La disfunción mitocondrial y la apoptosis de diferentes tipos celulares también contribuyen a la disfunción orgánica.

Estas alteraciones provocan una disfunción cardiovascular en la microcirculación, la circulación periférica macrovascular y el corazón, que disminuye además el aporte de oxígeno a los tejidos. Por otro lado, el efecto de la microcirculación y el aumento de la permeabilidad producen hipotensión, que se acompaña de una reducción de la precarga ventricular, del volumen sistólico, del gasto cardíaco y del transporte de oxígeno sistémico. Se generan entonces respuestas compensatorias, mediadas sobre todo por el sistema nervioso simpático, que permiten restaurar inicialmente la perfusión. Pero, si el mecanismo iniciador no se revierte, se pierde la capacidad de compensación y aparecen las complicaciones orgánicas por hipoperfusión. Por último, es frecuente (hasta el 60% según las series) que en la sepsis y el *shock* séptico aparezca una depresión de la función miocárdica en las primeras 24-48 h como consecuencia de los efectos directos o indirectos de moléculas circulantes, como el TNF-α o el óxido nítrico.

Finalmente, tras el estado predominantemente inflamatorio inicial, los pacientes suelen sufrir un estado de disfunción inmunológica posterior que puede ser prolongado y que se asocia a sobreinfecciones que empeoran su pronóstico.

Cuadro clínico

Los síntomas y signos de sepsis y *shock* séptico se pueden clasificar en los propios de la infección responsable, los del síndrome séptico (incluidos los de hipoperfusión tisular) y los del fracaso orgánico.

El cuadro clínico «típico» de la sepsis incluye los síntomas y signos del denominado *síndrome de respuesta inflamatoria sistémica* (SRIS) y otros signos de inflamación sistémica en respuesta a la infección que se habían utilizado para establecer las primeras definiciones (v. tabla 309-1). Habrá que tener en cuenta que el síndrome puede variar entre pacientes y en el mismo paciente durante su evolución, y que en su presentación pueden influir las comorbilidades y los tratamientos previos.

En general, cuando el paciente con sepsis ingresa en la UCI suele cumplir al menos tres criterios de SRIS. La taquicardia es prácticamente constante (puede estar limitada en pacientes bajo tratamientos cronotropos negativos, como los β-bloqueantes o con ritmo de marcapasos), y la taquipnea está presente hasta en el 80% de los casos. Por otro lado, la fiebre se objetiva en el 60% de los pacientes en el ingreso, aunque aparece con menor frecuencia en ancianos, pacientes con insuficiencia renal y personas con medicación antiinflamatoria.

Debido a su relevancia pronóstica, son especialmente importantes los signos de hipoperfusión tisular. Entre estos destacan la hipotensión, la taquicardia, la *livedo reticularis*, la piel fría y húmeda, el retraso en el relleno capilar y la alteración del estado mental, y es especialmente informativo el descenso en el débito urinario.

Aunque la hipoperfusión puede ser muy evidente en casos de hipotensión arterial y *shock* séptico, cabe recordar que puede estar presente incluso en pacientes con presión arterial y gasto cardíaco normales, lo que se ha denominado a veces como *shock críptico* u *oculto.* Ello se debe a una mala distribución regional del flujo sanguíneo y a las alteraciones en la microcirculación.

Finalmente, la sepsis y el *shock* séptico se acompañan de los síntomas y signos propios de diversos tipos de disfunción orgánica. De estos, los más relevantes son el vascular, el pulmonar, el renal y el digestivo.

La *hipotensión* está presente por definición en todos los casos de *shock* séptico. De las disfunciones orgánicas, es la de menor duración (1-2 días), porque, si no se corrige precozmente, el paciente fallece. Aproximadamente la mitad de los pacientes con sepsis/*shock* séptico desarrollan *síndrome de distrés respiratorio agudo* (SDRA), típicamente en las primeras fases de la sepsis, con presencia de taquipnea y aumento del trabajo respiratorio. Por otro lado, entre el 40% y el 60% de los pacientes con sepsis presentan *insuficiencia renal* y *oliguria.* Los pacientes con alteraciones previas de la función renal tienen mayor riesgo. La mayoría de los casos son por necrosis tubular aguda secundaria a hipotensión. Las funciones hepática e intestinal están también habitualmente afectadas en pacientes con sepsis. La motilidad gástrica está disminuida por hipoperfusión y el paciente puede presentar íleo. La reanimación precoz y el uso de profilaxis de la úlcera de estrés han eliminado prácticamente la hemorragia intestinal, antes habitual en estos casos.

Exploraciones complementarias

Las exploraciones complementarias revelarán también alteraciones secundarias a la infección específica, al propio síndrome séptico y a la disfunción orgánica. Los hallazgos más característicos de los pacientes con sepsis en los análisis de laboratorio son las alteraciones de los denominados *parámetros inflamatorios.* Son habituales las variaciones en el recuento leucocitario, fundamentalmente leucocitosis (> 12×10^9/L), aunque también es posible la leucopenia (< 4×10^9/L) y la desviación a la izquierda de la fórmula leucocitaria, con la presencia de formas inmaduras (> 10% de neutrófilos no segmentados o bandas). También se produce elevación de reactantes de fase aguda, como la proteína C reactiva y la procalcitonina, así como de citocinas proinflamatorias, como la IL-6 o el TNF-α.

En los pacientes con sepsis y *shock* séptico se puede hallar una acidosis metabólica por elevación de los valores de lactato sérico (> 3-4 mmol/L). El ácido láctico es un producto de la glucólisis anaerobia y, por ello, es un marcador sugestivo de hipoperfusión global e hipoxia tisular. Otro signo analítico de hipoperfusión es el descenso de la saturación venosa en la arteria pulmonar o saturación venosa mixta (SvO_2) por debajo del 65%, o de la saturación en la vena cava superior o saturación venosa central ($SvcO_2$) por debajo del 70%.

Las alteraciones de la coagulación son prácticamente universales en la sepsis. Aunque las pruebas habituales, como la tasa de protrombina y el tiempo de tromboplastina parcial activado, pueden ser normales o mínimamente alterados, la mayoría de los pacientes tendrán elevación de los productos de degradación de la fibrina (productos de degradación del fibrinógeno [PDF] y dímero-D) y disminución de los factores de coagulación específicos, como fibrinógeno, proteína C y otras proteínas anticoagulantes. También es frecuente la trombocitopenia, habitualmente moderada (75-100 × 10^9/L). La coagulación intravascular diseminada (CID) ocurre en un tercio de los casos de sepsis y es un fuerte predictor de mortalidad.

La hipoxemia también es frecuente en los pacientes con sepsis: el 90% requerirán oxígeno suplementario. La radiografía de tórax puede ser normal

o mostrar infiltrados en el caso de neumonía o de SDRA; en este caso son bilaterales. La hiperglucemia también es habitual, aunque en disfunción hepática grave puede haber hipoglucemia, así como hipoalbuminemia por descenso de la síntesis hepática y la extravasación al espacio intersticial.

La hipotensión profunda, especialmente si es prolongada, puede ocasionar lesión hepatocelular, lo que se conoce como *hígado de shock*, caracterizado por una elevación leve de las cifras de transaminasas con un aumento desproporcional de las de la bilirrubina. Del mismo modo, también puede existir un aumento de las enzimas cardíacas, por afección del miocardio, y de la creatinina en caso de insuficiencia renal.

Otras alteraciones que pueden observarse en estos pacientes son hormonales, como el síndrome del eutiroideo enfermo o la insuficiencia suprarrenal relativa.

Diagnóstico

Hay que distinguir entre los diagnósticos sindrómico y etiológico. Habitualmente, lo primero es sospechar que un paciente tiene una infección con afectación sistémica, lo que se suele basar en el reconocimiento del SRIS y otros signos de inflamación sistémica secundarios a la infección. Esto no suele ser difícil, y se establece fundamentalmente mediante la exploración física con la ayuda de algunos parámetros de laboratorio. Sin embargo, aunque estos signos son muy sensibles para detectar una infección que se puede complicar, carecen de especificidad. Por ello, no es infrecuente que se planteen dificultades para asegurar que un determinado cuadro clínico es consecuencia de una infección. Consecuentemente, se han propuesto diversos biomarcadores séricos, como la proteína C reactiva, la procalcitonina, la IL-6, el dímero-D o el receptor soluble gatillo expresado en células mieloides de tipo 1 (sTREM-1), pero ninguno ha demostrado una sensibilidad y, sobre todo, una especificidad aceptables para su uso clínico sistemático. El establecimiento de la presencia o no de disfunción orgánica, hipotensión refractaria a fluidos y acidosis láctica permitirá establecer los diagnósticos de sepsis y *shock* séptico (v. tabla 309-1).

De forma simultánea al diagnóstico de sepsis se ha de realizar el diagnóstico etiológico de la infección, importante para establecer el tratamiento y el pronóstico. Para ello se realizarán las exploraciones complementarias que se consideren adecuadas. Entre ellas es importante la obtención de cultivos, si es posible antes de iniciar el tratamiento antibiótico siempre que no lo retrase. Se realizarán hemocultivos (al menos dos de sangre periférica y uno de cada luz de catéter que el paciente lleve > 48 h) y cultivos de otros lugares en función de la sospecha diagnóstica (orina, esputo y otros fluidos según el contexto clínico; por ejemplo, líquido cefalorraquídeo o heridas) para intentar confirmar la infección, el agente patógeno responsable y su sensibilidad antibiótica, lo que permitirá ajustar el tratamiento.

En España, una cuarta parte de los pacientes que ingresan con sepsis en el hospital no tienen cultivos, y, de los que los tienen, aproximadamente la mitad son negativos, sin que esto excluya el diagnóstico de infección. En el

caso concreto de los hemocultivos, el escenario es todavía peor. En general, la probabilidad de obtener un hemocultivo inicial positivo aumenta con la gravedad de la enfermedad, aunque permanece baja: menos del 20% de los pacientes con sepsis tienen hemocultivos positivos, aumentando a dos tercios de los pacientes con *shock* séptico. Se espera que los sistemas de detección génica de microorganismos permitan aumentar la sensibilidad y la rapidez en identificar el agente patógeno responsable.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial se establece con otras causas de signos de respuesta inflamatoria sistémica a la infección, SRIS y disfunción orgánica. Estos también se ven, en general, en pacientes con otras enfermedades graves. Pancreatitis aguda, infarto de miocardio, tromboembolia pulmonar, politraumatismo, *shock* hemorrágico, grandes quemados, intoxicación medicamentosa o reacción transfusional son sólo algunos ejemplos de entidades que pueden cursar también con taquicardia, taquipnea, leucocitosis y demás signos inflamatorios, así como alteración en la función de uno o más órganos, sin tener una infección concomitante. La diferenciación es importante para iniciar el tratamiento antibiótico en caso de sepsis, o para no hacerlo o retirarlo, en caso contrario.

El diagnóstico diferencial del *shock* séptico debe hacerse con otros tipos de *shock* y, secundariamente, con las causas de estos. Para ello es útil el patrón hemodinámico que presenta el *shock* séptico, que es típicamente distributivo (es decir, hipovolemia relativa por mala distribución causada por vasodilatación) e hiperdinámico tras la reanimación inicial, con unas presiones de llenado cardíacas normales o altas, gasto cardíaco normal o alto y unas resistencias vasculares bajas. Por el contrario, en el *shock* cardiogénico, el hipovolémico o el obstructivo extracardíaco, el gasto cardíaco es bajo y las resistencias vasculares sistémicas son normales o altas. Existen, sin embargo, procesos que también pueden provocar un *shock* distributivo hiperdinámico, como el *shock* neurogénico (anestesia epidural o intradural, accidentes vasculares cerebrales, intoxicaciones), anafiláctico y traumático, además de beriberi, cirrosis, tirotoxicosis, insuficiencia suprarrenal y sobredosis de nitroprusiato u opiáceos. La

historia clínica y las exploraciones complementarias permitirán establecer el diagnóstico diferencial.

Pronóstico

De los pacientes con sepsis, entre la tercera y la cuarta parte desarrollarán *shock* séptico, en su mayoría el mismo día del diagnóstico y el resto en los 2 días siguientes. La presencia de enfermedades renales o hepáticas previas, el origen nosocomial y los hemocultivos positivos se asocian con un mayor riesgo de que una infección acabe desencadenando sepsis y *shock* séptico. Aproximadamente el 10% de los pacientes con sepsis que ingresan en un hospital requieren ingreso en la UCI, con una estancia media de 7-14 días y 10-14 días adicionales de estancia hospitalaria. En lo que respecta a soportes orgánicos, entre el 20% y el 25% de los pacientes con sepsis/*shock* séptico necesitan ventilación mecánica, con una duración media de 7-10 días. Y, aunque la insuficiencia renal es frecuente, menos del 15% de los pacientes con sepsis progresan a un fracaso que precise tratamiento sustitutivo renal, habitualmente transitorio.

La mortalidad asociada a la sepsis aumenta progresivamente en función de la gravedad de esta y, a pesar de que los avances terapéuticos y en detección precoz han conseguido reducciones significativas en los últimos años, con las actuales definiciones la mortalidad por sepsis y *shock* séptico está por encima del 10% y del 40%, respectivamente.

Entre los factores predictores de mortalidad se han descrito edad avanzada, presencia de cáncer y otras comorbilidades, hipotermia (aunque no es habitual, se asocia con una mortalidad del 60%), focos infecciosos pulmonar, gastrointestinal o desconocido respecto al urinario, adquisición nosocomial de la sepsis con respecto a la comunitaria, retraso del tratamiento antibiótico y tratamiento antibiótico inadecuado, entre otros. Entre las pruebas de laboratorio, la leucopenia y la trombopenia se han asociado a peor evolución. Especialmente destacable es el valor pronóstico del lactato, de forma que su elevación por encima de 4 mmol/L se asocia a un aumento de la mortalidad, mientras que su descenso durante la reanimación se relaciona con mayor supervivencia.

Probablemente, el factor predictor de evolución más sencillo es el número de órganos disfuncionales debido a la sepsis, de forma que cada nueva insuficiencia orgánica aumenta un 15%-20% el riesgo de muerte.

Además, la gravedad de la disfunción orgánica también se correlaciona con el pronóstico. Por ello, y según la evaluación de la función/disfunción orgánica, se han desarrollado diversos índices de gravedad de enfermedad, como la *Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation* (APACHE) y el SOFA (v. tabla 309-2), que, aunque tienen valor pronóstico individual, se usan más como herramientas para comparar la gravedad de los pacientes en grandes estudios. Otro índice pronóstico más sencillo es el denominado SOFA rápido o *quick* SOFA (qSOFA). Consta de tres criterios: alteración en el nivel de consciencia, una presión arterial sistólica inferior a 100 mm Hg y una frecuencia respiratoria superior a 22 respiraciones por minuto. La presencia de al menos dos de ellos se ha demostrado asociada a mayor mortalidad en pacientes con infección fuera de la UCI, y estos pacientes requieren una mayor atención.

Finalmente, el pronóstico de los pacientes con sepsis que sobreviven al alta hospitalaria también está alterado: los que han sufrido sepsis de diferente grado de gravedad tienen una mortalidad mayor que los pacientes de su misma edad y sexo hasta 2 años después del alta hospitalaria, así como peor calidad de vida.

Tratamiento

En el tratamiento de la sepsis es importante su instauración precoz y su abordaje múltiple, ya que, para ser efectivo, debe incluir no sólo el tratamiento etiológico, sino también el de soporte.

Tratamiento de soporte

Se pueden diferenciar dos partes con intervenciones distintas: la reanimación inicial, que se desarrolla en las primeras horas del diagnóstico (preferiblemente las primeras 6, aunque esta fase puede ser más o menos prolongada) con la intención de restaurar la perfusión tisular, con medidas rápidas e intensas; y el mantenimiento posterior, donde se llevan a cabo intervenciones que buscan, fundamentalmente, minimizar el daño y mejorar el pronóstico.

En primer lugar, se aplicará el ABC (vía aérea, respiración y circulación). Así, se estabilizará rápidamente la respiración, con protección de la vía aérea si es necesario y corrección de la hipoxemia mediante la oxigenación suplementaria y/o ventilación mecánica. Esta última permitiría, además, reducir el consumo energético del paciente, lo cual puede resultar útil en situaciones de transporte de oxígeno comprometido. De forma simultánea, se evaluará la perfusión tisular y, si se detecta que está disminuida, debe iniciarse una reanimación intensa y precoz, para lo que será necesario conseguir accesos venosos. Esta reanimación se basa, fundamentalmente, en fluidos y vasopresores.

Basándose en un trabajo de Rivers et al., el primero que demostró un descenso importante de la mortalidad en pacientes con *shock* séptico en función del tipo de reanimación inicial, clásicamente se había recomendado que esta reanimación fuese protocolizada y guiada por objetivos o «cuantitativa», en busca progresivamente de unas metas fisiológicas y de laboratorio predefinidas: presión venosa central (PVC) de 8-12 mm Hg, presión arterial media igual o superior a 65 mm Hg, débito urinario por encima de 0,5 mL/kg de peso y hora, y $SvcO_2$ igual o superior al 70% o SvO_2 igual o mayor del 65%. Recientemente se ha demostrado que otros

protocolos de reanimación menos estrictos y que no contemplan, por ejemplo, la medición de la $SvcO_2$ tienen un pronóstico similar cuando cumplen unas premisas generales, como la precocidad, la necesaria administración de fluidos y el uso de vasopresores en enfermos que persisten hipoperfundidos, además del tratamiento etiológico.

El primer tratamiento que se puede ofrecer al paciente con sepsis con hipoperfusión es la fluidoterapia, puesto que tiene hipovolemia real (falta de ingesta, aumento de pérdidas insensibles) y/o relativa (vasodilatación, aumento de la permeabilidad). Esta se realiza actualmente con cristaloides, fundamentalmente suero fisiológico al 0,9%, pues se demostró que, con los almidones —los coloides más utilizados—, la incidencia de efectos secundarios renales era mayor, así como la mortalidad. El uso de soluciones con albúmina en determinados pacientes, sobre todo hipoalbuminémicos, podría ayudar a reducir la cantidad de cristaloides administrados y lograr antes los objetivos hemodinámicos, aunque no existen hasta el momento estudios que demuestren su superioridad sobre los cristaloides en términos de mortalidad. En los últimos años existe una tendencia creciente a utilizar soluciones de cristaloides denominadas equilibradas o balanceadas (p. ej., Ringer lactato) frente al suero fisiológico al 0,9%. Estas tienen menor cantidad de cloro y sodio, y algunos estudios han demostrado una menor incidencia de insuficiencia renal con su uso, por lo que se recomiendan sobre todo en caso de necesidad de grandes cantidades de fluidos en presencia de hipercloremia.

La fluidoterapia se realizará mediante «cargas» de volumen suficientemente grandes y rápidas para causar cambios detectables. Se recomienda iniciar con 20-30 mL/kg de cristaloides en 30 min, aunque pueden ser necesarias cantidades mayores. Es habitual que en esta fase los pacientes requieran 2-3 L de media. Tales cantidades son especialmente importantes en pacientes con gran compromiso hemodinámico. Si no es el caso, es probable que cantidades menores puedan ser igualmente útiles y menos perjudiciales, estando en curso distintos estudios al respecto.

Cuando la fluidoterapia fracasa en el intento de normalizar la presión arterial y la perfusión orgánica, se debe iniciar tratamiento con fármacos vasoconstrictores, idealmente a través de un catéter central. Dichos fármacos son agentes catecolamínicos con diferentes efectos sobre los

receptores α- y β-adrenérgicos (tabla 309-3). En el *shock* séptico, el de elección es la noradrenalina, pues es menos taquicardizante y arritmogénica que la dopamina. Existen otros fármacos de segunda línea. La primera alternativa en casos refractarios es la adrenalina, aunque también pueden tener utilidad la vasopresina (no comercializada en España) para reducir las dosis de noradrenalina y la fenilefrina en caso de taquiarritmias.

Tabla 309-3

Fármacos vasoactivos más utilizados en el *shock* séptico, efectos diferenciales y dosis habituales

Fármaco y dosis[a]	EFECTOS[b]			
	α	β_1	β_2	Dopaminérgico
Noradrenalina				
0,01-3 µg/kg/min	+++	++	0	0
Dopamina				
1-5 µg/kg/min	0	+	0	++
5-10 µg/kg/min	+	++	0	++
10-40 µg/kg/min	++	++	0	++
Adrenalina				
0,04-3 µg/kg/min	+++	+++	++	0
Fenilefrina				
0,4-2 µg/kg/min	+++	0	0	0
Dobutamina				
2-40 µg/kg/min	0/+	+++	++	0
Vasopresina[c]				
0,03 U/min	Es vasoconstrictor por su acción sobre los receptores V1. También aumenta la respuesta vascular a las catecolaminas, inhibe la producción de óxido nítrico por el músculo liso vascular y promueve la retención de agua libre por acción sobre los receptores V2			

0: sin actividad; +: efecto leve; ++: efecto moderado; +++: efecto potente.

[a] Las dosis de fármacos vasoactivos se ajustan generalmente en función de la respuesta.

[b] Efecto α: vasoconstricción; efecto β_1: aumento de la frecuencia cardíaca y de la contractilidad miocárdica; efecto β_2: vasodilatación periférica; efecto dopaminérgico: vasodilatación renal.

[c] No comercializada en España.

Si durante la reanimación inicial no se consigue corregir la perfusión global (disminución de lactacidemia < 10%, $SvcO_2$ < 70%, SvO_2 < 65%) y existe sospecha o confirmación de disfunción miocárdica, se sugiere el empleo de dobutamina, pero sin objetivos suprafisiológicos de gasto cardíaco. La transfusión de hematíes para conseguir un hematocrito superior al 30% en esta fase inicial podría resultar también de ayuda.

Superada la fase más inicial de la reanimación, se deben mantener la presión arterial y la perfusión tisular y, aunque es posible utilizar las mismas herramientas que en las primeras horas, existen algunas consideraciones al respecto. La fluidoterapia intensiva tras la fase de reanimación no aumenta la perfusión microvascular de la misma manera y, además, la sobrecarga de fluidos se asocia con un peor pronóstico en pacientes críticos. Por ello, es prudente una administración más conservadora de fluidos. En este sentido, parece lógico administrarlos sólo a los pacientes que los necesitan (los que mantienen una situación de compromiso circulatorio), lo toleran (no presentan edema pulmonar cardiogénico) y se benefician de ello (fundamentalmente los que tienen un gasto cardíaco reducido que aumenta tras la fluidoterapia, lo que se conoce como «respondedores a fluidos»), y en las cantidades adecuadas, es decir, hasta que dejan de necesitarlo o beneficiarse. Identificar a estos pacientes resulta a veces complejo. Clásicamente se habían utilizado signos clínicos o medidas de precarga estática, como la PVC, pero se han demostrado de utilidad limitada. Son especialmente fiables las medidas de precarga dinámica, como la variación del volumen sistólico o de la presión del pulso, o la colapsabilidad de la vena cava inferior con la respiración. Sin embargo, estas pruebas requieren dispositivos de monitorización adecuados o ecocardiografía, y que el paciente esté intubado y ventilado, sedado y en ritmo sinusal. Una alternativa, tampoco exenta de dificultades en la práctica diaria, es la evaluación de la respuesta a la prueba de elevación pasiva de las piernas, consistente en aumentar el retorno venoso al corazón elevando las piernas de forma pasiva, con lo que se consigue simular el efecto que

genera una carga de volumen sin llegar a realizarla y, en caso de que sea positiva, se administra una carga «real». Finalmente, siempre existe la posibilidad, en caso de que se considere necesario, de realizar una prueba con una carga de volumen y evaluar la respuesta.

Posteriormente, tras esta fase de balances positivos y una vez que el *shock* se ha resuelto, los balances han de tender hacia la neutralidad e, incluso, hacerse negativos, para lo cual a veces se utilizan diuréticos.

Por otro lado, respecto a las transfusiones de hematíes, tras superarse la hipoperfusión, y en ausencia de cardiopatía isquémica, hipoxemia grave, hemorragia aguda, cardiopatía con cianosis o acidosis láctica, se recomienda sólo cuando la hemoglobina sea inferior a 70 g/L.

Además, se utilizan otros tratamientos adyuvantes. Se sugiere el uso de glucocorticoides en dosis bajas (hidrocortisona en dosis máxima de 300 µg/24 h repartida en 3-4 dosis) en pacientes en *shock* séptico refractario, con escasa respuesta a fluidos y fármacos vasopresores, ante la posibilidad de la presencia de una insuficiencia suprarrenal relativa. Dicho tratamiento ayuda a una más rápida resolución hemodinámica, si bien existe controversia en cuanto a si mejora la supervivencia. Asimismo, se recomienda que, tras la estabilización inicial, los pacientes con sepsis e hiperglucemia en la UCI sigan un protocolo con insulina para ajustar a una glucemia por debajo de 180 mg/dL.

Tratamiento etiológico

El tratamiento antibiótico es fundamental y tan importante como la reanimación, por lo que ambos deben realizarse en paralelo. Se ha de tener en cuenta que el paciente crítico con sepsis o *shock* séptico tiene unas características que lo diferencian del paciente con una infección convencional, como alteraciones marcadas en la farmacocinética antibiótica, una frecuencia aumentada de insuficiencia renal y hepática y, sobre todo, una gravedad extrema que limita el margen de error terapéutico. Por ello, la decisión acerca del tipo de antibióticos en estos pacientes se deberá tomar a menudo en ausencia de datos definitivos del agente infeccioso, sensibilidad o función orgánica.

Se debe usar un régimen antibiótico empírico que cubra el 100% de los agentes patógenos sospechosos. La administración inicial de antibióticos

inapropiados, descrita hasta casi en el 20% de los casos de *shock* séptico comunitario y el 30% de los de origen nosocomial, aumenta la mortalidad hasta cinco veces. Por ello es preferible empezar con una pauta de amplio espectro. La selección del régimen antibiótico adecuado se basa en la presentación clínica, el probable foco de infección, el estado inmunológico del paciente, la flora local y sus patrones de resistencia, la exposición previa a antibióticos, y las comorbilidades y predisposiciones específicas (p. ej., gérmenes encapsulados en esplenectomizados).

En segundo lugar, la administración debe iniciarse inmediatamente (preferiblemente antes de 30 min) tras el diagnóstico clínico, pues diferentes estudios han demostrado un aumento de la mortalidad por cada hora de retraso en los pacientes con *shock* séptico. Además, se debería realizar de forma i.v. (permite predecir la concentración en la sangre), con todos los catéteres disponibles (evita retrasos) y con la dosis en el margen alto del intervalo terapéutico. Las dosis siguientes se ajustarán en función de la función hepática y renal, y en algunos casos puede ayudarse de la determinación de las concentraciones plasmáticas del antibiótico en cuestión, considerando el uso en perfusión continua o extendida para los β-lactámicos.

En general, es preferible que la pauta empírica inicial incluya al menos dos antibióticos con diferente mecanismo de acción para disminuir la posibilidad de fracasar en la cobertura, mejorar (potencialmente) la eficacia del tratamiento (sobre todo, en pacientes con neutropenia) y prevenir (potencialmente) la aparición de resistencias. Posteriormente, en 48-72 h, y si se identifica un agente patógeno responsable y/o si el paciente se estabiliza clínicamente, se debería ajustar a un régimen más específico (desescalar), para minimizar la selección de gérmenes resistentes, toxicidades y alergias. La duración del tratamiento típicamente es de 7-10 días y se alargará sólo si la respuesta es lenta, no hay un adecuado drenaje del foco o existe algún tipo de deficiencia inmunológica.

Una posible pauta en caso de sepsis/*shock* séptico de foco desconocido, origen comunitario y en un paciente que no ha recibido tratamiento antibiótico previamente podría incluir meropenem, 2 g/8 h, o piperacilina-tazobactam, 4,5 g/6 h, junto con amikacina, 25 mg/kg de peso cada 24 h; en caso de sospecha de *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM) puede añadirse linezolid, 600 mg/12 h, daptomicina, 8-10 mg/kg

de peso cada 24 h o vancomicina, 15-20 mg/kg de peso cada 8-12 h. Alternativas a los β-lactámicos y al aminoglucósido pueden ser aztreonam, 2 g/8 h, o ciprofloxacino, 400 mg/8 h.

Si el origen es hospitalario o el paciente ha recibido tratamiento antibiótico previamente, se utilizará meropenem, 2 g/8 h, junto con amikacina, 25 mg/kg de peso cada 24 h, y junto con linezolid, 600 mg/12 h, daptomicina, 8-10 mg/kg de peso cada 24 h o vancomicina, 15-20 mg/kg de peso cada 8-12 h, con valoración de la posibilidad de asociar un antifúngico (equinocandina) si el riesgo de infección por hongos es alto. Alternativas son ceftolozano/tazobactam, 3 g/8 h, ceftazidima/avibactam 2 g/8 h o tigeciclina, 100 mg iniciales seguidos de 50-100 mg/12 h, junto con amikacina, 25 mg/kg de peso cada 24 h, o aztreonam, 2 g/8 h, y, como alternativa a la equinocandina, un azol (voriconazol o fluconazol).

Cuando sea posible se realizará, junto con el tratamiento antibiótico, un control precoz del foco infeccioso. Este es fundamental en determinados trastornos, como isquemia mesentérica, absceso intraabdominal, empiema o fascitis necrosante, entre otras, y puede incluir la retirada de dispositivos y cuerpos extraños infectados (catéter, prótesis), el drenaje percutáneo o quirúrgico de abscesos o fluidos infectados (empiema), o el desbridamiento y la resección de tejidos infectados.

Algunas de las medidas más relevantes en el tratamiento inicial de soporte y el etiológico se han agrupado en lo que se denominan «paquetes de medidas» *(bundles)*, pues su aplicación es más efectiva que la de una intervención aislada. Diferentes sociedades científicas han recomendado a través de una iniciativa global denominada «Campaña Sobrevivir a la Sepsis» el cumplimiento de estos «paquetes» para mejorar la supervivencia de los pacientes sépticos. Un ejemplo es el denominado «paquete de la primera hora», que recoge las medidas recomendadas en ese período de tiempo: medición y revaluación del lactato, obtención de hemocultivos previa al inicio de antibióticos, administración de antibióticos de amplio espectro, administración de 30 mL/kg de cristaloides en pacientes hipotensos o hiperlactacidémicos y administración de vasopresores para mantener una presión arterial media igual o superior a 65 mm Hg en los que permanecen hipotensos tras la reanimación con fluidos.

Tratamiento fisiopatológico

A pesar de realizar un tratamiento etiológico y de soporte adecuados, la mortalidad por sepsis o *shock* séptico es todavía inaceptablemente alta. Para mejorar la supervivencia se considera necesario, por un lado, utilizar los tratamientos disponibles de la forma más precoz y apropiada posible, y, por otro, buscar tratamientos que actúen sobre la fisiopatología de la sepsis. Sin embargo, a pesar de los muchos estudios realizados hasta la fecha, no se ha encontrado ninguna terapia efectiva a este nivel. Numerosos estudios están actualmente en marcha con diferentes moléculas, como la trombomodulina o los inmunomoduladores.

Bibliografía especial

Angus DC, Barnato AE, Bell D, Bellomo R, Chong CR, Coats TJ, et al. A systematic review and meta-analysis of early goal-directed therapy for septic shock: the ARISE, ProCESS and ProMISe Investigators. *Intensive Care Med*. 2015;41:1–12.

Cecconi M, Evans L, Levy M, Rhodes A. Sepsis and septic shock. *Lancet*. 2018;392:75–87.

Gotts JE, Matthay MA, Sepsis:. pathophysiology and clinical management. *BMJ*. 2016;353:i1585.

Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med*. 2017;43:1–74.

Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315:801–810.

310

Infecciones de la piel y las partes blandas

J. Barberán López

Concepto

Las infecciones de la piel y las partes blandas (IPPB) se localizan en la epidermis o la dermis, y en el tejido celular subcutáneo, el músculo o la fascia profunda, respectivamente. Bajo este concepto se engloba un grupo muy amplio de cuadros clínicos, la mayoría leves, que son tratados en atención primaria, aunque algunos pueden alcanzar tal gravedad que llegan a amenazar la viabilidad del miembro afecto y la vida del paciente. Las IPPB son unas de las infecciones más prevalentes, como se desprende del contacto permanente de la piel con el medio externo.

No existe una clasificación de las IPPB aceptada por todos, y se puede realizar atendiendo a varios criterios, como el microorganismo causal, la patogenia, la evolución, la localización y la gravedad.

Etiopatogenia

Generalmente, la infección se produce por microorganismos procedentes del medio ambiente y de la microbiota de la piel que alcanzan los tejidos subyacentes a través de soluciones de continuidad en la barrera cutánea. En menor medida es por vía hematógena desde focos sépticos distantes como en algunos pacientes inmunodeprimidos (ectima gangrenoso por *Pseudomonas aeruginosa* y nódulos cutáneos por *Candida* spp. y otros hongos). La lesión tisular se puede deber a la acción *in situ* del microorganismo causal por los mecanismos clásicos (respuesta inflamatoria, disfunción o destrucción celular y producción de toxinas) o a distancia por medio de toxinas (síndrome de la piel escaldada [SPE] por *Staphylococcus aureus* o escarlatina por *Streptococcus pyogenes*) o alteraciones de la coagulación (meningococemia). En el desarrollo de la infección influyen las características del microorganismo (virulencia, tamaño del inóculo y sinergia bacteriana entre aerobios y anaerobios) y del huésped (reducción del flujo arterial, estasis venosa o linfática, fenómenos inflamatorios locales, presencia de cuerpos extraños, edad avanzada y comorbilidad).

En las úlceras crónicas, la colonización bacteriana puede llegar a interferir en la cicatrización. El paso de la colonización a la infección está determinado por la interacción entre el microorganismo y el huésped, en la que particularmente intervienen la biocarga, los mecanismos de patogenicidad y virulencia de las bacterias. La piel intacta tiene una densidad bacteriana de hasta 10^5 UFC/cm^2 sin presentar problemas clínicos. Sin embargo, en las úlceras, cuando la biocarga alcanza un determinado valor, generalmente $\geq 10^{3\text{-}5}$ UFC/cm^2 o g de tejido (colonización crítica), los microorganismos son capaces de sobrepasar los mecanismos defensivos y desencadenar una infección, en algunos casos sin los signos clásicos característicos, sólo produciendo un retraso de la cicatrización, un tejido de granulación atrófico y friable y una secreción de tipo seroso.

Las IPPB son inespecíficas desde el punto de vista etiológico, ya que cualquier cuadro clínico puede estar causado por distintos microorganismos (polimicrobianas en ocasiones), y un determinado patógeno es capaz de

originar varios tipos de infecciones. Las bacterias son la causa más frecuente de IPPB. Entre ellas destacan *S. aureus*, *Streptococcus* spp. (*S. pyogenes* y en menor frecuencia estreptococos de los grupos B, C y G), bacilos gramnegativos (no fermentadores y enterobacterias) y anaerobios (*Bacteroides* del grupo *fragilis* y *Clostridium* spp.). Además, hay algunos microorganismos que aparecen en situaciones especiales: *Vibrio vulnificus* y *Mycobacterium marinum* en las heridas expuestas al agua salada, *Aeromonas hydrophila* y *P. aeruginosa* en las heridas expuestas al agua dulce, *Pasteurella multocida* y *Eikenella corrodens* en caso de mordeduras de animales y humanas, respectivamente, y *Erysipelothrix rhusiopathiae* en las heridas producidas al manipular carne o pescado.

La etiología de las IPPB es distinta en el paciente inmunodeprimido, excepto en la neutropenia profunda de menos de 1 semana de evolución, donde el ectima gangrenoso por *P. aeruginosa* es más habitual y se puede producir a partir de un émbolo séptico o una inoculación cutánea. El punto de inserción de catéteres y las punciones que se practican suelen ser el origen de la infección. En la neutropenia que se prolonga más de 7-10 días aumenta el riesgo de infección fúngica, sobre todo por *Candida* spp. y en menor medida por hongos filamentosos. Durante el período de depresión grave de la inmunidad celular, además de las bacterias clásicas ya señaladas, son frecuentes las infecciones por micobacterias, *Nocardia* spp., hongos *(Cryptococcus neoformans)* y virus del grupo herpes.

S. aureus es, de forma general, el microorganismo más prevalente, lo cual está en relación directa con la colonización cutánea previa y el mecanismo por el que se producen las IPPB. En algunos estudios de vigilancia llega a suponer cerca del 40% del total de microorganismos. *S. aureus* es la primera causa del impétigo, la foliculitis, el forúnculo, el ántrax, la hidrosadenitis supurativa, la celulitis, los abscesos musculares y la infección de la herida quirúrgica y de las úlceras. Además, junto con otros microorganismos, puede ocasionar fascitis necrosantes e infecciones por mordedura.

Cuadro clínico

Impétigo

Es una infección de la epidermis frecuente en la infancia. Se presenta en forma de lesiones vesiculosas rodeadas de un halo inflamatorio que, al romperse, forman costras de aspecto acaramelado y pruriginosas. Habitualmente se localizan en la cara, los brazos y la parte distal de las piernas, y suelen ir acompañadas de adenopatías próximas. *S. pyogenes* y *S. aureus* son los principales agentes causales. *Bacillus cereus* también se ha aislado en pacientes inmunodeprimidos. Las lesiones se diseminan con facilidad mediante la autoinoculación por rascado.

El impétigo bulloso es una variedad causada por *S. aureus* II (fagos 80, 71 y 55), en el cual las vesículas se transforman en bullas flácidas con un contenido amarillo claro sin halo rojizo ni signo de Nikolsky. Después se rompen y dejan expuesta una superficie rojiza y húmeda, que se recubre de costras de color marronáceo. Estas lesiones se deben a dos exotoxinas exfoliativas (A y B).

Foliculitis

Es otra infección superficial caracterizada por pequeñas pústulas papulares centradas en un folículo piloso y rodeadas por un eritema. Normalmente está causada por *S. aureus*, pero también puede deberse a *P. aeruginosa*, sobre todo si hay contacto con agua dulce tras la depilación. Con menos frecuencia está producida por hongos como *Malassezia furfur* y *Candida* spp.

Forúnculo

Es un nódulo profundo y doloroso de color rojizo constituido por un esfacelo o clavo, que a menudo se desarrolla a partir de una foliculitis. Se localiza fundamentalmente en zonas con abundantes folículos pilosos, fricción repetida y gran sudoración, como la cara, el cuello, la axila y el pliegue inguinal e interglúteo. Su aparición está favorecida por la obesidad,

la edad avanzada, el tratamiento con glucocorticoides, las alteraciones de los fagocitos y la diabetes mellitus. *S. aureus* es el microorganismo productor. La coalescencia de forúnculos contiguos ocasiona una tumefacción extensa y profunda con varios orificios de drenaje, denominada *ántrax*.

Hidrosadenitis supurativa

Es una infección crónica de las glándulas apocrinas, previamente obstruidas por tapones de queratina, que se localiza preferentemente en las axilas y en las zonas genital y perianal. Las glándulas aumentan de tamaño y se palpan como nódulos dolorosos y calientes. Más adelante, se fistulizan con salida de una secreción purulenta. La etiología varía con la localización, pero suele estar producida por *S. aureus*, estreptococos, enterobacterias y anaerobios.

Síndrome de la piel escaldada

El SPE está causado por la acción sistémica de una exotoxina estafilocócica exfoliativa. Afecta fundamentalmente a niños y comienza súbitamente con fiebre y un exantema escarlatiniforme. Más tarde aparecen grandes ampollas flácidas y transparentes que se rompen con facilidad a la mínima fricción (signo de Nikolsky), dando lugar a amplias láminas de piel despegadas que dejan expuestas extensas áreas de color rojo brillante. *S. aureus* puede ser recuperado de un foco infeccioso distante. Se presta a diagnóstico diferencial con la necrólisis epidérmica tóxica (NET). La biopsia tomada de un área de descamación permite hacerlo; en el SPE, la separación es intraepidérmica, en la capa granulosa de la epidermis, mientras que en la NET es subepidérmica.

Síndrome del *shock* tóxico

Es otra infección por *S. aureus*, caracterizada por un cuadro febril y un exantema escarlatiniforme que se asocia a hipotensión arterial o *shock* y alteración funcional de tres o más órganos. Está causado por exotoxinas (toxina del síndrome del *shock* tóxico 1 o una enterotoxina) que actúan

como superantígenos al activar un gran número de linfocitos T que desencadenan una gran respuesta inflamatoria. Puede tener relación con el uso de tampones adsorbentes durante la menstruación en la mujer o aparecer fuera de este contexto.

Erisipela

Es una entidad típicamente estreptocócica, sobre todo por *S. pyogenes*, localizada en la dermis. Se presenta por una placa indurada, de color rojo brillante, con el aspecto típico de «piel de naranja», dolorosa y caliente a la palpación y de bordes bien delimitados ligeramente sobreelevados. Existe una marcada participación de los vasos linfáticos en forma de linfangitis y linfadenitis. La fiebre y los escalofríos son muy comunes y preceden a la lesión local. Algunos trastornos, como la obstrucción venosa o linfática, la paraparesia, el síndrome nefrótico, el síndrome de Klippel-Trénaunay, la diabetes mellitus y el alcoholismo, predisponen la aparición de la erisipela.

Celulitis

Es la IPPB más frecuente en nuestro entorno. Se localiza en la dermis con extensión en el tejido celular subcutáneo que se manifiesta por una amplia lesión eritematosa, edematizada, de bordes poco precisos, caliente y dolorosa al tacto. Se acompaña de una adenopatía regional satélite, fiebre y malestar general. La bacteriemia aparece en el 10% de las ocasiones, y la complicación con tromboflebitis no es rara si se localiza en las extremidades inferiores, sobre todo en ancianos. Los traumatismos, soluciones de continuidad mínimos en la piel y la existencia previa de úlceras o forúnculos favorecen el desarrollo de la celulitis. Los agentes que con más frecuencia producen esta infección son *S. aureus* y *S. pyogenes*. Pero también hay otras bacterias involucradas que varían en función de determinados factores de riesgo, como se ha comentado previamente.

La celulitis recurrente es frecuente en la extremidad superior e inferior de pacientes que tienen defectos del drenaje linfático tras una linfadenectomía axilar o inguinal realizada en la extirpación de tumores ginecológicos o urológicos. Lo mismo sucede en el territorio de la vena safena cuando se ha extirpado por varices o para *bypass* aortocoronarios.

Piomiositis

Es una infección del músculo estriado no necrosante caracterizada por la presencia de una lesión abscesificada. Las de origen primario se deben normalmente a *S. aureus* y son habituales en zonas tropicales (piomiositis tropical). En nuestro medio se observan en pacientes infectados por el HIV. Los abscesos musculares secundarios son más frecuentes y se deben a la sobreinfección de una herida penetrante o de una insuficiencia vascular, o a la extensión de una infección contigua. En este último caso destacan los del músculo psoas a partir de infecciones intraabdominales o de discitis piógenas *(S. aureus)* o por *Brucella* spp. o *Mycobacterium tuberculosis* (abscesos fríos).

Fascitis necrosante

Bajo este término se agrupan todos los procesos necrosantes difusos de las partes blandas localizados inicialmente en el tejido celular subcutáneo, aunque después puedan extenderse hacia la superficie o profundidad según la situación del huésped y la etiología. Por tanto, la fascitis necrosante (FN) incluye a los numerosos cuadros con necrosis de la piel y las partes blandas que se han ido describiendo a lo largo de la historia, algunos con nombres específicos que hacen referencia al autor de la descripción (p. ej., *gangrena de Fournier, gangrena estreptocócica hemolítica de Meleney*). Desde el punto de vista etiopatogénico se distinguen dos tipos: 1) polimicrobiana y mixta (anaerobios [*Clostridium, Bacteroides, Prevotella* y *Peptostreptococcus*], estreptococos y enterobacterias), que normalmente es posquirúrgica o secundaria a una complicación de heridas profundas en tejidos con compromiso vascular en áreas típicamente polimicrobianas (cabeza, cuello, abdomen, periné, etc.), y en menos ocasiones se produce a partir de brechas en mucosas, como la de la uretra, la vagina o el recto en la gangrena de Fournier, y 2) monomicrobiana (*S. pyogenes* y más raramente por otros microorganismos, como *S. aureus, V. vulnificus, Klebsiella* spp. y *A. hydrophila*), que es rápidamente progresiva y más común entre las idiopáticas y de adquisición comunitaria. En ambos tipos, la infección se extiende a lo largo del tejido celular subcutáneo y produce una amplia necrosis secundaria a la acción de diferentes toxinas bacterianas y a la

destrucción del plexo vascular superficial. En los estadios iniciales no se observa en la piel o, en todo caso, su expresión es mínima. En esta fase, la infección puede simular una celulitis, aunque la extensión del edema más allá del eritema y la ausencia de linfangitis y linfadenitis en pacientes con comorbilidad deben hacer sospechar una FN. Después aparecen en la piel ampollas hemorrágicas, equimosis, necrosis, exudado maloliente, pérdida de sensibilidad y crepitación, y se hace patente la repercusión sistémica con toxicidad importante, fiebre elevada, hipotensión, etc. Suele haber hipocalcemia por precipitación de este ion en la necrosis grasa y aumento de la creatín-cinasa (CK) si la necrosis se extiende al músculo.

Mionecrosis

La mionecrosis clostridiana o gangrena gaseosa está causada en el 80%-90% de las ocasiones por *Clostridium perfringens* y en menor medida por otras especies, como *Clostridium novyi* y *Clostridium septicum.* Históricamente solía tener su origen en heridas profundas con gran destrucción tisular y presencia de tierra o cuerpos extraños contaminados con esporas de clostridios. En la actualidad, es frecuente tras traumatismos, cirugía e incluso por vía hematógena en pacientes con cáncer de colon. Es una infección del músculo esquelético rápidamente progresiva, destructiva y tóxica en la que el daño es producido por exotoxinas. La fundamental es la lecitinasa α-toxina, que altera las membranas celulares, desvitaliza los tejidos, favorece la invasión celular y la mionecrosis y, además, causa anemia hemolítica. Se inicia por un dolor local intenso y progresivo, desproporcionado a la evidencia externa de la infección y que se extiende más allá de los márgenes de la lesión inicial. En la vecindad de la herida, la piel se torna de color broncíneo amarillento, aparecen flictenas de contenido sanioso y es posible palpar la crepitación. Los músculos están pálidos, carecen de elasticidad y contractilidad, y no sangran al corte. Es característico un exudado serosanguinolento de olor nauseabundo de marcado carácter dulzón, que a la tinción de Gram muestra abundantes bacilos y escasos polimorfonucleares. Las manifestaciones sistémicas graves (*shock* y fracaso cardíaco, respiratorio y renal), causadas por exotoxinas, están desde el principio de la infección.

La mionecrosis causada por *A. hydrophila* se asemeja clínicamente a la anterior. Se debe sospechar ante heridas expuestas al agua y acontece en pacientes inmunodeprimidos.

Infección de úlceras

Las úlceras vasculares y por presión, que son las más frecuentes, constituyen un excelente medio para la proliferación bacteriana y acaban colonizándose con el tiempo. Sin embargo, la infección (invasión tisular con respuesta inflamatoria local o sistémica) definida, desde el punto de vista clínico, por la aparición de secreción purulenta acompañada de al menos dos signos inflamatorios periféricos (enrojecimiento, calor, induración y dolor al tacto) no siempre está presente. Los microorganismos causales proceden de la microbiota cutánea que rodea la úlcera y del medio ambiente, por lo que la etiología depende de varios factores: medio externo, tipo de úlcera, localización, perfusión tisular, presencia de cuerpos extraños, respuesta defensiva del paciente, relación con el sistema sanitario y tratamientos antibióticos previos. Inicialmente, las bacterias que colonizan las úlceras son los grampositivos comensales cutáneos (*S. aureus* y *S. pyogenes*), pero más tarde aparecen los bacilos gramnegativos (enterobacterias y *P. aeruginosa*) y los anaerobios. Los bacilos gramnegativos no tienen tendencia a invadir los tejidos profundos, pero deterioran la superficie de la úlcera por fenómenos de adherencia bacteriana y la producción de toxinas. Los anaerobios suelen encontrarse junto a aerobios, con los que actúan en sinergia, en úlceras próximas a la boca, en el intestino y en territorios isquémicos, como el pie del diabético. El uso previo de antibióticos y el contacto con el sistema sanitario son los factores fundamentales para que aparezcan bacterias multirresistentes como *S. aureus* resistente a la meticilina (SARM), enterobacterias productoras de β-lactamasas de espectro extendido (BLEE) o carbapenemasas y *P. aeruginosa*.

Infecciones de la piel y las partes blandas en el paciente inmunodeprimido

En estos pacientes, las manifestaciones clínicas están atenuadas por la limitación de la respuesta inflamatoria y a veces enmascaradas por la transformación de las lesiones en hemorragias debidas a la trombopenia. En la neutropenia precoz suele haber áreas de celulitis alrededor de las punciones practicadas al paciente (venosas, arteriales y de la médula ósea). También es frecuente el ectima gangrenoso por *P. aeruginosa*, caracterizado por una placa eritematosa y dolorosa que se puede localizar en cualquier parte, pero tiene predilección por el periné y las axilas. En pocas horas se transforma en una ampolla hemorrágica que, al romperse, da lugar a una úlcera necrótica cubierta por una costra rodeada por un halo de color rojo y púrpura. En ocasiones, las lesiones pueden ser múltiples, en particular si su origen es hematógeno.

En la neutropenia prolongada es más frecuente observar varios nódulos o lesiones maculopapulares de menos 1 cm de diámetro, a veces dolorosos y localizados en el tronco y las extremidades. Se suelen acompañar de mialgias y aumento de la fosfatasa alcalina.

En los pacientes con depresión grave de la inmunidad celular se pueden ver celulitis, nódulos, úlceras o abscesos subcutáneos múltiples o localizados en las zonas de punción cutánea, que no responden al tratamiento antibiótico habitual y se deben a micobacterias, *Nocardia* spp. y *C. neoformans.*

Infecciones por mordeduras

Las mordeduras se suelen localizar en la cara, el cuello y las extremidades (sobre todo en las manos) y representan el 1%-3% de las consultas en urgencias. Las de animales son las más frecuentes, y en nuestro ámbito destacan las de perro (80%-90%), seguidas por las de gato (3%-15%), aunque en los últimos años se ha observado un aumento de la incidencia de mordeduras por animales exóticos tenidos como mascotas. La tasa de infección de estas lesiones es diferente: un 25% en las de perro y un 50%-80% en las de gato. Las mordeduras de humanos son menos frecuentes y la probabilidad de que se infecten es del 18%.

La etiología de las infecciones por mordedura es polimicrobiana con participación de microorganismos procedentes de la flora orofaríngea del animal u hombre que la produce, del medio ambiente y en menor medida de

la microbiota cutánea de la persona mordida (estafilococos). En las de perro es frecuente encontrar *Streptococcus* spp., *P. multocida*, *Bacteroides* spp. y *Capnocytophaga canimorsus.* Las de gato son muy similares, con un predominio de *P. multocida*, y además hay que contar con *Bartonella henselae.* En las humanas destacan *Streptococcus anginosus, S. aureus, E. corrodens, Fusobacterium nucleatum* y *Prevotella melaninogenica.* Y las de rata suelen ser por *Clostridium tetani, Leptospira, Francisella tularensis, Spirillum minus* y *Streptobacillus moniliformis.*

Además, hay que considerar la probabilidad de transmisión de otras infecciones específicas, como las de los herpes virus 1 y 2, el HIV y las hepatitis B y C en las mordeduras humanas, y la rabia, el tétanos, la tularemia y el carbunco en las de animales.

Las infecciones de mordeduras normalmente se presentan como una celulitis o linfangitis, que se puede extender por contigüidad, produciendo artritis y osteomielitis, y por vía sanguínea, dando lugar a bacteriemias e infecciones de localizaciones distantes (endocarditis, meningitis, etc.). En las infecciones que aparecen en las primeras 12 h hay que sospechar *P. multocida* y, si la adenitis persiste en el tiempo, es conveniente descartar una infección por *B. henselae* (enfermedad por arañazo de gato).

Diagnóstico

Diagnóstico clínico

Se basa en las manifestaciones clínicas de los diferentes cuadros antes descritos. Es fundamental averiguar la extensión y la profundidad de las lesiones, la existencia de necrosis, la repercusión sistémica y los factores de riesgo de mala evolución (comorbilidad) (fig. 310-1). Para alcanzar el diagnóstico clínico es necesario:

- Conocer los antecedentes del paciente y las condiciones relacionadas con la lesión.
- Observar el tipo de lesiones (bullas, necrosis, crepitación, supuración, dolor o anestesia, etc.).
- Realizar las exploraciones complementarias adecuadas, que incluyen: hemograma, bioquímica sérica con inclusión de calcio y CK, proteína C reactiva (PCR) y técnicas de imagen (radiografía simple, ecografía, gammagrafía, TC y RM). La TC y la RM son las pruebas más sensibles y específicas y señalan con gran precisión el lugar y la extensión de la infección, y son de particular interés en localizaciones como la cabeza, el cuello y las zonas próximas al esqueleto axial. La ecografía y la TC son muy útiles para realizar una punción aspirativa guiada.
- Practicar una exploración quirúrgica simple en caso de duda, mediante la introducción de un dedo o un estilete a través de una incisión cutánea, que permite determinar si existe despegamiento de los planos interfasciales y la profundidad de la lesión.
- Hacer una biopsia peroperatoria en caso de incertidumbre.

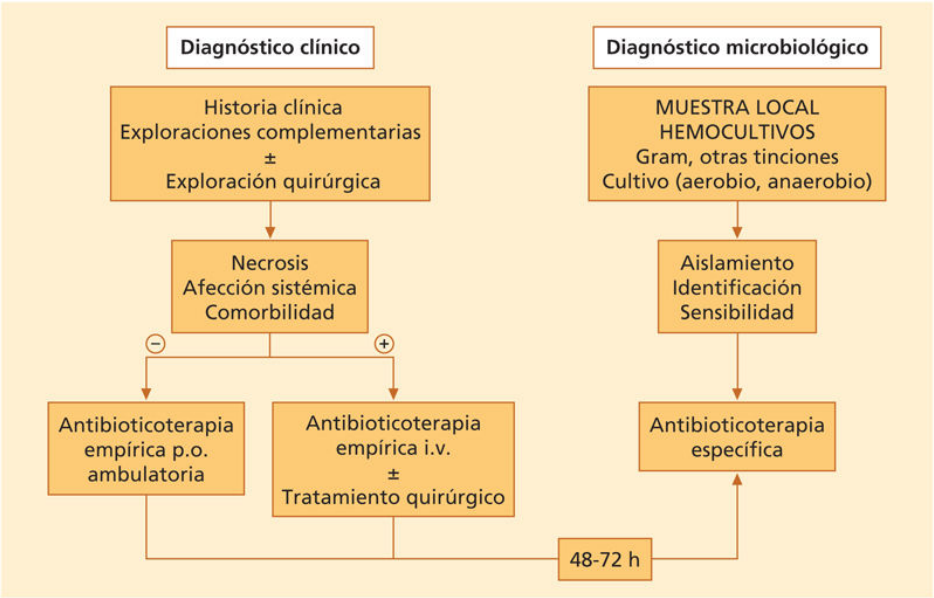


FIGURA 310-1 Algoritmo diagnóstico de las infecciones de la piel y las partes blandas.

Diagnóstico microbiológico

Se realiza a partir de cultivos de muestras de la zona lesionada y de hemocultivos si hay fiebre (v. fig. 310-1). Se prefieren las muestras obtenidas por punción-aspiración o biopsia a las realizadas con torundas o hisopos. Las primeras no son muy rentables en la celulitis (20%), aunque es algo mejor si la toma se practica en el punto de máxima inflamación o en el borde eritematoso de la lesión. En las úlceras crónicas, como las del pie del diabético, es útil el legrado del fondo previa limpieza con solución salina para reducir la microflora colonizante. El frotis nasal puede ayudar a identificar a portadores nasales de SARM y a dirigir el tratamiento antibiótico empírico.

Las muestras deben ser remitidas en medios de transporte apropiados y con rapidez al laboratorio, donde serán procesadas para tinción de Gram y otras más específicas, y se realizarán cultivos en medios aerobios y anaerobios.

Las manifestaciones clínicas también orientan desde el punto de vista microbiológico. Con la excepción del SPE, *S. aureus* causa IPPB localizadas y purulentas, a diferencia de las estreptocócicas, que suelen

extenderse con rapidez. Las cepas de *S. aureus* productoras de la leucocidina de Panton-Valentine tienden a causar necrosis.

Tratamiento

El tratamiento del impétigo, la foliculitis y el forúnculo puede hacerse tópicamente con mupirocina o ácido fusídico, que han demostrado ser tan eficaces como el tratamiento antibiótico oral y tienen menos efectos secundarios.

El tratamiento de elección de la erisipela es la penicilina o la amoxicilina (de mayor biodisponibilidad) por vía oral o parenteral, según la gravedad de la infección. En pacientes alérgicos a los β-lactámicos es preferible la clindamicina frente a los macrólidos por las altas tasas de resistencia de *S. pyogenes* a estos compuestos en nuestro país (30%). En los casos en que el diagnóstico diferencial con la celulitis no resulte claro, se aconseja emplear antibióticos activos frente a *S. aureus*, como amoxicilina-ácido clavulánico.

En las IPPB donde *S. aureus* es el microorganismo predominante y requieren tratamiento sistémico (celulitis, hidrosadenitis, piomiositis y formas extensas de impétigo, foliculitis o forúnculos), la distinción entre las producidas por cepas sensibles y resistentes a la meticilina no es posible hacerla clínicamente. Además, el tratamiento inicial erróneo de las formas graves por SARM se ha relacionado con un mayor riesgo de muerte y aumento de la estancia hospitalaria y del coste sanitario. Sin embargo, hay algunos datos que permiten sospechar la presencia de un SARM: 1) colonización o infección previa del paciente por este microorganismo; 2) prevalencia de la infección por SARM en el centro o unidad de hospitalización superior al 10%, y 3) tratamiento antimicrobiano u hospitalización en los últimos 3 meses. Por tanto, en infecciones sin riesgo de SARM, o cuando este haya sido descartado por cultivo, se aconseja el tratamiento con cloxacilina o cefazolina. Dada la baja biodisponibilidad oral de la cloxacilina, quizá sea mejor usar en su lugar una cefalosporina oral, como la cefalexina. En pacientes con alergia a los β-lactámicos se recomienda clindamicina o una fluoroquinolona (levofloxacino o moxifloxacino). Si, por el contrario, hay riesgo de SARM o se aísla en cultivo, en las infecciones leves se puede usar cotrimoxazol, linezolid o tedizolid p.o., y en las graves, linezolid, tedizolid, ceftarolina, ceftobiprol, daptomicina, dalbavancina o vancomicina i.v. El drenaje quirúrgico de las

colecciones purulentas es determinante para bajar la biocarga, reducir el riesgo de resistencias a los antimicrobianos y mejorar el pronóstico de la infección.

El tratamiento de las infecciones necrosantes es eminentemente quirúrgico y debe incluir amplios desbridamientos, la extirpación de todo el tejido necrótico y la fasciotomía ante la presencia de un síndrome compartimental, dejando las heridas abiertas. La revaluación quirúrgica debe hacerse al principio a diario. Una vez resuelta la infección y con la presencia de tejido de granulación, se procede a la reparación con injertos o mallas sintéticas.

El tratamiento antimicrobiano de la FN debe ser precoz. La dificultad para distinguir entre las de tipo I y II obliga al uso i.v. de antimicrobianos de amplio espectro activos frente a cocos grampositivos, bacilos gramnegativos y microorganismos anaerobios. Dada la gravedad de estos cuadros clínicos y la posible participación de patógenos multirresistentes (enterobacterias productoras de BLEE o carbapenemasas, *P. aeruginosa* y SARM), se aconseja la utilización de un carbapenémico con actividad frente a *P. aeruginosa* (meropenem o imipenem), piperacilina-tazobactam, ceftazidima-avibactam (si hay sospecha de carbapenemasas) o ceftolozano-tazobactam, estos dos últimos combinados con metronidazol. Además, se puede asociar un antibiótico con actividad frente a SARM. En caso de alergia a los β-lactámicos se puede utilizar tigeciclina combinada con una fluoroquinolona (ciprofloxacino o levofloxacino), amikacina o colistina para dar cobertura a algunas enterobacterias, como *Proteus* spp., y *Providencia* spp. y *P. aeruginosa.* Una vez aislado el agente causal, se ajustará el tratamiento a su sensibilidad.

En la gangrena gaseosa o una infección necrosante por *S. pyogenes* se aconseja la asociación de penicilina y clindamicina, para disminuir la producción de toxinas y su efecto deletéreo. En el caso de *S. pyogenes* también se justifica esta combinación por la menor eficacia de la penicilina en monoterapia en infecciones con gran carga bacteriana, como es este caso, la existencia de bacterias en fase estacionaria, la falta de expresión de proteínas fijadoras de penicilina (PBP) y la disminución del efecto bactericida de la penicilina en dosis altas (efecto Eagle). El beneficio de la oxigenoterapia hiperbárica sólo está documentado en la gangrena gaseosa; en las demás infecciones necrosantes sigue siendo controvertido.

El tratamiento antimicrobiano de las úlceras únicamente está indicado cuando hay signos clínicos de infección. Un cultivo positivo no indica por sí solo el uso de antimicrobianos. La limpieza y el desbridamiento es una norma básica en estas lesiones. El antimicrobiano debe administrarse por vía sistémica (oral o intravenosa) acompañado o no de antisépticos o antibióticos tópicos. El tratamiento empírico sólo se aconseja cuando haya repercusión sistémica; en los demás casos se puede esperar a conocer el agente causal, y la retirada del antibiótico está indicada cuando los signos de infección desaparezcan. En las úlceras de reciente comienzo se aconseja amoxicilina-ácido clavulánico, mientras que en las evolucionadas y en relación con el sistema sanitario y las que ya han sido tratadas previamente es conveniente el uso de antibióticos de amplio espectro que den cobertura a patógenos multirresistentes (SARM, enterobacterias productoras de BLEE o carbapenemasas y *P. aeruginosa*), como un carbapenem, piperacilina-tazobactam, ceftazidima-avibactam o ceftolozano-tazobactam asociado o no a un fármaco anti-SARM según su riesgo. Asimismo, es conveniente asociar las medidas encaminadas a favorecer su cicatrización: disminuir la presión hidrostática en las úlceras venosas y de origen linfático, aportar flujo sanguíneo en las arteriales y reducir las fuerzas externas sobre la piel en las úlceras por presión.

En las mordeduras, el tratamiento debe comenzar con la limpieza de la misma mediante irrigación a presión de solución salina y la retirada de los tejidos desvitalizados. La profilaxis antibiótica durante 3-5 días sólo se aconseja cuando la herida no pueda limpiarse adecuadamente, haya necesidad de sutura, exista alta probabilidad de afección ósea y en pacientes inmunodeprimidos. El tratamiento antimicrobiano empírico más utilizado es amoxicilina-ácido clavulánico p.o. o i.v. según la gravedad de la infección. Si el paciente es alérgico a la penicilina, se puede usar moxifloxacino (tabla 310-1). La profilaxis antitetánica en principio no es necesaria, ya que el tétanos tras mordeduras humanas y de animales domésticos es una rareza en nuestro país. Lo mismo ocurre con la inmunización frente a la rabia. La profilaxis frente al HIV en mordeduras humanas podría valorarse cuando el agresor esté infectado y la víctima acuda dentro del período establecido para su administración, aunque la probabilidad de transmisión por este mecanismo es muy baja.

Tabla 310-1

Tratamiento empírico de las principales infecciones de la piel y las partes blandas

Condición	Etiología	1.ª elección	Alternativa
Erisipela	*Streptococcus pyogenes* *Staphylococcus aureus*	Penicilina Amoxicilina	Clindamicina Amoxicilina-clavulánico[a]
Celulitis, hidrosadenitis y piomiositis	*Staphylococcus aureus*	Cloxacilina Cefazolina	Clindamicina Levofloxacino Moxifloxacino
	Riesgo de SARM[b,c]	Linezolid Tedizolid Ceftarolina Ceftobiprol Daptomicina Dalbavancina Vancomicina	Cotrimoxazol
Fascitis necrosante Mionecrosis no clostridiana	*Staphylococcus aureus* *Streptococcus* spp. Enterobacterias BLEE o carbapenemasa *P. aeruginosa* Anaerobios	Meropenem Piperacilina-tazobactam Ceftazidima-avibactam[e] Ceftolozano-tazobactam[e] ± Antibióticos anti-SARM[b]	Tigecicina + Ciprofloxacino o Levofloxacino o Amikacina
Gangrena clostridiana	*Clostridium perfringens*	Penicilina + Clindamicina	Clindamicina
Úlceras infectadas	*Staphylococcus aureus* *Streptococcus pyogenes*	Amoxicilina-clavulánico	Moxifloxacino Clindamicina
	SARM[d] Enterobacterias BLEE o carbapenemasa[d] *Pseudomonas aeruginosa*[d]	Meropenem Piperacilina-tazobactam Ceftazidima-avibactam Ceftolozano-tazobactam ± Antibióticos anti-SARM[b]	Tigecicina + Ciprofloxacino o Levofloxacino o Amikacina o Colistina
Mordeduras	Flora anaerobia y aerobia oral *Staphylococcus aureus* *Eikenella corrodens* *Pasteurella multocida* *Capnocytophaga canimorsus*	Amoxicilina-clavulánico	Moxifloxacino

BLEE: β-lactamasas de espectro extendido; SARM: *S. aureus* resistente a la meticilina.

[a] En los casos en que el diagnóstico diferencial con la celulitis no resulte claro.

[b] Riesgo de SARM:

• Antecedente de colonización o infección previa por SARM.

• Prevalencia de la infección por SARM en el centro o en la unidad de hospitalización superior al 10%.

• Tratamiento antibiótico u hospitalización en los 3 meses previos

[c] En caso de *S. aureus* productor de la toxina de Panton-Valentine se aconseja la vía i.v. con antibióticos que reducen la producción de toxinas como linezolid, daptomicina o clindamicina.

[d] Relación con el sistema sanitario y tratamiento antimicrobiano previo.

[e] Asociados a metronidazol.

La duración del tratamiento antimicrobiano de las IPPB no está especificada y depende, sobre todo, de la gravedad y de si se ha hecho cirugía; como norma, oscila entre 1 y 4 semanas.

Bibliografía especial

Collazos J, de la Fuente B, García A, Gómez H, Menéndez C, Enriquez H, et al. Cellulitis in adult patients: A large, multicenter, observational, prospective study of 606 episodes and analysis of the factors related to the response to treatment. *PLoS One*. 2018;13(9):e0204036.

Esposito S, Bassetti M, Bonnet E, Bouza E, Chan M, De Simone G, et al. International Society of Chemotherapy (ISC). Hot topics in the diagnosis and management of skin and soft-tissue infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2016;48(1):19–26.

Hua C, Bosc R, Sbidian E, De Prost N, Hughes C, Jabre P, et al. Interventions for necrotizing soft tissue infections in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;5:CD011680.

Nathwani D, Dryden M, Garau J. Early clinical assessment of response to treatment of skin and soft-tissue infections: how can it help clinicians? Perspectives from Europe. *Int J Antimicrob Agents*. 2016;48(2):127–136.

311

Infecciones de transmisión sexual

J. Casabona I Barbarà

M. Alsina Gibert

L. Matas Andreu

J.L. Blanco Arévalo

Concepto y etiología

Se considera *infección de transmisión sexual* (ITS) a toda infección en la cual la vía de transmisión sexual tiene importancia epidemiológica. Este hecho amplía de forma significativa el abanico de agentes considerados como ITS para incluir, por ejemplo, la hepatitis A, que en distintas ciudades europeas ha generado brotes entre hombres que tienen relaciones sexuales con hombres (HSH), o *Haemophilus parainfluenzae*, normalmente asociada a infección del tracto respiratorio superior, que cada vez más aparece implicada en casos de uretritis. En este sentido, se considera que hay más de 30 agentes infecciosos, entre ellos bacterias, ectoparásitos, protozoos, hongos y virus, que pueden ser transmitidos a través de las relaciones sexuales como una vía de transmisión efectiva (tabla 311-1).

Tabla 311-1

Clasificación de las enfermedades de transmisión sexual más frecuentes

Agente causal	Expresión clínica
Bacterias	
Neisseria gonorrhoeae	Infección genitourinaria y proctocolitis
Chlamydia trachomatis, serotipos D y K	Infección genitourinaria y proctocolitis
Chlamydia trachomatis, serotipos L1, L2 y L3	Linfogranuloma venéreo
Treponema pallidum	Sífilis
Haemophilus ducreyi	Chancroide
Klebsiella granulomatis	Granuloma inguinal (donovanosis)
Mycoplasma genitalium *Mycoplasma hominis* *Ureaplasma urealyticum*	Uretritis no gonocócica
Gardnerella vaginalis	Vaginosis bacteriana
Virus	
Virus del herpes simple	Herpes orogenitoanal
Virus del papiloma humano	Condiloma acuminado
Poxvirus	Molusco contagioso
Virus de las hepatitis A, B y C	Hepatitis vírica
Virus de la inmunodeficiencia humana	Síndrome de la inmunodeficiencia adquirida
Protozoos	
Trichomonas vaginalis	Tricomoniasis
Giardia lamblia	Enteritis
Hongos	
Candida albicans	Vulvovaginitis, balanitis
Ectoparásitos	
Phthirus pubis	Pediculosis púbica
Sarcoptes scabiei	Sarna

Epidemiología

Si bien históricamente las ITS se han asociado a contextos de pobreza y son los países de renta baja los que tienen los mayores niveles de endemicidad, en las últimas décadas los países occidentales e industrializados han experimentado también un incremento de la incidencia de algunas ITS, como la sífilis, el gonococo, infecciones por clamidias o el herpes, especialmente entre HSH. En escenarios y poblaciones con una prevalencia elevada de HIV, la relevancia de las ITS es aún mayor por las sinergias existentes entre estas infecciones, pues las ITS, especialmente las ulcerativas, incrementan la probabilidad de adquisición y trasmisión del HIV, por lo que la prevención y el control de aquellas constituye una medida clave del propio HIV.

En su último informe de 2019, la Organización Mundial de la Salud (OMS) calcula que cada año ocurren 376 millones de nuevas ITS curables, 156 de *Trichomonas vaginalis*, 127 de *Chlamydia trachomatis*, 87 de *Neisseria gonorrhoeae* y 6,3 de sífilis. El impacto de alguna de ellas, como es el caso de las 900.000 mujeres embarazadas infectadas por *Treponema pallidum* (sífilis), se traduce en 350.000 efectos adversos, que incluyen la muerte fetal o neonatal. Además, 300 millones de mujeres tienen infección por el HPV y más de medio millón de personas viven con herpes (VHS). En los últimos años en Europa también se ha producido un aumento de estas infecciones, y se han descrito brotes de sífilis, gonorrea y linfogranuloma venéreo (LGV) en el colectivo de HSH de muchos países, entre ellos España, y un aumento constante de *C. trachomatis* y virus del herpes simple (VHS) de tipo 2 entre los jóvenes.

No obstante, la relevancia de estas enfermedades para la salud no sólo viene dada por su alta prevalencia e incidencia, sino también por las graves consecuencias y secuelas de muchas de ellas, que incluyen infertilidad, cáncer o malformaciones y muerte fetal. Así, por ejemplo, en 2016, el HPV causó 570.000 y 300.000 casos y muertes, respectivamente, por cáncer de cérvix. Por otra parte, el millón de sífilis activas estimadas en mujeres embarazadas causó más de 350.000 alteraciones en el embarazo, de las cuales 200.00 fueron partos prematuros y muertes neonatales. Además, la

creciente aparición de resistencias, especialmente al gonococo, dificulta su tratamiento y control. Ello explica que la salud sexual, o mejor dicho la falta de ella, ocupe el segundo lugar como causa de carga de enfermedad en los países de renta baja, por detrás de la malnutrición, y el noveno puesto en los países industrializados.

Diagnóstico

Si bien la aproximación más efectiva para el control de estas infecciones es el diagnóstico etiológico y el tratamiento específico, el estudio de las ITS clásicamente se ha orientado sindrómicamente, es decir, hacia la identificación de los signos y síntomas asociados más frecuentemente a determinados organismos etiopatogénicos; el tratamiento sindrómico fue desarrollado por la OMS para facilitar el diagnóstico de las ITS en países con pocos recursos y difícil acceso a las técnicas diagnósticas de laboratorio. Su interés radica en que facilita la atención inmediata, y orienta sobre las pruebas de laboratorio que se han de realizar y el tratamiento empírico precoz de la enfermedad. Sin embargo, tiene las desventajas de: a) el sobretratamiento que supone en los casos en los que el diagnóstico microbiológico es sobrepasado por el tratamiento empírico administrado; b) el riesgo de facilitar las resistencias cuando dicho tratamiento empírico no cubre algunos diagnósticos (como puede ser el caso de la administración empírica de un gramo de azitromicina en las uretritis/cervicitis/proctitis en presencia de una infección por *Mycoplasma genitalium*), y c) el tratamiento insuficiente, porque la mayoría de las ITS son asintomáticas. Además, las lesiones pueden modificarse por diferentes factores, como las infecciones múltiples (p. ej., herpes simple y sífilis), la sobreinfección bacteriana, la aplicación de pomadas antimicrobianas, antivíricas o de glucocorticoides, la automedicación con antibióticos o antivíricos sistémicos y el estado inmunitario del paciente. Habitualmente, el tratamiento se instaura empíricamente sobre la base de los síntomas y se revisa una vez que se tiene el resultado de laboratorio. Sin embargo, durante los últimos años se han desarrollado tecnologías diagnósticas denominadas de punto de atención (*Point of Care*, POC), que se caracterizan por ser rápidas, tener un buen rendimiento y necesitar mínimos requerimientos estructurales, lo cual permite realizarlas fuera del laboratorio, eventualmente por personal no sanitario, y entregar los resultados en el mismo momento de la visita; a medida que son más baratas, empiezan a hacer más viable el diagnóstico y el tratamiento etiológico incluso en entornos con pocos recursos. Además, existen técnicas de amplificación de ácidos nucleicos (TAAN) múltiples,

que permiten detectar varios microorganismos simultáneamente, con buena sensibilidad y especificidad y cada vez más en tiempos más cortos. En la tabla 311-2 se resumen los principales métodos diagnósticos para las ITS en función del microorganismo que se quiera investigar.

Tabla 311-2

Métodos para el diagnóstico etiológico de las infecciones de transmisión sexual

Microorganismo	Examen microscópico	Cultivo	Detección de antígeno	Amplificación de ácidos nucleicos	Detección de anticuerpos (serología)
Bacterias					
Neisseria gonorrhoeae	A: buenas S y E en el exudado uretral	A: medio Thayer-Martin o NYC	B: baja S	A	C
Chlamydia trachomatis	B: tinción de Giemsa; poca S	B: cultivo celular; buena S	B: baja S	A: método de elección	B: por MIF, baja S
Chlamydia trachomatis, serotipos L1-L3	C	C	B: baja S	A: método de elección	C
Klebsiella granulomatis	A: tinción de Giemsa (cuerpos de Donovan)	C: no crece en medio convencional	C	B*	C
Haemophilus ducreyi	B	A: medio selectivo en incubación prolongada	C	A*	C
Gardnerella vaginalis	A: células clave *(clue cells)*	C	C	B	C
Mycoplasma genitalium	C	B: medio específico	C	A*	C
Ureaplasma urealyticum	C	B: medio específico	C	A*	C
Treponema pallidum	B: en campo oscuro o IF	C	C	B	A: pruebas reagínicas y treponémicas
Hongos					
Candida albicans	A	A	C	B*	C
Virus					
Virus del herpes simple	B: tinción de Tzanck; bajas S y E	A: *shell vial* (+ IF)	A: IF	A	C
Virus del papiloma humano	C	C	C	A	C
Virus de la hepatitis B	C	C	A	A	A
HIV	C	C	A	A	A
Poxvirus	A: microscopio electrónico	C	C	A	C
Parásitos					
Trichomonas	A: examen en	A: medio de	C	A*	C

vaginalis	fresco	Diamond			

A: prueba generalmente útil para el diagnóstico; B: prueba útil en determinadas circunstancias o formas de infección; C: prueba raramente útil para el diagnóstico; E: especificidad; HIV: virus de la inmunodeficiencia humana; IF: inmunofluorescencia; MIF: microinmunofluorescencia; S: sensibilidad.

* Generalmente incluidos en pruebas múltiples.

Adaptado de Murray PR, Witebsky FG. The clinician and the Microbiology Laboratory. En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Principles and Practice of Infectious Diseases, 7th ed. Philadelphia: Churchill-Livingstone/Elsevier; 2010. p. 233-65.

Anamnesis

A pesar de los avances en el diagnóstico de laboratorio de las ITS, la realización de una anamnesis detallada es aún fundamental. Esta debe incluir los síntomas y el tiempo de evolución de estos, los antecedentes de ITS, los tratamientos realizados recientemente, la orientación sexual, los contactos y el tipo de prácticas sexuales, el uso del preservativo, las medidas de prevención del embarazo, el uso de drogas recreacionales (incluyendo el alcohol y la participación en Chemsex) y la posible utilización de profilaxis post- (PEP) y preexposición (PeEP) al HIV. Todas ellas están resumidas en la regla nemotécnica de las 5 P: *parejas* sexuales, *prácticas* de riesgo, *prevención* del embarazo, medidas de *prevención* de las ITS, y antecedentes y tratamientos *previos* de ITS.

Exploración física

Es recomendable realizar una exploración cutánea generalizada, con especial hincapié en la exploración de las regiones pubiana, anal e inguinal, de los muslos, el abdomen, las manos y los antebrazos, así como palpar las cadenas ganglionares y examinar la mucosa oral y genital, tanto en los varones como en las mujeres. Se aconseja realizar la revisión de los genitales en decúbito supino para una mejor exploración. En los varones, la inspección del pene debe incluir la visualización del prepucio y del surco

balanoprepucial, así como descartar la presencia de secreción uretral. En las mujeres es importante la realización de una exploración ginecológica completa, utilizando la correspondiente mesa ginecológica.

Información al paciente

En todos los casos en los que se sospecha o detecta una ITS debe ofrecerse información y consejo antes y después del diagnóstico. Es importante informar sobre la infección diagnosticada, los mecanismos de transmisión, la evolución, el tratamiento y el seguimiento que se ha de realizar. Debe hacerse hincapié en las prácticas sexuales más seguras y los métodos de protección, los riesgos relacionados con el consumo de drogas recreacionales, así como en la necesidad de informar y estudiar a los contactos sexuales recientes. Por su naturaleza, el respeto, con ausencia de cualquier forma de juicio, y la confidencialidad en todo el proceso son especialmente relevantes.

Cuadro clínico y tratamiento

En la práctica clínica, las infecciones de transmisión sexual se presentan con las manifestaciones sindrómicas que se detallan a continuación.

Uretritis

Se trata de una inflamación de la uretra en el varón que se caracteriza por una secreción uretral mucoide, mucopurulenta o purulenta, asociada a disuria y/o dolor o quemazón en la zona del meato uretral. Tradicionalmente se clasifica en uretritis gonocócica (UG) y uretritis no gonocócica (UNG). La UG, causada por *N. gonorrhoeae*, es sintomática en la mayoría de los casos, tiene un período de incubación corto (entre 4 y 7 días) y un inicio brusco, y es francamente purulenta. Las UNG están causadas principalmente por *C. trachomatis (serotipos D-K)* (CT) y *Mycoplasma genitalium*, son sintomáticas en al menos la mitad de los casos y tienen un período de incubación algo más largo (entre 2 y 4 semanas para CT y 4 y 8 semanas para *M. genitalium*). Otros gérmenes implicados en las UNG son *T. vaginalis*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum* y el VHS. El diagnóstico clínico de uretritis se establece por la presencia de supuración uretral o por la detección en el examen microscópico directo de la secreción uretral de más de dos leucocitos polimorfonucleares por campo a 1.000 aumentos. También puede realizarse la detección de la leucocito esterasa en la orina o en la secreción uretral mediante tira reactiva. El diagnóstico de UG se realiza mediante la demostración de diplococos gramnegativos intracelulares en la tinción de Gram, por el cultivo o por la detección del germen por técnicas de laboratorio, como la técnica de amplificación de ácidos nucleicos (TAAN), que se puede hacer en la orina. El diagnóstico de UNG requiere la confirmación de la uretritis y la exclusión de la infección por *N. gonorrhoeae*. La infección por *C. trachomatis* puede confirmarse por TAAN, mientras que las infecciones causadas por *M. genitalium*, *M. hominis*, *U. urealyticum*, *T. vaginalis* y el VHS pueden detectarse por cultivo —cada vez más en desuso— o mediante TAAN. En cualquier caso, a pesar de utilizar todas las herramientas

diagnósticas disponibles, en un tercio de las uretritis no llega a identificarse el agente causante.

La conducta básica que ha de seguirse ante una uretritis es la siguiente:

- Establecer el diagnóstico de uretritis: a) comprobación de la supuración uretral, y b) obtención de una muestra de la secreción uretral para su estudio: b.1) valoración inicial con tinción de Gram para identificar la presencia de polimorfonucleares y microorganismos; b.2) cultivo (especialmente en las UG para valorar el perfil de sensibilidad de *N. gonorrhoeae*), y b.3) determinación por TAAN, que debe detectar al menos *N. gonorrhoeae* y *C. trachomatis* (y preferiblemente también *M. genitalium*).
- Tratamiento de la uretritis: en presencia de síntomas y antecedentes de exposición compatibles, se hará tratamiento empírico en el mismo momento de la valoración inicial del paciente. El tratamiento empírico recomendado (común para casos de uretritis, cervicitis, proctitis no complicadas y faringitis) consistirá en ceftriaxona —se recomienda una dosis i.m. entre 500 mg y 1.000 mg (dosis por lo general suficiente en caso de resistencias a las cefalosporinas, que es poco frecuente y de bajo nivel)—. Algunas guías internacionales sugieren añadir 1 g de azitromicina p.o. en dosis única (o doxiciclina, 100 mg/12 h p.o. durante 7 días, para evitar el infratratamiento y la generación de resistencias de *M. genitalium*), especialmente en caso de utilizar tratamientos alternativos. En el caso de que se conozca el microorganismo en la valoración inicial del paciente —diplococos intracelulares gramnegativos en la tinción de Gram o utilización de test de diagnóstico rápido—, el tratamiento se ajustará al mismo según la tabla 311-3.
- Seguimiento del paciente: se hará una visita de control entre 1 y 3 semanas después del inicio del tratamiento o de la visita inicial. No es necesario realizar un test microbiológico de confirmación de cura, salvo: 1) si se utiliza una pauta de tratamiento «alternativa», o 2) si el resultado del antibiograma muestra cualquier nivel de resistencias a los fármacos administrados —a pesar de una buena

respuesta clínica— y, 3) siempre en el caso de uretritis por *M. genitalium*. En caso de recurrencia o persistencia de los síntomas —posible falta de adherencia, reinfección o resistencia—, se repetirán las pruebas diagnósticas para *N. gonorrhoeae* y *C. trachomatis* y para otros microorganismos, especialmente si no han sido testados inicialmente. Finalmente, todos los contactos sexuales que hayan tenido los pacientes entre los 14 y 90 días antes del diagnóstico deberían ser examinados y, en caso de positividad, tratados; los contactos de los últimos 14 días deberán evaluarse en función del riesgo y el contexto epidemiológico, y en todo caso volver a ser examinados.

Tabla 311-3

Tratamiento de las infecciones de transmisión sexual

Microorganismo	Síndrome clínico	Tratamiento de elección	Tratamiento alternativo
Neisseria gonorrhoeae	Véase el capítulo 252		
Chlamydia trachomatis	Véase el capítulo 269		
Treponema pallidum	Véase el capítulo 265		
Haemophilus ducreyi	Chancroide o chancro blando	Azitromicina, 1 g p.o., du	Ceftriaxona, 250 mg p.o., du Ciprofloxacino, 500 mg/12 h × 3 días Eritromicina, 500 mg/6 h × 7 días
Klebsiella granulomatis	Granuloma inguinal	Doxiciclina, 100 mg/12 h × 7 días	Azitromicina, 1 g/semana × 3 semanas Ciprofloxacino, 750 mg/12 h × 21 días Eritromicina, 500 mg/6 h × 21 días Cotrimoxazol, 160/800 mg/12 h × 21 días
Mycoplasma genitalium *Ureaplasma urealyticum*	Uretritis no gonocócica	Azitromicina, 500 mg p.o. día 1, seguido de 250 mg p.o. × 3 días	Moxifloxacino, 400 mg/día p.o. × 7-10 días Levofloxacino, 500 mg/24 h × 7 días Doxiciclina, 100 mg/12 h × 7 días[a]
Gardnerella vaginalis	Vaginosis bacteriana	Metronidazol, 500 mg/12 h × 7 días Clindamicina, 2% crema vaginal × 7 días Metronidazol, 0,75% gel vaginal × 5 días	Tinidazol, 2 g/24 h × 2 días Tinidazol, 1 g/24 × 5 días Clindamicina, 30 mg/12 h × 7 días Clindamicina, óvulo vaginal, 100 mg/24 h × 3 días
Candida albicans	Vaginitis Balanitis	Aplicación intravaginal en diferentes dosis y presentaciones de clotrimazol, miconazol, tioconazol o fluconazol, 150 mg p.o., du	En infección recurrente: Fluconazol, 150 mg/semana p.o. × 6 meses

			Clotrimazol, 500 mg/semana intravaginal × 6 meses
Trichomonas vaginalis	Vaginitis Uretritis	Metronidazol, 2 g p.o., du Tinidazol, 2 g p.o., du	Metronidazol, 500 mg/12 h × 7 días
Virus del herpes simple	Herpes genital, primer episodio	Aciclovir, 400 mg/8 h × 7-10 días Aciclovir, 200 mg/5 h × 7-10 días	Famciclovir, 250 mg/8 h × 7-10 días Valaciclovir, 1 g/12 h × 7-10 días
	Herpes genital, recurrencia	Aciclovir, 800 mg/12 h × 5 días Aciclovir, 400 mg/8 h × 5 días	Famciclovir, 125 mg/12 h × 5 días Valaciclovir, 1.000 mg/12 h × 1 día Valaciclovir, 500 mg/12 h × 3 días
	Tratamiento supresivo[b]	Aciclovir, 400 mg/12 h	Famciclovir, 250 mg/12 h Valaciclovir, 1 g/24 h
Virus de la hepatitis B	Véase el texto		
Virus de la inmunodeficiencia humana	Véase el capítulo 306		
Virus del papiloma humano	Condiloma acuminado	Imiquimod al 5%, crema	Crioterapia con N_2 líquido Sinecatequina, crema, 0,5 cm/8 h × ≤ 16 semanas
Phthirus pubis	Pediculosis pubis	Permetrina al 1%	Malatión Ivermectina
Sarcoptes scabiei	Sarna	Permetrina al 5% Ivermectina	Lindano al 1%

du: dosis única.

[a] La doxiciclina, aunque es poco activa frente a *M. genitalium,* reduce la carga bacteriana y no favorece la selección de resistencias frente a los macrólidos.

[b] Tratamiento supresivo cuando se producen seis o más episodios por año. Se debe revisar anualmente la indicación.

Orquiepididimitis

La inflamación del epidídimo (epididimitis) se manifiesta habitualmente con una tumefacción y un dolor testicular agudo unilateral, a menudo con dolor en la palpación del epidídimo y del conducto deferente y ocasional eritema de la piel suprayacente. Frecuentemente se detecta inflamación testicular (orquitis). Debe sospecharse que se trata de una ITS especialmente en varones de menos de 35 años y cuando la orquiepididimitis se asocia a secreción uretral purulenta.

Los gérmenes más frecuentemente involucrados son *N. gonorrhoeae* y/o *C. trachomatis*, y en el caso de que se trate de HSH que hayan realizado coito anal insertivo hay que considerar la posibilidad de enterobacterias. El diagnóstico diferencial debe realizarse con causas no infecciosas de inflamación testicular, como el traumatismo, la torsión testicular, las hernias inguinales o las neoplasias.

El tratamiento empírico de una orquiepididimitis de transmisión sexual es una dosis única de ceftriaxona 500-1.000 mg i.m. más doxiciclina 100 mg/12 h p.o. durante 10-14 días. Una vez que se disponga del resultado microbiológico, se ajustará el tratamiento al mismo en caso de que sea necesario.

Vaginitis/cervicitis

Aunque la vaginitis y la cervicitis afectan anatómicamente a la vagina y el cérvix, respectivamente, clínicamente comparten síntomas comunes. Ambas se caracterizan por la presencia de flujo vaginal anormal, definido como un cambio en la cantidad, el color, el olor o la consistencia del flujo vaginal normal. Aunque no es un dato muy sensible, la calidad del flujo puede ayudar a orientar el tipo de infección: a) en la vaginosis bacteriana se caracteriza por mal olor vaginal y la presencia de una secreción homogénea de escasa a moderada con frecuencia asintomática; b) en el caso de una vaginosis candidiásica, hay prurito vulvar y el flujo es blanquecino y no es maloliente, y c) en la tricomoniasis se observa un flujo vaginal profuso amarillento y homogéneo asociado también a prurito vulvar. El prurito, la quemazón o escozor vulvar, la disuria, la dispareunia y el mal olor vaginal son síntomas que reflejan afectación vaginal, presente también en algunas mujeres con afectación cervical, mientras que el sangrado poscoital o intermenstrual es más característico de la afectación cervical.

Estos síndromes pueden estar causados tanto por una infección vaginal como endocervical. En el primer caso, los agentes más frecuentemente involucrados son *T. vaginalis, Candida albicans* y diferentes anaerobios gramnegativos asociados a la vaginosis bacteriana (*Gardnerella vaginalis, M. hominis* o *Atopobium vaginae*); en el caso de la infección endocervical, *N. gonorrhoeae, C. trachomatis* o *M. genitalium.* Por ello, frente a un flujo vaginal anormal es importante determinar si la secreción proviene de la vagina o del cuello uterino, en cuyo caso en la exploración ginecológica pueden visualizarse petequias en el cuello uterino *(cuello aframbuesado).* El examen microscópico de la secreción de fondo de saco vaginal puede ser de ayuda para la distinción entre candidiasis, tricomoniasis y vaginosis bacteriana. El diagnóstico de gonococia o clamidiasis requiere un cultivo o TAAN.

El tratamiento empírico de la vaginosis recomendado es metronidazol 500 mg/12 h durante 7 días o tinidazol, 2 g/24 h durante 3 días. En el caso de confirmación de tricomoniasis sería suficiente metronidazol —o tinidazol—, 2 g p.o. en dosis única más azoles por vía oral o intravaginal (existen numerosas pautas, de las que se pueden destacar: fluconazol 150 mg p.o. en dosis única u óvulos de clotrimazol de 500 mg/24 h durante 3 días). En el caso de cervicitis, el tratamiento empírico recomendado sería doxiciclina 100 mg/12 h durante 7 días más 500 mg de ceftriaxona i.m. en dosis única (que se recomienda administrar cuando la prevalencia de *N. gonorrhoeae* sea superior al 5%, entre mujeres jóvenes de determinados entornos sociales).

Enfermedad inflamatoria pélvica

Se trata de un espectro de enfermedades inflamatorias resultado de una infección ascendente desde el endocérvix hasta el aparato genital femenino superior y que pueden producir endometritis, salpingitis, parametritis, ooferitis, absceso tuboovárico y peritonitis pélvica. Clínicamente puede ser asintomática o presentarse con un cuadro clínico inespecífico y de una intensidad muy variable, que incluye fiebre elevada, náuseas y vómitos; secreción cervicovaginal purulenta, dismenorrea, hemorragia menstrual irregular, dispareunia, dolor abdominal bajo y dolor en la exploración

bimanual (cervicouterino o anexial). El diagnóstico se puede confirmar por biopsia endometrial, ecografía o laparoscopia.

La enfermedad inflamatoria pélvica (EIP) puede ser causada por los gérmenes que forman parte de la flora vaginal saprofita o por gérmenes transmitidos por relaciones sexuales (más frecuentemente identificados en mujeres jóvenes sexualmente activas), principalmente *N. gonorrhoeae* y/o *C. trachomatis*, aunque también *M. hominis*, *U. urealyticum* y *M. genitalium.* La EIP se describe en el 10%-20% de las pacientes con infección gonocócica aguda.

El diagnóstico diferencial debe realizarse básicamente con la infección urinaria, enfermedades ginecológicas (embarazo ectópico, rotura o torsión de quiste ovárico, endometriosis, neoplasias) y enfermedades digestivas (gastroenteritis aguda, apendicitis, colecistitis, diverticulitis).

El tratamiento empírico debe iniciarse precozmente en caso de sospecha de EIP, ya que su retraso se ha asociado a un mayor riesgo de secuelas. Hay varias pautas de tratamiento, tanto orales como parenterales, que han demostrado ser eficaces. En el caso de una EIP leve a moderadamente grave, las pautas parenterales no han demostrado ser superiores a las orales, por lo que puede iniciarse tratamiento oral y pasar a tratamiento parenteral en caso de ausencia de respuesta o de resultados microbiológicos que lo hagan recomendable en la revaluación del paciente a las 72 h. La pauta más recomendada es ceftriaxona, 500 mg i.m. en dosis única, más doxiciclina, 100 mg/12 h p.o. durante 14 días, más metronidazol, 500 mg/12 h durante 14 días.

Úlcera genital

Hay diferentes agentes patógenos que pueden producir enfermedades de transmisión sexual ulcerativas: *T. pallidum* (sífilis), VHS de tipos 1 y 2, *Haemophilus ducreyi* (chancroide), *Klebsiella granulomatis* (linfogranuloma inguinal) y *C. trachomatis*, genotipos L1, L2, L3 (LGV).

La prevalencia de estos microorganismos varía según la zona geográfica y la conducta sexual. En España, el diagnóstico diferencial (tabla 311-4) incluye básicamente la infección por el VHS y en el colectivo de HSH, la sífilis y el LGV. El chancroide y el linfogranuloma inguinal son infecciones de muy baja prevalencia en España, por lo que deben considerarse en

pacientes que han mantenido relaciones sexuales con parejas provenientes de países endémicos o que han viajado a alguno de ellos. El diagnóstico basado en la historia clínica y en el examen físico a menudo es impreciso por la frecuente presentación de formas atípicas o por la posibilidad de la coinfección por más de una ITS.

Tabla 311-4

Diagnóstico diferencial de la úlcera genital

	Sífilis	Herpes	LGV	Chancroide	LGI
Incubación	9-90 días	2-7 días	3 días-6 semanas	1-14 días	1-4 semanas
Lesión primaria	Erosión/úlcera	Vesícula	Pápula, úlcera	Pústula	Pápula
Número de lesiones	Habitualmente única	Múltiple	Habitualmente única	Habitualmente múltiple	Variable
Características	Redonda u oval, bien delimitada, sobreelevada	Bordes eritematosos	Redonda u oval, sobreelevada	Bordes irregulares, socavados	Irregular, sobreelevada
Profundidad	Superficial o profunda	Superficial	Superficial o profunda	Excavado	Elevado
Base de la úlcera	Lisa, no purulenta	Eritematosa, serosa	Variable	Purulenta, hemorragia con facilidad	Eritematosa, aterciopelada, hemorragia con facilidad
Consistencia	Indurada	Ninguna	Ocasionalmente indurada	Blanda	Indurada
Dolor	Raramente	Frecuentemente	Variable	Muy dolorosa	Raro
Adenopatía	Dura, indolora, bilateral	Dura, dolorosa, a menudo bilateral	Dolorosa, puede supurar, a menudo unilateral	Dolorosa, puede supurar, a menudo unilateral	No

LGI: linfogranuloma inguinal; LGV: linfogranuloma venéreo.

El diagnóstico de presunción del herpes simple genital se establece cuando se observan o hay antecedentes de vesículas agrupadas sobre una base inflamatoria, ligera o moderadamente dolorosas, precedidas habitualmente por una sensación urente o de pinchazo en el área genitoanal. Frecuentemente, se acompaña de una adenopatía locorregional ligeramente dolorosa. El diagnóstico puede realizarse mediante la visualización de células gigantes multinucleadas en el examen citológico de Tzanck, por cultivo celular o por la realización de TAAN.

A diferencia del herpes simple, la lesión primaria de sífilis, el *chancro duro*, se inicia como una pápula que evoluciona a una úlcera indolora, que tiende a ser única, de mayor tamaño, superficie brillante, con una base indurada y asociarse a adenopatía locorregional, de mayor tamaño que el herpes, rodadera y no dolorosa.

La lesión primaria del *LGV* debe incluirse dentro del diagnóstico diferencial de las ITS que cursan con ulceración. Esta enfermedad está causada por una variedad de *C. trachomatis* (genotipos L1, L2 y L3) y es endémica en África, en el sudeste asiático y en América Central y del Sur. En la última década, su prevalencia ha aumentado entre HSH, frecuentemente con infección por el HIV, con prácticas sexuales de riesgo elevado. Se manifiesta en forma de proctocolitis o como una úlcera anal o perianal indolora. Menos frecuentemente se localiza en genitales asociada característicamente a adenopatías inguinales unilaterales, muy dolorosas. El diagnóstico de laboratorio se realiza mediante la identificación de los serotipos L1, L2 y L3 de *C. trachomatis* en la zona de la infección (adenopatía o recto) por TAAN.

El *chancroide* o chancro blando producido por *H. ducreyi* es una ITS endémica en África, Asia, Sudamérica y el Caribe. Se manifiesta a las pocas horas del contagio como una o varias pápulas eritematosas indoloras que evolucionan a pústulas al cabo de 2-3 días y posteriormente se ulceran. A diferencia de la sífilis, el chancro blando es doloroso, de bordes irregulares, socavados, no indurados y se asocia a una linfadenitis inguinal locorregional dolorosa. En contraste con las lesiones del herpes, el chancro blando es más profundo y no tiende a agruparse cuando es múltiple. En los pacientes no tratados, las adenopatías aumentan de tamaño y se tornan fluctuantes (los *bubones*), una característica que no se observa en la sífilis o el herpes simple, pero sí en el LGV, especialmente en su forma clásica. Posteriormente, los bubones supuran y fistulizan. El diagnóstico clínico debe ser confirmado por los exámenes de laboratorio (cultivo o TAAN), ya que los signos clínicos pueden ser atípicos y el diagnóstico diferencial de difícil realización.

El *linfogranuloma inguinal*, o *donovanosis*, está causado por la bacteria *Klebsiella granulomatis*, anteriormente conocida como *Calymmatobacterium granulomatis.* Es una enfermedad endémica de Australia central, Nueva Guinea, el Caribe y la India, pero poco frecuente

en Europa. Se presenta entre la primera y la cuarta semanas después del contagio como uno o varios nódulos que se erosionan rápidamente y crecen centrífugamente, con ulceraciones escasamente dolorosas, de lecho blando y friable. El diagnóstico diferencial en esta presentación debe realizarse con la sífilis, el chancroide y el LGV. Debe sospecharse el diagnóstico en úlceras de larga evolución y que progresan lentamente a lo largo de semanas o meses.

Ante una úlcera genital, se planteará una labor diagnóstica que incluya: 1) anamnesis y exploración física; 2) si solamente hay vesículas, toma de una muestra para cultivo y/o TAAN para VHS y tratamiento empírico de herpes simple, y 3) si existe úlcera, realización de campo oscuro (si se dispone de la técnica) y determinación de TAAN para sífilis, VHS, linfogranuloma y, en caso de sospecha serológica, clínica y epidemiológica, se puede iniciar tratamiento empírico para sífilis.

Bubón

Inflamación de adenopatías inguinales y/o femorales, dolorosas y ocasionalmente fluctuantes. Se asocia a infección por *C. trachomatis* L1, L2, L3 y, más raramente *H. ducreyi.* En el caso del chancroide, la úlcera genital puede estar ausente en el momento de la consulta. Deben descartarse procesos infecciosos o, en HSH-HIV+ con inmunodepresión acusada, sarcoma de Kaposi de las extremidades inferiores que puedan ir acompañados de adenopatías.

Proctitis/proctocolitis/enteritis

Se definen como una inflamación que, en la proctitis, pueden afectar al recto —en sus 10-12 cm distales— e incluir los 5-7 cm de canal; en la proctocolitis se extiende, además, más allá de la unión retrosigmoidea —y puede englobar también los 15 cm de colon sigmoide—, y en la enteritis sólo hay afectación del intestino delgado sin afectación rectal, salvo proctitis concomitante. Clínicamente, la mayoría de las proctitis por *N. gonorrhoeae* y *C. trachomatis* (no LGV) son asintomáticas. El papel de *M. genitalium*, ocasionalmente identificado por TAAN en muestras anorrectales, como agente causal de proctitis no está bien establecido. En

caso de que sean sintomáticas, las dos primeras se asocian a dolor anorrectal (el cual es más marcado cuanto más distal es la afectación por la mayor presencia de terminaciones sensitivas en el epitelio escamoso del canal anal), tenesmo, supuración anal mucosa/purulenta/hemorrágica y constipación (en la proctocolitis pueden añadirse diarrea y dolor abdominal). En la enteritis, en cambio, los síntomas son molestias abdominales, diarrea (con o sin sangre), malestar general, fiebre y pérdida de peso.

Los gérmenes más frecuentemente implicados en la proctitis son *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis* (incluidos los serotipos de LGV L1, L2 y L3), *T. pallidum* y VHS. En caso de enteritis, como ITS en el contexto de un contacto oroanal, se incluye como germen más frecuente *Giardia lamblia*, y pueden estar también implicados con menos frecuencia otros microorganismos, como *Salmonella* spp., *Campylobacter* spp., *Shigella* spp., *Cryptosporidium*, *Microsporidium* e *Isospora*.

El estudio de un paciente con proctocolitis se centra en la realización de una anoscopia simple —en caso de no ser posibles las muestras se tomarán a ciegas—, con toma de muestras para tinción de Gram, cultivos, estudios para la determinación de TAAN de los gérmenes oportunos (*N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis*, incluidos los serotipos de LGV, VHS, *T. pallidum*), y determinación de serologías luéticas, y estudio de las heces (coprocultivo y estudio en fresco) en los casos de enteritis.

El tratamiento empírico de la proctitis es ceftriaxona 500-1.000 mg en dosis única más doxiciclina 100 mg/12 h durante 7 días (21 en el caso de sospecha de LGV), más aciclovir/valaciclovir/famciclovir si hay sospecha de VHS en la dosis que corresponda en función de que se tratase de una primoinfección o una recidiva, más penicilina benzatina 2.400.000 unidades i.m. (en caso de sospecha de sífilis). En el caso de la enteritis —si no se tiene, no se puede o quiere esperar a los resultados microbiológicos—, se administrará, como parte del tratamiento de las de origen de transmisión sexual, metronidazol, 500-750 mg/8 h durante 5-10 días. En las tablas 311-2 y 311-3 se resumen los métodos de laboratorio y los tratamientos para cada agente etiológico, respectivamente.

Profilaxis y control

Epidemiológicamente, el objetivo de la prevención y el control de las ITS —al igual que para el resto de las enfermedades transmisibles de persona a persona— consiste en romper la cadena de transmisión y, desde a nivel poblacional, en mantener el número reproductivo básico (Ro) < 1. Ro es un parámetro que mide la tasa de transmisión de una infección en la población y es una función de la probabilidad de transmisión (p), de la intensidad y duración del período de infectividad (d) y de la tasa de contactos del caso índice (c). Si Ro es < 1, significa que cada caso índice durante su período de infectividad transmitirá la infección a menos de un individuo y, por tanto, la epidemia tenderá a autolimitarse. La intervención ideal para reducir el Ro es reducir la probabilidad de transmisión mediante la vacunación, pero, en el caso de las ITS, las vacunas efectivas se reducen a la hepatitis A y B y a determinados serotipos del virus del papiloma humano (HPV). Otra de las dificultades en la prevención y el control de las ITS es el hecho de que un gran porcentaje de estas infecciones, sobre todo en las mujeres, son asintomáticas, con lo cual la población afectada que acude al sistema sanitario es relativamente baja en relación con el número de personas infectivas que existen en un momento determinado en la población.

La prevención de las ITS debe basarse, pues, en intervenciones biomédicas que reduzcan la susceptibilidad del receptor (p. ej., mediante el uso del preservativo o la PreP en el caso del HIV), o/y la infectividad del caso índice, disminuyendo la intensidad o duración del período de infectividad (p.ej., mediante el diagnóstico y el tratamiento precoces) e intervenciones conductuales o estructurales que fomenten las conductas de menor riesgo (p. ej., disminuyendo el número de contactos sexuales). Operativamente, las aproximaciones clave para conseguirlo son: 1) prevención primaria (educación y promoción de la salud sexual); 2) vacunación para el HPV, el VHB y el VHA; 3) sistemas de vigilancia epidemiológica y alertas de brotes, para conocer los agentes más prevalentes, las poblaciones afectadas y los determinantes de transmisión locales; 4) adecuación de las pruebas diagnósticas a las tecnologías existentes; 5) adecuación de los tratamientos a las resistencias

antimicrobianas circulantes; 6) estudio de contactos efectivos, y 7) políticas de cribado y vinculación asistencial efectivas.

A continuación, se exponen algunos aspectos relacionados con los sistemas de vigilancia epidemiológica, los estudios de contacto y los criterios de cribado de interés para el clínico.

Sistemas de vigilancia epidemiológica

La monitorización de los nuevos diagnósticos de ITS es clave para conocer la magnitud, el tipo y la distribución de las epidemias de ITS y diseñar las intervenciones adecuadas. El *European Center for Disease Control* (ECDC) recoge información de todos los países de la Unión Europea de forma armonizada y la mayoría de ellos disponen de un marco normativo que regula las ITS como enfermedades de declaración obligatoria (EDO), entre las cuales, en España, están la gonococia, la sífilis infecciosa, la sífilis neonatal, el HIV, las hepatitis A, B y C, la infección por clamidia y el LGV. Los profesionales que diagnostican una de estas ITS deben declararla a las autoridades sanitarias competentes según los circuitos y las encuestas epidemiológicas especificados en la normativa vigente en cada comunidad autónoma; asimismo, los profesionales que las diagnostican son responsables de iniciar el estudio de contactos correspondiente, para asegurarse de que se diagnostican y tratan el mayor número posible de contactos infectados. Dada la dificultad de conseguir coberturas elevadas en la declaración de las ITS, algunas administraciones sanitarias europeas cuentan con redes centinela de médicos que de forma voluntaria recogen, de una manera sistemática y continuada, la información epidemiológica de todas las ITS que diagnostican.

Ante la posibilidad de que algunos agentes etiológicos de ITS, en especial el gonococo, desarrollen resistencias, es imprescindible contar también con la monitorización microbiológica de estos agentes proveniente de los laboratorios, para identificar precozmente la aparición de resistencias y adecuar las guías de práctica clínica; habitualmente, se realiza mediante redes de laboratorios centinela.

Estudios de contactos

Los estudios de contacto o notificación de parejas consisten en la evaluación clínica y biológica sistemática de los últimos contactos sexuales de los casos índices a los que se les diagnostica una ITS. El diagnóstico y el tratamiento precoces de los contactos eventualmente infectados no sólo disminuyen la transmisión a terceros, sino también la posible reinfección del caso índice; el resultado final esperado es una reducción de la incidencia en la población. Hay evidencia científica de que los estudios de contacto son efectivos para la sífilis, *C. trachomatis*, gonorrea y HIV. Los estudios de contacto pueden hacerse a través del propio paciente o directamente desde el sistema sanitario, y en algunas comunidades autónomas existen circuitos de priorización para ser atendidos. El período de estudio varía en función del agente biológico involucrado, pero, en general, se recomienda estudiar a todos los contactos sexuales de los últimos 90 días. En el caso de la sífilis también dependerá del estadio de la sífilis, y se recomienda estudiar los contactos de los últimos 90 días en el caso la sífilis primaria, 6 meses en el secundarismo y 2 años en la sífilis latente.

Criterios de cribado

Aunque va a variar en función de la calidad de los sistemas sociales y sanitarios de cada país, en general sólo una pequeña proporción de las personas con una ITS van a acceder y a completar el circuito de diagnóstico y tratamiento correctos, incluido el estudio de sus contactos. Por ello, el cribado (oportunista o poblacional), independientemente de la existencia de síntomas, en segmentos o grupos de la población con especial riesgo de adquirir una ITS es una medida de prevención secundaria que contribuye notablemente a la disminución de la incidencia en la comunidad. Dada la poca evidencia científica de su eficacia, los criterios de cribado dependerán de la situación epidemiológica y de los recursos existentes, y en cualquier caso se deben regir por criterios de coste-efectividad. En España se acepta que el cribado de *C. trachomatis* debe hacerse de forma oportunista a las personas jóvenes de entre 18 y 25 años que hayan iniciado relaciones sexuales, y que el del HIV es coste-efectivo si se hace de forma dirigida a los grupos con conductas de riesgo y en pacientes con una condición indicadora. En la tabla 311-5 se resumen los criterios de cribado en poblaciones asintomáticas.

Tabla 311-5

Criterios de cribado en poblaciones asintomáticas

Grupo	Sífilis	Gonorrea	Clamidia	Hepatitis B	Hepatitis C	HIV
Hombres que tienen sexo con hombres	Al menos una vez al año y cada 6 meses en caso de prevalencias locales altas y de alto riesgo de exposición individual	Al menos una vez al año y cada 6 meses en caso de prevalencias locales altas y de alto riesgo de exposición individual (se han de considerar la faringe y el recto)	Al menos una vez al año y cada 6 meses en caso de prevalencias locales altas y alto riesgo de exposición individual	Sí, si no hay evidencia de vacunación	Sí, anualmente, especialmente en HIV+	Al menos una vez al año y cada 6 meses en caso de alto riesgo de exposición
Mujeres < 25 años	Anualmente, si hay prácticas de riesgo	Anualmente, si son sexualmente activas	Cribado oportunista anualmente y cuando tienen múltiples parejas sexuales o han cambiado de pareja	Sí, si no hay evidencia de vacunación	Sí, si hay riesgo de exposición	Anualmente si hay prácticas de riesgo
Mujeres embarazadas	Sí, en el primer trimestre, y repetir en caso de alto riesgo de exposición	Sí, en el primer trimestre (especialmente < 25 años) y repetir en caso de alto riesgo de exposición	Sí, en el primer trimestre (especialmente < 25 años) y repetir en caso de alto riesgo de exposición	Sí, en la primera visita prenatal, y repetir en el momento del parto en caso de alto riesgo de exposición	Sí, en la primera visita prenatal, y repetir en el momento del parto en caso de alto riesgo de exposición	Sí, en el primer trimestre, y repetir en caso de alto riesgo de exposición
Resto de población heterosexual	Anualmente, si hay prácticas de riesgo	Anualmente, si hay prácticas de riesgo	Anualmente, si hay prácticas de riesgo	Sí, si no hay evidencia de vacunación	Sí, si hay riesgo de exposición	Al menos una vez y anualmente si hay prácticas de riesgo

Bibliografía especial

CDC. 2015 Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. Disponible en: https://www.cdc.gov/std/tg2015/default.htm (Acceso el 20 de enero de 2020.)

IUSTI. Treatment Pocket European Guidelines, 2018. Disponible en: https://www.iusti.org/regions/Europe/pdf/2018/GuiaSTI-document5conLinks_v4.pdf (Acceso el 20 de enero de 2020.)

Rowley J, Van der Hoorn S, Korenromp E, Low N, Unemo M, Abu-Raddad LJ, et al. Global and Regional Estimates of the Prevalence and Incidence of Four Curable Sexually Transmitted Infections in 2016. WHO Bulletin 2019. Disponible en: https://www.who.int/bulletin/online_first/BLT.18.228486.pdf (Acceso el 20 de enero de 2020.)

SEIMC. Documento de consenso sobre diagnóstico y tratamiento de las infecciones de transmisión sexual en adultos, niños y adolescentes. Marzo de 2017. Disponible en: https://www.seimc.org/contenidos/gruposdeestudio/geits/pcientifica/documentos/geits-dc-ITS-201703.pdf (Acceso el 20 de enero de 2020.)

WHO. Report on global sexually transmitted infection surveillance, 2018. Geneva: World Health Organization; 2018. Disponible en: https://www.who.int/reproductivehealth/publications/stis-surveillance-2018/en/ (Acceso el 20 de enero de 2020.)

312

Infecciones de la esfera otorrinolaringológica

J. Barberán López

J. Mensa Pueyo

Las infecciones de las vías aéreas superiores son las más frecuentes en el medio extrahospitalario en todas las edades, y muy especialmente en niños y adultos jóvenes. Las infecciones de la faringe, y en particular las de la laringe y las fosas nasales, suelen ser de etiología vírica y, con menor frecuencia, de causa bacteriana. La infección bacteriana de la faringe está producida por microorganismos patógenos primarios como estreptococo β-hemolítico del grupo A (EBHGA) o *Corynebacterium diphteriae*, capaces de invadir el tejido linfático del anillo de Waldeyer a través del epitelio escamoso de la mucosa normal.

Resfriado común

El resfriado común es una infección aguda de las vías aéreas superiores (rinofaringitis o nasofaringitis) de etiología vírica. Los agentes más frecuentes son los rinovirus, seguidos del resto de los denominados *virus respiratorios*, incluidos los virus de la gripe, virus parainfluenza, coronavirus, adenovirus y virus respiratorio sincitial. Tras un período de incubación de 12 a 72 h, la afección de la mucosa nasofaríngea se manifiesta con la aparición de rinorrea, inicialmente acuosa, obstrucción nasal, dolor de garganta y tos. Puede acompañarse de fiebre moderada, malestar general, cefalea, pérdida del sentido del gusto y del olfato, estornudos, odinofagia y afonía. Ocasionalmente, la infección se extiende a la mucosa de las vías aéreas inferiores y origina traqueítis, bronquitis aguda, hiperreactividad bronquial (sobre todo, en pacientes asmáticos) y exacerbación de la bronquitis crónica. La obstrucción nasal puede desencadenar o agravar las apneas del sueño. El cuadro se autolimita en 7-10 días. Si las manifestaciones clínicas se prolongan más de 7 días, aparece la fiebre o la rinorrea se hace purulenta, debe considerarse la posibilidad de sobreinfección bacteriana, especialmente de los senos paranasales. El desarrollo de sinusitis u otitis media aguda (OMA) bacterianas se observa en menos del 2% de los casos.

El tratamiento es exclusivamente sintomático. Puede prescribirse un AINE (ibuprofeno) o paracetamol, asociados con un antihistamínico de primera generación como clorfeniramina. La obstrucción nasal y la rinorrea pueden aliviarse con la administración de un vasoconstrictor p.o. (seudoefedrina) o intranasal (fenilefrina u oximetazolina) y la tos, con codeína o dextrometorfano. El empleo de dosis altas de vitamina C y de gluconato de cinc no ha obtenido resultados concluyentes. Entre las medidas profilácticas están el lavado frecuente de las manos, el empleo de pañuelos desechables y evitar el contacto de los dedos, potencialmente contaminados, con la conjuntiva o la mucosa nasal.

Faringitis

Concepto

La inflamación aguda de la mucosa faríngea y en especial del tejido linfático subyacente (adenoiditis, amigdalitis) se debe en general a un agente infeccioso.

Etiología

La prevalencia de los distintos microorganismos causantes de faringitis varía según la edad del paciente, la estación del año y el ambiente epidemiológico. Los virus respiratorios causales del resfriado común producen cerca del 70% de los casos de faringitis. Entre otros virus menos frecuentes se encuentran el virus del herpes simple (VHS), virus de Coxsackie A, virus de Epstein-Barr (EBV), HIV y excepcionalmente citomegalovirus (CMV). El EBHGA es el agente etiológico del 25% de los casos de faringitis en niños y hasta el 10% en adultos. Entre los agentes bacterianos, le siguen en orden de frecuencia *Fusobacterium necrophorum* y los estreptococos β-hemolíticos de los grupos C y G. Otros microorganismos como *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Arcanobacterium haemolyticum*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Treponema pallidum*, *Francisella tularensis*, *C. diphtheriae* y *Yersinia enterocolitica* que causan globalmente menos del 5% de los casos. *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* y *Neisseria meningitidis*, eventualmente presentes en las secreciones faríngeas, no son causa de infección sintomática de la faringe en personas inmunocompetentes.

Cuadro clínico

La faringitis se manifiesta por la aparición de dolor de garganta que puede empeorar con la deglución (odinofagia) y, en ocasiones, irradia al oído. En la exploración, la faringe se halla eritematosa y las amígdalas pueden estar inflamadas y en su caso recubiertas de exudado purulento. La presencia de rinitis, conjuntivitis, disfonía o tos sugiere el diagnóstico de infección

vírica. Los adenovirus y el VHS pueden originar una faringitis similar a la estreptocócica, con fiebre alta y supuración en caso de infección por adenovirus, y aparición de vesículas y úlceras en la infección por el VHS. La faringitis por virus de Coxsackie se caracteriza por la presencia de vesículas en el velo del paladar y la úvula (herpangina). La infección por el EBV (mononucleosis) cursa con la aparición de una hipertrofia amigdalar con exudado blanquecino, adenopatías generalizadas, sobre todo cervicales, y esplenomegalia; sin embargo, durante los primeros días de enfermedad, el cuadro es parecido al de la infección estreptocócica. La aparición de obstrucción nasal, edema palpebral o exantema tras la administración de amoxicilina, sugieren la posibilidad de infección por el EBV. Con cierta frecuencia, en el curso de la mononucleosis se produce infección secundaria por EBHGA. La primoinfección por el HIV se manifiesta, hacia la cuarta semana después del contagio, por un cuadro semejante al de la mononucleosis, con faringitis, adenopatías, exantema maculopapular en un 50% de los casos y, ocasionalmente, aparición de úlceras en la orofaringe.

La faringitis estreptocócica se observa con mayor frecuencia a finales del invierno en niños de 5 a 15 años de edad. Es rara en menores de 3 años. Las manifestaciones clínicas pueden variar, desde odinofagia de intensidad moderada hasta la forma más habitual de presentación aguda con fiebre superior a los 38 °C, escalofríos, odinofagia acusada, aparición de adenopatías cervicales anteriores, exudado purulento en la superficie amigdalina presente en cerca de la mitad de los casos y aparición de petequias en el velo del paladar. En el niño puede cursar con dolor abdominal, náuseas y vómitos. Actualmente, es muy rara la infección por cepas productoras de exotoxina pirogénica causal de la escarlatina. En general, la infección se autolimita en 3-5 días, de modo que la odinofagia que persiste más de 1 semana, en ausencia de complicaciones supuradas locales, no suele ser de etiología estreptocócica.

Fusobacterium necrophorum causa faringitis exudativa en niños y adultos jóvenes. Ocasionalmente, la infección se complica con el desarrollo de tromboflebitis de la vena yugular interna, bacteriemia y aparición de abscesos metastásicos pulmonares, óseos y de otras localizaciones. Más raramente, la infección se extiende a las partes blandas del cuello y al mediastino o erosiona la pared de la carótida. El cuadro se conoce como *síndrome de Lemièrre, necrobacilosis* o *sepsis postangina*. *A. haemolyticum*

causa infección en adultos jóvenes y en cerca de la mitad de los casos cursa con la aparición de una erupción cutánea parecida a la de la escarlatina. La faringitis por *C. diphtheriae* se caracteriza por la aparición de seudomembranas adherentes que recubren las amígdalas y la faringe y pueden extenderse a las fosas nasales y la laringe, a veces con gran edema y, en general, con poca fiebre. Los microorganismos anaerobios de la flora orofaríngea pueden causar varios tipos de infección amigdalar, como *angina de Vincent*, absceso periamigdalino y, posiblemente, sobreinfección de la amigdalitis de etiología vírica. La *angina de Vincent* o *gingivitis ulcerativa necrosante aguda* cursa con la aparición de úlceras dolorosas en las encías y la superficie amigdalar, recubiertas de una membrana grisácea; sangran con facilidad, originan halitosis fétida y suelen acompañarse de fiebre y afección del estado general.

En cerca del 1% de los casos de faringitis estreptocócica y, con menor frecuencia, en la faringitis de otra etiología, la infección se complica con el desarrollo de un absceso por fuera de la cápsula de la amígdala. Se trata de una infección polimicrobiana, con participación de flora aerobia (EBHGA y estreptococos del grupo *viridans*) y anaerobia de la orofaringe. La existencia de un absceso periamigdalino debe sospecharse cuando la fiebre persiste más de 3 días a pesar del tratamiento, aparece trismos y se observa el desplazamiento de la amígdala hacia la línea media y la úvula lateralmente. Otras complicaciones asociadas a la infección por EBHGA, actualmente muy raras, son la otitis media, mastoiditis y sinusitis agudas, la fiebre reumática y la glomerulonefritis aguda.

Diagnóstico

No es necesario realizar estudios microbiológicos de forma sistemática a todo paciente con faringitis, puesto que en la mayoría de los casos la infección es de etiología vírica y de curso autolimitado y, por otro lado, actualmente la fiebre reumática ha desaparecido prácticamente de nuestro entorno. La sospecha de mononucleosis se refuerza si en el hemograma se observa más de un 10% de linfocitos atípicos o las transaminasas están elevadas. El diagnóstico se confirma en cerca del 90% de los casos mediante una prueba rápida de aglutinación (Monospot®) o ELISA para

detectar anticuerpos heterófilos. La detección de anticuerpos (IgM) anticápside es positiva en el 97% de los pacientes con mononucleosis.

El diagnóstico de infección por EBHGA puede establecerse mediante una prueba rápida (aglutinación de partículas de látex o ELISA) basada en la detección de antígeno (polisacárido del grupo A), en un frotis de la faringe y la superficie amigdalar. La especificidad de esta prueba es muy elevada (> 95%), pero la sensibilidad es menor (80%-90%) si se compara con el cultivo, especialmente cuando la densidad de microorganismos en la muestra es baja. El resultado se obtiene en menos de 30 min y puede ser positivo en pacientes que han recibido tratamiento antibiótico. Durante los meses de invierno, hasta un 10% de los niños en edad escolar, y en menor proporción personas de otras edades, son portadores faríngeos asintomáticos de EBHGA. Si no se dispone de una prueba de diagnóstico rápido o esta es negativa o si se sospecha la participación de otros microorganismos ha de considerarse el cultivo de secreciones de la superficie amigdalar. El aislamiento de ciertos microorganismos como *A. haemolyticum, M. pneumoniae, C. pneumoniae, N. gonorrhoeae, C. diphteriae* o *Y. enterocolitica*, requiere el empleo de medios de cultivo específicos. El aislamiento e identificación de EBHGA en el cultivo se demora entre 1 y 2 días. Hacia la segunda semana después de la infección por EBHGA se produce un aumento progresivo de antiestreptolisinas O y antidesoxirribonucleasa B que alcanza el pico al cabo de un mes. La existencia de un absceso periamigdalino puede confirmarse mediante punción aspirativa o con un estudio ecográfico.

Tratamiento

El tratamiento etiológico de la faringitis aguda se limita en la práctica a la infección por EBHGA. Si no se dispone del resultado de una prueba rápida de detección de antígeno de EBHGA, la decisión de iniciar tratamiento antibiótico empírico debe basarse en la probabilidad de que la infección esté causada por EBHGA y el riesgo de que ocurran complicaciones. Las siguientes situaciones justifican la prescripción de tratamiento antibiótico en el paciente con faringitis: a) cuadro de comienzo agudo con fiebre superior a 38 °C, adenopatías cervicales anteriores y exudado en la superficie amigdalar, en ausencia de tos, afonía, conjuntivitis y rinorrea; b)

existencia de un brote epidémico de infección por EBHGA, y c) inmunodepresión o antecedentes de fiebre reumática. El tratamiento antibiótico precoz (primeras 24 h) de la faringitis estreptocócica acorta la duración de la sintomatología, disminuye el riesgo de contagio y previene el desarrollo de complicaciones supuradas locales. La prevención de la fiebre reumática no es una finalidad primordial del tratamiento en los países desarrollados, porque las cepas actualmente prevalentes no se asocian con esta complicación.

El tratamiento puede realizarse con la administración p.o. de amoxicilina o una cefalosporina de primera generación, como cefadroxilo o cefalexina, en dosis de 500 mg/12 h durante 7-10 días. Otra posibilidad es el empleo de una dosis única i.m. de $1{,}2 \times 10^6$ UI de penicilina G benzatina. Las cefalosporinas son algo más efectivas que la penicilina para alcanzar la erradicación bacteriológica y, en varios estudios, han resultado eficaces con pautas de 5 días de tratamiento. Los pacientes con alergia anafiláctica a la penicilina pueden tratarse con clindamicina 300 mg/8 h. Actualmente, en España, la tasa de resistencia de EBHGA a los macrólidos es cercana al 20%. Los macrólidos no son activos frente a *Fusobacterium,* pero son superiores a los β-lactámicos frente a *A. haemolyticum, Mycoplasma* y *Chlamydia.* Si la odinofagia es intensa puede indicarse un AINE y/o la aplicación de un anestésico tópico (benzocaína).

La respuesta al tratamiento antibiótico iniciado en las primeras 24 h suele ser rápida. En la mayoría de los pacientes, la defervescencia se produce dentro de los primeros 2 días de tratamiento; si la fiebre permanece elevada durante más tiempo, debe considerarse la posibilidad de que la infección no sea de etiología estreptocócica o de que se haya desarrollado una complicación supurada local. El tratamiento con penicilina negativiza el cultivo faríngeo en 24 h, de modo que, al segundo día de tratamiento, el riesgo de contagio es muy bajo y, si el estado general del paciente lo permite, este puede reincorporarse a su actividad habitual.

La infección recurrente, en un 30% de los casos, obedece al contagio por una nueva cepa. El resto son recidivas por persistencia del microorganismo en la faringe debido, entre otras causas, a: a) presencia en la flora faringe de microorganismos (*S. aureus, H. influenzae, M. catarrhalis, Prevotella* spp.) que producen β-lactamasas e inactivan a la penicilina; b) persistencia de

EBHGA en el citoplasma de las células epiteliales de la mucosa orofaríngea, y c) disminución de la población de estreptococos del grupo *viridans* en la flora orofaríngea que, en condiciones normales, inhiben el crecimiento de EBHGA. La mayor eficacia bacteriológica de las cefalosporinas frente a las penicilinas puede deberse a su menor actividad frente a estreptococos del grupo *viridans* o a una mayor resistencia a la inactivación por β-lactamasas. La infección recurrente, el absceso periamigdalar, el síndrome de Lemierre y la angina de Vincent pueden tratarse con amoxicilina-ácido clavulánico, clindamicina, o la asociación de penicilina con metronidazol. Si el número de recidivas es igual o superior a cinco episodios de faringitis estreptocócica en 1 año, debe considerarse la práctica de una amigdalectomía.

El absceso periamigdalar debe drenarse por punción o incisión quirúrgica. El absceso recurrente es indicación de amigdalectomía. Algunos autores consideran la amigdalectomía tras el primer absceso, por la elevada probabilidad de recurrencia en caso de nuevos episodios de faringitis. Otras indicaciones de amigdalectomía incluyen: hipertrofia amigdalar con obstrucción de la vía aérea que origina apneas del sueño o *cor pulmonale* y síndrome PFAPA (del inglés *periodic fever, adenopathy, pharingitis and afthae*, «fiebre periódica, adenitis cervical, faringitis y estomatitis aftosa»). La decisión de practicar una amigdalectomía debe valorarse cuidadosamente, porque la intervención no está exenta de complicaciones.

Epiglotitis o supraglotitis

Concepto

Es la infección de la epiglotis, generalmente junto al resto de estructuras supraglóticas. Es más frecuente en niños de 1 a 6 años, pero puede producirse también en el adulto.

Etiología

En el niño, la infección suele deberse a *Haemophilus influenzae* de tipo b. Sin embargo, en áreas donde se ha generalizado la vacunación en la infancia frente a este microorganismo la prevalencia de la infección es muy baja. Tanto en el adulto como en el niño, entre los microorganismos causales de epiglotitis se encuentran: EBHGA, *S. aureus*, *S. pneumoniae* y, ocasionalmente, *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus parainfluenzae* y *Pasteurella multocida.*

Cuadro clínico

La infección tiene un comienzo agudo con fiebre alta, escalofríos, odinofagia, voz apagada, estridor y disnea que obliga al niño a permanecer sentado, inclinado hacia delante y babeando. En el adulto, el cuadro suele ser más progresivo y la clínica de obstrucción es menos manifiesta.

Diagnóstico

El diagnóstico de epiglotitis debe sospecharse por el cuadro clínico. La intensidad del dolor de garganta y la odinofagia están fuera de proporción con los hallazgos del examen de la faringe, que muestra escasos signos inflamatorios. En el niño, el simple examen de la faringe con un depresor puede determinar un episodio de obstrucción aguda, por lo que es preferible retrasar todas las exploraciones hasta haber asegurado la vía aérea, mediante la intubación naso- u orotraqueal. La laringoscopia indirecta y/o eventualmente una radiografía lateral del cuello permiten observar el

engrosamiento de la epiglotis. Puede practicarse un cultivo del frotis de la superficie de la epiglotis. La proteína C reactiva está elevada y suele existir leucocitosis con neutrofilia. Los hemocultivos son positivos en más del 80% de los niños con infección por *H. influenzae* y en menos del 30% de los adultos.

Tratamiento

En el niño, la primera medida terapéutica es la colocación de un tubo traqueal. Hasta el momento de realizar la intubación, el niño debe permanecer sentado y en un ambiente tranquilo. El riesgo de obstrucción de la vía aérea es mayor si se le coloca en decúbito. La mayoría de los pacientes adultos no requieren intubación. Si no existen signos de obstrucción y el cuadro tiene más de 12 h de evolución o la laringoscopia (practicada con cuidado por personal experto) muestra una inflamación supraglótica moderada, puede adoptarse una actitud conservadora bajo vigilancia continuada en régimen hospitalario y con monitorización continua de la saturación de oxígeno mediante pulsioximetría.

El tratamiento incluye la administración de una cefalosporina de tercera generación (cefotaxima 1 g/6 h o ceftriaxona 1 g/12 h) y glucocorticoides (dexametasona 4 mg/6 h) ambos por vía i.v. Si el paciente es alérgico a la penicilina, puede emplearse la asociación de aztreonam con linezolid, daptomicina o vancomicina o monoterapia con una fluoroquinolona, como ciprofloxacino o levofloxacino (sólo en el adulto). Tras la mejoría clínica, el tratamiento antibiótico puede seguirse por vía oral hasta completar 10 días, con disminución paulatina de la dosis de glucocorticoides. Antes del alta hospitalaria, si se ha confirmado la implicación de *H. influenzae* y el paciente convive con niños menores de 4 años no vacunados, tanto él como los contactos deben recibir rifampicina, 20 mg/kg de peso y día (≤ 600 mg/día) durante 4 días, con el fin de eliminar el estado de portador faríngeo de *H. influenzae.*

Laringitis

La inflamación aguda de la mucosa laríngea suele deberse a una infección vírica, producida por cualquiera de los virus respiratorios mencionados en el epígrafe Resfriado común, anteriormente. Es posible que en algunos casos se produzca sobreinfección bacteriana por *M. catarrhalis* o *H. influenzae*. La laringitis crónica de etiología infecciosa puede deberse a *Mycobacterium tuberculosis* o, más raramente, a infección por un hongo endémico. Las manifestaciones clínicas incluyen aparición de afonía, dolor de garganta y tos. El tratamiento de la infección aguda se basa en el reposo de la voz. Eventualmente, puede estar indicada la prescripción de amoxicilina-ácido clavulánico, una cefalosporina oral (cefixima o cefuroxima) y/o glucocorticoides.

Infecciones del pabellón auditivo

La infección del pabellón auditivo puede localizarse en el tejido celular subcutáneo (celulitis) o en el pericondrio del cartílago auricular (pericondritis). En ambos casos, la infección es secundaria a la existencia de una escoriación o herida traumática, a mordeduras o a la colocación de un *piercing*. El agente etiológico puede ser cualquiera de los microorganismos causantes de celulitis, en particular *S. aureus* y *S. pyogenes*. En la pericondritis, los microorganismos más frecuentes son *Pseudomonas aeruginosa* y *S. aureus*. En ambos casos se produce enrojecimiento, hinchazón y dolor en el pabellón auditivo, junto con aparición de adenopatías regionales. La afección del lóbulo de la oreja es más importante en la celulitis. El diagnóstico diferencial incluye el traumatismo, la picadura de un insecto, la exposición al frío extremo y entidades de naturaleza autoinmune como la policondritis recidivante. La celulitis puede tratarse con amoxicilina-ácido clavulánico y la pericondritis, con piperacilina-tazobactam o un carbapenem activo frente a *P. aeruginosa y S. aureus*. En ambas situaciones debe considerarse la necesidad de proceder a un desbridamiento quirúrgico.

Otitis externa

Las infecciones agudas del conducto auditivo externo (CAE) incluyen el *forúnculo* y la *otitis externa difusa*. El *forúnculo* es de etiología estafilocócica y se desarrolla en los folículos pilosos del tercio externo del conducto. En cambio, la infección difusa se produce sobre el epitelio macerado por la humedad (oído del nadador) o con lesiones provocadas por el rascado, la introducción de un cuerpo extraño o una enfermedad dermatológica. La infección suele deberse a bacilos gramnegativos, especialmente *P. aeruginosa* y *Proteus*, o a *Aspergillus*. En ambos casos, el paciente tiene otalgia que empeora con la presión sobre el trago y con la masticación. Es frecuente el prurito en el CAE, la presencia de secreción y cierto grado de hipoacusia. El canal está hiperémico y con edema que lo estenosa y a menudo impide el paso del otoscopio. El tratamiento del forúnculo se realiza con cloxacilina oral o clindamicina (pacientes alérgicos a la penicilina). El tratamiento de la *otitis externa difusa* puede realizarse con la instilación, cada 6-8 h, de un antibiótico activo frente a *P. aeruginosa* (colistina, aminoglucósido o ciprofloxacino) con o sin un glucocorticoide, o con la instilación de una solución de ácido acético al 2% con propilenglicol o acetato de aluminio (solución de Burow), o de alcohol de 70° boricado a saturación. Si la inflamación y el exudado obstruyen el conducto e impiden el tratamiento tópico se pueden realizar microaspiraciones cuidadosas para extraer secreciones y restos de cerumen. Debe evitarse la humedad y el traumatismo producido por el rascado.

La *otitis externa maligna* es una forma de otitis externa necrosante causada habitualmente por *P. aeruginosa*, que se observa particularmente en pacientes ancianos con diabetes o inmunodepresión. Raramente otros bacilos gramnegativos, *S. aureus* y *Aspergillus* son el agente etiológico. Inicialmente, los síntomas (otalgia y otorrea) son poco intensos. La infección progresa a lo largo de varias semanas sin respuesta al tratamiento tópico, y se extiende al cartílago del CAE y al hueso temporal. La otalgia se intensifica, puede aparecer parálisis del facial y posteriormente afección de otros pares craneales (IX, X y XII), trombosis del seno sigmoideo o del golfo de la yugular y meningitis. El examen otoscópico del CAE muestra la

presencia de tejido de granulación en el tercio medio del conducto. La TC detecta la destrucción ósea y la gammagrafía con galio o tecnecio reconoce la extensión del proceso por fuera del conducto auditivo externo y es útil para seguir la evolución y orientar la duración del tratamiento. El tratamiento se realiza con la administración, de un antibiótico activo frente a *P. aeruginosa*, durante al menos 8 semanas. El tratamiento i.v. inicial puede completarse con ciprofloxacino p.o. si la cepa es sensible.

Otitis media

Concepto

Designa la infección de la mucosa de la caja del tímpano. Desde un punto de vista clínico, cabe distinguir tres entidades de otitis media: aguda (OMA), serosa y supurada.

Etiología y patogenia

La OMA está causada en más del 50% de los casos por *S. pneumoniae*, *H. influenzae* no tipificable o *M. catarrhalis*. Con menor frecuencia se aíslan *S. pyogenes o S. aureus.* En el neonato es frecuente la participación de *Escherichia coli* y otras enterobacterias. La infección se produce cuando la trompa de Eustaquio sufre una obstrucción funcional u orgánica. La obstrucción funcional es la causa más frecuente de OMA y de otitis serosa crónica en el niño. Entre las causas de obstrucción orgánica destacan: inflamación de la mucosa nasofaríngea en el curso de una infección vírica, hipertrofia de las adenoides, rinitis alérgica y tumores del *cavum.*

La otitis media serosa es secundaria a la obstrucción o disfunción prolongada de la trompa de Eustaquio. Se observa con mayor frecuencia en niños, por la estrechez y especial orientación anatómica de la trompa de Eustaquio en los primeros años de vida. El papel de la infección bacteriana no está claro. Cuando la otitis serosa sigue a un episodio de OMA, en algunos casos se ha detectado la presencia de biopelículas bacterianas en las paredes o en la superficie de los huesecillos de la caja del tímpano. En casos excepcionales se ha aislado *Alloiococcus otitidis* y *Turicella otitidis.* En el adulto, el desarrollo de una otitis serosa crónica unilateral puede ser consecuencia de la obstrucción originada por un carcinoma de la nasofaringe.

La otitis media crónica suele ser el resultado de episodios de OMA recurrentes. La existencia de perforación del tímpano y la cronicidad del proceso determinan la aparición de flora polimicrobiana aerobia (*S. aureus*, *P. aeruginosa*, *Proteus* y *E. coli*) y, con menor frecuencia, anaerobia *(Prevotella, Fusobacterium, Peptostreptococcus).*

Cuadro clínico y diagnóstico

La OMA se caracteriza por la aparición de otalgia, fiebre e hipoacusia. La otalgia desaparece cuando el tímpano se perfora y, en su lugar, aparece otorrea. En el examen con el otoscopio, el tímpano se muestra eritematoso y con escasa movilidad. Raramente abomba hacia fuera y puede estar perforado.

La otitis media serosa puede ser primaria o seguir a un episodio de OMA. Se caracteriza por la aparición de líquido seroso en el oído medio que puede persistir, durante varias semanas, y originar hipoacusia y retraso en el aprendizaje del lenguaje en el niño. La presencia de derrame puede detectarse con el otoscopio neumático o mediante timpanometría. La mayoría de los casos se resuelven espontáneamente antes de 3 meses.

La otitis crónica supurada se caracteriza por la presencia de otorrea persistente o recurrente que a menudo es maloliente. La supuración puede agravarse tras la exposición del oído al agua. La presión negativa crónica en el oído medio puede ocasionar la invaginación de la porción superior flácida del tímpano y la formación de una bolsa de epitelio escamoso. El acúmulo de restos de epitelio descamado dentro de la bolsa y la infección crónica de esta originan una tumoración conocida como *colesteatoma*, que crece lentamente, erosiona las paredes óseas de la cavidad y puede destruir la cadena de huesecillos de la caja del tímpano, así como facilitar la extensión de la infección con aparición de meningitis, de un absceso cerebral o de parálisis facial por afección del par craneal VII.

En la OMA, si el tímpano está perforado y existe supuración pueden obtenerse muestras del exudado para cultivo. El resultado debe interpretarse con cierta cautela, porque la muestra puede estar contaminada con flora propia del conducto auditivo externo. La toma de muestras por timpanocentesis o miringotomía debe considerarse en las siguientes circunstancias: en el neonato, en el paciente inmunodeprimido, en infecciones graves o con otalgia importante, cuando se sospecha la existencia de complicaciones supuradas locales y ante la falta de respuesta a los 2-3 días de tratamiento. La TC craneal permite estudiar el estado de las estructuras óseas vecinas (celdas mastoideas, peñasco) y la existencia de posibles complicaciones supuradas intracraneales.

Tratamiento

El tratamiento antibiótico empírico de la OMA debe dirigirse fundamentalmente frente a *S. pneumoniae*. La posibilidad de que la infección cure espontáneamente si se restituye el drenaje a través de la trompa es alta cuando el microorganismo causal es *M. catarrhalis* (80%) o *H. influenzae* (50%), pero es menos probable en caso de infección por *S. pneumoniae* (20%). Actualmente en España, cerca del 20% de los aislados de *S. pneumoniae* tienen resistencia de nivel intermedio a penicilina, y menos del 5%, resistencia de nivel alto. Más del 30% de las cepas de *H. influenzae* y el 90% de las *de M. catarrhalis* producen β-lactamasas. El tratamiento de la OMA puede hacerse con amoxicilina en dosis de 875-1.000 mg/8-12 h, sola o preferiblemente asociada con ácido clavulánico 125 mg/8-12 h. En pacientes adultos alérgicos a la penicilina puede utilizarse una fluoroquinolona activa frente a *S. pneumoniae* (levofloxacino o moxifloxacino) o cefditoreno (en caso de alergia no anafiláctica). Los macrólidos no pueden recomendarse como tratamiento empírico, porque la tasa actual de resistencia del neumococo en España es superior al 20%. La infección grave, complicada (con extensión a estructuras vecinas) o que no responde al tratamiento p.o., puede tratarse con ceftriaxona 1-2 g/24 h o cefotaxima 1-2 g/8 h por vía parenteral. El tratamiento antibiótico de un episodio leve en el niño mayor de 2 años sin antecedentes de infección recurrente puede retirarse al quinto día si la respuesta es favorable. Los niños menores de 2 años y los de cualquier edad con antecedentes de otitis serosa crónica, episodios recurrentes de OMA, enfermedad subyacente u otorrea deben recibir tratamiento durante 7-10 días. En ambos casos debe controlarse la evolución mediante exámenes otoscópicos periódicos, hasta la resolución completa del derrame. La otalgia intensa que no mejora con tratamiento analgésico y la sospecha o evidencia de infección complicada son indicaciones de drenaje por timpanocentesis o miringotomía.

En caso de otitis serosa crónica de más de 3 meses de evolución puede utilizarse uno de los tratamientos antibióticos recomendados para la OMA, administrado durante 2-3 semanas. Si no es eficaz, hay que considerar la práctica de una adenoidectomía y/o miringotomía con inserción de tubos de timpanostomía.

El tratamiento de la otitis media crónica incluye la reparación quirúrgica del tímpano, la extracción del posible colesteatoma y la administración tópica de gotas de ciprofloxacino o de una asociación de neomicina con polimixina, junto con tratamiento antibiótico oral elegido de acuerdo con la sensibilidad del microorganismo aislado. Los siguientes antibióticos pueden ser apropiados: amoxicilina-ácido clavulánico, moxifloxacino o la asociación de ciprofloxacino con clindamicina o metronidazol.

Mastoiditis

La propagación de la infección del oído medio a las celdillas mastoideas es una complicación de la otitis media que ocurre raramente desde la introducción del tratamiento antibiótico. La purulencia y la presión del exudado pueden destruir las delgadas paredes óseas de las celdas y originar un absceso. A las manifestaciones clínicas de la OMA o crónica se suma la aparición de fiebre, signos y síntomas inflamatorios sobre la mastoides (eritema, edema y dolor) y desplazamiento del pabellón auditivo hacia fuera y abajo. La infección puede extenderse localmente y originar trombosis séptica del seno lateral, absceso en el lóbulo temporal o absceso subperióstico, o, a través del extremo de la mastoides, puede propagarse a los espacios profundos del cuello. La radiografía simple y, especialmente, la TC confirman el diagnóstico y permiten delimitar la extensión del proceso. El tratamiento antibiótico es similar al recomendado para la otitis media. El fracaso del tratamiento antibiótico y la formación de un absceso requieren la mastoidectomía para drenaje.

Sinusitis

Concepto

La sinusitis es la inflamación de la mucosa de uno o varios senos paranasales. En los primeros años de vida, la sinusitis se localiza casi exclusivamente en los senos etmoidales. Los senos frontales y esfenoidales no alcanzan su desarrollo completo hasta los 7-10 años de edad. Los senos maxilares son los de mayor tamaño y los afectados con mayor frecuencia.

Etiología

La mayoría de los casos de sinusitis aguda en personas previamente sanas se producen en el curso de un resfriado común y se deben a la sobreinfección de los senos paranasales por *S. pneumoniae*, *H. influenzae* y, con menor frecuencia, *M. catarrhalis*. Los virus causales del resfriado pueden invadir la mucosa sinusal y producir cierto grado de sinusitis. Sin embargo, la infección sintomática suele obedecer a la invasión bacteriana, secundaria a los problemas de drenaje. Otras causas de obstrucción son rinitis alérgica, pólipos, enfermedad granulomatosa y existencia de un cuerpo extraño o un tumor. *S. aureus* y, en niños, *S. pyogenes* causan algunos casos de sinusitis. *Chlamydophila pneumoniae* se ha descrito como una causa rara de sinusitis de evolución prolongada.

La raíz de los molares superiores está situada muy cerca de la base del seno maxilar. La infección periapical de estas piezas dentarias puede extenderse al seno; asimismo, la extracción de un molar puede perforar la base del seno y originar una fístula oroantral. En ambos casos, la etiología de la sinusitis resultante acostumbra a ser polimicrobiana con participación de flora orofaríngea aerobia (estreptococos del grupo *viridans*, estafilococos coagulasa negativos) y anaerobia.

S. aureus, *P. aeruginosa* y enterobacterias son los microorganismos aislados con mayor frecuencia en casos de sinusitis aguda en pacientes con inmunodepresión (con neutropenia o sida), con fibrosis quística y hospitalizados que llevan una sonda nasogástrica, un tubo nasotraqueal o un taponamiento nasal, o que tienen un hematoma intrasinusal secundario a la

fractura traumática de los huesos de la cara. En estas situaciones, la infección a menudo es polimicrobiana.

La infección fúngica puede presentarse en forma de:

- *Infección invasiva* de curso más o menos agudo, en pacientes con diabetes mellitus (especialmente en situación de cetoacidosis), insuficiencia renal crónica o inmunodepresión (neutropenia, tratamiento con glucocorticoides, enfermedad granulomatosa crónica o sida). Los hongos implicados con mayor frecuencia pertenecen al orden de los *Mucorales (Mucor, Lichthemia, Rhizopus)* o son hongos hialinos septados, especialmente *Aspergillus* spp.
- *Infección no invasiva* (micetoma) o *mínimamente invasiva*, de curso crónico, en pacientes inmunocompetentes, producida por *Aspergillus*, *Pseudallescheria boydii* y varios hongos dematiáceos tales como *Bipolaris* o *Curvularia*.
- *Sinusitis fúngica alérgica*, observada en pacientes que a menudo tienen asma y poliposis nasal. Se debe a la reacción inmunológica mediada por IgE dirigida frente al hongo (generalmente, *Aspergillus*) que coloniza la cavidad.

La sinusitis de más de 8-12 semanas de evolución se clasifica como crónica. Puede deberse a infección fúngica, a infección bacteriana en el paciente con un defecto permanente del drenaje del seno o a un proceso no infeccioso (granulomatosis con poliangitis, granuloma de la línea media, tumor sinusal, sinusitis alérgica).

Cuadro clínico

Los síntomas más frecuentes de la sinusitis aguda son dolor facial localizado en el seno afecto o en los molares superiores (sinusitis maxilar), cefalea y obstrucción nasal con rinorrea purulenta, de predominio unilateral. El dolor puede aumentar en decúbito y con la palpación del seno afecto. Puede existir halitosis, hiposmia y tos. Cerca del 50% de los pacientes tienen fiebre. En la rinoscopia puede observarse la presencia de secreción

purulenta en el meato medio, donde drenan el seno maxilar, el frontal y las celdillas anteriores del etmoidal.

La infección puede complicarse con el desarrollo de celulitis orbitaria, especialmente en niños con sinusitis etmoidal o frontal. Raramente se produce osteomielitis del hueso frontal con formación de un absceso subperióstico. La infección puede extenderse a la cavidad craneal a través de las venas diploicas para originar un absceso epidural o cerebral, empiema subdural, meningitis o trombosis de los senos venosos (seno cavernoso y seno sagital superior). La obstrucción crónica con dificultad del drenaje puede originar un mucocele. La sinusitis que se desarrolla en pacientes con sonda nasogástrica o intubación nasotraqueal prolongada es una causa rara de fiebre sin foco aparente en el paciente hospitalizado.

En la sinusitis fúngica invasiva, el hongo, generalmente *Mucor*, erosiona la pared del seno y se extiende a la órbita, invade la musculatura ocular extrínseca y, a menudo, origina la oclusión de la arteria central de la retina. El cuadro se manifiesta por la aparición de edema o celulitis periorbitaria, dolor facial, cefalea, proptosis, pérdida de agudeza visual y defectos de la movilidad ocular, epistaxis y úlceras o lesiones equimóticas en la nasofaringe y en el velo del paladar. En fase avanzada, la infección se propaga al seno cavernoso.

Diagnóstico

El diagnóstico de sinusitis debe plantearse cuando, en el curso de un resfriado común, los síntomas persisten sin mejoría durante más de 7-10 días o si en cualquier momento antes aparece fiebre y rinorrea purulenta, particularmente unilateral. Sin embargo, la rinorrea purulenta por sí sola no es diagnóstica de infección bacteriana. La radiografía simple detecta la afección de los senos maxilares y frontales, pero es poco sensible para diagnosticar la afección de los senos etmoidales y esfenoidales. La opacidad del seno, la existencia de un nivel hidroaéreo y/o el engrosamiento de la mucosa (> 5 mm en el adulto) sugieren la existencia de sinusitis. La TC coronal de los senos es una exploración muy sensible (> 90%) para establecer el diagnóstico de sinusitis, estudiar la anatomía del complejo ostiomeatal e identificar posibles complicaciones por extensión local de la

infección. Para el estudio de posibles complicaciones supuradas intracraneales es mejor la práctica de una RM con gadolinio.

La rinoscopia permite inspeccionar el complejo ostiomeatal, tomar muestras de la secreción del meato medio para cultivo y biopsiar la mucosa si se sospecha la existencia de una infección fúngica. El cultivo de la secreción nasal obtenida mediante rinoscopia debe interpretarse con cautela, porque la muestra puede contaminarse con flora del vestíbulo nasal. La punción directa del seno y el cultivo cuantitativo de la muestra, con el aislamiento de más de 10^4 UFC/mL, permite establecer el diagnóstico, pero habitualmente no está indicada.

Tratamiento

La sinusitis aguda adquirida en la comunidad en un paciente inmunocompetente puede tratarse con amoxicilina-ácido clavulánico, cefditoreno o una fluoroquinolona (sólo en el paciente adulto) activa frente a *S. pneumoniae* (levofloxacino o moxifloxacino). El tratamiento se mantiene durante 7-10 días. La infección complicada, grave o que no mejora a las 48 h de tratamiento antibiótico p.o., especialmente si se localiza en los senos frontales o esfenoidales, debe tratarse por vía parenteral con una cefalosporina de tercera generación (cefotaxima o ceftriaxona) asociadas o no a linezolid, daptomicina o a un glucopéptido.

El tratamiento de la sinusitis crónica y el de la sinusitis maxilar de origen dental debe incluir un antibiótico con actividad anaerobicida. Puede emplearse clindamicina, amoxicilina-ácido clavulánico o moxifloxacino. En caso de infección de origen nosocomial y en el paciente con inmunodepresión, la antibioticoterapia ha de ser activa frente a *P. aeruginosa* y *S. aureus*. Puede utilizarse cualquiera de los siguientes: cefepima, ceftazidima, piperacilina-tazobactam o un carbapenem asociados o no a linezolid, daptomicina o un glucopéptido.

Además del tratamiento antibiótico, en la sinusitis aguda deben instaurarse medidas para favorecer el drenaje de los senos. Pueden emplearse vasoconstrictores por vía sistémica (seudoefedrina) o intranasal (fenilefrina u oximetazolina) durante un máximo de 3-5 días, mucolíticos (acetilcisteína) y glucocorticoides intranasales (beclometasona,

budesonida). Puede ser útil humidificar el aire inspirado (vahos) y/o realizar irrigaciones nasales con una solución salina.

Debe considerarse la práctica de drenaje quirúrgico externo o mediante técnica endoscópica en caso de infección complicada (invasión de estructuras vecinas), en la infección crónica o recurrente y cuando se requiera la limpieza o extirpación amplia del tejido necrótico (infección fúngica invasiva). En el micetoma y la sinusitis alérgica, la limpieza y aireación del seno puede resultar curativa.

La infección fúngica invasora se trata con una formulación lipídica de anfotericina B (5 mg/kg de peso y día). Puede asociarse una candina en caso de infección por un *Mucoral* y puede sustituirse la anfotericina por voriconazol si se identifica *Aspergillus.* En ambas situaciones es esencial realizar un desbridamiento quirúrgico amplio.

Infección de los espacios profundos del cuello

Las infecciones de los espacios profundos del cuello son secundarias a lesiones de la mucosa otofaríngea (herida o úlcera) o a infecciones de estructuras adyacentes. En cerca del 50% de los casos no se identifica su origen. La mayoría de estos casos probablemente sean de origen dental. La infección del *espacio laterofaríngeo* origina tumefacción de la pared lateral de la faringe y/o del cuello, entre el ángulo de la mandíbula y el esternocleidomastoideo, y trismos, y, si la infección se extiende hacia atrás, puede causar una tromboflebitis séptica de la yugular (síndrome de Lemierre o sepsis postangina), síndrome de Horner, afonía, paresia de la lengua y, en fases avanzadas, sangrado por erosión de la pared de los vasos. Por detrás de la faringe, se encuentran el *espacio retrofaríngeo*, el prevertebral y el denominado *espacio peligroso*, que se extiende hasta el diafragma y constituye la vía más fácil de propagación de las infecciones del cuello hacia el mediastino. Desde el punto de vista clínico, la infección de estos espacios no puede diferenciarse. Se caracteriza por la aparición de tumefacción de la pared posterior de la faringe, rigidez de nuca más o menos pronunciada y aumento del grosor de los tejidos blandos retrofaríngeos en la radiografía lateral del cuello. El espacio retrofaríngeo contiene ganglios linfáticos, que suelen atrofiarse a partir de los 5 años (por esta razón la infección es más frecuente en niños). El *suelo de la boca* se halla dividido por el músculo milohioideo en dos espacios, el sublingual y el submandibular. La celulitis que afecta a ambos espacios se conoce como *angina de Ludwig* y origina tumefacción del suelo de la boca y de la región anterior del cuello y trismos moderado. La infección suele ser polimicrobiana con participación de flora mixta aerobia (estreptococos del grupo *viridans*, EBHGA, *S. aureus)* y anaerobia (*Prevotella*, *Fusobacterium*, *Peptostreptococcus* y *Porphyromonas*) de la orofaringe.

La TC del cuello permite delimitar la extensión de la infección e identificar si existe gas (infección necrosante) o líquido (pus) encapsulado (absceso) o infección de un quiste (higroma, quiste branquial o del conducto tirogloso). El tratamiento incluye asegurar la permeabilidad de la

vía aérea, realizar desbridamiento y/o drenaje quirúrgico, e iniciar la administración i.v. de amoxicilina-ácido clavulánico (2 g-200 mg/6 h), piperacilina-tazobactam (4 g-500 mg/6 h) o meropenem (1 g/6 h) en monoterapia o asociados a linezolid, daptomicina o vancomicina, si existen factores de riesgo de infección por *S. aureus* resistente a meticilina.

Bibliografía especial

Cots JM, Alós JI, Bárcena M, Boleda X, Cañada JL, Gómez N, et al. Recomendaciones para el manejo de la faringoamigdalitis aguda del adulto. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2016;34:585–594.

Leung AK, Wong AH. Acute otitis media in children. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov*. 2017;11(1):32–40.

Munck H, Jørgensen AW, Klug TE. Antibiotics for recurrent acute pharyngo-tonsillitis: systematic review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2018;37:1221–1230.

Rosenfeld RM. Clinical Practice. Acute Sinusitis in Adults. *N Engl J Med*. 2016;375(10):962–970.

Wood JM, Athanasiadis T, Allen J. Laryngitis. *BMJ*. 2014;349:g5827.

313

Infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria: medidas de prevención y control

Á. Soriano Viladomiu

A. del Río Bueno

A. Trilla García

Concepto

Las infecciones originadas durante el proceso asistencial, tanto en su forma endémica como epidémica, conllevan una importante morbimortalidad. Se denomina *infección relacionada con la asistencia sanitaria (IRAS) (Health-Care Related Infection [HCRI])* a la que no estaba presente ni se estaba incubando en el momento de ingresar el paciente en el hospital o que se desarrolla durante el proceso asistencial (p. ej., una intervención quirúrgica en régimen ambulatorio). Las más habituales son las relacionadas con un ingreso en un centro hospitalario, denominadas clásicamente *infecciones nosocomiales* o *infecciones intrahospitalarias.* En el sistema sanitario actual, la proliferación de dispositivos, como los hospitales de día, la hospitalización a domicilio o el aumento notable de las intervenciones quirúrgicas ambulatorias justifican perfectamente este cambio de denominación conceptual: el riesgo de contraer estas infecciones reside básicamente en el propio proceso asistencial. De forma arbitraria se establece un plazo de 48-72 h como mínimo necesario para considerar la infección como *adquirida en el hospital,* excepto cuando la infección puede relacionarse con un ingreso durante el mes previo, hecho frecuente en algunas IRAS, como la infección del lugar quirúrgico (ILQ). En la tabla 313-1 se resumen las definiciones empleadas y recomendadas para la vigilancia epidemiológica por los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), aunque en ocasiones se realizan adaptaciones particulares de dichas definiciones.

Tabla 313-1

Definiciones de las IRAS más frecuentes, a efectos de vigilancia epidemiológica*

Infección	Criterio empleado	Comentario
Urinaria	Síndrome miccional y urocultivo con ≥ 10^5 UFC/mL o presencia de piuria (≥ 10 leucocitos/µL)	Recuentos < 10^4 UFC/mL pueden considerarse significativos si el paciente está siendo tratado con antibióticos
Respiratoria	Síntomas respiratorios y al menos uno de los siguientes: tos, expectoración purulenta o aparición de un nuevo infiltrado en la radiografía	En general, se combina el empleo de criterios clínicos, radiológicos y microbiológicos
Herida quirúrgica	Drenaje purulento a través de la incisión, signos locales de infección (calor, rubor, eritema) o dehiscencia de la herida durante los 30 días posteriores a la intervención o durante 1 año si se ha colocado un implante (p. ej., prótesis articular)	En función de la profundidad, se distinguen tres tipos: superficial, profunda y de órgano/espacio (p. ej., absceso subfrénico después de una apendicectomía)
Bacteriemia primaria	≥ 1 hemocultivo positivo que no puede atribuirse a una infección en otra localización (p. ej., neumonía)	Si se aísla un microorganismo habitual de la piel (p. ej., estafilococo coagulasa negativo), se requieren al menos dos hemocultivos positivos

* Otras categorías de infección son infección ósea y articular, infección cardiovascular, infección del sistema nervioso central, infección del área otorrinolaringológica, infección gastrointestinal, infección respiratoria baja (excluida la neumonía), infección cutánea o de las partes blandas e infección sistémica.

Actualmente, la mayoría de los países de la Unión Europea y EE. UU. tienen cifras de prevalencia y/o incidencia de IRAS inferiores al 10%, aunque estas son muy variables y relacionadas básicamente con el número de camas de los hospitales (cuantas más camas y más camas de UCI, mayor tasa de IRAS) y con el tipo de pacientes ingresados (más intervenciones

quirúrgicas, trasplantes o pacientes hematológicos y oncológicos). En España se ha observado un descenso progresivo de las tasas de IRAS en los hospitales, globalmente considerados, aunque también un aumento de las mismas en las UCI de dichos hospitales.

La frecuencia de los distintos tipos básicos de IRAS puede variar entre diferentes países, centros o unidades de un mismo hospital, según las características de los pacientes atendidos. Así, por ejemplo, el 30%-45% de todas las bacteriemias o infecciones pulmonares (neumonías) se presentan en pacientes ingresados en UCI (áreas que habitualmente sólo representan el 5%-10% del total de camas del hospital). Asimismo, los pacientes intervenidos quirúrgicamente tienen un riesgo global de desarrollar una IRAS tres veces superior a la de los pacientes no intervenidos.

Etiología y patogenia

En la etiología y patogenia de las IRAS intervienen factores relacionados con: 1) el microorganismo causal; 2) los mecanismos de defensa del paciente, y 3) el medio ambiente que rodea al paciente. En la mayoría de los casos, el microorganismo causal de estas infecciones forma parte de la flora del propio paciente *(infección endógena).* Durante los últimos años se ha incrementado el número de maniobras invasivas (p. ej., uso de catéteres vasculares o sondas vesicales) y el empleo de tratamientos más agresivos (p. ej., citostáticos, radioterapia), que, por un lado, provocan soluciones de continuidad en la piel o las mucosas y, por otro, reducen la capacidad de respuesta del sistema inmunitario (p. ej., neutropenia) o incluso favorecen el crecimiento de determinados microorganismos (p. ej., soluciones ricas en lípidos, como la nutrición parenteral). Con menor frecuencia, la fuente de microorganismos no es la flora del paciente, sino el medio inanimado hospitalario *(infección exógena),* como sucede en brotes epidémicos debidos a *Legionella* spp., cuyo origen suele encontrarse en torres de refrigeración o en las conducciones de agua del propio centro sanitario, o en infecciones por *Aspergillus* spp., relacionadas habitualmente con los sistemas de ventilación o conducción del aire.

La composición de la flora de un individuo sano varía según la localización (piel, mucosa oral, gastrointestinal, vaginal), pero está compuesta, en general, por microorganismos sensibles a la mayoría de los antibióticos. Diferentes factores pueden determinar variaciones en la composición mayoritaria de la flora de un individuo concreto, pero, entre ellos, el uso de antibióticos es uno de los más importantes. En pacientes que reciben o han recibido tratamiento antibiótico, la probabilidad de aislar microorganismos resistentes aumenta de forma proporcional a la duración del tratamiento. Por ello es muy importante no prolongar innecesariamente la duración del mismo. Sin embargo, en ocasiones no es posible evitar la selección de microorganismos resistentes, particularmente en pacientes graves ingresados en una UCI. En estos casos es fundamental prevenir y evitar la diseminación de estos microorganismos en la propia unidad y/o al resto de unidades del centro. El vector más frecuente de transmisión de

microorganismos es el personal sanitario, por lo que la correcta higiene de las manos es una medida esencial y eficaz en la prevención y el control de las infecciones y resulta particularmente útil para evitar la diseminación de microorganismos resistentes.

De acuerdo con los datos de la Encuesta de Prevalencia de Infección Nosocomial en España (EPINE, 2018), los microorganismos más frecuentemente aislados son los bacilos gramnegativos (51%), encabezados por *Escherichia coli* (16%) y *Pseudomonas aeruginosa* (10%). Los cocos grampositivos representan el 33% y, dentro de ellos, el más frecuente es *Staphylococcus aureus* (10%), que incluye un 30% de cepas resistentes a la meticilina (SARM). En la última década destaca el aumento progresivo de enterobacterias *(E. coli, Klebsiella pneumoniae)* productoras de β-lactamasa de espectro extendido (BLEE), enzima que confiere resistencia a todas las cefalosporinas y que, en muchas ocasiones, incorpora también determinantes de resistencia a las fluoroquinolonas o a los aminoglucósidos. Paralelamente se ha producido un incremento de enterobacterias productoras de carbapenemasas y bacilos gramnegativos no fermentadores de la lactosa *(Acinetobacter baumannii, P. aeruginosa)* con resistencia a múltiples antibióticos (penicilinas, cefalosporinas, fármacos carbapenémicos, fluoroquinolonas), cuyo control es esencial, dado que las alternativas terapéuticas son muy limitadas.

Localizaciones principales

Las IRAS pueden tener distintas localizaciones primarias. Atendiendo a su frecuencia e importancia clínica, destacan la infección respiratoria (*lower respiratory infection* [LRI]), la infección del lugar quirúrgico (ILQ; *surgical site infection* [SSI]) y la infección urinaria (*urinary tract infection* [UTI]), que suponen cada una de ellas el 20% aproximadamente del total, seguidas por la bacteriemia (*bloodstream infection* [BSI]), que supone alrededor del 15% de todas las IRAS de acuerdo con los datos del estudio EPINE.

Infección respiratoria

Su incidencia varía entre el 0,5% y el 5% de los ingresos hospitalarios. Aumenta entre los pacientes ingresados en la UCI, particularmente en los pacientes sometidos a ventilación mecánica mediante intubación orotraqueal o traqueostomía, en los que el riesgo de neumonía es cuatro veces mayor, con una mortalidad que puede alcanzar el 25%-35%. Los principales agentes causales de la neumonía relacionada con la asistencia sanitaria son *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *E. coli* y el VRS (en áreas pediátricas). A distancia, y según determinados factores de riesgo o del desarrollo de brotes epidémicos, se sitúan *Acinetobacter* spp., *Haemophilus influenzae*, *Legionella* spp. o *Aspergillus* spp.

El diagnóstico clínico en pacientes sometidos a intubación orotraqueal y ventilación mecánica puede ser difícil. Debe sospecharse ante todo paciente con fiebre, secreciones respiratorias purulentas, nuevo infiltrado pulmonar o aumento de un infiltrado previo e hipoxemia. Ante la sospecha clínica de neumonía relacionada con la asistencia sanitaria, el tratamiento antibiótico debe instaurarse rápidamente, antes de disponer del resultado de los cultivos. La pauta de tratamiento empírico debe adecuarse a la epidemiología particular de cada centro (microorganismos prevalentes y patrón habitual de sensibilidad antibiótica) y posteriormente adaptarla a la información proporcionada por los resultados del laboratorio de microbiología.

Infección urinaria

Alrededor del 80% de las infecciones urinarias relacionadas con la asistencia sanitaria están asociadas al uso de sondaje vesical, y un 5%-10% adicional se presenta tras manipulaciones del aparato genitourinario. La mortalidad de este tipo de infecciones es inferior al 3%, pero la prevalencia de uso de catéteres urinarios en los hospitales españoles es elevada (< 15%). La reducción del número de días de sondaje vesical podría reducir este tipo de uso de antibióticos, potencialmente evitable. Los microorganismos implicados con mayor frecuencia son los bacilos gramnegativos, especialmente *E. coli* y *Pseudomonas* spp., y, a gran distancia, los cocos grampositivos (especialmente enterococos).

No es infrecuente que el paciente no presente síntomas y signos habituales de infección urinaria (síndrome miccional, percusión lumbar dolorosa) y que el único signo clínico sea la presencia de leucocituria en un paciente con fiebre o febrícula, que hasta en el 8% de los casos puede acompañarse de bacteriemia. El diagnóstico se basa en la combinación de datos clínicos y microbiológicos (cultivo de orina). Una concentración urinaria igual o superior a 10^5 unidades formadoras de colonias (UFC) de un solo microorganismo/mL es altamente indicativa de infección. Sin embargo, concentraciones altas no siempre indican infección, y concentraciones inferiores tampoco descartan totalmente el diagnóstico.

En los pacientes sondados, la medida fundamental es la retirada del catéter o su recambio en caso de que sea necesario mantenerlo. Las medidas para prevenir la infección en el paciente con sondaje permanente se detallan en el cuadro 313-1.

Cuadro 313-1 Medidas básicas de prevención de la infección urinaria en el paciente con sondaje vesical

- Uso del calibre de sonda adecuado y reducción de la duración del sondaje
- Inserción aséptica del catéter, con comprobación del buen funcionamiento del globo de fijación antes de su colocación
- Sistema de drenaje cerrado

Bolsa de drenaje siempre por debajo del nivel de la vejiga
Medidas de higiene, cuidado del meato uretral y fijación correcta de la sonda

Bacteriemia nosocomial

Este tipo de infección tiene una incidencia estimada de 0,25 por cada 100 ingresos y una mortalidad elevada, que puede variar entre el 10% y el 40% según el tipo de paciente y el microorganismo causal. Desde un punto de vista epidemiológico, se distingue entre bacteriemias secundarias a un foco infeccioso bien identificado (p. ej., neumonía) y bacteriemias primarias, que incluyen tanto aquellas en las que no ha sido posible establecer un foco primario como las que tienen su origen en un catéter vascular. La bacteriemia representa alrededor del 15% de todas las IRAS. En particular, la bacteriemia primaria representa el 50% o más del total de bacteriemias, hecho que deriva del progresivo incremento en la prevalencia de uso de catéteres vasculares periféricos y centrales, que supera el 60% y el 8%, respectivamente, según la encuesta EPINE.

Entre los factores de riesgo de bacteriemia primaria cabe destacar la neutropenia, la administración de nutrición parenteral y una estancia prolongada en una UCI o en unidades de grandes quemados. Los principales agentes etiológicos de la bacteriemia primaria son los cocos grampositivos y, en orden de frecuencia, los estafilococos coagulasa negativos (más del 50% resistentes a meticilina), *S. aureus* (25%, *S. aureus* resistentes a la meticilina) y enterococos. Entre los bacilos gramnegativos destacan *E. coli* y *P. aeruginosa*, y entre los hongos cabe resaltar *Candida* spp., especialmente en pacientes que reciben nutrición parenteral.

La forma más frecuente de presentación de la bacteriemia primaria es la aparición brusca de fiebre y escalofríos en un paciente hospitalizado o sometido a una maniobra asistencial invasiva. En caso de tratarse de una bacteriemia cuyo origen resida en un catéter vascular pueden identificarse signos de infección en el punto de inserción (catéteres largos) o flebitis (catéteres cortos). Los detalles de la infección relacionada con dispositivos intravasculares se tratan en el capítulo 314, Infecciones relacionadas con el uso médico de material protésico.

Infección del lugar quirúrgico

Concepto

La ILQ tiene gran importancia, dado que el 30% de los pacientes ingresados en los hospitales españoles se someten a algún tipo de procedimiento quirúrgico. La infección de la herida quirúrgica es la segunda IRAS en frecuencia y la primera IRAS entre los pacientes quirúrgicos. Estas infecciones pueden afectar al lugar de la incisión o a los tejidos profundos y por este motivo actualmente se prefiere el término *infección del lugar quirúrgico* (ILQ).

Se estima que el 2%-5% de todos los pacientes sometidos a una intervención quirúrgica padecerán una ILQ, con un importante impacto en la morbimortalidad del paciente y el coste sanitario. Se calcula que una ILQ prolonga la estancia hospitalaria entre 7 y 10 días, aumenta el número de reingresos y la necesidad de practicar exploraciones complementarias. Aunque la mortalidad de estas infecciones no es elevada, en el 75% de los pacientes que fallecen la causa de la muerte es atribuible a la ILQ. Respecto a su fisiopatología y factores de riesgo, la infección postoperatoria es el resultado de una serie de factores que pueden agruparse en tres grandes apartados: 1) contaminación bacteriana durante la intervención; 2) virulencia del microorganismo contaminante, y 3) características del paciente.

Grado de contaminación de la herida y tipos de intervención quirúrgica

La fuente habitual de microorganismos que contaminan una herida es la flora de la piel o la mucosa del propio paciente que se atraviesa durante la operación (infección endógena). De esta forma, en las intervenciones en las que se atraviesa la piel (p. ej., intervención ortopédica o cardíaca), los microorganismos involucrados pertenecen a la flora cutánea y son mayoritariamente cocos grampositivos, excepto en el área perineal, en la que es frecuente el hallazgo de una flora mixta con participación de cocos grampositivos y bacilos gramnegativos aerobios y anaerobios. Con menos frecuencia, la contaminación puede provenir de fuentes exógenas como consecuencia de no aplicar las medidas fundamentales de asepsia entre el

personal, una deficiente esterilización del material o un fallo en los sistemas que mantienen limpio el aire del quirófano (infección exógena).

El riesgo de infección de una herida depende fundamentalmente del grado de contaminación bacteriana que se produce durante la intervención quirúrgica y, según esta, cabe distinguir cuatro grupos:

1. *Limpia.* Intervenciones en las que no se aborda ninguna cavidad o superficie colonizada o infectada, a excepción de la piel, y en la que no se actúa sobre tejidos inflamados. No incluye heridas traumáticas. En este tipo de intervención, la tasa de infección esperable se sitúa por debajo del 2%. Aquí se incluyen, entre otras, la intervención quirúrgica cardíaca y la ortopédica electiva (p. ej., prótesis articular).
2. *Limpia-contaminada.* Intervenciones en las que se abordan cavidades colonizadas (aparato digestivo, respiratorio o urinario) sin infección activa ni inflamación. La tasa de infección esperable es del 5%-10%. Por ejemplo, colecistectomía, neumectomía o histerectomía.
3. *Contaminada.* Es una operación limpia-contaminada en la que por deficiencia de preparación del paciente o error técnico se produce una contaminación del campo quirúrgico (p. ej., apertura de la vesícula biliar con vertido de bilis en los espacios subfrénico y subhepático). Se incluyen las heridas traumáticas recientes. En este tipo de heridas, la tasa de infección esperable es del 10%-20%.
4. *Sucia.* Heridas quirúrgicas producidas para el abordaje terapéutico de infecciones preexistentes (p. ej., peritonitis o hernia con estrangulación de un asa intestinal). En estos casos, el riesgo de infección es superior al 20%.

Con independencia del tipo de intervención, cuanto mayor es su duración, mayor es el riesgo de contaminación de la herida, hecho que puede comportar un aumento del riesgo de ILQ.

La contaminación de una herida quirúrgica es frecuente. Sin embargo, sólo un reducido número de procedimientos acaban en una infección. Además de la magnitud de la contaminación, de acuerdo con la clasificación descrita anteriormente (intervención quirúrgica limpia, limpia-

contaminada, contaminada o sucia), desempeña un papel importante la virulencia del microorganismo contaminante, que viene determinada por su capacidad para fijarse e invadir el tejido y las características del entorno. *S. aureus*, gracias a un amplio abanico de proteínas de superficie capaces de fijarse a diferentes proteínas de la matriz extracelular (colágeno, fibrinógeno, etc.) y la producción de exotoxinas (hemolisinas, proteasas, etc.), es el agente etiológico más frecuente de la ILQ, particularmente después de un procedimiento quirúrgico limpio. Algunos factores locales, como la isquemia, la necrosis tisular o la colocación de un material extraño (p. ej., prótesis), favorecen el crecimiento bacteriano y dificultan la acción del sistema inmunitario y la profilaxis antibiótica. En estas circunstancias, inóculos más reducidos y/o microorganismos con una menor capacidad patogénica pueden producir infección. Un ejemplo es *Staphylococcus epidermidis*, que, a pesar de tener una reducida capacidad invasiva, es el principal agente etiológico de las infecciones relacionadas con la colocación de cuerpos extraños (p. ej., material ortopédico, prótesis mamaria).

Los factores dependientes del paciente que determinan un mayor riesgo de infección de la herida quirúrgica son los que afectan al funcionamiento del sistema inmunitario, último responsable de erradicar los microorganismos que contaminan la herida (edad avanzada, desnutrición, hipoalbuminemia, obesidad, tabaquismo, diabetes mellitus, neoplasia activa o tratamiento inmunodepresor). Además del estado inmunitario, otro factor de riesgo establecido es el ser portador nasal de *S. aureus*. El 20%-40% de la población es portadora de *S. aureus* en la fosa nasal, y varios trabajos han documentado que estos pacientes tienen un riesgo significativamente superior de padecer infección quirúrgica (de la herida o de otra localización) por este mismo microorganismo.

Etiología

La mayoría de las infecciones relacionadas con el lugar quirúrgico se producen como consecuencia de la contaminación del lecho quirúrgico durante la intervención. En procedimientos limpios, el origen más frecuente de los microorganismos que contaminan la herida es la flora endógena de la piel del paciente (estafilococo coagulasa negativo, *S. aureus*) o de las mucosas atravesadas, en estos casos, con mayor frecuencia, infecciones

polimicrobianas (bacilos gramnegativos y microorganismos anaerobios). Es preciso tener en cuenta que la flora habitual de la piel y las mucosas puede variar en pacientes con enfermedades crónicas (p. ej., diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, sometidos a tratamiento con citostáticos) o tratados con antibióticos. Dado que cada vez es mayor el número de pacientes intervenidos con alguna de estas circunstancias, ello podría explicar el incremento de infecciones causadas por bacterias resistentes (*S. aureus* resistente a la meticilina, enterobacterias BLEE, *P. aeruginosa*) o *Candida* spp.

Clasificación y cuadro clínico

Las ILQ se clasifican en incisionales y de órgano/espacio. Las infecciones incisionales pueden ser superficiales (afectan sólo a la piel o el tejido subcutáneo) o profundas, que afectan a partes blandas profundas (fascias y/o músculos). Las infecciones de órgano/espacio implican la afectación de cualquier sitio anatómico relacionado con la intervención, a excepción de la zona de incisión, las fascias y los músculos (p. ej., una meningitis después de una intervención quirúrgica electiva sobre el sistema nervioso o una mediastinitis después de una revascularización coronaria). Las infecciones de órgano/espacio representan un tercio de las ILQ, pero son responsables de más del 90% de las muertes relacionadas con esta infección.

Las ILQ se manifiestan con signos inflamatorios locales y fiebre, generalmente a partir del tercer día y dentro de los primeros 10 días del curso postoperatorio. En caso de infecciones profundas secundarias a una dehiscencia de la sutura (p. ej., intervención digestiva), los signos de infección local de la herida quirúrgica pueden estar ausentes, y en estos casos es necesario realizar exploraciones complementarias para identificar la presencia de colecciones en el lecho quirúrgico. La aparición de fiebre durante las 24 h posteriores a la cirugía, por lo general, es atribuible a la liberación de pirógenos durante la agresión quirúrgica y raras veces se debe a una infección. Una excepción a esta regla son las infecciones producidas por *Streptococcus pyogenes* o *Clostridium perfringens* (gangrena gaseosa), que se pueden presentar pocas horas después de la intervención quirúrgica o traumatismo y tienen un curso rápidamente progresivo y, si no se inicia un tratamiento precoz, la mortalidad es muy elevada.

Una forma poco frecuente, pero grave, de presentación de la infección de herida quirúrgica es la *gangrena sinergística de Meleney.* Es más frecuente en heridas abdominales y se inicia como un área eritematosa alrededor del margen de la incisión que posteriormente se ulcera, con bordes necróticos que progresan lentamente y producen dolor intenso. Si no se trata, mediante exéresis del tejido necrótico, puede producir áreas de ulceración muy extensas. Suele ser una infección polimicrobiana con participación de estreptococos anaerobios, *S. aureus* y, ocasionalmente, bacilos gramnegativos.

Los CDC desarrollaron unos criterios ampliamente utilizados para definir la ILQ en estudios de vigilancia epidemiológica. Estos criterios hacen referencia a las ILQ que se producen dentro de los primeros 30 días después de la intervención quirúrgica o dentro del primer año en caso de implantación de un material protésico (p. ej., prótesis articular). Los criterios que definen una ILQ son: 1) un exudado purulento a través de la herida quirúrgica; 2) un cultivo positivo de una muestra líquida obtenida de una zona de la herida quirúrgica que estaba previamente cerrada; 3) que a juicio del cirujano responsable la herida esté infectada, y 4) cuando es preciso abrir de nuevo la herida quirúrgica.

Tratamiento

El tratamiento de las infecciones superficiales se basa en el drenaje de la colección supurada mediante la reapertura de toda o parte de la herida, lavado con suero fisiológico y cierre de la herida por segunda intención. El tratamiento de las infecciones profundas requiere en muchas ocasiones la reintervención para drenar la colección o reparar la complicación que ha ocasionado la infección (p. ej., dehiscencia de sutura o fístula bronquial). No se ha comprobado que los lavados con antisépticos o antibióticos aceleren la curación de heridas infectadas. Aunque en infecciones superficiales de pequeño diámetro puede no ser necesario realizar tratamiento antibiótico, en general es necesario iniciarlo inmediatamente después de tomar muestras para cultivo. La elección del antibiótico se realiza en función de la etiología más probable y se adapta posteriormente al resultado del antibiograma. Dado el incremento de infecciones por *S. aureus* resistente a la meticilina (SARM), enterobacterias productoras de

BLEE y/o carbapenemasas, *P. aeruginosa* o *Candida* spp., la elección del tratamiento antibiótico empírico debe considerar el riesgo de padecer infección por estos microorganismos. El principal factor de riesgo, común a todos ellos, es haber recibido tratamiento antibiótico durante el mes previo a la infección, especialmente si el tratamiento ha sido prolongado y con antibióticos de amplio espectro. Los pacientes con insuficiencia renal crónica, diabéticos insulinodependientes, ancianos procedentes de residencias o centros sociosanitarios o con ingresos hospitalarios durante los 3 meses previos a la intervención son con mayor frecuencia portadores nasales de SARM y tienen, además, riesgo de colonización rectal por enterobacterias productoras de BLEE, por lo que el riesgo de padecer infección por este microorganismo es mayor. En estas situaciones, y especialmente si el paciente tiene una infección grave, debe emplearse un tratamiento antibiótico empírico de amplio espectro.

En general, las infecciones superficiales de herida quirúrgica pueden ser tratadas por vía oral con amoxicilina-ácido clavulánico o clindamicina (siempre que no se sospeche un bacilo gramnegativo) o una fluoroquinolona en caso de alergia a la penicilina. En infecciones profundas de procedimientos quirúrgicos limpios debe considerarse el uso de cloxacilina o un glucopéptido, linezolid o daptomicina en caso de alta prevalencia de infección por estafilococos resistentes a la meticilina, y considerar la asociación con una cefalosporina de tercera generación, sobre todo en caso de infección grave. Las infecciones que aparecen tras una intervención limpia-contaminada o contaminada se tratan empíricamente con cefalosporinas de tercera generación asociadas a metronidazol. En infecciones graves, pacientes con riesgo de infección por microorganismos resistentes o elevada prevalencia local de infección por estos microorganismos, se pueden utilizar piperacilina-tazobactam, un carbapenem (de elección si se sospecha infección por enterobacterias productoras de BLEE) o tigeciclina (si no hay sospecha de *P. aeruginosa*) en caso de alergia a la penicilina. En pacientes reintervenidos en varias ocasiones e historia de tratamiento antibiótico prolongado, el riesgo de infección por microorganismos multirresistentes (*P. aeruginosa, Acinetobacter baumannii, Stenotrophomonas maltophilia,* enterobacterias productoras de BLEE y/o carbapenemasas) o *Candida* spp., especialmente tras una intervención quirúrgica digestiva, es alto, por lo que debe

considerarse el uso empírico de antibióticos de amplio espectro, de acuerdo con la epidemiología habitual del centro, asociados a un antifúngico.

Profilaxis y control

Vigilancia de las infecciones: medición de la frecuencia de las infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria

El proceso de identificación, prevención y control de las IRAS requiere: a) la definición de categorías y localizaciones de la infección; b) el método de búsqueda sistemática de casos (pacientes infectados) y la recogida de datos de los mismos; c) la tabulación, el análisis y la interpretación de los datos, y d) la comunicación de los datos relevantes a los profesionales sanitarios, comités o cargos designados para intervenir y tomar decisiones en el hospital.

Un problema básico en el proceso de obtención de datos es identificar adecuadamente las fuentes de información más fiables para efectuar una vigilancia efectiva. Habitualmente se recurre a la revisión combinada de la historia clínica (manual o electrónica), los datos de laboratorio, las hojas de tratamiento y la información proporcionada por el personal sanitario que atiende directamente a los pacientes para conseguir la máxima sensibilidad y especificidad posibles en la medición de la frecuencia de las IRAS.

Se pueden llevar a cabo estudios de prevalencia, que muestran lo que sucede en un período de tiempo concreto (p. ej., 1 día, 1 semana), en un área determinada o en todo el centro sanitario. Este tipo de estudios alcanza valor comparativo si se efectúa de forma seriada (varias veces al año o varios años consecutivos). Un ejemplo notable lo constituye el proyecto Encuesta de Prevalencia de Infección Nosocomial en España (EPINE), desarrollado desde 1990 en todo el Estado español (figs. 313-1 y 313-2). El último estudio EPINE disponible (año 2018) incluyó a 313 hospitales españoles y más de 60.000 pacientes, y observó una prevalencia de pacientes con IRA del 7,15% (IC_{95}: 6,95-7,36) y una prevalencia de IRAS del 7,97% (IC_{95}: 7,76-8,19). En este mismo estudio se registró una prevalencia del uso de antimicrobianos del 48%.

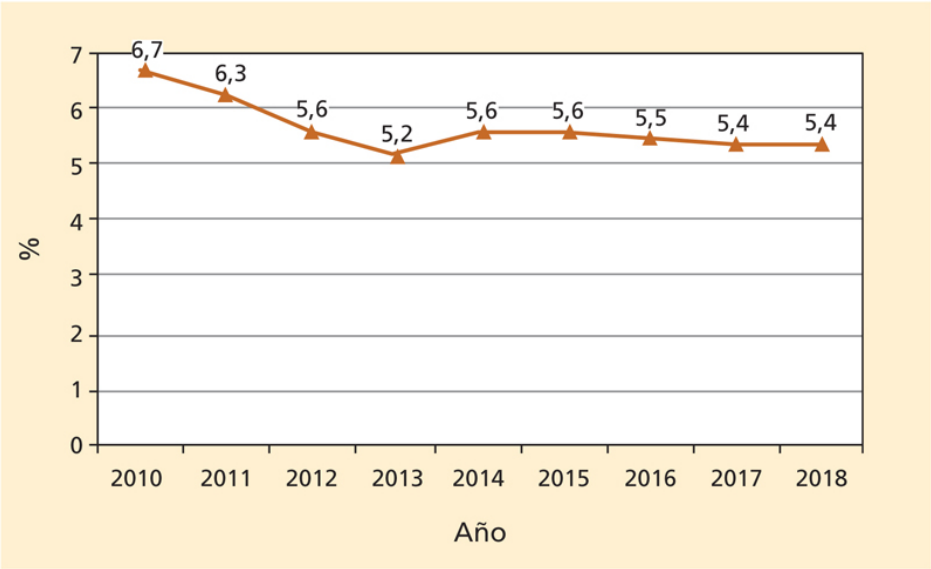


FIGURA 313-1 Evolución de la prevalencia de pacientes con IRAS adquiridas durante el presente ingreso. (Datos tomados del Estudio de Prevalencia de Infecciones Nosocomiales en España [EPINE]. Período 2000-2018.)

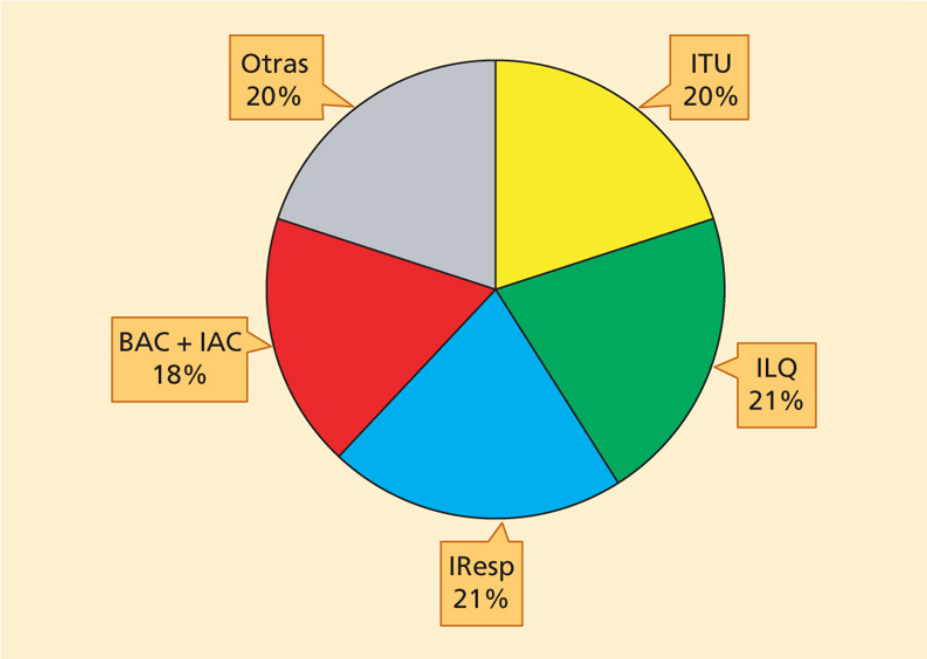


FIGURA 313-2 Localizaciones de las IRAS adquiridas durante el presente ingreso en los hospitales españoles (distribución porcentual). (Datos tomados del Estudio de Prevalencia de Infecciones Nosocomiales en España [EPINE]. Año 2018.)

Si se pretende obtener una visión más continuada de lo que sucede, debe plantearse un estudio de *incidencia*, que puede tener duración limitada en el tiempo (p. ej., 1 año, 3 meses, etc.) o en el número de casos que se van a recoger (p. ej., 100 casos de una misma intervención quirúrgica). Existen varios modelos de estudios de incidencia, algunos de ellos desarrollados a nivel local (Estudio de Vigilancia de Infección Nosocomial en Cataluña [VINCAT]), nacional (*National Nosocomial Infections Surveillance System* [NNIS] en EE. UU.) o internacional (estudio HELICS en la Unión Europea). Este tipo de estudios, más fiables, son más costosos y requieren más personal, por lo que suelen realizarse sólo en algún tipo de infección concreta (p. ej., bacteriemia) o en una sola área (p. ej., UCI), o en un grupo de pacientes o procedimientos de alto riesgo.

Para conseguir la mejor prevención y control de las IRAS es necesario que se organicen diversos tipos de actividades, adaptadas a la realidad local específica. Los centros sanitarios deben disponer de un sistema de vigilancia epidemiológica que les permita conocer los niveles endémicos de infección y los microorganismos causales, así como su patrón de resistencia a los diferentes antimicrobianos. Se recomienda habitualmente que todos los centros obtengan periódicamente algunos indicadores básicos: tasa de IRAS global del centro, tasa de IRAS por áreas o servicios, tasa de infección quirúrgica, tasa de infección en procedimientos quirúrgicos limpios, distribución porcentual de las IRAS según las principales localizaciones y distribución de los principales microorganismos aislados y sus determinantes de resistencia.

Revisión de los procedimientos relacionados con el control de infecciones en el hospital

Para garantizar la máxima seguridad y calidad de la asistencia proporcionada es necesario redactar, aprobar y revisar periódicamente todos los procedimientos normalizados de trabajo (PNT) que aborden las intervenciones sanitarias que supongan un riesgo significativo para el desarrollo potencial de IRAS (p. ej., higiene de manos, colocación y cuidado de catéteres, preparación preoperatoria, controles de esterilización o exámenes de salud para los trabajadores sanitarios).

Es especialmente importante que en todos los centros sanitarios (incluidos los equipos de atención primaria básica) existan PNT que establezcan las medidas de aislamiento requeridas en pacientes que pueden presentar (sospecha) o presenten (confirmación) determinadas enfermedades infecciosas. Las *precauciones estándar* deben aplicarse a todos los pacientes atendidos en los centros sanitarios, independientemente de cuál sea su diagnóstico, puesto que todos los pacientes son potenciales portadores de microorganismos resistentes. Su adecuada aplicación constituye la primera estrategia para el control de las IRAS. Entre estas precauciones se incluyen las siguientes:

- Higiene de las manos: la higiene de las manos debe realizarse antes de colocarse y después de quitarse los guantes, entre contactos con diferentes pacientes y entre diferentes procedimientos realizados en un mismo paciente. La campaña de la OMS «Un cuidado más limpio es un cuidado más seguro» *(Clean Care is Safer Care)* identifica los denominados cinco momentos para la higiene de las manos: 1) antes de entrar en contacto con el paciente; 2) antes de realizar cualquier procedimiento limpio o aséptico; 3) tras la exposición a fluidos o secreciones orgánicas; 4) tras entrar en contacto con el paciente, y 5) después de haber entrado en contacto con los objetos, materiales o dispositivos que rodean al paciente, Actualmente, las soluciones alcohólicas se consideran el método de elección para realizar la higiene de las manos en la práctica totalidad de las situaciones por su eficacia, tolerancia, facilidad y rapidez de uso. En el cuadro 313-2 se enumeran los pasos que deben seguirse para el lavado higiénico de las manos, la antisepsia y la fricción con soluciones alcohólicas.
- Uso de guantes antes de entrar en contacto con sangre, fluidos orgánicos, secreciones, excreciones o material que contenga estos productos, membranas mucosas y piel no intacta. Los guantes deben retirarse inmediatamente después de utilizarlos y realizar la higiene de las manos a continuación. Deben cambiarse para atender a otro paciente y para realizar diferentes procedimientos sobre un mismo paciente.

- Uso de bata limpia para protegerse durante procedimientos que pueden generar salpicaduras de sangre, fluidos corporales, secreciones o excreciones. Para mejorar la higiene, se recomienda el empleo de batas de manga corta y no llevar ningún tipo de complemento (p. ej., pulseras, reloj o anillos) por debajo del codo *(Bare Below Elbow).*
- Uso de mascarilla con protección ocular para proteger las mucosas oral, nasal y ocular del personal sanitario durante procedimientos que puedan ocasionar salpicaduras de sangre, fluidos corporales, secreciones o excreciones.
- Uso exclusivo para cada paciente del material necesario para su higiene personal.
- Medidas de aislamiento para evitar infecciones de acuerdo con sus mecanismos de transmisión específicos (por aire, por gotas y por contacto), que incluyen unas normas comunes (cuadro 313-3) y otras adicionales para cada uno de ellos.

Cuadro 313-2 Pasos de los lavados higiénico, antiséptico y mediante solución alcohólica de las manos

Lavado higiénico de manos

Mojar las manos abundantemente
Aplicar jabón neutro con dosificador
Friccionar las manos durante 15-30 s
Aclarar con agua abundante
Secar con toalla de un solo uso
Si el grifo no dispone de mecanismo accionado con el codo o la rodilla, debe cerrarse con la toalla antes de tirarla

Lavado antiséptico de manos

Mismo procedimiento que en el lavado higiénico de las manos, excepto por el empleo de jabón antiséptico en lugar de jabón neutro

Fricción con solución alcohólica

Las manos no deben estar visiblemente sucias
Aplicar entre 3 y 5 mL del producto en la palma de la mano
Friccionar las manos y los dedos durante 15 s
Dejar secar espontáneamente

Cuadro 313-3 Normas comunes para todos los tipos de aislamientos

La habitación ha de ser individual, con lavabo y cuarto de baño
La puerta de la habitación ha de estar cerrada, con un cartel informativo en la puerta sobre el tipo de aislamiento a que está sometido el paciente
Se debe proceder al lavado de las manos al salir de la habitación
La ropa limpia y el equipo de protección deben estar fuera de la habitación. Después de utilizarse se depositarán en una bolsa dentro de la habitación
El material clínico reutilizado ha de ser de uso exclusivo para cada paciente
Diariamente deben limpiarse y desinfectarse todas las superficies de la habitación con una solución de aldehídos al 1% o con una solución de lejía que contenga un 0,1% de cloro libre

Las medidas de aislamiento para evitar la transmisión por aire tienen por objeto evitar la transmisión de microorganismos contenidos en partículas inferiores a 5 µm de diámetro que proceden de las vías aéreas del enfermo y que pueden quedar suspendidas en el ambiente. Se aplican en pacientes con sospecha o confirmación de enfermedades como tuberculosis respiratoria, varicela o sarampión. Incluyen, además de las medidas del cuadro 313-3, las siguientes: a) habitación con sistema de ventilación con presión negativa; b) restricción de visitas; c) utilización de mascarilla respiratoria con filtro para el personal sanitario (las únicas excepciones son la varicela y el sarampión si el personal sanitario está inmunizado, en cuyo caso no es

necesaria la mascarilla), y d) colocación de mascarilla quirúrgica al paciente cuando deba ser trasladado a otros servicios.

Las medidas de aislamiento para evitar la transmisión por gotas tienen por objeto evitar la transmisión de microorganismos contenidos en partículas superiores a 5 μm de diámetro que se generan al toser, estornudar, hablar o practicar determinados procedimientos, como aspirado traqueal o broncoscopia. Se aplican en pacientes con sospecha o confirmación de enfermedades como la gripe, la meningitis por *H. influenzae* y *Neisseria meningitidis*, la parotiditis o la tos ferina, entre otras. Incluyen, además de las medidas del cuadro 313-3, las siguientes: a) uso de mascarilla quirúrgica por parte del personal sanitario y de los visitantes, y b) colocación de mascarilla quirúrgica al paciente cuando deba ser trasladado a otros servicios.

Las medidas de aislamiento para evitar la transmisión por contacto tienen por objeto evitar la transmisión de microorganismos a través de las manos, ya sea por contacto directo o a través de un objeto inanimado. Se aplican, particularmente, para evitar la diseminación de bacterias multirresistentes, *Clostridioides difficile*, infecciones entéricas cuya dosis infectiva es baja (hepatitis A) o conjuntivitis vírica, entre otras. Incluyen, además de las medidas del cuadro 313-3, las siguientes: a) guantes al entrar en la habitación y retirada de los mismos antes de salir; b) evitar el contacto con superficies potencialmente contaminadas inmediatamente después de retirarse los guantes; c) mientras se atiende a los enfermos, los guantes deberán cambiarse siempre que se entre en contacto con material altamente contaminado; d) se utilizará una bata limpia siempre que exista contacto con el paciente, que se retirará antes de salir de la habitación, y e) la limpieza de la habitación deberá hacerse dos veces al día con una solución de aldehídos al 1% y material de limpieza de uso exclusivo. Las camillas, sillas de ruedas y otros dispositivos en contacto con el paciente en sus traslados deberán limpiarse y desinfectarse con una solución de aldehídos al 1%.

Pretender la eliminación de las IRAS es imposible. A pesar de ello, existen procedimientos, recomendaciones y técnicas de efectividad y rentabilidad demostradas que permiten reducir y controlar razonablemente estas infecciones, por lo que su aplicación debe realizarse en todos los centros sanitarios. En el cuadro 313-4 se exponen los grados de eficacia,

establecidos clásicamente, de diversas recomendaciones dirigidas a controlar las IRAS.

Cuadro 313-4 Grados de eficacia de las recomendaciones destinadas a prevenir y controlar las IRAS

Grado I (eficacia comprobada)

Esterilización
Lavado de las manos
Técnica aséptica de inserción de los dispositivos, limitación del período de uso, sistemas cerrados y programas de vigilancia (sonda vesical, catéter vascular, tubo traqueal)
Buena técnica quirúrgica y prácticas asépticas en el quirófano
Profilaxis antibiótica preoperatoria
Vigilancia del equipo de asistencia respiratoria

Grado II (eficacia lógica, sugerida por la experiencia o por extrapolación)

Procedimientos de aislamiento
Educación e información

Grado III (eficacia dudosa o desconocida)

Desinfección del suelo, las paredes y los fregaderos
Luz ultravioleta
Flujo de aire laminar
Profilaxis preoperatoria en intervenciones limpias (excepto en caso de colocación de un implante)
Control sistemático de las instalaciones
Filtros intravenosos terminales

Prevención de la infección quirúrgica

Las medidas de prevención de la ILQ están dirigidas a reducir la contaminación bacteriana durante la intervención quirúrgica, y cabe agruparlas en: 1) medidas que hay que aplicar al paciente; 2) aspectos de la técnica quirúrgica; 3) aplicación correcta de las medidas de higiene por el personal sanitario, y 4) profilaxis antibiótica perioperatoria.

La aplicación de antisépticos sobre la piel es una medida universalmente aceptada. El antiséptico más adecuado es la clorhexidina, que ha demostrado mejores resultados que los derivados del yodo. El afeitado del pelo de la zona que se va a intervenir es frecuente, para facilitar el trabajo al cirujano. El depilado se ha asociado a un mayor riesgo de infección, especialmente cuando se emplean maquinillas de afeitar. Algunos estudios han demostrado mejores resultados con máquinas o cremas depilatorias. El control estricto, durante la intervención, de parámetros biológicos como la glucemia, la temperatura corporal o la saturación de oxígeno, reduce el riesgo de infección. El lavado (ducha) corporal empleando clorhexidina y la descolonización nasal con mupirocina reducen de forma significativa el riesgo asociado al estado de portador nasal de *S. aureus.* La descolonización universal con clorhexidina al 2% (toallitas impregnadas corporales) asociada a preparados alcohólicos o yodados específicos para la descolonización nasal en el preoperatorio inmediato ha demostrado su eficacia en la reducción de la infección quirúrgica en pacientes sometidos a cirugía protésica (cardíaca y ortopédica).

Una buena técnica quirúrgica, que se asocia a un menor riesgo de infección, comprende siempre la tracción cuidadosa de los tejidos, la hemostasia eficaz, la retirada de todo el tejido necrótico, la reducción del espacio muerto y el cierre de la herida sin tensión, todo ello en el menor tiempo de intervención posible.

Profilaxis antibiótica perioperatoria

La profilaxis antibiótica está indicada en intervenciones limpias con colocación de un implante o en pacientes con alto riesgo de infección y en intervenciones limpias-contaminadas y contaminadas. Es controvertida su indicación en procedimientos quirúrgicos limpios sin implante (herniorrafia simple, mastectomía) en pacientes de bajo riesgo, ya que las medidas de asepsia habituales permiten obtener índices de infección muy bajos. Los

fundamentos de la profilaxis antibiótica son: 1) el antibiótico seleccionado debe ser activo frente a los microorganismos que con mayor frecuencia causan infección, teniendo en cuenta la epidemiología de cada centro; 2) es necesario alcanzar una concentración de antibiótico elevada durante toda la intervención quirúrgica, y para ello el mejor momento para su administración es entre 15 y 60 min antes de la incisión (inducción anestésica), por vía i.v. y en dosis altas, en el límite superior del intervalo terapéutico (p. ej., 2 g de cefazolina), y repitiendo la dosis de antibiótico en función de la semivida de eliminación del antibiótico o cuando se haya producido una pérdida de sangre mayor de 1,5 L, y 3) la administración de una dosis preoperatoria sería suficiente, si bien este punto no está bien establecido y muchas guías mantienen una duración de 24 h. En todo caso, en procedimientos de menos de 4 h de duración se recomienda una sola dosis de antibiótico. Si la intervención dura 4 h o más, es necesario repetir la dosis cada dos semividas del antibiótico empleado (p. ej., cefazolina cada 2-3 h). Los antibióticos más empleados son las cefalosporinas de primera o segunda generación (cefazolina o cefuroxima) gracias a su actividad frente a estafilococos, estreptococos y bacilos gramnegativos. En las intervenciones en las que hay exposición a microorganismos anaerobios es preferible el uso de cefalosporinas de segunda generación con actividad frente a estos agentes patógenos (cefoxitina o cefotetán). En pacientes con alergia importante a la penicilina puede emplearse vancomicina, teicoplanina o clindamicina para cubrir microorganismos grampositivos, gentamicina, aztreonam o una fluoroquinolona para gramnegativos y metronidazol para gérmenes anaerobios. En los centros donde la incidencia de infección por SARM es superior al 10% y en los portadores nasales, se recomienda el uso de un glucopéptido (vancomicina o teicoplanina).

Infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria y el diseño, las obras y el mantenimiento de las instalaciones sanitarias

Aunque el medio ambiente inanimado no contribuye en gran medida al desarrollo de IRAS, se han descrito múltiples brotes hospitalarios de infección por algunos microorganismos, como *Legionella* o *Aspergillus*, relacionados con el mismo, especialmente en situación de obras para modificación o renovación de estructuras. En estos casos, los medios de transmisión son básicamente el aire y el agua, aunque hay también brotes descritos relacionados con la ropa, o el almacenamiento y dispensación de alimentos o material sanitario, por ejemplo. Para su correcta prevención y control es necesario revisar y actualizar periódicamente los PNT y las recomendaciones relativas al diseño estructural y de mantenimiento de los centros sanitarios, como las habitaciones de ambiente protegido, los quirófanos, los sistemas de aire acondicionado, los depósitos y sistemas de distribución de aguas, los procesos de almacenamiento y los circuitos de distribución de ropa, material y alimentos. Es importante que los responsables de la prevención y control de las IRAS sean debidamente informados y con la antelación suficiente de cualquier obra o reparación que el departamento de infraestructuras o mantenimiento del centro planifique, para realizar una evaluación conjunta del riesgo potencial que dichas acciones pueden suponer para los pacientes y el personal del hospital, y establecer las medidas preventivas y de control más razonables y factibles en cada caso.

Revisión del empleo de los agentes antimicrobianos y valoración de sus patrones de resistencia

La correlación de los patrones de resistencia con el empleo de antibióticos específicos y el tipo de microorganismo más probablemente aislado en un área o infección particular deben constituir la base de una serie de recomendaciones prácticas en el momento de elegir un tratamiento frente a un proceso infeccioso concreto. La educación continuada y la revisión periódica de la utilización de antibióticos son, con gran probabilidad, más útiles que una política exclusivamente restrictiva, que en ciertos aspectos debe también considerarse.

Brotes y epidemias de infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria

Un brote o una epidemia se definen como un aumento significativo del número de casos localizado en el tiempo y el espacio. Los conceptos que lo definen son inherentes al método epidemiológico básico: persona, lugar y tiempo. Es preciso identificar e investigar sin demora cualquier posible brote o epidemia de IRAS, dada su importancia potencial en lo que respecta a la morbilidad del paciente y a los costes para la institución. Los términos *brote* y *epidemia* son intercambiables. En general, y por razones de prudencia, y para evitar en lo posible una situación de alarma social innecesaria, se emplea el término *brote*, traducción del inglés *outbreak*, dado que *epidemia* comporta una percepción social más negativa.

Detectar un brote de IRAS no es sencillo. Las fuentes iniciales de información pueden no ser especialmente obvias ni fiables en algunos casos. Por ello, el primer paso es comprobar si se está ante un aumento real de casos o bien ante algún artefacto que distorsiona los mismos (cambios en las definiciones, cambios en las pruebas diagnósticas, cambios en la población objeto de vigilancia). Suele recurrirse a la comparación de los datos basales (si se dispone de ellos) en un período anterior (habitualmente 6 meses) con los datos actuales que permiten sospechar el brote. Si el aumento es estadísticamente significativo, la probabilidad de que este aumento se deba al azar es inferior al 5%, por lo que la situación merece ser analizada. Tampoco es descartable que en algunas ocasiones el supuesto brote se deba en realidad a una contaminación o error en los resultados microbiológicos, situación que se denomina *seudobrote*.

Ante la sospecha fundada de un posible brote de IRAS es necesario planificar bien la investigación que se va a desarrollar, que debe ser ordenada, rápida, flexible y a la vez sistemática. En primer lugar, hay que informar a los profesionales sanitarios y departamentos implicados en el problema e identificar al equipo de control, que debe incluir personal especializado en el control de IRAS. Es importante definir bien los criterios

de caso y elaborar un formulario que permita recoger los principales datos demográficos, clínicos y microbiológicos, que serán la base para confirmar o no la existencia de un brote (p. ej., epidemiología molecular y análisis de la clonalidad de los microorganismos aislados) y permitirá realizar el seguimiento de los nuevos casos para dibujar la curva epidémica. Al finalizar la recogida de datos, se debería estar en condiciones de realizar un primer análisis descriptivo que permita formular una (o varias) hipótesis sobre el posible foco y mecanismo de transmisión de la infección. Con estas hipótesis (e incluso en ausencia de ellas) es necesario recordar que el objetivo principal del equipo de control es recomendar y poner en práctica una serie de medidas destinadas a frenar la transmisión y controlar lo antes posible el brote. Estas medidas deben ser constantemente actualizadas, revisadas, confirmadas o rectificadas, si procede, de acuerdo con la situación evolutiva del brote. Durante la investigación de un brote, es recomendable (y en algunos casos preceptivo legalmente) enviar información básica, veraz y precisa a toda la organización, tanto a los profesionales sanitarios como a los pacientes y familiares (los rumores e inexactitudes son muy frecuentes y fáciles de propagar en los centros sanitarios), así como a las autoridades competentes en materia de salud pública. La transparencia y la capacidad de rendir cuentas son dos características básicas para superar con éxito estas situaciones. En algunos casos la información trasciende a los medios de comunicación, por lo que es necesario tener un plan de comunicación y determinar quiénes deben ser los portavoces de la institución en estos casos. Se debe redactar periódicamente un informe sobre la investigación del brote, que, una vez controlado, servirá como informe final, en el que se describan el brote propiamente dicho, las intervenciones realizadas y su efectividad, así como las acciones para reducir el riesgo en el futuro y prevenir o controlar mejor un posible nuevo brote de IRAS.

Bibliografía especial

Bode LG, Kluytmans J, Wertheim HF, Bogaers D, Vandenbroucke-Grauls Ch, Roosendaal R, et al. Preventing surgical-site infections in nasal carriers of Staphylococcus aureus. *N Engl J Med*. 2010;362:9–17.

Bratzler DW, Dellinger EP, Olsen KM, Perl TM, Auwaerter PG, Bolon MK, et al. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. *Am J Health-Syst Pharm*. 2013;70:195–283.

Centers for Disease Control and Prevention. Healthcare associated infections. Disponible en: http://www.cdc.gov/hai/ (Acceso el 20 de enero de 2020.)

Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene. Informe EPINE 2014. Disponible en: http://hws.vhebron.net/epine/ (Acceso el 20 de enero de 2020.)

VINCAT (Programa de Vigilancia de la Infección Nosocomial en Cataluña). Disponible en: http://vincat.gencat.cat/ca/ (Acceso el 20 de enero de 2020.)

314

Infecciones relacionadas con el uso médico de material protésico

J. Rodríguez Baño

X. Ariza Cardenal

El uso de dispositivos artificiales y prótesis se ha convertido en uno de los paradigmas de la medicina moderna y las infecciones están entre las complicaciones más frecuentes y graves relacionadas con su implantación y funcionamiento.

Etiopatogenia

Los microorganismos pueden llegar a la superficie de una prótesis en el momento de la implantación (que es lo más frecuente) o posteriormente, por contigüidad o por vía hematógena. Por ello es frecuente que se clasifiquen en infecciones precoces y tardías. Los microorganismos causales más frecuentes se muestran en la tabla 314-1.

Tabla 314-1

Agentes etiológicos más frecuentes (porcentaje) en infecciones relacionadas con material protésico

	Catéteres vasculares	Prótesis valvulares*	Prótesis articulares	Derivaciones de LCR
Estafilococos coagulasa negativos	40-55	55-65	20-35	45-65
Staphylococcus aureus	5-10	30-40	20-35	10-30
Enterococcus	2-5	5-15	5	< 5
Streptococcus	< 2	1-10	5-10	< 1
Bacilos gramnegativos	15-25	10-15	5-20	10-20

LCR: líquido cefalorraquídeo.

* Infecciones precoces.

Estas infecciones tienen como características comunes su tendencia a la cronicidad y a la recidiva a pesar del tratamiento antimicrobiano. Esto se debe a que los microorganismos se adhieren a la superficie protésica y forman una biopelícula, estructura multicelular en la que las bacterias forman densos agregados incluidos en una matriz extracelular y adquieren un fenotipo no replicativo. La biopelícula confiere a las bacterias protección frente a los mecanismos defensivos del hospedador y los antimicrobianos, la mayoría de los cuales presentan una actividad muy reducida en la misma.

En la biopelícula predomina la permanencia sobre la expresión de factores de virulencia, por lo que estas infecciones pueden no presentar signos sistémicos de infección. Sin embargo, eventualmente pueden

desprenderse bacterias, para pasar a un estado planctónico e inducir una respuesta inflamatoria sistémica.

Implicaciones diagnósticas y terapéuticas

Algunos de los microorganismos causales más frecuentes son parte de la flora cutánea normal y potenciales contaminantes de muestras microbiológicas; el ejemplo paradigmático es *Staphylococcus epidermidis.* Por esto suele exigirse su aislamiento en más de una muestra, lo que incluye (si se ha retirado) el cultivo del propio material protésico.

El tratamiento de estas infecciones requiere frecuentemente la retirada del biomaterial. Sin embargo, esto puede ser difícil o constituir un inconveniente, por lo que se investigan otras estrategias para conseguir la curación, manteniendo el biomaterial. Estas estrategias han mostrado un porcentaje de éxitos razonable para determinados tipos de infecciones en situaciones clínicas particulares.

Infecciones asociadas a catéteres intravasculares

Concepto

Las infecciones asociadas al uso de catéteres intravasculares (CIV), y en particular la bacteriemia, figuran entre las infecciones nosocomiales más frecuentes. Los catéteres venosos centrales se mantienen durante largos períodos de tiempo y son responsables de la mayoría de las infecciones asociadas a los CIV, sin embargo, en los últimos años se ha alertado sobre el riesgo de infección de los CIV periféricos si se prolonga su uso. Cuando se necesita un acceso vascular de larga duración, el catéter venoso central puede ser implantado quirúrgicamente, en forma de puerto subcutáneo o con trayecto subcutáneo *(catéter tunelizado)* que protege de la migración de bacterias desde el exterior, con reducción de la frecuencia de complicaciones infecciosas.

Etiología y patogenia

Las tres vías principales por las que se colonizan los CIV son:

- *Vía extraluminal.* Desde el punto de inserción del catéter en la piel, los microorganismos avanzan por la superficie externa del catéter hasta la punta.
- *Vía intraluminal.* Los microorganismos progresan por el interior del catéter desde la conexión entre este CIV y el equipo de infusión o del propio líquido de infusión.
- *Vía hematógena.* Menos frecuente, en ella la punta del catéter se coloniza en el curso de una bacteriemia de otro origen.

Los microorganismos que con mayor frecuencia producen infección asociada al uso de CIV se muestran en la tabla 314-1.

Cuadro clínico

La infección local de un CIV se puede manifestar como enrojecimiento, induración y salida de material purulento por el punto de inserción en la piel; estos signos son poco frecuentes en la infección de la punta del catéter. El signo más frecuente de la bacteriemia relacionada con infección de un CIV es la fiebre persistente o al usar el catéter, sin otro foco aparente de infección. Los casos más graves pueden acompañarse de sepsis.

Diagnóstico

Su diagnóstico se basa en la sospecha clínica ante signos locales o generales de infección. La confirmación de este diagnóstico conlleva, habitualmente, la retirada del catéter. Sin embargo, se estima que más del 70% de los CIV retirados por sospecha de infección son estériles y por tanto innecesariamente extraídos, por lo que es importante la búsqueda de métodos que permitan el diagnóstico sin la retirada del mismo. Las técnicas diagnósticas de infección del CIV con y sin retirada del catéter se muestran en la tabla 314-2. Las más usadas en la práctica diaria son el método semicuantitativo de Maki y el tiempo diferencial de crecimiento de los hemocultivos.

Tabla 314-2

Métodos diagnósticos de la infección asociada al uso de catéteres intravasculares

	Técnica microbiológica	Positividad[a]	Observaciones
Retirada del catéter	Técnicas de cultivo de la punta		
	Semicuantitativo	> 15 UFC/placa	Detección deficiente de la contaminación endoluminal
	Cuantitativo	> 10^3 UFC/mL	Detección conjunta de la contaminación extraluminal y endoluminal. Muy laboriosa
	Técnicas rápidas		
	Tinción de punta	—	Sólo aplicable a ciertos catéteres
Conservación del catéter	Tinción/cultivo		
	Punto de inserción	> 15 UFC/placa	Buen valor predictivo negativo. Deficiente valor predictivo positivo
	Frotis de conexión	> 15 UFC/placa	Buen valor predictivo negativo. Deficiente valor predictivo positivo
	Hemocultivos del CIV y periféricos	Véanse los criterios[b]	Los hemocultivos cuantitativos son muy laboriosos

CIV: catéter intravascular; UFC: unidades formadoras de colonias.

[a] Número de colonias a partir del cual la técnica se considera diagnóstica de infección asociada al uso de un catéter.

[b] Para diagnosticar infección se precisa que el número de UFC/mL de la sangre extraída a través del catéter sea cinco o más veces superior al obtenido de la sangre extraída por vena periférica, o que su crecimiento se detecte, como mínimo, 2 h antes.

Tratamiento

El tratamiento de una infección asociada a un CIV consiste en su retirada en la mayoría de los casos. Esta maniobra puede ser suficiente en caso de

microorganismos poco virulentos. Sin embargo, si persiste la clínica de infección o si el catéter no se ha retirado debe iniciarse un tratamiento antibiótico que cubra estafilococos (en general, vancomicina) y bacilos gramnegativos, como *Pseudomonas aeruginosa*, que debe revisarse con los resultados microbiológicos. Para los estafilococos sensibles, cloxacilina o cefazolina intravenosa son los fármacos de elección. Las infecciones por *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* o *Candida* precisan de un tratamiento sistémico de al menos 10 a 14 días, la evaluación de complicaciones y un seguimiento posterior por el riesgo de infecciones metastásicas (osteomielitis, endocarditis). Las infecciones por otras bacterias deberán tratarse con antibióticos apropiados entre 5 y 7 días.

El tratamiento sin retirada de un catéter infectado puede plantearse, siempre que las circunstancias del paciente lo permitan, en el caso de CIV de difícil sustitución. Consiste en la combinación de un tratamiento sistémico con el «sellado» intraluminal *(antibiotic-lock).* Para ello, se sella repetidamente la luz del catéter con una alta concentración del antibiótico durante horas. Los mejores resultados se obtienen en infecciones causadas por estafilococos coagulasa negativos. En cualquier caso, la retirada de un CIV será obligada si este es fácilmente sustituible, el paciente presenta sepsis grave o *shock*, trombosis venosa, la infección está causada por un microorganismo de difícil tratamiento, existen metástasis sépticas o persiste la fiebre a las 48-72 h de iniciar el tratamiento. Asimismo, en todas las infecciones por *S. aureus* y *Candida* spp. se recomienda retirar el catéter.

Infecciones de otros dispositivos intravasculares

Prótesis valvulares

La incidencia de infección es del 0,1%-3% en el primer año. La infección protésica afecta habitualmente al anillo de implantación y puede extenderse (más en las aórticas) al miocardio adyacente y causar abscesos. La trombosis valvular es más frecuente en las mitrales. En las prótesis biológicas puede dañarse el tejido de las valvas. Las infecciones de prótesis valvulares se clasifican en precoces y tardías; las primeras se manifiestan antes de 1 año y se producen generalmente durante la intervención o en el postoperatorio inmediato. Los microorganismos causales más frecuentes se muestran en la tabla 314-1. Las infecciones tardías suelen ser secundarias a una bacteriemia originada en la piel, orofaringe, aparato digestivo o vías urinarias, como en las endocarditis nativas; la etiología es similar a la de estas.

La fiebre es el síntoma más constante. En el caso de microorganismos virulentos pueden presentarse con datos de sepsis grave o *shock*. La complicación más frecuente es la insuficiencia cardíaca por disfunción valvular. La extensión perivalvular aórtica puede causar bloqueo de la conducción. Las endocarditis tardías pueden ser clínicamente similares a las endocarditis nativas. Para el diagnóstico se utilizan los criterios de Duke modificados. Los hemocultivos son positivos en más del 90% de los casos, y su negatividad puede deberse a la administración reciente de antibióticos o a microorganismos que requieren medios diagnósticos específicos. El estudio ecocardiográfico transesofágico es de elección por tener mayor sensibilidad para el diagnóstico de endocarditis y de sus complicaciones.

Los pacientes con endocarditis protésica necesitan una vigilancia estrecha y una actitud terapéutica especializada médico-quirúrgica, ya que en la inmensa mayoría de los casos se requiere la sustitución valvular. A pesar de todo, la mortalidad es todavía de alrededor del 30%. El momento adecuado para la sustitución depende del contexto clínico, pero en el caso de aparición de insuficiencia cardíaca por disfunción valvular debe

realizarse de manera rápida. La antibioticoterapia recomendada es similar a las endocarditis nativas, pero con una duración no menor de 6 semanas; en el caso de infecciones por *S. aureus*, la combinación de cloxacilina o daptomicina con gentamicina más rifampicina es la habitualmente recomendada, y en caso de cepas resistentes a la meticilina existe controversia; las guías más recientes aconsejan la vancomicina (en cepas con CMI ≤ 1,5 mg/L) o la daptomicina más cloxacilina o fosfomicina (en caso de alergia a β-lactámicos); algunos datos experimentales y estudios no comparativos sugieren que el uso de daptomicina con fosfomicina o cloxacilina, o el de fosfomicina con imipenem podrían mejorar los resultados del tratamiento con vancomicina.

Marcapasos y desfibriladores

La incidencia de infección de estos dispositivos es del 1%-5%, y el riesgo aumenta cuando se sustituye el generador. La infección puede ocurrir durante la implantación, como consecuencia de una erosión o decúbito y por vía hematógena. Suelen clasificarse en infecciones de la bolsa del generador y en infecciones de los electrodos (con o sin infección de bolsa); estas pueden acompañarse de endocarditis (los microorganismos causales se muestran en la tabla 314-1).

Las infecciones de la bolsa se manifiestan con síntomas inflamatorios locales y supuración. Si la causa es *S. aureus* no es infrecuente la bacteriemia. La fiebre es habitual en las infecciones de los electrodos; en estos casos, no son infrecuentes las lesiones pulmonares embolígenas; los hemocultivos suelen ser positivos. La ecocardiografía transesofágica presenta una sensibilidad muy superior a la transtorácica.

El tratamiento requiere la retirada de todo el sistema y su recolocación posterior. En caso de infección de los electrodos, la recolocación definitiva debe posponerse 6 semanas. La retirada de los electrodos puede ser difícil y requerir el uso de dispositivos intracavitarios láser o incluso la intervención quirúrgica abierta. El tratamiento antimicrobiano es similar al de la endocarditis protésica, aunque su duración pueda ser de sólo 10-14 días en el caso de infección limitada a la bolsa en ausencia de bacteriemia.

Prótesis vasculares y *shunt* intrahepático portosistémico transyugular

Las infecciones de prótesis arteriovenosas para hemodiálisis se encuentran en más del 5% de los pacientes, por lo que se prefieren las fístulas arteriovenosas naturales. Las infecciones de las prótesis femoropoplíteas y en especial las de las prótesis aórticas o aortofemorales son menos frecuentes, pero conllevan una elevadísima mortalidad. Pueden complicarse con el desarrollo de fístula y hemorragia intestinal. El tratamiento consiste en la retirada del implante y su sustitución por homoinjertos criopreservados, vasos autólogos o *bypass* axilofemoral.

El tratamiento antimicrobiano no está bien establecido; pueden seguirse las recomendaciones para infecciones protésicas valvulares. La duración debe individualizarse; a veces son necesarios tratamientos no inferiores a 3 meses si se sustituye un implante en la misma localización.

La endotipsitis o infección de *shunt* intrahepático portosistémico transyugular (TIPS, del inglés *transjugular intrahepatic portosystemic shunt*) se manifiesta en forma de bacteriemia persistente, y en general, suele responder a la administración de antibioticoterapia i.v. específica.

Infecciones asociadas a dispositivos ortopédicos

Prótesis articulares

La incidencia de infección de prótesis articular es del 1%-3%; sin embargo, dado el número de prótesis que se colocan y la morbilidad y coste económico que conllevan, la trascendencia de estas infecciones es enorme. Se clasifican patogénicamente en infecciones posquirúrgicas precoces (≤ 3 meses tras la intervención), posquirúrgicas tardías o crónicas (> 3 meses) y hematógenas (en cualquier momento de la evolución). Las dos primeras se ocasionan durante la intervención o en el postoperatorio inmediato.

Las infecciones posquirúrgicas precoces están causadas sobre todo por *S. aureus*, estafilococos coagulasa negativos y BGN, y pueden ser polimicrobianas. Cursan frecuentemente con fiebre y signos inflamatorios de la articulación y supuración de la herida. Las tardías o crónicas son causadas más frecuentemente por microorganismos de baja virulencia, como estafilococos coagulasa negativos. Suelen cursar sin fiebre, con predominio de dolor articular y desarrollo de fístula. Las hematógenas se presentan como cuadros de artritis aguda, con signos inflamatorios locales y frecuentemente con fiebre; son causadas sobre todo por *S. aureus*, estreptococos, enterococos y BGN.

La elevación de las cifras de proteína C reactiva (PCR) es habitual y tiene un alto valor predictivo negativo, aunque es poco específica. La demostración de colecciones periprotésicas o de líquido articular mediante ecografía puede ser útil para el diagnóstico. Los distintos estudios que han evaluado técnicas con radioisótopos han encontrado valores de sensibilidad y especificidad muy variables. En algunos centros existe buena experiencia con el estudio anatomopatológico intraoperatorio de secciones de tejido congeladas. Ante un paciente con sospecha de infección precoz o hematógena deben realizarse cultivos del exudado de la herida y líquido articular. En las infecciones tardías, el cultivo del líquido articular es menos rentable, pero debe intentarse, así como considerar la práctica de una biopsia articular. Los cultivos del exudado de las fístulas no son de utilidad,

dado su bajo valor predictivo (salvo cuando se aísla *S. aureus* repetidamente). En todos los casos es necesario realizar cultivos de múltiples muestras de tejido y exudados (entre tres y seis) obtenidos durante la intervención quirúrgica que se realice para el tratamiento de la infección. Cuando se retira la prótesis se recomienda el cultivo de esta mediante sonicación. Dado que el diagnóstico etiológico es de la máxima importancia, es vital que no se administren antimicrobianos al menos en las 2 semanas previas a la toma de estas muestras; las técnicas moleculares pueden ser útiles en pacientes con cultivos convencionales negativos, pero su interpretación puede ser difícil.

El objetivo del tratamiento es la funcionalidad articular. En las infecciones precoces y hematógenas que cumplen los criterios mostrados en el cuadro 314-1 debe intentarse la conservación de la prótesis mediante el desbridamiento quirúrgico cuidadoso, extenso y precoz (puede ser necesario repetirlo) junto con la administración de antimicrobianos específicos por vía i.v. La reducción del inóculo bacteriano en esta fase inicial de crecimiento planctónico es importante para lograr la curación de la infección. La antibioticoterapia debe continuarse p.o. con antimicrobianos con la máxima eficacia frente a la biopelícula; el paso a vía oral puede hacerse precozmente (antes de 7 días) si hay fármacos orales disponibles adecuados. La duración total es controvertida, pero probablemente su prolongación más allá de 2 meses no aumente significativamente la tasa de curación. En el caso de infecciones estafilocócicas sensibles se recomienda el uso de rifampicina siempre que sea posible, en combinación con levofloxacino, y en caso de resistencia a estos, linezolid, cotrimoxazol, clindamicina o ácido fusídico. Si la prótesis no está fija, y en las infecciones crónicas, el tratamiento incluye la retirada de todo el material protésico y su recolocación en uno o dos tiempos (si la recolocación no es posible, las alternativas son la artroplastia de resección en la cadera y la artrodesis en la rodilla), y la administración de fármacos antimicrobianos durante unas 6 semanas. En determinados casos, en los que la intervención quirúrgica no es posible por las condiciones del paciente, queda como última solución la administración crónica de antimicrobianos con intencionalidad supresora (que no curativa) de la infección.

Cuadro 314-1 Situaciones en las que está indicado el desbridamiento quirúrgico con conservación de la prótesis (deben cumplirse todas)

- Duración de los síntomas de infección < 3 semanas (idealmente, < 1 semana)
- Implante estable sin signos de aflojamiento
- Partes blandas poco dañadas
- Microorganismo causal sensible a antimicrobianos p.o. eficaces en infecciones asociadas a biopelículas
- Aceptación del paciente de la potencial necesidad de tratamiento p.o. prolongado

Dispositivos de osteosíntesis

Muchos de los principios expuestos para las infecciones de prótesis articulares son aplicables a las infecciones asociadas a los dispositivos usados en la osteosíntesis. La infección puede dificultar la consolidación o estabilidad ósea. La infección de clavos intramedulares requiere su retirada y sustitución por fijadores externos. La infección de estos puede tratarse mediante su colocación más distalmente. Para el tratamiento antimicrobiano pueden seguirse las recomendaciones de la infección protésica, y la duración suele ser de 6-8 semanas. En otras ocasiones, según el tipo de implante y la localización es prioritario el mantenimiento de la estabilidad y puede plantearse un desbridamiento quirúrgico sin la retirada del material de osteosíntesis y la administración prolongada de fármacos antimicrobianos.

Infecciones asociadas a sistemas de derivación de líquido cefalorraquídeo

Estos sistemas pueden ser externos y transitorios (ventriculostomías) o internos y permanentes (los más usados son las derivaciones ventrículo-peritoneales y lumboperitoneales). Los síntomas de las infecciones de los sistemas permanentes son los relacionados con la hidrocefalia secundaria al mal funcionamiento del sistema (cefalea, disminución del nivel de consciencia). Un tercio de los pacientes presenta fiebre. En los sistemas ventrículo-peritoneales puede haber signos inflamatorios peritoneales, y en los ventrículo-auriculares la bacteriemia es la norma.

En cuanto al diagnóstico, en los sistemas internos debe extraerse una muestra de líquido cefalorraquídeo (LCR) del reservorio para análisis bioquímico, recuento celular, Gram y cultivo. En los pacientes con catéter de ventriculostomía debe obtenerse una muestra de LCR del propio catéter; dado que la colonización de estos catéteres es frecuente, la valoración del cultivo debe realizarse en función del cuadro clínico y los resultados del análisis bioquímico.

El tratamiento de las derivaciones internas requiere su retirada, la colocación de un sistema externo transitorio en el mismo lado, la administración de antimicrobianos i.v. activos con adecuada penetración en el LCR (y en determinados casos de microorganismos multirresistentes, por vía intratecal) durante 10-14 días y la recolocación del sistema en el lado contralateral. En el caso de las ventriculostomías debe cambiarse el catéter. El tratamiento empírico suele realizarse con vancomicina más una cefalosporina antiseudomónica o un carbepenem, pero debe modificarse a la vista de los resultados de los cultivos.

Infecciones asociadas a sondas urinarias

La infección urinaria relacionada con el sondaje es la infección nosocomial más frecuente. Es importante diferenciar entre la verdadera infección y la bacteriuria asintomática (bacterias en orina sin sintomatología asociada), pues esto es lo más frecuente en pacientes sondados.

La colonización de la sonda puede producirse por vía extraluminal (más fácil en la mujer, por tener una uretra más corta, y en los sondajes prolongados) o intraluminal (esta tiene su origen en el reflujo de microorganismos desde la bolsa colectora que suele contaminarse durante las desconexiones, motivo por el que son indispensables los sistemas de recolección cerrados).

Escherichia coli es el agente etiológico más frecuente. En sondajes prolongados y tras el uso de antibióticos emergen enterococos, *P. aeruginosa*, diversas enterobacterias (*Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Proteus* spp.), estafilococos y *Candida*. La bacteriuria de los pacientes crónicamente sondados suele ser polimicrobiana y los microorganismos frecuentemente multirresistentes.

No deben realizarse cultivos en pacientes sin clínica, ni se deben tratar con antibióticos las bacteriurias asintomáticas. Los resultados microbiológicos son útiles para elegir el tratamiento antibiótico en las infecciones sintomáticas, que durará un mínimo de 10 días.

Infecciones asociadas a otros dispositivos

En conjunto, los microorganismos responsables son similares a los mostrados en la tabla 314-1.

Mallas

La infección relacionada con las mallas implantadas en la reparación de hernias o defectos de la pared abdominal cursa con signos y síntomas inflamatorios locales y fiebre. Algunos pacientes pueden presentar fistulización o absceso intraabdominal. Las técnicas de imagen (ecografía, TC) suelen evidenciar áreas de inflamación en la grasa que rodea la malla, las fístulas o los abscesos. El tratamiento requiere habitualmente la retirada de la malla y la administración de antibióticos activos frente a los microorganismos aislados del exudado o de las muestras quirúrgicas.

Catéteres de diálisis peritoneal

Estas infecciones se clasifican en infecciones del orificio de salida del catéter, infecciones del túnel del catéter, peritonitis e infecciones mixtas. La frecuencia de infección es en la actualidad menor de 1,3 episodios por paciente al año. Los microorganismos más frecuentes son, por este orden, estafilococos coagulasa negativos, *S. aureus*, BGN y *Candida*. Los pacientes con peritonitis presentan un líquido de salida turbio; la presencia de más de 100 leucocitos/µL con más de un 50% de neutrófilos es altamente predictivo de infección. Además, pueden presentar dolor abdominal y fiebre. Los pacientes con infección del orificio del catéter presentan signos inflamatorios locales y exudación purulenta. El tratamiento se realiza con fármacos antimicrobianos por vía intraperitoneal en función de la tinción de Gram; si no se dispone de esta, se aconseja la administración de cefazolina o vancomicina más ceftazidima; en función de los resultados del cultivo se modificará el tratamiento. En caso de que el cuadro no mejore en 5 días se aconseja valorar la retirada del catéter.

Prótesis de mama

La frecuencia de infección tras la implantación de prótesis mamaria es baja (0%-4%), mayor en las reconstrucciones postintervención del cáncer de mama que en la mamoplastia de aumento. La infección precoz (antes del mes) cursa con signos inflamatorios locales, dolor y fiebre; los microorganismos causales más habituales son estafilococos. Se han descrito casos graves de síndrome de *shock* tóxico estafilocócico o estreptocócico. Asimismo, se han descrito numerosos casos de infección causada por micobacterias atípicas. El tratamiento consiste habitualmente en la retirada de la prótesis, la administración de fármacos antimicrobianos durante 10-14 días y la recolocación del implante en un segundo tiempo semanas más tarde.

Prótesis de pene

Pueden presentarse como infecciones clínicamente evidentes, con signos inflamatorios locales, dolor y drenaje purulento o de forma más insidiosa con dolor y mal funcionamiento de la prótesis. El tratamiento consiste en la retirada de la prótesis y la administración de fármacos antimicrobianos por vía sistémica. La prótesis se recoloca en un segundo tiempo, aunque en algunos casos seleccionados se ha realizado en el mismo tiempo con éxito.

Lentes intraoculares

La endoftalmitis relacionada con la cirugía de cataratas con colocación de lente intraocular ocurre en menos del 1% de los procedimientos. Para el diagnóstico etiológico debe enviarse muestra por punción de cámara anterior y vítreo, y el tratamiento se basa en la administración intravítrea de antibióticos; en los pacientes con afección importante de la visión debe realizarse vitrectomía.

Profilaxis

En la prevención de las infecciones protésicas, la adecuada preparación del paciente, el cumplimiento de las medidas de asepsia durante la implantación y la retirada precoz de otros dispositivos invasivos en el postoperatorio son, junto con la administración adecuada de profilaxis antibiótica peroperatoria, los elementos básicos. El tratamiento de descolonización con mupirocina nasal previo a la cirugía en personas colonizadas por *S. aureus* también ha mostrado efecto protector. Además, los pacientes deben conocer que determinados procedimientos e infecciones que conllevan riesgo de bacteriemia pueden causar infecciones de algunos dispositivos por vía hematógena; la necesidad de profilaxis antibiótica en pacientes con prótesis valvulares y articulares previa a la realización de procedimientos invasivos es controvertida.

Bibliografía especial

Ariza J, Cobo J, Baraia-Etxaburu J, Benito N, Bori G, Cabo J, et al. Executive summary of management of prosthetic joint infections. Clinical practice guidelines by the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2017;35:189–195.

Chaves F, Garnacho-Montero J, Del Pozo JL, Bouza E, Capdevila JA, de Cueto M, et al. Executive summary: Diagnosis and Treatment of Catheter-Related Bloodstream Infection: Clinical Guidelines of the Spanish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (SEIMC) and the Spanish Society of Intensive Care Medicine and Coronary Units (SEMICYUC). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2018;3:112–119.

Edmiston Jr CE, McBain AJ, Roberts C, Leaper D. Clinical and microbiological aspects of biofilm-associated surgical site infections. *Adv Exp Med Biol*. 2015;830:47–67.

Høiby N, Bjarnsholt T, Moser C, Bassi GL, Coenye T, Donelli G, et al. ESCMID guideline for the diagnosis and treatment of biofilm infections 2014. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21(Suppl 1):S1–25.

315

Infecciones en el paciente con cáncer y/o inmunodeprimido

J.A. Martínez Martínez

C. Cervera Álvarez

M. Bodro Marimont

M.ªA. Moreno Camacho

Concepto

El término *inmunodepresión* hace referencia a alteraciones adquiridas como consecuencia de sufrir determinadas enfermedades o recibir ciertos tratamientos, mientras que *inmunodeficiencia* suele indicar un defecto más o menos permanente, congénito o adquirido, de alguno de los mecanismos de defensa.

La importancia de reconocer las distintas situaciones de inmunocompromiso radica en que se asocian a infecciones por determinados microorganismos, los cuales han de tenerse en cuenta a la hora de decidir las exploraciones diagnósticas y las intervenciones terapéuticas. De igual forma, el diagnóstico de una infección causada por un determinado microorganismo o grupo de microorganismos puede sugerir, cuando el agente etiológico es infrecuente o la infección es inusualmente grave o recurrente, la existencia de un estado de inmunocompromiso cuyo diagnóstico es trascendente. En este capítulo se describen las infecciones relacionadas con las situaciones de inmunocompromiso adquirido, distintas de la infección por el HIV, observadas con mayor frecuencia en la práctica clínica.

Defectos adquiridos de los mecanismos de defensa e infecciones asociadas

En la tabla 315-1 se describen las principales alteraciones de los mecanismos de defensa, inespecíficos y específicos, el tipo de infecciones resultantes y los agentes etiológicos más comunes. En la práctica no es raro que en un mismo paciente concurran varias alteraciones, ya sea de forma primaria o consecutiva.

Tabla 315-1

Principales alteraciones de los mecanismos de defensa, inespecíficos y específicos, el tipo de infecciones resultantes y los agentes causantes más comunes

Mecanismo de defensa, tipo de alteración y enfermedades predisponentes	Tipo de infección	Agentes etiológicos más comunes
Alteración de los mecanismos de barrera y defensa mucocutánea		
Dispositivos intravasculares (catéteres intravenosos, marcapasos, válvulas cardíacas, implantes vasculares) y no intravasculares (derivaciones de líquido cefalorraquídeo, prótesis articulares)	Infección del lugar de inserción y bacteriemia (dispositivos intravasculares) e infección del implante (otros dispositivos)	*Staphylococcus* coagulasa-negativo *Staphylococcus aureus* Bacilos gramnegativos entéricos *(Klebsiella, Enterobacter, Escherichia coli)* Bacilos gramnegativos no fermentadores *(Pseudomonas aeruginosa, Stenotrophomonas maltophilia, Acinetobacter baumannii)* *Candida* (*albicans, parapsilosis, glabrata, tropicalis,* otras especies) *Corynebacterium*

Mecanismo de defensa, tipo de alteración y enfermedades predisponentes	**Tipo de infección**	**Agentes etiológicos más comunes**
Sonda urinaria	Infección urinaria y bacteriemia secundaria	Bacilos gramnegativos entéricos *(E. coli, Klebsiella, Proteus, Enterobacter, Serratia)* Bacilos gramnegativos no fermentadores *(P. aeruginosa, S. maltophilia, A. baumannii)* Enterococos *Candida* (*albicans, glabrata, tropicalis*, otras especies)
Intervención quirúrgica sin colocación de material protésico	Infección del lecho quirúrgico	*S. aureus* (intervención quirúrgica limpia o limpia-contaminada de cualquier localización) Bacilos gramnegativos entéricos *(E. coli, Klebsiella)* y anaerobios (*Bacteroides fragilis* en procedimientos abdominales) *P. aeruginosa*, enterococos *Candida* (antibioticoterapia previa)

Mecanismo de defensa, tipo de alteración y enfermedades predisponentes	**Tipo de infección**	**Agentes etiológicos más comunes**
Lesiones dérmicas crónicas	Celulitis y bacteriemia	*S. aureus* Estreptococos β-hemolíticos Bacilos gramnegativos entéricos *(E. coli, Klebsiella)* Anaerobios *(B. fragilis)* (úlceras crónicas por presión y diabéticas) Bacilos gramnegativos no fermentadores *(P. aeruginosa, S. maltophilia, A. baumannii)* (úlceras crónicas por presión y diabéticas en pacientes con exposición previa a antibióticos)
Intubación orotraqueal, traqueostomas	Neumonía y traqueobronquitis	*S. aureus* *P. aeruginosa* Bacilos gramnegativos entéricos *(Klebsiella, E. coli, Enterobacter, Serratia)*

Mecanismo de defensa, tipo de alteración y enfermedades predisponentes	**Tipo de infección**	**Agentes etiológicos más comunes**
Mucositis (quimioterapia antineoplásica y radioterapia)	Infección local y bacteriemia	Afección predominantemente oral: Estreptococos *viridans*, *Abiotrophia* y *Granulicatella*, *Staphylococcus* coagulasa negativo, *Fusobacterium*, *Capnocytophaga*, *Rothia mucilaginosa* *Candida* Virus del herpes simple
		Afección predominantemente intestinal: bacilos gramnegativos entéricos *(E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter)* y no fermentadores *(P. aeruginosa)*, *Staphylococcus* coagulasa-negativo, enterococos, *Clostridium*, *Candida*
Pérdida de reflejos fisiológicos (deglución, tos), arrastre mucociliar u obstrucción de conducto	Infección respiratoria, biliar, urinaria	Por encima del diafragma: *S. pneumoniae*, *H. influenzae* o flora mixta aerobia-anaerobia orofaríngea Por debajo del diafragma: bacilos gramnegativos entéricos o flora mixta aerobia-anaerobia del color

Mecanismo de defensa, tipo de alteración y enfermedades predisponentes	**Tipo de infección**	**Agentes etiológicos más comunes**
Erradicación flora normal por antibióticos	Colitis	*Clostridium difficile*
Colonización nasal o rectal por *S. aureus* (diabetes, hemodiálisis, adictos a drogas por vía parenteral, lesiones crónicas de la piel, HIV)	Infección de la piel y las partes blandas (incluida herida quirúrgica), bacteriemia (incluida infección relacionada con los dispositivos), neumonía	*S. aureus*
Defectos en el número y la función de los fagocitos		
Defectos funcionales (adherencia, quimiotaxis, fagocitosis y lisis intracelular asociadas a hiperglucemia, uremia, cirrosis hepática, enolismo, asplenia y sepsis grave) Defectos congénitos: síndrome hiper-IgE, enfermedad granulomatosa crónica y otras	Neumonía, piel y partes blandas, infección urinaria, bacteriemia	*S. aureus*, *S. pneumoniae*, estreptococos β-hemolíticos, bacilos gramnegativos entéricos *(E. coli*, *K. pneumoniae)* Bacterias catalasa-positivas (enfermedad granulomatosa crónica)

Mecanismo de defensa, tipo de alteración y enfermedades predisponentes	Tipo de infección	Agentes etiológicos más comunes
Neutropenia (< 500/µL, tóxica, neoplasia hematológica y quimioterapia antineoplásica)	Relacionada con el catéter, mucositis, neumonía, piel y partes blandas, infección urinaria Infección fúngica invasora	*Staphylococcus* coagulasa-negativo *Staphylococcus aureus* Estreptococos del grupo *viridans* Bacilos gramnegativos entéricos *(E. coli, Klebsiella, Enterobacter)* Bacilos gramnegativos no fermentadores *(P. aeruginosa, S. maltophilia, A. baumannii)* *Candida* *Aspergillus*, cigomicetos
Alteraciones en la inmunidad humoral		

Mecanismo de defensa, tipo de alteración y enfermedades predisponentes	Tipo de infección	Agentes etiológicos más comunes
Déficit funcional o cuantitativo de inmunoglobulinas y complemento asociado a leucemia linfática crónica, mieloma, síndrome nefrótico, asplenia, cirrosis, diabetes, enfermedades autoinmunitarias, senescencia, desnutrición Inmunodeficiencia común variable Alteraciones congénitas de las inmunoglobulinas: enfermedad de Bruton, agammaglobulinemia congénita, déficit selectivo de IgA	Infecciones recurrentes de las vías aéreas superiores (otitis, sinusitis), neumonía, meningitis, piel y partes blandas, infección urinaria, bacteriemia	*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *N. meningitidis*, *S. aureus*, bacilos gramnegativos entéricos *(E. coli*, *K. pneumoniae)* Giardiasis recidivante
Alteraciones en la inmunidad celular		

Mecanismo de defensa, tipo de alteración y enfermedades predisponentes	Tipo de infección	Agentes etiológicos más comunes
Administración de glucocorticoides y/o inmunodepresores, trasplante de órgano sólido y de progenitores hematopoyéticos Infección por HIV Alteraciones metabólicas: diabetes, uremia, senescencia, desnutrición	Neumonía, meningitis, tubo digestivo, infección diseminada Infección por microorganismos oportunistas	Infección por bacterias oportunistas: *Listeria monocytogenes*, *Legionella* spp., *Nocardia* spp., *Rhodococcus equi* Tuberculosis y otras micobacteriosis Infección vírica invasiva: CMV, otros herpesvirus, adenovirus, virus polioma JC y BK Infección fúngica: criptococosis, candidiasis mucosa, *Pneumocystis jirovecii* Infección parasitaria: toxoplasmosis, leishmaniasis visceral, *Strongyloides stercoralis*
Asplenia		
Asplenia funcional: anemia drepanocítica, hemopatías Asplenia quirúrgica: rotura de bazo, tratamiento de la púrpura trombopénica idiopática y otras alteraciones hematológicas	Bacteriemia con sepsis grave, neumonía, meningitis	Infección grave por bacterias capsuladas: neumococo, *Haemophilus influenzae*, meningococo *Capnocytophaga canimorsus*, *C. cynodegmi*, *Bordetella holmesii*

Diabetes mellitus

La frecuencia de infección es más elevada en los pacientes diabéticos que en la población general, aunque no existe unanimidad con respecto a que el pronóstico de las infecciones sea peor. La diabetes se asocia a alteraciones tanto de los mecanismos de defensa innatos como de la respuesta inmunitaria adaptativa. Entre los primeros destacan alteraciones de la adherencia, quimiotaxis, fagocitosis y actividad bactericida de los leucocitos polimorfonucleares, monocitos y macrófagos. La vasculopatía diabética y la neuropatía condicionan con frecuencia la ruptura de la piel y la disfunción del arrastre hidrodinámico que opera en las mucosas (gastroparesia, vejiga neurógena, disminución de la reactividad bronquial). La respuesta adaptativa puede verse alterada en el sentido de una menor función de los linfocitos T y una menor producción de anticuerpos. Las alteraciones sobre los mecanismos de defensa se deben, en gran medida, a la hiperglucemia y son reversibles con un buen control metabólico. Los diabéticos, especialmente los insulinodependientes, son portadores nasales de *Staphylococcus aureus* con mayor asiduidad que la población general. Las infecciones observadas con mayor frecuencia están causadas por bacterias piógenas comunes y afectan a la piel, el aparato urinario y el pulmón. Algunas infecciones graves, como la otitis externa maligna (debida a *Pseudomonas aeruginosa*), la pielonefritis y las colecistitis enfisematosas, y la mucormicosis rinocerebral (a menudo asociada a cetoacidosis) se presentan casi exclusivamente en enfermos diabéticos. La microangiopatía quizá predisponga a la fascitis necrosante. Varios estudios epidemiológicos indican o sugieren que la diabetes es un factor de riesgo para sufrir infecciones graves por *S. aureus* y estreptococos β-hemolíticos de los grupo B *(Streptococcus agalactiae)* y A *(Streptococcus pyogenes),* así como de absceso hepático por *Klebsiella pneumoniae,* infección urinaria extrahospitalaria por *Escherichia coli* productor de β-lactamasas de espectro extendido (BLEE), *Salmonella enteritidis, Campylobacter jejuni, Listeria monocytogenes,* candidiasis de las mucosas e invasiva, tuberculosis y melioidosis. Los pacientes diabéticos tienen asimismo mayor riesgo de sufrir infecciones del lecho quirúrgico.

Insuficiencia renal crónica

La insuficiencia renal crónica avanzada determina alteraciones de la función de polimorfonucleares y macrófagos, así como de linfocitos T y B. La eventual sobrecarga férrica, especialmente cuando se asocia a una ferritina superior a 500 mg/L, constituye un factor contribuyente que incrementa el riesgo de infección en general. La hemodiálisis agrava dichas alteraciones e impone la presencia de un acceso vascular, ya sea un catéter, una fístula arteriovenosa o una prótesis. Los pacientes en diálisis presentan además una tasa de colonización nasal por *S. aureus* más elevada que la población general, y esta circunstancia constituye un importante factor de riesgo de infección estafilocócica. En los pacientes sometidos a hemodiálisis, la infección más frecuente es la bacteriemia relacionada con el acceso vascular, particularmente si este es un catéter. En los sometidos a diálisis peritoneal, la peritonitis primaria y la infección del catéter peritoneal constituyen los eventos más frecuentes. En ambas circunstancias, *S. aureus* es un organismo causal prevalente, junto con *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis*, bacilos gramnegativos (incluida *P. aeruginosa*) y *C. albicans.* La incidencia de complicaciones de la bacteriemia es elevada, en particular la endocarditis.

La infección urinaria, debida a bacilos gramnegativos, enterococos y *Candida*, es frecuente en los pacientes con insuficiencia renal crónica, y la incidencia de diverticulitis puede ser mayor de lo esperable en los individuos con poliquistosis renal. Los pacientes con insuficiencia renal crónica tienen un riesgo aumentado de tuberculosis pulmonar y extrapulmonar y de infección por *Legionella pneumophila.* La sobrecarga férrica y, en particular, la administración de desferoxamina como quelante del hierro o el aluminio aumentan la predisposición a la mucormicosis y a algunas bacterias especialmente ferrofílicas *(Yersinia enterocolitica*, *Salmonella*, *Vibrio vulnificus).* La infección por *L. monocytogenes* debe tenerse también en consideración. El contacto estrecho con el sistema sanitario de estos pacientes predispone a la adquisición de infecciones por bacterias multirresistentes a los antibióticos, lo cual debe considerarse al pautar un tratamiento antibiótico empírico en caso de sospecha de infección.

Alcoholismo y cirrosis hepática

El alcohol, la cirrosis hepática y la sobrecarga férrica, especialmente en los pacientes con hemocromatosis, deterioran la función de los fagocitos profesionales, los linfocitos NK y los linfocitos T4. Pueden existir además deficiencias del complemento, opsoninas inespecíficas e inmunoglobulinas funcionales. La fibrosis del espacio perisinusoidal y la existencia de derivaciones portosistémicas evitan la exposición a los macrófagos hepáticos de los organismos intestinales que alcanzan la circulación portal mediante translocación. Este hecho explica la elevada incidencia de bacteriemia y, en pacientes con ascitis, de localización secundaria en el peritoneo. La incidencia y el pronóstico de la infección están relacionados con el grado de disfunción hepática. El trastorno de la consciencia debido al alcohol o la encefalopatía hepática, así como la hemorragia digestiva y las maniobras para diagnosticarla o controlarla favorecen la aspiración y aumentan el riesgo de neumonía.

Las entidades más comunes son peritonitis bacteriana espontánea, infección urinaria, neumonía y bacteriemia, ya sea espontánea o, con mayor frecuencia en la actualidad, asociada a maniobras instrumentales o catéteres intravenosos. Dos terceras partes de las infecciones son de origen nosocomial. Los agentes etiológicos más frecuentes son las enterobacterias comunes *(E. coli, K. pneumoniae), S. pneumoniae,* estreptococos *viridans, S. agalactiae,* enterococos y *S. aureus.* Este último ha llegado a constituir, seguido de *S. epidermidis,* la primera causa de bacteriemia relacionada con procedimientos invasivos o dispositivos intravenosos. En la actualidad, alrededor del 35% de las infecciones nosocomiales están causadas por microorganismos con resistencia múltiple a antibióticos, entre los que predominan las enterobacterias productoras de BLEE, seguidos de *P. aeruginosa, S. aureus* resistente a la meticilina y *Enterococcus faecium.* La profilaxis con quinolonas no altera el tipo de infección, pero decanta la etiología hacia la flora grampositiva y determina que los microbios gramnegativos causales sean resistentes a esos antibióticos. Los pacientes cirróticos presentan una mayor incidencia de infección por *L. monocytogenes, Aeromonas, Campylobacter, S. gallolyticus, V. vulnificus* y *Mycobacterium tuberculosis.* Algunos estudios epidemiológicos sugieren un riesgo aumentado de endocarditis en esta población.

Enfermedades autoinmunitarias y tratamiento con glucocorticoides

Las infecciones son una de las causas más importantes de morbimortalidad de las enfermedades crónicas de origen autoinmunitario. Los glucocorticoides incrementan la producción de neutrófilos por la médula ósea, pero deprimen la función de estas células, reducen la quimiotaxis y la producción de interleucinas proinflamatorias por parte de los macrófagos y suprimen la respuesta inmunitaria celular, particularmente la Th1. El riesgo de infección asociado con su administración no parece estar muy aumentado mientras la dosis diaria sea inferior a 10 mg o la acumulada menor de 700 mg de prednisona. En términos generales, los pacientes con LES y los que reciben tratamiento prolongado con glucocorticoides presentan una incidencia de infección superior a la población general. En la mayoría de las ocasiones se trata de infecciones pulmonares, urinarias o cutáneas, y están causadas por microorganismos habituales (*S. aureus*, *S. pneumoniae*, estreptococos β-hemolíticos y bacilos gramnegativos entéricos como *E. coli* o *K. pneumoniae*). No obstante, la administración de glucocorticoides, especialmente en regímenes capaces de suprimir las reacciones cutáneas de hipersensibilidad retardada (más de 15 mg/día de prednisona o equivalente durante más de 21 días), elevan el riesgo de sufrir infección fúngica (*Pneumocystis jirovecii*, *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus* spp., *Candida* y otros), bacterias de crecimiento intracelular *(Legionella*, *Listeria*, *Salmonella*, *Nocardia*, *Rhodococcus*, *M. tuberculosis)*, virus herpéticos (varicela-zóster, herpes simple y citomegalovirus) y algunos parásitos como *Strongyloides stercoralis*. En el caso de la artritis reumatoide, la artritis séptica por *S. aureus* es una complicación frecuente.

Otros fármacos usados en el tratamiento de estas enfermedades autoinmunitarias, como el metotrexato, la azatioprina, los inhibidores de la calcineurina, el micofenolato o la ciclofosfamida, y últimamente los nuevos fármacos biológicos, se han visto relacionados con un aumento del riesgo de infecciones graves, sobre todo cuando se utilizan de forma concomitante con glucocorticoides.

Aunque no existen directrices definitivas, debe considerarse la administración de profilaxis anti-*Pneumocystis* en los pacientes que reciben o vayan a recibir > 15 mg/día de prednisona o equivalente durante más de 3 meses junto con ciclofosfamida u otro inmunosupresor y presenten un recuento total de linfocitos < 800/µL o una cifra de CD4 < 200/µL.

Asplenia e hipoesplenia

Los pacientes asplénicos, bien por causa congénita o adquirida (esplenectomía), e hipoesplénicos (drepanocitosis, trasplante de progenitores hematopoyéticos con enfermedad del injerto contra el receptor, celiaquía, sida, amiloidosis o LES, entre otras enfermedades) tienen un elevado riesgo de padecer infecciones graves, a veces fulminantes, por bacterias y algunos protozoos, que se acompañan de una gran mortalidad (30%-70%). La incidencia de sepsis en pacientes esplenectomizados es de 0,2-0,4 episodios por año para un total acumulado del 5% durante toda la vida. El riesgo es mayor en los niños, en los pacientes con ciertas enfermedades de base (talasemia *major*, síndrome linfoproliferativo autoinmunitario, drepanocitosis, linfoma de Hodgkin) y en los pacientes que además reciben tratamiento inmunodepresor. El principal agente causal de la sepsis postesplenectomía es *Streptococcus pneumoniae*, responsable del 50%-90% de los casos. A gran distancia se encuentra *H. influenzae* de tipo b. No está claramente establecido que *Neisseria meningitidis* infecte con mayor frecuencia o cause infección más grave en estos individuos. La asplenia es también un factor de riesgo importante para sufrir infecciones graves por *Capnocytophaga canimorsus* o *C. cynodegmi* (mordedura de perro), *Babesia* spp. (picadura de garrapata) y *Bordetella holmesii*. Finalmente, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Salmonella* (típica de pacientes con drepanocitosis), estreptococos, *Anaplasma phagocytophilum* (erliquiosis fagocítica humana), *Bartonella bacilliformis* y *Plasmodium* pueden ser más frecuentes o causar infecciones más graves en pacientes esplenectomizados.

En la prevención de la sepsis en enfermos esplenectomizados es vital una adecuada educación del paciente y de sus familiares, con énfasis en la autoadministración de antibióticos (amoxicilina-ácido clavulánico o levofloxacino o moxifloxacino), hasta la evaluación médica precoz, ante el primer dato clínico sugerente de sepsis, tal como la aparición de escalofríos

o fiebre con postración. Por supuesto, los pacientes asplénicos deben ser vacunados frente al neumococo y *H. influenzae* de tipo b. En el caso de la vacuna frente a neumococo, se recomienda la administración de la vacuna conjugada de 13 serotipos seguida 8 semanas después de la polisacárida de 23. Esta última no está recomendada en niños menores de 5 años y debe repetirse a los 5 años. La vacunación frente a meningococo (vacuna tetravalente conjugada ACWY y vacuna multicomponente contra el serogrupo B) y la anual contra el virus de la gripe son recomendables. En el momento actual, con la utilización sistemática de las vacunas y el estado de las resistencias en las principales bacterias capsuladas, la utilización profiláctica de penicilina o aminopenicilinas, al menos en adultos o en pacientes con hipoesplenia sin drepanocitosis, no está recomendada con carácter general; se mantiene la indicación para niños menores de 5 años, para niños mayores de 5 años o adultos con defectos inmunológicos asociados y para pacientes de cualquier edad que hayan sufrido un episodio previo de sepsis grave. En todo caso, la indicación de antibióticos profilácticos en niños asplénicos debe ser individualizada, sin olvidar la causa de la asplenia, el nivel sociocultural, el entorno familiar, la accesibilidad a un sistema sanitario de calidad, y las preferencias del paciente y sus padres.

Terapias biológicas

En la denominación de «terapias biológicas» se incluye una serie de anticuerpos monoclonales, fragmentos de anticuerpos o proteínas dirigidos contra interleucinas proinflamatorias (TNF-α, IL-1β o su receptor, IL-5, IL-6 o su receptor, IL 12/23 e IL-17), moléculas de adhesión (integrinas α4, α4β7 y LFA-1), coinhibidores de linfocitos T (CTLA-4, PD-1 y su ligando PD-L1), marcadores de linfocitos B (CD19, CD20, CD22), linfocitos T (CD3, receptor de IL-2) o ambos (CD52), precursores mieloides (CD33), factores angiogénicos (VEGF) y complemento (C5). El efecto de estos productos consiste en el bloqueo y la pérdida de función de la molécula a la cual se unen específicamente o la destrucción de la célula que la expresa, mediada por anticuerpos o complemento. Debido a su acción depresora del número o función de las poblaciones linfocitarias, de las células presentadoras de antígenos o de los mediadores inflamatorios, los agentes

biológicos se han incorporado al tratamiento de varias enfermedades autoinmunitarias (p. ej., artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria del intestino, esclerosis múltiple o LES) y neoplásicas, así como a la prevención del rechazo de órganos trasplantados. La utilización de varios agentes biológicos se ha asociado a un aumento de la frecuencia general de infección, la mayor parte de las cuales se deben a bacterias comunes y afectan principalmente al aparato respiratorio, las vías urinarias y la piel.

Todos los agentes biológicos anti-TNF (etanercept, infliximab, adalimumab, golimumab, certolizumab pegol) incrementan el riesgo de tuberculosis, hasta el punto de que la investigación de la existencia de infección tuberculosa latente y el tratamiento de la misma son obligatorios en todo paciente candidato a recibirlos. La mayor parte de los casos de tuberculosis se presentan durante el primer año de tratamiento, a menudo con formas clínicas atípicas (extrapulmonar o diseminada). El riesgo es superior con los anticuerpos monoclonales (infliximab, adalimumab, golimumab) que con la molécula de fusión Fc-receptor soluble (etanercept). Aunque con menor frecuencia, los agentes anti-TNF se han asociado con una mayor incidencia de infección por micobacterias ambientales, *Nocardia*, *Listeria*, *Legionella*, *Salmonella*, *P. jirovecii*, *Aspergillus*, *Candida*, *Cryptococcus*, hongos endémicos *(Histoplasma*, *Coccidioides)*, virus herpéticos (varicela-zóster, herpes simple, CMV) y *Leishmania.* Además del cribado y eventual tratamiento de la infección tuberculosa latente, debe establecerse el estado de infección respecto al virus de la hepatitis B y ofrecer profilaxis a los casos con infección crónica. Las vacunas inactivadas, incluidas la de la gripe y la antineumocócica, deben estar en regla. La profilaxis sistemática anti-*Pneumocystis* no se considera indicada.

Los agentes dirigidos contra la IL-1 (anakinra, canakinumab, rilonacept) presentan un incremento moderado del riesgo de infección, especialmente respiratoria y urinaria, pero no se recomiendan medidas profilácticas más allá de las generales (correcta vacunación, incluidas antineumocócica y anti-*Haemophilus* B, sobre todo en niños pequeños o tratamientos prolongados). El riesgo de reactivación de la tuberculosis es incierto, pero se han descrito algunos casos en países de elevada incidencia y, por tanto, debe considerarse el cribado de infección tuberculosa latente. No se ha observado un aumento del riesgo de infecciones en los pacientes tratados

con anti-IL-5 (mepolizumab, reslizumab). Por el contrario, los agentes anti-IL-6 (tocilizumab, siltuxumab) se asocian a un riesgo elevado de infecciones comunes y oportunistas, del mismo espectro que las observadas con los anti-TNF y, por lo tanto, están indicadas las mismas pautas de cribado y profilaxis. Los preparados anti-IL-12/23 (ustekinumab) no parecen aumentar el riesgo de infección, aunque por razones teóricas se considera apropiado el cribado de infección tuberculosa latente y de hepatitis B, y la profilaxis adecuada en los pacientes positivos. Los anti-IL-17 (secukinumab, ixekizumab, brodalumab) pueden incrementar el riesgo de candidiasis mucosa; se recomienda el cribado de infección tuberculosa latente, aunque el riesgo de reactivación probablemente es bajo. El producto anti-IgE disponible (omalizumab) puede determinar un aumento del riesgo de infecciones parasitarias, fundamentalmente de helmintos. Se recomienda cribado de *Strongyloides* (y tal vez de filarias y esquistosoma) en pacientes procedentes o que han residido en áreas endémicas.

El uso de eculizumab (antifracción C5 del complemento) está asociado a un incremento de infecciones por bacterias encapsuladas, en particular por *Neisseria* spp., por lo que se recomienda tanto vacunación 2-4 semanas antes de iniciar el tratamiento como profilaxis. Asimismo, en pacientes con riesgo de infecciones gonocócicas se recomienda realizar un cribado sistemático.

La única infección asociada con los agentes antiintegrinas natalizumab y efalizumab (anti-α4 y anti-LFA-1, respectivamente) ha sido la leucoencefalopatía multifocal progresiva. Tienen riesgo los pacientes seropositivos y, por tanto, debe determinarse el estatus serológico inicialmente y cada 6 meses con posterioridad mientras sean negativos. La incidencia comienza a ser elevada a partir de los 48 meses de utilización (2 por 1.000). Un tercer derivado, el vedolizumab (anti-α4β7), no se ha asociado con este problema.

Los agentes biológicos que alteran el número o la función de los linfocitos T aumentan el riesgo de infecciones oportunistas debidas a microorganismos intracelulares. Aunque el espectro de agentes patógenos descrito es similar al observado con los anti-TNF, existen algunas diferencias entre los distintos productos, y ninguno de ellos se ha asociado de una manera tan obvia a infección por micobacterias. El alemtuzumab (anti-CD52) se ha asociado especialmente con una mayor incidencia de

infección por CMV y neumonía por *P. jirovecii;* además, incrementa probablemente el riesgo de reactivación del virus de la hepatitis B. Está indicado el cribado de infección tuberculosa latente, de hepatitis B y de papilomavirus en las mujeres, así como la profilaxis anti-*Pneumocystis* y antivirus herpéticos (virus del herpes simple, de la varicela-zóster y CMV). El mismo espectro de infecciones es esperable de otros anticuerpos dirigidos contra marcadores de células T, como el coestimulador CD40 (dacetuzumab, lucatumumab).

Los anti-CD19 (blinatumomab, inebilizumab, combotox) no se han asociado con un riesgo aumentado de infección salvo que causen hipogammaglobulinemia intensa o neutropenia. El riesgo de infección asociado con agentes anti-CD20 (rituximab, ofatumumab, obinutuzumab, veltuzumab, ocrelizumab y otros) y anti-CD22 (epratuzumab, inotuzumab ozogamicina) parece depender del contexto clínico en el que se emplean. En pacientes con artritis reumatoide no se asocian claramente con un riesgo aumentado de infección, pero, cuando se combinan con otros inmunodepresores (glucocorticoides incluidos) en pacientes con linfoma o trasplante, el rituximab, el ofatumumab y posiblemente el resto de derivados aumentan la incidencia tanto de infección en general (debido en parte a que pueden inducir neutropenia), como de reactivación del virus de la hepatitis B. Posiblemente también son más frecuentes la neumonía por *P. jirovecii*, la leucoencefalopatía multifocal progresiva (virus JC) (rituximab, ocrelizumab) y las infecciones por el virus de la hepatitis C (rituximab) y enterovirus (rituximab, obinutuzumab). Aunque no se recomienda la profilaxis anti-*Pneumocystis* a no ser que concurran otros factores de riesgo (p. ej., corticosteroides), está indicado el cribado para hepatitis B y la eventual profilaxis en los HBsAg o anti-HBc positivos.

El productor anti-CD30 brentuximab vedotina, utilizado para el tratamiento del linfoma de Hodgkin refractario o en recaída y otros linfomas, se ha asociado especialmente con casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva.

Los inhibidores de proteínas de control inmune anti-CTLA-4 (ipilimumab, tremelimumab) y anti-PD-1 (pembrolizumab, nivolumab) o del ligando de este, PD-L1 (atezolizumab), probablemente no aumenten de manera significativa el riesgo de infección a no ser que los pacientes requieran tratamiento con corticosteroides o anti-TNF de los frecuentes

efectos adversos de naturaleza autoinmune que complican su utilización. Esta circunstancia justifica el cribado de infección tuberculosa latente, hepatitis B y hepatitis C, así como la profilaxis anti-*Pneumocystis* si se prevé la utilización de ≥ 20 mg/día de prednisona o equivalente durante al menos 4 semanas.

Se dispone de varios anticuerpos dirigidos contra el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) (bevacizumab, aflibercept), pero no parecen aumentar el riesgo de infección salvo que ocasionen neutropenia. Algo similar ocurre con los dirigidos contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) (cetuximab, panitumumab), los cuales, además de neutropenia, producen con frecuencia lesiones cutáneas papulopustulosas susceptibles de infectarse.

Inhibidores de tirosín-cinasas e inhibidores del proteasoma

Varias tirosín-cinasas, activadas de forma anómala en las células de numerosos tumores, constituyen excelentes objetivos de la farmacoterapia antineoplásica. Los riesgos generales y específicos de infección derivados de la administración de inhibidores de estas enzimas varían con los distintos compuestos. Los inhibidores de las tirosín-cinasas BRAF y MEK (vemurafenib, trametinib, cobimetinib) y los de la proteína Bcl2 (venetoclax) no parecen asociarse a un aumento del riesgo de infección. Sin embargo, el incremento del riesgo es modesto en el caso de los inhibidores de la tirosín-cinasa BCR-ABL (imatinib, dasatinib, nilotinib, bosutinib, ponatinib) y de la de Bruton (ibrutinib, acalabrutinib), y elevado para los inhibidores de la fosfatidilinositol-3-cinasa (PI3K) (idelalisib, buparlisib, duvelisib) y de la cinasa de Janus (JAK) (ruxolitinib, tofacitinib, baricitinib). En el caso de los inhibidores de BCR-ABL y Bruton, el riesgo de infección se asocia a la neutropenia que pueden causar estos derivados. Las infecciones generales cuya frecuencia aumenta suelen ser respiratorias y de la piel y las partes blandas. En cuando a infecciones específicas, los inhibidores de la tirosín-cinasa del BCR-ABL pueden causar la reactivación del virus de la hepatitis B, los inhibidores de la cinasa de Bruton se han asociado a un aumento discreto del riesgo de infecciones fúngicas y

ocasionalmente a leucoencefalopatía multifocal progresiva, y los inhibidores de la de Janus a un incremento significativo del riesgo de *Pneumocystis jirovecii* y CMV. Los pacientes que toman inhibidores de la BCR-ABL y tienen infección crónica por virus B (HbsAg positivo) han de recibir profilaxis antivírica, y en los HbsAg negativo/anti-HBc positivo debe considerarse la monitorización periódica de la carga vírica del virus B. La profilaxis universal anti-*Pneumocystis* únicamente se considera indicada en los pacientes que reciben inhibidores de la cinasa Janus.

Se dispone de varios inhibidores de las tirosín-cinasas que median la señalización del VEGF (sorafenib, sunitinib, axitinib, pazopanib, vandetanib, cabozantinib) y del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGRF) (erlotinib, gefitinib, afatinib y otros). No parecen incrementar el riesgo de infección y, por tanto, no son necesarias medidas de cribado ni profilácticas específicas.

Los inhibidores del proteasoma (bortezomib, carfilzomib, ixazomib) se utilizan en el tratamiento del mieloma múltiple y algunos linfomas. Incrementan el riesgo de herpes zóster y probablemente las complicaciones de la gripe. En los pacientes seropositivos para varicela-zóster se recomienda la profilaxis con aciclovir o valaciclovir. Los pacientes deben recibir las vacunas habituales, entre ellas la antigripal, así como la viva atenuada de varicela si son seronegativos o la de zóster en seropositivos de más de 50 años.

Infecciones en pacientes con neoplasias sólidas y hematológicas

El riesgo de infecciones en el paciente oncohematológico está relacionado con las siguientes variables: duración e intensidad de la neutropenia (habitualmente inducida por la quimioterapia citotóxica), estado de la enfermedad de base en el momento de la evaluación (activa o en remisión), defectos de la inmunidad celular (empleo de análogos de las purinas, inmunodepresores, depleción de células T por alemtuzumab, enfermedad del injerto contra el receptor [EICR]) o humoral (mieloma múltiple, leucemia linfática crónica, depleción de células B por rituximab) secundarios a la propia enfermedad de base o su tratamiento, antecedentes de trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH), en sus distintas modalidades, sobre todo en el alo-TPH, presencia de catéteres intravenosos, y otras variables (edad superior a 60 años, enfermedades debilitantes concomitantes, desnutrición, deterioro de los mecanismos de defensa inespecíficos por el propio tumor, especialmente si se origina en el tubo digestivo, aparato urinario o vías respiratorias, e intervenciones quirúrgicas practicadas para la exéresis de neoplasias).

La *neutropenia* es aún una de las causas más frecuentes de déficit inmunológico grave. Los neutrófilos son el principal mecanismo de defensa innato contra la infección. Se define neutropenia como el recuento de neutrófilos inferior a $0,5 \times 10^9$/L o una cifra inferior a 1×10^9/L si se prevé una caída a menos de $0,5 \times 10^9$/L en las 48 h siguientes. El riesgo es particularmente elevado si la neutropenia es profunda (por debajo de 100×10^9/L). El riesgo de infección en los pacientes neutropénicos está determinado por la intensidad, el grado y la duración de la neutropenia. Cuando se tratan neoplasias sólidas, la duración media de la neutropenia no suele superar los 7-10 días (bajo riesgo); por el contrario, el tratamiento de inducción de pacientes con leucemias agudas, la quimioterapia agresiva de pacientes con linfomas no hodgkinianos y el TPH conllevan períodos de neutropenia fácilmente superiores a 14-21 días (alto riesgo). Los agentes quimioterápicos afectan especialmente a tejidos con índice elevado de

replicación celular, como las mucosas del aparato gastrointestinal y la piel. Por ello, la mayoría de las infecciones resultan de la invasión por microorganismos comensales de la piel (a menudo relacionadas con la presencia de catéteres intravenosos), la mucosa orofaríngea (especialmente si existe mucositis grave) y la de la luz intestinal (translocación).

Los síntomas y signos de inflamación suelen ser mínimos, e incluso ausentes en los pacientes con neutropenia profunda. La fiebre, y en ocasiones el dolor en el área afecta por el proceso infeccioso, es casi siempre la única manifestación clínica de la infección. Se define como fiebre la detección de una temperatura oral igual o superior a 38,3 °C o a 38 °C mantenida durante al menos 1 h. Entre un 10% y un 50% de los pacientes con tumores sólidos y más del 80% de los que sufren hemopatías malignas presentarán fiebre durante los episodios de neutropenia. Se ha estimado que en el 20%-30% de los episodios febriles se descubre un foco infeccioso clínico y en el 10%-25% de los pacientes se documenta bacteriemia. Los microorganismos capaces de producir infección y bacteriemia en el paciente neutropénico con fiebre son muy diversos, y su importancia relativa ha cambiado a lo largo de los años. En los últimos años, ha habido un cambio en la etiología de las bacteriemias en pacientes neutropénicos con cáncer, y las bacterias gramnegativas son las predominantes en la mayoría de centros, con porcentajes en torno al 50% de los episodios (*E. coli, K. pneumoniae* y, con menor frecuencia, *P. aeruginosa*), seguida muy de cerca por los cocos grampositivos (40%; la mitad de ellos estafilococos coagulasa-negativos y con menor frecuencia estreptococos *viridans*, enterococos y *S. aureus*). Además, el 3% de las bacteriemias se deben a bacterias anaerobias, y las fungemias por *Candida* spp. conforman el 6%-15% de los casos. La mortalidad es mayor en los pacientes con bacteriemia y cuando esta se debe a gramnegativos u hongos. Por la administración frecuente y repetida de antibióticos, los pacientes oncohematológicos representan un grupo de riesgo elevado de sufrir infección por microorganismos resistentes, tanto grampositivos como gramnegativos, y la epidemiología local de la resistencia debe tenerse en cuenta a la hora de decidir el abordaje terapéutico más apropiado.

Infecciones en el paciente sometido a un trasplante de órgano sólido

A pesar de los avances en la técnica quirúrgica, en las terapias inmunosupresoras y en el control de la infección, la principal causa de morbilidad y mortalidad en los receptores de trasplante de órgano sólido (TOS) sigue siendo la infección.

Cronograma y factores de riesgo de infección en el receptor

El paciente que recibe un TOS presenta un riesgo incrementado de infección que depende de diferentes motivos: 1) inmunodepresión, que condiciona la propia enfermedad de base; 2) agresión quirúrgica derivada del acto del trasplante y el tipo de trasplante; 3) administración de medicación inmunodepresora para evitar el rechazo del injerto; 4) posibilidad de transmisión de microorganismos a través del injerto, y 5) cronología con respecto al momento del trasplante. El riesgo de infección postrasplante se incrementa cuando se presentan ciertas complicaciones después del acto quirúrgico como necesidad de reintervención quirúrgica mayor, politransfusiones, desarrollo de rechazo agudo del injerto y/o desarrollo de enfermedad por CMV.

Riesgo derivado de la propia enfermedad de base

La enfermedad de base que condiciona el trasplante puede influir en el riesgo posterior de infección. Así, entre los trasplantes cardíacos, los pacientes con cardiopatía isquémica previa sufren más complicaciones perioperatorias; los pacientes que llegan a un trasplante hepático por un fallo hepático fulminante tienen un riesgo mayor de infección fúngica y de complicaciones precoces; los trasplantados pulmonares con enfermedad obstructiva o fibrosis quística suelen tener una estancia más prolongada en la UCI y más infecciones, a menudo graves (p. ej., *Pseudomonas* o *Aspergillus*). En general, tienen un mayor riesgo de infección los pacientes

que esperan el trasplante en situación crítica (intubados o con asistencia circulatoria en el caso del trasplante cardíaco), o desarrollan fracaso renal agudo o diabetes. Otros factores inherentes al receptor que influyen en el riesgo de infección son la situación clínica y nutricional antes del trasplante, su edad, la colonización por agentes patógenos multirresistentes y la presencia de infecciones latentes (tuberculosis, micosis regionales, etc.).

Riesgo derivado del tipo de trasplante

El tipo de trasplante realizado también condiciona el riesgo de infección. De esta forma, los pacientes con trasplante renal tendrán un riesgo significativamente mayor de presentar infección urinaria y nefropatía por el virus BK. Cuando se trata de un trasplante hepático, las infecciones más frecuentes son sepsis de catéter, infecciones bacterianas nosocomiales intraabdominales y colangitis. El paciente con trasplante cardíaco tiene mayor riesgo de desarrollar complicaciones del injerto, como miocarditis por CMV y toxoplasmosis. Los pacientes con trasplante pulmonar tienen mayor riesgo de desarrollar neumonía, tuberculosis e infección fúngica. El paciente que recibe un trasplante de páncreas tiene mayor riesgo de sufrir infecciones bacterianas y fúngicas intraabdominales. Cuando el trasplante es intestinal o multiorgánico, el grado de inmunodepresión es mayor y, consecuentemente, el riesgo de complicaciones infecciosas tanto sistémicas como las relacionadas con el injerto es superior.

Riesgo derivado de la inmunodepresión farmacológica

El paciente con TOS debe recibir tratamiento inmunodepresor para impedir el rechazo del injerto. Se distingue entre tratamiento inmunodepresor de inducción, destinado a conseguir una inmunodepresión rápida para impedir los fenómenos de rechazo precoz del injerto (la mayoría de las veces por la presencia de anticuerpos preformados en el receptor), y tratamiento inmunodepresor de mantenimiento, que, en la gran mayoría de los pacientes, se continuará de por vida. Los agentes usados para el tratamiento de inducción tienen en común el hecho de que reducen la proporción de precursores de células T, ya sea por disminución de la eficacia de presentación de antígenos, cambio del umbral de activación y/o disminución del tráfico celular. El OKT3 (anticuerpo monoclonal que se

une al receptor CD3, actualmente en desuso), las globulinas antilinfocitarias policlonales y el alemtuzumab (anticuerpo monoclonal humanizado anti-CD52 específico) inducen una linfocitopenia profunda y mantenida en el tiempo, por lo que se asocian a infecciones predominantemente oportunistas. El basiliximab y el daclizumab son dos anticuerpos monoclonales dirigidos contra el receptor CD25 que no inducen linfocitopenia y no aumentan significativamente el riesgo de infección. Otros tratamientos monoclonales, como el rituximab, el cual se une específicamente al antígeno CD20, se usan también como inducción, así como en episodios de rechazo agudo humoral en receptores de trasplante renal. Su uso se ha relacionado con el aumento de infecciones, como reactivación de CMV, infección por parvovirus B19, infección por varicela-zóster y reactivación del virus de la hepatitis B.

El estándar actual de terapia inmunodepresora de mantenimiento se basa en el uso de inhibidores de la calcineurina (ciclosporina A y tacrolimus), que tienen un menor riesgo de complicaciones infecciosas en comparación con la azatioprina, en la actualidad en desuso. Está descrito un mayor riesgo de infección por CMV con el empleo de micofenolato y, en cambio, el riesgo de esta complicación es menor cuando se utilizan inhibidores de la mTOR (sirolimus, everolimus). Estos últimos además están asociados con un aumento de las infecciones de la herida quirúrgica. Los glucocorticoides se usan tanto en la terapia de inducción y en la de mantenimiento como tratamiento en caso de rechazo agudo. Su efecto inmunodepresor principal se basa en la depleción linfoide y la alteración de la función macrofágica y polimorfonuclear, lo que motiva mayor riesgo de infección asociada a inmunodepresión celular y, por tanto, por microorganismos bacterianos intracelulares.

Transmisión de infecciones a través del donante

Una característica que ha de tenerse en cuenta en cuanto al paciente sometido a TOS es la posibilidad de adquirir una infección procedente del donante. Este es un escenario que puede comportar complicaciones graves, sobre todo en caso de bacterias multirresistentes u hongos. El riesgo de desarrollar enfermedad por CMV es máximo cuando el virus es transmitido a través del injerto, hecho que se observa en receptores seronegativos para

CMV que reciben un injerto de un donante seropositivo. Se ha descrito también la transmisión de otros virus, como el virus del herpes simple, el EBV, los del herpes humano 6, 7 y 8, adenovirus, el virus BK y otros más raros, como HTLV-I y II, el virus de la coriomeningitis linfocitaria e incluso el virus de la rabia. La transmisión de infección bacteriana a través del injerto es especialmente relevante en los receptores de trasplante pulmonar, aunque puede suceder también en receptores de un donante con bacteriemia no tratada o en la situación de contaminación del líquido de preservación. La tuberculosis es una causa importante de transmisión procedente del donante en el caso del trasplante pulmonar, aunque puede darse en trasplantes de cualquier órgano. En el campo de los hongos, se ha descrito la transmisión de *Aspergillus* spp., *C. neoformans* y hongos endémicos, como *Histoplasma capsulatum* y *Coccidioides immitis*, entre otros. Con respeto a los parásitos, se ha descrito transmisión de *Toxoplasma gondii* especialmente relevante en el caso del trasplante cardíaco, ya que los quistes de toxoplasma se ubican en el músculo estriado y cardíaco, lo que obliga a realizar profilaxis específica en el caso de discordancia serológica entre donante y receptor para este microorganismo. La reciente incorporación de donantes inmigrantes procedentes de áreas endémicas ha generado la posibilidad de transmisión de infecciones como tripanosomiasis, leishmaniasis, *Strongyloides* spp. y malaria, entre otras.

Situación cronológica en el postrasplante

El desarrollo de infecciones después de un TOS sigue un cronograma relativamente predecible que es esencial para administrar un correcto tratamiento empírico (tabla 315-2). En el primer mes postrasplante, el grado de inmunodepresión es relativamente bajo, ya que el tratamiento todavía no ha tenido tiempo de ejercer su función máxima. En este período de tiempo, los pacientes desarrollarán complicaciones infecciosas nosocomiales derivadas de la agresión quirúrgica y del ingreso hospitalario por bacterias convencionales (bacteriemia de catéter, infección urinaria, neumonía e infección de la herida quirúrgica). Se han descrito diversos factores de riesgo asociados al desarrollo de infección bacteriana grave y de infección fúngica invasora en el período postrasplante precoz que se resumen en el cuadro 315-1. Del segundo al sexto mes, el grado de inmunodepresión es

máximo. En este período de tiempo, el paciente, además de tener riesgo de infección nosocomial, puede desarrollar infecciones de tipo oportunista, entre las que destacan la infección por CMV, la infección fúngica invasora, la infección bacteriana oportunista (listeriosis, nocardiosis) y otras infecciones víricas, fúngicas y parasitarias menos frecuentes. A partir del sexto mes postrasplante, la mayoría de los pacientes tendrán una inmunodepresión estable y desarrollarán infecciones de tipo comunitario similares a las de la población general (neumonía, infección urinaria y otras), aunque un subgrupo de pacientes puede desarrollar infección oportunista tardía por diferentes motivos.

Tabla 315-2

Cronología, causas y momento de aparición de las infecciones en el paciente trasplantado

	Primer mes	Del 2.° al 6.° mes	A partir del 6.° mes
Factores de riesgo	Intervención quirúrgica Ventilación mecánica Catéteres Inmunodepresión	Inmunodepresión Rechazo Alteración de la inmunidad celular	Inmunodepresión Rechazo crónico Alteración de la inmunidad celular
Microorganismos causales			
Bacterias	*Escherichia coli* *Pseudomonas aeruginosa* Estafilococo coagulasa negativo *Staphylococcus aureus*	*Nocardia asteroides* *Listeria monocytogenes* *Legionella pneumophila* Micobacterias	Neumococo, *H. influenzae* *N. asteroides*, *L. monocytogenes*, *L. pneumophila* Micobacterias
Hongos	*Aspergillus* spp. *Candida* spp.	*Aspergillus* spp., *C. neoformans*, *P. jirovecii*	*Aspergillus* spp., *P. jirovecii*
Virus	VHS, HVH-6	CMV, HVH-6, VVZ, adenovirus, virus BK	VVZ, VR, CMV, EBV, *Papovavirus Papilomavirus*, *Poliomavirus*
Protozoos	—	*Toxoplasma gondii*	*T. gondii*
Infecciones	Infección de la herida, órgano, espacio (mediastinitis, colangitis, absceso intraabdominal, etc.) Neumonía Sepsis del catéter o primarias Infecciones urinarias	Neumonías Infecciones víricas diseminadas Gastroenteritis Meningitis	Infecciones comunitarias habituales Neumonías Infecciones cutáneas

Cuadro 315-1 Principales factores de riesgo asociados al desarrollo de infección bacteriana grave y fúngica invasora

Infección bacteriana grave

Estancia prolongada en unidades de cuidados intensivos
Ventilación mecánica prolongada
Presencia de catéteres centrales durante un tiempo prolongado

Duración prolongada del tratamiento antibiótico
Requerimientos transfusionales, de coloides y de soluciones isotónicas
Tipo de injerto, técnica quirúrgica y duración de la intervención quirúrgica

Infección fúngica invasora

Insuficiencia renal pretrasplante
Intervención quirúrgica prolongada
Retrasplante o reintervención
Anastomosis biliar con coledocoyeyunostomía en el trasplante hepático
Edad avanzada
Serodiscordancia para CMV
Enfermedad por CMV
Colonización por *Candida* o *Aspergillus*
Otras infecciones oportunistas previas
Desarrollo de diabetes postrasplante
Uso de glucocorticoides de forma prolongada o en dosis altas
Uso de anticuerpos monoclonales antilinfocitarios
Insuficiencia renal postrasplante
Hemodiálisis postrasplante
Uso de fármacos vasopresores postrasplante durante > 24 h
Estancia prolongada en unidades de cuidados intensivos
Leucopenia
Duración prolongada de la hospitalización
Infección bacteriana grave
Uso prolongado de antibióticos
Supradosificación de inhibidores de la calcineurina
Uso conjunto de tacrolimus y ciclosporina
Neoplasia relacionada con la inmunodepresión
Rechazo o disfunción crónica del injerto

Microorganismos de especial relevancia

Infección bacteriana

Las infecciones bacterianas constituyen más del 70% de las infecciones postoperatorias en cualquier tipo de trasplante. Algunas de las bacterias clásicamente conocidas y ligadas a la inmunodepresión, como *Nocardia* y *Listeria*, han disminuido mucho su incidencia gracias a las pautas de profilaxis con cotrimoxazol; sin embargo, en los últimos años, las infecciones por bacterias multirresistentes se han convertido en un problema de salud pública a nivel mundial, con una incidencia muy elevada en receptores de trasplante debido al estrecho contacto con el ámbito nosocomial de estos pacientes. Estas infecciones causan dificultades terapéuticas debido a las escasas opciones disponibles, las cuales están asociadas con importantes efectos adversos. Es de destacar también que las infecciones por bacterias multirresistentes en receptores de TOS están asociadas a peor pronóstico y mortalidad. Las infecciones por bacterias gramnegativas multirresistentes, como *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter* spp., han adquirido una especial relevancia en la actualidad, afectan con mayor frecuencia a los pacientes críticos y son responsables hasta del 15% de las neumonías nosocomiales en España. Las enterobacterias productoras de BLEE, AmpC o carbapenemasas están aumentando de forma alarmante en la población trasplantada, y son responsables hasta de un 30% de las bacteriemias que acontecen en los receptores de un trasplante de órgano sólido.

Las infecciones por *S. aureus* en receptores de trasplante de órgano sólido ocupan el sexto lugar en cuanto a etiología. Aunque la tasa de infecciones por *S. aureus* resistente a la meticilina ha disminuido en los últimos años, los episodios de bacteriemia están asociados con una mortalidad muy elevada.

La infección por *M. tuberculosis* suele ocurrir en general por reactivación de una tuberculosis latente. Su prevalencia es alrededor de 500 casos por 100.000 pacientes sometidos a trasplantes en España (aproximadamente, 10-20 veces la de la población general). Suele presentarse como infección tardía (a partir del sexto mes postrasplante) y la clínica suele ser diferente a la del paciente no trasplantado (con frecuencia formas extrapulmonares y diseminadas); además, tienen un peor pronóstico.

Infección fúngica

La incidencia oscila entre el 2% y el 40%, su tratamiento es complicado y su mortalidad muy elevada, sobre todo en las formas invasivas. En un estudio multicéntrico español realizado en los últimos años se ha comprobado que de un 4% a un 18% de las bacteriemias/fungemias fueron por *Candida* spp., y alrededor de la mitad de los casos por *C. glabrata* o *C. krusei.* La profilaxis con fluconazol reduce de forma significativa las formas invasivas. Hay que destacar que el uso de inmunodepresores potentes, como el alemtuzumab, podría incrementar la frecuencia de infecciones invasivas en este grupo de pacientes. El tratamiento recomendado para la candidemia sería una equinocandina, mientras que la anfotericina liposomal y los triazoles cabría considerarlos como alternativas. No se recomienda la instauración de tratamiento empírico con azoles en pacientes que hayan recibido profilaxis con estos fármacos.

La incidencia actual de aspergilosis invasiva en España se cifra aproximadamente entre un 0,2% en receptores de un injerto renal y un 4% en otros trasplantes. La aspergilosis pulmonar invasiva es un proceso con elevada mortalidad. El tratamiento de elección es el voriconazol, aunque presenta interacciones con los fármacos anticalcineurínicos y puede ser hepatotóxico, sobre todo en pacientes con trasplante hepático. El isavuconazol es una alternativa al voriconazol, asociado a menor interacción con los fármacos anticalcineurínicos y menor hepatotoxicidad comparado con el voriconazol. También podría ser adecuada la asociación de un triazol de última generación con una equinocandina o bien una anfotericina lipídica con una equinocandina. La neumonía por *P. jirovecii* es infrecuente debido a las pautas de profilaxis con cotrimoxazol que de manera universal reciben todos los pacientes trasplantados de órgano sólido. Los casos descritos suelen presentarse de forma tardía (después de la finalización del tratamiento profiláctico) y a consecuencia de un aumento de la pauta inmunosupresora.

Infecciones víricas

Infección por virus del grupo herpes

Estas infecciones tienen una alta prevalencia y connotaciones muy importantes para la evolución posterior, tanto para la viabilidad del injerto como para el desarrollo de enfermedades neoplásicas. La mayoría suelen reactivarse en respuesta a una variedad de estímulos, como las citocinas proinflamatorias. Cuando estas infecciones se adquieren en el período postrasplante precoz, suelen manifestarse de forma más grave y acompañarse de complicaciones diversas (superinfecciones, rechazo).

Citomegalovirus. Su reactivación se produce por una serie de factores, entre los que destacan, en primer lugar, el tratamiento con inmunodepresores, tanto con fármacos citotóxicos como glucocorticoides en episodios de rechazo y, en segundo lugar, por infecciones sistémicas. Es importante conocer el estado serológico del receptor, ya que, si es negativo, tiene un mayor riesgo de padecer infección primaria postrasplante, sobre todo si recibe un injerto procedente de un donante seropositivo (los receptores seronegativos que reciben un órgano seropositivo tienen un riesgo superior al 50% de padecer una enfermedad por CMV). El cuadro clínico más frecuente es el síndrome vírico, que se manifiesta en forma de fiebre sin foco evidente, sudoración y artromialgias y alteraciones en los datos analíticos, lo que incluye leucopenia, trombocitopenia, linfocitosis atípica y elevación moderada de las enzimas hepáticas. La afección focal más frecuente en la actualidad es la digestiva, que se manifiesta como enteritis, ulceraciones, hemorragias digestivas y ocasionalmente perforaciones. El órgano trasplantado es más sensible a sufrir una enfermedad por CMV que los órganos nativos, manifestándose en forma de hepatitis en el trasplante hepático, miocarditis en el cardíaco y pancreatitis en el pancreático. La coriorretinitis es una complicación muy infrecuente que se presenta de forma tardía (posterior a los 6 meses postrasplante) y como consecuencia de un estado de mayor inmunosupresión. Además, el CMV puede favorecer la aparición de rechazo agudo y crónico, mientras que la inflamación provocada por el rechazo incrementa la replicación vírica. La infección por CMV se ha asociado a un incremento en el riesgo de enfermedad linfoproliferativa postrasplante hasta 10 veces superior. El diagnóstico y el tratamiento se explican en el capítulo 295, Infecciones causadas por el citomegalovirus y los virus del herpes humano de tipos 6, 7 y 8.

Virus de Epstein-Barr. Cuando el paciente es sometido a un tratamiento de mayor inmunosupresión, el EBV se reactiva en un 20%-80% de los casos. La enfermedad se manifiesta como un síndrome mononucleósico, aunque la situación más grave es la enfermedad linfoproliferativa postrasplante, que ocurre con unas incidencias que oscilan entre el 1% (trasplantes renal, cardíaco y hepático) y el 33% (trasplantes de pulmón, intestino y multivisceral). Se trata de un proceso proliferativo de los linfocitos B cuya forma clínica puede variar desde un proceso policlonal benigno, que se soluciona al reducir la inmunodepresión, hasta un linfoma monoclonal de alta malignidad. Uno de los factores de riesgo más importante es la infección primaria por EBV (sobre todo en pacientes seronegativos que reciben un donante seropositivo) y la enfermedad por CMV. Su presentación suele ser extraganglionar, con invasión del SNC, la médula ósea, el órgano trasplantado, el intestino y el hígado. El tratamiento es poco eficaz, y lo más importante es reducir al máximo la inmunodepresión.

Otros herpesvirus. La infección por virus del herpes humano de tipo 6 puede ser grave, y puede cursar con neumonitis, aplasia medular y encefalitis. Se ha implicado la replicación del virus del herpes humano de tipo 7 como causa de rechazo agudo, aunque esta asociación no está clara. El virus del herpes humano de tipo 8 puede ser causa de sarcoma de Kaposi en todo tipo de trasplante, y de linfoma de las cavidades, pero especialmente en el renal. El virus de la varicela-zóster puede ser transmitido por el donante raramente a receptores seronegativos, lo que producirá un episodio de varicela grave con afección pulmonar, o bien con mayor frecuencia tratarse de una reactivación en forma de herpes zóster, hecho muy frecuente en el período postrasplante.

Otros virus

Papovavirus. Los poliomavirus BK suelen reactivarse en el postrasplante. Los virus BK suelen reactivarse en cualquier TOS, aunque su patogenicidad se reduce fundamentalmente al trasplante renal. La reactivación se produce en alrededor del 30%, aunque la enfermedad es inferior al 2%. Ocasiona una nefritis tubulointersticial con pérdida de la función del injerto que puede simular un rechazo. El tratamiento más eficaz es la reducción de la

inmunodepresión. La reactivación de los virus JC es poco frecuente y, cuando ocurre, produce una leucoencefalopatía multifocal progresiva con desmielinización del sistema nervioso central. El tratamiento idóneo es reducir la inmunodepresión.

Papilomavirus. La inmunodepresión y la irradiación ultravioleta favorecen que los papilomavirus sean responsables de neoplasias cutáneas y carcinomas de células escamosas en el área anogenital de los pacientes sometidos a trasplante.

Virus de la hepatitis. Alrededor del 10%-15% de los pacientes sometidos a trasplante están infectados por el VHC o VHB y, en el caso del trasplante hepático, supera el 50%. En el período postrasplante precoz se producirá replicación vírica universal, con afección más rápida y grave que en los pacientes no trasplantados. La reciente aparición de nuevos tratamientos antivíricos ha supuesto un cambio muy importante en la evolución de estos pacientes.

Otros virus. Una de las causas más frecuentes de infección vírica postrasplante es el desarrollo de infecciones respiratorias (coronavirus, rinovirus), de las que, por su relevancia, cabe destacar la gripe. Para la prevención de la gripe en pacientes con TOS es fundamental la administración de la vacuna antigripal anual. Se han descrito además multitud de infecciones víricas postrasplante, que incluyen adenovirus (colitis grave), parvovirus B19 (anemia) y parotiditis, entre otras.

Prevención de la infección

En la tabla 315-3 se exponen las pautas de profilaxis principales en el paciente con TOS.

Tabla 315-3

Pautas de profilaxis en el trasplante de órgano sólido

Microorganismos y/o pruebas diagnósticas y/o situación clínica	Profilaxis
Citomegalovirus (IgG)	Valganciclovir en discordancia serológica (donante positivo/receptor negativo), uso de timoglobulina, entre otros factores de riesgo
Virus de Epstein-Barr (IgG)	Reducción de la inmunodepresión en viraje serológico
Herpes simple (IgG)	Aciclovir
Virus de la varicela-zóster (IgG)	Vacunación pretrasplante en seronegativos, gammaglobulinas en no inmunizados y contacto con enfermo de varicela
Toxoplasma (IgG) en receptores cardíacos	Pirimetamina (trasplante cardíaco) en discordancia serológica
Hepatitis B (HBsAg, anti-HBc y HBsAc)	Lamivudina y/o gammaglobulina en caso de anti-HBc positivo y HBsAc negativo
Lúes (análisis serológico)	Tratamiento con penicilina o ceftriaxona
Test de la tuberculina/IGRAs	Isoniazida en test positivo o radiografía de tórax sugestiva de infección antigua. En el trasplante hepático, administrarla después del trasplante
Búsqueda de parásitos en heces (según criterios epidemiológicos)	Tratamiento si hay resultados positivos
Profilaxis quirúrgica	Variable (depende del tipo de trasplante y centro)
Pacientes con neutropenia o muy inmunodeprimidos durante el primer mes	Quinolonas
Monitorización postrasplante (antigenemia pp65 o PCR) de citomegalovirus	Ganciclovir i.v. o valganciclovir como tratamiento anticipado en caso de positividad
Monitorización con galactomanano para *Aspergillus* spp. en pacientes con factores de riesgo para infección fúngica	Anfotericina liposomal, triazoles, equinocandinas en positividad o factores de riesgo para infección fúngica
Candida spp. durante el 1.er mes	Fluconazol, nistatina

Microorganismos y/o pruebas diagnósticas y/o situación clínica	**Profilaxis**
Pneumocystis jirovecii, prevención de otras infecciones oportunistas	Trimetoprim-sulfametoxazol (TMP/SMX)

Durante el período pretrasplante deben tratarse todas las infecciones activas. Con respecto a las infecciones latentes, como la tuberculosis, diagnosticada por positividad a la prueba de la tuberculina o IGRAs, se recomienda iniciar profilaxis con isoniazida antes del trasplante y con una duración de 9 meses. En el trasplante hepático, la profilaxis suele iniciarse después de la cirugía, dado que la insuficiencia hepática previa podría agravarse con la introducción de un fármaco hepatotóxico como la isoniazida. Una prueba serológica positiva para lúes indicará la necesidad de tratar al paciente. Durante este período también se recomienda administrar vacunas que, en algunas ocasiones, deberán administrarse periódicamente en el período postrasplante.

Durante el acto quirúrgico se utiliza profilaxis, a pesar de que muchos trasplantes se engloban dentro de la intervención quirúrgica limpia o poco contaminada. Esta es muy variada y dependiente del centro donde se realiza el trasplante y del órgano trasplantado, y suele abarcar desde una dosis preoperatoria hasta 24-48 h en el postoperatorio. Debe escogerse el antibiótico adecuado según los microorganismos que con mayor frecuencia sean causa de infección en la zona intervenida y según la epidemiología del centro. En el trasplante pulmonar deberá administrarse una pauta antibiótica que cubra los microorganismos que colonicen las vías respiratorias.

En el período postrasplante precoz es fundamental extremar las medidas preventivas de infección nosocomial, que incluyen, entre otras, el lavado adecuado de las manos, el cuidado de los catéteres según las guías internacionales y la retirada precoz de la sonda vesical en todos los trasplantados (no renales). En el caso del trasplante renal, la sonda urinaria no se puede retirar tan precozmente, pero sí que es importante procurar su retirada tan pronto como sea posible. Las infecciones por *Candida* spp. se previenen durante el primer mes en los pacientes de riesgo, fundamentalmente en los pacientes diabéticos, o con trasplante de páncreas e hígado. Los hongos filamentosos en los pacientes de alto riesgo se previenen con el uso de equinocandinas o anfotericina B por vía i.v. o

nebulizada. Se consideran pacientes de alto riesgo los receptores hepáticos que requieren trasplante urgente, retrasplante, anastomosis biliar en Y de Roux, hemodiálisis previa o altos requerimientos de hemoderivados durante la intervención.

La profilaxis primaria frente a *P. jirovecii* con cotrimoxazol en dosis bajas (80/400 mg/día o 160/800 mg a días alternos) durante los primeros 6-12 meses postrasplante, y cuando la inmunodepresión es más intensa, consigue que la incidencia de esta complicación sea prácticamente nula. Este fármaco parece conferir protección adicional frente a *T. gondii* en los pacientes sometidos a trasplante, tal como se ha comprobado en los pacientes infectados por el HIV. El máximo riesgo de toxoplasmosis se observa en el receptor seronegativo de trasplante cardíaco o de corazón-pulmón de un donante seropositivo. En esta situación, se recomienda la profilaxis con pirimetamina en dosis de 25 mg/día y ácido folínico en dosis de 15 mg/día durante las primeras 6 semanas. No debe olvidarse que estos pacientes deben recibir profilaxis también frente a *P. jirovecii* con pentamidina inhalada. Posteriormente puede administrarse cotrimoxazol tanto para prevenir la toxoplasmosis como la neumonía por *P. jirovecii*.

En general, los pacientes seronegativos a algún agente patógeno se consideran en riesgo de adquirir la infección si el donante es positivo y, así, las pruebas serológicas negativas (CMV, VHS, VVZ, EBV) pueden identificar pacientes que podrían beneficiarse de profilaxis posterior al trasplante. Aunque no hay profilaxis para prevenir la primoinfección por el EBV, una prueba serológica negativa obliga a un seguimiento estrecho, ya que el síndrome linfoproliferativo postrasplante es más frecuente en los pacientes que sufren la infección primaria mientras están inmunodeprimidos. Para la infección por CMV, el estado serológico discordante entre el donante y el receptor (donante seropositivo/receptor seronegativo) es el factor de riesgo más importante. Los pacientes con riesgo aumentado de infección por CMV (rechazo agudo, uso de anticuerpos monoclonales antilinfocitarios, donante seropositivo/receptor seronegativo) se pueden beneficiar de un tratamiento profiláctico que suele hacerse con valganciclovir 450 mg/12 h (ajustado a la función renal), o de un tratamiento anticipado según la realización de cargas víricas de forma periódica (v. cap. 295, Infecciones causadas por el citomegalovirus y los virus del herpes humano de tipos 6, 7 y 8).

En los pacientes receptores de un trasplante hepático por hepatitis B crónica se puede disminuir el riesgo de recurrencia con la administración de lamivudina 100-150 mg/día y gammaglobulina hiperinmunitaria contra la hepatitis B. En cuanto a la hepatitis C, la negativización del RNA vírico antes del trasplante disminuye la tasa de recurrencia después del trasplante.

Con respecto a la vacunación, los pacientes deberían recibir previamente al trasplante las vacunas antitetánicas, antineumocócica, antigripal y contra las hepatitis A y B, y VVZ (en seronegativos). La vacuna antineumocócica debería repetirse cada 5 años y todos los pacientes deberían recibir la vacuna antigripal de forma anual. En el período postrasplante precoz están contraindicadas las vacunas con virus vivos atenuados. Una reacción posvacunal importante podría desencadenar un rechazo, motivo por el que se recomienda no vacunar a los pacientes trasplantados durante los primeros meses postrasplante.

Infecciones en pacientes sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos

Véase la sección XIV, Hematología.

Bibliografía especial

Baddley JW, Cantini F, Goletti D, Gómez-Reino JJ, Mylonakis E, San-Juan R, et al. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Soluble immune effector molecules [I]: anti-tumor necrosis factor-α agents). *Clin Microbiol Infect*. 2018;24(Suppl 2):S10–S20.

Fishman JA. Infection in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med*. 2007;357(25):2601–2614.

Husain S, Camargo JF. Invasive aspergillosis in solid organ transplant recipients: guidelines from the American Society of Transplantation. *Clin Tranplant*. 2019: e13513.

Mikulska M, Lanini S, Gudiol C, Drgona L, Ippolito G, Fernández-Ruiz M, et al. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Agents targeting lymphoid cells surface antigens [I]: CD19, CD20 and CD52). *Clin Microbiol Infect*. 2018;24(Suppl 2):S71–S82.

Reinwald M, Silva JT, Mueller NJ, Fortún J, Garzoni C, de Fijter JW. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Intracellular signaling pathways: tyrosine kinase and mTOR inhibitors). *Clin Microbiol Infect*. 2018;24(Suppl 2):S53–S70.

316

Consejos médicos para viajeros

J. Muñoz Gutiérrez

A. Vilella I Morató

N. Rodríguez Valero

El desarrollo tecnológico y el fácil acceso a diferentes medios de transporte han facilitado que el número de viajeros crezca de año en año, a pesar de la crisis económica que ha afectado a prácticamente todos los países del mundo y de los cambios geopolíticos habidos. Según datos de la Organización Mundial del Turismo, a finales de 2018, las llegadas internacionales alcanzaron la cifra de 1,4 billones, lo que suponía un aumento del 6% con respecto al año anterior. Y fueron Oriente Medio y África los que tuvieron un mayor incremento, el 10% y el 7% respectivamente, seguidos de Asia, Pacífico y Europa, con un 6%.

No obstante, no sólo ha aumentado el número de viajeros, sino que también se han diversificado y modificado considerablemente tanto el perfil de estos como la tipología de los viajes. Se viaja desde la más temprana edad hasta más allá de los 80 años, viajan embarazadas, personas con enfermedades crónicas e inmunodeprimidos. Los itinerarios y actividades planeadas son cada vez más complejos y diversos; y no es infrecuente encontrarse con viajeros que se desplazan durante períodos largos, incluso de años. No hay que olvidar, tampoco, que cada vez son más frecuentes los viajes de negocios, o por estudios, o las visitas a amigos o familiares, y la movilización de personas en respuesta a desastres naturales o humanos.

El incremento de la movilidad entre poblaciones implica también una mayor probabilidad a exponerse a determinados agentes infecciosos, lo que puede comportar la aparición de enfermedades durante el viaje o la importación de las mismas al país de origen (sarampión, malaria [o paludismo], dengue, tuberculosis o enfermedades de transmisión sexual). Un estudio reciente refiere que aproximadamente el 8% de los viajeros requieren atención médica durante o después del viaje. Pero no sólo las enfermedades infecciosas pueden afectar a los viajeros; otros riesgos, como accidentes, mal de altura, el *jet lag*, pueden interferir en sus actividades programadas.

Conocer las medidas de prevención ayuda en gran medida al viajero a minimizar riesgos. Además, determinados colectivos (niños, ancianos, personas que siguen tratamientos complejos, embarazadas o los que visitan a sus amigos o familiares) requieren consejos específicos.

No hay que olvidar tampoco que el riesgo no afecta única y exclusivamente al viajero, sino que él puede actuar como vehículo de ciertos microorganismos infecciosos, frente a los cuales la población autóctona no tiene protección. Es importante tomar consciencia y responsabilidad ante un viaje, y esto requiere tener presente una serie de medidas de prevención que permitirán que el viajero proteja su propia salud, pero también la de la población que va a visitar. Durante la consulta antes del viaje, el profesional sanitario valorará los riesgos y tendrá en consideración problemas médicos subyacentes, tratamientos en curso, alergias, vacunaciones previas y viajes previos.

Estimación de riesgos

El punto de partida de la atención previaje consiste en definir los riesgos potenciales del viaje, que incluyen valoración de la salud del viajero y determinación del riesgo del viaje que se va a realizar (destino, itinerario, duración, motivo y actividades planeadas). Todos los datos del viajero se registrarán en la historia clínica, lo que permitirá establecer las necesidades individuales del mismo en función de las variables recogidas (edad, sexo, antecedentes personales, enfermedades subyacentes, medicación habitual).

Una vez establecido el riesgo, se procederá a informar al viajero de las enfermedades prevenibles mediante vacunación; las medidas a adoptar para evitar las picaduras de insectos; el uso de quimioprofilaxis frente a la malaria en caso de ser necesaria; las medidas de prevención para evitar la diarrea o cómo actuar en caso de padecerla durante el viaje, y otras situaciones, como la prevención del mal de altura, el riesgo de baños o las enfermedades de transmisión sexual.

Hay que tener en cuenta que algunos de los riesgos a los que se expone el viajero pueden variar, ya que la epidemiología de las enfermedades no es una realidad estática, sino que varía en el tiempo, según diversas variables relacionadas con la acción humana, programas de control y modificaciones ambientales. Por ello es necesario estar al día de los cambios que se producen continuamente. Es importante apoyar la información oral que se le da al viajero con información escrita para así facilitar su comprensión por parte de la persona que la recibe y además reforzar la obtenida de forma verbal.

Enfermedades prevenibles mediante vacunación

La indicación de vacunas estará condicionada por las características propias del viajero y por el tipo de viaje que realizará. Se podrían agrupar en tres grandes apartados: las vacunas sistemáticas, las que se indican por el propio viaje y las que pueden ser requeridas para entrar a determinados países y que exige el Reglamento Sanitario Internacional.

La consulta de atención al viajero antes del viaje puede ser una excelente oportunidad para poner al día su situación vacunal. Es importante conocer los antecedentes vacunales y, si no se puede conseguir información, el viajero debería ser considerado susceptible y proceder a la vacunación según sus necesidades.

Vacunas de uso sistemático

En la Red (http://www.vacunasaep.org/; http://www.vacunas.org/) se encuentra fácilmente información detallada y actualizada acerca de las vacunas administradas de forma sistemática a niños y adultos.

Tétanos-difteria (Td)

Vacuna inactivada preparada con toxoide tetánico y toxoide diftérico adsorbido sobre partículas de hidróxido o fosfato de aluminio. La primovacunación consiste en la administración de tres dosis (0, 1-2 y 6-12 meses) por vía i.m. Se considera que la inmunidad conferida es superior a los 10 años. Según las últimas recomendaciones, en personas primovacunadas, se administra una dosis de recuerdo a los 40 años y otra a los 65 años. En caso de herida tetanígena se administrará una dosis de recuerdo si han transcurrido más de 10 años de la última dosis. Está indicada en cualquier tipo de viaje y a cualquier edad. En los niños menores de 7 años se administra la vacuna DTPa (difteria, tétanos, pertusis acelular).

Hepatitis B

Vacuna inactivada preparada a partir del antígeno de superficie del virus de la hepatitis B obtenido mediante recombinación genética. Se administran tres dosis (0, 1 y 6 meses) por vía i.m., aunque existen pautas alternativas, utilizadas fundamentalmente en viajeros (0, 1, 2 y 12 meses o bien 0, 7 y 21 días y 12 meses).

En las personas inmunocompetentes no se requieren dosis de recuerdo. Se indica en los viajeros que realizarán estancias prolongadas en países endémicos, en los que realizan adopciones en estos mismos países y en los que presentan otros factores de riesgo, ya sean personales o profesionales.

Meningocócica C conjugada (MCC)

Vacuna inactivada obtenida a partir del antígeno capsular de *Neisseria meningitidis* conjugado con la proteína CRM197 de *Corynebacterium*

diphtheriae y adsorbido en fosfato de aluminio. Se administra de forma sistemática en la infancia. En viajeros se utiliza poco debido a la mayor disponibilidad de la vacuna tetravalente (meningocócica ACW135Y).

Meningocócica ACW135Y conjugada

Existen en el mercado dos vacunas antimeningocócicas tetravalentes:

- Vacuna inactivada obtenida a partir de los oligosacáridos del meningococo de los grupos A, C, W135 e Y conjugados con proteína de *Corynebacterium diphtheriae* CRM197 (Menveo®).
- Vacuna inactivada obtenida a partir de los oligosacáridos del meningococo de los grupos A, C, W135 e Y conjugados con toxoide tetánico como proteína transportadora (Nimenrix®).

Las dos están indicadas en viajeros mayores de 2 años (la primera) y mayores de 12 meses (la segunda) que vayan a viajar a zonas endémicas. Es obligatoria para los peregrinos a La Meca.

Haemophilus influenzae de tipo b

Vacuna inactivada constituida por el polisacárido capsular purificado del *Haemophilus influenzae* de tipo b conjugado con una proteína portadora. Se administra de forma sistemática en la infancia y en personas esplenectomizadas de cualquier edad.

Triple vírica

Vacuna atenuada preparada a partir de virus enteros de sarampión, rubéola y parotiditis. Se administra por vía s.c. Indicada en personas presuntamente no vacunadas y susceptibles a alguna de las tres enfermedades. Está contraindicada durante el embarazo, en pacientes inmunodeprimidos, trombocitopenias y anafilaxia a algún componente de la vacuna. La alergia no anafiláctica al huevo no contraindica su administración.

Antipoliomielítica de tipo *salk*

Vacuna inactivada preparada a partir de poliovirus de tipos 1, 2 y 3. Primovacunación con una pauta de 0, 1 y 12 meses. Una única dosis de recuerdo a los 10 años tras la primovacunación, si se viaja a zonas endémicas. Hasta que no se consiga erradicar la enfermedad, todos los viajeros que procedan de áreas infectadas por el poliovirus (vacunal o salvaje) o se dirijan a ellas deben ser vacunados. La información actualizada de los países infectados puede encontrarse en la página web de la OMS.

Antigripal

Vacuna inactivada trivalente (virus A H1N1, virus A H3N2 y virus B) que contiene proteínas del huevo. Se administra una dosis anual al inicio del otoño. Indicada en los viajeros que pertenecen a grupos de riesgo (mayores de 65 años, con enfermedades crónicas o inmunodeprimidos) que tengan previsto viajar a una zona en temporada de gripe (hemisferio norte de octubre a febrero, hemisferio sur de abril a septiembre, en zonas tropicales durante todo el año). Está contraindicada en personas alérgicas (antecedentes de reacciones anafilácticas) al huevo.

Vacunas indicadas según el viaje

Hepatitis A

Vacuna inactivada preparada a partir de cepas de virus de la hepatitis A cultivadas en células diploides humanas. Se administran dos dosis por vía i.m. con una pauta de 0 y 6-12 meses. Está indicada en viajeros susceptibles que viajen a países endémicos. Las contraindicaciones son las generales de las vacunas.

Encefalitis japonesa

Vacuna inactivada preparada a partir del virus de la encefalitis japonesa (cepa SA14-14-2 cultivada en células vero). Se administra por vía i.m. en sujetos mayores de 2 meses con una pauta de 0 y 28 días. Está indicada en los viajeros que residirán largas temporadas (más de 30 días) en áreas rurales donde la enfermedad es endémica o se presenta en forma epidémica: subcontinente indio, sudeste asiático y las islas del Pacífico.

Antirrábica

Vacuna inactivada obtenida a partir de cepas de virus de la rabia cultivados en células diploides. Se administra por vía intramuscular según la pauta de preexposición (0 y 7 días) o según la pauta postexposición en personas previamente vacunadas (0 y 3 días) o postexposición en personas no vacunadas previamente (inmunoglobulina específica, y cuatro dosis de vacuna en inmunocompetentes, los días 0, 3, 7 y 14, y cinco en inmunocomprometidos; la quinta dosis se administra a los 28 días). (v. Rabia, en cap. 305). Está indicada en viajes no convencionales a países endémicos.

Encefalitis centroeuropea

Vacuna inactivada preparada con virus de la encefalitis centroeuropea obtenidos en cultivos celulares de fibroblastos de pollo. Se administra por

vía i.m. según una pauta estándar de tres dosis (0, 1-3, 9-12 meses); están autorizadas pautas alternativas (0, 7, 21 días y 12 meses para Encepur® y 0, 14 días y 12 meses para FSME-IMMUN®). Se requiere una dosis de recuerdo a los 3 años si persiste el riesgo. Está indicada para viajeros a zonas rurales de países endémicos de Europa central y del este.

Fiebre tifoidea

Vacuna oral (Ty21a)

Vacuna atenuada que se administra p.o. (una cápsula en ayunas los días 0, 2 y 4). Se requieren dosis de recuerdo cada 3 años. Indicada en viajeros a zonas endémicas cuando las condiciones higiénicas de aguas y alimentos no se pueden garantizar y muy especialmente en viajeros al subcontinente indio o al sudeste asiático. La toma de antibióticos o antipalúdicos al mismo tiempo que la vacuna puede hacer disminuir su eficacia.

Vacuna parenteral (polisacárido Vi)

Vacuna inactivada que se administra por vía i.m. en una única dosis que requiere dosis de recuerdo cada 3 años. Las mismas indicaciones que la vacuna atenuada.

Cólera

Vacuna inactivada preparada con cepas de: *Vibrio cholerae* 01 Inaba (biotipo clásico), *V. cholerae* 01 Inaba (biotipo El Tor), *V. cholerae* 01 Ogawa (biotipo clásico) y subunidad B de la toxina del cólera recombinante (TCBr). Se administra p.o. 1 semana antes del viaje. En niños mayores de 6 años y adultos (dos dosis separadas 1 semana) y en niños entre 2 y 6 años (tres dosis separadas 1 semana entre dosis). Indicada en cooperantes o viajeros que vayan a vivir a zonas hiperendémicas o en situación de epidemia.

Fiebre amarilla

La fiebre amarilla es una vacuna requerida por el Reglamento Sanitario Internacional para viajar a determinados países de África central y Sudamérica (se dispone de información detallada por países en http://www.who.int/ith/ith_country_list.pdf?ua=1). Para poder administrar la vacuna de la fiebre amarilla el centro debe ser reconocido por la OMS y se debe expedir un certificado de vacunación en el que debe constar el lote de la vacuna, el sello del centro de vacunación y la firma y sello del que administra la vacuna.

La vacuna de la fiebre amarilla es una vacuna atenuada y altamente efectiva. Se considera que confiere inmunidad duradera, por lo que no se requieren dosis de recuerdo. Únicamente en situación de brote o personas que presentaban unas características específicas cuando recibieron la primovacunación recibirán una dosis de recuerdo. Recientemente se han publicado casos de reacciones adversas graves (viscerotrópicas o neurotrópicas) frente a la vacuna, especialmente en personas primovacunadas, personas con alteraciones del timo o sometidas a timectomía.

En mayores de 60 años, el riesgo de reacciones adversas es mayor (1 caso por 40.000 dosis). Está contraindicada en personas con inmunodepresión, alérgicos al huevo, infectados por el HIV con una cifra de linfocitos CD4 inferior a 200/µL y en mujeres embarazadas, y no debe administrarse en niños menores de 9 meses. Si la vacuna está contraindicada por razones médicas, se requiere un certificado de exención.

Malaria

Los viajeros internacionales procedentes de zonas no endémicas y que van a países endémicos de malaria tienen un riesgo de adquirir la enfermedad. El riesgo puede variar según la incidencia de malaria de cada país afectado, pero también en función de la estación del año, más alto al final de la estación lluviosa. Hay menos riesgo de transmisión de la enfermedad en altitudes por encima de los 1.500 m, pero las alturas varían dependiendo de los países (se pueden consultar las Guías CDC para más detalle).

Para disminuir el riesgo de adquirir paludismo, el viajero debe seguir estos principios básicos: ser consciente del riesgo, conocer los síntomas principales, evitar las picaduras de mosquitos, realizar la quimioprofilaxis

adecuada y acudir a un médico si desarrolla fiebre desde 1 semana (período mínimo de incubación de la malaria) después de entrar en zona de riesgo y hasta meses después de salir de las áreas de riesgo.

Protección frente a la picadura de mosquito

Para reducir el riesgo de una picadura de mosquito u otro vector es conveniente aplicar diferentes medidas de precaución:

- *Ropa.* Se recomienda vestir pantalones largos y camisas de manga larga, sobre todo a partir de la caída del día de colores claros.
- *Repelentes de insectos.* Son sustancias químicas que se aplican en las zonas de piel expuesta (cara, cuello, orejas, manos, tobillos) y repelen o alejan a los insectos/artrópodos. Muchos de ellos contienen N,N-dietil-meta-toluamida (DEET), considerado como uno de los más efectivos, pero también pueden contener otras sustancias que también han demostrado su efectividad para repeler el mosquito de la malaria (icaridina o picaridina, citradiol o IR3535) siempre y cuando se usen con la concentración y frecuencia correctas y que sean homologados para ser usados en zona tropical. Los repelentes sintéticos suelen ser efectivos unas horas en función del tanto por ciento de insecticida que lleven, y suele ser necesario tener que hacer diversas aplicaciones a lo largo del día. Existen diversos factores que condicionan la duración del repelente (temperatura ambiental, sudoración, baños, humedad, radiación solar, viento, crema solar). En caso de utilizar el DEET se aconseja que tenga unas concentraciones, en adultos, no inferiores al 20% ni superiores al 50%. Al ser sustancias tóxicas, no deben ser inhaladas, ingeridas o aplicadas directamente en heridas o piel irritada, con lo que hay que evitar el contacto con la boca y los ojos. Debido a que pueden absorberse a través de la piel, no se aconseja su uso en niños menores de 2 meses. En este caso no deberían usarse repelentes y se deben usar mosquiteras adaptadas para las sillas, cunas y cucos de los niños. Para prevenir la malaria se utilizan durante la noche y para prevenir otras enfermedades, como el dengue, se requiere su uso durante el día,

teniendo en cuenta que en general los mosquitos son más activos durante el atardecer y el amanecer.

- *Mosquiteras.* Para los viajeros que realizan viajes en los que se desconoce dónde dormirán o piensan hacer acampada se aconseja el uso de la mosquitera. Su eficacia aumenta si está impregnada con permetrina (0,2 g de permetrina por metro de mosquitera), dado que entonces también tiene efecto insecticida.

El uso de vitamina B y otras medidas como aparatos que emiten ultrasonidos no han demostrado ser eficaces para reducir el riesgo de contraer malaria.

Quimioprofilaxis

Al igual que las anteriores medidas preventivas, la elección de la profilaxis no es en absoluto automática, sino que resulta de una combinación de factores: zona geográfica y sensibilidad parasitaria, contraindicaciones, tolerancia del viajero, duración del viaje, edad y posibilidad de embarazo. Hay que tener presente además que ninguno de los medicamentos utilizados proporciona una protección total y todos ellos pueden tener asociado uno u otro efecto adverso. Dos son las ventajas de la quimioprofilaxis: la reducción drástica de la posibilidad de adquirir paludismo y la menor gravedad de la infección, si esta se presenta.

En general, todas las guías nacionales de recomendación de profilaxis de malaria dividen los países según el riesgo o incidencia entre sus habitantes basados en el *World Malaria Report* anual de la OMS. Por norma general se suele recomendar profilaxis en los países donde la incidencia anual es muy elevada (por encima de 10 casos por 1.000 habitantes); como en la guía de la SEMTSI 2018 u otras guías detalladas en la bibliografía, podríamos decir que estas áreas abarcan casi toda África subsahariana, zonas concretas de algunos países de Asia (India, Myanmar, Indonesia, etc.) y América del Sur (Venezuela, Colombia, Guayanas, etc.) y algunas islas de Oceanía, como Papúa o Salomón. Por norma general se suele hacer profilaxis para evitar la enfermedad por *Plasmodium falciparum,* pero en guías como las de los CDC americanos o en el Reino Unido también abogan por realizar profilaxis para *Plasmodium vivax;* los diferentes fármacos que se usan para

la profilaxis de *Plasmodium falciparum* se detallan en la tabla 316-1, y siempre hay que evaluar el fármaco individualmente y revisar interacciones y/o contraindicaciones en cada caso.

Tabla 316-1

Medicamentos que se usan para la profilaxis de la malaria

Tipo de *Plasmodium*	Medicamento	Dosis y pauta
Plasmodium falciparum	Mefloquina	250 mg/semana, inicio 1 semana antes del viaje, todas las semanas del viaje y 4 semanas después
	O	
	Atovacuona + proguanil	250 mg/día + 100 mg/día, inicio 1 día antes, todos los días del viaje y 7 días después
	O	
	Doxiciclina	100 mg/día, inicio 1 día antes, todos los días del viaje y 28 días después

Dado que el riesgo de malaria no es uniforme en los países endémicos y que no hay un consenso internacional en la evaluación del riesgo de adquirir malaria en muchos destinos turísticos, según el tipo de viaje (destino, duración, etc.), o en personas que viajan muy a menudo a áreas endémicas y no pueden prolongar la profilaxis antipalúdica, se puede facilitar al viajero un tratamiento para la malaria (autotratamiento) para ser utilizado en caso de presentar fiebre durante el viaje y no tener acceso a centros sanitarios en menos de 24 h o a medicación fiable.

Se recomienda que los viajeros que vayan a visitar países con áreas endémicas de paludismo acudan a centros especializados para concretar la necesidad o no de quimioprofilaxis y, si fuera necesaria, precisar la medicación más adecuada.

Otros riesgos

Hay otras enfermedades transmitidas por mosquitos en zonas tropicales/subtropicales, como el dengue, el chikungunya o el zika, muy relevantes. Su prevención se haría con las mismas medidas descritas para la malaria, pero teniendo en cuenta que los mosquitos que las transmiten son más bien diurnos.

Los mamíferos en muchas zonas del mundo pueden transmitir la rabia con la saliva, por lo que se recomienda siempre acudir a un centro sanitario en caso de mordedura o arañazo de forma rápida.

El agua y los alimentos pueden ser responsables de diversas enfermedades, entre ellas la diarrea, que es la enfermedad más frecuente en los viajeros y que afecta al 40%-60% de los viajeros, según el área visitada. Está asociada al consumo de aguas y alimentos contaminados. Para minimizar el riesgo de padecer diarrea deben evitar el consumo de alimentos y bebidas potencialmente contaminadas (no consumir alimentos crudos, ni alimentos que se preparan en dudosas condiciones de higiene, como mal cocinadas en puestos callejeros, pero también fruta ya pelada en hoteles, por ejemplo, ni leche o derivados no pasteurizados, ni, sobre todo, hielos que pueden proceder de agua no potabilizada). Se puede consumir fruta si esta se adquiere entera y se puede pelar.

Se ha de consumir siempre agua potable, hervida o desinfectada y utilizarla de esta forma, incluso para lavarse los dientes. Las bebidas frías embotelladas o envasadas son seguras siempre que estén cerradas. Las bebidas calientes generalmente son seguras.

En todo caso, a veces es difícil mantener estas medidas, y a los viajeros muy vulnerables en algunas ocasiones se les recomienda profilaxis o autotratamiento de las diarreas, y también hay vacunas que evitan en cierta medida algunas enfermedades transmitidas por el agua y los alimentos.

El sol representa un riesgo de quemaduras e insolaciones graves tanto más alto cuanto más cerca está el país visitado del ecuador, por lo que es necesario protegerse debidamente de las radiaciones solares con el uso de cremas de filtros solares de alta protección y protección con ropas, sombreros y gafas. No hay que olvidar tampoco el uso del protector solar cuando se visiten zonas de gran altitud.

Se deben evitar los baños en las zonas de aguas dulces, fundamentalmente donde la corriente de agua es poco intensa o nula (lagos, lagunas), ya que pueden estar contaminadas por diferentes especies de esquistosoma. No todas las aguas de los diferentes países pueden estar infectadas por el mismo tipo de parásito.

Las relaciones sexuales sin protección con pareja no habitual pueden representar un riesgo, por lo que, en caso de mantenerlas, se recomienda

siempre el uso del preservativo y testarse en caso de que se haya mantenido una relación sexual de riesgo.

Los accidentes de tráfico son la causa principal de muerte entre los viajeros. Los viajeros deben conocer las dificultades de conducir en el extranjero (patrones de conducción diferentes, carreteras en mal estado y falta de controles de seguridad de los vehículos). Debe evitarse la conducción nocturna, y se utilizará casco cuando se va en bicicleta o moto.

Al alterar el ritmo circadiano por el hecho de cruzar múltiples zonas horarias (generalmente más de cinco) se produce el *jet lag* o sensación de fatiga, sueño cambiado, pérdida de concentración y malestar. Generalmente es más frecuente en los viajes hacia el este, y se asocia con un mayor número de síntomas. Se han utilizado diferentes métodos para aliviar los síntomas (hipnóticos de acción corta, melatonina), sin que ninguno de ellos haya demostrado ser de gran eficacia.

El síndrome de la clase turista corresponde al riesgo de padecer una embolia pulmonar en vuelos de larga duración. Este síndrome puede afectar al 3% de los viajeros con factores de riesgo cardiovascular, que utilizan anticonceptivos orales, que han sufrido una intervención quirúrgica reciente o que padecen un proceso neoplásico. Las medidas de prevención consisten en evitar la inmovilidad prolongada y el uso de piezas de ropa que aprieten demasiado, realizar ejercicios de las piernas, hidratarse y limitar la ingesta alcohólica. El uso de AAS y heparina de bajo peso molecular se pueden recomendar en determinadas ocasiones de alto riesgo, pero con una valoración en cada caso.

Los viajes a alturas superiores a los 2.500 m pueden ocasionar el mal de altura. Esta enfermedad se puede dividir en tres síndromes: mal agudo de montaña, edema cerebral y edema pulmonar. Parece ser que existe una predisposición individual a padecer este síndrome, pero no es posible predecir cuándo ocurrirá. Existen tres factores que pueden contribuir a la aparición del mal de montaña: la velocidad de ascensión, la altitud conseguida y la altitud en que uno duerme. La clave para la prevención del mal agudo de montaña es la aclimatación y el ascenso lento y progresivo. La acetazolamida ha demostrado eficacia para reducir el mal de altura y se recomienda en caso de que se haga un ascenso sin aclimatación adecuada.

Se debe avisar al viajero de los peligros que entraña caminar descalzo, sobre todo en zonas húmedas, donde el suelo alberga gran cantidad de

formas infectantes de geohelmintos (*Ancylostoma* y *Strongyloides*), pulgas, como *Tunga penetrans*, o anquilostomas de animales (larva cutánea *migrans*).

Bibliografía especial

CDC. CDC Yellow Book: Disponible en: https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/ (Acceso el 20 de enero de 2020.)

Harvey K, Esposito DH, Han P, Kozarsky P, Freedman DO, Plier DA, Sotir MJ. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Surveillance for travel-related disease—GeoSentinel Surveillance System, United States, 1997-2011. *MMWR Surveill Summ*. 2013;62:1–23.

Morales R, Oliveira I, Cabanas L, Rodríguez N, Otero S, Agüero F, et al. Recomendaciones para la prevención de la malaria en viajeros 2018. Barcelona: SEMTSI; 2018. Disponible en: http://www.semtsi.es/145/activos/texto/wsemt_pdf_1580-ubYWHDOhwOsP58Yq.pdf (Acceso el 20 de enero de 2020.)

Public Health England. Guidelines for malaria prevention in travellers from the UK 2019. London: Public Health England. Disponible en: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/833506/ACMP_Guidelines.pdf (Acceso el 20 de enero de 2020.)

Riddle MS, Connor BA, Beeching NJ, Dupont HL, Hamer DH, Kozarsky P, et al. Guidelines for the prevention and treatment of travelers' diarrhea: a graded expert panel report. J Travel Med 2017;24(Suppl 1):S57-S74.

317

Riesgo biológico en los profesionales sanitarios

M. Esteve Pardo

Entre los riesgos laborales de los profesionales sanitarios, el biológico es el conocido desde más antiguo. La emergencia del sida hizo incrementar la atención sobre el riesgo de transmisión parenteral de las infecciones y se establecieron las precauciones estándar (principios higiénicos básicos para evitar el contagio de microorganismos transmitidos por sangre o fluidos biológicos).

Las pandemias de síndrome respiratorio agudo grave (SARS) y de gripe A pusieron de manifiesto la vulnerabilidad de estos profesionales a las infecciones transmitidas por vía aérea. De hecho, cada vez cobra mayor interés este mecanismo de transmisión por la aparición de brotes nosocomiales y por su marcada repercusión en los centros sanitarios (tabla 317-1). Más recientemente, en la epidemia de la enfermedad por el virus del Ébola (EVE) en África Occidental (marzo de 2014-enero de 2016), un total de 900 trabajadores sanitarios fueron diagnosticados de EVE, de los cuales 519 fallecieron.

Tabla 317-1

Principales agentes biológicos transmisibles en el medio sanitario

Transmisión	Agente
Parenteral	Virus de la inmunodeficiencia humana Virus de la hepatitis B Virus de la hepatitis C Citomegalovirus Virus del Ébola Creutzfeldt-Jakob
Respiratoria	Tuberculosis Gripe Sarampión Tos ferina Parotiditis Rubéola Infección meningocócica Virus respiratorio sincitial Parvovirus B19 Virus de la varicela-zóster
Por contacto	Virus del herpes simple Virus de la varicela-zóster *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina *(MRSA)* *Streptococcus* del grupo A Escabiosis (sarna) Conjuntivitis vírica aguda

Estrategias de prevención y control

Medidas de prevención preexposición laboral a agentes biológicos

Las intervenciones para prevenir la transmisión de microorganismos en los centros sanitarios son sencillas y de eficacia reconocida. La adopción universal de las precauciones estándar, la rápida instauración de las medidas de aislamiento específicas de los pacientes infectados por determinados agentes y la vacunación de los profesionales sanitarios ayudan a controlar la transmisión de infecciones y han demostrado ser coste-efectivas.

Precauciones estándar y medidas de aislamiento

Las *precauciones estándar* deben aplicarse a todos los pacientes atendidos en los centros sanitarios independientemente de cuál sea su diagnóstico. Las *medidas de aislamiento* para la transmisión por aire, por gotas y por contacto incluyen unas normas comunes para todos los mecanismos de transmisión y otras adicionales para cada uno de ellos (v. cap. 313, Infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria: medidas de prevención y control).

Es importante la implantación de material médico de bioseguridad (catéteres, jeringas, lancetas) conforme a los avances tecnológicos. Los trabajadores deben recibir la formación necesaria para la correcta utilización de los equipos de protección individual según el riesgo inherente a la actividad asistencial que realizan.

Vacunas del personal sanitario

Las personas que trabajan en el ámbito sanitario están más expuestas a enfermedades inmunoprevenibles y pueden trasmitirlas a las personas vulnerables con las que contactan. Deberán vacunarse tanto las que tienen contacto directo con pacientes o material potencialmente infecciosos como las que no se relacionan directamente con los pacientes, pero pueden estar expuestos (administrativos, seguridad, mantenimiento). En el cuadro 317-1

se recogen las vacunas recomendadas en el personal sanitario. Únicamente se comentarán aquí las vacunas recomendadas a todo el personal sanitario.

Cuadro 317-1 Vacunas recomendadas en el personal sanitario

Vacunas recomendadas a todo el personal sanitario

Triple vírica*
Tétanos-difteria (Td)
Hepatitis B
Varicela
Gripe

Vacunas indicadas en ciertas situaciones

Hepatitis A
Meningocócica
Fiebre tifoidea
Poliomielitis

* Vacuna frente al sarampión, la rubéola y la parotiditis.

Vacuna de la hepatitis B

El riesgo de infección por el VHB depende de la prevalencia de portadores crónicos en la población asistida y del riesgo de exposición derivado de la actividad asistencial.

Indicaciones. Personal sanitario o no sanitario con vacunación incompleta, no vacunados o con desconocimiento de respuesta tras la vacuna de la hepatitis B.

Pauta vacunal. La pauta de administración se establece en función del historial de vacunación:

- Personal sanitario sin vacunación previa y susceptible al VHB: se deben administrar tres dosis con pauta de 0, 1 y 6 meses. Hay que

realizar control posvacunal con la determinación de anticuerpos de superficie del VHB (HBsAc) entre 1 y 2 meses después de la última dosis. Si el título de anti-HBs es ≥ 10 mUI/mL, se considera inmunizado y no precisa más controles, excepto en caso de inmunosupresión. Si el título de anti-HBs es < 10 mUI/mL, se debe repetir la pauta de vacunación completa. Si después de esta segunda pauta sigue sin haber respuesta adecuada, se considerará que la persona es no respondedora y no deben administrase más dosis.

- Personal sanitario con vacunación incompleta: se debe completar la pauta de vacunación según el esquema anterior.
- Personal sanitario vacunado en el pasado, pero del que se desconoce el estado de respuesta. Se debe realizar una prueba serológica. Si los títulos posvacuna (HBsAc) fueran < 10 mUI/mL, se debe administrar otra dosis de vacuna antihepatitis B y hacer una nueva prueba serológica a los 1-2 meses. Si se han alcanzado títulos protectores, no es necesario administrar más dosis de vacuna. Si el título ha sido de < 10 mUI/mL, habrá que administrar las otras dos dosis y, si finalmente no hay respuesta adecuada, habrá que considerar que el trabajador es un no respondedor.

Vacuna de la gripe

Indicaciones. Esta vacuna está especialmente recomendada en todos los sanitarios por la necesidad de autoprotección en un colectivo muy expuesto, por ser una posible fuente de transmisión a pacientes de riesgo y por el potencial papel ejemplar que puede desempeñar este colectivo.

Pauta vacunal. Una única dosis anual en otoño, preferentemente durante la campaña de vacunación.

Vacuna triple vírica

Los trabajadores sanitarios tienen más riesgo de contraer el sarampión que la población general y la difusión nosocomial de este virus puede afectar a pacientes inmunodeprimidos.

Indicaciones. Personal sanitario, tanto varones como mujeres, independientemente del lugar de trabajo, sin evidencia de inmunización

frente al sarampión, la rubéola o la parotiditis.

Pauta vacunal. Dos dosis de vacuna con un intervalo mínimo de 1 mes entre ambas. Por motivos logísticos, la vacuna triple vírica es el preparado de elección si los receptores están predispuestos a uno o más de los tres virus. La vacuna triple vírica es una vacuna de virus vivos atenuados y está contraindicada en el embarazo y en pacientes inmunodeprimidos.

Vacuna de la varicela

La transmisión del virus de la varicela-zóster (VVZ) en el medio sanitario es frecuente. Su transmisión nosocomial puede causar complicaciones graves a pacientes de riesgo: prematuros, embarazadas, inmunodeprimidos.

Indicaciones. Personal sanitario sin evidencia de inmunidad frente al virus.

Pauta vacunal. Dos dosis de vacuna antivaricela en un intervalo de 4-8 semanas. La vacuna de la varicela contiene virus vivos atenuados y está contraindicada en el embarazo y en personas inmunodeprimidas. En caso de presentar una erupción posvacunal (el 1-5% de los vacunados), se debe retirar al trabajador del contacto con pacientes de riesgo hasta que desaparezca el exantema.

Vacuna de la tos ferina

Se recomienda la administración de una sola dosis de vacuna frente a la difteria, el tétanos y la tos ferina acelular con baja carga antigénica (dTpa) en los sanitarios que desarrollen su actividad profesional en áreas de obstetricia y neonatología, los profesionales que hayan tenido contacto estrecho con los casos en el control de brotes epidémicos y las trabajadoras embarazadas, preferentemente entre las semanas 27 y 36 de la gestación.

Programa de vigilancia de la infección tuberculosa

Todo el personal sanitario con exposición potencial a *Mycobacterium tuberculosis* debe incluirse en un programa de vigilancia y control de la infección tuberculosa. Este programa consiste básicamente en la realización de la prueba de la tuberculina (PT; 2 unidades de tuberculina de PPD, RT-23) al personal sanitario de nueva incorporación, incluidas las personas con historia de vacunación previa con bacilo de Calmette-Guérin (BCG). Se

excluyen los trabajadores con una PT positiva previa documentada o que hayan recibido tratamiento previo por infección o enfermedad tuberculosa. Es recomendable realizar periódicamente la PT a todo el personal con resultado inicial negativo según el riesgo de exposición laboral. En nuestro medio se considera que la PT es positiva si la induración es igual o superior a 5 mm de diámetro. Si existe un antecedente de vacuna BCG, las pruebas con valor de 5 a 14 mm pueden deberse a infección tuberculosa o a la vacunación, y se considera positivo un valor igual o superior a 15 mm.

En los últimos años se han desarrollado diferentes técnicas de laboratorio para el diagnóstico de la infección tuberculosa, basadas en la detección de interferón γ en la sangre (IGRA, del inglés *interferon-gamma release assay*), que se libera como respuesta a la estimulación de los linfocitos T sensibilizados con antígenos específicos de *M. tuberculosis* (QuantiFERON®-TB Gold y T-SPOT®-TB). Estas pruebas pueden complementar a la PT, ya que ofrecen algunas ventajas: los resultados no se ven afectados por la vacuna BCG, su interpretación es más objetiva y, además, cuando deben realizarse pruebas seriadas, no se induce efecto empuje o *booster.*

En general, en el personal sanitario con PT negativa se puede realizar el cribado seriado mediante PT. Si se detecta una conversión tuberculínica, es recomendable realizar un estudio con IGRA. El seguimiento periódico, una vez que el personal sanitario tiene una PT positiva, se realizaría mediante IGRA. En los trabajadores con un resultado positivo de la PT y/o IGRA debe descartarse siempre la tuberculosis activa mediante una radiografía de tórax. Una vez excluida la enfermedad, se debe valorar el tratamiento de la infección tuberculosa latente.

Restricciones laborales

Algunas enfermedades infecciosas, si afectan al personal sanitario, pueden requerir la suspensión temporal de la actividad profesional para prevenir casos secundarios entre los pacientes o el personal sanitario. En la tabla 317-2 se sintetizan estas restricciones, cuya duración dependerá del período de incubación y de la contagiosidad de la infección.

Tabla 317-2

Enfermedades que requieren la exclusión temporal de la actividad laboral en los profesionales sanitarios

Enfermedad	Restricción laboral	Duración/observaciones
Adenovirus (queratoconjuntivitis epidémica)	Excluir actividad laboral	Mientras duren los síntomas (secreción conjuntival)
Difteria	Excluir actividad laboral	Hasta completar el tratamiento y disponer de dos cultivos, con muestras tomadas con un intervalo de 24 h, negativos
Gripe	Excluir actividad laboral	Hasta 5 días después del inicio del cuadro clínico
Hepatitis A	Exclusión temporal del contacto con pacientes y de la manipulación de alimentos	Un mínimo de 7 días después del inicio de la ictericia
Hepatitis B		
Personal que NO realiza procedimientos invasores con riesgo de transmisión del VHB bien definido[a]	Precauciones estándar. Sin restricciones laborales	Cumplimiento estricto de las precauciones estándar
Personal que SÍ realiza procedimientos invasores con riesgo de transmisión del VHB bien definido[a]	No pueden realizar estos procedimientos	Restricción de la realización de estos procedimientos hasta que la carga del VHB sea < 10^4 copias/mL)
Hepatitis C		

Enfermedad	Restricción laboral	Duración/observaciones
Personal que NO realiza procedimientos invasores con riesgo de transmisión del VHC bien definido	Precauciones estándar. Sin restricciones laborales	Cumplimiento estricto de las precauciones estándar
Personal que SÍ realiza procedimientos invasores con riesgo de transmisión del VHC bien definido[a]	No pueden realizar estos procedimientos	Restricción de la realización de estos procedimientos hasta que la carga del VHC sea < 10^4 copias/mL)
Herpes simple		
Orofacial	Valoración de la necesidad de restricción del cuidado de pacientes de alto riesgo[b]	Hasta la curación de las lesiones
Manos (panadizo herpético)	Restricción del contacto con pacientes	Hasta la curación de las lesiones
Infección por el HIV		
Personal que NO realiza procedimientos invasores con riesgo de transmisión del HIV bien definido	Precauciones estándar. Sin restricciones laborales	Cumplimiento estricto de las precauciones estándar
Personal que SÍ realiza procedimientos invasores con riesgo de transmisión del HIV bien definido[a]	No pueden realizar estos procedimientos	Restricción de la realización de estos procedimientos hasta que la carga vírica HIV sea < 5×10^2 copias/mL
Parotiditis		

Enfermedad	Restricción laboral	Duración/observaciones
Enfermedad aguda	Excluir actividad laboral	Hasta 9 días después del inicio de los síntomas
Postexposición del personal predispuesto	Excluir actividad laboral	Desde 12 días después de la primera exposición hasta el día 26 después de la última exposición
Pediculosis	Restricción del contacto con enfermos	Hasta 24 h después del tratamiento y eliminación de los piojos y las liendres
Rubéola		
Enfermedad aguda	Excluir actividad laboral	Hasta 5 días después de la aparición del exantema
Postexposición en personal predispuesto	Excluir actividad laboral	Desde 7 días después de la primera exposición hasta el día 21 después de la última exposición
Sarampión		
Enfermedad aguda	Excluir actividad laboral	Hasta 7 días después de la aparición del exantema
Postexposición del personal predispuesto	Excluir actividad laboral	Desde 5 días después de la primera exposición hasta el día 21 después de la última exposición
Sarna	Restricción del contacto con enfermos	Hasta 24 h después del tratamiento y eliminación de la infestación
Tos ferina		
Enfermedad aguda	Excluir actividad laboral	Desde el inicio del período catarral hasta la tercera semana después del inicio de los paroxismos o hasta 5 días después del inicio del tratamiento
Postexposición		
Personal sintomático	Excluir actividad laboral	Hasta 5 días después del inicio del tratamiento
Personal asintomático	No se precisan restricciones laborales si se realiza profilaxis antimicrobiana	

Enfermedad	Restricción laboral	Duración/observaciones
Tuberculosis pulmonar o laríngea	Excluir actividad laboral	Al menos hasta obtener tres muestras de esputo con Ziehl-Neelsen negativo, consecutivas y recogidas en diferentes días o hasta 3 semanas después del inicio del tratamiento correcto
Varicela		
Enfermedad aguda	Excluir actividad laboral	Hasta que todas las lesiones estén secas y sean costras
Postexposición en personal predispuesto	Excluir actividad laboral	Desde 10 días después de la primera exposición hasta el día 21 después de la última exposición (día 28 si se administra inmunoglobulina frente a varicela-zóster)
Zóster		
Localizado en personal sano	Cubrir lesiones, restricción del contacto con pacientes de alto riesgo[b]	Hasta que todas las lesiones estén secas y sean costras
Generalizado o localizado en personal inmunodeprimido	Restringir el contacto con pacientes	Hasta que todas las lesiones estén secas y sean costras
Postexposición en personal predispuesto	Restringir el contacto con pacientes	Desde 10 días después de la primera exposición hasta el día 21 después de la última exposición (día 28 si se administra inmunoglobulina frente a la varicela-zóster)

[a] Se consideran procedimientos invasores con riesgo de transmisión bien definidos aquellos en los que las manos del personal sanitario pueden estar en contacto con instrumentos o fragmentos de tejidos cortantes o punzantes y están situadas en el interior de una cavidad abierta del paciente, en una herida o en un espacio anatómico, o aquellos procedimientos en los que las manos o las puntas de los dedos pueden no estar completamente visibles durante todo el procedimiento o parte de él.

[b] Neonatos e inmunodeprimidos de cualquier edad.

Adaptado de Bolyard EA, Tablan OC, Williams WW, Pearson ML, Shapiro CN, Deitchmann SD. Guideline for infection control in healthcare personnel, 1998. Infection Control Practices Advisory Committee. Infect Control Hosp Epidemiol 1998;19:407-63; y Henderson DK, Dembry L, Fishman NO, et al. Guideline for management of healthcare workers who are infected with hepatitis B virus, hepatitis C virus, and/or human immunodeficiency virus. Infect Control Hosp Epidemiol 2010;31:203-32.

Medidas de profilaxis postexposición laboral a agentes biológicos

Antes de iniciar cualquier profilaxis postexposición (PPE) tras la exposición laboral a un agente infeccioso hay que valorar: la contagiosidad del paciente fuente, la intensidad de la exposición, la potencial gravedad de la enfermedad en el trabajador expuesto, la posibilidad de exposición secundaria a personas de alto riesgo y los potenciales efectos adversos de la profilaxis indicada. Es importante informar al trabajador expuesto del riesgo de transmisión de la infección, de los signos y síntomas de la misma y de los riesgos y beneficios de la profilaxis. A continuación se resumen las PPE más frecuentes en los profesionales sanitarios.

Infecciones transmitidas por vía parenteral tras una exposición ocupacional accidental

El riesgo de transmisión del virus de la inmunodeficiencia humana (HIV), del virus de la hepatitis B (VHB) y del virus de la hepatitis C (VHC) en una exposición ocupacional existe, y depende de múltiples factores, como la situación serológica del trabajador, el tipo de exposición, la cantidad de virus presente en el inóculo y el estado virológico de la fuente, así como el tiempo transcurrido desde la exposición.

Para el HIV, estudios prospectivos realizados en trabajadores sanitarios han estimado el riesgo medio de transmisión después de una exposición percutánea a sangre en un 0,3% (IC 95%: 0,2%-0,5%). El riesgo de transmisión después de una exposición a otros fluidos o tejidos no se ha cuantificado, pero es probable que sea considerablemente inferior al del

contacto con sangre. Por otro lado, la exposición a fluidos corporales de pacientes con infección por el HIV y carga vírica indetectable no elimina por completo el riesgo de transmisión, aunque lo hace muy improbable. La profilaxis postexposición (PPE) puede ser una medida eficaz para prevenir la infección en sanitarios con una exposición de riesgo al HIV.

El riesgo de adquirir una infección por VHB, ante un accidente percutáneo en personal no vacunado, depende de los marcadores de la persona de la que procede la sangre o el fluido corporal. En estudios realizados en trabajadores sanitarios, el riesgo de transmisión es al menos del 30% si el paciente fuente es AgHBs positivo con AgHBe positivo y menor del 6% si el AgHBe es negativo. La incidencia media de seroconversión después de una exposición percutánea con una fuente positiva al VHC es del 1,8% (rango: 0%-7%).

En los centros sanitarios deben existir circuitos y protocolos de actuación bien establecidos para los sanitarios que se han expuesto de forma accidental a material biológico potencialmente contaminado.

Determinaciones serológicas de la fuente y de la persona expuesta

Si no se dispone de determinaciones recientes del *paciente fuente*, se debe realizar un estudio serológico completo, previa solicitud de consentimiento, que consistiría en: solicitar VHB (HBsAg), VHC y HIV (si es positivo, medir la carga vírica). Lo recomendable es disponer de los resultados serológicos del HIV preferiblemente antes de transcurrir 2 h tras la exposición. Si no se puede conocer la situación serológica de la fuente, se la considerará como de alto riesgo.

No existen datos publicados de ningún caso de transmisión ocupacional en el período ventana de la infección por el HIV. En el caso de que el paciente fuente tenga infección por el HIV conocida, es fundamental conocer la carga vírica, el tipo de TAR (si lo recibe), así como la historia farmacológica y los motivos de cambio de tratamiento (resistencias o intolerancia del paciente).

Se debe realizar una serología completa a la *persona expuesta* para determinar su estatus serológico frente al HIV, el VHB (anti-HBs, anti-HBc,

AgHBs) y el VHC salvo que ya sea positivo conocido. Además, se realizará una analítica básica que incluya hemograma, y función renal y hepática.

Consideraciones previas a la profilaxis postexposición

La PPE debe iniciarse lo antes posible tras la exposición ocupacional al HIV, preferiblemente en las primeras 24 h y siempre dentro de las primeras 72 h tras la exposición, y se prolongará durante 4 semanas. El inicio de la PPE al HIV nunca debe demorarse hasta disponer de los resultados. Si posteriormente se confirma que la fuente es HIV negativa, se suspenderá la PPE. Se recomienda consultar a profesionales con experiencia en terapia antirretrovírica, especialmente si se sospechan resistencias del virus a ciertos fármacos, aunque este hecho no debe retrasar el inicio de la PPE. La revaluación de la terapia a las 72 h de su inicio, especialmente si se ha obtenido más información del paciente fuente, es muy aconsejable y permite evaluar la adherencia y la toxicidad de la PPE.

Elección de fármacos y pautas de administración

Las pautas de elección para la PPE consisten en la combinación de dos inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos/nucleótidos (ITIAN) asociados a un tercer fármaco antirretroviral (FARV) de otra familia. Por su mejor tolerancia y administración una vez al día, se considera que los dos ITIAN preferentes son tenofovir/emtricitabina (TDF/FTC) coformulados (un comprimido al día). Como tercer fármaco se puede utilizar un inhibidor de la proteasa potenciado con ritonavir (IP/r) o un inhibidor de la integrasa (INI), dado que la probabilidad de exposición a virus resistente a estos FARV es muy escasa. Como INI se recomienda utilizar raltegravir (RAL, un comprimido 2 veces al día), por su buena tolerancia, escasas interacciones farmacológicas y mayor experiencia.

Evaluación del riesgo de transmisión ocupacional de VHB y/o VHC y profilaxis postexposición

El HIV comparte las vías de transmisión con el VHB y el VHC, por lo que se deberá realizar la valoración de la situación con respecto a ambos tipos de hepatitis. No es necesaria la determinación de la carga vírica del VHB o del VHC de forma sistemática. Sólo estaría indicada en el caso de que el

paciente se encuentre en situación de inmunodepresión avanzada o presente otras enfermedades que se asocien con la posibilidad de un resultado falso negativo de la serología. Si la fuente es desconocida o no puede realizarse determinación serológica, se debe considerar como infectada.

En caso de exposición accidental al VHB, los trabajadores vacunados y con un valor de anti-HBs superior a 10 mUI/mL y los trabajadores con inmunidad natural frente al VHB no precisan profilaxis. A los trabajadores no vacunados, no respondedores o con respuesta vacunal desconocida se les debe administrar, en las primeras 24 h, inmunoglobulina de la hepatitis B (IGHB) en dosis de 0,06 mL/kg y una dosis de vacuna frente al VHB. Si al recibir el título de anti-HBs del trabajador accidentado este fuera inferior a 10 mUI/mL, se administrará una segunda dosis de IGHB al mes y se completará la pauta de vacunación.

No existe una profilaxis efectiva frente al VHC, pues la cinética vírica demuestra que para que el tratamiento sea eficaz debe haber ya una infección establecida. Por eso es importante el seguimiento de estos pacientes para poder diagnosticar cuanto antes una posible infección aguda por el VHC.

Seguimiento serológico de la persona expuesta

En los accidentes de fuente desconocida o con fuente positiva al HIV, el VHB y/o el VHC se realizarán estudios serológicos inicialmente y a las 6, 12 y 24 semanas. En los laboratorios donde dispongan de determinación combinada de antígeno/anticuerpo para el HIV de cuarta generación, el seguimiento podría reducirse a la determinación basal, 6 semanas y 4 meses postexposición. Para el control de la toxicidad de la PPE se recomienda realizar un hemograma y pruebas de función hepática y renal al iniciar el tratamiento y a las 2 semanas.

Actuación médico-legal ante una exposición ocupacional

Estos accidentes deben notificarse al servicio de prevención de riesgos laborales, que comunicará el accidente laboral a la mutua por si de él se derivara una eventual enfermedad profesional.

Tuberculosis

Se considera exposición accidental el contacto con un paciente con tuberculosis activa pulmonar o laríngea sin haber realizado las precauciones adecuadas de aislamiento aéreo. El riesgo de transmisión dependerá de la frecuencia y de la duración de la exposición (aumenta el riesgo la realización de técnicas que inducen aerosoles o favorecen la tos), del grado de contagiosidad del paciente y del estado inmunitario del profesional expuesto.

El control de los trabajadores expuestos, que tienen menor riesgo que los convivientes, consiste en realizar una PT al personal con un resultado previo negativo o desconocido. Si esta resultara negativa, debe repetirse a las 8-12 semanas de la exposición. Si el resultado de la prueba fuera positivo, sería recomendable realizar una IGRA. Debe descartarse tuberculosis activa mediante radiografía de tórax y valorarse el tratamiento de la infección tuberculosa latente. El estudio de contacto laboral de los trabajadores con PT positiva se realizará mediante IGRA.

Sarampión

Tras la exposición laboral accidental de un trabajador susceptible a un caso de sarampión, la administración de la vacuna es eficaz si se realiza en las primeras 72 h tras el contacto. En el caso de que hayan transcurrido más de 72 h y menos de 6 días, o exista contraindicación de la vacuna triple vírica, se administrará la γ-globulina inespecífica en dosis de 0,25 mL/kg de peso (dosis máxima de 15 mL).

Enfermedad meningocócica

La profilaxis está indicada en personal sanitario que ha tenido contacto directo con las secreciones nasofaríngeas o respiratorias de un paciente sospechoso sin la protección adecuada (mascarilla quirúrgica durante maniobras de reanimación, intubación orotraqueal o manipulación del tubo endotraqueal).

En estos casos se realizará profilaxis con rifampicina (600 mg/12 h durante 2 días) o ciprofloxacino (500 mg, dosis única). Otra alternativa igualmente efectiva es ceftriaxona (250 mg i.m., dosis única), que es la profilaxis indicada en las trabajadoras embarazadas. No está indicada la

vacunación antimeningocócica postexposición de los trabajadores sanitarios, salvo en situación de brote.

Varicela

La profilaxis del personal expuesto y no inmune consiste en la administración de la vacuna de la varicela antes de las 72 h, con una efectividad del 80%-90%, aunque puede utilizarse hasta los 5 días del contacto (se administrará una segunda dosis a los 30 días). En caso de exantema posvacunal debe evitarse el contacto del trabajador con embarazadas y pacientes inmunodeprimidos. Si existe contraindicación a la vacuna, se puede administrar inmunoglobulina específica o polivalente antes de las 96 h, ya que puede atenuar la enfermedad.

Riesgo biológico en trabajadoras embarazadas

A pesar de que las mujeres embarazadas no tienen más riesgo de adquirir una infección laboral, sí puede existir un incremento de la gravedad y complicaciones de la infección, riesgo de infección fetal o de parto prematuro. Los agentes biológicos se pueden transmitir por vía intrauterina, en el momento del parto o después del parto, ya sea a través de la lactancia materna o por contacto físico entre la madre y el hijo.

Entre las infecciones laborales descritas en embarazadas están la rubéola, la varicela y las infecciones por citomegalovirus y el virus de la gripe, entre otras. No hay que olvidar que son muy frecuentes las exposiciones inadvertidas, ya que en muchas ocasiones el diagnóstico de la infección en el paciente se realiza cuando la exposición ya se ha producido. Las trabajadoras deben comunicar lo antes posible su embarazo al servicio de prevención de riesgos laborales y deben ser especialmente cumplidoras con las precauciones estándar y las medidas de aislamiento para minimizar el riesgo de la infección. En algunas circunstancias, por un importante riesgo de exposición o por la especial sensibilidad de la embarazada, se realizará una restricción de determinadas actividades o incluso un cambio de lugar de trabajo. Por último, cabe recordar que hay dos vacunas especialmente indicadas en las mujeres embarazadas: la vacuna de la gripe (durante la

campaña y en cualquier trimestre de la gestación) y la vacuna Tdpa, preferentemente entre las semanas 27 y 36 de la gestación. En ambos casos el objetivo es proteger tanto a la madre como al recién nacido.

Bibliografía especial

Bolyard EA, Tablan OC, Williams WW, Pearson ML, Shapiro CN, Deitchmann SD. Guideline for infection control in healthcare personnel, 1998. Infection Control Practices Advisory Committee. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1998;19:407–463.

Henderson DK, Dembry L, Fishman NO, et al. Guideline for management of healthcare workers who are infected with hepatitis B virus, hepatitis C virus, and/or human immunodeficiency virus. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010;31:203–232.

Immunization Action Coalition. Health care personnel vaccination recommendations. Disponible en: www.immunize.org/catg.d/p2017.pdf (Acceso el 20 de enero de 2020.)

Limia Sánchez A. Vacunación en situaciones de riesgo: personal sanitario. En: Grupo de trabajo vacunación en población adulta y grupos de riesgo de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Vacunación en grupos de riesgo de todas las edades y en determinadas situaciones. Madrid: Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social; 2018; p. 122-6.

Polo Rodríguez R, Lozano F, González de Castro P. Documento de Consenso sobre profilaxis postexposición ocupacional y no ocupacional en relación con el HIV, VHB y VHC en adultos y niños. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2016;34(2):121: e1-15.

318

Prevención de las enfermedades transmisibles: vacunación e inmunización pasiva

Á. Domínguez García

M. Campins Martí

Por *enfermedad transmisible* se entiende la producida por un agente infeccioso específico o sus productos tóxicos que se puede transmitir desde una persona, animal o ambiente inanimado a un huésped susceptible mediante cualquier mecanismo. Para la prevención de las enfermedades transmisibles es fundamental romper la cadena epidemiológica en cualquiera de sus tres eslabones: fuente de infección, mecanismos de transmisión e individuo susceptible. Sobre la fuente de infección, las acciones sanitarias posibles son su eliminación, la aplicación de precauciones de aislamiento y el tratamiento específico. Sobre los mecanismos de transmisión, las acciones sanitarias fundamentales son el saneamiento general y las barreras mecánicas. Por último, entre las medidas que se aplican sobre el sujeto susceptible hay que destacar la inmunización activa (vacunación) y la inmunización pasiva (inmunoglobulinas y seroprofilaxis).

Inmunización activa: vacunaciones

La inmunización activa es una de las medidas más importantes de prevención de las enfermedades transmisibles, sobre todo en las de reservorio humano. A principios del siglo XX se disponía sólo de vacunas frente a cinco enfermedades (viruela, rabia, fiebre tifoidea, cólera y peste). En la década de los veinte se obtuvieron los toxoides diftérico y tetánico, la vacuna de la tos ferina de células enteras y la vacuna BCG. En 1935 y 1936 se dispuso de vacunas frente a la fiebre amarilla y la gripe. La primera vacuna frente a la poliomielitis, la inactivada de tipo Salk, se fabricó en 1955, y le siguió la atenuada de tipo Sabin en 1961. Las vacunas víricas atenuadas (sarampión, rubéola y parotiditis) fueron desarrolladas en los sesenta, a las que siguieron la vacuna frente a la encefalitis japonesa en 1974 y la primera vacuna antihepatitis B en 1979, seguido de las vacunas antineumocócica 23-valente, antimeningocócica tetravalente no conjugada, anti-Hib, antihepatitis B recombinante, antivaricela y antiencefalitis centroeuropea. En los dos últimos decenios se han introducido vacunas frente a la hepatitis A, la tos ferina acelular, conjugadas frente a *Haemophilus influenza* de tipo b, meningococo y neumococo, rotavirus, herpes zóster y virus del papiloma humano. En la actualidad están disponibles más de 40 vacunas para la prevención de más de 25 enfermedades infecciosas que han resultado ser muy eficaces y efectivas, y, lo que también es importante, muy eficientes. No existe en medicina preventiva ninguna otra medida que sea tan eficaz como la vacunación y cuya relación beneficio/coste y beneficio/riesgo sea tan favorable.

La *inmunización activa (vacunación)* tiene como objetivo la inducción y la producción de respuestas inmunitarias protectoras específicas (anticuerpos o inmunidad mediada por linfocitos T) en un individuo sano como consecuencia de la administración de un producto inmunobiológico, la vacuna, que estimula el sistema inmunitario e induce una respuesta específica que le protege contra un determinado agente infeccioso.

Las *vacunas* actualmente comercializadas son suspensiones de microorganismos vivos atenuados o inactivados o sus fracciones inmunógenas. También se dispone de vacunas recombinantes, elaboradas a

partir de genes que codifican proteínas inmunizantes y las expresan en una célula huésped, y de vacunas fabricadas mediante tecnología de vacunología inversa. Algunas vacunas contienen antígenos bien definidos (p. ej., antígeno de superficie del virus de la hepatitis B). Otras, en cambio, contienen todo el microorganismo (p. ej., vacunas víricas atenuadas) o determinadas proteínas con capacidad antigénica (p. ej., polisacáridos capsulares). Los toxoides o anatoxinas sólo contienen un componente del microorganismo, la toxina bacteriana, que ha sido convertida en atóxica por la acción del calor y el formol, pero conserva la capacidad de estimular la formación de antitoxinas.

Los progresos científicos y técnicos de los últimos años no sólo han permitido la obtención de nuevas vacunas, más inmunógenas y seguras, sino también la fabricación de vacunas combinadas que permiten la inmunización frente a varias enfermedades sin aumentar el número de pinchazos.

Clasificación microbiológica de las vacunas

Desde el punto de vista microbiológico, las vacunas se clasifican en víricas y bacterianas. A su vez, cada una de ellas se divide en dos grupos: vivas atenuadas y muertas o inactivadas. Estas últimas se subdividen en enteras (contienen el virus o las bacterias completos) y de subunidades (contienen antígenos o fracciones víricas o bacterianas) (tabla 318-1).

Tabla 318-1

Clasificación microbiológica de las vacunas comercializadas

	Atenuadas (vivas)	Inactivadas (muertas)
Víricas		
Virus enteros	Fiebre amarilla Antipoliomielitis oral *(Sabin)* Sarampión Rubéola Parotiditis Varicela Herpes zóster Gripe intranasal Rotavirus	Rabia Gripe Poliomielítica parenteral *(Salk)* Hepatitis A Encefalitis centroeuropea Encefalitis japonesa
Subunidades/fraccionadas		Gripe Hepatitis B[a] Virus del papiloma humano[a]
Bacterianas		
Células enteras	BCG Cólera oral atenuada (*V. cholerae* CVD 103-HgR) Tifoidea oral (Ty21a)	Cólera oral (vibrio inactivado + subunidad B de la toxina colérica recombinante) Tos ferina de células enteras
Subunidades/fraccionadas/toxoides		Diftérica Tetánica Meningocócica B[b]

	Atenuadas (vivas)	Inactivadas (muertas)
Polisacáridos capsulares		Neumocócica 23-valente Neumocócica conjugada 10-valente Neumocócica conjugada 13-valente Meningocócica C conjugada Meningocócica ACYW conjugada *Haemophilus influenzae* de tipo b conjugada Tifoidea parenteral
Acelulares		Tos ferina acelular

BCG: bacilo de Calmette-Guérin.

[a] Vacuna de subunidades obtenida por recombinación genética.

[b] Vacuna obtenida por vacunología inversa.

Las *vacunas atenuadas* se elaboran, por lo general, mediante la selección de mutantes avirulentas o de virulencia atenuada que sean estables, presenten una capacidad de transmisión natural reducida y conserven su capacidad inmunógena. Se obtienen mediante pases sucesivos en diferentes hospedadores animales o medios de cultivo. Este tipo de vacunas originan una infección inaparente o con síntomas mínimos que confiere una inmunidad semejante a la producida por la infección natural. Los virus atenuados se multiplican en el individuo vacunado y generan respuestas inmunitarias de tipo humoral y celular, que dejan una inmunidad intensa y de larga duración, semejante, aunque algo inferior, a la producida por la infección natural. Por este motivo, para la primovacunación con vacunas atenuadas suele ser suficiente, por lo general, la administración de una sola dosis. La excepción la constituyen las vacunas administradas por vía oral, como la vacuna antipoliomielítica de tipo Sabin, en las que es necesario administrar varias dosis para evitar los fenómenos de interferencia que pueden producirse en otros virus en la mucosa intestinal, y entre los propios

virus vacunales, en el caso de la vacuna antipoliomielítica oral trivalente. Entre las vacunas de bacterias atenuadas destacan las de la fiebre tifoidea y la del bacilo de Calmette-Guérin (BCG).

Las *vacunas muertas o inactivadas* se preparan por inactivación de suspensiones de virus o bacterias por métodos físicos (calor) o químicos (formaldehído, β-propiolactona). En unos casos, las vacunas contienen los virus o bacterias enteros o totales. En otros, se obtienen a partir de toxinas (toxoides o anatoxinas), de fracciones víricas o bacterianas (polisacáridos capsulares del neumococo, meningococo y *Haemophilus influenzae* de tipo b o fracciones celulares de *Bordetella pertussis*). La respuesta inmunitaria generada por las vacunas inactivadas, en general, es sólo de tipo humoral, y la inmunidad conferida es de menor intensidad y duración que la proporcionada por las vacunas atenuadas.

Las vacunas de anatoxinas o toxoides (toxinas que se vuelven atóxicas por la acción del calor y el formaldehído) son muy inmunógenas. Al no multiplicarse el antígeno en el organismo, se requiere la administración de varias dosis para la primovacunación, pero proporcionan una inmunidad intensa y bastante duradera (∼ 10-20 años).

Las vacunas de polisacáridos capsulares son inmunógenas en niños mayores y adultos, pero, al generar un tipo de respuesta independiente de las células T, tienen el inconveniente de que son poco inmunógenas en los niños menores de 2 años y no generan memoria inmunológica. En los últimos años se han obtenido vacunas conjugadas con proteínas transportadoras *(carriers)* que han solucionado estas deficiencias (vacunas conjugadas de *H. influenzae* de tipo b, meningocócica A, meningocócica C, meningocócica ACYW y neumocócicas 7v, 10v y 13v).

La vacuna frente a la hepatitis B, obtenida por recombinación genética, tiene un mecanismo de acción semejante al de las vacunas inactivadas. Otras vacunas obtenidas por recombinación genética son la del cólera (toxina B) y la del virus del papiloma humano.

Recientemente se han comercializado vacunas fabricadas por vacunología inversa, tecnología que parte de la secuencia genómica del microorganismo. Esta secuencia se estudia mediante un *software* bioinformático específico que analiza genes conocidos y fragmentos de DNA que potencialmente pueden codificar diferentes tipos de proteínas de expresión de la superficie de la bacteria; así se consigue predecir los

antígenos que tienen más probabilidades de ser candidatos para una vacuna, se testan en modelos animales y se desarrolla posteriormente la vacuna final. La vacuna frente al meningococo B tetracomponente es la primera desarrollada mediante esta tecnología.

Clasificación sanitaria de las vacunas

Según los objetivos epidemiológicos que se pretende alcanzar con la aplicación de las vacunaciones a la población, se pueden considerar dos grupos de vacunas: sistemáticas y no sistemáticas. Dicha clasificación se basa en los conceptos de «inmunidad individual» y de «inmunidad de grupo o colectiva».

Inmunidad individual

Un individuo es «inmune» frente a un agente infeccioso cuando está protegido frente a la entrada y el desarrollo o multiplicación de dicho agente en su organismo. La forma más efectiva de inmunidad es la que se desarrolla después de padecer la infección clínica o inaparente. Para muchas de las enfermedades propias de la infancia (p. ej., sarampión, rubéola y parotiditis), esta inmunidad desarrollada de forma natural protege durante toda la vida. Para otras (p. ej., infección neumocócica), la inmunidad conferida sólo protege frente al serotipo específico causante de la infección, de manera que el individuo puede infectarse posteriormente por cualquiera de los otros serotipos del microorganismo. Por último, para algunas enfermedades (p. ej., tétanos), el padecimiento de la enfermedad no implica la adquisición de inmunidad, por lo que el individuo puede volver a sufrirla en el futuro.

La protección conferida al individuo vacunado varía en función de la vacuna. Algunas vacunas, como la triple vírica, la de la varicela, la hepatitis A y la hepatitis B confieren protección prácticamente absoluta y de larga duración. Otras veces la protección es muy elevada, pero sólo durante un período de tiempo limitado de 5-10 años (p. ej., vacuna frente a la tos ferina). En otros casos, la protección conferida es sólo parcial y de corta duración (p. ej., vacuna antigripal).

Inmunidad de grupo

En las enfermedades de reservorio humano y transmisión persona a persona las vacunaciones no sólo proporcionan protección individual, sino también protección colectiva o comunitaria (inmunidad de grupo), que contribuye a romper la cadena de transmisión y aporta resultados superiores a la suma de las inmunidades individuales. Esta inmunidad colectiva protege a la comunidad del riesgo de una epidemia, confiere una protección indirecta a los individuos que no hayan sido vacunados como consecuencia de una contraindicación o de otra causa, y hace posible la eliminación de la enfermedad cuando la tasa de inmunidad colectiva es suficiente para interrumpir la transmisión.

La *inmunidad de grupo o inmunidad colectiva (herd immunity)* es «la resistencia de un grupo o población a la invasión o difusión de un agente infeccioso como consecuencia de la resistencia a la infección de una elevada proporción de los individuos del grupo o población». La resistencia depende del número de individuos susceptibles y de la probabilidad de que estos puedan entrar en contacto con una persona infectada. La proporción de la población que debe ser inmune varía en función del agente, de sus características de transmisión, de la distribución de los individuos inmunes y susceptibles, y de otros factores (p. ej., factores ambientales).

El «umbral de inmunidad de grupo» es la proporción de individuos inmunes en una población por encima de la cual la incidencia de la infección disminuye. Este umbral puede expresarse matemáticamente con la siguiente fórmula:

$$H = 1 - \frac{1}{R_0} = \frac{R_0 - 1}{R_0} = \frac{rT - 1}{rT}$$

donde H es el umbral de inmunidad de grupo; R_0 es la tasa básica de reproducción, es decir, el promedio de personas directamente infectadas por un caso infeccioso durante todo su período de contagiosidad, cuando entra en contacto con una población totalmente susceptible; r es el parámetro de transmisión, es decir, la proporción del total de posibles contactos entre infectados y susceptibles que se traduce en nuevas infecciones, y T es la población total.

Vacunas sistemáticas y no sistemáticas

Con objeto de proteger a los individuos susceptibles y también para obtener esta inmunidad de grupo o colectiva, y así controlar o incluso eliminar las enfermedades de la comunidad, los servicios de salud pública de la mayoría de los países recomiendan la administración de forma sistemática de las vacunas que han demostrado ser eficaces y seguras contra las enfermedades transmisibles en las que esté epidemiológicamente justificado (difteria, tos ferina, *H. influenzae* de tipo b, poliomielitis, sarampión, rubéola, parotiditis, hepatitis B…). En los últimos años, en diversos países industrializados se han incorporado a los calendarios de vacunaciones sistemáticas la vacuna de la varicela, la antineumocócica conjugada, la antimeningocócica C conjugada y la del virus del papiloma humano.

La vacuna de la gripe no se ha incluido como vacunación sistemática en la infancia y en los adultos sanos en la mayoría de los países, a pesar de tratarse de una infección que reúne las características mencionadas anteriormente, debido a que la protección que confiere tiene una duración muy limitada y a que existe una gran variación antigénica de los virus de la gripe.

En el caso de las infecciones de transmisión hídrica (cólera, fiebre tifoidea) no suele recomendarse la vacunación sistemática en las áreas endémicas, porque la duración de la inmunidad conferida por estas vacunas es limitada en el tiempo y se priorizan otros métodos de control efectivos (saneamiento ambiental).

Por último, en las vacunaciones contra las zoonosis, el único objetivo es la protección del individuo, ya que, al no producirse transmisión interhumana, no es útil la inmunidad de grupo. La vacuna antitetánica se ha incluido clásicamente entre las vacunas sistemáticas, a pesar de que el bacilo tetánico no es de reservorio humano ni de transmisión interhumana; en este caso, el objetivo es sólo la protección de los individuos, no de la colectividad.

En el cuadro 318-1 se muestra la clasificación sanitaria de las vacunas, y se enumeran las de aplicación sistemática y las de aplicación no sistemática de mayor interés en España.

Cuadro 318-1 Clasificación sanitaria de las vacunas

Vacunas sistemáticas

DTP: difteria, tétanos, tos ferina
Poliomielítica parenteral
Triple vírica: sarampión, rubéola, parotiditis
Varicela
Hepatitis B
Meningocócica C conjugada
Neumocócica conjugada 13v
Haemophilus influenzae de tipo b
Virus del papiloma humano

Vacunas no sistemáticas

Rotavirus
Hepatitis A (sistemática en algunas comunidades autónomas)
Tifoidea
Bacilo de Calmette-Guérin
Neumocócica 23-valente (sistemática en personas ≥ 65 años)
Meningocócica ACYW
Meningocócica B
Gripe (sistemática en personas ≥ 60 años) (sistemática en embarazadas)
Rabia
Fiebre amarilla
Poliomielítica oral
Cólera
Encefalitis japonesa
Encefalitis centroeuropea
Herpes zóster

Las *vacunaciones sistemáticas* están indicadas en toda la población, con excepción de las personas con contraindicación general o individual. Se aplican en programas de salud pública, con el objetivo de obtener elevadas coberturas vacunales. En la figura 318-1 se presenta el calendario de

vacunaciones vigente actualmente en España aprobado por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud.

CONSEJO INTERTERRITORIAL DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD
CALENDARIO COMÚN DE VACUNACIÓN A LO LARGO DE TODA LA VIDA
Calendario recomendado año 2019

Vacunación	Edad													
	Pre-natal*	0 meses	2 meses	4 meses	11 meses	12 meses	15 meses	3-4 años	6 años	12 años	14 años	15-18 años	19-64 años	≥ 65 años
Poliomielitis			VPI	VPI	VPI				VPI[a]					
Difteria-tétanos-pertusis	dTpa		DTPa	DTPa	DTPa				DTPa[a]		Td	Td[b]	Td[b]	Td
Haemophilus influenzae de tipo b			Hib	Hib	Hib									
Sarampión-rubéola-parotiditis						TV		TV				TV[c]	TV[c]	
Hepatitis B[d]		HB[d,e]	HB	HB	HB							HB[e]		
Enfermedad meningocócica C				MenC[f]		MenC				MenC		MenC[g]		
Varicela							VVZ	VVZ		VVZ[h]		VVZ[h]	VVZ[h]	
Virus del papiloma humano										HPV[i]		HPV[i]		
Enfermedad neumocócica			VNC1	VNC2	VNC3									VN[k]
Gripe	Gripe													Gripe anual

*Se administrará una dosis de vacuna frente a tosferina en embarazadas entre las semanas 27 y 36 de gestación. En temporada de gripe se vacunará a embarazadas en cualquier trimestre de gestación.
[a]Se administrará la vacuna combinada DTPa/VPI a los menores vacunados con pauta 2 + 1 cuando alcancen la edad de 6 años. Los menores vacunados con pauta 3 + 1 recibirán dTpa.
[b]Vacunar o completar vacunación en caso de no tener administradas 5 dosis durante la infancia y adolescencia.
[c]Vacunar con dos dosis si es susceptible.
[d]Pauta 0, 2, 4, 11 meses. Se administrará la pauta 2, 4 y 11 meses siempre que se asegure una alta cobertura de cribado prenatal de la embarazada y la vacunación de hijos/as de madres portadoras de AgHBs en las primeras 24 h de vida junto con administración de inmunoglobulina HB.
[e]En personas no vacunadas con anterioridad se administrarán 3 dosis con pauta 0, 1 y 6 meses.
[f]Según la vacuna utilizada puede ser necesaria la primovacunación con una dosis (4 meses) o dos dosis (2 y 4 meses de edad).
[g]Se administrará 1 dosis en las personas no vacunadas después de los 10 años de edad.
[h]Personas que refieran no haber pasado la enfermedad ni haber sido vacunadas con anterioridad. Pauta con 2 dosis.
[i]Vacunar sólo a las niñas con 2 dosis.
[j]Vacunar sólo a las mujeres no vacunadas con anterioridad, con pauta de 3 dosis.
[k]Vacunación frente a neumococo a los 65 años de edad.

Calendario aprobado por el Pleno del Consejo Interterritorial del SNS el 15 de noviembre de 2018

FIGURA 318-1 Calendario común de vacunación a lo largo de toda la vida (2018). Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social.

Las *vacunas no sistemáticas*, en cambio, no se administran como parte de programas universales de salud. Su aplicación tiene carácter individual y se basa en indicaciones dirigidas a grupos de personas con factores de riesgo asociados a determinadas enfermedades de base o por circunstancias personales o ambientales que rodean al individuo.

Desde el punto de vista sanitario, las vacunas no sistemáticas pueden clasificarse en tres grandes grupos: a) indicadas en ciertas circunstancias individuales o ambientales, como viajes internacionales (fiebre tifoidea, encefalitis japonesa, encefalitis centroeuropea…) o riesgo de exposición laboral (rabia…); b) indicadas en determinadas circunstancias epidemiológicas (hepatitis A, meningocócica B), y c) obligatorias (fiebre amarilla y meningocócica ACYW).

En el cuadro 318-2 se muestran las principales indicaciones de algunas vacunas que pueden estar indicadas en España en ciertas circunstancias individuales o ambientales.

Cuadro 318-2 Vacunaciones no sistemáticas indicadas en ciertas circunstancias individuales o ambientales

Vacuna antitifoidea

Personas que se trasladan a zonas endémicas con elevada incidencia de fiebre tifoidea
Después de catástrofes naturales, especialmente inundaciones y terremotos

Vacuna BCG

Comunidades o grupos de personas que presentan tasas de incidencia de tuberculosis elevadas y que no pueden efectuar o cumplir otras medidas de lucha antituberculosa (contactos de bacilíferos irreductibles, recién nacidos que residen en comunidades con incidencia elevada, sanitarios que van a trabajar en países de elevada incidencia, indigentes, marginados sociales, etc.)

Vacuna antineumocócica 23-valente/vacuna antineumocócica conjugada 13-valente

Personas de 65 años o más
Personas afectas de enfermedades crónicas (cardíacas, asma y otras enfermedades pulmonares, renales, linfoma de Hodgkin, mieloma múltiple, cirrosis hepática, inmunodepresión congénita o adquirida, asplenia anatómica o funcional, fístulas de LCR, implantes cocleares)
Personas con alcoholismo o tabaquismo

Vacuna antigripal

Personas ≥ 60-65 años
Personas de todas las edades (niños > 6 meses de vida y adultos) afectas de enfermedades crónicas (cardíacas, respiratorias, renales, neurológicas, diabetes), inmunodeprimidos, obesidad mórbida, personas < 18 años en tratamiento crónico con AAS
Embarazadas
Personas que prestan servicios esenciales a la comunidad (personal sanitario, bomberos, policías, etc.)

Vacuna antirrábica

Profilaxis preexposición de individuos con riesgo elevado de exposición al virus (perreros, veterinarios, personal de laboratorio que trabaja con el virus, viajeros con alto riesgo de exposición)
Profilaxis postexposición de los individuos que han sido expuestos a un animal con sospecha o confirmación de rabia

Vacuna antihepatitis B

Profilaxis preexposición de las personas que pertenecen a grupos de riesgo (personal sanitario, pacientes sometidos a hemodiálisis, personas con hemofilia o que requieren tratamiento con hemoderivados, presos, hombres que tienen sexo con hombres, usuarios de drogas por vía parenteral, internos en instituciones para deficientes mentales, contactos familiares y sexuales de portadores del virus de la hepatitis B)
Profilaxis postexposición de los recién nacidos hijos de madres HBsAg-positivas y de las personas que han sufrido una exposición percutánea o sexual de riesgo

Vacuna antihepatitis A

Personas susceptibles que viajen a países con endemicidad elevada o moderada
Hombres que tienen sexo con hombres
Personas con hepatopatía crónica

	Usuarios de drogas
	Receptores habituales de hemoderivados
	Personas con trasplante hepático
	Pacientes con trastornos de la coagulación
	Personas con riesgo ocupacional (trabajadores con primates, personal de laboratorio expuesto al virus de la hepatitis A)
	Personas que están en proceso de adopción de niños procedentes de países con endemicidad elevada o moderada de hepatitis A

BCG: bacilo de Calmette-Guérin; LCR: líquido cefalorraquídeo.

Adyuvantes

Un adyuvante es un agente inespecífico que, asociado a un antígeno, induce una respuesta inmunitaria más potente y prolongada. Las sales de aluminio han constituido durante muchos años los adyuvantes más ampliamente utilizados en el ser humano. El efecto adyuvante se debe a su efecto depósito *(depot)*, que hace que el antígeno absorbido por el adyuvante se mantenga más tiempo en el lugar de la inyección y, por tanto, la duración del contacto con las células presentadoras de antígeno sea mayor. La respuesta inmunitaria estimulada, de forma preferente, en este tipo de acción es la linfocitaria de tipo Th2, lo que se asocia a un aumento de producción de anticuerpos. Su perfil de seguridad es excelente, y no existe evidencia científica que indique riesgo de reacciones adversas importantes a corto o largo plazo.

En los últimos años se han desarrollado adyuvantes más potentes, con el objetivo de obtener respuestas inmunitarias más elevadas en personas con respuesta pobre a las vacunas desarrolladas con adyuvantes clásicos y también para mejorar la protección inducida por nuevos antígenos vacunales. En la actualidad, están autorizados para su uso en el ser humano el escualeno (MF-59), utilizado en vacunas antigripales estacionales y pandémicas; el escualeno con α-tocoferol (AS03), usado para la fabricación de vacunas frente a la gripe pandémica, y el monofosforil-lípido A (AS04), utilizado en vacunas frente al virus del papiloma humano y frente a la hepatitis B.

Contraindicaciones generales de las vacunas

Son contraindicaciones absolutas la presencia de una reacción anafiláctica a dosis previas de una vacuna o a alguno de sus componentes, y una enfermedad aguda, moderada o grave, con o sin fiebre. Los procesos respiratorios afebriles benignos no constituyen una contraindicación.

Las enfermedades crónicas (cardíacas, renales, diabetes, etc.) no constituyen una contraindicación general, excepto en situaciones de descompensación aguda, en las que es prudente posponer la vacunación hasta la estabilización clínica del paciente.

Las vacunas de la tos ferina, tanto las de células enteras como las acelulares, están contraindicadas cuando el paciente ha presentado una encefalopatía en los 7 días posteriores a la administración de una dosis de la misma. En este caso, la vacuna DTPe o DTPa se sustituirá por la dT. En los *niños afectos de trastornos neurológicos evolutivos* está contraindicada la vacuna contra la tos ferina hasta la estabilización del proceso y se recomienda siempre utilizar la vacuna acelular.

Las *vacunas* producidas en sistemas o sustratos *que contienen sustancias potencialmente alergizantes* (p. ej., huevo embrionado) pueden causar reacciones de hipersensibilidad en los individuos alérgicos si la vacuna contiene una cantidad significativa de alérgeno. Por este motivo, la vacuna contra la fiebre amarilla está contraindicada en los individuos alérgicos al huevo (en relación con la vacuna antigripal solamente en caso de antecedente de reacciones alérgicas graves tras la ingesta de huevo).

El *embarazo* es una contraindicación para la administración de vacunas atenuadas. En general, se debe valorar siempre el riesgo de la vacunación, el de la exposición materna a la infección y el de contraer la enfermedad, tanto para la madre como para el feto. No es necesario tomar ninguna precaución al vacunar con vacunas atenuadas a los hijos o convivientes de una embarazada. La lactancia no representa contraindicación para las inmunizaciones.

Las *inmunodeficiencias* primarias (congénitas) y las secundarias (adquiridas) pueden facilitar la multiplicación incontrolada del agente vacunal después de la administración de una vacuna atenuada, por lo que

este tipo de vacunas está *contraindicado* en estas situaciones. En los individuos infectados por el HIV están contraindicadas las vacunas atenuadas, excepto la triple vírica, la de la varicela y la de la fiebre amarilla si la cifra de linfocitos CD4 indica ausencia de inmunodepresión grave (porcentaje de linfocitos $CD4^+$ T ≥ 15% en <14 años o ≥ 200 linfocitos/mm^3 en ≥ 14 años). En el paciente que recibe corticoterapia por vía sistémica, las vacunas atenuadas están contraindicadas si las dosis son altas (≥ 2 mg/kg/día o ≥ 20 mg/día en niños de peso superior a 10 kg, de prednisona o su equivalente) y mantenidas durante un tiempo mínimo de 14 días.

Seguridad de las vacunas

Los preparados vacunales actuales tienen un elevado margen de seguridad. Sin embargo, al igual que sucede con cualquier medicamento, su efectividad y seguridad no son absolutas, y su administración se acompaña en ocasiones de efectos adversos, en general leves y autolimitados. Las reacciones adversas a las vacunas pueden ser causales (implican una asociación de causalidad) o coincidentes (sólo existe relación temporal con la vacunación).

Según la Organización Mundial de la Salud, los eventos adversos posvacunales pueden ser de 5 tipos:

1. Reacción relacionada con la vacuna: causada o precipitada por las características intrínsecas de las vacunas.
2. Reacción relacionada con la calidad de la vacuna: causada o precipitada per la existencia de algún defecto en la calidad del producto vacunal, incluyendo el dispositivo de administración de la vacuna.
3. Reacción relacionada con un error en la vacunación: causada por la manipulación, la prescripción o la administración inadecuada de la vacuna.
4. Reacción relacionada con la ansiedad del individuo por la inmunización.
5. Reacción coincidental: reacción adversa vacunal causada por situaciones o aspectos ajenos a la vacuna, al acto vacunal y a la

ansiedad en relación con la vacunación.

Las reacciones locales son las más frecuentes, suelen presentarse en las primeras 48 h de la administración y ceden en 24-72 h. Se manifiestan en forma de molestias en el punto de la inoculación, con induración, edema, calor, dolor y eritema. El volumen de líquido inyectado y la presencia de adyuvantes, especialmente las sales de aluminio, son factores relacionados con su aparición. También pueden aparecer nódulos subcutáneos, adenopatías inflamatorias regionales, queloides y, en la vacunación antivaricela, vesículas y pápulas alrededor del punto de inoculación de la vacuna.

Las reacciones sistémicas son menos frecuentes y pueden manifestarse en forma de fiebre, malestar general, mialgias, artralgias, adenopatías, erupciones cutáneas, cefalea, astenia, anorexia, llanto incontrolado y vómitos. En general, su presentación es aguda, a las pocas horas de la administración, y persiste 24-48 h. En algunas vacunas atenuadas, como la triple vírica, su aparición es más tardía, entre el quinto y el duodécimo días de la inmunización.

Las complicaciones neurológicas asociadas a las vacunas son muy poco frecuentes, pero pueden ser graves, como la encefalitis. Las vacunas más asociadas a este tipo de reacciones son la de la tos ferina de célula entera y la de la fiebre amarilla, aunque el riesgo es mucho menor que la encefalitis consecutiva a la enfermedad. La panencefalitis esclerosante subaguda es una complicación muy grave que puede aparecer años después de haber padecido el sarampión, con una frecuencia de 1:1.700 a 1:3.300 casos en menores de 5 años. Si bien inicialmente se pensaba que también podía aparecer, aunque con una frecuencia mucho menor, tras la vacunación, en la actualidad se sabe que no se relaciona con la vacunación, sino con el virus salvaje exclusivamente. Otras reacciones adversas sistémicas poco frecuentes son los episodios de hipotonía-hiporreactividad y el llanto persistente por la vacuna de la tos ferina de células enteras, la enfermedad viscerotrópica asociada a la vacuna de la fiebre amarilla y las apneas en prematuros.

Aunque se han descrito multitud de efectos adversos sistémicos relacionados con las vacunas, en la mayoría de los casos no se ha demostrado relación de causalidad.

Las reacciones vacunales alérgicas pueden manifestarse en forma de urticaria, rinitis, broncoespasmo y anafilaxia. Pueden estar causadas por el antígeno vacunal o por cualquier otro componente (adyuvantes, conservantes o medio de cultivo). Excepcionalmente son letales (menos de un caso por cada millón de dosis administradas) y su prevención se basa en una correcta anamnesis prevacunal. Estas reacciones pueden ser de cuatro tipos, según la clasificación de Gell y Coombs:

1. *Reacción de tipo I o de hipersensibilidad inmediata.* Corresponde a la anafilaxia, que es una reacción que se produce segundos o minutos después de la administración de la vacuna y que puede ser muy grave. Está mediada por anticuerpos IgE específicos y se produce por sensibilización previa a alguno de los componentes del preparado (proteínas del huevo, gelatina, antibióticos).
2. *Reacción de tipo II.* Reacción citotóxica o citolítica por la fijación del antígeno a las membranas celulares, que da lugar a la producción de anticuerpos citotóxicos que llevan a la destrucción celular. Es poco frecuente.
3. *Reacción de tipo III o de tipo Arthus.* Se debe a la formación de inmunocomplejos con activación del complemento, liberación de histamina y aparición de lesiones tisulares a las 2-10 h de la inyección vacunal, con desaparición espontánea a los 3-6 días. Este tipo de reacción suele asociarse con la administración repetida de los toxoides diftérico y tetánico.
4. *Reacción de tipo IV o de hipersensibilidad retardada.* Reacción celular producida por los linfocitos de memoria. Suele aparecer a las 24-72 h de la vacunación y se manifiesta por una inflamación local en el punto de la inyección, que puede llegar a producir necrosis local.

La vigilancia epidemiológica y la disponibilidad de sistemas nacionales de registro de eventos adversos son componentes esenciales de los programas de vacunación. El organismo responsable de la autorización y comercialización de nuevas vacunas en Europa es la *European Medicines Agency* (EMA), que a su vez es la encargada de monitorizar los datos de farmacovigilancia de los diferentes países con el objetivo de detectar

precozmente las reacciones graves, evaluarlas, establecer la existencia o no de relación de causalidad y determinar acciones regulatorias.

Indicaciones de las vacunas como profilaxis postexposición

En determinadas enfermedades que tienen un período de incubación relativamente largo y la respuesta inmunitaria inducida por la vacuna se produce de manera rápida, está indicada la utilización de la vacuna como profilaxis postexposición. Este es el caso del sarampión, la varicela, el tétanos, y las hepatitis A y B.

Sarampión

Cuando una persona no inmune mayor de 6 meses de edad se ha expuesto al virus del sarampión, la administración de una dosis de vacuna triple vírica antes de que transcurran 72 h desde la exposición es efectiva para prevenir la enfermedad. Posteriormente, transcurridos al menos 28 días, deberá administrarse una segunda dosis de la vacuna. En niños de 6 a 11 meses que reciban una dosis de vacuna tripe vírica como profilaxis postexposición está indicada la administración de dos dosis adicionales de vacuna triple vírica a partir del año de edad, separadas por un intervalo mínimo de 28 días. En niños ≥ 12 meses que hayan recibido ya una dosis de vacuna está indicada la administración de la segunda dosis. En el supuesto de que la exposición ocasione la infección, la administración de la vacuna no incrementa el riesgo de efectos adversos.

Varicela

Cuando una persona no inmune de edad igual o mayor de 12 meses se ha expuesto al virus de la varicela, la administración de una dosis de vacuna en las 72 h posteriores al contacto (aunque probablemente el plazo puede extenderse hasta 5 días) está indicada para prevenir o atenuar la enfermedad. Deberá administrarse una segunda dosis después de 4-8 semanas para completar la vacunación. En niños inmunocomprometidos, embarazadas susceptibles, recién nacidos de madres con varicela que iniciaron síntomas desde 5 días antes hasta 2 días después del parto y niños

prematuros (< 28 semanas de gestación o < 1.000 g) debe administrarse inmunoglobulina específica antivaricela (IgVZ) o inmunoglobulina inespecífica por vía intravenosa si no se dispone de IgVZ en los 10 días que siguen a la exposición.

Tétanos

Está indicada la administración de una dosis de vacuna en personas de 2 meses o más no adecuadamente inmunizadas (menos de tres dosis de vacuna) que hayan sufrido cualquier tipo de herida. Posteriormente se administrarán las dosis necesarias hasta alcanzar la pauta completa de vacunación. Si la herida es tetanígena y no ha recibido ninguna dosis de vacuna o menos de tres o se desconocen los antecedentes vacunales, además de una dosis de vacuna dT deberá administrarse inmunoglobulina antitetánica IgT. En personas correctamente vacunadas se recomienda la administración de una dosis de recuerdo de vacuna dT en caso de heridas tetanígenas si han transcurrido más de 5 años de la última dosis. En personas correctamente vacunadas HIV positivas o inmunodeprimidas deberá administrarse IgT, al igual que en usurarios de drogas por vía parenteral si hace más de 10 años que recibieron la última dosis.

Hepatitis A

Cuando una persona no inmune ≥ 1 año se ha expuesto al virus de la hepatitis A, debería recibir una dosis de vacuna lo antes posible y siempre antes de 14 días. Posteriormente, transcurridos al menos 6 meses, deberá recibir una segunda dosis de vacuna para asegurar la protección a largo plazo. En personas ≥ 50 años (algunos expertos establecen el límite en los 60 años) puede administrarse IG inespecífica además de la vacuna. En personas ≥ 1 año inmunocomprometidas o con enfermedad hepática crónica no vacunadas debe administrarse la vacuna y simultáneamente IG en un lugar anatómico distinto.

Hepatitis B

Los recién nacidos hijos de madre HBsAg positiva, los contactos domésticos de personas HBsAg positivas, las personas susceptibles que han tenido relaciones sexuales con una persona HBsAg positiva y las personas

susceptibles con exposición accidental percutánea o mucosa de una fuente HBsAg positiva deben iniciar la vacunación lo antes posible. Además, en algunas de estas situaciones también está indicada la inmunoglobulina específica antihepatitis B (tabla 318-2).

Tabla 318-2

Indicaciones de las inmunoglobulinas humanas de administración intramuscular

Inmunoglobulina	Indicación
Humana polivalente o inespecífica	
Hepatitis A	Profilaxis de contactos expuestos < 1 año y viajeros a zonas endémicas en los que esté contraindicada la vacunación En > 1 año inmunocomprometidos o con enfermedad hepática crónica y > 50 años además de la vacuna[a]
Sarampión	Profilaxis postexposición en individuos no vacunados si han transcurrido > 72 h desde la exposición y < 6 días[b] o en casos en que esté contraindicada la vacunación si han transcurrido < 6 días desde la exposición
Rubéola	No evita la infección, por lo que no se recomienda. Puede utilizarse como profilaxis postexposición en embarazadas expuestas[c]
Humana específica	
Tétanos	Profilaxis postexposición en individuos no vacunados. Inmunización pasiva-activa. Tratamiento
Rabia	Profilaxis postexposición en sujetos no vacunados. Inmunización pasiva-activa[d]. En sujetos vacunados sólo está indicada si han transcurrido < 8 días desde la primera dosis de vacuna
Varicela	Profilaxis postexposición[e] en personas susceptibles inmunocomprometidas y embarazadas; en neonatos cuyas madres inician síntomas en los 5 días previos o en los 2 días posteriores al parto; en prematuros nacidos en la semana 28 o después si la madre era susceptible, y en prematuros nacidos antes de la semana 28 o con peso < 1.000 g, independientemente del estado inmunitario de la madre
Hepatitis B	Profilaxis postexposición en personas no vacunadas. Inmunización pasiva-activa en recién nacidos de madres HBsAg positivas[f] y en personas no vacunadas que han tenido exposición sexual, percutánea o mucosa al VHB[g]

Inmunoglobulina	Indicación
Encefalitis centroeuropea	Profilaxis postexposición en personas no vacunadas[h]

HBsAg: antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (antígeno Australia); VHB: virus de la hepatitis B.

[a] En expuestos de entre 1 y 50 años, la profilaxis recomendada es la vacuna.

[b] Si no han transcurrido 72 h, se recomienda la vacuna.

[c] Puede considerarse como profilaxis postexposición en embarazadas susceptibles que han estado expuestas a un caso confirmado de rubéola sólo si la mujer declina el aborto.

[d] Debe administrarse lo antes posible, la mitad de la dosis alrededor de la herida y el resto en el glúteo.

[e] Debe administrarse lo antes posible tras la exposición, pero siempre que no hayan transcurrido más de 10 días. Si no se dispone de IG específica, puede utilizarse IG inespecífica por vía intravenosa. En embarazadas en el primer trimestre, la profilaxis pasiva puede prevenir la enfermedad o reducir la gravedad en la madre, pero no hay evidencia de que proteja al niño.

[f] En las primeras 12 h y siempre que no hayan transcurrido > 7 días.

[g] Preferentemente en las primeras 24 h y no después de 7 días si se trata de exposición percutánea o de 14 días en exposición sexual.

[h] Debe administrarse a personas no vacunadas en las 96 h que siguen a la picadura.

Administración simultánea de vacunas

Es frecuente que a un mismo individuo se le tenga que proteger frente a diversas enfermedades inmunoprevenibles a la vez. En la tabla 318-3 se resumen las indicaciones para la administración simultánea de varias vacunas.

Tabla 318-3

Administración simultánea de vacunas

Tipo de vacuna	Intervalo entre dosis
Dos o más vacunas inactivadas	Pueden administrarse simultáneamente o separadas por cualquier intervalo de tiempo
Dos o más vacunas inactivadas y/o atenuadas	Pueden administrarse simultáneamente o separadas por cualquier intervalo de tiempo
Dos o más vacunas atenuadas*	Administrar simultáneamente o esperar 4 semanas como mínimo

* Las vacunas antitifoidea oral y antirrotavirus pueden administrarse simultáneamente o separadas por cualquier intervalo de tiempo.

Tomado de Ezeanolue E, Harrinan K, Kunter P, Kroger A, Pellegrini C. General Best Practice Guidelines for Immunization. Best Practices Guidance of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2019.

Inmunización pasiva: sueros e inmunoglobulinas

En algunas situaciones es posible realizar una protección inmunitaria de forma pasiva mediante la administración de anticuerpos producidos previamente, ya sean de origen animal, como los sueros antitóxicos, o de origen humano, como las inmunoglobulinas. La inmunización pasiva presenta la ventaja de conferir una protección inmediata, muy importante en casos de exposición a ciertas enfermedades transmisibles, como, por ejemplo, la rabia, el tétanos o la hepatitis B. Tiene el inconveniente de ser de corta duración, ya que no hay estimulación de los mecanismos inmunitarios. Además, los preparados de origen animal entrañan un riesgo importante de producir reacciones de hipersensibilidad.

Preparados utilizados en la inmunización pasiva

Existen tres tipos de preparados, de los que sólo el primero es de origen animal:

1. Sueros heterólogos o antitoxinas.
2. Inmunoglobulinas de origen humano u homólogas.
3. Anticuerpos monoclonales.

Sueros heterólogos

Se preparan por inmunización de animales, generalmente caballos, con antígenos y pautas adecuadas para obtener una intensa respuesta inmunitaria. Con esta técnica se han preparado sueros antitóxicos, como los antidiftéricos, antitetánicos y antimicrobianos diversos. En una primera época se administraban sueros totales, pero luego se purificaron parcialmente por la eliminación de las proteínas no activas y la selección sólo de los anticuerpos específicos. A pesar de estas mejoras en su preparación, los sueros heterólogos entrañan un riesgo importante de

reacciones indeseables. Por esta razón, desde hace años se recomienda su sustitución por inmunoglobulinas de origen humano. No obstante, todavía se fabrican y utilizan sueros animales (tabla 318-4).

Tabla 318-4

Indicaciones de los sueros heterólogos

Sueros heterólogos	Indicación
Antidiftérico	Tratamiento de la difteria
Antitetánico*	Profilaxis y tratamiento del tétanos (si no se dispone de IgHE)
Antibotulínico	Tratamiento del botulismo
Antirrábico*	Profilaxis postexposición de la rabia (si no se dispone de IgHE)

IgHE: inmunoglobulina humana específica.

* Se emplea en países en vías de desarrollo, por motivos económicos, a pesar de la existencia de preparados homólogos.

Inmunoglobulinas de origen humano u homólogas

Las técnicas de fraccionamiento plasmático de Cohn y Oncley permiten la separación de las inmunoglobulinas y posibilitan la obtención de preparados con un elevado contenido de anticuerpos homólogos que pueden administrarse con toda seguridad y muy buena tolerancia. Actualmente se obtienen preparaciones de inmunoglobulinas humanas a partir de plasma de individuos sanos y preparaciones de inmunoglobulinas hiperinmunes a partir de individuos especialmente inmunizados o seleccionados por presentar un título elevado de anticuerpos como consecuencia de la infección natural. El primer grupo incluye la denominada *inmunoglobulina humana inespecífica* o *polivalente*, obtenida a partir de un mínimo de 1.000 donantes, que contiene anticuerpos frente a las enfermedades infecciosas de presentación frecuente. Este tipo de preparado está indicado para prevenir determinadas enfermedades transmisibles, como la hepatitis A o el sarampión; también se ha recomendado como terapia sustitutiva en personas que padecen trastornos que comportan déficit de anticuerpos, si bien para estas personas es preferible la administración de

inmunoglobulinas por vía i.v. El segundo grupo incluye las inmunoglobulinas humanas específicas. En la tabla 318-2 se indican los preparados de inmunoglobulinas homólogas para administración i.m. actualmente disponibles.

Las inmunoglobulinas inespecíficas para administración i.v. están indicadas como terapia sustitutiva en pacientes que presentan inmunodeficiencias primarias, en la enfermedad de Kawasaki, en la trombocitopenia de causa inmunitaria, en la inmunodeficiencia secundaria a leucemia linfoide crónica, en la polineuropatía crónica inflamatoria, en la neuropatía multifocal de neurona motora, en la infección por el HIV en edad pediátrica, en adultos que han recibido trasplante de progenitores hematopoyéticos y en la profilaxis postexposición de la varicela. Las inmunoglobulinas específicas para la administración i.v. están indicadas para profilaxis o tratamiento de la infección por citomegalovirus, del botulismo y de las complicaciones de la vacuna antivariólica (la viruela está erradicada y la vacuna sólo está indicada muy selectivamente en determinados militares y personas que trabajan con *Orthopoxvirus*).

La administración de inmunoglobulinas por vía subcutánea (IGSC) se ha mostrado efectiva y segura en personas con inmunodeficiencias primarias, al mantenerse más estables los niveles de IgG que con su administración i.v. y al disminuir la probabilidad de que se produzcan efectos secundarios (hinchazón, picor, enrojecimiento y dolor en el punto de administración), cuya frecuencia se reduce tras las primeras perfusiones; sin embargo, puesto que el espacio subcutáneo limita el volumen que se puede administrar, el pretratamiento de las inmunoglobulinas con hialuronidasa humana recombinante (IGHY) permite la administración subcutánea de grandes volúmenes. La eficacia de la IGHY es comparable a la de las IGSC y a la de las IG para administración por i.v., y los efectos secundarios son menos frecuentes.

Anticuerpos monoclonales

Los anticuerpos monoclonales frente a epítopos de determinados agentes infecciosos son anticuerpos producidos por un solo clon de linfocitos B, por lo que todas las moléculas son idénticas y tienen la misma especificidad contra un único antígeno.

Actualmente se dispone de un preparado obtenido por tecnología recombinante, el palivizumab, que se administra por vía i.m. con intervalos de 30 días (como máximo cinco dosis) y se utiliza para prevenir la infección por el virus respiratorio sincitial (VRS). Está recomendado durante los meses de circulación epidémica del virus en el primer año de vida en niños prematuros que hayan nacido antes de las 32 semanas de gestación con enfermedad pulmonar crónica (EPC) que requieren > 21% oxígeno durante ≥ 28 días tras el nacimiento y en el segundo año de vida si continúan requiriendo corticosteroides, diuréticos o suplemento de oxígeno, así como en el primer año de vida en niños con enfermedad cardíaca congénita (ECC) que requieren tratamiento médico o quirúrgico, niños con hipertensión pulmonar moderada o grave y niños < 2 años que se sometan a trasplante cardíaco. También puede recomendarse a niños < 1 año que no tienen EPC o ECC si han nacido antes de las 29 semanas de gestación, a niños < 2 años que presentan inmunodepresión grave y a niños < 1 año con fibrosis quística si presentan EPC o compromiso nutricional. La administración de palivizumab no interfiere en la administración de vacunas atenuadas ni inactivadas. Los niños que hayan tenido una reacción alérgica tras recibir una dosis no deben recibir dosis adicionales.

Indicaciones generales de la inmunización pasiva

Se establecen las siguientes indicaciones generales:

- *Profilaxis preexposición* en los casos en que no se disponga de otra alternativa de protección.
- *Profilaxis postexposición*, cuando la inmunización activa está contraindicada o no se ha aplicado oportunamente.
- Como *tratamiento* para introducir anticuerpos específicos de manera rápida e inmediata.
- *Inmunización activa-pasiva postexposición*, que consiste en la administración simultánea de vacuna e inmunoglobulinas en distintos lugares anatómicos y con jeringas distintas para conferir una protección inmediata (con las inmunoglobulinas) y a la vez de

larga duración (con la vacuna) tan pronto como sea posible después de la exposición. Se utiliza para la profilaxis de la hepatitis B, el tétanos y la rabia.

Interferencias entre inmunoglobulinas y vacunas

En la respuesta inmunitaria de las vacunas de virus vivos (vacuna triple vírica, vacuna de la varicela) puede influir la administración previa o simultánea de las inmunoglobulinas por vía i.m. o i.v., por lo que es necesario esperar un intervalo de entre 3 y 11 meses para la administración de dichas vacunas. Por el contrario, las preparaciones de inmunoglobulinas administradas por vía parenteral no interfieren en la respuesta inmunitaria de la vacuna frente a la fiebre amarilla, la vacuna antigripal atenuada, la vacuna frente al zóster o la vacuna frente al rotavirus.

En el caso de que una persona haya recibido una vacuna atenuada, hay que esperar 2 semanas para la administración de inmunoglobulinas. Si no se respeta este plazo, se recomienda volver a administrar la vacuna transcurridos 5-6 meses. En relación con las vacunas inactivadas, el riesgo de interferencia en la administración de inmunoglobulinas es mínimo, y se pueden administrar antes, después o incluso simultáneamente con aquellas, pero siempre en lugares anatómicos distintos y con jeringas también distintas.

Efectos adversos y contraindicaciones de las inmunoglobulinas y de los sueros

Los efectos secundarios de las inmunoglobulinas y de los sueros son poco frecuentes. Las reacciones a sueros de origen equino, como el antidiftérico o el antibotulínico, son las que presentan mayor riesgo. El 20%-40% de los pacientes pueden presentar efectos adversos a los sueros de origen animal. Se requiere, antes de su administración, determinar la reactividad alergénica mediante pruebas cutáneas. Si estas son negativas, se puede administrar por vía i.m. bajo observación durante 30 min. Los efectos secundarios de los

sueros varían desde reacciones febriles, urticaria, cefalea y mialgia hasta una reacción anafiláctica grave.

En cambio, los efectos secundarios de las inmunoglobulinas administradas por vía i.m. se presentan en el 10% de los casos y son dolor de cabeza, escalofríos, fiebre y malestar general. Raramente pueden ocasionar efectos secundarios más graves, como trombosis, insuficiencia renal, meningitis aséptica y anafilaxia. La principal contraindicación es la existencia de antecedentes de reacciones alérgicas, y en algunos casos se recomiendan pruebas de hipersensibilidad antes de su administración. No deben administrarse a personas con déficit de IgA, ya que estos preparados pueden contener trazas de IgA y ocasionar una reacción sistémica, ni tampoco a personas con trombocitopenia.

Las inmunoglobulinas i.v. pueden ocasionar fiebre, cefalea, mialgias, escalofríos, náuseas, vómitos y cambios de la presión arterial, que suelen ser procesos autolimitados. Menos frecuentes, pero más graves, son la meningitis linfocitaria, la insuficiencia renal, las reacciones de hipersensibilidad y la anafilaxia.

Bibliografía especial

Center for Diseases Control and Prevention. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. En: Hamborsky J, Kroger A, Wolfe S, eds. The Pink Book: Course Textbook. 13th ed. Washington DC: Public Health Foundation; 2015. Disponible en: http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/index.html (Acceso el 20 de enero de 2020.)

Comité Asesor de Vacunas. Manual de Vacunas en línea de la Asociación Española de Pediatría. Madrid: AEP; 2019. Disponible en: http://vacunasaep.org/documentos/manual/manual-de-vacunas (Acceso el 20 de enero de 2020.)

Ezeanolue E, Harriman K, Kunter P, Kroger A, Pellegrini C. General Best Practice Guidelines for Immunization. Best Practices Guidance of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP); 2019. Disponible en: https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/index.html (Acceso el 20 de enero de 2020.)

Grupo de trabajo vacunación en población adulta y grupos de riesgo de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Vacunación en población adulta. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, septiembre 2018. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/Calendario_Todalavida.htm (Acceso el 20 de enero de 2020.)

Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS. American Academy of Pediatrics. Red Book: 2018-2021 Report of the Committee on Infectious Diseases, 31st ed. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics; 2018.

Bibliografía general

Advisory Committee on Immunization Practices; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Immunization of Health-Care Personnel. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep 2011;60:1-45.

Boggild AK, Freedman DO. Infections in Returning Travelers. In: Bennet JE, Dolin R, Blaser MJ, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 9th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020:3828–3839.

Borràs López E, Urbitzondo Perdices LC. Vacunació dels treballadors sanitaris. En: Borràs López E, Urbitzondo Perdices LC, eds. Manual de vacunacions de Catalunya. Barcelona: Agència de Salut Pública, Departament de Salut; 2018. p. 281-93.

Castagnola E, Viscoli C, Mikulska M. Prophylaxis and Empirical Therapy of Infection in Cancer Patients. In: Bennet JE, Dolin R, Blaser MJ, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 9th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020:3628–3653.

Chow AW. Infections of the Oral Cavity, Neck, and Head. In: Bennet JE, Dolin R, Blaser MJ, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 9th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020:859–879.

European Center for Disease Control and Prevention. Healthcare-associated Infections Surveillance Network (HAI-Net). Disponible en: http://www.ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/HAI/Pages/default.aspx (Acceso el 21 de diciembre de 2019.)

European Center for Disease Control and Prevention. Public health guidance on HIV, hepatitis B and C testing in the EU/EEA. Estocolmo: European Center for Disease Control and Prevention; 2018. Disponible en: https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/hiv-hep-testing-guidance_0.pdf (Acceso el 21 de diciembre de 2019.)

HIV in Europe Secretariat. HIV Indicator Conditions: Guidance for Implementing HIV Testing in Adults in Health Care Settings. Disponible en: http://hiveurope.eu/Portals/0/Guidance.pdf.pdf (Acceso el 21 de diciembre de 2019.)

Hotchkiss RS, Moldawer LL, Opal SM, Reinhart K, Turnbull IR, Vincent JL. Sepsis and septic shock. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16045.

Juliano JJ, Cohen MS, Weber DJ. The Acutely Ill Patient With Fever and Rash. In: Bennet JE, Dolin R, Blaser MJ, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 9th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020:801–818.

Kim DK, Hunter P. Advisory Committee on Immunization Practices. Recommended Adult Immunization Schedule, United States, 2019. *Ann Intern Med*. 2019;170(3):182–192.

Rodríguez-Baño J, Pérez-Moreno MA, Peñalva G, Garnacho-Montero J, Pinto C, Salcedo I, et al. Outcomes of the PIRASOA programme, an antimicrobial stewardship programme implemented in hospitals of the Public Health System of Andalusia, Spain: an ecologic study of time-trend analysis. Clin Microbiol Infect 2020:26(3):358-65.

Russell MD, Russell MS. Urgent Infections of the Head and Neck. *Med Clin North Am*. 2018;102(6):1109–1120.

Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, Seymour CW, Liu VX, Deutschman CS, et al. Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):775–787.

Siegrist CA. Vaccine immunology. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, Edwards KM, eds. *Vaccines*. 7th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2018:16–34.

Slifka MK, Amanna IJ. Passive immunization. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, Edwards KM, eds. *Vaccines*. 7th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2018:84–95.

World Health Organization. Global Health Sector Strategy on Sexually Transmitted Infections, 2016-2021. Disponible en: https://www.who.int/reproductivehealth/publications/rtis/ghss-stis/en/ (Acceso el 20 de enero de 2020.)

World Health Organization. Sexually transmitted infections (STIs), 2019. Disponible en: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/sexually-transmitted-infections-(stis) (Acceso el 21 de diciembre de 2019.)

Wright WF. Fever of Unknown Origin. In: Bennet JE, Dolin R, Blaser MJ, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 9th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020:790–800.

SECCIÓN XVIII
Toxicología clínica

E. Salgado García

J. Baldirà Martínez de Irujo
A. Dueñas Laita
M. Galicia Paredes
A. Laborde García
M.ª C. Martín Sierra
I. Morán Chorro
R. Muñoz Bermúdez
J. Piqueras Carrasco
E. Salgado García

Capítulo 319: Generalidades y toxíndromes
Capítulo 320: Intoxicaciones por fármacos
Capítulo 321: Intoxicaciones por drogas de abuso
Capítulo 322: Intoxicaciones por productos domésticos
Capítulo 323: Intoxicaciones por productos agrícolas
Capítulo 324: Intoxicaciones por productos industriales
Capítulo 325: Intoxicación por plantas y setas
Capítulo 326: Intoxicaciones por picadura, mordedura o contacto con animales venenosos
Capítulo 327: Intoxicaciones por armas químicas
Capítulo 328: Otros procesos asociados a la exposición ambiental a productos químicos

319

Generalidades y toxíndromes

E. Salgado García

Generalidades

Introducción

La Toxicología Clínica es la disciplina médica que estudia las intoxicaciones en el ser humano. Su ámbito de conocimiento abarca el estudio de los mecanismos de toxicidad de las sustancias tóxicas, tanto naturales como artificiales o xenobióticos; los fenómenos metabólicos que determinan su acción deletérea; las manifestaciones clínicas del paciente intoxicado, tanto agudas como crónicas, así como su abordaje terapéutico y las medidas preventivas para evitar su efecto tóxico. Por su naturaleza multidisciplinar, tiene relación con otras especialidades, como la Medicina de Urgencias, la Medicina Intensiva, la Medicina Preventiva, la Medicina del Trabajo y la Farmacología Clínica, entre otras.

El desarrollo técnico y la consiguiente universalización del uso de todo tipo de sustancias químicas explican el incremento exponencial que la intoxicación como fenómeno nosológico ha sufrido desde el inicio de la era industrial. En la segunda mitad del siglo XX se hizo patente la necesidad de disponer de centros especializados en recoger, analizar y facilitar la información relativa a la toxicidad de estos productos, así como a la asistencia de los pacientes intoxicados. Así se crearon los primeros centros antitóxicos, como el de Chicago en el año 1953 o el de París en 1959. En la actualidad existen más de 300 centros antitóxicos distribuidos por toda la geografía mundial.

En España, el Servicio de Información Toxicológica, perteneciente al Instituto Nacional de Toxicología y Ciencias Forenses, ambos dependientes del Ministerio de Justicia, realiza la labor de centro antitóxico en nuestro país desde su creación en el año 1971. Además, existen varias unidades de toxicología clínica, dependientes de centros hospitalarios, dedicadas a la asistencia del enfermo intoxicado, el diagnóstico bioquímico de las intoxicaciones, el control epidemiológico mediante la elaboración de registros de toxicovigilancia, así como a la docencia y la investigación clínica.

Epidemiología

La prevalencia de las intoxicaciones en nuestro medio se deduce del análisis de diferentes fuentes. En primer lugar, el citado Servicio de Información Toxicológica publica anualmente una memoria con las actividades de dicho servicio. Así, en 2017, recibió 81.187 consultas relacionadas con exposiciones a productos potencialmente tóxicos, generalmente en el ámbito doméstico. De estas, el 2,6% fueron asintomáticas; el 43,8% fueron de carácter leve; el 15,6%, de carácter moderado, y el 1,5%, de carácter grave (un 36,5% fueron de gravedad desconocida o no se evaluaron). No se encontraron diferencias en cuanto al género del paciente intoxicado, y los grupos de edad más relevantes fueron los mayores de 15 años (49,8%) y los niños entre 1 y 5 años (37,1%). Hay que destacar el aumento de la prevalencia de las intoxicaciones en las personas mayores de 70 años (10,2%). La vía de exposición mayoritaria fue la oral (82%), seguida de la inhalatoria (5,2%), la cutánea (3,7%) y la ocular (3%). En cuanto a la etiología de la intoxicación, un 62,3% de los casos fueron accidentales, y un 6,8%, voluntarios. Por último, el tipo de producto más implicado en las intoxicaciones fueron los medicamentos (55,5%), seguidos de los productos de limpieza doméstica (17,5%). Hay que destacar la baja prevalencia de las consultas relacionadas con las drogas de abuso (0,5%) si la comparamos con la de los pacientes intoxicados atendidos en los centros hospitalarios (entre un 30% y un 60% según las series).

Otra fuente de información toxicológica son las urgencias hospitalarias: aproximadamente un 2% de los pacientes atendidos en urgencias lo fueron por intoxicaciones agudas, la mayoría de los casos de carácter leve, con tasas de ingresos variables según las series (5%-20%) y una mortalidad inferior al 1%.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), en 2016 se produjeron 106.000 fallecimientos por envenenamientos involuntarios en el mundo, con una tasa de mortalidad en España del 0,2 por cada 100.000 habitantes.

Según el Instituto Nacional de Estadística, en 2017 se produjeron en España 929 casos de defunciones atribuidas a envenenamientos accidentales, un 81,7% de los cuales fueron causados por psicofármacos y drogas de abuso. Según la misma fuente, en 2017 se produjeron 451 casos de suicidio

mediante envenenamiento, en su mayor parte también debidos al consumo de fármacos y drogas. Así pues, de manera global, el porcentaje de fallecimientos en España atribuidos a envenenamientos en 2017 fue del 0,32%.

Abordaje general del paciente intoxicado

Los tres principios fundamentales que se habrán de seguir en la atención al paciente intoxicado agudo son los siguientes:

1. Todo paciente intoxicado puede, aun estando inicialmente asintomático, desarrollar un deterioro clínico rápido, por lo que su evaluación es siempre una urgencia médica.
2. Tratar siempre al paciente y no al tóxico.
3. Si no es posible administrar el tratamiento específico de forma segura, lo mejor es abstenerse.

Así pues, en el abordaje del paciente intoxicado se habrán de seguir unos principios generales de estabilización inicial, valoración clínica y tratamiento, teniendo en cuenta que la mayor parte de las intoxicaciones se resolverán de forma satisfactoria sólo con una adecuada estabilización inicial y las medidas de soporte necesarias (fig. 319-1).

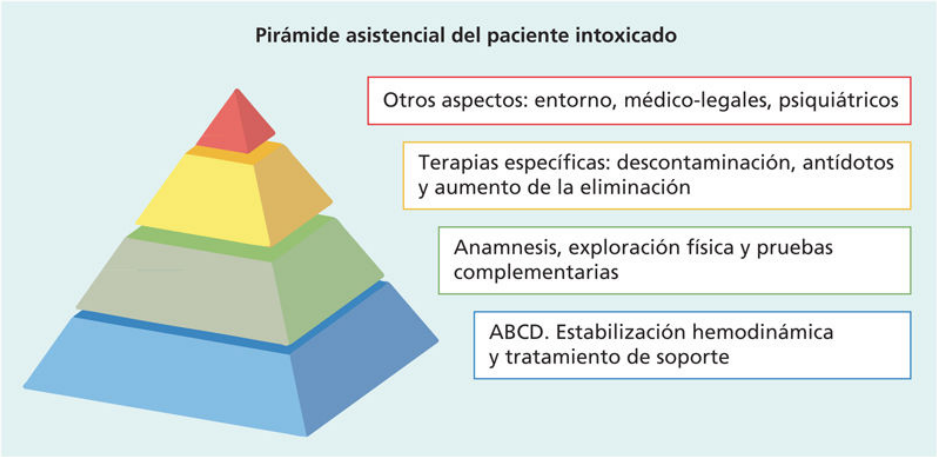


FIGURA 319-1 Pirámide asistencial del paciente intoxicado. En ella se destaca la importancia de la estabilización clínica y el tratamiento de soporte como bases del abordaje terapéutico. (Por cortesía del Dr. Jordi Puiguriguer.)

Estabilización hemodinámica y tratamiento de soporte

En la aproximación inicial al paciente intoxicado, siempre prevalecerán los principios de resucitación cardiopulmonar, y se debe proteger la vía aérea si estuviera comprometida e iniciar las maniobras de resucitación si se constatara una ausencia de pulso. Tras esto, es obligada la medición de las constantes vitales del paciente, incluyendo la frecuencia cardíaca, la presión arterial, la frecuencia respiratoria y la temperatura, así como la saturación de oxígeno capilar periférica (SpO_2) y la glucemia capilar siempre que sea posible.

Además, la evaluación del nivel de consciencia en el paciente intoxicado es de gran importancia, dado que la mayoría de los tóxicos pueden afectar en mayor o menor grado al SNC. La administración inicial de glucosa, naloxona o flumazenilo se reservará en los casos en que la sospecha clínica lo haga necesario. Se procederá a la perfusión de líquidos y/o fármacos vasoactivos según las necesidades del paciente. En ocasiones será necesaria una observación y una monitorización del paciente, dado el aspecto variable en el tiempo de las intoxicaciones.

Evaluación clínica

La realización de la anamnesis del paciente intoxicado suele ser compleja, ya que es posible que no podamos responder en un primer momento a las preguntas básicas de ¿qué?, ¿cuánto? ¿cuándo? y ¿cómo? Por tanto, se habrán de tomar en consideración los siguientes aspectos:

- El lugar del suceso (un incendio, una nave industrial, un local de ocio, etc.) y las circunstancias del hallazgo (presencia de blísteres de fármacos vacíos, cartas de despedida, etc.). Hay que destacar la necesidad de utilizar medidas de protección adecuadas por el equipo de rescate en los ambientes de alto riesgo.
- Otros convivientes con la misma sintomatología: intoxicaciones por monóxido de carbono y otros gases tóxicos, intoxicaciones por setas hepatotóxicas, etc.
- Valorar con cautela el testimonio de los testigos y familiares del paciente, incidiendo en la presencia de hábitos tóxicos y enfermedades crónicas, así como en su medicación habitual y el consumo de productos de parafarmacia.
- El informe de los servicios de emergencias extrahospitalarias suele ser de gran utilidad, dado que recoge las constantes vitales y los hallazgos exploratorios iniciales previos a la administración de fármacos que puedan interferir en nuestra evaluación posterior.
- Parafernalia encontrada entre las pertenencias del paciente: jeringuillas, papelinas, pipas, etc.
- Si no se conoce la composición del producto implicado, se habrá de contactar con el Servicio de Información Toxicológica (+34 914112676), disponible durante las 24 h del día, para solicitar esta información, así como las recomendaciones sobre su tratamiento clínico.

En cuanto a la exploración física, además de los estigmas típicos de algunas intoxicaciones, como los signos de venopunción en los consumidores de drogas por vía parenteral, se deberán buscar las agrupaciones de signos clínicos conocidos como toxíndromes, que se tratarán con más detalle más adelante.

Por lo que respecta a la solicitud de pruebas complementarias, se ha de tomar en consideración lo siguiente:

- La realización de un ECG será obligada en casi todos los casos de intoxicación, no sólo para detectar alteraciones, sino también porque puede ser de utilidad para apoyar una sospecha diagnóstica y la necesidad de un tratamiento urgente, como en el caso de la intoxicación por antidepresivos tricíclicos y fármacos antiarrítmicos.
- La evaluación del estado metabólico del paciente mediante la determinación de una gasometría venosa o arterial, así como la solicitud de un perfil básico de bioquímica (glucosa, función renal e iones) serán de gran utilidad diagnóstica (como en las situaciones de acidosis metabólica con el *osmolar gap* elevado en la intoxicación por alcoholes tóxicos, o bien el patrón de alcalosis respiratoria seguido de una acidosis metabólica de la intoxicación por salicilatos), y se deben corregir los trastornos encontrados con el tratamiento pertinente.
- La solicitud rutinaria de tóxicos en la orina mediante técnicas de inmunoensayo suele ser de escasa utilidad clínica, habida cuenta de las limitaciones de la técnica, especialmente en lo que respecta a los falsos positivos y negativos. Además, pocas veces cambiará la actitud terapéutica, por lo que su solicitud deberá ser valorada individualmente. En caso de ser necesaria, se deberá recoger una muestra de orina para su posterior análisis confirmatorio mediante técnicas más específicas (espectrometría de masas y cromatografía de gases).
- La solicitud de otros análisis toxicológicos específicos será de utilidad en casos selectos, como en la determinación de las concentraciones plasmáticas de determinados fármacos, como el paracetamol, los salicilatos, la digoxina, el litio, el hierro y anticomiciales, como la carbamazepina o el ácido valproico. Como norma general, ante una alta sospecha de intoxicación por estos fármacos, se deberán iniciar cuanto antes las medidas orientadas a la descontaminación digestiva, la disminución de la absorción o la eliminación del tóxico, evitando que la espera del resultado analítico pueda demorar el inicio de dichas medidas.
- En cuanto a la solicitud de las pruebas de imagen, se tendrá en cuenta que en algunos casos el tóxico ingerido puede ser radiopaco

y visualizable en una radiografía simple, como en los casos de los metales pesados (plomo, arsénico, mercurio), el hierro, el calcio y algunos comprimidos con cubierta radiopaca (carbamazepina, clomipramina).

Tratamiento

Medidas de descontaminación

La irrigación ocular continua durante 15 min con suero salino al 0,9% o simplemente agua del grifo es una solución urgente y eficaz para su aplicación *in situ* y de inmediato ante todo contacto ocular con sustancias cáusticas o irritantes. No debe intentarse ningún tipo de neutralización en caso de contacto con corrosivos, aunque existe comercializada una solución anfótera y polivalente para uso externo con buenos resultados preliminares, si se utiliza muy precozmente.

Con frecuencia se olvida la descontaminación cutánea tras el contacto con solventes orgánicos o pesticidas. Debe incluir el lavado cuidadoso y repetido con agua y jabón y la retirada de toda la ropa que llevara el paciente en el momento de la exposición; la persona que lleve a cabo esta descontaminación debe estar protegida con guantes y mascarilla. El contacto con cáusticos requiere también de una irrigación continua durante 15 min con el mismo método que en la descontaminación ocular.

Medidas para disminuir la absorción del tóxico

Los tóxicos pueden absorberse a través de diversas vías: digestiva, pulmonar, cutánea, nasal y parenteral. Existen diferentes opciones para impedir o disminuir su absorción.

Absorción digestiva

Es la vía de absorción más habitual. En la figura 319-2 se muestra un algoritmo para priorizar el método inicial de descontaminación digestiva en los casos de intoxicaciones por esta vía.

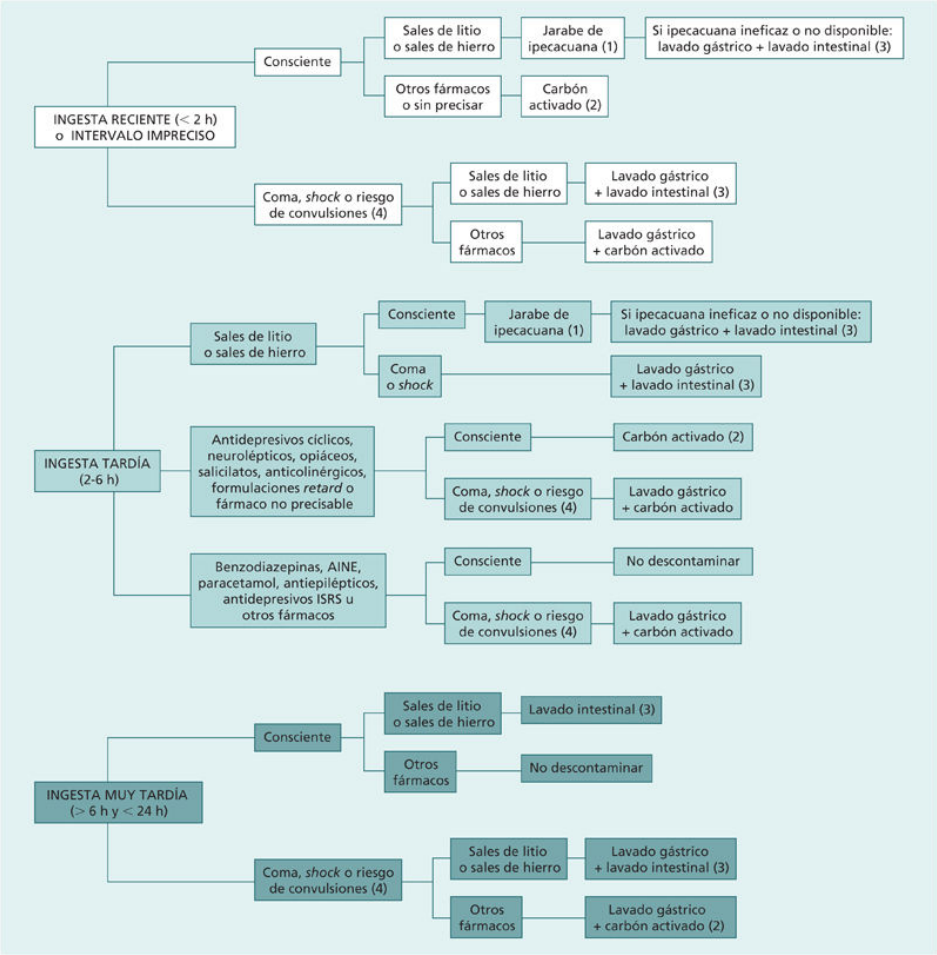


FIGURA 319-2 Algoritmo que muestra el método preferente de descontaminación digestiva en las intoxicaciones medicamentosas más frecuentes, en función del tipo de fármaco, el tiempo transcurrido desde la ingesta y la situación clínica del paciente: 1) la dosis inicial de jarabe de ipecacuana en un adulto es de 30 mL p.o.; 2) la dosis inicial de carbón en un adulto es de 25 g p.o. si está consciente o por sonda gástrica si está en coma. En la ingesta de más de 25 g de fármacos, la dosis inicial de carbón es de 50 g. En intoxicaciones muy graves por fenobarbital, carbamazepina, teofilina, quinina, dapsona o fármacos de liberación retardada, se añadirán en la dosis inicial de carbón 30 g de sulfato sódico en dosis única y se repetirán 25 g de carbón cada 3 h hasta el inicio de la mejoría clínica o durante un máximo de 24 h. Si el paciente vomita el carbón, se administrarán 4 mg de ondansetrón i.v. y se repetirá la misma dosis de carbón a los 30 min; 3) el lavado intestinal se realiza con una solución de polietilenglicol de cadena larga: 17,5 g cada 20 min p.o. o por sonda gástrica hasta un total de 16 dosis, y 4) si el paciente está en coma y/o ha perdido los reflejos faríngeos y estos no se recuperan con flumazenilo ni naloxona, la descontaminación debe hacerse previa intubación traqueal. Presentan riesgo de convulsiones las ingestas de isoniazida, antipalúdicos, teofilina y todo paciente que haya

convulsionado previamente. AINE: antiinflamatorios no esteroideos; ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

Vaciado gástrico

Los dos métodos disponibles son la administración de eméticos y el lavado gástrico. No se dispone de ningún estudio controlado que haya demostrado que la práctica del vaciado gástrico influya en el curso clínico de la intoxicación, ni que un método tenga, con respecto a otro, una capacidad superior de rescatar el tóxico ingerido por vía oral. No obstante, algunos pacientes pueden beneficiarse de esta técnica si se realiza poco tiempo después de la ingesta de una dosis muy tóxica y/o en la que no se puedan utilizar otros métodos de descontaminación.

Los eméticos sólo se aplican si el carbón activado no tiene capacidad para adsorber el tóxico o si no puede realizarse el lavado de estómago, pero su indicación es controvertida, y su aplicación, cada vez menor. El emético de elección es el jarabe de ipecacuana. Su administración requiere que el paciente esté consciente y haya ingerido un producto en dosis tóxica con un intervalo inferior a 1 h. Está contraindicado en caso de ingesta de cáusticos, aguarrás u otros hidrocarburos (excepto si son ingestas masivas o actúan como solventes de sustancias más tóxicas), barnices o pulimentos de muebles, pacientes descoagulados, con diátesis hemorrágica o en *shock*, mujeres embarazadas o niños menores de 6 meses, y en presencia o sospecha de aparición inmediata de convulsiones o coma.

El jarabe de ipecacuana se administra en dosis de 30 mL para un adulto, que se dan disueltos en unos 250 mL de agua. Si no es eficaz, puede repetirse la misma dosis a los 20 min; si tampoco con ello se produjera el vómito, lo que sucede en el 5% de los pacientes, debe procederse al lavado gástrico. La complicación más frecuente de su uso son los vómitos prolongados y, si el enfermo presenta una disminución de nivel de consciencia, la broncoaspiración.

Al igual que ocurre con el uso de los eméticos, el lavado gástrico está considerado en la actualidad como una técnica en desuso y de eficacia controvertida. Su eficacia y su seguridad están determinadas por una serie de factores, como el empleo de sondas con el diámetro interno más amplio posible y multiperforadas en su parte distal, la colocación del enfermo en

semidecúbito lateral izquierdo, en ligero Trendelenburg y con las rodillas flexionadas, la comprobación de una correcta ubicación de la sonda en el estómago, con aspiración de todo el contenido gástrico antes de iniciar el lavado propiamente dicho, la realización del lavado con agua tibia y ligeramente salinizada (mezclar agua corriente con suero salino), utilizando en el adulto unos 250 mL en cada lavado parcial hasta que el líquido de retorno sea repetidamente claro o se hayan utilizado 10 L de agua y haciendo un masaje epigástrico mientras se practican las maniobras de lavado. Una vez realizado el lavado puede administrarse una dosis de carbón; a continuación, se retira la sonda, ocluyéndola totalmente con los dedos o con una pinza para evitar que el fluido que contenga se vacíe en la faringe. Si el paciente está en coma profundo o ha presentado convulsiones, se procederá del mismo modo, pero con intubación traqueal previa para disminuir el riesgo de que se produzca la complicación más frecuente: la broncoaspiración.

Como en el caso de los eméticos, el intervalo asistencial es básico para dar sentido a esta maniobra terapéutica, ya que, en la mayoría de los casos, si han transcurrido más de 2 h desde la ingesta, la descontaminación no será eficaz. La toma de cáusticos se considera también una contraindicación para el lavado gástrico, así como el riesgo de hemorragia o perforación gastrointestinal (cirugía digestiva reciente). Si se ha ingerido aguarrás u otros destilados del petróleo, el riesgo de broncoaspiración supera el beneficio potencial del lavado, excepto si la ingesta ha sido masiva (> 1 mL/kg) o si contiene productos muy tóxicos (p. ej., insecticidas organofosforados), en cuyo caso podría practicarse una simple aspiración gástrica (sin lavado), con especial cuidado para la prevención de la broncoaspiración. Por último, en algunos casos de ingestas masivas de fármacos, se pueden formar conglomerados o bezoar en el estómago, por lo que puede ser de necesaria la realización de una fibrogastroscopia para retirarlos.

Carbón activado

Es una sustancia con gran capacidad adsorbente para muchos tóxicos, y constituye la primera elección descontaminante en las ingestas recientes (< 2 h) de una dosis tóxica, aunque no hay estudios controlados que hayan demostrado su eficacia clínica en las intoxicaciones agudas. Se administra

por vía oral o, con menor frecuencia, por sonda nasogástrica después de haber vaciado el estómago. Los únicos casos en los que está contraindicado o es poco eficaz son las intoxicaciones por cáusticos, cianuro, hierro, litio, etanol, metanol, etilenglicol, gammahidroxibutirato (GHB) y derivados del petróleo.

La dosis inicial, y habitualmente única, en el adulto es de 25-50 g. En casos de ingestión de cantidades masivas de una sustancia tóxica que se absorbe con lentitud (AAS), que se acompañe de un enlentecimiento del peristaltismo intestinal por su efecto antimuscarínico (hipnosedantes con el paciente en coma), de preparaciones farmacéuticas de liberación lenta o de sustancias con recirculación enterohepática (digitálicos, carbamazepina, meprobamato, indometacina, antidepresivos tricíclicos, *Amanita phalloides*) o en los que se ha demostrado que las cantidades pueden ser adsorbidas por el carbón a partir de los capilares de la mucosa intestinal (fenobarbital, digoxina, teofilina), se administrarán dosis repetidas de 0,5 g/kg cada 3 h, hasta un máximo de 24 h o hasta que se objetive la mejoría del paciente o se obtengan deposiciones con carbón. El efecto secundario más frecuente son los vómitos, por lo que debe preverse el riesgo de broncoaspiración en pacientes con depresión de la consciencia. Las dosis repetidas de carbón producen estreñimiento, ante lo cual han de asociarse a un catártico (sulfato de sodio, 30 g en una solución acuosa al 30%, en una dosis única).

Catárticos

Los más utilizados son el sulfato de sodio, el sulfato de magnesio, el manitol y el sorbitol. Están indicados para contrarrestar el estreñimiento que provocan las dosis repetidas de carbón, pero su utilización aislada no ha mostrado influencia en la evolución del paciente intoxicado. Además, dosis excesivas de catárticos pueden ser causa de deshidratación y diselectrolitemia. El lavado intestinal con una solución isotónica de polietilenglicol de cadena larga (1 sobre de 17,5 g en 200 mL de agua cada 15 min, hasta obtener deposiciones líquidas y claras, por vía oral o sonda gástrica y hasta un máximo de 12-16 sobres) se ha propuesto en las intoxicaciones por hierro, litio o con preparaciones farmacéuticas de liberación retardada, y en el transporte intestinal de drogas de abuso *(body-packers).*

Absorción pulmonar

Tras la inhalación de gases y humos, la absorción cesa en cuanto se separa al paciente del ambiente contaminado.

Absorciones cutánea y nasal

Sólo cabe recordar aquí las medidas de descontaminación ya enunciadas al exponer las prioridades terapéuticas.

Absorción parenteral

En los casos excepcionales de intoxicaciones debidas a una inyección intramuscular o subcutánea de una cantidad potencialmente letal (insulina) o especialmente lesiva (disolventes) de un tóxico, se valorará la exéresis quirúrgica de la zona afectada.

Antídotos

Los antídotos son un conjunto de medicamentos que, a través de diversos mecanismos, impiden, mejoran o hacen desaparecer algunos signos y síntomas de las intoxicaciones.

Los antídotos no están exentos de efectos secundarios, y su uso debe estar justificado tanto por la sospecha diagnóstica como por el estado del paciente; en ocasiones, la concentración en sangre o plasma de un tóxico (paracetamol, metanol, monóxido de carbono) puede ser decisiva para iniciar o suspender un tratamiento antidótico. En la tabla 319-1 se muestran las dotaciones de antídotos recomendadas en función del nivel asistencial.

Tabla 319-1

Dotación mínima de antídotos recomendados y otros fármacos de especial interés en el tratamiento de las intoxicaciones agudas, en función del nivel asistencial

Área básica de salud y centro penitenciario	Asistencia urgente extrahospitalaria	Hospital de nivel I y de nivel II	Hospital de nivel III	Hospital de referencia toxicológica
Atropina Biperideno Carbón activado Flumazenilo Glucosa hipertónica Naloxona Oxígeno	Azul de metileno Bicarbonato 1 M Etanol absoluto i.v. Gluconato cálcico Hidroxicobalamina Magnesio sulfato Protamina Y todos los del área básica de salud	Ácido ascórbico Ácido folínico Apomorfina Bromocriptina Plasma fresco o complejo de protrombina Dantroleno Emulsión lipídica Fisostigmina Fitomenadiona (vitamina K) Jarabe de ipecacuana *N*-acetilcisteína Penicilina Piridoxina Polietilenglicol de cadena larga Sulfato sódico Y todos los de la asistencia urgente extrahospitalaria	Carnitina Ciproheptadina D-penicilamina Deferoxamina Fentolamina Glucagón Suero antiofídico Y todos los del hospital de nivel I y II	Anticuerpos antidigoxina Dimercaprol (BAL) DMSA DMPS EDTA cálcico disódico Fomepizol Pralidoxima Silibinina Suero antibotulínico Y todos los del hospital de nivel III

BAL: *British Anti-Lewisite;* DMPS: ácido dimercapto-propano-sulfonato; DMSA: ácido dimercapto-succínico; EDTA: ácido etilendiaminotetraacético.

Medidas para aumentar la eliminación

Los tóxicos se eliminan del organismo mayoritariamente por vía renal tras su metabolización hepática. Desde el punto de vista práctico, sólo se puede influir, y en muy pocos casos, en la eliminación renal. Otra opción es la puesta en práctica de medios artificiales de depuración.

Diuresis forzada

Esta técnica ha caído en desuso, ya que sólo tiene sentido en las intoxicaciones graves en las que el producto tóxico o su metabolito activo se eliminen prioritariamente por esta vía. Esto requiere que el tóxico o sus metabolitos sean hidrosolubles, tengan un pequeño volumen de distribución

y circulen en el plasma escasamente unidos a las proteínas, circunstancias poco frecuentes en la práctica clínica. Si se dan estas condiciones, el objetivo de aumentar la depuración renal del tóxico puede conseguirse a través de un aumento del filtrado glomerular y/o de una disminución de su reabsorción tubular. Un mayor filtrado se puede lograr con aumento de la volemia y una disminución de la reabsorción mediante manipulación del pH urinario para reducir la solubilidad del tóxico en la luz tubular.

La tabla 319-2 recoge las pautas de diuresis forzada utilizada en el Hospital Clínic de Barcelona, y que deben ser modificadas para cada paciente en función de su capacidad de adaptación a la sobrecarga de volumen, de la respuesta urinaria y de los cambios en el ionograma y en el pH. Se debe colocar un catéter que mida la presión venosa central y establecer un control horario de diuresis; además, hay que vigilar la evolución del balance de agua, del ionograma y del pH. Para la diuresis forzada alcalina es mucho más importante la alcalinización urinaria (pH > 7,5) que un gran volumen de diuresis.

Tabla 319-2

Principales intoxicaciones en las que la depuración renal o la depuración artificial pueden estar indicadas, si están justificadas por criterios clínicos

Tóxico	Concentración plasmática*	Tipo de diuresis	Concentración plasmática*	Tipo de depuración artificial
2,4 D	3,5 mg/dL	Forzada y alcalina	10 mg/dL	HD
Amanitinas	1 ng/mL	Forzada y neutra	1 ng/mL	HD o HP (IC)
Barbitúrico de acción larga	7,5 mg/dL	Forzada y alcalina	10 mg/dL	HD o HP
Carbamazepina	—	No procede	60 µg/mL	HP
Etilenglicol	—	No procede	0,5 g/L	HD
Litio	1,5 mEq/L	Forzada y neutra	3 mEq/L	HD, HDF o HF
Metahemoglobinizantes	—	No procede	> 40%	ET
Metanol	—	No procede	0,5 g/L	HD
Metformina	—	No procede	50 µg/mL	HD (si hay acidosis láctica + insuficiencia renal)
Metotrexato	100 µM/L	Forzada y alcalina	100 µM/L	HP, HD/HP o HDF (IC)
Paraquat	0,1 mg/L	Forzada y neutra	0,1 mg/L	HD o HP (IC)
Procainamida	—	No hay datos	20 µg/mL	HD, HP, HDF o HF
Salicilatos (AAS)	50 mg/dL	Alcalina	80 mg/dL	HD
Talio	0,3 mg/L	Forzada y neutra	0,5 mg/L	HD
Teofilina	—	No procede	60 mg/L	HP o HD
Tiroxina	—	No procede	No valorable	PF o HP
Valproato (ácido valproico)	—	No procede	850 mg/L	HD o HP

2,4 D: ácido 2,4-diclorofenoxiacético; ET: exanguinotransfusión; HD: hemodiálisis; HDF: hemodiafiltración; HF: hemofiltración; HP: hemoperfusión; IC: indicación controvertida; PF: plasmaféresis.

* Concentración orientativa del tóxico en el plasma o la sangre a partir de la cual, en función de criterios clínicos, puede estar justificada la técnica de depuración.

Las complicaciones más frecuentes de la diuresis forzada son los trastornos hidroelectrolíticos y el edema pulmonar. Este procedimiento tiene contraindicaciones absolutas (edema pulmonar, edema cerebral, *shock*, fracaso renal agudo o crónico en programa de hemodiálisis) y relativas (insuficiencia cardiorrespiratoria, insuficiencia renal, hipotensión o hipertensión arterial).

En el cuadro 319-1 se relacionan los principales tóxicos en los que puede estar indicada la diuresis forzada, con especificación del nivel plasmático a partir del cual el enfermo suele reunir criterios clínicos que justifiquen esta técnica.

Cuadro 319-1 Pautas de diuresis forzada*

1. Diuresis forzada alcalina

500 mL de suero bicarbonato sódico 1/6 M, en perfusión i.v. continua durante 6 h. Además y simultáneamente: 500 mL de suero glucosado al 5% + 20 mEq de KCl, perfusión i.v. continua durante 6 h.
Repetir este ciclo las veces que sea necesario. Añadir bolos horarios de 10 mEq de bicarbonato sódico i.v., si el pH en la orina es < 7,5. Si hay diuresis < 150 mL/h, añadir 20 mg de furosemida i.v. Ajustar el volumen de líquidos para evitar la hipo- y la hipervolemia. Controlar el pH y el ionograma cada 6 h. Suspender la alcalinización si el pH en sangre es > 7,55 o exceso de base > 10 mmol/L o Nap > 150 mEq/L.

2. Diuresis forzada neutra

500 mL de suero glucosalino isotónico + 10 mEq de KCl, en perfusión i.v. continua durante 3 h.
Repetir este ciclo las veces que sea necesario. Si hay diuresis < 150 mL/h, añadir 20 mg de furosemida i.v. Ajustar el volumen de líquidos para evitar la hipo- y la hipervolemia. Controlar el ionograma cada 6 h.

3. Diuresis alcalina

250 mL de suero bicarbonato sódico 1/6 M, en perfusión i.v. continua durante 4 h. Además, y simultáneamente: 250 mL de glucosa al 5% + 20 mEq de KCl, en perfusión continua durante 4 h.
Repetir este ciclo las veces que sea necesario. Añadir bolos horarios de 10 mEq de bicarbonato sódico i.v., si el pH en la orina es < 7,5. Controlar el pH en la sangre y el ionograma cada 6 h. Suspender la alcalinización si el pH en la sangre es > 7,55, o exceso base > 10 mmol/L o Na > 150 mEq/L. Ajustar el volumen de líquidos para evitar la hipovolemia y la hipervolemia.

---

* Pautas orientativas para forzar la eliminación renal de algunos tóxicos (v. tabla 319-3) y que se mantienen mientras persistan los criterios clínicos o analíticos por las que se indican. En caso necesario, restablecer inicialmente una volemia adecuada aportando cristaloides y/o coloides, ya que la mayoría de estos pacientes están hipovolémicos. Evaluar el beneficio/riesgo cada 24 h.

Depuración extrarrenal

Existen diversas técnicas que se han aplicado con eficacia en las intoxicaciones: hemodiálisis, hemoperfusión, plasmaféresis y exanguinotransfusión, entre otras. Las indicaciones son actualmente muy limitadas, ya que en una intoxicación se exigen dos tipos de criterio. El primero hace referencia al tóxico, que debe reunir unas características físico-químicas (peso molecular, hidrosolubilidad) y cinéticas (volumen de distribución, unión a proteínas plasmáticas) que permitan a la técnica actuar con eficacia.

El segundo alude al estado del paciente, de modo que sólo se depurará a los intoxicados que se encuentren en estado muy grave o con insuficiencia del órgano de excreción del tóxico. La concentración plasmática del tóxico permite, en ocasiones, decidir sobre la conveniencia o no de la depuración, aunque siempre predominará el criterio clínico (v. tabla 319-2).

Aspectos psiquiátricos y médico-legales

Una cuarta parte de las intoxicaciones atendidas en los servicios de urgencias hospitalarios es de carácter voluntario, con intencionalidad suicida

o parasuicida. Ello implica la necesidad de que, una vez valorado el cuadro clínico y aplicado el tratamiento correspondiente, y aunque la intoxicación sea leve, se realice una valoración psiquiátrica de la tentativa de suicidio y del riesgo de recidiva como paso previo al alta del paciente.

Por otra parte, de acuerdo con la legislación penal vigente, la atención a un intoxicado presupone la necesidad de extender un parte al juzgado de guardia en el que se especifique el día y la hora de dicha asistencia, la naturaleza y el pronóstico de las lesiones, sus causas y el destino del enfermo.

Bibliografía especial

Dart RC, Goldfrank LR, Erstad BL, Huang DT, Todd KH, Weitz J, et al. Expert consensus guidelines for stocking of antidotes in hospitals that provide emergency care. Ann Emerg Med 2018;71(3):314-25.

Instituto Nacional de Toxicología y Ciencias Forenses. Servicio de Información Toxicológica. Memoria 2017. Madrid: Ministerio de Justicia. Secretaría General Técnica; 2018. Disponible en: https://www.mjusticia.gob.es/cs/Satellite/Portal/1292429131730?blobheader=application%2Fpdf&blobheadername1=ContentDisposition&blobheadername2=Grupo&blobheadervalue1=attachment%3B+filename%3DMemoria_SIT_2017.PDF&blobheadervalue2=INTCF (Acceso el 15 de enero de 2020.)

Nogué S. Toxicología Clínica: bases para el diagnóstico y el tratamiento de las intoxicaciones en servicios de urgencias, áreas de vigilancia intensiva y unidades de Toxicología. Barcelona: Elsevier; 2019.

The EXTRIP (EXtracorporeal TReatments In Poisoning) workgroup. Executive summary of recommendations. Disponible en: https://www.extrip-workgroup.org/recommendations (Acceso el 15 de enero de 2020.)

Thompson TM, Theobald J, Erickson TB. The general approach to the poisoned patient. Dis Mon 2014;60:509-24.

Toxíndromes

Concepto

El término *toxíndrome* fue acuñado a principios de la década de los setenta del siglo pasado por los estadounidenses Mofenson y Greensher en el curso de sus investigaciones para mejorar la atención de las intoxicaciones infantiles. Estos autores observaron que determinados grupos de tóxicos causaban una serie de signos y síntomas característicos a los que denominaron *toxíndromes*; así pues, de los hallazgos clínicos observados en el enfermo era posible deducir el grupo toxicológico causante con mayor probabilidad de su intoxicación.

La utilización de los toxíndromes en la práctica clínica ha de ser entendida como una aproximación estructurada a las manifestaciones clínicas del intoxicado y no como unas herramientas diagnósticas de certeza. Esto se debe a la naturaleza misma de las intoxicaciones, cuya variabilidad interindividual y temporal hace que un determinado tóxico se manifieste de forma más marcada en un enfermo que en otro, y que, en un mismo paciente, se puedan manifestar determinados signos y síntomas según el tiempo de evolución de la intoxicación. A esto se añade la dificultad de desentrañar un toxíndrome en el caso de las intoxicaciones combinadas, tan frecuentes en la práctica clínica habitual.

Patogenia

La mayor parte de las sustancias tóxicas influyen directa o indirectamente en el sistema nervioso, tanto somático como autónomo o neurovegetativo. De esta forma, la acción tóxica en la corteza cerebral y sus estructuras relacionadas provocará una alteración del nivel de consciencia.

Por otra parte, la acción del tóxico sobre el sistema nervioso autónomo modificará la presión arterial, la frecuencia cardíaca, el tamaño pupilar, la sudoración, la vasodilatación cutánea, el control de los esfínteres o el peristaltismo intestinal. En situaciones de normalidad, la parte simpática y la parasimpática del tono vegetativo de un determinado órgano estarán en

equilibrio pese a tener efectos opuestos; este equilibrio se modificará según las necesidades del organismo o la interacción con un determinado tóxico.

Cuadro clínico

En la tabla 319-3 se recogen de forma esquemática las características de los principales toxíndromes, mientras que en la tabla 319-4 se enumeran algunas de las causas de los diferentes toxíndromes. A continuación, se describe el toxíndrome serotoninérgico con mayor detalle.

Tabla 319-3

Principales características clínicas de los toxíndromes

Toxíndromes	CONSTANTES VITALES				Nivel de consciencia	Tamaño pupilar	Sudoración	Peristaltismo	Otros datos
	Presión arterial	Frecuencia cardíaca	Frecuencia respiratoria	Temperatura					
Simpaticomimético	↑	↑	↑	↑	Agitación	●	↑	N/↑	Temblor, convulsiones
Anticolinérgico	N/↑	↑	±	↑	Confusional	●	↓	↓	Sequedad cutáneo-mucosa, retención urinaria, rubor
Colinérgico	±	±	N/↑	N	Normal o disminuido	⊙	↑	↑	Sialorrea, lagrimeo, relajación de los esfínteres, broncorrea, fasciculaciones, parálisis
Etanol e hipnosedante	↓	↓	↓	N/↓	Disminuido/agitación	±	N	↓	Hiporreflexia, ataxia
Opiáceo	↓	↓	↓	↓	Disminuido	⊙	N	↓	Hiporreflexia
Alucinógeno	↑	↑	±	N/↑	Ansiedad/alucinaciones (visuales)	●	↑	↑	Sinestesias, despersonalización
Serotoninérgico	↑	↑	N/↑	↑	Agitación	●	↑	↑	Temblor, *clonus*, hiperreflexia
Neuroléptico	±	N/↑	N	↑	Consufional/disminuido	±	±	±	*Trismus*, distonía, ataxia, rigidez, arritmias
Abstinencia enólica e hipnosedantes	↑	↑	↑	↑	Agitación, confusional	●	↑	↑	Temblor, convulsiones
Abstinencia de opiáceos	↑	↑	N	N	N/ansiedad	●	↑	↑	Náuseas, vómitos, diarrea, rinorrea, piloerección, bostezos

↑: aumentado; ↓: disminuido; ±: variable; N: no alterado.

Adaptado de Hoffman RS, Howland MA, Lewin NA, Nelson LS, Goldfrank LR. Goldfrank's Toxicologic Emergencies, 10th ed. McGraw-Hill; 2015; p. 27.

Tabla 319-4

Principales agentes causales de los toxíndromes y fármacos con eventual capacidad antidótica

Toxíndrome	Principales agentes responsables	Antídoto
Simpaticomimético	Cocaína Derivados anfetamínicos Agonistas α- o β-adrenérgicos (efedrina, etc.) Inhibidores de la monoaminooxidasa	Benzodiazepinas
Anticolinérgico	Antidepresivos (tricíclicos, atípicos) Antihistamínicos Antiparkinsonianos Antipsicóticos Atropina Amantadina Alcaloides: *Atropa belladonna* Bromuro de ipratropio Escopolamina	Fisostigmina
Colinérgico	Organofosforados Carbamatos Agentes nerviosos Fisostigmina Pilocarpina Setas: *Inocybe rimosa*	Atropina Oximas
Hipnosedante	Barbitúricos Benzodiazepinas Etanol Ácido gammahidroxibutírico Antiepilépticos	Flumazenilo (si benzodiazepinas)
Opiáceo	Opiáceos Propoxifeno Dextrometorfano	Naloxona
Alucinógeno	LSD Mescalina Psilocina y psilocibina Ketamina Metoxetamina	Benzodiazepinas

Toxíndrome	Principales agentes responsables	Antídoto
Serotoninérgico	Antidepresivos ISRS y atípicos Inhibidores de la monoaminooxidasa Triptófano Valproato Litio Antieméticos LSD Cocaína	Ciproheptadina Clorpromazina

Toxíndrome serotoninérgico

Concepto

Se describió por primera vez en los años sesenta del siglo pasado, en pacientes depresivos en tratamiento concomitante de L-triptófano con inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO). Su origen se relaciona con el exceso del neurotransmisor serotonina (5-hidroxi-triptamina, 5-HT) en el SNC. Este exceso de serotonina puede ser causado por múltiples mecanismos farmacológicos: fármacos que inhiban su metabolismo (IMAO), fármacos que disminuyan su recaptación (inhibidores de la recaptación de serotonina), fármacos que aumenten su liberación (reserpina), fármacos agonistas de sus receptores (triptanos) o por aumento de sus precursores (triptófano).

Etiología

Pese a que el grupo farmacológico más relacionado con la producción de este síndrome es el de los antidepresivos, otras asociaciones de fármacos de acción serotoninérgica menos conocida pueden también desencadenarlo: así, se han descrito casos que relacionan antiparkinsonianos como la selegilina, antibióticos como el linezolid, opiáceos como el tramadol, drogas de abuso como el éxtasis (MDMA), antimigrañosos como los triptanos, antirretrovirales como el ritonavir o preparados de herboristería como el hipérico *(Hypericum perforatum)*.

Cuadro clínico

Se caracteriza clínicamente por una alteración de nivel de consciencia (ansiedad, agitación, confusión, coma), unido a signos de excitación neuromuscular (*clonus*, hiperreflexia, mioclonías, rigidez y temblor), junto con disfunción autonómica (taquicardia, taquipnea, diaforesis, rubor facial, hipertermia). Como en el caso del síndrome neuroléptico maligno, sus manifestaciones no son constantes, y se encuentran casos de toxicidad serotoninérgica desde leves hasta potencialmente mortales, dependiendo de la actividad de dicho neurotransmisor en el SNC.

Diagnóstico

Para su diagnóstico, se han propuesto diferentes criterios diagnósticos, como el *Hunter Serotonin Toxicity Criteria* (HSTC) propuesto por Dunkey, el cual relaciona la introducción de un agente serotoninérgico con la presencia de: a) *clonus* espontáneo; b) *clonus* ocular o inducido, junto con agitación o diaforesis; c) *clonus* ocular o inducido, junto con hipertonía y fiebre, o d) temblor con hiperreflexia. El *clonus* es el hallazgo clínico más importante para el diagnóstico sindrómico de esta entidad.

No existen pruebas de laboratorio que ayuden en el diagnóstico, y se pueden encontrar hallazgos analíticos indirectos de sus complicaciones, como elevación de la creatín-cinasa (CK) o leucocitosis, así como acidosis metabólica y alteración de la coagulación en casos graves.

En cuanto al diagnóstico diferencial, se hará con procesos que afecten tanto al nivel de consciencia como al sistema nervioso autónomo y muscular, como en casos de encefalitis, epilepsia o síndrome neuroléptico maligno.

Tratamiento

El tratamiento se basa en el rápido reconocimiento de los síntomas y la suspensión del agente implicado. Se aplicarán medidas terapéuticas según la gravedad del paciente, que pueden incluir, en los casos graves: a) enfriamiento rápido en casos de hipertermia grave; b) sedación y relajación muscular con benzodiazepinas endovenosas y agentes paralizantes no despolarizantes, como el vecuronio (evite la succinilcolina por el riesgo de aparición de arritmias por la hiperkaliemia secundaria a la rabdomiólisis); c) intubación y ventilación mecánica, y d) uso de antagonistas serotoninérgicos, como la clorpromazina endovenosa, en los casos más graves, pero teniendo cuidado con la hipotensión secundaria al bloqueo de

receptores α-2 adrenérgicos; además, está contraindicada en el síndrome neuroléptico maligno.

El uso de ciproheptadina oral (fármaco antagonista serotoninérgico y antihistamínico) se reserva para casos moderados, con una dosis inicial de 12 mg (vía oral o por sonda nasogástrica), seguida de 4-8 mg cada 6 h, respondiendo habitualmente a las pocas horas del inicio del tratamiento. En los casos más leves, la administración de benzodiazepinas por vía oral puede ser suficiente para tratar los síntomas. La evolución del cuadro suele ser rápida, respondiendo al tratamiento en la mayoría de los casos a las 24 h del inicio de la clínica.

Así pues, y como medida preventiva, se deberá evitar la asociación de fármacos con potencial serotoninérgico para evitar desencadenar la aparición de este síndrome.

Bibliografía especial

Boyer EW, Shannon M. The serotonin syndrome. *N Engl J Med*. 2005;352(11):1112–1120.

Dunkley EJ, Isbister GK, Sibbritt D, Dawson AH, Whyte IM. Hunter serotonin toxicity criteria: a simple and accurate diagnostic decision rule for serotonin toxicity. *Q J Med*. 2003;96:635–642.

Rasimas JJ, Sinclair CM. Assessment and management of toxidromes in the Critical Care Unit. *Crit Care Clin*. 2017;33(3):521–541.

320

Intoxicaciones por fármacos

I. Morán Chorro

J. Baldirà Martínez de Irujo

Los medicamentos son agentes terapéuticos muy accesibles para la población, lo que explica la alta frecuencia de estas intoxicaciones. La intencionalidad que predomina en el adulto es el intento de suicidio en el contexto de un síndrome depresivo.

Psicofármacos

Sedantes e hipnóticos

La mayoría de las intoxicaciones medicamentosas se deben a la ingesta de psicofármacos. Todos pueden producir depresión del SNC y del centro respiratorio, de modo que la observación de una focalidad neurológica concreta debe hacer reconsiderar el diagnóstico de intoxicación o descartar la existencia de otro problema neurológico. El grado de afección neurológica dependerá de la dosis ingerida y de la tolerancia del paciente al fármaco. Todos los medicamentos pueden ver aumentada su acción tóxica por un efecto sinérgico con otros psicofármacos o por la ingesta concomitante de etanol. Cuando la depresión neurológica está presente, se pueden producir alteraciones respiratorias por broncoaspiración del contenido gástrico, atelectasias por hipoventilación y, en ocasiones, edema pulmonar no cardiogénico.

En las intoxicaciones por estos fármacos se puede presentar hipotensión arterial por reducción del tono simpático o, más infrecuentemente, por depresión miocárdica. La presencia de acidosis respiratoria o metabólica y la hipoxemia pueden generar arritmias. La inmovilización prolongada ocasionada por el coma profundo puede provocar lesiones cutáneas en forma de ampollas o flictenas (epidermólisis, fig. 320-1), neuropatía periférica por compresión y rabdomiólisis.

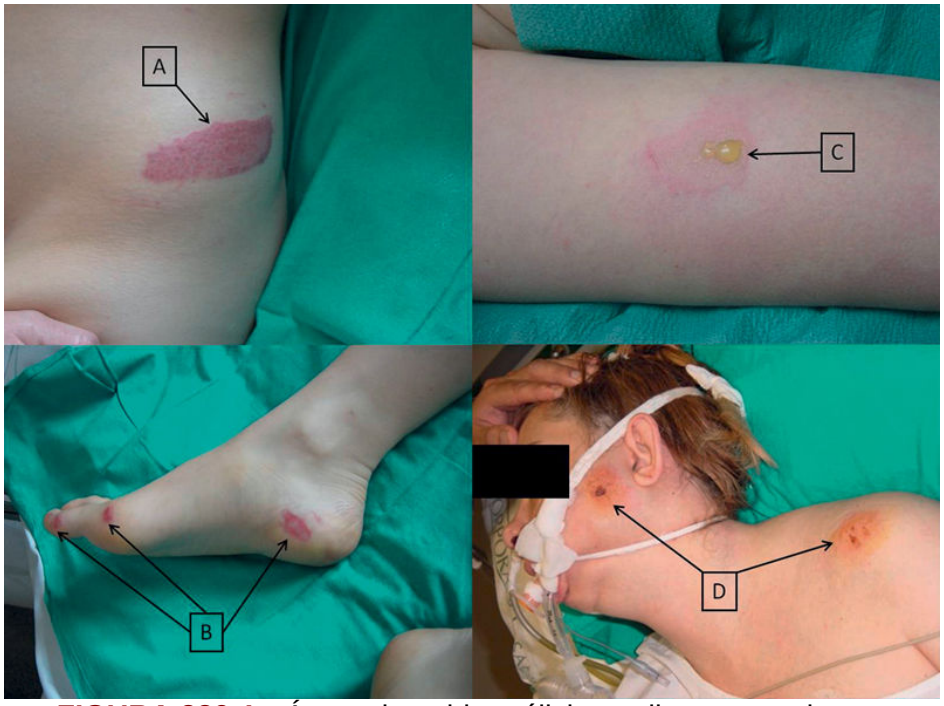


FIGURA 320-1 Áreas de epidermólisis en diversos pacientes hallados en coma profundo por intoxicación medicamentosa. La epidermólisis se inicia con un halo eritematoso *(A),* con mayor frecuencia en puntos de presión y decúbito prolongado, como puede ser la cara interna del pie *(B).* Horas más tarde se forma una vesícula o bulla en la parte central *(C),* que unas 24 h más tarde se rompe *(D).* (Imagen por cortesía del Dr. S. Nogué.)

Benzodiazepinas

Son los medicamentos implicados con mayor frecuencia en la intoxicación aguda farmacológica. Las benzodiazepinas potencian los efectos inhibidores del neurotransmisor GABA y sus efectos tóxicos suelen ser moderados. Las intoxicaciones mortales son excepcionales, siempre y cuando no se asocien a otros tóxicos.

Las benzodiazepinas circulan unidas a las proteínas plasmáticas en un 99% y su volumen de distribución aparente (Vd) es de 0,95-2 L/kg. La metabolización hepática genera metabolitos activos, excepto en el caso del triazolam y del midazolam, que se eliminan por vía renal de forma lenta. La semivida de eliminación ($t_{½}$) es variable y depende de cada benzodiazepina y del estado del paciente.

Se considera que la ingesta de 15-20 dosis terapéuticas generará una depresión neurológica central en forma de somnolencia, disartria, ataxia, diplopía, hiporreflexia y coma. Pueden producir depresión del centro respiratorio, si bien lo habitual es que no sea profunda. La asociación con el etanol es frecuente y potencia los efectos neurológicos. Hay que considerar que, a más edad, más lenta es la metabolización y mayor y más prolongado el efecto neurológico.

La tolerancia farmacológica, la existencia de metabolitos activos, la acumulación en tejidos y la posibilidad de que existan otros tóxicos imposibilitan la correlación entre las concentraciones plasmáticas y el estado clínico. Además, la cuantificación de la concentración del fármaco en la sangre no influye en el tratamiento.

Entre las medidas terapéuticas se incluye la vigilancia respiratoria, neurológica y cardiocirculatoria, así como el tratamiento sintomático de las alteraciones observadas. El carbón activado debe indicarse sólo en las primeras 2 h postingesta. La diuresis forzada y las técnicas dialíticas no están indicadas.

El flumazenilo es el antídoto específico, ya que actúa como un antagonista competitivo con alta afinidad por los receptores de las benzodiazepinas. Está indicado para revertir el coma, en bolos i.v. de 0,25 mg/min. Con frecuencia se debe repetir la dosis, puesto que tiene una $t_{½}$ más corta que la mayoría de las benzodiazepinas. Si se obtiene respuesta a los bolos y se presenta nuevamente coma, puede administrarse en perfusión i.v. continua. Como efectos secundarios, el flumazenilo puede producir un síndrome de abstinencia en pacientes consumidores crónicos o abusivos de benzodiazepinas; también puede desencadenar un cuadro convulsivo en epilépticos o en enfermos que han ingerido simultáneamente tóxicos convulsivantes (antidepresivos cíclicos, cocaína). La falta de respuesta al flumazenilo debe hacer reconsiderar el diagnóstico de esta intoxicación o la posibilidad de asociación con otros tóxicos.

Barbitúricos

La clasificación farmacocinética en barbitúricos de acción ultracorta (tiopental), corta (pentobarbital), media (butalbital) y prolongada (barbital, fenobarbital) es útil en toxicología para matizar las posibilidades

terapéuticas y calificar la gravedad de la intoxicación, de modo que los de acción corta producen situaciones de *shock* y fallo respiratorio con menores dosis.

Se considera potencialmente letal la ingesta de 2-3 g de butalbital y de 6-10 g de fenobarbital. Hay que tener en cuenta que estos fármacos generan tolerancia en tomadores habituales. El Vd de los barbitúricos oscila entre 0,6 y 2,6 L/kg. Los de acción corta se metabolizan en el hígado, y los de prolongada se eliminan mayormente por vía renal.

Los barbitúricos deprimen el SNC. Las pupilas pueden ser normales, mióticas o midriáticas, y con escasa respuesta a la luz. Los reflejos osteotendinosos pueden quedar abolidos. El mayor riesgo radica en la depresión del centro respiratorio, que puede determinar hipoventilación alveolar y apnea. Se puede asociar depresión miocárdica, vasodilatación periférica, reducción del retorno venoso y, consecuentemente, hipotensión y *shock.* Además, tienen capacidad para inducir edema agudo de pulmón no cardiogénico. Disminuyen la motilidad gastrointestinal, prolongando el tiempo de absorción de la dosis ingerida. En los casos graves son frecuentes la hipotermia, la epidermólisis y la rabdomiólisis. La barbituremia corrobora el diagnóstico y califica la gravedad de la intoxicación.

El tratamiento comprende las medidas de vaciado gástrico, la administración de carbón activado y el soporte general; con ello sobreviven el 95% de los pacientes. En los intoxicados por barbitúricos de acción prolongada, la diuresis forzada alcalina incrementa de 5 a 10 veces la eliminación renal del fármaco. En pacientes muy graves por la ingesta de fenobarbital, la hemodiálisis puede estar indicada. Los barbitúricos de acción media, corta y ultracorta pueden ser tributarios de hemoperfusión en casos muy graves. No se dispone de antídoto.

Antidepresivos

Los antidepresivos son el segundo grupo de fármacos implicados en la intoxicación medicamentosa voluntaria.

Antidepresivos cíclicos

Son fármacos prescritos para el tratamiento de la depresión, lo que determina que se utilicen con frecuencia en los intentos de suicidio. Se clasifican en tres grupos: tricíclicos (imipramina y otros), tetracíclicos (maprotilina y otros) y bicíclicos (viloxazina y otros).

Su acción antidepresiva es por inhibición de la recaptación de las aminas biógenas, pero también son estabilizantes de la membrana (miocardiotoxicidad), antagonistas competitivos de los receptores muscarínicos de la acetilcolina (anticolinérgicos) y de los receptores histamínicos H_1 y H_2. En dosis terapéuticas tienen una absorción rápida, pero se enlentece en dosis tóxicas. Su Vd es superior a 11 L/kg y tienen una amplia unión a las proteínas plasmáticas. La desintoxicación es predominantemente hepática. Una mínima cantidad (5%) se elimina por la vía gástrica y biliar. Los metabolitos inactivos se eliminan por vía renal.

La ingesta de 10-20 mg/kg es tóxica y > 20 mg/kg se considera muy tóxica. Los antidepresivos cíclicos producen acción anticolinérgica en forma de midriasis, visión borrosa, sequedad de las mucosas, taquicardia, estreñimiento, retención urinaria y temblores. En altas dosis inducen disartria, hiperreflexia, rigidez extrapiramidal, mioclonías, ataxia, liberación de reflejos plantares, coma y convulsiones. Los casos muy graves pueden acompañarse de insuficiencia respiratoria. Si no se han combinado otros psicofármacos, el coma suele durar menos de 8-12 h.

Las arritmias y alteraciones electrocardiográficas son frecuentes (57%-80%) y determinantes de la gravedad. Suelen producirse dentro de las 12 h posteriores a la ingesta, pero se han descrito arritmias más tardías. La acidosis produce una mayor fracción libre del fármaco, lo que incrementa la cardiotoxicidad. Pueden producirse arritmias auriculares, nodales y ventriculares, prolongación de los segmentos PR, QRS y QT y depresión de la onda T. Una duración del QRS superior a 100 ms se correlaciona con una mayor producción de arritmias y convulsiones. Se considera que el riesgo de mortalidad es de un 2%-3% y está asociado a la cardiotoxicidad y la depresión respiratoria. La determinación plasmática corrobora el diagnóstico, pero no se correlaciona con los cambios electrocardiográficos ni influye en el tratamiento.

La indicación de descontaminación digestiva debe prolongarse incluso más de 6 h después de la ingesta, por la lenta absorción. En los casos graves

está indicado el carbón activado en dosis repetidas. El ECG debe monitorizarse durante las primeras 24 h, han de aplicarse todas las medidas de apoyo general y normalizar las alteraciones hidroelectrolíticas y del equilibrio ácido-base. La alcalosis metabólica (mantener el pH plasmático en torno a 7,50) disminuye la unión de los antidepresivos cíclicos a los canales rápidos de sodio. El bicarbonato sódico 1M (1-2 mEq/kg; incluso bolos repetidos o infusión) es el tratamiento de elección en el caso de presentarse arritmias ventriculares y se debe considerar en todos los pacientes con QRS mayor de 120 ms. La lidocaína (1-2 mg/kg i.v. en bolos, seguidos de infusión) será el tratamiento de los casos que no respondan al bicarbonato. Los antiarrítmicos de clase IA, IC y III están contraindicados. La hipotensión se debe controlar con aporte de líquidos, intentando no utilizar vasopresores que pueden inducir arritmias, aunque no existe una contraindicación absoluta. Las arritmias pueden tratarse con bicarbonato sódico, lidocaína o bretilio, y están contraindicadas la procainamida, la quinidina, la disopiramida y los digitálicos. El propranolol también está contraindicado si hay alteraciones en la conducción. Si se produce un paro cardíaco, las maniobras de reanimación deben prolongarse, al haberse descrito recuperaciones tras 90 min de masaje cardíaco externo. Las técnicas depurativas renales o extrarrenales son inefectivas.

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina

Las intoxicaciones por los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) son actualmente más frecuentes que las intoxicaciones por antidepresivos cíclicos.

Las dosis potencialmente mortales no están bien establecidas, pero, en general, son superiores a 2 g. Con ingestas inferiores a los 300 mg, los intoxicados pueden estar asintomáticos. En intoxicaciones moderadas (300-1.000 mg), la sintomatología consiste en somnolencia, náuseas, vómitos, taquicardia, hipertensión y temblores, y son más excepcionales la depresión del nivel de consciencia, las convulsiones, el síndrome anticolinérgico o los trastornos electrocardiográficos. También pueden producir un síndrome serotoninérgico leve (temblores, confusión, midriasis y movimientos extrapiramidales), moderado (agitación, hiperreflexia, ataxia, diaforesis y eritrodermia) o grave (delirio, rigidez, fiebre, mioclonías y diarreas), y su

presentación es más frecuente si la intoxicación se asocia a la ingesta de antidepresivos cíclicos o inhibidores de la monoaminooxidasa (MAO).

No existe una correlación entre la clínica y las concentraciones plasmáticas. Se recomienda la descontaminación digestiva precoz. No hay tratamiento específico ni están indicadas las técnicas extractivas.

Inhibidores de la monoaminooxidasa

Estos fármacos inhiben la MAO y reducen la desaminación de las aminas biógenas (noradrenalina, serotonina y dopamina). A pesar de metabolizarse en el hígado y tener una $t_{½}$ corta (3,5 h), sus efectos biológicos pueden persistir durante unas 2 semanas. Son graves las ingestas superiores a 2 mg/kg. Tras 12-18 h de la ingesta puede aparecer ansiedad, temblores, sudación, palpitaciones, enrojecimiento facial, taquicardia y taquipnea. También pueden producirse una depresión del sensorio, temblores, mioclonías, convulsiones e hipertermia. En casos graves se puede asociar hipertensión o *shock*, bradicardia y asistolia. El diagnóstico es clínico, y el tratamiento se dirige a reducir la absorción digestiva y aplicar medidas sintomáticas.

Antipsicóticos

Este grupo de fármacos producen toxicidad directamente relacionada con la dosis, que depende de su efecto farmacológico, o por reacciones idiosincrásicas. Los antipsicóticos típicos o de primera generación (butirofenonas y fenotiazinas) causan actualmente menos intoxicaciones que los atípicos o de segunda generación (amisulprida, clozapina, olanzapina, quetiapina, risperidona, sertindol, aripiprazol). Tienen Vd variables (la mayoría > 10 L/kg) y unión a proteínas plasmáticas alta (90%-99%). Se metabolizan en el hígado y en un 1% se eliminan inalterados por la vía renal.

Su toxicidad aguda está unida a los efectos sobre el SNC y el aparato cardiovascular. Las manifestaciones clínicas dependerán de la selectividad de bloqueo de los receptores dopaminérgicos, histamínicos, α_1 y α_2 adrenérgicos, muscarínicos y serotonínicos. La toxicidad sobre la conducción cardíaca por bloqueo de los canales rápidos de sodio

(ensanchamiento del QRS, depresión miocárdica) y de la repolarización potasio dependiente (prolongación del intervalo QT, torcida de puntas) son características de la intoxicación por antipsicóticos típicos, y son menos frecuentes en los atípicos.

La toxicidad aguda grave en el adulto produce depresión neurológica central: sedación, desorientación, agitación paradójica y coma. Puede haber signo de Babinski, discinesias y opistótonos, palidez, estreñimiento, retención urinaria, hipotensión por vasodilatación periférica, hipotermia y broncoespasmo. También se han descrito taquiarritmias y trastornos de la conducción auriculoventricular (AV), ensanchamiento del QRS, prolongación del intervalo QT y del segmento PR, y depresión de la onda T en el ECG, depresión miocárdica, inhibición de los reflejos presores y paro cardíaco. En las intoxicaciones graves puede haber depresión respiratoria asociada. No existe correlación entre su concentración plasmática y la gravedad clínica.

El tratamiento fundamental es de soporte general. A los pacientes sintomáticos se les debe monitorizar el ECG un mínimo de 24 h; a los asintomáticos con ECG normal se les podrá retirar la monitorización tras 6-8 h. Están indicados el vaciado gástrico y el carbón activado en dosis única en intoxicaciones graves, incluso tras un intervalo prolongado de asistencia por su efecto antimuscarínico. Hay que evitar los fármacos vasopresores y, si es necesario, emplear preferentemente norepinefrina y fenilefrina (α-miméticos). De forma similar a lo expuesto en el apartado relativo a los antidepresivos típicos, se corregirán la presencia de alteraciones electrocardiográficas (en especial, la prolongación del QRS) con la administración de bicarbonato 1M. La hipopotasemia y la hipomagnesemia aumentan la probabilidad de desencadenar torcida de puntas en presencia de QT largo, por lo que se deberán corregir. La quetiapina y la olanzapina son muy lipofílicas, por lo que se puede plantear el uso de altas dosis de emulsión lipídica como tratamiento antidótico de rescate como último recurso (emulsión lipídica al 20%; bolos i.v. de 1,5 mL/kg seguidos de infusión de 0,25 mL/kg/min durante 1 h). Las crisis comiciales deben hacer pensar en una intoxicación concomitante con proconvulsivantes, obligarán a descartar la hipoglucemia y se tratarán con benzodiazepinas como fármaco de primera elección. Las distonías y contracturas pueden tratarse con difenhidramina (2 mg/kg i.v. administrados en varios minutos) o

biperideno. La fisostigmina está indicada, como último recurso, ante manifestaciones anticolinérgicas graves, si no hay trastornos de la conducción cardíaca. Las técnicas de depuración renal y extrarrenal no son de utilidad.

El síndrome neuroléptico maligno (SNM) se presenta en el 1% de los pacientes tratados con antipsicóticos y está causado por una brusca depleción central de dopamina a nivel del núcleo estriado y el hipotálamo, causando desregulación de la temperatura. Se asocia a una mortalidad hasta del 30%. En la mayoría de los casos se presenta en torno a las 2 semanas de inicio del tratamiento. Son factores de riesgo la edad joven, la deshidratación, el aumento de las dosis o el tratamiento concomitante con litio u otros psicofármacos. El SNM se caracteriza por la presencia de rigidez muscular generalizada, rabdomiólisis, hipertermia, taquicardia, taquipnea, letargo y coma. Se deberá diferenciar del síndrome anticolinérgico y del serotoninérgico. El tratamiento consiste en medidas sintomáticas (asistencia ventilatoria, reducción activa de la temperatura y reposición de la volemia) y en reducir la contractura muscular con benzodiazepinas (de elección), dantroleno o bromocriptina.

Analgésicos y antiinflamatorios

Antiinflamatorios no esteroideos

Los AINE son un conjunto de principios activos con propiedades analgésicas, antipiréticas y antiinflamatorias; sus intoxicaciones son frecuentes y potencialmente graves.

Su acción farmacológica se debe a la inhibición de la actividad de las ciclooxigenasas con la correspondiente repercusión en la síntesis de prostaglandinas y tromboxanos. La mayoría de los AINE son ácidos débiles, con Vd bajos (0,1-0,2 L/kg) y elevada unión a proteínas plasmáticas (> 90%). Su absorción por vía oral es rápida y tienen una biodisponibilidad superior al 80%. La mayoría tienen metabolismo hepático y excreción renal.

Las manifestaciones clínicas en la intoxicación aguda por AINE ocurren, mayoritariamente, dentro de las primeras 4 h tras la ingesta. Los intoxicados suelen presentar clínica leve, que incluye manifestaciones gastrointestinales (náuseas, vómitos, dolor abdominal) y neurológicas (cefalea, *tinnitus*, visión borrosa o doble e inestabilidad). La clínica moderada o grave puede comprender diferentes grados de sangrado digestivo, alteraciones neurológicas, rabdomiólisis, hipotermia, *shock*, acidosis metabólica con hueco aniónico aumentado, trastornos cardiorrespiratorios y fallo renal oligoanúrico. Se puede presentar hepatotoxicidad idiosincrásica con alteraciones de la coagulación por depleción de los factores vitamina K dependientes y, en casos de ingesta masiva, fallo multiorgánico. Ante una intoxicación por AINE, siempre se debería descartar la ingesta concomitante de paracetamol.

La concentración plasmática de AINE no se correlaciona con la toxicidad clínica. Se deberá realizar una analítica completa con equilibrio ácido-base en pacientes sintomáticos. El tratamiento irá encaminado a aplicar las medidas de soporte que sean necesarias. La indicación de carbón activado se hará en los pacientes que ingieran dosis tóxicas y se podrá usar de forma repetida en las ingestas por sustancias de liberación retardada. Las técnicas de depuración no son efectivas como método de extracción, pero se indicará

hemodiálisis o hemodiafiltración venovenosa continua en casos de acidosis refractaria o necesidad de sustitución renal.

Salicilatos

En el adulto, las ingestas de salicilatos representan menos del 5% de las intoxicaciones agudas farmacológicas y se asocian a una mortalidad de entre el 1% y el 7%. Los salicilatos desacoplan la fosforilación oxidativa mitocondrial, aumentando el consumo de oxígeno y glucosa y la producción de piruvato, lactato y cuerpos cetónicos. Estimulan directamente el centro respiratorio de forma precoz (alcalosis respiratoria inicial), mientras que de forma tardía producen depresión respiratoria.

La metabolización es hepática, con una $t_{½}$ de 2-4,5 h, que asciende a 18-36 h en las intoxicaciones. El Vd es de 0,1-0,2 L/kg. Se considera grave la ingesta superior a 0,2-0,5 g/kg. Están descritas intoxicaciones por absorción cutánea al utilizar linimentos que contienen metilsalicilato. El cuadro clínico es común al del resto de los AINE. La alcalosis respiratoria produce un incremento de la eliminación urinaria de bicarbonato, sodio, potasio y agua, que provoca deshidratación. En niños es frecuente una hipoglucemia asociada.

La salicilemia ayuda a corroborar el diagnóstico y a indicar el tratamiento depurador. El lavado gástrico o el carbón pueden utilizarse, incluso pasadas más de 6 h de la ingesta en intoxicaciones graves con preparados micronizados, ya que se producen conglomerados gástricos al precipitar por el pH ácido, que pueden requerir extracción mediante gastroscopia. Aplique medidas sintomáticas. La diuresis forzada alcalina está indicada en situaciones clínicas graves con salicilemia por encima de 50-80 mg/dL; se considera que la alcalinización urinaria es la que determina el mayor incremento en la eliminación renal. La hemodiálisis está indicada si la salicilemia supera los 80-100 mg/dL y permite la normalización del medio interno.

Paracetamol

En España tiene menos importancia epidemiológica que en los países anglosajones, pero posee un elevado potencial tóxico. Su absorción

digestiva es rápida, se metaboliza en el hígado y sólo el 4% se elimina por vía renal. La principal metabolización es por sulfato y glucuronoconjugación, y genera metabolitos atóxicos; una pequeña porción es oxidada por el citocromo P450 con producción de *N*-acetil-*p*-benzoquinoneimina (metabolito intermedio), que es citotóxica en dosis altas, pero que en dosis terapéuticas de paracetamol se conjuga con el glutatión para formar ácido mercaptopurínico, que es inocuo. En caso de sobredosis se produce un elevado consumo de glutatión, que, al agotarse, permite la acumulación del metabolito tóxico con capacidad para producir necrosis centrolobulillar hepática. También puede producirse necrosis tubular renal y, excepcionalmente, pancreatitis.

Tiene un Vd de 0,7-1 L/kg y se une a las proteínas plasmáticas en un 25%-50%. La $t_{½}$ es de 2-3 h, pero, cuando supera las 4 h, constituye un factor pronóstico de hepatotoxicidad. En un adulto se considera grave la ingesta superior a 0,2 g/kg. Los inductores enzimáticos (barbitúricos, etilismo crónico) incrementan la toxicidad, mientras que cualquier descenso en la velocidad de oxidación del paracetamol (p. ej., etilismo agudo) ejerce un efecto protector. La depleción de glutatión (desnutrición) es un factor de riesgo. En la bibliografía anglosajona se considera que el 15% de las intoxicaciones alcanzan dosis tóxicas; el 8% desarrollan lesión hepática, y el 1%-2%, insuficiencia hepatocelular.

El cuadro clínico inicial puede pasar inadvertido o ser leve y fundamentalmente digestivo (náuseas, vómitos y dolor abdominal). Su presencia no se considera un criterio de gravedad. La toxicidad hepática se puede manifestar, clínica y analíticamente, a partir de las 36 h de la ingesta y ser progresiva. En grandes dosis pueden aparecer taquicardia, arritmias, vasodilatación periférica, hipotensión y *shock* cardiogénico.

Es necesario conocer la concentración plasmática de paracetamol, entre 4 y 24 h posteriores a la ingesta, para determinar la gravedad e instaurar el tratamiento. Está indicado el carbón activado administrado precozmente. El tratamiento antidótico es la *N*-acetilcisteína, que actúa como precursor del glutatión y restaura sus niveles. Si la concentración plasmática de paracetamol es superior a 150 mg/L a las 4 h de la ingesta o de 30 mg/L a las 12 h y/o la $t_{½}$ es superior a 4 h, está indicado el antídoto. En pacientes con enolismo crónico, desnutridos o en tratamiento con fármacos inductores

enzimáticos, se consideran tóxicas las concentraciones superiores a 100 mg/L a las 4 h o 15 mg/L a las 14 h. Cuando la administración del antídoto se inicia 12 h o más tarde desde la ingesta, tiene una menor efectividad, mientras que a partir de las 24 h probablemente es inefectivo. Si no se conocen el tiempo de ingesta, ni la dosis ni la $t_{½}$, debe instaurarse el tratamiento antidótico, para el que se han propuesto varias pautas. En una de ellas se administran i.v. 300 mg/kg de *N*-acetilcisteína en 21 h (150 mg/kg en 1 h, 50 mg/kg en 4 h y 100 mg/kg en 16 h), disueltos en solución de dextrosa al 5%. La vía oral también puede utilizarse, pero está dificultada por la sintomatología digestiva y el uso del carbón. Aunque son infrecuentes, pueden producir reacciones anafilactoides al administrar el antídoto por vía i.v.

Colchicina

La colchicina, o colquicina, es un inhibidor de la mitosis celular que bloquea la formación de los microtúbulos, lo que afecta a las células con alto recambio. Dosis inferiores a 0,4 mg/kg ya inducen síntomas gastrointestinales, mientras que ingestas mayores de 0,8 mg/kg pueden desencadenar un fallo multiorgánico. Tiene un Vd de 2-3 L/kg, se desacetila en el hígado, el 20% se elimina por vía renal y tiene circulación enterohepática. No hay correlación entre la concentración plasmática y la gravedad. En 24-72 h se puede generar hipoxemia por edema pulmonar no cardiogénico, confusión, delirio, edema cerebral, coma, depresión de la médula ósea, anemia hemolítica, coagulación intravascular diseminada, *shock* cardiogénico y rabdomiólisis. Es típica la alopecia a las pocas semanas de la intoxicación, y hay descritos casos de *shock* séptico y fallecimiento en contexto de leucopenia. El tratamiento consiste en la administración precoz de carbón activado y medidas generales de apoyo. La potencial mortalidad de esta intoxicación, incluso en dosis bajas, obliga a una valoración cuidadosa de todos los pacientes sintomáticos. Se puede valorar la indicación de oxigenación mediante membrana extracorpórea (ECMO) en casos de *shock* cardiogénico refractario. En la actualidad se está ensayando un antídoto específico que todavía no está comercializado.

Antiepilépticos

Es un grupo heterogéneo de fármacos que actúan por inhibición de los canales de sodio o de calcio, agonismo GABA o inhibición de aminas excitatorias. Con frecuencia, un principio activo tiene varias acciones, y son habituales las interacciones farmacológicas entre sí y con otras familias de fármacos con las que comparten vías de metabolización.

Carbamazepina

Se relaciona estructuralmente con los antidepresivos tricíclicos. Su Vd es bajo (0,8-1,8 L/kg), y alcanza su pico de concentración plasmático entre las 12 y las 24 h tras su ingesta. Tiene efecto anticolinérgico, por lo que puede retrasar su propia absorción. Se metaboliza en el hígado a un epóxido activo. Su metabolización se autoinduce durante el primer mes de tratamiento. Las dosis diarias terapéuticas en el adulto son de 10-20 mg/kg y en niños de 20-70 mg/kg, y las concentraciones plasmáticas habituales son de 4-12 mg/L.

Las principales manifestaciones de toxicidad son las neurológicas y las cardiovasculares. El debut clínico es con nistagmo, ataxia y disartria, mientras que en dosis altas puede observarse alteración del nivel de consciencia, convulsiones y coma. Altas concentraciones afectan a la conducción cardíaca por bloqueo de los canales de sodio y alteración de la despolarización precoz, y se puede observar prolongación del QRS y QT. En comparación con los adultos, los niños presentan con mayor frecuencia distonías y convulsiones que arritmias. La incidencia de hiponatremia es variable (5%-40%).

Se monitorizará electrocardiográficamente a los pacientes en los que se detecten anormalidades en el QRS o el QT. En los casos en los que el QRS es > 100 ms, el bicarbonato sódico está indicado. Las convulsiones se tratarán con benzodiazepinas. El carbón activado reduce la recirculación enterohepática, por lo que en las intoxicaciones graves se indica en dosis repetidas. La hemodiálisis de alta eficiencia es la técnica extractiva de elección para la eliminación extracorpórea en los casos con riesgo vital.

Ácido valproico

La biodisponibilidad por vía oral es cercana al 100% y su pico plasmático se alcanza a las 6 h (24 h en preparaciones de liberación retardada). En dosis terapéuticas se une un 90% a proteínas, pero en concentraciones elevadas su unión puede estar por debajo del 35%. Tiene un Vd de 0,1-0,4 L/kg. El 80% se metaboliza por glucuronoconjugación hepática y el resto por β-oxidación mitocondrial (15%) o por ω-oxidación citosólica (5%). La β-oxidación depleciona las reservas de acetil-CoA y de L-carnitina. Su $t_{½}$ es de 6-18 h.

La clínica predominante es la disminución del nivel de consciencia, y se puede observar depresión respiratoria e hipotensión. Las alteraciones metabólicas predominantes son la acidosis metabólica con hueco aniónico aumentado, la hipernatremia, la hipocalcemia y la hiperamoniemia, la cual puede contribuir a la depresión de consciencia. Se puede presentar pancitopenia a los 3-5 días de una ingesta masiva. Es importante disponer de analítica toxicológica, ionograma, equilibrio ácido-base, amoniemia, función hepática y renal.

El tratamiento es el de mantenimiento con corrección de los desórdenes metabólicos. El carbón activado reduce la absorción y en las intoxicaciones graves por preparaciones de liberación retardada se utiliza en dosis repetidas.

La L-carnitina i.v. está indicada en los casos con hepatotoxicidad o hiperamoniemia. Se administrará una dosis de carga de 100 mg/kg durante 30 min (≤ 6 g), seguida de perfusión de 15 mg/kg en 30 min cada 4 h hasta que el intoxicado mejore. El empleo de técnicas de depuración extrarrenal sólo está indicado como tratamiento de soporte para la acidosis refractaria, la hiperamoniemia o el fracaso renal. En pacientes inestables hemodinámicamente que no toleren la hemodiálisis convencional se pueden emplear las técnicas de depuración extrarrenal continuas.

Difenilhidantoína (fenitoína)

Se absorbe bien por vía oral, pero en dosis muy elevadas la absorción se puede retrasar durante horas o días por formarse aglomerados en el tracto digestivo. Su Vd es de 0,6 L/kg, y su unión a proteínas es mayor del 90%.

Su metabolización es hepática mediante hidroxilación (que se puede saturar) y no tiene metabolitos activos. Por ello, su $t_{½}$ puede variar entre 6 y 60 h.

Las manifestaciones típicas de la intoxicación aguda son cerebelosas y vestibulares. Orientativamente, con concentraciones de 15 mg/L aparece nistagmo; de 30 mg/L, incoordinación y ataxia, y por encima de los 50 mg/L, letargo, discurso incomprensible y clínica piramidal y extrapiramidal. En los casos de sobredosificación i.v. se puede presentar hipotensión, depresión de la contractilidad miocárdica y arritmias, parcialmente debido también a los diluyentes alcohólicos de la preparación. Los pacientes en edad infantil, hepatópatas, hipoalbuminémicos o en tratamiento con valproato, salicilatos o sulfonamidas (desplazan la unión proteica) son potencialmente más graves.

El tratamiento es el mantenimiento general con corrección del medio interno. Está indicado el carbón activado en dosis repetidas si las concentraciones plasmáticas de fenitoína están en aumento o no disminuyen. La monitorización neurológica es primordial para evitar complicaciones respiratorias. En las intoxicaciones por vía i.v. con repercusión cardiocirculatoria, esta suele ser transitoria, con lo que puede ser suficiente parar la infusión y reponer la volemia. Si es necesario, se recomienda reiniciar el tratamiento a la mitad de velocidad. En caso de paro cardíaco, la reanimación deberá ser prolongada. En la actualidad, el empleo de técnicas de depuración extrarrenal en esta intoxicación se deberá valorar individualmente en función de la gravedad de la intoxicación.

Levetiracetam

Se absorbe rápidamente por vía oral y su biodisponibilidad es cercana al 100%. El Vd es de 0,5-0,7 L/kg y su pico plasmático es a las 1,3 h. Su unión a proteínas plasmáticas es < 10%. No se metaboliza extensamente en los humanos, y su vía metabólica principal es la hidrólisis enzimática del grupo acetamida independiente de la actividad del CYP 450 hepático, lo que evita interacciones con otros antiepilépticos. Su $t_{½}$ es de 7 h. Se excreta principalmente por la orina. A diferencia de otros anticomiciales, tiene un

rango terapéutico amplio, por lo que la determinación de niveles plasmáticos no se emplea rutinariamente.

La clínica predominante de su intoxicación es la depresión del SNC, que se puede preceder o acompañar de agitación, agresividad y psicosis. Está descrita la aparición de vértigo y ataxia. En casos graves puede cursar con coma y depresión respiratoria.

No existe antídoto específico y el tratamiento es de soporte general. Considere el empleo de carbón activado. En casos de depresión respiratoria, inicie soporte con ventilación mecánica. La hemodiálisis puede eliminar significativamente el fármaco del plasma (50% en 4 h), pero debería reservarse para casos puntuales con sintomatología muy grave e insuficiencia renal.

Otros fármacos

Digoxina

Las concentraciones terapéuticas son de 0,5-2 ng/mL. La ingesta superior a 2 mg puede causar una grave intoxicación, con vómitos, agitación, visión borrosa, escotomas, fotofobia e hiperpotasemia. Puede desencadenar cualquier tipo de arritmias, entre las cuales la bradicardia, los bloqueos de conducción, el bigeminismo, las taquicardias ventriculares y las alteraciones de la conducción son las más frecuentes. El tratamiento consiste en corregir las diselectrolitemias acompañantes, administrar carbón oral y tratar las arritmias (lidocaína y amiodarona). La procainamida, la quinidina y el propranolol pueden potenciar bloqueos AV y deprimir el miocardio. Las bradiarritmias graves pueden ser tributarias de atropina y marcapasos. No son útiles las técnicas depurativas por su elevado Vd (5-7 L/kg).

En casos graves (miocardiopatía dilatada, hiperpotasemia > 6 mEq/L, bloqueo AV avanzado, arritmia ventricular, concentración plasmática > 10 ng/mL) y sin respuesta a los tratamientos expuestos, está indicada la administración de anticuerpos antidigital (fragmentos Fab). El complejo digoxina-anticuerpo se elimina por vía renal. Se considera que 40 mg de anticuerpo específico neutralizan 0,5 mg de digoxina. En situaciones de paro cardiorrespiratorio se recomienda administrar 400 mg, y en el resto de los casos, 40-80 mg suele ser una dosis eficaz.

Litio

El carbonato de litio, utilizado en el tratamiento de las psicosis maniacodepresivas, tiene un margen terapéutico muy estrecho (concentraciones terapéuticas de 0,7-1,3 mEq/L). No se une a las proteínas plasmáticas. Su Vd es de 0,6 L/kg, y su eliminación, renal. Suele existir poca correlación entre el cuadro clínico y los valores plasmáticos. Provoca ataxia, disartria, rigidez, hiperreflexia, depresión del nivel de consciencia, convulsiones y poliuria por falta de respuesta renal a la hormona

antidiurética. En el ECG simula una hipopotasemia con depresión de la onda T y del segmento ST y presencia de onda U.

La decisión terapéutica dependerá de la gravedad clínica, de si la intoxicación es en un tomador crónico (más grave a igualdad de niveles que en un no tomador), de la diuresis espontánea y de la litemia. Además de las medidas generales de soporte y corrección de los trastornos hidroelectrolíticos, se incluirá el vaciado gástrico, pero no la administración de carbón, que se puede sustituir por una solución de polietilenglicol de cadena larga. El mantenimiento de una correcta diuresis es importante; en casos graves, la hemodiálisis es la técnica extractiva de elección.

Nuevos anticoagulantes orales directos

De la necesidad de conseguir una anticoagulación por vía oral con amplio margen terapéutico, pocas interacciones, escasa variabilidad intra- e interindividual y sin la necesidad de monitorizar la coagulación nacen los nuevos anticoagulantes orales. En la actualidad existe un inhibidor directo de la trombina *(dabigatrán etexilato)* y tres inhibidores directos del factor X activado (*apixabán*, *edoxabán* y *rivaroxabán*). Debemos recordar que los anticoagulantes es el grupo de fármacos más relacionado con las reacciones adversas medicamentosas, errores en las tomas y frecuente causa de hospitalización. Además, cada uno de ellos tiene unas indicaciones, contraindicaciones y características farmacocinéticas y dinámicas muy concretas que hay que revisar ante una intoxicación.

El *dabigatrán etexilato* es inhibidor directo de la trombina y está indicado principalmente en la prevención del ictus en la AcxFA de origen no valvular. Tiene una biodisponibilidad por vía oral del 6%. El pico plasmático se consigue en 2 h y la $t_{½}$ es de 8 h tras una dosis única. Su Vd es de 0,7-1 L/kg. La unión a proteínas plasmáticas es del 35%. Se metaboliza a dabigatrán por hidrólisis en el plasma y hepática. El 80% se elimina por vía renal inalterado, por lo que filtrados glomerulares ≤ 30 ml/min contraindican su empleo. En el caso de intoxicación por *dabigatrán*, las medidas terapéuticas son la vigilancia del posible sangrado y sus complicaciones. Su rápida absorción digestiva limita el empleo de carbón activado. En caso necesario, su antídoto es el anticuerpo monoclonal

idarucizumab en dosis de 5 g. Se puede considerar la administración de una segunda dosis de 5 g en situaciones especiales. Se pueden administrar concentrados de complejo de protrombina, antígeno del factor VIII coagulante y otros agentes hemostáticos, con baja evidencia científica. Se puede considerar el inicio de técnicas de reemplazo renal en los casos en que no esté disponible su antídoto, siempre teniendo en cuenta el posible efecto rebote tras la retirada de la diálisis.

En el caso de los inhibidores directos del factor Xa, tienen aprobadas diferentes indicaciones terapéuticas. La indicación del *apixabán* es la prevención de la trombosis venosa profunda en adultos sometidos a cirugía de reemplazo de cadera o rodilla; la del *rivaroxabán* y la del *edoxabán* son la prevención del ictus en adultos con fibrilación auricular no valvular (con factores de riesgo) y el tratamiento de la TVP y del TEP. Todos ellos tienen biodisponibilidad por vía oral > 50% (el *rivaroxabán* del 80%), los picos plasmáticos se producen a las 2-3 h y la $t_{½}$ es de unas 12 h para el *apixabán* y el *edoxabán*, y algo menor para el *rivaroxabán* en el caso de adultos jóvenes (5-9 h). La unión a proteínas varía del 50% del *edoxabán* a más del 95% del *rivaroxabán.* Desde el punto de vista de la metabolización también se comportan de forma diferente; el *rivaroxabán* se metaboliza vía CYP3A4 y CYP2J2 en un 60% (lo que le confiere mayor potencial de interacciones con otros principios activos) y un tercio se excreta por vía renal inalterado. El *apixabán* sólo se metaboliza en un 25%, se elimina por vía renal en un 25% y el resto en las heces. El *edoxabán* se elimina por vía renal inalterado en un 50%, y el resto se metaboliza mediante hidrólisis, conjugación u oxidación.

Dado que en todos los inhibidores del Xa las semividas de eliminación son relativamente cortas y los tiempos de coagulación se pueden normalizar aproximadamente en 24 h, el tratamiento en este período es de soporte general. No hay datos acerca de la descontaminación digestiva con carbón activado, si bien en casos graves es prudente su indicación. En presencia de sangrado, la hemostasis quirúrgica y la administración de plasma fresco congelado pueden ser útiles. Puede considerarse la administración de concentrados de complejo protrombínico o factor VIIa recombinante. La hemodiálisis podría ser efectiva en el caso del *edoxabán.* La FDA ha aprobado como antídoto genérico de los inhibidores del Xa el andexanet α.

Se trata de una porción de proteína modificada del factor Xa de la especie humana obtenido por recombinación genética que no tiene actividad enzimática. En Europa, su aprobación está pendiente por la EMA, dado que el estudio en el que se basó la FDA para su comercialización no tenía grupo control y el 10% de los pacientes presentaron eventos trombóticos tras su uso.

Bibliografía especial

Bunchorntavakul C, Reddy KR. Acetaminophen-related hepatotoxicity. *Clin Liver Dis*. 2013;17:587–607.

Chan BS, Buckley NA. Digoxin-specific antibody fragments in the treatment of digoxin toxicity. *Clin Toxicol (Phila)*. 2014;52:824–836.

Hedge MW. Miscellaneous central nervous system intoxicants. *Crit Care Clin*. 2012;28:587–600.

Levine M, Ruha AM. Overdose of atypical antipsychotics: clinical presentation, mechanisms of toxicity and management. *CNS Drugs*. 2012;26:601–611.

Steiner T, Köhrmann M, Schellinger PD, Tsivgoulise G. Non-vitamin K oral anticoagulants associated bleeding and its antidotes. *J Stroke*. 2018;20:292–301.

321

Intoxicaciones por drogas de abuso

M. Galicia Paredes

A. Dueñas Laita

El consumo de drogas de abuso es una práctica habitual en amplios sectores de nuestra sociedad. Según el informe de 2018 del Observatorio Europeo de las Drogas y Toxicomanías, 92 millones de europeos adultos han consumido al menos una droga ilegal en algún momento de su vida. El cannabis es la sustancia más utilizada (87,6 millones), seguido de las anfetaminas y derivados anfetaminínicos (25,4 millones) y la cocaína (17 millones). Por otra parte, además de las drogas «tradicionales», como la heroína, hay una oferta constante de nuevas sustancias psicotrópicas no controladas por la legislación vigente y sintetizadas para imitar a otras ya existentes, pero prohibidas. En este sentido, el Sistema de Alerta Temprana de la Unión Europea notificó la aparición de 215 nuevas sustancias no controladas previamente en el trienio 2015-2017.

Este consumo genera muchos problemas de salud y consultas en diversos dispositivos asistenciales, como los servicios de urgencias, donde representan hasta el 1% de todas las asistencias.

Cocaína

Concepto

La cocaína es un alcaloide natural que se extrae de las hojas de la planta *Erythroxylum coca*, originaria de América del Sur. Tradicionalmente, las hojas se mascaban para evitar la sensación de fatiga y facilitar la adaptación a la altura. En 1859, Albert Niemann consiguió extraer la cocaína de las hojas de coca y desde entonces se utiliza como estimulante, inicialmente con fines terapéuticos y en las últimas décadas como sustancia de abuso. Se consume fumada (basuco, *crack*), esnifada por vía intranasal o por vía endovenosa, tanto sola (clorhidrato de cocaína) como mezclada con otras sustancias de abuso, como la heroína *(speed-ball)* o la ketamina *(Calvin-Klein).* Como sucede con cualquier sustancia ilegal, es difícil conocer su pureza en el momento de la compra y es habitual detectar que ha sido adulterada con otras sustancias de abuso (anfetaminas, fenciclidina, cafeína) o fármacos (lidocaína, efedrina, levamisol).

Cuadro clínico

La cocaína favorece la liberación de catecolaminas y bloquea la recaptación sináptica de dopamina, noradrenalina y serotonina en el sistema nervioso central (SNC). Ello provoca la estimulación mantenida de los receptores α y β (vasoconstricción, hipertensión arterial, efecto inotrópico y cronotrópico positivo). Además, bloquea los canales del sodio (anestesia local, potencial efecto inotrópico y cronotrópico negativo). En general, se comporta como un psicoestimulante, simpaticomimético y vasoconstrictor. También induce la agregación plaquetaria y la trombogénesis.

Los efectos comienzan segundos después de ser fumada o de su uso intravenoso y a los pocos minutos de esnifarla o ingerirla. Su acción puede prolongarse más de 1 h y generar sensación de claridad mental, euforia, disminución del hambre, el sueño y la fatiga, y exageración en la percepción de las propias virtudes y capacidades.

La cocaína produce una gran variabilidad de cuadros clínicos agudos que no sólo dependen de la dosis consumida, sino también de la susceptibilidad individual del consumidor. Los síntomas más leves son ansiedad, agitación o taquicardia, pero también se han descrito episodios de muerte súbita (por efecto

directo sobre el miocardio o el sistema de conducción cardíaca, o por paro respiratorio) o cuadros de hipertermia con fracaso multiorgánico. Son posibles otras manifestaciones cardiovasculares (taquicardia ventricular, ensanchamiento del QRS, síndrome coronario agudo, miocardiopatía, edema agudo de pulmón o disección de la aorta ascendente), psiquiátricas (insomnio, ansiedad, ataques de pánico, agitación, paranoia, psicosis, delirio), neurológicas (isquemia o hemorragia cerebral, crisis epilépticas, discinesias, distonías), digestivas (isquemia intestinal o hepática), respiratorias (neumotórax o neumomediastino), renales (insuficiencia renal) y musculares (rabdomiólisis), entre otras.

Diagnóstico

Para diagnosticar una sobredosis de cocaína se necesita la presencia de síntomas compatibles y de metabolitos de la cocaína (benzoilecgonina) en la orina, ya que la presencia de metabolitos sin síntomas acompañantes sólo implica consumo del tóxico en los 2-3 días previos.

Tratamiento

La cocaína no tiene antídoto, por lo que el tratamiento debe ir encaminado al soporte general, evitando el uso de neurolépticos (por el riesgo de hipertermia) y de β-bloqueantes (ya que pueden desencadenar hipertensión paradójica y vasoconstricción coronaria por hiperestimulación de los receptores α). Se realizará tratamiento sintomático de la hipertermia (benzodiazepinas y medidas físicas), taquicardia supraventricular (benzodiazepinas, antagonistas del calcio), taquicardia con QRS ancho (benzodiazepinas, bicarbonato sódico), hipertensión arterial (benzodiazepinas, vasodilatadores), síndrome coronario agudo (benzodiazepinas, antiagregantes, vasodilatadores), ansiedad, ataques de pánico, agitación, psicosis (benzodiazepinas), ictus isquémico (antiagregantes, vasodilatadores), crisis epilépticas (benzodiazepinas, ácido valproico), discinesias o distonías (biperideno) y rabdomiólisis (hidratación abundante y alcalinización de la orina).

La asistencia a los *body-packers* (personas que transportan voluntariamente droga en su tubo digestivo con intención de incurrir en tráfico ilegal) (fig. 321-1) o los *body-stuffers* (personas que ingieren bolsitas con droga ante el riesgo de ser detenidos) tiene consideraciones especiales. Si el paciente está asintomático, se intentará la expulsión de los paquetes de droga mediante el lavado intestinal total. Si el paciente presenta síntomas de intoxicación por cocaína, está indicada

la laparotomía urgente, pues las cantidades transportadas pueden provocar cuadros muy graves.

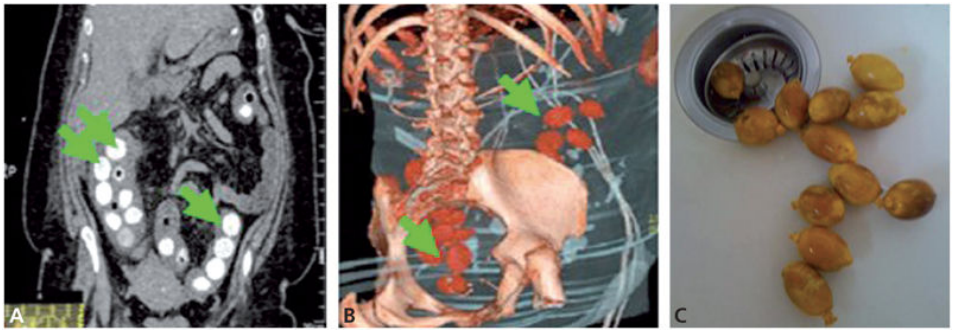


FIGURA 321-1 **A.** TC helicoidal abdominal que muestra múltiples imágenes cilíndricas *(flechas verdes)* correspondientes a paquetes de droga ubicados en la luz gastrointestinal y deglutidos para su transporte transoceánico *(body-packer).* **B.** La misma imagen en una reconstrucción tridimensional. **C.** Las bolsas expulsadas por vía rectal.

Cannabis

Concepto

Es una sustancia estupefaciente derivada de la *Cannabis sativa indica*, cuyo principal principio activo es el δ-9 tetrahidrocannabinol (9-THC). Su forma más habitual de consumo es fumada, bien sus flores secas (marihuana) o bien manufacturada en forma de resina (hachís). En la primera década de este siglo aparecieron en el mercado de las drogas de síntesis mezclas de sustancias naturales con cannabinoides sintéticos denominadas *spice*. Estos productos tienen efectos similares a los del cannabis y mayor afinidad por el receptor CB-1 que el 9-THC. Se venden *online* como incienso o productos no aptos para el consumo humano, sin estudios clínicos ni toxicológicos previos.

Cuadro clínico

Los efectos del consumo agudo son muy variables y dependen de la personalidad y las expectativas del consumidor, así como de la concentración de 9-THC del producto. Los cuadros leves se acompañan de alteraciones de la percepción, hilaridad, hiperemia conjuntival, déficit de concentración y memoria, y aumento del apetito. Los cuadros más graves pueden cursar con hipotensión ortostática, taquicardia, crisis de pánico, delirio y, excepcionalmente, coma.

Los cannabinoides sintéticos producen una clínica similar, pero de mayor intensidad y duración. Además, el uso de cannabis (natural o sintético) se ha asociado a un aumento del riesgo de ictus, arritmias y angor.

Diagnóstico

El diagnóstico se basa en los antecedentes de consumo, así como en unas manifestaciones clínicas y una exploración física compatibles. La presencia de metabolitos de 9-THC en la orina no implica que el paciente esté bajo los efectos de la droga, pues en los consumidores habituales pueden detectarse durante días o semanas tras el cese del consumo.

Tratamiento

Es sintomático, ya que no existe antídoto. Se ubicará al paciente en un ambiente relajado y, si precisa, se pueden utilizar benzodiazepinas o neurolépticos. Si el cannabis ha sido ingerido (pasteles o galletas de hachís o marihuana) y la asistencia se produce en un plazo inferior a 2 h tras el consumo, está indicada la descontaminación digestiva con carbón activado.

Anfetaminas y derivados anfetamínicos

Concepto

Las anfetaminas y sus derivados (tabla 321-1) son sustancias utilizadas con fines lúdicos para obtener efectos estimulantes sobre el SNC. Entre ellas hay sustancias clásicas como el éxtasis (3,4-metilendioximetanfetamina [MDMA]) y otras más nuevas como la 4-bromo-2,5- dimetoxianfetamina (DOB) o la 4-bromo-2,5-metoxifeniletilamina (2-CB). Su principal órgano diana es el SNC, donde liberan catecolaminas de las vesículas presinápticas (fundamentalmente serotonina y dopamina) y bloquean su recaptación, dando lugar a un síndrome simpaticomimético. Las anfetaminas más nuevas también inducen alteraciones sensoriales y alucinaciones, pero hay que tener en cuenta que diferentes estereoisómeros de la misma sustancia pueden provocar síntomas distintos; así, el isómero S(+) del MDMA tiene efectos simpaticomiméticos, mientras que el isómero R(–) es más alucinógeno. También aumentan la vasopresina y provocan hipertermia por acción directa en el centro termorregulador cerebral.

Tabla 321-1

Principales alucinógenos, drogas de diseño, estimulantes y opioides

Alucinógenos	Drogas de diseño y estimulantes	Opioides

Alucinógenos	**Drogas de diseño y estimulantes**	**Opioides**
4-bromo-2,5-dimetoxianfetamina (DOB) 4-metil-2,5-dimetoxianfetamina (DOM) 5-metoxi-N,N-dimetiltriptamina (5-MeO-DMT) Anticolinérgicos (belladona, mandrágora y estramonio) Dextrometorfano Dietilamida del ácido lisérgico (LSD, «tripis», ácido) Diisipropiltriptamina (DIPT) Dimetiltriptamina (ayahuasca) Dimetiltriptamina (DMT) Fenciclidina (PCP, polvo de ángel, píldora de la paz, superhierba) Ketamina (K, *special K*) Mescalina (cactus peyote) Metilisopropiltriptamina (MIPT) Metoxetamina Parametoxianfetamina (PMA) Psilocibina (hongos *Psilocibes, monky*) Salvinorina A *(Salvia divinorum)* Trimetiltriptamina (DMT)	1-aril-bencilpiperazina (mCPP) 4-bromo-2,5-dimetoxifeniletilamina (2-CB) Anfetamina Catinona (*khat* o cat) Cocaína Dexfenfluramina Dextroanfetamina Efedrina (éxtasis verde, *ma-huang*) Fenfluramina Metanfetamina o *speed* (esnifada) o *ice* (fumada) Metilendioxianfetamina (MDA, píldora del amor) Metilendioxietilanfetamina (MDEA) Metilendioximetanfetamina (MDMA, éxtasis) Metilfenidato de liberación inmediata o prolongada Parametoxianfetamina (PMA) Seudoefedrina	1-metil,4-fenil,4-propionoxipiperidina (MPPP) 1-metil,4-fenil,1,2,3,6-tetrahidropiridina α-metilacetilfentanilo (AMAF) Alfentanilo Buprenorfina Carfentanilo Codeína Desomorfina Dextropoxifeno Fentanilo Heroína Hidromorfona Metadona Metoxiacetilfentanilo Morfina Ocfentanilo Oxicodona Pentazocina Petidina Remifentanilo Tapentadol Tramadol

Habitualmente se distribuyen en forma de pastillas, aunque también pueden encontrarse como polvo o cristales. Se consumen por vía oral y, raramente, fumadas o por inhalación nasal. Atraviesan con facilidad la barrera hematoencefálica, y sus efectos aparecen a los pocos minutos del consumo. En su composición es frecuente encontrar múltiples sustancias contaminantes, en ocasiones otras anfetaminas, que pueden amplificar sus efectos o provocar sintomatología no relacionada.

Cuadro clínico

Los efectos buscados por el consumidor son: euforia, incremento de la libido, facilidad de acercamiento a los demás, aumento de la percepción sensorial, y disminución de sueño y fatiga.

Los síntomas de la intoxicación aguda dependen tanto de la dosis como de la susceptibilidad individual. Pueden provocar afectación cardiovascular (palpitaciones, arritmias, ángor), neurológica (cefalea, bruxismo, ictus isquémico o hemorrágico, crisis comiciales, edema cerebral, coma), psiquiátrica (ansiedad, agitación, paranoia, alucinaciones, delirio) y de cualquier órgano o sistema (hiponatremia, insuficiencia renal aguda, hepatitis tóxica, hipertermia, rabdomiólisis). El uso continuado se ha asociado a fatiga, depresión, miocardiopatía, hipertensión pulmonar y enfermedad valvular cardíaca.

Diagnóstico

El diagnóstico es clínico. Se basa en la presencia de síntomas compatibles (toxíndrome simpaticomimético) junto con el antecedente del consumo. La mera presencia de metabolitos de anfetamina en la orina sólo indica consumo, y en ocasiones se pueden encontrar falsos positivos por reacción cruzada de los test diagnósticos con otras sustancias (antidepresivos, neurolépticos).

Tratamiento

Se fundamenta en el control de los síntomas y las medidas generales de soporte, ya que las anfetaminas no tienen antídoto. Es fundamental mantener al paciente adecuadamente hidratado. Las benzodiazepinas son el fármaco de elección para el control de la ansiedad y los síntomas asociados a la hiperactividad simpática.

Gammahidroxibutirato (éxtasis líquido)

Concepto

El gammahidroxibutirato (GHB), también llamado *éxtasis líquido*, es un depresor del SNC derivado del ácido gammaaminobutírico (GABA). Sintetizado en 1964, fue utilizado inicialmente como coadyuvante anestésico, pero fue abandonado por su capacidad epileptógena. Actualmente su uso terapéutico es excepcional y limitado al tratamiento de algunos casos de narcolepsia y de adicción al alcohol y los opioides.

Debido a sus efectos anabolizantes y euforizantes, se empezó a utilizar como sustancia de abuso en EE. UU. a finales de los años ochenta del pasado siglo. En el mercado europeo apareció a mediados de los años noventa y, desde entonces, tanto el GHB como sus precursores químicos γ-butirolactona (GBL) y 1,4-butanodiol (1,4-BD) son habituales en el mercado de las drogas lúdicas. Ambos precursores se metabolizan a GHB tras su ingesta y son fáciles de conseguir, ya que se utilizan en la industria del plástico y como disolventes de esmaltes y pinturas. También se han utilizado ocasionalmente con propósito criminal (sumisión química) por su capacidad para disminuir la consciencia y provocar amnesia.

El GHB se presenta como un líquido en ampollas de unos 10 mL y se consume mezclado con otras bebidas. Tras la ingesta se absorbe con rapidez, atraviesa con facilidad la barrera hematoencefálica y sus efectos se inician a los 10-15 min. Se metaboliza rápidamente en el hígado y el 1% se elimina por la orina, y habitualmente es indetectable 6-12 h después del consumo.

Cuadro clínico

Los efectos buscados por el consumidor son relajación, desinhibición, aumento de la sociabilidad, efectos prosexuales (mayor capacidad de erección con orgasmos intensos), euforia, y aumento de la percepción tridimensional y musical. La sobredosis presenta una clínica de fluctuación del nivel de consciencia, desinhibición y amnesia retrógrada, que varía en función de la dosis, la tolerancia personal y otras sustancias consumidas conjuntamente. En ocasiones induce un coma de rápida instauración, profundo, hipotónico, fluctuante y de muy corta duración. También pueden aparecer otros síntomas neurológicos (cefalea, inestabilidad, desorientación, convulsiones), digestivos

(náuseas, vómitos), cardiovasculares (palpitaciones, bradicardia) o alteraciones conductuales (labilidad emocional, agresividad).

El uso continuado de GHB o sus precursores conlleva un riesgo de adicción que implica repetida autoadministración, tolerancia y *craving* o compulsión de búsqueda. En los adictos se ha descrito un síndrome de abstinencia (temblor, insomnio, anorexia, náuseas, hipertensión, taquicardia, ansiedad, diaforesis, agitación y delirio), que puede aparecer después de un consumo continuado de 2 o 3 meses. También se ha descrito un síndrome de Wernicke-Kórsakov inducido por el GHB.

Diagnóstico

El diagnóstico debe ser clínico y estar basado en la anamnesis al paciente o sus acompañantes, ya que el GHB sólo se detecta en la sangre o la orina mediante cromatografía de gases acoplada a un espectrómetro de masas, y no con los cribados *(screening)* toxicológicos habituales en los servicios de urgencias hospitalarias. Son muy típicos los episodios de coma profundo, fluctuante y con una rápida recuperación.

El diagnóstico del síndrome de abstinencia es por exclusión. Se debe sospechar en consumidores habituales que 3-6 h después de la última dosis presentan cuadros agudos de agitación, diaforesis o temblor.

Tratamiento

El tratamiento de la intoxicación es sintomático, ya que el GHB carece de antídoto y los fármacos que se han utilizado empíricamente (naloxona, flumazenilo o fisostigmina) no son eficaces. Dada la corta duración del coma, se deben evitar intubaciones innecesarias. Tampoco están indicadas la descontaminación digestiva o la depuración renal.

Opioides y opiáceos

Concepto

Los derivados del opio (opiáceos) se utilizan desde hace siglos por sus propiedades analgésicas, antitusígenas y somníferas, además de ser sustancias de abuso por su capacidad sedante y euforizante. Actualmente, cuando se habla de opioides, no sólo se hace referencia a la morfina o a la codeína, sino también a otros muchos productos sintéticos o semisintéticos con afinidad específica por los receptores opioides (μ, δ, κ y otros) en el SNC, incluidos múltiples fármacos utilizados como antidiarreicos, antitusígenos o analgésicos (v. tabla 321-1). Sin embargo, la gran mayoría de las intoxicaciones agudas aparecen en heroinómanos activos o en programa de deshabituación con metadona.

Cuadro clínico

El efecto buscado por el consumidor es un conjunto de sensaciones denominadas *rush*, en forma de estímulo placentero inmediato seguido de somnolencia, paz y lucidez. Se puede acompañar de reacciones adversas, como sensación de calor, sequedad de boca, prurito, náuseas y vómitos, incoordinación muscular y retención urinaria.

La sobredosis se caracteriza por una tríada de signos (miosis, depresión respiratoria, disminución del nivel de consciencia) presente en un 95% de los casos. En ocasiones, las pupilas pueden estar dilatadas por hipoxia extrema y/o por la presencia de otras sustancias tóxicas. Otros signos asociados a la intoxicación son la bradicardia, la hipotensión y la hipotermia. Con menor frecuencia se pueden observar edema agudo de pulmón no cardiogénico, arritmias, convulsiones, rabdomiólisis, insuficiencia renal y, en casos graves, encefalopatía postanóxica. A diferencia de otros comas por depresores del SNC, en el coma superficial por opioides el paciente despierta ante órdenes verbales, pero, debido a su poder analgésico, no es tan reactivo a estímulos dolorosos.

Diagnóstico

El diagnóstico se basa en la anamnesis y los hallazgos clínicos (tríada típica: coma, miosis y depresión respiratoria).

Tratamiento

Se utiliza la naloxona (antagonista competitivo de los receptores opioides), un antídoto muy eficaz que debe administrarse ante la simple sospecha de intoxicación por opioides. La dosis inicial en el adulto es de 0,2-0,4 mg, en bolos i.v., que puede repetirse hasta 10 veces. Habitualmente se obtiene una rápida respuesta, revirtiendo la depresión respiratoria y recuperando la consciencia. En ocasiones, dependiendo de la dosis y del tipo de opioide consciencia, el paciente puede volver a presentar una depresión de consciencia tras la mejoría inicial, por lo que puede indicarse una perfusión i.v. continua de naloxona. Esta situación se presenta con particular frecuencia en las sobredosis de metadona. Cuando se suspende la administración de naloxona, el paciente ha de quedar en observación durante 4-6 h por el riesgo de que reaparezca la sedación.

Además, se debe instaurar tratamiento general de soporte. No son útiles las medidas encaminadas a disminuir la absorción del tóxico ni a aumentar su eliminación (salvo en los *body-packers*). El edema pulmonar no cardiogénico se tratará con intubación orotraqueal y ventilación con presión positiva al final de la espiración, ya que los fármacos no lo revierten.

Alucinógenos

Concepto

Las drogas alucinógenas o psicodélicas son sustancias que causan modificaciones de la percepción de la realidad (alucinaciones) y del estado de consciencia del consumidor, interactuando en general con los receptores de la serotonina. Existen alucinógenos naturales y sintéticos, y sus efectos dependerán de la cinética de la droga, la dosis, el contexto y las características personales (expectativas del consumo). Los alucinógenos más presentes en el mercado son la dietilamida del ácido lisérgico (LSD), la ketamina y su derivado metoxetamina, aunque cada mes aparecen nuevas sustancias (v. tabla 321-1).

Cuadro clínico

Los principales efectos buscados con el consumo de alucinógenos son distorsiones de la percepción del tiempo, el espacio y la imagen corporal, sinestesias, vivencias espirituales y sensación de bienestar y flotación con desconexión del entorno. Sin embargo, pueden producir ansiedad, reacciones paranoides, crisis de pánico con ilusiones terroríficas, agresividad, labilidad emocional, taquicardia, hipertensión o convulsiones.

En lo que se refiere específicamente a la ketamina, existen diferentes perfiles de consumidores. Hay quienes la utilizan para disminuir los efectos secundarios negativos de la cocaína o las anfetaminas (tensión mandibular), mientras que otros la utilizan buscando sus efectos alucinógenos y de despersonalización. También son características la aparición de nistagmo, dolor abdominal y sintomatología urinaria (urgencia miccional, cistitis hemorrágica). Con dosis altas, los usuarios refieren experiencias extracorpóreas (visión del propio cuerpo mientras la mente flota en el espacio) y experiencias cercanas a la muerte (vivencia de la propia muerte), y para referirse al estado mental que provoca hablan del estado k, la zona k o dicen que han pasado el agujero k *(k hole)*. En mayo de 2010 se describió por primera vez el uso de un análogo de la ketamina, la metoxetamina, de popularidad creciente al no presentar, teóricamente, efectos adversos urológicos.

En los consumidores crónicos de alucinógenos se ha descrito la aparición de *flashbacks* (episodios de segundos de duración en los que, sin necesidad de consumo de ninguna droga, se experimentan cambios en la percepción, síntomas

somáticos y amnesia, similares a, pero no repetición exacta de, una experiencia anterior), que pueden revivirse semanas o meses después del consumo.

Otros alucinógenos (v. tabla 321-1) pueden producir manifestaciones simpaticomiméticas, anticolinérgicas o combinan síntomas y signos descritos previamente.

Diagnóstico

El diagnóstico se basa en la presencia de antecedentes de consumo, clínica compatible y una exploración física que descarte otras causas.

Tratamiento

Los alucinógenos carecen de antídoto, por lo que las medidas que se aplicarán serán sintomáticas. En caso de ansiedad o alucinaciones, se pueden usar benzodiazepinas, y la conducta psicótica podría requerir el uso de neurolépticos. Se han propuesto fármacos agonistas α-2-adrenérgicos como antídotos de la ketamina. La fisostigmina es muy eficaz si las alucinaciones son de origen anticolinérgico.

Poppers

Concepto

Se denominan *poppers* a una serie de sustancias volátiles (nitritos de amilo, butilo, isobutilo, ciclohexilo, etilo u otros) que se inhalan con ánimo lúdico por sus teóricos efectos afrodisíacos, relajadores esfinterianos y potenciadores del orgasmo. Se presentan en botes de 10-15 mL y se consiguen *online* o en tiendas de artículos sexuales. Son sustancias liposolubles que atraviesan con facilidad la barrera hematoencefálica. Provocan relajación de la musculatura lisa y oxidan el hierro ferroso (Fe^{+2}) a férrico (Fe^{+3}), transformando la hemoglobina en metahemoglobina (MHb). Esta transformación impide el transporte de oxígeno a los tejidos (hipoxia tisular multiorgánica con pO_2 normal en el plasma) y se acompaña de cianosis en la piel y las mucosas.

Cuadro clínico

La presentación clínica está directamente relacionada con la concentración de MHb, que también determina el tratamiento.

Diagnóstico

El diagnóstico de la intoxicación con *poppers* se basa en la clínica y en la determinación de la concentración de MHb en la sangre mediante un cooxímetro. En la anamnesis tienen especial importancia la dosis y el tiempo transcurrido desde el consumo. El signo guía es la cianosis sin hipoxemia, que no se puede valorar utilizando un pulsioxímetro convencional, ya que la MHb y la oxihemoglobina absorben la luz en la misma longitud de onda, pero existen ya en el mercado unos pulsicooxímetros que sí tienen la capacidad de medir la MHb y la carboxihemoglobina de forma incruenta.

Tratamiento

Una MHb del 1%-2% es fisiológica y hasta un 9% no da síntomas. Una MHb del 10%-19% cursa con cianosis, que se tratará con oxigenoterapia al 100% y 1 mg/kg i.v. de azul de metileno; con MHb del 20%-39% aparecen náuseas, vómitos, inestabilidad, cefalea, agitación, taquicardia, taquipnea, síncope y

acidosis metabólica, que requieren medidas sintomáticas, incluyendo la oxigenoterapia y 2 mg/kg de azul de metileno; si la MHb alcanza el 40%-59%, se pueden objetivar anemia hemolítica, coma, convulsiones, hipotensión arterial y *shock* (indique azul de metileno a 3-4 mg/kg), y si la MHb supera el 60%, existe riesgo de parada cardiorrespiratoria (4-6 mg/kg de azul de metileno y exanguinotransfusión). No se deben superar en ningún caso los 7 mg/kg de azul de metileno. Cuando este antídoto está contraindicado (niños muy pequeños o portadores de un déficit de 1,6 glucosa fosfato deshidrogenasa), se utiliza el ácido ascórbico. La anemia hemolítica puede detectarse a los 2-3 días tras el consumo, e incluso más tarde, por lo que los casos graves han de seguirse ambulatoriamente.

Research chemicals

Concepto

Se denomina *research chemicals* (RC) o *legal highs* a una serie de sustancias químicas con efectos preferentes sobre el SNC y que se han incorporado en los últimos años al mercado de las drogas lúdicas. Algunas han sido sintetizadas recientemente, pero otras tienen más de 40 años o son antiguos fármacos a los que se les han encontrado utilidades diferentes a las originales. Pueden clasificarse por su estructura química (triptaminas, feniletilaminas, piperidinas, piperazinas, arilciclohexilaminas, cannabinoides sintéticos) o por sus efectos sobre el SNC (estimulantes, depresores, alucinógenos, anestésicos). En general, carecen de estudios clínicos o toxicológicos y la información disponible sobre sus efectos proviene mayoritariamente de relatos en primera persona publicados por los propios usuarios en Internet o las redes sociales. Se consiguen en tiendas *online*, etiquetadas como incienso, sales de baño, productos agrícolas o de investigación «para uso no humano».

Cuadro clínico

La intoxicación por RC cursa con síntomas simpaticomiméticos (temblor, taquicardia, hipertensión, ansiedad) que acompañan a los teóricos efectos específicos (alucinógenos, entactógenos, afrodisíacos) de cada droga. No obstante, como no se han probado en humanos antes de ser introducidas en el mercado, los efectos de su consumo esporádico o crónico no son predecibles, a diferencia de lo que sucede con las drogas tradicionales.

Diagnóstico

El diagnóstico de la intoxicación es clínico. En la anamnesis tiene especial importancia el relato de los acompañantes sobre la sustancia o las sustancias consumidas y el tiempo transcurrido desde el consumo.

Tratamiento

No hay antídotos específicos para estas sustancias. Se deben controlar los síntomas (benzodiazepinas para el toxíndrome simpaticomimético y

neurolépticos para la agitación o el delirio) y el soporte general en un ambiente lo más relajante posible. Las medidas de descontaminación digestiva no están indicadas.

Bebidas energizantes

Concepto

Se denomina *bebidas energizantes* a una serie de productos de composición muy variable (agua, azúcares, cafeína, vitaminas, hierbas, aminoácidos, proteínas) que se pueden adquirir en todo tipo de establecimientos (bares, supermercados, estaciones de servicio) y que se consumen como refrescos. Según datos de la *European Food Safety Authority* son consumidos por el 30% de los adultos de entre 18 y 65 años, de los que el 12% consumen 4-5 días o más por semana (consumo «crónico alto») y el 11% realizan un consumo «agudo alto» (al menos 1 L por sesión). En lo que hace referencia a su posible riesgo como sustancias de abuso, el ingrediente más peligroso es la cafeína, aunque suelen contener también otras sustancias, como taurina (aumenta la contractilidad cardíaca) o inositol (potenciador de la actividad de la cafeína y la taurina). La cantidad de cafeína que contiene un café expreso oscila entre 80 y 100 mg por taza, mientras que la cantidad de cafeína contenida en una bebida energizante es variable, y oscila entre 30 y 35 mg/100 mL.

Cuadro clínico

El consumo excesivo puede provocar taquicardia, arritmias, distonías, temblor o poliuria, y hay una clara relación entre dosis y síntomas. Así, consumos superiores a 300 mg pueden provocar cefalea, mareos, náuseas, arritmias, temblor y palpitaciones; dosis de 750-1.000 mg se acompañan de insomnio, vómitos, taquicardia, hipotensión o acidosis metabólica, y dosis superiores a 5.000 mg pueden ser mortales. El uso combinado de bebidas energizantes y alcohólicas constituye un factor de riesgo añadido, ya que el efecto estimulante de la cafeína puede enmascarar la acción sedante del alcohol, y se alcanzan tasas altas de alcoholemia sin percepción de riesgo.

Diagnóstico

El diagnóstico se basa en la anamnesis dirigida y en la observación de síntomas compatibles.

Tratamiento

No existe antídoto o tratamiento específico. Las benzodiazepinas son el fármaco de elección para el control sintomático de las arritmias, la ansiedad o los temblores. Si coexiste una intoxicación etílica o situaciones más graves (hipotensión, acidosis metabólica), se aplicarán medidas de soporte.

Bibliografía especial

Burillo-Putze G, Climent B, Medina L, Toledo A. Las smart-drugs: un nuevo reto clínico en urgencias y emergencias. *Emergencias*. 2010;22:477–478.

Iglesias ML, Echarte JL, Calpe J, Mariñosa M, Lloret J. Intoxicaciones por drogas de abuso. Disponible en: http://www.fetoc.es/asistencia/asistencia.html (Acceso el 20 de mayo de 2015.)

Lange RA, Hillis LD. Cardiovascular complications of cocaine use. *N Engl J Med*. 2001;345:351–358.

Miró Ò, Galicia M, Dargan P, Dines AM, Giraudon I, Heyerdahl F, et al. Intoxication by gamma hydroxybutyrate and related analogues: Clinical characteristics and comparison between pure intoxication and that combined with other substances of abuse. *Toxicology Letters*. 2017;277:84–91.

Richards JR, Albertson TE, Derlet RW, Lange RA, Olson KR, Horowitz BZ. Treatment of toxicity from amphetamines, related derivates, and analogues: a systematic clinical review. *Drug Alcohol Depend*. 2015;150:1–13.

Intoxicaciones por productos domésticos

E. Salgado García

Las intoxicaciones por productos de uso doméstico son, después de las producidas por medicamentos y de las sobredosis por drogas de abuso, las más frecuentes que se atienden en los servicios de urgencias. Pueden deberse a dos grandes causas: los accidentes y los intentos de suicidio. En el primer caso suele tratarse de la inhalación de gases tóxicos procedentes de la combustión de calentadores o estufas, la irritación de mucosas por liberación de derivados del cloro al mezclar agentes de limpieza o la ingesta de productos que se han dejado al alcance de los niños o que se han colocado en envases de bebida, como botellas o vasos. Los intentos de suicidio eran frecuentes tiempo atrás por la inhalación de gases domésticos (gas «ciudad»), pero hoy en día es más habitual el intento mediante la ingesta deliberada de algún producto de limpieza doméstico, en particular, la lejía.

Gases domésticos

La mayoría de los hogares españoles cuentan con una o varias fuentes de gas para uso doméstico. Habitualmente, este gas llega a través de canalizaciones provenientes de la vía pública y es suministrado en forma del denominado *gas natural*. Otras fuentes de gas provienen de botellas a presión de butano o propano. Estos gases contienen una mezcla de hidrocarburos, pero no llevan monóxido de carbono (CO); por ello, *per se*, son prácticamente atóxicos, aunque muy explosivos. No obstante, una mala combustión da lugar a CO, un gas potencialmente mortal y responsable de una elevada morbilidad y mortalidad en nuestro país.

Monóxido de carbono

Concepto

El CO es un gas incoloro, inodoro y no irritante, resultante de la combustión incompleta de compuestos que contienen carbono. Así, la ignición de materiales como la madera, el carbón o los gases de uso doméstico, o de combustibles como la gasolina en un ambiente empobrecido en oxígeno, situación que puede darse en grandes incendios o en combustiones prolongadas en estancias mal ventiladas, puede generar importantes cantidades de CO. Se considera que la intoxicación por CO (ICO) es la principal causa de muerte por inhalación de gases, especialmente durante el invierno.

Los incendios constituyen una gran fuente de CO, y este gas es uno de los principales causantes del fallecimiento de las víctimas. Aunque algunos pacientes presenten concentraciones bajas de carboxihemoglobina (COHb), este hecho no excluye que sufran otras lesiones por la inhalación de hollín a altas temperaturas u otros gases tóxicos producidos durante el incendio, como, por ejemplo, el ácido cianhídrico. Los motores de explosión de vehículos y otras maquinarias, principalmente a través de su sistema de exhaustación (tubo de escape), emiten grandes cantidades de CO. El brasero fue el causante de numerosas intoxicaciones en el pasado, pero actualmente se encuentra en desuso en las zonas urbanas, a excepción de los grupos con escasos recursos socioeconómicos. Los pequeños hornos de leña-carbón de zonas rurales, llamados *hogares*, si bien producen CO, no constituyen generalmente una fuente de ICO si la chimenea tiene un buen tiro. Calderas, estufas, calefactores u hornos y, en general, cualquier aparato que tenga llama, son productores de CO. El cloruro de metileno, usado como disolvente de pinturas, se metaboliza en el organismo a CO y es también una posible fuente de intoxicación laboral.

Patogenia

La absorción del CO es muy rápida por vía pulmonar. Se disuelve en la sangre y se fija a la hemoglobina (Hb) de los hematíes para formar COHb,

ya que la afinidad de la Hb por el CO es hasta 240 veces superior a la que tiene por el oxígeno. El CO también se une a otras metaloproteínas, como la mioglobina y la citocromo *c* oxidasa mitocondrial, cuyo funcionalismo se ve alterado. Menos del 1% del CO se metaboliza a dióxido de carbono (CO_2); la mayor parte del gas permanece inalterada hasta su eliminación por vía pulmonar.

La toxicidad del CO se explica por una combinación de efectos hipóxicos secundarios a la formación de COHb y de toxicidad celular directa por el propio CO. La formación de COHb conlleva una disminución de la Hb disponible para transportar oxígeno. La presión parcial de oxígeno en la sangre (PaO_2) no se ve alterada, por lo que una gasometría convencional no puede diagnosticar la ICO. La COHb modifica también la curva de disociación de la oxihemoglobina (OHb) en los tejidos al desplazarla hacia la izquierda; en consecuencia, el oxígeno transportado por la OHb se libera con mayor dificultad en los tejidos, lo que agrava la hipoxia tisular. Toda inhalación de CO que se haya acompañado de una concentración de COHb por encima del 20% se considera grave, pero en las repercusiones clínicas intervienen también la unión del CO a la mioglobina y la toxicidad celular directa del CO sobre las mitocondrias.

Cuadro clínico

De los mecanismos de toxicidad expuestos, se deduce que cualquier célula del organismo, ya sea por su oxigenodependencia o por su toxicidad directa, puede verse perturbada por el CO, pero son los tejidos y órganos con mayores necesidades energéticas los que van a verse más afectados en la práctica clínica, como el corazón y, muy especialmente, el SNC. La sintomatología inicial suele ser inespecífica y con una agregación familiar y estacional, lo que puede llevar a errores diagnósticos: síndrome gripal en otoño-invierno, gastroenteritis en niños o cefalea tensional en adultos.

Por su frecuencia, el síntoma más característico es la cefalea; también son habituales la sensación de inestabilidad o de debilidad muscular, la dificultad para la concentración, los trastornos visuales inespecíficos, las náuseas y los vómitos, con o sin dolor abdominal. De mayor gravedad son la disminución del nivel de consciencia o un estado confusional,

convulsiones, ataxia o las paresias de las extremidades. El paciente puede evolucionar rápidamente a un coma profundo y, si este se prolonga, pueden aparecer áreas de epidermólisis, rabdomiólisis e incluso un síndrome compartimental como consecuencia de la inmovilización prolongada. El sujeto puede quedar en coma irreversible por anoxia cerebral o con secuelas visibles en la TC craneal. Además, la ICO puede causar arritmias cardíacas, dolor torácico, ángor e infarto agudo de miocardio, más frecuentes si el paciente tiene una cardiopatía isquémica subyacente, así como síncope, lipotimia y, en los casos más graves, hipotensión arterial y *shock*. La ICO puede causar la muerte de un individuo en pocos minutos.

Con una frecuencia variable, pero que puede llegar a alcanzar hasta al 10% de los casos de ICO, al cabo de días o semanas de la intoxicación y tras haberse constatado la recuperación clínica y la normalización de la COHb, el paciente puede desarrollar trastornos cognitivos, depresivos y/o de la personalidad, parkinsonismo, incontinencia esfinteriana, demencia o psicosis, en lo que se ha denominado *síndrome neurológico tardío*. El mecanismo de producción es desconocido, pero probablemente esté relacionado con una toxicidad celular directa por CO. Las pruebas de neuroimagen pueden poner de manifiesto alteraciones en el *globus pallidus* o en la sustancia blanca profunda. Esta sintomatología es reversible en el 50%-75% de los casos en el período de 1 año.

Diagnóstico

La sospecha diagnóstica de la ICO suele establecerse por factores ambientales y epidemiológicos, como el lugar en el que se iniciaron los síntomas o donde fueron hallaron las víctimas, la época del año y la coexistencia de varios familiares o amigos afectados a la vez. La extracción de una muestra de sangre para glucemia, ionograma, función renal, creatín-cinasa (CK), troponinas, gasometría arterial o equilibrio ácido-base y lactato no permite establecer un diagnóstico, aunque sí una valoración de la gravedad y de las complicaciones. Así, la aparición de acidosis láctica señala el inicio de un metabolismo anaeróbico a consecuencia de la grave hipoxia celular, la elevación de la CK indica una rabdomiólisis y el aumento de troponina evidencia una isquemia miocárdica. La realización de un ECG es obligada para detectar signos de hipoxia miocárdica, y la radiografía de

tórax es muy aconsejable para valorar complicaciones cardiorrespiratorias, como edema pulmonar cardiogénico por depresión de la función contráctil miocárdica, las atelectasias por tapones de moco o la neumonía por broncoaspiración.

La confirmación diagnóstica de la ICO se realiza mediante la cuantificación de la COHb en un cooxímetro a partir de una muestra de sangre venosa o arterial. Actualmente se dispone de pulsicooxímetros que, de manera incruenta, miden la COHb. Debe tenerse en cuenta que en la ICO los pulsioxímetros convencionales sobrevaloran la saturación de oxígeno de la Hb, al no discriminar entre la OHb y la COHb. Dado que la semivida de eliminación de la COHb es de unas horas, y aún menor si el paciente ha estado respirando altas concentraciones de oxígeno en ese intervalo de tiempo, una concentración baja de COHb obtenida con cierta demora no puede excluir una ICO. El uso antidótico de la hidroxicobalamina, usado para el tratamiento de la intoxicación por gas cianhídrico, puede interferir en la medición de la COHb.

Tratamiento

La simple sospecha de una ICO justifica iniciar la administración de oxígeno a alto flujo. Su instauración debe ser muy precoz, con la máxima concentración posible, y ha de mantenerse durante todo el proceso de evacuación y transporte al centro sanitario. De los dispositivos de oxigenoterapia disponibles, la mascarilla con reservorio de tipo Monaghan® suele conseguir una fracción inspiratoria de oxígeno (FiO_2) comprendida entre 0,7 y 0,8. El objetivo de la oxigenoterapia es desplazar el CO de sus lugares de unión. Si se requiere intubación orotraqueal y ventilación mecánica, debe iniciarse y proseguirse con una FiO_2 de 1. Con ello, la semivida de eliminación del CO unido a la Hb disminuye de 320 a 80 min. Nuevamente, la COHb guiará el tiempo de oxigenoterapia, un mínimo de 6 h, hasta conseguir una COHb inferior al 3%.

En la intoxicación grave por CO debe plantearse la posibilidad de la oxigenoterapia en cámara hiperbárica (OHB). Las indicaciones más aceptadas son disminución del nivel de consciencia recuperada o no, convulsiones, ataxia, síndrome confusional, arritmias cardíacas, ángor,

shock, grandes elevaciones (> 20%) de la COHb, signos de hipoxia tisular grave, como la acidosis metabólica, o falta de respuesta a la oxigenoterapia convencional. Si bien la OHB no ha demostrado de forma inequívoca su superioridad sobre la oxigenoterapia normobárica, aquella tiene un claro fundamento fisiopatológico: su capacidad para reducir la semivida de eliminación del CO unido a la Hb de forma mucho más rápida que la oxigenoterapia convencional (20 min). No existe un único esquema de OHB, pero el que parece más efectivo consistiría en realizar una primera sesión en las primeras 24 h postexposición a una presión de tres atmósferas (FiO_2 1) durante al menos 60 min y dos sesiones en las siguientes 24 h a menor presión. Este tratamiento hiperbárico contribuye también a una recuperación más precoz de la actividad de la citocromo *c* oxidasa mitocondrial, con el objetivo de reducir la aparición de complicaciones crónicas, como el síndrome neurológico tardío.

Pilas

Concepto

La ingesta de pilas es una urgencia relativamente común en los niños, pero excepcional en los adultos. En los primeros suele tratarse de pilas de botón y la ingesta es casi siempre accidental. En el segundo caso, las pilas suelen ser cilíndricas y su ingesta es con mayor frecuencia voluntaria en un contexto de patología psiquiátrica, intento de suicidio o deseos de salida de un centro penitenciario. En este apartado se contemplará de modo casi exclusivo la ingesta de pilas de botón.

Patogenia

La ingesta de pilas puede ser nociva para la salud por diversos mecanismos, unos mecánicos y otros físico-químico-toxicológicos. En el primer caso se encuentran los derivados de la broncoaspiración de una pila, ya sea cilíndrica o de botón, hecho más factible en niños y que podría producir una asfixia mortal inmediata por obstrucción de la vía aérea. También podría ocurrir que la ingesta de una pila de gran tamaño llegase a obstruir la luz del tubo digestivo en la válvula ileocecal.

Pero las pilas pueden producir también un daño tisular directo por tres mecanismos diferentes. Por una parte, en un medio ácido como el estómago, la cubierta de la pila se erosiona, pierde su hermeticidad y libera hidróxido de sodio y/o de potasio, así como metales pesados. Este hecho puede verse favorecido por la mordedura de la pila por parte del paciente. Estas soluciones alcalinas son cáusticas y reaccionan con las proteínas de la mucosa gastrointestinal, con lo que pueden producir la necrosis y la saponificación de las membranas lipídicas. El proceso se enlentece cuando la pila pasa al intestino, donde el pH es más elevado que en el estómago. Por otra parte, la absorción de los metales que contienen las pilas es otro excepcional mecanismo de lesión potencial, que ha sido observado con las pilas de mercurio, ya que se han descrito algunos casos de elevación de sus concentraciones en la sangre y la orina; sin embargo, los pacientes no desarrollan manifestaciones clínicas de intoxicación por mercurio. En tercer

lugar, el flujo de corriente eléctrica desde la batería al tejido circundante, favorecido por la humedad presente en todas las mucosas, puede causar hidrólisis local y acumulación de hidróxido cerca del ánodo, lo que favorece la corrosión tisular. Finalmente, puede ocurrir una necrosis por decúbito prolongado, cuando la pila queda impactada durante horas sobre la mucosa gastrointestinal.

Cuadro clínico

Las manifestaciones clínicas sólo se presentan en el 10%-15% de los casos y consisten principalmente en dolor torácico, tos, anorexia, náuseas, vómitos, hematemesis, diarrea, epigastralgia o dolor abdominal. Otras manifestaciones excepcionales son la disfagia por edema de la mucosa esofágica o el compromiso aéreo por obstrucción mecánica. Las complicaciones derivadas de la ingesta de pilas de botón son raras, pero graves, y entre ellas se encuentran la perforación esofágica, la fístula traqueoesofágica, la mediastinitis y una hemorragia o perforación gastrointestinal.

Diagnóstico

Es necesario realizar una radiografía posteroanterior y lateral de tórax y del abdomen, ya que las pilas son radiopacas. De este modo, se podrá conocer el número de pilas ingeridas, su integridad, forma y ubicación, y se descartará que hayan quedado impactadas en el esófago. No es preciso realizar de urgencia un análisis toxicológico de metales, que sólo será necesario en el seguimiento ambulatorio en caso de que se constate la ruptura de la pila.

Tratamiento

En la gran mayoría de los casos, la pila circula con facilidad por todo el tubo digestivo y se elimina con las heces, lo que hace innecesario cualquier tratamiento, salvo una dieta rica en residuos y/o un laxante suave. Se impone un control de las deposiciones hasta verificar su salida. Con las pilas mayores de 5 cm de longitud y 2 cm de diámetro existe un mayor

riesgo de que queden impactadas a lo largo del tracto gastrointestinal, y las localizaciones más probables son el esófago y la válvula ileocecal. La impactación de mayor riesgo es la esofágica, que suele ser sintomática (dolor, disfagia, sialorrea), en cuyo caso está indicada la realización de una fibrogastroscopia, ya que permite valorar el estado de la mucosa esofágica y extraer la pila en el 90% de los casos. Traspasado el esófago, la pila suele circular sin dificultad y es de esperar que se elimine en unas 48 h. Si al cabo de dicho período no se ha eliminado, se recomienda un control radiológico. En el caso de las pilas localizadas en el estómago, no suele realizarse su extracción endoscópica, porque es más dificultosa que en el caso del esófago y resulta más difícil que la pila impacte en la mucosa gástrica. Sólo estará indicada la extracción si persiste durante 48 h o más en el estómago, si se ha producido la rotura de la pila o si el paciente presenta hematoquecia, melenas o abdomen agudo.

Cuando el paciente ingiere una pila abierta o la rompe con los dientes, esta puede comportarse como un cáustico. Debe valorarse la existencia de lesiones orofaríngeas o molestias esofágicas o gástricas que pudieran hacer necesaria una evaluación endoscópica. Se administrarán siempre inhibidores de la bomba de protones. En todos los casos de ingesta de pilas están contraindicados los eméticos, el lavado gástrico y el carbón activado. Una pila en vía de desintegración puede hacerse circular con rapidez mediante una solución de polietilenglicol de cadena larga.

Termómetros de mercurio

El mercurio que contienen los termómetros tradicionales es metálico. La ingesta es casi siempre accidental y debida a la rotura en la boca del termómetro. Con el advenimiento de los termómetros digitales, estas exposiciones son mucho menos frecuentes.

El mercurio contenido en los termómetros podría absorberse por vía respiratoria, especialmente si se calienta. Por ello, cualquier rotura de un termómetro debe ser tomada con cautela, especialmente en un ambiente infantil. Es preciso recoger los restos de mercurio evitando el uso de aspiradores y depositándolos en un punto de recogida específico. Este mercurio metálico, al que se hace referencia en este apartado, no debe confundirse con el utilizado como desinfectante (habitualmente compuestos inorgánicos, como la tradicional merbromina) ni con el presente en numerosos alimentos (en general, derivados orgánicos del mercurio, como el metilmercurio) como el pescado y el marisco. El comportamiento y la toxicidad de cada uno de estos tipos de mercurio son muy diferentes.

El mercurio metálico es prácticamente inabsorbible por vía digestiva, a menos que existan en el estómago o el intestino procesos inflamatorios (úlceras, ileítis o fístulas) o que el paciente ingiera una cantidad masiva en un intento de suicidio. Por tanto, en el 99% de los casos no se producirá ningún signo o síntoma. Además, el mercurio metálico se comporta como una sustancia inerte para la mucosa digestiva, lo que contribuye a la ausencia de manifestaciones clínicas. Por todo ello, no suelen realizarse análisis de mercurio ni en la sangre ni en la orina. Sólo los pacientes con ingestas masivas, administración intramuscular, intravenosa o subcutánea de mercurio, o inhalación (calentándolo) de mercurio son tributarios de este análisis toxicológico. El mercurio metálico ingerido no precisa tratamiento, salvo una dieta rica en residuos para favorecer su eliminación. Si la ingesta ha sido masiva, se recomienda acelerar el tránsito intestinal mediante una solución de polietilenglicol de cadena larga.

Cáusticos

Concepto

Los productos cáusticos o corrosivos forman un conjunto muy amplio de agentes químicos que se caracterizan por actuar por contacto y producir lesiones estructurales e inmediatas, de carácter irritativo y que pueden evolucionar con gran rapidez hacia la ulceración y la necrosis. En su mayoría son ácidos, con un pH inferior a 4, o bases, con un pH superior a 11. Aunque clásicamente la causticidad se ha asociado a un pH alejado de 7, no siempre sucede así, ya que muchos ácidos o bases no son cáusticos, y numerosos productos con pH próximo a 7 pueden ser cáusticos si tienen, por ejemplo, un alto poder oxidante. Por ello, más que su pH, lo que interesa conocer es su TAR (del inglés *titratable acid reserve* o *titratable alkaline reserve*), que expresa la cantidad de neutralizante que se necesita para llevar el pH de un cáustico a un nivel fisiológico: cuanto más alto es el TAR, peor es el resultado toxicológico esperable. El riesgo de lesiones al exponerse a estos productos es elevado y, lo que es peor, hay posibilidades de que puedan producirse lesiones que conduzcan a la muerte en poco tiempo o que dejen secuelas irreversibles.

Clásicamente se decía que las lesiones producidas por la ingesta de álcalis dañaban sobre todo la mucosa esofágica, mientras que los ácidos afectaban con mayor gravedad al estómago. Esto se debe al diferente mecanismo lesivo: las bases fuertes provocan una necrosis licuefactiva, extendiéndose en segundos a los tejidos más profundos, y el daño es menor en la mucosa gástrica por su menor pH. Por su parte, los ácidos provocan un proceso de necrosis coagulativa superficial con trombosis de los vasos adyacentes, formando una escara y una importante inflamación subyacente, y se llega a la ulceración y a la necrosis. Pero en la práctica clínica estas diferencias no suelen observarse, y el pH del producto, su capacidad oxidante, la concentración y la cantidad son los principales factores de gravedad.

En el hogar es posible encontrar numerosos productos con capacidad cáustica. En su mayoría se usan para la limpieza de superficies, suelos y

baños, como la lejía. Otros se utilizan como desatascadores de desagües o inodoros (a base de ácido sulfúrico u otros). Los abrillantadores de las máquinas lavavajillas llevan sosa cáustica. El agua oxigenada concentrada o el amoníaco también son capaces de corroer el tubo digestivo en caso de ingesta.

Cuadro clínico

Las exposiciones a productos cáusticos pueden producirse por contacto cutáneo, ocular, respiratorio o digestivo. La exposición cutánea u ocular suele ser un accidente doméstico o laboral, pero en ocasiones tiene también un origen criminal en un contexto de violencia de género. La exposición respiratoria se produce por inhalación de vapores, ya que muchos cáusticos son volátiles e irritantes para las mucosas de las vías aéreas; suele tratarse también de accidentes domésticos y, en ocasiones, el mecanismo desencadenante es la liberación de gases clorados al mezclar dos o más productos domésticos, uno de los cuales es casi siempre la lejía.

No obstante, la causa más frecuente de consulta por cáusticos en urgencias es la ingesta, accidental o suicida, de un producto de uso doméstico. La cantidad ingerida de producto cáustico, sus características físico-químicas, su concentración y el tiempo de contacto con las mucosas son importantes para determinar la capacidad lesional. Por ello, las ingestas con ánimo suicida, asociadas siempre a más cantidad, tienen mayor gravedad que las accidentales, pero cualquier ingesta de un cáustico es potencialmente grave. Los pacientes suelen aquejar odinofagia, disfagia, sialorrea, dolor retroesternal y epigastralgia, y con frecuencia han presentado náuseas y vómitos que, en ocasiones, tienen contenido hemático.

En la exploración física puede observarse depapilación lingual y lesiones descamativas o escaras en los labios y la cavidad orofaríngea. En los casos graves, los pacientes no pueden deglutir o, si lo intentan, tienen accesos de tos al broncoaspirarse, están disfónicos, presentan sialorrea y muestran escaras y necrosis en la cavidad orofaríngea; la palpación abdominal suele ser dolorosa. El *shock* y la reacción peritoneal sugieren la perforación gástrica; la esofágica es excepcional. La tos, la disnea y la insuficiencia respiratoria sugieren la broncoaspiración o la inhalación de un cáustico muy volátil. Por todo ello, se aconseja hacer siempre una radiografía simple de

tórax y otra de abdomen. Algunos productos, como los hexafluorosilicatos, actúan como quelantes del calcio y el magnesio y pueden inducir arritmias mortales.

Diagnóstico

La endoscopia es la exploración básica en todo presunto causticado. Se realizará en las primeras 24 h del episodio, siempre que se sospeche la ingesta de un corrosivo concentrado o en gran cantidad y/o cuando el paciente esté sintomático o se comprueben lesiones cáusticas en la boca. La ausencia de lesiones orofaríngeas no excluye la presencia de lesiones más bajas, y viceversa. La clasificación endoscópica de las lesiones inducidas por cáusticos se rige frecuentemente por los criterios de Zargar (cuadro 322-1). La endoscopia digestiva está contraindicada si el paciente se encuentra hemodinámicamente inestable o en presencia de lesiones orofaríngeas muy graves que sugieran una perforación intestinal. En estos casos, es preferible la realización de una TC toracoabdominal.

Cuadro 322-1 Clasificación de Zargar para evaluar el grado lesional esofagogástrico por la ingesta de cáusticos

Grado 0

No hay lesiones

Grado I

Edema e hiperemia

Grado IIa

Exudados, erosiones, úlceras superficiales, sufusiones hemorrágicas

Grado IIb

Úlceras circunscritas, profundas

Grado IIIa

Áreas limitadas de necrosis, más o menos ulceradas

Grado IIIb

Áreas extensas de necrosis, más o menos ulceradas

Grado IV

Perforación

Tratamiento

En caso de ingesta, el abordaje inicial del causticado sigue la forma del algoritmo que se muestra en la figura 322-1. Se verificará la estabilidad hemodinámica y respiratoria, y se aplicarán las medidas sintomáticas que se consideren necesarias. Se procederá a inspeccionar la boca y la orofaringe, auscultar el tórax y palpar el abdomen. En la insuficiencia respiratoria grave con lesiones laríngeas se aconseja la traqueotomía en vez de la intubación orotraqueal. En pacientes en *shock*, con acidosis metabólica y signos de peritonismo, se sospechará una perforación gastrointestinal; en estos casos, se ha de realizar una radiografía de tórax y de abdomen en bipedestación y/o una TC toracoabdominal, además de una consulta urgente con el servicio de cirugía. En esta situación no está indicada la endoscopia. Si no se trata de la situación crítica que se acaba de describir, se procederá en función del tiempo transcurrido desde la ingesta del cáustico.

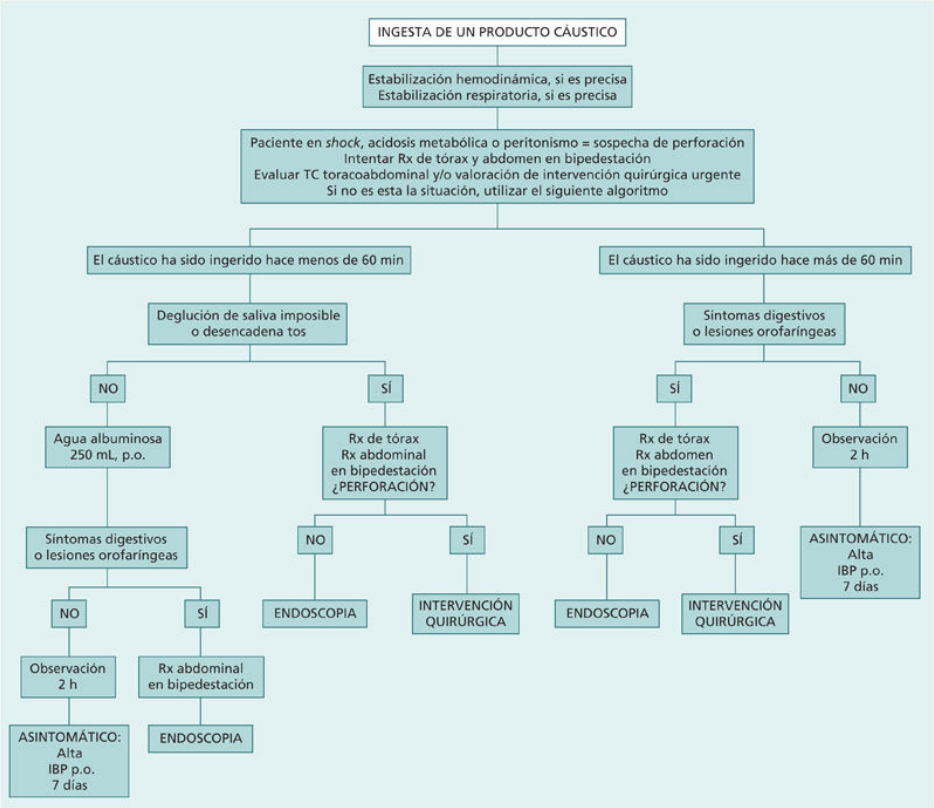


FIGURA 322-1 Algoritmo general para la toma de decisiones en la ingesta de productos cáusticos. IBP: inhibidores de la bomba de protones; Rx: radiografía.

Ingesta de un cáustico hace menos de 1 h

El tratamiento de la ingesta de un cáustico es muy controvertido y con una evidencia científica poco sólida. Si se conserva el estado general, el paciente puede deglutir, la deglución no provoca tos y la ingesta se produjo hace menos de 1 h, se realizarán enjuagues bucales con agua del grifo y se instará al paciente a escupir, por si hay restos del producto. A continuación, puede realizarse la dilución gástrica del cáustico mediante la administración por vía oral de agua albuminosa o, en su defecto, de leche o agua fría. La cantidad que se debe administrar, unos 250 mL, se suspenderá en caso de vómitos o de atragantamiento.

No se intentará nunca la neutralización de ácidos con bases, ni a la inversa. No se administrará ipecacuana ni carbón y, como norma general, no se introducirá una sonda gástrica ni se realizará el lavado. A continuación, se valorará la indicación de realizar una fibrogastroscopia diagnóstica. Si,

tras una observación de al menos 2 h, el paciente no aqueja síntomas, la exploración toracoabdominal es normal y no se observan lesiones orofaríngeas, no se precisa endoscopia y el paciente puede recibir el alta con un tratamiento ambulatorio con inhibidores de la bomba de protones durante 7 días. Por el contrario, si el paciente está sintomático, hay lesiones orofaríngeas o disfagia, se realizarán las pruebas de imagen oportunas y se indicará la endoscopia digestiva.

Ingesta de un cáustico hace más de 1 h

La dilución es innecesaria, porque ya es demasiado tarde. Tampoco se intentará la neutralización de ácidos con bases, ni a la inversa. No se administrará ipecacuana ni carbón y no se procederá al lavado gástrico. Se realizará una radiografía simple de tórax y abdomen en bipedestación y, tras descartar la perforación, se valorará la indicación de una endoscopia.

Tratamiento en función de los hallazgos endoscópicos

El abordaje terapéutico inicial en función de los hallazgos endoscópicos es, esquemáticamente, el que muestra la figura 322-2.

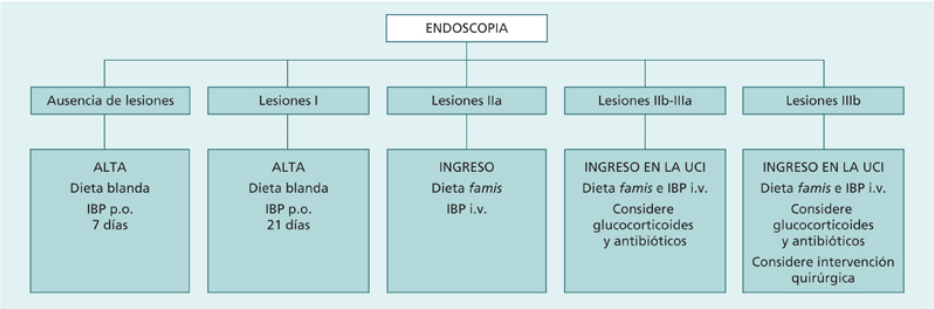


FIGURA 322-2 Algoritmo general del tratamiento que debe seguirse en la ingesta de cáusticos, en función de los hallazgos endoscópicos. IBP: inhibidores de la bomba de protones.

Algunos estudios sugieren que la administración de glucocorticoides durante la fase inicial de cicatrización (5-15 días) podría tener un efecto beneficioso en pacientes con lesiones asociadas a un riesgo elevado de estenosis (Zargar II y III), pero no hay una evidencia sólida que avale esta práctica. Tampoco hay evidencia sobre la utilidad de antibióticos de amplio

espectro (amoxicilina-ácido clavulánico), aunque se aconseja su administración, siempre que se utilicen glucocorticoides, para prevenir el riesgo de infecciones.

Si el paciente no puede alimentarse por vía oral por la gravedad de las lesiones, debe plantearse la nutrición parenteral por vía intravenosa o la nutrición enteral por medio de una sonda de yeyunostomía.

Pronóstico

Una vez superada la fase aguda de la causticación, la principal complicación tras la ingesta de cáusticos es la aparición de estenosis esofágica o antropilórica a partir de las 3-6 semanas de la ingesta, con una prevalencia de presentación que puede llegar hasta el 50% de los pacientes con lesiones de tipo Zargar IIa y de casi el 100% en las de tipo III.

Una vez establecida la estenosis, debe garantizarse la correcta nutrición del paciente (lo que podría requerir la colocación provisional de una sonda de yeyunostomía para la alimentación enteral) y evaluar un tratamiento a base de dilataciones periódicas del área afecta, procedimiento no exento de riesgos (hemorragias, perforaciones) por la labilidad del tejido cicatricial resultante. El uso concomitante de mitomicina C tópica parece mejorar la disfagia de algunos pacientes. Otra potencial secuela a muy largo plazo es el desarrollo de un carcinoma escamoso esofágico.

Bibliografía especial

Ashcroft J, Fraser E, Krishnamoorthy S, Westwood-Ruttledge S. Carbon monoxide poisoning. *BMJ*. 2019;365:l2299.

Bird JH, Kumar S, Paul C, Ramsden JD. Controversies in the management of caustic ingestion injury: an evidence-based review. *Clin Otolaryngol*. 2017;42(3):701–708.

Chirica M, Bonavina L, Kelly MD, Sarfati E, Cattan P. Caustic ingestion. *Lancet*. 2017;389(10083):2041–2052.

Lin CH, Su WH, Chen YC, Feng PH, Shen WC, Ong JR, et al. Treatment with normobaric or hyperbaric oxygen and its effect on neuropsychometric dysfunction after carbon monoxide poisoning: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(39):e12456.

Varga Á, Kovács T, Saxena AK. Analysis of complications after button battery ingestion in children. *Pediatr Emerg Care*. 2018;34(6):443–446.

323

Intoxicaciones por productos agrícolas

E. Salgado García

Los *plaguicidas* o *pesticidas* son un conjunto heterogéneo de xenobióticos utilizados para destruir, controlar o prevenir la acción de animales, vegetales o microorganismos perjudiciales para el hombre o las cosechas. Los plaguicidas de uso no agrícola (p. ej., de uso doméstico) se denominan *biocidas*.

Los *insecticidas* son productos químicos utilizados para la eliminación de insectos, y los *herbicidas* para la destrucción de plantas herbáceas. Hay también otros grupos de agentes plaguicidas, como los rodenticidas, los acaricidas, los fungicidas y los bactericidas.

Insecticidas

Los insecticidas constituyen el grupo de pesticidas más importante y tienen como misión fundamental el control de los insectos. Existen cinco grupos principales de insecticidas: organofosforados, carbamatos, organoclorados, piretroides y neonicotinoides.

Insecticidas organofosforados

Concepto

Son derivados del ácido fosfórico, presentan una estructura química inestable y se hidrolizan con rapidez. Por esta razón, a diferencia de los organoclorados, no tienen riesgo de acumularse en el medio ambiente. Su toxicidad es muy variable, y la dosis potencialmente letal por vía oral (p.o.) oscila entre 10 mg para el paratión y 60 g para el malatión (tabla 323-1). Los organofosforados se absorben por vía cutáneo-mucosa, respiratoria y digestiva. Tienen un amplio volumen de distribución y son metabolizados en el hígado para generar, en ocasiones, compuestos aún más tóxicos.

Tabla 323-1

Clasificación según la toxicidad de insecticidas comercializados en España

	TOXICIDAD		
Insecticidas	**Muy alta**	**Moderada**	**Baja**
Organofosforados	Carbofenotión Clorfenvinfos Disulfotón Fonofos Forato Fosfamidón Mecarbam Metamidofos Metilparatión Mevinfós Ometoato Paratión Sulfotep	Acetato Clorpirifos Diazinón Diclorvós Dicrotofos Dimetoato Etión Fentión Metidatión Monocrotofos Merfos Triclorfón	Fenitrotión Malatión Temefós
Carbamatos	Aldicarb Carbofurano Metomilo Oxamilo	Bendiocarb Metiocarb Promecarb Propoxur	Carbaril
Organoclorados	Endosulfán	Dienocloro Hexacloro-benceno Lindano	Clorobencilato Dicofol Metoxicloro
Piretroides			Aletrina Bioaletrina Cifenotrín Ciflutrín Cipermetrín Deltametrín Fenotrín Fenvalerato λ-cihalotrín Permetrín Pinamín Piretro Piriproxifén Tetrametrina Transflutrín
Neonicotinoides			Acetamiprid Clotianidina Dinotefuran Flonicamid Imidacloprid Nitenpiram Nitiazina Tiacloprid Tiametoxam

Patogenia

Los organofosforados causan una inhibición irreversible de la acetilcolinesterasa (ACE), lo que conduce a una acumulación del neurotransmisor acetilcolina en el espacio intersináptico y, por ello, a una hiperestimulación de los receptores colinérgicos que podría concluir con la interrupción de la transmisión nerviosa o neuromuscular.

Todos los organofosforados son también inhibidores de la ACE eritrocitaria (o colinesterasa verdadera) y de las colinesterasas plasmáticas (butirilcolinesterasa, seudocolinesterasa o BChE); aunque no se conocen repercusiones clínicas de este hecho, su monitorización permite establecer, con ciertas limitaciones, la gravedad de la intoxicación. También inhiben la esterasa neurotóxica, una enzima que se ha relacionado con la neurotoxicidad retardada.

Cuadro clínico

Tras la exposición aguda, el cuadro clínico es consecuencia de la acumulación de acetilcolina en las terminaciones nerviosas, y se presentan combinaciones de los signos y síntomas correspondientes a un toxíndrome muscarínico y nicotínico central y periférico. Los trastornos del ritmo cardíaco, el coma convulsivo y la insuficiencia respiratoria son posibles causas de muerte.

Por su alta lipofilia, algunos organofosforados pueden permanecer días o semanas en el organismo y ocasionar una persistencia de la sintomatología o una recidiva del cuadro clínico tras un período de recuperación. Algunos autores han definido un síndrome intermedio que aparece en el 10%-30% de los intoxicados, generalmente los más graves, a las 24-96 h de la intoxicación y tras haber superado la fase colinérgica. Este síndrome, que otros autores atribuyen a una reintoxicación endógena, se caracteriza por la afección de los músculos respiratorios, proximales de las extremidades y flexores del cuello; puede persistir durante varios días o semanas y acompañarse de insuficiencia ventilatoria.

Manifestaciones clínicas tardías o crónicas son la neuropatía periférica inicialmente sensitiva (parestesias dolorosas en «guante y calcetín») y posteriormente motora y ascendente, los trastornos de la conducta, la memoria o el estado de ánimo, que pueden aparecer a las 2-3 semanas de la

exposición, y cuyo mecanismo patogénico se relaciona con la inhibición de la esterasa neurotóxica. La recuperación puede tardar meses o años y ser incompleta.

Diagnóstico

El análisis toxicológico se realiza indirectamente, mediante la determinación de la actividad de las colinesterasas intraeritrocitaria y sérica (butirilcolinesterasa, BChE). Las concentraciones normales de colinesterasa eritrocitaria son de 29-36 U/g de hemoglobina, mientras que las de la BChE oscilan entre 7 y 19 U/mL. Sin embargo, existe una amplia variación individual en estas cifras, tanto por factores genéticos como por diversas enfermedades. Por ello, para el diagnóstico y la evolución en las intoxicaciones agudas es importante seguir la evolución de las colinesterasas. La colinesterasa sérica, más sensible, pero menos específica para el diagnóstico, se regenera espontáneamente en días o semanas, mientras que la eritrocitaria puede tardar 1 o 2 meses en normalizarse.

Tratamiento

Medidas de soporte y descontaminación

Cuando los signos muscarínicos comprometen la ventilación (hipersecreción bronquial, broncoespasmo), debe utilizarse inmediatamente atropina (v. Antídotos). La oxigenoterapia está siempre indicada si se objetiva insuficiencia respiratoria y, si predomina la hipoventilación, se recurrirá a la asistencia respiratoria mecánica. Debe evitarse el uso de relajantes musculares despolarizantes como la succinilcolina, ya que al metabolizarse también por la colinesterasa su acción se prolongaría. Las benzodiazepinas pueden contrarrestar algunas manifestaciones del SNC que no resuelve la atropina, en particular la ansiedad y las convulsiones.

La descontaminación es muy importante para reducir la dosis absorbida. Cuando la vía de entrada es cutánea, debería iniciarse en el medio extrahospitalario mediante la retirada de toda la ropa que lleve el enfermo en el momento de la exposición y el lavado de la piel con agua jabonosa.

Disminución de la absorción

Tras la ingesta deberá procederse al vaciado gástrico. El carbón activado también está indicado en dosis altas (50 g) y repetidas cada 3 h en las primeras 24 h. Se aconseja el uso de catárticos (30 g de sulfato sódico p.o. o por sonda gástrica), excepto si hay diarreas espontáneas.

Antídotos

Se dispone de dos antídotos: la atropina y las oximas. La atropina revierte el cuadro muscarínico, al bloquear competitivamente la acción de la acetilcolina en los receptores muscarínicos. La dosis inicial en el adulto es de 1 mg i.v., que se repite por lo menos cada 2-3 min hasta que desaparecen los signos muscarínicos y/o aparecen signos de intoxicación atropínica (fiebre, delirio, alucinaciones). La atropina carece de efectos sobre los receptores nicotínicos y sobre la reactivación de las colinesterasas, por lo que su uso aislado suele ser insuficiente.

Existen tres oximas reactivadoras de las colinesterasas, la pralidoxima, la obidoxima y la HI-6, que deben utilizarse con precocidad en intoxicados de mediana o alta gravedad y siempre después de haber iniciado la atropinización. La dosis inicial de pralidoxima para un adulto es de 30 mg/kg (≤ 2 g) disuelta en 100 mL de suero salino al 0,9%, que se perfunde i.v. en 30 min, seguida por 8 mg/kg y hora (≤ 650 mg/h) en perfusión continua durante varios días (al menos hasta que haya cesado la necesidad de atropina). Esta dosificación debe reducirse en caso de insuficiencia renal. Los síndromes tardíos no responden a la atropina ni a las oximas.

Aumento de la eliminación

No está justificado el uso de técnicas de depuración renal o extrarrenal, excepto en el caso de un fracaso renal asociado.

Insecticidas carbamatos

Son un conjunto de xenobióticos que inhiben transitoriamente la ACE y que tienen un amplio margen entre la dosis que produce síntomas y la que provoca la muerte. Pueden absorberse a través de la vía respiratoria, el tracto gastrointestinal y, con mayor dificultad, la piel. Se eliminan por metabolización hepática.

La unión de los carbamatos a la ACE es inestable y la enzima se reactiva de forma espontánea con rapidez. Por ello, los efectos tóxicos suelen ser más leves y breves que en las intoxicaciones por organofosforados; además, cruzan mal la barrera hematoencefálica, por lo que las manifestaciones neurológicas centrales son mínimas o están ausentes.

El cuadro clínico depende de su toxicidad intrínseca (v. tabla 323-1), de la dosis y de la vía de absorción, y es superponible al descrito para los insecticidas organofosforados en relación con los efectos muscarínicos y nicotínicos periféricos, aunque generalmente de menor intensidad y duración.

De modo orientativo, se considera que, en la intoxicación aguda, las manifestaciones clínicas aparecen cuando más del 50% de la actividad colinesterásica está inhibida; en los casos leves, la colinesterasa desciende un 50%-70%; en los casos moderados, un 70%-90%, y en los casos graves, más del 90%.

Los mismos principios generales del tratamiento que se han expuesto para los insecticidas organofosforados son válidos también para los carbamatos. El uso de las oximas es controvertido, aunque se aconsejan hasta un máximo de 48 h postingesta.

Insecticidas organoclorados

Los organoclorados (v. tabla 323-1) han caído en desuso por su prolongada acumulación tanto en el ser humano como en el medio ambiente. Su principal acción tóxica es la estimulación del SNC por alteración en el transporte de sodio y potasio a través de las membranas neuronales.

La absorción de una dosis tóxica produce un cuadro clínico de parestesias, malestar general, cefalea y trastornos digestivos, con la posterior aparición de confusión, hiperexcitabilidad, fasciculaciones, temblores, disminución del nivel de consciencia y, muy frecuentemente, convulsiones y estatus epiléptico.

Las causas más frecuentes de muerte son el deterioro neurológico, la insuficiencia respiratoria o una arritmia cardíaca.

Para el tratamiento se utilizarán las medidas habituales de soporte general y descontaminación. La excitabilidad miocárdica requiere la monitorización del ECG y evitar si es posible el uso de aminas simpaticomiméticas.

La absorción digestiva se reducirá mediante un lavado gástrico, con especial atención a la protección de la vía respiratoria, dado el riesgo de vómitos y de convulsiones. Se administrará también carbón activado (v. Insecticidas organofosforados). Los organoclorados no tienen antídoto y no está justificado el uso de la depuración renal o extrarrenal, excepto en presencia de insuficiencia renal.

Insecticidas piretroides

El agente paradigmático de este grupo es el extracto de pelitre o piretro, que corresponde a seis principios activos obtenidos a partir de las flores del crisantemo *(Chrysanthemum cinerariaefolium).* A partir del pelitre se han sintetizado otros insecticidas, que se conocen con el nombre de *piretroides* y que se encuentran en la mayoría de los insecticidas domésticos (v. tabla 323-1). Aunque su toxicidad es muy baja, pueden provocar reacciones de hipersensibilidad. No hay tratamiento específico, pero, en caso de ingesta, se recomienda la administración de 25 g de carbón p.o.

Insecticidas neonicotinoides

Representan una relativamente nueva generación de insecticidas (v. tabla 323-1), con muy baja toxicidad para el ser humano, y causan un efecto irritante por contacto directo sobre la piel y las mucosas. Los síntomas sistémicos son excepcionales y sólo se han descrito por ingesta: náuseas, vómitos, diarreas, dolor abdominal, cefalea y vértigo. Dosis muy elevadas podrían producir signos y síntomas colinérgicos, alteraciones del SNC y fracaso cardiorrespiratorio. El tratamiento es sintomático e incluye medidas de descontaminación digestiva (carbón activado) en caso de ingesta reciente (menos de 2 h).

Herbicidas

Es un grupo de pesticidas con elevada toxicidad. Los más tóxicos son el paraquat, el diquat, el glifosato, el glufosinato y los derivados del ácido fenoxiacético.

Paraquat

Concepto

Tras la prohibición de su comercialización en la Unión Europea en 2007, los casos de intoxicaciones en nuestro medio son excepcionales, aunque aún sigue siendo un herbicida muy utilizado, especialmente en los países en vías de desarrollo.

Patogenia

El paraquat ejerce su acción herbicida y tóxica humana al interferir en los sistemas de transferencia electrónica intracelular. Una vez dentro de las células de los órganos por los que tiene particular tropismo (pulmón y riñón), entra en una espiral de oxidación/reducción cíclica, produciendo radicales superóxido y consumiendo las reservas antioxidantes de la célula. Además, aumenta la prolilhidroxilasa pulmonar, una enzima que promueve la formación de colágeno, como paso previo a la fibrosis pulmonar. Tiene también una acción tópica irritante sobre la piel y cáustica en las mucosas con las que entra en contacto.

Cuadro clínico

El mayor riesgo del paraquat deriva de su ingesta oral. La dosis tóxica es inferior a 20 mg/kg, y la potencialmente mortal, menor de 40 mg/kg. Tras la ingesta de más de 6 g, al cabo de 1 h aparecen náuseas, vómitos, dolor abdominal y diarrea. Posteriormente se observan signos y síntomas de *shock*, tanto por hipovolemia como por depresión miocárdica, disminución de la consciencia y convulsiones. Al cabo de 12-24 h aparecen signos de

insuficiencia respiratoria rápidamente progresiva, con edema pulmonar no cardiogénico, y la muerte sobreviene por *shock* y/o hipoxemia refractaria.

La ingestión de 3-6 g se acompaña del cuadro digestivo ya descrito, pero con mejoría espontánea a las 24 h; el paciente refiere entonces dolor bucofaríngeo, tos irritativa y dificultades para la deglución y el habla, al tiempo que la mucosa orofaríngea muestra unas placas blanquecinas que posteriormente se ulceran, con el mismo resultado en las mucosas esofágica y gástrica. A las 72 h se objetivan los signos biológicos de necrosis hepatocelular y tubular renal; el paciente está subictérico y anúrico. Al cabo de 5-7 días se inician los signos de insuficiencia respiratoria, que aboca a un distrés respiratorio, que es la causa de la muerte. Si se ingieren entre 1,5 y 3 g, se producen igualmente síntomas digestivos; la lesión renal o hepática es poco frecuente y de intensidad moderada. La afección respiratoria puede tardar 10-20 días en aparecer, pero suele constituir también la causa de muerte incluso 4-6 semanas después de la intoxicación. El desarrollo de una acidosis láctica es un factor de mal pronóstico. Los sobrevivientes pueden quedar con secuelas pulmonares (fibrosis).

Tratamiento

Medidas de soporte y descontaminación

En el tratamiento de la insuficiencia respiratoria aguda, la oxigenoterapia debe retrasarse hasta que la saturación de la oxihemoglobina sea inferior al 90%-92%, porque a través de la experimentación animal se ha demostrado que esta terapéutica empeora el pronóstico, aunque la oxigenoterapia acaba siendo inevitable, dada la refractariedad de la hipoxemia. Algunos pacientes en fase terminal de su insuficiencia respiratoria han recibido un trasplante pulmonar, con escasos resultados.

Para la descontaminación mucosa o cutánea se seguirán las medidas habituales, pero teniendo en cuenta la necesidad de una copiosa irrigación durante 15 min, dado el carácter cáustico del paraquat.

Disminución de la absorción digestiva

Debido a la elevada toxicidad del paraquat, aunque el enfermo haya vomitado espontáneamente ha de realizarse siempre un lavado gástrico,

introduciendo la sonda con cuidado por las posibles lesiones cáusticas. También deben administrarse dosis repetidas de adsorbentes, como el carbón activado (v. Insecticidas organofosforados), la bentonita o la tierra de Fuller. El carácter astringente de estos productos obliga a asociar un purgante si no hay diarreas espontáneas.

Antídotos

Ningún fármaco ha demostrado su capacidad antidótica frente al paraquat. Entre los muchos que se han ensayado cabe destacar la combinación de ciclofosfamida (1 g/día durante 2 días) y metilprednisolona (1 g/día durante 3 días) y, aunque existen resultados contradictorios respecto a su eficacia, es aconsejable su utilización mientras no se disponga de una alternativa mejor.

Aumento de la eliminación

La diuresis forzada apenas aumenta la eliminación urinaria del paraquat, pero es importante mantener una buena diuresis, ya que el riñón es la única vía natural de eliminación de este herbicida. Aunque el paraquat es depurable tanto por hemodiálisis como por hemoperfusión, su amplio volumen de distribución hace que ambas técnicas carezcan de eficacia práctica. Sólo en una fase muy temprana, inferior a las 4-6 h después de la ingesta, podría ensayarse una técnica de depuración durante un período de tiempo prolongado, aunque su rentabilidad no ha sido demostrada, excepto en caso de fracaso renal asociado.

Glifosato

Es en la actualidad uno de los herbicidas más frecuentemente utilizados tanto en la producción agrícola como en el uso de herbicidas domésticos. No se ha demostrado una toxicidad destacable en los mamíferos, por lo que es probable que sean los diluyentes (en especial, el surfactante polioxietilenamina y la isopropilamina) los causantes de la toxicidad. Desde el punto de vista toxicocinético, no se absorbe por la piel intacta, tiene una absorción digestiva de un 40% en animales de experimentación, alcanza un pico de concentración plasmática a las 2 h de la ingesta y es eliminado sin metabolizar por la orina, con una semivida de eliminación de unas 4 h.

Cuadro clínico

Tras la ingesta se produce inicialmente una clínica de irritación gastrointestinal, en forma de dolor abdominal, náuseas, vómitos y diarrea, con potencial de causticación de la mucosa digestiva en grandes ingestas. En los casos más graves, el paciente presentará hipotensión y signos de afectación multiorgánica (arritmias cardíacas, fracaso hepático y renal, acidosis metabólica, hipercalemia, pancreatitis, edema pulmonar y afectación del nivel de consciencia en forma de encefalopatía), y puede progresar al *shock* refractario o al fracaso respiratorio entre 12 y 72 h.

Tratamiento

No se dispone de ningún antídoto específico, y las medidas de soporte intensivo son la piedra angular del tratamiento de estos pacientes. Aunque no hay datos sobre la eficacia de las medidas de descontaminación digestiva, la naturaleza cáustica del tóxico desaconseja su uso. Asimismo, tampoco se dispone de informes a favor del uso de medidas de depuración extrarrenal, y deben utilizarse en caso de fracaso renal.

Rodenticidas

Tienen como finalidad la destrucción de los roedores. Se clasifican en tres grupos: gaseosos, minerales y orgánicos. Entre los gaseosos destacan el ácido cianhídrico y el bromuro de metilo (v. cap. 324, Intoxicaciones por productos industriales); entre los minerales, el arsénico (As), el fósforo, el talio, el bario y el flúor, y entre los orgánicos, unos de origen natural, como la estricnina, y otros sintéticos, como los cumarínicos.

Arsénico

Concepto

La dosis tóxica de As inorgánico en el adulto es de 0,5 mg/kg y la dosis potencialmente mortal es de 2 mg/kg. Las formas orgánicas, como el melarsoprol, se consideran en general menos tóxicas que las inorgánicas (trióxido o As blanco, pentóxido, etc.). Existe una forma gaseosa de As, denominada *arsina*, *hidrógeno arseniado* o *arsenamida*, que se forma al exponer el As metálico a la acción de ácidos y que es sumamente tóxica.

Patogenia

En caso de ingesta oral, el As es bien absorbido por el intestino, en particular en su forma trivalente. Circula unido a la globina del hematíe y a las proteínas, y en unas 24 h se distribuye por todo el organismo, fijándose a los grupos sulfhidrilo de las proteínas tisulares e inhibiendo con ello diversos mecanismos enzimáticos, en particular la fosforilación oxidativa. La mayoría de la dosis absorbida se excreta por vía renal en 4-10 días.

Cuadro clínico

La ingesta de una sal inorgánica se acompaña de sintomatología digestiva: quemazón bucofaríngea, náuseas, vómitos, dolores abdominales y diarreas que pueden ser coleriformes y hemáticas. Los pacientes refieren calambres musculares, y puede detectarse rabdomiólisis e insuficiencia renal. El As también es capaz de producir citólisis hepática, alteraciones pancreáticas,

miocarditis y encefalopatía. Si la ingesta ha sido masiva, la muerte puede sobrevenir en pocas horas por *shock* cardiogénico y/o vasopléjico, con acidosis metabólica y coagulación intravascular diseminada (CID). Si el paciente sobrevive, al cabo de 3-4 semanas puede observarse la aparición de unas bandas blanquecinas en las uñas (líneas de Mees, fig. 323-1).

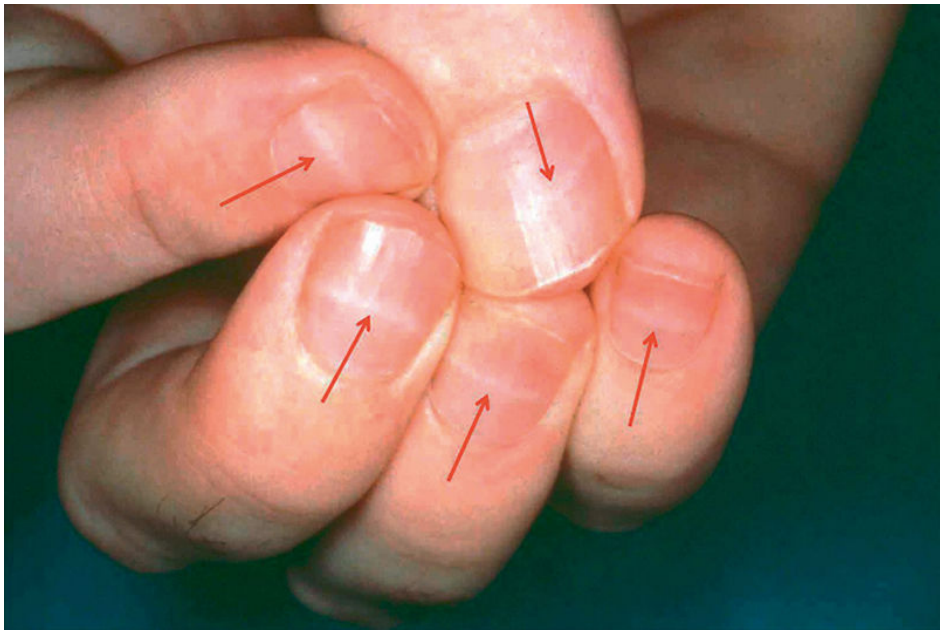


FIGURA 323-1 Varón de 43 años con una intoxicación aguda grave por trióxido de arsénico. Dos meses después se observaron en las uñas de las manos y los pies *(flechas rojas)* las características líneas de Mees. (Imagen por cortesía del Dr. A. Dueñas.)

Tratamiento

En caso de ingesta aguda debe practicarse siempre un lavado gástrico. Además, se administrará carbón activado (v. Insecticidas organofosforados) y, si no hubiese diarreas espontáneas, se añadirá un catártico. El trióxido de As es radiopaco, por lo que, si después de realizar estas medidas se comprobase su persistencia en el estómago, debe valorarse la práctica de una fibrogastroscopia o de una gastrotomía para retirar los restos de este potente tóxico.

El antídoto de elección es el dimercaprol (BAL), cuya administración debe iniciarse ante toda ingesta de una dosis tóxica, en todos los enfermos

sintomáticos y si se detectan arseniurias superiores a los 200 mg/L; se administra por vía intramuscular en la dosis de 3 mg/kg cada 4 h durante 48 h, 3 mg/kg cada 6 h durante 24 h y 3 mg/kg cada 12 h durante 1 semana o hasta la recuperación completa. En casos graves, y si la tolerancia digestiva y el estado general del enfermo lo permiten, se añadirán 250-500 mg cada 6 h de penicilamina p.o. o por sonda gástrica durante 5 días. El ácido dimercaptosuccínico (DMSA) y el dimercaptopropanosulfonato (DMPS) también se han utilizado con éxito. Ninguno de estos antídotos está indicado tras la exposición a la arsina. La depuración renal o extrarrenal no está justificada. Sólo en caso de insuficiencia renal se realizará la misma pauta antidótica, pero practicando, por lo menos, una sesión diaria de hemodiálisis.

Fósforo y fosfuros

El fósforo rojo y el negro no se absorben p.o. y, por ello, son poco tóxicos. En cambio, el denominado fósforo amarillo o blanco es un tóxico protoplasmático muy potente (la dosis tóxica es de sólo 15 mg) que causa lesiones multisistémicas.

Una ingesta de fósforo blanco puede ir seguida de manifestaciones digestivas: náuseas, vómitos, dolores abdominales y diarrea y, en ocasiones, hematemesis y rectorragias. El fósforo puede provocar hipocalcemia y toxicidad miocárdica directa. Asimismo, puede aparecer una insuficiencia renal en parte por hipoperfusión y también por su toxicidad tubular directa. Esta fase inicial dura de 8 a 24 h, y en ella pueden fallecer el 25% de los pacientes, mientras que el 33% se recuperan por completo. El resto entra en un período de mejoría aparente de 2-4 días de duración, durante el cual ya se objetiva la citólisis hepática.

La última fase aparece en los casos graves y se caracteriza por ictericia, oligoanuria, trastornos de la conducta y coma; esta afección neurológica se debe a la toxicidad directa del fósforo, y a ella puede añadirse después la encefalopatía hepática. El 25% de los pacientes pueden fallecer con un fallo multisistémico y CID. La mortalidad global es del 15% para los que han ingerido menos de 0,8 g y superior al 90% en los que han tomado más de 1,5 g.

El fósforo no tiene antídoto. El tratamiento se basa en practicar un lavado gástrico lo más rápido y completo posible, compensar las pérdidas hidroelectrolíticas y corregir sintomáticamente los efectos sistémicos. A continuación, se administrará carbón activado (v. Insecticidas organofosforados) y, si no hay diarreas espontáneas, un purgante. Algunos autores han propuesto la práctica precoz de hemoperfusión o exanguinotransfusión, en particular en los niños, para los casos muy graves. La insuficiencia hepatocelular grave puede ser tributaria de trasplante hepático.

Entre los fosfuros destacan el de cinc y el de aluminio. Producen un cuadro clínico parecido al del fósforo blanco, con la peculiaridad de que al contactar con el ácido clorhídrico del estómago se produce hidrógeno fosforado (fosfina o fosfamina), que es un gas irritante para las vías respiratorias y capaz de inducir un fracaso multiorgánico fulminante por afección de la cadena respiratoria mitocondrial. No hay antídoto, el tratamiento es de soporte.

Talio

Concepto

Las sales de talio (Tl), y en particular el sulfato, son raticidas tradicionales muy tóxicos, prohibidos actualmente en la Unión Europea, pero vigentes aún en muchos países. El Tl actúa como un estimulante enzimático en bajas concentraciones e inhibidor en altas de la piruvato-cinasa succinato-deshidrogenasa, sodio-potasio ATPasa y otras.

Cuadro clínico

La ingesta produce síntomas iniciales de tipo gastrointestinal (náuseas, vómitos, diarreas, dolor abdominal), pero moderados si se comparan con los de otros metales, como el As. En 48-72 h se inicia una polineuropatía mixta, de predominio axonal, sensitivomotora y ascendente, en la que predominan las parestesias con hiperpatía muy dolorosa. La afectación de pares craneales o del nivel de consciencia es infrecuente, pero añade gravedad y mayor riesgo de fracaso respiratorio. Es posible también el insomnio, la confusión, el delirio y las alucinaciones. Pueden observarse

taquicardia e hipertensión arterial y, con menor frecuencia, citólisis hepática e insuficiencia renal. Aproximadamente al cabo de 7-10 días se inicia una característica alopecia, habitualmente parcial. El coma y la parálisis respiratoria mecánica pueden conducir a la parada cardiorrespiratoria.

Diagnóstico

Normalmente, la concentración de Tl en sangre es inferior a 2 µg/L. Se consideran tóxicas las concentraciones de Tl en sangre superiores a 80 µg/L y de grave toxicidad a partir de los 300 µg/L. Los casos mortales tienen más de 1.000 µg/L. La taliemia suele descender con relativa rapidez en las intoxicaciones agudas (1 semana), mientras que la taliuria persiste elevada durante 2 o 3 meses. La población no expuesta tiene Tl en la orina menor de 5 µg/L. Las manifestaciones clínicas de toxicidad requieren concentraciones en la orina superiores a los 200 µg/L. Pacientes con excreciones de Tl mayores de 7.000 µg/L han presentado graves secuelas neurológicas, centrales o periféricas. Es posible determinar también Tl en las uñas y el pelo, lo que permite un diagnóstico retrospectivo, aunque haya transcurrido mucho tiempo desde la exposición.

Tratamiento

En la intoxicación aguda es muy importante frenar la absorción digestiva. Hay que practicar en las primeras horas un lavado gástrico, pero será innecesario si el paciente ha presentado espontáneamente muchos vómitos. Una radiografía simple de abdomen reforzaría la necesidad de este tratamiento si se observasen imágenes radiopacas a nivel del cuadrante superior izquierdo. A continuación, se administrará carbón activado p.o. (25 g/3 h) con el doble objetivo de adsorber el Tl no absorbido y de cortar la recirculación enterohepática del metal. Añada siempre un catártico (sulfato sódico, 30 g/12 h) si usa carbón activado en dosis repetidas, excepto si el paciente tiene diarreas. Mantenga este tratamiento con carbón hasta 72 h después de la ingesta. Algunos autores han propuesto el uso del azul de Prusia para conseguir el mismo objetivo del carbón.

Para aumentar la eliminación se indica la diuresis forzada neutra con abundante aporte de ClK, si la función renal y el ionograma lo permiten. Mantenga este tratamiento hasta varios días después de la ingesta, o hasta

que el Tl en sangre sea menor de 80 µg/L o en la orina de 24 h sea inferior a 500 µg.

Si se sospecha la ingesta de más de 500 mg de una sal de Tl, o la concentración de Tl en sangre es mayor de 500 µg/L y/o la excreción urinaria de Tl es superior a 10.000 µg/L, hay que realizar, además de todo lo anterior, hemodiálisis (una sesión diaria durante 1 semana). La hemodiálisis también tendría una indicación indiscutible en el caso de insuficiencia renal grave. El Tl carece de antídoto.

Antivitaminas K

Unas son derivadas de la 4-hidroxicumarina y otras de la indano-1,3-diona; el mecanismo de acción de ambas se basa en la inhibición intrahepática del ciclo de la vitamina K y, secundariamente, en el bloqueo en la síntesis de factores de la coagulación que son vitamina K-dependientes, como el II, el VII, el IX y el X. Se absorben con facilidad en el estómago, el duodeno y el yeyuno en menos de 6 h; circulan en un 99% unidas a la albúmina y se metabolizan en el hígado.

Tras la ingesta oral, el paciente suele estar asintomático, pero puede presentar náuseas y vómitos. Después de un intervalo libre de más de 48 h, podría aparecer una diátesis hemorrágica en forma de petequias, equimosis, epistaxis, gingivorragias, hematurias y hemorragias internas.

Tras confirmarse la ingesta deben establecerse controles del tiempo de protrombina cada 12-24 h durante 48-72 h. El tratamiento se basa en la descontaminación digestiva habitual (carbón activado) y el inicio de fitomenadiona. Si se objetiva un tiempo de protrombina inferior al 10% y/o diátesis hemorrágica, se continuará con la vitamina K i.v. (preferiblemente fitomenadiona, 10 mg/12 h) y transfusión de plasma fresco o complejo de protrombina.

Recientemente se han comercializado raticidas a base de hidroxicumarinas con una vida media muy larga, como el brodifacoum, que producen una coagulopatía rápida e intensa que puede prolongarse durante varias semanas y que obliga a un tratamiento prolongado con vitamina K p.o.

Bibliografía especial

Feinstein DL, Akpa BS, Ayee MA, Boullerne AI, Braun D, Brodsky SV, et al. The emerging threat of superwarfarins: history, detection, mechanisms, and countermeasures. *Ann N Y Acad Sci*. 2016;1374(1):111–122.

King AM, Aaron CK. Organophosphate and carbamate poisoning. *Emerg Med Clin North Am*. 2015;33:133–151.

Lin G, Yuan L, Peng X, Long J, Wang C, Bai L, et al. Clinical characteristics and treatment of thallium poisoning in patients with delayed admission in China. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(29):e16471.

Magalhães N, Carvalho F, Dinis-Oliveira RJ. Human and experimental toxicology of diquat poisoning: Toxicokinetics, mechanisms of toxicity, clinical features, and treatment. *Hum Exp Toxicol*. 2018;37(11):1131–1160.

Naughton SX, Terry AV. Neurotoxicity in acute and repeated organophosphate exposure. *Toxicology*. 2018;408:101–112.

Intoxicaciones por productos industriales

E. Salgado García

R. Muñoz Bermúdez

Metales

E. Salgado García

La mayoría de las intoxicaciones causadas por los metales son crónicas y de origen laboral, aunque es posible atender también intoxicaciones agudas, no siempre de origen laboral. Las intoxicaciones por arsénico, fósforo y talio se exponen en el apartado Rodenticidas, en el capítulo 323.

Intoxicación por plomo (saturnismo)

Concepto

Entre las enfermedades por metales que tienen repercusiones sistémicas, el saturnismo es la más frecuente en nuestro medio. Suele ser de causa laboral, pero también pueden originarse intoxicaciones en el ambiente doméstico y por contaminación alimentaria. Toxicológicamente debe distinguirse entre el plomo metálico y sus compuestos inorgánicos (monóxido de plomo o litargirio, trióxido o minio, carbonato o cerusa) y los derivados orgánicos, como el tetraetilo o el naftenato de plomo.

Fuentes de exposición

Los procesos laborales con mayor riesgo son los que corresponden a su fundición, soldadura, pulido de aleaciones, recuperación de baterías, templado de cables de acero, pigmentos, antioxidantes, esmaltes para cerámica y vidrio, y remoción de viejas pinturas. Las fuentes más importantes de plomo orgánico son algunos aceites lubricantes con naftenato y, hasta hace poco, las gasolinas, pero este riesgo se ha reducido con los nuevos tipos de combustibles.

La contaminación alimentaria suele provenir de antiguas canalizaciones de plomo que vehiculizan agua doméstica pobre en cal y con un pH ácido, y de los vinos a granel y alimentos o bebidas ácidas depositados en recipientes de barro o cerámica que contienen sales de plomo. También se han descrito intoxicaciones plúmbicas en niños en edad preescolar, cuando

tienen el hábito de arrancar y mascar trozos de pintura desconchada de las paredes de viviendas antiguas. También es posible el saturnismo al ingerir «medicamentos» con plomo, como puede ocurrir con la medicina ayurvédica.

Patogenia

La principal vía de entrada del plomo en el medio laboral es la respiratoria para sus compuestos inorgánicos (que también pueden absorberse por vía digestiva), y la cutánea para los orgánicos. Circula en la sangre periférica transportado por los hematíes en un 95%; se distribuye con lentitud y se deposita en diversos órganos, pero sobre todo (90%) en los huesos. Se elimina por vía renal. Se considera que la semivida de eliminación del plomo circulante es de unos 2 meses, pero la del depositado en los huesos puede aproximarse a los 30 años. El plomo orgánico (tetraetilo) es metabolizado a trietilo (un potente neurotóxico) y plomo inorgánico, que sigue la cinética antes mencionada.

El plomo se combina con los grupos sulfhidrilo de las proteínas y con otros grupos, para inhibir diversos sistemas enzimáticos y funciones fisiológicas, especialmente mitocondriales. Una de las repercusiones más importantes es la inhibición de la síntesis del grupo hemo de los eritroblastos de la médula ósea, al actuar sobre las enzimas ácido deltaminolevulínico-deshidrasa (ALA-D), que debe convertir el ácido deltaminolevulínico (ALA) en porfobilinógeno, y la ferroquelatasa, que cataliza la inserción del hierro de la ferritina en el anillo de la protoporfirina para formar el grupo hemo; pero el plomo también interfiere en otros pasos de la síntesis del grupo hemo, lo que aboca a la disminución de la producción de hematíes y al acortamiento de su vida media. Así, el nivel de impregnación medular de plomo puede medirse a través de la acumulación de protoporfirina en los hematíes (cinc-protoporfirina [ZPP]) o de la excreción urinaria de ALA y coproporfirina.

El plomo tiene una acción constrictora sobre la fibra muscular lisa. También puede provocar lesiones encefálicas difusas, efectos desmielinizantes sobre el sistema nervioso periférico, afección hepática y renal, disminución de la espermatogénesis y trastornos menstruales.

Cuadro clínico

El abanico de posibles manifestaciones es muy amplio y relativamente inespecífico. No es infrecuente que portadores de un saturnismo no diagnosticado ingresen en servicios de medicina interna hospitalarios para el estudio de un síndrome constitucional con anemia y dolores abdominales.

La ingesta aguda es excepcional, pero posible (p. ej., de minio). Produce vómitos, dolores abdominales y diarrea, y pueden objetivarse hemólisis, citólisis hepática y afección tubular renal. En casos muy graves podría producirse una depresión del SNC.

En la intoxicación crónica hay una fase subclínica o de impregnación, en la cual el paciente se encuentra asintomático, pero puede tener ya alteraciones biológicas (cuadro 324-1), con concentraciones de plomo en la sangre entre 30 y 50 µg/dL. Se puede observar el depósito gris-azulado de sulfuro de plomo en el borde libre de las encías, que se conoce como *ribete de Burton* (fig. 324-1).

Cuadro 324-1 Concentraciones de plomo, pruebas biológicas y pautas terapéuticas en el saturnismo

- Concentraciones «normales» de plomo en la sangre
  - Población no expuesta: ≤ 10 µg/dL (niños y adolescentes) o 20 µg/dL (adultos)
  - Población laboralmente expuesta: ≤ 30 µg/dL (mujeres) o 40 µg/dL (varones)
- Concentraciones «normales» de plomo en la orina
  - Población no expuesta: ≤ 50 µg/g de creatinina
  - Población expuesta: ≤ 150 µg/g de creatinina
- Prueba de plumburia provocada con EDTA: positiva si tras administrar 1 g de EDTA cálcico disódico en 500 mL de suero fisiológico, perfundidos i.v. en 2 h, se obtiene una plumburia > 1.000 µg/24 h
- Coproporfirina urinaria: aumentada
- Ácido δ-aminolevulínico en la orina: aumentado
- Actividad ácido δ-aminolevulínico-deshidrasa eritrocitaria: disminuida

Ácido δ-aminolevulínico en la sangre: aumentado
Protoporfirina eritrocitaria libre: aumentada
Cinc-protoporfirina eritrocitaria: aumentada
Pauta terapéutica de EDTA cálcico disódico: 50 mg/kg de peso y día (≤ 2 g/día en el adulto), fraccionados en dos dosis que se disuelven en 500 mL de suero salino al 0,9%, perfundidos i.v. en 6 h, durante 5 días. Repetir la misma dosificación a las 48 h si el enfermo sigue sintomático o la plumbemia es > 50 µg/dL
Pauta terapéutica inicial de D-penicilamina: 40 mg/kg de peso y día (≤ 1,5 g/día) repartidos en tres tomas p.o., hasta que la plumbemia sea < 40 µg/dL

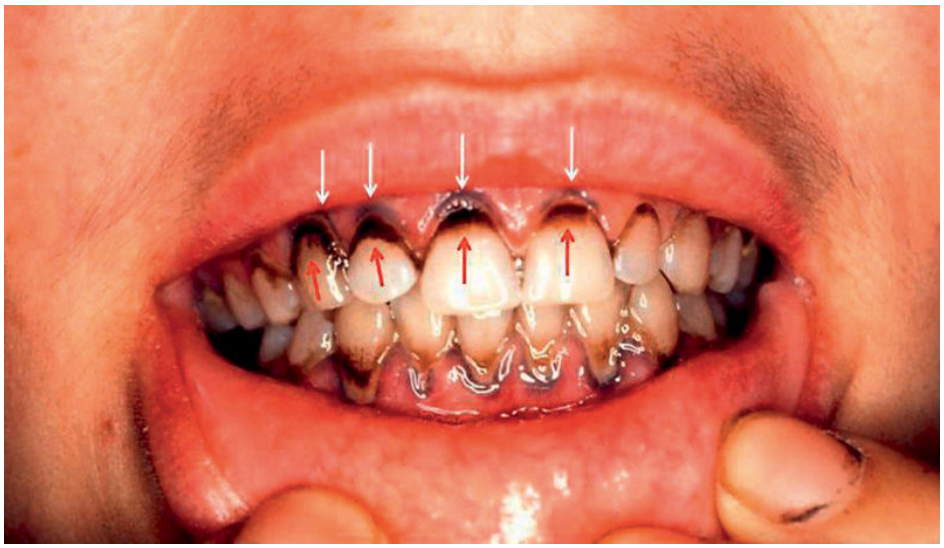


FIGURA 324-1 Mujer joven que recuperaba baterías de plomo en los vertederos. En el borde de la mucosa gingival *(flechas blancas)* se observa una línea grisácea que corresponde a un depósito de sulfuro de plomo (ribete de Burton). Boca muy descuidada con abundante tártaro dental *(flechas rojas).* (Imagen por cortesía del Dr. S. Nogué.)

La fase clínica se caracteriza inicialmente por astenia, debilidad, mialgias e irritabilidad. La repercusión hematológica se manifiesta, con concentraciones de plomo en sangre a partir de 50 µg/dL, por una anemia normocítica y ligeramente hipocroma, acompañada de sideroblastos, reticulocitosis, hipersideremia y punteado basófilo. Como signos digestivos, el paciente refiere anorexia y estreñimiento y, en casos graves, dolores

abdominales (cólico saturnino) y vómitos alimentarios. Es relativamente frecuente el hallazgo de alteraciones biológicas hepáticas.

Desde el punto de vista neurológico destaca la afección del SNC, mucho más frecuente en los niños, en los cuales niveles relativamente bajos de impregnación podrían provocar trastornos irreversibles sobre su rendimiento intelectual futuro. También se observan alteraciones de la memoria, irritabilidad, dificultades de concentración y cefaleas, que pueden evolucionar con signos de hipertensión endocraneal. En los adultos es frecuente la polineuropatía de predominio motor y en las extremidades superiores, con una característica parálisis radial, al tiempo que las concentraciones de plomo en la sangre suelen ser en esta fase superiores a 70 μg/dL. Las lesiones renales no son específicas y, cuando se encuentran muy evolucionadas, pueden acompañarse de hipertensión arterial, hiperuricemia, gota e insuficiencia renal.

Los derivados orgánicos del plomo tienen afinidad prioritaria por el SNC y causan cefalea, insomnio, síndrome maníaco y agitación, y, en casos muy graves, convulsiones y coma. Producen, además, una dermatitis irritativa y, si la exposición ha sido intensa y prolongada, afección hepática, renal y muscular. No suele haber anemia ni alteraciones en las porfirinas, y las concentraciones de plomo en la sangre y la orina son relativamente bajas.

Diagnóstico

El antecedente de exposición, el cuadro clínico y las exploraciones complementarias son las bases del diagnóstico. En relación con el primero, la investigación debe ser intencionada, tanto en lo que se refiere a la actividad laboral como a los hábitos alimentarios. Los datos analíticos más importantes son los hematológicos (excepto para los compuestos orgánicos) y la concentración de plomo (v. cuadro 324-1); en caso de duda puede realizarse una prueba de descarga provocada con EDTA cálcico disódico.

Tratamiento

En la intoxicación aguda (ingesta oral), el tratamiento se basa en las medidas de descontaminación digestiva habituales (vaciado gástrico y carbón activado), y en la intoxicación crónica, en la supresión de la fuente contaminante. En las intoxicaciones por plomo o sus compuestos

inorgánicos debe decidirse si se aplica tratamiento con quelantes, los cuales forman complejos inertes y estables con el plomo, que son excretados por la orina.

En las intoxicaciones agudas o en las agudizaciones de intoxicaciones crónicas en las que el enfermo esté sintomático o con signos de toxicidad biológica o con plumbemias superiores a 50 µg/dL, o en caso de duda con prueba de descarga positiva, debe instaurarse siempre tratamiento quelante. El de elección es el EDTA cálcico disódico (v. cuadro 324-1). Algunos autores aconsejan, y muy en particular en los niños, administrar 4 h antes de iniciar esta terapéutica 3 mg/kg i.m. de dimercaprol (BAL) en dosis única. En intoxicaciones muy graves (encefalopatía) se administrarán hasta 80 mg/kg de peso y día de EDTA (≤ 2 g/día) combinado con BAL i.m., 3 mg/kg de peso cada 4 h durante 5 días.

En intoxicaciones crónicas con plumbemias inferiores a 50 µg/dL, o en las agudas, tras haber completado el tratamiento con EDTA, puede utilizarse la D-penicilamina oral (v. cuadro 324-1), pero los ácidos dimercaptosuccínico y dimercaptopropanosulfónico, aún no comercializados en España, son los quelantes orales de primera línea.

No se ha demostrado que los quelantes sean útiles en la intoxicación por compuestos orgánicos.

Intoxicación por mercurio (hidrargirismo)

Concepto

El mercurio es un metal que ha tenido un amplio uso a lo largo de la historia, pero tiene una gran capacidad de contaminación ambiental, por lo que se está restringiendo su disponibilidad. Se distinguen tres tipos de compuestos: elemental o metálico, inorgánico y orgánico.

Fuentes de exposición

El mercurio metálico ha sido muy utilizado en termómetros y en aparatos para medir la presión, y ha formado parte de amalgamas dentarias. También se ha utilizado para extraer otros metales. Los derivados orgánicos se han usado como conservantes de vacunas y en la síntesis de plaguicidas, mientras que las sales inorgánicas se han empleado como desinfectantes y

en la fabricación de explosivos. Hoy en día, la principal fuente de incorporación de mercurio al organismo de origen no laboral es la dieta.

Patogenia

El mercurio elemental se absorbe por vía inhalatoria, ya que, aunque sea líquido a temperatura ambiente es volátil. En cambio, la mucosa digestiva sana es prácticamente impermeable al mercurio metálico, por lo que no se observan intoxicaciones tras la ingesta, por ejemplo, del mercurio de un termómetro. Tampoco es posible, por el mismo motivo, que el mercurio de una amalgama dentaria dé lugar a una intoxicación.

La principal vía de absorción de las sales inorgánicas y de los compuestos orgánicos de mercurio es la oral, pero también podrían absorberse por vía cutánea. La ingesta de 30-50 mg/kg de una sal inorgánica es potencialmente mortal.

Una vez absorbido, el mercurio elemental y los compuestos orgánicos se acumulan sobre todo en el SNC. En cambio, con las sales inorgánicas, el órgano diana es el riñón. El mercurio elemental y el procedente de sales inorgánicas se eliminan por filtración glomerular y secreción tubular, con una semivida de eliminación de 30-60 días. En cambio, los compuestos orgánicos se eliminan por vía biliar y fecal y su semivida es todavía más prolongada.

El principal mecanismo es la unión covalente con el azufre, desplazando al oxígeno de los ubicuos grupos sulfhidrilos. Pero también reacciona con otros grupos químicos provocando disfunciones enzimáticas, alterando mecanismos de transporte y lesionando membranas celulares. Las sales inorgánicas son oxidantes y podrían lesionar directamente la mucosa digestiva.

Cuadro clínico

La inhalación de mercurio metálico produce tos, escalofríos, fiebre y disnea. También náuseas, vómitos y diarreas. Es posible objetivar una neumonitis en la radiografía de tórax. No se esperan síntomas tras la ingesta oral.

La ingesta de sales inorgánicas produce manifestaciones irritativas e incluso cáusticas en el tubo digestivo, con dolor local, hematemesis y

hematoquecia. Las pérdidas digestivas son importantes y pueden producir *shock*. También es posible la necrosis tubular aguda por daño directo. La inhalación de estos compuestos, generalmente de origen laboral, también produce síntomas digestivos, con una intensa gingivoestomatitis, que, con exposiciones reiteradas, puede acabar en un daño neurológico: temblor, neurastenia, eretismo y trastornos de la visión. Algunos pacientes pueden desarrollar una acrodinia.

La ingesta reiterada y en dosis muy altas de compuestos orgánicos podría producir síntomas digestivos menores y manifestaciones neurológicas: temblores, retraso en el crecimiento en los niños, atrofia muscular, parestesias, cefaleas, fatiga, ataxia y trastornos de la visión.

Derivados del mercurio, como el timerosal, utilizado como conservante de vacunas, han sido implicados en casos de autismo, pero no se ha llegado a demostrar esta asociación causal. El mercurio de las amalgamas dentarias se ha pretendido relacionar con el desarrollo de un síndrome de fatiga crónica o de una sensibilidad química múltiple, sin evidencia científica actualmente.

Diagnóstico

Los métodos analíticos para determinar las concentraciones de mercurio en muestras biológicas no suelen discriminar el tipo de compuesto (elemental, orgánico o inorgánico), lo que dificulta la interpretación de los resultados, artefactados además por el mercurio orgánico de la dieta, en particular del pescado y el marisco. La población general suele tener cifras de mercurio < 10 µg/L en la sangre y < 20 µg/L en la orina, pero la ingesta de compuestos orgánicos puede elevar la concentración de mercurio en la sangre por encima de los 100 µg/L y en total ausencia de manifestaciones tóxicas.

Tratamiento

La inhalación de mercurio metálico puede producir una insuficiencia respiratoria aguda, que requiere medidas sintomáticas. La ingesta de pequeñas cantidades de mercurio (termómetro) no requiere tratamiento y sólo en grandes ingestas en una tentativa de suicidio se planteará la aceleración del tránsito con una solución de polietilenglicol de cadena larga.

La ingesta de compuestos inorgánicos puede producir hipovolemia, que requiere una reposición hidroelectrolítica i.v. Debe valorarse el riesgo cáustico, decidir la indicación de una endoscopia y actuar en consecuencia (v. cap. 322, Intoxicaciones por productos domésticos). A continuación, se aconseja administrar carbón activado en las primeras horas postingesta. En pacientes sintomáticos se recomienda también el inicio de BAL i.m. (5 mg/kg cada 4 h, con descenso progresivo de dosis y frecuencia), reemplazado por ácido dimercaptosuccínico (DMSA) p.o. (dosis inicial de 10 mg/kg cada 8 h) en cuanto cedan los síntomas digestivos. Si no se dispone de BAL ni de DMSA, puede administrarse dimercaptopropanosulfonato (DMPS; dosis inicial de 5 mg/kg cada 8 h i.m.) o, como último recurso por su baja eficacia, la D-penicilamina.

La ingesta de compuestos orgánicos sería también tributaria de carbón activado. Los quelantes son mucho menos eficaces que con los compuestos inorgánicos, pero el de elección sería el DMSA.

Intoxicación por cobalto (cobaltismo)

Concepto

El cobalto es un metal ligero de amplio uso industrial que ha sido utilizado como medicamento por su capacidad para estimular la eritropoyesis y cuyo isótopo radiactivo (^{60}Co) fue muy aplicado en la terapia del cáncer. El cobalto ha dado lugar a brotes epidémicos al usarse como aditivo antiespumante de la cerveza, y en los últimos años se ha descrito también un riesgo de cobaltismo asociado a algún tipo de prótesis metálica de cadera.

Fuentes de exposición

El cobalto elemental sería el que se liberaría de las amalgamas (con mayor frecuencia, de cromo y níquel) utilizadas para hacer algunas prótesis y también podría provenir de puestos de trabajo en los que se utiliza este metal. Las sales inorgánicas fueron las que se utilizaron para el tratamiento de la anemia y como antiespumante. Los compuestos orgánicos se adquieren con la dieta.

Patogenia

El cobalto ingerido p.o. está biodisponible en un 5%-45%. Circula parcialmente unido a la albumina y la transferrina, se elimina en un 50%-80% por vía renal y el resto por vía biliar y las heces. Se desconocen su volumen de distribución y su semivida de eliminación.

El ion cobalto inhibe varios sistemas enzimáticos (polinucleótido fosforilasa, cetoglutarato-deshidrogenasa, tirosín-yodinasa y otros), interfiere en la síntesis proteica y de RNA, y genera radicales libres, lo que explica sus efectos multisistémicos.

Cuadro clínico

La intoxicación aguda o subaguda por ingesta de cerveza contaminada fue causa de brotes epidémicos de miocardiopatía, en cuya génesis el consumo simultáneo de alcohol etílico y un frecuente estado de desnutrición subyacente dificultaban establecer el papel del cobalto.

La exposición crónica por vía inhalatoria podría ser causa de asma ocupacional. El cobaltismo protésico se asocia a una polineuropatía de predominio sensitivo, hipoacusia, hipofunción tiroidea, poliglobulia, diabetes y miocardiopatía, que podría ser causa de muerte.

Diagnóstico

Las concentraciones normales de cobalto en la sangre y la orina son < 5 µg/L. Los pacientes con cobaltismo sintomático suelen tener concentraciones de cobalto > 50 µg/L. En el caso de portadores de prótesis con cobalto, no se ha podido establecer con certeza el punto de corte que define la concentración de riesgo, pero, en cualquier caso, es > 10 µg/L.

Tratamiento

La ingesta aguda de una dosis tóxica requeriría medidas habituales de descontaminación digestiva. En pacientes sintomáticos y con concentraciones de cobalto en la sangre > 50 µg/L se recomienda terapia antidótica con EDTA cálcico disódico i.v. (v. pauta en Intoxicación por plomo [saturnismo], en este mismo capítulo). Si no se dispone de EDTA, puede usarse DMSA o DMPS (v. Intoxicación por mercurio

[hidrargirismo]), pero la evidencia sobre la eficacia de estos quelantes es baja.

En el cobaltismo protésico, es muy importante el recambio de la prótesis lo antes posible. También estaría indicada la quelación, cuya efectividad es directamente proporcional a las cifras de cobalto en la sangre, de modo que, si esta es inferior a 50 µg/L, la quelación no será rentable.

Intoxicaciones por gases, disolventes y sus vapores

R. Muñoz Bermúdez

Las intoxicaciones por gases se producen por sustancias que se encuentran en estado gaseoso a temperatura ambiente. Los disolventes, a pesar de su estado líquido, pueden producir vapores que resultan tóxicos para el ser humano al ser inhalados. Los principales agentes que deben destacarse en el ámbito de la toxicología industrial aguda se muestran en el cuadro 324-2.

Cuadro 324-2 **Principales disolventes y gases industriales**

Gases

Gases con capacidad irritante intensa

Sulfuros y derivados
Anhídrido sulfuroso
Flúor y ácido fluorhídrico
Cloro
Amoníaco
Aldehídos

Gases con capacidad irritante moderada y leve

Vapores nitrosos
Arsenamina
Bromuro y cloruro de metilo

Gases asfixiantes mitocondriales

Cianuros

Monóxido de carbono

Disolventes y vapores

Hidrocarburos alifáticos

Hidrocarburos C1-C4
Hidrocarburos C5-C8
Gasolina y queroseno

Hidrocarburos halogenados

Tetracloruro de carbono
Cloruro de metileno
Cloroformo

Hidrocarburos aromáticos

Benceno
Tolueno

Alcoholes alifáticos

Metanol
Isopropanol

Glicoles

Etilenglicol
Dietilenglicol
Propilenglicol

Derivados nitrogenados

Anilina
Toluidina y nitrobencenos

Gases

En función de los efectos que producen, los gases se clasifican en:

- Gases con acción irritante:
  - Gases con capacidad irritante intensa.
  - Gases con capacidad irritante moderada y leve.
- Gases asfixiantes mitocondriales.
- Los gases inertes o sin acción irritante producen una hipoxia tisular por desplazamiento del oxígeno, pero sin llegar a producir daños locales sobre la vía aérea ni sistémicos, a excepción de los derivados de la propia hipoxemia.

Gases irritantes

Son gases que causan lesiones en la mucosa de la vía aérea al ser inhalados, que llegan, en ocasiones, incluso a dañar los alvéolos y producir un edema agudo de pulmón no cardiogénico.

La magnitud y el nivel de las lesiones en el tracto respiratorio dependerán de la intensidad y de la duración de la exposición al gas. La solubilidad del gas en el agua es otro factor importante del que depende su capacidad irritativa, y los gases poco solubles son menos dañinos con la vía aérea, ya que penetrarán hasta los alvéolos sin apenas producir lesiones en el tracto respiratorio superior. En cambio, los gases muy hidrosolubles serán más irritativos e incluso podrán provocar edema de la glotis. No obstante, cualquier exposición masiva a un gas irritante, independientemente de su grado de solubilidad, puede desarrollar lesiones tanto en el tracto respiratorio superior como en el inferior.

La clínica se caracteriza principalmente por un cuadro de insuficiencia respiratoria aguda, en el que se altera el intercambio gaseoso produciendo hipoxemia. Habitualmente, los síntomas aparecen de forma inmediata tras la exposición, con la excepción de los vapores nitrosos en los que puede haber un período de latencia de hasta 24 h entre la exposición y el desarrollo del edema pulmonar.

Otros síntomas asociados a los gases irritantes son estornudos, lagrimeo, odinofagia, tos, broncoespasmo y sensación de opresión torácica. En las

intoxicaciones agudas por amoníaco o cloro, que son gases muy hidrosolubles, pueden producir estridor laríngeo.

El tratamiento principal de estas intoxicaciones consiste en corregir la hipoxemia mediante oxigenoterapia y aplicar las medidas de soporte respiratorio necesarias, incluyendo la ventilación mecánica invasiva si procede. Otras medidas de soporte necesarias son el tratamiento broncodilatador, la analgesia, la fluidoterapia e, incluso, los fármacos vasoactivos para restablecer la hemodinamia. El tratamiento con glucocorticoides se recomienda en el caso de que el broncoespasmo sea refractario al tratamiento broncodilatador. No se recomienda el uso profiláctico de antibióticos. En caso de síntomas de irritación ocular o de la piel, se debe realizar una descontaminación con agua corriente de forma precoz y continua durante al menos 15 min.

Gases irritantes con capacidad irritante intensa

Sulfuros y derivados

El ácido sulfhídrico (SH_2) es el gas más representativo de este grupo. Es un gas incoloro, más pesado que el aire y con un olor característico a huevo podrido, aunque en concentraciones de entre 100 y 150 ppm produce anosmia. Se genera en zonas donde hay descomposición de materia orgánica con elevado contenido en azufre, como cloacas, alcantarillas, pozos negros y fosas sépticas, así como en el refinado del petróleo, la fabricación de pasta de papel y la actividad laboral desarrollada en túneles y minas. Sus efectos tóxicos se deben, además de a su carácter irritante de las vías respiratorias, a un efecto sistémico al interferir en la cadena respiratoria mitocondrial, causando una inhibición del metabolismo aerobio celular. En caso de intoxicación aguda, la clínica que se produce es cianosis, disminución del nivel de consciencia, queratoconjuntivitis y afectación del tracto respiratorio. Si se producen inhalaciones con concentraciones superiores a 1.000 ppm, se puede producir un descenso brusco del nivel de consciencia, con parada cardiorrespiratoria a los pocos segundos. Para el diagnóstico, además de una correcta anamnesis, puede ser útil la determinación de sulfohemoglobina o de tiosulfato en la orina, aunque sólo se realiza en laboratorios muy especializados.

Es primordial la retirada del paciente de la fuente de exposición lo antes posible, así como las medidas de protección del personal que asiste al intoxicado. El tratamiento se basa en las medidas de soporte necesarias junto con la administración de oxigenoterapia al 100%. Se pueden administrar, de forma muy precoz y sabiendo que su eficacia es controvertida, nitrito de amilo (inhalado durante 30 s) o nitrito sódico (300 mg i.v. en 4 min) con la finalidad de convertir la hemoglobina en metahemoglobina y la sulfohemoglobina en sulfometahemoglobina para extraer el sulfuro de la citocromo oxidasa y reactivar el metabolismo aeróbico. Para los efectos irritantes a nivel ocular, se debe administrar abundante agua durante al menos 15 min. Los pacientes intoxicados deben quedar monitorizados ante el posible desarrollo de un edema agudo de pulmón.

Flúor y ácido fluorhídrico

Son productos utilizados en la industria del vidrio, la cerámica, el esmalte, el petróleo, los insecticidas y el refinado de metales. Son altamente corrosivos y es frecuente que produzcan un edema pulmonar en caso de inhalación. Su mecanismo de acción al llegar a los tejidos consiste en la unión de los iones flúor al calcio y al magnesio para formar sales insolubles. El contacto de estos gases con la piel genera un descenso en las concentraciones séricas de calcio y magnesio que dan lugar a alteraciones cardíacas que pueden desencadenar, incluso, una arritmia letal. Así pues, en el caso de una intoxicación aguda, deben realizarse controles seriados de estos iones, realizar descontaminación con agua en las zonas cutáneas afectadas e, incluso, evaluar la infiltración de gluconato cálcico de las áreas causticadas. En caso de inhalación, la acción de los iones flúor en los alvéolos continúa a pesar de que el paciente ya no se encuentre expuesto al gas, por lo que un estricto control clinicorradiológico es muy importante, ya que el riesgo de aparición de edema pulmonar es muy elevado.

Cloro

El cloro es un gas de color amarillo-verdoso y más pesado que el aire. Se utiliza como agente blanqueador, purificador del agua, sobre todo en piscinas, y en la fabricación de fertilizantes, pinturas, colorantes y plásticos.

En el ámbito doméstico, se puede liberar también al realizar mezclas de lejía con otros productos de limpieza. Es un potente oxidante, capaz de producir de forma rápida y extensa la destrucción de los tejidos. Esta propiedad se incrementa por su hidrosolubilidad al pasar el cloro a ácido clorhídrico al contactar con los tejidos. En los casos de intoxicaciones leves o moderadas, predomina el efecto irritativo con lagrimeo, picor y escozor. En las formas graves, el desarrollo de edema pulmonar es altamente frecuente, ya que el cloro daña la membrana alveolocapilar, por lo que los pacientes deben permanecen un mínimo de 6 h en observación para su monitorización. En cuanto al tratamiento, se recomienda la administración de una nebulización bicarbonatada (4 mL de suero salino al 0,9% + 6 mL de bicarbonato sódico 1M) en los pacientes sintomáticos y en las primeras 3 h tras la exposición. Posteriormente, se deben administrar nebulizaciones con broncodilatadores en caso de presentar broncoespasmo. Se puede administrar codeína como antitusígeno y, en el caso de insuficiencia respiratoria, corticoterapia con metilprednisolona en dosis de 1 mg/kg, además del soporte ventilatorio necesario.

Aldehídos

Se trata de gases incoloros utilizados como desinfectantes, fungicidas, germicidas y antisépticos. Se desprenden también en incendios, sobre todo de industrias petroquímicas. Sus efectos tóxicos irritantes son más intensos para pesos moleculares bajos (formaldehído, acetaldehído) y mayor grado de insaturación (acroleína), y también cuando disponen de algún radical halogenado (cloroacetaldehído). La aparición de edema agudo del pulmón no cardiogénico es infrecuente. El tratamiento es sintomático y de soporte, sobre todo, de los efectos irritativos.

Gases irritantes con capacidad irritante moderada y leve

Vapores nitrosos

Son compuestos que se generan en la fabricación de celulosa, explosivos, fertilizantes, joyas, litografía y soldaduras, o que se acumulan en silos o bodegas de barcos, dando lugar a la «enfermedad de los ensiladores». Son más pesados que el aire, de color marrón-amarillento y poco solubles en agua. Son irritantes moderados y con manifestaciones irritativas mínimas.

Cuando contactan con el agua o con la humedad de las mucosas, forman ácido nítrico. Los óxidos nitrosos destruyen las membranas lipídicas de las células, desnaturalizando las proteínas y alterando la permeabilidad capilar, por lo que producen edema pulmonar lesional y una insuficiencia aguda progresiva y depresión miocárdica. Además, por su carácter oxidante pueden generar metahemoglobinemia. Cuando existe exposición crónica, hay un riesgo de inactivación de la vitamina B_{12}, que provoca anemia megaloblástica, y de neuritis periférica. El tratamiento es sintomático y de soporte. La corticoterapia está indicada en los casos de intoxicaciones graves o moderadas. Si existe metahemoglobinemia, se administrará azul de metileno (v. más adelante).

Bromuro y cloruro de metilo

Se trata de derivados halogenados de los hidrocarburos alifáticos, insolubles en agua y solubles en la mayoría de los solventes orgánicos. Se suelen utilizar en la industria farmacéutica, como colorantes y como agentes de refrigeración. Se usan también como pesticidas para fumigar grandes naves y bodegas de barcos. Son vapores inodoros, con un escaso efecto irritante, por lo que es fácil que su presencia pase inadvertida, facilitando así las intoxicaciones graves. Sus efectos son de forma predominante a nivel cerebral dada su elevada liposolubilidad. Inicialmente, tienen una fase excitante y euforizante, y posteriormente, son depresores del sistema nervioso central (SNC). En altas concentraciones producen lesiones vesicantes en la piel. En concentraciones moderadas, o durante un tiempo de exposición menor, generan irritación bronquial tardía y edema pulmonar. Se han descrito también convulsiones, parálisis periférica e insuficiencia renal. El tratamiento es sintomático y de soporte. Las lesiones en el SNC pueden tardar en resolverse, dejando secuelas frecuentemente, en particular en el cerebelo.

Gases asfixiantes mitocondriales

Son gases que no dañan el pulmón ni las vías respiratorias superiores, pero que producen sus efectos tóxicos a nivel sistémico al inhibir la cadena respiratoria mitocondrial. La presión parcial de oxígeno en la sangre arterial puede mantenerse en valores normales, y su principal característica

bioquímica es la acidosis láctica producida por el metabolismo anaerobio celular. El monóxido de carbono se trata en el capítulo 322, Intoxicaciones por productos domésticos, y el ácido sulfhídrico ya se expuso anteriormente en este capítulo.

Cianuros

Los cianuros, que a temperatura ambiente se encuentran en estado gaseoso, son el ácido cianhídrico (CNH), el cianógeno (CN) y los derivados halogenados (ClCN). Son productos que se utilizan en la síntesis química, como fumigantes, limpiadores de metales, refinado de minerales y en la producción sintética de caucho. También son potenciales componentes del humo de los incendios, sobre todo en relación con la combustión, a temperaturas muy elevadas, de poliuretanos. Su efecto tóxico se debe a la inhibición de la citocromo oxidasa por parte de los radicales CN, bloqueando la acción que permite que el oxígeno molecular oxide la citocromo oxidasa reducida. Como consecuencia, se inutiliza el oxígeno a nivel periférico, no se genera ATP y se produce de forma excesiva ácido láctico por el metabolismo anaerobio. Los síntomas de la intoxicación por CNH pueden progresar de forma rápida e incluyen náuseas, cefaleas, debilidad muscular, letargia, coma y elevación del ST del electrocardiograma. Puede ser característico un olor a almendras amargas. Debemos sospechar una intoxicación por cianuro cuando un trabajador en una industria química de riesgo o una víctima de un incendio presentan una pérdida de consciencia con una importante acidosis láctica y que no responde de forma rápida a la oxigenoterapia. Para el diagnóstico, puede ser útil la cuantificación de cianuro en la sangre y la orina, aunque dicha técnica sólo está disponible en algunos laboratorios especializados. El tratamiento consiste en la administración de antídotos, el soporte ventilatorio con oxigenoterapia al 100%, el soporte hemodinámico y la corrección de la acidosis. El tratamiento de elección es la hidroxicobalamina con una dosis de 5 g endovenosos administrados en 10 min (10 g en caso de parada cardiorrespiratoria). El nitrito de amilo se puede usar con un nebulizador en áreas extrahospitalarias si no se dispone de hidroxicobalamina o en caso de tener que realizar un tratamiento a un

gran número de personas que acuden a urgencias (p. ej., accidente químico o atentado terrorista).

Disolventes y sus vapores

Hidrocarburos alifáticos

Los hidrocarburos alifáticos son compuestos formados por carbono e hidrógeno.

Hidrocarburos C1-C4

Los hidrocarburos de cadena corta (C_1 a C_4) son moléculas más pequeñas que se encuentran en estado gaseoso a temperatura ambiente. Están presentes en el gas natural (metano, etano) y en el gas embotellado para uso doméstico e industrial (propano, butano). Pueden producir daño por la disminución de la presión parcial de oxígeno en la atmósfera al liberarse en un espacio cerrado (v. cap. 322, Intoxicaciones por productos domésticos).

Hidrocarburos C5-C8

Los hidrocarburos de cadena larga (C_5 a C_8) tienen un peso molecular más elevado y su viscosidad aumenta con el número de carbonos. En este grupo encontramos los pentanos, hexanos, heptanos y octanos. Tienen efecto sobre el SNC, y producen incoordinación motora, sensación vertiginosa e incluso depresión del nivel de consciencia. Su poder tóxico es bajo y necesitan concentraciones ambientales elevadas para provocar su acción depresora central. De forma característica, el *N*-hexano tiene una absorción lenta y produce desmielinización y degeneración axonal, dando lugar a polineuropatía con debilidad muscular secundaria, atrofia y alteraciones de la sensibilidad en las extremidades inferiores.

Gasolina y queroseno

La gasolina y el queroseno son destilados del petróleo obtenidos a partir del fraccionamiento del petróleo crudo. Contienen hidrocarburos alifáticos, aromáticos y una gran variedad de hidrocarburos ramificados e instaurados (alcanos, alqueno, etc.). Se suelen utilizar en calefacciones, motores de explosión, iluminación, agentes blanqueadores y aclaradores de pinturas, y

como disolventes de numerosos pesticidas. Son productos con una gran liposolubilidad, por lo que penetran con facilidad las membranas celulares y, además, tienen acción irritante por sus vapores, dañando las superficies cutáneo-mucosas. Generalmente, las intoxicaciones se producen por su ingesta en estado líquido o por la inhalación de sus vapores, dando lugar, en este último caso, a una encefalopatía aguda. En el caso de exposiciones crónicas a altas concentraciones, se pueden producir lesiones neurológicas a nivel central. La neumonitis lipoidea es una grave complicación que ocurre como consecuencia de una broncoaspiración de estos productos, y se puede tardar horas o días en observarse alteraciones radiológicas. El tratamiento es sintomático y de soporte.

Hidrocarburos halogenados

Los hidrocarburos halogenados son productos químicos en los que uno o más átomos de hidrógeno han sido sustituidos por un halógeno, es decir, se han fluorado, clorado, yodado o bromado. Son excelentes disolventes con un bajo grado de combustibilidad, por lo que se sitúan entre los disolventes industriales más utilizados. Son productos muy liposolubles, por lo tanto, de fácil absorción tras ser inhalados o ingeridos. Como la mayoría de los disolventes orgánicos, tienen efecto sobre el SNC, y la reacción más habitual es un estado de embriaguez y excitación para dar lugar posteriormente a una narcosis con depresión del SNC.

Tetracloruro de carbono

Actualmente tiene un uso muy restringido, ya que se trata de un producto extremadamente peligroso con una elevada toxicidad.

La exposición a sus vapores produce irritación nasal y orofaríngea, vértigos, náuseas y vómitos. En caso de producirse una exposición de larga duración o en concentraciones elevadas aparece estupor, convulsiones, coma, hipotensión e incluso el fallecimiento del paciente por depresión respiratoria central. Se han descrito además casos de muerte súbita por fibrilación ventricular. Cuando existe una intoxicación crónica o una intoxicación aguda grave, puede aparecer afectación hepática y renal. Los signos y síntomas se deben a una oxidación en el retículo endoplásmico con formación de radicales libres de triclorometilo, que al reaccionar con las

proteínas y los lípidos producen alteraciones estructurales y funcionales de las membranas celulares. La afectación se caracteriza por una elevación de las transaminasas y un descenso del tiempo de protrombina, junto con evidencia de esteatosis y necrosis centrolobulillar a nivel histológico. A medida que se desarrollan los signos de insuficiencia hepática aparece fracaso renal agudo con oliguria o anuria.

El tratamiento consiste en medidas de soporte respiratorio y el tratamiento adecuado de la insuficiencia hepática y del fracaso renal, así como la reposición hidroelectrolítica. La administración precoz de *N*-acetilcisteína puede atenuar las complicaciones hepatorrenales.

Cloruro de metileno

Es un producto muy volátil y con olor dulzón característico, por lo que es fácil detectarlo en el ambiente antes de que se produzca una intoxicación aguda. Su metabolismo hepático puede generar monóxido de carbono. Sus principales efectos se producen en el SNC.

Cloroformo

El cloroformo es un producto químico ampliamente utilizado en productos comerciales. Los síntomas derivados de la inhalación de vapores de cloroformo dependen de la concentración y de la duración de la exposición, y varían desde cefalea, estupor o sensación de embriaguez, hasta disminución del nivel de consciencia y depresión respiratoria. Puede haber, además, una afectación miocárdica. En exposiciones crónicas se han descrito casos de alteraciones hepáticas con hepatomegalia y esteatosis hepática. El tratamiento es sintomático y de soporte.

Hidrocarburos aromáticos

Benceno

El benceno es un excelente disolvente, pero con un elevado poder tóxico. Su manipulación está restringida y se necesitan cumplir unos determinados requisitos para su manipulación. Su efecto tóxico agudo se manifiesta de forma predominante en el SNC en forma de vértigos, debilidad, euforia, cefaleas, náuseas, vómitos y ataxia. En caso de que la exposición sea más

intensa o prolongada, aparece visión borrosa, temblores, taquipnea e incluso arritmias ventriculares (por sensibilización del miocardio), pérdida de fuerza y disminución del nivel de consciencia. La manifestación más destacada en la exposición crónica es la anemia aplásica, y se ha asociado también a leucemia linfática y mieloide. El tratamiento de la intoxicación por benceno es el sintomático y de soporte.

Tolueno

El tolueno o metilbenceno es un derivado del benceno. Se utiliza como disolvente en pinturas, barnices, lacas, colas y esmaltes. Tiene además un uso como droga de abuso por vía inhalatoria. Sus efectos son depresores del SNC, y ocasionan, en bajas concentraciones, ataxia, euforia y vómitos. En concentraciones más elevadas produce taquipnea, temblores, ataxia cerebelosa, psicosis, convulsiones y coma, así como arritmias ventriculares. No afecta al sistema hematopoyético, ya que el tolueno y los restantes hidrocarburos afines (xileno y etilbenceno) se oxidan fácilmente para producir compuestos conjugados que excretan con rapidez. La exposición de forma continuada produce acidosis tubular renal. El tratamiento de la intoxicación por este producto es sintomático y de soporte.

Alcoholes alifáticos

Metanol

El metanol, también denominado alcohol de madera, se utiliza para la elaboración de combustible y anticongelantes. En caso de intoxicación, tiene efecto sobre el SNC con síntomas similares a los producidos por el etanol. No obstante, presenta diversas particularidades que lo diferencian, como las alteraciones visuales, el dolor abdominal y una importante acidosis metabólica con hiato aniónico e hiato osmolal elevado. El fallecimiento del paciente puede producirse en 24-48 h como consecuencia de edema cerebral.

El metanol se metaboliza a través de la enzima alcohol-deshidrogenasa (ADH), que lo transforma en formaldehido, y este, a su vez, se oxida a ácido fórmico. El acúmulo de ácido fórmico da lugar a la acidosis metabólica. El tratamiento de la intoxicación aguda se basa en la

neutralización de la metabolización del metanol a través de la ADH, ya sea con la administración de etanol o de fomepizol.

El etanol presenta 10 veces más afinidad por la ADH que el metanol, por lo que consigue bloquear el metabolismo del metanol. Se puede administrar por vía endovenosa en bolo a dosis de 1 mL/kg en 50 mL de suero glucosado al 5% en 30 min, junto con una dosis de mantenimiento de 0,1 mL/kg/h disuelto en suero glucosado al 5%. La pauta de mantenimiento debe doblarse en alcohólicos crónicos y durante la práctica de la hemodiálisis. Se recomienda alcanzar concentraciones de etanol en sangre de 1-1,5 g/L, realizando controles de etanolemia cada 6 h y de glucemia cada 3 h. La hemodiálisis ayuda a forzar la eliminación del metanol no metabolizado y de sus metabolitos ya formados. El fomepizol o 4-metil-pirazol es un potente inhibidor directo de la ADH. Se administra en forma de bolos por vía endovenosa en dosis de 15 mg/kg en 30 min, y puede repetirse cada 12 h en dosis de 10 mg/kg hasta que la concentración de metanol en la sangre sea inferior a 0,2 g/L.

La acidosis metabólica se corrige con bicarbonato y se recomienda la administración de folinato cálcico en dosis altas o, en su defecto, de ácido folínico, que parece prevenir las secuelas oculares. La indicación del tratamiento con etanol y hemodiálisis está indicada ante alteraciones del SNC, trastornos visuales o niveles de metanol en la sangre superiores a 0,5 g/L.

Glicoles

Etilenglicol

El etilenglicol se usa como disolvente y anticongelante en los radiadores de automóviles. La intoxicación aguda se caracteriza por la depresión del nivel de consciencia (desde estupor hasta coma), acidosis metabólica con hiato aniónico e hiato osmolar, y de forma más característica, hipocalcemia y cristaluria por oxalato cálcico, que explica el fracaso renal agudo que presentan los pacientes intoxicados por etilenglicol. El tratamiento es muy similar al descrito en la intoxicación por metanol. Durante la monitorización, se deben realizar controles estrictos de calcemia.

Derivados nitrogenados

Anilina

La anilina es un producto utilizado en tintas de imprenta, pinturas y tintes de ropa. Su mecanismo de acción consiste en la formación de metahemoglobinemia (MHb), la cual no tiene capacidad para transportar oxígeno, provocando una hipoxia tisular. En caso de intoxicación aguda, la clínica depende de las concentraciones de MHb, presentando cianosis cuando la MHb se encuentra en concentraciones superiores al 10%; cefalea, taquicardia, taquipnea y debilidad de las extremidades si las concentraciones de MHb son del 20% al 45%; disnea, convulsiones, acidosis metabólica, bradicardia y otras arritmias si las concentraciones de MHb son del 45% al 55%; coma y *shock* si las concentraciones son superiores al 55%, e incluso el fallecimiento cuando se alcanzan concentraciones de MHb superiores al 70%. Además, la anilina también es hemolizante, por lo que produce anemización e ictericia. El diagnóstico se basa en una correcta anamnesis para detectar la exposición a un agente oxidante, aparición de cianosis, sangre de color marrón achocolatado y normalidad en la presión parcial de oxígeno disuelto en el plasma, por lo que presentan saturaciones correctas mediante pulsioxímetro. El diagnóstico definitivo se basa en la medición de la concentración de MHb. El tratamiento consiste en medidas de soporte con oxigenoterapia al 100% y la administración de azul de metileno en una dosis de 1 mg/kg en 50 mL de suero glucosado al 5%, administrado en 5 min, pudiendo repetir la dosis, pero sin superar un total de 7 mg/kg. Cabe destacar que la administración de azul de metileno debe ir acompañada de glucosa para aumentar su eficacia.

Bibliografía especial

Bernhoft RA. Mercury toxicity and treatment: a review of the literature. *J Environ Public Health*. 2012;2012:460508.

Borron SW, Bebarta VS. Asphyxiants. *Emerg Med Clin N Am*. 2015;33:89–115.

Bradberry SM, Wilkinson JM, Ferner RE. Systemic toxicity related to metal hip prostheses. *Clin Toxicol (Phila)*. 2014;52:837–847.

Fernández S, Pollio GA, Domínguez V, Nogué S, Torra M, Cardellach F. Brote de saturnismo asociado a un tratamiento basado en la medicina ayurvédica. *Med Clin (Barc)*. 2015;144:166–169.

Tormoehlen LM, Tekulve KJ, Nañagas KA. Hydrocarbon toxicity: a review. *Clin Toxicol (Phila)*. 2014;52:479–489.

Intoxicación por plantas y setas

A. Laborde García

J. Piqueras Carrasco

Intoxicaciones por plantas

A. Laborde García

Las intoxicaciones por plantas son infrecuentes y usualmente de muy baja mortalidad. La mayoría de los casos son accidentes leves en niños, pero las ingestas intencionales suicidas, el uso medicinal alternativo, recreativo o abortivo y la confusión con vegetales comestibles se asocian a cuadros graves o mortales. Se incluyen en este capítulo plantas o sus preparados que han ocasionado intoxicaciones graves y mortales. En la tabla 325-1 se describen estas plantas, según su nombre científico y su asociación con síndromes tóxicos que se describen en el texto.

Tabla 325-1

Plantas asociadas con intoxicaciones moderadas, graves y mortales

Nombre científico (nombres comunes)	Hábitat	Parte tóxica	Toxina	Circunstancias más frecuentes de intoxicación	Toxicidad
Abrus precatorius (abrus, regaliz americano)	Silvestre. Sus semillas rojas y negras se utilizan en artesanía	Semillas	Proteína inhibidora de la síntesis proteica ribosomal	Accidente infantil. Suicida	Multisistémica de aparición tardía
Aconitum napellus (acónito, matalobos, vedegambre)	Silvestre. Ornamental en jardines	Toda la planta y su raíz	Aconitina (agonista de canales de sodio)	Suicida. Uso medicinal	Cardiotoxicidad
Atropa belladona (belladona)	Ornamental en jardines	Toda la planta, incluso sus bayas negras	Alcaloides de la belladona (atropina, escopolamina, hiosciamina)	Intencional con fines de abuso. Confusión con bayas comestibles	Neurotoxicidad Síndrome anticolinérgico
Bryonia dioica (nueza) y *B. alba* (nueza blanca)	Silvestre	Toda la planta, incluso sus bayas rojas o negras	Proteína inhibidora de la síntesis proteica ribosomal	Confusión con bayas comestibles	Multisistémica de aparición tardía
Cicuta virosa (cicuta de agua)	Silvestre	Raíz y tallo	Cicutoxina (picrotoxina-*like*)	Confusión con raíces comestibles. Suicida	Neurotoxicidad Convulsivante
Colchicum autumnale (azafrán silvestre, cólquico, colchicina, narciso de otoño)	Ornamental	Toda la planta, particularmente bulbos y semillas	Colchicina (antimitótico)	Suicida. Confusión con hojas de ajo de oso Uso medicinal	Multisistémica de aparición tardía
Conium maculatum (cicuta, perejil lobuno, perejilón)	Arbusto silvestre	Semillas, tallo, frutos y flores	Coniina y γ-coniceína (nicotina-*like*)	Confusión con perejil e hinojo	Neurotoxicidad Síndrome nicotínico
Convallaria majalis (convalaria, lirio del valle)	Silvestre y ornamental	Toda la planta	Convalatoxina (glucósido cardíaco digoxina-*like*)	Confusión con bayas comestibles	Cardiotoxicidad
Coriaria myrtifolia (emborrachacabras, roldón)	Silvestre	Toda la planta y frutos (negros)	Coriamirtina (picrotoxina-*like*)	Confusión con bayas comestibles	Neurotóxico Convulsivante
Datura arborea o *D. suaveolens* (floripón, trompetera)	Ornamental en jardines	Toda, incluso las flores	Alcaloides de la belladona (atropina, escopolamina, hiosciamina)	Intencional con fines de abuso	Neurotoxicidad Síndrome anticolinérgico
Datura stramonium (estramonio, higuera infernal, hierba loca, chamico)	Silvestre	Toda, incluso las bayas negroazuladas	Alcaloides de la belladona (atropina, escopolamina, hiosciamina)	Confusión con la espinaca silvestre y bayas comestibles	Neurotoxicidad Síndrome anticolinérgico
Dieffenbachia spp. (difenbaquia, caña muda)	Ornamental, en hogares y jardines	Hojas y tallos	Cristales de oxalato de calcio insolubles	Contacto o ingestión accidental en niños y adultos	Irritación por contacto
Digitalis purpurea (dedalera)	Ornamental en jardines	Toda la planta	Digital	Suicida. Confusión con la consuelda y la	Cardiotoxicidad

				borraja	
Illicium anisatum (anís estrellado japonés)	Cultivada	Frutos y semillas	Anisatina (antagonista del GABA)	Uso medicinal	Neurotoxicidad Convulsivante
Mentha pulegium (poleo)	Silvestre cultivada	Toda	Pilegona	Uso medicinal	Hepatotoxicidad
Nerium oleander (adelfa, baladre, laurel rosa, laurel de jardín)	Arbusto ornamental en jardines, calles y plazas	Toda la planta	Oleandrina, neriina (glucósidos cardíacos digoxina-*like*)	Accidente infantil. Suicida	Cardiotoxicidad
Nicotina glauca (palán-palán, tabaco moruno)	Silvestre (entre escombros)	Hojas	Nicotina y anabasina	Suicida. Confusión culinaria	Neurotoxicidad Síndrome nicotínico
Nicotiana tabacum (tabaco)	Cigarrillos	Hierba seca	Nicotina y anabasina	Accidente infantil	Neurotoxicidad Síndrome nicotínico
Ricinus communis (ricino, tártago, palma de Cristo)	Silvestre. Sus vistosas semillas se utilizan en artesanía (collares)	Semillas (de sabor agradable)	Proteína inhibidora de la síntesis proteica ribosomal	Accidente infantil. Suicida	Multisistémica de aparición tardía
Rumex crispus (acedera, acedilla, vinagrera, lengua de vaca)	Planta silvestre, erecta, muy ramificada y de hoja perenne	Tallo, rizoma y hojas	Ácido oxálico	Confusión con hojas comestibles	Nefrotoxicidad
Spartium junceum (retama, ginesta)	Silvestre	Semillas	Alcaloide quinolicidínico: citisina (nicotina-*like*)	Accidente infantil	Neurotoxicidad Síndrome nicotínico
Taxus baccata (tejo, matabuurros)	Árbol silvestre	Toda, pero, en particular, la semilla	Taxinas A y B (bloqueante de canales de sodio y calcio)	Suicida. Abortiva	Cardiotoxicidad
Teucrium chamaedrys (germandrina, cemedrio)	Ornamental	Toda	Diterpenoides	Uso medicinal	Hepatotóxica
Thevetia peruviana (adelfa amarilla)	Arbusto ornamental	Toda, particularmente la semilla	Glucósidos cardíacos digoxina-*like*	Suicida	Cardiotoxicidad
Veratrum spp. (falso eléboro, ballestera, eléboro blanco)	Silvestre	Bulbos y flores	Alcaloides agonistas de los canales de sodio	Uso medicinal. Confusión con el puerro silvestre, el ajo de oso y la genciana	Cardiotoxicidad

La sospecha de intoxicación por plantas es un desafío para el clínico que usualmente no conoce de especies vegetales o sus componentes tóxicos.

El cuadro clínico ya establecido puede ser el único hilo conductor del diagnóstico, por lo que es útil sistematizar los diferentes síndromes que se asocian al mecanismo de acción de los componentes tóxicos. Las plantas contienen mezclas de componentes, por lo que es poco frecuente encontrar toxíndromes puros.

Los síntomas digestivos se observan prácticamente en todas las intoxicaciones con plantas. La ausencia de síntomas digestivos en el inicio del cuadro, salvo excepciones, aleja el planteamiento de intoxicación por plantas.

El tratamiento de la ingestión de plantas sigue los principios del tratamiento general de las intoxicaciones. Las intoxicaciones por plantas pueden tener indicación de tratamiento farmacológico específico, aunque la mayoría de los casos no tienen antídoto conocido y son de tratamiento sintomático.

Plantas neurotóxicas

Con acción estimulante del sistema nervioso central (síndrome anticolinérgico)

Los alcaloides del tropano (hiosciamina, atropina y escopolamina) causan un cuadro clínico característico (toxíndrome anticolinérgico), caracterizado por confusión, delirio, agitación, alucinaciones visuales y auditivas, sequedad de la boca, midriasis, febrícula y taquicardia. La muerte es excepcional, pero puede ocurrir por complicaciones de la agitación o aparición de convulsiones. Los síntomas digestivos iniciales pueden estar ausentes si se ingieren infusiones.

Las especies involucradas son la atropa belladona y varias especies de *Datura*. Puede tratarse de una ingesta accidental en niños, voluntaria por sus efectos psicoactivos en adolescentes o por confusión con hojas de plantas comestibles.

El tratamiento es sintomático. En los casos graves, que no responden a la sedación con benzodiazepinas, debe valorarse la administración de fisostigmina, teniendo en cuenta que el cuadro clínico suele durar más de 24 h (v. Antidepresivos, en cap. 320).

Con acción paralizante (síndrome nicotínico)

Los alcaloides piperidínicos están químicamente relacionados con la nicotina. Actúan en forma bifásica, estimulando y luego bloqueando los receptores nicotínicos en los ganglios autónomos, la unión neuromuscular y el cerebro. Los síntomas iniciales son digestivos (sialorrea, vómitos,

diarrea) y de estimulación adrenérgica (taquicardia, hipertensión), seguidos de signos neuromusculares (excitación, temblores). El bloqueo neuromuscular puede progresar a una parálisis neuromuscular ascendente, y el paciente evolucionar a coma, convulsiones, insuficiencia respiratoria y *shock.* La muerte puede ocurrir por insuficiencia respiratoria o colapso cardiovascular.

Las especies involucradas son *Conium maculatum* o cicuta, cuyo principal principio activo es la coniína; *Nicotiana tabacum* y *N. glauca*, que contienen nicotina y su isómero anabasina. *Spartium junceum* posee alcaloides quinolicidínicos también con efecto nicotínico. Estas plantas se han asociado a varios casos mortales en niños y adultos. Se ha ingerido por confusión con perejil (*Petroselinum* spp.) e hinojo (*Foeniculum* spp.), y también con finalidad suicida.

N. glauca se ha ingerido por confusión con vegetales comestibles y voluntariamente con fines suicidas. Es la planta con mayor número de muertes reportadas. El tratamiento es sintomático. No se dispone de antídoto.

Con acción convulsivante (antagonistas del ácido gammaaminobutírico)

Algunas plantas contienen principios activos con acción similar a la picrotoxina, un antagonista no competitivo de los receptores $GABA_A$, inhibidor de los canales de cloro activados por el GABA y con acción proconvulsivante.

El cuadro clínico se caracteriza por convulsiones generalizadas. Aparecen tempranamente, en las primeras 2-3 h, precedidas de náuseas, sialorrea, dolor abdominal, delirio, hipertermia y midriasis. Las convulsiones son tonicoclónicas y, en casos graves, evolucionan a status epiléptico, distrés respiratorio y acidosis metabólica.

Las especies asociadas son *Cicuta virosa*, así como *Coriaria myrtifolia* e *Illicium anisatum*, cuyos principios activos son, respectivamente, la cicutoxina, la coriamirtina y la anisatina.

El tratamiento es sintomático. El diazepam es el anticonvulsivante de elección.

Plantas cardiotóxicas

Con glucósidos cardíacos

La presencia de glucósidos cardíacos, estructuralmente similares a la digoxina, causa una típica intoxicación digitálica. Vómitos, diarrea, bradicardia sinusal y bloqueo auriculoventricular son los signos iniciales más frecuentes. Pueden observarse también síntomas neurológicos, como ataxia, coma y convulsiones. Al igual que en la intoxicación por digoxina, la hipercalemia es un signo de gravedad.

Las especies involucradas son *Nerium oleander, Digitalis purpurea, Convallaria majalis* y *Thevetia peruviana.* Todas poseen glucósidos cardíacos digoxina-*like*, que pueden ser detectados por las técnicas de dosificación de digoxina. El tratamiento es sintomático y de soporte, y puede estar indicada la administración de anticuerpos antidigitálicos.

Con activadores de los canales de sodio

Los alcaloides que aumentan el flujo iónico a través de los canales del sodio aumentan la excitabilidad en dos órganos diana: el corazón y el sistema nervioso. El cuadro se inicia con parestesias periorales y en las extremidades, cefalea, confusión y trastornos visuales, con taquicardia seguida de bradicardia e hipotensión. En casos graves hay dificultad respiratoria por parálisis progresiva de los centros bulbares, arritmias cardíacas (taquicardia supraventricular y ventricular) y convulsiones.

Las especies involucradas son *Aconitum napellus, Veratrum viride* y *V. album y Rhododendron* spp. La aconitina es una de las toxinas vegetales más potentes.

El tratamiento es sintomático. No hay antídoto específico.

Con bloqueantes de canales de sodio y calcio

La especie involucrada es *Taxus baccata* (tejo), que contiene taxinas. La ingesta de sus hojas o semillas causa mareos, náuseas, vómitos, dolor abdominal y taquicardia, que puede evolucionar a hipotensión arterial, *shock*, bradicardia y arritmias ventriculares. El ECG muestra ensanchamiento del QRS y bloqueo auriculoventricular.

El tratamiento es sintomático, incluyendo la administración de bicarbonato de sodio y la colocación de un marcapasos. No hay antídoto.

Plantas con citotoxicidad multisistémica tardía

Con proteínas inactivadoras de los ribosomas

Estas proteínas, llamadas toxoalbúminas, son enzimas que inactivan los ribosomas y detienen la síntesis proteica. El cuadro clínico se inicia tardíamente (6-10 h) con vómitos profusos y diarreas que llevan a la deshidratación y el *shock* hipovolémico. Posteriormente se observa un efecto citotóxico multiorgánico: necrosis hepatocelular, hemólisis e insuficiencia renal.

Las especies involucradas son *Ricinus communis*, *Abrus precatorius*, *Bryonia dioica* y *B. alba*. Sus principios activos, ricina, abrina y briodinas, se incluyen entre las toxinas vegetales más potentes.

El tratamiento es sintomático. Debido al período de latencia, se justifica en todos los casos, la observación clínica durante un mínimo de 12 h.

Con efecto antimitótico

El cólquico, o colchicina, es el principal alcaloide de *Colchicum autumnale*, un potente antimitótico.

La intoxicación por esta planta es rara, pero su mortalidad es elevada. Ocurre por ingesta de semillas, confusión con las hojas comestibles de *Allium ursinum* (ajo silvestre o ajo de oso) y también con fin suicida.

La sintomatología se inicia con síntomas gastrointestinales intensos y de aparición tardía (4-12 h) con fuerte dolor abdominal, que pueden llevar al *shock* hipovolémico. Puede haber cefaleas, hipotensión, taquicardia, calambres musculares, delirio y convulsiones. En las siguientes 24-48 h se presentan los síntomas de afectación multisistémica: insuficiencia renal, daño hepatocelular, coagulopatía, aplasia medular, distrés respiratorio y arritmias cardíacas. Como en los casos anteriores, el tratamiento es de soporte.

Plantas nefrotóxicas

La nefrotoxicidad de las plantas se asocia con las que contienen ácido oxálico como *Rumex crispus*. La intoxicación ha ocurrido por confusión culinaria con otras especies comestibles del mismo género.

El ácido oxálico se combina con el calcio iónico, lo que provoca hipocalcemia y formación de oxalatos de calcio que precipitan en los túbulos renales y causan un fracaso renal agudo.

El cuadro clínico inicial es de tipo gastrointestinal, seguido de signos de hipocalcemia, acidosis metabólica e insuficiencia renal. Puede asociarse injuria hepatocelular. Los cristales de oxalato de calcio pueden identificarse en el sedimento urinario. El tratamiento es sintomático. No hay antídoto.

Plantas hepatotóxicas

Los alcaloides pirrolicidínicos de *Senecio* spp. y otras plantas causan enfermedad hepática venooclusiva en exposiciones crónicas. En grandes dosis, los alcaloides se transforman en metabolitos reactivos y causan injuria aguda. Los síntomas inician con dolor, hepatomegalia, y signos de necrosis hepática: enzimas hepáticas elevadas y descenso del tiempo de protrombina.

Senecio spp. crecen usualmente silvestres. La intoxicación puede ocurrir por consumo en alimentos o uso medicinal. El tratamiento es sintomático.

La formación de metabolitos reactivos, así como la depleción de glutatión, ocurre a partir de compuestos terpénicos y cetónicos. *Teucrium chamaedrys* y *Mentha pulegium* son especies involucradas con este mecanismo. Su efecto es similar al causado por el paracetamol, por lo que se recomienda valorar el uso de la *N*-acetilcisteína (NAC) como antídoto.

Intoxicaciones por setas

J. Piqueras Carrasco

Los hábitos y la tradición de consumo de setas se han extendido prácticamente por toda la geografía peninsular. Por ello, pueden verse intoxicaciones de mayor o menor gravedad no sólo en Cataluña y el País Vasco, sino también en otras regiones en las que eran desconocidas hasta hace poco tiempo.

Es una intoxicación típicamente otoñal y la mayoría de las veces se produce durante el fin de semana. Suele ser una intoxicación colectiva, que afecta a dos o más personas en un mismo episodio, se da por igual en ambos sexos y puede presentarse en todos los grupos de edad. La causa más frecuente es la confusión con especies comestibles.

El diagnóstico de intoxicación por setas debe tomarse en consideración en el caso de pacientes que presentan determinados síntomas y que refieren haber ingerido setas, o en aquellos en que, en ausencia de ese antecedente, los síntomas y las circunstancias hacen muy probable la intoxicación por setas. Con fines prácticos, deberá establecerse un diagnóstico sindrómico inicial que, fundamentalmente, ha de ir dirigido a establecer si se trata de una intoxicación hepatotóxica grave u otra forma de intoxicación. En el caso de disponer de restos de las setas, puede consultarse a un micólogo para su identificación, pero se ha de tener en cuenta que la ausencia de especímenes tóxicos en los restos aportados por los familiares no descarta la ingestión de setas venenosas.

Se clasifican en dos grandes grupos basados en el tiempo libre de síntomas que transcurre desde el momento de la ingestión hasta la aparición de las primeras molestias:

- *A: de período de latencia breve:* el intervalo desde la ingestión y la aparición de los primeros síntomas, que suelen ser gastrointestinales, es inferior a 6 h, en general oscila entre 30 min y unas 3 o 4 h. Suelen ser intoxicaciones leves.

- *B: de período de latencia largo:* el intervalo es superior a 6 h, en general oscila entre las 9 y las 15 h, aunque en algún caso puede llegar a hasta los 10 o 15 días. Suelen ser intoxicaciones graves, pues se deben a toxinas que pueden producir daños en órganos vitales, como el hígado o el riñón.

Intoxicaciones con latencia larga

Síndrome hepatotóxico

Etiología

Lo produce el consumo de diversas especies que contienen potentes hepatotoxinas denominadas amanitinas o amatoxinas. Aunque en el pasado se atribuían siempre a la seta *Amanita phalloides*, se han descrito con otras especies del mismo género, como *A. verna*, *A. virosa*, *A. tenuifolia*, *A. bisporigera* y *A. ocreata*, y de otros géneros (*Lepiota brunneoincarnata* y *L. subincarnata*, y *Galerina marginata*, *G. venenata* y *G. autumnalis*). Es difícil establecer el que una cantidad ingerida de setas sea potencialmente mortal, ya que, aunque hay casos probados de muerte por menos de 20 g de setas, se conocen pacientes que, tras ingestas de un número considerable de setas, sólo presentaron una discreta afectación hepatocelular.

Patogenia

Son las amanitinas o amatoxinas, octapéptidos bicíclicos de bajo peso molecular, fácilmente absorbibles por las células del epitelio intestinal. Circulan libremente por el plasma, se distribuyen de forma amplia por el organismo y penetran con facilidad en los hepatocitos. Se eliminan con rapidez por filtración glomerular. Más de dos terceras partes de las toxinas incorporadas por los hepatocitos son excretadas por la bilis y pueden volver a ser absorbidas por el tubo digestivo, estableciendo de ese modo una recirculación enterohepática.

Su acción se debe a la inhibición de la síntesis de RNA, con lo que se bloquea la transcripción y cesa la síntesis de proteínas; cuando se agotan las reservas proteicas, aparece la necrosis celular. Existe controversia sobre una posible lesión renal directa.

Cuadro clínico

Pueden distinguirse cuatro fases evolutivas, en principio consecutivas, pero que muchas veces se solapan entre sí. El *período de incubación*, o *fase de latencia*, es, de forma característica, largo; tras la ingesta, el paciente permanece asintomático durante 6-12 h. Hay que prestar atención a la posibilidad de que, junto con las setas hepatotóxicas, se hayan ingerido setas irritantes del tubo digestivo, que provocarían los primeros síntomas al cabo de 2-3 h, así como la doble ingestión, en que se repite la ingesta dentro del período de latencia de la primera comida.

La *fase intestinal*, o *coleriforme*, es una grave gastroenteritis de aparición súbita, caracterizada por diarrea abundante, acompañada de náuseas, vómitos y dolor abdominal. La pérdida de líquidos y electrólitos es muy importante y provoca deshidratación, acidosis metabólica, oliguria e insuficiencia renal. La bioquímica hepática y la coagulación son normales. La *tercera fase* coincide con las 24-48 h postingesta y es de *mejoría aparente* al corregirse o cesar los trastornos hidroelectrolíticos aparecidos en la anterior etapa.

Finalmente, la *fase de agresión visceral* se inicia a partir de las 36-48 h de la ingesta con empeoramiento del estado general, subictericia y citólisis hepática, y, en ocasiones, pancreática. La enfermedad puede progresar con episodios de hipoglucemia, prolongación del tiempo de protrombina, diátesis hemorrágica y, en los casos muy graves, evolución hacia una fase terminal con ictericia, encefalopatía hepática, coma y muerte a partir del quinto o sexto días de la ingesta. La diátesis hemorrágica se produce por fallo en la síntesis de los factores de coagulación, y en el caso de existir necrosis hepática extensa, puede presentarse una coagulación intravascular diseminada. Si se supera esta fase, hacia el quinto día se inicia el descenso de los valores enzimáticos hepáticos y la mejora de la actividad protrombínica, que se asociarían a una recuperación clínica progresiva y muy probablemente sin secuelas.

Diagnóstico y tratamiento

Ante la sola sospecha de una intoxicación por setas hepatotóxicas se procederá al ingreso del paciente y a poner en marcha una serie de medidas,

sin esperar una confirmación de pruebas de laboratorio (función hepática o detección de toxinas) o la opinión de un micólogo:

- Una rehidratación intensa y precoz, que, mediante el aporte hidroelectrolítico adecuado, conducirá a una diuresis forzada neutra, para revertir la deshidratación y compensar la probable hipopotasemia y la acidosis metabólica.
- La instalación de una sonda nasogástrica, o preferiblemente nasoduodenal, para aspiración continua, que se interrumpirá cada 3 h para administrar 25 g de carbón activado, hasta el cuarto día postingestión. En ausencia de diarreas espontáneas se añadirá un purgante.
- Aparte de un completo tratamiento sintomático y de soporte, y un adecuado seguimiento analítico, se administrarán por vía i.v. fármacos que compitan con el *uptake* hepatocelular de las amanitinas: la penicilina G sódica, en dosis de 2.000.000 U cada 2 h, y/o la silibinina, en dosis de 20-25 mg/kg de peso y día, por vía intravenosa. La dosis de penicilina debe reducirse en caso de insuficiencia renal y ajustarse al peso en el paciente pediátrico.
- Existe controversia sobre el uso de la N-acetilcisteína (NAC) y sobre la aplicación de técnicas de depuración extrarrenal (hemodiálisis o hemoperfusión), que sólo se indicarían en una fase muy precoz o como soporte general en caso de fracaso renal agudo.
- En intoxicaciones muy graves debe preverse la opción de un trasplante hepático y, en espera del mismo, estaría indicado aplicar un sistema adsorbente de toxinas endógenas (MARS, del inglés *molecular adsorbents recirculation system*) y la administración de NAC. Debería establecerse una valoración de los pacientes hacia las 48-60 h postingestión. Sin embargo, no debe trasplantarse indiscriminadamente. Por ello, es fundamental delimitar una serie de parámetros con valor pronóstico precoz que permitan prever cuáles van a ser los pacientes candidatos a trasplante. Entre otros destacan los siguientes: la precocidad de aparición de los síntomas, la presencia de insuficiencia renal inicial, la concentración de

amatoxinas en la orina en el momento del ingreso y el descenso de la actividad protrombínica.

Síndrome convulsivo o giromítrico

Las setas del género *Gyromitra* (*G. gigas* y *G. esculenta*) contienen diversas hidrazinas, muy volátiles e hidrosolubles, que producen una intoxicación multisistémica, en ocasiones grave o incluso mortal, al ingerir las setas crudas o mal cocidas o al consumir el primer líquido de su cocción. Por el contrario, la intoxicación no se produce si las setas se han desecado para su conservación o si se ha desechado el agua de cocción. Después de un período de latencia de 8-12 h aparecen vómitos, dolores abdominales y diarrea, que persisten 1-3 días. En la fase de estado se puede observar una leve hepatitis citolítica, somnolencia, convulsiones y una discreta hemólisis. El tratamiento es sintomático. De presentarse convulsiones, por bloqueo neuronal del fosfato de piridoxal, se tratarán con 25 mg/kg de vitamina B_6, junto con benzodiazepinas.

Síndrome nefrotóxico

Síndrome orellánico o cortinarínico

Las orelaninas, contenidas en especies del género *Cortinarius* (*C. orellanus* y *C. speciosissimus*), pueden causar una nefropatía tubulointersticial que se acompaña, en ocasiones, de una citólisis hepática moderada. Los primeros síntomas no aparecen antes del tercer día, y pueden tardar hasta 17 días. Los intoxicados presentan sed intensa, poliuria y, después, insuficiencia renal y anuria. Pueden asociarse lumbalgia y artromialgias. El tratamiento sintomático no puede evitar que en un 10%-15% de los casos se llegue a la insuficiencia renal crónica irreversible, en cuyo caso sólo el trasplante renal puede producir la curación definitiva.

Intoxicación por amanitas nefrotóxicas

Sucesivamente se presenta un cuadro de náuseas y vómitos a las 10-12 h de la ingestión, en algún caso con diarrea leve acompañante, y 2 o 3 días después insuficiencia renal aguda, acompañada a veces de una moderada citólisis hepática. De forma excepcional, se ha descrito la posibilidad de

cardiotoxicidad. Las especies responsables de este cuadro son *Amanita smithiana* en América del Norte, *A. pseudoporphyria* en Japón y *A. proxima* en el sur de Europa, que suele confundirse con la seta comestible *A. ovoidea.* El tratamiento es sintomático. En algunos casos se requerirá de forma temporal la hemodiálisis, pero la lesión renal se restablece siempre por completo.

Síndrome rabdomiolítico

Sólo se presenta si las setas (*Tricholoma equestre* [groguet, verderol] y *Russula subnigricans*) se consumen en cantidades considerables y en sucesivas ingestas.

La sintomatología es tardía (1-3 días) en forma de mialgias, sudoración, náuseas, taquipnea, eritema cutáneo y, lo que es más característico, rabdomiólisis. La analítica muestra un aumento de la creatín-fosfocinasa sérica y de las transaminasas de origen no hepático, y en algunos casos se aprecian signos de afectación renal. En Europa se han descrito fallecimientos en un contexto de insuficiencia cardíaca refractaria. No hay tratamiento específico.

Síndrome cerebeloso por colmenillas (*Morchella* spp.)

Son setas primaverales muy apreciadas, del género *Morchella*, con sombrero alveolado y pie hueco, conocidas cómo múrgulas, rabasolas o colmenillas, que no deben consumirse crudas o poco cocinadas, pues pueden producir toxicidad gastrointestinal aguda. Con independencia del grado de cocción, si se consumen ejemplares frescos en cantidad abundante, pueden producir un cuadro de mareo, inestabilidad, disartria, incoordinación motriz, nistagmo y ataxia. En algunos casos el síndrome es leve y pasajero, pero en otros es incapacitante y puede prolongarse varias semanas.

El tratamiento será meramente sintomático. En el caso de síntomas digestivos importantes puede ser necesario administrar antieméticos, antidiarreicos y líquidos abundantes.

Síndrome acromelálgico

A las 24 h de ingerirlas se presentan crisis de dolores paroxísticos, acompañados de sensación de quemazón en las partes distales de las extremidades, en las manos y sobre todo en los pies. En los momentos de las crisis los dedos muestran aumento de temperatura, eritema y edema. Estos síntomas persisten durante días, semanas y, en algún caso excepcional, incluso varios meses. Las especies responsables son *Clitocybe acromelalga* (Japón) y *Clitocybe amoenolens* (Europa).

Para el tratamiento del dolor leve son útiles el AAS y el paracetamol, el clonazepam para el dolor moderado, y los mórficos para el dolor intenso.

Intoxicación por setas con período de incubación corto

Síndrome gastrointestinal puro

Es el motivo más frecuente de consulta a urgencias tras la ingesta de setas. Puede ser producido por múltiples especies (*Entoloma*, *Lactarius*, *Tricholoma*, etc.) que contienen sustancias irritantes para el tubo digestivo. De 30 min a 3 h después de la ingesta aparecen dolores abdominales, vómitos y diarreas; en la mayoría de los casos, el cuadro cede espontáneamente a las 12-48 h. Algunos pacientes pueden desarrollar signos leves de hepatotoxicidad. El tratamiento se basa en la compensación de las pérdidas hidroelectrolíticas.

Síndrome neurológico o micoatropínico

Es un síndrome de predominio neurológico que simula un cuadro anticolinérgico, producido por diversas especies, como la *Amanita muscaria* (matamoscas, *reig bord*) y la *A. pantherina* (pantera, *pixacà*), que contienen muscimol y ácido iboténico. En el caso de la *A. muscaria* predomina la acción del ácido iboténico (glutaminérgico, excitador), y en el de la *A. pantherina*, la del muscimol (gabaminérgico, inhibitorio o depresor). Entre 30 min y 3 h después de su ingesta aparecen náuseas, dolores abdominales, agitación, confusión, delirio, alucinaciones, midriasis y taquicardia. El cuadro cede espontáneamente en pocas horas. El tratamiento consiste en la administración muy precoz de carbón y sedación con benzodiazepinas en caso de agitación. La fisostigmina no tiene acción alguna en esta

intoxicación. Si se confirma la ingestión de *A. pantherina*, es necesario un ingreso en observación durante unas horas. Se han descrito cuadros graves de depresión neurológica en la intoxicación por esta especie.

Síndrome alucinógeno

La ingestión de algunos hongos puede producir alucinaciones, en ocasiones acompañadas de síntomas desagradables, como crisis de angustia, fiebre o convulsiones. Se trata de especies de los géneros *Panaeolus* y *Psilocybe*, que contienen psilocina y psilocibina. En ocasiones su consumo es voluntario. La posibilidad de adquirir estas setas por Internet ha contribuido al aumento de su consumo. En general, se considera una intoxicación leve. El tratamiento es sintomático y no es preciso utilizar medidas de eliminación o extracción. Debe tranquilizarse al paciente y evitar estímulos sensoriales.

Síndrome neurovegetativo, sudoriano, micocolinérgico o muscarínico

Se debe a la estimulación colinérgica inducida por el consumo de hongos del género *Inocybe* («brujas») y alguna especie del género *Clitocybe*. Los síntomas, debidos a su contenido en muscarina, consisten en hipersecreciones (salivación, sudación, lagrimeo) y miosis. Pueden asociar síntomas digestivos leves. En el caso excepcional de observar hipotensión y/o bradicardia, estaría indicado el uso como antídoto de la atropina. En general, sólo se aplica tratamiento sintomático. Excepcionalmente esta intoxicación puede ser muy grave. Por ello en pacientes con trastornos del ritmo cardíaco de base, o en ancianos y niños, hay que mantener un prudente intervalo de observación antes de darlos de alta.

Síndrome cardiovascular o acetaldehídico

Aparece al consumir conjuntamente bebidas alcohólicas y determinadas setas, como *Coprinus atramentarius*, *Clitocybe clavipes*, *Morchella angusticeps* y *Boletus luridus*, cuya toxina, la coprina, en forma similar al disulfiram, interfiere en el metabolismo oxidativo del etanol y provoca una acumulación de acetaldehído. Tras haber consumido estas setas, incluso 1-2

días después, a los 30-60 min de cada toma de alcohol aparece una vasodilatación periférica intensa, predominante en la cara y el cuello, con hipotensión, taquicardia, cefalea, vértigos, sudoración y vómitos. El cuadro clínico cede espontáneamente en 2-4 h. El tratamiento es sintomático. Debe proscribirse la ingesta de bebidas alcohólicas durante 2 días.

Síndrome hemolítico-urémico

La ingesta de *Paxillus involutus* induce un síndrome gastrointestinal con período de incubación corto, que, en el caso de ingestas sucesivas, puede seguirse, entre 15 min y 2 h tras la ingesta, de un síndrome hemolítico-urémico desencadenado por un antígeno proteico (involutina) contenido en la seta. Se han descrito casos mortales de esta hemólisis inmunitaria. El tratamiento inicial consiste en la administración precoz de carbón y medidas sintomáticas, en especial el aporte intenso de líquidos. Se ha propuesto también el uso de corticoides y el recambio plasmático.

Síndrome de dermatitis flagelada

Está causada por el consumo de *Lentinus edodes (shiitake)*, una seta de origen asiático totalmente introducida en los mercados y la gastronomía en nuestro país. De consumirse cruda o poco cocinada, puede provocar en personas susceptibles una dermatitis intensamente pruriginosa caracterizada por micropápulas eritematosas diseminadas, dispuestas linealmente, por lo que parece que se hayan flagelado.

La recuperación completa es a las 2-3 semanas, con o sin tratamiento. Se aconseja no exponerse al sol y el tratamiento con antihistamínicos.

Bibliografía especial

Diaz JH. Poisoning by herbs and plants: rapid toxidromic classification and diagnosis. *Wilderness Environ Med*. 2016;27(1):136–152.

Frenzel C, Teschke R. Herbal hepatotoxicity: clinical characteristics and listing compilation. *Int J Mol Sci*. 2016;17(5):588.

Martínez A, Martínez L, Margarit A, Trench V, Luaces C. Tóxicos vegetales: un problema aún vigente. *An Pediatr (Barc)*. 2015;82(5):347–353.

Piqueras Carrasco J. Intoxicaciones por setas, una actualización. *Rev Esp Med Legal*. 2014;40(1):19–29.

White J, Weinstein SA, De Haro L, Bédry R, Schaper A, Rumack BH, et al. Mushroom poisoning: A proposed new clinical classification. *Toxicon*. 2019;157:53–65.

Intoxicaciones por picadura, mordedura o contacto con animales venenosos

M.ªC. Martín Sierra

Introducción

Muchos son los animales capaces de producir lesiones tóxicas al hombre, ya sea por picadura, mordedura o contacto. Los artrópodos son los invertebrados más numerosos, y pueden ocasionar lesiones tóxicas y ser vectores transmisores de enfermedades. Entre los vertebrados, encontramos aves (*Pitohui* e *Ifrita kowaldi* en los bosques de Papúa-Nueva Guinea), mamíferos (ornitorrinco en Australia, loris perezoso en el sudeste asiático y musarañas en América), anfibios (salamandras, tritones, sapos y ranas tropicales), reptiles (lagartos venenosos, serpientes) y peces, que pueden ocasionar envenenamientos en el hombre.

Animales terrestres

Artrópodos

Himenópteros

Los de mayor interés son las abejas, los abejorros, las avispas, los avispones y las hormigas picadoras, y estas especies están en expansión entre los continentes, véase el ejemplo de la avispa y el avispón asiáticos (*Vespa velutina* y *V. mandarina japonica*) en el continente europeo. El veneno que inyectan contiene histamina, serotonina, hialuronidasa, fosfolipasa A y proteasas, que provocan una reacción local iniciada tras un pinchazo doloroso, con quemazón, picor, eritema y posterior desarrollo de una pápula. Aunque una sola picadura no suele ocasionar mayores problemas, en algunas personas puede presentarse una reacción de hipersensibilidad inmediata, con gran edema, broncoespasmo, edema de glotis o *shock* anafiláctico que puede causar la muerte. También se pueden ocasionar reacciones de hipersensibilidad tardía (tipo enfermedad del suero).

El tratamiento de las reacciones locales leves será la retirada, si es el caso, del aguijón, limpieza, desinfección, crioterapia, aplicación de lociones tópicas con calamina o mentol, corticoides tópicos de baja potencia (tipo fluocortina o clobetasona) y analgésicos o antiinflamatorios orales. No se recomienda el empleo de antihistamínicos tópicos.

Las reacciones locales graves o sistémicas precisan antihistamínicos (tipo dexclorfeniramina o ebastina) y corticoides (prednisona o metilprednisolona) orales o por vía parenteral. En los casos de anafilaxia, los pacientes deberían estar familiarizados con la autoadministración de adrenalina inyectable por vía subcutánea o intramuscular (viales preparados y protegidos con envases especiales).

Dípteros

Los más importantes son los mosquitos y los tábanos, que inyectan un fluido irritante que produce una reacción local en forma de pápula dolorosa y pruriginosa. Ocasionalmente actúan como vectores de enfermedades. La reacción local es habitualmente leve y se trata como en el caso anterior.

Arácnidos

Garrapatas

Son más temibles por las enfermedades que pueden transmitir (fiebre botonosa por *Rickettsia conorii;* enfermedad de Lyme por *Borrelia burgdorferi;* debonel/tibola por *R. slovaca/rioja;* anaplasmosis humana por *Anaplasma phagocytophilum;* babesiosis por *Babesia divergens/microtii;* tularemia por *Francisella tularensis;* fiebre hemorrágica de Crimea-Congo por el virus de la FHCC) que por su fijación a la piel, en la que produce un edema eritematoso durante 3-4 días que puede evolucionar hacia una escara necrótica con adenopatías regionales. Puede formarse un granuloma si no se extrae correctamente el hipostoma. Se ha descrito también una neuropatía periférica tóxica.

Para la extracción se la envuelve en vaselina, laca de uñas o aceite y, con cuidado, se tracciona perpendicularmente de ella con unas pinzas finas sin dientes o con pinzas específicas para retirar garrapatas. Después, se desinfecta la piel con povidona yodada. Si apareciera sintomatología sistémica en los días posteriores, se deberá valorar la realización de pruebas complementarias y el tratamiento según la sospecha diagnóstica.

Arañas

Latrodectus

En este género se incluyen *L. mactans* y la subespecie *L. m. tredecimguttatus* (viuda negra), que es la que se encuentra en España. La picadura, frecuente en los campos de cultivo, produce un eritema urticariforme muy doloroso, con edema local que puede evolucionar hacia la escara necrótica con adenopatías regionales y un cuadro de envenenamiento neurotóxico con calambres, espasmos musculares, salivación, sudoración, convulsiones, hipertensión arterial, arritmias, nefritis, anuria, «vientre en tabla» y priapismo. Es característica la denominada «*facies* latrodectísmica», *facies* rubicunda, sudorosa, con edemas palpebrales, *trismus* y blefaroconjuntivitis. Se han utilizado diversas medidas para combatir los espasmos musculares (gluconato cálcico, diazepam, lorazepam, metocarbamol, dantroleno o neostigmina).

No hay que olvidar la desinfección local, la profilaxis antitetánica si procede y una analgesia adecuada.

Loxosceles

La más importante es la *L. rufescens* (araña parda o violín). Su picadura produce un cuadro conocido como loxoscelismo, que puede presentarse como:

- Loxoscelismo cutáneo: manifestaciones locales por acción nefrotóxica del veneno. Se describe una *forma edematosa* (placa eritematosa que inicialmente forma un halo azulado para pasar a blanquecino, finalmente violáceo y que termina formando una escara negra en 5-7 días, y se acompaña de edema duro) y una *forma necrosante* (la lesión es muy dolorosa y en 1-2 días desarrolla una úlcera, en zonas acras puede ser una gangrena seca, hay lesión importante de tejidos y se aprecian alteraciones en las analíticas).
- Loxoscelismo cutaneovisceral: a la lesión cutánea se le asocia una clínica sistémica, con fiebre, escalofríos, cefalea, vómitos, orina oscura, ictericia, dolor abdominal, hepatitis o pancreatitis, equimosis, CID, arritmias, fallo cardíaco, convulsiones, *shock*, etc. (fig. 326-1).

FIGURA 326-1 Probable picadura de una *Loxosceles rufescens* en una mujer joven. En la flexura del codo se observa una escara necrótica con gran edema perilesional. (Imagen por cortesía del Dr. S. Nogué.)

El tratamiento es sintomático (analgésicos, antibioterapia), y se puede precisar oxigenoterapia hiperbárica, escariectomías y fasciotomías descompresivas, y ser preciso el ingreso en la UCI en los casos más graves. Ha de valorarse el uso de dapsona o colchicina en los casos de necrosis extensas.

Licósidos

Su principal representante es la tarántula. Puede producir dos cuadros diferentes de tarantulismo:

- Reacción local por picadura: cuadro clínico leve con edema, eritema, linfangitis y pequeñas necrosis. El tratamiento es sintomático.
- Oftalmía nudosa: producida por los pelos urticantes que es capaz de lanzar para defenderse. Las lesiones oculares pueden variar entre queratoconjuntivitis, granulomas corneales, iritis, sinequias, vitritis, coriorretinitis, etc., y son necesarios el tratamiento y el seguimiento especializados.

Escorpiones

Las picaduras más frecuentes en España son las producidas por la especie *Buthus occitanus.* El cuadro clínico local es secundario a la acción de la serotonina y sustancias citotóxicas, que causan un dolor intenso, edema y eritema local. Puede haber efectos sistémicos en forma de sialorrea, nerviosismo, epífora, diarrea, sudoración, broncorrea, trastornos de la conducción cardíaca y alteración de la presión arterial.

El tratamiento se basa en la desinfección local y la terapéutica sintomática, que incluirá la infiltración subcutánea con anestésico local si el dolor es intenso. Podrían precisarse atropina, α- o β-bloqueantes (salvo contraindicación), anticonvulsivantes y gluconato cálcico. El suero antiescorpión no se recomienda para la picadura de las especies ibéricas. Es característico el agravamiento de la situación después de una eventual mejoría y por ello el paciente debe ser observado hasta 12 h después de haber desaparecido los síntomas.

Reptiles

Serpientes

Las especies autóctonas de serpientes que se encuentran en la península Ibérica son 13, 10 de las cuales pertenecen a la familia *Colubridae* y tres a la *Viperidae.* Las mordeduras se producen fundamentalmente entre los meses de marzo y octubre.

Víboras

Se caracterizan por presentar cabeza triangular, pupilas verticales, cientos de pequeñas escamas en la cabeza, cuerpo grueso, corto y cubierto por escamas carenadas, y una cola corta muy diferenciada del cuerpo. Tienen dentición solenoglifa, especializada para la inoculación de veneno, el cual tiene actividad hemotóxica, citotóxica y neurotóxica.

En la península Ibérica se encuentran tres tipos de víbora: la víbora áspid (subespecies *V. aspis aspis* y *V. aspis zinnikeri*), que se distribuye por los Pirineos, el Prepirineo, Montseny y la zona oriental de la cordillera Cantábrica, y que posee el veneno más activo y con capacidad neurotóxica. La víbora de Seoane (subespecies *V. seoanei seoanei* y *V. s. cantabrica*) se

encuentra en Galicia y en la cornisa cantábrica. Finalmente, la víbora hocicuda (subespecies *V. latastei latastei* y *V. l. gaditana*) se distribuye por toda la península Ibérica, excepto el norte.

Cuadro clínico

Las manifestaciones se clasifican en cuatro grados de envenenamiento, que podrían ser consecutivos a lo largo de las 12-24 h que siguen a la mordedura (tabla 326-1 y figs. 326-2 y 326-3).

Tabla 326-1

Grados de envenenamiento por serpientes, cuadro clínico y tratamiento

Grado	Cuadro clínico	Tratamiento
0 (sin envenenamiento)	Sólo se encuentran la marca de los colmillos y/o de los dientes y un mínimo dolor local. Probable mordedura de una culebra o de una víbora que no ha inoculado veneno (se denomina *mordedura seca*)	Limpieza y desinfección de la herida, vendaje no compresivo, crioterapia no directa, elevación de la extremidad, profilaxis antitetánica si procede, inicio de pauta antibiótica y analgésica, y reposo Se mantendrá la observación entre 6-12 h, sin ser necesario el ingreso. En el momento del alta, se indicará al paciente que debe volver ante cualquier cambio o empeoramiento
I (envenenamiento leve)	Se aprecian las marcas de la mordedura, dolor intenso, edema local moderado que puede progresar formando ampollas, pero no hay sintomatología sistémica	A las medidas anteriores se añade el reposo en cama, dieta absoluta y sueroterapia de mantenimiento en una extremidad diferente a la de la mordedura Observación hospitalaria durante un mínimo de 24 h para el control de la evolución del envenenamiento y de la posible aparición de alteraciones hematológicas y neurológicas, por lo que la exploración deberá repetirse periódicamente

Grado	Cuadro clínico	Tratamiento
II (envenenamiento moderado)	A las manifestaciones anteriores se añaden edema progresivo, equimosis, linfangitis, adenopatías o manifestaciones sistémicas en forma de moderada hipotensión arterial, náuseas, vómitos, diarreas, dolor abdominal, mareos, malestar general o alteraciones hematológicas (leucocitosis, hipofibrinogenemia y microangiopatía trombótica, trombocitopenia y anemia hemolítica)	El paciente ha de ingresar en el hospital. Realizar controles analíticos seriados. Valoración periódica de la progresión local o sistémica (complicaciones neurológicas o hematológicas) del envenenamiento Mantener o iniciar las medidas del grado I, así como el tratamiento sintomático que precise
	Clínica neurológica (con independencia de las manifestaciones locales o sistémicas): ptosis palpebral, déficit de acomodación, oftalmoplejía, diplopía, disartria, disfagia, parálisis del orbicular de los labios, letargo, vértigo o paresias	Está indicado el suero antiofídico y aplicado lo más tempranamente posible. En los hospitales de nuestro entorno podemos disponer de: Viperfav (diluir un vial de 4 mL en 100 mL de suero salino al 0,9% y administrar i.v. en 1 h) o el Bulbio Snake Venom Antiserum (administración según indicaciones de su ficha técnica). Uso precoz en embarazadas y en presencia de un síndrome compartimental. La dosis en los niños es igual a la de los adultos

Grado	Cuadro clínico	Tratamiento
III (envenenamiento grave)	Además de las lesiones de grado II, el edema regional llega a desbordar la extremidad, el dolor es intenso y las manifestaciones sistémicas, graves: rabdomiólisis, CID, diátesis hemorrágica, insuficiencia renal aguda, insuficiencia respiratoria, *shock*, hemólisis	El paciente ha de ingresar en la UCI. Mantener o iniciar las medidas del grado II. Según la evolución, puede indicarse una segunda dosis de suero antiofídico en las primeras 24-48 h
	Clínica neurológica que compromete funciones vitales o aparición de un síndrome de Guillain-Barré-*like*	Podría estar indicado el tratamiento quirúrgico para el desbridamiento de las necrosis en la zona perilesional y fasciotomías en caso de síndrome compartimental

FIGURA 326-2 Mordedura de una víbora en un varón de 48 años mientras trabajaba en el campo en la región valenciana. Marcados signos inflamatorios en la mano izquierda con área esfacelada en el dedo índice y manifestaciones sistémicas (envenenamiento de grado III). (Imagen por cortesía del Dr. B. Climent.)

FIGURA 326-3 Mordedura por *Vipera* en las estribaciones del Montseny (Barcelona). **A.** Se observan un edema turgente en la mano izquierda y la herida en la base del dedo índice a las 6 h de la mordedura (envenenamiento de grado I). Se asoció una plaquetopenia (21×10^9/L) con descenso del Quick (37%), que modificó la clasificación del envenenamiento a grado II/III, y se indicó el uso del suero antiofídico. **B.** Extremidad superior a las 24 h de la mordedura. Marcada equimosis por el gran aumento de permeabilidad capilar, que desborda la extremidad (envenenamiento confirmado de grado II/III). **C.** Evolución favorable a los 10 días de la mordedura. (Imágenes por cortesía del Dr. S. Nogué.)

Tratamiento

Existe un consenso entre diferentes organismos y países respecto a una serie de medidas que se deben evitar en el tratamiento de estas lesiones. No se deben realizar torniquetes, ni cortes con succión posterior, ni cauterizaciones ni aplicar electricidad o practicar amputaciones locales. Tampoco se recomienda la aplicación de ungüentos caseros a base de plantas, pólvora, whisky o infusiones de insectos. No son medidas eficaces, suponen una pérdida de tiempo y un mayor riesgo de difusión del veneno.

En el lugar del accidente se puede limpiar la herida con agua y jabón, retirando joyas, *piercings* o relojes que pudiesen hacer efecto torniquete si progresa el edema. Se debe elevar la extremidad, no administrar bebidas energizantes o alcohol, evitar grandes esfuerzos, avisar al 112 para proceder a un rescate si fuese preciso y recoger datos del lugar del accidente, así como los rasgos del animal si se ha podido ver.

En el primer centro médico se procederá a la desinfección local mediante agentes que no tiñan la piel y enmascaren los signos de evolución del envenenamiento, control del grado de envenenamiento, analgesia, revisión de la profilaxis antitetánica, administración de ansiolíticos si es preciso, vendaje levemente compresivo siguiendo las directrices clásicas, elevación de la extremidad y crioterapia no directa, y se procederá a organizar el traslado a un hospital próximo que disponga de antídoto en previsión de una mala evolución del envenenamiento. Se evitará el empleo de heparinas de bajo peso molecular, antibióticos y AAS.

Ya en el hospital de destino se realizará una exploración física completa, toma de constantes y pruebas complementarias (ECG, hemograma, hemostasia, bioquímica con creatín-cinasa, función renal y hepática y estudio de la orina). Asimismo, se mantendrá un control riguroso de la progresión del cuadro tóxico, vigilando la aparición de clínica neurológica. El tratamiento dependerá del grado de envenenamiento y queda recogido en la tabla 326-1.

Culebras

Se caracterizan por tener una cabeza redondeada, cubierta por escamas grandes y lisas y la pupila redonda. El cuerpo es largo y esbelto y no se diferencia claramente de la cola. La dentición que presentan puede ser aglifa, sin colmillos ni veneno, y típica de las ocho especies no venenosas, u

opistoglifa, con dos dientes situados en posición posterior en la boca, por lo que es muy difícil que inoculen veneno.

Las dos especies venenosas de la península Ibérica son, por un lado, la *Malpolon monspessulanus*, o culebra bastarda o de Montpellier, que es la serpiente de mayor tamaño y la más agresiva que puede encontrarse en toda la Península; y, por otro, la *Macroprotodon cucullatus*, o culebra de cogulla o de capucha, que se puede encontrar en Baleares y en la mitad sur de la península Ibérica. Su mordedura no es peligrosa, y precisa únicamente medidas locales y tratamiento sintomático.

Pitones y boas

Se trata de especies exóticas no tóxicas que algunas personas conservan en sus domicilios tras su adquisición en tiendas especializadas o provenientes del comercio ilegal (como otras especies exóticas venenosas). En las lesiones, muy dolorosas, es fácil encontrar piezas dentales del animal, que se deben retirar. El tratamiento será igual a los envenenamientos de grado 0 de las especies ibéricas, ya que no son especies venenosas.

Otras serpientes exóticas

Elápidos (como las corales y coralillos del continente americano, mambas y cobras del africano, búngaros en el asiático y taipanes, serpientes tigre o víboras de la muerte de Oceanía), hidrófinos o serpientes marinas de las aguas tropicales y subtropicales de los océanos Pacífico e Índico, o crótalos y víboras americanas son especies exóticas muy venenosas que pueden inducir graves lesiones locales, una rápida coagulopatía y afectación neurológica, que puede conducir a la muerte, aunque afortunadamente casi un tercio de estas mordeduras son «secas».

El tratamiento de estas mordeduras es una emergencia y precisa el control del paciente en unidades de vigilancia intensiva por la extremada gravedad de los envenenamientos y la necesidad de antídotos específicos y heterólogos.

Animales marinos

Peces venenosos

Los escorpénidos (cabracho, escórpora, rascacio, gallinetas, peces pavo y peces piedra) y traquínidos (pez araña, pez víbora, faneca brava o salvariego, pez león) son peces muy apreciados gastronómicamente, pero que pueden provocar lesiones en bañistas, buceadores, pescadores, pescaderos y cocineros. Estos animales están dotados de unas aletas con radios espinosos y conectados a una glándula venenosa. Al sentirse atacados, en un rápido movimiento clavan la espina e inoculan su veneno a través de ella, produciendo una lesión muy dolorosa con moderado edema, impotencia funcional y, excepcionalmente, manifestaciones generales, como náuseas, vómitos, agitación y lipotimia, existiendo el riesgo de una reacción anafiláctica mortal. La lesión suele curar en pocos días, pero algunos pacientes desarrollan una notoria lesión inflamatoria que no se resuelve hasta pasadas 6-8 semanas.

El tratamiento consiste en la temprana aplicación local de calor (aproximar la punta de un cigarrillo o bañar la extremidad a unos 50 °C durante 20-30 min), ya que son toxinas termolábiles, la desinfección de la piel, la extracción de la espina si procede, la analgesia, la infiltración anestésica local si el dolor es muy intenso y la revisión de la inmunidad antitetánica. Se debe revisar y curar a diario la herida hasta su cicatrización y, si se produce la sobreinfección, será necesario el empleo de antibióticos.

Los peces raya, las mantas, las águilas marinas, el pez obispo, las tremielgas y las pastinacas presentan una cola larga a modo de látigo, aserrada o con espinas, que conecta con una glándula venenosa. Las características de las toxinas y el tratamiento son similares a las de los escorpénidos y los traquínidos.

Cnidarios o celentéreos

Este grupo de invertebrados marinos integra a medusas, cubomedusas, sifonóforos (carabela portuguesa), hidrozoos, anémonas, actinias y corales. Todos ellos se caracterizan por tener en sus filamentos miles de aparatos

venenosos dotados de pequeños arpones (cnidocitos o nematocistos), que, al contacto con la piel humana, se disparan y penetran en ella, provocando una reacción urticariforme característicamente lineal y que puede persistir durante varios días o semanas. En algunos pacientes, las lesiones cutáneas y los síntomas pueden persistir durante meses.

El tratamiento consiste en extraer con cuidado los restos de los filamentos con unas pinzas o practicando un rascado con el borde de una tarjeta, lavar con agua de mar y aplicar una bolsa de hielo sobre la piel durante 20-30 min. Para algunas especies puede ser útil aplicar vinagre diluido. No se recomienda frotar con arena ni con toallas, ni lavarla con agua del grifo (dulce) o aplicar directamente los cubitos de hielo (agua dulce), ya que el cambio osmótico podría activar los cnidocitos. La gravedad será mayor si se produce contacto con mucosas (bucal o nasal). Pueden ser necesarios antihistamínicos, analgésicos y antiinflamatorios.

En nuestras costas, la medusa más temida es la carabela portuguesa *(Physalia physalis).* El tratamiento es similar al ya descrito para la mayoría de las medusas, se recomienda el uso de vinagre como inactivador de los cnidocitos y se ha de vigilar la evolución de las lesiones locales.

Los corales y las cubomedusas son típicos de mares tropicales. Estas últimas son especies muy venenosas. Su veneno es neurotóxico, cardiotóxico y con gran potencial dermatonecrótico. Las lesiones se acompañan de grave afectación sistémica (hipertensión, edema pulmonar, fallo cardíaco, escalofríos, vómitos, hemorragias cerebrales), y estas manifestaciones se conocen como síndrome de *Irukandji*.

Bibliografía especial

Corsi O, del Río E, Peña A, Acuña D. Latrodectismo. Caso clínico y revisión de la literatura. Revista de Ciencias Médicas 2017. Disponible en: https://arsmedica.cl/index.php/MED/article/view/1003/904 (Acceso el 15 de enero de 2020.)

Isbister GK, Bawaskar HS. Scorpion envenomation. *N Engl J Med*. 2014;371(5):457–463.

Juckett G. Arthropod bites. *Am Fam Physician*. 2013;88:841–847.

Lozano G. Organismos marinos, vegetales y animales peligrosos para el hombre. *Ars Clinica Academica*. 2016;3(2):10–17.

Martin C, Nogue S, Pinillos MA, Rey JM. Envenenamiento por mordedura de serpiente en España. *Emergencias*. 2018;30:126–132.

327

Intoxicaciones por armas químicas

E. Salgado García

Concepto

La coyuntura geopolítica actual ha puesto de manifiesto la importancia de diseñar protocolos adecuados de actuación frente a incidentes relacionados con productos químicos en concentraciones peligrosas para los seres vivos o para el medio ambiente. Esta presencia puede ser fortuita, como consecuencia de la liberación accidental de productos químicos al medio, o bien intencionada, en el contexto de ataques terroristas o de conflictos bélicos.

El objetivo de este capítulo es exponer los principales grupos de agentes tóxicos utilizados como armas químicas, así como sus efectos clínicos más destacados y el tratamiento más adecuado. Quedan fuera del mismo los productos biológicos potencialmente letales, como la toxina botulínica, así como los incidentes nucleares o radioactivos, que se exponen en otros capítulos.

Según la Convención sobre Armas Químicas redactada en 2005, se entiende por «arma química» toda sustancia química o sus precursores, que, formando o no parte de municiones u otros dispositivos, sea utilizada intencionadamente para causar daño, incapacidad o la muerte debido a sus propiedades tóxicas.

Cada compuesto, además de su nombre común y su nomenclatura química, se denomina en la terminología militar con una abreviatura, siendo, por ejemplo, la abreviatura «GB» *(German B)* identificativa del agente sarín (tabla 327-1).

Tabla 327-1

Principales grupos de armas químicas

Grupo toxicológico	Nombre común	Nomenclatura militar	Toxíndrome	Tratamiento
Agentes irritantes pulmonares	Cloro	CL	Irritante	Soporte + broncodilatadores + corticoides
	Fosgeno	CG	Irritante	Soporte + broncodilatadores + corticoides
Agentes vesicantes	Mostaza sulfurada	H, HD	Irritante + vesicante	Soporte
	Lewisita	L	Irritante + vesicante	Soporte
	Oxima de fosgeno	CX	Irritante + vesicante	Soporte
	Mostazas nitrogenadas	Ejemplo: NH1	Irritante + vesicante	Soporte
Agentes asfixiantes mitocondriales	Cianuro de hidrógeno	AC	Asfixiante + irritante	Hidroxicobalamina + soporte
	Cloruro de cianógeno	CK	Asfixiante + irritante	Hidroxicobalamina + soporte
Agentes nerviosos	Tabún	GA	Colinérgico	Soporte, atropina, oximas, BNZ
	Sarín	GB	Colinérgico	Soporte, atropina, oximas, BNZ
	Somán	GD	Colinérgico	Soporte, atropina, oximas, BNZ
	Agente VX	VX	Colinérgico	Soporte, atropina, oximas, BNZ
	Agentes Novichok	Ejemplo: A-232	Colinérgico	Soporte, atropina, oximas, BNZ
Agentes lacrimógenos	Cloroacetofenona	CN	Irritante	Sintomático
	Clorobenzilideno malononitrilo	CS	Irritante	Sintomático
Agentes incapacitantes	Bencilato de 3-quinuclidinilo	BZ	Anticolinérgico	Soporte + fisostigmina
	Derivados fentanílicos		Opiáceo	Soporte + naloxona

BNZ: benzodiazepinas. Términos: toxíndrome irritante: irritación ocular y de las vías respiratorias (disnea, broncoespasmo); toxíndrome asfixiante mitocondrial: disminución brusca del nivel de consciencia, convulsiones, acidosis láctica; toxíndrome vesicante: eritema cutáneo, formación de ampollas confluentes de predominio en los pliegues.

Patogenia

Desde un punto de vista fisicoquímico, suelen ser líquidos a temperatura ambiente, que se liberan al medio en forma de aerosoles o mediante vaporización para aumentar su difusión. Se caracterizan además por ser altamente volátiles, aunque, en algunos casos, como el agente nervioso VK, su escasa volatilidad hace que pueda permanecer en el lugar de la exposición durante un mayor período de tiempo, con el consiguiente peligro de exposición retardada. Sus densidades suelen ser mayores que la del aire (excepto el cianuro de hidrógeno), por lo que tienden a acumularse en zonas de baja altitud.

Desde la perspectiva toxicológica, se distinguen por ser absorbidas rápidamente por la piel y el aparato respiratorio, así como por tener un inicio de acción rápido, con el objetivo de causar la incapacidad o la muerte del mayor número de víctimas en el menor tiempo posible. De igual forma, el daño causado será directamente proporcional a la dosis absorbida, a su vez dependiente del tiempo de exposición, de la vía de absorción (más eficaz la pulmonar) y del estado físico del tóxico (más eficaz en estado gaseoso o en líquido/sólido aerosolizado). Además, estos compuestos causarán un mayor daño en los niños (mayor área de exposición cutánea por kg de peso) y en los adultos con alguna enfermedad subyacente o ancianos.

En general, su toxicidad intrínseca se expresa como la dosis letal media (DL_{50}: la dosis que causaría la muerte al 50% de los individuos expuestos; se mide en mg/kg de peso), aunque se utiliza más para los gases tóxicos la concentración-tiempo letal media (LCt_{50}: concentración letal para el 50% de los individuos por unidad de tiempo; se mide en mg × minuto × m^3 inhalado).

Tipos de armas químicas

Como ya se expuso en el capítulo de generalidades, los toxíndromes son agrupaciones de síntomas y signos clínicos causados por un determinado grupo de tóxicos. Así pues, en situaciones con escasa información fiable sobre el agente tóxico causal, es posible deducir su naturaleza mediante la valoración clínica inicial de las víctimas a fin de administrar de forma precoz el tratamiento más adecuado.

De esta manera, se clasifican los diferentes tipos de armas químicas según su toxíndrome de presentación (v. tabla 327-1).

Agentes irritantes pulmonares

Son en su mayoría agentes gaseosos, y se caracterizan por ocasionar daños en la mucosa conjuntival y el aparato respiratorio. Estos daños pueden ser de naturaleza cáustica, al producirse la liberación de ácidos o álcalis tras reaccionar con el agua de las mucosas, o por la afectación de las membranas celulares, al liberarse especies reactivas del oxígeno (radicales libres y peróxidos), con el consecuente inicio de la cascada inflamatoria. Como regla general, a mayor solubilidad en el agua, mayor efecto en las vías respiratorias superiores, y a menor hidrosolubilidad, mayor afectación del tracto respiratorio inferior y la membrana alveolar.

Las manifestaciones clínicas dependerán tanto de la afectación preferente por la mucosa conjuntival y el tracto respiratorio superior (lagrimeo, prurito ocular, tos, eritema faríngeo, disfonía, disnea y sibilantes), como del daño en el tracto respiratorio inferior (disnea, sibilantes y crepitantes).

Cloro (Cl_2)

Se usó por primera vez como arma química en la Primera Guerra Mundial y hay constancia de su uso reciente en la guerra de Siria en 2014.

Es un gas de color amarillo-verdoso de hidrosolubilidad intermedia, que afecta principalmente al tracto respiratorio superior y medio, y causa una clínica de irritación conjuntival, tos e hiperreactividad bronquial. El nervio

olfatorio es capaz de detectarlo en concentraciones relativamente bajas, por lo que es posible huir del área de exposición, minimizando así el daño.

El tratamiento inicial se basa en la administración de oxigenoterapia, de fármacos broncodilatadores β_2 adrenérgicos (salbutamol, bien en forma de inhalador [100 µg × 4-6 dosis/dosis adulto] o nebulizado [2,5-5 mg/dosis adulto]), bicarbonato de sodio al 3%-4% nebulizado si la exposición ha sido reciente (dilución de 3 mL de bicarbonato sódico 1 M + 7 mL de agua bidestilada) y corticoides (metilprednisolona 1-2 mg/kg intravenosa).

Fosgeno ($COCl_2$)

El dicloruro de carbonilo, o fosgeno, al igual que el cloro, se usó por primera vez como arma química en la Primera Guerra Mundial, pero, a diferencia de este, es incoloro y de olor agradable (hierba recién cortada). Esta es la razón por la que la exposición a este gas sea mayor y, por lo tanto, el daño ocasionado. Es un gas de escasa hidrosolubilidad, por lo que causará mayor afectación en las vías respiratorias inferiores, mediante la liberación de ácido clorhídrico y la formación de especies reactivas del oxígeno. La clínica, a diferencia del cloro, puede ser más tardía, con inicio de tos y disnea de esfuerzo a las pocas horas, que precede al desarrollo de un fracaso respiratorio secundario a un síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA). El tratamiento, aparte de las medidas de soporte y el uso de broncodilatadores y corticoides sistémicos, requiere medidas de soporte respiratorio (ventilación no invasiva e invasiva), teniendo en cuenta la necesidad de disminuir a menos del 50% la FiO_2 siempre que sea posible, por el riesgo de liberación de más especies reactivas del oxígeno. La utilización de modalidades ventiladoras protectoras pulmonares se ha mostrado eficaz en algunos casos, como el uso de volúmenes corrientes bajos (6 mL/kg) y de presiones meseta bajas (30 cmH_2O).

Agentes vesicantes

Son agentes alquilantes que atacan a las macromoléculas celulares, como el DNA, dañando gravemente los tejidos con los que entran en contacto, en especial la piel, el tejido ocular y los pulmones. En la epidermis, interaccionan con la membrana basal de los queratinocitos, destruyen las

proteínas de adhesión y ponen en marcha una intensa cascada inflamatoria que causa la separación de la unión dermoepidérmica, con la consiguiente aparición de vesículas y ampollas. A este grupo pertenecen las mostazas nitrogenadas (como la bis-2-cloroetilaminas), la lewisita (dicloruro de 2-clorovinilarsino), la oxima de fosgeno y la mostaza sulfurada.

El diagnóstico diferencial inicial de estos agentes es complejo, ya que, debido a su acción irritativa sobre los ojos y el aparato respiratorio, pueden confundirse con agentes irritantes pulmonares.

Mostaza sulfurada

El gas mostaza o iperita (bis[2-cloroetil]sulfano) fue el primer agente de este tipo utilizado en la Primera Guerra Mundial en la ciudad belga de Ypres (de ahí su nombre). Su ion sulfonio $[SR_3]^+$ forma puentes con la base nitrogenada guanina del DNA, interrumpiendo así el ciclo celular, causando la apoptosis celular y una reacción en cadena consistente en la liberación de especies reactivas del oxígeno, la depleción de agentes antioxidantes (como el glutatión) y la liberación de mediadores inflamatorios.

Los síntomas iniciales se pueden retrasar tras la exposición, y los más habituales son la visión borrosa, la ceguera (temporal o permanente), el dolor quemante en la nariz y en la faringe, la epistaxis, la voz ronca, la tos productiva y la disnea. En la exploración física se observará una afectación ocular (eritema conjuntival, edema palpebral, blefaroespasmo y úlceras cornéales), así como daños en la piel, en forma inicialmente de eritema, con posterior formación de vesículas, especialmente en los pliegues axilares e inguinales. El desprendimiento de la mucosa respiratoria provoca la formación de moldes y seudomembranas que causan la obstrucción de las vías respiratorias. En grandes exposiciones, es posible que se afecte la médula ósea, con la consiguiente depresión medular y agranulocitosis.

El tratamiento se basa en la aplicación de medidas de descontaminación ocular y cutánea (v. más adelante), así como en la aplicación de medidas generales de soporte. Hay que destacar el especial cuidado en el abordaje de las úlceras corneales y de las grandes lesiones dérmicas, el soporte respiratorio y la administración del factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) si aparecieran complicaciones hematológicas.

Agentes asfixiantes

También conocidos como agentes sanguíneos, son sustancias que producen una hipoxia tisular al interferir en los mecanismos celulares de producción de energía mediante la inactivación de la fosforilación oxidativa mitocondrial (agentes asfixiantes mitocondriales). Los ejemplos más característicos son el cianuro de hidrógeno (HCN) y el cloruro de cianógeno (CNCl). Ambos fueron utilizados en la Primera Guerra Mundial como armas químicas.

La clínica se caracteriza inicialmente por ansiedad y agitación, seguida de una disminución brusca del nivel de consciencia, convulsiones y el fallecimiento de la víctima en pocos minutos. Esto se debe al metabolismo anaerobio, más ineficaz como fuente de energía y productor de grandes cantidades de lactato, que lleva a una acidosis metabólica grave y al fracaso multiorgánico.

El tratamiento se basa en las medidas de soporte vital y la rápida administración antidótica de hidroxicobalamina (5 g en el adulto; 70 mg/kg en el niño [máximo 5 g] intravenoso en 15 min).

Agentes nerviosos o agentes colinérgicos

Concepto

El desarrollo durante los años treinta del siglo pasado de los insecticidas organofosforados llevó a la síntesis y la producción en la Alemania nazi de diferentes agentes tóxicos: tabún o agente GA (1936), sarín o agente GB (1938) y somán o agente GD (1944). Posteriormente, en 1952 se sintetizó en el Reino Unido un agente aún más potente, el VX, que tuvo su réplica soviética en el agente VR durante los años de la Guerra Fría. Por último, la familia de agentes nerviosos conocidos como «Novichok» comenzó a sintetizarse en la Unión Soviética durante los años setenta.

Patogenia

De manera análoga a los insecticidas organofosforados (OF), los agentes nerviosos inhiben la enzima acetilcolinesterasa, lo que causa un aumento del neurotransmisor acetilcolina en las sinapsis tanto del SNC como del

sistema nervioso autónomo y de la placa motora neuromuscular. Lo que diferencia a estos agentes de los OF es su potencia tóxica y su rapidez de acción. Son liposolubles y bien absorbidos por vía cutánea y respiratoria.

Cuadro clínico

Las manifestaciones clínicas se agrupan en el toxíndrome colinérgico, caracterizado por:

- Una hiperestimulación de los receptores muscarínicos: miosis, visión borrosa, epifora, sialorrea, bradicardia, hipersecreción bronquial, náuseas y relajación de los esfínteres.
- Una hiperestimulación de los receptores nicotínicos (presentes tanto en la primera sinapsis en el sistema nervioso autónomo (diaforesis, taquicardia) y en la unión neuromuscular: fasciculaciones, debilidad muscular y parálisis.
- Un aumento de la acetilcolina en el sistema nervioso central: desorientación, convulsiones, apnea y disminución del nivel de consciencia.

Estas manifestaciones pueden expresarse en mayor o menor grado durante los inicios y conforme avanza el envenenamiento, y la causa del fallecimiento es, en la mayoría de los casos, la asfixia consecuencia de la apnea central, de la hipersecreción bronquial y el broncoespasmo, así como de la parálisis de la musculatura respiratoria.

A diferencia de los insecticidas OF, no se ha descrito un síndrome intermedio o secuelas a largo plazo en los supervivientes ni (v. cap. 323, Intoxicaciones por productos agrícolas).

Diagnóstico

El diagnóstico se fundamenta en el reconocimiento precoz de la clínica colinérgica, que obliga a la administración antidótica precoz. Es posible realizar un diagnóstico indirecto midiendo la actividad de la butirilcolinesterasa (anteriormente conocida como seudocolinesterasa o colinesterasa plasmática) o de la acetilcolinesterasa eritrocitaria, aunque estos métodos analíticos a menudo no están disponibles.

Tratamiento

El tratamiento se basa en cuatro puntos clave:

- Una descontaminación cutánea adecuada y medidas de soporte general.
- El uso de la atropina como agente antimuscarínico, que normalizará la clínica muscarínica (hipersecreción bronquial, bradicardia, broncoespasmo), aunque no afectará a los receptores nicotínicos ni a los receptores del SNC. Hay que destacar la necesidad de administrar altas dosis de atropina para el control sintomático: dosis inicial intravenosa de 1-3 mg (0,02-0,05 mg/kg en niños [dosis máxima 3 mg]), doblando la dosis cada 5 min hasta conseguir una atropinización rápida. Posteriormente se administrará una perfusión entre el 10%-20% de la dosis de atropinización cada hora.
- Evitar que la inhibición de la acetilcolinesterasa pase a ser irreversible. Este período ventana es diferente para cada agente nervioso: 2-6 min para el somán; 3-5 h para el sarín; 14 h para el tabún, y 48 h para el VX. Esto se consigue mediante la administración de oximas, fármacos «reactivadores» de la acetilcolinesterasa, como la pralidoxima. La dosis de carga inicial intravenosa es de 1-2 g en 30 min (25-50 mg/kg en niños [máximo 2 g]), seguida de una perfusión continúa de 0,5-1 g/h (10-20 mg/kg/h en niños [máximo 0,5-1 g/h]).
- Control de las convulsiones con benzodiazepinas (diazepam): dosis inicial intravenosa de 5-10 mg (0,2-0,5 mg/kg en niños [máximo 10 mg]).

Además, existen en el mercado autoinyectores de fabricación militar con estos fármacos para su administración intramuscular en adultos.

Agentes lacrimógenos

En la actualidad se usan otros compuestos químicos no letales cuya finalidad es la dispersión de personas en el contexto de disturbios y

manifestaciones; son los denominados *gases lacrimógenos.* Se encuentran en estado sólido a presión y temperatura ambiente, y se liberan en forma de aerosol. Los más conocidos son los agentes CN (cloroacetofenona) y CS (o-clorobenzilideno malononitrilo). Su efecto es casi inmediato, y causan una gran irritación conjuntival y faríngea, que obliga a la víctima a retirarse del área de exposición. Su tratamiento se basa en la descontaminación ocular y cutánea, así como en la administración de broncodilatadores y corticoides sistémicos si fuera necesario.

Agentes incapacitantes

Otros compuestos químicos se utilizan con el objetivo de incapacitar a la persona, aunque pueden producir daños o incluso la muerte en concentraciones elevadas. Es el caso del agente BZ (bencilato de 3-quinuclidinilo), cuyo efecto antimuscarínico ocasiona un toxíndrome anticolinérgico (agitación, midriasis, taquicardia, sequedad de la piel y las mucosas). También se han utilizado agentes opiáceos como incapacitantes, como los derivados del fentanilo carfentanilo y remifentanilo. Su toxíndrome característico es el opiáceo, y la naloxona es el antídoto de elección.

Principios generales de actuación

Tras recibir la primera alerta del incidente químico, y tras haber asegurado la zona de exposición, la toxicidad inherente de estos agentes hace que, en primer lugar, sea prioritaria la seguridad de los equipos sanitarios que acudan a atender a las víctimas. Se deberán usar equipos de protección personal adecuados: trajes de protección química, máscaras con filtros de gases especiales según el agente tóxico implicado, así como guantes y botas.

Ante una víctima de armas químicas es prioritaria la descontaminación ocular y cutánea no sólo para prevenir la absorción del tóxico, sino también para evitar la contaminación secundaria del personal al cargo de estos pacientes. Así, se retirará la ropa del paciente y se sellará en contenedores especiales para sustancias peligrosas. A continuación, se realizará un lavado de la piel y el cabello con agua abundante y jabón, seguido de un secado activo. La descontaminación ocular se realizará mediante la irrigación con suero salino o agua, precedida de la instilación ocular de un colirio anestésico. Si el paciente se encontrara en una situación crítica, se deberán realizar las medidas de resucitación y descontaminación de manera simultánea.

Bibliografía especial

Ciottone GR. Toxidrome recognition in chemical-weapons attacks. *N Engl J Med*. 2018;378:1611–1620.

Gupta RC. *Handbook of toxicology of chemical warfare agents*. 2nd ed. San Diego: Academic Press/Elsevier; 2015.

Henretig FM, Kirk MA, McKay CA. Hazardous chemical emergencies and poisonings. *N Engl J Med*. 2019;380:1638–1655.

Suchard JR. Chemical weapons. In: Nelson LS, Howland MA, Lewin NA, Smith SW, Goldfrank LR, Hoffman RS, eds. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*. 11th ed. New York: McGraw-Hill; 2019:1741–1752.

Otros procesos asociados a la exposición ambiental a productos químicos

E. Salgado García

Introducción

Una de las consecuencias del extraordinario desarrollo industrial del último siglo ha sido la generalización del uso de todo tipo de productos químicos en nuestra vida cotidiana. Esta variedad creciente de xenobióticos hace necesaria una continua labor de toxicovigilancia para estudiar las posibles repercusiones que dichas sustancias pueden causar en el ser humano. Un ejemplo de la continua evolución de la toxicología clínica es el desarrollo en los últimos años de la nanotoxicología, disciplina que estudia las alteraciones sobre la salud producidas por los materiales compuestos por partículas de entre 1 y 100 nanómetros.

A pesar de los avances científicos actuales, existen cuadros clínicos sospechosos de ser causados por una exposición a determinados productos químicos, pero cuya relación causal y mecanismos fisiopatológicos aún nos son desconocidos. Es el caso del síndrome de sensibilidad química múltiple (SQM), o intolerancia ambiental idiopática (IAI), que se enmarca, junto con el síndrome de fatiga crónica y la fibromialgia, en los llamados *síndromes de sensibilización central*.

En 1987 Cullen definió la SQM como «un trastorno adquirido caracterizado por la aparición de síntomas recurrentes, referidos a múltiples sistemas orgánicos, que se presentan como respuesta a la exposición a compuestos químicos presentes en el ambiente a concentraciones que no se consideran tóxicas para la población general». Es un síndrome de curso crónico, con exacerbaciones puntuales de duración variable, que persiste tras el cese de la exposición al supuesto agente responsable, y que causa una sintomatología inespecífica multisistémica, así como una gran merma en la calidad de vida del afectado, sin que hasta la fecha se haya podido encontrar una prueba biológica concluyente sobre su origen.

Pese a que la Organización Mundial de la Salud (OMS) no incluye este síndrome como una entidad nosológica, en España el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad incluyó una entrada en el índice alfabético de la 9.ª edición en castellano de la CIE9-MC, publicada en 2014, para facilitar la codificación de la SQM con el código 995.3.

Epidemiología

La ausencia de un consenso relativo a los criterios diagnósticos de la SQM hace que exista una gran variabilidad en los trabajos publicados sobre la prevalencia de este síndrome. Se estima que se encuentra entre el 0,02% y el 0,04% de la población general. Afecta mayoritariamente a mujeres de entre 30 y 40 años, aunque el diagnóstico suele retrasarse varios años, y no se han encontrado diferencias significativas en cuanto al origen socioeconómico o cultural de los afectados.

Etiología

Dada la complejidad del trastorno, se postula que su origen pudiera ser multifactorial. Así, deberían existir factores genéticos de susceptibilidad individual que, junto con la interacción química ambiental, producirían una alteración de la respuesta inmunológica y la disfunción en la neurotransmisión cerebral. Las teorías actuales sobre la etiología de la SQM se agrupan, según su mecanismo de producción, en biológicas, psicógenas y una combinación de ambas.

Teorías biológicas

Los trabajos realizados hasta la fecha indican que no existe un trastorno en los receptores olfatorios o una deficiencia inmunológica que explique la SQM. No obstante, se están estudiando alteraciones genéticas en los procesos metabólicos de estos pacientes, así como la presencia de alteraciones endocrinas que justifiquen la pérdida de tolerancia a determinadas sustancias químicas. Otras teorías defienden una disfunción del sistema límbico del SNC o el estrés oxidativo celular como causantes del cuadro, sin que hasta la fecha se disponga de pruebas concluyentes.

Teorías psicógenas

Defienden el origen psicológico del síndrome, como una forma de trastorno fóbico o de somatización; se basan en la amplia variedad de agentes desencadenantes, en la ausencia de una relación entre la dosis de exposición y la respuesta clínica, así como en la ausencia de pruebas bioquímicas o biológicas objetivas para su diagnóstico. Además, la alta prevalencia de trastornos distímicos y de ansiedad en estos pacientes parece apoyar este origen. Sin embargo, tampoco es posible diferenciar si la sintomatología psiquiátrica de estos pacientes es la causa o la consecuencia del trastorno.

Cuadro clínico

Se trata de un síndrome de instauración progresiva caracterizado por un malestar general inespecífico, generalmente en forma de astenia persistente, que se asocia a otros síntomas multisistémicos. En algunos casos puede identificarse un desencadenante inicial, como una exposición accidental a altas concentraciones de un determinado producto químico o exposiciones repetidas a concentraciones menores. Esto ocasiona una posterior pérdida de tolerancia a una gran variedad de productos de uso cotidiano: limpieza del hogar, cosmética e higiene personal, disolventes, pinturas, ambientadores, humos de combustión, tintas de periódicos o revistas, entre otros. La exposición posterior a estas sustancias produce en el enfermo una agudización de los síntomas, con una duración variable, incluso días, tras el cese de la exposición. Los síntomas más comunes son: neurológicos (cefalea, pérdida de la capacidad de concentración, de la atención y la memoria, lentitud de respuesta, confusión mental, insomnio, pérdida de equilibrio), respiratorios (molestias faríngeas, disfonía, tos, disnea), otorrinolaringológicos (sensación de obstrucción nasal, rinorrea, prurito nasal), oculares (conjuntivitis, lagrimeo, visión borrosa, sequedad ocular), gastrointestinales (dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea, flatulencia), dérmicos (prurito), musculoesqueléticos (fasciculaciones, mialgias, artralgias), disautonómicos (taquicardia, sudoración, hipotensión, síncopes) y psiquiátricos (distimia, ansiedad). Esta respuesta aboca al paciente a adoptar una serie de conductas evitativas que afectan en mayor o menor medida a su entorno familiar, social y laboral.

Diagnóstico

El diagnóstico de la SQM es clínico. Se realizará una anamnesis detallada, con especial atención a la historia laboral, la cronología de la aparición de los síntomas y los agentes desencadenantes, así como una exploración física completa. Las pruebas complementarias descartarán otros procesos, como alergias, hiperreactividad bronquial o alteraciones otorrinolaringológicas. Existen criterios diagnósticos, basados en el consenso de expertos, como los de Lacour (cuadro 328-1). Puede ser de ayuda la realización de cuestionarios como el *Quick Environmental Exposure and Sensitivity Inventory* (QEESI). Se dispone también de escalas de gravedad, como por ejemplo la escala SANOXA, utilizada en el Hospital Clínic de Barcelona, que divide a los pacientes en cuatro niveles (I al IV), de menor a mayor gravedad.

Cuadro 328-1 Criterios diagnósticos de la sensibilidad química múltiple

Los síntomas están presentes desde al menos 6 meses.
Los síntomas se desencadenan tras la exposición a al menos 2 de los 11 compuestos químicos volátiles de uso común.
Concurrencia de al menos un síntoma neurológico central con un síntoma de otro sistema orgánico.
Los síntomas causan cambios significativos en su estilo de vida.
Los síntomas aparecen cuando se exponen al agente desencadenante, y mejoran o desaparecen al cesar la exposición.
Los niveles de exposición que desencadenan los síntomas en estos pacientes no producen síntomas en el resto de la población expuesta.

Tratamiento

Dado que no se conoce el mecanismo fisiopatológico subyacente, no se dispone de un tratamiento específico para la SQM. Además, es habitual que los pacientes presenten intolerancias a múltiples medicamentos, que pueden empeorar el cuadro clínico. El abordaje habrá de ser multidisciplinar con el objetivo de mejorar la calidad de vida de los pacientes, recomendando la realización de terapias cognitivo-conductuales, así como evitar en lo posible las medidas de aislamiento.

Pronóstico

La mayoría de los pacientes presentan una fase inicial de empeoramiento progresivo hasta el diagnóstico, con una posterior estabilización sintomática.

Bibliografía especial

Barnig C, De Blay F. Pathophysiology of multiple chemical sensitivity. *Rev Mal Respir*. 2013;30:446–450.

Lacour M, Zunder T, Schmidtke K, Vaith P, Scheidt C. Multiple chemical sensitivity syndrome (MCS)-suggestions for an extension of the U.S. MCS-case definition. Int J Hyg Environ Health 2005;208(3):141-51.

Mena G, Sequera VG, Nogué-Xarau S, Ríos J, Bertran MJ, Trilla A. Traducción y adaptación transcultural del cuestionario Quick Environmental Exposure and Sensitivity Inventory a la población española. *Med Clin (Barc)*. 2013;140:302–304.

Nogué-Xarau S, Dueñas-Laita A, Ferrer-Dufol A, Fernández-Solà J. Grupo de trabajo de sensibilidad química múltiple. Sensibilidad química múltiple. *Med Clin (Barc)*. 2011;136:683–687.

Viziano A, Micarelli A, Pasquantonio G, Della-Morte D, Alessandrini M. Perspectives on multisensory perception disruption in idiopathic environmental intolerance: a systematic review. Int Arch Occup Environ Health 2018;91(8):923-35.

Bibliografía general

Brent J, Burkhart K, Dargan P, Hatten B, Megarbane B, Palmer R, White J. *Critical Care Toxicology*. 2nd ed. Cham: Springer; 2017.

Nelson LS, Howland MA, Lewin NA, Smith SW, Goldfrank LR, Hoffman RS. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*. 11th ed. New York: McGraw-Hill; 2019.

Nogué S. Toxicología Clínica: bases para el diagnóstico y el tratamiento de las intoxicaciones en servicios de urgencias, áreas de vigilancia intensiva y unidades de Toxicología. Barcelona: Elsevier; 2019.

Nogué S, Puiguriguer J, Amigó M. Indicadores de calidad para la asistencia urgente de pacientes con intoxicaciones agudas (Calitox-2006). *Rev Calidad Asistencial*. 2008;23:173–191.

SECCIÓN XIX
Enfermedades causadas por agentes físicos

P. Tudela Hita

J. Baena Caparrós
A. Carreres Molas
B. Catalán Eraso
E. Davant Llauradó
M.ª J. Domínguez Tordable
C. Forcada Vega
M. García Lareo
E. Garrido Marín
J. M.ª Mòdol Deltell
M.ª J. Rego Castro
N. Robert Boter
J. Sala Sanjaume
A. Segura Egea
P. Tudela Hita
S. Villà I Freixa

Capítulo 329: Introducción
Capítulo 330: Trastornos causados por la contaminación ambiental
Capítulo 331: Trastornos en los medios acuático y subacuático
Capítulo 332: Trastornos por el calor y el frío
Capítulo 333: Efectos clínicos y biológicos por radiación

Capítulo 334: Lesiones provocadas por la electricidad
Capítulo 335: Ahogamiento y lesiones por sumersión
Capítulo 336: Efectos nocivos de la altitud
Capítulo 337: Trastornos relacionados con actividades propias de la sociedad actual
Capítulo 338: Lesiones derivadas de los incendios: quemados e intoxicación por humo

329

Introducción

P. Tudela Hita

A. Carreres Molas

Las enfermedades que son causadas, precipitadas o favorecidas por la exposición a agentes ambientales suponen un apartado importante de la patología médica. Estos factores ambientales pueden ser de orden biológico, químico o físico, y en ocasiones combinaciones de ellos. La OMS estima que hasta un 23% de los fallecimientos pueden estar relacionados con las condiciones ambientales. Y, en este sentido, se proponen diferentes medidas de carácter preventivo (tabla 329-1).

Tabla 329-1

Enfermedades relacionadas con el medio ambiente y su potencial preventivo

Enfermedades	Medidas preventivas
Infecciones	Higiene en aguas residuales y potabilización, reducción de la exposición a insectos vectores, conducta sexual adecuada
Enfermedades pulmonares	Evitación del tabaco y de la exposición a contaminación ambiental y polución laboral
Enfermedades cardíacas	Evitación del tabaco y reducción del estrés laboral
Complicaciones neonatales	Saneamiento de aguas, alimentación adecuada
Neoplasias	Evitación de humos, tabaco y radiaciones
Enfermedades mentales	Reducción del estrés laboral y de la exposición al ruido y a las drogas
Lesiones por radiación	Seguridad específica
Lesiones por electricidad	Seguridad específica
Politraumatismos	Planificación de tráfico, seguridad laboral
Intoxicaciones	Seguridad laboral, información de productos
Quemaduras	Seguridad en el hogar y laboral
Ahogamientos	Seguridad laboral, normativa pública
Hipo- e hipertermia	Seguridad laboral, normativa pública
Lesiones por ruido	Evitación de la exposición laboral
Violencia	Detección de riesgos, normativa de armas

El desarrollo de la tecnología y la industria, el interés por el deporte y por el turismo, la siniestralidad, el subdesarrollo y las catástrofes, entre otros factores, han propiciado la exposición humana a entornos que le resultan hostiles o para los que está poco adaptada, como la polución, la radiación, la electricidad, el sobreesfuerzo, el medio acuático, la altitud o las temperaturas extremas.

Asimismo, cabe tener en cuenta que la patología ambiental tiene a menudo una implicación determinante en las enfermedades profesionales y

los accidentes laborales, donde reside entonces un importante potencial preventivo.

330

Trastornos causados por la contaminación ambiental

E. Davant Llauradó

M.ªJ. Rego Castro

Se denomina *contaminación ambiental* a la presencia en el ambiente de cualquier agente (físico, químico o biológico) o combinación de varios, en lugares, formas y concentraciones tales que sean o puedan ser nocivos, de forma directa o indirecta (afectando a vegetales o animales), para la salud. A continuación se revisarán las principales formas de contaminación.

Contaminación atmosférica

La contaminación atmosférica es la presencia en la atmósfera de sustancias o formas de energía que impliquen molestia grave, riesgo o daño para la seguridad o la salud de las personas, el medio ambiente y otros bienes. El aire que respiramos está contaminado por las emisiones de los vehículos de motor, de la industria, de la generación de energía, por el humo del tabaco y por la emisión de productos contaminantes en las combustiones domésticas.

Fuentes contaminantes y contaminantes atmosféricos

Las fuentes contaminantes del aire son diversas: centrales eléctricas, complejos industriales, calefacciones domésticas, transportes (automóviles, aviones, barcos) y biológicas (polen, microorganismos, componentes orgánicos volátiles).

La calidad del aire que nos rodea viene determinada, principalmente, por la distribución geográfica de las fuentes de emisión de contaminantes y las cantidades de contaminantes emitidos. Los procesos físico-químicos que se producen en la atmósfera, la meteorología y la orografía condicionan los procesos de dispersión y transporte de los contaminantes. Dentro de esta dinámica atmosférica, los aportes de contaminantes son producidos por emisiones que proceden de fuentes naturales (erupciones volcánicas, actividades sísmicas, geotérmicas, incendios, fuertes vientos) o desde fuentes antropogénicas (las derivadas de las actividades humanas).

Los contaminantes se clasifican en *primarios*, como el dióxido de azufre (SO_2), el dióxido de nitrógeno (NO_2), los aerosoles, los hidrocarburos, los compuestos orgánicos volátiles, el arsénico y sus derivados, y *secundarios*, que son aquellos que se forman en la atmósfera mediante reacciones químicas de otros contaminantes que proceden mayormente de fuentes antropogénicas, como el ozono (O_3), los sulfatos, los nitratos, los aldehídos y los radicales libres. Atendiendo a su estructura, los contaminantes también se clasifican en *partículas* y *gases*. Las partículas en suspensión

(PM, del inglés *particulate matter*) de diámetro inferior a 10 µm (PM_{10}) suelen ir más allá de la faringe. Las partículas de diámetro inferior a 2,5 µm ($PM_{2,5}$) pueden llegar hasta los alvéolos pulmonares. Finalmente, las partículas ultrafinas (PUF), con un diámetro igual o inferior a 0,1 µm, pueden llegar a difundir del alvéolo pulmonar a la sangre. Sus principales fuentes de emisión son: el tráfico, las fuentes estacionarias de combustión (industria, incineración de residuos industriales y urbanos, y centrales térmicas), la construcción, las canteras y las minas, entre otras. Las PUF provienen más concretamente de productos de combustión primaria (diésel, carbón elemental y metales) expulsados por los tubos de escape de los vehículos, las centrales térmicas y la calefacción en domicilios. Los gases contaminantes son los *compuestos de azufre*, relacionados con la combustión del gasóleo en los vehículos y la producción de energía y carbón en las centrales térmicas; los *compuestos de nitrógeno*, cuya principal fuente de emisión proviene de la combustión para el transporte, la producción de energía y la calefacción, y los *óxidos de carbono*, como el monóxido de carbono (CO) y el dióxido de carbono (CO_2). La principal fuente de emisión de CO son los humos procedentes de los vehículos a motor y, por otro lado, el CO_2, que es uno de los principales contaminantes responsables del efecto invernadero.

El *ozono* es uno de los mayores contaminantes secundarios, también llamado *ozono troposférico*, y se refiere al ozono existente en la baja atmósfera (0-20 km), o troposfera, para distinguirlo del que existe en la alta atmósfera (20-40 km) o estratosfera. El ozono forma parte de la contaminación fotoquímica o *smog* fotoquímico.

Efectos de la contaminación atmosférica sobre la salud

Los efectos van desde síntomas menores hasta la muerte por agravamiento de enfermedades respiratorias o cardiovasculares. En relación con los niveles de ozono y las partículas finas, se ha observado un aumento de crisis asmáticas, un aumento de la sintomatología respiratoria, fundamentalmente tos y expectoración, un aumento de los ingresos hospitalarios por asma y un deterioro de la función pulmonar en niños

asmáticos. Asimismo, la baja temperatura y la elevada concentración ambiental de NO_2 se asocian a un incremento en las consultas a urgencias y hospitalizaciones por agudización de asma bronquial. También se ha referido un aumento de los ingresos hospitalarios y una reducción de la función pulmonar en enfermos afectados por enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Hay una mayor frecuencia de exacerbaciones de la bronquitis crónica en períodos de gran contaminación por SO_2 y partículas en suspensión.

Respecto al sistema cardiovascular, está demostrada la asociación entre los contaminantes aéreos y la mortalidad total, debido a la aterosclerosis, así como la asociación entre la hospitalización por insuficiencia cardíaca o muerte por insuficiencia cardíaca y todos los gases y partículas contaminantes (excepto el ozono). Se sabe que las PM aumentan la coagulabilidad, producen activación plaquetaria, inflamación sistémica y estrés oxidativo con lesión vascular directa o indirecta, aterosclerosis y disfunción autonómica. La contaminación atmosférica provoca aumento de la presión arterial. Se conoce que elevaciones de la contaminación en un período de tiempo corto durante horas o días puede conducir a infarto de miocardio, accidentes cerebrales vasculares o insuficiencia cardíaca descompensada. Se ha confirmado que la exposición a las partículas en suspensión (PM_{10} y $PM_{2,5}$) está asociada con el bajo peso al nacer (< 2,5 kg). La contaminación atmosférica se ha demostrado que es carcinógena para los seres humanos, al ser causa específica de cáncer de pulmón.

Se ha avanzado notablemente en la estimación del riesgo asociado a la exposición al humo ambiental de tabaco. Entre los principales efectos sobre la salud se encuentran el cáncer de pulmón, la cardiopatía isquémica, las infecciones respiratorias, el asma infantil y las descompensaciones asmáticas. También se relaciona con el síndrome de muerte súbita del lactante.

El *ozono* produce fundamentalmente descenso de la función pulmonar con síntomas respiratorios, irritación de los ojos, la nariz y la garganta, y perturbación de determinadas actividades, como el rendimiento atlético. La intoxicación por CO produce síntomas digestivos, como náuseas, vómitos, efectos cardiovasculares y neurológicos. La población está expuesta por inhalación de humos y polvos, que es la vía de absorción más importante.

El plomo inhalado *(plomo inorgánico)* que proviene de procesos industriales (industrias de baterías, metalurgia) y motores de combustión se deposita en la vía respiratoria baja, se absorbe por completo y, finalmente, se deposita preferentemente en los huesos, el hígado, los riñones y el músculo estriado. Su exposición crónica ocasiona una enfermedad insidiosa, lenta, con manifestaciones variadas: fatiga, apatía, irritabilidad, síntomas gastrointestinales, insomnio, alteraciones de la memoria y cefalea; puede llegarse a estados graves con encefalopatía, convulsiones y coma.

Contaminación del agua

La contaminación del agua suele producirse por acción directa del hombre, ya sea por el vertido de residuos (industriales o por hundimiento de barcos que transportan derivados del petróleo), por el uso de pesticidas, fertilizantes con nitratos o materiales que contienen metales pesados, por la desinfección de las aguas mediante la cloración, por la presencia de cianobacterias o por los contaminantes emergentes. La exposición suele ser crónica, por concentraciones bajas del tóxico durante un tiempo prolongado; los síntomas aparecen de forma diferida.

Aceites minerales

Los residuos del petróleo vertidos por el hundimiento de barcos que transportan crudo son los responsables de las «mareas negras». Están compuestos por asfáltenos, hidrocarburos aromáticos, hidrocarburos saturados, heteromoléculas con átomos de azufre, oxígeno, nitrógeno, metales pesados (cinc, níquel, vanadio) e hidrocarburos aromáticos policíclicos (naftaleno, fenantreno, benzopireno). Los efectos tóxicos de la exposición en la fase aguda, estudiados en la población que se dedicaba a la limpieza, son: náuseas, mareos, odinofagia, cefalea, somnolencia, dolores articulares e irritación en la piel y los ojos (lagrimeo, dolor, visión borrosa). Todos los síntomas desaparecían poco tiempo después del cese de las tareas de limpieza.

Asimismo, una exposición permanente o a largo plazo puede aumentar el riesgo de tumores, ya que los hidrocarburos policíclicos son cancerígenos. Se ha apreciado un aumento de la incidencia de cáncer de piel. En estudios retrospectivos se ha demostrado que los residentes en zonas vecinas a los accidentes presentan trastornos físicos (cefalea, trastornos oculares o faríngeos) y psiquiátricos (ansiedad, depresión) en una proporción mayor que en las poblaciones no expuestas.

Pesticidas y fertilizantes

La presencia en el agua de pesticidas (DDT, organoclorados, organofosforados, carbamatos) o fertilizantes con nitratos proviene del riego de cultivos. Los pesticidas pueden ocasionar leucemia, cáncer, necrosis de hígado, neuropatía periférica, cefalea, azoospermia y malformaciones congénitas.

Metales pesados

Los metales pesados (plomo, cadmio, mercurio, arsénico) pueden encontrarse en fertilizantes, detergentes, productos de petróleo refinados, vertidos de industrias petroquímicas o en las tuberías de las redes del agua.

La *intoxicación por plomo* puede causar en los adultos trastornos en la reproducción (infertilidad, azoospermia, abortos), anemia, encefalopatía subaguda, polineuropatía periférica, insuficiencia renal e hipertensión arterial; en los niños se asocia a déficit del aprendizaje, disminución del coeficiente intelectual con menor rendimiento escolar, dificultad en la lectura, y disminución de la coordinación visual y motora. Las concentraciones elevadas de plomo en los huesos se han correlacionado con conductas delictivas.

La *exposición al cadmio* puede asociarse a EPOC, cáncer de pulmón, afección renal u ósea. Es el caso de la *enfermedad itai-itai*, que cursa con proteinuria, osteoporosis y osteomalacia, por lo que aumenta el riesgo de fracturas. La *intoxicación crónica por mercurio* puede ocasionar gingivitis, estomatitis, temblores de la lengua y las extremidades, polineuropatía sensitivo-motora, proteinuria, aborto espontáneo, malformaciones congénitas y enfermedad de Minamata. Esta se produjo por el envenenamiento con metilmercurio procedente de los vertidos de la empresa petroquímica Chisso en Japón a mediados del siglo XX; la ingesta de marisco y pescado contaminado produjo en la población síntomas neurológicos graves y permanentes en forma de ataxia, alteración sensitiva de las manos y los pies, sordera, ceguera, parálisis y muerte; incluso embarazadas sin síntomas dieron a luz a niños con afección grave (parálisis cerebral, retraso en el desarrollo, ceguera, sordera y espasticidad).

El consumo de agua procedente de pozos con *altas concentraciones de arsénico* se ha descrito en países como la India. Los principales síntomas que produce son: anorexia, pérdida de peso, dermatitis, estomatitis,

neuropatía periférica, anemia, leucopenia, insuficiencia hepática, insuficiencia renal, miocardiopatía y arteriopatía periférica con necrosis distales. Se ha demostrado que niveles de arsénico elevados que provienen de los depósitos naturales de agua potable están asociados a mayor mortalidad por enfermedades cardiovasculares, especialmente entre los fumadores. Estudios *in vitro* han demostrado que el acúmulo de arsénico en tejidos como el hígado, el bazo y la médula ósea en pacientes con leishmaniasis visceral aumentan la resistencia a tratamientos con antimonio.

Los metales pesados que son carcinógenos a largo plazo son el cadmio, el arsénico, el cromo, el berilio y el níquel.

Subproductos clorados

La desinfección del agua es necesaria para disminuir el riesgo de brotes epidémicos de enfermedades como el cólera, la fiebre tifoidea, la shigelosis, la poliomielitis, la meningitis o la hepatitis (A y E). Un mecanismo para la desinfección es la cloración; la combinación del cloro con la materia orgánica del agua da lugar a subproductos como trihalometanos, ácidos acéticos halogenados y subproductos minoritarios (mutágeno X, acetonitrilos halogenados). Los subproductos clorados tienen propiedades mutágenas, cancerígenas, espermatotóxicas y teratógenas. Existe una correlación entre dichos productos y el incremento de cáncer de vejiga, así como defectos de nacimiento en neonatos de madres expuestas en forma de abortos espontáneos, bajo peso al nacer, talla pequeña por edad gestacional y defectos en el tubo neural.

Cianobacterias

Las floraciones, o *blooms*, son colonizaciones de cianobacterias en aguas enriquecidas con nutrientes por descargas cloacales; suelen crecer en aguas poco removidas (lagos, estanques) y con temperaturas altas. La vía de exposición puede ser por contacto directo (piel, mucosas, ojos, oídos), por ingesta (agua, peces, bivalvos o suplementos dietarios contaminados), por vía inhalatoria (aerosoles en irrigación de cultivos o deportes acuáticos) y por vía intravenosa en pacientes con hemodiálisis. En exposiciones en áreas recreacionales pueden darse varias vías (ingesta, inhalatoria y de contacto).

La toxicidad puede ser aguda o crónica, y se presentan diferentes síntomas según la toxina. La intoxicación aguda puede cursar con clínica consistente en: gastroenteritis; fallo hepático grave (como el llamado *síndrome de Caruaru*, descrito en Brasil en pacientes dializados con agua contaminada que presentaban mialgias, debilidad, letargia, cefalea, alteraciones visuales, hepatomegalia, náuseas y vómitos); afectación pulmonar (neumonía atípica y distrés respiratorio), o dermatitis (eritema papulovesicular o ampollas). La toxicidad crónica se ha relacionado con cáncer de hígado (estudios en China han demostrado que existe una correlación positiva entre la ingesta de agua contaminada por microcistina y la incidencia de dicho cáncer); se han descrito casos de hepatopatía crónica en pacientes con ingesta de suplementos dietéticos.

Contaminantes emergentes

Son compuestos de distinto origen y naturaleza química presentes en el medio ambiente que pueden causar problemas ambientales y riesgo para la salud. Se han detectado en el agua potable, en aguas subterráneas y en aguas recreacionales. Las vías de entrada son las aguas residuales (domésticas o industriales), los residuos de las plantas de tratamiento, los efluentes hospitalarios (aguas residuales contaminadas por fármacos y microorganismos), las que provienen de actividades agrícolas o ganaderas y las de los tanques sépticos.

Los tipos descritos son: a) *pesticidas y plaguicidas:* los metabolitos pueden ser más tóxicos que los compuestos a partir de los cuales se generan; pueden ocasionar cáncer hepático y defectos congénitos en personas y animales; las principales fuentes de exposición son los alimentos de origen vegetal o animal; b) *productos farmacéuticos:* antiinflamatorios, antiepilépticos, β-bloqueantes, reguladores de lípidos, contrastes yodados, anticonceptivos orales, esteroides y antibióticos; c) *drogas:* entran en la red de aguas residuales como drogas inalteradas y/o lo hacen sus metabolitos activos después del consumo ilegal o por la eliminación accidental o deliberada realizada por laboratorios clandestinos; d) *compuestos relacionados con el «estilo de vida»:* cafeína, nicotina y edulcorantes artificiales; e) *productos de cuidado personal:* usados como ingredientes activos o preservativos en cosméticos, productos de baño o fragancias

(perfumes, agentes de protección solar y repelentes de insectos); pueden introducirse en el ambiente liberados dentro de las aguas recreacionales o volatilizados en el aire; f) *surfactantes:* se usan como detergentes, agentes adherentes, dispersantes, emulsificantes, solubilizantes y agentes espumantes; se han relacionado con un recuento decreciente de esperma masculino, así como con efectos cancerígenos, y g) *retardantes de la llama de fuego:* son componentes de muchos productos industriales para prevenir incendios; se asocian a alteraciones del comportamiento neurológico, como disruptivos endocrinos, y posiblemente a cáncer.

Contaminación acústica

Las fuentes de ruido son: medios de transporte (aviones, trenes y tráfico rodado), turbinas eólicas y actividades del ocio. Las guías europeas sobre el ruido ambiental de la OMS recomiendan que el tráfico rodado no supere los 53 dB_{Lden} durante el día y los 45 dB_{Lnight} durante la noche; y que el tráfico aéreo no supere los 45 dB_{Lden} durante el día y los 40 dB_{Lnight} durante la noche.

Los efectos sobre la salud son: a) pérdida de audición; *tinnitus*, hipoacusia; b) estrés; c) alteración del sueño: despertares, dificultad en la conciliación (los grupos más afectados son los niños, personas con trastorno del sueño previo y trabajadores con cambio de turnos); d) rendimiento cognitivo en niños: dificultad en la comunicación, déficit de atención, alteración del sueño y aumento de la excitación (la OMS considera que los niveles de presión acústica en las escuelas no deben superar los 35 dB); e) enfermedad cardiovascular: incremento de cardiopatía isquémica o ictus isquémicos y aumento de episodios de insuficiencia cardíaca o fibrilación auricular (la exposición nocturna a ruido de aviones aumenta la liberación de la hormona del estrés y puede ocasionar el síndrome de *takotsubo*), y f) embarazo: aumento de partos prematuros o niños con bajo peso al nacer.

El ruido hospitalario en forma de alarmas de bombas de perfusión, timbres de teléfono o buscapersonas, o conversaciones del personal afecta al paciente, porque le genera mayor estrés. Según la OMS, los niveles de ruido superiores a 15-20 dB afectan tanto al trabajo del personal como a la recuperación del paciente.

Contaminación electromagnética

El espectro electromagnético abarca tanto las fuentes de campos naturales como las generadas por el hombre (redes de distribución eléctrica, aparatos eléctricos, telecomunicaciones, antenas de radiodifusión, hornos microondas). Los campos eléctricos de frecuencia baja (de hasta 300 Hz generados por aparatos eléctricos domésticos) influyen en el organismo, ya que actúan sobre materiales conductores y afectan a la distribución de las cargas eléctricas sobre la superficie, para provocar una corriente que atraviesa el organismo hasta el suelo. El principal efecto biológico de los campos electromagnéticos de radiofrecuencia es el calentamiento (principio que se utiliza para calentar alimentos en los microondas) y, hasta la fecha, no se han confirmado efectos adversos para la salud debidos a exposición a largo plazo a campos de baja intensidad de frecuencia de radio o de frecuencia de red. No obstante, en los trabajos de laboratorio se ha demostrado que breves exposiciones a altos niveles de radiación de radiofrecuencia pueden afectar a tejidos como los ojos o los testículos, debido a las dificultades de disipación del calor por su escasa vascularización.

La OMS ha realizado una revisión profunda de las publicaciones científicas sobre los efectos biológicos y las aplicaciones médicas de las radiaciones no ionizantes, y ha concluido que los resultados existentes no confirman que la exposición a campos electromagnéticos de baja intensidad produzca ninguna consecuencia para la salud. No existe evidencia definitiva de que la exposición a campos electromagnéticos tenga efectos sobre el embarazo o eleve el riesgo de padecer cataratas. Finalmente, algunas personas se definen como «hipersensibles» a los campos eléctricos o magnéticos, y asocian a esta exposición síntomas de dolores, cefalea, depresión, fatiga, alteraciones del sueño, pérdida de la libido e incluso convulsiones y crisis epilépticas.

Cambio climático

El cambio climático actual es antropogénico y consiste esencialmente en el calentamiento global del planeta, que tiene lugar como consecuencia del llamado *efecto invernadero*. Este efecto se debe al exceso de calor atrapado en las capas inferiores de la atmósfera. Es la actividad humana sobre el planeta lo que produce su calentamiento global y el agotamiento del ozono estratosférico. El calentamiento global del planeta se debe principalmente a la elevada emisión de CO_2, entre otros gases (metano, óxido nitroso, vapor de agua y clorofluorocarbonos), con efecto invernadero, que dejan que la luz solar penetre hasta la superficie de la Tierra, pero impiden que escape el calor radiante infrarrojo. Se provoca así una elevación de la temperatura, con la inestabilidad y los extremos climáticos derivados de ella: ascenso del nivel del mar, frecuencia de las olas de calor, episodios peligrosos de contaminación del aire y reducción de la humedad del suelo.

El aumento de la temperatura, junto con otros factores, como la variación en los patrones de precipitación, producen alteración de la distribución geográfica de los murciélagos, los mosquitos, las garrapatas y otros vectores de enfermedades infecciosas en numerosas áreas del mundo. El cambio climático, a su vez, puede agravar las alergias, por la mayor producción de polen y otros alérgenos de la naturaleza.

Se ha observado un incremento de la mortalidad y la morbilidad relacionadas con las olas de calor. Las olas de calor causan un aumento en el estrés relacionado con el calor y el golpe de calor.

Durante estas olas de calor, hay más riesgo de muerte entre los enfermos con demencia hospitalizados, más brotes psicógenos entre los esquizofrénicos y más abuso de drogas. Existe también un aumento de las enfermedades infecciosas, y cambios en las zonas de aparición y épocas del año, en particular las transmitidas por insectos vectores subtropicales, adaptados a sobrevivir en climas cálidos y más secos. Se ha detectado así un aumento, y una aparición en zonas nuevas, de dengue, enfermedad del Nilo occidental, malaria y enfermedades transmitidas por las garrapatas.

El aumento del calor promueve también un incremento de la malnutrición, ya que en regiones de elevada temperatura hay más riesgo de

incendios forestales, con el consiguiente aumento de la sequía, lo que provoca un menor rendimiento de la cosecha, una reducción de la producción, un aumento de las pérdidas y una disminución del contenido de los nutrientes en los alimentos obtenidos. Se producen más enfermedades transmitidas por los alimentos, como la salmonelosis.

Aparte de las inundaciones, las fuertes precipitaciones se han relacionado con brotes de afecciones transmitidas por el agua, debido a la movilización de los patógenos o a una contaminación extensa de las aguas, al desbordarse conducciones de aguas residuales. Después de las fuertes lluvias, las aguas residuales pueden contener distintos patógenos, como *Campylobacter*, *Cryptosporidium*, *Norovirus* y enterovirus. La temperatura más alta del agua puede favorecer la proliferación de algas dañinas y también es probable que los puntos de captación de agua potable sufran una contaminación cada vez mayor por bacterias fecales.

El ascenso de las temperaturas influye en la manera de vestirse de las personas y en el tiempo pasado al aire libre, lo que en algunas regiones hace que se potencie la exposición a los rayos ultravioleta. Se sabe que el ozono estratosférico se está agotando por reacciones con radicales libres procedentes de los gases de invernadero, y que la capa de ozono ofrece la principal protección frente a la radiación ultravioleta B. De este modo, este hecho produce sobre la salud diversas repercusiones, como un incremento de la incidencia de melanoma y otros cánceres de piel, y enfermedades oculares (cataratas, pterigión). Además, se ha postulado el papel inmunodepresor de los rayos ultravioleta.

Cabe señalar que los efectos psicológicos de las catástrofes, debido a condiciones adversas relacionadas con el cambio climático, podrían hacer crecer el número de personas con enfermedades mentales.

Cancerígenos ambientales

Son los que, por contaminación del aire o el agua o por residuos industriales, se asocian a algún tipo de cáncer. Tanto la exposición de una sustancia en una concentración más elevada como las exposiciones menores, pero durante un período prolongado, pueden contribuir al desarrollo del cáncer; la localización puede estar relacionada con la vía de entrada, como la inhalación de cromo y el cáncer de pulmón, o producirse a distancia, como la inhalación de cadmio y el cáncer de próstata.

La variación geográfica de la distribución de algunos cánceres revela la asociación con cancerígenos ambientales. Así, en el sudeste asiático el carcinoma nasofaríngeo es 500 veces más frecuente que en Europa, y en Japón el carcinoma gástrico es 30 veces más frecuente que en EE. UU. Se ha observado que emigrantes japoneses en EE. UU. presentan menor tasa de cáncer gástrico y mayor tasa de cáncer de colon y mama. La *International Agency for Research on Cancer* (IARC) evalúa datos epidemiológicos y experimentales de posibles cancerígenos ambientales (tabla 330-1).

Tabla 330-1

Contaminantes ambientales y su relación con la capacidad cancerígena

Agente/exposición	Órgano diana	Valor de la prueba[a]
Contaminantes del aire		
Erionita	Pulmón, pleura	1
Amianto	Pulmón, pleura	1
Benceno[b]	Sangre	1
Berilio[b]	Pulmón	2B
Cadmio[b]	Pulmón, próstata	2A
Hidrocarburos aromáticos policíclicos	Pulmón, vejiga	S
Contaminantes del agua		
Arsénico[b]	Piel, pulmón, vejiga	1
Cromo	Nasofaringe, pulmón	1
Níquel	Nasofaringe, pulmón	2A
Subproductos de la cloración	Vejiga	S
Nitrato y nitrito	Esófago, estómago	S
Radiación		
Radón y subproductos de degradación	Pulmón	1
Radio, torio	Hueso	E
Otras radiaciones X	Sangre, mama, tiroides	E
Radiación solar	Piel	1
Radiación ultravioleta A	Piel	2A
Radiación ultravioleta B	Piel	2A
Radiación ultravioleta C	Piel	2A
Utilización de lámparas y cabinas solares	Piel	2A
Campos eléctricos y magnéticos	Piel	2A

[a] Valores de la prueba: 1: cancerígeno humano; 2A: probable cancerígeno humano; 2B: posible cancerígeno humano; E: cancerígeno establecido, y S: cancerígeno sospechado.

[b] Contaminante de aire y agua.

Herbicidas

El «agente naranja» es un herbicida compuesto por estructuras cloradas del ácido fenoxiacético (2,4-diclorofenoxiacético y 2,4,5-triclorofenoxiacético) y dioxinas. La concentración de estas es mayor en el tipo utilizado durante la guerra del Vietnam que en el herbicida de uso agrícola. En diferentes estudios en veteranos de esta guerra expuestos al herbicida se ha revelado un aumento en casos de leucemia linfocítica crónica, linfomas, enfermedad de Hodgkin, mieloma múltiple, sarcoma de tejidos blandos, cáncer de próstata y cáncer de pulmón o laringe. En el caso del cáncer de próstata se asocia a la aparición en una edad más temprana, con mayor grado histológico y probabilidad más elevada de enfermedad metastásica en el diagnóstico.

Pesticidas

Diferentes plaguicidas (DDT, organoclorados o triazinas) se han asociado a aparición de cáncer de ovario, próstata, páncreas y linfoma no hodgkiniano. En hijos de padres expuestos se han descrito leucemia, neuroblastoma o tumor de Wilms.

Metales pesados

Suele producirse por la contaminación del aire o del agua por productos residuales generados en zonas industriales. El níquel o el cromo se asocian a cáncer paranasal o de pulmón, y el cadmio, a cáncer de pulmón o próstata.

Radiaciones

El deterioro de la capa de ozono en los polos puede ser responsable del incremento de cánceres asociados con la radiación del sol. La luz ultravioleta es responsable de los cánceres de piel, como el melanoma y el cáncer labial. Antes de instaurar las medidas de protección actuales, las radiaciones ionizantes en radiólogos o en mineros que extraían material radiactivo estaban asociadas a la aparición de leucemia, epitelioma

espinocelular u osteosarcoma. El radón, gas inerte producto de la degradación del uranio y el radio, se asocia a cáncer de pulmón.

Asbesto y erionita

La exposición doméstica o ambiental «no ocupacional», como la limpieza y el lavado de la ropa de trabajadores expuestos al asbesto o amianto, puede producir mesotelioma pleural en las personas que realizan dicha actividad. En algunas áreas rurales de Grecia o Turquía en las que el suelo es rico en fibras similares al amianto, como la erionita o la tremolita, se ha detectado una alta incidencia de mesotelioma pleural; en este caso, al parecer, se asocia a factores genéticos que elevan la susceptibilidad, ya que poblaciones en otros enclaves geográficos con suelos ricos en erionita no presentan mesotelioma.

Bibliografía especial

Basner M, Babisch W, Davis A, Brink M, Clark C, Janssen S, et al. Auditory and non-auditory effects of noise on health. *Lancet*. 2014;383:1325–1332.

Loomis D, Grosse Y, Lauby-Secretan B, El Ghissassi F, Bouvard V, Benbrahim-Tallaa L, et al. The carcinogenicity of outdoor air pollution. *Lancet Oncol*. 2013;14:1262–1263.

Münzel T, Schmidt Frank P, Steven S, Herzog J, Daiber A, Sørensen M. Environmental Noise and the Cardiovascular System. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:688–697.

Roca B, Beltrán M, Gómez R. Cambio climático y salud. *Rev Clin Esp*. 2019;219(5):260–265.

Soldevila N, Vinyoles E, Agudo J, Camps L. Contaminación atmosférica, riesgo cardiovascular e hipertensión arterial. *Hipertensión y riesgo vascular*. 2018;35:177–184.

331

Trastornos en los medios acuático y subacuático

J. Sala Sanjaume

Introducción

La curiosidad y la necesidad han llevado al ser humano a idear formas de respirar y permanecer debajo el agua, desde los métodos más arcaicos hasta los modernos sistemas de respiración más sofisticados. Se habla de *buceo en apnea* cuando el individuo inicia la inmersión después de una inspiración profunda y retiene voluntariamente la respiración. El *buceo con tubo respirador (snorkel)* —que conecta las vías respiratorias con la atmósfera— posibilita al sujeto permanecer unos pocos centímetros debajo el agua. El *buceo con escafandra autónoma* permite al buceador respirar a través de un regulador de presión, que suministra al buceador el aire comprimido de las botellas, a la misma presión ambiental a la que se encuentra. No es posible la vida humana permanente en el medio acuático. Sólo es posible la adaptación, y en cualquier caso será transitoria.

Modificaciones ambientales en el medio acuático

Las modificaciones fundamentales en el medio acuático son la disminución de la temperatura, la hipoxia efectiva (al no poder asimilar el oxígeno del agua) y el aumento de presión. Además, la mayor densidad del agua produce una marcada sensación de ingravidez. Por otra parte, la mayor absorción de algunos colores del espectro solar (rojo, naranja, amarillo, en las primeras cotas) y el aumento de la velocidad en la transmisión del sonido constituyen un escenario singular para los sentidos del ser humano.

Descenso de la temperatura

La hipotermia por inmersión no es exclusiva de climas fríos o épocas invernales. Incluso en aguas templadas, la temperatura puede ser inferior a los 21 °C y causar un importante enfriamiento corporal. Las consecuencias derivadas de la hipotermia por inmersión son las mismas que por cualquier otra causa, pero se desarrolla de una manera mucho más rápida. La pérdida de calor de un cuerpo en contacto con el agua es 25 veces mayor que en el aire para una misma temperatura, debido sobre todo a la conducción y la convección térmica, y también a la evaporación en el caso del buceo con escafandra autónoma al respirar un aire más denso. En función de los mecanismos termorreguladores, el tiempo de supervivencia variará de minutos a pocas horas.

Hipoxia

Los humanos no pueden utilizar el oxígeno disuelto en el agua y, por tanto, la inmersión va acompañada de apnea e hipoxia. Las respuestas adaptativas a la hipoxia que permiten alargar el tiempo de apnea son la bradicardia de inmersión —disminuye el consumo de oxígeno por parte de los tejidos— y la vasoconstricción periférica cutánea, en beneficio de los órganos nobles.

Incremento de presión

El peso del aire atmosférico a nivel del mar se puede expresar en diferentes unidades (760 mm Hg = 1 kg/cm^2 = 760 mm Hg = 1 bar = 101 kPa = 1 ata). En el medio acuático, las unidades de medida de presión suelen expresarse en atmósferas absolutas (ata). El agua es mucho más densa que el aire; así, pequeños cambios en la profundidad se traducen en grandes cambios en la presión ambiental. Por cada 10 m de columna de agua aumenta la presión absoluta en 1 ata. Por tanto, a 10 m de profundidad, la presión es de 2 ata: 1 ata corresponde al peso del aire atmosférico, a la que hay que sumar 1 ata adicional de presión relativa correspondiente a la columna de 10 metros de agua. A 20 m, la presión es de 3 ata (1 ata más 2 ata de presión relativa). A 40 m, la presión es de 5 ata.

Los accidentes disbáricos de buceo (ADB) obedecen al comportamiento de los gases a los cambios de presión y se rigen principalmente por tres leyes básicas. La *ley de Boyle-Mariotte* establece que, a una temperatura dada, el volumen de un gas es inversamente proporcional a la presión a la que está sometido. Si aumenta la presión el doble, el volumen disminuye a la mitad. Esta ley explica los accidentes barotraumáticos del buceo. La *ley de Dalton* establece que la presión ejercida por una suma de gases es igual a la suma de las presiones que serían ejercidas por cada uno de los gases si estuvieran aislados y ocupasen el volumen total. Esta ley explica el efecto tóxico del nitrógeno en la denominada narcosis por nitrógeno, así como el efecto tóxico de los gases en profundidad. La *ley de Henry* establece que, a temperatura constante, la cantidad de un gas que se disuelve en un líquido es directamente proporcional a la presión parcial de este gas en el líquido. Esta ley nos ayuda a explicar el accidente de descompresión.

Cuadro clínico de los accidentes de buceo

Toxicidad de los gases en el fondo

La *narcosis por nitrógeno* la causa el aumento de la presión parcial de nitrógeno en el sistema nervioso central, y suele ocurrir a profundidades superiores a los 35 m (4,5 ata). La sintomatología es similar a la de la intoxicación alcohólica, con euforia, exceso de confianza, y deterioro del rendimiento intelectual y del neuromuscular. La susceptibilidad del buceador a padecerla aumenta con la hipercapnia, la fatiga, el alcohol y la hipotermia. En el buceo técnico, la utilización de mezclas sintéticas enriquecidas con oxígeno *(Nitrox)*, o con gases nobles *(Heliox)* que reemplazan el nitrógeno, no tiene efecto narcótico, aunque añade un nuevo factor de riesgo a causa de la complejidad de los dispositivos utilizados. A profundidades mayores de 180 m (19 ata), en mezclas que utilizan helio como gas inerte, este puede dar lugar a discinesias y trastornos motores que constituyen el *síndrome neurológico de la alta presión.* La *crisis hiperóxica* (conocido como efecto *Paul Bert*) es un cuadro convulsivo parecido al de un gran mal epiléptico, que se presenta cuando la presión parcial de oxígeno alcanza las 1,8 ata. Por otra parte, puede ocurrir que el aire que contiene las botellas de buceo esté contaminado por monóxido o dióxido de carbono. Según la concentración de estos gases en la mezcla, y de la profundidad alcanzada, una presencia inocua en la superficie puede ser tóxica bajo presión.

Existe una variabilidad inter- e intrapersonal en desarrollar dichas intoxicaciones. En general, la sintomatología revierte de inmediato al ascender a aguas menos profundas. Sin embargo, el peligro es el ahogamiento y/o el accidente disbárico que las alteraciones, como el deterioro del juicio, puedan precipitar.

Síncope anóxico de la emersión

Es el accidente más grave en el buceo en apnea. Una forma de alargar el tiempo de inmersión es la hiperventilación previa, lográndose un aumento de la presión parcial de oxígeno (pO_2), un descenso de la presión parcial de dióxido de carbono (pCO_2) y una vasoconstricción cerebral. Al disminuir la pCO_2, no se activa el centro respiratorio sensible a la hipercapnia, y junto con el aumento de pO_2, la sensación de bienestar alarga de manera significativa el tiempo en el fondo, consumiéndose gran cantidad de oxígeno. En el ascenso, la pO_2 decae de forma brusca debido a que, al consumo de oxígeno, se suma la disminución de la presión ambiental, y se produce pérdida de la consciencia antes de alcanzar la superficie y el posible ahogamiento.

Barotrauma durante el descenso

El accidente barotraumático se desarrolla cuando un espacio lleno de aire no puede equilibrar su presión con la presión ambiental. El barotrauma puede ser implosivo, cuando aumenta la presión y disminuye el volumen durante el descenso, o explosivo, al disminuir la presión ambiental con el consecuente aumento de volumen en el ascenso.

El barotrauma durante el descenso es el trastorno más común en los buceadores. Puede afectar al oído, a los senos paranasales y a la zona de la cara cubierta por la máscara. La presión en el oído medio se equilibra con la presión ambiental a través de la trompa de Eustaquio, que comunica el oído medio con la nasofaringe. La deglución y la realización frecuente de la maniobra de Valsalva durante el descenso contribuyen a compensar las presiones. Si esta no se realiza precozmente o existe una obstrucción de la trompa de Eustaquio, por una congestión mucosa, una infección de las vías respiratorias altas o variaciones anatómicas, se dificulta dicho equilibrio y la menor presión en el oído medio respecto a la presión ambiental puede provocar edema, hemorragia y la ruptura de la membrana timpánica. La entrada de agua fría al oído medio puede provocar vértigo y desorientación. El barotrauma del oído interno es infrecuente, cambios bruscos de presión pueden provocar la perforación de la ventana oval o redonda y la consecuente fístula perilinfática. Los síntomas son *tinnitus*, vértigo y pérdida de audición. Los senos paranasales pueden verse afectados de

forma similar por los cambios de presión, y la congestión y el edema mucoso pueden obstruir el *ostium* y dificultar el equilibrio de presiones. Produce dolor punzante en los senos frontales o maxilares y epistaxis. Si durante el descenso el buceador no insufla aire por la nariz al interior de la cámara formada por las gafas de buceo, se produce una implosión de aire que puede producir lesiones hemorrágicas conjuntivales y en la piel. Tanto en el descenso como en el ascenso también se puede producir un barotrauma dental debido a la existencia de espacios aéreos en piezas dentales en mal estado.

Los barotraumas del descenso no son entidades graves por sí mismas. En la mayoría de los casos el tratamiento es médico, con descongestionantes, analgésicos y antihistamínicos. Sin embargo, pueden desencadenar desorientación y pánico, y precipitar un accidente disbárico.

Barotrauma durante el ascenso. Síndrome de sobrepresión pulmonar

Etiopatogenia

Cuando el buceador asciende, la presión ambiental desciende y los espacios aéreos cerrados del organismo se expanden siguiendo los principios de la *ley de Boyle-Mariotte.* El volumen pulmonar de un buceador con escafandra autónoma, que ha realizado una inspiración del aire de sus botellas a 10 m de profundidad (2 ata), se duplicará en la superficie. El buceador que efectúa un ascenso rápido deberá eliminar de forma activa el excedente de aire de sus pulmones durante la subida. Si por algún motivo entra en estado de pánico y no realiza esta maniobra o sufre alguna enfermedad obstructiva de las vías aéreas, aumentará la presión intratorácica e incrementará el riesgo de sufrir un barotrauma pulmonar. El aire a presión provoca ruptura de tejidos y lesión anatómica de los alvéolos y los vasos pulmonares.

Cuadro clínico

Neumomediastino, enfisema subcutáneo y neumotórax

Cuando, tras la rotura alveolar, el aire diseca la vaina perivascular, puede acceder al mediastino y provocar un *neumomediastino.* La sintomatología

consiste en opresión precordial, dolor pleurítico que puede irradiar a los hombros, disnea, tos, ronquera y disfagia. En caso de *enfisema subcutáneo* se puede palpar crepitación en el cuello y a nivel supraclavicular. Se puede escuchar un ruido crepitante durante la sístole en la auscultación cardíaca. La aparición de un *neumotórax* es poco frecuente. Sus manifestaciones incluyen: desviación traqueal, disminución unilateral del murmullo vesicular, disnea, dolor torácico, taquicardia, hipotensión, cianosis, distensión venosa y timpanismo en la percusión. El *neumoperitoneo* es muy poco frecuente.

Aeroembolia arterial

Es la complicación más grave del barotrauma pulmonar. Los émbolos gaseosos pueden acceder a la red arterial de tres maneras: paso de las burbujas a las venas pulmonares y a la circulación sistémica; acceso de émbolos al territorio venoso que superan la capacidad de filtro de los capilares pulmonares y acceden a la circulación arterial; formación de émbolos de gas venoso que alcanzan de forma paradójica la circulación arterial a través de un *shunt* derecha-izquierda, como en el caso de la presencia de un *foramen ovale* permeable. Las burbujas de aire se rompen a medida que alcanzan las bifurcaciones arteriales y se alojan definitivamente en los vasos de diámetro más pequeño, produciendo una isquemia distal y la activación de la cascada inflamatoria a nivel local. La localización final del émbolo gaseoso determinará los síntomas y signos específicos. Las consecuencias clínicas más graves corresponden a la embolización de las arterias coronarias y cerebrales. Estas últimas son mucho más frecuentes por razones hemodinámicas, al estar la cabeza en posición más elevada. En la circulación coronaria, pequeños émbolos pueden provocar arritmias, síndrome coronario agudo o paro cardíaco. Si la embolización es cerebral, la clínica suele ser dramática: se producen convulsiones, déficits motores y/o sensoriales, alteraciones de la consciencia, y una gran variedad de otra sintomatología, como ceguera, sordera, alteraciones del estado mental, e incluso apnea y parada cardiorrespiratoria.

Enfermedad por descompresión

Etiopatogenia

Cuando un buceador desciende, aumenta la presión y, en cumplimiento de la *ley de Henry*, aumenta de forma proporcional la cantidad de cualquier gas que se disuelve en un líquido. El oxígeno que se disuelve en la sangre será utilizado para el metabolismo, pero el nitrógeno, al tratarse de un gas inerte, se acumulará en los tejidos ricos en grasas, donde es más soluble. En el ascenso, el efecto es a la inversa, y al disminuir la presión ambiental, el nitrógeno abandona los tejidos. Si el ascenso es lo bastante lento, cumpliendo la velocidad de ascenso recomendada por las tablas u ordenadores de buceo, la cantidad de nitrógeno en los tejidos tenderá a equilibrarse con la alveolar. Pero si la velocidad de ascenso supera la capacidad de eliminación del nitrógeno acumulado y la presión del gas inerte en los tejidos sobrepasa la presión ambiente en un valor crítico, el gas inerte cambia de estado y se libera en forma de burbujas. Dependiendo de su número y tamaño, las burbujas pueden ser asintomáticas o provocar lesión; por un efecto mecánico al ocluir los vasos, dañar el endotelio y, en consecuencia, comprometer la perfusión tisular, por ruptura o compresión de los tejidos afectos, provocando embolia grasa, o también por un efecto sistémico al activarse la cascada de coagulación y el complemento, con el resultado de una afectación sistémica que puede implicar a casi todos los órganos.

El conjunto de las burbujas lo recoge el sistema venoso de retorno y en menor cuantía el linfático. Excepcionalmente acceden al sistema arterial. Durante su trayecto al corazón derecho, las burbujas aumentan de tamaño al confluir entre ellas y también debido a la disminución de presión durante el ascenso. Al llegar a la red alveolocapilar, la mayoría de las burbujas llamadas silentes o asintomáticas son eliminadas por vía respiratoria y pueden causar una ligera sensación de dificultad respiratoria y opresión torácica. En caso que la red alveolocapilar se sature por un embolismo gaseoso masivo, aumentan las presiones en el corazón derecho, lo que puede desencadenar un *shunt* derecha-izquierda a través de defectos del septo auricular o ventricular, de un *ductus arteriosus* persistente o de un foramen oval permeable, con el consecuente embolismo arterial paradójico. En estos casos de accidente masivo también se suele producir una

compresión directa de la médula espinal por burbujas locales o por obstrucción del drenaje de los plexos venosos vertebrales epidurales.

Además de la isquemia, la lesión de las células endoteliales y la interfase gas-sangre dan lugar a una discontinuidad físico-química que causa desnaturalización proteica, formación de émbolos grasos y activación de la vía intrínseca de la coagulación, formación de quininas, vasodilatación, quimiotaxis leucocitaria y activación de la fibrinólisis. Se produce una importante extravasación de líquidos al espacio intersticial, aumento de la viscosidad de la sangre con significativos aumentos del hematocrito y plaquetopenia. Esta situación deriva en una hipovolemia, inestabilidad hemodinámica sistémica e hipotensión que puede conducir al *shock.*

Cuadro clínico

El 50% de los buceadores que sufren un accidente de descompresión iniciarán los síntomas durante la primera hora de haber finalizado la inmersión, y el 90% lo harán en las primeras 6 h. Sin embargo, pueden aparecer hasta las 48 h.

Los hombres parecen tener mayor riesgo de desarrollar un accidente de descompresión que las mujeres, aunque esta diferencia puede estar relacionada con un perfil más agresivo de las inmersiones. El frío provoca vasoconstricción y enlentece la eliminación de gas inerte. La obesidad y la edad avanzada se han descrito como factores de riesgo, pero sin evidencia definitiva. La existencia de un foramen oval permeable, presente hasta en un 25% de la población adulta, incrementa el riesgo de embolismo arterial paradójico. El accidente por descompresión es más frecuente en el buceador experto, mientras que el de sobrepresión suele suceder en el principiante. Un viaje aéreo poco después de finalizada una inmersión incrementa el riesgo de desarrollar un accidente por descompresión. Se aconseja que transcurra un mínimo de 24 h entre la finalización de la última inmersión y el vuelo.

Manifestaciones articulares

El dolor articular es la manifestación más común del accidente de descompresión conocido como *bends.* Afecta sobre todo al codo y al hombro. Se debe a la presencia de burbujas en los tejidos periarticulares, las

vainas tendinosas o musculares, o intravasculares que comprometen el flujo sanguíneo. Es un dolor sordo que no aumenta con la movilización de la articulación.

Manifestaciones cutáneas y linfáticas

Es común la presencia de prurito en el torso superior y las extremidades superiores debido a la presencia de pequeñas burbujas en la piel y/o los vasos linfáticos. Se puede acompañar de eritema localizado que evoluciona a manchas en la piel similares a hematomas.

Manifestaciones neurológicas

Se producen por afectación de la médula espinal torácica baja y lumbar alta. El cuadro clínico oscila desde paraparesia hasta paraplejía con pérdida de control del esfínter urinario que imita una lesión medular completa o incompleta. Menos frecuentemente se pueden presentar manifestaciones cerebrales y cerebelosas, y alteraciones visuales y auditivas. El accidente vestibular, por formación de burbujas en el oído interno o por embolia selectiva de las arterias laberínticas, es muy poco frecuente y es una causa de vértigo postinmersión.

Manifestaciones pulmonares

La obstrucción de la circulación pulmonar por las burbujas de nitrógeno puede producir dolor torácico, disnea, sibilancias e irritación faríngea. Es una forma de distrés respiratorio agudo conocido como *chokes*. El fallo cardíaco derecho producido por el colapso de burbujas es poco frecuente.

Manifestaciones óseas

La *osteonecrosis* se asocia a la exposición continuada a grandes y repetidos cambios de presión ambiental (buceo profesional) y consiste en lesiones necróticas asépticas de los huesos largos y sus articulaciones, sobre todo las caderas y los hombros. Suele ser asintomática, aunque, si la lesión es yuxtaarticular, puede llegar a ser invalidante. La causa es desconocida, aunque puede estar involucrada la embolización repetida de la médula grasa.

Síndrome de Taravana

Un buceador en apnea no debería desarrollar un accidente por descompresión debido a que no alcanza la profundidad ni el tiempo en el fondo necesario. Sin embargo, buceadores en apnea que realizan inmersiones a 30-40 m, con tiempos en el fondo de 1,5-2,5 min durante jornadas de 6 h al día, como es el caso de los recolectores de perlas o, aunque en menos intensidad, el buceo en apnea con la ayuda de los actuales propulsores eléctricos, pueden presentar un accidente por descompresión en apnea llamado *síndrome de Taravana*.

Diagnóstico y diagnóstico diferencial

El antecedente de una inmersión con escafandra autónoma en las horas previas y el cuadro clínico orientan a la existencia de un accidente disbárico. Puede que no siempre sea posible distinguir entre un accidente por descompresión de un síndrome de sobrepresión pulmonar, especialmente cuando hay clínica neurológica. Aunque puede haber excepciones, como regla general, los síntomas producidos por un embolismo aéreo suelen ser de origen cerebral, mientras que el de la enfermedad descompresiva suele ser medular. La radiología aporta poco valor al accidente por descompresión, pero es de utilidad en el caso de sobrepresión pulmonar. La constatación de un aumento importante del hematocrito, de la concentración de proteínas totales y del dímero D es frecuente en los accidentes disbáricos embolígenos con afectación sistémica.

Tratamiento

Los accidentes graves de buceo requieren la aplicación de medidas de soporte vital avanzado en el mismo lugar del accidente lo más rápido y efectivo posible, antes de ser trasladados a un centro de medicina hiperbárica hospitalario. La recompresión en una cámara hiperbárica es el tratamiento definitivo para el accidente disbárico embolígeno. El retraso en la aplicación de la recompresión reducirá la eficacia del tratamiento.

Tratamiento prehospitalario

El soporte vital debe asegurar la permeabilidad de la vía aérea, la ventilación y la circulación. La hipotensión y la deshidratación requieren la administración de líquidos por vía endovenosa. En casos de alteración de la consciencia se indicará la posición lateral de seguridad y se evitará la posición de Trendelenburg.

A todo paciente afecto de un accidente disbárico se le debe administrar, de inmediato, oxígeno normobárico al 100%. Al aumentar el gradiente de oxígeno, se consigue la desnitrogenización (eliminación de la burbuja) y la oxigenación de los tejidos isquémicos. Deben utilizarse con preferencia dispositivos con regulador a demanda inspiratoria, o un equipo de desnitrogenización de bajo flujo en circuito abierto o cerrado. No son efectivos los dispositivos de tipo Venturi.

El buceador debe ser remitido a un centro de medicina hiperbárica hospitalario, con un traslado medicalizado que deberá asegurar la oxigenoterapia y la hidratación. No son aconsejables los cartuchos monoplazas de recompresión, ni cámaras hiperbáricas no medicalizadas. Si fuera necesario el traslado aéreo, deberá realizarse en cabina presurizada o a pocos metros de altitud. Se ha propuesto tratamiento complementario con glucocorticoides, lidocaína o una combinación de heparina e indometacina, aunque no se ha demostrado su eficacia.

Oxigenoterapia hiperbárica

El tratamiento definitivo de la enfermedad descompresiva y del embolismo arterial es la recompresión del buceador accidentado en el interior de una cámara hiperbárica multiplaza con administración de oxígeno al 100%. Al aumentar la presión en la recompresión, se reduce el tamaño de la burbuja. Por otro lado, la oxigenoterapia hiperbárica multiplica por 21 el transporte de oxígeno disuelto en el plasma y no ligado a la hemoglobina, que pasa del 0,3% en condiciones atmosféricas al 6,8% a 3 ata. Este aumento del oxígeno disuelto combate la hipoxia tisular y favorece la eliminación de gas inerte, y la burbuja se reabsorbe.

Pronóstico

Casi en el 75% de los casos de accidentes disbáricos embolígenos graves hay una recuperación completa después del tratamiento hiperbárico. Si el tratamiento se retrasa más de 12 h, este porcentaje disminuye al 60%. Hasta el 16% de los pacientes tienen síntomas residuales durante 3 meses. Aproximadamente en el 5% de los casos pueden quedar secuelas neurológicas. Sin embargo, tratamientos posteriores continuos con oxigenoterapia hiperbárica pueden mejorar sustancialmente estas secuelas.

Prevención

Un buen entrenamiento de capacitación y el respeto a las normas de seguridad son esenciales. El buceo técnico con la utilización de mezclas respiratorias enriquecidas con oxígeno *(Nitrox)* cambia el perfil descompresivo, pero no evita la posibilidad de un accidente por descompresión ni una crisis hiperóxica.

El embarazo no es una contraindicación absoluta para el buceo, aunque a todas las mujeres embarazadas se les debería desaconsejar su práctica por la posible afectación del feto. Trastornos como sinusitis, enfermedades agudas de las vías respiratorias altas, hipertensión moderada no controlada y la gran obesidad son ejemplos de contraindicaciones relativas que dejarían de serlo al resolverse o al controlarse. Pacientes con cardiopatía isquémica no controlada o arritmias inducidas por el ejercicio tampoco deberían practicar buceo. La presencia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, bullas o quistes pulmonares o antecedentes de neumotórax de cualquiera causa, así como la epilepsia, son contraindicaciones absolutas para el buceo. Algunos abogan por considerar la diabetes y el asma como no necesariamente excluyentes.

Bibliografía especial

Desola J, Sala-Sanjaume J. Accidentes disbáricos de buceo: guía de actuación inicial. Monografía sobre medicina subacuática (y II). *JANO: Medicina y humanidades*. 2008;1707:40–47.

Eichhorn L, Leyk D. Diving medicine in clinical practice. *Dtsch Arztebl Int*. 2015;112:147–157.

Fitz-Clarke JR. Breath-Hold Diving. *Compr Physiol*. 2018;8:585–630.

Livingstone DM, Smith KA, Lange B. Scuba diving and otology: a systematic review with recommendations on diagnosis, treatment and post-operative care. *Diving Hyperb Med*. 2017;47:97–109.

Tadros A, Sharon M, Hoffman SM, Davis SM. Emergency department visits coded for swimming pool diving injuries. *Int J Inj Contr Saf Promot*. 2018;25:347–351.

Trastornos por el calor y el frío

P. Tudela Hita

A. Segura Egea

J.M.ª Mòdol Deltell

M.ªJ. Domínguez Tordable

Alteraciones por altas temperaturas

P. Tudela Hita, A. Segura Egea

Concepto

La elevación de la temperatura corporal suele corresponder en la mayoría de los casos a fiebre, pero con menor frecuencia se puede observar por otro mecanismo; se trata de la hipertermia. La diferencia radica en que en esta segunda opción la elevación de temperatura no depende del centro termorregulador, sino de las temperaturas externas o de la producción corporal periférica de calor. Cuando la temperatura ambiental excede la de la piel o la humedad relativa es superior al 75%, los mecanismos compensatorios son ineficaces. La hipertermia puede resultar rápidamente fatal y requiere un tratamiento diferente del de la fiebre convencional.

Diferentes circunstancias pueden desencadenar estos cuadros (cuadro 332-1), que se deben sospechar por el escenario del que procede el paciente, ya que fiebre e hipertermia pueden ser difíciles de diferenciar desde el punto de vista clínico.

Cuadro 332-1 Causas de elevación de la temperatura corporal

- Fiebre
- Hipertermia
  - Ambiental
    - Paciente frágil
    - Actividad física intensa
  - No ambiental
    - Hipertermia maligna
    - Síndrome neuroléptico maligno
    - Síndrome serotoninérgico

Cuadro clínico

Hipertermia ambiental (golpe de calor)

Puede ocurrir en pacientes de edad con enfermedades previas (cardiovasculares, neurológicas, psiquiátricas, fármacos) tras la exposición a ambientes calurosos y presenta un inicio progresivo. Las edades extremas (también en niños), la obesidad, la escasa hidratación o la toma de diuréticos, la baja condición social y la soledad son factores de riesgo. O también en jóvenes sanos, con actividad física intensa (deportiva o laboral), de inicio más brusco, en un entorno de temperatura y humedad elevadas, en ocasiones favorecido por el consumo de alcohol y estimulantes, o por llevar ropa inadecuada. En el primer tipo predomina la limitada capacidad de disipar el calor ambiental, mientras que en el segundo la elevada producción de calor corporal. Se ha observado en los últimos años un incremento de fallecimientos por golpe de calor, atribuidos a los efectos del cambio climático.

El paciente puede presentar manifestaciones de diferente gravedad: 1) temperatura corporal elevada con sensación de debilidad e inestabilidad, lipotimia o calambres musculares por diselectrolitemia; 2) náuseas, taquipnea, taquicardia e hipotensión, incluso síncope, y 3) la hipertermia marcada induce disfunción celular endotelial, muscular y de la mucosa intestinal, como consecuencia hay producción de diferentes citocinas inflamatorias, además de posible paso de microorganismos enterales a la circulación, resultando todo ello en un cuadro de respuesta inflamatoria sistémica. Entonces puede aparecer disfunción neurológica con delirio y obnubilación, e incluso convulsiones, edema cerebral y coma. Las complicaciones también incluyen hipoglucemia, rabdomiólisis, fracaso renal agudo, distrés respiratorio, hipocalcemia, arritmias, disfunción miocárdica y coagulación intravascular diseminada. Algunos biomarcadores, como la HMGB1 y la troponina I, entre otros, se han relacionado con diagnóstico y pronóstico. La mortalidad oscila entre el 20% y el 60%. El diagnóstico se realiza ante un cuadro compatible, tras una exposición ambiental y ausencia de otras causas de temperatura elevada. El diagnóstico diferencial incluye meningitis, encefalitis, epilepsia, intoxicaciones, tormenta tiroidea y feocromocitoma.

Hipertermia no ambiental

Este apartado incluye algunas entidades clínicas características, de mecanismos particulares, sin relación con el calor ambiental.

Hipertermia maligna

Se trata de una respuesta hipermetabólica muscular ante la exposición a fármacos anestésicos inhalados o relajantes musculares como la succinilcolina. Existe un factor genético determinante en forma de herencia autosómica dominante. Se

presenta como hipertermia, con hipercapnia, arritmias, rabdomiólisis, fracaso renal agudo e hipertensión. La hipertonía muscular durante el acto anestésico es de gran valor diagnóstico.

Síndrome neuroléptico maligno

Es una reacción idiosincrásica, de mecanismo no aclarado, en relación con el tratamiento con neurolépticos (frecuencia del 0,5%-1%), aunque también con otros, como el litio y la metoclopramida. Se presenta con hipertermia, rigidez muscular, alteración mental y disfunción autonómica (diaforesis, labilidad tensional y arritmias). Suele existir elevación de la CK y, en ocasiones, fracaso renal agudo.

Síndrome serotoninérgico

Es la consecuencia de la asociación de dos o más fármacos (o bien de la administración de dosis crecientes) con actividad serotoninérgica. Se presenta con hipertermia, hiperreflexia, mioclonías y alteraciones gastrointestinales.

Tratamiento

De forma general, son aspectos básicos: a) suspender el agente causal, y b) el enfriamiento por medios físicos con esponjas húmedas a 20 °C o bolsas de hielo y ventiladores. No se recomienda el baño por inmersión (especialmente en ancianos), el alcohol en las esponjas (riesgo de absorción) ni las mantas de enfriamiento. No hay evidencia por el momento de la superioridad de ningún método específico de enfriamiento. Las medidas terapéuticas no deben interferir en la monitorización. Los antipiréticos son poco útiles, ya que el mecanismo de la hipertermia no depende del centro termorregulador, y pueden agravar la coagulopatía y la disfunción hepática; en cambio, las benzodiazepinas pueden ayudar. Estas maniobras de enfriamiento deben detenerse cuando la temperatura se halla entre 38 y 39 °C.

Se debe asegurar la hidratación por vía intravenosa con control de la PVC, así como las medidas generales de soporte y el tratamiento específico de las complicaciones. Las alteraciones neurológicas persistentes se han relacionado con la insuficiencia hepática aguda, y puede ser necesario el tratamiento con este enfoque. En el tratamiento de la CID, se han ensayado con resultados favorables la antitrombina III y la trombomodulina. Diferentes estudios exploran la utilidad del alopurinol, la proteína C activada recombinante y el ruibarbo chino.

Los pacientes con deterioro del nivel de consciencia que no mejoran tras el inicio del tratamiento también requieren excluir otros procesos (como meningitis o ictus) mediante TC craneal y/o punción lumbar. En los casos de diagnóstico dudoso puede resultar prudente iniciar antibióticos empíricos tras la toma de cultivos.

En la hipertermia maligna, el dantroleno sódico intravenoso (2 mg/kg/6 h durante 48 h hasta la administración oral) es el tratamiento específico, dado que revierte el hipermetabolismo muscular. Otras medidas incluyen la hiperventilación para reducir el CO_2 y la corrección de las alteraciones metabólicas. Se debe realizar consejo genético a los familiares.

En el síndrome neuroléptico maligno se pueden ensayar el dantroleno o la bromocriptina por sonda nasogástrica. La reintroducción de tratamiento neuroléptico, si es imprescindible, debe hacerse de forma progresiva.

Prevención

En la hipertermia ambiental, la información meteorológica es fundamental como alertante en períodos de calor sostenido. Además, la formación de la población general y la tutela de los colectivos de riesgo (niños, ancianos en soledad) deben insistir en evitar las exposiciones prolongadas, asegurar la ingesta de líquidos, facilitar medidas básicas de climatización y promover la evitación de esfuerzo físico intenso. Algunos estudios sugieren que determinantes genéticos condicionarían el que algunas personas fueran más o menos tolerantes al calor. Bajo esta hipótesis, las medidas preventivas serían de especial interés en determinados grupos.

Bibliografía especial

Gaudio FG, Grissom CK. Cooling Methods in Heat Stroke. J Emerg Med 2016;50:607.

Hifumi T, Kondo Y, Shimizu K, Miyake Y. Heat stroke. J Intensive Care 2018;6:30.

Lim CL. Heat sepsis precedes heat toxicity in the pathophysiology of heat stroke – a new paradigm on an ancient disease. Antioxidants (Basel) 2018;7:E149.

Longo DL. Heatstroke. N Engl J Med 2019;380:2449-59.

Alteraciones por bajas temperaturas

Hipotermia

J. M.ª Mòdol Deltell

Concepto

La hipotermia se define como el descenso de la temperatura corporal central por debajo de 35 °C. Se clasifica como *leve*, cuando la temperatura está en 32-35 °C; *moderada*, en 28-32 °C, y *grave*, por debajo de 28 °C.

Se relaciona con el frio y los inviernos severos, pero también puede suceder en verano y en climas templados. En el medio urbano se asocia fundamentalmente a las edades extremas, la disminución del nivel de consciencia, la indigencia social y el alcoholismo. El resto de los casos de hipotermia suelen estar relacionados con la práctica de deportes de montaña o acuáticos.

Etiopatogenia

Según el mecanismo de producción, la hipotermia puede ser accidental, inducida o secundaria a enfermedades o fármacos (cuadro 332-2).

Cuadro 332-2 Causas de hipotermia

Hipotermia accidental

Exposición al frío en pacientes ancianos, recién nacidos, desnutridos, con trastornos psiquiátricos, alcohólicos, traumáticos o deportistas
Inmersión en agua fría

Hipotermia inducida

Circulación extracorpórea
Neurocirugía

Hipotermia secundaria a enfermedades

Alteraciones endocrinas: hipotiroidismo, hipopituitarismo, insuficiencia suprarrenal

Alteraciones metabólicas: hipoglucemia, malnutrición proteico-calórica, anorexia nerviosa, deshidratación, déficit de tiamina, cetoacidosis, acidosis láctica
Alteraciones del sistema nervioso central: accidente cerebrovascular agudo, infecciones que afectan al hipotálamo, demencia, encefalopatía de Wernicke, tumores cerebrales, traumatismos craneoencefálicos, esclerosis múltiple y otras enfermedades degenerativas
Alteraciones cutáneas: quemados, eritrodermia, dermatitis exfoliativas, ictiosis
Enfermedades graves: insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia hepática grave, insuficiencia renal crónica, sepsis, pancreatitis, carcinomatosis
Intoxicaciones: alcohol, opiáceos, monóxido de carbono, organofosfatos

Hipotermia secundaria a fármacos

Barbitúricos, fenotiazinas, β-bloqueantes, agentes anestésicos, antidiabéticos orales

La temperatura corporal normal es de 36-37,2 °C y es el resultado del balance entre la producción y la pérdida de calor. La producción de calor de una persona en reposo es secundaria a la actividad metabólica de las vísceras y el corazón. En cambio, durante el ejercicio, los músculos son los responsables fundamentales de dicho proceso. La pérdida de calor corporal se produce a través de la piel y, en menor medida, de los pulmones, mediante diversos mecanismos:

- La *radiación* o transferencia de calor por ondas electromagnéticas (el 55% de las pérdidas) se ve influida por la vestimenta y por la ingesta de alcohol y la consiguiente vasodilatación.
- La *evaporación* de agua a través de la piel y de la respiración (25%) se incrementa en presencia de alteraciones cutáneas.
- La *conducción* o transferencia de calor de un objeto más caliente a uno más frío por contacto físico directo (3%-15%) se multiplica por 25 en la inmersión en agua fría.
- La *convección*, debida a un gradiente de temperatura entre la superficie corporal y el aire ambiente (10%), se multiplica por 5 ante la presencia de viento.

La hipotermia puede deberse a un aumento de las pérdidas de calor, por exposición ambiental o alteraciones cutáneas, a una disminución de la producción, en determinadas enfermedades metabólicas, o a una alteración en la termorregulación como resultado de enfermedades o fármacos que afecten al sistema nervioso central. Se considera que la convección en aire frío y la conducción en agua son los mecanismos más comunes de hipotermia accidental.

El centro termorregulador, situado en el hipotálamo, responde a los cambios de temperatura corporal detectados por los termorreceptores mediante la vasoconstricción periférica y el temblor, que puede incrementar la producción de calor hasta 5 veces el nivel basal, pero comporta un considerable gasto energético. Además, se acompaña de una respuesta conductual que consiste en buscar refugio, aumentar la actividad física y añadirse más ropa. Cuando estos mecanismos no son suficientes, se produce una reducción generalizada y progresiva de la actividad metabólica, con depresión de todos los sistemas orgánicos, principalmente de los sistemas nervioso central, cardiocirculatorio y respiratorio. En los pacientes hipotérmicos existe poliuria, *diuresis por frío*, debida a la vasoconstricción periférica y a la redistribución sanguínea, y a la inhibición de la actividad de la hormona antidiurética. Más tarde, las pérdidas hídricas producen hipovolemia, hemoconcentración, hipotensión, isquemia renal con oliguria e isquemia pancreática.

Cuadro clínico

La clínica depende de la gravedad de la hipotermia, de la etiología y de las situaciones asociadas. Un paciente frío con un nivel de alerta adecuado, sin alteraciones de los signos vitales y con temblor intenso presenta una hipotermia *leve*. Cuando aparece bradicardia, hipoventilación, alteración del nivel de consciencia o del habla y ausencia de temblor, la hipotermia debe considerarse *moderada-grave*. La hipotermia *grave* puede confundirse con la muerte clínica, por lo que a ningún paciente con hipotermia se le debe declarar muerto hasta que esté caliente. En la tabla 332-1 se detallan las manifestaciones clínicas de la hipotermia por aparatos.

Tabla 332-1

Manifestaciones clínicas de la hipotermia

	Leves	Moderadas	Graves
Respiratorias	Taquipnea Broncorrea	Hipoventilación Cianosis	Respiración errática Edema pulmonar Apnea
Cardiovasculares	Taquicardia HTA	Bradicardia Arritmias supraventriculares y ventriculares Ondas J de Osborne	Bradicardia Hipotensión Fibrilación ventricular Asistolia
Neurológicas	Confusión Disartria Ataxia Amnesia Apatía	Alucinaciones Alteraciones del comportamiento (desvestirse paradójicamente) Letargia Pupilas midriáticas	Abolición de reflejos Coma
Renales	Diuresis fría	Diuresis fría	Oliguria
Musculares	Temblor intenso	Temblor intermitente Rigidez muscular	Arreflexia Seudo-*rigor mortis*
Metabólicas	Hiperglucemia	Hiperglucemia Acidosis metabólica	Hiperglucemia Hipoglucemia
Hematológicas	Poliglobulia Plaquetopenia Leucopenia Diátesis hemorrágica CID	Hemoconcentración Hipercoagulabilidad	Hemoconcentración Hipercoagulabilidad
Otras	Íleo Pancreatitis Úlcera gástrica	Insuficiencia hepática Úlcera gástrica	Insuficiencia hepática Úlcera gástrica

CID: coagulación intravascular diseminada; HTA: hipertensión arterial.

Exploraciones complementarias

El *hemograma* suele mostrar hemoconcentración, leucopenia y plaquetopenia, y las *pruebas de coagulación*, que deben ser corregidas a la temperatura del

paciente, alargamiento de los tiempos de protrombina y tromboplastina parcial. En la *bioquímica* se suele observar hiperglucemia (a menos que la hipotermia sea secundaria a hipoglucemia), hipopotasemia o hiperpotasemia (cuando existe insuficiencia renal o acidosis), insuficiencia renal y elevación de las cifras de transaminasas, amilasa, lactato y CK. En el *equilibrio acidobásico* se observa acidosis metabólica. Durante el recalentamiento se deberán monitorizar los electrólitos por las oscilaciones que pueden mostrar sus valores.

Ante la sospecha de hipotermia secundaria se realizarán las exploraciones necesarias para descartar trastorno metabólico, infección, alteración del sistema nervioso central o un tóxico responsable.

El *electrocardiograma* muestra alargamiento de todos los intervalos y puede evidenciar taquicardia sinusal, bradicardia, bloqueo auriculoventricular, arritmias auriculares (fibrilación auricular con respuesta ventricular lenta) y ventriculares. La *onda J de Osborne*, deflexión terminal del complejo QRS, es característica, pero inconstante. Empieza a aparecer a temperaturas inferiores a 32 °C y, a medida que disminuye la temperatura, se hace más evidente. Su presencia carece de valor pronóstico. La línea isoeléctrica del ECG puede presentar artefactos por los temblores musculares.

La *radiografía de tórax* puede mostrar broncoaspiración o edema pulmonar.

La *ecografía* puede ser útil en la confirmación de la actividad cardíaca, en la estimación del volumen intravascular y en la valoración de líquido peritoneal libre en el paciente traumático.

Diagnóstico y diagnóstico diferencial

La escala suiza permite aproximar el grado de hipotermia en ausencia de termómetro: grado I (32-35 °C), paciente con temblor y nivel de consciencia adecuado; grado II (28-32 °C), sin temblor y con disminución del nivel de consciencia; grado III (24-28 °C), inconsciencia; grado IV (14-24 °C), muerte aparente, y grado V (< 14 °C), muerte por hipotermia irreversible. Para la determinación de la temperatura central son necesarios termómetros específicos capaces de registrar bajas temperaturas en el recto, los epitimpánicos y preferiblemente en el tercio distal del esófago.

Los pacientes con hipotermia moderada-grave pueden recibir un diagnóstico erróneo de accidente vascular cerebral o encefalopatía metabólica. Las ondas Osborne han llevado a practicar fibrinólisis en pacientes sin infarto de miocardio. En ocasiones, la hipotensión se ha atribuido inicialmente a cuadros sépticos.

Tratamiento

La hipotermia es una urgencia médica en la que se debe manipular al paciente con extrema precaución por el riesgo de caída en fibrilación ventricular durante las movilizaciones, al implantar una vía venosa central, una sonda nasogástrica o un termómetro a nivel esofágico o al proceder a intubación orotraqueal.

Medidas generales

Inicialmente es preciso evaluar la permeabilidad de la vía aérea, la respiración, la circulación y el nivel de consciencia. Al mismo tiempo, se deberá prevenir la pérdida de calor, iniciar un recalentamiento apropiado y tratar las complicaciones.

Ante las situaciones de paro cardiorrespiratorio, las maniobras de reanimación cardiopulmonar, que deben practicarse simultáneamente con las técnicas de recalentamiento, a menudo tienen que ser prolongadas y en ocasiones pueden ser intermitentes por necesidades de la evacuación. Se han descrito casos de supervivencia, con función neurológica intacta, en pacientes hipotérmicos que han presentado una situación de paro cardiorrespiratorio prolongado.

Es de suma importancia evitar la hipoxemia, ya que puede acentuar la vasoconstricción y precipitar una fibrilación ventricular. Inicialmente, el aporte de oxígeno con mascarilla puede ser suficiente para corregirla. En los casos que precisan de intubación orotraqueal, la inducción se puede hacer con los anestésicos habituales, pero en dosis menores y con intervalos extendidos.

Para disminuir el riesgo de hipotensión se debe mantener al paciente en posición horizontal. La hipotensión suele responder al recalentamiento y a la administración de líquidos por vía i.v.

La hipovolemia debe ser tratada con sueros salinos a 40-42 °C. Se evitará el empleo de la solución Ringer lactato, dado que la capacidad del hígado para metabolizar el lactato puede estar alterada.

Las arritmias auriculares y los bloqueos auriculoventriculares suelen responder al recalentamiento y no deben tratarse si no producen una alteración hemodinámica significativa. Los marcapasos no suelen ser efectivos. Aunque la desfibrilación eléctrica no suele ser exitosa a temperaturas por debajo de 28 °C, la taquicardia ventricular sin pulso y la fibrilación ventricular se tratan inicialmente mediante cardioversiones eléctricas (hasta tres), después de las cuales, si no han sido efectivas, se practica masaje cardíaco mientras se lleva a cabo el recalentamiento central activo. El papel de los fármacos vasoactivos por debajo de los 30 °C es controvertido.

En pacientes inconscientes se deberá inmovilizar la columna cervical hasta que se explore radiológicamente y se administrarán 100 mg de tiamina y 50 mL de dextrosa al 50%. Si se sospecha intoxicación por opiáceos, se administrará

naloxona i.v. El flumazenilo i.v. se considerará ante la sospecha de intoxicación por benzodiazepinas.

No se tratará la hiperglucemia con insulina hasta recalentar al paciente, salvo que presente valores muy elevados. Sólo los casos de acidosis grave (pH < 7,1) se deben tratar inicialmente con bicarbonato sódico.

A lo largo de todo el proceso de tratamiento deberá monitorizarse la presión sanguínea, la PVC, el pulso, la temperatura corporal central, el estado neurológico, la diuresis y la oxigenación. Para ello se establecerá monitorización electrocardiográfica continua, se colocará una vía venosa femoral o en su defecto una vía intraósea y se implantará una sonda vesical para el control estricto de la diuresis. También se valorará la colocación de una sonda nasogástrica para conseguir la descompresión del íleo inducido por el frío. La colocación del pulsioxímetro en el lóbulo de la oreja puede permitir una mejor lectura al estar menos influido por la vasoconstricción periférica.

Medidas de recalentamiento

Ante cualquier caso de hipotermia hay que prevenir la pérdida de calor y recalentar gradualmente a la víctima. El método de recalentamiento utilizado dependerá del contexto clínico y de la gravedad de la hipotermia. Es necesario monitorizar la temperatura central para evaluar la respuesta a las medidas de recalentamiento y evitar la hipertermia.

Recalentamiento externo pasivo

Es el método de elección en la hipotermia leve. Se colocará al paciente en un ambiente cálido a 24 °C y se mantendrá seco y lejos de las corrientes de aire. Se cubrirá con mantas toda la superficie posible, incluida la cabeza. Con estas medidas, la temperatura corporal se incrementa entre 0,5 y 4 °C/h. Se puede complementar con la ingesta de bebidas calientes con carbohidratos.

Recalentamiento externo activo

Se aplica a los pacientes con hipotermia leve en los que haya fallado el recalentamiento pasivo o a los afectados por hipotermia moderada o grave. El calor se aplica sobre la superficie corporal mediante mantas calentadoras con paso de aire, compresas calientes, colchones térmicos y fuentes de calor radiante. Con estas medidas, la temperatura corporal se incrementa unos 0,5-4 °C/h. La aplicación de calor externo debe limitarse exclusivamente al tronco para disminuir el riesgo de colapso por recalentamiento. Al calentarse las extremidades, la sangre acumulada en los vasos volvería a la circulación para

provocar una disminución de la temperatura central. Además, la vasodilatación podría originar hipotensión e isquemia coronaria, y desencadenar una fibrilación ventricular. Esta complicación es menos probable con una adecuada perfusión de líquidos por vía i.v.

Recalentamiento interno activo

Está indicado en la hipotermia moderada y grave, en situaciones de inestabilidad cardiovascular y en pacientes que no responden a métodos de recalentamiento menos invasivos. Hay diferentes técnicas:

Técnicas no invasivas

Estas son: a) administración de oxígeno humidificado y calentado a 40-42 °C que elimina la pérdida respiratoria de calor, pero añade sólo 0,5 °C/h al recalentamiento global, y b) infusión i.v. de soluciones salinas calentadas a 40-42 °C, que incrementan la temperatura corporal 0,33 °C/h.

Técnicas de lavado de cavidades corporales

Se realizan mediante la irrigación con sueros salinos a 40-42 °C en la pleura o en el peritoneo. Con ellas se consiguen incrementos de 1-4 °C y se pueden plantear en caso de hipotermia grave en centros sanitarios sin disponibilidad de circulación extracorpórea.

Técnicas de circulación extracorpórea

Los pacientes con inestabilidad hemodinámica deben ser trasladados a centros con disponibilidad de técnicas de circulación extracorpórea.

El *bypass cardiopulmonar* y en especial *la oxigenación por membrana extracorpórea venoarterial* son las opciones preferidas por su rápida disponibilidad, su elevado potencial de recalentamiento (4-12 °C/h), sus bajos requerimientos de heparina y la posibilidad de proporcionar soporte prolongado. Cuando estas no están disponibles, se puede recurrir al *recalentamiento arteriovenoso continuo*, que aporta sólo 3-6 °C/h, pero es mucho más sencillo y rápido de poner en marcha, o a *la hemodiálisis y la hemofiltración continua de líquidos de diálisis recalentados*, que permiten elevar la temperatura 1-4 °C/h.

La mejor estrategia suele consistir en la combinación de técnicas de recalentamiento externo pasivo, externo activo troncal y central activo. Durante el recalentamiento pueden aparecer complicaciones, como edema agudo de pulmón, disritmias, rabdomiólisis, alteraciones electrolíticas, *shock* distributivo,

hemorragia gástrica, necrosis pancreática, necrosis tubular aguda, trombosis intravascular y CID.

Si el recalentamiento falla, es preciso descartar otras causas de hipotermia (v. cuadro 332-2).

Tratamiento de la hipotermia secundaria

Cuando la causa de la hipotermia no es obvia, hay que identificar y tratar las enfermedades subyacentes. La búsqueda de sepsis está indicada si se sospecha infección. Cabe resaltar que la hipotermia enmascara los síntomas de infección, sobre todo la fiebre y la leucocitosis. La profilaxis antibiótica se ha recomendado en recién nacidos, ancianos e inmunodeprimidos. El tratamiento hormonal sólo se realizará ante la sospecha clínica de hipotiroidismo o insuficiencia suprarrenal.

Pronóstico

La hipotermia, especialmente la asociada a un traumatismo grave, es una condición potencialmente fatal. En los últimos años, gracias a las técnicas de soporte vital extracorpóreo, se ha mejorado de forma notable en su supervivencia. Entre los factores de mal pronóstico se han descrito el sexo masculino, las edades extremas, la debilidad o la desnutrición, ser indigente, el alcoholismo, el consumo de drogas, la exposición a climas fríos extremos y la elevación de la concentración de potasio sérico por encima de 12 mmol/L, cifra a partir de la cual se recomienda interrumpir las maniobras de RCP. La disminución del consumo de oxígeno que se asocia a la hipotermia y su efecto protector sobre la hipoxia cerebral explican las recuperaciones neurológicas completas en los paros cardíacos recuperados.

Prevención

Es preciso asegurar una adecuada nutrición, proporcionar refugio y ropa adecuada, y mantener activos a pacientes ancianos en situación de aislamiento social.

Lesiones focales por frío

M.ª J. Domínguez Tordable

Las lesiones localizadas por efecto del frío clásicamente se habían asociado a la población militar, pero en los últimos años, con el auge de los deportes de montaña y aventura, asistimos a un aumento de su presentación en la población

civil. Otros colectivos que hay que tener en cuenta son las personas sin hogar y los enfermos con patología psiquiátrica o demencia. Las lesiones locales por frío se dividen en dos grupos: congelantes y no congelantes.

Lesiones no congelantes

El *eritema pernio* es una lesión no congelante de la piel que aparece en las manos, los pies y las áreas expuestas de la cara. En los casos agudos, el paciente presenta prurito o dolor urente en zonas cutáneas de aspecto eritematoso. En las formas crónicas pueden aparecer úlceras. Las lesiones se autolimitan con elevación de la extremidad y aplicación de soluciones hidratantes tópicas, y manteniendo las zonas predispuestas protegidas del frío, en ambiente seco y caliente.

El *pie de trinchera* y el *pie de inmersión* son lesiones localizadas, de predominio en las extremidades inferiores, producidas por la exposición al frío y a la humedad durante largo tiempo, sin exceder la temperatura de congelación.

Lesiones congelantes

Concepto

Son lesiones localizadas causadas por la acción del frío a temperaturas cerca del punto de congelación (–0, 55 °C), pero también pueden presentarse a 2 °C, en el curso de una exposición más o menos prolongada.

Patogenia

Existen dos mecanismos patogénicos: criogénico y vasculopático. El *mecanismo criogénico* consiste en el efecto directo del hielo sobre las células. Inicialmente se produce una deshidratación intracelular debido a la salida de líquido intracelular al espacio extracelular por ósmosis, y posteriormente el hielo provoca la rotura de las membranas celulares. El *mecanismo vasculopático* se produce en la descongelación. Como consecuencia de la lesión de las células endoteliales por el frío, al recuperarse la circulación se producen fenómenos de extravasación, estasis vascular y trombosis, que favorecen la isquemia de los tejidos afectados.

Cuadro clínico

El *cuadro clínico* se divide en dos períodos: el inicial, en el que se produce la lesión por frío, y el segundo, posterior al recalentamiento. Al comienzo se experimenta dolor en los tejidos expuestos que progresa hasta la anestesia total. Inicialmente, los tejidos aparecen duros, blancos debido a la intensa vasoconstricción y, posteriormente, al establecerse la anestesia, se facilita la

producción de traumatismos en la zona afectada. Con el recalentamiento se restaura la circulación, el tejido aparece enrojecido por la vasodilatación y el edema se extiende alrededor de la lesión. En las congelaciones superficiales, las flictenas, con contenido claro, aparecen en las primeras 24 h; sin embargo, en las lesiones profundas, estas aparecen más tarde y son de contenido serohemático. A medida que las ampollas se secan, se transforman en escaras negras. En las lesiones superficiales, la piel se restituye y las escaras se caen a las 3-4 semanas. En las lesiones profundas, los tejidos evolucionan hacia la gangrena seca.

En el inicio todas las lesiones por congelación son similares, y por esta razón la clasificación se realiza después del recalentamiento.

Clásicamente, las lesiones por congelación se clasifican en tres grados, y en superficiales y profundas. Sin embargo, este tipo de clasificación, más allá de la descripción exhaustiva de las lesiones visibles posrecalentamiento, no ha probado validez para predecir la extensión de la lesión progresiva posterior ni se correlaciona con el resultado clínico final. Asimismo, el tratamiento inicial no varía en todos los grados de lesión hasta que la demarcación del tejido viable se produce a las 3 o 4 semanas. Cauchy sugiere una clasificación en cuatro grados, utilizando parámetros clínicos y radiológicos con validez pronóstica (tabla 332-2). El grado 1 es de manejo ambulatorio y los grados 2-4 requieren hospitalización y estudio por asociarse a aumento del riesgo de amputación y secuelas a largo plazo.

Tabla 332-2

Clasificación de la gravedad de las lesiones por congelación

Tipo de lesión por congelación en la extremidad	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Extensión de la lesión inicial el día 0 después de recalentamiento	Ausencia	Falange distal	Falange intermedia y proximal	Tarso y/o carpo
Gammagrafía ósea ^{99m}TC en el día 2	Sin alteraciones	Hipofijación del radiotrazador en el área afecta	Ausencia de radiotrazador en el área digital	Ausencia de radiotrazador en las áreas del tarso o el carpo
Ampollas el día 2	Ausencia	Contenido claro	Hemorrágicas digitales	Hemorrágicas en el tarso o el carpo
Pronóstico el día 2	Sin amputación Sin secuelas	Amputación de tejido blando Secuelas en las uñas	Amputación ósea digital Secuela funcional	Amputación de la extremidad +/– afectación sistémica +/– sepsis y secuela funcional

Tomada de Cauchy E, Chetaille E, Marchand V, et al. Retrospective study of 70 cases of severe frostbite lesions: a proposed new classification scheme. Wilderness Environ Med 2001;12:248-55.

Diagnóstico

El diagnóstico precoz de la profundidad de las lesiones es difícil, pero es necesario anticiparse para ofrecer el tratamiento adecuado. Se han probado multitud de pruebas para conocer de forma fiable el tejido viable. Las más útiles son la gammagrafía ósea trifásica con tecnecio-99m y la angiografía, ya que aportan información sobre el pronóstico y permiten aplicar el tratamiento directo (en el caso de la angiografía). La angio-RM en algunos casos ha demostrado superioridad con respecto a la gammagrafía ósea, pero todavía se requieren más estudios.

Tratamiento

Los objetivos del tratamiento estriban en prevenir las secuelas, evitar las amputaciones y conseguir la rápida curación de las lesiones. El tratamiento engloba tres fases: 1) prerrecalentamiento; 2) recalentamiento, y 3) posrecalentamiento.

1. Prerrecalentamiento: primero hay que retirar la parte afectada de la exposición al frío y evitar el traumatismo de la extremidad mediante vendaje de la misma hasta llegar a un centro hospitalario donde se garantice la correcta asistencia, y la ausencia de riesgo de recongelación. En casos extremos se debe mantener la extremidad congelada hasta la llegada a un centro adecuado.
2. Recalentamiento: se realiza con un baño de agua entre 37 y 39 °C, durante 15 min a 1 h, con soluciones antisépticas (povidona iodada o clorhexidina), hasta que los tejidos recuperan la temperatura, se aprecia una coloración eritematosa o violácea y la piel recupera la flexibilidad. Están contraindicadas las fricciones, dado que potencian el traumatismo local del endotelio vascular. Se asocia la administración de analgésicos opiáceos, pues el proceso de revascularización es doloroso.
3. Posrecalentamiento: el tratamiento de las lesiones superficiales (grado 1) se realiza de forma ambulatoria con la administración de antiinflamatorios (ibuprofeno 400 mg/12 h), profilaxis antitetánica, amoxicilina/ácido clavulánico, 500-875/125 mg p.o. durante 5 días, junto con enoxaparina 0,5 mg/kg al día durante 10 días. En las lesiones descongeladas, grado 2-4, pueden aparecer ampollas, que pueden tener contenido claro, o hemorrágico en las lesiones más graves. En ocasiones se aspira su contenido, en especial si comprometen la articulación o provocan síndrome compartimental. Se instaura tratamiento tópico con *aloe vera* cada 6 h. Se elevan los miembros afectados con el fin de disminuir el edema, la inflamación local y evitar el síndrome compartimental. Se administra profilaxis antitetánica. Se indica ibuprofeno, 400-600 mg/12 h p.o., para disminuir los signos flogóticos (la administración de AAS es controvertida) y la administración de tratamiento antibiótico con amoxicilina/ácido clavulánico, 875/125 mg-1 g cada 8 h p.o. o i.v. Se realizan sesiones de hidroterapia diarias y se prohíbe fumar.

Los pacientes con lesiones profundas (grado 2-4) por congelación que no responden a las medidas terapéuticas anteriores y que reúnen las condiciones de estabilidad hemodinámica, ausencia de signos de revascularización tras el recalentamiento, tiempo de exposición local del frío menor que 24 h y tiempo de recalentamiento-isquemia inferior a 24 h podrían beneficiarse, mediante la cateterización local, de la administración intraarterial de agentes trombolíticos (activador hístico del plasminógeno recombinante [r-TPA]). Con estas medidas se

ha obtenido una disminución de las áreas de la amputación de los miembros afectados.

En las lesiones profundas en las que no se puede indicar el tratamiento trombolítico, bien porque no se encuentran en el período ventana de la de la trombólisis, bien porque el paciente presenta riesgo de sangrado (heridas abiertas, traumatismo craneoencefálico, cirugía reciente), se puede administrar tratamiento vasodilatador con iloprost i.v.

Las lesiones tras la fase aguda se curan por segunda intención. El tratamiento quirúrgico se debe retrasar hasta el momento de la demarcación de los surcos de eliminación entre el tejido viable y el no viable (6-12 semanas). Las indicaciones de tratamiento quirúrgico en fases precoces son las fasciotomías por síndromes compartimentales y las amputaciones por procesos infecciosos con riesgo de gangrena húmeda y sepsis. También se puede disminuir el número de amputaciones mediante la realización de colgajos vascularizados de las áreas desvitalizadas.

Otras opciones de tratamiento son la administración de oxígeno hiperbárico, aunque no se ha demostrado un claro nivel de evidencia, o la simpatectomía.

Pronóstico

El tejido congelado es más susceptible de presentar de nuevo lesiones por congelación, por ello se insiste en la educación del paciente en caso de volver al mismo ambiente. El dolor regional crónico es quizá la complicación más común, habitualmente no responde a la analgesia convencional y persiste de por vida, y con frecuencia requiere atención especializada. La osteoporosis localizada y la pérdida subcondral del hueso, que aparecen varios meses después, pueden suponer secuelas por falta de crecimiento óseo de la extremidad afecta en los niños. Las áreas afectadas por la congelación tienen mayor predisposición a presentar ulceraciones crónicas, que pueden transformarse en lesiones malignas, como las úlceras de Marjolin, en las cicatrices de antiguas quemaduras.

Bibliografía especial

Avellanas ML, Ayala M, Soteras I, Subirats E. Gestión de la hipotermia accidental: revisión narrativa. *Med Intensiva*. 2019;43(9):556–568.

Brown D, Brugger H, Boyd J, Paal P. Accidental hypothermia. *N Engl J Med*. 2012;367:1930–1938.

Cauchy E, Chetaille E, Marchand V, Marsigny B. Retrospective study of 70 cases of severe frostbite lesions: a proposed new classification scheme. *Wilderness Environ Med*. 2001;12:248–255.

Handford C, Thomas O, Imray CH. Frostbite. *Emerg Med Clin North Am*. 2017;35:281–299.

Paal P, Gordon L, Strapazzon G, Broadmann M, Putzer G, Walpoth B, et al. Accidental hypothermia-an update. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2016;24(1):111.

333

Efectos clínicos y biológicos por radiación

S. Villà I Freixa

Introducción

Hay dos grandes tipos de radiaciones que interaccionan con la materia: las ionizantes y las no ionizantes. Las radiaciones ionizantes (RI) son las ondas de alta energía, los electrones y las partículas α. Son capaces de desestabilizar la estructura atómica o la base molecular de los tejidos mediante la pérdida de electrones produciendo iones y radicales libres. Son radiaciones ionizantes los rayos X, los rayos γ, los protones, los neutrones o los iones de carbono. En relación con la capacidad de penetración en la materia, se pueden clasificar en α (menos de 1 mm de penetración), β (entre 1 y 5 mm) y γ (más de 1 cm). Las RI están en la naturaleza (rayos cósmicos, radiación solar y radionúclidos de la corteza terrestre). Los niveles de RI son bajos, pero pueden estar incrementados por varias razones: áreas geográficas, tipos de alimentación, ventilación de los edificios o tipo de actividad laboral (minería o industria del uranio). Por lo tanto, la mayor parte de las dosis recibidas por la población provienen de fuentes naturales. Aquí se añaden las actividades militares, con armas nucleares, y las actividades médicas, así como los accidentes nucleares ocurridos (Chernóbil y Fukushima). La exposición ocupacional (trabajadores en centrales nucleares o trabajadores en el área sanitaria en contacto con RI), donde hay fuentes radiactivas artificiales, está sobre los 0,6 mSv/año por trabajador. Por el contrario, las radiaciones no ionizantes (RNI) pueden actuar por mecanismos térmicos y no térmicos y son de energía inferior a las ionizantes. Producen vibraciones y excitaciones moleculares.

Radiaciones ionizantes

Las RI provocan un efecto lineal en la materia con una ionización directa (rotura de las cadenas de DNA, alteraciones de bases nitrogenadas y de azúcares del DNA) y con una ionización indirecta (formación de proteínas anómalas, formación de radicales libres) con acción diversa y distinta sobre los distintos tejidos. Las células y su ambiente están en un medio acuoso, y ello se utiliza para los cálculos y los efectos de las RI.

La radiación daña el DNA celular e inhibe su capacidad para reproducirse. Cuando una célula se irradia, ocurren diversos fenómenos: muerte rápida por apoptosis, muerte por mitosis, producción de formas aberrantes en la división, que dan lugar a mutación sin muerte inmediata, o que la célula quede indemne o pueda tener lesiones menores sin transcendencia para su viabilidad. Es decir, que una célula puede presentar un daño letal o un daño subletal.

Las células pueden corregir algunos daños, como la reparación del daño subletal o potencialmente letal. Cuando hablamos de un uso médico de las RI, como la radioterapia (RT) para el tratamiento de neoplasias, en general, administramos la RT de manera fraccionada (fraccionamos las dosis). Este fraccionamiento se basa en cinco principios conocidos como las 5 «R»: a) *r*adiosensibilidad, basada en la extensión del daño causado por una dosis dada de RT; su principal diana *(target)* es el DNA nuclear y se considera que la lesión crítica para la citotoxicidad es la ruptura doble de les hélices del DNA; b) *r*eparación del daño subletal, en el que las fracciones se han de separar un tiempo mínimo de 6 h para que los tejidos sanos se recuperen del daño subletal; c) *r*epoblación, que se define como la recuperación celular a partir de células madre y configura una fuente de resistencia tumoral, pero también un mecanismo protector de tejidos normales, especialmente en los tejidos epiteliales (cuanto más larga sea la duración del tratamiento, más grande será la repoblación); d) *r*eoxigenación, las células hipóxicas son 3 veces más resistentes a la RT que las células bien oxigenadas, así que se considera que una dosis inicial de RT llevaría una citotoxicidad en la parte bien oxigenada del tejido tumoral (que es muy heterogéneo) y dejaría una fase de radiorresistencia en la parte necrótica, por lo que la reoxigenación

de las células restantes puede determinar más sensibilidad a la RT fraccionada, y e) *r*edistribución, que tiene en cuenta que la sensibilidad varía en relación con el ciclo celular. En las fases G2 o M hay más radiosensibilidad, mientras que en la fase S hay más resistencia. El fraccionamiento permite que las células se desplacen desde fases más resistentes a fases más radiosensibles del ciclo celular.

Unidades

La dosis de RI se mide en J/kg. La unidad de dosis absorbida se denomina *Gray* (Gy). Un centiGy se define como la unidad de absorción de radiación en 1 g de masa. El Sievert (Sv) mide la eficacia biológica, que depende de la energía y la naturaleza de la radiación. Pero el efecto biológico depende de la dosis total, del tiempo de administración, de cómo se fracciona la dosis y del volumen irradiado, y se define en dos tipos: estocásticos y deterministas.

Efectos de las radiaciones ionizantes: estocásticos y deterministas

Los efectos estocásticos o aleatorios se pueden cuantificar. Dependen de la dosis, el tipo de irradiación (factor Q) y el órgano afectado. Son ejemplos clásicos de efectos estocásticos la aparición de leucemia, cáncer sólido y malformaciones congénitas (en período de gestación) tras exposición a RI.

En cuanto a los efectos deterministas, tienen un umbral de dosis, aumentan con la dosis, la frecuencia, el tiempo y la distancia al foco de irradiación. Son ejemplos característicos la aparición de cataratas, alopecia, eritema, abortos o esterilidad.

Teniendo en cuenta estos efectos se han descrito los principios de protección radiológica, que se basan en la distancia al foco de irradiación (cuanto más lejos, más protección), el tiempo de exposición (cuanto menos tiempo, más protección) y el blindaje (cuanto mayor blindaje, más protección). Además, hay que evitar la contaminación, la inhalación, la ingesta o la absorción.

La directiva europea EURATOM establece las normas de seguridad básicas para la protección contra los peligros derivados de la exposición a las RI en las actividades humanas que comporten la presencia de fuentes naturales (y accidentales) de radiación que ocasionen un aumento significativo de la exposición.

Aplicaciones médicas de las radiaciones ionizantes y radioisótopos

Se utilizan para diagnóstico (radiografías, tomografía computarizada, gammagrafía) o para terapia (radioterapia externa, braquiterapia, administración de radioisótopos, como el I^{131} para el tratamiento del cáncer de tiroides). Estas RI suponen más del 99% de la exposición de la población normal a las RI.

Efectos secundarios de la radiación

Los cálculos de tolerancia y respuesta en relación con la dosis total y el fraccionamiento en RT están basados en el modelo lineal-cuadrático α/β para efectos agudos (α) y para efectos crónicos (β). Cuanto más alto sea el índice α/β, más sensibles son los tejidos tanto tumorales como normales. Por citar algunos ejemplos, el valor de α/β del linfoma es de 10; de la próstata, de 1,5 Gy; del cerebro, de 2 Gy; de la mucosa rectal, de 5 Gy, y de la piel, de 8 Gy. En general, los órganos más sensibles, debido a su continua repoblación celular, son la piel, las mucosas, el sistema hematopoyético y el tejido alveolar. El tejido ovárico y el testicular son también muy radiosensibles. Sobre el embrión y el feto puede provocar aborto, malformaciones o aumento del riesgo de neoplasia en la edad adulta.

Los efectos secundarios se dividen en agudos y tardíos. Los agudos se producen durante la RT o unos pocos días después y, en general, se resuelven en 4-8 semanas. Los tardíos se notan meses o años después de la exposición a la radiación y pueden ser permanentes.

En la tabla 333-1 se describen y enumeran los principales efectos secundarios de la RT y el manejo clínico que se aconseja. Estos efectos pueden ser constitucionales, como el cansancio o la depresión, y también

pueden estar relacionados con la zona que ha recibido la RI. Estos daños necesitan ser gradados y, actualmente, la puntuación más utilizada en la literatura, básicamente oncológica, es el *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v 5.0*, que oscila entre 0 (ningún daño) a 5 (muerte debida al daño por radiación).

Tabla 333-1

Efectos secundarios de la radioterapia, sus factores de riesgo y consejos para su tratamiento

Efecto secundario	Cáncer relacionado	Factor de riesgo	Tratamiento
Psicológico			
Depresión	Mama, pulmón, páncreas, ORL, cerebral	Historia familiar o personal	Inhibidores de la serotonina
Cansancio	Cerebral, ORL, mama, pulmón, pélvicos, linfoma	Bajo *performance status*, sexo femenino, cáncer activo	Ejercicio físico, mejora del sueño, reducción del estrés, terapias de relajación
Piel			
Dermitis, fibrosis	ORL, mama, periné	Obesidad, quimioterapia	Glucocorticoides tópicos, jabón neutro
Rellamada		Citostáticos	Glucocorticoides tópicos, jabón neutro
Cardiovascular y pulmonar			
Cardiovascular	Linfoma, mama, pulmón	Dosis alta de radiación	No bien definido, mejoría dosimétrica
Neumonitis	Mama, pulmón, linfoma	Dosis alta de radiación, volumen pulmonar irradiado, citostáticos, enfermedad pulmonar de base, bajo *performance status*	Glucocorticoides, pentoxifilina
Gastrointestinal			
Xerostomía	ORL	Quimioterapia concomitante	Pilocarpina, amifostina, saliva artificial
Mucositis, esofagitis	ORL, torácico	Dosis alta de radiación, quimioterapia concomitante	Lidocaína viscosa, inhibidores de la bomba de protones, dieta blanda, evitar alcohol, café y comida ácida
Diarrea	Abdominal y pélvico	Dosis alta de radiación, HTA, diabetes, cirugía abdominal, enfermedad inflamatoria pélvica	Fibra, aumento de líquidos, loperamida
Rectitis	Anal, rectal, útero, próstata, vejiga	Dosis alta de radiación, quimioterapia concomitante, enfermedad inflamatoria pélvica	Glucocorticoides o sucralfato tópicos, cámara hiperbárica
Vómitos	Abdomen superior, radiación del neuroeje	Citostáticos, volumen de radiación, irradiación corporal total	Metoclopramida, antagonistas de la dopamina, antagonistas de los receptores 5-HT3
Genitourinario			
Cistitis	Pélvicos	Quimioterapia concomitante	Hidratación, ácido

Cistitis	Pélvicos	Quimioterapia concomitante	Hidratación, ácido hialurónico, antiinflamatorios, cámara hiperbárica
Disfunción eréctil	Próstata, rectal	Bloqueo androgénico	Sildenafilo, tadalafilo
Vagina seca y estenosis	Útero	Edad	Lubrificación, dilatación vaginal
Infertilidad y teratogenicidad	Útero, pélvicos, testicular	Edad, dosis alta de radiación	Preservación de gónadas, transposición ovárica
Sistema nervioso central	Tumores del sistema nervioso central		
Cefalea		Edema cerebral	Dexametasona
Somnolencia		Niños	Actividad física
Vómitos		Quimioterapia concomitante	Metoclopramida, antagonistas de la dopamina
Epilepsia		Áreas epileptógenas afectas	Antiepilépticos
Parálisis		Área motora afecta	Dexametasona, rehabilitación
Radionecrosis		Vasculopatía previa	Cirugía, glucocorticoides, bevacizumab, cámara hiperbárica
Trastornos cognitivos		Edad, vasculopatía previa	Test cognitivos

5-HT3: hidroxitriptamina; HTA: hipertensión arterial; ORL: otorrinolaringológico.

Hay algunos cuadros clínicos muy comunes, como la diarrea, la dermitis o la cistitis. Otros son menos frecuentes y más específicos, como los déficits neurocognitivos (por leucoencefalopatía o afectación de la sustancia blanca cerebral) o la enfermedad coronaria (en el caso de RT en la pared torácica por cáncer de mama). Además, este tipo de daños son claramente tardíos a la administración o exposición a la radiación. El tratamiento de los efectos secundarios va desde curas tópicas, como jabón neutro o crema de glucocorticoides (en el caso de dermitis), hasta el uso de cámara hiperbárica (en la cistitis por radiación) o el uso de anticuerpos monoclonales (en el caso de diagnosticar una radionecrosis cerebral).

En ocasiones, los efectos secundarios y los daños por radiación se confunden con síntomas y signos de progresión de la neoplasia, por ejemplo, en los casos en los que se ha indicado RT para un tumor cerebral.

En casos de contaminación, la primera actuación es evitar la dispersión del material contaminante, especialmente entre el personal que atiende a las personas afectadas. Se utiliza agua abundante, jabón neutro y suero fisiológico para la descontaminación de heridas y quemaduras, lavado de ojos, cara, nariz, oídos y boca. También son útiles agentes quelantes, como el EDTA. Cuando hay contaminación por isótopos radiactivos del yodo, es útil la ingesta de sales yodadas.

Lesiones en todo el organismo (radiación en grandes volúmenes)

Uno de los tratamientos con RT que afecta a todo el cuerpo es la irradiación cutánea con electrones (ICTE) para el tratamiento de los linfomas cutáneos y otros tumores. Entre sus efectos secundarios precoces cabe destacar un eritema generalizado e inflamación de los nódulos tumorales, hiperpigmentación de las zonas afectadas con lesiones superficiales, alopecia temporal, edema de manos, tobillos y pies, ampollas en las manos y los pies, pérdida de las uñas (si no se protegen con dedales plomados), epistaxis, anhidrosis, ginecomastia, úlceras en la córnea y moderada leucopenia.

Como toxicidades crónicas se pueden observar alteraciones tróficas de las uñas, sequedad cutánea, fibrosis subcutánea, alopecias parciales, disestesias en la punta de los dedos, poiquilodermia, telangiectasias, aumento de la pigmentación cutánea, petequias y atrofia cutánea. También pueden aumentar la frecuencia de neoplasias cutáneas, leucemias, linfomas y otras neoplasias.

La irradiación corporal total (ICT) con fotones se utiliza, básicamente, para el acondicionamiento del trasplante de médula ósea y tiene más capacidad de penetración. Con dosis menores de 1 Gy pueden aparecer síntomas como náuseas, vómitos y malestar general. Dosis más altas producen un síndrome agudo de radiación con fallo grave de la médula ósea con desaparición de leucocitos, plaquetas y eritrocitos en la última fase. Ello conlleva infecciones graves y hemorragias. El trasplante de médula ósea se debe realizar en las primeras 48 h de la exposición total. Este

síndrome es similar al producido en los grandes accidentes nucleares, como los producidos en Chernóbil y Fukushima.

En el accidente nuclear, los efectos pueden ser el síndrome del gran quemado, de afectación tardía del tiroides y de segundas neoplasias (cáncer de tiroides o leucemia). También se contamina el agua y los alimentos. En este tipo de accidentes se produce liberación de materiales radioactivos (radioisótopos), como I^{131}, I^{134}, Cs^{134} o Cs^{137}. Los resultados, además, son exposición tanto interna como externa de dosis bajas de radiación en un gran número de la población no cercana, que oscila entre menos de 1 mSv hasta 50 mSv. En Chernóbil, las dosis excedieron de 100 mSv. Se produjo una sobreexposición directa en la población más próxima que contribuyó al aumento del fondo radioactivo global mundial (0,002 mSv/año).

Segundo cáncer

En la población que sufrió las bombas atómicas en la Segunda Guerra Mundial se pudo diagnosticar una mayor incidencia de leucemia, síndromes mielodisplásicos y cánceres sólidos (más de un tumor primario en algunos supervivientes). Para leucemias, el exceso de casos se observa a partir de 200 mSv, y en el caso de tumores sólidos, sobre los 100 mSv. Sin embargo, se ha sugerido que dosis menores ya son peligrosas para desarrollar segundas neoplasias.

También se han descrito segundos tumores a partir de los 10-15 años de la exposición o administración de RT para el tratamiento del cáncer, y es inversamente proporcional a la edad. El cáncer inducido por RT está relacionado con el volumen de tratamiento y los márgenes más periféricos. Algunos tumores se producen dentro del volumen real (de dosis más alta) de tratamiento, y la mayoría de los segundos tumores se producen en volúmenes que han recibido menos de 6 Gy (área periférica o de penumbra).

Radiaciones no ionizantes

Las radiaciones no ionizantes (RNI) tienen energía inferior a las RI y no provocan ionización de átomos y moléculas. La cantidad de RNI se expresa mediante la fluencia energética (energía incidente/m^2). A partir de la transferencia de energía, las moléculas excitadas pueden interaccionar y reaccionar con las moléculas vecinas provocando reacciones fotoquímicas sobre tejidos.

Son radiaciones no ionizantes los rayos ultravioleta, la luz visible, los infrarrojos, la radiofrecuencia, las microondas, y los campos eléctricos y magnéticos.

Radiaciones ultravioletas

Se producen por la exposición a la luz solar en las horas de máxima fluencia (10-17 h). Esta radiación también está presente en soldaduras, láser y luces germicidas. Los órganos principalmente afectados son la piel (pérdida de elasticidad, cáncer cutáneo) y los ojos (cataratas, queratitis, conjuntivitis).

Luz visible

La exposición continuada a luz intensa puede dar afectación de la retina (retinitis solar o ceguera por eclipse).

Radiación infrarroja

Tiene efectos de carácter térmico. Además de la luz solar, hay otros procesos que producen radiación por infrarrojos, como altos hornos, soldaduras, industria del vidrio o equipos láser. Se pueden observar casos de cataratas y quemaduras cutáneas.

Radiaciones de onda corta

Las RNI son, en su mayoría, de onda corta. Las RNI actúan por mecanismos térmicos y no térmicos. Son parte del espectro electromagnético, con rangos de alta frecuencia entre 3 y 30 MHz. Se usan en comunicaciones sin cable *(wireless)*, radares, industria de manufacturación y tratamientos médicos, como la radiofrecuencia. A pesar de los beneficios conocidos, estas radiaciones exponen al ser humano a radiación electromagnética que puede dañar sistemas biológicos.

Los mecanismos térmicos de los campos electromagnéticos dependen de la energía alta administrada. Los no térmicos son los más interesantes para el cuerpo humano. Actúan sobre el metabolismo del calcio a nivel de la membrana celular. También pueden inducir cambios en el ciclo celular con rotura de hélices de DNA en células espermáticas, daño en la mitosis celular e interrupción del ciclo celular.

La onda corta puede tratar distintos tumores primarios, como el cáncer renal, el cáncer de pulmón o el carcinoma hepatocelular, o se puede utilizar en el manejo de las metástasis hepáticas de otras neoplasias. También puede mejorar la curación de heridas, así como el dolor del postoperatorio.

Sin embargo, la onda corta puede provocar daño en el cerebro, como anomalías electroencefalográficas, cefalea, insomnio o mareos. También se pueden observar anomalías en el ECG, como arritmias sinusales, y menor capacidad de eyección cardíaca. La onda corta hipertérmica puede inducir teratogenicidad, impotencia sexual y descenso de la libido. Asimismo, se han observado descensos de los niveles de melatonina en la sangre durante la noche, disminución de las hormonas sexuales, cambios en la estructura y secreción de la glándula adrenal.

Bibliografía especial

Dörr W, Herrmann T. Cancer induction by radiotherapy: dose dependence and spatial relationship to irradiated volume. *J Radiol Prot*. 2002;22:A117–A121.

Tomonaga M. Overview: effects of radiation on the human body: acute and chronic sequelae in hematopoietic organs. *Int J Hematol*. 2012;95(3):225–226.

Villà S, Balañà C, Comas S. Radiation and concomitant chemotherapy for patients with glioblastoma multiforme. *Chin J Cancer*. 2014;33(1):25–31.

334

Lesiones provocadas por la electricidad

B. Catalán Eraso

M. García Lareo

Concepto

Las lesiones por electricidad pueden ser provocadas por fenómenos de origen natural, como el rayo, o bien por exposición accidental a la corriente eléctrica, mayoritariamente en el medio laboral y, en menor proporción, en relación con el uso doméstico. Por norma general, se trata de una exposición accidental y, por tanto, la mayor parte de los casos se evitarían con unas normas adecuadas de prevención. Dos terceras partes de los heridos atendidos son víctimas de accidentes laborales con corrientes de alta tensión, que afectan sobre todo a operarios del sector eléctrico y de la construcción. El resto de casos ocurren en el medio doméstico, con corrientes de baja tensión, y los afectados suelen ser niños de corta edad. En España, las lesiones causadas por la corriente eléctrica representan un pequeño porcentaje de las urgencias médicas. No obstante, la gravedad de las lesiones provocadas de forma aguda y sus posteriores secuelas obligan a prestar especial atención al tratamiento de estos pacientes.

Etiopatogenia

Los factores que determinan las lesiones por electricidad son los siguientes.

Intensidad de la corriente

Corresponde a la cantidad de electricidad que circula por un circuito en una unidad de tiempo y su unidad de medición es el amperio. Es uno de los factores más importantes en las lesiones ocasionadas por el accidente eléctrico. Su relación con el voltaje y la resistencia sigue la ley de Ohm, según la cual intensidad = voltaje/resistencia.

Tensión eléctrica o voltaje

Se mide en voltios, y su relación con la intensidad y la impedancia o resistencia del cuerpo humano determina la importancia de las potenciales lesiones. Desde las líneas de alta tensión con valores de 100.000 voltios, el voltaje se reduce hasta los 120-200 voltios en la corriente de uso doméstico. Las lesiones por alto voltaje (corriente alterna > 1.000 voltios y corriente continua > 1.500 voltios) generarán una mayor destrucción tisular respecto a las de baja tensión.

Frecuencia

Medida en ciclos por segundo o hercios (Hz). Nos permite definir la corriente continua, con una tensión y una intensidad que siempre son las mismas, y la corriente alterna, con intensidad y tensión que varían con el tiempo. La corriente continua es de menor peligrosidad y suele actuar por calentamiento, aunque no está exenta de riesgos potenciales importantes. La corriente alterna, que corresponde a la de uso doméstico e industrial a frecuencias de 50-60 Hz, es lesiva de forma inversa a su frecuencia y, como consecuencia, con valores superiores a 10.000 Hz sólo se tendría percepción de calor.

Duración del contacto

La energía que recibe el cuerpo humano depende de la intensidad y del tiempo de contacto; estos dos factores son los que más influyen en la gravedad del paso de la corriente por el organismo. A mayor tiempo de exposición, mayor lesión tisular.

Impedancia del cuerpo humano

Corresponde a la resistencia que el cuerpo opone al paso de la corriente y se mide en ohmios. Nervios, vasos sanguíneos y músculos conducen la electricidad con mayor facilidad que tejidos de mayor densidad, como grasa, tendones o huesos. En el caso de la piel, su resistencia disminuye ante una humedad relativa ambiental elevada, presencia de sudor o posibles soluciones de continuidad, lo que conlleva un mayor paso de corriente a través del cuerpo, con poca afectación en la superficie de la piel, más afectación de estructuras internas y mayor riesgo vital. La presión de contacto también sería un componente importante, de forma que a mayor presión menor impedancia o resistencia.

Recorrido de la corriente

La gravedad de las lesiones va a depender en gran medida del recorrido. Una corriente, incluso de menor intensidad, que incluya en su trayecto órganos vitales, como corazón o pulmones, puede tener consecuencias mucho más graves. El trayecto de mayor peligrosidad sería pecho-mano izquierda, y el de menor, espalda-mano derecha. De forma lógica, la puerta de entrada más habitual es la mano.

Fisiopatología

Mecanismos térmicos

Provocan destrucción de tejidos, coagulación y necrosis. La magnitud del mecanismo térmico de lesión dependerá de la intensidad de la corriente, del tiempo de exposición y de la resistencia. La tetania provocada por la exposición a corriente alterna aumentará el tiempo de contacto, por lo que este tipo de corriente será más lesiva que la corriente continua.

Paso de la electricidad por el organismo

La propia circulación de la corriente eléctrica, cuando pasa a través del cuerpo de la víctima, será causa de lesiones. Se definen umbrales de percepción, de reacción (valor mínimo que provoca contracción muscular), de no soltar (valor máximo que permite soltar la mano) y de fibrilación ventricular (valor mínimo que puede provocarla) con valores de intensidad diferentes para corriente alterna y corriente continua. En relación con la fibrilación ventricular, se define un período de vulnerabilidad del ciclo cardíaco, que corresponde a la primera parte de la onda T.

Efectos indirectos

La separación brusca e involuntaria de la fuente de corriente eléctrica puede ser causa de traumatismo accidental e incluso de nuevas electrocuciones por contacto involuntario con la misma u otras fuentes de corriente.

Cuadro clínico y diagnóstico

La anamnesis es fundamental para el diagnóstico. En algunos casos, el accidente eléctrico es evidente y puede ser explicado por el mismo paciente. En otros, si el afectado ha sufrido parada cardiorrespiratoria, está inconsciente o presenta amnesia de lo ocurrido, es imprescindible interrogar a testigos o al personal de rescate. Las lesiones por electricidad pueden afectar prácticamente a todos los sistemas.

Electricidad estática: rayo

La descarga de electricidad estática, instantánea y masiva, en forma de rayo, tiene una mortalidad que alcanza el 30% y una morbilidad en supervivientes de hasta el 70%. Las lesiones que genera vienen definidas por una exposición muy breve a una gran cantidad de energía, lo que supone mayor afectación cardíaca y cerebral y poca afectación cutánea y de tejidos internos. Constituye la causa más frecuente de mortalidad por fenómenos naturales, y habitualmente se debe a paro cardíaco secundario a fibrilación ventricular, asistolia o paro respiratorio secundario a espasmo muscular torácico. También puede ser debida a afectación del sistema nervioso central por el paso de la corriente, que puede provocar hematomas, hemorragias intraventriculares o parálisis del centro respiratorio. Otras posibles afectaciones serían el desarrollo de cataratas; la rotura de la membrana timpánica; la liberación de catecolaminas, que provocan cifras de presión arterial elevadas y palpitaciones; lesiones viscerales; estados de confusión y amnesia anterógrada; fracturas, y lesiones cutáneas, que habitualmente serán superficiales y que pueden ser lineales, punteadas o arboriformes.

La ceraunoparálisis, que se observa frecuentemente en la fulguración, consiste en una parálisis transitoria de extremidades inferiores y en ocasiones superiores, que estarán frías, cianóticas y sin pulso. Está provocada por un mecanismo de vasoespasmo y a menudo se acompaña de midriasis arreactiva (no se debe confundir con muerte cerebral).

Corriente eléctrica

Manifestaciones cutáneas

Es la afectación más frecuente; habitualmente se observan quemaduras en puntos de entrada (con mayor frecuencia manos y cráneo) y salida (frecuentemente pies). La estimación de la gravedad de la quemadura según la superficie cutánea afecta puede llevar a error, ya que una lesión cutánea discreta puede asociarse a una necrosis mucho más extensa de los tejidos profundos.

Manifestaciones cardiovasculares

El paro cardíaco es la principal causa de mortalidad en los accidentes por electricidad (en corriente alterna de alto voltaje y corriente continua debida a asistolia, y en corriente alterna de bajo voltaje debida a fibrilación ventricular). Las arritmias pueden aparecer en el 20%-30% de los pacientes. La más habitual es la taquicardia sinusal, pero también pueden observarse fibrilación auricular y trastornos de la conducción. La ausencia de alteraciones electrocardiográficas de inicio es un signo de buen pronóstico. La afectación miocárdica es poco frecuente y puede ser debida a una lesión directa, a espasmo coronario o a una arritmia. El diagnóstico puede ser dificultoso por la ausencia de sintomatología típica o de hallazgos electrocardiográficos específicos. Además, la fracción MB de la creatín-cinasa está frecuentemente elevada tras un choque eléctrico y no existe suficiente experiencia con la determinación de la troponina en estos casos.

Manifestaciones en el sistema nervioso

Constituye la afectación sistémica más frecuente. Disminución transitoria del nivel de consciencia, amnesia, agitación o confusión son las manifestaciones más habituales. La presencia de un coma prolongado debe hacer pensar en edema o hemorragia cerebral. Puede haber lesiones medulares de forma inmediata secundarias a fracturas, o retardadas como mielitis transversa, esclerosis lateral amiotrófica o parálisis ascendente. A nivel periférico, los nervios cubital y mediano son los más afectados. Las víctimas también pueden presentar trastornos del estado de ánimo, de ansiedad o incluso del sueño o de la conducta alimentaria.

Manifestaciones respiratorias

El choque eléctrico puede ser causa de parada respiratoria por contracción tetánica de los músculos respiratorios (bajo voltaje) o por afectación de centros respiratorios a nivel central (alto voltaje). La afectación del parénquima pulmonar es rara. También es infrecuente que se produzca edema de la vía aérea superior, pero puede haber quemaduras térmicas y lesiones por inhalación, así como lesiones pleurales y neumotórax asociados a fractura de costillas.

Manifestaciones gastrointestinales

Las lesiones más frecuentes son la necrosis hemorrágica del páncreas o de la vesícula biliar. Los mecanismos indirectos de lesión por traumatismo abdominales también se deben tener en cuenta.

Manifestaciones musculoesqueléticas

La contracción tetánica y los mecanismos indirectos pueden provocar luxaciones y fracturas con lesiones secundarias. Por otra parte, la alta resistencia del hueso al paso de la corriente puede ser causa de necrosis ósea por lesión térmica. A nivel muscular, las lesiones eléctricas por alto voltaje pueden generar una gran lesión tisular y provocar isquemia, edema y necrosis. Como consecuencia, el riesgo de infección será elevado, podrán aparecer síndromes compartimentales y podrá llegar a ser necesaria la amputación.

Manifestaciones renales

La necrosis muscular o rabdomiólisis, provocada con más frecuencia por electricidad de alto voltaje, supone la liberación al torrente sanguíneo de mioglobina y el riesgo de aparición de una complicación grave, el fallo renal.

Manifestaciones oftalmológicas y auditivas

La afectación ocular más habitual es la catarata, que generalmente aparece de forma diferida. La rotura de la membrana timpánica por quemadura o secundaria a fracturas, hemorragias timpánicas y afectación de oído medio

o interno con sordera transitoria o permanente también pueden estar presentes.

Tratamiento

Atención prehospitalaria

La prioridad en el manejo de víctimas de accidentes con alta energía es la propia seguridad del equipo de rescate. Si la víctima continúa en contacto con la corriente, la fuente de energía debe ser interrumpida por personal especializado. Cuando se trata de corriente de alto voltaje, nadie debe acercarse al paciente, por la posibilidad de que se produzca un arco eléctrico. Una vez que la escena está controlada, se debe realizar una rápida valoración inicial del paciente de acuerdo con la secuencia de soporte vital avanzado en traumatología ABCDE (vía aérea *[airway]*, respiración *[breathing]*, circulación, valoración neurológica *[disability]* y exposición). Se debe considerar politraumático al paciente con lesiones provocadas por electricidad mientras no se puedan descartar lesiones secundarias. Por este motivo, se asumirá que existe una fractura de la columna cervical hasta que no se demuestre lo contrario y se procederá a inmovilizar con un collarín rígido. Si el paciente no respira y no hay pulso, se deben iniciar de forma inmediata maniobras de reanimación cardiopulmonar. Se procederá a intubación orotraqueal en caso de compromiso de la vía aérea (edema en la laringoscopia inicial, estridor laríngeo, insuficiencia respiratoria o alteración del nivel de consciencia). Se debe realizar monitorización mediante ECG, pulsioximetría y TA no invasiva tan pronto como sea posible. La fibrilación ventricular, la asistolia o las arritmias graves deben ser tratadas con las técnicas estándar de soporte vital avanzado. Se debe instaurar al menos una vía intravenosa de grueso calibre y reposición de fluidos intensa con suero fisiológico o Ringer lactato. La fluidoterapia en estos pacientes debe ser intensa, ya que la superficie corporal quemada es difícil de calcular porque la mayor parte de las lesiones están localizadas internamente (efecto iceberg). Se retirarán ropa y joyas, y se prevendrá siempre la hipotermia. Se procederá a estabilizar las fracturas y a cubrir las quemaduras con vendas estériles.

Atención hospitalaria

Se trasladará a la víctima a un hospital tan pronto como sea posible. A su llegada, se realizará un ECG de 12 derivaciones y se le dejará monitorizado durante 48 h en caso de que exista cualquier anomalía electrocardiográfica, antecedentes de enfermedad cardíaca, pérdida de consciencia, dolor torácico o lesión grave que justifique el ingreso. Se realizarán una analítica completa con creatín-cinasa y niveles de troponina, un análisis de orina y una gasometría arterial. Se debe realizar sondaje vesical, ya que la diuresis horaria es un buen indicador de una hemodinámica y una función renal correctas, y nos ayudará a la hora de mantener una adecuada perfusión de fluidos. Si hay rabdomiólisis, el objetivo es mantener una diuresis de 1 mL/kg por hora. A la hidratación se añadirá alcalinización de la orina con bicarbonato sódico (1-2 mEq/kg) para conseguir un pH urinario mayor de 6,5 (con control de los niveles de calcio) y, si es preciso, manitol al 20% (1 mEq/kg), que actuará como diurético osmótico con el fin de evitar la insuficiencia renal. Pueden utilizarse diuréticos como la furosemida, si persiste la oliguria a pesar de que el volumen intravascular sea adecuado. La hiperpotasemia se tratará con glucosa e insulina intravenosa y bicarbonato sódico. Si es necesario se realizará hemodiálisis. Si se ha producido una alteración del nivel de consciencia, está indicado realizar una TC craneal para descartar lesiones hemorrágicas o edema. Es necesario realizar radiografías laterales de columna o TC con el fin de diagnosticar una posible fractura de columna. Se deben hacer pruebas de imagen y examinar las extremidades afectas en busca de síndromes compartimentales. Si se dispone de ella, se llevará a cabo una RM. Ante la sospecha de síndrome compartimental, es necesario medir las presiones de líquido del compartimento muscular. Una presión mayor de 30 cm H_2O constituye una indicación para realizar una fasciotomía y en ocasiones será necesario amputar la extremidad afecta. La exploración abdominal nos indicará si existen signos de abdomen agudo o íleo. Si es así, está indicado realizar una TC abdominal.

Las lesiones por electricidad son especialmente propensas a la infección por tétanos, por lo que la vacuna y la gammaglobulina están indicadas. Estos pacientes son más susceptibles a las infecciones locales y sepsis por bacilos gramnegativos y *S. aureus*, por lo que deben practicarse hemocultivos de forma sistemática. La miositis por *Clostridium* spp. es otra

complicación frecuente. La administración de antibióticos profilácticos es controvertida y no existe evidencia científica que la sostenga.

Una vez estabilizado el paciente, debe valorarse si las quemaduras por electricidad son susceptibles de tratamiento quirúrgico y, en caso de que lo sean, el momento más adecuado para realizarlo. Si es necesario desbridar el tejido subcutáneo no viable, la intervención quirúrgica se llevará a cabo tan pronto como se pueda administrar una anestesia general de forma segura.

En caso de lesiones en la cabeza, se procederá a la valoración oftalmológica, por la alta incidencia de cataratas.

Los pacientes asintomáticos, con lesiones de bajo voltaje, que no presenten quemaduras, ni alteraciones en el ECG, o pigmentación en la orina, pueden ser dados de alta hospitalaria desde urgencias tras 12-24 h de observación.

Los pacientes con quemaduras eléctricas importantes deberían ser ingresados en centros especializados con experiencia para el correcto tratamiento quirúrgico y plastia de aquellas. Además del tratamiento quirúrgico, precisarán rehabilitación física y, en muchos casos, apoyo psicológico.

Prevención

Rayo

Es necesario tener información de las condiciones meteorológicas antes de realizar actividades al aire libre. En el caso de verse expuesto a una tormenta eléctrica, es preciso deshacerse de material metálico, evitar espacios abiertos, no aproximarse a elementos prominentes aislados ni a estructuras metálicas y, en caso de riesgo de descarga inminente, adoptar una posición de seguridad, que consistiría en ponerse en cuclillas, manteniendo contacto con el suelo sólo con el calzado.

Corriente eléctrica

En el ámbito laboral, es necesario cumplir las normativas de seguridad vigentes en relación con las diferentes actividades que se realicen. En el hogar, la instalación eléctrica deberá estar realizada en condiciones adecuadas, de modo que se disponga de un interruptor diferencial y de una toma de tierra. Debe evitarse la manipulación de aparatos eléctricos cuando se está descalzo o mojado, no desconectarlos estirando el cable eléctrico y usar tapas de protección para enchufes o regletas de seguridad que eviten la posible introducción de objetos por parte de los niños. En el medio sanitario, el uso sistemático de aparatos de diagnóstico, vigilancia y control, y de equipos quirúrgicos alimentados por corriente eléctrica incrementa el riesgo de un choque eléctrico accidental por parte de los pacientes y del propio personal sanitario. Se han referido casos de lesiones por descargas accidentales de desfibriladores, equipos de monitorización e infusión intravenosa y equipos quirúrgicos de electrocoagulación. Para salvaguardar a los enfermos y al personal sanitario del riesgo por electricidad son imperativos el empleo adecuado de los dispositivos eléctricos, un programa riguroso de vigilancia y mantenimiento de estos y el conocimiento de las medidas de prevención.

Pronóstico

Las arritmias malignas suelen acontecer inmediatamente después del choque eléctrico y, junto con el paro respiratorio por inhibición de los centros bulbares, son responsables de los casos de mortalidad inmediata.

Bibliografía especial

Gentges J, Schieche C. Electrical injuries in the emergency department: an evidence-based review. *Emerg Med Pract*. 2018;20:1–20.

Sanford A, Gamelli RL. Lightning and thermal injuries. *Handb Clin Neurol*. 2014;120:981–986.

Wesner ML, Hickie J. Long-term sequelae of electrical injury. *Can Fam Physician*. 2013;59:935–939.

335

Ahogamiento y lesiones por sumersión

B. Catalán Eraso

Concepto

El agua es un elemento esencial en nuestro día a día y el contacto con ella con fines recreativos se inicia de forma cada vez más precoz. Se entiende por *ahogamiento* el proceso que determina un deterioro respiratorio consecuencia de la inmersión o sumersión en un medio líquido que obstruye la vía aérea de la víctima y le impide respirar. Si la víctima es rescatada a tiempo y se interrumpe dicho proceso, se considerará un *ahogamiento no fatal o casi-ahogamiento.* Cuando no existe deterioro respiratorio, se prefiere el término *rescate acuático* en lugar del de ahogamiento. Finalmente, el término *sumersión* lleva implícito que la vía aérea se sitúe por debajo del nivel del agua.

Epidemiología y etiología

Cada año mueren más de 500.000 personas por ahogamiento en el mundo. Se trata de una cifra infraestimada, ya que no incluye los ahogamientos que ocurren en desastres naturales, muertes intencionadas (suicidio y homicidio) o hundimiento de barcos. La incidencia es más alta en niños menores de 5 años, fundamentalmente en piscinas particulares, y en jóvenes con edades comprendidas entre 14 y 24 años, y constituye la segunda causa de muerte en estos grupos de edad tras los accidentes de tráfico.

Predomina en sujetos varones, que llegan a cuadriplicar el riesgo con respecto a las mujeres, en los meses de verano y en los países en vías de desarrollo (donde ocurren el 90% de los ahogamientos). Se asocia con frecuencia a la hipotermia, el agotamiento, los traumatismos craneales o la existencia de enfermedades previas, como cardiopatía isquémica, diabetes mellitus, arritmias o epilepsia.

La etiología es principalmente accidental, con frecuencia asociada al consumo de alcohol y otros tóxicos. La asfixia por sumersión de etiología suicida tiene una incidencia significativamente menor y representa el 1% de las formas de suicidio. En estos casos existe una mayor incidencia de mujeres y de grupos de mayor edad que en la etiología accidental.

Patogenia

El proceso de ahogamiento comienza cuando la vía aérea de la víctima permanece por debajo del nivel de algún líquido, generalmente agua. Inicialmente se produce una apnea voluntaria seguida de un período de laringoespasmo involuntario secundario a la presencia de agua en la orofaringe. Este cese de la respiración es el responsable de la hipoxemia, la hipercapnia y la acidosis, que condicionan la inconsciencia. En ese momento la víctima traga agua y cede el laringoespasmo, con lo que respira activamente el líquido hasta que la respiración cesa. Consecuencia de la insuficiencia respiratoria y de la presencia de agua en la vía aérea se producen cambios en los pulmones y en el balance ácido-base, cuya gravedad dependerá de la cantidad de líquido aspirado y del tiempo de sumersión, pudiendo llegar a producir la muerte.

La víctima puede ser rescatada en cualquier momento de este proceso y recibir una resucitación adecuada, con lo que el proceso de ahogamiento se ve interrumpido. Cada caso de ahogamiento es diferente, debido a que el tipo, la temperatura y la cantidad de agua aspirada son siempre distintos, así como las patologías previas de la víctima. En los casos de agua muy fría se produce una rápida hipotermia que favorece la disminución de los requerimientos de O_2, con lo que la recuperación completa posterior es posible aun con tiempos de sumersión y parada cardiorrespiratoria prolongados.

Actualmente no se realizan distinciones entre ahogamiento por agua dulce o salada, ya que se ha demostrado que se deberían aspirar más de 22 mL/kg de peso corporal de agua para encontrar diferencias y es inusual que las víctimas aspiren más de 3-4 mL/kg. En la misma línea, hoy se considera que la parada cardiorrespiratoria en el paciente ahogado obedece a la hipoxia y no a las alteraciones hidroelectrolíticas.

Cambios fisiopatológicos por sistemas

Sistema respiratorio

El agua rompe la integridad de la membrana alveolocapilar aumentando su permeabilidad, provocando edema no cardiogénico y cambios en el surfactante pulmonar, así como graves modificaciones en el intercambio gaseoso, disminución de la *compliance* pulmonar, atelectasias y broncoespasmo.

Sistema cardiovascular

Tras la sumersión aparece bradicardia refleja, pero, si se sobrevive, la hipoxemia y la acidosis provocan taquicardia. Son frecuentes las arritmias supraventriculares que se resuelven al mejorar la insuficiencia respiratoria. En cambio, son infrecuentes lesiones en el miocardio.

Sistema nervioso central

La encefalopatía hipóxica que se establece durante la sumersión es la responsable de las diferentes alteraciones neurológicas. Estas pueden ser convulsiones, agitación y coma, y pueden ser reversibles o provocar una discapacidad neurológica grave e incluso la muerte.

En general, si el paciente recupera el nivel de consciencia tras la sumersión, sobrevivirá sin secuelas neurológicas si el compromiso respiratorio evoluciona de forma favorable.

Sistema renal

La necrosis tubular aguda es una complicación rara que suele resolverse en unos días. Entre los factores que pueden contribuir a ella encontramos la hipoperfusión, la acidosis, la rabdomiólisis secundaria a la destrucción muscular por hipoxia tisular y el sobreesfuerzo durante el accidente.

Sistema digestivo

Durante el ahogamiento se degluten grandes cantidades de agua y aire que pueden producir una dilatación aguda del estómago. El agua salada irrita la mucosa intestinal, aumenta el peristaltismo y puede favorecer grandes despeños diarreicos por fenómenos osmóticos.

Cuadro clínico

En los casos de casi-ahogamiento es fundamental realizar una anamnesis exhaustiva. Deben constar los antecedentes patológicos de la víctima y los posibles factores de riesgo que hayan favorecido la sumersión, como epilepsia o arritmias. En la enfermedad actual se debe describir qué estaba realizando el paciente antes del ahogamiento, la duración del mismo, la existencia de testigos, el tipo y la temperatura del agua, el nivel de consciencia cuando fue rescatado, el tiempo de reanimación hasta obtener signos vitales y la posibilidad de broncoaspiración.

Las manifestaciones clínicas dependen del tiempo de sumersión, el volumen de agua aspirado, la temperatura del agua y la rapidez con la que se inicie el tratamiento.

La mayor parte de los pacientes presentan en mayor o menor medida tos, taquipnea, crepitantes en la auscultación, sibilancias e insuficiencia respiratoria. Tras la aspiración de agua se puede desarrollar síndrome de distrés respiratorio del adulto en las siguientes 24-48 h.

Son frecuentes las arritmias supraventriculares favorecidas por la hipoxemia y la acidosis metabólica y respiratoria.

Desde el punto de vista neurológico, el paciente puede estar consciente y orientado, confuso, agitado o, en el peor de los casos, inconsciente. Pueden observarse crisis comiciales, déficits neurológicos focales o trastornos en la visión.

En la mayoría de los pacientes se observa fiebre en las siguientes 24 h a la aspiración. Los vómitos son frecuentes durante y después de la reanimación. En ocasiones se asocian a distensión gástrica, que puede favorecer una posterior broncoaspiración y empeorar la insuficiencia respiratoria inicial.

Diagnóstico y exploraciones complementarias

A su llegada a urgencias se realizará una valoración de la situación respiratoria y hemodinámica y del nivel de consciencia, y se procederá a la toma de constantes.

Se debe practicar un hemograma y una coagulación completos, bioquímica sanguínea, que incluirá glucemia, ionograma, función renal y hepática, CK y alcoholemia, y se valorará realizar un cribado de drogas y niveles de antiepilépticos si el paciente los tomaba previamente. Se realizará también una gasometría arterial.

La leucocitosis es habitual en las primeras 24 h. En cambio, las alteraciones en el hematocrito y la hemoglobina son infrecuentes. Es más habitual encontrar trastornos de la coagulación, incluso coagulación intravascular diseminada. Las alteraciones en los electrólitos son leves y en general no ponen en peligro la vida del paciente. En la gasometría arterial podemos objetivar hipoxemia y acidosis mixta.

Se debe realizar un ECG de 12 derivaciones que puede objetivar arritmias supraventriculares. En ocasiones se observan cambios inespecíficos, como descenso del segmento ST, elevación del punto J o ensanchamiento del QRS secundarios a la hipoxemia o a la hipotermia.

Se debe realizar una radiografía tórax en la que se suelen observar infiltrados pulmonares aislados o edema pulmonar bilateral. En caso de haberse realizado maniobras de reanimación cardiopulmonar, se debe descartar la presencia de neumotórax.

Si ha existido traumatismo o el paciente está inconsciente, se realizará una TC de columna y craneal.

Tratamiento

Tratamiento prehospitalario

El objetivo principal será corregir la hipoxemia, la hipercapnia y, en caso de haberla, la hipotermia.

La primera medida será sacar a la víctima del agua y pedir ayuda. Se identificará si está consciente o no y, en caso negativo, si respira y si tiene pulso. Si el paciente está en apnea, se realizarán en primer lugar cinco respiraciones boca a boca, ya que la hipoxemia es la principal causa de la parada cardíaca. No está indicado realizar la maniobra de Heimlich, a no ser que un cuerpo extraño obstruya la vía aérea. Esta maniobra favorece la broncoaspiración y no ha demostrado su eficacia.

Si el paciente no respira y no tiene pulso tras las cinco insuflaciones iniciales se continuará con las maniobras, llevando a cabo la relación de masaje/ventilación 30:2 de acuerdo con las recomendaciones actuales. Tan pronto como sea posible se continuará con las medidas de soporte vital avanzado, se ventilará mediante mascarilla con aporte de O_2, se valorará la intubación orotraqueal para proteger la vía aérea y se instaurarán una o dos vías venosas de buen calibre para la administración de adrenalina i.v. u otra medicación i.v. y la infusión de volumen que requiera. Sólo se colocará un collarín cervical si se sospecha lesión cervical, ya que las lesiones medulares ocurren en menos del 0,5% de los casos por sumersión.

Se valorará la colocación de una sonda nasogástrica que mejorará la distensión abdominal y disminuirá la posibilidad de aspiración del contenido gástrico durante la resucitación.

Todos los pacientes que hayan padecido lesiones por sumersión deben ser trasladados a un hospital tan pronto como sea posible. Durante el traslado se administrará oxígeno al 100% y se monitorizarán de forma continua las constantes del paciente. Se debe iniciar el calentamiento en caso de hipotermia.

Tratamiento hospitalario

Al llegar al servicio de urgencias, en caso de ser necesario, se deben seguir los criterios habituales de soporte vital avanzado. Se deben prolongar más de lo habitual las maniobras de RCP, ya que se han descrito casos de recuperación sin secuelas de pacientes con apneas prolongadas, sobre todo si existe hipotermia. En caso de haberla, se iniciarán las medidas para continuar el calentamiento.

Todos los pacientes que hayan sufrido una lesión por sumersión permanecerán en observación al menos 24 h. Si tras este período continúan asintomáticos, la gasometría no está alterada y la radiografía de tórax es normal, pueden ser dados de alta.

En caso de haber recibido reanimación, presentar alteración del nivel de consciencia o insuficiencia respiratoria, se valorará el ingreso en una unidad de cuidados intensivos.

Trastornos respiratorios

En primer lugar, se asegurará un correcto aporte de oxígeno. Si con la mascarilla de alta concentración no se consigue una oxigenación adecuada, se iniciará ventilación con presión positiva. Se valorará la necesidad de intubación orotraqueal en caso de no corregir la hipoxemia, de hipercapnia refractaria o de bajo nivel de consciencia (escala de Glasgow < 8). Se realizarán gasometrías de control para evaluar la acidosis, la hipercapnia y la hipoxemia. El uso rutinario del bicarbonato sódico no está recomendado. El broncoespasmo se tratará de la forma habitual con inhaladores y, si es preciso, con medicación i.v.

En caso de desarrollar un síndrome de distrés respiratorio del adulto se optimizará la ventilación mecánica de acuerdo con las guías actuales. La recuperación del SDRA en estos casos es habitualmente más rápida que en el distrés por otras causas. Actualmente no existe evidencia científica que avale el uso de glucocorticoides i.v.

En algunos pacientes, la insuficiencia respiratoria continúa empeorando a pesar de optimizar todos los tratamientos antes descritos. Se valorará entonces la posibilidad de iniciar una terapia de oxigenación extracorpórea.

Las alteraciones habituales de la radiografía de tórax y la presencia frecuente de fiebre pueden dificultar el diagnóstico de neumonía. El uso profiláctico de antibióticos es controvertido, no ha demostrado mejorar la

supervivencia y puede favorecer la selección de microorganismos multirresistentes. Si la sospecha de neumonía es elevada, se valorará iniciar antibiótico de forma empírica. Los microorganismos presentes en el agua incluyen una gran variedad de bacterias, hongos, algas y protozoos. Se deberá incluir dentro de la cobertura antibiótica a las bacterias gramnegativas, sobre todo *Pseudomonas* spp. y *Aeromonas* spp., responsables de neumonía precoz.

Trastornos circulatorios

En la mayoría de los pacientes rescatados, la hemodinamia se estabiliza tras la oxigenación adecuada, la infusión de cristaloides y la normalización de la temperatura corporal. En los pacientes más graves y que han requerido maniobras de reanimación prolongadas puede aparecer una disfunción cardíaca precoz que podría añadir un componente cardiogénico al edema pulmonar previo. La ecocardiografía y la monitorización invasiva continua son de ayuda para la toma de decisiones, en cuanto a la reposición de volumen o iniciar agentes inotrópicos.

Trastornos neurológicos

En caso de afectación neurológica, el tratamiento irá dirigido a prevenir la lesión secundaria, puesto que la primaria ya estará establecida. El objetivo es optimizar la oxigenación al máximo y conseguir la más adecuada perfusión cerebral, la normotermia y la normoglucemia.

En caso de hipertensión endocraneal se valorará la colocación de un sensor de presión intracraneal y se realizarán las medidas habituales para control de la misma (sedación, relajación, elevación de la cabecera de la cama). En caso de convulsiones se iniciará tratamiento anticomicial.

No existe evidencia científica actualmente que recomiende la hipotermia terapéutica en las víctimas de casi-ahogamiento.

Pronóstico

El pronóstico de los afectados por lesiones por sumersión dependerá fundamentalmente de la edad y las comorbilidades de la víctima, del tiempo de sumersión, de la temperatura del agua, de la gravedad de la hipoxemia y de si ha habido parada cardiorrespiratoria.

La sumersión de más de 5-10 min, el retraso en el inicio de las maniobras de reanimación cardiopulmonar y la duración de las mismas durante más de 25 min, un pH < 7,1 inicial, un valor en la escala de Glasgow < 5 y la presencia de pupilas midriáticas arreactivas en el momento del ingreso están relacionados con un peor pronóstico.

Por el contrario, los pacientes que llegan a urgencias con una escala de Glasgow mayor de 14, y una radiografía y una gasometría normal tienen un pronóstico más favorable y normalmente no requieren un ingreso de más de 24 h.

Prevención

Se ha estimado que hasta el 85% de los ahogamientos y lesiones por sumersión se podrían evitar con la adopción de medidas adecuadas de prevención. Las que se han demostrado más eficaces son la supervisión adecuada a lactantes y niños en bañeras y piscinas, colocar un cercado completo reglamentario a las piscinas, enseñar a nadar a los niños desde edades tempranas, enseñar técnicas de reanimación cardiopulmonar a vigilantes de piscinas, padres y adolescentes, hacer uso de chalecos en embarcaciones e intentar concienciar a la población sobre el peligro de asociar alcohol y drogas al baño.

Bibliografía especial

Quan L, Bierens JJ, Lis R, Rowhani-Rahbar A, Morley P, Perkins GD. Predicting outcome of drowning at the scene: A systematic review and meta-analyses. *Resuscitation*. 2016;104:63–75.

Rubio B, Yagüe F, Benítez MT, Esparza MJ, González JC, Sánchez F, et al. Recomendaciones sobre la prevención de ahogamientos. *An Pediatr (Barc)*. 2015;82: 43.e1-5.

Schmidt AC, Sempsrott JR, Hawkins SC, Arastu AS, Cushing TA, Auerbach PS. Wilderness Medical Society Practice Guidelines for the Prevention and Treatment of Drowning. *Wilderness Environ Med*. 2016;27:236–251.

Szpilman D, Bierens JJ, Handley AJ, Orlowski JP. Drowning. *N Engl J Med*. 2012;366:2102–2110.

336

Efectos nocivos de la altitud

E. Garrido Marín

Unos 450 millones de seres humanos habitan permanentemente en áreas montañosas y, cada año, unos 140 millones de turistas y deportistas hacen incursiones temporales por estas o se exponen a altitudes considerables practicando actividades aéreas. La altitud se clasifica en moderada (1.500-2.500 m), alta (2.500-5.500 m) o extrema (> 5.500 m), que conlleva una hipobaria y reducción exponencial de pO_2 con la consiguiente caída de la PaO_2 pese a una FiO_2 invariable. Los trastornos causados por dicha hipoxia dependerán de la cota alcanzada, rapidez de ascenso, tiempo de permanencia, y respuesta fisiológica individual denominada *aclimatación.*

El ser humano puede adaptarse por períodos breves a más de 5.500 m, pero rápidas o repentinas exposiciones desencadenan barotrauma, síncope hipóxico y/o embolia gaseosa. Por encima de los 8.000 m, la PaO_2 es inferior a 35 mm Hg y sin aclimatación el estado de coma se instaura en minutos. A partir de los 12.000 m, la saturación de oxihemoglobina es inferior al 85% pese a inhalarse oxígeno suplementario y a 19.000 m la mínima hipobaria reinante induce la ebullición del H_2O del tracto respiratorio, por lo que exponerse a altitudes tan extremas sólo es viable mediante equipos presurizados.

Mal de montaña

Agudo

Es una entidad clínica que afecta del 15% al 85% de las personas que ascienden entre los 2.500 y los 5.500 m de altitud, respectivamente. La sintomatología suele aparecer durante las primeras 24 h y consiste en cefalea aislada o asociada a astenia, vértigo, aturdimiento, anorexia, náuseas y/o vómitos; en niños durante la etapa preverbal debuta con cambios del comportamiento. Empeora al dormir, pues respirar un aire hipóxico durante el sueño induce un SAHS que incrementa la hipoxemia. En el diagnóstico diferencial deben contemplarse: migraña, agotamiento, deshidratación, síndrome vírico e insolación. El pronóstico suele ser bueno, pues la clínica se autolimita en pocos días, pero hay formas invalidantes. La gravedad se estima mediante la escala *Lake Louise*.

El tratamiento consiste en detener la ascensión hasta la RC de los síntomas, y se pueden administrar dosis analgésicas de AINE o paracetamol. Si durante los primeros 4 días no hay mejoría, debe descenderse un desnivel mínimo de 300 m. Los casos más invalidantes se tratan con acetazolamida 250 mg/12 h (p.o.) y/o dexametasona 4 mg/6 h (p.o.), cuyas dosis pediátricas respectivas son 2,5 mg/kg/12 h (p.o.) y/o 0,15 mg/kg/6 h (p.o.).

La prevención consiste en aclimatarse a la altitud progresivamente, ascendiendo un desnivel diario menor a 600 m tras sobrepasarse la cota de 2.500 m y dedicando una jornada de descanso cada 3-4 de ascensión. La profilaxis farmacológica está indicada en sujetos propensos o ante pernoctas en alta altitud sin aclimatación posible, y se administra acetazolamida 125 mg/12 h (p.o.) o, excepcionalmente, dexametasona 2-4 mg/6-12 h (p.o.). La profilaxis se iniciará 8-24 h antes del ascenso y su duración será de 2 días si se permanece a una misma altitud, y un máximo de 7 días en caso de seguir ascendiendo. En niños, la profilaxis con dexametasona no está indicada y la dosis de acetazolamida es idéntica a la terapéutica, aunque sólo se contempla en casos justificados y nunca en lactantes.

Subagudo

Es un cuadro de *cor pulmonale* secundario a una hipertensión arterial pulmonar inducida por hipoxia y se caracteriza por una gran hipertrofia y dilatación ventricular derecha. La clínica de cardiopatía congestiva aparece tras semanas o meses de permanencia en altitudes mayores a 5.500 m en el caso de los adultos, y entre 3.000 y 5.000 m en los niños. Es más frecuente durante la infancia y se manifiesta por irritabilidad, letargia, anorexia, insomnio, tos, disnea, cianosis, hepatomegalia, edemas y oliguria, y en los lactantes puede debutar con una muerte súbita. Tiene un pronóstico grave, y el cuadro sólo revierte con el descenso a baja altitud.

Crónico (enfermedad de Monge)

Es una entidad clínica caracterizada por acusada eritrocitosis e hipoxemia tras años de permanencia entre 3.000 y 5.000 m. Es especialmente frecuente en varones adultos de etnias andinas (incidencia: 5%-15%), quienes, pese a su natural estado de aclimatación crónica a la alta altitud, pueden iniciar una excesiva e idiopática atenuación ventilatoria a la hipoxia, aunque hay cuadros favorecidos por neumopatías crónicas u otras causas de poliglobulia (en casos mixtos se denomina *síndrome de Monge*). Se manifiesta con fatiga, cianosis, rubicundez facial, acropaquia y síntomas neuropsicológicos (cefalea, vértigo, depresión). La Hb es superior a 210 g/L y el hematocrito a 0,63 L/L, mientras que la saturación oxihemoglobínica suele ser inferior al 80%. Mediante radiografía de tórax, ECG y ECO se detectan la hipertensión arterial pulmonar y la hipertrofia ventricular derecha. Presenta una alta morbilidad y, aunque las sangrías, hemodilución, medroxiprogesterona (20-60 mg/24 h p.o.) o acetazolamida (250 mg/24 h p.o.) sean opciones efectivas, el cuadro sólo revierte al abandonar la alta altitud.

Edema cerebral de alta altitud

Usualmente aparece tras un empeoramiento rápido del mal de montaña agudo. Su incidencia es inferior al 1% por debajo de los 5.500 m y la clínica se caracteriza, principalmente, por instauración de ataxia y alteración de la consciencia. El estado de coma y la muerte pueden sobrevenir en pocas horas. En el diagnóstico diferencial deben contemplarse: AVC, psicosis, intoxicación, hipoglucemia e infección. El tratamiento consiste en el descenso urgente y en administrar dexametasona a razón de 4 mg/6 h (p.o./i.m./i.v.) tras una dosis inicial de 8 mg (p.o./i.m./i.v.), hasta la RC de los síntomas. Si la evacuación se demora, también se administrará oxígeno (2-4 L/min) o se iniciará tratamiento hiperbárico (cámara portátil).

Edema pulmonar de alta altitud

Entidad de etiología no cardiogénica que afecta hasta el 15% de los individuos que ascienden a 5.500 m. Existe una mayor susceptibilidad en niños con o tras infecciones respiratorias, pacientes con neumopatías congénitas, *foramen oval* permeable o en el síndrome de Down. La clínica suele debutar en la primera semana y puede desencadenarse por un sobreesfuerzo físico. Secuencialmente aparecen tos seca, disnea, dolor torácico, estertores, febrícula, esputo hemoptoico, cianosis y encefalopatía hipóxica. El diagnóstico diferencial debe realizarse con bronconeumonía, asma, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca y TEP. El pronóstico es grave, pues su evolución puede ser rápida y mortal.

El tratamiento consiste en descender (> 1.000 m), y administrar oxígeno (2-4 L/min) o terapia hiperbárica (cámara portátil). Si nada de ello es posible, debe tratarse con nifedipina *retard* 30 mg/12 h (p.o.) hasta que el paciente sea rescatado. La misma pauta de nifedipina o tadalafilo en dosis de 10 mg/12 h (p.o.), durante un máximo de 4 días (que se inicia 24 h antes del ascenso), está indicada como profilaxis en adultos propensos, y se añade salmeterol 125 µg/12 h (inhalado) en casos de alto riesgo.

Edema periférico de alta altitud

Puede desarrollarse en cotas superiores a 2.500 m y tiene una mayor incidencia en el sexo femenino. Se suele manifestar en los tobillos, las manos y la cara. Si es de grado acusado, debe detenerse la ascensión. Puede preceder al cuadro de mal de montaña agudo.

Retinopatía de alta altitud

Ingurgitación vascular encefálica inducida por hipoxia que origina exudados y hemorragias retinianas. Suele ser asintomática, pues raramente afecta a la mácula lútea y la fóvea. Es frecuente en altitudes superiores a 3.500 m y usualmente evoluciona sin dejar secuelas.

Deterioro psicoorgánico de extrema altitud

Cuadro clínico inespecífico que acontece por encima de los 7.000 m en sujetos aclimatados y cursa con anorexia, síndrome de malabsorción y pérdida de peso, asociado a un trastorno del SNC con disfunción perceptiva, cognitiva, afectiva y/o motora. Solamente las etnias del Himalaya de linaje tibetano poseen cierta protección frente a la hipoxia ambiental extrema.

Grupos de riesgo para una ascensión a alta altitud

Diversas enfermedades predisponen a los trastornos ocasionados por la hipoxia hipobárica y otras pueden descompensarse por dicho factor ambiental: neumocardiopatías, HTA, anemias, ETV, migraña, epilepsia, AVC, preeclampsia, IRC, obesidad y malformaciones torácicas. Algunas pueden representar una contraindicación absoluta y debe valorarse cada caso en función de la altitud prevista, la rapidez y la forma de ascenso, el tiempo de permanencia, la ruta o la actividad elegida, la región que se va a visitar y la posibilidad de asistencia sanitaria. Otros elementos atmosféricos propios de la altitud, como una baja temperatura y humedad ambiental y la alta radiación solar, deben tenerse presente en ciertos casos de bronquitis asmática, fenómeno de Raynaud, y ante medicaciones con efecto fotosensible o vasoconstrictor. Los menores de 8 años de edad no deben pernoctar en cotas superiores a 2.500 m, especialmente en áreas montañosas remotas.

Bibliografía especial

Davis C, Hackett P. Advances in the prevention and treatment of high-altitude illness. *Emerg Med Clin N Am*. 2017;35:241–260.

Garrido E, Sibila O, Viscor G. Breathing at extreme altitudes: Scientific projects “EVEREST”. *Arch Med Dep*. 2017;34:293–297.

Roach RC, Hackett PH, Oelz O, Bärtsch P, Luks AM, MacInnis MJ, et al. The 2018 Lake Louise acute mountain sickness score. *High Alt Med Biol*. 2018;19:4–6.

West JB. Physiological effects of chronic hypoxia. *N Engl J Med*. 2017;376:1965–1971.

Wilson MH, Newman S, Imray CH. The cerebral effects of ascent to high altitudes. *Lancet Neurol*. 2009;8:175–191.

337

Trastornos relacionados con actividades propias de la sociedad actual

E. Garrido Marín

C. Forcada Vega

Riesgos deportivos

E. Garrido Marín

Los peligros derivados de la práctica deportiva son cuantiosos, pero los deportes que destacan por su elevada siniestralidad son los denominados de *riesgo*, de *aventura* y *extremos*. La actual forma de viajar conocida como *turismo activo* también fomenta alguna de estas actividades, usualmente en plena naturaleza. La masiva popularidad que ha experimentado todo ello durante los últimos años está conllevando una creciente morbimortalidad y un elevado coste económico generado por rescates, atención médica y prestaciones sociales, lo que constituye un problema de salud pública en muchos países.

La inmensa mayoría de estos deportes se practica en lugares extraurbanos, especialmente en áreas montañosas, y están constituidos, básicamente, por diferentes modalidades de alpinismo, esquí, escalada, *trekking*, espeleología, barranquismo, *ultra trail*, ciclismo todo terreno, paracaidismo, surf, submarinismo, *rafting* y piragüismo. Cifras estimativas globales permiten cuantificar que a nivel mundial más de 500 millones de personas realizan, ocasional o asiduamente, alguna o varias de estas actividades deportivas. La población de mayor riesgo está formada por aficionados que disponen de tiempo de ocio limitado, ostentan una insuficiente preparación física o técnica y escasos conocimientos medioambientales donde realizan su actividad. La Comisión Internacional de Rescate Alpino estima que, aproximadamente, unas 100.000 personas y cerca de un millar de helicópteros intervienen en tareas sanitarias y/o de salvamento derivadas de siniestros que ocurren en las montañas de Europa y Norteamérica.

Siniestralidad

Incidencia

En las montañas españolas se estima que durante las últimas cinco décadas se han lesionado o accidentado más de 200.000 personas. El número de

rescates realizados por operativos profesionales ha aumentado exponencialmente y, actualmente, estos evacúan cerca de 2.000 personas al año, cifra que supone un 15% del total de los siniestros sucedidos en nuestras montañas. Anualmente se rescata al 0,1% de senderistas foráneos en el Himalaya, a unos 5.000 en los parques nacionales de Norteamérica, y a unos 17.000 deportistas en los Alpes de Austria, Suiza y Francia.

En España, las actividades de montaña implicadas más frecuentemente en los siniestros ocurridos por fuera de las áreas balizadas son: senderismo (23%), montañismo (8%), barranquismo (7%) y escalada (5%). La escalada puede causar la muerte hasta en el 28% de las víctimas accidentadas; el alpinismo, en el 11% de los que se precipitan por una grieta glaciar, y el senderismo, en el 6% de los que sufren caídas por rutas expuestas. El esquí recreativo presenta una siniestralidad global de 2-4 casos/1.000 esquiadores/día, y un riesgo medio de fallecer de 1 caso/1,6 millones de esquiadores/día. El paracaidismo y su modalidad el *salto BASE* (*Building, Antenna, Span, Earth:* este deporte se denomina así porque engloba los saltos realizados desde cualquiera de estos lugares) causan, respectivamente, 1,7 lesionados y 0,4 muertes por cada 1.000 descensos. Por cada 100.000 actos deportivos de buceo con escafandra, la muerte ocurre en 3,5 casos; de piragüismo de aguas bravas, en 2,9 casos, y de *rafting*, en 0,9 casos, respectivamente. Practicar *trekking* en el Himalaya causa la muerte al 0,01% de los senderistas, y los alpinistas que intentan ascender a una cumbre mayor de 8.000 m tienen una tasa media de mortalidad próxima al 10%, aunque el rango es muy amplio dependiendo de cuál de estas montañas se afronte (el monte Annapurna presupone una mortalidad del 40%). Escalar el monte Everest (8.848 m) sin equipos de oxígeno triplica la probabilidad de morir.

Causas

La accidentabilidad originada durante estas prácticas deportivas responde a causas diversas y está relaciona con el tipo de actividad, factores individuales y/o medioambientales. En España, la movilización de equipos de rescate en áreas de montaña no balizadas se debe principalmente a extravíos o caídas durante la época estival, usualmente bajo climatología no adversa, pasado el mediodía y en itinerarios o actividades catalogados como

fáciles. El perfil de la víctima suele corresponder con un varón joven inadecuadamente equipado y deficiente preparación física. Menos del 5% de los rescatados son expertos en las respectivas actividades llevadas a cabo.

Las avalanchas de nieve son provocadas frecuentemente por las propias víctimas y la probabilidad de supervivencia decrece al 30% tras media hora de ser sepultado, y el politraumatismo y, especialmente, la asfixia son los principales causantes de la muerte. Los estados de agotamiento e hipotermia no son infrecuentes durante travesías invernales con esquíes o raquetas de nieve, incluso en los denominados *ultra trail* de montaña durante época estival. El riesgo de ser atacado por fauna salvaje es insignificante en comparación con la morbilidad por picadura de insectos, arácnidos, serpientes, e infecciones o infestaciones adquiridas practicando estos deportes, especialmente en regiones tropicales. Muchos accidentes mortales que ocurren en alpinistas o parapentistas situados en altitudes extremas se deben a hipoxia del SNC. La incidencia global de muerte súbita de origen cardíaco practicando deportes de montaña es inferior a 10 eventos por millón de días de exposición.

Lesiones

Las extremidades inferiores son las partes del cuerpo más vulnerables a lesionarse durante la práctica de estas actividades deportivas, y afectan al 85% de las víctimas de parapente, el 70% de las de escalada y barranquismo, el 53% de las de esquí y el 40% de las de ciclismo todo terreno. Globalmente, el 18% presenta politraumatismo; el 7%, trastorno por exposición a bajas o altas temperaturas; el 3%, lesión vertebral, y el 1%, fulguración por rayo o ahogamiento. Un 80% de los accidentados por barranquismo tienen traumatismo craneal. Un 50% de los paracaidistas siniestrados sufren lesiones menores, pero un 12% son graves. El 35% de las víctimas con *snowboard* tienen fracturas, frente al 20% de las de esquí alpino. Cada 1.000 horas de práctica, el riesgo de padecer lesiones importantes durante el *surfing* es de 2-7 casos, y en el ciclismo todo terreno, de 1 caso. El 56% de los senderistas siniestrados presentan patologías médicas no traumatológicas.

De los rescatados en las montañas españolas durante las últimas cinco décadas, el 58% estaban ilesos; el 34%, heridos, y el 8%, muertos. Resultaron heridos el 92% de los accidentados por parapente, el 70% por rutas invernales y el 58% por barranquismo. En general, un 20% de los rescatados en nuestras montañas requieren ingreso hospitalario, y el 25% de estos quedan con secuelas que ocasionan diversos grados de invalidez funcional. En los Alpes suizos y en las montañas de Escocia, el 20% de las víctimas rescatadas están muertas. En los parques nacionales de Norteamérica, el 30% de los rescatados están enfermos o lesionados, y en las montañas árticas de Alaska, el 16% de sus visitantes se accidentan y suelen presentar hipotermia. En Nepal, los trastornos por hipoxia suponen casi el 50% de los rescates realizados en sus montañas, y el 33% de los practicantes de *trekking* por el Himalaya ya son portadores de patologías médicas susceptibles de poner en riesgo su salud en las grandes altitudes.

Prevención

Minimizar los riesgos implícitos en estas actividades deportivas requiere utilizar vestimenta y material técnico adecuados, disponer de información orográfica y meteorológica, no sobrestimar las propias posibilidades para la actividad prevista y contratar a guías profesionales. Diversos tipos de protectores frente a impactos y dispositivos de geolocalización son recomendables en alguna de estas disciplinas deportivas, así como los equipos de oxígeno suplementario en altitudes muy extremas. Un entrenamiento físico regular y una adecuada ingesta dietética e hidroelectrolítica mejoran el rendimiento y la reserva funcional, factores decisivos en actividades de larga duración. Todo ello reduce significativamente los riesgos deportivos mayores, así como la incidencia de afecciones leves, aunque, a menudo, invalidantes y que predisponen al accidente durante la práctica de estas actividades, incluso en las catalogadas como de fácil nivel.

En general, muchos de estos deportes deben desaconsejarse en caso de padecimiento de trastornos o patologías que causen síncopes o cuadros vertiginosos, y ante tratamientos farmacológicos con acción cardiovascular, sobre el SNC o la coagulación sanguínea. Asimismo, debe valorarse el riesgo de pacientes cardiorrespiratorios que puedan descompensarse por

someterse a un estrés psíquico acusado, realizar un ejercicio físico vigoroso o exponerse a la hipoxia de las altitudes, a cambios de presión en el medio subacuático o a temperaturas inusuales. Muchas áreas donde se practican estas actividades deportivas carecen de la posibilidad de asistencia médica inmediata, pueden tener difícil acceso incluso con medios de rescate aéreo, o se hallan en lugares remotos y bajo condiciones de total aislamiento.

Bibliografía especial

Knott JW. Causes of injuries in the mountains: A review of worldwide reports into accidents in mountaineering. J R Army Med Corps 2011;157:92-9.

Laver L, Pengas IP, Mei-Dan O. Injuries in extreme sports. J Orthop Surg Res 2017;12:59.

Pasquier M, Marxer L, Duplain H, Frochaux V, Selz F, Métrailler P, et al. Indications and outcomes of helicopter rescue missions in alpine mountain huts: A retrospective study. High Alt Med Biol 2017;18:355-62.

Procter E, Brugger H, Burtscher M. Accidental hypothermia in recreational activities in the mountains: A narrative review. Scand J Med Sci Sports 2018;28:2464-72.

Windsor JS, Firth PG, Grocott MP, Rodway GW, Montgomery HE. Mountain mortality: a review of deaths that occur during recreational activities in the mountains. Postgrad Med J 2009;85:316-21.

Trastornos relacionados con la actividad laboral

C. Forcada Vega

Una *enfermedad profesional* es la causada principalmente por la exposición en el trabajo a factores de riesgo físicos, organizativos, químicos o biológicos o su combinación. Se reconocen como tales las incluidas en la lista oficial de la Seguridad Social de 2006 y sus actualizaciones, y conllevan una compensación económica para el trabajador, superior a la derivada de contingencias comunes y la cobertura total del tratamiento y farmacia. Se estiman 5.500 muertes diarias por enfermedades profesionales en el mundo. La incidencia acumulada en España para el período 1990-2014 fue de 121,9 por 100.000 trabajadores. Las mujeres, los artesanos y los trabajadores cualificados de industrias manufactureras, la construcción y la minería presentan un riesgo superior. Su impacto estaría infravalorado por diferentes factores, entre ellos, la consideración como enfermedades comunes, la dificultad científica para catalogar como profesional una enfermedad, el desconocimiento de los sanitarios de los factores de riesgo laborales, el período de latencia habitualmente prolongado, los conflictos entre empresarios y trabajadores, así como los cambios legislativos y la macroeconomía.

Las enfermedades profesionales provocadas por agentes físicos son las más frecuentes y afectan en el 94% al aparato locomotor (principalmente enfermedades tendinosas y peritendinosas), seguidas de parálisis de los nervios debidas a la presión, osteoarticulares o angioneuróticas provocadas por vibraciones mecánicas y bursitis. Siguen las hipoacusias o sorderas por ruido, los nódulos de las cuerdas vocales, las enfermedades oftalmológicas por radiaciones ultravioletas, las causadas por radiaciones ionizantes, por compresión o descompresión atmosférica, por energía radiante y el nistagmo del minero. El diagnóstico dermatológico cutáneo ocupacional más frecuente es la dermatitis de contacto, tanto irritante como alérgica, que afecta principalmente a las manos y puede ser incapacitante. La causa más

frecuente es el trabajo en un entorno húmedo. La enfermedad profesional respiratoria más frecuente es el asma ocupacional, seguida de la neumoconiosis, las inhalaciones agudas, el cáncer pulmonar por exposición al amianto y las neumonitis por hipersensibilidad. Los trabajadores de los servicios sanitarios o veterinarios, la agricultura, la gestión de aguas residuales y los laboratorios están especialmente expuestos a agentes biológicos, al trabajar directamente con microorganismos o a través del contacto con fluidos corporales o tierra.

Por otra parte, una enfermedad relacionada con el trabajo es un cuadro provocado o agravado por factores del lugar de trabajo, aunque sus causas sean más complejas. Las más frecuentes son: a) trastornos musculoesqueléticos, principalmente dolores y lesiones de espalda y trastornos de las extremidades superiores conocidos como «lesiones por movimientos repetitivos»; b) estrés, ansiedad y trastornos adaptativos. Los factores de riesgo psicosocial (falta de control del trabajo, baja capacidad de decisión, requerimiento de habilidades bajo, tensión laboral y desequilibrio de recompensa respecto el esfuerzo), la mala organización y gestión del trabajo (injusticia organizacional, incompatibilidad de la vida laboral y familiar y el trabajo a turnos) y las conductas hostiles en el trabajo o el acoso *(mobbing)* están asociados con el riesgo de depresión, ansiedad, angustia, fatiga, insatisfacción laboral, agotamiento *(burn-out)* y bajas laborales. Son factores protectores el apoyo social y un elevado nivel de decisión en el trabajo, y c) cáncer relacionado con el trabajo por exposición a la radiación, el estrés y agentes químicos. Estudios recientes apuntan a la exposición profesional a los alteradores endocrinos (como algunos pesticidas) o a los nanomateriales. Los nanomateriales manufacturados son materiales en los que como mínimo el 50% de las partículas tienen una dimensión entre 1 y 100 nanómetros (nm). Por sus propiedades se utilizan en el desarrollo de nuevos productos y tecnologías, cosméticos, pinturas, electrónica y pantallas de ordenador. Los estudios han objetivado nanomateriales en pulmones, hígado, riñones, corazón, aparato reproductor, cerebro, bazo, esqueleto, tejidos blandos y fetos.

Problemas que plantean los viajes aéreos

Durante los vuelos comerciales pueden suceder eventos médicos debido a las condiciones ambientales de la cabina y los cambios fisiológicos que comportan, así como presentarse emergencias médicas diversas. La cabina de los aviones comerciales está presurizada a una altitud equivalente entre 1.524 y 2.438 m (5.000-8.000 pies), que comporta una disminución de la presión parcial de oxígeno. En los pasajeros sanos, la saturación de oxígeno desciende del 97% al 93%, y en los pasajeros con patología pulmonar esto puede ser aún más marcado. La presurización también comporta la expansión en un 30% del gas contenido en las cavidades corporales (abdominal, senos y oído medio), que puede causar disconfort en los pasajeros, especialmente si presentan inflamaciones o infecciones. La barodontalgia es el dolor que se produce por presencia de gas en un diente, si está infectado, al cambiar de presión atmosférica. El aire de la cabina, extraído de un entorno frío y seco en altitud, es presurizado y calentado en los motores, y la humedad relativa desciende hasta el 17%, lo que contribuye a la deshidratación y puede provocar molestias en las mucosas. El aire es sometido a filtros HEPA que mantienen niveles bajos de bacterias y hongos, pero pueden estar presentes compuestos orgánicos volátiles provenientes de la comida, perfumes, productos de limpieza y otros. El aire reciclado y el espacio cerrado pueden exponer a los pasajeros a alérgenos potenciales. En cuanto a la transmisión de enfermedades infecciosas, se han detectado casos de gripe y tuberculosis, pero la tasa de ataque no sería superior que en otros medios de transporte o centros comerciales. Los aviones pueden actuar como vectores de enfermedades al transportar insectos, en especial mosquitos, que se han relacionado con casos de dengue, fiebre amarilla y malaria. Las autoridades sanitarias obligan a la aplicación de insecticidas en los aviones. Otras causas de disconfort son el ruido y la vibración, y pueden ser frecuentes la cinetosis y la ansiedad si se presentan condiciones climatológicas adversas que comporten movimientos bruscos y enérgicos del avión.

Las emergencias médicas en vuelo son cada vez más frecuentes debido al incremento de pasajeros, especialmente personas mayores con enfermedades crónicas. Según una revisión reciente, se producen unos 260-1.420 casos por día, y 1.000 pasajeros mueren anualmente en vuelos comerciales. Las urgencias más frecuentes son el síncope y la lipotimia, y las alteraciones gastrointestinales, respiratorias y cardiovasculares. Los infartos suponen un 0,2%. También pueden darse convulsiones, reacciones alérgicas, urgencias obstétricas, síndromes de abstinencia de nicotina y alteraciones de comportamiento por sobredosis de alcohol, el consumo y abuso del cual es relativamente frecuente en los viajes aéreos. Atender emergencias en pleno vuelo puede ser especialmente complicado por las condiciones del espacio y los conocimientos limitados de la tripulación, si bien se pueden supervisar a distancia, vía radio o telefónica, o utilizar la telemedicina. Según una revisión reciente, el 75% de los casos se atendieron por un profesional sanitario que viajaba como pasajero. El tiempo mínimo para un aterrizaje de emergencia es de 30 a 45 min. El equipamiento del botiquín de emergencia no está unificado para todas las líneas aéreas, es variable disponer de pulsioxímetro o de desfibrilador externo automático, por ahora obligatorio en las aerolíneas americanas, pero no en todas las europeas. Raramente las compañías aéreas requieren a los pasajeros a declarar sus condiciones de salud, pero sí establecen una serie de restricciones para embarcar, como son: 21 días posteriores a neumotórax, 14 días poscirugía intracraneal, abdominal, pulmonar, de otorrinolaringología o cardíaca, 10 días para un accidente cerebrovascular o infarto de miocardio, enfermedad mental psicótica aguda, angina inestable, epilepsia no controlada, enfermedades infecciosas o contagiosas, gestación > 36 semanas, parto en los 7 días anteriores y neonatos menores de 1 semana de edad. Por el síndrome de descompresión, si se ha practicado inmersión subacuática, se debería demorar de 3 a 7 días el vuelo.

El riesgo de tromboembolismo venoso se puede ver incrementado, conocido como el *síndrome de la clase turista.* Actualmente se sabe que su presentación depende de los factores de riesgo de los viajeros y de la inmovilidad en viajes de más de 4 h, y puede darse también en otros medios de transporte, como autobuses, coches o trenes, y se denomina la «trombosis del viajero». Los síntomas se pueden presentar horas o hasta 8 semanas después del vuelo, pero podrían aparecer durante viajes de muy

larga distancia o en un encadenamiento de vuelos. Los estudios de incidencia son muy heterogéneos, y en los pasajeros de alto riesgo es del 5% por vuelo y acumulativo para diferentes vuelos, mientras que en los viajeros de bajo o mediano riesgo la incidencia sería hasta de un 2%. Además de los factores de riesgo de tromboembolismo conocidos, sentarse junto a la ventanilla (especialmente en asociación a obesidad) o tener una talla extrema lo aumentan. La medida preventiva con mayor grado de evidencia es, especialmente para los viajeros de alto riesgo, el uso de calcetines de compresión. Otras recomendaciones con bajo grado de evidencia son la deambulación frecuente, ejercitar la musculatura de la pantorrilla y viajar en asiento de pasillo. Actualmente no se recomienda la administración de anticoagulantes ni antiagregantes profilácticos.

El *jet lag*, o síndrome transoceánico o de los husos horarios, se debe a la alteración del ritmo circadiano a consecuencia de los viajes en los que se atraviesan en pocas horas diversos husos horarios. Actualmente clasificado como un trastorno del sueño, se manifiesta con somnolencia, cambios de humor, alteraciones gastrointestinales, retardo psicomotor e insomnio. Puede devenir crónico en viajeros frecuentes, como tripulaciones de aviones y ejecutivos internacionales. Las señales internas (melatonina, temperatura corporal) para la vigilia y el sueño están en desacuerdo con el ciclo local día-noche. La intensidad de la luz natural es el modificador más potente del ritmo circadiano, aunque, después del viaje, este sigue rigiéndose por el ciclo día-noche de la zona horaria de origen y pueden pasar varios días hasta que se ajuste a la zona horaria de destino. La desincronización es más acusada en función del número de husos horarios atravesados, en los viajes en dirección Oeste-Este, y a mayor duración del viaje, si el vuelo es durante la noche en origen y según la idiosincrasia individual. El ajuste natural a la zona horaria de destino se produce a un ritmo aproximado de 1 huso por día en viajes hacia el este y 1,5 huso por día en los desplazamientos hacia el oeste. La terapia de exposición a luz brillante (natural o artificial) puede acelerar el ajuste en viajes que han atravesado menos de ocho husos horarios, y se recomienda en la tarde para viajes hacia el oeste y en la mañana para desplazamientos hacia el este. Si el viaje ha atravesado ocho o más husos, se recomienda la evitación (equivalente al uso de gafas de sol) de la luz brillante en las primeras horas del día después de viajes al este y en la tarde si se ha viajado al oeste. La

melatonina en dosis de 5 mg puede mejorar los síntomas, pero los pacientes con epilepsia o en tratamiento anticoagulante precisan supervisión médica. Se ha descrito el eritema fijo como efecto secundario. Algunos psicoestimulantes, como la cafeína o el armodafinilo o modafinilo, pueden combatir la somnolencia, aunque pueden exacerbar el insomnio. Tratamientos cortos con hipnóticos pueden ser útiles para el insomnio: zolpidem tomado las 3-4 primeras noches y triazolam.

Cinetosis

Se denomina *cinetosis* o *mareo por movimiento* a la aparición de sintomatología vegetativa desencadenada por el movimiento de la persona o su entorno. Afecta habitualmente a los pasajeros pasivos de medios de transporte tanto terrestres como aéreos o náuticos, incluso a astronautas en viajes espaciales. Los sistemas modernos de simulación y las representaciones de realidad virtual, como los videojuegos, también pueden inducir síntomas muy similares, la llamada *enfermedad de los simuladores.*

Los síntomas incluyen somnolencia, sudor frío, palidez, salivación y, si progresa, aparecen cefalea, náuseas y vómitos, que pueden ser incapacitantes. La población joven, especialmente entre los 6 y 12 años, y las mujeres son más susceptibles, y se observa un componente genético. Es muy frecuente, dos tercios de la población que ha viajado en coche lo ha experimentado en algún momento.

La teoría del conflicto intersensorial es la más aceptada para explicar la fisiopatología, que se debería a una discordancia de la información aferente al sistema nervioso central desde los sistemas vestibular y visual, así como en menor grado la del sistema propioceptivo. Son situaciones habituales de este tipo; mirar las olas desde la cubierta de un barco, visionar una película rodada desde un vehículo en movimiento circular o leer un libro en el asiento trasero del coche en una carretera de curvas o con baches. En la aparición de la sintomatología están implicadas distintas zonas del sistema nervioso central, los receptores muscarínicos del centro del vómito y neurotransmisores, entre los que destaca la histamina. La cinetosis presenta habituación, y el mareo mejora a los pocos días de viajar en barco, lo que explicaría el «mal de desembarco», con aparición de los síntomas al finalizar un viaje prolongado en barco, por dificultad de volver a la situación inicial.

El diagnóstico es clínico y se basa en la identificación del desencadenante. En el diagnóstico diferencial estaría la enfermedad de Ménière, algunos tipos de migraña, causas psicológicas, la hipotensión y la hipoglucemia. Debido a la fisiopatología compleja, el tratamiento es también variado, aunque ninguno de los tratamientos actuales es totalmente

efectivo. Entre las medidas no farmacológicas están las dirigidas a disminuir el conflicto intersensorial, como mirar a la lejanía o en la misma dirección del coche, cerrar los ojos o el decúbito supino, o las dirigidas a conseguir la habituación mediante ejercicios específicos previos al viaje. Evitar alimentos con alto contenido en histamina, como atún, vino tinto o algunos quesos, también parece recomendable. Los fármacos más efectivos son los antihistamínicos, tomados 30-60 min antes de iniciar el viaje, con posible combinación con cinarizina. Hay que tener en cuenta los efectos secundarios de fatiga y disminución de reflejos de los antihistamínicos. Como anticolinérgicos, la escopolamina transdérmica (parches de 1,5 mg) aplicada de 6 a 8 h antes del viaje es efectiva durante 72 h, y tendría menos efectos secundarios que los antihistamínicos. Como antieméticos, el jengibre y la vitamina C en dosis altas serían recomendables, al contrario que la metoclopramida o el ondansetrón, por sus posibles efectos secundarios.

Bibliografía especial

Ambesh P, Shetty V, Ambesh S, Gupta SS, Kamholz S, Wolf L. Jet lag: Heuristics and therapeutics. J Family Med Prim Care 2018;7:507-10.

García M, Castañeda R, Herrador Z, López P, Montoya LM, Alvarez E, et al. Estudio epidemiológico de las enfermedades profesionales en Espanña (1990-2014). Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2017.

Koch A, Cascorbi I, Westhofen M, Dafotakis M, Klapa S, Kuhtz-Buschbeck JP: The neurophysiology and treatment of motion sickness. Dtsch Arztebl Int 2018;115:687-96.

Martin-Gill C, Doyle TJ, Yealy DM. In-Flight Medical Emergencies: A Review. JAMA 2018;320:2580-90.

Verme MA, Crone R, Ostrovskiy G. Medical issues in flight and updating the emergency medical kit. Open Access Emergency Medicine 2018;10:47-51.

Síndrome del edificio enfermo

Algunas enfermedades están relacionadas con los edificios y presentan síntomas específicos, como la legionelosis, el mesotelioma o la alergia al ácaro del polvo doméstico. El síndrome del edificio enfermo, en cambio, se define como un complejo de síntomas inespecíficos en relación con el edificio que alberga al paciente. Las manifestaciones pueden ser irritación de los ojos, la nariz y la garganta, piel seca, fatiga, náuseas, mareos, dolor de cabeza y disminución de la capacidad de concentración. El diagnóstico se realiza mediante cuestionarios, es preciso que al menos un 20% de los ocupantes del edificio manifiesten los síntomas durante 2 semanas y la relación temporal de los síntomas con la ocupación del edificio, los cuales desaparecen pocas horas después de desocupar el edificio, excepto la piel seca, que se normaliza en unos días. Se observa principalmente en ocupantes de edificios de nueva construcción y reacondicionados, con sistemas sofisticados de ventilación y aire acondicionado, mayormente edificios de oficinas, pero también escuelas, hospitales, residencias o edificios de viviendas modernos. Es más frecuente en mujeres, en personas alérgicas al polvo doméstico y al papel o con antecedentes de atopia, a mayor permanencia delante de pantallas, en trabajos monótonos o si existe estrés ocupacional. Son factores que contribuyen a la aparición del síndrome la presencia de humedades y moho en el edificio, incluyendo fugas de techos e instalaciones, y la intrusión de agua subterránea en la cimentación, la ventilación por aire acondicionado con una temperatura ambiental superior a los 23 °C y/o bajo recambio de aire fresco, la limpieza deficiente, la presencia de ruido de baja frecuencia, la presencia de polvo ambiental, mohos, compuestos orgánicos volátiles en el aire provenientes de materiales de la construcción y pinturas, así como el mantenimiento inadecuado de sistemas de calefacción, ventilación y aire acondicionado con sus refrigeradores. Ninguno ha sido identificado como único factor etiológico y, según los últimos estudios, su abordaje debe ser global y orientado a conseguir edificios saludables.

Lipoatrofia semicircular

La lipoatrofia semicircular se describió en 1974. Considerada enfermedad profesional, se manifiesta por atrofia de la grasa subcutánea en forma de banda semicircular en la cara anterior y lateral de los muslos. Ocurre mayormente en trabajadores de edificios de oficinas con sistemas de ventilación artificial, bajo nivel de humedad ambiental y gran número de aparatos tecnológicos y cableado eléctrico. Es una patología rara, aunque benigna y reversible. Generalmente no se acompaña de otra sintomatología, excepto piernas cansadas o fatiga en algunos casos.

El examen clínico, con la inspección, la medida y la palpación de la lesión, se considera diagnóstico, y la piel y el músculo adyacentes no muestran signos de inflamación ni otra alteración. Los estudios complementarios de imagen o electrofisiológicos suelen ser normales, y las características histopatológicas no son específicas, muestran sólo una pérdida de tejido graso reemplazado por colágeno. Un estudio ha objetivado asociación con adipocinas; leptina elevada y quimerina disminuida.

Las teorías etiopatogénicas apuntan a microtraumatismos repetidos de los muslos contra el borde de la mesa de trabajo, sustentado porque las lesiones se presentan a una altura del suelo de 72 cm, que coincide con la estándar de las mesas de oficina. Otras teorías afirman que los campos electromagnéticos generados por el cableado de los accesorios de trabajo, así como las cargas electrostáticas acumuladas en ordenadores, mesas e impresoras, pueden ser absorbidos por las partes metálicas de las mesas y se descargarían en el cuerpo al contactar, alterando las propiedades bioeléctricas de la piel, que provocarían la activación de macrófagos y la producción de citocinas que destruyen los adipocitos. Los factores de riesgo más consistentes según estudios recientes son el sexo femenino y el apoyarse con los muslos en el borde de la mesa. Otros factores de riesgo, como el uso de pantalones tejanos ajustados, ropa sintética, zapatos con suela de goma, historia personal de cáncer o enfermedad autoinmune, se han estudiado, sin resultados concluyentes.

El tratamiento consiste en cambiar las condiciones que se asocian al trastorno: aumentar la humedad relativa por encima del 50%, disponer de

conexión a tierra de las mesas de trabajo, usar mesas con bordes anchos, aislar el cableado eléctrico y evitar materiales que acumulan electricidad estática. La medida con mejor resultado es la ubicación laboral fuera del edificio.

Bibliografía especial

Ghaffarianhoseini A, AlWaer H, Omrany H, Ghaffarianhoseini A, Alalouch C, Clements-Croome D, et al. Sick building syndrome: are we doing enough? *Architectural Science Review*. 2018;61:99–121.

Pañella H, Juanola E, de Peray JL, Artazcoz L. Semicircular lipoatrophy: a new occupational disease. *Gac Sanit*. 2008;22:73–75.

Smedje G, Wang J, Norbäck D, Nilsson H, Engvall K. SBS symptoms in relation to dampness and ventilation in inspected single-family houses in Sweden. *Int Arch Occup Environ Health*. 2017;90:703–711.

338

Lesiones derivadas de los incendios: quemados e intoxicación por humo

J. Baena Caparrós

N. Robert Boter

Concepto

El paciente quemado está afectado por uno de los traumatismos más graves. Se estiman unos 150 quemados y un total de 14 ingresos por cada 100.000 habitantes. De estos últimos, una pequeña porción serán grandes quemados. La intoxicación por inhalación de humos es la primera causa de morbimortalidad en los incendios y un factor de aumento de mortalidad en el paciente gran quemado. Hasta un 30% de ellos tienen concomitantemente una inhalación de humo.

Las lesiones por quemadura son también un problema socioeconómico, debido a las secuelas ocasionadas tanto físicas como psicosociales. En las últimas décadas se ha objetivado un descenso de la morbimortalidad, con mejoras centradas en una correcta rehidratación, soporte nutricional y de la respuesta metabólica, control de la infección, escisión precoz de las quemaduras y soporte ventilatorio.

Clasificación de las lesiones

- *Lesiones térmicas:* por llama, escaldaduras por líquidos calientes, por contacto (metales, vidrio) y por gases calientes.
- *Especiales:*
  - *Químicas:* producidas por álcalis o ácidos; son progresivas hasta que se neutralizan y deben ser consideradas profundas.
  - *Alto voltaje:* no existe relación entre el porcentaje de superficie cutánea quemada (%SCQ) y la masa de tejido lesionado.
  - *Por radiación:* ionizantes (radioactividad) y no ionizantes (quemaduras solares y fogonazo eléctrico).

La extensión del daño en la quemadura depende de la temperatura de la fuente de calor, del tiempo de exposición y de la conductibilidad del tejido expuesto (aplicable a las quemaduras térmicas, pero no a las especiales). La intoxicación por humo se produce al respirar los gases producidos en un incendio. Los gases del humo pueden ser tanto asfixiantes como irritantes o de acción sistémica, como el CO y el cianuro. La inhalación de otras partículas en suspensión presentes, como hollín, metales pesados, vapor de agua, etc., también contribuye a agravar la afectación de la vía aérea.

Patogenia

Podemos dividir la patogenia de la quemadura en dos apartados: la lesión a nivel local en la piel y la afectación sistémica, que se presenta en los pacientes con una quemadura de extensión superior al 20% de la superficie cutánea total. Estos últimos presentan una liberación masiva de mediadores inflamatorios a la circulación, lo que produce un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica que puede conducir al fracaso multiorgánico y a la muerte del paciente.

Patogenia local

Después de la quemadura, se produce una necrosis en el centro de la lesión que progresivamente se hace menos intensa en su periferia. Esta descripción de las quemaduras térmicas la realizó Jackson en 1953 y aún es vigente en la actualidad. Diferenciamos tres zonas:

- *Zona de coagulación.* Es la zona central, donde se presentan la desnaturalización de proteínas y la pérdida de la integridad estructural, es una lesión irreversible.
- *Zona de estasis.* Rodea a la zona de coagulación; existen células muy dañadas, pero con potencial reversibilidad. Presenta vasoconstricción capilar e isquemia, que puede progresar a necrosis si hay hipoperfusión, edema o infección. Su recuperación depende de un correcto tratamiento local y sistémico.
- *Zona de hiperemia.* Es la zona más periférica; en ella hay células viables. Presenta una importante vasodilatación secundaria por mediadores locales; esta zona se recupera completamente, aunque la infección y el *shock* pueden convertirla en zona de estasis.

La progresión de la zona de coagulación por pérdida de zona de estasis o la progresión de la zona de estasis por pérdida de zona de hiperemia nos indicarán un mal control clínico de la quemadura a nivel local y, a su vez, un mal control de la modulación del SIRS del paciente gran quemado.

Patogenia sistémica

La afectación sistémica se puede presentar en todo paciente con afectación superior al 20% de la superficie cutánea total, independientemente de la profundidad de dicha quemadura (las quemaduras de primer grado no se contabilizan). La respuesta sistémica a la quemadura es compleja, con múltiples mediadores químicos, células y hormonas que, al interrelacionarse, provocan reacción inflamatoria y el fracaso orgánico. Es conocida la acción de mediadores como el tromboxano A_2, la histamina o la bradicinina, y la interacción del complemento C3 y C5 con la inmunoglobulina E. Estos mediadores provocan hiperpermeabilidad capilar, adhesión celular y la producción de radicales libres y enzimas líticas.

Inhalación de humos

La IH desencadena una activación y una liberación de mediadores inflamatorios que provocan vasodilatación y aumento del flujo bronquial. Todo ello conlleva una liberación de radicales libres que causarán hiperpermeabilidad vascular y disfunción celular, que acabarán aumentando los exudados en las vías aéreas y dificultando el intercambio gaseoso. También se puede presentar lesión por quemadura directa de la mucosa de la vía aérea superior y lesión bronquial por gases calientes. El CO se crea con facilidad en los incendios, ya que requiere temperaturas inferiores a 400 °C. Tiene una afinidad por la Hb 250 veces superior que el O_2, por lo que, en presencia de CO, la curva de oxihemoglobina se desplaza hacia la izquierda, lo que dificulta el transporte de O_2 y su cesión, con la consecuente aparición de hipoxia tisular. Afecta también a la citocromo *c* oxidasa mitocondrial, aunque no de forma competitiva, como el cianuro. Este se genera por la combustión de sustancias con nitrógeno y carbono (plásticos). Su acción inhibe más de 40 procesos enzimáticos, pero principalmente bloquea la citocromo oxidasa, impidiendo la utilización de O_2 mitocondrial y causando la muerte por hipoxia celular.

Cuadro clínico

La clínica que se observa se debe a una fase inicial hipodinámica por hipovolemia, con bajo gasto cardíaco y resistencias vasculares sistémicas elevadas por vasoconstricción periférica, para mantener un correcto flujo sanguíneo a los órganos diana. De esta forma, objetivaremos taquicardia y una presión arterial adecuada que no descarta que exista hipoperfusión, ni nos demuestran una correcta reposición de la volemia. Por ello, uno de los parámetros de reposición hídrica más utilizados es la diuresis superior a 0,5 mL/kg/h. La disfunción renal no sólo será por hipovolemia, sino también por alteración del sistema renina-angiotensina-aldosterona.

En los análisis de laboratorio destacarán las alteraciones hidroelectrolíticas en las primeras horas, puede aparecer hiperpotasemia por lisis celular e hipernatremia por hipovolemia; posteriormente, hiponatremia, hipomagnesemia, hipofosfatemia e hipocalcemia secundaria a pérdidas por las quemaduras. La hipoalbuminemia aparece desde los momentos iniciales por pérdidas por las quemaduras.

El paciente inicialmente mantendrá la hemoconcentración, con una Hb superior a 18 g/dL, ya que hay una mayor pérdida de líquido que de masa eritrocítica. La lesión directa por la quemadura altera la eritropoyesis y provoca estasis en la microcirculación con pérdida de eritrocitos. Además, alteraciones de la coagulación intrínsecas a la quemadura y a las cirugías posteriores provocarán anemia y riesgo de CID. En el aparato digestivo, la hipoperfusión por hipovolemia y vasoconstricción provocará íleo paralítico y, en situaciones más graves, traslocación bacteriana o úlceras gastrointestinales.

Existe alteración tanto inmunológica como neuroendocrina; destaca un estado hipercatabólico con balance nitrogenado altamente negativo, con alteraciones glucémicas por resistencia periférica a la insulina. El paciente presenta una inmunodeficiencia tanto humoral como celular, con afectación de la activación y de la función de los macrófagos, los linfocitos y los neutrófilos.

La clínica respiratoria está ligada a la sobrehidratación y a la hiperpermeabilidad capilar secundaria al SIRS, con la presencia de edema

agudo de pulmón. También las atelectasias por secreciones y el edema pulmonar no cardiogénico contribuirán a alterar el cociente ventilación/perfusión y, finalmente, pueden desencadenar un síndrome del distrés respiratorio del adulto. Existe la posibilidad de lesión directa de la vía aérea superior por quemadura, que comprometerá la vida del paciente por edema y asfixia en los primeros minutos en que se produce la lesión.

En el caso de *intoxicación por CO* predomina la alteración neurológica, la cefalea y la disnea inicial, con alteración de la psicomotricidad, letargia, náuseas, síncope, pérdida de consciencia, coma y muerte evolutivamente. En el caso de intoxicación por cianuro, la alteración será tanto neurológica como sistémica y, a los datos ya mencionados para el CO, se sumarán convulsiones, hipotensión refractaria, hipoperfusión y arritmias, que conducirán rápidamente a la parada cardíaca.

Diagnóstico

Se debe centrar la atención en la correcta valoración de las quemaduras y del porcentaje de superficie quemada, fundamento de una correcta reposición hídrica. Según su profundidad, las quemaduras se clasifican como de primer, segundo y tercer grado, en relación con su capacidad de regeneración con o sin cicatriz patológica, lo que conllevará decidir si una quemadura es quirúrgica o no:

- *Quemadura de primer grado.* Afecta a la epidermis; es de color eritematoso, dolorosa y pruriginosa. Cura en pocos días.
- *Quemadura de segundo grado superficial.* Afecta hasta la dermis papilar; es de color rojo y húmeda, y presenta flictena y edema. Se asocia a dolor intenso. Cura en 5-15 días sin cicatriz patológica.
- *Quemadura de segundo grado profundo.* Afecta hasta la dermis reticular; es de color blanco amarillento moteado y seca. Se asocia a dolor poco intenso (terminaciones nerviosas parcialmente destruidas). Cura en 3 semanas con cicatriz patológica. Puede requerir cirugía.
- *Quemadura de tercer grado.* Afecta a todo el espesor cutáneo. Es pálida, de color grisáceo o negruzco, seca y deprimida. Puede exponerse tejido graso y hueso. Cursa sin dolor (terminaciones nerviosas totalmente destruidas). No cura. Precisa cirugía.

Para valorar la extensión de la quemadura existen dos posibilidades, sencillas y fácilmente reproducibles:

- *Regla de la cara palmar de la mano:* la cara palmar de la mano del paciente (incluidos los dedos) corresponde a un 1% del porcentaje de superficie quemada.
- *Regla de los nueves:* es la más utilizada en los adultos, en centros sin experiencia y en medicina extrahospitalaria. Calculamos el porcentaje de superficie quemada de acuerdo con los siguientes porcentajes: el 9% para la cabeza, el 9% para cada extremidad

superior, el 18% para cada extremidad inferior, el 18% para la región anterior del tronco, el 18% para la región posterior del tronco (incluidos glúteos) y el 1% para el área genital.

El diagnóstico de inhalación de humo es de presunción al conocer el tipo de mecanismo lesional (incendios en espacios cerrados). Si en la exploración clínica inicial objetivamos hollín en la mucosa nasal o la boca, brisas nasales quemadas o quemaduras intrabucales, ronquera, estridor o disnea, el diagnóstico de presunción será muy fiable. El diagnóstico definitivo se consigue con la fibrobroncoscopia por visión directa de hollín en la vía aérea, considerado el *gold standard.*

Para el diagnóstico de intoxicación por CO, la realización de gasometría con cooximetría y una carboxihemoglobina superior al 15% dan el diagnóstico definitivo.

En la intoxicación por cianuro nos guiamos por marcadores clínicos de sospecha: inestabilidad hemodinámica, alteración neurológica, niveles de *anion gap* elevado, COHb elevada y lactacidemia superior o igual a 8 mmol/L.

Exploraciones complementarias

Las exploraciones no difieren de las de cualquier paciente crítico. Se precisa también una gasometría arterial con cooximetría y lactacidemia para el estudio de los pacientes con sospecha de inhalación de humo y la monitorización con ECG continuo en pacientes con lesión por alto voltaje. En el caso de pacientes con inhalación es aconsejable la realización de broncoscopia en las primeras 24 h para la valoración de la mucosa bronquial y la limpieza activa del hollín presente.

Tratamiento

La hidratación correcta del paciente quemado es el principal punto de la reanimación del mismo en función del porcentaje de superficie quemada y del peso. Como en todo paciente traumático, nos regiremos por el esquema del soporte vital avanzado en traumatología (SVA-T, o ATLS, del inglés *advance traumatic life support*) siguiendo la terminología de la secuencia ABCDE.

Por tanto, se debe realizar una permeabilización de la vía aérea y asegurar la ventilación (una vía aérea no permeable es la primera causa de mortalidad de los pacientes gran quemados). Ante la sospecha de inhalación de humo, se valorará el uso de intubación orotraqueal precoz. Se administrará O_2 al 100% hasta que se descarte la intoxicación por gases asfixiantes, ya que es el tratamiento inicial de elección para la intoxicación por CO, y posteriormente se valorará la necesidad o no de proceder a la ventilación en una cámara hiperbárica. En caso de intoxicación por cianuro, administraremos hidroxocobalamina i.v., que lo convertirá en cianocobalamina, sustrato atóxico. La dosis recomendada es de 5 g en adultos y 70 mg/kg en niños; la dosis puede repetirse en caso de no mejoría clínica, inestabilidad hemodinámica o parada cardiorrespiratoria, administrando un total de 10 g.

La hidratación específica se iniciará tras determinar la extensión de la quemadura. La fórmula más utilizada es la de Parkland, administrando durante las primeras 24 h Ringer lactato en una dosis de 4 mL/kg por porcentaje de superficie quemada; la mitad del volumen calculado se administrará en las primeras 8 h, y la otra mitad, en las 16 h restantes. El tratamiento con coloides se iniciará 12 h después de que se produzca la quemadura, asumiendo que la permeabilidad capilar de las zonas no quemadas estará restituida. Es de elección la albúmina, calculada a una concentración del 20%; la dosis es de 0,1 mL/kg por porcentaje de superficie quemada.

La fórmula de Parkland es una guía inicial del volumen que hay que administrar; se modificará la sueroterapia que se vaya a infundir según la evolución del paciente para mantener una correcta homeostasis y perfusión.

Nos guiaremos por parámetros clínicos, analíticos y sistemas de monitorización, como por termodilución o ecocardiografía.

En el caso de quemaduras eléctricas, la reposición será igual, pero, por el riesgo de rabdomiólisis, el objetivo clínico será conseguir una diuresis de 1 mL/kg/h.

En las lesiones químicas, dentro de la reanimación inicial, se debe lavar con agua o suero abundante la zona y utilizar lo antes posible un neutralizador del producto si disponemos de él. La reposición de la volemia será la misma. Podemos encontrar alteraciones sistémicas, como con el ácido fluorhídrico, que provoca hipocalcemia.

Una vez valorado el paciente con la terminología de la secuencia ABCDE, es el momento de revalorar las quemaduras y la limpieza aséptica. La cura tópica y la decisión de realizar o no escarotomías o fasciotomías urgentes son competencia del cirujano responsable.

Pronóstico

Variables como el porcentaje de superficie quemada, la profundidad, la inhalación de humo, el sexo, el alcoholismo, el tabaquismo y las enfermedades neurológicas y cardiovasculares previas influyen significativamente en el pronóstico del paciente quemado. De todas, la edad, el porcentaje de superficie quemada y la inhalación de humo son factores independientes de mortalidad, factores clave para realizar la escala de gravedad del paciente quemado *Abbreviate Burn Severity Index* (ABSI).

La cirugía de escisión precoz de la quemadura es un factor clave para la correcta evolución y pronóstico del enfermo quemado. Nuevas terapias, como el desbridamiento enzimático con bromelaína, pueden en un futuro cercano demostrar una mejora en el pronóstico vital y funcional en el paciente gran quemado. El cultivo de células y la impresión 3D de piel pueden ser la solución, en breve, para la cobertura definitiva de la quemadura.

Bibliografía especial

Dries DJ, Endorf FW. Inhalation injury: epidemiology, pathology, treatment strategies. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2013;21:31.

Henschke A, Lee R, Delaney A. Burns management in ICU: Quality of the evidence: A systematic review. *Burns*. 2016;42:1173–1182.

Herdon DN. *Total Burn Care*. 5th ed. Philadelphia: Elsevier; 2018.

Hospital Universitari Vall d'Hebron, Servei d'Emergències Mèdiques (SEM), Bombers de la Generalitat de Catalunya Bombers de Barcelona. Protocol d'atenció inicial a pacients cremats. Barcelona: Hospital Universitari Vall d'Hebron; 2013.

Ziegler B, Hirche C, Horter J, Kiefer J, Grützner PA, Kremer T, et al. In view of standardization Part 2: Management of challenges in the initial treatment of burn patients in Burn Centers in Germany, Austria and Switzerland. *Burns*. 2017;43:318–325.

Bibliografía general

Arikan I, Tekin ÖF, Erbas O. Relationship between sick building syndrome and indoor air quality among hospital staff. *Med Lav*. 2018;109:435–443.

Berkey FJ. Managing the adverse effects of radiation therapy. *Am Family Physician*. 2010;82:381–388.

Bierens JJ, Lunetta P, Tipton M, Warner DS. Physiology Of Drowning: A Review. *Physiology (Bethesda)*. 2016;31:147–166.

Blancher M, Albasini F, Elsensohn F, Zafren K, Hölzl N, McLaughlin K, et al. Management of multi-casualty incidents in mountain rescue: Evidence-based guidelines of the International Commission for Mountain Emergency Medicine (ICAR MEDCOM). *High Alt Med Biol*. 2018;19:131–140.

DeWitt S, Chavez SA, Perkins J, Long B, Koyfman A. Evaluation of fever in the emergency department. *Am J Emerg Med*. 2017;35:1755–1758.

Garcia-Olivé I, Radua J, Sánchez-Berenguer D, Hernández-Biette A, Raya-Márquez P, Stojanovic Z, et al. Asociación entre factores ambientales e ingresos por bronquiectasias en Badalona, Barcelona (2007-2015). *Med Clin*. 2018;150:257–261.

Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, Gutterman DD, Schuünemann HJ. American College of Chest Physicians Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis Panel. Executive summary: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed.: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):7S–47S.

Hirshey SJ, Larach MG, Rosenberg H, et al. Special article: Future directions in malignant hyperthermia research and patient care. *Anesth Analg*. 2011;113:1108.

Hospital Universitari Vall d'Hebron, Servei d'Emergències Mèdiques (SEM), Bombers de la Generalitat de Catalunya Bombers de Barcelona. Protocol d'atenció inicial a pacients cremats. Barcelona: Hospital Universitari Vall d'Hebron; 2013.

Klenk J, Becker C, Rapp K. Heat-related mortality in residents of nursing homes. *Age Ageing*. 2010;39:245.

Klingmann C, Gonnermann A, Dreyhaupt J, et al. Decompression illness reported in a survey of 429 recreational divers. *Aviat Space Environ Med*. 2008;79:123–128.

Martínez-Rivera C, Garcia-Olivé I, Stojanovic Z, Radua J, Ruiz Manzano J, Abad-Capa J. Asociación entre la contaminación ambiental y las agudizaciones de asma bronquial en Badalona (Barcelona), 2008-2016. *Med Clin*. 2019;152:333–338.

Moreno-Sueskun I, García V. Trastornos mentales comunes derivados del trabajo en Navarra (2009-2012). *Arch Prev Riesgos Labor*. 2015;18:192–199.

Prüss-Ustün A, Wolf J, Corvalán C, Bos R, Neira M. Preventing disease through healthy environments. World Health Organization 2016. Disponible en: https://apps.who.int/iris/handle/10665/204585 (Acceso el 15 de abril de 2019.)

Swenson ER, Bärtsch P. *High altitude: Human adaptation to hypoxia*. New York: Springer; 2014.

Van Tilburg C, Grissom CK, Zafren K, McIntosh S, Radwin MI, Paal P, et al. Wilderness Medical Society practice guidelines for prevention and management of avalanche and nonavalanche snow burial accidents. *Wilderness Environ Med*. 2017;28:23–42.

Walter EJ, Carraretto M. The neurological and cognitive consequences of hyperthermia. *Crit Care*. 2016;20:199.

West JB, Schoene RB, Luks AM, Milledge JS. *High altitude medicine and physiology*. 5th ed. Boca Raton: CRC Press; 2013.

Yu Ch, Peng RY. Biological effects and mechanisms of short wave radiation: a review. *Mil Med Res*. 2017;4:24.

SECCIÓN XX
Inmunología

M. Juan Otero

L. Alsina Manrique de Lara
J. Bartra Tomás
P. Berraondo López
F. Borrego Rabasco
A. Corell Almuzara
P. Engel Rocamora
L. Fainboim
M. Fresno Escudero
P. Giavina-Bianchi
D. Jaraquemada Pérez de Guzmán
M. Juan Otero
J. Kalil
F. Lozano Soto
M. Martí Ripoll
J. Martorell Pons
I. Melero Bermejo
E. Palou Rivera
M. Pascal Capdevila
R. Pujol-Borrell
G. A. Rabinovich
R. Solana Lara
M.ª G. Soldevila Melgarejo
J. Yagüe Ribes

Capítulo 339: Sistema inmunitario: introducción, principales elementos y respuesta inmunitaria

Capítulo 340: Inmunopatología en la respuesta inmune a la infección

Capítulo 341: Alergia. Autoinmunidad

Capítulo 342: Tratamiento de la enfermedad a través del sistema inmunitario

Capítulo 343: Pruebas inmunológicas de interés diagnóstico

339

Sistema inmunitario: introducción, principales elementos y respuesta inmunitaria

M. Juan Otero

P. Engel Rocamora

F. Lozano Soto

M. Martí Ripoll

M.ªG. Soldevila Melgarejo

Conceptos generales y definiciones

M. Juan Otero

La relación del ser humano con el entorno es un elemento fundamental para entender la salud y la enfermedad. En este sentido, el sistema inmunitario (SI; término académicamente preferido al de «sistema inmune», usado quizás de forma más corriente) es, junto con el sistema nervioso, uno de los dos *sistemas de reconocimiento* del entorno que garantizan la homeostasis global y la actuación o aceptación frente a potenciales agresiones externas. En este reconocimiento del organismo y del entorno, dos ejes principales condicionan la función del SI: a) distinguir lo que es propio (individuo) de lo que es ajeno (entorno), a la vez que, b) se distingue lo peligroso (patógeno) de lo inocuo (no peligroso). Este doble eje de reconocimiento es la clave de las dos ramas del SI: a) la *inmunidad natural* (también llamada innata» o «inespecífica»), que discrimina entre lo inocuo y lo peligroso, sin modificaciones relevantes a lo largo de la vida del individuo, y b) la *inmunidad adaptativa* (también llamada «adquirida» o *«específica»*), que discrimina entre lo propio y lo ajeno, mejorando a lo largo de las distintas experiencias con el entorno.

A esto hay que añadir su desarrollo (v. Receptores del sistema inmunitario, más adelante): la respuesta inmune o inmunitaria (RI), los mecanismos de actuación para impedir o combatir las agresiones producidas por los innumerables agentes, principalmente patógenos medioambientales. La RI nos mantiene libres de enfermedad, o inmunes (del latín *inmunis*, «estar exento de carga»). La supervivencia del ser humano (y de los demás seres vivos con SI) no sería posible si no dispusiéramos de este reconocimiento por parte del SI, que es responsable de este estado de resistencia (inmunidad), natural o adquirida, a agresiones tanto externas como internas del propio individuo (p. ej., células cancerosas). Por ello, el SI suele definirse como el sistema global, integrado con el resto de los sistemas, que mantiene la homeostasis interna del individuo frente a cualquier tipo de agresión.

La inmunidad natural (IN) o innata es independiente de la experiencia antigénica previa del individuo; por el contrario, la inmunidad adaptativa (IA) o específica se optimiza a través de sucesivos contactos con los agentes patogénicos y, por tanto, «se adquiere y adapta» con la relación de cada individuo con el entorno (la llamada *experiencia antigénica*, única y exclusiva para cada persona). Mientras que casi todos los seres vivos (desde los animales más primitivos [invertebrados] hasta los más desarrollados [mamíferos], así como las plantas [simples o compuestas]) tienen un cierto grado de IN, más o menos rudimentaria, la IA aparece en la evolución cuando aparecen los vertebrados.

Tanto la IN como la IA disponen de elementos moleculares solubles y celulares que las caracterizan (tabla 339-1) y, mientras la expresión clínica de la IN en patología gira alrededor de la inflamación (aunque la inflamación también puede llegar a incluir elementos de la IA), la IA se manifiesta por la producción de células y moléculas con una capacidad de reconocimiento específico que distingue selectivamente un tipo de molécula (*antígeno* [Ag]) entre miles de millones.

Tabla 339-1

Tipos de inmunidad, grupos de elementos implicados, componentes principales y funciones más relevantes

Inmunidad	Grupo	Componente	Funciones más relevantes en situación fisiológica	Funciones más relevantes en situación patológica
Inmunidad natural	Soluble	Complemento, defensinas, citocinas (interferones, interleucinas, quimiocinas, etc.)	RI inicial: Inflamación Infecciones Presentación antigénica para inmunidad específica	Inmunodeficiencias Autoinflamación
	Celular	Fagocitos (macrófagos, células dendríticas, neutrófilos, etc.) Citotóxicos naturales (NK) Inflamatorios (mastocitos)		
Inmunidad específica	Soluble	Anticuerpos	RI posterior: Respuesta humoral/infecciones por patógenos extracelulares Respuesta celular (colaboradora, citotóxica, reguladora, etc.)/infecciones por patógenos intracelulares + respuesta antitumoral	Inmunodeficiencias Hipersensibilidad (alergia) Autoinmunidad Rechazo en trasplante
	Celular	Linfocitos B Linfocitos T (colaboradores, citotóxicos, reguladores)		

RI: respuesta inmune.

Junto a los componentes celulares de la IN que incluyen fagocitos (neutrófilos, macrófagos, etc.), células citotóxicas (células NK, etc.) e inflamatorias (mastocitos) y barreras cutáneo-mucosas, existe un amplio grupo de moléculas solubles (factores de las secreciones, complemento,

defensinas, citocinas…) que, en su conjunto, definen la primera línea de la RI. Todos estos elementos de inmunidad natural se caracterizan por estar preformados o ser rápidamente inducibles por estímulos patogénicos, y su mal llamada «inespecificidad» reside en la capacidad de reconocer «detalles» moleculares comunes y esenciales para muchos patógenos y no expresados por el huésped; son los *pathogen-associated molecular patterns* (PAMP). Este reconocimiento general se lleva a cabo por un número relativamente limitado de receptores (no polimórficos, iguales en todos los individuos), denominados *pattern-recognition receptors* (PRR). Además de reconocer PAMP, los PRR también reconocen constituyentes propios alterados o liberados durante procesos que implican daño celular, los denominados *damage-associated molecular patterns* (DAMP) (p. ej., proteínas de choque térmico). El reconocimiento de PAMP o DAMP por parte de los PRR pone en marcha la RI, que, siendo primero sólo innata (y, por tanto, se desarrolla en minutos u horas), acaba determinando el desarrollo de una respuesta adaptativa (en días o semanas) para, más tarde, reparar el posible daño tisular producido. Entre estos procesos destaca la importancia de la liberación de citocinas, junto con la expresión de moléculas coestimuladoras; las citocinas son pequeñas proteínas solubles producidas por las células del SI para comunicarse entre sí (mensajeros solubles), mientras que las moléculas coestimuladoras permiten establecer contactos cooperativos célula a célula, necesarios para activar y modificar (modular) diferentes tipos celulares efectores innatos y adaptativos. Finalmente, cabe resaltar que, en términos generales, esta IN no guarda recuerdo del primer contacto con el agente patogénico, y son idénticas en intensidad y eficacia en los sucesivos contactos con este (la IN no tiene memoria).

Las necesidades evolutivas frente a nuevos agentes patógenos (sobre todo víricos) determinaron que a los mecanismos de la IN se sumaran otros mucho más complejos, que actúan de forma interconectada con los anteriores, para potenciarse mutuamente. Se trata de la IA, que se define por el reconocimiento vehiculizado por los llamados *receptores específicos frente al Ag* y que, expresados de manera peculiar sólo en la membrana de los *linfocitos*, permiten una exquisita complementariedad (como una «llave en su cerradura») entre millones de opciones moleculares. Así, los *linfocitos* se individualizan con un receptor antigénico llamado *receptor clonotípico*,

porque cada linfocito y su descendencia *(clona)* expresan un único tipo de ellos. Esta unión Ag-receptor inicia la RI específica, cuyos efectos son aparentes tras un período de latencia de varios días. Durante este período, los linfocitos específicos que se unieron al Ag proliferan *(expansión clonal)* y luego experimentan cambios madurativos que les confieren nuevas capacidades efectoras *(linfocitos efectores)*, o de repositorio, para futuros contactos *(linfocitos de memoria)*, lo que los diferencia de los linfocitos preinmunes *(naïve)* o vírgenes, que son los que surgen de los órganos linfopoyéticos antes del contacto con Ag extraños.

Con esta capacidad, y en función de la estructura molecular del receptor para el Ag, se distinguen dos tipos de linfocito: a) el linfocito B que, una vez que su receptor (*B-cell receptor* [BCR]) reconoce el Ag, llega a la maduración celular que conduce a la secreción en forma soluble del citado receptor (que, entonces, se denomina anticuerpo [Ac]), y b) el linfocito T que, reconociendo el antígeno con su receptor (*T-cell receptor* [TCR]), acaba desarrollando dos acciones; estas son: b1) el control de la RI a través de la liberación de factores solubles (citocinas) que ayudan (linfocitos T cooperadores o *helper* [Th]) o inhiben (linfocitos T reguladores [Treg]) los tipos celulares efectores, tanto de la IN como de la IA, o b2) una actividad citolítica efectora directa (linfocitos T citotóxicos [Tc]) contra las células en cuya membrana se hallan fragmentos de los Ag vehiculizados en la membrana de células fagocíticas de la IN por otros receptores llamados moléculas MHC, porque están codificados por la región genética denominada *complejo principal de histocompatibilidad* (MHC).

Tanto los Ac como los linfocitos T, al unirse a su Ag, activan mecanismos inflamatorios innatos, como la fagocitosis y la activación del complemento, e inducen citocinas que modulan la RI. Todo esto ilustra la gran interconexión entre IN e IA, tanto en el inicio (presentación antigénica) como en la fase efectora de la RI.

Durante el primer contacto con el Ag *(RI primaria)*, la IA induce en los «linfocitos preinmunes» la diferenciación hacia los citados «linfocitos memoria» de larga vida, que hacen que un segundo contacto con el mismo Ag produzca una respuesta con mayor intensidad y rapidez *(RI secundaria)*. La «especificidad» y la «memoria», asociadas a la «clonalidad» celular y su carácter «adaptativo» (como fenómeno adquirido y «aprendido»), son, así, las características de la IA y, por extensión, de la RI en su totalidad.

Por último, cabe mencionar que el SI es un sistema difuso a lo largo de todo el organismo que necesita de coordinación entre los componentes y de un sistema de control de la localización en el que la situación de cada célula en un determinado órgano puede definir la función. De hecho, si los componentes del SI estuvieran en una única estructura anatómica, ocuparían un volumen superior al del cerebro. Por ello, el continuo trasiego entre tejidos («tráfico leucocitario») que usa el sistema circulatorio sanguíneo como lugar intermedio hacia los tejidos y, de estos, al sistema linfático es un elemento fundamental para conseguir que un receptor entre millones pueda contactar con el Ag, entre por donde entre.

En último término, si deseamos conocer la respuesta inmunitaria, debemos entender cómo sus moléculas y células intervienen y se coordinan en los distintos mecanismos implicados. En los siguientes apartados se repasan todos estos elementos, empezando por la fisiología y terminando por la patología del SI.

Todos estos conceptos generales son los que se presentan en este primer apartado, que se ha reducido sustancialmente respecto a anteriores ediciones, pues el equipo responsable de este capítulo considera que desde hace años ya existe una formación específica en Inmunología antes de que el alumno llegue a hacer Medicina Interna. De modo que el objetivo de este primer apartado es presentar y consolidar la terminología que luego se desarrollará en los siguientes capítulos, más definitorios de un tratado de Medicina Interna como este. De hecho, esta reducción ha permitido ampliar el resto de los apartados, ya enfocados a los conceptos de inmunología clínica, dejando para textos más generalistas que se usan en cursos previos dentro de la asignatura de Inmunología algunos detalles de la fisiología inmunológica.

Junto con la RI como rasgo característico, existe la tolerancia a lo propio: los linfocitos T y B, pudiendo reaccionar contra las propias moléculas (pues sus receptores se forman con combinaciones múltiples al azar), sufren procesos de selección y adaptación en el reconocimiento de «lo propio», programándose la «no respuesta» de manera específica. Así, la tolerancia inmunológica aparece como la otra cara de la moneda de la RI y condiciona la función homeostática del sistema inmunitario.

Como se describirá en los capítulos 340 a 342, donde se abordan los mecanismos de la patología mediada por el SI, los problemas del SI tienen

su base o bien en la falta (inmunodeficiencia) o bien en el exceso/malfunción (hipersensibilidad, que condiciona alergia o autoinmunidad en su expresión clínica) de la RI. La pérdida de la tolerancia a lo propio define la autoinmunidad. Muchas otras veces, la patología mediada por el SI *(inmunomediada)* se produce por una función normal pero «no deseable» para el individuo que la sufre: a) gran parte de la RI antiinfecciosa puede ser la causa de parte de la clínica de la infección; b) considerar como propio un tejido tumoral lleva al desarrollo de neoplasias, y c) la RI contra un trasplante define el rechazo.

Órganos y células del sistema inmunitario

P. Engel Rocamora

Órganos del sistema inmunitario: órganos linfoides primarios y secundarios

Las células principales de la respuesta inmunitaria (RI) adquirida o específica, los linfocitos T y B, se originan a partir de células madre pluripotenciales de la médula ósea y, tras completar su maduración en los denominados *órganos linfoides primarios o centrales*, se distribuyen por los *órganos linfoides secundarios o periféricos.* En mamíferos, los tejidos linfoides primarios son la *médula ósea* y el *timo*, y en ellos se desarrollan los linfocitos, adquieren su competencia funcional y se establece la tolerancia central a los antígenos (Ag) propios. La médula ósea es donde maduran los *linfocitos B*, responsables de la producción de anticuerpos (Ac), principalmente dirigidos contra patógenos extracelulares. Mientras, tras generarse los precursores también en la médula ósea, el timo es el órgano característico donde maduran los *linfocitos T*, responsables de las respuestas a patógenos intracelulares. En los tejidos linfoides secundarios se produce el contacto y la activación inicial de los linfocitos ya maduros a los Ag; incluyen órganos encapsulados, como el *bazo* y los *ganglios linfáticos*, y acumulaciones no encapsuladas de tejido linfoide difuso, como el *tejido linfoide asociado a mucosa* (MALT) del tracto digestivo y respiratorio. En ellos, los linfocitos *naïve* o vírgenes se activan, proliferan y se diferencian en linfocitos memoria o efectores. Una vez generados, estos últimos migran hacia los tejidos infectados para combatir a los patógenos.

Una vez maduros, los linfocitos migran del timo o la medula ósea a la circulación sanguínea, pasando a circular continuamente a través de la sangre, los vasos linfáticos, los tejidos linfoides secundarios y los tejidos no linfoides (en un momento dado, un 2% de los linfocitos se hallan en tránsito por la sangre o la linfa). El tráfico linfocitario continuo garantiza que los

escasos linfocitos específicos para un determinado Ag tengan oportunidad de encontrar al Ag en cuestión e iniciar la respuesta frente a este, sea cual sea su vía de entrada. La expresión diferencial de moléculas de adhesión en la membrana de los linfocitos y las células endoteliales determina sus patrones de migración. Así, los linfocitos T y B *naïve* migran hacia los ganglios linfáticos, donde participarán en el inicio de las respuestas inmunitarias adquiridas, mientras que los linfocitos *efectores* y *memoria* se dirigen hacia los focos infecciosos o inflamatorios.

Órganos linfoides primarios: médula ósea y timo

Médula ósea

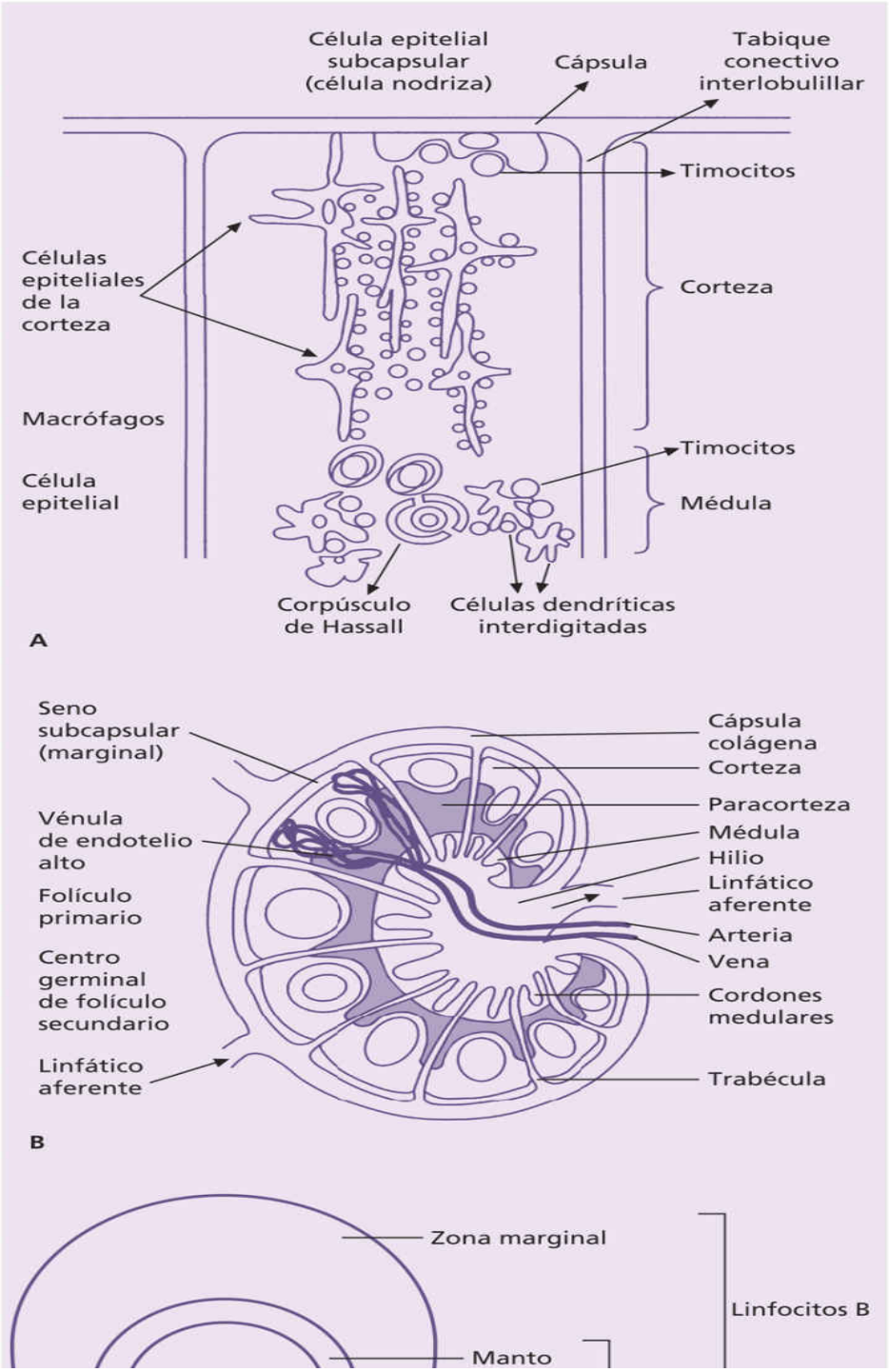
Es el principal sitio de la hematopoyesis en mamíferos adultos, donde se generarán y madurarán todas las células de la sangre, incluidas las del sistema inmunitario (SI). Las células madre hematopoyéticas expresan la molécula CD34 y tienen una gran capacidad proliferativa que permite su renovación continua, a la vez que dan lugar a las células progenitoras de potencial diferenciador más restringido, que también se renuevan a sí mismas: las progenitoras linfoides darán lugar a los linfocitos B, T y NK (del inglés *natural killer*, o «asesinas naturales»); las progenitoras mieloides dan origen al resto de las células de la sangre (como neutrófilos, monocitos, basófilos y eosinófilos). Algunas células progenitoras mieloides se diferencian en células progenitoras eritro-/megacariocíticas, que darán lugar a los eritrocitos y a los megacariocitos, de los cuales se derivan las plaquetas. En este tejido también se localizan otras células, como las estromales, vitales para la hematopoyesis (p. ej., gracias a señales del ligando de c-kit e IL-7, o contactos célula-célula). Los procesos madurativos están mediados por diferentes moléculas de adhesión, como la integrina α4β1 (VLA-4) expresada por las células madre y los progenitores derivados de ellas, que se unen a sus ligandos presentes en las células estromales (VCAM-1) o en la matriz extracelular (fibronectina). En los mamíferos, los linfocitos B maduran prácticamente de manera completa en la propia médula ósea, mientras que los linfocitos T dependen del timo para desarrollar su compleja maduración. En las aves, la linfopoyesis de los linfocitos B ocurre en la llamada *bolsa de Fabricio*, un órgano linfoepitelial

retrocecal (de hecho, la denominación de *linfocitos B* proviene de bolsa o *bursa* de Fabricio). Recientemente se ha establecido que, para completar su proceso de maduración, los linfocitos B inmaduros deben migrar al bazo. Durante su proceso de maduración, los linfocitos B inmaduros que reconozcan sustancias propias del organismo son eliminados por un proceso conocido como *selección negativa.* En humanos también destaca la presencia de células plasmáticas (derivados de linfocitos B) que se relocalizan en la médula ósea como principal lugar para la producción a gran escala de anticuerpos de todos los isotipos.

Timo

Es un órgano linfoide encapsulado formado por dos lóbulos, que se encuentra en el mediastino anterior. En él maduran y se desarrollan los linfocitos T a partir de precursores linfoides que han migrado desde la médula ósea. Durante su proceso de maduración, los linfocitos T inmaduros *(timocitos)* adquieren sus receptores específicos de Ag (*T-cell receptor* [TCR]) y sufren varios procesos de selección para garantizar la producción de linfocitos T funcionales y útiles para el individuo: a) *selección positiva,* en la que sobreviven únicamente los linfocitos T capaces de reconocer «con baja afinidad» moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) propias; esto hace que los linfocitos T sólo reconozcan Ag unidos a las moléculas MHC, y b) *selección negativa,* que consiste en la eliminación de los linfocitos T con TCR que reconozcan «con alta afinidad» Ag propios unidos a moléculas MHC. Es un proceso esencial para mantener la tolerancia del SI y evitar la aparición de linfocitos T autorreactivos que podrían causar enfermedades autoinmunitarias. Sólo el 1% de los timocitos superan estos procesos de selección, por lo que el timo es un lugar con una alta mortalidad celular. Histológicamente, en el timo se distinguen lobulillos, en los que se diferencian dos zonas: la externa o cortical, con los timocitos más inmaduros, y la interna o medular, con los más maduros que han sobrevivido a los procesos de selección. En la médula tímica también se hallan unos agregados de células epiteliales característicos del timo denominados *corpúsculos de Hassall.* Estas estructuras están formadas por células reticuloepiteliales que secretan linfopoyetina estromal tímica, que interviene en la maduración de los timocitos. Distribuidas estratégicamente

en la zona cortical y medular del timo también se encuentran diversas células esenciales para los procesos de selección y maduración de los linfocitos T, como las células dendríticas (DC), los macrófagos o las células epiteliales (fig. 339-1).


Célula epitelial subcapsular (célula nodriza)
Cápsula
Tabique conectivo interlobulillar
Timocitos
Células epiteliales de la corteza
Corteza
Macrófagos
Timocitos
Célula epitelial
Médula
Corpúsculo de Hassall
Células dendríticas interdigitadas
A
Seno subcapsular (marginal)
Cápsula colágena
Corteza
Paracorteza
Vénula de endotelio alto
Médula
Hilio
Folículo primario
Linfático aferente
Arteria
Vena
Centro germinal de folículo secundario
Cordones medulares
Linfático aferente
Trabécula
B
Zona marginal
Linfocitos B
Manto

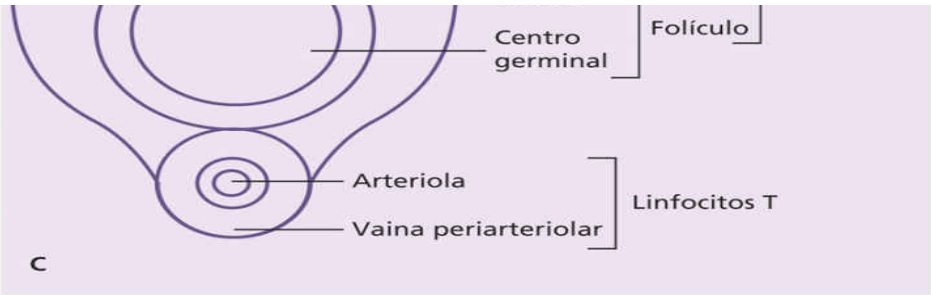


FIGURA 339-1 Representación esquemática de la histología de un lobulillo tímico **(A),** un ganglio linfático **(B)** y un manguito periarteriolar de la pulpa blanca del bazo **(C).**

Órganos linfoides secundarios: ganglios linfáticos, bazo y tejido linfoide asociado a mucosas

En estos órganos se concentran los Ag y las células que intervienen en la generación de las RI adaptativas, principalmente los linfocitos T y B y las células presentadoras de Ag (APC). Los diferentes órganos secundarios están especializados en responder a patógenos que entran por diferentes vías. De esta manera, en los ganglios linfáticos se inicia la respuesta de los linfocitos frente a Ag transportados por la linfa que recoge el líquido intersticial de los tejidos, mientras que en el bazo se inicia la de los Ag transportados por la sangre. Las superficies mucosas (tracto respiratorio y gastrointestinal) tienen agrupaciones de linfocitos y otras células accesorias que permiten la respuesta a Ag inhalados o ingeridos. Por otra parte, ya que el número de linfocitos específicos para un patógeno concreto puede ser muy bajo (1 de cada 10^5-10^6 células), los linfocitos se encuentran en continuo movimiento (recirculación) para facilitar su encuentro con el patógeno.

Ganglios linfáticos

Son estructuras encapsuladas con forma de habichuela de 0,2 a 1 cm, aunque pueden aumentar considerablemente de tamaño en una respuesta antigénica o, patológicamente, en casos de linfoma. Se encuentran conectados entre sí por los vasos linfáticos y actúan a modo de estaciones concentradoras de Ag y APC; existen varios miles distribuidos por todo el organismo. Forman cadenas situadas estratégicamente (en zonas como el cuello, las ingles, las axilas, el mediastino y la cavidad peritoneal) para

drenar la linfa de los territorios circundantes en contacto con el exterior o con los órganos internos. La linfa transporta los Ag en solución o en las DC, además de linfocitos tisulares, especialmente efectores o memoria. La linfa entra en el ganglio por varios *vasos linfáticos aferentes* y sale por un único *vaso linfático eferente* situado en el hilio (v. fig. 339-1). Histológicamente, se distingue una zona externa o cortical y otra central o medular. En la cortical se encuentran linfocitos B agrupados en estructuras denominadas *folículos linfoides*, en cuyo interior se hallan las *células dendríticas foliculares* (FDC), esenciales en la migración de los linfocitos B a los folículos y en los procesos de selección de los linfocitos B activados. Los folículos se denominan *primarios* o *secundarios*, según carezcan o presenten un área central denominada *centro germinal*, formada por linfocitos B activados y proliferantes en respuesta al estímulo antigénico. En los centros germinales también se encuentra una población de linfocitos T colaboradores denominados *linfocitos foliculares colaboradores* (Thf). En los centros germinales se producen varios fenómenos importantes para la función de los linfocitos B: cambio de isotipo o clase de inmunoglobulina (Ig), hipermutación somática, selección de los linfocitos B con receptores de mayor afinidad para los Ag y generación de células B memoria y células plasmáticas. La parte más interna de la corteza, o paracorteza, corresponde al área en que se localizan los linfocitos T, que se hallan distribuidos difusamente en estrecho contacto con las DC. En esta área también se encuentran las vénulas poscapilares del endotelio alto (HEV), por las que los linfocitos T y B *naïve* entran en los ganglios desde la sangre. En la médula se hallan los cordones medulares, que contienen linfocitos T y B, células plasmáticas y macrófagos, y que se dirigen hacia el hilio y desembocan en el linfático eferente. Los vasos eferentes van confluyendo hacia un único gran vaso denominado *conducto torácico*, que vierte la linfa (aproximadamente 2 L/día) a la vena subclavia izquierda, conectando así el sistema linfático con el sanguíneo.

Bazo

Es un órgano linfoide encapsulado y altamente vascularizado alojado en el abdomen que permite concentrar y atrapar patógenos presentes en la sangre. En él se distinguen dos zonas anatómico-funcionales: *pulpa roja* y *pulpa*

blanca. La *pulpa blanca,* o tejido linfoide propiamente dicho, se organiza alrededor de las arteriolas a modo de manguitos periarteriolares (PALS) y está integrada principalmente por linfocitos T ($CD4^+$ predominantemente), entre los cuales aparecen acúmulos de linfocitos B que forman folículos idénticos a los de los ganglios linfáticos (v. fig. 339-1). Entre los PALS y la pulpa roja se halla la zona marginal (MZ), con linfocitos B y abundantes macrófagos. Los linfocitos B de la zona marginal (MZ *B-cells*) son una subpoblación especializada de linfocitos que responden a Ag no proteicos de forma independiente de los linfocitos T (antígenos T-independientes). Después de pasar por el PALS, la arteriola se bifurca y termina en los sinusoides venosos de la pulpa roja o de la MZ, por donde los linfocitos T y B (pero no las otras células hemáticas) penetran desde la sangre. La *pulpa roja* contiene abundantes macrófagos implicados en la eliminación de los hematíes envejecidos.

Tejido linfoide asociado a mucosas

El acrónimo *MALT* designa el conjunto de estructuras linfoides no encapsuladas presentes en los epitelios mucosos de los tractos gastrointestinal, respiratorio y genitourinario, que están especializadas en la defensa contra patógenos presentes en esas áreas. Entre sus rasgos diferenciales, presenta un gran predominio de producción de Ac de tipo IgA, de gran importancia en la defensa de las mucosas. En las mucosas se encuentran acumulaciones de linfocitos organizadas, aunque desprovistas de cápsula, como las amígdalas y las adenoides en la nasofaringe o las placas de Peyer en el intestino delgado, y existen agregaciones difusas en la lámina propia de las submucosas y cierto número de linfocitos intraepiteliales, por encima de la lámina propia y la membrana basal (GALT o MALT intestinal, como acrónimo equivalente derivado de *gut,* «intestino»; o BALT, al referirse al bronquial). Estas acumulaciones linfoides muestran áreas T y B semejantes a las de los ganglios linfáticos, con predominio de los linfocitos B y abundantes centros germinales. El epitelio intestinal que recubre las placas de Peyer contiene células epiteliales aplanadas con abundantes micropliegues *(células M),* que están especializadas en el transporte de Ag desde la luz intestinal hacia el *MALT.*

En cuanto a los linfocitos intraepiteliales, corresponden, sobre todo, a linfocitos T $CD8^+$ y muchos de ellos expresan TCRγδ.

Células del sistema inmunitario

Los componentes celulares del sistema inmunitario (leucocitos) se pueden identificar y distinguir entre sí por su morfología, por su patrón de expresión de moléculas de membrana (moléculas CD) o por su función (tabla 339-2). Todos ellos se originan y desarrollan mediante un proceso madurativo que requiere la participación de citocinas y de interacciones célula-célula. Una vez maduros, pasan a la sangre y se distribuyen por todo el organismo, donde pueden encontrarse los dos grandes grupos de células inmunitarias: linfocitos y células mieloides.

Tabla 339-2

Principales células del sistema inmunitario

Tipo celular	Moléculas membrana	Función principal
Linfocitos		
Linfocitos B	CD19 CD20 Ig de membrana MHC-II	Reconocen antígenos (Ag) de forma específica; presentan Ag unidos a moléculas MHC de clase II (MHC-II) a los linfocitos T; tras su activación, se diferencian en células plasmáticas secretoras de anticuerpos y linfocitos B memoria
Linfocitos T colaboradores (Th)	CD3 TCRαβ CD4	Reconocen Ag asociados a MHC-II; tras su activación, se diferencian en linfocitos T efectores que secretan citocinas y linfocitos T memoria; colaboran en la activación, la proliferación y la diferenciación de los linfocitos T y B; inducen la eliminación de agentes patógenos intracelulares que sobreviven en fagocitos
Linfocitos T citotóxicos	CD3 TCRαβ CD8	Reconocen Ag asociados a MHC-I; tras su activación, se diferencian en linfocitos citotóxicos con capacidad para eliminar células infectadas por agentes patógenos intracelulares (p. ej., virus) y linfocitos memoria
Linfocitos T γδ	CD3 TCR (γδ) Mayoritariamente CD4 y CD8 negativos	Reconocen Ag no asociados a moléculas MHC; intervienen en la defensa de las mucosas
Linfocitos NK	CD16 y CD56 No Ig ni TCR	Reconocen y eliminan ciertas células infectadas (virus) o tumorales
Células mieloides		
Granulocitos		

Tipo celular	Moléculas membrana	Función principal
Neutrófilos	Receptores de la inmunidad innata Receptores para IgG y complemento (C3b)	Fagocitan patógenos, especialmente bacterias y células muertas
Basófilos y mastocitos	Receptores para IgE	Tras su activación, liberan histamina y otros mediadores de los procesos alérgicos e inflamatorios
Eosinófilos	Receptores para IgE	Eliminan parásitos; participan en procesos alérgicos
Macrófagos	Receptores de la inmunidad innata Receptores para IgG y complemento (C3b) MHC-II	Fagocitan patógenos y células muertas; reconocen y presentan Ag unidos a MHC-II a los linfocitos Th; secretan citocinas y participan en los procesos inflamatorios; participan en las fases efectoras de la RI adaptativa, tanto humoral como celular
Células dendríticas (DC)	Receptores de la inmunidad innata MHC-II	Reconocen y presentan Ag unidos a MHC-II a los linfocitos Th; secretan citocinas; participan en la iniciación de la respuesta inmunitaria adaptativa

Linfocitos

Son células caracterizadas por expresar en su membrana receptores específicos para el reconocimiento de Ag. Tras dicho reconocimiento, se activan, proliferan y se diferencian en células efectoras y células memoria. Según el tipo de receptor antigénico que expresan en su superficie, se distinguen dos grandes tipos de linfocitos: T (TCR) y B (BCR), que son morfológicamente indistinguibles entre sí. Recientemente se ha identificado una nueva clase de linfocitos, denominados linfocitos de tipo innato, que se caracterizan por no expresar receptores específicos para el Ag. Este tipo de linfocitos se localiza preferentemente en los tejidos y secreta una gran variedad de citocinas.

Linfocitos B

Se caracterizan por expresar Ig en su membrana (BCR), que actúan como receptores de reconocimiento específico para una gran variedad de Ag; no sólo proteínas, sino también azúcares, lípidos o ácidos nucleicos. Los linfocitos B que han superado el proceso madurativo en la médula ósea se dirigen a los tejidos linfoides secundarios, donde se diferenciarán en linfocitos B foliculares (linfocitos B convencionales) o linfocitos B de la zona marginal (MZ-B) y se activarán cuando encuentren su Ag específico. Los linfocitos B son también capaces de procesar Ag y de presentarlos unidos a las moléculas MHC de clase II (v. más adelante) para su reconocimiento por los linfocitos T colaboradores o *helper* (Th). Aunque la mayoría de los linfocitos B se activan y diferencian en células plasmáticas con la colaboración de los linfocitos T, algunos lo hacen sin dicha ayuda. Los Ag que inducen este último tipo de activación de los linfocitos B reciben el nombre de T-independientes.

Dentro de los linfocitos B, se distinguen diferentes tipos funcionales, o *subpoblaciones linfocitarias B* (tabla 339-3), que se detallan a continuación:

- *Linfocitos B convencionales.* Estos linfocitos, también llamados *células B2*, representan el 90% de los linfocitos B circulantes en sangre. Se encuentran principalmente en los folículos primarios de los órganos linfoides secundarios, donde coexpresan Ig de tipo M (IgM) y D (IgD) en su membrana como BCR, así como los marcadores CD19 y CD20, entre otros. Responden fundamentalmente a Ag proteicos y necesitan las señales proporcionadas por los linfocitos Th para poder activarse. Las señales de reconocimiento del Ag y de ayuda de los linfocitos Th les inducen a proliferar y expandirse de modo clonal, en los centros germinales. Una vez activados, pueden cambiar la clase de Ig de su membrana y expresar IgG, IgA o IgE; incrementar su afinidad por los Ag; y transformarse en células B memoria.
- *Linfocitos B no convencionales.* Incluyen los linfocitos B1 y las células B de la MZ que están especializadas en las respuestas a Ag T-independientes (p. ej., Ag polisacáridos). Sin la colaboración T, cuando estos linfocitos B se activan, proliferan, pero no sufren

procesos de aumento de la afinidad o de generación de células B memoria.

- *Linfocitos B1 (CD5$^+$).* Son los predominantes durante la vida fetal y su número se reduce progresivamente a partir del nacimiento hasta convertirse en una población minoritaria en el adulto (5%-10% de los linfocitos B circulantes en sangre). Así, son abundantes en la sangre del cordón umbilical (50%-70% de los linfocitos B del cordón) y durante la primera infancia (40%-60% de los linfocitos B circulantes hasta los 7 años). No obstante, en adultos, estas células se encuentran en su mayoría en la cavidad peritoneal. Su proporción aparece aumentada en varias enfermedades autoinmunitarias, como la artritis reumatoide. La leucemia linfática crónica de células B humana parece corresponder a expansiones tumorales de estos B1.
- *Linfocitos B de la zona marginal (MZ-B).* Representan el 5%-10% de los linfocitos B del bazo. Estas células responden a Ag presentes en la cápsula polisacárida de ciertas bacterias (p. ej., *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* o *Haemophilus influenzae*), por lo que son especialmente relevantes en el control de las infecciones por estas bacterias encapsuladas de gran relevancia clínica. Debido a su capacidad de respuesta rápida y vigorosa tras el contacto con el Ag, estas células representan una primera barrera defensiva.
- *Linfocitos B reguladores.* También se ha identificado una subpoblación de linfocitos B reguladores (Breg) que tienen la capacidad de inhibir las respuestas celulares productoras de Ac, así como otros tipos de respuestas dependientes de linfocitos T. Estas células se caracterizan por producir la citocina inmunodepresora IL-10 y, por ello, también son conocidas como *células B10.* Su número y su función se han encontrado alterados en autoinmunidad y otras disregulaciones, y resultan relevantes con relación a la tolerancia del feto y los primeros meses posparto.
- *Células plasmáticas (CD138$^+$).* Son linfocitos B que se han activado y se han diferenciado en estas células secretoras de los Ac, que se distribuirán en la mayoría de los fluidos corporales (p.

ej., suero o leche materna). Las células plasmáticas migran hacia la médula ósea, donde producen la mayor parte de los Ac circulantes. Estas células producen Ac que, como forma soluble de la misma Ig del BCR que desencadenó la activación del linfocito B precursor, reconocen el mismo Ag.

- *Linfocitos B memoria ($CD19^+CD27^+$).* Son células B que expresan IgG, IgA o IgE en su membrana (no IgD), seleccionadas por su elevada afinidad y que, por tanto, poseen la capacidad de responder rápida e intensamente al contacto con un Ag de recuerdo. Son capaces de sobrevivir durante años en el organismo.

Tabla 339-3

Subpoblaciones de linfocitos B

Tipo celular	Localización	Marcadores	Función
B folicular	Folículos de los órganos linfoides secundarios	CD19 CD23	Participan en la respuesta a antígenos T-dependientes (proteínas)
B de la zona marginal	Bazo	CD19 CD21	Participan en la respuesta a antígenos T-independientes, especialmente bacterias encapsuladas
B1	Peritoneo	CD19 CD5	Participan en la producción de anticuerpos polirreactivos
Breg	Bazo	CD19 IL-10	Inhiben la activación de linfocitos B y T; regulan la producción de autoanticuerpos
B memoria	Circulación y órganos linfoides secundarios	CD19 CD27	Responden rápidamente a Ag de recuerdo; son responsables de la memoria de la inmunidad humoral

Linfocitos T

Se caracterizan por expresar TCR, los receptores de reconocimiento específico de Ag de los linfocitos T. A diferencia de las Ig de membrana, estos receptores sólo reconocen péptidos de Ag proteicos unidos a moléculas MHC (clase I [MHC-I] o clase II [MHC-II]) (para una mayor comprensión del papel y de los tipos de moléculas MHC, se recomienda revisar el apartado de presentación antigénica e, incluso, lo referente a moléculas HLA; v. Trasplante y respuesta inmunitaria, en cap. 342). Tras dicho reconocimiento específico en los órganos linfoides secundarios, los

linfocitos T proliferan para expandirse de modo clonal y luego se diferencian en linfocitos efectores o linfocitos memoria. Según el tipo de TCR que expresen, los linfocitos T se pueden dividir en dos grandes grupos: Tαβ y Tγδ. La gran mayoría de los linfocitos T son Tαβ (a), pues expresan en su membrana TCR con cadenas α y β (TCRαβ), por lo que también se denominan *linfocitos T convencionales;* por el contrario, sólo un porcentaje minoritario de linfocitos T expresa TCR con cadenas γ y δ (TCRγδ) (b):

- *Linfocitos T convencionales o Tαβ (a).* Se dividen en dos grandes subpoblaciones funcionales: linfocitos T citotóxicos (Tc) y linfocitos T colaboradores o *helper* (Th). Los *linfocitos Tc* (*$CD8^+$* o simplemente T CD8) representan alrededor de un tercio de los linfocitos T de la sangre periférica, y su función principal es eliminar células infectadas por patógenos intracelulares como los virus. Reconocen antígenos proteicos unidos a MHC-I expresadas en la membrana de todas las células nucleadas del organismo. Por ello, cualquier célula con virus replicando puede ser reconocida y lisada por este tipo de linfocitos. Tras el reconocimiento del Ag, los Tc se diferencian en células efectoras (y memoria), que producen y secretan diversas sustancias con capacidad para lisar las células diana.
    - *a1: linfocitos Th* (*$CD4^+$*). Representan casi el doble de los linfocitos T de la sangre periférica y su función principal es colaborar con la activación, la proliferación y la diferenciación de linfocitos T y B, aunque también son esenciales para la eliminación de patógenos que se reproducen en el interior de los macrófagos (p. ej., micobacterias). Los linfocitos Th reconocen antígenos proteicos unidos a MHC-II expresadas sólo en la membrana de células presentadoras de Ag y, tras su activación, secretan citocinas con efectos autocrinos (sobre la propia célula) o paracrinos (sobre las células próximas). Según el tipo de citocina secretada, se subdividen en diferentes subpoblaciones que, a su vez, representan diferentes papeles fisiopatológicos en los procesos inflamatorios agudos o

crónicos (tabla 339-4). Estos Th1, Th2, Th17, Tfh y otros se describen con más detalle en el apartado Funciones de los linfocitos T $CD4^+$ efectores Th y sus subtipos.

- *a2: linfocitos T citotóxicos ($CD8^+$).* Su función es eliminar células infectadas por virus y células tumorales. Reconocen Ag proteicos unidos a las moléculas MHC de clase I. Una vez reconocida una célula infectada, se activan y se diferencian en células con capacidad citotóxica, liberando de forma dirigida sustancias como la proteína formadora de poros perforina y las granzimas, que inducen la muerte de las células diana.
- *a3: linfocitos T memoria ($CD45R0^+CD62L^-$).* Derivados de los anteriores, tienen la capacidad de responder rápida e intensamente a la reexposición a un Ag. Poseen una vida muy larga y pueden sobrevivir durante años.

- *Linfocitos T no convencionales.* Entre ellos se encuentran subpoblaciones linfocitarias minoritarias (varias de ellas actúan como primera línea de defensa frente a las infecciones), como las que a continuación se describen:
  - *a4: linfocitos NKT.* Son células con TCRαβ que también expresan marcadores característicos de los linfocitos NK (v. más adelante). Reconocen Ag no proteicos (p. ej., fosfolípidos o glucolípidos), que les son presentados por moléculas no polimórficas estructuralmente relacionadas con las moléculas MHC de clase I *(MHC-like)*, denominadas *CD1*. Participan en la primera línea de defensa contra infecciones de parásitos y ciertos patógenos intracelulares. Tras su activación, los linfocitos NKT secretan grandes cantidades de citocinas que regulan la función de un gran número de células, entre ellas otros linfocitos, macrófagos o DC.
  - *a5: linfocitos T reguladores (Treg).* Es una subpoblación de linfocitos T CD4 ($CD25^+FoxP3^+$) que suprime la función de otros linfocitos T y que es esencial para el mantenimiento de la tolerancia. Funciona principalmente mediante secreción de citocinas inmunodepresoras como IL-10 o TGF-β, que inhiben la proliferación y la función de otros linfocitos y otros

leucocitos. Su número y función aparecen alterados en enfermedades autoinmunitarias.

- *g: linfocitos Tγδ.* Representan menos del 10% de los linfocitos T de la sangre periférica, pero son abundantes en los epitelios cutáneos y mucosos. Son células mayoritariamente CD4 y CD8 negativas ($CD4^{-}CD8^{-}$), y su función principal es la defensa los epitelios cutáneo-mucosos, pues presentan una localización intraepitelial (primera línea de defensa frente a las infecciones).

Tabla 339-4

Subpoblaciones de linfocitos T

Tipo celular	Citocina inductora	Citocina secretada	Factor de transcripción	Función
Th1	IL-12, IFN-γ, IL-18	IFN-γ, IL-2 TNF-β (linfotoxina)	T-bet STAT-1 STAT-4	Incrementan la proliferación de linfocitos T y B, activan los macrófagos infectados, participan en la hipersensibilidad retardada
Th2	IL-4	IL-4, IL-5, IL-13	GATA-3 STAT-6	Promueven las respuestas humorales y la producción de IgE; especializados en facilitar la eliminación de patógenos extracelulares; participan en los procesos alérgicos
Th17	TGF-β + IL-6; IL-1 + IL-6 + IL-23; IL-1 + IL-23*	IL-17A, IL-17F, IL-22	RORγT STAT-3	Activan los neutrófilos; promueven la inflamación; participan en procesos autoinmunitarios
Thf	IL-6	IL-21	Bcl-6	Promueven la proliferación y la diferenciación de los linfocitos B de los centros germinales
Treg (inducibles)	TGF-β	IL-10 TGF-β	Foxp3 STAT-5	Inhiben la activación de linfocitos T; regulan la producción de linfocitos autorreactivos
NKT		IL-4	PLZF	Incrementan la activación y la diferenciación de linfocitos T y B

Bcl-6: *B-cell lymphoma 6;* Foxp3: *forkhead box P3;* PLZF: *promyelocytic leukaemia zinc finger;* RORγT: *retinoid-acid receptor-related orphan receptor γT.*

* Hay evidencias de subtipos mixtos entre Th17/Th1 y controversia sobre el ambiente citocínico que las induce.

Linfocitos o células NK *(natural killer)*

Son linfocitos grandes y granulares que se caracterizan por no expresar ni BCR ni TCR. Son células con actividad citotóxica que eliminan células infectadas por virus o ciertas células tumorales que han dejado de expresar moléculas MHC-I en la membrana. También poseen la capacidad de lisar

células a las que se han unido Ac, una función conocida como *citotoxicidad celular mediada por anticuerpos* (ADCC).

Más recientemente, se ha descrito un conjunto de subpoblaciones linfocitarias con funciones moduladoras de la respuesta que, por sus características, se consideran linfocitos innatos (ILC), al no tener TCR. Hasta el momento se han descrito tres subgrupos (ILC1 a 3) y su funcionalidad está en estudio.

Células mieloides

Aparte de los linfocitos, existen otras células inmunitarias de origen hematopoyético y son denominadas genéricamente *células mieloides* por ser originadas a partir de precursores alojados en la médula ósea. Entre ellas, figuran tres tipos celulares principales: granulocitos, macrófagos y DC.

1. *Granulocitos.* Son leucocitos polimorfonucleares que desempeñan diversas funciones efectoras en la inmunidad tanto innata como adquirida, así como en los procesos inflamatorios (v. tabla 339-2). La morfología y la función de los diferentes tipos de granulocitos se describen con detalle en otra sección de esta obra (v. sección XIV, Hematología), por lo que, a continuación, se destacan sólo algunas de sus principales características funcionales:
    1. *Neutrófilos*. Son las primeras células que migran a los focos infecciosos o inflamatorios. Poseen una gran capacidad fagocítica, especialmente de patógenos extracelulares (bacterias) opsonizados por Ac o por proteínas del sistema del complemento, pero, a diferencia de los macrófagos, no presentan Ag a los linfocitos T.
    2. *Eosinófilos.* Participan en las reacciones alérgicas y en los procesos de defensa contra parásitos.
    3. *Basófilos y mastocitos.* Aunque los primeros son propiamente granulocitos y, en realidad, sus precursores son distintos, se suelen agrupar juntos, pues desarrollan funciones parecidas: poseen receptores de alta afinidad para la IgE y, al activarse, liberan gránulos que contienen histamina y otras sustancias

vasoactivas importantes en los procesos alérgicos e inflamatorios.

2. *Macrófagos.* Son células con una gran capacidad fagocítica. En condiciones de infección o inflamación, los monocitos abandonan el torrente sanguíneo y se diferencian en los tejidos en macrófagos. Estas células no sólo reconocen y destruyen patógenos, sino que también son esenciales en la eliminación de células propias (envejecidas o muertas por apoptosis). Participan en las fases efectoras de la inmunidad innata y adaptativa. Tras el reconocimiento de patógenos, secretan grandes cantidades de citocinas proinflamatorias y presentan fragmentos peptídicos de dichos patógenos a los linfocitos T. También se pueden encontrar diferentes tipos de macrófagos residentes en los tejidos. Según su localización en el organismo, pueden recibir diferentes nombres (p. ej., células de Kupffer en el hígado, microglia en el sistema nervioso central, osteoclastos en el tejido óseo, etc.). Sus funciones son idénticas a las de los macrófagos convencionales, pero poseen precursores diferentes que se generan durante la vida fetal en vez de en la médula ósea.
3. *DC (células dendríticas).* Disponen de una gran capacidad de presentar Ag a los linfocitos T *naïve*, por lo que su función principal es iniciar las respuestas adaptativas. Aunque se pueden encontrar en la mayoría de los tejidos, son muy abundantes en la piel, donde se denominan *células de Langerhans.* Una vez que capturan un Ag, migran hacia los ganglios linfáticos a través de los vasos linfáticos, donde lo presentan a los linfocitos Tc y Th, secretando citocinas (p. ej., IL-12) que definen la expansión y la diferenciación de las diferentes subpoblaciones Th. Entre los distintos subtipos convencionales, existe un tipo especial de DC circulantes: las DC *plasmocitoides*, que secretan grandes cantidades de interferones de tipo I (IFN-α/β) y son esenciales en las respuestas iniciales a los virus.

Células dendríticas foliculares

Aunque con similar aspecto dendriforme, las dendríticas foliculares (FDC), que se localizan en el interior de los folículos linfoides de los órganos linfoides secundarios, no se deben confundir con las DC presentadoras de antígeno. Las FDC no son células mieloides (no derivan de precursores hematopoyéticos de la médula ósea). Gracias a sus receptores para la región constante o Fc de las IgG (CD32) y para ciertos fragmentos del complemento (CD21, CD35), estas células pueden fijar en su membrana (aunque no internalizar o procesar) gran cantidad de Ag que forman parte de inmunocomplejos de tipo IgG o IgM, y/o que han sido opsonizados a través de la vía clásica o alternativa del sistema del complemento. De esta forma, pueden desempeñar un papel esencial en los fenómenos de maduración de la afinidad y de generación de los linfocitos B memoria que garantizan la inducción de respuestas secundarias de Ac.

Receptores del sistema inmunitario

F. Lozano Soto

Los leucocitos se caracterizan por poseer un gran número de moléculas de membrana. Algunas de estas moléculas actúan como sensores del microambiente, donde se encuentran dichas células, y están implicadas en el reconocimiento (específico o inespecífico) de patógenos (microbianos o no); otras modulan la activación celular al incrementar o disminuir su proliferación o sus diversas funciones efectoras (moléculas coestimuladoras o coinhibidoras), o al regular la localización y la migración de los leucocitos (moléculas de adhesión).

Moléculas que reconocen patógenos

Receptores de reconocimiento específico de antígenos de la inmunidad adaptativa

Los linfocitos se caracterizan por expresar en su membrana receptores específicos para el reconocimiento de antígenos concretos. En los linfocitos T, estos receptores se denominan *TCR (T-cell receptor)* y, en el caso de los linfocitos B, *BCR (B-cell receptor)* o *inmunoglobulina* (Ig) *de membrana.* Estos dos tipos de receptores comparten la propiedad de ser generados a través de un proceso de reordenamiento aleatorio de diversos segmentos génicos durante el desarrollo de los linfocitos en los órganos linfoides primarios (timo y médula ósea). Los linfocitos maduros, que expresan los receptores TCR o BCR en su superficie, confieren al individuo la capacidad de reconocer un enorme número de antígenos: se estima que podrían reconocer más de 10^{11} antígenos.

Receptor de los linfocitos T

Son receptores heterodiméricos compuestos por dos cadenas distintas unidas covalentemente entre sí y ancladas en la membrana. En la mayoría de los linfocitos T, se trata de glucoproteínas denominadas *cadenas α* y *β,*

mientras que en una minoría de estos, se trata de cadenas γ y δ. Todas ellas están constituidas por dos dominios de tipo Ig (estructuralmente parecidos a los encontrados en las Ig). El dominio Ig más alejado de la membrana es un dominio variable (V) y el más próximo a la membrana es un dominio constante (C). El reconocimiento de antígenos se produce a través de los dominios V de las dos cadenas (αβ o γδ), los cuales reconocen los péptidos unidos a moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC). Un hecho característico y diferencial es que los TCR expresados por un linfocito T y su descendencia concreta son idénticos entre sí y, por tanto, reconocen un único y mismo antígeno.

Complejo TCR/CD3. Las cadenas del TCR se encuentran asociadas de forma no covalente a otras moléculas de membrana de los linfocitos T formando un complejo multimolecular denominado *complejo TCR/CD3* (fig. 339-2); se trata de las moléculas CD3 (ε, γ, δ) y de la cadena ζ. La función de todas estas moléculas es transmitir señales bioquímicas de activación hacia el interior de las células tras el reconocimiento específico del antígeno por parte del TCR. Tanto las moléculas CD3 como la cadena ζ poseen en sus colas citoplasmáticas los denominados *motivos de activación basados en tirosinas del inmunorreceptor* (ITAM), que se fosforilan inmediatamente tras el reconocimiento antigénico y que representan sitios de anclaje y activación de diferentes cinasas citoplasmáticas responsables de iniciar la activación de los linfocitos. Estos ITAM también se encuentran en otras moléculas de la membrana de los leucocitos, participando en su activación. Las moléculas CD3 y la cadena ζ son imprescindibles para la expresión del TCR en la membrana.

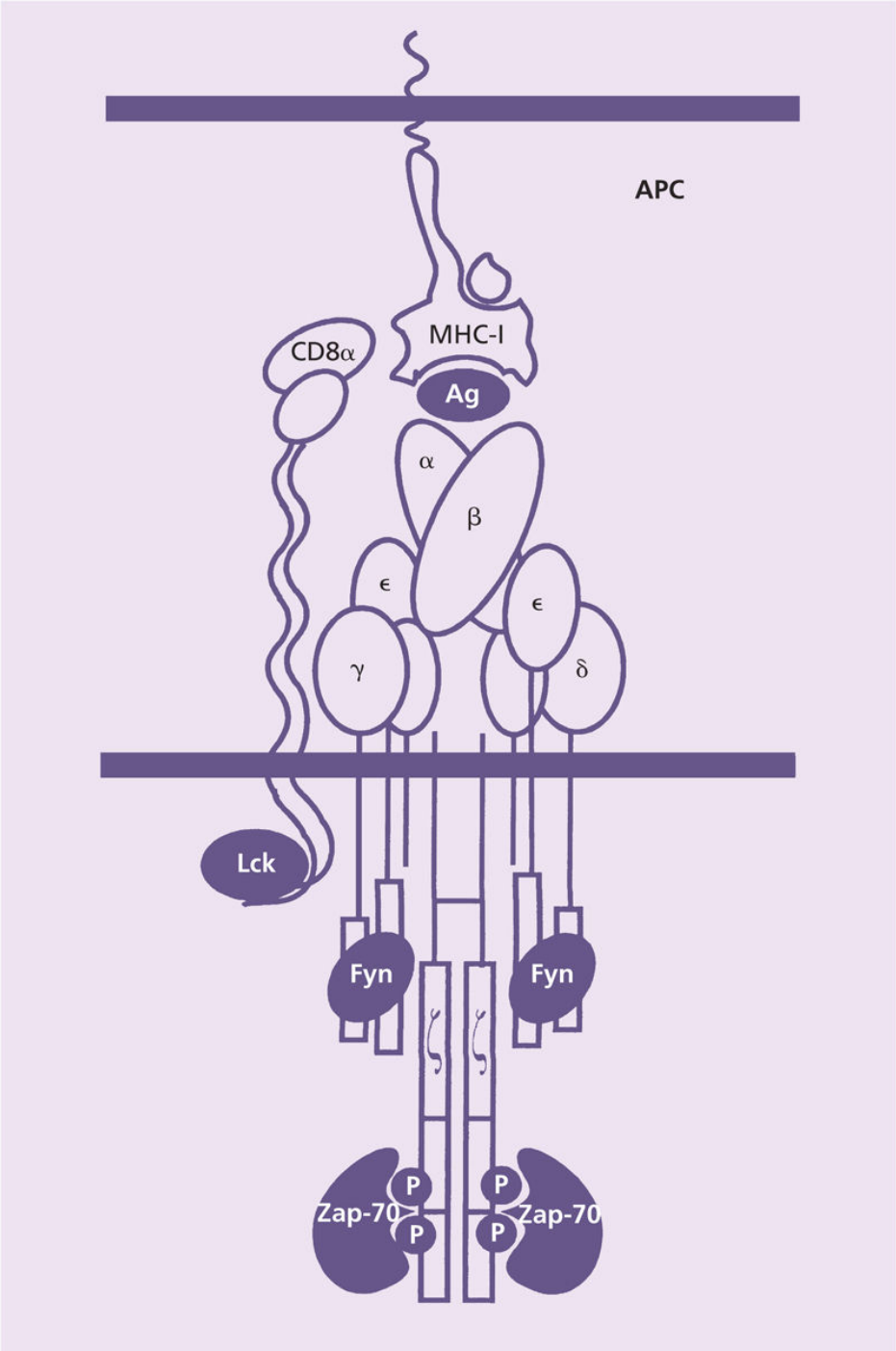


FIGURA 339-2 Estructura y función del complejo TCR-CD3αβ. El TCRαβ reconoce antígenos (Ag) presentados por moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC-I en este caso) sobre células presentadoras de antígenos (APC). Las cadenas CD3 (γε, δε y ζζ) transmiten las señales de activación correspondientes mediante su asociación a tirosín-cinasas citosólicas (Lck, Fyn, Zap-70), con la ayuda del correceptor (CD8, en este caso, o CD4).

Correceptores de los linfocitos T. En el proceso de reconocimiento de los péptidos antigénicos unidos a las moléculas MHC por los TCR intervienen otras moléculas de la membrana conocidas como *correceptores.* Estas moléculas son CD4 y CD8, y su expresión define las dos principales subpoblaciones funcionales de linfocitos T; su participación es esencial para la activación de los linfocitos T, ya que permiten hacer más estables los contactos adhesivos entre las APC y los linfocitos T, proporcionando, además, señales bioquímicas adicionales de activación: a) la molécula CD4 está expresada en linfocitos Th que reconocen antígenos unidos a MHC-II expresadas por APC, como son las DC, los macrófagos o las células B. De hecho, la molécula CD4 se une físicamente a una región conservada de MHC-II no implicada en la presentación antigénica, y b) la molécula CD8 la expresan los linfocitos Tc en su membrana. Los Tc reconocen péptidos antigénicos unidos a MHC-I, que se encuentran expresadas en todas las células nucleadas del organismo. Las moléculas CD8 interaccionan directamente con una región no polimórfica de las MHC-I, también por fuera del sitio de unión a péptidos.

Receptor de las células B

Se trata de Ig de membrana que se encuentran anclados en la superficie de los linfocitos B y que actúan como receptores específicos de antígenos o BCR. Los linfocitos B preinmunes maduros (*naïve* o vírgenes) coexpresan simultáneamente en su membrana Ig de las clases IgM e IgD, ambas con la misma especificidad antigénica. Tras el reconocimiento del antígeno, las señales de activación generadas pueden inducir un cambio de la clase de Ig en la membrana, y los linfocitos B pasan a expresar otras clases de Ig como IgG, IgA o IgE, manteniendo siempre la especificidad antigénica original. A diferencia de lo que ocurre con el TCR, se pueden generar formas solubles de estos receptores, los anticuerpos (Ac), que son secretados por las células plasmáticas y se encuentran en el suero y otras secreciones mucosas. Mientras que las Ig secretadas pueden formar oligómeros, las Ig de membrana se encuentran siempre en forma de monómeros, aunque la estructura básica es prácticamente equivalente (fig. 339-3). De hecho, esta equivalencia hace que, en lo referente a la descripción estructural, aquí nos remitamos a lo comentado más adelante en Anticuerpos.

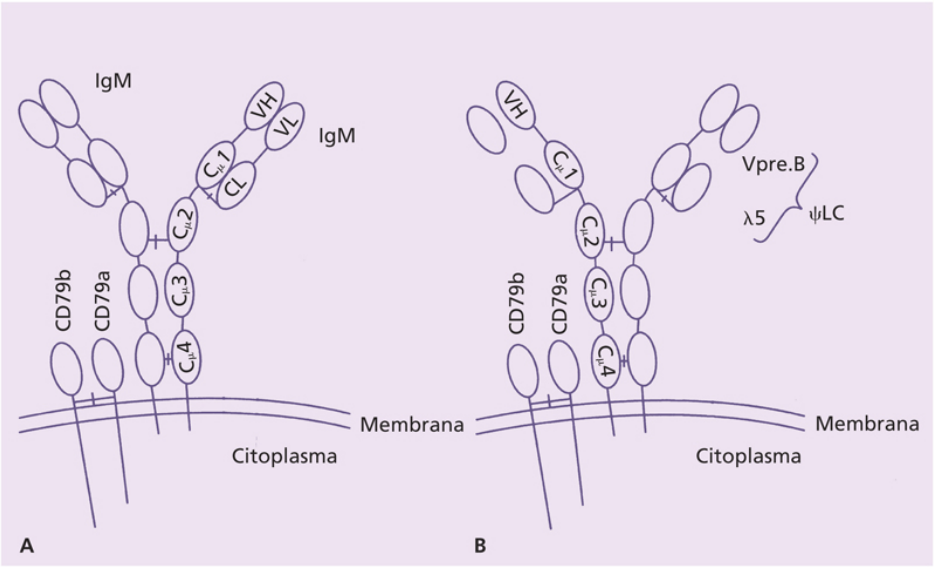


FIGURA 339-3 IgM de membrana (mIgM) y su asociación con el dímero CD79a/CD79b, que forma el BCR (receptor antigénico de los linfocitos B). C: región constante; V: región variable.

Complejo BCR/CD79. Al igual que ocurre con el TCR, las Ig de membrana se encuentran en un complejo multimolecular en la superficie de los linfocitos B (v. fig. 339-3). Este complejo está formado por el monómero de Ig de membrana asociado a un heterodímero de cadenas CD79α y CD79β, también denominadas *Igα* e *Igβ*, respectivamente. Las dos cadenas poseen estructura y función muy similares a las de las moléculas CD3 en los linfocitos T. Así, al igual que ellas, poseen motivos de tipo ITAM en sus regiones citoplasmáticas, que se fosforilan inmediatamente tras el reconocimiento del antígeno e inician una cascada de señales bioquímicas intracelulares que llevarán a la activación de los linfocitos B.

Correceptores de los linfocitos B. En los linfocitos B, asociado al BCR/CD79, se ha identificado un complejo trimolecular denominado *complejo correceptor de las células B*, compuesto por las moléculas CD19, CD21 y CD81 (fig. 339-4). La molécula CD19 actúa como módulo señalizador, mientras que la molécula CD21 funciona como receptor de un fragmento (C3d) resultante de la activación del sistema del complemento (de hecho, CD21 también es conocido como *receptor del complemento de tipo 2*, o CR2). CD81 es necesaria para la estabilización y la expresión de este complejo molecular en la membrana. Este complejo correceptor se activa cuando los antígenos reconocidos por el BCR están tapizados por

fragmentos del complemento (opsonizados), para dar lugar a una notable amplificación de la señal de reconocimiento antigénico.

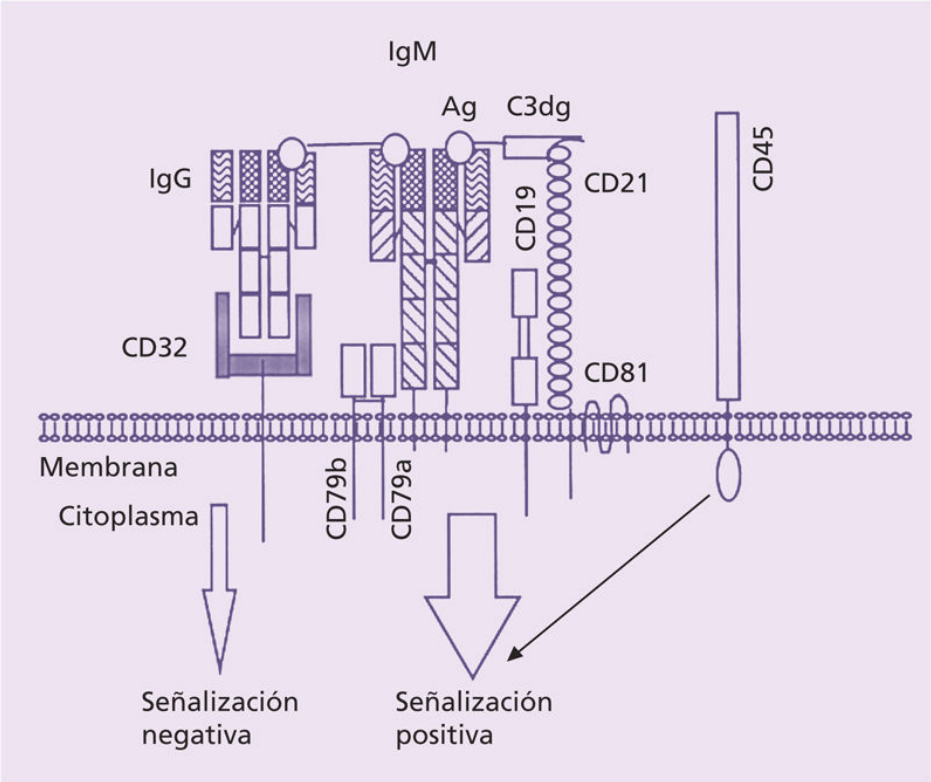


FIGURA 339-4 Esquema del receptor para el Ag de los linfocitos B (BCR) constituido por la asociación no covalente de la mIg con el dímero CD79a/CD79b, donde el receptor propiamente dicho (el que es capaz de unirse al Ag de forma específica) está constituido sólo por la mIg. Se indica también la asociación del BCR con el complejo no covalente que forman las moléculas CD21 (CR2), CD19 y las proteínas Leu-13 y TAPA-1 (CD81). El puenteo del BCR por el Ag activa las tirosín-cinasas asociadas, con lo que se desencadena una cascada de reacciones moleculares intracelulares, tal como se indica en el texto. También se representa el papel negativo del FcR de la IgG (CD32b, FcγRIIb) cuando se halla unido a IgG específica del mismo Ag reconocido por la mIg del BCR, ya que pone en marcha una cascada de reacciones moleculares inhibidoras que impide la activación del linfocito B vía BCR por el Ag. Esto constituye probablemente la base molecular del fenómeno de retrorregulación de la producción de Ac por los propios Ac, un fenómeno de gran importancia fisiológica conocido desde hace muchos años.

Anticuerpos

Estructura de las inmunoglobulinas

Los Ac son el nombre de las Ig (nombre molecular de la glucoproteína) cuando actúan de manera soluble, al ser secretados por los linfocitos B. Equivalentes en cuanto a estructura al BCR (fig. 339-5), ambos tienen la propiedad de reconocer de forma específica antígenos (Ag). Gracias a las Ig, el organismo puede reconocer un enorme número de Ag diferentes, potencialmente muy superior a 10^{11}. La estructura básica de las Ig está constituida por cuatro cadenas polipeptídicas: dos *pesadas* (H, *heavy*) idénticas y dos *ligeras* (L, *light*), también idénticas. Las cadenas L poseen un dominio V y uno C; las cadenas H poseen un dominio V y tres o cuatro dominios C, según el tipo de Ig. Al igual que sucede con el TCR, los dominios V son los involucrados en el reconocimiento específico de antígenos. En este caso, no se trata de péptidos asociados a moléculas MHC, como en el del TCR, sino que se reconocen directamente antígenos de cualquier composición química (proteica, glucídica, lipídica, nucleotídica, etc.), tal y como se presentan en la naturaleza (no procesados).

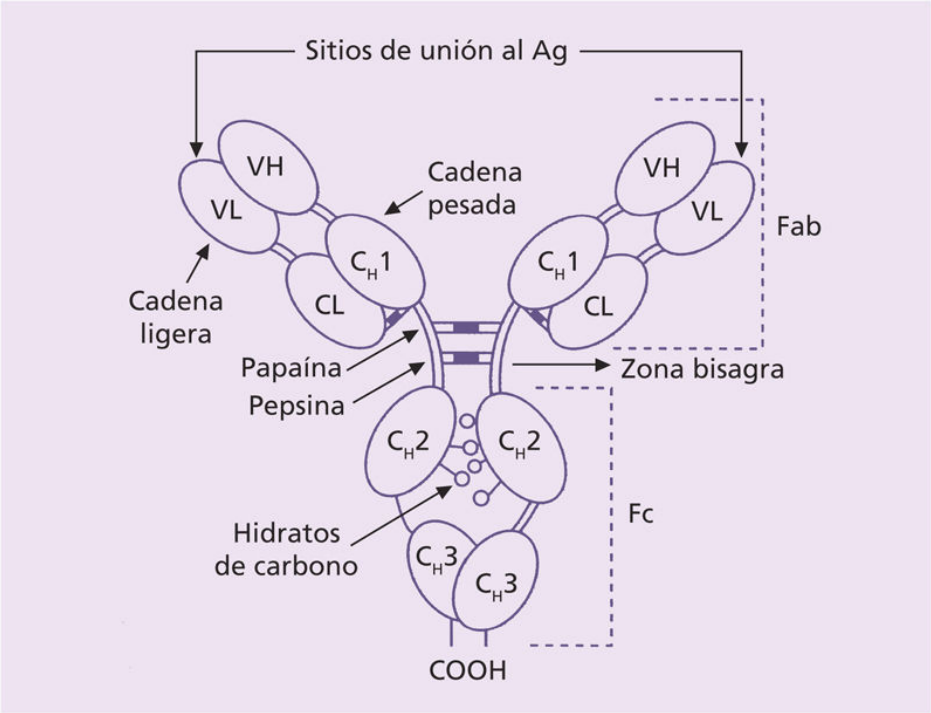


FIGURA 339-5 Representación esquemática de la IgG_1 humana, considerada prototípica de todas las Ig. Se indican los extremos aminoterminal y carboxiterminal (COOH) de las cadenas. Se ha omitido la representación de los enlaces disulfuro intradominio. (▬): enlace disulfuro; C: región constante; H: cadena pesada de 450 aminoácidos y 56 kDa de peso molecular; L: cadena ligera de 212 aminoácidos y 23 kDa de peso molecular; V: región variable. Se indican también las regiones Fab y Fc.

La región C de las cadenas H (C_H) presenta variaciones isotípicas que determinan las clases y subclases de las Ig. Así, se distinguen cinco clases de Ig: IgG, IgA, IgM, IgD e IgE (de mayor a menor concentración sérica), con cuatro subclases de IgG (IgG_{1-4}) y dos subclases de IgA (IgA_{1-2}) (tabla 339-5). Hay sólo dos tipos de cadena L, designados como kappa (κ) y lambda (λ). Esto significa que cada clase y subclase de Ig puede ser de tipo κ o λ, y las primeras predominan sobre las segundas (en una proporción de 60:40 en el ser humano).

Tabla 339-5

Características de las cinco inmunoglobulinas humanas

Característica	IgG	IgA*	IgM	IgD	IgE
Presentación	Monomérica	Monomérica, dimérica (si se une a pieza J)	Pentamérica, hexamérica (si se une a pieza J)	Monomérica	Monomérica
Subclases de cadenas H	γ_1, γ_2, γ_3, γ_4 (IgG_1, IgG_2, IgG_3, IgG_4)	α_1, α_2 (IgA_1, IgA_2)	μ	δ	ε
Número de dominios C_H	3	3	4	3	4
Peso (kDa) molecular de cadena H	46-51	52-56	70	69	73
Peso (kDa) molecular de Ig entera	146 (IgG_1)	160 (monomérica)	970 (pentamérica)	184	188
Tipo de cadenas L	κ o λ	κ o λ	κ o λ	κ o λ	κ o λ
Contenido en hidratos de carbono (%)	2-3	7-11	12	9-14	13
Vida media (días)	21	6	10	3	2
Concentración (mg/dL) sérica media	1.200	215	160	3	0,005
Función biológica	Predomina en respuestas secundarias; atraviesa la placenta; activa el complemento (excepto IgG_4); se une a receptores FcγRI/CD64, FcγRII/CD32, FcγRIII/CD16 y FcnR	Predomina en secreciones mucosas y participa en la defensa de superficies mucosas; se une al receptor de poli-Ig	Predomina en respuestas primarias; activa el complemento; se une al receptor de poli-Ig	Desconocida; correceptor de células B maduras foliculares	Predomina en respuestas alérgicas e infestaciones parasitarias; se une a FcεRI

FcnR: receptor Fc neonatal.

* La IgA secretora es un dímero de IgA_1 o IgA_2 unido al componente secretor, y su peso molecular es de 385 kDa.

Propiedades de las clases y subclases de inmunoglobulinas

IgG. Es la Ig predominante en el suero y el espacio extravascular, y constituye el 80% de las Ig séricas. Es la única Ig que atraviesa la placenta. Las IgG predominan en la respuesta secundaria. Sus subclases IgG_1, IgG_2, IgG_3 e IgG_4 difieren entre sí en su estructura y sus funciones efectoras (v. tabla 339-5). Todas ellas, excepto la IgG_4, activan la vía clásica del C' cuando se unen a Ag. Las IgG son las Ig que poseen la vida media más larga (unos 20 días), lo que las hace especialmente útiles para su utilización en terapia.

IgA. Constituye del 15% al 20% de las Ig séricas. Sin embargo, es la Ig predominante en las secreciones (calostro y leche, saliva, árbol traqueobronquial, tubo digestivo, bilis y flujo vaginal), producida mayoritariamente por el tejido linfoide asociado a mucosa (MALT). Se encuentra mayoritariamente en forma de dímeros, gracias a la presencia de la denominada *cadena J (joining),* que es sintetizada por las propias células productoras de Ac y que forma enlaces disulfuro con las cadenas pesadas α. La IgA de las secreciones aparece unida, además, a un polipéptido denominado *componente secretor,* que no es sino un fragmento del receptor de poliinmunoglobulina (poli-Ig) sintetizado por las células epiteliales de la mucosa y cuya función es proporcionar resistencia a las proteasas que se encuentran en las secreciones.

IgM. Constituye del 5% al 10% de todas las Ig séricas. Es la primera Ig en aparecer en la filogénesis y en la ontogénesis, y la primera en expresarse como Ig de membrana; los Ac de la respuesta primaria son también de clase IgM. La IgM circulante es mayoritariamente pentamérica, por la presencia de cadenas J; su estructura permite el reconocimiento de 10 moléculas de Ag, lo que le concede gran eficacia como aglutinante de las partículas y como activador del complemento.

IgD. Representa menos del 1% del total de las Ig del plasma. Paradójicamente, se expresa como Ig de membrana (mIgD) junto con mIgM en la mayoría de los linfocitos B preinmunes, por lo que se cree que su función principal sería actuar conjuntamente con la mIgM para promover la activación de los linfocitos B.

IgE. Su concentración sérica es la más baja de las Ig. Puede permanecer durante mucho tiempo unida a los FcεRI presentes en basófilos y mastocitos, lo que constituye la base celular y molecular de las reacciones

alérgicas. Esta última es la contrapartida negativa de su probable papel beneficioso frente a las infestaciones por helmintos, procesos en los que existen grandes incrementos de IgE sérica. Las IgE contra helmintos pueden desencadenar reacciones inflamatorias y contribuir a la expulsión de esos parásitos a través de su unión a FcεRI de las distintas células, como los eosinófilos.

Genes de las inmunoglobulinas. Organización y reordenamiento somático

Las Ig están codificadas en tres sitios o *loci* del genoma: cromosoma 14 (cadenas H), 2 (cadenas κ) y 22 (cadenas λ) (v. tabla 339-5). A diferencia de otros genes, los *loci* de las Ig están constituidos por diferentes segmentos génicos que codifican para la región V y otros que codifican la región C que, en la línea germinal (DNA embrionario o DNA de células no linfoides), están separados entre sí. La región V_L está codificada por múltiples segmentos génicos de tipo V *(variable)* y J *(joining)*, todos ellos diferentes entre sí. La región V_H está codificada, además de por segmentos V y J, por un tercer tipo de segmentos denominado *D (diversity).* Para las cadenas H hay tantos segmentos C distintos como clases y subclases de cadenas H (fig. 339-6).

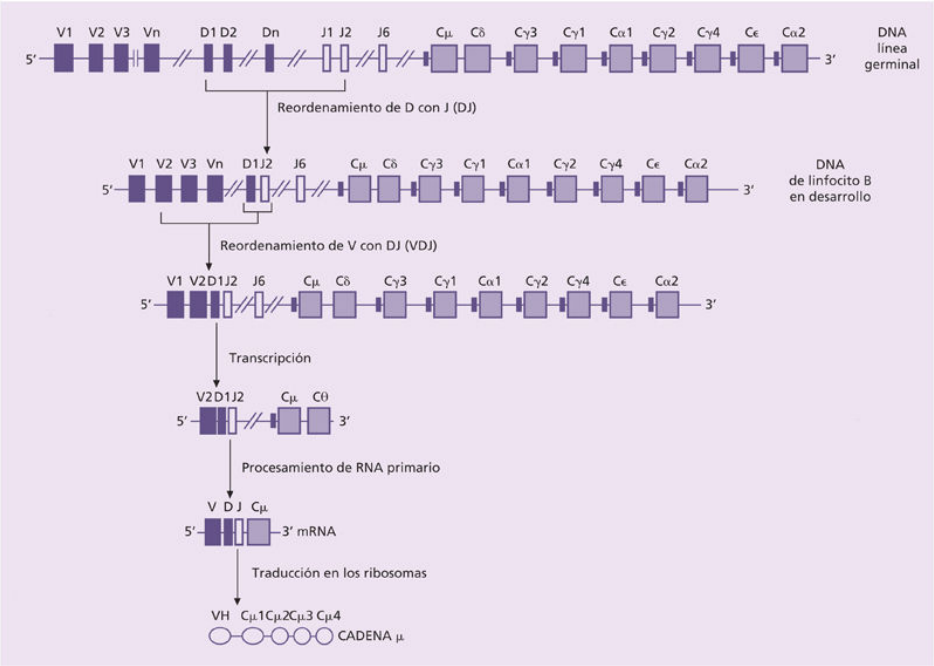


FIGURA 339-6 Esquema de la organización de los genes de las cadenas pesadas humanas presentes en el DNA de la línea germinal y su reordenamiento durante el desarrollo de los linfocitos B, con la subsiguiente transcripción a RNA y su procesamiento y posterior traducción a proteína con síntesis de cadenas μ. No se han indicado los seudogenes de la región C; se indican las regiones S (▌) delante de cada gen *C.*

Para que pueda sintetizarse una cadena H o L, los segmentos génicos V(D)J de la línea germinal deben reordenarse y formar un único gen, que luego se transcribirá a RNA y se traducirá a proteína (v. fig. 339-6). Los distintos segmentos génicos de la línea germinal están flanqueados por *secuencias señalizadoras de recombinación* (RSS). Dichas RSS son reconocidas por los productos de los genes *RAG-1/RAG-2 (recombination-activating genes)* que guían la correcta recombinación de los segmentos génicos, mediante la llamada *actividad V(D)J recombinasa.*

Estos reordenamientos génicos ocurren durante el desarrollo de los linfocitos B en los sitios hematopoyéticos.

Inmunoglobulinas de membrana y secretadas

El hecho de que una misma Ig se pueda sintetizar en forma de membrana o secretada se debe a un mecanismo de *splicing* diferencial de los exones finales del segmento C de las cadenas H. Al final de dicho segmento, hay

dos pequeños exones (M1 y M2) que, cuando son incluidos o transcritos en el mRNA de las cadenas H, poseen la prolongación adicional para anclarse en la membrana; en cambio, cuando son excluidos, las cadenas H son apropiadas para ser secretadas. Esto último es lo que ocurre cuando un linfocito B maduro se implica en una respuesta y madura hasta célula secretora de Ac, cuyo estadio terminal corresponde a la célula plasmática.

Diversidad del repertorio de especificidades de los anticuerpos

La diversidad de especificidades de los Ac surge de las combinaciones *aleatorias* de los múltiples segmentos génicos V, D y J presentes en la línea germinal (v. tabla 339-5), así como de las imprecisiones en la unión de esos segmentos génicos que se producen durante el proceso de reordenamiento. La unión imprecisa de estos segmentos génicos puede generar diversidad adicional por adición o deleción de nucleótidos en los sitios de unión (diversidad N en la unión): los nucleótidos añadidos generan secuencias sintetizadas sin molde por la desoxinucleotidiltransferasa terminal (TdT). A su vez, está la diversidad generada por combinación de las distintas cadenas H y L ensambladas.

La diversidad se incrementa todavía más por el mecanismo de *hipermutación somática* que se produce en los linfocitos B, que proliferan en los centros germinales (centroblastos) en respuesta al Ag. Son cambios nucleotídicos puntuales que se producen en los dominios V de las Ig y que determinan cambios en la afinidad de los Ac. Los linfocitos B cuyas hipermutaciones somáticas aumentan la afinidad por el Ag sobreviven, mientras que los otros mueren. La citidín-desaminasa (AID, *activation-induced deaminase*) que se expresa sólo en los linfocitos B del centro germinal es esencial para que se produzca la hipermutación somática y para el cambio de isotipo de las Ig.

Todo ello puede generar un repertorio de especificidades de hasta 10^{11}.

Receptores de reconocimiento no específico de la inmunidad natural

Los receptores celulares y solubles del SI innato o inespecífico reconocen estructuras moleculares compartidas por diferentes tipos de patógenos (no específicas) y que están ausentes en el huésped. Estos receptores se conocen

como receptores de reconocimiento de patrones (PRR), y su unión a sus respectivos ligandos microbianos desencadena la respuesta inicial del sistema inmunitario a los agentes infecciosos. A diferencia de los receptores específicos de antígeno (TCR y BCR), estos PRR no requieren el reordenamiento de sus genes (están codificados por genes dispuestos tal y como están en la línea germinal), son poco o nada polimórficos y no tienen una distribución clonal. La expresión de los PRR no está restringida a los leucocitos, y pueden expresarse por otros tipos celulares no hematopoyéticos, como las células epiteliales o endoteliales. Entre los PRR destacan los receptores de tipo Toll (TLR) por su importancia funcional y terapéutica. Otros PRR son los receptores de manosa y de tipo *scavenger* de los macrófagos, las lectinas tipo C de las DC, las pentraxinas y el amiloide del suero, las defensinas y otros péptidos antimicrobianos de los epitelios cutáneo-mucosos, por citar sólo algunos ejemplos. La función y la estructura de todos ellos se desarrollan con mayor detalle más adelante (v. Infecciones y respuesta inmunitaria, en cap. 340). Todos ellos reconocen estructuras que no son privativas de un patógeno concreto, sino que se hallan presentes de forma ubicua en muchos tipos distintos, para proporcionar un sistema general e inespecífico de defensa.

Moléculas accesorias

Moléculas coestimuladoras

El reconocimiento del Ag por el complejo TCR o BCR desencadena la primera señal de activación de los linfocitos. Sin embargo, esta primera señal de reconocimiento no es suficiente para que los linfocitos puedan comenzar a proliferar y diferenciarse en células efectoras o memoria, lo que hace necesaria la intervención de otras moléculas de la membrana denominadas *coestimuladoras.* Una característica de estas moléculas es que son dependientes de los receptores específicos para el Ag; su función es la amplificación de las señales proporcionadas por el TCR o el BCR. La mayoría de las moléculas coestimuladoras son miembros de la superfamilia de las Ig (IgSF) o de la familia del factor de necrosis tumoral (TNF) y sus receptores. En la tabla 339-6 se presentan algunas de estas moléculas, con

la indicación de su patrón de expresión tisular y sus ligandos o contrarreceptores.

Tabla 339-6

Principales moléculas accesorias activadoras e inhibidoras pertenecientes a las superfamilias de las inmunoglobulinas (IgSF) y del receptor del TNF (TNFR)

Molécula accesoria	Familia génica	Expresión	Ligando	Función
CD28	IgSF	Linfocito T	CD80/CD86	Activación de linfocitos T
CD152 (CTLA4)	IgSF	Linfocito T activado	CD80/CD86	Inhibición de la activación de linfocitos T
CD275 (ICOS)	IgSF	Linfocito T activado	ICOSL (CD278)	Activación de linfocitos T y B
CD279 (PD1)	IgSF	Linfocito T activado	PD-L1, PD-L2	Inhibición de la activación de linfocitos T
CD40	TNFR	Linfocito B	CD154 (CD40L)	Activación de linfocitos B
CD357 (GITR)	TNFR	Linfocito T	GIRL	Inhibición de la activación de linfocitos T

Receptores NK

Las células NK son células citotóxicas cuya función principal es destruir células infectadas (por virus u otros patógenos intracelulares) y células tumorales, así como secretar citocinas. La actividad funcional de las células NK está regulada por diferentes receptores de membrana que se conocen genéricamente como receptores NK, al estar expresados en dicho tipo celular, a pesar de que no son específicos de este linaje y pueden encontrarse en otros tipos leucocitarios de origen mieloide. Estos receptores poseen la capacidad de activar o inhibir las funciones efectoras de las células NK y, según sus características estructurales, pueden clasificarse en varias familias. Así, se encuentran los receptores activadores NCR *(natural cytotoxic receptors)* o los miembros de las familias de receptores NKG2 *(natural killer group 2)* y KIR *(killer Ig-like receptor)*, que incluyen receptores activadores e inhibidores. Dicha capacidad de activar o inhibir

está determinada por la secuencia aminoacídica de las regiones citoplasmáticas de estos receptores y por su asociación o no con otras moléculas señalizadoras. Los ligandos de los receptores NK son MHC-I u otras moléculas que aparecen en la membrana de células sometidas a estrés celular (infección, transformación maligna). Cuando una célula NK interacciona con una célula normal (autóloga), las señales proporcionadas por los receptores inhibidores predominan sobre las suministradas por los activadores y la actividad citotóxica es inhibida. Sin embargo, las señales activadoras predominarán cuando entran en contacto con células diana que tengan una expresión disminuida o nula de MHC-I, o bien que expresen moléculas inducidas por el estrés celular (MIC-A/B).

Bibliografía especial

Engel P, Gomez-Puerta JA, Ramos-Casals M, Lozano F, Bosch X. Therapeutic targeting of B cells for rheumatic autoimmune diseases. Pharmacol Rev 2011;63:127-56.

LeBien TW, Tedder TF. B lymphocytes: how they develop and function. Blood 2008;112:1570-80.

Respuesta inmunitaria innata

F. Lozano Soto

El sistema inmunitario (SI) innato es el encargado de dar respuesta «inmediata» a las múltiples agresiones (externas o internas) a que nuestro organismo se ve sometido cotidianamente. Para ello, dispone de elementos fijos (barreras cutáneo-mucosas, receptores de membrana) o móviles (leucocitos mono- y polimorfonucleares, moléculas solubles), expresados de forma constitutiva o rápidamente inducible, y que actúan coordinadamente para montar una respuesta capaz de neutralizar el agente patógeno y reparar los posibles daños causados por este (cuadro 339-1). Ante la presencia de una noxa, distintos receptores solubles (p. ej., colectinas, ficolinas, pentraxinas), asociados a membranas (p. ej., receptor de manosa, CD14, lectinas tipo C asociadas a DC, receptores tipo Toll, etc.) o citoplasmáticos (p. ej., NOD/CARD, RIG-*like*) —denominados de forma genérica PRR *(pattern-recognition receptors)*—, emiten señales de peligro o alarma (en forma de citocinas, quimiocinas, anafilatoxinas, sustancias vasoactivas, etc.), que permiten el aflujo rápido y masivo de distintos elementos celulares (neutrófilos, monocitos/macrófagos) y moleculares (complemento) para originar la respuesta inflamatoria local o sistémica. Dichos PRR son receptores no polimórficos, con distribución no clonotípica, y pertenecen a diferentes familias estructurales que están especializadas en el reconocimiento de partes muy conservadas (presentes en muchos tipos distintos de patógenos, pero no humanos) y vitales para la supervivencia del patógeno, los denominados PAMP *(pathogen-associated molecular pattern)*, como lipopolisacárido de bacterias gramnegativas, ácido lipoteicoico y peptidoglucano de bacterias grampositivas, mananos y β-glucanos de hongos o ácidos nucleicos (RNA, DNA) de virus. No obstante, estos mismos PRR también pueden reconocer estructuras endógenas liberadas durante el daño tisular, que denominamos DAMP *(damage- associated molecular pattern)*, como ácido hialurónico, HMGB-1, ácido úrico, heparán-sulfato, ATP, DNA, etc. Al tiempo que intenta eliminar o contener la noxa, la respuesta inmunitaria innata pone en marcha

respuestas adaptativas disponibles unos días más tarde. Serán ciertos elementos celulares (células presentadoras de antígenos [APC]: DC maduras, macrófagos) del SI innato los encargados de procesar y presentar partes concretas de la noxa para estimular apropiadamente los elementos centrales, los linfocitos T.

Cuadro 339-1 Principales componentes del sistema inmunitario innato

Receptores reconocedores de patrones moleculares (PRR)

Receptores de manosa, receptores tipo *scavenger* (SR-AI/II, CD36), receptores con repeticiones ricas en leucina (TLR 1-11, CD14), pentraxinas (proteína C reactiva, proteína amiloide del suero), lectinas tipo C (colectinas, DC-SIGN, dectina 1), transferasas de lípidos (LBP), integrinas

Péptidos antimicrobianos

α-defensinas, β-defensinas, catelicidinas, histatinas, granulisinas, lactoferricina

Células

Epitelios cutáneo-mucosos; neutrófilos, basófilos y eosinófilos; mastocitos; macrófagos; DC; linfocitos NK y NK-T

Complemento

Componentes de las vías clásica, alternativa y de las lectinas; proteínas reguladoras solubles y de membrana; anafilotoxinas

Citocinas

Proinflamatorias, antiinflamatorias, reguladoras de las respuestas adaptativas y de la hemopoyesis, y quimiotácticas

DC: células dendríticas.

A continuación, se analizarán en detalle dos elementos centrales de dicho sistema: el complemento y las citocinas/quimiocinas.

Sistema del complemento

Es un conjunto de proteínas plasmáticas que se activan unas a otras en cascada mediante digestión proteolítica (tabla 339-7), generando productos de degradación implicados en: a) opsonización y fagocitosis de microorganismos, restos apoptóticos e inmunocomplejos (IC); b) promoción de reacciones inflamatorias vía anafilatoxinas (AT); c) lisis de gérmenes y otras células, y d) regulación del desarrollo de linfocitos B y T y de las respuestas primarias y secundarias de Ac. La activación del complemento puede producirse indistintamente por tres vías: clásica, alternativa y de las lectinas (fig. 339-7), que convergen en una fase común o lítica, en la que se forma un complejo multimolecular capaz de insertarse en las membranas biológicas (MAC, *membrane attack complex*).

Tabla 339-7

Componentes del complemento

Componente	Peso molecular (kDa)	Concentración (mg/L)	*Locus*	Función/trastorno asociado al déficit
Vía clásica				
C1q	460	80	*C1QA, C1QB, C1QC,* 1p36.3-34.1	Infecciones piógenas, LES, GN. AR
C1r	83	50	*C1R,* 12p13	Infecciones piógenas, LES, GN. AR
C1s	83	50	*C1R,* 12p13	Infecciones piógenas, LES, GN. AR
C4	205	600	*C4A, C4B,* 6p21.3	Infecciones piógenas, LES, GN. AR
C2	102	20	*C2,* 6p21.3	Infecciones piógenas, algunos LES. AR
Vía alternativa				
Factor D	24	2	*CFD,*19q13.3	Infecciones por *Neisseria*. AR
Factor B	92	210	*CFB,* 6p21.3	
Vía de las lectinas				
Ficolina L (ficolina 2)	35	1,3-14,7	*FCN2,* 9q34	Defensa antiviral y antibacteriana
Ficolina H (ficolina 3)	34	6,1-60,3	*FCN3,* 1p35.3	
Ficolina M (ficolina 1)	34	0,05-0,28	*FCN1,* 9q34	
MBL (lectina fijadora de manosa)	576	1,23	*MBP,* 10q11.2-q21	Infecciones recurrentes, común en niños. AD
MASP-1/3 (serín-proteasa asociada a MBL tipo 1/3)	83	1,5-12	*MASP1,* 3q27-q28	Síndrome 3MC (síndrome de Carnevale, Mingarelli, Malpuech y Michels)
MASP-2 (serín-proteasa asociada a MBL tipo 2)	76	0,3-0,7	*MASP2,* 1p36.3-p36.2	
Comunes				
C3	185	1,300	*C3,* 19p13.3-13.2	Infecciones piógenas, GN, LES. AR
Vía lítica				
C5	190	70	*C5,* 9q34.1	Infecciones por *Neisseria,* LES (raro). AR
C6	115	64	*C6,* 5p13	Infecciones por *Neisseria*. AR
C7	115	56	*C7,* 5p13	Infecciones por *Neisseria*. AR

C8a	65		*C8A*, 1p32	
C8b	65	55	*C8B*, 1p32	Infecciones por *Neisseria*. AR
C8g	22		*C8G*, 9q34	
C9	71	59	*C9*, 5p13	Infecciones por *Neisseria*. AR
Reguladores y receptores				
Properdina	220	26	*PFC*, Xp11.4-11.23	Infecciones piógenas. RXL
C1-INH (inhibidor de C1)	110	200	*C1I*, 11q11-13.1	Previene la activación de C1. HAE. AD
C4BP (proteína de unión a C4)	500	250	*C4BPA*, 1q32	Regula la C3-convertasa, vía clásica. AR
			C4BPB, 1q32	
Factor H	150	480	*CFH*, 1q32	Regula la C3-convertasa, vía alternativa. AR DMAE
Factor I	88	35	*CFI*, 4q25	Inactiva proteolíticamente C3b y C4b. AR
Receptor de complemento tipo 1 (CR1/CD35)	190-250	E, B, G, T, M	*CR1*, 1q32	Regula la C3-convertasa, vía clásica y alternativa. Promueve la disolución y la fagocitosis de IC. ¿LES? Alzheimer y depresión
Proteína cofactora de membrana (MCP/CD46)	45-70	E, B, G, T, M	*MCP*, 1q32	Cofactor en la ruptura de C3b y C4b
Factor acelerador de la degradación (DAF/CD55)	70	E, B, G, T, M	*DAF*, 1q32	GPI. Disocia las C3/C5-convertasas. HPN

Receptor de complemento tipo 2 (CR2/CD21)	145	B, T, FDC	*CR2*, 1q32	Activación de linfocitos B, une C3dg
CD59	18-20	Todas las células	*CD59*, 11p13	GPI. Inhibe la formación del MAC. HPN
Vitronectina	75-80	35	*PROS*, 17q	Impide la unión de C5b-7 a las membranas
Clusterina	80	70	*CLI*, 8p21	Impide la unión de C5b-7 a las membranas
Receptor de complemento tipo 3 (CR3/CD11bCD18)	165 (CD11b) 95 (CD18)	G, M, MØ	*CR3A*, 16p11.2 *ITGB2*, 21q22.3	Une iC3b. Participa en la extravasación de leucocitos. Síndrome LAD tipo I. AR
Receptor de complemento tipo 4 (CR4/CD11cCD18)	130 (CD11c) 95 (CD18)	G, M, NK, MØ	*CR4A*, 16p11-p13 *ITGB2*, 21q22.3	Une iC3b. Marcador de procesos linfoproliferativos. LAD tipo I
Receptor de C3a (C3aR)	100	G, M, P, MØ	*C3AR1*,12p13.31	Implicado en la quimiotaxis y la inflamación
Receptor de C5a (C5aR)	45	G, M, A, E, H, MØ, P	*C5AR1*, 19	Implicado en la quimiotaxis y la inflamación
Receptor de C1q (C1qR)	65	B, T, M, P, D, MØ	*C1QR1*, 20p11	Media la unión de IC, fagocitosis. Une C1q
Carboxipeptidasa N	310	35	*CNP1*, 10q24.2	Inactiva C3a, C4a y C5a
			CNP80kD, 8p22	

A: mastocitos; AD: autosómico dominante; AR: autosómico recesivo; B: linfocitos B; D: células endoteliales; DMAE: degeneración macular asociada a la edad; E: eritrocitos; FDC: células dendríticas foliculares; G: granulocitos; GN: glomerulonefritis; GPI: anclaje por glucofosfatidil inositol; H: hepatocitos; HAE: angioedema hereditario; HPN: hemoglobinuria paroxística nocturna; IC: inmunocomplejos; LAD: deficiencia de adhesión leucocitaria; LES: lupus eritematoso sistémico; M: monocitos; MAC: complejo de ataque a la membrana; MØ: macrófagos; NK: célula *natural killer;* P: plaquetas; RXL: recesivo ligado al cromosoma X; T: linfocitos T.

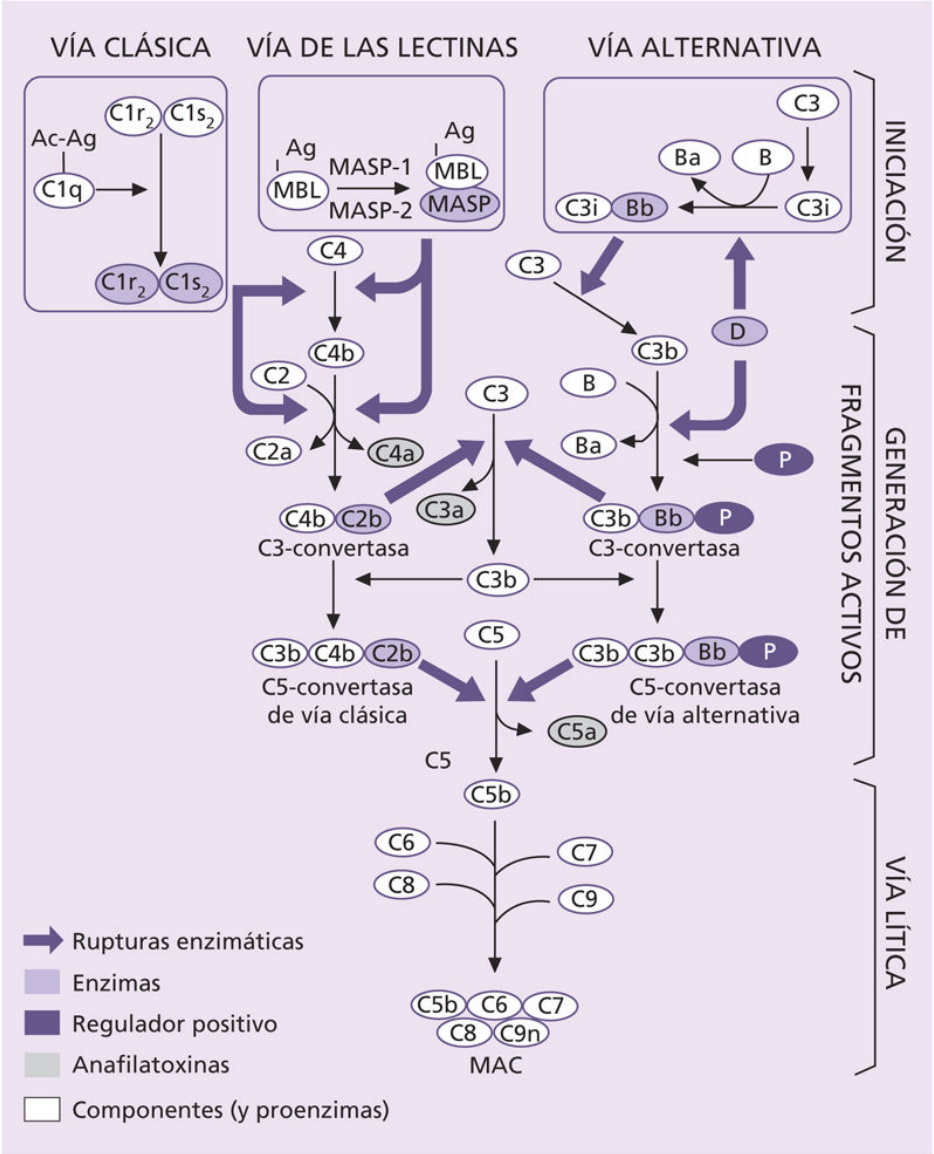


FIGURA 339-7 Esquema de las vías de activación del complemento. De cada componente, el fragmento de mayor masa molecular lleva el sufijo b (p. ej., C2b, C4b), mientras que el de menor masa molecular lleva el sufijo a (p. ej., C2a, C4a). Ac: anticuerpo; Ag: antígeno; MAC: complejo de ataque a la membrana; MASP: serín-proteasa asociada a MBL; MBL: lectina de unión de manosa; P: properdina.

Activación del complemento

Vía clásica

Se inicia por la unión del complejo multimolecular C1 (compuesto por $C1q_6$, $C1r_2$ y $C1s_2$) a complejos Ag-Ac que contienen IgG o IgM, aunque también puede activarse, en su ausencia, por otros activadores directos de muchas bacterias o virus como el lípido A, los lipopolisacáridos o la proteína C reactiva. La unión de C1q al complejo activador da lugar a la forma activa de la proteasa C1r, que activa la proteasa C1s; esta, a su vez, hidroliza secuencialmente C4 y C2, para producir fragmentos grandes (C4b y C2b) y pequeños (C4a y C2a) que se liberan al medio. El fragmento C4b se une covalentemente con moléculas de su entorno, preferentemente el activador (Ac-Ag), y luego también a C2b, generando la C3-convertasa de la vía clásica, C4b2b. Esta convertasa hidroliza numerosas moléculas de C3 (mediante la acción enzimática de C2b), liberando un fragmento pequeño, C3a, que es una potente AT, y otro grande, C3b, que presenta sitios de interacción para los factores B, H e I, así como para properdina, DAF/CD55, MCP/CD46 y CR1/CD35. Al igual que C4b, C3b es capaz de unirse covalentemente (una peculiaridad del complemento que supone una interacción inhabitual, pero muy estable, fundamental para la función de opsonización) a residuos –OH; así, se une a moléculas de su entorno como la propia C3-convertasa, dando lugar a la denominada C5-convertasa de la vía clásica (C4b2b3b). Este complejo hidroliza C5 y produce el fragmento pequeño C5a, la AT más potente conocida, y otro mayor, C5b, que es el iniciador de la fase lítica común.

Vía alternativa

Esta vía se activa gracias a que un pequeño porcentaje del componente C3 hidroliza espontáneamente su enlace tioéster, generando moléculas C3i que se unen al factor B. Este último es escindido por el factor D a Bb, y se produce en el plasma la C3-convertasa de iniciación de la vía alternativa (C3iBb). Esta convertasa hidroliza C3 (mediante la acción enzimática de Bb) a C3b, que se unirá a activadores de la vía alternativa (p. ej., superficies microbianas), aunque en muy baja extensión. Una vez fijado C3b, se le une el factor B, que será nuevamente hidrolizado por el factor D a Bb, para formarse una C3-convertasa más estable (C3bBb), capaz de generar más moléculas de C3b. La properdina se une y estabiliza esta enzima, y se genera C3bBbP, que posee una vida media mucho más larga. El resultado es

una enorme amplificación de la activación y el depósito de moléculas C3b que se unen covalentemente opsonizando. Entre los activadores de la vía alternativa, se incluyen bacterias grampositivas y gramnegativas, hongos, virus, células infectadas, algunas líneas celulares tumorales, tripanosomas, IC, polen y otros. Algunas de las moléculas C3b generadas por C3bBb se unen al C3b de la propia enzima y forman dímeros covalentes C3b-C3b, que originan la C3/C5-convertasa de la vía alternativa, C3b-C3bBb, que actúa sobre C5 y produce C5a y C5b, como ocurría con la de la vía clásica.

Vía de las lectinas

Se inicia cuando la lectina de unión a manosa (MBL) o las ficolinas (H, L o M) —proteínas plasmáticas oligoméricas con dominios lectina para el reconocimiento de grupos repetidos de azúcares presentes en la superficie de microorganismos, pero habitualmente ausentes (o no accesibles) en células eucariotas— se unen a estos (manosa, *N*-acetilglucosamina). Las ficolinas o la MBL activan entonces las proenzimas MASP-1 o MASP-2 *(MBL-associated serine protease)*, que hidrolizan a C4 y C2 e impulsan la formación sobre el activador de la C3-convertasa (C4b2b), convergiendo con la vía clásica. Las ficolinas y la MBL son estructuralmente similares a C1q, mientras que MASP-1 y MASP-2 lo son respecto a C1r y C1s, respectivamente. El complejo MBL-MASP-1 o MBL-MASP-2 es equivalente a C1qrs, por lo que la vía de las lectinas puede considerarse análoga a la vía clásica, aunque sea filogenéticamente más antigua.

Vía lítica o fase de formación del complejo de ataque a la membrana

Se trata de un proceso no enzimático (proteolítico) de ensamblaje de los componentes finales del complemento, comunes a las tres vías de activación. Comienza con la aparición de C5b, que actúa de aceptor de C6, para formar C5b6, al cual se incorpora C7. En este momento, el complejo C5b67 se vuelve anfifílico y se genera un sitio hidrófobo en C7 que le permite anclarse en las membranas biológicas. Allí hace de aceptor de C8 y forma el complejo C5b678, que es, a su vez, un aceptor de C9. Este último polimeriza sobre sí mismo formando un canal acuoso (C5b6789 o MAC), que atraviesa de lado a lado la bicapa lipídica y facilita fenómenos de lisis

osmótica celular. Las células nucleadas son más resistentes al MAC (requieren múltiples lesiones para su lisis) y poseen mecanismos de eliminación activa de los MAC insertados. Por otro lado, dosis sublíticas de MAC estimulan a las células, que responden con un conjunto de señales (síntesis de eicosanoides, liberación de citocinas, producción de metabolitos de oxígeno reactivo) característico de cada tipo celular.

Regulación

La activación del complemento conlleva el depósito de grandes cantidades de C3b, que se unen a agentes patógenos y a componentes celulares propios. Para evitar que el complemento se consuma totalmente y, además, no dañe a las propias células, la generación de C3b está regulada por diversos mecanismos que actúan a dos niveles: disociación de las C3-convertasas e inactivación proteolítica de C3b y C4b. Dicha regulación es llevada a cabo por proteínas plasmáticas y/o ancladas en las membranas celulares. Receptores de membrana como MCP/CD46, DAF/CD55 y CR1/CD35 se unen indistintamente a C3b o C4b acelerando la disociación de la C3-convertasa tanto de la vía alternativa (C3bBb) como de la clásica (C4b2a). Por su parte, proteínas plasmáticas como el factor H y C4BP se unen sólo a C3b o C4b respectivamente, inhibiendo sólo la C3-convertasa de la vía alternativa o clásica, también respectivamente. El factor H, MCP/CD46, DAF/CD55, CR1/CD35 y C4BP actúan como cofactores en la degradación proteolítica de C3b y C4b por la serín-proteasa factor I. Gracias a esta regulación, la generación de C3b se mantiene en un nivel muy bajo en condiciones normales y, cuando se activa el complemento, el depósito de C3b se limita a las superficies de los agentes patógenos o a las estructuras responsables de esa activación.

La activación de C1 se halla bajo el control del C1-inhibidor (C1-INH), que se une covalentemente con las formas activadas de C1r y C1s para bloquear su centro activo y formar complejos C1-INH-C1r-C1s-C1INH, que se disocian de C1q. El efecto de C1-INH es inicialmente superado por los activadores de la vía clásica y, en particular, por los complejos Ag-Ac, pero posteriormente C1-INH impide su activación prolongada. Las anafilotoxinas C3a, C4a y C5a son controladas rápidamente en sangre por las carboxipeptidasas N y R, que eliminan la arginina carboxiterminal de

estos fragmentos, esencial para la actividad de C3a y C4a, pero no tanto de C5a. Por último, el ensamblaje del MAC se halla bajo el control de inhibidores solubles y de membrana. Entre los solubles, están la vitronectina (proteína S) o la *clusterina*, que se unen a los complejos C5b67 e impiden su inserción en la membrana, con lo que evitan la lisis accidental de células próximas al lugar de activación. El principal inhibidor de membrana es CD59, que protege a la célula sobre la que se encuentra C5b67 al interferir en la inserción de C8 y C9.

Genética del complemento y asociación con la enfermedad

La localización cromosómica de los genes que codifican componentes del complemento humano es conocida (v. tabla 339-6). Algunos se reúnen en agrupamientos o grupos de ligamiento, como es el caso de C2, C4 y el factor B localizados dentro del complejo principal de histocompatibilidad (genes MHC de clase III), o de MCP, CR1, CR2, DAF, C4BP y el factor H en el sistema regulador de la activación del complemento o RCA. En la especie humana se han descrito polimorfismos genéticos para todos los componentes del complemento estudiados. Normalmente, una población contiene una variante común, algunas variantes menos frecuentes y numerosas variantes raras, cuya frecuencia cambia a menudo de una raza (o población) a otra. En ocasiones, las variantes genéticas en los componentes del complemento, ya sean raras o frecuentes en la población, determinan diferencias funcionales importantes que se asocian con riesgo o protección de determinadas enfermedades, sobre todo de tipo infeccioso.

Inhibición terapéutica del complemento

La asociación del complemento con un número creciente de enfermedades y el conocimiento cada vez mayor de los mecanismos por los que el complemento causa enfermedades ha impulsado el desarrollo y la aplicación de terapias basadas en su inhibición para prevenir o reducir el daño causado por su activación excesiva o descontrolada. Sin duda, es un campo ya de aplicación real donde, además, existen muchas opciones de futuro.

Citocinas

Los términos *linfocinas*, *monocinas* o *interleucinas* (IL) son prácticamente sinónimos del genérico actual citocina, que se utiliza para designar glucoproteínas solubles de bajo peso molecular (habitualmente, menos de 10-15 kDa), liberadas por distintos tipos celulares (linfocitos, monocitos/macrófagos, células epiteliales, etc.) y que actúan como reguladores de la actividad funcional de otras células a bajísimas concentraciones (nanomolares o picomolares). En él se engloba también a las quimiocinas, que forman una gran familia de citocinas con actividad quimiotáctica o atrayente, y que se exponen más adelante.

Muchas de las citocinas, por su carácter de verdaderos mensajeros moleculares de las células leucocitarias entre sí o con otras estirpes celulares (no leucocitarias), se han designado con las iniciales IL seguidas de un número (IL-1, IL-2, IL-3, etc.) que indica el orden temporal de su descubrimiento. La disponibilidad de las secuencias del genoma humano, así como de análisis informáticos de estructuras homólogas, añade periódicamente nuevas moléculas a la lista, que alcanza en la actualidad más de la treintena (sin contar las quimiocinas). Algunas IL conservan el nombre original acorde con la función biológica por la que se identificaron, como es el caso de los factores estimuladores de colonias (CSF), el factor de necrosis tumoral (TNF), el factor transformador del crecimiento (TGF) o los interferones (IFN).

La mayoría de las citocinas no se acumulan en el interior de las células, sino que, una vez sintetizadas, se secretan al medio extracelular. Algunas presentan formas, además de la soluble, que permanecen ancladas en la membrana celular o asociadas a la matriz extracelular, donde cumplen funciones esenciales, no sustituibles por las formas solubles. Los genes de las citocinas se encuentran distribuidos en varios cromosomas, si bien en ocasiones se agrupan en complejos génicos, como el que codifica para IL-3, IL-4, IL-5, la subunidad p40 de IL-12, IL-9, IL-13 y GM-CSF en el cromosoma 5 humano. Curiosamente, estas citocinas tienen efectos biológicos similares, por lo que es posible que deriven por duplicación de un gen ancestral común. El promotor de algunas citocinas puede contener secuencias *polimórficas* asociadas a una alta o baja producción de la molécula. La producción de citocinas está estrictamente regulada y suele ser

transitoria tras un estímulo, en parte debido a la presencia de regiones 3′ ricas en secuencias AU que confieren inestabilidad al mRNA. Algunos agentes patógenos pueden sintetizar moléculas homólogas a las citocinas, agonistas o antagonistas de la molécula original, para evadir los mecanismos efectores del SI (p. ej., la proteína vírica homóloga a IL-10 o vIL-10, sintetizada por el virus de Epstein-Barr).

En general, en estado de reposo, las células productoras de citocinas sintetizan cantidades nulas o insignificantes de ellas, lo que hace necesaria su activación para la producción de cantidades biológicamente funcionales. En general, los agentes infecciosos son potentes inductores de su secreción, aunque agentes tóxicos, alérgenos o auto-Ag también pueden hacerlo. Una vez liberadas, las citocinas pueden ejercer su efecto biológico sobre la propia célula productora *(efecto autocrino)* o en otras células vecinas *(efecto paracrino)*, o bien pasar a la circulación y actuar sobre células distantes como verdaderas *hormonas (efecto endocrino).* Funcionalmente, las citocinas pueden ejercer múltiples efectos *(pleiomorfismo)* sobre distintos tipos celulares *(pleiotropismo)*, a la vez que diferentes citocinas pueden tener funciones muy similares o idénticas *(redundancia).* Para ello, las citocinas se unen a *receptores altamente específicos* expresados de manera constitutiva en muchos tipos celulares, pudiéndose incrementar tras activación celular. Las acciones de las citocinas están altamente reguladas, por lo que sus efectos están regulados positiva *(sinergismo)* o negativamente *(antagonismo)* por otras moléculas del sistema. En cualquier caso, las citocinas ejercen funciones múltiples y relevantes, como son la regulación del ciclo celular y la diferenciación, la migración, la muerte celular, la embriogénesis y la organización tisular.

La importancia clínica de las IL es notable, ya que muchos procesos patológicos tienen su causa o se acompañan de una desregulación de la red de citocinas. En consecuencia, han surgido nuevos y eficaces tratamientos basados en el uso de citocinas o de bloqueantes o miméticos de ellas o de sus receptores. A continuación se revisarán algunas de las citocinas más relevantes. Debido a su pleiotropía y redundancia, resulta difícil establecer una clasificación funcional precisa y, para su mejor comprensión, se han agrupado en citocinas que regulan los procesos inflamatorios, las respuestas inmunitarias específicas y la hemopoyesis.

Citocinas que regulan los procesos inflamatorios

La mayoría de las citocinas desempeñan un papel decisivo en las respuestas inflamatorias (ya sean innatas o adaptativas), al potenciarlas (proinflamatorias) o al inhibirlas (antiinflamatorias), según sea el balance neto entre los efectos de ambos tipos de citocinas (tabla 339-8).

Tabla 339-8

Citocinas que intervienen en la respuesta inflamatoria

Citocina	Célula productora	Principales funciones
Citocinas proinflamatorias		
IL-1α, IL-1β	Monocitos, macrófagos, DC, NK, endoteliales, fibroblastos sinoviales, otras	Activación endotelial y protrombótica. Síntesis de proteínas de fase aguda (proteína C reactiva, amiloide sérica). Pirógeno endógeno (sueño, fiebre y anorexia). Cofactor en la estimulación de linfocitos
IL-6	Macrófagos, fibroblastos, endotelio, células estromales de médula ósea, células epiteliales, linfocitos T y B, otras células	Inducción de respuestas inflamatorias y síntesis de proteínas de fase aguda. Principal inductora de fibrinógeno. Regula la hematopoyesis. Induce diferenciación de linfocitos B y el crecimiento y la secreción de Ig por células plasmáticas. Inhibe diferenciación de Treg
TNF-α (factor de necrosis tumoral α)	Principalmente monocitos y macrófagos; también linfocitos T, B y NK; fibroblastos, mastocitos, otras	Induce *shock* endotóxico, caquexia, fiebre, sueño y síntesis de proteínas de fase aguda. Inducción de moléculas de adhesión en endotelios activados. Activa macrófagos y neutrófilos. Induce citotoxicidad vía apoptosis
Interferones tipo I (IFN-α, IFN-β)	Leucocitos (IFN-α), fibroblastos (IFN-β)	Inducción de estado antiviral en todas las células. Inducción de MHC clase I. Activación de macrófagos y NK contra virus y tumores

Citocina	Célula productora	Principales funciones
IL-16 (LCF, *lymphocyte chemoattractant factor*)	Linfocitos CD8, mastocitos, fibroblastos, células epiteliales	Secreción en el lugar de la inflamación. Quimiotaxis de células que expresan CD4 (eosinófilos, macrófagos y DC)
IL-17	Linfocitos Th17	Producción de citocinas (IL-6, G-CSF, GM-CSF, IL-1β, TGF-β, TNF-α), quimiocinas (IL-8, GRO-α, MCP-1) y PGE_2 por fibroblastos, células epiteliales y macrófagos. Implicada en procesos autoinmunitarios. Defensa frente a infecciones fúngicas y bacterianas
IL-9	Linfocitos Th9, pero también Th2, Th17 y Treg, mastocitos y NKT	Responsable de procesos autoinmunitarios y alérgicos. Defensa antiparasitaria. Efectos antitumorales
Citocinas antiinflamatorias e inmunodepresoras		
IL-4	Linfocitos Th2 y $NK1.1^+$, mastocitos, células estromales de médula ósea	Inhibe la producción de citocinas inflamatorias (IL-1, TNF-α) por macrófagos y antagoniza los efectos del IFN-γ sobre estos. Inhibe la diferenciación de Th1 y promueve la de Th2 y macrófagos M2. Favorece la producción de IgG_4 e IgE y el crecimiento de timocitos. Induce CD23 en linfocitos B, eosinófilos y basófilos
IL-13	Linfocitos Th2	Comparte muchas acciones con IL-4. Principal inductor de producción de IgE, secreción de moco, hiperreactividad bronquial y fibrosis en reacciones alérgicas
IL-10	Linfocitos Th2 y B reguladores (B10), monocitos, macrófagos, queratinocitos	Inhibe expresión de MHC clase II e ICAM-1, secreción de citocinas proinflamatorias, producción de NO y aniones superóxido y reacciones DTH. Incrementa IL-1ra. Activa funciones linfocitarias B

Citocina	Célula productora	Principales funciones
TGF-β (factor transformador del crecimiento β)	Plaquetas, linfocitos T y otros muchos tipos celulares	Inhibe el crecimiento de células endoteliales, epiteliales, linfocitos y otras células hematopoyéticas. Inhibe el efecto y/o la producción de IFN-γ, TNF-α y β e IL-1, 2 y 3. Induce síntesis de proteínas de la matriz extracelular. Favorece el crecimiento de fibroblastos, osteoblastos y células musculares lisas
IL-1ra (antagonista del receptor de la IL-1)	Monocitos, macrófagos y otras células	Inhibidor competitivo de IL-1, antagoniza la actividad de las dos isoformas e inhibe su liberación. Inhibe la secreción de IL-2 y la expresión de su receptor

Citocinas proinflamatorias

Las principales citocinas de este grupo son IL-1α, IL-1β, IL-6 y TNF-α (v. tabla 339-8). Los macrófagos activados constituyen la principal fuente productora, aunque también pueden producirlas linfocitos activados y otras células ajenas al sistema inmunitario, como células endoteliales y fibroblastos. La IL-1, producida por una gran variedad de células, se presenta en dos formas: IL-1α, asociada a la superficie celular; e IL-1β, secretada. Ambas se unen al mismo receptor y ejercen idénticas funciones biológicas. Junto con IL-6 y TNF-α, IL-1 es un importante inductor de proteínas de fase aguda (proteína C reactiva, sustancia amiloide sérica, α_1-glucoproteína ácida, fibrinógeno, haptoglobina, α_2-macroglobulina), así como de GM-CSF (inductor del número de polimorfonucleares y monocitos en sangre periférica), de la temperatura corporal (pirógeno endógeno), del sueño y de la típica anorexia postinfección.

TNF-α e IL-1 actúan sobre los endotelios y favorecen la coagulación y la permeabilidad vascular. TNF-α induce la expresión de moléculas de adhesión endotelial (ICAM-1, ICAM-2 y VCAM-1), a la vez que estimula la producción de la quimiocina IL-8, con lo que contribuye a la extravasación de linfocitos, neutrófilos y monocitos. Por estas y otras propiedades, TNF-α se considera el principal efector del *shock* séptico asociado a septicemias. Por otra parte, TNF-α tiene propiedades citotóxicas

antitumorales (se descubrió por causar necrosis hemorrágica en un sarcoma murino), aunque su uso clínico a este respecto está limitado por sus importantes efectos secundarios. En cambio, agentes bloqueantes de la acción del TNF-α se emplean en el tratamiento de la artritis reumatoide, la artritis psoriásica y la enfermedad de Crohn. El TNF-β, o linfotoxina (LT), es producido mayoritariamente por linfocitos T activados, se une al mismo receptor que TNF-α y ambos ejercen funciones biológicas similares (si bien TNF-β es menos potente), aunque reserva para sí un papel esencial en la organogénesis linfoide.

Otra citocina de este grupo es IL-17, que estimula la producción de IL-6, IL-8 y prostaglandina E_2 por células epiteliales, endoteliales y fibroblastos. Es producida por una subpoblación de linfocitos CD4 (Th17) originada a partir de Th0 por la acción combinada de IL-6 y TGF-β (aunque IL-23 es necesaria para su expansión y actividad funcional), y que es importante en el desarrollo de procesos autoinmunitarios, la defensa antiinfecciosa y el rechazo agudo de injertos. También se considera proinflamatoria la IL-16, secretada por linfocitos CD8 y otros tipos celulares en el lugar de la inflamación, y que actúa como un factor quimiotáctico para linfocitos, macrófagos, DC y eosinófilos, a través de su unión a CD4 en la membrana de estas células. IL-9 es también una citocina relativamente poco conocida de este grupo, cuya fuente principal es la subpoblación de linfocitos Th9 generados bajo la influencia combinada de TGF-β e IL-4, aunque también la secretan linfocitos Th17, Treg y mastocitos. Se le otorga un papel relevante en el desarrollo de procesos autoinmunitarios y alérgicos y en la defensa antiparasitaria, así como en la respuesta antitumoral.

Los interferones tipo I (IFN-α e IFN-β) son citocinas estructuralmente distintas pero que comparten un mismo receptor y un amplio espectro de actividad antiviral. Aunque son producidos por varios tipos celulares en respuesta a infecciones víricas, las concentraciones más elevadas de IFN-α se obtienen tras la estimulación de DC plasmocitoides a través de sus receptores TLR7 y 9. Además de su actividad antiviral, estas moléculas tienen propiedades antiproliferativas e inmunomoduladoras. Incrementan la actividad citotóxica de las células NK y los macrófagos y promueven la generación de DC maduras que potencian las respuestas Th1 (productoras de IFN-γ y Tc). Sus usos terapéuticos son las infecciones víricas crónicas

(hepatitis C) y algunos procesos tumorales (por su capacidad citostática o citotóxica). Los tratamientos prolongados con IFN-α inducen la aparición de autoinmunidad y se han detectado valores altos de esta molécula, así como un patrón de expresión génica inducible por ella (IFN *signature*), en pacientes con LES y otras enfermedades autoinmunitarias. El IFN-β es eficaz en el tratamiento de algunas formas de esclerosis múltiple.

Citocinas antiinflamatorias e inmunodepresoras

Entre otras importantes funciones, contrarrestan los efectos de las citocinas proinflamatorias. Las principales son IL-4, IL-10 y TGF-β (v. tabla 339-8). IL-10, denominada originalmente CSIF *(cytokine synthesis inhibitory factor)*, inhibe la secreción de numerosas citocinas secretadas por monocitos/macrófagos activados, como IL-1, IL-6, IL-8, la misma IL-10, IL-12 y TNF-α. Otra de sus funciones es la de diferenciar linfocitos CD4 a linfocitos reguladores Tr1, productores, a su vez, de IL-10. Una serie de citocinas estructuralmente relacionadas con ella forman la familia de la IL-10 (IL-19, IL-20, IL-22, IL-24 e IL-26), si bien carecen de las propiedades inmunodepresoras de su cabeza de grupo. IL-19, IL-20 e IL-24 (que constituyen una subfamilia) tienen una expresión incrementada en enfermedades inmunológicas de la piel, como la dermatitis atópica y la psoriasis.

IL-4 inhibe la diferenciación de linfocitos Th1 y la síntesis de IL-6, e incrementa la síntesis del antagonista del receptor de IL-1 (IL-1ra), que también puede considerarse una citocina antiinflamatoria relacionada estructuralmente con IL-1α, a cuyo receptor se une para bloquear la acción de IL-1. Recientemente, se ha aprobado el uso terapéutico de IL-1ra en la artritis reumatoide refractaria a metotrexato. IL-13 tiene actividades biológicas muy parecidas a IL-4, aunque no idénticas, de gran relevancia en los procesos alérgicos.

TGF-β es un potente inhibidor del crecimiento de muchos tipos celulares (linfocitos T y B, endoteliales, epiteliales) y de numerosas funciones inmunitarias, así como de la producción de proteínas de fase aguda. Por el contrario, estimula el crecimiento de fibroblastos y osteoblastos y la síntesis de proteínas de la matriz extracelular, con lo que favorece la curación de heridas y la inducción de fenómenos fibróticos. TGF-β induce la generación

de linfocitos reguladores tipo Th3, cuya función supresora está mediada por la secreción de esta citocina.

Citocinas que regulan la inmunidad específica

Como consecuencia del estímulo antigénico, los linfocitos T preinmunes (*naïve* o vírgenes) se diferencian hacia los distintos tipos de linfocitos efectores (Tc, Th1, Th2 o Th17) o reguladores (Tr1, Th3). Ello dependerá, en gran medida, no sólo del tipo de Ag y de APC, sino también del tipo de microambiente de citocinas que se haya generado (tabla 339-9).

Tabla 339-9

Citocinas que regulan la respuesta inmunitaria específica

Citocina	Célula productora	Principales funciones
Predominio sobre la inmunidad celular		
IL-2	Linfocitos T activados	Estimula la proliferación y la diferenciación de linfocitos T, B y NK. Necesaria para la generación de células Treg ($FoxP3^+$) y LAK, así como de AICD *(activation-induced cell death)*
IL-15	Muchos tipos celulares (monocitos, macrófagos, DC, queratinocitos, fibroblastos, etc.)	Activación y proliferación de NK y linfocitos Tc. Antiapoptótica. Supervivencia de linfocitos T memoria
IL-21	Linfocitos T CD4 activados (Th2, Th17 y Tfh) y NKT	Activación y proliferación de linfocitos NK, NKT, Th17, Tc, B y macrófagos en combinación con otras citocinas (IL-2, IL-15) o moléculas coestimuladoras
IL-12	Monocitos, macrófagos, DC, linfocitos B	Activación de linfocitos Tc y linfocitos NK. Inducción de producción de IFN-γ. Promueve la diferenciación de Th1
IL-23	Macrófagos, DC	Promueve la diferenciación a Th17 y la inhibe a Treg
IL-27	Macrófagos, DC	Tiene funciones pro- (promueve respuestas Th1) y antiinflamatorias (induce la producción de IL-10 por linfocitos T e inhibe respuestas Th1, Th2 y Th17). Posee efectos antitumorales (vía Tc, NK, ADCC, antiangiogénesis, etc.)
IL-18	Células de Kupffer, DC, monocitos, plaquetas, glándula suprarrenal, queratinocitos y otros tipos celulares	Induce síntesis de IFN-γ por linfocitos T y NK. Crecimiento y diferenciación a Th1 con IL-12 y a Th2 con IL-4. Actividad citotóxica y proapoptótica. Factor angiogénico y proinflamatorio

Citocina	Célula productora	Principales funciones
IFN-γ (interferón γ)	Linfocitos T, linfocitos NK	Incrementa la expresión de MHC clase I y II en varios tipos celulares. Activa macrófagos, endotelios y NK. Efecto antitumoral. Potencia el efecto antiviral inducido por IFN-α y β. Inhibe la diferenciación a Th2
Predominio sobre la inmunidad humoral		
IL-4 (v. tabla 339-8)		
IL-13 (v. tabla 339-8)		
IL-5	Linfocitos Th2, mastocitos y eosinófilos	Diferenciación y activación de eosinófilos; crecimiento y diferenciación de linfocitos B murinos
IL-6 (v. tabla 339-8)		
IL-10 (v. tabla 339-8)		

Citocinas reguladoras de las funciones Th1

La IL-2 secretada por linfocitos T activados desempeña un papel central en las respuestas inmunitarias específicas, ya que, aparte de ser el principal factor de crecimiento de linfocitos (T, B, NK), resulta clave en el desarrollo de linfocitos Treg y del fenómeno de muerte inducida por activación (AICD); estimula la actividad citotóxica de linfocitos Tc CD8, NK y LAK *(lymphokine activated killer)*, así como la secreción de citocinas (IFN-γ, IL-1, TNF-α y TNF-β). Por ello, se ha empleado en el tratamiento de algunos procesos neoplásicos y víricos crónicos, aunque su uso está limitado por su toxicidad a altas dosis. IL-15 ejerce funciones muy similares a las de IL-2, sobre todo en la regulación de las funciones citotóxicas de los linfocitos NK y CD8. Sin embargo, a diferencia de IL-2, se expresa en una gran variedad de células, principalmente monocitos y DC. También relacionada con IL-2 e IL-15 se encuentra IL-21 que, sintetizada por linfocitos T CD4, estimula la

proliferación de los precursores de las células NK y regula la fase final de la actividad NK. Otra citocina con capacidad de incrementar la actividad citotóxica de células NK y de inducir células LAK es IL-12, formada por dos subunidades proteicas (p35/IL-12A y p40/IL-12B), sintetizadas mayoritariamente por monocitos y APC. IL-12 es crítica en la diferenciación de linfocitos Th0 a Th1, con incremento de la producción de IFN-γ por linfocitos T y NK, a su vez inhibible por la acción de IL-4, TGF-β e IL-10. Dentro de la familia de IL-12, se incluyen IL-23 e IL-27. La principal función de IL-23 es la expansión y el mantenimiento de Th17, mientras que IL-27 posee propiedades pro- y antiinflamatorias. Algunas de las funciones de IL-12 son también ejercidas a través de IL-18, que es producida por una gran variedad de células y que induce la producción de IFN-γ por linfocitos T y NK e incrementa la actividad citotóxica. IL-18 promueve, junto con IL-12, la diferenciación a Th1 y, con IL-4, a Th2.

Otra molécula promotora de las respuestas Th1 (e inhibidora de las Th2) es IFN-γ. Entre sus múltiples funciones, además de la antiviral, está la de incrementar la expresión de MHC de clase I y II en varios tipos celulares (lo que facilita la función presentadora de antígenos) y de activar macrófagos para incrementar su capacidad tumoricida y antibacteriana. Aparte de los linfocitos T, las NK también producen IFN-γ, que aumenta su actividad citolítica. Las deficiencias de IFN-γ o de su receptor (al igual que las de IL-12 o IL-12R) hacen a los individuos especialmente predispuestos a las infecciones por bacterias intracelulares, como las micobacterias.

Citocinas reguladoras de las funciones Th2

La presencia de IL-4 durante la presentación antigénica promueve la diferenciación de Th0 a Th2 e inhibe la generación de Th1. IL-4 es un ejemplo típico de citocina pleiotrópica, dado que ejerce numerosos efectos en diferentes tipos celulares. Además de las funciones inmunodepresoras comentadas anteriormente, IL-4 induce el crecimiento de timocitos posnatales y de linfocitos B maduros, así como un incremento de la expresión de CD23 y MHC de clase II y el cambio de isotipo a IgG_4 e IgE en linfocitos B. Estas funciones de IL-4 son ampliamente compartidas por IL-13, sintetizada mayoritariamente por linfocitos T activados. La eosinofilia que acompaña a los incrementos de IgE en infecciones

parasitarias se debe a un aumento de la producción de IL-5 por linfocitos Th2.

IL-6, además de sus efectos proinflamatorios ya comentados, es otra citocina reguladora de la función de los linfocitos B, cuya diferenciación a células plasmáticas promueve (es el principal factor de crecimiento autocrino en el mieloma). De forma análoga, aparte de la capacidad inmunodepresora de IL-10, esta citocina también regula la inmunidad humoral por su indudable papel coadyuvante, junto con IL-4, en la promoción del crecimiento y la diferenciación de los linfocitos B y la proliferación de mastocitos. Una variante estructural y funcionalmente semejante a IL-10 es la proteína derivada del gen *BCRF-1* del virus de Epstein-Barr (vIL-10), que facilita la replicación vírica al inhibir los mecanismos de defensa inmunológicos. En linfocitos B, IL-10 inhibe la apoptosis al incrementar la expresión de la proteína antiapoptótica bcl-2, y constituye un factor de crecimiento autocrino para las subpoblaciones B1 y Breg.

Citocinas que regulan la hemopoyesis

Existe un grupo de citocinas producidas por linfocitos y macrófagos, así como también por células estromales (fibroblastos) de la médula ósea, que promueven la proliferación y la diferenciación de células madre pluripotentes y de progenitores mieloides o linfoides en situaciones de agresión biológica. Una relación resumida de ellas aparece en la tabla 339-10.

Tabla 339-10

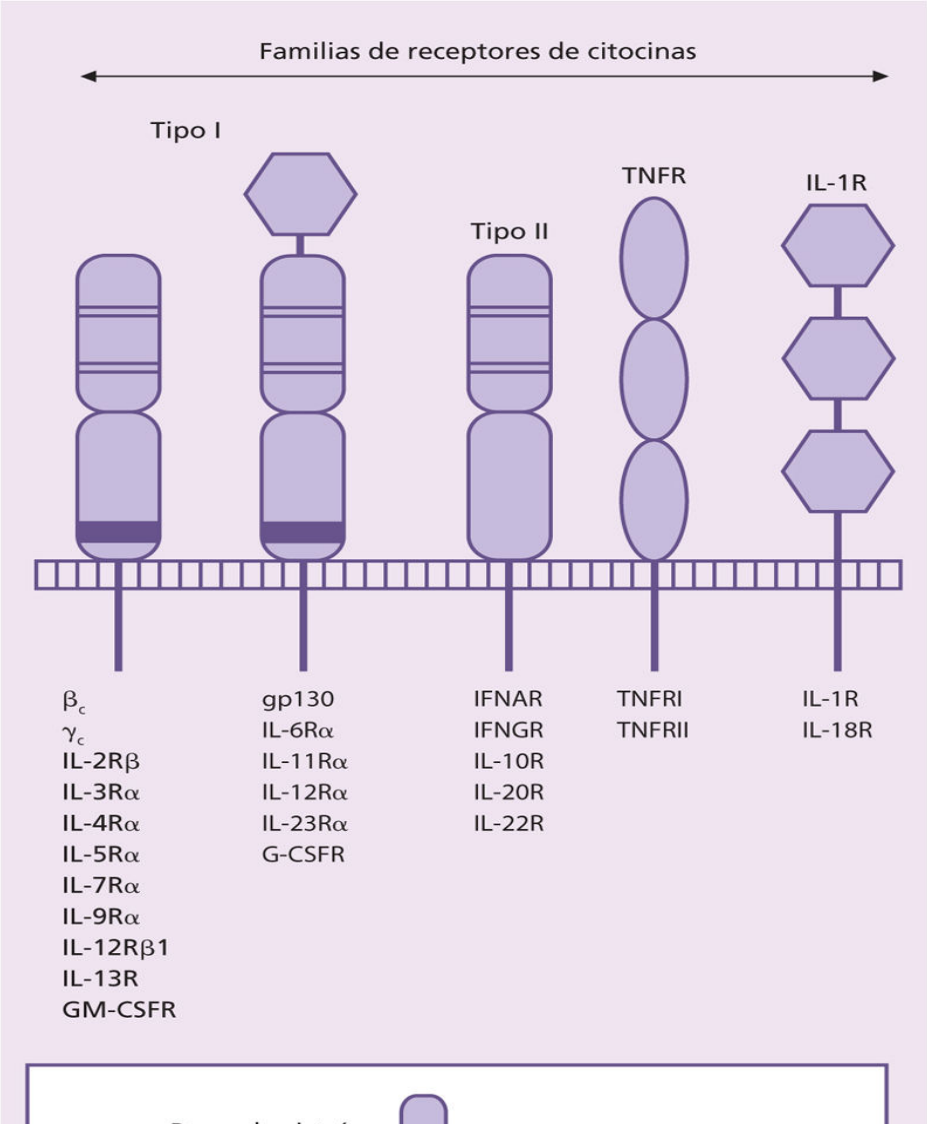
Citocinas que regulan la hemopoyesis

Citocina	Célula productora	Principales funciones
SCF-1 (*stem cell factor* 1 o *c-kit ligand*)	Células estromales de médula ósea, fibroblastos, células endoteliales	Supervivencia y autorrenovación de células madre pluripontenciales hematopoyéticas. Ligando del receptor *c-kit*
IL-3	Linfocitos T	Proliferación y diferenciación de las *stem cells* hematopoyéticas en progenitores mieloides y linfoides
IL-7	Células estromales de médula ósea y timo	Proliferación y diferenciación de linfocitos T y B inmaduros (pro-T/B y pre-T/B)
GM-CSF (factor estimulador de colonias de granulocitos y monocitos)	Linfocitos T, macrófagos, células endoteliales y fibroblastos	Activación de linfocitos Tc y linfocitos NK. Producción de IFN-γ. Diferenciación a Th1

Receptores de citocinas

Las citocinas actúan a través de su unión a receptores específicos expresados en la membrana de diferentes tipos celulares, ya sea de forma constitutiva o inducida tras la activación celular, para dar lugar a diferentes efectos funcionales característicos de cada tipo celular. Aunque la estructura de estos receptores es diversa, se han agrupado en familias según regiones moleculares homólogas (fig. 339-8). En su mayoría, pertenecen a la familia de receptores de citocinas, compuestos por, al menos, dos cadenas polipeptídicas: una (α) que se une de forma específica a la citocina pero no transmite señales y otra (β o γ) común a varios receptores y cuya función es incrementar la afinidad por la citocina y/o translucir señales intracelulares por una misma vía y con efectos funcionales similares. Así, la cadena β_c es común a los receptores de IL-3, IL-5 y GM-CSF, mientras que gp130 lo es a los receptores de IL-6 e IL-11. Del mismo modo, la cadena IL-12Rβ_1 es común a los receptores de IL-12 e IL-23 y la cadena IL-10R2 lo es a los

receptores de IL-10, IL-22 e IL-26. De especial interés es la cadena γ_c común que comparten los receptores de IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 e IL-21, citocinas relevantes en la maduración de precursores linfoides y como factores de crecimiento de linfocitos T, por lo que su déficit causa un cuadro de inmunodeficiencia combinada severa (SCID). Uno de los receptores mejor estudiados es el de IL-2, compuesto por las cadenas α (Tac o CD25), β y γ_c transmisora de señales. La heterodimerización de las cadenas β y γ_c enlaza IL-2 con una afinidad intermedia; la activación linfocitaria induce la expresión de la cadena α (CD25) para formar un receptor trimérico de alta afinidad para la citocina.


Familias de receptores de citocinas
Tipo I
Tipo II
TNFR
IL-1R
β_c
γ_c
IL-2Rβ
IL-3Rα
IL-4Rα
IL-5Rα
IL-7Rα
IL-9Rα
IL-12Rβ1
IL-13R
GM-CSFR
gp130
IL-6Rα
IL-11Rα
IL-12Rα
IL-23Rα
G-CSFR
IFNAR
IFNGR
IL-10R
IL-20R
IL-22R
TNFRI
TNFRII
IL-1R
IL-18R

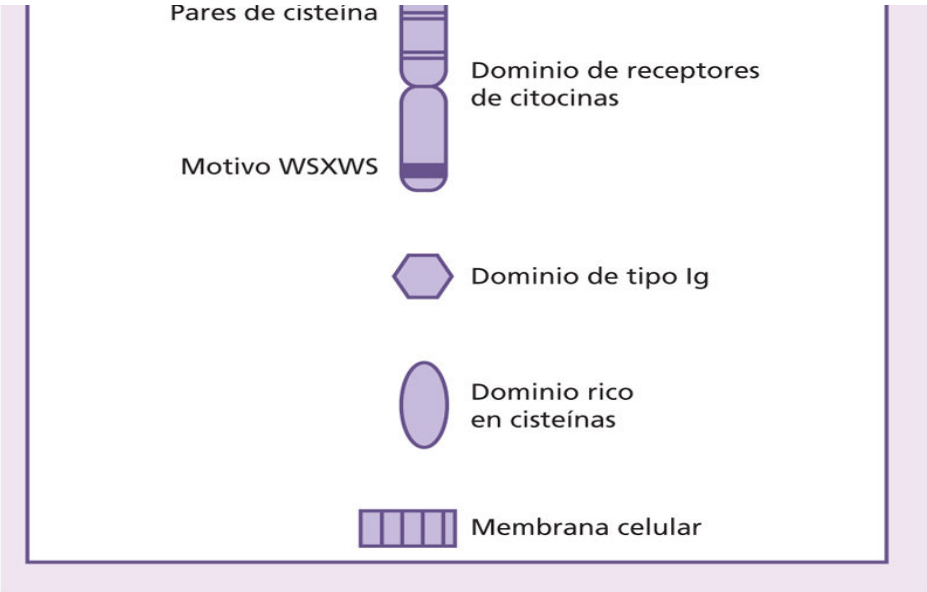


FIGURA 339-8 Estructura molecular de los receptores de las citocinas y su distribución en familias.

Receptores solubles y antagonistas

En sangre y otros fluidos biológicos se pueden detectar formas solubles de los receptores de citocinas (IL-1, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-9, GM-CSF, G-CSF y TNF), que se originan por proteólisis o por procesamiento alternativo del mRNA. Dichas formas pueden servir como simples portadores, para facilitar la circulación de la citocina o, al contrario, pueden neutralizar su función e impedir su unión a su receptor celular *(decoy receptors)*, propiedad utilizada con fines terapéuticos. Así, etanercept es una proteína de fusión entre el receptor soluble del TNF-α y la porción Fc de IgG_1 humana, empleada en el tratamiento de diversas enfermedades inflamatorias. El antagonista del receptor de IL-1 (IL-1ra) es el único antagonista de receptores producido de forma natural que, tras unirse al receptor de la IL-1, bloquea su acción. La forma recombinante (anakinra) se utiliza en inmunoterapia de la artritis reumatoide y otras enfermedades autoinflamatorias.

Enfermedades asociadas a defectos en los receptores de citocinas

Se han descrito diferentes entidades clínicas debidas a mutaciones en los genes de las citocinas o sus receptores, que originan inmunodeficiencias graves o cuadros autoinflamatorios (v. Inmunodeficiencias primarias y secundarias, en cap. 340).

Quimiocinas

Concepto y estructura molecular

Se trata de una familia de unas 50 citocinas proinflamatorias, la mayoría inducibles tras activación celular, y que son quimiotácticas para diferentes tipos celulares (de ahí su nombre). Tienen un bajo peso molecular relativo (8-10 kDa) y un elevado grado de homología aminoacídica (20%-50%), así como estructura génica y una estructura terciaria similar. Todas ellas poseen varios residuos cisteína conservados, implicados en la formación de puentes disulfuro intracatenarios y que permiten agruparlas en cuatro subfamilias, de acuerdo con la disposición de las dos cisteínas más aminoterminales: a) CC (o β-quimiocinas), que tienen esas dos cisteínas consecutivas y forman el grupo más numeroso (unas 30); b) CXC (o α-quimiocinas), que presentan las dos cisteínas separadas por un aminoácido cualquiera; c) XC (o γ-quimiocinas), con una sola cisteína en el extremo aminoterminal, y d) CX_3C (o δ-quimiocinas), con un único representante, que exhiben tres aminoácidos cualquiera entre esas dos cisteínas iniciales.

Algunas quimiocinas CXC presentan, antes de la primera cisteína, una secuencia de tres aminoácidos, glutámico-leucina-arginina (ELR), que permite subclasificarlas funcional/estructuralmente en ELR^+ (atrayentes de neutrófilos y proangiogénicas) y ELR^- (atrayentes de linfocitos y angiostáticas). La nomenclatura estandarizada hace que cada quimiocina se designe con las iniciales de la subfamilia a la que pertenecen, seguida de la letra L (ligando) y un número, según su orden de descripción (tabla 339-11). Esta nomenclatura permite también la unificación de la nomenclatura para los genes que, de manera equivalente, también se describen como *SCYA1* hasta *SCYA28* para los *loci* codificantes de las quimiocinas CC, *SCYB1-16* para las CXC, *SCYC1* para las C y *SCYD1* para la CX_3C. Pequeñas diferencias moleculares en algunas quimiocinas (habitualmente asociadas a duplicaciones génicas) justifican que la nomenclatura añada a

veces después del número otros códigos para identificarlas, como es el caso de CCL4, CCL4L1 y CCL4L2 (también para sus genes, que en el ejemplo presentado se llaman *SCYA4*, *SCYA4L1* y *SCYA4L2*). De todos modos, a pesar de la amplia aceptación de esta nueva nomenclatura, aún persisten muchos de los nombres tradicionales, y no es infrecuente hallar artículos sobre *macrophage chemoattractant protein* o MCP-1 (CCL2); *macrophage inflammatory protein* o MIP-1α (CCL3); MIP-1β (CCL4); *regulated on activation, normal T cell expressed and secreted* o RANTES (CCL5); eotaxina (CCL11); IL-8 (CXCL8); *stromal derived factor* o SDF-1 (CXCL12); linfotactina (XCL1) o fractalcina (CX_3CL1).

Tabla 339-11

Quimiocinas y sus receptores, según la nomenclatura internacional

Expresión	Receptor	Quimiocina	Producción
Linfocitos T, monocitos, basófilos, DC	CCR2	CCL2 CCL8 CCL13	Células endoteliales, eosinófilos, fibroblastos, neutrófilos, macrófagos
Linfocitos T (Th2), timocitos, DC, células NK	CCR4	CCL17 CCL22	Timo, pulmón, intestino, ganglio, macrófagos
Eosinófilos, monocitos, linfocitos T (Th2)	CCR3	CCL11 CCL24 CCL26	Células epiteliales, endoteliales, monocitos
Monocitos, células NK, DC inmaduras, eosinófilos	CCR1	CCL7 CCL3 (L1) CCL5	Monocitos, fibroblastos, Linfocitos T y B, DC, células endoteliales y epiteliales
Linfocitos T (Th1), DC, monocitos/macrófagos	CCR5	CCL4 (L1)	Linfocitos T y B, monocitos, DC, células NK
Linfocitos T memoria, células de la médula ósea, DC inmaduras	CCR6	CCL20	Expresión constitutiva: tejidos linfoides, hígado, monocitos, DC
Linfocitos B y T preinmunes, DC maduras	CCR7	CCL19 CCL21	Expresión constitutiva: tejidos linfoides
Linfocitos T, neutrófilos	CCR8	CCL1	Linfocito T activado, monocito
Macrófagos, timocitos, DC	CCR9	CCL25	Expresión tímica (DC y estromales)
Linfocitos T	CCR10	CCL27 CCL28	Queratinocitos, células epiteliales: mama, colon
Neutrófilos	CXCR1	CXCL6 CXCL8	Fibroblastos, linfocitos, monocitos
Neutrófilos, fibroblastos	CXCR2	CXCL1 CXCL2 CXCL3 CXCL5 CXCL7	Monocitos, fibroblastos, células endoteliales Monocitos Plaquetas
Linfocitos T activados (Th1), monocitos, células NK, eosinófilos	CXCR3	CXCL9 CXCL10	Monocitos, hepatocitos, células endoteliales
Células de la médula ósea CD34$^+$, linfocitos T y B, monocitos	CXCR4	CXCL12	Expresión constitutiva amplia
Linfocitos B preinmunes y linfocitos T activados	CXCR5	CXCL13	Expresión constitutiva: tejidos linfoides
Linfocitos T, células NK	CXCR6	CXCL16	DC
Linfocitos T, células endoteliales	CXCR7	CXCL11	Neutrófilos, monocitos, macrófagos, astrocitos
Linfocitos T, células NK	XCR1	XCL1 XCL2	Linfocitos T CD8, mastocitos, células NK
Linfocitos T, monocitos y neutrófilos, células NK	CX_3CR1	CX_3CL1	Células endoteliales, monocitos, microglía

Se indican las células que producen quimiocinas y las células que responden a ellas mediante la expresión de los correspondientes receptores. Las *flechas* indican las

principales interacciones quimiocina-receptor. Nótese el rasgo característico de que, en la mayoría de los casos, cada quimiocina utiliza varios receptores distintos y un mismo receptor se une a diferentes quimiocinas, un fenómeno que no ocurre con las otras múltiples citocinas.

Los genes de las quimiocinas están agrupados principalmente en dos regiones: el brazo largo del cromosoma 17 (quimiocinas CC) y el del cromosoma 4 (quimiocinas CXC). Aunque existen otras localizaciones cromosómicas, este hecho apoya la hipótesis de que estas moléculas se han generado por duplicación génica durante la evolución.

Las quimiocinas ejercen su función a través de la unión a quimiorreceptores de membrana estructuralmente muy similares, también denominados de tipo *serpentina*, que atraviesan siete veces la membrana y están acoplados a proteínas G, activadas por nucleótidos de guanina (GTP). La nomenclatura oficial de estos receptores se basa en las iniciales de la subfamilia de quimiocinas a las que se unen, seguidas de la letra R (receptor) y un número según su orden de descripción (v. tabla 339-11). Aparte de estos receptores activadores, existen otros de un segundo tipo sin capacidad señalizadora, pero con una importante función «limpiadora/trampa» *(scavenger/decoy receptors)*, denominados DARC, D6 y CCX-CKR.

Resulta bastante frecuente que una determinada quimiocina se pueda unir a distintos quimiorreceptores y que, a su vez, un mismo quimiorreceptor pueda ser activado por distintas quimiocinas. Esta amplia *promiscuidad* y *redundancia* molecular va unida al hecho de que una célula suele expresar varios quimiorreceptores y puede sintetizar simultáneamente varias quimiocinas.

Desde el punto de vista funcional, se distinguen dos grandes categorías de quimiocinas: a) *homeostáticas* (p. ej., CXCL12, CXCL13 o CCL21), que se expresan constitutivamente y están implicadas en el tráfico leucocitario y la distribución estructurada de los diversos tipos celulares en los tejidos linfoides, y b) *inflamatorias* (p. ej., CXCL10 o CCL5), inducidas en respuesta a estímulos inflamatorios. Como en la mayoría de las clasificaciones, existen quimiocinas a caballo entre ambos grupos, con una expresión constitutiva incrementable en la inflamación (p. ej., CCL20/MIP-3A). Las funciones de las quimiocinas se extienden, no obstante, más allá de las meras acciones quimioatrayentes necesarias para la recirculación y la

inflamación, de manera que contribuyen a la angiogénesis y la diferenciación celular y llegan a modular muchas funciones celulares (síntesis de matriz extracelular, activación de basófilos, reconocimiento antigénico, etc.).

La funcionalidad de las quimiocinas a nivel tisular depende, en gran medida, de su capacidad de unión a glucosaminoglucanos de la matriz extracelular y de las superficies endoteliales. Dicha capacidad de unión a la matriz celular permite, por ejemplo, la estabilización del gradiente de concentración, lo que hace posible la localización de las quimiocinas en el lugar de su producción y la direccionalidad quimioatrayente. Otro aspecto funcional relevante acerca de las quimiocinas es su capacidad de potenciar la función adhesiva de las integrinas y de polarizar la membrana leucocitaria. Así, se hace posible la adhesión firme de los leucocitos al endotelio, y su posterior diapédesis y extravasación; o la formación de sinapsis inmunitarias estables necesarias tanto para la activación linfocitaria por APC como para la acción efectora de los linfocitos (p. ej., lisis de dianas celulares).

Un hecho relevante es también la expresión diferencial de los receptores de quimiocinas durante la polarización Th1-Th2. Así, los linfocitos Th1 expresan en su membrana CCR5 y CXCR3, mientras que los Th2 expresan CCR3, CCR4 y CCR8. De este hecho, y de otros datos, se desprende que las quimiocinas y sus receptores participan en la definición de la funcionalidad de los linfocitos T.

De lo expuesto anteriormente se deduce fácilmente que la interacción quimiocina-receptor desempeña un papel importante en muchos procesos patológicos, desde el cáncer hasta la autoinmunidad, pasando por las infecciones y los fenómenos degenerativos tisulares, que las convierten en potenciales dianas terapéuticas. Aunque este campo terapéutico está en su infancia, es razonable esperar que, en un futuro no lejano, se desarrollen bioterapias basadas en análogos funcionales o bloqueantes de las quimiocinas que permitan el control de estas y otras enfermedades. A día de hoy, el único fármaco aprobado para su uso clínico es maraviroc (UK-427857; Pfizer), un pequeño inhibidor molecular de CCR5 en pacientes infectados por HIV resistentes a los tratamientos convencionales.

Los polimorfismos genéticos de quimiocinas y sus receptores se han revelado como elementos claves para definir la evolución de un proceso

morboso en cada individuo; la infección por HIV es un claro ejemplo de la relevancia clínica adquirida por las quimiocinas. El descubrimiento de CCR5 y CXCR4 como correceptores esenciales del HIV ha permitido que se desarrollen estrategias de bloqueo de estas interacciones en la prevención y el tratamiento de la infección. Asimismo, la existencia de individuos homocigotos para la deleción CCR5Δ32, refractarios a la infección por HIV, junto con el denominado «caso Berlín», ha abierto la posibilidad de curación de individuos afectos de dicha infección mediante trasplante de progenitores hematopoyéticos o terapia génica de linfocitos T autólogos modificados.

Bibliografía especial

Garin A, Proudfoot AE. Chemokines as targets for therapy. Exp Cell Res 2011;317:602-12.

Iwasaki A, Medzhitov R. Control of adaptive immunity by the innate immune system. Nat Immunol 2015;16:343-53.

Ricklin D, Lambris JD. Progress and Trends in Complement Therapeutics. Adv Exp Med Biol 2013;734:1-22.

Roy I, Evans DB, Dwinell MB. Chemokines and chemokine receptors: update on utility and challenges for the clinician. Surgery 2014;155:961-73.

Schmitt N, Ueno H. Regulation of human helper T cell subset differentiation by cytokines. Curr Opin Immunol 2015;34:130-6.

Respuesta inmunitaria adaptativa

M. Martí Ripoll, M.ª G. Soldevila Melgarejo

Por respuesta inmunitaria (RI) adaptativa, adquirida o específica (IA), se entiende la respuesta mediada por linfocitos T y B específicos que reconocen al antígeno de forma específica a través de *receptores de antígeno;* estos son de dos tipos: los denominados receptores de linfocito T (TCR) y los receptores de linfocito B (BCR). Estos receptores son clonales, es decir, cada linfocito T o B es un *clon* con un único receptor que reconoce el mismo antígeno. El conjunto de procesos que ocurren tras el encuentro con un *antígeno (Ag)* o patógeno conduce a la expansión de un escaso número de clones de linfocitos específicos para los Ag inmunogénicos, así como a las diversas funciones efectoras que dichos clones desarrollan, el efecto que ellos o sus productos ejercen sobre el Ag y las consecuencias clínico-biológicas sobre el huésped. Tras la eliminación del patógeno, la respuesta IA inicia un proceso de regulación para regresar al estado de homeostasis.

La importancia de la respuesta IA radica en la generación de linfocitos efectores específicos listos para responder, lo que se conoce como *memoria inmunológica*, que permiten proteger al huésped de posteriores contactos con el mismo antígeno de forma rápida y eficiente. Los elementos efectores de la respuesta IA son: a) los anticuerpos (Ac), producidos por los linfocitos B que forman parte de la respuesta *humoral;* b) los linfocitos T $CD4^+$, también conocidos como linfocitos T colaboradores (Th), y c) los linfocitos T $CD8^+$ o linfocitos T citotóxicos (Tc o CTL), que forman parte de la respuesta *celular.* Estos elementos efectores, en general, están en relación con el tipo de patógeno, extracelular (bacterias, hongos, parásitos) o intracelular (bacterias y virus), causante de la infección.

Receptor específico de antígeno de los linfocitos T y B. Generación de diversidad

El repertorio de linfocitos se genera en los órganos linfoides primarios, la médula ósea (linfocitos B) y el timo (linfocitos T). Los precursores siguen un programa de maduración durante el cual se produce la expresión de los receptores de Ag. La elevada diversidad del TCR y del BCR en cuanto a especificidad conlleva que se produzcan clones T y clones B autorreactivos, capaces de reconocer estructuras propias (autoantígenos). No obstante, la selección clonal de los linfocitos T y B hace que aquellos clones con un receptor de Ag de alta afinidad hacia estructuras propias sean eliminados en los órganos primarios. Este proceso de maduración en la médula ósea y en el timo se denomina tolerancia central, por la cual se genera un repertorio compuesto por clones con receptores de antígeno de baja afinidad frente a los autoantígenos expresados en la periferia.

Por tanto, el sistema inmunitario (SI) cuenta con un repertorio amplísimo y variado para el reconocimiento de los miles de epítopos diferentes presentes en los miles de agentes patógenos distintos. Ahora bien, esta enorme diversidad de receptores se refleja en un repertorio inicial, en el cual habrá uno o pocos linfocitos con receptores específicos de cada posible epítopo, lo que hace la RI potencialmente ineficiente. Para ello, el SI ha desarrollado estrategias y mecanismos particulares de la RI adaptativa que siguen al reconocimiento del Ag, para convertirla en una respuesta de alta especificidad, alta eficiencia y capaz de generar memoria.

Activación de la respuesta inmunitaria adquirida

La primera etapa de la RI adaptativa requiere la puesta en marcha de los mecanismos de la RI innata en la periferia por la detección de señales de peligro. En una situación de inflamación, la permeabilidad vascular incrementa y, como consecuencia, también el drenaje linfático, que el SI aprovecha para llevar los Ag libres y las células dendríticas (DC) que han captado y procesado el antígeno a los ganglios linfáticos proximales. Por su parte, los linfocitos acceden al ganglio a través de la circulación sanguínea, haciendo trasvase por las vénulas poscapilares (vénulas del endotelio alto [HEV]) en espera de encontrar antígeno. Una vez dentro del ganglio, las células T se mantienen en la paracorteza y las células B se concentran en

los folículos. Mientras que el BCR interacciona con el antígeno en forma nativa, el TCR requiere la intervención de células presentadoras de antígenos (APC), especialmente, las DC.

En la segunda etapa de la RI adquirida, ya en la paracorteza ganglionar, se da el reconocimiento del Ag por el TCR. Las DC migrarán al ganglio linfático y entrarán a la zona T. Dentro de las APC, el Ag sufrirá un procesamiento que generará péptidos que se unirán a las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) para formar el complejo péptido-MHC (pMHC), que se expresará en la membrana de la APC. Los complejos pMHC constituyen el ligando del TCR y generan un complejo trimolecular (pMHC-TCR) entre las dos células (DC-T). Este reconocimiento controlado por MHC está definido en la maduración tímica para que sólo existan linfocitos capaces de reconocer péptidos presentados por moléculas del MHC propio, fenómeno conocido como *restricción del reconocimiento T por el MHC.*

Captación, procesamiento y presentación de Ag a linfocitos Tαβ

Las DC convencionales de los tejidos periféricos detectan y captan material del medio exterior. En su estado «inmaduro», las DC captan el Ag por fagocitosis, endocitosis mediada por receptor y macro- y micropinocitosis. Las DC se activan y adquieren un fenotipo «maduro» que las capacita para generar y presentar péptidos en forma de complejos pMHC, junto con moléculas coestimuladoras y de adhesión en su superficie celular.

Presentación de antígeno proteico

La presentación de los distintos péptidos por MHC estará condicionada por el encuentro en el interior celular entre las vías biosintéticas de las moléculas de MHC-I y MHC-II y las diferentes vías de procesamiento antigénico. Las proteínas citosólicas, los productos ribosómicos defectuosos (DRiP) y las proteínas nucleares se degradan en el citosol por un complejo multicatalítico llamado proteasoma, responsable fundamental de la generación de péptidos presentables por el MHC-I. Los péptidos citosólicos

se transportan al retículo endoplasmático (RE), donde se produce la unión con MHC-I (péptidos de 8-10 aa), y permiten que los complejos pMHC-I inicien la exocitosis hacia la membrana para ser reconocidos por linfocitos T $CD8^+$ específicos. Por tanto, los linfocitos T citotóxicos reconocerán principalmente péptidos procedentes de proteínas de síntesis endógena.

En cambio, las proteínas localizadas en compartimentos vesiculares (procedentes de membranas, por entrada desde el exterior o por procesos de autofagia) serán degradadas mayoritariamente en vesículas endocíticas o lisosomas a bajo pH por catepsinas y algunas endopeptidasas (fig. 339-9). La vía de biosíntesis de MHC-II es diferente a la de MHC-I. En el RE, las moléculas de MHC-II se unen a una cadena denominada cadena invariante (Ii), que impide la unión de péptidos en el RE y que las conduce a la vía endocítica, lugar donde Ii se degrada dejando libre MHC-II para unir péptidos. Los péptidos presentados por MHC-II (entre 12 y 20 aa) proceden en su mayor parte de proteínas extracelulares o de membrana, que entran en la célula por endocitosis. La formación de complejos pMHC-II estables permite que puedan migrar a la membrana plasmática para ser reconocidos por linfocitos T $CD4^+$ (v. fig. 339-9).

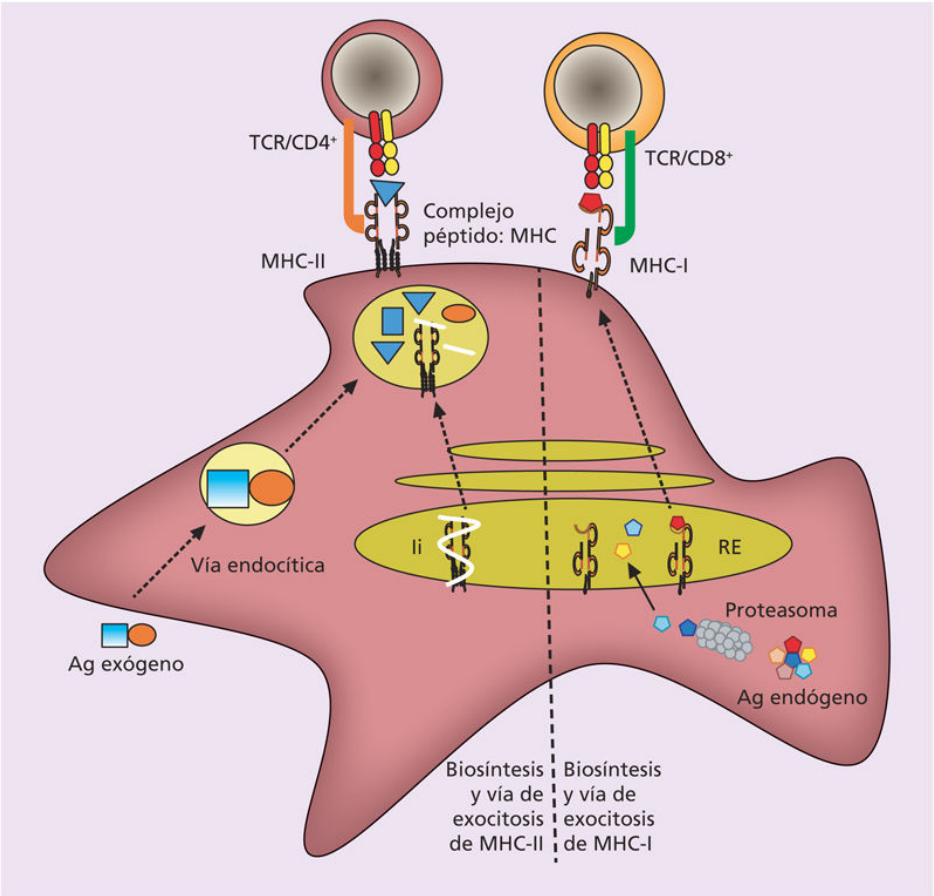


FIGURA 339-9 Vía de procesamiento y presentación de antígeno. Biosíntesis de las moléculas de MHC-I y MHC-II.

No obstante, existen vías alternativas que facilitan que Ag exógenos se presenten asociados a MHC-I, y otras que permiten que Ag sintetizados en el citosol se asocien a MHC-II. El conjunto de estas vías, particularmente eficientes en las DC, recibe el nombre de vías de presentación cruzada, y permite que la RI a Ag endógenos y exógenos involucre a linfocitos T CD4 y CD8.

Presentación de antígenos no proteicos

Aunque estos Ag no son dominantes en la inducción de respuestas celulares, los lípidos y los hidratos de carbono pueden ser reconocidos por células T y juegan un papel de vital importancia en la RI a algunas infecciones. Entre los linfocitos T, hay subpoblaciones capaces de reconocer Ag lipídicos, propios o extraños, que se presentan por una familia

de glucoproteínas de tipo MHC-I de expresión restringida y no polimórficas, llamadas CD1, codificadas por una serie de genes *(CD1A-E)* situados fuera del MHC. Los linfocitos T que reconocen lípidos no son convencionales y, en su mayoría, pertenecen a un grupo de linfocitos genéricamente llamados NKT (expresan algunos marcadores de células NK). Algunas células NKT expresan un TCR invariante (Vα24) y reconocen CD1d, mientras que otras expresan una variedad de receptores.

Activación de respuestas dirigidas por linfocitos Tαβ

Cualquier RI adquirida eficiente requiere inicialmente la activación de linfocitos T $CD4^+$ preinmunes (*naïve* o vírgenes) que, una vez activados, se convertirán en linfocitos Th de distintos tipos dependiendo del patrón de citocinas producido (su mecanismo efector). Esta respuesta IA está principalmente dirigida a antígenos proteicos.

La primera señal para la activación del linfocito T $CD4^+$ es la interacción específica con moléculas de MHC de clase II cargadas con péptidos expresados por una APC (DC-T). Además de la afinidad entre el TCR y el complejo pMHC, se requiere la unión del correceptor CD4 a una región no polimórfica de las moléculas MHC-II, que estabilizará el complejo trimolecular (pMHC-TCR). Entre las dos células DC-T, moléculas coestimuladoras y de adhesión interaccionarán con sus respectivos ligandos, formándose un complejo supramolecular estructurado llamado *sinapsis inmunológica*, que permitirá la activación del linfocito T preinmune. En ella, el TCR pone en marcha varias vías de señalización intracelular que permitirán la activación de factores de transcripción necesarios para la expresión de múltiples genes y la proliferación celular. La señalización depende de las cadenas γ, δ, ε y ζ del complejo CD3, constitutivamente asociado al TCR, que contienen ITAM *(immunoreceptor tyrosine-based activation motifs).* La actividad fosfatasa de la molécula CD45 defosforila y activa las tirosín-cinasas *lck* y *fyn*, que fosforilan, a su vez, los dominios que contienen ITAM de las cadenas del CD3, con lo que reclutan y activan otra tirosín-cinasa central en la activación T, llamada ZAP70. Esta vía de activación está ampliamente descrita, pero es importante resaltar que interviene en la activación de los factores de transcripción NFκB, NFAT y AP-1. La interacción de moléculas coestimuladoras en la APC

(fundamentalmente CD80 y CD86) y sus ligandos en el linfocito T (sobre todo CD28, expresado constitutivamente en los linfocitos T preinmunes) genera segundas señales (coestimulación) que, sumadas a las de moléculas accesorias (p. ej., LFA-1 o CD11/CD18 con su ligando ICAM-1/CD54), permitirán a los T $CD4^+$ expresar el gen de la cadena α del receptor de IL-2 y la propia IL-2, una citocina cuya función en este contexto es estimular de manera autocrina la expansión clonal, obteniéndose unas 10^4 células por clon activado (fig. 339-10). La señalización vía CD28 también induce señales antiapoptóticas que favorecen la supervivencia de las células activadas. En ausencia de segunda señal, los linfocitos se activan de forma incompleta, para entrar en un estado llamado de anergia (o inactivación funcional) o, incluso, de muerte por apoptosis.

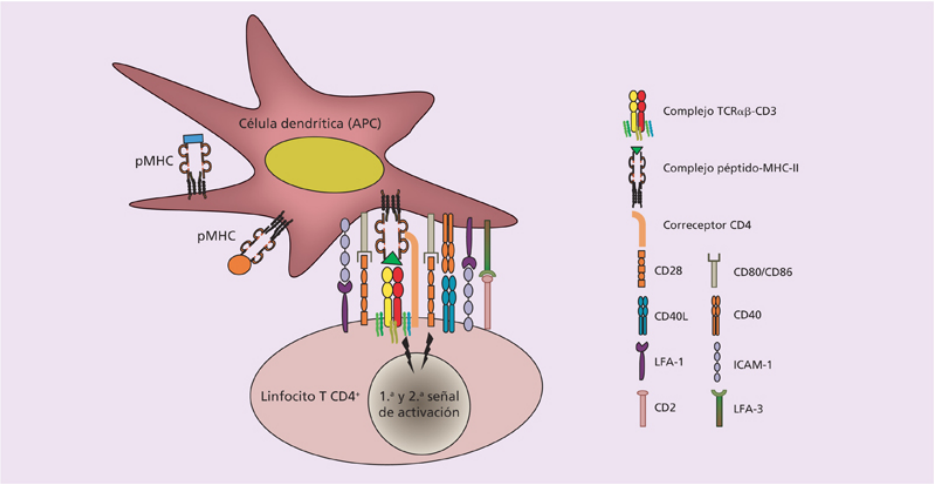


FIGURA 339-10 Presentación y reconocimiento de antígeno por un linfocito T $CD4^+$.

La diferenciación final de los T preinmunes a células Th efectoras requiere de una tercera señal mediada, fundamentalmente, por las citocinas del microambiente en el que se produce el reconocimiento de Ag y que son producidas por las células implicadas en la respuesta (macrófagos, células B, células NK, células NKT, mastocitos y otros leucocitos), incluidas las propias DC. La citocinas inducirán, entre múltiples cambios fenotípicos, la expresión de factores de transcripción específicos de cada estirpe celular efectora (Th1, Th2, Th17, Thf, Th9, Th22) y permitirán su diferenciación final. Asimismo se generarán células reguladoras inducidas (iTregs, Tr1 y

Th3), que migrarán a los tejidos afectados y mantendrán controlado el proceso efector de las células Th. En los tejidos, las células efectoras realizarán su función *in situ*, para lo cual tendrán que reconocer de nuevo Ag, pero con menores requerimientos de coestimulación y adhesión que los de las células preinmunes.

Regulación de la expansión clonal

La expansión clonal, que genera un enorme número de células T activadas en el ganglio linfático, es un fenómeno estrictamente regulado, imprescindible para el control de la respuesta. La disminución de la respuesta está relacionada con varios mecanismos, desde la disminución de la cantidad de Ag (eliminación del patógeno) hasta la disminución de la producción de la IL-2 durante la respuesta y la expresión en las células T que han sufrido una expansión clonal prolongada de moléculas que contienen motivos inhibidores (ITIM, *immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motifs*), que inducen anergia (no respuesta), o FASL, que induce apoptosis. Entre las moléculas con ITIM, se encuentran CTLA-4 (CD152) y PD-1 (CD259). CTLA-4 es homóloga de CD28, y ambas compiten por la unión a las moléculas coestimuladoras CD80 y CD86. Como CTLA-4 tiene mayor afinidad por estos ligandos, bloquea la segunda señal de activación del linfocito deteniendo la proliferación linfocitaria. PD1 también interviene en el proceso de regulación al interaccionar con sus ligandos PDL1 (CD274) y PDL2 (CD273). Además de estas interacciones inhibidoras, existe la interacción entre Fas (CD95) y su ligando (FasL, CD95L), que activa las caspasas 8 y 3 e induce muerte por apoptosis.

Funciones de los linfocitos T CD4$^+$ efectores Th y sus subtipos: Th1, Th2, Th17, Tfh, Th9 y Th22

La diferenciación de los T CD4 (Th, *T helper* o cooperadores) se puede polarizar hacia varios subtipos distintos de Th efectores, que difieren entre sí por el tipo de citocinas que secretan y las funciones efectoras que realizan. Así, según el tipo de agente patógeno y el microambiente

citocínico en el que se activan/proliferan, se pueden polarizar hacia Th1, Th2, Th9, Th17, Thf y Th22. Por otro lado, la activación de linfocitos CD4 en microambientes antiinflamatorios puede llevar a la diferenciación de células T reguladoras inducidas (iTreg), las Tr1 (productoras de IL-10) y las Th3 (productoras de TGFβ), involucradas en procesos de tolerancia inmunológica hacia diferentes antígenos (v. más adelante). El efecto de las citocinas de la tercera señal de activación se traduce en la expresión de factores de transcripción (TF) «maestros» de distintos linajes efectores de Th (fig. 339-11).

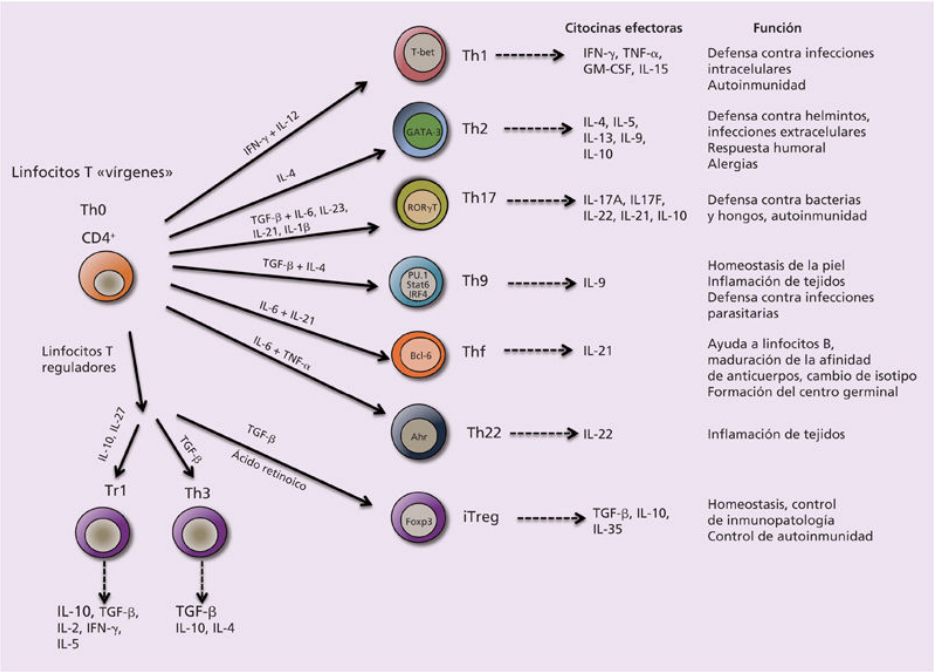


FIGURA 339-11 Las células T vírgenes, tras el contacto con un antígeno, pueden diferenciarse de distintos fenotipos efectores dependiendo del microambiente de citocinas en el cual se encuentran. Los distintos fenotipos efectores vienen mantenidos por la expresión de factores de transcripción que estabilizan su fenotipo efector, y permiten la producción de citocinas efectoras con distintas funciones sobre células del sistema inmune innato y adaptativo.

Los Th1 se caracterizan por secretar IFN-γ e IL-2, y su diferenciación ocurre pronto si durante la activación/proliferación hay presencia de IFN-γ, que puede proceder de células NK. Además, en presencia de IL-12 e IL-18 secretadas por la DC, promueven la activación de los TF STAT-1 y STAT-4

en el linfocito T CD4 que, a su vez, induce la expresión del TF maestro T-bet, necesario para que se secrete IFN-γ y se exprese el receptor de IL-12. La secreción de IFN-γ no sólo refuerza la polarización Th1, sino que, además, inhibe la polarización hacia Th2 y Th17. La principal función defensiva de las células Th1 efectoras es la de activar (vía IFN-γ) a los macrófagos que han fagocitado al agente patógeno que generó la respuesta de Th1 e incrementar su actividad microbicida frente a dicho agente patógeno.

La diferenciación hacia Th2 aparece cuando la activación/proliferación del Th preinmune frente al Ag tiene lugar en un ambiente rico en IL-4 que, a través de la activación de STAT-6, induce la expresión del factor GATA-3 (TF maestro de las Th2), un potente promotor de las citocinas que distinguen y estabilizan este subtipo (v. fig. 339-11). La fuente inicial de IL-4 puede ser eosinófilos, basófilos y, sobre todo, mastocitos. Los Th2 secretan IL-4, IL-5 e IL-13 y su función principal es la de actuar como defensa frente a patógenos parasitarios de gran tamaño (p. ej., helmintos). De manera importante, la combinación de IL-4 + IL-13 conlleva una activación «alternativa» de macrófagos (M2) que contrarresta la activación macrofágica clásica por IFN-γ a través de la síntesis de la enzima arginasa; esto incrementa la contractibilidad intestinal (expulsión de los helmintos) y causa remodelación y reparación de los tejidos.

El subtipo Th17 se caracteriza por secretar IL-17A, IL-17E e IL-22, que requieren de la expresión del factor RORγT (TF maestro de Th17) y la activación de STAT-3 (v. fig. 339-11). Estas citocinas actúan sobre epitelios y provocan la síntesis de otras citocinas como TNF-α e IL-8 (CXCL8), que reclutan y activan neutrófilos principalmente y, en menor medida, monocitos. Se cree que los Th17 efectores son de gran importancia frente a bacterias extracelulares y hongos, para cuya eliminación son esenciales los neutrófilos. Su presencia también se ha asociado con enfermedades crónicas inflamatorias de base autoinmunitaria (p. ej., psoriasis, enfermedad inflamatoria del intestino, artritis reumatoide, etc.).

Recientemente, se ha demostrado la existencia de subtipos mixtos Th1-Th17; es decir, producen IFN-γ e IL-17. Se ha reportado que la diferenciación de los Th17 requiere la presencia de bajas dosis de TGF-β + IL-6, además de IL-23, IL-1β e IL-21, mientras que su diferenciación se ve inhibida por la presencia de IL-27. Si bien el TF Foxp3 antagoniza la

expresión de RORγT, se ha definido una interconversión entre Treg y Th17 (v. Plasticidad de los linfocitos Th). El balance entre Treg y Th17 es especialmente relevante en la mucosa intestinal: en condiciones de homeostasis, la presencia de niveles abundantes de TGF-β y ácido retinoico (AR) producido por DC $CD103^+$ induce la coexpresión de RORγT y Foxp3 en linfocitos T del intestino delgado, limitando la producción de IL-17 y permitiendo mantener la tolerancia hacia Ag de la dieta y hacia las bacterias comensales. Sin embargo, la entrada de un microorganismo patógeno induce la maduración de DC y la producción de citocinas proinflamatorias como IL-6 e IL-21, inhibiendo la represión del TF RORγT por parte de Foxp3 y favoreciendo la diferenciación de Th17.

Otro subtipo de Th efector es el Tfh *(T follicular helper)*, que actúa de colaborador para la producción de Ac por los linfocitos B en el centro germinativo (CG); es esencial para la generación de linfocitos B memoria y células plasmáticas de larga vida. Los Tfh proveen de ayuda al linfocito B a través de la interacción de CD40L, como lo demuestra el hecho de que, en ausencia de CD40L o CD40, no se forman CG. Se ha descrito que las citocinas IL-6 e IL-21 participan en su diferenciación y que BCL6 es el TF maestro de la diferenciación de Tfh. Esta subpoblación expresa de manera diferencial CXCR5 (receptor de quimiocinas), PD1 (molécula inhibidora), SAP *(SLAM-associated protein)* e ICOS (molécula de coestimulación), marcadores imprescindibles para su localización en el folículo, y su función, indispensable para la formación del CG (v. figs. 339-7 y 339-8).

Inicialmente considerada una citocina Th2, la IL-9 define el subtipo *Th9.* Además de por los Th9, esta citocina puede ser secretada por linfocitos Th17, Treg y células NKT, así como por linfocitos innatos tipo 2 (ILC2). La diferenciación de Th9 se puede inducir estimulando linfocitos T preinmunes en presencia de TGF-β e IL-4, siendo PU.1, IRF4 y STAT6 los TF que intervienen en la diferenciación Th9. Entre las funciones que tienen las Th9, se han reportado el reclutamiento de mastocitos y eosinófilos, y el incremento en la producción de IgE en enfermedades alérgicas y por nematodos; y el reclutamiento de Th17 en la autoinmunidad, así como de mastocitos y T CD8 citotóxicos en la respuesta antitumoral.

IL-22 pertenece a la familia de citocinas relacionadas con IL-10 y puede ser producida por linfocitos Th17, Th1, linfocitos innatos (ILC) y otras

células no linfoides; sin embargo, la población denominada *Th22* fue identificada por producir IL-22 en ausencia de la producción de IL-17, IL-4 o IFNγ. La producción de IL-22 por parte de los Th22 ha sido implicada en varias patologías, incluidas la dermatitis atópica, la dermatitis de contacto o la enfermedad inflamatoria del intestino (EII), donde actúa sobre las células epiteliales y promoviendo la reparación tisular, pero ejerciendo un papel de citocina proinflamatoria. Sin embargo, las Th22 también desempeñan un papel protector en infecciones intestinales, como, por ejemplo, la producida por *Citrobacter rodentium*, induciendo la producción de defensinas. AHR *(aryl hydrocarbon receptor)* es un TF maestro de las Th22 (v. fig. 339-11).

Funciones de los linfocitos T CD4$^+$ reguladores y sus subtipos: iTreg, Th3 y Tr1

Los Treg inducidos o adaptativos (iTreg) son T CD4 que expresan Foxp3 como TF maestro y que, a diferencia de los Treg naturales o tímicos (nTreg) que se generan en el timo, se diferencian en periferia (también se denominan pTreg). Entre las condiciones que favorecen la generación de iTreg, está la activación subóptima (y repetitiva) de linfocito T preinmune, con baja coestimulación o presencia de moléculas coinhibidoras como CTLA-4, así como la presencia de citocinas inmunodepresoras (como TGF-β, IL-2 y AR). Los pTreg son abundantes en la mucosa intestinal, donde se inducen en el contexto de la presencia de TGF-β y AR producida por DC CD103$^+$. De manera interesante, la inducción de iTreg en el intestino parece estar directamente regulada por la microbiota comensal. Además, pueden generarse en respuesta a infecciones y enfermedades autoinmunitarias, y también como supresoras de la inmunidad antitumoral o del rechazo a alotrasplantes (v. fig. 339-11).

Un subtipo de linfocitos con función reguladora que se encuentra principalmente en las mucosas son los Th3. Fueron inicialmente identificados en el contexto de la tolerancia oral, y su característica principal es que son productores principalmente de TGF-β, aunque también producen IL-4 e IL-10. A diferencia de otras células productoras de TGF-β, los Th3 expresan en su superficie LAP *(latent associated peptide).* Su

activación en el intestino en la inmunización oral es capaz de inducir la supresión de autoinmunidad e inflamación sistémica (v. fig. 339-11).

Otra subpoblación con función reguladora es la Tr1, que fue identificada en pacientes con inmunodeficiencia severa combinada (SCID) trasplantados con células hematopoyéticas alogénicas y que evitó el desarrollo de enfermedad de injerto contra el receptor (EICR) en ausencia de inmunodepresores. Los Tr1 producen altos niveles de IL-10 y TGF-β y, a diferencia de los nTreg, no expresan Foxp3; recientemente, en humanos, se ha demostrado que pueden ser identificados como $CD49b^{+}LAG\text{-}3^{+}$. Aunque IL-10 fue considerada una citocina antiinflamatoria, Th1, Th2, Th17, Th9 y Treg $Foxp3^{+}$ son capaces de producirla en ciertas situaciones de inflamación. *In vivo,* se ha demostrado su presencia en pacientes con enfermedades autoinmunitarias (p. ej., pénfigo vulgar y diabetes), así como en alergias. Por otro lado, se ha demostrado su papel en la persistencia de infecciones víricas crónicas y bacterianas. Finalmente, a partir de su posible función en la prevención del rechazo de alotrasplantes, se han propuesto como posibles herramientas terapéuticas en la clínica para la inducción de tolerancia (v. fig. 339-11).

Plasticidad de los linfocitos Th

A pesar de que los distintos fenotipos efectores Th fueron considerados linajes terminales, en la actualidad se ha podido demostrar que existe interconversión (plasticidad) celular entre los distintos tipos de Th, predeterminada por marcas epigenéticas en los promotores de los genes para distintos TF y citocinas (p. ej., la trimetilación en la lisina 4 de la histona H3 [H3K4me3] marca una conformación activa permisiva de la cromatina, mientras que la trimetilación en la lisina 27 de la histona H3 [H3K27me3] indica una conformación no permisiva). De este modo, linfocitos Th17 pueden diferenciarse a Th1 en presencia de IL-12, y a Th2 en presencia de IL-4. Además, existen linfocitos Th «duales», es decir, que coexpresan dos TF maestros para linajes efectores distintos, tanto *in vitro* como *in vivo.* Así, por ejemplo, existen linfocitos $T\text{-}bet^{+}$ $ROR\gamma T^{+}$ en individuos con esclerosis múltiple, que producen de manera simultánea IFN-γ e IL-17. También hay linfocitos que coexpresan $Foxp3^{+}$ y RORγT, y

también recientemente se ha demostrado que los Treg pueden convertirse en células patogénicas Th17 o que los linfocitos Th17 pueden transdiferenciarse en Tr1, contribuyendo a la resolución de la inflamación en el intestino.

Activación de respuestas CD8

Los linfocitos CD8 preinmunes reconocen Ag presentados por moléculas de MHC-I en DC, que son las únicas APC capaces de activar una respuesta $CD8^+$ por expresar CD40. Las etapas son las mismas que las que sufren las células CD4, salvo que las segundas señales para su expansión y diferenciación en la célula citotóxica efectora son dependientes de la activación paralela de las DC por linfocitos CD4. De esta manera, los linfocitos CD8 sólo se activarán de manera eficiente si previamente ha existido activación de linfocitos CD4 frente al mismo Ag.

Funciones de los linfocitos T CD8 efectores

Su función efectora, también denominada citotóxica, consiste en causar la muerte de las células infectadas por virus u otros agentes patógenos intracelulares a través de distintos mecanismos que causan la muerte de las células infectadas (diana), que incluyen la liberación de gránulos citotóxicos que contienen perforina, granzimas y granulisina. Los T $CD8^+$ reconocen el pMHC específico para su TCR en la célula diana y se diferencian en células efectoras, liberando los gránulos de forma dirigida e induciendo la muerte de las células diana por apoptosis.

Los T CD8 efectores se unen a las posibles células diana del foco infeccioso mediante contactos adhesivos mediados preferencialmente por la unión de la integrina leucocitaria LFA-1 a su ligando ICAM-1 expresado en la célula diana. La activación de las CTL por la diana comporta la exocitosis de los gránulos (e implica la neosíntesis de las proteínas de dichos gránulos) a través de un proceso muy dirigido que ocurre en el centro de la sinapsis inmunológica. Además de las proteínas citotóxicas, las CTL efectoras también secretan citocinas como IFN-γ, efectiva en el control de la infección. En algunos casos, las CTL pueden causar la apoptosis de la célula diana de modo CD95/Fas-dependiente. Las CTL

efectoras son, pues, un arma muy eficaz para eliminar virus y otros agentes intracelulares, aunque también pueden constituir un potente mecanismo lesivo inmunopatológico, como sucede en las hepatitis por virus B y C (v. Enfermedades por hipersensibilidad e inmunoalérgicas, en cap. 341).

Activación de linfocitos B

Los linfocitos B, al igual que los linfocitos T, se activan tras el reconocimiento de Ag por el BCR, junto con otras señales de activación que inducen la proliferación de los clones B activados, y se diferencian a células plasmáticas productoras de Ac. La naturaleza molecular de los Ag generalmente condiciona el tipo de respuesta humoral que se genera: los Ag proteicos se denominan timo-dependientes (T-dependientes), porque para la activación completa de los linfocitos B se requiere la ayuda de las células T $CD4^+$; en cambio, cuando los Ag contienen epítopos repetidos, se posibilita que varios BCR de la célula B interaccionen con el Ag y, como consecuencia, se inicia el programa de diferenciación en célula plasmática sin ayuda del linfocito T; por ello, se denominan *Ag T-independientes*.

La respuesta contra Ag proteicos se inicia con el reconocimiento de estos por el BCR. Tras el reconocimiento específico basado en la afinidad Ag-BCR, se inicia la transducción de señales tempranas, que sigue mecanismos similares a los del TCR. Así, la primera señal involucra al BCR, junto con las moléculas señalizadoras asociadas Igα e Igβ (CD79a y b), cuyos ITAM se fosforilan por tirosín-cinasas de la familia Src *(Blk, Fyn, Lyn)*, para reclutar entonces la tirosín-cinasa Syk, central en la activación B. Por su parte, el complejo correceptor constituido por los receptores CD19, CD21 y CD81 contribuye a amplificar la primera señal mediante nuevas vías de señalización. La internalización del complejo BCR-Ag permite el procesamiento y la presentación de péptidos antigénicos a la célula T vía MHC-II; esta célula induce la expresión de CD40L que, al unirse a CD40, produce una segunda señal de activación a la célula B, que le permite la expresión de receptores de citocinas, la unión a citocinas y la progresión en el ciclo celular, la proliferación y la diferenciación (fig. 339-12). Las células B en fase de proliferación migran al folículo linfoide para la generación de un CG, y esta es la base para su diferenciación final en células B de memoria o células plasmáticas.

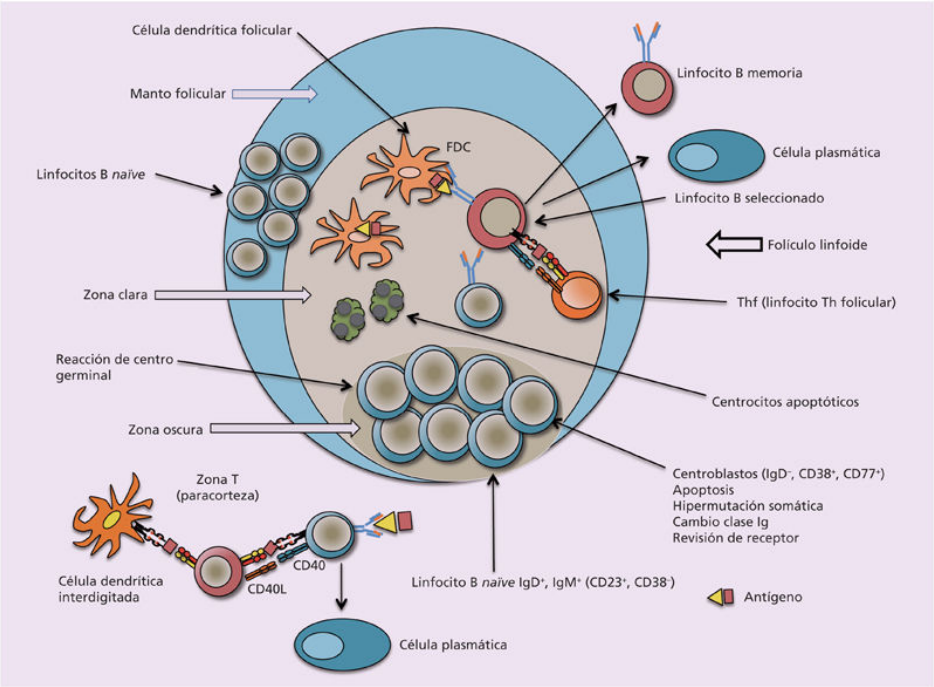


FIGURA 339-12 Respuesta linfocitaria B en el centro germinal.

Durante la respuesta primaria, se da un foco de proliferación cerca del folículo linfoide. Aquellos linfocitos B que entran al folículo podrán interactuar con linfocitos T específicos, y darán lugar a la reacción del CG (v. fig. 339-11), en cuya zona oscura aparecen como centroblastos (linfocitos B rápidamente proliferantes) que, gracias a la cooperación con Tfh, llevarán a cabo el cambio de isotipo IgM de membrana a IgG principalmente (o a IgA o IgE), así como hipermutaciones somáticas en los genes de las regiones variables (VH y/o VL), para diferenciarse en centrocitos que migran hacia la zona clara del CG, donde están las células dendríticas foliculares (FDC) exponiendo más Ag (v. fig. 339-11). Los centrocitos cuyas IgM o IgG de membrana que, como consecuencia de las hipermutaciones somáticas, hayan incrementado su afinidad por el Ag y que, además, cuenten con la cooperación de las células Tfh específicas del mismo Ag sobrevivirán y se diferenciarán hacia linfocitos B memoria o hacia células plasmáticas de vida larga que secretan la misma IgM o IgG, para lo cual migran a la médula ósea (v. fig. 339-11).

Existen sustancias microbianas (polisacáridos), con epítopos repetidos, que no precisan la cooperación T para inducir respuesta de Ac, por lo que se designan genéricamente como Ag T-independientes. Esta respuesta explica

que el déficit de células T no suponga una especial predisposición a padecer infecciones por bacterias extracelulares. Los Ag T-independientes apenas generan memoria, por lo que la respuesta, incluso tras inmunizaciones de recuerdo, es aún de tipo primario; es decir, predominantemente de IgM. Los epítopos repetidos de estos Ag los capacitan para inducir un fuerte entrecruzamiento de moléculas de sIg en los linfocitos B, con lo que proporcionan una fuerte señal activadora que escapa de la necesidad de ayuda de linfocitos T de los Ag proteicos.

Mecanismos efectores de los anticuerpos

Los Ac, como moléculas circulantes, constituyen un mecanismo de defensa idóneo contra agentes patógenos de crecimiento extracelular como bacterias y hongos, así como contra sus toxinas y en la fase de diseminación hemática de los virus. Los mecanismos efectores antimicrobianos de los Ac son básicamente cuatro (fig. 339-13): a) la *neutralización* de agentes patógenos y exotoxinas; b) la *opsonización* de microorganismos por Ac y fagocitosis de estos Ac-Ag a través de la unión a los receptores Fc (FcR) de las células fagocíticas; c) la *citotoxicidad mediada por Ac* (ADCC) a través de la activación de otras células del sistema inmunitario (células NK, neutrófilos), y d) la *activación del complemento.* La eficacia de esos mecanismos depende de la afinidad Ac-Ag, los distintos isotipos o clases de Ac, su capacidad para distribuirse por los distintos tejidos y la dinámica de su producción durante la RI primaria y secundaria frente a los Ag proteicos. Los Ac de clase IgM se producen frente a polisacáridos de bacterias encapsuladas de modo T-independiente y durante la primera fase de la RI frente a los Ag proteicos (Ag T-dependientes) que requieren la colaboración T-B que conduce a la generación de IgG, IgA e IgE de alta afinidad contra el Ag, reduciendo el potencial de generar Ac autorreactivos.

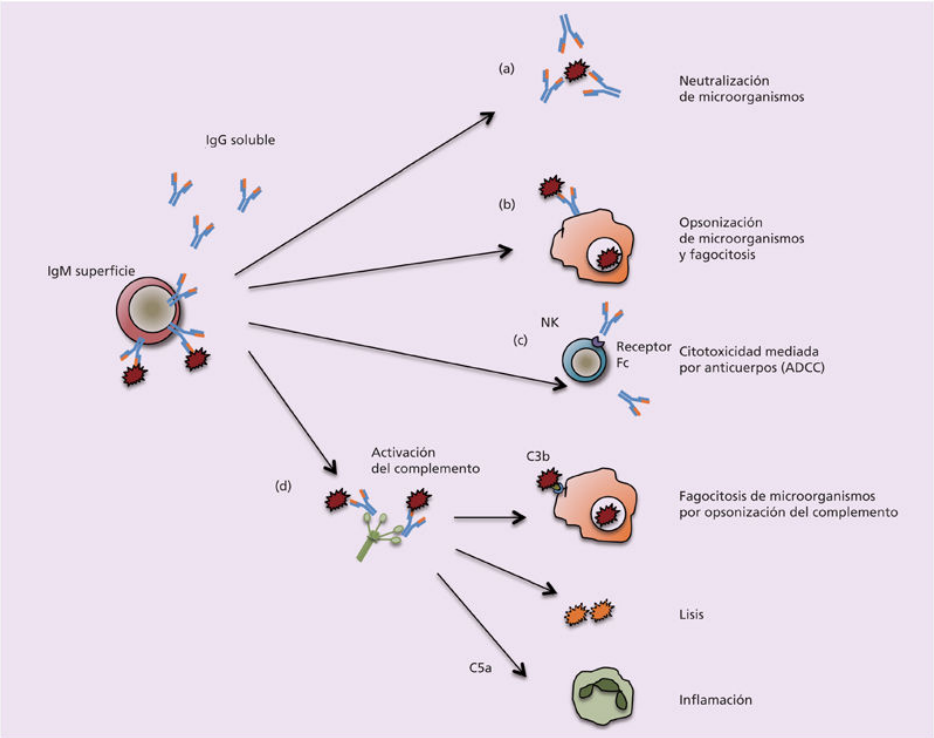


FIGURA 339-13 Funciones mediadas por anticuerpos.

Los Ac de clase IgG y de gran afinidad constituyen un arma esencial para combatir a los agentes patógenos mediante la neutralización, la activación del complemento por la vía clásica y la unión a receptores de la fracción Fc de IgG (FcγR) presentes en las células fagocíticas, que potencia la función microbicida de los agentes patógenos (v. fig. 339-11). Además, los Ac inducen el mecanismo efector denominado citotoxicidad celular dependiente de Ac (ADCC). Los Ac (subclases IgG_1 o IgG_3) que recubren la membrana de células son reconocidos por células NK y algunas células T mediante sus FcγR, tales como CD16 (FcγRIII), disparando su capacidad citotóxica sobre la célula diana, y pueden desempeñar un papel defensivo en las infecciones por virus o en la respuesta antitumoral.

Los Ac de clase IgA de alta afinidad (en forma dimérica) se encuentran especialmente en las secreciones; en la leche materna, donde tienen un papel protector en el intestino del lactante; y en las mucosas, donde actúan como defensa contra infecciones intestinales y promueven el mantenimiento de la microbiota comensal.

Por último, la IgE tiene un papel fisiológico efector en la defensa frente a parásitos a través de la activación de mastocitos (células cebadas) o

basófilos, que expresan FcR de alta afinidad para la IgE (FcεRI). En los mastocitos sensibilizados por IgE, el entrecruzamiento de la IgE fijada al FcεRI por unión a Ag induce la degranulación y la liberación de enzimas proteolíticas y oxidativas, así como potentes mediadores inflamatorios, como la histamina y la serotonina que, a su vez, incrementan la permeabilidad de los vasos sanguíneos y la contracción del músculo liso, y promueven la liberación de más citocinas y el reclutamiento de células inflamatorias (incluidos los eosinófilos) en los tejidos. Si bien la eosinofilia y el aumento de IgE participan en la respuesta protectora contra la infección con helmintos, también son causa de las reacciones de hipersensibilidad inmediata o reacciones alérgicas mediadas por IgE frente a Ag ubicuos en el medio ambiente e inocuos (alérgenos).

Linfocitos B reguladores

Existe un interesante subtipo de linfocitos B reguladores (Breg) que tienen una función supresora de la respuesta inmunitaria. El mecanismo principal a través del cual actúan es la producción de IL-10 (por lo que se han denominado también B10), la cual es capaz de inhibir la producción de citocinas proinflamatorias como IL-2, IL-3, IFN-γ y TNF-α a través de la alteración de la función de distintos tipos celulares, incluidos las DC, los linfocitos Th, las células plasmáticas, etc. La ausencia de Breg se ha asociado al desarrollo de distintas patologías autoinmunes en modelos murinos, incluidos la encefalitis experimental autoinmune, la artritis inducida por colágeno y el lupus. En humanos adultos, representan como mucho el 0,5% de los linfocitos B totales. Es importante destacar que la depleción de linfocitos B en humanos ha conllevado la exacerbación de respuestas Th1, lo cual indica que podrían tener una función reguladora biológicamente relevante *in vivo.* Se ha propuesto que la producción de IL-10 podría estar inducida por la activación de TLR y/o CD40.

Migración y tráfico linfocitario. Memoria inmunológica

Migración y tráfico linfocitario

Los linfocitos experimentan un flujo migratorio continuo *(recirculación linfocitaria).* Los linfocitos T y B abandonan los órganos linfoides primarios donde se han generado (timo y médula ósea, respectivamente) y pasan a la circulación sanguínea arterial, desde donde se distribuyen por los órganos linfoides secundarios. Circulan continuamente a través de los ganglios linfáticos y el tejido linfoide asociado a mucosa (MALT), a través de la circulación linfática hasta llegar al conducto torácico y regresar, por la vena subclavia, a la circulación sanguínea arterial y reiniciar el proceso. En condiciones normales, este circuito sangre-sistema linfático-sangre de *recirculación linfocitaria* puede ser recorrido por un linfocito individual una vez cada 24 h. Esta recirculación tiene una *importancia fisiológica* capital, al incrementar las oportunidades de que los escasos linfocitos específicos de un determinado Ag disponibles en el repertorio preinmune puedan encontrar dicho Ag e iniciar así la RI lo antes posible, sea cual sea su puerta de entrada.

En los ganglios linfáticos, los linfocitos entran por dos vías: 1) sanguínea, a través de las HEV localizadas en la paracorteza o área de células T, y 2) linfática, a través de los conductos aferentes. Sin embargo, su salida es sólo por la vía linfática eferente.

La migración y la localización de los linfocitos en los órganos linfoides secundarios están dirigidas por un complejo conjunto de interacciones entre citocinas con actividad quimioatrayente (las quimiocinas), y que son producidas por el órgano o tejido linfoide y sus receptores, combinadas con la interacción de moléculas de adhesión linfocitarias con sus ligandos del endotelio de las HEV. Después de atravesar las HEV, los linfocitos T preinmunes permanecen en la paracorteza o zona de células T, donde se hallan las HEV, por la interacción del receptor CCR7 y la quimiocina CCL21, producida por las células estromales de la paracorteza. También las DC que son activadas en tejidos, a medida que maduran, expresan CCR7, por lo que el gradiente de CCL21 dirige su migración por el conducto aferente hacia el órgano o tejido linfoide secundario más próximo, para aparecer como DC interdigitadas en la paracorteza en estrecho contacto con los linfocitos T. Los linfocitos B expresan poco CCR7 en comparación con los niveles constitutivos más elevados de CXCR5, el receptor de la quimiocina CXCL13 producida por las FDC. En consecuencia, los linfocitos B abandonan la zona T para dirigirse hacia los folículos linfoides

(área de células B), siguiendo un gradiente de CXCL13. Posteriormente, el incremento de la expresión de CCR7 permite que estos linfocitos respondan hacia gradientes de las quimiocinas CCL21 y 19, generando así una interacción entre linfocitos B y linfocitos T asociados (cognados) en las fronteras de la llamada *zona T:B.* Una vez que se genera esta larga interacción (de horas a días), los linfocitos B empiezan a proliferar y migrar hacia la zona central folicular, iniciándose el proceso de formación de CG. Asimismo, se aumenta la expresión de un receptor para esfingosina-1-fosfato (S1P), denominado S1PR2, que promueve el posicionamiento de los linfocitos B en las regiones foliculares centrales.

Si no encuentran el Ag para el que son específicos sus receptores de membrana, los linfocitos T y B preinmunes siguen su migración por los cordones medulares y salen del ganglio linfático por el conducto eferente para entrar en el próximo ganglio por los conductos aferentes.

Memoria inmunológica. De la migración de los linfocitos T efectores a la memoria inmunológica

La estimulación antigénica afecta profundamente a la migración linfocitaria. Así, con la llegada de un Ag a un ganglio linfático, se reduce drásticamente la salida por el vaso eferente y, además, la entrada de linfocitos desde la sangre por las HEV puede incrementarse hasta 3-10 veces, lo que determina que el ganglio sea capaz de duplicar su peso en 24 h. Los linfocitos T que encuentran el Ag presentado por una DC en el área de células T sufren un proceso de activación y proliferación durante el cual permanecen retenidos, sin circular, durante unos 5-7 días.

Este proceso implica también su diferenciación a linfocitos T efectores y memoria, momento en que recuperan la capacidad de abandonar el órgano linfoide por el conducto eferente y volver a la circulación sanguínea, aunque con un patrón de migración distinto al de los preinmunes.

Los linfocitos T efectores pueden llegar hasta el foco infeccioso a través de las vénulas poscapilares inflamadas por las citocinas inflamatorias (IL-1, TNF-α), que expresan selectinas E y P, ligandos de integrinas como ICAM-1/CD54 o VCAM-1/CD106 y quimiocinas como CCL4 o CXCL10, inducidas. Estas, a su vez, activan e incrementan la avidez de las integrinas LFA-1 y VLA-4 presentes en los linfocitos T efectores, que se adherirán

firmemente a sus ligandos (ICAM-1/CD54 y VCAM-1/CD106, respectivamente), permitiendo su extravasación.

Los linfocitos T memoria se caracterizan principalmente por la expresión diferencial de la glucoproteína CD45: los linfocitos vírgenes expresan CD45RA, mientras que los linfocitos T de memoria expresan la CD45R0 (o CD45 RA−). A su vez, esta población de linfocitos T CD45R0 se subdivide en cuatro poblaciones: linfocitos T de memoria central (TMC), linfocitos T de memoria efectora (TME), linfocitos T de memoria residentes de tejidos (células TMR) y linfocitos T madre de memoria (TMM). Por otra parte, los linfocitos T efectores que se generan en sitios como la piel y el MALT intestinal (incluidos las placas de Peyer y los ganglios mesentéricos) migran y se retienen en estos sitios debido a la expresión diferencial de moléculas de *homing* y de receptores de quimiocinas particulares.

Bibliografía especial

Cerutti A, Cols M, Puga I. Marginal zone B cells: virtues of innate-like antibody-producing lymphocytes. *Nat Rev Immunol*. 2013;13(2):118–132.

Guermonprez P, Valladeau J, Zitvogel L, Théry C, Amigorena S. Antigen presentation and T cell stimulation by dendritic cells. *Annu Rev Immunol*. 2002;20:621–667.

Honjo T, Kinoshita K, Muramatsu M. Molecular mechanism of class switch recombination: Linkage with Somatic Hypermutation. *Annu Rev Immunol*. 2002;20:165–196.

Li L, Choi YS. Follicular dendritic cell-signaling molecules required for proliferation and differentiation of GC-B cells. *Semin Immunol*. 2002;14:259–266.

Rudolph MG, Stanfield RL, Wilson IA. How TCRs bind MHCs, peptides, and coreceptors. *Annu Rev Immunol*. 2006;24:419–466.

340

Inmunopatología en la respuesta inmune a la infección

M. Juan Otero

M. Fresno Escudero

R. Solana Lara

L. Alsina Manrique de Lara

J. Yagüe Ribes

Enfermedades del sistema inmunitario: la respuesta a los microorganismos como paradigma

M. Juan Otero

La capacidad del sistema inmunitario (SI) de protegernos de las agresiones externas encuentra en la respuesta inmunitaria (RI) a los microorganismos y patógenos externos el aspecto más característico de su función. La infección de los microorganismos y parásitos genera patología en el individuo como resultado de dos fuerzas contrapuestas: la virulencia del patógeno y la respuesta inmunitaria. De hecho, muchas veces, la patología asociada a la infección se ve más definida por un exceso de la respuesta antiinfecciosa que por la capacidad lesiva del propio patógeno. Por su parte, microorganismos no patógenos que habitualmente, cuando el individuo es inmunocompetente, no llegan ni a interaccionar con él, pueden llegar a ser patógenos que comprometan la vida del individuo cuando existe un defecto de la función del SI. Así, clásicamente, las inmunodeficiencias (la falta de función inmunitaria) se han caracterizado por un exceso de infecciones, y los distintos cuadros de infección (bacterias o virus) han permitido definir el componente del sistema inmunitario que funciona mal. Aunque en la actualidad el concepto de inmunodeficiencia se ha ampliado y existen inmunodeficiencias (entendidas no sólo como defecto funcional hacia las infecciones, sino también como déficit de algún componente del SI) sin infección, este capítulo agrupa dos apartados relacionados con la interacción de los microorganismos y el sistema inmunitario en situación de inmunocompetencia e inmunodeficiencia.

En el fondo, el mal funcionamiento del SI explica no sólo infecciones, sino también el resto de las patologías en las que se ve involucrado (alergia, autoinmunidad, rechazo en el trasplante o respuesta antitumoral), por lo que este preámbulo del presente capítulo se presenta como introducción de los conceptos también tratados en los capítulos 341 (alergia y autoinmunidad) y 342 (RI antitumoral, RI en el trasplante e inmunoterapia) (v. también la última columna de la tabla 339-1).

En realidad, estas clasificaciones son, sin duda, prácticas para entender el papel del SI, pero cada vez es más evidente que los límites de estas clasificaciones son difusos y muchas enfermedades infecciosas desencadenan respuestas de hipersensibilidad y autoinmunidad; y, con ellas, pueden incluso desarrollarse transformaciones neoplásicas.

Un último concepto que es necesario introducir aquí es que el SI se desarrolla para combatir los microorganismos y estos condicionan cómo se desarrolla el propio SI, por lo que se forma un círculo de retroalimentación entre SI y microorganismos. En este sentido, el papel de los microorganismos que componen lo que conocemos como microbiota condiciona de manera fundamental la función del SI y, con ello, la

homeostasis del organismo. Este es uno de los aspectos más complejos de la inmunología actual, pero los datos que se van acumulando en este sentido muestran que la microbiota es definitoria de la «salud de nuestro SI»; no sólo del componente adaptativo (lo que parece lógico), sino también incluso del SI innato, que conceptualmente debería ser inmutable, pero que ahora sabemos que también se ve condicionado por la experiencia antigénica y, posiblemente, por la microbiota. Consecuentemente, también se ven influenciadas las enfermedades mediadas por el SI y, con ellas, las opciones inmunoterapéuticas que pueden permitir solventarlas. En todo caso, en la actualidad, los datos científicamente incuestionables son aún pocos respecto a cómo actuar con la microbiota y la experiencia antigénica, y estos aspectos se desarrollan más en el terreno de las hipótesis que de las realidades contrastables.

Infecciones y respuesta inmunitaria

M. Fresno Escudero, R. Solana Lara

Conceptos generales

Las enfermedades infecciosas son la primera causa de mortalidad en países en desarrollo y la segunda, tras las enfermedades cardiovasculares, en países desarrollados. Infección es aquella relación entre un hospedador y un microorganismo invasor que conlleva la multiplicación de este en los tejidos del primero y la ulterior alteración de funciones orgánicas en el nivel local y/o sistémico (enfermedad infecciosa). En toda infección, el agente infeccioso sigue los siguientes pasos: 1) unión y entrada a receptores de membrana o tejidos; 2) diseminación local o sistémica; 3) multiplicación; 4) evasión de las respuestas del hospedador, y 5) transmisión (vertical u horizontal) a otros hospedadores. Sin embargo, la infección no necesariamente implica enfermedad infecciosa, ya que, a veces, el agente infeccioso puede proliferar y mantener su número sin causar patología (colonización). Entre la colonización y la enfermedad infecciosa manifiesta se encuentran las infecciones subclínicas o inaparentes.

El establecimiento de una infección depende de propiedades tanto del patógeno como del hospedador. Así, la *patogenicidad* o capacidad para originar enfermedad es relativa y resulta del balance entre el poder patógeno intrínseco, o *virulencia*, y los recursos defensivos (sistema inmunitario [SI]) utilizados por el huésped para neutralizarla y determinar el proceso final del proceso infeccioso. La virulencia también es un término relativo, ya que microorganismos cuya virulencia habitual es baja (oportunistas) pueden ocasionar enfermedad grave en individuos con inmunidad deprimida. Entre los principales factores de virulencia se encuentran: a) los que estimulan la colonización, proliferación e invasión tisular, como moléculas de superficie del patógeno (adhesinas) que le permiten fijarse a células y tejidos, enzimas digestivas segregadas por el microorganismo invasor, etc., y b) las toxinas bacterianas, como componentes estructurales de las paredes bacterianas *(endotoxinas)* (p. ej., lipopolisacárido o LPS de gramnegativos) o proteínas secretadas *(exotoxinas)* que pueden originar enfermedad sin replicación efectiva y actuar a distancia para provocar alteraciones funcionales orgánicas locales o generalizadas (p. ej., síndrome del *shock* tóxico por estafilococos, difteria y tétanos).

A pesar de la alta eficiencia del SI en eliminar y controlar la replicación de microorganismos patógenos, hay situaciones en que no se logra eliminar el patógeno porque la respuesta inmunitaria (RI) es inexistente, inapropiada o está suprimida o contrarrestada por el patógeno. Así, tanto si la infección es clínicamente evidente como si no lo es, su resultado final puede ser: a) resolución, cuando las defensas eliminan el patógeno agresor, acompañada con frecuencia de inmunidad completa para una reinfección; b) infección crónica, cuando las defensas se contrarrestan con los factores de

virulencia microbianos; c) persistencia o latencia del microorganismo en los tejidos del hospedador (denominado *portador*), normalmente aislado, sin causar enfermedad, aunque cualquier disminución de los mecanismos de vigilancia puede originar una reactivación de la infección mucho tiempo después, y d) muerte del paciente si la respuesta inmune es incapaz de controlar la infección y esta no es tratada apropiadamente con fármacos microbicidas/estáticos.

Existen factores genéticos y adquiridos del hospedador que afectan a la predisposición a la infección. Entre los primeros están: a) diferencias en componentes del hospedador requeridos para la infección (p. ej., receptores de superficie para los patógenos), como sucede con *P. vivax* y los eritrocitos, de forma que las personas que poseen un cierto haplotipo de hemoglobina (anemia drepanocítica) son más resistentes a la malaria, y b) diferencias en los componentes del propio SI, especialmente los implicados en el reconocimiento antigénico, como los receptores de la inmunidad innata y los receptores T y B (Ig) y las moléculas HLA del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) en humanos, o citocinas y quimiocinas. Por su parte, entre los factores adquiridos encontramos: edad, factores hormonales, traumatismos, nutrición, presencia de otras infecciones e inmunodepresión asociada a infecciones (sida) y a otras enfermedades (cáncer).

Se denominan patógenos *emergentes* a aquellos de reciente aparición, como el virus del Ébola, que causan hasta un 15% de las infecciones. En las enfermedades *reemergentes*, ciertos microorganismos que apenas producían infección generalizada en la población, repentinamente, empiezan a infectar cada vez a más personas (p. ej., la tuberculosis y la difteria). La aparición de estos patógenos puede deberse a los cambios constantes en las relaciones hospedador-parásito. Cada especie ocupa un nicho ecológico, pero los seres humanos pueden cambiar su entorno e influir en la etiología de sus propias enfermedades infecciosas. Ejemplos de ello son los sistemas de climatización que permiten la transmisión y la patogenicidad de *L. pneumophila;* o los tampones de celulosa para la higiene menstrual femenina, que constituyen un nuevo microambiente donde los estafilococos pueden vivir y producir la toxina causante del síndrome del *shock* tóxico (TSST). También los hábitos sociales, como el importante incremento de más de 10 veces de las endocarditis bacterianas debido al aumento del uso de opioides.

Mecanismos innatos de defensa antiinfecciosa

La defensa antiinfecciosa se produce gracias a mecanismos de inmunidad innatos y adquiridos íntimamente relacionados. La inmunidad innata, aunque inespecífica, tiene la ventaja de intervenir rápidamente durante una infección aguda y permitir la supervivencia del huésped hasta que la respuesta adquirida congregue nuevas defensas. Por su parte, la inmunidad adquirida, también denominada *específica* o *adaptativa*, tarda días o semanas en aparecer tras la infección primaria; aunque, con frecuencia, es indispensable para una completa resolución de la enfermedad.

La inmunidad innata abarca todos los mecanismos físico-químicos y celulares que previenen la colonización o infección de individuos normales, e incluye: a) barreras cutáneo-mucosas; b) secreciones; c) antagonismo microbiano; d) fagocitos; e) células inmunes innatas (ILC); f) complemento, y g) citocinas, quimiocinas y otros péptidos recientemente denominados *alarminas*. Los patógenos colonizan la piel y las mucosas, pero son incapaces de penetrar tales superficies. El bajo pH del estómago, la vagina o la orina, así como los cilios o la capa mucosa del epitelio de las vías respiratorias, impiden la propagación hacia el interior de los microorganismos que colonizan los orificios externos. Las secreciones mucosas contienen proteínas importantes en la defensa antimicrobiana, como *lisozima*, que digiere el peptidoglucano de las bacterias, o elementos de la inmunidad específica, como anticuerpos de clase IgA secretora, que inhiben la unión del microorganismo a la mucosa. La piel y las mucosas son ricas en flora microbiana autóctona que protege frente a la colonización por otros microorganismos potencialmente invasores: a) ocupan un nicho ecológico, compitiendo por los nutrientes y modificando el pH, la pO_2, etc.; b) producen sustancias antibacterianas, como las colicinas por *E. coli*, letales para patógenos entéricos como *Salmonella* y *Shigella*, y c) inducen inmunidad cruzada contra otros microorganismos.

Los capilares permiten el paso constante de leucocitos recirculantes a los tejidos, que tienen así oportunidad de reconocer cualquier antígeno microbiano presente, para facilitar la denominada *vigilancia inmunológica*. Cuando los tejidos se infectan o dañan, los capilares se dilatan y su permeabilidad aumenta. Los leucocitos circulantes, especialmente polimorfonucleares (PMN) y monocitos, incrementan su adherencia a las células endoteliales, y seguidamente se produce su extravasación a los tejidos. Después de su extravasación, los leucocitos se mueven atraídos por sustancias quimiotácticas, como leucotrienos, anafilotoxinas (C3a, C5a) o quimiocinas. Estos pasos iniciales son independientes del agente infeccioso inicial y siempre son los mismos. Si la infección continúa, el suministro constante de sustancias quimiotácticas e inflamatorias mantiene la vasodilatación y el flujo de PMN al área afecta. Este aumento de PMN procede de la médula ósea, que contiene hasta 20 veces más PMN que la sangre. Si la demanda continúa, la velocidad de generación de PMN en la médula ósea aumenta considerablemente, controlada por los factores hematopoyéticos. Si la inflamación se hace excesiva e intensa, suele controlarse por un aumento de la secreción de glucocorticoides, pero, al mismo tiempo, viene reforzada por una respuesta metabólica general del organismo, denominada *respuesta de fase aguda*. Muchos de los aspectos de esta respuesta se deben a citocinas proinflamatorias: TNF-α, IL-1 e IL-6. Así, el hígado produce una variedad de sustancias séricas (reactantes de fase aguda) inducidas por la acción de la IL-6. Cuando las reacciones inflamatorias son de intensidad leve o moderada, adquieren relevancia como mecanismos antiinfecciosos.

Los PMN neutrófilos poseen diferentes tipos de gránulos que incluyen numerosas enzimas tóxicas para los microorganismos (peroxidasa, fosfatasas, nucleasas, lisozima, catepsinas). Además, contienen péptidos catiónicos con actividad bactericida o antiviral denominados *defensinas* α, β o γ que, además, son quimiotácticas y activan macrófagos y

la liberación de histamina y citocinas, lo que les permite modular las respuestas innatas y adaptativas. Hoy en día se incluyen dentro de las proteínas denominadas *alarminas* (producen una señal de alarma), que también incluyen la catelicidina, proteína neurotóxica de eosinófilos (EDN) y *high-mobility group box 1* (HMGB1). Estas proteínas son liberadas en respuesta a la infección o daño tisular y, debido a sus propiedades quimiotácticas y activadoras de las DC y presentadoras de antígenos, movilizan y activan rápidamente a las células de la inmunidad innata. También contienen proteínas, como la calprotectina o la lactoferrina, que captan cinc y hierro e inhiben el crecimiento bacteriano por disminución de la cantidad disponible de estos metales.

Los PMN eosinófilos contienen en sus gránulos, además de varias enzimas, inhibidores de serotonina e histamina, varias proteínas catiónicas y una proteína mayoritaria básica. Tienen receptores para C3b y FcR que les permiten unirse a helmintos recubiertos de anticuerpos y descargar en ellos la proteína básica que los destruye. Los PMN basófilos contienen gránulos ricos en heparina e histamina. Son similares a los mastocitos y poseen receptores Fc para IgE. Los monocitos tienen una actividad similar a los neutrófilos, aunque, en general, son menos eficientes en la eliminación de ciertos microorganismos, como bacterias extracelulares u hongos. Otra diferencia importante es su capacidad de secretar mediadores de la inflamación.

Los fagocitos y las DC expresan en su membrana, además de receptores de complemento y FcR, otros para oligosacáridos de manosa, muy importantes para la fagocitosis. Sus funciones microbicidas se potencian por componentes de la inmunidad específica como: 1) citocinas secretadas por los linfocitos T tras el reconocimiento del antígeno, necesarias para su activación, y 2) anticuerpos secretados por los linfocitos B, que les dotan de propiedades opsónicas y efectoras. Los mecanismos más importantes de destrucción fagocítica de patógenos (sobre todo intracelulares) implican la generación de productos intermediarios reactivos de oxígeno (anión superóxido¸ peróxido de hidrógeno y radical hidroxilo) y/o de nitrógeno (óxido nítrico).

Existen tres tipos de ILC (ILC1-3) y pueden tener actividad citotóxica o cooperadora, como los linfocitos T. ILC1 y 2 se asocian a respuestas Th1 y Th2, respectivamente, y las ILC3 a respuestas Th17 o Th22. Las más estudiadas son las *natural killer* (NK) pertenecientes a las ILC1 citotóxicas, que destruyen células infectadas por virus y parásitos intracelulares mediante citotoxicidad directa (no específica de Ag ni restringida por MHC), mediada por receptores activadores de la actividad NK que reconocen estructuras presentes en las células infectadas, o indirectamente, por actividad ADCC, migrando al foco inflamatorio en respuesta a la infección (tabla 340-1). A su vez, los receptores inhibidores de NK reconocen moléculas MHC-I, por lo que la baja expresión de MHC-I en las células infectadas se acompaña de un incremento en la capacidad lítica de NK.

Tabla 340-1

Principales poblaciones linfocitarias que actúan como mecanismos efectores de inmunidad frente a infecciones patogénicas para el ser humano

	TIPO DE CÉLULA EFECTORA Y SUBTIPO									
	CD8		CD4							
	Tc1	Tc17	Th1	Th2	Th17	Thf	Th9	Th22	Treg	NK
Función principal	Eliminación de células infectadas		Activación de macrófagos	Activación de linfocitos B	Activación de PMN Integridad de la mucosa	Cambio de isotipo de linfocitos B	Producción de mucus Inflamación alérgica	Inflamación de mucosas	Regulación/supresión	Eliminación de células infectadas
Patógeno	Rabia	Influenza	*Mycobacterium*	Polio	*Candida*	Todos Th2	Patógenos respiratorios	*Citrobacter*	Todos	Herpesvirus
	Dengue	Viruela	*Listeria*	Sarampión	*Klebsiella*		Helmintos intestinales			HIV
	HIV		*Leishmania*	Parotiditis	*S. aureus*					
	Plasmodium		*Pneumocystis*	HIV	*Mycoplasma pneumoniae*					
			Trypanosoma cruzi	Influenza	*Helicobacter pylori*					
			Histoplasma	*Plasmodium*	Herpes zóster					
			Schistosoma	Bacterias extracelulares						
			Brugia malayi							
			Chlamydia							
			Rickettsia							

Las citocinas secretadas por macrófagos y linfocitos T e ILC pueden también considerarse parte de la inmunidad natural, aunque su cantidad aumenta después de una RI específica. Las endotoxinas bacterianas estimulan la síntesis de IL-1 y TNF-α por macrófagos. El TNF-α aumenta localmente la adhesión de leucocitos al endotelio, activa los mecanismos microbicidas de los fagocitos y estimula la citotoxicidad de otras células efectoras, como eosinófilos y linfocitos T y NK. Los virus inducen varios interferones (IFN), los cuales tienen un papel muy importante en la resistencia antiviral al activar mecanismos sinérgicos: bloqueo de la replicación vírica, aumento en la expresión de MHC y activación de células NK y macrófagos.

Las DC migran al foco infeccioso y son claves en la captura de patógenos y la presentación de sus antígenos al linfocito T para iniciar la RI específica. Además, participan en la RI innata mediante la secreción de citocinas y quimiocinas. Las NK y DC se regulan mutuamente: las NK se activan por patógenos y citocinas liberadas por DC y favorecen la maduración de estas, con lo que seleccionan las más adecuadas para activar posteriormente linfocitos T.

Mecanismos de inmunidad adquirida contra las infecciones

Los mecanismos efectores de la inmunidad adquirida pueden ser de tres tipos principales (v. tabla 340-1): a) respuesta de Ac por los linfocitos B; b) generación de linfocitos T citotóxicos $CD8^+$ (T CD8) específicos de Ag restringidos por MHC-I, y c) activación de macrófagos por linfocitos T CD4 específicos restringidos por MHC-II (respuestas de hipersensibilidad retardada). En la inducción de todas estas respuestas tienen un papel esencial la función cooperadora de los distintos subtipos funcionales de T CD4 (Th1,

Th2, Th17) y los recientemente descritos Tfh, Th9 y Th22 generados a lo largo de una respuesta que implica una estimulación antigénica crónica y persistente (v. Linfocitos T, en cap. 339).

La polarización de los linfocitos Th hacia un subtipo u otro es clave en la resistencia o susceptibilidad a una determinada infección, y es un complicado proceso controlado por los receptores de la inmunidad innata y adaptativa implicados en el reconocimiento del Ag, la propia naturaleza del Ag y, sobre todo, por el entorno de citocinas inicial, que viene determinado por las células que participan en la respuesta innata a la infección (DC, monocitos-macrófagos, mastocitos y células NK), además de factores genéticos, cantidad de inóculo y vía de entrada, entre otros. Así, la IL-12 se produce cuando las células fagocíticas se activan por productos bacterianos, con lo que se inicia una respuesta Th1 dependiente de la producción de IFN-γ por las NK. La producción inicial de IL-4 por células NKT ($CD4^+$, $NK1.1^+$), eosinófilos o mastocitos induce una respuesta Th2. La generación de Th1 y la consiguiente producción de IFN-γ inhiben la generación de Th2, y mediante la producción de IL-4 estas Th2 impiden el desarrollo de las Th1. Los Th17 dependen de la producción de IL-23 e IL-21. Los Th9 secretan IL-9, implicadas, entre otras cosas, en la secreción de *mucus* y, por ello, se están viendo implicadas en infecciones víricas de las mucosas del tracto respiratorio o bien de helmintos intestinales. Los Th22 producen IL-22 y están implicadas en la inflamación tisular y en la resistencia algunas bacterias del tracto intestinal. Por su parte, los linfocitos T γδ participan en la respuesta frente a algunos virus como el CMV.

Los Ac definen la defensa antiinfecciosa a través de: a) la prevención de la unión de los gérmenes a sus receptores; b) la neutralización de toxinas; c) la activación del complemento; d) el favorecimiento de la opsonización y la fagocitosis por monocitos, macrófagos y PMN (a través de la unión a receptores Fc), y e) la promoción de la función ADCC. Por su parte, los T CD8 destruyen células infectadas con patógenos intracelulares a través del reconocimiento de pMHC, mediando preferentemente la actividad antivírica, aunque también son efectivas contra algún protozoo intracelular, como *Theileria parva.* Su acción citotóxica puede ser directa o indirecta por la secreción de linfocinas como IFN-γ.

Mecanismos de reconocimiento del patógeno y su influencia en la respuesta inmunitaria

La inmunidad innata se caracteriza por poseer PRR de membrana, intracelulares o solubles, que reconocen los denominados *patrones moleculares asociados a patógenos* (PAMP) (moléculas de patógenos no presentes en el huésped), por lo que su presencia circulante es una señal de infección. Entre ellos están las colectinas, las pentraxinas, las lectinas tipo C, los receptores *scavenger*, los *Toll-like receptors* (TLR), los *NOD-like receptors* (NLR) y los *RIG-1-like-receptors* (RLR). Todos ellos cooperan para activar las células de la inmunidad innata, induciendo la respuesta específica más conveniente para eliminar el patógeno. Estos receptores, a diferencia de los sistemas adaptativos, no son

clonales ni polimórficos. La discriminación entre lo propio y lo extraño por estos receptores es eficaz y son capaces de generar respuestas inmediatas sin memoria inmunológica.

Probablemente, la familia de receptores PRR más conocida es la de los TLR: TLR4 reconoce principalmente LPS de bacterias gramnegativas; TLR2 reconoce algunos LPS atípicos, peptidoglucanos, lipoarabinomananos, lipoproteínas de levaduras, glucoproteínas de protozoos o glucofosfatidilserina de helmintos; TLR3 reconoce RNA de doble cadena, que es un intermediario en la replicación de muchos virus y no existe de modo natural en las células de nuestro organismo; TLR5 reconoce flagelina de bacterias; TLR7 y 8 reconocen RNA de cadena simple, como el del HIV o el del virus de la influenza y productos antivirales; y TLR9 reconoce motivos CpG no metilados abundantes en el DNA de muchos patógenos, como virus y bacterias. Un patógeno particular puede interaccionar con más de un receptor de PAMP. Por ejemplo, las micobacterias pueden interaccionar con TLR2, TLR4 y DC-SIGN; *T. cruzi* con TLR2, TLR4 y TLR9; etc.

Cada vez es más evidente que la interacción de un patógeno con uno u otro de estos PRR produce una respuesta inmune diferente. Desde hace muchos años, se conoce de modo empírico que existen diversos factores que influyen en el desarrollo de la respuesta protectora de una vacuna, como la dosis de Ag y su naturaleza química, la vía de entrada, la presencia o no de infecciones concomitantes y las citocinas producidas inmediatamente tras el contacto con el patógeno en el entorno de la infección. Hoy se sabe que todo ello se debe a la interacción de los patógenos con los diferentes PRR y las distintas células presentadoras de antígeno (APC) o ILC que activan.

Existen varias clases de APC que afectan al tipo de respuesta específica y, por ende, a la protección o patogenia. A su vez, la interacción APC-linfocito T depende de la dosis del patógeno: una concentración de Ag muy alta tiende a favorecer interacciones de baja afinidad con el TCR, induciendo respuestas Th2; por el contrario, bajas concentraciones de Ag involucran linfocitos T con TCR de alta afinidad, induciendo preferentemente respuestas Th1. Asimismo, la presencia de patógenos coinfectantes afecta a la respuesta contra un determinado patógeno, ya que pueden inducir un entorno de citocinas diferente. Por ejemplo, en una infección por helmintos existe una gran cantidad de IL-4 producida por células NKT que inducen una respuesta Th2 que, como se ha mencionado, no es protectora en infecciones por patógenos intracelulares, y esto evita la inducción de la correcta respuesta Th1.

Existen cada vez más evidencias de la importancia de los PRR y, más concretamente, de los TLR, en la inmunopatogenia de muchas enfermedades humanas. Así, polimorfismos tanto de TLR4 como de TLR2 se han asociado a una mayor o menor gravedad de sepsis, lo que indica la importancia de la interacción del patógeno con sus receptores para comprender la patogenia asociada a múltiples enfermedades infecciosas.

Inmunidad frente a bacterias

Para la respuesta inmune, los microorganismos pueden clasificarse de un modo general según su tipo de replicación (extracelular, o bien intracelular obligada o facultativa) y la forma en que desarrollan la enfermedad (patogenia), más que según su origen filogenético. Las bacterias de crecimiento extracelular pueden ser patógenas por su crecimiento incontrolado, la reacción inflamatoria que producen o las toxinas que liberan. Se eliminan principalmente por los mecanismos microbicidas de los fagocitos (PMN, monocitos y macrófagos); así, la resistencia de un microorganismo a la fagocitosis es un determinante de su virulencia. La activación del sistema del complemento en ausencia de Ac también desempeña un papel importante (p. ej., el peptidoglucano de las grampositivas y el LPS de las gramnegativas activan la vía alternativa). Si la cantidad de bacterias en el foco de infección y su virulencia son bajos, los fagocitos pueden ser suficientes para eliminarlas. En caso contrario, se requiere inmunidad humoral específica (Ac): aunque los polisacáridos de las cápsulas bacterianas son muy inmunogénicos y estimulan directamente la producción T-independiente de IgM, la principal respuesta protectora es la producción de IgG inducida por linfocitos Th2.

Algunas bacterias, como las rickettsias, las clamidias o las micobacterias, son parásitos intracelulares facultativos u obligados que sobreviven y se replican en el interior celular por ser resistentes a los mecanismos microbicidas de los fagocitos. Si bien inicialmente las NK parecen ser las responsables de la protección, la eliminación de estas bacterias intracelulares se debe principalmente a macrófagos activados por citocinas Th1, principalmente IFN-γ y TNF-α; en ausencia de dicha activación, los macrófagos no son capaces de controlar la infección. Este mecanismo defensivo está asociado a un fenómeno local de formación de lesiones granulomatosas, donde la erradicación no es estéril y, por tanto, la enfermedad se convierte en crónica (v. cap. 341, Alergia. Autoinmunidad). Recientemente, se ha descrito la implicación de la Th17 en la resistencia a *Klebsiella pneumoniae.*

Inmunidad frente a virus

Los virus son agentes infecciosos intracelulares obligados cuya diseminación puede ser extracelular (poliovirus) o intracelular (herpes, retrovirus). Los mecanismos de defensa innata contra los virus incluyen la producción de IFN tipo I por las propias células infectadas, que induce protección de otras células sanas al inhibir la replicación del virus. Las células de la inmunidad innata también se activan tras el reconocimiento de los PAMP víricos mediante receptores que pueden ser de tipo TLR, NLR o RLR. Tras la activación, producen IFN tipo I y otras citocinas como la IL-12, que potencian la actividad citotóxica NK contra células infectadas por virus. La activación de las células NK es primordial en la defensa del huésped durante los primeros días de la infección, hasta que se desarrolla una respuesta inmune adaptativa eficaz. La respuesta inmune adaptativa frente a virus suele estar mediada por una combinación de respuesta humoral y celular. Los Ac específicos para los antígenos que se encuentran en la superficie de los virus son a menudos cruciales para la protección en las fases iniciales de la infección,

para frenar la diseminación del virus, sobre todo en las enfermedades en las que la viremia está estrechamente relacionada con la patogenia (poliomielitis, sarampión, parotiditis). Los Ac presentes en el suero y las secreciones pueden neutralizar la diseminación extracelular de virus impidiendo que los virus se unan a su célula huésped o su internalización. Asimismo, pueden sensibilizar las células infectadas para que sean lisadas por el complemento o las células NK. No obstante, el principal mecanismo, tanto para eliminar las infecciones víricas establecidas como para controlar las que presentan diseminación intercelular o integración celular, es la citotoxicidad mediada por T CD8. Los T CD8 son activados tras el reconocimiento de péptidos víricos en el contexto de las MHC-I y la subsecuente expansión y diferenciación a linfocitos efectores (CTL), que eliminan las células infectadas que expresan esos complejos MHC péptidos víricos. Este proceso de activación es favorecido por los linfocitos Th1 y sus citocinas (IL-2, IFN-γ y TNF-α). La subdivisión de los T CD4 se ve reflejada, en parte, por una división similar de los T CD8 CTL. Así, se han descrito poblaciones de Tc1, Tc2, Tc9 y Tc17, esta última probablemente importante en el control de infecciones víricas de las mucosas y la epidermis. La IL-2 contribuye a la expansión de los linfocitos CTL, que suele tener lugar 3-4 días después de la infección, alcanza su máximo en 7-10 días (fase en que se elimina la mayor parte de los viriones) y luego disminuye.

Inmunidad frente a protozoos y metazoos

Estos organismos son complejos y han desarrollado numerosos mecanismos de evasión que les permiten a menudo resistir las defensas del huésped; ello conlleva que la respuesta protectora sea multifactorial y que las enfermedades que producen sean a menudo crónicas. La RI está determinada por su tipo de replicación y sus mecanismos de evasión. El predominio de una subpoblación u otra de linfocitos T promueve la resistencia o la susceptibilidad en la mayoría de las infecciones por protozoos y helmintos. En las infecciones por protozoos, la subpoblación protectora parece ser la Th1 en la mayoría de los casos, mientras que la Th2 lo es en los helmintos, especialmente en aquellos que tienen ciclos completamente extracelulares o extratisulares.

La combinación de Ac y linfocitos T se requiere para prevenir la infección frente a protozoos de ciclo biológico complejo, como *Plasmodium.* Su ciclo vital incluye etapas libres circulantes en sangre, y es durante estas etapas cuando los Ac tienen más eficacia. *Plasmodium* se caracteriza por estimular diferentes Th en distintos estadios de la infección. La respuesta Th1 contribuye a la eliminación de las fases iniciales intraeritrocíticas, pero un cambio posterior de Th1 a Th2, y la consiguiente producción de Ac, es necesario para controlar completamente y erradicar la infección. Los linfocitos T CD8 son también importantes, por sus mecanismos tanto de citotoxicidad como de producción de IFN-γ. En el caso de *T. cruzi*, el IFN-γ producido por linfocitos Tc1 o Th1 desempeña un papel protector tanto *in vitro* como *in vivo*, mientras que las linfocinas Th2 favorecen la infección.

La resolución de la infección activa en protozoos intracelulares, como *Leishmania* y *Toxoplasma*, depende de la apropiada interacción entre macrófagos y linfocitos Th1. La infección por *Leishmania* representa el paradigma de la diferenciación Th1/Th2 y resistencia/susceptibilidad a la infección. Así, la respuesta protectora se debe a la IL-12 producida rápidamente por células fagocíticas activadas por la infección, lo que inicia una respuesta Th1 que, a su vez, depende de la producción de IFN-γ por las células NK. Las diferencias entre predisposición y resistencia dependen de la producción temprana o no de IL-4, en este caso por las células NKT, lo que favorece el desarrollo de Th2 que exacerban la infección. La protección de la infección del macrófago por *Toxoplasma* requiere una respuesta Th1, la cual se inicia mediante la secreción de IL-12 inducida por algunos antígenos de *Toxoplasma* en macrófagos.

La mayoría de las infecciones por helmintos inducen respuestas Th2, aunque no está demostrado su papel protector en todas ellas. Eosinófilos, mastocitos e IgE específica contribuyen a la resistencia frente a estas infecciones. La producción de IgE específica, observada con frecuencia, se debe a que los helmintos estimulan a los Th2 a producir IL-4, necesaria para la síntesis de IgE. Los experimentos *in vitro* sugieren que la ADCC con IgE de los eosinófilos desempeña un papel relevante en la protección contra estos parásitos (les permite descargar sobre los helmintos el contenido tóxico de sus gránulos). Los linfocitos Th2, principalmente mediante la secreción de IL-4, protegen contra infecciones por nematodos gastrointestinales, como *Heligmosomoides poligyrus*, *Nippostrongylus brasiliensis* y *Trichuris muris*, aunque los mecanismos efectores no son estrictamente inmunitarios: IL-4 induce la expulsión de los gusanos mediante la activación de la secreción de ciertos compuestos, como leucotrienos por los mastocitos que, cambiando la fisiología del intestino, alteran la nutrición del parásito. En los helmintos gastrointestinales con fases migratorias hísticas, como *Ascaris lumbricoides* o *Toxocara canis*, la función de los Th2 está mucho menos estudiada, aunque parecen proteger a través de la destrucción por IgE y eosinófilos de las fases migratorias. En helmintos con localización preferentemente intratisular, como *Trichinella spiralis* y *Schistosoma mansoni*, los Th1 contribuyen en gran medida a la protección, especialmente por su capacidad de secretar IFN-γ. Sin embargo, la IgE y los eosinófilos también son protectores, según el estadio.

En las filariasis causadas por *Wuchereria bancrofti* o *Bruggia* spp. y en las oncocercosis causadas por *Onchocerca volvulus*, así como en la fasciolasis por *Fasciola*, las respuestas protectoras están peor caracterizadas, ya que la mayoría de estas infecciones conducen a una fuerte inmunodepresión antígeno-específica, principalmente de la producción de IgE, inducida por productos de los parásitos.

Inmunidad frente a hongos

Algunas infecciones fúngicas (micosis) están causadas por hongos del ambiente (p. ej., esporas inhaladas), y muchas de ellas son oportunistas como consecuencia de un incremento de las inmunodeficiencias secundarias (sida, terapia antineoplásica e

inmunodepresora), ya que las barreras de la respuesta inmune innata controlan la mayoría de los hongos. Como las bacterias, los hongos pueden vivir en forma extracelular o replicarse dentro de los fagocitos. Los principales mediadores de la inmunidad innata frente a hongos son los neutrófilos y los macrófagos, mediante la activación de los TLR y otros receptores de la inmunidad innata como la dectina 1 o el CR3. Así, los pacientes con neutropenia o aquellos con defectos en alguno de estos receptores son extremadamente vulnerables a las infecciones fúngicas oportunistas. La inmunidad adaptativa celular es el mecanismo fundamental de inmunidad específica frente a las infecciones fúngicas. *Histoplasma capsulatum*, un hongo intracelular facultativo que vive en los macrófagos, es eliminado por los mismos mecanismos que son eficaces frente a bacterias intracelulares. Los T CD4 y T CD8 colaboran en la eliminación de *Cryptococcus neoformans*, que tiende a colonizar los pulmones y el cerebro de las personas inmunodeficientes. En todas estas situaciones, las respuestas Th1 son protectoras y las respuestas Th2 son perjudiciales para el paciente. Se ha descrito un papel fundamental de los linfocitos Th17 en la resistencia a micosis cutáneas, ya que favorecen la respuesta Th1 y frenan la Th2. No es sorprendente que la inflamación granulomatosa sea una causa importante de lesión tisular del huésped en algunas infecciones fúngicas intracelulares, como la histoplasmosis. Los hongos inducen Ac específicos, que son útiles para el diagnóstico serológico, pero no parecen tener actividad protectora.

Mecanismos de evasión de la respuesta inmunitaria

Desafortunadamente, cada patógeno ha desarrollado, de la manera más conveniente para su propia supervivencia, sofisticados sistemas de evasión de las respuestas protectoras del huésped. Enfrentados al ataque del SI de los vertebrados, los microorganismos usan principalmente cinco técnicas de evasión:

1. *Reclusión anatómica.* Se esconden en el interior celular o en lugares del cuerpo donde el ataque inmunitario es menos efectivo, como los quistes de la hidatidosis.
2. *Modificación de la antigenicidad*, mediante: a) absorción de proteínas del huésped (glucoproteínas de hematíes, MHC, albúmina, inmunoglobulina, etc.), fenómeno bastante frecuente en helmintos; b) liberación de Ag al medio, con lo que se evita su interacción con el microorganismo; c) cambio de Ag durante los diferentes estadios del desarrollo (como ocurre con *Plasmodium*), y d) mimetismo con Ag propios del hospedador, como *T. cruzi*.
3. *Variación antigénica.* Conocida especialmente bien en algunos tripanosomas africanos *(T. brucei)* y ciertos virus (rinovirus, influenza, HIV) y bacterias. En *N. gonorrhoeae*, la variación de la proteína del pili (pilina) evita que la IgA bloquee la adherencia de esta bacteria y la subsiguiente infección. Existe también en *Plasmodium* y en *Giardia lamblia*, pero su papel en la evasión es más

controvertido. La variación puede ser por mutación, por cambio de genes o por recombinación genética, y puede ser rápida *(T. brucei)* o lenta (virus de la gripe de una epidemia a otra).

4. *Evasión de los sistemas microbicidas.* Por inhibición de la activación del complemento, la opsonización del germen patógeno o la lisis de este. Prácticamente todos los microorganismos grampositivos y los hongos, así como algunos virus, son resistentes a la destrucción mediada por complemento. El lípido A de algunas bacterias gramnegativas evita la lisis por complemento; *Pseudomonas* secreta elastasa, que inactiva C3a y C5a; y el virus *Vaccinia* secreta una proteína que se fija a C4b e inhibe la vía clásica. Algunas bacterias, como *S. pneumoniae*, poseen una cápsida polisacárida que evita la fagocitosis. Después de la entrada en las células, existen básicamente tres tipos de evasión: a) inhibición de la fusión entre el fagosoma y el lisosoma, como en *T. gondii, M. tuberculosis* o *L. pneumophila;* b) salida del fagosoma al citoplasma, como en *M. leprae, L. monocytogenes* o *T. cruzi,* y c) resistencia a la degradación por el pH ácido de los lisosomas, como en *Leishmania* o *Salmonella typhi.*
5. *Modificación o supresión de la respuesta inmunitaria del hospedador,* mediante: a) evasión de la respuesta innata, como sucede con algunos virus que codifican análogos de receptores de citocinas o de citocinas antiinflamatorias (p. ej., análogo de IL-10 por EBV) y otras proteínas que impiden la acción de interferones (p. ej., virus del Ébola) y citocinas en su contra, o con algunas bacterias (p. ej., *N. gonorrhoeae*, *H. influenzae* y *N. meningitidis*), que secretan proteasas que degradan la IgA que impide su fijación y la colonización del epitelio; b) evasión de la presentación antigénica por las células del huésped infectadas, como sucede con algunos virus (herpesvirus, sarampión y HIV), que reducen la concentración de MHC-II sobre la superficie celular y que impiden la óptima maduración de las DC (y, por tanto, la activación de T CD4 cooperadores específicos), o que bloquean las diferentes fases del procesamiento y presentación de antígenos, y c) inducción de células supresoras o de la subpoblación Th no protectora, como sucede con gran número de virus (parotiditis, sarampión, Epstein-Barr, citomegalovirus y HIV), protozoos *(Plasmodium, T. cruzi)* y helmintos que inducen o bien inmunodepresión generalizada, o bien Treg específicos del patógeno.

Los mecanismos de escape determinan, en muchos casos, la patogenia de la enfermedad más que el tipo de microorganismo. Así, *Mycobacterium* e *Histoplasma* se han adaptado a sobrevivir en el interior del macrófago encargado de destruirlos, y el resultado es que la enfermedad que producen es muy similar. También *T. brucei* y *Borrelia* provocan variación antigénica y, como consecuencia, determinan una variación febril cíclica.

Inmunopatogenia e infección

A menudo se debe pagar un precio por eliminar o controlar al patógeno. Las manifestaciones clínicas de una infección pueden deberse al propio germen o a la respuesta inmunitaria frente a él. Algunos microorganismos requieren que se produzca lesión para su diseminación. En otros casos, la lesión ocurre como consecuencia de la infección y la replicación, para permitir la colonización, para evadir la RI o a causa de toxinas. Las respuestas adaptativas pueden ser potencialmente peligrosas por dos razones:

1. *Autoinmunidad.* A menudo esta es consecuencia del mimetismo antigénico utilizado como mecanismo de evasión por microorganismos diversos (estreptococos, *Klebsiella*, *Mycobacterium*, *Plasmodium*, *T. cruzi*, helmintos, etc.). Ciertas enfermedades autoinmunitarias parecen tener una causa infecciosa debido a la similitud antigénica entre microorganismos y componentes del hospedador; por ejemplo, la fiebre reumática es una secuela de una infección faríngea por algunos tipos de estreptococos β-hemolíticos, que inducen Ac frente a la proteína M de la pared bacteriana. Algunos de estos Ac tienen reacción cruzada con la miosina y las proteínas del sarcolema del miocardio, de manera que se depositan en el corazón y causan carditis.
2. *Hipersensibilidad.* Un exceso de respuesta puede ser perjudicial para el huésped y destruir tejidos normales por uno de los cuatro tipos de reacciones de hipersensibilidad, según la clasificación de Gell y Coombs: tipo I o inmediata, mediada por IgE, como ocurre en ciertas infecciones por helmintos (p. ej., la eosinofilia de la filariasis y la anafilaxia de la hidatidosis); tipo II o citotoxicidad mediada por anticuerpos fijadores de complemento, como ocurre en la infección por *Mycoplasma pneumoniae*, que induce autoanticuerpos (crioaglutininas) contra hidratos de carbono eritrocitarios y anemia hemolítica autoinmunitaria; tipo III o depósito de inmunocomplejos, probablemente el mecanismo más común de lesiones que aparecen durante una infección; tipo IV o retardada, por activación de macrófagos por citocinas liberadas por Th1 específicos, que determinan lesiones inflamatorias crónicas defensivas con formación de granulomas y fibrosis que, aunque protegen contra la diseminación de los microorganismos, en algunos casos, pueden resultar más lesivas que la acción nociva directa del propio microorganismo (p. ej., encefalitis víricas, tuberculosis, lepra, leishmaniasis, esquistosomiasis, hepatitis víricas). Así, en la infección por *Schistosoma mansoni*, se forman granulomas en el hígado, alrededor de los huevos, que sirven para contenerlos, pero la fibrosis asociada conduce a hipertensión portal y cirrosis; y en la filariasis linfática, los parásitos se alojan en los vasos linfáticos y la fibrosis da lugar a obstrucción linfática y linfedema grave.

También la producción excesiva de ciertas citocinas puede causar graves lesiones. El ejemplo más dramático lo constituye el papel de TNF-α en el *shock* séptico y en la malaria cerebral. Las endotoxinas de la pared de algunas bacterias gramnegativas activan macrófagos, con la liberación subsiguiente de concentraciones elevadas de TNF-α.

En la intoxicación por toxinas estafilocócicas y el síndrome de *shock* tóxico, las exotoxinas producidas por estos microorganismos son superantígenos de linfocitos T que inducen una liberación masiva de citocinas. Otro ejemplo reciente es el síndrome respiratorio agudo grave (SARS), causado por un coronavirus reconocido por lectinas tipo C (L-SIGN o DC-SIGN) que inducen una fuerte respuesta innata (que incluye proteínas de fase aguda, quimiocinas o citocinas inflamatorias), pero no una respuesta Th1 dependiente de IFN-γ.

La inhibición o falta de respuesta adquirida protectora no sólo está asociada a una mayor susceptibilidad en la mayoría de las infecciones, sino que, debido a la regulación cruzada entre los diferentes tipos de respuesta Th, la consiguiente estimulación de otro tipo de respuesta Th está en sí misma asociada a manifestaciones patológicas de muchas enfermedades. En la infección por *M. leprae*, existen dos formas polares de la enfermedad: la lepra lepromatosa, en la que los pacientes presentan respuestas Th2 con títulos elevados de Ac específicos, pero inmunidad celular débil frente a *M. leprae* y gran proliferación bacteriana; y la lepra tuberculoide, con una fuerte respuesta Th1, pero concentraciones bajas de Ac, que provocan la formación de granulomas alrededor de los nervios, con déficits sensoriales periféricos y lesiones cutáneas traumáticas secundarias, pero menor destrucción tisular y menor cantidad de bacterias en las lesiones.

Bibliografía especial

DeFranco A, Locksley R. Immunity: The Immune Response to Infectious and Inflammatory Disease (Primers in Biology). Oxford: Oxford University Press; 2007.

Kaufmann SH, Rouse BT, Sacks DL. The immune response to infection. Washington, DC: ASM Press; 2011.

Kotb M, Calandra T. Cytokines and Chemokines in Infectious Diseases Handbook. New Jersey: Human Press Scientific and Medical Publishers; 2003.

Rich RR. Fleisher TA, Shearer WT, Schroeder HW, Frew AJ, Weyand CM. Clinical Immunology. Principles and Practice. Philadelphia: Elsevier; 2019.

Shoenfeld Y, Agmon-Levin N, Rose NR. Infection and Autoimmunity eBook. London: Academic Press; 2015.

Inmunodeficiencias primarias y secundarias

L. Alsina Manrique de Lara

Concepto

La *inmunodeficiencia* se refiere a un estado en el que la capacidad del sistema inmunitario para combatir las enfermedades infecciosas se ve comprometida. Las inmunodeficiencias (ID) pueden ser el resultado de un defecto congénito de la inmunidad (inmunodeficiencia primaria [IDP]) o pueden ser secundarias a otros procesos, como una infección o un fármaco (inmunodeficiencia secundaria [IDS]).

Etiología

La mayoría de las IDP son el resultado de defectos monogénicos que alteran los niveles o la función de proteínas implicadas en procesos biológicos fundamentales para la respuesta inmunitaria, tales como la producción de inmunoglobulinas (Ig) o complemento; el desarrollo, las vías de señalización o las funciones de los leucocitos; o la regulación inmunitaria. Las IDP siguen mayoritariamente una herencia mendeliana simple (autosómica dominante, recesiva o ligada al cromosoma X), por lo que la historia familiar es importante. En cambio, las IDS no se heredan, son adquiridas, y pueden ser causadas por infecciones víricas o bacterianas, enfermedades crónicas (como insuficiencia renal o diabetes), hipoproteinemia (por enteropatía o desnutrición), tratamientos con fármacos inmunodepresores o, más raramente, mutaciones somáticas o autoanticuerpos.

Patogenia

El sistema inmunitario tiene como función principal reconocer y eliminar organismos patógenos, pero respetando los tejidos propios. Por ello, las principales consecuencias de las ID son una mayor susceptibilidad a las infecciones y/o a la autoinmunidad o autoinflamación. La incapacidad de hacer frente a las infecciones por virus oncogénicos como el EBV también puede causar tumores; por ejemplo, linfomas.

Los errores congénitos de la inmunidad que causan IDP conducen a la ID ya desde el nacimiento. Por ello, las IDP se manifiestan principalmente en la infancia, aunque a veces debutan en adolescentes o adultos jóvenes. En cambio, los pacientes con IDS suelen ser adultos con un sistema inmunitario totalmente competente antes de exponerse a la causa que motivó la ID. Además, las IDP suelen afectar a todas las células relacionadas con el defecto genético, causando una abolición de su función, mientras que el impacto de las IDS (p. ej., debidas a los tratamientos inmunodepresores) está restringido generalmente a ciertas células y tejidos y no suele abolir totalmente la función de la célula o molécula

diana. Por todo ello, el resultado y la expresión clínica de muchas IDP tienden a ser más graves que los observados en las IDS.

Cuadro clínico

Las ID se manifiestan principalmente por un aumento de la frecuencia o por complicaciones inusuales de infecciones comunes y, ocasionalmente, por la aparición de infecciones oportunistas (por hongos o parásitos). Las infecciones suelen afectar al tracto respiratorio (sinusitis, otitis, bronquitis, neumonía) y al tracto digestivo (enteritis). También pueden producirse infecciones invasivas (sepsis, meningitis) y tumores de linaje linfoide. Asimismo, en algunas IDP pueden observarse síntomas relacionados con un exceso de inmunidad innata, que se manifiesta como autoinflamación, o de inmunidad adaptativa frente a antígenos comunes, que se manifiesta como alergia, autoinmunidad o granulomas (en el intestino o el pulmón principalmente). La recurrencia y/o cronicidad de las infecciones suele repercutir en el desarrollo pondoestatural del niño afecto y puede ocasionar secuelas en los órganos involucrados, como el desarrollo de bronquiectasias. La sospecha de IDP y su diagnóstico precoz son fundamentales para la prevención de la morbilidad asociada a las IDP, y para mejorar así el pronóstico de los pacientes, gracias a la instauración de medidas preventivas y terapéuticas adecuadas.

Diagnóstico

Las herramientas de diagnóstico que se utilizan para detectar ID incluyen la evaluación cuantitativa y cualitativa de las células (los leucocitos) y las moléculas solubles (complemento, Ig, citocinas) de la inmunidad: el hemograma, para evaluar la presencia y el grado de disminución o aumento de leucocitos o plaquetas; la citometría de flujo, para la enumeración de las diferentes poblaciones linfocitarias (B, T y NK) y sus subpoblaciones, así como la evaluación de la expresión de receptores de antígenos o citocinas, la activación celular y la función de las vías de señalización; el estudio de la capacidad funcional *in vitro* de los leucocitos expuestos a diferentes estímulos (proliferación o citólisis de los linfocitos, capacidad oxidativa de los neutrófilos) (Routes, 2014); la medición en suero de las diferentes Ig (IgG, IgA, IgM, e IgE), junto con la medición de los títulos de anticuerpos específicos (generalmente IgG) en respuesta a antígenos vacunales; y los niveles y la función de las proteínas del sistema de complemento. En el caso de pacientes pediátricos, todos los parámetros inmunológicos deben correlacionarse con los valores de referencia apropiados para la edad del paciente. La mayoría de las IDP podrán detectarse con la realización de las pruebas mencionadas, que pueden ir seguidas de otras más específicas según el tipo de IDP (v. fig. 343-9, en cap. 343). En caso de sospecha de una IDP, se procederá a la confirmación del defecto genético por técnicas de biología molecular, ya sea *sanger* de un gen concreto o panel de genes por técnicas de *next generation sequencing*, cuando quieran evaluarse más genes de forma simultánea. En pacientes con ID, la identificación de los patógenos debe hacerse

por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y cultivos, más que serología, que puede ser falsamente negativa si las Ig son bajas o no específicas.

En las IDS, la evaluación de la competencia inmunitaria es, por lo general, menos amplia: suelen cuantificarse los niveles de neutrófilos y de linfocitos, junto con las diferentes poblaciones linfocitarias, con especial énfasis en los niveles de T $CD4^+$, que suelen ser útiles en la evaluación de riesgo de infección en pacientes en tratamiento inmunodepresor. Puede ser útil la evaluación funcional de los linfocitos mediante el estudio de su capacidad de proliferación *in vitro* frente a diferentes estímulos, como los mitógenos fitohemaglutinina (PHA) o anti-CD3.

Inmunodeficiencias primarias

Se agrupan aquí los defectos congénitos del sistema inmunitario, generalmente asociados a infecciones frecuentes, graves o raras. Pueden afectar a la inmunidad adaptativa humoral (anticuerpos) o celular (linfocitos), o a la inmunidad innata humoral (complemento) o celular (fagocitos), o bien asociarse a síndromes más complejos. También se incluyen aquí enfermedades debidas a excesos congénitos de la inmunidad en los que la principal consecuencia clínica no son las infecciones, sino la autoinflamación o la autoinmunidad, y pueden afectar a la regulación de la inmunidad innata (enfermedades autoinflamatorias) o adaptativa (enfermedades por desregulación inmunitaria), respectivamente. Existen raras IDS que se comportan como fenocopias de las IDP (es decir, mismo espectro clínico pero sin mutación germinal), como las debidas a mutaciones somáticas o a autoanticuerpos frente a citocinas o complemento. La prevalencia global de las IDP se estima en 1:400 (la deficiencia de IgA) y 1:1.200 (el resto de las IDP), por lo que, en conjunto, no son en realidad enfermedades raras.

La clasificación más aceptada de las IDP es la de la IUIS (Picard, 2018), pero para este libro hemos preferido ordenarlas por frecuencia (Modell, 2018; sobre una encuesta mundial con 102.000 casos) y atendiendo, en parte, a la clasificación fenotípica (Bousfiha, 2018), por ser más útil para su detección clínica.

De acuerdo con dichos criterios, se distinguen nueve tipos de IDP, que cubren casi el 90% de los casos; el resto de los casos están sin filiar (tabla 340-2). Los grupos se han establecido de acuerdo con características analíticas (IDP de anticuerpos, complemento, fagocitos, linfocitos T y B o combinadas, la inmunidad innata, o fenocopias de IDP causadas por autoanticuerpos que bloquean citocinas o receptores, o por mutaciones somáticas, en vez de germinales que son de hecho el mecanismo habitual en las IDP) o clínicas (IDP combinadas [IDPC] con síndromes, enfermedades autoinflamatorias, enfermedades por desregulación inmunitaria). La asignación a uno u otro grupo es a veces discutida. En los siguientes apartados resumiremos las características principales de las más frecuentes dentro de cada grupo, ya que el número de entidades es demasiado grande para abordarlas todas, pero se citan en las tablas los genes implicados cuando se conocen (hay unos 350 genes responsables de IDP).

Tabla 340-2

Inmunodeficiencias primarias (IDP): grupos y frecuencia

Grupos	Frecuencia (%)
IDP de anticuerpos	45
IDP sin filiar u otras	15
IDP combinadas (T + B) con síndromes	13,5
IDP combinadas (T + B)	6
Enfermedades autoinflamatorias	5,5
IDP de fagocitos	5
IDP de complemento	5
Enfermedades por desregulación inmunitaria	3,5
IDP de la inmunidad innata	1,5
Fenocopias de IDP	0,1
Total	**100**

Tomado de Modell V, Orange JS, Quinn J, Modell F. Global report on primary immunodeficiencies: 2018 update from the Jeffrey Modell Centers Network on disease classification, regional trends, treatment modalities, and physician reported outcomes. Immunol Res 2018;66(3):367-80.

Inmunodeficiencia primaria de anticuerpos

Se caracterizan por un defecto cuantitativo de Ig o hipogammaglobulinemia, de uno o varios isotipos y referido al rango normal para la edad, o bien por un defecto cualitativo de anticuerpos (que son las Ig específicas), aunque no haya hipogammaglobulinemia. La prevalencia de las ID humorales es la más alta de todas las IDP (> 40.000 casos comunicados; 45% de las IDP) e incluye las dos entidades más prevalentes: la deficiencia selectiva de IgA (1:400, aunque la mayoría son asintomáticos y no se registran) y la ID común variable (IDCV; 1:30.000) (tabla 340-3), en la que existe habitualmente una hipogammaglobulinemia IgG + IgA que suele debutar a partir de los 4 años, a menudo más hacia la adolescencia, junto con un defecto cualitativo de anticuerpos; estos pacientes son susceptibles a infecciones y a enfermedades autoinmunes.

Tabla 340-3

Inmunodeficiencias primarias (IDP) de anticuerpos ordenadas por frecuencia

IDP de anticuerpos	Frecuencia (%)	Genes mutados
Inmunodeficiencia común variable	24	Desconocidos ≫ *ICOS, BAFFR, CD19, CD20, CD81, CD21*
Deficiencia de IgA	23	Desconocidos ≫ *HLA*
Deficiencia de subclases de IgG	12	Desconocidos
Hipogammaglobulinemia	10	Desconocidos
Hipogammaglobulinemia transitoria	9	Desconocidos
Agammaglobulinemia LX ≫ AR	8	*BTK* ≫ *IGHM, BLNK, CD79A/B, IGLL1, PI3KR1*
Deficiencia de anticuerpos	7	Desconocidos
Deficiencia de IgA + subclases de IgG	3	Desconocidos
Hiper-IgM LX ≫ AR	2	*CD40LG* ≫ *UNG, CD40, AICDA, IKKγ*
Otras (TACI, Good)	1	*TACI*
Total	**100**	

≫: mucho más que; AR: autosómica recesiva; LX: ligada al cromosoma X.

La ID de anticuerpos es a veces transitoria (denominada *hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia*), coincidiendo con un retraso de la producción de IgG en el niño tras el descenso natural de las IgG maternas que ocurre a partir de los 6 meses. Es transitoria porque dicho retraso madurativo suele resolverse a los 6 años, y el riesgo infeccioso suele ser bajo. En cambio, los lactantes con agammaglobulinemia (habitualmente ligada al cromosoma X, o enfermedad de Bruton) suelen ser muy sintomáticos, y el defecto es de por vida.

La patogenia es casi siempre desconocida, aunque en los últimos años se han descrito diversas causas congénitas de IDCV que señalan posibles defectos relacionados con la cooperación entre linfocitos T y B, como ICOS (fig. 340-1) e, incluso, causas epigenéticas que afectan a la señalización y la diferenciación de los linfocitos B. Hasta un 20% de los casos tienen mutaciones que afectan a proteínas necesarias para el desarrollo del linfocito B, como Btk o CD79 (agammaglobulinemias) (v. fig. 339-3, en cap. 339) o a proteínas que participan en el proceso de recombinación somática para el cambio de isotipo de las Ig, como CD40 sobre el linfocito B o CD40L sobre el T (hiper-IgM).

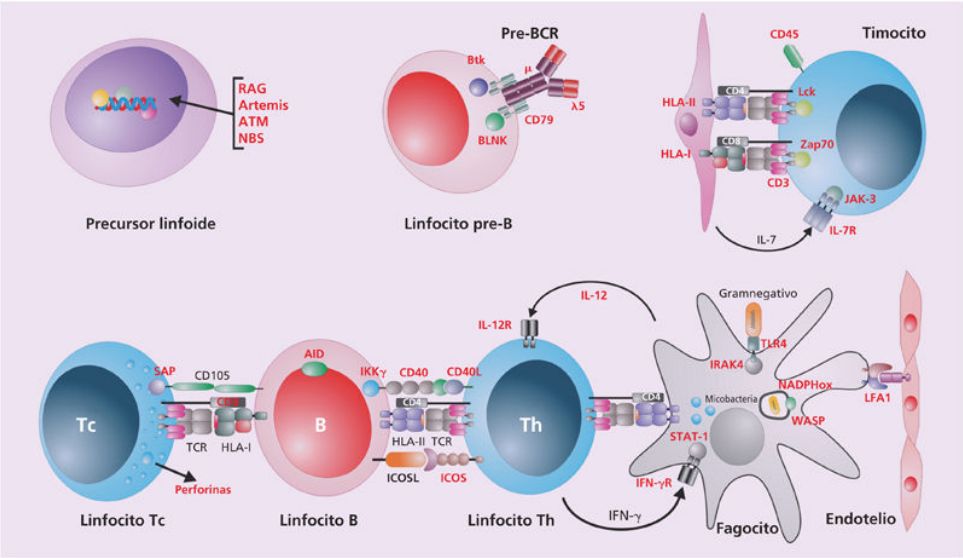


FIGURA 340-1 Algunas moléculas implicadas en el desarrollo *(arriba)* y la función *(abajo)* de los linfocitos y los fagocitos. En *rojo,* las mutadas en IDP. (Tomado de Regueiro González JR, López Larrea C, González Rodríguez S, Martínez Naves E. Inmunología: biología y patología del sistema inmunitario, 4ª ed. Madrid: Panamericana; 2011.)

Debe sospecharse en niños o adultos con infecciones respiratorias o gastrointestinales graves o recurrentes por bacterianas encapsuladas *(S. pneumoniae, H. influenzae)* o parásitos *(Giardia lamblia)*, respectivamente, y a menudo con hipogammaglobulinemia. Las infecciones graves por enterovirus alertan de la agammaglobulinemia ligada al X. También debe sospecharse en casos con bronquiectasias de origen desconocido, citopenias o timomas en los que se hayan excluido las causas de hipogammaglobulinemia secundaria (fármacos, síndrome nefrótico, enteropatía pierde-proteínas, infecciones como el HIV).

Para el inmunodiagnóstico, además de la cuantificación de Ig y las subclases de IgG, es útil determinar los niveles de anticuerpos específicos frente a antígenos naturales (antiestreptolisinas, isohemaglutininas) o la seroconversión tras infección o tras vacunación con proteínas (tétanos, difteria) o polisacáridos *(S. pneumoniae).* El hemograma suele ser normal, pero ayuda a detectar la neutropenia que, a menudo, se asocia a la agammaglobulinemia ligada al X. El inmunofenotipo linfocitario diagnostica la ausencia de linfocitos B (< 2%) en las agammaglobulinemias y la reducción de linfocitos B de memoria en la IDCV.

Inmunodeficiencias primarias combinadas (T y B) asociadas a síndromes

Este heterogéneo grupo (13,5% de las IDP) se caracteriza por defectos variables en linfocitos asociados a síndromes bien definidos (tabla 340-4). Aquí se resumen los cuatro más frecuentes. Como en muchos casos se aprecia linfopenia, es posible el cribado neonatal aprovechando la prueba del talón, mediante una PCR que cuantifica unos

productos del reordenamiento del TCR (*T-cell receptor excision circles* [TREC]), que estiman la maduración de los linfocitos T. En muchos países, ya es obligatoria dicha prueba y se espera que así sea también en España pronto.

Tabla 340-4

Inmunodeficiencias primarias combinadas (IDPC) asociadas a síndromes bien definidos ordenadas por frecuencia

IDPC asociadas a síndromes	Frecuencia (%)	Genes mutados
Microdeleción 22q11.2 o DiGeorge*	46	*TBX1*
Ataxia telangiectasia ≫ similares*	23	*ATM* ≫ *MRE11*
Wiskott-Aldrich LX ≫ AR	11	*WASP* ≫ *WIPF1*
Hiper-IgE (Job) AD > AR*	10	*STAT3* > *DOCK8** ≫ *PGM3, TYK2*
Nijmegen*	2	*NBS1*
Hipoplasia de cartílago y pelo, disqueratosis*	2	*RMRP, DKC1, NOP10, TERT*
Comel Netherton, Bloom	1	*SPINK5, BLM*
Schimke, ICF-ID, VODI, PMS2def	1	*SMARCAL1, DNMT3b, SP110, PMS2*
Total	**100**	

≫: mucho más que; AD: autosómica dominante; AR: autosómica recesiva; LX: ligado al cromosoma X.

* Detectables por TREC *(T-cell receptor excision circles)*.

El síndrome de DiGeorge es el más frecuente de esta categoría (v. tabla 340-4); con una incidencia de 1:4.000 recién nacidos vivos, es el tercer tipo en frecuencia de todas las IDP. La patogenia está relacionada con una microdeleción en el cromosoma 22, que incluye múltiples genes, entre ellos algunos implicados en la embriogenia de la cresta neural (singularmente TBX1), que afectan, entre otros órganos, al timo, el tiroides, el paratiroides y el corazón. Debe sospecharse en pacientes pediátricos con al menos dos de los siguientes hallazgos (proporción de afectados): dismorfia facial (> 90% cara alargada, hipertelorismo, implantación baja de orejas, boca pequeña y retrognatia), anomalías del paladar (> 75%), cardiopatía congénita (75%), ID/infección (60%, raramente ID celular), hipocalcemia neonatal o hipoparatiroidismo (50%) o autoinmunidad (15%). Se confirma por la presencia de anomalías conotruncales, hipocalcemia persistente (> 3 semanas de vida) y, sobre todo, microdeleción de la región 22q11.2, casi siempre *de novo* y AD, diagnosticada mediante hibridación *in situ* (FISH).

La ataxia telangiectasia (AT) es la segunda entidad más frecuente de esta categoría (v. tabla 340-4) (ocupa la posición 11 de todas las IDP, con una prevalencia de 1:70.000), aunque es más bien una neuropatía, dado que el cuadro neurológico predomina sobre la ID. Está causada por mutaciones AR en el gen *ATM* (del inglés *AT mutated*), que codifica una proteína cinasa ubicua necesaria para la detección del daño en el DNA, la detención del ciclo celular y la inducción de la reparación del DNA, como la que se produce tras los

cortes fisiológicos o reordenamientos que permiten generar la diversidad de TCR y BCR/Ig (fig. 340-2 A; v. fig. 340-1). Los pacientes tienen, por ello, una mayor susceptibilidad al cáncer (casi 40 veces más que el resto de la población), sobre todo linfocitario, y una gran sensibilidad a las radiaciones ionizantes (no deben someterse a radiografías), así como un defecto de las funciones T y B. La patogenia de la neuropatía y la de la angiopatía son menos claras. En el primer caso, se asocia a la desaparición progresiva de las neuronas de Purkinje y, en el segundo, a la luz solar. Debe sospecharse AT en pacientes pediátricos con ataxia cerebelosa progresiva de inicio temprano (dificultad para caminar con 1 año), telangiectasias oculocutáneas a los 4-8 años, ID variable (infecciones respiratorias e hipo-IgG) y, a veces, leucemias o linfomas (< 20% de los casos), aunque los síntomas pueden retrasarse hasta la edad adulta. Los pacientes suelen precisar silla de ruedas en la adolescencia. Aunque el diagnóstico suele ser clínico, se confirma con α-fetoproteína alta y, a menudo, Ig bajas (IgG4, IgA e IgE); pobre respuesta a polisacáridos y linfopenia. Puede confundirse con síndromes similares como el de Nijmegen o Bloom.

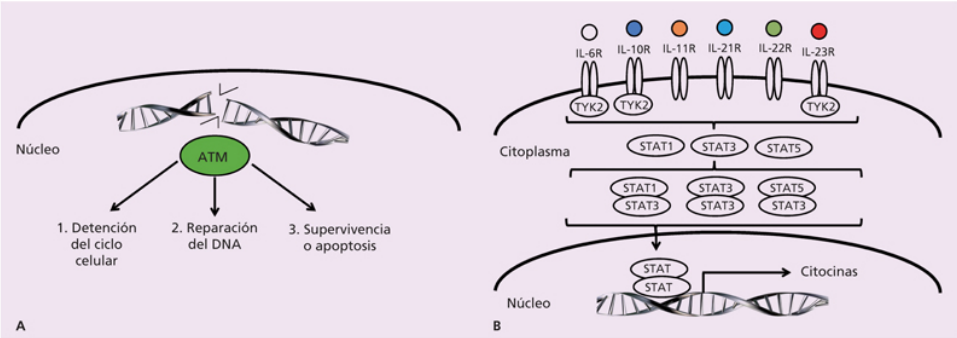


FIGURA 340-2 ATM detecta lesión en el DNA **(A).** STAT3 (y TYK2) transmite señales para receptores de citocinas **(B).** ATM: gen *ataxia telangiectasia* (del inglés *AT mutated*).

El síndrome de Wiskott-Aldrich (WAS) es la tercera entidad más frecuente de esta categoría (v. tabla 340-4) (posición 19 de todas las IDP, con una incidencia de 1:250.000). Está causada casi siempre por mutaciones LX en el gen *WASP*, que codifica una proteína hematopoyética que participa en el control del citoesqueleto, necesaria para la supervivencia plaquetaria y la migración leucocitaria (v. fig. 340-1). Debe sospecharse WAS en niños con antecedentes familiares por rama materna y microtrombopenia (volumen plaquetario medio < 5 fL y < 70.000 plaquetas/μL) asociada a petequias y sangrados (20% de los casos), a veces con eccema o infecciones (las tres coinciden en < 10% de los casos), y también con autoinmunidad (otras citopenias, uveítis, vasculitis) y cáncer (leucemias o linfomas B, 10%). El rango clínico va desde trombopenia ligada al X intermitente o permanente hasta WAS. El sangrado puede ser intracraneal, por lo que, si el diagnóstico es prenatal, es preferible cesárea. El diagnóstico se confirma por ausencia

de *WASP* e hiporrespuesta vacunal a polisacáridos, acompañada a menudo de hiper-IgA, hipo-IgM, eosinofilia y linfopenia, con pobre respuesta a mitógenos.

El síndrome de hiper-IgE (HIES), también llamado síndrome de Job, es la cuarta entidad más frecuente de esta categoría (v. tabla 340-4) (posición 20 de todas las IDP, con una prevalencia global similar al WAS: 1:250.000). Está causada por mutaciones AD, casi siempre *de novo*, en STAT3 *(signal transducer and activator of transcription 3)*, un transductor de señales que trabaja, una vez dimerizado, para varios receptores de citocinas (fig. 340-2 B), por lo que las mutaciones dominantes negativas generan susceptibilidad a estafilococos (por IL-6R) y a atopia (por IL-10R), además de hiper-IgE (por IL-21R). Con menos frecuencia, se han descrito casos con mutaciones AR en DOCK8 *(dedicator of cytokinesis)*, que regula el citoesqueleto y es necesario para la activación de los linfocitos T, probablemente en la sinapsis inmunitaria. Debe sospecharse HIES en pacientes con susceptibilidad recurrente a estafilococos —abscesos cutáneos fríos (el *síndrome de Job* hace referencia al santo bíblico que padecía de abscesos similares) e infecciones respiratorias— y a *Candida* (candidiasis mucocutánea crónica), dermatitis atópica, hiper-IgE (> 2.000 UI/mL) y eosinofilia. La forma STAT3 presenta, además, alteraciones óseas (fracturas patológicas, escoliosis) y dentarias (facies tosca, paladar ojival, retención de la dentición decidua), riesgo de cáncer (linfoma no hodgkiniano) y exantema neonatal. La forma DOCK8 presenta, además, susceptibilidad a herpesvirus (herpes simple, verrugas por HPV y molusco contagioso), asma o alergias alimentarias (50% de los casos), afectación vascular o infecciosa del sistema nervioso central (40% de los casos), hipo-IgM y, a veces, linfopenia.

Inmunodeficiencias primarias combinadas T y B

Se caracterizan por una profunda linfopenia T, a menudo también NK (con menos frecuencia también B). Su prevalencia (6% de los casos) es similar a la de las IDP de complemento o de fagocitos (v. tabla 340-2). Como ocurre en muchas IDPC asociadas a síndromes, es posible el cribado neonatal de la linfopenia aprovechando la prueba del talón para cuantificar la maduración de los linfocitos T mediante TREC.

La patogenia (tabla 340-5) es desconocida en un tercio de los casos; en otro tercio es debida a mutaciones que afectan a proteínas necesarias para el desarrollo linfoide (receptores de citocinas que comparten la cadena γ común [CD132; v. fig. 339-8, en cap. 339, IL-7R [CD127], sus transductores de señales como JAK3, moléculas HLA [v. fig. 339-9, en cap. 339, su receptor TCR/CD3 o transductores de este como LCK o ZAP70 [v. fig. 339-2, en cap. 339]), y en el resto es debida a mutaciones que afectan al reordenamiento de genes variables (*RAG*, *Artemis*, *LIG4*, *NHEJ1;* 13%) (v. fig. 340-1) o al metabolismo de las purinas (*ADA*, *PNP;* 9%) (fig. 340-3).

Tabla 340-5

Inmunodeficiencias primarias combinadas (IDPC) ordenadas por frecuencia

IDPC	Frecuencia (%)	Genes mutados
Sin filiar*	33	Desconocidos
Reconocimiento de citocinas LX > AR*	24	*IL2RG* > *JAK3*, *IL7R*
Reordenamiento somático*	13	*RAG1/2* > *DCLRE1C*, *LIG4*, *NHEJ1*
Metabolismo del DNA*	9	*ADA* > *PNP*
Síndrome de Omenn*	8	Varios (variantes hipomórficas)
Moléculas HLA de clase II > I	8	*RFXANK* ≫ *RFXAP*, *RFX5*, *CIITA* > *TAP1/2*, *TAPBP*
Reconocimiento de antígeno*	3	*ZAP70*, *CD3D/E*, *CD247*, *TRAC*, *LCK*, *CD8A*, *CD45*
Disgenesia reticular y otras*	2	*AK2*, *ITK*, *STK4*
Total	**100**	

≫: mucho más que; AR: autosómica recesiva; LX: ligado al cromosoma X.

* Detectables por TREC *(T-cell receptor excision circles)*.

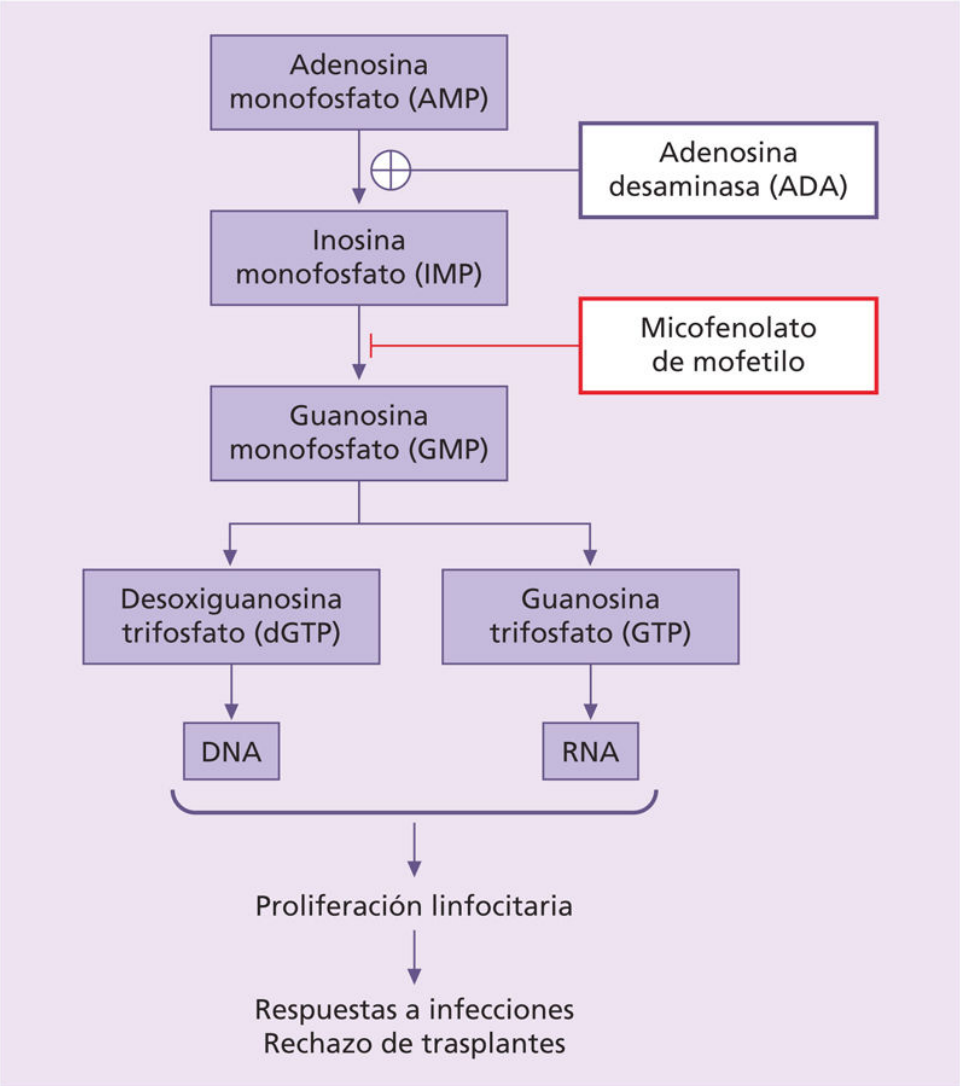


FIGURA 340-3 El metabolismo de las purinas es necesario para la proliferación linfocitaria y, por tanto, para la respuesta a infecciones, pero también para el rechazo de los trasplantes. La falta congénita de ADA causa IDP y el tratamiento con micofenolato produce IDS.

Debe sospecharse IDPC grave en lactantes con infecciones recurrentes graves en el primer año de vida, diarrea precoz vírica (rotavirus, enterovirus, adenovirus) o idiopática, retraso del crecimiento, neumonía o neumonitis intersticial por patógenos oportunistas (virus como el respiratorio sincitial, CMV, adenovirus, influenza o parainfluenza, bacterias u hongos como *Pneumocystis*), candidiasis recurrente oral y perineal resistente al tratamiento antifúngico, eccema cutáneo por infección vírica o fúngica, eritrodermia o eccema intenso de debut neonatal debido al injerto de linfocitos T maternos, síndrome de Omenn, BCGosis o radiosensibilidad, especialmente si existe historia familiar de consanguinidad o de IDPC, o hermanos o tíos muertos en la infancia. Las variantes menos graves debutan con infecciones más tardías (> 1 año), no siempre agudas, y ocasionalmente con citopenias autoinmunes.

Para el inmunodiagnóstico, la prueba clave es el hemograma con inmunofenotipo linfocitario T, B y NK, y las Ig séricas. Todo lactante con linfopenia para su edad que a los 5 días no se haya normalizado debe ser evaluado por inmunólogos. Las IDPC se clasifican, de acuerdo con el fenotipo linfocitario, en típica (< 300 linfocitos T autólogos/µL o T^{-}) o atípica (300-1.500/µL o $T^{+/-}$, a menudo de inicio más tardío), completándose con la presencia o ausencia de linfopenia B o NK (p. ej., $T^{-}B^{-}NK^{+}$). Un número normal de linfocitos no excluye IDPC, porque puede tratarse de un injerto materno (generalmente de linfocitos T activados), un síndrome de Omenn (con linfocitos T autólogos oligoclonales activados pero no funcionales, linfopenia B, hiper-IgE y eosinofilia) o variantes atípicas con T/B o NK normales. Son útiles los estudios de función linfocitaria (proliferación a mitógenos), de expresión de proteínas relevantes (HLA, CD132, CD127) o de radiosensibilidad en variantes $T^{+/-}B^{+/-}NK^{+}$; un inmunofenotipo T más completo y la tipificación HLA del paciente y los familiares de primer grado para un posible trasplante de progenitores. Para el diagnóstico de las infecciones, son útiles los cultivos en muestras de cualquier localización potencial de infecciones. Es importante el control semanal de pacientes hospitalizados sintomáticos mediante PCR (las serologías no son informativas) en exudado nasofaríngeo, sangre y orina para virus comunes (CMV, EBV y adenovirus). Es posible el diagnóstico prenatal si hay historia familiar y gen responsable.

Enfermedades autoinflamatorias

Se caracterizan por crisis inflamatorias febriles y recurrentes, a veces persistentes, de etiología no infecciosa, autoinmune ni neoplásica, debidas a una desregulación congénita de la inflamación (prevalencia global de 1:2.000; 5,5% de las IDP). Nótese que la susceptibilidad a infecciones no es su característica principal, ya que se deben a disfunciones congénitas por exceso de la inflamación. Este grupo de IDP se revisa en el capítulo 138, Fiebre mediterránea familiar y otras enfermedades autoinflamatorias monogénicas, en la sección VII de este libro, y en el apartado Enfermedades autoinflamatorias, más adelante.

Inmunodeficiencias primarias de fagocitos

Se caracterizan por defectos cuantitativos (neutropenia singularmente) y/o cualitativos de los fagocitos. Su prevalencia (5,5% de las IDP) es similar a la de las IDPC o de complemento (v. tabla 340-2).

La patogenia es debida a mutaciones en genes (tabla 340-6) de proteínas necesarias para: 1) el desarrollo y/o maduración del neutrófilo, lo que genera neutropenias; 2) la formación de la NADPH-oxidasa (que produce especies reactivas de oxígeno bactericidas), lo que genera granulomatosis; 3) la adhesión y migración del neutrófilo, lo que genera las deficiencias de adhesión leucocitaria y 4) el diálogo entre leucocitos frente a bacterias intracelulares con citocinas y sus receptores del eje IL-12/IFN-γ, lo que genera susceptibilidad a micobacterias (v. fig. 340-1).

Tabla 340-6

Inmunodeficiencias primarias (IDP) de fagocitos ordenadas por frecuencia

IDP de fagocitos	Frecuencia (%)	Genes mutados
Granulomatosis crónica LX > AR	41	*CYBB* > *NCF1* > *CYBA*, *NCF2*, *NCF4*
Neutropenia congénita grave AD ≫ AR	17	*ELANE* ≫ *HAX1*, *G6PC3*, *VPS45*, *GFI1*, *CSF3R*
Neutropenia congénita cíclica	16	*ELANE*
Otras > sin filiar	15	*SBDS*, *CTSC*, *WAS*
Susceptibilidad a micobacterias AR y AD	6	*IL12RB1*, *IL12B*, *IFNGR1/2*, *STAT1*, *GATA2*
Deficiencia de adhesión leucocitaria	5	*ITGB2*, *SLC35C1*, *FERMT3*
Total	**100**	

≫: mucho más que; AR: autosómica recesiva; LX: ligado al cromosoma X.

Debe sospecharse en pacientes con neutropenia grave (< 500/µL), a menudo cíclica, o bien leucocitosis (en las granulomatosis o defectos de adhesión) e infecciones graves, invasivas, recurrentes y precoces (< 6 meses), a menudo en mucosas, por bacterias y hongos catalasa-positivos (nunca virus) y, en ciertos casos (los menos), por micobacterias (incluso BCG) y *Salmonella*.

Para el diagnóstico es central: 1) el hemograma, que identifica las neutropenias y, cuando son cíclicas, las oscilaciones inversas de los monocitos, y las leucocitosis asociadas a los defectos de adhesión; 2) la citología del aspirado medular, que diagnostica el típico bloqueo de la maduración a mielocitos de las neutropenias; 3) la citometría de flujo, que identifica deficiencias de proteínas concretas (CD18 en defectos de adhesión; IL-12Rβ1, IFN-γR1 o IFN-γR2 en defectos del eje IL-12/IFN-γ) o defectos de capacidad oxidativa (como la dihidrorrodamina, para las granulomatosis); 4) otros ensayos de oxidación (NBT, Amplex Red), y 5) niveles de citocinas (IFN-γ, IL-12) en respuesta a estímulos de dicho eje.

Inmunodeficiencias primarias del complemento

Se caracterizan por defectos cuantitativos o cualitativos de las proteínas del sistema del complemento (tabla 340-7). Su prevalencia (5% de las IDP) es similar a la de las IDPC o de fagocitos (v. tabla 340-2).

Tabla 340-7

Inmunodeficiencias primarias (IDP) de complemento ordenadas por frecuencia*

IDP de complemento	Frecuencia (%)	Genes mutados
C1 inhibidor (angioedema hereditario) AD	79	*SERPING1*
C2	8	*C2*
C4 > C3	5	*C4A/B, C3*
C6, C8, C7, C5, C1 > C9, ficolina 3	4	*C5-7, C8A/B/G, C1QA/B/C, C1R/S, C9, FCN3*
FI, P (LX), FH > FD, FB, FHR, MASP	3	*CFI/P/H/D/B, CFHR1-5, MASP1/2*
Hemoglobinuria (PIGA) > CD46, CD59	1	*PIGA, CD46, CD59*
Total	**100**	

AD: autosómico dominante.

* La deficiencia de MBL (por mutaciones en MBL2), que era la segunda (11% de los casos) cuando se publicaron ediciones anteriores de esta tabla, se considera ahora un polimorfismo, puesto que no se asocia a infecciones y, por tanto, se ha excluido.

La patogenia es debida a mutaciones AD (como las de C1 inhibidor), AR o LX (sólo las de properdina), rara vez a autoanticuerpos, que afectan a proteínas necesarias para el funcionamiento o la regulación de cualquiera de las vías de activación del sistema del complemento (clásica, alternativa, de las lectinas) o de las cininas (en el caso del C1 inhibidor; fig. 340-4), tanto en el plasma como en la superficie de los patógenos o las células propias. El resultado son excesos de actividad que causan inflamación (autoinflamación en el caso del C1 inhibidor, que es casi el 80% de los casos), sobre todo tras estímulos desencadenantes (heridas, infecciones, fármacos), en la sangre (eritrocitos, plaquetas) y en el endotelio capilar de tejidos sensibles como el riñón, la retina y quizá la placenta, o bien defectos de actividad que causan infección por bacterias encapsuladas con polisacáridos o enfermedades por inmunocomplejos o crioglobulinas.

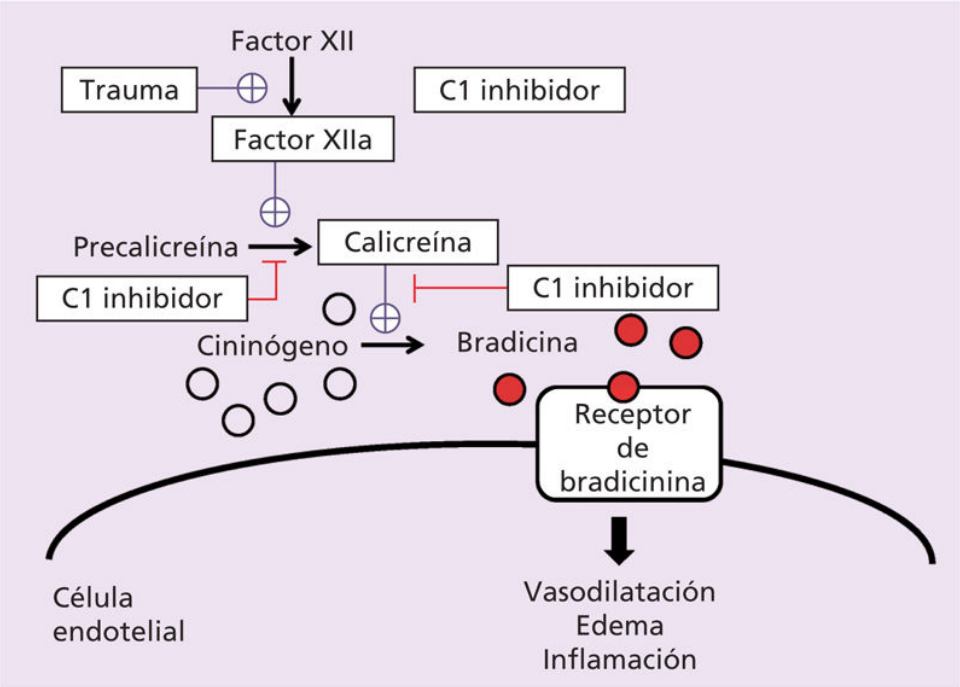


FIGURA 340-4 El defecto en la regulación de las cininas por falta de C1 inhibidor se asocia a autoinflamación.

Debe sospecharse en pacientes con angioedema (sobre todo si es hereditario), microangiopatía trombótica, síndrome hemolítico urémico, glomerulonefritis, hemoglobinuria, infecciones recurrentes graves o precoces por bacterias encapsuladas *(N. meningitidis, H. influenzae, S. pneumoniae)* y algunos tipos de lupus.

Para el inmunodiagnóstico, la prueba clave es la determinación de los niveles de C3 y C4 que, dependiendo de la clínica, orienta la determinación de los niveles y la función del C1 inhibidor o de la función del complemento por la vía clásica (CH50) o alternativa (AP50), para finalmente cuantificar otros componentes del complemento, inmunocomplejos o autoanticuerpos: antinucleares, anti-DNA u otros como el C3NEF (factor nefrítico C3), que estabiliza la convertasa de C3 de la vía alternativa y causa una deficiencia adquirida de C3.

La deficiencia de C1 inhibidor (angioedema hereditario) se asocia a episodios recurrentes y agudos de edema subcutáneo o submucoso en cualquier zona del cuerpo, a menudo interna, lo que complica el diagnóstico, sobre todo de urgencia, pero sin urticaria, lo cual permite diferenciarlo del angioedema producido por una reacción alérgica. No responde a glucocorticoides, a antihistamínicos ni a adrenalina, pero sí a antagonistas del receptor de bradicinina o a C1 inhibidor purificado. La situación extrema es el edema de glotis, que puede ser mortal.

Las deficiencias de componentes tempranos de la vía clásica (C1, C2, C4) se asocian a enfermedades autoinmunitarias tipo lupus y/o a infecciones recurrentes. Las de otros componentes centrales o terminales se asocian a infecciones recurrentes por *H. influenzae* (C3) o por bacterias del género *Neisseria* (C5-C9, properdina), por lo que los pacientes

deben vacunarse frente a ellas. La deficiencia de los reguladores de la convertasa de C3 de la vía alternativa (C3bBb: factor H, factor I o CD46) se asocia a síndrome hemolítico urémico más que a infecciones. La deficiencia de fosfatidilinositol N-acetilglucosamina transferasa A (PIGA) impide la síntesis de un glucolípido de membrana (el glucosilfosfatidilinositol) necesario para la expresión de diversas moléculas, entre ellas CD55 (factor acelerador de la inactivación del complemento o DAF) y CD59, que protegen a las células, singularmente a los eritrocitos, de la autólisis por complemento. El resultado es la hemoglobinuria paroxística nocturna.

Enfermedades por desregulación inmunitaria

Se agrupan aquí defectos heterogéneos, generalmente linfocitarios, que causan inflamación, linfoproliferación no tumoral y/o autoinmunidad y, en algunos casos, hipopigmentación, al afectar a orgánulos comunes a los melanocitos y los leucocitos. Su prevalencia (3,5% de las IDP) es menor que la de las IDPC o de complemento (v. tabla 340-2).

La patogenia, cuando se conoce, es debida a mutaciones en genes diversos (tabla 340-8) que: 1) impiden la función citolítica de T y NK, causando una hiperactivación leucocitaria permanente que induce hemofagocitosis y citocinas proinflamatorias (IFN-γ, IL-1, IL-6, IL-8, IL-18, TNF-α); 2) anulan la expresión de proteínas necesarias para la apoptosis linfocitaria (como CD95 y su ligando), lo que causa linfoproliferación y autoinmunidad, y 3) bloquean el desarrollo de Treg o interfieren en la autotolerancia intratímica, lo que causa autoinmunidad (v. fig. 340-1).

Tabla 340-8

Enfermedades por desregulación inmunitaria ordenadas por frecuencia

Enfermedades por desregulación inmunitaria	Frecuencia (%)	Genes mutados
Sin filiar	21	
Linfohistiocitosis hemofagocítica familiar	16	*PRF1* > *UNC13D*
Síndrome linfoproliferativo autoinmunitario	15	*TNFRSF6*, *TNFSF6*
Síndrome de Hermansky-Pudlak*	11	*AP3B1* ≫ *PLDN*
Síndrome linfoproliferativo por EBV LX	11	*SH2D1A* ≫ *XIAP*
Síndrome de Chédiak-Higashi*	7	*LYST*
Inmunodesregulación, poliendocrinopatía, enteropatía LX y similares	7	*FOXP3*
Poliendocrinopatía autoinmune, candidiasis y distrofia ectodérmica	6	*AIRE*
Griscelli de tipo 2* ≫ otras	6	*RAB27A*
Total	**100**	

≫: mucho más que; LX: ligado al cromosoma X.

* Hipopigmentación.

Debe sospecharse: 1) linfohistiocitosis hemofagocítica en lactantes (sobre todo en familias endogámicas) que, tras infección por herpesvirus o parásitos, responden con hiperinflamación, fiebre persistente, organomegalias, citopenias y elevación de ferritina, triglicéridos y transaminasas, a veces difíciles de distinguir del curso normal de una infección; 2) síndrome linfoproliferativo en pacientes de 2-5 años con linfoproliferación crónica no maligna (linfoadenopatías, esplenomegalia, hepatomegalia) de más de 6 meses de evolución, citopenias autoinmunes de uno o más linajes y un elevado riesgo de linfoma, y 3) poliendocrinopatías por desregulación inmunitaria en pacientes con candidiasis mucocutánea crónica, hipoparatiroidismo e insuficiencia suprarrenal, o bien con enteropatía autoinmune grave, diabetes insulinodependiente y eccema.

Para el diagnóstico de la linfohistiocitosis hemofagocítica es útil la determinación de la actividad NK por citometría (CD107). Para los síndromes linfoproliferativos es útil la determinación de la apoptosis linfocitaria y el inmunofenotipo, ya que algunas formas tienen linfocitos T doble negativos ($CD3^+CD4^-CD8^-$), además de la inmunohistoquímica de los ganglios linfáticos. En las poliendocrinopatías es útil la determinación de Treg ($CD3^+CD4^+CD25^{++}Foxp3^+$).

Inmunodeficiencias primarias de la inmunidad innata

Se agrupan aquí defectos heterogéneos de la inmunidad innata que causan susceptibilidad a infecciones, a menudo por microorganismos únicos (hongos como *Candida*, virus como

herpes simple o papiloma, o parásitos como *Tripanosoma*). Su prevalencia global es la menor de todas las IDP (1,5%) (v. tabla 340-2).

La patogenia, cuando se conoce, es debida a mutaciones en genes diversos (tabla 340-9) con efectos finales en la inmunidad innata: 1) vía síntesis de IL-17 por Th17 o de su receptor en sus dianas innatas (epitelios, neutrófilos, queratinocitos), lo que causa susceptibilidad epitelial a *Candida;* 2) desarrollo de NK, lo que causa susceptibilidad a herpesvirus; 3) señalización normal vía NF-κB, lo que causa defectos en el desarrollo; 4) homeostasis cutánea e inmunidad a bacterias gramnegativas (IDP con displasia ectodérmica anhidrótica); 5) vía CXCR4 (el receptor de la quimiocina CXCL12), lo que causa neutropenia crónica (no cíclica) por retención medular (mielocatesis); 6) susceptibilidad al papilomavirus; 7) vía TLR y/o IL-1R, lo que causa infecciones bacterianas invasivas, y 8) vía TLR3 con encefalitis por el virus del herpes simple (fig. 340-5). En este último caso, las responsables son células del sistema nervioso central (neuronas y oligodendrocitos) más que leucocitos.

Tabla 340-9

Inmunodeficiencias primarias (IDP) de la inmunidad innata ordenadas por frecuencia

IDP de la inmunidad innata	**Frecuencia (%)**	**Genes mutados**
Candidiasis mucocutánea crónica	28	*STAT1 > IL17F, 17RA/C, ACT1*
Sin filiar y otras	24	*Desconocidos ≫ IRF8, STAT2, CARD9*
Deficiencia de linfocitos NK	16	*Desconocidos ≫ CD16, MCM4*
IDP con displasia ectodérmica LX ≫ AD	13	*IKBKG ≫ NFKBIA*
Síndrome WHIM	6	*CXCR4*
Señalización vía TLR/IL-1R	6	*MyD88, IRAK4*
Encefalitis por herpes simple AR > AD	2	*UNC93B1, TLR3, TRAF3, TRIF, IKBKG, TBK1*
Asplenia congénita	2	*NKX2-5*
Epidermodisplasia verruciforme	1	*EVER1, EVER2*
Tripanosomiasis	1	*APOL1*
Total	**100**	

≫: mucho más que; AD: autosómica dominante; AR: autosómica recesiva; LX: ligado al cromosoma X; WHIM: *warts, hypogammaglobulinemia, infections and myelokathexis.*

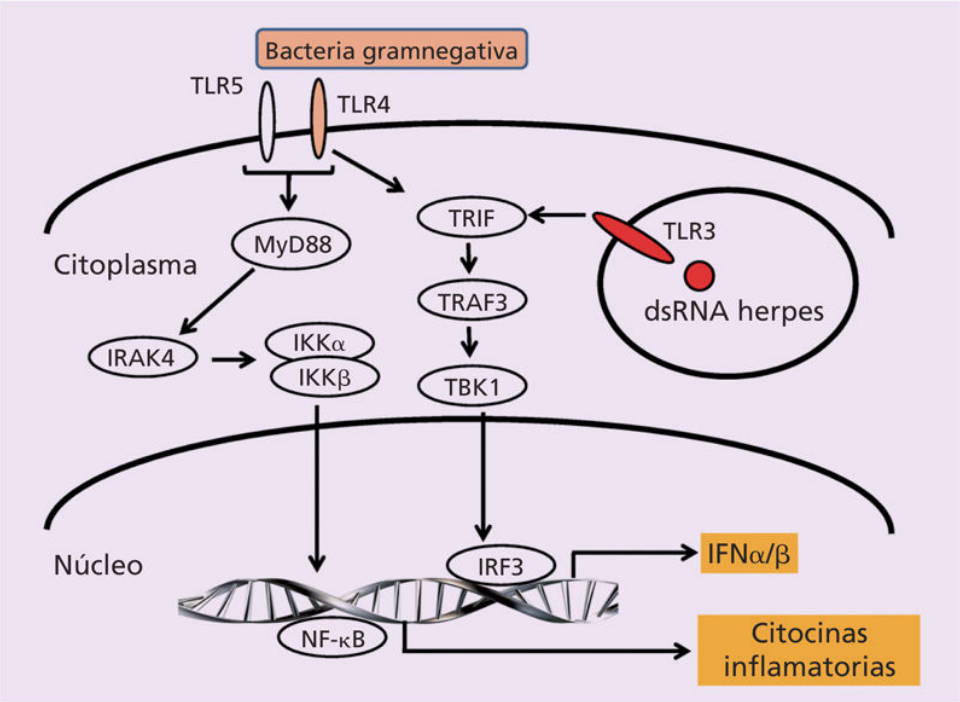


FIGURA 340-5 Los defectos de señalización vía TLR causan susceptibilidad a bacterias o a virus, al impedir la síntesis de citocinas inflamatorias o interferones, respectivamente. TLR: *Toll-like receptors.*

Por tanto, debe sospecharse IDP de la inmunidad innata en pacientes con las infecciones siguientes: 1) candidiasis aislada, no invasiva, AD (STAT1, que asocia herpesvirus) o AR; 2) infecciones invasivas por dermatofitos (CARD9); 3) infecciones diseminadas por herpesvirus (VVZ, VHS, CMV, HPV, EBV), que alertan de deficiencias de linfocitos NK; 4) verrugas cutáneas y genitales por HPV y mielocatesis, que alertan de defectos en CXCR4; 5) infecciones bacterianas invasivas por *Streptococcus pneumoniae* y *Staphylococcus aureus* que cesan en la adolescencia, que alertan de defectos vía TLR o IL-1R, y 6) las encefalitis puntuales por VHS en pacientes menores de 10 años, que alertan de defectos en la vía del TLR3. Debe analizarse a los familiares de pacientes con defecto genético conocido, incluso a adultos aparentemente sanos, debido a la penetrancia clínica incompleta de esta IDP.

Para el diagnóstico de estos defectos es útil: 1) la citometría para cuantificar los linfocitos productores de IL-17 (Th17); el número, el fenotipo y la función de los linfocitos T y NK, y la función de los TLR por expresión de CD62L en respuesta a sus ligandos; 2) el hemograma para identificar neutropenias (CXCR4) o monocitopenias (IRF8); 3) la cuantificación de Ig y anticuerpos (disminuidos en defectos de NF-κB); 4) la producción de citocinas en respuesta a ligandos del TCR (IL-17), de diversos TLR (IL-6, TNF-α, IFN-α/β) o del IL-1R, tanto en linfocitos como en fibroblastos, y 5) la citología del aspirado medular, que diagnostica la mielocatesis de las neutropenias (CXCR4).

Inmunodeficiencias secundarias

Las IDS son mucho más comunes que las IDP. Son el resultado de una variedad de factores que afectan a un huésped con un sistema inmunitario intrínsecamente normal, incluidos agentes infecciosos, fármacos, enfermedades metabólicas o, incluso, cáncer (leucemia, mieloma). La restauración de la inmunidad en las IDS se consigue generalmente con la eliminación del agente causal. Las reactivaciones de los virus herpes (VVZ, EBV y CMV) son unas de las principales complicaciones, especialmente en casos de inmunodepresión intensa de los linfocitos T.

Inmunodeficiencias secundarias de causa infecciosa

El sida que resulta de la infección por el HIV es la IDS más conocida, en gran parte debido a su prevalencia y su alta tasa de mortalidad si no se trata. El HIV infecta directamente los linfocitos T, condicionando una ID celular y secundariamente humoral. La infección por el HIV se explica ampliamente en otra sección de este libro (v. cap. 306, Infecciones causadas por los virus de la inmunodeficiencia humana de tipos 1 y 2). Las infecciones por el virus del sarampión, CMV y el virus de la influenza pueden inducir linfopenia y también una anergia de linfocitos T, habitualmente limitada a la fase aguda de la infección. Las infecciones crónicas por parásitos como la malaria o la *Leishmania* también son causa de IDS.

Inmunodeficiencias secundarias de causa yatrógena

Fármacos inmunodepresores

El uso de fármacos para controlar las respuestas inmunitarias indeseables es común en la práctica clínica como consecuencia de la creciente prevalencia de enfermedades de base inmunitaria, como son las enfermedades autoinmunes y alérgicas, el rechazo del trasplante y la enfermedad del injerto contra el receptor (EICR). Los glucocorticoides y otros fármacos inmunodepresores tienen en común su capacidad de inhibir la proliferación linfocitaria:

- *Glucocorticoides:* se unen a un receptor citosólico y lo inhiben, y este se trasloca al núcleo para regular la expresión de varias vías de señalización importantes en la respuesta inmunitaria (como el factor NF-κB). Se ha sugerido que los glucocorticoides también pueden ejercer su efecto inmunodepresor por interacción con la membrana celular por mecanismos no receptor-dependientes (especialmente cuando se usan dichos fármacos en bolos, en vez de en dosis continua). Los efectos globales de los glucocorticoides son: disminución de la producción de citocinas (IL-1, IL-6 y TNF-α), alteración de la quimiotaxis leucocitaria y de la adhesión celular, alteración de la fagocitosis y una anergia de los linfocitos. La linfopenia se produce como resultado de la actividad proapoptótica y la inhibición de las respuestas proliferativas mediadas por IL-2. Cuando se usan en grandes dosis, las respuestas de anticuerpos también se

suprimen reversiblemente. Esta amplia gama de defectos inmunitarios hace al paciente susceptible a infecciones víricas, bacterianas y fúngicas. El herpes zóster se observa a menudo tras el uso crónico de glucocorticoides sistémicos.

- *Inhibidores de la calcineurina:* se unen a las proteínas citoplasmáticas de la familia de las inmunofilinas e inhiben su interacción con la calcineurina, que es esencial para la transcripción y la activación de la IL-2. IL-2 es la citocina principal para la correcta función del linfocito T. La ventaja de estos fármacos sobre los corticosteroides es que no actúan sobre otras células aparte de los linfocitos T, como los macrófagos o los neutrófilos, lo que reduce el espectro de susceptibilidad infecciosa. El primer fármaco de esta categoría fue la ciclosporina, que se ha utilizado ampliamente para prevenir el rechazo de trasplante de órganos, la EICR y los trastornos autoinmunes corticorresistentes o corticodependientes. Otros agentes con un mecanismo de acción similar son tacrolimus y pimecrolimus, este último desarrollado para uso tópico en el tratamiento de la dermatitis atópica grave. Un agente con un nombre similar, *sirolimus* o *rapamicina*, también se une a una inmunofilina, pero no inhibe la calcineurina, sino la respuesta inducida por IL-2.
- *Fármacos citotóxicos:* son fármacos inmunodepresores debido a su acción sobre la naturaleza proliferativa de las células inmunitarias, sobre todo linfocitos, que suelen tener aplicación como antitumorales. Su aplicación se ha extendido a trastornos autoinmunes e inflamatorios, incluidas la EICR y la prevención del rechazo del injerto. Los fármacos más comúnmente utilizados para estas aplicaciones son la ciclofosfamida (agente alquilante), el metotrexato, la 6-mercaptopurina, el micofenolato de mofetilo (v. fig. 340-3) y la azatioprina (antimetabolitos). Otros fármacos con uso predominante en los trastornos autoinmunes son la sulfasalazina, la hidroxicloroquina y la leflunomida. Estos compuestos interfieren en la síntesis de DNA, deteniendo el ciclo celular e induciendo apoptosis. La principal limitación de la utilización de estos agentes es su toxicidad para otras células hematopoyéticas (con el desarrollo de citopenias) y no hematopoyéticas (mucositis).

Anticuerpos monoclonales

Son fármacos biológicos que se han desarrollado para aumentar la especificidad de la inmunodepresión, al ir dirigidos a componentes específicos de la respuesta inmunitaria, como las citocinas o un subconjunto de linfocitos particular. Se utilizan para tratar a pacientes con diversas enfermedades de base inmunitaria, incluidas enfermedades inflamatorias y autoinmunes y neoplasias malignas hematológicas.

- *Anti-CD20:* CD20 es un marcador de linaje específico expresado por los linfocitos B maduros que desempeña un papel importante en la activación y la diferenciación de los linfocitos B a plasmablastos productores de anticuerpos. Los anticuerpos monoclonales anti-CD20 han sido aprobados para el tratamiento

de tumores de células B y diversos trastornos autoinmunes e inflamatorios B-dependientes. El rituximab es el anti-CD20 más comúnmente utilizado. Como consecuencia de su mecanismo de acción, el rituximab causa una depleción inmediata de los linfocitos B circulantes, que puede observarse ya tras la primera dosis y se mantiene durante 2-6 meses, pero que se suele normalizar a los 6-12 meses. Debido a que sólo los linfocitos B maduros se deplecionan, pero no los linfocitos B precursores ni los plasmablastos (que son la principal fuente de anticuerpos), rara vez se detecta una hipogammaglobulinemia, y los metaanálisis parecen indicar que el riesgo de infecciones es sólo ligeramente mayor (cuando se usa en monoterapia, no asociado a otro inmunodepresor o quimioterapia adyuvante). En cambio, sí que existe un riesgo incrementado de infecciones (víricas, bacterianas y fúngicas, incluido *Pneumocystis jirovecii*) en pacientes con linfoma. En la población pediátrica, se considera que el rituximab incide en un sistema inmunitario en desarrollo y, por tanto, inmaduro, sin un repertorio completo frente a la gran diversidad de gérmenes. Además, se ha objetivado un defecto en la respuesta a vacunas tras el uso de rituximab. Por ello, hasta la fecha, se considera que los pacientes pediátricos tratados con rituximab son teóricamente más vulnerables a las infecciones con respecto a los adultos. Actualmente existen otras terapias de depleción B, cuyo riesgo asociado de hipogammaglobulinemia parece ser similar.

- *Anti-TNF-α:* se utilizan para el tratamiento de diversas enfermedades inflamatorias crónicas en adultos y niños, como la enfermedad inflamatoria del intestino y la artritis reumatoide. Los pacientes tratados con anti-TNF-α son particularmente susceptibles a infecciones por gérmenes intracelulares, como las micobacterias.
- *Anti-IL-1 e IL-6:* como citocinas inflamatorias, la IL-1 principalmente, pero también la IL-6, suelen estar implicadas en las enfermedades autoinflamatorias o síndromes de fiebre recurrente, que son causados por una desregulación del proceso inflamatorio. Los anti-IL-1 y anti-IL-6R se emplean con éxito en estas enfermedades. Su uso podría estar asociado a un riesgo mayor de infecciones piógenas invasoras, de *S. aureus* en particular, si bien dicha asociación no se observa comúnmente.
- Otros monoclonales: cada año se aprueban nuevos fármacos monoclonales de uso terapéutico, cuyas dianas son otros elementos del sistema inmune diferentes a los arriba descritos (*anti-IL-12/IL-23*, *anti-IL17A*, *anti-IL2*, *anti-IL5*, *anti-IL4*, etc.). En ellos, será importante tener en mente el riesgo infeccioso que pueden asociar, que variará en función de la vía inmune bloqueada por el fármaco monoclonal.

Terapias celulares

En 2018, la Agencia Europea de Medicamentos aprobó dos terapias CAR-T dirigidas frente a CD19 (v. cap. 342, Tratamiento de la enfermedad a través del sistema inmunitario), denominadas *CART19*, para el tratamiento de la leucemia linfoblástica

aguda B o el linfoma B de células gigantes refractarios a tratamientos convencionales, en adultos y niños. Se trata de terapias celulares en las que, a base de terapia génica, se consigue expresar en las células T del receptor (el paciente afecto de los procesos malignos arriba descritos) un receptor antigénico quimérico (CAR) que mantiene la función citotóxica de una célula T y la especificidad antiantígeno de un anticuerpo en la superficie; dicho antígeno es el CD19 expresado en los linfocitos B. Como consecuencia de dichas terapias, se destruyen las células B tumorales del paciente (efecto buscado), pero también las células B sanas, por lo que el paciente desarrolla una linfopenia B sostenida y una hipogammaglobulinemia, mientras persiste dicha linfopenia B, similar a la IDP arriba descrita denominada agammaglobulinemia o enfermedad de Bruton.

Esplenectomía

El bazo desempeña un papel importante en el procesamiento de antígenos y la producción de anticuerpos. Los macrófagos esplénicos son críticos en la limpieza de bacterias encapsuladas opsonizadas (como neumococos, meningococos y *E. coli*) y parásitos intraeritrocíticos (como los que causan el paludismo y la babesiosis), lo que explica el carácter fulminante de estas infecciones en personas con asplenia anatómica. Las infecciones por *S. pneumoniae* representan entre el 50% y el 90% de las infecciones en pacientes esplenectomizados, con un elevado riesgo de mortalidad por sepsis que ronda el 50%. Ello justifica que se haga hincapié en la necesidad de evitar la esplenectomía total cuando sea posible o retrasarla hasta poder proceder a una vacunación antineumocócica, con un intervalo entre la vacunación y la esplenectomía de mínimo 14 días. Una vez realizada la esplenectomía, es fundamental proseguir con profilaxis antibiótica con penicilina hasta los 5 años de edad y/o un mínimo de 1 año postesplenectomía, y educar al paciente para que acuda a urgencias en caso de sospecha de infección bacteriana.

Inmunodeficiencias secundarias de causa nutricional y metabólica

Desnutrición: la ID más común en todo el mundo resulta de la desnutrición proteico-calórica grave, que afecta a la inmunidad tanto innata como adaptativa, y cuya gravedad suele estar en proporción con el grado de hipoproteinemia; sin embargo, los títulos de anticuerpos específicos y las respuestas inmunitarias a las vacunas pueden detectarse en sujetos desnutridos durante un período relativamente prolongado. Con el tiempo, estas respuestas inmunitarias disminuyen si la desnutrición persiste. La deficiencia de micronutrientes (p. ej., cinc y ácido ascórbico) contribuye a una mayor susceptibilidad a las infecciones por el debilitamiento de la barrera mucosa. Otras moléculas esenciales, como, por ejemplo, la vitamina D, parecen ser necesarias en la actividad de los macrófagos frente a patógenos intracelulares, como *M. tuberculosis.*

Enfermedades metabólicas: la diabetes mellitus y la uremia son dos enfermedades metabólicas comunes con efectos deletéreos conocidos sobre la inmunidad. Las funciones inmunitarias defectuosas en pacientes con diabetes mellitus incluyen la fagocitosis, la quimiotaxis de macrófagos *in vitro* y las respuestas de los linfocitos T, causadas por la

exposición crónica a la hiperglucemia. En los pacientes urémicos, el riesgo relativo de sepsis es de 100 a 300 veces mayor que en el resto de la población. La diálisis y el uso de dispositivos vasculares son factores de riesgo independientes para las infecciones invasivas. Dicho riesgo se debe a múltiples defectos de la inmunidad innata (quimiotaxis y actividad microbicida de los fagocitos) y adaptativa (respuestas de anticuerpos de memoria, a pesar de la vacunación repetida), debidos a un estado de activación crónica del sistema inmunitario.

Tratamiento y prevención de las inmunodeficiencias

Los tratamientos en las ID buscan reducir el número y la gravedad de las infecciones mientras no se pueda resolver la inmunodepresión. En todos los casos, se recomiendan medidas de higiene, que irán acompañadas de los siguientes tratamientos:

- *Vacunación.* En los pacientes inmunodeprimidos, la inmunización tiene especial interés, ya que presentan mayor frecuencia y gravedad de las infecciones prevenibles mediante vacunación. Las respuestas inmunitarias primarias a las vacunas son generalmente más susceptibles a la inmunodepresión que las respuestas inmunitarias secundarias o dosis de refuerzo. Se distinguen dos grupos de vacunas: 1) las constituidas por agentes inactivados, que no plantean problemas de seguridad en las ID y podrán ser administradas siguiendo las mismas recomendaciones que para las personas inmunocompetentes, aunque pueden no ser tan efectivas como en ellas, y 2) las compuestas por agentes vivos o atenuados que pueden causar enfermedad en ID, y, por lo tanto, están contraindicadas (como el bacilo de Calmette Guerin, que causa BCGosis en IDP). Las vacunas frente a las infecciones respiratorias comunes como la gripe y el neumococo son muy recomendables en todas las ID (ya sean IDP o IDS), a pesar de que se espera que los niveles de protección sean más bajos. Asimismo, se recomienda la vacunación anual de la gripe en familiares y convivientes y, en los familiares susceptibles, la vacunación frente a la varicela.
- *Profilaxis antibiótica.* La quimioprofilaxis puede ser necesaria en formas concretas de IDP o IDS, pero su uso no se recomienda de forma generalizada. La profilaxis con cotrimoxazol 3 días a la semana es la fórmula más comúnmente utilizada en pacientes con IDP o IDS con defecto de la función del linfocito T moderada o grave para la prevención de neumonía por *P. jirovecii*. La profilaxis con cotrimoxazol administrado diariamente se recomienda en pacientes con IDP por defecto de función de los neutrófilos (como la enfermedad granulomatosa crónica), asociada a la profilaxis frente a hongos con azoles. En los pacientes con IDP por defecto de función del complemento o del bazo, suele recomendarse la quimioprofilaxis con penicilina o amoxicilina diarias en pacientes de corta edad.
- *Tratamiento sustitutivo con Ig.* La mayoría de las IDP presentan hipogammaglobulinemia, por lo que su terapia principal es el tratamiento

sustitutivo con Ig, que contienen principalmente IgG. También pueden estar indicadas en algunas formas de IDS, en pacientes seleccionados con infecciones repetidas a pesar de la antibioterapia y en aquellos en los que se demuestra un defecto de la respuesta vacunal. Pueden administrarse por vía intravenosa cada 3-4 semanas, a nivel hospitalario, o por vía subcutánea en el domicilio (en pautas diferentes según el producto farmacéutico, cada 1-4 semanas), con similares resultados en cuanto a la prevención de infecciones.

- *Tratamientos curativos de las IDP.* Las IDP pueden curarse mediante el trasplante heterólogo de progenitores hematopoyéticos (TPH), principalmente, y la terapia génica, dado que ambas técnicas permiten reconstituir en el paciente un sistema inmunitario normofuncionante. El primer TPH con éxito para IDP se llevó a cabo en 1968, y en estos 40 años hemos asistido a un progreso significativo en lo que se refiere al tipaje HLA de mayor resolución, al establecimiento de registros de donantes no emparentados con cooperación en el mundo y al desarrollo de protocolos de acondicionamiento pretrasplante, basados en regímenes de quimioterapia e inmunodepresión cada vez más optimizados, que han permitido una reducción significativa de las complicaciones postrasplante. Por ello, cada vez son más las indicaciones de TPH en formas moderadas o graves de IDP, y en edades cada vez más tempranas, para mejorar el pronóstico de los pacientes afectos. La IDP paradigmática candidata a TPH precoz (en los primeros 6 meses de vida) es la IDPC grave, dado que, en ausencia de TPH, el paciente fallecerá con alta probabilidad antes de cumplir el año de vida. Las fuentes actuales de PH son la médula ósea y el cordón umbilical. La terapia génica con vectores retrovirales *self-inactivating* (SIN) o los lentivirus está emergiendo en la última década como una opción terapéutica, que en la actualidad sólo se plantea en el seno de ensayos clínicos controlados en pacientes afectos de IDP letal en los que no se dispone de un donante compatible: la única terapia génica aprobada por la AEMPS fuera de ensayo clínico es la utilizada para IDCG por deficiencia de adenosín-desaminasa (Strimvelis). La terapia génica se basa en la transferencia *ex vivo* del gen terapéutico (gen sano cuyo defecto es el causante de la IDP) a las células madre hematopoyéticas del paciente a través de vectores víricos. Una vez producida dicha transferencia con éxito, las células transfectadas se infunden de nuevo al paciente. La dificultad de la terapia génica es principalmente el control de la oncogenia por mutagenia insercional, que puede producirse en el curso de la transferencia del gen terapéutico.

Bibliografía especial

Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, Ailal F, Bobby Gaspar H, Al-Herz W, et al. The 2017 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies. J Clin Immunol 2018;38(1):129-43.

Chinen J, Shearer WT. Secondary immunodeficiencies, including HIV infection. J Allergy Clin Immunol 2010;125(2 Suppl 2):S195-203.

Modell V, Orange JS, Quinn J, Modell F. Global report on primary immunodeficiencies: 2018 update from the Jeffrey Modell Centers Network on disease classification, regional trends, treatment modalities, and physician reported outcomes. Immunol Res 2018;66(3):367-80.

Picard C, Bobby H, Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chatila T, et al. International Union of Immunological Societies: 2017 Primary Immunodeficiency Diseases Committee Report on Inborn Errors of Immunity. J Clin Immunol 2018;38(1):96-128.

Routes J, Abinun M, Al-Herz W, Bustamante J, Condino-Neto A, De La Morena MT, et al. ICON: the early diagnosis of congenital immunodeficiencies. J Clin Immunol 2014;34(4):398-424.

Enfermedades autoinflamatorias

J. Yagüe Ribes

Concepto

La inflamación es una respuesta fisiológica de gran importancia en la eliminación de patógenos y en los procesos de reparación de los tejidos dañados. Una respuesta ineficaz o insuficiente puede provocar un cuadro de inmunodeficiencia o hipersensibilidad en los pacientes afectos. Por el contrario, un incremento en la actividad de la respuesta inflamatoria es la causa de las enfermedades autoinflamatorias, que constituyen un grupo en expansión de patologías caracterizadas por una desregulación de la respuesta inmunológica innata.

El término *autoinflamatorio* apareció por primera vez en la revista *Cell* en la primavera de 1999, en un artículo firmado por Michael F. McDermott y Daniel L. Kastner. En esta primera descripción, el término autoinflamatorio englobaba una serie de «entidades caracterizadas por episodios de inflamación sin causa aparente y en ausencia de autoanticuerpos a títulos altos, así como de células T específicas». Con esta definición se englobaba en aquel entonces el síndrome TRAPS, la fiebre mediterránea familiar (FMF) y el síndrome de hiper-IgD y fiebre periódica, entidades conocidas como síndromes hereditarios de fiebre periódica. Esta definición no sólo caracterizaba a un nuevo grupo de enfermedades inmunomediadas, sino que, además, introducía un nuevo concepto etiopatogénico capaz de generar enfermedad y distinto a la autoinmunidad conocida hasta el momento. El prefijo *auto-* denotaba el origen endógeno de los episodios inflamatorios, y el término *inflamatorio* los definía como alteraciones de la respuesta inmune innata/inflamatoria, a diferencia de las enfermedades autoinmunes, que se producen por alteraciones de la respuesta adaptativa y están caracterizadas por la presencia de autoanticuerpos y/o células T antígeno-específicas. Después de una década de investigación de los mecanismos generadores de enfermedad, así como de la descripción de un gran número de nuevas enfermedades autoinflamatorias, Daniel L. Kastner, Ivona Aksentijevich y Raphaela Goldbach-Mansky, en un nuevo artículo en *Cell*, actualizaron la definición de estas entidades para poder incluir las nuevas enfermedades identificadas, sus bases etiopatogénicas y su diverso bagaje genético. Esta nueva definición plantea que «las enfermedades autoinflamatorias son desórdenes clínicos marcados por una inflamación anormalmente incrementada, mediada predominantemente por células y moléculas del sistema inmune innato, con una significativa predisposición del paciente». Esta definición da cabida no sólo a las enfermedades monogénicas mendelianas, sino a otras entidades más complejas multigénicas y a la interacción con factores ambientales que pueden actuar sobre una predisposición genética del individuo. Asimismo se reconoce la existencia de un *continuum* entre los fenómenos de autoinmunidad,

autoinflamación e inmunodeficiencia, así como entre las diversas patologías inmunomediadas que pueden compartir ambos fenómenos en diversa proporción.

Clasificación y cuadro clínico

Existen diversas propuestas de clasificación de las enfermedades autoinflamatorias monogénicas, en un intento de agruparlas con criterios etiopatogénicos de las vías afectas, sintomatología predominante, los órganos afectos o la periodicidad de los episodios inflamatorios. A partir de sus mecanismos etiopatogénicos, se han clasificado las enfermedades autoinflamatorias en los siguientes grupos (tabla 340-10).

Tabla 340-10

Enfermedades autoinflamatorias

Enfermedad	Gen	Proteína	Herencia	Mecanismo	Fenotipo humano
Grupo 1. Enfermedades asociadas al inflamasoma: inflamasomopatías					
FMF	*MEFV*	Pirina	AR	GOF: incremento de IL-1β	Fiebre, dolor abdominal, serositis, *rash* erisipeloide, artralgias/artritis, amiloidosis AA
TRAPS	*TNFRSF1A*	TNFR1	AD	GOF: incremento de IL-1 y otras citocinas. Incremento de MAPK	Fiebre, dolor abdominal, *rash* migratorio, mialgias, conjuntivitis, edema periorbital, amiloidosis AA
HIDS/MA	*MVK*	Mevalonato cinasa	AR	LOF: incremento de IL-1β	Fiebre, *rash*, linfoadenopatías laterocervicales, dolor abdominal, vómitos
CAPS: CINCA/NOMID MWS FCAS	*NLRP3*	Criopirina	AD	GOF: incremento de IL-1β	Fiebre, urticaria neutrofílica, artropatía crónica, uveítis, papiledema, dolor abdominal, afectación del SNC, meningitis aséptica, sordera neurosensorial
	NLRP3	Criopirina	AD	GOF: incremento de IL-1β	Fiebre, urticaria neutrofílica, mialgia, artralgia, artritis oligoarticular, conjuntivitis, dolor abdominal, sordera neurosensorial

Enfermedad	Gen	Proteína	Herencia	Mecanismo	Fenotipo humano
	NLRP3	Criopirina	AD	GOF: incremento de IL-1β	Urticaria inducida por frío, febrícula, conjuntivitis, malestar abdominal
PAPA, Hz/Hc	*PSTPIP1*	PSTPIP1	AD	GOF: incremento de IL-1β	Pioderma, artritis piogénica estéril, acné quístico agudo
AIFEC-MAS	*NLRC4*	NLRC4	AD	GOF: incremento de IL-18	MAS recurrente, enterocolitis, fiebre inducida por frío, urticaria, inflamación del SNC
FKLC, MSPC, NAIAD	*NLRP1*	NLRP1	AD/AR	GOF: incremento de IL-1β	Lesiones hiperqueratósicas ulcerativas en palmas y plantas de los pies, fiebre recurrente, artritis, autoinmunidad
DIRA	*IL1RN*	IL-1Ra	AR	LOF: ausencia de IL-1Ra	Dermatitis pustular, CRMO, periostitis
Síndrome de Majeed	*LPIN2*	LPIN2	AR	LOF: incremento de IL-1β	Anemia diseritropoyética, CRMO
PAAND	*MEFV*	Pirina	AD	LOF: incremento de IL-1β	Fiebre, dermatosis neutrofílica, pioderma, acné, artralgias y mialgias
Grupo 2. Enfermedades asociadas a interferones tipo I: interferonopatías					
Síndrome PRAAS/CANDLE	*PSMB8*	Beta 5i	AR/digénica	LOF: proteasoma	Fiebre, lipodistrofia, paniculitis, artropatía, calcificaciones cerebrales, *rash*
	PSMB4	Beta 7	AR/digénica	LOF: proteasoma	
	PSMA3	Alfa 7	AR/digénica	LOF: proteasoma	
	PSMB9	Beta 1i	AR/digénica	LOF: proteasoma	
	POMP	POMP	AD	LOF: proteasoma	

Enfermedad	**Gen**	**Proteína**	**Herencia**	**Mecanismo**	**Fenotipo humano**
Síndrome SAVI	*TMEM173*	STING	AD	GOF: incremento de IFN tipo I	Fiebre, vasculitis, enfermedad pulmonar intersticial
Síndrome Singleton-Merten	*DDX58*	RIG-1	AD	GOF: sensor de RNA	Alteraciones en la visión, calcificación aórtica, anormalidades esqueléticas, dentición normal
Deficiencia de ISG15	*ISG15*	ISG15	AR	LOF: proteína modificadora	Inflamación cutánea acusada con ulceraciones necróticas, susceptibilidad a las micobacterias
Deficiencia de USP18, síndrome seudo-TORCH	*USP18*	USP18	AR	LOF: proteína modificadora	Microcefalia, calcificaciones cerebrales, fenotipo de infección intrauterina sin infección detectable
AGS1, lupus pernio, RVCL	*TREX1*	TREX1	AR o AD	LOF: exonucleasa, incremento de IFN tipo I	Inflamación del SNC, calcificaciones cerebrales, SLE, lupus pernio
AGS2	*RNASEH2B*	RNH2B	AR	LOF: incremento IFN tipo I	Fiebre ocasional, inflamación del SNC, calcificaciones cerebrales, inicio más tardío, baja morbilidad y mortalidad

Enfermedad	**Gen**	**Proteína**	**Herencia**	**Mecanismo**	**Fenotipo humano**
AGS3	*RNASEH2C*	RNH2C	AR	LOF: RNAsa, incremento de IFN tipo I	Fiebre ocasional, inflamación del SNC, calcificaciones cerebrales, trombocitopenia, inicio neonatal, alta mortalidad
AGS4	*RNASEH2A*	RNH2A	AR	LOF: RNAsa, incremento de IFN tipo I	Fiebre ocasional, inflamación del SNC, calcificaciones cerebrales, trombocitopenia, inicio neonatal, alta mortalidad
AGS5	*SAMHD1*	SAMHD1	AR	LOF: nucleasa	Fiebre ocasional, inflamación del SNC, calcificaciones cerebrales, inicio más tardío, baja morbilidad y mortalidad, inflamación de grandes vasos intracraneales
AGS6	*ADAR*	ADAR	AR o AD	LOF: RNA desaminasa	Fiebre ocasional, inflamación del SNC, calcificaciones cerebrales, inicio más tardío, baja morbilidad y mortalidad
AGS7, síndrome Singleton-Merten	*IFIH1*	MDA5	AD	GOF: sensor de RNA	Afectación variable del SNC con trombocitopenia
Formas monogénicas de SLE	*C1QA-C*		AR	LOF: complemento	SLE de inicio en la infancia
	C1r		AR	LOF: complemento	
	DNASE1		AR	LOF: DNAsa	
	DNASE1L3		AR	LOF: DNAsa	

Enfermedad	Gen	Proteína	Herencia	Mecanismo	Fenotipo humano
SPENCD	*ACP5*		AR	LOF: fosfatasa	Anomalías esqueléticas, afectación del SNC y/o clínica de SLE o infecciones recurrentes
Grupo 3. Enfermedades mediadas por la vía NF-κB					
Síndrome de Blau	*NOD2*	NOD2	AD	GOF	Dermatitis, artritis granulomatosa, uveítis
Haploinsuficiencia de A20 (HA20)	*TNFAIP3*	A20	AD	LOF	Fiebre, úlceras orales y/o genitales, IBD, artritis, inflamación ocular
Otulipenia (ORAS)	*FAM105B*	OTULIN	AR	LOF	Fiebre, dermatosis neutrofílica, lipodistrofia, retraso en el crecimiento
Deficiencias de LUBAC	*RBCK1*	HOIL-1	AR	LOF	Inmunodeficiencia, autoinflamación, amilopectinosis
	RNF31	HOIP			
Haploinsuficiencia de RELA	*RELA*	RELA	AD	LOF	Úlceras orales e IBD
Psoriasis pustular asociada a CARD14 (PSORS2)	*CARD14*	CARD14	AD	GOF	Psoriasis, pitiriasis *rubra pilaris*, psoriasis pustular
Urticaria familiar inducida por frío tipo 2 (FCAS2)	*NLRP12*	NLRP12	AD	LOF	Fiebre inducida por frío, *rash*, artralgias, mialgias
Grupo 4. Enfermedades asociadas a defectos en el citoesqueleto de actina: actinopatías					
PFIT	*WDR1*	Aip1	AR	LOF	Fiebre recurrente, estomatitis, pioderma, ulceraciones, infecciones bacterianas recurrentes, trombocitopenia

Enfermedad	Gen	Proteína	Herencia	Mecanismo	Fenotipo humano
WAS	*WAS*	WASP	XL	LOF	Inmunodeficiencia, eccema, vasculitis, trombocitopenia
Deficiencia de WIP	*WIPF1*	WIP	AR	LOF	Lesiones vesiculares y ulcerativas, eccema, trombocitopenia, infecciones bacterianas recurrentes, linfopenia T
Deficiencia de ARPC1B	*ARPC1B*	ARPC1B	AR	LOF	Inmunodeficiencia combinada, inflamación aguda y alergia, lesiones cutáneas vasculíticas, trombocitopenia
Grupo 5. Otras enfermedades autoinflamatorias					
DITRA	*IL36RN*	IL-36Ra	AR	LOF	Fiebre, psoriasis pustular
DADA2	*ADA2*	ADA2	AR	LOF	Fiebre, infartos cerebrales, *livedo reticularis*, vasculitis, inmunodeficiencia, neutropenia
PLAID/APLAID	*PLCG2*	PLCγ2	AD	GOF	*Rash*, artralgia, inflamación ocular, enfermedad pulmonar intersticial
SIFD	*TRNT1*	TRNT1	AR	LOF	Anemia sideroblástica, inmunodeficiencia de células B, fiebre, retraso pondoestatural
Early-Onset Colitis. Deficiencia IL-10	*IL10*, *IL10RA*, *IL10RB*	IL-10	AR	LOF	IBD de inicio temprano
Deficiencia de lacasa	*LACC1/FAMIN*	Lacasa	AR	LOF	SoJIA, JIA poliarticular

Enfermedad	Gen	Proteína	Herencia	Mecanismo	Fenotipo humano
Hidradenitis supurativa	*NCSTN*, *PSENEN*, *PSEN1*	Subunidades γ-secretasa	AD	LOF	Hidradenitis supurativa, acné acusado

AD: autosómico dominante; AGS: *Aicardi-Goutières syndrome;* AIFEC-MAS: *autoinflammation with infantile enterocolitis-macrophage activation syndrome;* APLAID: *autoinflammation and PLCG2-associated antibody deficiency and immune dysregulation;* AR: autosómico recesivo; ARPC1B: *actin related protein complex 1 B;* CAPS: *cryopyrin-associated periodic syndromes;* CINCA/NOMID: *chronic, infantile, neurological, cutaneous and articular/neonatal-onset multisystem inflammatory disease;* CRMO: osteomielitis crónica multifocal recurrente; DADA2: *deficiency of adenosin deaminase 2;* DIRA: *deficiency of IL-1 receptor antagonist;* DITRA: *deficiency of IL-36 receptor antagonist;* FCAS: *familial cold autoinflammatory syndrome;* FKLC: *familial keratosis lichenoides chronic;* FMF: *familial mediterranean fever;* GOF: ganancia de función; HIDS/MA: *hyper-IgD syndrome/mevalonic aciduria;* Hz/Hc: *hyperzincaemia/hypercalprotectinemia;* IBD: enfermedad inflamatoria intestinal; JIA: artritis idiopática juvenil; LOF: pérdida de función; LUBAC: *linear ubiquitin chain assembly complex;* MSPC: *multiple self-healing palmoplantar carcinoma;* MWS: *Muckle-Wells syndrome;* NAIAD: *NLRP1-associated autoinflammation with arthritis and dyskeratosis;* ORAS: *OTULIN-related autoinflammatory syndrome;* PAAND: *pyrin-associated autoinflammation with neutophilic dermatosis;* PAPA: *pyogenic sterile arthritis, pyoderma gangrenosum and acne;* PFIT: *periodic fever, immunodeficiency and thrombocytopenia;* PLAID: *PLCG2-associated antibody deficiency and immune dysregulation;* PRAAS/CANDLE: *proteasome-associated autoinflammatory syndromes/chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature;* RELA: *protein member of NF-κB polypeptide p65;* RVCL: *retinal vasculopathy with cerebral leucoencephalopathy;* SAVI: *STING-associated vasculopathy with onset in infancy;* SIFD*: sideroblastic anemia with B cell immunodeficiency, periodic fevers and development delay;* SLE: *systemic lupus erythematosus;* SNC: sistema nervioso central; SPENCD: *spondyloenchondrodysplasia with immune dysregulation;* TRAPS: *tumor necrosis factor receptor 1-associated periodic syndrome;* WAS: *Wiskott-Aldrich syndrome;* WASP: *WAS protein;* WIP: *WASP interacting protein;* XL: ligado al cromosoma X.

Enfermedades autoinflamatorias asociadas al inflamasoma: inflamasomopatías

El inflamasoma es un complejo multiproteico, de localización citosólica, que interviene en la síntesis de las formas activas de ciertas citocinas proinflamatorias (p. ej., IL-1β, IL-18, IL-33) y en un tipo concreto de muerte celular denominado *piroptosis.* Desde un punto de vista estructural, este complejo está formado por proteínas sensoras (receptores de la familia NLR del sistema inmune innato), proteínas acopladoras (ASC) y proteínas efectoras (procaspasa 1). En la actualidad, aquellas enfermedades autoinflamatorias debidas a una actividad aumentada y no controlada del inflamasoma se agrupan bajo el epígrafe de *inflamasomopatías*. Estas enfermedades pueden ser consecuencia de mutaciones de tipo *gain-of-function* de proteínas constitutivas del inflamasoma (p. ej., criopirina, NLRC4) o de la pérdida de reguladores negativos de su actividad (p. ej., deficiencias de mevalonato cinasa).

El máximo exponente de las inflamasomopatías lo constituyen los síndromes asociados a criopirina (CAPS), que engloban un espectro de enfermedades que va desde la que presenta una clínica más leve, el síndrome autoinflamatorio inducido por el frío (FCAS, del inglés *familiar cold-induced autoinflammatory syndrome*), hasta el síndrome CINCA *(chronic, infantile, neurological, cutaneous and articular;* es el más grave clínicamente),

pasando por el síndrome de Muckle-Wells (v. tabla 340-10). Los CAPS se producen por mutaciones en el gen *NLRP3* y presentan una herencia autosómica dominante. NLRP3, también denominado criopirina, es un sensor intracelular que se une a componentes microbianos o señales de daño tisular que inducen la formación de un complejo multiproteico que se conoce como inflamasoma de NLRP3. La activación del inflamasoma conlleva el procesamiento de procaspasa 1 y la generación de la forma activa de caspasa 1, capaz de actuar sobre la pro-IL-1β y la pro-IL-18 para liberar las formas activas IL-1β e IL-18 al medio extracelular. La IL-1β es una citocina con una potente actividad proinflamatoria que inicia la respuesta inflamatoria, incluida la síntesis de IL-6. Aunque el incremento de la secreción de la IL-1β es pivotal en la etiopatogenia de estas entidades, es muy difícil detectar un incremento de los niveles plasmáticos de esta citocina en los pacientes con CAPS. El papel de esta citocina en la patogenia de este grupo de patologías se pone de manifiesto por la espectacular respuesta clínica a los inhibidores de la IL-1 que se administran como terapia a estos pacientes.

Enfermedades asociadas a interferón de tipo I: interferonopatías

Los interferones de tipo I (IFN tipo I) se conocen por su papel en la respuesta inmunológica antiviral y antitumoral, pero, además, participan en diversas funciones inmunomoduladoras, entre las que se incluye la producción de citocinas proinflamatorias. Recientemente se ha puesto de manifiesto la importancia de esta vía en la patogenia de diversas entidades autoinflamatorias caracterizadas por un incremento en la producción de mediadores inflamatorios.

Los IFN tipo I realizan su función mediante la unión a sus receptores específicos localizados en la membrana plasmática de una gran diversidad de células del organismo. Otra de las vías de señalización en la respuesta antiviral de los IFN tipo I tiene su inicio en la detección de la presencia de DNA o RNA vírico en el citosol. Los sensores más conocidos de moléculas de RNA vírico son MDA-5, RIG-1 y ADAR y, en el caso de un acúmulo de DNA vírico, las moléculas descritas como sensores son TREX1, SAMHD1 y STING, que detecta dinucleótidos cíclicos generados por cGAS. La detección de moléculas híbridas RNA-DNA corre a cargo, entre otras, de RNASEH2A, RNASEH2B y RNASEH2C. Mutaciones en cada una de estas moléculas han sido asociadas a diversas entidades autoinflamatorias agrupadas en el grupo de las interferonopatías monogénicas de tipo I. Entre ellas, las mutaciones de ganancia de función en STING son las responsables de una entidad denominada SAVI *(STING-associated vasculopathy with onset in infancy).* Mutaciones en diversos sensores de ácidos nucleicos como MDA-5, RIG-1, ADAR, RNASEH2A, RNASEH2B, RNASEH2C, TREX1 y SAMHD1, provocan una activación constitutiva de la vía de IFN tipo I y se asocian al síndrome de Aicardi-Goutieres (AGS) de tipos 1-7. Otra de las vías de activación de la vía del IFN tipo I es la del sistema ubiquitina/proteasoma, que es el mecanismo mayoritario para la degradación controlada de las proteínas en las células. Cuando se produce un mal funcionamiento del proteasoma, se puede provocar la agregación de las proteínas ubiquitinadas en el interior de la célula, que actúan como señales de estrés y desencadenan una cascada inflamatoria

mediada por citocinas proinflamatorias, entre las que se encuentran los IFN tipo I. Los síndromes autoinflamatorios asociados al proteasoma (PRAAS) constituyen un grupo de entidades clínicas similares provocadas por mutaciones de pérdida de función, con herencia recesiva o digénica en proteínas del proteasoma *(PSMA3, PSMB8, PSMB9, PSMB10)* o herencia dominante *(POMP)* (v. tabla 340-10).

Enfermedades mediadas por la vía de NF-κB

La respuesta inmune innata está controlada por mecanismos que regulan la detección de agresiones externas por microorganismos y las señales endógenas de daño tisular. Este control es esencial para prevenir respuestas inapropiadas o excesivamente prolongadas que puedan dañar finalmente al organismo. La modificación postranscripcional de ciertas proteínas mediante su ubiquitinización ha sido reconocida como uno de los mecanismos de control del sistema inmune. Una de las vías que se encuentra regulada de manera muy precisa por este mecanismo de ubiquitinización es la vía NF-κB, en particular por las modificaciones mediadas por la lisina 63 o por las cadenas lineales de ubiquitina necesarias para la translocación nuclear del complejo p50/p65. Uno de los complejos principales con actividad ubiquitinasa es el complejo LUBAC *(linear ubiquitin assambly complex)*, que está formado por las proteínas HOIP, HOIL-1 y Sharpin. Estas proteínas se ensamblan tras la estimulación de diversos receptores. El complejo LUBAC está finamente regulado y contrarrestado por el efecto de unas proteínas con actividad desubiquitinasa (DUB), que eliminan las cadenas de ubiquitina y desactivan los diversos componentes de la vía NF-κB, limitando de esta manera el proceso inflamatorio. Entre las proteínas con actividad DUB se encuentran OTULIN *(OTU deubiquitinase with linear linkage specificity)*, CYLD *(lysine 63 deubiquitinase cyclodermatosis)* y A20. Mutaciones en los genes que codifican estas proteínas pueden alterar la regulación de la vía NF-κB, provocando una activación constitutiva de la respuesta inflamatoria. Esta es la base etiopatogénica del grupo de enfermedades autoinflamatorias mediadas por la vía de NF-κB, entre las que se encuentran la haploinsuficiencia de A20 (HA20), la otulipenia u ORAS *(otulin-related autoinflammatory syndrome)*, la deficiencia de HOIP y la deficiencia de HOIL-1. Otra de las entidades autoinflamatorias incluidas en este grupo es el síndrome de Blau, consecuencia de mutaciones en el gen *NOD2*.

Enfermedades asociadas a defectos en el citoesqueleto de actina: actinopatías

Diversos procesos como la división celular, la motilidad o el mantenimiento de la integridad celular dependen de manera directa de la continua remodelación del citoesqueleto, que se encuentra regulada, en parte, por los procesos de polimerización y despolimerización de la actina. Alteraciones en las proteínas que regulan estos procesos modifican la función normal de diversos tipos celulares, entre los que se encuentran los neutrófilos y otras células de la respuesta innata. Algunas de estas alteraciones se encuentran asociadas a inmunodeficiencias primarias, y recientemente se han descrito

diversos síndromes que presentan un componente autoinflamatorio añadido. Entre estos se encuentra la deficiencia de WIP, el PFIT *(periodic fever, immunodeficency and thrombocytopenia)*, el síndrome de Wiskott-Aldrich y la deficiencia de ARPC1B, que comparten la clínica de inmunodeficiencia, con trombocitopenia y diversas lesiones cutáneas de carácter inflamatorio.

Otras enfermedades autoinflamatorias

Este grupo incluye enfermedades producidas por defectos en la regulación de diversas vías de señalización de la respuesta inflamatoria, que se encuentran asociados a cuadros clínicos en los que el componente inflamatorio puede estar acompañado de fenómenos de autoinmunidad e inmunodeficiencia. En este grupo se incluyen el DITRA *(deficiency of IL-36 receptor antagonist);* la deficiencia de adenosín-desaminasa 2 (DADA2), que se puede presentar con un predominio del componente autoinflamatorio, como una inmunodeficiencia o con un solapamiento de ambos síntomas; y el SIFD *(sideroblastic anemia, B cell immunodeficiency, periodic fevers and developmental delay)*, que presenta una anemia sideroblástica con inmunodeficiencia de las células B, fiebre periódica y retraso en el crecimiento provocados por mutaciones en el gen *TRNT1*.

En el capítulo 138, Fiebre mediterránea familiar y otras enfermedades autoinflamatorias monogénicas, se revisan con detalle la clínica y el tratamiento de los diversos síndromes que se incluyen en el grupo de las inflamasomopatías.

Bibliografía especial

de Jesus AA, Canna SW, Liu Y, Goldbach-Mansky R. Molecular Mechanisms in Genetically Defined Autoinflammatory Diseases: Disorders of Amplified Danger Signaling. *Annu Rev Immunol*. 2015;33:823–874.

Hashkes PH, Laxer RM, Simon A. *Textbook of Autoinflammation*. Switzerland: Springer Nature; 2019.

Kastner DL, Aksentijevich I, Goldbach-Mansky R. Autoinflammatory Disease Reloaded: A Clinical Perspective. *Cell*. 2010;140(6):784–790.

Manthiram K, Zhou Q, Aksentijevich I, Kastner DL. The monogenic autoinflammatory diseases define new pathways in human innate immunity and inflammation. *Nat Immunol*. 2017;18(8):832–842.

Pathak S, McDermott MF, Savic S. Autoinflammatory diseases: Update on classification diagnosis and management. *J Clin Pathol*. 2017;70(1):1–8.

341

Alergia. Autoinmunidad

M. Pascal Capdevila

J. Bartra Tomás

R. Pujol-Borrell

D. Jaraquemada Pérez de Guzmán

L. Fainboim

Enfermedades por hipersensibilidad e inmunoalérgicas

J. Bartra Tomás, M. Pascal Capdevila

Reacciones de hipersensibilidad

Concepto

El término *hipersensibilidad* (HPS) hace referencia a aquellas reacciones inapropiadas del sistema inmunitario (SI) en las que la respuesta efectora contra el antígeno (Ag) ocasiona daños a los tejidos del hospedador. Entre sus desencadenantes habituales, se encuentran el fallo en el establecimiento de la autotolerancia y las respuestas incontroladas o excesivas frente a Ag extraños, ya sean intrínsecamente dañinos o inocuos para el organismo.

Tipos de hipersensibilidad

Las enfermedades asociadas a fenómenos de HPS constituyen un grupo heterogéneo, aunque, de acuerdo con la clasificación de Gell y Coombs de 1963, se agrupan en cuatro clases según el tipo de inmunorreacción y las moléculas efectoras que causan el daño tisular (mecanismo efector implicado). Tres de ellas se producen dentro de la rama humoral del SI y son mediadas por anticuerpos (Ac) o un complejo Ag-Ac: mediadas por IgE (tipo I), mediadas por Ac (tipo II) y mediadas por inmunocomplejos (IC) (tipo III). Un cuarto tipo de HPS depende de la rama del SI mediada por células y se denomina *HPS tardía* (tipo IV). Sin embargo, aunque esta clasificación ha sido conceptualmente muy útil, es importante señalar que la compleja combinación de reacciones humorales y celulares, y de mecanismos efectores, que a menudo está presente en los trastornos de HPS clínica difumina los límites entre las cuatro categorías.

Hipersensibilidad de tipo I, inmediata o mediada por IgE

Es una reacción específica de inicio rápido mediada por IgE específica (IgE-esp) e inducida por Ag referidos como alérgenos (generalmente

sustancias inocuas para el organismo), que da lugar a una respuesta inflamatoria sistémica. Es el mecanismo de HPS más frecuente en las enfermedades alérgicas.

La base inmunológica está formada por dos fases: 1) encuentro con el alérgeno, que conlleva la producción asintomática de IgE, linfocitos T y linfocitos B memoria, alérgeno-específicos *(fase de sensibilización),* y 2) funciones efectoras que ocurren tras la reexposición al alérgeno y que causan la reacción alérgica y los síntomas clínicos de inflamación, lesión y el consecuente remodelado tisular; estos pueden cronificarse, como en el asma, la rinitis alérgica y la dermatitis atópica (DA). En la primera fase de su patogenia, el alérgeno es captado por las células presentadoras de antígeno (APC) y presentado a linfocitos Th0, que se diferencian a Th2 bajo la influencia de los linfocitos T reguladores. En esta etapa intervienen algunos genes cuyos polimorfismos están relacionados con su función, como los de TLR2, CD14, IL-10, TGF-β, los cuales influyen decisivamente hacia la polarización de Th2. Estos linfocitos Th2, así como las células linfoides innatas de tipo 2 (ILC2), producen altas cantidades de citocinas IL-4, IL-5 e IL-13, que tienen funciones clave en el desarrollo de la respuesta alérgica. IL-4 e IL-13 inducen un cambio de isotipo de inmunoglobulina (Ig) en el linfocito B (de IgM a IgE), que conlleva la producción de IgE alérgeno-específica. Esta se une a su receptor de alta afinidad, FcεRI (estado de sensibilización), que se encuentra en la superficie de los mastocitos y los basófilos, células efectoras de la respuesta alérgica. En una segunda fase, la *fase efectora,* una nueva exposición al alérgeno supone la interacción de este con la IgE-esp unida a los receptores (mínimo dos complejos IgE-FcεRI por alérgeno), causando la agregación de estos; este fenómeno es conocido como *entrecruzamiento* o *cross-linking,* y provoca la activación de mastocitos y basófilos y la liberación de los mediadores proinflamatorios responsables de la reacción de HPS inmediata (aumento de la permeabilidad vascular, vasodilatación, contracción del músculo liso bronquial y visceral e inflamación local). Los mediadores mastocitarios se clasifican en preformados (aminas biógenas como la histamina, y macromoléculas de los gránulos como la triptasa y otras proteasas) y de nueva síntesis (mediadores lipídicos como prostaglandinas y leucotrienos, y las citocinas). Según el órgano en el que actúen, estos mediadores darán lugar a las diferentes manifestaciones clínicas de la

reacción alérgica. Su liberación masiva es capaz de inducir una reacción sistémica que puede conllevar un compromiso vital (anafilaxia). Además de estos efectos rápidos, especialmente mediados por las aminas biógenas y los mediadores lipídicos liberados, de 2 a 4 h después de la desgranulación de los mastocitos y basófilos, la acción de las citocinas liberadas produce una reacción de fase tardía caracterizada por un infiltrado inflamatorio de eosinófilos, basófilos, neutrófilos y linfocitos Th2. Las repeticiones de esta reacción de fase tardía causan lesión tisular que tiende a cronificarse, como en el caso del asma bronquial (fig. 341-1).

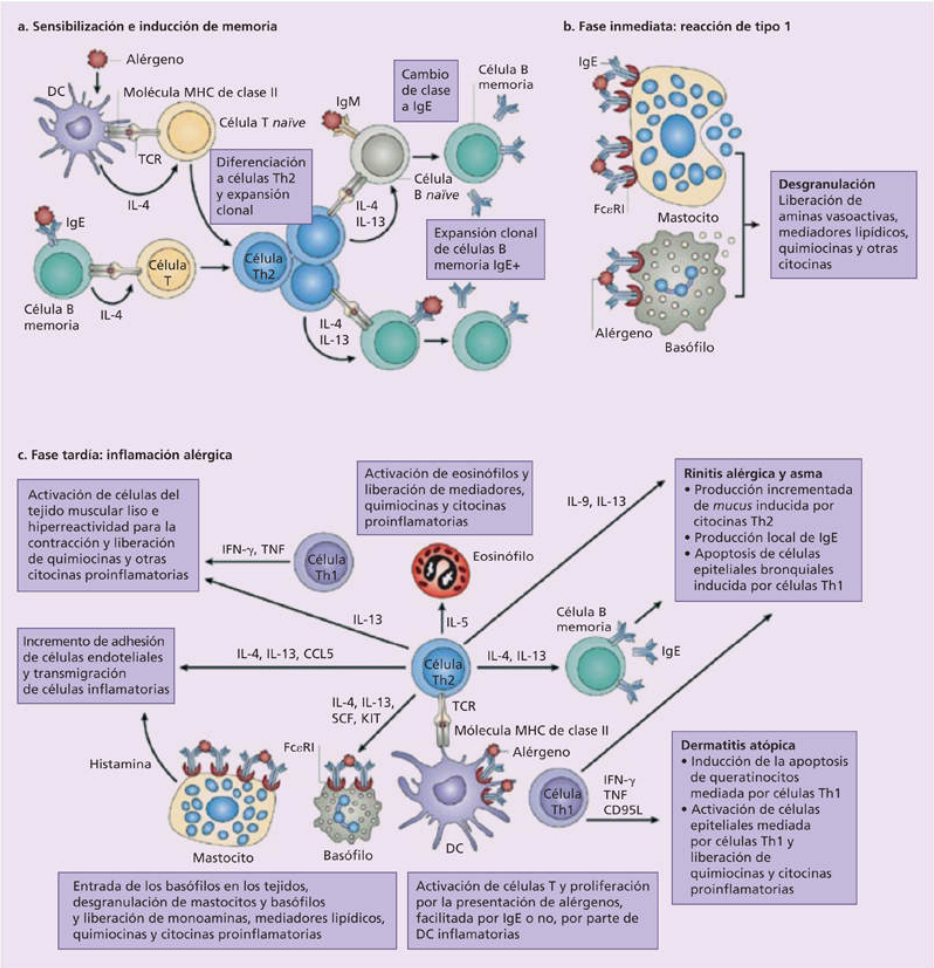


FIGURA 341-1 Mecanismos inmunológicos de la hipersensibilidad mediada por IgE. DC: célula dendrítica. (Tomado de Larché M, Akdis CA, Valenta R. Immunological mechanisms of allergen-specific immunotherapy. Nat Rev Immunol 2006;6:761-71.)

Hipersensibilidad de tipo II o citotoxicidad mediada por anticuerpos

Se caracteriza por la destrucción de células mediada por Ac. Se producen Ac de tipo IgG o IgM frente a Ag de la superficie celular o de la matriz extracelular de los tejidos propios; o, en algunas ocasiones, contra un Ag extraño que presenta reactividad cruzada (RC) inmunológica con componentes de los tejidos propios. Así pues, estas reacciones son las responsables de muchas enfermedades autoinmunitarias (p. ej., síndrome de Goodpasture, anemia hemolítica autoinmunitaria, algunas dermatitis ampollosas, etc.).

Los Ac causan enfermedad mediante tres mecanismos principales: 1) los Ac opsonizan a las células y pueden activar el complemento (C'), lo que conduce a la fagocitosis de las células mediante el receptor de Fc (FcR) o los receptores de C3; 2) la inflamación y la lesión tisular mediadas por C' y el FcR al reclutar leucocitos (uniéndose al FcR o activando el C' y, de esta forma, liberando subproductos que son quimiotácticos para los leucocitos), y 3) la interferencia (por estimulación o inhibición) por parte de los Ac en las funciones celulares normales mediante la unión a moléculas o receptores celulares de importancia fisiológica (p. ej., en la señalización de los receptores hormonales: en la enfermedad de Graves se producen Ac contra el receptor de la TSH que se comportan como la propia TSH y provocan hipertiroidismo; y en la miastenia grave se producen Ac contra el receptor de la acetilcolina que, por el contrario, bloquean la transmisión neuromuscular).

Hipersensibilidad de tipo III o mediada por inmunocomplejos

La reacción de Ac con Ag genera IC, formados por Ag solubles (no celulares) y Ac. Los IC se vuelven agentes patógenos cuando se depositan en los tejidos, especialmente en los vasos sanguíneos de pequeño calibre (o bien por una producción excesiva o porque fallan los mecanismos de su eliminación); habitualmente activan el C' e inician una reacción que resulta en el reclutamiento de células inflamatorias (predominantemente neutrófilos) que provocan lesión tisular. Estas reacciones pueden ser localizadas o generalizadas, en función del depósito de IC. El prototipo de los trastornos sistémicos mediados por IC es la enfermedad del suero por

inoculación de proteínas (séricas) heterólogas, que causa la formación de IC circulantes que se depositan a distancia (principalmente en vasos pequeños, glomérulo renal y membrana sinovial). Las manifestaciones clínicas tienen un tiempo de latencia de horas a días y son variables: puede aparecer fiebre, artritis, urticaria, glomerulonefritis o miocarditis. Presentan este modelo enfermedades autoinmunitarias como el lupus eritematoso diseminado (o sistémico [LES]), la glomerulonefritis postestreptocócica y muchas vasculitis. Existe también otra variedad clínico-experimental conocida como *fenómeno de Arthus,* en el que, al inocular localmente un Ag en un paciente hiperinmunizado (con gran cantidad de Ac preformados frente a este), se producen rápidamente IC que se depositan en el lugar de inoculación e inician una inflamación local de forma rápida (4-6 h) (p. ej., las alveolitis alérgicas extrínsecas, vasculitis cutánea local con necrosis, etc.).

Hipersensibilidad de tipo IV o retardada

La respuesta de inmunidad celular es esencial para combatir agentes infecciosos de crecimiento intracelular y otros Ag extraños, pero también comporta fenómenos inflamatorios que, además de eliminar o frenar el proceso infeccioso, son causa de lesiones tisulares generales y locales en los sitios de infección o de exposición al Ag (inflamación granulomatosa y fibrosis). Determinados individuos desarrollan este tipo de respuesta inmunitaria contra sustancias inocuas para el SI y, en este caso, la respuesta no sólo es inútil, sino la causa de la enfermedad: es la reacción alérgica por hipersensibilidad retardada (HR), o *DTH (delayed-type hypersensitivity).*

Es una reacción inflamatoria localizada inducida por las citocinas secretadas por algunas subpoblaciones de linfocitos Th activados con ciertos Ag, normalmente desarrollada tras más de 12 h de la exposición a estos. La fase inicial de sensibilización se produce cuando el Ag es capturado por las APC y es presentado vía MHC-II o I a los linfocitos T preinmunes de tipo CD4 (más frecuente) y CD8, respectivamente, en los ganglios regionales. Tras la activación linfocitaria, se produce expansión del clon y producción de linfocitos T memoria. En función del perfil del linfocito implicado (Th1, Th2, Tc1 o Tc2), estas reacciones se han subclasificado en varios subtipos.

La exposición subsecuente al Ag induce la fase efectora que, en condiciones normales, no se evidencia hasta las 24 h después del contacto con el Ag, alcanzando su máximo 48-72 h después. En esta fase, los linfocitos (más frecuentemente Th1) secretan diversas citocinas, principalmente interferón γ (IFN-γ) y factor de necrosis tumoral (TNF-α), que reclutan y activan macrófagos y otras células inflamatorias inespecíficas. La activación de los macrófagos supone una liberación de enzimas líticas que producen lesión tisular localizada. Según la naturaleza, la concentración y la vía de entrada del alérgeno, así como de las células inflamatorias participantes (además de los linfocitos Th1), la HR se manifiesta de maneras distintas para dar lugar a un espectro de enfermedades tales como dermatitis de contacto alérgica y trastornos digestivos por alergia a alimentos no mediada por IgE, o algunas reacciones inmunológicas por fármacos.

Enfermedades inmunoalérgicas

Son aquellos trastornos en los que existe una respuesta exagerada del SI frente a sustancias generalmente inocuas para el organismo, a partir de una respuesta adquirida específica. Las reacciones alérgicas se definen como reacciones de HPS y, en función del mecanismo de HPS involucrado, se pueden dividir en: reacciones alérgicas mediadas por IgE (HPS de tipo I, las más frecuentes y estudiadas) y reacciones alérgicas por HPS retardada (tipo IV) (v. anteriormente).

Reacciones alérgicas mediadas por IgE

La mayoría de los seres humanos producen reacciones mediadas por IgE importantes sólo como defensa contra infecciones parasitarias. No obstante, algunas personas pueden experimentar una anormalidad llamada *atopia*. Este es un término acuñado para designar la predisposición genética de ciertos individuos a desarrollar este tipo de reacciones.

Alérgenos

Los Ag, en la respuesta alérgica, reciben el nombre de *alérgenos* y se caracterizan por desencadenar específicamente respuestas inmunitarias de

tipo 2 que conllevarán la producción de IgE-esp. Los alérgenos son principalmente proteínas o glucoproteínas, a excepción de la mayoría de los involucrados en las reacciones por fármacos, los químicos de algunos casos de alergia ocupacional mediada por IgE y los residuos carbohidrato como la galactosa-α-1,3-galactosa (α-gal). Aún se desconoce con exactitud cuáles son las características concretas que confieren a una molécula su capacidad alergénica, pero aspectos como el tamaño, la solubilidad, la compactación molecular y la estabilidad contribuyen a su potencia alergénica. Las fuentes de alérgenos son de origen diverso, y entre ellas se incluyen ácaros, pólenes, esporas, epitelios de animales, alimentos, látex, fármacos e himenópteros. Así pues, la exposición al alérgeno puede darse por vía inhalatoria, digestiva, por inyección o por contacto directo. A diferencia de los aeroalérgenos, los alérgenos alimentarios pueden llegar a sufrir importantes modificaciones antes de alcanzar el SI, debido a procesos de manufacturación o preparación del alimento y a la exposición a las enzimas digestivas. Algunos alérgenos son causa de alergias ocupacionales que se desarrollan a partir de una exposición, generalmente por inhalación, a un determinado alérgeno en el ámbito laboral.

Múltiples estudios permitieron adoptar el concepto de que una fuente alergénica (p. ej., un alimento que causa alergia) es una mezcla de diferentes «componentes» alergénicos (proteínas) que, a nivel individual, pueden tener más o menos relevancia clínica. El término *componente* se define como el auténtico agente responsable de la sensibilización, y es la base del diagnóstico molecular o diagnóstico basado en componentes (CRD), que pretende detectar los niveles de IgE-esp para un determinado componente y no para el extracto completo, proporcionando no sólo un diagnóstico mucho más preciso, sino también la posibilidad de identificar los mejores candidatos para fines terapéuticos. Para evitar la confusión sobre la designación de los componentes alergénicos, se estableció una nomenclatura internacional, según la cual a cada componente identificado se le designa con las tres primeras letras del género en latín, un espacio, la primera letra de la especie, un espacio y un número, que generalmente designa la familia de proteínas a la que pertenece el alérgeno o bien define el orden con el que se ha descrito (p. ej., el alérgeno principal del polen del olivo, *Olea europaea*, se designa como Ole e 1). Entre los componentes alergénicos, hay moléculas propias de la fuente alergénica que se identifican

como marcadores de sensibilización genuina y moléculas de RC (alérgenos presentes en múltiples fuentes alergénicas diferentes, taxonómicamente relacionadas o no, que presentan epítopos comunes que pueden ser reconocidos por una misma IgE).

Reactividad cruzada

Es aquella situación en la que se produce una reacción contra una proteína distinta al alérgeno que originó la sensibilización, pero que comparte una homología de secuencia. Este fenómeno se basa en la similitud entre la superficie molecular de las proteínas. Un grado de identidad en la secuencia de aminoácidos no superior al 25% puede ser suficiente para que dos proteínas se plieguen de modo equivalente y compartan una estructura terciaria común. No obstante, lo normal es que se requiera un grado de identidad mayor del 60% para que la RC tenga lugar.

Se ha descrito la base molecular de la RC entre diferentes especies de ácaros, hongos, epitelios, pólenes y alimentos. *A priori*, se puede predecir la RC entre alérgenos si se conoce la taxonomía de las especies que los producen, de manera que las más relacionadas filogenéticamente son las que producen más alérgenos homólogos. Sin embargo, también puede existir RC entre géneros que no están filogenéticamente relacionados pero comparten proteínas ampliamente distribuidas en el reino animal o vegetal (panalérgenos). Los panalérgenos suelen ser proteínas cuya secuencia ha sido muy conservada por la evolución filogenética, porque desempeñan una función importante en las especies animales o vegetales correspondientes. De hecho, los panalérgenos identificados hasta ahora se encuadran en grupos de proteínas de defensa, proteínas del citoesqueleto o proteínas musculares, todas ellas con funciones claramente relevantes. Un aspecto interesante del fenómeno de RC es que la sensibilización primaria por inhalación de un alérgeno puede provocar la reacción alérgica posterior a otra fuente alergénica, cuya ruta de exposición sea distinta. Este es el caso de la RC entre alimentos y alérgenos inhalados, tal y como ocurre entre ácaros y marisco, pólenes y alimentos de origen vegetal o entre el látex y las frutas.

Métodos diagnósticos

Las pruebas diagnósticas se basan en la detección de IgE-esp para un determinado alérgeno (orientado en función de la historia clínica) en la superficie de los mastocitos o basófilos, o bien libre en el suero. No obstante, estas pruebas sólo nos indican el estado de sensibilización del paciente frente a un determinado alérgeno, pero no nos informan de la reactividad clínica. Así pues, las pruebas de provocación, especialmente las realizadas a doble ciego y controladas por placebo, son de elección para confirmar el diagnóstico de alergia, aunque tienen sus inconvenientes logísticos y el riesgo, en algunas ocasiones, de desencadenar reacciones graves en el paciente.

Pruebas diagnósticas *in vivo*

Pruebas cutáneas intraepidérmicas (prick test) o PCI. Constituyen el método de elección para el estudio de pacientes en los que se sospecha una enfermedad mediada por IgE. Permiten detectar la presencia de IgE-esp frente a un alérgeno en la superficie de los mastocitos. Dada su gran rentabilidad, tienen su indicación principal en el diagnóstico etiológico de pacientes con alergia respiratoria, alimentaria, a himenópteros (abeja y avispa) y a algunos fármacos. Sin embargo, aunque detectan la sensibilización a un alérgeno, no pueden predecir su relevancia clínica. Para que una PCI positiva frente a un alérgeno tenga valor diagnóstico, se debe demostrar que los síntomas del paciente son producidos por la exposición a ese alérgeno. Para ello, son necesarias la historia clínica y, en aquellos casos en los que no sea conclusiva, las pruebas de exposición con el alérgeno en los diferentes órganos diana (prueba de provocación nasal, bronquial, conjuntival u oral). Las PCI suelen tener mayor sensibilidad que otras pruebas de laboratorio. Por ello, constituyen todavía una aproximación diagnóstica inicial al paciente alérgico, ante la sospecha de reacción mediada por IgE. Su fiabilidad depende de varios factores aunque, en gran medida, de la calidad de los extractos empleados.

Pruebas de intradermorreacción o intracutáneas. Al igual que las PCI, detectan la presencia de IgE-esp en su lectura inmediata (15 min). Se emplean fundamentalmente cuando las PCI son negativas y aún se sospecha la existencia de un alérgeno por la historia clínica. Sin embargo, en la

actualidad, su uso se restringe, en general, a los estudios de alergia a algunos medicamentos y venenos de himenópteros.

Pruebas diagnósticas *in vitro*

Determinación de IgE sérica total. Si bien es muy frecuente en la práctica clínica, esta determinación no tiene valor como método de cribado para las enfermedades alérgicas. Las concentraciones de IgE varían con la edad. Cuando se comparan individuos alérgicos y no alérgicos, las concentraciones medias son mayores en los primeros, aunque la dispersión de los valores en ambos grupos (atópicos y no atópicos) es muy amplia y, generalmente, se produce una superposición en los rangos de IgE, de manera que un paciente atópico puede tener niveles normales de IgE sérica total, y viceversa.

Determinación de IgE sérica alérgeno-específica (sIgE-esp). Al igual que las pruebas cutáneas, sirve para detectar la sensibilización a un alérgeno, pero no para predecir su relevancia clínica. Tiene menor sensibilidad que la PCI. Actualmente se puede detectar IgE-esp frente a extractos completos y frente a componentes, estos últimos obtenidos de forma recombinante o nativos purificados. En los últimos años ha crecido el uso de ensayos multiparamétricos (multiplex) para la determinación de IgE-esp, fundamentalmente en formato de micromatrices *(microarray).* Actualmente se dispone de chips o paneles de componentes alergénicos que, con pequeñas cantidades de alérgeno y de suero del paciente, permiten en una sola prueba evaluar el perfil de sensibilización del paciente a una amplia batería de componentes alergénicos, ya sean especie-específicos o de RC. El estudio de epítopos IgE-esp mediante ensayos multiplex con péptidos sigue en la actualidad en fase de desarrollo experimental, con la finalidad de evaluar su utilidad para determinar la relevancia clínica y la gravedad de la sensibilización a una fuente alergénica.

Test de activación de basófilos (TAB). A partir del estímulo de los basófilos de sangre periférica con el alérgeno, es posible detectar la presencia de IgE-esp en su superficie (sensibilización) mediante varias técnicas: observación al microscopio de su desgranulación, medida de la cantidad de histamina liberada o detección de su activación por citometría de flujo (expresión CD63 y/o CD203c).

Enfermedades alérgicas de las vías respiratorias superiores e inferiores (rinoconjuntivitis y asma)

Véase la sección V, Neumología.

Alergia a los alimentos

Concepto, etiología y patogenia

Cualquier reacción adversa a alimentos se define como *HPS alimentaria;* dentro de estos casos, las reacciones mediadas por mecanismos inmunológicos se definen como *alergia a los alimentos* (AA), y las no mediadas por mecanismos inmunológicos se denominan *HPS no alérgica a alimentos* (previamente conocida como *intolerancia*). La AA se clasifica en alergia mediada por IgE y alergia no mediada por IgE (fig. 341-2). La enfermedad celíaca se engloba dentro de las reacciones de HPS por mecanismos inmunológicos, aunque conceptualmente no la clasificamos dentro de la AA en este capítulo por ser una reacción de naturaleza autoinmune que precisa de la participación de la gliadina (fracción proteica del gluten) (v. sección II, Enfermedades del aparato digestivo).

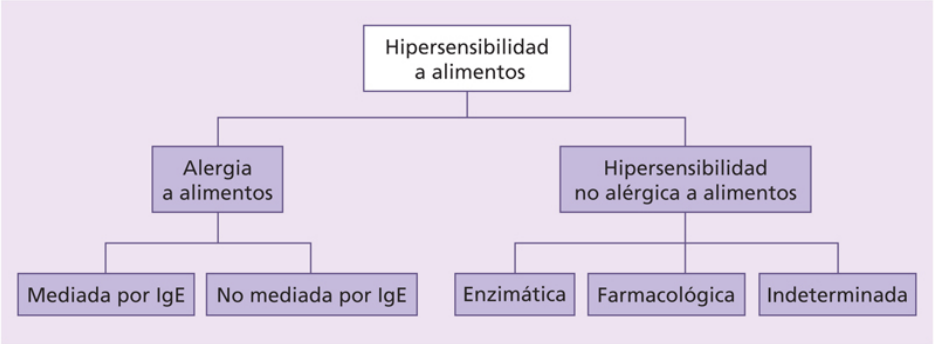


FIGURA 341-2 Clasificación de las reacciones adversas a alimentos, de la Comisión de Nomenclatura de la *European Academy of Asthma and Clinical Immunology.*

La prevalencia de la AA ha aumentado en los últimos años, tanto en adultos como en niños, y se estima en un 2%-5% de la población general.

La mayoría de los niños con AA durante los 3 primeros años de vida pierden la sensibilidad a algunos de los alimentos con mayor potencial alergénico, entre ellos el huevo y la leche. Se desconoce la historia natural de la evolución de la alergia a otros alimentos (pescado, frutos secos) que debuta en la infancia. En los adultos, los alimentos más frecuentemente implicados en EE. UU. son el cacahuete, los frutos secos, los pescados y los mariscos, mientras que en Europa son las frutas y los frutos secos. En 2000, Breiteneder y Ebner sugirieron una clasificación según los mecanismos inmunológicos y el patrón de alérgenos implicados:

- *AA de clase 1.* La sensibilización al alérgeno se produce por vía gastrointestinal. Los alérgenos son muy estables y resistentes a la acción del calor, de los ácidos y de las proteasas y, por tanto, resistentes a la digestión gástrica. Se conocen como *alérgenos completos*, capaces de sensibilizar y de desencadenar reacciones alérgicas. Los más importantes son las proteínas de la leche de vaca y del huevo, la parvalbúmina del pescado, la tropomiosina de la gamba y las proteínas de transferencia de lípidos (LTP) presentes en algunos alimentos de origen vegetal, entre los que destaca el melocotón.
- *AA de clase 2.* Se produce como consecuencia de una sensibilización primaria a aeroalérgenos. El alérgeno alimentario es capaz de desencadenar una reacción alérgica pero no de inducir sensibilización; es decir, desencadena síntomas de alergia en individuos previamente sensibilizados a alérgenos homólogos presentes en aeroalérgenos. Estos alérgenos se denominan *alérgenos incompletos* y suelen ser proteínas termolábiles y sensibles a la degradación enzimática. Suele haber una sensibilización a otros alérgenos habitualmente inhalados y se ha demostrado la existencia de RC entre los aeroalérgenos y los alimentos a los que está sensibilizado el individuo.

Hoy en día se conocen varios de los alérgenos mayoritarios responsables de la RC entre alimentos, que se traduce clínicamente en una sensibilización o alergia asociada a varios miembros de una familia de alimentos relacionados taxonómicamente, y también entre especies

filogenéticamente distantes, tanto de alimentos como de inhalantes. El creciente número de alérgenos identificados y caracterizados ha permitido describir y caracterizar síndromes de RC.

Cuadro clínico

No existe una sintomatología patognomónica, ya que el paciente puede presentar un amplio abanico de síntomas que abarcan desde molestias tan leves que el paciente no interpreta como patológicas (ligero prurito bucal) hasta la muerte por anafilaxia. La enfermedad provocada por una AA puede ocurrir a cualquier edad y se manifiesta como afección de órganos o sistemas diversos, de forma aislada o combinada. El diagnóstico se confirma por la repetición de la sintomatología adversa, que puede ser semejante pero no necesariamente idéntica a la anterior, tras una nueva ingestión o contacto con el alimento. El cuadro clínico puede ocurrir con el primer contacto aparente o ir precedido de tolerancia durante días, semanas o años. En ocasiones, se ha manifestado anteriormente con síntomas mínimos que han sido bien soportados por el paciente y que no han motivado una consulta. Las manifestaciones más frecuentes son:

- *Síntomas digestivos.* Incluyen un amplio espectro de trastornos (vómitos con o sin diarrea, dolor abdominal, dispepsia, rechazo del alimento), que pueden abarcar toda la extensión del tubo digestivo o alguna de sus partes; considerados aisladamente, son indistinguibles de los ocasionados por otras causas.
- *Cutáneas.* La piel es un órgano diana muy comúnmente afectado en la AA. La urticaria aguda y el angioedema constituyen la sintomatología cutánea más frecuentemente implicada, aunque es un síntoma muy inespecífico y con múltiples desencadenantes. La relación causa-efecto entre ingestión de un alimento y la aparición de DA es un tema controvertido; debe estudiarse en cada paciente la asociación entre la sensibilización a un alimento y su relación con la DA.
- *Síndrome de alergia oral.* Es la aparición de prurito orofaríngeo inmediato a la ingestión de un alimento, con o sin lesiones peribucales y/o ligero edema de labios. El episodio en sí es de

escasa duración (minutos). Puede darse como síntoma leve aislado que desaparece espontáneamente con rapidez o seguirse de un cuadro de mayor gravedad.

- *Manifestaciones de las vías respiratorias.* La dificultad respiratoria por edema de glotis, broncoespasmo o ambos, o la rinitis aguda son infrecuentes como presentación aislada y suelen asociarse a una afectación grave multisistémica. Los alimentos también pueden producir síntomas respiratorios por inhalación de proteínas volátiles (vapores de cocción, olor, pulverización y otros).
- *Anafilaxia.* La afección de varios órganos y/o sistemas o con cuadros con riesgo vital es frecuente en la AA. Se estima que los alimentos son la primera causa de anafilaxia. En las reacciones más graves de la AA se precisa, en muchas ocasiones, de la presencia de un cofactor. En la anafilaxia por AA inducida por cofactor, la sensibilización al alimento por sí sola no es capaz de desarrollar una respuesta alérgica grave, sino que se requiere algún otro factor que o bien aumente la permeabilidad intestinal, o bien disminuya el umbral de respuesta del mastocito/basófilo (como los AINE, el ejercicio, la carga estrogénica o el alcohol, entre los más destacados), o bien inhiba los mecanismos de compensación del organismo frente a una reacción anafiláctica (como es el caso de los fármacos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o los β-bloqueantes).

Diagnóstico

Un diagnóstico correcto es crucial para realizar un tratamiento adecuado y para evitar dietas inapropiadas que suelen ocasionar trastornos sociales, familiares y posibles déficits nutricionales. La historia clínica detallada determinará las posteriores pruebas diagnósticas. En la segunda etapa del diagnóstico, se trata de confirmar la sensibilización al alimento e identificar el mecanismo inmunológico implicado (mediado o no por IgE). En el caso de las reacciones inmediatas, la historia clínica se complementa con la demostración de IgE-esp frente al alimento implicado y, para concluir si la sensibilización a dicho alimento sospechoso es la responsable de la clínica del paciente, hay que realizar en muchas ocasiones una prueba de

provocación con el alimento. La provocación oral en doble ciego controlada con placebo es la única prueba definitiva *(gold standard)*, aunque, en la práctica clínica, suelen ser de gran utilidad las pruebas de provocación abiertas. En el caso de la AA inducida por cofactor, el diagnóstico es complejo: es difícil reproducir la situación clínica y, en muchas ocasiones, la gravedad de la reacción supone una limitación para exponer al paciente a un test de provocación con el alimento.

Las dietas de eliminación son utilizadas sobre todo para el tratamiento, pero también se han empleado para el diagnóstico. La exclusión de la dieta del alimento sospechoso de causar la reacción es el primer paso que se debe dar en la confirmación del diagnóstico. Si la sintomatología clínica es de aparición inmediata, la relación causa-efecto es fácil de establecer, por lo que el paciente suele evitar su ingestión con posterioridad. En la figura 341-3 se establece el algoritmo diagnóstico de la AA mediada por IgE.

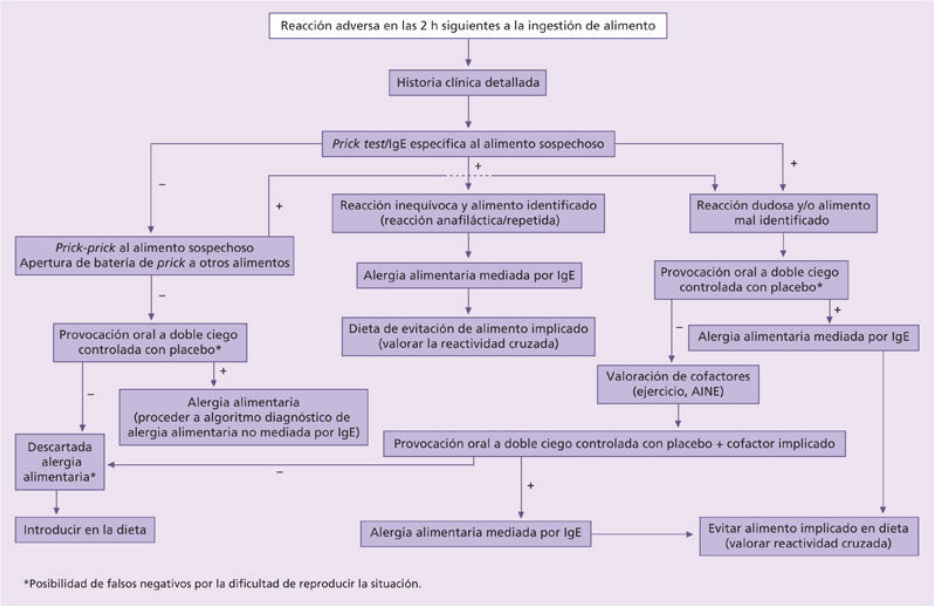


FIGURA 341-3 Algoritmo diagnóstico en alergia alimentaria mediada por IgE, del Comité de Alergia a Alimentos de la Sociedad Española de Alergia e Inmunología Clínica (SEAIC).

Tratamiento y prevención

En la actualidad, el tratamiento de la AA se basa en la eliminación estricta de la dieta del alimento responsable y en el tratamiento de los síntomas ante su ingestión accidental. Las dietas de eliminación suponen, en el caso de alimentos muy habituales en la dieta o de alimentos ampliamente utilizados en productos elaborados, un importante trastorno psicosocial para el paciente y su entorno, así como un posible déficit nutricional, cuando están implicados varios grupos de alimentos. Para llevar a cabo una correcta dieta de eliminación, el paciente debe conocer la composición de los alimentos que consume. Para ello, es necesario un correcto etiquetado de los alimentos, con información precisa y clara de sus ingredientes. Aunque la legislación ha avanzado en este sentido, este problema se ha resuelto sólo parcialmente.

Para modificar la historia natural de la AA y adelantar la instauración de tolerancia se han planteado dos posibles alternativas: inmunoterapia (IT) y desensibilización oral. Aunque los estudios resultan prometedores, se requieren más ensayos clínicos para evaluar el potencial terapéutico de la IT con alimentos. La desensibilización oral es una posibilidad terapéutica con buenos resultados en algunos alimentos, como es el caso de la leche, aunque no está exenta de la aparición de reacciones adversas. Esta podría conseguir adelantar la tolerancia clínica total o parcial al alimento, aunque debería acumularse más experiencia para valorar su eficacia y seguridad antes de que pueda incluirse en la aproximación sistemática de la alergia a algunos alimentos.

Alergia cutánea: dermatitis atópica

Concepto

Desde que, en 1980, Hanifin y Rajka publicaron los criterios clínicos universalmente aceptados de la DA se han realizado multitud de estudios que intentan explicar la fisiopatología de esta enfermedad. Es una enfermedad inflamatoria crónica de la piel, de etiología multifactorial, que combina lesiones eccematosas con distribución característica, piel seca e intenso prurito, asociadas frecuentemente a sintomatología respiratoria, por lo general de origen alérgico. Se estima que el 10% de la población general la padece, y es especialmente frecuente en los niños menores de 5 años

(prevalencia del 15%-20%). Es una enfermedad bien definida clínicamente que se asocia, hasta en un 80% de los casos, a asma bronquial y a rinoconjuntivitis, y en la que intervienen factores constitucionales (mayor sensibilidad inmunitaria, alteraciones genéticas) y multitud de factores de exposición que ayudan a mantener y exacerbar los síntomas. Por otra parte, existe un subgrupo de pacientes con DA no asociada a enfermedades atópicas y con niveles bajos de IgE. Estos pacientes presentan un fenotipo acorde con los criterios de Hanifin y Rajka. La *World Allergy Organization* estableció por consenso la denominación de una forma mediada por IgE y otra no mediada por IgE. La *European Academy of Asthma and Clinical Immunology* ha propuesto una nueva nomenclatura para tratar de diferenciar estas formas de DA: síndrome de dermatitis/eccema atópico no alérgico (en vez de DA intrínseca) y síndrome de dermatitis/eccema atópico alérgico. Este último, a su vez, comprendería dos subgrupos: síndrome de dermatitis/eccema atópico asociado a IgE, que incluiría todos aquellos casos en los que se detecta IgE frente a alérgenos y que asocian antecedentes personales o familiares de atopia; y el síndrome de dermatitis/eccema atópico asociado a linfocitos T, en el que se demuestran pruebas epicutáneas (prueba del parche; PEC) frente a alérgenos o bien linfocitos T específicos frente a alérgenos en la sangre periférica o en biopsias cutáneas, pero no se detecta sensibilización mediada por IgE.

Cuadro clínico

Las primeras manifestaciones clínicas suelen aparecer en la infancia (en los primeros 6 meses de vida en un 45% de los casos; en el primer año en un 60% y antes de los 5 años de edad en el 85%); es mucho menos común el inicio en la edad adulta. Los factores que predicen un curso de la enfermedad más persistente son el inicio precoz, una mayor gravedad de la dermatitis, la asociación con alergia respiratoria y los antecedentes familiares de DA. No existe una única lesión cutánea que sea patognomónica. Las lesiones pueden variar en su morfología según la fase del eccema (aguda, subaguda y crónica), y en su distribución, según la edad del paciente (fases de lactante, infantil y del adulto).

Las características clínicas esenciales son la presencia de prurito cutáneo y de lesiones eccematosas con una distribución típica, que cursan de forma

crónica o a brotes, junto con los antecedentes de enfermedad atópica. Las lesiones agudas consisten en pápulas eritematosas intensamente pruriginosas con vesiculación, exudado seroso y excoriaciones. Las lesiones subagudas son pápulas eritematosas en la fase descamativa, con excoriaciones, mientras que la fase crónica se caracteriza por un engrosamiento cutáneo con acentuación de pliegues (liquenificación) y pápulas fibróticas. En las exacerbaciones de la dermatitis es frecuente que la afectación sea generalizada y simétrica, mientras que, en las fases subaguda y crónica, las lesiones tienden a localizarse en zonas concretas, habitualmente accesibles al rascado.

Diagnóstico

No se dispone de un dato analítico o histopatológico que sea exclusivo y diferencial. Por tanto, el diagnóstico se basa en la presencia de un conjunto de síntomas y signos clínicos, junto con varias características asociadas, datos de la historia personal y familiar, factores desencadenantes, datos serológicos e, incluso, la presencia de complicaciones de la propia enfermedad. Hanifin y Rajka establecieron 4 criterios diagnósticos mayores y 23 menores de DA (cuadro 341-1). Para el diagnóstico se requieren al menos 3 de los 4 criterios mayores y 3 de los 23 menores. En ocasiones, es necesario incluir determinadas pruebas diagnósticas para excluir otras enfermedades o para detectar agravantes o desencadenantes (biopsia cutánea, IgE sérica total y sIgE-esp, PEC, pruebas de provocación con alimentos, etc.).

Cuadro 341-1 Criterios diagnósticos de la dermatitis atópica según Hanifin y Rajka

Criterios mayores

Prurito cutáneo
Dermatitis que afecta a las superficies de flexión en adultos y a las superficies extensoras y al rostro en niños pequeños
Dermatitis de curso crónico o recurrente

Historia personal o familiar de enfermedades atópicas cutáneas o respiratorias

Criterios menores

Xerosis cutánea
Ictiosis, hiperlinearidad palmar, queratosis *pilaris*
Palidez o eritema facial
Pitiriasis alba
Hiperpigmentación periorbitaria
Pliegue infraorbitario de Dennie-Morgan
Queilitis
Conjuntivitis recurrente
Pliegue en la parte anterior del cuello
Dermatitis en manos y pies
Eccema en pezones
Acentuación perifolicular
Edad de inicio temprana
Dermografismo blanco
Reactividad cutánea inmediata a alérgenos
IgE total sérica elevada
Susceptibilidad a infecciones cutáneas víricas y bacterianas, inmunidad celular alterada
Curso influenciado por factores ambientales y emocionales
Intolerancia alimentaria
Intolerancia a la lana y solventes lipídicos
Prurito al sudar
Queratocono
Catarata subcapsular anterior

Tomado de Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. Acta Derm Venereol Suppl (Stockh) 1980;59:s44-7.

Tratamiento y prevención

El tratamiento debe contemplar todos los aspectos implicados en su patogénesis. Es imprescindible una buena relación entre el médico y el paciente y sus familiares; el estado anímico puede influir en las características de la enfermedad y su evolución en brotes. Esta información acerca de la enfermedad y sus pautas de tratamiento debe ser facilitada por escrito al paciente. Las bases para el tratamiento son: evitar los factores desencadenantes, prevenir la sequedad cutánea, controlar el prurito e inhibir la respuesta inflamatoria.

Es esencial individualizar cada tratamiento, así como identificar y reducir los efectos causales o exacerbantes (alérgenos, infecciones e irritantes). Los fármacos utilizados para controlar el prurito e inhibir la respuesta inflamatoria son antihistamínicos H_1, glucocorticoides tópicos y orales e inhibidores de la calcineurina (ciclosporina, tacrolimus, pimecrolimus). La fototerapia es otro tratamiento que puede contemplarse. Los efectos de la radiación UVA son debidos, en parte, a su capacidad de modular la expresión de los genes inmunológicos relevantes en la DA. Las diferentes modalidades de fototerapia tienen distintas utilidades, que pueden usarse como monoterapia durante un corto período de tiempo, como tratamiento de exacerbaciones agudas graves o en régimen combinado durante largos períodos de tiempo, como tratamiento de las formas crónicas. En la actualidad, la meta del tratamiento de la DA es el control de los síntomas. Las futuras nuevas alternativas terapéuticas están relacionadas con la aplicación de fármacos biológicos.

Alergia a veneno de himenópteros

Concepto

Los insectos responsables de las reacciones alérgicas pertenecen al orden de los himenópteros. Son casi exclusivamente de tipo social, *Aculeatae* y de las superfamilias *Apidae* (abejas) y *Vespidae* (avispas). El veneno de los himenópteros es una mezcla compleja de péptidos pequeños, aminas vasoactivas y proteínas. El de las abejas contiene fosfolipasa A2 (su principal alérgeno), hialuronidasa y una fosfatasa ácida. Las sustancias que contienen el veneno de los véspidos son similares, aunque difieren en cantidades relativas; las principales proteínas sensibilizantes son la

hialuronidasa, la fosfolipasa A1 y el Ag 5. Existe una gran RC entre los venenos de véspidos. Los CCD (determinantes carbohidratos de RC) intervienen en la RC tanto entre véspidos como entre véspidos y abejas.

Cuadro clínico

Las picaduras de los himenópteros (abejas y avispas) originan, en gran parte de la población, reacciones cutáneas consistentes en tumefacción con signos inflamatorios clásicos (calor, dolor y edema), que evoluciona espontáneamente en poco tiempo hacia la desaparición total. Sin embargo, en determinadas personas pueden inducir reacciones alérgicas (urticaria aguda, angioedema, eritema generalizado pruriginoso, trastornos gastrointestinales, hipotensión, broncoespasmo y/o edema de glotis) y, ocasionalmente, reacciones alérgicas mortales. Las reacciones alérgicas suelen aparecer en un período corto de tiempo tras la picadura.

Diagnóstico

Se basa en dos parámetros: una historia clínica sugerente de una reacción alérgica tras una picadura y la demostración de IgE-esp. Las pruebas cutáneas son el método más rápido, sensible y barato; las pruebas se realizan mediante intradermorreacciones seriadas a partir de concentraciones de 0,001 µg/mL. Hasta un tercio de los pacientes con historia compatible de alergia a venenos presentan pruebas cutáneas negativas, y la determinación de sIgE-esp es aún menos sensible. El estudio a nivel molecular, el test de activación de basófilos y las técnicas de inhibición son de utilidad para diferenciar la RC de la doble sensibilización.

Existe un pequeño porcentaje de pacientes que sufren reacciones sistémicas y en los que un estudio diagnóstico adecuado no consigue demostrar ni *in vivo* ni *in vitro* la existencia de IgE-esp frente al veneno. En estos hay que sospechar una mastocitosis, enfermedad caracterizada por el acúmulo anormal de mastocitos en diversos tejidos y de sus mediadores, tales como histamina o triptasa; en la última década, ha habido descubrimientos importantes sobre su base molecular: se asocia con la activación de genes de transmisión de señales para el crecimiento de los mastocitos (c-kit). Los pacientes con mastocitosis presentan reacciones alérgicas y seudoalérgicas (no mediadas por IgE) más graves (hay descritas

reacciones anafilactoides graves por reacciones idiosincráticas a AINE, pero el mayor desencadenante de reacciones sistémicas son las picaduras de himenópteros).

Tratamiento y prevención

Como en cualquier otra enfermedad alérgica, es fundamental, una vez identificado el alérgeno, dar consejos al paciente para evitar la exposición a este de la manera más eficaz posible y, cuando esto no se pueda lograr de forma absoluta, informar sobre los pasos que han de seguirse en caso de reacción, con un adiestramiento en el empleo de la medicación de rescate. La indicación de IT es absoluta en aquellas circunstancias en las que se estima que el riesgo de reacción sistémica grave es elevado y siempre que se demuestre un mecanismo mediado por IgE. Una historia de reacciones sistémicas graves con sintomatología respiratoria y/o cardiovascular con una prueba diagnóstica que demuestre el mecanismo mediado por IgE constituye una indicación absoluta de IT para cualquier grupo de edad. A pesar de sus posibles efectos adversos, la IT con veneno de himenópteros es considerada un tratamiento seguro y altamente efectivo en los pacientes que han tenido reacciones sistémicas de importancia, incluso con compromiso vital.

Alergia a fármacos

Concepto

Se producen como consecuencia de la interacción de medicamentos y/o sus metabolitos con IgE-esp, aunque existen casos clínicamente indistinguibles en los que no participa IgE. Una característica de los medicamentos, que contrasta con la mayoría de los alérgenos, es que, salvo algunas excepciones, son sustancias no proteicas de bajo peso molecular (< 1.000 Da). De este modo, necesitan unirse a una molécula transportadora de mayor peso molecular para interaccionar con los TCR. Por tanto, la mayor parte de los medicamentos entra dentro del grupo de los denominados *haptenos;* es decir, precisan unirse a proteínas para ser inmunogénicos. Cualquier fármaco puede inducir una reacción alérgica, aunque los β-lactámicos representan el porcentaje más alto. Los AINE son los que

contribuyen de una forma más importante al número de reacciones, aunque, en la gran mayoría de las ocasiones, no lo hacen por un mecanismo mediado por IgE, sino que son secundarias a una alteración bioquímica en el metabolismo del ácido araquidónico (fenómeno conocido como *reacciones por HPS no inmunológica*) para producir manifestaciones clínicas semejantes a las reacciones por fármacos mediadas por IgE.

En ocasiones, las características fisicoquímicas del fármaco pueden inducir una activación de los mastocitos y los basófilos sin participación de IgE ni del C' (p. ej., contrastes radiológicos yodados, derivados opiáceos o la vancomicina, entre otros).

Cuadro clínico

El espectro de reacciones es amplio. Las manifestaciones cutáneas son las más frecuentes (urticaria, angioedema y exantemas), y el *shock* anafiláctico la consecuencia más grave. Aunque existe la creencia de que la vía oral entraña menor gravedad que la parenteral, la administración oral puede producir reacciones mortales.

En el caso de la HPS no inmunológica a AINE, existen diferentes fenotipos clínicos: enfermedad respiratoria (asma) exacerbada por AINE (EREA), enfermedad cutánea (urticaria crónica) exacerbada por AINE, la urticaria aguda/angioedema inducida por AINE y las reacciones mixtas, que incluirían las anafilácticas.

Diagnóstico

En la evaluación del paciente alérgico a fármacos deben tenerse en cuenta los datos clínicos (asociación temporal, tolerancia previa y ocurrencia de episodios previos al mismo fármaco o familia de fármacos), junto con los bioquímicos y hematológicos, así como el resultado de las pruebas cutáneas. En el caso de reacciones anafilácticas graves, la realización de pruebas cutáneas puede inducir una reacción anafiláctica; en estos casos, hay que practicarlas mediante dilución del preparado de 100 a 1.000 veces más para evitar el riesgo.

En general, las pruebas *in vitro* para detectar IgE-esp son menos sensibles que la prueba *in vivo*, aunque existen circunstancias en que la prueba cutánea es negativa y el RAST puede ser positivo (aunque esta técnica, un

radioinmunoensayo, está prácticamente en desuso y fundamentalmente se aplican técnicas basadas en enzima-inmunoensayos). Una prueba *in vitro* que se está implantando con buenos resultados es el TAB, aunque se considera una prueba complementaria, no sustitutiva del estudio *in vivo.* No existen pruebas cutáneas ni pruebas *in vitro* para el diagnóstico de HPS no inmunológica a los AINE, por lo que se requiere el test de provocación nasal o bronquial con acetilsalicilato de lisina y/o el test de provocación oral con AINE para su diagnóstico. La práctica sistemática de pruebas cutáneas con cualquier medicamento no se acepta como válida. Hay que tener presente que pueden inducir reacciones falsas positivas, así como una respuesta anafiláctica.

Tratamiento y prevención

Se basa en la identificación del cuadro clínico, la identificación del agente responsable, la decisión sobre la continuación o el cese de su administración y, si se considera necesario, la administración del tratamiento adecuado para revertir los síntomas. Si sobre un fármaco existe sospecha de alergia, deben seleccionarse fármacos alternativos, con efectos terapéuticos similares pero sin RC inmunológica o farmacológica (la estructura química similar aumenta la probabilidad de inducir reactividad cruzada). Sin embargo, cuando la reacción adversa no es mediada por células ni Ac, sino por idiosincrasia, la estructura química no es la clave a la hora de elegir fármacos alternativos, sino que son más importantes la metabolización o el mecanismo de acción (como con los AINE). Como pilar básico, en los casos en los que no es posible encontrar alternativa o en los que se requiere un tratamiento urgente, estaría indicado un procedimiento de desensibilización por el cual un paciente alérgico a un fármaco recibe dosis crecientes de dicho fármaco, con el propósito de inhibir temporalmente su capacidad de respuesta alérgica a este.

Anafilaxia

Concepto

La anafilaxia es una reacción alérgica grave de instauración rápida y potencialmente mortal. Se trata de una reacción sistémica, generalmente

mediada por IgE, que causa la liberación brusca y masiva de histamina y otros mediadores vasoactivos por mastocitos y basófilos. El alérgeno puede penetrar por vía parenteral (medicamentos, picaduras de insectos), oral, cutánea o, mucho menos frecuente, inhalatoria.

Cuadro clínico

No hay una definición clínica universal de anafilaxia. Los síntomas aparecen súbitamente, generalmente en los 30 min tras el contacto con el alérgeno o agente desencadenante. Se caracteriza por la aparición súbita de manifestaciones clínicas en el sistema respiratorio (broncoespasmo, edema de glotis), cardiovascular (hipotensión), cutáneo (urticaria, angioedema) y digestivo (vómitos, diarrea, cólico abdominal). Cuando, además de la hipotensión, hay otras manifestaciones clínicas (fundamentalmente cutáneas), no hay problemas diagnósticos, sobre todo si existe el antecedente inmediato de administración de un fármaco u otro tipo de agente desencadenante. Cuando la hipotensión brusca aparece como único síntoma, resulta clínicamente engañoso, lo que impide identificar el cuadro y plantea problemas de diagnóstico diferencial con procesos cardiovasculares. En el cuadro 341-2 se resumen los criterios clínicos para el diagnóstico de anafilaxia según *Galaxia: guía de actuación en anafilaxia*.

Cuadro 341-2 Criterios diagnósticos de anafilaxia, según *Galaxia: guía de actuación en anafilaxia*

La anafilaxia es muy probable cuando se cumple uno de los tres criterios siguientes:

1. Inicio agudo (de minutos a horas) de un síndrome que afecta a la piel y/o las mucosas (p. ej., urticaria generalizada, prurito, eritema, *flushing* [«sofoco»], edema de labios, úvula o lengua), junto con al menos uno de los siguientes:
   a. Compromiso respiratorio (p. ej., disnea, sibilancias, estridor, disminución del PEF, hipoxemia)
   b. Disminución de la PA o síntomas asociados de disfunción orgánica (p. ej., hipotonía, síncope, incontinencia)

2. Aparición rápida (de minutos a algunas horas) de dos o más de los siguientes síntomas tras la exposición a un alérgeno potencial para este paciente:
   a. Afectación de piel y/o mucosas
   b. Compromiso respiratorio
   c. Disminución de la PA o síntomas asociados de disfunción orgánica
   d. Síntomas gastrointestinales persistentes (p. ej., dolor abdominal, cólico, vómitos)
3. Disminución de la PA (en minutos o algunas horas) tras la exposición a un alérgeno conocido para este paciente:
   a. Lactantes y niños: PA baja o descenso > 30% de la PA sistólica*
   b. Adultos: PA sistólica < 90 mm Hg o descenso > 30% sobre la basal

---

* PA sistólica baja en la infancia: < 70 mm Hg de 1 mes a 1 año, < (70 mm Hg + [2 × edad]) de 1 a 10 años, y < 90 mm Hg de 11 a 17 años (D).
PA: presión arterial; PEF: pico de flujo espiratorio.

Adaptado de Sampson HA, Muñoz-Furlog A, Campbell RL, Adkinson NF Jr, Bock SA, Bronum A, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report-Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. J Allergy Clin Immnunol 2006;117:391-7.

Hay que tener en cuenta que, en las reacciones alérgicas mediadas por IgE, entre las que se encuentra la anafilaxia, existe una fase temprana y otra tardía, dependiente de la cinética de los mediadores liberados por los basófilos y los mastocitos, así como de la participación de otras células y mediadores. Así, después del contacto con el alérgeno, acontece la fase temprana, con la reacción inmediata, y otra fase tardía (2-6 h) que, en ocasiones, puede tener una repercusión clínica aguda en forma de «reaparición» de los síntomas (anafilaxia bifásica). Se puede producir una liberación de mediadores en ausencia de IgE-esp (que puede deberse a las anafilotoxinas C3a y C5a, o bien a la acción directa sobre mastocitos y

basófilos). Las reacciones anafilácticas, generalmente, están infraevaluadas; su incidencia real es mayor que la descrita. Los alimentos y los medicamentos son los alérgenos implicados más frecuentemente.

Diagnóstico

El diagnóstico es clínico. No hay pruebas de laboratorio específicas; la triptasa sérica tras una crisis anafiláctica, en dos intervalos de tiempo bien diferenciados (2 y 24 h postepisodio), puede ser un elemento útil para intentar un diagnóstico retrospectivo, lo que proporciona una curva típica de elevación y descenso de esta enzima, que es liberada tras la activación del mastocito. Debe realizarse el diagnóstico diferencial con síndrome carcinoide, tumores pancreáticos, carcinoma medular de tiroides, feocromocitoma, síndrome del restaurante por monoglutamato sódico e ingesta de pescado en proceso de descomposición con producción de histamina. Una entidad poco frecuente que puede inducir crisis anafilácticas es la mastocitosis, en la que existe una elevación de la triptasa, la enzima constitutiva del mastocito.

Tratamiento y prevención

La anafilaxia es un cuadro potencialmente muy grave que, si no se trata inmediatamente de forma apropiada, puede ser mortal. El tratamiento de elección es adrenalina por vía intramuscular, en dosis de 0,01 mL/kg. La administración de glucocorticoides no tiene utilidad inmediata, pero puede prevenir la aparición de síntomas tardíos que aparecen unas horas después del episodio agudo. Es imprescindible el estudio alergológico para determinar la causa de la anafilaxia y, de este modo, dar unas recomendaciones de evitación al paciente, adecuadas al alérgeno involucrado. Del mismo modo, se instruye al paciente en la autoadministración de adrenalina intramuscular según la causa de la anafilaxia y si no hubiera una contraindicación.

Inmunoterapia con alérgenos

La IT con alérgenos es el único tratamiento específico de la enfermedad alérgica desde su causa subyacente, e induce tolerancia inmunológica

específica al alérgeno. Ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo han demostrado que, en la mayoría de los pacientes, es un tratamiento seguro y que mejora de una forma significativa los síntomas, el uso de medicamentos y la calidad de vida, tanto en el asma como en la rinitis alérgica. En contraste con la farmacoterapia, los efectos del tratamiento persisten después de finalizar su período de administración, e incluyen la prevención de nuevas sensibilizaciones o la progresión al asma.

Las vías de administración habituales son la subcutánea y la sublingual. Está indicada en pacientes diagnosticados de rinitis y asma bronquial alérgicas y en pacientes alérgicos a los venenos de himenópteros, en los que se hayan demostrado IgE-esp frente a los alérgenos clínicamente relevantes. La IT específica con alérgenos en la alergia a alimentos está en fase de desarrollo en la actualidad, a excepción de la alergia al melocotón, a través del uso de la proteína de transferencia de lípidos (Pru p 3), de la que ya se dispone de una IT por vía sublingual.

La calidad de la vacuna de alérgenos es crítica, por lo que siempre se han de utilizar vacunas estandarizadas, de potencia y estabilidad conocidas. La dosis óptima de mantenimiento se sitúa entre 5 y 20 µg del alérgeno mayoritario. La eficacia terapéutica se correlaciona con dicha dosis. La duración recomendada de la IT está comprendida habitualmente entre 3 y 5 años. En la rinitis y el asma bronquial alérgicos mediados por IgE, se utilizará en combinación con las otras formas de tratamiento (evitación del alérgeno, tratamiento farmacológico y educación del paciente), con el objetivo de conseguir que el paciente permanezca tan libre de síntomas como sea médicamente posible. La eficacia de la IT específica se mantiene durante varios años tras la interrupción de la administración de las vacunas.

Los esfuerzos para mejorar la IT específica con alérgenos se han traducido en el desarrollo de nuevas formas de administración con alérgenos modificados, péptidos, adyuvantes y la utilización de rutas alternativas (intralinfática o epicutánea), que puedan ofrecer tratamientos más cortos, más seguros y más eficaces.

Los cambios observados se producen tanto a nivel periférico como tisular y, resumiendo, consisten en una desviación inmunitaria del fenotipo Th2 hacia Th1, un cambio en la producción de IgE-esp por IgG4-esp, una inhibición de la presentación antigénica a los linfocitos específicos T y una inhibición de la actividad por parte de los linfocitos T y B reguladores (fig.

341-4). Si bien se han podido evidenciar todos estos cambios inmunológicos con el curso de la IT, en la actualidad aún no se dispone de un biomarcador útil en la práctica clínica para el seguimiento del proceso de IT.

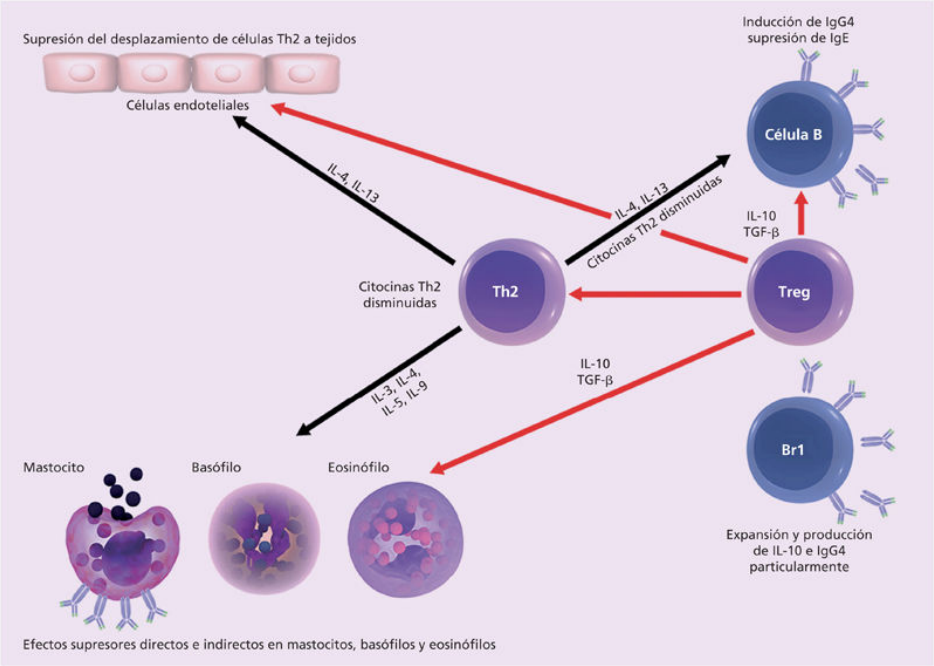


FIGURA 341-4 Mecanismos inmunológicos de la inmunoterapia específica con alérgenos.

Reacciones de hipersensibilidad retardada

Concepto

Véase la descripción inicial.

Cuadro clínico

Dermatitis de contacto alérgica

La dermatitis alérgica de contacto es una reacción inflamatoria eccematosa de la piel producida por linfocitos T, que aparece en individuos sensibilizados a un alérgeno y que se localiza en la zona cutánea de contacto con dicho alérgeno. El origen y la naturaleza de los Ag capaces de

inducirla son muy diversos. Generalmente, son sustancias químicas de diferente índole. Se diagnostica, generalmente, sobre la base de los hallazgos clínicos, el conocimiento de la exposición a contactantes alergénicos o irritantes y la realización de PEC en parche. Debe tenerse en cuenta la posibilidad de que un paciente sensibilizado a una sustancia presente una reacción de contacto frente a otra con la que nunca había estado en contacto, porque ambas presenten RC, es decir, una gran similitud en su estructura química.

La dermatitis proteica de contacto es un tipo diferente de dermatitis crónica ocupacional. Resulta de una simultánea sensibilización inmediata (mediada por IgE) y retardada (mediada por linfocitos T) que sigue al contacto con sustancias proteicas de masa molecular elevada, sobre todo alimentos. Son múltiples los alimentos y otras sustancias descritas hasta el momento como causantes de este síndrome.

El único tratamiento etiológico disponible es evitar el contacto con el agente sensibilizante que provoca el eccema, con identificación previa de este. En todos los casos de dermatitis, tanto irritativas como alérgicas, se deben poner en marcha normas de cuidado de la piel, incluso mucho tiempo después de su aparente curación. En la fase aguda, es útil la aplicación local de fomentos de sulfato de cobre, permanganato potásico o sulfato de cinc, a concentraciones de 1/1.000, por separado o mezclados, que se pueden preparar como fórmula magistral en la farmacia o que se pueden encontrar ya comercializados. Su indicación son los cuadros con intensa exudación.

En casos leves y moderados, los glucocorticoides tópicos son muy útiles, así como los antihistamínicos H_1 p.o. En casos graves, se puede añadir ciclos de glucocorticoides p.o., preferentemente prednisona en dosis de 0,5-1 mg/kg de peso y día en pauta descendente. En la dermatitis en fase crónica, la primera línea de tratamiento, más allá de la prevención y la evitación, es el uso de emolientes para reducir la sequedad, la descamación y el prurito. Son útiles las lociones que contienen ácido láctico o glucólico y los baños con productos coloidales, como la avena.

Reacciones por hipersensibilidad retardada inducidas por fármacos

Este tipo se incluye dentro de las reacciones tardías, según la clasificación de reacciones adversas a fármacos de Levine. En dicha clasificación, aparecen las reacciones aceleradas que inicialmente fueron descritas como mediadas por IgE, pero las evidencias actuales indican que son reacciones mediadas por células, por lo que, desde un punto de vista práctico, se han unido a las tardías en un grupo denominado *reacciones no inmediatas* y que se han definido como aquellas que ocurren 1 h después de la administración del fármaco. En general, existe una serie de características propias de reacciones no inmediatas que han de tenerse en cuenta a la hora de su evaluación. Una de las más importantes es identificar estas reacciones como provocadas por un fármaco, lo cual no siempre es fácil debido a la presencia de factores que dan lugar a confusión, como los agentes infecciosos o los procesos autoinmunitarios, que pueden producir los mismos síntomas. Además, estas reacciones pueden verse agravadas por la presencia de infecciones víricas concomitantes por el HIV, citomegalovirus (CMV), el virus del herpes (VHS-6) o el virus de Epstein-Barr (EBV). Por otra parte, al ser reacciones no inmediatas, pueden aparecer incluso varios días tras la administración del fármaco, lo que dificulta la imputabilidad del fármaco responsable, más aún cuando, con frecuencia, el paciente está expuesto a diferentes fármacos.

El mecanismo implicado en la mayoría de las reacciones no inmediatas es heterogéneo y, por ende, también lo es el espectro de manifestaciones clínicas, entre las que destacan dermatitis de contacto alérgica, exantema maculopapular, eritema multiforme, erupción fija medicamentosa, pustulosis exantemática generalizada aguda, necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson y síndrome de HPS a fármacos *(síndrome de DRESS).*

Diagnóstico

La prueba del parche, fundamentalmente, y la prueba intradérmica (con lectura retardada) en algunos casos seleccionados son útiles para identificar el alérgeno causante. Son métodos conceptualmente simples, pero que requieren una considerable experiencia para su adecuada ejecución e interpretación. En los resultados pueden influir numerosas variables: tipo de

piel del paciente, sustancia utilizada para vehicular el agente sospechoso, lugar de la prueba, tiempo y número de lecturas.

El número de agentes químicos distintos que pueden causar una reacción por HPS retardada y que son potencialmente utilizables en la prueba del parche es prácticamente ilimitado (cosméticos, plantas y sus derivados químicos, textiles, gomas, productos farmacológicos, metales, etc.).

En la prueba del parche, la sustancia sospechosa se aplica sobre la piel del paciente (a menudo en la espalda). Para facilitar la absorción percutánea, el parche se recubre de material impermeable y se fija con cinta adhesiva. La lectura se realiza a las 24-48 h, aunque en algunos casos requiere más tiempo.

Hipersensibilidad a los alimentos no mediada por IgE

Concepto

Entre las manifestaciones gastrointestinales no mediadas por IgE se agrupan aquellas reacciones derivadas de la ingestión de un alimento, que se caracterizan por ser reproducibles y que, en esencia, consisten en una reacción mediada por linfocitos T como causante de la alteración acaecida en los tejidos. En este grupo se encuentran la proctocolitis, la enterocolitis y la enteropatía inducida por proteínas de la dieta. Existe otro grupo de entidades que se consideran relacionadas en su patogenia con la inmunidad mediada por células, pero en las que también se observa una participación de la respuesta mediada por Ac de la clase IgE frente a los alimentos. En este grupo «mixto», en cuanto a su patogenia, se agrupan las enfermedades gastrointestinales alérgicas eosinofílicas inducidas por alimentos.

Cuadro clínico

Las *gastroenteropatías eosinofílicas* se definen como un conjunto de alteraciones que afectan selectivamente al tubo digestivo, con una inflamación rica en eosinófilos que infiltra, al menos, una capa de la pared gastrointestinal, en ausencia de causas conocidas que producen eosinofilia (reacciones por medicamentos, infecciones por parásitos, enfermedades malignas, etc.). Las manifestaciones clínicas dependen de la parte del tracto

gastrointestinal afectado y se pueden clasificar en tres entidades: *esofagitis eosinofílica (EoE)*, *gastroenteritis eosinofílica* y *proctocolitis eosinofílica* (v. cap. 16, Enfermedades del estómago y del duodeno). Las tres enfermedades pueden estar producidas por un mecanismo inmunológico inducido por alimentos. En la EoE y la gastroenteritis eosinofílica se ha responsabilizado a un mecanismo inmunológico mixto, mediado por IgE-esp y por linfocitos. Estas dos enfermedades tienen una manifestación crónica, sin clínica de instauración aguda, a pesar de que pueden estar asociadas a la detección de IgE-esp frente a algún alimento. El mecanismo mediado por IgE no se ha relacionado con la proctocolitosis eosinofílica.

Existen pocos datos sobre la prevalencia y la incidencia de las gastroenteropatías eosinofílicas primarias. Sin embargo, estas enfermedades, y en especial la EoE, han aumentado en la última década. La evidencia de que existe una relación entre una inflamación «alérgica» de tipo Th2 y la EoE proviene de: 1) su asociación frecuente con la alergia respiratoria (cerca del 80% presenta pruebas cutáneas positivas frente a alérgeno); 2) su mayor asociación a sensibilización a alimentos respecto a la población general, y 3) los hallazgos citológicos y de mediadores de inflamación en el tejido afecto son propios de una respuesta Th2. La demostración de su respuesta al tratamiento con dietas basadas en fórmulas elementales confirma que esta inflamación «alérgica» es secundaria a la exposición a fuentes alergénicas de los alimentos.

Diagnóstico

El procedimiento diagnóstico que hay que aplicar para identificar si la HPS a un alimento es la responsable es el mismo para cualquier edad. La implicación de la alergia a alimentos en los pacientes con gastroenteritis eosinofílica y proctocolitis ha sido menos investigada que en la EoE. No existe una única prueba que pueda identificar los alérgenos de alimentos responsables de estas enfermedades.

En el diagnóstico de alergia a alimentos en estos pacientes, una historia clínica detallada y dirigida no suele ser de utilidad para identificar los alimentos responsables. El estudio de sensibilización a alimentos mediada por IgE se realizará mediante PCI o la detección de IgE-esp. El estudio de sensibilización mediada por linfocitos T se realizará mediante la prueba

cutánea del parche con alimentos. El método de realización de la PEC con alimentos no está estandarizado, por lo que su rentabilidad en las enteropatías eosinofílicas es aún más incierta que la detección de IgE-esp. Cuando la PEC con alimentos esté adecuadamente estandarizada, probablemente tenga más utilidad en el diagnóstico de una alergia a los alimentos con manifestación tardía, como es el caso de las enfermedades gastrointestinales eosinofílicas alérgicas.

La presencia de sensibilización a un alimento determinado tanto mediante PCI como mediante detección de IgE-esp o PEC no implica que este alimento sea el responsable del proceso. Para llegar al diagnóstico etiológico definitivo, se requiere una confirmación mediante endoscopia de mejoría con la dieta de exclusión y la reproducción de la clínica tras una prueba de provocación con el alimento sospechoso.

Tratamiento

Cuando se identifica un Ag alimentario como el responsable del cuadro clínico, la primera línea de tratamiento debe ser la eliminación del alimento.

En la EoE, las dietas de evitación pueden hacerse de forma empírica, a partir de los grupos de alimentos más frecuentemente implicados (leche, huevo, cereales, legumbres, frutos secos y marisco), o bien de una forma dirigida en función del resultado del estudio alergológico, un tema que sigue en debate. Actualmente se aboga, primero, por evaluar la respuesta al tratamiento farmacológico con dosis altas de inhibidores de la bomba de protones (omeprazol, 20-40 mg/12 h, o esomeprazol, 40-80 mg/12 h) y, en caso de no existir respuesta, por recomendar el tratamiento dietético. La deglución de glucocorticoides inhalados o tópicos nasales es otra estrategia de tratamiento. Las dietas elementales son un tratamiento eficaz, si bien no pueden establecerse como una estrategia a medio/largo plazo.

En la gastritis y la gastroenteritis eosinofílica es necesario utilizar glucocorticoides tópicos o sistémicos y, en determinados casos, inmunodepresores como la 6-mercaptopurina.

En la proctocolitis, en los niños afectados en el primer año de vida, la retirada del alimento de la dieta resuelve la clínica. Sin embargo, los individuos adultos rara vez responden a la dieta, por lo que se precisan

antiinflamatorios y glucocorticoides sistémicos o tópicos. En los casos refractarios se utiliza alimentación i.v. e inmunodepresores.

Bibliografía especial

Akdis CA, Agache I. Global Atlas of Allergy. Zurich: European Academy of Allergy and Clinical Immunology; 2014.

Cardona V. Grupo de trabajo de la guía Galaxia de actuación en anafilaxia. Guideline for the management of anaphylaxis. Med Clin (Barc) 2011;136: 349-55.

Dávila-González IJ, Jauregui-Presa JI, Olaguibel-Rivera JM, Zubeldia-Ortuño JM. Tratado de alergología. Madrid: Ergon; 2015.

Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, Chiriac AM, Greenberger PA, et al. International Consensus on drug allergy. Allergy 2014;69:420-37.

Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, Roberts G, Beyer K, Bindslev-Jensen C, et al. EAACI Food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. Allergy 2014;69:1008-25.

Enfermedades autoinmunitarias y tolerancia inmunológica

R. Pujol-Borrell, L. Fainboim, D. Jaraquemada

La prevalencia del conjunto de las enfermedades autoinmunitarias (EAI) en los países desarrollados se estima que oscila entre el 5% y el 8% y, aunque su incidencia es muy variable según la entidad, en bastantes casos (p. ej., en el de la diabetes de tipo 1) está en claro aumento. Este aumento de incidencia, junto con su naturaleza crónica, hace que la autoinmunidad sea un problema sanitario de primer orden. El origen de estas enfermedades está en la naturaleza misma de la respuesta adaptativa del sistema inmunitario (SI). La excepcional capacidad de generar receptores específicos (TCR, inmunoglobulinas [Ig]) frente a prácticamente cualquier antígeno (Ag) que se consigue mediante un sistema aleatorio de recombinación de segmentos génicos y de hipermutación somática conduce inexorablemente a la producción de una proporción de inmunorreceptores reactivos contra los Ag propios (auto-Ag). El hecho de que las EAI sean relativamente infrecuentes, al menos entre los niños y los adultos jóvenes, se debe a la acción de una serie de mecanismos de regulación que previenen, controlan y, en último término, desvían las respuestas autoinmunitarias (RAI) para que no den lugar a daños causantes de

enfermedad. Esta propiedad del SI de evitar las respuestas inmunitarias (RI) frente a los tejidos propios es un aspecto de la *tolerancia inmunológica.* También se incluye en la tolerancia inmunológica la propiedad del SI de evitar las respuestas a los Ag ambientales inocuos y a los Ag fetales.

Tolerancia inmunológica y sus mecanismos

En sentido general, tolerancia es la falta de respuesta que se induce tras la exposición a un Ag. Según las ideas originales de Ehrlich (1905), tolerancia se define como el estado fisiológico en el que el SI no reacciona destructivamente contra los componentes del organismo que lo alberga *(horror autotoxicus).* El SI, durante su formación *in utero* y luego durante toda la vida, se «programa» para aprender a distinguir los auto-Ag de los ajenos. Ello no se consigue a través de un solo mecanismo, sino de una compleja combinación de elementos moleculares, celulares y anatómicos que funcionan de forma coordinada a varios niveles.

Tolerancia y respuesta inmunitaria innata

Las células y las moléculas del SI innato y, en particular, las células presentadoras de antígeno (APC) poseen receptores capaces de distinguir patrones moleculares habitualmente presentes en microorganismos potencialmente peligrosos (PAMP, del inglés *pathogen associated molecular patterns*). Mientras no entren en contacto con estos microorganismos, los elementos del SI innato no se activarán ni afectarán a los elementos de la RI adaptativa. Los tejidos normales no expresan estos PAMP y, por ello, las APC y otros elementos de la inmunidad natural, como el complemento, no los reconocen. Los tejidos propios, cuando sus células sufren daños importantes, también liberan mediadores capaces de activar la RI innata, y para los cuales se ha propuesto el término de *alarminas* o DAMP (*damage associated molecular patterns;* p. ej., HMGB1 y L-37).

En situación de salud, la capacidad de discriminación entre sustancias peligrosas e inocuas por parte del SI innato evita la actuación de los potentes mecanismos efectores de la RI innata y el subsecuente reclutamiento de la RI adaptativa. Las barreras fisicoquímicas innatas reducen de forma exponencial el número de microorganismos que entran en

el medio interno del organismo y contribuyen de forma muy importante a evitar RI innecesarias. El SI innato cuenta con mecanismos de inhibición (p. ej., moléculas reguladoras del complemento, macrófagos de tipo M2, etc.), que constituyen elementos importantes para evitar la amplificación accidental de las respuestas inflamatorias indeseables. Sin embargo, el SI innato no es en sí mismo capaz de asegurar la tolerancia, por lo que el SI adaptativo cuenta también con sus propios mecanismos.

Control de la respuesta inmunitaria adaptativa: tolerancia central y periférica

Entre los mecanismos de tolerancia que limitan las RI adaptativas se suelen distinguir los que ejercen su efecto en los órganos primarios del SI, antes de que las células entren en contacto con Ag extraños, y los que actúan en los órganos secundarios y en los propios tejidos periféricos. El resultado de la acción de los primeros se conoce como *tolerancia central*, y el resultado de los segundos como *tolerancia periférica.*

Tolerancia central o recesiva en linfocitos T y B

Los mecanismos de tolerancia central están dirigidos a reducir drásticamente el número de linfocitos T y B portadores de receptores que reconocen auto-Ag. El mecanismo mejor conocido es la *eliminación clonal (clonal deletion)* de linfocitos autorreactivos en los órganos linfoides primarios o centrales (timo y médula ósea) según van madurando y antes de que se incorporen a los tejidos periféricos. Este mecanismo ya se postuló en algunas de las versiones de la hipótesis de la selección clonal de Burnet, «teorema central» del funcionamiento del SI.

Durante el complejo proceso de maduración de los linfocitos T en el timo tiene lugar su selección negativa, según la cual los portadores de receptores autorreactivos de alta afinidad entran en apoptosis y son eliminados (fig. 341-5). Se sabe que este proceso ocurre, sobre todo, en la médula tímica y es bastante exhaustivo. Las células epiteliales tímicas presentes en la médula del timo tienen la capacidad de presentar Ag de otros tejidos y órganos periféricos que llegan al timo a través de las células dendríticas. Este fenómeno, denominado *expresión génica promiscua*, está asociado con la expresión de los factores de transcripción *AIRE (autoinmune regulator)* y

FezF2. Este fenómeno puede ejemplificarse con la expresión de insulina, normalmente restringida a los islotes β del páncreas, o la tiroglobulina, cuya expresión se limita a la glándula tiroides. Al reducirse el contacto con Ag normalmente no presentes en el timo, y generar su tolerancia, la deficiencia de *AIRE* se asocia a un síndrome con múltiples EAI desde la primera infancia (APECED; v. Enfermedades autoinmunitarias monogénicas, más adelante).

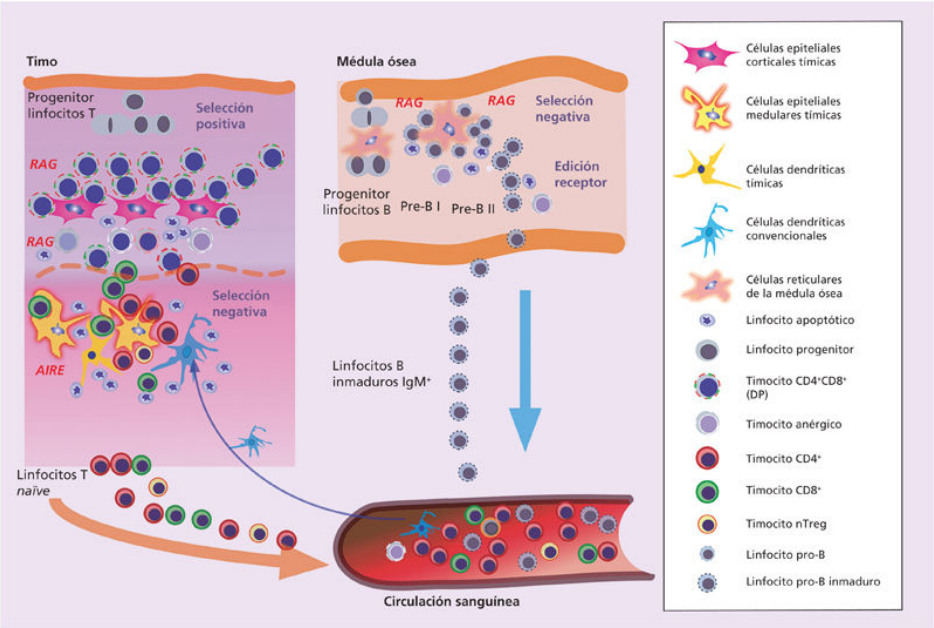


FIGURA 341-5 Tolerancia central. En el timo, los precursores entran por una vénula de endotelio alto (HEV) en la zona profunda y migran a la zona subcapsular, donde —bajo la influencia de los factores de crecimiento del estroma— generan gran cantidad de timocitos dobles positivos (DP) que se seleccionan si su TCR es capaz de interaccionar con el HLA propio. Los timocitos DP seleccionados pasan a la médula tímica, donde existe una gran variedad de Ag que representan a la mayoría de los Ag propios, incluidos aquellos de tejidos periféricos especializados, tales como las glándulas endocrinas, el encéfalo y la retina. Esta representación se consigue por acción del regulador de la transcripción AIRE, que se expresa en las células epiteliales de la médula tímica (CEMT) y por Ag aportados por DC circulantes. Los timocitos simples positivos (SP), cuyo TCR reconoce con afinidad moderada o elevada estos Ag, entran en apoptosis. Sólo el 5% de los timocitos se diferencian en linfocitos T inmaduros que pasan a la circulación. Una pequeña proporción de timocitos con TCR que reconoce con afinidad moderada los Ag propios presentes en la médula tímica se diferencia a linfocitos T reguladores (nTreg) Foxp3^{+}. Para más detalles, véase el texto. En la médula ósea se generan los precursores de los linfocitos B a partir de células inmaduras situadas en contacto con el hueso. Estos sufren una selección negativa si su BCR reconoce Ag propios ubicuos, pero puede ser rescatado por el llamado *proceso de revisión del receptor.* Este consiste en la generación de un nuevo BCR en el que la cadena ligera es sustituida por otra, resultado de una nueva reordenación de segmentos génicos por reexpresión de RAG.

Sin embargo, incluso en individuos sanos, estos mecanismos de tolerancia central no impiden la persistencia de linfocitos portadores de TCR autorreactivos de media-baja afinidad. Por tanto, la selección negativa del timo no puede asegurar completamente que los linfocitos periféricos no reconozcan algunos auto-Ag, y menos aún aquellos epítopos que se generan directamente en los tejidos periféricos por modificaciones postranscripcionales y postraslacionales de productos génicos normales (p. ej., péptidos citrulinados).

Las Ig (como el receptor de los linfocitos B [BCR]) también se generan por un proceso de reordenamiento al azar de segmentos génicos y, por tanto, una proporción considerable de ellos es capaz de reconocer auto-Ag. Para evitar su incorporación a los órganos linfoides secundarios, sufren también un proceso de selección durante su maduración, que es menos riguroso que el de los linfocitos T en el timo. El principal mecanismo de prevención de la autorreactividad de los linfocitos B es la llamada *edición del receptor.* Cuando los linfocitos B de médula ósea reconocen mediante su Ig de superficie un auto-Ag con alta afinidad, las enzimas responsables de la reordenación génica de los genes de las Ig (*RAG1* y *RAG2*) repiten el proceso y generan una nueva cadena ligera de Ig que, combinada con la cadena pesada de Ig ya existente, da lugar a una nueva Ig de superficie que, con mucha probabilidad, no será ya autorreactiva. Si es así, el linfocito B proseguirá su diferenciación. Muchas células B migrarán al bazo, donde pueden ser sometidas también a una selección negativa. La maduración de linfocitos B preinmunes en el bazo depende del factor de maduración conocido como *BAFF.* Un exceso de BAFF puede originar una maduración acelerada de los linfocitos B, un aumento de la proporción de linfocitos B autorreactivos y el consiguiente aumento del riesgo de autoinmunidad.

Generación de linfocitos T reguladores o tolerancia dominante

El control de las células autorreactivas recae en buena medida sobre los linfocitos Treg naturales (nTreg) que se originan en el timo. Los nTreg median la supresión sobre un amplio espectro de células efectoras de la RI, que incluyen a los linfocitos T CD4, CD8, B y NK e inducen un fenotipo tolerogénico en las células dendríticas (DC) y los macrófagos.

El timo no es el único lugar donde se pueden inducir células reguladoras; también se pueden generar durante la RI normal a partir de linfocitos T activados en los órganos secundarios, en cuyo caso se denominan *Treg inducidos* (iTreg). Estos aspectos se comentan en el siguiente apartado sobre tolerancia periférica.

Tolerancia periférica

Si bien los mecanismos de tolerancia central limitan de forma considerable la proporción de linfocitos T y B autorreactivos, lo cierto es que, en un individuo adulto, ambos compartimentos contienen suficientes células autorreactivas que, aunque no sean de alta afinidad, pueden conducir, debidamente estimuladas, al desarrollo de una RAI. Los mecanismos que impiden que esto ocurra se conocen como *mecanismos de tolerancia periférica* y son varios, complementarios y, en buena medida, redundantes (fig. 341-6). A continuación se exponen los principales.

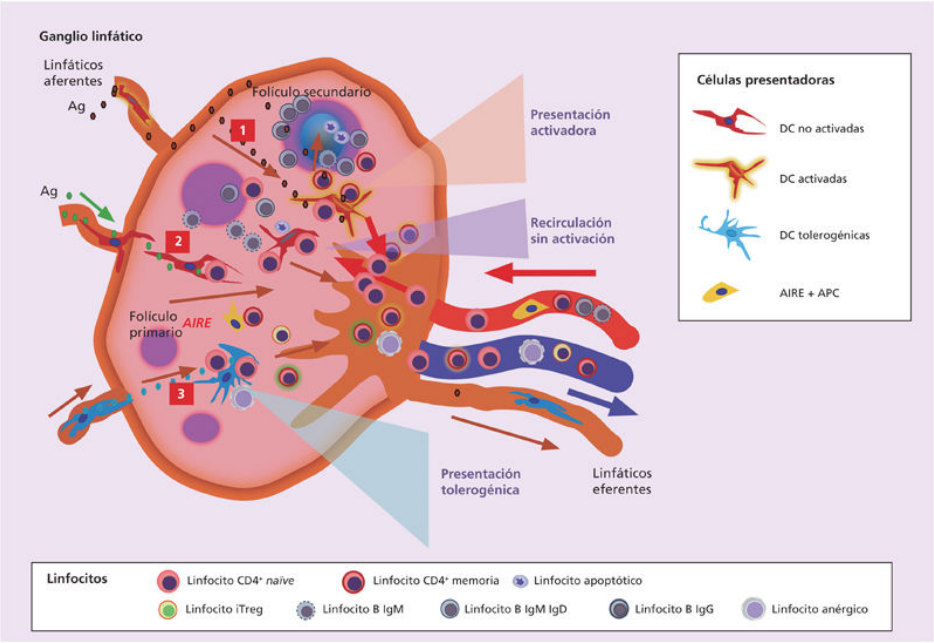


FIGURA 341-6 Tolerancia periférica. En la *parte inferior (opción 3)* se representa la situación de homeostasis. A los ganglios linfáticos llega, por sus vasos aferentes, un flujo continuo de Ag tisulares; estos son normalmente presentados a los linfocitos T por DC sin capacidad estimuladora, que pueden, a lo sumo, generar una población de linfocitos Treg inducidos (iTreg). Este parece ser un mecanismo importante de mantenimiento de la tolerancia. En la *parte superior (opción 1),* donde se inicia una RI, los Ag —incluidos los auto-Ag— llegan al ganglio acompañados de ligandos de los receptores de la inmunidad natural y activan las DC que, a su vez, activan las células T. Algo después se produce la llamada *respuesta de centro germinal* (CG), donde se generan linfocitos B, algunos de los cuales, por efecto de la hipermutación somática, pueden ser autorreactivos. Cuando los linfocitos interactúan con DC no activadas *(opción 2),* los linfocitos salen como entran en el proceso de recirculación sin activación.

Ignorancia inmunológica

Este mecanismo tiene mucho que ver con la tolerancia natural o innata. En ausencia de activación por mediadores del SI innato, los endotelios de los tejidos no linfoides no expresan moléculas de adhesión que faciliten la extravasación de linfocitos preinmunitarios *(naïve)* y sólo un número limitado de monocitos y linfocitos de memoria transitan por los tejidos periféricos. Los linfocitos *naïve* circulan entre los tejidos linfoides secundarios casi sin contacto con las células parenquimatosas, que expresan

bajos niveles de MHC-I y nada de MHC-II. Esta exclusión de la vigilancia inmune se observa en la cámara anterior del ojo o en el cerebro, que se consideran sitios inmunoprivilegiados que también poseen mecanismos adicionales y específicos de mantenimiento de la tolerancia (v. Tejidos «inmunoprivilegiados», más adelante).

Presentación incompleta, anergia y células reguladoras de la respuesta inmune

Mientras un tejido está sano, las pequeñas cantidades de sus auto-Ag que llegan por sí mismas o transportadas por las APC a los ganglios linfáticos regionales son presentadas al repertorio de linfocitos T CD4 periféricos, pero sin recibir suficientes señales coestimuladoras para ser activados, y pasan a un estado de *anergia.* Un linfocito anérgico tiene un umbral de activación muy elevado, que dificulta la activación de estos linfocitos autorreactivos. Otro mecanismo que funciona a este nivel es la generación de células Treg inducidas (iTreg).

Las células reguladoras naturales se originan en el timo (nTreg) y desempeñan un papel clave en la tolerancia a auto-Ag con los que interactuaron durante su ontogenia en ese órgano. Por su parte, las iTreg son los mediadores de la tolerancia a Ag que se encuentran sólo en la periferia. Estas incluyen linfocitos T CD4 o CD8 que llegan como células «preinmunes», pero encuentran Ag bajo condiciones que evitan que se conviertan en T efectores. Esto suele producirse cuando su activación ocurre en microambientes ricos en citocinas inmunodepresoras, como el TGF-β, adquiriendo una potente función supresora e inhibiendo la proliferación de linfocitos T y las funciones efectoras de una manera no específica. Asimismo, ejercen un papel central en mediar la regulación y la propagación de la «tolerancia infecciosa». Esta consiste en transferir la capacidad supresora a otras células previamente no destinadas a dicha función.

De acuerdo a su fenotipo, su tejido de origen, las citocinas que secretan y su mecanismo de acción, se pueden distinguir al menos cinco subtipos de células reguladoras: las células $CD4^+CD25^+FOXP3^+$, las células T reguladoras de tipo I (Tr1), las células Th3, las células T reguladoras $CD8^+$ y las células supresoras derivadas de un origen mieloide (MDSC).

En las Treg $CD4^+CD25^+FOXP3^+$, el factor de transcripción FOXP3 controla su desarrollo y su función. Su mutación causa en el ser humano la enfermedad autoinmune IPEX. El fenotipo de estas células se completa con la expresión de CTLA-4, PD-1, TIGIT, galectina 1, las quimiocinas CCR4, CCR5, CCR6, que contribuyen a su migración a diferentes tejidos y bajos niveles del receptor para IL-7 (CD127). Actúan por diversos mecanismos: disminución de la capacidad de las APC para estimular las células T; contacto célula a célula con la participación de la molécula CTLA-4, induciendo la síntesis de la enzima indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO) en las células dendríticas; y/o por citolisis celular. Tanto PD-L1 como PD-L2, expresados en APC o linfocitos T $CD4^+$, envían señales intracelulares que confieren un fenotipo supresor en las células que lo expresan; por ejemplo, induciendo la producción de IL-10. Las Treg $CD4^+Foxp3^+$ también pueden ser inducidas en la periferia, formando parte del grupo de iTreg.

Las Tr1 y las Th3 se originan a partir de linfocitos T $CD4^+$ preinmunes, luego de ser activadas en los órganos linfáticos secundarios por células dendríticas en condiciones tolerogénicas, y forman parte de las iTreg. La capacidad supresora de las Tr1 es mediada por la producción de IL-10. Las células Th3 median su actividad supresora a través de TGF-β y participan activamente en la generación de la tolerancia oral.

Las células $CD8^+HLA\text{-}DR^+$ se han detectado en la circulación y en tejidos periféricos como intestino, hígado y cordón umbilical. El fenotipo expresa CTLA-4, PD-1, TIGIT, galectina 1, CCR5 y baja expresión de CD127. Ejercen su efecto supresor por contacto célula a célula con la participación de las moléculas CTLA-4 y PD-1, de forma similar a las Treg clásicas. En la práctica médica, el uso de anticuerpos anti-CTLA-4 y anti-PD-1, al bloquear su efecto, permite el desarrollo de una RI frente a tumores. Al igual que las $CD4^+Foxp3^+$, estas células también pueden ser inducidas en la periferia.

En la sangre periférica y en tumores se han caracterizado dos grandes grupos de células supresoras derivadas de un origen mieloide (MDSC): las derivadas de polimorfonucleares (PMN-MDSC) y las derivadas de monocitos (M-MDSC). El fenotipo de las PMN-MDSC se identifica por la expresión de $CD11b^+$, $CD14^-$, $CD15^+$ o $CD66b^+$ y $LOX\text{-}1^+$. Representan < 1% en personas sanas y alcanzan el 4%-15% en la sangre de pacientes con

cáncer y hasta un 40% de los neutrófilos en los tejidos tumorales. La expresión del LOX-1 permite distinguir a los PMN-MDSC de los neutrófilos. El fenotipo de las M-MDSC es $CD11b^+CD14^+$HLA-DR-/low CD15. Los factores que intervienen incluyen la arginasa (ARG1), el óxido nítrico, el incremento de ROS y la producción de prostaglandina E_2 (PGE_2). Los efectos reguladores de las MDSC se ejercen sobre diferentes células, pero fundamentalmente sobre los linfocitos T, induciendo también la expansión de las Treg $CD4^+FOXP3^+$.

Todos los subtipos de células supresoras han demostrado algún grado de participación en la respuesta ante tumores e infecciones y en el desarrollo de autoinmunidad.

Limitación de la cooperación T-B

Los linfocitos B necesitan «ayuda» de los T CD4 como fuente de señales directas y de citocinas para elaborar una respuesta de Ac de alta afinidad en los centros germinales de los tejidos linfoides secundarios. Como el repertorio de linfocitos T es mucho menos autorreactivo que el de linfocitos B, un factor limitante de la respuesta de auto-Ac es, en muchos casos, la ausencia de linfocitos T que provean la ayuda adecuada.

Desvío inmunitario hacia la producción de elementos efectores no eficaces

En ocasiones se producen RAI que no tienen consecuencias y que, por ello, pueden remedar una situación de tolerancia. Así, en el curso de infecciones víricas, surge a menudo una respuesta de tipo Th2 con autoanticuerpos (auto-Ac) antimúsculo liso, sin que tenga consecuencias (estos Ac no tienen acceso al Ag en el citoplasma de las células diana), mientras que una respuesta Th1 con T CD8 sería potencialmente lesiva. Por tanto, aunque se haya perdido la tolerancia al auto-Ag, esta pérdida no tiene consecuencias. En algunos modelos, las células NKT y ciertos tipos de linfocitos T CD8 serían responsables de este desvío de la RI hacia formas incapaces de producir lesiones tisulares.

Tejidos «inmunoprivilegiados»

Desde el inicio de los estudios de la tolerancia inmunológica se sabe que existen compartimentos anatómicos en los que se pueden trasplantar pequeños injertos alogénicos sin originar respuesta de rechazo. Uno de ellos es la cámara anterior del ojo, y otro el cerebro. Se postuló que estos tejidos, al estar separados físicamente del SI, escaparían a la vigilancia inmunológica; de ahí que se calificaran de inmunoprivilegiados. En efecto, los endotelios del ojo y del cerebro no permiten el paso de linfocitos ni de macromoléculas, y estos órganos tienen un drenaje linfático limitado a los ganglios linfáticos. Estudios más recientes demuestran que a los elementos de barrera hay que sumar la baja expresión de moléculas de adhesión y MHC (ignorancia inmunitaria), y la expresión de CD95L, que induce apoptosis en los linfocitos que traspasan las barreras. Asimismo, también actuarían mecanismos de tolerancia dominante como Treg, macrófagos de perfil reparador (M2) y otros aún mal comprendidos.

Tolerancia adquirida o inducida y experimental

Alude a la adaptación del SI a Ag externos, caracterizada por una ausencia de reactividad específica a un Ag particular que, en otras circunstancias, probablemente induciría inmunidad celular o humoral. Una de las formas naturales más importantes de tolerancia inducida se produce durante el embarazo, en el que el feto y la placenta no inducen RI por parte del SI materno. Otra situación de tolerancia adquirida es aquella a la que llega un pequeño porcentaje de individuos trasplantados, que pueden dejar la medicación inmunodepresora sin que se produzca rechazo. Experimentalmente, es relativamente fácil inducir en animales tolerancia mediante la inyección repetida de Ag a dosis muy bajas. Los mecanismos por los que se generan estas formas especializadas de tolerancia son complejos, sólo parcialmente comprendidos y escapan a un tratado general de medicina.

Enfermedades autoinmunitarias

Concepto

Como se ha expuesto anteriormente, la tolerancia a lo propio no es una propiedad absoluta del SI, ya que un individuo normal cuenta con células

capaces de reconocer auto-Ag. No es excepcional que, en el curso de RI a agentes infecciosos o ambientales, se produzcan auto-Ac de forma transitoria que, en la mayoría de los casos, no tienen consecuencias clínicas, al no producir lesiones o ser estas mínimas. Un ejemplo es el de la infección por *Mycoplasma pneumoniae,* seguida de producción de Ac contra el Ag (i) de los hematíes, que luego remiten. Ocasionalmente, estos Ac provocan anemia hemolítica, que requiere tratamiento. Por otra parte, es frecuente detectar diversos auto-Ac, especialmente antinucleares de patrón moteado y antitiroideos a títulos bajos o moderados en mayores sanos de 50 años, especialmente en las mujeres. El análisis del tejido diana en estos sujetos revela algunas lesiones (p. ej., tiroiditis linfocitaria focal), pero estas raramente progresan y no tienen trascendencia clínica.

Se consideran autoinmunitarias aquellas enfermedades en las que se ha demostrado que la lesión causada por la RI es la responsable del cuadro clínico del paciente. En algunos casos, cuando el mecanismo efector es claramente humoral (p. ej., hipertiroidismo por auto-Ac contra el receptor de TSH, paresia por auto-Ac antirreceptor nicotínico de la acetilcolina en la miastenia grave), está clara la relación entre la RAI y la clínica. Se cree que los linfocitos Th17 son los responsables de la lesión en otros casos, como en la esclerosis múltiple, pero el nexo no es tan claro y, en muchos casos, no está totalmente demostrado; se sospecha que diversos elementos, entre ellos efectores de la inmunidad natural como los macrófagos y los polimorfonucleares, son también responsables de la lesión (p. ej., en la artritis reumatoide) que, a su vez, puede tener una expresión clínica muy variada según el tejido afecto.

Como no siempre es fácil discernir si una determinada enfermedad es autoinmunitaria, se han propuesto algunos criterios para establecer el grado de certidumbre sobre la naturaleza autoinmunitaria de una entidad clínica, como los de Rose y Witebski (1956), revisados por Rose y Bona (1993) (tabla 341-1). El criterio mayor es la transmisibilidad de la enfermedad por los efectores del SI *(evidencia directa).* Las enfermedades por auto-Ac contra estructuras de membrana son las que cumplen más fácilmente este criterio (p. ej., enfermedad de Graves-Basedow, miastenia grave, púrpura trombocitopénica autoinmunitaria, síndrome de Goodpasture), bien por transferencia de auto-Ac por vía transplacentaria al feto o por infusión del suero al animal de experimentación adecuado. En los casos de

enfermedades en las que el mecanismo efector fundamental son los linfocitos T, la transmisión es más difícil de demostrar. Si existe un modelo animal que reproduce fielmente la enfermedad humana, se pueden realizar experimentos de transferencia de linfocitos, pero siempre será *evidencia indirecta*. En muchos casos, se acepta la naturaleza autoinmunitaria de una enfermedad por una suma de indicios *(evidencia circunstancial):* detección de auto-Ac contra Ag relevantes, lesiones histológicas con acumulación de linfocitos y/o depósitos de Ig, reproducción *in vitro* del mecanismo de lesión o mejoría clínica al recibir tratamiento con inmunodepresores, inmunomoduladores o recambio plasmático. Los estudios genéticos pueden apoyar también la naturaleza autoinmunitaria, ya que la mayoría de estas enfermedades tienen un componente hereditario ligado a moléculas que regulan las RI, típicamente MHC (HLA en humanos), pero también genes que codifican receptores de las células NK, o regulan la activación de los linfocitos T (como CTLA-4, PTPN22, IL2RG, IRF3, IRF8, FcR, etc).

Tabla 341-1

Grados de evidencia de la naturaleza autoinmunitaria de las principales enfermedades consideradas autoinmunitarias

	EVIDENCIA DIRECTA		EVIDENCIA INDIRECTA			EVIDENCIA CIRCUNSTANCIAL				
Entidad clínica	Transferencia por anticuerpos	Transferencia por linfocitos	Auto-Ac	Linfocitos autorreactivos	Ac, Ig modelo animal	Infiltración linfocitaria o depósitos de Ig y/o C	Tejido linfoide terciario	Asociación con otras EAI	Asociación a HLA u otro gen del SI	Respuesta a glucocorticoides o inmunodepresores
Miastenia grave	X		X	X	X	X	X	X	X	X
Enfermedad de Graves	X	X*	X	X	X	X	X	X	X	X
Tiroiditis autoinmunitaria		X*	X	X	X	X	X	X	X	X
Diabetes de tipo 1	No	X	X	X	X	X	No	X	X	X
Anemia perniciosa				X	X	X	X	X	X	X
Pénfigo	X	X*	X		X	X	No	X	X	X
Vitiligo				X		X	No	X	X	
Colangitis biliar primaria				X	X	X	X	X	X	X
Esclerosis múltiple				X	X	X	X	X	X	X
Anemia hemolítica autoinmunitaria	X		X		X	X		X		X
Trombocitopenia idiopática	X		X		X			X		X
Síndrome de Goodpasture	X		X		X	X				X
Artritis reumatoide			X		X	X	X	X	X	X
Síndrome de Sjögren						X	X	X	X	X
Lupus eritematoso sistémico			X		X	X		X	X	X
Esclerodermia			X		X	X		X	X	X
Polimiositis			X			X		X	X	X

* Observaciones clínicas no sistemáticas.

Inspirado en los conceptos de los postulados de Rose y Witebski revisados: Rose NR, Bona C. Defining criteria for autoimmune diseases (Witebsky's postulates revisited). Immunol Today 1993;14:426-30.

Epidemiología y tipos

La tolerancia se puede perder frente a prácticamente cualquiera de los Ag del organismo y, como consecuencia, existen EAI que afectan casi a cada uno de los órganos y tejidos del cuerpo humano. Entre 70 y 80 entidades se podrían considerar autoinmunitarias. En la tabla 341-2 se enumeran algunas de las más frecuentes.

Tabla 341-2

Epidemiología de las principales enfermedades autoinmunitarias

Enfermedad	Prevalencia /100.000	M/H (%)	Edad de inicio (años)	Factores étnicos y geográficos
Tiroidopatías autoinmunitarias	500-2.980	90	48 GD 59 HT	Sí
Diabetes de tipo 1	118-570	45	10 (6-13)+	Sí
Adrenalitis autoinmunitaria (Addison)	18	93	33	ND
Miastenia grave	18	73	40	ND
Anemia perniciosa	150	67	50	Sí
Vitíligo	500-1.000	54	10-30	ND
Esclerosis múltiple	46-358	64	31	Sí
Hepatitis crónica activa	11-45	88	40	Sí
Colangitis biliar primaria	4-40	89	50	Sí
Enfermedad de Sjögren	93-3.500	94	59	Sí
Esclerosis sistémica	5-34	92	50	
Artritis reumatoide	300-810	75	58	Sí
Lupus eritematoso sistémico	34-152	88	40	Sí
Total	7,6%-9,4%			

ND: no disponibles.

Pocas de las EAI tienen una alta prevalencia, lo que demuestra que los sistemas de tolerancia funcionan bien. Las más frecuentes en la población de más de 50 años son las tiroidopatías autoinmunitarias (cerca del 5%) y la artritis reumatoide (1%-2%). Si, por el contrario, se considera el conjunto de las EAI, la prevalencia puede subir hasta el 7%-8%, según la estructura de edades de la población considerada.

Se distinguen dos características generales de la epidemiología de las EAI: 1) el aumento de prevalencia con la edad, ya que, en su mayoría, tienen su máxima incidencia después de los 30 años, con la excepción de la diabetes de tipo 1 y las formas pediátricas de autoinmunidad hepática y de algunas artritis, y 2) la predominancia femenina que, aunque se sabe que es dependiente de hormonas sexuales, no se ha dilucidado sobre qué aspectos de la RI incide. Durante las últimas décadas se ha apreciado un aumento de algunas EAI; así, la incidencia de diabetes en niños menores de 4 años en

Finlandia se ha triplicado en los últimos 15 años, si bien la prevalencia global no ha aumentado tanto. En general, parece que las EAI tienden a iniciarse más precozmente en los países occidentales. Los defensores de la hipótesis de la higiene, según la cual el aumento en la incidencia de enfermedades alérgicas es debido a una menor exposición del SI a Ag bacterianos y parasitarios, creen que es aplicable también a la autoinmunidad. La privación del SI de sus estímulos «naturales» facilitaría la expansión de clonas reactivas tanto frente a Ag ambientales inocuos como frente a auto-Ag. Aunque la evidencia es sobre todo epidemiológica, hay estudios experimentales que señalan posibles mecanismos.

Patogenia

A pesar de su heterogeneidad clínica e incluso fisiopatológica, la mayoría de las EAI comparten los siguientes rasgos: componente hereditario importante ligado sobre todo a la región MHC, mayor prevalencia en mujeres, curso crónico con exacerbaciones y remisiones, respuesta al tratamiento con glucocorticoides e inmunodepresores y preservación de la capacidad de respuesta a agentes patógenos e injertos no histocompatibles.

Clasificación

Se pueden clasificar las EAI en *primarias*, debidas a factores genéticos definidos, y *secundarias*, desencadenadas por un agente conocido (p. ej., fármacos, una infección previa bien definida o una neoplasia), pero la inmensa mayoría de los casos de EAI no pueden adscribirse claramente a ninguna de estas dos categorías, aunque tengan un componente hereditario poligénico bien documentado, y se consideran multifactoriales. Una clasificación clásica distingue entre enfermedades organoespecíficas y no organoespecíficas, de interés clínico por las asociaciones cruzadas que se observan más dentro de cada categoría, lo que probablemente responde a que están fisiopatológicamente más relacionadas dentro de cada grupo. Sin embargo, también se observan familias en las que coexisten EAI organoespecíficas y no organoespecíficas.

Etiología

La agregación familiar, la elevada tasa de concordancia en gemelos idénticos, estudios de segregación genética en familias *multiplex* y estudios de asociación tanto de genes candidato como, más recientemente, de barrido genómico (conocidos como *GWAS [genome-wide association study]*) demuestran que el principal componente etiológico en la mayoría de las EAI es el genético.

Enfermedades autoinmunitarias monogénicas

Aunque muy infrecuentes, las EAI monogénicas ilustran mecanismos de autoinmunidad que muy probablemente están presentes en las EAI poligénicas.

- *Síndrome poliendocrino autoinmunitario de tipo 1 (APS1) o poliendocrinopatía autoinmunitaria con candidiasis y distrofia ectodérmica (APECED, OMIM #240300).* Es una enfermedad autosómica recesiva, más frecuente en las poblaciones finlandesa, sarda y judía de origen iraní, que se manifiesta por la aparición en la infancia de hipoparatiroidismo autoinmunitario y candidiasis mucocutánea, a la que luego se suman adrenalitis autoinmunitarias (enfermedad de Addison), hipogonadismo primario y hepatitis crónica autoinmunitarios. La incidencia de diabetes de tipo 1, tiroidopatías autoinmunitarias, anemia perniciosa, alopecia *areata* y vitíligo está marcadamente aumentada, aunque no afecta a todos los individuos. El gen defectuoso es *AIRE*, que codifica el factor de regulación de la expresión génica promiscua en la médula tímica (v. Tolerancia central o recesiva en linfocitos T y B, anteriormente). Una pequeña población de células estromales del bazo y el ganglio linfático también expresa esta proteína, que aquí induce la expresión de otro conjunto de genes de tejidos diferenciados, lo que contribuye a complementar en periferia la tolerancia establecida en el timo. En los enfermos con APS1, la diátesis autoinmunitaria incluye la producción de Ac contra las citocinas IFN-α, IL-17A/F e IL-22. Estos últimos causarían un defecto de la actividad de Th17 que explicaría su tendencia a desarrollar candidiasis mucocutánea.

- *Síndrome de inmunodesregulación, poliendocrinopatía y enteropatía ligado al cromosoma X (IPEX; OMIM #304790).* Está causado por mutaciones en el gen *FOXP3*, que codifica un factor de transcripción clave para la diferenciación de Treg, tanto naturales como inducidos. En estos enfermos existe una diátesis autoinmunitaria y alérgica muy grave, que empieza en la fase neonatal y se manifiesta por una enteropatía autoinmunitaria, con hipersensibilidad a múltiples alimentos que hace necesaria la instauración de nutrición parenteral, y diabetes que debuta en los primeros meses de vida. El eccema y las tiroidopatías autoinmunitarias completan el cuadro que, si no se trata precozmente mediante trasplante de progenitores hematopoyéticos, tiene mal pronóstico. La gravedad de esta entidad sugiere que, en el mantenimiento de la tolerancia, es más crítica la función de los Treg que la tolerancia central por selección negativa.
- *Síndrome autoinmunitario linfoproliferativo (ALPS; OMIM #601859).* Es una enfermedad autosómica dominante de penetrancia variable, caracterizada por la expansión de linfocitos Tαβ $CD4^{-}CD8^{-}$ (dobles negativos), esplenomegalia, adenomegalias generalizadas y fenómenos de autoinmunidad como anemia hemolítica, trombocitopenia y neutropenia autoinmunitarias, glomerulonefritis, erupciones y vasculitis. El defecto subyacente afecta a la vía de apoptosis de Fas/CD95 o, más raramente, a otras proteínas de la misma vía. La incapacidad del SI de eliminar los linfocitos T y B activados conduce a una acumulación de estos, entre los cuales subsisten células autorreactivas con producción de auto-Ac e inmunocomplejos (IC). Constituye un modelo de enfermedades en las que, como en el LES, existe una proliferación descontrolada de linfocitos B con producción de auto-Ac.
- *Deficiencias de factores del complemento.* La falta de alguno de los componentes de C1 (q, r, s) en homocigosis origina una enfermedad semejante al LES. Las deficiencias de C4 y de C2 también se asocian a LES, pero la herencia es más compleja. El mecanismo sería que el déficit de complemento generaría un fallo

en la eliminación de IC y células apoptóticas, y su consiguiente depósito en los tejidos.

- *Defectos en los genes responsables de la reparación de DNA/RNA y de respuesta a ácidos nucleicos alterados.* El síndrome de Aicardi-Goutières es una enfermedad muy infrecuente que se presenta como un cuadro muy similar a una infección vírica intrauterina o neonatal grave, con afectación del SNC, calcificación de los núcleos de la base y retraso cognitivo, pero sin causa vírica que justifique el cuadro. Los pacientes desarrollan, además, un cuadro que recuerda al LES en cuanto a las manifestaciones sistémicas y de laboratorio; por ejemplo, positividad de los anticuerpos antinucleares, incluido anti-DNA y descenso del complemento, además de un gran aumento de los niveles de IFN-α. Se han identificado diferentes defectos genéticos causales, que corresponden bien a enzimas de reparación de defectos de DNA o RNA o bien a los sensores citoplasmáticos del DNA dañado que, a su vez, inducen de forma mantenida la vía de IFN de tipo 1. Este supone un nuevo modelo de LES que puede facilitar la comprensión de su patogenia.

Etiología de las enfermedades autoinmunitarias no mendelianas

Factores genéticos

Estudios de transmisión en familias con varios miembros afectos y estudios de asociación genética, tanto clásicos como GWAS, han demostrado que los polimorfismos de los genes del SI son los que contribuyen de forma más clara a la predisposición genética. En el componente hereditario determinado hasta ahora, en casi todos los casos predomina el efecto de los polimorfismos del sistema HLA. La asociación a algunos haplotipos HLA es compartida por varias EAI, como es el caso del haplotipo 8.1 (HLA-B8, DR3, DQ2), que se asocia a diabetes de tipo 1, celiaquía, LES y enfermedad de Graves, entre otros. El mecanismo por el que los genes MHC están fuertemente asociados a autoinmunidad sigue sin conocerse bien. Los genes MHC ejercen un efecto directo sobre la presentación de péptidos

antigénicos, pero no se sabe bien si este se ejerce en el nivel de tolerancia central o periférica o, incluso, si depende además de los muchos genes no HLA presentes en esta región de más de tres megabases del brazo corto del cromosoma 6. Es posible que, en muchos casos, dependa de haplotipos más que de alelos de un solo *locus*. La estrecha asociación (desequilibrio de ligamiento) entre los genes que forman estos bloques haplotípicos en la región HLA ha hecho hasta ahora extraordinariamente difícil discernir la contribución unitaria de cada *locus*.

Se estima que, de la heredabilidad de las EAI, cerca del 50% es atribuible a los genes HLA y el resto se distribuiría entre un gran número de genes, hasta 40 en algunas enfermedades, cada uno con una contribución pequeña y algunos también compartidos por varias enfermedades. Se considera que diversas asociaciones de genes pueden dar lugar a la misma enfermedad y que la gran variabilidad clínica de cada entidad podría deberse precisamente a la intervención de subgrupos distintos de genes. Entre los genes recientemente identificados, los de la inmunidad natural han llevado a modificar la apreciación de la etiología de estas enfermedades; así, la asociación del gen *IFIH1* (helicasa) en la diabetes refuerza la hipótesis vírica, y la del gen *NOD2* en la enfermedad inflamatoria del intestino la acercaría a las enfermedades autoinflamatorias. Otros genes asociados son los de algunos auto-Ag como la insulina, el receptor de TSH y el receptor nicotínico de acetilcolina, que parecen contribuir a través de alelos que se expresarían menos en la médula tímica, lo que reduce el grado de tolerancia central a estos.

No obstante, una parte importante de la aparente heredabilidad de estas enfermedades sigue sin identificarse, quizás porque se trata de variantes alélicas poco frecuentes o difíciles de detectar con la metodología disponible. En todo caso, conviene no olvidar que el proceso de generación del repertorio de TCR e Ig es aleatorio y que, por tanto, la ausencia de concordancia completa entre gemelos idénticos se podría explicar simplemente por este carácter estocástico de la generación del repertorio y de factores ambientales, que también están sujetos a cambios aleatorios.

Factores ambientales

Aunque existen casos de desencadenantes ambientales claros de EAI (p. ej., infección por estreptococo β-hemolítico de la fiebre reumática, administración de interferón en las tiroidopatías autoinmunitarias), en otros casos su influencia puede ser menos definida y estar en la línea de la hipótesis de la higiene antes comentada, que podría explicar en buena medida los gradientes decrecientes norte-sur y oeste-este de la incidencia de EAI en Europa. Existen numerosas publicaciones que relacionan diabetes, esclerosis múltiple, LES y artritis reumatoide con infecciones víricas crónicas como las que producen CMV y EBV. La evidencia no es definitiva, aunque es muy posible que la capacidad de estos virus de modular la RI intervenga de alguna forma en su patogenia (p. ej., aumentando la producción de interferones). En la mayoría de las EAI en las que se ha estudiado el perfil de expresión génica, y en especial en el LES, se ha detectado un llamativo patrón de activación de las vías dependientes de IFN, lo que sugiere una infección vírica subyacente; aunque también puede ser una respuesta inespecífica, como la que se detecta en la citada enfermedad de Aicardi-Goutières.

Mecanismos de pérdida de la tolerancia en autoinmunidad

El fallo de cada uno de los controles que mantienen tolerancia a los auto-Ag es capaz de generar por sí mismo una EAI, como se deduce del estudio de los casos de las EAI monogénicas y de los modelos animales. Pero respecto a la patogenia de las EAI humanas frecuentes, como las que afectan a las glándulas endocrinas, al sistema nervioso, al muscular y al osteoarticular, existe bastante consenso de que estas enfermedades serían consecuencia del fallo combinado y acumulativo en varios de los puntos de control de la tolerancia *(multiple check point hypothesis of autoimmunity).* De esta forma, el fallo de uno de ellos (p. ej., la tolerancia central) no es suficiente para generar enfermedad, pero sí facilita su aparición si se suman fallos en los puntos de control ulteriores: tolerancia periférica o contracción de la RI tras un estímulo infeccioso por apoptosis de las clonas generadas durante la respuesta (algunas putativamente autorreactivas). En muchos casos, las lesiones podrían no llegar a provocar un cuadro clínico, si no fuera por la

cronificación de la respuesta; es decir, por el fallo de los mecanismos que deberían revertir la respuesta, controlar la inflamación y reparar el tejido.

A continuación se revisan brevemente los mecanismos propuestos para explicar el fallo en cada uno de los puntos de control y luego los mecanismos efectores, ya que son estos últimos los que determinarán el cuadro clínico (fig. 341-7).

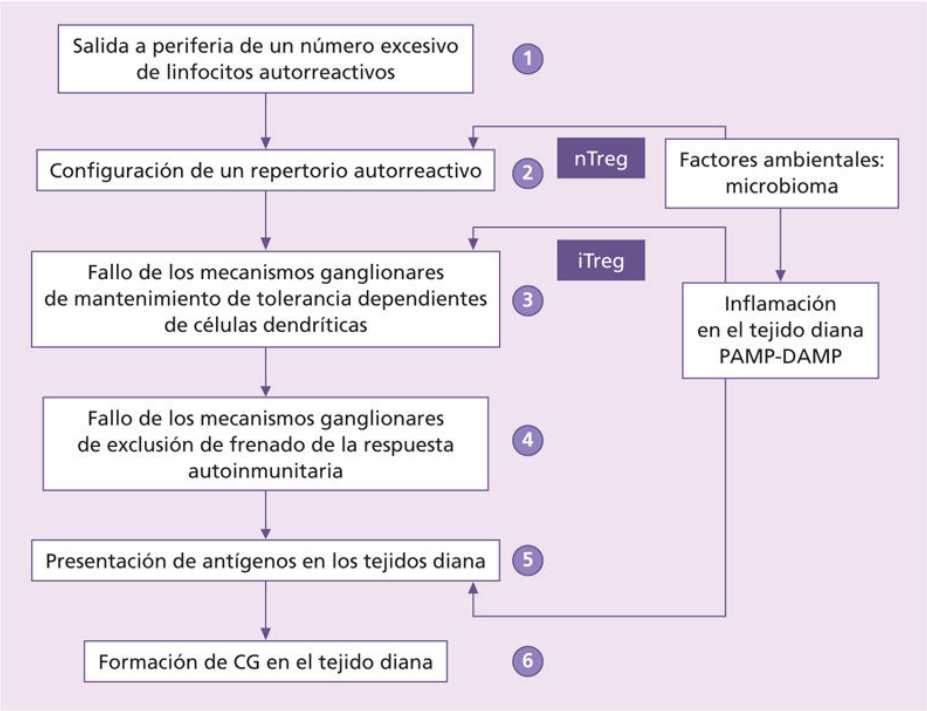


FIGURA 341-7 Fases en el desarrollo de las reacciones autoinmunitarias. Los círculos con los *números 1, 2 y 3* se corresponden con los pasos de control 1, 2 y 3 que se citan en el texto. CG: centros germinales; iTreg: linfocitos Treg inducidos; nTreg: linfocitos Treg naturales.

Nivel de control 1: insuficiente tolerancia central

Los linfocitos T autorreactivos están presentes en todos los individuos, pero el aumento de su frecuencia y afinidad parece influir en la predisposición a la autoinmunidad. El caso más extremo es el mencionado síndrome poliendocrino autoinmunitario de tipo 1 (APS1), en el que existe un defecto grave de la tolerancia central. Pero incluso en este síndrome, muchos pacientes no desarrollan la enfermedad hasta los 6-7 años. Hay otros genes

asociados a autoinmunidad por reducción de su expresión en el timo (p. ej., *INS* o *TSHR*), lo que apoya un papel de los fallos tímicos en la patogenia de la autoinmunidad, pero todo parece indicar que, en la generalidad de las EAI, son fallos necesarios pero no suficientes. También puede considerarse una carencia de la tolerancia central el desarrollo de enfermedades por la presentación de «neoantígenos»; es decir, Ag que no han estado previamente en contacto con el SI en sus órganos primarios. En este apartado podrían incluirse las tres situaciones que se indican a continuación.

Fármacos que generan neoantígenos o hacen aflorar antígenos crípticos

La administración del antihipertensivo α-metildopa (ahora en desuso), cefalosporinas o penicilina puede seguirse de aparición de Ac contra auto-Ag de los hematíes o contra complejos fármaco-hematíe, detectables mediante la prueba de Coombs. Clínicamente, pueden dar lugar a cuadros de hemólisis importante que, generalmente, remiten al suspender el fármaco. En el caso de la α-metildopa, la reacción va contra uno de los Ag del sistema Rh, mientras que en el de las cefalosporinas o la penicilina, los Ac reaccionan con el complejo fármaco-hematíe. Algo similar sucede en muchos de los casos de trombocitopenias asociadas a fármacos, como quinina (también presente en refrescos y mezclas de hierbas de medicina natural), ranitidina, rifampicina y cotrimoxazol.

En algunos individuos predispuestos, la administración de fármacos desencadena una EAI sistémica. La procainamida y la hidralazina inducen un cuadro de LES. Sin embargo, en este caso, el mecanismo podría ser más complejo y podría intervenir no sólo la formación de neo-Ag, sino, además, la capacidad de estas moléculas o sus metabolitos de activar los macrófagos. Se ha demostrado, además, que estos fármacos pueden reducir el grado de metilación del DNA y aumentar la apoptosis, con lo que se generarían ligandos para TLR9, además de abundantes neo-Ag; estímulos que, combinados, pueden romper la tolerancia. Más recientemente se ha postulado que los casos de miositis autoinmunitarias necrosantes con auto-Ac contra la enzima hidroxi-3-metilglutaril-CoA reductasa (anti-HMGCR) serían desencadenados por una respuesta contra las estatinas unidas a dicha enzima.

El empleo de inmunomoduladores ha generado una nueva categoría de EAI por fármacos en las que el mecanismo no es la formación de neo-Ag, sino la acción directa sobre la regulación de la RI. Algunos ejemplos son los pacientes que desarrollan tiroidopatías en el curso del tratamiento con IFN de tipo 1 para la hepatitis C, LES en el tratamiento con anti-TNF o enfermedad de Graves en el tratamiento depletivo mediante anti-CD52 (alentuzumab).

Enfermedades autoinmunitarias asociadas a neoplasias

Las neoplasias malignas de pulmón, mama, ovario y timo; los teratomas y los seminomas se acompañan ocasionalmente de auténticas EAI de tipo paraneoplásico, con frecuencia neuromusculares: polimiositis y dermatomiositis, encefalitis límbica, neuropatía sensorial subaguda, neuropatía autonómica subaguda, degeneración cerebelosa, síndrome opsoclono-mioclono, miastenia grave y síndrome de Eaton-Lambert, entre otras. Existe cierta evidencia de que, durante el proceso neoplásico, se generan neo-Ag por expresión de Ag fetales o de epítopos no accesibles (crípticos) de Ag normales, que estimulan una RI contra el tumor, la cual tiene un efecto a distancia sobre otro tejido que presenta dichos Ag o epítopos.

Autoinmunidad dirigida contra antígenos «secuestrados» o expresados en compartimentos inmunológicamente privilegiados

Se sabe que la cámara posterior del ojo está separada de la circulación por una barrera que no permite el paso de moléculas de más de 370 Da. Una barrera similar existe entre la retina y la sangre capilar. Se sabe, además, que existe un grado apreciable de tolerancia central hacia los principales Ag retinianos, como el Ag S o las proteínas fotosensibles, que se expresarían en la médula del timo, además de en el ojo. En el ratón, la predisposición a la uveítis autoinmunitaria es inversamente proporcional al grado de expresión en el timo de estos auto-Ag oculares. Excepcionalmente, un traumatismo (o una intervención quirúrgica) que rompe la barrera hematorretiniana puede desencadenar una uveítis autoinmunitaria que afecta al ojo lesionado y al contralateral (oftalmopatía simpática). Esta entidad demuestra que el

privilegio inmunológico es una protección real de los contenidos del globo ocular frente al desarrollo de autoinmunidad.

Nivel de control 2: fallos de tolerancia periférica centrados en los órganos linfoides secundarios

Si los Ag tisulares llegan a los ganglios transportados por DC activadas por ligandos del SI innato (PAMP y DAMP), pueden interaccionar con un número suficiente de linfocitos T como para que alguno de ellos sea autorreactivo. En este escenario, es plausible que se ponga en marcha una RAI, que generalmente desaparece cuando remite el cuadro infeccioso o inflamatorio causante del proceso.

La penicilamina es un quelante del cobre utilizado tanto en el tratamiento de la enfermedad de Wilson como en la artritis reumatoide que, paradójicamente, puede inducir EAI como miastenia grave y síndrome de Goodpasture. En este caso, parece que es la capacidad de este fármaco de activar las APC la que favorece la rotura de la tolerancia. La selectividad por Ag de la placa motora o la membrana basal parece depender del sujeto, y se desconoce el motivo.

Reactividad cruzada y mimetismo molecular son fenómenos que se invocan para explicar la pérdida de tolerancia inducida por microorganismos que contienen moléculas suficientemente similares a auto-Ag. En general, se utiliza reactividad cruzada cuando se refiere a epítopos B reconocidos por anticuerpos, y mimetismo molecular cuando se trata de epítopos T reconocidos por linfocitos T. Un caso clásico en el que actúan ambos mecanismos es la fiebre reumática, cuadro autoinmunitario que sigue a una infección faríngea por estreptococos β-hemolíticos del grupo A.

En este caso se producen anticuerpos contra los polisacáridos de la pared del estreptococo, que reconocen también estructuras glucídicas asociadas a la laminina de las válvulas cardíacas; y linfocitos T, que reconocen la proteína M del estreptococo, así como la miosina miocárdica. Similares reactividades cruzadas se han encontrado entre el estreptococo y moléculas propias del sistema nervioso en la corea de Sydenham asociada a la fiebre reumática.

Muchos virus contienen secuencias cortas similares a proteínas humanas, lo cual es parte de sus subterfugios de evasión. Si se desencadena una RI

contra Ag víricos que contienen esos epítopos, se desencadena a veces una RAI. Este mecanismo se invoca para la miocarditis precedida por una infección por virus de Coxsackie B. Si bien los casos de reactividad cruzada de Ac están bien demostrados, la evidencia de que el mimetismo molecular en los linfocitos T sea la causa de EAI es circunstancial.

Activación de la célula espectadora inocente *(innocent bystander activation)* y circunvalación del control de los linfocitos T *(T-cell-bypass)*

Es plausible que, en el contexto de un proceso inflamatorio con daño tisular importante, concurran localmente, en el ganglio linfático regional, factores capaces de romper la tolerancia a auto-Ag. Los principales serían la generación de señales de peligro (DAMP) activadoras de las APC (efecto adyuvante), la atracción de un alto número de linfocitos (aumentando la probabilidad de que algunos sean autorreactivos), la existencia de homología entre los Ag de un germen y los propios y la generación de neo-Ag o de epítopos crípticos de Ag propios que se hacen accesibles. En todos los casos es necesario que entre las células *bystander* o «espectadoras» haya algunas autorreactivas, porque los linfocitos T no se activan inespecíficamente, ni siquiera en presencia de una suma de señales inflamatorias. En el curso de una respuesta antibacteriana, los linfocitos B autorreactivos (típicamente contra hidratos de carbono), que reconocen hidratos de carbono similares a los propios en las bacterias (reactividad cruzada), podrían recibir ayuda de los linfocitos T, que reconocen adecuadamente Ag proteicos en el mismo agente patógeno. Este mecanismo, conocido con el nombre de *T-cell-bypass* (porque el linfocito B se escabulle del control más estricto de los linfocitos T), podría intervenir también en el caso de la fiebre reumática, ya comentado.

Un caso especial es la enfermedad celíaca, una enfermedad inflamatoria del intestino delgado causada por la exposición a la gliadina del gluten. En individuos predispuestos, se produce una RI a péptidos de la gliadina modificados por la transglutaminasa tisular, lo que da lugar a una reacción inflamatoria que causa atrofia de las vellosidades intestinales y déficit de absorción de nutrientes. Se da el caso de que la propia transglutaminasa se convierte en diana de la RAI, probablemente por un mecanismo de *T-cell*

bypass. La enfermedad remite tras la eliminación del gluten de la dieta. La asociación en este caso a HLA-DQ2 y DQ8 se correlaciona con una presentación eficiente de los péptidos modificados de gliadina por estos alelos. La enfermedad celíaca se asocia a déficit de IgA y diabetes, y favorece la aparición de linfomas, lo cual indica que no es sólo un caso de hipersensibilidad al gluten, sino una enfermedad compleja que comparte rasgos de autoinmunidad e hipersensibilidad.

Nivel de control 3: señales desde los tejidos/órganos diana de la respuesta autoinmunitaria

En las tiroidopatías autoinmunitarias, la polimiositis, la colangitis biliar primaria, la enfermedad de Sjögren y muchas EAI se ha detectado que las células diana de la RAI y sus endotelios expresan cantidades aumentadas de moléculas HLA y de adhesión (p. ej., ICAM-1), y aparecen vénulas de endotelio alto, que son la puerta de entrada de linfocitos preinmunitarios circulantes. Estos cambios, más la producción de citocinas (p. ej., IFN) y quimiocinas por las células diana y el endotelio local, contribuyen a generar folículos linfoides con centros germinales activos. Este tejido linfoide extralinfático se denomina *terciario* y se observa también en los tejidos objeto de RI mantenidas no autoinmunitarias, como en el hígado infectado crónicamente por virus de la hepatitis C u órganos que sufren una reacción de rechazo. Resulta verosímil que lo postulado en el apartado anterior sobre *bystander activation* tenga lugar también en el tejido diana, durante la génesis de la RAI o durante su cronificación. La perpetuación y cronificación de la respuesta es probablemente un paso clave en la patogenia de las EAI, ya que no son infrecuentes episodios de aparición de auto-Ac en el curso de procesos infecciosos o inflamatorios. Sin embargo, la respuesta fisiológica controla normalmente estas respuestas, por lo que probablemente hacen falta mecanismos adicionales que las cronifiquen y acaben por generar lesión (y, por tanto, enfermedad).

Mecanismos efectores en autoinmunidad

Las EAI son el resultado de RI contra Ag propios; por tanto, la lesión dependerá de los mecanismos efectores y la distribución y accesibilidad de

estos Ag. Los síntomas clínicos de la autoinmunidad pueden ser extremadamente variados, tanto como lo es la distribución y la función de los Ag diana. Cuando este es una proteína celular con una función muy definida (p. ej., un receptor), la sintomatología clínica puede ser resultante de la estimulación o el bloqueo de dicho receptor. Los casos paradigmáticos de EAI por auto-Ac antirreceptor son la enfermedad de Graves y la miastenia grave. En la primera se producen Ac contra el receptor de la tirotropina (TSH), que tienen el mismo efecto que la hormona natural pero sin estar sometidos al circuito de la regulación hormonal hipófisis-hipotálamo, por lo que provocan una estimulación crónica de las células foliculares del tiroides con hipertiroidismo e hipertrofia tiroidea. En la segunda se producen Ac contra el receptor nicotínico de la acetilcolina, que bloquean la transmisión de señales en la placa motora, pero, además, inducen su endocitosis y reducen el número de receptores disponibles, con la consiguiente debilidad de la contracción muscular. En ambas enfermedades, aunque se producen auto-Ac contra otros auto-Ag y se pueden encontrar lesiones tisulares en forma de infiltrados, las manifestaciones clínicas fundamentales son endocrinas y musculares, respectivamente, por lo que pasó tiempo antes de que pudieran relacionarse con una disfunción del SI. Además, una cantidad relativamente pequeña de auto-Ac es suficiente para generar un cuadro clínico muy manifiesto, por lo que su detección en el laboratorio de inmunología no es fácil en todos los casos.

Cuando el Ag es intracelular y pasa a la circulación en cantidades crecientes, genera IC que, a su vez, dan una patología difusa, incluso importante, pero sin que se pueda deducir dónde y cómo ocurrió el estímulo inicial que condujo a la liberación de auto-Ag. Es el caso del LES y otras enfermedades de las llamadas *sistémicas*, en las que el mecanismo lesivo fundamental es el depósito de IC.

Además de la distribución y el compartimento subcelular del auto-Ag diana de la EAI, el tipo de efectores que se generan también determina la clínica. Las RAI son esencialmente RI como las generadas contra Ag extraños y, como tales, se pueden ordenar según la tradicional clasificación de reacciones de hipersensibilidad propuesta por Gell y Coombs (1974).

Enfermedades autoinmunitarias mediadas por respuestas de tipo I

Si bien se detectan auto-Ac de clase IgE en diversas EAI (p. ej., en artritis reumatoide se puede medir factor reumatoide de clase IgE), las EAI clásicas no son consecuencia de respuestas de tipo I. Sin embargo, en los últimos años se ha ido acumulando evidencia a favor de que en la dermatitis atópica hay una RAI contra Ag de la piel con producción de IgE antiqueratinocitos. Por otra parte, es frecuente encontrar elementos efectores de las respuestas de tipo I (eosinófilos, activación de mastocitos) en EAI mediadas por respuestas de tipo III como resultado de la producción de eotaxina y de la anafilotoxina del sistema del complemento en estos cuadros de vasculitis (p. ej., granulomatosis eosinofílica con poliangitis).

Enfermedades autoinmunitarias mediadas por respuesta de tipo II

Algunas de las EAI secundarias al tratamiento con fármacos mejor estudiadas podrían considerarse respuestas de tipo II contra el complejo hapteno-Ag propio. Casos típicos son la anemia hemolítica autoinmunitaria por α-metildopa. Otros ejemplos son la anemia hemolítica asociada a linfoma o a EAI sistémicas como el LES, y diversas formas de trombocitopenia autoinmunitaria. También se pueden considerar respuestas de tipo II las que causan las ya mencionadas enfermedad de Graves-Basedow y miastenia grave, así como otras enfermedades por Ac antirreceptor más excepcionales, como la resistencia a la insulina con *acantosis nigricans* por Ac antirreceptor de la insulina, las formas de urticaria por IgG antirreceptores Fc-ε de la IgE en los mastocitos y la enfermedad de Goodpasture, en la que el Ag es el colágeno de tipo IV de las membranas basales del alvéolo pulmonar y los glomérulos renales.

Enfermedades autoinmunitarias mediadas por respuestas de tipo III

Los auto-Ag constituyen una fuente muy apropiada de ligandos para que los auto-Ac generen IC, tanto de forma localizada como generalizada. En el caso más paradigmático, el LES, la respuesta de auto-Ac está dirigida

contra DNA nativo y otros Ag de los nucleosomas, como las histonas. Más adelante, en el apartado dedicado a esta enfermedad, se discute cómo se cree que se origina la RI contra estas estructuras, pero lo que sí es cierto es que el auto-Ag está en cantidades que son inagotables. Por ello, la formación continuada de IC supera ampliamente la capacidad de captación de estos por los hematíes (como transportadores) y del sistema reticuloendotelial del bazo y del hígado (como procesadores). Ello determina que se depositen en las membranas basales y los espacios subendoteliales de los lechos capilares, donde el diferencial de presión y el tipo de endotelio facilita el depósito: glomérulos renales; membranas serosas articulares, pleural y pericárdica; y plexos coroideos y subcutáneos.

Enfermedades autoinmunitarias mediadas por respuestas de tipo IV

La mayor parte de las EAI complejas son mediadas, al menos en parte, por linfocitos T. Como se ha comentado a propósito de la evidencia de la naturaleza autoinmunitaria, es más difícil demostrar la causalidad cuando los principales efectores son los linfocitos T. Los casos en que la evidencia es más convincente son aquellos en que existe un modelo animal próximo a la enfermedad humana, como en la diabetes (ratón NOD, rata BB) y, algo menos, en la esclerosis múltiple (encefalitis aguda experimental murina). En estas respuestas, los linfocitos T, además de controlar la respuesta, son también los efectores. Hoy en día se sabe que las respuestas de tipo IV tienen como mínimo tres subtipos: las mediadas por T CD8 citotóxicos, las mediadas por T CD4 con un perfil de citocinas Th1 y las mediadas por T CD4 con perfil Th17. Enfermedades muy típicamente autoinmunitarias como la diabetes de tipo 1 y la esclerosis múltiple parecen mediadas por respuestas Th17 con participación de linfocitos T citotóxicos, aunque también parecen serlo enfermedades más inflamatorias y relacionadas con la inmunidad natural, como la artritis reumatoide, la enfermedad de Crohn o la psoriasis.

Enfermedades autoinmunitarias paradigmáticas

Lupus eritematoso sistémico

Es una enfermedad multisistémica crónica de etiología desconocida que presenta una amplia variación en su presentación y curso clínico (v. también cap. 130, Lupus eritematoso sistémico). Se considera el paradigma de las EAI no organoespecíficas por el amplio abanico de auto-Ac que se pueden formar en su curso (se han descrito 160) y porque puede afectar a casi todos los tejidos. El mecanismo central de la enfermedad es la pérdida de tolerancia frente a componentes de los cuerpos apoptóticos: ácidos nucleicos, nucleosomas, histonas y proteínas implicadas en la transcripción y traducción. También a lípidos que normalmente están en la cara interna de la membrana celular, pero se externalizan durante la apoptosis, como la anexina. Un elemento esencial de la inmunidad natural es que el sistema es capaz de distinguir entre ácidos nucleicos propios y de patógenos. En el lupus parece como si el SI respondiera al DNA endógeno como si se tratara de DNA de un patógeno, activándose de forma mantenida la vía del IFN de tipo 1. En este sentido, recuerda a la enfermedad de Aicardi-Goutières (v. Enfermedades autoinmunitarias monogénicas, anteriormente).

Los desencadenantes iniciales son todavía desconocidos, probablemente variados, y la inmunopatogenia es compleja. Existe, como en otras EAI, una predisposición genética con una tasa de concordancia entre gemelos idénticos del 35% y un predominio del sexo femenino de 7:1. Los polimorfismos que confieren riesgo para desarrollar LES se han localizado en genes asociados con la presentación de Ag, como *HLA-DR*, en que los alelos HLA-DRB1*0301 y HLA-DRB1*1501 predisponen y HLA-DRB1*1401 protege. La implicación de la región HLA es aún más compleja que en otras enfermedades, porque en la llamada *región HLA de clase III* se encuentran los genes del complemento *C4A*, *C4B* y *C2*, que también son polimórficos y con haplotipos que predisponen a la enfermedad. De hecho, los déficits de los primeros componentes de la vía clásica del complemento (C1, que no está en la región HLA y C4), debidos a genes nulos en homocigosis, determinan la aparición de LES con alta penetrancia, y otros alelos confieren predisposición. De los individuos homocigotos para el gen nulo de C2, el 10%-30% desarrollan LES. Otros genes como *CTLA-4* y *PTPN22*, que modulan la RI, también presentan polimorfismos asociados a LES, así como genes de los receptores Fc (FcR),

especialmente las variantes de FcγRIIA/CD32a, y los de la vía de la activación de IFN como *STAT4* e *IRF5*. Los estudios de barrido genómico han identificado hasta 40 *loci* asociados a LES, muchos de ellos aún en fase de interpretación. También hay defectos de apoptosis y de regulación de la señalización, que pueden dar enfermedades que recuerdan al LES pero con un componente más linfoproliferativo (p. ej., ALPS). Finalmente, muy recientemente se han identificado genes de la reparación de DNA *(RNASEH2)*, que causan el síndrome de Aicardi-Goutières cuando están en homocigosis, como predisponentes a LES cuando están en heterocigosis.

La fisiopatología se comprende sólo parcialmente, a pesar de que existen buenos modelos animales. Algunos aspectos cruciales parecen ser la activación de neutrófilos con generación de partículas derivadas de un proceso de apoptosis mal regulado («necroptosis»), formadas por DNA nuclear; bacterias con proteínas de los gránulos de los neutrófilos (llamadas *NET*); y alarminas como LL37 y HMGB1, que son capaces de activar las DC plasmocitoides a través de TLR7 y TLR9. Estas, a su vez, producirían grandes cantidades de IFN de tipo 1. Esto explicaría uno de los rasgos más característicos del LES: la activación de las vías dependientes de IFN de tipo 1. Las lesiones tisulares se deberían, en su mayor parte, al depósito de IC que se forma persistentemente, al sobrepasar la capacidad del sistema reticuloendotelial de captarlos y terminar por depositarse en glomérulos renales, piel, serosas y sistema nervioso para provocar un grado variable de vasculitis y lesiones tisulares. La presentación clínica incluye afectación del estado general con cansancio, fiebre y pérdida de peso, así como manifestaciones mucocutáneas, renales, cardiovasculares, pulmonares, neurológicas, psiquiátricas, gastrointestinales, hematológicas y oftálmicas.

Los estudios inmunológicos son clave para el diagnóstico correcto de los pacientes con LES. Los Ac antinucleares (ANA) son positivos en prácticamente todos los pacientes con LES, pero poco específicos, mientras que los Ac anti-dsDNA nativo o de doble cadena (corresponden a ANA de patrón homogéneo) tienen mayor especificidad y alto valor predictivo. El diagnóstico de la enfermedad requiere el cumplimiento de una serie de criterios clínicos y de laboratorio (4 de 11) definidos por la *American Rheumatology Association.* En un contexto clínico compatible, unos anti-dsDNA positivos confirman el diagnóstico y, además, indican una probabilidad más elevada de que el paciente presente o desarrolle nefritis

lúpica. En algunos pacientes, un aumento súbito en el título de anti-dsDNA puede predecir un brote de actividad clínica. Los Ac anti-Sm y contra el Ag nuclear celular conocido como *PCNA* son muy específicos del LES, pero se dan con mucha menor frecuencia que los Ac anti-dsDNA. Los Ac anti-Ro (SSA) y anti-La (SSB) se encuentran en la mitad de los pacientes, e indican una probabilidad más elevada de afección cutánea, fotosensibilidad y lupus neonatal en los hijos de una mujer en edad reproductiva. Los Ac anti-RNP a título bajo son un hallazgo inespecífico del LES, mientras que los títulos extremadamente elevados sugieren el diagnóstico de enfermedad mixta del tejido conectivo. Los Ac antihistona están presentes sobre todo en los casos de lupus inducido por fármacos. En el lupus inducido por los agentes biológicos anti-TNF, los anticuerpos antinucleares incluyen con frecuencia la especificidad anti-dsDNA.

La disminución de los niveles de complemento, particularmente C3, C4 y CH50, es importante tanto para el diagnóstico como para el seguimiento de la actividad de la enfermedad. Un C4 bajo puede reflejar enfermedad activa, pero también puede ser el resultado de una deficiencia genética parcial de este componente del complemento, mientras que un nivel bajo de C3 casi siempre implica activación del complemento. Se ha sugerido que la medición de productos de degradación del complemento como C3d es más útil para el seguimiento de los pacientes. Los Ac antifosfolipídicos/cardiolipina son marcadores de riesgo de enfermedad tromboembólica, e indican un síndrome antifosfolipídico asociado.

Las biopsias son importantes en la evaluación de la afección cutánea y renal. La biopsia cutánea muestra la «banda de lupus», que consiste en el depósito de IC y productos del complemento con un patrón granular en la unión dermoepidérmica. Este patrón puede detectarse también en piel no afectada clínicamente. La biopsia renal en el LES puede evidenciar diferentes cambios histopatológicos, que se gradúan de I a VI. El depósito de IC policlonales es uno de los hallazgos patognomónicos que se observan con inmunofluorescencia.

Diabetes mellitus de tipo 1

Es el caso paradigmático de EAI organoespecífica (v. también cap. 229, Diabetes mellitus), porque la lesión, en este caso destructiva, no sólo se

limita a un tejido, los islotes de Langerhans, sino que dentro de estos se limita a un único tipo celular, las células β productoras de insulina. La diabetes mellitus de tipo 1 (DMT1) tiene una incidencia en aumento, con un claro gradiente norte-sur, un ligero predominio en el sexo masculino y dos picos de inicio a los 4 y los 12 años. Es también una de las enfermedades en que más exhaustivamente se han buscado los genes responsables de su alta heredabilidad (se estima en > 50% por los estudios en gemelos). De la carga genética, aproximadamente la mitad corresponde a los genes HLA con alelos/haplotipos predisponentes (HLA-DRB1*03, DRB1*0401, DQB1*0302) y protectores (DQA1*0102 y DQB1*0602); el riesgo más alto lo confiere el transdímero DQA1*0501/DQB1*0302, que se forma en los portadores de los dos haplotipos de riesgo ligados a DRB1*03 y a DRB1*04, lo que representa uno de los pocos casos de aumento de riesgo con sinergismos en heterocigosis. De todas formas, el 1% de la población es portadora de este transdímero (codificado en cromosomas distintos) y sólo una pequeña proporción desarrollará la enfermedad. También confieren cierto riesgo alelos de los *loci* de HLA de clase I, A, B y C. Otros genes de predisposición, pero en mucho menor grado, son *INS* (un polimorfismo del promotor) y hasta un total de 10 genes confirmados (*CD25*, *CTLA4*, *TLR7*, *TLR8*, *PTPN22*, *IFIH1*, etc.). La presencia, entre estos, de genes implicados en la generación de linfocitos reguladores (CD25), en la modulación de la señal de activación del linfocito T y B e, incluso, de genes de la inmunidad natural a bacterias y virus, es una clave importante para comprender la patogenia. Un total de 55 genes son candidatos para contribuir a la heredabilidad de la diabetes.

Se ha documentado que la respuesta anti-Ag insulares puede empezar en cuanto madura el SI, a los 6 meses de edad, cuando se pueden detectar Ac antiinsulina, a los que se suman Ac frente a otros Ag insulares como GAD-65 y 67, fosfatasa asociada a insulinoma IA-2 y el recientemente identificado transportador de cationes ZnT8. Si se combina la tipificación HLA con el estudio de auto-Ac antiislotes, se pueden predecir, con un margen de error inferior al 50%, las probabilidades de un familiar de un diabético de desarrollar la enfermedad, lo cual, si bien no es de aplicación clínica inmediata, permite realizar los primeros ensayos clínicos de prevención de la enfermedad.

La destrucción de células β acompañada de una discreta insulitis parece ser consecuencia de procesos inmunitarios específicos que preceden en años a la enfermedad clínica, y podría ser un hecho paralelo a la detección de auto-Ac. La activación inmunitaria parece involucrar a linfocitos Th17 y la respuesta efectora mejor caracterizada es la dirigida contra péptidos de insulina y GAD (descarboxilasa de ácido glutámico), pero dado que sólo la insulina es específica de las células β, probablemente esta es la diana principal de la respuesta. Existe evidencia indirecta y circunstancial de que los efectores de la destrucción son linfocitos T CD8. Conforme avanza, sólo unos pocos islotes muestran insulitis, mientras que la mayoría son seudoatróficos y pequeños, con ausencia de células β y sin infiltración mononuclear, pero con células α secretoras de glucagón y células δ secretoras de somatostatina intactas. Cuando se ha destruido un número elevado de células β, no se puede metabolizar la glucosa y la DMT1 se manifiesta clínicamente. La existencia de un modelo animal, la cepa de ratones NOD con una forma de diabetes similar a la humana, que sólo se desarrolla cuando se estabulan en condiciones de alta asepsia y se puede prevenir y curar mediante inmunoterapia, hace de la diabetes una de las EAI a las que se dedica mayor esfuerzo con el fin de inducir tolerancia específica a los Ac de las células β y detener así el proceso autoinmunitario.

Autoinflamación en autoinmunidad

La identificación de las alteraciones génicas de algunas enfermedades mendelianas caracterizadas por episodios recurrentes de fiebre, poliserositis y, a veces, exantemas ha llevado al descubrimiento de una serie relativamente amplia de enfermedades inflamatorias debidas a un mal funcionamiento del llamado *inflamasoma;* así, a partir de enfermedades relativamente raras, como la fiebre mediterránea familiar o las llamadas *criopatías* (v. cap. 138, Fiebre mediterránea familiar y otras enfermedades autoinflamatorias monogénicas, y Enfermedades autoinflamatorias, en cap. 340), se ha empezado a comprender la patogenia de enfermedades inflamatorias crónicas hasta ahora inexplicables, como la enfermedad inflamatoria del intestino. Estas enfermedades, colectivamente denominadas *autoinflamatorias* y no autoinmunitarias, comparten mecanismos con enfermedades tenidas por autoinmunitarias, como la

artritis reumatoide. La ausencia de auto-Ac y la respuesta a inhibidores de la IL-1, a la colchicina y, a veces, a anti-TNF son características generales de estas enfermedades, que también pueden compartir algunos mecanismos con entidades tan diversas como la aterosclerosis, la diabetes de tipo 2 y la psoriasis.

Diagnóstico

La diversidad de la presentación clínica de las EAI dificulta su reconocimiento, y el primer diagnóstico suele ser sindrómico. En una segunda fase, se investiga si el proceso es de naturaleza autoinmunitaria mediante la determinación de la presencia de auto-Ac, cuya positividad puede tener un valor diagnóstico muy elevado. Aunque es muy difícil medir la expansión de los linfocitos autorreactivos (más allá del laboratorio de investigación), los estudios de autoinmunidad se suelen acompañar del estudio de la medición de reactantes de fase aguda, de Ig (con frecuencia aumentadas, especialmente la IgM en la colangitis biliar primaria) o del complemento (que está reducido en el LES y algunas entidades como el síndrome hemolítico urémico). Las asociaciones genéticas no son lo suficientemente fuertes para alcanzar utilidad diagnóstica, salvo en el caso de HLA-B27 para la espondilitis anquilopoyética y de DQ2/DQ8 en la enfermedad celíaca. En las EAI de la piel o el riñón, el diagnóstico se apoya también en el estudio de las biopsias que demuestran hallazgos típicos de las EAI, como depósitos de Ig y complemento, infiltrados linfomonocitarios y formación local de tejido linfoide organizado.

Tratamiento

El tratamiento de las EAI está dirigido, por lo general, a frenar la RAI y paliar sus consecuencias, ya que es difícil restaurar la tolerancia hacia los Ag contra los que va dirigida. Cuando la EAI es secundaria a una causa externa (p. ej., un fármaco o un tumor responsable de un cuadro paraneoplásico), se puede curar totalmente simplemente suspendiendo el fármaco o extirpando el tumor.

En algunas EAI causadas por Ac, si fracasa el tratamiento con glucocorticoides, el tratamiento se basa en infusión de Ig i.v., con buenos

resultados. Así sucede en la miastenia grave, la trombocitopenia idiopática o el síndrome de Guillain-Barré. Aunque el mecanismo de acción es aún especulativo, se presume que activa un circuito inhibidor que actúa sobre los linfocitos B de memoria. También se ha invocado un efecto de dilución y de desplazamiento e, incluso, de circuitos de regulación idiotipo-antiidiotipo.

En las enfermedades en las que se sospecha un papel predominante de linfocitos Th1 o Th17 (p. ej., artritis reumatoide, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria del intestino y psoriasis), el tratamiento de elección ha sido durante mucho tiempo la administración de glucocorticoides e inmunodepresores citostáticos, algunos de los cuales, por su distribución farmacocinética, muestran cierta especificidad hacia linfocitos T (azatioprina) o B (ciclofosfamida). Desde los años ochenta y noventa, se han añadido inmunodepresores más selectivos, como ciclosporina y rapamicina. Más recientemente, se ha intentado aprovechar el mejor conocimiento de la fisiología del SI para desarrollar tratamientos más selectivos, si no del todo específicos. La participación de citocinas en la patogenia de las EAI ha estimulado el empleo de terapias biológicas basadas en el uso de citocinas que desvíen la respuesta (IFN-β en la esclerosis múltiple); de Ac anticitocinas (p. ej., anti-TNF-α, anti-IL-6); o de anti-CD20 en la artritis reumatoide, la enfermedad de Crohn y las vasculitis. Dado que responden sólo una proporción de los enfermos, un campo de investigación muy activo es la identificación de biomarcadores de respuesta y orientación de la inmunoterapia.

En algunas EAI, como la esclerosis múltiple o el LES, y a partir de la evidencia preclínica clara, se ha intentado «reprogramar» el SI con medidas drásticas como el trasplante de progenitores hematopoyéticos. El grado de éxito es apreciable, pero se trata de una terapia reservada para casos muy graves por los riesgos del tratamiento.

El tratamiento idóneo de las EAI se dirige a intentar inhibir selectivamente la RAI y restaurar la tolerancia. Se aplican varias estrategias en investigación: expansión de linfocitos reguladores, uso de DC tolerogénicas y combinaciones de varias terapias de base celular con citocinas y anticitocinas. Es muy probable que en los próximos años se produzcan avances muy notables en estas áreas.

Bibliografía especial

Banchereau R, Cepika AM, Pascual V. Systems approaches to human autoimmune diseases. *Curr Opin Immunol*. 2013;25:598–605.

Bluestone JA. Mechanisms of tolerance. *Immunological Reviews*. 2011;241:5–19.

Calderon B, Carrero JA, Unanue ER. The central role of antigen presentation in islets of Langerhans in autoimmune diabetes. *Curr Opin Immunol*. 2014;26:32–40.

Goodnow CC. Multistep pathogenesis of autoimmune disease. *Cell*. 2007;130:25–35.

La Cava A. Putting together the autoimmunity puzzle. *J Clin Invest*. 2015;125:2184–2186.

342

Tratamiento de la enfermedad a través del sistema inmunitario

P. Berraondo López

G.A. Rabinovich

I. Melero Bermejo

E. Palou Rivera

J. Martorell Pons

J. Kalil

P. Giavina-Bianchi

F. Borrego Rabasco

M. Juan Otero

Respuesta inmunitaria frente a tumores

P. Berraondo López, G. A. Rabinovich, I. Melero Bermejo

Inmunología tumoral

La evolución del sistema inmunitario (SI) le ha permitido desplegar un abanico de células y moléculas encargadas de proteger el organismo de amenazas, principalmente microbiológicas, que pueden causarle daño. En el proceso de tumorogénesis, el SI desempeña un papel fundamental, con efectos tanto promotores como nocivos para los tumores nacientes. Por una parte, la respuesta inflamatoria en los tejidos en transformación mediada principalmente por leucocitos de estirpe mieloide es un proceso que proporciona un microambiente favorable, tanto para la progresión (crecimiento y vascularización) como para la metástasis. Además, existe evidencia experimental en ratones y epidemiológica en humanos que indica que disfunciones en la respuesta inmunitaria (RI) adaptativa y/o innata favorecen la aparición de determinados tumores. Esta actividad no inducida del SI frente al cáncer recibe el nombre de *inmunovigilancia.* Por contraposición a este concepto de inmunovigilancia, hablamos de *inmunoterapia* (IT) cuando se aplican estrategias artificiales con el fin de dirigir los mecanismos de destrucción celular contra el tumor en crecimiento o sus metástasis.

Antigenicidad tumoral

Mediante experimentos con sarcomas trasplantables inducidos por carcinógenos en ratones de cepas consanguíneas, fue posible demostrar la existencia de antígenos (Ag) que permitían el rechazo en animales inmunizados con células tumorales irradiadas, pero solamente cuando estas procedían del mismo tumor. El rechazo ocurría de modo específico para cada línea celular tumoral, y la capacidad de rechazar tumores se transfiere junto con los linfocitos T memoria de animales inmunizados, que reconocen

y destruyen específicamente el tumor trasplantado. La naturaleza molecular de los Ag de estos tumores experimentales ha sido identificada en varios casos y resulta de la expresión en el tumor de péptidos cuya secuencia está mutada y que son presentados por MHC-I y MHC-II.

En neoplasias humanas, se ha identificado la existencia de Ag reconocibles por el SI. El suero de los pacientes contiene frecuentemente anticuerpos (Ac) capaces de reaccionar frente a proteínas presentes con cierto grado de selectividad en el tumor (Ag tumorales), pero que no son capaces de dañarlo de forma significativa, ya que frecuentemente los Ag no son accesibles a los Ac, al estar en el interior de las células malignas. Además, se han descrito múltiples Ag reconocibles tanto por T CD8 como por T CD4. La RI celular se considera de gran interés por su capacidad de mediar en el rechazo de tejidos, como ocurre en el trasplante de injertos alogénicos. Existen dos tipos principales de Ag reconocibles por linfocitos T:

1. *Ag exclusivos de tumor (neoantígenos tumorales).* Se trata de secuencias peptídicas mutadas que son exclusivas de las modificaciones genéticas de cada tumor y, por tanto, de cada paciente concreto. Estos péptidos deben cumplir el requisito de ser presentados por la dotación de MHC de cada paciente y ser reconocibles por linfocitos T. Entre las mutaciones presentes en cada tumor, podemos distinguir mutaciones *conductoras*, que son responsables del fenotipo celular maligno, y mutaciones *pasajeras*, que no determinan dicho fenotipo. El escape por variantes con pérdida antigénica es tanto menos probable cuanto más depende el tumor de esa mutación antigénica. El problema de los Ag exclusivos de cada tumor es que presentan grandes dificultades para su identificación y aplicación en la vacunación caso por caso, si bien los avances en secuenciación del exoma y en bioinformática se encaminan a hacer esto posible. Su identificación es factible determinando las mutaciones expresadas por el tumor y prediciendo bioinformáticamente motivos de unión a los productos de los alelos HLA de clase I y II del paciente. Alternativamente, se pueden identificar en muestras quirúrgicas mediante técnicas de proteómica, eluyendo los péptidos antigénicos unidos a las

moléculas de HLA de clase I y secuenciándolas mediante espectrometría de masas.

2. *Ag compartidos entre tumores.* En este caso, se trata de proteínas que aparecen en varias neoplasias, habitualmente con un origen histológico común, de distintos pacientes. Entre ellos cabe distinguir:
    1. *Ag víricos:* proteínas de secuencias víricas habitualmente críticas en la transformación neoplásica, como los Ag E6 y E7 del papilomavirus o el Ag EBNA del virus de Epstein-Barr.
    2. *Ag embrionarios de expresión aberrante en el tumor,* como la α-fetoproteína o el antígeno carcinoembrionario (CEA).
    3. *Ag de expresión selectiva en el testículo y la placenta,* como los genes *MAGE-1, 2* y *3; BAGE; GAGE* y *NY-ESO-1*.
    4. *Ag no mutados altamente sobreexpresados en tumores:* frecuentemente Ag de diferenciación tisular (p. ej., proteínas implicadas en el funcionamiento de los melanosomas en melanocitos, como tirosinasa, o proteínas presentes en el tejido prostático, como PSA o la fosfatasa ácida prostática).
    5. *Secuencias idiotípicas de regiones variables de inmunoglobulinas,* que son específicas de un clon de linfocitos B maligno, como en las leucemias y los linfomas de estirpe B.

Inmunovigilancia antitumoral e inmunoedición

En la observación microscópica del estroma de múltiples tipos de tumores sólidos (entre los que destacan los de colon y ovario), hay evidencia estadística de la frecuente existencia de linfocitos T efectores activados y de su correlación como un factor independiente de gran peso estadístico con el pronóstico de los pacientes. Se desconoce en gran medida cuáles son los Ag reconocidos en la mayor parte de los casos y el mecanismo por el que este infiltrado linfocitario se opone al progreso del tumor.

En ratones con tumores inducidos por carcinógenos químicos, ha sido posible establecer un papel para el SI en el retraso y la prevención del progreso de dichos tumores. En ratones con déficits selectivos de ciertos componentes inmunitarios se ha puesto de manifiesto el relevante papel del IFN-α/β, del IFN-γ y de las vías de transducción de señales de los

receptores de estas citocinas. De forma similar, en ratones selectivamente deficientes en linfocitos T y NK, o en sus mecanismos citolíticos, se observa también una progresión más rápida y eficiente de los tumores experimentales.

Con estos datos, se ha postulado un modelo teórico en el que el tumor naciente, bajo el ataque del SI, detiene su progresión y puede ser eliminado *(fase de eliminación).* Como consecuencia de la presión del SI, se seleccionan mecanismos de escape tumoral para dar lugar a una fase en la que el tumor no progresa, pero permanece viable, en equilibrio con los mecanismos inmunitarios que lo destruyen *(fase de equilibrio).* Finalmente, el tumor conseguiría, en algunos casos, desarrollar mecanismos que le permiten escapar al control del SI *(fase de escape).* Una observación experimental interesante es que los tumores que se han desarrollado en ratones inmunodeficientes tienden a ser más inmunogénicos cuando se trasplantan a ratones singénicos inmunocompetentes. Este fenómeno se conoce como *inmunoedición*, en el sentido de que la presión del SI edita la inmunogenicidad de las células tumorales.

El escape de los tumores al SI puede ocurrir por mutación, deleción o silenciamiento epigenético de los Ag, de las moléculas MHC o de los intermediarios de señalización de los receptores de IFN, como, por ejemplo, la mutación de las enzimas JAK-1 y JAK-2. Además, puede activar la síntesis de biomoléculas que deprimen de forma local o sistémica las funciones linfocitarias efectoras para que no resulten citolíticas para el tumor. Por último, en los vasos sanguíneos, los mecanismos de quimiotaxis y adhesión que determinan el tráfico de células del SI al tejido maligno están claramente alterados (fig. 342-1).

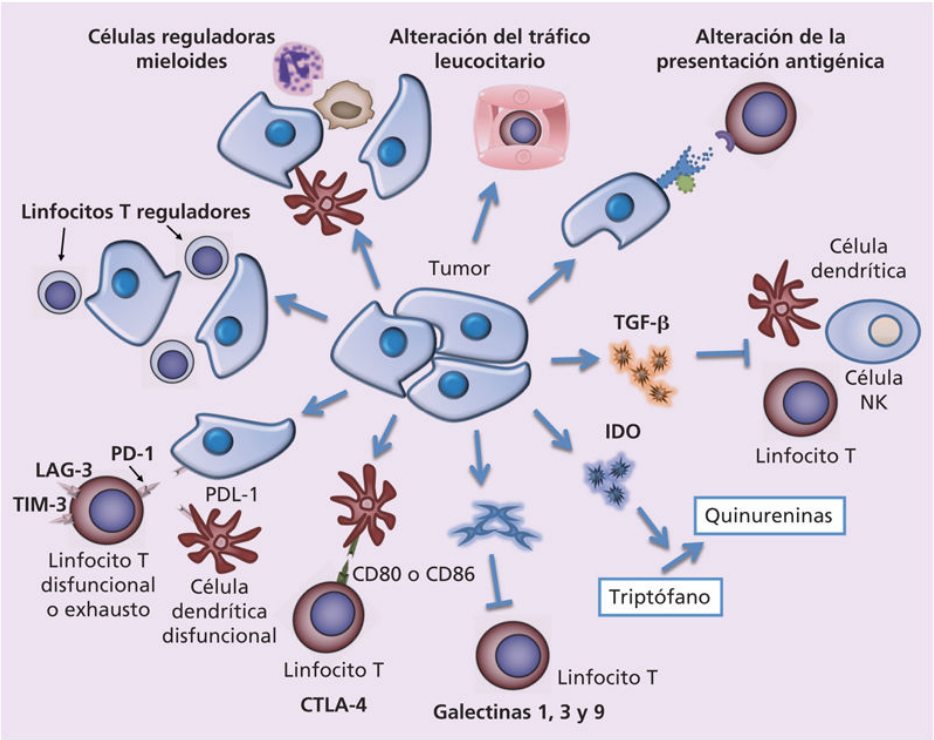


FIGURA 342-1 Mecanismos de inmunodepresión activa desplegados por tumores malignos. CTLA-4: antígeno 4 de linfocitos T citotóxicos; IDO: indolamina 2,3-dioxigenasa; *LAG-3:* gen de activación linfocitaria 3; PD-1: muerte programada 1; PDL-1: ligando de muerte programada 1; TGF-β: factor transformador del crecimiento β; TIM-3: dominio de inmunoglobulina de linfocito T y dominio de mucina 3.

Las observaciones en series de pacientes con inmunodeficiencias primarias y secundarias indican que existe mayor predisposición a sufrir algunas enfermedades neoplásicas principalmente causadas por virus, pero no sucede así en el caso de los carcinomas más prevalentes.

Inmunodepresión en el microambiente tumoral

La evidencia experimental de la teoría de la inmunovigilancia coexiste con otras que demuestran que la presencia de macrófagos, mastocitos y linfocitos B en tumores experimentales es necesaria para la transformación y la progresión tumoral. Se postula la existencia de un tipo de inflamación que opera a favor del tumor dependiente de los factores de transcripción NF-κB y STAT-3, en la que tendrían un papel preponderante citocinas y factores de crecimiento favorecedores de la vascularización y la metástasis.

Esta *inflamación protumoral* se parecería a la que se encuentra en tejidos dañados pero ya en fase de cicatrización. En este sentido, se ha propuesto que el estado de polarización M1 (proinflamatorio) o M2 (antiinflamatorio y proangiogénico) de macrófagos asociados a tumores determinará si este infiltrado es positivo o negativo para la progresión de un tumor en crecimiento. Asimismo se ha demostrado que la abundancia de leucocitos polimorfonucleares tipo neutrófilo infiltrando el tejido maligno confiere un peor pronóstico.

Ciertamente, el tejido tumoral es muy rico en factores y mecanismos capaces de inhibir la RI. No resulta sorprendente, ya que la célula tumoral es capaz de desplegar una multitud de mecanismos celulares y moleculares que favorecen fenómenos de tolerancia inmunológica, lo que le permite eludir la RI efectora. Por su importancia, destacan los siguientes mecanismos inmunodepresores que operan en el microambiente tumoral (v. fig. 342-1):

- *Molécula (PD-1) y su ligando (PD-L1).* PD-1 (*programmed death*, «muerte programada») es una molécula de superficie que se expresa en linfocitos T activados, linfocitos B, células NK y macrófagos. En linfocitos T, es un marcador de pérdida de función y las señales de PD-1 mantienen al linfocito en situación disfuncional. Tras la unión a su ligando, transmite señales supresoras a través de tirosín-fosfatasas que se reclutan en su tallo intracitoplásmico. El ligando (PD-L1) se expresa tanto sobre las APC como muchas veces en las mismas células tumorales, y es inducido principalmente por la presencia de IFN-γ, de manera que se comporta como un mecanismo inducible de defensa del tumor al percibir la llegada de una RI celular a su entorno con potencial para destruirlo.
- *Ag de linfocitos T citotóxicos 4 (CTLA-4).* Esta molécula se expresa en los linfocitos T activados y en los linfocitos T reguladores. CTLA-4 modula la activación linfocitaria en competencia ventajosa con la glicoproteína coestimuladora CD28, por la unión a los mismos ligandos (CD80 y CD86) presentes en APC.
- *Factor transformador del crecimiento β (TGF-β).* Se trata de una citocina liberada tanto por células tumorales como por las células

del estroma tumoral, y que reprime las funciones de linfocitos T efectores, células NK y células presentadoras de Ag (APC). Existen otras citocinas, como IL-10, para las que se postula una función inmunodepresora en el microambiente tumoral.

- *Indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO).* Es la enzima limitante del catabolismo del triptófano. Su expresión por parte del tumor o por células del SI provoca la reducción de la concentración de este aminoácido, esencial para la proliferación de linfocitos efectores, y produce potentes sustancias inmunodepresoras denominadas *quinureninas.* El principal factor inductor de IDO es el IFN-γ, de forma que este mecanismo enzimático se activa ante la presencia de un infiltrado linfocitario potencialmente tumoricida.
- *Galectinas.* Son una familia de lectinas solubles, abundantes en el microambiente tumoral, con capacidad de unirse a azúcares presentes en glicoproteínas de células del SI (p. ej., CD45, Lag-3, Tim-3). Contribuyen multifactorialmente a la supresión de la RI a través de la eliminación de linfocitos T activados, la diferenciación de células dendríticas (DC) hacia un perfil tolerogénico y la expansión de linfocitos T reguladores. Estas proteínas son críticas también en procesos de neovascularización tumoral y han sido postuladas como responsables de la resistencia de tumores a la eficacia de diversas terapias.
- *Linfocitos T reguladores (Treg).* El microambiente tumoral es rico en Treg $Foxp3^{+}CD25^{+}$ que, mediante citocinas inmunodepresoras como IL-10 o mediante la inducción de la enzima IDO en APC, inhiben la actividad de los linfocitos efectores. TGF-β y otros factores del microambiente tumoral determinan la conversión de T CD4 efectores en Treg.
- *Células reguladoras de origen mieloide.* Los tumores inducen la formación y la acumulación de DC tolerogénicas, macrófagos tipo M2 y células supresoras de origen mieloide (una población heterogénea formada por precursores de monocitos y neutrófilos). Estas células mieloides contribuyen a la inhibición de las respuestas linfocitarias efectoras mediante la inducción de Treg, la producción de citocinas inmunodepresoras como el TGF-β, o

secuestrando mediante sus enzimas aminoácidos esenciales para la actividad de los linfocitos como arginina, triptófano o cisteína.

Inmunoterapia del cáncer

Los mecanismos de destrucción celular inherentes al SI pueden ser explotados y redirigidos frente a tumores o componentes del estroma tumoral para obtener un beneficio clínico. La combinación de IT con tratamientos convencionales del cáncer (intervenciones quirúrgicas, quimioterapia y radioterapia) demuestra frecuentemente efectos sinérgicos que apoyan el desarrollo de este tipo de estrategias combinadas. La IT es un área de investigación traslacional actual que ha demostrado actividad terapéutica en un gran número de protocolos y ensayos clínicos, como son:

- AcMo humanizados dirigidos frente a receptores de superficie de las células tumorales o factores angiogénicos (anti-CD20, anti-Her2/neu, anti-VEGFR, anti-EGFR, anti-CD30). Estos pueden ser conjugados con fármacos quimioterápicos o con radioisótopos radiactivos.
- Instilaciones de bacilo de Calmette-Guérin (BCG) en estadios localizados de cáncer de vejiga.
- Tratamiento tópico con imiquimod (un agonista de TLR7 y TLR8) en estadios localizados de carcinoma basocelular de piel y displasias preneoplásicas vulvares causadas por papilomavirus humanos.
- Infusión de IFN-α en pacientes con carcinoma renal, melanoma y algunas leucemias, con beneficio clínico muy limitado.
- Infusión de IL-2 a altas dosis en pacientes con melanoma o cáncer renal en estadio avanzado.
- Infusión de linfocitos T del donante tras recidiva de la hemopatía maligna en trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos. De hecho, gran parte del beneficio clínico del trasplante depende de la alorreactividad de linfocitos del injerto frente a la leucemia, semejantes a los que median la enfermedad aguda del injerto contra el receptor.

- AcMo inmunomodulador anti-CTLA-4 (ipilimumab) para pacientes con melanoma metastásico. Este Ac, capaz de estimular la RI reprimida por la acción inhibidora de la señal iniciada por CTLA-4, ha demostrado ser exitoso en varios tipos de tumores.
- AcMo inmunomoduladores anti-PD-1 (nivolumab, pembrolizumab y cemiplimab) o anti-PD-L1 (atezolizumab, durvalumab y avelumab) para el tratamiento de pacientes con melanoma metastásico, cáncer de pulmón microcítico y no microcítico, cáncer renal, cáncer de vejiga, carcinomas con inestabilidad de microsatélites, linfoma de Hodgkin refractario, carcinoma de Merckel, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de estómago, cáncer de mama, linfoma mediastínico primario de células B grandes, cáncer de cuello de útero y hepatocarcinoma.

En la actualidad existen más de mil ensayos clínicos que estudian combinaciones de IT. Por el momento, solamente ha demostrado su eficacia la combinación de anticuerpos anti-CTLA-4 con anti-PD1 en el tratamiento del melanoma metastásico y el cáncer renal.

Estos tratamientos de IT pueden combinarse con tratamientos quimioterápicos o antiangiogénicos, consiguiendo mayor eficacia clínica en términos de supervivencia de los pacientes. Destacan, en este sentido, las combinaciones de ipilimumab + nivolumab en el melanoma y el cáncer renal, la de pembrolizumab con quimioterapia en primera línea de tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico y la de pembrolizumab + axitinib en el cáncer renal.

Vacunación antitumoral

Esta modalidad terapéutica pretende introducir Ag tumorales formulados de la manera más inmunogénica posible para que activen una RI que destruya células tumorales, con el fin de conseguir un efecto terapéutico sobre la enfermedad o la prevención de recidivas. De momento, sólo han demostrado beneficio clínico:

- Infusiones repetidas de células mononucleares de leucoaféresis de sangre periférica incubadas con una proteína de fusión compuesta

por fosfatasa ácida prostática y la citocina GM-CSF (sipuleucel-T) para estadios metastásicos de cáncer de próstata hormonorresistentes. El beneficio se traduce en un incremento de supervivencia global de meses sin respuestas objetivas en la carga tumoral o en las concentraciones de PSA.

- Péptido modificado de la glicoproteína 100 (gp100) formulado en el adyuvante Montanide® y seguido de infusiones de dosis altas i.v. de IL-2 en pacientes con melanoma metastásico portadores del alelo HLA-A2 presentador de este péptido.

El mecanismo de acción de estas vacunas incluye la introducción de los Ag en las vías de presentación de DC y la maduración/activación de estas. Se siguen estrategias de desarrollo basadas en el cultivo *ex vivo* y reinfusión de estas células cargadas de Ag, así como en la vehiculización artificial de Ag a estas.

La capacidad biotecnológica de caracterización individualizada de los Ag de cada paciente y la mejora de los adyuvantes para incrementar la inmunogenicidad auguran una mejora de los resultados en la vacunación antitumoral. En este sentido, se han conseguido formular vacunas individualizadas con los neoantígenos del tumor de cada paciente. Es posible producir estas vacunas en forma de polipéptidos sintéticos o de RNA mensajero que codifica para ellos.

Citocinas

La infusión de citocinas por vía sistémica o local tiene efectos antitumorales. Destaca la evidencia experimental sobre IFN-α, TNF-α, IL-2, IL-12, IL-15, IL-21 y GM-CSF. IFN-α e IL-2 están aprobadas para varias indicaciones, con un beneficio terapéutico discreto y con efectos secundarios que ponen en tela de juicio el riesgo/beneficio.

Las tendencias actuales apuntan en el sentido de vehiculizar la actividad de las citocinas, de forma que actúen localmente en el tejido tumoral para incrementar la ventana terapéutica y combinar sus efectos con terapias convencionales, vacunas u otras IT.

Anticuerpos monoclonales

Desde su invención por César Milstein y George Köhler, los AcMo han sido candidatos para atacar selectivamente a las células tumorales. Su uso repetido en humanos requirió el desarrollo de técnicas capaces de producirlos de forma que su secuencia fuera similar o idéntica a Ig humanas, para que no resultaran inmunogénicas y permitieran el tratamiento repetido (AcMo humanizados o humanos). Varios de estos AcMo han demostrado beneficio clínico y se utilizan en regímenes de combinación con quimioterapia. Actúan a través de los siguientes mecanismos de acción (fig. 342-2):

- *Vehiculización de mecanismos inmunitarios de destrucción del tumor.* Estos mecanismos son la lisis mediada por complemento o por células (NK y macrófagos), como, por ejemplo, AcMo dirigidos frente a CD20 (rituximab) que destruyen linfocitos B y se usan en el tratamiento de varios linfomas de estirpe B.
- *Vehiculización al tumor de mecanismos artificiales de destrucción celular.* Se consigue mediante conjugación de los AcMo con isótopos radiactivos o con agentes quimioterápicos y toxinas proteicas (p. ej., radioconjugados de anti-CD20).
- *Vehiculización a receptores de membrana importantes en la fisiología tumoral.* Incluye el uso de AcMo anti-Her2 (trastuzumab) en el cáncer de mama que expresa dicha proteína, o de AcMo anti-EGFR (cetuximab, panitumumab) en carcinomas digestivos que sobreexpresan la proteína mutada.
- *Interferencia en factores o citocinas proangiogénicas,* como Ac anti-VEGF (bevacizumab).
- *Acciones potenciadoras de los mecanismos inmunitarios.* Incluye los denominados *AcMo inmunoestimuladores.* Tal como mencionamos previamente, un AcMo que interfiere en la función de CTLA-4 (ipilimumab) ha sido aprobado para el tratamiento del melanoma metastásico. Hay que destacar que aproximadamente un tercio de los pacientes tratados con este fármaco desarrollan cuadros autoinmunitarios frente a diferentes tejidos, entre los que predominan la piel y el colon. Los Ac neutralizantes de la molécula PD-1 o PD-L1 se utilizan en distintos estadios de varias enfermedades malignas con excelentes resultados: estadios

quirúrgicos y metastásicos de melanoma, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer renal, cáncer de vejiga, cáncer de cabeza y cuello, enfermedad de Hodgkin refractaria, hepatocarcinoma, cáncer de estómago y otros. De nuevo, un porcentaje de pacientes presenta efectos adversos en forma de cuadros autoinmunes. Los más frecuentes aparecen en la piel y el tubo digestivo, y podrían estar ocasionados por respuestas inmunitarias inadecuadas a la microbiota. Aparecen también con frecuencia neumonitis y endocrinopatías autoinmunes, y una larga pléyade de cuadros autoinmunes con menor frecuencia. Afortunadamente, la mayor parte de los cuadros graves ceden ante la retirada del agente terapéutico y con el uso de pautas de glucocorticoides, y se utilizan antagonistas de TNF en los casos rebeldes al tratamiento. Los beneficios en supervivencia global han determinado ya su aprobación en una larga lista de enfermedades neoplásicas. Las combinaciones de anti-CTLA-4 y anti-PD-1 tienen efectos sinérgicos demostrados frente al melanoma, el cáncer renal y el cáncer de pulmón.

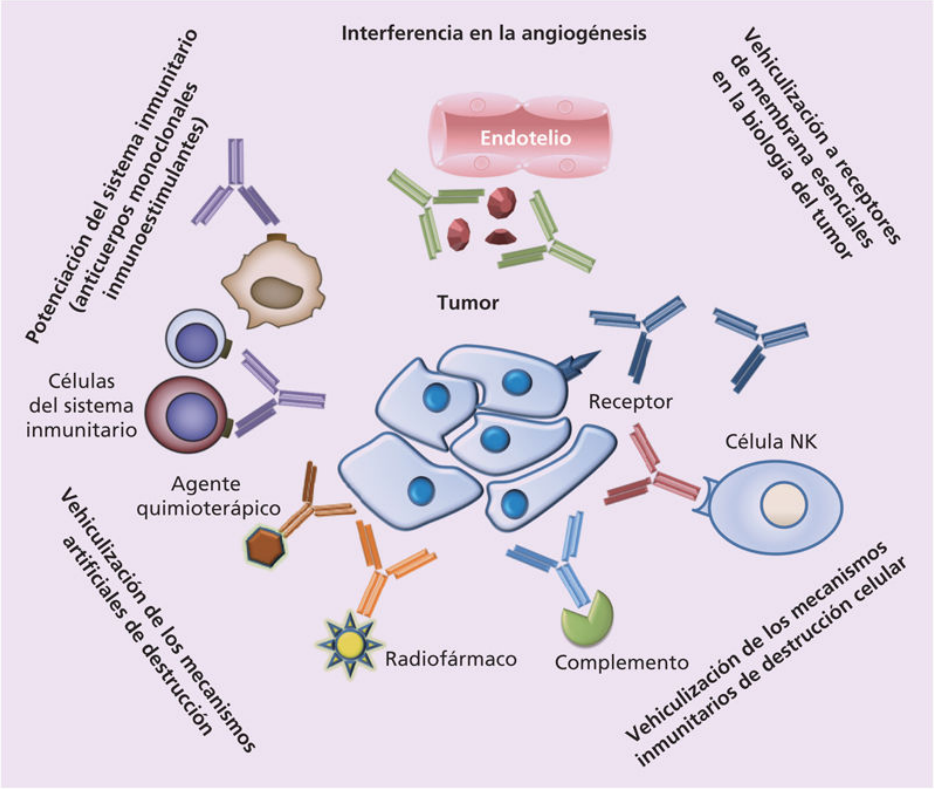


FIGURA 342-2 Mecanismos de acción de los anticuerpos monoclonales (AcMo) utilizados para el tratamiento del cáncer.

Terapia celular adoptiva

En la terapia celular adoptiva se realizan infusiones de linfocitos con actividad antitumoral. Esta estrategia ha demostrado su eficacia con la infusión de linfocitos T del donante a pacientes con recidiva postrasplante de varias hemopatías malignas.

En el melanoma metastásico, una de las posibilidades es la expansión de linfocitos infiltrantes del tumor con IL-2 y la reinfusión en números elevados a los pacientes. El tratamiento se acompaña de IL-2 en dosis altas y la inducción previa de linfopenia intensa mediante quimioterapia o irradiación corporal total que elimina linfocitos T reguladores y competidores. Se han publicado casos de respuesta duradera y espectacular, pero existen grandes problemas logísticos para la transportabilidad de la técnica. Existen otras estrategias más simples para transferencia adoptiva de linfocitos frente al Ag del virus de Epstein-Barr (EBV), que generan respuestas clínicas en linfomas causados por este virus, como el de Burkitt.

Un área de gran actividad investigadora es la transferencia génica de receptores específicos de antígeno (TCR) a linfocitos T del propio paciente. Se han clonado genes codificantes de TCR de clones T CD8 con actividad antitumoral, que son transferidos mediante vectores retrovirales a linfocitos T activados en cultivo procedentes del propio paciente para conferirles la especificidad por el Ag tumoral. Esta estrategia también ha obtenido respuestas clínicas en protocolos terapéuticos que incluyen ablación linfocitaria e infusión de IL-2.

En una estrategia alternativa, se transducen cultivos de linfocitos T con formas quiméricas de Ac anclados a membrana (llamados comúnmente CAR, del inglés *chimeric antigen receptors*) y que incorporan segmentos intracitoplásmicos activadores tomados de receptores de Ag y de moléculas coestimuladoras. Estos Ac que redirigen el reconocimiento y la activación de los linfocitos T son específicos y con alta afinidad frente a receptores de superficie de las células tumorales.

Receptores quiméricos de este tipo que reconocen CD19 han demostrado efectos espectaculares de eficacia objetiva frente a leucemias y linfomas B, con el precio de una aplasia permanente de linfocitos B y, a menudo, cuadros graves de inflamación sistémica por activación linfocitaria. Los CAR están compuestos de un anticuerpo recombinante de cadena única extracelular, un segmento transmembrana y secuencias intracelulares transductoras de señales (las de CD3ξ en tándem con CD137, o bien CD28). Varias compañías farmacéuticas están realizando esfuerzos logísticos para globalizar estos tratamientos (tisagenlecleucel y axicabtagén ciloleucel), en fase ya de comercialización, dada su eficacia potencialmente curativa en estas enfermedades (en los dos disponibles comercialmente hablamos de leucemia linfoblástica y linfoma no hodgkiniano $CD19^+$ de tipo B), en casos en los que el tratamiento convencional ya no es eficaz (v. Inmunoterapia celular y génica, viroterapia y nanoterapia).

Desarrollo clínico de estrategias de inmunoterapia

Los avances traslacionales en IT en los últimos 10 años han suscitado un enorme interés por conseguir manipular más eficazmente la RI frente al cáncer y, por tanto, existe un número muy elevado de ensayos clínicos que incorporan estas estrategias terapéuticas (cuadro 342-1). Los ensayos de IT

presentan algunos problemas que se deben conciliar con las prácticas convencionales de desarrollo de nuevos fármacos en oncología. Entre ellos se encuentran:

- Frecuente necesidad de incorporar más de un agente experimental en un ensayo clínico, ya que la evidencia preclínica de eficacia exige el tratamiento de forma combinada.
- Necesidad de productos biológicos que requieren manipulaciones individualizadas.
- Necesidad de interferir en varios mecanismos inmunodepresores desplegados por la enfermedad maligna de manera simultánea.
- Necesidad de probar la seguridad y las dosis tolerables en pacientes con neoplasias avanzadas, a pesar de la percepción de que los pacientes con mayor probabilidad de beneficiarse de los tratamientos inmunoterápicos son los pacientes con baja carga de enfermedad.
- Posibilidad de obtención de beneficios claros de supervivencia sin respuestas radiológicamente objetivas o con respuestas que acaecen con retraso respecto a la aplicación de los tratamientos, todo lo cual dificulta los criterios de evaluación.
- Aparición de eventos adversos de índole autoinmunitaria o inflamatoria.
- Necesidad de encontrar biomarcadores predictivos lo menos invasivos posible de índole inmunitaria. Por el momento, se utiliza la expresión de PD-L1 en el tumor mediante inmunohistoquímica, firmas de expresión génica que denotan inflamación o infiltración linfocitaria y la carga de mutación somática no sinónima en el genoma transcrito, así como la concentración sérica de IL-6 e IL-8, que determinan un mal pronóstico. Un campo prometedor de investigación es la determinación de bacterias o combinaciones de la microbiota intestinal, que se asocia al efecto terapéutico beneficioso de los anticuerpos monoclonales inmunoestimulantes y que podría llegar a tener valor como biomarcador, ofreciendo, además, posibilidades para la intervención terapéutica.

Cuadro 342-1 Clasificación de las principales inmunoterapias del cáncer en ensayos clínicos

Anticuerpos monoclonales inmunoestimulantes

Antagonistas

Anti-PD-1
Anti-PD-L1
Anti-CTLA-4
Anti-LAG-3
Anti-TIM-3
Anti-TIGIT

Agonistas

Anti-CD137
Anti-OX40
Anti-CD40
Anti-GITR
Anti-CD27
Anti-ICOS

Terapia celular adoptiva

Linfocitos T con receptores quiméricos de antígeno (CAR)
Linfocitos infiltrantes de tumor (TIL)
Linfocitos T con TCR transgénicos

Vacunas

Según antígeno

Antígenos (Ag) compartidos
Neoantígenos (neo-Ag) tumorales

Según composición

- Vectores víricos
- Proteínas y péptidos
- RNA
- DNA
- Células dendríticas (DC)

El panorama es especialmente esperanzador tanto por el desarrollo de agentes bloqueantes anti-PD-1 y anti-PD-L1 como por el desarrollo de la terapia celular adoptiva con linfocitos T modificados genéticamente.

Bibliografía especial

June CH, O'Connor RS, Kawalekar OU, Ghassemi S, Milone MC. CAR T cell immunotherapy for human cancer. Science 2018;359:1361-5.

Rabinovich GA, Gabrilovich D, Sotomayor EM. Immunosuppressive strategies that are mediated by tumor cells. Annu Rev Immunol 2007;25:267-96.

Ribas A, Wolchok JD. Cancer immunotherapy using checkpoint blockade. Science 2018;359:1350-5.

Sharma P, Allison JP. Immune checkpoint targeting in cancer therapy: toward combination strategies with curative potential. Cell 2015;161:205-14.

Whiteside TL, Demaria S, Rodriguez-Ruiz ME, Zarour HM, Melero I. Emerging Opportunities and Challenges in Cancer Immunotherapy. Clin Cancer Res 2016;22:1845-55.

Trasplante y respuesta inmunitaria

E. Palou Rivera, J. Martorell Pons

Antígenos de histocompatibilidad, polimorfismos y alorrespuesta

Los órganos o tejidos trasplantados entre individuos de una misma especie desencadenan una respuesta inmunitaria de rechazo. En 1936, Gorer, estudiando el trasplante de tumores entre ratones, demostró que los injertos trasplantados sólo sobrevivían si donante y receptor compartían determinados antígenos (Ag) de la membrana celular; en caso contrario, los injertos eran rechazados por el sistema inmunitario (Medawar, 1944). En la membrana celular existen proteínas que son distintas de unos individuos a otros, es decir, son polimórficas y tienen la capacidad de desencadenar una respuesta inmunitaria de destrucción del injerto. Estas moléculas fueron definidas en los humanos en los años cincuenta, utilizando anticuerpos (Ac) obtenidos de embarazadas, por Dausset, Van Rood y Payne, que identificaron los polimorfismos MHC de los humanos, su diversidad y cómo se heredaban de padres a hijos. Los llamaron *HLA (human leucocytary antigens).* Se identificaron dos clases: HLA-I, expresado en casi todas las células, y HLA-II, expresado sólo en algunos tipos celulares. Actualmente, los polimorfismos de estas proteínas de membrana son más fácilmente identificables estudiando el DNA donde vienen codificados. Se han identificado centenares de alelos distintos para cada *locus.* Los alelos HLA son sólo una parte de los polimorfismos existentes en los humanos; sin embargo, constituyen la principal diana de la respuesta inmunitaria a los injertos, o respuesta alogénica. Las razones de este papel predominante en la alorrespuesta son varias: 1) son moléculas de membrana y, por tanto, fácilmente reconocibles por Ac y TCR en células vivas; 2) son extraordinariamente polimórficos, lo que determina que habitualmente existan múltiples diferencias entre el HLA del donante y el del receptor de un trasplante, y 3) la función biológica del HLA (bandeja presentadora de Ag) hace que sean imprescindibles en la membrana para defenderse de los

virus; están especialmente diseñados para ser reconocidos por los TCR, lo que facilita la respuesta linfocitaria celular.

Moléculas HLA como diana del rechazo

Las moléculas HLA son glicoproteínas de membrana de la familia de las inmunoglobulinas (Ig). Aunque similares, HLA-I y HLA-II presentan diferencias estructurales y funcionales. Existen tres tipos de HLA-I (HLA-A, HLA-B y HLA-C), cada una formada por una cadena constante (β_2-microglobulina) con un solo dominio Ig y una cadena polimórfica (cadena α) con tres dominios Ig extracelulares, una región transmembrana y una región intracitoplásmica. También existen tres tipos de HLA-II (HLA-DR, HLA-DQ y HLA-DP). Cada molécula HLA-II es un heterodímero de una cadena α y una β, ambas polimórficas y formadas por dos dominios Ig extracelulares, una región transmembrana y una región intracitoplásmica.

La función de las moléculas HLA es la presentación de péptidos mediante la exposición en la superficie celular de una muestra de las proteínas que contiene la célula en su interior. Esta presentación de péptidos antigénicos unidos a HLA en la superficie celular permite el reconocimiento por parte del TCR. Para ello, la estructura de las moléculas HLA en su parte más alejada de la membrana celular consiste en un surco o hendidura donde se alojan los péptidos. En el caso de HLA-I, la región del surco está formada por los dominios α1 y α2, mientras que en las HLA-II el surco está constituido por los dominios α1 y β1, de las cadenas α y β respectivamente (fig. 342-3). Las moléculas HLA-I y HLA-II también se diferencian por su distinta distribución celular. Las HLA-I se hallan presentes en todas las células nucleadas del organismo (a excepción de las neuronas y el sincitiotrofoblasto), mientras que las HLA-II tienen una distribución más restringida, limitada a linfocitos B, monocitos-macrófagos, células dendríticas (DC) y otras células presentadoras de antígeno (APC), células epiteliales del timo y precursores hematopoyéticos inmaduros. No obstante, pueden expresarse también tras la activación de tipos celulares tales como linfocitos T o células endoteliales y epiteliales activadas por citocinas inflamatorias. Las moléculas HLA-I cargan péptidos citosólicos (autólogos en reposo, de virus cuando la célula está infectada) y los

presentan a los T CD8 (encargados de destruir las células infectadas por virus). En cambio, las moléculas HLA-II cargan péptidos de las vesículas fagocíticas y los presentan a los T CD4, encargados de iniciar las respuestas antipatógenos en general, reclutando linfocitos B, T CD4 y T CD8.

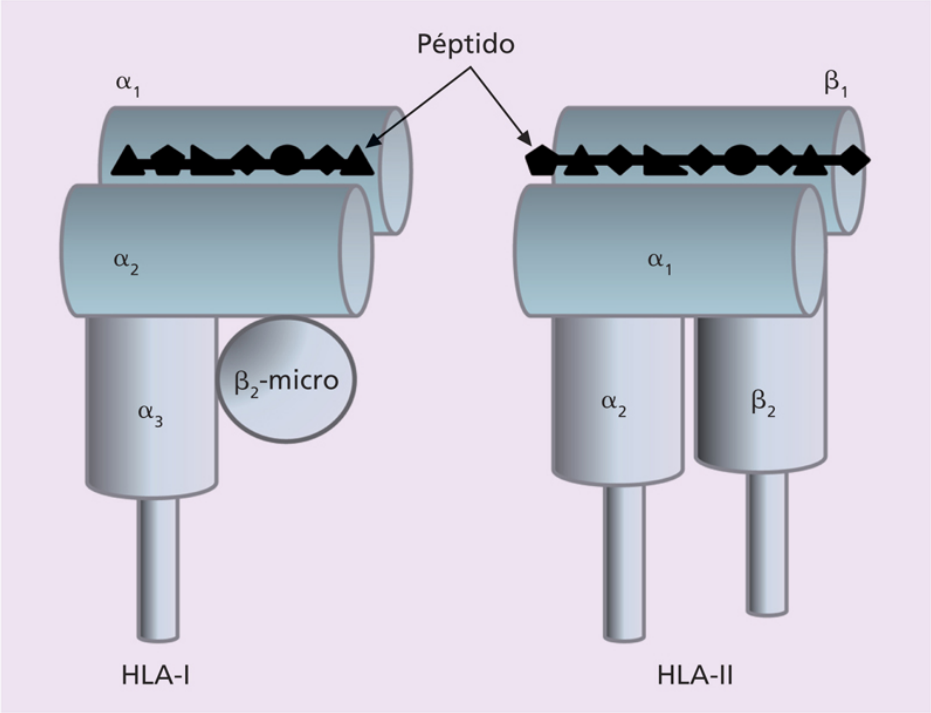


FIGURA 342-3 Estructura molecular de HLA-I y HLA-II. Las HLA-I están formadas por una cadena α de tres dominios extracelulares, a la que se une una molécula invariante de β_2-microglobulina (β_2-micro). Las HLA-II están formadas por dos cadenas, α y β, con dos dominios extracelulares cada una.

Las moléculas HLA están codificadas por genes que se encuentran agrupados en una región del genoma, el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC), ubicada en el brazo corto del cromosoma 6; los genes HLA son codominantes, por lo que cada individuo expresa el alelo paterno y materno de cada *locus*. Los alelos HLA que se hallan en un mismo cromosoma (es decir, que se han heredado de un mismo progenitor) constituyen el haplotipo HLA. Los dos haplotipos conforman el genotipo HLA. Dado que la transmisión genética del sistema HLA es de tipo mendeliano, en general existe un 25% de probabilidades de que dos hermanos de una familia compartan los dos haplotipos, un 50% de que

compartan un solo haplotipo y un 25% de que no compartan ninguno. En raras ocasiones puede producirse, por «entrecruzamiento genético», un nuevo haplotipo, mezcla entre los dos haplotipos de un mismo progenitor.

En un trasplante, cuando los linfocitos T del receptor encuentran moléculas HLA de alelos del donante no compartidos por el receptor, se puede producir una respuesta inmunitaria (RI) intensa que se conoce como *alorreconocimiento directo.* Los TCR reconocen una alta proporción de moléculas HLA ajenas como si fueran moléculas HLA propias ocupadas por péptidos ajenos. Esto se debe a que los polimorfismos genéticos originan cambios en la conformación de la superficie que ofrecen las moléculas HLA para la interfase con los TCR, y algunos de estos cambios remedan la estructura espacial de los péptidos ajenos al acomodarse en las cavidades presentadoras del HLA propio. La frecuencia de linfocitos T alorreactivos que reconocen aloantígenos (alo-Ag) por la vía directa es relativamente elevada y la diversidad de sus receptores antigénicos es también alta, incluso en individuos sin contacto previo con estos alo-Ag. Alternativamente, existe un *alorreconocimiento indirecto,* por el que las moléculas HLA del donante son procesadas y presentadas como péptidos por parte de las APC del receptor. A diferencia del reconocimiento directo, la frecuencia de los linfocitos T alorreactivos de la vía indirecta es más dependiente de contactos previos con alo-Ag y, por tanto, es notablemente menor en número y el repertorio de TCR utilizado es mucho más restringido. El alorreconocimiento indirecto también puede producirse mediante el procesamiento y la presentación de otras moléculas polimórficas no HLA que sean diferentes entre donante y receptor. Estas moléculas se denominan *antígenos menores de histocompatibilidad.* El alorreconocimiento directo parece tener un papel dominante en el inicio de la respuesta inmunitaria en el trasplante con donante HLA-incompatible, pero va disminuyendo con el tiempo al ir desapareciendo las APC del donante. Sin embargo, el alorreconocimiento indirecto persiste mientras esté presente el injerto, con lo que pasa a predominar a largo término.

Mecanismos y tipos de rechazo en el injerto

Existen básicamente dos mecanismos efectores de la respuesta inmunitaria alogénica: los Ac y los linfocitos T, que pueden actuar de forma individual

o simultánea, si bien clásicamente se ha considerado que la respuesta T era el principal mecanismo de rechazo. Las mejoras en inmunodepresión, que actúan directa y principalmente sobre los linfocitos T, determinan que, en la actualidad, un porcentaje elevado de los episodios de rechazo identificados sean mediados por los Ac anti-HLA, generalmente aparecidos en el postrasplante *(de novo).* Con los protocolos actuales de inmunodepresión, menos de un 20% de los pacientes trasplantados presentan episodios de rechazo en el primer año.

El rechazo puede clasificarse, por su cronología, en hiperagudo, agudo y crónico. Y por su mecanismo, en rechazo mediado por Ac (AMR) y rechazo mediado por linfocitos T (TCMR). Los diferentes mecanismos de rechazo tienen, en ocasiones, manifestaciones distintas según el órgano injertado.

Rechazo hiperagudo

Es un rechazo mediado por Ac anti-HLA citotóxicos preexistentes en el momento del implante. Se produce por unión de los Ac preformados al endotelio del órgano, lo que ocasiona activación del complemento, retracción del endotelio y coagulación intravascular que compromete la irrigación del injerto. Una vez desencadenado, este rechazo es muy poco sensible a ningún tipo de tratamiento y, en ocasiones, obliga a extraer el injerto. Los anti-HLA son detectables en el pretrasplante mediante una prueba de laboratorio denominada *prueba cruzada linfocitaria (cross-match).* Gracias a esta posibilidad de prevenirlo, el rechazo hiperagudo es actualmente muy poco frecuente. El riñón es especialmente sensible a este rechazo, pero también lo son el corazón, el pulmón y el páncreas. Sólo el hígado parece relativamente resistente al rechazo hiperagudo.

Rechazo agudo

Es un proceso inflamatorio intersticial con infiltración de linfocitos T efectores, macrófagos, células mieloides, dendríticas y, en ocasiones, linfocitos B. Los linfocitos T pueden proceder de linfocitos activados directamente por el injerto o de linfocitos memoria de respuestas antivirales previas con capacidad de reconocer aloantígenos (alo-Ag). En este rechazo es importante el IFN-γ, que induce la expresión de moléculas HLA en las

células del injerto y de moléculas de adhesión en el endotelio, lo que facilita el infiltrado de linfocitos en el injerto. Si se analizan los mRNA en biopsias de rechazo celular, es frecuente encontrar sobreexpresadas moléculas relacionadas con los linfocitos T y los macrófagos. El rechazo agudo celular, a diferencia de otros tipos de rechazo, suele ser sensible al tratamiento con bolos de glucocorticoides y a ajustes en la dosis de los inmunodepresores clásicos, especialmente de los anticalcineurínicos, que inhiben la producción de diversas citocinas, entre ellas IFN-γ e IL-2.

Rechazo agudo mediado por anticuerpos

Este tipo de rechazo ha emergido actualmente como la mayor causa de pérdida de injertos. Se caracteriza por una inflamación microvascular con arteritis transmural o de la íntima y/o microangiopatía trombótica. Viene acompañado de Ac donante-específicos (DSA), casi siempre anti-HLA. Estos Ac suelen ser Ac *de novo*, que no fueron detectados en el momento del pretrasplante inmediato. La presencia de depósitos de C4d en los capilares peritubulares, considerado antaño un marcador imprescindible para el diagnóstico, hoy puede ser sustituida por cualquier evidencia de interacción entre los Ac anti-HLA y el endotelio. De hecho, se considera que un cierto porcentaje de rechazos humorales cursan sin la presencia de depósitos de C4d, y que los depósitos de C4d pueden encontrarse en ausencia de cualquier evidencia de rechazo.

Rechazo crónico mediado por anticuerpos

Durante muchos años se conocían las características de lo que se denominaba *lesión crónica del injerto* o *rechazo crónico.* Hoy día se considera que esta lesión crónica es una consecuencia del daño a largo plazo inducido por Ac anti-HLA sobre el endotelio. Esta lesión, más que destruir el endotelio, lo que hace es inducir sus mecanismos de defensa, con predominio de la proliferación y de la fibrosis que es, al final, la alteración detectada. Los aloanticuerpos (alo-Ac) son producidos frecuentemente en un lugar alejado del injerto (p. ej., médula ósea u órganos linfoides). El mantenimiento de esta producción a largo plazo depende en parte de la presentación de Ag a los linfocitos T colaboradores por los linfocitos B antígeno-específicos preexistentes. La aparición de alo-Ac *de novo*

postrasplante permite predecir un mayor riesgo de rechazo crónico. Desgraciadamente, por el momento no existen protocolos que se hayan demostrado eficaces para evitar la evolución desfavorable del injerto una vez evidenciados los alo-Ac. Esta lesión crónica del injerto tiene diferentes manifestaciones tisulares según el órgano injertado. En casi todos es frecuente la proliferación de la membrana basal de los capilares. En el riñón es frecuente la glomerulopatía y la fibrosis de la íntima. En el corazón, una vasculopatía con engrosamiento de la íntima; en el pulmón, la bronquiolitis obliterante; y en el hígado, una fibrosis subsinusoidal perivenular.

Si se estudian los mRNA en biopsias de rechazo mediado por Ac, especialmente en su fase aguda, es frecuente encontrar sobreexpresados transcritos de moléculas relacionadas con células endoteliales, pero sorprendentemente también se hallan transcritos relacionados con las células NK. Esta última observación apuntaría a la posibilidad de que el fenómeno de la ADCC *(antibody dependent celular cytotoxicity)* desempeñe un papel importante.

Mecanismos de inmunodepresión

Conseguir que el sistema inmunitario no rechace el injerto manteniendo una cierta respuesta inmunitaria frente a patógenos no es tarea fácil. Afortunadamente, el injerto no presenta de forma constitutiva, a diferencia de los patógenos, señales de alarma activadoras de la respuesta inmunitaria innata, tales como las moléculas asociadas a patógenos (PAM, LPS, flagelina, RNA vírico de doble cadena, etc.).

Los inmunodepresores clásicos inciden especialmente en los procesos de expansión, maduración y localización de los linfocitos T y B Ag-específicos, en los que se fundamenta la respuesta alogénica de rechazo:

- Los anticalcineurínicos, como la ciclosporina y el tacrolimus: bloquean la llegada de la señal activadora del TCR de la membrana al núcleo de los linfocitos T, con lo que se bloquea la producción de numerosas interleucinas como IL-1β, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-8, IL-10, IL-13, TNF-α y GM-CSF, que son esenciales para: 1) la proliferación de los linfocitos T (IL-2); 2) la diferenciación de los linfocitos B (IL-4); 3) la expresión de las moléculas de adhesión en

el endotelio (TNF-α, IFN-γ), y 4) el aumento de expresión de alo-HLA en el injerto (IFN-γ).

- Los inhibidores de mTOR, como la rapamicina (o sirolimus) y el everolimus: bloquean la señal de la IL-2 en un punto crítico de la cascada activadora, en el que la célula «comprueba» si dispone de suficientes nutrientes para iniciar su duplicación.
- Los inhibidores de la IMPDH, como el micofenolato de mofetilo o el ácido micofenólico: actúan específicamente en los linfocitos, reduciendo los niveles de GTP disponibles para la duplicación de DNA.
- Los glucocorticoides: actúan a múltiples niveles; son antiinflamatorios e inhibidores de la maduración de las APC, reducen la recirculación de los linfocitos e inhiben la secreción de citocinas (IL-1, IL-2, IL-3, IL-6, IL-10, TNF-α, IFN-γ).

Existen tratamientos inmunodepresores orientados a «eliminar físicamente» los linfocitos. Unos, como los sueros antilinfocitarios policlonales (ATG, ALG), eliminan todos los linfocitos y son altamente eficaces. Otros, más selectivos, como los antirreceptores de la IL-2 (anti-IL-2R o anti-CD25), eliminan los linfocitos que expresan CD25, a los que se supone activados, aunque también podrían eliminar los linfocitos T reguladores (Treg), que también expresan CD25. Los Ac anti-CD20 eliminan específicamente los linfocitos B. A pesar de que las células plasmáticas maduras productoras de Ac no expresan CD20, podrían verse afectadas por un efecto indirecto, aún poco definido, de la depleción de linfocitos B.

El conjunto de estos tratamientos, utilizados en el momento y la dosis adecuados, es relativamente eficiente para el control de la expansión y la maduración de la respuesta T. Los linfocitos T determinan la maduración de los B, pero los linfocitos B, una vez diferenciados a células plasmáticas productoras de Ig, son relativamente independientes de los linfocitos T y son más difícilmente controlables por los inmunodepresores clásicos. Por esta razón, cuando existe un rechazo agudo mediado por Ac, es necesario recurrir a otros procesos, orientados a «eliminar» los DSA. Entre estos procedimientos están: 1) recambios plasmáticos o eliminación por dilución, y 2) tratamientos de inmunoadsorción, que retienen las Ig en un soporte

físico retornando el plasma deplecionado de ellas. Ambos procesos, generalmente, van acompañados de administración de Ig intravenosas (IVIG), que evitan el efecto rebote de la depleción pero, además, contribuyen a reducir el rechazo actuando en múltiples puntos. Los mejor conocidos son: 1) favoreciendo la degradación de Ig endógenas a través del FcRn, y 2) bloqueando el FcγR, por lo que disminuye la actividad de fagocitos y de células NK, y la actividad ADCC. La eliminación física de alo-Ac es, hoy por hoy, uno de los recursos existentes para tratar el rechazo agudo mediado por Ac.

Inducción de tolerancia

A pesar de que las terapias inmunodepresoras han contribuido a reducir drásticamente la incidencia de rechazo agudo de los injertos, los resultados a más largo término no han alcanzado las expectativas deseadas, especialmente en relación con los efectos secundarios de los inmunodepresores. Por ello, la inducción de un estado de hiporrespuesta donante-específica o de tolerancia (manteniendo la inmunidad intacta frente a infecciones o neoplasias) se considera un objetivo central en el manejo de los trasplantes.

A nivel experimental, la demostración de tolerancia de un aloinjerto se ha conseguido en diferentes modelos animales, mientras que, en humanos, la definición clínica de tolerancia se basa en el mantenimiento de la función del injerto sin requerir inmunodepresión de forma permanente. No todos los órganos presentan el mismo grado de inmunogenicidad, a causa de la diferente densidad de expresión de moléculas HLA y la distinta capacidad presentadora de las APC residentes; el hígado es el órgano más susceptible de ser tolerado.

Recientemente, se han estudiado las características moleculares diferenciales entre pacientes trasplantados tolerantes respecto a pacientes en tratamiento inmunodepresor crónico con función del injerto estable y respecto a pacientes con rechazo crónico inmunológico. En trasplante renal, se ha observado una sobreexpresión de genes específicos asociados al linfocito B, así como un aumento de esta población celular, especialmente de la subpoblación B preinmune, circulante en la sangre periférica. Además, en la práctica mayoría de los pacientes tolerantes se detecta en la sangre

periférica un nivel de hiporrespuesta donante-específica celular. Esta particular firma genética no es igual a la de los pacientes tolerantes trasplantados de hígado, en los que los genes asociados a la subpoblación NK y al metabolismo del hierro parecen tener un papel preponderante. La definición de biomarcadores de tolerancia operacional podría permitir discriminar a aquellos pacientes en tratamiento inmunodepresor en los que se pueda retirar o disminuir al máximo el tratamiento de forma electiva con seguridad.

Las estrategias para inducir la tolerancia se basan en desviar el balance entre las células inmunitarias efectoras y las células inmunitarias reguladoras, con el objetivo de alcanzar un predominio de las segundas. Esto se puede conseguir eliminando las células efectoras, mediante la depleción de los linfocitos T, o facilitando su anergia, mediante el bloqueo de la segunda señal de activación linfocitaria o de coestimulación. Otras estrategias en fase experimental son las basadas en potenciar la expansión de Treg o en su transferencia adoptiva. Finalmente, la estrategia para inducir tolerancia más exitosa hasta el momento consiste en el establecimiento de quimeras alogénicas mediante la administración de progenitores hematopoyéticos del donante, que conduce a la deleción central de los linfocitos T y B alorreactivos.

Estudio de la alorrespuesta en el laboratorio y selección de donante-receptor

Hemos visto que la alorrespuesta mediante alo-Ac es uno de los mecanismos efectores más difíciles de controlar con el uso de inmunodepresores. Por ello, la determinación de alo-Ac es esencial en el pretrasplante para elegir la pareja donante-receptor sin anticuerpos donante-específicos (DSA) y, por tanto, con menores probabilidades de rechazo. Pero también es importante en el postrasplante, para identificar la aparición de DSA *de novo*, indicador precoz de una mayor incidencia de rechazo crónico.

Determinación de anticuerpos anti-HLA en trasplante

Uno de cada tres receptores que entran en lista de espera para un trasplante renal tiene algún tipo de anticuerpos anti-HLA preformado. Estos anticuerpos han sido inducidos por trasplantes previos, transfusiones o embarazos. Para estos receptores es importante identificar donantes contra los que no tengan DSA, dado que su presencia indica una mayor probabilidad de pérdida del injerto. En el trasplante de otros órganos, el porcentaje de receptores sensibilizados es menor debido a la menor frecuencia de retrasplantes.

En el momento de la entrada del receptor en la lista de espera, cuando aún no se conoce cuál va a ser el donante, se determina la existencia de alo-Ac de forma general frente a cualquier HLA. Se utilizan moléculas HLA fijadas sobre una fase sólida, esferas de poliestireno legibles en un clitómetro dedicado (p. ej., Luminex®). Estas esferas están disponibles en dos modalidades: unas, recubiertas de muchos alelos HLA distintos, nos permiten identificar si el receptor tiene o no Ac anti-HLA; otras, en las que cada esfera contiene un solo alelo HLA (antígeno aislado [SAB, del inglés *single antigen beads*]), permiten identificar la especificidad de los anticuerpos.

La técnica de antígeno aislado permite realizar el llamado «*cross-match* virtual», que consiste en un cruce de la información disponible de los alelos HLA presentes en el donante con los datos de los alelos contra los que está sensibilizado el receptor. Esta aproximación «teórica» es muy útil para identificar los receptores adecuados, incluso cuando tienen Ac contra muchos alelos (receptores hipersensibilizados). El parámetro que mide la mayor o menor probabilidad de encontrar un donante adecuado es el llamado cPRA (de *calculated panel reacting antibodies*). Un cPRA cercano a 100 indica una baja probabilidad de identificar a un donante adecuado, es decir, sin los alelos considerados peligrosos.

La no reactividad «teórica» con un donante concreto debe confirmarse enfrentando células reales del donante con sueros actuales del receptor, en la llamada prueba cruzada linfocitaria (o *cross-match*). Aunque las determinaciones en fase sólida son logísticamente más fáciles, las que utilizan células reflejan mejor la realidad fisiológica de la unión Ag-Ac *in vivo* en el momento del trasplante. Existen dos técnicas para realizar la prueba cruzada linfocitaria, o *cross-match*, con el objetivo de determinar la

presencia en el receptor de Ac reactivos contra las células del donante: la prueba cruzada por citotoxicidad, que identifica Ac linfocitotóxicos activadores de complemento (IgM, IgG1, IgG3 y algunos IgG2 e IgG4); y la prueba cruzada por citometría, que detecta anticuerpos IgG tanto fijadores como no fijadores de complemento.

Determinación de la alorrespuesta donante-específica en el trasplante de órgano sólido

En el trasplante renal, la positividad de la prueba cruzada por citotoxicidad indica una alta probabilidad (80%) de pérdida de injerto renal a corto plazo (rechazo hiperagudo). La positividad aislada de la prueba cruzada por citometría (citotoxicidad negativa) pronostica un mayor riesgo de pérdida del injerto, especialmente en los retrasplantes (incremento del 30% de pérdida en el primer año), pero no necesariamente un rechazo hiperagudo. Finalmente, la positividad aislada de la prueba cruzada virtual (citotoxicidad negativa, citometría negativa) implica un aumento del 50% en el riesgo de padecer un episodio de rechazo agudo mediado por Ac. Si el episodio es tratado adecuadamente, el incremento en la pérdida del injerto es discreto (< 20% según algunos autores y no significativo según otros) (tabla 342-1). En conclusión, un *cross-match* virtual positivo constituye un factor de riesgo, pero no una contraindicación absoluta si el *cross-match* resulta negativo utilizando células del donante.

Tabla 342-1

Tipos de prueba cruzada pretrasplante *(cross-match)* y valor pronóstico en el trasplante renal

Citotoxicidad (CDC)	Citometría (células)	*Cross-match* virtual	Valor pronóstico
Positiva	Positiva	Positiva	Riesgo de pérdida del injerto por rechazo hiperagudo (48 h): 80%
Positiva	Negativa	Negativa	Probables autoanticuerpos Si se excluye sensibilización reciente, no aumenta el riesgo
Negativa	Positiva	Positiva	Aumento del riesgo de pérdida de injerto a 1 año: Primer trasplante: 12% En retrasplante: 30%
Negativa	Negativa	Positiva	Aumento del riesgo de rechazo agudo mediado por anticuerpos a 1 año: del 5% al 55% Si sucede rechazo mediado por anticuerpos, aumenta el riesgo de pérdida del injerto a 5 años: 20%
Negativa	Positiva	Negativa	Posibilidad de rechazo agudo mediado por anticuerpos Riesgo por determinar

En el trasplante de páncreas se utilizan los mismos criterios que para el riñón. En el de corazón y pulmón, el corto tiempo de isquemia fría determina que la decisión se base en la prueba cruzada virtual, pero siempre debe realizarse una prueba cruzada celular, aunque sea postrasplante, para validar la decisión tomada. Sólo el hígado parece relativamente insensible al rechazo hiperagudo mediado por anticuerpos DSA preexistentes. Su gran volumen, su capacidad de generación de Ag solubles y su doble circulación seguramente determinan esta capacidad de resistencia. A pesar de la escasa experiencia en el trasplante de tejidos compuestos, los modelos animales indican su alta susceptibilidad al rechazo mediado por Ac.

La aparición postrasplante de anticuerpos *de novo* contra los alelos HLA del donante es un signo de mal pronóstico. Uno de cada cuatro pacientes en esta circunstancia pierde el injerto antes de 3 años. La frecuencia con que debe hacerse este seguimiento depende de los factores de riesgo acompañantes. En principio, una determinación a los 3 meses y al año es aconsejable incluso en receptores de bajo riesgo.

Tipificación de las moléculas HLA del donante y del receptor

El polimorfismo genético de las moléculas HLA es enormemente elevado, y el número de alelos HLA posibles es de varios miles. Para simplificar tanto la identificación de los alelos como su uso en la práctica, tradicionalmente se utilizan dos estrategias de tipificación:

1. Agrupar alelos en grupos «parecidos» pero no «idénticos». Es la llamada *tipificación HLA de baja resolución* (se identifican dos dígitos o un campo). En general, corresponde a las especificidades antiguamente identificadas por métodos serológicos (p. ej., A*02). En el trasplante de órgano sólido, generalmente es suficiente obtener tipificaciones de baja resolución, si bien, en receptores hipersensibilizados, la alta resolución puede ser de gran ayuda en algunos casos. Las técnicas utilizadas se basan en el uso de cebadores o sondas nucleotídicas con secuencias específicas (PCR-SSP, PCR a tiempo real y PCR-SSO).
2. En la llamada *tipificación HLA de alta resolución* (cuatro dígitos o dos campos) se identifican los alelos que tienen una misma secuencia proteica en la estructura del surco de unión al péptido (exones 2 y 3 de la cadena α de clase I y el exón 2 de las cadenas α y β de clase II) (p. ej., HLA-A*02:01, A*02:02, etc.). Para ello, además de las descritas, pueden ser necesarias las técnicas de SBT *(sequence based typing)* o NGS *(next generation sequencing)*, que consisten en secuenciar el gen y compararlo con una base de datos. En cualquier caso, no debe olvidarse que hay secuencias de DNA que, por estar truncadas, no se expresan como proteínas HLA en la membrana. Son los alelos nulos que, por tanto, tampoco generan tolerancia a lo propio.

Selección de donante-receptor en el trasplante renal

Mientras que en otros trasplantes de órgano sólido (hígado, corazón, pulmón) la selección del receptor para el órgano de un donante tiene sobre todo en cuenta la urgencia clínica, en el trasplante renal los criterios inmunológicos son muy relevantes.

En trasplante de cadáver, el donante de órganos se tipifica de urgencia para los antígenos HLA (A, B, C, DR y DQ). A partir de este resultado de la tipificación y del grupo sanguíneo, se buscan potenciales receptores en lista de espera de trasplante renal para sus órganos. La selección inmunológica del receptor tiene en consideración que una mayor compatibilidad con los HLA del donante mejora las perspectivas de supervivencia del injerto. Pero, muy especialmente, se valora que el receptor no posea anticuerpos preformados contra alelos presentes en el donante. Si los alelos HLA del donante son aceptables para algún receptor con Ac anti-HLA (*cross-match* virtual negativo), se prioriza el receptor sensibilizado por tener menos posibilidades estadísticas de tener un donante idóneo. Si no existe un receptor prioritario, se busca que exista el máximo número de compatibilidades HLA entre donante y receptor, especialmente HLA-DR, y se prioriza por tiempo en diálisis y similitud de edad entre donante y receptor.

En el trasplante renal también es posible la búsqueda de un donante vivo compatible dispuesto a ceder uno de sus dos riñones. En este caso, la situación óptima es la de disponer de un hermano HLA idéntico. En los casos en que el donante vivo no es compatible, ya sea por la prueba cruzada positiva o por incompatibilidad de grupo sanguíneo ABO, se pueden utilizar tratamientos de desensibilización o recurrir al trasplante con donación cruzada con otra pareja donante-receptor incompatible.

Uno de los grandes desafíos actuales es reducir la aparición de anticuerpos *de novo* tras el trasplante de un órgano, ya que su presencia indica un peor pronóstico del injerto. Parece que esta aparición depende de dos factores fundamentales: 1) la falta de seguimiento del tratamiento inmunodepresor, y 2) las diferencias a nivel proteico entre alelos HLA del receptor y del donante. Es decir, al parecer, la cuantificación del número de regiones de aminoácidos diferentes, o *eplets*, especialmente para HLA-DR y HLA-DQ, sería mejor para predecir la aparición de aloanticuerpos *de novo* que la simple diferencia entre los códigos de los alelos.

Selección de donante-receptor en el trasplante de progenitores hematopoyéticos

En el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH), a diferencia del trasplante de órgano sólido, las células del donante contienen o generarán las células del SI y, por tanto, tendrá lugar una respuesta alogénica del donante contra el receptor que producirá la llamada *enfermedad del injerto contra el receptor* (EICR). Esta es una complicación grave que comporta la muerte en alrededor del 20% de los pacientes sometidos a este tipo de trasplante. Sin embargo, hay que tener en cuenta que la alorrespuesta de las células del donante contra las del receptor es también básica para la curación de las neoplasias para las que el TPH es una terapia curativa, ya que conduce al efecto inmunológico de injerto contra la leucemia. De esta forma, para llevar a cabo un TPH efectivo pero no dañino, se debe llegar a un equilibrio en la selección del donante: las células del donante no pueden ser genéticamente idénticas a las del receptor, pero tampoco pueden ser muy diferentes, sobre todo a nivel de las moléculas del MHC.

Así, en el TPH, el donante ideal es un individuo con un HLA idéntico al del paciente. Esto se puede dar en los familiares directos o, si no existe donante familiar, en individuos no emparentados. Como los genes que codifican las moléculas HLA se heredan a partir de un haplotipo de origen paterno y de un haplotipo materno, la probabilidad de que un hermano sea idéntico al paciente es del 25%. En caso de que no haya donante familiar, se debe buscar un donante no emparentado en los registros internacionales de donantes voluntarios u, opcionalmente, utilizar una unidad de sangre de cordón umbilical. Mientras que en el caso de donantes adultos la compatibilidad HLA a nivel de los *loci* HLA-A, B, C y DRB1 tiene que ser total (ocho identidades alélicas sobre las ocho posibles) o, a lo sumo, con una sola diferencia (siete identidades sobre ocho), el trasplante de sangre de cordón umbilical puede realizarse con menor compatibilidad: estudiando los *loci* HLA-A y B de baja resolución y el *locus* HLA-DRB1 de alta resolución, es suficiente una compatibilidad de cuatro o cinco identidades sobre las seis posibles para poder llevar a cabo el trasplante. Recientemente, la alternativa de utilizar un donante HLA haploidéntico es cada vez más común gracias al uso de la ciclofosfamida postrasplante, que elimina las células alorreactivas y permite obtener resultados similares al TPH con donante familiar idéntico. Finalmente, la determinación de alo-Ac anti-HLA en los trasplantes donde el donante no tiene un HLA idéntico al del

receptor también se ha evidenciado necesaria para evitar la pérdida del injerto.

Bibliografía especial

Haas M, Loupy A, Lefaucheur C, Roufosse C, Glotz D, Seron D, et al. The Banff 2017 Kidney Meeting Report: Revised diagnostic criteria for chronic active T cell–mediated rejection, antibody mediated rejection, and prospects for integrative endpoints for next generation clinical trials American Journal of Transplantation 2018;18(2):293-307.

Tait BD, Susal C, Gebel HM, Nickerson PW, Zachary AA, Claas FH, et al. Consensus guidelines on the testing and clinical management issues associated with HLA and non-HLA antibodies in transplantation. Transplantation 2013;95:19-47.

Wood KJ, Goto R. Mechanisms of rejection: current perspectives. Transplantation 2012;93:1-10.

Inmunoterapias y biomarcadores

J. Kalil, P. Giavina-Bianchi, F. Borrego Rabasco

Terapias y sistema inmunitario

Desde el tiempo del empirismo de Edward Jenner hasta finales del siglo XVIII se conoce que el sistema inmunitario (SI) tiene un gran potencial terapéutico. De hecho, se sitúa a menudo el nacimiento de la inmunología científica con Jenner y su vacuna contra la viruela, que se considera la primera aplicación histórica de la inmunoterapia (IT). Probablemente, la buena reputación de la que goza la inmunología como disciplina biomédica se debe a que la infección por el *Variola virus* es la única enfermedad erradicada por la medicina mediante la inducción deliberada de una respuesta inmunitaria (RI) específica mediante lo que conocemos como *vacunación.*

Desde la inducción de memoria inmunológica por medio de las vacunas antiinfecciosas hasta la IT celular y genética para el tratamiento de tumores, las estrategias de modulación del SI son una de las contribuciones más prometedoras que el conocimiento de la RI ha incorporado a la biomedicina actual. En este apartado se revisarán los conceptos generales más importantes de la IT, tanto su aplicación en el control de la RI mediante la inmunodepresión en las diversas patologías inmunomediadas como algunos de los avances más relevantes de los tratamientos basados en fármacos biológicos (principalmente anticuerpos [Ac]), así como la inmunopotenciación de la RI antiinfecciosa o antitumoral (tratada previamente en Respuesta inmunitaria frente a tumores), que hacen de la IT una de las estrategias terapéuticas más eficaces en la medicina actual y futura.

Conceptos generales

El uso terapéutico de la RI ha evolucionado en los últimos años de forma paralela al mayor conocimiento de los mecanismos etiopatogénicos que

subyacen en las enfermedades inmunomediadas y de los diversos componentes de la RI y la respuesta inflamatoria que han revelado nuevas dianas celulares y moleculares susceptibles de intervención terapéutica. Por otra parte, también han contribuido las nuevas técnicas de biología molecular aplicadas al desarrollo de moléculas humanizadas capaces de interferir en las vías alteradas o de modificarlas de forma selectiva en diversos procesos patológicos, así como de un nuevo arsenal terapéutico fruto de la ingeniería genética aplicada a potenciar la RI antiinfecciosa y antitumoral. En todo caso, existen tres conceptos básicos en la utilización de la RI como aproximación terapéutica en el tratamiento de la enfermedad:

1. *Inmunodepresión y tolerización.* Se trata de inhibir o suprimir la RI que interviene en la generación de los procesos patológicos. Así, la aplicación de fármacos inmunodepresores ha demostrado una gran eficacia en el área del trasplante de órganos donde, una vez superados los inconvenientes y las complejidades de la cirugía, la viabilidad del injerto ha mejorado de forma espectacular gracias a la supresión del rechazo mediante la aplicación de un potente arsenal terapéutico de fármacos supresores de la alorrespuesta. Por otro lado, los fármacos inmunodepresores han cambiado por completo la historia natural de las enfermedades autoinmunitarias, desde la artritis reumatoide hasta la psoriasis, pasando por el lupus eritematoso sistémico o la esclerosis múltiple. El objetivo de estas terapias es el control de la RI patológica y, a ser posible, conseguir un estado de tolerancia inmunológica frente a los desencadenantes de estas patologías. De hecho, el concepto de *tolerización* es distintito del de *inmunodepresión*, ya que no afecta a la capacidad de respuesta frente a agresiones por microorganismos externos, sino que implica una reprogramación activa que impide al SI responder de forma específica frente a determinados estímulos que no comportan una agresión a la integridad del organismo. En esta dirección se encuentran las nuevas estrategias para conseguir un estado de tolerancia mediante la inducción o infusión de linfocitos Treg (linfocitos T con capacidad «reguladora» bloqueante de la RI) frente a una diana terapéutica específica.

2. *Inmunopotenciación.* La idea de incrementar la RI ha estado en la base de las vacunaciones. El SI es un sistema de reconocimiento que ha evolucionado añadiendo «capas de mayor eficiencia» en su función de mantenimiento de la integridad del organismo frente a agentes lesivos, especialmente los microbiológicos. Si bien la inmunidad adaptativa (sobre todo la producción de Ac), con sus características de altísima especificidad y memoria inmunitaria, ha sido el objetivo perseguido clásicamente para incrementar la RI, en las últimas décadas la inmunidad innata ha experimentado una revalorización evidente. Así, ahora es frecuente plantear opciones de inmunopotenciación sin involucrar a los receptores de tipo Toll (TLR), a las DC ni, en general, a componentes esenciales de la respuesta innata. En todo caso, siguen apareciendo elementos fundamentales para la inmunopotenciación basados fundamentalmente en la inmunidad adaptativa, como el bloqueo de elementos inhibidores como los Treg o las vías de señalización de «agotamiento» *(exhaustion)*, o puntos de control como el bloqueo del reconocimiento entre las moléculas PD-1/PD-L1 en el cáncer.
3. *Inmunomodulación.* Este es el concepto más habitual en la IT, pues cuando «potenciamos» o «suprimimos», en general, no lo hacemos de manera absoluta, y muy a menudo los fármacos con capacidad inmunoterapéutica tienen componentes potenciadores y supresores a la vez. Por ejemplo, si se administra IL-2 con el objetivo de potenciar la actividad de las células NK y los linfocitos citotóxicos para luchar frente a tumores, hay que tener en cuenta que la IL-2 también favorece la inducción y la activación de los Treg, lo cual disminuye la RI. Muchas de las aproximaciones inmunoterapéuticas actuales tienen como objetivo la modulación de la respuesta. Por ejemplo, en la alergia mediada por IgE, más que eliminar las IgE, lo que se busca es modificar la respuesta Th2 para la producción de IgE hacia una respuesta Th1, que tiene como consecuencia la no producción de IgE. Esto se consigue, al menos en parte, mediante la inducción de tolerancia mediante la clásica inyección desensibilizante de la IT con alérgenos (v. a continuación y cap. 341, Alergia. Autoinmunidad). Cabe remarcar que la introducción de fármacos biológicos en el arsenal

inmunoterapéutico mediante la administración de citocinas o la infusión de Ac monoclonales (AcMo) pretende reequilibrar la compleja red de interacciones moleculares y celulares que componen la RI.

Ante la imposibilidad de desarrollar todas las estrategias de IT, a continuación se comentan algunos ejemplos de los grupos y aproximaciones más destacados.

Fármacos convencionales

Las opciones de manipulación del SI asociada al uso de fármacos convencionales (productos únicos sintetizados químicamente o purificados de una fuente biológica) tienen en la inmunodepresión sus aplicaciones principales. De una manera general, podríamos hablar de tres grandes grupos de inmunodepresores convencionales: los que actúan reduciendo la inflamación, los que evitan la proliferación celular y los que modulan la respuesta específica.

Inmunoterapia *in vivo.* Inmunoterapia frente a alérgenos

La IT es un tratamiento eficaz y establecido para la anafilaxia y las alergias respiratorias (v. cap. 341, Alergia. Autoinmunidad). Los efectos clínicos de la IT alergenoespecífica pueden ser explicados por diversos mecanismos (que se postulan como biomarcadores): incremento de la ratio Th1/Th2, inducción de Treg, incremento de citocinas antiinflamatorias e inmunodepresoras como IL-10 y TGF-β, y aumento de IgG4 (que compite con la IgE por la unión con el alérgeno). Sin embargo, aún existe espacio para el desarrollo de modalidades de IT más eficaces y, principalmente, más seguras, teniendo en cuenta que la IT presenta riesgo de desencadenar reacciones anafilácticas. La asociación de IT con el omalizumab (v. más adelante), con la idea de desviar la respuesta Th2 hacia Th1 y disminuir el riesgo de reacciones adversas sistémicas, se ha mostrado prometedora.

Fármacos biológicos

Nuevos fármacos basados en el uso de citocinas, otras moléculas solubles como algunos factores de complemento o receptores de membrana hechos solubles y los AcMo están «inundando» la farmacopea actual bajo el término genérico *fármacos biológicos* o, simplemente, con más frecuencia, *biológicos.* El papel modulador de las citocinas, básicamente interferones [IFN], interleucinas [IL] y factores de crecimiento, es parte importante de la IT desde hace tiempo y, aunque se está incrementando en los últimos años, se puede aventurar que tiene un abanico de posibilidades de innovación limitado. En cambio, lo que está claro es que los AcMo tienen unas posibilidades de expansión y desarrollo mucho más amplias si tenemos en cuenta su alta especificidad de reconocimiento frente a sus dianas moleculares; la posibilidad de producir acciones bloqueantes o inhibidoras; las capacidades efectoras diversas para las zonas constantes; las opciones de unión a otras moléculas directamente efectoras (p. ej., toxinas o enzimas); y las estructuras moleculares múltiples, modificables y combinables (p. ej., regiones variables en cadena sencilla [scFv]; tándems de scFv; estructuras bi-, tri- o multiespecíficas como los di-, tri- o multi-*bodies*, etc.). Todas estas características hacen que los inmunobiológicos basados en los Ac sean una apuesta de largo recorrido para las empresas farmacéuticas que, en la actualidad, han encontrado una mayor dificultad en el desarrollo de nuevos fármacos convencionales.

Los inmunobiológicos son utilizados en el tratamiento de neoplasias, autoinmunidad y enfermedades inflamatorias crónicas. La aplicación clínica de estos agentes sigue en aumento y tornándose más amplia. Es posible manipular el SI a través de AcMo que bloquean proteínas o sus receptores, con receptores solubles, o con moléculas inhibidoras de las cascadas de activación intracitoplásmicas.

La producción de los inmunobiológicos parte del método de obtención de los AcMo (v. cap. 343, Pruebas inmunológicas de interés diagnóstico). En 1975, Kohler y Milstein revolucionaron la inmunología con la fabricación de AcMo, que permiten, gracias a la obtención de células híbridas formadas a partir de la fusión de linfocitos B activados (células normales) y células de mieloma (células malignas), producir cantidades ilimitadas de Ac con la afinidad, la especificidad y el isotipo deseados. Hablamos, pues, de copias

idénticas de Ig derivadas de un único clon de linfocitos B con especificidad para un epítopo de un antígeno (Ag) concreto.

La primera generación de inmunobiológicos desarrollados era de origen murino y venían derivados de hibridomas de ratones. Con la utilización de estas moléculas murinas en ensayos clínicos, se tornó evidente que tenían un potencial limitado para el uso clínico. El SI reconoce los AcMo murinos como un material extraño; produce Ac humanos antirratón (HAMA) para eliminarlos del organismo y, como consecuencia, limita su beneficio terapéutico. Las reacciones HAMA normalmente ocurren de 2 a 3 semanas después del inicio de la infusión, debido a la formación de Ac neutralizantes contra la región Fc, resultando en un rápido aclaramiento del inmunobiológico del plasma. Debido a su origen murino, estos AcMo también tienen menor habilidad de inducir respuestas efectoras inmunes humanas y, por tanto, una aplicabilidad clínica limitada. El inmunobiológico ideal sería aquel sintetizado con secuencias proteicas humanas, con reducción de la inmunogenicidad, con mejor función efectora y aumento en su vida media y afinidad por el Ag. Así, la siguiente estrategia fue crear AcMo «más humanos», con secuencias proteicas humanas, gracias a la utilización de técnicas de ingeniería genética. Los AcMo quiméricos constituyeron la segunda generación de AcMo y están compuestos de una región constante humana y una región variable murina; esta última constituye alrededor de 1/3 del AcMo. Los inmunobiológicos quiméricos presentaban una RI y una incidencia de reacciones HAMA reducidas, en relación con los AcMo murinos. También presentaron mejoría en la función efectora y en la farmacocinética y la farmacodinamia del AcMo, así como en el aumento en la vida media y en la afinidad por el Ag.

La evolución de los AcMo continuó y llevó al desarrollo de inmunobiológicos humanizados, que son humanizados en el 90%, pero aún contienen un 10% de proteína murina en la región variable. Estos AcMo son menos inmunogénicos que los quiméricos y producen una baja incidencia de reacciones HAMA.

Los AcMo totalmente humanos fueron producidos en ratones cuyos genes murinos fueron inactivados y sustituidos por secuencias humanas. La inmunogenicidad de los inmunobiológicos totalmente humanizados es muy baja, ya que son humanos al 100% y no contienen secuencias murinas. Por tanto, estos productos son eliminados del plasma más lentamente que los

AcMo quiméricos y humanizados, debido a la falta del componente murino. Sin embargo, incluso los AcMo totalmente humanos pueden inducir anticuerpos antifármaco (ADA) de carácter antiidiotípico en más del 10% de los pacientes con artritis reumatoide.

Los AcMo pueden ser clasificados conforme a la inmunogenicidad, el isotipo y la especificidad del Ag diana. La inmunogenicidad de un AcMo es determinada por la especie productora de los Ac. Actualmente, existen cuatro tipos de AcMo basados en su origen: murino, quimérico, humanizado y totalmente humano, y se denominan según una secuencia de prefijos que determina su nombre. En primer lugar, vienen una o varias sílabas que representan la diana del AcMo; después, la fuente del AcMo; y finalmente termina con la sílaba *mAb* (de *monoclonal antibody*) (tabla 342-2). No obstante, y debido al rápido avance en el desarrollo de este tipo de fármacos, la denominación común internacional de la Organización Mundial de la Salud publicó en 2017 una nueva nomenclatura de los AcMo con cambios significativos respecto a la anterior, como, por ejemplo, la eliminación de la fuente del AcMo.

Tabla 342-2

Selección de fármacos «biológicos»*

AcMo	Diana	Indicación
Adalimumab	TNF-α	Artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, uveítis, espondiloartritis, hidradenitis supurativa, cistitis intersticial
Belimumab	BAFF	Lupus eritematoso sistémico, esclerodermia sistémica, rechazo
BI-695500 (biosimilar rituximab)	CD20	Artritis reumatoide
Caplacizumab	Factor von Willebrand	Púrpura trombótica trombocitopénica adquirida
Canakinumab	IL-1β	Artritis idiopática juvenil sistémica, CAPS
Certolizumab	TNF-α	Espondilitis anquilosante, artritis reumatoide juvenil
Daclizumab	CD25	Esclerosis múltiple
Eculizumab	C5	Hemoglobinuria paroxística nocturna, síndrome hemolítico urémico, rechazo en fase II
Elotuzumab	SLAMF7 (CD319)	Mieloma múltiple
Epratuzumab	CD22	Lupus eritematoso sistémico
Gevokizumab	IL-1β	Uveítis
Golimumab	TNF-α	Artritis reumatoide juvenil
Ibritumomab	CD20	Linfoma difuso de linfocitos B
Infliximab	TNF-α	Artritis reumatoide, enfermedad de Crohn
Ipilimumab	CTLA-4	Melanoma; carcinoma renal, de pulmón y otros (inmunoterapia antitumoral general)
Ixekizumab	IL-17	Psoriasis, artritis psoriásica
Lebrikizumab	IL-13	Asma
Mepolizumab	IL-5	Asma

AcMo	Diana	Indicación
Natalizumab	VLA-4 (CD49d)	Esclerosis múltiple
Nivolumab	PD-1 (CD279)	Melanoma; carcinoma renal, de pulmón y otros (inmunoterapia antitumoral general)
Ocrelizumab	CD20	Esclerosis múltiple
Ofatumumab	CD20	Síndromes linfoproliferativos B
Omalizumab	IgE	Asma, urticaria crónica idiopática
Pembrolizumab	PD-1 (CD279)	Melanoma; carcinoma renal, de pulmón y otros (inmunoterapia antitumoral general)
Reslizumab	IL-5	Asma, esofagitis eosinofílica
Risankizumab	IL-23A	Psoriasis
Rituximab	CD20	Síndromes linfoproliferativos B e inmunomodulación de respuesta
Sarilumab	IL-6R	Artritis reumatoide
Secukinumab	IL-17A	Espondilitis anquilosante, uveítis, artritis reumatoide, artritis psoriásica, psoriasis, polimialgia reumática, esclerosis múltiple en fase II
Sirukumab	IL-6	Artritis reumatoide
Tabalumab	BAFF	Lupus eritematoso sistémico, mieloma múltiple
Tildrakizumab	IL-23	Psoriasis
Tocilizumab	IL-6R	Artritis reumatoide (esclerosis sistémica en fase II)
Ustekinumab	IL-12/IL-23	Enfermedad de Crohn, artritis psoriásica
Vedolizumab	LPAM-1 ($CD49d^+$/CD107)	Enfermedad de Crohn

AcMo: anticuerpos monoclonales; CAPS: síndrome periódico asociado a la criopirina.

[*] Se incluyen aquellos fármacos biológicos que se encuentran en fase III de uso o desarrollo, excluyendo antitumorales directos que no afectan de manera evidente al SI.

Elaborado a partir de datos de *Pharmaceutical Research and Manufacturers of America* (PhRMA, www.PhRMA.org).

Los AcMo son biomoléculas que, generalmente, son indistinguibles de los Ac endógenos. Las dianas de AcMo para uso clínico suelen ser moléculas secretadas, como las citocinas, o porciones extracelulares de proteínas transmembrana, como es el caso de las moléculas de adhesión o puntos de control. Los AcMo terapéuticos tienen diversos mecanismos de acción: actuando como agonistas o antagonistas de receptores; neutralizando dianas, como toxinas o citocinas; y marcando células para su posterior destrucción por parte de componentes del SI.

Ante la imposibilidad de citarlos todos, se comentan algunos aspectos relacionados con el uso de AcMo en el asma: inmunobiológicos anti-IgE y antagonistas de algunas citocinas de perfil Th2 (anti-IL-5 y anti-IL-13).

Omalizumab (anti-IgE)

El omalizumab es un AcMo IgG1 anti-IgE recombinante humanizado con un 95% de su estructura compuesta por secuencias humanas, lo que comporta un aumento de su vida media y la disminución de su inmunogenicidad en relación con los AcMo quiméricos. La administración de omalizumab por vía subcutánea lleva al bloqueo y la eliminación de cerca del 96% de la IgE libre circulante, impidiendo su unión con el receptor de alta afinidad de la IgE o FcεRI; así, previene la activación de mastocitos y basófilos. El omalizumab se une a la IgE en el tercer dominio de la cadena pesada de la IgE, que es el mismo sitio de unión del Ac con el FcεRI y, así, bloquea esta interacción. En consecuencia, el Ac anti-IgE reduce la expresión de estos FcεRI, entre otras acciones que refuerzan el bloqueo de la activación de mastocitos y basófilos. En conjunto, el omalizumab interrumpe la «cascada alérgica» previniendo la unión del alérgeno con los mastocitos o basófilos y reduciendo el número de células inflamatorias, como eosinófilos y linfocitos.

Estudios clínicos han demostrado la eficacia del omalizumab en pacientes con rinitis y asma alérgica (mediada por IgE), y en la urticaria crónica, entre otras enfermedades. En la práctica clínica, este anti-IgE ha sido utilizado en los cuadros clínicos más graves, principalmente debido a su costo. El omalizumab también representa un nuevo abordaje para el tratamiento del asma persistente, y ha sido incluido en la *Global Initiative for Asthma* (GINA).

Estudios recientes han demostrado otras propiedades antialérgicas y antiinflamatorias de esta medicación, como la reducción de eosinófilos circulantes y tisulares por inducción de apoptosis o la inhibición de GM-CSF, IL-2 e IL-13 por los linfocitos T, entre otras. La depleción de IgE en la vía aérea está asociada a la reducción marcada de eosinófilos presentes en las vías aéreas.

Anti-IL-5 y anti-IL-13

Los eosinófilos contribuyen al inicio y la propagación de diversas respuestas inflamatorias, participando de la presentación antigénica y en la liberación de citocinas proinflamatorias, quimiocinas, mediadores lipídicos y sustancias citotóxicas. La IL-5 es una citocina homodimérica Th2 que participa en la diferenciación, la maduración, la migración, el desarrollo, la supervivencia, el tráfico y la función de los eosinófilos circulantes y tisulares. Es sabido que la IL-5 está aumentada en biopsias bronquiales de pacientes con asma y la concentración de IL-5 se correlaciona con las características clínicas del asma. Tres AcMo fueron desarrollados para neutralizar los efectos de la IL-5: el mepolizumab y el reslizumab (que neutralizan la citocina) y el benralizumab (que tiene como diana el receptor de IL-5, provocando la destrucción del eosinófilo). Los tres mostraron efectividad en ensayos clínicos y actualmente están aprobados para su uso en asma grave con eosinofilia.

La IL-13 es una citocina Th2 que estimula la secreción de IgE por los linfocitos B y causa hipersecreción de moco, hiperreactividad de las vías aéreas e influjo celular inflamatorio, con muchas acciones redundantes con la IL-4 (los inmunobiológicos anti-IL-4, aunque se postularon como la primera opción terapéutica entre los anticitocínicos de la alergia, no han mostrado eficacia en los ensayos realizados). La IL-13 también tiene una función fibrogénica, estimulando la síntesis de colágeno por los fibroblastos y de TGF-β por los macrófagos. Por todo ello, el anti-IL-13 lebrikizumab viene siendo estudiado para el tratamiento del asma. Se trata de un AcMo IgG4 humanizado, que se une a IL-13 e inhibe su función. El lebrikizumab estuvo asociado a la mejora de la función pulmonar en los pacientes con asma moderada y grave con nivel sérico de periostina (proteína de matriz extracelular que es secretada por las células epiteliales tras el estímulo con

IL-13) y/o FENO elevados (el llamado *fenotipo IL-13*). El lebrikizumab también se está estudiando en el tratamiento de la dermatitis atópica.

Monitorización de fármacos biológicos. Biomarcadores de la inmunoterapia

La amplia utilización de biológicos ha condicionado también la aparición de un concepto que para los inmunólogos era esperable, pero que no se había tenido muy en cuenta hasta el momento: la inmunogenicidad de los biológicos. Si bien los esfuerzos para la humanización de estos AcMo (o, incluso, partir de AcMo provenientes de genes humanos) ha sido la base de gran parte del éxito de estas terapias, la infusión de secuencias extrañas para el organismo (aunque sean sólo la zona de reconocimiento o el idiotipo) hace que el SI del paciente pueda acabar desarrollando una RI contra el biológico. La constatación de que pueden aparecer Ac contra los biológicos *(Ac antifármaco)*, y que estos pueden provocar la pérdida de eficacia del tratamiento, ha llevado a que, en los últimos años, se haya hecho evidente que hay que monitorizar el tratamiento inmunoterápico, tanto con respecto a la inmunogenicidad como también al elemento primario de la efectividad: los niveles del propio biológico. Así, la medida de los niveles séricos del fármaco junto con la medida de los niveles de Ac antifármaco está llevando a la racionalización de estas terapias, en busca de niveles de eficacia terapéutica suficientes que eviten la sobredosificación y garanticen un buen tratamiento al mínimo coste. Los niveles de fármaco y los niveles de Ac en suero son los biomarcadores base de esta monitorización que está llegando a los laboratorios asistenciales, aunque el conocimiento completo de los mecanismos implicados sólo se alcanza cuando se puede medir la diana del biológico (la citocina o la célula), biomarcador directo de la actividad de la enfermedad. En algunos casos, es perfectamente posible (p. ej., niveles de linfocitos B post-anti-CD20), pero en otros muchos este punto es el más complejo, pues la medida de la diana sólo tiene sentido terapéutico si se hace sobre el sitio de acción del factor bloqueado; esto, en muchos casos, no es posible, y la medida a nivel sérico no refleja la realidad de lo que ocurre en el tejido afectado. También existe, en la actualidad, una gran actividad investigadora con el objetivo de identificar biomarcadores que

permitan predecir la eficacia del tratamiento con AcMo. Específicamente, el tratamiento con inhibidores de punto de control, como por ejemplo nivolumab y pembrolizumab, tiene bastantes efectos secundarios graves, por lo que la identificación de biomarcadores asociados con la eficacia del tratamiento es de gran interés.

Así pues, al hablar de *biológicos*, nos encontramos ante un presente inmunoterapéutico que todavía está en plena evolución hacia un futuro que puede permitir obtener resultados impensables con otras herramientas, como los fármacos de síntesis química clásicos. La especificidad y la diversidad funcional de los AcMo son la base del éxito de este tipo de terapia, y saber gestionar los potenciales problemas que puedan surgir es, sin duda, la clave de su éxito.

Inmunoterapia antitumoral y terapia celular adoptiva

La posibilidad de reintroducir células con capacidad inmunitaria (dendríticas, linfocitos, etc.) es una opción que en los últimos años ha ido en aumento. Aunque en algunos casos se habla del uso de células de un donante (alogénicas), en la mayoría de las aproximaciones de IT celular adoptiva se usan células propias (autólogas) modificadas para potenciar o reducir la RI. El paradigma de estos tratamientos tiene que ver con la IT antitumoral, que se ha comentado con más detalle en Respuesta inmunitaria frente a tumores, anteriormente en este mismo capítulo. La posibilidad de seguimiento de las poblaciones introducidas puede servir como biomarcador directo de la efectividad de estas IT.

Bibliografía especial

Hansel TT, Kropshofer H, Singer T, Mitchell JA, George AJ. The safety and side effects of monoclonal antibodies. Nat Rev Drug Discov 2010;9:325-38.

Holgate ST, Polosa R. Treatment strategies for allergy and asthma. Nat Rev 2008;8:218-30.

Van Schouwenburg PA, Rispens T, Wolbink GJ. Immunogenicity of anti-TNF biologic therapies for rheumatoid arthritis. Nat Rev Rheumatol 2013;9:164-72.

Weiner LM. Fully human therapeutic monoclonal antibodies. J Immunother 2006;29:1-9.

Inmunoterapia celular y génica, viroterapia y nanoterapia

M. Juan Otero

Nuevas propuestas de inmunoterapia

En los últimos años, la inmunoterapia está siendo el campo de pruebas (y éxitos) de muchas nuevas opciones de terapia para diversas enfermedades inmunomediadas. Aunque conceptualmente la reversión de funciones defectuosas a través de los trasplantes o el reemplazo por los componentes normales ha sido el primer objetivo de estas opciones, los principales éxitos han llegado de propuestas relacionadas con los tratamientos antitumorales.

Estas propuestas, que van desde la inmunoterapia celular hasta la nanoterapia, pasando por la terapia génica o la viroterapia, están evidenciando la necesidad de cambios relevantes en las normativas reguladoras creadas bajo el concepto de los fármacos convencionales. Si bien, por el momento, todas estas propuestas se sitúan en el campo de los fármacos, en los próximos años, el pleno desarrollo de estas opciones se dará sólo si la regulación que define la llegada de las distintas terapias da un paso más allá y se adapta a sus peculiaridades.

Inmunoterapia celular

La utilización de las células del sistema inmunitario es la vía más directa para conseguir efectos en las enfermedades inmunomediadas. El acceso relativamente fácil a las células del sistema inmunitario a través de la venopunción sanguínea ha hecho que la inmunoterapia celular sea la terapia celular más desarrollada hasta el momento. De nuevo es en el campo del cáncer donde más propuestas se han definido y donde un mayor número de «fármacos celulares» han llegado a ser aprobados (fig. 342-4). Aunque son aún pocos los productos celulares aprobados como terapias contrastadas, se prevé que, en los próximos años, esta puede ser una de las líneas más importantes de desarrollo para las terapias biomédicas.

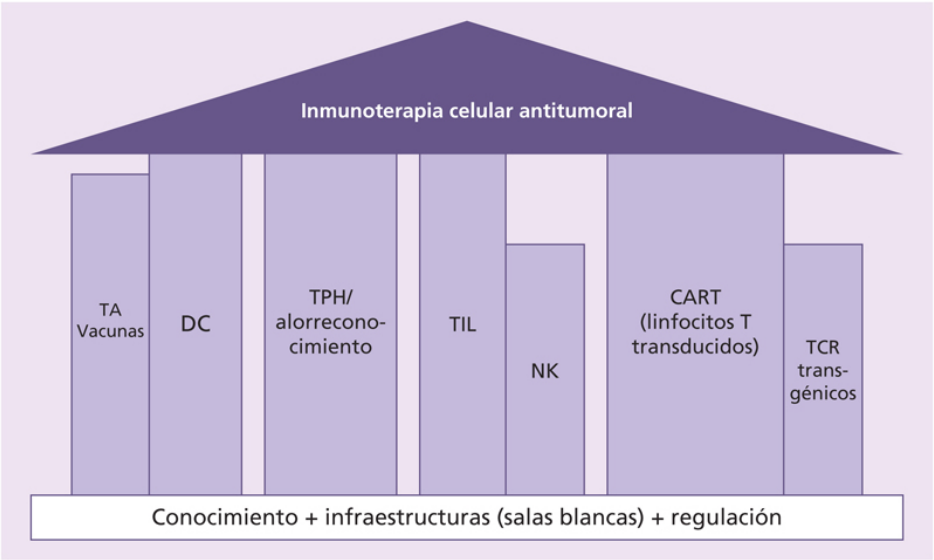


FIGURA 342-4 Inmunoterapias celulares antitumorales. Las columnas que llegan a sostener «el frontón del templo» indican opciones que han demostrado efectividad contrastada (DC: células dendríticas; TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos; TIL: linfocitos infiltrantes de tumor; CAR: receptores antigénicos quiméricos). Las que no llegan arriba (NK, TCR transgénicos…) indican que están en estudio, aunque se incluyen porque se espera su utilización en propuestas contrastadas en un futuro no muy lejano.

De hecho, la primera inmunoterapia celular y la más implantada proviene del uso de una terapia sustitutiva del trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) que, en cuanto introduce la alogenicidad (donante no idéntico) como opción, posibilita la respuesta del injerto contra las células tumorales, lo que supone una inmunoterapia celular en la que la respuesta inmunitaria (alorrespuesta) se constituye en el objetivo terapéutico final. Los procedimientos genéricos del TPH han sido y son la base de la inmunoterapia celular; tanto la obtención de las células por leucoaféresis como su criopreservación convierten estos procedimientos en elementos centrales de la mayoría de las propuestas de inmunoterapia celular.

Así, la leucoaféresis permite la obtención de monocitos que pueden diferenciarse a células dendríticas (DC) que, por su gran capacidad inmunoestimulante, son usadas como terapia celular vacunal. De nuevo en el campo del cáncer es donde esta propuesta (activar la respuesta inmune frente a un antígeno tumoral con DC derivadas de monocitos) ha obtenido

la aprobación por las agencias del medicamento americana (FDA) y europea (EMA) del sipuleucel-T, la primera terapia celular aprobada al inicio de esta década y que obtiene resultados de prolongación de la supervivencia en pacientes con cáncer de próstata metastásico. Aunque estos resultados pueden considerarse muy limitados, abrieron el interés en el campo de la terapia celular a la farmaindustria y, en la actualidad, el producto se usa en el mercado americano privado. De hecho, la inmunoterapia con DC ya tiene una historia de más de 20 años y, aunque los resultados de todos los estudios con DC derivadas de monocitos son limitados, globalmente demuestran que estas vacunas son seguras y aportan entre un 5% y un 20% de respuestas en múltiples tipos de tumor y bajo protocolos distintos.

En paralelo a las DC estimulantes, también existen propuestas tolerizantes para reducir la respuesta. El uso de cócteles de citocinas que inducen DC tolerogénicas permite disponer de opciones para controlar la respuesta inmunitaria en diversas patologías autoinmunes. En todo caso, esta opción aún está menos desarrollada que la del uso de DC estimulantes.

Más allá de las DC derivadas de monocitos, en los últimos años ha aparecido la propuesta de obtener las DC directamente de la sangre. La cantidad de estas células es muy baja en circulación, pero el procedimiento se ha demostrado posible y las DC convencionales son claramente las más potentes en cuanto a su capacidad estimulante de la respuesta. De manera similar, se pueden obtener DC plasmocitoides (aún más escasas), que son muy potentes en la producción de interferones tipo I.

La vía de infusión de estas DC cargadas con Ag diversos (péptidos o lisados) también puede ser importante en la capacidad de inducción de las respuestas. Aunque las vías intradérmica o subcutánea son la más frecuentemente utilizadas, las infusiones endovenosa, peritoneal o, especialmente, intraganglionar (monitorizada ecográficamente) han demostrado ser también útiles.

El uso de linfocitos es posiblemente la segunda opción principal de inmunoterapia celular. La infusión de linfocitos T de donante (DLI) es una opción a la que se recurre habitualmente para complementar el TPH. Una opción similar, pero quizás más innovadora, es la infusión postselección de linfocitos circulantes específicos —principalmente antivirales (CMV, EBV o adenovirus), aunque también existen protocolos para otros patógenos (p.

ej., *Aspergillus*)—, en la que, a través de la estimulación y la selección de los linfocitos respondedores a un antígeno, estos se introducen a un paciente que no ha respondido a las propuestas convencionales (antivirales o antimicóticos). En este sentido, existe ya la posibilidad de acceder a bancos de linfocitos específicos criopreservados (algunos comercializados) que, seleccionando aquellos productos con el HLA del paciente, pueden ser usados directamente para los casos que lo requieran.

De manera similar a estas propuestas, los linfocitos infiltrantes de tumor (TIL) permiten obtener células antitumorales a través de un proceso *ex vivo* de expansión masiva de los linfocitos que, al ser obtenidos del tumor, tienen TCR contra este (por eso lo infiltran). La inmunoterapia TIL es una terapia celular adoptiva que lleva más de 30 años de desarrollo (el Dr. Steven A. Rosenberg la lleva realizando desde la década de los ochenta en el *National Cancer Institut* de Bethesda) y que consigue más del 20% de respuestas en melanoma metastásico. La efectividad de los TIL ha sido refrendada en un ensayo de fase III por otros grupos (de Dinamarca y Holanda), y existen datos que hacen posible su uso en casi cualquier tumor sólido donde exista infiltración linfocitaria. Esta terapia tiene como principal limitación el acceso a la muestra del tumor, no siempre posible.

Ante esta limitación, y dado que se dispone de TCR antitumorales, se ha planteado la introducción de estos TCR en linfocitos circulantes sanguíneos (que tendrán su TCR endógeno pero, en general, no específico contra el tumor) mediante terapia génica. Estos linfocitos con TCR transgénico han demostrado también su actividad y, aunque también existen empresas con ensayos para su uso como inmunoterapia antitumoral, tienen como limitación principal que, como todos los TCR son restringidos para un determinado polimorfismo HLA, las propuestas existentes se centran en TCR transgénicos para péptidos de antígenos tumorales generales (p. ej., NY-ESO-1) dentro de HLA prevalentes en la población (principalmente A2 y, en menos casos, A1).

Para eliminar esta restricción HLA, se diseñaron los receptores antigénicos quiméricos (CAR); en ellos, la molécula que se va a transducir en los linfocitos tiene como base la zona de reconocimiento de los anticuerpos (dominios VH y VL en formato de scFv *[single-chain variable fragment]*), que no se restringen al HLA, pero que necesitan de dominios de señalización para linfocitos T. Estas moléculas «quiméricas» (pues son una

combinación no existente de manera natural) combinan este scFv con dominios distintos, en general al menos CD3ζ (si sólo existe este dominio se habla de CAR de primera generación) junto con uno o varios dominios de moléculas coestimuladoras (CD28, CD137 o 4-1BB, ICOS, etc.). Las opciones son muchas y, aunque conceptualmente se esperaba que las propuestas efectivas fueran de tercera generación (p. ej., con $CD28^+$4-$1BB^+$ CD3ζ), en realidad han sido CAR de segunda generación (principalmente con 4-$1BB^+$ CD3ζ) los que, una vez transducidos en linfocitos T (CART), se han convertido en productos celulares aprobados por la FDA y la EMA. En concreto, los CART19 (linfocitos T con un CAR anti-CD19) aprobados son tisagenlecleucel y axicabtagén ciloleucel, y sus indicaciones son leucemia linfoblástica aguda B infantil (menores de 25 años) y linfoma no hodgkiniano de células grandes $CD19^+$. Estos productos suponen una revolución en la implantación de la terapia celular, pues se plantean como el primer paso para muchos otros. De hecho, una vez que se sabe que, más allá de los efectos secundarios del tratamiento con CART (síndrome de liberación de citocinas, neurotoxicidad, citopenias y síndrome de lisis tumoral, junto con hipogammaglobulinemia permanente por defecto de linfocitos B normales con el CART19), el procedimiento de modificación genética de los linfocitos T es relativamente seguro, se plantea añadir a estas células otras moléculas (p. ej., citocinas, toxinas, monoclonales…) para generar los llamados CAR «armados» o de cuarta generación. Las posibilidades de creación de productos terapéuticos con CAR de cuarta generación son inmensas, y es de prever que, en un futuro próximo, sean propuestas que permitan abordar los tumores sólidos o vayan más allá de la terapia antitumoral (los CAR en Treg pueden ser útiles para controlar el rechazo o la autoinmunidad).

Los CAR también se plantean en combinación con otras células. Las NK son las primeras opciones alternativas que se han propuesto, aunque, por el momento, es una opción que queda por detrás de las principales propuestas con células T. Las células NK «naturales», por sí mismas, también son opciones de terapia celular antitumoral, de manera similar a la opción de inducir tolerancia mediante Treg «naturales». En todo caso, estas propuestas se presentan como opciones que, por el momento, están por detrás del uso de linfocitos T y de los CAR.

Los CAR, de hecho, son una combinación de inmunoterapia celular e inmunoterapia génica.

Inmunoterapia génica

La manipulación genética ha encontrado en la inmunología sus primeras aplicaciones claras. Más allá de lo ya comentado respecto a los CART, los cambios genéticos en el sistema inmunitario se han mostrado como herramientas útiles y posibles para tratar enfermedades donde interviene el sistema inmunitario. El ejemplo más claro y directo es el uso de terapia génica para tratar inmunodeficiencias primarias. En este sentido, destaca la aprobación por la AEMPS, como producto fuera de ensayo clínico, del procedimiento de terapia génica para la inmunodeficiencia combinada grave (IDCG) por deficiencia de adenosín-desaminasa. La terapia génica con vectores γ-retrovirus *self-inactivating* (SIN) o los lentivirus está emergiendo en la última década como una opción terapéutica que, en la actualidad, también se plantea en el seno de otros ensayos clínicos para pacientes afectos de IDP letal para los que no se dispone de un donante de TPH compatible (XSCID, WAS…) (v. Inmunodeficiencias primarias y secundarias, en cap. 340). Estas terapias génicas se basan en la transferencia *ex vivo* del gen terapéutico a las células madre hematopoyéticas del paciente a través de vectores víricos o por edición génica; una vez producida con éxito dicha transducción, las células transfectadas se trasplantan al paciente. El efecto adverso más temible de la terapia génica es la llamada *genotoxicidad* (control de la capacidad oncogénica por mutagénesis insercional del transgén) que, con los nuevos vectores víricos, se está planteando como improbable. Las opciones de edición génica aún se consideran más seguras y versátiles por el uso tanto de meganucleasas (MN) como de nucleasas con dedos de cinc (ZFN), TALEN *(transcription activator-like effector nuclease)* o de la más prometedora CRISPR *(clustered regularly interspaced short palindromic repeats)*/Cas9 *(CRISPR associated protein 9).* En todo caso, en la actualidad, el uso de virus es el más desarrollado; en este grupo de propuestas, junto con los virus integrativos (lentivirus y retrovirus principalmente), también se plantea terapia génica con virus no integrativos (principalmente adenovirus o virus adenoasociados), aunque la capacidad replicativa de los linfocitos hace que,

si se plantean como «diana» de estas terapias, la mayoría de las propuestas se desarrollarán principalmente a través de lentivirus (y, en segundo lugar, γ-retrovirus).

Cabe comentar aquí que la importancia de la viroterapia va más allá de la terapia génica, puesto que existen propuestas de viroterapia para sustentar inmunizaciones vacunales. Así, en el campo de la inmunoterapia antitumoral, actualmente se incluye la viroterapia oncolítica que, liberando antígenos tumorales para convertir el microambiente tumoral en inflamatorio, puede ser la clave para una respuesta antitumoral efectiva, más allá de la oncólisis directa por los virus.

Todas estas propuestas que introducen nuevas moléculas (y, sobre todo, cuando se introducen patógenos como los virus) tienen una limitación principal: la inmunogenicidad. En muchos casos, la respuesta inmunitaria acaba bloqueando el objetivo terapéutico y, desde los CART hasta la viroterapia oncolítica, el control de la inmunogenicidad se plantea como uno de los principales desafíos que pueden condicionar el éxito terapéutico de todas estas propuestas.

Nanoterapia para la respuesta inmunitaria

Las partículas con dimensiones de menos de 100 nm se denominan nanopartículas, y en los últimos años se ha constatado que pueden ser vehículos muy interesantes para una amplísima variedad de potenciales aplicaciones, entre ellas la biomedicina. Su uso en terapia es lo que se llama nanoterapia, y permite utilizar estos elementos para incrementar la estabilidad o definir opciones de dosificación de los productos que generan la respuesta inmunitaria. De hecho, la capacidad del sistema inmunitario de captar partículas hace que las nanopartículas puedan ser una vía de alto potencial para inducir respuestas inmunitarias, aunque es muy importante que estas no se dirijan a las nanopartículas. La nanomedicina es una posibilidad sin duda con muchas opciones, no sólo para inducir respuestas inmunitarias, sino también para «bloquearlas» induciendo tolerancia. Definir las nanopartículas adecuadas para cada función es una de las tareas que este campo deberá concretar en los próximos años.

En conjunto, todas estas propuestas constituyen avances muy prometedores para la utilización del sistema inmunitario con objetivos

terapéuticos. Las posibilidades son muchas, y las inmunoterapias que ya son una realidad y aquellas que aún deben llegar serán las vías de ejemplo para introducir terapias distintas más allá del sistema inmunitario.

Bibliografía especial

Bailey SR, Maus MV. Gene editing for immune cell therapies. *Nat Biotechnol*. 2019;37(12):1425–1434.

Fischer A, Hacein-Bey-Abina S, Cavazzana-Calvo M. Gene therapy of primary T cell immunodeficiencies. *Gene*. 2013;525(2):170–173.

June CH, Sadelain M. Chimeric Antigen Receptor Therapy. *N Engl J Med*. 2018;379(1):64–73.

Zhang Y, Lin S, Wang XY, Zhu G. Nanovaccines for cancer immunotherapy. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol*. 2019;11(5):e1559.

343

Pruebas inmunológicas de interés diagnóstico

A. Corell Almuzara

M. Juan Otero

Para evaluar el sistema inmunitario de un individuo, se pueden realizar pruebas cuantitativas y/o cualitativas (funcionales) de sus diferentes componentes: órganos, células y moléculas. En la actualidad se dispone de un gran número de pruebas diagnósticas que permiten analizar puntualmente diferentes elementos moleculares o celulares de la respuesta inmunitaria (RI) desde un punto de vista cuantitativo o funcional (proliferación celular, actividad citotóxica, etc.). También hay pruebas dirigidas al diagnóstico o descarte de enfermedades muy concretas en el campo de las inmunodeficiencias (ID) (cuantificación de Ig séricas o subtipos de linfocitos; v. Inmunodeficiencias primarias y secundarias, en cap. 340), las enfermedades autoinmunitarias sistémicas u órgano-específicas (EAI) (presencia de auto-Ac en suero; v. Enfermedades autoinmunitarias y tolerancia inmunológica, en cap. 341) y las hipersensibilidades (HPS) o alergias (cuantificación de IgE alérgeno-específica; v. Enfermedades por hipersensibilidad e inmunoalérgicas, en cap. 341). Finalmente, se dispone de pruebas inmunológicas que se realizan cuando un individuo va a ser sometido a determinados procedimientos terapéuticos (p. ej., tipificación de HLA de alta resolución en trasplante de progenitores hematopoyéticos [TPH]; estudios de presencia y especificidad de Ac anti-HLA en trasplante de órganos sólidos; estudio de gammapatías y de clonalidad de Ig, y TCR en el despistaje de algunos tumores hematológicos). Todas estas técnicas, como cualquier prueba diagnóstica, necesitan ser contrastadas externamente en programas de intercomparación. En el ámbito hispanohablante, la plataforma para la Garantía Externa de Calidad en

Laboratorios de Inmunología Diagnóstica (GECLID) es uno de los referentes para el ámbito del inmunodiagnóstico.

Muchas de las pruebas de diagnóstico del sistema inmunitario emplean Ac (policlonales o monoclonales) debido a la altísima especificidad de la reacción Ag-Ac. La utilidad de estas herramientas inmunológicas ha trascendido al propio laboratorio de inmunología y se utilizan en la actualidad en múltiples procedimientos diagnósticos de bioquímica (cuantificación de hormonas), microbiología (técnicas de diagnóstico serológico), hematología (determinación de grupos sanguíneos), etc.

Inmunoanálisis e inmunodetección molecular

Fundamento

Todas las técnicas de laboratorio que utilizan Ac y/o Ag y que se basan en la especificidad de la interacción entre estas moléculas se denominan genéricamente *inmunoanálisis* o *inmunoensayos.* La reacción Ag-Ac es una reacción bimolecular casi perfecta, basada en enlaces químicos entre ambas moléculas que hacen que encajen entre sí y se complementen como una llave y su cerradura. Los puntos de contacto entre el Ag y el Ac se llaman *epítopo* y *parátopo*, respectivamente. El epítopo es, a su vez, la suma virtual de las seis regiones de contacto del Ac con el Ag, tres en cada cadena (denominadas CDR). Estas uniones no son nunca covalentes y la fuerza de la interacción (denominada *afinidad del Ac*) estará determinada por el número y el tipo de enlaces químicos (puentes de hidrógeno, enlaces iónicos, fuerzas de van der Waals o interacciones hidrofóbicas) que se producen entre ambas moléculas, con existencia de un equilibrio dinámico entre ellas. En cualquier caso, la elevada especificidad de estas uniones permite el estudio y la cuantificación de sustancias (muy a menudo proteínas, pero también glúcidos, lípidos y, en general, cualquier molécula inmunogénica) sin necesidad de purificar, concentrar o tratar previamente las muestras problema (inmunodetección molecular). En la actualidad, la inmunodetección molecular con Ac es una herramienta central de la mayoría de los estudios moleculares de todas las áreas de diagnóstico y trazabilidad biomédicas.

Su desarrollo en los últimos años ha sido exponencial, de modo que hoy en día se utilizan para multitud de pruebas, algunas de las cuales se citan a continuación, aunque cabe reiterar que muchas trascienden al diagnóstico de enfermedades del sistema inmunitario (SI) y, por tanto, aquí no se presentan.

En un inmunoanálisis puede estudiarse la presencia o la cantidad de un Ag o un Ac, según nos interese. En los inmunoanálisis por inmunoprecipitación (IP) e inmunoaglutinación (IA), la base de la visualización de la reacción Ag-Ac es que su resultado, la formación de inmunocomplejos (IC), se evidencia por las propias propiedades físicas de estos IC y la visualización es directa (se hacen insolubles en la IP o hay partículas que aglutinan en la IA). Pero, en general, el

principal inconveniente de la reacción Ag-Ac es que los IC habitualmente son invisibles y, en este caso, se hace necesario revelarlos de algún modo mediante métodos alternativos y complementarios, añadiendo gracias a este complemento en la detección una gran versatilidad y una extraordinaria potencialidad metodológica. Cuando los IC se producen sobre una célula (como en las pruebas de microlinfocitotoxicidad para la tipificación HLA), el revelado se puede realizar mediante propiedades funcionales (activación del complemento y muerte celular), pero los inmunoanálisis más extendidos son aquellos en los que sobre la porción constante (o Fc) del Ac se ha colocado una «marca» de diferente naturaleza (Ac conjugados): enzimática (enzimoinmunoanálisis [EIA], los más frecuentes de los cuales son los ELISA; v. más adelante), fluorescente (inmunofluorescencias [IF]), radiactiva (radioinmunoanálisis [RIA]), etc. La gran variedad de posibilidades de «conjugar» los Ac con diferentes marcas amplía la flexibilidad y las opciones de los inmunoanálisis.

Cuando se piensa en realizar un inmunoanálisis para detectar una proteína o sustancia específica, la elección del sistema de revelado dependerá de distintos factores:

- *Concentración de la molécula en estudio.* Mientras los inmunoanálisis de precipitación (p. ej., nefelometría) muestran una baja sensibilidad —por lo que se utilizan para estudiar moléculas en alta concentración (microgramos)—, muchas aproximaciones (p. ej., el RIA) son extremadamente sensibles y es posible detectar moléculas en concentraciones mucho menores (picogramos).
- *Tipo de muestras.* Algunos inmunoanálisis son útiles para detectar y cuantificar moléculas en solución (RIA o EIA), en tanto que otros se basan en la detección e, incluso, localización de moléculas sobre células y/o tejidos (citometría, IF, inmunohistoquímica). Cuando un Ag es una partícula microscópica con diversos epítopos, puede formar red con el Ac y generar una estructura visible macroscópicamente (IA); y cuando es soluble, la red puede insolubilizarse y puede ser visible directamente a alta concentración (IP).
- *Características del Ac.* Algunos Ac tienen una gran especificidad, con capacidad para distinguir un Ag entre miles de millones de moléculas, algunas muy similares. Estos Ac se pueden usar sin necesidad de purificar la muestra previamente (p. ej., con sangre completa). En

algunos casos, interesará utilizar Ac policlonales (AcPo) para formar grandes redes Ag-Ac (IA o IP, etc.), pero, en general, suelen ser más útiles los monoclonales (AcMo; EIA o IF, etc.).

- *Otros aspectos determinantes.* La reacción Ag-Ac se puede producir y revelar en una matriz sólida como un papel *(Western-blot)* o un plástico (ELISA), o en suspensión (nefelometría, turbidimetría). En todo caso, la temperatura y el tiempo de la reacción son cruciales: con 4 °C las reacciones son más lentas, pero se reducen las uniones inespecíficas, mientras que a 37 °C estas últimas se potencian, pero los tiempos se reducen. En muchos inmunoanálisis será necesario realizar lavados muy «enérgicos» para evitar uniones inespecíficas (ELISA) o bloquearlas mediante el empleo de proteínas irrelevantes (albúmina). Por último, en todo inmunoanálisis debe disponerse de controles adecuados (positivos y negativos), parecidos a las muestras, y es fundamental calibrarlos frente a materiales internacionales de referencia.

Producción de anticuerpos

No se pueden realizar inmunoanálisis si no se dispone de la herramienta fundamental: los Ac, que pueden ser AcPo o AcMo. La obtención de ambos, en general, se basa en la inducción de RI adaptativas secundarias en animales de laboratorio (fig. 343-1). Los AcPo más habituales se producen mediante sangría de animales (los más usados son conejos) inmunizados repetidamente con el Ag de interés (se les extrae el suero inmunitario o antisuero). Alternativamente, los AcMo se producen combinando inmunizaciones (principalmente en ratón) y cultivo y transformación celular: tras dos o más inyecciones de Ag espaciadas en el tiempo para inducir una RI secundaria o de memoria, se extrae el bazo enriquecido en células B y plasmáticas específicas, las cuales se inmortalizan mediante fusión con una célula de mieloma. Los hibridomas resultantes (célula híbrida linfocito B-mieloma) se clonan y se seleccionan para la producción del Ac con la especificidad de interés, para su ulterior expansión y purificación de las Ig secretadas. Actualmente existen Ac elaborados por ingeniería molecular, entre los que destacan estructuras recombinantes de reconocimiento seleccionadas a partir de librerías de genes codificantes (los más frecuentes en virus filamentosos) para estas regiones

variables de reconocimiento (Fv) combinadas en cadena única (scFv, del inglés *single chain Fv*).

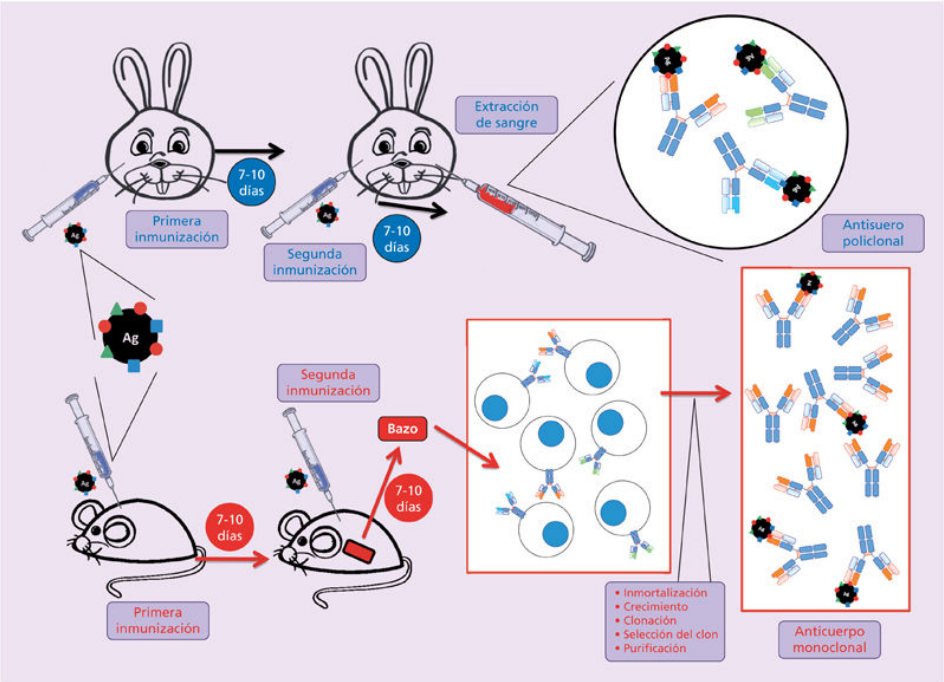


FIGURA 343-1 Esquema del proceso de obtención de Ac policlonales (*dibujo de la zona superior,* inmunización en conejo) y monoclonales (*dibujo de la zona inferior,* inmunización en ratón y producción de hibridomas).

En la mayoría de las técnicas diagnósticas se prefieren los AcMo, salvo en las que necesitan formación de grandes redes de IC (IA e IP), donde lo más frecuente es que se usen AcPo. La posibilidad de producción de AcMo no sólo ha propiciado un enorme desarrollo de los inmunoanálisis diagnósticos, sino que ha introducido estas moléculas en el tratamiento de enfermedades inmunomediadas, inflamatorias y oncológicas. Tal y como se obtienen en el ratón, los AcMo son ya útiles para aplicaciones diagnósticas, pero para su uso en terapia se debe sustituir (mediante ingeniería genética) parte de la cadena polipeptídica de las proteínas murinas por su equivalente humano. Estas sustituciones se llaman *humanización* y son comentadas en Inmunoterapias y biomarcadores, en cap. 342. Alternativamente, en los últimos años, se han diseñado nuevas estrategias de producción de anticuerpos monoclonales completamente humanos, con procedimientos basados en el uso de bacteriófagos *(phage display)*, cuya aplicación es únicamente terapéutica.

Tipos de inmunoanálisis

Precipitación y aglutinación

En relación con las técnicas de IA e IP, es necesario que: a) los Ag y/o los Ac se encuentren en concentraciones elevadas (µg-mg); b) el Ag tenga varios epítopos accesibles para el Ac, que suele ser AcPo, y c) se formen redes visibles de IC. Las redes de IC (fig. 343-2 A) se harán visibles cuando los IC precipiten espontáneamente a partir de Ag solubles, o se aglutinarán si los Ag están sobre partículas. Esto permite identificar la presencia del Ag o del Ac e, incluso, cuantificar su concentración cuando se combinan con otros parámetros (difusión) y una muestra precuantificada (para realizar una recta estándar). IP e IA son los inmunoanálisis más sencillos, pero los de menor sensibilidad. La precipitación es máxima cuando las concentraciones de Ag y Ac son equivalentes (zona de equivalencia), y disminuye si hay exceso de Ag o de Ac. Se pueden distinguir dos grandes tipos de análisis: los realizados en suspensión y los efectuados sobre un soporte semisólido (matriz de agar o agarosa).

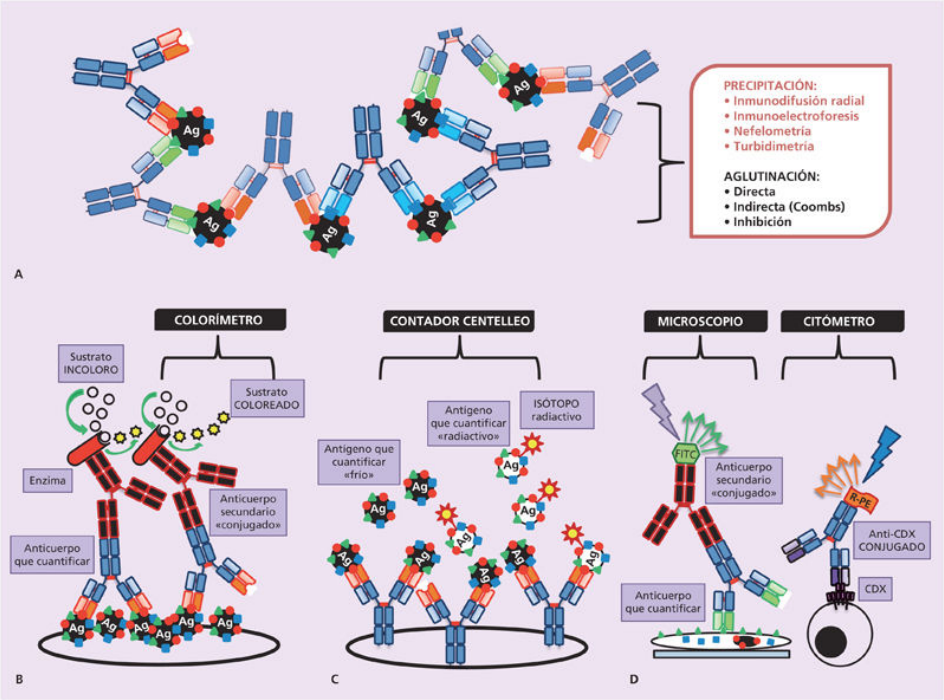


FIGURA 343-2 Tipos de inmunoanálisis. **A.** Aglutinación y precipitación, que necesitan la formación de grandes redes Ag-Ac; para ello, se deben utilizar Ac policlonales dirigidos frente a diferentes epítopos del Ag (en distintas formas y colores en la figura). **B.** Enzimáticos, que se basan en la detección del complejo Ag-Ac por un Ac secundario anti-Ig conjugado con una enzima; posteriormente se añade un sustrato de la enzima que, por la acción catalítica, se coloreará; el color se detectará de modo visible, como en la técnica *Western-blot* y la inmunohistoquímica, o se cuantificará con un colorímetro como en ELISA. **C.** Radiactivos, que suelen ser competitivos: el Ag proteico para cuantificar se mezcla con Ag radiactivo en cantidades conocidas y se produce competición entre la proteína fría y la radiactiva por unirse al Ac específico; posteriormente puede medirse la radiactividad inmovilizada y la libre y obtenerse cuantificaciones de altísima sensibilidad. **D.** Fluorescentes, que pueden ser indirectos *(panel izquierdo)* o directos *(panel derecho),* según haya o no un Ac intermedio entre el Ac conjugado fluorescente; las técnicas más habituales son inmunofluorescencia sobre cortes de tejidos y citometría de flujo.

Las IP en suspensión son cuantitativas y se dividen fundamentalmente en dos clases: nefelometría y turbidimetría. La *nefelometría* detecta la presencia de IC, al producir estos una dispersión (entre 15° y 90° con respecto al haz incidente) de los rayos de luz incidente; esta dispersión se detecta con un aparato específico denominado *nefelómetro.* Alternativamente, la *turbidimetría* detecta la disminución de la luz transmitida a través de la suspensión donde se

han formado los IC; la detección de la transmitancia se realiza en los llamados *turbidímetros.*

Las IP en gel son múltiples y se pueden combinar con técnicas de separación de proteínas mediante electroforesis, lo que aumenta su versatilidad y su potencial diagnóstico. La más sencilla de todas es la *inmunodifusión radial* (IDR), o técnica de Mancini, una técnica cuantitativa basada en la difusión de Ag de forma radial desde un pocillo central (donde se siembra el fluido biológico de interés), a través de una matriz de agarosa que contiene los Ac específicos contra la proteína en estudio. Los IC precipitan de forma radial, en anillo, y la precipitación es máxima en la zona de equivalencia (lugar en el que la precipitación es visible; se denomina *línea de precipitina*); el cuadrado del diámetro de precipitación es proporcional a la concentración del Ag de interés (y se calcula interpolando el valor de esta concentración en una recta patrón).

En la *inmunodifusión doble* (IDD), o método de Ouchterlony, los fluidos que contienen el Ag en estudio y el Ac detector difunden radialmente desde dos pocillos próximos, uno hacia el otro, y se establece un gradiente de concentración. Cuando se alcanza la zona de equivalencia se produce una línea de precipitina visible.

La *inmunoelectroforesis* es una variante de IP que permite identificar Ag en mezclas complejas combinando una primera separación electroforética de las proteínas de la muestra con la IP secundaria que, al dejar difundir Ac (específicos contra isotipos y cadenas pesadas o ligeras), genera bandas/curvas de precipitación que permiten definir, por ejemplo, monoclonalidades en suero u orina de pacientes con gammapatías neoplásicas. Actualmente, la inmunoelectroforesis ha sido prácticamente sustituida por otras variantes: a) en la *contrainmunoelectroforesis,* la migración electroforética se hace tanto con el Ag como con el Ac, que se cargan en dos pocillos distintos (como en la técnica de Ouchterlony). La precipitación se acelera con el campo eléctrico, formándose líneas de precipitina; b) la *inmunoelectroforesis en cohete* es una técnica cuantitativa equivalente a la IDR en la que, una vez cargados los Ag en pocillos de un gel impregnado con el Ac (como en la técnica de Mancini), se somete el gel a un campo eléctrico, de modo que el Ag se desplaza en el gel y, al encontrarse con el Ac, los IC precipitarán, hasta que se produce un agotamiento del Ag. En este caso, la precipitina tiene forma de estela de cohete, cuya altura y cuya área de precipitación son directamente proporcionales a la concentración de Ag; c) la *inmunofijación,* en la actualidad, es la técnica de elección para la detección y la identificación cualitativa de

paraproteínas. En esta técnica, tras la separación electroforética de proteínas séricas, el gel se pone en contacto con Ac específicos. Tras la reacción Ag-Ac, la precipitina puede ser visible o, para intensificarla, se seca el gel y se tiñen las proteínas (habitualmente con negro amido) (fig. 343-3), y d) estos métodos de IP se están viendo sustituidos por otros más automatizados y de interpretación más sencilla, como la inmunoelectroforesis capilar (CZE), en la que, antes de la electroforesis capilar de las proteínas, se realiza una presustracción de IC del suero, y este se enfrenta a partículas precipitantes que tienen unidos Ac específicos; el sobrenadante se somete a electroforesis para asistir a la desaparición de los componentes monoclonales. Esta técnica también se denomina *inmunosustracción.* Por su bajo costo, su sensibilidad y su flexibilidad, la mayoría de los laboratorios, no obstante, siguen usando la inmunofijación.

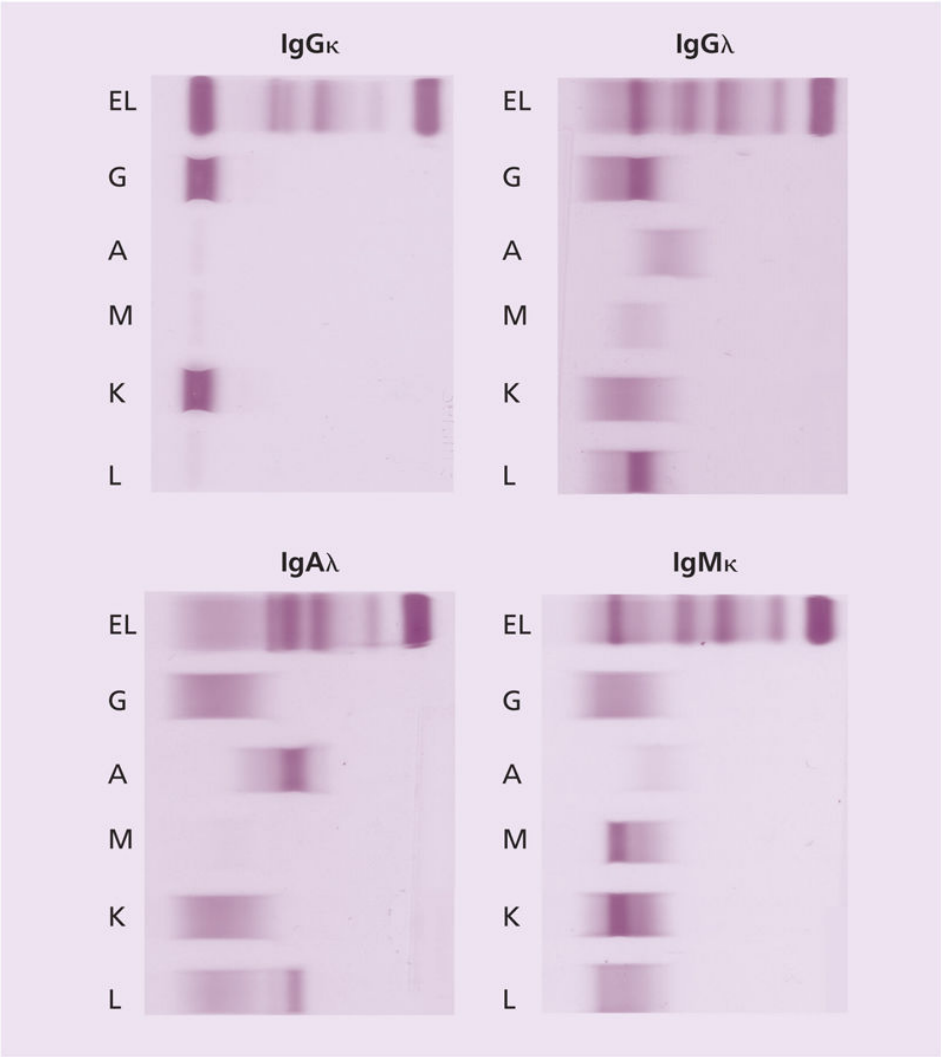


FIGURA 343-3 Inmunofijación. Tipificación mediante inmunofijación de gammapatías monoclonales presentes en el suero de cuatro pacientes distintos: IgGκ, IgGλ, IgAλ e IgMκ. Espectro electroforético (EL) seguido de inmunofijación con Ac contra las cadenas pesadas γ (G), α (A) y μ (M) y contra las cadenas ligeras κ (K) y λ (L). La banda homogénea y coincidente del espectro electroforético y las «inmunofijadas» por los Ac permiten identificar la clase de Ig monoclonal y su tipo de cadenas ligeras.

Cuando en un inmunoanálisis el Ag es particulado (una célula o partícula), la reacción con AcPo puede dar lugar a *aglutinación* de las partículas. Los Ac que producen este tipo de reacciones se denominan *aglutininas.* Un ejemplo de utilización universal es la determinación de los grupos sanguíneos ABO, en la que la partícula es un hematíe *(hemaglutinación).* En la *hemaglutinación directa*, los eritrocitos se mezclan con antisueros anti-A, anti-B y anti-D (en la actualidad se están sustituyendo por AcMo) y, en unos minutos, se aprecia la

aglutinación por la formación de grumos visibles. En la *aglutinación indirecta* se mezcla suero del individuo con hematíes A y B previamente tipificados y luego se añade un Ac antiinmunoglobulina (anti-Ig) de amplificación de la red de IC, por lo que la hemaglutinación permite detectar Ac séricos (isoaglutininas) contra Ag eritrocitarios. De manera equivalente, en el caso de transfusiones sanguíneas, se realizan las denominadas *pruebas cruzadas*, que son hemaglutinaciones directas para determinar la compatibilidad entre el suero del receptor y los hematíes del donante: hematíes lavados del donante se enfrentan con suero del receptor, examinando la ausencia o presencia de aglutinación (prueba positiva, transfusión improcedente). Se puede hacer una cuantificación a partir del título (máxima dilución a la que el Ac mantiene detectable su reactividad).

Otra aplicación de estas técnicas es la detección del título de Ac antiinfecciosos y la tipificación de diferentes cepas bacterianas, mediante la denominada *aglutinación bacteriana.* Así se pueden determinar en el suero Ac específicos frente a un agente patógeno. Alternativamente, esta técnica hace posible identificar una cepa específica de un determinado género bacteriano (como *Salmonella*), al enfrentar el agente patógeno con una batería de antisueros específicos dirigidos frente a diferentes Ag o epítopos concretos.

En la llamada *aglutinación pasiva* se absorben previamente los Ag sobre las partículas y posteriormente se realiza la IA (p. ej., se ha usado clásicamente para la detección del factor reumatoide en suero).

Por último, se han desarrollado técnicas como la *inhibición de la aglutinación*, en la que se detecta la presencia de una sustancia en solución por su capacidad de bloquear una aglutinación. Esta técnica se usa para la detección en suero de drogas (heroína o cocaína), incubando el suero del sospechoso con el Ac antidroga antes de enfrentarlo a la aglutinación de las partículas recubiertas de la droga en estudio.

Enzimoinmunoanálisis

En los enzimoinmunoanálisis, el Ac secundario se ha conjugado con una enzima. Posteriormente, un sustrato para dicha enzima, cuando se añade, rinde un producto coloreado (fig. 343-2 B) que se produce en proporción directa a la cantidad de IC. Dentro de esta variante del EIA hay técnicas cuantitativas (ELISA) y cualitativas (*Western-blot*, *inmunoblot*, inmunohistoquímica). Los lavados enérgicos de los elementos que no forman IC específicos son fundamentales tras cada paso del proceso.

El *ELISA* es la técnica de elección para cuantificar proteínas solubles en fluidos corporales o sobrenadantes de cultivo celular. Es un inmunoanálisis en el que uno de los componentes (Ag o Ac) está adsorbido sobre una placa de plástico, y el resto de las reacciones se hacen en medio líquido. Debe disponerse de Ac para la proteína en estudio (o Ag purificados si lo que se estudia son Ac).

La variante de *ELISA indirecto* se utiliza para cuantificar Ac específicos en un suero. En este método, el Ag se fija a pocillos de plástico y luego se añade el suero del paciente en estudio para que se unan sus Ac (si los hubiere). A continuación, tras lavar las proteínas no adheridas al Ag, se añade un Ac anti-Ig (humana) que lleva una enzima conjugada en su porción Fc. Si hubo Ac en el suero del paciente, este segundo Ac quedará unido a ellos. Tras otro lavado, se añade el sustrato y la generación de color por acción enzimática nos informa de manera proporcional de la cantidad de Ac presente en el suero (v. fig. 343-2 B).

La variante que se usa cuando se desean cuantificar moléculas en solución (p. ej., citocinas séricas) es el denominado *ELISA en sándwich:* se adhiere el Ac (p. ej., anticitocina) al plástico del pocillo y, sobre este paso inicial, se añade la solución que se quiere cuantificar (el suero del paciente o sobrenadante de cultivo); posteriormente se incluye en el pocillo otro Ac anti-la misma molécula (anticitocina), que debe ser diferente del que se pegó al plástico; este es el Ac conjugado con una enzima. De nuevo, la producción de color al añadir el sustrato enzimático informa de la cantidad de IC. El Ag (citocina) en estudio queda «emparedado» entre los dos Ac, y de ahí el nombre de la técnica.

Una variante peculiar de ELISA que nos informa de la función celular es el ensayo *ELISPOT (enzyme-linked-immunosorbent SPOTS),* que permite determinar frecuencias de células productoras de una determinada molécula (p. ej., linfocitos T o B específicos frente a un determinado Ag o que sintetizan una citocina). Su funcionamiento es similar al ELISA en sándwich: se recubren pocillos de placas de plástico con Ac frente a la proteína en estudio y, a continuación, se siembran diferentes diluciones de células que se estimulan (a 37 °C y en presencia de CO_2) para producir la sustancia de interés; si se produce la sustancia en estudio, quedará capturada por el Ac pegado al plástico. Posteriormente se lavan los pocillos para eliminar células y otras sustancias, y el resto del proceso es idéntico al del ELISA en sándwich, en el que se añade un sustrato que, tras la reacción enzimática, produzca

precipitados visibles: cada precipitado *(spot)* corresponderá con una única célula, de modo que las células positivas pueden contarse al microscopio de modo manual o automatizado. Es una técnica compleja que, por su gran sensibilidad, se está empezando a usar como procedimiento diagnóstico (p. ej., es un estándar aceptado para la valoración de la RI antituberculosa y también la RI anti-CMV, EBV y otros virus).

Otro EIA cualitativo muy utilizado en laboratorios diagnósticos es el asociado a la técnica denominada *Western-blot:* tras una separación de moléculas antigénicas (proteicas) en geles de poliacrilamida, se transfieren e inmovilizan en membranas de nailon o nitrocelulosa. La detección de las proteínas en estudio se realiza por incubación de dichas membranas con Ac específicos conjugados con enzimas (rara vez con isótopos radiactivos) y la posterior adición del sustrato específico de dicha enzima, lo que produce una coloración de la membrana en el punto donde está el antígeno (Ag). Este análisis también permite la detección de Ac en un suero: si se tiene un extracto de proteínas antigénicas (p. ej., de HIV, se separan electroforéticamente, se transfieren a la membrana y después se incuban con sueros de individuos en estudio; los IC se pondrán de manifiesto con Ac secundarios anti-Ig conjugados con una enzima. Una reacción enzimática positiva indicará presencia en el suero de Ac anti-HIV.

Una variante de la técnica *Western-blot* muy utilizada en el diagnóstico de EAI y alergias es la llamada *inmunoblot:* en este caso, las proteínas (colección de Ag) no se separan electroforéticamente, sino que se adhieren a una tira de nailon o nitrocelulosa en un orden preciso y, sobre este soporte, se añade el suero del paciente en estudio seguido de unas anti-Ig humanas conjugadas con una enzima (Ac secundario). Tras añadir el sustrato, la enzima colorea claramente las posiciones de los Ag para los que hay Ac en el suero problema. Esta técnica se utiliza, por ejemplo, para identificar diferentes auto-Ac frente a auto-Ag (v. fig. 343-2).

Por último, otra técnica de gran interés (p. ej., en biopsias de tumores) es la denominada *inmunohistoquímica:* cortes criostáticos de un tejido en estudio se enfrentan a Ac específicos conjugados con enzimas, identificando la expresión y la localización celular y tisular exacta de los Ag (p. ej., tumorales, de diferenciación y función celular) mediante la posterior reacción enzimática que colorea el corte de tejido. La interpretación de la reacción ha de hacerse al microscopio.

Radioinmunoanálisis

El *RIA* ha sido clásicamente considerado uno de los inmunoanálisis con mayor sensibilidad. En este caso, el Ac o el Ag se conjugan con isótopos radiactivos. Se conocen numerosas variantes de este análisis (similares a las descritas para los EIA), pero la más utilizada es el RIA competitivo (fig. 343-2 C): la molécula que se desea cuantificar (fría) compite con cantidades radiactivas conocidas de la misma sustancia para unirse con su Ac específico. Cuanto menos Ag frío se tenga (el que se está cuantificando), mayor será la cantidad de Ag radiactivo unido al Ac, y viceversa. Con un contador de centelleo se mide la radiactividad del Ag unido (al Ac) y libre. Esta técnica está en creciente desuso por problemas asociados al manejo de material radiactivo, y se sustituye por procedimientos ELISA quimioluminiscentes de sensibilidad similar.

Otro inmunoanálisis (radiactivo habitualmente) que se utiliza en investigación a nivel molecular es la *inmunoprecipitación* (no debe confundirse con la detección por inmunoprecipitación o IP, anteriormente comentada como concepto de detección por precipitación intrínseca de ciertos IC). Este método se usa para detectar una molécula de interés (proteína, RNA, etc.) en un tipo celular determinado: a partir de un extracto celular en el que se ha producido un marcaje metabólico (incorporando al cultivo de crecimiento celular un isótopo radiactivo), se precipitan las moléculas aprovechando Ac específicos unidos a soporte denso (p. ej., partículas de sefarosa) y se someten a electroforesis. Luego se define el peso molecular de lo detectado por el Ac. Una variante de esta inmunoprecipitación revela la presencia/ausencia de una proteína no marcada mediante un segundo Ac marcado. Esta técnica permite estudiar, por ejemplo, si una célula concreta expresa la proteína de modo basal o tras la inducción por algún estímulo.

Inmunofluorescencia

Las IF son inmunoanálisis en los que el revelado de la reacción Ag-Ac se realiza por incorporación de elementos fluorescentes. Para ello, habitualmente los Ac se conjugan (por su porción Fc) con una molécula fluorescente (fluorocromo). La IF se puede realizar sobre tejidos o células fijados sobre portaobjetos o sobre células en suspensión (fig. 343-2 D).

Hay dos grandes tipos de inmunoanálisis fluorescentes. La *inmunofluorescencia indirecta (IFI)* es la técnica de cribado *(screening)* más

utilizada para estudiar la presencia de auto-Ac séricos frente a un determinado tejido: sobre células cultivadas (o tejidos) fijadas en un portaobjetos se añade el suero del paciente en estudio y luego se añade un Ac secundario anti-Ig humanas conjugado con un fluorocromo. El portaobjetos se estudia al microscopio de fluorescencia y se evalúa si hubo (o no) reacción (v. fig. 343-2 D) y su título (máxima dilución a la que el suero permanece positivo). En cambio, la *IF directa* permite estudiar sobre un tejido o célula (tanto fijadas sobre un portaobjetos como en suspensión) la expresión de un determinado Ag, mediante su incubación con un Ac específico marcado con el fluorocromo.

El inmunoanálisis fluorescente más generalizado para el estudio de células en suspensión es la citofluorometría de flujo. Para realizar esta técnica es preciso disponer de un equipo específico llamado *citómetro de flujo*, y con él se pueden realizar análisis indirectos o directos (según si hay o no un Ac no marcado entre el Ag en estudio y el Ac fluorescente, respectivamente). Mediante esta técnica se puede estudiar la expresión de diferentes proteínas (de membrana o intracelulares), las características morfológicas de las células y múltiples funciones de estas que se puedan rastrear con moléculas fluoresceinadas. (v. fig. 343-2 D).

En un citómetro de flujo, la suspensión de células fluye por una cámara rodeada por un líquido acuoso (flujo envolvente). El diámetro de los capilares y el flujo envolvente obliga a las células a pasar por esta cámara de una en una. En ese punto, se hace incidir una luz láser (hay citómetros hasta con cinco láseres, pero el más habitual es el de 488 nm), lo que nos va a permitir obtener información de múltiples parámetros en cada célula:

- Las células no son opacas (sino translúcidas) y su paso por el haz láser produce una zona de penumbra proporcional a su tamaño (o volumen celular). Esta penumbra se recoge con el detector frontal (FS, del inglés *forward scatter*) que está en línea con el haz de luz.
- Parte de la luz que incide sobre el citoplasma será refractada por toda la superficie de la célula, con un retraso proporcional a la granularidad (o complejidad) de su citoplasma. Esta refracción se registra en el detector lateral (SS, del inglés *side scatter*), que suele estar en un ángulo de 90° con respecto al haz de luz incidente.
- Si se han marcado las células con sustancias fluorescentes, la incidencia del haz láser excitará los diferentes fluorocromos, que emitirán luz en diferentes longitudes de onda. Así se puede teñir desde

el DNA nuclear (para estudios de ciclo celular o viabilidad) hasta lípidos de membrana plasmática (para estudios de apoptosis), calcio citoplasmático (para estudios de función celular) y, sobre todo, proteínas de membrana o intracelulares (mediante el uso de AcMo conjugados con diferentes fluorocromos). Un citómetro de flujo puede tener entre 3 y 20 detectores de fluorescencia (cada uno reconoce una longitud de onda diferente), por lo que se pueden hacer análisis multicolor y detectar múltiples parámetros (estructurales y funcionales) simultáneamente.

La aplicación más utilizada es la determinación de subpoblaciones linfocitarias en sangre periférica, que permite descartar o diagnosticar numerosas inmunodeficiencias primarias (IDP) y realizar el seguimiento en las secundarias (IDS). La citofluorometría se ha convertido también en una técnica imprescindible para el despistaje de la mayoría de las leucemias y los linfomas, y se ha comenzado a utilizar en algunas pruebas de histocompatibilidad y autoinmunidad.

En los últimos años se han desarrollado citómetros sencillos (un láser, un detector de tamaño y dos detectores de fluorescencia) que permiten analizar microesferas que, unidas a Ac (u oligonucleótidos), consiguen cuantificar las moléculas a las que se unen. Las microesferas pueden ser de tamaños diferentes (habitualmente 10), y para cada tamaño las partículas se pueden rellenar con un fluorocromo en concentraciones distintas (también habitualmente hasta 10). La combinación de estos dos parámetros (tamaño e intensidad de fluorescencia) diferencia microesferas distintas (hasta 100 combinaciones en la propuesta de 10 tamaños × 10 intensidades anterior). Cada una de estas partículas está recubierta en su superficie por un Ag o un Ac específico (Ag nucleares, Ag HLA, Ac anticitocinas, alérgenos, etc.) o un oligonucleótido. Tras incubar el suero (o DNA amplificado) en estudio con la mezcla de las microesferas, se revelarán los IC que se formen con otro fluorocromo distinto del que llevan incorporado las partículas. Estos inmunoensayos, realizados principalmente bajo la metodología Luminex®, permiten analizar cuantitativamente de forma simultánea decenas de parámetros diferentes en una única preparación y con muy poco volumen de partida.

Otra variante de la citometría combina la cuantificación de la masa molecular de determinados elementos (principalmente lantánidos) mediante

espectrometría de masas. El llamado *CytOf*, o *citómetro de masas*, puede analizar a nivel de cada célula decenas de moléculas y definir subpoblaciones con una precisión molecular que difícilmente puede llegar a conseguir el citómetro habitual. En todo caso, aunque es una opción consolidada a nivel de investigación en biología de sistemas, todavía no ha llegado a la práctica diagnóstica habitual.

En la última década también se ha producido un desarrollo exponencial de las técnicas de los *microarrays* (micromatrices o biochips) fluorescentes. Se han desarrollado chips con cientos (o miles) de Ag adheridos sobre un soporte sólido (muchas veces un portaobjetos), de modo que, al añadir sobre ellos suero de un paciente seguido de un Ac secundario fluorescente anti-Ig humanas, es posible realizar simultáneamente miles de inmunoanálisis y, así, detectar de una sola vez una IgE específica en un proceso alérgico o la presencia de un determinado auto-Ac (entre cientos de auto-Ac posibles). De modo similar, se pueden adherir sobre el soporte sólido cientos (o miles) de Ac diferentes, cada uno de ellos específico para un Ag diferente. Todos estos inmunoanálisis en *array* que detectan Ag o Ac se denominan *inmunoarrays.* En el caso de los alérgenos, la detección por *microarrays* de las IgE específicas es uno de los métodos que dan soporte a lo que se conoce como *alergia molecular.*

Inmunoanálisis revelados por complemento

La activación del sistema del complemento por la vía clásica necesita la formación previa de IC. Esta característica funcional del sistema inmunitario se puede aprovechar también para algunos inmunoanálisis. Su uso más universalizado es en la técnica de *microlinfocitotoxicidad* (mlct), que se emplea para la *tipificación de los Ag HLA* expresados en la superficie de linfocitos (si bien está en progresivo desuso debido a la simplicidad creciente de las pruebas basadas en DNA) o en las pruebas cruzadas o *cross-match:* tras aislar los linfocitos mediante un gradiente de densidad, se enfrentan a un panel de Ac (mono- o policlonales) de especificidad anti-HLA conocida. Una vez formados los IC, hay que añadir una fuente externa de complemento (habitualmente se usa suero de conejo), de forma que, en los micropocillos en los que haya habido reacción Ag-Ac, se producirá lisis celular visualizable a través del microscopio de fluorescencia (usando fluorocromos marcadores de viabilidad/mortalidad) o del microscopio de contraste de fases (cuando se combina con la simple tinción con eosina que sólo tiñe células muertas).

Pruebas diagnósticas de inmunidad innata

Pruebas *in vitro*

En la tabla 343-1 se resumen las diferentes pruebas utilizadas.

Tabla 343-1

Técnicas de laboratorio para la evaluación de la inmunidad innata

Pruebas	Inmunidad	Determinación	Técnicas más habituales
Cuantitativas	Humoral	Cuantificación de proteínas del complemento: C3, C4 Cuantificación de proteínas de fase aguda: PCR	Inmunoanálisis de precipitación: Nefelometría o turbidimetría Inmunodifusión radial
		Cuantificación de citocinas: IL-1β, TNF-α, IL-6	Inmunoanálisis enzimático o fluorescente: ELISA Luminex® o citometría de flujo
	Celular	Recuento celular de monocitos, neutrófilos, basófilos y eosinófilos	Contadores hematológicos: Hemograma con fórmula leucocitaria
		Marcadores de superficie (CD) específicos de monocitos y granulocitos	Inmunoanálisis fluorescente: Citometría de flujo
Cualitativas (funcionales)	Humoral	Actividad hemolítica total del complemento (AP50)	Lisis de hematíes de conejo no sensibilizados mediada por la vía alternativa del complemento
	Celular	Adherencia	Estudio de adherencia a vidrio de polimorfonucleares
		Quimiotaxis	Estudio de migración de polimorfonucleares a favor de gradiente de sustancias quimiotácticas: En cámara de Boyden En citómetro de flujo: se estudian los cambios de tamaño y de expresión de selectinas debidos a la migración quimiotáctica
		Fagocitosis	Estudio de fagocitosis de bacterias fluoresceinadas por monocitos y granulocitos mediante citometría de flujo

Pruebas	Inmunidad	Determinación	Técnicas más habituales
		Estallido oxidativo	Estudio de oxidación de DHR tras activar monocitos y granulocitos con PMA o bacterias. Al oxidarse, el DHR emite fluorescencia, que se detecta mediante citometría de flujo
		Test de activación/desgranulación de basófilos (TAB)	Estudio de activación de basófilos en presencia de péptidos quimiotácticos o de alérgenos específicos: Detección de liberación de histamina mediante ELISA Detección de marcadores de activación (CD63) mediante citometría de flujo
		Citotoxicidad NK	Linfocitos periféricos se enfrentan a la línea celular K562, susceptible de la acción NK. Se mezclan células efectoras y diana a diferentes proporciones y se mide la muerte celular de las células K562 por tinción de su DNA con yoduro de propidio mediante citometría de flujo

La *función global de la vía clásica del sistema del complemento* se estudia mediante la prueba llamada *CH50*, que cuantifica la capacidad hemolítica total del sistema y se expresa como la dilución del suero problema que provoca la lisis del 50% de los hematíes de carnero sensibilizados con Ac. Similarmente, pero de manera menos habitual, también se mide la función global por la vía alternativa mediante la prueba del AP50, donde la diana son hematíes no sensibilizados. Estos ensayos, para su correcta interpretación, deben complementarse con pruebas cuantitativas para determinar la concentración sérica de los factores B, D, properdina o C3 (nefelometría, turbidimetría, inmunodifusión o ELISA). También tiene interés cuantificar y/o estudiar la funcionalidad del *C1 inhibidor* (incluso cuando este se haya cuantificado y su concentración sea normal) en pacientes con sospecha de angioedema hereditario.

Entre los diferentes aspectos funcionales de las células de la inmunidad innata, se puede evaluar la *fagocitosis*, una de las funciones efectoras más importantes de los monocitos-macrófagos y algunos granulocitos. Antiguamente existían diferentes ensayos basados en la microscopia, pero en la actualidad se utiliza la citometría de flujo, que es más sensible y objetivable. Para ello se mezclan los leucocitos del paciente con bacterias opsonizadas fluorescentes, y con ello las células fagocíticas adquieren fluorescencia con una intensidad dependiente del número de bacterias fagocitadas.

Una vez fagocitados, las células innatas degradan los microorganismos en los fagolisosomas; debido a esta digestión, se produce el denominado «choque o estallido oxidativo» por la liberación masiva de metabolitos del oxígeno. Y este parámetro se puede analizar: para ello se estimulan las células con un éster de forbol (PMA) y se cuantifica la liberación de estos metabolitos por diferentes técnicas: antiguamente, esta capacidad se medía por la reducción de nitroazul de tetrazolio (NBT) que se observaba al microscopio óptico, basada en un cambio de color del amarillo (NBT) al púrpura (formazán), inducido por la actividad metabólica de los fagocitos; hoy día se usa preferentemente la citometría de flujo (se cargan las células con dihidrorrodamina [DHR], sustancia que emite fluorescencia cuando se oxida).

La citotoxicidad mediada por linfocitos NK se estudia enfrentando linfocitos expresar moléculas HLA de clase I, deja de inhibir la función citotóxica de las NK). Clásicamente se mezclaban ambas células a diferentes proporciones efectoras (NK)/diana (K562), estas últimas precargadas con isótopos de cromo (^{51}Cr) y, después, se cuantificaba la liberación de este al medio, proporcional a la actividad NK. En la actualidad, esta actividad se puede analizar también por citometría de flujo usando sustancias intercalantes fluorescentes en el DNA, que permiten cuantificar las células K562 lisadas.

Pruebas *in vivo*

La medición de inmunidad innata *in vivo* no se realiza de manera rutinaria, y no se dispone de muchas opciones metodológicas para hacerla. La aplicación principal es el despistaje de ID mediante pruebas de HPS retardada que miden de modo global la RI celular (innata y adaptativa), pero sobre todo la adaptativa (RI secundaria o de memoria). La mayoría de las técnicas —quimiotaxis a través de pocillos con membranas con poros *(transwells)* que permiten el paso de leucocitos cuando al otro lado hay quimiocinas

quimiotácticas, o estimulaciones de TLR— se aplican en muy pocos centros, por lo que su descripción excede los objetivos divulgativos de este capítulo.

Pruebas diagnósticas de inmunidad adaptativa

En la tabla 343-2 se resumen las pruebas que permiten evaluar los elementos humorales y celulares de la inmunidad adaptativa.

Tabla 343-2

Técnicas de laboratorio para la evaluación de la inmunidad adaptativa

Pruebas	Inmunidad	Determinación	Técnicas más habituales
Cuantitativas	Humoral	Cuantificación de inmunoglobulinas (G, A, M) subclases de IgG Cuantificación de IgE total Cuantificación de factor reumatoide (anticuerpos anti-IgG)	Inmunoanálisis de precipitación: Nefelometría o turbidimetría Inmunodifusión radial
		Cuantificación de IgE específica (en alergias)	Inmunoanálisis enzimático o fluorescente: ELISA (enzimático) o UniCAP® (fluorescente) Luminex® *Inmunoblot* (sólo detección de IgE)
		Cuantificación de citocinas séricas Cuantificación de inmunocomplejos circulantes	Inmunoanálisis enzimático o fluorescente: ELISA Luminex® o citometría de flujo
	Celular	Recuento de linfocitos	Hemograma con fórmula leucocitaria
		Fenotipo de linfocitos (poblaciones mayoritarias): T (CD3, CD4, CD8)/B (CD19)/NK (CD16 y/o 56, $CD3^-$)	
		Fenotipos de poblaciones específicas: Vírgenes/memoria (CD45RA/CD45R0) Moléculas de adhesión: CD18 Receptores de citocinas: CD25 Moléculas de activación: CD40L, CD95L, CD69, etc.	

Pruebas	Inmunidad	Determinación	Técnicas más habituales
		Frecuencia de CD4 o CD8 específicos de Ag (tetrámeros)	Inmunoanálisis fluorescente: citometría de flujo
Cualitativas (funcionales)	Humoral	Ensayo funcional de complemento total (CH100) Ensayo funcional del inhibidor de C1	Lisis de hematíes de carnero sensibilizados mediada por la vía clásica del complemento
		Anticuerpos «naturales» (isohemaglutininas)	Inmunoanálisis de aglutinación
		Producción de anticuerpos vacunales	Inmunoanálisis enzimático: ELISA
		Síntesis de Ig *in vitro*	Estimulación de linfocitos B con mitógenos seguido de medición en el sobrenadante de Ig secretadas por inmunoanálisis enzimático (ELISA)
	Celular	Estimulación de linfocitos de sangre periférica con mitógenos y posterior estudio de: Proliferación/blastogénesis/síntesis de DNA Síntesis de citocinas intracelulares: IFN-γ, IL-4 (perfil Th1 frente a Th2) Fosforilación de proteínas citoplasmáticas Apoptosis celular: anexina V-yoduro de propidio	Diferentes aproximaciones metodológicas: Proliferación: ensayos radiactivos, colorimétricos o fluorescentes (citometría de flujo) Síntesis de citocinas: ELISA y citometría de flujo Fosforilación de proteínas: citometría de flujo e inmunoprecipitación Apoptosis: citometría de flujo

Pruebas *in vitro*

Inmunidad humoral

Pruebas cuantitativas

La cuantificación de las clases y subclases de Ig séricas se realiza mediante diferentes inmunoanálisis ya comentados previamente. La cuantificación de IgG, IgA e IgM sérica es esencial ante sospecha de IDP o IDS (incluso ante electroforesis normales), obligada en gammapatías monoclonales (para cuantificar tanto la paraproteína como las Ig normales residuales) y recomendable en algunas EAI asociadas (p. ej., celiaquía). La cuantificación de subclases de IgG es relevante ante infecciones respiratorias de repetición en las que se debe sospechar un déficit selectivo de alguna de ellas. Y también es importante la cuantificación de IgG4 para la evaluación de patologías mediadas por este isotipo. La cuantificación de IgD está indicada ante sospecha de mielomas de tipo IgD, así como de síndrome de hiper-IgD, que debe distinguirse de otros cuadros de fiebre periódica (p. ej., fiebre mediterránea familiar), en los que también puede estar incrementada la concentración de este isotipo. Es útil en algunos casos la cuantificación de Ig en otros fluidos biológicos como, por ejemplo, la dosificación de IgG en el LCR en procesos neurológicos con síntesis local de IgG, como esclerosis múltiple y panencefalitis esclerosante subaguda (se calcula el cociente IgG/albúmina en el LCR dividido por el cociente IgG/albúmina en suero; si este índice es superior a 0,7, indica síntesis intratecal de IgG), o la cuantificación de IgA en saliva en casos de sospecha de déficit de IgA. La utilidad de cuantificar IgE total o específica en suero se comenta en el capítulo 341, Alergia. Autoinmunidad.

El denominado *factor reumatoide* (FR) consiste en Ac, principalmente de clase IgM, contra la porción Fc de IgG; su presencia en suero es uno de los criterios diagnósticos de artritis reumatoide, y se encuentra en el 50%-90% de estos pacientes. Se conocen varios métodos para la detección del FR basados en reacciones de aglutinación o precipitación, como la nefelometría y la turbidimetría.

La detección de *IC en suero* no es esencial para el diagnóstico de ninguna enfermedad, pero se ha postulado como útil en la monitorización de procesos en los que la producción de IC desempeña un papel relevante. Su incremento en suero no implica una enfermedad con lesiones por depósito de IC y, a la inversa, pueden no detectarse en enfermedades con lesiones causadas por este

mecanismo; son los IC depositados en los tejidos los que causan el daño, y lo que tiene valor es su demostración por técnicas de inmunohistoquímica. Por ello, en la actualidad, la mayoría de los centros han dejado de cuantificar los IC.

Como ya se ha comentado, existen pruebas de ELISA altamente fiables para medir la concentración de una gran variedad de *citocinas* y *quimiocinas* en suero, plasma y otros líquidos biológicos, así como en sobrenadantes de cultivo de linfocitos estimulados. No obstante, actualmente se están imponiendo las plataformas *multiplex*, que permiten medir simultáneamente numerosas citocinas en una cantidad ínfima de muestra. Una de las plataformas más utilizadas, por su robustez y simplicidad, es el sistema Luminex®, explicado anteriormente.

Las *crioglobulinas* son Ig que precipitan a 4 °C y se redisuelven a 37 °C. Su detección es conceptualmente muy sencilla: se incuba el suero a 4 °C durante períodos prolongados y se estudia la aparición o no de crioprecipitados; si el crioprecipitado es valorable (criocrito superior al 0,5%-1%), se debe intentar caracterizar (mediante técnicas de inmunofijación) su carácter mono- o policlonal para su clasificación en:

- *Tipo I:* una única Ig monoclonal; el 20%-25% de las crioglobulinas.
- *Tipo II o mixta:* formadas por IgM monoclonal (con actividad FR) e IgG policlonal; suponen alrededor del 25% de las crioglobulinas (p. ej., forma idiopática esencial asociada a la infección por el VHC).
- *Tipo III:* constituidas por dos (IgM/G) o tres (IgM/G/A) Ig de carácter policlonal; suponen el 40% de las crioglobulinas.

Pruebas funcionales

En el caso de las Ig, se puede evaluar su funcionalidad por diferentes métodos: es posible estudiar la función aglutinina de las IgM frente a los grupos sanguíneos (*isohemaglutininas* naturales mediante aglutinación directa de hematíes de grupo conocido); también se puede evaluar la producción de *Ac específicos tras una vacunación*, tomando suero del paciente antes de la vacunación y 4 semanas después (p. ej., frente al neumococo). Por último, también se puede estudiar la capacidad de los linfocitos B para *sintetizar Ig in vitro*, mediante estimulación con mitógeno de la cizaña (PWM) y la cuantificación en el sobrenadante de 5-7 días de cultivo de las Ig secretadas

(con ELISA de alta sensibilidad), pero se trata de un método que pocos laboratorios clínicos han llegado a incorporar en su práctica asistencial diaria.

Inmunidad celular

Pruebas cuantitativas

El estudio más básico de la inmunidad celular adaptativa es el recuento de linfocitos totales mediante un hemograma con fórmula leucocitaria. El estudio de *subpoblaciones linfocitarias* es obligado ante toda sospecha de IDP o IDS. Se realiza mediante citometría de flujo y permite conocer el porcentaje y la concentración absoluta de los linfocitos T (y sus subtipos cooperadores y citotóxicos/supresores), B y NK (fig. 343-4). Además, los valores absolutos (células/µL) de células T cooperadoras ($CD3^+$ y $CD4^+$) en sangre son un parámetro imprescindible en el diagnóstico del SIDA y el seguimiento de la terapia antirretroviral en individuos HIV^+.

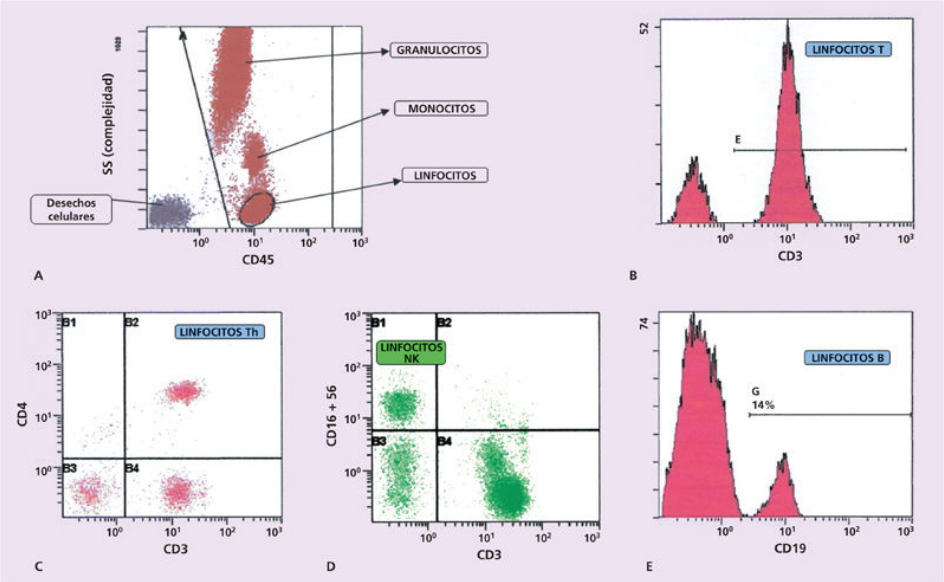


FIGURA 343-4 Citometría de flujo. Se muestra el estudio de subpoblaciones linfocitarias básicas (T, B y NK) en un individuo sano mediante citometría de flujo a cuatro colores. **A.** Selección de linfocitos en función de su mayor expresión de CD45 y su baja complejidad citoplasmática (SS, *side scatter*). **B.** Estudio de linfocitos T totales por la expresión de CD3 (segmento E). **C.** Estudio de linfocitos T cooperadores por la expresión conjunta de CD3 y CD4 (sector B2). **D.** Estudio de linfocitos NK por la expresión de CD16 y/o CD56 y la ausencia simultánea de expresión de CD3 (sector B1). **E.** Estudio de linfocitos B por la expresión de CD19 (segmento G). La intensidad de fluorescencia se muestra en escala logarítmica y la complejidad citoplasmática en escala lineal.

En el despistaje de las ID, a veces es necesario estudiar subpoblaciones linfocitarias más específicas (subtipos de células T o B, moléculas de adhesión, marcadores de activación, receptores de citocinas, marcadores de células vírgenes o memoria, etc.). Todas estas determinaciones diagnósticas se suelen realizar por citometría de flujo, y se necesitan los AcMo específicos para las moléculas que se desea estudiar.

Pruebas funcionales

La mayoría de los análisis funcionales linfocitarios se realizan *in vitro*, por lo que el primer paso consistirá en aislar linfocitos a partir de sangre periférica (u órganos linfoides) mediante un *gradiente de densidad en Ficoll:* de la sangre anticoagulada (sin mezclarse) sobre una solución de Ficoll (d = 1,077) por centrifugación se recuperan de la interfase, entre el Ficoll y el plasma, las células mononucleares (linfocitos y monocitos). Otro método es la

inmunosustracción magnética: se mezclan las células (o sangre) con microesferas magnéticas recubiertas por un AcMo específico frente a moléculas de superficie de la célula de interés (p. ej., anti-CD3 para linfocitos T), y se separan las células gracias a un imán que atrapará las microesferas y, por tanto, las células unidas.

La función celular adaptativa se puede evaluar *in vitro* de muy diversas formas, aunque casi todas se inician por la *estimulación de los linfocitos con mitógenos* de diferente naturaleza, solos o en combinación:

- *Lectinas vegetales:* fitohemaglutinina A (PHA), concanavalina A (ConA) o PWM son las más utilizadas. Las dos primeras estimulan de modo policlonal los linfocitos T, mientras que el PWM lo hace primariamente con los linfocitos B, aunque de forma T-dependiente.
- *Sustancias químicas:* ésteres de forbol (PMA) e ionóforos de calcio (ionomicina), que consiguen conjuntamente una potente estimulación policlonal de todos los linfocitos.
- *AcMo* (anti-CD3, anti-CD2, anti-CD28): pueden estimular la proliferación de todos los linfocitos T o de alguna subpoblación específica.
- *Citocinas:* fundamentalmente la IL-2, que es un potente factor de crecimiento de todos los tipos de linfocitos (T, B y NK).
- *Toxinas:* bacterianas (lipopolisacárido [LPS], enterotoxinas) o fúngicas (candidina) y súper-Ag.

Una vez inducida la *mitosis* y la *proliferación* por estas sustancias activadoras (o sus combinaciones), se pueden realizar diferentes análisis funcionales:

- *Proliferación celular:* se mide la incorporación de timidina radiactiva (tritiada), que será proporcional a la cantidad de DNA sintetizado. También hay métodos no radiactivos, como el análisis citofluorimétrico de la tinción con CFSE, entre otros.
- *Síntesis de citocinas:* se puede estudiar su síntesis intracelular por citometría o su secreción al medio de cultivo, mediante ELISA o Luminex®.
- *Fosforilación de tirosinas:* se puede estudiar mediante Ac antifosfotirosina (tanto genéricos como específicos de moléculas

fosforilables en concreto) mediante técnicas de *Western-blot*, inmunoprecipitación y/o citometría de flujo.

- *Cambios de expresión de proteínas de superficie (marcadores de activación) o intracelulares* (p. ej., CD25, CD38, CD69, CD40L, CD95L, etc.) detectables por citometría de flujo.
- *Apoptosis (muerte celular programada):* se puede cuantificar mediante citometría de flujo (además de otras técnicas moleculares), por los cambios que se producen en los fosfolípidos de membrana (la fosfatidilserina de la cara interna de la membrana se trasloca a la cara externa y se puede unir anexina V fluorescente) o en el DNA celular (en fases finales de apoptosis, el núcleo es permeable a sustancias intercalantes fluorescentes, como el yoduro de propidio).

La producción de citocinas por diferentes tipos y subtipos de linfocitos T CD4 (Th0, Th1, Th2 y Th17) y CD8 se puede evaluar por citometría de flujo. Para ello, se estimulan en presencia de un inhibidor de la secreción de glucoproteínas (brefeldina A o monesina), con lo que las citocinas producidas se acumulan dentro del citoplasma y son detectables con Ac tras la permeabilización de las membranas celulares (fig. 343-5). Existen también AcMo frente a receptores de citocinas que permiten medir su expresión en la membrana, ya sea en suspensión mediante citofluorimetría de flujo o sobre criocortes de tejidos. Igualmente, es posible medir la expresión de RNA de citocinas y sus receptores en células y tejidos mediante técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) a tiempo real.

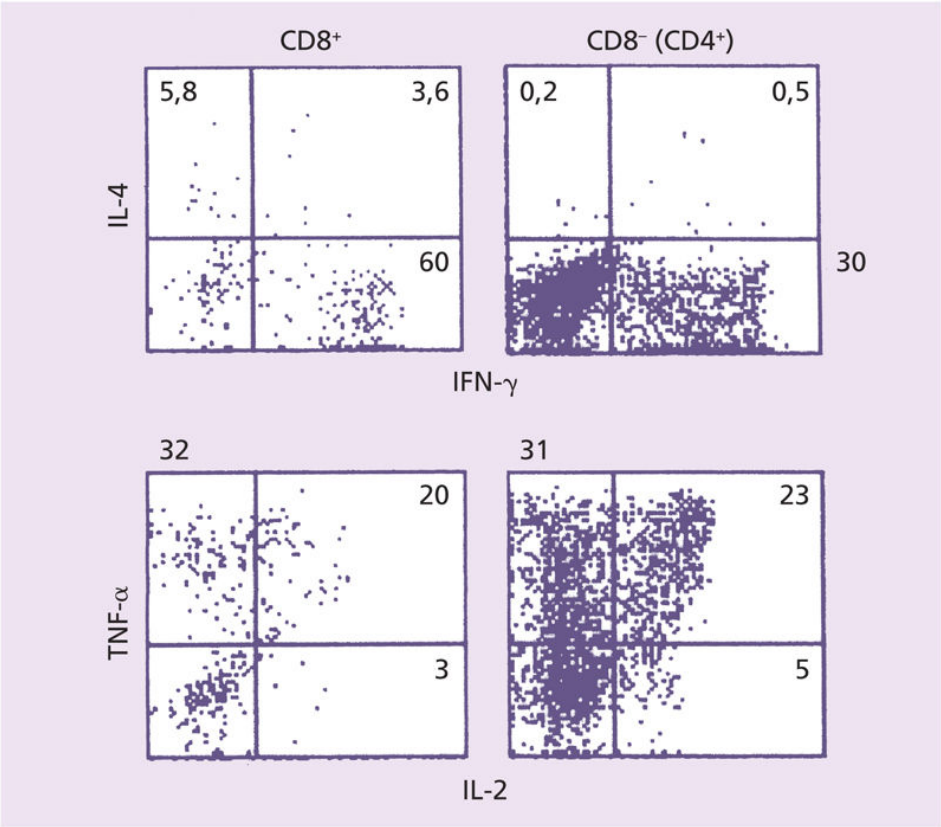


FIGURA 343-5 Síntesis intracelular de citocinas. Análisis mediante citometría de linfocitos T $CD8^+$ y T $CD8^-$ ($CD4^+$) productores de IL-4 e IFN-γ *(arriba)* y de TNF-α e IL-2 *(abajo)* en un individuo normal. Los linfocitos de sangre periférica se cultivaron 4 h con un activador policlonal (éster de forbol e ionomicina) en presencia de brefeldina A (un inhibidor de la secreción) y, tras la permeabilización de las células, se realizó la tinción intracitoplasmática con los AcMo anticitocina. Ordenadas y abscisas corresponden a la intensidad de la fluorescencia en escala logarítmica. Las cifras de los cuadrantes corresponden al porcentaje de células positivas.

La *citólisis mediada por linfocitos Tc* (T CD8) es una prueba específica para un Ag que necesita sensibilización previa y está restringida por HLA. Se puede medir la lisis específica inducida sobre células diana de un modo análogo a como se mide la citotoxicidad mediada por células NK, pero también se pueden cuantificar los niveles de «perforinas» y «granzimas» (principales proteínas en los gránulos de secreción celular) que tienen los linfocitos Tc mediante AcMo y citometría de flujo. Otra prueba funcional de las células Tc consiste en la inducción de apoptosis de células diana (y su evaluación tal como se indica más arriba).

El *cultivo mixto de linfocitos* mide la propiedad de los linfocitos T de proliferar frente a linfocitos de otro individuo que expresan alelos HLA-DR, DP y DQ diferentes (alogénicos). Esta prueba era obligada para comprobar la compatibilidad donante-receptor en trasplante de progenitores hematopoyéticos, pero hoy en día es prescindible si la tipificación HLA se hace por técnicas de DNA de alta resolución. Puede ser útil también para medir la competencia de los linfocitos T ante la sospecha de IDP.

La *técnica de ELISPOT* (variante celular del ELISA) ya se ha comentado, y su aplicación para valorar la especificidad linfocitaria a un Ag (p. ej., péptidos de *Mycobacteria*, CMV, EBV, etc.) empieza a ser de uso común.

La tinción con *tetrámeros* de HLA-I o HLA-II unidas a un péptido permite cuantificar los linfocitos T específicos para este, y puede combinarse con una tinción de diversos marcadores intracelulares como IL-2 o IFN-γ. Este método ha revolucionado los conocimientos acerca de la frecuencia de T CD8 que responden durante las infecciones víricas (infecciones crónicas como el SIDA o las hepatitis víricas con tetrámeros de clase I) y para T CD4 en la valoración de la respuesta alérgica (tetrámeros de clase II).

Pruebas *in vivo*

La RI mediada por células Th1 se puede evaluar *in vivo* con las denominadas *pruebas cutáneas de HPS retardada.* Consisten en la inyección subcutánea del Ag de interés (*Candida albicans*, *Mycobacterium tuberculosis*, etc.) y la medición, tras 48-72 h, de la induración y el edema alrededor de la zona de inyección. La aparición de un simple enrojecimiento o eritema se considera un resultado negativo; el edema y la induración revelan la presencia de RI Th1 activa y de memoria y, por tanto, confirman la exposición previa al Ag utilizado para inducirla. La más universal de estas pruebas es la de la tuberculina (Mantoux) o derivado proteico purificado (PPD), que permite conocer los individuos infectados por *Mycobacterium tuberculosis;* un resultado positivo descarta ID celular grave, mientras que uno negativo no es concluyente.

Diagnóstico y seguimiento de enfermedades inmunitarias

Técnicas para el diagnóstico de enfermedades autoinmunitarias

La prevalencia de las EAI (3%-5%) da idea de la importancia de su diagnóstico en salud pública. La gran complejidad etiopatogénica de estas enfermedades dificulta enormemente su diagnóstico. En una primera fase, se realiza un diagnóstico clínico de presunción, en función de síntomas y signos (artritis, hipertiroidismo, hepatitis, vasculitis, etc.) para después, en una segunda fase, acudir a un diagnóstico específico basado en la presencia/ausencia de auto-Ac específicos. La técnica de cribado más habitual para la detección de auto-Ac es la *IFI* sobre criocortes de tejido o células fijadas a un portaobjetos (v. fig. 343-2 D). Además del resultado cualitativo (positivo o negativo), el patrón de tinción observado al microscopio es una ayuda importante para enfocar el diagnóstico de modo precoz y preciso. En un siguiente paso se intenta definir la especificidad y/o cuantificación de auto-Ac con diversos inmunoanálisis ya comentados anteriormente (hemaglutinación, RIA, *Western- blot, inmunoblot,* ELISA, citometría de flujo con microesferas o inmunoprecipitación). La inmunoprecipitación de RNA a partir de células cultivadas es una técnica de alta sensibilidad y especificidad para el estudio de Ac antirribonucleoproteínas, y es posible caracterizar, según el patrón de los RNA precipitados, hasta 15 sistemas Ag-Ac distintos.

Anticuerpos antinucleares y antienvoltura nuclear

Los Ac antinucleares (ANA) reconocen diversas estructuras del interior nuclear: ácidos nucleicos (RNA y DNA), desoxirribonucleoproteínas, histonas y otras proteínas como las de los llamados *antígenos extraíbles del núcleo* (ENA). Los auto-Ac anti-DNA pueden reconocer: a) DNA de cadena sencilla (ssDNA, *single strand*) o *desnaturalizado;* b) DNA de doble cadena (dsDNA, *double strand*) o *nativo,* y c) epítopos presentes en los anteriores (anti-ssDNA o -dsDNA).

Los ANA son una prueba de *cribado esencial* para el diagnóstico de LES y de otras conectivopatías; se detectan por IFI sobre criocortes de hígado o riñón

de rata, o sobre células de líneas epiteliales (p. ej., HEp-2). Además de su positividad, se determina su título, así como el patrón de tinción, que puede ser de diferentes tipos (fig. 343-6): a) *homogéneo*, tinción difusa en todo el núcleo, sugestivo de anti-dsDNA, histonas o desoxirribonucleoproteínas; b) *periférico*, con intensificación de la tinción en el borde del núcleo, lo que es indicativo de la presencia de Ac anti-dsDNA o nativo, y que se considera patognomónico del LES (no debe confundirse con el patrón de ANA perinuclear o en anillo; v. más adelante); c) *moteado* (grueso o fino), indicativo de anti-ENA (así denominado porque es posible extraerlos del núcleo en soluciones salinas isotónicas); incluye más de 15 especificidades antigénicas, entre las que destacan clínicamente anti-Sm, anti-RNP, anti-Ro (SS-A), anti-La (SS-B), anti-Scl-70 (antitopoisomerasa I) y anti-Jo-1 (antisintetasa); d) *nucleolar*, donde se tiñen sólo los nucléolos, lo que indica la presencia de auto-Ac contra proteínas y RNA nucleolar (muy sugestivo, aunque no exclusivo, de esclerodermia), y e) *centromérico*, cuando sólo se tiñen los centrómeros de células en división, lo que puede producir un patrón punteado muy fino; su búsqueda se realizará en células en mitosis y tiene interés para el diagnóstico diferencial entre el síndrome de CREST (centromérico) y la esclerodermia sistémica (otros patrones, principalmente nucleolar o moteado).

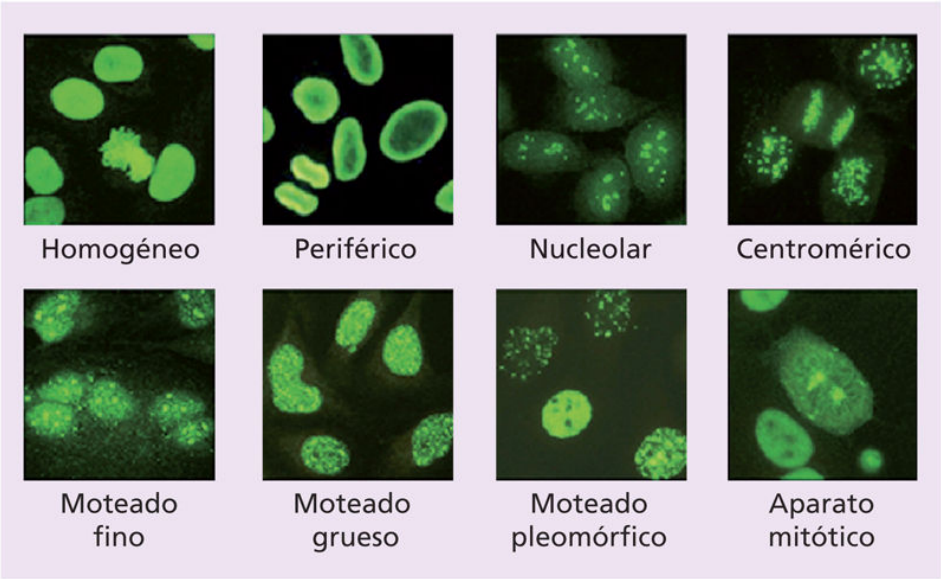


FIGURA 343-6 Anticuerpos antinucleares (ANA). Mediante IFI sobre la línea celular epitelial HEp-2 se muestra el aspecto típico de los cinco patrones principales de ANA: homogéneo, periférico, nucleolar, centromérico y moteado (tres subtipos de este: fino, grueso y pleomórfico), así como una tinción específica del aparato mitótico. Para una correcta interpretación de los patrones, a veces es necesario localizar en el mismo campo núcleos de células en reposo y en mitosis. *(Fotografías por cortesía de Palex Medical S.A. y Biosystems S.A.)*

Los diferentes patrones de ANA sobre la línea celular HEp-2 orientan a distintos diagnósticos alternativos (fig. 343-7). Si los ANA tienen un título elevado (superior a 1:80), se procede a investigar las distintas especificidades anti-DNA y anti-ENA que se sospechen, según el patrón de tinción y el cuadro clínico. Los auto-Ac anti-dsDNA anti-ssDNA y antihistona se miden por distintos inmunoanálisis (ELISA principalmente). Los anti-dsDNA se detectan también mediante la tinción por IFI del cinetoplasto del hemoflagelado *Crithidia luciliae*, que detecta sólo Ac anti-dsDNA, y su resultado es superponible a los ANA con patrón periférico. Son prácticamente patognomónicos del LES y su título se correlaciona con la actividad clínica, aunque sólo son positivos en el 30% de los casos. En el 98% de los casos de LES hay ANA positivos, y su negatividad, en principio, descarta esta enfermedad; hay pocos casos (2%-5%) que cursan con ANA negativos, por lo que, si la clínica es sugestiva, aunque la IFI sea negativa, hay que descartar especificidades relacionadas, como anti-Sm y anti-Ro (SS-A).

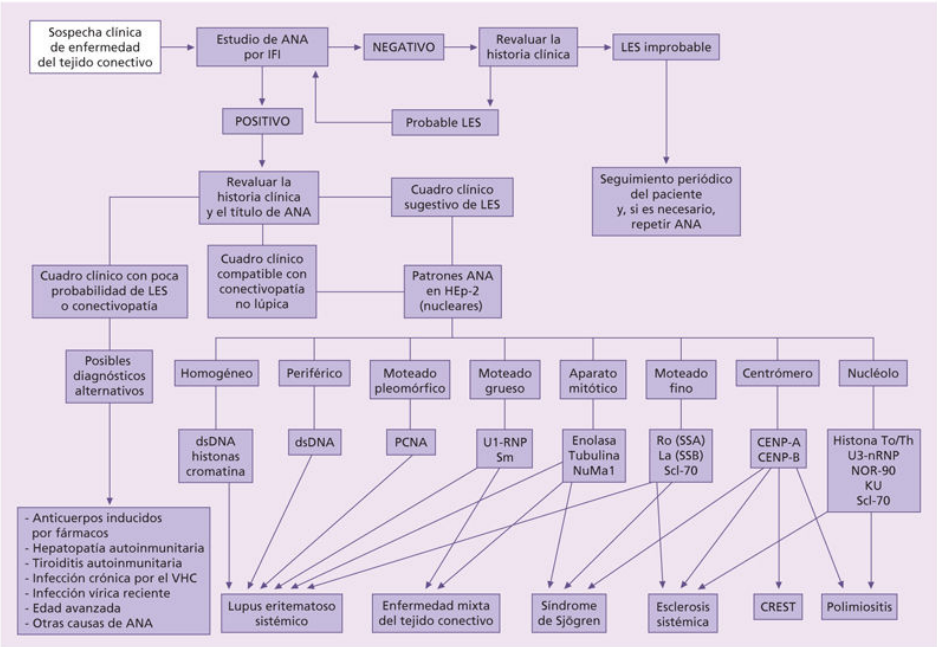


FIGURA 343-7 Algoritmo diagnóstico basado en patrones de ANA. Se presenta un esquema muy simplificado del diagnóstico de algunas enfermedades del tejido conectivo basado en los patrones de ANA (nucleares y mitóticos, excluyéndose las tinciones citoplasmáticas de las células HEp-2). Los diferentes patrones de ANA observados en células HEp-2 mediante IFI se correlacionan con diferentes diagnósticos; por ejemplo, un síndrome de CREST se manifiesta habitualmente por un patrón de tinción centromérico, mientras que un LES puede dar diferentes patrones de ANA en función del auto-Ag frente al que se dirijan los auto-Ac. dsDNA: DNA de doble cadena.

Por otro lado, los ANA con patrón homogéneo son positivos en muchas otras EAI (sistémicas y no sistémicas), y para títulos bajos pueden ser positivos en individuos sin enfermedad aparente (hasta un 13% en la población general y más cuanto mayor es la edad del individuo). Los anti-ENA se evalúan mediante ELISA con proteínas recombinantes o purificadas, *immunoblotting* con lisados de células e inmunoprecipitación con lisados de células marcadas biosintéticamente.

El patrón de ANA adopta a veces la imagen de un fino *anillo perinuclear*, que no hay que confundir con los ANA de patrón «periférico» típicos de Ac anti-dsDNA (patognomónicos del LES). La tinción en anillo se encuentra en el 25%-30% de los pacientes con colangitis biliar primaria (CBP), incluidos los escasos casos en los que los Ac antimitocondriales (AMA) son negativos (v. más adelante); reconocen componentes como la proteína de 200 kDa del poro nuclear. Los ANA en anillo pueden verse también en casos aislados de

conectivopatías (LES, síndrome de Sjögren, hepatitis crónica activa y esclerodermia), aunque en este caso reconocen componentes de 68-70 kDa de la lámina nuclear.

Otros autoanticuerpos y su uso diagnóstico en enfermedades autoinmunitarias

En la tabla 343-3 se recogen los auto-Ac asociados más frecuentemente a diferentes EAI. No pretende ser una tabla exhaustiva y se debe tomar como una síntesis de las asociaciones que se encuentran en la práctica clínica. Es importante entender que la presencia de un determinado auto-Ac en el suero de un paciente bajo sospecha de EAI, muy frecuentemente, ayuda a orientar el diagnóstico preciso.

Tabla 343-3

Autoanticuerpos diagnósticos en algunas enfermedades autoinmunitarias

Enfermedad	Autoanticuerpos más frecuentes	Técnicas de detección más habituales
Colangitis biliar primaria (CBP)	Antimitocondriales (AMA) En el 20%-25% de los casos, IFI + en HEp-2, patrón en «anillo» perinuclear	IFI en triple tejido y HEp-2 Especificidad mitocondrial por ELISA o *inmunoblot*
Hepatitis autoinmunitarias (HAI)	Frecuentes (ANA, anticuerpos antimúsculo liso [SMA], LKM-1) Infrecuentes (SLA/LP, p-ANCA atípico, LC1, actina) Nunca (AMA)	IFI en triple tejido (o en neutrófilos) Especificidad mediante ELISA o *inmunoblot*
Enfermedad celíaca (EC)	Antitransglutaminasa (IgA, IgG) Antigliadina desamidada (IgA, IgG) Antiendomisio Antirreticulina	ELISA o inmunoanálisis fluorescente IFI sobre esófago de mono (en desuso) IFI en triple tejido (en desuso)
Vasculitis sistémicas	Anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA)	
	PATRÓN c-ANCA (citoplasma +)/PR3 (granulomatosis con poliangitis)	Cribado y patrón mediante IFI sobre portaobjetos de neutrófilos fijados en etanol o formalina Especificidad mediante ELISA o inmunoanálisis fluorescente
	PATRÓN p-ANCA (periférico al núcleo +)/MPO (poliangitis microscópica/granulomatosis eosinofílica con poliangitis y vasculitis por fármacos)	
	PATRÓN x-ANCA (perinuclear atípico)	

Enfermedad	Autoanticuerpos más frecuentes	Técnicas de detección más habituales
	PATRÓN ANCA NEGATIVO (crioglobulinemia esencial mixta/púrpura de Schönlein-Henoch y vasculitis secundarias/poliarteritis nudosa)	
	Anticuerpos antimembrana basal glomerular (síndrome de Goodpasture)	ELISA e inmunoanálisis fluorescente
Tiroiditis autoinmunitarias	Antitiroglobulina (TGB) Antiperoxidasa tiroidea (TPO) Antirreceptor de la hormona tiroestimulante (TSHR)	Diferentes tipos de inmunoanálisis: ELISA, inmunofluorescentes
Diabetes mellitus de tipo 1	Antiislotes pancreáticos (ICA) Antiinsulina, anti-GAD	IFI sobre portaobjetos con cortes de páncreas humano ELISA
Síndrome antifosfolipídico	Anticardiolipina (IgG, IgM) Anti-β_2-glucoproteína (IgG, IgM) Antifosfatidilserina (IgG, IgM)	ELISA e inmunoanálisis fluorescente

Anticuerpos antimitocondriales y antimicrosomas de hígado-riñón

Los AMA son característicos de la CBP (aparecen en el 90%-95% de los casos) y reconocen el Ag mitocondrial M2. Este complejo enzimático se expresa en células de los *túbulos distales* del riñón de rata, lo que origina un patrón de IFI característico sobre criocortes de este órgano.

Los Ac antimicrosomas de hígado-riñón (anti-LKM) deben distinguirse de los AMA típicos, en los que erróneamente se pueden englobar. Dan un patrón de tinción citoplasmática centrolobulillar en el hígado de rata, así como en los *túbulos proximales de riñón de rata*, pero sin reactividad con los túbulos distales. Se presentan frecuentemente en las hepatitis autoinmunitarias.

Tanto los AMA como los anti-LKM proporcionan intensa reactividad citoplasmática de otras células que se usan en el rastreo de auto-Ac específicos de órgano (p. ej., Ac anticélulas parietales gástricas), por lo que la detección de estos auto-Ac no puede hacerse cuando existen altos títulos de AMA o anti-LKM.

Anticuerpos antimúsculo liso

Los anticuerpos antimúsculo liso (SMA) son muy frecuentes en pacientes con hepatitis autoinmunitaria crónica activa y reconocen principalmente actina. Se diagnostican por su reactividad con la musculatura lisa gástrica sobre cortes de estómago de rata.

Anticuerpos antitiroideos

La detección de Ac *antitiroglobulina (aTg)* y *antiperoxidasa tiroidea (aTPO), cuantificable por ELISA*, es fundamental para el correcto diagnóstico de las distintas tiroiditis autoinmunitarias (p. ej., enfermedad de Graves-Basedow o enfermedad de Hashimoto). Más del 90% de los pacientes con tiroiditis presentan un tipo u otro de estos Ac, o ambos. Se hallan también en el 20% de los pacientes con adenocarcinoma tiroideo. En el 90% de los casos de enfermedad de Graves-Basedow hay también Ac contra el receptor de la hormona tiroestimulante (TSH).

Anticuerpos antiislotes pancreáticos

Son característicos de la diabetes mellitus de tipo 1 y su presencia puede preceder al inicio clínico de la enfermedad. También pueden estar presentes en el suero de familiares con riesgo de desarrollar la enfermedad. Se detectan por IFI sobre criocortes de páncreas (humano y, con menor sensibilidad, de primate). Sus principales dianas moleculares son la enzima descarboxilasa del ácido glutámico (GAD), la insulina, ICA512/IA2, ICA89 y otras, entre ellas los gangliósidos.

Anticuerpos anticélulas parietales gástricas

Son característicos de la anemia perniciosa (con especificidad antifactor intrínseco) y de la gastritis atrófica. Se detectan mediante IFI sobre la mucosa de criocortes de estómago de rata.

Anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos

Los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) son diagnósticos de algunas vasculitis, como la granulomatosis con poliangitis, la glomerulonefritis rápidamente progresiva, la poliarteritis nudosa clásica y la granulomatosis eosinofílica con poliangitis. Reconocen enzimas lisosómicas mieloides y se

detectan con IFI sobre neutrófilos humanos (fijados en etanol y en formalina), dando dos patrones diferenciales principales: c-ANCA (citoplasmático clásico) y p-ANCA (perinuclear), que principalmente se corresponden, respectivamente, con Ac anti-PR3 (aPR3) y antimieloperoxidasa (aMPO); estos últimos se pueden cuantificar mediante ELISA y otros inmunoanálisis.

Factor reumatoide

Es un auto-Ac (habitualmente de clase IgM) dirigido contra la porción Fc de la IgG. Recibe este nombre por haber sido detectado primeramente en pacientes con artritis reumatoide (en el 50%-90% de los casos); aunque su presencia es uno de los criterios diagnósticos de esta afección, ni su presencia confirma esta enfermedad ni su ausencia la descarta. El FR puede aparecer también con títulos bajos en muchas otras EAI sistémicas, en las crioglobulinemias de tipo II y III, en enfermedades infecciosas y en el 2%-10% de los individuos normales.

Anticuerpos antifosfolipídicos

Constituyen una familia de auto-Ac (IgG, IgM e, infrecuentemente, IgA) que reconocen diferentes fosfolípidos (la cardiolipina es la más habitual). Se asocian a estados de trombofilia arterial y venosa, abortos de repetición y trombocitopenia, lo que se conoce en su conjunto como *síndrome antifosfolipídico,* que puede ser secundario a una EAI (particularmente LES) o aparecer como un síndrome primario. Algunos interfieren en las pruebas de coagulación *in vitro* dependientes de fosfolípido, al alargar el tiempo de coagulación *(anticoagulante lúpico),* y pueden ser responsables de reacciones VDRL falsamente positivas. Se pueden medir por ELISA con cardiolipina y otros fosfolípidos como Ag. Es igualmente importante medir los Ac anti-β_2-glucoproteína (por ELISA), ya que los Ac antifosfolipídicos asociados a riesgo de trombofilia no se dirigen contra el fosfolípido, sino contra cofactores proteicos asociados a los fosfolípidos; la β_2-glucoproteína es el más conocido de estos cofactores.

Factor nefrítico

Se trata de auto-Ac IgG dirigidos contra componentes de la C3-convertasa, que causan una gran estabilización de esta enzima, con el consiguiente consumo persistente de C3. Se hallan en pacientes con glomerulonefritis

mesangiocapilar y en la lipodistrofia parcial. En la actualidad, los tratamientos antiinfecciosos (las infecciones estreptocócicas solían estar en la base de la patogenia) con antibióticos han hecho que sean una rareza.

Anticuerpos antigliadina y antitransglutaminasa

Son característicos de la enfermedad celíaca. La IgA y la IgG antigliadina (fracción soluble en etanol del gluten) y antigliadina desamidada se miden mediante ELISA. Los antitransglutaminasa tisular humana (atTG), especialmente de tipo IgA, tienen un mayor valor diagnóstico que los antigliadina, y son los más utilizados actualmente (se pueden medir por ELISA). En IFI sobre esófago de mono o humano son los responsables de la reactividad antiendomisio, mientras que en los cribados de IFI sobre cortes de rata definen reactividad antirreticulina (patrón R1); sólo son diagnósticos cuando se detecta el isotipo IgA, pero con menos especificidad, y en la actualidad están en desuso.

Técnicas para el diagnóstico de hipersensibilidades

Se dispone de una gran variedad de pruebas para el diagnóstico y el seguimiento de las enfermedades alérgicas (v. Enfermedades por hipersensibilidad e inmunoalérgicas, en cap. 341). La detección de IgE específicas para extractos o proteínas recombinantes por distintos EIA o RIA (clásicamente el llamado *RAST,* actualmente prácticamente en desuso), *inmunoarrays* o pruebas funcionales (test de activación de basófilos [TAB] por citometría) son elementos básicos para el diagnóstico de estas patologías (fig. 343-8).

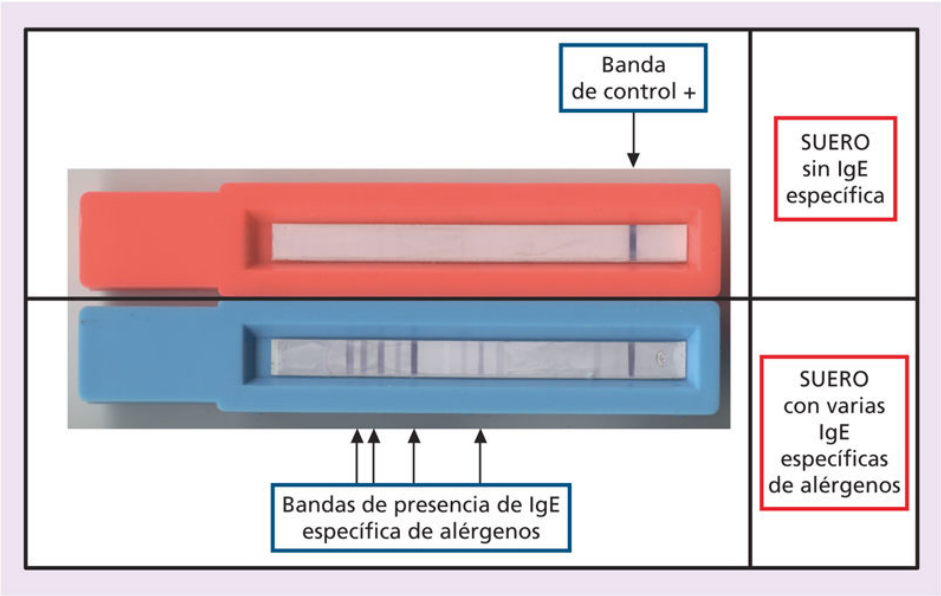


FIGURA 343-8 *Inmunoblot.* Detección semicuantitativa de IgE específicas frente a diferentes alérgenos. En la mitad superior *(naranja)* se aprecia el resultado de un suero sin IgE frente a los alérgenos sometidos a ensayo, mientras que en la inferior *(azul)* se muestra el resultado de un suero de un individuo alérgico con múltiples bandas de reacción de IgE específica frente a diferentes alérgenos; la diferente intensidad de la tinción entre unas bandas y otras permite una clasificación semicuantitativa de la concentración de IgE específicas.

Técnicas para el diagnóstico de inmunodeficiencias

Las IDP tienen una muy baja incidencia y lo más habitual es que aparezcan en los primeros años de vida. Por tanto, ante un niño con infecciones (respiratorias) de repetición, primero se deben descartar otras patologías con mayor prevalencia (p. ej., rinitis alérgica o fibrosis quística). Una vez descartadas, dado su carácter hereditario, se debe investigar la historia familiar (fig. 343-9). Estas IDP, de complejidad creciente, disponen de un capítulo propio en esta sección (v. Inmunodeficiencias primarias y secundarias, en cap. 340).

De manera muy general, el estudio inmunológico preliminar debe incluir un hemograma con fórmula leucocitaria, un análisis de las principales subpoblaciones de linfocitos circulantes (T CD4, T CD8, B, NK) y una cuantificación de los isotipos principales de Ig séricas (IgA, IgG e IgM). Si los valores resultan normales, será preciso plantearse nuevas pruebas diagnósticas

(especialmente funcionales) sobre la base de la sintomatología del paciente (v. fig. 343-9). Siempre que sea posible, será necesario llegar al diagnóstico genético que permite una confirmación y el pertinente consejo genético.

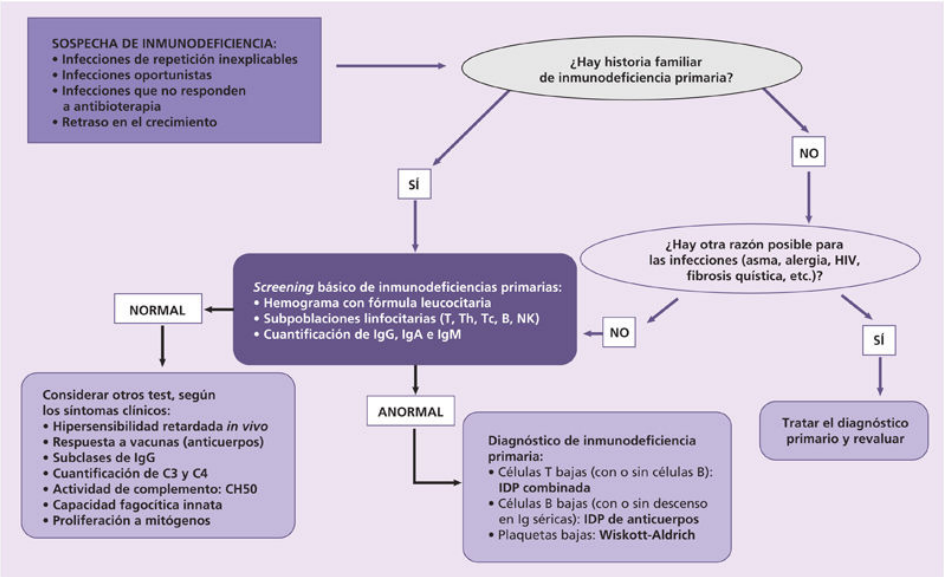


FIGURA 343-9 Algoritmo diagnóstico de las inmunodeficiencias primarias (IDP). Se presenta un esquema muy simplificado de los pasos diagnósticos de IDP. Obsérvese que el cribado básico incluye hemograma con fórmula leucocitaria, estudio de subpoblaciones linfocitarias y cuantificación de las Ig séricas más abundantes. Según los resultados, se debe profundizar en una u otra dirección para el diagnóstico final de cada enfermedad, que normalmente concluye con la identificación de las mutaciones genéticas responsables de IDP causadas por genes conocidos.

Técnicas para el diagnóstico de mieloma, leucemias y linfomas

Las *gammapatías monoclonales* (GM), o *paraproteinemias*, son típicas de los mielomas; se detectan en las electroforesis del suero (proteinograma) y se caracterizan por inmunofijación. La electroforesis de *orina concentrada* es también la prueba de elección para detectar la presencia de cadenas ligeras libres monoclonales o *proteinuria de Bence-Jones.* Sin embargo, el proteinograma sérico tiene limitaciones, pues no permite definir: a) déficits de IgA e IgM y de subclases de IgG distintas de IgG_1; b) presencia de cadenas

ligeras libres monoclonales en los mielomas productores exclusivos de tales cadenas ligeras, pues por su bajo peso molecular se hallan sobre todo en orina (al menos al inicio de la enfermedad); c) presencia de fragmentos de cadenas pesadas en las *enfermedades de las cadenas pesadas*, y d) aumentos monoclonales de IgD o IgE y los de baja concentración de IgG, IgA e IgM.

Una GM indica un aumento de una Ig producida por un único clon de células B y, por tanto, aparece en forma de una banda estrecha o componente homogéneo en el proteinograma (v. fig. 343-3). La técnica más utilizada para tipificarlas es la inmunofijación (v. fig. 343-3), aunque clásicamente se usó la inmunoelectroforesis. Las GM pueden corresponder a una Ig completa (IgG, IgA o IgM, raras veces IgD y, excepcionalmente, IgE) con cadenas ligeras de tipo κ o λ; cadenas ligeras libres (bien de tipo κ o λ); o fragmentos de cadenas pesadas de IgA, IgG o IgM (enfermedades de las cadenas pesadas). En algunas, pero raras, ocasiones aparecen dos (biclonalidad) o más Ig monoclonales (oligoclonalidad) juntas.

La tipificación de las GM por inmunofijación de *suero* y *orina* es: a) *esencial* cuando hay sospecha clínica de *mieloma*, macroglobulinemia de Waldenström u otros síndromes linfoproliferativos que puedan cursar con presencia de Ig monoclonal, y b) *obligada* (aunque no haya manifestaciones clínicas) ante una banda homogénea en el proteinograma (que requiere excluir fibrinógeno o hemólisis) o la presencia de crioglobulinemia. Por otro lado, el análisis de Ig en el LCR reviste interés para las GM con manifestaciones neurológicas, así como para caracterizar las Ig *oligoclonales* que pueden aparecer en el LCR en la esclerosis múltiple y en la panencefalitis subaguda esclerosante. Su detección en estos casos requiere una técnica más sensible: electroforesis de isoelectroenfoque seguida de *immunoblotting* con Ac anti-IgG. El análisis de GM en el líquido gastroduodenal está indicado en linfomas intestinales que puedan cursar con producción de fragmentos de las cadenas pesadas de IgA no detectables en suero.

Para el diagnóstico de *leucemias* y *linfomas* es obligado el estudio mediante citometría de flujo de células sanguíneas (si hay expresión periférica del tumor) o de aspirados de médula ósea. La reactividad de los diferentes AcMo frente a proteínas de superficie y citoplasmáticas permite definir el linaje (mieloide, linfoide) y el estadio madurativo de las células neoplásicas (fig. 343-10).

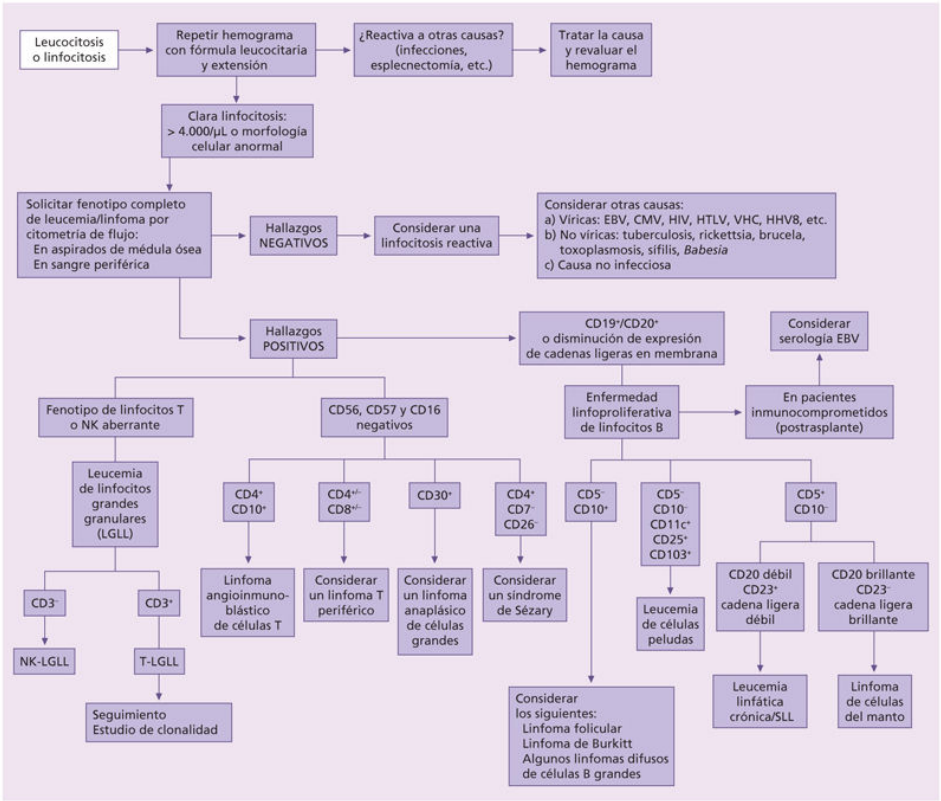


FIGURA 343-10 Algoritmo diagnóstico de leucemias y linfomas. Se presenta un esquema simplificado de la utilidad de la fenotipificación mediante citometría de flujo de algunas leucemias y linfomas de linfocitos T, B y NK. A partir de sangre periférica, si existe expresión periférica del tumor, o en aspirados de médula ósea (incluso de ganglios linfáticos) se puede identificar de un modo bastante preciso el fenotipo de las células tumorales, lo que es importante no sólo en el diagnóstico, sino en el abordaje terapéutico de cada tumor. Además de los diagnósticos mostrados en el algoritmo, la citometría también es indispensable en los tumores mieloides y otras afecciones hematológicas malignas y benignas. Normalmente, el diagnóstico por citometría se complementa con pruebas de biología molecular (PCR, hibridación *in situ,* etc.) para la detección de las recombinaciones, las traslocaciones y la clonalidad de cada tipo de tumor.

Mediante técnicas de PCR y secuenciación se pueden estudiar reordenamientos de los genes de las Ig y el TCR, que constituyen los principales marcadores de monoclonalidad de un linfocito B o T, respectivamente. Esta técnica se utiliza en leucemias y linfomas, tanto para el diagnóstico inicial como para determinar la llamada *enfermedad mínima residual* (vestigios de población leucémica) tras el tratamiento con citostáticos y/o trasplante de progenitores hematopoyéticos. Como se apunta más abajo, la irrupción de la ultrasecuenciación, o NGS, aplicada al estudio del repertorio

amplía substancialmente la sensibilidad y el valor de estos estudios y permite profundizar de manera general en la evaluación de la respuesta T o B, determinando las secuencias de los receptores antigénicos TCR o BCR que se encuentran amplificados en cada momento fisiopatológico.

Técnicas de histocompatibilidad y aplicaciones clínicas

La prueba de mlct tiene aplicaciones muy extendidas en el campo de la histocompatibilidad. Se emplea tanto para la tipificación HLA de donantes y receptores de órganos (si bien en los últimos años está en franco retroceso por la optimización de las técnicas basadas en el estudio del DNA) como para el estudio de Ac anti-HLA preformados en los receptores (inducidos por embarazos, trasplantes o transfusiones previas) y en la prueba cruzada *(cross-match)* pretrasplante.

Los pacientes con insuficiencia renal crónica que cumplen los requisitos de trasplante y entran en lista de espera son estudiados para conocer su *tipificación HLA* mediante técnicas de baja resolución (hoy día, básicamente moleculares, aunque aún persisten centros que lo estudian por serología y mlct), así como la presencia o no en suero de *Ac anti-HLA preformados,* normalmente denominados *Ac citotóxicos* (por ser fijadores de complemento), con técnicas de mlct. También se pueden detectar Ac anti-HLA no fijadores de complemento mediante técnicas de citometría de flujo. Los pacientes con elevado título de Ac anti-HLA preformados se denominan *hiperinmunizados* y, habitualmente, tienen menos opciones de encontrar un órgano compatible que no rechacen, si bien hay programas nacionales y autonómicos para afrontar este problema.

Otra aplicación de la mlct es la *prueba cruzada pretrasplante,* en la que se incuban células del donante con suero de los posibles receptores. Una reacción positiva indica la presencia de Ac anti-HLA frente al donante y desaconseja el trasplante, previniéndose el rechazo hiperagudo mediado por dichos Ac anti-HLA.

En algunos trasplantes (sobre todo de células hematopoyéticas pluripotenciales [TPH]), la mlct no es suficiente y, por ello, es preciso realizar la tipificación HLA de alta resolución (por técnicas de genética molecular) que permita detectar la menor diferencia en la secuencia de los Ag HLA de donante y receptor: tras amplificar por PCR, se estudia la secuencia de los alelos HLA

por múltiples métodos (hibridación con oligonucleótidos específicos de alelo, a menudo por Luminex®; amplificación específica de alelo o secuenciación directa del producto de PCR). También se estudian sistemas dialélicos por la denominada PCR a tiempo real (durante la amplificación de los fragmentos de DNA se incorporan nucleótidos fluorescentes), y en muy pocos minutos se determina si en un gen el donante o el receptor son homocigotos o heterocigotos (la temperatura de desnaturalización de la doble hélice está relacionada con la secuencia precisa de nucleótidos y se altera con un cambio de base).

Además de sus aplicaciones en el trasplante, las técnicas de histocompatibilidad tienen otras de tipo clínico y forense, como los estudios de asociación de algunos alelos HLA con diferentes enfermedades (mayoritariamente de etiología autoinmunitaria). Así, ante la sospecha de *espondilitis anquilosante*, diabetes mellitus o enfermedad celíaca, la tipificación de alelos concretos es una herramienta diagnóstica importante, ya que estas patologías aparecen asociadas muy frecuentemente a los alelos HLA-B27, DR-3 y DQ-2, respectivamente. También se ha visto que reacciones de hipersensibilidad a fármacos antirretrovirales en algunos individuos con infección por el HIV, se asocian al alelo HLA-B57. Las asociaciones HLA-enfermedad nunca son absolutas; un resultado positivo es sugestivo de la enfermedad (nunca patognomónico, puesto que hay muchos individuos sanos sin el alelo de interés), y un resultado negativo no la excluye.

Por otra parte, durante muchos años, la tipificación HLA se ha utilizado en medicina legal y forense en estudios de paternidad y de identificación criminal de individuos a partir de muestras biológicas, debido al gran polimorfismo de los genes HLA (es el sistema genético más polimórfico que se conoce). También ha tenido mucha importancia en los estudios de migraciones a lo largo de la historia, y en la definición de las relaciones filogenéticas entre diferentes poblaciones humanas. En la actualidad, la tipificación HLA forense ha sido sustituida por un sistema de 13 marcadores de diferentes cromosomas, entre ellos la amelogenina (que permite conocer el sexo), conocido como *CODIS (COmbined DNA Index System)* y desarrollado por el *Federal Bureau of Investigation* (FBI).

Monitorización en inmunoterapia

La irrupción de la inmunoterapia ha llevado a la aparición de nuevos métodos para evaluar su efectividad. A nivel de inmunoensayos cuantitativos (ELISA o Luminex®), cabe destacar los métodos de monitorización de fármacos biológicos y biomarcadores ya comentados en un capítulo anterior de esta sección (v. Inmunoterapias y biomarcadores, en cap. 342). A nivel de estudios celulares, las determinaciones citométricas llegan a ser también fundamentales ante la inmunoterapia celular, y constituyen ya una necesidad, al incorporarse a las opciones terapéuticas habituales la determinación citométrica o por PCR cuantitativa de linfocitos CAR^+ en aquellos pacientes que reciben esta terapia.

Secuenciación de próxima generación

La ultrasecuenciación o secuenciación de próxima generación (NGS) es una metodología de alto rendimiento, y más barata que la secuenciación convencional (con la química de Sanger), que permite de un modo muy rápido secuenciar muestras tanto de DNA como de RNA. Se puede utilizar en una gama creciente de aplicaciones; por ejemplo: perfiles de expresión génica, recuentos cromosómicos, detección de cambios epigenéticos y análisis mutacionales. Por ello, está teniendo aplicaciones inmediatas en el diagnóstico de inmunodeficiencias primarias, en la inmunogenética de los trasplantes y en la caracterización de neoplasias. En el campo más propio de la inmunología, la opción del estudio del repertorio de TcR y BcR por NGS, más allá de la oportunidad de definir la carga tumoral clonal de leucemias y linfomas de linfocitos (enfermedad residual), abre la puerta a la evaluación de la propia respuesta, pudiendo determinar qué receptores antigénicos T o B se han expandido en una determinada respuesta inmunitaria. Estos estudios de «oligoclonalidad» son especialmente relevantes en la monitorización de inmunoterapia y, más en concreto, la inmunoterapia antitumoral. También en este ámbito, la NGS de las mutaciones de los neoantígenos tumorales combinados con la predicción de unión a los motivos de las moléculas HLA del paciente parece ser una técnica de elección para estudiar la inmunogenicidad de los tumores y la posibilidad de respuesta a la inmunoterapia. En conjunto, la técnica NGS está impulsando el descubrimiento y abriendo camino hacia lo que ya se ha dado en llamar la medicina personalizada.

Bibliografía especial

Cerutti A, Chen K, Chorny A. Immunoglobulin Responses at the Mucosal Interface. *Ann Rev Immunol*. 2011;29:273–293.

Dong C. Genetic controls of Th17 cell differentiation and plasticity. *Exp Mol Med*. 2011;43:1–6.

Kaplan DH, Igyártó BZ, Gaspari AA. Early immune events in the induction of allergic contact dermatitis. *Nat Rev Immunol*. 2012;12:114–124.

McGeachy MJ, Cua DJ. Th17 cell differentiation: the long and winding road. *Immunity*. 2008;28:445–453.

Pardoll D, Drake C. Immunotherapy earns its spot in the ranks of cancer therapy. *J Exp Med*. 2012;209:201–209.

Bibliografía general

Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. *Cellular and Molecular Immunology*. 9th ed. Philadelphia: Elsevier; 2018.

Adkinson NF, Brochner BS, Burks AW, Busse WW, Holgate ST, Lemasnske RF, et al. *Middleton's Allergy. Principles & Practice*. 8th ed. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2014.

Batlle E, Massagué J. Transforming Growth Factor-β Signaling in Immunity and Cancer. *Immunity*. 2019;50(4):924–940.

Bellanti JA, Escobar-Gutiérrez A, Tsokos GC. *Immunology IV:Clinical Applications in Health and Disease*. 4th ed. Bethesda: I Care Press; 2012.

Bradley P, Thomas PG, Using T. Cell Receptor Repertoires to Understand the Principles of Adaptive Immune Recognition. *Annu Rev Immunol*. 2019;37:547–570.

Brown EM, Kenny DJ, Xavier RJ. Gut Microbiota Regulation of T Cells During Inflammation and Autoimmunity. *Annu Rev Immunol*. 2019;37:599–624.

Chapel H, Haeney M, Misbah S, Snowden N. *Essentials of Clinical Immunology*. 6th ed. Oxford: Wiley-Blackwell; 2014.

Cho JH, Gregersen PK. Genomics and the multifactorial nature of human autoimmune disease. *N Engl J Med*. 2011;365(17):1612–1623.

Detrick B, Hamilton RG, Folds JD. *Manual of Molecular and Clinical Laboratory Immunology*. 7th ed. Washington, DC: ASM Press; 2006.

Fridman WH, Pages F, Sautes-Fridman C, Galon J. The immune contexture in human tumours: impact on clinical outcome. *Nat Rev Cancer*. 2012;12(4):298–306.

González-Fernández A, Corell-Almuzara A, Juan-Otero M, Muñiz-Díaz E, Regueiro-González-Barros JR. *Inmunogenética*. Madrid: Síntesis; 2018.

Juan Otero M, Sirera Pérez R. *Inmunoterapia del cáncer. Realidades y perspectivas*. Barcelona: Elsevier; 2015.

June CH, O'Connor RS, Kawalekar OU, Ghassemi S, Milone MC. CAR Tcell immunotherapy for human cancer. *Science*. 2018;359(6382):1361–1365.

Lu HY, Biggs CM, Blanchard-Rohner G, Fung SY, Sharma M, Turvey SE. Germline CBM-opathies: From immunodeficiency to atopy. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(5):1661–1673.

Rich RR. *Clinical Immunology*. 5th ed. Philadelphia: Elsevier; 2018.

Rosenberg SA, Restifo NP. Adoptive cell transfer as personalized immunotherapy for human cancer. *Science*. 2015;348(6230):62–68.

Shoenfeld Y, Meroni PL, Gershwin ME. *Autoantibodies*. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier; 2013.

Wculek SK, Cueto FJ, Mujal AM, Melero I, Krummel MF, Sancho D. Dendritic cells in cancer immunology and immunotherapy. *Nat Rev Immunol*. 2020;20(1):7–306.

Apéndices

Apéndice A: Tablas de referencia y valores normales de las pruebas de laboratorio más habituales

Apéndice B: Glosario de abreviaturas

APÉNDICE A

Tablas de referencia y valores normales de las pruebas de laboratorio más habituales

A. Selva O'Callaghan

P. Castro Rebollo

I. Parámetros generales

Las primeras propuestas para la presentación normalizada de los datos de laboratorio, según el Sistema Internacional de Unidades (unidades SI), fueron hechas en 1967 por la Comisión de Química Clínica de la *International Union of Pure and Applied Chemistry* (IUPAC) y el Comité de Expertos sobre Cantidades y Unidades de la *International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* (IFCC).

No fue hasta 1979 en que se elaboraron unas recomendaciones definitivas que fueron apoyadas por el Comité Internacional para la Normalización en Patología, así como por la IFCC. La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomendó en 1977 la adopción de las unidades SI por la comunidad científica, especialmente por la comunidad médica, en todo el mundo.

Este Sistema Internacional de Unidades se constituyó durante la XI Conferencia General de Pesas y Medidas, celebrada en París en 1960. El mismo establece un conjunto de siete unidades básicas cuyos nombres y símbolos se recogen en la tabla I-1.

Tabla I-1

Unidades SI básicas y sus símbolos

Magnitud	Unidad básica	Símbolo
Longitud	metro	m
Masa	kilogramo	kg
Cantidad de sustancia	mol	mol
Tiempo	segundo	s
Corriente eléctrica	amperio	A
Temperatura termodinámica	Kelvin	K
Intensidad lumínica	candela	cd

La existencia de valores superiores e inferiores a la unidad fundamental ha hecho necesario expresar los resultados mediante múltiplos y submúltiplos, creando para ello unos prefijos que se colocan junto al

símbolo para expresar la unidad fundamental. En la tabla I-2 aparecen referidos los prefijos, así como su símbolo y el factor que los representan.

Tabla I-2

Múltiplos y submúltiplos de las unidades SI

Factor	Prefijo	Símbolo
10^{24}	yotta	Y
10^{21}	zetta	Z
10^{18}	exa	E
10^{15}	peta	P
10^{12}	tera	T
10^{9}	giga	G
10^{6}	mega	M
10^{3}	kilo	k
10^{2}	hecto	h
10^{1}	deca	da
10^{-1}	deci	d
10^{-2}	centi	c
10^{-3}	mili	m
10^{-6}	micro	µ
10^{-9}	nano	n
10^{-12}	pico	p
10^{-15}	femto	f
10^{-18}	atto	a
10^{-21}	zepto	z
10^{-24}	yocto	y

La relación de parámetros analíticos y pruebas funcionales usualmente empleados en clínica se resumen en diferentes tablas donde las unidades se expresan mediante el sistema convencional y el SI. La conversión de un sistema de unidades al otro se puede hacer de la manera siguiente:

$$\text{mmol/L} = \frac{\text{mg/dL} \times 10}{\text{peso atómico}}$$

$$\text{mg/L} = \frac{\text{mmol/L} \times \text{peso atómico}}{10}$$

Pese a que el SI tiene varios lustros de antigüedad, en numerosos ambientes clínicos sigue habiendo una notable resistencia a su empleo. Algunas unidades incluso son esenciales y tan usadas que han sido aceptadas por el Comité Internacional de Pesos y Medidas. Un claro ejemplo es el litro, equivalente a 1 dm^3 o 10^{-3} m^3, y simbolizado por «L» para evitar la confusión de la «l» minúscula con el número «1». Por esta razón, a lo largo de nuestro texto se presentan los valores de laboratorio predominantemente en unidades convencionales con las correspondientes unidades SI entre paréntesis.

II. Parámetros hematológicos

Tabla II-1

Parámetros eritrocitarios. Valores normales en el adulto

Parámetro	INTERVALO DE NORMALIDAD		
	Mujeres		Varones
Hematíes (× 10^{12}/L)	4-5,2		4,5-5,9
Hemoglobina (g/L)*	120-160		135-175
Hematocrito (L/L)	0,36-0,46		0,41-0,53
VCM (fL)		78-100	
HCM (pg)		26-34	
CMHC (g/L)		310-370	

* Por razones de hábito, se considera tolerable su expresión en g/dL (p. ej., 12-16 g/dL).

Tabla II-2

Leucocitos y plaquetas. Valores normales en el adulto*

Parámetro	INTERVALO DE NORMALIDAD	
	%	10^9/L
Leucocitos	—	4,5-11,5
Neutrófilos		
No segmentados (bandas)	0,2-6	0,01-0,02
Segmentados	55-70	2,5-7,5
Eosinófilos	1-4	0,05-0,50
Basófilos	0,2-1,2	0,01-0,150
Linfocitos	17-45	1,3-4
Monocitos	2-8	0,15-0,9
Plaquetas	—	125-300

* Método automático.

Tabla II-3

Mielograma normal

Parámetro	Intervalo de normalidad
Serie neutrófila	49-65
Mieloblastos	0,05-0,8
Promielocitos	2-4
Mielocitos	8-15
Metamielocitos	9-24
Bandas	9-15
Segmentados	6-12
Serie eosinófila	1-5
Serie basófila	0-0,2
Serie eritrocitaria	18-33
Proeritroblastos	0,2-1
Eritroblastos basófilos	0,5-2
Eritroblastos policromatófilos	17-29
Eritroblastos ortocromáticos	0,4-4
Linfocitos	5-10
Células plasmáticas	0,2-3,5
Sistema mononuclear fagocítico	1-3
Megacariocitos	0,05-0,2

Tabla II-4

Parámetros de hemostasia y coagulación

Parámetro	Intervalo de normalidad
Tasa de protrombina	80%-100%
Tiempo de sangría	
Ivy	2,5-9,5 min
Duke	1-4 min
Tiempo de coagulación (Lee-White)	5-11 min
Razón internacional normalizada	< 1
Tiempo de protrombina (Quick)	12-14 s
Tiempo de tromboplastina parcial activado por encima del control	< 10 s
Tiempo de trombina	15-20 s
Fibrinógeno	1,5-4 g/L
Factor II	0,65-1,35 U/mL
Factor V	0,65-1,35 U/mL
Factor VII	0,65-1,35 U/mL
Factor VIII	0,65-1,35 U/mL
Factor IX	0,65-1,35 U/mL
Factor X	0,65-1,35 U/mL
Factor XI	0,65-1,35 U/mL
Factor XII	0,65-1,35 U/mL
Factor de von Willebrand R:Co (cofactor de la ristocetina)	0,60-1,75 U/mL
Factor de von Willebrand Ag (antígeno)	0,60-1,75 U/mL
Multímeros del factor de von Willebrand	Distribución normal
Inhibidor del factor VIII (unidades Bethesda)	Negativo
Factor XIII	0,65-1,35 U/mL
Agregación plaquetaria inducida por ADP, colágeno, adrenalina, ácido araquidónico y ristocetina	> 65%
Retracción del coágulo	0,5-1 en 2 h
Antitrombina	0,70-1,30 U/mL
Proteína C	0,60-1,40 U/mL
Proteína S total	0,60-1,40 U/mL
Proteína S libre	0,60-1,40 U/mL
Proteína S funcional	0,60-1,40 U/mL
t-PA funcional	1-10 U/mL

Parámetro	Intervalo de normalidad
t-PA antígeno	1-13 ng/mL
PAI-1 funcional	1,5-18 U/mL o bien 0,5-6,5 U/mL, según el método
Plasminógeno	0,65-1,35 U/mL
α_2-antiplasmina	0,65-1,35 U/mL
Dímero-D	35-200 ng/mL
Fragmento 1 + 2 de la protrombina	0,1-1,3 nmol/L
Complejos trombina-antitrombina	0,1-6 ng/mL
Anticoagulante de tipo lupus	No presente
Resistencia a la proteína C activada	Sin resistencia
Mutación del factor V Leiden	No presente
Mutación G-20210-A de la protrombina	No presente

Cuadro II-1 Otros parámetros hematológicos*

Velocidad de sedimentación globular (VSG)
- Mujeres: 1-20 mm/h
- Varones: 1-13 mm/h

Factores de maduración
- Ácido fólico sérico: 6-20 ng/mL (9-41 mmol/L)
- Ácido fólico eritrocitario: 160-700 ng/mL
- Vitamina B_{12} sérica: 200-900 pg/mL (148-664 pmol/L)

Prueba de Schilling (eliminación por orina de vitamina B_{12}-^{58}Co administrada p.o.): > 9% de la dosis administrada

Viscosidad sérica: 1,4-1,8 centipoises

Metabolismo de hierro
- Sideremia:
  - Mujeres: 35-140 mg/dL (6-26 mmol/L)
  - Varones: 40-60 mg/dL (7-29 mmol/L)
- Capacidad de saturación de la transferrina: 212-362 mg/dL (38-62 mmol/L)
- Transferrina: 170-290 mg/dL (1,7-2,9 g/L)
- Índice de saturación de la transferrina: 20%-50%
- Ferritina sérica: 20-300 ng/mL (20-300 µg/L)
- Protoporfirina eritrocitaria libre: < 30 µg/dL (< 0,53 mmol/L)

- Receptor soluble de la transferrina (TfR): 1,15-2,75 mg/L
- Índice TfR/log (ferritina): 0,63-1,8

Volumen sanguíneo total (volemia): 70 mL/kg

Volumen plasmático: 40-50 mL/kg

Volumen eritrocitario (masa eritrocitaria)

- Mujeres: 25 mL/kg
- Varones: 30 mL/kg

Carboxihemoglobina

- Fumadores: 2,1%-4,2%
- No fumadores: 0%-2,3%

Metahemoglobina: máximo < 2% del total

Pruebas de hemólisis

- Haptoglobina: 27-139 mg/100 mL
- Hemoglobina fetal: < 2%
- Reticulocitos: 25-75 × 10^9/L
- Vida eritrocitaria media: 120 días (T_{50} ^{51}Cr: 25-30 días)
- Hemoglobina A_2: 1,8%-3,8%
- Fragilidad osmótica (resistencia osmótica eritrocitaria):
  - Hemólisis moderada: 0,45%-0,39%
  - Hemólisis total: 0,33%-0,30%
  - Prueba de glicerol acidificado: > 1.800 s

---

* Entre paréntesis, valores expresados en unidades SI.

III. Parámetros bioquímicos

Tabla III-1

Principales parámetros bioquímicos en sangre, orina y LCR

Parámetro	Muestra	Unidades convencionales	Unidades SI	Factor de conversión*
Acetona	S, O	Negativo	Negativo	
Ácido úrico	S			59,48
Mujeres		2,3-6,6 mg/dL	137-393 µmol/L	
Varones		3,6-8,5 mg/dL	214-506 µmol/L	
Ácidos grasos libres (adultos)	S	8-20 mg/dL	0,08-0,20 g/L	0,01
ACTH (adrenocorticotropina)	P	6-76 pg/mL	1,3-16,7 pmol/L	0,2202
ADH (hormona antidiurética; arginina-vasopresina)	P	1-1,33 pg/mL	1-1,33 ng/L	1
Adrenalina (epinefrina)	P	< 50 pg/mL	< 273 pmol/L	5,458
	O	< 10 µg/día	< 55 mmol/24 h	
ALAT (v. GPT)				
Albúmina	S	3,1-4,3 g/dL	31-43 g/L	10
Aldolasa	S	0-7 U/L	0-7 U/L	1
Aldosterona (adultos)				
Decúbito supino, dieta normosódica	S, P	< 15-30 ng/dL	< 416,10-832,20 pmol/L	27,74
Bipedestación, dieta normosódica	S, P	2-5 veces superior al valor en decúbito supino		
Decúbito supino, dieta hiposódica	S, P	2-5 veces superior al valor en decúbito supino con dieta normosódica		
Orina, dieta normosódica	O	2,3-21 µg/24 h	6,4-58,3 nmol/24 h	2,774
Amilasa	S	53-123 U/L	0,88-2,05 nkat/L	0,01667
	P	43-115 U/L	0,72-1,92 nkat/L	
	O	4-400 U/L	0,07-6,67 nkat/L	
Amonio (NH3)	P	10-80 µg/dL	6-47 µmol/L	0,5872
Androstenodiona (adultos)	S	50-250 ng/dL	1,75-8,73 nmol/L	0,0349
α_1-antitripsina	S	150-350 mg/dL	1,5-3,5 g/L	0,01
Apolipoproteína	S			
Apolipoproteína A-1		119-240 mg/dL	1,19-2,4 g/L	0,01
Apolipoproteína B		52-163 mg/dL	0,52-1,63 g/L	0,01
Relación apolipoproteína		0,35-0,98	0,35-0,98	1

B: apolipoproteína A-1				
ASAT (v. GOT)				
Bicarbonato (HCO_3^-)	ST, S	21-25 mEq/L	21-25 mmol/L	1
Bilirrubina directa	S	0-0,4 mg/dL	0-7 µmol/L	17,1
Bilirrubina total	S	0-1 mg/dL	0-17 µmol/L	17,1
BUN (nitrógeno ureico en sangre)	P	8-18 mg/dL	3-6,6 µmol/L	0,357
	S	10-20 mg/dL	3,6-7,1 µmol/L	0,357
	O	6-17 g/día	2,14-6,1 µmol/24 h	0,357
Butirilcolinesterasa (BChE)	S	7-19 U/L	7-19 U/L	1
CA 125	S	0-35 U/mL	0-35 kU/L	1
CA 15.3	S	0-30 U/mL	0-30 kU/L	1
CA 19.9	S	0-37 U/mL	0-37 kU/L	1
Calcio (total)	S	8,5-10,5 mg/dL	2,1-2,6 mmol/L	0,25
	O	0-300 mg/24 h	0-7,5 mmol/24 h	0,025
Calcio iónico	ST	4,5-5,6 mg/dL	1,1-1,4 mmol/L	0,25
Calcitonina	S	10-40 ng/mL	15-60 pmol/L	1,5
CEA (antígeno carcinoembrionario)	P, S	0-3,4 ng/mL	0-3,4 µg/L	1
Ceruloplasmina	S	27-50 mg/dL	270-500 mg/L	10
CK (creatín-cinasa)	S			0,01667
Mujeres		40-150 U/L	0,67-2,5 µkat/L	
Varones		60-400 U/L	1-6,67 µkat/L	
CK (isoenzimas, fracción MB)	S	0-5 ng/mL	0-5 ng/mL	1
Cloruros	S	100-108 mEq/L	100-108 mmol/L	1
Colesterol	S			0,02586
Deseable		< 200 mg/dL	< 5,7 mmol/L	
Límite alto		200-239 mg/dL	5,17-6,18 mmol/L	

Alto		> 239 mg/dL	> 6,18 mmol/L	
Colinesterasa eritrocitaria (AChE)	S	29-36 U/g Hb		
Cortisol	S			27,59
En ayunas, 8:00-12:00 h		5-25 µg/dL	138-690 nmol/L	
12:00-20:00 h		5-15 µg/dL	138-414 nmol/L	
20:00-8:00 h		0-10 µg/dL	0-276 nmol/L	
Cortisol libre	O	20-70 µg/24 h	55-193 nmol/24 h	2,759
Cortisol 0 h	saliva	< 1,6 ng/mL	< 5,55 nmol/L	3,4672
Creatinina	S			88,4
Mujeres		< 1,1 mg/dL	< 97 µmol/L	
Varones		< 1,3 mg/dL	< 115 µmol/L	
	O			0,00884
Mujeres		10-15 mg/kg de peso al día	0,09-0,13 mmol/kg de peso al día	
Varones		15-25 mg/kg de peso al día	0,13-0,22 mmol/kg de peso al día	
Cromogranina A	S,P	< 450 ng/mL	< 1,56 µmol/L	0,00346
11-desoxicortisol (adultos) (muestra de las 8 h)	S	12-158 ng/dL	0,35-4,56 nmol/L	0,02886
	O	5-15 mg/24 h	17,3-52 µmol/24 h	
DHEA (deshidroepiandrosterona) (adultos)	S			
Mujeres		130-980 ng/dL	4,5-34 nmol/L	
Varones		180-1.250 ng/dL	6,24-41,6 nmol/L	0,03467
DHEA-S (sulfato de deshidroepiandrosterona) (adultos)	S	500-2.500 µg/L	1,3-6,8 µmol/L	0,002714
Dióxido de carbono (concentración)	P	21-30 mEq/L	21-30 mmol/L	1
DOCA (desoxicorticosterona) (adultos)	S	2-19 ng/dL	61-576 nmol/L	30,3

Dopamina	P	< 87 pg/mL	< 475 pmol/L	6,530
	O	65-400 µg/día	425-2.610 nmol/24 h	
ECA (enzima convertidora de angiotensina)	S	< 40 U/L	< 670 nkat/L	16,75
Enolasa neuronal específica	S	< 25 ng/mL	< 86,68 nmol/L	3,4672
Estradiol	S, P			3,671
Mujeres				
Fase menstrual				
Fase folicular		50-145 pg/mL	184-532 pmol/L	
Pico medio del ciclo		112-443 pg/mL	411-1.626 pmol/L	
Fase luteínica		50-241 pg/mL	184-885 pmol/L	
Posmenopáusica		< 59 pg/mL	< 217 pmol/L	
Varones		< 50 pg/mL	< 184 pmol/L	
α-fetoproteína	S	< 15 ng/mL	< 15 µg/L	1
Fosfatasa alcalina (adultos)	S	30-120 U/L	0,5-1,27 µkat/L	0,01667
Fosfatasa alcalina, fracción termoestable	S	20%-35%	0,20-0,35	0,01
Fósforo inorgánico (adultos)	S	2,6-4,5 mg/dL	0,84-1,45 mmol/L	0,3229
	O	1 g/día (promedio)	32 mmol/día (promedio)	32,29
FSH (foliculotropina)	S, P			1
Mujeres				
Fase menstrual				
Fase folicular		3-5 U/L	3-5 U/L	
Fase ovulatoria		9-26 U/L	9-26 U/L	
Fase luteínica		1-12 U/L	1-12 U/L	
Posmenopáusica		18-153 U/L	18-153 U/L	
Varones		3-5 U/L	3-5 U/L	
Gastrina	S	40-200 pg/mL	16-80 pmol/L	0,4
GGT (gammaglutamil-transpeptidasa)	S			1
Mujeres		1-70 U/L	1-70 U/L	
Varones		1-94 U/L	1-94 U/L	

GH (hormona del crecimiento en reposo)	S	2-5 ng/mL	0,09-0,23 nmol/L	0,045
Glucagón	P	20-100 pg/mL	20-100 ng/L	1
Glucosa	O	50-300 mg/dL	0,3-1,7 mmol/24 h	0,05551
Glucosa (en ayunas)	P	70-100 mg/dL	3,9-5,6 mmol/L	0,05551
GOT (ASAT, transaminasa glutámico-oxalacética)	S	0-35 U/L	0-0,58 μkat/L	0,01667
GPT (ALAT, transaminasa glutámico-pirúvica)	P	0-35 U/L	0-0,58 μkat/L	0,01667
HCG (gonadotropina coriónica humana) (varones y mujeres no gestantes)	S	< 5 mUI/mL	< 5 UI/L	1
HDL (lipoproteínas de alta densidad)	S			0,02586
Mujeres		> 50 mg/dL	> 1,3 mmol/L	
Varones		> 40 mg/dL	> 1 mmol/L	
Hemoglobina A_{1C}	ST	3,8%-6,4%	0,038-0,064	0,01
5-HIA (ácido 5-hidroxiindolacético)	O	≤ 6 mg/24 h	≤ 31,4 μmol/día	5,23
17-hidroxiprogesterona (adultos)	S			0,03
Mujeres				
Fase menstrual				
Fase folicular		20-100 ng/dL	0,6-3 nmol/L	
Pico medio del ciclo		100-250 ng/dL	3-7,5 nmol/L	
Fase luteínica		100-500 ng/dL	3-15 nmol/L	
Posmenopáusica		≤ 70 ng/dL	≤ 2,1 nmol/L	
Varones		5-250 ng/dL	0,15-7,5 nmol/L	
Insulina	S, P	2-20 μU/mL	14,35-143,5 pmol/L	7,175
Lactato	P	5-22 mg/dL	0,5-2,2 mmol/L	0,1
LCR (adultos)	LCR			
Albúmina		11-48 mg/dL	0,11-0,48 g/L	0,01
β-Amiloide$_{1-42}$		> 660 pg/mL	1×10^{-9} g/L	
Recuento celular		0-5 células mononucleadas/mL	$0\text{-}5 \times 10^{6}$ células/L	1×10^{6}

Cloruros		120-130 mEq/L	120-130 mmol/L	1
Glucosa		50-75 mg/dL	2,8-4,2 mmol/L	0,05551
Presión		7-18 cm H_2O	7-18 unidades arbitrarias	1
Proteínas				0,01
Lumbar		15-45 mg/dL	0,15-0,45 g/L	
Cisternal		15-25 mg/dL	0,15-0,25 g/L	
Ventricular		5-15 mg/dL	0,05-0,15 g/L	
Proteina Tau		< 385 pg/mL	1×10^{-9} g/L	
Proteina Tau fosforilada		< 65 pg/mL	1×10^{-9} g/L	
LDH (lactato-deshidrogenasa)	S	110-210 U/L	1,83-3,50 µkat/L	0,01667
LDH-isoenzimas	S			
LDH_1		16%-29%	0,16-0,29	0,01
LDH_2		30%-41%	0,30-0,41	0,01
LDH_3		15%-24%	0,15-0,24	0,01
LDH_4		6%-13%	0,06-0,13	0,01
LDH_5		5%-29%	0,05-0,29	0,01
LDL (lipoproteínas de baja densidad)	S			0,02586
Óptimo		< 100 mg/dL	< 2,59 mmol/L	
Deseable		< 130 mg/dL	< 3,36 mmol/L	
Límite superior de riesgo		130-159 mg/dL	3,36-4,11 mmol/L	
Alto riesgo		≥ 160 mg/dL	≥ 4,13 mmol/L	
LH (luteotropina)	S, P			1
Mujeres				
Fase menstrual				
Fase folicular		4-8 U/L	4-8 U/L	
Fase ovulatoria		60-80 U/L	60-80 U/L	
Fase luteínica		0,6-19 U/L	0,6-19 U/L	
Posmenopáusica		16-64 U/L	16-64 U/L	
Varones		4-8 U/L	4-8 U/L	
Lipasa	S	0-160 U/L	0,5-3,17 µkat/L	0,1667
Lipoproteína a	S	0-30 mg/dL	0-300 mg/L	10

Litio	S	0,6-1,2 mEq/L	0,6-1,2 mmol/L	1
Magnesio	S	1,8-2,6 mg/dL	0,9-1,3 mmol/L	0,5
Metanefrinas	P	< 20 μg/mL	< 20 mg/L	1
Metanefrina	O	45-290 μg/24 h	245-1.583 nmol/24 h	5,458
Normetanefrina	O	85-200 μg/24 h	448-2.730 nmol/24 h	5,458
Total	O	120-700 μg/24 h	655-3.821 nmol/24 h	5,458
Microalbuminuria	O			0,114
Orina de 24 h			< 30 mg/día	
Orina minutada			< 20 μg/min	
Orina fresca			< 30 mg/g de creatinina	< 3,5 mg/mmol de creatinina
β_2-microglobulina	S, P	1,2-2,8 mg/L	101,7-237,3 nmol/L	84,750
	O	< 200 μg/L	< 16.950 nmol/L	
5-nucleotidasa	S	0-11 U/L	0,02-0,18 μkat/L	0,01667
Noradrenalina (norepinefrina)	P	110-410 pg/mL	650-2.423 pmol/L	5,911
	O	< 100 μg/día	< 500 nmol/24 h	
Orina, análisis	O			
pH		5-9	5-9	1
Peso específico		1,001-1,035	1,001-1,035	1
Sedimento de orina				
Leucocitos	0-2/campo de gran aumento	0-2/campo de gran aumento	1	
Hematíes	0-2/campo de gran aumento	0-2/campo de gran aumento	1	
Osmolalidad	S, P	280-296 mOsm/kg de agua	280-296 mmol/kg de agua	1
Péptido C (adultos)	S	0,5-2 ng/mL	0,17-0,66 nmol/L	0,33

Polipéptido pancreático	P	170-230 pg/mL	589-797 µmol/L	3,4672
Pro-gastrin releasing peptide	S	< 450 ng/mL	< 1,56 µmol/L	0,00346
Potasio	S	3,5-5,5 mEq/L	3,5-5,5 mmol/L	1
Prealbúmina (adultos)	S	19,5-35,8 mg/dL	195-358 mg/L	10
PRL (prolactina)	S			1
Mujeres				
Premenopáusica		0-20 ng/mL	0-20 µg/L	
Posmenopáusica		0-15 ng/mL	0-15 µg/L	
Varones		0-15 ng/mL	0-15 µg/L	
Progesterona	S, P			3,18
Mujeres				
Fase menstrual				
Fase folicular		< 1 ng/mL	< 3,18 nmol/L	
En medio de la fase luteínica		3-20 ng/mL	9,54-63,6 nmol/L	
Posmenopáusica		< 20 ng/mL	< 63,6 nmol/L	
Varones		< 1 ng/mL	< 3,18 nmol/L	
Proteína C reactiva	S	0-12 mg/L	0-12 mg/L	1
Proteínas totales	S	6-8 g/dL	60-80 g/dL	10
	O	< 165 mg/día	< 0,165 g/día	0,001
PSA (antígeno específico de la próstata)	S			1
Mujeres		< 0,5 ng/mL	< 0,5 µg/L	
Varones				
< 40 años		0-2 ng/mL	0-2 µg/L	
≥ 40 años		0-4 ng/mL	0-4 µg/L	
PSA libre en varones de entre 45 y 75 años de edad, con valores de PSA comprendidos entre 4 y 20 ng/mL	S	> 25% asociado a hiperplasia prostática benigna	> 0,25 asociado a hiperplasia benigna de próstata	0,01
PTH (paratirina)	S	10-65 pg/mL	1-6,5 pmol/L	0,1
Renina (actividad renina plasmática; adultos, dieta normosódica)	P			0,2778
Decúbito supino		0,3-3 ng/(mL × h)	0,08-0,83 ng/(L × s)	
Bipedestación		1-9 ng/(mL × h)	0,28-2,5 ng/(L	

			× s)	
Renina (concentración)	P	1,68-23,9 pg/mL	0,023-0,34 pmol/L	0,0142
Serotonina	ST	55-260 ng/mL	0,31-1,48 µmol/L	0,00568
Sodio	P	135-145 mEq/L	135-145 mmol/L	1
	O	Depende de la dieta	Depende de la dieta	
Somatomedina C (IGF-1)	S			1
16-24 años		182-780 ng/mL	182-780 µg/L	
25-39 años		114-492 ng/mL	114-492 µg/L	
40-54 años		90-360 ng/mL	90-360 µg/L	
> 54 años		71-290 ng/mL	71-290 µg/L	
STH (v. GH)				
T_3 total (triyodotironina total)	S	60-181 ng/dL	0,92-2,78 nmol/L	0,01536
T_4 (tiroxina total)	S	4,5-10,9 µg/dL	58-140 nmol/L	12,87
T_4 libre	S	0,8-2,7 ng/dL	10-35 pmol/L	12,87
Testosterona total (muestra matutina)	S			0,03467
Mujeres		6,86 ng/dL	0,21-2,98 nmol/L	
Varones		270-1.070 ng/dL	9,36-37,10 nmol/L	
Tiroglobulina	S	10-40 ng/mL	15-60 pmol	1,5
Triglicéridos (en ayunas)	S	40-150 mg/dL	0,45-1,69 mmol/L	0,01129
Troponina 1	S	< 0,6 ng/mL	< 0,6 µg/mL	1
		> 1,5 ng/mL es sugestivo de infarto agudo de miocardio		
Tirotropina (TSH)	S	0,4-4 µU/mL	1-15 pmol/mL	2,5
Péptido intestinal vasoactivo (VIP)	P	< 75 pg/mL	< 75 ng/L	1
Valproico	S	50-100 µg/mL	347-693 µmol/L	0,144
Vitaminas				
$25(OH)D_3$	P	20-50 ng/mL	74,6-124,5 nmol/L	2,49
$1,25(OH)_2D_3$	S	20-67 pg/mL	48-160,8	2,4

			pmol/L	
Carotenoides	S	50-250 µg/dL	0,9-4,6 µmol/L	0,019
Vitamina C	S	0,6-2 mg/dL	30-110 µmol/L	55,77
Vitamina A	S	10-50 µg/dL	0,35-1,75 µmol/L	0,035

O: orina; P: plasma; S: suero; ST: sangre total.

* Para pasar de unidades convencionales a unidades SI, multiplicar por el factor de conversión. Para pasar de unidades SI a convencionales, dividir por el factor de conversión.

IV. Parámetros inmunológicos

Tabla IV-1

Principales parámetros inmunológicos de interés clínico*

Parámetro	Límite de normalidad
Inmunoquímica en suero y otros fluidos biológicos	
Inmunoglobulinas séricas	
IgG	5,8-15,4 g/L
IgA	0,64-2,97 g/L
IgM	
Mujeres	0,71-2,30 g/L
Varones	0,24-1,90 g/L
IgD	< 0,1 g/L
IgE (> 14 años)	< 100 kUI/L (< 240 µg/L)
Crioglobulinas séricas	
Criocrito	< 1%
Subclases de IgG (> 14 años)	
IgG_1	2,2-10,8 g/L
IgG_2	0,5-8,0 g/L
IgG_3	0,05-0,9 g/L
IgG_4	0,0-2,4 g/L
Complemento sérico	
C1q	50-250 mg/L
C3	0,65-1,80 g/L
C3d	< 150 mg/L
C3a	10-570 µg/L (plasma EDTA)
C4	0,1-0,6 g/L
C4a	102-212 µg/L
C5a	< 10 µg/L
CH50	35-70 U/mL
MBL	> 2,0 mg/L
Inhibidor de C1-esterasa	
Inmunoquímica	0,18-0,54 g/L
Funcional	80%-120% de un plasma normal

Parámetro	Límite de normalidad
Factor H	430-610 mg/L
Factor I	38-58 mg/L
C4BP	140-220 µg/L
Citocinas séricas	
IL-1β	< 15 pg/mL
IL-6	< 5 pg/mL
IL-8	< 15 pg/mL
TNF-α	< 20 pg/mL
Proteínas en LCR	
Ratio $IgG_{LCR/suero}$/$albúmina_{LCR/suero}$	< 60%
Bandas oligoclonales de Ig	< 2
Alergia	
IgE sérica total	
< 1 año	< 11 kU/L
< 2 años	< 29 kU/L
2-3 años	< 42 kU/L
4-5 años	< 52 kU/L
6-7 años	< 56 kU/L
8-10 años	< 63 kU/L
11-12 años	< 45 kU/L
13-14 años	< 70 kU/L
> 14 años	< 100 kU/L
Concentraciones de IgE específica	
Grado 0	< 0,35 kUI/L
Grado 1	0,35-0,70 kUI/L
Grado 2	0,70-3,50 kUI/L
Grado 3	3,50-17,5 kUI/L
Grado 4	17,5-50,0 kUI/L
Grado 5	50-100 kUI/L
Grado 6	> 100 kUI/L
Triptasa sérica	0-14 µg/L
Proteína catiónica de eosinófilos (ECP)	0-11 µg/L
Autoanticuerpos	
Antinucleares (ANA)	< 1/80

Parámetro	**Límite de normalidad**
Anti-DNA doble cadena (dsDNA)	< 30 UI/mL (30-50 *borderline*)
Antimitocondriales (AMA)	< 1/40
Antimúsculo liso (SMA)	
< 18 años	< 1/20
> 18 años	< 1/40
Anticitoplasma de los neutrófilos (ANCA)	< 1/10
Anticuerpos antimieloperoxidasa (MPO)	< 5,99 UI/mL
Anticuerpos antiproteinasa 3 (PR3)	< 4,99 UI/mL
Anticardiolipina	
IgG	< 20 GPL U/mL
IgM	< 10 MPL U/mL
Anti-21-hidroxilasa	< 0,4 U/mL
Antipéptidos citrulinados cíclicos	< 20 UA
Antirreceptor TSH	< 1,5 U/L
Antitiroglobulina	< 40 UI/mL
Antitiroperoxidasa (microsomales tiroideos)	< 60 UI/mL
Factor reumatoide	< 30 UI/mL (título < 1/80)
Antirreceptor de acetilcolina	< 0,4 nmol/L
Inmunidad celular	
Subpoblaciones linfocitarias	
Linfocitos totales	1.600-2.400 linfocitos/µL
Linfocitos T ($CD3^+$) totales	1.100-1.700 linfocitos/µL (67%-76%)
Linfocitos T activados ($CD3^+$ $CD25^+$)	13%-24%
Linfocitos T «colaboradores» ($CD4^+$)	700-1.100 linfocitos/µL (38%-46%)
Linfocitos T «citotóxicos» ($CD8^+$)	500-900 linfocitos/µL (31%-40%)
Cociente de linfocitos T $CD4^+$/T $CD8^+$	1,0-1,5
Linfocitos B totales ($CD19^+$ o $CD20^+$)	200-400 linfocitos/µL (11%-16%)

Parámetro	**Límite de normalidad**
Células NK (CD3-CD16-CD56^{+})	200-400 linfocitos/µL (10%-19%)
Pruebas funcionales *ex vivo*	
Actividad fagocítica de monocitos	> 95%
Actividad fagocítica de granulocitos	> 95%
Actividad oxidativa de monocitos	> 95%
Actividad oxidativa de granulocitos	> 95%
Respuesta linfoproliferativa frente a mitógenos policlonales: medida por la síntesis de DNA y expresada en términos de SI	
PHA	> 20
PWM	> 10
Superantígenos de linfocitos T (SSA y SSB)	> 20
AcMo CD3/CD28	> 10
Aloantígenos (cultivo mixto linfocitario)	> 10
Porcentaje de linfocitos T productores de citocinas frente a un estímulo policlonal (PMA + ionomicina)	
Linfocitos T CD4^{+}	
IL-2	27,43% ± 11
IFN-γ	29,4% ± 5
Linfocitos T CD8^{+}	
IL-2	24,20% ± 17
IFN-γ	63,10% ± 17,39

C4BP: proteína de unión al C4; MBL: lectina de unión a la manosa; PHA: fitohemaglutinina; PMA: forbol-12-miristato-13-acetato; PWM: *pokeweed mitogen;* SI: índice de estimulación, resultado con estímulo/resultado sin estímulo; UI: unidades internacionales.

[*] Salvo que se indique lo contrario, los límites de valores de referencia corresponden a los observados en adultos jóvenes europeos de etnia caucásica y pueden variar según los métodos de cuantificación utilizados y los grupos poblacionales analizados. Los valores numéricos indicados pueden, por tanto, variar según los laboratorios. Todos los laboratorios deben establecer sus valores de referencia por edades y sexo en sujetos sanos. Esto es particularmente aplicable a las pruebas funcionales. Los resultados de tales pruebas funcionales hay que valorarlas según un informe razonado de los inmunólogos que hayan hecho las pruebas de laboratorio en relación con los datos clínicos.

V. Pruebas especiales en gastroenterología

Cuadro V-1 **Pruebas especiales en gastroenterología**

Jugo gástrico

BAO (secreción ácida basal): < 5 mEq/h de H^+
MAO (secreción ácida máxima estimulada): 1-35 mEq/h de H^+
PAO (pico de secreción ácida): 0,5-45 mEq/h de H^+

Prueba del aliento de urea ^{13}C

El resultado se expresa como el índice δ-Post/δ-Basal, siendo δ el cociente 13C/12C de la muestra:

- Positivo: > 6
- Indeterminado: 4-6
- Negativo: < 4

Secreción pancreática estimulada

Prueba de la secretina-CCK
Concentración de HOC_3^-: 88-144 mEq/L
- Volumen: 110-550 mL/80 min
- Secreción de HOC_3^-: 10-86 mEq/L/80 min
- Secreción de amilasa: 440-4.030 U/80 min

Prueba del pancreolauril
- Función exocrina pancreática normal: > 30%
- Dudoso: 20%-30% (debe repetirse la prueba; en caso de obtenerse el mismo resultado se considera patológico)
- Insuficiencia pancreática exocrina: < 20%

Elastasa fecal: > 200 µg/g de heces

Pruebas de absorción intestinal

- Prueba de la D-xilosa (tras administrar 25 g de xilosa)
  - Orina de 5 h: > 5 g
  - Sangre (a 1 h): > 20 mg/dL
- Grasa fecal: < 6 g/24 h (promedio de heces de 3 días, después de una sobrecarga grasa en la dieta de 100 g durante 5 días)
- Pérdida intestinal de proteínas
  - α1-antitripsina: < 1,3 mg/g de heces secas

VI. Pruebas especiales en la función cardiovascular

Tabla VI-1

Valores normales de ecocardiografía Doppler en adultos

	Límites	Media
Ventrículo derecho (cm)	0,9-2,6	1,7
Ventrículo izquierdo (cm)	3,5-5,7	4,7
Pared posterior (cm)	0,6-1,1	0,9
Tabique interventricular (cm)	0,6-1,1	0,9
Aurícula izquierda	1,9-4	2,9
Raíz aórtica	2-3,7	2,7
Separación de cúspides de la válvula aórtica	1,5-2,6	1,9
Fracción de acortamiento	34%-44%	36%
Flujo mitral (m/s)	0,6-1,3	0,9
Flujo tricuspídeo (m/s)	0,3-0,7	0,5
Arteria pulmonar (m/s)	0,6-0,9	0,75
Aorta (m/s)	1-1,7	1,35
Área valvular aórtica (cm^2)	3-4	3,5
Área valvular mitral (cm^2)	4-5	4,5

Tabla VI-2

Límites de valores hemodinámicos normales en reposo (presiones, expresadas en mm Hg)

	Onda A	Onda V	Media	Sistólica	Telediastólica	Media
Aurícula derecha	2-10	2-10	0-8			
Ventrículo derecho				15-30	0-8	
Arteria pulmonar				15-30	3-12	9-16
Arteria pulmonar enclavada y aurícula izquierda	3-15	3-12	1-10			
Ventrículo izquierdo				100-140	3-12	
Sistémica arterial				100-140	60-90	70-105

VII. Pruebas especiales del aparato respiratorio

Tabla VII-1

Pruebas funcionales respiratorias. Ecuaciones de predicción (20-70 años)*

Prueba	Coeficiente de correlación múltiple	Error estándar estimado
Espirometría forzada		
Mujeres (n = 427)		
FVC (L) = 0,0454T − 0,0211A − 2,825	0,75	0,40
FEV_1 (L) = 0,0326T − 0,0253A − 1,286	0,82	0,32
FEV_1/FVC (%) = − 0,224A − 0,1126P + 94,88	0,54	5,31
Varones (n = 443)		
FVC (L) = 0,0678T − 0,0147A − 6,055	0,72	0,53
FEV_1 (L) = 0,0514T − 0,0216A − 3,955	0,75	0,45
FEV_1/FVC (%) = − 0,1902A + 85,58	0,40	5,4
Capacidad de transferencia de monóxido de carbono (DLCO)		
Mujeres (n = 167)*		
DLCO = 0,2040 − 0,0777A – 5,4323	0,595	2,89
VA = 0,0542T − 4,0927	0,576	0,50
KCO = 6,1211 − 0,0177A	0,360	0,66
Varones (n = 194)		
DLCO = 0,3674T − 0,1961A − 21,8982	0,67	4,40
VA = 0,0946T − 0,0159P − 9,0515	0,68	0,63
KCO = 0,0188P − 0,0315T − 0,0339A + 10,9577	0,42	0,84
Volúmenes pulmonares estáticos (pletismografía)		

Prueba	Coeficiente de correlación múltiple	Error estándar estimado
Mujeres (n = 155)		
TGV (mL) = 36,024T − 2.847	0,43	504
IC (mL) = 27,637T − 1.927	0,43	383
Varones (n = 141)		
TGV (mL) = 57,878T + 10,148A − 6.766	0,48	675
IC (mL) = 35,978T − 2.633	0,40	545

DLCO, expresado en mL/min por mm Hg; VA, en L, y KCO, en mL/min por mm Hg/L. Población de referencia: constituida por varones y mujeres sanos, no fumadores.

Extremos de edad: 20-70 años.

Extremos de talla: 140-199 cm.

Los valores de referencia de la DLCO en mujeres se han calculado a partir de la población de referencia original (Roca J et al., Am Rev Respir Dis 1990), pero las ecuaciones no se corresponden con las del mencionado artículo. El motivo es la eliminación del peso corporal como covariante. Estudios recientes han evidenciado que la inclusión de esta covariante podría influir en la interpretación de la prueba en pacientes obesos.

El valor de referencia de un parámetro funcional (FVC) se obtiene a partir de la correspondiente ecuación de predicción, multiplicando la talla (cm) y la edad (años) por los coeficientes de regresión de estas variables. Por ejemplo, en un individuo varón de 170 cm de talla y 35 años, la FVC (L) será igual a: FVC (L) = (0,0678 × 170) – (0,0147 × 35) − 6,055 = 4,956 L. Si el valor de la FVC observado en dicho individuo es de 5 L, este corresponde a un 100% del valor de referencia (FVC obs./FVC ref. × 100).

A: edad (años); DLCO: capacidad de transferencia pulmonar del monóxido de carbono; FEV_1: volumen espirado durante el primer segundo; FVC: capacidad vital forzada; IC: capacidad inspiratoria; KCO: relación entre la DLCO y el volumen alveolar; P: peso corporal (kg); RV: volumen residual; TGV: volumen de gas en el tórax; TLC: capacidad pulmonar total; VA: volumen alveolar; VC: capacidad vital.

[*] TLC = TGV + IC; RV = TLC − VC.

Tabla VII-2

Gasometría arterial

Parámetro	Valores normales*
Presión parcial de oxígeno (PaO_2)	80-100 mm Hg (12-13,3 kPa)
Presión parcial de CO_2 ($PaCO_2$)	35-45 mm Hg (4,7-6,0 kPa)
Gradiente alvéolo arterial de O_2 (AaO_2)	≤ 15 mm Hg (≤ 2 kPa)
Saturación de oxihemoglobina	95%-100%
pH	7,35-7,45
Bicarbonato estándar	24-34 mEq/L (24-34 mmol/L)
Exceso de base	+2,0/–2,0 mEq/L (+2,3/–2,3 mmol/L)

* Entre paréntesis, valores expresados en unidades SI.

VIII. Pruebas especiales en nefrología

Cuadro VIII-1 Pruebas de función renal

Aclaramiento de una sustancia

$$X = \frac{U_x \times V}{P_x}$$

U_x = concentración de la sustancia en orina (mg/dL)
P_x = concentración de la sustancia en sangre (mg/dL)
V = volumen orina (mL/min)

Filtrado glomerular normal

Medido por aclaramiento de inulina: 125-140 mL/min
Medido por aclaramiento de creatinina: 90-130 mL/min
Medido por aclaramiento de urea: 60-100 mL/min
Medido por aclaramiento plasmático de ^{125}I-iotalamato o ^{51}Cr-EDTA: 125 ± 35 mL/min/1,73 m^2(media ± 2 DE)
Estimación del aclaramiento de creatinina (ClCr) a partir de creatinina sérica (fórmula de Cockcroft):

$$\text{ClCr (mL/min/1,73m}^2) = \frac{[140 - \text{Edad (años)} \times \text{Peso (kg)} \times 1{,}73]}{\text{Creatinina en plasma (mg/dL)} \times 72 \times \text{Superficie corporal (m}^2)}$$
$$(\times\ 0{,}85 \text{ si es mujer})$$

Tasa de filtrado glomerular estimado

Fórmula MDRD*

$$\text{FG (mL/min)/1,73m}^2 = 170 \times \text{Crp}^{-0{,}999} \times \text{edad}^{-0{,}176} \times \text{BUN}^{-0{,}170}$$
$$\times\ \text{albúmina}^{0{,}318} \times (0{,}762 \text{ si es mujer}) \times (1{,}18 \text{ si es de etnia negra})$$

Fórmula MDRD abreviada

$$\text{FG (mL/min)/1,73m}^2 = 186{,}3 \times \text{Crp}^{-1{,}154} \times \text{edad}^{-0{,}203} \times (0{,}742 \text{ si es mujer}) \times (1{,}21 \text{ si es de etnia negra})$$

Fórmula MDRD para usar con valores de creatinina obtenidos con métodos de laboratorio estandarizados abreviada

$$\text{FG (mL/min)/1,73m}^2 = 175 \times \text{Crp}^{-1{,}154} \times \text{edad}^{-0{,}203} \times (0{,}742 \text{ si es mujer}) \times (1{,}21 \text{ si es de etnia negra})$$

Fórmula CKD-EPI

- Etnia negra
  - Mujeres:
    - Si Crp ≤ 0,7: FGe = $166 \times (\text{Crp}/0{,}7)^{-0{,}329} \times 0{,}993^{\text{edad}}$
    - Si Crp > 0,7: FGe = $166 \times (\text{Crp}/0{,}7)^{-1{,}209} \times 0{,}993^{\text{edad}}$
  - Varones:
    - Si Crp ≤ 0,9: FGe = $163 \times (\text{Crp}/0{,}9)^{-0{,}411} \times 0{,}993^{\text{edad}}$
    - Si Crp > 0,9: FGe = $163 \times (\text{Crp}/0{,}9)^{-1{,}209} \times 0{,}993^{\text{edad}}$
- Etnia blanca y otras etnias
  - Mujeres:
    - Si Crp ≤ 0,7: FGe = $144 \times (\text{Crp}/0{,}7)^{-0{,}329} \times 0{,}993^{\text{edad}}$
    - Si Crp > 0,7: FGe = $144 \times (\text{Crp}/0{,}7)^{-1{,}209} \times 0{,}993^{\text{edad}}$
  - Varones:
    - Si Crp ≤ 0,9: FGe = $141 \times (\text{Crp}/0{,}9)^{-0{,}411} \times 0{,}993^{\text{edad}}$
    - Si Crp > 0,9: FGe = $141 \times (\text{Crp}/0{,}9)^{-1{,}209} \times 0{,}993^{\text{edad}}$

Déficit de bicarbonato

$$\text{Deficit } HCO_3^- = \text{peso (kg)} \times 0{,}5([HCO_3^-] \text{ deseado} - [HCO_3^-] \text{ observado})$$

Prueba de acidificación urinaria

- Cloruro amónico (0,1 g/kg p.o.): pH orina < 5,5 a las 4 h

Prueba de sobrecarga de bicarbonato [bicarbonato sódico (1 mEq/kg i.v.)]

Excreción fraccional de bicarbonato

$$EF_{HCO3} = \frac{[HCO_3]_o \times [Cr]_p}{[HCO_3]_p \times [Cr]_o} \times 100 \leq 5$$

$[HCO_3]_o$ = concentración de bicarbonato en orina
$[HCO_3]_p$ = concentración de bicarbonato en plasma
$[Cr]_o$ = concentración de creatinina en orina
$[Cr]_p$ = concentración de creatinina en plasma

Gradiente transtubular de potasio (GTTK)

$$GTTK = (K_{orina} \times Osm_{plasma}) \div (K_{plasma} \times Osm_{orina})$$

Se realiza en muestra de orina fresca. La osmolalidad de orina debe ser > 300 mOsm/kg, y el Na en orina, > 25 mEq/L.
En presencia de hipopotasemia, un GTTK > 7 sugiere hiperaldosteronismo, y > 2 sugiere pérdida renal de K.
En presencia de hiperpotasemia, un GTTK < 8-10 indica falta de acción de aldosterona y sugiere una acidosis tubular renal de tipo IV.

Flujo plasmático renal

Medido por aclaramiento de ácido paraaminohipúrico (PAH) o bien ^{131}I-Hipuran:

$$(FPR_{PAH} = [H_{PAH} \times V]/P_{PAH}) : 645 \pm 169 : 6/min/1{,}73\,m^2$$

Fracción de filtración (FF)

$$FF = FG/FPR$$

Mujeres: 0,17-0,23
Varones: 0,17-0,21

Excreción fraccional de sodio

$$EF_{Na} = \frac{[Na]_o \times [Cr]_p}{[Na]_p \times [Cr]_o} \times 100$$

$[Na]_o$ = concentración de Na en orina
$[Na]_p$ = concentración de Na en plasma
$[Cr]_o$ = concentración de creatinina en orina
$[Cr]_p$ = concentración de creatinina en plasma
$EF_{Na} < 1\%$ en insuficiencia renal aguda prerrenal
$EF_{Na} > 2\%$ en insuficiencia renal aguda parenquimatosa

Pruebas de concentración y dilución (peso específico orina)

Máxima concentración después de 12 h de restricción de agua y dieta seca: ≥ 1,025
Máxima dilución después de sobrecarga acuosa de 1.000 mL: ≤ 1,003

Aclaramiento osmolar

$$C_{osm} = U_{osm} / P_{osm} \times V$$

Si > 3 mL/min, indica diuresis osmótica.

Aclaramiento de agua libre

$$C_{H_2O} = V - Cosm$$

Aclaramiento de agua libre de electrólitos

$$C_{H_2O} - E = V \times [1 - (Na^{orina} + K^{orina} \div Na^{plasma})]$$

Un valor positivo indica pérdida de agua libre de electrólitos.

Un valor negativo indica ganancia.

Osmolalidad plasmática

$$\text{Osmolalidad (mOsm/kg)} = 2\,\text{Na (mEq/L)} + [\text{BUN (mg/dL)}/2{,}8] + [\text{glucosa (mg/dL)}/18]$$

Hiato osmolar

$$\text{Hiato osmolar} = \text{Osmolalidad medida} - \text{Osmolalidad calculada} = 10\ \text{mOsm/kg}$$

Hiato aniónico (HA) en plasma

$$HA_{plasma} = Na^{+} - (HCO_3^{-} + CL^{-}) = 12 \pm 2\text{mEq/L}$$

Corregido por albúmina: $[Na^{+} - (HCO_3^{-} + Cl^{-})] + [0{,}25 \times (4 - \text{albúmina g/dL})]$

Hiato aniónico (HA) en orina

$$HA_{orina} = Na^{+} + K^{+} - Cl^{-}$$

Es apropiadamente negativo (–20 mEq/L) en acidosis metabólica hiperclorémica por diarrea.
Es > – 20 mEq/L o positivo en la acidosis tubular renal (tipos I y IV).

---

* El BUN se mide en mg/dL, y la albúmina, en g/dL.
Crp: creatinina plasmática (mg/dL).

IX Miscelánea

Cuadro IX-1 Derrames exudativos de pleura, peritoneo y pericardio

Densidad > 1.020
Proteínas > 3 g/100 mL
Abundantes linfocitos o polimorfonucleares

$$\frac{\text{LDH derrame}}{\text{LDH sérica}} > 0{,}6 \text{ (o LDH derrame} > 200 \text{ U)}$$

ADA > 20 U/L en derrames tuberculosos
Coagulación espontánea frecuente

ADA: adenosina desaminasa; LDH: lactato-deshidrogenasa.

Cuadro IX-2 Características normales del semen

Volumen medio (eyaculación): > 1,5 mL
pH: > 7,2
Leucocitos: pocos o ninguno
Espermatozoides: > 15 millones/mL (movilidad progresiva ≥ 32% y ≥ 4% morfología normal)
Fructosa: 200-800 mg/100 mL (valores < 130 son patológicos)
Licuefacción: en 20 min

Cuadro IX-3 Características normales del sudor, las lágrimas, la saliva y la linfa

Sudor

pH: 3,8-5,6

Peso específico (densidad): 1.001-1.006
Cloruros
Niños: 10-60 mEq/L
Adultos: ≤ 40 mEq/L
Sodio: 10-80 mEq/L
Potasio: 3-10 mEq/L

Lágrimas

pH: 7,3
Cantidad diaria: 1-3 mL
NaCl: 660 mg/100 mL
Agua: 98%

Saliva

pH medio: 6,3
Sodio: 14 mEq/L
Potasio: 20 mEq/L
Cloro: 15-20 mEq/L

Linfa (conducto torácico)

Proteínas totales: 30 g/L
Glucosa: 90 ng/dL
Sodio: 320 mg/dL
Potasio: 17 mg/dL

Bibliografía especial

Balcells A. *La clínica y el laboratorio. Interpretación de análisis y pruebas funcionales. Exploraciones de los síndromes. Cuadro biológico de las enfermedades*. 20.ª ed. Barcelona: Elsevier/Masson; 2006.

Cardús J, Burgos F, Díaz O, Roca J, Barberà JA, Marrades RM, et al. Increase in pulmonary ventilation-perfusion inequality with age in healthy individuals. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;156:648–653.

Castellsagué J, Burgos F, Sunyer J, Barberà JA, Roca J. Prediction equations for forced spirometry from European origin populations. Barcelona Collaborative Group on Reference Values for Pulmonary Function Testing and the Spanish Group of the European Community Respiratory Health Survey. *Respir Med*. 1998;92:401–407.

Cooper TG, Noonan E, Von Eckardstein S, Auger J, Baker HW, Behre HM, et al. World Health Organization reference values for human semen characteristics. *Hum Reprod Update*. 2010;16:231–245.

Crapo RO, Jensen RL, Hegewald M, Tashkin DP. Arterial blood gas reference values for sea level and an altitude of 1,400 meters. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160:1525–1531.

Detrick B, Schmitz JL, Hamilton RG. *Manual of Molecular and Clinical Laboratory Immunology*. 8th ed. Washington, DC: American Society for Microbiology (ASM books) Press; 2016.

Hannet I, Erkeller-Yksel F, Deneys V, Lydyard P, De Bruyère D. Developmental and maturational changes in human blood populations. *Immunol Today*. 1992;13:215–218.

ICSH, IFCC, WASP Recommendations for use of SI units in clinical laboratory measurements. *Br J Haematol*. 1972;23:287–288.

Kratz A, Lewandrowski KB. Normal reference Laboratory values. *N Engl J Med*. 1998;339:1063–1072.

Laposata M. *SI Unit conversion guide*. Boston: NEJM Books; 1992.

Lehmann HP. Metrical of clinical laboratory data in SI units. *Am J Clin Phatol*. 1976;65:2–18.

Rich RR, Fleisher TA, Shearer WT, Schroeder HW, Frew AJ, Weyand CM. *Clinical Immunology. Principles and Practice (Part 11)*. 3rd ed. Philadelphia: Mosby-Elsevier; 2008: pp. 1419-525.

Roca J, Burgos F, Sunyer J, Saez M, Chinn S, Antó JM, et al. References values for forced spirometry. Group of the European Community Respiratory Health Survey. *Eur Respir J*. 1998;11:1354–1362.

Roca J, Rodriguez-Roisin R, Cobo E, Burgos F, Perez J, Clausen JL. Single-breath carbon monoxide diffusing capacity prediction equations from a Mediterranean population. *Am Rev Respir Dis*. 1990;141:1026–1032.

Rose NR, Conway de Macario E, Folds JD, Lane HC. *Manual of Clinical Laboratory Immunology*. 5th ed. Washington, DC: American Society for Microbiology (AMS) Press; 1997.

Spickett G. *Oxford Handbook of Clinical Immunology and Allergy*. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press; 2006.

The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 9.0, 2019. Disponible en: http://www.eucast.org (Acceso el 20 de enero de 2020.)

Vives JL, Aguilar JL. *Manual de técnicas de laboratorio en hematología*. 2.ª ed. Barcelona: Masson; 1997.

APÉNDICE B

Glosario de abreviaturas

A

AAS Ácido acetilsalicílico

ABO Sistema de grupos sanguíneos ABO

Ac Anticuerpo

ACAT Acilcoenzima A-colesterol aciltransferasa

AcMo Anticuerpo monoclonal

ACTH Adrenocorticotropina (hormona corticotropa)

ADA Adenosina desaminasa

ADH Hormona antidiurética (vasopresina)

ADP Adenosina-5’-difosfato

Ag Antígeno

AGA Agudización grave del asma

AINE Antiinflamatorios no esteroideos

ALA Ácido deltaminolevulínico

ALAT Alanino aminotransferasa (v. también GPT)

ALG Globulina antilinfocítica

AMCHA Ácido 1-aminometil-ciclohexano-4- carboxílico

AMP Adenosina-5’-monofosfato

AMPc Adenosinmonofosfato cíclico

ANA Anticuerpos antinucleares

ANAE Alfanaftilacetato esterasa

ANCA Anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos

Apo- Apolipoproteína

APUD *Amine precursor uptake and decarboxylation*

AR Artritis reumatoide

ARA *American Rheumatism Association*, actualmente *American College of Rheumatology*

ARA-II Antagonistas de los receptores de la angiotensina II

ARA-C Arabinósido de citosina

ASAT Aspartato aminotransferasa (v. también GOT)

ASLO Antiestreptolisina O

α_1AT α_1-antitripsina

ATG Globulina antitimocítica

ATIII Antitrombina III

ATP Adenosina trifosfato

AV Auriculoventricular

AVC Accidente vascular cerebral

AVP Arginina-vasopresina

AZT Zidovudina

B

BAL Dimercaprol

BAS Broncoaspirado

BCG Bacilo de Calmette-Guérin

BCNU 1,3-bis-(2-cloroetil)-1- nitrosourea

BGN Bacilos gramnegativos

BK Bacilo de Koch

BLEE Betalactamasas de espectro extendido

BMR Metabolismo basal

BSF Bromosulftaleína

BUN Nitrógeno ureico en sangre *(blood urea nitrogen)*

C

C Complemento (C3, C4, CH50, etc.)

CALLA Antígeno de la leucemia aguda linfoblástica «común»

CaSR Receptor sensor del calcio

CBG Proteína transportadora de cortisol (cortisol *binding globulin*)

CBM Concentración bactericida mínima

CCK Colecistocinina

$CCLB_{12}$ Capacidad de captación libre de vitamina B_{12}

CCNU 1-[2-cloroetil]-3-ciclohexil-1- nitrosourea

CD *Clusters* de diferenciación (definidos por los AcMo)

CDC *Centers for Disease Control and Prevention*

CEA Antígeno carcinoembrionario

CFU Unidad formadora de colonias

CI Cociente intelectual

CIA Comunicación interauricular

CID Coagulación intravascular diseminada

CIM Concentración inhibitoria mínima

CIV Comunicación interventricular

CK Creatín-cinasa

CLEDagar Medio de cultivo microbiológico

CMHC Concentración media de hemoglobina corpuscular

CMV Citomegalovirus

CO Monóxido de carbono

CO_2 Dióxido de carbono

CoA Coenzima-A

COMT Catecol-*O*-metiltransferasa

ConA Concanavalina A

COX-1 y COX-2 Ciclooxigenasa 1 y 2

COXib Inhibidores específicos de la ciclooxigenasa II

CPAP Presión positiva continua en la vía aérea

CPDD Cisplatino diaminodicloruro

CPRE Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica

CREST Síndrome de calcinosis-Raynaud- disfunción esofágica- esclerodactilia- telangiectasias

CRH Hormona hipotalámica estimulante de la secreción de ACTH *(corticotropin releasing hormone)*

CsA Ciclosporina A

CSF Factores estimulantes de colonias

D

DDAVP Desmopresina (1-desamino-8- D-arginina-vasopresina)

2-DG 2-desoxi-D-glucosa

DHEA Deshidroepiandrosterona

DHEA-S Sulfato de deshidroepiandrosterona

DHT Dihidrotestosterona

DIT Diyodotirosina

DIVAS Angiografía digital intravenosa de sustracción

DLCO Capacidad de transferencia pulmonar del monóxido de carbono

DM Diabetes mellitus

DMSO Dimetilsulfóxido

DNA Ácido desoxirribonucleico

DNCB 1-cloro-2,4-dinitrobenceno

DOCA Desoxicorticosterona

2,3-DPG 2,3-difosfoglicerato

DSM-IV-R Sistema de clasificación de las enfermedades mentales *(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition)*

DSM-5 Sistema de clasificación de las enfermedades mentales *(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition)*

dTMP Desoxitimidinmonofosfato

dUMP Desoxiuridinmonofosfato

E

EACA Ácido epsilonaminocaproico

EBV Virus de Epstein-Barr

EC Enfermedad de Crohn

ECA Enzima convertidora de angiotensina

ECG Electrocardiograma

ECN Estafilococo coagulasa negativa

ECO Ecocardiograma

ECHO *Echovirus (Enteric Cytopathic Human Orphan)*

ECMO Oxigenación mediante membrana extracorpórea

EDTA Ácido etilendiaminotetraacético

EEG Electroencefalograma

EGF Factor de crecimiento epidérmico *(epidermical growth factor)*

EICR Enfermedad del injerto contra el receptor

EII Enfermedad inflamatoria del intestino

ELA Esclerosis lateral amiotrófica

ELISA Técnica de radioinmunoanálisis *(enzyme-linked-inmunosorbent assay)*

EMG Electromiograma

ENA Antígeno extraíble del núcleo

EOG Electrooculograma

Epo Eritropoyetina

EPOC Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

ERC Enfermedad renal crónica

ERGE Enfermedad por reflujo gastroesofágico

ETV Enfermedad tromboembólica venosa

F

Fab Fragmento ab de la inmunoglobulina obtenido mediante hidrólisis con papaína

FAG Fosfatasa alcalina granulocitaria

Fc Fragmento c de la inmunoglobulina obtenido mediante hidrólisis con papaína

FE Fracción de eyección

$FEF_{25\%-75\%}$ Flujo espirado entre el 25% y el 75% de la FVC

FEV_1 Volumen espirado durante el primer segundo

FF Fracción de filtración

FG Filtrado/filtración glomerular

FGe Filtrado/filtración glomerular estimado

FI Factor intrínseco

FiO_2 Fracción inspiratoria de O_2

FISH Hibridación *in situ* con fluorescencia

FOD Fiebre de origen desconocido

FPR Flujo plasmático renal

FR Factor reumatoide

FSH Hormona foliculoestimulante o foliculotropina

FSHRH Hormona liberadora de FSH

5-FU 5-fluorouracilo

FVC Capacidad vital forzada

FVIII:C Factor VIII coagulante

G

G-6-P Glucosa-6-fosfato

G-6-PD Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa

G-CSF Factor estimulante de colonias granulocíticas

GABA Ácido gammaaminobutírico

GDP Guanosindifosfato

GGT Gammaglutamil-transpeptidasa

GH Hormona del crecimiento

GH-RH Hormona liberadora de GH

GHRHIH Somatostatina

GIP Péptido inhibidor gástrico

GIST Tumores del estroma gastrointestinal *(gastrointestinal stromal tumors)*

GM-CSF Factor estimulante de colonias granulocíticas y monocíticas

GMP Guanosina-5'-monofosfato

GMPc Guanosinmonofosfato cíclico

Gn-RH Hormona liberadora de gonadotropinas

GOT Transaminasa glutámico-oxalacética (v. también ASAT)

GP Glutatión peroxidasa

GPI Glucoproteína I (plaquetas)

GPIa-IIa Glucoproteína Ia-IIa (plaquetas)

GPIIb-IIIa Glucoproteína IIb-IIIa (plaquetas)

GPT Transaminasa glutámico- pirúvica (v. también ALAT)

GR Glutatión reductasa

GRP Péptido liberador de gastrina

GSH Glutatión reducido

GSSG Glutatión oxidado

GSSG-SYN Glutatión sintetasa

GTP Guanosintrifosfato

Gy *Greys* (unidad de radiación)

H

h Hora

H Cadenas pesadas de las inmunoglobulinas

H_2O Agua

HAAg Antígeno del virus de la hepatitis A

HACEK *Haemophilus parainfluenzae, H. aphrophilus, H. paraphrophilus, H. influenzae, Actinobacillus actinomycetemcomitans, Cardiobacterium hominis, Eikenella corrodens, Kingella kingae* y *K. denitrificans*

Hb Hemoglobina

HbA Hemoglobina A

HbA_1 Hemoglobina rápida *(fast haemoglobin)*

HbA_{1c} Hemoglobina glicada

HbA_2 Hemoglobina A_2

HBcAg Antígeno del *core* de la hepatitis B

HBeAg Antígeno e de la hepatitis B

HbF Hemoglobina F

HbH Hemoglobina H

HBP Hiperplasia benigna de próstata

HBPM Heparina de bajo peso molecular

HbS Hemoglobina S

HBsAg Antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (antígeno Australia)

HCG Gonadotropina coriónica humana

β-HCG Gonadotropina coriónica humana beta

HCM Hemoglobina corpuscular media

HDAg Antígeno delta de la hepatitis

HDL Lipoproteínas de alta densidad

HELLP del ingles *Hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets*

hGH Hormona humana de crecimiento o somatotropina

hGHRH Hormona liberadora de la hormona humana de crecimiento

HGPRT Hipoxantina-guanina- fosforribosiltransferasa

5-HIA Ácido 5-hidroxindolacético

HIOMT Hidroxindol-*O*-metiltransferasa

5-HT 5-hidroxitriptamina

5-HTP 5-hidroxitriptófano

HIV Virus de la inmunodeficiencia humana *(human immunodeficiency virus)*

HK Hexocinasa

HLA Antígenos de histocompatibilidad *(human leukocyte antigen)*

HMG Gonadotropina menopáusica humana

HMG-CoA Hidroximetilglutaril coenzima A

HNF Heparina no fraccionada

HPV Papilomavirus humano

HTA Hipertensión arterial

HTLV *Human T leukemia virus* (HTLV-I, HTLV-II)

HVH Herpes virus humano

I

IAA Anticuerpos frente a la insulina

IBP Inhibidores de la bomba de protones

ICAM Molécula de adhesión intercelular

ICSH Hormona estimulante de las células intersticiales de Leydig

IECA Inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina

IF Inmunofluorescencia

IFD Inmunofluorescencia directa

IFI Inmunofluorescencia indirecta

IFN Interferón

Ig Inmunoglobulinas (IgG, IgA, IgM, IgD, IgE)

IL Interleucina

IL-R Receptor de la interleucina

IL2-R Receptor de la interleucina 2

i.m. Por vía intramuscular

IMAO Inhibidores de la monoaminooxidasa

IMC Índice de masa corporal

IMCEST Infarto de miocardio con elevación del segmento ST

IMP Inosina monofosfato

IMSEST Infarto de miocardio sin elevación del segmento ST

INR Razón internacional normalizada

IPZ Insulina protamina cinc

IRA Insuficiencia renal aguda

IRI Insulina inmunorreactiva

ISRS Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina

i.v. Por vía intravenosa

K

kb Kilobases

KCO Relación entre la DLCO y el volumen alveolar

kDa Kilodaltons

17-KGS 17-esteroides cetogénicos

17-KS 17-cetosteroides

L

L-DOPA Precursor de la dopamina

LAK Células asesinas activadas por linfocinas *(lymphokine-activated killer cells)*

LATS Estimulante tiroideo de acción prolongada *(long-acting thyroid stimulator)*

LBA Lavado broncoalveolar

LCAT Lecitín-colesterol- aciltransferasa

LCR Líquido cefalorraquídeo

LDH Lactato-deshidrogenasa

LDL Lipoproteínas de baja densidad

LE Lupus eritematoso

LES Lupus eritematoso sistémico

LH Hormona luteoestimulante o luteotropina

LHRH Hormona liberadora de la luteotropina

ln Logaritmo natural (en base e)

LNH Linfoma no hodgkiniano

log Logaritmo (en base 10; logaritmo común)

LP-X Lipoproteína X

LPL Lipoproteinlipasa

LSD Dietilamida del ácido lisérgico

LT Leucotrienos

M

M-THF Metilén-tetrahidrofolato

MALT Tejido linfoide asociado a mucosa *(mucosal associated lymphoid tissue)*

MAO Monoaminooxidasa

Mb Megabases

MBG Membrana basal glomerular

MELAS Miopatía mitocondrial, encefalopatía, acidosis láctica y episodios similares a accidentes vasculares cerebrales

MEN Síndrome de neoplasia endocrina múltiple (I, II, III)

MHC Complejo mayor de histocompatibilidad

MIF Hormona hipotalámica inhibidora de la MSH

min Minuto

MIT Monoyodotirosina

MRF Hormona hipotalámica estimulante/liberadora de la MSH

mRNA RNA mensajero

MRSA *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina

MSH Hormona estimulante de los melanocitos

N

NAD Nicotinamina adenina dinucleótido

NADH Nicotinamina adenina dinucleótido reducido

NADP Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato

NADPH Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato reducido

NAT *N*-acetiltransferasa

NBT Nitroazul de tetrazolio

NK Células asesinas naturales *(natural killer)*

NTA Necrosis tubular aguda

NPH Tipo de insulina (semilenta)

O

1,25(OH)$_2$D$_3$ Calcitriol

3-β-OHSD 3-beta-hidroxiesteroide- deshidrogenasa

11-β-OHasa 11-beta-hidroxilasa

17-OHCS 17-hidroxicetoesteroides

17-OHP 17-hidroxiprogesterona

17-OHPreg 17-hidroxipregnenolona

OMS Organización Mundial de la Salud

OR *Odds ratio*

P

P5'N Pirimidina 5'-nucleotidasa

PA Presión arterial

PAAF Punción aspirativa con aguja fina

PABA Ácido paraminobenzoico

PAF Factor activador de las plaquetas

PAN Poliarteritis nudosa, panarteritis nudosa

PaO_2 Presión arterial de O_2

$PaCO_2$ Presión arterial de CO_2

PAS Reacción del ácido peryódico de Schiff

PBD Prueba broncodilatadora

PBG Porfobilinógeno

PBI Yodo ligado a proteínas

PBS *Buffer fosfato salino*

pCO_2 Presión parcial de CO_2

PCR Proteína C reactiva

PCR Reacción en cadena de la polimerasa *(polymerase chain reaction)*

PDF Productos de degradación del fibrinógeno

PDGF Factor de crecimiento derivado de las plaquetas

PEEP Presión positiva teleespiratoria

PET Tomografía de emisión de positrones

PFGE Electroforesis en geles de campos pulsantes *(pulsed-field gel electrophoresis)*

PG Prostaglandinas (PGE_2, PGD_2, PGF_{2a}, PGE_1)

PGI Fosfoglucoisomerasa

PGI_2 Prostaciclina

PGK Fosfoglucocinasa

pH Logaritmo negativo de la concentración de iones hidrógeno

PHI Fosfohexosaisomerasa

PIF Hormona hipotalámica inhibidora de PRL

PK Piruvato-cinasa

PKF Fosfofructocinasa

Pm Peso molecular

PNP Purina nucleósido fosforilasa

p.o. Por vía oral

pO_2 Presión parcial de O_2

POEMS Polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, banda monoclonal y alteraciones cutáneas

PPD Intradermorreacción a la tuberculina

PRF Hormona hipotalámica liberadora de PRL

PRL Prolactina

PRPP 5-fosforribosil-pirofosfato

PSA Antígeno específico de la próstata

PTH Hormona paratiroidea o paratirina

PUFA Ácidos grasos poliinsaturados

PUVA Psoralenos y luz ultravioleta

PVC Presión venosa central

R

RAST Prueba de radioalergoadsorción *(radio-allergo-sorbent-test)*

RC Remisión completa

RDW Amplitud de distribución eritrocitaria *(red cell distribution width)*

REL Retículo endoplásmico liso

REM Movimiento ocular rápido *(rapid eye movement)*

RER Retículo endoplásmico rugoso

RFLP Polimorfismo del DNA *(restriction fragment length polymorphism)*

RIA Radioinmunoanálisis

RM Resonancia magnética

RNA Ácido ribonucleico

RNP Ribonucleoproteína

RR Riesgo relativo

RSV Virus del sarcoma aviar de Rous

RV Volumen residual

S

SAHS Síndrome de apneas-hipopneas del sueño

SARM *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina

s.c. Por vía subcutánea

SDRA Síndrome del distrés respiratorio agudo

SI Sistema Internacional de Unidades

sida Síndrome de inmunodeficiencia adquirida

SIADH Síndrome de secreción inapropiadamente alta de ADH

SHBG Globulina transportadora de las hormonas sexuales *(sex hormone binding globulin)*

SK Estreptocinasa

SLE Supervivencia libre de enfermedad

SMD Síndromes mielodisplásicos

SMF Sistema mononuclear fagocítico

SNA Sistema nervioso autónomo

SNC Sistema nervioso central

SNP Sistema nervioso periférico

SPECT Tomografía computarizada por emisión de fotón único

SRE Sistema reticuloendotelial

SRS-A Sustancia de reacción lenta de la anafilaxia

SSA Anticuerpos anti-Ro

SSB Anticuerpos anti-La

STH Somatotropina u hormona humana del crecimiento (hGH)

T

t-PA Activador hístico del plasminógeno

$t_{1/2}$ Tiempo de vida media o período de semivida

T_3 Triyodotironina

T_4 Tetrayodotironina o tiroxina

TB Tuberculosis

TBG Tiroglobulina o globulina transportadora de tiroxina *(thyroxine binding globulin)*

TBPA Prealbúmina transportadora de tiroxina *(thyroxine binding prealbumin)*

TC Tomografía computarizada

TEP Tromboembolia pulmonar

TfR Receptor soluble de la transferrina

TGF Factor transformador de crecimiento *(transforming growth factor)*

THF Ácido tetrahidrofólico

TLC Capacidad pulmonar total

TMO Trasplante de médula ósea

TNF Factor de necrosis tumoral *(tumoral necrosis factor)*

TNM Tumor, adenopatía, metástasis *(tumor, node, metastasis)* en el diagnóstico de la extensión del cáncer

Tpo Trombopoyetina

TPH Trasplante de progenitores hemopoyéticos

tRNA RNA de transferencia

TSH Hormona tiroestimulante o tirotropina *(thyrotropin- stimulating-hormone)*

TTP Tiempo de tromboplastina parcial

TTPA Tiempo de tromboplastina parcial activado

TVP trombosis venosa profunda

TXA_2 Tromboxano A_2

TXB Toxina botulínica

U

UCI Unidad de cuidados intensivos

UDP Uridín-difosfato

UDVP Usuarios de drogas por vía parenteral

UFC Unidades formadoras de colonias

UFT Ftorafuracilo

UICC Unión Internacional contra el Cáncer

UIV Urografía intravenosa

UK Urocinasa

UMP Uridín monofosfato

V

VC Capacidad vital (pulmonar)

VCG Vectocardiograma

VCM Volumen corpuscular medio

VDRL Prueba de serología luética

VEC Volumen extracelular

VEGF Factor de crecimiento del endotelio vascular

V_H Región variable de las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas

VHA Virus de la hepatitis A

VHB Virus de la hepatitis B

VHC Virus de la hepatitis C

VHD Virus de la hepatitis D

VHE Virus de la hepatitis E

VHS Virus del herpes simple

VI Ventrículo izquierdo

VIP Péptido intestinal vasoactivo

V_L Región variable de las cadenas ligeras de las inmunoglobulinas

VLDL Lipoproteínas de muy baja densidad

VM_{26} Derivado semisintético del podofilino

VP_{16} Derivado semisintético del podofilino

VRS Virus respiratorio sincitial

VSG Velocidad de sedimentación globular

VVZ Virus de la varicela-zóster

vWF Factor de von Willebrand

W

WPW Síndrome de Wolff-Parkinson- White

Índice alfabético

A

Aagenaes, síndrome, 255

Aarskog, síndrome, 2047

Abatacept, 958

Abciximab, 1730

Adenoasociados, virus, 1228

Abdomen

agudo, 124

«en ciruela», 893

Abetalipoproteinemia, 167, 1490, 1827

normotrigliceridémica, 1827

Abiotrophia, 561

Ablación con radiofrecuencia, 457

Absceso(s)

anorrectal, 201

cerebral piógeno, 1366

de cripta, 171

epidural, 1366

espinal, 1367

hepático amebiano, 2269

«en herradura», 201

intramedular, 1440
intraperitoneal, 231
intrarrenal, 887
perianales, 201
periodontales, 68
de pulmón, 721
Absorción, 22
Abuso y maltrato del anciano, 1263
Acalasia, 82
toxina botulínica, 83
Acamprosato, 1529
Acanthamoeba spp., 1368
Acantosis *nigricans*, 1295, 1297
Ácaros, 663, 2330
Accidente(s)
disbáricos de buceo, 2552
isquémico transitorio, 605, 1378
vascular cerebral
establecido, 1378
isquémico, 1376, 1377
Aceite(s)
de Lorenzo, 1799
minerales, 2548
Acetato
de desmopresina, 1724

de glatirámero, 1400
Achromobacter, 2123
Acetil-coenzima A, 1759
ACGH *(array-based comparative genomic hybridization)*, 1135, 1156
Aciclovir, nefrotoxicidad, 903
Ácido(s)
acetilsalicílico, 1730
araquidónico
trastornos de la liberación, 1717
vías metabólicas, 662
ascórbico, 1907
fijos, 809
fluorhídrico, 2528
fólico, déficit, 1465
folínico, 1582
grasos ω-3, 1836
nicotínico, déficit, 1465
nucleicos, extracción, 1131
orgánicos, 1760
pantoténico, 1909
sulfhídrico, 2527
úrico y gota, 989
valproico, intoxicación, 2508
volátiles, 810
Acidosis

láctica, 1858
metabólica, 812
con «hiato aniónico»
aumentado, 814
normal, 815
respiratoria, 821
tubular renal (ATR), 910, 911
Aciduria
glutárica de tipo I, 1767
orgánica, 1760, 1768, 1769
orótica hereditaria, 1778
Acil-CoA, 1769
Acinetobacter, 2121
Aclaramiento, 22
de inulina, 780
Aclorhidria, 92
Acondroplasia, 1442
Acroangiodermatitis, 609
Acrocianosis, 601
Acrocordones, 1877
Acrodermatitis
crónica *atroficans*, 2194
enteropática, 1289
malabsorción intestinal, 169
Acromatopsia central, 1312

Acromegalia, 1935, 2050
tratamiento farmacológico, 1941
Acromelalgia por setas, 2535
Acropaquia, 633
tiroidea, 1971
Acroqueratosis (enfermedad de Bazex), 739
paraneoplásica, 1297
Actinomicosis, 70, 2165
abdominal, 2166
cervicofacial, 70, 2166
Actinomyces, 2165
Actinopatías, 2624
Actividad física, gasto energético, 1895
Acuaréticos, 279
Acute kidney injury, 280
Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation (APACHE), 2434
Acute Respiratory Distress Syndrome Network, 654
Addison, enfermedad, 72, 793, 1293
Adenina, oxidación deficiente a 8-hidroxiadenina, 1777
Adenocarcinoma, 736
ductal de páncreas (ADP), 216
del esófago, 85
gástrico, 112, 1107
intestinal, 180
de páncreas, estadificación TNM, 217

primario del intestino delgado, 119
renal, 928
Adenoma(s), 263, 1931
acidófilo de células madre, 1937
colorrectales, 182
folicular, 1982
gástricos, 119
gonadotropos, 1946
hipofisarios, 1392, 1944
clasificación, 1933
no funcionantes, 1946
pleomorfo de glándulas salivales, 75
plurihormonal, 1947
inducidos por hipotiroidismo primario, 1945
secretores de hormona tirotropa, 1945
somatotropos, 1936
suprarrenal, 2019
tóxico, 1973
Adenomiomatosis, 263
Adenosina desaminasa (ADA), 748
Adenovirus, 1228, 2343, 2368, 2383
Adherencias intraabdominales, 130
Adhesión leucocitaria, deficiencia, 1610
Adicciones a sustancias adictivas, 1528
Adie, síndrome, 1313, 1335

Adolescente, disforia de género, 1523
ADQI (RIFLE), clasificación de la IRA, 829
Adrenarquia, 2052
Adrenocorticotropina (ACTH), 1927
Adrenoleucodistrofia, 1443, 2003
  ligada al cromosoma X, 1798
Adyuvante, 2488
Aeromonas, 2126
Afasias, 1314
Afección tricuspídea, 388
Aflatoxina, 343
Africa tick bite fever, 2210
Aftas, 70, 1290
Agatston, *score*, 393
Agenesia, 689
  pancreática, 222
  renal, 916
Agentes
  asfixiantes, 2541
  lacrimógenos, 2542
  nerviosos, 2541
Ageusia, 1311
Aggregatibacter, 2135
Agiria-paquigiria, 1449
  malformaciones asociadas, 1453

Aglutinación
bacteriana, 2667
pasiva, 2668
Agnosia, 1316
Agonadismo, 2025
Agorafobia, 1522
Agrafoestesia, 1304
Agranulocitosis, 1556
inducida por fármacos, 1604
Agregación familiar, 1185
Agua, contaminación, 2548
Agudeza visual, 1303
Ahogamiento, 2566
Aicardi-Goutières, síndrome, 2644
Aislamiento por infección, normas, 2460
AKIN, clasificación de la IRA, 829
Alagille
enfermedad, 324
síndrome, 255
Albinismo
ocular, 1763
oculocutáneo, 1763
Albinoidismo, 1764
Albúmina, 240
anomalías en la excreción urinaria, 872

plasmática, 1912
Alcaligenes, 2123
Alcaloides del tropano, 2532
Alcalosis
metabólica, 818
respiratoria, 821
Alcohol(es), 1528
alifáticos, 2530
carcinoma hepatocelular, 343
efectos en el SNC, 1466
hiperlipemia, 1834
hipertrigliceridemia, 1829
infecciones relacionadas, 2469
macrocitosis, 1581
miopatía alcohólica, 1499
tratamiento de la adicción, 1529
Alcoholic Hepatitis Histological Score (AHHS), 328
Alcoholismo y esfínter esofágico inferior, 84
Aldehídos, 2528
Alder-Reilly, anomalía, 1607
Alemtuzumab, 1400
Alérgenos, 663, 2630
Alergia
alimentaria, 190, 2631
síntomas digestivos, 2632

asma, 665
cutánea, 2633
a fármacos, 2634
molecular, 2669
a veneno de himenópteros, 2634
Alestesia, 1312
Aleteo (flúter) auricular, 385
Algodistrofia, 1036
Algoritmo
diagnóstico de las hepatopatías, 249
de selección de fórmulas en nutrición enteral, 1918
Alilaminas, 2225
Alius-Grignaschi, anomalía, 1608
Allen, test, 406
Allgrove, síndrome, 2003
Allodermanyssus sanguineus, 2210
Alorrespuesta donante-específica, 2657
Alphavirus, 2395
Alport, síndrome, 869
Alteración(es)
cromosómicas, 1159
del hábito deposicional, 138
hemodinámicas, palpitaciones, 369
del lenguaje en la epilepsia, 1348
ventilatoria, 643

Alternaria, 663
Alucinaciones hipnagógicas, 1338
Alucinógenos, 2513
  hongos, 2535
Alveolitis alérgica extrínseca, 699
Alzheimer, enfermedad, 1431
AMA, *Véase* Anticuerpos (Ac) antimitocondriales
Amanita phalloides, 2534
Amanita smithiana, 2534
Amantadina, 1412
Amebiasis, 176, 2268
  extraintestinal, 2269
  intestinal, 2269
  pleuropulmonar, 2269
Ameboma, 2269
Amenorreas, 2023
  hipotalámicas, 2025
Amianto, 708
Amilasa, 205
Amiloidosis, 84, 167, 358, 1085, 1727
  AL asociadas a neuropatías
    enfermedad(es) inflamatoria intestinal, 174
    de las glándulas salivales, 75
  artritis reumatoide, 955
  clasificación, 1084

enfermedad(es)
de las glándulas salivales, 75
inflamatoria intestinal, 174
primaria, 1695
renal, 866
sistémica, 1283
macroglosia, 68
Amino imidazol carboxamida ribosiduria, 1777
Aminoacidopatía, 1760
Aminoácidos
membrana celular, trastornos genéticos del transporte, 1766
sulfurados, trastornos del metabolismo, 1765
Aminoglucósidos, nefrotoxicidad, 903
Amiodarona, 309
Amiotrofia diabética, 1875
Amnesia, 1313, 1314
disociativa, 1538
epilepsia, 1314
global transitoria, 1354
senil benigna, 1314
Amonio, concentración, 1760
Anafilaxia, 2635
alergias alimentarias, 2632
Anagrelida, 1631
Analgésicos, nefropatía intersticial, 899

Análisis
del gas exhalado, 642
microbiológico del esputo, 646
Análogos de acción
prolongada, 1863
rápida, 1862
Anamnesis neurológica, 1303
Anaplasma, 2215
Anatomía vascular cerebral, 1375
Anciano
abuso y maltrato, 1263
caídas, 1257, 1258
delirio, 1253
demencia, 1255
depresión, 1254
epilepsia, tratamiento, 1358
estado mental, 1512
fiebre, 2427
de origen desconocido, 2430
incontinencia, 1260
lupus eritematoso sistémico, 1045
Ancylostoma duodenale, 2303
Andrógenos, 2015, 2021
Anemia(s), 1568
asociada a las enfermedades crónicas, 1572

de células falciformes, 357
clasificación etiopatogénica, 1569
complicación postoperatoria, 43
diseritropoyéticas congénitas, 1576
durante el embarazo, 52
enfermedad renal crónica, 840
ferropénica, 1570
durante el embarazo, 52
glositis atrófica, 68
hemolítica(s), 1582, 1584
aloinmunes, 1599
autoinmunes, 1597
por anticuerpos calientes, 1597
por crioaglutininas, 1598
microangiopática, 877, 1601
macrocítica, 101
megaloblástica, 1578
clasificación etiopatogénica, 1579
durante el embarazo, 52
glositis atrófica, 68
sensible a tiamina, 1575
perniciosa, 1578
posthemorrágica aguda, 1570
con restricción del hierro, 1572
sideroblásticas, 1573, 1574

Aneurisma(s)
de aorta
abdominal, 595
torácica, 594
de la arteria hepática, 290
carotídeos, 593
ilíacos, 592
periférico, 592
de las ramas viscerales de la aorta, 597
subclavios, 593
toracoabdominales, 596
de tronco
braquiocefálico, 593
supraaórtico, 593
de la vena porta, 290
Anfetaminas, 2511
Angelman, síndrome, 1166
Angina
intestinal o abdominal, 134
de pecho, 476
variante, 486
Angiodermatitis, 609
Angiodisplasia, 609
intestinal, 227
Angiografía

coronaria no invasiva, 393
intravenosa por sustracción digital, 783
RM, 1329
sustracción digital, 1331
TC, 1324
Angiokeratoma corporis diffusum, 1287
Angioma en penacho, 626
Angiomatosis bacilar, 2215
Angiomiolipoma, 927
Angiopatía(s)
amiloide, 1385
hemorrágicas, 1710, 1711
Angioplastia coronaria, 412
Angioqueratoma, 1287
corporis diffusum, 1710
Angiosarcoma, 346, 626
Angiostrongiloidiasis, 2322
Angiostrongylus cantonensis, 2322
Angiotomografía (angio-TC) de tórax multidetector, 731
Anilina, 2530
Animales, 1232
transgénicos, 1232
Anisakiasis, 2323
Anisakidae, 2323
Anisakis spp., 101

Anomalías cromosómicas, 537, 1130
estructurales, 1155
Anoniquia, 1271
Anopheles, 2292
Anorexia nerviosa, 1530
amenorrea hipogonadotropa, 2025
criterios diagnósticos DSM-5, 1532
fenomenología, 1531
Anorquia, 2029
Anosmia, 1311
Anosognosia, 1316
Anquilostomiasis, 2303
Anquirina, déficit, 1585
Ansiedad, 1521
anticipatoria, 1522
trastorno, 1522
Antagonistas de los receptores
ET-1, 728
H_2 de la histamina en la úlcera péptica, 106
Anti-IL-5, 2660
Anti-IL-13, 2660
Anti-PLA2R, 856
Anticalcineurínicos, 849
Anticipación genética, 1182
Anticoagulante lúpico, 1724

Anticonceptivos orales, 471
Anticongelantes, 2530
Anticuerpos (Ac)
anti-U1-RNP, 1054
anticélulas parietales gástricas, 2675
anticitoplasma de neutrófilos, 2675
antifosfolipídicos, 2676
antigliadina, 2676
antiislotes pancreáticos, 2675
antimicrosomas de hígado-riñón, 2675
antimitocondriales, 2675
antimúsculo liso, 2675
antipéptidos citrulinados, 956
antiperoxidasa tiroidea, 2675
antitiroglobulina, 2675
antitiroideos, 2675
antitransglutaminasa, 2676
monoclonales, 1097
producción, 2665
Antidepresivos, 1519
Antigenicidad tumoral, 2650
Antígeno(s)
de linfocitos T citotóxicos 4 (CTLA-4), 2651
plaquetarios específicos, 1738
Antiinflamatorios

EPOC, tratamiento, 677
no esteroideos (AINE)
alteraciones renales, 904
artrosis, tratamiento, 979
complicaciones asociadas a la toma, 110
gastropatía, 110
gota, 995
intolerancia, 666
intoxicación, 2507
lesión renal, 869
nefrotoxicidad, 904
Antileucotrienos, 668
Antimetabolitos, 849
Antimuscarínicos, 669
Antineoplásicos, nefrotoxicidad, 904
Antipsicóticos, 1520
Antitrombina, déficit, 1729
Antivitaminas K, 2523
Anton, síndrome, 1312
Aortopatías y embarazo, 570
Apendicitis aguda, 127, 176
anciano, 129
embarazo, 51, 129
Aperistalsis esofágica, 84
Aplasia, 689

de células
germinales, 2032
de Leydig, 2045
medular, 1557, 1611, 1612
pura de la serie mieloide, 1606
Apnea, 760
central, 767
Apolipoproteína B, 1826
Apolipoproteína E, 1431
Apoplejía hipofisaria, 1312, 1462, 1933
Apoptosis, 1199, 2673
Aporte lipídico, 1916
Apraxia, 1314
de la marcha, 1308
Aracnoiditis adhesiva, 1442
Arañas, 2536
Arbovirus
encefalitis, 1372
enfermedad neurológica, 1373
Arco corneal, 1818
Argyll Robertson
pupila, 1335, 2187
síndrome, 1313
Arias, síndrome, 251
Armas químicas, 2540

Aromatasa, déficit, 2044
Arritmias, 433, 435, 436, 455, 1189
durante el embarazo, 570
heredabilidad, 1189
palpitaciones, 369
supraventriculares, 440
Arsénico, 2522
intoxicación del agua, 2549
Arterial spin labeling (ASL), 1328
Arteriopatías funcionales, 600
Arteriosclerosis, 467, 585, 604
de la aorta, 594
coronaria, 475
Arteritis de células gigantes, 1059
Artralgia inflamatoria, 954
Artritis
gonocócica, 984
gotosa, 991
idiopática juvenil, 960
infecciosa, 983
neumocócica, 2103
psoriásica, 968
reactiva, 970
reumatoide, 357, 953, 1188
criterios de clasificación ACR/EULAR 2010, 957

derrame pleural, 755
heredabilidad, 1188
séptica, 2092
Artropatía
neuropática, 1004
periférica, 174
psoriásica, 1269
recidivante, 146
Artrópodos, papel vectorial, 2330
Artrosis, 973
clasificación, 975
vertebral, 980
Asbesto, 708, 2551
cáncer de pulmón, 736
pleuritis, 755
Asbestosis, 709
Ascaridiasis, 2301
Ascaris lumbricoides, 704, 2301
Aschoff, cuerpos, 2098
Ascitis, 276
refractaria, 278
Asesoramiento genético, 1146, 1210
Asherman, síndrome, 2023
Asistencia geriátrica, 1239
Asma

agudización, 664
bronquial, 661
embarazo, 50
clasificación, 664, 669
lábil, 664
principales alérgenos, 663
Asomatognosia, 1316
Aspergillus, 2231
Aspergillus fumigatus, 663
Aspergiloma, 2232
Aspergilosis, 2231, 2232
broncopulmonar, 704
alérgica, 2232
Aspirado medular, 1553, 1555
Asplenia, 1701, 2469
Astereognosia, 1304
Astillas citoplasmáticas, 1652
Astrocitoma, 1389
pilocítico juvenil, 1958
Astrovirus, 2369
Ataxia(s)
cerebelosa(s), 1421
autoinmune, 1407
autosómicas dominantes, 1422
idiopática de inicio tardío, 1425

ligadas al cromosoma X, 1424
sensitivas, 1421
telangiectasia (AT), 2617
Atelectasia redonda, 710
Atención
paliativa, 44
situación de agonía, 48
primaria en la asistencia geriátrica, 1239
Aterectomía rotacional, 414
Aterosclerosis, *Véase* Arteriosclerosis
Aterotrombóticos, 469
Atlanta, clasificación, pancreatitis aguda, 209, 210
Atopia, 663, 2630
ATR, *Véase* Acidosis tubular renal
Atresia, 260
bronquial, 689
esofágica, 689
intestinal, 124
Atrofia
amarilla aguda del hígado, 314
blanca, 609
dentato-rubro-pálido-luisiana, 1415
multisistémica, 1414
variante cerebelosa, 1425
muscular espinal, 1427

distal, 1428
olivopontocerebelosa, 1414
Atropa belladona, 2532
Auerbach, síndrome, 1712
Aura
epiléptica, 1346
sin cefalea, 1342
Auscultación
cardíaca, 372
respiratoria, 635
Ausencias, 1347
Austin Flint, soplo, 504
Austrian, síndrome, 2102
Autismo, 1192
Autoginefilia, 1526
Autonomía del paciente, principio, 3
Autosoma, anomalías numéricas, 1154
Autotopoagnosia, 1316
AVC, *Véase* Accidente vascular cerebral
Axonotmesis, 1471
Azoles, 2224
Azoospermia, 2032

B

Babesia, 2299

Babesiosis, 2299
Babinski-Nageotte, síndrome, 1379
Baboon, síndrome, 1290
Bacillus anthracis, 2146
Bacillus cereus, 2147
Bacilos gramnegativos
  infecciones, 2132
  no fermentadores, 2124
Bacterias
  anaerobias, 2150
  inmunidad, 2612
Bacteriemia
  clostridios, 2164
  nosocomial, 2456
  P. aeruginosa, 2119
  S. aureus, 2091
  Salmonella, 2113
Bacteriuria asintomática, 885
Balamuthia mandrillaris, 2272
Balance
  energético, 1887
  muscular, 1303
Balanopostitis, 2244
Balantidium, 2272
Balón de corte, 414

Bamberger-Marie, osteopatía, 738

Banda 3, déficit, 1585

Banff, esquema, 851

Barany, prueba, 1310

Barbitúricos, 2506

Barcelona Clinic Liver Cancer, 345

Bardet-Biedl, síndrome, 871

Barodontalgia, 2572

Barotrauma, 2552

Barraquer-Simons, síndrome, 1811

Barré, maniobra, 1303

Barrett, esófago, 113

Barthel, índice, 1249

Bartter, síndrome, 798, 913

Basofilia, 1603

Basófilos, 2585

Basopenia, 1604

Bassen-Kornzweig, enfermedad, 1490

Bateman, púrpura senil, 1712

Baylisascaris, 2324

Bazex, síndrome, 1297

Bazin, eritema indurado, 1073

Bazo, 1700, 2582

Bazuko, consumo, 1528

Bebidas energizantes, 2514

Becker, forma, 1496
Beckwith-Wiedemann, síndrome, 1166
Beguez-Chédiak-Steinbrink-Higashi, anomalía, 1607
Behçet
enfermedad, 70, 1068
síndrome, aftosis oral, 1290
Bejel, 2189
Belatacept, 850
Bell, parálisis, 1473
Belle indifférence, 1538
Bence-Jones, proteinuria, 2677
Benceno, 2529
Bendopnea, 370
Benralizumab, 668
Benzodiazepinas, intoxicación, 2505
Beriberi, 1465, 1908
Beriliosis, 710
Berlín, criterios, 653
Bernard-Horner, síndrome, 85
Bernard-Souli, síndrome, 1716
Betaherpesvirinae, 2348
Bezoar, 121
Bezold-Jarisch, reflejo, 464
Bienestar del paciente, 3
Biguanidas, 1868

Bilharziasis, 2310
Biliopatía portal, 286
Bilirrubina, metabolismo, 240
Bilis, 256
Biodisponibilidad, 23
Biogerontología, 1240
Bioinformática, 1140, 1144
Biomarcadores, 2658
Biopelícula, 2462
Biopsia
  bronquial, 645
  de duodeno distal, 161
  hepática, 265, 297, 309
  medular, 1553, 1557
  pleural, 646
  pulmonar quirúrgica, 647
  renal, 783
    IRA, 833
  testicular, 2033
  transbronquial, 645
Biot, respiración, 633
Biotina, 1909
Bisferiens, 371
Bismuth, clasificación, 261
Blackfan-Diamond, eritroblastopenia congénita, 1614

Blastocystis, 2276
Blastoma
hipofisario, 1947
pulmonar, 744
Blastomicosis, 2229
brasileña, 2230
granulomatosa tropical, 2230
sudamericana, 2230
Blastomyces dermatitidis, 2229
Blastos, morfología, 1555
Blefaroespasmo, 1417
Blesovsky, síndrome, 710
Bloqueo
auriculoventricular, 438
de la conducción, 383, 1471
de los inhibidores de punto de control *(checkpoint inhibitors)*, 1041
de la rama
derecha, 382
familiar, 541
izquierda del haz de His, 383
de las subdivisiones de la rama izquierda del haz de His, 383
BMPR-II, 725
Bobbing ocular, 1313
Boca
enfermedad, 68

de trinchera, 2151
Bocaparvovirus, 2384
Bocavirus, 2384
Bocio(s), 1962
endotorácicos, 759
multinodular tóxico, 1974
nodulares tóxicos, 1973
Body-packers, 2511
Body-stuffers, 2511
Boerhaave, síndrome, 90
Bonnevie-Ullrich, síndrome, 2035
Bordetella, 2131
Bornholm, enfermedad, 2365
Borrelia, 2195
Borrelia burgdorferi, 1288, 1366, 2192
meningitis, 1365
Borreliosis, 2192
Botulismo, 2162
Bouveret, síndrome, 130
Boyle-Mariotte, ley, 2552
Bradicardia sinusal, 437
Bradicinesia, 1410
Bratton-Marshall, reacción, 1776
BRCA1, 1200
BRCA2, 1200

Brill-Zinsser, enfermedad, 2211
Bromuro, 2528
de ipratropio, 669
Bronchiectasis severity index, 682
Broncodilatadores, EPOC, tratamiento, 677
Broncoespasmo, 666
Broncofonía, 636
Broncoscopia, 644, 645
bronquiectasias, 682
Bronquiectasias, 680
quísticas, 723
Bronquio
cardíaco accesorio, 690
traqueal, 690
Bronquiolitis, 673, 684
clasificación, 684
obliterante
hipereosinófila, 704
con neumonía organizada, 701
respiratoria, 697
Bronquitis aguda, 711
Brown-Séquard, síndrome, 1437
Brown-Vialetto-van Laere, síndrome, 1427
Bruce, protocolo, 400
Brucella, 2137

Brucella melitensis, 1365
Brucelosis, 2137
  crónica, 2138
Brugada, síndrome, 385, 459, 541
Brugia malayi, 2316
Brugia timori, 2316
Brunt y Kleiner, criterios, 333
Buba, 2189
Bubón, 2447
Buceo, accidentes, 2552
Budd-Chiari, síndrome, 287, 308
  embarazo, 363
Buerger, enfermedad, 1069
Bulbo, trastornos sensitivos, 1308
Bulimia
  amenorrea, 2025
  nerviosa, 1532
    criterios diagnósticos DSM-5, 1533
    fenomenología, 1533
Bullas infectadas, 723
Burkholderia, 2122
Burkitt, linfoma, 1621, 1681, 2356
Bursitis, 1011, 1013
  olecraniana, 1012
Burton, ribete, 2525

C

Cacchi-Ricci, enfermedad, 918

Cadera en resorte, 1013

Cadmio, nefrotoxicidad, 905

Caídas en el anciano, 1257

Calabar, edema, 2318

Calambre del escribiente, 1417

Calcifilaxis, 1000

Calcimiméticos, 1994

Calcio arterial coronario, detección y cuantificación, 393

Calcitonina de salmón, 804

Cálculos de estruvita, 2117

Calicivirus, 2368

Call-Fleming, síndrome, 1459

Calmette-Guérin, bacilo, 1098

Calprotectina fecal, 147

Cambio climático, 2550

Campylobacter, 2127

Campylobacter fetus, 2127

Campylobacter jejuni, 2127

Camurati-Engelmann, enfermedad, 1035

Canales iónicos cardíacos, 459

Canalopatías, 1497

Cáncer, *Véase también* Carcinoma(s)

alteraciones genéticas subyacentes, 1194

de ano, 204
de cabeza y cuello, 1104
cancerígenos ambientales, 2550
de cérvix, 1117
de colon y recto, 185, 1092, 1109
    en la EII, 174
complicaciones neurológicas, 1392
de cuello uterino, 1092
diagnóstico genético, 1209
digestivo, 1107
de endometrio, 1116
epigenética, 1167
de esófago, 84
    clasificación TNM, 85, 86
esofagogástrico, 1107
de estómago, 1092
factores que inducen y modulan el desarrollo y progresión, 1195
farmacogenética, 1223
gástrico
    clasificación TNM, 114
    estadios, 115
    muñón gástrico, 108
    precoz, 117
    superficial, 114
genes supresores de tumores, 1168

Helicobacter pylori, 2128
heredabilidad, 1200
de hígado, 1092
inmunoterapia, 1098, 2652
de mama, 1092, 1100, 1200
embarazo, 1103
tratamientos
hormonales, 1093
sistémicos, 1102
neuropatías asociadas, 1481
nutrición, 1896
oral, 72
de origen desconocido, 1117
de ovario, 1115, 1200
de páncreas, 1108
pancreatitis crónica, 215
papilomavirus, 2340
de piel no melanoma, 1209
prevención primaria, 1092
de próstata, 1092, 1110
tratamientos hormonales, 1093
de pulmón, 735, 1091, 1105
asbesto, 709
clasificación y estadios TNM, 741
histológica, 737

renal, 1112
clasificación y estadios TNM, 929
síndromes de predisposición, 1208
riesgo de infecciones, 2471
de tiroides, 1982
de vejiga, 1112
virus de Epstein-Barr, 2356
Cancrum oris, 69
Candida score, 2242, 2243
Candida albicans, 89
Cándides, 2244
Candidiasis, 70
esofágica, 89
mucocutánea crónica, 70
Candidosis, 2242, 2243
Candiduria, 2244
Cannabis, 1528, 2511
tratamiento de la adicción, 1530
Cannabis sativa indica, 2511
Capacidad funcional, 1249
valoración, 401
Capilariasis, 2304
Capillaria, 2304
Capillaria hepatica, 2324
Capnocytophaga, 2134, 2135

Capsulitis retráctil, 1011
Carate, 2189
Carbamazepina, intoxicación, 2508
Carbón activado, 2500
Carbonato de litio, 2509
Carbunco, 2146
Carcinogénesis, 1196
Carcinógeno, 1195
Carcinoide pulmonar, 743
Carcinoma(s)
  anaplásico de nasofaringe, 2356
  de células
    acinares, 219
    de Merkel, 2341
    pequeñas, 737
    renales, 928
  epitelial de ovario, 1115
  escamoso, 73, 85, 737
  de esófago, 1107
  folicular, 1984
  gástrico, 105, 1107
  hepatocelular, 343
    clasificación pronóstica, 345
  hipofisarios, 1933
  medular, 1984

mucoepidermoide, 744
oral, 72
papilar, 1984
tiroideo
estadios pronósticos, 1988
oculto, 1982
de la unión gastroesofágica, 1107
de vesícula biliar, 262
clasificación TNM, 262
Carcinomatosis
medular, 1558
peritoneal, 233
CARD9, 1187
Cardio-TC (CTC), 393
Cardiobacterium, 2135
Cardiología nuclear, 394
exploraciones, 395
Cardiopatía(s)
congénita(s), 541
acianóticas, 545
cianóticas, 549
clasificación clínica, 544
durante el embarazo, 570
tratamiento percutáneo, 416
isquémica, 368, 391, 451

problemas perioperatorios, 42
Caries dental, 1897
Cariotipo, 1127
abreviaturas comunes, 1154
molecular, 1156
patrón de bandas cromosómicas, 1153
Carney-Stratakis, síndrome, 2018
Caroli, enfermedad, 260
Carrión, enfermedad, 2214
Caruaru, síndrome, 2549
Casal, collar, 1289
Cascada isquémica, 476
Casos y series de casos, 28
Castleman, enfermedad, 1684
multicéntrica, 2353
Cataplejía, 1338
Catárticos, 2500
Catéter protegido, 645
Cateterismo
cardíaco, 405, 409
transeptal, 411
de las venas suprahepáticas, 271
Cáusticos, intoxicación, 2517
Cavernomas, 1441
Cayados, 1553

CDK4, 1199
CDK6, 1199
Cefalea(s), 1341
  provocadas por esfuerzo, 1343
  en racimos, 1343
Ceguera
  cortical, 1312
  por eclipse, 2563
  por oncocercosis, 2317
  de los ríos, 2316
Celiaquía, 356
Células
  CAR T, 1651
  dendríticas, 2585
    foliculares, 2586
  LAM, 697
  madre en la DM, 1871
  mieloides, 2585
  NK, 2585
    receptores, 2590
Celulitis, 2438
  indurativa, 609
Centrómero, 1127
Cenurosis, 2310
Cepa gripal, virulencia de una, 2374

Cepillado bronquial, 645
Ceraunoparálisis, 2564
Cerebelo, malformaciones, 1453
Cerebritis, 1366
Ceroidolipofuscinosis neuronales, 1792
Ceruloplasmina, 338
Cervicalgia, 1013
Cervicitis, 2446
Cervicobraquialgia, 1475
Cestodos, 2304
Cestodosis intestinales, 2304
17-ceto-reductasa, déficit, 2046
Cetoacidosis, 814
  diabética, 1854
Cetoalcalosis diabética, 1855
CFTR, gen, mutaciones, 1176
CH50, 2670
Chagas, enfermedad, 84, 2285
Chancro, 2185
  sifilítico, 70
Chancroide, 2447
Chapetas malares, 496
Charcot-Marie-Tooth, enfermedad (CMT), 1177, 1178, 1484
  algoritmo diagnóstico, 1486
  axonal, 1488

desmielinizante, 1488
ligada al cromosoma X, 1487
CHARGE, síndrome, 1171
Chasquido pericárdico, 534
Checkpoint inhibitors, 1041, 1494
Chédiak-Higashi, síndrome, 1607
Cheyne-Stokes, respiración, 633, 767
Chiari tipo 1, malformaciones, 1454
Chikungunya, 2395
Child-Pugh, clasificación, 266
CHIP *(clonal hematopoiesis of indeterminate potential)*, 1644
Chlamydia pneumoniae, 2201
Chlamydia psittaci, 2201
Chlamydia trachomatis, 970, 2202
Chlamydophila pneumoniae, 713
Chokes, 2553
Christmas, enfermedad, 1721
Chrysops, 2318
Cianobacterias, 2549
Cianocobalamina, 1464
Cianosis, 370, 633
Cianuros, 2528
Cicladores rápidos, 1520
Ciclinas D, 1199
Ciclo

cardíaco, 409
celular, 1127
menstrual, 2020
sueño-vigilia, trastornos, 1340
Ciclofosfamida, nefrotoxicidad, 904
Cierre de la orejuela de la aurícula izquierda, 417
Cilindros hemáticos, 778
Cilostazol, 1730
Cinetosis, 2573
Cintilla óptica, lesiones, 1312
CIOMS/RUCAM, escala diagnóstica, 311
CIP/KIP, familias, 1199
Ciproterona, 2052
Circulación
carotídea, 1375
pulmonar, 724
vertebrobasilar, 1375
Circunferencia muscular del brazo, 1912
Cirrosis
compensada, 264
descompensada, 264, 299
por hemocromatosis, 268
hepática, 263
alcohólica, 267, 330
causas, 264

derrame pleural, 754
embarazo, 362
por enfermedad de Wilson, 268
por esteatohepatitis no alcohólica, 268
infecciones relacionadas, 2469
problemas perioperatorios, 43
virus
hepatitis B, 268
hepatitis C, 267
por hepatitis autoinmune, 268
Cirugía
bariátrica, 336
reducción de volumen en la EPOC, 679
revascularización mediante injerto aortocoronario, 480
Cisgénero, 1523
Cisplatino, nefrotoxicidad, 904
Cistatina C, concentraciones séricas, 779
Cisticercosis, 2306
cerebral, 1368
muscular y subcutánea, 2306
ocular, 2306
Cistinosis, 910, 1766
Cistinuria, 908
Cistitis, 882, 884
enfisematosa, 887

hemorrágica, 2342
Cistoadenoma seroso, 218
Citaféresis, 1742, 2318
Citocinas, 2594, 2596, 2597
antiinflamatorias, 2595
efectos antitumorales, 2652
proinflamatorias, 2595
receptores, 2598
síntesis, 2673
Citocromo b5, déficit, 2046
Citogenética, 1153, 1561
Citólisis mediada por linfocitos Tc (T CD8), 2673
Citología urinaria, 778
Citomegalovirus, 2348
esofagitis, 89
Citómetro de flujo, 2669
Citotoxicidad celular mediada por anticuerpos, 2585
Citrobacter, 2117
Cladribina, 1401
Clamidias, 2200
Clasificación CEAP, 608
Claude-Bernard-Horner, síndrome, 1476
Claudicación intermitente, 586
Climaterio, 2021
masculino, 2030

Clinical Pulmonary Infection Score, 719
Clonalidad, 1562
Clonorquiasis, 2314
Clonus patelar, 839
Clopidogrel, 1730
Cloro
  defectos del canal, 1497
  intoxicación, 2528
Cloroformo, 2529
Cloruro
  de metileno, 2529
  de metilo, 2528
Clostridioides difficile, 2155
Clostridium, 2154
Clostridium botulinum, 2162
Clostridium perfringens, hemólisis, 1600
Clostridium tetani, 2158
CLOVE, síndrome, 623
CMT, *Véase* Charcot-Marie-Tooth, enfermedad
Coagulación
  intravascular diseminada, 1725
  plasmática, 1707
  sanguínea, trastornos congénitos, 1718
  trastornos adquiridos, 1723
Coagulopatías congénitas, 1719, 1720

Coartación de aorta, 548
Cobaltismo, 2526
Cobalto, intoxicación, 2526
Cobre
déficit, 1443
«libre» o no unido a la ceruloplasmina, 338
total (cupremia), 338
Cocaína, 1528, 2510
tratamiento de la adicción, 1530
Coccidioides, 2229
Coccidioidomicosis, 2229
Cociente
albúmina/creatinina, 777
proteínas/creatinina, 777
Cockayne B, síndrome, 1171
Cockcroft-Gault, fórmula, 780
Cockett, síndrome, 613
Cocos grampositivos, 2100
Código genético, 1126
Codo
del golfista, 1012
de tenista, 1012
Coffin-Lowry, síndrome, 1171
Cogan, síndrome, 1072
COL4A3, 855

COL4A4, 855
Colangiocarcinoma, 260, 346
clasificación TNM, 261
Colangiografía transparietohepática, 246
Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica, 246, 253
Colangiopatía portal, 286
Colangioscopia, 246
Colangitis
biliar primaria, 255, 319
embarazo, 362
esclerosante primaria, 321
embarazo, 362
Colchicina, intoxicación, 2508
Colecistectomía, 263
Colecistitis
aguda, 258
crónica, 259
Coledocolitiasis, 259
Colelitiasis asintomática, 257
Cólera, 2125
vacuna en el viajero, 2478
Colesevelam, 150
Colestasis
benigna, 254
postoperatoria, 254

recurrente idiopática, 255
extrahepática, 255
con hepatitis, 308
sin hepatitis, 308
intrahepática(s)
del embarazo, 51, 254, 360
familiares progresivas, 323
infantil crónica, síndromes asociados, 323
recurrente benigna, 323
Colesterol, 243, 1833
enfermedad por émbolos de colesterol, 1285
LDL, valores, 1832
transporte centrípeto, 1814
Colestiramina, 150
Cólico biliar, 257
Colilamidasas, 159
Colitis
amebiana fulminante, 2269
por citomegalovirus, 176
por *Clostridium difficile*, 176, 2156
colágena, 196
isquémica, 135, 227
formas clínicas, 135
linfocítica, 196
por radiación, 195

seudomembranosa, 144
ulcerosa, 172
algoritmo terapéutico, 177
anatomía patológica, 171
Colopatía hipertensiva, 275
Coma
ampollas, 1290
barbitúrico, 1446
escala de Glasgow, 1318
EEG, 1321
medidas inmediatas de estabilización, 1317
mixedematoso, 1967
Comamonas, 2124
Comisurotomía
aórtica, 503
mitral, 497
Comités de ética, 35
Compatibilidad transfusional, 1740
Complejo
BCR/CD79, 2587
demencia del sida, 2409
esclerosis tuberosa, 1456
mayor de histocompatibilidad, 1187
Rh, déficit, 1585
TCR/CD3, 2586

Complemento
componentes, 2592
inmunodeficiencias primarias, 2619
sistema, 2591
vía clásica, 2670
Complicación(es)
cardiovasculares perioperatorias, 572
postoperatorias, 43
trombótica, 469
Compuestos de nitrógeno, 2548
Comunicación
interauricular, 539
interventricular, 545
Concentración de creatinina sérica, 779
Conciencia, trastornos, 1316
Condilomas acuminados, 69
Condrocalcinosis, 996
Condrodistrofia miotónica, 1497
Conducción
intranodal, trastornos, 382
intraventricular, trastornos, 382
Conferencia de Consenso de Chapel Hill, 1057
Congenital abnormalities of the kidney and urinary tract (CAKUT), 916
Conjuntivitis folicular aguda, 2203
Consentimiento informado, 32, 1263

Constricción cardíaca transitoria, 534
Contaminación
acústica, 2549
ambiental, 2547
atmosférica, 2547
electromagnética, 2550
Contrainmunoelectroforesis, 2666
Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS), 244
Contrastes yodados, nefrotoxicidad, 906
Contusiones y las laceraciones cerebrales, 1445
Coordinación, exploración, 1304
Coproporfiria hereditaria, 1784
Cordoma del *clivus*, 1392
Corea, 1307
Corinebacterias no diftéricas, 2148
Coriomeningitis linfocitaria, 2401
Coriorretinitis, 2288
Coronavirus, 2369, 2381
síndrome respiratorio agudo grave, 2381
Corrigan, pulso, 371, 504
Córtex cerebral, desarrollo, 1449
Corteza
sensitiva primaria, lesiones, 1308
suprarrenal, 2000
Corticotropin releasing hormone (CRH), 1926

Cortinarius, 2534
Cortisol, 2001
Cortocircuito intrapulmonar, 648
Corynebacterium, 2147
Corynebacterium jeikeium, 2148
Corynebacterium urealyticum, 2149
Courvoisier-Terrier, signo, 242, 259
CoVH-MERS, 2381
CoVH-SARS, 2381
COVID-19, 2382
Cowden, enfermedad, 184
Coxiella burnetii, 2212
Coxsackievirus, 2362
Crack, consumo, 1528
Craneofaringioma, 1391, 1931
Craving, 1527
Craw craw, 2316
CRB65, escala, 716
Crecimiento ventricular izquierdo, 377
Cresta neural, malformaciones, 1451
Cretinismo
  mixedematoso, 1965
  neurológico, 1965
Creutzfeldt-Jakob, enfermedad, 1436
CRH *(corticotropin releasing hormone)*, 1926

Cribado(s)
neonatal, 1155, 1218
nutricional, 1911
personas sanas, 17
portadores, 1215
Crigler-Najjar, síndrome, 250, 251
Criobiopsia, 645
Crioglobulinas, 2672
Crioglobulinemia, 867
mixta, 865, 1711
Crioprecipitado, 1742
Criptococoma, 2238
Criptococosis, 2237
Criptorquidia, 2029
Crisis
aplásica, 1582, 1615
asociadas a la fiebre, 1351
atónicas, 1347
epilépticas, 1344, 1346
focales, 1347
tipos, 1346
eritroblastopénica, 1582
gelásticas, 1348
generalizadas
motoras, 1347

no motoras, 1347
hipercalcémica, 804
hiperóxica, 2552
hipoglucémicas, 1354
de isquemia cerebral transitoria, 1354
megaloblástica, 1582
de rubefacción facial, 146
tirotóxica, 1971, 1973
Cristales verdes de la muerte, 1554
Criterios
encefalopatía hepática de West Haven, 283
fragilidad, 1245
Crohn, enfermedad, 172
abscesos anorrectales, 201
algoritmo terapéutico, 177
anatomía patológica, 171
gástrica, 102
Crohn's Disease Activity Index, 173
Cromoblastomicosis, 2252
Cromosoma(s)
elementos, 1127
sexuales, anomalías, 1154
Cromosoma X (Xq21,22), 870
AS ligada, 1574
ataxias hereditarias ligadas, 1424

CMT ligada, 1487
enfermedades ligadas, 1177
IPEX, 2067
protoporfiria dominante ligada, 1782
virus de Epstein-Barr, 2356
X-ALD, 1798
Cromosoma Y, 1158
Cromosomopatías, 537
Cronkhite-Canada, síndrome, 184
Cruzada linfocitaria *(cross-match)*, 2655
Cryptococcus, 2237
Cryptosporidium, 2274
CTC, *Véase* Cardio-TC
CTLA-4, 1099
Cuadros carenciales, 1901
Cuerpo(s)
calloso, malformaciones, 1451
extraños gastroesofágicos, 122
Cuidados paliativos, 427
ética, 35
paciente oncológico, 1119
Cultivos, 2079
Cultura de seguridad del paciente, 37
Curling, úlcera, 101
Curva de glucemia, 1852

Cushing
síndrome, 738, 2006
hipopotasemia, 798
yatrógeno, 2007
úlcera, 101
Cyclospora, 2275
CYP1A2, 1221
CYP2C9, 1221
CYP2C19, 1221
CYP2D6, 1221
CYP3A4, 1221
CYP3A5, 1221
Cystoisospora, 2275

D

Dactilitis, 969
Dalton, ley, 2552
Dandy-Walker, malformación, 1453
Daño alveolar difuso, 652
DAS28, 957
Datura, 2532
DCI, *Véase* Disfunción crónica del injerto
De Quervain
tendosinovitis, 1012
tiroiditis, 1979

Dedo
en resorte, 1012
en salchicha, 969
Defecografía, 123
Defecto(s)
del cierre del tubo neural, 1448
pupilar aferente, 1312, 1313
Déficit(s)
antitrombina, 612
congénito de lipasa, 222
α-espectrina, 1589
β-espectrina, 1589
enzimáticos
aislados, 1795
enzimáticos suprarrenales y gonadales, 2042
fenilalaninahidroxilasa, 1762
gonadotropinas, 1952
hereditario de anhidrasa carbónica II, 1034
hormona
arginina-vasopresina, 1953
corticotropa, 1951
del crecimiento, 1949
en la edad adulta, 1950
tirotropa, 1952
ornitina-aminotransferasa, 1762

plasminógeno, 612
potasio, 797
prolactina, 1951
proteína 4.1, 1589
proteína S y proteína C, 612
vitamina B_{12}, 1464
encefalopatía, 1464
vitamina D, 1028
Degeneración
axonal, 1467
combinada subaguda de la médula, 1443
corticobasal, 1414
grasa microvacuolar, 308
hepatolenticular, 337
neuronal, 1410
nigroestriada, 1414
Degos, enfermedad, 1286
Dejerine-Sottas, enfermedad, 1488
Deleciones, 1155
Delirio, 1316
en el anciano, 1253
Delírium, 1539
complicación postoperatoria, 44
criterios diagnósticos DSM-5, 1540
Delirium tremens, 1467, 1529

Demencia, 1316
en el anciano, 1255
con cuerpos de Lewy (DCL), 1435
enfermedad de Alzheimer, 1433
frontotemporal, 1434
síntomas psicológicos y conductuales, 1541
Denervación simpática, 1335
Dengue, 2394
Densidad mineral ósea (DMO)
artrosis, 974
densitometría, 1023, 1024
Dent, enfermedad, 910
Dentinogénesis imperfecta, 1001
Depresión, 1518
en el anciano, 1254
bipolar, 1520
mayor, 1192
criterios diagnósticos DSM-5, 1519
heredabilidad, 1192
posparto, 1542
Depuración extrarrenal, 943, 2500
Dermatitis
alérgica de contacto, 2636
atópica, 1272, 2633
del lactante, 1272

por cercarias, 2312
flagelada, 2535
granulomatosa intersticial, 1288
herpetiforme y malabsorción intestinal, 169
del nadador, 2312
ocre, 609
proteica de contacto, 2636
seborreica, 1273
varicosa, 609
Dermatomiositis, 84, 1298
Dermatosis
herpetiforme, 1282
IgA lineal, 1282
paraneoplásicas, 1297
Dermopatía
diabética, 1877
fibrosante nefrogénica, 1292
Derrame
pericárdico, 531
pleural, 746
neoplásico, 749
Desarrollo
embriológico, anomalías en la formación del corazón, 543
sexual diferente (DSD), 2035, 2036
con cariotipo 46,XX, 2036

con cariotipo 46,XY, 2044, 2045
de causa monogénica o cromosómica, 2038
Descontaminación
digestiva, 2499
paciente intoxicado, 2498
Desdoblamiento fisiológico, 372
Desfibrilador(es)
automáticos implantables, 458
implantable, 427
7-deshidrocolesterol reductasa, déficit, 2045
Desinhibición, 1514
Desmogleínas, 1278
17,20-desmolasa, déficit, 2046
20,22-desmolasa, déficit, 2045
Desoxiguanosina cinasa, deficiencia, 1773
Despertares confusos, 1340
Desplazamiento del agua entre espacios intra- y extracelulares, 785
Detección
antígenos
H. pylori en las heces, 98
microbianos, 2080
inmunocomplejos en suero, 2672
Deterioro cognitivo, 1316
enfermedad de Alzheimer, 1433
TC, 1324

Dexametasona, 2001
Dextrotransposición, 543
Diabesidad, 1759
Diabetes
del adulto de inicio juvenil, 1846
gestacional, 51, 1846, 1853, 1880
inmunomediada, 1846
insípida, 795, 1462, 1953
nefrogénica, 915
latente, 1847
mellitus, 168, 356, 1845
del adulto de inicio juvenil, 1851
ampollas, 1290
células madre, 1871
encefalopatía diabética, 1463
hipertrigliceridemia, 1829
infecciones, 2466
insípida, causas, 1953
mujeres posmenopáusicas, 2023
neuropatía periférica causada, 1480
relacionada con la fibrosis quística, 220
tipo 1, 1846
inmunología, 2648
insulina, administración, 1864
tipo 2, 1846, 1850

actividad física, 1867
insulina, administración, 1865
trastornos motores del esófago, 84
neonatal, 1851
pregestacional, 1880
Diafragma, 770
Diagnóstico
elaboración, 4
fases del proceso, 4
genético preimplantacional, 1215
hematológico, 1549
microbiológico, técnicas, 2075
prenatal, 1216
Diálisis
complicaciones neurológicas, 1461
encefalopatía urémica, 1461
peritoneal, 847
IRA, 835
Diarrea, 143
adquirida en la comunidad, 151
Bacteroides fragilis, 2153
cólera, 2125
crónica, 108
infección por *Giardia*, 151
inflamatoria, 144

Listeria monocytogenes, 2145
no inflamatoria, 144
nosocomial grave, 151
tratamiento protocolizado, 1920
del viajero, 144, 151
Dicloruro de carbonilo, 2541
Dientamoeba fragilis, 2272
Dientes en barril o de Hutchinson, 2187
Dieta
sin gluten, 166
hipercalórica, 1833
mediterránea, 1898
portafolio, 1834
recomendaciones dietéticas en la DM, 1859
Dietilamida del ácido lisérgico (LSD), 2513
Dieulafoy, lesión, 223, 226
Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis, 1017
Difilobotriasis, 2305
Difteria, 2147
Difusión
alveolocapilar de oxígeno, trastornos, 648
por RM, 1327
DiGeorge, síndrome, 1997, 2617
Dihidropirimidina deshidrogenasa, deficiencia, 1778
Dilatación

aguda del estómago, 120
aneurismática de aorta, 392
neumática, 83
traqueal, 689
ventrículo derecho, 382
Dímero D, 613, 731
Dimetilfumarato, 1400
Diphyllobothrium, 2305
Dipiridamol, 1730
Dípteros, 2536
Disartrias, 1314
Disautonomía familiar, 1489
Disbetalipoproteinemia familiar, 1824
Discapacidad intelectual ligada al cromosoma X (ATR-X), 1171
Disco-difusión, 2079
Discordancia de género, 1524
Disección aórtica, 369, 597
Diseritropoyesis, 1556
Disfagia
esofágica, 77
motora, 81
orofaríngea, 77
sideropénica, 89
de transferencia, 77
Disfibrinogenemias, 612

Disfonías, 1314
Disforia de género, 1523, 1524
Disfunción(es)
autonómicas, clasificación, 1334
crónica del injerto (DCI), 773
endotelial, 468
eréctil, 1525, 2034
diabética, 1877
microvascular, 476
orgánica, puntuación SOFA, 2433
sexual, 1524, 1525
sinusal extrínseca, 437
Disgenesia, 1449, 1450
gonadal
mixta, 2036
pura, 2037
reticular, 1607
Dislipemia, DM, 1878
Dismotilidad, 1336
Disnea, 367, 419, 632
escala del *Medical Research Council*, 678
de esfuerzo, 367, 674
paroxística nocturna, 368, 420
de reposo, 368
Dispareunia, 2022

Dispepsia
biliar, 257
funcional, 93
Displasia
arritmogénica del ventrículo derecho, 452
arteriohepática, 324
cerebelosa, 1453
fibromuscular, 606
fibrosa, 1033
inmunoósea, 1171
renal, 916
septoóptica, 1450
suprarrenal micronodular pigmentada primaria, 2007
Disqueratosis congénita, 1293, 1614
Distimia, 1518
Distonía(s), 1307, 1415
aislada, 1416
combinadas, 1417
dopa sensible, 1417
focal del brazo, 1417
sintomáticas, 1417, 1418
Distribución, 22
Distrofia(s)
facioescapulohumeral, 1496
miotónica, 1497

musculares, 1180, 1495
clasificación, 1495
congénitas, 1496
oculofaríngea, 1496
simpática refleja, 1011, 1036
Distrofinopatías, 1180, 1496
Disuria, 885
Diuresis
forzada, 2500, 2502
por frío, 2556
osmótica, 793
Diuréticos, 791
Divertículo(s)
duodeno, 121
gástricos, 121
traqueobronquial, 690
Diverticulosis colónica, 142, 226
Dix-Hallpike, maniobra, 1310
DLCO, 642
DLFT, 1434
DNA (ácido desoxirribonucleico), 1123
genes de las cadenas pesadas humanas presentes, 2589
genotipado, 1132
herramientas y técnicas moleculares, 1131
hipermetilación, 1167

metilación, 1163
pruebas genéticas directas al consumidor, 1218
secuenciación, 1133, 1134, 1136, 1563
DNAmit, 1779
Doble córtex, 1450
Dolor
articular, tras la menopausia, 2023
cervical, 1013
genital, 1525
neuropático de tipo central, 1308
oncológico, 47
óseo, tratamiento, 1693
raquídeo, causas, 1014
torácico, 77, 368, 481, 632
EPOC, 675
evaluación, 483
causas, 368
Donantes cadáver en el trasplante hepático, 350
Donovanosis, 2216, 2447
Dopamina, 1927
Dosis de radiación, 56
Down, síndrome, 1154
cariotipo, 1157
Dracontiasis, 2318
Dracunculosis, 2318

Dracunculus, 2318
Drenaje venoso
anómalo parcial, 545
pulmonar anómalo, 691
Drepanocitosis, 357, 871
Dressler, síndrome, 753
Driving pressure, 653
Drogas de abuso, 2510
Drop-attack, 1354
epiléptico, 1347
idiopáticos, 1307
Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, 1277
DSM-5, 1512
Dubin-Johnson, síndrome, 252
Duchenne, enfermedad, 1496
Duchenne-Erb, parálisis, 1476
Ductopenia, 319
idiopática del adulto, 323
Ductus arterioso persistente, 547
Duelas
hepáticas, 2314
intestinales, 2315
sanguíneas, 2310
Duffy, sistema, 1737
Duncan, síndrome, 2356

Duplicaciones digestivas, 124
Duplicidad pieloureteral, 917
Dupuytren, enfermedad, 1012
Duroziez, doble soplo crural, 504
Dysgonomonas, 2136

E

EAI, *Véase* Enfermedades autoinmunitarias
Eales, enfermedad, 1072
Eaton-Lambert, síndrome, 1527
  miasténico, 738
EC, *Véase* Enfermedad celíaca
Eccema, 1272
  asteatósico, 1274
  por autosensibilización, 1274
  de contacto, 1273
    alérgico, 1273
    irritativo, 1274
  craquelé, 1274
  herpeticum, 69, 2345
  numular, 1274
  palmoplantar, 1274
ECG de 12 derivaciones, 380
  criterios de normalidad, 381
  infarto de miocardio, 488

patrones, 385
Echinococcus, 2308
Echovirus, 2362
Eclampsia, 360, 880
Ecocardiograma de estrés, 389
Ecoendoscopia, 246
Ecografía cardíaca, 642
endoscópica, 78
Ectima gangrenoso, 1290
Ectopia renal, 917
Ecuación
CKD-Epi, 780
MDRD, 780
Edema, 370, 788
agudo de pulmón, 425
cerebral de alta altitud, 2569
clasificación, 620
insulínico, 1866
periférico de alta altitud, 2569
pulmonar
gran altitud, 2569
VNI, 656
síndrome nefrótico, 825
Edimburgh Postnatal Depression Scale, 1543
Edinger-Westphal, núcleo, 1472

Edrofonio, prueba, 1531
Educación sanitaria, 15
adultos sanos, 17
Edulcorantes, 1860
Edwards, síndrome, 1154
EEG, 1320
Efecto(s)
«disulfiram», 1868
empuje *(booster)*, 2173
farmacológicos, 22
Eflornitina, 2052
Egofonía, 636
EHDG, *Véase* Enfermedad hepática por depósito de grasa
Ehlers-Danlos, síndrome (SED), 539, 1003, 1711
embarazo, 570
Ehrlichia, 2215
Eikenella corrodens, 2135
Eisenmenger, síndrome, 545, 550
Eje
corticotropo, 1928
gonadotropo, 1929
lactotropo, 1928
somatotropo, 1927
tirotropo, 1929
ELA. Véase Enfermedad lateral amiotrófica

formas genéticas familiares, 1429
Elastasa fecal, 147
Elastografía
hepática, 247
de transición, 247, 265, 272
Electrodiagnóstico neurológico, 1320
Electrodos de fibra única, 1322
Electroencefalografía, 1320
Electroforesis
en gel(es) de campos pulsantes, 1136
de poliacrilamida (SDS-PAGE), 1587
de orina concentrada, 2677
Electrólitos, trastornos, 1463
Electromiografía, 123, 1322
de inserción, 1322
Elefantiasis, 618, 2315
Eliptocitosis congénita, 1588
ELISPOT *(enzyme-linked-immunosorbent SPOTS)*, 2668, 2673
Embarazo
ácido fólico, 1581
cáncer de mama, 1103
cardiopatías, 569
citomegalovirus, 2349
colangitis, 362
cribado neonatal, 1155

depresión posparto, 1542
diabetes gestacional, 1846, 1879
diagnóstico genético prenatal, 1216
disfunción tiroidea, 1977
enfermedad(es)
  asmática, 666
  hepáticas, 360
    concomitantes, 363
  inflamatoria del intestino, 179
  médicas, 49
  de Wilson, 362
epilepsia, tratamiento, 1358
HBeAg positivo, 302
hepatitis crónica, 302
hígado graso agudo, 361
hiperemesis gravídica, 359
hipertensión pulmonar, 571
HIV, transmisión vertical, 2415
HTA, 571, 880
  tratamiento, 527
infección(es)
  Streptococcus galactiae, 2098
  virus de la hepatitis B y C, 361
insuficiencia cardíaca, 571
listeriosis, 2145

lupus eritematoso sistémico, 1045
malaria, 2296
penfigoide gestacional, 1281
riesgo biológico en profesionales sanitarias, 2484
sistema vascular, 621
toxoplasmosis, 2289
tratamiento, 50
antituberculoso, 2175
antiviral, 302
virus del Zika (ZIKV), 2396
Embolectomía pulmonar, 734
Embolia
arteria mesentérica superior, 133
gaseosa, 1441
núcleo pulposo, 1441
pulmonar, 369, 429, 482
sistémica, 496
Emergencias hipertensivas, 528
Emery-Dreifuss
distrofia, 1496
miopatía, 1496
Empiema subdural, 1366
Encefalitis
amebiana granulomatosa, 1368
con anticuerpos antirreceptor NMDA, 1406

por arbovirus, 2399
autoinmune, 1404, 1405
centroeuropea, 2400
endémicas o epidémicas, 1372
esporádicas, 1372
europea, vacuna en el viajero, 2478
granulomatosa amebiana, 2271
por herpes simple, 1407
herpética, 1370, 2345
japonesa, 2400, 2477
transmitida por garrapatas, 2400
víricas, 1369
Encefalomielitis, 1403
aguda diseminada, 2387
paraneoplásica, 1393
progresiva con rigidez y mioclonus, 1407
Encefalopatía(s), 1458
alcohólica crónica, 1467
epiléptica, 1345, 1351
estudio EEG, 1321
grave de la infancia o juvenil, 1502
hepática, 282, 1460
hiperglucémica, 1463
hipertensiva, 519
hipoglucémica, 1463

isquémica, 1458
necrosante subaguda, 1502
urémica, 839, 1461
Encopresis, 140
Endocarditis
por estafilococo coagulasa negativo, 2095
infecciosa, 552, 555
marasmática, 552
por marcapasos y desfibriladores, 554
neumocócica, 2103
Pseudomonas aeruginosa, 2119
prótesis valvulares, 554
Staphylococcus aureus, 2091
válvula nativa, 552
Endocrinopatías, 1925
Endoftalmitis, 2466
Endometriosis intestinal, 192
Endoprótesis coronarias, 412
Endoscopia digestiva alta, 245
Endotelina 1, 725
Endotipsitis, 2464
Enfermedad(es)
ampollar(es), 1278
clasificación, 1278
crónica de la infancia, 1282

ampollosas autoinmunes, 71
anorrectales, 197
anti-IgLON5, 1340
por arañazo de gato, 1685
de la arteria carótida y vertebral, 604
arterial obstructiva crónica de las extremidades, 585
autoinflamatorias, 2623, 2625
  hereditarias, 1078
autoinmunes
  durante el embarazo, 55
  sistémicas, 1041
autoinmunitarias, 2638, 2643
  diagnóstico, 2674
autosómicas, 537
de la boca, enjuagues de nistatina, 70
boca-mano-pie, 2366
de las cadenas pesadas, 1694
cardiovasculares
  durante el embarazo, 53
  nutrición, 1896
  problemas perioperatorios, 42
celíaca, 162
  cuadro clínico, 163
  diagnóstico, 164, 165
cerebrovascular, problemas perioperatorios, 43

de Chicago, 2229
por citomegalovirus, 2350
congénitas del corazón, 393
del *core* central, 1498
coronaria, 477
embarazo, 571
del cuidador de rosas, 2252
por depósito
de cristales
de hidroxiapatita, 1000
de oxalato cálcico, 1001
de pirofosfato cálcico, 996
de las inmunoglobulinas, 1687
dermatológicas, 55
por descompresión, 2553
del diafragma, 770
endocrinas
metabólicas, 74
problemas perioperatorios, 42
endocrinológicas durante el embarazo, 51
epiléptica, 1345
de los escaparates, 586
del esófago, 76
exantemáticas, 2385
ganglionares no neoplásicas, 1685

gastroduodenales, 90, 91
gastrointestinal, sida, en los pacientes, 2408
genéticas, 537
granulomatosa crónica, 1608
hematológicas durante el embarazo, 52
hemolítica del recién nacido, 1600
hemorroidal, 198
hepática, 241
  alcohólica, 325
  por depósito de grasa (EHDG), 330
    diagnóstico, 334
  factores de riesgo, 242
  propia del embarazo, 359
hepatobiliares, 250
hipertensiva del embarazo, 360
de los «huesos de cristal», 1001
infecciosas, 2074
  estudios y muestras, 2076
inflamatoria
  del intestino (EII), 170, 356
    artritis, 972
    características histológicas diferenciales, 171
    cáncer colorrectal, 186
    durante el embarazo, 179
  pélvica, 2108, 2446

del injerto contra el receptor, 70, 1291, 1744, 1750, 2658
esclerodermia, 1291
intersticial difusa del pulmón, 692
intestino delgado y del colon, 122
itai-itai, 2549
laborales, 699
lateral amiotrófica, 1428
formas genéticas familiares, 1429
del legionario, 2141
ligadas al sexo, 537
linfoproliferativa postrasplante, 2354
lisosómicas, 1786, 1793
de membranas finas, 870
meningocócica sistémica, 2106
metabólica
hereditaria, 1174
inmunodeficiencias secundarias, 2622
ósea, 1917
minoritarias, 1172
del miocardio, 391
mitocondriales, 537, 1425
mixta del tejido conectivo, 1054
monogénicas, 536, 537
neurológicas durante el embarazo, 52
nodular del tiroides, 1985

obstructiva
de las glándulas salivales por cálculos, 73
de las vías aéreas superiores, 686
de los ojos de pez, 1828
óseas
adinámicas, 840
metabólicas, 1021
del páncreas, 205
parasitarias, estudios y muestras, 2265
del pericardio, 377
en el paciente dializado, 536
del peritoneo, 231
peroxisomales, 1795
pie-mano-boca, 69
pleuropulmonar causada por el asbesto, 708
poco frecuentes, 1172
poligénicas, 537
por priones, 1436
profesional, 2571
pulmonar
durante el embarazo, 50
intersticial, AR, 955
obstructiva crónica, 671, 677, 679
de origen ocupacional, 706
raras, 1151, 1172

de reconstitución inmunitaria, 2410
por reflujo gastroesofágico (ERGE), 76, 78
estenosis esofágicas, 80
relacionada
con IgG4, 1079
enfermedades de las glándulas salivales, 74
con el medio ambiente, 2547
renal
crónica, 784, 836
causa desconocida, 901
problemas perioperatorios, 43
quística adquirida, 921
residual mínima, 1563
respiratorias
antecedentes laborales, 634
retención de quilomicrones, 1827
reumáticas
clasificación, 948
estudio del líquido sinovial, 950
de los simuladores, 2573
del sistema mononuclear fagocítico, 1697
sistémicas, cefalea, asociada, 1344
del sueño, 2284
tiroideas, 356
de transmisión sexual, 202

durante el embarazo, 53
tromboembólica venosa
complicación postoperatoria, 43
durante el embarazo, 571
del túbulo renal, 907
vasculorrenal, 606
venooclusiva
del hígado, 288
pulmonar, 729
de las vías biliares, 256
por el virus del Nilo occidental, 2399
«de los vómitos invernales», 2368
Enfermo crítico, miopatía, 1499
Enfisema, 673
bulloso, 688
Ensayo clínico, 7, 8, 28
Entamoeba histolytica, 2268
Enteritis, 2447
radiación, 195
Enterobacter, 2117
Enterobacteriaceae, 2110
Enterobacterias, 2110
Enterobiosis, 2300
Enterobius vermicularis, 2300
Enterococcus, 2100

Enteromiasis, 2328
Enteropatía ligada al cromosoma X, 2067
Enteroscopia por pulsión, 228
Enterovirus, 69, 2362
no poliomielitis, 2365
procesos relacionados, 2365
Entesitis, 960
Entomoftoromicosis, 2253
Enuresis nocturna, 934
Envejecimiento, 1239, 1248
ámbito residencial, 1256
cambios, 1241, 1242
cuidados en el hogar, 1256
incontinencia urinaria, 1260
movilidad, 1257
úlceras por presión, 1259
Enzimas metabolizadoras, 1220
Enzimoinmunoanálisis, 2668
Eosinofilia, 1602
pulmonar, 702, 704
Eosinófilos, 2585
Eosinofiluria, 778
Eosinopenia, 1604
Ependimoma, 1391
Epicondilitis, 1012

medial o codo del golfista, 1012
Epidemiología, 6
Epidermólisis ampollar adquirida, 1282
Epididimitis, 2446
Epigenética, 1167
Epiglotitis, 2130, 2451
Epilepsia(s), 1344
con ausencias de la infancia, 1351
catamenial, 1358
causas principales, 1345
embarazo, 52, 1358
familiar del lóbulo temporal, 1349
focal(es)
familiares autosómicas dominantes, 1349
idiopáticas, 1348
occipital con crisis vegetativas, 1349
frontal nocturna, 1349
infantil con paroxismos centrotemporales, 1349
límbicas, 1350
mioclónicas, 1351
juvenil, 1351
neocorticales, 1350
occipital de comienzo tardío, 1349
rolándica, 1349
sintomáticas del lóbulo frontal, 1350

durante el sueño, 1340
Epitranscriptoma, 1165
Epitrocleítis, 1012
Epley, maniobra liberadora, 1310
EPOC, *Véase* Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
Epoprostenol, 727
Epstein-Barr, virus, 69, 2354
Épulis, 72
Equilibrio
acidobásico, 811
y de la marcha, trastornos, 1307
Equinocandinas, 2225
Equinococosis, 2308
«Era de la revolución informática», 3
Erdheim-Chester, enfermedad, 1698
Erionita, 2551
Erisipela, 2097, 2438
de la costa, 2316
Eritema
anular centrífugo, 1288
crónico *migrans*, 1288
gyratum repens, 739, 1299
infeccioso, 2390
multiforme, 71, 1275
necrolítico migratorio, 72, 1297

nudoso, 174, 1073
pernio, 602, 2559
Eritermalgia, 603
Eritroblastopenia, 1556, 1615
Eritrocitos
morfología, 1553
resistencia o fragilidad osmótica, 1586
Eritrodermia exfoliativa, 1298
Eritroenzimopatías, 1590
Eritromelalgia, 603
Eritroplasia, 72
Eritropoyesis ineficaz, 250
Erosiones de la mucosa gástrica, 223
Erupciones eritematosas, 1288, 1289
Erysipelothrix rhusiopathiae, 2146
Escabiosis, 2324
Escala de clase funcional de la HAP de la OMS, 726
Escala Clínica de Fragilidad, 1247
Escala de Depresión Geriátrica, 1254
Escala *Sequential (Sepsis-related) Organ Failure Assessment* (SOFA), 2433
Escherichia coli, 2116
Escleredema, 1292
Esclerodermia, 84, 879, 1048
clasificación según el ACR/EULAR, 1051
sistémica, 1286

Escleromixedema, 1299
Esclerosis
múltiple, tratamiento sintomático, 1401
de la piel, 1291
sistémica, 1048
tuberosa, 920, 1295
Escorbuto, 1283, 1711
Escorpiones, 2537
Escotoma de la unión, 1312
Esferocitosis hereditaria, 1584, 1585
Esfuerzo, cefaleas provocadas, 1343
Esofagitis, 226
por citomegalovirus, 89
eosinofílica, 87, 88
herpética, 89
infecciosas, 88
medicamentosa, 89
por radioterapia, 89
Esófago
en cascanueces, 84
«negro», 90
Esofagogastroscopia, 85
Espacio laterofaríngeo, infección, 2454
Esparganosis, 2310
Espasmo(s)

coronario, 476
esofágico, 83
hemifacial idiopático, 1474
del sollozo, 1352
Espasticidad, 1304
α-espectrina, déficit aislado, 1584
β-espectrina, déficit aislado, 1585
Espectro neuromielitis óptica, 1403
Espectroscopia por RM, 1328
Esperanza de vida, 18, 1238
al nacer, 1238
Espermatogénesis, bloqueos, 2032
Espina bífida, 1004, 1448
Espirometría forzada, 639, 640, 675
EPOC, 674
Espironolactona, 2052
Esplenectomía, 1704
Esplenomegalia, 1703, 1704
Esplenosis, 1700
Espondilitis
anquilopoyética, 2219
anquilosante, 964, 1442
Espondiloartritis, 963
indiferenciada, 972
Espondilodiscitis infecciosa, 986

Espondilosis cervical, 1441
Esporotricosis, 2252
Esprúe tropical, 161
Esquisencefalia, 1450
Esquistosomiasis, 1440, 2310
Esquizofrenia, 1192, 1515, 1516
Esquizotipia, 1514
ESSDAI, índice de actividad sistémica, 1053
Estado(s)
  circulatorio hiperdinámico, 314
  confusional, 1316
  crítico, 57
  hipervolémicos, 789
  de mal
    de ausencias, 1348
    convulsivo, 1359
    de crisis focales complejas, 1348
    tónico-clónico, 1348
  mental
    del anciano, 1249
    examen psiquiátrico, 1512
  nutricional del anciano, 1249
  vegetativo, 1319
Estafilococos coagulasa negativos (ECN), 2094
Estatuto del embrión, 34

Esteatohepatitis alcohólica, 328
Esteatosis hepática, 327
aguda durante el embarazo, 52
no alcohólica, 1759
Estenosis
aórtica, 387, 501
durante el embarazo, 54
supravalvular, 539, 548
congénita de la válvula pulmonar, 549
mitral, 495
durante el embarazo, 54
reumática, 387
pilórica, 106
pulmonar
congénita, 507
durante el embarazo, 54
subaórtica, 547
traqueal, 689
tricuspídea, 506
valvulares, tratamiento percutáneo, 414
Esterilidad masculina, 2032
Esteroide 5-α-reductasa 3, deficiencia, 1807
Estertores, 636
Estigmas cutáneos de hepatopatía crónica, 241
Estilo de vida

DM 2, 1850
enfermos epilépticos, 1358
Estimulación cerebral profunda, 1413
Estomatitis, 71
aftosa recurrente, 70
Estomatocitosis congénita, 1589
Estradiol, mutaciones del receptor, 2043
Estrangulamiento de un asa intestinal, 130
Estrategia *test and treat*, 94
Estreñimiento, 139, 140
Estreptocercosis, 2318
Estreptococos, clasificación, 2097
Estrés, 1535
oxidativo, 672
Estrógenos, 2021
Estrongiloidiasis, 2302
diseminada, 2302
Estruma ovárico, 1976
Estudio(s)
casos y controles, 7
cohortes, 7
cromosómico, 1159
experimentales, 6
observacionales, 6
sensibilidad *in vitro*, 2079

transversales, 7
Etanol, 814
Ética médica, 29
Etilenglicol, 815, 2530
nefrotoxicidad, 906
Eutanasia, 1265
Examen de las heces, 147
Exantema súbito, 2352, 2390
Excitación sexual, cefaleas, 1343
Exhibicionismo, 1525
Exostosis, 72
Expansión clonal, regulación, 2602
Expectativa de vida, 1237
Expectoración, 631
Exploración(es)
complementarias preoperatoria, 40
hemodinámica del paciente vascular, 582
occipucio-pared, 965
trago-pared, 965
Exposición al gluten, 162
Expresión génica, bases de datos, 1141
Éxtasis líquido, 2512
Extrasistolia
auricular, 441
ventricular, 449

Eyaculación
prematura, 1525
retardada, 1525

F

Fabry, enfermedad, 870, 1490, 1710

Facies leonina, 2184

Factor(es)

de la coagulación, 1707

nefrítico, 2676

pronósticos y factores de riesgo, 18

reumatoide, 956, 2672, 2676

transformador del crecimiento β (TGF-β), 2651

Factor II, deficiencia, 1722

Factor V, deficiencia, 1722

Factor V de Leiden, 612

Factor VII, deficiencia, 1722

Factor X, deficiencia, 1722

FAG, actividad, 1624

Fagerström, test, 1528

Fagocitos, inmunodeficiencias primarias, 1609

Fallo

espermatogénico, 2032

hepático fulminante, 312

ovárico precoz, 2025

Fallot, tetralogía, 549

Fanconi

anemia, 1209, 1614

síndrome, 899, 909
Faringitis, 2450
estreptocócica, 2450
Faringoamigdalitis aguda, 2097
Farmacocinética, 22
agentes antibacterianos, 2088
Farmacodinamia, 21
Farmacogenética, 1219
Farmacogenómica, 1219
Farmacología clínica, 27
Fármacos
acción hipoglucemiante, 1853
agentes antimicrobianos, 2094
alergia, 2634
anti-vitamina K, 1733
antiagregantes de las plaquetas, 1730
antiandrógenos, 2051
antibacterianos, 2081
antibióticos
familias, 2082
meningitis, 1364
anticoagulantes, 1731
anticraving, 1529
antidepresivos, intoxicación, 2506
antidiana, 1096

antídotos y fármacos en las intoxicaciones agudas, 2501
antiepilépticos, 1355
efectos secundarios, 1356
intoxicación, 2508
antifibrinolíticos, 1726
antihipertensivos, 525
antiinflamatorios no esteroideos, intoxicación, 2507
antimaláricos, resistencia, 2299
antimicóticos, 2224
antineoplásicos, 1094
antiparasitarios, 2266
antipsicóticos, intoxicación, 2506
antitrombóticos, 1382
antituberculosos, 2175
antivirales frente a citomegalovirus, 2351
antivíricos, 2338
biológicos, 2659, 2661
cardiovasculares y embarazo, 571
citotóxicos, 1095
dosificación en la insuficiencia renal, 937
factores que afectan a la respuesta individual, 1220
función tiroidea, 1962
hiperglucemia, 1852
hiperlipemias, inductores, 1830
hipnóticos, 1339

hirsutismo, 2050
con indicaciones referidas al biomarcador CYP2D6, 1222
inmunodepresores, 849, 2659
intoxicaciones, 2505
LES farmarcológico, 1044
litiasis medicamentosa, 925
nefrotoxicidad, 903
neutropenia o agranulocitosis, asociados, 1605
paracetamol, intoxicación, 2507
parkinsonismo, inductores o agravantes, 1411
psicofármacos
clasificación, 1544
intoxicación, 2505
reacciones cutáneas, 1275
salicilatos, intoxicación, 2507
tienopiridinas, 1730
trombolíticos, 1733
vasoactivos en el *shock* séptico, 2436
Farmacovigilancia, 28
Fascioliasis, 2314
Fasciolopsis buski, 2315
Fascitis
eosinofílica, 1052
necrosante, 2091, 2097, 2438
palmar, 1299

Fatiga o debilidad muscular, 420
Fazio-Londe, enfermedad, 1427
Feedback negativo, 1925
Fenilcetonuria, 1762
Fenitoína, 306
Fenómeno
  «del alba», 1866
  de «bata blanca», 520
  de persistencia de los virus, 2336
Fenotipo, 1145
  alta masa ósea, 1035
  variación, 1185
Feocromocitoma, 519, 1463, 2015, 2018, 2064
Feohifomicosis, 2258
Fertilizantes, contaminación del agua, 2548
Fetichismo, 1526
α-fetoproteína, 1113
Fetor urémico, 839
Fibra dietética, 1833
Fibredema, 618
Fibrilación
  auricular, 385, 447
    familiar, 541
    problemas perioperatorios, 42
  ventricular, 455

Fibrina, 1707
Fibrinógeno, anomalías congénitas, 1723
Fibrinoides intraluminales, 877
Fibrinólisis, 1708
Fibroedema, 618
Fibroelastoma papilar, 568
Fibroelastosis pleuroparenquimatosa, 698
Fibrogénesis ósea imperfecta, 1034
Fibromialgia, 1008–1010
Fibrosis, 248
  intersticial centrada en las vías aéreas, 698
  pulmonar
    idiopática, 695
    relacionada con el tabaco, 698
  quística, 219, 1175
  retroperitoneal, 931
  sistémica nefrogénica, 1292, 1326
Fick, método directo, 410
Fiebre(s), 2425
  africana por picadura de garrapata, 2210
  de las aguas negras, 1601
  aguda, factores de gravedad, 2426
  amarilla, 2392
    vacuna en el viajero, 2478
  de los arrozales, 1366

botonosa, 1288
mediterránea, 2207
causas no infecciosas, 2425
complicación postoperatoria, 44
de duración intermedia, 2430
episódica, 2430
por flebótomos, 2398
hemorrágica
argentina, 2401
boliviana, 2401
brasileña por el virus de Sabia, 2401
de Crimea-Congo, 2396
encefalitis víricas, 2393
venezolana, 2401
manchada(s), 2207
de las Montañas Rocosas, 2209
mediterránea familiar, 1076
mordedura de rata, 2136
del Nilo, 1373
de origen desconocido, 2428, 2429
paciente
geriátrico, 2427
hospitalizado, 2427
inmunodeprimido, 2427
neoplásico, 2427

pretibial, 2190
purpúrica brasileña, 2130
quintana, 2214
recurrente epidémica, 2196
reumática, criterios de Jones, 2098
tíficas, 2210
tifoidea, 2112
vacuna en el viajero, 2478
de las trincheras, 2214
del valle del Rift, 2398
viajero al trópico, 2427
Fiebre Q, 2212
Filaria de Medina, 2318
Filariasis, 2315
Filoquinona, 1907
Filtración glomerular, 780
Filtros de la vena cava, 734
Fingolimod, 1400
Fístula(s)
anal, 202
aortoentérica, 226
arterioportales, 290
durales, 1441
rectovaginales, 202
Fisura

anal, 172, 201
del labio y/o paladar hendido, 1211
Fitobezoar, 121, 130
Fitosteroles, 1833
Flaviviridae, 2392
Flavivirus, 2396
Flegmasia
alba dolens, 613
cerulea dolens, 613
Flora intestinal, efectos de los antibacterianos, 2087
Flückiger, síndrome, 633
Flúor, 2528
5-fluorocitosina, 2225
^{18}F-fluorodesoxiglucosa (^{18}F-FDG), 1567
Fluoroscopia pulmonar, 637
Fluoruro sódico, intoxicación aguda, 800
Flushing, 1287
Flutamida, 2052
Flúter atípico, 447
Fobia, 1521
Foliculitis, 2438
Folstein, *Mini-Mental State Examination*, 1249
Fondo de ojo, examen, 1303
Fontan
circulación, 551

cirugía, 358
Foramen oval permeable, 545
Fordyce, condición, 68
Forestier-Rotés-Querol, enfermedad, 982
Fórmula leucocitaria, 1552
Forúnculo, 2438, 2452
Fosa posterior, malformaciones, 1455
Foscarnet, nefrotoxicidad, 903
Fosfatasa alcalina, 242
Fosfomanomutasa, deficiencia, 1806
Fosfomicina, 2081
Fosforilación de tirosinas, 2673
Fósforo, intoxicación, 2523
Fosforribosilpirofosfato sintetasa, 1776
superactividad, 1773
Fosfuros, 2523
Fosgeno, 2541
Fournier, gangrena, 2152, 2438
Fracaso intestinal, 356
Fracturas
lineales, 1445
patológicas, 1023
Fragilidad, 1244
Frambösie, 2189
Francisella, 2133

Frank-Starling, ley, 418
Frasier, síndrome, 2025
FRAX, índice, 1023
Frecuencia cardíaca, control, 449
Frey, síndrome, 75
Friedman, clasificación, 764
Friedreich, ataxia, 1184, 1424
Frotis de sangre periférica, 1552
Frotteurismo, 1526
Fructosa, 1844
FSH, 1927
Fuerza muscular, 1303, 1304
Fuga histérica, 1314
Función
  autonómica, pruebas, 1334
  ileal, 157
  pulmonar
    asma, 667
    bronquiectasias, 682
    técnicas, 639
  Th1, 2597
  Th2, 2597
Fundamentos de la práctica médica, 3
Funduplicatura quirúrgica, 80
Fusarium, 2256

Fusión renal, 917
Fusobacterium necrophorum, 2450

G

Gadolinio, 1326
Gaisböck, síndrome, 1628
Galactocinasa, 1839
Galactorrea, 2057
Galactosa, metabolismo, 1839
Galactosa-1-fosfato uridiltransferasa, deficiencia, 1844
Galactosemia clásica, 1844
Gammagrafía
  dinámica, 123
  hepática con coloides, 245
  receptores de somatostatina, 109
  vascular, 245
Gammahidroxibutirato, 2512
Gammapatía monoclonal, 1686, 2677
  asociada a neuropatías, 1482
  de significado incierto, 1686, 1695
Ganglión, 1012
Ganglioneuromas mucosos, 2065
Ganglios
  basales, lesiones, 1306
  linfáticos, 2581

Gangrena gaseosa, 2441
Gante, criterios, 1002
Gardnerella vaginalis, 2149
Garrapatas, 2536
  encefalitis, 1372
  linfadenopatía, 2210
Gas(es)
  hidruro de Arsenio, intoxicación, 1601
  irritantes, 2527
  mostaza, 2541
  natural, intoxicación, 2515
Gasolina, intoxicación, 2529
Gasometría arterial, 642
Gasto
  cardíaco, 410, 418
  energético, 1888, 1895
Gastrinoma, 2062
Gastritis, 100
  activa, 97
  atrófica multifocal, 97
  colágena, 102
  crónica
    activa, 97
    atrófica multifocal, 113
  flemonosa, 101

granulomatosas, 102
por reflujo alcalino, 108
tipos, 100
Gastroenteritis
eosinófila, 102, 189
infecciosa, 143, 145, 152
salmonella, 2112
víricas, 2368–2370
Gastroenteropatías eosinofílicas, 2637
Gastropatía
por antiinflamatorios no esteroideos, 110
de la hipertensión portal, 275
hipertrófica hipoproteinémica, 102
Gastroplejía, 120
Gastrostomía, 1919
Gastroyeyunostomías, 1920
Gen
junctofilina, 1415
de la SCA17, 1415
supresor tumoral P53, 736
Genderqueer, 1523
Genética
acromegalia esporádica, genes involucrados, 1936
del complemento humano, 2594
diabetes mellitus 1, 1848

epilepsias, 1345
esclerosis lateral amiotrófica, 1429
esquizofrenia, 1515
genes de las inmunoglobulinas, 2589
médica, 1212
miopatías, 1498
de poblaciones, 1212
Genodermatosis, 69
Genoma, secuenciación, 1186
Genómica, 1131
herramientas bioinformáticas, 1142
Genotipado de SNP, 1133
Genotipo, 1123, 1145
Geotrichum, 2255
Geriatría, 1237
Germinomas, 1930
Gerontología, 1237
Gestágenos, 2021
GH, 1927
hipersecreción, 1935, 1937
GH-RH *(growth hormone releasing hormone)*, 1926
Gianotti-Crosti, síndrome, 1290
Giardia lamblia, 2273
Gigantismo, 1935
Gilbert

enfermedad, 252
síndrome, 250
Gilchrist, enfermedad, o de Chicago, 2229
Gilles de la Tourette, síndrome, 1419
Gillessen-Kaesbach-Nishimura, displasia esquelética, 1808
Ginecomastia, 2056
Gingivitis, 2151
Gingivoestomatitis herpética, 69, 2344
Gitelman, síndrome, 798, 914
Glándula(s)
hipofisaria, 1462
paratiroides, 1462
destrucción autoinmune, 1998
salivales, 73, 75
suprarrenales, 1463
Glanzmann, trombastenia, 1717
Glasgow, escala, para el coma, 1318
Glicosilación
de proteínas, 1800
trastornos congénitos, 1799, 1800
O-glicosilación de proteínas, 1804
Glifosato, 2522
Glinidas, 1870
Glioblastoma multiforme, 1389
Glioma

del nervio óptico, 1392
del tronco cerebral, 1392
Glitazonas, 1870
Globesity, 1759
β-globina, gen, 1175
Globinopatías, 1592
Globo esofágico, 77
Globozoospermia, 2033
Glomangioma, 626
Glomerulonefritis (GN)
aguda, 859
extracapilar, 859
inmunotactoide, 861
membranoproliferativa, 858
mesangial no IgA, 861
mesangiocapilar, 858
primarias, 823, 857
correlaciones clínicas, 853
rápidamente progresiva, 859
con semilunas, 859
Glomerulopatía del trasplante, 851
Glomerulosclerosis segmentaria (GSF), 854
Glositis atrófica, 68
Glucagonoma, 2063
Glucemia, autoanálisis domiciliario, 1867

Glucocorticoides, 849
artrosis, tratamiento, 980
asma, tratamiento, 667
EPOC, tratamiento, 677
gota, 995
meningitis, 1362
miopatías, 1501
mutaciones del receptor, 2043
púrpura debida a exceso, 1712
tuberculosis, 2176
Glucógeno, trastornos del metabolismo, 187
Glucogenosis, 1837
Gluconato cálcico, 800
Glucopéptidos, 2081
Glucoproteínas, déficit, 1717
Glucoproteinosis, 1790
Glucosa
en ayunas anormal, 1847
fosfato isomerasa, déficit, 1592
sensores de glucosa, 1867
tolerancia anormal, 1847
Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, deficiencia, 1591, 1610
Glucosiltransferasa 1, deficiencia, 1807
Glucosuria, 907
γ-glutamil-transpeptidasa, 243

Glutaril-CoA-deshidrogenasa, 1767
Gn-RH *(gonadotropin releasing hormone)*, 1927
Gnathostoma, 2322
Gnatostomiasis, 2322
Golpe de calor, 2555
Gonadotropin releasing hormone (Gn-RH), 1927, 2020
Gonadotropina
  coriónica humana, 1113
  déficit, 2031
Gonococia, 2108
Gonorrea y clamidiasis durante el embarazo, 53
Gonosomas, anomalías, 1154
Goodpasture, enfermedad, 865
Gordon, síndrome, 815
Gota, 988
Gottron
  pápulas, 1298
  signo, 1298
Gradiente de presión portal, 269
Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation, 60
Graham-Steel, soplo, 496, 504, 726
Graham, cinta, 2301
Granulocitos, 2585
  basófilos, morfología, 1554
  eosinófilos, morfología, 1554

Granuloma
inguinal, 2216
piógeno, 72, 626
Granulomatosis
broncocéntrica, 704
eosinófila con poliangitis, 703, 864, 1065
orofacial, 71
con poliangitis, 864, 1063
criterios diagnósticos, 1064
enfermedades de las glándulas salivales, 74
Gránulos
«de azufre», 2165
plaquetarios, alteraciones, 1717
secundarios, deficiencia, 1610
Gránulos α, déficit, 1717
Grasa en heces, detección, 155
Graves-Basedow, enfermedad, 1462, 1969
clasificación de los cambios oculares, 1971
Grawitz, tumor, 928
Gripe, 2372
características biológicas y epidemiológicas, 2373
epidémica, 2374
estacional, 2375
pandémica, 2374
vacunas, 2376

en el profesional sanitario, 2481
Griscelli, síndrome, 1611
Griseofulvina, 2225
Growth hormone release inhibiting hormone (somatostatina), 1927
Growth hormone releasing hormone (GH-RH), 1926
Grumo medular, 1555
Grupos sanguíneos, 1734
granulocitarios, 1739
plaquetarios, 1738
Guillain-Barré
enfermedad, *Campylobacter*, 2127
síndrome, 1479
Gumprecht, sombras o manchas, 1661
Gusano de Guinea, 2318
Gyromitra, 2534

H

Hábito(s)
tabáquico
artritis reumatoide, 953
cáncer de pulmón, 735
tóxicos y neumología, 634
HACEK, grupo, 2135
Hachís, 2511
Haemophilus, 2129

Haemophilus influenzae, 1361
Halitosis, 68
Ham-Dacie, prueba, 1616
Hamartomas, 1930
«Hambre dolorosa», 104
Hampton, joroba, 731
Hand-lung syndrome, 677
Hanifin y Rajka, criterios diagnósticos, 2634
Hantavirus, 2398
Haptoglobina, 1583
Hardy-Weinberg, ley, 1212
Hartnup, enfermedad, 908
Hashimoto, tiroiditis, 1981
Hashitoxicosis, 1981
Haverhill, fiebre, 2136
Health Assessment Questionnaire (HAQ), 957
Heberden, nódulos, 992
Heck, enfermedad, 69
Hedgehog (HH), vía, 1198
Heiner, síndrome, 705
Helicobacter pylori, 95, 2128
    estrategia *test and treat*, 94
    tratamiento, 98
        de la úlcera péptica negativa, 106
Heller, miotomía, 83

HELLP, síndrome, embarazo, 52, 360
Hemaglutinación directa, 2667
Hemangioblastoma del cerebelo, 1391
Hemangioendotelioma
  epitelioide, 346
  kaposiforme, 626
Hemangioma, 72, 347, 625
  capilar lobular, 626
Hemangiomatosis
  capilar pulmonar, 729
  difusa neonatal, 625
Hemangiopericitoma, 626
Hematemesis, 222
Hematíes
  transfusión, 1741
  valor normal, 1552
Hematimetría, 1551
Hematocromatosis, algoritmo diagnóstico, 342
Hematoma
  digital paroxístico, 1712
  epidural, 1445
  esofágico intramural, 90
  intramural, 600
  subdural, 1445
Hematomielia, 1441

Hematoquecia, 223
Hematuria
familiar benigna (HFB), 870
macroscópica, 778
Hemianopsia bitemporal, 1312
Hemicránea
continua, 1343
paroxística, 1343
Hemiparesia, 1305, 1306
Hemobilia, 226, 263
Hemocromatosis, 340, 515
Hemodiálisis, 845, 846, 941
Hemofilia A, 1181, 1719
Hemofilia B, 1721
Hemoglobina(s)
corpuscular, concentración media, 1586
humanas, mutación en los genes, 1174
inestables, 1595
Kansas, 1595
Vigo, 1595
Hemoglobinemia, 1583
Hemoglobinopatía C, 1595
Hemoglobinopatía D, 1595
Hemoglobinopatía E, 1595
Hemoglobinopatía J, 1595

Hemoglobinopatía S, 1594
Hemoglobinopatías, 1174, 1592
con alteración de la afinidad por el oxígeno, 1595
estructurales, 1593
Hemoglobinuria, 1583
de los corredores de fondo, 1602
paroxística
a frigore, 1599
nocturna, 1615
Hemólisis, 250, 1582
por *Clostridium perfringens*, 1600
Hemoproteínas, 1779
Hemoptisis, 496, 632
causas, 632
EPOC, 675
Hemorragia(s)
alveolares difusas, 734
digestiva, 105, 222
alta, 223
baja, 226, 229
de origen incierto, 229
intracerebral, 1384
intraventricular, 1386
oculta, 230
pulmonar difusa, 695

subaracnoidea, 1386
perimesencefálica, 1387
por varices
ectópicas, 276
gastroesofágicas, 272
Hemorroides, 198
Hemosiderinuria, 1583
Hemostasia, fases, 1706
Hemoterapia, 1740
Hemotórax, 755
HEMPAS *(hereditary erythroblastic multinuclearity with positive acidified serum)*, 1577
Henderson-Hasselbach, ecuación, 811
Hendra, virus, 2401
Henry, ley, 2552
Heparina
de bajo peso molecular, 1731
no fraccionada, 1731
Hepatitis
alcohólica, 328, 329
anictérica, 294
autoimmune, 318
y embarazo, 362
colestásica, 294
crónica, 297
HBeAg, 302

virus B, 300
virus C, 298
virus D, 302
virus E, 303
fulminante, 295, 312
grave, 295
isquémica, 358
lupoide, 1044
prolongada, 294
vírica aguda, 291, 294, 296
Hepatitis A-D, características, 291
Hepatoblastoma, 346
Hepatomegalia, 420
Hepatopatía
alcohólica precoz compensada, 327
asociada a la NP, 1917
autoinmune, 318
congestiva, 358
Hepatosclerosis diabética, 356
Hepatotoxicidad, 303
abordaje diagnóstico, 310
idiosincrásica, 305, 310
mecanismos de hepatotoxicidad idiosincrásica, 304
HER2
negativo, 1102

positivo, 1102
Herbicidas, 2521
cáncer, asociados, 2550
Heredabilidad
fenotípica, 1185
genética
epilepsias, 1345
esquizofrenia, 1515
miopatías, 1498
Heredopathia atactica polyneuritiformis, 1490
Herencia
autosómica, 1128
ligada
al cromosoma X, 1129
al cromosoma Y, 1129
mendeliana, 1177
mitocondrial, 1130, 1184
monogénica, 1128
multifactorial, 1129
Hermafroditismo verdadero, 2044
Hernia discal, 1442
Herniación del núcleo pulposo, 1441
Heroína, 869
Herpangina, 2365
Herpes

genital durante el embarazo, 53
gestacional durante el embarazo, 55
gladiatorum, 2345
simple, 71
zóster, 69
Herpesviridae, 2344, 2348
Heterogeneidad alélica, 1128
Heterotopia periventricular, 1449
Hialohifomicosis, 2258
Hiato
aniónico, 813
osmolar, 816
Hibridación *in situ* de fluorescencia, 1132
Hidatidosis, 2308
Hidrargirismo, 2525
Hidratos de carbono, 1833
aporte, 1916
metabolismo, 240, 1837
Hidrocarburos, 2529
Hidrocefalia, 1454
Hidronefrosis, 889
Hidrops fetalis, 1600
Hidrosadenitis
perineal, 200
supurativa, 2438

3-β-hidroxiesteroide-deshidrogenasa, déficit, 2043, 2046
17-β-hidroxiesteroide-deshidrogenasa, déficit, 2046
11-β-hidroxilasa, déficit, 2043
17-α-hidroxilasa, déficit, 2046
21-hidroxilasa, déficit, 2037
Hidroxiurea, 1626
Hierro
  acumulación cerebral, 1421
  estudio del metabolismo, 1565
Hígado, 241
  cardíaco o de estasis, 289
  graso agudo del embarazo, 361
  de *shock* o isquémico, 290, 2434
Higroma cervicomediastínico, 759
Himenolepiasis, 2305
Himenópteros
  alergia, 2634
  picadura, 2536
Hiperaldosteronismo, 2012
  primario, 518
Hiperalfalipoproteinemia, 1820
Hiperaminoacidurias, 908
Hiperamoniemia, 1760
Hiperandrogenismo ovárico, 2049
  suprarrenal, 2049

Hiperapobetalipoproteinemia, 1826
Hiperbilirrubinemia, 242
acolúrica, 1583
Hipercalcemia(s), 801, 1462, 1995
hipocalciúrica familiar, 803
insuficiencia renal aguda, 898
Hipercalciuria
idiopática, 923
litiasis, 923
Hipercapnia, 648
Hiperclaridad pulmonar unilateral, 688
Hipercolesterolemia
familiar, 1176, 1189
heterocigota, 1816
homocigota, 1819
multifactorial, 1820
Hiperemesis gravídica, 359
Hiperesplenismo, 1703
Hiperfenilalaninemia, 1762
Hiperferritinemia, 1583
Hiperfibrinólisis primaria, 1727
Hiperfosfaturia, 907, 908
Hiperfosforemia, 806
Hiperfunción
androgénica, 2015

glucocorticoidea suprarrenal, 1463
mineralocorticoide, 2012
Hipergastrinemia, 2062
Hiperglicinemia neonatal, 1765
Hiperinsulinismo, 2049
endógeno, 1883
Hiperlipemias, 825
clasificación, 1815
mixtas primarias, 1823
Hiperlipoproteinemias
de tipo III, 1824
primarias, 1816
Hipermagnesemia, 808, 1464
Hipermetilación del DNA, 1167
Hipermutación somática, 2590
Hipernatremia, 794
Hipernefroma, 928
Hiperornitinemia con hiperamoniemia y homocitrulinuria, 1762
Hiperosmolalidad, 794
Hiperostosis anquilosante vertebral, 1017
Hiperoxaluria, 923
primaria, 900
Hiperparatiroidismo
primario, 1990
normocalcémico, 1992

secundario, 840, 1995
terciario, 1996
Hiperpigmentación, 1293
difusa, 1293
Hiperplasia(s)
angiofolicular linfoide, 1684
benigna de próstata, 933
cerebelosa, 1453
gingival, 68
mamarias, 2058
nodular focal, 347
suprarrenal congénita, 2003, 2014
Hiperpotasemia, 799
Hiperprolactinemia, 1942
idiopática, 1943
Hiperqueratosis friccionales, 68
Hiperrespuesta bronquial, 663
Hipersecreción de GH, 1935, 1937
Hipersensibilidad, 2628
componente, 2630
diagnóstico, 2676
reacciones, 2086
seno carotídeo, 440
tipo I, inmediata o mediada por IgE, 2628
tipo II o citotoxicidad mediada por anticuerpos, 2629

tipo III o mediada por inmunocomplejos, 2629
tipo IV o retardada, 2630
Hipersomnias
idiopáticas, 1339
secundarias, 1339
Hipertensión
arterial, 516, 518, 727, 1335
de «bata blanca», 521
durante el embarazo, 54, 571, 880, 881
hipopotasemia, 798
problemas perioperatorios, 42
pulmonar, 725
recomendaciones europeas o americanas, 516
intracraneal, 1324, 1343, 1391
portal
cirrosis, 269
idiopática, 289
portopulmonar, 728
pulmonar
embarazo, 50, 571
nomenclatura y clasificación, 725
secundaria, causas, 518
Hipertermia ambiental, 2555
Hipertiroidismo, 168, 1462, 1945, 1969
por amiodarona, 1976

causas, 1969
embarazo, 51, 1978
fetal, 1978
neonatal, 1978
problemas perioperatorios, 42
Hipertricosis lanuginosa, 739, 1299
Hipertrigliceridemia, 1821
monogénicas, 1820
Hipertrofia ventricular izquierda, 471
Hipervitaminosis D, 802
Hipoaldosteronismos, 2011
Hipoalfalipoproteinemia, 1827
Hipobetalipoproteinemia familiar, 1827
Hipocalcemia, 804, 1462
Hipocampo, malformaciones, 1451
Hipocinquemia, 1289
Hipocitraturia, 923
Hipocoagulabilidad
por anticoagulante circulante o adquirido, 1724
fisiológica neonatal, 1723
Hipocrómicos, 1552
Hipoesplenia, 2469
Hipoesplenismo, 1700
Hipofisitis
checkpoints, 1947

linfocítica, 2025
Hipofosfatemia, 1464
Hipofosforemia, 807
Hipofunción
cortical suprarrenal, 1463
mineralocorticoide, 2011
Hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia, 2615
Hipoglucemia, 1882
cirugía bariátrica, 1884
insulínica, 1950
autoinmune, 1884
síntomas autonómicos, 1884
Hipogonadismo(s), 2029
hipogonadotropos, 2031
masculino, 2027
Hipomagnesemia, 808, 1464
Hipomanía, 1520
Hiponatremia, 279, 791, 1463
Hipoparatiroidismo, 1997
Hipopigmentación, 1294
Hipopituitarismo, 1462, 1947
Hipoplasia, 689, 1453
de células de Leydig, 2045
mamaria, 2058
pontocerebelosa, 1453

renal, 916
de la serie roja, 1614
suprarrenal congénita, 2026
de las vías biliares, 260
Hipopotasemia, 797
Hipoproteinemia, 825
Hipotensión ortostática, 1334
Hipotermia, 2556
causas, 2556
por inmersión, 2552
Hipótesis
del caballo de Troya de la glutamina, 282
de dos eventos, 1193
de la higiene en la DM1, 1849
Hipotiroidismo, 1462, 1966
embarazo, 1977
hipercolesterolemia por aumento del LDL, 1830
Hipouricemia, 908
Hipoventilación, 769
alveolar, 648
Hipovolemia, síndrome nefrótico, 826
Hipoxantina-guanina-fosforribosiltransferasa, 990
Hipoxia, 648
Hirschsprung, enfermedad, 141
Hirsutismo, 2048, 2049

Histidinemia, 1766
Histiocitosis
de células de Langerhans, 72, 1697
por depósito de cristales de inmunoglobulinas, 1696
sinusal con linfoadenopatía masiva, 1698
Histocompatibilidad, 848
Histonas, 1164
modificación, 1171
Histoplasma, 2226
Histoplasmosis, 2226
africana, 2227
diseminada progresiva, 2227
Historia clínica, 3, 31
enfermo crítico, 58
HIV
Campylobacter, 2127
clasificación de la infección, 2407
CMV, 2350
complicaciones neurológicas, 2409
criptococosis meníngea, pacientes, 2240
esquistosomiasis, 2313
fiebre de origen desconocido, 2430
hipertensión pulmonar, 728
leishmaniasis, 2281
lesión renal, 869

linfoma, 1683
de Hodgkin, 2411
no hodgkiniano, 2411
malaria, 2296
neuropatía, 1483
primoinfección, 1289
sarcoma de Kaposi, 2411
sarna, 2325
sífilis, coinfección, 2187
síndrome lipodistrófico asociado, 1811
Toxoplasma gondii, 2288
trombocitopenia asociada a la infección, 1714
tuberculosis, 2176
HLA-B27, 963
HLA-DRB1*04, 953
Hodgkin, linfoma, 1622, 1671
celularidad mixta, 1623
clásico rico en linfocitos, 1623
depleción linfocítica, 1623
Holoprosencefalia, 1450
Holt-Oram, síndrome, 539
Holter
implantable, 466
monitorización, 402
Homans, signo, 613

Hombro doloroso, 1011
Hongos, 2221
filamentosos emergentes, 2256
inmunidad, 2613
Hormona(s), 1925
adenohipofisarias, 1927
antidiurética, 1953
estimulante del folículo (FSH), 2020
hipotalámicas, 1926
luteinizante (LH), 2020
neurohipofisarias, 1927
producidas por el ovario, 2021
Horner, síndrome, 738, 1313
Horror autotoxicus, 2638
HPRT, gen, 1776
HPTEC, 729
HRAS, 1198
HTLV-3, 2418
HTLV-4, 2418
Hueso cortical, 1018
Hughes, síndrome, 1055
Hunt y Hess, escala, 1387
Hunter Serotonin Toxicity Criteria, 2504
Hunter, glositis, 1579
Huntingtina, 1414

Huntington, enfermedad, 1183, 1414
HVH-7, 2352
Hydrops fetalis, 2349
Hymenolepis, 2305

I

Ictericia, 249
algoritmo diagnóstico, 254
clasificación, 250
Ictiosis adquirida, 1298
Ictus, estudio por TC, 1324
Identidad de género, 1523
Ignorancia inmunológica, 2640
IHAG, *Véase* Insuficiencia hepática aguda grave
Ii, sistema, 1738
IL-2, nefrotoxicidad, 904
IL23R, 1187
Íleo
adinámico, 136
meconial, 220
paralítico, 136
postoperatorio, 136
Iloprost, 728
IMAO, intoxicaciones, 2506
Imatinib mesilato, 1626

IMCEST, *Véase* Infarto de miocardio con elevación del segmento ST
Immune checkpoint inhibitors, 305
Impedanciometría esofágica, 77
Impétigo, 2097, 2438
Impotencia *coeundi*, 2034
Imprinting (impronta genética), 1159
Impronta genómica, 1165
IMSEST, *Véase* Infarto de miocardio sin elevación del segmento ST
Incidentaloma suprarrenal, 2019
Incontinencia
  anal, 203
  urinaria, 934
    en el anciano, 1260
Incontinentia pigmenti, 1177, 1270, 1293
Índice(s)
  eritrocitarios, 1552, 1570
  frágil-VIG, 1246
  de masa corporal, 1886, 1912
  de riesgo cardíaco revisado, 40
  de saturación de la transferrina, 1565
  TfR/log(ferritina), 1566
  tobillo-brazo, 582
Indolamina 2,3-dioxigenasa, 2651
Inducción de tolerancia, 2656
Infancia

dermatitis atópica, 1272
enfermedad ampollar crónica, 1282
Infarto
del epiplón, 234
lacunar, 1376, 1380
medular, 1441
migrañoso, 1342
de miocardio (IM), 419, 485, 1335
clasificación, 420
con elevación del segmento ST, 486, 490
sin elevación del segmento ST, 484
óseo, 1035
prueba de esfuerzo, 401
renal, 873
Infección(es)
por algas hialinas, 2254
artritis reactiva, 970
bacterianas
en las enfermedades glomerulares, 868
nefritis, 898
de boca y cuello por bacterias anaerobias, 2151, 2454
catéteres intravasculares, 2463
por clamidias, 2201
por CMV, 2350
glomerulonefritis, 868

intrahospitalarias, 2455
por levaduras emergentes, 2254
del lugar quirúrgico, 2457
de marcapasos y desfibriladores, 2464
por micoplasmas y ureaplasmas, 2197
por mordeduras, 2439
nosocomiales, 2455
ocular, VHS-1, 2345
oftálmicas, *P. aeruginosa*, 2120
oportunistas
  sida, 2407
  en el trasplante renal, 851
ORL, *P. aeruginosa*, 2120
del pabellón auditivo, 2452
de la piel y de las partes blandas, 2437
  algoritmo diagnóstico, 2440
  por bacterias anaerobias, 2152
de prótesis
  articular, 2464
  valvulares, 2464
pulmonares, en los pacientes con sida, 2408
relacionada
  con la asistencia sanitaria (IRAS), 2455, 2456
  con dispositivos médicos, 2095
respiratoria, 2378

relacionada con la asistencia sanitaria, 2456
por un retrovirus, 1375
de *shunt* intrahepático portosistémico transyugular, 2464
sistemas de derivación de líquido cefalorraquídeo, 2465
sondas urinarias, 2465
de transmisión sexual (ITS), 2442
tuberculosa, tratamiento, 2177
urinaria, 882, 886
asistencia sanitaria, 2456
embarazo, 52
sonda vesical, 886, 2465
por *Staphylococcus aureus*, 2092
por *Staphylococcus saprophyticus*, 2095
VHS, 69
víricas
y bacterianas en el asma, 666
enfermedades glomerulares, 868
mielopatías, 1439
nefritis, 898
Inflamación bronquial, 662
Inflamasoma, 2624
Inflamasomopatías, 2624
Inflammaging, 1240
Ingesta(s), 1896
control, 1887

diarias recomendadas, 1894
Ingurgitación yugular, 371
Inhalación de humos, 2574
Inhibición
de la aglutinación, 2668
de la síntesis de prostaglandinas, 110
Inhibidores
de la bomba de protones
nefrotoxicidad, 905
úlcera péptica, 106
checkpoint, 897
de la diana de la rapamicina (mTOR), 905
de la MAO-B, 1413, 1519
de mTOR, 850
de la PDE-5, 728
selectivos
del factor X activado, 1732
de la recaptación de serotonina, 1519, 2506
INK, familias, 1199
Inmunidad, 2580
adaptativa, 2671
innata, 2670
Inmunización
activa, 2485
pasiva, 2491

Inmunoanálisis, 2665
Inmunoarrays, 2669
Inmunodeficiencia(s), 2614
combinada grave, 1778
primarias, 2615–2619
secundarias, 2621
Inmunodepresión
infecciones de la piel y las partes blandas, 2439
mecanismos, 2656
tolerización, 2659
Inmunodifusión
doble, 2666
radial, 2666
Inmunoelectroforesis, 2666
en cohete, 2666
Inmunofenotipo, 1560
Inmunofijación, 2666
Inmunofluorescencia, 2669
indirecta (IFI), 2669
Inmunoglobulinas, 2587
humanas, 2588
Inmunohistoquímica, 2668
Inmunomodulación, 2659
Inmunopotenciación, 2659
Inmunoprecipitación, 2669

Inmunosustracción, 2666
Inmunoterapias, 2658
con alérgenos, 2636
Inmunovigilancia antitumoral e inmunoedición, 2650
Insecticidas, 2520
toxicidad, 2520
Insomnio, 1338, 1339
letal, 1436
Insuficiencia
aórtica, 388, 503
cardíaca, 417
aguda, tratamiento, 425
crónica, tratamiento, 422, 426
hepática aguda grave (IHAG), 312
causas, 313
criptogenética, 312
hepatocelular, 1724
mitral, 388, 498
y aórtica durante el embarazo, 54
renal
aguda, 828, 830, 877
cirrosis hepática, 280
crónica, 1830, 2469
respiratoria, 647, 648
VNI, 655

suprarrenal
aguda, 2005
crónica primaria, 2003
por resistencia a los glucocorticoides, 2005
secundaria, 2005
tricuspídea, 505
durante el embarazo, 54
venosa crónica, 608
Insulina, 1861
administración terapéutica, 1863
alergia, 1866
infusión continua de insulina, 1866
NPH, 1862
Insulinoma, 1883, 2062
Insulinoterapia, complicaciones, 1866
Inteligencia artificial, 3
Interferonopatías, 2624
Interleucinas, 2594
Intervención quirúrgica no cardíaca, 572
Intolerancia hereditaria a la fructosa, 1845
Intoxicación(es)
por ácido valproico, 2508
del agua por arsénico, 2549
aguda por plomo, 899
por AINE, 2507

por benzodiazepinas, 2505
por carbamazepinas, 2508
por cáusticos, 2517
por cloro, 2528
por cobalto, 2526
por colchicina, 2508
etílica aguda, 1466
por fluoruro sódico, 800
por fósforo, 2523
por gas natural, 2515
por gasolina, 2529
por hidruro de Arsenio, 1601
por monóxido de carbono, 649, 2515
por plantas, 2531
por plomo, 2524
por psicofármacos, 2505
por productos de uso doméstico, 2515
por setas, 2533
Invaginación del intestino delgado, 130
Inversión
auriculoventricular, 543
sexual, 2029
Ioflupano ^{123}I-FP-CIT, 1331
Iperita, 2541
Irradiación

corporal total, 2562
cutánea con electrones, 2561
Isoniazida, 306
Isótopos radiactivos, 1566
Isquemia
aguda de una extremidad, 589
crítica, 586
crónica, 585
intestinal, 132
mesentérica
aguda, 133
crónica, 134
no oclusiva, 133
miocárdica, 368, 383
Itano, prueba, 1594
Ito, hipomelanosis, 1457

J

Jarabe de ipecacuana, 2499
Jarisch-Herxheimer, reacción, 2196
Jervell-Lange-Nielsen, síndrome, 460
Jet lag, 2572
Jitter, estudio, 1322
Job, síndrome, 2618
Jod-Basedow, 1975

Johanson-Blizzard, síndrome, 222
Jones, criterios, 2098
Joubert, síndrome, 1454
Justicia social, principio, 3

K

K-RAS, 736
Kala-azar, 2281
Kallmann, síndrome, 1952, 2026
Kaposi, sarcoma (SK), 69, 626, 1712, 2353
  infección por HIV, 2411
Kasabach-Merritt, síndrome, 1601
Katayama, síndrome, 2312
Kawasaki, enfermedad, 1063, 1685
Kayser-Fleischer, anillo, 338
KDIGO, clasificación
  enfermedad renal crónica, 836
  insuficiencia renal aguda, 829
Kearns-Sayre, síndrome, 1502
Kell, sistema, 1737
Kennedy, enfermedad, 1427
Kerley
  líneas A, 421
  líneas B, 421
Ketamina, 2513

Kidd, sistema, 1737
Kimmelstiel-Wilson, nefropatía, 872
Kindler, síndrome, 69
Kingella, 2135
Klatskin, tumor, 346
Klebsiella, 2117
Kleine-Levin, síndrome, 1339, 1533
Klinefelter, síndrome, 1155, 2028
Klippel-Trenaunay, síndrome, 609, 623
Klippel-Trénaunay-Weber, síndrome, 1441
Klumpke-Déjerine, parálisis, 1476
Knockout, animales, 1232
Kobberling-Dunnigan, lipodistrofia parcial familiar, 1812
Koebner, fenómeno, 1269, 1270
Köhlmeier-Degos, enfermedad, 167
Koplik, manchas, 2386
Kostmann, síndrome, 1607
KRAS, 1108, 1198
Kugelberg-Welander, enfermedad, 1427
Kussmaul
  respiración, 633, 1855
  signo, 534
Küttner, enfermedad, 74

L

D-lactacidosis, 814
β-lactamasas de espectro extendido, 2110
β-lactámicos, 2085
nefrotoxicidad, 903
Lactancia y epilepsia, 1359
Ladilla, 2328
Lafora, enfermedad, 1838
Lago venoso, 72
Lagochilascaris, 2324
Lagunas amnésicas por agresiones agudas, 1314
Lake Louise, escala, 2569
Langerhans, células, 2585
Laringitis, 2452
Larva *migrans*, 2320, 2321
Lassa, fiebre, 2400
Latirismo, 1443
Laugier-Hunziker, síndrome, 69
Launois-Bensaude, síndrome, 1810
Lavado
broncoalveolar, 645
enfermedades intersticiales difusas del pulmón, 694
neumonitis por hipersensibilidad, 700
higiénico y lavado antiséptico de las manos, 2459
Lawrence, síndrome, 1811
Lawton y Brody, índice, 1250

Leak (orificio paravalvular), 417
Leber, neuropatía óptica hereditaria, 1502
Lectinas vegetales, 2673
Legionella, 2139, 2140
Legionella pneumophila, 713
Legionelosis comunitaria, 2142
Leigh, síndrome, 1502
Leiomiomas, 87
Leiomiosarcoma, 181
Leishmania, 2279
Leishmania donovani, 2281
Leishmaniasis, 2279
  cutánea, 2280
  cutáneo-mucosa, 2281
  visceral, 2281
Lenègre, enfermedad, 439
Lengua
  geográfica, 68
  negra vellosa, 68
Lenguaje, alteraciones, 1314
Lennox-Gastaut, síndrome, 1351
Lentes intraoculares, infección, 2466
Lentiginosis
  familiar, 69
  periorificial, 1293

Lentigos, 1293
Lentinus edodes (shiitake), 2535
Lepra, 2182
asociada a neuropatías, 1482
Leprorreacciones, 2183
Leptomeninges, 1451
Leptospira, 1366, 2190
Leptospirosis, 2190
Leriche, síndrome, 586
Lesch-Nyhan
enfermedad, 1776
síndrome, 898, 925
Leser-Trélat, signo, 115
Lesión(es)
anejos cutáneos, 1271
por congelación, 2559
de las criptas, 171
crónica del injerto, 2656
por electricidad, 2563
linfoepitelial, 1621
mucosas, 1271
pigmentadas de la mucosa oral, 72
psoriasiformes, 1295
pulmonares cavitadas, 723
purpúricas con inflamación, 1283

serradas, 183
subsacras, 1336
suprapontinas, 1336
talámicas, trastornos sensitivos, 1308
térmicas, 2574
tronco cerebral, 1310
Leucemia(s)
aguda, 1643
linfoblástica, 1564, 1645, 1647, 1648
mieloide, 1618, 1651
algoritmo diagnóstico, 2678
de células plasmáticas, 1689
eosinofílica crónica, 1634
linfática crónica, 1620, 1660
de linfocitos granulares grandes de estirpe T, 1667
mieloide
aguda, 1618, 1651
crónica, 1564, 1617, 1624
atípica, 1642
mielomonocítica
crónica, 1642
de la infancia, 1642
juvenil, 1642
neutrofílica crónica, 1634
prolinfocítica B, 1663

prolinfocítica T, 1666
tipos, 1644
Leucemia/linfoma de células T del adulto, 1668, 2420
Leucemogénesis, 1644
Leucocitos
morfología, 1553
polimorfonuclear neutrófilo, 1608
Leucocitosis, 1602
Leucocituria, 778
Leucodistrofia metacromática, 1489
Leucoedema, 68
Leucoencefalopatía multifocal progresiva, 1374, 2342
Leucopenia, 1604
con leucocitos tetraploides, 1607
Leucoplaquia vellosa oral, 2356
Leucoplasia, 72
vellosa oral, 69
Leucostasis, 1654, 1659
Leucotrienos cisteinilos, 662
Lev, enfermedad, 439
Levodopa, 1412
Levotransposición, 543
Levúrides, 2244
Lewis, sistema, 1738
LH, 1927

Li-Fraumeni, síndrome, 1208
Libman-Sacks, valvulopatía, 1043
Liddle, síndrome, 798, 914
Ligadura endoscópica de varices, 273
Ligamiento genético *(linkage)*, 1137
Linaje celular, bases, 1932
Linfadenitis, 2179
    necrosante histiocítica de Kikuchi, 1685
Linfadenopatía, 2210
Linfangiectasia intestinal, 167
Linfangitis carcinomatosa, 695, 745
Linfedema, 617, 618
Linfocinas, 2594
Linfocitopenia, 1604
Linfocitos, morfología, 1554
Linfocitos B, 2583
    cooperación T-B, 2641
    inmunidad adaptativa, 2605
    reguladores (Breg), 2606
Linfocitos BT, receptores, 2587
Linfocitos NK, 2585
Linfocitos T, 2584
    $CD4^+$, 2604
    CD8 efectores, 2605
    cooperación T-B, 2641

receptores, 2586
reguladores (Treg), 2652
subpoblaciones, 2585
Linfocitos Tαβ, 2601
Linfocitosis, 1603
Linfogranuloma
inguinal, 2447
venéreo, 2202
Linfohistiocitosis hemofagocítica, 1698, 2620
Linfoma(s)
algoritmo diagnóstico, 2678
anaplásico de células grandes
ALK-negativo, 1683
ALK-positivo, 1683
angioinmunoblástico, 1683
de células
del manto, 1620, 1677
leucemizado, 1666
NK, 1622
de células T periféricas, 1682
cerebral primario, 1390
cutáneos, 1683
cutáneos T, 1682
difuso de células
grandes B, 1678

grandes de línea B, 1621
esplénico
difuso de la pulpa roja, 1665
de la zona marginal, 1665
extraganglionar T/NK de tipo nasal, 1683
folicular, 1621, 1673
leucemizado, 1666
gástrico, 117
de tipo MALT, 118
de Hodgkin
infección por HIV, 2411
predominio linfocítico nodular, 1623
linfoblástico, 1682
linfocítico, 1620
de células pequeñas, 1660
linfoplasmocítico, 1620, 1676
linfoplasmocitoide, 1666
clasificación de Ann Arbor, 1670
MALT *(mucosa-associated lymphoid tissue)*, 1676
no hodgkiniano
infección por HIV, 2411
de línea B, 1673
virus de Epstein-Barr, 2357
primario de intestino delgado, 180
pulmonar primario, 744

tiroideo, 1985
de la zona marginal, 1621
esplénica, 1621
Linfoma(s) T, 1622
asociado a enteropatía, 1622
intestinal, 1683
periférico «no especificado», 1682
Linfomas B leucemizados, 1665
Linitis plástica, 114
Lipasa hepática, 1825
Lipemia
diabética, 1829
retinalis, 1821
Lípidos
endógenos, 1814
metabolismo, 240
Lipidosis, 1787
Lipoatrofia semicircular, 2573
Lipodermatosclerosis, 608, 609
Lipodistrofia(s), 1811
adquiridas, 1811
anular y semicircular, 1812
generalizada
adquirida, 1811
congénita, 1812

hereditarias, 1812
localizadas, 1812
parcial adquirida, 1811
Lipomas, 1810
intraespinales, 1442
Lipomatosis simétrica múltiple, 1810
Lipoproteína(a), aumento, 1826
Lipoproteínas
de alta densidad, déficit, 1490
plasmáticas, 1813
β-VLDL, 1824
Lipotimia común, 464
Lipotoxicidad, 1759
Liquen, 1270
plano, 70
simple crónico, 1274
Líquido pleural, 751
Lisofosfatidilcolina, 1798
Lisosomas, enfermedades por depósito, 1786
Listeria, 2144
Listeria monocytogenes, 1361
Listeriosis, 2145
Litiasis
biliar, 257
embarazo, 363

cálcica, 923
renal, 784, 921, 992
Litio, 802
nefrotoxicidad, 906
trastorno bipolar, 1520
Litotripsia intracoronaria, 414
Livedo
racemosa, 602
reticularis, 602, 1284
LMX1B, 871
Loa loa, 2318
Loasis, 2318
Lobomicosis, 2253
Lobulillo hepático, 239
Lóbulo parietal posterior, lesiones, 1308
Locked-in syndrome, 794
Löffler, síndrome, 704
Loiasis, 2318
Looser-Milkman, líneas, 1030
Lorenzo, aceite, 1799
Lowe, síndrome, 910
Lupus eritematoso, 71
sistémico (LES), 357, 1041, 1188
anticuerpos, 1045
compromiso renal, 862

derrame pleural, 755
embarazo, 55
heredabilidad, 1188
inmunología, 2648
púrpura trombocitopénica asociada, 1714
síndrome similar al lupus, 1055
Lutz-Splendore-Almeida, enfermedad, 2230
Luxación atloaxoidea, 1442
Lyme
enfermedad, 1366, 1482, 2192
neuroborreliosis, 1366
Lynch, síndrome, 185, 1201
Lyon, fenómeno, 1591

M

Machado-Joseph, enfermedad, 1423
Macroangiopatía, 1871
Macrocerebelo, 1453
Macrocitosis no megaloblástica, 1578
Macrófagos, 2585
Macroglosia, 68
Macroprolactina, 1943
Macrozoospermia, 2033
Madelung, enfermedad, 1810
Maffucci, síndrome, 623

MAGIC, síndrome, 1068
Mal
«de desembarco», 2573
epiléptico, 1348
de montaña, 2569
de pinto, 2189
Malabsorción
de hidratos de carbono, 150, 168
intestinal, 153, 154
de lactosa, 158, 168
posgastrectomía, 158
Malacoplaquia, 194, 887
Malaria, 2292
álgida, 2295
cerebral, 2294
grave, 2294
no complicada, 2294, 2297
Malassezia, 1273, 2250
MALDI-TOF *(Matrix Assisted Laser Desorption Ionization-Time of Flight)*, 1224, 2079
Maldigestión, 153
Malformaciones
anorrectales, 124
arteriovenosas, 1441
cerebrales, 1452
de charnela, 1442

vasculares, 72
congénitas, 621–623, 625
Mallory-Weiss, síndrome, 90, 223, 226
Malnutrición
asociada a enfermedad, 1900
proteico-energética, 1899
relacionada con el ayuno, 1900
Malposiciones cardíacas, 543
MAN1B1-CDG, deficiencia, 1807
Manifestaciones de hipovolemia o anemia, 223
Maniobras
auscultación soplos cardíacos, 375
reanimación cardiopulmonar, 461
«Mano de comadrona», 1997
Manometría
anorrectal, 123
esofágica, 77, 82
Manosa-6-fosfato isomerasa, deficiencia, 1807
Manosiltransferasa 1, deficiencia, 1807
Mansonella, 2318
Mansonelosis, 2318
Mantoux, prueba, 646
Mapas genéticos, 1137
Marburg, fiebre, 2396
Marcapasos, 456

infección, 2464
Marcha
cerebelosa, 1308
«en dromedario», 1416
espástica, 1307
«en estrella», 1304
exploración, 1304
jacksoniana, 1347
parkinsoniana, 1308
de pato o miopática, 1307
senil, 1308
con *steppage*, 1307
tabética, 1307
«en tándem», 1304
Marchiafava-Bignami, enfermedad, 1467
Marcus Gunn
pupila, 1312
signo, 1313
Mareas negras, exposición, 711
Mareo
por movimiento, 2573
subjetivo crónico, 1310
Marfan, síndrome, 539, 1002, 1711
embarazo, 570
Marihuana, 2511

Marsh, clasificación, 162
Masaje linfático, 620
Masas intracavitarias, 390
Mastadenovirus, 2343
Mastocitos, 2585
Mastocitosis, 1634, 1636
  malabsorción intestinal, 169
  sistémica, 1635
Mastoiditis, 2453
Material genético, 1123
May-Hegglin, anomalía, 1608
May-Turner, síndrome, 613
Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser, síndrome, 2024
Mazzotti, prueba, 2317
McCune-Albright, síndrome, 1033, 1976
McDonald, criterios, 1398, 1399
mecA, gen, 2092
Mecanismos de defensa, alteraciones, 2467
Meckel, divertículo, 124, 227
Mediastinitis, 759
Mediastino, 757
Mediastinoscopia, 647
Medicación en el perioperatorio, 41
Medicamentos huérfanos, 1225, 1226
Medicina

antienvejecimiento, 1263
basada en la evidencia, 3, 60
genómica, 1143, 1212
nuclear, 394
perioperatoria, 39
personalizada, 1143
de precisión, 1143
psicosomática, 1534
Medida(s)
frecuencia, 8
magnitud de la asociación
ensayos clínicos, 11
estudios
casos y controles, 10
cohortes, 11
Medios de contraste, 1326
Médula
«empaquetada», 1553
ósea, 2581
Meduloblastoma, 1391
Medusas, 2539
MEFV, gen, 1076
Megacolon, 141
tóxico, 173
Megaduodeno, 137

Megaeritema epidémico, 2361, 2390
Megalencefalias, 1449
Megaloblastosis no macrocítica, 1578
Meige
  enfermedad, 618
  síndrome, 1417
Meigs, síndrome, 755
Meiosis, 1127
Melanoma, 1114
  cutáneo maligno, 1209
  familiar, 1209
  oral, 72
Melanosis
  coli, 195
  neurocutánea, 1457
Melarsoprol, 2285
Melatonina, 1956
MELD *(model for end stage liver disease)*, 266
Melena, 223
Melioidosis, 2123
Melkersson-Rosenthal, síndrome, 71, 1474
Membranas esofágicas, 89
Memoria, 1313
  inmunológica, 2600
Ménétrier, enfermedad, 102, 113, 1310

Meningioma, 1390
del surco olfatorio, 1392
Meningitis, 2092
aguda, 1361
antibioterapia, 1362
brucelar, 1365
por espiroquetas, 1365
por *Haemophilus*, 2130
por *Leptospira*, 1366
neoplásica, 1393
por neumococo, 2103
no infecciosa, 1369
nosocomiales, 1364
por *P. aeruginosa*, 2119
sifilítica, 1365
tuberculosa, 1365
víricas, 1369
Meningocele, 1448
Meningococemia, 2106, 2107
Meningocócica en el viajero, vacuna, 2477
Meningoencefalitis
criptocócica, 2240
granulomatosa, 2272
Menopausia, 2021
síntomas vasomotores en la menopausia, 2023

Menstruación y asma, 666
MEN-4, 2064
Mepolizumab, 668
Meralgia parestésica, 1478
Mercurio
  intoxicación, 2517, 2525, 2549
  nefrotoxicidad, 905
Mesotelioma, 233, 568, 749
Metabolismo, 1759
  errores congénitos, 1759
  intermediario, 1759
Metabolómica, 1140
Metahemoglobinemia hereditaria, 1595
Metales, 905
Metaloides, 905
Metanol, 815, 2530
Metaplasia peribronquiolar, 698
Metapneumovirus, 2381
Metástasis
  cerebrales, 1392
  epidurales, 1392
  pulmonares, 744
METAVIR, escala, 297
Metformina, 1868
Metilbenceno, 2529

Método(s)
clínico, 4
de dilución, 2079
polarográfico, 411
de la termodilución, 411
Metotrexato, 309
intratecal, 1443
nefrotoxicidad, 904
Metoxetamina, 2513
MFN2, gen, 1488
Mialgia epidémica, 2365
Miasis, 2328
Miastenia *gravis*, 1509
clasificación, 1509
embarazo, 52
Micetoma, 2251
Michaelis-Gutmann, cuerpos, 194, 887
Micobacterias
de crecimiento rápido, 2182
no tuberculosas, 2178
Micofenolato de mofetilo, 850
Micoplasmas, 2197
genitales, 2198
Micosis subcutáneas, 2251
Microalbuminuria, 777

Microangiopatía, 1871
trombótica, 876
Microarray, 1140, 1563
DNA, 1135
Microcefalias congénitas, 1449
Microcristales de colesterol, 1285
Microlinfocitotoxicidad, 2669
Microlitiasis alveolar, 697
Micromatrices, 1563
Micromegacariocitos, 1556
Microspora, 2276
Microsporidio, 2276, 2277
Midriasis paralítica, 1313
Mielitis
aguda flácida, 1440
transversa, 1438
Mielocatexis, 1607
Mielofibrosis primaria, 1558, 1617, 1631
Mielolipoma suprarrenal, 2019
Mieloma, 814
múltiple, 1686
no secretor, 1689
osteosclerótico, 1689
pacientes jóvenes, 1689
quiescente, 1689

Mielopatía(s), 1438
asociada al HTLV (TSP/HAM), 2420
compresivas, 1441
no degenerativas, clasificación, 1438
del surfista, 1441
vasculares, 1440
Mieloperoxidasa, deficiencia, 1610
Migración transmanto generalizada, 1449
Migraña, 1342
con aura, 1342
retiniana, 1342
tipo basilar, 1352
Mikulicz, enfermedad, 74
Miller-Fisher, síndrome, 1312
Milroy, enfermedad, 618
Minamata, enfermedad, 2549
Mineralocorticoide, pruebas, 2002
Mingazzini, maniobra, 1303
Mini-Mental State Examination, 1305
Mini-Mental Test, 1304
Minkowski-Chauffard, enfermedad, 1584
Mioadenilato desaminasa, 1777
deficiencia, 1773
Miocardio
aturdido, 476

hibernado, 476
Miocardiopatía(s), 389, 507
alcohólica, 510
arritmogénica, 515, 540
chagásica, 510
cirrótica, 264
dilatada, 452, 540
primaria, 508
secundaria, 510
por estrés, 510
hipertrófica, 511, 539
familiar, 1188
isquémica, 510
no compactada, 515
periparto, 510
principales causas, 507
restrictiva, 514
por taquicardia, 510
Miocarditis, 429
Mioclonías, 1307
Miofascitis macrofágica, 1494
Mionecrosis, 2164, 2439
Miopatía(s)
alcohólica, 1499
centronuclear, 1498

congénitas, 1498
distales, 1496
inflamatorias, 1493
nemalínica, 1498
tóxicas, 1498
Mioquimia del músculo oblicuo mayor, 1313
Miorritmia oculomasticatoria, 1313
Miositis
bacterianas, 1494
checkpoint inhibitors, 1494
por *Clostridium*, 1494
fúngicas, 1494
granulomatosa, 1493
localizada nodular, 1493
orbitaria, 1493
parasitarias, 1494
tuberculosa, 1494
víricas, 1494
Miotomía endoscópica peroral, 83
Mirada, trastornos, 1312
Mitosis, 1127
Mixedema, 1966
pretibial, 1971
Mixomas, 568
Model for End-Stage Liver Disease, 349

Modelo(s)
animales, 1232
de evaluación de la competencia, 33
fenotipo de Fried, 1245
de regresión, 13
Modificación del estilo de vida, 335
Moebius, síndrome, 1453, 1474
Molecular adsorbent recirculating system, 317
Moléculas
coestimuladoras, 2590
HLA, 2654
Mollaret, meningitis recurrente, 2345
Molusco contagioso, 2359
Monge, enfermedad, 2569
Monocinas, 2594
Monocitopenia, 1604
Monocitos, morfología, 1554
Monocitosis, 1603
Mononeuropatía, 1471, 1475
Mononucleosis infecciosa, 69, 2354
Monoparesias, 1305
Monóxido de carbono (CO), intoxicación, 649, 2515
Montenegro, intradermorreacción, 2280
Moraxella, 2123
Morbillivirus, 2385

Morchella, 2535
Mordeduras, infecciones, 2439
Morganella, 2117
Morvan, enfermedad, 1489
Mosaicismo, 1160
Mosca tsé-tsé, 2284
Motilidad intestinal, 136
Motoneuronas, 1305
  lesiones puras, 1305
Mott, células, 2284
Mounier-Kuhn, síndrome, 689
Mouth and genital ulcers with inflamed cartilage, 1068
Movilidad en el anciano, 1257
Movimiento sistólico anterior, 389
mTOR, 1098
MTP, gen, 1490
MUC5B, 695
Mucocele, 72, 73
  apendicular, 130
Mucopolisacaridosis, 1789
Mucormicosis, 2234, 2235
Mucosa
  «en empedrado», 171
  gástrica heterotópica, 90
Mucosectomía endoscópica, 85

Mucositis oral, 70
Muermo, 2123
Muerte
cerebral, estudio EEG, 1321
encefálica, 1319
súbita, 457
miocardiopatía hipertrófica, 513
Muguet, 2243
Müller, conductos, 2044
Multiple Sclerosis Functional Composite Scale (MSFC), 1397
Münchausen, síndrome, 1514
Musset, signo, 504
Mutación(es)
BRAF, V600E, 72, 1106
DNAmit, 1502
EGFR, 1106
genéticas, nomenclatura, 1124
Mutagénesis, test, 1196
Mutágeno, 1195
Mutismo, 1314
Mycobacterium kansasii, 2181
Mycobacterium tuberculosis, 2170
meningitis, 1365
Mycoplasma genitalium, 2198
Mycoplasma hominis, 2198

Mycoplasma pneumoniae, 713, 749, 2197

N

N-glicosilación de proteínas, 1800
Naegleria fowleri, 1368, 2271
Nagayama, manchas, 2390
Narcolepsia, 1338
Narcosis por nitrógeno, 2552
Nariz en silla de montar, 2187
Nasofaringitis, 2449
Natalizumab, 1400
Naxos, síndrome, 515
Necator americanus, 2303
NECPAL-CCOMS©, instrumento, 45
Necrobiosis lipoidea, 1877
Necrólisis epidérmica tóxica, 1276, 2438
Necrosis
  cortical, 879
  cutáneas en la ERC, 839
  esofágica aguda, 90
  papilar, 895
  tubular aguda, 830
Nefelometría, 2666
Nefroangiosclerosis, 519
  benigna, 875

maligna, 876
Nefroblastoma, 930
Nefronoptisis, 918
Nefropatía(s)
aguda por fosfatos, 898
ateroembólica, 878
C1q, 861
por depósito de cadenas ligeras o pesadas, 867
de la drepanocitosis, 879
diabética, 871, 1873
de la esclerosis sistémica, 879
familiar asociada a hiperuricemia y gota, 992
glomerulares, 852
por hierbas chinas, 900
IgA, 857
IgM, 861
intersticiales, 897
isquémica, 874
lúpica, 862
membranosa, 856
mesoamericana, 901
obstructiva, 889, 893
perdedoras de sal, 793
de reflujo, 892
tóxicas, 901

tubulointersticial autosómica dominante, 918
úrica, 992
Nefrotoxicidad, 903
Neisseria gonorrhoeae, 2108
Neisseria meningitidis, 2105
Nelson, síndrome, 2011
Neoantígenos, 1197
Neoehrlichia, 2215
Neoplasia(s)
de células T, 1622
embarazo, 55
endocrina múltiple, 2061, 2064
tipo 1, 1208, 2061
tipo 2B, 2065
enfermedad(es)
autoinmunitarias asociadas, 2646
glomerular, 867
eritema, 1297
hipercalcemia, 802, 2069
hipoglucemia, 2070
insuficiencia renal aguda, 898
intraepitelial pancreática, 216
linfoides, 1619
malignas de glándulas salivales, 75
mielodisplásicas, 1618, 1642

mieloides, 1617, 1618
mieloproliferativas, 1617, 1618
crónicas, 1623
mucinosa papilar intraductal, 218
neuropatías asociadas, 1481
quística mucinosa, 218
salivales, 75
síndromes paraneoplásicos, asociadas, 1297
del sistema macrofágico, 1699
tiroidea benigna, 1982
trasplante renal, 851
Neoscytalidium, 2251
Nervio(s)
ciático, 1478
poplíteo, 1478
cocleovestibular, 1474
craneales, 1471
espinal, 1474
facial, 1473
glosofaríngeo, 1474
hipogloso, 1475
oculomotores, 1472
óptico, lesiones, 1311
trigémino, 1472
vago, 1474

Nested-PCR, 2080
Neumatosis intestinal, 193
Neumoconiosis, 706
del trabajador del carbón, 708
Neumomediastino, 759
Neumonía
adquirida en la comunidad, 712
durante el embarazo, 50
eosinófila, 702
extrahospitalaria, 712
por Hib, 2130
intersticial, 696, 697
intrahospitalaria, 718, 719
del lactante, 2203
por *Legionella*, 2142
lipoidea, 695
necrosante, 721
neumocócica, 2102
organizativa, 701
por *P. aeruginosa*, 2119
relacionada con la asistencia sanitaria, 2456
por *S. aureus*, 2092
por *Toxoplasma*, 2288
Neumonitis por hipersensibilidad, 699
Neumotórax, 756

Neuralgia(s)
faciales, 1344
del glosofaríngeo, 1474
postherpética, 2347
del trigémino, 1473
Neurapraxia, 1471
Neurinoma del acústico, 1391
Neuritis
por herpes zóster, 1482
óptica, 1312
vestibular, 1310
Neurobrucelosis, 2138
Neurocisticercosis, 2306, 2307
Neurodegeneración por deficiencia de pantotenatocinasa, 1420
Neurofibromas, 1454
Neurofibromatosis, 2018
tipo 1, 1293, 1454, 1455
tipo 2, 1456
Neuroglucopenia, 1884
Neurografía
motora, 1322
sensitiva, 1322
Neuromielitis óptica, 1403
Neurona motora, enfermedades, 1426
Neuronopatía motora distal hereditaria, 1489

Neuropatía(s)
autonómica, 1335
diftérica, 1482
focales, 1471
hereditaria, 1484, 1488
infecciosas, 1482
metabólicas, 1480
monofocales y multifocales, 1875
motora
multifocal, 1480
proximal, 1875
periférica(s)
algoritmo diagnóstico, 1486
adquiridas, 1479
en la ERC, 839
sensitivas y disautonómicas hereditarias, 1489
sensitivomotoras hereditarias, 1484
tóxicas, 1483
Neurosarcoidosis, 1082
Neurosífilis, 2187
Neuroticismo, 1513
Neurotmesis, 1471
Neurulación, alteraciones, 1448
Neutrofilia, 1602, 1603
Neutrófilos, 2585

en banda, 1553
Neutropenia(s), 1604, 2471
adquiridas, 1604, 1606
autoinmune, 1606
cíclica, 1607
clasificación, 1604
congénita, 1607
crónica, 1606, 1607
por deficiencia nutricional, 1606
con disgammaglobulinemia, 1607
enfermedades metabólicas, 1606
por hiperesplenismo, 1606
isoinmune neonatal, 1606
por marginación aumentada, 1606
postinfecciosa, 1605
proliferaciones de linfocitos granulares grandes, 1606
trastornos inmunológicos, 1606
Nevo(s), 72
blanco espongiforme, 68
Next generation sequencing (NGS), 536, 1563
Niacina, 1465, 1908
Nicturia, 370, 420
Nikolski, signo, 1279, 2092, 2438
Nipah, virus, 2401
Nistagmo, 1313

optocinético, 1313
pendular, 1313
en resorte, 1313
Nivel(es)
de conciencia, 1318
de evidencia, 61
de independencia, 1249
NMD/MP con sideroblastos en anillo y trombocitosis, 1643
Nocardia, 2166
Nocardiosis
cerebral, 2167
pulmonar, 2167
Nódulo(s)
escabióticos, 2325
de la hermana María José, 115
pulmonar solitario, 745
reumatoides, 955
Noma, 69
Nombramiento de representantes, 34
Non invasive prenatal testing, 1155
Noonan, síndrome, 2025
Norovirus, 2368
Notch, vía, 1198
Novichok, 2541
NRAS, 1198

Núcleo del tracto solitario, 1333
Nucleocápside, 2335
Nucleótidos pirimidínicos, 1778
Número de casos que es necesario tratar (NNT), 11
Nutrición
enteral, 1917
domiciliaria, 1921
inmunodeficiencias secundarias, 2622
parenteral, 1914
domiciliaria, 1921

O

Obesidad, 1886
actividad física, 1890
alteraciones lipídicas, 1829
artrosis, 974
diabetes mellitus 2, 1850
factores ambientales, 1888
formas monogénicas, 1887
hiperandrogenismo, 2050
problemas perioperatorios, 42
síndrome de hipoventilación alveolar, 768
Obstrucción
faringolaríngea, 687
intestinal, 130

protésica, 433
unión gastroesofágica, 83
urinaria, 784, 890, 932
de la vía seminal, 2033
Oclusión
de fístulas coronarias, 417
intrínseca del colon, 130
mecánica de víscera hueca, 125
Ocrelizumab, 1401
Octreoscan, técnica, 1934
Odds ratio (OR), 10
Odinofagia, 77
Oesophagostomum, 2324
Oftalmomiasis, 2329
Oftalmopatía
infiltrativa, 1970, 1971
no infiltrativa, 1971
palpebrorretráctil, 1971
Oftalmoplejía
internuclear anterior, 1313
supranuclear, 1413
Ofuji, papuloeritrodermia, 1298
Ogilvie, síndrome, 138
Okazaki, fragmentos, 1578
Olfato, trastornos, 1311

Oligodendroglioma, 1390
Oligoelementos, 1910
Oligozoospermia, 2033
Omalizumab, 668, 2660
Onchocerca volvulus, 2316
Oncocercosis, 2316
Oncocitoma renal, 927
Oncohematología, riego de infecciones, 2471
Oncología, calidad de vida, 1120
Onda J de Osborne, 2557
Ondina, mal, 1379
Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM®), 1128
Opalski, síndrome, 1379
Ophthalmia neonatorum, 2108
Opiáceos, 1528, 2512
  tratamiento de la adicción, 1530
Opioides, 2512
Opistorquiasis, 2314
Opistótonos, 2159
Oportunidad
  de exposición, 8
  del valor predictivo positivo, 12
Órganos linfoides
  primarios, 2580
  secundarios, 2580

Ornithodoros, 2195
L-ornitina-L-aspartato, 285
Ornitosis, 2201
Orotato fosforribosiltransferasa, 1778
Orotidina-5'-monofosfato descarboxilasa, 1778
Oroya, fiebre, 2214
Orquidopexia, 2030
Orquiepididimitis, 2030, 2138, 2446
Orquitis, 2030
Orthomyxoviridae, 2372
Orthopneumovirus, 2382
Ortopnea, 368, 420
Osteítis fibrosa quística, 1991
Osteoartropatía hipertrofiante, 738, 1004
Osteodistrofia renal, 838, 840
Osteogénesis imperfecta, 1001, 1711
Osteomalacia, 840, 1028, 1906
  axial, 1034
Osteomielitis, 2092
  P. aeruginosa, 2119
  vertebral, 986
Osteonecrosis, 1035, 2554
  mandibular, 71, 1693
Osteonicodisplasia, 871
Osteopatía estriada, 1034

Osteopoiquilia, 1034
Osteoporosis, 1022, 1897
  circunscrita, 1032
  clasificación, 1022
Osteosclerosis, 1034
Osteosíntesis, 2465
Ostium
  primum, 545
  secundum, 545
Otitis
  externa
    difusa, 2452
    maligna, 2452
    por *P. aeruginosa*, 2120
  media, 2452
    aguda por neumococo, 2102
Otomiasis, 2329
Ouchterlony, método, 2666
Ovalocitosis del sudeste asiático, 1589
Ovario, 2021
  trastornos ováricos, 2025
β-oxidación mitocondrial, deficiencias, 1771
Oxigenador de membrana extracorpóreo, 435
Oxigenoterapia, 650
  EPOC, 679

hiperbárica, 2554
Oxitocina, 1927
Oxiuriasis, 2300
Ozono, 2548

P

P-450 óxido-reductasa, déficit, 2043, 2046

Pacak-Zhuang, síndrome, 2018

Paget, enfermedad ósea, 1031

Paget-Schroetter, síndrome, 613

Palinopsia, 1312

Palpación del tórax, 635

Palpitaciones, 369

Paludismo, 1601, 2292

Panadizo herpético, 2345

Panayiotopoulos, síndrome, 1349

Pancoast

- síndrome, 1476
- tumor, 738

Páncreas

- anular, 221
- *divisum*, 221
- ectópico, 222

Pancreatitis

- aguda, 207, 214
- autoinmune, 212
- crónica, 212, 263
- derrame pleural, 754
- embarazo, 51

Pancreatoblastoma, 219

PANDAS *(pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infection)*, 2098

Panencefalitis esclerosante subaguda, 1373, 2387

Paniculitis, 1073

mesentérica, 234

Panton-Valentine, leucocidina, 2093

Pantotenatocinasa, neurodegeneración asociada a deficiencia, 1420

Paperas, 74, 2390

Papillomaviridae, 2339

Papiloma, 263

escamoso, 69

humano, virus, 2339

del plexo coroideo, 1391

Papilomavirus, 2340

Papulosis atrófica maligna, 167, 1286

Paquidermoperiostosis, 1005

Paquigiria en empedrado, 1450

Paracapillaria philippinensis, 2324

Paracetamol, intoxicación, 2507

Paracoccidioides brasiliensis, 2230

Paracoccidioidomicosis, 2230

Parafilia, 1525

Paraganglioma suprarrenal, 2015

Paragonimiasis, 2314

Paragonimus, 2314

Paragranuloma nodular, 1623
Parainfluenza, 2383
Parálisis
bulbar progresiva hereditaria, 1427
diafragmática, 771
facial, 1311
aguda tipo Bell, 1311
periférica, 1473
flácida periférica, 2366
gástrica, 120
general, 2187
internucleares de la mirada, 1313
nucleares, 1312
periódica hiperpotasémica, 800
psíquica de la mirada, 1312
del sueño, 1338
supranuclear, 1312
progresiva, 1413
Parámetro(s)
de atenuación controlada, 248
hemodinámicos normales, 409
Paramyxoviridae, 2390
Paranoia, 1517
Paraparesias, 1305
espásticas hereditarias, 1425

Paraquat, 2521
Parasitosis, 263
Parasomnias, 1338, 1339
Paratonía, 1304
Parechovirus, 2367
Pares craneales, 1303
Parinaud, síndrome, 1313
Parkes-Weber, síndrome, 609
Parkinson, enfermedad, 1408
Parkinsonismos
  atípicos, 1413
  secundarios, 1413
Parkland, fórmula, 2576
Parosmias, 1311
Parotiditis, 2390
  recurrente de la infancia, 75
Paroxismia vestibular, 1310
Párpados en heliotropo, 1298
Parrot, seudoparálisis, 2187
Parry-Romberg, hemiatrofia facial, 1474
Parsonage-Turner, síndrome, 1476
Parvoviridae, 2360
Pasteurella, 2134
Patau, síndrome, 1154
Paterson-Kelly, síndrome, 1571

Patógenos multirresistentes, 718
Patrón(es)
de bloqueo medular del hierro, 1560
fistulizante, 173
moleculares asociados a patógenos, 2610
Paul Bert, efecto, 2552
Paul-Bunnell, prueba, 2355
Paxillus involutus, 2535
PCR, *Véase* Proteína C Reactiva
PCSK9, déficit, 1827
PD-1/PD-L1, 1099
PD-L1, 2651
Pearson, síndrome, 222
páncreas-médula, 1575
Peces venenosos, 2538
Pectoriloquia, 636
Pectus
carinatum, 1002
excavatum, 1002
Pediculosis
cuero cabelludo, 2327
cuerpo, 2327
pubis, 2328
Pediculus, 2327
Pedofilia, 1526

Pel-Ebstein, fiebre, 1671
Pelagra, 1289, 1465
Pelger-Huët, anomalía, 1608
Peliosis hepática, 309
Pellegrini-Stieda, enfermedad, 1013
Penetrancia, 1146
Pénfigo
  foliáceo, 1280
  paraneoplásico, 71, 1280, 1298
  vulgar, 71, 1278
Penfigoide
  ampollar, 1280
  cicatricial, 71
  gestacional, 1281
  de mucosas, 1282
Penicilamina, nefrotoxicidad, 905
Pentamidina, nefrotoxicidad, 903
Pentosuria esencial, 1845
Percusión torácica, 635
Perfusión
  RM, 1328
  TC, 1324
Periartritis calcificante, 1000
Pericardio, 528
Pericarditis, 384

aguda, 369, 482, 529
constrictiva crónica, 534
efusivo-constrictiva, 534
epistenocárdica, 536
tuberculosa, 534
Pericondritis, 2452
Perimenopausia, 2021
Perímetro braquial, 1912
Periodontitis, 68
juvenil localizada, 1610
Peristaltismo esofágico sintomático, 84
Peritonitis, 2103
bacteriana
espontánea, 281
secundaria, 230
diálisis peritoneal, 232
enfermedad inflamatoria pélvica, 232
granulomatosas, 233
micótica, 233
parasitaria, 233
Peroxisomas, 1795, 1796
Personalidad
límite, 1514
trastornos, 1513
Pesadillas, 1340

Peso corporal, 1912
Peste
bubónica, 2115
neumónica, 2115
septicémica, 2115
Pesticidas
cáncer, 2550
contaminación del agua, 2548
PET, 638
Peutz-Jeghers, síndrome, 69, 184, 1293
pH-metría esofágica, 77
PHACE, síndrome, 72, 625, 1453
Pian, 2189
Pian bois, 2281
Pica, trastorno, 1534
Picada de bejuco, 2281
Picnodisostosis, 1034
Picobirnavirus, 2369
Pie
diabético, 588, 1879
de inmersión, 2559
de Madura, 2251
de trinchera, 2559
Piedra
blanca, 2251

negra, 2251
Piel de elefante, 2316
Pielonefritis, 882, 885
xantogranulomatosa, 887
Pierre Marie-Bamberger, síndrome, 1005
Pilas, ingesta, 2516
Pineoblastoma, 1958
Pineocitoma, 1958
Pinta, 2189
Pioderma gangrenoso, 174, 1299
Pioestomatitis vegetante, 71
Piojos, fiebre transmitida, 2196
Piomiositis, 2438
Pirimetamina, 2289
Pirimidinas, 1772
Pirimidina 5’-nucleotidasa, déficit, 1592
Piringer-Kuchinka, adenopatía, 2288
Piropoiquilocitosis congénita, 1588
Pirosis, 76
Piruvato-cinasa, déficit, 1592
Pitiosis, 2254
Pitiriasis rosada, 1271
Pitting ungueal, 960
PLA2G6, gen, 1420
Placa(s)

heraldo, 1271
seniles, 1432
Placenta, función, 1977
Plantas
cardiotóxicas, 2532
hepatotóxicas, 2533
intoxicación, 2531
nefrotóxicas, 2533
neurotóxicas, 2532
Plaquetas
concentrado, 1741
morfología, 1553
en sangre periférica, 1552
transfusión, 1741
Plasma fresco congelado, 1742
Plasmocitomas localizados, 1689
Plasmocitos, morfología, 1555
Plasmodium, 2292
Plasmodium falciparum, 2293
Plasmodium malariae, 869
Platelmintos, 2310
Platibasia, 1442
Plaut-Vincent, angina, 2151
Pleocariocitosis, 1553
Plesiomonas, 2127

Pletismografía, 583
Pleura, 745
Pleuritis, 748, 955
  tuberculosa, 747, 2172
Pleurodinia, 2365
Pleuroscopia, 647
Plexo lumbar, 1478
Plexopatías
  cervicobraquiales, 1475
  lumbosacras, 1478
Pliegues cutáneos, 1912
Plomo
  intoxicación, 2524
    del agua, 2549
  nefropatía intersticial, 899
  nefrotoxicidad, 905
Plummer-Vinson, síndrome, 89, 1571
Pneumocystis, 2247
Pneumonia Severity Index, 716
Podagra, 994
Poliangitis microscópica, 864
Poliarteritis nudosa, 1061, 1063
Poliartritis
  fascitis palmar, 1299
  paraneoplásica, 1005

Policitemia vera, 1617, 1627
diagnóstico, 1566, 1628
Policondritis, 1075
Polidipsia primaria o psicógena, 794
Polienos, 2224
Poliglobulia, 1627
espuria o de estrés, 1628
Polimialgia reumática, 1060
criterios de clasificación, 1061
Polimicrogiria, 1450
Polimiositis, 84
eosinófila, 1493
Polimixina, nefrotoxicidad, 903
Polineuropatía
amiloidótica familiar, 1488
desmielinizante inflamatoria crónica, 1480
simétrica distal, 1875
Poliomavirus, 2341
Poliomavirus BK, 2342
Poliomavirus JC, 2342
Poliomielitis, 2363
Poliopsia, 1312
Poliovirus, 2362
Polipectomía endoscópica, 182
Pólipo(s)

adenomatosos, 182
de colesterol, 263
duodenales, 120
gástricos, 113, 119
intestinal, 182
serrados, 183
Poliposis
adenomatosa familiar, 183, 1201
corrección de errores de la polimerasa, 1201
gen *MYH*, 184
juvenil, 184
MUTYH, 1201
nasal, 660
Poliquistosis renal, 887, 919
Pontiac, fiebre, 2141
Poppers, 2513
Porfiria
aguda intermitente, 1782
clasificación, 1780
cutánea *tarda*, 1290, 1785
por deficiencia en aminolevulínico-deshidratasa, 1784
eritropoyética congénita, 1781
genética sudafricana, 1784
hepáticas agudas, 1782
variegata, 1784

Porfirinas, precursores, 1779
Porfirinosíntesis, 1779
Postura, anomalías, 1306
Potencial(es)
de acción motor compuesto, 1322
cognitivos, 1321
evocados, 1321
premotores, 1321
de unidad motora, 1322
Poxvirus, 2357
Prácticas
médicas de especial riesgo, 38
seguras, 38
Prader-Willi, síndrome, 1166
Pramlintida, 1870
Prasugrel, 1730
Preartritis reumatoide, 954
Precondicionamiento isquémico, 476
Prediabetes, 1847
Preeclampsia, 360, 880
Presenilina 1 *(PSEN1)*, 1431
Presíncope, 463
Presión arterial, medida en la consulta, 521
Presoterapia, 620
Prevención, 14

exposición laboral a agentes biológicos, 2480, 2481
primaria, 14
primordial, 14
sanitaria en la Unión Europea y España, 16
secundaria, 14
terciaria, 14
Prick test, 646
Principios del tratamiento farmacológico, 21
Prinzmetal, angina, 486
Proctalgia fugaz, 204
Proctitis, 202, 2447
Proctocolitis, 203, 2447
Producción hormonal
deficiente, 1925
excesiva, 1926
Programa de cribado *(screening)*, 16
Prolactina, 1927
Prolapso
mitral, 499
rectal, 203
Proliferación celular, 2673
Prolinfocitos, 1555
Pronóstico, 18
individual, 19
Proopiomelanocortina, 1928

Propionibacterium acnes, 973
Prosopagnosia, 1312
Prostanoides, 727
Prostatitis, 887
Protección radiológica, 2561
Proteína
  4.2, déficit, 1585
  CagA, 97
  C Reactiva, 1552
  interacciones, bases de datos, 1141
  RAS, 1198
  RB, 1199
  StAR, déficit, 2045
Proteinosis alveolar, 698
Proteinuria, 777, 823
  efectos adversos, 825
  rango nefrótico, 822
Proteómica, 1140
Prótesis
  articulares, infección, 2464
  de mama, infección, 2466
  de pene, infección, 2466
  transcatéter, 503
  valvulares, 389
    infección, 2464

mecánicas y embarazo, 570
vasculares, infección, 2464
Proteus, 2117
Proteus, síndrome, 623
Protocoproporfiria, 1784
Protooncogenes, 736
Protoporfiria
dominante ligada al cromosoma X, 1782
eritropoyética, 1781
Protoporfirinógeno-oxidasa, 1784
Protozoos, inmunidad, 2612
Protrombina, determinación de la tasa, 243
Providencia, 2117
Prueba(s)
de alcalinización de las heces y la orina, 148
del aliento con urea marcada con ^{13}C, 98
broncodilatadora, 641
cruzada pretrasplante *(cross-match)*, 2657, 2679
cualitativa de Hoesch, 1783
cutáneas
de HPS retardada, 2673
intraepidérmicas, 2631
de la deformabilidad eritrocitaria, 1587
de ejecución de actividades, 1244
de esfuerzo, 399

de GH-RH y arginina, 1951
de intradermorreacción o intracutáneas, 2631
de la perfusión de solución salina hipertónica, 1954
preoperatorias, 39
rápida de la ureasa, 98
de la sacarosa, 1616
de la solubilidad de la HbS en tampón fosfato, 1594
de la tabla basculante, 404, 466
de tolerancia a la glucosa oral, 1852
tuberculínica, 2173
de la unión a la eosina-maleimida (EMA), 1587
de la D-xilosa, 155
Prurigo nodular, 1274
Prurito, 1296
anal, 200
ERC, 839
Pseudomonas, 1290, 2118
Pseudomonas aeruginosa, 682, 713
Psicofármacos
clasificación, 1544
intoxicación, 2505
Psicosis maníaco-depresiva, 1520
Psiquiatría
de enlace, 1534
farmacogenética, 1222

perinatal, 1542
Psoriasis, 1269
Pterigion ungueal dorsal, 1271
PTPN22, 953, 1187
Pubertad, 2052
precoz, 2052
prematura, 2054
retrasada, 2054
Pulmón
atrapado, 710
blanco, 651
de sepsis, 651
de *shock*, 651
Pulsioximetría, 642
Pulso(s)
alternante, 372
arterial paradójico, 532
dicrótico, 371
en «martillo de agua» o de Corrigan, 371
palpables, localización, 582
paradójico, 372
parvus et tardus, 371
venoso yugular, 371
Punción
aspirativa transbronquial, 645

blanca, 1553
lumbar, meningitis, 1362
seca, 1553
Purinas, 1772
y pirimidinas, alteraciones del metabolismo, 1774
Púrpura(s)
por alteración del tejido de soporte, 1711
anafilactoide o púrpura alérgica, 1711
angiopáticas, 1710
caquéctica, 1712
idiopáticas, 1712
mecánicas, 1712
plaquetopénica, 1283
traumática, 1283
trombocitopénica idiopática, 1714
embarazo, 52
trombótica trombocitopénica, 1715
vasculares de origen inmune, 1711
Purtilo, síndrome, 2356
Pustulosis exantemática, 1277
PVB19, parvorirus, 2361
Pythium, 2254

Q

Quebec, síndrome, 1717

Queilitis
actínica, 73
angular, 2243
de contacto, 71
Quemadura, 2574
paciente quemado, 2574
Queratitis amebiana, 2271
Queratodermia
blenorrágica, 971
palmoplantar adquirida, 1298
Queratosis seborreicas eruptivas, 1298
Quernícterо, 1600
Queroseno, 2529
Quiasma óptico, lesiones, 1312
Quick, tiempo, 243
Quilotórax, 755
Quimera ovotesticular, 2037
Quimiocinas, 2599
receptores, 2600
Quimioprevención, 15
Quimioprofilaxis, 15
Quimioterapia, 1094
Quincke, signo, 504
Quinolonas, 2085
Quinta enfermedad, 2361, 2390

Quistes
broncogénicos, 690
de colédoco, 260
del mediastino, 759
renales simples, 918

R

Rabdomiólisis, 1501
Rabia, 2401
Racecadotrilo, 151
Radiación(es)
infrarroja, 2563
ionizantes, 2560
no ionizantes, 2563
de onda corta, 2563
ultravioletas, 2563
Radiculopatía
cervical, 1475
troncular, 1875
Radioinmunoanálisis, 2668
Radioisótopos, 2561
Radioterapia, 2562
neumopatía intersticial difusa, 698
paliativa, 1103
Radón, exposición, 736

RANK, gen, 1034
RANKL, gen, 1034
Ránula, 73
Raquitismo, 1906
hipofosfatémico familiar ligado al sexo, 907
Rasgos, 1556
Rashkind, atrioseptostomía, 549
Rasmussen, síndrome, 1350
Raynaud, fenómeno, 600, 1049, 1054
Reacción(es)
ácido peryódico de Schiff (reacción del PAS), 1560
adversas, 28
anabólicas, 1759
en cadena de la polimerasa, 1131, 1563, 2080
catabólicas, 1759
frente al injerto, 849
«ide», 1274
leucemoide, 1603
Reactividad cruzada, 2630
Recalentamiento, 2558
Recambio plasmático masivo, 1742
Receptor(es)
de activina-cinasa 1, 725
de antígeno quimérico, 1099
clonotípico, 2579

tirosín-cinasa, 1197
Rechazo
crónico, 2656
injerto, 2655
trasplante renal, 850
Recirculación linfocitaria, 2606
Reconstrucción valvular, 611
Redondovirus, 2384
Reflejo
de acomodación, 1313
fotomotor, 1313
rectoanal inhibitorio, 197
Reflujo gastroesofágico y asma, 666
Refsum, enfermedad, 1490
Regulación renal, 786
Regurgitación, 76
Reiter, síndrome, 971
C. trachomatis, 2202
Rendu-Osler
enfermedad, 1286, 1710s
índrome, 691
Repaglinida, 1870
Reperfusión miocárdica, 432
Replicación genética, 1123
Rescate acuático, 2566

Research chemicals, 2514
Resfriado común, 2449
Resistencia insulínica, 2049
Reslizumab, 668
Resonancia magnética (RM), 1326
de «alto campo», 1331
angiografía por RM, 1329
difusión por RM, 1327
espectroscopia por RM de protón, 1328
funcional, 1329
perfusión por RM, 1328
Respiración
espontánea con presión positiva continua, 655
paradójica, 633
Respirovirus, 2383
Respuesta
inmunitaria adaptativa, 2600
sudomotora simpática cutánea, 1323
Resting-state (RS), 1329
Reticulocitos, 1552
Reticulocitosis, 1582
Reticulohistiocitosis multicéntrica, 1006
Retinopatía
diabética, 1872
gran altitud, 2570

Retroalimentación negativa, 1925
Retroviridae, 2405
Retrovirus, 1227
Rett, síndrome, 1171
Reumatismo
  palindrómico, 1007
  de partes blandas, 1010
Revascularización miocárdica, 480
Reversión a ritmo sinusal, 448
Rhabdoviridae, 2401
Rhadinovirus, 2353
Rhodococcus, 2149
Rhodotorula, 2255
Rickettsia, 2205
Rickettsia conorii, 1288
Rickettsia prowazekii, 2210
Rickettsiosis, 2205, 2206
Riddoch, fenómeno, 1312
Riedel, tiroiditis, 1981
Riesgo
  cardíaco, evaluación preoperatoria, 573
  cardiovascular, 40, 1834
  muerte súbita cardíaca, 403
  trombótico, 1728
  vascular, 471

Rifamicinas, 2085
Rigidez, 1304
vertebral, 1018
Riley-Day, síndrome, 1489
Rinitis, 658
escalones terapéuticos, 660
Rinofaringitis, 2449
Rinomiasis, 2329
Rinosinusitis, 660, 661
Rinosporidiosis, 2253
Rinovirus, 2380
Riñón
equilibrio acidobásico, 811
«en esponja», 918
«en herradura», 917
del mieloma, 1687
supernumerario, 917
Ritmo(s)
de base, 1320
circadianos, 1337
de fondo, 1320
idioventricular acelerado, 450
RNA (ácido ribonucleico), 1123
disminución de miRNA, 1167
mensajero, 1126

no codificante, 1164
Roce
pericárdico, 529
pleural, 636
Rockall, índice pronóstico, 224
Rodenticidas, 2522
Roflumilast, 677
Romano-Ward, síndrome, 460
Romanus, signo, 966
Rombencefalitis, 2145
Romberg, prueba, 1304
Roncus, 635
ROS1, 1106
Rosai-Dorfman, enfermedad, 1698
Rosenbach, erisipeloide, 2146
Roseola infantum, 2352, 2390
Roséola sifilítica, 2186
Roseolovirus, 2351, 2352
Rotación organoaxial, 130
Rotavirus, 2368
Rotor, síndrome, 252
Rotura
del aparato valvular mitral, 433
esofágica de esfuerzo, 90
del miocardio, 489

del tabique interventricular, 429, 433
Rubéola, 2388
congénita, 2388
Rubinstein-Taybi, síndrome, 1171
Ruidos cardíacos, tipos y características, 372
Rumiación, 76
Rutherford, clasificación, 590

S

Sabin, tétrada, 2288
Saccharomyces, 2255
SAHS, síntomas, 763
Sales
de oro, nefrotoxicidad, 906
de talio, 2523
Salicilatos, 815
Salmonella, 2111
Samter (de Widal), tríada, 660
Sangrías en la policitemia vera, 1629
SAPHO, síndrome, 973
Sapovirus, 2368
Sappinia pedata, 2272
Saprochaete, 2255
Sarampión, 2385
alemán, 2388

atenuado, 2387
Sarcocystis, 2276
Sarcoidosis, 358, 1080, 1931
derrame pleural, 755
enfermedades de las glándulas salivales, 74
hipercalcemia, 802
Sarcoma, 568
de células de Langerhans, 1699
histiocítico, 1699
primario de pulmón, 744
Sarcoptes scabiei, 2324
SARM, *S. aureus*, 2091
Sarna, 2324, 2325
costrosa, 2325
filárica, 2316
del lactante, 2325
de la tierra, 2303
Saturnismo, 2524
SCA, *Véase* Síndrome coronario agudo
SCASEST, *Véase* Síndrome coronario agudo sin elevación del ST
Scedosporium, 2257
Schatzki, anillo, 89
Schilling, prueba, 149, 158
Schimke, síndrome, 1171
Schistosoma, 2310

Schneckenbecken, displasias, 1808
Schönlein-Henoch
enfermedad, 1711
síndrome, 865
Schwannoma del VIII par, 1310
Schwartz-Bartter, síndrome, 793
Schwartz-Jampel, síndrome, 1497
Score REMA, 1637
SDRA, *Véase* Síndrome de distrés respiratorio agudo
Sección medular completa, 1446
Secuenciación
de nueva generación, 1137
de próxima generación, 2679
Secuencias genómicas, bases de datos, 1141
Secuestro pulmonar, 692
Sedación
paliativa, 48
terminal, 1265
Seguridad del paciente en España, 37
SeHCAT, *Véase* Test de selenio-75-ácido taurocólico marcado
Seip y Berardinelli, lipodistrofia, 1812
Seldinger, técnica, 405
Selección de donante-receptor, 2658
Selexipag, 728
Seminograma, 2033

Seminoma de alto riesgo, 1114
SENLAT *(scalp eschar and neck lymph adenopathy tick)*, 2210
Sensibilidad química múltiple, 2542
Señalización PTH/PTHrP, 1999
Sepsis, 2431, 2432
  fulminante postesplenectomía, 1701
Septicemia, encefalopatía secundaria, 1460
Serpientes, mordedura, 2537
Serratia, 2117
Sesgo, 12
Setas, intoxicación, 2533
Seudo-von Willebrand de origen plaquetario, 1716
Seudohipercalcemia, 801
Seudohiperfosforemias, 806
Seudohipertrigliceridemia, 1822
Seudohiponatremia, 791
Seudohipoparatiroidismo, 805, 1998
Seudomacrocitosis, 1578
Seudomixoma peritoneal, 233
Seudoquilotórax, 755
Seudotumor
  cerebri, 1839
  inflamatorio de los ganglios linfáticos, 1685
  pulmonar, 710
Seudoxantoma elástico, 1711

Severe cutaneous adverse drug reaction (SCAR), 1275

Sexta enfermedad, 2390

Sézary, síndrome, 1669

Sheehan, síndrome, 1947

Sherman, paradoja, 1183

Shiga, toxina, 2114

Shigella, 2114

Shock, 428

cardiogénico, 489

fármacos en el tratamiento, 434

mecanismos de compensación, 430

séptico, 2431

Shprintzen, síndrome, 1998

Shwachman-Diamond, síndrome, 222

Shwachman-Diamond-Oski, síndrome, 1607

Shy-Drager, síndrome, 1414

SIADH, *Véase* Síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética

Sialendoscopia, 76

Sialoadenitis

bacteriana, 74

por irradiación, 73

necrosante subaguda, 75

relacionada con IgG, 74

vírica, 74

Sialoadenosis, 74

Sialodoquitis fibrinosa, 75
Sialografía mediante RM, 75
Sibilancias, 635
EPOC, 675
Sida
criterios, 2406
enfermedad por CMV, 2350
malabsorción, 169
mielopatía vacuolar, 1439
situaciones clínicas y diagnósticas, 2407
Sideremia, valor normal, 1565
Sideroblastos, 1560
Sifílides, 2186
Sífilis, 70, 2186
durante el embarazo, 53
endémica, 2189
meningovascular, 2187
parenquimatosa, 2187
Sigaard-Andersen, nomograma, 642
Signo(s)
displásicos, 1556
de la filaria danzante, 2316
del halo invertido o atolón, 701
de la «mancha», 1385
meníngeos, 1303

del rastrillo de Montpellier, 2280
del «vacío discal», 981
Silicatosis, 710
Silicoproteinosis, 707
Silicosis, 706
Silicotuberculosis, 708, 2175
Silueta cardiopericárdica, 376
Simpaticomiméticos β_2, 668
Simultagnosia, 1312
Síncope, 369, 1353
arrítmico, 464
caídas en el anciano, 1258
cardiovascular, 463
obstructivo, 464
de origen desconocido, 460
vasovagal, 464
Síndrome(s)
de abstinencia, 1527
del aceite tóxico, 705, 1291
acetaldehídico, 2535
acromelálgico, 2535
de activación del macrófago, 961, 1699
adenopático, 1551
de alergia oral, 2632
amnésicos, 1314

anémico, 1568
de antidiuresis inadecuada, 1954
antifosfolipídico, 612, 1055, 1286
durante el embarazo, 55
antisintetasa, 1055
aórtico agudo, 600
de aplastamiento vertebral, 1024
de apnea-hipopneas, 519
del sueño, 760, 1338
de la arteria
basilar, 1379
cerebral, 1378
posterior, 1379
coroidea anterior, 1378
espinal anterior, 1437, 1441
vertebral, 1379
artrogriposis-disfunción Renal-Colestasis (ARC), 1717
del asa aferente, 108
asociados a neurodegeneración con acumulación cerebral de hierro, 1420
blue rubber bleb nevus, 623
de la bolsa de la orina púrpura, 886
bradicardia-taquicardia, 438
de bronquiolitis obliterante, 686
bulbar medial, 1379
del canal tarsiano, 1478

carcinoide, 2060
de la cauda equina, 1437
centromedular o siringomiélico, 1437
cerebeloso, 1306, 1379
por colmenillas, 2535
cerebrohepatorrenal, 255
CHARGE, 1998
de ciclo de sueño-vigilia diferente de 24 h, 1340
cimitarra, 692
de colelitiasis asociada a baja excreción de fosfolípidos, 324
del corazón izquierdo hipoplásico, 547
cordonal posterior, 1437
coronario agudo, 480, 494
sin elevación del ST, 484
de *cri du chat* (maullido de gato), 1156
del cromosoma X frágil, 1183
de cuidados intensivos, 59
«de la clase turista», 2572
de dependencia de sustancias psicoactivas, 1528
del desfiladero
costoclavicular, 1476
torácico, 604
de desmielinización osmótica, 794
diarreico
B. fragilis, 2153

cólera, 2125
L. monocytogenes, 2145
de disartria mano torpe, 1380
distonía-parkinsonismo de comienzo rápido, 1417
de distrés respiratorio agudo, 651, 2433
factores de riesgo, 651
períodos clínicos, 653
del doble Y, 1155
de dolor pélvico crónico, 888
doloroso regional complejo de tipo I, 1036
de *dumping*, 108
del edificio enfermo, 710, 2573
del elevador del ano, 204
del enclaustramiento, 1305
de las enfermedades musculares primarias, 1306
del enfermo eutiroideo, 1961
entesítico, 965
de eosinofilia pulmonar tropical, 2316
del epicono, 1437
epiléptico, 1345, 1348
de la escaldadura estafilocócica de la piel, 1290
del «escape» capilar, 790
de exceso de aromatasa, 2056
falciforme, 1594
FAPA (fiebre, adenitis, faringitis, aftosis), 1068

de fascitis palmar con poliartritis, 1006
de fase de sueño
adelantada, 1340
atrasada, 1340
fenotípicos, 543
de fricción iliocostal, 1024
gastrointestinal, sida, en los pacientes, 2408
genitourinario de la menopausia, 2023
geriátricos, 1240, 1245, 1252
del glucagonoma, 1297
HELLP, 1716
hematológicos, 1550
hemiconvulsión-hemiplejía, 1350
hemimotor, 1380
de hemiparesia atáxica, 1380
de hemisección medular, 1437
hemofagocítico, 357
hemolítico urémico, 2114, 2535
hepatopulmonar, 730
hereditarios de fiebre periódica, 1076
de hidrocefalia normopresiva del adulto, 1454
de hiper-IgE (HIES), 2618
de hiperconsumo localizado, 1726
hipereosinofílico idiopático, 703, 1603, 1634
de hiperglicinuria aislada, 908

hiperglucémico hiperosmolar, 1857
de hiperinfección, 2302
de hipersensibilidad a medicamentos con eosinofilia, 1277
de hipertensión intracraneal primaria, 1343
de hipoglucemia pancreática no asociada a insulinoma, 1884
hiposmolal, 792
de hipotensión intracraneal, 1343
de hipoventilación alveolar, 768
del histiocito azul marino, 1696
hombro-mano, 1011, 1036
de los husos horarios, 2572
IMAGe, 2003
de inestabilidad cromosómica, 1209
de infiltración difusa linfocitaria, 74
inflamatorios de reconstitución inmunitaria, 2410
de inmunodeficiencia
  adquirida (sida), 2404
  inestabilidad centromérica y anomalías faciales, 1171
  poliendocrinopatía, 2067
del intestino
  corto, 160
  irritable, 138
lacunares clásicos, 1380
de las lágrimas de cocodrilo, 1473
lateral del bulbo (Wallenberg), 1308

LEOPARD, 1293
de leucoencefalopatía posterior reversible, 1458
leucoeritroblástico, 1603
de LHON, 1502
del linfocito pasajero, 1600
linfoproliferativo(s), 1620
de células B, 1561
crónicos, 1660
ligado al cromosoma X, 2356
postrasplante, 1684
lipodistrófico asociado al HIV, 1811
de lisis tumoral, 904, 1659
medial del bulbo (Déjerine), 1308
medular, 1437
anterior, 1447
MELAS, 1502
MERRF, 1502
metabólico, 1892
carcinoma hepatocelular, 343
criterios metabólicos, 472
de mialgias con eosinofilia, 704
miasténicos, 1509
miccional irritativo, 885
micoatropínico, 2535
MIDD, 1502

mielocompresivos por osificación del ligamento longitudinal posterior y de los ligamentos amarillos, 1018
mielodisplásicos, 1618, 1638, 1639
mieloproliferativos crónicos, 1623
de miopatía mitocondrial, 1575
miotónicos, 1497
MNGIE, 1502
MonoMAC, 1604
de monosomía 7, 1642
mucocutáneo con adenopatías, 1685
multiorgánico autoinmune, 1280
de la narcolepsia-cataplejía, 1353
nefrótico, 784, 822
causas genéticas, 824
congénito, 870
derrame pleural, 754
finlandés, 855
metabolismo lipoproteico, alteración, 1830
por lesiones mínimas, 853
de neoplasias endocrinas múltiples de tipo III, 69
neurocutáneo, 1208
neurodegeneración con acumulación cerebral de hierro, 1420
neuroléptico
de la alta presión, 2552
maligno, 1499, 2555
tardío, 2515

de neuromas mucosos múltiples, 69
de la neurona motora
inferior, 1426
superior, 1426
del *nevus* sebáceo lineal, 1457
de niño flácido *(floppy baby)*, 1427
no polipósicos, 1201
de obstrucción sinusoidal hepática, 288
por ocupación de espacio, 1018
opsoclonus-mioclonus, 1407
orellánico, 900, 2534
orofaciodigital, 920
del ovario
poliquístico, 2015, 2026
resistente, 2025
paraneoplásico, 738, 1393
parkinsonianos, 1408
de la persona rígida, 1407
de la piel escaldada, 2092, 2438
de las piernas inquietas, 1339
de la pinza mesentérica, 137
de platipnea-ortodesoxia, 370
pluriglandulares autoinmunitarios, 2066
de tipo 2, 2066
POEMS, 1689

de poliposis, 1201
intestinal, 183
serrada, 184
pospericardiotomía, 536
pospolio, 1440
pospoliomielitis, 2364
posprostatectomía, 794
de predisposición
al cáncer, 1202
a tumores endocrinos, 1208
de preexcitación, 442
de privación etílica, 1467
del pulmón
encogido, 1043
hipogenético, 692
de QT
corto, 541
largo, 454, 460, 540
de quemazón de la boca, 71
de querencia, 1527
quilomicronémico, 1820
rabdomiolítico, 2534
radiológico aislado, 1397
de realimentación, 1916
recurrentes de microdeleción y microduplicación, 1161

de resistencia
a las hormonas tiroideas, 1963
a la insulina, 1892
respiratorio
etiología vírica
adultos, 2379
niños, 2380
del Oriente Medio, 2381
de respuesta inflamatoria sistémica, 430, 2433
retiniano, 1378
reumático paraneoplásico, 1005
del robo de la arteria subclavia, 1379
de rotura cromosómica, 1209
RS3PE, 1005
de secreción inadecuada de la hormona antidiurética, 738, 793, 1464, 1954, 1955, 2068, 2069
de «sensibilización central», 1009
sensitivo puro, 1380
serotoninérgico, 2555
de seudoobstrucción intestinal, 136
del *shock* tóxico, 2091, 2092, 2098, 2438
de la silla turca vacía, 2025
similar al lupus, 1055
de sobrecarga dinámica del segmento móvil, 1018
de sobrecrecimiento bacteriano intestinal, 159
de sobrepresión pulmonar, 2553

de solapamiento, 1055
de sólo células de Sertoli, 2032
SUNCT, 1343
de la T_3 baja, 1961
de *takotsubo*, 391, 510
talámicos, 1379
de α-talasemia, 1171
TEMPI, 1286
de testículo(s)
  evanescentes, 2029
  fantasma, 2025
transoceánico, 2572
de los trastornos de la unión neuromuscular, 1306
del triple X, 1155
de trombocitopenia inducida por heparina, 1285
trombóticos microangiopáticos, 1715
de la una y media, 1313
uña-rótula, 871
urémico hemolítico, 1715
de vaciamiento rápido, 108
velocardiofacial, 1998
de la vena cava
  inferior, 616
  superior, 616, 738
virus asociados, 2379

Siniestralidad
deportiva, 2570
laboral, 2571
Sinovitis vellosonodular pigmentada, 1007
Sinus pilonidal, 200
Sinusitis, 2453
aguda por neumococo, 2102
cefalea, 1344
Siponimod, 1400
Sipple, síndrome, 2064
Siringobulbia, 1443
Siringomielia, 1004
infantil, 1489
Sistema(s)
ABO, 1735
Duffy, 1737
HLA, 848
inmunitario (SI), 2583
inmunodeficiencias primarias de la inmunidad innata, 2620
innato, 2590
poblaciones linfocitarias, 2611
receptores, 2586
MNS, 1738
mononuclear fagocítico, 1696
motor, exploración, 1303

nervioso
autónomo, trastornos, 1333
central (SNC)
infecciones, 2092
sida, 2408
renina-angiotensina, 517
tampón, equilibrio, 812
trigémino-vascular, 1342
vascular, 581
Sistema Rh, 1736
Sistema P, 1738
Sjögren, síndrome, 72, 74, 1052
cerostomía, 68
enfermedades de las glándulas salivales, 74
SLC34A2, gen, 697
Smallpox, 2357
Smith-Lemli-Opitz, síndrome, 2045
Smoldering myeloma, 1689
Sistema nervioso central
alteraciones del desarrollo, 1448
enfermedades
desmielinizantes, 1394
origen autoinmune, 1404
infecciones
por hongos, 1368

parasitarias, 1368
piógenas, 1366
intoxicación por plantas, 2532
listeriosis, 2145
poliomavirus (virus JC), infección, 1374
Sodio, defectos del canal, 1498
SOFA, *Véase* Escala *Sequential (Sepsis-related) Organ Failure Assessment* (SOFA)
Sofocaciones, 1287
Somatización, 1536
Somatostatina *(growth hormone release inhibiting hormone)*, 1927
Somatostatinoma, 2063
Somatotropinomas, 1935
Somnolencia diurna excesiva, 1338
Sonambulismo, 1340
Sondaje
nasodigestivo, 1919
vesical, 886
Soplo(s)
cardíacos, 374
pleural, 636
tubárico, 636
Soporte
hepático artificial, 317
nutricional artificial, 1913
Sordera

de percepción, 1474
de transmisión, 1474
Sotos, síndrome, 1171
16SrRNA, 2180
Staphylococcus, 2090
Staphylococcus aureus, 2091, 2093
Staphylococcus epidermidis, 2094
START, criterios, 1247
Stent(s), 412
farmacoactivos, 413
intracoronario, 480
Stevens-Johnson, síndrome, 1276
Still, enfermedad
del adulto, 962
fiebre de origen desconocido, 2428
Stokes-Adams
crisis, 440
síndrome, 464
STOPP, criterios, 1247
Streptobacillus, 2136
Streptococcus, 2096
Streptococcus agalactiae, 2098
prevención de la sepsis neonatal, 2098
Streptococcus pneumoniae, 826, 2101
Streptococcus pyogenes, 2097

Strongyloides stercoralis, 2302
Sturge Weber, síndrome, 623, 1457
Subpoblaciones linfocitarias, estudio, 2672
Subunidad A2 de la ATPasa vesicular de transporte de H^+, deficiencia, 1807
Sudeck, atrofia ósea, 1036
Sudoración, trastornos, 1335
Sueño
  estadios, 1336
  trastornos, 1338
Sueros heterólogos, 2492
Suicidio asistido, 35, 1265
Sulfamidas, nefrotoxicidad, 903
Sulfonamidas, 2085
Sulfonilureas, 1868
Sumersión, 2566
Superfamilia de CYP, 1220
Supraglotitis, 2451
Suprarrenalitis
  atrófica, 2003
  autoinmunitaria, 2003
Surco acarino, 2325
Susac, síndrome, 1072
Sustancias adictivas, 1526
  potencial tóxico, 1526
Swansea, criterios, 361

Sweet, síndrome, 1299
SWK, 1465
Swyer, síndrome, 2044
Swyer-James, síndrome, 688

T

Tabaquismo, 1528
  pasivo, 735
  tratamiento farmacológico, 1530
Tabes dorsal *(dorsalis)*, 1004, 2187
Tacrolimus, 849
Taenia, 2304
Takayasu, arteritis, 1058
α-talasemia, 1596
  fenotipos clínicos, 1175
β-talasemia, 1596
δβ-talasemia, 1597
Talasemias, 1174, 1596
Talio, 2523
Tangier, enfermedad, 1490, 1828
Taponamiento cardíaco, 429, 531
Taquicardia(s)
  antidrómica, 445
  auriculares, 443
  helicoidal, 454

ortodrómica, 445
por reentrada
intranodal, 444
vía accesoria, 445
sinusal, 441
supraventriculares, 443
ventricular, 450
idiopática fascicular izquierda, 454
monomórfica, 451
polimórfica, 454
Tarántula, 2536
Taravana, síndrome, 2554
TARDBP, gen, 1428
Tasa de mutación genética, 1123
TATA box binding protein, 1415
TC, 1323
angiografía por TC, 1324
espiral o helicoidal, 244
perfusión por TC, 1324
^{99m}Tc-HMPAO, 1331
TCIRG1, gen, 1034
Técnicas
amplificación de ácidos nucleicos, 2108
citoquímicas, 1560
elastosonográficas, 248

Tejido(s)
adiposo, 1888
«inmunoprivilegiados», 2641
linfoide asociado a mucosas, 2582
sinovial, artrosis, 976
Telangiectasia, 1286
hemorrágica hereditaria, 1710
medulares, 1441
Telómeros, 1127
Temblor, 1306, 1307
esencial, 1420
Tendinitis
cálcica, 1012
calcificante, 1011
de la pata de ganso, 1013
Tendinopatía del manguito de los rotadores, 1011
Teniasis, 2304
Teofilina, 668, 669
Teoría(s)
del acortamiento del telómero, 1243
de la acumulación de productos de desecho, 1243
de los enlaces cruzados, 1242
del error catastrófico, 1242
inmunológica, 1243
neuroendocrina, 1243

de la peroxidación, 1241
de los radicales libres, 1241
de la vasodilatación periférica, 271
Terapia(s)
de alto flujo, 655
biológicas en el paciente con cáncer o inmunodeprimido, 2470
citotóxica, 1094
descongestiva compleja, 620
electroconvulsiva, 1517
génica, 1146, 1225, 1231
Teratógeno, 1146
Teratozoospermia, 2033
TERC, 695
Teriflunomida, 1400
Termoplastia bronquial, 669
Termorregulación, trastornos, 1335
Territorio vertebrobasilar, 1375
Terror nocturno, 1340
TERT, 695
Test
de glucagón, 1951
de macimorelina, 1951
de selenio-75-ácido taurocólico marcado (SeHCAT), 157
psicológicos, 1512
Testículo, 2027

anomalías del desarrollo gonadal, 2044
Testosterona, formulaciones, 2031
Tetanoespasmina, 2161
Tétanos, 2158, 2159
gravedad clínica, 2160
Tétanos-difteria, vacuna en el viajero, 2477
Tetraciclinas, 308
Tetracloruro de carbono, 2529
nefrotoxicidad, 906
δ-9 tetrahidrocannabinol (9-THC), 2511
Tetraparesia, 1305
TGF-β, 1198
Th 3, 2604
Thévenard, enfermedad, 1489
Thomsen, enfermedad, 1497
Thrombospondin-like domain 7A (THSD7A), 856
Thyrotropin releasing hormone (TRH), 1927
Tiamina, 1465
Tiazolidinedionas, 1870
Tibia «en sable», 1031, 2187
Tic douloureux, 1473
Ticagrelor, 1730
Ticlopidina, 1730
Tics, 1307
Tiempo

de conducción eferente central, 1323
de tránsito colorrectal, 123
Tietze, síndrome, 1008
Tifus
endémico, 2211
exantemático epidémico, 2210
de las malezas, 2212
murino, 2211
Tilosis, 1298
Timo, 2581
Tinción con tetrámeros de HLA-I, 2673
Tinea corporis, 1271
TINU, síndrome, 899
Tiña negra, 2251
Tiotropio, 669
Tipificación de los Ag HLA, 2669
Tiroidectomía, 1972
Tiroiditis, 1979
de células gigantes, 1979
clasificación, 1979
crónicas, 1982
granulomatosa, 1979
linfocitaria
focal, 1981
silente, 1980

no dolorosa, 1980
posparto, 1980
seudogranulomatosa, 1979
Tiroidopatías, 1959
Tirosinas del inmunorreceptor (ITAM), 2586
Tirotoxicosis
facticia, 1976
inducida
por amiodarona, 1976
por yodo, 1975
TNSALP, 1030
Tolerancia
anormal a la glucosa, 1847
inmunológica, 2638
Tolosa-Hunt, síndrome, 1312
Tolueno, 2529
Tomografía
computarizada por emisión de fotón único, 1331
por emisión de positrones, 1331
Topoestesia, 1304
Toracocentesis, 646
Toracoscopia, 647
Toro palatino, 72
Torovirus, 2369
Torsade de pointes, 454

Torsión del epiplón, 234
Tortícolis espasmódica, 1417
Tos, 631
  crónica, causas, 631
  ferina, 2131
    vacuna en el profesional sanitario, 2481
  de origen cardíaco, 370
Touraine-Solente-Golé, síndrome, 1005
Toxicidad
  antibióticos, 2087
  directa por xenobióticos, 305
  hepática producida por fármacos, 303
  hepatocelular
    no predecible, 306
    predecible, 306
  indirecta, metabolitos reactivos del xenobiótico, 305
Toxicodermia maculopapular, 1275
Toxicoinfección alimentaria, 2092
Toxíndrome, 2502, 2503
  serotoninérgico, 2502
  simpaticomimético, 2511
Toxocara, 2320
Toxocariasis, 2320
Toxoplasma gondii, 1368, 2287
Toxoplasmosis, 2287

cerebral, 1368
congénita, 2288, 2289
Tr1, 2604
Tracoma, 2202
Transaminasas, 242
Transcripción, 1125
Transcriptasa inversa, 2335
Transexualismo, 1523
Transferrina, 1565
Transformación cavernomatosa de la vena porta, 286
Transfusión masiva, 1727, 1744
Transgénero, 1523
Transposición
corregida, 543
de grandes
arterias, 549
vasos, 543
Traslocación, 1155, 1158
de ALK, 1106
Trasplante
anticuerpos anti-HLA, 2657
cardíaco, 428
hepático, 277, 330, 348
EHDG, 336
embarazo, 363

en la enfermedad de Wilson, 339
indicaciones y contraindicaciones, 348, 349
urgente, 316
infecciones, 2473
de islotes pancreáticos, 1871
de médula, 1656
de microbiota fecal, 151
de órgano sólido, profilaxis, 2475
de páncreas en la DM, 1871
de progenitores hematopoyéticos, 1656, 1745
pulmonar, 728, 772
renal, 848
encefalopatía urémica, 1461
selección de donante-receptor, 2658
virus BK, 2342
respuesta inmunitaria, 2654
Trastorno(s)
adaptativo con ánimo deprimido, 1518
afectivos, 1518
de ansiedad, 1521, 1522
de atracones, 1534
autonómicos gastrointestinales, 1335
de biogénesis del peroxisoma, 1795
bipolar, 1192
período perinatal, 1543

ciclotímico, 1520
consumo, 1527
de conducta
alimentaria, 1530
durante el sueño REM, 1340
por consumo de sustancias psicoactivas, 1528
por déficit de atención e hiperactividad, 1193
depresivo persistente, 1518
de deseo sexual hipoactivo, 1525
de despersonalización-desrealización, 1538
dismórfico corporal, 1524
disociativos, 1538
de división del peroxisoma, 1795
por dolor genitopélvico/de la penetración, 1525
eréctil, 1525
esquizoafectivo, 1517
esquizofreniforme, 1517
de estrés
agudo, 1521
postraumático, 1522
de exhibicionismo, 1525
facticios, 1514
de fetichismo, 1526
en la hipófisis anterior, 2025
por ideas delirantes persistentes, 1517

de identidad
disociativo, 1538
de género, 1523
del interés/excitación sexual, 1525
mentales y del comportamiento, clasificación
CIE-11, 1512
DSM-5, 1513
motores del esófago, 81
neurocognitivo, 1539
mayor, 1541
neurológicos, 1538
obsesivo-compulsivo, 1192, 1522
orgásmico, 1525
de pánico, 1522
parafílico, 1525
de pedofilia, 1526
de la personalidad (TP), 1513
antisocial, 1514
límite, 1514
narcisista, 1514
obsesivo-compulsivo, 1514
por rumiación, 1534
con síntomas
cognitivos, afectivos o psicóticos, 1540
somáticos, 1536

del sistema nervioso periférico, 1308
sustancias, criterios diagnósticos DSM-5, 1529
del suelo pélvico, 203
por travestismo, 1524
de voyeurismo, 1526
Tratamiento, 20
antibiótico de la endocarditis, 562
antidiana oncológico, 1095
antihipertensivo, 523
antirretroviral, 2414
embarazada con cáncer, 56
farmacológico, 23
factores que pueden modificar la respuesta, 24
valoración de la respuesta, 27
hormonal oncológico, 1093
inmunológico oncológico, 1098
Traumatismo
craneoencefálico, 1444
estudio por TC, 1324
grave, 1446
leve, 1446
mínimo, 1446
moderado, 1446
raquimedular, 1446
Treg inducidos, 2604

Trematodos, 2310
Treponema pallidum, 70, 1288, 2185
en la meningitis, 1365
Treponematosis, 2189
Treprostinilo, 728
TRH *(thyrotropin releasing hormone)*, 1927
Trichinella, 2319
Tricholoma equestre, 2534
Trichomonas vaginalis, 2277
Trichosporon, 2254
Trichostrongylus, 2304
Trichuris trichiura, 2301
Tricocefalosis, 2301
Tricoleucemia, 1664
variante, 1665
Tricoleucocitos, 1555
Tricostrongiliasis, 2304
Tricuriasis, 2301
Tripanosomiasis
africana, 2284
americana, 2285
Triple vírica
en el profesional sanitario, vacuna, 2481
en el viajero, vacuna, 2477
Triquinelosis, 2319

Triquinosis, 2319
Trismo, 2159
Trisomía 13, 1154
Trisomía 18, 1154
Trisomía 21, 1154
  cariotipo representativo, 1157
  edad materna, 1217
Trombina
  formación, 1707
  inhibidores directos, 1732
Trombo
  mural, 1727
  oclusivo, 1727
Tromboangitis obliterante, 1069
Trombocitemia esencial, 1617, 1630
Trombocitopatías, 1716
  adquiridas, 1718
Trombocitopenia(s), 877, 1712
  amegacariocítica congénita, 1615
  ausencia de radio, 1615
  heparina, 1714
  hipomegacariocíticas, 1615
    adquiridas, 1615
  infección por HIV, 2407
  inmunológicas

agudas, 1713
crónicas, 1714
por isosensibilización transfusional, 1714
neonatales, 1714
Tromboembolia
arterias renales, 873
pulmonar, 730, 733, 754
embarazo, 50
Trombofilia(s), 1285
congénitas, 612
hereditaria, 731
Tromboflebitis intracraneal, 1367
Trombosis, 475
de la arteria mesentérica superior, 133
síndrome nefrótico, 826
vena(s)
esplénica, 287
renales, 875
venosa, 611
cerebral, 1383
del eje esplenoportal, 286
mesentérica, 133
profunda, 730
«del viajero», 2572
Tronco cerebral, malformaciones, 1453

Tropheryma whipplei, 161
Trousseau, síndrome, 115, 738
Trypanosoma brucei, 2284
Trypanosoma cruzi, 2285
TSC1, gen, 697
TSC2, gen, 697
TSH, 1927
Tuberculina, prueba, 2173
Tuberculoma, 1365
Tuberculosis, 900, 2169
  embarazo, 50
  ganglionar, 2172
  intestinal, 176
  miliar, 2172
  nefritis intersticial, 900
  oral, 70
  peritoneal, 232
  pleural, 747
  pulmonar, 2171
  silicosis, 708
Tubulopatías, 907
Tularemia, 2133
Tumor(es)
  del agujero occipital, 1392
  benignos

esófago, 87
intestino delgado, 180
riñón, 927
de cabeza y cuello, 1104
carcinoide, 119, 743, 2059, 2063
cardíacos, 567
de células
granulares, 72
yuxtaglomerulares, 518
duodenales, 119
epiteliales, 737
germinales
pineales de origen embrionario, 1956
testiculares, 1113
glioma del nervio óptico, 1311
glómico, 626
hepático(s)
primitivo, 342
secundarios o metástasis hepáticas, 342
HER2+, 1103
hipotálamo-hipofisarios, 1930
hormonas relacionadas con la secreción inapropiada, 2068
intraespinales, 1442
limítrofes, 1983
malignos

intestino delgado, 180
riñón, 928
mesenquimales del tracto gastrointestinal, 118
mixto benigno de glándulas salivales, 75
neuroendocrinos, 737
gastroenteropancreáticos, 2062
hipófisis, 1931
sistema digestivo, 2059
pancreáticos
clasificación de la OMS, 216
no funcionantes, 2063
peritoneales, 233
pineales, 1956
pleurales, clasificación, 750
primarios del hígado, clasificación, 343
pulmonares benignos, 744
de la región pineal, 1392
renales, 927
de retroalimentación, 1944
secretores de renina, 518
del sistema nervioso, 1389
simpático, 2015
sólido, 1097
seudopapilar, 218
testiculares, 2034

trabecular hialinizante, 1984
traqueales, 743
vasculares, 624
virus de Epstein-Barr, 2356
Tumor infiltrating lymphocytes, 1099
Turbidimetría, 2666
Turcot, síndrome, 184
Turner, síndrome, 1154, 2035

U

Uhthoff, fenómeno, 1396
Úlcera(s), 1290
aisladas y difusas de intestino delgado, 192
gástrica benigna, 105
genital, 2446
infección, 2439
péptica, 103
por presión, 1259
solitaria del recto, 204
venosas, 609
Ultrafiltración, 845
Ultrasecuenciación, 2679
Uncinariasis, 2303
Unidad de cuidados intensivos, 57
Uñas verdes, 2120

Urea, ciclo, 1760, 1761
requerimientos proteicos y energéticos, 1762
Ureagénesis, 1760
Ureaplasma parvum, 2198
Uretritis, 2443
Uridildifosfogalactosa-4-epimerasa, deficiencia, 1844
Urinotórax, 754
Uroporfirinógeno III sintasa, 1781
Urticaria, 1275
a frigore, 1285

V

VacA, gen, 97
Vaciado gástrico, 2498
Vacuna(s), 14
administración simultánea, 2491
antigripal, 717
antipoliomielítica de tipo *salk* en el viajero, 2477
antirrábica en el viajero, 2478
calendario común, 2488
clasificación
microbiológica, 2486
sanitaria, 2487
no sistemáticas, 2487
recomendadas en el personal sanitario, 2481

de uso sistemático, 2477
Vacunación(es), 2485
antitetánica, 2161
antitumoral, 2652
sistemáticas, 2487
Vaginitis, 2446
Vaginosis, 2152
Valoración geriátrica integral, 1248, 1251
Valvulopatía
embarazo, 54, 570
tricuspídea, 388
Valvuloplastia, 415
aórtica, 503
Valvulotomía mitral percutánea, 497
van Bogaert, enfermedad, 1373
Van Buchem, enfermedad, 1035
Vancomicina, nefrotoxicidad, 903
Vancouver Devriendt, síndrome, 2025
Vapores nitrosos, 2528
Vaptanes, 279
Variación
del intervalo R-R, 1323
patológica, bases de datos, 1141
Variante(s)
G20210A de la protrombina, 612

genómicas, bases de datos, 1141
Varicela, 69, 2346
vacuna en el profesional sanitario, 2481
Varices, 609
ectópicas, 276
gástricas, clasificación, 274
gastroesofágicas, 272, 274
Varicocele, 2030
Varicoflebitis, 609
Varones XX, 1155
Vasculitis, 1070
por complejos inmunes, 1066
crioglobulinémica, 865
lesiones glomerulares, 863
leucocitoclástica cutánea, 1284
nodular, 1073
pulmonares, 734
sistémicas, 357, 1057
urticarial, 1284
Vasculopatía livedoide, 1286
Vasopresina, 1927
Vejiga neurógena, 934
Velocidad de sedimentación globular, 1551
Ventilación mecánica
invasiva, 656

neumonía, 718
no invasiva, 655
EPOC, 679
domiciliaria, 656
Ventilación-perfusión, desequilibrio, 648
Ventrículo único, 551
Venus, collar, 2186
Verruga
peruana, 2214
vulgar, 69
Vértebra
en lluvia, 1024
de marfil, 1032
de pez o en diábolo, 1024
vacía, 1024
Vértigo(s), 1310
centrales, 1310
cerebeloso, 1310
cortical, 1310
paroxístico posicional benigno, 1310
periféricos, 1310
recurrente benigno, 1310
sordera, 1310
Vesícula
acarina, 2325

biliar, tumores benignos y seudotumores, 262
VHA, vacuna en el viajero, 2477
VHB
embarazo, 361
fases de la infección crónica, 301
vacuna
en el profesional sanitario, 2480
en el viajero, 2477
VHC, mononeuritis, 1483
VHS, tratamiento, 2346
VHZ, neuritis, 1482
Vía(s)
metabólicas y de señalización, 1141
de señalización de fosfatidilinositol-3-cinasa (PI3K), 1198
de WNT, 1198
Viajero
consulta de atención, 2477
problemas de los viajes aéreos, 2572
Vibrio, 2124
Víctima en la seguridad del paciente, 38
Vida media, 23
Vídeo-EEG, 1320
Videotoracoscopia, 647
VIP-oma, 2063
Virchow, tríada, 730

Viruela, 2357
del camello, 2359
del mono, 2358
rickettsiósica, 2210
de las vacas, 2358
Virus
camelpox, 2359
del chikungunya, 2395
cowpox, 2358
de Coxsackie A16, 69
del dengue, 2394
del Ébola, 2396
de la encefalitis japonesa, 2400
con envoltura, 2335
de la hepatitis A, 291
de la hepatitis B, 291, 343
de la hepatitis C, 292, 343
de la hepatitis D, 291
de la hepatitis E, 292
del herpes
simple, 2344
tipo 6, 2351
tipo 8, 69, 2353
tipos 6 y 7, 2390
inmunidad, 2612

de la inmunodeficiencia humana, 2404
embarazo, 53
virus de Epstein-Barr, 2356
«lentos», enfermedades neurológicas, 1373
linfotrópico de células T
tipo 1, 2418
tipo 2, 2418
monkeypox, 2358
del Nilo occidental, 1373
orf, 2359
del papiloma humano, 69
de la parotiditis, 74
poliomavirus de las células de Merkel (MCPyV), 2342
respiratorio sincitial, 2382
tanapox, 2359
de la Toscana, 1372
de la varicela-zóster, 2345, 2347
mielitis, 1440
mielorradiculitis, 1440
del Zika, 2396
Visión
por cañones de escopeta, 1312
trastornos, 1311
Vitamina A, 1902
Vitamina B, 1908

Vitamina B_1, 1908
déficit, 1465
Vitamina B_2, 1908
Vitamina B_6, 1909
déficit, 1465
Vitamina B_8, 1909
Vitamina B_{12}
competencia, 1581
déficit, 1443, 1581
malabsorción, 1567
Vitamina C, 1907
Vitamina D, 1906
Vitamina E, 1907
Vitamina K_1, 1907
Vitaminas
hidrosolubles, 1903
liposolubles, 1905
Vitíligo, 1294, 1877
Viuda negra, 2536
VMNI, *Véase* Ventilación mecánica no invasiva
Volumen
corpuscular medio, 1552
de distribución, 22
Vólvulo gástrico, 120
von Gierke, enfermedad, 990

Von Hippel-Lindau, enfermedad, 921, 1457
von Recklinghausen, enfermedad, 184
von Willebrand, enfermedad, 1721, 1725
Voyeurismo, 1526
Vulvovaginitis, 2243

W

Wagenmann-Froboese, síndrome, 2065
Waldenström
  macroglobulinemia, 867, 1694, 1718
  púrpura hiperglobulinémica, 1711
Wallenberg, síndrome, 1379
Waterhouse-Friderichsen, síndrome, 1362, 2106
Weber-Christian, enfermedad, 1073
Weil
  psicoanemia, 1580
  síndrome, 2191
Wells, escala
  predicción, 614
  puntuación, 732
Werdnig-Hoffman, enfermedad, 1427
Werlhof, enfermedad, 1714
Wernicke-Kórsakov, síndrome, 1312
West, síndrome, 1351
West Nile virus, 1373, 2399

Westermark, signo, 731
Western-blot, 2668
Whipple, enfermedad, 161
Wickham, estrías, 1270
WIfI, clasificación, 588
Wilms, tumor, 930
Wilson, enfermedad, 337, 339
  embarazo, 362
Wiskott-Aldrich, síndrome, 2617
Wolf-Hirschhorn, síndrome, 1156
Wolff-Parkinson-White, síndrome, 385, 442
Wolfram, síndrome, 1954
Wrisberg, nervio intermediario, 1473
Wuchereria bancrofti, 2315

X

Xantinuria, 925
Xantogranuloma necrobiótico, 1298
Xantoma(s)
  palmares planos, 1825
  plano difuso normolipémico, 1298
  tuberosos, 1818
Xantomatosis eruptiva, 1877
Xenobióticos, hepatotoxicidad, 307
Xeroderma pigmentoso *(pigmentosum)*, 1209, 1293

Xerodermia, 1877

Xerosis, 1877

Xerostomía, 68

L-xilulosa-reductasa, 1845

Y

Yatapoxvirus, 2359

Yaws, 2189

Yersinia, 2114

Yersinia pestis, 2115

Yeyunostomía, 1920

Yodo, 1964

Z

Zargar, clasificación, 2518

Zellweger síndrome, 255, 1799

Zenker, divertículo, 89

Ziehl-Neelsen, técnica, 2173

Zika, virus, 2396

  embarazo, 53

Zollinger-Ellison, síndrome, 92, 108